

令和7年11月13日

「タクロリムス経口投与療法（告示旧41）」の総括報告書に関する評価について

先進医療技術審査部会

座長 竹内 勤

国立成育医療研究センターから提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で評価を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要及び申請医療機関からの報告の概要

先進医療の名称：

タクロリムス経口投与療法

適応症等：

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。）

医療技術の概要：

世の中には、挙児を強く希望しているにもかかわらず、従来の治療が成功せず、妊娠・出産に至らないことより、最終的に挙児を断念している患者が存在する。原因不明の不妊症に対する治療においては、新たな診断方法、治療方法が期待されている。

本研究では移植領域での治療に既に有効かつ副作用の少ない薬剤として用いられ、また、妊婦への安全性が高いと評価されているカルシニューリン阻害薬であるタクロリムスを世界的に全く新しい不妊症に対する治療方法として考案した。この治療法では細胞性免疫だけでなく、液性免疫の抑制と免疫寛容の促進へも作用する可能性がある。母体-胎児間における種々の免疫学的な問題を解決することにより、不妊症の治療だけでなく、良好な胎盤構築の誘導と病原抗体産生の抑制から、不育症や多くの妊娠合併症の予防効果、抗体の関与する胎児疾患の治療など将来的な適応拡大が考えられる。

【研究内容】

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2mg/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4mg/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

○主要評価項目：

【安全性評価基準】

異所性妊娠（疑いを含む）、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

【有効性評価基準】

胚移植後3週もしくは4週時の臨床的妊娠の有無（経膈超音波検査（TVU）による子宮内の胎嚢確認の割合）

胚移植後3週に胎嚢確認が出来なかった場合には、胚移植後4週時に生化学的妊娠の有無と胎嚢確認を行う。胎嚢確認された場合には臨床的妊娠とするが、確認されずにhCG値が生化学的妊娠判定日の値を超えている場合には「異所性妊娠疑い」とし、安全性評価を行う。その後の経過は観察研究で評価し、有害事象の収集を行う。

○副次評価項目：

【安全性評価基準】

胎嚢が確認された被験者および異所性妊娠疑いと判定された被験者に関しては、その後、出産までの経過を観察する観察研究の中で、異所性妊娠、流産、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関する情報を集める。

【有効性評価基準】

胚移植後2週時の生化学的妊娠（hCG）の有無（hCG 20 IU/L以上の割合）

（異所性妊娠は20 IU/L以上でも「生化学的妊娠」から除外する。）

○目標症例数：

26例（登録症例数：26例）

○試験期間：

2022年8月～2025年9月

医療技術の試験結果：

○有効性の評価結果

主要評価項目とした「胚移植後3週時（もしくは4週時）の臨床的妊娠ありの割合（胎嚢確認の割合）」は、低用量投与群で66.7%、高用量投与群で55.6%であった。対照の値を0.05とした二項検定（片側）を用いて群別に比較を行った結果、いずれの投与群もp値は0.0001未満となり有意水準0.0125より小さい値を示したことから、本試験治療は有効と判断した。

副次評価項目とした「胚移植後2週時の生化学的妊娠ありの割合」は、低用量投与群で66.7%、高用量投与群で55.6%であり、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」と同一であった。

○安全性の評価結果

安全性解析対象集団の26例において、異所性妊娠の発現は認められなかった。有害事象は、低用量投与群（17例）では発現を認めず、高用量投与群（9例）で1例1件の発現（そう痒症）を認めた。重篤な有害事象及び重症度がGrade 2以上の有害事象の発現はなく、発現した有害事象（副作用と判定）の重症度はGrade 1であった。重症不妊症患者への安全性に対する新たな懸念は認められず、本試験治療の高い安全性が確認された。

○結論

本研究の結果から、重症不妊症患者に対する本試験治療は、安全性が高く有効な治療

法であると判断した。

## 2. 先進医療技術審査部会における審議概要及び検討結果

- (1) 開催日時：令和7年10月10日（金）16:00～  
（第180回 先進医療技術審査部会）  
令和7年11月13日（木）16:00～  
（第181回 先進医療技術審査部会）

### (2) 議事概要及び検討結果

国立成育医療研究センターから提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で、有効性・安全性等に関する評価が行われ、重要な指摘事項、総評としての概要は以下のとおりであった。

- 報告書内にも記載されているが、すでに一般臨床でも一部使われているものである。使用に際して、例えば「流産や着床不全を防ぎます」という名目の下、無制限に投与されてしまうことはどこかで感染症や悪性腫瘍に関する問題が発生するリスクを懸念する。よって、今回のような高次医療機関で3回着床不全など一定の制約の下で使用されることが適当と考える。また、同じ目的で利用されている他の技術（PGT-A等）との使い分け等についても今後検討していくことが望ましいと考える。

当該技術の総括報告書を了承し、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181回先進医療技術審査部会 資料8参照

(評価技術の概要)

第180回先進医療技術審査部会 資料2－3参照