

令和7年12月15日

「着床前胚異数検査1（告示旧48）」の総括報告書に関する評価について

先進医療技術審査部会
座長 竹内 勤

大阪大学医学部附属病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で評価を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要及び申請医療機関からの報告の概要

<p>先進医療の名称： 着床前胚異数検査1</p>
<p>適応症等： 不妊症（卵管性不妊、男性不妊、機能性不妊又は一般不妊治療が無効であるものであって、これまで反復して着床若しくは妊娠に至っていない患者若しくは流産若しくは死産の既往歴を有する患者に係るもの又は患者若しくはその配偶者（届出をしていないが、事実上婚姻関係と同様の事情にある者を含む。）が染色体構造異常を持つことが確認されているものに限る。）</p>
<p>医療技術の概要： 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。 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。 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> <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率(=C/A) *1</p> <p>○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</p>

- 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
 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
 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

*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

*2: 着床と同義

・安全性評価基準：

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。

・有効性評価基準：

2018-2019 年の ART データブック 1) 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。

○予定症例数： PGT-A 実施集団 383 人、胚移植実施集団 153 例
 （登録症例数： PGT-A 実施集団 344 人、胚移植実施集団 218 人）

○試験期間：令和 5 年 4 月～令和 7 年 8 月

○臨床研究登録 ID：jRCT1052220197

医療技術の試験結果：

○有効性の評価結果

主要評価項目

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。

○安全性の評価結果

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。

○結論

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 日で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 ($p=0.064$)。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 ($p=0.045$)。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 日で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 ($p=0.045$)。

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。

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。

2. 先進医療技術審査部会における審議概要及び検討結果

(1) 開催日時：令和7年12月12日（金）16:00～
（第182回 先進医療技術審査部会）

(2) 議事概要及び検討結果

大阪大学医学部附属病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で、有効性・安全性等に関する評価が行われ、重要な指摘事項、総評としての概要は以下のとおりであった。

- 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ったが、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。

当該技術の総括報告書を了承し、先進医療会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

第182回先進医療技術審査部会 資料1-1参照

(評価技術の概要)

第182回先進医療技術審査部会 資料1-3参照