

公、須田憲治、松石豊次郎. 2:1房室伝道を呈する胎児徐脈として紹介された正常心内構造症例の経過. 第50回日本小児循環器学会総会・学術集会 2014.7.3-5 (岡山)

- 13) 前野泰樹、廣瀬彰子、上妻友隆、堀之内崇士、原直子、木下正啓、津田兼之介、海野光昭、神田洋、嘉村敏治、松石豊次郎、岩田欧介. 2:1房室伝道による胎児徐脈にて紹介された正常心内構造症例の診断と出生前、出生後経過. 第50回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会 2014.7.13-15 (浦安)
- 14) 池田智明. 胎児心拍モニタリング. 第27回神奈川母性衛生学会 関内ホール第一会場 教育講演. 2014.02.08
- 15) 池田智明. 心臓病合併妊娠の母児の予後. 第50回日本周産期・新生児医学会学術集会 シンポジウム. 2014.07.15
- 16) 池田智明. 硫酸マグネシウムと周産期医療. 第35回日本妊娠高血圧学会学術集会

教育講演. 2014.09.20

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

3. その他

資料

資料10. 安全性評価委員会

資料11. 第11回安全性評価委員会 勧告

資料12. 第12回安全性評価委員会
議事録・報告

資料13. 第13回安全性評価委員会 勧告

資料14. 第14回安全性評価委員会 勧告

資料15. 第15回安全性評価委員会 勧告
(仮)

資料16. 有害事象のまとめ (32例)

安全性評価委員会

症例

平成 23 年 4 月 16 日	第 1 回安全性評価委員会	1 - 3
平成 23 年 7 月 7 日	第 2 回安全性評価委員会	4
平成 24 年 4 月 28 日	第 3 回安全性評価委員会	5 - 7
平成 24 年 7 月 4 日	第 4 回安全性評価委員会	7

※重篤な有害事象（胎児死亡）のため、約 3 ヶ月間、試験中断

平成 24 年 12 月 1 日	第 5 回安全性評価委員会	8 - 10
平成 25 年 1 月 18 日	第 6 回安全性評価委員会	11 - 12
平成 25 年 7 月 13 日	第 7 回安全性評価委員会	13、15
平成 25 年 11 月 8 日	第 8 回安全性評価委員会	19

※重篤な有害事象（胎児死亡）のため、約 1 ヶ月間、試験中断

平成 25 年 12 月 23 日	第 9 回安全性評価委員会	14、16 - 17
平成 26 年 2 月 15 日	第 10 回安全性評価委員会	18、20
平成 26 年 5 月 23 日	第 11 回安全性評価委員会	21
平成 26 年 7 月 5 日	第 12 回安全性評価委員会	22、23
平成 26 年 10 月 5 日	第 13 回安全性評価委員会	24、25
平成 26 年 12 月 12 日	第 14 回安全性評価委員会	26 - 28
平成 27 年 2 月 12 日	第 15 回安全性評価委員会	29、32、33

胎児頻脈性不整脈治療 臨床試験
第 11 回安全性評価委員会 勧告

平成 26 年 6 月 15 日

臨床試験主任研究責任者
池田智明殿

臨床試験安全性評価委員長

西島 信



(総合病院鹿児島生協病院小児科)

【勧告】症例 E-003 に関して安全性評価の観点から検討を行い、プロトコール違反等の試験継続に関して問題となる事項は認めなかった。本試験の継続に関しては以下の点を再確認の上で継続を認める。

1. 本症例は参考症例として扱う。
2. 研究参加施設に対して、後の診断の検証と安全性評価のために可能な限り動画を含む検査データの保存と必要なデータの安全性評価委員会への提供を再確認、徹底すること。

【安全性評価の要点】

1. 症例 E-003 の経胎盤治療において、プロトコール違反等の母体、胎児ともに安全性にかかわる重要な問題は認められず、臨床試験の継続は認めてよい。
2. しかし、症例 E-003 に関して以下の点で通常の long VA SVT として考えるには問題があるため、本試験研究においては参考症例と取り扱うべきである。
 - ① 児の心大血管の形態診断が登録時の情報と出生後では異なっており、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、当該施設から紹介された検査記録からは確認できなかった。
 - ② 胎児不整脈診断に関して根拠となるドプラー記録は肝静脈・下行大動脈波形によるものであるが、long VA と判断するには画像データと説明が不十分である。
 - ③ 出生後の児の心電図の記録から頻脈性不整脈が通常の WPW 症候群に見られるものとは異なり、Twin AV node、double SA node 等の複雑心奇形にも合併する刺激伝導系の異常に見られる不整脈の可能性があるが、記録からは確認できない。
3. 母体の QT 延長の有無は安全性評価の上で重要であるが、Bazett 法 (B 法) では HR 75bpm 以上の頻脈では正確性に欠けるため、Fredericia 法 (F 法) の併用を勧めたが、

