

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員：福井 次矢 先生

先進技術としての適格性	
先進医療 の名称	不妊症患者に対するタクロリムス投与療法
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input checked="" type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;">           本研究の結果が肯定的であったとしても、臨床的妊娠成功率の程度によっては、保険収載に向けて、タクロリムスを服用しない対照群との比較、タクロリムスの最適な用量を設定するための研究が必要になる可能性がある。         </div> <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： <input checked="" type="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント：

## 「不妊症患者に対するタクロリムス投与療法（整理番号B126）」の有効性・安全性にかか る評価について

先進医療技術審査部会

座長 山口 俊晴

国立研究開発法人 国立成育医療研究センターから申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下の通りとりまとめたので報告いたします。

### 1. 申請医療機関からの申請に基づく先進医療の概要

先進医療の名称：不妊症患者に対するタクロリムス投与療法
適応症：不妊症
内容： (概要・先進性) 我が国では2017年の時点で45万周期の不妊症治療が行われている。原因不明の不妊症は全体の10-15%を占めると考えられていたが、近年ではその頻度が大幅に増えていると推測されている。受精卵が子宮内膜に着床する際、免疫寛容が十分に働かない事が不妊症の原因の一つと考えられるため、本試験では、既存の治療方法で挙児を得られなかった患者で母体や胎児（受精卵）の双方には異常は無く、母体－胎児間の免疫学的な異常により不妊症となっていると考えられる方々を対象とし、免疫抑制剤であるタクロリムスを投与するものである。無治療の場合（対照）の臨床的妊娠の割合を5%と設定し、低用量群（タクロリムス2mg/日）と高用量群（タクロリムス4mg/日）の各群と対照に関して、片側二項検定で比較することにより、重症不妊症患者に対するタクロリムスの投与量、有用性、安全性を検討する。 ・主要評価項目：胚移植後3週の臨床的妊娠の有無（経膈超音波検査による胎嚢確認の割合） ・副次評価項目：胚移植後2週時の生化学的妊娠（hCG）の有無（hCG20IU/mL以上の割合）（異所性妊娠は20IU/L以上でも「生化学的妊娠」から除外する。） 予定試験期間：先進医療告示日～2024年10月（登録期間：～2023年11月） 予定症例数：26例  (効果) 受精卵が子宮内膜に着床する際、免疫寛容が十分に働かない事が不妊症の原因の一つと考えられる。このような母体－胎児間の免疫学的な異常による不妊症に対して、免疫

抑制剤であるタクロリムスを投与し、母体の免疫状態を正常化することにより妊娠を成功させることが期待できる。さらに、不育症を併発している場合には流産となる可能性はあるものの、これまで全く妊娠にいたらなかった方が臨床的妊娠に至り、妊娠が継続して児を得ることは十分に期待できる。

(先進医療にかかる費用)

本技術にかかる総費用は、①タクロリムス 2 mg/日投与群で 17,920 円、②タクロリムス 4 mg/日投与群で 35,840 円である。いずれも研究費負担のため患者負担はない。

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
協力医療機関	なし (今後追加予定)

## 2. 先進医療技術審査部会における審議概要

(1)開催日時：令和4年4月18日(月) 16:00～

(第132回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

国立研究開発法人 国立成育医療研究センターから申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「適」とし、本会議において指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、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132回先進医療技術審査部会資料1-2, 1-3参照

(本会議での指摘事項及び回答)

第132回先進医療技術審査部会からの指摘事項回答参照

## 3. 先進医療技術審査部会での検討結果

国立研究開発法人 国立成育医療研究センターからの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った。その結果、試験群設定、同意説明、安全性評価等に懸念があったものの、評価委員とのやり取りの中で妥当な修正がなされたとして、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

**先進医療 B 実施計画等評価表（番号 B126）**

評価委員 主担当：真田  
副担当：佐藤 副担当：上村（夕） 技術専門委員：北脇

先進医療の名称	不妊症患者に対するタクロリムス投与療法
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	<p>我が国では2017年の時点で45万周期の不妊症治療が行われている。原因不明の不妊症は全体の10-15%を占めると考えられていたが、近年ではその頻度が大幅に増えていると推測されている。受精卵が子宮内膜に着床する際、免疫寛容が十分に働かない事が不妊症の原因の一つと考えられるため、本試験では、既存の治療方法で挙児を得られなかった患者で母体や胎児（受精卵）の双方には異常は無く、母体-胎児間の免疫学的な異常により不妊症となっていると考えられる方々を対象とし、免疫抑制剤であるタクロリムスを投与するものである。無治療の場合（対照）の臨床的妊娠の割合を5%と設定し、低用量群（タクロリムス2mg/日）と高用量群（タクロリムス4mg/日）の各群と対照に関して、片側二項検定で比較することにより、重症不妊症患者に対するタクロリムスの投与量、有用性、安全性を検討する。</p> <p>○主要評価項目： 胚移植後3週の臨床的妊娠の有無（経膈超音波検査による胎嚢確認の割合）</p> <p>○副次評価項目： 胚移植後2週時の生化学的妊娠（hCG）の有無（hCG20IU/mL以上の割合）（異所性妊娠は20IU/L以上でも「生化学的妊娠」から除外する。）</p> <p>○安全性評価項目 流産数、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</p> <p>○予定試験期間： 先進医療告示日～2024年10月（登録期間：～2023年11月）</p> <p>○目標症例数： 26例</p>

【実施体制の評価】 評価者： 真田

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 試験群設定や安全性評価項目等につき多少の懸念があったが、妥当な修正がされたと判断し「適」とした。		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【実施体制の評価】 評価者： 北脇

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【倫理的観点からの評価】 評価者： 佐藤

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 同意に関しては、本人のほか、パートナーの同意を原則としては対面で（それができない場合には本人確認手段を講じたうえでオンラインで）得ることとなった。健康被害に対する補償は、まずは健康保険を用いた治療を行った後、臨床研究保険にて行うことになっており、内容含め適切と判断した。		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【試験実施計画書等の評価】 評価者： 上村（夕）

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>本臨床試験は対照群を設定しない試験デザインであり、本試験薬の有効性の適切な評価には限界があると考えられるものの、照会事項に対する回答者の下記見解を踏まえ、適と評価しました。1. 本試験において一定の有効性・安全性が確認できた場合、医療上の必要性が高い未承認薬・適応外薬検討会議（未承認薬検討会議）の未承認薬迅速実用化スキームへ要望を行う。それを経て薬事申請に向けては次試験にて（プラセボを対照とした）Phase II b 相当の治験を計画しており（資料 1-4_ロードマップ）、本試験は Proof of Concept (POC) の取得目的とした試験との位置づけである。2. 次期試験では 2 回目のレスキュー治療（1 回目の治療がうまくいかなかった集団を対象に実薬の投与）を検討しているが、本試験では予算の関係上難しいことから無治療群を設定した場合、無治療群にランダム割り付けされた参加者から同意撤回される可能性が高く、実施可能性が低い。3. 本試験の適格基準（過去 3 回実施した不妊治療で妊娠に至っていない）の対象者における妊娠割合についてガイドライン等で公表されているデータはないものの、このような重症不妊症患者の妊娠割合は極めて低いと考える蓋然性が高く、不妊治療の専門家で設立したプロトコル委員会内で検討した結果、ヒストリカルコントロールとして閾値 5%は適切と考える。</p> <p>また、その他複数の照会事項に対して適切にご回答をいただき、試験実施計画書への修正がなされましたので、いずれも適と判断しております。</p>		
<p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p>		

