

## 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	<p>○有効性の評価結果：</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>○安全性の評価結果：</p> <p>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。</p> <p>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>
-------------------	---

	<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。	

## 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

### 先進医療の内容（概要）

先進医療の名称：経胎盤的抗不整脈薬投与療法

適応症：胎児頻脈性不整脈

胎児頻脈性不整脈とは胎児心拍 180bpm 以上が持続する不整脈で、具体的には①上室性頻拍（SVT）、②心房粗動（AFL）である。頻脈の持続とは、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おいて 50%以上に出現する状態と定義する。

内容：

（先進性）

胎児頻脈性不整脈は全妊娠の約 0.1%以下に認める。多くは SVT 及び AFL であり、予後は自然軽快から心不全、胎児水腫、胎児死亡に至るまで様々である。胎児水腫は 30-40%に発症し、その死亡率は 35%である。特に頻脈が 12 時間以上持続するものでは胎児水腫の発症率が高いと言われる。胎児頻脈性不整脈に対して、母体に対して抗不整脈薬投与を行なう胎児治療が古くより行なわれてきた。近年、症例報告が散見され、徐々にエビデンスが構築されつつある。治療のメカニズムは、母体を介した胎児への経胎盤的抗不整脈薬投与であり、母体の不整脈治療とは切り離された、胎児自体への薬物治療である。胎児水腫非合併例には 80%以上で洞調律への変更を認め、胎児水腫合併例であっても有効である報告が多い。本邦における初の胎児頻脈性不整脈胎児治療に関する全国調査では、41 例の治療例のうち 37 例で頻脈の改善を示している。胎児水腫 11 例中 9 例で改善を示した。本治療は、胎児頻脈性不整脈を治療するほぼ唯一の方法でかつ有効性も確認されているが、対象が胎児である特殊性より、現時点では適用される医療制度が存在せず、高度の専門性を有する施設でのみ可能な先進的医療と言える。

（概要）

胎児の重症頻脈性不整脈（SVT (shortVA type, longVA type)、AFL) に対し経胎盤的抗不整脈薬投与を行なう。母体に対し経口又は静脈的に抗不整脈薬を投与し、胎盤を介した胎児への治療効果を期待する。使用薬剤は、ジゴキシン、ソタロール、フレカイニド、又はその組み合わせで行なわれ、不整脈のタイプと胎児水腫の有無によって薬剤を選択する。

（効果）

本先進医療の主要有効性評価項目は胎児頻脈性不整脈の消失率である。胎児頻脈性不整脈の消失とは、洞調律への回復、あるいは胎児平均心拍数 180bpm 以下と定義する。副次有効性評価項目としては、①胎児頻脈に起因すると考えられる胎児死亡、②流産率、③胎児頻脈に起因すると考えられる帝王切開率、④治療開始前後の心拍数、水腫の改善、⑤新生児不整脈、⑥新生児中枢神経合併症、⑦1 ヶ月時の児生存、⑧1 ヶ月時の不整脈とする。参考項目として、1 歳半及び 3 歳時点での発達・発育を評価する。

（先進医療に係る費用）

当該治療に必要な経費として、母体を介して胎児に投与される抗不整脈薬の金額と、血中濃度測定料金（ジゴキシンのみ）によって決定される。その他の費用（人件費、設備費等）は発生しない。各患者が使用すると考えられる薬剤量の平均を当該先進医療の患者負担とした。医療機関の負担分は発生しない。従って、患者負担となる金額の詳細については以下の通りである。

ジゴキシンのみで治療する場合 72,565 円

ジゴキシン→ジゴキシン+ソタロールで治療する場合 88,017 円

ジゴキシン+ソタロール→ジゴキシン+フレカイニドで治療する場合 86,897 円

ソタロールのみで治療する場合 83,187 円

ソタロール→フレカイニドで治療する場合 77,877 円

ジゴキシシン→ジゴキシシン+ソタロール→ジゴキシシン+フレカイニドで治療する場合 83,918 円

ジゴキシシン+ソタロールのみで治療をする場合 92,207 円

### 経胎盤的抗不整脈薬投与療法の概略図

