

# A-999

症例番号

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  
 ※ 欠測の箇所には「MD」(Missing Data) と記載して下さい

visit	有害事象	No. 1	(※マニュアルあり)
-------	------	-------	------------

[発生日]	20 __ __ 年 __ __ 月 __ __ 日
-------	----------------------------

[対象]	[事象名]*
(胎児)	<input type="checkbox"/> 胎児除脈 <input type="checkbox"/> 新たな胎児不整脈 <input type="checkbox"/> 胎児機能不全 <input type="checkbox"/> 重症胎児仮死 <input type="checkbox"/> 子宮内胎児死亡 <input type="checkbox"/> その他 (症状: _____)
(母体)	<input type="checkbox"/> 不整脈 <input type="checkbox"/> QT延長 (QT時間: _____ sec) <input type="checkbox"/> 肝腎機能異常 <input type="checkbox"/> めまい <input type="checkbox"/> 悪心 <input type="checkbox"/> 嘔吐 <input type="checkbox"/> 早産 <input type="checkbox"/> 妊娠高血圧 <input type="checkbox"/> 産科的出血 <input type="checkbox"/> 妊娠糖尿病 <input type="checkbox"/> その他 (症状: _____)
(新生児) [~退院]	<input type="checkbox"/> 肝障害 <input type="checkbox"/> 腎障害 <input type="checkbox"/> 不整脈 <input type="checkbox"/> 外表奇形 <input type="checkbox"/> 先天性疾患 <input type="checkbox"/> その他 (症状: _____)
(幼児) [退院後~3歳まで]	<input type="checkbox"/> 肝障害 <input type="checkbox"/> 腎障害 <input type="checkbox"/> 不整脈 <input type="checkbox"/> SIDS (乳児突然死症候群) <input type="checkbox"/> 発育不全 (治療を要する低身長) <input type="checkbox"/> その他 (症状: _____)
[予測の可能性]*	<input type="checkbox"/> 既知 <input type="checkbox"/> 未知

↓ 事象の詳細を記載下さい

[重篤度]*	<input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 死亡につながる恐れ <input type="checkbox"/> 入院または入院期間の延長 <input type="checkbox"/> 障害 <input type="checkbox"/> 障害につながる恐れ <input type="checkbox"/> 前記1-5に準じて重篤 <input type="checkbox"/> 重篤でない → 以下、[不整脈治療薬との因果関係]*のみ記載下さい
[処置]*	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり ↓ 詳細記載下さい (複数選択可) <input type="checkbox"/> 事象の治療 <input type="checkbox"/> 胎児治療の変更 (中止含む) <input type="checkbox"/> 手術 <input type="checkbox"/> 入院 <input type="checkbox"/> その他
[事象の転帰]	<input type="checkbox"/> 回復 <input type="checkbox"/> 軽快 <input type="checkbox"/> 未回復 (症状: _____) ) <input type="checkbox"/> 後遺症あり (症状: _____) ) <input type="checkbox"/> 死亡 → 剖検所見 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり 死因: ( _____ ) ) 母体の有害事象発生時、胎児への影響 <input type="checkbox"/> 影響なし <input type="checkbox"/> 影響あり
[転帰日]	20 __ __ 年 __ __ 月 __ __ 日
[不整脈治療薬との因果関係]*	<input type="checkbox"/> 直接的 <input type="checkbox"/> 間接的 <input type="checkbox"/> 無関係 <input type="checkbox"/> 不明

[胎児頻脈性不整脈の転帰]	<input type="checkbox"/> 治癒 <input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 中止 <input type="checkbox"/> 治療継続
---------------	---

## 症例報告書 6

### 【治療中】

ジゴキシン服用記録

(予備)

ジゴキシン血中濃度測定記録

ソタロール服用記録

フレカイニド服用記録

その他の併用薬剤

(予備)

医療機関名	国立循環器病研究センター
症例番号	A-999
担当医師	
記載者名	

作成日 : 2010.8.9

# A-999

症例番号 \_\_\_\_\_

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  
 ※ 欠測の箇所には「MD」(Missing Data) と記載して下さい

visit	<b>治療中</b>	<b>ジゴキシン服用記録</b>
-------	------------	------------------

開始年 (20\_\_ \_\_年)

急速飽和

投与経路	投与量	投与日時
1 <input type="checkbox"/> 静注	0.5mg	__ / __ : __
	0.25mg	__ / __ : __
	0.25mg	__ / __ : __
2 <input type="checkbox"/> 経口	1.5mg	__ / __