【1～16の総評】

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適      条件付き適      継続審議      不適		
予定症例数    26 例		予定試験期間	先進医療告示日 ～2024 年 10 月 (登録期間: ～2023 年 11 月)
実施条件 :			
<p>コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）            （修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）            試験群設定、同意説明、安全性評価等に懸念があったものの、評価委員とのやり取りの中で妥当な修正がなされたと判断されたため「適」とした。</p>			

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： 不妊症患者に対するタクロリムス投与療法

2022年3月24日

所属・氏名： 国立成育医療研究センター 母性内科  
山口 晃史

※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. 研究計画書

「8-4.安全性評価項目」において、流産数、有害事象および副作用について評価する旨記載されていますが、その他の胎児側および母体側の周産期合併症、すなわち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ついても、研究期間内に可能な限り追跡しておく必要があります。

【回答】

ご指摘いただきありがとうございます。

この研究では胚移植3週後の胎嚢の確認までが評価期間となるため、周産期合併症等のデータを本研究内で集めることは難しいと考えます。ただし、胎嚢が確認された被験者に関しては、医療技術の概要にご記載いたしました通り、その後、出産までの経過を観察する観察研究を計画しており、ご指摘いただいた内容は全て観察研究の中で追跡し、評価致します。研究計画書に記載を追記いたしました。

2. 同意説明文書

「おなかのお子さんに対するタクロリムスの安全性について」の欄の説明が不十分です。患者は添付文書を容易に閲覧することができます。ここにはヒトにおいてタクロリムスが胎盤を通過し、早産および児の低出生体重、先天奇形、高カリウム血症、腎機能障害をきたすことが記載されています。これを読んだ患者が当然抱くであろう疑問や不安は同意説明文書を読むだけでは十分に解消されないでしょう。十分納得していただくには、もう少し詳細に科学的根拠を示しながら説明する必要があります。

本研究においてタクロリムスを絶対過敏期以前に投与することの説明もこれに含めて下さい。

さらに、低用量群と高用量群の安全性の観点からの説明が必要です。

【回答】

ご指摘いただきありがとうございます。

ご指摘いただいた通り、添付文書及び関連した情報を追記致しました。

また、この研究では絶対過敏期以前に投与終了すること、投与量と安全性に関して追記致しました。

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： 不妊症患者に対するタクロリムス投与療法

2022年3月30日

所属・氏名： 国立成育医療研究センター 母性内科

山口 晃史

※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. 研究計画書

本試験の主たる解析では、先行研究の無治療症例の生化学的妊娠割合を参照データとして閾値を5%と設定し、各タクロリムス群(2mg/日、5mg/日)の生化学的妊娠割合と比較することでその有効性を評価する試験計画となっております。先行研究の無治療症例は17例と少数例であり、また、比較可能性の観点から無治療群を対照群としたランダム化比較試験とすることが適切と考えられます。重症不妊症患者に対して、タクロリムス群と無治療群のランダム化比較試験を行う可能性についてご検討ください。また、重症不妊症患者における妊娠割合についてガイドラインや論文等で公表されているデータがありましたら提示してください。

### 【回答】

ご指摘いただきありがとうございます。ご指摘はごもつともだと考えます。

当初、私どももプラセボ対照の医師主導治験を計画しておりました。しかし、医師主導治験の実施に関しては企業の協力が得られませんでした。そこで、本試験を計画しました。

本試験で、有効性・安全性が示されれば、医療上の必要性が高い未承認薬・適応外薬検討会議(未承認薬検討会議)の未承認薬迅速実用化スキームへ要望を行う予定としています。本スキームで「先進医療Bで一定程度の実績があるもの」に該当し、医療上の必要性が高いと判断されれば、企業に開発要請がなされます。まずは早く企業の協力を得られるようにすることが本試験の主目的でございます。

そのため、早急に一定程度の有効性と安全性を示したいと考えております。プラセボを対照にした場合、試験を実施するために必要な研究費獲得や症例登録がとて難しく、試験期間がかなり長くなると考えておりますため、本試験の状況や目的を鑑みて、本試験はプラセボ対照ではなく、実薬のみで実施したいと考えております。

また、先行研究での治療対象は形態が良好であることが確認できる受精卵(新鮮胚、凍結胚、初期胚、胚盤胞を問わない)を用いて5回以上の胚移植を行っても生化学的妊娠へ至らない反復不成功の患者で妊娠不可能と考えられた42名(治療群25例、未治療群17例)で評価しており、本試験の被験者背景と類似した条件となります(Am J Reprod Immunol .2015 Apr;7(4):353-61.)。

日本産科婦人科学会での 2019 年における調査での妊娠率は凍結胚移植で 34.39%、新鮮胚移植で 21.0%であるとされており、妊娠率は年齢と共に低下することを示しています(日産婦誌73巻9号 1089-108)。しかし、重症不妊症患者の妊娠割合に関してガイドライン等で公表されている情報はありません。

そこで、不妊治療の専門家で設立したプロトコル委員会の委員で検討し、本試験の対象集団では 4 回目以降に妊娠する可能性は極めて低いと判断し、閾値を 5%とする現在の試験デザインは適切と考えました。

なお、本試験の対象は、母体側に通常治療できる問題や基礎疾患、受精卵側に問題が無く、母体の細胞性免疫が明らかに亢進している状態で、かつ過去の治療で生化学的妊娠へも至ったことが無いと限定しております。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答3

先進医療技術名：不妊症患者に対するタクロリムス投与療法

2022年3月30日

所属・氏名：国立成育医療研究センター 母性内科

山口 晃史

※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. 研究計画書標題

表紙の「2用量単群比較」という表現は、2群に割り付けられているので「2用量非盲検無作為割付並行群間比較試験」のような記載となるべきではないかと思われま

【回答】

ご指摘いただきありがとうございます。本試験は、高用量群と低用量群を比較するものではなく、各群において閾値との比較となります。そのため、統計解析担当者とも相談の上、2用量単群比較試験と表現しております。

2. 研究計画書「5-1.説明と同意取得の方法」

本人同様パートナーへの同意書署名を必須としている一方、パートナーへは本人が間接的に説明して署名することを許容していますが、その場合仮にパートナーの署名がパートナー自身のものではなかった場合それを排除できないため、パートナーの署名を必須とするならば、研究者によるパートナーへの直接の同意説明と署名の確認も必須とするべきではないでしょうか。

【回答】

ご指摘いただきありがとうございます。パートナーに来院頂き、直接説明することは臨床実態から考えると難しいです。本試験では、より臨床実態に即した方法として、パートナーへは本人が間接的に説明して署名することを許容したいと考えております。

3. 研究計画書「6-1. プロトコル治療」

本研究の対象者に有効な標準治療がない現状で、無作為割付により低用量に割り付けられ、安全性に問題はなかったが有効性が見られなかった症例について、一定の期間において高用量治療を試みる機会を与えることはしなくてよいのでしょうか。

