

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

公開

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タクロリムスの多施設共同2用量単群比較試験
(英語) Multicenter, 2-dose single-group controlled trial of tacrolimus for the severe infertility patients

研究開発実施期間：令和4年4月1日～令和7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
女性総合診療センター・女性内科・部長
(英語) National Center for Child Health and Development
Head, Women's Internal Medicine, Women's Health Center

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

和文：2ページ以上

世界中で不妊症および不育症患者（Infertility）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2019年の国内調査では、体外受精-胚移植において新鮮胚を用いた治療周期総数は約24万回、凍結胚を用いた治療周期総数は約21万回で両者を合わせると約45万回となり、体外受精-胚移植を用いた治療段階へ至っていない不妊症症例を加えた数が実際の不妊症症例数となる。

不妊症の原因には、排卵因子、卵管因子、子宮因子、頸管因子、免疫因子などがあり、排卵因子、卵管因子に男性因子を加えたものが3大原因と言われている。それぞれの因子には様々な原因が存在し、排卵因子では、高プロラクチン血症、多嚢胞性卵巣症候群、ストレス、ダイエット、早発性排卵機能不全などによる排卵障害、卵管因子では、閉塞、狭窄に加え、性器クラミジア感染症、骨盤内手術後や子宮内膜症による癒着、子宮因子では子宮内膜増殖症、子宮筋腫、子宮内膜ポリープ、先天奇形などの着床障害を起こす可能性のある疾患、頸管因子では子宮頸管炎、子宮頸管からの粘液分泌異常（頸管粘液分泌不全）など、免疫因子では抗精子抗体、精子不育同化抗体などが挙げられている。残りの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。一方、男性の不妊症の原因は造精機能障害、性機能障害および精路通過障害である。

原因が明確で診断・治療方法が確立している場合は既存の治療方法で妊娠する可能性が高いが、母体-胎児間の免疫異常の関与する免疫因子に関しては標準的治療法を経て、最終段階である体外受精へ至ったのに妊娠成立しない状況にあり、重症不妊症と評価され、多種の長期にわたる治療の末に高齢に至り挙児を断念しており、長期の反復受診が必要とされることも多く精神的・経済的負担も大きい。母体の免疫異常が原因とされる不妊症には有効な既承認治療がなく、標準治療は存在しない。不妊症に対する今までの治療開発はその原因とされる母体の疾患や胎児（受精卵）の異常の改善を目標に行ってきたおり、これらの治療方法で両者を十分に改善しても妊娠に至らない患者が少なくはなく、頻回に同様の治療を繰り返し、最終的に挙児を断念している。

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。我々の発表論文は Review 2 報に引用され、世界的に次世代の治療法（免疫療法）として注目されている。米国ガイドライン（体外受精による免疫療法の役割；アメリカ生殖医学会）において免疫療法についてタクロリムスに関しては我々の提示する理論を踏まえ、Infertility への有効性を評価している。一方、Quality of Evidence（A: High Quality、B: Good Quality、C: Low Quality or Major Flaws）では Grade C と評価され、無作為化比較試験による結果でないことが指摘されている。国内ガイドライン（生殖医療ガイドライン；一般社団法人日本生殖医学会）でも同様に、過去の情報に基づいた化学的理論および実際の臨床において有用である可能性が示唆されているが、エビデンスレベル向上の必要性も同時に指摘されており開発が急務とされた。

開発を計画してから 10 年以上が経過しており、有用性、安全性の情報が蓄積されてきている。一方、安全性への懸念から本邦での研究開発が遅れ、その間に自費診療による臨床での使用が先行している。令和 2 年度子ども・子育て支援推進調査研究事業「不妊治療の実態に関する調査研究」より、回答した医療機関のうち 19.7% が使用しているとの回答結果を得ている。今後、乱用される可能性も出てきており、有効性と安全性の確認に加え、正しい治療対象者の選択基準、投与量、評価方法を明確にすることが求められている。当該研究では品質管理された試験結果に基づく有効性・安全性の評価（医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議における未承認薬迅速実用化スキームに必要な先進医療 B での一定の実績を取得する）を行い、薬事承認を最終目標とした。

