



乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ（献血ノンスロン[®]注射用）の アンチトロンビンⅢ低下を伴う汎発性血管内凝固症候群（DIC） に対する臨床使用実態下での安全性と有効性： 製造販売後調査結果

日本製薬株式会社 信頼性保証部 市販後調査グループ

荒川 真

● 要旨

乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ製剤「献血ノンスロン[®]500注射用/1500注射用」（以下、本剤）の「アンチトロンビンⅢ低下を伴う汎発性血管内凝固症候群（DIC）」に対する臨床使用実態下での安全性、有効性について製造販売後調査を実施した。

目的：① DICに対する本剤の安全性、有効性の検討、② 新たな敗血症の定義に基づく敗血症性DICに対する本剤の安全性、有効性の検討、③ 本剤の投与方法および他のDIC治療薬の投与状況の把握

症例構成・背景：調査期間は2017年2月1日～2019年5月31日で、99施設131診療科から781例の調査票を収集した。安全性評価対象症例775例の内訳は、男性61.3%、女性38.7%で、「65歳～」の高齢者が71.1%と多くを占めた。本剤投与前のDICスコアは、5点の24.6%が最も多く、次いで4点が20.6%であった。DICの種類では、感染症性DIC 83.7%（敗血症性DIC 81.9%）、非感染症性DIC 16.3%であった。本剤投与前のAT活性は、「<40%」が25.6%、「40% ≤ <50%」が28.7%と、約半数の症例が50%を下回っていた。本剤投与前のSOFAスコアは、「9点～16点」の症例が65.5%を占め、本剤投与前のq-SOFAスコアは、「2点以上」が60.1%であった。日本血栓止血学会（JSTH）のDIC診断基準に基づいてDICスコアが算出できた628例の病型の内訳は、「感染症型」78.8%、「基本型」11.5%、「造血障害型」9.7%で、うちDICと判定された症例は、それぞれ71.1%、56.9%、41.0%であった。凝固活性化関連分子マーカーが測定・評価されたのは16.1%で、正常値上限の2倍以上の症例の割合はいずれのマーカーでも70%以上であった。

安全性：安全性評価対象症例775例における副作用等発現症例率は1.55%（12/775例）、17件であり、重篤な副作用発現症例率は1.29%（10/775例）、14件であった。重篤な副作用の種類は、貧血、黄疸、汎血球減少症、消化管出血、肝機能異常、肝硬塞、血小板数減少、筋肉内出血、横紋筋融解症、全身性硬直性間代性発作、脳出血、気道出血、後腹膜出血、出血であった。「出血関連の有害事象」の発現症例率は5.38%（35/651例）、うち「大出血」の発現症例率は3.07%（20/651例）であった。主な出血の発現部位は、胃・腸管12例、軟部組織（皮膚、筋肉）10例などであった。担当医が出血と本剤との因果関係が否定できない（副作用の出血）と判定した症例は7例であった。

有効性：有効性評価対象症例622例における28日生存率は76.2%（474/622例）であり、感染症性DICで74.9%（397/530例）、非感染症性DICで83.5%（76/91例）であった。また、感染症性DICの530例のうち敗血症性DICは525例を占めており、その28日生存率は74.7%（392/525例）であった。7日目迄のDIC離脱率は29.7%（159/535例）であり、感染症性DICで28.3%（128/452例）、非感染症性DICで36.6%（30/82例）であった。また、敗血症性DICの450例における7日目迄のDIC離脱率は28.0%（126/450例）であった。

結論：本調査では、本剤の安全性、有効性の検討に加え、急性期DICスコア、アンチトロンビン活性、SOFAスコア、q-SOFAスコア、JSTH診断基準の病型、造血障害・肝不全の有無、凝固活性化関連分子マーカーなどについて広く情報を収集した。その結果、臨床使用実態下での本剤の安全性ならびに有効性に特段の懸念はなく、過去に得られた安全性・有効性の知見から逸脱するものではなかった。また、近年のDICの新たな定義および診断基準を良く反映する成績が得られたと考えられた。

