

先進医療Bの試験実施計画の変更について

【申請医療機関】

国立循環器病研究センター

【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 3 経胎盤的抗不整脈薬投与療法

【適応症】

胎児頻脈性不整脈（胎児の心拍数が毎分百八十以上で持続する心房粗動又は上室性頻拍に限る。）

【試験の概要】

胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的胎児療法の有効性、安全性を評価する。

胎児頻脈性不整脈（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。）に対し抗不整脈薬を経胎盤的に投与する【胎児治療】を行なう。

【医薬品・医療機器情報】

1. ジゴキシシン（適応外医薬品）

ジゴキシシン KY 錠、ハーフジゴキシシン KY 錠（アステラス製薬株式会社）

ジゴシン注（中外製薬株式会社）

2. ソタロール塩酸塩（適応外医薬品）

ソタコール錠（ブリストル・マイヤーズ株式会社）

3. フレカイニド塩酸塩（適応外医薬品）

タンボコール錠（エーザイ製薬株式会社）

【実施期間】

平成 22 年 10 月から平成 33 年 3 月まで

※平成 29 年 12 月までを登録期間、最終症例の分娩より 1 ヶ月後までを出生評価期間とする。また、分娩より 3 年後までを発達・発育観察期間とする。

【予定症例数】 50 症例

【現在の登録状況】

登録症例数 50 例（平成 29 年 1 月 6 日 症例登録終了）

【主な変更内容】

1. 研究期間の短縮（平成 33 年 3 月まで→平成 30 年 12 月まで）
2. 記載整備ならびに組織改編や異動に伴う変更等

【変更申請する理由】

1. 研究期間変更

別添の通り、主要な結果は既に得られており、試験を終了しても医学的な不利益はないと判断し、研究期間を短縮した。なお、参考項目の出生後 3 歳までのフォローアップは観察研究として別途実施し、先進医療技術審査部会へ報告する予定である。

2. 記載整備ならびに組織改編や異動に伴う変更等

国立循環器病研究センター倫理委員会の指示に従い、記載の整備ならびに組織改編や異動等に伴う変更を行なった。

【試験実施計画の変更承認状況】

本変更内容については国立循環器病研究センター倫理委員会に申請し承認されている（平成 30 年 11 月 12 日）。

以上

解析結果：胎児頻脈性不整脈に対するプロトコール治療の有効性及び安全性を明らかにすることを目的に、多施設共同臨床試験を50例の被験者を対象に実施した。登録時の胎児頻脈性不整脈のタイプは、Short VA SVT 17例、Long VA SVT 4例、AFL 29例で、胎児水腫を4例（Short VA SVT 2例、Long VA SVT 1例、AFL 1例）で認め、診断結果に則り全例でプロトコール治療が実施された。

①有効性

主要有効性評価項目である胎児頻脈性不整脈の消失は、試験治療に割り付けられた被験者全員を対象とした解析（intention-to-treat：ITT）では89.9%（95%信頼区間：77.8-96.6%、表11.4.1-1）、プロトコールが遵守された被験者のみの集団（per protocol set：PPS）では93.5%（95%信頼区間：82.1-98.6%）であった。

副次有効性評価項目としては、子宮内胎児死亡を2例（4.1%、95%信頼区間：0.5-14.0%）、早産を7例（14.3%、95%信頼区間：5.9-27.2%）で認めた。帝王切開術は22例（44.9%、95%信頼区間：30.7-59.8%）であったが、そのうち胎児頻脈性不整脈に起因する帝王切開術は3例（6.1%、95%信頼区間：1.3-16.9%）であった。胎児心室拍数は、治療開始前には中央値230bpm（95%信頼区間：220-240bpm）であったが、治療開始3日目には中央値171bpm（95%信頼区間：142-218bpm）、治療開始7日目には中央値147bpm（95%信頼区間：136-190bpm）まで低下した。胎児水腫は、治療開始前には50例中4例（8.0%、95%信頼区間：2.2-19.2%）であったが、治療開始3日目には50例中6例（12.0%、95%信頼区間：4.6-24.8%）に増加し、治療開始7日目には43例中2例（4.7%、95%信頼区間：0.6-15.8%）であった。新生児不整脈は、出生後24時間には46例中8例（17.4%、95%信頼区間：7.8-31.4%）、出生28日目には35例中8例（22.9%、95%信頼区間：10.4-40.1%）であった。新生児中枢神経系合併症として、頭蓋内出血を1例（2.1%、95%信頼区間：0.1-11.3%）、脳室周囲白質軟化症を4例（8.5%、95%信頼区間：2.4-20.4%）で認めた。出生後、新生児期の生存率は100%で、95%信頼区間は92.5-100.0%であった。出生後24時間、出生7日目、出生14日目、出生28日目に実施した心電図検査では頻脈性不整脈の再発は検出されなかった。

②安全性

有害事象は、母体では50例中42例（84.0%）に130件、胎児では50例中13例（26.0%）に17件、新生児では47例中29例（61.7%）で報告された。その

うち、治療薬剤との因果関係が否定できない有害事象は、母体では50例中39例(78.0%)に115件、胎児では50例中12例(24.0%)に15件、新生児では47例中5例(10.6%)に19件であった。

重篤な有害事象は、母体では50例中5例(10.0%)に5件、胎児では50例中7例(14.0%)に7件、新生児では47例中23例(48.9%)で報告された。そのうち、治療薬剤との因果関係が否定できない有害事象は、母体では50例中3例(6.0%)に3件、胎児では50例中5例(10.0%)に5件、新生児では47例中4例(8.5%)に14件であった。

