

臨床研究

「トロンボモデュリンアルファ投与による DIC 離脱率と効果予測因子についての検討」

実施計画書 第 1 版

薬剤科 小武 和正

作成日 2020 年 2 月 4 日

① 研究の背景及び目的

トロンボモデュリンアルファは感染症に伴う汎発性血管内凝固症(DIC)の治療として使用される薬剤である。2019 年 9 月には敗血症性 DIC 患者を対象としたトロンボモデュリンアルファの無作為化比較試験が実施された(SCARLET 試験)¹⁾。SCARLET 試験において、トロンボモデュリンアルファ使用群とプラセボ群の間で 28 日後の死亡率に統計学的な有意差が認められなかった。しかしながら、この試験において対象となった患者は心血管系機能障害もしくは呼吸機能障害を有する敗血症患者であり、必ずしも凝固異常を生じている患者ではなかったことが問題として取り上げられている。今回、当院の ICU または HCU(救急病棟)に入院後、急性期 DIC スコアが 4 点以上のためトロンボモデュリンアルファが投与された症例を取り上げ、トロンボモデュリンアルファの有効性について検討した。さらに、トロンボモデュリンアルファの投与により DIC を離脱した症例と離脱できなかった症例に分類し、効果予測因子について検討した。

② 研究の科学的合理性の根拠

この研究で、トロンボモデュリンアルファの有効な症例について検討することができる。また、トロンボモデュリンアルファが有効な症例のみ投与することができれば、医療費の削減にもつながる(2019 年の薬価：40055 円/瓶)。

③ 方法

1) 研究デザイン

本研究は当院単独の後ろ向き観察研究として行う。

2) 研究対象

トロンボモデュリンアルファが当院に採用されてから 2019 年 12 月 31 日までの間、当院の ICU または HCU 病棟(救急病棟)に入院して、トロンボモデュリンアルファが投与された患者を対象とする。トロンボモデュリンアルファ投与時、急性期 DIC スコアが 3 点以下の症例やデータ欠損が認められる症例は解析対象から除外する。また、ICU または HCU 病棟(救急病棟)の滞在期間が 48 時間以内の症例についても解析対象から除外する。

3) 研究方法

上記の条件にあてはまる患者を被験者として登録し、下記の臨床情報を診療録より取得する。

- ① 患者背景 (年齢、性別、身長、体重、BMI、既往歴(脳血管疾患、認知症、心疾患、高血圧、糖尿病、腎疾患、透析の有無、癌種、たばこ及びお酒の有無))
- ② 血液所見 (CRP、Alb、total protein、AST、ALT、ALP、CHE、total bilirubin、eGFR、BUN、血清 Cr、Clcr、WBC、RBC、Hb、PLT、Lym、単球、PCT、PT%、PT 秒、APTT、D dimer、FDP、PT-INR、AT-Ⅲ活性、Ca、pH、CO₂、O₂、HCO₃、BE、Lactate)
- ③ スコア(SIRS、急性期 DIC、qSOFA、SOFA、APACHE2)
- ④ バイタル(GCS、JCS、収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧、心拍数、呼吸数、SpO₂、体温)
- ⑤ トロンボモデュリンアルファの投与量、投与期間
- ⑥ AT-Ⅲ製剤の投与量、投与期間
- ⑦ その他 DIC 治療薬の使用の有無
- ⑧ 輸血の有無
- ⑨ CHDF 使用の有無、PMX 使用の有無
- ⑩ 副作用 (出血症状の有無など)
- ⑪ DIC 離脱率(トロンボモデュリンアルファ開始時と終了時の DIC スコアを比較することで算出する)
- ⑫ ICU または HCU の滞在期間、入院期間、転帰(入院、転院、退院、死亡)

4) 中止基準及び中止時の対応

該当しない

5) 評価

①～⑫の項目について総合的に評価する。その結果から、トロンボモデュリンアルファの有効性および、効果予測因子について検討する。

④ 研究対象となる治療等

本研究で観察対象とする薬剤の情報は以下の通りである。

薬品名：リコモジュリン®点滴静注用 12800

効能及び効果：汎発性血管内凝固症候群(DIC)

