

# 臨床研究 「蛋白質分解酵素阻害剤による血管障害の危険因子の同定」

## 実施計画書 第 1.0 版

研究責任者：岡山済生会総合病院

所属・職名・氏名：薬剤科・薬剤師・小武 和正

作成日：第 1.0 版 2020 年 10 月 5 日

### (1)研究の目的及び意義

蛋白質分解酵素阻害剤であるナファモスタットメシル酸塩およびガベキサートメシル酸塩は急性膵炎や DIC（汎発性血管内血液凝固症候群）の治療を目的として使用される薬剤である。これらの薬剤は末梢静脈より投与した場合において、静脈炎が発現する可能性が報告されている。中でも、ガベキサートメシル酸塩は添付文書において「DIC に対して高濃度で使用した際には血管内壁を障害し、注射部位及び刺入した血管に沿って静脈炎や硬結、潰瘍・壊死を起こすことがあるので、末梢血管から投与する場合、本剤 100mg あたり 50mL 以上の輸液（0.2%以下）で点滴静注することが望ましい。」との記載がなされている。また、岡山済生会総合病院(以下、当院)において、蛋白質分解酵素阻害剤を末梢静脈より投与した結果、血管害漏出が生じ、皮膚科へコンサルトとなる事例がいくつか発生している。静脈炎や血管外漏出により、紅斑、疼痛、硬結といった症状を呈し、患者の **quality of life** の低下や治療継続の困難、入院期間の延長につながる可能性があるため、それらの発生要因について検討することは必要であると言える。しかしながら、これらの薬剤が日本でしか使用されていないという現状から、発生要因について検討した文献は存在しない。そこで本研究では、投与状況が詳細に記録されている ICU 病棟、HCU 病棟、救急センター、救急病棟において蛋白質分解酵素阻害剤(ナファモスタットメシル酸塩、ガベキサートメシル酸塩)が投与開始となった患者を対象に、血管障害の発現頻度とその危険因子について後ろ向きに調査を行うこととした。

### (2)研究の科学的合理性の根拠

本研究で末梢静脈より蛋白質分解酵素阻害剤を使用した患者の血管障害の発生頻度と危険因子について同定することで、蛋白質分解酵素阻害剤の適正使用に繋がり、最終的には患者の **QOL** の向上や入院期間の短縮に繋がると考えられる。

### (3)方法

#### 3-1)研究デザイン

本研究は当院単独の後ろ向きの観察研究として行う。

### 3-2)研究対象及び選定方針

以下の選択基準を全て満たし、除外基準にいずれも合致しない患者を研究対象者とする。

<選択基準>

①2010年1月1日から2019年12月31日の間、岡山済生会総合病院に入院後、ICU病棟、HCU病棟、救急センター、救急病棟のいずれかにおいて蛋白質分解酵素阻害剤(メシル酸ナファモスタット、メシル酸ガベキサート)を使用した患者。

②蛋白質分解酵素阻害剤を末梢静脈より投与した患者。

<除外基準>

①蛋白質分解酵素阻害剤を中心静脈より投与した患者。

②投与量、投与速度、血管障害が診療記録より把握できない患者。

③一般病棟にて蛋白質分解酵素阻害剤を使用した患者。

※ICU病棟、HCU病棟、救急センター、救急病棟より投与開始となり、そのまま一般病棟に転床した患者においては、ICU病棟、HCU病棟、救急センター、救急病棟において投与した蛋白質分解酵素阻害剤のみ評価を行い、一般病棟における使用については評価しない。これは、一般病棟では血管障害の発生時期や投与量、投与速度が診療録に十分に記載されていないこと、一般病棟では離床の可能性が高く、離床によるルートトラブルからの血管障害ということも考えられるためである。

④本研究へ不参加の申し出があった患者。

### 3-3)研究方法

上記の条件にあてはまる患者を研究対象者として登録し、下記の診療情報を診療録より取得する。これらは全て急性膵炎やDIC患者において実施される項目であり、追加の検査等を必要としない。

①入院病棟(ICU病棟、HCU病棟、救急センター、救急病棟、一般病棟)

②臨床所見(年齢、性別、身長、体重、病歴、家族歴)

③バイタル(呼吸数、脈拍、血圧、体温)

④血液所見(白血球数、赤血球数、血小板数、好中球数、リンパ球数、単球数、AST、ALT、ALP、 $\gamma$ -GTP、クレアチニンキナーゼ、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、LDL-コレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪、non-HDLコレステロール、アミラーゼ、尿中アミラーゼ、pアミラーゼ、尿中pアミラーゼ、PS比、リパーゼ、血糖値、尿素窒素、クレアチニン、eGFR、Na、K、Ca、Ca(アルブミン補正值)、Cl、P、PT%、PT秒、APTT、D dimer、FDP、PT-INR)

