

同上	(3) 安全性評価委員会 委員	滋賀医大 小児科 中川 雅生	京都きづ川病院 小児科 中川 雅生	異動
同上	(3) 安全性評価委員会 委員	日本大学医学部 小児科 住友 直方	埼玉医科大学国際医療センター 小児心臓科 住友 直方	異動
p7	(5) 臨床研究センター コーディネーター		(削) 国立循環器病研究センター 臨床研究部 土井 香	異動
p7	(5) 臨床研究センター 統計部門	国立循環器病研究センター先進医療・治験推進部 高橋 香苗	国立循環器病研究センター先進医療・治験推進部 濱崎 俊光	担当者変更
p7	(5) 臨床研究センター 統計部門		(削) 神奈川県立こども医療センター 母性内科 萩原 聡子	記載不備
p7	(6) 事務局		(削) 国立循環器病研究センター 周産期・婦人科 田中 博明	異動
p18 (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。	倫理委員会承認後より平成 31 年 3 月まで、うち平成 27 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。	症例登録数が当初予定よりも遅延 症例登録期間の延長に合わせ研究期間も延長
p18 (6) 研究期間および目標症例数	① 研究期間 症例登録期間	倫理委員会承認後より平成 26 年 12 月まで	倫理委員会承認後より平成 27 年 12 月まで	症例登録数が当初予定よりも遅延

・説明同意書

部位		変更前	変更後	変更理由
p13 「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」研究協力に関する同意書		「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および抗不整脈薬の有効性・安全性の薬力学的、薬物動態学的評価」	「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」	記載不備



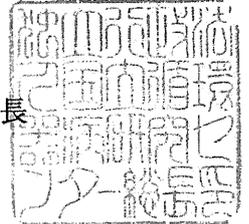
(様式6)

## 研究許可申請に関する指示・決定通知書

平成26年8月13日

周産期・婦人科医師 三好 剛一 殿

国立循環器病研究センター総長



貴殿から申請（報告）のあった研究について、以下のとおり決定したので、通知する。

研究課題番号	M20-45-8
研究課題名	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 (研究計画の変更)
判定	<input checked="" type="checkbox"/> 承認 <input type="checkbox"/> 条件付承認 <input type="checkbox"/> 不承認 <input type="checkbox"/> 非該当 <input type="checkbox"/> 継続審議
条件・勧告 或いは理由	・変更事項に問題はない。

## 様式第9号

## 先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名及び適応症： 経胎盤的抗不整脈薬投与療法	
<b>I. 実施責任医師の要件</b>	
診療科	<input checked="" type="radio"/> 要 ( ) ・ 不要
資格	<input checked="" type="radio"/> 要 (専門医 (産婦人科、小児科、循環器科、新生児、周産期のいずれか)) ・ 不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="radio"/> 要 ( 5 ) 年以上 ・ 不要
当該技術の経験年数	<input checked="" type="radio"/> 要 ( 2 ) 年以上 ・ 不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者 [術者] として ( 2 ) 例以上 ・ 不要 [それに加え、助手又は術者として ( ) 例以上 ・ <input checked="" type="radio"/> 不要]
その他 (上記以外の要件)	手術ではない為、術者・助手の区別はなく、胎児頻脈性不整脈と診断した症例数が5例以上、治療を実施した症例数が2例以上とする
<b>II. 医療機関の要件</b>	
診療科	<input checked="" type="radio"/> 要 ( 産婦人科、小児科 ) ・ 不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="radio"/> 要 ・ 不要 具体的内容：経験年数5年以上の産科又は小児科医師が5名以上
他診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="radio"/> 要 ・ 不要 具体的内容：経験年数5年以上の内科(循環器)医師が5名以上
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	<input checked="" type="radio"/> 要 ( ) ・ 不要
病床数	<input checked="" type="radio"/> 要 ( 180 床以上 ) ・ 不要
看護配置	<input checked="" type="radio"/> 要 ( 7 対 1 看護以上 ) ・ 不要
当直体制	<input checked="" type="radio"/> 要 ( ) ・ 不要
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="radio"/> 要 ・ 不要
院内検査 (24 時間実施体制)	<input checked="" type="radio"/> 要 ・ 不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	<input checked="" type="radio"/> 要 ・ 不要 連携の具体的内容：治療技術に関する情報提供、患者紹介
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="radio"/> 要 ・ 不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="radio"/> 要 ・ 不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	<input checked="" type="radio"/> 要 ( 2 症例以上 ) ・ 不要
その他 (上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等)	
<b>III. その他の要件</b>	
頻回の実績報告	要 ( 月間又は 症例までは、毎月報告 ) ・ <input checked="" type="radio"/> 不要
その他 (上記以外の要件)	

注1) 当該技術の経験症例数について、実施者 [術者] としての経験症例を求める場合には、「実施者 [術者] として ( ) 例以上 ・ 不要」の欄に記載すること。

注2) 医師の資格 (学会専門医等)、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。

日付平成26年10月9日

所属、氏名 国立循環器病研究センター 周産期・婦人科 吉松 淳

申請課題名：告示番号：12

先進医療名：経胎盤的抗不整脈薬投与療法

適 応 症：胎児頻脈性不整脈（胎児の心拍数が毎分百八十以上で持続する心房粗動又は上室性頻拍に限る。）

文 書 名：先進医療実施届出書

新旧対照表

変更箇所	変更前	変更後	変更理由
様式第9号 I. 実施責任医師の要件			当初は安全性のマーヅンを高くとるために厳しく設定したが、試験が進むうちに安全性についてある程度目処が付き、症例数の基準については現実的な数字に引き下げることができると判断された為。
当該技術の経験症例数	実施者〔術者〕として5例以上 〔それに加え、助手又は術者として3例以上〕	実施者〔術者〕として2例以上 〔不要〕	研究協力施設における過去3年間の症例数より勘案。
その他（上記以外の要件）		手術ではない為、術者・助手の区別はなく、胎児頻脈性不整脈と診断した症例数が5例以上、治療を実施した症例数が2例以上とする	診断経験数が一定数あれば、プロトコル治療の実施が可能と判断される為。
様式第9号 II. 医療機関の要件			
病床数	200床以上	180床以上	国内における小児専門病院の病床数より勘案。

