

研究計画書

「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」

研究代表者:	三重大学 久留米大学	産婦人科 小児科	池田 智明 前野 泰樹
研究事務局:	国立循環器病研究センター 榊原記念病院	周産期・婦人科 循環器産科	三好 剛一 桂木 真司

研究計画書 作成 2014/07/17

目次

概要		3
(1)	研究協力の任意性及び撤回の自由	4
(2)	研究の目的	4-5
(3)	研究責任者及び研究組織	6-7
(4)	研究の対象及び方法	8-17
(5)	問題発生時の対応と補償	18
(6)	研究期間および目標症例数	18
(7)	研究計画等の概要	19-25
(8)	予測される危険性	26-27
(9)	被験者の利益及び不利益	27
(10)	費用負担に関する事項	28
(11)	知的所有権に関する事項	28
(12)	倫理的配慮	28
(13)	独立行政法人個人情報保護法に基づく追記事項	29
(14)	参考文献, その他	30

概要

1. 目的

胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的胎児治療の有効性、安全性を評価する臨床試験を行う。有効性の評価として、治療前後の胎児頻脈の改善を検討する。また、周産期安全性・新生児不整脈の評価（早産率、帝王切開率、入院期間、新生児不整脈の有無、新生児不整脈に対する治療）、また、胎児治療を受けた児の発達の評価（1歳6ヶ月、3歳時の発育発達）を行う。

2. 対象

①胎児心拍 180 bpm 以上が持続するもの（洞性頻脈や上室性期外収縮（PAC）、心室性期外収縮（PVC）は除く）で以下と診断されるもの。

頻脈性不整脈の持続とは胎児心拍数モニタリング 40 分、あるいは胎児心エコーの 30 分で、50 % 以上に頻脈が認められた場合。

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。

3. 治療

「頻脈性不整脈胎児治療（臨床試験プロトコール）」の【胎児治療】に定められた薬剤を母体に投与する。

4. 予定登録数と研究期間

研究期間：倫理委員会承認後の平成 22 年 10 月より平成 31 年 3 月まで。

目標症例数：50 例。

5. 評価項目

①有効性評価 主要有効性評価項目：「胎児頻脈性不整脈の消失」

副次有効性評価項目：子宮内胎児死亡、早産率・出生週数、帝王切開率（胎児頻脈性不整脈に起因する）、胎児治療前後の心拍数・水腫改善、新生児不整脈出現率、新生児中枢神経系合併症、1ヶ月時の児の生存率、1ヶ月時の頻脈性不整脈再発率

②安全性評価 母体：母体不整脈、心電図異常、肝腎機能異常、有害事象と思われる症状の出現、産科的合併症の増悪

胎児：有害事象発症割合、重篤な有害事象発症割合

新生児：新生児不整脈、心電図異常、肝腎機能異常、有害事象と思われる症状の出現

③参考項目 1ヶ月時 or 退院時の中枢神経系画像所見、発育・発達評価（修正1才6ヶ月、修正3才）

6. 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 三好剛一（内線 8130）
大阪吹田市藤白台 5-7-1Tel：06-6833-5012 / FAX：06-6872-6371

(1) 研究協力の任意性及び撤回の自由

この研究への協力の同意は対象患者の自由意思で決める。同意されなくても、対象患者の不利益になることはない。いったん同意した場合でも、対象患者が不利益を受けることはなく、いつでも同意を取り消すことができる。

(2) 研究の目的

本研究は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である。胎児頻脈性不整脈は全妊娠の約 0.1 % 以下に認める。頻脈性不整脈のうち、多くは上室性頻拍 (supraventricular tachycardia, SVT)、心房粗動 (atrial flutter, AFL) であり、予後は自然軽快から心不全、胎児水腫、胎児死亡に至るものまでさまざまである。頻脈性不整脈の持続時間や程度の強いものは、胎児心不全、胎児水腫に進行する事が知られている。胎児水腫の発症は SVT で 30-40 %、AFL で 7-43 % といわれ、特に頻脈が 12 時間以上持続するものでは胎児水腫の発症率が高い。胎児水腫に進行した症例に対しては、早期娩出等の処置がとられるが、それでも 35 % の死亡率であると報告されている。(参考文献 (1) (2) 参照)。早期娩出等の処置を行わず、自然経過を観察した症例の報告は、ほぼ見られないため、厳密な意味での自然予後の予測は困難であるが、胎児水腫を発症し、頻脈性不整脈の改善が見られない症例を放置した場合、子宮内胎児死亡に至る可能性が高い。

こうした胎児頻脈性不整脈に対し、母体に対する抗不整脈薬治療が、胎児の頻脈性不整脈をも治療する事が知られ、経母体的な胎児の治療を試みる抗不整脈薬治療が古くより行われてきた。治療の成績については様々な報告があるが、おおむね、胎児水腫非合併例には 80 % 以上において、洞調律への変更を認めている。また、胎児水腫合併例であっても有効であるとの報告が多い。このように、胎児頻脈性不整脈に対する胎児治療は、その有効性の報告が多く認められ、比較的簡単な治療手技で可能である事より、国内外を問わず比較的多くの各施設で行われてきた。

