

日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業
事後評価報告書



I 基本情報

研究開発課題名:

(日本語) 重症不妊症患者に対する FK506 の多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験のプロトコル作成に関する研究

(英語) Protocol development of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized controlled trial of FK506 treatments in patients with severe infertility.

研究開発実施期間: 令和 2年 4月 1日～令和 3年 3月 31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 山口晃史

(英語) Koushi Yamaguchi

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:

(日本語) 国立研究開発法人国立成育医療研究センター・周産期母性診療センター・母性内科診療部長

(英語) Division of Immunology and Microbiology, Center of Maternal-Fetal, Neonatal and Reproductive Medicine

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

(日本語)

医師主導治験を遂行するためのプロトコルを専門家の知識を踏まえ議論し作成することを目標とした。上半期は、治験プロトコルの骨子の重要な部分である、主要評価項目、試験デザイン（用量、用法、治療回数、投与期間）、胚移植前の治療方法、移植前の子宮内膜の状態、移植胚の定義、移植方法、選択・除外規準に関する議論、ま

た、今後の関連する疾患治療への応用も想定した検査部位ならびに検査方法の議論を進めた。それぞれの研究者の持つ知見を踏まえた最適化が必要であり、治療対象患者での子宮内膜における感染の有無や着床前の子宮内膜環境（増殖、分化）と免疫状態、受精卵の評価、血中の免疫状態など局所から全身に至るまで多臓器からの情報について分担して検討を行った。試験デザインに関しては、過去に免疫の関与する不妊・不育症でタクロリムス治療を受けた患者の全診療データを用いて、妊娠前の免疫学的評価および投与量・投与期間とアウトカムの詳細な評価を行い、投与量および投与期間と有効性の関係をより詳細に検討する必要があると考えられたため、治療をすでに実施している杉山産婦人科と、関連患者のフォローを行っている国立成育医療研究センターの両機関におけるデータ収集と解析を目的とした観察研究の倫理申請を行い、承認後2011年11月～2020年4月までの過去の情報解析を行った。下半期は、第2回プロトコル検討会（8月18日）をWeb開催した。PMDA 対面助言で相談するためのプロトコル骨子に関する主な議論内容は、生児獲得率の向上を目標とした主要評価項目の設定、投与期間の設定、最低投与量と最大投与量の設定、試験デザインの最適化に関してであった。ロードマップに関する連携企業との議論では、不妊症と不育症の治験を別々に遂行する場合、両治験が終了するまでに8年以上を要することが懸念点とされた。PMDA 対面助言は11月18日にWeb開催され、この結果をもって、治療対象者を「受精卵や胎児への免疫過剰応答による妊娠の成立・継続が困難な患者」とし、主要評価項目は「生児獲得の有無」、治療期間は「全妊娠期間」、投与量は「可能な限り幅を持たせた量」とし、試験デザインは「プラセボを含めた4群での評価」を行う方針が検討された。不妊症及び、その後の不育症を纏めて評価するという大きな方針転換であるが、このPMDA 相談結果を反映した本計画で立案する試験と次相試験の結果を踏まえて「受精卵や胎児への免疫過剰応答による妊娠の成立・継続が困難な患者」に対する適応取得が可能となり、承認時期の見込みが大きく早まることが期待された。一方、我が国のオピニオンリーダーである齋藤 滋先生との相談では、「不妊症単独での治験を遂行すべき」、「主要評価は妊娠 22 週が妥当」、「出生児の免疫学的評価を追加が必要」とのご意見をいただき、再度、プロトコル検討委員の中で議論し、PMDA 相談をする予定である。

（英語）

The goal was to discuss and develop a protocol for conducting doctor-initiated clinical trials based on expert knowledge. The first half was discussed an essential part of the clinical trial protocol: primary endpoints, study design (dose, dosage, number of treatments, duration of administration), treatment before embryo transfer, endometrial condition before embryo transfer. We proceeded with discussions on the definition, transplantation method, selection/exclusion criteria, and examination sites and examination methods that are expected to be applied to the treatment of related diseases in the future. It was necessary to optimize based on the knowledge of each researcher, such as the presence or absence of endometrial infection in the treated patient, the endometrial environment (proliferation, differentiation) and immune status before implantation, and grades of the fertilized egg. Regarding study design, pre-pregnancy immunological evaluation and detailed evaluation of dose / administration period and outcomes were used from all clinical data of patients who have been treated with tacrolimus for infertility / infertility involving immunity in the past. The main discussions on the protocol outline for consultation with PMDA face-to-face advice are the setting of primary endpoints, the setting of administration period, the setting of minimum and maximum doses, and the study design with the goal of improving the rate of live birth. The uncertainties will be discussed in the Protocol Review Committee and PMDA consultation will be held.