医療機関としての当該技術の実施症例数	要（ 5 症例以上）	要（ 2 症例以上）	研究協力施設における過去3年間の症例数より勘案。
--------------------	------------	------------	--------------------------

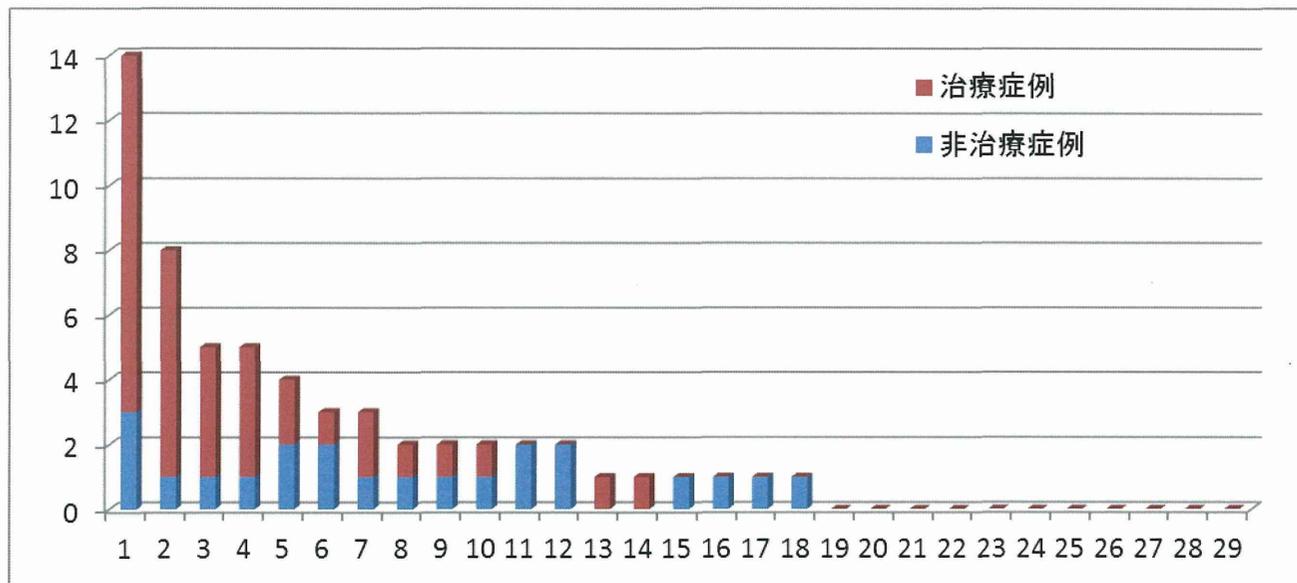


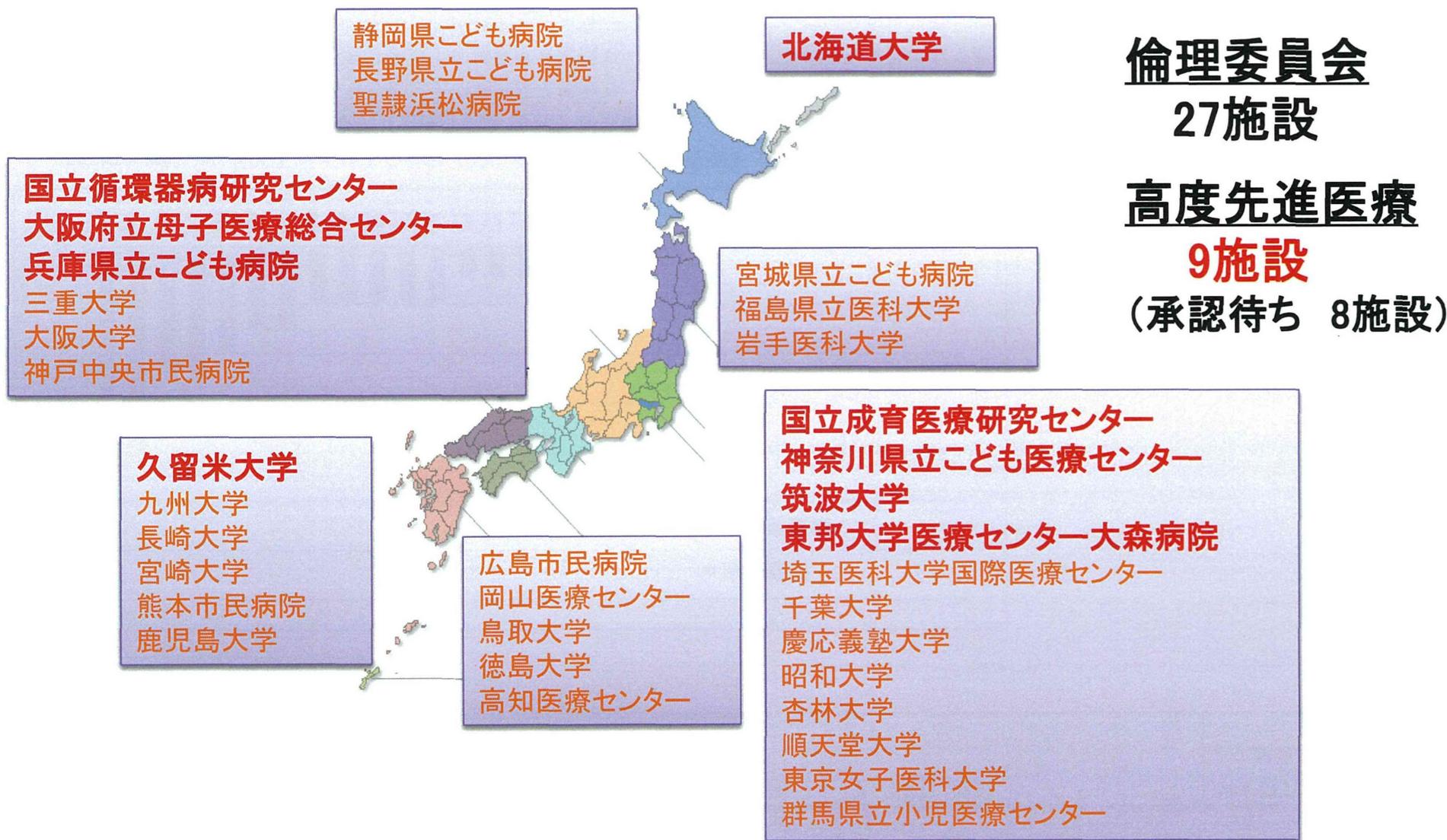
図 研究協力施設（36 施設）における 3 年間（2010 年 10 月～2013 年 12 月）での胎児頻脈性不整脈症例 29 施設（81%）より回答があり、58 例（治療症例は 36 例）が集積された。