キーワード：汎発性血管内凝固症候群（DIC）、アンチトロンビン補充療法、献血ノンスロン[®]、製造販売後調査、急性期DICスコア、アンチトロンビン活性、SOFAスコア、q-SOFAスコア、JSTH診断基準、凝固活性化関連分子マーカー

はじめに～本調査の目的

血漿分画製剤のアンチトロンビン製剤による補充療法は、汎発性血管内凝固症候群（以下、DIC）に対する薬物治療の一画を占めている。乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢである献血ノンスロン[®]500注射用/1500注射用（以下、本剤）は、血液凝固阻止剤として、「先天性のアンチトロンビンⅢ欠乏症に基づく血栓形成傾向」¹⁾、「アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症」とともに、「アンチトロンビンⅢ低下を伴う汎発性血管内凝固症候群（DIC）」に適応を有する製剤である¹⁾。

日本製薬株式会社では、本剤の「アンチトロンビンⅢ低下を伴うDIC」に対する臨床使用実態下での安全性、有効性について製造販売後調査を実施し、

情報収集を行ってきた。今回、その調査結果をまとめたので、ここに報告する。

近年、国内外において敗血症やDICに関する新たな診断基準、ガイドラインが提唱され、さらに国内においては新規の分子マーカーの採用、DIC治療薬の併用療法などの新たな治療戦略が検討されている。このような医療環境の動向に呼応して、本邦におけるDIC治療は変化を続けている。本調査は、こうした状況でのDIC治療における本剤の使用実態に関し、以下の内容について調査することを目的とした。

- ① DICに対する本剤の安全性、有効性の検討
- ② 新たな敗血症の定義に基づく敗血症性DICに対する本剤の安全性、有効性の検討
- ③ 本剤の投与方法および他のDIC治療薬の投与状況の把握

