

- (2) 不顕性感染の有無：毎週観察する。
- (3) 膣分泌物培養：毎週観察する。
- (4) 子宮頸管長：毎週観察する。
- (5) 切迫早産（切迫流産）兆候の有無（6.2.2 参照）：毎週観察する。
- (6) 子宮収縮抑制剤の使用の有無（7.1-3 参照）：毎週観察する。
- (7) 有害事象：毎週観察する

6.1.4 妊娠 34 週および 36 週時

- (1) 子宮頸管長：34 週のみ
- (2) 切迫早産兆候の有無（6.2.2 参照）：毎週観察する。
- (3) 子宮収縮抑制剤の使用の有無（7.4 参照）：毎週観察する。
- (4) 有害事象

6.1.5 妊娠 37 週以後から分娩前まで（毎週観察する）

- (1) 有害事象

6.1.6 試験治療中止時

- (1) 試験治療中止の理由
- (2) 試験治療中止日時
- (3) 子宮頸管長：35 週以降は不要
- (4) 切迫早産（切迫流産）兆候の有無：35 週以降は不要
- (5) 不顕性感染の有無：35 週以降は不要
- (6) 有害事象

6.1.7 分娩時（母体）

- (1) 分娩日
- (2) 分娩様式，分娩理由，所要時間，出血量
- (3) 子宮復古の良，不良
- (4) 頸管裂傷の有無
- (5) 後産所見（6.2.6 参照）

6.1.8 分娩時（新生児）

- (1) 新生児の性別，身長，体重，頭囲，胸囲
- (2) Apgar score（6.2.7 参照）
- (3) 臍帯血ガス分析（pH，PaCO₂，PaO₂，HCO₃⁻，BE）
- (4) 新生児転帰（生，死，転科）

6.1.9 分娩後（母体）（28±7 日）

- (1) 子宮復古の良，不良

- (2) 産道および周辺臓器の損傷・瘻孔などの有無
- (3) 胎盤病理所見 (Blank 分類) : 37 週未満の場合

6.1.10 分娩後 (新生児) (28±7 日, 評価項目の詳細 6.2.8 参照)

- (1) 新生児転帰 (生, 死, 転科)
- (2) 基本情報
- (3) 児の評価 (分娩後新生児室で管理する情報)
- (4) 児の評価 (分娩後 NICU で管理する情報)

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)

- (1) 病歴・現疾患
- (2) 経過した感染症
- (3) 罹患傾向
- (4) 現疾患
- (5) 身体発育
- (6) 精神運動発達
- (7) 聴覚障害
- (8) 視覚障害
- (9) コメント

6.1.12 児の発育調査 (3 歳時, 評価項目の詳細 6.2.9 参照)

1 歳 6 カ月時の児の発育調査項目と同じ。

6.2 観察および検査項目

6.2.1 胎児・胎盤異常

- (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

6.2.2 切迫早産, P-PROM および絨毛膜羊膜炎

- (1) 切迫早産 (ただし妊娠 22 週未満の場合は切迫流産)

以下の 1) から 4) のいずれかを認める場合, 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) 陰鏡診で胎胞が確認可能
- 3) P-PROM
- 4) 絨毛膜羊膜炎 (CAM)

- (2) P-PROM

以下の 1) または 2) のいずれかを認める場合、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
 - ・ Pooling (後腔円蓋部への羊水貯留)
 - ・ ROM チェック陽性
 - ・ 腔分泌物のアルカリ化(エムニケーター陽性)

(3) 絨毛膜羊膜炎

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る。

- 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) 他の感染がなく、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。
 - ・ 母体頻脈 100/分以上
 - ・ 子宮の圧痛
 - ・ 白血球増多 (15,000/mm³ 以上)
 - ・ 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

6.2.3 子宮頸管長測定 (経腔超音波検査)

以下の手順に従って、頸管長を測定する。

- (1) 排尿後に頸管長を測定する。^{注1}
- (2) プローブを前腔円蓋に挿入し、左右に動かし、頸部の中央を描出する。^{注2}
- (3) 内子宮口を同定する。^{注3、4}
- (4) 頸管部の描写が可能なかぎりプローブを引き戻す。^{注5}
- (5) Pressure test を施行する。^{注6}
- (6) Pressure test を通じて最も短く描出された頸管長を計測する。^{注7}
- (7) 計測部位は以下とする。^{注8、9}
 - 1) 組織学的内子宮口が閉鎖している場合：組織学的内子宮口から外子宮口までの距離 (子宮下部は含めない)
 - 2) 組織学的内子宮口が開大している場合：羊水腔の下端 (functional internal os) から外子宮口までの距離
 - 3) 計測は曲線のトレース、または 2 直線の合計とする。
- (8) Funneling の状態は参考所見とする。^{注10}