【回答】

ご指摘いただきありがとうございます。

過去のデータをまとめた観察研究では 346 名のうち、初回投与で妊娠に至らず 2 回目投与を受けた患者は 205 例であり、うち約 10%が妊娠に至っております。ただし、2 回目の投与に関して実際の臨床現場では低用量で妊娠に至らない場合、同量で反復治療を行う場合とご指摘のように増量する場合があります。増量する基準なども明確ではないのが現状です。そのため、妊娠に至らなかった方については、本研究の中で増量するのではなく、これまでの治療情報をもとに再治療を必要と主治医が判断した場合は、自費診療で行うことと考えております。

#### 4. 研究計画書「6-3. 併用禁止薬」

例えば生ワクチンについては、接種から効果発現まで期間を要すると思いますが、これについても同意取得日から観察期間の終了日までの禁止で事足りるとする場合、現在の取り決めではワクチン接種の翌日に同意を取り翌々日にタクロリムス投与を開始することも理論的には可能となってしまう事について適切な修正が必要ではないでしょうか。

#### 【回答】

ご指摘いただきありがとうございます。除外基準に、「登録 2 か月以内に生ワクチンを接種した方」を追記致します。

#### 5. 研究計画書「7-3-1. 観察・検査・報告項目に関連する定義」

＜検査に関する定義＞」として、異所性妊娠が判明した症例につき、生化学的妊娠から除外すると定められていますが、これが異所性妊娠を「異常妊娠」ではなくそもそも「妊娠していない」扱いとして除外することになるとすれば、タクロリムスによる異所性妊娠の増加等を想定した疾病の発生状況は関知しないということになる懸念に対し、どのように措置される予定でしょうか。

#### 【回答】

ご指摘いただきありがとうございます。観察期間の中で評価するように「安全性評価項目」の項に、異所性妊娠数を追記致します。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答4

先進医療技術名：不妊症患者に対するタクロリムス投与療法

2022年3月29日

所属・氏名：国立成育医療研究センター 母性内科

山口 晃史

※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. 照会事項3-2に関連しますが、同意撤回書には患者氏名の欄のみがあり、パートナー氏名の欄はありません。パートナーの同意は必須ですが、パートナーは同意の撤回をすることは可能でしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございました。同意撤回書に追記致しました。

なお、本人とパートナーのいずれか一方が同意を撤回した場合には試験は中止と致します。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答5

先進医療技術名：不妊症患者に対するタクロリムス投与療法

2022年4月8日

所属・氏名：国立成育医療研究センター 母性内科

山口 晃史

※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. 照会事項3—1において、本試験は、高用量群と低用量群を比較するものではなく、各群において閾値との比較となるとの回答を頂いています。2群を比較しない場合、わざわざ2用量群を設定する意図はどのようなものでしょうか。また、仮に2群共に閾値をクリアした場合に、薬事承認に至るべき設定用量の選択については本研究のデータをもってどのように決定するお考えでしょうか。

【回答】

ご指摘いただきありがとうございます。

免疫異常が原因の不妊に対してタクロリムスが有効であると考えており、本試験の選択基準には「Th1/Th2 比が 10.3 以上の患者」という条件を設定しております。この Th1/Th2 比は、患者によって大きく異なり、さらに、これまでにタクロリムスを投与された方の過去データをまとめたところ、Th1/Th2 比が高い場合には高用量の投与が必要な可能性があります。そこで、本試験では治療前の Th1/Th2 比に対する投与量の妥当性を評価するために2用量といたしました。本試験では Th1/2 比による層別解析も実施予定です。仮に両群で閾値をクリアし、Th1/Th2 比と投与量による妊娠割合の違いがみられる場合には、Th1/Th2 比の大きい方には初回投与から高用量を設定するといった検討が必要になると考えております。

2. 照会事項3—2において、本人とパートナーの両方からの同意取得を必須としている一方、「パートナーに来院頂き、直接説明することは臨床実態から考えると難しいです。本試験では、より臨床実態に即した方法として、パートナーへは本人が間接的に説明して署名することを許容したいと考えております。」との回答を頂いております。臨床実態から難しい同意取得を必須としたうえで、パートナー本人からの直接の同意取得を研究者が直接確認できない状況が十分に起こりえる(換言すれば、仮にパートナーが反対の意思を持っていてもそれが隠蔽される可能性を多分に排除できないことが明らかである)今回の方法が、果たして正しい方法といえるかについては、再考をお勧めします。これならばむしろパートナーの同意取得を必須としないこと(これはあり得ないことだと思いますが)と同意ではないかという強い懸念を持ちます。

**【回答】**

ご指摘いただきありがとうございます。パートナーからの同意も、面前で署名してもらうこととし、来院が難しい場合にはオンライン(ビデオ通話)上で本人確認の可能な写真付き公的身分証明書(マイナンバーカード、運転免許証、パスポートなど)を提示頂いた上で本人確認を行ったうえで署名頂くこととします。これらの変更はプロトコルに追記します。

以上

## 先進医療審査の事前照会事項に対する回答6

先進医療技術名：不妊症患者に対するタクロリムス投与療法

2022年4月6日

所属・氏名：国立成育医療研究センター 母性内科

山口 晃史

※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. 研究計画書

回答2-1において本試験では、有効性・安全性が示されれば、医療上の必要性が高い未承認薬・適応外薬検討会議（未承認薬検討会議）の未承認薬迅速実用化スキームへ要望を行う旨の回答がありました。また、薬事承認に向けては企業治験を実施することが計画されており（資料 1-4\_ロードマップ）、本試験は Proof of Concept (POC) を得ることを目的とした試験との位置づけと理解いたしました。

一方で、回答2-1でプラセボの作成が難しいとの回答がありましたが、無治療群を対照としたランダム化臨床試験の実施についてご検討ください。主解析としては低用量・高用量の2用量群を併合して無治療群と比較することは可能と考えます。その場合、仮に無治療群 5%、治療群（高用量群と低用量群の併合）50%、両側  $\alpha$ エラー5%、検出力を 80%、割付比率を 1:1:1（無治療群:高用量群:低用量群）と設定すると、必要症例数は 48 例と算出されます。

### 【回答】

ご指摘いただいたとおり本試験の位置づけは PoC 取得であり、次期試験として Phase IIb 相当の治験を予定しています。現時点で利用できる治療成績は不妊治療の経験が豊富な単一施設の日常診療情報のみであり、次期試験のための実薬群に関する情報を得たいと考えています。次期試験では対照群としてプラセボの使用を検討しており、適格基準の条件（過去不妊治療が 4 回うまくできていない）を考慮すると、対照群の妊娠確率は 5%未満と考えられます。次期試験では 2 回目のレスキュー治療（1 回目の治療がうまくいかなかった集団を対象に実薬の投与）を検討していますが、本試験では予算の都合上難しい状況です。そのため、本試験で無治療群を置くと同意を得にくくなり、かつ無治療群に割り付けられた研究参加者は同意を撤回する可能性が高いと考えています。そのため、計画どおりの比較を行うことが難しく、本試験では無治療群を置かない計画にしたいと考えています。

### 2. 研究計画書

本試験は2用量群を設定してそれぞれ閾値と比較する試験デザインとなっておりますが、2用量群の設定が必要となる根拠の記載が不十分と考えます。研究計画書の設定根拠では、2018年から2019年の75例の日常診療データについて症例数の設定根拠に記載がありますが、2011年から2016年までのデータを集めた先行研究で得られた各用量の臨床的妊娠の割合についてご提示ください。