本症例での判断はB法のみで行われている。一方、F法での異常値の判断基準はプロトコルの運用基準に明記されていないため早急に運用基準に追加説明を要する。また、妊娠中の心電図記録の問題点としてT波の終末が判定しにくい点も指摘され、QT延長を判断しにくい場合には安全性の点から治療中止も考慮する慎重さが求められる。

本研究は胎児の頻脈性不整脈に対して、より有効で安全な治療を行うために標準化を第一の目的として始められた臨床試験である。母体内の胎児の医療という限界を踏まえたうえで心大血管系の形態診断、機能診断、不整脈診断を行い、それに基づいて胎児治療の有用性が有害性を上回ると判断される場合に母体に薬物投与を行って胎児の不整脈治療を行うものである。試験研究参加施設には形態診断と不整脈診断（得られたデータの胎児診断時点での判断）が信頼できる力量があることが必要な条件である。改めてこのことを試験参加施設に確認し、高いレベルの診断力と安全性に配慮した試験継続を望むものである。

胎児頻脈性不整脈治療 臨床試験
第12回安全性評価委員会 報告

平成26年7月20日

臨床試験主任研究責任者
池田智明殿

臨床試験安全性評価委員長
西島 信
(総合病院鹿児島生協病院小児科)

【勧告】症例 A-008、A-009 に関して安全性評価の観点から検討を行い、プロトコールに準拠した経胎盤治療が行われており、本試験の継続を認める。
今後の症例のために以下の2点に留意することを勧める。

【安全性評価の要点】

1. 症例 A-008 は胎児の AFL に対してジゴキシン・ソタロールの併用投与が有効であった症例である。母体有害事象としてジゴキシン・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、薬剤との関連があるか、もともと母体に無症状のⅡ度房室ブロックがあったと考えるかの判断のために、母体の産褥期の2回のホルター心電図記録を検証しておくこと。
2. 症例 A-009 は胎児の short VA の SVT に対してジゴキシン・ソタロールの併用投与では頻拍の改善が得られず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。母体有害事象のうち、フレカイニド併用開始後の QT 延長と T 波平定・陰性化があるが、T 波の変化が母体妊娠末期の体型変化による影響か薬剤による有害事象かの判断は他の妊娠母体での T 波の変化との比較等が必要である。

第 12 回安全性評価委員会の論議のまとめ

【症例 A-008】

1. 症例 A-008 は妊娠 28 週 2 日に AFL と診断され、ジゴキシン単剤による経胎盤治療を開始され頻拍の頻度は減少したが母体の有害事象（吐き気）のためジゴキシンを減量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。
2. 母体有害事象のうちジゴキシン単独療法中の吐き気は薬剤休薬により速やかに改善した。ジゴキシン、ソタロール併用後のⅡ度房室ブロックに関しては自覚症状も産後のホルターでの pause の報告もなかったが、PR 延長があきらかでなく QRS が脱落しているため Mobitz 型の疑いがある。薬剤の有害事象か母体がもともと房室ブロックを有していた可能性の区別はできない。妊娠前の心電図記録は確認できないので、出産後の 2 回のホルター心電図のものと記録を確認する必要がある（通常、ホルター解析の報告では pause は 2.5 秒以上に設定しているため、Ⅱ度 Mobitz でも pause としてチェックできていない可能性があるため、生の心電図の打ち出し記録を確認したほうがよい）。母体、胎児ともに安全性にかかわる重要な問題は認められなかった。
3. 児の有害事象としての高ビリルビン血症は日齢 4 で光線療法を受けて改善しており、新生児の生理的範囲内の黄疸と考えるとよいと判断される。

【症例 A-009】

1. 症例 A-009 は妊娠 26 週 5 日に胎児頻脈で紹介され、紹介時は頻拍の頻度は推定 5%未満で少なく治療せずに観察されたが、27 週 2 日に頻拍が持続して 80%以上となり、short VA、胎児水腫なしの上室性頻拍としてジゴキシンの経胎盤治療を開始したが改善なく、治療開始 6 日目からソタロールの併用を行っても頻拍が持続し胎児腹水の出現を認めたため、29 週 3 日からソタロールをフレカイニドに変更して著効が得られた症例である。
2. 母体有害事象は 2 事象を認めた。治療開始 5 日目で母体のジゴキシン血中濃度上昇にともない消化器症状（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。フレカイニド併用により母体の QT 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。休薬後に自然陣痛発来で分娩に至り、分娩後には母体心電図は経胎盤治療前と同様に回復した。この心電図変化では T 波の減高のため T 波の終末の判定も難しく、妊娠末期の体型変化に伴う T 波の形態変化も加わったためのものか、ジゴキシン・フレカイニド併用によるものかは、非薬剤投与時の心電図と比較することができないため判断できない。

