

総括研究報告書

課題番号：27-32

課題名：不妊および不育に対する治療試験

主任研究者名（所属施設） 国立成育医療研究センター
（所属・職名） 周産期・母性診療センター 医長
研究所周産期病態研究部 室長
山口晃史

（研究成果の要約）不妊症および不育症に対する新たな治療法の開発において、2015年度より2017年度まで研究を行った。2015年度は不妊症および不育症に対するタクロリムスによる新たな治療としての国内外での特許申請をはじめ、不妊症の治療においては治験計画の骨子作成のためのパイロット研究の継続、治験計画遂行のための情報収集ならびに医薬品医療器総合機構(PMDA)への事前面談、対面助言を終え、今後の方針をまとめた。2016年度はPMDAとの医薬品戦略相談での指摘事項に準じ、治療の指標となるパラメータの検索を目的としたパイロット研究の継続、自験例における児の安全性情報の収集、治験実施の事前調査委員会の開催へ向けた準備を行った。2017年度はパイロット研究を続行しつつ、自験例における児の安全性情報の収集を、催奇の発生および短期的な発達調査に加え長期的な発達調査を開始した。PMDAとの医薬品戦略相談での指摘事項に準じ、治験実施へ向けたセンター内外での意見交換を行い、日本産婦人科学会との合意形成へ向かっている。不育症に関しては倫理的な側面より積極的なパイロットスタディの遂行は困難であったため、現在の治療における不育症の病態解明を目的とした研究の開始準備をおこなっている。

2016年度より研究費の大幅削減があり、免疫系採血は全て自費となったため、測定項目は最小限へ変更した。加えて、基礎的な研究はほぼ中止せざるを得なかった。

1. 研究目的

本研究の目的：不妊・不育症には多くの原因があり、既存の治療で約90%の患者さんが挙児を得るが、残りの約10%が原因不明で、さらにその中の約10%が免疫異常に関係すると考えられており、母体の免疫抑制が不妊・不育症の治療に寄与する可能性が想定されている。しかし不妊症治療に対する免疫抑制療法は現在存在しないため、このような患者さん

は胚移植による妊娠不成功を繰り返して最終的に挙児を断念していることが多い。不育症の免疫抑制療法として中～高用量ステロイド療法、大量ガンマグロブリン療法が挙げられるが、多くの有害事象や高額医療といった問題点が指摘されている。

我々は全く新しい機序の不妊・不育症治療を開発し、国際特許を申請した。この治療法が開発、承認されることで、今

まで原因不明とされてきた不妊・不育症に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さんへの福音となるばかりではなく、国の重要政策の一つである少子化対策に貢献できると想定される。

本研究では不妊・不育症に対する新たな治療法を開発し、さらに治療経過における母体の免疫学的状態を評価するところによってよりよい治療法を確立することを目標とする。

2. 研究組織

協力研究者

所属施設：国立成育医療研究センター
臨床研究開発センター

中村秀文
小林 徹
佐古まゆみ
井上永介

所属施設：国立成育医療研究センター
周産期・母性診療センター

久野 道
小澤伸晃

所属施設：杉山産婦人科
国立成育医療研究センター
研究所周産期病態研究部

中川浩次

3. 研究成果

<不妊症>

【パイロット研究の実施】

2015年度

パイロット研究を実施し、患者選択基準を満たした被験者は現在までに42例がエントリーし、治療群は25例、コントロール群は17例であった（添付資料1）。

被験者情報）

平均年齢では、治療群は 36.2 ± 2.5 歳、コントロール群は 36.1 ± 4.1 歳で、過去の胚移植歴は全胚細胞移植数で治療群

およびコントロール群はそれぞれ 8.6 ± 5.8 回と 7.4 ± 3.4 回であり母体の条件は有意差が見られず、ほぼ同一であった。

卵の状態および子宮内膜)

胚移植を行った卵のうち形態学的に良好な胚は、治療群で68.9%、コントロール群で70.8%であった。子宮内膜の条件においては治療群の内膜厚が 10.8 ± 1.4 mm、コントロール群のそれでは 11.0 ± 1.9 mmで有意な差は見られなかった。

妊娠率、出産率)

治療群における妊娠率は化学妊娠(hCGの上昇のみの場合)を含むと64.0% (16例/25例)、流産率は6.3% (1例/16例)、出生率は60.0% (15例/25例)であった。これらはコントロール群においては全て陰性であった。