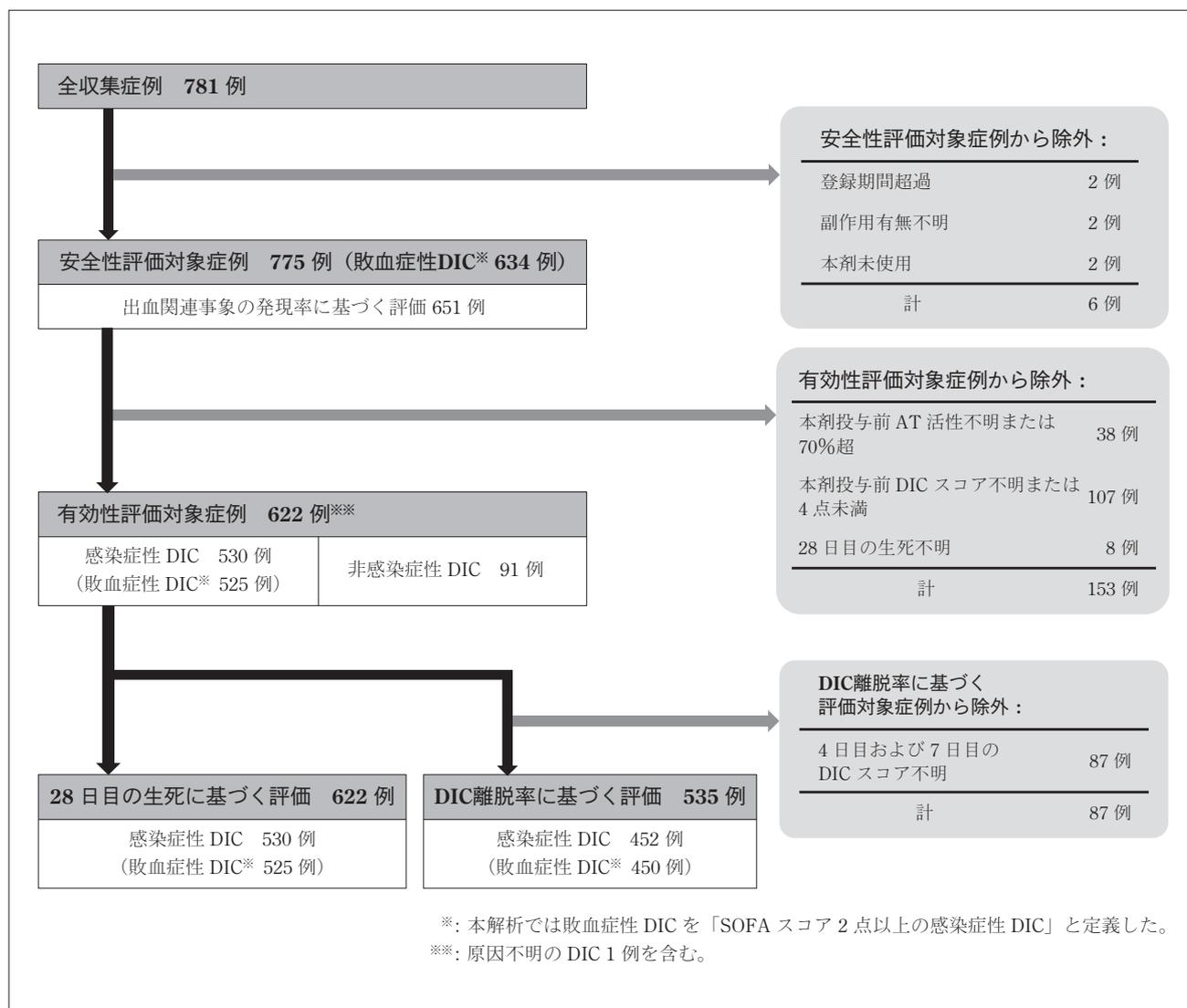


図 1 症例構成図

I. 症例構成 (図1)

日本製薬株式会社は、「アンチトロンビンⅢ低下を伴う汎発性血管内凝固症候群 (DIC)」を対象とした自主的な製造販売後調査 (2017年2月1日～2019年5月31日) を実施し、99施設 131診療科から781例の調査票を収集した。

「安全性評価対象」症例は、上記の781例のうち、登録期限超過、副作用有無不明、本剤未使用の完全除外症例6例を除く775例について評価した。「副作用の発現率に基づく評価」は、安全性評価対象の775例の全例を対象として評価した。また、「出血関連事象の発現率に基づく評価」は、安全性評価対象のうち、本剤投与前に出血がなく、投与後の出血の有無が評価できた651例を対象として評価した。

「有効性評価対象」症例は、安全性評価対象から本剤投与前のAT活性不明または70%超、急性期DIC診断基準に基づく本剤投与前のDICスコア不明または4点未満、28日目の生死不明の有効性評価除外症例153例を除いた622例〔感染症性DIC: 530例 (敗血症性DIC: 525例)、非感染症性DIC: 91例、原因不明のDIC: 1例〕について評価した。「28日目の生死に基づく評価」は、有効性評価対象の622例の全例について評価した。また、「DIC離脱率に基づく評価」は、有効性評価対象のうち本剤投与後のDICスコアが評価できた535例〔感染症性DIC: 452例 (敗血症性DIC: 450例)、非感染症性DIC: 82例、原因不明のDIC: 1例〕について評価した。

II. 患者背景

安全性評価対象症例775例の患者背景を表1に示す。(症例の割合は、各背景因子について「不明」「判定不能」を除いて算出した。)

性別は、男性が61.3%、女性が38.7%であった。なお、妊娠症例は3例 (産科DIC) であった。年齢は、「65歳～」の高齢者が71.1%と多くを占めていた。

本剤投与前の「急性期DIC診断基準」²⁾に基づくDICスコアは、5点の24.6%が最も多く、次いで4点が20.6%であった。

DICの種類では、感染症性DICが83.7%であり、「SOFAスコア2点以上の感染症性DIC」を「敗血症性DIC」と定義した場合の敗血症性DICは

81.9%と、感染症性DICの97.8%を占めていた。非感染症性DICは16.3%であり、組織損傷によるDICが5.6%と多く、以下、癌性3.1%、新生児1.7%、膵炎1.5%、熱中症1.4%、肝性1.3%が続いた。