手順 (1) ~ (8) に関する注意事項

注1：子宮下部と頸部は周辺組織の圧迫により容易に形状が変化するため、膀胱が充滿していると、上方からの圧迫により子宮下部の前後壁が密着しやすく、また本来開大している組織学的内子宮口が閉鎖して描写される可能性がある。

注2：プローブはできるだけ前腔円蓋に挿入するよう努めるが、頸部の向き等により不能なときはこのかぎりではない。頸部中央の縦断像が描出できなければ、頸管腺組織および頸管の同定ができず、頸管短縮を見落とす可能性がある。頸管の全長を正しく描出

することが重要である。

- 注 3：頸管腺組織は、頸部中央の縦断像で周囲の組織と比較して **hypoechoic**（まれに **hyperechoic**）に描写される細長い紡錘形または帯状の部分として同定する。その組織の中央の線上の無エコー部分が頸管である。頸管腺組織の子宮体部側の端の中央を組織学的内子宮口とする。頸管短縮例では頸管腺組織が不明瞭なこともあるが、**funneling** の形状から見当をつけることができる。
- 注 4：外子宮口は頸管の最下端部（尾側）とする。通常そのさらに下方（尾側）には腔後壁が **hyperechoic** な曲線として描出される。
- 注 5：プローブを腔内に深く挿入し頸部を押すと、プローブ自体の圧迫により注 1 の状態が生じるので、プローブを引き戻す操作が必要となる。
- 注 6：検者が用手的に子宮底を下方（尾側）に圧迫する（**transfundal pressure**）か、または恥骨上部を後方（背側）に圧迫する（**suprapubic pressure**）手技で圧力をかけ、頸管の動的変化（**dynamic change**）を人工的に作製する。圧迫は 20～30 秒行う。
- 注 7：**Dynamic change** で短くなった頸管を計測することで早産に対する予知精度が向上すると報告されている³⁰⁾。**Pressure test** でも同様である³⁰⁾。
- 注 8：閉じている頸管部分の長さが重要との考え³⁰⁾に基づく。
- 注 9：頸管は曲線状の患者が多く、一直線に計測すると誤差が大きくなる。頸管が著しく短縮している場合は一直線に計測してもよい。
- 注 10：**Funneling** を考慮しても、頸管長単独より早産長予知精度は向上しない³⁰⁾。内子宮口開大例では、頸管の開大部と子宮下部との違いが不明瞭で **funneling** の幅や深さの計測は不正確である。

6.2.4 不顕性感染

以下の条件のいずれかを満たす場合を不顕性感染陽性とする。

- (1) Fem Exam により細菌性膣症が認められる（Fem Exam キットの内容および検査方法の詳細を別添資料 4 に示す）。
- (2) Elastase が定性的に陽性（Elastase 測定用キットの例として、エラスターゼ テスト テイゾー 発売元：帝国臓器製薬株式会社、製造元：三和化学研究所の詳細を別添資料 5 に示す）。

6.2.5 膣分泌物培養

- (1) 乳酸菌（あり，なし）
- (2) 大腸菌（あり，なし）
- (3) その他の細菌（あり，なし，内容）

6.2.6 後産所見

- (1) 胎盤，臍帯，卵膜，合計重量

6.2.7 Apgar score

Apgar Score	0	1	2
心拍数	ない	100 以下/分	100 以上/分
呼吸	ない	弱い泣き声 不規則な浅い呼吸	強く泣く 規則的な呼吸
筋緊張	だらんとしている	いくらか四肢を曲げる	四肢を活発に動かす
反射	反応しない	顔をしかめる	泣く/咳嗽
皮膚色	全身蒼白または暗紫色	体幹ピンク 四肢チアノーゼ	全身ピンク

6.2.8 分娩後（新生児）（28±7日）

6.2.8.1 基本情報

- (1) 性別（男，女，不明）
- (2) 出生年月日
- (3) 在胎期間（週・日）
- (4) 出生体重（g）
- (5) Apgar score（1分値，5分値）
- (6) pH
- (7) 胎児数（第 子）
- (8) 胎児心拍異常（あり，なし，不明）
- (9) 身長（cm），頭囲（cm），胸囲（cm）
- (10) 出生時処置：
 - 1) 酸素投与（あり，なし，不明）
 - 2) 挿管（あり，なし，不明）
- (11) 絨毛膜羊膜炎（あり，なし，不明）
- (12) 出生時 IgM（mg/dL）

6.2.8.2 児の評価（分娩後新生児室で管理）

- (1) けいれん（あり，なし）
- (2) 筋緊張の低下（あり，なし）
- (3) 黄疸（あり，なし）
- (4) 哺乳力の低下（あり，なし）
- (5) 体重増加不良（あり，なし）
- (6) 腹部膨満（あり，なし）

