

胎児心胸郭比

- ⑧胎児心拍モニタリング
- ⑨心磁図 (必須ではない)
- ⑩有害事象の発症

(2) 新生児以降

- ①新生児のバイタルサイン
  - 血圧
  - 心拍
  - 体温
- ②apgar Score
- ③身体発育
  - 体重、身長、頭囲、胸囲
- ④臨床検査
  - 臍帯血液ガス
  - 血液ガス
- ⑤超音波検査
  - 合併心奇形
  - 不整脈の診断
- ⑥心電図
- ⑦ホルター心電図
- ⑧胸部レントゲン検査
- ⑨中枢神経評価(MRI) (必須ではない)
- ⑩発達評価 (可能なら新版K式 あるいはベイリー式) (必須ではない)

スケジュール表

評価時期		治療前		治療中、妊娠期間							分娩後									
											出生後評価期間					発達				
											登録前	登録後7日以内	治療直前	12時間後	24時間後★	2・3日後	4日後★	7日後★	12日後★	7日から分娩★
母体・胎児	症状		●	●																
	破水、出血、子宮収縮		●	●																
	動悸、脈不整		●	●	●	●					●	○								
	血圧・脈拍・体温		●								●	○		●		●				
	体重		●								●	○								
	浮腫		●								●	○								
	尿検査		●								●		○							
	血液検査(一般)	●	●			●							○							
	血液検査(ANP BNP)		●										△							
	心電図		●			●	●				●									●
	臨床検査		●										△							
	ホルター心電図		●																	
	心エコー		●			●					●		●							
	羊水(染色体検査)	*																		
	薬物血中濃度(ジゴキシン静注)					●				●	●	●	○	●						
	薬物血中濃度(ジゴキシン内服)									●	●	●	○	●						
	薬物血中濃度(ソタコール内服)									●	●	●	○	●						
	薬物血中濃度(タンボコール内服)									●	●	●	○	●						
	超音波検査		●	●		●	●			●			○							
	羊水量、子宮頸管長	●	●			●	●			●			○							
Biophysical Score		●	●																	
胎児心奇形、胎児心外奇形		●																		
胎児不整脈の診断		●	●	●	●	●			●			○								
胎児水腫(皮下水腫、胸・腹水、心嚢液貯留)		●	●	●	●	●			●			○								
胎児肺低形成(胎児肺面積、心胸郭比)		●	●		●				●			○								
胎児心拍モニタリング		●	●		●				●			○	●							
胎児心磁図		*								*										
有害事象の発生					●	●	●	●	●		●	●								
新生児	出生後評価期間																			
	血圧・脈拍・体温													●		●				
	Apgar Score													●		●				
	体重、身長、頭囲、胸囲													●		●	●	●	●	
	検査													●		●				
	臍帯血★													●		●				
	血液検査★													●	*	●				
	胸部レントゲン写真													●		●				
	超音波													●		●				
	合併心奇形													●		○				
不整脈の診断													●		○					
心電図													●		○					
holter心電図															△					
発達																		*		
頭部MRI																		*		
発達評価																		●	●	

評価の指示表示: \* → 可能なら 「7日から分娩までの」欄は○→7日ごと、△→28日ごと

★ 薬物血中濃度の測定を含む

★ 薬物血中濃度に関しては各薬剤の開始を0日とする

## 【評価項目】

### (1) 主要有効性評価項目

#### 「胎児頻脈性不整脈の消失」

頻脈性不整脈胎児治療を施行した全症例における治療開始前と後（自然分娩開始、あるいは誘発分娩、帝王切開決定時より前3日以内）における児超音波検査を施行し、胎児頻脈性不整脈の消失がみられた症例の割合を算出する。

\*なお、「胎児頻脈性不整脈の消失」とは以下と定義する。①または②が確認された場合に「胎児頻脈性不整脈の消失」と判断する。

①『sinus rhythm』（洞調律）

②平均胎児心拍数180bpm以下

#### 〈有効性の評価の設定根拠〉

本疾患は放置すると胎児水腫、胎児心不全に至る予後不良の疾患であるが、経胎盤的抗不整脈薬治療によって、頻脈性不整脈が消失、あるいは改善する。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この直接効果は頻脈性不整脈の消失である。不整脈消失とは、すなわち正常化であり洞調律と定義し、これを本研究のprimary endpointとした。また、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コントロールの指標として、「改善」があげられる。これについては経時的胎児心拍数の推移によって評価できるものとした。また、治癒を得ることができなくても、胎児治療の大きな意義として、無事に胎児期を経過し、新生児治療に移行できるということが考えられるため、本臨床研究では、頻脈性不整脈に起因すると考えられる子宮内胎児死亡も評価項目の一つとした。さらにわれわれが、本臨床研究に先んじておこなったretrospective studyより、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・早産の防止、帝王切開率の低下、新生児不整脈の減少等が得られる事がよりわかっているため、これらの項目、あるいは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、本研究では乳幼児期の発達予後調査も行う事とした。

#### 〈主要有効性評価項目の参考値〉

本邦における、胎児不整脈の胎児治療に関する有効性はretrospective studyより90%である。また、胎児水腫例においては80%である。

### (2) 副次的有効性評価項目

①子宮内胎児死亡（頻脈性不整脈に起因すると思われる）

②早産率、出生週数

胎児治療を施行された全症例のうち早産となった症例の割合

※retrospective study（(14) 参考文献(3) -③）の胎児治療群の早産率は14.6%、非胎児治療群の早産率は39%である。これらを参考とする。

③胎児不整脈に起因すると思われる帝王切開率

胎児治療を施行された全症例のうち胎児不整脈に起因すると思われる（モニタリング不能により）帝王切開となった症例の割合

！\*retrospective study（（14）参考文献（3）-③）の胎児治療群の帝王切開率は31.7%、非胎児治療群の帝王切開率70.7%はである。これらを参考とする。

