

略号一覧

略号	省略していない表現	
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BE	Base Excess	塩基過剰
BUN	Blood Urea Nitrogen	血中尿素窒素
CAM	Chorioamnionitis	絨毛膜羊膜炎
CRP	C Reactive Protein	C 反応蛋白
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GOT	Glutamic Oxaloacetic Transaminase	グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	Glutamic Pyruvic Transaminase	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
γ GTP	γ -Glutamyl Transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン
HBs	Hepatitis B surface	B 型肝炎表面抗原
HCV	Hepatitis C Virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	Human Immunodeficiency Virus	ヒト免疫不全ウイルス
HSV	Herpes Simplex Virus	単純ヘルペスウイルス
Ht	Hematocrit	ヘマトクリット
IRB	Institutional Review Board	倫理審査委員会
LDH	Lactate Dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
NICU	Neonatal Intensive Care Unit	新生児集中治療部
NNT	Numbers-Needed-to-Treat	—
P-PROM	Preterm Premature Rupture of the Membrane	早産期の前期破水
PPS	Per Protocol Set	試験実施計画書に適合した対象集団
PROM	Preterm Rupture of the Membrane	前期破水
RDS	Respiratory Distress Syndrome	新生児呼吸窮迫症候群
ROM	Rupture of Membrane	破水
SD	Standard Deviation	標準偏差
SOP	Standard Operating Procedures	標準業務手順書
TOPP	Tokyo Organization of Prevention of Preterm Delivery	東京早産予防研究会
TPHA	<i>Treponema pallidum</i> Hemagglutination Test	梅毒トレポネーマ血球凝集試験
UMIN	University Hospital Medical Information Network Center	大学病院医療情報ネットワーク研究センター

本試験における試験治療法の略称

略称	試験治療法
A 群	ウリナスタチン腔内投与実施群
B 群	プラセボ腔内投与実施群

目次

略号一覧	1
目次	2
試験計画の概要	6
課題名	6
副題	6
試験計画番号	6
試験デザイン	6
試験治療法	6
試験治療のアウトライン	6
目的	7
対象	7
登録基準	7
評価項目	8
[有効性の評価項目]	8
[安全性の評価項目]	8
目標患者数	8
患者登録期間および試験実施期間	8
患者登録先	9
患者情報入力先	9
事務局	9
1 試験の背景	11
1.1 本邦における周産期医療と早産研究	11
1.2 早産の病態	11
1.3 早産と治療の問題点	12
1.4 抗生物質療法、抗炎症療法	12
1.5 早産治療薬としての UTI	13
1.6 本試験の意義	13
1.7 試験デザインの根拠	13
1.7.1 試験デザインの根拠	13
1.7.2 試験対象集団の根拠	14
1.7.3 試験治療の根拠	14
2 試験の目的	15
2.1 目的	15
2.2 試験デザイン	15
3 対象	15
3.1 選択基準	15
3.2 除外基準	15
4 試験治療の計画・方法	17
4.1 試験治療のアウトライン	17
4.2 試験期間	17
4.2.1 スクリーニング期間	17
4.2.2 試験治療期間	17
4.2.3 試験治療中止（7 試験治療中止基準参照）	18
4.2.4 試験治療終了後観察期間	18
4.3 試験治療	18

4.3.1	入院期間	18
4.3.2	ウリナスタチンまたは生理食塩水湿潤綿球作成法 (A 群, B 群共通)	18
4.3.3	温生食による腔洗浄法 (A 群, B 群共通)	18
4.4	併用薬および併用禁止薬	19
5	患者登録および割り付け方法	20
6	観察スケジュールおよび観察・検査項目	21
6.1	観察スケジュール	21
6.1.1	頸管長短縮の診断時検査 (妊娠 16 週 0 日~25 週 6 日)	21
6.1.2	治療開始前	21
6.1.3	治療開始後 1 週間後から妊娠 32 週目まで毎週	21
6.1.4	妊娠 34 週および 36 週時	22
6.1.5	妊娠 37 週以後から分娩前まで (毎週観察する)	22
6.1.6	試験治療中止時	22
6.1.7	分娩時 (母体)	22
6.1.8	分娩時 (新生児)	22
6.1.9	分娩後 (母体) (28±7 日)	23
6.1.10	分娩後 (新生児) (28±7 日, 評価項目の詳細 6.2.8 参照)	23
6.1.11	児の発育調査 (1 歳 6 カ月時, 評価項目の詳細 6.2.9 参照)	23
6.1.12	児の発育調査 (3 歳時, 評価項目の詳細 6.2.9 参照)	23
6.2	観察および検査項目	23
6.2.1	胎児・胎盤異常	23
6.2.2	切迫早産, P-PROM および絨毛膜羊膜炎	23
6.2.3	子宮頸管長測定 (経腔超音波検査)	24
6.2.4	不顕性感染	25
6.2.5	腔分泌物培養	25
6.2.6	後産所見	25
6.2.7	Apgar score	26
6.2.8	分娩後 (新生児) (28±7 日)	26
6.2.8.1	基本情報	26
6.2.8.2	児の評価 (分娩後新生児室で管理)	26
6.2.8.3	児の評価 (分娩後 NICU で管理)	27
6.2.9	児の発育状態の調査 (1 歳 6 カ月時および 3 歳時共通)	28
7	Rescue arm とその処置	30
7.1	胎胞膨隆	30
7.2	Preterm PROM	30
7.3	絨毛膜羊膜炎	30
7.4	子宮収縮抑制不能	30
8	試験治療中止基準	31
8.1	試験治療中止基準	31
9	有害事象	31
9.1	有害事象および副作用の定義ならびに調査	31
9.1.1	有害事象および副作用の定義	31
9.1.2	有害事象の調査	32
9.1.3	有害事象発生時の対応	33
9.2	重篤な有害事象の取り扱い	33
9.2.1	重篤な有害事象の定義 (薬事法施行規則第 66 の 7 に準じて定義)	33
9.2.2	重篤な有害事象の発現時の対応	34
10	実施計画書からの逸脱の報告	34