3. 児の有害事象は出生後、日齢 10 での SVT (AVRT) の出現である。ATP 静注による頻拍停止後に、再発予防のためソタロールの投与を開始され、以後日齢 27 まで SVT の再発はなく退院した。頻拍発作であり日齢 10 での妊娠中の経胎盤治療による薬剤の影響とは考えにくいため、原疾患である AVRT の発症と考えてよいと判断された。胎児期に頻拍発作に有効でなかったソタロールが出生後に頻拍の再発予防に有効であったと判断できるか否かの疑問は残る。

胎児頻脈性不整脈治療 臨床試験
第 13 回安全性評価委員会 勧告

平成 26 年 12 月 8 日

臨床試験主任研究責任者
池田智明殿

臨床試験安全性評価委員長

西島 信



(総合病院鹿児島生協病院小児科)

【勧告】症例 J-004、A-010 に関して検討を行い、安全性評価の観点からはプロトコールに準拠した経胎盤治療が行われていると評価され、本試験の継続を認める。

両症例の胎児心エコー検査に基づく不整脈の診断は short AV SVT と AFL 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、両症例とも新生児期に心房頻拍 (AT) 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した。胎児期と出生後で頻脈性不整脈の診断齟齬が認められ、その点については別記の議事録のように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。

【安全性評価の要点】

1. 症例 J-004 は胎児の胎児水腫を伴わない short VA SVT という胎児頻脈性不整脈の診断のもとに、ジゴキシンの経胎盤投与、その後のソタロール併用の各段階で一時的な胎児頻拍の減少を得たが再燃し、妊娠 39 週 2 日に再々度の頻拍悪化を認めて分娩誘発で出生した症例である。新生児期に頻拍が認められ心房頻拍であったことから、胎児頻拍も心房頻拍によるものであったと考えられる。母体有害事象にも重篤なものはなかった。本症例では初回診断時の SVC/Ao の血流波形による解析では short VA SVT と判断されるが、経過中には中間～long VA と判断できる記録も見られており、不整脈を血流信号や M モードの壁運動で診断するための限界が指摘された。
2. 症例 A-010 は妊娠 32 週に胎児の 2:1 伝導の AFL の診断で紹介され、胎児水腫なし (右胸水のみ) の 2:1 伝導の心房粗動 (AFL) と診断され、プロトコールに基づいてジゴキシ単剤の経胎盤治療を開始された。比較的速やかに頻拍は改善し、母体有害事象である吐き気もジゴキシンの休薬と減量しての再開により改善した。妊娠 36 週

頃から心房期外収縮の再増加、short run の出現がみられ、妊娠 38 週 0 日で陣痛発来時に不整脈のため胎児心拍モニター判読不能のため、緊急帝王切開で分娩となった。児は出生直後から 220bpm 前後の心房頻拍 (AT) が持続して心房細動 (Af) も見られた。併存した動脈管開存の治療後も改善しなかったため、日齢 28 で人工呼吸管理の再開と沈静により改善した。βブロッカー (Bisoprolol) の投与下に心房期外収縮の自然消退を待つ方針である。本症例も胎児心エコー検査所見は心房粗動と判断されるが出生後も心房 rate 500bpm 前後で 2:1 伝導の AT が認められたことから、胎児頻脈性不整脈は AT であったと考えるのが妥当であるが、新生児期に Af に至ったことも含め、通常経験しない極めて稀な症例であると判断される。遺伝的素因、心房心筋炎等の疾患に留意して経過観察を継続する必要がある。ジゴキシンによる経胎盤治療・新生児治療と Af との因果関係は否定しきれないが、ジゴキシン血中濃度は母体、臍帯、新生児のいずれも出生時には高値ではなく、出生後のジゴキシン血中濃度も明らかな中毒量とは言えず、これまでの文献報告も見られない。

3. 2 症例とも胎児心エコー検査に基づく胎児診断法で心房頻拍の診断ができなかった。いずれもプロトコールに基づいた診断と治療を行っており、違反はなく心エコーによる胎児診断の限界と考えられる。現時点で臨床に即した診断方法として胎児心エコー法は極めて有用であるが、胎児心電図診断ではないため、その限界も知る必要があり、今後は可及的に一定の部位での血流を胎児の呼吸運動がないタイミングで記録する等、記録の仕方にも留意する必要がある。また胎児心エコー法以外の胎児心磁図、胎児心拍モニタリングの所見等の他の診断方法による補助診断も参考にして判断する総合的な視野での診断が重要である。

以上

胎児頻脈性不整脈治療 臨床試験

第14回安全性評価委員会 勧告

平成26年12月25日

臨床試験主任研究責任者
池田智明殿

臨床試験安全性評価委員長

西島 信



(総合病院鹿児島生協病院小児科)