維持期

	1日投与量	開始日 ~ 終了日	投与量変更理由
1	<input type="checkbox"/> 0.75mg <input type="checkbox"/> ( )mg	__ / __ ~ __ / __	1 <input type="checkbox"/> 無効 2 <input type="checkbox"/> 有害事象 3 <input type="checkbox"/> 血中濃度測定結果 4 <input type="checkbox"/> その他 ( )
2	<input type="checkbox"/> 0.75mg <input type="checkbox"/> ( )mg	__ / __ ~ __ / __	1 <input type="checkbox"/> 無効 2 <input type="checkbox"/> 有害事象 3 <input type="checkbox"/> 血中濃度測定結果 4 <input type="checkbox"/> その他 ( )
3	<input type="checkbox"/> 0.75mg <input type="checkbox"/> ( )mg	__ / __ ~ __ / __	1 <input type="checkbox"/> 無効 2 <input type="checkbox"/> 有害事象 3 <input type="checkbox"/> 血中濃度測定結果 4 <input type="checkbox"/> その他 ( )
4	<input type="checkbox"/> 0.75mg <input type="checkbox"/> ( )mg	__ / __ ~ __ / __	1 <input type="checkbox"/> 無効 2 <input type="checkbox"/> 有害事象 3 <input type="checkbox"/> 血中濃度測定結果 4 <input type="checkbox"/> その他 ( )
5	<input type="checkbox"/> 0.75mg <input type="checkbox"/> ( )mg	__ / __ ~ __ / __	1 <input type="checkbox"/> 無効 2 <input type="checkbox"/> 有害事象 3 <input type="checkbox"/> 血中濃度測定結果 4 <input type="checkbox"/> その他 ( )
6	<input type="checkbox"/> 0.75mg <input type="checkbox"/> ( )mg	__ / __ ~ __ / __	1 <input type="checkbox"/> 無効 2 <input type="checkbox"/> 有害事象 3 <input type="checkbox"/> 血中濃度測定結果 4 <input type="checkbox"/> その他 ( )
7	<input type="checkbox"/> 0.75mg <input type="checkbox"/> ( )mg	__ / __ ~ __ / __	1 <input type="checkbox"/> 無効 2 <input type="checkbox"/> 有害事象 3 <input type="checkbox"/> 血中濃度測定結果 4 <input type="checkbox"/> その他 ( )
8	<input type="checkbox"/> 0.75mg <input type="checkbox"/> ( )mg	__ / __ ~ __ / __	1 <input type="checkbox"/> 無効 2 <input type="checkbox"/> 有害事象 3 <input type="checkbox"/> 血中濃度測定結果 4 <input type="checkbox"/> その他 ( )
9	<input type="checkbox"/> 0.75mg <input type="checkbox"/> ( )mg	__ / __ ~ __ / __	1 <input type="checkbox"/> 無効 2 <input type="checkbox"/> 有害事象 3 <input type="checkbox"/> 血中濃度測定結果 4 <input type="checkbox"/> その他 ( )
10	<input type="checkbox"/> 0.75mg <input type="checkbox"/> ( )mg	__ / __ ~ __ / __	1 <input type="checkbox"/> 無効 2 <input type="checkbox"/> 有害事象 3 <input type="checkbox"/> 血中濃度測定結果 4 <input type="checkbox"/> その他 ( )
11	<input type="checkbox"/> 0.75mg <input type="checkbox"/> ( )mg	__ / __ ~ __ / __	1 <input type="checkbox"/> 無効 2 <input type="checkbox"/> 有害事象 3 <input type="checkbox"/> 血中濃度測定結果 4 <input type="checkbox"/> その他 ( )
12	<input type="checkbox"/> 0.75mg <input type="checkbox"/> ( )mg	__ / __ ~ __ / __	1 <input type="checkbox"/> 無効 2 <input type="checkbox"/> 有害事象 3 <input type="checkbox"/> 血中濃度測定結果 4 <input type="checkbox"/> その他 ( )
13	<input type="checkbox"/> 0.75mg <input type="checkbox"/> ( )mg	__ / __ ~ __ / __	1 <input type="checkbox"/> 無効 2 <input type="checkbox"/> 有害事象 3 <input type="checkbox"/> 血中濃度測定結果 4 <input type="checkbox"/> その他 ( )

症例番号 **A-999**

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  
 ※ 欠測の箇所には「MD」(Missing Data) と記載して下さい

visit	治療中	ジゴキシン血中濃度測定記録
-------	-----	---------------

開始年 (20\_\_ \_\_年)

