

高度医療の内容（概要）

高度医療の名称： 経胎盤的抗不整脈薬投与療法

適応症： 胎児頻脈性不整脈(持続して胎児心拍数 180bpm 以上となる心房粗動又は上室性頻拍に限る。)(詳細は別添参照)

内容：

(先進性)

胎児頻脈性不整脈は全妊娠の約 0.1%に認め、その多くは上室性頻脈又は心房粗動である。胎児頻脈性不整脈による胎児の予後は、自然軽快する場合もあれば心不全、胎児水腫、胎児死亡に至る場合もあり様々である。このうち、胎児水腫は30～40%に発症し、特に頻脈が12時間以上持続するものでは胎児水腫の発症率が高いといわれている。胎児水腫に進行した場合は早期娩出等の対応をすることとなるが、その場合でも胎児死亡率は35%と高率である。

従来から、こうした胎児頻脈性不整脈に対しては、母体に対し抗不整脈薬を投与することで治療を行ってきたが、近年になりエビデンスが徐々に構築されてきている。具体的には、胎児水腫非合併例に対しては80%以上で洞調律への変更を認め、胎児水腫合併例であっても有効である報告が多いこと、また、平成20年に取りまとめられた本邦における経胎盤的抗不整脈薬投与に関する全国調査では、全41例のうち、37例で頻脈の改善を認め、また胎児水腫発症の11例においても9例で改善を示していたことなどである。だが、報告により薬剤の使用量や使用方法が異なっていること等から、十分な実施体制の下で安全性・有効性を評価していくことはエビデンスを構築する上で重要である。

本高度医療は、母体を介し経胎盤的に胎児へ抗不整脈が移行することを機序とした、胎児頻脈性不整脈を治療するほぼ唯一の治療法であり、早期のエビデンスを構築を目指すものである。

(概要)

本治療は入院、24時間の安全性管理のもとで行われる。

まず、胎児心エコーにて、上室性頻脈、心房粗動等の頻脈性不整脈の分類を行う。各胎児診断と胎児水腫の有無により、抗不整脈薬であるジゴキシン、ソタロール、フレカイニド又はその組み合わせの中から使用薬剤及び投与量を選択する。胎児心拍モニタリング下で、母体に対し経口又は経静脈的に抗不整脈薬を投与し、胎盤を介した胎児への効果を期待する。

(効果)

母体を介し経胎盤的に胎児へ抗不整脈薬が移行することで、胎児頻脈性不整脈の消失、早期娩出の減少及び胎児死亡率の低下等が期待される。

(高度医療に係る費用)

本高度医療に係る費用は、母体を介して胎児に投与される抗不整脈薬と薬物血中濃度測定のコストになる。

約7万3千円～約9万2千円

(対象疾患、薬剤投与量により患者負担は異なる。)

【別添】

「経胎盤的抗不整脈薬投与療法」の適応症（申請書類より抜粋）

適格基準

- 1) 胎児心拍 180bpm 以上が持続するもののうち、以下と診断されるもの
 - ① 心房粗動 (atrial flutter AFL)
 - ② 上室性頻拍 (supraventricular tachycardia SVT)
(洞性頻脈や上室性期外収縮 (PAC)、心室性期外収縮 (PVC) は除く)
- 2) 妊娠 22 週以降 37 週未満
- 3) 単胎
- 4) 試験参加について、患者本人（母体）から文書で同意が得られている。

除外規準

- 1) 母体が精神病または、精神症状を合併しており本治療への理解が困難である。
- 2) 母体に対する抗不整脈薬投与が禁忌（アレルギー等）である。
- 3) 母体に重篤な合併症があり本治療への協力が不可能である。または他に優先すべき治療がある。
- 4) それ以外に主治医が不適格と判断した症例（生命を脅かす重篤な合併奇形など）。

先進医療評価用紙(第 1-2 号)

先進技術としての適格性

技術の名称	経胎盤的抗不整脈薬投与療法
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input checked="" type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	<input checked="" type="checkbox"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="checkbox"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input type="checkbox"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input checked="" type="checkbox"/> A. 大幅に効率的。 コメント:比較できる保険医療技術は無い。 <input type="checkbox"/> B. やや効率的。 <input type="checkbox"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="checkbox"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; height: 20px; margin: 5px 0;"></div> <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定: <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 否 コメント: 稀少ではあるが、致死率が高い疾患に対する治療法であり、予後の改善が期待出来る。胎児を対象とする薬物の治療法であるところから、先進性が高い。