しかし、近年のこうした症例集積にともない胎盤移行を介した胎児への薬物治療効果(経胎盤的抗不整脈薬投与、以下、胎児頻脈性不整脈に対する「胎児治療」)が明らかとなってきた。さらに、母体への抗不整脈薬治療とは独立したプロトコールや、安全性の管理などの確立が必要視されてきている。しかし、その一方疾患自体が稀少であるため症例集積が困難であり国内外を問わず、いずれの報告も施設単位のものが多く。そのため、胎児頻脈性不整脈に対する「胎児治療」のプロトコールとして専門医のコンセンサスを得るには至っておらず、エビデンスの確立には至っていないというのが現状である。さらに、胎児診断は新生児診断と異なり母体を介した胎児超音波による診断が主な診断法となるため、出生後に心電図等を用いて詳細に検討される不整脈の型別診断と比較すると、診断には一定の限界を認め病態に応じた使用薬剤の選択も十分であるとは言いがたい。加えて、健常母体に対し胎盤移行率を考慮した上での比較的大量の抗不整脈薬を使用する方法を取るため、母体に対する副作用の問題が懸念される。こうした理由から、本胎児治療は本来専門家の指導のもと厳重な管理のもとエビデンスにもとづいて行われるべきである。

「胎児治療」という概念が確立しつつある今日において、現状で慣習的に行われている治療であっても臨床試験等によるエビデンスの確立をめざす傾向は多くの胎児治療分野でも同様にみられる傾向である。また、胎児を独立した治療対象として扱うことに対する新しい医療制度は従来までの考え方であった、「胎児は母体の一部分である」という考え方では必ずしも現状にそぐわないため、高度医療等の制度を利用する傾向も認められる。本研究は、胎児の病態に対する医療分野を確立する役割を担うと考えられ、高度医療制度への申請も行なった。

今回の研究は、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

インを作成する事を目的とするため、前記に示す如く①現状でこういった治療がなされどのような効果があるのかを全国規模で把握する必要があり、次に②治療の具体的方法に関して、より有効性安全性の高い方法を制度の高い臨床試験で確立する必要性があった。

そこでまず我々は、本臨床試験の立案に先立ち、昨年度本邦における初の胎児頻脈性不整脈胎児治療に関する全国調査を施行し、現状把握を行っている（参考文献（3）③参照）。この調査によると、胎児治療は比較的多くの施設で行われており、41例の治療例のうち、37例が頻脈の改善を示していた（有効率90%）。また、胎児水腫11例においても9例改善を示した（有効率82%）。これらより、有効性は過去の報告同様であると確認された。死亡例については、治療例で1例、非治療例で1例と少なかったが、本邦においては、過去の文献等のコンセンサスをもとに、リスクの高い児においては水腫出現前に早期介入を行うか、早期娩出に至っている事が結果を修飾している原因であると考えられる。よって現行では非治療群においても、**natural course** として報告されている死亡率より極端に低い結果となったと推察されたため、現状では本研究における生命予後の改善を **end-point** とすることは困難である可能性がある。一方、今回の検討では、こうした生命予後の他に、治療群における早産率、帝王切開率、新生児不整脈出現率の低さも確認された。こうした結果は胎児治療により新生児、母体に安全な周産期の状態をもたらすと考えられた。

そこでわれわれを含む厚生労働科研「科学的根拠に基づく胎児治療に関する研究」（左合班）、胎児不整脈班（以下「胎児不整脈班」）において検討された。最も効果的であると考えられるプロトコルを提出し、主たる胎児治療施設においての確認試験を行うことで、胎児頻脈性不整脈に対する胎児治療のエビデンス確立をめざす臨床試験を計画した。前述の **retrospective** 調査の結果は、現在の本邦における胎児治療の現状であり、前向き研究の **control** となると考える。よって、文献的な **historical control** とあわせ、本臨床試験立案の際の研究の比較対象としてこれらを参照することとした。

また、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直接効果は頻脈性不整脈の消失、改善とした。不整脈消失とは正常化すなわち洞調律であり、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に至る事を改善と考えた。さらに、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・早産の予防（早産率：胎児治療群 12.2% vs 非胎児治療群 41.5%）、帝王切開率の低下（帝王切開率：胎児治療群 29.7% vs 非胎児治療群 70.7%）、新生児不整脈の減少等（新生児不整脈の出現：胎児治療群 48.8% vs 非胎児治療群 78.0%）が得られる事が、先述した **retrospective study** より明確となった。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、本研究では乳児・幼児期の発達予後調査も行う事とした。