タクロリムスの投与量と妊娠率)

投与量は治療前の免疫学的検査結果のTh1/Th2比から低い順から1~3mg/dayを選択した。投与量と出生率では1mg/dayで83.3%、2mg/dayで37.5%、3mg/dayで40.0%であった。

新生児の情報)

出生は治療群のみで達成され、症例数は15例で男児7例、女児8例であった。

妊娠日齢は平均 279.5 ± 10.6 、出生体重は 3021 ± 371 、一例のみ新生児一過性多呼吸が見られたが、その他の疾患、外表奇形、心奇形などの異常はみられていない。

2016-2017年度

Th1/Th2比以外の側面から治療の指標となる新たなパラメータの検索を主とし、不妊症での多施設共同パイロット研究を継続している。

今回は妊娠前でのTh1単独の比率を3群に分け、それぞれの値による妊娠率、

妊娠継続率を調査した(添付資料2)。

被験者情報)

総被験者数は124例で、妊娠群が57例、非妊娠群は67例であった。

平均年齢では、妊娠群は 36.1 ± 3.0 歳、非妊娠群は 36.4 ± 3.1 歳で、過去の胚移植歴は全胚細胞移植数で妊娠群および非妊娠群はそれぞれ 6.0 ± 4.4 回と 5.7 ± 3.3 回、形態良好な胚移植回数はそれぞれ 3.5 ± 2.2 回と 3.8 ± 2.2 回であり母体の条件は有意差が見られず、ほぼ同一であった。

タクロリムス投与量)

平均投与量は、妊娠群は 1.8 ± 0.9 歳、非妊娠群では 2.1 ± 1.2 mg/dayで優位な差は見られなかった。

Th1、Th2、Th1/Th2と妊娠率の関係)

妊娠前の平均Th1、Th2、Th1/Th2は妊娠群でそれぞれ $25.2 \pm 7.3\%$ 、 $1.7 \pm 0.5\%$ 、 15.5 ± 4.7 、非妊娠群で $27.5 \pm 9.0\%$ 、 $1.8 \pm 0.7\%$ 、 16.7 ± 7.5 であった。

Th1の値を3群に分け、妊娠率を比較すると、Th1が低値の群は有意に妊娠率が高いことがわかった。

Th1、Th2、Th1/Th2と流産率の関係)

Th1の値とTh1/Th2比と妊娠継続率を考察すると、Th1が低値であれば流産率は低く、中値、高値と順に流産率は増加する。

Th1、Th2、Th1/Th2と妊娠継続率の関係)

Th1の値とTh1/Th2比と妊娠継続率を考察すると、Th1が低値であればTh1/Th2に関係なく妊娠継続率は高く、Th1中値ではTh1/Th2比が低い方が妊娠継続率は高かった。一方、Th1高値ではTh1/Th2比に関係なく妊娠継続率は低

い傾向が見られた。

タクロリムス投与量と妊娠率の関係)

タクロリムの投与量は現在Th1/Th2の結果により決定しており、高値である程、投与量が多い。従って、低値の患者は投与量が少なく、妊娠率は高く、高値の患者は投与量が多くても妊娠率が低い結果が見られた。

【自験例における児の安全性情報の収集】

2015年度

出生児の全例調査を予定し、出生例の奇形、発育、機能障害を含めた調査を後ろ向き、並びに前向きに調査を行う準備を開始した。

2016年度

今までパイロット研究で出産された患者さんへのアンケート調査を、倫理承認を経て行い(添付資料2a, b, c)、同意をいただいた患者さんより児の情報(奇形、発達)をいただき解析した(添付資料3)。

対象)

2012年1月～2015年12月の期間で国立成育医療研究センターおよび協力施設(杉山産婦人科)にて、妊娠中にタクロリムスを服用し生産児を得た38例へ調査を行い35例より有効回答(うち2名は双胎児を出生)を得た。

投与量)

一日投与量は1mg/dayが17例、2mg/dayが13例、3mg/dayが3例、4mg/dayが1例、不明が1例であった。

出産時の年齢)

平均 36.5 ± 3.2 歳であった。

母体合併症)

母体の合併症がみられた患者は6例で、喘息2例、橋本病3例、橋本病とてんか

んの合併症が1例みられた。

妊娠中の合併症)