感染症性DICの原因となった感染症の部位 (感染巣) では、消化管 (30.9%)、呼吸器 (21.6%)、腎・尿路 (15.4%) が多く認められた。また、感染巣不明は11.6%であった。

基礎疾患・合併症では、「腎疾患 (感染症を含む)」が17.5%、「肝疾患 (感染症を含む)」が17.3%で認められた。また、造血障害は11.1%で、肝不全は11.2%で認められた。

本剤投与前のAT活性は、「< 40%」が25.6%、「40% ≤ < 50%」が28.7%と、約半数の症例が50%を下回っていた。また、本剤投与後のAT活性は、2日目のAT活性が「70% ≤」は54.0%、4日目のAT活性が「70% ≤」は67.3%であった。

本剤投与前のSOFAスコアは、「9点～16点」の症例が65.5%を占めていた。また、本剤投与前のq-SOFAスコアでは、「2点以上」が60.1%であった。

本剤の1日平均投与量は、「≤ 1500単位」が92.5% (1500単位は89.7%) を占め、「1500単位 < ≤ 3000単位」は7.5% (3000単位は5.9%) であった。総投与量は、「≤ 4500単位」が79.9%、「4500単位 < ≤ 9000単位」が17.3%であった。投与日数は、「1日、2日」が37.4%、「3日」が44.8%、「3日 <」が17.8%であった。なお、本剤の投与方法は、「自然滴下」が50.4%と半数を占め、他に「シリンジポンプ」が39.1%で、「インフュージョンポンプ」が10.4%で使用された。

本剤以外に使用されたDIC治療薬は、トロンボモデュリンアルファ54.3%、未分画ヘパリン17.7%、低分子ヘパリン2.1%、ダナパロイドナトリウム0.6%、ガベキサートメシル酸塩4.5%、ナファモスタットメシル酸塩23.5%であった。なお、未分画ヘパリン使用の12%、ナファモスタットメシル酸塩使用の75%が、血液体外循環時の灌流血液のルートから投与されていた。

併用療法では、「透析」が38.9%で、「エンドトキシン吸着法」は13.0%で実施された。

日本血栓止血学会 (JSTH) のDIC診断基準³⁾に基づいてDICスコアが算出できた628例の病型の

表1 安全性解析対象症例の患者背景

背景因子		症例数 (%)		
性別 (n = 775)	男	475	(61.3)	
	女	300	(38.7)	
年齢 〔最年少：0歳～最年長：96歳〕 (n = 775)	～14歳	25	(3.2)	
	15歳～64歳	199	(25.7)	
	65歳～	551	(71.1)	
本剤投与前のDICスコア* (n = 737)	3点以下	81	(11.0)	
	4点	152	(20.6)	
	5点	181	(24.6)	
	6点	106	(14.4)	
	7点	113	(15.3)	
	8点	104	(14.1)	
	DICの種類 (n = 774)	感染症性DIC 〔敗血症性DIC***〕	648	(83.7)
	非感染症性DIC	126	(16.3)	
	組織損傷	43	(5.6)	
	産科的	6	(0.8)	
	癌性	24	(3.1)	
	新生児	13	(1.7)	
	肝性	10	(1.3)	
	その他****	42	(5.4)	
DICの原因となった感染症 (感染症性DICを対象) (n = 648)	呼吸器	140	(21.6)	
	消化器	200	(30.9)	
	肝・胆道	98	(15.1)	
	腎・尿路	100	(15.4)	
	筋・骨格	32	(4.9)	
	皮膚	24	(3.7)	
	神経系	11	(1.7)	
	その他	38	(5.9)	
	不明	75	(11.6)	
基礎疾患・合併症 (n = 775)	腎疾患 (感染症を含む)	136	(17.5)	
	肝疾患 (感染症を含む)	134	(17.3)	
	良性または悪性腫瘍	210	(27.1)	
	造血障害 (n = 748)	無	665	(88.9)
		有	83	(11.1)
	肝不全 (n = 759)	無	674	(88.8)
有		85	(11.2)	
本剤投与前のAT活性 〔最小：4.6%～最大：126%〕 (n = 743)	<40%	190	(25.6)	
	40% ≤ <50%	213	(28.7)	
	50% ≤ <60%	211	(28.4)	
	60% ≤ ≤70%	123	(16.6)	
	70% <	12	(1.6)	
2日目のAT活性 〔最小：7.3%～最大：172%〕 (n = 567)	<70%	261	(46.0)	
	70% ≤	306	(54.0)	
4日目のAT活性 〔最小：8.3%～最大：162%〕 (n = 465)	<50%	29	(6.2)	
	50% ≤ <70%	123	(26.5)	
	70% ≤	313	(67.3)	