11	試験の終了, 中止および中断	34
11.1	試験の終了	34
11.2	試験の中止および中断	35
12	試験実施期間	35
13	データの収集	35
14	統計解析	36
14.1	解析対象集団の定義	36
14.2	背景因子	36
14.3	有効性の評価項目と解析の概要	36
14.3.1	主要評価項目	36
14.3.2	副次評価項目	37
14.4	安全性の評価項目	37
14.5	分娩時および分娩後検査	37
14.6	検定法および検定の有意水準	37
14.7	問題症例および不完備データの取り扱い	37
15	目標患者数および設定根拠	38
16	患者の人権および安全性・不利益に対する配慮	39
16.1	人権への配慮（プライバシーの保護）	39
16.2	安全性・不利益への配慮	39
17	患者の費用負担	39
18	賠償保険への加入	40
19	倫理的事項	40
19.1	倫理規準	40
19.2	患者への説明および文書による同意取得	40
20	記録の保存	41
20.1	保存の対象となる記録・資料	41
20.2	実施医療機関および事務局における記録の保存	41
20.2.1	実施医療機関における記録の保存	41
20.2.2	試験代表者および事務局における記録の保存	41
21	研究結果の公表	42
22	監査	42
23	研究資金および利益について	42
23.1	研究資金	42
23.2	利益の衝突	42
23.3	特許権等	42
24	試験実施計画書等の変更	42
24.1	試験実施計画書の変更	42
24.2	試験実施計画書の実施医療機関固有の変更	43
24.3	説明同意文書の変更	43
25	研究組織	44
25.1	研究代表者	44
25.2	事務局	44
25.3	実行委員会	44
25.4	プロトコール検討委員会	45
25.5	ホームページ作成委員会	45
25.6	患者登録および患者情報送信先	46
25.6.1	登録登録および患者情報入力先	46
25.6.2	患者登録および患者情報入力に関する問合せ先	46

25.7	データセンター	46
25.7.1	データマネジメント責任者	46
25.7.2	データマネジメント担当者	46
25.8	統計解析責任者	46
25.9	独立データモニタリング委員会	46
25.10	監査委員会	47
25.10.1	監査責任者	47
25.11.2	監査担当者	47
26	試験参加医療機関一覧	48
27	引用文献リスト	51

- 別添資料 1 ウリナスタチン製剤（商品名：ミラクリッド注 10000U）添付文書
- 別添資料 2 塩酸リトドリン製剤（商品名：ウテメリン注 50mg, 錠 5mg）添付文書
- 別添資料 3 硫酸マグネシウム製剤（商品名：マグネゾール）添付文書
- 別添資料 4 Fem Exam キット添付文書
- 別添資料 5 子宮頸管粘液中顆粒球エラスターゼ検出用キット（商品名：エラスターゼテスト テイゾー, ファグノス・エラスターゼ Dip）添付文書
- 別添資料 6 リン酸ベタメタゾンナトリウム注射液（商品名：リンデロン注）添付文書

試験計画の概要

課題名

頸管長短縮例に対するウリナスタチン（別添資料 1 参照）腔内投与の有効性の検証

副題

妊娠中期で頸管長が短縮し、かつ不顕性感染のある妊婦に対する早産予防を目的としたウリナスタチン腔内投与の有効性および安全性を比較し検証するためのプラセボ群を対照とするランダム化二重盲検 2 群並行比較試験

試験計画番号

TOPP-U-0401

試験デザイン

ランダム化二重盲検 2 群並行比較試験

試験治療法

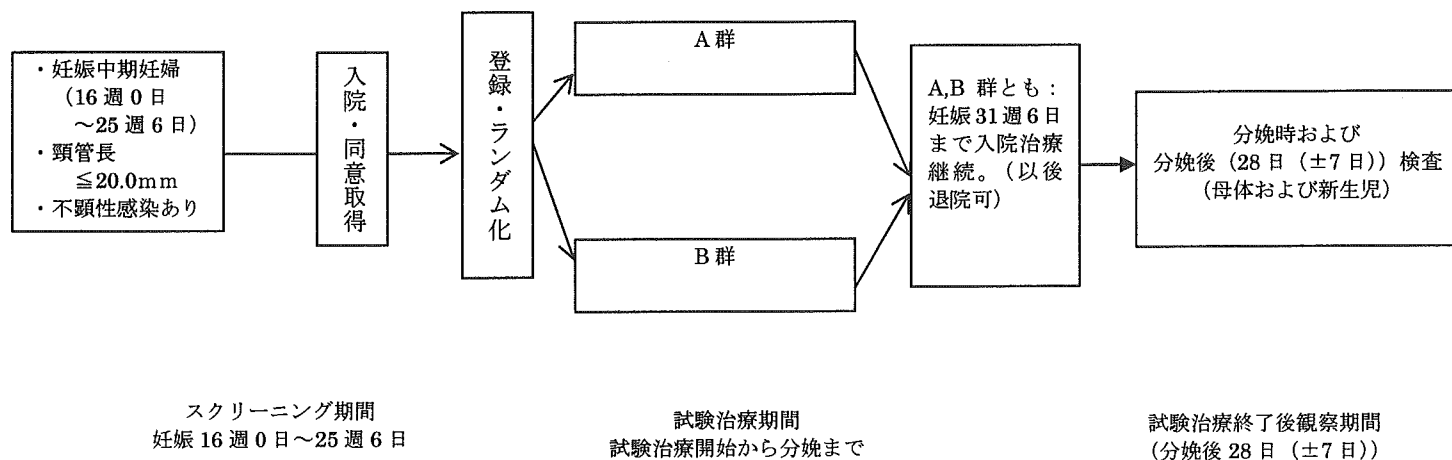
(1) ウリナスタチン腔内投与実施群（A 群）

生理食塩水 500ml にて腔内を洗浄した後、ウリナスタチン 5,000 単位を湿潤させた綿球を腔内に留置。3 時間後に抜去。（4.4.1 参照）。

(2) プラセボ投与実施群（B 群）

上記ウリナスタチンの代わりに生理食塩水を湿潤させて綿球を使用。（4.4.2 参照）。

試験治療のアウトライン



目的

経膈超音波検査において頸管長短縮と診断され、不顕性感染のある妊娠中期の妊婦に対して行うウリナスタチン膈内投与が、プラセボ群に比較して早産予防に有効かどうか検証する。また、治療の安全性についても有効性と同様に比較する。