診断経験施設は 18 施設で、そのうち 3 例以上の施設は 7 施設で、5 施設が 2 例、6 施設が 1 例のみであった。

治療経験施設は 12 施設で、そのうち 3 例以上の施設は 4 施設で、2 施設が 2 例、6 施設が 1 例のみであった。

# 臨床試験 協力施設 計36施設

(赤:症例登録可能な施設) 2015. 2. 1 現在



**倫理委員会**  
27施設

**高度先進医療**  
9施設  
(承認待ち 8施設)

# 厚生労働省科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業) 胎児不整脈に対する胎児治療の臨床研究 (H23-臨研推-一般-004)

臨床試験 登録可能施設  
2014年3月 現在

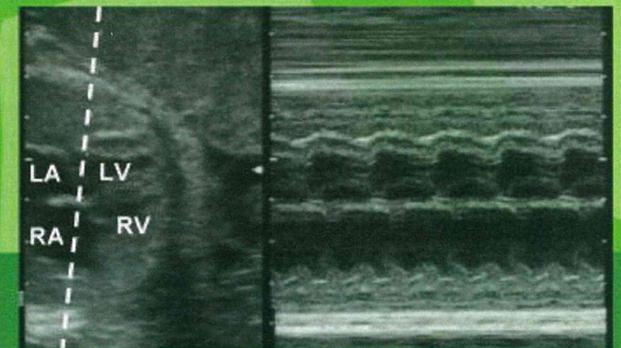
研究代表者 左合治彦

- 北海道大学
- 国立成育医療研究センター
- 神奈川県立こども医療センター
- 筑波大学
- 東邦大学医療センター大森病院
- 国立循環器病研究センター
- 大阪府立母子保健総合医療センター
- 久留米大学

## 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



平成22年～27年(5年間)  
50例の症例を前方視的に登録  
対象: 心房粗動、上室性頻拍



日本胎児治療グループ  
胎児頻脈性不整脈ホームページ  
<http://www.fetusjapan.jp/>

2014年3月改訂

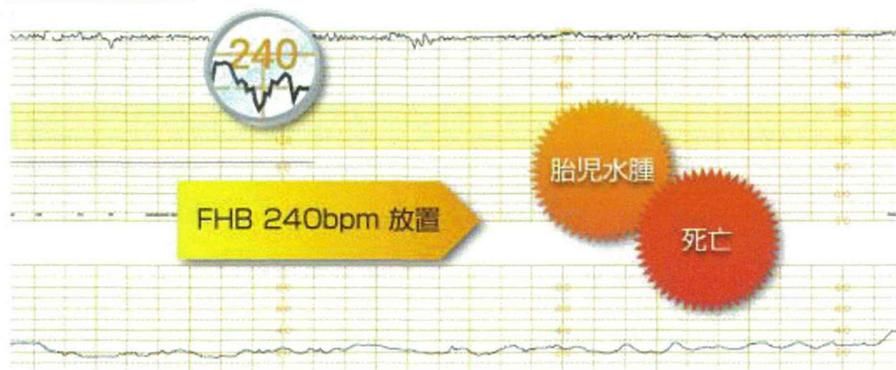
### お問合せ窓口

(事務局) 国立循環器病研究センター 周産期・婦人科 三好 剛一、(秘書) 竹内 曜子  
〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1  
Tel:06-6833-5012/ FAX:06-6872-6371 / Mail:taijihin@ml.ncvc.go.jp

主任研究者: 三重大学産婦人科 池田 智明  
久留米大学小児科 前野 泰樹

## 胎児頻脈

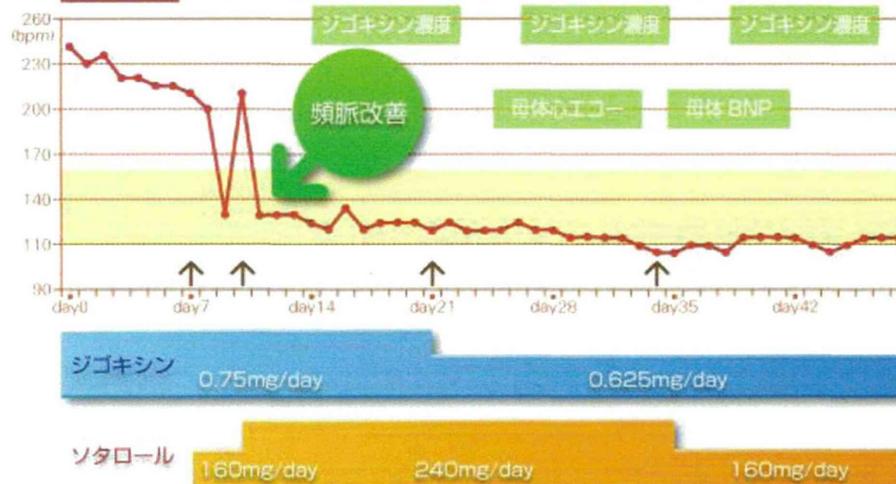
胎児頻脈を放置すると胎児心不全、胎児水腫に移行し子宮内胎児死亡、新生児死亡の原因となります。