④治療開始前後の心拍数、水腫の改善

治療開始前と後（1, 3, 5, 7日）で心拍数、皮下水腫を評価し、経時的推移をみる。

\*胎児水腫とは胎児の皮下水腫にくわえ、心嚢液貯留、腹水、胸水の3つの腔水症の中から1カ所以上に認められた場合と定義し、これらの1カ所以上が軽減する事を胎児水腫の改善とする。

！\*胎児水腫の重症度について（Huchinton分類）

重症度	肝腫大	浮腫	胸水／腹水	顔面変形
0	+	軽度	-	-
1	+	重度	-	-
2	+	重度	+	-
3	+	重度	+	+

\*心拍数は胎児エコーで算出

\*胎児水腫改善とは、胎児水腫の重症度の低下という

⑤新生児不整脈出現率

胎児治療を施行された全症例のうち出生後に新生児不整脈を認めた症例の割合、それぞれの不整脈の診断についても評価する。

\*retrospective study（（14）参考文献（3）-③）の胎児治療群の新生児不整脈の出現率は48.8%、非治療の新生児不整脈の出現率は78%である。これらを参照する。

⑥新生児中枢神経合併症

胎児治療を施行された全症例のうち新生児期の超音波検査にて頭蓋内出血(intra-cranial hemorrhage, IVH)、脳室周囲白質軟化症(periventricular tachycardia, PVL)、脳室拡大(ventricular dilation)を認めた症例の割合を算出する。早産未熟児の合併症として知られるため、早産率に関わる項目として評価される。

\*なお、新生児超音波検査による中枢神経合併症の代表的所見と、その重症度を以下に示す。

脳室内出血 (Papile 分類)		脳室周囲白質軟化症 (Pidcock の分類)		脳室拡大 (大野の分類)	
IVH I°	上衣下出血 (SEH)	PVE I°	PVE を認めるが 脈絡叢より低輝度	Grade1	BVI TVI のいずれか +2 SD 以上+4SD 未満
IVH II°	脳室内出血 (IVH) 脳室拡大なし	PVE II°	PVE を側脳室三角 部に認め脈絡叢よ り低輝度	Grade2	BVI TVI の両方が +2 SD 以上+4SD 未満
IVH III°	脳室内出血 (IVH) 脳室拡大あり	PVE III°	PVE を認め脈絡叢 より高輝度、あるい は側脳室三角部よ り広範なもの	Grade3	BVI TVI のいずれか が+4SD 以上
IVH IV°	脳室内出血 (IVH) 脳実質内出血あり	Cyctic の PVL	嚢胞を形成したも	Grade4	BVI TVI の両方が +4SD 以上

\*PVE (periventricular echodensity) = 脳室周囲高エコー域

\*BVI (body ventricular index) = falx 外側縁より側脳室外側壁までの距離/大脳半球幅

\*TVI (trigone ventricular index) = falx 外側縁より三角部外側縁までの距離/大脳半球幅

### ⑧1ヶ月時の児生存率

胎児治療を施行された全症例のうち生後1ヶ月の時点での生存者の割合

\*出生後の不整脈の経過は生後の治療に大きく左右される。胎児期の治療によって生存率があがるとすれば、胎児治療をおこなわないことによる早産出生、胎児水腫合併出生が防がれるためである。よって、これらの要因、特に胎児水腫合併で死亡率があがると考える生後1ヶ月の時点を生生存率の評価ポイントとした。

### ⑨1ヶ月時の不整脈の再発率

## (3) 有効性評価項目参考所見

### ① 退院時or修正1ヶ月での画像診断 (MRI (T1 T2 flair))

脳室内出血 (IVH)

脳室周囲白質軟化症 (PVL)

脳室拡大

### ②発達・発育期評価項目

研究対象に対し、発達発育の評価を行う。発達、発育のfollowに関しては自施設あるいは、近隣の発達外来開設施設 (新生児連絡会による施設協力をそれぞれ考慮する) において依頼する。

#### 1) 1歳半時点での発達、発育

胎児治療を施行された全症例について1歳半時点での発達、発育

\*発育については、身長、体重、頭囲、胸囲を測定、一般正常値を参照する。

\*発達については、全体に対する独歩可能、単語 (3つ以上) 可能、をみたす児の率で判断する。

新版K式の発達評価が可能であればこれを行う。(必須ではない)

2) 3歳時点での発達、発育

胎児治療を施行された全症例について3歳での発達、発育

\*発育については、身長、体重、頭囲、胸囲を測定、一般正常値を参照する。

\*発達については2語文以上の文章、社会性、複雑動作可能、をみたく児の割合で判断する。

新版K式の発達評価が可能であればこれを行う(必須ではない)

(4) 安全性評価項目

1) 胎児

①有害事象発症割合

有害事象とは胎児徐脈、あらたな胎児不整脈、胎児機能不全と定義する

②重篤な有害事象発症割合

重篤な有害事象とは、上記有害事象が重症であり、重症胎児仮死、胎児死亡といった、胎児の生命に関わる状態に至るものと定義する。

2) 母体

①母体不整脈

②母体心電図異常

③母体、肝腎機能異常

④有害事象と思われる症状の出現(めまい、悪心、嘔吐等)

⑤産科的合併症の増悪あるいは出現(早産、妊娠高血圧、出血、妊娠糖尿病など)

(5) 統計的事項

\*解析対象集団

解析対象集団は胎児治療を施行された全症例とする。

\*解析実施時期

統計的解析は、出生評価期間終了時と、発達発育評価観察終了時に実施する。

\*主要有効性評価項目の解析

胎児頻脈性不整脈の改善率の点推定値と95%信頼区間を推定する。

また、胎児水腫、VASVT、AFL別の胎児頻脈性不整脈の改善の有無を表示する。

## (8) 予測される危険性

胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与は比較的安全、かつ容易に行われるが、使用経験が十分ではなく、投与対象である母体は、一般に不整脈を有さない健康対象であることを考えると、予想外の有害事象が出現する可能性がある。特に今回使用する薬剤の使用法に関しては、前述のごとく正常妊婦（胎盤）を介しての胎児への効果出現を期待するものであることより、feto-maternal ratioの低い薬剤や、胎盤血流の低下状態においては使用薬剤量が多くなる事もありうる。したがって、この旨を臨床試験参加患者には十分説明のうえ、最新の注意と監視のもと治療がおこなわれることが望まれる。今回の臨床試験に使用する薬剤について、考えられる主な有害事象を記載する。（(14) 参考文献 (3) -④⑤）