対象

妊娠中期（16週0日～25週6日）の妊産婦健康診査において、経膈超音波検査により頸管長が20.0mm以下と診断され、不顕性感染のある妊婦。

登録基準

〔選択基準〕

以下の選択基準を全て満たす患者を対象とする。

- (1) 妊娠16週0日～25週6日の妊婦
- (2) 経膈超音波検査で頸管長20.0mm以下と診断
- (3) 不顕性感染^{註1}が陽性、かつ分娩様式を左右する可能性のある感染症（例えば、HIV、HSV、コンジローマ等）に罹患していない妊婦
- (4) 本試験の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解のうえ、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者（20歳未満の場合は、配偶者（20歳以上の）または親権者の文書同意が得られた妊婦）
- (5) 主要臓器の機能が保たれていることを、以下の臨床検査値により確認する。
 - 1) 白血球数 3,000/mm³以上, 20,000/mm³以下
 - 2) 血小板数 50,000/mm³以上
 - 3) ヘモグロビン 8.0g/dL以上
 - 4) AST (GOT) 各実施医療機関の基準値上限の2.5倍以下
 - 5) ALT (GPT) 各実施医療機関の基準値上限の2.5倍以下
 - 6) BUN 25mg/dL以下
 - 7) 血清クレアチニン 2mg/dL以下

〔除外基準〕

以下の除外基準のいずれかに抵触する場合、本試験には組み入れない。

- (1) 三胎以上の多胎
- (2) 前置胎盤
- (3) 常位胎盤早期剥離
- (4) 重篤な胎児異常
- (5) Fetal well-being が確認できない患者
- (6) 今回の妊娠において既に頸管縫縮術施行済みの患者
- (7) 切迫早産の兆候がある患者
- (8) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される患者
- (9) その他、担当医師が不適切と判断した場合

評価項目

【有効性の評価項目】

(1) 主要評価項目

以下の項目を主要評価項目とし、1) については生存時間解析により、2)、3) については割合の差によりウリナスタチン腔内投与実施群 (A 群) とプラセボ投与群 (B 群) を検証的に比較する。

- 1) 分娩週数
- 2) 新生児死亡率
- 3) 新生児罹患率

(2) 副次評価項目

以下の副次評価項目についてウリナスタチン腔内投与実施群 (A 群) とプラセボ投与群 (B 群) を探索的に比較する。

- 1) 子宮収縮抑制剤の使用割合
- 2) 平均出生体重

【安全性の評価項目】

以下の安全性の評価項目についてウリナスタチン腔内投与実施群 (A 群) とプラセボ投与群 (B 群) を比較する。

- 1) 有害事象発現割合 (試験治療群別の有害事象発現割合、ならびに頸管縫縮術との因果関係別の有害事象発現割合)
- 2) 妊婦の不顕性感染症罹患率
- 3) 妊婦の不顕性感染症以外の罹患率

目標患者数

ウリナスタチン腔内投与実施群 (A 群)	: 300 名
プラセボ投与実施群 (B 群)	: 300 名
合計	: 600 名

患者登録期間および試験実施期間

患者登録期間：2005 年 9 月～2008 年 8 月

試験実施期間：2005 年 9 月～2009 年 2 月

患者登録先

登録情報送信先：大学病院医療情報ネットワーク研究センター

患者登録先 URL : <http://square.umin.ac.jp/topp/>

患者登録に関する問合せ先：東京早産予防研究会（TOPP：Tokyo Organization of Prevention of Preterm Delivery）事務局

