

## 先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧 B41）

別紙 3 - 2

評価委員 主担当： 木村

副担当： 伊藤

先進医療 の名称	タクロリムス経口投与療法 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。）
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>【背景】</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>【研究内容】</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>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</li> </ul>

	<p>○主要評価項目：</p> <p>【安全性評価基準】</p> <p>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。</p> <p>有害事象について以下を集計する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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</li> <li>・ 各有害事象の発現者数及び発現割合、件数</li> <li>・ 重症度別の有害事象の発現者数及び発現割合</li> </ul> <p>【有効性評価基準】</p> <p>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）</p> <p>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。</p> <p>○副次評価項目：</p> <p>【安全性評価基準】</p> <p>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。</p> <p>【有効性評価基準】</p> <p>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）</p> <p>（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。）</p> <p>○目標症例数：</p> <p>26 例（登録症例数：26 例）</p> <p>○試験期間：</p> <p>2022 年 8 月～2025 年 9 月</p>
--	---

<p>医療技術 の試験結 果</p>	<p>○有効性の評価結果</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>○安全性の評価結果</p> <p>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。</p> <p>○結論</p> <p>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。</p>
<p>臨床研究 登録ID</p>	<p>jRCTs031220235</p>

主担当： 木村構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E. その他
コメント欄： 比較対象が既に認められているものであれば A とも考えられる。質問させていただいたような情報もあるので B とした。	

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D. その他
コメント欄： 今回の少数集団では問題は出ていない。	

技術的成熟度	A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。 D. その他
コメント欄： 今回大きな副作用などは出ていないが、やはり細胞性免疫の抑制がかかる薬剤であり、使用に際しては一定の観察が必要である。この観点から技術的成熟度を A とした。	

総合的なコメント欄	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（こう説明すれば患者はわらをもつかむ思いで1回目からの使用に同意するのがこの業界の問題点である、と認識してい
-----------	---

	る。) 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。
--	--

薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄	ドラッグリポジショニングの一環として有用な情報である。今回の研究では治療前末梢血中のTh1/Th2比を試験組み入れの条件としていたが、今回の探索的結果からも本検査が本当にこの治療の有用性を反映しているかどうかについては検討の余地があると考ええる。
--	---

副担当： 伊藤構成員

有効性	<input checked="" type="checkbox"/> A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 <input type="checkbox"/> B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 <input type="checkbox"/> C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 <input type="checkbox"/> D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 <input type="checkbox"/> E. その他
<p>コメント欄：</p> <p>低用量群と高用量群それぞれで、独立に有意性が検証されており、高い胎嚢確認確率が得られていると考えられる</p>	

安全性	<input checked="" type="checkbox"/> A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) <input type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) <input type="checkbox"/> C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) <input type="checkbox"/> D. その他
<p>コメント欄：</p> <p>高用量群であっても、Grade2 以上の有害事象を認められておらず、安全性は高いと考えられる</p>	

技術的成熟度	<p><input checked="" type="checkbox"/> A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>技術的困難さは、ほとんどないものと思われる</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：タクロリムス経口投与療法 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。)

2025 年 8 月 29 日

所属・氏名： 国立成育医療研究センター・山口晃史

## 1. 報告書では

○ 先行研究では、明らかな原因を認めない不妊症例のうち、過去に 4 回以上形態良好な卵を用いた胚移植を行っても妊娠に至らない着床障害の患者 25 名に対しタクロリムスを胚移植前後 16 日間(移植前 2 日、移植後 14 日)投与し、60%の患者が妊娠、その中の 94%の患者が満期産で健常生児を得た。一方、タクロリムスを使用しなかった患者 17 例は 0%の妊娠率であった。

○ 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。

などを根拠に今回のタクロリムスの有用性を証明しておられます。この研究計画はすでに承認されており、この結論に対して異論はありません。しかし、PGT-A のない時代の多数回妊娠不成立事例に対する後方視的研究によると、3 回胚移植不成功患者の 4 回目の臨床的妊娠率は 20%程度、と読めます(参考文献1)~3))。今回のタクロリムス投与群の成績はこの値よりもかなり高く、おそらく有意なものと(母集団が異なりますので統計学的には難しいと思いますが)思います。もし、可能であれば何らかの優位性を示すことは可能でしょうか。また、本研究では比較対照の閾値を「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%」とかなり低く設定しておられます。この点についての見解はいかがでしょうか。

## (参考文献)

1) Fang Y., et al. Impact of the number of previous embryo implantation failures on IVF/ICSI-ET pregnancy outcomes in patients younger than 40 years: a retrospective cohort study. Front Endocrinol 2023; doi.org/10.3389/fendo.2023.1243402