新生児の臍帯血検査の場合はこちら↓に☑して下さい

	測定日時	結果	臍帯血
1	___ / ___ : ___	___ . ___ ng/mL	<input type="checkbox"/>
2	___ / ___ : ___	___ . ___ ng/mL	<input type="checkbox"/>
3	___ / ___ : ___	___ . ___ ng/mL	<input type="checkbox"/>
4	___ / ___ : ___	___ . ___ ng/mL	<input type="checkbox"/>
5	___ / ___ : ___	___ . ___ ng/mL	<input type="checkbox"/>
6	___ / ___ : ___	___ . ___ ng/mL	<input type="checkbox"/>
7	___ / ___ : ___	___ . ___ ng/mL	<input type="checkbox"/>
8	___ / ___ : ___	___ . ___ ng/mL	<input type="checkbox"/>
9	___ / ___ : ___	___ . ___ ng/mL	<input type="checkbox"/>
10	___ / ___ : ___	___ . ___ ng/mL	<input type="checkbox"/>
11	___ / ___ : ___	___ . ___ ng/mL	<input type="checkbox"/>
12	___ / ___ : ___	___ . ___ ng/mL	<input type="checkbox"/>
13	___ / ___ : ___	___ . ___ ng/mL	<input type="checkbox"/>
14	___ / ___ : ___	___ . ___ ng/mL	<input type="checkbox"/>
15	___ / ___ : ___	___ . ___ ng/mL	<input type="checkbox"/>
16	___ / ___ : ___	___ . ___ ng/mL	<input type="checkbox"/>
17	___ / ___ : ___	___ . ___ ng/mL	<input type="checkbox"/>
18	___ / ___ : ___	___ . ___ ng/mL	<input type="checkbox"/>
19	___ / ___ : ___	___ . ___ ng/mL	<input type="checkbox"/>
20	___ / ___ : ___	___ . ___ ng/mL	<input type="checkbox"/>
21	___ / ___ : ___	___ . ___ ng/mL	<input type="checkbox"/>
22	___ / ___ : ___	___ . ___ ng/mL	<input type="checkbox"/>
23	___ / ___ : ___	___ . ___ ng/mL	<input type="checkbox"/>
24	___ / ___ : ___	___ . ___ ng/mL	<input type="checkbox"/>
25	___ / ___ : ___	___ . ___ ng/mL	<input type="checkbox"/>
26	___ / ___ : ___	___ . ___ ng/mL	<input type="checkbox"/>
27	___ / ___ : ___	___ . ___ ng/mL	<input type="checkbox"/>
28	___ / ___ : ___	___ . ___ ng/mL	<input type="checkbox"/>
29	___ / ___ : ___	___ . ___ ng/mL	<input type="checkbox"/>





# A-999

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

症例番号

※ 欠測の箇所には「MD」(Missing Data) と記載して下さい

visit	治療中	その他の併用薬剤	※入院中（母体、新生児とも）に使用した治療薬剤のみ （電解質輸液、ビタミン剤を除く）を、退院時に報告下さい。
-------	-----	----------	---

0□なし 1□あり（↓詳細記載） ※新生児の場合は☑を入れて下さい。

	新生児	薬剤名（一般名）	投与経路	登録前より投与	投与開始日	投与終了日	継続中
1	<input type="checkbox"/>		2□経口 1□静脈内投与 3□他	<input type="checkbox"/>	___ / ___	___ / ___	<input type="checkbox"/>
2	<input type="checkbox"/>		2□経口 1□静脈内投与 3□他	<input type="checkbox"/>	___ / ___	___ / ___	<input type="checkbox"/>
3	<input type="checkbox"/>		2□経口 1□静脈内投与 3□他	<input type="checkbox"/>	___ / ___	___ / ___	<input type="checkbox"/>
4	<input type="checkbox"/>		2□経口 1□静脈内投与 3□他	<input type="checkbox"/>	___ / ___	___ / ___	<input type="checkbox"/>
5	<input type="checkbox"/>		2□経口 1□静脈内投与 3□他	<input type="checkbox"/>	___ / ___	___ / ___	<input type="checkbox"/>
6	<input type="checkbox"/>		2□経口 1□静脈内投与 3□他	<input type="checkbox"/>	___ / ___	___ / ___	<input type="checkbox"/>
7	<input type="checkbox"/>		2□経口 1□静脈内投与 3□他	<input type="checkbox"/>	___ / ___	___ / ___	<input type="checkbox"/>
8	<input type="checkbox"/>		2□経口 1□静脈内投与 3□他	<input type="checkbox"/>	___ / ___	___ / ___	<input type="checkbox"/>
9	<input type="checkbox"/>		2□経口 1□静脈内投与 3□他	<input type="checkbox"/>	___ / ___	___ / ___	<input type="checkbox"/>
10	<input type="checkbox"/>		2□経口 1□静脈内投与 3□他	<input type="checkbox"/>	___ / ___	___ / ___	<input type="checkbox"/>