投与量：12800Unit

予想される副作用

<承認時までの試験>

国内における臨床試験での安全性評価対象症例 279 例中 36 例 (12.9%) に副作用が認められた。血清 AST (GOT) 上昇 10 例 (3.6%)、血清 ALT (GPT) 上昇 8 例 (2.9%)、カテーテル留置部位出血 7 例 (2.5%)、尿沈渣赤血球 5 例 (1.8%) 等であった。なお、出血に関連する副作用は 15 例 (5.4%) で認められた。(承認時)

<製造販売後臨床試験>

国内における、固形癌を基礎疾患とする DIC 患者を対象とした臨床試験での安全性解析対象例 101 例中 21 例 (20.8%) に副作用が認められた。出血に関連する副作用は 13 例 (12.9%) で認められた。

<製造販売後調査>

使用成績調査及び特定使用成績調査の安全性評価対象症例 4,797 例中 326 例 (6.8%) に副作用が認められた。その主なものは、血清 ALT (GPT) 上昇 27 例 (0.6%)、血清 AST (GOT) 上昇 25 例 (0.5%)、皮下出血 18 例 (0.4%)、メレナ 17 例 (0.4%)、血管穿刺部位出血、鼻出血が各 16 例 (0.3%)、胃腸出血 15 例 (0.3%) 等であった。なお、出血に関連する副作用は 254 例 (5.3%) で認められた。また、小児等への投与例では、282 例中 16 例 (5.7%) に副作用が認められた。(再審査終了時)

製造販売元：旭化成ファーマ株式会社

製造販売承認日：2008 年 1 月 25 日

⑤ 予定症例数

200 例

当院のこれまでの診療状況を加味した結果、年間 20 例程度該当することが予想されるため。

⑥ 研究期間

倫理審査委員会承認後 ～ 西暦 2021 年 3 月 31 日

⑦ インフォームドコンセントを受ける手続き

本研究は、全ての対象者に直接同意を得ることが困難なため、委員会にて承認の得られた実施計画書を当院ホームページ上に掲載し情報公開を行い、広く研究についての情報を周知する。2021年1月31日まで研究対象者本人あるいはその代理人（配偶者、父母、兄弟姉妹、子、孫、祖父母、親族等）から本研究の対象となることを希望しない旨の申し出があった場合は、直ちに当該被験者の診療情報を解析対象から除外し、本研究に使用しないこととする。

⑧ 代諾者からインフォームドコンセントを受ける場合の手続き

該当しない

⑨ インフォームドアセントを得る手続き

該当しない

⑩ データの集計方法、解析方法

統計解析には統計ソフト「Easy R (EZR)」を用いる。名義変数の比較では、Fisherの正確確率法を用いる。順序変数はMann-WhitneyのU検定を用い、連続変数は対応のないt検定を用いて各群の背景因子の比較を行う。続いて、トロンボモデュリンアルファの投与によりDICが離脱できる要因について絞り込みを行うため、単変量ロジスティック回帰分析を行う。単変量ロジスティック回帰分析の結果、DIC離脱のための要因として同定された因子についてはReceiver-operator characteristics (ROC) 曲線を利用して、DIC離脱のカットオフ値の算出を行う。DIC離脱のための要因として同定された因子について多変量ロジスティック回帰分析を行い、因子間の影響を排除することで、独立した危険因子の同定を行う。本解析において、p値は両側検定を行い、 $p < 0.05$ を有意差ありと判定する。

⑪ 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに負担とリスクを最小化する対策

1) 負担及びリスク

被験者の既存の診療情報を用いる研究であり、新たな試料採取に伴う身体的不利益は生じない。そのため、本研究に起因する健康被害の発生はない。また、金銭的・時間的負担も発