【勧告】本臨床試験の第26~28症例目(症例A-011、J-005、C-001)に関して検討を行い、安全性評価の観点からはプロトコールに準拠した胎児診断と経胎盤治療が行われており、試験の継続を認める。

【安全性評価の要点】

1. 症例J-005は妊娠34週5日に、症例C-001は妊娠34週6日にそれぞれ胎児頻拍を指摘されて試験実施施設に紹介された胎児心房粗動、胎児水腫なしの症例で、いずれも入院後に胎児頻拍の持続時間がプロトコールの経胎盤治療開始基準に該当すると判断され、ジゴキシンの母体投与を開始し、治療開始10日目~14日目までに速やかに頻拍の改善を認めた症例である。症例J-005でみられた母体のBNP上昇、児の有害事象である新生児一過性多呼吸と気胸に関しては胎児治療に起因するものとはいえないと判断する。
2. 症例A-011における胎児不整脈診断と母体心電図の異常に関して以下の点が指摘され、胎児治療による副作用とは考えにくいが経過観察の必要性が示唆された。
 - ① 胎児心エコーの画像解析では通常の房室回帰性として説明するにはVA時間が短く、房室結節回帰性頻拍の可能性も指摘された。出生後の心電図では異常は見られず、胎児頻拍の正確な機序の説明には至らず、胎児心エコーによる不整脈診断の限界と考えられる。
 - ② 母体の有害事象としてジゴキシンの血中濃度高値に伴って認められた嘔気とそれに伴うI度房室ブロック、および嘔吐時のpauseは休薬により改善しており、迷走神経反射に伴うものが推定されジゴキシンの副作用と考えられるが重篤なものとは言えない。
 - ③ 治療開始75日目の母体の非持続性心室頻拍はジゴキシンの血中濃度が低値の時

に認められ、母体心電図のPRの変動については房室二重伝導路の存在が疑われるため、いずれも母体にもともと備わっていた可能性が指摘されるため母体心電図の経過を観察する必要性が指摘された。

胎児頻脈性不整脈治療 臨床試験

第15回安全性評価委員会 勧告（仮）

平成27年2月12日

臨床試験主任研究責任者
池田智明殿臨床試験安全性評価委員長
西島 信
(総合病院鹿児島生協病院小児科)

【勧告】本臨床試験の第29~30症例目（症例A-012、E-005）、および第32~33例目（症例B-002、A-013）の4症例に関して安全性評価の観点から検討を行い、各症例ともプロトコルに準拠した胎児診断と経胎盤治療が行われていると判断されたので試験の継続を認める。

【安全性評価の要点】

1. 症例A-012はshort VA SVTに対してDigoxinとSotalol、症例E-005はAFLおよびSVTに対してDigoxin、症例B-002とA-013はAFLに対してDigoxinの経胎盤治療が有効であった。
2. 児の基礎疾患として症例E-005で内臓逆位を伴う修正大血管転位症があったが、血行動態に重要な影響を伴うものではなく、臨床試験の対象として認められた。
3. 重篤な有害事象として以下の2点が報告されたが、適切に対処されていた。
 - ✓ 症例E-005で出生後にSVT発作のため入院期間延長があったが、原疾患であるWPW症候群に伴うSVT発作と判断され児への抗不整脈薬投与で改善していた。
 - ✓ 症例B-002で新生児期の一旦退院後の生後2週間で腹部膨満・小腸拡張により再入院、開腹手術を行ったが原因が特定されずに改善したことが報告された。胎児期の経胎盤治療との因果関係は否定しきれないが、日齢10日まで全身状態良好で退院した後の発症であり、強い因果関係とは考えられなかった。
4. 母体有害事象は症例A-012で嘔気と徐脈（洞性徐脈およびWenchebach型II度房室ブロック）、症例E-005で徐脈（Wenchebach型II度房室ブロック）、症例B-002で嘔気が報告されたが、いずれも内服中の抗不整脈薬の一旦中止もしくは減量により改善しており、適切に対処されていた。

