

(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	川緒 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

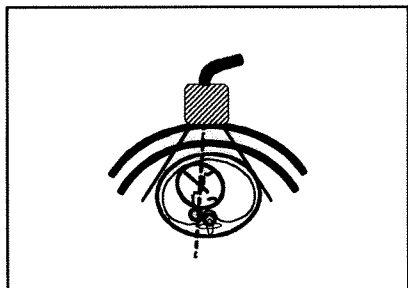
*何らかの事情で正確な分類診断が不可の場合にはshort VAとして治療を開始する。

*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。

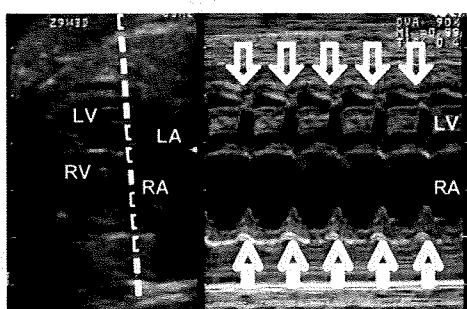
2) 心房粗動とは上室起源の頻脈性不整脈のうち房室結節でこれら伝導のいくつかがブロックをきたすため、房室伝導が2:1以下の割合となるものである。

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）。

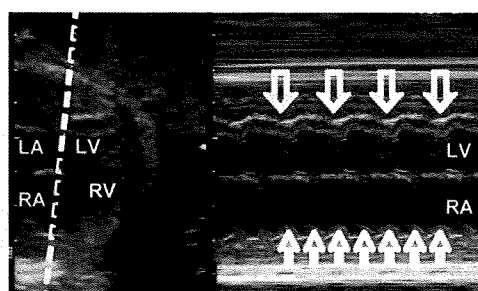
【参考画像所見(図1)】



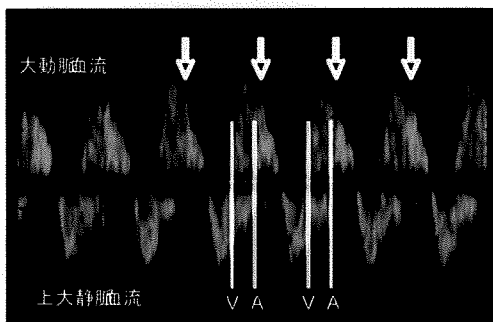
SVT (M-mode)



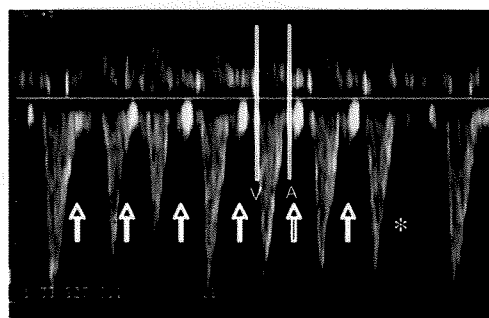
AFL(M-mode)



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ものは、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、今回のプロトコールでは、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 (本プロトコール対象ではない)

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する。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準じていると考える。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）。

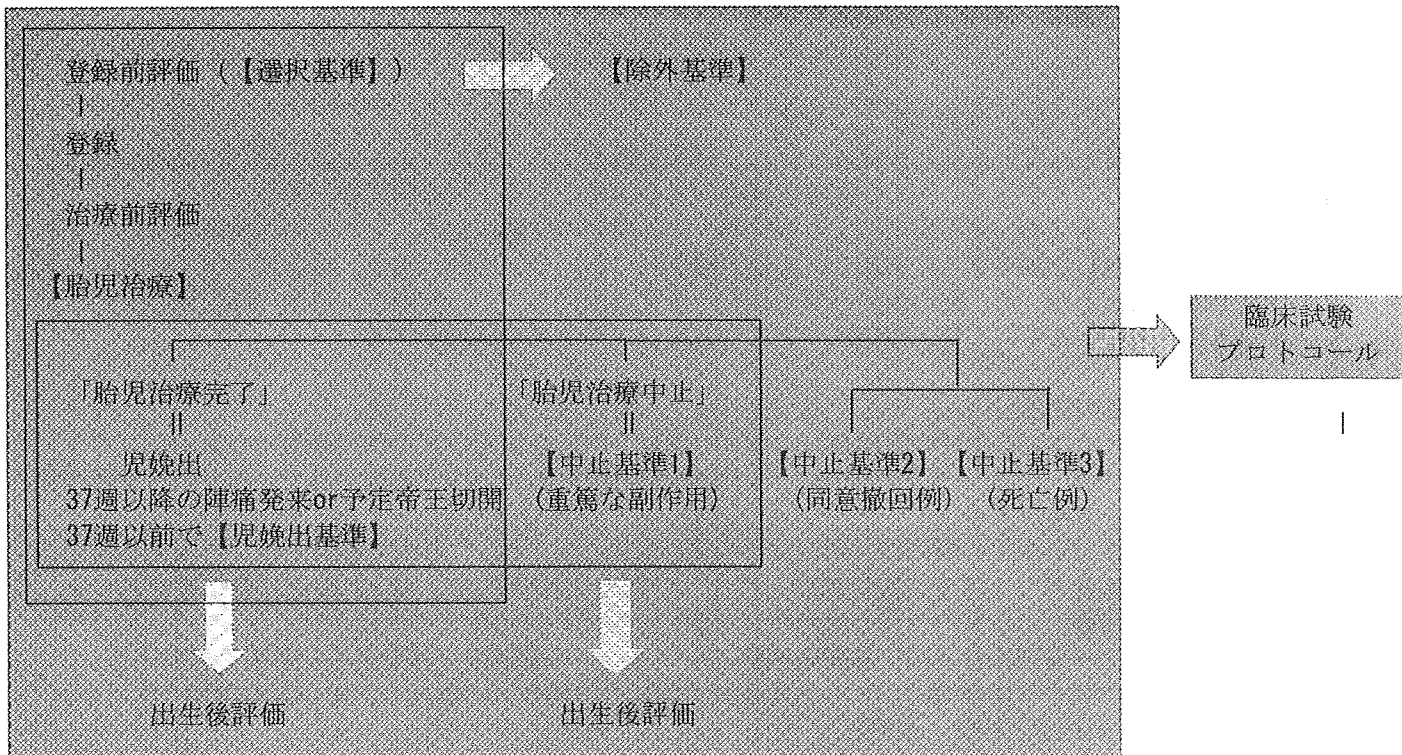
頻脈性不整脈胎児治療（臨床試験プロトコール）

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つに分けられる（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) 最終治療後にも胎児水腫があり、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と診断された場合

* 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っ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、β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ー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自他覚症状
 - 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

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

 血压

 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)

【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	Cystic 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%） γ -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