

令和元年 12 月 12 日

「経胎盤的抗不整脈薬投与療法（告示旧 3）」の総括報告書に関する評価について

先進医療技術審査部会

座長 山口 俊晴

国立循環器病研究センターから提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で評価を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要等

先進医療の名称： 経胎盤的抗不整脈薬投与療法
適応症等： 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。）
医療技術の概要： 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を目的とする。 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。 臨床研究登録ID：R000012521
医療技術の試験結果： [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。 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。 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。 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。

[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。

[総括]

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。

2. 先進医療技術審査部会における審議概要及び検討結果

(1)開催日時: 令和元年12月12日(木) 16:00~17:20
(第92回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要及び検討結果

国立循環器病研究センターから提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術の総括報告書を了承し、先進医療会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

第92回先進医療技術審査部会 資料2-1、2-2参照

(評価技術の概要)

第92回先進医療技術審査部会 資料2-3参照