胎児頻脈性不整脈経胎盤治療臨床試験

第 15 回 安全性評価委員会議事録

日時： 2015 年 2 月 12 日 19 時 30 分～21 時 30 分

場所： AP 京急 第 2 ビル 9 階会議室 M

出席： 安全性評価委員： 西島 信（委員長）、住友直方、中川雅生

事務局： 三好剛一、桂木真司

オブザーバー： 前野泰樹（試験責任医師）

欠席： 安全性評価委員： 川齋市郎

オブザーバー： 池田智明（試験責任医師）

議題： 症例 A-012、症例 E-005、症例 B-002、症例 A-013

【症例 A-012】

1. 症例 A-012 は short VA の上室性頻拍の診断で妊娠 26 週 1 日に、Digoxin による経胎盤治療を開始された。母体の徐脈（洞性徐脈、II 度 Wenckebach 型 AV block）のため Digoxin 減量、第 2 選択薬 Sotalol の追加投与により頻拍停止と胸腹水の改善を得た。再度母体徐脈のために 2 剤を中断して減量再開した後は新生児期に至るまで頻拍の再開は見られなかった。
2. 頻拍の機序：潜在性 WPW 症候群により PAC を契機にして reentry となった AVR と考えてよいだろう。PAC3 段脈と考えた画像に関しては、VA 時間が頻拍時の VA 時間とほぼ同じなので心室から心房への逆伝導の心房エコーを考えてよいと考えられ、AV 伝導の不応期に心房伝導したため reentry の頻拍にならなかったものと考えられる。
3. 母体有害事象：
 - ① 徐脈および II 度 Wenckebach 型房室ブロックは Digoxin によるもので、減量及び一時休薬により改善している。
 - ② 母体の吐き気は Digoxin の副作用と考えてよい。母体の Digoxin 血中濃度があまり高くないのに吐き気が出やすいのは、妊娠のより横隔膜が挙上して過換気状態になるため血清 K が低下しやすいためと考えられる。
 - ③ 母体の BNP 軽度高値を一過性に認めたが Digoxin 減量に伴う脈拍数上昇により改善したので、徐脈に伴い心室筋が伸展されることの影響もあるかもしれない。
4. 児の有害事象： 特記すべきことなし

【症例 E-005】

1. 症例 E-005 は胎児の心形態異常（内臓逆位、修正大血管転位）を有し、妊娠 30 週で胎児頻拍に気づかれ、妊娠 30 週 4 日に AFL の診断で当該施設に入院、血行動態に重要

な影響がない形態異常と判断されて試験に参加した。胸水、腹水が少量認められたが皮下浮腫は認めず、胎児水腫なしの AFL との判断で妊娠 30 週 6 日に Digoxin による経胎盤治療を開始され、治療開始 12 時間で速やかに頻拍は消失し胸腹水も改善したが、治療 9 日目に母体の Wenckbach 型 AV block を認め、Digoxin 減量、更に妊娠 37 週 0 日で胎児の軽度徐脈（100bpm 台）と胎動減少を認めて当直医の判断で Digoxin の母体投与を一時中止したところ、翌日（37 週 1 日）に胎児頻拍の再発を認めた。頻拍は初回の AFL とは異なり 275bpm の 1:1 伝導で SVT と診断され、持続はしなかったが、Digoxin 0.125 mg/day で母体投与を再開され、その後は胎児頻拍の再開も胎児徐脈も認めなかった。児は妊娠 37 週 2 日に前回帝王切開のため予定帝王切開で出生し、日齢 4 で 280bpm の SVT を認め、繰り返すためプレセデックス投与、インデラルの内服への変更で経過観察中に SVT の発作を認め、頻拍停止時の心電図で下記の δ 波を認めて修正大血管転位症に伴う間欠性 WPW 症候群と診断、Flecainide の内服を開始して退院。

2. 胎児心形態異常の評価：全内臓逆位、{I,D,D}、房室不一致、L-TGA（AO と PA は L-parallel）、心臓は mesocardia。VSD なし、房室弁逆流なしであり、胎児の血行動態に重要な影響はないと判断され、本臨床試験の症例としての登録は問題ないと判断される。内臓逆位の修正大血管転位症と考えてよいだろうが、Heterotaxy の可能性もあるため、出生後の胃の位置を確認してほしい。
3. 胎児頻拍の機序：PW による SVC/Ao の同時記録はされたが、c-TGA に伴う mesocardia であり大血管の関係が通常と異なるため時間測定が困難であったため AV/VA 時間の正確な測定ができず、M mode による心房/心室の収縮の記録によって判断された。最初の頻拍発作は 2:1 伝導の AFL と判断される。一方 37 週 1 日で再発した胎児頻拍発作は 275bpm の SVT で AVRT によるものが考えられる。出生後の心電図において V4r、V1、III、aVf で陽性のデルタ波が認められることから、解剖学的左室側に Kent 束があ三尖弁側に認められるが、本症例では右側の僧房弁側にあると考えられ、きわめて稀な WPW 症候群に伴う AVRT と考えられる。初回の頻拍が 2:1 伝導の AFL か、AVRT による SVT の 2:1 伝導かは胎児心エコーによる診断からは判断できない。
4. 母体有害事象：
 - ① ジゴキシン内服開始後、夜間入眠中の II 度 Wenckebach 型房室ブロック：Digoxin 減量後に改善
5. 児有害事象
 - ① 胎児の 100bpm 台の軽度徐脈と胎動減少：Digoxin 休薬後に改善（胎児頻拍再発のため、Digoxin の減量再開）
 - ② 新生児期の頻拍発作：原疾患である間欠性 WPW 症候群の頻拍発作で、予防的に出生後に内服していた Digoxin では抑制できなかったため、インデラル、タンボ