- (7) メレナ (あり, なし)
- (8) 発熱 (あり, なし)
- (9) 低体温 (あり, なし)
- (10) 発疹 (あり, なし)
- (11) 呼吸障害 (あり, なし)
- (12) 心雑音 (あり, なし)
- (13) 肝腫大 (あり, なし)
- (14) 低血糖 (あり, なし)
- (15) NICU 転科 (あり, なし)

6.2.8.3 児の評価 (分娩後 NICU で管理)

- (1) 酸素投与日数
- (2) CPAP 日数
- (3) 人工換気日数
- (4) RDS (I, II, III, IV, なし, 不明)
- (5) 気胸 (あり, なし, 不明)
- (6) 肺出血 (あり, なし, 不明)
- (7) MAS (あり, なし, 不明)
- (8) CLD (I型, II型, III型, III'型, IV型, V型, VI型, なし)
- (9) HIE (あり, なし, 不明)
- (10) IVH (grade I, II度, III度, IV度, なし, 不明)
- (11) Cystic PVL (あり, なし, 不明)
- (12) けいれん (あり, なし, 不明)
- (13) 早期敗血症 (あり, なし, 不明)
- (14) NEC (あり, なし, 不明)
- (15) ROP (II度, III期初期, III期中期, III期後期以上, なし)
- (16) ROP 治療 (あり, なし, 不明)
- (17) 聴力障害 (あり, なし, 不明)
- (18) 先天異常 (あり, なし, 不明, その内容:)
- (19) 手術の有無 (あり, なし, 不明)
- (20) ショック (あり, なし, 不明)
- (21) DIC (あり, なし, 不明)
- (22) PDA の有無 (あり, なし, 不明)
- (23) PDA インダシン (あり, なし, 不明)
- (24) PDA 結紮術 (あり, なし, 不明)
- (25) 低血糖 (あり, なし, 不明)
- (26) 黄疸 (あり, なし)

- 1) 光線療法（あり，なし）
 - 2) 交換輸血（あり，なし）
 - 3) 転帰（生存，死亡）
- (27) 主要診断名
- (28) 備考
- (29) 長期フォロー

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）

「乳幼児精神発達質問紙」³¹⁾を使用する。

観察・検査スケジュール

	頸管長短縮 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)	●										
妊娠歴	●										
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	●	●	●	●			● (35週以後は不要)				
子宮頸管長	●	●	●	● (34週のみ)			● (35週以後は不要)				
不顕性感染	●		●				● (35週以後は不要)				
膈分泌培養	●		●								
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					●						
有害事象		●	●	●	●	●	●				
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								●			
分娩経過処置								●			
不顕性感染症以外の感染症罹患								●			
子宮復古								●	●		
頸管裂傷								●			
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)									● (37週未満の 場合)		
新生児転帰								●	●		
新生児性別, 身長, 体重, 頭囲, 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										●	●

7 Rescue arm とその処置

試験責任医師または試験分担医師は、以下の病態が発現した場合、記載された手順により適切な診断および医学上の処置をとる。これらの病態は早産防止の試験治療を受けたにもかかわらず早産に至るリスクが高まったと判断された場合、rescue arm に移行する。rescue arm における処置は A, B 群に共通のものとする。

7.1 胎胞膨隆

- (1) ベッド上安静
- (2) 子宮収縮に対しては塩酸リトドリンの投与を中心とし、さらに不可能な場合には硫酸マグネシウムの使用を考慮する（別添資料 2 および 3 参照）
- (3) 腔洗浄または縫縮術

7.2 Preterm PROM

- (1) 腔分泌物を採取または羊水穿刺により、細菌の培養検査を行う。
- (2) 抗生剤投与
腔分泌物または羊水穿刺による培養検査の感受性の結果が出るまで、予防的に ABPC 2g/日投与を行う。
- (3) Tocolysis
塩酸リトドリンの投与を中心とし、さらに不可能な場合には硫酸マグネシウムの使用を考慮する。

7.3 絨毛膜羊膜炎

- (1) 抗生剤投与
腔分泌物または羊水穿刺による培養検査の感受性の結果が出るまで、予防的に ABPC 2g/日投与を行う。

7.4 子宮収縮抑制不能

- (1) 併用薬（子宮収縮抑制剤）
塩酸リトドリンの投与を中心とし、さらに不可能な場合には硫酸マグネシウムの使用を考慮する。

1) 対応

- ① 妊娠 22 週未満の場合：患者の意向を尊重し、患者への十分なインフォームドコンセントのもとに、妊娠の継続または中断を決定する。
- ② 妊娠 22 週以後の場合：妊娠 22 週から 25 週 6 日までは患者の意向を尊重したうえで各施設の治療指針に従う。26 週以降は CAM と診断するまでは、Tocolysis に努め、妊娠期間の延長を図る。

