

患者さんご紹介のお願い

—原因不明の不育症に対する免疫グロブリンの臨床試験—

治験調整医師 齋藤 滋（富山大学産科婦人科） 医学専門家 山田 秀人（神戸大学産科婦人科）

原因不明の不育症を対象とした治験について

現在、これまでの治療で十分な効果が得られていない原因不明の不育症患者を対象とした免疫グロブリン製剤の臨床試験（治験）を実施しております。本治験の目的は原因不明の不育症に対する免疫グロブリン製剤の有効性（生児獲得率を向上させるか否か）を検証し、薬事承認を得ることにあります。もし、先生方が診察されておられる患者さんで本治験に適切そうな方がいらっしゃいましたら、以下にお示しする実施施設にご紹介頂けると幸いです。

ご紹介頂きたい患者さん

本試験では既往流産回数 4 回以上の出産歴のない原因不明の患者さんを対象としております。次のような患者さんがおられましたらご紹介ください。

- 自然流産歴が 4 回以上の出産歴のない方
- 明らかな原因が不明の方
- 42 歳未満の方
- 過去に胎児染色体正常流産を経験されている方
（この検査は実際されてなくても結構です。実施施設にてフォローします）

詳細な検査は実施施設でフォロー致します。なお、最終的な治験への参加の可否は、治験実施医療機関の医師により判断されますので、場合によっては参加頂けないか、又は次回流産後の参加となる場合もあり得ます。

ご留意頂きたい事項

- この治験は、二重盲検法で行っています。治験薬かプラセボ（生理食塩液）のどちらか一方の点滴を受けて頂きますが、どちらの点滴を受けたかはわかりません。
- この治験に参加され、残念ながら流産した患者さんが再び妊娠された場合、希望されるのでしたら一般臨床試験に参加することができます。一般臨床試験では必ず免疫グロブリン製剤の点滴を受けて頂きます。
- 治験が始まる（同意取得）までに発生する費用（紹介状作成費用、交通費、検査費など）については患者さんのご負担となります。一方、開始後の費用については薬剤費、検査費・交通費などの一部については治験を依頼している企業より支払われます。

治験実施医療機関／お問い合わせ先

現在、以下の 14 医療機関にて実施しています。

旭川医科大学病院 (産科婦人科／千石 一雄)	産科婦人科医局 TEL：0166-68-2562 平日(祝日を除く) 9:00～17:00
札幌医科大学附属病院 (産科周産期科／齋藤 豪)	産科周産期科・生殖内分泌科 TEL：011-611-2111(内線 5396) 平日(土日・祝祭日を除く) 9:00～15:00
弘前大学医学部附属病院 (周産母子センター／田中 幹二)	① 産科婦人科(外来) 担当医師：田中 幹二 TEL：0172-39-5283 平日：8:30～17:00 ② 産科婦人科(医局) TEL：0172-39-5107
東北大学病院 (産婦人科／立花 眞仁)	婦人科外来 TEL：022-717-7745 平日(祝日を除く) 9:00～17:00
東京大学医学部附属病院 (女性診療科・産科／永松 健)	① 女性診療科・産科 外来 不育症担当医師 TEL：03-3815-5411(大代表) 水：13～17時 ② 臨床研究支援センター 不育症治験担当コーディネーター TEL：03-5800-8743(直通) 月～金：9～17時 ※基本的には①の連絡先へご連絡ください。②にご連絡いただいた場合には医師へ情報提供後、後日折り返しのご連絡となります。
国立成育医療研究センター (不育診療科／三井 真理)	① 不育診療科 担当医師：三井 真理 TEL：03-3416-0181(代表) ② 臨床研究開発センター 臨床試験推進室 TEL：03-5494-7120(内線：5371) ※実施状況によっては当院にて治験に参加頂けない場合があります。
日本医科大学付属病院 (女性診療科・産科／竹下 俊行)	臨床研究総合センター 治験推進部門 TEL:03-3822-2131 平日(月～金) 9:00～16:00
新潟大学医歯学総合病院 (総合周産期母子医療センター ／高桑 好一)	実施診療科：総合周産期母子医療センター 臨床研究推進センター 担当CRC TEL: 025-227-0730/0731 ※月曜～金曜 8:30～17:00まで対応いたします。 ※他施設の医師の方々へ：当院担当医師からの返事は 即日あるいは2日後位までに行います。
富山大学附属病院 (産科婦人科／米田 哲)	産科婦人科(医局) TEL：076-434-7357 平日(月～金)、9:00～17:00
神戸大学医学部附属病院 (産科婦人科／出口 雅士)	① 産科婦人科 TEL：078-382-5111(大代表) ② 臨床研究推進センター 担当CRC TEL：078-382-6667 平日(祝日を除く) 8:30～17:15
岡山大学病院 (産科婦人科／中塚 幹也)	岡山大学病院産婦人科外来 TEL：086-235-7938 平日9:00-16:30
愛媛大学医学部附属病院 (産科婦人科／松原 圭一)	臨床研究支援センター 担当CRC TEL：089-960-5914 平日(祝日を除く) 8:30～17:15
九州大学病院 (産科婦人科／江頭 活子)	ARO 次世代医療センター窓口 TEL：092-642-5858 平日 9:00～16:30
熊本大学医学部附属病院 (産科・婦人科／本田 律生)	産科・婦人科医局 担当医師：本田律生、伊藤史子、齋藤文誉 TEL：096-373-5269 平日(祝日を除く) 9:00～17:00