コール (Flecainide) でコントロールされた。

【症例 B-002】

1. 症例 B-002 は AFL の診断で妊娠 31 週 5 日に Digoxin による経胎盤治療を開始され、開始 2 日後には頻拍は消失した。母体の精神的ストレスを勘案して外来での管理に移行したが頻拍の再燃はなく、母体 Digoxin 血中濃度高値のため 2 回にわたって減量されたが臨床的には問題なかった。
2. 胎児頻拍の機序：2:1 伝導で 210bpm の AFL
3. 母体有害事象：
 - ① ジゴキシン内服開始後 3 日目に嘔気を伴う血中濃度上昇 (3.0ng/ml) を認め、減量により改善
 - ② 母体の精神的ストレスが入院時の経胎盤治療開始前から強く認められ、ジゴキシンは内服で治療開始した。また、胎児頻拍改善後の妊娠継続は
4. 児の有害事象：
 - ① 新生児病棟退院後に生後 2 週頃から原因不明の腹部膨満・小腸拡張：観察のため入院したが、改善せず開腹に至った。開腹手術によっても小腸拡張の原因は明らかとならならず腸管へのドレーン留置により改善し、その後はドレーン抜去後も再発は認めていない。腸管壁の生検でも異常は認めていないため原因不明で、胎児治療、新生児期のジゴキシン投与との関連は否定しきれないが、出生後の新生児期にも予防的にジゴキシンを内服継続していたため、一旦退院後になぜ腹部症状を発症したか不明。

【症例 A-013】

1. 症例 A-013 は tocolysis の目的で妊娠 24 週から塩酸リトドリンの投与を受けていたが、妊娠 34 週 4 日に胎児頻拍を認め、塩酸リトドリンを中止して試験施設に紹介入院となった。210bpm の 2:1 伝導 AFL の診断で妊娠 34 週 4 日に Digoxin による経胎盤治療を開始され、急速飽和中に速やかに頻拍が停止し以後新生児期に至るまで症状の再燃は認めなかった。
2. 胎児頻拍の機序：胎児診断通り、2:1 伝導の AFL だが、時に 3:1 伝導のように見える部分では SVC/Ao の PW 波形の解析で、A-V の時間が少しずつ延長して、欠落しているので、AFL の Wenchebach 型伝導と考えられる。
3. 母体有害事象：
 - ① 治療 3 日目に消化器症状 (吐き気、上腹部痛、下痢) のため Digoxin の減量を行って改善した。
4. 児の有害事象： 特記すべき異常なし

母体、胎児、新生児の副作用報告 (32例)

○安全性評価委員会で審議された有害事象のうち、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定義

母体の副作用 (n = 32)

嘔気・嘔吐	16 (50.0%)
軽度の徐脈 40-50 bpm台	7 (21.9%)
2度房室ブロック	8 (25.0%)
1度房室ブロック	2 (6.3%)
QTc時間延長 490 ms (F式)	1 (3.1%)
頭痛	1 (3.1%)
手指のしびれ(末梢神経障害)	1 (3.1%)

使用薬剤別 母体副作用の出現頻度

	ジゴキシン 単剤 n = 17	ソタロール 単剤 n = 3	ジゴキシン ソタロール n = 10	ジゴキシン フレカイニド n = 2
嘔気・嘔吐	8 (47.1%)	0	9 (90.0%)	2 (100%)
軽度の徐脈	3 (17.6%)	0	4 (40.0%)	0
2度房室ブロック	3 (17.6%)	1 (33.3%)	4 (40.0%)	0
1度房室ブロック	1 (5.9%)	0	1 (10.0%)	0
QTc延長	0	0	0	1 (50%)
頭痛	0	1 (33.3%)	0	0
手指のしびれ	0	1 (33.3%)	0	0

胎児の副作用 (n = 32)

軽度の徐脈 90-100 bpm台	4 (12.5%)
1度房室ブロック	1 (3.1%)
高度房室ブロック(7:1伝導)	1 (3.1%)

使用薬剤別 胎児副作用の出現頻度

	ジゴキシン 単剤 n = 17	ソタロール 単剤 n = 3	ジゴキシン ソタロール n = 10	ジゴキシン フレカイニド n = 2
軽度の徐脈	2 (11.8%)	1 (33.3%)	1 (10.0%)	0
1度房室ブロック	0	0	1 (10.0%)	0
高度房室ブロック	0	0	1 (10.0%)	0

新生児の副作用 (n = 32)