2) ステロイド

- ① 妊娠 34 週未満で早産が予測される場合使用する。
- ② 絨毛膜羊膜炎が否定されるケースで、胎児の肺、心血管系、消化器系などの成熟効果を

期待して使用する場合は、ベタメサゾン（リンデロン：別添資料5参照）12mgを24時間おきに2回筋注する。ただし、反復投与は禁止とする。

8 試験治療中止基準

8.1 試験治療中止基準

- (1) 試験責任医師または試験分担医師は、以下の試験治療の中止基準に該当する場合は当該患者の試験治療を中止し、中止・脱落の日付・時期、中止・脱落の理由、経過等を記録するとともに、中止・脱落時点で必要な検査を行い有効性・安全性の評価を行う。
- (2) 試験責任医師または試験分担医師は、各実施医療機関の治療指針に従い、適切な医療上の処置を当該患者に対して行う。
- (3) 試験責任医師または試験分担医師は、試験治療中止の場合も、可能なかぎり試験治療中止後の観察を行う。
- (4) 試験責任医師または試験分担医師は、試験治療中止後、速やかにデータセンターに試験治療中止を連絡する。
- (5) データセンターは、報告受領後、速やかに事務局に試験治療中止を連絡する。

〔試験治療中止基準〕

- (1) 患者から試験参加の辞退の申し出があった場合
- (2) 患者の同意撤回があった場合
- (3) 登録後に適格性を満たさないことが判明した場合
- (4) 登録後に前置胎盤と診断された場合
- (5) 登録後に重篤な胎児異常が見つかった場合
- (6) 上記の(4)～(5)以外の有害事象により、試験の継続が困難な場合
- (7) 合併症の増悪、偶発症の発現により試験の継続が困難な場合
- (8) 試験全体が中止された場合
- (9) その他の理由により、医師が試験を中止することが適当と判断した場合

9 有害事象

9.1 有害事象および副作用の定義ならびに調査

9.1.1 有害事象および副作用の定義

- (1) 有害事象とは、試験参加を同意した後、患者に生じた全ての疾病またはその徴候（臨床検査値、バイタルサインの異常を含む）とする。
- (2) 試験治療との因果関係の有無は問わない。
- (3) 有害事象のうち、試験治療との因果関係が「関係なし」と判定された以外の、「関係あり」あるいは「関係が否定できない」有害事象を、副作用と定義する。

9.1.2 有害事象の調査

- (1) 試験責任医師または試験分担医師は、有害事象に関して、患者からの自発報告の収集、入院時間診により以下の1)～7)の項目について調査する。
- (2) 試験責任医師または試験分担医師は、有害事象が発現した場合は、適切な処置を施し有害事象が消失あるいは軽快するまで可能なかぎり追跡調査を実施する
- (3) 試験責任医師または試験分担医師は、患者が転居・転院・その他の理由により来院ができない場合は、可能なかぎり電話等により追跡調査する。

[有害事象の調査項目]

1) 内容

有害事象の内容（症状名）、発現日時および消失日時を調査する。

2) 有害事象の重篤度

有害事象の重篤度を「重篤である/重篤でない」により判定する。

3) 重症度

有害事象の重症度を以下の基準により判定する。

有害事象の重症度の判定基準

重症度	判定基準
軽度	日常活動に支障なく、耐えうる程度
中等度	日常活動に支障を生じる程度
高度	日常活動を不可能にする程度

4) 処置

有害事象に対する処置の有無、実施期間および処置内容を調査する。

5) 転帰

有害事象の消失日（または判定日）、転帰およびその内容を調査する。

有害事象の転帰の判定基準

転帰	判定基準
消失	有害事象が消失し、患者が発現前の状態に回復した場合
軽快	有害事象がほぼ消失し、患者が有害事象発現前に近い状態に戻った場合
不変	有害事象が消失せず、患者が有害事象発現時と同様な状態にある場合
悪化	患者の状態が有害事象発現前より悪くなった場合
その他	上記の分類に該当しない場合

6) 試験治療法との因果関係
有害事象と試験治療との因果関係を以下の基準により判定する。

有害事象の因果関係の判定基準

因果関係	判定基準
関係あり	試験治療法と時間的に明らかな相関関係があり、試験治療に既知（動物試験あるいは海外を含むこれまでの臨床試験）の反応あるいは試験治療による侵襲の影響等から予想される反応を示し、かつ患者の既往および環境因子などの要因が否定される場合
関係が否定できない	試験治療法と時間的に相関関係があり、試験治療による侵襲等から予想される反応、患者の既往および環境因子などいずれも否定する十分な根拠がない場合、または原因が不明な場合
関係なし	試験治療法と時間的に相関関係がないと考えられる場合、あるいは試験治療に関係ないとする十分な情報がある場合

