

②胎児安全性モニタリング

過去の文献によると、フレカイニド、ソタロールの使用中に胎児死亡を来した症例が報告される。これらについては、薬剤による催不整脈作用の他、胎児不整脈の重症度、胎児合併症等の要因が考えられる。【胎児治療】においては、薬剤による胎児への副作用出現をモニタリングし、より安全性を計るため、後記のスケジュール表に示す、モニタリング体制をとる。具体的には薬剤開始前後からの胎児心拍数モニタリング、胎児エコー、ジゴキシンにおける血中濃度測定である。血中濃度に関しては、「①母体の安全性モニタリング」にも示された通り、ソタロール、フレカイニドに関しては、迅速に血中濃度を得る方法がないため、**real time**の安全性モニタリングにはなりえない。これらより、ソタロール、フレカイニドのモニタリングには最新の注意が必要である。これらを考慮し、ソタロール、フレカイニドの2剤を開始、あるいは増量する際には、胎児心拍数モニタリングの24時間継続を行なう事とした。ただし、心拍数モニタリング、BPS、胎児エコー等、現状で使用できるモニタリング方法のみでは検出されない、胎児のQT延長などがある事も念頭におく必要がある。

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り、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) 0.125 mg:

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1.5-2.0 ng/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、ジゴシン (Digoxin) 0.25 mg:

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タンボコール(flecainide) 50 mg:

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 300-800 ng/ml、
抗不整脈作用

④ソタコール (sotalol) 80 mg:

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、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ある事が明白な場合、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研究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、国立循環器病研究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、国立循環器病研究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】）を上記に従って施行する。胎児治療中止基準、児娩出基準、児娩出基準等の詳細は前期に示す。
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従って評価し、CRF によって国立循環器病研究センターの事務局、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 profile 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）

評価項目	評価時期	治療前	治療中、妊娠期間				分娩後				
			登録後7日以内	治療直前 (±12時間後)	3日後 (±1日)	7日後 (±2日)	14日後 (±3日)	分娩直前・分娩時	出生後評価期間	発達	
							24時間以内	7日または退院時 (±7日)	修正1か月 (±1か月)	修正1歳6か月 (±2か月)	修正3歳 (±3歳)
母体・胎児	週数、妊娠歴、家族・既往歴	●									
	症状		●			△					
	動悸、脈不整		●	●	●	○		●	●		
	理学所見(血圧・脈拍・体温)		●	●	●	●	○	●	●	●	
	体重	●				△					
	臨床検査	血液検査	●	●	●	●	○				
		一般									
		血中濃度		●	●	●	△	●			
		BNP	●				△				
	尿検査	●				△					
	心電図(母体)	●	●	●	●	○		●	●		
	ホルター心電図	●				△					
	心エコー(母体)	●		●		△					
	超音波検査	胎児不整脈		●	●	●	○				
		胎児水腫・肺低形成		●	●	●	○				
心奇形、心外奇形			●								
産科検査(頸管エコー、BPS、AFI)	●				△						
胎児心拍モニタリング	●	◎		●	○	●					
分娩の背景						●					
有害事象の発生	●	●	●	●	●	●	●	●	●		
新生児	出生後評価期間	理学所見(vital 呼吸、黄疸、浮腫)						●	●	○	
		Apgar Score						●			
		身体計測(身長・体重)							△	●	
		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							●	○	●
		EF・PDA・腔水症							●	○	●
		頭部エコー							●	○	●
	心電図(入院時のみ)							●	○	●	
ホルター心電図(入院時のみ)								△			
有害事象の発生							●	●	●		
発達	身体計測(身長・体重)、発達評価								●	●	
	頭部MRI								*		
	有害事象の発生								●	●	

評価の指示表示: *→可能なら、◎→原則24時間継続 「7日から分娩までの」欄は○→7日ごと、△→14日ごと

★ 薬物血中濃度の測定を含む

21

★ 薬物血中濃度に関しては各薬剤の開始を0日とする

★ これらの項目は、フレカイニド、ソタロールの開始or増量時にその時点を0日とする

Ver.1.6

【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 180 bpm 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 end-point** 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 12.2 %、非胎児治療群の早産率は 41.5 % 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 29.7 %、非胎児治療群の帝王切開率 70.7 % 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, 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 ヶ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 78.0 %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 leukomalacia, 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 +4 SD 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 +4 SD 以上
IVH IV°	脳室内出血 (IVH) 脳実質内出血あり	Cystic PVL	嚢胞を形成したもの	Grade4	BVI TVI の両方が +4 SD 以上

