

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 1

先進医療技術名： 着床前胚異数性検査 1

2025 年 12 月 5 日

所属・氏名： 大阪大学医学部附属病院 産科婦人科 伴田 美佳

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

● 症例数設定に関して

症例数の設定根拠に関して以下の記載があります。本試験の閾値として 42.4%が設定されておりますが、153 例時点で登録されている年齢分布に基づいて計算された帰無仮説値とそれに対して得られた検出力についてご回答ください。

「主要評価項目の解析において、胚移植実施集団の年齢分布に応じて計算した ART データの胚移植あたり臨床的妊娠率の重み付き平均を帰無仮説値として採用するが、この値が想定する42%から大きく乖離する場合、検出力不足を引き起こす可能性がある。これを防ぐ目的で、以下の手順で必要患者数の再計算を行うこととする。胚移植実施集団が 153 人に達した時点で、その年齢分布から継続妊娠率の帰無仮説値を計算する。サンプルサイズ 153、期待する継続妊娠率 55%、両側有意水準 5%のもとで、計算された帰無仮説値に対する検定の検出力が 80%を下回る場合に、必要患者数の再計算を行う。ただし、再計算時の目標検出力は 80%とし、帰無仮説値と検出力以外の設定は当初の計画時と同様とする。」

【回答】

ご質問ありがとうございます。別添として、「目標患者数の再計算報告書」の PDF ファイルを提出致します。153 例時点で登録されている年齢分布に基づいて計算した帰無仮説値は 42.2%、それに対して得られた検出力は 89.2%でした。本来、報告書に記載すべき内容であったため、追記させていただきます。

● 主解析について

本試験の症例数について当初予定していた症例数である 153 例を超える 213 例となっております。事前に規定していた以下が理由であると承知しています。

「本研究においては同意取得から胚移植までに一定の期間を要するため、胚移植実施集団の予定患者数に達した時点で、胚移植に至っていない PGT-A 同意取得例が発生すると想定される。このような患者については、153 人を超過しての胚移植実施集団としての観察を認めることとする。」

その上で、胚移植実施集団が 153 人に達した時点での胚移植実施集団における継続妊娠率および臨床的妊娠率についてご回答ください。

【回答】

ご質問ありがとうございます。主解析を、目標患者数再計算の対象となった胚移植実施集団 153 人に限定して実施した場合の結果は、下表の通りです。なお、検定の閾値は、153 例時点で登録された年齢分布に基づいて計算した帰無仮説値 42.2%（詳細は、照会事項 1 の別添資料を参照ください）を用いました。

N	153
継続妊娠	82
継続妊娠率	53.6%
95%信頼区間	(45.7, 61.5)
1 標本割合の検定	
閾値	42.2%
p 値	0.043

N	153
臨床的妊娠数	93
臨床的妊娠率	60.8%
95%信頼区間	(53.0, 68.5)
1 標本割合の検定	
閾値	42.2%
p 値	<0.001

● 有効性の結果について

①35 歳未満の継続妊娠率は 47.0%, p 値 0.258、臨床妊娠率は 60.6%, p 値 0.275 と算出されていますが、53.9%の閾値に対する p 値として前者の数値に誤りがあるかご確認ください。

②年齢別の継続妊娠率、臨床妊娠率について以下の通りの結果が得られています。

35 歳未満：47.0%, 60.6%、35 歳以上 40 歳未満：53.0%, 60.0%、40 歳以上 43 歳未満：42.3%, 50.0%

妊娠したものの継続できなかった割合（臨床妊娠率と継続妊娠率の差）が若年層で多かったことについての考察があればご回答ください。

【回答】

①

ご質問ありがとうございます。閾値よりも劣る場合を検討することについては議論があると認識しておりますが、統計解析計画書では「両側有意水準 5%で二項分布の正規近似に基づく 1 標本の割合の検定を行う」と定めていましたので、計画通りに解析した結果となります。たとえば、片側検定とする方法や、閾値よりも観測値の割合が低くなった場合の検定は行わない等の対応も考えられ得るかと思います。本試験では、仮に、片側有意水準を 2.5%として解析した場合であっても結論の解釈に変更を要しないと考えておりますため、解析計画書及び報告書の記載は現行通りとする方針と致しました。