7) 判定理由
因果関係の判定理由を記録する。

9.1.3 有害事象発生時の対応

有害事象（重篤な有害事象以外の）が発現した場合、試験責任医師または試験分担医師は以下の対応をとる。

- (1) 有害事象に対する適切な医療上（必要に応じて抜糸を含む）の処置をとる。
- (2) 有害事象が消失するまで、可能なかぎり（試験治療終了後も）経過を観察する。
- (3) 医学的根拠に基づき患者が回復しない（有害事象が消失しない）と予想される場合、診療録にその旨を記録し、観察を終了する。
- (4) 試験責任医師または試験分担医師が、有害事象の内容により他の本試験参加医療機関への通知が必要と判断した場合は、事務局に報告する（重篤な有害事象の発現時の対応は9.2.2を参照）。
- (5) 事務局は、通知内容を独立データモニタリング委員会、本試験参加医療機関、試験責任医師または試験分担医師に報告する。
- (6) 以上の経緯を記録する。

9.2 重篤な有害事象の取り扱い

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）

以下のいずれかに該当する有害事象を重篤な有害事象と定義する。

- (1) 死亡または死亡につながるおそれ
- (2) 入院または入院期間の延長
- (3) 障害または障害につながるおそれ
- (4) 後世代または先天性の疾病または異常

9.2.2 重篤な有害事象の発現時の対応

試験責任医師または試験分担医師は、重篤な有害事象が発現した場合、以下の対応をとる。

- (1) 試験治療との因果関係の有無にかかわらず適切な医療上の処置を行う。
- (2) 実施医療機関の長および事務局に、重篤な有害事象報告発現の第一報を 24 時間以内に電話またはファクシミリ等でただちに連絡する。
- (3) 第一報の連絡後に、内容の詳細を実施医療機関の長および事務局に速やかに報告する。文書の書式は医療機関の書式を用いる。
- (4) 実施医療機関の長は、重篤な有害事象の報告を受けた際は、実施医療機関の IRB の意見を聴き必要な措置を講じる。
- (5) 事務局は、重篤な有害事象の報告を受けた際は、独立データモニタリング委員会に報告し、独立データモニタリング委員会の意見を参考に試験の継続の可否判定を含め、適切な処置を決定する。
- (6) 事務局は、重篤な有害事象の報告を受けた際は、本試験参加の実施医療機関に当該重篤有害事象の内容と対応等を伝達する。
- (7) 事務局は、重篤度、因果関係、予測性に応じ、必要に応じて規制当局への報告も含め対応をとる。

10 実施計画書からの逸脱の報告

- (1) 試験責任医師または試験分担医師は、研究代表者の事前の合意および IRB の事前の審査に基づく実施医療機関の長の承認を得る前に、試験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行ってはならない。
- (2) 試験責任医師または試験分担医師は、緊急回避等のやむをえない理由により、研究代表者との事前の合意および IRB の事前の承認を得る前に、試験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行うことができる。その際には、試験責任医師または試験分担医師は、逸脱または変更の内容および理由ならびに試験実施計画書等の改訂が必要であればその案を速やかに、研究代表者および IRB に提出し、研究代表者、IRB および実施医療機関の長の承認を得るものとする。
- (3) 試験責任医師または試験分担医師は、試験実施計画書からの逸脱があった場合は、逸脱事項をその理由とともに全て記録する。試験責任医師は、医療機関で定めた所定の様式により実施医療機関の長および研究代表者に報告する。試験責任医師は、これらの記録の写しを保存する。

11 試験の終了、中止および中断

11.1 試験の終了

各実施医療機関での試験の終了時に、試験責任医師は、速やかに試験終了報告書を病院長および研究代表者に提出する。

11.2 試験の中止および中断

試験責任医師は、以下の事項に該当する場合は試験実施継続の可否を検討する。

- (1) 試験治療法に関する安全性、有効性に関する重大な情報が得られたとき。
- (2) 患者の登録・参加が困難で、予定患者を達成することが困難と判断されたとき。
- (3) 予定患者数または予定期間に達する前に、中間解析等により試験の目的が達成されたとき。
- (4) IRBにより、試験実施計画等の変更の指示があり、これを受入れることが困難と判断されたとき。

12 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

13 データの収集

- (1) 試験責任医師、試験分担医師あるいは試験協力者は、下記の患者情報入力先にインターネット経由でアクセス（暗号化済み）し、本試験で得られたデータを入力する。

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
(URL：<http://square.umin.ac.jp/topp/>)

データマネジメント責任者：

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

- (2) データマネジメント責任者は、本試験において患者の安全性が確保されていること、本試験実施計画書を遵守し試験が実施されていること、試験責任医師または試験分担医師から報告されたデータ等が正確かつ完全に収集されていることを確認するために、入力されたデータの集計すなわち中央モニタリングを行う。
- (3) データマネジメント責任者および事務局はモニタリングの結果を、研究代表者および独立データモニタリング委員会に報告する。
- (4) 独立データモニタリング委員会はモニタリング報告を受け、試験の進行状況、有効性および安全性データを評価し、研究代表者に本試験の継続、変更あるいは中止等について提言する。