*PVE (periventricular echogensity) = 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 個以上) 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す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、多源性心室性頻拍、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(Torsades de Pointes (TdP)含む)、心室細動、心房粗動、一過性心停止、Adams-Stokes 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。

*本臨床試験により、被験者に何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、平成 22 年度 循環器病研究開発費 小児・周産期循環器疾患の統合的臨床基盤研究 22-4-4 分担研究「心血管疾患合併の胎児、妊産婦および女性の臨床的問題に関する研究（主任 池田）」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。

ジゴシン・ジゴキシン錠	6,049 円
ジゴシン注	2,638 円
ソタコール錠	23,924 円
タンボコール錠	26,75 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研究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（平成 20 年 7 月 31 日改正）」（(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) 独立行政法人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、国立循環器病研究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、国立循環器病研究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、国立循環器病研究センター内の、施錠した保管室において厳重に保管する。保管責任者は研究事務局 桂木真司である。また、情報へのアクセスは主任研究者に加え、国立循環器病研究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研究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, Physioloosy, Echocardiographic Evaluation, Diagnosis and Perinatal Management
od Cardiac Disease. 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
 - ①M Krapp, T Kohl, JM Simpson, Review of diagnosis, treatment and outcome of fetal atrial flutter compared with supraventricular tachycardia Heart 2003: 89; 913-917
 - ②Fouron JC, Fournier A, Lamarche J et.al. Management of fetal tachycarrhythmia based on superior vena cava/aorta Doppler flow recordings. Heart 2003: 89; 1211-6
- (3) その他の参考となる論文
 - ①Larmay HJ, Strasburger JF, Differential Diagnosis and Management of the Fetus and Newborn with an Irregular or Abnormal Heart Rate. Pediat.Clin N Am 2004 51 103 3-51
 - ②Jaeggi E, Nii M, Fetal Brady-and Tachyarrhythmias: New and Accepted Diagnostic and Treatment Methods. Seminars in Fetal Neonatal Medicine.2005:10(6):504-14
 - ③Ueda 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 (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 p1785-95
 - 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 p1797-814
 - 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 p1815-22
 - 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 p1823-35
- (4) 臨床研究に関する倫理指針 (平成 20 年 7 月 31 日改正)
- (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)

患者の皆様へ

「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】

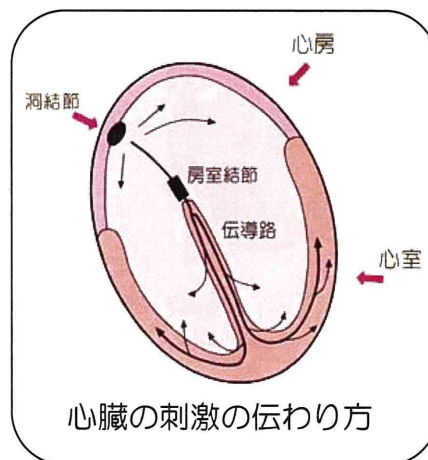
あなたのおなかの中の赤ちゃんは現在、胎児頻脈性不整脈の状態です。これから、その病気に対する治療方法の研究について説明します。

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。



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

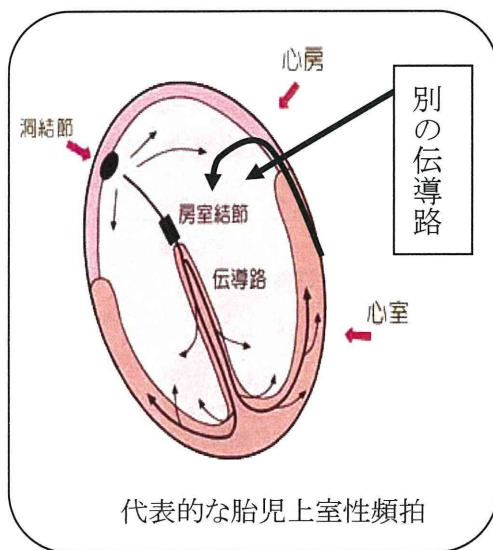
検査をしても不明確な部分がたくさんあります。現時点でおなかの赤ちゃんに行える検査は、胎児心エコー(一部では心磁図)だけですので、必ずしも正確に診断できるとは限りません。現段階で最も適切と考えられる診断をします。

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(short VA、long VA)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short VA タイプ、long VA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short VA、長いものをlong VAと呼びます。

代表的なものに(short VA)、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。

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

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。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様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

