

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 相当の治療を計画しており（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>			