14 統計解析

統計解析に関する基本方針を以下に示す。統計解析に関する詳細（解析項目別の手法，以下の基本方針で言及していない項目細部）は解析計画書に定める。統計解析責任者は，解析データ固定前に解析計画書を作成する。また割り付け群盲検下でレビューを行い，必要に応じて解析計画書の改訂を行い，その記録を残すものとする。

14.1 解析対象集団の定義

(1) FAS (Full Analysis Set)

本試験に登録しランダム化割り付けされた患者のうち，割り付け後に判明した不適格患者，試験治療が正しく開始されなかった受けなかった患者を除いた患者集団を FAS とする。

(2) PPS (Per Protocol Set)

試験実施計画書からの重大な逸脱が試験開始後に認められ，有効性の評価に含めることが不適切と考えられる患者を，FAS から除いた患者集団を PPS とする。解析項目ごとの解析除外の患者については解析計画書に定める。

14.2 背景因子

背景因子の解析対象集団は FAS とする。

6.1.1 および 6.1.2 に示す背景因子について，以下の通りデータを集計し分布を記述する。試験治療群別に，連続変数は要約統計量（平均値，標準偏差，中央値を含む 4 分位点，最小値，最大値）を算出する。分布の歪が大きい場合には対数変換などの変数変換を試みる。離散変数はカテゴリー別の頻度を集計する。変数変換の必要性和カテゴリー区分けは，解析計画書に記載する。

14.3 有効性の評価項目と解析の概要

有効性の解析対象集団は FAS とする。感度分析の観点から，PPS についても以下と同様の解析手順により有効性の解析を行う。

14.3.1 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群 (A 群) とプラセボ投与群 (B 群) を検証的に比較する。(1) については，中止・脱落例についても ITT の原則に従って中止・脱落後の分娩をイベントとした解析を主たる解析として行う。ただし人工流産例については，その時点で打ち切りとする。(2)，(3) については，人工流産例についてはこれらを除いて割合を計算する。症例取り扱いの詳細については 14.7 に記すように解析計画書に定める。解析手法としては，(1) については Kaplan-Meier 法で累積分娩率をまとめ，規準となる週数 (32,34 週など) について Greenwood の公式により累積分娩率の 95%標準誤差を計算する。群間の検定には一般化 Wilcoxon 検定を用いる。(2)，(3) の検定については Fisher の直接確率法を用い，割合の差の 95%信頼区間を正規近似を用いて計算する。

- (1) 分娩週数
- (2) 新生児死亡率
- (3) 新生児罹患率

一般化 Wilcoxon 検定を用いる根拠：分娩は例外を除き患者全員に起きる現象であり，治療にはこれを遅延することが期待される。イベント発生遅延に対しては，生存時間解析で標

準的に用いられるログランク検定より一般化 Wilcoxon 検定の検出力が高いことが知られている。

14.3.2 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群 (A 群) とプラセボ投与群 (B 群) を探索的に比較する。(1) については中止・脱落例はその時点までのデータを用い集計を行う。必要に応じて観察期間ごとの集計も行う。(2) については人工流産例についてはこれらを除いて集計を行うが、症例取り扱いの詳細については 14.7 に記すように解析計画書に定める。

解析手法としては、(1) の検定については Fisher の直接確率法を用い、割合の差の 95% 信頼区間を正規近似を用いて計算する。(2) については要約統計量 (平均値, 標準偏差, 中央値を含む 4 分位点, 最小値, 最大値) を群別に求め、検定には t 検定を用いる。

- (1) 子宮収縮防止剤 (塩酸リトドリン製剤, 硫酸マグネシウム製剤)^{注)} の使用割合
- (2) 平均出生体重

注) 両薬剤の添付文書を別添資料 1 および 2 に示す。

14.4 安全性の評価項目

安全性の解析対象集団は FAS とする。

以下の安全性に関する評価項目について、試験治療群別、そして必要に応じて観察時期別に集計を行い、ウリナスタチン腔内投与群 (A 群) とプラセボ投与群 (B 群) を比較する。中止・脱落例はその時点までのデータを用い集計を行うが、症例取り扱いの詳細については 14.7 に記すように解析計画書に定める。必要に応じて、群間差の指標とするために検定を行う。いずれの項目も割合であり発生頻度の低いものも含まれるので、Fisher の直接確率検定を用いる。

- (1) 有害事象発現割合 (試験治療群別の有害事象発現割合、ならびに治療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

14.5 分娩時および分娩後検査

分娩時および分娩後検査の解析対象集団は FAS とする。

6.1.9~6.1.12, 6.2.6, 6.2.8 に示す分娩時および分娩後検査項目について、試験治療群別に、連続変数は要約統計量 (平均値, 標準偏差, 中央値を含む 4 分位点, 最小値, 最大値) を算出する。分布の歪が大きい場合には対数変換などの変数変換を試みる。離散変数はカテゴリ別の頻度を集計する。変数変換の必要性和カテゴリ区分けは、解析計画書に記載する。

