

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: 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。)

2025 年 8 月 29 日

所属・氏名: 国立成育医療研究センター・山口晃史

1. 報告書では

○ 先行研究では、明らかな原因を認めない不妊症例のうち、過去に 4 回以上形態良好な卵を用いた胚移植を行っても妊娠に至らない着床障害の患者 25 名に対しタクロリムスを胚移植前後 16 日間(移植前 2 日、移植後 14 日)投与し、60%の患者が妊娠、その中の 94%の患者が満期産で健常生児を得た。一方、タクロリムスを使用しなかった患者 17 例は 0%の妊娠率であった。

○ タクロリムスの有効性を検討した先行研究で無治療群の生化学的妊娠は 17 人中 0 人であった。これにより、無治療の場合の生化学的妊娠はせいぜい 5.6%(1/18)と考え、対照の値を 5%と設定した。

などを根拠に今回のタクロリムスの有用性を証明しておられます。この研究計画はすでに承認されており、この結論に対して異論はありません。しかし、PGT-A のない時代の多数回妊娠不成立事例に対する後方視的研究によると、3 回胚移植不成功患者の 4 回目の臨床的妊娠率は 20%程度、と読めます(参考文献1)~3))。今回のタクロリムス投与群の成績はこの値よりもかなり高く、おそらく有意なものと(母集団が異なりますので統計学的には難しいと思いますが)思います。もし、可能であれば何らかの優位性を示すことは可能でしょうか。また、本研究では比較対照の閾値を「無治療の場合の生化学的妊娠はせいぜい 5.6%(1/18)と考え、対照の値を 5%」とかなり低く設定しておられます。この点についての見解はいかがでしょうか。

(参考文献)

1) Fang Y., et al. Impact of the number of previous embryo implantation failures on IVF/ICSI-ET pregnancy outcomes in patients younger than 40 years: a retrospective cohort study. Front Endocrinol 2023; doi.org/10.3389/fendo.2023.1243402

2) Yovel I., et al. Analysis of the fourth to eighth in-vitro fertilization treatments after three previously failed attempts. Hum Reprod 1994;9:738-741

3) Wang Y., et al. The number of previous failed embryo transfer cycles is an independent factor affecting implantation rate in women undergoing IVF/ICSI treatment. A retrospective cohort study. Medicine 2021; 100:9 dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000025034

【回答】

文献のご提示ならびにご指摘ありがとうございました。大変勉強になりました。今回のプロトコル作成において、統計解析計画の策定は過去の先行臨床研究の情報をもとに行われました。この先行臨床研究での対象者選択基準は主に「形態が良好であることが確認できる受精卵を用いて胚移植を3回以上行い、かつ移植に用いた胚が合計4個以上であっても生化学的妊娠にいたらない患者」でかつ「Th1/Th2比が10.3以上」の患者でしたので、「3回胚移植不成功」の患者はさらにTh1/Th2比で選択されております。

今回の研究では目標症例数を26例と設定し、「3回以上の胚移植で4個以上の胚を用いて不成功」(4-1選択基準(1))でかつ「Th1/Th2比が10.3以上」(4-1選択基準(4))で、さらに他の選択基準、除外基準も満たした症例を登録しており、登録完了までに90例の「3回以上の胚移植で4個以上の胚を用いて不成功」の患者のスクリーニングを行い、登録率は28.9%でした。

3回胚移植不成功患者の4回目の臨床的妊娠率は20%程度とご教示いただきましたが、「Th1/Th2比が10.3以上」の選択が加わることで、先行臨床研究では妊娠率は0%でありましたので、この結果をもとに統計解析計画を立てました。

2. タクロリムス投与の対象外となったTh1/Th2が低いのみでタクロリムス投与がなされなかった患者、すなわち「スクリーニングでTh1/Th2比以外の選択基準を満たし、除外基準も全て該当しない方の中で、Th1/Th2比が選択基準を満たしている方は累積研究参加者の約29%(26/90)」の64名の方々は、投与対象とならずとも体外受精-胚移植は続けておられることと推察します。この方々の妊娠予後が分かれば教えていただきたく思います。

【回答】

スクリーニングで除外された患者さんは登録しておりませんので、研究の対象外となっております。従って、EDC(Electronic Data Capture)入力はされていないため本研究では評価いたしておりません。

ご指摘いただきました患者集団は免疫の関与しない原因不明の不妊症に分類され则认为します。新たに後方視的研究を計画し、スクリーニング脱落后の治療方法と治療成績を得ることは可能と认为しますが、治療施設の変更、治療再開の時期、治療期間等の条件が個々の患者で異なると推測されますので、長期間かつ広範囲な追跡調査が必要であり、現時点では評価は困難であります。

3. ○ 低用量投与群で66.7%(38.4~88.2)、高用量投与群で55.6%(21.2~86.3)であった。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(表11.4.1.1-1)と同一であった。

と、報告されていますが、通常生化学的妊娠率と臨床的妊娠率の間にはそれなり(数%以上)の乖離があることがほとんど、と認識しております。今回の臨床的妊娠に至るまでにpregnancy lossがなかったことはタクロリムスの効果と何らかの関係がありそうでしょうか。

【回答】

今回の評価は26症例での検討になりますが、生化学的妊娠率と臨床的妊娠率に差はありませんでした。臨床的妊娠後は、流産を含め別の観察研究により出産までの調査を継続して行っております。全例の情報収集まで至っておりませんが、結果がまとまり次第報告する予定です。