平成22年4月26日

「胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与（高度医療整理番号017）」の有効性・安全性にかかる評価について

高度医療評価会議

座長 猿田 享男

国立循環器病研究センターから申請のあった新規技術について、本会議で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下の通りとりまとめたので報告いたします。

1. 高度医療の概要

高度医療の名称：胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与

適応症：胎児頻脈性不整脈

なお胎児頻脈性不整脈とは胎児心拍180bpm以上が持続するもので、洞性頻脈を除いたものと定義する。具体的には40分間の胎児心拍数モニタリングや、30分間の胎児エコーにて50%以上に180bpm以上の頻脈が持続する状態と定義し、具体的には①心房粗動（AFL）②上室性頻拍（SVT）とする。

内容：

（先進性）

胎児頻脈性不整脈は全妊娠の約0.1%に認める。多くはSVT AFLであり、予後は自然軽快から心不全、胎児水腫、胎児死亡に至るまで様々である。胎児水腫は30-40%に発症し、その死亡率35%である。特に頻脈が12時間以上持続するものでは胎児水腫の発症率が高いといわれる。従来、こうした胎児頻脈性不整脈に対して、母体に対する抗不整脈薬投与を行なう事でこれをコントロールするという治療が古くより行なわれてきた。近年、こうした症例に対する報告が散見され、徐々にエビデンスが構築されつつある。治療のメカニズムは母体を介した胎児への経胎盤的抗不整脈薬投与であり、母体の不整脈治療とは切り離された、胎児自体への薬物治療であることが明白となった。更に、胎児水腫非合併例には80%以上で洞調律への変更を認め、胎児水腫合併例であっても有効である報告が多い。昨年度施行された、本邦における初の胎児頻脈性不整脈胎児治療に関する全国調査では、41例の治療例のうち、37例が頻脈の改善を示している（参考文献(3)③）。また、胎児水腫11例においても9例改善を示した。つまり、本治療は、胎児頻脈性不整脈患者を治療するほぼ唯一の方法でかつ有効性も確認されているが、同時に、胎児を対象とする特殊性より、現時点では、適応される医療制度が存在せず、さらに高度の専門性を要する施設でのみ可能な先進的医療であると言える。

（概要）

胎児の重症頻性不整脈（上室性頻脈（shortVA type, longVA type）、心房粗動）に対し経胎盤的抗不整脈薬投与を行なう。治療は入院、24時間の安全管理のもと行なわれ、母体に対し経口または、静脈投与により抗不整脈薬を投与し、胎盤を介した胎児への効果を期待する。使用薬剤は、ジゴキシン、ソタロール、フレカイニド、またはその組み合わせで行なわれ、各胎児診断と、胎児水腫の有無によってその薬剤を選択する。

（効果）

本高度医療の主要有効性評価項目は胎児頻脈性不整脈の消失率である。なお、胎児頻脈性不整脈の消失とは洞調律への変更、あるいは、胎児平均心拍数180bpm以下、とする。さらに、副次有効性評価項目としては、①胎児頻脈に起因すると考えられる子宮内胎児死亡、②流早産率、③胎児頻脈に起因すると考えられる帝王切開率、④治療開始前後の心拍数、水腫の改善、⑤新生児不整脈、⑥新生児中枢神経合併症、⑦1ヶ月時の児生存、⑧1ヶ月時の不整脈、⑨1歳半時点での発達、発育、⑩3歳時点での発達、発育とする。これらの、評価項目の詳細についても、研究計画書に記載された。

（高度医療に係る費用）

当該治療に必要な経費として、母体を介して胎児に投与される抗不整脈薬の金額と、血中濃度測定料金（ジゴキシンのみ）によって決定される。他、費用（人件費、設備費等）は発生しない。各患者が使用すると考えられる薬剤量の平均を当先進医療の患者負担とした。医療機関の負担分は発生しない。従って、患者負担となる金額の詳細については以下の通りである。各金額は以下の通りである

