

与に関する臨床試験」手引書 version 0.01 第9項目に明記し全国の研究機関に送付した。

現研究プロトコールにおいても、プロトコール委員である前野泰樹（久留米大学小児科准教授）に、エコー動画像を送付することを規定している。しかし、送付するタイミングを決めていたわけではなく、今回のようなソタロールへの変更などの治療法の変更時や心拍数が90bpmへ低下したときなど対象症状・徴候の変化時等、リベラルにコンサルトできる体制を立てた。画像送付法などを、インターネットで行い、リアルタイム性を持たせることも重要だと考えており、将来行っていく。

今回、胎児死亡が発生した神奈川こども病院から事務局への連絡が遅れた。また、事務局から研究責任者、安全委員会への連絡もスムーズでなく、この点以下のように徹底させるように計画した。

①各施設の研究者は胎児死亡も含まれる重篤な有害事象が起こった場合には、国立循環器病研究センターにある事務局に連絡する。

②事務局は、24時間以内に、研究責任者と安全性評価委員長に連絡する。

③研究責任者と事務局は有害事象が厚生労働省に報告すべきか否かを判断し厚労省に報告すべきと判断されたら速やかに報告を行う。

上記事項は、本研究報告書18項、および高度医療に関する倫理指針に記載されているが、平成24年5月3日に各研究施設へ再度通達した。また、「有害事象発生時対応の方法」を図式化した（資料3）。有害事象発生時の対応に関しては第1回左合班会議、第2回左合班会議でもスライドを使用し有害事象時の迅速対応の周知徹底を行った。

最終的には安全性評価委員会より上記提出

後に試験再開の通達がだされ、平成24年6月29日の国立循環器病研究センターの倫理委員会でも試験再開の通達が出された。

第4回安全性評価委員会（平成24年7月4日）では再度症例7に関する検討が行われた。

第5回安全性評価委員会 平成24年12月1日
症例8-10を評価（資料4）

第6回安全性評価委員会 平成25年1月18日
症例11-12を評価

D. 考察

子宮内胎児死亡の症例では重篤な有害事象が発生した際に事務局、母体死亡など一刻を争う場合などは研究責任者に直接連絡するなど、緊急の連絡体制の不備が指摘された。また、適応に関して重篤な合併症は除くなどあいまいな記載で適応の有無について判断に迷うところもあると思われ、研究の手引き書を作成した。重篤な有害事象の際にすぐ事務局に連絡する事を明記した連絡図を各施設に配布し、緊急時の連絡体制を整備した。

薬剤に関して、心房粗動でジゴキシン無効でソタロールが有効の場合にジゴキシンによる母体、胎児の副作用が発生する例が複数みられた。詳細な文献検索と検討により、本研究において、副作用の程度による4段階の薬剤減量・中止に関する対処法を考案し、有害事象に対する客観的判断基準を作成した（資料5）。

本研究においては、研究を平成22年に開始して、現在12例の症例蓄積があるが、全ての症例で母体、胎児臨床症状の問題点、副作用、治療方針の問題点が指摘されている。これは研究を開始する以前の予想をはるかに超えていた。本研究は胎児頻脈性不整脈を治療する

本邦、海外においても過去・現在における唯一の前向き研究であり、臨床的意義は大きい。本研究の臨床試験により、母体心電図、BNP、心エコー、心電図、胎児心拍数モニタリング図などの総合的な検査を行うことが可能となり、母体、胎児の両者に有害事象が発生する事が稀ではないことが明らかになってきた。安全性評価に重みを置き、一例、一例しっかり評価していく事が現時点では最も大事な事であると思う。

E. 結論

胎児頻脈性不整脈の経胎盤的治療の臨床研究中に子宮内胎児死亡症例があり臨床研究登録が約2か月半中止された。有害事象時の緊急連絡体制の整備、除外診断の手引書作成による明確化を行い研究再開となった。ジゴキシンの薬剤副作用の段階的中止、減量基準を定め、副作用の対処に標準化基準を作った。本研究で母体・胎児の安全性は有効性以前に担保されるべきであり、研究対象症例を一例一例丁寧に解析、治療していく事が現時点では最も重要な事であると考えらる。