生化学的妊娠判定日以降のタクロリムス継続投与は行っておりませんので、本試験において生化学的妊娠から臨床的妊娠までの期間でのタクロリムスによる効果を正しく評価することは困難と考えます。

研究計画書作成時に主要評価項目を臨床的妊娠と設定いたしましたので、生化学的妊娠以降は不育症の因子が加わることとなりました。従って、今回のプロトコルでは不妊症の選択基準、除外基準に不育症に関する除外基準(抗リン脂質抗体症候群、血液凝固異常、甲状腺機能異常など)を付加しております。この除外基準による患者選択が一般的に発生する生化学的妊娠から臨床的妊娠までの期間の流産率を低下させたと考えます。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 2(照会事項 7 追記)

先進医療技術名: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。)

2025 年 9 月 25 日

所属・氏名: 国立成育医療研究センター・山口晃史

照会事項4

低用量群の方が臨床的妊娠率が高く、初期仮説と乖離があると考えますが、その点につ
いての考察はいかがでしょうか。

【回答】

本試験は低用量と高用量それぞれの臨床的妊娠確率が 0.05 と異なるかを評価することを目的として計画されており、いずれの群の臨床的妊娠確率が高いかを評価する設計ではありません。そのため、症例数は低用量群 15 例、高用量群 9 例と少数で、臨床的妊娠割合の 95% 信頼区間は低用量群 38.4%-88.2%、高用量群 21.2%-86.3%と幅広く、仮説の値とのずれを議論できる精度は得られていません。したがって、我々としては本結果をもって低用量群の方が妊娠確率が高いと判断することはできず、本試験結果が初期仮説と乖離しているとも考えておりません。

照会事項5

Th1/Th2 比について、カットオフ値(10.3)の妥当性や、検査の信頼性について、ご説明ください。

【回答】

初回研究論文から用いられたカットオフ値で、自然妊娠もしくは男性因子治療により正常分娩の既往を持つ患者の Th1/Th2 平均値に 1SD を加えた値です。当該研究のプロトコルが完

成する前に、カットオフ値を含めた骨子に関し、この領域の日本の Key Opinion Leader である 苛原 稔先生、齋藤 滋先生、藤原 浩先生、大須賀 穰先生と相談し合意を得ております。プロトコル作成時においては、本領域の専門家から構成されたプロトコル作成委員による協議で臨床的観点からも妥当であると合意を得ております。このカットオフ値は先進医療 B のプロトコル作成へ至るすべての研究の基本となる値であり、本研究結果から見ても有効性を含め妥当な値と考えます。信頼性に関しては、すべて SRL 社による測定であり医薬品医療機器等法に規定されているため品質管理は問題ないと考えております。

照会事項6

重症不妊症のうち、免疫異常が原因の割合はどの程度なのか。

【回答】

原因不明の重症不妊症としてスクリーニングへ至った患者が 90 例で、Th1/Th2 スクリーニング結果から治療対象となったのは 26 例(28.9%)で登録が完了しております。従って、30%程度の割合であると考えます。

照会事項7

安全性評価期間が妊娠後 28 日までの観察のみだが、胎児奇形などの長期的影響が評価されていないが、その点はどうなのか。

【回答】

厚生労働省が設置した【妊娠と薬情報センター情報ワーキンググループ委員会】での検討結果に基づいて、シクロスポリン、タクロリムス、アザチオプリンの添付文書の見直しが行われ、2018 年 6 月 26 日の第 3 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会にて審議され、2018 年に妊婦禁忌の記載は削除されております。

<https://www.pmda.go.jp/files/000225266.pdf>

このことから、タクロリムスの催奇形性の懸念は低いということが分かります。

この先進医療 B のプロトコル作成時に、臨床的妊娠以降は出産(出生)までの観察研究を同時に計画しており、2022 年 12 月より「タクロリムス治療により妊娠が成立した重症不妊症患者を対象とした多機関共同前向き観察研究」(成育医療研究センター倫理課題番号 2022-

050)を行っております。2017 年 11 月より開始している先行観察研究「妊娠中のタクロリムス投与による催奇形性と出生児の発達への影響の調査」(成育医療研究センター倫理課題番号 1636)では、これまでタクロリムス治療によって出産された児の評価ならびに KIDS 乳幼児発達スケールにより 1.5, 3, 5 歳までの発達の追跡調査をしております。

今回のタクロリムス投与は絶対過敏期以前の投与(全か無かで胚は死滅するか生存するかで奇形や長期的影響が出る可能性はない)であることから催奇形性等の児への懸念はないと考えておりますが、PMDA との相談結果等も踏まえて、念のために本試験に参加した症例についてはすべて出産児の状態とその後の発達の観察研究をこのように別プロトコルとして実施しました。

今回の臨床研究に次ぐ観察研究において、FAS 解析集団の 24 例中、臨床的妊娠へ至った 15 例へ調査を行い、承諾を得て情報収集した患者は 11 例で、まだ全員の調査は終了していませんが、妊娠経過、出生児に特に問題はありませんでした。2017 年より始めた先行観察研究では現時点で約 100 例の方に参加していただいております。調査継続中であり結果の解析及び公表は後日となりますが、今のところ特異的な催奇形性、発達への影響は認められておりません。

以上