ジゴキシン注 2,638円 ジゴキシン・ジゴキシン錠 6,049円
ソタコール錠 23,924円 タンボコール錠 26,751円

申請医療機関	国立循環器病研究センター
協力医療機関	大阪府立母子保健総合医療センター 久留米大学病院

2. 高度医療評価会議における審議概要

第1回審議

開催日時：平成21年12月9日(水) 10:30～12:30

(第12回 高度医療評価会議)

議事概要

国立循環器病研究センターから申請のあった新規高度医療技術(対象疾患:胎児頻脈性不整脈。なお胎児頻脈性不整脈とは胎児心拍180bpm以上が持続するもので、洞性頻脈を除いたものと定義する。)について、申請書を基に、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「条件付き適」として了承し、本会議より指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、先進医療専門家会議に報告することとした。

3. 本会議および会議終了後におけるコメント

1. 「実施責任医師等の体制」使用経験のある施設との連携体制、小児循環器医を実施者に加える事(村上構成員)
2. 「医療技術の有用性等」ジゴキシンの早期適応拡大について、ジゴキシン単独、ソタロール単独の臨床試験を先行させる事について(村上構成員)
3. 「患者同意説明文書」の上室性頻拍 心房粗動などの用語をわかりやすく変更(田島構成員)
4. 「患者同意説明文書」スケジュール表にある縦軸、横軸をわかりやすく記載(田島構成員)
5. 「患者同意説明文書の」別紙を本文にくみこむ(田島構成員)
6. 「患者同意説明文書の」保険適応→保険適用等の記載を修正する(田島構成員)
7. 「予期される安全性情報について」禁忌薬剤について(会議内:補償について、母体の副作用モニタリングについて)(竹内構成員)
8. 「治療計画の内容」各治療域 症例数設定(竹内構成員)
9. ソタロール、フレカイニドの使用上に注意点として、「使用中に胎児が死亡したという報告がある」という記載がある事に対し、両薬剤を使用中にどのような安全対策を施すのかを研究計画書に具体的かつ明確に記載する必要があると考えます。(村上構成員)
10. 本試験計画(適格規準)に従うと、ジゴキシン無効例において、ソタロールあるいはフレカイニドを投与する時期が正期産である妊娠37週以降となる症例が生じることになります。適格規準あるいは除外規準の見直しが必要であると考えます。(村上構成員)

4. 指摘事項を踏まえた申請書の変更内容

別紙、回答文書及び新旧対照表参照。

5. 高度医療評価会議での検討結果

国立循環器病研究センターからの新規技術（胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与）に関して、高度医療評価会議は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が高度医療として妥当であると判断した。

高度医療 評価表 (番号 017)

評価委員 主担当：竹内
副担当：村上 副担当：田島 技術委員：加藤

高度医療の名称	胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与
申請医療機関の名称	国立循環器病センター
医療技術の概要	重症で胎児水腫への進行が考えられる胎児頻脈性不整脈に対し、母体に抗不整脈剤を投与することで、母体、胎児とも嚴重にモニタリングしつつ、経胎盤的に胎児の不整脈をコントロールする方法。

【実施体制の評価】 評価者：村上

1. 実施責任医師等の体制	適	・	不適
2. 実施医療機関の体制	適	・	不適
3. 医療技術の有用性等	適	・	不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

○「実施責任医師等の体制」について

実施責任医師等はフレカイニドの使用経験がない。Long-VA SVT に対するソタロールの使用経験も1例のみである。

使用経験の薬剤に限るとともに、経験を有する医療機関との連携体制が必要である。

また、小児循環器科医を体制に加える必要あり。

○「医療技術の有用性等」について

胎児頻脈性不整脈に対するジゴキシンの経母体投与は通常、第一選択薬として使用され、多くの症例が蓄積されている。安全性については、使用実績からみて問題ないと考える。有効性に関するエビデンスも揃いつつある。特に胎児水腫でない症例についての有効性は十分確保できると考える。

フレカイニド、ソタロールについては、ジゴキシンの治療不応例の第二選択薬として使用され、臨床効果が認められた症例の報告も多い。しかし、使用方法、使用量が報告によって異なったり、催不整脈作用によると思われる胎内死亡の報告があったりして、評価は未だ定まっていない。

