

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧3）

評価委員 主担当： 山口  
副担当： 飛田 技術専門委員： ー

先進医療 の名称	経胎盤的抗不整脈薬投与療法
申請医療 機関の名称	国立循環器病研究センター
医療技術 の概要	<p>○目的：胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的胎児治療の有効性及び安全性の評価。</p> <p>○概要：対象疾患は、胎児頻脈性不整脈（胎児心拍数180bpm以上が持続するもので、洞性頻脈を除いたものと定義。具体的には、上室性頻拍及び心房粗動）。「頻脈性不整脈胎児治療（臨床試験プロトコール）」の【胎児治療】に定められた薬剤を母胎に投与し、プロトコール治療の有効性及び安全性を評価する多施設共同単群介入試験。</p> <p>○有効性評価項目</p> <p>（1）主要評価項目：胎児頻脈性不整脈の消失</p> <p>（2）副次評価項目：子宮内胎児死亡、早産率・出生週数、帝王切開率（胎児頻脈性不整脈に起因する）、胎児治療前後の心拍数・水腫の改善、新生児不整脈の出現率、新生児中枢神経系合併症、1ヶ月時の児の生存率、1ヶ月時の頻脈性不整脈の再発率</p> <p>○安全性評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・母体：母体不整脈、心電図異常、肝腎機能異常、有害事象と思われる症状の出現、産科的合併症の増悪</li> <li>・胎児：有害事象発症割合、重篤な有害事象発症割合</li> <li>・新生児：新生児不整脈、心電図異常、肝腎機能異常、有害事象と思われる症状の出現</li> </ul> <p>○参考項目：1ヶ月時又は退院時の中枢神経系画像所見、発育・発達評価（修正1才6ヶ月、修正3才）（※）</p> <p>（※）発育・発達評価は別途観察研究として施行予定</p> <p>○目標症例数：50人</p> <p>○試験期間：2010年7月～2018年12月</p>

医療技術  
の試験結  
果

○有効性の評価結果：

主要評価項目である胎児頻脈性不整脈の消失(洞調律または平均胎児心拍数 180bpm 以下)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%)、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。

副次評価項目としては、子宮内胎児死亡を 2 例 (4.1%)、早産を 10 例 (20.4%) で認めた。帝王切開術は 22 例 (44.9%) 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%) であった。胎児心室拍数は、治療開始前には中央値 230bpm であったが、治療開始 3 日目には中央値 171bpm、治療開始 7 日目には中央値 147bpm まで低下した。胎児水腫は、治療開始前には 50 例中 4 例であったが、治療開始 3 日目には 50 例中 6 例に増加し、治療開始 7 日目には 43 例中 2 例であった。新生児不整脈は、出生後 24 時間には 46 例中 8 例 (17.4%)、出生 28 日目には 35 例中 8 例 (22.9%) 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%)、脳室周囲白質軟化症を 4 例 (8.5%) で認めた。出生後、新生児期の生存率は 100% 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。

○安全性の評価結果：

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%) に 74 件で報告された。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 4 例 (8.5%) に 8 件であった。

重篤な有害事象は、母体では 50 例中 3 例 (6.0%) に 3 件、胎児では 50 例中 6 例 (12.0%) に 6 件、新生児では 47 例中 23 例 (48.9%) に 44 件で報告された。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 1 例 (2.0%) に 1 件、胎児では 50 例中 4 例 (8.0%) に 4 件、新生児では 47 例中 2 例 (4.3%) に 4 件であった。

	<p>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、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。母体に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。</p> <p>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%)で認めた。このうち、重篤と判断された胎児徐脈1例及び新たな胎児不整脈1例で、プロトコール治療中断、早期娩出となった。</p> <p>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、脳室周囲白質軟化症、イレウスを各1例(2.1%)で認めた。心電図異常として軽度の徐脈1例(2.1%)、臨床検査異常として高ビリルビン血症、赤血球増加症、低血糖を各1例(2.1%)で認めた。他の多くの有害事象は未熟性が強く寄与していることから因果関係は否定的と判断された。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、うち13例(27.7%)で治療を要した。</p> <p>○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。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78%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24%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早期娩出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32%で頻脈性不整脈が再発しており、出生後にも注意深い観察が必要と考えられた。</p>
臨床研究 登録ID	R000012521

主担当：山口構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 <input checked="" type="checkbox"/> C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E. その他
コメント欄：	

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) <input checked="" type="checkbox"/> C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D. その他
コメント欄：	

技術的成熟度	A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 <input checked="" type="checkbox"/> B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。 D. その他
コメント欄：	

総合的なコメント欄	多施設で共通のプロトコール治療を行った結果、約90%で胎児性頻脈が消失し、本邦における全国調査及び海外からの既報とほぼ同等の有効性が確認された。また、これまでの報告では十分明らかとなっていなかった安全性についても、本研究によりある程度明らかになったことは、有意義であったと考える。
-----------	--

薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合	いずれの薬剤も胎児性頻脈に対して国内及び海外での承認は得られていないが、本試験結果の国内ガイドラインへ
----------------------	---

合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄	の掲載等を通して、薬事承認申請の効率化に資する可能性はあるものとする。
-------------------------------	-------------------------------------

副担当：飛田構成員

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>有効性に関しては、過去に行われた全国調査における報告と同程度の結果が得られて、胎児頻脈性不整脈のタイプ別や使用薬剤間でも顕著な差は認められていないため、有効性を示唆するエビデンスは得られている。</p>	

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p>B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>子宮内胎児死亡や重篤な有害事象のため治療中止症例も見られており、かつ、母体、出生後にも慎重なモニタリングが必要であることから、問題ありとまでではないが、注意深い観察が必要とする考察は適当であるとする。</p>	

技術的成熟度	<p>A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p>
--------	---

	D. その他
--	--------

コメント欄：

胎児のみではなく、母体及び出生後の新生児に対しても慎重なモニタリング及び迅速な対応が必要であることから、技術的成熟度及びサポート体制整備が必要と考えられる。