

21. 略号の定義

AE	Adverse event	有害事象
ALT (GPT)	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AR	Amnioreduction	羊水除去術
AST (GOT)	Aspartate aminotrasferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AS 比	Atrial nadir/systolic velocity ratio	心房収縮・心室収縮血流比
BNP	Brain natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド
Cl	Chlorine	塩素濃度
CoA	Coarctation of the aorta	大動脈縮窄症
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク
CT	Coputed tomography	コンピュータ断層撮影法
CTCAEv3.0	Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0	有害事象共通用語規準 v3.0
CTAR	Cardiothoracic ratio	心胸郭断面積比
DIC	Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固
EF	Ejection fraction	左室駆出分画
FS	Fractional shortening	左室内径短縮率
GOT (AST)	Glutamic oxaloacetic transaminase	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT (ALT)	Glutamic pyruvic transaminase	グルタミン酸ピルビン酸転移酵素
HBe	Hepatitis B e	B 型肝炎 e 抗原
HCG	Human chorionic gonadotropin	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
IVH	Intraventricular hemorrhage	脳室内出血
MCAPSV	Middle cerebral artery - peak systolic velocity	中大脳動脈最大血流速度
MR	Mitral regurgitation	僧帽弁逆流
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
MV	Mean velocity	平均血流速度
MVP	Maximal vertical pocket	最大羊水深度
NAG	N-acetylglucosaminidase	N-アセチルグルコサミニダーゼ
NCI-CTC	National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria	米国国立癌研究所 - 共通毒性規準
P	Phosphate	リン酸濃度
PDA	Patent ductus arteriosus	動脈管開存症
PIH	Pregnancy-induced hypertension	妊娠誘発性高血圧
PPHN	Persistant pulmonary hypertension of the newborn	新生児遷延性肺高血圧症
PS	Pulmonary stenosis	肺動脈狭窄症
PVL	Periventricular leukomalacia	脳質周囲白質軟化症
RDS	Respiratory distress syndrome	呼吸窮迫症候群
TR	tricuspid regurgitation	三尖弁逆流
TTN	Transient tachypnea of the new born	新生児一過性多呼吸

22. 参考文献

- 1) Brennan JN, Diwan RV, Rosen MG, Bellon EM. Fetofetal transfusion syndrome: prenatal ultrasonographic diagnosis. *Radiology* 1982; 143: 535-536.
- 2) Huber A, Diehl W, Zikulnig L, Bregenzer T, Hackeloer BJ, Hecker K. Perinatal outcome in monochorionic twin pregnancies complicated by amniotic discordance without severe twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 48-52.
- 3) Satoshi Hayashi et al. Perinatal outcome of monochorionic twin pregnancies complicated by amniotic fluid discordance without twin-twin transfusion syndrome. 19th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 2009, OP18.04
- 4) DeLia JE, Cruikshank DP, Keye WR Jr. Fetoscopic neodymium: YAG laser occlusion of placental vessels in severe twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 1046-1053.
- 5) Ville Y, Hyett J, Hecher K, Nicolaides K. Preliminary experience with laser surgery for severe twin-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 224-227.
- 6) Hecker K, Plath H, Bregenzer T, Hansmann M, Hackeloer BJ. Endoscopic laser surgery versus serial amniocenteses in the treatment of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:717-724.
- 7) Quintero RA, Dickinson JE, Morales WJ, Bornick PW, Bermudez C, Cincotta R, Chan FY, Allen AR. Stage-based treatment of twin-twon transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1333-1340.
- 8) Senat MV, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Yves. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351:136-144.
- 9) Cromblehole TM, Shera D, Lee H, Johnson M, D'Alton M, Porter F, Chyu J, Silver R, Abuhamad A, Saade G, Shields L, Kauffman D, Stone J, Albanese CT, Bahado-Singh R, Ball RH, Bilaniuk L, Coleman B, Farmer D, Feldstein V, Harrison MR, Hedrick H, Livingston J, Lorenz RP, Miller DA, Norton ME, Polzin WJ, Robinson JN, Rychik J, Sandberg PL, Seri I, Simon E, Simpson LL, Yedigiarova L, Wilson ED, Young B. A prospective, randomized, multiventer trial of amnioreduction vs selective fetoscopic laser photocoagulation for the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2007, 197: 396; e1-396e9.
- 10) Haruhiko Sago et al. Risks and the outcome of twin-to-twin transfusion syndrome after fetoscopic laser surgery. 19th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 2009, OP22.10

研究計画書

「胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与 に関する臨床試験」

研究代表者: 国立循環器病センター 周産期治療部 池田 智明
久留米大学 小児科 前野 泰樹
研究事務局: 国立循環器病センター 周産期治療部 上田 恵子
(文責)

研究計画書 作成 2010/02/15

目次

概要		3
(1)	研究協力の任意性及び撤回の自由	4
(2)	研究の目的	4-5
(3)	研究責任者及び研究組織	5-6
(4)	研究の対象及び方法	7-16
(5)	問題発生時の対応と補償	16
(6)	研究期間および目標症例数	17
(7)	研究計画等の概要	18-24
(8)	予測される危険性	25-26
(9)	被験者の利益及び不利益	26
(10)	費用負担に関する事項	27
(11)	知的所有権に関する事項	27
(12)	倫理的配慮	27
(13)	行政機関個人情報保護法に基づく追記事項	28
(14)	参考文献, その他	28-29

概要

1. 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、安全性を評価する臨床試験を行う。有効性の評価として、治療前後の胎児頻脈の改善を検討する。また、周産期安全性・新生児不整脈の評価（早産率、帝王切開率、入院期間、新生児不整脈の有無、新生児不整脈に対する治療）、また、胎児治療を受けた児の発達の評価（1歳6ヶ月、3歳時の発育発達）を行う。

2. 対象

- ①胎児心拍180bpm以上が持続するもの（洞性頻脈や上室性期外収縮（PAC） 心室性期外収縮（PVC）は除く）で以下と診断されるもの
頻脈性不整脈の持続とは胎児心拍数モニタリング40分、胎児心エコーの30分にて、あるいは50%以上に頻脈が認められた場合。
 1. 上室性頻拍（i shortVA, ii longVA）
 2. 心房粗動
- ②妊娠22週以降37週未満。
- ③単胎。
- ④試験参加について、患者本人（母体）から文書で同意が得られている。

