

第110回先進医療会議(令和4年5月12日)における先進医療Bの科学的評価結果

整理番号	技術名	適応症等	医薬品・医療機器等情報	申請医療機関 ※1	保険給付されない費用 ※1※2 (「先進医療に係る費用」)	保険給付される費用 ※2 (「保険外併用療養費に係る 保険者負担」)	保険外併用療養費分 に係る一部負担金 ※2	総評	その他 (事務的対応等)
161	不妊症患者に対するタクロリムス投与療法	不妊症	・プログラフカプセル (アステラス製薬株式会社)	国立研究開発法人 国立成育医療研究センター	1万8千円 (2mg/日 投与群の場合)  3万6千円 (4mg/日 投与群の場合)  (全額研究費負担)	-	-	適	別紙資料2

※1 医療機関は患者に自己負担を求めることができる。

※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。(四捨五入したもの)

【備考】

- 先進医療A
  - 1 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術(4に掲げるものを除く。)
  - 2 以下のような医療技術であって、当該検査薬等の使用による人体への影響が極めて小さいもの
    - (1)未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の適応外使用を伴う医療技術
    - (2)未承認等の検査薬の使用又は検査薬の適応外使用を伴う医療技術
- 先進医療B
  - 3 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴う医療技術(2に掲げるものを除く。)
  - 4 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの。

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  
 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
<p>内容：</p> <p>（概要・先進性）</p> <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> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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）</li> <li>・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。）</li> </ul> <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>予定症例数：26例</p> <p>（効果）</p> <p>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</p>