平成 22 年から 5 年間で 50 例を目標に厚労科研の前向き研究が始まりました

### 治療例

妊娠 32 週、心房粗動、240bpm ジゴキシンの、ソタロールにより治療  
→ 頻脈は改善し、妊娠 39 週で 3200g の児を自然分娩で出生



平成 19 年：胎児頻脈性不整脈薬に対する後方視的全国アンケート調査

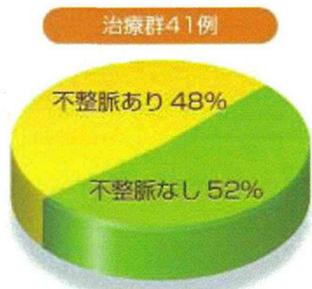
治療例 41 例中 37 例において胎児頻脈が改善



➔ 早産率、帝王切開率、新生児不整脈を有意に減少させた

胎児水腫合併症例においても死亡率低下の可能性はある

新生児不整脈出現率



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

### 選択基準

- 胎児心拍 180bpm 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
  - 心房粗動
- \* 頻脈性不整脈の持続とは、胎児心拍数モニタリング 40 分、胎児心エコーで 30 分の 50% 以上に認めるもの
- 妊娠 22 週以降、37 週未満
- 単胎
- 試験参加について、患者本人から文書で同意が得られている

### 除外基準

- 母体が精神疾患を合併しており、研究への参加が困難である
- 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 (抗不整脈薬が禁忌など)
- 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異常など)

- 13 trisomy, 18 trisomy などの染色体異常
- 重篤な心構造異常や心外合併症
- 頻脈性不整脈以外の原因が考えられる胎児水腫または胎児腔水症



2014 月 11 月 14 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」  
実施施設各位

事務局  
データセンター

## CRF の記載方法、及びデータクリーニングについて

CRF の記載方法についての注意点をお知らせします。また、症例登録後の CRF データのクリーニングについても記載しておりますので、内容ご確認下さい。既に症例を御登録頂いております施設にはクリーニング結果も別途送付しますので、併せてご確認下さい。お忙しい中お手数お掛けしますが、宜しくお願い致します。

内容について疑問点・不明点など御座いましたら、下記問合せ先までご連絡下さい。

### 連絡事項

1. CRF：その他併用薬：母体・新生児の区別 (p.2 参照)
2. CRF：服用量変更時の理由について (p.2 参照)
3. CRF：記載時のルールについて
4. データクリーニング (p.4 参照)

(問い合わせ先：事務局)  
国立循環器病研究センター 周産期・婦人科  
[担当者] 三好剛一、竹内曜子  
<taijihin@ml.ncvc.go.jp>  
Tel. 06-6833-5012  
Fax. 06-6871-0667

1. CRF：その他併用薬：母体・新生児の区別

CRF Ver3.10 より、併用薬が【母体に投与】されたのか、【分娩後の新生児に投与】されたのかを区別する為、「新生児[ ]」のチェック欄が追加されました。新生児に投与した場合は「新生児[✓]」欄にチェックをして下さい。

visit	治療中	その他の併用薬剤	
0□ない 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
1	<input type="checkbox"/>	ロキソプロフェンナトリウム水和物	2☑経口 1□静脈内投与 3□他
2	<input checked="" type="checkbox"/>	塩酸リドカイン注射液	2□経口 1☑静脈内投与 3□他

※ 既に記載されている CRF をお送り頂いている施設で区別を記載されていない場合は、母体 or 新生児の別が判るよう欄外に記載の上、再送お願いします。

2. CRF：服用量変更時の理由について

「投与量変更理由」ですが、『“既存の投与量” から変更する理由』を同じ行に記載して下さい。  
対象 … ジゴキシン服用記録、ソタロール服用記録、フレカイニド服用記録

維持期

	1日投与量	開始日 ~ 終了日	投与量変更理由
1	☑ 0.75mg □ ( )mg	__ 8 / __ 26 ~ __ 8 / __ 31	1□ 無効 2□ 有害事象 3☑ 血中濃度測定結果 4□ その他 ( )
2	□ 0.75mg ☑ ( 0.625 )mg	__ 9 / __ 1 ~ __ 9 / __ 5	1□ 無効 2□ 有害事象 3□ 血中濃度測定結果 4□ その他 ( )

投与量を 0.75 から 0 変更する理由

『“既存の投与量” から変更した理由』ではありませんので、ご注意下さい。

維持期

	1日投与量	開始日 ~ 終了日	投与量変更理由
1	☑ 0.75mg □ ( )mg	__ 8 / __ 26 ~ __ 8 / __ 31	1□ 無効 2□ 有害事象 3☑ 血中濃度測定結果 4□ その他 ( )
2	□ 0.75mg ☑ ( 0.625 )mg	__ 9 / __ 1 ~ __ 9 / __ 5	1□ 無効 2□ 有害事象 3☑ 血中濃度測定結果 4□ その他 ( )

投与量を 0.625 に × 変更した理由

3. CRF：記載時のルールについて

“複数選択”との記載がない限り、選択肢は択一です。

状態を選択する場合は、半分以下の場合は正常、以上の場合はその状態を選択して下さい。

また、診断での sinus rhythm は、全く無かった場合にのみ選択して下さい。

以下は例です。

**胎児【エコー】（胎児不整脈）（胎児水腫、肺低形成）**

診断	<input checked="" type="checkbox"/> 0 sinus rhythm	<input checked="" type="checkbox"/> 1 AFL	<input type="checkbox"/> 2 SVT(short)
	<input type="checkbox"/> 3 SVT(long)	<input type="checkbox"/> 4 その他	