14.6 検定法および検定の有意水準

- (1) 有効性の評価項目の検定における有意水準は両側 5% とする。
- (2) 各検定において *P* 値を表記する。

14.7 問題症例および不完備データの取り扱い

以下の各項に該当する問題症例および不完備データについて、統計解析責任者は解析計画

書中に解析上の取り扱いの詳細を定める。

データ固定前に、実行委員会および解析責任者は個々の問題症例および不完備データについて解析計画書に従い取り扱いを決定する。

(1) 不適格例

本試験への登録あるいはランダム化割り付け後に、選択基準に合致しないあるいは除外基準に抵触することが判明した患者。

(2) 中止例

本試験の試験治療開始後（プラセボ投与群を含む）に、試験責任医師または試験分担医師の医学的判断（例：有害事象，副作用，偶発症，効果不十分等）により終了前に本試験への参加を中止した患者。

試験治療群の変更は中止例とはせず，データ固定前に個々の患者およびデータごとに解析上の取り扱いを決定する。

(3) 脱落例

本試験の試験治療開始後（安静療法群を含む）に，患者からの本試験参加の辞退，転院等の本試験とは直接関係のない理由により終了前に本試験の観察・検査等を打ち切った患者。

(4) 治療違反・不遵守例

(5) 試験実施計画書「4.3 試験治療」に定めた治療に対する違反あるいは不遵守が認められた患者。

(6) 不完備データ例

データの欠測，不備あるいは評価時期のずれ等の事由により，試験実施計画書「6.観察スケジュールおよび観察・検査方法」に定めた通りにデータが得られなかった患者。

15 目標患者数および設定根拠

ウリナスタチン腔内投与群とプラセボ群の比較

本試験と同様の背景を有する患者（妊婦）集団の安静療法時の早産率について，信頼性の高い利用可能なデータベースはわが国には存在しないと思われる。そこで，本試験参加医師の経験から，安静療法時の33週未満の早産率を10~20%と想定する。薬物療法評価の類推から，臨床的に意義があると考えられる早産リスク減少とNNT（Numbers-Needed-to-Treat）をそれぞれ33~50%，15~20と設定する。すると，主たる評価項目に関する2群（ウリナスタチン腔内投与群（A群）とプラセボ投与群（B群））比較の検定の有意水準 $\alpha=0.05$ （両側），検出力 $1-\beta=0.80$ の条件下で1群あたりの必要患者数は以下のようなになる。

安静療法群早産率(%)	ウリナスタチン群早産率(%)	リスク減少率(%)	NNT (人)	1群患者数
20	10	50	10	144
20	13.3	33.3	15	360
15	7.5	50	13.3	200
15	10	33.3	20	503
10	5	50	20	312

上記の計算は割合の差を正規近似にて検定すること（ χ^2 検定と同等）から導いたものである。主要な検定としては一般化 Wilcoxon 検定を用いる計画であるが，生存曲線全体を用いることにより若干の検出力の上昇が期待される。同時に中止・脱落例を5~10%と見積もり，症例集積の可能性も考慮して，目標患者数を1群あたり300例と設定する。

試験途中の盲検下レビューにより早産率が上記設定と大きく異なることが明らかとなった場合には、目標患者数および登録期間の変更を行うことがある。変更は 23.1 に規定するように独立データモニタリング委員会の承認を必要とする。

16 患者の人権および安全性・不利益に対する配慮

16.1 人権への配慮（プライバシーの保護）

本試験にかかわる者は、参加する全ての患者のプライバシーを保護するため、以下の事項に配慮する。また、業務上患者のプライバシーを知り得る者は、その秘匿を保持する。

- (1) 実施医療機関外にデータを提出する際は（例：患者登録時、有害事象の報告、中央モニタリング等）、患者識別番号等を用いて行う。
- (2) 本試験の結果を公表する際は、患者を特定できる情報を含めないようにする。
- (3) 本試験の目的以外に、本試験で得られた患者のデータを使用しない。
- (4) 患者の検体等を病院外に出して測定等を行う場合は、匿名化・保管・廃棄方法、閲覧者の範囲等について配慮する。
- (5) その他、本試験実施に係るデータおよび同意書等を取扱う際は、患者の秘密保護に十分配慮する。

16.2 安全性・不利益への配慮

- (1) 本試験参加期間中に有害事象が発現した場合、試験責任医師または試験分担医師は速やかに適切な診察と処置を行う。
- (2) 本試験の実施にかかわる安全性等に関する重要な情報が新たに得られた場合、試験代表者の判断のもとに（必要に応じて独立データモニタリング委員会の意見を得る）事務局は速やかに実施医療機関の長、IRB、試験責任医師および試験分担医師に文書により報告し、適切な処置を講じる。
- (3) 患者の本試験参加の同意・意思に影響を与えうる情報の場合、試験責任医師は説明同意文書の改訂を行い、事務局、実施医療機関の長に報告し、IRB において試験継続の承認を得る。
- (4) 参加中の患者に対して、改訂された同意説明文書により再度文書による同意を得る。