- ①ジゴキシン：ジギタリス中毒（悪心、嘔吐、黄視・緑視・複視などの視覚障害、頭痛、めまい、見当識障害などの症状に前後し、高度の徐脈、2段脈、多源性心室性PR延長、房室ブロック、心室性頻拍、心室細動などの不整脈が出現すること）、発疹、蕁麻疹、肝機能障害、胎児には徐脈の出現可能性があり

\*本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため頻度は不明である（再審査対象外）

- ②フレカイニド：心室頻拍（TdP含む）、心室細動、心房粗動、一過性心停止、Adams Stoks発作、他の心電図異常（QT延長、QRS延長、PQ延長、徐脈など）、肝機能障害、視力障害、胎児には徐脈の出現可能性があり、胎児死亡の報告あり

\*心室頻拍（torsades de pointes を含む）（0.1～5%未満）、心室細動（0.1%未満）、心房粗動（0.1%未満）、高度房室ブロック（0.1～5%未満）、一過性心停止（頻度不明）、洞停止（又は洞房ブロック）（0.1～5%未満）、心不全の悪化（0.1～5%未満）、Adams-Stokes 発作（頻度不明）があらわれることがある。このような場合には、本剤の投与を中止し、次の処置法を考慮すること

- 1) 消化器から未吸収薬の除去
- 2) ドパミン、ドブタミン、イソプレナリン等の強心薬投与
- 3) IABP 等の補助循環
- 4) ペーシングや電氣的除細動

- ③ソタロール：心室細動、心室頻拍、TdP洞停止、母体の心電図異常（QT延長、AVブロックなど）、肝機能障害、悪心、嘔吐、頭痛、めまい、たちくらみ、発疹、腎機能低下、胎児には徐脈の出現可能性があり、胎児死亡の報告あり

\*国内：国内の臨床試験において評価対象152 例中32例（21.1%）40 件に副作用が認められ、投与中止例は12 例であった。副作用の種類別発現頻度は、徐脈、心不全等の循環器症状（10.5%）頭痛、立ちくらみ等の精神神経症状（7.2%）嘔気等の消化器症状（3.9%）全身倦怠感、易疲労感等その他（4.6%）であった。臨床検査値異常については、中性脂肪（7.8%）AST（2.7%）ALT（3.4%） $\gamma$ -GTP（1.4%）ALP（1.4%）LDH（1.4%）BUN（0.7%）尿酸（3.5%）CK（CPK）（1.8%）の上昇等であった。

\*海外：外国の持続性心室頻拍又は心室細動の患者を対象とした臨床試験において、Torsades de pointes を4.1%（56/1,363）に発現し、その危険性は用量依存的に発現するQT 時間の延長に伴い増大するとの報告があるので、【用法及び用量】、【使用上の注意】を特に留意し、Torsades de pointesを含む新たな不整脈の発現に十分注意すること。なお、本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。

<海外臨床試験成績における副作用（米国添付文書）>

3,186 例の不整脈患者（うち持続性心室頻拍1,363 例）において認められた最も重要な副

作用はTorsades de pointes と他の重篤な新たな心室性不整脈の発現で、発現率は心室頻拍及び心室細動患者でそれぞれ約4%、1%であった。副作用により本剤の投与を中止した症例は、全体の17%であり、本剤中止の原因となった主な副作用は、疲労(4%)、徐脈(50拍/分未満、3%)、呼吸困難(3%)、催不整脈(3%)、無力症(2%)、めまい(2%)であった。また、1,292例の持続性心室頻拍及び心室細動患者を対象とした臨床試験において、本剤投与後に認められた有害事象(関連性の有無を問わず)のうち発現率が2%以上の有害事象とそれにより本剤の投与を中止した症例の比率を次表に記載した。

器官系有害事象：( )内は投与中止患者の百分率(n = 1,292)

全身感染：( <1 )、発熱( <1 ) 局所の疼痛( <1 )

心臓血管系：呼吸困難(2) 徐脈(2) 胸痛( <1 ) 動悸( <1 ) 浮腫(1) 心電図異常(1) 低血圧(2) 催不整脈(3) 失神(1) 心不全(1)、失神前状態( <1 ) 末梢血管障害( <1 ) 心臓血管障害( <1 ) 血管拡張( <1 ) 植込み型除細動器放電( <1 ) 高血圧( <1 )

神経系：疲労(2) めまい(1) 無力症(1) 頭のふらつき(1) 頭痛( <1 ) 睡眠障害( <1 ) 発汗( <1 ) 異常精神状態( <1 ) 抑うつ( <1 ) 感覚異常( <1 ) 不安( <1 ) 気分変化( <1 ) 食欲障害( <1 ) 脳卒中発作( <1 )

消化器系：悪心/嘔吐(1) 下痢( <1 ) 消化不良( <1 ) 腹痛( <1 ) 結腸障害( <1 ) 鼓腸放屁( <1 )

呼吸器系：肺障害( <1 ) 上気道障害( <1 ) 喘息( <1 )

生殖器系：尿生殖器障害( <1 ) 性的機能不全( <1 )

代謝系：検査値異常( <1 ) 体重変化( <1 )

筋骨格系：四肢の疼痛( <1 ) 背部痛( <1 )

皮膚及び付属器系：発疹( <1 )

血液：出血( <1 )

特殊感覚：視覚障害( <1 )