切迫早産1例、重症妊娠高血圧1例、喘息1例、不明1例がみられた。

妊娠中の投与薬)

22例が妊娠中に他の薬剤の投与が行われており、抗血小板薬10例、甲状腺ホルモン製剤4例、抗アレルギー薬2例、下剤2例、黄体ホルモン1例、止血薬1例、鉄剤1例、ビグアナイド系糖尿病治療薬1例、漢方薬1例であった。

出生児)

男児19名、女児18名で、在胎週数、出生時体重、出生時所見の有無と問題があった場合はその内容、発達に関して定頸、寝返り、お座り、はいはい、つかまり立ち、一人歩き、発語に関する情報を調査内容した。

早産を含めた不育症既往の患者さんから生まれた児の在胎週数は少なく、児の成長も正常より遅れる傾向がみられたが、他の症例ではおおよそ厚生労働省一般調査の結果の範囲内に収まっていた。

児の異常に関しては、2例報告され、1例目は、生後2ヶ月健診時には自然閉鎖していた心室中隔欠損症。2例目は、毛軽度肺動脈弁狭窄症で診断後の経過は不明であった。

2017年度

妊娠中にタクロリムスによる治療を受けた患者から生まれた子に関して母親記入式の調査を実施し、その情報を基に妊娠中のタクロリムス投与の安全性を催奇形性ならびに発達の観点から評価することを目的とした。

今までパイロット研究で出産された患者さんから生まれたお子様は最長5歳児となったため、昨年度に行った奇形発生や短期的な発達調査に加え長期的な発達調査を行うため新たに倫理申請を行い、

倫理承認後(添付資料2)、調査を開始した。

対象)

協力施設である杉山産婦人科で2010年～2019年3月の期間に、妊娠中にタクロリムスを服用し生産児を得た症例へアンケート調査。

選択基準：妊娠中にタクロリムスを投与していた母親から生まれた児

除外基準：①妊娠中に他の免疫抑制剤を併用していた母親から生まれた児、②分娩時に異常が発生した児。

投与量)

一日投与量は1-4mg/day。

調査内容)

- ① 出生時の奇形、胎児異常に関して
- ② 1歳時の発達評価
- ③ 3歳時の発達評価
- ④ 5歳時の発達評価

発達評価スケール)

乳幼児発達スケールKIDS (添付資料4a, b, c)

奇形、胎児異常に関して)

現在50例以上が出生しているが、児の異常に関しては、2例報告され、1例目は、生後2ヶ月健診時には自然閉鎖していた心室中隔欠損症。2例目は、軽度肺動脈弁狭窄症で診断後の経過は不明であった。

【特許の申請】

2015年度

不妊症だけでなく不育症とともにタクロリムスの用途発明の特許申請を行った。発明の名称は、「妊娠状態を改善するための薬剤及びその利用」、技術分野は、「本発明は、特定の免疫抑制成分を含んでなる、不妊及び/又は不育を含む妊娠状態を改善するための薬剤とその利用とに関するものである。」とした。薬剤の投与対象)

＝対象生物種＝

本発明の薬剤の投与対象は、哺乳動物、鳥類、爬虫類、両生類などが挙げられ、中でも哺乳動物が好ましい。

＝妊娠状態の不良＝

本発明の薬剤の投与対象は、妊娠状態の不良を伴っている上記対象である。

＝不妊、不育＝

本明細書において「不妊」とは、広義な意味で用いられており、正常な状態と比較して母体が妊娠困難な状態にあることを指し、不妊症を含む概念である。

免疫抑制剤における請求項の範囲は他のカルシニューリン抑制剤を含め、ラパマイシンおよびその誘導体、シクロスポリンまたはその誘導体とした（添付資料5、詳細は添付ファイル参照）。

2016年度

PCT出願は終了したが、有効期間内に出資者が見つからなかったため、最終的な国内・国際出願は当センターで行えなかった。国際公開番号W02016/068208 A1（添付資料6）。

2017年度

国立成育医療研究センターによりPCT出願までは行われたが、予算の都合により最終的な国内外への各国移行は達成しなかった。申請権利は発明者である山口晃史へ譲渡された。