軽度の徐脈 100 bpm台	1 (3.1%)
ジゴキシン+ソタロール併用例	

胎児頻脈性不整脈の臨床試験管理

研究分担者 濱崎 俊光 国立循環器病研究センター

先進医療・治験推進部 DM/統計室長

研究要旨

胎児頻脈性不整脈の臨床試験において、どのような体制と組織のもとで、データマネジメント業務を遂行するか、データマネジメント業務を適切に遂行するための必要不可欠な活動にはどのようなものがあるか、データマネジメント業務の内容を特定し、そしてデータマネジメント業務のプロセスを構築することを通して、効率的なデータマネジメント管理の体制を確立・整備した。そして、最終的にデータマネジメント業務の標準的な手順書(Standard Operating Procedure: SOP)を作成した。標準業務や標準スキルに応じた新しい組織（運用）体制を確立することによりデータマネジメント業務にかかる時間、人的資源および環境整備にかかる財的コストを推定することができ、人的配置、業務管理、財源管理などに役立ち、当該試験の状況に即した効率的なデータマネジメントプロセスの確立に貢献できると考えられる。

A. 研究目的

胎児頻脈性不整脈の臨床試験において、どのような体制と組織のもとで、データマネジメント業務を遂行するか、データマネジメント業務を適切に遂行するための必要不可欠な活動にはどのようなものがあるか、データマネジメント業務の内容を特定し、そしてデータマネジメント業務のプロセスを構築することを通して、効率的なデータマネジメント管理の体制を確立・整備する。そして、最終的にデータマネジメント業務の標準的な手順書(Standard Operating Procedure: SOP)を作成する。

- 1) 現行業務の調査・確認することによって、現行業務の調査・確認する。
- 2) 業務を一覧化しフロー図を可視化することを通して、現状の問題点を洗い出し、業務のあるべき姿を明確化する。
- 3) 用語・業務内容を定義し、標準業務の策定する。また、データマネジメント担当者の必要なスキルや知識を可視化し標準スキルを策定する。
- 4) 標準業務や標準スキルに応じた新しい組織（運用）体制を確立する。

（倫理面への配慮）

とくになし。

B. 研究方法

- 1) データマネジメント業務の標準的なプロセスを確立するために、国立循環器病研究センター・DM/統計室にてこれまで支援してきた臨床試験のデータマネジメント業務を一覧化しフロー図を作成

C. 研究結果

臨床研究(試験)のデータマネジメントの支援業務および関連する活動のフロー図を作成し、データマネジメント業務として次のものを同定し、SOPを作成した。

- CRF 設計
- 臨床データ管理システムの仕様・要件設定と選定
- 臨床データ管理システムのデザイン
- 臨床データ管理システムのバリデーションの要件設定とバリデーション計画
- 臨床データ管理システムに関する情報セキュリティ定義
- 臨床データ管理システムのバックアップ
- データマネジメント担当者に関する教育・訓練
- データマネジメント計画書の作成
- データ入力
- データクリーニング
- データコーディング
- データトラッキング
- データ転送
- データベース固定/固定解除
- データベース保存・保管
- データマネジメント報告書
- 業務委託

上記の SOP と一緒に、当該試験の研究の性格(例えば、治験、先進医療 B、先進医療 B や治験に該当しないその他の臨床試験)により異なることから、具体的にどのような支援が必要かを同定するためにデータマネジメント要件チェックリストを作成した。

D. 考察

データマネジメントの標準業務の策定し、また、データマネジメント担当者の必要なスキルや知識を可視化し標準スキルを同定し、標準業務や標準スキルに応じた新しい

組織（運用）体制を確立することにより、次の利点が得られると考えられる。

- 本 SOP の目的と内容を十分に理解したうえで、当該研究に対して、試験の性格・性質から、具体的に必要とされるデータマネジメント支援は何かを決定し、支援に関連しどの業務手順を適用するかを同定し、データマネジメントにかかる業務時間、人的資源および環境整備にかかる財的コストなどの観点を考慮し、適切なデータマネジメントの方法を選定することができる。
- データマネジメント計画書を作成し、それらを履行し、当該研究のデータの品質確保につとめることができる。
- 当該試験の研究代表者に、データマネジメント業務の進捗状況を適宜、報告することができ、研究者の研究に対する意欲の向上と維持に貢献できる。