## (9) 被験者の利益及び不利益

### ① 利益：

調査対象となった胎児およびその家族については、胎児治療をうけ、同治療が有効であった場合には、効果的に不整脈治療が受けられる。

### ② 不利益：

本治療は、母体を通じて、胎児に対する抗不整脈薬治療を行うため、治療対象は胎児であるものの、母体もまた同薬剤に暴露される。よって安全性に関しては両対象に関して留意が必要である。特に、胎盤移行性を考えた場合、母体に対しては通常より高容量の薬剤投与が必要であるため、母体への副作用の危険がある。具体的な危険の内容に関しては「(8)予測される危険性」に記載したが、こうした危険性をさけるために、できうる限りの薬物血中濃度測定や、母体の症状、心電図、電解質チェックなどの血液検査を行う。こうした副作用が出現した場合には、治療中止を含めたすみやかな対応がなされるものとし、母体の危険性が強い場合には、治療の中止が胎児の治療継続に優先される。

\*なお、本臨床試験により、被験者になんらかの副作用が生じた場合には、通常の医療行為(保険医療)により、対応される。臨床試験に関する保険については現在のところ、利用は不可能である。



## (10) 費用負担に関する事項

本研究費は、研究責任者である池田智明の研究費（厚生労働科学研究費補助金、医療技術実用化総合研究事業：臨床試験推進研究「科学的根拠に基づく胎児治療法の臨床応用に関する研究（左合班）」H19-臨床試験一般-009、主任研究者 左合治彦）により支出される。本研究費は、診療以外の研究に関連した項目（データの管理、保管、解析、その他）に対し支払われる。

診療に関する費用は、本研究が高度医療の承認を受けていることより、保険外診療である胎児治療と通常の産科、小児科保険医療との併用である混合診療が認められる。保険外診療分は胎児治療に関連した薬剤費用と薬物血中濃度測定費用（ジゴキシン、ソタコール、フレカイニド）と考える。このうち、薬剤費用と、ジゴキシンの血中濃度測定を本研究に準じた期間・回数で計算したものが以下の金額である。本金額は共同研究施設において共通とする。また、ソタコール、フレカイニドの血中濃度に関しては通常医療の範囲（内科的使用の際等）で必須とされるものではないが、本研究では安全性の確保のために測定することが必要であると考えられる。したがって、研究的意味合いが強いと考えて、本研究においては上記研究費よりまかなうものとする。

ジゴキシン錠	6049 円
ジゴキシン注	2638 円
ソタロール錠	23924 円
タンボコール錠	26751 円

## (11) 知的所有権に関する事項

本研究に関する知的所有権は原則的に国立循環器病センターで管理する。  
また、本研究に関して起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わりは、特に認められない。

## (12) 倫理的配慮

本研究計画は、厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針（平成20年7月31日改正）」（(14) 参考文献-（4））に従って作成されている。事前に本研究の主旨を、対象施設に十分に説明した上で実施する。厳密には、本基準は胎児に対しては適応されるものではないが、治療に参加する対象であり、同意を得る対象である母体にこの基準が適応される事より、胎児にも間接的にこの基準が適応され得るものとする。

また、本研究は高度医療制度を利用した出生前診断・治療に関する研究であり、厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針（H20.7.31改正）」（(14) 参考文献-（4）参照）に基づき、別紙に記す患者説明、同意書によって同意を得る。同意の対象は本来胎児であるが、上記のごとく母体を介した間接的な基準適応がなされていることをふまえ、母体からの同意をもって代諾とする。

## (13) 行政機関個人情報保護法に基づく追記事項

### 1. 集積データ

集積データは匿名化して電子記録媒体に取り込まれる。匿名化されたデータの解析は、国立循環器病センター内で行われ、検討は研究協力者によって行われる

### 2. データの管理方法とその件数：

収集した検査情報の解析結果は、国立循環器病センター内の事務局において、厳重に保管する。

### 3. データ保存媒体の安全管理方法：

解析結果は電子記録媒体に集積し、国立循環器病センター内の、施錠した保管室において厳重に保管する。保管責任者は主任研究者である。また、情報へのアクセスは主任研究者に加え、国立循環器病センター内事務局においても可能とする。

### 4. 匿名化の方法およびそのタイミング：

調査対象施設において登録番号によって匿名化する。取り込まれたデータに個人データは含まない。

### 5. 解析結果の報告：患者自身に解析結果を紹介することはない。

### 6. 利用目的を変更された場合：新たに国立循環器病センター倫理委員会に対応を諮る。

## (14) 参考文献, その他

### (1) 胎児治療の安全性を論述した論文、著書

Ulrich Gembruch "fetal tachyarrhythmia" Fetal Cardiology Embryology, genetics, Physiology, Echocardiographic Evaluation, Diagnosis and Perinatal Management of Cardiac Disease. Simcha Yagel et. al. London New York Taylor and Francis 2005

### (2) 胎児治療の内容、有効性を論述した論文

M Krapp, T Kohl, JM Simpson, Review of diagnosis, treatment and outcome of fetal atrial flutter compared with supraventricular tachycardia Heart 2003;89(1): 913-917

### (3) その他の参考となる論文

① Larmay HJ, Strasburger JF, Differential Diagnosis and Management of the Fetus and Newborn with an Irregular or Abnormal Heart Rate. Pediat.Clin N Am 2004 51 1033-1051

② Jaeggi E, Nii M, Fetal Brady-and Tachyarrhythmias: New and Accepted Diagnostic and Treatment Methods. Seminars in Fetal Neonatal Medicine. 2005;10(6):504-514

③ Ueda K, Ikeda T, Maeno Y, et. al., Impact of the Intrauterine Treatment to the Clinical Course of Fetal Tachycardia. Retrospective Analysis from National Survey in Japan ( not submitting )