F. 健康危険情報

胎児：奇形症候群症例において子宮内胎児死亡症例が発生した。研究の除外基準を明確にした。母体のジゴキシンの副作用が連続してみられ、薬剤の減量・中止基準に関して、安全性が担保されるように主治医の判断で薬剤の減量・中止であったが、そこに4段階の客観的指標を盛り込んだ。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) S Katsuragi, A Omoto, C Kamiya, K Ueda, Y Sasaki, K Yamanaka, R Neki, J Yoshimatsu, K Niwa, T Ikeda. Risk factors for maternal outcome in pregnancy complicated with dilated cardiomyopathy. *J Perinatol*, 32: 170-5, 2012.
- 2) Katsuragi S, Yamanaka K, Neki R, Kamiya C, Sasaki Y, Osato K, Miyoshi T, Kawasaki K, Horiuchi C, Kobayashi Y, Ueda K, Yoshimatsu J, Niwa K, Takagi Y, Ogo T, Nakanishi N, Ikeda T. Maternal Outcome in Pregnancy Complicated With Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ J*, 76(9); 2249-54, 2012.
- 3) Ohshima M, Yamahara K, Ishikane S, Harada K, Tsuda H, Otani K, Taguchi A, Miyazato M, Katsuragi S, Yoshimatsu J, Kodama M, Kangawa K, Ikeda T. Systemic transplantation of allogenic fetal membrane-derived mesenchymal stem cells suppresses Th1 and Th17 T cell responses in experimental autoimmune myocarditis. *J Mol Cell Cardiol*, 53(3): 420-8, 2012.
- 4) Kamiya CA, Iwamiya T, Neki R, Katsuragi S, Kawasaki K, Miyoshi T, Sasaki Y, Osato K, Murohara T, Ikeda T. Outcome of pregnancy and effects on the right heart in women with repaired tetralogy of fallot. *Circ J*. 76(4): 957-63, 2012.
- 5) Shinji Katsuragi, Tomoaki Ikeda, Shunichi Noda, Junji Onishi, Tsuyomu Ikenoue, Julian T. Parer. Immediate newborn outcome and mode of delivery: Use of standardized fetal heart rate pattern management. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2012 in press
- 6) Miyoshi T, Ikeda T, Yoshimatsu J, Ikeda Y,

Ishibashi-Ueda H. Fetal pulmonary thrombosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012 in press

- 7) Miyoshi T, Maeno Y, et al: Evaluation of Transplacental Treatment for Fetal Congenital Bradycardia -Nationwide Survey in Japan-. *Circulation Journal* 2012.76:469-476
- 8) 桂木真司,三好剛一,池田智明. 胎児不整脈治療. *呼吸と循環*, 60(6): 639-50, 2012.
- 9) 三好剛一, 桂木真司, 池田智明. 胎児不整脈治療. *小児外科*, 45 (1), 2013.

2. 学会発表

- 1) Katsuragi S, Yamanaka K, Kamiya C, Miyoshi T, Umekawa T, Kobayashi Y, Horiuchi C, Ide T, Okamoto A, Tabuki K, Neki R, Ikeda T, Yoshimatsu J, Takagi Y, Ogo T, Nakanishi N. "Maternal outcome in pregnancy complicated with pulmonary hypertension" 39th Annual Meeting of the Fetal and Neonatal Physiological Society 7.8-11/'12 Utrecht, Netherlands
- 2) Maeno Y, Kouzuma T, Hori D, Iwata O, Kanda H, Kamura T, Matsuishi T. A novel Doppler echocardiographic method to determine fetal arrhythmia; a small diastolic flow in the ascending aorta caused by atrial contraction. 22nd WorldCongress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 22stWorld Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. (Copenhagen) 2012.9.9-12
- 3) 大里和広、桂木真司、池田智明:「我が国における産科出血による妊産婦死亡例の検討」第 64 回日本産科婦人科学会学術講演会 4.13-15/'12 神戸
- 4) 三好剛一、前野泰樹、左合治彦、稲村昇、

安河内聰、川滝元良、堀米仁志、与田仁志、生水真紀夫、新居正基、賀藤均、萩原聡子、尾本暁子、白石公、坂口平馬、桂木真司、池田智明:「胎児徐脈性不整脈に対する胎児治療効果についての検討 (胎児徐脈の胎児治療に関する現状調査 2002-2008 より)」 第 64 回日本産科婦人科学会総会 4.13-15/2012 神戸

- 5) 三好剛一、前野泰樹、左合治彦、稲村昇、安河内聰、川滝元良、堀米仁志、与田仁志、生水真紀夫、新居正基、賀藤均、萩原聡子、尾本暁子、白石公、坂口平馬、桂木真司、池田智明: 「胎児徐脈性不整脈に対する胎児治療効果についての検討 (胎児徐脈の胎児治療に関する現状調査 2002-2008 より)」 第 48 回日本小児循環器学会総会 7.5-7/2012 京都
- 6) 三好剛一、前野泰樹、左合治彦、稲村昇、安河内聰、川滝元良、堀米仁志、与田仁志、生水真紀夫、新居正基、賀藤均、萩原聡子、尾本暁子、白石公、坂口平馬、桂木真司、池田智明: 「胎児徐脈性不整脈に対する胎児治療効果についての検討 (胎児徐脈の胎児治療に関する現状調査 2002-2008 より)」 第 48 回日本周産期・新生児医学会 7.8-10/2012 埼玉
- 7) 桂木真司、大崎正登、鈴木理恵子、林永修、根木玲子、山中薫、三好剛一、堀内縁、小林良成、梅川孝、神谷千津子、井出哲弥、岡本敦子、田吹邦雄、神吉秀明、池田智明、山田直明、長束一行、豊田一則、吉松淳:「HELLP 症候群における RCVS (可逆性脳血管収縮症候群) の一例」第 33 回日本妊娠高血圧学会 9.7-8/'12 長崎