患者登録責任者：篠塚憲男

昭和大学医学部産婦人科学教室内 東京早産予防研究会事務局

〒142-8666 東京都品川区旗の台 1-5-8

TEL：03-3784-8551 FAX：03-3784-8355

eMail address：topp@med.showa-u.ac.jp

患者情報入力先

患者情報入力先：大学病院医療情報ネットワーク研究センター

患者情報入力先 URL : <http://square.umin.ac.jp/topp/>

データマネジメント責任者：篠塚憲男

昭和大学医学部産婦人科学教室内 東京早産予防研究会事務局

〒142-8666 東京都品川区旗の台 1-5-8

TEL：03-3784-8551 FAX：03-3784-8355

eMail address：topp@med.showa-u.ac.jp

事務局

昭和大学医学部産婦人科学教室 大槻克文（東京早産予防研究会）

〒142-8666 東京都品川区旗の台 1-5-8

TEL：03-3784-8551 FAX：03-3784-8355

eMail address：topp@med.showa-u.ac.jp

観察・検査スケジュール

	観察長短縮 診断時検査	治療開始前	治療開始 1週間後～32週 (毎週)	妊娠34,36週	妊娠37週	妊娠37週以後～出産 前 (毎週)	試験治療 中止時	分娩時	分娩後 (28±7日)	児の発育調査 (1歳6カ月時)	児の発育調査 (3歳時)
年齢(生年月日)	●										
身長(母体)	●										
体重(母体)	●										
バイタルサイン(母体)	●										
妊婦歴	●										
既往歴	●										
合併症	●										
早産に関する前治療歴	●										
併用薬・併用療法	●										
嗜好	●										
胎児・胎盤異常	●										
Fetal well-being	●										
切迫早産兆候	●	●	●	●			● (36週以後は不変)				
子宮頸管長	●	●	●	● (34週のみ)			● (36週以後は不変)				
不顕性感染	●		●				● (36週以後は不変)				
膣分泌培養	●		●								
感染症検査	●		●								
血液学的検査、CRP	●		●								
血液生化学的検査	●		●								
血液型	●										
心電図	●										
子宮収縮抑制剤使用の有無			●	●							
子宮口の観察					●						
有容尋象		●	●	●	●	●	●				
試験中止理由							●				
試験中止日時							●				
分娩日								●			
分娩様式、分娩理由、所要時間、出血量								●			
分娩誘発処置								●			
不顕性感染症以外の感染症罹患								●			
子宮復古								●	●		
尿管裂傷								●			
後産所見								●			
産道および周辺組織の損傷・瘻孔									●		
胎盤病理所見(Blank分類)									● ②27週未満の 場合)		
新生児転帰								●	●		
新生児性別、身長、体重、臍囲、胸囲								●			
Apgar score								●			
臍帯ガス分析(新生児)								●			
分娩後基本情報									●		
児の評価(新生児室で管理する情報)										●	
児の評価(NICUで管理する情報)											●
病歴・現疾患										●	●
経過した感染症										●	●
罹患傾向										●	●
現疾患										●	●
身体発育										●	●
精神運動発達										●	●
聴覚障害										●	●
視覚障害										●	●
コメント										●	●

1 試験の背景

1.1 本邦における周産期医療と早産研究

近年、わが国の周産期医療は著しく進歩し、周産期死亡率は世界一低い水準に達しているが、早産児、特に早期早産児の死亡率はいまだ高く、先天性奇形を除く周産期死亡の約75%は早産児が占めている。また早産児の長期予後には、脳質周囲白質軟化症、未熟児網膜症あるいは気管支肺異形成等の様々な問題のあることも指摘されている。1,000g未満の超低出生体重児では、その20%以上が精神発達に問題を残しているとの報告¹⁾もみられ、これらの児の予後を改善するためには、新生児医療の進歩に期待するのみではなく、早産そのものを減少させる妊娠管理が重要である。

早産に関する研究において、その原因および病態の進行に膣・頸管の不顕性感染や絨毛膜羊膜炎が関与していることが明らかとなってきた。また、早産に関する新しい検査法も臨床に導入されつつある。その1つは経膣超音波法による子宮頸部の観察と頸管長の計測である。

1.2 早産の病態

自然早産のほとんどは前期破水、切迫早産から発生する。最近の研究から前期破水、切迫早産は絨毛膜羊膜炎が背景にあることが明らかになってきた。絨毛膜羊膜炎の発生ルートとしては頸管炎が主に卵膜主体に上行波及すると前期破水を引き起こし、子宮筋、脱落膜主体に炎症が進展すれば切迫早産を惹起すると考えられる。絨毛膜羊膜炎では頸管、子宮筋、脱落膜に白血球が浸潤し子宮収縮物質が産生され子宮収縮や頸管熟化が発生する。絨毛膜羊膜炎の炎症反応が早産時の臨床像を形成している。最近では早産の病態を子宮内炎症症候群 (intrauterine inflammatory response syndrome (IUIRS)) それに引き続く胎児炎症症候群 (fetal inflammatory response syndrome (FIRS)) という概念で捉えるようになってきた¹⁻²⁾。したがって、早産管理においても抗炎症対策の重要性が注目されている。

1.3 早産の治療の問題点

早産の病態に炎症が中心的役割を果たしていることからその治療において頸管炎、絨毛膜羊膜炎などの炎症を抑制することが重要となる。現在切迫早産治療薬として使用されている β 2アゴニスト剤は β 2レセプターに作用しadenyl cyclaseを活性化しcyclic AMPを増加、ミオシン軽鎖のリン酸化を抑制することにより子宮収縮を抑制する。絨毛膜羊膜炎ではエンドトキシン、インターロイキン-8、インターロイキン-1、TNF、PAFなどの炎症物質が産生され、これらが子宮筋、頸管に作用し子宮収縮や頸管熟化が発生する。 β 2アゴニスト剤は炎症物質を減少させる薬剤ではない。したがって、 β 2アゴニスト剤による治療は頸管炎、絨毛膜羊膜炎に対しては対症療法的といえる。頸管炎、絨毛膜羊膜炎を治療するため抗生物質療法、抗炎症療法が注目されている。

1.4 抗生物質療法、抗炎症療法

頸管炎、絨毛膜羊膜炎の治療は炎症物質を減少させるか、あるいは病原微生物を除去するかどちらかになる。まず抗生物質療法が考案されたが、その効果については議論が分かれている³⁻⁴⁾。その理由の1つとしてある抗生物質がかならずしも頸管炎、絨毛膜羊膜炎の起因菌に感受性があるとは限らないことである。また抗生物質の耐性菌が増加していることもあげられる。第2に頸管炎、絨毛膜羊膜炎は必ずしも細菌感染だけから発生するものではない。すなわち絨毛膜羊膜炎=感染症ではない。組織の伸展刺激、子宮腔部びらんなどからの出血、凝血などによっても炎症性物質は発生し、好中球が遊走し炎症が惹起される。特に血管外に出た血液は炎症惹起物質である。理論的には絨毛膜下血腫などの微生物によらない炎症には抗生物質は無効である。以上のような抗生物質療法の限界により、現在抗