3. 治療

「頻脈性不整脈胎児治療（臨床試験プロトコル）」の【胎児治療】に定められた薬剤を母体に投与する。

4. 予定登録数と研究期間

研究期間：倫理委員会承認後より平成27年6月まで
目標症例数：50例

5. 評価項目

- ①有効性評価 主要有効性評価項目：「胎児頻脈性不整脈の消失」
副次有効性評価項目：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・水腫改善、新生児不整脈出現率、新生児中枢神経系合併症、1ヶ月の児の生存率、1ヶ月時の頻脈性不整脈再発率
- ②安全性評価 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
胎児：有害事象発症割合、重篤な有害事象発症割合
- ③参考項目 1ヶ月時 or 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）

6. 問い合わせ先

事務局：国立循環器病センター
大阪吹田市藤白台5-7-1
Tell 06-6833-5012
FAX (現在設定中)
周産期科 上田 恵子（内線8270）

(1) 研究協力の任意性及び撤回の自由

この研究への協力の同意は対象患者の自由意思で決める。同意されなくても、対象患者の不利益になるようなことはない。いったん同意した場合でも、対象患者が不利益を受けることはなく、いつでも同意を取り消すことができる。

(2) 研究の目的

本研究は胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与に関する臨床試験である。胎児頻脈性不整脈は全妊娠の約0.1%に認められる。頻脈性不整脈のうち、多くは上室性頻拍 (supraventricular tachycardia, SVT)、心房粗動 (atrial flutter, 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さまざまである。これらのうち、頻脈性不整脈の持続時間や程度の強いものでは、胎児心不全、胎児水腫に進行する事が知られる。胎児水腫の発症率はSVTで30-40%、AFで7-43%といわれ、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。胎児水腫に進行した症例に対しては、早期娩出等の処置がとられるが、それでも35%の死亡率であると報告されている(14) 参考文献 (1) (2) 参照)。早期娩出等の処置を講じず、自然経過を観察した症例の報告はほとんど見られないため、厳密な意味での自然予後の予測は困難であるが、胎児水腫を発症し頻脈性不整脈の改善が見られない症例を放置した場合、子宮内胎児死亡に至る可能性が高い。

こうした胎児頻脈性不整脈に対し、母体に対する抗不整脈薬治療が胎児の頻脈性不整脈をも治療する事が知られ、妊娠母体の一部として胎児の治療を試みる抗不整脈薬治療が古くより行われてきた。治療の成績については様々な報告があるが、おおむね、胎児水腫合併例には80%以上で洞調律への変更を認めている。また、胎児水腫合併例であっても有効であるとの報告が多い。このように、胎児頻脈性不整脈に対する胎児治療は、その有効性の報告が多く認められ、比較的簡単な治療手技で可能である事より、国内外を問わず、比較的多くの各施設で行われてきた。

しかし、近年のこうした症例集積にともない、治療の本態が母体の治療ではなく、胎盤移行を介した胎児への直接薬物治療(経胎盤的抗不整脈薬投与、以下、胎児頻脈性不整脈に対する「胎児治療」)であることが明白となってきた。したがって、母体への抗不整脈薬治療とは独立したプロトコルや安全性の管理などの確立が必要視されてきている。しかし、その一方、疾患自体が稀少であるため、症例集積が困難であり、国内外を問わず、いずれの報告も、施設単位のものが多い。そのため、胎児頻脈性不整脈に対する「胎児治療」のプロトコルとして専門医のコンセンサスを得るには至っておらず、エビデンスの確立には至っていないという問題点があげられる。さらに、胎児診断は新生児診断と異なり、母体を介した胎児超音波による診断が主な診断法となるため、出生後に心電図等を用いて詳細に検討される不整脈の型別診断と比較すると、診断には、一定の限界を認め、病態に応じた使用薬剤の選択も十分であるとは言い難い。加えて、健常母体に対し、胎盤移行率を考慮した上での、比較的大量の抗不整脈薬を使用するという方法を取るため、母体に対する副作用の問題が懸念される。こうした理由から、本胎児治療は本来、専門家の指導のもと、厳重な管理のもとエビデンスにもとづいて行われるべきである。

「胎児治療」という概念が確立しつつある今日において、現状で慣習的に行われている治療であっても、臨床試験等によるエビデンスの確立をめざす傾向は多くの胎児治療分野でも同様にみられる傾向である。また、胎児を独立した治療対象として扱うことに対する新しい医療制度は従来までの考え方である、「胎児は母体の一部分である」という考え方で必ずしも現状にそぐわないため、高度医療等の制度を利用する傾向も認められる。本研究は胎児の病態に対する医療分野を確立する役割を担うと考えられるため、高度医療制度への申請を行なっている。

今回の研究は、胎児頻脈性不整脈に対する胎児治療をより安全に、かつ有効に行うためのガイドラインを

作成する事を目的とするため、前記に示すごとく、①現状でどういった治療がなされ、どのような効果がみられているのかが、全国規模で把握される必要があり、次に②治療の具体的方法に関して、より有効性、安全性の高い方法を制度の高い臨床試験で確立する必要性があった。

そこでまず我々は、本臨床試験の立案に先立ち、昨年度、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を施行し、現状把握を行っている（(14) 参考文献 (3) ③参照）。これによると、比較的多くの施設で胎児治療は行われており、41例の治療例のうち、37例が頻脈の改善を示していた（有効率90%）。また、胎児水腫11例においても9例改善を示した（有効率82%）。これらより、有効性は過去の報告同様、確認された。死亡例については治療例で1例、非治療例で1例と少なかったが、本邦においては過去の文献等のコンセンサスをもとに、リスクの高い児においては水腫出現前に早期介入を行うか、早期娩出に至っている事が結果を修飾している原因であると考えられる。よって現行では非治療群においても、**natural course**として報告されている死亡率より極端に低い結果となったと推察されるため、現状では本研究における生命予後の改善を**endpoint**とすることは困難である可能性がある。一方、今回の検討では、こうした生命予後の他に、治療群における早産率、帝王切開率、新生児不整脈出現率の低さも確認された。こうした結果は胎児治療により新生児、母体に安全な周産期の状態をもたらすと考えられた。

そこでわれわれを含む厚生科研胎児治療研究班（左合班）、胎児不整脈班（以下「胎児不整脈班」）において検討された、最も効果的であると考えられるプロトコルを提出し、主たる胎児治療施設における確認試験を行うことで、胎児頻脈性不整脈に対する胎児治療のエビデンス確立をめざす臨床試験を計画した。前述の**retrospective**調査の結果は、現在の本邦における胎児治療の現状であり、前向き研究の**control**となると考える。よって、文献的な**historical control**とあわせて、本臨床試験立案の際の研究の比較対象としてこれらを参照することとした。

