

安静療法群を対照とする頸管縫縮術（マクドナルド法およびシロッカー法）とのランダム化非盲検 3 群並行比較試験

CRF (TOPP-C-0401-92-1)

分娩後 28±7 日(新生児) データフォーム②

データ取得日

20 年 月 日

アクセス・アドレス (<http://square.umin.ac.jp/topp/>)

施設名		担当医師名	
システムにより自動的に設定		システムにより自動的に設定	
症例登録番号	患者イニシャル (姓・名)	生年月日	
確認項目	確認項目	確認項目	

児の評価 (分娩後 NICU で管理)					
胎児数					
<input type="checkbox"/> 第 1 子		<input type="checkbox"/> 第 2 子			
酸素投与日数		CPAP 日数		人工換気日数	
_____ 日		_____ 日		_____ 日	
RDS				気胸	
<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> 不明				<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	
肺出血			MAS		
<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明			<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明		
HIE		IVH			
<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明		<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> grade I 度 <input type="checkbox"/> grade II 度 <input type="checkbox"/> grade III 度 <input type="checkbox"/> grade IV 度 <input type="checkbox"/> 不明			
Cystic PV/L		けいれん		早期敗血症	
<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明		<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明		<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	
NEC		ROP			
<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明		<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> II 度 <input type="checkbox"/> III 期初期 <input type="checkbox"/> III 期中期 <input type="checkbox"/> III 期後期以上			
聴力障害		先天異常			
<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明		<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明			
先天異常の内容					
分娩後 28±7 日(新生児) データフォーム③に続く					

安静療法群を対照とする頸管縫縮術（マクドナルド法およびシロッカー法）とのランダム化非盲検 3 群並行比較試験

CRF (TOPP-C-0401-93-1)

分娩後 28±7 日（新生児） データフォーム③

データ取得日

20 年 月 日

アクセス・アドレス (<http://square.umin.ac.jp/topp/>)

施設名		担当医師名	
システムにより自動的に設定		システムにより自動的に設定	
症例登録番号	患者イニシャル（姓・名）	生年月日	
確認項目	確認項目	確認項目	

児の評価（分娩後 NICU で管理）		
胎児数		
<input type="checkbox"/> 第 1 子	<input type="checkbox"/> 第 2 子	
手術の有無	ショック	DIC
<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明
PDA の有無	PDA 治療（インダシン）	PDA 治療（結紮術）
<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明
低血糖		
<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明		
主要診断名		
備考		
長期フォロー		

安静療法群を対照とする頸管縫縮術（マクドナルド法およびシロッカー法）とのランダム化非盲検 3 群並行比較試験

試験治療中止 フォーム

登録日

20 年 月 日

アクセス・アドレス (<http://square.umin.ac.jp/topp/>)

施設名		担当医師名	
システムにより自動的に設定		システムにより自動的に設定	
症例登録番号	患者イニシャル (姓・名)	生年月日	妊娠週日
確認項目	確認項目	確認項目	確認項目

試験治療中止日時		
20 年 月 日 時 分頃		
子宮頸管長 (妊娠 35 週以後は不要)	FemExam (妊娠 35 週以後は不要)	Elastase (妊娠 35 週以後は不要)
_____ mm	<input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 陽性	<input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 陽性
試験治療中止の理由 (複数選択可)		
<input type="checkbox"/> 1) 患者から試験参加の辞退の申し出があった <input type="checkbox"/> 2) 患者の同意撤回があった <input type="checkbox"/> 3) 登録後に適格性を満たさないことが判明した <input type="checkbox"/> 4) 登録後に前置胎盤と診断された <input type="checkbox"/> 5) 登録後に重篤な胎児異常が見つかった <input type="checkbox"/> 6) 上記 4) ~5)以外の有害事象により、試験の続行が困難である <input type="checkbox"/> 7) 合併症の増悪、偶発症の発現により試験の継続が困難である <input type="checkbox"/> 8) 試験全体が中止された <input type="checkbox"/> 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		
試験治療中止の理由 (内容)		