【治験開始の準備】

2015年度

1. プロトコル骨子の作成

医師指導治験開始を目的としたプロトコル骨子の作成を開始した（ランダム化比較試験・目標症例数70例）。

2. 安全性情報の収集

臨床情報は日本の市販後調査結果、北米における免疫抑制剤内服中に妊娠し

た臓器移植後患者データ、自験例におけるデータを含む可能な限りの情報を収集し、解析した。非臨床試験結果は治験薬を開発した企業より提供を受けた。

Medline(1947年～2015年12月10日) (((("tacrolimus") OR "fk506")) AND ((("pregnant") OR "pregnancy"))) で抽出された 232 件の論文および Drugs in Pregnancy and Lactation 9th Edition で引用されている 35 論文の中で、重複を除いた原著論文 35 論文を集計したところ、353 例中にみられた主要先天性奇形合併は 11 例 (3.1%) で、その異常は特定の疾患に偏る傾向は認められてない。

これらの情報は妊娠中のタクロリムスの投与による先天奇形の発生頻度は自然発生的にみられる頻度より有意に上昇することはないことを示唆している。一方、非臨床安全性試験においてウサギへの妊娠中の高用量タクロリムス投与で催奇形作用がみられたことから、妊娠中のヒトへのタクロリムス投与の安全性に関し、更なる情報収集が必要とされた。

3. 医薬品医療機器総合機構（PMDA）への薬事戦略相談の実施

事前面談：相談内容に加え非臨床試験データ及び安全性データ、臨床試験及び安全性データ、試験概要、背景情報を準備し、2015年8月7日に相談を行い、伝達事項をいただき、対面助言を予定した（別添資料7、詳細は添付ファイル参照）。

対面助言：伝達事項に対する返答を踏まえ書類を作成、10月26日に対面助言を申込み11月19日に照会事項、さらに12月2日に事前の機構意見・助言を得、12月8日に回答を提出（別添資料8-①、詳細は添付ファイル参照）、2015年12月

14日に対面助言を行った（別添資料8-②、詳細は添付ファイル参照）。

2016年度

1. 外部からの評価

第一回センター内会議で治験の実施の可否、想定される作用機序、治験実施の前に追加で行うべき非臨床試験などについてのアドバイスを求めることを強く薦められた。

不妊・不育症に関し、世界的に一流である方々（不妊・不育症に関する一流雑誌に属している最先端の教授①-③の方々に認められ、我々の考えている治療メカニズム、治療方法へ否定的な意見は無く、治験へ向けた今後の展開が期待された（添付資料 9a, b）。

さらに、最新の国外雑誌の総説 2 報においても我々が発信した第一報の論文が引用され、世界的にも次世代の最新医療として注目された（添付資料 10a, b）。

① Professor, Chief editor of Journal of Reproductive Immunology, Associate editor of American Journal of Reproductive Immunology.

② Professor, Chief editor of Journal of Reproductive Immunology.

③ Professor, Editor of American Journal of Reproductive Immunology.

訪問先：①、②

ご意見：

「今までこの領域で保険適応になった薬剤はなく、新たなアプローチになるが、不妊に対しては児への安全が担保さ

れる期間での投与に限られ、今後、根拠の明確でない治療法を整理してゆくためにも、一つのモデルとして治験を実施して適切に評価を行うことは適切であると考えます。また、新たな治療法の開発の一部として日本がアドバンテージをとるのであれば世界的に早く治験へ進めるべき」と指摘された。

追記すべきことは、斎藤先生は「治験をやりながらいろんな免疫学的な検査を行うことによって、作用機序の確認やもう少し多くのパラメータを見つけることができるのではないか」、藤原先生は「タクロリムスを使用した状態で胚移植前の内膜の状態を評価することで、より効果の裏付けになるのではないか」というご意見をそれぞれいただいている。

2. 治験開始の準備

2.1 プロトコル骨子の作成（継続）

医師指導治験開始を目的としたプロトコル骨子の作成を継続した（ランダム化比較試験・目標症例数70例）。

2.2 安全性情報の収集（継続）

臨床情報は日本の市販後調査結果、北米における免疫抑制剤内服中に妊娠した臓器移植後患者データ、自験例におけるデータを含む可能な限りの情報を収集し、追加解析した。非臨床試験結果は治験薬を開発した企業より提供を受けた。

Medline (1947年～2017年1月18日) ((("tacrolimus") OR "fk506")) AND ((("pregnant") OR "pregnancy"))で抽出された 237 件の論文および Drugs in Pregnancy and Lactation 9th Edition で引用されている 35 論文の中で、重複を除いた原著論文 35 論文を集計したところ、413 例中にみられた主要先天性奇形合併は 13 例 (3.1%) で、その異常は