- 8) 桂木真司、山中薫、根木玲子、神谷千津子、三好剛一、吉松淳、池田智明、高木弥栄美、大郷剛、中西宣文:「肺高血圧合併妊娠における母体予後」第1回日本肺循環学会学術集会 9.22/'12 東京
- 9) 岡本敦子、桂木真司、小林良成、池田智明、吉松淳:「NICUにおける至適抗真菌剤に関する検討」第57回日本未熟児新生児学会学術集会 11.25-27/'12 熊本
- 10) 三好剛一、前野泰樹、左合治彦、稲村昇、安河内聰、川滝元良、堀米仁志、与田仁志、生水真紀夫、新居正基、賀藤均、萩原聡子、尾本暁子、白石公、坂口平馬、桂木真司、池田智明:「心構造異常を伴う胎児徐脈性不整脈についての検討(現状調査 2002-2008より)」第10回日本胎児治療学会 11.30-12.2/'12 宮城
- 11) 前野泰樹:胎児診断からはじまる周産期管理. 第115回日本小児科学会学術集会(福岡) 2012.4.20-22
- 12) 前野泰樹:胎児の不整脈:超音波診断と周産期管理. 第35回日本母体胎児医学会学術集会(浦安) 2012.8.30-31
- 13) 前野泰樹:特別企画「産婦人科超音波診断セミナー」【3】胎児異常:循環器系. 第53回日本母性衛生学会総会・学術集会(福岡) 2012.11.16-17
- 14) 森鼻栄治、総崎直樹、久保鋭治、高畑靖、月森清巳、前野泰樹:日齢0に外科的介入を行った胎児心臓病. 第18回日本胎児心臓病学会学術集会(つくば) 2012.2.17-18
- 15) 上妻友隆、小關剛、堀之内崇士、下村卓也、河田高伸、林龍之介、神田洋、前野泰樹、堀大蔵、嘉村敏治:抗SS-A抗体による胎児房室ブロックに対する胎児治療と周産期管理において、有効性共に問題点が指摘された1例. 第18回日本胎児心臓病学会学術集会(つくば) 2012.2.17-18
- 16) 三好剛一、前野泰樹、左合治彦、稲村昇、安河内聰、川滝元良、堀米仁志、与田仁志、竹田津未生、生水真紀夫、新居正基、賀藤均、林聡、萩原聡子、尾本暁子、清水渉、白石公、坂口平馬、西村邦宏、桂木真司、池田智明:胎児徐脈性不整脈に対する胎児治療効果についての検討(胎児徐脈の胎児治療に関する現状調査 2002-2008より). 第18回日本胎児心臓病学会学術集会(つくば) 2012.2.17-18
- 17) 前野泰樹、廣瀬彰子、才津宏樹、海野光昭、田中祥一郎、岩田欧介、神田洋、堀大蔵、嘉村敏治、松石豊次郎:当院における12年間の胎児心エコー診断:胎児心臓病スクリーニングの近年の傾向. 第115回日本小児科学会学術集会(福岡) 2012.4.20-22
- 18) 前野泰樹、漢伸彦、吉本裕良、工藤嘉公、家村素史、須田憲治、松石豊治郎:新しい簡便な胎児不整脈診断法:心房収縮による大動脈拡張期小血流波形の利用. 第48回日本小児循環器学会・学術集会(京都) 2012.7.5-7
- 19) 前野泰樹、漢伸彦、堀之内崇士、上妻友隆、田中祥一郎、才津宏樹、海野光昭、神田洋、岩田欧介、堀大蔵、嘉村敏治、松石豊治郎:大動脈および肺動脈の拡張期血流波形による簡便な胎児不整脈診断法. 第48回日本周産期・新生児医学

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

資料

資料1 緊所要請文

資料2 臨床研究手引書

資料3 研究組織図

資料4 第5回安全性評価委員会回答

資料5 薬剤副作用分類と対応資料

2012年5月2日

神奈川県立こども医療センター 周産期科 臨床試験責任医師

安全性評価委員会からの注意および緊急要請

「胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈投与に関する臨床試験」

安全性評価委員会 委員長 西畠 信

第3回安全性評価委員会を2012年4月28日に開催し、貴施設からご報告いただいた症例E-001について検討した結果、下記のように、研究継続及びプロトコールに影響を及ぼす可能性のある重大な症例と考えましたので、緊急に下記のように注意を喚起いたしますとともに可及的に詳細な報告を要請申し上げます。

安全性評価委員会の検討は臨床試験事務局に送っていただいた御報告およびCRFから判断したものですので、誤解もあるかもしれませんが御容赦ください。

1. 症例7 (E-001) の検討 (安全性評価委員会議事録からの抜粋)

