

## 先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧48）

評価委員　　主担当：　竹内

副担当：　上村　　技術専門委員：　久慈

先進医療の 名称	着床前胚異数検査1
申請医療機 関	大阪大学医学部附属病院
医療技術の 概要	<p>近年、体外受精で胚移植可能となるまで十分に発育した胚を移植しても、妊娠しない、または流産する症例が多く、特に年齢が高くなるとその傾向が顕著であることが課題とされている。移植可能な状態まで発育した胚の半数以上に染色体の数的異常が認められ、結果的に子宮に戻しても着床しない、または着床しても流産に至ることが明らかとなってきた。繰り返し体外受精-胚移植（ART）を行うことは身体的、精神的、経済的、社会的に負担であり、加えて、妊娠しても流産となった場合には流産手術を要し、さらに身体的、精神的、経済的負担を負うこととなる。</p> <p>一方、移植する前に胚の異数性を含む着床能、発育能を判定することができれば、これらの負担を回避できるとの考えに基づいて導入されたのが、着床前胚異数性検査（PGT-A）である。PGT-Aによって胚染色体数を移植前に評価し、着床、発育がより期待できる胚を移植することで、ARTの成功率を高め流産を回避できる可能性があると考えられている。</p> <p>本研究では、PGT-Aにより日本産科婦人科学会が提示する胚診断指針に沿ってA、B判定と診断された胚を得られ、初回凍結胚移植を実施する症例を「胚移植実施集団」とし、胚移植実施集団における妊娠12週時の継続妊娠率（生児獲得率と同等と推定する）を評価する。</p>

## ○主要評価項目：

胚移植実施集団における妊娠12週0日から妊娠13週6日での診察時の継続妊娠率  
(=D/A) \*1

補足的な検討として、胚移植実施集団における臨床的妊娠率 (=C/A) \*1

## ○副次評価項目：

1) 胚移植実施集団における妊娠 12 週 0 日から妊娠 13 週 6 日での診察時の流産率 (=C-D/C) \*1

2) 胚移植実施集団における着床率（生化学的妊娠を含む）(=B/A) \*1

	<p>3) 胚移植実施集団における着床（生化学的流産を含む）あたりの臨床的妊娠率（＝C/B）*1</p> <p>4) 胚移植実施集団における着床（生化学的流産を含む）あたりの Pregnancy loss 率（＝C-D/B）*1</p> <p>*1: 胚移植実施数＝A、生化学的妊娠*2 数＝B、臨床的妊娠数＝C、妊娠 12 週 0 日を超えて臨床的 妊娠が継続している患者数＝D</p> <p>*2: 着床と同義</p> <p>・安全性評価基準：</p> <p>本研究で行う施術のうち、採卵、体外受精、培養までは通常の生殖補助医療と同様であり、研究対象者に行われる本研究特有の侵襲はない。そのため、本研究では研究対象者における有害事象は収集する計画としなかった。一方、ヒトではないが胚に行われる侵襲は本研究特有のものである。本研究では胚損傷に対する情報（生検操作による胚の損傷、生検後の胚凍結に伴う胚損傷の有無）についても収集を行うこととした。稀（1%未満）であるが生検操作による胚の損傷、生検後の胚凍結に伴う胚損傷も考えられるものの、胚生検をしない場合でも、元来、受精したが培養中に胚盤胞まで至らず破棄に至る胚の割合は 60%程度、顕微授精を実施した場合に破損する卵子の割合は 10%弱あるため、胚損傷の影響を単独で評価することは不可能である。そのため、本研究では有効性の評価の中で胚生検が及ぼす影響も含めて妊娠成績として（胚損傷があれば妊娠しない）評価することとした。</p> <p>・有効性評価基準：</p> <p>2018-2019 年の ART データブックより得られたデータ（PGT-A 非実施群）に基づき年齢を調整して推計された臨床的妊娠率（主要評価項目で補足的検討として挙げた C/A に相当）と本研究における主要評価項目を比較することで有効性を検証した。</p> <p>○目標症例数：</p> <p>PGT-A 実施集団 383 人、胚移植実施集団 153 人</p> <p>（登録症例数：PGT-A 実施集団 344 人、胚移植実施集団 218 人）</p> <p>○試験期間：</p> <p>令和5年4月～令和7年8月</p>
医療技術の 試験結果	<p>○有効性の評価結果</p> <p><u>主要評価項目</u></p>

