

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、胎児とも厳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 ・ <input type="checkbox"/> 不適 |
| 2. 実施医療機関の体制 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適 |
| 3. 医療技術の有用性等 | 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適 |
| <p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>○「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。</p> <p>○「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を考える。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。</p> <p>フレカイニド、ソタロールについては、ジゴキシン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。</p> <p>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・</p> | |

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する。

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 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ <input type="checkbox"/> 不適 |
| 2. 実施医療機関の体制 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ <input type="checkbox"/> 不適 |
| 3. 医療技術の有用性等 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ <input type="checkbox"/> 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%軽減することが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ー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的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 ・ <input type="checkbox"/> 不適 |
| 5. 補償内容 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適 |
| <p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>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。）</p> | |
| <p>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。）</p> <p>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、一般人にも分かり易く説明すること。 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。</p> | |

【プロトコールの評価】 評価者： 竹内 _____

| | |
|--|--|
| 6. 期待される適応症、効能及び効果 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適 |
| 7. 予測される安全性情報 | 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適 |
| 8. 被験者の適格基準及び選定方法 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適 |
| 9. 治療計画の内容 | 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適 |
| 10. 有効性及び安全性の評価方法 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適 |
| 11. モニタリング体制及び実施方法 | <input checked="" type="checkbox"/> 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 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適 |
| 13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適 |
| 14. 患者負担の内容 | <input checked="" type="checkbox"/> 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 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適 |
| 16. 個人情報保護の方法 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適 |
| <p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>7. 予測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。</p> <p>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</p> | |

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、1st 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、1st 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。2nd 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、2nd 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、1st line治療のエビデンス構築に焦点をあて、2nd line治療へのデータを採集し、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。） | | | |