

不妊症および不育症を対象とした着床前遺伝学的検査の見解、PGT-AおよびPGT-SRそれぞれの細則に関するQ&A

PGT-AおよびPGT-SRの実施対象について

Q1. PGT-Aの対象として「反復する体外受精・胚移植の不成功もしくは反復する流産の既往を有する不妊症および不育症」とありますが、体外受精・胚移植の不成功あるいは流産が連続して2回以上生じるという意味でしょうかもしくは連続する必要はなく2回以上生じていればよいということでしょうか？

A1. 体外受精・胚移植の不成功、流産のそれぞれの反復については連続である必要はありません。連続性は問わず2回以上の既往があれば対象となります。

Q2. 体外受精・胚移植の不成功の回数、流産の回数について制限なく検査を受けることはできないのでしょうか？

A2. PGT-A/SRをどういった年齢の方、胚移植不成功や流産がどのくらいの回数過去に生じた方に行うことが、不妊症、不育症の方にとって適切であるかは確実には分かっていません。今回の特別臨床研究では過去に2回以上の胚移植不成功あるいは2回の流産がある方を対象として実施してまいりました。胚移植1回あたりの流産率は低下することは多くの研究で確認されていますが、一方で国内および海外の研究では一定期間に子供を持つことができる確率（生児獲得率）を上昇させることができるかは証明されておりません。最近の研究によっては実施条件を定めずPGT-Aを実施した場合に生児獲得率をむしろ低下させてしまう可能性を示す報告もあります。その原因として胚生検による胚のダメージや、染色体モザイクなどの異常が疑われる胚は妊娠継続可能性があるにもかかわらず胚移植として選択されなくなってしまうといったことなどが考えられています。そのため、体外受精・胚移植を受けるすべての方にPGT-A/SRを実施することは、結果として経済的負担を増加させるのみならず、子供を持てるチャンスがますます低下してしまうということも生じかねないと懸念されます。そのため、PGT-A/SRを実施することで本当にメリットを享受できる方を慎重に見極めてゆくことが結果として、不妊症および不育症に悩むご夫婦の幸せにつながると考えております。

そして、こうした医学的エビデンスが不確実な状況では、生殖医療施設の医師の考え方により、PGT-A/SRを実施する対象の考え方や、検査を希望する方への説明内容について施設間の違いが生じやすくなります。そのため、受診する施設ごとに実施対象が異なることで不妊症・不育症の患者さんに混乱が生じることを避けるためにも、検査実施対象については見解・細則の中で一定の基準を提示して産婦人科医の集団の中で共通した検査対象の要件を定めて実施されることが、重要と考えています。

こうしたことを踏まえて、今回の見解では実施の適応となる条件を設定しております。

本会として、胚移植不成功や流産といった、つらい状況を回避したいという切実な声に真摯に向き合い、医学的な妥当性、科学的根拠を今後もしっかりと検証していき、現在行われている特別臨床研究や海外からの新たな知見等も含め、検査対象の要件について継続的に検討していく必要があると考えております。以上についてご理解いただければ幸いです。

現在は、賛成・反対様々なご意見がある中で、PGT-A/SRが社会に受け入れられてゆく過程の段階にあると考えており、見解・細則に記載されている検査対象については医学的なエビデンスや社会の状況に応じて運用開始後も見直しを続けてまいりますことをご理解いただけると幸いです。

Q3. 過去に妊娠歴がない均衡型染色体転座を有する夫婦でもPGT-SRの対象となりますか？

A3. 見解のPGT-SRの対象に関する記載にあるように、過去に妊娠歴がない場合でもPGT-SRの対象とすることは可能です。ただし、自然妊娠が可能な夫婦で流産既往がない場合には、PGT-SRを目的としてARTを実施することのメリット、デメリットについて十分な情報提供および遺伝カウンセリングを行う必要があります。

Q4. 自然妊娠が可能な反復する流産既往を有する夫婦についてPGT-Aの対象となりますか？

A4. 自然妊娠が可能な反復する流産既往を有する夫婦についてもPGT-Aの対象とすることは可能です。ただし、PGT-A/SRの特別臨床研究で示されたPGT-Aに関する結果は、すでに何らかの理由でARTを実施して流産を反復している夫婦が多く含まれた集団に基づく結果であり、自然妊娠可能な不育症の夫婦に同じ結果が得られることを保証するものではありません。また、自然妊娠が可能なご夫婦に一律にPGT-Aを実施した場合には最終的に生児を得られる可能性を減らしてしまう懸念もあります。そのことを念頭に置いた上で自然妊娠が可能な不育症の夫婦にPGT-Aについての情報提供を行う必要があります。