特定の疾患に偏る傾向は認められてない。

これらの情報は妊娠中のタクロリムスの投与による先天奇形の発生頻度は自然発生的にみられる頻度より有意に上昇することはないことを示唆している。一方、非臨床安全性試験においてウサギへの妊娠中の高用量タクロリムス投与で催奇形作用がみられたことから、妊娠中のヒトへのタクロリムス投与の安全性に関し、更なる情報採取が必要とされた。

2017年度

1. 第2回センター内会議

両教授訪問におけるそれぞれのご意見を提示し（添付資料 9a, b）、センター内の合意形成へ向けたが、両教授からのご意見に対するご応答は無く、治験遂行に対する否定的なご意見から結論には至らず閉会。議事録（添付資料 11）

学会への相談）

学会との合意が必要であるため、日本生殖医学会会長を訪問（添付資料 12）。

訪問先：

- ◆ 徳島大学病院産婦人科教授 徳島大学大学院 医歯薬学研究部長 苛原 稔 先生

現時点で治療法の推奨としては後押しできないが、このまま軽々とこの治療法が広がってゆく問題に対し、治験を行うよう指導をする方針をいただいた。「この領域では今まで治験がされたことがほとんどなく、正しい評価がなされず、有効性がわからないだけでなく、有効でも適切な使用方法が明確でないまま治療されています。この治験をしっかりやってうまくゆけば、他の薬に

関しても作用機序、有効性、安全性を評価する治験のモデルケースとなる」。とのご意見をいただき、日本産婦人科学会、生殖内分泌委員会のリスクマネジメント小委員会への参加と問題の提議を促された（添付資料13）。

訪問先：日本産婦人科学会、生殖内分泌委員会のリスクマネジメント小委員会（添付資料 14）。

年内中に結論を出せるように進める方針が決議された。

2. プロトコル骨子の作成（継続）

医師指導治験開始を目的としたプロトコル骨子の作成を行った（ランダム化比較試験・目標症例数70例）（添付資料15）。

3. 安全性情報の収集（継続）

臨床情報は日本の市販後調査結果、北米における免疫抑制剤内服中に妊娠した臓器移植後患者データ、自験例におけるデータを含む可能な限りの情報を収集し、解析した。非臨床試験結果は治験薬を開発した企業より提供を受けた。

Medline (1947年～2017年5月22日) (((("tacrolimus") OR "fk506")) AND ((("pregnant") OR "pregnancy")))で抽出された 256 件の論文および Drugs in Pregnancy and Lactation 9th Edition で引用されている 35 論文の中で、重複を除いた原著論文 40 論文を集計したところ、473 例中にみられた主要先天性奇形合併は 13 例 (2.7%) で、その異常は特定の疾患に偏る傾向は認められてない。

これらの情報は妊娠中のタクロリムスの投与による先天奇形の発生頻度は自然発生的にみられる頻度より有意に上昇することはないことを示唆してい

る。一方、非臨床安全性試験においてウサギへの妊娠中の高用量タクロリムス投与で催奇形作用がみられたことから、妊娠中のヒトへのタクロリムス投与の安全性に関し、更なる情報収取が必要とされた。

<不育症>

2015-2017年度

1. パイロット研究の実施

倫理的制約から積極的なパイロット研究の実施を行っておらず、不育症における母体の免疫学的な変化、他の治療法における免疫学的な変化ならびに流産、死産例における胎盤所見と病態解明に対する研究の準備を行った。

不育患者の胎盤における免疫学的な変化の評価)

着床後に胎児抗原に対して生じる母体免疫応答は、その後の子宮内免疫寛容状態を維持するだけでなく、胎盤発育や胎盤循環系の構築に重要な役割を担っており、その異常は各種産科合併症の発症と関連することが示唆されている。絨毛間腔炎や絨毛炎など母児接点での免疫細胞の異常集積は胎盤機能に大きく影響することが考えられる。この免疫を明確にしておくことによりこの治療による効果の判定とともに効果が見られた場合、治療メカニズムの解明とともに不育のメカニズムの解明につながる。今年度は倫理申請（合併症妊娠の胎盤を用いた免疫学的妊娠維持機構の解明）を行い（別添資料16）、解析のための準備を開始した。