17 患者の費用負担

- (1) 本試験は日常診療の保険診療範囲で行われ、この研究のために新たに必要な検査および治療については研究費で充当するため、原則として患者が負担する医療費の増額は無い。

- (2) 試験参加により患者が負担する医療費が通常の診療に比べて増額する場合、増額分に対する負担軽減費等の費用負担の取り扱いは、各実施医療機関が別途定める規則に従うこととする。

18 賠償保険への加入

本試験における 2 種類の治療法はどれも日常診療で行われているものであり、新規あるいは特別な治療法ではない。したがって、その治療を経て至った結果は日常診療の結果と同様に扱う。ただし、本試験の実施に際し健康被害に対する賠償責任の履行に備え、各実施医療機関の試験責任医師または試験分担医師は賠償責任保険に加入する。

19 倫理的事項

19.1 倫理規準

- (1) 本試験は、ヘルシンキ宣言（2002 年改訂）の倫理的原則を遵守し、患者の人権、福祉および安全を最大限に確保のうえ実施する。
- (2) 本試験は、改正 GCP（2003 年改正）および臨床研究に関する倫理指針（2003 年厚生労働省告示第 255 号）を準用して実施する。

19.2 患者への説明および文書による同意取得

- (1) 各実施医療機関の試験責任医師は研究代表者の協力を得て、試験参加の同意を得るため以下の説明事項（順番、用語、表記は適切なものに変更可能とする）を盛り込んだ説明同意文書およびその他の必要資料を作成し、IRB の承認を得る。
- (2) 各実施医療機関の試験責任医師は、試験開始前に IRB の承認を得た説明同意文書およびその他の必要資料を患者に開示あるいは渡し、文書および口頭により十分な説明と質疑を行い、患者の自由意思による本試験参加の同意を文書で得る。

- 1) この試験が研究を目的とすること
- 2) この試験の目的
- 3) この試験の方法
- 4) この試験で用いられる試験治療の効果および予測される患者に対する不利益・不便
- 5) この試験で対象とする疾患に対する他の治療法、および他の治療法の効果および予測される患者に対する不利益・不便
- 6) この試験に参加する予定期間
- 7) この試験に参加する予定患者数
- 8) この試験への参加は、患者の自由意思に基づくものであり、参加をいつでも辞めることができること。また、この試験に参加しないことあるいは参加をとりやめることにより、患者が不利益な扱いを受けないことあるいは受けるべき利益を失うことはないこと

- 9) 監査担当者，独立データモニタリング委員会等の第三者がこの試験に関連する資料を閲覧できること。患者が同意書に記名・捺印または署名することにより，閲覧を認めたことになること
- 10) この試験の結果の公表，資料の閲覧を含めいかなる場合においても，患者に対する秘密は保全されること
- 11) この試験に関連する健康被害が発生した場合に患者が受けることができる治療および補償
- 12) この試験への参加の継続に関して患者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合，速やかに患者またはその代諾者に伝えられること
- 13) この試験への参加を中止あるいは中断する場合の条件および理由
- 14) この試験に参加する場合に患者が負担する費用の内容
- 15) この試験に参加する場合に患者に支払われる金銭などの内容
- 16) この試験の試験責任医師および試験分担医師の氏名，職名および連絡先
- 17) 患者がこの試験や患者の権利に関する情報が必要な場合，健康被害が生じた場合に連絡をとるべき実施医療機関の相談窓口
- 18) 患者が守るべき事項

20 記録の保存

20.1 保存の対象となる記録・資料

以下の資料・記録を本試験の原資料とする。IRB，独立データモニタリング委員会の調査，監査の際，試験責任医師および実施医療機関は，原資料を含む全ての試験関連記録を直接閲覧に供する場合がある。

- (1) 患者の同意，説明あるいは情報提供に関する記録および資料
- (2) 診療録および看護記録
- (3) 大学病院医療情報ネットワークに入力された患者情報

20.2 実施医療機関および事務局における記録の保存

20.2.1 実施医療機関における記録の保存

保存の対象となる記録・資料については，試験代表者による本試験の終了（または中止）の決定後，5年間を経過するまで当該実施医療機関が保存する。

20.2.2 試験代表者および事務局における記録の保存

保存の対象となる記録・資料については，試験代表者による本試験の終了（または中止）の決定後，5年間を経過するまで事務局が保存する。

20.2.3 データマネジメント責任者による記録の保存

保存の対象となる記録・資料については，試験代表者による本試験の終了（または中止）の決定後，5年間を経過するまでデータマネジメント責任者が保存する（13 データの収集を参照）。