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

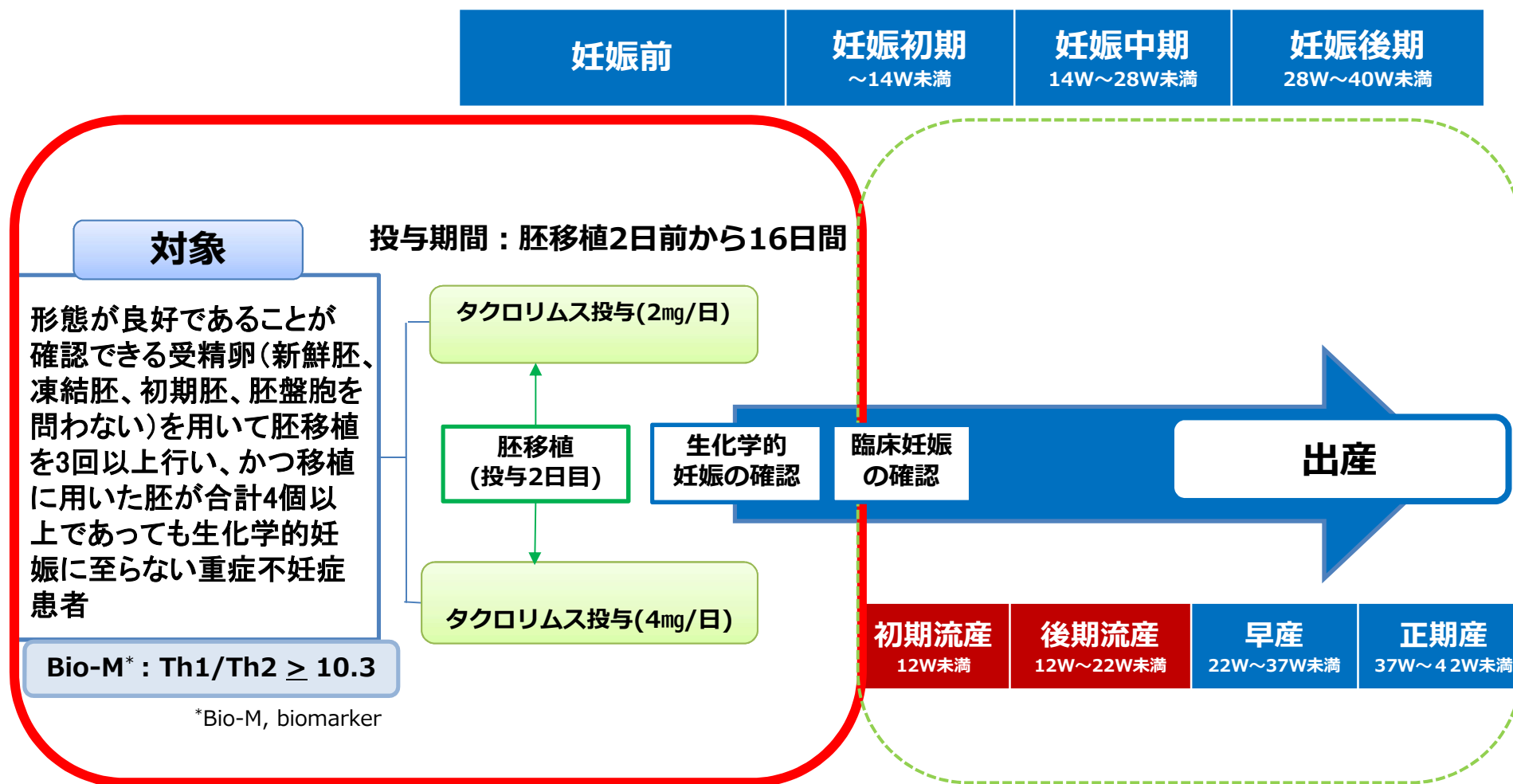
## 3. 先進医療技術審査部会での検討結果

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。

## 先進医療の内容 (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
<p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <p>世界中で不妊症および不育症患者は約 1 億 9 千万人存在する。挙児を希望したのち 1 年間妊娠が成立しない場合を不妊症と定義されており、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。</p> <p>今回、我々の提案する治療法は、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。従って、全く新しい概念の中で考案し、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り妊娠を成功させる世界で初めての治療方法である。</p> <p>(概要)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 目的：重症不妊症患者に対してタクロリムスの投与量、有用性、安全性を検討する。</li> <li>・ 主要評価項目：胚移植後 3 週の臨床的妊娠の有無（TVU による胎嚢確認の割合）</li> <li>・ 評価方法：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 2 mg/日）と高用量群（タクロリムス 4 mg/日）の各群と対照に関して、片側二項検定で比較する（有意水準 0.0125）。</li> </ul> <p>(効果)</p> <p>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。</p> <p>(先進医療にかかる費用)</p> <p>先進医療に係る費用は、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。</p>

# 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\*

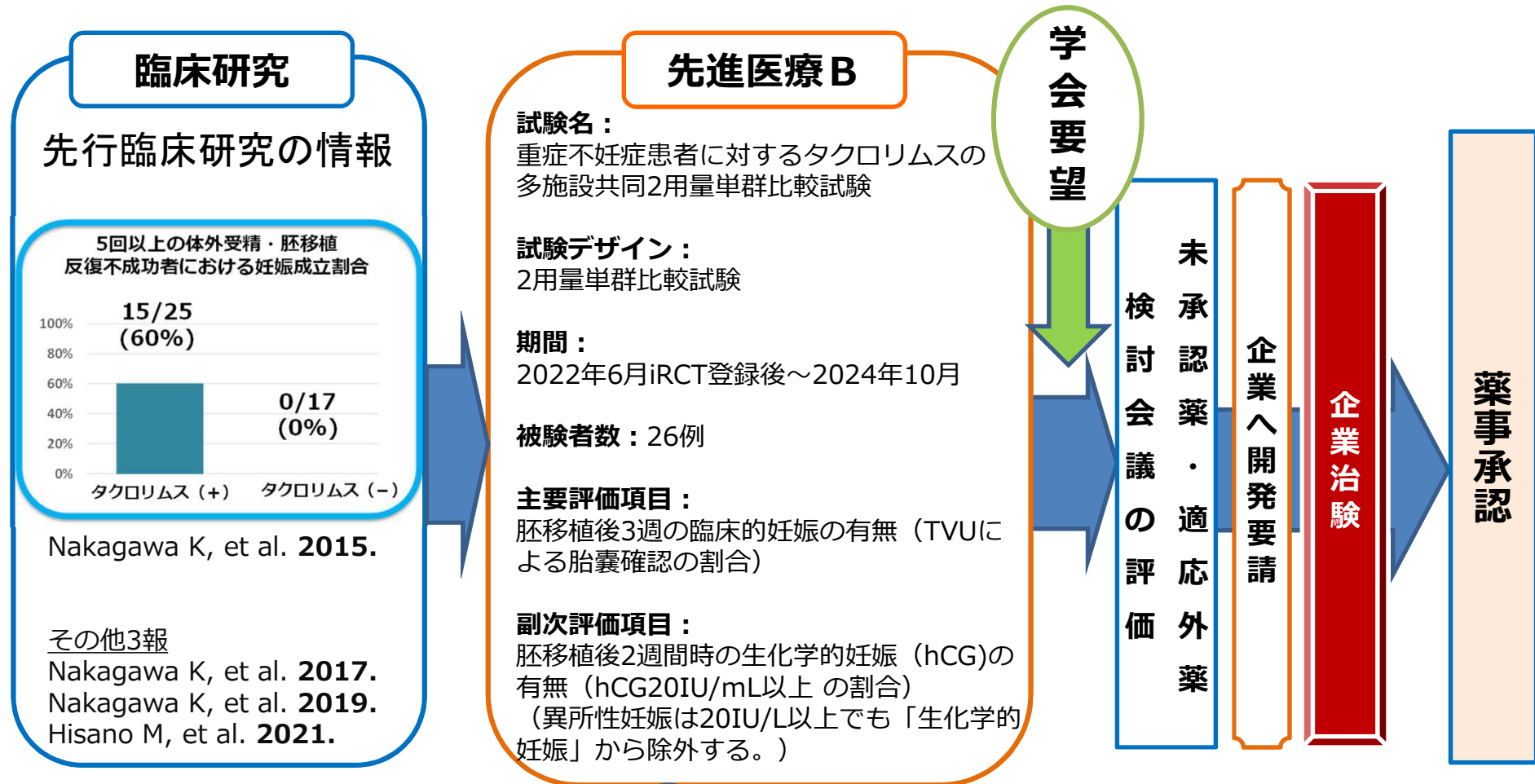
◆ 主要評価項目:胚移植後3週時の臨床的妊娠の有無(経膈超音波検査(TVU)による胎嚢確認の割合)

\*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。