- ① 入院時の母体と胎児の概要：妊娠27週で診断されたAFLの児で、母体は肥満、DM合併の1経妊1経産の高年妊娠(40歳)、児は頭囲巨大(+5.2SD)、HFD(+5.4SD)があり、重度の羊水過多のため羊水除去(2500ml)を行った。
- ② 胎児不整脈診断と治療：入院当日(27週0日)の羊水除去数時間後にAFLの診断。翌日からDigoxin 1.5mg/dayの経口投与でLoading開始。治療開始2日目に2:1~3:1~4:1伝導を認めた。2日後に90bpmの徐脈と150bpmのHRが混在、約48時間後に2:1伝導のAFLの持続が観察され、Digoxin無効と判断(母体の血中濃度1.51ng/mlで母体の有害事象なし)。Digoxin開始3日後にSotalol併用開始(160mg/day)。同日夕方(Sotalol開始後半日)に胎児心拍モニタリングでHR 150bpmが主(35/40分)で90bpm(5/40分)の混在、胎児水腫増悪(皮下浮腫・胸水も加わった)。Sotalol併用開始24時間後にHR 130bpmのsinus rhythmとなっていたが、20分間90bpmの徐脈を呈することもあった(記録は?)。胎児の形態所見では胎児水腫所見全て増悪。Sotalol併用開始2日後にIUFD確認。23日に自然分娩で娩出され、剖検形態からBeckwith-Wiedeman症候群もしくはCostero症候群を疑われている。
- ③ 母体の問題：
 1. 肥満とDMの管理

2. 今回妊娠で胎児の形態異常（巨大児）だが、前回妊娠の情報がほしい。

④ 児の問題

1. 児の基礎疾患：

- ✓ かなりの巨大児であり最終診断は剖検所見を待つが、今回の結果に鑑み、マクロを中心とした剖検の中間報告を早期に求めたい。それにより、今後このような胎児に重要な基礎疾患を合併している症例の症例登録の可否も考慮する必要がある。
- ✓ 2500ml もの羊水除去を要するほどの重度の羊水過多を呈しており、また死産後のレントゲン検査で骨・胸部の低形成を認めていることから、なんらかの致死的な骨系統疾患や消化管奇形等の胎児の異常、もしくは産科的な異常は考えられないか、剖検結果からの検討を要する。

2. 児の不整脈診断：全て可能な限り胎児心エコーの M モードもしくは SVC-Ao の PW 所見の画像の検証が必要である。

- ✓ 第1に児の不整脈診断で紹介医での詳細不明の徐脈、Digoxin 治療開始 2 日目の徐脈の記載を考慮すると徐脈頻脈症候群の可能性はないか？胎児にもあるかどうかは不明であるが、徐脈頻脈症候群であれば頻脈が持続してから停止した後に sinus arrest を起こすことがある。さらに Digoxin 投与により徐脈を助長した可能性もある。
- ✓ 第2に Digoxin 無効と判断した 1 月 15 日の 10 時の胎児心エコー所見の前の 8 時に徐脈 (90bpm) と HR 150bpm が記載されているが、この時の胎児心エコー所見があれば、sinus bradycardia か 3:1~5:1 伝導の AFL かの判断ができる。同時にこのときの心収縮の判断が可能である。⇒90bpm は sinus bradycardia と思いますがよろしいですか。
- ✓ 1 月 16 日朝に Sotalol 併用開始前は全て頻脈（これは胎児心拍モニタリングのみ？エコー所も確認させて頂きました。）、同日夕方のモニタリングで 150bpm を主として 90bpm も少し混在しているが、この時の胎児心エコー所見では AFL の 3:1~5:1 伝導と考えてよいか？150bpm, 90bpm は sinus bradycardia でしょうか、AFL の 3:1~5:1 伝導どちらでしょうか？
- ✓ 1 月 17 日、心房・心室とも 130bpm で sinus rhythm に復していると考えられるが、この時の胎児心エコーは重要である。この時も 20 分間 90bpm の徐脈を認めているが、この徐脈の時の rhythm は？M モード心エコー記録は同時に胎児心機能の問題も推定できる可能性がある。

3. 児の不整脈治療の問題

- ✓ Digoxin の初期投与方法（プロトコールでは経口投与も可とされているが、状態により早期の治療効果を求めるのであれば、経静脈投与を考慮すべきか？）
- ✓ Digoxin は十分であったか？無効と判断された時の母体血中濃度は最高 1.51ng/ml で Digitalis の胎盤移行性は母体の 70-90%で胎児水腫時はさらに低値であることを考慮すると、胎児の血中濃度 1.0ng/ml 以下と推定される。無効と判断してよいか、迷うところである。
- ✓ Sotalol 併用開始時の判断:上記 Digoxin 無効の判断の問題に加えて、胎児の心機能を勘案した主治医の判断を確認したい。
- ✓ Sotalol 継続の問題：プロトコールでは開始した薬剤は妊娠終了（分娩）まで継続となっているが、胎児水腫の進行が心不全と考えると、1月17日に sinus rhythm の復したと確認できた時点で Sotalol の中止を考慮できないか？

⑤ 経胎盤治療臨床試験における問題：

1. 重篤な転帰にもかかわらず、報告が遅れた問題：試験の継続にかかわる問題となる可能性がある。
2. 胎児の状況により試験参加登録の除外項目になる可能性がある。プロトコールに除外基準が示されているが、胎児の奇形に関する判断は十分でなく、主治医の判断に任されている。
3. 胎児不整脈診断の検証が可能なように画像データ等の添付が望ましい。