炎症療法が注目されている。

抗炎症剤はインドメタシンに代表される cyclooxygenase (COX) inhibitor がある。これはアラキドン酸カスケードを抑制するものであり、その他の炎症メディエーターであるサイトカイン産生、活性酸素、炎症性プロテアーゼは直接的には抑制しない。また COX inhibitor は胎児動脈管閉鎖作用、胎児腎血流量減少作用などの胎児に対する有害事象をもつことから緊急避難的な使用にとどまっている。

1.5 早産治療薬としての UTI

早産の抗炎症薬は胎児に安全であることが必須条件である。その観点から注目されているのが尿中トリプシンインヒビター（ウリナスタチン）である。ウリナスタチンはヒト尿から精製されたプロテアーゼインヒビターでショックや急性膵炎の治療薬としてすでに臨床の場で使用されている。各種尿のウリナスタチン濃度を検討すると胎児尿では極めて高濃度にあり乳児尿、成人尿と減少する。胎児尿では成人尿の 50 倍近く多量のウリナスタチンを含有する。ウリナスタチンは羊水中で重要な役割をもつことがその量的な関係からも容易に推察される⁵⁾。ウリナスタチンの作用機序として従来は好中球エラスターゼやトリプシンなどの炎症性プロテアーゼを抑制することが中心的作用と考えられていた。しかし最近プロテアーゼインヒビター以外の生理活性をもつことが報告された。

妊娠中期のマウスに LPS を投与し早産マウスを作成し、それにウリナスタチンを腹腔内に投与すると早産発生は有意に抑制された。その機序としてウリナスタチンの頸管熟化抑制、卵膜保護作用、子宮収縮抑制であることが確認された⁶⁻¹⁷⁾。

ヒトの臨床研究では Kanayama らがウリナスタチン腔坐薬療法とリトドリン点滴療法の randomized control study において子宮収縮再発率、妊娠維持率がウリナスタチン群で有用であったことを報告している¹⁸⁾。

1.6 本試験の意義

ウリナスタチンは進行した子宮口開大型（頸管熟化型）の切迫早産に有効であることが報告されている¹⁹⁻²³⁾。頸管熟化は頸管の炎症反応により惹起されることからウリナスタチンは頸管の炎症、感染を認める切迫早産に効果があることが予想される。しかし、不顕性感染、炎症を認める症例について抗炎症剤を長期投与した study はない。COX inhibitor による切迫早産の治療の報告はあるものの、動脈管の閉鎖の副作用から短期投与にとどまっている。胎児に対して安全性の高い抗炎症剤が望まれていた。ウリナスタチンは胎児成分でありかつ炎症性サイトカインを始めとする多様な炎症性メディエーターを抑制することから頸管炎、絨毛膜羊膜炎には有効であることが考えられている。今回の研究により感染、炎症をとともう早産ハイリスクの予防法としてウリナスタチン局所療法の evidence が確立されることが期待される。

1.7 試験デザインの根拠

1.7.1 試験デザインの根拠

Iams らは経膈超音波検査により妊娠 24 週頃の頸管長を計測し、それが短縮している患者で早産率が高いこと、また頸管短縮の程度が強いほど早産率が上昇することを報告した²²⁾。頸管に感染あるいは炎症を認めかつ頸管長が短縮している妊婦に対する早産の予防対策のひとつとして膈・頸管の局所療法が行われている¹⁹⁻²³⁾。局所療法には膈の消毒、洗浄が一般的に行われ、さらに膈内への抗生物質、抗炎症物質（ウリナスタチン）投与なども行われている。膈内への抗生物質の投与についての研究は散見されるが結果は賛否両論である³⁻⁵⁾。本邦では胎児に安全な抗炎症物質であるウリナスタチンが存在するため、ウリナスタチンの腔坐薬あるいはウリナスタチンの膈洗浄が普及している。子宮口開大が進んでいる症例や胎胞形成例などの進行した切迫早産に有効であるとの報告が多い²⁰⁻²¹⁾。しかし多施設の盲検試験での evidence がまだ存在しない。

以上の経緯から、本試験では頸管長の短縮がみられ、腔頸管に不顕性の感染、炎症を認め早産の可能性のある妊婦を腔洗浄＋ウリナスタチン投与群（A群）、腔洗浄＋プラセボ投与群（B群）にダブルブラインドによるランダム化を行い妊娠31週6日まで治療を行う。その経過の観察をし、生存時間解析によりA群、B群間の早産予防に関する有効性の差を検証することとした。局所投与を盲検化してA群では洗浄後にウリナスタチン含有タンポンを3時間子宮腔部に留置、B群では洗浄後に生理食塩水含有タンポンを3時間子宮腔部に留置することとした。

なお、患者背景因子、有効性および安全性の評価項目は Drakeley ら²⁵⁾ および Belej-Rak ら²⁶⁾ による頸管縫縮術の早産予防に関するシステマティックレビューの結果を参考に、本試験において有用と考えられる評価項目を選定した。

1.7.2 試験対象集団の根拠

1) 妊娠中期妊婦（スクリーニング時16週0日～25週6日）

周産期医療が著しい進歩を遂げているにもかかわらず、早期早産児の死亡率はいまだに高く、また生存した場合も精神神経発達に様々な問題を残していることが報告されている。その点を重視し、本研究においても早期からの管理を行うべく、妊娠中期妊婦を対象として設定した。

2) 患者の頸管長 20.0mm 以下

頸管長の短縮は、その程度が強いほど早産率が高いと報告されている²⁴⁾。

どの程度の短縮例を研究の対象とするかについては、早産のリスクと治療の必要性を鑑み、頸管長 20.0mm 以下を対象とした。

3) 不顕性感染、炎症陽性

ここでいう不顕性感染、炎症とは、腔炎の範疇に入らず腔内細菌叢を構成する細菌の種類の変化のことであり、一般に細菌性腔症と呼ばれている状態である²⁷⁻²⁸⁾。近年の報告から²⁹⁾、早産の原因として重要視されるようになった絨毛膜羊膜炎が腔、頸管からの上行性感染、炎症によると考えた場合、絨毛膜羊膜炎の前段階とされている頸管炎や細菌性腔症は早産のリスクファクターの1つと想定される。局所に感染、炎症が存在する患者とそうではない患者とは異なるメカニズムで早産に至ると考えられ、前者ではそのこと自体が頸管長短縮の誘因となっている可能性が高い。したがって早産予防のためにはその感染、炎症を治療することが重要であると考えられる。そのため不顕性感染、炎症を有する患者を対象とした。