安静療法群を対照とする頸管縫縮術（マクドナルド法およびシロッカー法）とのランダム化非盲検 3 群並行比較試験

CRF (TOPP-C-0401-H-1)

有害事象報告 フォーム

有害事象の判定日（西暦）

20 年 月 日

アクセス・アドレス (<http://square.umin.ac.jp/topp/>)

施設名 システムにより自動的に設定		担当医師名 システムにより自動的に設定	
症例登録番号	患者イニシャル（姓・名）	生年月日	
確認項目	確認項目	確認項目	

有害事象の内容（症状名）

有害事象の発現日時・消失日時（西暦・24 時制）

発現（20 年 月 日 時 分頃）～ 消失（20 年 月 日 時 分頃）

重篤度	重症度
<input type="checkbox"/> 重篤である	<input type="checkbox"/> 軽度 日常活動に支障なく、耐えうる程度
<input type="checkbox"/> 重篤でない	<input type="checkbox"/> 中等度 日常活動に支障を生じる程度
	<input type="checkbox"/> 高度 日常活動を不可能にする程度

処置の有無	処置の実施期間
<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	20 年 月 日 時 分頃 ～ 20 年 月 日 時 分頃

処置の内容

転帰日

(20 年 月 日)

転帰

- 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

転帰の内容

試験治療法との因果関係（附表 1：有害事象の因果関係の判定基準 参照）

- 関係あり
- 関係が否定できない
- 関係なし

因果関係の判定理由

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

安静療法群を対照とする頸管縫縮術（マクドナルド法およびシロッカー法）とのランダム化非盲検 3 群並行比較試験

CRF (TOPP-C-0401-R-1)

Rescue arm 移行時データフォーム

データ取得日

20 年 月 日

アクセス・アドレス (<http://square.umin.ac.jp/topp/>)

施設名		担当医師名	
システムにより自動的に設定		システムにより自動的に設定	
症例登録番号	患者イニシャル (姓・名)	生年月日	妊娠週数
確認項目	確認項目	確認項目	確認項目

Rescue arm 移行時			
20 年 月 日 時 分頃			
Rescue arm 移行理由		子宮頸管長	
<input type="checkbox"/> 胎胞膨隆		_____ mm	
<input type="checkbox"/> PROM		子宮口開大	
<input type="checkbox"/> CAM		_____ cm	
<input type="checkbox"/> 子宮収縮抑制不能			
子宮収縮抑制剤の使用			
塩酸リトドリン (注射)	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	硫酸マグネシウム (注射)	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
抗生剤使用			
<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし		種類	
ステロイド使用			
<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし			
腔分泌物培養			
乳酸菌	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	その他の細菌 (内容)	
大腸菌	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	嫌気性菌	<input type="checkbox"/> あり
その他の細菌	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	( )	

安静療法群を対照とする頸管縫縮術（マクドナルド法およびシロッカー法）とのランダム化非盲検 3 群並行比較試験

CRF (TOPP-C-0401-R-2)

Rescue arm 妊娠 28 週目 データフォーム

データ取得日

20 年 月 日

アクセス・アドレス (<http://square.umin.ac.jp/topp/>)

施設名		担当医師名	
システムにより自動的に設定		システムにより自動的に設定	
症例登録番号	患者イニシャル (姓・名)	生年月日	妊娠週日
確認項目	確認項目	確認項目	確認項目

切迫早産 (切迫流産) 兆候	子宮頸管長
<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	_____ mm
<input type="checkbox"/> 子宮収縮 6 回 / 1 時間 以上	子宮口開大
<input type="checkbox"/> 胎胞確認	_____ cm
<input type="checkbox"/> PROM	
<input type="checkbox"/> CAM	
子宮収縮抑制剤の使用	
塩酸リトドリン (注射) <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	硫酸マグネシウム (注射) <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
不顕性感染	
FemExam <input type="checkbox"/> (-) <input type="checkbox"/> (+)	E/lastase <input type="checkbox"/> (-) <input type="checkbox"/> (+)
膣分泌物培養	
乳酸菌 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	その他の細菌 (内容)
大腸菌 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	嫌気性菌 ?あり
その他の細菌 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	( )
血液学的検査等	
白血球数 _____ / $\mu$ l	H t _____ %
赤血球数 _____ $\times 10^4$ / $\mu$ l	血小板数 _____ $\times 10^4$ / $\mu$ l
ヘモグロビン _____ g/dl	CRP _____ mg/dl