(3) 研究責任者及び研究組織

- (1) 研究責任者： 三重大学 産婦人科 池田 智明
- (2) 研究協力者：
- | | |
|-------------------------|--------|
| 久留米大学 小児科 | 前野 泰樹 |
| 大阪府立母子保健総合医療センター 小児循環器科 | 稲村 昇 |
| 大阪府立母子保健総合医療センター 新生児科 | 北島 博之 |
| 国立成育医療研究センター 周産期センター | 左合 治彦 |
| 国立成育医療研究センター 器官病態系内科部 | 賀藤 均 |
| 国立成育医療研究センター 周産期センター | 伊藤 裕司 |
| 長野県立こども病院 循環器科 | 安河内 聰 |
| 東北大学 産婦人科 | 川滝 元良 |
| 神奈川県立こども医療センター 母性内科 | 荻原 聡子 |
| 筑波大学 臨床医学系小児科 | 堀米 仁志 |
| 東邦大学医療センター大森病院 新生児科 | 与田 仁志 |
| 埼玉医科大学国際医療センター 小児心臓科 | 竹田津 未生 |
| 順天堂大学 産婦人科 | 板倉 敦夫 |
| 千葉大学 婦人科・周産期母性科 | 生水 真紀夫 |
| 千葉大学 婦人科・周産期母性科 | 尾本 暁子 |
| 静岡県立こども病院 循環器科 | 新居 正基 |
| 宮城県立こども病院 産科 | 室月 淳 |
| 国立循環器病研究センター 薬剤部 | 栗原 健 |
| 近畿大学 薬学部 | 小竹 武 |
| 日本医科大学 循環器内科学 | 清水 渉 |
| 国立循環器病研究センター 小児循環器科 | 白石 公 |
| 国立循環器病研究センター 小児循環器科 | 坂口 平馬 |
| 国立循環器病研究センター 先進医療・治験推進部 | 山本 晴子 |
| 榊原記念病院 周産期科 | 桂木 真司 |
| 国立循環器病研究センター 周産期・婦人科 | 三好 剛一 |

(3) 安全性評価委員会

安全性評価委員会は主任研究者及び担当医師から独立した組織であり、客観的に安全性を評価し、主任研究者に治験実施計画書の変更、試験の継続・中止・中断を提言する。具体的な運営方法については、(4) 研究の対象及び方法の項に記載する。

委員長	鹿児島生協病院	小児科	西島 信
委員	京都きづ川病院	小児科	中川 雅生
	長良医療センター	産科	川緒 市郎
	埼玉医科大学国際医療センター	小児心臓科	住友 直方

(4) プロトコール評価委員

登録選択例の正確性を期するため、登録例の診断時胎児超音波静止画像あるいは、動画を登録後に評価する。具体的な運営方法については、(4) 研究の対象及び方法の項に記載する。

久留米大学 小児科 前野 泰樹

(5) 臨床研究センター

臨床試験全体に対する、サポートをおこなう。具体的な機能については、(4) 研究の対象、及び方法の項に記載する。

責任者	国立循環器病研究センター先進医療・治験推進部	山本 晴子
データマネジメント	国立循環器病研究センター先進医療・治験推進部	太田 恵子 甲斐 陽子
コーディネーター	国立循環器病研究センター先進医療・治験推進部	魚谷 美保子 大原 博美
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	濱崎 俊光

(6) 事務局

患者登録、データ収集、問い合わせへの対応を行う。

問い合わせ先 国立循環器病研究センター 周産期・婦人科 三好 剛一
住所 大阪府吹田市藤白台5-7-1
Tel 06-6833-5012 (内線8130、8202)
FAX 06-6872-6371

(4) 研究の対象及び方法

(1) 対象施設と対象

①対象施設

国立循環器病研究センターをデータセンターとした多施設共同研究とする。プロトコール治療の確認試験であるため、施設割り付けは行わない。共同研究施設は以下である。

久留米大学 小児科
大阪府立母子保健総合医療センター 小児循環器科
国立成育医療研究センター 周産期センター
長野県立こども病院 循環器科
神奈川県立こども医療センター 新生児科・母性内科
筑波大学臨床医学系 小児科
東邦大学医療センター大森病院 新生児科
埼玉医科大学 小児心臓科
千葉大学 婦人科・周産期母性科
静岡県立こども病院 循環器科
宮城県立こども病院 産科

②対象と診断方法

本臨床試験で対象とする胎児頻脈は上室性頻拍、心房粗動と定義する。

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とする。

*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 と定義する。

*Short VA と long VA の分類は胎児超音波検査の Doppler 法で診断し、補助的に Mモード法の診断を使用する。なお、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する。

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

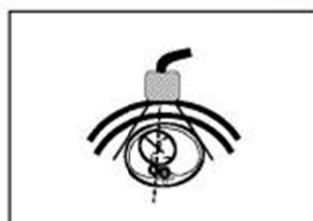
*何らかの事情で正確な分類診断が不可の場合には short VA として治療を開始する。

*多源性上室性頻拍動 (MAT / CAT) と診断された場合には今回の臨床試験の対象とはしない。

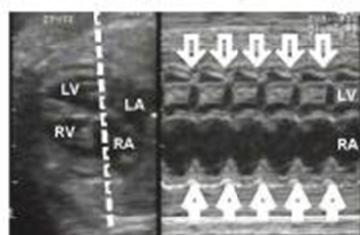
2) 心房粗動とは上室起源の頻脈性不整脈のうち房室結節でこれら伝導のいくつかがブロックをきたすため、房室伝導が 2:1 以下の割合となるものである。