【回答】

ご指摘いただきありがとうございます。2011年から2018年までのデータを集めた先行研究(対象: 346人)で1mg群は、Th1/Th2比が小さい領域で40%程度の妊娠割合でしたが、Th1/Th2比が12~13を超えると妊娠割合が低下しました。2mg群は、おおむね30%~45%の妊娠割合でした。3mg群は、Th1/Th2比によらず55~60%程度の妊娠割合でしたが、Th1/Th2比が20を超えると妊娠割合が若干低下しました。4mgは対象者が14名と少なかったのですが、Th1/Th2比によらず60%程度の妊娠割合でした。

3. 研究計画書

選択基準「(2)生化学的妊娠に至らない原因が特定されていない患者」とあります。生化学的妊娠に至らない原因としては、排卵因子、子宮因子、造精機能障害等様々存在するように考えますが、現時点で検査しうる全ての不妊症の検査を実施した上で、原因が特定されない患者が対象となりますでしょうか。不妊症の原因や検査項目等を特定した上で、「(2)生化学的妊娠に至らない原因が特定されていない患者」を選択する必要についてご検討ください。

【回答】

ご指摘いただきありがとうございます。ご指摘を踏まえて、以下のようにプロトコルに追記いたしました。

(2)過去に以下の評価を行ったが、生化学的妊娠に至らない原因が特定されていない患者。

排卵因子では性腺ホルモン、甲状腺ホルモン、糖代謝に関する異常の有無、卵管因子では癒着の有無、(子宮卵管造影、腹腔鏡検査)、子宮因子では形態異常、筋腫や内膜症、慢性炎症の有無(超音波、子宮卵管造影、MRI、腹腔鏡検査、子宮内膜細胞検査)、頸管因子では頸管炎(頸管粘液検査)の有無

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答7

先進医療技術名：不妊症患者に対するタクロリムス投与療法

2022年4月8日

所属・氏名：国立成育医療研究センター 母性内科

山口 晃史

※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. 研究計画書

照会回答5-1および照会回答6-1より、本試験がPoC取得の位置づけであり、副次的に実施されるTh1/Th2比による層別解析の結果も次相の試験デザインを検討する上で重要なデータになるかと思えます。Th1/Th2比が高い症例(あるいは低い症例)が低用量群と高用量群のいずれかに偏ることがないように、割付因子にTh1/Th2比を加えることをご検討ください。また、Th1/Th2比による層別解析を13.2節の解析事項に加えることをご検討ください。

【回答】

ご指摘いただきありがとうございます。割付因子及び層別解析についてプロトコルに追記します。

以上

## 第 132 回先進医療技術審査部会からの指摘事項

先進医療技術名： 不妊症患者に対するタクロリムス投与療法

2022 年 4 月 21 日

所属・氏名： 国立成育医療研究センター 母性内科

山口 晃史

※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ください。

1. ロードマップにおいて、海外のガイドラインにも記載がないとありますが、その理由が分かるようであればお示してください。また、生殖移植学会において推奨度 C とありますが、その意味と理由についてもお示してください。なお、患者様が不安にならないように、これらについて説明同意文書に反映してください。

【回答】

米国生殖医学会のガイドラインでは、治療方法のガイドラインとしてではなく、期待される治療薬の一つとして紹介されております<sup>(1)</sup>。(海外では不妊症と不育症の両者を含め Infertility と表記しております。従って、国外ガイドラインでは不育症および不妊症が含まれています)。

このガイドラインの中には、「健康な妊娠経過は、着床の成功やトロホブラストの浸潤、良好な胎盤形成と胎児の成長を促すためには母体側の免疫寛容が必要である。Th1 および Th2 は免疫拒絶や寛容に関係、末梢血中の Th1/Th2 比の高値は反復不成功における拒絶に関与している。Th1 の免疫応答は同種移植(アログラフト)と同じように受精卵や胎児に対する拒絶を促す」と記載されています。この理論的な根拠から、免疫抑制剤であるタクロリムスを用いた研究をしている山口等の論文<sup>(2)</sup>が有効性を示している治療法として1項目で紹介されています。用量・用法は本文中に明確な定義はされず、山口等の論文引用で示しています。

免疫療法の有効性を示す根拠となる論文は、このガイドラインの参考文献(86 論文)にあり、多くの免疫療法が評価されている中、タクロリムスの有効性を示す根拠論文は山口等の論文 1 報でした。他の治療法も同時に紹介されていますが、残念ながらこの領域は根拠に乏しいものが多いと指摘しており、G-CSF, Intravenous Fat Emulsions, IVIG, Adalimumab, Peripheral Mononuclear Cells, Spermatozoa とともにタクロリムスによる治療法も Grade C (Quality of Evidence<sup>※</sup>)と評価されています。Grade B は Seminal Plasma、Grade A は低用量アスピリン、プレドニンのみでした。Grade A の低用量アスピリン、プレドニンは主に不育症の治療法で評価されており、Grade B の Seminal Plasma は薬事承認されておらず、不妊症を対象とした場合、ここに挙げられているほとんどの治療法はエビデンスレベルが低い評価となります。タクロリムスに関しては、Infertility への有効性は認められていますが、症例数が少ないことや無作為化比較試験による結果でないことが指摘されております。

※Quality of Evidence (A: High Quality, B: Good Quality, C: Low Quality or Major Flaws)

加えて、米国生殖医学会(ASRM)の a systematic review and meta-analysis でもタクロリムスが有用な治療薬剤として紹介されており<sup>(3)</sup>、近年では COVID-19 感染状況下での使用法についてのガイドもなされています<sup>(4)</sup>。

日本の生殖医療ガイドライン(一般社団法人日本生殖医学会)では<sup>(5)</sup>、検査においては、Th1/Th2 比は末梢血での細胞比率は反復着床不全の指標に関する評価として、過去の基礎医学的研究論文の報告と山口等の論文内容<sup>(2)</sup>が提示されています。また、今後の課題として、基準値と採血のタイミング、末梢血での Th1/Th2 比が子宮内膜での Th1 細胞(CD4+/CD184+/CD196-)と Th2 細胞(CD4+/CD184-/CD196-)を反映するのか否か、などの更なる検討が必要であると記されています。

治療においては、反復着床不全に対するアスピリン・グルココルチコイドによる治療は有効である可能性はある、また、反復着床不全に対するヘパリン・タクロリムス・ヒドロキクロリン・免疫グロブリン・脂肪乳剤・抗TNF阻害薬などの治療は研究としての使用が考慮されると記されており、全て推奨度 C と評価されています。

タクロリムスの使用に対しては、山口等の論文<sup>(2,6)</sup>より引用された Th1/Th2 比と用量・用法が詳細に紹介され、また、この山口等の論文に記されたタクロリムス治療プロトコルを用いて治療後に変動する関連サイトカインを主に研究した国外のグループでも同様の妊娠率であったことも併記されています<sup>(7)</sup>。

このように、過去の情報に基づいた化学的理論および実際の臨床において有用である可能性が示唆されている一方、国内でもエビデンスレベル向上の必要性を指摘されています。

上記内容を説明同意文書に簡潔に追記しました。

2. タクロリムスは CYP3A4 など代謝を受けますが、その観点で、併用注意や禁止薬、注意すべきことなどが参加医療機関や患者さんに伝わるような記載を要すると考えます。研究計画書、説明同意文書に反映してください。また、予想外の血中濃度の上昇に伴う副作用などが認められる可能性もあり、その際に血中濃度を追加で測定できるように、研究計画書の修正をご検討ください。