治療	
UTI 洗浄 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	膣洗浄 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
再縫縮 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	( 月 日 ( 週 日))

安静療法群を対照とする頸管縫縮術（マクドナルド法およびシロッカー法）とのランダム化非盲検 3 群並行比較試験

CRF (TOPP-C-0401-R-3)

Rescue arm (毎週)  
(妊娠 28 週は別紙) データフォーム

データ取得日

20 年 月 日

アクセス・アドレス (<http://square.umin.ac.jp/topp/>)

施設名		担当医師名	
システムにより自動的に設定		システムにより自動的に設定	
症例登録番号	患者イニシャル (姓・名)	生年月日	妊娠週日
確認項目	確認項目	確認項目	確認項目

データ取得時期

妊娠 週目 (注意: 手術 1 週後と妊娠 28 週目は別のデータフォームを使用してください)

切迫早産 (切迫流産) 兆候

子宮頸管長

あり

なし

mm

子宮収縮 6 回 / 1 時間 以上

子宮口開大

胎胞確認

cm

PROM

CAM

子宮収縮抑制剤の使用

塩酸リトドリン (注射)  あり  なし

硫酸マグネシウム (注射)  あり  なし

不顕性感染

FemExam  (-)  (+)

E/lastase  (-)  (+)

膈分泌物培養

乳酸菌  あり  なし  
大腸菌  あり  なし  
その他の細菌 (内容)  あり

その他の細菌  あり  なし

血液学的検査等

白血球数 /  $\mu$  l

Ht %

赤血球数  $\times 10^4 / \mu$  l

血小板数  $\times 10^4 / \mu$  l

ヘモグロビン g/dl

CRP mg/dl

治療

UTI 洗浄  あり  なし

膈洗浄  あり  なし

再縫縮  あり  なし

( 月 日 ( 週 日))



(資料 1-3) 『頸管長短縮例に対するウリナスタチン腔内投与の有効性の検証』  
研究計画書

日本早産予防研究会  
JOPP (Japan Organization of Prevention of Preterm Delivery) STUDY GROUP

厚生労働省子ども家庭総合研究事業  
「全国規模の多施設共同ランダム化比較試験試験と背景因子分析による  
早産予防ガイドラインの作成」

## 頸管長短縮例に対する ウリナスタチン腔内投与の有効性の検証

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及び安全性を比較し  
検証するためのランダム化二重盲検 2 群比較試験

### 試験実施計画書

研究代表者：昭和大学医学部産婦人科学教室教授

岡井 崇

TEL：03-3784-8670

FAX：03-3784-3732

事務局：昭和大学医学部産婦人科学教室

大槻 克文

TEL：03-3784-8551

FAX：03-3784-8355

eMail：otsuki@med.showa-u.ac.jp

版 番 号：2.0（作成年月日：2007年12月6日）

版 番 号：1.0（作成年月日：2005年5月14日）

版 番 号：1.1（作成年月日：2006年5月24日）

#### 機密情報の管理に関して

本試験に関する試験実施計画書、患者説明同意文書、その他の資料（以下、本試験関連情報）は機密情報であり、本試験の関係者（試験責任医師、試験分担医師、試験協力者、実施医療機関、IRB（倫理審査委員会）、独立データモニタリング委員会等）に対してのみ提供されます。

本試験関連情報は、本試験の内容を患者に対して説明する場合を除き、研究代表者による文書での事前の同意が得られていないかぎり、第三者への開示または本試験の目的以外の使用をすることができません。