1.7.3 試験治療の根拠

本試験においては、妊娠中期で、腔・頸管の不顕性感染、炎症がある妊婦を対象とする。妊娠早期に頸管長が短縮しておりかつ腔・頸管に感染炎症を認める例は早産のリスクが極めて高い。これらのハイリスク妊婦に対する早産予防の管理法として腔洗浄が一般的に行われている。しかし腔洗浄は細菌、炎症物質を洗い流すものであり、感染、炎症を沈静化するものではない。ハイリスク妊婦に対して腔・頸管の感染炎症を抑制することは早産予防効果があると考えられるが、抗炎症薬は上述のごとく胎児に有害事象を起こしやすいので諸外国では行われていない。しかし本邦では胎児に安全な胎児由来抗炎症物質のウリナスタチンが存在するのでこれを用いたハイリスク妊婦への抗炎症対策が可能である。

以上の経緯より、本試験における試験治療法は腔洗浄＋ウリナスタチン投与群（A群）、腔洗浄群＋プラセボ投与群（B群）の2群とし両群の比較を行うこととした。

2 試験の目的

2.1 目的

経膈超音波検査において頸管長短縮と診断され、不顕性感染のある妊娠中期の妊婦に対して行うウリナスタチン膈内投与群がプラセボ投与群に比較して早産予防に有効かどうか検証する。また、治療の安全性についても有効性と同様に比較する。

2.2 試験デザイン

無作為化ランダム化二重盲検 2 群並行比較試験

本試験で実施する治療の概要を以下に示す。プラセボ群（B群）を二重盲検対照群とする。

- (1) ウリナスタチン膈内投与実施群（A群）
- (2) プラセボ実施群（B群）

3 対象

妊娠中期（16週0日～25週6日）の妊産婦健康診査において、経膈超音波検が20.0mm以下と診断された妊婦のうち、不顕性感染が陽性で、以下の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患者を試験登録適格例とする。

3.1 選択基準

以下の選択基準を全て満たす患者を対象とする。

- (1) 妊娠 16 週 0 日～25 週 6 日の妊婦
- (2) 経膈超音波検査で頸管長 20.0mm 以下と診断
- (3) 不顕性感染^{註1}が陽性、かつ分娩様式を左右する可能性のある感染症（例えば、HIV、HSV、コンジローマ等）に罹患していない妊婦
- (4) 本試験の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解のうえ、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者（20歳未満の場合は、配偶者（20歳以上の）または親権者の文書同意が得られた妊婦）
- (5) 主要臓器の機能が保たれていることを、以下の臨床検査値により確認する。

- | | |
|--------------|---|
| 1) 白血球数 | 3,000/mm ³ 以上, 20,000/mm ³ 以下 |
| 2) 血小板数 | 50,000/mm ³ 以上 |
| 3) ヘモグロビン | 8.0g/dL 以上 |
| 4) AST (GOT) | 各実施医療機関の基準値上限の 2.5 倍以下 |
| 5) ALT (GPT) | 各実施医療機関の基準値上限の 2.5 倍以下 |
| 6) BUN | 25mg/dL 以下 |
| 7) 血清クレアチニン | 2mg/dL 以下 |

3.2 除外基準

以下の除外基準のいずれかに抵触する場合、本試験には組み入れない。

- (1) 三胎以上の多胎
- (2) 前置胎盤
- (3) 常位胎盤早期剥離
- (4) 重篤な胎児異常
- (5) Fetal well-being が確認できない患者
- (6) 今回の妊娠において既に頸管縫縮術施行済みの患者
- (7) 切迫早産^{注2}の兆候がある患者
- (8) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される患者
- (9) その他、担当医師が不適切と判断した場合

注1 不顕性感染の定義

以下の (1) または (2) のいずれかを満たす場合、不顕性感染と診断する。

- (1) Fem Exam キットにより細菌性膣症が認められる (Fem Exam : 別添資料 4 参照)
- (2) Elastase が定性的に陽性 (子宮頸管粘液中顆粒球エラスターゼ検出用キット : 別添資料 4 参照)。

注2 切迫早産 (妊娠 22 未満は切迫流産) の定義

以下の (1) から (4) を認める場合、切迫早産 (切迫流産) と診断する。

- (1) 1 時間に 6 回以上の規則的な子宮収縮
- (2) 腔鏡診で胎胞を視認
- (3) P-PROM (Preterm Premature Rupture of the Membrane) ^{注3}
- (4) 絨毛膜羊膜炎 (CAM : Chorioamnionitis) ^{注4}

注3 P-PROM の定義

以下の (1) または (2) のいずれかの場合、P-PROM と診断する。

- (1) 明らかな羊水流出
- (2) 以下の 3 項目全てを満たす場合
 - 1) Pooling (後陰円蓋部への羊水貯留)
 - 2) ROM (Rupture of the Membrane) チェック陽性
 - 3) 腔分泌物のアルカリ化(エムニケーター陽性)