さらに、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が評価する（(3)方法を参照）。

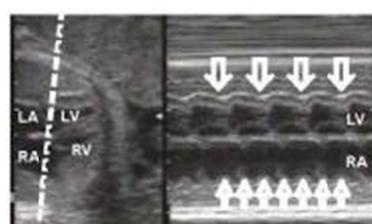
【参考画像所見(図1)】



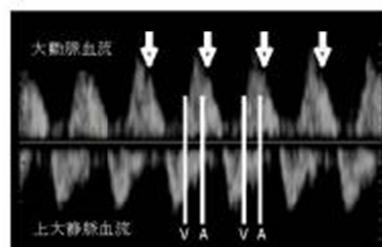
SVT (M-mode)



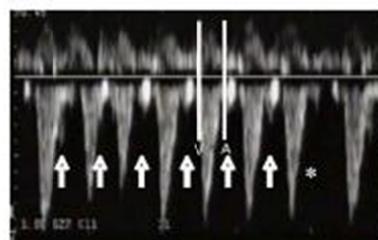
AFL (M-mode)



Short VA SVT



Long VA SVT



胎児診断と新生児診断

胎児診断は現時点で超音波検査による診断のみである（一部施設では心磁図による詳細な検討も可能となりつつある）。したがって、直接 12 誘導心電図、食道誘導心電図等による評価が可能である新生児診断同様の診断は不可能である。こうした前提のもと、胎児頻脈を分類しうるある程度のエビデンスをもった方法が前記による。SVT (short, long)、AFL の定義であり（参考文献(3)②）ゆえに、本研究では診断として以上の分類を採用した。胎児診断の考えられる病態、ならびに新生児診断を以下に列挙する。

① Short VA 上室性頻拍 (short VA SVT)

代表疾患：側副路性房室リエントリー (AVRT) (WPW 症候群を代表とする)

房室接合部性頻拍 (JET)

AV block を伴う AET

房室結節リエントリー (AVNRT) (逆行性)

*大部分が WPW 症候群に代表される側副路をもつ房室リエントリーである。なお、側副路をもつ房室リエントリーは興奮の伝導方向等によりいくつかのタイプにわけられるが、胎児新生児期に最もよくみられるのは kent 束を逆行するタイプ (正方向性房室リエントリー concealed WPW) である。ジゴキシンによって pseudo VT を来すと言われる型のもは胎児期、新生児期にはほとんど認められないといわれている。

* AV block を伴う AET (PAT with block)がある。JET は AV がほぼ同時に現れる点で、AVRT との鑑別もある程度は可能である。これらは AVRT と違ってジゴキシンによる治療に反応が乏しく、ソタロール等に反応することが知られているが、非常にまれなものとされており、今回のプロトコールでは short VA として治療を開始する群に加える。

② Long VA 上室性頻拍 (Long VA SVT)

代表疾患：異所性心房頻拍 (AET)

回帰性房室接合部性頻拍 (PRJT)

房室結節リエントリー (AVNRT) (順行性)

*自動能亢進による異所性の興奮が伝導されて起こる頻拍である異所性心房頻拍 (AET) (ブロックを伴う AET を除く) と、slow 副側路を逆行性に伝導する回帰性房室接合部性頻拍 (PRJT) が挙げられる。AET には、心拍数が徐々に増加する warm up 現象や、徐々に減少して sinus となる cool down 現象が認められる事が多い。PRJT の頻度は非常にまれである。

*また、リエントリー頻拍の一つである房室結節リエントリー (AVNRT) は、胎児新生児にはほとんど認められないとされる。これは、通常型 (fast を逆行するもの) の場合が出生後の心電図上 RP が、ほぼ重なって見えるのに対し、胎児超音波上は、やや心房収縮の方が早くみえるため、long VA の型をとる。しかし、他の long VA type と違い、VA interval はほぼ 0 に近い。上記の如く逆行性の AVNRT は short VA に分類されるが、これは実際には非常にまれである。よって、胎児期の AVNRT に関しては、通常 long VA として扱われる事が多い。

③ その他の上室性頻拍 (分類不能) : 上記の分類法では分類不能の不整脈 (本プロトコール対象ではない)

代表疾患：多源性上室性頻拍動 (MAT / CAT)

④ 心房粗動 (AFL) : 心房内マクロリエントリーによる頻拍発作で、心房興奮が早いとため房室結節でブロックされて、伝導が 2:1 以上になることが多い。

【選択基準】

- 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。
- * 頻脈性不整脈の持続とは、胎児心拍数モニタリング 40 分、あるいは胎児心エコーの 30 分において、50 % 以上に頻脈が認められた場合。
 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。