診断	<input type="checkbox"/> 0 sinus rhythm	<input checked="" type="checkbox"/> 1 AFL	<input type="checkbox"/> 2 SVT(short)
	<input type="checkbox"/> 3 SVT(long)	<input type="checkbox"/> 4 その他	

頻脈評価法ですが、実際に実施した方法ではなく『判断した評価法』を選択して下さい。両方で頻脈が認められた場合は、長い方を取り択一選択をお願いします。

例) 両方の方法を実施したところ、モニタリング 40 分では頻脈持続時間が 20 分。

超音波 30 分では、頻脈持続時間が 10 分だった場合は

頻脈持続時間	<u>20</u> 分	評価法	<input checked="" type="checkbox"/> 1 モニタリング 40 分
			<input checked="" type="checkbox"/> 2 超音波 30 分



評価法	<input checked="" type="checkbox"/> 1 モニタリング 40 分
	<input type="checkbox"/> 2 超音波 30 分

#### 4. データクリーニング

症例登録後に送付いただいた CRF のデータは、データセンターでデータチェックを実施します。チェックの結果、問い合わせが必要と判断された項目については一覧表をお渡ししますので、内容をご確認の上、必要に応じて CRF を修正、修正が不要の場合は一覧表の「修正なし」に「✓」を入れて下さい。確認が全て終わりましたら、事務局まで加筆修正した「CRF」と「一覧表」を再送付下さい。

##### 手順 1. 問合せ一覧の内容を確認し対応

問い合わせ一覧表 (例)

その状態が正しくデータ変更が無い場合、一覧表の[変更なし]に✓を入れて下さい

症例番号	問合せ内容	変更なし
A-001		
<b>(CRF1-1)登録後7日以内[B01]</b>		
欠測 00000001 1_0104	(CRF1-1)登録後7日以内(3_4) 母体心電図検査日が欠測です。 ※欠測の場合はMD 記載下さい。MD 記載の場合は、問合せしません。	✓
<b>(CRF2)分娩直前・分娩時[E01]</b>		
日付の不整合 90000000 9	分娩日以降の検査項目に、分娩日より前の検査結果が記載されています。内容ご確認下さい。 [項目]=母体(理学所見)測定日(VSDAT) [分娩日]=2011/06/22 [測定日]=2011/06/20 [差]=-2	

↓

CRF (例)

修正が必要な場合、CRF の修正箇所を二重線で取り消し、正しい値+修正日を記載して下さい

母体【理学所見】(Vital)	
測定日	<del>20 1 1 年 6 月 2 0 日</del> 2011/6/22(2011/8/29 修正)
血 圧	収縮期血圧 1 1 0 mmHg / 拡張期血圧 7 3 mmHg
体 温	3 6 . 5 °C
脈拍数	6 9 bpm

##### 手順 2. 記載した「問合せ一覧表」と「CRF」を事務局に送付

## 胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与の安全性に関する研究

研究分担者 池田 智明 三重大学産婦人科 教授  
研究分担者 前野 泰樹 久留米大学小児科 准教授

### 研究要旨

胎児頻脈性不整脈は、頻脈が持続した場合、胎児心不全、胎児水腫より胎児・新生児死亡に至り予後不良となる。胎児頻脈性不整脈に対して、母体を通して抗不整脈薬を投与する胎内治療の有効性が報告されている。その結果を踏まえ、胎児頻脈性不整脈に対するプロトコール治療の有効性および安全性を検証することを目的として、多施設共同・単一群・介入試験を開始し、試験を継続中である。

臨床試験の予定登録数は50例で、予定研究期間は5年間である。症例登録は平成27年1月までに35例あり、平成26年度は外部組織による安全性評価委員会を5回開催し計11症例について検討を行なった。いずれも安全性には問題なく試験の継続を認めるとの審査結果であったが、とくに抗不整脈薬の併用例において、嘔気、徐脈・房室ブロックなどの母体副作用が比較的高率に出現することが再確認された。一方、症例の集積とともに胎児超音波による胎児不整脈診断の限界も徐々に明らかになってきた。施設拡大後の胎児不整脈診断・治療の正確性および母体・胎児への安全性を確保するため、有害事象報告や注意喚起を継続的に行なう必要があると考えられた。

### 共同研究者

稲村昇	大阪府立母子保健総合医療センター	白石公	国立循環器病研究センター
左合治彦	国立成育医療研究センター	坂口平馬	国立循環器病研究センター
賀籐均	国立成育医療研究センター	山本晴子	国立循環器病研究センター
安河内聰	長野県立こども病院	濱崎俊光	国立循環器病研究センター
川滝元良	東北大学	桂木真司	榊原記念病院
萩原聡子	神奈川県立こども医療センター	三好剛一	国立循環器病研究センター
堀米仁志	筑波大学		
与田仁志	東邦大学医療センター大森病院		
竹田津未生	埼玉医科大学国際医療センター		
板倉敦夫	順天堂大学		
生水真紀夫	千葉大学		
尾本暁子	千葉大学		
新居正基	静岡県立こども病院		
室月淳	宮城県立こども病院		
小原延章	国立循環器病研究センター		
清水渉	日本医科大学		

### A. 研究目的

胎児頻脈性不整脈は1分間に180以上の心拍数が持続するものと定義され、上室性頻脈が約70%、心房粗動が約30%でこの2つで大部分を占める。自然軽快するものもあるが、頻脈が持続した場合、胎児心不全、胎児水腫より胎児・新生児死亡に至り予後不良となる。胎児頻脈性不整脈に対して、母

体を通して抗不整脈薬を投与する胎内治療の有効性が近年報告されている。平成19年の本邦における3年間の全国調査により、本邦でも経母体的抗不整脈薬投与が行われており、胎児頻脈の改善、新生児不整脈の出現率、早産率、帝王切開率の減少が示され、胎児治療の有効性が確認された。しかしながら、薬剤の種類や投与量などの治療方針は施設間で異なっており、一定のコンセンサスが得られていない。また、母体・胎児への有害事象については未だ十分な評価がなされていない。