#### 【回答】

ご指摘いただきありがとうございます。試験薬がCYP3A4で代謝を受けるため、(1)シクロスポリン、(3)ボセンタンと併用した場合、代謝が競合し血中濃度が上昇する可能性があることを研究計画書と説明同意書に追記しました。また、禁止薬以外にも CYP3A4の影響を受ける薬剤や食品があることを説明同意書に追記致しました。副作用発現時に責任医師が必要と判断した場合には追加で血中濃度を測定できることをプロトコルに追記しました。

3. 先進医療実施届出書「17. 現時点での普及性」に記載があるように、エビデンスレベルの向上が必要な状況ですが、令和 2 年度子ども・子育て支援推進調査研究事業「不妊治療の実態に関する調査研究」によれば、回答した医療機関のうち 19.7%がタクロリムスを使用しているという旨の記載もあります。現状、我が国が世界に先駆けて研究を行っているということであれば、このような以前の知見を元に、本治療法について安全性の観点からわかっていることをお示しいただくべきではないでしょうか。その内容について研究計画書と説明同意文書に反映してください。

【回答】

この治療法の普及は、山口等の先行臨床研究の論文情報に基づいて、レディースクリニックが自由診療の中で行われた結果で、医療機関のうち 19.7%がタクロリムスを使用している情報は、不妊症治療の保険適用を目的とし、厚生労働省による令和 2 年度子ども・子育て支援推進調査研究事業「不妊治療の実態に関する調査研究」で得られたタクロリムスの使用実態調査からの情報であります。従って、有効性及び安全性の情報は得られておりません。

一方、先行臨床研究を行ってきた杉山産婦人科ではこれまでに 300 症例以上の治療を行っております。過去の治療経験での投薬による副作用は、極まれ(1%程度)にみられる消化器症状(下痢)のみで、易感染性、肝機能や腎機能障害は認めておりません。また、下腹部痛や性器出血などの症状とタクロリムス投与との因果関係が認められる症例もありませんでした。

催奇形性の情報に関しては、妊娠中にタクロリムスを継続投与していた移植症例と膠原病症例における過去の臨床安全性情報と同様に、先行研究でも 109 例の母親から生まれた出生児 113 例中に 1 例も奇形がみられていない事を報告しております<sup>(8)</sup>。

発達の情報に関しては、催奇形性の情報と共に 2016 年に倫理審査承認後(国立成育医療研究センター承認番号 1636)出生後 0 歳 1 ヶ月より 6 歳 11 ヶ月に至るまで評価可能な国内の発達スケール(KIDS scale)を用いて 0,1,3,5 歳時に評価を行う調査を開始し、一部(35 例)論文内に報告しております<sup>(8)</sup>。現在、94 例がエントリーし現在も調査解析を続けております。

また、日本の生殖医療ガイドライン(一般社団法人日本生殖医学会)では<sup>(5)</sup>、「禁忌」とされていた記載に関しては、「治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に投与する」と変更になったことが記載されています。

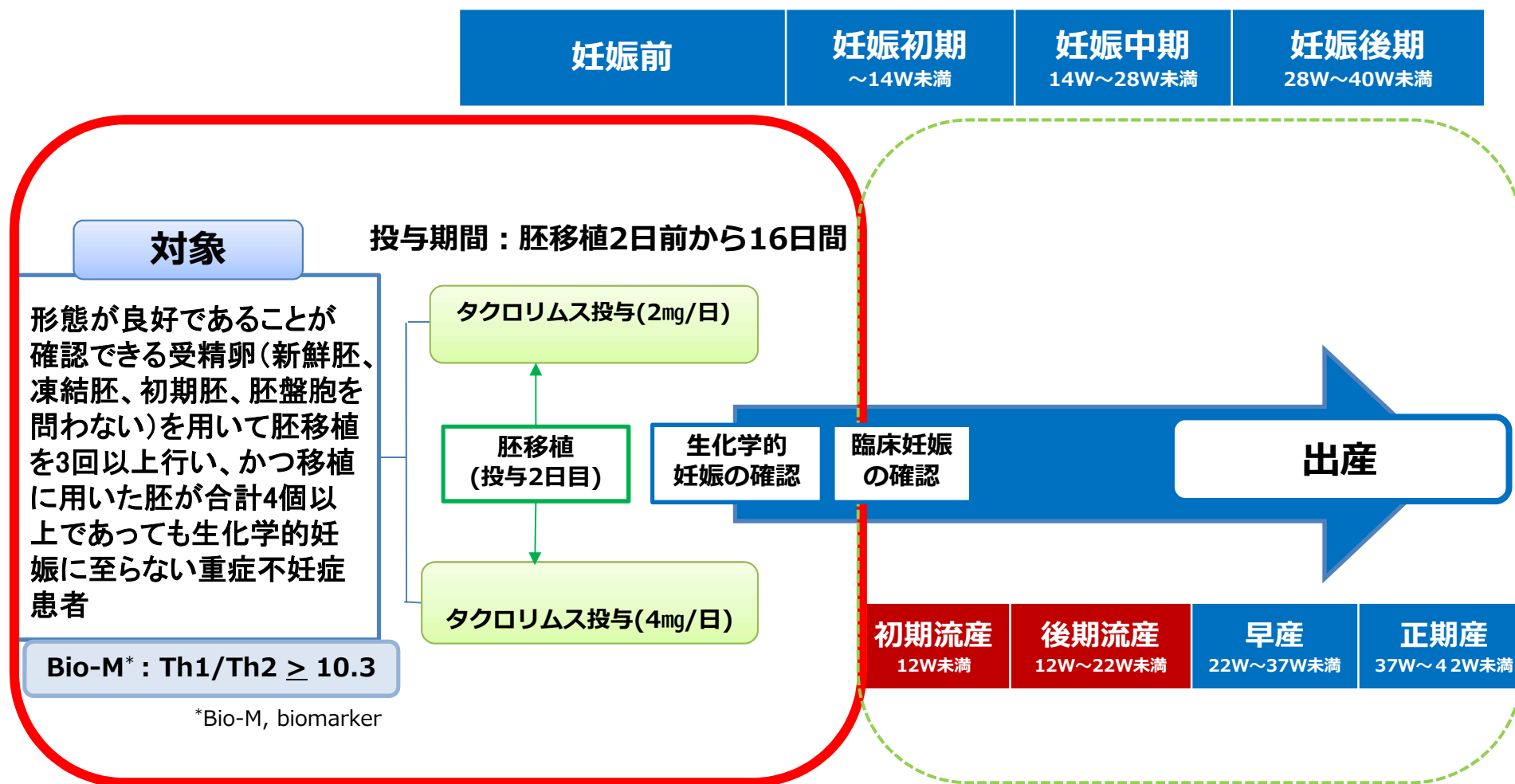
研究計画書に「1-4. 安全性 に関する情報」の項目を追加し、上記の安全性に関する情報を追記しました。また、説明同意文書にも簡潔に追記いたしました。

1. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. The role of immunotherapy in in vitro fertilization: a guideline. Fertil Steril 2018;110:387-400. doi: 10.101.
2. Nakagawa K, Kwak-Kim J, Ota K, Kuroda K, Hisano M, Sugiyama R, Yamaguchi K. Immunosuppression with Tacrolimus Improved Reproductive Outcome of Women with

- Repeated Implantation Failure and Elevated Peripheral Blood Th1/Th2 Cell Ratios. *Am J Reprod Immunol.* 2015; 73: 353–61. doi: 10.1111/aji.12338
3. Achilli C, Duran–Retamal M, Saab W, Serhal P and Seshadri S. The role of immunotherapy in in vitro fertilization and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta–analysis. *Fertil Steril.* 2018;110:1089–1100. doi: 10.101
  4. Kwak–Kim J, Ota K, Sung N, Huang C, Alsubki L, Lee S, Han JW, Han A, Yang X, Saab W, Derbala Y, Wang WJ, He Q, Liao A, Takahashi T, Cavalcante MB, Barini R, Bao S, Fukui A, Lédée N, Coulam C. COVID–19 and immunomodulation treatment for women with reproductive failures. *J Reprod Immunol.* 2020 Sep;141:103168. doi: 10.1016
  5. 日本生殖医学会 HP, [http://www.jsrm.or.jp/public/funinsho\\_qa04.html](http://www.jsrm.or.jp/public/funinsho_qa04.html)
  6. Nakagawa K, Kwak–Kim J, Kuroda K, Sugiyama R, Yamaguchi K. Immunosuppressive treatment using tacrolimus promotes pregnancy outcome in infertile women with repeated implantation failures. *Am J Reprod Immunol.* 2017;78. doi: 10.1111/aji.12682.
  7. Bahrami–Asl Z, Farzadi L, Fattahi A, Yousefi M, Quinonero A, Hakimi P, Latifi Z, Nejabati HR, Ghasemnejad T, Sadigh AR, Heidari MH, Nouri M, Novin MG, Dominguez F. Geburtshilfe Frauenheilkd. Tacrolimus Improves the Implantation Rate in Patients with Elevated Th1/2 Helper Cell Ratio and Repeated Implantation Failure (RIF). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2020;80:851–862. doi: 10.1055/a–1056–3148.
  8. Nakagawa K, Kwak–Kim J, Hisano M, Kasahara Y, Kuroda K, Sugiyama R, Yamaguchi K. Obstetric and perinatal outcome of the women with repeated implantation failures or recurrent pregnancy losses who received pre– and post– conception tacrolimus treatment. *Am J Reprod Immunol.* 2019 May 13:e13142. doi: 10.1111/aji.13142.

以上

# 不妊症患者に対するタクロリムス投与療法



## 先進医療B/特定臨床研究

観察研究\*

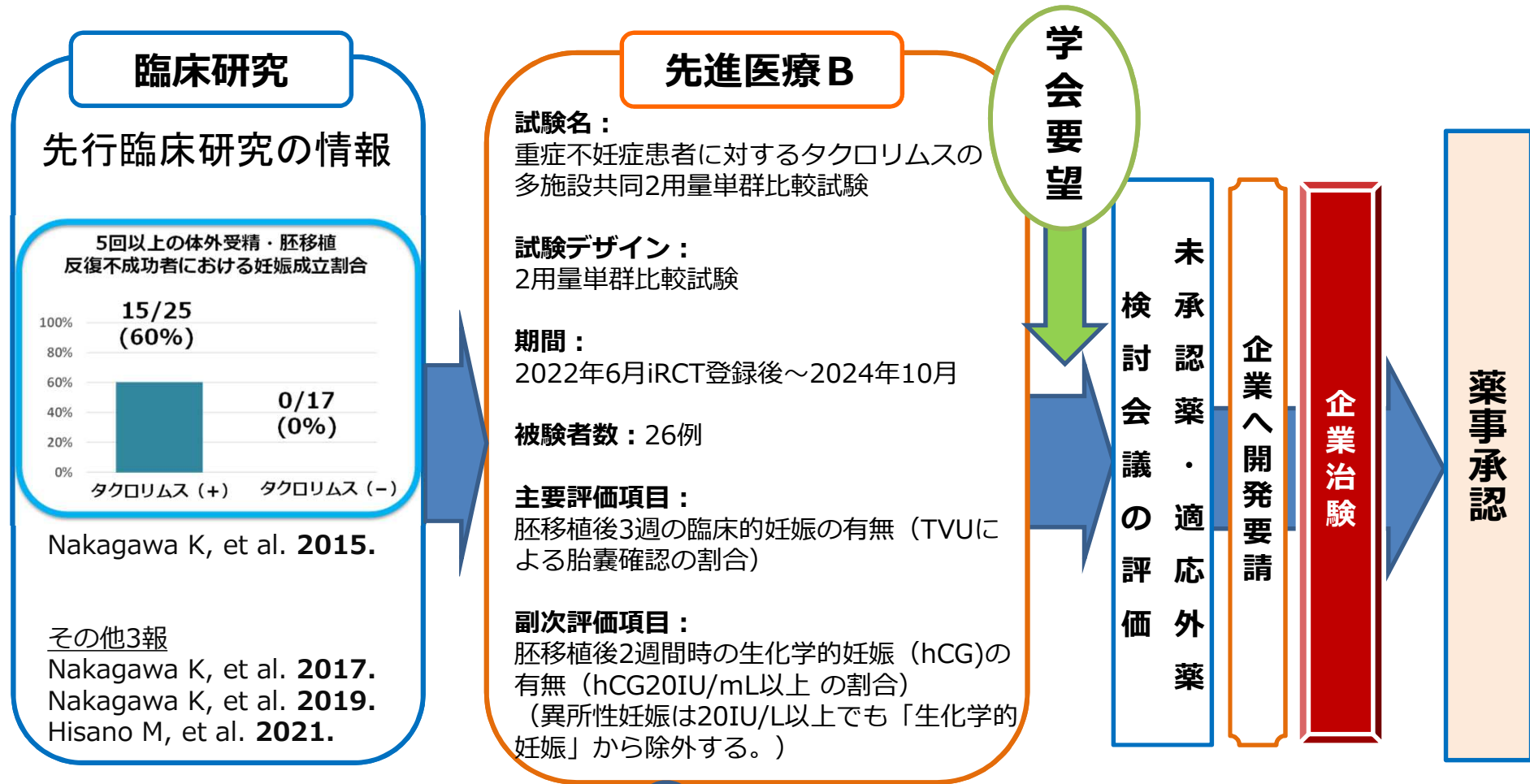
◆ 主要評価項目:胚移植後3週時の臨床的妊娠の有無(経膈超音波検査(TVU)による胎嚢確認の割合)

\*先進医療Bとして実施する特定臨床研究で臨床的妊娠が確認された患者の出産までのデータは、観察研究で収集予定

# 薬事承認申請までのロードマップ (先進⇒治験)

試験薬：タクロリムス (製品名：プログラフカプセル1mg)