# 安全性評価委員会に関する標準業務手順書

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

2010年 4月 1日 第1版作成

## 目次

1. 目的	2
2. 範囲	2
3. 組織	2
4. 安全性評価委員会の役割	2
4.1 安全性情報の評価	2
4.2 胎児治療に関する及び薬剤投与量の評価	4
4.3 勧告	4
5. 安全性評価委員会の開催	4
5.1 開催時期	4
5.2 出席者	4
5.3 記録の作成と保存	5
6. 勧告	5

## 1. 目的

本手順書は、高度医療制度における臨床試験の継続の適否又は研究計画書の変更について審議されるために設置された安全性評価委員会の審議に関する手順を定めることを目的とする。

### 委員会設置の目的

委員会は、研究責任者により、試験の継続の適否又は研究計画書の変更について審議することを目的として必要に応じ設置され、試験の進行、安全性データ及び重要な有効性エンドポイントを適切な間隔で評価するものである。具体的には次の事項を目標に評価を実施する。

- (1) 被験者の十分な安全性を確保すること
- (2) 被験者への不利益な治療を続けないこと
- (3) 試験の中間段階で十分な有効性評価が得られた場合には試験を早期に終了するなど、試験の適正な実施と被験者への負担を可能な限り軽減すること

## 2. 範囲

本手順書は、臨床試験の安全性データを適切な間隔で適切に評価できるよう手順を定め、研究責任者に臨床試験の継続、変更、及び中止又は中断の提言が適切に行われることを確保するものとする。

## 3. 組織

「胎児頻脈性不整脈の経胎盤的抗不整脈薬投与に関する臨床試験」安全性評価委員会は、研究責任者及び研究協力者等から独立した第三者委員会であり、以下の委員により構成される。

委員長	西畠 信	鹿児島生協病院	小児科
	中川 雅生	滋賀医大	小児科
	川緒 市郎	長良医療センター	産科
	住友 直方	日本大学医学部	小児科

## 4. 安全性評価委員会の役割

### 4.1 安全性情報の評価

研究責任者により、当該臨床試験において発生した厚生労働大臣への報告(7日または15日)が必要と判断された安全性情報については、その都度、研究事務局を通じて、各実施施設の長および厚生

労働省大臣に報告されるとともに、安全性評価委員会にも報告される。安全性評価委員会の各委員は、内容を確認し、内容もしくは研究責任者の評価に疑義のある場合は、安全性評価委員会を開催して疑義事項について検討する。安全性評価委員会委員長は検討結果をとりまとめ、研究事務局を通じて研究責任者に報告する。また、さらに研究責任者は、各実施施設の長に、安全性評価委員会の審議結果について報告し、施設を通じての報告義務にしたがう。安全性評価委員会は、研究事務局より報告される有害事象の発現頻度等を分析し、必要に応じ、研究事務局を通じて研究責任者に研究計画書の変更、臨床試験の継続・中止・中断を提言する。

以下に高度医療の安全性評価に関する規定を抜粋する。

高度医療実施医療機関は高度医療の実施により、予期しない重篤な有害事象や不具合等が生じた場合には、すみやかに必要な対応を行なう事、また倫理委員会等に報告し、その意見を聞き、院内での必要な対応を行ない、他の高度医療実施医療機関、当該医療技術に係る研究の実施を登録している医療機関等への周知等を行なうこと。同時に、これらの対応状況・結果等について速やかに公表するとともに以下に掲げる報告を行うこと。

#### ①安全性報告

高度医療について安全性の問題が生じた場合は、高度医療別添様式 5 号により直ちに厚生労働省医政局長に報告すること。また、高度医療による副作用または、合併症(以下「副作用等」という。)により、次のア又はイに掲げる症例(ア又はイに掲げる症例に該当の適否の判断を迷う場合を含む。)が発生したものについては、それぞれア又はイに掲げる期日まで地方厚生(支)局長を経由して速やかに厚生労働大臣に報告する事。