一方で、妊娠週数の関係で胎内での治療が優先され、かつジゴキシンの臨床効果が得られない場合には、他の抗不整脈薬の臨床効果に期待せざるをえないのが現状である。そこで薬剤ごとに症例を選び、十分な実施体制のもと、安全性・有効性を評価し、早期適応拡大につなげることは大切であると考えます。

以上から、高度医療として臨床試験を実施するのであれば、早期適応拡大の観点から、第一選択薬としてのジゴキシンの単独（胎児水腫合併及び Long-VA SVT を除く）、ソタロール単独（Long-VA SVT を対象）の安全性、有効性を評価するための臨床試験を優先するのがよい。ただし、ソタロールについては、未だ評

価が定まっていない状況であることから、まず本邦での使用経験について1症例ごとの十分な検討を早急に求める。

実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)
 上記「不適」項目について、コメントに沿って研究計画書が修正されるのであれば「適」とする

【実施体制の評価】 評価者：加藤

1. 実施責任医師等の体制	適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適	・ 不適

コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)

経胎盤による薬剤投与であり胎児治療としては侵襲が低く、また今までの報告から治療の有効性が高いと推測される。

頻脈性不整脈は継続すると、胎児心不全、胎児水腫、胎児死亡に至ります。

胎児水腫の発症は約40%といわれており、胎児水腫が発症した場合、胎児治療をしない場合は早期娩出となり、その場合の死亡率は35%といわれております。

胎児治療による奏効率は80-90%といわれており、この治療により死亡率は80-90%軽減できると考えられています。しかし、現在それぞれの施設がそれぞれのプロトコルで少数例に行っているため、治療成績が出せず、治療法として確立できていません。

今回の申請はこの問題を解決する意味できわめて重要です。

可能であれば、治療しないコントロールをおくランダム化比較試験が望ましいですが、治療する有益性については専門家の一致した意見があり、また今までの後方視的研究結果から、治療しないコントロールをおくランダム化比較試験は倫理的に許されないと考えます。

薬剤を用いた胎児治療であり、胎児のみならず母体に対する副作用には十分留意して施行することを望みます。

実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	適	・ 不適
5. 補償内容	適	・ 不適

コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)

本高度医療の対象となる胎児頻脈の分類に関する説明が不十分。

説明文書を本文と別紙に分けているが、その必要は無く、却って別紙を付け忘れる可能性もあって不適切。

(患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。)

実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)
 ①【治療方法】の項目にある、上室性頻拍の2種類及び心房粗動のそれぞれについて、一般人にも分かりやすく説明すること。
 ②【スケジュール表】の項目にある、2つのスケジュール表の縦軸と横軸が、そ

- れぞれ評価項目と評価時期を表したものであることを、表内に明記する。
- ③別紙「高度医療制度とは」を本文に組み込む。
- ④「医療保険が適応されない」「保険適応外」「高度医療適応分」といった用語があるが、これらは「適用」が正しいのではないか。

【プロトコルの評価】 評価者： 竹内

6. 期待される適応症、効能及び効果	適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	適	・ 不適
9. 治療計画の内容	適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	適	・ 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	適	・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	適	・ 不適
14. 患者負担の内容	適	・ 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	適	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	適	・ 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

7. 予期される安全性情報について：提出された書類、医薬品インタビューフォームによれば、タンボコール錠は妊婦または妊娠している可能性のある婦人には禁忌となっており、胎児頻脈性不整脈治療と母体への安全性の是非については、高度医療評価会議の意見を仰ぎたい。

9. 治療計画の内容：ジゴキシン、ソタロール、タンボコールの3剤とも現時点においては、海外でも適応外使用となっており、これら3剤の胎児頻脈性不整脈治療に対する治療方法は、国内外で確立はされていない。本申請では、胎児水腫の有無に関して、short VA SVT, long SVT, AFLの疾患分類について、1PstP lineにおけるジゴキシン、ソタロール単剤、併用療法が定義されており、適応される用法・用量が妥当か否かを判断するために、各6治療域（胎児水腫の有無x3疾患分類）において、3例+3例で判断しながら、1PstP lineの治療方法確立のためのエビデンスを構築することが適切であると判断します。2PndP line治療方法は、薬剤の増量、レジメンの変更、（7. でのタンボコール使用も含めて）は各参加施設の判断によるとされていますので、何らかの基準を設け、2PndP line治療確立のエビデンスを構築することが重要であると判断します。または、1PstP line治療のエビデンス構築に焦点をあて、2PndP line治療へのデータを収集し、新たな高度医療申請へのデータ構築かを、申請されたプロトコルに明記すべきであると判断します。症例数設定に関しては、仮説検定に重点をおくのか、不整脈改善率の推定に重点を置くのかを検討すること。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