*：「急性期DIC診断基準」に基づくスコア。

***：本解析では敗血症性DICを「SOFAスコア2点以上の感染症性DIC」と定義した。

****：肺炎12例，熱中症11例，心停止（心停止症候群を含む）8例など。

表1 安全性解析対象症例の患者背景(つづき)

背景因子		症例数(%)	
本剤投与前のSOFAスコア (n=472)	0点~8点	148	(31.4)
	9点~16点	309	(65.5)
	17点~24点	15	(3.2)
本剤投与前のq-SOFAスコア (n=621)	1点以下	248	(39.9)
	2点以上	373	(60.1)
1日平均投与量 〔最小:23単位~最大:3000単位〕 (n=775)	≤1500単位	717	(92.5)
	1500単位<≤3000単位	58	(7.5)
	3000単位<	0	(0.0)
総投与量 〔最小:115単位~最大:19500単位〕 (n=775)	≤4500単位	619	(79.9)
	4500単位<≤9000単位	134	(17.3)
	9000単位<	22	(2.8)
投与日数 〔最小:1日~最大:10日〕 (n=775)	1日, 2日	290	(37.4)
	3日	347	(44.8)
	3日<	138	(17.8)
他のDIC治療薬	トロンボモデュリンアルファ (n=773)	無	353 (45.7)
		有	420 (54.3)
	未分画ヘパリン (n=775)	無	638 (82.3)
		有	137 (17.7)
	低分子ヘパリン (n=773)	無	757 (97.9)
		有	16 (2.1)
ダナパロイドナトリウム (n=773)	無	768 (99.4)	
	有	5 (0.6)	
ガベキサートメシル酸塩 (n=773)	無	738 (95.5)	
	有	35 (4.5)	
ナファモスタットメシル酸塩 (n=773)	無	591 (76.5)	
	有	182 (23.5)	
併用療法	透析 (n=773)	無	301 (38.9)
		有	472 (61.1)
エンドトキシン吸着法 (n=774)	無	673 (87.0)	
	有	101 (13.0)	
JSTHのDIC診断基準の分類 (n=628)	感染症型 (n=495)	4点以下	143 (28.9)
		DIC(5点以上)	352 (71.1)
	基本型 (n=72)	5点以下	31 (43.1)
DIC(6点以上)		41 (56.9)	
造血障害型 (n=61)	3点以下	36 (59.0)	
	DIC(4点以上)	25 (41.0)	
凝固活性化関連分子マーカー (TAT or SF or F ₁₊₂) (n=775)	0点	35	(28.0)
	1点	90	(72.0)
	TAT (n=49)	0点	12 (24.5)
		1点	37 (75.5)
SF (n=77)	0点	23 (29.9)	
	1点	54 (70.1)	
F ₁₊₂ (n=0)	0点	0 (—)	
	1点	0 (—)	
計		775	(100.0)

JSTH: 日本血栓止血学会, TAT: トロンビン-アンチトロンビン複合体, SF: 可溶性フィブリン,
F₁₊₂: プロトロンビンフラグメント

表2 副作用・感染症の発現状況

安全性評価対象症例数	775例
副作用等の発現症例数	12例〔重篤：10例〕
副作用等の発現割合	1.55%〔重篤：1.29%〕
副作用等の発現件数	17件〔重篤：14件〕