遺伝カウンセリングについて

Q5. PGT-AとPGT-SRのそれぞれの実施において遺伝カウンセリングの実施者、タイミングの違いはありますか？

A5. 見解内の遺伝カウンセリングの部分の記載にあるように、PGT-AとPGT-SRのいずれについても検査の実施前の時点および検査結果が判明後に胚を移植前の時点で臨床遺伝について専門的な知識を有する医師が遺伝カウンセリングを行うことが必須です。ただし、PGT-Aでは遺伝カウンセリングを実施する医師は臨床遺伝専門医の資格を必須とはしておりません。なお、PGT-Aにおいて臨床遺伝専門医による遺伝カウンセリングの実施が必須となる状況については、細則の遺伝カウンセリングの部分に記載されています。

一方で、PGT-SRでは、検査前後のそれぞれで遺伝カウンセリングを実施する医師は臨床遺伝専門医であることが必要です。PGT-SRでは細則に記載されているように、当該夫婦の有する染色体構造異常（均衡型転座など）の個別性（切断点の位置や転座セグメントの大きさなど）や過去の妊娠・分娩の既往、社会的背景を考慮した上で、専門性の高い遺伝カウンセリングを行う必要があり、そのための能力と経験が求められるためです。

Q6. PGT-SRに際して臨床遺伝専門医による遺伝カウンセリングが実施されたことの確認はどのように行われますか？

A6. 細則の実施報告義務に記載されているように、検査の実施の年次報告において本法を実施した個々の症例について遺伝カウンセリングを実施した臨床遺伝専門医が署名した確認文書の提出が求められています。この文書の提出により臨床遺伝専門医による遺伝カウンセリング実施の確認が行われます。

検査方法および結果の開示と移植胚の選択について

Q7. PGT-SRの実施において一般的な全ゲノム増幅とアレイCGH（もしくはNGS法）での染色体検査方法では検出が困難な転座についてFISH法などの他の検査を実施することは認められますか？

A7. PGT-AとPGT-SRのいずれも、細則に記載されているように現在最も国内外において検査手技と実績が確立している方法（胚盤胞期の栄養膜外胚葉細胞を生検して、その細胞のDNAを増幅してアレイCGHあるいはNGS法により、染色体の数的あるいは構造の異常判定を行う）による検査の実施を原則としています。しかし、転座のセグメントが非常に小さい場合など特別な理由があってその方法では検出が困難である場合には、分割期胚から細胞を生検してFISH法などの異なる遺伝学的検査方法を認めます。ただし、将来の技術進歩により最も適切な検査方法が変化する可能性はあります。そうした場合には必要に応じて見解・細則の変更を検討します。

Q8. 現在の見解・細則の下でnon-invasive PGT-Aについて実施することは認められますか？

A8. non-invasive PGT-Aの検査アプローチは、胚生検に伴う胚へのダメージを生じないという利点か

ら大きな期待がされています。しかし、non-invasive PGTはいまだ研究段階の技術であり、検査の正確性やその方法を実施した場合の体外受精・胚移植の成績向上への寄与は確立していません。non-invasive PGT-Aの結果が胚の着床率や妊娠継続性と必ずしも一致せず、正常な妊娠が期待できる胚が移植対象から外されてしまう可能性を指摘する報告もあります。そのため、現時点ではnon-invasive PGT-Aを不妊症や不育症の方の治療のための技術として提供することは不適切であると考えています。ただし、技術の進歩を見ながら臨床研究として開始することを今後検討する必要があると考えています。

Q9. 性染色体の解析結果を夫婦が知りたい場合は開示が可能ですか？

A9. PGT-A、PGT-SRのいずれにおいても性染色体に関する解析結果の夫婦への開示を行うことは許容されません。また、見解にも記載されているように解析を実施する外部検査機関から検査を実施したART施設への解析結果報告では性染色体の情報は除外されます。性染色体情報が開示されないことについて検査実施前の説明同意においてご夫婦の了解を得た上で検査を実施する必要があります。

ただし、性染色体に何らかの異常がある場合は外部検査機関から性染色体についての情報が検査実施施設に提供されます。そして、検査を実施したART施設では性染色体の解析結果に基づく遺伝カウンセリングを臨床遺伝専門医により当該夫婦に実施することが必要となります。

Q10. 判定結果がA以外の胚の移植は可能ですか？

A10. 判定結果はあくまでも妊娠継続性、生児獲得性の視点に基づいた分類であり、移植する胚を指定するものではありません。本法では、A以外の胚のみが得られる場合も十分に想定されます。従いまして、当該夫婦の判断を尊重した上で、判定結果がA以外の胚の移植についても検討されます。最終的に判定結果に対してどの胚を移植するのかについては当該夫婦の自律的な判断に基づいて行われます。