2. 実施施設への緊急要請

子宮内胎児死亡という転帰は「重篤な有害事象」と位置付けるべきであり、本臨床試験の「安全性評価委員会に関する標準業務手順書」の安全性評価に関する規定を参照すると、安全性の問題で地方厚生（支）局長を通じて厚生労働大臣に報告する症例の「ア）死に至るまたは、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」とされている症例に該当する可能性があります。

経胎盤的薬剤投与による胎児治療では直接薬剤投与をされる被験者は母体ですが、疾病を持つ患者たる被験者本人は胎児であり、母体と胎児の双方の安全性を十分に考慮する必要がある特殊な臨床試験です。一旦、臨床試験に登録されプロトコールにしたがって母体に薬剤投与を開始した後に生じた胎児死亡は、その経緯にかかわらず、研究責任者が厚労省に報告すべき事象かどうかを判断する必要があります。

以上の理由を踏まえて、以下の要請をいたします。

第1に、本症例を臨床試験参加の適応症例と判断された際の状況をお示してください。

第2に、安全性評価の際に判断に必要な経過報告、および胎児心エコー画像を含む資料の送付を要請します。

第3に、児の胎内死亡という転帰を考え、児の情報を追加してください。特に剖検結果の中間報告でも結構ですので、消化管奇形の合併の有無等、児の基礎疾患を判断できる資料を早急にご提供ください。

以上、今回の高度先進医療の臨床試験は、母体と胎児の安全性を保ちつつ新たな治療を臨床応用できるようにする道を開くことが目的です。臨床実施施設は過度に過敏になるべきではありませんが、今後も試験を継続し治療が認知されるために必要な安全性情報を確認するために御協力を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」 手引書 version0.01

Q1 本研究の目的は？

A1 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(研究計画書 P4-5)。

Q2 本研究の対象は？

A2 以下の4項目を満たす場合(研究計画書P11)。

- ①胎児心拍 180 bpm 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。1. 上室性頻拍(i. Short VA、ii. Long VA)、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

Q3 治療を開始するには？

A3 まず登録票に必要事項をすべて記入し事務局へ FAX する(06-6872-6371)。
事務局で確認後、症例番号を記入して、登録施設に送付します。
登録直後から 7 日以内に治療を開始してください。

Q4 登録票が届くまでは治療できないか？

A4 できます。

胎児の状況によっては緊急を要する場合もあり、また休日などで事務局からの返信が遅れることが想定されます。登録票を事務局へ FAX 送信した時点から治療開始可能です。

Q5 本研究で対象となる胎児頻脈は？

A5 上室性頻拍および心房粗動が対象となります(研究計画書 P8)。

洞性頻脈や心室頻拍は含まれません。

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で、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 short VA、VA 時間 > AV 時間のものを long VA と定義します。ただし、多源性上室性頻拍動(MAT / CAT)と診断された場合

には本研究の対象からは除外します。

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す。

Q6 胎児頻脈の診断方法は？

A6 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します(研究計画書 P8-9)。

VA 時間は以下の診断方法に基づき、いずれかによって診断するものとします。

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

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の前野先生に必ず送付してください。

Q7 頻脈の診断に迷う場合は？

A7 short VA として治療を開始してください(研究計画書 P8)。

事務局もしくはプロトコール評価委員の前野先生に問い合わせてもらっても構いません。

Q8 本研究の除外基準は？

A8 以下に該当する場合は除外します(研究計画書 P11)。

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)

Q9 生命を脅かす重篤な合併奇形とは？

A9 ①13 トリソミー、18 トリソミーなどの致死的染色体異常、②致死的骨短縮症などの致死的多発奇形、③頻脈性不整脈が原因とは考えられない胎児水腫、胎児胸水症、胎児腹水症など。④不整脈治療に大きな影響を与えると

判断される病態を有するもの。⑤臍帯ヘルニア、腹壁破裂、消化管閉鎖などの胎児奇形を持つものは除外する（口唇口蓋裂、多指症は治療対象とする）⑥+2SDを超えるようなHFD、-2以下のFGR

判断に迷う場合は、事務局もしくはプロトコール評価委員の前野先生にご相談ください。

Q10 胎児治療の効果判定基準は？

A10 胎児頻脈性不整脈の消失を主要有効性評価項目とします(研究計画書 P22)。「胎児頻脈性不整脈の消失」とは以下と定義し、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」と判断します。

① 『sinus rhythm』(洞調律)

② 平均胎児心拍数 180 bpm 以下

ただし、①または②が確認された場合でも、胎児水腫が進行する症例が存在するため、その場合は無効とみなし、早期娩出(帝王切開術)を考慮する必要があります。

Q12 胎児治療の中止基準は？

A12 以下の場合には治療中止とします(研究計画書 P15)。

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

Q12 胎児治療はいつまで続ければよいのか？

A12 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)には、分娩にいたるまで同治療を原則として継続します(研究計画書 P14)。