先進医療での適応疾患：不妊症



**欧米での現状** 薬事承認: 米国(有・無) 欧州(有・無)  
 ガイドライン記載: (有・無) → 有りならば概要:  
 進行中の臨床試験(有・無)

※ 本邦の生殖医療ガイドラインにおいては、推奨度Cと評価がされている。



**【別添 1】「不妊症患者に対するタクロリムス投与療法」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）**

1. 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

2. 協力医療機関

- ・ なし

3. 予定協力医療機関

- ・ 医療法人杉一会 杉山産婦人科新宿
- ・ 東京医科大学病院
- ・ 山梨大学医学部附属病院

**【別添2】「不妊症患者に対するタクロリムス投与療法」の期待される適応症、  
効能及び効果（申請書類より抜粋）**

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：不妊症

効能・効果：有効な既承認治療がなく、標準治療は存在しない母体－胎児間の免疫学的な異常、特に胎児（受精卵）を拒絶する方向へ活性化する母体の免疫応答を制御し、母体の免疫状態を正常化することによる、母体の免疫異常が原因とされる不妊症に対する改善

### 【別添3】「不妊症患者に対するタクロリムス投与療法」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

#### 5. 被験者の適格基準及び選定方法

以下の選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない研究対象者を登録適格例とする。

##### 【選択基準】

- (1) 形態が良好であることが確認できる受精卵（新鮮胚、凍結胚、初期胚、胚盤胞を問わない）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個以上であっても一度も生化学的妊娠に至らない患者。
- (2) 生化学的妊娠に至らない原因が特定されていない患者。
- (3) 登録時年齢が20歳以上40歳未満の患者。
- (4) 月経直後から排卵までの期間（低温期）に測定したTh1/Th2比が10.3以上の患者。
- (5) 生殖補助医療技術（体外受精および顕微授精）を行うために採卵し、受精・培養後の凍結胚が確保されている患者。
- (6) 試験期間を通じ、継続する通院もしくは入院が可能な患者。
- (7) 本試験の実施について十分な説明を受け、臨床研究審査委員会で承認された文書を用いてパートナーも含めて同意が得られている患者。

##### 選択基準の設定根拠

- (1)、(2)、(4)は、本研究の治療対象となる重症不妊患者の条件であるため設定した。
- (3)は、未成年は対象外とし、年齢による影響を極力除外可能な妊娠可能年齢とするため設定した。
- (5)、(6)は本研究を行うにあたり必要な条件であるため設定した。
- (7)は、本研究を倫理的に遂行するために設定した。

##### 【除外基準】

- (1) 不妊症治療として、下記の免疫抑制薬による治療歴がある患者  
タクロリムス、アザチオプリン、ミゾリビン、ミコフェノール酸モフェチル、シクロホスファミド水和物、グスペリムス塩酸塩、エベロリムス、シクロスポリン、バシリキシマブ、インフリマキシブ、エタネルセプト、ゴリムマブ、トシリズマブ、カナキヌマブ、リツキシマブ、アバタセプト、副腎皮質ステロイド、大量 $\gamma$  グロブリン。
- (2) 慢性子宮内膜炎に罹患している患者  
スクリーニング期間（登録日の14～56日前）に着床期（自然周期の排卵後6～8日目、ホルモン補充周期の黄体補充6～8日目）の子宮内膜組織診を行う。10視野中2個以上のCD138陽性形質細胞の子宮内膜間質内への浸潤が認められるものを慢性子宮内膜炎と診断し、試験対象から除外する。ただし、慢性子宮内膜炎の既往歴のある患者は、慢性子宮内膜炎の治療後に1回以上胚移植を行い妊娠に至らなかった場合はエントリー可能とする。
- (3) HIV、HCV、HBVのいずれかに感染している患者（HIV抗体、HCV抗体、HBs抗原陽性の患者。HBVに関してはHBc抗体かつ／またはHBs抗体陽性の場合、担当医の判断でHBV-DNAを測定し、陰性の場合に限り組み入れ可能とする）、又は、その他の活動性のウイルス性感染症に罹患している患者。結核や深在

性真菌症（カンジダ、アスペルギルス、クリプトコッカスなど）による感染症にて治療中あるいは治療歴のある患者、その他の細菌感染症で治療中の患者。

(4) 登録時に降圧薬による治療を行ってもコントロール不良な高血圧（収縮期血圧 140mmHg 以上又は拡張期血圧 90mmHg 以上）を有する患者

(5) 登録時に腎機能低下（推定糸球体濾過率が 60 mL/分/1.73m<sup>2</sup> 未満）を有する患者

(6) 登録時に重症の肝機能障害（AST 又は ALT が各施設の基準値上限の 2.5 倍以上）を有する患者

(7) 狭心症、心不全、心筋梗塞、あるいは高度の不整脈（Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03【日本語訳 JCOG 版 - 2015 年 3 月 10 日】の grade 4 に示された所見）に罹患している、又は既往歴がある患者

(8) 免疫の低下する疾患に罹患している患者、又はこれらの既往歴がある患者

(9) 悪性腫瘍の患者（確定診断がなされていない「疑い」も除外とする）、又はこれらの既往歴がある患者

(10) 臓器移植を受けたことがある（ただし、角膜、毛移植等を除く）患者

(11) タクロリムスに対する薬剤アレルギーの既往歴がある患者

(12) 下記の臨床検査値異常を示す患者

白血球： $<2,000 / \mu\text{L}$ 、好中球： $<1,500 / \mu\text{L}$ 、血小板： $<50,000 / \mu\text{L}$

(13) 登録前 6 ヶ月以内に他の試験薬の投与を受けたことがある、又は試験参加期間中に他の試験に参加する予定がある患者

(14) 内分泌機能に異常があり、治療が行われていない患者

(15) 血液凝固異常を有する患者

(16) 抗リン脂質抗体症候群や他の自己免疫疾患で、不妊症および不育症に関係すると思われる疾患に罹患している患者

(17) パートナーもしくは本人に染色体異常がある患者

(18) 同意取得の時点でボセンタン投与中の患者

(19) 同意取得の時点で カリウム保持性利尿剤投与中の患者

## 【別添4】「不妊症患者に対するタクロリムス投与療法」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

### 7-1. 有効性及び安全性の評価

#### 【主要評価項目】

胚移植後3週時の臨床的妊娠の有無（経膈超音波検査（TVU）による胎嚢確認の割合）

#### 【副次評価項目】

胚移植後2週時の生化学的妊娠（hCG）の有無（hCG20IU/mL以上の割合）

（異所性妊娠は20IU/L以上でも「生化学的妊娠」から除外する。）

#### <探索的評価項目>

- ①CD4陽性細胞比率、CD8陽性細胞比率：CD4、CD8陽性細胞のバランス確認のため
- ②Th1細胞比率（INF- $\gamma$ +/CD4+）：細胞性免疫の優位性を評価（本邦測定方法）のため
- ③Th1細胞比率（TNF- $\alpha$ +/CD4+）；細胞性免疫の優位性を評価（国際的測定方法のため）
- ④活性化Th1細胞比率（Tbet+/TNF- $\alpha$ +/CD4+）：活性化したTh1細胞比率を評価のため
- ⑤Th2細胞比率（IL-4+/CD4+）：Th1細胞比率とともにTh1/Th2比の測定のため
- ⑥Treg細胞比率（Foxp3+/CD25+/CD4+）：全Treg細胞比率を評価のため
- ⑦活性化Treg細胞比率（Foxp3high/CD45RA-/CD4+）：免疫寛容の中心となる活性化したTreg(effector)を評価のため
- ⑧Th17細胞比率（INF- $\gamma$ +/IL-17A+/CD4+）：TregとともにTh17、Treg細胞のバランスを確認のため
- ⑨NK細胞比率（CD16+/CD56+/CD3+）：NK細胞比率を確認のため
- ⑩NK細胞活性：NK細胞の活性状態を評価のため
- ⑪ペプチドーム解析：母体胎児間の問題を評価（主に胎児側からのシグナル把握）のため
- ⑫子宮内膜：着床能の診断と着床障害予測のための子宮内膜バイオマーカーによる評価のため