2) Yovel I., et al. Analysis of the fourth to eighth in-vitro fertilization treatments after three previously failed attempts. Hum Reprod 1994;9:738-741

3) Wang Y., et al. The number of previous failed embryo transfer cycles is an independent factor affecting implantation rate in women undergoing IVF/ICSI treatment. A retrospective cohort study. Medicine 2021; 100:9 dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000025034

【回答】

文献のご提示ならびにご指摘ありがとうございました。大変勉強になりました。今回のプロトコル作成において、統計解析計画の策定は過去の先行臨床研究の情報をもとに行われました。この先行臨床研究での対象者選択基準は主に「形態が良好であることが確認できる受精卵を用いて胚移植を3回以上行い、かつ移植に用いた胚が合計4個以上であっても生化学的妊娠にいたらない患者」でかつ「Th1/Th2比が10.3以上」の患者でしたので、「3回胚移植不成功」の患者はさらにTh1/Th2比で選択されております。

今回の研究では目標症例数を26例と設定し、「3回以上の胚移植で4個以上の胚を用いて不成功」(4-1選択基準(1))でかつ「Th1/Th2比が10.3以上」(4-1選択基準(4))で、さらに他の選択基準、除外基準も満たした症例を登録しており、登録完了までに90例の「3回以上の胚移植で4個以上の胚を用いて不成功」の患者のスクリーニングを行い、登録率は28.9%でした。

3回胚移植不成功患者の4回目の臨床的妊娠率は20%程度とご教示いただきましたが、「Th1/Th2比が10.3以上」の選択が加わることで、先行臨床研究では妊娠率は0%でありましたので、この結果をもとに統計解析計画を立てました。

2. タクロリムス投与の対象外となったTh1/Th2が低いのみでタクロリムス投与がなされなかった患者、すなわち「スクリーニングでTh1/Th2比以外の選択基準を満たし、除外基準も全て該当しない方の中で、Th1/Th2比が選択基準を満たしている方は累積研究参加者の約29%(26/90)」の64名の方々は、投与対象とならずとも体外受精-胚移植は続けておられることと推察します。この方々の妊娠予後が分かれば教えていただきたく思います。

#### 【回答】

スクリーニングで除外された患者さんは登録しておりませんので、研究の対象外となっております。従って、EDC(Electronic Data Capture)入力はされていないため本研究では評価いたしておりません。

ご指摘いただきました患者集団は免疫の関与しない原因不明の不妊症に分類されと考えます。新たに後方視的研究を計画し、スクリーニング脱後の治療方法と治療成績を得ることは可能と考えますが、治療施設の変更、治療再開の時期、治療期間等の条件が個々の患者で異なると推測されますので、長期間かつ広範囲な追跡調査が必要であり、現時点では評価は困難であります。

3. ○ 低用量投与群で66.7%(38.4~88.2)、高用量投与群で55.6%(21.2~86.3)であった。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(表11.4.1.1-1)と同一であった。

と、報告されていますが、通常生化学的妊娠率と臨床的妊娠率の間にはそれなり(数%以上)の乖離があることがほとんど、と認識しております。今回の臨床的妊娠に至るまでにpregnancy lossがなかったことはタクロリムスの効果と何らかの関係がありそうでしょうか。

#### 【回答】

今回の評価は26症例での検討になりますが、生化学的妊娠率と臨床的妊娠率に差はありませんでした。臨床的妊娠後は、流産を含め別の観察研究により出産までの調査を継続して行っております。全例の情報収集まで至っておりませんが、結果がまとまり次第報告する予定です。



生化学的妊娠判定日以降のタクロリムス継続投与は行っておりませんので、本試験において生化学的妊娠から臨床的妊娠までの期間でのタクロリムスによる効果を正しく評価することは困難と考えます。

研究計画書作成時に主要評価項目を臨床的妊娠と設定いたしましたので、生化学的妊娠以降は不育症の因子が加わることとなりました。従って、今回のプロトコルでは不妊症の選択基準、除外基準に不育症に関する除外基準(抗リン脂質抗体症候群、血液凝固異常、甲状腺機能異常など)を付加しております。この除外基準による患者選択が一般的に発生する生化学的妊娠から臨床的妊娠までの期間の流産率を低下させたと考えます。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 2(照会事項 7 追記)

先進医療技術名:タクロリムス経口投与療法 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。)