上記「不適」となった項目が、コメントにそってプロトコルに反映されていれば「適」とする。

【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

総合評価	適 ・ 条件付き適 ・ 不適		
予定症例数	50 症例	予定試験期間	承認日より 5 年間
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。） 実施体制の評価、倫理体制の評価、プロトコールの評価で、「不適」とされた項目について、各コメントを考慮に入れ、「適」とすれば、総評としても「適」とする。			
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）			

胎児不整脈治療

胎児心拍数↑



胎児仮死へ

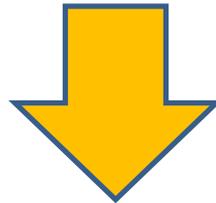
→ そうなる前に...

抗不整脈剤(母体)

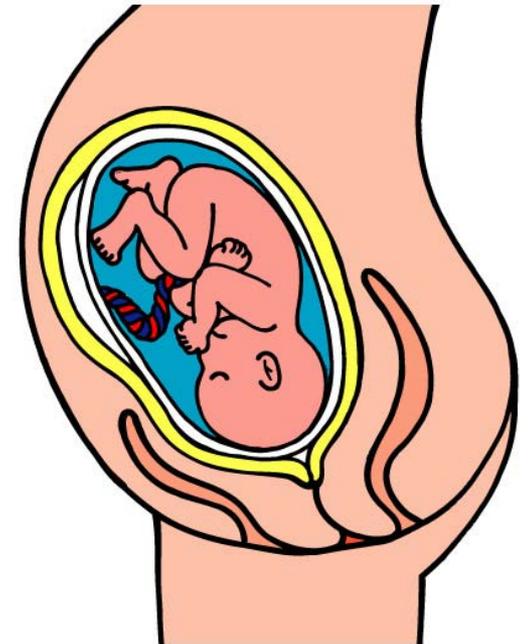


経胎盤的に胎児へ
心拍数↓

胎児を対象としての
開発はされていない



新しい医療技術であり、
すべて適応外になる。
治験困難(リスクが高い)
禁忌薬も含まれる。



薬事申請に向けてのロードマップ(ジゴキシン, ソタロール)

平成19-21年

平成21-22年

平成22-27年

平成27-30年

平成30-

厚生労働省科学研究費
「科学的根拠に基づく胎児治療に関する臨床研究」
(主任:左合治彦(H19-21))

全国調査

後方視的アンケート調査
「胎児頻脈性不整脈の
胎児治療に関する
全国調査」

国立循環器病研究センター
研究開発基盤センター

臨床研究計画

プロトコール作成
説明同意文書作成
CRF作成
施設倫理委員会承認

承認後

高度医療
評価制度
申請・審議

多施設共同
臨床研究

①

ガイドライン作成

②

公知申請
(臨床試験結果、
海外文献等を元に)

薬事申請
(適応拡大)

薬事申請に向けてのロードマップ(フレカイニド*)

平成19-21年

平成21-22年

平成22-27年

平成27-30年

平成30-

厚生労働省科学研究費
「科学的根拠に基づく胎児治療に関する臨床研究」
(主任:左合治彦(H19-21))

全国調査
後方視的アンケート調査
「胎児頻脈性不整脈の胎児治療に関する全国調査」

国立循環器病研究センター
研究開発基盤センター

臨床研究計画
プロトコール作成
説明同意文書作成
CRF作成
施設倫理委員会承認

承認後

高度医療
評価制度
申請・審議

多施設共同
臨床研究

①

②

③

関連学会のサポート
日本産婦人科学会
新生児・周産期学会
胎児治療学会
小児循環器学会
など

禁忌取り扱いの
見直し*

ガイドライン作成

A

治験

or

B

公知申請

(臨床試験結果、
海外文献等を元に)

薬事申請
(適応拡大)

* 妊婦禁忌薬剤であり、学会の呼びかけのもと、禁忌取り扱いの見直しが必要となる。