⑤血液ガス所見(pH、pO<sub>2</sub>、pCO<sub>2</sub>、HCO<sub>3</sub>、Base Excess、乳酸値)

⑥使用薬剤(メシル酸ナファモスタット、メシル酸ガベキサート)

⑦蛋白質分解酵素阻害剤の初回投与量(mg)、1日投与量(mg)、総投与量(mg)、初回濃度(mg/mL)、最終濃度(mg/mL)、初回投与速度(mL/hr)、最終投与速度(mL/hr)、投与回数(1日2回もしくは持続静注)

⑧蛋白質分解酵素阻害剤の投与経路(中心静脈もしくは末梢静脈)

⑨血管障害の有無および血管障害への対処法

⑩画像所見(CT、造影 CT)

⑪予後(生存、死亡)

### 3-4)中止基準及び中止時の対応

該当しない

### 3-5)評価

ナファモスタットメシル酸塩またはガベキサートメシル酸塩を投与した患者における血管障害の有無を調査する。その後、血管障害のリスク因子について 3-3) 研究方法で取得した患者背景をもとに統計的解析を行い調査する。

## (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。

①薬品名：(後発医薬品) 注射用ナファモスタット 10,50 「MEEK」もしくは(先発医薬品) 注射用フサン 10,50 (ナファモスタットメシル酸塩)

効果及び効能：膵炎の急性症状(急性膵炎、慢性膵炎の急性増悪、術後の急性膵炎、膵管造影後の急性膵炎、外傷性膵炎)の改善

投与量：通常、1回、ナファモスタットメシル酸塩として 10mg を 5%ブドウ糖注射液 500mL に溶解し、約 2 時間前後かけて 1 日 1~2 回静脈内に点滴注入する。

なお、症状に応じ適宜増減する。

予想される副作用：6,732 例中 117 例 (1.74%) に副作用が認められ、その主な症状は、AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇等を含む肝機能異常 55 件 (0.82%)、発疹、そう痒感等の過敏症状 23 件 (0.34%)、高カリウム血症等の電解質異常 14 件 (0.21%) などであった。(再審査終了時)

重大な副作用

ショック、アナフィラキシー様症状、高カリウム血症、低ナトリウム血症、血小板減少、白血球減少、肝機能障害、黄疸

製造販売元：小林化工株式会社(ナファモスタット 10,50 「MEEK」)、日医工株式会社(フサン)

製造販売承認日：2001 年 7 月(ナファモスタット 10,50 「MEEK」)、1989 年 6 月(フサン)

特徴：酵素阻害作用

本品はトロンビン、活性型凝固因子 (XIIa、Xa、VIIa)、カリクレイン、プラスミン、補体 (C1r-、C1s-)、トリプシン等の蛋白分解酵素を強力に阻害し、ホスホリパーゼ A2 に対しても阻害作用を示す。トロンビンに対する阻害作用は、ATIII を介さずに発現する。

また  $\alpha$ 2-マクログロブリンに結合したトリプシンを遊離型トリプシンと同様に阻害する (in vitro)。

実験的急性膵炎に対する作用

本品はトリプシン、エンテロキナーゼ及びエンドトキシンを膵管内に逆行性に注入して惹起した各種実験的膵炎に対し、死亡率を低下させる(ラット、ウサギ)。

②薬品名：注射用エフオーワイ®500 (ガベキサートメシル酸塩)

効果及び効能：蛋白分解酵素(トリプシン、カリクレイン、プラスミン等)逸脱を伴う下記諸疾患 急性

膵炎 慢性再発性膵炎の急性増悪期術後の急性膵炎

投与量：通常 1 回 1 バイアル（ガベキサートメシル酸塩として 100mg）を 5%ブドウ糖注射液又はリンゲル液を用いて溶かし、全量 500mL とするか、もしくはあらかじめ注射用水 5mL を用いて溶かし、この溶液を 5%ブドウ糖注射液又はリンゲル液 500mL に混和して、8 mL/分以下で点滴静注する。

（1）原則として、初期投与量は 1 日量 1～3 バイアル（溶解液 500～1,500mL）とし、以後は症状の消退に応じ減量するが、症状によっては同日中にさらに 1～3 バイアル（溶解液 500～1,500mL）を追加して、点滴静注することができる。（2）症状に応じ適宜増減。