【除外基準】

- 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) 。

〈選択基準の根拠〉

選択基準①にあげられる胎児心拍数の基準は洞性頻脈、母体発熱による胎児頻脈、母体の甲状腺機亢進症等の要因では考えにくい重症度の頻脈である。これらが、持続性である事を診断する但し書きの基準は頻脈性不整脈の重症度の基準に準じて重症で、かつ胎児水腫への進行が考えられるものを列挙した。さらに、前項 (胎児診断と新生児診断) で述べたごとく、胎児診断は胎児が子宮腔内にあるという特殊性から診断手技の精度に限界があるため、実地臨床上この対象を確実に同定するのは容易ではない。したがって、様々な病態診断が可能な新生児診断と同様の診断は困難であると考ええる。しかし、胎児診断でコンセンサスを得られている分類方法 (上室性頻拍動 (VA 時間によってさらに分類)、心房粗動) を用いる事で新生児の病態診断に準じていると考える。②の基準は、児の生産の基準である妊娠 22 週を最低週数とした。37 週以降は正産期であり、治療よりも早期娩出が推奨される週数である事を考えた。さらに、多胎では頻脈改善の評価をあやまる可能性や、健児への抗不整脈暴露の可能性も考えて単胎のみを対象とした。また、これら全てを満たしても同意が得られない場合には、選択基準とは満たされない。以上の症例に対し本臨床研究を施行する。

また、同様に除外基準に関しては母体の判断力に問題がある場合、選択基準の④を満たす事が考えられないため本研究には選択されない。また、胎児側の要因としては本疾患に含まれる可能性のある、多様な胎児奇形をどう扱うかが問題になるが、治療をおこなう時期 (週数) やその重症度によって、取り扱いは変わってくる事が考えられるため、奇形を合併した各症例に胎児治療を行うかどうかは主治医の判断に委ねられる。しかし、一般には胎児本人、母体に関する倫理的観点から、生命が危ぶまれる重篤な合併奇形が有る場合には、胎児治療の対象からは除外されると考える。本研究全体を通じて明記される事として、研究者はいずれの場合にも本治療が母体に重篤な副作用を初めとする危険を引き起こすと考えられる場合、あるいは、引き起こした場合には速やかに胎児治療を中止して、分娩等を初めとする他処置を考慮すべきである。

(2) 研究デザイン

多施設共同・単一群・介入試験

(3) 方法

本臨床試験は多施設共同試験であり、各施設における倫理委員会の承認のもと実施されるものとする。また、データの管理、症例の登録を行う事務局を、国立循環器病研究センターに設置する。対象症例のうち、【選択基準】の全てを満たし【除外基準】のいずれにも該当しない場合、登録適格例とされる。治療目的で本臨床試験協力施設に転院してきた例も含め説明、同意は本臨床試験実施施設で行われる。各医療機関の実施者により、登録適格性確認票を事務局に FAX し、事務局にて記載内容を確認のうえ、登録される。被験者への【胎児治療】は登録直後から 7 日以内に施行する。登録をした場合、診断時の胎児超音波 VTR をプロトコル評価委員に郵送する。プロトコル評価委員は、臨床試験終了後にこれらの診断の正確性を評価し、症例の取り扱いを考察する。

データ収集については適切な時期に記入提出が、可能であるよう、事務局より case report form (CRF) を郵送し、各施設担当者が確認のうえ CRF のコピーを郵送、FAX、PDF、のいずれかの手段で回答とする。試験の運営は国立循環器病研究センターに設置された事務局による試験管理（登録、データの管理、各種委員会・臨床研究センターとの連絡）を実施する。研究組織の管理、日程調整、書類管理、安全性情報管理についても同センター内、事務局で行う。また、安全性評価委員会に関しては以下の項目に示す要領で研究組織の安全管理を行う。

臨床研究センターはこれらの臨床研究の立案から実施に至るまで、全般的なサポートを行うが、特にデータマネジメント部門では被験者データの管理を事務局と協力の上行ない、統計部門においては効果判定の際の統計処理などを行う。また、前述したプロトコル評価委員は、後方視的に胎児診断の正確性を確認し臨床研究全体の質を補償するものではあるが、あくまでプロトコル治療とは独立してなされる客観評価である。従って、プロトコル評価委員の意見のフィードバックによる、胎児診断、治療方針の変更は原則的にないものとする。

本臨床試験に先立ち、その内容は臨床試験事前登録制度により以下に登録される。

UMIN（設定予定）閲覧可能

〈研究協力施設における研究実施体制上の注意〉

上述の如く、研究協力施設を追加し多施設で行なう研究計画とする。また、追加施設の基準は高度医療申請施設基準を満たすものとする。しかし、本臨床研究の対象疾患である、胎児頻脈性不整脈は非常にまれな疾患であり、疾患のタイプや使用薬剤による施設間、医師間での経験に差が生じる。胎児治療頻脈性不整脈に対する【胎児治療】を実施するにあたり、各協力機関内において、医師の交流、場合によっては患者の同意を得た上での搬送といった、協力体制が望まれる。研究計画において、施設追加申請の際には、実施医師や施設の体制の条件とともに、協力体制に同意される施設である事を条件とする。〈安全性評価委員会の開催〉