解析対象集団である胚移植実施集団 218 例のうち、妊娠 12 週 0 日から妊娠 13 週 6 日での診察時に臨床的妊娠が継続している患者数は 106 例、継続妊娠率は 48. 6% (95%信頼区間 : 42. 0, 55. 3) であり、主要評価項目の点推定値は日本産科婦人科学会 ART データの臨床的妊娠率に基づき算出された閾値 (42. 4%) を上回ったものの、95%信頼区間の下限は閾値を上回らなかった。一方で、臨床的妊娠確認後から妊娠 12 週に至る期間には約28%の流産が発生することが報告されており、この値を日本産科婦人科学会ARTデータに外挿すると、当該データにおける継続妊娠率は単純計算で約30%と推測されること、日本産科婦人科学会 ART データには本研究のように複数回の胚移植不成功や流死産既往例といった妊娠成績不良の対象者だけでなく成績が良好な初回胚移植患者も多数含まれること、さらに日本産科婦人科学会ARTデータには1回の胚移植で複数胚を移植する症例も含まれている一方で本研究の胚移植実施集団には単一胚移植の症例のみが含まれていることより、日本産科婦人科学会 ART データの妊娠成績は、相対的に良好な結果を示す傾向にある。そのため、補足的な解析として、本研究で得られた PGT-A の検査で移植可能胚と判定された胚の臨床的妊娠率について、追加で検討を行った。解析対象集団である胚移植実施集団 218 例のうち、臨床的妊娠が認められた患者数は 126 例、(57. 8%) であり、事前に規定された有効性の判定基準である帰無仮説となる閾値の42. 4%を有意に上回った。

#### 副次評価項目

##### 1) 胚移植実施集団における妊娠12週0日から妊娠13週6日での診察時の流産率

妊娠12週0日から妊娠13週6日での診察時に流産が認められた患者数は20例、流産率は15. 9%であり、日本産科婦人科学会ARTデータに基づき算出された閾値 (23. 4%) を有意に下回った (p=0. 045)。

##### 2) 胚移植実施集団における着床率（生化学的妊娠を含む）

着床（生化学的妊娠を含む）が認められた患者数は144例、着床率は66. 1%であった。

##### 3) 胚移植実施集団における着床（生化学的流産を含む）あたりの臨床的妊娠率 生化学的妊娠、即ち着床（生化学的流産を含む）が認められた患者数144例のうち、臨床的妊娠が認められた患者数は126例、臨床的妊娠率は87. 5%であった。

##### 4) 胚移植実施集団における着床（生化学的流産を含む）あたりのPregnancy loss 率

生化学的妊娠、即ち着床（生化学的流産を含む）が認められた患者数144例のうち、Pregnancy lossが認められた患者数は20例、Pregnancy loss率は13. 9%であった。

	<p>○安全性の評価結果</p> <p>PGT-Aが実施された患者数は344例であり、提出されたすべての胚数は1253であった。このうち、生検操作による胚損傷は、すべての患者のすべての胚において発生しなかった。胚移植実施集団218例のうち、移植胚の生検操作による胚損傷は発生しなかった。一方移植胚の凍結融解による胚損傷は1件発生し、その発生割合は0.5%であった。この1件では、1個融解後に変性のため追加融解を実施したところ、追加融解分には変性は認められなかった。</p> <p>○結論</p> <p>有効性について、研究の主要評価項目である胚移植実施集団における妊娠12週0日から妊娠13週6日の診察時の継続妊娠率は、点推定値は日本産科婦人科学会ARTデータの臨床的妊娠率に基づき算出された閾値（42.4%）を上回ったものの、95%信頼区間の下限は閾値を上回らなかった。<math>(p=0.064)</math>。しかし、主要評価項目に対する補足的解析として実施した、胚移植実施集団における胎嚢確認時点での臨床的妊娠率（日本産科婦人科学会ARTデータの妊娠率と同じ定義を使用）においては、PGT-A実施群は研究実施計画書で規定された有効性の判定基準を上回り、PGT-A非実施群と比較して統計学的に有意に高かった<math>(p=0.045)</math>。また、副次評価項目の一つである胚移植実施集団における妊娠12週0日から妊娠13週6日の診察時の流産率においても、PGT-A実施群はPGT-A非実施群より有意に低かった<math>(p=0.045)</math>。</p> <p>以上の結果を総合すると、本研究で実施したPGT-Aは、PGT-A非実施群と比較して臨床的妊娠率を統計学的に有意に高め、胚の染色体異常による不妊のリスクを低減し、流産予防、妊娠率の向上に有益な胚評価法であることが示された。</p> <p>安全性について、本研究では移植胚の凍結融解による胚損傷1件（発生割合は0.5%）のほかに胚損傷は発生しなかった。胚損傷が発現した例においても、追加の胚について融解を実施したところ、追加融解分には変性は認められなかった。以上より、PGT-Aは、反復体外受精・胚移植(ART)不成功患者、習慣流産患者（反復流産を含む）、染色体構造異常患者の出産率上昇に寄与する有益な胚評価法であり、安全性についても十分忍容されるものと考えられた。</p>
臨床研究登録ID	jRCT1052220197