生しない。

2) 利益

研究対象者に直接の利益は生じないが、研究成果により将来、医療の進歩に貢献できる。なお、研究対象者への謝金の提供は行わない。

⑫ 重篤な有害事象への対応、補償の有無

本研究は日常診療を行った研究対象者からの情報を利用するものである。また、情報の採取に侵襲性を有していない。従って、本研究に伴う研究対象者への有害事象は発生しないと考えられるため、対応策及び補償は準備しない。

⑬ 被験者に対する研究終了(観察期間終了)後の対応

該当しない。

⑭ 個人情報の取り扱い

研究者は「ヘルシンキ宣言」及び、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守する。また、被験者のプライベートおよび個人情報の保護に十分配慮する。研究で得られたデータは本研究の目的以外には使用しない。

診療情報の取得、解析の際には、患者氏名、生年月日、カルテ番号、住所、電話番号は消去し、代替する症例番号を割り当て連結可能匿名化してどの研究対象者か直ちに判別できないよう加工した状態で行う。症例番号と氏名・カルテ ID を連結する対応表ファイルにはパスワードを設定し漏洩しないよう研究責任者の責任の下、厳重に管理する。

⑮ 記録の保存

本研究により得られた情報は電子化し、岡山済生会総合病院 薬剤科の施錠できる部屋のパスワードにて管理されたパソコンに保管する。研究の中止、あるいは終了後 5 年間は保管する。保管期間終了後は復元できない形でデータの削除を行う。

また、本研究の実施に係る文書（申請書控え、結果通知書、同意書、研究ノート等）についても上記と同様に保管し、保管期間終了後はシュレッダー等にて復元できない形で破棄する。

⑩ 研究の資金源、利益相反

本研究は診療記録を後ろ向きに観察して得られた診療情報の解析であるため、資金を必要としない。利益相反の問題はない。また、別途提出する研究責任者の利益相反状況報告書により院長及び倫理審査委員会の承認を受けることで研究実施についての公平性を保つ。

⑪ 研究情報の公開

研究終了後、論文および学会にて結果の公表を行う予定である。なお、その際にも被験者を特定できる情報は公開しない。

⑫ 研究実施に伴う重大な知見が得られる場合に関する研究結果の取り扱い

該当しない。

⑬ 委託業務内容及び委託先

該当しない

⑭ 本研究で得られた情報を将来の研究に用いる可能性

本研究で得られた情報を別研究にて利用することが有益であると研究責任者が判断した場合は、研究情報を二次利用する可能性がある。その際には改めて研究計画書を作成し、倫理審査委員会の承認を受ける。

⑮ モニタリング及び監査の実施体制及び実施手順

本研究ではモニタリング、監査は実施しない。

⑯ 研究の変更、実施状況報告、中止、終了

変更時：本研究の計画書や説明文書の変更を行う際は、あらかじめ院長及び倫理審査委員会に申請を行い、承認を得る。

終了時：研究の終了時には院長及び倫理審査委員会に報告書を提出する。

中止時：予定症例数の確保が困難と判断した際、院長または倫理審査委員会より中止の指示

があった際には、研究責任者は研究の中止、中断を検討する。中止、中断を決定した際には院長及び倫理審査委員会に報告書を提出する。

⑳ 他機関への情報の提供または授受

該当しない

㉑ 公的データベースへの登録

介入研究ではないため登録していない。

㉒ 研究実施体制

実施場所：岡山済生会総合病院 薬剤科

責任者：岡山済生会総合病院 薬剤科 小武 和正

分担者：岡山済生会総合病院 薬剤科 田平 明啓

㉓ 相談等への対応

以下にて、研究対象者及びその関係者からの相談を受け付ける。

岡山済生会総合病院

〒700-8511 岡山県岡山市国体町 2 番 25 号

薬剤科 小武 和正 Tel(大代表) (086)・252-2211

㉔ 参考文献

- 1) Vincent, Jean Louis, et al. "Effect of a Recombinant Human Soluble Thrombomodulin on Mortality in Patients with Sepsis-Associated Coagulopathy: The SCARLET Randomized Clinical Trial." *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 2019, 321, 1993–2002.