予想される副作用：6,732 例中 117 例（1.74%）に副作用が認められ、その主な症状は、AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等を含む肝機能異常 55 件（0.82%）、発疹、そう痒感等の過敏症状 23 件（0.34%）、高カリウム血症等の電解質異常 14 件（0.21%）などであった。（再審査終了時）

重大な副作用

1) ショック、アナフィラキシーショック 2) アナフィラキシー様症状 3) 注射部位の皮膚潰瘍・壊死  
4) 無顆粒球症、白血球減少、血小板減少 無顆粒球症（頻度不明※） 5) 高カリウム血症

製造販売元：小野薬品株式会社

製造販売承認日：2005 年 7 月

特徴：蛋白分解酵素阻害作用トリプシン、プラスミン、カリクレイン、トロンビン、C 1-エステラーゼに対し阻害作用を示す。（2）急性膵炎に対する作用 イヌの実験的膵炎において、ヘマトクリット値の上昇を抑制し、延命効果が認められている。12）。

#### **(5) 予定症例数及び根拠**

約 650 例

2019 年 1 月 1 日から 2019 年 12 月 31 日の期間で、ナファモスタットメシル酸塩を投与した患者が約 60 例、ガベキサートメシル酸塩を投与した患者が約 5 例であり、10 年分の解析のため、ナファモスタットメシル酸塩投与群 600 例、ガベキサートメシル酸塩投与群 50 例の計 650 例程度を予定症例数とした。

#### **(6) 研究期間**

岡山済生会総合病院 倫理審査委員会承認日 ～ 2021 年 12 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、後ろ向きに過去の症例を調査するため全ての対象者に直接同意を得ることが困難である。よって、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 ([http://www.okayamasaiseikai.or.jp/examination/clinical\\_research/](http://www.okayamasaiseikai.or.jp/examination/clinical_research/)) 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。倫理審査委員会承認日から 2021 年 9 月 30 日の間に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、直ちに当該研究対象者の試料等及び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

#### 1)単変量解析

患者背景の比較には、Mann-Whitney U-検定、 $\chi^2$  検定を用いる。危険率が 5%未満( $P<0.05$ )の場合を有意差ありと判断する。

#### 2)多変量解析

単変量解析において、 $P<0.1$  の因子として検出された因子を説明変数、血管障害の有無を従属変数とし、多重ロジスティック回帰分析により血管障害発症のオッズ比(OR)および 95%信頼区間(95% CI)を算出する。

#### 3)ROC 解析(Receiver Operating Characteristic Analysis)

多変量解析の結果、血管障害発現と有意な関連が認められた因子について ROC 解析を行い、至適 cut-off 値を決定する。

### (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

#### 11-1)負担及びリスク

研究対象者の既存の診療情報を用いる研究であり、新たな試料及び情報の取得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、経済的・時間的負担も発生しない。

#### 11-2)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)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)研究対象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、研究対象者のプライバシー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に研究責任者の責任の下、厳重に管理する。

### **(15)記録の保管**

本研究により得られた情報は、研究の中止あるいは終了後 5 年を経過した日、または研究結果が最終公表された日から 3 年を経過した日のいずれか遅い日まで保管する。保管については、研究責任者の責任の下、岡山済生会総合病院 薬剤科のパスワードをかけたパソコン及びファイル等にて適切に行う。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。電子情報は完全に削除し、紙資料はシュレッダー等にて裁断し廃棄する。また、本研究の実施に関わる文書（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、保管期間終了後は復元できない形で破棄する。

### **(16)研究の資金源、利益相反**

本研究にて発生する経費はない。また、報告すべき企業等との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申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。

### **(17)研究情報、結果の公開**

研究対象者より希望があった場合には他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲で、この研究の計画及び方法に関する資料を提供する。研究終了後には学会、論文投稿にて結果の公表を行う予定である。なお、その際にも研究対象者を特定できる情報は公開しない。この研究における個人情報の開示は、研究対象者が希望した場合にのみ行う。

### **(18)研究実施に伴う重要な知見が得られる場合に関する研究結果の取扱い**

該当しない

### **(19)委託業務内容及び委託先**

該当しない

## **(20)本研究で得られた試料・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。

## **(21)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。

## **(22)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な際と判断した際、院長又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。

実施状況報告：1年ごとに実施状況報告を院長及び倫理審査委員会に提出し、継続審査をうける。

## **(23)他機関への試料・情報の提供、又は授受**

該当しない

## **(24)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ない。

## **(25)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

## **(26)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 岡山市北区国体町2番25号

薬剤科 小武 和正 tel：(大代表) (086)-252-2211

## **(27)参考資料**

なし