Q11. PGT-SRの実施において夫婦の染色体相互転座と直接関係しない染色体異数性および構造異常についての情報を開示してもよいでしょうか？

A11. PGT-SRではPGT-Aと同じ解析方法が実施されるため転座以外の染色体の数的変化、構造変化についても確認されます。本見解・細則では、不育症のご夫婦が流産や不育の可能性を回避することがPGT-SRを実施する目的であるため、PGT-SR実施の要因となっている転座以外の情報であっても、妊娠継続性あるいは生児獲得性に影響する染色体変化については、開示の対象となり得ます。

Q12. 検査を受託する（解析を行う）施設はどのようなところでしょうか？検査の正確性が担保されるような施設基準はあるのでしょうか？

A12. 基本的に衛生検査所として登録されている施設（もしくは当該医療機関そのもの）で解析が行われます。適切な解析、検査結果の取扱いが可能である施設がさらに明確となるよう、今後、検査受託施設管理機関等の設置についても検討予定です。（2021年10月 第2回PGT-A・SR臨床研究に関する公開シンポジウム資料参照）

Q13. 胚の取扱いについて、指針のようなものは作成されるのでしょうか？

A13. 結果の解釈、モザイク、性別情報の取扱い、結果の通知の仕方など、胚取扱いに関するガイドラインの作成を今後検討する予定です。そして、現在の細則内に記載されている胚の解析結果に関するA-Dの区分についても本会が作成するガイドラインの中で新たな推奨が出た場合にはそれに従うことを予定しています。

Q14. 「施設内に常勤する生殖医療専門医」が施設申請に必須となっている理由はなぜでしょうか？

A14. 本検査の実施のための前提として、一般的なART医療が適切に実施できることが必須となります。そして、本会の「生殖補助医療実施医療機関の登録と報告に関する見解」では、「ART登録施設には日本生殖医学会が認める生殖医療専門医が常勤していることが望ましい。」としております。そし

て、PGT-A に関する臨床研究は「実施する登録施設は、日本生殖医学会の認める生殖医療専門医が常勤していることを必須とする。」という施設条件のもとで実施しております。2021年9月23日、10月23日に開催されたPGT-A/SR臨床研究に関する2回の公開シンポジウムでも、倫理社会的な課題について多様な意見が出されております。以上を踏まえて現段階では「PGT-A に関する臨床研究」の登録施設要件を満たすことが必要であると判断いたしました。PGT-A/SRの実施に際しては、単なるART診療の技術だけではなく、不育症、生殖倫理、遺伝といった幅広い知識、理解が不可欠と考えております。そして、生殖医療専門医ではそれらの内容を含めた形で資格認定が実施されています。一方で、生殖医療専門医の資格を持つ医師が常勤しているという施設要件により、PGT-A/SRの診療をできる施設の分布に地域差が生じうのではないかと懸念があることも事実です。本要件の必要性につきましては、継続的に検討していきたいと存じます。

Q15. 生殖医療専門医の資格を有していても、不育症についての知識のアップデート、適切な情報提供や検査が不足する可能性があるのではないのでしょうか？日本不育症学会（2022年以降認定医試験実施予定）との連携はいかがでしょうか？

A15. 生殖医療専門医取得における筆記試験では不育症も範囲に含まれておりますが、生殖医療専門医を取得後も不育症に関する専門的な知識および経験の担保にも留意が必要かと存じます。本見解改定を踏まえ、PGT-A/SRや不育症についての知識や経験の担保が可能となるよう、各関連学会との連携を図っていきたくと考えております。

Q16. PGT-AとPGT-SRのそれぞれの細則で、施設承認の申請に際して、施設倫理委員会の承認と議論の内容の提出が求められていますが、なぜ必要なのでしょう？

A16. 日本産科婦人科学会の「生殖補助医療実施医療機関の登録と報告に関する見解」では、ART診療の実施施設が設置すべき委員会として倫理委員会と安全管理委員会を記載しています。その上で、倫理委員会については、「自医療機関で十分な人員が確保できない場合には、他の医療機関・大学等に設置されている、上記会告に準じた倫理委員会に審査を委託してもよいこととする。」としております。つまり、ART診療を実施する上では以前より自施設で倫理委員会を設置するか、他施設で審査を委託できる先をご準備いただくことが必須要件となっております。今回PGT-A/SR実施の施設要件として細則に記載された倫理委員会の承認については、「生殖補助医療実施医療機関の登録と報告に関する見解」に即してART実施医療機関の登録において申請いただいた自施設の倫理委員会（もしくは外部施設の倫理委員会に委託）での承認を受けていただくことを考えております。また、PGT-AおよびPGT-SRは遺伝医療の一部であるとされています。そして遺伝医療の実践では適切な医学的知識と高い生命倫理観が社会から求められており、施設において適切な実施が行われることを第三者の立場から担保するための仕組みとして倫理委員会の存在が必要となります。