また、本臨床試験で使用する薬剤はいずれも抗不整脈薬であり、心拍をコントロールする事を目的として使用するものであるため直接効果は頻脈性不整脈の消失、改善とした。不整脈消失とは、すなわち正常化であり洞調律であり、消失に至らずとも頻拍のコントロールが得られれば低拍出量性心不全、胎児水腫が予防できると考えられ、これらを予防しうる心拍に至る事を改善と考えた。さらに、頻脈性不整脈が改善する事によって、胎児水腫が改善、妊娠継続・早産の予防（早産率：胎児治療群12.2% vs 非胎児治療群41.5%）、帝王切開率の低下（帝王切開率：胎児治療群29.7% vs 非胎児治療群70.7%）、新生児不整脈の減少等（新生児不整脈の出現：胎児治療群48.8% vs 非胎児治療群80.0%）が得られる事が先述した**retrospective study**より明確となったため、これらに関連した項目を副次評価項目に設定した。さらに、こうした治療を行った際の長期予後については、あまり知られていないため、本研究では乳児・幼児期の発達予後調査も行う事とした。

(3) 研究責任者及び研究組織

- | | |
|--------------------------------|-------|
| (1) 研究責任者： 国立循環器病センター周産期治療部・部長 | 池田 智明 |
| (2) 研究協力者： 久留米大学小児科 | 前野 泰樹 |
| 大阪府立母子保健総合医療センター小児循環器科 | 稲村 昇 |
| 神戸薬科大学薬学臨床教育センター | 小竹 武 |
| 神戸薬科大学薬学臨床教育センター | 井上 智美 |
| 国立循環器病センター内科 | 清水 涉 |
| 国立循環器病センター小児科 | 白石 公 |
| 国立循環器病センター臨床研究開発部 | 山本 晴子 |
| 国立循環器病センター 周産期治療部 | 桂木 真司 |
| 国立循環器病センター 周産期治療部 | 上田 恵子 |

(3) 安全性評価委員会

安全性評価委員会は、主任研究者及び担当医師から独立した組織であり、客観的に安全性を評価し、主任研究者に治験実施計画書の変更、試験の継続・中止・中断を提言する。具体的な運営方法については、(4) 研究の対象及び方法の項に記載する。

委員長	鹿児島生協病院	小児科	西畠 信
委員	滋賀医大	小児科	中川 雅生
	長良医療センター	産科	川鱈 市郎

(4) プロトコール評価委員

登録選択例の正確性を期するため、登録例の診断時胎児超音波静止画像あるいは、動画を、登録後に評価する。具体的な運営方法については、(4) 研究の対象及び方法の項に記載する。

久留米大学小児科	前野 泰樹
----------	-------

(5) 臨床研究センター

臨床試験全体に対する、サポートをおこなう。具体的な機能については、(4) 研究の対象及び方法の項に記載する。

責任者	国立循環器病センター臨床研究開発部	山本 晴子
データマネージメント	国立循環器病センター臨床研究開発部	宮本 恵宏
コーディネーター	国立循環器病センター臨床研究開発部	土井 香
		魚谷 美保子
		大原 博美
統計部門	国立循環器病センター臨床研究開発部	嘉田 晃子

(6) 事務局

患者登録、データ収集、問い合わせへの対応を行う

問い合わせ先	国立循環器病センター周産期治療部	上田 恵子
--------	------------------	-------

住所	大阪府吹田市藤白台5-7-1
Tell	06-6833-5012 (内線8270)
FAX	(現在設定中)

(4) 研究の対象及び方法

(1) 対象施設と対象

①対象施設

国立循環器病センターをデータセンターとした多施設共同研究とする。プロトコール治療の確認試験であるため、施設割り付けは行わない。共同研究施設は以下である。

久留米大学

大阪府立母子保健総合医療センター

②対象と診断方法：

本臨床試験で対象とする胎児頻脈は上室性頻拍、心房粗動と定義する。

1) 上室性頻拍とは、1:1の房室伝導を特徴とする上室起源の頻脈性不整脈とする。

*このうちVA時間（超音波上心室収縮を表すV波と心房収縮をあらわすA波の間隔）によってVA時間<AV時間のものをshortVA、VA時間>AV時間のものをlongVAと定義する。

*Short VAとlong VAの分類は、胎児超音波検査のDoppler法で診断し、補助的にMモード法の診断を使用する。なお、VA時間は以下の診断方法に基づき、いずれかで診断するものとする。

1. 上行大動脈と上大静脈の波形による評価

心房収縮による上大静脈の逆流波形をA、心室収縮による大動脈波形をV

2. 左室流出波形、流入波形による評価

心房収縮による波形をA、心室収縮による大動脈波形をV

3. 肺動脈と肺静脈の波形による評価

肺動脈波形をA、肺静脈波形をV

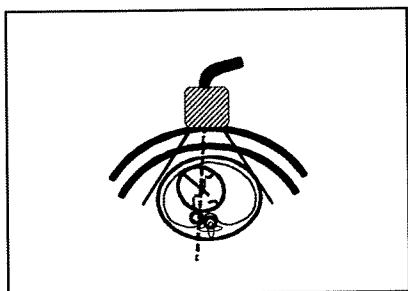
*何らかの事情で正確な分類診断が不可の場合にはshort VAとして治療を開始する。

*多源性上室性頻拍動 (MAT/CAT) と診断された場合には今回の臨床試験の対象とはしない。

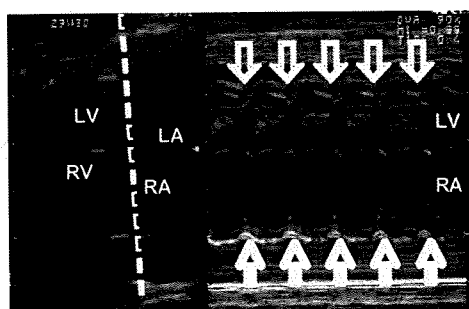
2) 心房粗動とは上室起源の頻脈性不整脈のうち房室結節でこれら伝導のいくつかがブロックをきたすため、房室伝導が2：1以下の割合となるものである。

