先進医療Ｂ　総括報告書に関する評価表（告示旧B41）

評価委員　主担当：　木村
　　副担当：　伊藤

先進医療の名称	タクロリムス経口投与療法　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又は妊娠に至っていない患者に係るものに限る。）
申請医療機関	国立研究開発法人 国立成育医療研究センター
医療技術の概要	【背景】 　先進国において現在少子化が問題とされているが、その背景には原因不明の不妊・不育症が含まれ、挙児を強く希望しているにもかかわらず、治療が成功せず妊娠・出産に至らないことより、最終的に挙児を断念している患者が世界中に存在する。原因不明の不妊症に対する治療おいては、新たな診断方法、治療方法が期待されている。 　我々は移植領域での治療に既に有効かつ副作用の少ない薬剤として用いられ、また、妊婦への安全性が高いと評価されているカルシニューリン阻害薬であるタクロリムスを世界的に全く新しい不妊症対する治療方法として考案した。この治療法では細胞性免疫だけでなく、液性免疫の抑制と免疫寛容の促進へも作用する可能性がある。母体-胎児間における種々の免疫学的な問題を解決することにより、不妊症の治療だけでなく、良好な胎盤構築の誘導と病原抗体産生の抑制から、不育症や多くの妊娠合併症の予防効果、抗体の関与する胎児疾患の治療など将来的な適応拡大が考えられる。 【研究内容】 対象となる重症不妊患者を無作為に低用量投与群（タクロリムス2mg/日）と高用量投与群（タクロリムス4mg/日）の2群に分け、試験薬を胚移植2日前から投与開始し、胚移植後から絶対過敏期前までの14日間、計16日間経口投与する。なお、各群の投与量及び投与時間は下記の通りである。 ・　低用量投与群（タクロリムス2mg/日投与群）： プログラフカプセル1mg　1回1カプセル1日2回朝夕食後

	・　　高用量投与群（タクロリムス4mg/日投与群）： プログラフカプセル1mg　1回2カプセル1日2回朝夕食後 〇主要評価項目： 【安全性評価基準】 　異所性妊娠（疑いを含む）、有害事象及び副作用の発現頻度とその程度、発現割合、件数を求め、一覧表を作成する。 　有害事象について以下を集計する。 　・有害事象が少なくとも 1 件発現した被験者数及び発現割合 　・各有害事象の発現者数及び発現割合、件数 　・重症度別の有害事象の発現者数及び発現割合 【有効性評価基準】 胚移植後 3 週もしくは 4 週時の臨床的妊娠の有無（経膣超音波検査（TVU）による子宮内の胎嚢確認の割合） 　胚移植後 3 週に胎嚢確認が出来なかった場合には、胚移植後 4 週時に生化学的妊娠の有無と胎嚢確認を行う。胎嚢確認された場合には臨床的妊娠とするが、確認されずに hCG 値が生化学的妊娠判定日の値を超えている場合には「異所性妊娠疑い」とし、安全性評価を行う。その後の経過は観察研究で評価し、有害事象の収集を行う。 〇副次評価項目： 【安全性評価基準】 胎嚢が確認された被験者および異所性妊娠疑いと判定された被験者に関しては、その後、出産までの経過を観察する観察研究の中で、異所性妊娠、流産、胎児奇形を含む胎児異常、早産、子宮内胎児発育不全、妊娠高血圧症候群などの発生に関する情報を集める。 【有効性評価基準】 胚移植後 2 週時の生化学的妊娠（hCG)の有無（hCG 20 IU/L 以上の割合） （異所性妊娠は 20 IU/L 以上でも「生化学的妊娠」から除外する。） 〇目標症例数： 26 例(登録症例数：26 例) 〇試験期間：

	2022年８月～2025年９月
医療技術の試験結果	○有効性の評価結果 主要評価項目とした「胚移植後3週時（もしくは4週時）の臨床的妊娠ありの割合（胎嚢確認の割合）」は、低用量投与群で66.7%、高用量投与群で55.6%であった。対照の値を0.05とした二項検定（片側）を用いて群別に比較を行った結果、いずれの投与群もp値は0.0001未満となり有意水準0.0125より小さい値を示したことから、本試験治療は有効と判断した。 副次評価項目とした「胚移植後2週時の生化学的妊娠ありの割合」は、低用量投与群で66.7%、高用量投与群で55.6%であり、この結果は主要評価項目である「胚移植後3週時の臨床的妊娠ありの割合」と同一であった。 ○安全性の評価結果 安全性解析対象集団の26例において、異所性妊娠の発現は認められなかった。有害事象は、低用量投与群（17例）では発現を認めず、高用量投与群（9例）で1例1件の発現（そう痒症）を認めた。重篤な有害事象及び重症度がGrade 2以上の有害事象の発現はなく、発現した有害事象（副作用と判定）の重症度はGrade 1であった。重症不妊症患者への安全性に対する新たな懸念は認められず、本試験治療の高い安全性が確認された。 ○結論 本研究の結果から、重症不妊症患者に対する本試験治療は、安全性が高く有効な治療法であると判断した。
臨床研究登録ＩＤ	jRCTs031220235

主担当：　木村構成員

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。 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：比較対象が既に認められているものであればAとも考えられる。質問させていただいたような情報もあるのでBとした。	

安全性	A．問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） 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：今回の少数集団では問題は出ていない。	

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：今回大きな副作用などは出ていないが、やはり細胞性免疫の抑制がかかる薬剤であり、使用に際しては一定の観察が必要である。この観点から技術的成熟度をAとした。	

総合的なコメント欄	報告書内にも記載されているが、すでに一般臨床でも一部使われているものである。使用に際して、例えば「流産や着床不全を防ぎます」という名目の下（こう説明すれば患者はわらをもつかむ思いで1回目からの使用に同意するのがこの業界の問題点である、と認識してい

	る。）無制限に投与されてしまうことはどこかで感染症や悪性腫瘍に関する問題が発生するリスクを懸念する。よって、今回のような高次医療機関で3回着床不全など一定の制約の下で使用されることが適当と考える。また、同じ目的で利用されている他の技術（PGT-A等）との使い分け等についても今後検討していくことが望ましいと考える。

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	ドラッグリポジショニングの一環として有用な情報である。今回の研究では治療前末梢血中のTh1/Th2比を試験組み入れの条件としていたが、今回の探索的結果からも本検査が本当にこの治療の有用性を反映しているかどうかについては検討の余地があると考える。

副担当：　伊藤構成員

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。 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： 低用量群と高用量群それぞれで、独立に有意性が検証されており、高い胎嚢確認確率が得られていると考えられる	

安全性	A．問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） 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： 高用量群であっても、Grade2 以上の有害事象を認められておらず、安全性は高いと考えられる	

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： 技術的困難さは、ほとんどないものと思われる	