

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。ご指摘はごもっともだと考えます。

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