ご参考／本治験実施の背景及び選択基準・除外基準

以下に本治験を実施するに至った背景と本治験の選択基準・除外基準をご提示致します。

<本治験実施の背景>

① これまで免疫グロブリン製剤の有効性について検討が行われてきました。

原因不明不育症に対する免疫グロブリン製剤の有効性については、過去 20 年以上にわたり海外で計 9 つのプラセボ対照比較試験が実施されてきました。しかしながら 1 試験を除いて有効性が示されておりません^{1~9)}。

②海外で良好な結果が得られていないことの考察

海外に実施された試験では、既往流産回数の少ない患者を対象にしていること、間欠投与を実施していることが共通しています。既往流産回数の少ない患者を対象にしたことで、偶然流産を繰り返したか、あるいは治療により出産可能な患者が多数含まれたと推定され、有効性に関してプラセボとの差を示しにくい状況があったと考えられます。また、原因不明不育症患者では NK 細胞の活性化など何らかの免疫異常があると考えられていますが、海外の試験で使用された免疫グロブリン製剤の用法・用量は、この免疫異常を調節するためには不十分であった可能性があります。

③本治験のポイントと意義

本治験は、山田ら¹⁰⁾が既往流産回数 4 回以上の原因不明不育症患者を対象に、胎嚢確認直後に自己免疫疾患に対して有効とされている用法・用量を投与することにより、良好な成績（生児獲得率 73.3%、胎児染色体異常による流産例を除いた場合 89.8%）を報告していることを踏まえて計画しました。すなわち、

- 既往流産回数 4 回以上の原因不明不育症患者を対象とすること
- 自己免疫疾患に対する有効性が知られている 400mg/kg 体重/日、5 日間連日投与を胎嚢確認直後に実施すること
- 流産した場合、染色体核型分析を実施して評価すること

とし、その上で有効性を検証するため、プラセボ対照二重盲検比較試験にて実施することとしました（この点は PMDA の指導に従いました）。

以上のように、これまでに実施された試験を踏まえて計画した本治験により、原因不明不育症に対する免疫グロブリン製剤の有効性に関する議論に終止符を打てるものと期待しております。

1) The German RSA/IVIG Group. Intravenous immunoglobulin in the prevention of recurrent miscarriage. Br.J.Obst.Gynaecol 1994;101:1072-7.

2) Christiansen OB, Mathiesen O, Huth M, Rasmussen KL, Ingerslev HJ, Lauritsen JG et al. Placebo-controlled trial of treatment of unexplained secondary recurrent spontaneous abortions and recurrent late spontaneous abortions with i.v. immunoglobulin. Hum Reprod 1995;10(10):2690-5.

3) Coulam CB, Krysa L, Jaroslav Stern J, Bustillo M. Intravenous immunoglobulin for treatment of recurrent pregnancy loss. AJRI 1995;34:333-7.

4) Perino A, Vassiliadis A, Vucetich A, Colacurci N, Menato G, Cignitti et al. Short-term therapy for recurrent abortion using intravenous immunoglobulins: results of a double-blind placebo-controlled Italian study. Hum Reprod 1997;12(11):2388-92.