ア) 死に至る又は、そのおそれのある症例については、発生より 7 日以内に届け出る事。

イ) 次に掲げる症例(アに掲げるものを除く。)であって、当該症例の発生又は発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が従来の治療成績から予測できないものについては、発生より 15 日以内に届け出ること。

(ア) 副作用等の治療のために別の入院又は入院期間の延長が必要とされる症例(ただし、副作用等の治療のために入院したが、安静治療等により特段の対応を行っていない場合等は当該症例に該当するが、副作用等の件を行なうための入院又は、入院期間の延長が行なわれた場合、副作用等が治療又は警戒しているものの経過観察のための入院が行なわれた場合等は、当該症例に該当しない。)

(イ) 日常生活に支障を来す程度の機能不全を示す又はそのおそれのある症例

(ウ) (ア)又は(イ)に掲げる症例のほか、患者を危機にさらすおそれがあるもの、アまたは(ア)若しくは(イ)に掲げる症例に至らないよう診療が必要となるもの等の重篤な症例(例 集中治療を要する症例等)、なお、代替可能な既に保険収載されている治療法において、同等の副作用、合併症患者を危機にさらすおそれがあるもの。

## 4.2 胎児治療に関する及び薬剤投与量の評価

安全性評価委員会は、客観的に、臨床試験にて使用される、薬剤量の適否を、薬剤副作用等の点から、検討し、妥当性を分析し、必要に応じて研究計画書の変更を提言する。研究責任者は、本臨床試験にエントリーされた被験者の経過について、事務局を通じて定期的に安全性評価委員会に報告する。これによって、報告の時期に関しては本臨床試験の【胎児治療】として使用される、それぞれの薬剤によって定められる（5.安全性評価委員会の開催、5-1 開催時期、参照）。

## 4.3 勧告

効果安全性評価委員会は上記 5.1 及び 5.2 の検討結果にもとづいて、自ら臨床試験を実施する者に対し試験の継続、中止、実施計画の変更を勧告することができる。

# 5. 安全性評価委員会の開催

## 5.1 開催時期

4.1 については、通常、研究事務局を通じて安全性評価委員会の各委員にFAXまたは電子メール等を使用して報告される。安全性情報に関する疑義の検討については、安全性評価委員長の判断とし、FAX、電子メール、電話会議、会議等によって行う場合がある。

重篤な有害事象が発生した等の理由から、研究責任者より研究事務局を通じて安全性評価委員会委員長あてに開催依頼があった場合、または、安全性評価委員会委員長が安全性評価委員会を開催する必要があると判断した場合には、安全性評価委員会委員長は随時安全性評価委員会を開催することができる。

開催は、上記高度医療規定の日程内の報告義務に則り、すみやかに行なわれる。すなわち、研究責任者は直ちに研究事務局に報告を行い、研究事務局は速やかにこれを安全性評価委員会委員長に通知する。安全性評価委員会委員長は各委員にこれを通知し、あるいは安全性評価委員会を開催して、これを審議する。審議の結果は速やかに、安全性評価委員会委員長より、研究事務局を通じて研究責任者に報告される。

4.2 については、対象患者の使用する薬剤によって、以下に定められる。

- (1) ジゴキシン:3 例目の登録症例の【胎児治療】が終了した時点、すなわち、児が出生した時点
- (2) フレカイニド・ソタロール:1 例、3 例目の登録症例の【胎児治療】が終了した時点、すなわち、児が出生した時点

また、4.3 については、安全性評価委員会を開催して勧告を行うものとする。

## 5.2 出席者

安全性評価委員会には「1. 組織」に挙げた効果安全性評価委員会委員のほか、必要に応じ研究責

任者、協力者、書記等が出席できる。

ただし、効果安全性委員のみで行う非公開の審議においては、委員のほか書記のみが出席し、記録を作成する。なお、安全性評価委員会委員以外の出席者の意見は参考意見として扱う。

### 5.3 記録の作成と保存

研究責任者は、安全性評価委員会の了承のもとに、全ての審議及び会合の記録を作成し、その記録を保存する。また、これらの作成及び保管を研究事務局に委嘱する。

## 6. 勧告

安全性評価委員会終了後、安全性評価委員会委員長は本会議の出席者に口頭で、試験の継続、中止、実施計画の変更に関する報告を行う。後日、安全性評価委員会委員長は同じ内容を「安全性評価委員会審議結果報告書」として、研究責任者あてに研究事務局へ提出する。