②

ご質問ありがとうございます。本先進医療研究における若年層では、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高いと考えます。一般に若年では胚の染色体異常率は高齢層より低い（30 歳 31%, 35 歳 34.5%, 40 歳 58.2%, 42 歳 75.1%）ことが知られており（報告書の引用文献 4: Franasiak JM et al. Fertil Steril. 2014; 101: 656-663.）、本来は妊娠予後が良好であるはずですが、にもかかわらず、本研究に参加せざるをえなかった若年層は、不妊・不育の原

因が「胚側」ではなく「母体側」にある確率が、高齢層より相対的に大きかった可能性が高いことを示唆します。これは、本研究が妊娠成績不良例を多く含む対象群であったことを反映した結果と解釈しています（報告書 p82: 「また、日本産科婦人科学会 ART データ 1)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、初回胚移植患者のように成績が比較的良好な症例も多数含まれている。」）。実際に、本研究において若年層に母体因子による予後不良群の割合が多いかどうかを、探索的ではありますが検討いたしました。35 歳未満、35 歳以上 40 歳未満、40 歳以上 43 歳未満の 3 群それぞれについて、「既往流産回数」と「既往胚移植不成立回数」の合計を算出し、比較しました。その結果は下表のとおりであり、いずれの年齢群においても概ね同程度の値を示しました。

既往流産回数と既往胚移植不成立回数の和

年齢	N	平均	SD	最大値	中央値	最小値
35 歳未満	66	4.15	2.21	11	4	0
35 歳以上 40 歳未満	100	4.80	2.48	17	5	2
40 歳以上 43 歳未満	52	5.12	2.81	13	4	2

上記の通り、年齢が上昇するとともに胚の染色体異常率は増加するため、通常であれば胚移植あたりの、「(既往流産) + (既往胚移植不成立)」の発生確率は年齢とともに上昇すると考えられます。しかし、本研究では年齢層ごとの「(既往流産回数) + (既往胚移植不成立回数)」の合計が同程度であったことから、胚の染色体異常のみでは説明できない要因、すなわち母体側の因子により「(既往流産) + (既往胚移植不成立)」を繰り返し、この研究に参加するに至った症例の割合が、若年層で相対的に大きかった可能性を示唆するデータであると推測されます。その結果、当該若年層では、これらの要因が他年齢層より相対的に高頻度に内在し、その結果、臨床妊娠成立後の流産が相対的に多く発生して、継続妊娠率が伸びにくかったと考えられます。尚、一般不妊集団においては、染色体正常胚を移植した場合に、年齢による流産率の差は認められないと報告されていることも追記いたします (PMID: 32173784)。35 歳未満の流産率を 1 とした相対リスク (95%信頼区間) は、35-37 歳で 1.01 (0.85, 1.18)、38-40 歳で 0.92 (0.77, 1.1)、41 歳で 0.85 (0.6, 1.2)、42 歳で 0.81 (0.55, 1.2) と算出され、いずれの年齢層においても有意差は認めておりません。本論点については、統括報告書 P23-24、69 でも言及を加えております。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 2

先進医療技術名： 着床前胚異数性検査 1

2025 年 12 月 8 日

所属・氏名： 大阪大学医学部附属病院 産科婦人科 伴田 美佳

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 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、そもそもこの二つの指標は異なるものであるため、比較をすることは誤った結論を導く危険性があります。「臨床妊娠」は、「子宮内に胎嚢が確認されたもの」で、5 週前後に確認できますが、2023 年の凍結融解胚移植データを見る限り、臨床妊娠率 40.5%に対して流産率は 26%ありますので、推定される対照群の継続妊娠率は（14 週から 22 週までのごく少数の流産を考慮しても）30%程度と考えられます。本来は、この 30%という推定継続妊娠率と、PGTA 群の継続妊娠率を比べるべきではないでしょうか。

有効性評価基準の設定について、もう一度ご説明ください。

【回答】

このたびは大変示唆に富むご指摘を賜り、誠にありがとうございます。ご指摘のとおり、「継続妊娠率」と「臨床的妊娠率」は定義が異なる指標であり、本来は直接比較には慎重であるべきと認識しております。ご提示いただいたように、日本産科婦人科学会 ART データにおける臨床的妊娠率と流産率から推定される「対照群の継続妊娠率（概ね 30%程度）」と PGT-A 群の継続妊娠率を比較する方が、純粋な統計学的にはより整合的であるとのことご指摘は、まさに仰るとおりと理解しております。

