

## 先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答 1

先進医療技術名：経胎盤的抗不整脈薬投与療法

2019年11月21日

1. 本研究においては複数の薬剤が使用されています。薬剤との因果関係が否定できない有害事象の発生について、使用された薬剤別の発生状況を提示したうえで、解釈と考察を追加してください。

### 【回答】

ご指摘ありがとうございます。治療薬剤別の発生状況を表で提示したうえで、以下の如く解釈と考察を総括報告書に追加いたしました。

本プロトコール治療では、2剤併用療法を含み、またウォッシュアウト期間を設けてないため、治療薬剤毎の個別の評価は困難な点もあるが、最終選択した治療薬剤別に因果関係を否定できない有害事象を検討した（表 12.1.2-4、表 12.1.2-5、表 12.1.2-6 を追加）。母体の有害事象では、悪心・嘔吐等の胃腸障害はジゴキシンとの関連が強いと考えられた。頻度は低いものの味覚異常やしびれ感等の神経系障害はソタロールとの関連が示唆された。ソタロール使用例において、早産との関連が否定できない症例を3例で認めた。ソタロールは $\beta$ 受容体遮断作用を有することから、子宮平滑筋収縮への影響が完全には否定できないと判断された。ジゴキシンとソタロール併用時には心電図異常を半数以上で認め、ジゴキシンとフレカイニド併用開始後にQTc時間延長を呈した症例を1例で認めたが、治療薬剤減量等で対応可能であった。プロトコール治療中には母体心電図でのモニタリングが重要と考えられた。胎児に関しては、因果関係が否定できない重篤な有害事象4例のうち3例がジゴキシンとソタロール併用例であった。ただし、子宮内胎児死亡に至った2例については、いずれも原疾患の増悪が主因と考えられた。新生児に関しては、因果関係を否定できない有害事象数が少ないこともあり、治療薬剤による傾向は見出せなかった。

以上

## 先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答 2

先進医療技術名：経胎盤的抗不整脈薬投与療法

2019年11月29日

1. 回答1で安全性についての使用薬剤毎の集計結果が提示されておりますが、有効性についての使用薬剤毎あるいは不整脈タイプと胎児水腫の有無による胎児治療（short VA SVT と AFL での水腫の有無／long VA SVT）別の主要評価項目、副次評価項目の部分集団解析の結果も提示していただき、薬剤間や胎児治療間における有効性への影響についても考察してください。

### 【回答】

ご指摘ありがとうございます。胎児頻脈性不整脈 49 例のタイプ別の主要及び副次有効性評価項目の解析結果を表で提示した上で、以下の如く有効性への影響について解析及び考察を総括報告書に追加いたしました。

胎児頻脈性不整脈 49 例のタイプ別の主要及び副次有効性評価項目の解析結果を示す（表 11. 4. 1-9）。主要有効性評価項目について、short VA SVT で胎児水腫がない場合には、第 1 選択薬のジゴキシン単剤投与により 46. 7%（7/15）で、第 2 選択薬のジゴキシンとソタロール併用療法により 71. 4%（5/7）で、第 3 選択薬のジゴキシンとフレカイニド併用療法により 100. 0%（1/1）で胎児頻脈性不整脈が消失し、全体として 86. 7%（13/15）の奏効率であった。Short VA SVT で胎児水腫がある場合は、2 例あり、第 1 選択薬のジゴキシンとソタロール併用療法により 1 例で、第 2 選択薬のジゴキシンとフレカイニド併用療法によりもう 1 例も胎児頻脈性不整脈が消失した。AFL で胎児水腫がない場合には、第 1 選択薬のジゴキシン単剤投与により 59. 3%（16/27）で、第 2 選択薬のジゴキシンとソタロール併用療法により 72. 7%（8/11）で、第 3 選択薬のジゴキシンとフレカイニド併用療法により 50. 0%（1/2）で胎児頻脈性不整脈が消失し、全体として 92. 6%（25/27）の奏効率であった。AFL で胎児水腫がある場合は、1 例のみで、第 1 選択薬のジゴキシンとソタロール併用療法が無効で胎児水腫の進行のため早期娩出となった。Long VA SVT では、4 例中 1 例で胎児水腫を認めたが、4 例全例で第 1 選択薬のソタロール単剤投与により胎児頻脈性不整脈が消失した。胎児頻脈性不整脈のタイプによる奏効率の差は認めなかった。副次有効性評価項目についても、胎児頻脈性不整脈のタイプによる差は認めなかった。

2. 総括表 11. 2-2 母胎の既往歴及び家族歴の有無に関する集計表については、「あり」と「なし」の例数が逆になっているかと思われますので（ありの場合での詳細の例数の和）、修正してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。修正した表に差し替えました。

3. 高度医療（先進医療）申請時にロードマップが提出されていますが、本試験結果を踏まえて、今後の適応拡大に向けて、どのようなスケジュールや検討を予定しているのかについてご教示ください。

【回答】

対象が胎児で、かつ希少疾患であることから、製薬企業からの支援が得られない状況は本臨床試験終了後も依然として変わっていません。新たな治験の実施なく適応拡大をする方法として公知申請について再度検討しました。

公的な研究事業の委託研究として本臨床試験を実施し、その成果として、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となる論文が得られました（J Am Coll Cardiol. 2019;74(7):874-885.）。本臨床試験の結果は、日本胎児心臓病学会のガイドライン（2019 年度改訂版）にも掲載される予定です。本臨床試験実施中の 2014 年に改訂された American Heart Association ガイドラインでも、ジゴキシン、ソタロール、フレカイニドの 3 剤は、胎児頻脈性不整脈に対する第 1 もしくは第 2 選択薬として推奨されています（COR: I, LOE: B）。しかし、先進医療申請時より約 10 年経過する中でも、いずれの薬剤においても胎児頻脈性不整脈に対して海外での承認適応が得られておらず、公知申請の対象とはならないと判断されました。そのため、日本周産期・新生児医学会からの要望として「薬理作用に基づく医薬品の適応外使用事例（55 年通知）」を審査情報提供検討委員会へ提出する方向で申請書の作成を進めているところになります。

また、フレカイニドに関しては、添付文書上、妊婦禁忌となっていることから、日本産科婦人科学会からの要望として「妊婦禁忌の解除を希望する薬剤に関する要望書」を妊娠と薬情報センター情報提供ワーキンググループへ提出しました。

以上