### ④ インタビューフォーム

1) 医薬品インタビューフォーム (改訂第6版) ジゴキシシン 2009;23

- 2) 医薬品インタビューフォーム（新様式第4版）ソタコール 2008;32
  - 3) 医薬品インタビューフォーム（改訂第7版）タンボコール 2009;27
- ⑤フレカイニド生殖試験についての参考文献
- 1) 餅田久利 酢酸フレカイニドの生殖試験（第1報）ラットにおける妊娠前および妊娠初期投与試験 基礎と臨床 23巻5号 1989 p1785-1795
  - 2) 西村修 酢酸フレカイニドの生殖試験（第2報）ラットにおける胎仔の期間形成期投与試験 基礎と臨床 23巻5号 1989 p1797-1814
  - 3) 大角勇 酢酸フレカイニドの生殖試験（第3報）ウサギにおける胎仔の期間形成期投与試験 基礎と臨床 23巻5号 1989 p1815-1822
  - 4) 松原孝雄 酢酸フレカイニドの生殖試験（第4報）ラットにおける周産期および授乳期投与試験 基礎と臨床 23巻5号 1989 p1823-1835
- (4) 臨床研究に関する倫理指針 (H20.7.31 改正)
- (5) 「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」
- (6) 胎児不整脈班第4・5回タスクミーティング議事録（資料1）
- (7) 本臨床試験に使用する各薬剤の添付文書（資料2）
- (8) 高度医療申請書類（資料3）

(別紙 3)

## 「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」参加のお願い

### 【はじめに】

あなたのおなかの中の赤ちゃんは現在、胎児頻脈性不整脈の状態です。これから、その病気に対する治療方法の研究について説明します。

#### ①②③

この研究へ参加するかどうかはあなたの自由意思で決めてください。ご家族でも十分に話し合ってください。強制はいたしません。同意されなくてもあなたの不利益になるようなことはありません。

また、一旦同意された後でも、あなたが不利益を受けることなく、いつでも同意を撤回することができます。その場合は採取した血液やあなたの検査結果などは廃棄され、診療記録などもそれ以降は研究目的に用いられることはありません。ただし、同意を取り消した時、すでに研究結果が論文などで公表されていた場合などのように、調査結果などを廃棄することができない場合があります。

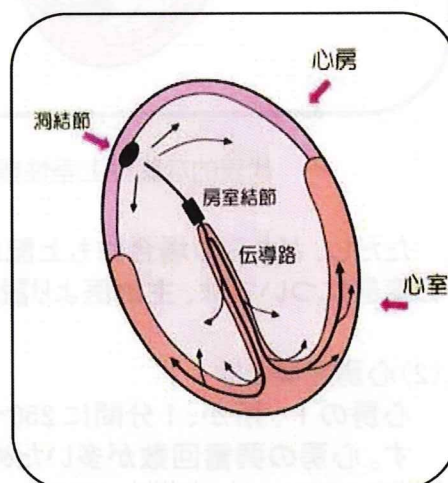
### 【胎児頻脈性不整脈とは】

#### 1. 心臓の働きについて

心臓は、血液を体中に送り出すポンプの働きをしています。心臓は規則的に洞結節から電気刺激が発生し、これが伝導路を通ることによって収縮、拡張の心拍動が繰り返されこの心拍動を繰り返すことで全身に血液を送り出しています。

通常、心臓は大人では1分間に約60～80回程度、おなかの赤ちゃんの場合は1分間に120～160回程度、拍動を繰り返しています。

この刺激や伝導路に異常がおきると不整脈の原因になります。



心臓の刺激の伝わり方

#### 2. 胎児頻脈性不整脈

##### 1) 胎児頻脈性不整脈とは

おなかの赤ちゃんの心臓の拍動が何らかの理由で正常を大きくはずれて速くなる状態を言います。これは全ての妊娠の1000件に1件の割合で起こるといわれており、軽度のものから、脈の速い状態が続く重度のものまであります。脈の速い状態が続くと、それによって赤ちゃんの心臓の機能が低下して(心不全)、むくんで(胎児水腫)、赤ちゃんが死亡(子宮内胎児死亡)、にまでいたる危険が高くなります。

そのため早期に診断をして治療する必要があります。

##### 2) 胎児頻脈性不整脈の診断

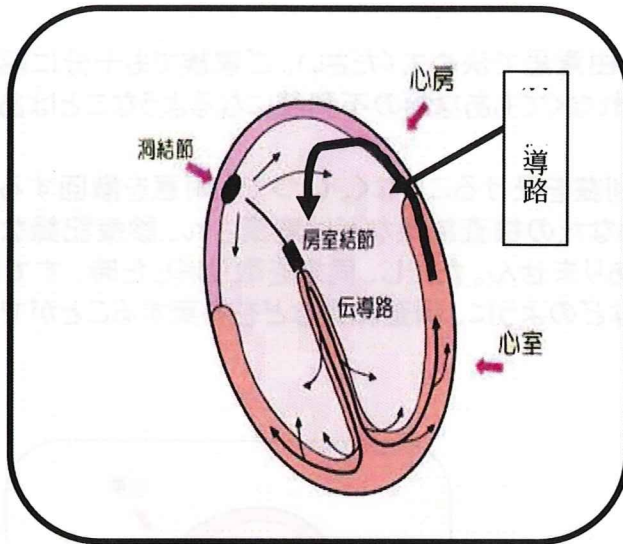
医療機器の発展により診断技術が向上し、おなかの赤ちゃんの診断も可能になってきました。しかし、あなたの体調や赤ちゃんの体の位置と動き方、また赤ちゃんは胎脂に守られた状態のため検査をしても不明確な部分がたくさんあります。現時点でおなかの赤ちゃんに行える検査は、胎児心エコー(一部では心磁図)だけですので、必ずしも正確に診断できるとは限りません。現段階で最も適切と考えられる診断をします。

### 3) 胎児頻脈性不整脈の分類

胎児心拍が1分間に180回以上の状態が40分以上、胎児心エコーでは30分以上、あるいは、半分以上に頻脈が認められた場合をいいます。

#### (1) 上室性頻拍(shortVA、longVA)とは

刺激が、心室よりうえの一か所から、1分間に200～300回と規則正しく速い頻度で発生されます。そのため、1分間に200-300回と速い速度で心室が拍動するものをいいます