《副作用等の種類別発現症例数》

副作用等の種類	発現症例数 (%)		重 篤 (%)	
血液およびリンパ系障害	2	(0.26)	2	(0.26)
貧血	1	(0.13)	1	(0.13)
黄疸	1	(0.13)	1	(0.13)
汎血球減少症	1	(0.13)	1	(0.13)
心臓障害	1	(0.13)	0	(0.00)
左室機能不全	1	(0.13)	0	(0.00)
胃腸障害	2	(0.26)	1	(0.13)
消化管出血	1	(0.13)	1	(0.13)
急性膵炎	1	(0.13)	0	(0.00)
肝胆道系障害	2	(0.26)	2	(0.26)
肝機能異常	1	(0.13)	1	(0.13)
肝梗塞	1	(0.13)	1	(0.13)
臨床検査	1	(0.13)	1	(0.13)
血小板数減少	1	(0.13)	1	(0.13)
筋骨格系および結合組織障害	2	(0.26)	2	(0.26)
筋肉内出血	1	(0.13)	1	(0.13)
横紋筋融解症	1	(0.13)	1	(0.13)
神経系障害	2	(0.26)	1	(0.13)
全身性強直性間代性発作	1	(0.13)	1	(0.13)
痙攣発作	1	(0.13)	0	(0.00)
血管障害	4	(0.52)	4	(0.52)
脳出血	1	(0.13)	1	(0.13)
気道出血	1	(0.13)	1	(0.13)
後腹膜出血	1	(0.13)	1	(0.13)
出血	1	(0.13)	1	(0.13)

MedDRA/J : Ver23.0J

内訳は、「感染症型」78.8%、「基本型」11.5%、「造血障害型」9.7%であった。各々のDIC型で、JSTHのDICスコアに基づいてDICと判定された症例の割合は、「感染症型DIC(5点以上)」が71.1%、「基本型DIC(6点以上)」が56.9%、「造血障害型DIC(4点以上)」が41.0%であった。

本剤投与前に「凝固活性化関連分子マーカー」が測定・評価されたのは16.1%であり、可溶性フィブリン(SF)が9.9%、トロンビン-アンチトロンビン複合体(TAT)が6.3%で、プロトロンビンフ

ラグメント(F₁₊₂)の測定例はなかった。正常値上限の2倍以上の症例の割合は、いずれの測定項目でも70%以上であった。

III. 安全性

安全性評価対象症例775例について評価した。

1. 副作用の発現状況

(1) 種類別の副作用発現状況(表2)

安全性評価対象症例775例における副作用等発現症例率は1.55%(12/775例)、17件であった。副

表3 重篤な副作用(10例, 14件)の概要

症例	副作用名	年齢	性別	投与方法		発現時期 (本剤処置)	本剤中止以外の処置	転帰
				単位	投与日数			
症例1	黄疸	70歳代	男性	1500	3日間	7日後 (※)	グリチルリチン酸-アンモニウム・グリシン・ L-システイン塩酸塩水和物	軽快
症例2	後腹膜出血	10歳未満	女性	500	4日間	4日後 (継続)	開腹止血	死亡
	肝梗塞					3日後 (継続)	グリチルリチン酸-アンモニウム・グリシン・ アミノ酢酸・L-システイン塩酸塩水和物 グルタチオン 透析カテ挿入(透析前に死亡)	死亡
症例3	気道出血	80歳代	女性	1500	2日間	2日後 (中止)	アドレナリン 2次心肺蘇生術	未回復
症例4	横紋筋融解症	80歳代	女性	1500	10日間	2日後 (継続)	薬剤変更(メロベネム→セフメタゾールナトリウム, オメプラゾールナトリウム→ファモチジン)	回復
症例5	全身性強直性 間代性発作	20歳代	女性	1500	3日間	投与初日 (継続)	ホスフェニトインナトリウム 1200 mg	軽快
	肝機能異常					5日後 (※)	グリチルリチン酸-アンモニウム・グリシン・ L-システイン塩酸塩水和物 20 mL	未回復
症例6	貧血	50歳代	女性	1500	3日間	4日後 (※)	輸血	軽快
	血小板数減少					10日後 (※)	—	回復
	汎血球減少症					投与初日 (継続)	輸血	回復
症例7	出血	70歳代	男性	1500	1日間	投与初日 (中止)	—	未回復
症例8	脳出血	10歳未満	男性	1500	3日間	5日後 (※)	CHDのヘパリンをナファモスタットメシル酸塩に変更	軽快
症例9	消化管出血	40歳代	男性	1500	3日間	10日後 (※)	上部消化管内視鏡	未回復
症例10	筋肉内出血	80歳代	男性	1500	2日間	6日後 (※)	血管塞栓術	回復