さらに診断の正確性を期するために診断時の胎児超音波画像を録画し、この画像（静止画、動画とも可）をプロトコール評価委員が評価する（（3）方法を参照）。

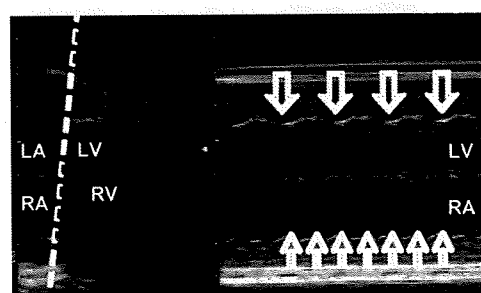
【参考画像所見(図1)】



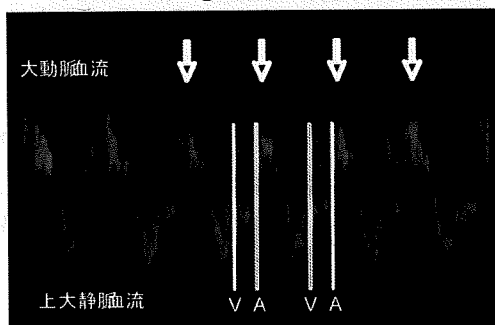
SVT (M-mode)



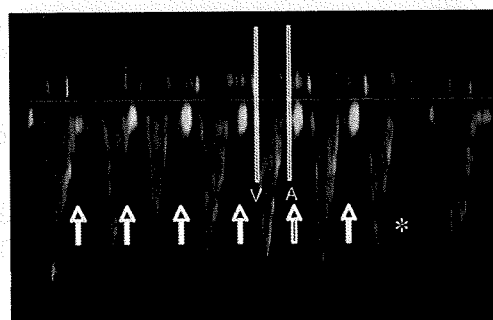
AFL(M-mode)



longVA SVT



shortVA SVT



胎児診断と新生児診断

胎児診断は現時点で超音波検査による診断のみである（一部施設では心磁図による詳細な検討も可能となりつつある）。したがって、直接12誘導心電図、食道誘導心電図等による評価が可能である新生児診断同様の診断は不可能である。こうした前提のもと、胎児頻脈を分類しうるある程度のエビデンスをもった方法が前記による。SVT(short, long)、AFの定義であり（(14) 参考文献(3)②）ゆえに、本研究では診断として以上の分類を採用した。

胎児診断の考えられる病態、ならびに新生児診断を以下に列挙する

① ShortVA上室性頻拍 (Short VA SVT)

代表疾患：側副路性房室リエントリー (AVRT) (WPW症候群を代表とする)
房室接合部性頻拍 (JET)、
AVblockを伴うAET、
房室結節リエントリー (AVNRT) (逆行性)

*大部分がWPW症候群に代表される側副路をもつ房室リエントリーである。なお、側副路をもつ房室リエントリーは興奮の伝導方向等によりいくつかのタイプにわけられるが、胎児新生児期に最もよくみられるのはkent束を逆行するタイプ（正方向性房室リエントリーconcealed WPW）であり、ジゴキシンによってpseudoVTを来すと言われる型の場合は、胎児期、新生児期にはほとんど認められない。

*AVblockを伴うAET (PAT with block)がある。JETはAVがほぼ同時に現れる点で、AVRTとの鑑別もある程度可能ではある。これらはAVRTと違ってジゴキシンによる治療に反応が乏しく、ソタロール等に反応することが知られているが、非常にまれなものとされており、今回のプロトコルでは、shortVAとして、治療を開始する群に加える。

② Long VA上室性頻拍 (Long VA SVT) :

代表疾患：異所性心房頻拍 (AET)
回帰性房室接合部性頻拍 (RJPT)
房室結節リエントリー (AVNRT) (順行性)

*自動能亢進による異所性の興奮が伝導されて起こる頻拍である異所性心房頻拍 (AET) (ブロックを伴うAETを除く)と、slow副側路を逆行性に伝導する回帰性房室接合部性頻拍 (RJPT) が挙げられる。AETには、心拍数が徐々に増加するwarm up現象や、徐々に減少してsinusとなるcool down減少が認められる事が多い。RJPTの頻度は非常にまれである。

*また、リエントリー頻拍の一つである房室結節リエントリー (AVNRT) は胎児新生児にはほとんど認められないとされる。これは、通常型 (fastを逆行するもの) の場合が出生後の心電図上RPがほとんど重なって見えるのに対し、胎児超音波上は、やや心房収縮の方が早くみえるため、longVAの型をとる。しかし、他のlongVAtypeと違い、VAintervalはほぼ0に近い。上記の如く逆行性のAVNRTはshortVAに分類されるが、これは実際には非常にまれである。よって、胎児期のAVNRTに関しては、通常longVAとして扱われる事が多い。

③ その他の上室性頻拍 (分類不能) : 上記の分類法では分類不能の不整脈 (本プロトコル対象ではない)

代表疾患：多源性上室性頻拍動 (MAT/CAT)

④ 心房粗動 (AF) : 心房内マクロリエントリーによる頻拍発作で、心房興奮が早いため房室結節でブロックされて、伝導が2:1以上になることが多い

【選択基準】

- ①胎児心拍180bpm以上が持続するもの（sinus tachycardiaやPAC PVCは除く）で以下と診断されるもの
頻脈性不整脈の持続とは胎児心拍数モニタリング40分、胎児心エコーの30分にて、あるいは50%以上に頻脈が認められた場合。
 1. 上室性頻拍
 - i. shortVA
 - ii. longVA
 2. 心房粗動
- ②妊娠22週以降37週未満。
- ③単胎。
- ④試験参加について、患者本人（母体）から文書で同意が得られている。

【除外基準】

- ①母体が精神病または、精神症状を合併しており本研究への参加が困難である。
- ②胎児治療を行う事が、母体に対して重篤な危険を引き起こすと考えられる場合（抗不整脈薬投与が禁忌（アレルギー等）等）
- ③それ以外に主治医が不適格と判断した症例（生命を脅かす重篤な合併奇形など）