そのうえで、本研究計画策定当時の事情を補足させていただきます。本研究は、PGT-A の保険収載に向けたエビデンス創出が求められていた時期に、患者側からの強い要望や従来の自由診療で行われていた ART 診療を保険適用後もある程度担保しなければいけない状況を鑑み、先進医療の枠組みでの臨床研究を早急に立ち上げたものとなります。当時も診療の中で PGT-A の検査系統は複数存在しておりましたので、それらが並行して薬事承認に足るエビデンス集積を行うことを目標に、日産婦内で同一プロトコールによる多施設共同研究（計 7 グループ）を早期に立ち上げるという要請のもとで設計されたものです。このため、

- ・比較的短期間で症例を集積しうること
 - ・複数の臨床研究においても同一の対照集団を解析利用できるようにするため、国内の代表的な対照集団として、全国 ART データベースを用いること
 - ・かつ、複数施設で現実的に遂行しうる評価系であること（妊婦健診、分娩の過程で多くの女性が転院をするため、妊娠週数が進むと確実な追跡が実施できない）
- を優先せざるを得ませんでした。

当初の構想では、ご指摘のとおり「臨床的妊娠率同士の比較」を主要評価とする案も検討しておりましたが、一方で「最終的な妊娠予後（出産）により近い指標を用いるべき」との意見も強く、しかし出産率まで追跡することは研究期間・体制の制約から困難であったため、最終的に「継続妊娠率（12～13 週）」を主要評価項目とし、対照にはやむを得ず日本産科婦人科学会 ART データの臨床的妊娠率から設定した閾値を用いる、という折衷案に至りました。すなわち、科学的により厳しい（不利な）側に振れた設計をあえて組み入れた経緯でございます。

ただし、先生方ご指摘のとおり、継続妊娠率と臨床的妊娠率の直接比較には限界があることから、本研究では当初の構想に沿って、

- ・ 主要評価項目：継続妊娠率（PGT-A 群） vs ART データに基づく臨床的妊娠による閾値
- ・ 補足解析：臨床的妊娠率同士の比較（PGT-A 群 vs ART データ）

という二段構えとし、報告書本文では「臨床的妊娠率の比較はあくまで補足的解析である」ことを明記しております。

以上のような制約と経緯のもと、当時の先進医療会議において本研究計画として妥当にご承認いただいたものと理解しております。今回のご指摘を踏まえ、報告書の記載においては誤解を招かぬよう、

- ・ 継続妊娠率と臨床的妊娠率を比較していることの限界
- ・ 臨床的妊娠率同士の比較は補足的解析であること

をより明確に追記・表現修正いたしました。何卒、当時の事情をご賢察いただき、ご高配のほどお願い申し上げます。

2. 本研究の、継続妊娠率は胚あたりでしょうか。PGTA を施行した胚は多くが胚を 1 個だけ移植するので、妊娠率はほぼ胚あたりの妊娠率に等しいのですが、日本産科婦人科学会の ART データは移植胚数が記載されていないので、対照群の妊娠率は胚あたりの妊娠率より見かけ上、高くなっている可能性があります。この点について、ご見解をご説明ください。

【回答】

貴重なご指摘をいただき、誠にありがとうございます。本研究における継続妊娠率は、先生のご指摘のとおりすべて単一胚移植を前提としておりますので、「移植あたりの妊娠率」と「胚あたりの妊娠率」は一致いたします。一方で、対照として用いた日本産科婦人科学会 ART データは、複数胚移植を含む全体の成績しか集計されておりません。このため、

- ・ ART データの「移植あたりの妊娠率」は、複数胚移植分を含むことにより、
- ・ 本研究の「単一胚移植あたり（＝胚あたり）」の妊娠率と比較すると、

見かけ上、高めに出る方向のバイアスを含みうることは、まさにご指摘のとおりと認識しております。

したがって、本研究の対照設定は、結果として PGT-A 群に対して保守的な比較になっている可能性があると考えております。研究計画立案時には、ART データ 2018-2019 をもとに、単一胚移植例のみに限定した閾値算出も選択肢として検討すべき点であったと反省しております。ただ、当時は「胚数によらず、日本の平均的な実臨床の胚移植成績」との比較を行うという趣旨を勘案