Q13 抗不整脈薬を減量または中止してもよいのか？

A13 主治医の判断で減量可能です(研究計画書 P14)。

例えば、胎児治療が奏功して胎児水腫が改善していく過程で、胎児への薬剤効率が上がり、副作用が強くなるということが起こりえます。また、ソタロールなど用量依存性に心機能低下をきたす薬剤では、母児の副作用をみながら減量もしくは中止することも必要です。

Q14 重篤な有害事象が発生したときは？

A14 ①各施設の研究者は胎児死亡も含まれる重篤な有害事象が起こった場合には、国立循環器病研究センターにある事務局に連絡する。

②事務局は、24 時間以内に、研究責任者と安全性評価委員長に連絡する。

③研究責任者と事務局は有害事象が厚生労働省に報告すべきか否かを判断し厚生労働省に報告すべきと判断されたら速やかに報告を行う。

(研究計画書 P18)。研究組織図:有害事象発生時の流れを参照

Q15 治療方針や判断に迷ったときは？

A15 事務局もしくはプロトコール評価委員の前野先生にご相談ください。

Q16 胎児治療の予測される危険性は？

A16 主な有害事象は以下の通りです(研究計画書 P17、P26)。

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。

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。

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。

Q17 分娩方法は？

A17 産科的適応基準に沿って各施設で判断に任せられます。

平成 24 年 6 月 18 日
胎児頻脈性不整脈事務局

「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」有害事象発生時の流れ



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5回安全性評価委員会 報告および勧告への回答

【勧告】

- 試験の継続： 症例 8-10 に関して検討し、以下のような問題を提起し、適切な対処を求めるとともに研究の継続はこれを認める。
- 症例 8-10 に関してプロトコール違反は認めていないが、母体・胎児とも安全性に若干の危惧を感じさせる経過が認められ、慎重な判断と適切な対処を保障するためにプロトコールに付帯条件・解説を加える必要がある。
- 今後の臨床試験の参加施設拡大に伴い、これまでの症例をふりかえると胎児不整脈の診断精度の担保に関連して、特に抗不整脈薬の作用・既知の有害事象の知識等に詳しい循環器内科および小児循環器の専門家の協力体制を改めて確認する必要がある。また特に診断が胎児心エコーによるものであるため、これまでも増して診断の確認を可及的に早期に行えるようなシステムの改善を勧める。

【症例 8-10 の検討結果の要点】

1. 心電図の QTc 時間の判定に関して：最近新生児の QTc は Bazett 法の方が正確であるという報告もあるので、Bazett 法 (B 法) と Fridericia 法 (F 法) の併記をした方がよい。(第 1 回で心拍数により F 法としたが、「併記」に変更)
→CRF への心電図の QTc 時間の記載に関して、Bazett 法 (B 法) と Fridericia 法 (F 法) の併記を徹底する。事務局より再度、各参加施設へ通達する。
2. 胎児心エコーのドプラ法による胎児の心房心室収縮の時間の計測方法の確認を要する (VA 時間および AV 時間)。画像を可及的早期にプロトコール評価委員である前野医師に送付して確認を得るなど、その後の症例にもフィードバックできるような診断方法の均一化が求められる。
→研究計画書にも診断方法を記載しており、さらに診断時のエコー画像をプロトコール評価委員である前野医師へ送付することを義務付けているが、それらのことが十分に認識されていない。今後は、治療を開始する前に (症例登録の段階で)、診断名および診断方法をまずは事務局へ一報入れてもらい確認することとし、前野医師へ画像送付を各参加施設に周知徹底してもらうこととする。
その時の前野医師から得たコメントを安全性評価委員会への症例報告に加え、その後、各参加施設へフィードバックしていく。
3. 胎児不整脈の診断過程で症状・検査所見から重篤な心室頻拍・細動を起こしやすい疾患 (心筋炎、LQTS、Brugada 症候群等) が存在する可能性が生じた際に、特に第 2 選択薬である Sotalol、Flecainide を用いる前には、詳細な家族歴の確認 (突然死、原因

不明の失神の有無等)、父母の病歴・心電図等を再確認する必要がある。胎児の QT 延長に関して施設は限られるが心磁図の併用も考慮する。

→胎児上室性頻拍・心房粗動と QT 延長症候群を合併した報告は調べた限りではなく、極めてまれな病態であると考えられるが、Sotalol、Flecainide の注意すべき副作用として QT 延長があるため、投与前には、詳細な家族歴の確認 (突然死、原因不明の失神の有無等)、父母の病歴・心電図等を再確認するように、事務局より各参加施設へ通達する。

また、胎児心室頻拍、Torsade de Pointes、JET を上室性頻拍と誤診しないように注意する必要があると考える。

4. 母体、新生児ともできるだけ心電図の 12 誘導を安全性評価委員会に提出していただきたい。

→事務局より再度、各参加施設へ通達する。

5. 母体への薬物治療の原則は既知のもの (日循のガイドライン、添付文書等) があるので、少なくともこれまでの添付文書、ガイドラインに準拠して使用方法を再確認してほしい。