2. 特許の獲得

前術のとおり不妊症の治療とともに同様の薬剤を含む請求項にて、PTC出願を経て、各国移行を行い、現在審

査中である。

3. 治験開始の準備

3-1. プロトコル骨子の作成

医師指導治験開始を目的としたプロトコル骨子の作成を進めている。

3-2. 安全性情報の収集

不妊治療の項参照。

3-3. 医薬品医療機器総合機構への薬事戦略相談の実施

事前面談：不妊治療に関する相談と同時に準備を行い、事前面談を受けたが、伝達事項の内容から、不妊治療より順に進めてゆく方針とし、対面助言へ進めた内容は不妊治療のみで不育に関する治験の相談は先送りとした。

（別添資料7）。

4. 考察

本年度も主に医薬品医療機器総合機構（PMDA）との医薬品戦略相談での指摘事項に準じた研究をおこなった。

不妊症の治療に対するパイロット研究の実施においては、2015年度に測定したTh1、Th2、Th17、Treg、NK活性に加え、2016年度からは治療の指標となる新たなパラメータの検索を行う予定であったが、予算の都合により、すべての測定が不可能となり、自費診療でのTh1、Th2測定となった。従って、新たなパラメータの検索は行なえず、Th1、Th2のみの情報の中で考察となったが、昨年度に明確となったTh1/Th2比よりもTh1のポピュレーションが重要な指標である事の裏付けを蓄積し論文発表した。

Th1は低いほど妊娠率は高く、流産率も低い。また、タクロリムス治療による妊娠率においてもTh1低値の患者は投与量が少なくても妊娠率は高く、高値の患者は投与量が多くても妊娠率が低いことが明確となった。このことはタクロリムス治療

において効果推測の指標として有用であると考えられる。

特許の申請に関しては国立成育医療研究センターからの申請は予算の都合により断念され、PTC出願以降、各国移行の段階から個人申請となった。

自験例における児の安全性情報の収集では、2016年に行った出生時の児の情報（奇形、異常）および1歳程度までの発達に関するアンケート調査に加え、2017年度は1、3、5歳時での発達調査のための倫理申請を行い、承認され調査の準備を行っている。タクロリムスの妊娠中使用における安全性評価の調査対象はほぼ全例移植患者、自己免疫疾患患者に限られ、併用薬、基礎疾患によるバイアスがかかっていた。我々が対象とした症例でも、不妊から不育へ移行し、胎児発育不全になる可能性や高齢であることがバイアスとなるが、少なくとも他の薬との併用は無く、純粋な長期的な安全性の評価が行えると考えられる。

出生時の児の異常に関しては、現在までに2例報告されたが、何れも内科的もしくは外科的な治療の必要性はなかった。今後さらなる安全性情報の蓄積が必要であると思われるが、今までの調査では明確かつ特異的な異常は見られなかったと評価している。

治験実施へ向けた意見交換、合意形成については、まずセンター内での意見交換と合意形成に向けての話し合いを進めた。第一回センター内会議で妊娠中の免疫及び着床について詳しい外部の専門家にアドバイスを求めることを強く薦められたことから、富山大学の斎藤教授及び金沢大学の藤原教授にもご相談させていただき、両教授からは治療法に関してご理解いただいた上で治験での検討の推奨と治験へ向けた

詳細なアドバイスをいただいた。これを持って該当年度に第二回センター内会議を行ったが、両教授よりの意見は反映されなかった。

研究推進のため学会の合意へ向けた準備として、日本生殖医学会理事長 日本生殖内分泌学会監事（前理事長）、徳島大学病院産婦人科教授、徳島大学大学院医歯薬学研究部長、苛原 稔先生にご意見をいただくために徳島大学を訪問。有効性、安全性が明確でないまま治療法が拡散することを懸念し、GCP (Good Clinical Practice) による拘束を踏まえ治験を推奨していただいた。具体的には、日本産婦人科学会、生殖・内分泌委員会でのリスクマネジメント小委員会へ提示することのご提案をいただき、同小会議へ参加、問題定義させていただいた。今年中に学会からご意見をいただける方針となった。今後、さらに開発に関する患者団体とのコンセンサスの形成、また製造販売業者との合意形成を行うための方策等について、厚生労働省やPMDAの関連部署とも相談しつつ、検討を進めてゆく予定である。