治療薬剤との因果関係を否定できない母体の有害事象としては、胃腸障害が最も多く、悪心が20例(40.0%)、嘔吐が10例(20.0%)で認められた。産科関連障害として、早産を3例(6.0%)、切迫早産を1例(4.0%)、神経系障害として、頭痛を2例(4.0%)、頭重、味覚異常、眠気、しびれ感、口渇を1例(2.0%)ずつ認められた。心電図異常として、房室ブロックや期外収縮等の不整脈を19例(38.0%)、徐脈、洞性徐脈、PR延長を各2例(4.0%)、ST-T変化、QT延長を各1例(2.0%)で認められた。臨床検査異常として、BNP増加を25例(50.0%)、肝機能異常、血糖コントロール不良、貧血を各1例(2.0%)で認められた。ほとんどが軽微であり薬剤減量等によりプロトコール治療の継続は可能であった。II度房室ブロックを呈した1例で、胎児水腫が進行したため早期娩出の判断となったが、特に治療を要さず、薬剤中止により速やかに軽快した。

治療薬剤との因果関係を否定できない胎児の有害事象としては、子宮内胎児死亡を2例(4.0%)、胎児徐脈を6例(12.0%)、新たな胎児不整脈を2例(4.0%)、心房性期外収縮を1例(2.0%)で認め、また胎動減少を1例(2.0%)、胎児一過性徐脈を3例(6.0%)で認められた。

治療薬剤との因果関係を否定できない新生児の有害事象として、新生児脳室内出血、脳室周囲白質軟化症、新生児無気肺、新生児無呼吸発作、胸水等を各1例(2.1%)で認められた。心電図異常として徐脈等の不整脈を3例(6.4%)、臨床検査異常として新生児黄疸を2例(4.2%)、新生児赤血球増加症を1例(2.1%)、未熟児貧血を1例(2.1%)で認められた。多くは未熟性が強く寄与していると推察された。また、新生児期に47例中15例(31.9%)で頻脈性不整脈が再発し、全例で治療を要した。

考察：本臨床試験の解析対象集団の特徴としては、胎児水腫が50例中4例(8.0%)と比較的少ない一方で、経胎盤的治療が効きにくいとされるAFLが50例中29例(58.0%)と多く含まれている点が挙げられる。

主要有効性評価項目である胎児頻脈性不整脈の消失(ITT)は49例中44例(89.9%)で得られ、本臨床試験プロトコールを用いることで、既報と同等の

有効性が確認された。PPS では主として「生命を脅かす重篤な合併奇形」に該当した症例が除外された集団で解析されたが、胎児頻脈性不整脈の消失(PPS)は46例中43例(93.5%)で得られ、既報と同等もしくはそれ以上の有効性であった。副次有効性評価項目としては、子宮内胎児死亡を49例中2例(4.1%)、早産を49例中7例(14.3%)で認め、いずれも既報と同等の頻度であった。帝王切開術は49例中22例(44.9%)と比較的高率であったが半数は既往帝王切開術等の母体適応による予定帝王切開術であり、胎児頻脈性不整脈に起因する帝王切開術は49例中3例(6.1%)のみであった。胎児心室拍数は、治療開始3日目には中央値171bpmと180bpm未滿となり、治療開始7日目には中央値147bpmと正常範囲内(160bpm以下)まで低下した。胎児水腫は、治療開始3日目には50例中6例(12.0%)に増加しており、治療開始後に心室拍数が低下しても、短期間で病状が進行しうることが示唆された。新生児不整脈は、出生後24時間には46例中8例(17.4%)、出生28日目には35例中8例(22.9%)で観察されたが、頻脈性不整脈の再発は検出されなかった。これは、定点での観察であったため、間欠的に出現する不整脈は検出が難しいこと及び出生後の予防的もしくは治療的な抗不整脈薬投与により抑制されていることが要因として考えられた。新生児中枢神経系合併症として、頭蓋内出血を1例、脳室周囲白質軟化症を4例で認めたが、新生児死亡例は認めなかった。

母体の有害事象に関しては、治療薬剤との因果関係が否定できないものが50例中39例(78.0%)と高頻度に確認されたが、ほとんどが軽微であり薬剤減量等によりプロトコール治療の継続は可能であった。重篤なものは Mobitz II 型の母体に II 度房室ブロックを呈した1例のみで、胎児水腫が進行したため早期娩出の判断となったが、薬剤中止により速やかに房室ブロックは消失した。胎児に関しては、治療薬剤との因果関係が否定できない有害事象が50例中12例(24.0%)で、そのうち5例(10.0%)は重篤な有害事象であったことから、慎重なモニタリング及び迅速な対応が必要と考えられた。また、新生児期に47例中15例(31.9%)で頻脈性不整脈が再発しており、経胎盤的治療が奏効した場合でも、出生後に注意深い観察が必要と考えられた。

結論：多施設共同臨床試験を行なった結果、胎児頻脈性不整脈に対するプロトコール治療の有効性及び安全性の確認ができた。主要評価項目では、約90%で胎児頻脈性不整脈が消失し、高い有効性が確認された。安全性に関しては、母体の有害事象として治療薬剤との因果関係が否定できないものが約80%と高頻度であったが、重篤なものは稀で薬剤減量等により治療の継続は可能であった。胎児では治療薬剤との因果関係が否定できない有害事象が約25%で確認され、子宮内胎児死亡例及び重篤な有害事象のため治療中止となった症例も含ま

れたことから、産科、小児循環器科、新生児科の共同による慎重なモニタリング及び迅速な対応が必要と考えられた。また、新生児期に約 30%で頻脈性不整脈が再発しており、経胎盤的治療が奏効した場合でも、出生後に注意深い観察が必要と考えられた。