

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）
分担研究報告書

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
賀藤均	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	A. 研究目的	
竹田津未生	埼玉医科大学国際医療センター	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	
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		

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ールを作成し、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・ソタロール併用時の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・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、ジゴキシ血中濃度高値に伴って、母体に嘔気と度房室ブロック、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%）、高度房室ブロック2例（6%）、中度房室ブロック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 cardiotocography. *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) Saitsu 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, Saitsu 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*. 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

- 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、 <u>約 3 ヶ月間</u> 、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、 <u>約 1 ヶ月間</u> 、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 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 波の平坦・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 報告（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 皇 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ー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： 川端市郎

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ドックス投与、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、e-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 では抑制できなかつたため、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	