また、治験開始の準備として、医師主導治験プロトコル骨子の作成（ランダム化比較試験・目標症例数70例）は続けている。今後のPMDA薬事戦略相談にて当局と内容について議論する予定であり、説明同意文書や治験概要書に関しては生殖・内分泌委員会のリスクマネジメント小委員会の結果を踏まえ作成する予定である。

不育症に関しては、特許の申請は終了しているが、PMDAの事前面談の結果を受け、妊娠期間中の使用という点で、不妊症治療以上に安全性の根拠及び配

慮が必要とされることが明確となった。不妊症に不育症が加わった症例で、タクロリムスを使った不妊治療で妊娠しても他の治療が及ばない妊娠のごく初期に流産を繰り返してしてしまう症例に関してはその必要性があると考え、現時点で不育症単独での治療および評価は困難と考える。

今後のタクロリムスによる不育症治療に向けた効果の解明、不育症のメカニズムの解明に重要であると思われる基礎研究として、不育症の免疫学的（血液学的、胎盤病理）な評価を行うことが最善であると考え、計画を進めている。

5. 研究内容の倫理面への配慮

研究への同意の取得は研究責任者もしくは協力研究者が本人およびパートナーに対し不妊症治療研究では杉山産婦人科で、不育症の胎盤評価に関しては国立成育医療研究センター外来で行う。同意の取得に際しては内容の説明・同意書を用意して本人、配偶者および両親に対し、この治療法の詳細について十分に説明を行い、理解の上で自由な意思で研究に協力するか否かを決定していただく。この説明書には治療の目的、方法、治療の有益性、治療のリスクと対処、費用負担、個人情報の保護、本研究への協力は強制ではないこと、同意しない場合であっても診療上いかなる不利益も受けないことなどが記載されている。同意の得られた方には「同意書」に署名していただく。また、この同意は研究期間ならびに研究期間終了1年以内の間であればいつでも希望により取り消すことが可能であるが、撤回申請時期によって、既に研究成果が論文などで公表されていた場合は、それらを撤回することはできない。

6. 参考文献

1. Uemura Y, Suzuki M, Liu TY, Narita Y, Hirata S, Ohyama H, Ishihara O, Matsushita S. Role of human non-invariant NKT lymphocytes in the maintenance of type 2 T helper environment during pregnancy. *Int Immunol.* 2008;20:405-12.
2. Saito S, Nakashima A, Shima T, Ito M. Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2010;63:601-10.
3. Kwak-Kim JY, Chung-Bang HS, Ng SC, Ntrivalas EI, Mangubat CP, Beaman KD, Beer AE, Gilman-Sachs A. Increased T helper 1 cytokine responses by circulating T cells are present in women with recurrent pregnancy losses and in infertile women with multiple implantation failures after IVF. *Hum Reprod.* 2003;18:767-73.
4. Ng SC, Gilman-Sachs A, Thaker P, Beaman KD, Beer AE, Kwak-Kim J. Expression of intracellular Th1 and Th2 cytokines in women with recurrent spontaneous abortion, implantation failures after IVF/ET or normal pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2002 Aug;48(2):77-86.
5. Yamaguchi K, Hisano M, Isojima S, Irie S, Arata N, Watanabe N, Kubo T, Kato T, Murashima A. Relationship of Th1/Th2 cell balance with the immune response

- to influenza vaccine during pregnancy. *J Med Virol*. 2009;81:1923-8.
6. Østensen M, Förger F. How safe are anti-rheumatic drugs during pregnancy? *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13:470-5.
 7. Marchaudon V, Devisme L, Petit S, Ansart-Franquet H, Vaast P, Subtil D. Chronic histiocytic intervillitis of unknown etiology: clinical features in a consecutive series of 69 cases. *Placenta*. 2011;32:140-5.
 8. Reus AD, van Besouw NM, Molenaar NM, Steegers EA, Visser W, de Kuiper RP, de Krijger RR, Roelen DL, Exalto N. An immunological basis for chronic histiocytic intervillitis in recurrent fetal loss. *Am J Reprod Immunol*. 2013;70:230-7.
 9. Ito Y, Matsuoka K, Uesato T, Sago H, Okamoto A, Nakazawa A, Hata K. Increased expression of perforin, granzyme B, and C5b-9 in villitis of unknown etiology. *Placenta*. 2015;36:531-7.