#### <安全性評価項目>

流産数、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

副作用についても同様に集計する。

**【別添5】「不妊症患者に対するタクロリムス投与療法」の予定の試験期間及び  
症例数（申請書類より抜粋）**

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：研究期間： jRCT 公表後～2024 年 10 月（最終報告書作成までの期間）

登録期間： jRCT 公表後～2023 年 11 月

予定症例数：26 例

既の実績のある症例数：約 250 例（※）

（※）

成育医療研究センターを中心に開発を進めてきたが、2015 年に初回 PMDA 審査を受け、治験遂行への方針が明確であったこと、安全性の問題と臨床研究法の改訂に伴い臨床研究申請には膨大な準備が必要であったことから、当センターを含めアカデミアでの処方是不可であった。従って、当センターでの治療実績は無いが、妊娠後の経過は現在までに 152 例を診ている。

2011 年から 2018 年頃まで当時の倫理規定に従って、杉山産婦人科で患者より承諾を得、ほぼ杉山産婦人科のみで治療を行っていた。妊娠後は当センターへ全例紹介され、継続の必要性の検討を行い、出産までの経過を成育医療研究センターで診ている。この間、観察研究として妊娠中の免疫の変動や妊娠合併症の回避などの情報を蓄積し論文化してきた。出生後の児の経過に関しては 2017 年より「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」（当センター倫理承認番号 1636）を開始し、100 例程度、出生時、1 歳、3 歳、5 歳時での催奇形性と発達障害に関する情報を蓄積している。

ある程度の情報が蓄積し、2018 年に禁忌が外れ、多くのクリニックで使用開始された後は、杉山産婦人科では合併症の無い症例は杉山産婦人科内で出産までの経過を診ており、合併症のある症例のみを当センターで診ている。

近年では他院でタクロリムス妊娠した症例の継続診療および重症の不妊症、不育症患者が妊娠前に治療方法の相談を目的とし他院から当センターへの紹介が増加している。また、当センターで内科的なコントロールをしながら、当センター以外の山王病院、聖路加、日赤、慈恵医大、順天堂大学、昭和大学、その他で出産されている方も増えてきている。

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1	不妊症	(自) 2012 年 10 月 23 日	満 期 出 産	タクロリムス 1mg / 日で妊娠 妊娠経過は順調
年齢 38 歳 性別 男・♀		(至) 2012 年 10 月 28 日		
整理番号 2	不妊症	(自) 2013 年 9 月 15 日	満 期 出 産	タクロリムス 1mg / 日で妊娠 妊娠経過は順調
年齢 38 歳 性別 男・♀		(至) 2013 年 4 月 22 日		
整理番号 3	不妊症	(自)	満 期	タクロリムス 1mg / 日で妊娠

年齢 37 歳 性別 男・ <input checked="" type="radio"/> 女		年 月 日 (至) 年 月 日	出産	妊娠経過は順調
---	--	-----------------------	----	---------

他 約 250 例 (病名ごとに記載すること)

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

不成功例は 40-50% (200-250 例) で、妊娠していないため出産目的での入院は無く、安全性の問題が発生し入院した患者はいない

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1		(自) 年 月 日 (至) 月 日		
年齢 歳 性別 男・女				
整理番号 2		(自) 年 月 日 (至) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女				

他 例 (病名ごとに記載すること)

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

杉山産婦人科における 2018 年-2019 年の日常診療データを解析したところ、タクロリムス 2mg 群、3mg 群、4mg 群、3mg と 4mg を併合した群の生化学的妊娠は、それぞれ、44.4% (12/27)、58.8% (20/34)、57.1% (8/14)、58.3% (28/48) であった。本研究では低用量群として 2mg、高用量群として 4mg の投与を行い、その有効性を評価する。4mg 群の人数が他と比べて少なく、3mg 群と同等の生化学的妊娠が得られていることから、高用量群の生化学的妊娠は 3mg と 4mg を併合した群の推定値を利用して算出する。免疫系の関与する不妊症患者において生化学的妊娠から胎嚢確認までの期間の流産は 10.3%であったことから 14)、低用量群と高用量群の胎嚢確認確率をそれぞれ 35%と 47%と設定した。なお、単純計算ではそれぞれ 39.9%と 52.3%と見積もることができるが、日常診療の解析結果であることを考慮して保守的に設定した。また、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。有意水準 0.0125 の片側二項検定で対照の値を 5%として低用量群と高用量群それぞれを比較するとき、検出力が 0.8 を超えるのはそれぞれ 15 人と 8 人の解析対象があるときである。若干の除外を考慮し、合計 26 人を登録数と設定する。

【別添6】「不妊症患者に対するタクロリムス投与療法」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

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 2 mg/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 4 mg/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



【別添7】「不妊症患者に対するタクロリムス投与療法」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの(申請書類より抜粋)

先進医療名及び適応症： 先進医療名：不妊症患者に対するタクロリムス投与療法 適応症：胚移植を受ける不妊症患者	
<b>I. 実施責任医師の要件</b>	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (産婦人科、産科、婦人科または女性診療科)・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> (日本生殖医学会認定生殖医療専門医であること)・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> ( 5 ) 年以上・不要
当該技術の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> ( 1 ) 年以上・不要 別の施設でタクロリムスを投与し妊娠した患者を受け入れ、出産までの対応をした経験を含む
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として ( ) 例以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 [それに加え、助手又は術者として ( ) 例以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要]
その他(上記以外の要件)	
<b>II. 医療機関の要件</b>	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (産婦人科、産科、婦人科または女性診療科)・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：常勤の日本産科婦人科学会認定産婦人科専門医が1名以上配置されていること。
他診療科の医師数 注2)	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	<input checked="" type="checkbox"/> (胚を扱うことができる技術者)・不要
病床数	要 ( ) 床以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
看護配置	要 ( 対1看護以上)・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
当直体制	要 ( ) ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
緊急手術の実施体制	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
院内検査(24時間実施体制)	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 連携の具体的内容：緊急の場合その他当該療養について必要な場合に対応するため、他の保険医療機関との連携体制を整備していること。
医療機器の保守管理体制	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
倫理委員会による審査体制	審査開催の条件： <span style="color: red;">(再生医療等安全確保法及び臨床研究法に基づく研究においては、本項の記載は不要)</span>

医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要 (      症例以上) ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
その他 (上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等)	医療機関としての当該技術の実施症例数が 10 例以上、又は当該技術の実施症例数が 10 症例以上の医療機関との連携体制を整備していること。
<b>Ⅲ. その他の要件</b>	
頻回の実績報告	<input checked="" type="checkbox"/> (      月間又は3症例までは、毎月報告) ・ 不要
その他 (上記以外の要件)	

注 1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として (      ) 例以上・不要」の欄に記載すること。

注 2) 医師の資格 (学会専門医等)、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。