〈選択基準の根拠〉

選択基準①にあげられる胎児心拍数の基準は、洞性頻脈、母体発熱による胎児頻脈、母体の甲状腺機能亢進症等の要因では考えにくい重症度の頻脈である。これらが、持続性である事を診断する但し書きの基準は、頻脈性不整脈の重症度の基準に準じて、重症で、かつ胎児水腫への進行が考えられるものを列挙した。さらに、前項（胎児診断と新生児診断）で述べたごとく、胎児診断は、胎児が子宮腔内にあるという特殊性から診断手技の精度に限界があるため、実地臨床でこの対象を確実に同定するのは容易ではない。したがって、様々な病態診断が可能な新生児診断と同様の診断は困難であると考え。しかし、胎児診断でコンセンサスを得られている、分類方法（上室性頻拍動（VA時間によってさらに分類）、心房粗動）を用いる事で、新生児の病態診断に准じていると考える。②の基準は児の流産基準である22週を最低週数とした。37週以降は正期産であり、治療よりも早期娩出が推奨される週数である事を考えた。さらに、多胎では頻脈改善の評価をあやまる可能性や、健児への抗不整脈暴露の可能性も考えて単胎のみを対象とした。また、これら全てを満たしても、同意が得られない場合には、選択基準とは満たされない。以上の症例に対し、本臨床研究を施行する。

また、同様に除外に関しては、母体の判断力に問題がある場合、選択基準の④を満たす事が考えられないため、本研究には選択されない。また、胎児側の要因としては本疾患に含まれる可能性のある、多様な胎児奇形をどう扱うかが問題になるが、治療をおこなう時期（週数）や、その重症度によって、取り扱いは変わってくる事が考えられるため、奇形を合併した各症例に胎児治療を行うかどうかは主治医の判断に委ねられる。しかし、一般には胎児本人、母体に関する倫理的観点から、生命が危ぶまれる重篤な合併奇形が有る場合には、胎児治療の対象からは除外されると考える。本研究全体を通じて明記される事として、研究者はいずれの場合にも本治療が母体に重篤な副作用を初めとする危険を引き起こすと考えられる場合、あるいは、引き起こした場合には速やかに胎児治療を中止して、分娩等を初めとする他処置を考慮すべきである。

(2) 研究デザイン

多施設共同・単一群・介入試験

(3) 方法

本臨床試験は多施設共同試験であり、各施設における倫理委員会の承認のもと実施されるものとする。また、データの管理、症例の登録を行う事務局を、国立循環器病センターに設置する。対象症例のうち、【選択基準】の全てを満たし【除外基準】のいずれにも該当しない場合、登録適格例とされる。治療目的で本臨床試験協力施設に転院してきた例も含め説明、同意は本臨床試験実施施設で行われる。各医療機関の実施者により、登録適格性確認票を事務局へFAXし、事務局にて記載内容を確認のうえ、登録される。被験者への【胎児治療】は登録直後から7日以内に施行する。登録をした場合、診断時の胎児超音波VTRをプロトコール評価委員に郵送する。プロトコール評価委員は、臨床試験終了後にこれらの診断の正確性を評価し、症例の取り扱いを考察する。

データ収集については適切な時期に記入提出が、可能であるよう、事務局よりcase report form(CRF)を郵送し、各施設担当者が確認のうえFAXにて回答とする。試験の運営は国立循環器病センターに設置された事務局による試験管理（登録、データの管理、各種委員会・臨床研究センターとの連絡）を実施する。研究組織の管理、日程調整、書類管理、安全性情報管理についても同センター内、事務局で行う。また、安全性評価委員会に関しては以下の項目に示す要領で研究組織の安全管理を行う。

臨床研究センターはこれらの臨床研究の立案から実施にいたるまで、全般的なサポートを行うが、特にデータマネジメント部門では被験者データの管理を事務局と協力の上行ない、統計部門においては効果判定の際の統計処理などを行う。

また、前述したプロトコール評価委員は、後方視的に胎児診断の正確性を確認し臨床研究全体の質を補償するものではあるが、あくまで、プロトコール治療とは独立してなされる客観評価である。従って、プロトコール評価委員の意見のフィードバックによる、胎児診断、治療方針の変更は原則的にないものとする。

本臨床試験に先立ち、その内容は臨床試験事前登録制度により以下に登録される。

UMIN（設定予定） 閲覧可能

〈研究協力施設における研究実施体制上の注意〉

上述の如く、研究協力施設を追加し10施設で行なう研究計画とする。また、追加施設の基準は高度医療申請施設基準を満たすものとする。しかし、本臨床研究の対象疾患である、胎児頻脈性不整脈は非常にまれな疾患であり、疾患のタイプや、使用薬剤による施設間、医師間での経験に差が生じる。胎児治療頻脈性不整脈に対する【胎児治療】を実施するにあたり、各協力機関内において、医師の交流、場合によっては患者の同意を得た上での搬送といった、協力体制が望まれる。研究計画において、施設追加申請の際には、実施医師や施設の体制の条件とともに、協力体制に同意される施設である事を条件とする。

〈安全性評価委員会の開催〉

上述のごとく、研究全体の安全性の管理をおこなう。プロトコール治療の安全性を高めるため、ジゴキシンは3例集積時点、フレカイニド、ソタロールについては初回投与例および3例集積時点で、投与量や有害事象発生の有無等について検討する。

また、重篤な有害事象が発生の際には、研究者から24時間以内に予定の方法で報告された情報を事務局が安全性評価委員会に連絡し、すみやかに検討を行なう。安全性評価委員会は結果を研究責任者に報告し、有害事象が本胎児治療によるもので有る事が明白な場合、あるいは治療との関連が強く疑われる場合には、国立循環器病センター倫理委員会にて本臨床試験プロトコールの継続の可否を含めた対応を検討する。