注4 絨毛膜羊膜炎の定義

以下の (1) または (2) のいずれかを認める場合、絨毛膜羊膜炎と診断す。

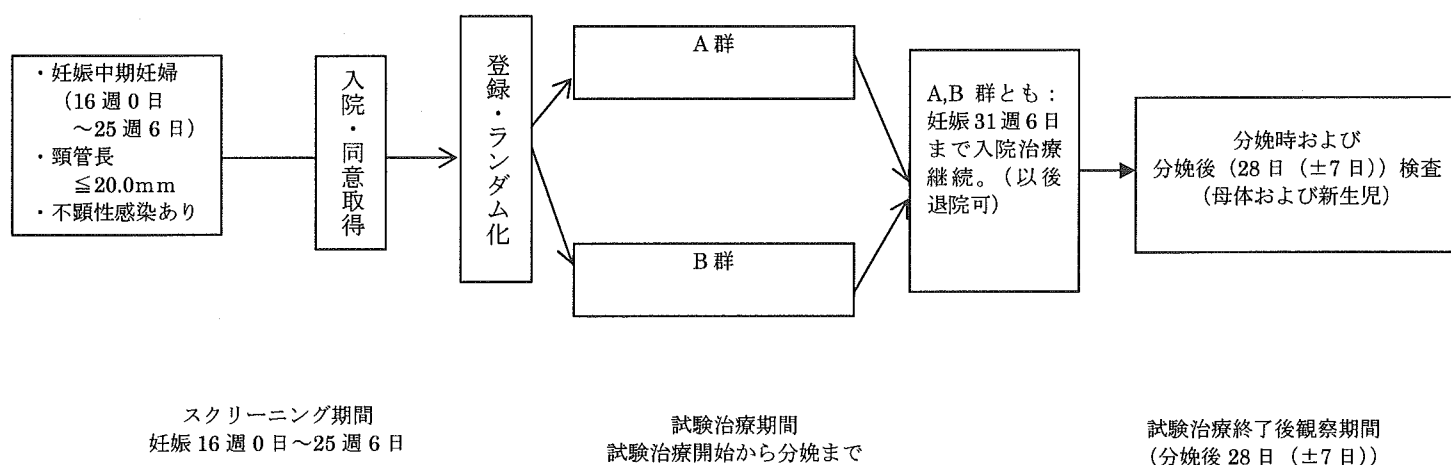
- (1) 他の感染がなく、38 度以上の発熱がある場合は、以下の 4 項目のうち 1 つ以上が認められる。
- (2) 38 度以上の発熱がない場合は、以下の 4 項目の全てが認められる。
 - 1) 母体頻脈 100/分以上
 - 2) 子宮の圧痛

3) 白血球増多 (15,000/mm³以上)

4) 腔分泌物, 水様性帯下いずれか 1 つ以上が悪臭 (アミン臭) を有する場合

4 試験治療の計画・方法

4.1 試験治療のアウトライン



4.2 試験期間

4.2.1 スクリーニング期間

- (1) 妊娠 16 週 0 日から 25 週 6 日の間に、妊産婦健康診査において、毎回経腔超音波検査を行い、経腔超音波検査により頸管長が 20.0mm 以下であり、かつ不顕性感染が陽性であると診断された場合、試験責任医師または試験分担医師は、患者説明同意文書を用いて本試験に関して説明のうえ、患者本人から文書による同意を取得する。
- (2) 試験責任医師または試験分担医師は、選択および除外基準への適格性を判定した後に患者登録し、ランダム化割り付けを受ける。
- (3) 割付後各施設は薬剤調合者が割付に従い薬剤を調整し、割付結果 (薬剤名) を告知することなく治療担当医師に渡す。

4.2.2 試験治療期間

試験治療期間は、試験治療開始から分娩時までとする。

- (1) 最短の場合：妊娠 26 週時点で入院し、分娩までの期間
- (2) 最長の場合：妊娠 16 週時点で入院し、分娩までの期間

試験治療期間中に中止基準に該当する事象が起こった場合は、担当医師が試験中止と判断した時点を試験治療期間終了とする。

4.2.3 試験治療中止（7 試験治療中止基準参照）

- (1) 母体および胎児の健康に支障を来す可能性が発生した場合、あるいは患者が試験参加中止を申し出た場合は、試験責任医師または試験分担医師は、試験を中止し医学的に適切な処置をとる。また、可能なかぎり観察を継続する。
- (2) 試験責任医師または試験分担医師は、試験治療中止後、速やかに事務局に試験治療中止を連絡する。

4.2.4 試験治療終了後観察期間

- (1) 試験治療終了患者において、試験治療終了後の観察期間（後観察期間と略す場合あり）は分娩日から起算して28日（±7日）までとする。

4.3 試験治療

4.3.1 入院期間

ウリナスタチン腔内投与群（A群）、プラセボ投与群（B群）共通

- 1) 入院までは自宅で可能なかぎり安静とする。
- 2) 頸管長短縮診断時検査を行う（6.1.1参照）。
- 3) 頸管長短縮の診断後後、速やかに実施医療機関に入院する。
- 4) 妊娠31週6日まで入院治療を継続する。それ以後に退院可とする。退院の際には自宅安静を指導する。ただし、病状によって入院期間の延長を考慮する。
- 5) 入院後よりトイレ、洗面のみ、歩行可とする。入院5日目以後変化がなければシャワー可とする。

4.3.2 ウリナスタチンまたは生理食塩水湿潤綿球作成方法（A群、B群共通）

- (1) 薬剤調合担当者は割付結果がA群であった場合、10ml ディスポシリンジ及び18G針を用いてウリナスタチン50,000単位を生食100mlボトルに溶解する。割付結果がB群であった場合、生食100mlボトルを一度開栓し18G針を一度栓に刺す。以上のいずれかのボトルを割付結果を告知することなく治療担当医師に渡す。使用までは4℃以下の冷暗所に保管する。
- (2) 治療担当医師は各ボトルより毎日10mlをシリンジで採取し、直径約2.5cm綿球に浸潤させて治療に用いる。