上室性頻拍には大きくshortVAタイプ、longVAタイプがあります。

これは、胎児心エコーの所見で心房をあらわす波と心室をあらわす波の間隔による分類です。心室の波と心房の波の間隔が短いものをshortVA、長いものをlongVAと呼びます。

代表的なものに(ShortVA)、通常の興奮の伝導路とは別の伝導路があるために、よけいな伝導が伝わってしまうタイプがあります。

代表的な胎児上室性頻拍

ただし、どちらの場合にも上記以外のタイプがあります。あなたの赤ちゃんの詳しい不整脈の病態については、主治医より説明します。

#### (2) 心房粗動とは

心房の1ヶ所が、1分間に250～350回と通常よりも速い頻度で、規則正しく刺激を発生します。心房の興奮回数が多いため、興奮の全てが心室には伝わっていない状態です。

### 4) 胎児頻脈性不整脈の治療とその重要性⑮

赤ちゃんが胎児頻脈性不整脈のとき、以前は赤ちゃんを早急におなかから出して治療していました⑯。このような場合は、早産になる事も多いため未熟児に対する治療も合わせて必要になっていましたが、一般的にあまり予後はよくないといわれています。

しかし、診断技術の向上に伴いおなかの中で赤ちゃんを治療できるようになりました。胎児頻脈性不整脈に対しては、不整脈の治療薬をお母さんが飲むことで、胎盤を通して薬が赤ちゃんに届き、効果があるといわれています。こうした治療はアメリカやカナダにおいても行われています。

日本でも胎児頻脈性不整脈治療の調査を行った結果、お母さんの飲んだ薬が胎盤を通して赤ちゃんに効かせる同じような治療を個々の施設の中でそれぞれの経験をもとに治療が行われている現状であることがわかりました。

## 【研究目的及び内容】

### 1.目的⑮

このたび胎児頻脈性不整脈の治療について、個々の施設がそれぞれに行っている治療をひとつの治療方法に統一しました。その統一された胎児不整脈治療法による治療方法が安全で有効かどうかを確かめることです。

### 2.対象④

3年間で50人の方にご参加いただく予定です。

- 1) 赤ちゃんの心拍数が1分間に180回以上が持続するもので以下と診断されるもの  
上室性頻拍 shortVA  
longVA  
心房粗動
- 2) 妊娠22週以降37週未満
- 3) 赤ちゃんが双子や三つ子ではない
- 4) 赤ちゃんに重篤な合併奇形が無い
- 5) あなたに使用する薬物のアレルギーが無い
- 6) 文書による同意が得られている
- 7) 主治医が適格と判断している

### 3.方法

以下のような手順にそって行われます。詳しくはスケジュール表もご覧ください。

- 1) この研究治療は入院して行います。
- 2) この研究治療に参加できるかどうか検査等で確認します。
- 3) 不整脈の種類を調べ、使う薬剤の種類や量を定めます。  
(詳しくは治療方法の図もご覧ください)
- 4) 内服あるいは点滴注射で不整脈の治療を始めます。
- 5) その際、常に心電図モニターを着けて、状態を確かめながら研究治療をすすめます。
- 6) 検査によって胎児治療による頻脈や胎児水腫の状態を観察します。
- 7) 赤ちゃんが生まれた後の状態や不整脈がないかなどの経過をみていきます。
- 8) 3歳までの、成長発達の様子を確認します。

【スケジュール表】

あなたのスケジュール

評価項目	評価時期	同意後7日以内	治療直前	治療中、妊娠期間				7日後	7日後	分娩直前・分娩時	分娩後	
				治療12時間以内	24時間以内	4日後	7日後				24時間以内	5日目または退院前
症状	破水・出血・腹満	●	●					●	○			
	動悸・脈の不整	●	●	●	●			●	○		●	●
血圧・脈・体温・体重		●						●	○		●	●
臨床検査	尿	●						●	○			
	血液	●			●							
	心超音波・心電図	●			●	●		●	●		●	●
	羊水(染色体)	*										
	薬物血中濃度(注射)				●		●	●	●	○	●	
	薬物血中濃度(内服)						●	●	●	○	●	
胎児	超音波検査	●	●	●	●	●		●	○			
	心拍モニタリング	●	●		●			●	○	●		
	胎児心磁図	*						*				

\* 可能なら実施

○ 7日ごと

赤ちゃんのスケジュール

評価時期		生後1日目	2日目	3日目	7日目または退院前	1カ月	1歳半	歳
評価項目	検査							
		臍帯血・薬物血中濃度	●					
	血液検査・薬物血中濃度	●		*				
	胸部レントゲン写真	●						
	超音波検査	●	●	●	●			
	心電図検査(24時間)	●			○			
	発達評価					●	●	●
	頭部MRI					*		