## 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ぺプチダーゼ
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
JOPP	Japan Organization of Prevention of Preterm Delivery	日本早産予防研究会
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~26 週 6 日)	21
6.1.2	治療開始前	21
6.1.3	治療開始後 1 週後から妊娠 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 50000U）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：マグセント）添付文書
- 別添資料 4 Fem Exam (QUICKVUE ADVANCE) 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 テイザー, 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及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

JOPP-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

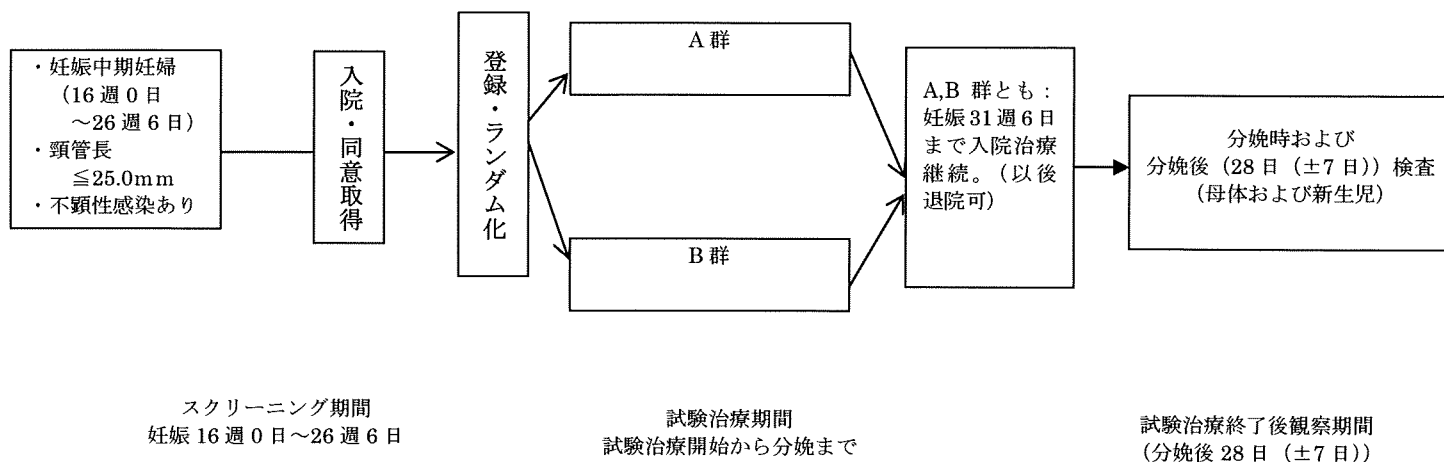
#### (1) ウリナスタチン腔内投与実施群（A 群）

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腔内投与が、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～26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25.0mm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～26週6日の妊婦
- (2) 経膈超音波検査で頸管長25.0mm以下と診断
- (3) 不顕性感染<sup>註1</sup>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<sup>3</sup>以上, 20,000/mm<sup>3</sup>以下
  - 2) 血小板数 50,000/mm<sup>3</sup>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：日本早産予防研究会（JOPP：Japan 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 日本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：norio@shinozuka.com

### 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 日本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：norio@shinozuka.com

### 事務局

昭和大学医学部産婦人科学教室 大槻克文（日本早産予防研究会）

〒142-8666 東京都品川区旗の台 1-5-8

TEL：03-3784-8551 FAX：03-3784-8355

eMail address：otsuki@med.showa-u.ac.jp

### 観察・検査スケジュール

	頭管長短縮 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	●	●	●	●			● (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)				
尿分泌培養	●		●								
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								●			
分娩誘発処置								●			
不顕性感染症以外の感染症罹患								●			
子宮復古								●	●		
頭管裂傷								●			
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								●			
頭帯ガス分析(新生児)								●			
分娩後基本情報									●		
児の詳細(新生児室で管理する情報)									●		
児の詳細(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										●	●