また、「臨床研究に関する倫理指針」・「高度医療評価制度の通知」に鑑みて、報告義務を遵守する。

（(5) 問題発生時の対応と補償 参照）。

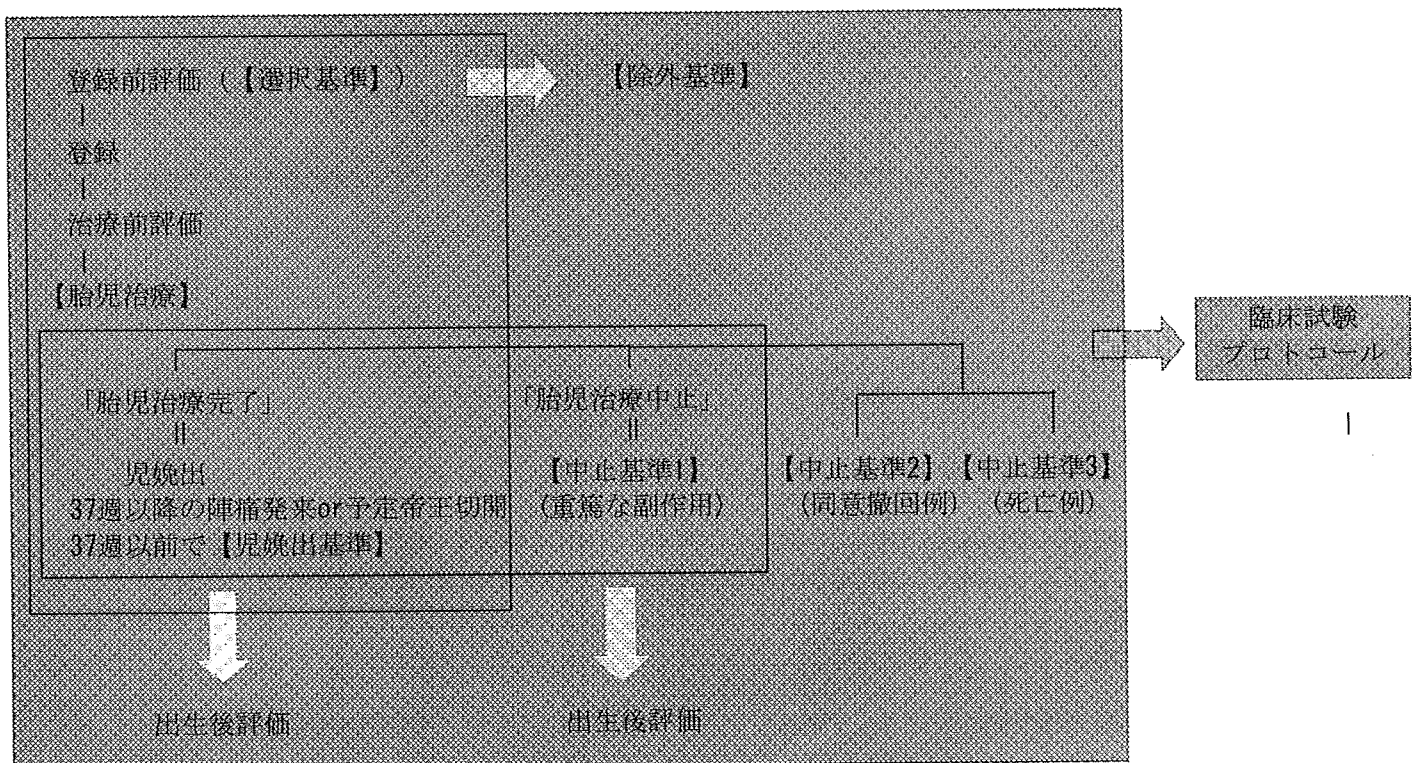
頻脈性不整脈胎児治療（臨床試験プロトコール）

臨床試験プロトコールとは、研究スケジュール表にのっとり（後述）患者選択登録から、経胎盤的に抗不整脈薬を胎児に投与する【胎児治療】を行ない、その後の経過観察を行なう臨床試験全体の方法を意味する（図2参照）。

登録された患者は臨床試験プロトコールに示す治療方針に従って、登録症例に対する【胎児治療】を行う。【胎児治療】は原則的には入院、24時間心電図モニタリング管理の上に行われ、標準的妊娠管理を継続し、37週以降に陣痛発来、もしくは予定帝王切開にて児を娩出するが、これ以前にも産科的適応にて妊娠継続困難と判断された場合には【児娩出基準】に基づき児娩出とする（「胎児治療完了」）【胎児治療】を終えた症例は、その後も治療後評価等の臨床試験スケジュール（後記）を実施していく。【胎児治療】をいったん開始したものの、【胎児治療中止基準】によって中止せざるをえない症例についても、できる限り、検査等のスケジュールは実施する。【胎児治療中止基準】は3つにわけられる（後述）。つまり、【胎児治療】中に使用した抗不整脈薬の重篤な副作用が出現して【胎児治療】を中止した場合には、安全性の評価の問題も含め、以後の検査等のスケジュールは可能な限り継続する。その他、臨床試験プロトコール中に患者が死亡した場合、つまり子宮内胎児死亡、母体死亡、児出生後の死亡の場合は以後のスケジュール継続が困難であると判断できる。さらには、患者が臨床試験プロトコールへの参加同意を撤回した場合にもこれを中止する。

また、登録後に、こうした臨床試験プロトコールのどれにも合致しないことが指摘された症例は、逸脱例と判断する。

臨床研究全体の流れ（図2）



【胎児治療】

以下に従って胎児治療を行う。効果が得られたと判断した場合（胎児頻脈性不整脈が消失した場合（有効性の評価項目参照））分娩にいたるまで、同治療を継続する。

1. short VA SVT:

胎児水腫のない場合はジゴキシン、胎児水腫のある場合はジゴキシン+ソタロールが第1選択であり、第2選択はフレカイニドとする。次の段階に移るときには、ジゴキシンは継続しソタロールのみ中止する。

①胎児水腫のない場合

1) 第1選択薬

ジゴキシン（ジゴシン注、ジゴキシン錠）

《ジゴキシンの使用方法と注意》

急速飽和：0.5mg 静注

初回静注8時間後 0.25mg静注、初回静注16時間後 0.25mg静注

静注が不可の場合：1.5mg(6錠) 3×1日

維持：0.75mg(3錠) 分3

*1-3日目に血中濃度測定し1.5-2ng/ml前後に維持することを目標とする。

*有効血中濃度確認後3日以上で、胎児不整脈の改善、消失がなければ無効と判断し、2)第2選択へ

*有効血中濃度を目標に維持量を増減する事は可能とする。

*不整脈消失時の血中濃度測定を行う

2) 第2選択薬

フレカイニド（タンボコール錠）

《フレカイニドの使用方法と注意》

200mg(4錠) 分2

3日で改善なければ300mg(6錠) 分2

3日で改善なければ400mg(8錠) 分2

*第2選択薬フレカイニドを開始する際、ジゴキシンは継続する。

*母体心電図をモニタリングしつつ使用し、QT時間延長(QTc>0.5)で中止する。

*フレカイニド最大増量後3日以上で、胎児頻脈の改善あるいは消失無ければ無効と判断

②胎児水腫のある場合

1) 第1選択薬

ジゴキシン（ジゴシン注、ジゴキシン錠）+ソタロール（ソタコール錠）

《ジゴキシンの使用方法と注意》 →前記参照

《ソタロールの使用方法と注意》

160mg(4T錠) 分2

3日で改善なければ240mg(6錠) 分2

3日で改善なければ320mg(8錠) 分2

*母体心電図をモニタリングしつつ使用し、QT時間延長(QTc>0.5)で中止。

*ソタロール最大増量後3日以上で頻脈改善あるいは消失無ければ無効と判断

2) 第2選択薬

フレカイニド（タンボコール錠）

《フレカイニドの使用方法と注意》 →前期参照

*第2選択薬を開始する際には、ソタロールを中止し、ジゴキシンは継続する。

2. longSVT

胎児水腫の有無にかかわらず、ソタロールで開始する。使用法は前述に準ずる。

1) 第1選択薬

ソタロール (ソタコール錠)