E. 結論

データマネジメントの標準業務の策定し、また、データマネジメント担当者の必要なスキルや知識を可視化し標準スキルを同定し、標準業務や標準スキルに応じた新しい組織（運用）体制を確立することにより、データマネジメント業務にかかる時間、人的資源および環境整備にかかる財的コストを推定することができ、人的配置、業務管理、財源管理などに役立ち、当該試験の状況に即した効率的なデータマネジメントプロセスの確立に貢献できる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ando Y, Hamasaki T, Asakura K, Evans S, Sugimoto T, Sozu T, Ohno, Y. Sample size considerations in clinical trials when comparing two interventions using multiple co-primary binary relative risk contrasts. *Statistics in Biopharmaceutical Research* 2015 (in press) 10.1080/19466315.2015.1006373.
2. Hamasaki T, Asakura K, Evans S, Sugimoto T, Sozu T. Group sequential strategies for clinical trials with multiple co-primary endpoints. *Statistics in Biopharmaceutical Research* 2015 (in press). 0.1080/19466315.2014.1003090
3. Asakura K, Hamasaki T, Evans S, Sugimoto T, Sozu T. Group-sequential designs when considering two binary outcomes as co-primary endpoints. In *Applied Statistics in Biomedicine and Clinical Trials Design*, Chen Z, Liu A, Qu Y, Tang L, Ting, N, Tsong Y (eds.), Springer 2015 (in press).
4. Asakura K, Hamasaki T, Sugimoto T, Hayashi K, Evans S, Sozu T. Sample size determination in group-sequential clinical trials with two co-primary endpoints. *Statistics in Medicine* 33, 2897-2913, 2014. doi: 10.1002/sim.6154
5. Ando Y, Hamasaki T, Sugimoto T, Asakura K, Ohno Y. A comparison of multiple testing procedures that compare two interventions with respect to two time-to-event outcomes in clinical trials. *The Joint Statistical Meetings 2014*, Boston, USA, August 2–7, 2014.
6. Sozu T, Sugimoto T, Hamasaki T. A cost-effective clinical trial design with multiple primary endpoints. *The XXVII International Biometric Conference*, Florence, Italy, July 5-11, 2014.
7. Takahashi K, Hamasaki T, Asakura K, Yamamoto H. A practical comparison of restricted and covariate-adaptive methods

Yonsei University, National Health Research Institute, Taiwan, December 17-18, 2015 (Invited Presentation).

2. Hamasaki T, Asakura K, Evans SR. Group-sequential strategies when considering multiple outcomes as co-primary in clinical trials. *The 35th Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics*, Vienna, Austria, August 24 - 28 2014.

3. Hamasaki T, Asakura K, Evans SR. Group-sequential strategies when considering multiple binary outcomes as co-primary endpoints. *The Joint Statistical Meetings 2014*, Boston, USA, August 2–7, 2014.

4. Ando Y, Hamasaki T, Sugimoto T, Asakura K, Ohno Y. A comparison of multiple testing procedures that compare two interventions with respect to two time-to-event outcomes in clinical trials. *The Joint Statistical Meetings 2014*, Boston, USA, August 2–7, 2014.

5. Ochiai T, Ohno Y, Hamasaki T. Mid-course sample size modification in group-sequential designs for three-arm non-inferiority clinical trials. *The Joint Statistical Meetings 2014*, Boston, USA, August 2–7, 2014.

6. Sozu T, Sugimoto T, Hamasaki T. A cost-effective clinical trial design with multiple primary endpoints. *The XXVII International Biometric Conference*, Florence, Italy, July 5-11, 2014.

7. Takahashi K, Hamasaki T, Asakura K, Yamamoto H. A practical comparison of restricted and covariate-adaptive methods

- for treatment allocation in clinical trials. The XXVII International Biometric Conference, Florence, Italy, July 5-11, 2014.
8. Ando Y, Hamasaki T, Ohno Y. Multiple comparison procedures when considering two time-to-event outcomes as primary contrasts in clinical trials. The 3rd Institute of Mathematical Statistics Asia Pacific Rim Meeting, Taipei, Taiwan, June 29-July 2, 2014 (Topic Contributed Presentation)
 9. Asakura K, Hamasaki T, Evans S. Group-sequential designs for clinical trials with multiple co-primary endpoints. The 3rd Institute of Mathematical Statistics Asia Pacific Rim Meeting, Taipei, Taiwan, June 29-July 2, 2014 (Topic Contributed Presentation)
 10. Hamasaki T. Group-sequential designs for clinical trials with multiple co-primary endpoints (Invited Presentation). The 23rd South Taiwan Statistics Conference and 2014 Chinese Institute of Probability and Statistics Annual Meeting, National Dong Hwa University, Hualien, Taiwan, June 27-28, 2014.
 11. Takahashi K, Hamasaki T, Yamamoto H. An e-mail based system for patient registration and treatment randomization with the application to a real randomized controlled trial. The 35th Annual Meeting of Society for Clinical Trials, Philadelphia, Pennsylvania, USA, May 18-21, 2014.
 12. Asakura K, Hamasaki T, Evans SR, Yamamoto H. Designing and monitoring group-sequential clinical trials with multiple co-primary endpoints. The 35th Annual Meeting of Society for Clinical Trials, Philadelphia, Pennsylvania, USA, May 18-21, 2014.

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
特になし。
2. 実用新案登録
特になし。
3. その他
特になし。