本研究は胎児頻脈性不整脈に対する治療プロトコルを作成し、多施設共同の前向き試験として実施することにより、胎児治療の有効性および母体・胎児への安全性を検証することを目的としている。

## B. 研究方法

本研究は多施設共同・単一群・介入試験で、目標症例数は50例（平成22年10月より平成27年6月まで）である。本年度も引き続き症例の集積に努めた。本臨床試験では、胎児不整脈診断・治療の正確性および母体・胎児への安全性を確認する目的で外部組織よりなる安全性評価委員会が設置されているが、本年度は5回開催され計11症例が審議された（下記参照）。また、これまでの安全性評価委員会における症例検討を通して、胎児不整脈治療に伴う母体・胎児の有害事象が当初の認識よりも頻度が高いことが判明してきた。それを受けて、本年度までに審議が終了した32症例における副作用の集計を行なった。

【安全性評価委員会】（資料10）

第11回安全性評価委員会 平成26年5月23日  
症例21を審議

第12回安全性評価委員会 平成26年7月5日  
症例22、23を審議

第13回安全性評価委員会 平成26年10月5日  
症例24、25を審議

第14回安全性評価委員会 平成26年12月12日  
症例26～28を審議

第15回安全性評価委員会 平成27年2月12日  
症例29、32、33を審議

## C. 研究結果

### 1. 安全性評価委員会

本臨床試験の開始当初から引き続いて、ジゴキシン3症例、ソタロール1症例のいずれかを満たした時点で、安全性評価委員会を開催した。本年度は5回開催し計11症例について検討を行なった。

#### 1) 第11回安全性評価委員会（資料11）

症例21（E-004）が審議された。本症例は内臓心房錯位症候群を含む複雑心奇形である可能性が高いが、当該施設から提示された検査記録からは十分な確認できなかった。また、胎児不整脈診断に関しても、根拠となる胎児超音波記録が long VA と判断するには不十分であった。

プロトコル違反等の母体、胎児ともに安全性に関わる問題は認められないため、臨床試験の継続は認められた。しかし、後の診断の検証のために可能な限り動画を含む検査データを保存すること、および必要なデータの安全性評価委員会への提供を、研究参加施設に対して徹底するように勧告を受けた。

#### 2) 第12回安全性評価委員会（資料12）

症例22（A-008）は、ジゴキシン単剤によ

る経胎盤治療が開始され頻拍の頻度は減少したが、母体の嘔気に対してジゴキシンを減量した後に胎児頻拍の再増加を認めたため、ソタロールの併用を開始して著効を得た症例である。母体有害事象としてジゴキシリン・ソタロール併用時のⅡ度房室ブロックが挙げられているが、もともと無症候性に有していた可能性も否定できなかった。

症例23 (A-009) は、ジゴキシリン・ソタロールの併用投与では頻拍の改善が得られず、third line のフレカイニドに変更して頻拍と胎児水腫の改善が得られた症例である。母体のジゴキシリン血中濃度上昇に伴い消化器症状（嘔気、気分不良）が見られたが、休薬により改善、減量して再開後も症状の再発はなかった。フレカイニド併用後に母体のQTc延長とT波の平定・陰性化を認めたが、休薬により改善した。妊娠末期には体型変化に伴うT波の形態変化も加わるため、心電図の判読が難しくなることが推察された。

以上、安全性評価の観点から検討が行われ、プロトコールに準拠した経胎盤治療が実施されており、本試験の継続を認めるとの判断であった。

### 3) 第13回安全性評価委員会（資料13）

症例24 (J-004)、25 (A-010) が審議され、安全性評価の観点からは問題ないと判断されたが、胎児不整脈診断の限界が示唆された。

両症例の胎児心エコー検査に基づく不整脈の診断は上室性頻拍 short AV と心房粗動であり、その診断と治療はプロトコールに記載された方法に準拠して行われたと判断されたが、新生児期に心房頻拍の出現を認め、胎児期にも同様の不整脈であったと考

えるべきと結論された。胎児期と出生後で頻脈性不整脈の診断齟齬が認められ、その点については現在の胎児診断法の限界ともいえるが、可及的に正確な診断に基づく治療を行なうためには、胎児心磁図や胎児心拍モニター等を合わせて判断する必要があると考えられた。

### 4) 第14回安全性評価委員会（資料14）

症例26 (A-011)、27 (J-005)、28 (C-001) が審議された。3症例ともジゴキシリン単剤による経胎盤治療を開始し、治療開始10日目～14日目までに比較的速やかに頻拍の改善を認めた。症例26 (A-011) において、ジゴキシリン血中濃度高値に伴って、母体に嘔気とⅠ度房室ブロック、および嘔吐時のpauseが生じているが、休薬により改善しており、ジゴキシリンの副作用と考えられるが重篤なものとは言えず、安全性評価の観点から試験の継続は問題ないと判断された。

### 5) 第15回安全性評価委員会（資料15）

症例29 (A-012)、30 (E-005)、32 (B-002)、33 (A-013) が審議された。母体有害事象として、嘔気、夜間入眠時に軽度の徐脈およびⅡ度房室ブロックを2症例ずつで認めたが、薬剤減量によりいずれも軽快している。4症例ともプロトコールに準拠した経胎盤治療が実施されており、安全性評価の観点から試験の継続は問題ないと判断された。

## 2. 有害事象のまとめ（資料16）

平成22年10月～平成27年2月までに安全性評価委員会で審議された32例を対象として、母体・胎児・新生児への副作用を集計した。各施設から報告された有害事象のうち、安全性評価委員会において胎児治療との因果

関係が確定的もしくは完全には否定できなかったものを副作用と判断した。32例の投与薬剤はジゴキシン単剤17例、ソタロール単剤3例、ジゴキシン・ソタロールの併用10例、ジゴキシン・フレカイニドの併用2例で、投与期間は1-8週（中央値2週）であった。