→ジギタリスの使用方法についての記載はガイドライン (日本循環器学会など) にあるが、有害事象発生時の減量・中断基準などに関して詳細に明記したものは調べた限りではなく、Am J Cardiovasc Drugs (2006) を参考資料として提出する。

6. 薬剤の副作用に関して、循環器内科の臨床試験等では重症度に応じて 4-5 段階に分けられるので、この研究でも内科の基準を参考にレベル分けした方がよい。特に Digoxin は胎盤通過性を考慮して通常量の上限を投与することになるので、母体に副作用出現時は中止と明記すべきであろう。

→本臨床試験の研究協力者でもある国立循環器病研究センター循環器内科の清水渉医師の協力を得て、まずはジギタリスに関して、4 段階の重症度評価およびその対応を作成した (添付資料参照)。胎児治療の特性から、胎児への副作用の重症度に関しては、「胎児胸水に対する胎児胸腔羊水腔シャント術の臨床試験」で用いられた重症度評価法も参考として作成した。母体血中 BNP に関しては、心不全のマーカーであり、ジギタリスの減量・中断の判断に用いられることはないため、臨床検査値の項目には含めていない。ただし、有害事象の発生時の血中 BNP の測定は継続していくこととする。

この重症度分類は、本臨床試験の Q&A 集に掲載して、事務局より各参加施設へ周知徹底していく予定である。

なお、清水渉医師の見解としては、母体の副作用出現時に一律に投与中止とするのではなく、副作用の重症度に応じた対応 (減量・中止) をすべきとのことであり、今回作成した重症度分類に準じて対応していくこととしたい。

【各症例の問題点】

1. 症例 8 (A-005)

- ・ VA 時間の判断のしかたによって、初期診断である short VA SVT か long VA SVT かの判断が異なるため、特にドプラ法による VA 時間、AV 時間の測定方法の再確認が必要である。

→本症例では規定通り、診断時のエコー画像をプロトコール評価委員である前野医師へ送付して、short VA SVT と確認して治療を開始しており、問題ないと思われる。

- ・ 心房頻拍 (AT) の機序と Digoxin が奏功した理由の考察が必要であろう。

ATP が効いて一過性に sinus rhythm が確認できたのなら、心房頻拍は triggerd activity ということになる。しかし、そうであれば逆に Digoxin 投与の効果で胎児心拍数が有意に低下した理由が説明できない。

→ATP が効いていることから、心房頻拍の機序として triggerd activity が強く示唆される。

Digoxin による心拍数低下の機序としては幾つか報告されているが、Na/K-ATPase 阻害による作用からは triggerd activity の抑制は考えられないため、今回の機序としては迷走神経を介しての房室結節不応期延長 (房室結節伝導抑制) 作用が考えられる。

※このあたりは、Dr 坂口に確認した方がよいかもしれません。

- ・ QT 延長症候群の可能性がないか調査が必要である。
 - 新生児期の心電図の QT 延長がある。基礎に QT 延長症候群 (LQTS) があるのか、薬剤 (Aprindine、Sotalol 等) の影響かはこの症例では重要である。出生後の心電図で QTc が正常化しているか確認を要する。もし QT 延長であれば遺伝子診断も含めて LQTS の存在を否定する必要がある。Sotalol、Flecainide の第 2 選択薬は使うべきでない。既に LQTS1, 2, 3 は否定されていると報告されているが、SCN5 の common variant との記載の意味の説明を要する。

→本症例で QTc が延長したのは、Aprindine と Sotalol の併用投与時のみである。弱いながら I_{Kr} 遮断作用を併せ持つ Aprindine と I_{Kr} 遮断作用を主体とする Sotalol の併用により著明に QT 延長を来たし機能的 AV block となったと考える。

LQT 遺伝子異常のスクリーニングで LQT1-3 は否定的であったが、SCN5 common variant が検出された。これは、まだ研究段階であるが、もともと正常でも薬剤性に QT 延長を来たし易い人の中に SCN5 common variant が多く見付かってくるのが近年報告されている。

- 過去に SVT と LQTS が合併した症例の報告が無いかどうかとも再確認する必要がある。あったとしても極めて稀と推測するが、基礎疾患に QT 延長がある場合には SVT の治療に QT 延長をきたす可能性がある薬剤 (Sotalol、Flecainide) はさらに QT 延長をきたして心室頻拍・細動をもたらす危険があるため禁忌となる。

→胎児上室性頻拍・心房粗動と QT 延長症候群を合併した報告は調べた限りは認めず。

- ・ 胎児の心筋炎・心筋症の可能性も考える必要があり、母体の SSA 抗体・SSB 抗体も調

べておく方がよい。

→小児科より依頼があり母体血液検査を施行したが、いずれも陰性であった。

- ・ ミオクロオヌス様の動きについて現在の状態を確認すること。SCN5 の “common variant” (最近、てんかんの一部で SCN5a の異常が報告されている) との関連、薬剤との関連にも留意する。

→その後の経過ではとくに問題ないようである。

2. 症例 9 (E-002)