2020 年度 AMED 研究（課題管理番号 201k201108h0001）において、PMDA の指導内容、過去の治療情報解析結果及び専門家の意見を踏まえて作成したプロトコル骨子を基にして、将来的な不妊治療としての薬事承認も念頭に、事前の規制当局関係部署との相談内容も踏まえて今回の研究計画と開発ロードマップを立案した。2021 年 12 月の申請時点で、先進医療 B としての臨床研究開始に向けた準備を進めた。2022 年 1 月には国立成育医療研究センターの臨床研究審査委員会で審査を受け、2022 年 3 月に先進医療 B として申請、2022 年 4 月には先進医療技術審査部会、2022 年 5 月に先進医療会議で承認を得ることを目指し、予定通りに準備は行われた。2022 年 7 月末に厚生労働省より先進医療告示（告示番号 63）がなされ、8 月に iRCT 登録申請を行い公開された。各実施施設からの管理者許可取得および先進医療技術審査部会で協力医療機関の審議と実施許諾、CRO（モニタリング、監査、EDC 構築等）による準備支援・実施体制を構築し、2023 年 1 月から症例登録を開始した。

開始後、選択基準、除外基準が厳しいことでスクリーニング対象者は少なく、スクリーニングへ至っても脱落症例が多く、登録症例数が想定外に少なかった（第一症例の登録は 5 月）。これは、2020 年度より開始されたプロトコル検討会では、不妊症治療を目的としたプロトコル骨子の主要評価項目は生化学的妊娠としていたが、先進医療 B のプロトコルでは、主要評価項目が胎嚢の確認（臨床的妊娠）となったことにより、生化学的妊娠から胎嚢の確認までの経過に不育症が関与する可能性が含まれたことによる。加えて、出産までの経過観察を行うことを条件に先進医療 B のプロトコルが承認されたため、先進医療 B 終了後に出産までの経過観察を行うこととなった。これらの理由により、不育症に関連する疾患をすべて除外することが必須となり、

選択基準、除外基準に多くの条件が追加されたことが主な原因であった。2024 年 10 月に目標症登録例数の 26 人の登録が完了したが、累積研究参加者は 90 人であり、スクリーニングから登録へ至るのは 29%であった。しかし、この厳しい条件設定により、より正確な評価ができたと考えている。

変更申請に関しては、実施へ向けて準備中に研究計画の細部の調整が必要となり 13 回、開始後に 9 回の変更申請を行い研究計画書を改訂した。期間延長に関しては、研究実施期間中に登録期間延長は 2023 年 8 月と 2024 年 1 月の 2 回、研究期間延長は 2024 年 1 月と 2024 年 11 月の 2 回行い、研究期間は AMED 研究終了後の 2025 年 9 月へ及んだ。

研究実施期間中は ARO (Academic Research Organization) および CRO (Contract Research Organization) と連携し、進捗管理、監査を含む品質管理を行った。2024 年 10 月に最後の 1 例が登録され、試験が終了後、症例検討会を経て、データクリーニング、データ固定を行い、現在統計解析中である。今後、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の未承認薬迅速実用化スキーム対象品目としての評価の対象となることを念頭に、治験の総括報告書に準じた取りまとめを行い、終わり次第、厚生労働省へ総括報告書を提出する予定である。

先進国において現在少子化が問題とされているが、その背景には原因不明の不妊症が含まれ、挙児を強く希望しているにもかかわらず、不妊症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本邦だけでなく世界中に存在する。この治療法が開発、承認されることにより、今まで原因不明とされ、既存の治療法に抵抗性であった不妊症患者へ対する全く新しい治療法が確立し、妊娠・出産をあきらめていた多くの患者へ貢献ができる。同時にこの治療方法による成功例において改善した免疫機能と成功との関連性を解析することによって、より詳細な原因（病態）解明ができるとともに、不育症への適応の可能性も広がってくる。治療薬が本邦で開発されている純国産であり特許申請もしていること、すでに移植領域等で妊娠中の投与経験が蓄積されており、安全性情報が収集され、それに伴い 2018 年 8 月に妊婦に対する禁忌が解除されたことから、ドラッグ・リポジショニングにより本邦でこの治療研究を行い、世界に先駆ける新しい治療法として我が国より世界へ発信することができる。