試験の中止を勧告する場合は、詳細な勧告理由を文書にし、研究責任者に提出する。研究責任者はこの中止勧告を研究事務局で検討する。その際、研究責任者は安全性評価委員会での検討内容の報告のため、安全性評価委員会委員長に倫理委員会への出席を依頼する場合がある。

胎児頻脈性不整脈治療研究の安全性評価委員会  
第1回評価委員会 症例評価 (症例 A001, J001, A002)

開催 2011年4月14日(土) 於 大阪国際会議場

(1) 各症例の評価

① A-001

- ✓ 妊娠 33 週で診断された心房粗動の症例で、既に腔水症（腹水、胸水）、皮下浮腫（皮下組織厚 5mm～10mm でプロトコールの基準には達せず）を認めていた。
- ✓ Digoxin の母体投与開始後 7 日で母体血中濃度 2.0ng/dl に達したが、胎児頻脈の改善が見られず、Sotalol 160mg/day を開始し、2 日目に一旦正常脈拍数に改善したが、3 日目に再度頻脈となり、Sotalol を 240mg/day に増量。4 日目から正常脈（sinus rhythm）に改善した。
- ✓ 母体の問題：気分不良で Digoxin 減量（治療開始 21 日）、II 度房室ブロック（Wenckebach 型）の出現、BNP 上昇（最高 47.4pg/ml）
- ✓ 児の問題：徐脈（100bpm 前後まで減少。胎児心磁図で PR 延長。Digi 効果か Sotalol の  $\beta$  blocker 作用かは不明）で 34 日目に Sotalol 減量でやや改善。
- ✓ 管理上の問題：最初の治療開始時の胎児皮下浮腫の基準（10mm）、測定部位の問題。胎児頻脈の改善が Digoxin の効果か Sotalol かの判定は困難。母体の BNP 上昇は異常か（正常妊娠のデータ不十分。Digoxin による徐脈で母体心機能に却って負荷がかかっている可能性はないか？）？胎児徐脈改善後も 2 剤必要か？
- ✓ プロトコールの問題：特に Digoxin が有効でないと判断した後も減量または中止できず 2 剤併用継続。37 週過ぎでも study から離脱しなければ分娩に移行できない。

② J-001

- ✓ 妊娠 33 週で診断された心房粗動の症例で胎児水腫は認めなかった。
- ✓ Digoxin 0.75mg 開始 2 日後に正常心拍に復したが、0.5mg に減量後 1 週間で心房粗動の再発を認め、0.75mg と 0.5mg の隔日交互投与に変更して、再度正常心拍となり、そのまま妊娠 37 週 5 日まで継続。産科的適応（子宮頸部子宮筋腫）で予定帝王切開
- ✓ 母体の問題：Digoxin 開始後に母体の BNP が軽度上昇（79.4pg/ml）
- ✓ 児の問題：37 週の FHR が 117bpm で軽度徐脈、新生児早期にも児心拍は 120bpm で軽度徐脈

③ A-002

- ✓ 妊娠 31 週で診断された心房粗動（FHR 220bpm、2:1 房室伝導）の症例で、診断時、胸水少量と皮下浮腫（皮下組織厚 5-6mm）を認めたが、今回のプロトコールでの胎児水腫の基準に相当しなかった。
- ✓ Digoxin 0.75mg/day で投与開始、AFL のまま開始 2 日目に HR 200bpm、3 日目に HR 180bpm に低下し、一過性に胸水減少、皮下浮腫の改善（3.5mm まで）を認めたが、治療 5 日目から皮下浮腫、胸水とも増悪したため、8 日目から Sotalol 160mg/day の併用を開始した。しかし、頻拍は改善せず、胎児水腫も徐々に増悪したため、妊娠 34 週 1 日に帝王切開にて娩出。出生後の心電図で AFL と確認後、電氣的除細動で sinus rhythm に改善。児は胸水貯留があった。
- ✓ 母体の問題：Digoxin 単独投与中の自覚症状の有害事象は鼻閉、悪心、味覚障害で、心電図の ST-T 変化を認めた。BNP は治療開始前 22pg/ml、Digoxin 単独投与は採血なし、Sotalol 併用開始後に 120pg/ml に増加し、分娩後に速やかに 20pg/ml 以下の正常範囲に復していた。
- ✓ 児の問題：Digoxin 単独投与で HR 220→180bpm に低下したが、胎児水腫は改善せず、Sotalol 併用開始後も増悪した。出生後も胸水を認め、頭部 CT 検査で軽度の脳室拡大を認めたが、神経学的には明らかな異常所見は認めていない。