2) 第2選択薬

フレカイニド (タンボコール錠)

* 第2選択薬を開始する際には、ソタロールを中止する。

3. AFL

胎児水腫のない場合はジゴキシン、胎児水腫のある場合はジゴキシン+ソタロールが第1選択であり、第2選択はフレカイニドである。

使用法は前述に準ずる。

① 胎児水腫のない場合

1) 第1選択薬

ジゴキシン (ジゴシン注、ジゴキシン錠)

2) 第2選択薬

フレカイニド (タンボコール錠)

② 胎児水腫のある場合

1) 第1選択薬

ジゴキシン (ジゴシン注、ジゴキシン錠) + ソタロール (ソタコール錠)

2) 第2選択薬

フレカイニド (タンボコール錠)

【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、これを原因とした子宮内胎児死亡 (intrauterine fetal death, IUFD)、あるいは胎児水腫の増悪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や、HR<180未満がえられないもの
- 2) 胎児心拍モニター所見の悪化

* 胎児水腫の増悪がみられる、あるいは強く予測される場合とは

- 1) 最終治療後も胎児水腫があり、胎児頻脈が持続するもの
- 2) 最終治療中、胎児水腫が新たに出現したもの
- 3) 最終治療後に胎児水腫はないが、出現してくることが予測される場合

【胎児治療】無効と判断した場合には、これを中止し (【胎児治療中止基準】1-2)、主治医の判断で、児娩出による新生児治療や、他薬剤によるさらなる胎児治療が選択されるが、IUFDへの進行や胎児水腫の増悪が強く疑われる場合には、胎児適応による帝王切開による児娩出が望ましい。また、無効例であってもデータ収集は継続する。

【胎児治療中止基準】

1. なんらかの事象により治療が継続できない場合
 - 1) 【胎児治療】中に、使用した抗不整脈薬の重篤な副作用が出現した場合
 - 2) 【胎児治療】中に、それ以外の治療を優先すると主治医が判断した場合
2. 患者が何らかの理由により同意を撤回した場合
3. 患者死亡の場合
 - 1) 子宮内胎児死亡
 - 2) 母体死亡
 - 3) 児出生後の死亡

【児娩出基準】

1. 分娩開始
2. 母体適応により妊娠継続が母体の健康をおびやかすと診断された場合
3. 胎児適応により早急に児娩出が必要診断された場合

*帝王切開の基準については、通常の産科的適応に準じ、母子ともに安全に娩出できる方法を選択する。胎児頻脈によるモニタリングが不能な場合は帝王切開を選択する事が望ましい。

〈【胎児治療】の設定根拠〉

本臨床試験プロトコールでは、【胎児治療】の方針を上室性頻拍 (SVT) (shortVA longVA) 心房粗動 (AFL) に分類し、更にこれらを胎児水腫の有り無しによって分類した。これは今までの多くの報告によって、これらのsub groupがそれぞれの特徴を持つことが根拠となる。つまり、胎児水腫合併例と、非合併例は、おそらく胎盤通過性の問題等によって胎児治療の有効性が変化する。すなわち、胎児水腫例では治療に抵抗性であることが多い。文献的報告では合併例で70-80%の有効率であり、非合併例では80-90%の有効性がある。本臨床研究にさきだて行われた本邦における現状調査でも同様の結果となっている。そのため、合併例、非合併例は分けて、【胎児治療】を作成する必要があると考えた。胎児水腫合併例に関しては治療抵抗性を考慮して、第一選択より、他剤併用をおこなった。また、AFL SVTについても、その病態の特徴（前記）に加え、散見されるそれぞれの特徴の違いより（（14）参考文献文献（3-②））分類をもうけた。さらにSVTに関しては、出生後にいくつかの病態が診断される可能性があるものの（前記）現時点での胎児診断の限界を考慮し、治療の選択の基準として最も即していると考えられたVA時間による分類も行った。これによって分類されるshortVAはジゴキシンによく反応することが知られているのに対し、抵抗性である群をlongVAとして分類できる（文献shimpsom）。このような、過去の報告をもとに、本臨床研究でもshort longVA群を分類し、shortVAはジゴキシンをメインとし、longVAはそれ以外の薬剤で構成される【胎児治療】となった。

〈用量設定の根拠〉

本研究で使用される薬剤は、いずれも妊婦、産婦、授乳婦への安全性が確立されていない。なお基礎データとして、成人に投与する際の各薬剤の薬理学的特徴を列記する（副作用については「8. 予測される危険性」参照）。薬剤量設定の根拠は、成人に対する抗不整脈薬投与量に準じたが、本治療においては対象が、胎児であることより、薬剤の胎盤での移行率が問題となる。胎盤移行率は児の状態（胎盤血流、特に胎児水腫の有無）によって影響されるが、おおむね、以下に示すfetal maternal ratioによって推察される。よって、治療対象である胎児に有効な薬剤の移行を考えると、通常、成人に使用する量より、多量の抗不整脈薬の使用が必要である。従って、副作用の出現には十分注意が必要である。（予測される危険性の欄参照）なお、本研究の薬剤量はこうした薬理学的根拠と、過去の報告に基づいて設定されている。（(14)参考文献 (1) (2) (3) ①）

なお、各薬剤の期待される不整脈への効果であるが、簡単に以下にまとめられ、胎児診断にいたるメカニズムと考えられる新生児診断を考慮し、これらを参考に、第1-3選択を決定した。

付記1: なお、上記の【胎児治療】決定には胎児頻脈性不整脈の胎児治療代表施設であるいくつかの施設からの代表として、共同研究者が本研究班会議に出席し、議論したうえで決定された。