本研究の治療法では細胞性免疫の抑制だけでなく、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、良好な胎盤構築の誘導と病原抗体産生の抑制から、多くの妊娠合併症（妊娠高血圧症候群など）の予防効果、抗体の関与する疾患（血液型不適合妊娠、胎児ヘモクロマトーシスなど）の治療への将来的な適応拡大の可能性もある。

This study aimed to evaluate the usefulness and safety of tacrolimus in patients with severe infertility due to immune involvement, in whom pregnancy is difficult with existing treatments, by conducting a multicenter, two-dose, single-arm comparative study. In the 2020 AMED research (subject management number 20lk201108h0001), the protocol outline was created based on the guidance of the PMDA, the results of past treatment information analysis, and the opinions of experts, and the current research plan and development roadmap were developed based on the consultations with the relevant regulatory authorities, with future pharmaceutical approval as an infertility treatment in mind. At the time of application in December 2021, preparations were made to start clinical research as advanced medical care B. Preparations were made as scheduled, with the aim of undergoing review by the Clinical Research Review Committee of the National Center for Child Health and Development in January 2022, applying for advanced medical care B in March 2022, and obtaining approval from the Advanced Medical Technology Review Committee in April 2022 and the Advanced Medical Care Conference in May 2022. The Ministry of Health, Labor and Welfare issued an Advanced Medical Care Notification (Notice No. 63) at the end of July 2022, and the iRCT registration application was submitted and released in August. After obtaining administrator permission from each implementing facility, the Advanced Medical Technology Review Subcommittee reviewed and approved the implementation of the study from cooperating medical institutions, and established a preparatory support and implementation system with CRO (monitoring, auditing, EDC construction, etc.), case registration began in January 2023. After the study started, the number of people screened was low due to the strict inclusion and exclusion criteria, and even when screening was started, many cases dropped out, and the number of registered cases was unexpectedly low (the first case was registered in May). This is because the protocol review committee that began in 2020 had set biochemical pregnancy as the primary endpoint of the protocol framework for infertility treatment, but in the advanced medical care B protocol, the primary endpoint was confirmation of gestational sac (clinical pregnancy), which included the possibility that recurrent pregnancy loss may be involved in the process from biochemical pregnancy to confirmation of gestational sac. In addition, the advanced medical care B protocol was approved on the condition that follow-up observation would be conducted until delivery, so an observational study until delivery was conducted after the completion of advanced medical care B. For these reasons, it became necessary to exclude all diseases related to recurrent pregnancy loss, and many conditions were added to the inclusion and exclusion criteria, which was the main cause. In October 2024, the registration of 26 people, the target number of registered cases, was completed, but the cumulative number of study participants was 90, and 29% went from screening to registration. However, we believe that this strict condition setting allowed for a more accurate evaluation. Regarding the application for amendments, 13 amendments were submitted during preparation for implementation, and 9 amendments were submitted after the start of the study, resulting in the revision of the study plan. Regarding extensions, the registration period was extended twice during the study, in August 2023 and January 2024, and the study period was extended twice, in January 2024 and November 2024, and the study period extended until September 2025 after the AMED study ended. During the study, we worked with AROs (Academic Research Organizations) and CROs (Contract Research Organizations) to manage progress and quality control, including audits. The final case was registered in October 2024, and after the study ended, a case review meeting was held, data cleaning and data fixation were performed, and statistical analysis is currently underway.

With the aim of being evaluated as a target item for the Unapproved Drug Rapid Practical Use Scheme by the Unapproved Drugs and Off-Label Drugs Review Committee for High Medical Needs, we plan to compile a summary report in accordance with the clinical trial report and submit it to the Ministry of Health, Labor and Welfare as soon as it is completed.