主担当：竹内構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 <input checked="" type="checkbox"/> B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E. その他
コメント欄：主要評価項目である胚移植実施集団の妊娠 12 週 0 日-13 週 6 日の診察時継続妊娠率は 48.6% で、日本産科婦人科学会 ART データの臨床的妊娠率 42.4% を上回ったが、95%信頼区間 (95%信頼区間 : 42.0, 55.3) の下限はこの数値を上回らなかった ( $p=0.064$ )。しかし、補足的解析として行なった臨床的妊娠率は 57.8% (95%信頼区間 : 51.2, 64.4) と、この数字を上回ったところから ( $p=0.045$ )、従来の医療技術を用いるよりも、やや有効と判断した。	

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) <input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D. その他
コメント欄：移植胚の凍結融解による胚損傷 1 件 (発生割合は 0.5%) が認められたが、胚生検操作に伴う胚損傷は一例も認められなかった。このため、あまり副作用なしと判断した。	

技術的成熟度	<input checked="" type="checkbox"/> A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。 D. その他
コメント欄：	

総合的なコメント欄	主要評価項目では、コントロールとして設定した閾値
-----------	--------------------------

	に対して統計学的有意差を示すことができなかつたが、評価方法をコントロールと同様とした補足的解析で、本技術の有効性を示した。同時に、優れた安全性を確認している。今後、比較対照試験などによって、本技術の有効性・安全性を検証し確認する必要がある。
--	--

薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄	今後の比較対象試験の研究デザインを検討する上で重要な情報であり、薬事承認申請の効率化に資すると考える。
--	---

副担当： 上村構成員

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p>
-----	---

コメント欄：本試験の主要評価項目である継続妊娠率は 48. 6% (95%信頼区間: 42. 0, 55. 3) と算出され、その 95%信頼区間の下限は閾値として設定した日本産科婦人科学会 ART データの臨床的妊娠率 42. 2%を超えたかった。

臨床的妊娠確認後から妊娠 12 週に至る期間には一定数の流産が発生するため、継続妊娠率は臨床妊娠率と比較して低い値となることが想定され、さらに、本試験では複数回の胚移植不成功や流死産既往例といった妊娠成績不良の症例を対象としている点が要因と考察されている。また、登録された若年層では、胚の染色体異常以外の不妊・不育要因（例：子宮因子、内分泌・免疫学的要因、血栓性素因等）が、他の年齢層と比べて相対的に強く関与していた可能性が示唆される結果も提示されている。また、本研究に先立って実施された PGT-A パイロット試験 (Hum Reprod. 2019 ;34: 2340-2348.) による「PGT-A 実施集団の胚移植あたりの臨床妊娠率」は 66. 7% であり、症例数設定に際して 12 週時の継続妊娠率を保守的に 55% と見積もっていたものの、継続妊娠率の点推定値としては 48. 6% と当初の期待値に達成していなかった。本研究はより実臨床に近い条件下での設定としているため、パイロット研究と対象患者背景および PGT-A を適用した胚の性質・刺激方法の違いが要因であったと考察されている。

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄: 胚の生検操作、凍結融解による胚損傷については一定のリスクを有する。本試験では、移植胚の凍結融解による胚損傷は 1 件発生し、その発生割合は 0.5% であった。</p>	

技術的成熟度	<p>A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> D. その他</p>
<p>コメント欄: 専門的な知識がないため判定できない</p>	

技術専門委員： 久慈委員

有効性	<p><input checked="" type="checkbox"/> A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>本研究のデザインは主要評価項目として、PGTA 実施群の「継続妊娠率」と、対照群（日本の ART 全体）の「臨床妊娠率」を比較することとなっていますが、総括報告書にあるとおり、この二つの指標は異なるものであるとともに後者が高くなることは自明で、これを対照として比較すると本来有意差があるものをないと判断する危険性が高いと思います。研究期間の問題はあると思いますが、論文化する際にはこの研究群の「出生率」を全体の出生率と比較すれば明確な差が出てくると思います。その時、移植胚あたりの出生率のデータが日産婦にあれば、さらに正確な</p>	

データとなり得ます。

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) <input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D. その他
-----	---

コメント欄：PGTA は、胚生検という胚にとってかなりダメージのある操作を加えて行うため、一定の確率で胚の発育停止、変性が起こることは避けられません。それでも世界で行われている理由は、出生児に明らかな異常を誘発することはほぼ否定されていることに加え、妊娠率上昇、流産率低下という明らかなメリットがあるためですので、「軽い副作用はあるが、利益が害を大幅に上回る」というところが正しいかと思います。

技術的成熟度	A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。 D. その他
--------	--

コメント欄：本技術は、前項安全性の項でのべたようにできるだけ低侵襲で一部の割球を分離しなければならないという技術的問題に加え、特にモザイク胚の取り扱いを含め、その胚が出生児に至るか否か、またその可能性が大きいかどうかについて高度な生殖および臨床遺伝学的知識が必要です。生殖医療専門医、臨床遺伝専門医、および資格を持った胚培養士が常勤する施設での施行が望ましいと考えます。