## （2）3 症例の問題点のまとめ

- ✓ 母体の問題として 3 症例とも Digoxin の治療中に BNP が上昇している。本来は妊娠後期で心拍出量を増加させるため頻脈になるべきところを Digoxin の効果としての徐脈のために母体の心機能に負荷をかけている可能性がある。正常妊娠の妊娠後期の BNP の正常値との比較をする必要がある。
- ✓ Digoxin が有効でないと判断したときに第 2 選択薬開始後、Digoxin を妊娠終了まで投与する必要があるかどうかは問題であり、中止もしくは減量の基準があったほうがよい。
- ✓ 胎児水腫の判断、特に皮下浮腫の測定部位を一定にしたほうがよい。また皮下浮腫の程度は他の文献では 5mm 以上と 10mm 以上と一定していないが、今後、最初から第 2 選択薬を用いるかどうかの開始基準にかかわるので見直したほうがよい。
- ✓ 胎児治療の end point は、「疾患の根治」ではなく、「出生後の治療をやりやすくする」ことにあると考えると、経胎盤治療が有効でないときの治療方針の変更、妊娠の中断の判断する方法をプロトコールに加える必要がある。

文責 安全性評価委員長 西島 信  
(2011 年 5 月 1 日)

2011年4月21日

「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」  
第一回安全性評価委員会結果報告書

研究責任医師  
池田智明様

安全性評価委員会委員長  
西島 信

「胎児頻脈性不整脈の胎児治療に関する臨床試験」において発生した有害事象について、効果安全性評価委員会として以下のような意見をまとめましたので、ご連絡いたします。

試験の継続： 可

試験計画書の変更： 要（可能な限り早急に）

以下の内容を参考に試験計画書の再検討をしてください。

○薬剤投与量が多い（添付文書よりもかなり多い）

- 特に Sotalol の 320mg、Flecainide の 400mg は通常の成人でもわが国では用いない投与量で、欧米の報告にみられる妊婦への投与量を参考にしたとしても、母体への安全性の担保が保障されているとは言えない。
- 成育医療センターの HP で表示されている妊娠中の薬剤安全性の関するトロントのデータ等を参考にして再考したほうがよいだろう。

○薬剤を増やす基準は決められているが、妊娠の中断以外に薬剤を中止もしくは減量する基準が記載されていない。

- 薬剤が有効でないと判断して他の薬剤に変更したのちは、有効でなかった薬剤を中止もしくは減量して母児双方への不要なリスクを減らすようにしたほうがよい

○胎児水腫の基準については、初回の治療の選択、治療変更の基準にかかわる問題であり、再度検討を要する。（皮下浮腫の程度の基準の見直し、測定部位の標準化が必要）

○胎児治療のもっとも重要な目的（試験の end-point）は、胎児の異常の根治ではなく、胎児の outcome を改善することにあり、胎児の状態を改善して出生後の治療を行いやすくような end-point の設定を考え直してもよいだろう。

○母体の BNP が 3 症例とも上昇しているが、正常妊娠での基準値が示されないと異常の判断ができない。可能な限り正常妊娠での基準値を集積する必要がある。

○3 症例までの経過ではあるが、Digoxin 単独投与例でも評価すべき問題も含んでいること

がわかったので、しばらくは症例毎に概要を安全性評価委員長に報告し、必要性を判断した上で委員全員に報告するようにしたほうがよい。しばらくとは当面 20 症例程度までとする。

以上

安全性評価委員会委員長  
西島 信 先生 御侍史

提出日 平成 23 年 6 月 8 日

## 第 1 回 安全性評価委員会結果報告書 回答

### 「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」

第 1 回安全性評価委員会結果報告書を作成して頂きまして、誠に有難うございます。  
平成 23 年 5 月 28 日に胎児不整脈班班会議を開催し、報告書をもとに審議致しました。  
安全性評価委員会よりご指摘賜りました検討課題は今後の班の臨床研究の安全確保に対し  
て適格で有益であると研究班全体の意見として上がりました事をまずご報告いたします。  
ご指摘頂きました、各検討課題につきましては別紙に回答を報告いたします。  
参考文献を 3 つ書かせて頂きました。