し、現実的な選択として現在の対照設定に至っております。

今回のご指摘を受け、報告書中でも、

- ・単一胚移植 vs 複数胚を含む集団という構図
- ・その結果として、本研究における評価がむしろ保守的となる可能性

を明示し、読者に誤解を与えないよう表現の補強をいたしました。重ねてのご指摘に感謝申し上げます。

3. 主要評価項目で有意差が出なかったため臨床妊娠率を比較していますが、misleading な主張となっています。良好形態の胚盤胞でも、monosomy や2本以上の染色体異数性などは着床不全、あるいは化学流産となるので、これを除外することができる PGTA は当然臨床妊娠率も高くなるはずですが、継続妊娠率で差が出なかったことが報告書の前面に出ているので、報告書の印象として、「有意差のない PGTA の優位性を無理に主張している」という、誤った印象を与えていると思います。上記踏まえ、報告書の記載を適切な表現に修正すべきかと思いますがいかがでしょうか。

【回答】

大変重要なお指摘を賜り、誠にありがとうございます。ご指摘のとおり、PGT-A は良好形態胚であっても潜在する monosomy や多本数の染色体異数性を除外しうるため、臨床的妊娠率の改善が期待されること自体は生物学的に妥当であり、その一方で「継続妊娠率で統計学的な有意差が得られていない」という事実は、報告書の中で十分に重みをもって取り扱うべきと認識しております。

そのうえで、本研究では、1で述べましたとおり、

- ・本来は臨床的妊娠率同士の比較を主要評価とする構想があったものの、
- ・より予後に近い指標を求めめるご意見や、追跡期間・体制の制約を踏まえ、
- ・結果として「継続妊娠率」を主要評価として採用し、
- ・臨床的妊娠率の比較は補足的解析として位置づける

という経緯で研究計画が承認されており、主要評価項目の解析結果を踏まえて臨床的妊娠率の補足解析を追加したものではございません。

ご指摘の「有意差のない PGT-A の優位性を無理に主張している」という印象を持たれる点につきましては、まさに報告書の書きぶりに改善の余地があるものと真摯に受け止めております。そのため、

- ・報告書の構成上、主要評価項目（継続妊娠率）の結果と限界をより明示する
- ・臨床的妊娠率・流産率に関する結果は、あくまで主要評価を補完する副次的な知見であることを明確に記載する

というバランスの取れた表現に修正するといった方向で、表現を修正いたしました。

以上のとおり、いずれのご指摘も科学的に極めて妥当なものと深く理解しております。そのうえで、当時の制約の中で合意形成された研究計画に基づき実施された先進医療であることをご賢

察いただきつつ、表現面の修正等を通じて、可能な限り誤解を避ける形で報告を完遂させていただければと存じます。何卒、ご高配のほどよろしくお願い申し上げます。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 3

先進医療技術名： 着床前胚異数性検査 1

2025 年 12 月 9 日

所属・氏名： 大阪大学医学部附属病院 産科婦人科 伴田 美佳

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 症例数設定の根拠の参照値として用いた 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%でありましたが(継続妊娠率の設定: 55%)、本試験の臨床的妊娠率は 57.8%との結果でした。また、PGT-A 実施集団における、A 又は B 胚が得られる患者一人当たりの確率が想定 of 40%と比較して高い (63.4%≡ 218/344) です。これらのこの乖離についての考察はありますでしょうか。

【回答】

ご質問有難うございます。以下、①臨床的妊娠率の乖離、②A/B 胚取得割合の乖離、の 2 点に分けて回答させていただきます。

① 臨床的妊娠率 (66.7% vs 57.8%) の乖離について

ご指摘のとおり、症例数設定の根拠としたパイロット試験 (Hum Reprod. 2019;34:2340-2348) の PGT-A 実施集団における胚移植あたりの臨床妊娠率は 66.7%であり、本先進医療研究の臨床的妊娠率 57.8%とは乖離がみられます。この点については、主に以下の 2 点が影響していると考えております。

①-1 対象集団の違い (患者背景の違い)

パイロット試験は、本研究と同様に反復着床不全および反復流産を対象としていますが、たとえば反復流産症例では、子宮形態異常、抗リン脂質抗体症候群などの不育症因子を厳密にスクリーニングし、これらを除外した症例を組み入れています。一方、本先進医療研究では、不育症因子の有無を除外基準としていません。そのため、本研究では、染色体正常胚を移植しても、背景に不育症因子を有する場合には妊娠率が低下し得る集団が一定数含まれていたと考えられます。