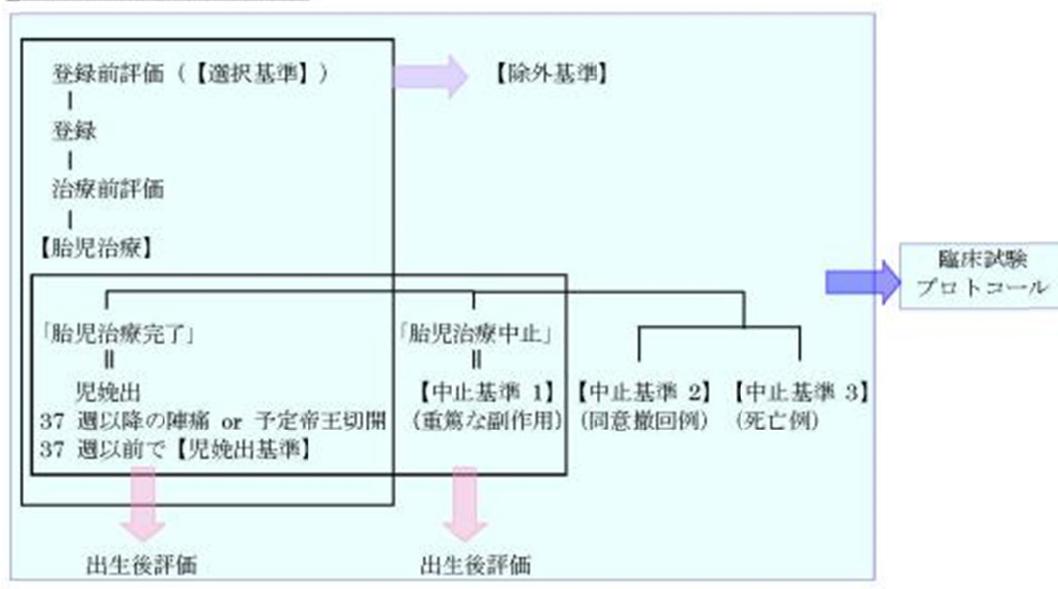
上述のごとく、研究全体の安全性の管理をおこなう。プロトコル治療の安全性を高めるため、ジゴキシンは 3 例集積時点、フレカイニド、ソタロールについては初回投与例および 3 例集積時点で、投与量や有害事象発生の有無等について検討する。また、重篤な有害事象が発生の際には、研究者から 24 時間以内に予定の方法で報告された情報を事務局が安全性評価委員会に連絡し、すみやかに検討を行なう。安全性評価委員会は結果を研究責任者に報告し、有害事象が本胎児治療によるものである事が明白な場合、あるいは治療との関連が強く疑われる場合には、国立循環器病研究センター倫理委員会にて本臨床試験プロトコルの継続の可否を含めた対応を検討する。また、「臨床研究に関する倫理指針」・「高度医療評価制度の通知」に鑑みて、報告義務を遵守する。（(5) 問題発生時の対応と補償 参照）。

頻脈性不整脈胎児治療（臨床試験プロトコル）

臨床試験プロトコルとは、研究スケジュール表ののっとり（後述）患者選択登録から、経胎盤的抗不整脈薬を胎児に投与する【胎児治療】を行ない、その後の経過観察を行なう臨床試験全体の方法を意味する（図2参照）。

登録された患者は臨床試験プロトコルに示す治療方針に従って、登録症例に対する【胎児治療】を行う。【胎児治療】は原則的には入院、24時間心電図モニタリング管理の上に行われ、標準的妊娠管理を継続し、37週以降に陣痛発来、もしくは予定帝王切開にて児を娩出するが、これ以前にも産科的適応にて妊娠継続困難と判断された場合には【児娩出基準】に基づき児娩出とする（「胎児治療完了」）。また、胎児治療中に37週を超える症例で、いまだ、効果が得られていない症例に対しても、以降は、治療を進行させず（第2,3選択あるいは増量）、娩出を考慮する。何らかの理由で、治療を継続した場合は逸脱例となり、その理由詳細について記載をする事とする。【胎児治療】を終えた症例は、その後も治療後評価等の臨床試験スケジュール（後記）を実施していく。【胎児治療】をいったん開始したものの、【胎児治療中止基準】によって中止せざるをえない症例についても、できる限り、検査等のスケジュールは実施する。【胎児治療中止基準】は3つにわけられる（後述）。つまり、【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て【胎児治療】を中止した場合には、安全性の評価の問題も含め、以後の検査等のスケジュールは可能な限り継続する。その他、臨床試験プロトコル中に患者が死亡した場合、つまり子宮内胎児死亡、母体死亡、児出生後の死亡の場合は以後のスケジュール継続が困難であると判断できる。さらには、患者が臨床試験プロトコルへの参加同意を撤回した場合にもこれを中止する。また、登録後に、こうした臨床試験プロトコルのどれにも合致しないことが指摘された症例は、逸脱例と判断する。

臨床研究全体の流れ（図2）



【胎児治療】

以下に従って胎児治療を行う。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（有効性の評価項目参照））分娩にいたるまで、同治療を継続する。

なお、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・胎児に副作用が生じた場合には主治医の判断で減量または中止をする。