母体の副作用は24例（75%）で認め、嘔気・嘔吐の消化器症状が16例（50%）と最も多く、軽度の徐脈7例（22%）、I度房室ブロック2例（6%）、II度房室ブロック8例（25%）であった。ジゴキシン単剤と比べ、ソタロールを併用した場合において、いずれの副作用も2倍の出現頻度であった。ジゴキシン・ソタロール併用の1例で MobitzII 型房室ブロックが持続したため早期娩出となった。ジゴキシン・フレカイニドの併用例において QTc 延長のため薬剤減量した症例を1例認めた。

胎児の副作用は5例（16%）で認め、軽度の徐脈が4例（13%）と最も多かった。投与から出現までは2-34日（中央値6日）であった。ジゴキシン・ソタロールを併用した1例で高度房室ブロックを来した。この症例は胎児水腫が進行した重症例で、かつ多発奇形を合併しており救命不能であった。

新生児の副作用はジゴキシン・ソタロールを併用した1例（3%）のみに、軽度の徐脈を認めた。

#### D. 考察

症例集積の増加に伴って、平成26年度は外部組織による安全性評価委員会が過去最多の5回開催され、計11症例について検討が行なわれた。審議の結果、プロトコール違反等の母体・胎児ともに安全性に関わる問題は認められないため、臨床試験の継続が

認められた。

安全性評価委員会において前向きに症例を審議していく中で、胎児不整脈治療に伴う母体・胎児の有害事象が当初の認識よりも頻度が高いことが判明してきた。それを受けて、昨年度に引き続いて、本年度までに審議が終了した32症例を対象として副作用の集計を行なった。重篤なものは認めなかったものの、母体副作用は75%と高率に認められた。特にジゴキシン・ソタロールの併用例で、ジゴキシン単剤と比べて2倍の出現頻度であった。嘔気などの消化器症状、軽度の徐脈・房室ブロックが主体であり、その大部分は薬剤減量により対処が可能であった。しかし、中には母体・胎児の徐脈（房室ブロック）が高度化し早期娩出となった症例もあるため、産科、新生児科および循環器内科が完備された施設で慎重な管理を要すると考えられた。今後も、メーリングリストなどを通して研究協力施設で情報を共有するとともに、周産期関連学会で報告していくことで全国に注意喚起を促していく予定である。

一方で、症例の集積とともに胎児超音波による胎児不整脈診断の限界も徐々に明らかになってきた。本臨床試験では、現時点でスタンダードとされるドップラ法を用いた診断方法を採用しているが、それに準拠して診断した場合にも胎児期と出生後で頻脈性不整脈の診断齟齬が認められる症例が少なからず存在することが判明してきた。その点については現在の胎児診断法の限界ともいえるが、胎児心磁図、経腹壁胎児心電図、胎児心拍モニター等を組み合わせることによって、診断の精度を高めることが今後の課題と考えられた。後から診断を検

証するためにも、可能な限り動画を含む検査データを保存するように、研究参加施設に対して徹底していく予定である。

## E. 結論

本臨床試験も開始より4年経過し症例集積が進むにつれて、胎児不整脈治療に伴う副作用などこれまで見過ごされていた問題点もさらに明らかになってきた。一方で、胎児超音波に依存する胎児不整脈診断の限界、および診断精度を高めるための今後の課題が明らかになってきた。本邦における胎児不整脈治療が有効かつ安全に行われるようになるためにも、本臨床試験を完遂して診断および治療プロトコルを確立する必要があると考えられた。

## F. 健康危険情報

特にジゴキシンとソタロールの併用例で母体の副作用が比較的高率に認められた。母体・胎児の徐脈（房室ブロック）が高度化した症例や子宮内胎児死亡に至った症例もあり、各施設の NICU（新生児集中治療室）の管理能力も勘案し、母体・胎児の安全性のためにはプロトコル治療の中断、早期娩出も辞さないことが肝要である。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Miyoshi T, Sakaguchi H, Katsuragi S, Ikeda T, Yoshimatsu J. Novel fetal ectopic atrial tachycardia findings on cardiocography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015, in press
- 2) Miyoshi T, Maeno Y, Sago H, Inamura N, Yasukohchi S, Kawataki M,

Horigome H, Yoda H, Taketazu M, Shozu M, Nii M, Kato H, Hayashi S, Hagiwara A, Omoto A, Shimizu W, Shiraishi I, Sakaguchi H, Nishimura K, Ueda K, Katsuragi S, Ikeda T. Fetal bradyarrhythmia associated with congenital heart defects: A nationwide survey in Japan. *Circ J.* 2015, in press

- 3) Yamahara K, Harada K, Ohshima M, Ishikane S, Ohnishi S, Tsuda H, Otani K, Taguchi A, Soma T, Ogawa H, Katsuragi S, Yoshimatsu J, Harada-Shiba M, Kangawa K, Ikeda T. Comparison of angiogenic, cytoprotective, and immunosuppressive properties of human amnion- and chorion-derived mesenchymal stem cells. *PLoS One.* 9(2):e88319, 2014
- 4) Miyazaki K, Furuhashi M, Ishikawa K, Tamakoshi K, Ikeda T, Kusuda S, Fujimura M. The effects of antenatal corticosteroids therapy on very preterm infants after chorioamnionitis. *Arch Gynecol Obstet.* 289(6): 1185-90, 2014
- 5) Tamura N, Kimura S, Farhana M, Uchida T, Suzuki K, Sugihara K, Itoh H, Ikeda T, Kanayama N. C1 Esterase Inhibitor Activity in Amniotic Fluid Embolism. *Crit Care Med.* 42(6):1392-6, 2014
- 6) Neki R, Miyata T, Fujita T, Kokame K, Fujita D, Isaka S, Ikeda T, Yoshimatsu J. Nonsynonymous mutations in three anticoagulant genes in Japanese patients with adverse pregnancy outcomes. *Thromb Res.* 133(5):914-8, 2014
- 7) Sasaki Y, Ikeda T, Nishimura K, Katsuragi