\* 可能なら実施  
7日以上入院  
○ の場合7日ごとに

・早産の場合、評価時期を生後1カ月からは予定日で数える

【治療方法】

1.胎児頻脈性不整脈の分類による治療方法

胎児頻脈性不整脈は胎児心エコー図検査で 上室性頻拍 (shortVA、longVA) 心房粗動に分類されます。

1)上室性頻拍(SVT)と診断された場合

上室性頻拍は shortVA、longVA という2つのタイプにわかれます。

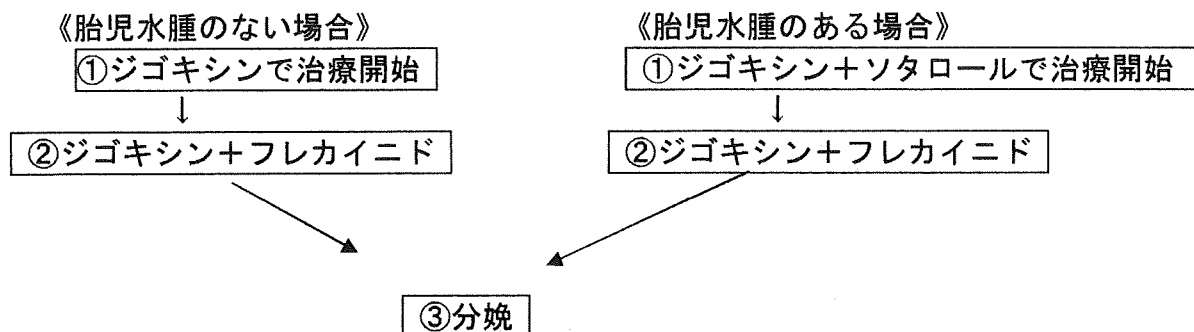
2)心房粗動と診断された場合

shortVA のときと同様に治療します。



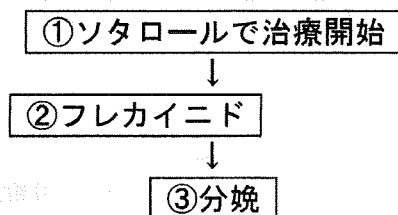
## 上室性頻拍 ShortVA・心房粗動と診断された場合

### Short VA



## 上室性頻拍 LongVA の場合

### LongVA



## 胎児頻脈性不整脈の治療方法

各段階で、状態を見ながら薬を増量していき、胎児の不整脈が改善、あるいは消失しなければ次の薬に切り替えていきます。

胎児の不整脈が改善、あるいは消失した場合は、そのままの治療方法を出産まで継続していきます。

### 【治療に使用する薬について】

今回の研究治療では、以下のお薬を使用します。どれも認可されている薬ですが、妊婦に対しての安全性などは確認されていませんので、検査やモニタリングなどで異常の早期発見に努めながら使用します。

#### ジゴキシン（商品名：ジゴシン、ジゴキシン）

作用：脈を整える働きがあります。また、心臓の収縮力を強める作用もあります。

副作用：ジギタリス薬は内服する量が多いと、血液中のジギタリス薬の濃度が高くなりすぎて食欲不振、吐き気、嘔吐、下痢、動機、脈の乱れ、視覚異常（チカチカする、二重に

見えるなど)、頭痛などの症状が出る場合があります。これをジギタリス中毒といって、時として命に関わる重い不整脈を誘発することがあります。このような状態にならないように、薬の血中濃度を確認する検査を行いジギタリス中毒の早期発見と治療を行います。なお、ジギタリス中毒の発生頻度は不明です。

注意: 妊婦への投与に関する安全性は確立していませんが、治療上の利益が危険を上回ると判断された場合のみ投与します。

#### ソタロール(商品名:ソタコール)

作用: 脈のリズムを整えるお薬です。他の薬が効かない重い不整脈にも有効だと言われています。

副作用: 強力な不整脈の治療の作用がある反面、新たな不整脈の誘発や心臓の機能を低下させるおそれがありますので、心電図にて確認していきます。その他、めまいやふらつき、動悸、頭痛などがみられる場合があります。

注意: 妊婦への投与に関する安全性は確立していませんが、海外でも胎児頻脈性不整脈の治療として使用され、その有効性が報告されています。一方で、多くはありませんが、使用中におなかの赤ちゃんが死亡したという報告もあります。

#### フレカイニド(商品名:タンボコール)

作用: 脈のリズムを整える働きがあります。脈拍が病的に速くなる頻脈性の不整脈に用いられています。

副作用: 強力な不整脈の治療の作用がある反面、新たな不整脈の誘発や心臓の機能を低下させるおそれがありますので、心臓超音波(心エコー)や心電図で確認します。その他、めまいやふらつき、動悸、頭痛などがみられる場合があります。また、肝臓の重い症状(だるさ、食欲不振、吐き気、皮膚や白目が黄色くなる)などがあります。

注意: 妊娠した動物実験で胎児奇形の報告があったことから、妊婦には使用禁忌と表示された薬です。また多くはありませんが、フレカイニドの使用量が多い時に(今回の試験治療の最大量)、使用開始後 1 週間以内におなかの赤ちゃんが死亡したという報告もあります。

今回の胎児治療を開始する時期は早くても 22 週であり、ヒトの妊娠期間で言う奇形の発症が心配される時期には重ならないこと、また、最新の報告でフレカイニドによる胎児頻脈性不整脈の治療は有効であり、厳重な管理のもとで安全に行えたと、多数報告されています。

副作用の項目に書いたような症状だけでなく、普段と違う症状がありましたら、すぐにお知らせください。

#### 【研究の中止について】

一度参加された後に以下のような理由で試験を中止する場合があります。

1. なんらかの理由により治療が継続できない場合
  - ・使用した抗不整脈薬の重篤な副作用が出現した場合
  - ・胎児不整脈治療以外の治療を優先すると主治医が判断した場合
2. あなたが同意を撤回した場合

## 【研究計画書等の開示】⑧

あなたが希望される場合、この研究計画の内容を見ることができます。

## 【予測される危険性及びその対応】

胎児の治療には、現時点で可能な限りの検査を行っていきますが、必ずしも正確な診断ではない部分があることをご承知ください。治療は胎盤を通して薬を胎児にまで効かせるために通常の場合よりも薬の量を多く使用します。一般的には、薬の種類にもよりますが、飲んだ薬の50～90%がおなかの赤ちゃんに届くといわれています。そのため入院中は副作用や心電図の確認などを行い十分注意しながらこの治療を進めます。副作用の出現には個人差がありますのであなたや赤ちゃんにあらわれる副作用を完全に予測することはできません。ご自身でも、体調不良や何か変わった点に気づかれたときは、いつでもお知らせください。副作用が出現した場合には、その時の最善の治療をいたします。⑦

## 【研究協力者にもたらされる利益及び不利益】

今回行う不整脈胎児治療法が有効ならば効果的に不整脈を抑えることが期待できます。しかし、お腹の赤ちゃんにまで効かせるために通常より多い量の薬を使用しますので、あなたや赤ちゃんに予測出来ない副作用が起こる可能性があります。こうした副作用を早期に発見し最小限にとどめるよう最大限の努力をいたします。それでも副作用がおこった場合には適切に対処いたします。