付記2; 各抗不整脈薬の胎児不整脈の期待される効果は以下の通りである

ジゴキシン: 房室結節の抑制、フレカイニド: 側副路の抑制、ソタロール: 房室結節の抑制

付記3: Fetal maternal ratio

母体、胎児間の薬物の血中濃度の比率を示したもの。胎児水腫の際には胎盤通過率低下があるため、児での血中濃度低下が予測される。

ジゴキシン: 0.8-1.0、フレカイニド: 0.7-0.8、ソタロール: 0.5-0.9

付記4: 薬剤の基礎データ（成人に投与した際の参考データ）

①ジゴキシン (Digoxin) 0.125mg:

Cmax (ng/ml) 0.97±0.42 Tmax (hr) 1.2±0.8 T1/2 (Hr) 5.28±2.12,
分子量780.94、大部分が未変化体で尿中に排泄、有効血中濃度1.5-2.0ng/ml
徐脈作用、心筋収縮力増強作用、抗不整脈作用、利尿作用 (Na再吸収)

②ジゴキシン (Digoxin) 0.25mg:

Cmax (ng/ml) 1.68±0.45 Tmax (hr) 0.9±0.2 T1/2 (Hr) 30.1±7.8
以下①と同様

③フレカイニド (flecainide) 50mg、

Cmax (ng/ml) 202±9.6 T1/2 (Hr) 11.0±0.78,
分子量780.94、24時間以内に30%が尿中に排泄、有効血中濃度300-800ng/ml、
抗不整脈作用

④ソタロール (sotalol) 80mg

1) ソタロールd T1/2 (Hr) 9.8±0.6、Cmax (ng/ml) 0.388±0.026、Tmax (hr) 2.5±0.8
2) ソタロールl T1/2 (Hr) 9.8±0.6、Cmax (ng/ml) 0.383±0.033、Tmax (hr) 2.7±0.8
分子量308.82、75%が未変化体で尿中に排泄
抗不整脈作用、B受容体遮断作用、電気生理学的作用、循環器系への作用、

(5) 問題発生時の対応と補償

重篤な有害事象の発症は過去の報告、自験例からも想定しにくいながら 8) 予測される危険性で示した有害事象の発生の可能性がある。これに対して薬事法に基づく副作用などの厚生労働大臣への報告の他、重篤な有害事象が発症した場合は、既知未知を問わず、速やかに当該研究実施機関の長、および事務局を通じて全実施医療機関に周知することとする。また、安全性評価委員会において、重篤な有害事象について検討を行い、必要に応じて研究責任者に勧告を行う。具体的には、重篤な有害事象が発生の際には、研究者から 24 時間以内に予定の方法で報告された情報を事務局が安全性評価委員会に連絡し、すみやかに検討を行なう。安全性評価委員会は結果を研究責任者に報告し、有害事象が本胎児治療によるもので有る事が明白な場合、あるいは治療との関連が強く疑われる場合には、国立循環器病センター倫理委員会にて本臨床試験プロトコルの継続の可否を含めた対応を検討する。

なお、試験薬との因果関係が否定できない未知の有害事象は、「臨床研究に関する倫理指針」に基づき、研究実施機関より厚生労働大臣へ報告され、一般に周知される。有害事象発生時の被験者への対応は各医療機関で現行医療の範囲内で最善の処置をとる。なお、本試験の対象疾患は、確立した標準治療が存在しない状況であることを勘案し、また補償保険がないため、金銭的補償は行わない（参考：「臨床研究に関する倫理指針Q&A」及び「医薬品企業法務研究会・補償のガイドライン」）。補償内容については、説明同意文書に明記し、被験者に十分説明し、同意を得ることとする。

その他、対象施設からの問い合わせには、主任研究者が中心となって対応する。また、不測の事態が生じた場合は、主任研究者が、国立循環器病センター倫理委員会に問題点と対応処置を諮るようにする。

さらに、本研究は「臨床研究に関する倫理指針」・「高度医療評価制度の通知」の報告規定を遵守する。

(6) 研究期間および目標症例数

① 研究期間

倫理委員会承認後より平成27年6月まで、うち平成26年12月までを登録期間とし、最終症例の分娩より1ヶ月後までを出生評価期間とし、その時点で統計解析を行う。また、分娩より3年後までの発達・発育を観察し、別途評価する。

症例登録期間：倫理委員会承認後より平成26年12月まで

出生評価期間：最終症例分娩より1ヶ月後まで

発達・発育観察期間：最終症例分娩より3年後まで

② 目標症例数：50例（心疾患のない症例で）

〈目標症例数の設定根拠〉

対象とする疾患は1000例妊娠に1例とまれな疾患であり、国立循環器病センターにおける平成16-18年度の経験症例は6症例であった。本臨床試験参加施設では5年間で50例が見込まれる。なお主要有効性評価項目である胎児頻脈性不整脈の改善率を90%と仮定すると50例では95%信頼区間の下限が80%を上回る精度を得ることに対応する。

(7) 研究計画等の概要

1. 上記にしたがって患者登録を行う。
2. 登録症例に対し胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬治療（【胎児治療】）を上記にしたがって施行する。胎児治療中止基準、児娩出基準等の詳細は前記に示す。
3. 評価時期と評価方法
以下に示す【観察項目】をスケジュール表にしたがって評価し、CRFによって、国立循環器病センターの事務局、データマネージング部門にデータ集積を行なう
4. 評価項目
以下に示す【評価項目】の有効性評価項目（主要、副次、参考）と安全性評価項目について、統計的処理を含めた評価を行う。

【観察項目】

(1) 母体、胎児

- ①自覚症状
破水、出血、子宮収縮
動悸、脈不整
- ②母体のバイタルサイン
血圧、心拍、体温
- ③浮腫
- ④母体体重
- ⑤臨床検査
尿検査（尿タンパク）
血液検査（血算、AST、ALT、BUN、Cr、TP、電解質、CRP）
血液型
羊水染色体検査
心エコー
心電図
- ⑥薬物血中濃度
- ⑦超音波検査
羊水量
子宮頸管長
胎児biophysical score
胎児心構造異常
胎児合併心外奇形
胎児不整脈の診断
（M-mode法、ドップラー法による不整脈種類の鑑別とVA時間評価）
胎児皮下浮腫
胎児腔水症（胸水、腹水、心嚢液貯留）
胎児肺面積