こうしたことを踏まえて、倫理委員会の承認を要件としておりますことをご理解いただければと存じます。

承認後の手続き・実施報告について

Q17. 検査実施後に留意すべきことはありますか？

A17. 検査結果が判明後は遺伝カウンセリングが実施されたご夫婦が自立的な判断により移植する胚を選択します。そして、胚移植後には本法を実施した施設が妊娠・分娩の帰結まで継続的な支援を行ってください。妊娠継続後に他の施設で分娩となる場合には、その分娩施設と検査に関する情報共有を行い、お互いの施設間で連携を保つことが重要です。

Q18. 検査の実施報告についてどのように行えばよいのでしょうか？

A18. 細則の実施報告義務に記載に沿って、毎年の報告を行ってください。着床前遺伝学的検査の結果、その検査後に実施された胚移植、そして胚移植後の妊娠転帰に関する情報を症例ごとにご報告いただきます。

その他

Q19. PGT-Mの実施が承認されている夫婦に、PGT-Aを同時に行うことは可能でしょうか？

A19. PGT-Mの実施の承認を受けた夫婦がPGT-Aの見解の内容に合致した不妊症あるいは不育症の状況である場合（2回以上の胚移植不成功もしくは2回以上の流産既往の場合）には同時に行うことは可能です。ただし、PGT-MとPGT-Aの両方の施設認可を受けた施設において実施が必要となります。なお、PGT-Mの実施の承認を得られたご夫婦が、PGT-Aの要件を満たさない限りPGT-Aを同時に行うことが認められないことにつきましては、様々なご意見があることを認識しております。PGT-Mの見解・細則とあわせ、今後も継続的に検討を進めていく必要があると考えております。

Q20. 法律上の婚姻関係のない夫婦についてもPGT-AおよびPGT-SRを実施することは可能でしょうか？

A20. 日本産科婦人科学会では平成26年6月に体外受精・胚移植の実施の対象となる夫婦について婚姻関係の有無を問わないという見解を示し、法律上の婚姻関係のない夫婦（いわゆる事実婚の夫婦）に対しての体外受精・胚移植を許容しています。着床前遺伝学的検査（3種類のPGT）についてもこの体外受精・胚移植の実施対象と一致した形で、法律上の婚姻関係のない夫婦に対する実施は可能です。

Q21. 海外の状況と見解が定める着床前遺伝学的検査の適応となる実施対象との間に違いがあるように感じますがどうしてでしょうか？

A21. 着床前遺伝学検査に関する生命倫理的側面の社会のとらえ方や医療に関わる状況は国や地域によって大きく異なっています。我が国固有の社会的、医療的背景に即して検査の適応となる実施対象を定めることが大切であると考えています。そうした観点でPGT-Mに関する倫理審議会（2020年度に実施）、PGT-A/SRの特別臨床研究とそれに関するシンポジウム（2021年度に実施）を実施し、その内容を踏まえて現在の見解等を定めています。

Q22. 胚の生検を行うこと自体にリスクはないのでしょうか？

A22. 胚（受精卵）に針を刺し、細胞の一部を採取することで出生する児に異常が生じたという報告はありません。しかし、生検による胚へのダメージが着床率低下、流産率上昇を生じる可能性はあります。着床前遺伝学的検査は高い技術や豊富な実績に基づいた検査法ではありますが、そうした検査に伴うデメリットについてもご理解いただく必要があります。

Q23. 見解・細則内に出てくる遺伝子や染色体に対する「異常」、「病的」といった用語は適切でしょうか？

A23. 遺伝カウンセリングを実施する際に使用する説明としての用語はクライアントの心理に配慮して、「異常」「病的」といった表現を避けることが必要な場合があると考えます。一方で、見解・細則はそうした観点とは別に学術的観点から正確に用語の意味を理解することが重視されるため、正常と異常あるいは病的状態を明確に区別することを意図した表現とさせていただいております。ただし、学術用語に関する議論により、今後用語の変更が生じる場合も考えられます。定期的な見解・細則の見直しでは、そうした点にも留意した変更が行われます。

Q24. PGT-A、PGT-SRについて馴染みのない方や本法に直接関わらない方にも参考となるような一般的な説明資料はありますか？

A24. 本会では、PGT-A、PGT-SR に関する説明動画を作成し、公開することを予定しております。様々な立場の方に本法について広く知っていただけるよう、本会としても努めていきたいと考えております。

Q25. 将来、適応、審査方法および実施方法の見直しが行われることはありますか？

A25. 今後も着床前遺伝学的検査の技術、医学的なエビデンス、本検査に関わる生命倫理的側面についての社会のとらえ方などに変化が生じることが予想されます。本見解・細則にも記載されているよう必要に応じて適応および審査方法を含めて見解・細則の見直しを行い、検査の技術的進歩や社会的ニーズを適切に反映していきたいと考えています。