

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 12

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 27 年 6 月まで

【予定症例数】

50 症例

【現在の登録状況】

登録症例数 35 例（平成 27 年 1 月 31 日）

国立循環器病研究センター 14 例

国立成育医療研究センター 6 例

東邦大学医療センター大森病院 5 例

神奈川県立こども医療センター 5 例

久留米大学病院 3 例

筑波大学附属病院 1 例

大阪府立母子保健総合医療センター 1 例

【主な変更内容】

1. 試験期間の延長

<変更前>

平成 22 年 10 月から平成 27 年 6 月（症例登録期間：平成 26 年 12 月）

<変更後>

平成 22 年 10 月から平成 31 年 3 月（症例登録期間：平成 27 年 12 月）

2. 胎児治療無効例の基準変更

<変更前>

【胎児治療無効例】

【胎児治療】の最終段階に到達しても、胎児頻脈の改善、消失が視られない場合、【胎児治療】中に胎児頻脈が改善せず、これを原因とし胎児水腫の増悪による子宮内胎児死亡（intrauterine fetal death, IUFD）が強く予測される場合。

* IUFD への進行が強く予測される場合とは

1) 胎児水腫が 2 週間以上持続し、かつ、皮下浮腫の改善傾向と胎児心拍数 180 未満が得られない。

2) 胎児水腫が 1 週間以上持続し、かつ、皮下浮腫の改善傾向と胎児心拍数 220 未満が得られない。

<変更後>

【胎児治療無効例】

【胎児治療】の最終段階に到達しても、胎児頻脈の改善、消失が視られない場合、【胎児治療】中に胎児頻脈が改善せず、これを原因とし胎児水腫の増悪

による子宮内胎児死亡 (intrauterine fetal death, IUFD) が強く予測される場合。

* IUFD への進行が強く予測される場合とは

- 1) 胎児水腫が 2 週間以上持続し、または、皮下浮腫の改善傾向と胎児心拍数 180 未満が得られない。
- 2) 胎児水腫が 1 週間以上持続し、または、皮下浮腫の改善傾向と胎児心拍数 220 未満が得られない。

3. 新生児の評価項目及び有害事象のフォロー期間の追記

<新生児の評価項目に追記>

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

<安全性評価項目に追記>

3) 新生児 ①新生児不整脈。②新生児心電図異常。③新生児、肝腎機能異常。④有害事象と思われる症状の出現 (呼吸障害、持続するチアノーゼ、黄疸等)。
以上について、生後 1 ヶ月まで有害事象を調査する。

<生後 1 ヶ月の設定根拠>

投与薬剤の体内からの消失が T 1/2 (半減期) の数倍と考えると、投与終了後から数日になる。長期投与の影響を考慮しても、生後 1 ヶ月で体内から消失していると考えられることから、生後 1 ヶ月までを有害事象調査期間とする。

4. 胎児死亡症例の追加

<説明同意書に追記>

【予測される危険性及びその対応】

抗不整脈薬との関連性は不明ですが、抗不整脈薬投与中に病状の悪化を認めて胎児死亡に至った例がありました。

5. 記載整備、ならびに組織改編や異動等に伴う変更

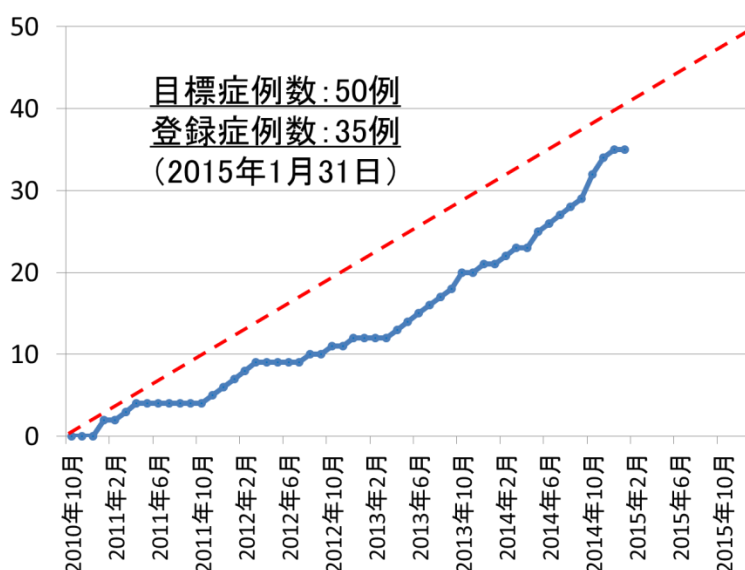
【変更申請する理由】

1. 試験期間の延長

症例登録が遅れており、試験実施予定期間内に目標症例を達成することが困難と判断した。その対策として、試験期間の延長と研究協力医療機関の増加を考案した。平成 26 年度に入ってから登録症例数は 9 ヶ月で 12 例とペースが

伸びてきており、症例登録期間を1年間延長することで当初の目標である50例に到達可能と考えられる（下図参照）。

なお、変更前の試験期間は、最終登録症例が分娩までに最長約5ヶ月間の抗不整脈薬投与期間を要することを考慮して設定されていたが、プロトコルで定めていた出生後3歳までのフォロー期間が含まれていなかった。そのため、変更後の試験期間は、出生後3歳までのフォロー期間も加味した期間として、併せて変更を行った。



2. 胎児治療無効例の基準変更

胎児頻脈の改善に伴い胎児水腫は改善すると通常考えられるが、抗不整脈薬投与により胎児頻脈が改善したにもかかわらず胎児水腫が進行した症例を経験した。胎児水腫が進行する場合には治療無効と判断して早期娩出を判断する必要があることから、安全性評価委員会より胎児治療無効例の基準変更の指摘を受けたため、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変更を行った。なお、現在までに登録された35症例中、上記と同様な経過を辿った症例は他に認めていない。

3. 新生児の評価項目及び有害事象のフォロー期間の追記

上記の新生児の評価項目は、いずれも日常診療において不整脈症例で通常観察されている項目であるが、安全性評価委員会より記載不備の指摘を受けたため、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を行った。

新生児における出生後の有害事象のフォロー期間についても、同様に安全

性評価委員会より記載不備の指摘を受けたため、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を行った。

4. 胎児死亡症例の追加

妊娠 27 週の胎児水腫という早期娩出した場合にも救命困難と考えられる状況において、抗不整脈薬投与中に病状の悪化を認めて胎児死亡に至った症例を経験した。結果的に胎児は多発奇形を有しており、安全性評価委員会での審議上も、抗不整脈薬との関連性は不明と判断された。国立循環器病研究センター倫理委員会でも同様の判断であったが、有害事象が発生した事実を明記すべきとの指示に従い説明同意書に追記を行った。

5. 記載整備、ならびに組織改編や異動等に伴う変更

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 26 年 8 月 13 日）。

以上