1. Short VA SVT と AFL の場合

胎児水腫のない場合、以下の第 1 選択から開始し、無効の場合は次段階へ。

胎児水腫がある場合は第 2 選択より開始する。

1) 第 1 選択薬

ジゴキシン（ジゴシン注、ジゴキシン・ジゴシン錠）

《ジゴキシンの使用方法と注意》

急速飽和：0.5 mg 静注

初回静注8時間後 0.25 mg 静注、初回静注 16 時間後 0.25 mg 静注

静注が不可の場合：1.5 mg（6錠）3×1日

維持：0.75 mg（3錠）分3

*1-3 日目に血中濃度測定し 1.5-2 ng/ml 前後に維持することを目標とする。

*有効血中濃度確認後 3 日以上で、胎児不整脈の改善、消失がなければ無効と判断し、

2) 第 2 選択薬へ。

*有効血中濃度を目標に維持量を増減する事は可能とする。

*不整脈消失時の血中濃度測定を行う。

2) 第 2 選択薬

ジゴキシン（ジゴシン注、ジゴキシン・ジゴシン錠）継続＋ソタロール（ソタコール錠）

《ジゴキシンの使用方法と注意》 →前記参照

《ソタロールの使用方法と注意》

160 mg（4T錠）分2

3 日で改善なければ 240 mg（6錠）分2

3 日で改善なければ 320 mg（8錠）分2

*母体心電図をモニタリングしつつ使用し、QT 時間延長（QTc >0.5）で中止。

*ソタロール最大増量後 3 日以上で頻脈改善あるいは消失無ければ無効と判断し、

3) 第 3 選択薬へ。

3) 第 3 選択薬

ジゴキシン（ジゴシン注、ジゴキシン・ジゴシン錠）継続＋フレカイニド（タンボコール錠）

《フレカイニドの使用方法と注意》

200 mg（4錠）分2

3 日で改善なければ 300 mg（6錠）分2

*第 2 選択薬フレカイニドを開始する際、ジゴキシンは継続し、ソタロールは中止する。

*母体心電図をモニタリングしつつ使用し、QT 時間延長（QTc >0.5）で中止する。

*フレカイニド最大増量後 3 日以上で、胎児頻脈の改善あるいは消失無ければ無効と判断する。

2. Long VA SVT の場合

胎児水腫の有無にかかわらず、ソタロールで開始する。フレカイニドの段階に移るときには、ソタロールは中止する。使用法は前述に準ずる。

1) 第 1 選択薬

ソタロール (ソタコール錠)

2) 第 2 選択薬

フレカイニド (タンボコール錠)

【胎児治療無効例】

【胎児治療】の最終段階に到達しても、胎児頻脈の改善、消失が視られない場合、【胎児治療】中に胎児頻脈が改善せず、または、これを原因とし胎児水腫の増悪による子宮内胎児死亡 (intrauterine fetal death, IUFD) が強く予測される場合。

*IUFD への進行が強く予測される場合とは

- 1) 胎児水腫が 2 週間以上持続し、または、皮下浮腫の改善傾向と胎児心拍数 180 未満が得られない。
- 2) 胎児水腫が 1 週間以上持続し、または、皮下浮腫の改善傾向と胎児心拍数 220 未満が得られない。
- 3) 胎児心拍モニター所見の悪化。

【胎児治療】無効と判断した場合には、これを中止し（【胎児治療中止基準】1-2）、主治医の判断で、児娩出による新生児治療や、他薬剤によるさらなる胎児治療が選択されるが、胎児水腫の増悪による IUFD への進行が強く疑われる場合には、胎児適応による帝王切開による児娩出が望ましい。また、無効であってもデータ収集は継続する。

【胎児治療中止基準】

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。

【児娩出基準】

1. 分娩開始。
2. 母体適応により妊娠継続が母体の健康をおびやかすと診断された場合。
3. 胎児適応により早急に児娩出が必要と診断された場合。

*帝王切開の基準については、通常の産科的適応に準じ、母子ともに安全に娩出できる方法を選択する。胎児頻脈によるモニタリングが不能な場合は帝王切開を選択する事が望ましい。

＜【胎児治療】の設定根拠＞

本臨床試験プロトコールでは、【胎児治療】の方針を、上室性頻拍（SVT）（short VA, long VA）心房粗動（AFL）に分類し、更にこれらを胎児水腫の有り無しによって分類した。これは、今までの多くの報告によって、これらの subgroup がそれぞれの特徴を持つことが根拠となる。つまり、胎児水腫合併例と非合併例は、おそらく胎盤通過性の問題等によって胎児治療の有効性が変化する。すなわち、胎児水腫例では治療に抵抗性であることが多い。文献的報告では合併例で 70-80 % の有効率であり、非合併例では 80-90 % の有効性がある。本臨床研究にさきだって行われた本邦における現状調査でも同様の結果となっている。そのため合併例、非合併例は分けて【胎児治療】を作成する必要があると考えた。胎児水腫合併例に関しては、治療抵抗性を考慮して第 1 選択より他剤併用をおこなった。また、AFL SVTについても、その病態の特徴（前記）に加え、散見されるそれぞれの特徴の違いより（（14）参考文献（2）②）分類をもうけた。さらに SVT に関しては、出生後にいくつかの病態が診断される可能性があるものの（前記）現時点の胎児診断の限界を考慮し、治療の選択の基準として最も即していると考えられた VA 時間による分類も行った。これによって分類される short VA はジゴキシンによく反応することが知られているのに対し、抵抗性である群を long VA として分類できる（（14）参考文献（2）②）。このような過去の報告をもとに、本臨床研究でも short long VA 群を分類し、short VA はジゴキシンをメインとし、long VA は、それ以外の薬剤で構成される【胎児治療】となった。