- S, Sengoku K, Kusuda S, Fujimura M. Association of Antenatal Corticosteroids and the Mode of Delivery with the Mortality and Morbidity of Infants Weighing Less than 1,500 g at Birth in Japan. *Neonatology*. 106(2):81-6, 2014
- 8) Fukuda K, Masuoka J, Takada S, Katsuragi S, Ikeda T, Iihara K. Utility of Intraoperative Fetal Heart Rate Monitoring for Cerebral Arteriovenous Malformation Surgery during Pregnancy. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 54(10):819-23, 2014
- 9) Tanaka H, Kamiya C, Katsuragi S, Tanaka K, Miyoshi T, Tsuritani M, Yoshida M, Iwanaga N, Neki R, Yoshimatsu J, Ikeda T. Cardiovascular events in pregnancy with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J*. 78(10):2501-6 2014
- 10) Saito H, Iwata O, Okada J, Hirose A, Kanda H, Matsuishi T, Suda K, Maeno Y. Refractory pulmonary hypertension following extremely preterm birth: paradoxical improvement in oxygenation after atrial septostomy. *Eur J Pediatr*. 173:1537-40, 2014
- 11) Okamura H, Kinoshita M, Saito H, Kanda H, Iwata S, Maeno Y, Matsuishi T, Iwata O. Noninvasive surrogate markers for plasma cortisol in newborn infants: utility of urine and saliva samples and caution for venipuncture blood samples. *J Clin Endocrinol Metab*. 99:E2020-4, 2014
- 12) 三好剛一、池田智明. 胎児頻脈性不整脈に対する胎児薬物療法. 産婦人科の実践. 63(4):519-25, 2014
- 13) 三好剛一、前野泰樹、左合治彦、稲村昇、安河内總、川滝元良、堀米仁志、竹田津未生、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、西村邦宏、上田恵子、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（胎児徐脈の胎児治療に関する現状調査2002-2008より）. *日本周産期・新生児医学会雑誌*. 50(1):136-8, 2014
- 14) 村林奈緒、池田智明. 胎児脳モニタリング 胎児心拍数モニタリング. *周産期医学*. 44(6):737-40, 2014
- 15) 大谷健太郎、徳留健、岸本一郎、池田智明、中尾一和、寒川賢治. 授乳期における内因性心臓ナトリウム利尿ペプチド系による心保護作用のメカニズム解析. *血管*. 37(3):93-7, 2014
- 16) 前野泰樹. 徐脈はなぜ生じるのですか. 観察と対応のポイントを教えてください *NEONATAL CARE 2014年春季増刊 新生児の診察・ケア Q&A 早産・ハイリスク編*. 286-7, 2014
- 17) 前野泰樹. 不整脈はなぜ生じるのですか. 観察と対応のポイントを教えてください *NEONATAL CARE 2014年春季増刊 新生児の診察・ケア Q&A 早産・ハイリスク編*. 288-90, 2014
- 18) 前野泰樹. 胎児心エコー検査の初歩. *日本小児循環器学会雑誌*. 30(2): 112-8, 2014
- 19) 前野泰樹. ハイリスク児 主要症候に対する診断学的アプローチ チアノーゼ. *NICU マニュアル第5版*. 77-80, 2014
- 20) 前野泰樹. ハイリスク児 主要症候に対する診断学的アプローチ 心雑音. *NICU マニュアル第5版*. 80-5, 2014

- 21) 廣瀬彰子、前野泰樹. 母体疾患に関連する胎児心疾患. HRART' s Selection 妊婦に伴う循環器疾患 心臓. 46(11):1436-44, 2014
2. 学会発表
- 1) 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、萩原聡子、尾本暁子、白石公、坂口平馬、上田恵子、桂木真司、池田智明「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-有害事象報告-」第20回日本胎児心臓病学会学術集会 2.14-15/' 14 静岡
- 2) 三好剛一、池田智明、田中博明、左合治彦、川滝元良、与田仁志、生水真紀夫、尾本暁子、桂木真司「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-有害事象報告-」第66回日本産科婦人科学会学術講演会 4.18-20/' 14 東京
- 3) 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、新居正基、生水真紀夫、賀藤均、白石公、坂口平馬、上田恵子、桂木真司、池田智明「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-有害事象報告-」第50回日本小児循環器学会総会・学術集会 7.3-5/' 14 岡山
- 4) 三好剛一、前野泰樹、左合治彦、稲村昇、川滝元良、堀米仁志、与田仁志、生水真紀夫、萩原聡子、尾本暁子、白石公、上田恵子、桂木真司、池田智明「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-有害事象報告-」第50回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会 7.13-15/' 14 千葉
- 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、竹田津未生、生水真紀夫、新居正基、上田恵子、桂木真司、池田智明「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-有害事象報告-」第37回日本母体胎児医学会学術集会 11.7-8/' 14 長崎
- 6) Maeno Y. Trans-Placental Treatment of Fetal Tachyarrhythmia. Pediatric Academic Societies and Asian Society For Pediatric Research 2014.5.3-6 (Vancouver, Canada)
- 7) 前野泰樹. 胎児心エコーへの第一歩. 第16回産婦人科 ME セミナー (西日本) 2014.2.23 (福岡)
- 8) 前野泰樹. こうすれば胎児の心臓が見えてくる: 胎児心エコーが好きになるちょっとしたコツ. 第一回関東胎児心エコー勉強会 2014.3.8 (埼玉)
- 9) 前野泰樹. 臨床に活かす心エコー所見術前後の心機能評価. 教育セミナー 第50回日本小児循環器学会総会・学術集会 2014.7.3-5 (岡山)
- 10) 前野泰樹. 小児科医が知っておきたい胎児治療の今. 宗像小児科医講演会 2014.7.24 (宗像)
- 11) 前野泰樹. 第59回神奈川胎児エコー研究会 アドバンス講座 2014.11. 23-24 (福岡)
- 12) 前野泰樹、廣瀬彰子、木下正啓、寺町陽三、吉本裕良、岸本慎太郎、工藤嘉