また、資料として以下の 2 つを添付いたします。

資料 1 : 胎児水腫の定義、測定部位に関する論文

資料 2 : BNP の妊娠中の推移に関する国立循環器病研究センターのデータ

今後、この回答に準拠した研究計画書等に関する変更を予定しております。現在、7 月  
29 日の国立循環器病研究センターにおける倫理委員会提出を考えております。ご指導、ご  
鞭撻を今後ともよろしくお願い申し上げます。

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

研究責任者

国立循環器病研究センター 周産期・婦人科 池田智明

電話 06-6833-5012(内線 8148)

FAX 06-6833-9865

E-mail tiked@hsp.ncvc.go.jp

#### 課題（１）薬剤投与量が多い（添付文書よりもかなり多い）

母体の安全性は、本臨床試験で最も守らなければならない項目であり、ご指摘ありがとうございます。Flecainide の上限は、薬剤効能用量にても  $200\text{mg}/\text{m}^2$  が 1 日最高用量と記載されており、 $400\text{mg}/\text{日}$  は超過しております。従いまして、ご指摘どおりに  $300\text{mg}/\text{日}$  と減量、変更いたしました。一般の成人投与量は  $200\text{mg}/\text{日}$  ですが、大阪府立母子保健総合医療センターにて、 $200\text{mg}$  では無効で  $300\text{mg}$  に増量した時点で改善した症例の経験が有りましたので、対表面積あたりの投与量を参考とする事としました。

Sotalol に関しては、筑波大学と大阪府立母子保健総合医療センターの経験で、 $320\text{mg}/\text{日}$  まで上げて、初めて不整脈が是正された例の報告がありました。国際的な文献では、最高投与量は  $480\text{mg}/\text{日}$  とされている報告もあります<sup>1)</sup>。さらに、薬品効能用量でも  $320\text{mg}/\text{日}$  が最高用量と記載されていることも考え合わせ、母体心電図や副作用を充分注意していくことで、この用量設定を続けさせていただきたく存じます。ただ、母体安全により一層の注意を行うために、「ジゴキシン、ソタロール、フレカイニドの全てに関して、母体・胎児副作用が生じた場合には主治医の判断で減量する。」という文言を研究計画書に加筆いたします。

#### 課題（２）薬剤を増やす基準は決められているが、妊娠の中断以外に薬剤を中止もしくは減量する基準が記載されていない。

文献より、第 2 選択薬剤を開始した後に最初の薬剤を中止としている報告例はなく、併用しているものが多いことが分かりました。従いまして、薬剤併用による合併症が生じた場合は、その原因と考えられる薬剤の使用は主治医が十分に状況判断を行い減量もしくは中止とさせて頂きたく存じます。「ジゴキシン、ソタロール、フレカイニドの全てに関して、母体・胎児副作用が生じた場合には主治医の判断で減量する。」という文言を研究計画書に加筆いたします。

課題（3）胎児水腫の基準については、初回の治療の選択、治療変更の基準にかかわる問題であり、再度検討を要する。（皮下浮腫の程度の基準の見直し、測定部位の標準化が必要）

資料1に2つの本邦の教科書、及び5つの海外の主要文献から胎児水腫の超音波診断による定義を示しております。資料1を基に会議で検討した結果、「皮下水腫は、胎児エコーにて5mm以上の皮下組織の厚み。測定部位は頭皮とする。」という定義に変更をいたします。変更後の胎児水腫の定義はCRFマニュアル1ページ最後のパラグラフに記載いたします。

課題（4）胎児治療のもっとも重要な目的（試験のend-point）は、胎児の異常の根治ではなく、胎児のoutcomeを改善することであり、胎児の状態を改善して出生後の治療を行いやすくようなend-pointの設定を考え直してもよいだろう。

ご指摘どおり、児の障害なき生存が最も重要であるということは論を待たないと思いません。ただ、primary end-pointは短期的に評価できるものとするのが、安全性の短期的フィードバックでも必要であります。今回の討議にて研究計画および統計の専門家からのアドバイスを受けましたが、本研究のend-pointとしては、胎児頻脈自体の改善として判断するほうが明確であろうと判断しました。しかし、本研究では出生後の状態の評価も同時に行っており、胎児のoutcomeについても評価することができることが分かりました。

一方、これまでの、後方視的研究においては、症例A-002のように、心拍数が180bpm未満となったにも関わらず、胎児水腫が進行したという例が無かったため、試験のend-pointをFHR<180bpmと設定いたしました。したがって、胎児治療の目標を「洞調律に戻ること、またはFHR<180bpmかつ、胎児水腫の進行がないこと。」にいたします。これは、研究計画書p15に記載いたします。