＜用量設定の根拠＞

本研究で使用される薬剤は、いずれも妊婦、産婦、授乳婦への安全性が確立されていない。なお、基礎データとして成人に投与する際の各薬剤の薬理学的特徴を列記する（副作用については「8. 予測される危険性」参照）。薬剤量設定の根拠は、成人に対する抗不整脈薬投与量に準じたが、本治療においては対象が、胎児であることより、薬剤の胎盤での移行率が問題となる。胎盤移行率は児の状態（胎盤血流、特に胎児水腫の有無）によって影響されるが、おおむね以下に示す fetal maternal ratio によって推察される。よって、治療対象である胎児に有効な薬剤の移行を考えると、通常成人に使用する量より、多量の抗不整脈薬の使用が必要である。従って、副作用の出現には十分注意が必要である。（予測される危険性の欄参照）なお、本研究の薬剤量はこうした薬理学的根拠と過去の報告に基づいて設定されている。（（14）参考文献（1）（2）（3）①）なお、各薬剤の期待される不整脈への効果であるが、付記に以下にまとめられ胎児診断にいたるメカニズムと考えられる新生児診断を考慮し、これらを参考に、第1-3選択を決定した。

＜【胎児治療】における安全性モニタリングについて＞

①母体安全性モニタリング

上記の如く【胎児治療】では通常の成人に使用する薬剤量でも比較的多量の薬剤を必要とするため、胎児のみならず、母体の安全性には最新の注意が必要である。スケジュール表にある通り、症状、心電図（24 時間モニター、ホルター心電図、12 誘導心電図）心エコー等の評価の他に血中濃度の評価をおこなう。血中濃度に関しては、ジゴキシンについては、標準化され、迅速に結果得られる事から、real time モニタリングとなることが期待できるが、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、血中濃度は、後方視的評価、あるいは個々の症例における相対的評価にしかならない。したがって、フレカイニド、ソタロールのモニタリングとしては心電図波形の変化（QT 時間の延長等）を最優先とする。

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 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。

症例登録期間: 倫理委員会承認後より平成 27 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頸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 自他覚症状
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	治療期間					出生後評価期間	発達			
			治療開始 (±12時間後)	2 日 後 (±1日)	3 日 後 (±1日)	7 日 後 (±2日)	13 日 後 (±4日)	分娩直前・分娩時	2 4 時間以内	出生後 1 日 後 (±1日)	出生後 7 日 後 (±1か月)	出生後 1 2 6 か月 (±1か月)
母体・胎児	選致、妊娠歴、家族・既往歴	●										
	症状		●	●	●	○	○	●	●			
	破水、出血、子宮収縮、浮腫		●	●	●	○	○	●	●			
	動悸、脈不整		●	●	●	○	○	●	●			
	理学所見(血圧・脈拍・体温)		●	●	●	○	○	●	●			
	体重		●	●	●	○	○	●	●			
	血液検査		●	●	●	○	○	●	●			
	一般		●	●	●	○	○	●	●			
	血中濃度 ★		●	●	●	○	○	●	●			
	BNP		●	●	●	○	○	●	●			
	尿検査		●	●	●	○	○	●	●			
	臨床検査		●	●	●	○	○	●	●			
	心電図(母体) ★		●	●	●	○	○	●	●			
	ホルター心電図		●	●	●	○	○	●	●			
	心エコー(母体)		●	●	●	○	○	●	●			
薬物血中濃度(ジゴキシン静注)		●	●	●	○	○	●	●				
薬物血中濃度(ジゴキシン内服)		●	●	●	○	○	●	●				
薬物血中濃度(ソタロール内服)		●	●	●	○	○	●	●				
薬物血中濃度(フレカイニド内服)		●	●	●	○	○	●	●				
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	理学所見(vital 呼吸、黄疸、浮腫)						●	●	○			
	Appar Score						●	●	○			
	身体計測(身長・体重)						●	●	○			
	検査						●	●	○			
	納帯血 ★						●	●	○			
	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											*	

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

★ 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

【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 のいずれかが +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と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)。

3) 新生児

①新生児不整脈。

②新生児心電図異常。

③新生児、肝腎機能異常。

④有害事象と思われる症状の出現(呼吸障害、持続するチアノーゼ、黄疸等)。

以上について、生後1ヶ月まで有害事象を調査する。

<生後1ヶ月の設定根拠>

投与薬剤の体内からの消失が T 1/2 (半減期) の数倍と考えると、投与終了後から数日になる。長期投与の影響を考慮しても、生後1ヶ月で体内から消失していると考えられることから、生後1ヶ月までを有害事象調査期間とする。

(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) ペーシングや電気的除細動
- 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）頭の前頭部痛（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、できう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。

ジゴキシン・ジゴキシン錠	6,049 円
ジゴキシン注	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 三好剛一である。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
 - ②Fouorn 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)