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

約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 Short VA

Long VA

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					分娩後		
				(±1時間 後)	(±3日 後)	(±7日 後)	(±14日 後)	分娩直前・ 分娩時	24時間 以内	児出生3日 目(±1日)	7日目または 退院前(±2日)
破水・出血・子宮収縮・浮腫			●				△				
	動悸・脈不整		●	●		●	○		●		●
血压・脈・体温			●	●	●	●	○	●	●	●	●
体重		●					△				
臨床検査	尿	●				●	△				
	血液検査(一般)	●		●		●	○				
	血液検査(血中濃度)			●	●	●	△	●			
	血液検査(BNP)	●					△				
	心電図(母体)	●		●	●	●	○		●		●
	ホルター心電図	●	●				△				
	心エコー	●	●	●	●	●	△				
胎児	胎児エコー(胎児不整脈)		●	●	●	●	○				
	胎児エコー(胎児水腫)		●	●	●	●	○				
	胎児エコー(心奇形)		●								
	心拍モニタリング	●	●	●		●	○	●			
	頸管エコー、BPS、AFI	●					△				
				●	7日ごと	△	14日ごと				

【薬物血中濃度測定の意義と薬物血中濃度採血スケジュールについて】

一般的に治療に使用しますジゴキシン、ソタロールあるいはフレカイニドの薬は心拍数や心電図の変化および副作用と薬物血中濃度（血液中の薬の濃度）と強く関連しています。また、あなたの腎臓の状態などによって薬物血中濃度が大きく変化することがあることが報告されています。しかし、妊婦さんに対する使用経験が少なく、薬物血中濃度を管理することの有用性が明確に示されていません。以上のことから薬物の適正使用の評価指標としてこれらの薬物血中濃度の値を指標として薬剤の投与量を調節することが可能になると考えております。ジゴキシンの測定結果はあなたの薬剤の有効性、安全性の評価にすぐに利用されますが、ソタロールとフレカイニドの測定結果は今回の胎児不整脈の治療指標として反映させることはできません。しかし、今後の胎児医療に役立てられる重要な指標となりますので、あなたの薬物血中濃度を測定するため、1回につき5mL程度の採血をお願いしております。

○ジゴキシンが単独で使用される場合の採血スケジュール

薬剤の投与24時間後、3日後、7日後、14日後に採血し、その後分娩まで2週間ごとに血中濃度測定用採血を実施します。内服薬の場合は薬剤投与24時間後の薬物血中濃度用採血は実施しません。さらに分娩前後の母体ならびに臍帯血と分娩2日後の母体から薬物血中濃度用採血を実施します。

(生化学等検査日が前後にある場合は採血日を変動することがあります。)

○ジゴキシン以外の薬剤が追加あるいは増量変更となった場合の採血スケジュール

薬剤の投与について追加や投与量の変更があった場合は、その日から起算して3日後、7日後、14日後で採血を実施します。さらにその後分娩まで2週間ごとと分娩前後の母体ならびに臍帯血と分娩2日後の母体から薬物血中濃度用採血を実施します。

(生化学等検査日が前後にある場合は採血日を変動することがあります。)

○ジゴキシン以外の薬剤を使用する場合の採血スケジュール

薬剤の投与3日後、7日後、14日後に採血し、その後分娩まで2週間ごとに血中濃度測定用採血を実施します。さらに分娩前後の母体ならびに臍帯血と分娩2日後の母体から薬物血中濃度用採血を実施します。

(生化学等検査日が前後にある場合は採血日を変動することがあります。)

赤ちゃんのスケジュール

評価項目	評価時期					
	2 4 時間 以内	児 出生 3 日目 (± 1 日)	7 日 目 ま た は 退 院 前 (± 2 日)	修 正 1 カ 月 (± 7 日)	修 正 1 歳 6 カ 月 (± 1 カ 月)	修 正 3 歳 (± 2 カ 月)
vital 呼吸、黄疸、浮腫	●	●	○			
身長・体重	●		△	●	●	●
検査	臍帯血	●				
	血液検査	●				
胸部レントゲン写真	●					
頭部エコー	●		○	●		
超音波検査	●	●	○	●		
心電図検査(入院時のみ)	●		○	●		
ホルター心電図(入院時のみ)	△	△	△			
発達	身長・体重				●	●
	頭部MRI				*	
			*	可能な実施		
			○	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 (short VA、long VA) 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 short VA、long VA という2つのタイプに分かれます。

2)心房粗動と診断された場合