- ・ 「多元性」(多原性が正しい) の AFL の説明を要する

- ▶ 胎児エコーでの心房収縮が **irregular** にも見えるが、この図では判断困難であり、また AFL (心房粗動) には **common type, uncommon type** は知られているが、多原性はどのような状態を指すのか説明が必要である

→主治医に確認したところ、「多元性 (多原性)」は記載の間違えであり、ジギタリスによる房室伝導抑制で様々な比率 (2:1~7:1) の AV block が出現したことを示したかったようである。

- ・ Mobitz 型の II 度房室ブロックを認めた 4 月 20 日の状況の詳細の説明

- ▶ モニター記録では **wide QRS** に見える。その際の 12 誘導心電図の提示を要請する。またプロトコールには治療開始後 14 日前後の BNP 測定となっており、この例では Digoxin 開始後 8 日、Sotalol 開始後 3 日で採血はしていないが、このような場合には BNP 測定が望ましい。

→Mobitz 型の II 度房室ブロックが 1 拍のみ検出されているが、夜間の HR モニター記録をリコールして翌朝に確認したところ見付かっており、その時点では 12 誘導心電図はとられておらず。今後、有害事象の発生時には、その時点での Digoxin 濃度とともに、BNP 測定も行うように、事務局より各参加施設へ通達する。

- ・ 母体の Digoxin 投与中の症状 (夜間の呼吸困難) と徐脈に関して

- ▶ 夜間の呼吸困難感は房室ブロックで不整脈を自覚しただけかもしれないが詳細が分かれば追加してほしい。

→当該施設へ問い合わせるも詳細は不明であった。

- ▶ 胎児徐脈に関して、薬剤の有害事象の判断は血中濃度だけでなく組織親和性を考慮して症状も重要で、薬剤の専門家の意見を求めること

→胎児に関してははまだ不明な点も多いが、一般的に Digoxin 血中濃度が一定 (1.2 前後) 以上にあがっていれば、高度の徐脈やブロックは起こりうる。

- ▶ 7:1 の伝導の時は Digoxin による房室伝導抑制効果というより完全房室ブロックになったとしか考えられず、副作用ととらえるべきであろう。

→高度の房室ブロックとなっており、Digoxin による副作用の可能性は高いと考える。

- ・ 新生児の電氣的除細動の前の心電図の提示が必要。

- ATの可能性も否定できない。
 - 心電図は当該施設より現在取り寄せ中である。
 - ただし、電氣的除細動で完全に停止しており、ATは考えにくい。
- Sotalolの血中濃度（臍帯血の保存検体）の測定が可能か検討を要する
 - 一般の医療機関では測定できない。国循では最近測れるようになったばかりで、診療に生かせるほど real time ではない。
 - Sotalolの血中濃度を real time で測定できることが望ましいが、まだ現実的には難しい。本臨床試験では各参加施設で採取した血液（母体血、臍帯血、新生児血）を冷凍保存してもらっており、後日事務局で回収し一括して測定する予定である。

3. 症例 10

- 母体副作用：分娩後の呼吸困難感、動悸はどのような症状か詳細を検討すべき
 - 産褥期の徐脈と Digoxin の効果との相乗効果でないかと思われるが、最後の Digi 内服の時間はどうだったのか？
 - 最後の Digoxin を問い合わせ中。
- 第2選択薬（Sotalol）で胎児の頻拍が止まったあとの母体への Digoxin 投与は中止することを勧めた方がよい
 - 本症例のように同じ頻拍症が再燃することもあるので、簡単にはやめられないとの意見もあるが、続けるにしても減量を考えてもよいのではないか？
 - 文献的に示されているプロトコールの多くは、分娩まで Digoxin 投与を継続している。その根拠としては記載がないものが多いが、Sotalol 単独投与による心機能低下を危惧して強心作用のある Digoxin を併用すると述べてあるものもあり、Digoxin 投与を減量もしくは中止するべきかに関しては、本臨床試験での検討項目のひとつ（試験終了後に結果をみて検討すべき内容ではないか）と考える。

ジギタリス副作用分類

胎児頻脈性不整脈に対する 経胎盤的抗不整脈投与に関する臨床試験

胎児頻脈性不整脈に対する
経胎盤的抗不整脈投与に関する臨床試験 事務局作成
2013. 2. 15 ver0. 01

1

はじめに

有害事象 adverse effect 以下AEとは、有害事象共通用語規準v3.0日本語訳 JCOG/JSCO版¹⁾ によれば「治療や処置に際して観察される、あらゆる好ましくない意図しない徴候（臨床検査値の異常も含む）、症状、疾患であり、治療や処置との因果関係は問わない。すなわち因果関係があると判断されるものと、因果関係ありと判断されないもの両者を含む。AEは特定の医学的事象を一意的に表すように定義された用語であり、医学的な記録や報告および科学的な分析に使用される。」とある。

胎児治療における有害事象を分類した指標は存在しない。今回、臨床試験への適用にあたり母体に関するジゴキシンの副作用²⁻⁵⁾ を参考とした。胎児治療の有効性が科学的に研究されるのにあたり、有害事象の評価対処も科学的評価に値するべく作成を行った。

2