

#### 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。・腔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. 25 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：日本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：norio@shinozuka.com

- (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～26 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， $\gamma$ 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 週後から妊娠 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。

- (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，PaCO<sub>2</sub>，PaO<sub>2</sub>，HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>，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) 腔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)
  - ・ チェック PROM 陽性 (腔分泌液中インスリン様成長因子結合蛋白1型陽性)
  - ・ 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/mm<sup>3</sup>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。<sup>注1</sup>
- (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。<sup>注2</sup>
- (3) 内子宮口を同定する。<sup>注3、4</sup>
- (4) 頸管部の描写が可能なかぎりプローブを引き戻す。<sup>注5</sup>
- (5) Pressure test を施行する。<sup>注6</sup>
- (6) Pressure test を通じて最も短く描出された頸管長を計測する。<sup>注7</sup>
- (7) 計測部位は以下とする。<sup>注8、9</sup>
  - 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。<sup>注10</sup>

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、膀胱が充満していると、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<sup>30)</sup>。Pressure test でも同様である<sup>30)</sup>。
- 注 8：閉じている頸管部分の長さが重要との考え<sup>30)</sup>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<sup>30)</sup>。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 により細菌性陰症が認められる（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：協和メディックス株式会社、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 腔分泌物培養

- (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」<sup>31)</sup>を使用する。

## 観察・検査スケジュール

	頸管長短縮 診断検査	治療開始期	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か月時)	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)				
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								●			
分娩障害								●			
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・傷孔									●		
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, 頭圍, 胸圍								●			
Apgar score								●			
酸素ガス分析(新生児)								●			
分娩後基本情報									●		
児の経過(新生児室で管理する情報)									●		
児の経過(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) 膣洗浄または縫縮術

### 7.2 Preterm PROM

- (1) 膣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  
膣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  
膣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、入来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～2009年12月

試験実施期間：2005年9月～20010年6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：

日本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：norio@shinozuka.com

- (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。

### 14.3 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）<sup>注)</sup>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。

#### 14.6 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