4.3.3 温生食による腔洗浄法（A群、B群共通）

- (1) 温生食500ml（細口型）を用意する。・鏡鏡で子宮腔部を展開する。・生食ボトルの口を折り、ボトルの腹を圧迫して数回に分け、腔内に生食を注ぐ。
- (2) ボトルへの圧迫により、水流で子宮腔部、腔内を洗浄する。

参考 薬価：日本薬局方生理食塩液 500ml；122円

生理食塩液「ヒカリ」細口開栓型 500ml (光製薬株式会社)

4.3.4 処置および管理 (A 群, B 群共通)

全ての患者 (A 群および B 群) においては, 登録後 1 週間以内に割り付けられた治療を実施する。プラセボ投与群 (B 群) においては, ウリナスタチンを生理食塩水に置き換える。

- (1) 治療直前の観察・検査を行う
- (2) 生理食塩水 500ml で腔内を洗浄する (4.3.3 参照)。洗浄時に子宮頸管に帯下の付着を認める場合、乾綿球で拭う。
- (3) ウリナスタチンまたは生理食塩水湿潤 (10ml) 綿球タンポンを子宮腔部に接触する程度に置く (綿球: 直径約 2.5cm, 綿球タンポンは約 10ml の水を吸収する。)
- (4) タンポンの糸を腔外に残し, 腔鏡を外す。
- (5) タンポンは 3 時間後に抜去。(投与開始時間は問わない)

参考: シルキー綿球 No. 2 5 T(糸付き, 一袋 50 個入り) 10 袋入り定価 5500 円,
可能ならば個別包装 (一個ずつ包装) のものを使用。

4.4 併用薬および併用禁止薬

本試験の継続が困難となることが予想される病態, 合併症と併用薬による対応については, 7 Rescue arm とその処置を参照。

5 患者登録および割り付け方法

試験責任医師または試験分担医師は、以下の手順により患者を登録する。

- (1) 試験責任医師または試験分担医師は、別添の被験者同意説明文書により十分な説明と質疑の後に、患者本人から文書による同意を取得する。
- (2) 試験責任医師が保管する患者リストに、同意取得日および患者名と患者識別コードを対応させるために必要な事項を記載する。
- (3) 試験責任医師または試験分担医師は、患者に対し診断時検査を全て行い適格性を確認する。
- (4) 適格性が確認できた場合、試験責任医師または試験分担医師は同意取得日から7日以内に下記の患者登録先にインターネット経由でアクセス（暗号化対応済み）し、適格性確認に必要な情報を入力し患者を登録する。

患者登録先：大学病院医療情報ネットワーク研究センター
(URL : <http://square.umin.ac.jp/topp/>)

患者登録責任者：東京早産予防研究会事務局 篠塚憲男
〒142-8666 東京都品川区旗の台 1-5-8 昭和大学医学部産婦人科学教室内
TEL : 03-3784-8551 FAX : 03-3784-8355
eMail address : topp@med.showa-u.ac.jp

- (5) 割り付け因子は、診断時検査時期（診断時妊娠週数）、頸管長（「10.0mm 以下」、「10.0mm を超える」）、早期流産の既往（有、無）、双胎（有、無）および実施医療機関とする。
- (6) 入力の結果、適格性確認の画面が表示されたら、割り付け結果および患者登録番号を確認する。
- (7) 薬剤調合担当者は登録後速やかに割り付け結果に応じた薬剤調合管理を行う。治療担当責任医師または試験分担医師は、登録後速やかに割り付け結果に応じた患者管理を行う（4.3 参照）。
- (8) 試験責任医師または試験分担医師は、患者登録情報に誤りが発覚した場合は、速やかに上記の患者登録先にアクセスし、登録情報の修正を行うとともに、事務局へも修正情報を連絡する。

6 観察スケジュールおよび観察・検査項目

試験責任医師または試験分担医師は、以下の項目について観察・検査し、診療記録にデータを残す。各観察および検査項目の詳細は、「6.2 観察および検査項目」項に示す。

6.1 観察スケジュール

6.1.1 頸管長短縮の診断時検査（妊娠 16 週 0 日～25 週 6 日）

- (1) 年齢（生年月日）
- (2) 身長
- (3) 体重
- (4) バイタルサイン（体温，母体脈拍数，血圧）
- (5) 妊娠歴（既往流・早産歴（割り付け因子），分娩歴）
- (6) 既往歴
- (7) 合併症（頸管縫縮術実施の有無，頸管の炎症，精神病または精神症状の合併）
- (8) 早産に関する前治療歴（有無，内容）
- (9) 併用薬，併用療法
- (10) 嗜好（喫煙，飲酒）
- (11) 胎児・胎盤異常の有無（三胎以上の多胎，前置胎盤，常位胎盤早期剥離，早期に娩出を要する重篤な胎児異常）
- (12) Fetal well-being
- (13) 切迫早産兆候の有無（6.2.2 参照）
- (14) 子宮頸管長の計測（割り付け因子）（経膈超音波：6.2.3 参照）
- (15) 不顕性感染の有無（FemExam, Elastase：6.2.4 参照）
- (16) 膈分泌物培養（6.2.5 参照）
- (17) 感染症検査（梅毒血清反応（ガラス板法，TPHA 法），HBs 抗原・抗体，HCV 抗体，HIV-1,2 抗体）
- (18) 血液学的検査（白血球数，血小板数，Hb），CRP
- (19) 血液生化学的検査（総蛋白，AST (GOT)，ALT (GPT)，LDH， γ GTP，BUN，血清クレアチニン，尿酸，Na，K，Cl）
- (20) 血液型（ABO，Rh）
- (21) 心電図

6.1.2 治療開始前

- (1) 切迫早産兆候の有無
- (2) 子宮頸管長
- (3) 有害事象

6.1.3 治療開始後 1 週間から妊娠 32 週目まで毎週

- (1) 血液学的検査（白血球数，赤血球数，Hb，Ht，血小板数），CRP：毎週観察する。