あなたに研究に参加していただくことが、今後のより有効な胎児不整脈治療の確立につながっていきます。

当研究に関連した金銭的な補償はありませんが、何か問題が発症した際には現在の通常行われている医療の範囲でできる限りの対応をとります。⑬⑩

## 【費用負担に関すること】⑫⑳

胎児に行う治療は、現在まだ保険が適用されていません。しかし、本研究は、研究そのものが「高度医療制度」として認められています。

### 1. [高度医療制度]とは

薬事法(保険適用を認める薬品・医療機器についての法律)で、未承認や適用外の使用を伴う医療技術を対象とした制度です。

医療は、日々、進歩しており、新しい治療法や技術の開発が進んでいます。しかし、限られた施設、条件のもとでしか利用できない現状があります。

また、新しい技術や治療法は安全性や有効性が評価されるまでは保険適用は認められず認められるまでには長い年月がかかります。合わせて、こうした保険外診療と保険診療との混合(混合診療)も認められていません。

そのため、全額自己負担となり、高額な自費診療につながるものも多いのが現状です。(図1)

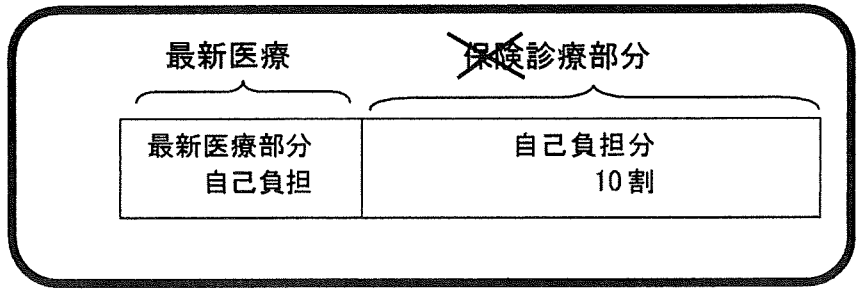


図1 保険適応となっていない新しい技術や治療法を選択した場合

新しい技術や治療法が広まって、保険適用となるためにはしばらく時間がかかります。しかし、こうした医療技術や薬品は患者さまにとって有益であることが多く、できるだけ早く、患者さまがこうした医療を受けられるようにする必要があります。

そこで、「高度医療制度」ができました。

これはこうした最先端の医療のなかで、特に、厚生労働大臣が認めたものについて、安全性と有効性を評価していくことを条件に、医療保険の適用には認められていなくても、他の保険制度と併用して利用する事を可能にした制度です。

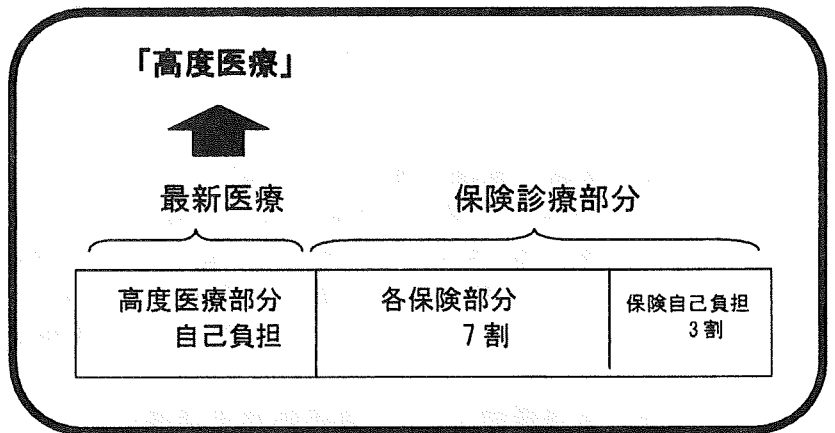


図2 高度医療として認められた場合

「高度医療」として認められた場合は、保険制度との併用が可能になります。(図2)

## 2.本研究における「高度医療制度」の適用について

「胎児頻脈性不整脈治療に対する経胎盤的抗不整脈薬投与(胎児不整脈治療)」は、厚生労働省において有用性、安全性を審議され、しかるべき施設で、臨床研究のかたちをとり、医療技術が評価されることが条件として「高度医療制度」と認められました。

これによって、本研究に参加し治療を受ける場合、この制度を利用することになります。

なお、高度医療適応分の金額については協力施設で一定の金額となります。(図3)

**算定価格(決定後)**

研究以外のあなたの病気に対する通常の診療費については、これまで通り保険診療部分となります。

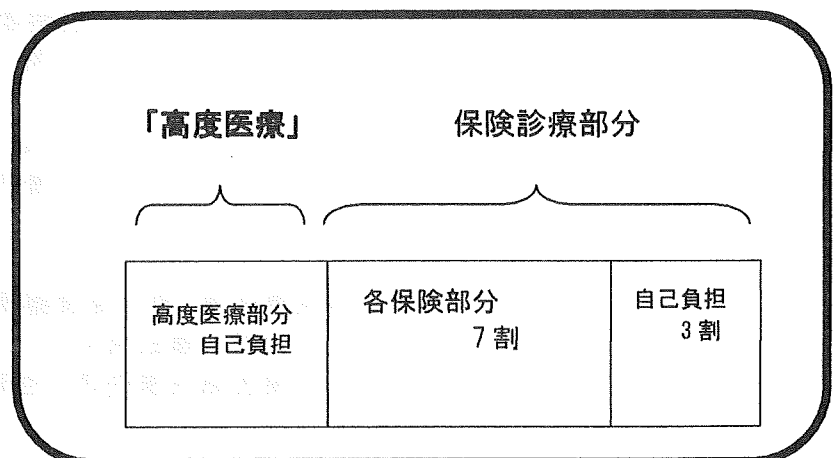


図3 研究における胎児不整脈治療の場合