2025 年 9 月 25 日

所属・氏名: 国立成育医療研究センター・山口晃史

照会事項4

低用量群の方が臨床的妊娠率が高く、初期仮説と乖離があると考えますが、その点につ  
いての考察はいかがでしょうか。

【回答】

本試験は低用量と高用量それぞれの臨床的妊娠確率が 0.05 と異なるかを評価することを目的として計画されており、いずれの群の臨床的妊娠確率が高いかを評価する設計ではありません。そのため、症例数は低用量群 15 例、高用量群 9 例と少数で、臨床的妊娠割合の 95% 信頼区間は低用量群 38.4%-88.2%、高用量群 21.2%-86.3%と幅広く、仮説の値とのずれを議論できる精度は得られていません。したがって、我々としては本結果をもって低用量群の方が妊娠確率が高いと判断することはできず、本試験結果が初期仮説と乖離しているとも考えておりません。

照会事項5

Th1/Th2 比について、カットオフ値(10.3)の妥当性や、検査の信頼性について、ご説明ください。

【回答】

初回研究論文から用いられたカットオフ値で、自然妊娠もしくは男性因子治療により正常分娩の既往を持つ患者の Th1/Th2 平均値に 1SD を加えた値です。当該研究のプロトコルが完

成する前に、カットオフ値を含めた骨子に関し、この領域の日本の Key Opinion Leader である 苛原 稔先生、齋藤 滋先生、藤原 浩先生、大須賀 穰先生と相談し合意を得ております。プロトコル作成時においては、本領域の専門家から構成されたプロトコル作成委員による協議で臨床的観点からも妥当であると合意を得ております。このカットオフ値は先進医療 B のプロトコル作成へ至るすべての研究の基本となる値であり、本研究結果から見ても有効性を含め妥当な値と考えます。信頼性に関しては、すべて SRL 社による測定であり医薬品医療機器等法に規定されているため品質管理は問題ないと考えております。

#### 照会事項6

重症不妊症のうち、免疫異常が原因の割合はどの程度なのか。

#### 【回答】

原因不明の重症不妊症としてスクリーニングへ至った患者が 90 例で、Th1/Th2 スクリーニング結果から治療対象となったのは 26 例(28.9%)で登録が完了しております。従って、30%程度の割合であると考えます。

#### 照会事項7

安全性評価期間が妊娠後 28 日までの観察のみだが、胎児奇形などの長期的影響が評価されていないが、その点はどうなのか。

#### 【回答】

厚生労働省が設置した【妊娠と薬情報センター情報ワーキンググループ委員会】での検討結果に基づいて、シクロスポリン、タクロリムス、アザチオプリンの添付文書の見直しが行われ、2018 年 6 月 26 日の第 3 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会にて審議され、2018 年に妊婦禁忌の記載は削除されております。

<https://www.pmda.go.jp/files/000225266.pdf>

このことから、タクロリムスの催奇形性の懸念は低いということが分かります。

この先進医療 B のプロトコル作成時に、臨床的妊娠以降は出産(出生)までの観察研究を同時に計画しており、2022 年 12 月より「タクロリムス治療により妊娠が成立した重症不妊症患者を対象とした多機関共同前向き観察研究」(成育医療研究センター倫理課題番号 2022-

050)を行っております。2017 年 11 月より開始している先行観察研究「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」(成育医療研究センター倫理課題番号 1636)では、これまでタクロリムス治療によって出産された児の評価ならびに KIDS 乳幼児発達スケールにより 1.5, 3, 5 歳までの発達の追跡調査をしております。

今回のタクロリムス投与は絶対過敏期以前の投与(全か無かで胚は死滅するか生存するかで奇形や長期的影響が出る可能性はない)であることから催奇形性等の児への懸念はないと考えておりますが、PMDA との相談結果等も踏まえて、念のために本試験に参加した症例についてはすべて出産児の状態とその後の発達の観察研究をこのように別プロトコルとして実施しました。

今回の臨床研究に次ぐ観察研究において、FAS 解析集団の 24 例中、臨床的妊娠へ至った 15 例へ調査を行い、承諾を得て情報収集した患者は 11 例で、まだ全員の調査は終了していませんが、妊娠経過、出生児に特に問題はありませんでした。2017 年より始めた先行観察研究では現時点で約 100 例の方に参加していただいております。調査継続中であり結果の解析及び公表は後日となりますが、今のところ特異的な催奇形性、発達への影響は認められておりません。

以上

# 不妊症患者に対するタクロリムス投与療法

第180回先進医療技術審査部会

令和7年10月10日

資料2-3

妊娠前

妊娠初期

～14W未満

妊娠中期

14W～28W未満

妊娠後期

28W～40W未満

## 対象

投与期間：胚移植2日前から16日間

タクロリムス投与(2mg/日)

胚移植  
(投与2日目)

タクロリムス投与(4mg/日)

生化学的  
妊娠の確認

臨床妊娠  
の確認

出産

初期流産

12W未満

後期流産

12W～22W未満

早産

22W～37W未満

正期産

37W～42W未満

Bio-M\* : Th1/Th2  $\geq$  10.3

\*Bio-M, biomarker

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