5) Stephenson MD, Dreher K, Houlihan E, Wu V. Prevention of unexplained recurrent spontaneous abortion using intravenous immunoglobulin: A prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. AJRI 1998;39:82-8.

6) Jablonowska B, Selbing A, Palfi M, Ernerudh J, Kjellberg S, Lindton B. Prevention of recurrent spontaneous abortion by intravenous immunoglobulin: a double-blinded placebo-controlled study. Hum Reprod 1999;14(3):838-41.

- 7) Christiansen OB, Pedersen B, Rosgaard A, Husth M. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin in the prevention of recurrent miscarriage: evidence for a therapeutic effect in women with secondary recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2002;17(3):809-16.
- 8) Stephenson MD, Kutteh WH, Purkiss S, Librach C, Schultz P, Houlihan E, et al. Intravenous immunoglobulin and idiopathic secondary recurrent miscarriage: a multicentered randomized placebo-controlled trial. *Hum Reprod* 2010;25(9):2203-9.
- 9) Christiansen OB, Larsen EC, Egerup P, Lunoe L, Egestad L, Nielsen HS. Intravenous immunoglobulin treatment for secondary recurrent miscarriage: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hum Reprod*. 2015; 122(4):500-8.
- 10) Yamada H, Takeda M, Maezawa Y, Ebina Y, Hazama R, Tanimura K, et al. A high dose intravenous immunoglobulin therapy for women with four or more recurrent spontaneous abortions. *ISRN Obstet Gynecol*. 2012; article ID512732. doi:10.5402/2012/512732

選択基準及び除外基準

<選択基準>

- (1) 原発性習慣流産の患者
- (2) 自然流産歴が4回以上の患者（ただし、生化学的妊娠は流産回数に含めない）
- (3) 不育症のリスク因子に関して次のいずれかの患者
 - [リスク因子が不明の患者]
 - 以下のリスク因子の検査結果がいずれも正常であるが胎児染色体正常の流産をした患者
 - 1) 子宮形態異常
 - 2) 甲状腺異常
 - 3) 夫婦染色体異常
 - 4) 抗リン脂質抗体陽性
 - 5) 第XII因子欠乏
 - 6) プロテインS欠乏
 - 7) プロテインC欠乏
 - [リスク因子が判明している患者]
 - 以下のリスク因子があり、それに対する治療を行うも胎児染色体正常の流産をした患者
 - 1) 子宮形態異常（中隔子宮）：手術を施行された患者
 - 2) 甲状腺異常：内科的治療を受けている患者
 - 3) 偶発的抗リン脂質抗体陽性（ただし直近の検査が陰性）、第XII因子欠乏、プロテインS欠乏、プロテインC欠乏
 - ：アスピリンとヘパリンの併用療法を施行された患者
- (4) リスク因子の有無に係らず、胎児染色体正常流産を1回以上経験していることとする
- (5) 年齢：同意取得時の年齢が42歳未満の患者
- (6) 少なくとも治験薬投与開始日から治験薬投与開始1週後の検査・評価まで入院可能な患者
- (7) 本治験の参加について、文書にて同意が得られた患者

<除外基準>

- (1) 不育症のリスク因子である夫婦染色体異常のある患者、抗リン脂質抗体症候群及び偶発的抗リン脂質抗体陽性（ただし直近の検査が陽性）の患者
- (2) 糖尿病合併又は耐糖能異常が指摘されているにも係らず、適切に治療を受けていない患者
- (3) 過去に不育症の治療として免疫グロブリン静注療法を施行された患者
- (4) 過去に妊娠22週以降の死産歴がある患者
- (5) 悪性腫瘍の治療を受けている患者
- (6) 血栓塞栓症の既往のある患者
- (7) 本剤の成分に対しショックあるいは過敏症の既往歴のある患者又は遺伝性果糖不耐症を合併している患者
- (8) 過去にIgA欠損症と診断された患者あるいは登録時の臨床検査にて血清IgA値が5mg/dL未満であった患者
- (9) 同意取得前12週以内に他の治験薬の投与を受けた患者又は現在他の治験に参加している患者
- (10) その他、治験責任（分担）医師が本治験の対象として不適当と判断した患者