①-2 PGT-A を実施する胚の取り扱いの違い (形態グレードの違い)

この点は本研究の成績に大きく影響したと考えております。パイロット試験では、基本的に形態良好な胚盤胞のみを PGT-A 検査に提出しているのに対し、本先進医療研究では、形態良好胚 (good: AA, AB, BA) のみならず、moderate (AC, CA, BB)、さらには日常臨床では通常 PGT-A の対象とされにくい形態不良胚 (poor: BC, CB, CC) についても、患者の強い希望に基づき生検・検査を行い、結果として移植まで実施しております。本研究の胚移植実施集団 218 周期の内訳は、good 81/218 (37.8%)、moderate 98/218 (45.1%)、poor 39/218 (18.0%) でした。

一般的に、good → moderate → poor と形態グレードが低下するに従い、妊娠率・継続妊娠率はいずれも低下すると考えられており、この傾向は PGT-A で染色体正常と判定された胚にも当てはまるとされています。したがって、本先進医療研究では、形態学的に予後不良である胚も含め

て PGT-A を適用したことにより、パイロット試験と比較して、胚の形態学的予後の観点で不利な症例が多く含まれていたと考えられます。

なお、パイロット試験は、本研究の計画立案当時に利用可能であった本邦の PGT-A データとしてはほぼ唯一の報告であり、症例数設定等の参考値として採用せざるを得ませんでした。以上のような患者背景および胚の取り扱いの違いを踏まえると、本先進医療研究で得られた臨床的妊娠率 57.8% は、より「実臨床に近い重症例を多く含む集団」における現実的な成績が反映された結果として、パイロット試験の 66.7% と一定の乖離を生じたものと解釈しております。

② A/B 胚取得割合（想定 40% vs 実測 63.4%）の乖離について

主として以下の 2 点が影響したと考えております。

・形態不良胚（poor grade）も含めた PGT-A の広い適用

前述のとおり、本研究では、日常臨床では通常 PGT-A の対象となりにくい poor grade 胚盤胞（BC, CB, CC）についても、先進医療への強い希望から生検・検査を行った症例が少なくありませんでした（全移植の約 18%）。その結果、患者ごとに PGT-A 検査に提出される胚数が増加し、「その中のいずれか 1 個でも A/B 胚が得られる」確率が、当初の想定より高くなったと推測されます。一方で、poor grade 胚由来の A/B 胚は、形態良好胚由来の A/B 胚と比較して妊娠率が相対的に低いと考えられるため、A/B 胚取得割合は上昇する一方で、臨床的妊娠率・継続妊娠率はパイロット試験よりもやや低めにとどまったという、本研究の結果と整合的していると考えております。

・刺激方法の違い

本先進医療研究に参加した 4 施設はいずれも、比較的「高刺激」を採用する傾向にあり、1 回の採卵あたりの採卵数が多く、胚盤胞数も増加しやすいプロトコルを用いていました。一方、「A/B 胚取得率 40%」という想定値は、日本全体で実施された特別臨床研究の中間報告から推計したのですが、同研究には、1 回の採卵あたりの採卵数が少ない「低刺激」を主として採用している施設も一定数含まれていたと考えられます。推測の域は出ませんが、このような刺激方法の違いにより、本試験では 1 回の採卵あたりに得られる胚盤胞数が相対的に多くなり、その結果として「少なくとも 1 個の A/B 胚を得られる患者」の割合が、想定していた 40% を上回り 63.4% となった可能性が高いと考えております。

なお、本試験において、パイロット試験で除外されていたような不育症因子を有する症例や、形態不良胚に対する PGT-A 適用をあえて組み入れたのは、逆説的ではありますが、こうした予後不良因子を有する症例であっても、PGT-A により染色体正常胚を同定し移植することによって、PGT-A 非実施の場合と比較して胚移植あたりの予後を改善し得ると考えたためです。

以上を踏まえますと、パイロット試験と本先進医療研究の乖離は、主として「対象患者背景」と「PGT-A を適用した胚の性質・刺激方法の違い」に起因するものであり、本試験の結果は、より実臨床に近い条件下で PGT-A の有効性と限界を示したものと位置づけられると考えております。

以上