CHD: 持続的血液透析

MedDRA/J: Ver23.0J

※: 本剤投与終了後に副作用が発現

作用の症状と発現状況は表2に示すとおりである。

重篤な副作用は1.29% (10例), 14件が認められ, その種類は, 貧血, 黄疸, 汎血球減少症, 消化管出血, 肝機能異常, 肝梗塞, 血小板数減少, 筋肉内出血, 横紋筋融解症, 全身性硬直性間代性発作, 脳出血, 気道出血, 後腹膜出血, 出血であった。重篤な副作用のそれぞれの概要について表3に示した。

(2) 患者背景因子別の副作用発現状況 (表4)

患者背景因子別の副作用の発現症例率について検討した。2群間ではフィッシャー直接確率計算法, 3群以上では χ^2 検定法を用い, 多重比較はボン・フェローニ法により補正した。その結果, 「年齢」, 「2日目のAT活性」の因子において有意差が認められた。

年齢では, 「～14歳」の副作用発現症例率が8.00

% (2/25例), 「15歳～64歳」が2.01% (4/199例), 「65歳～」が1.09% (6/551例)と, 3群全体で有意差が認められた ($p = 0.020$) が, 各々2群間で比較したところ, いずれの群間においても有意差は認めなかった。年齢別の本剤投与前のAT活性, DICスコア, SOFAスコアを比較したところ有意差は認めず, 重症度の差はなかった。「～14歳」群で認められた2例の副作用のうち, 1例は「肝梗塞, 後腹膜出血」, 他の1例は「脳出血」で, いずれも重篤な出血であったが, 「本剤投与前→2日目→4日目」のAT活性は, 各々「64.1%→98.4%→116.7%」, 「65%→63%→64%」と, いずれも正常域上限の120%以内であった。「～14歳」群の症例数は25例と少ないこともあり, 本群で副作用が多い理由は明確とはならなかった。

表4 安全性解析対象症例における患者背景因子別の副作用発現状況

背景因子		症例数 (%)	副作用等 発現症例数	副作用等 発現症例率	検定結果	
性別 (n = 775)	男	475 (61.3)	6	1.26%	p = 0.552 n.s. (Fisher)	
	女	300 (38.7)	6	2.00%		
年齢 (n = 775)	～14歳	25 (3.2)	2	8.00%	p = 0.020* (χ^2)	
	15歳～64歳	199 (25.7)	4	2.01%		
	65歳～	551 (71.1)	6	1.09%		
本剤投与前の DICスコア※ (n = 737)	3点以下	81 (11.0)	1	1.23%	p = 0.349 n.s. (χ^2)	
	4点	152 (20.6)	2	1.32%		
	5点	181 (24.6)	6	3.31%		
	6点	106 (14.4)	0	0.00%		
	7点	113 (15.3)	1	0.88%		
	8点	104 (14.1)	2	1.92%		
DICの種類 (n = 774)	感染症性 DIC 〔敗血症性 DIC***〕	648 (83.7) 〔634 (81.9)〕	12 〔11〕	1.85% 〔1.74%〕	p = 0.230 n.s. (Fisher) 〔—〕	
	非感染症性 DIC	126 (16.3)	0	0.00%		
		組織損傷	43 (5.6)	0	0.00%	—
		産科的	6 (0.8)	0	0.00%	
		癌性	24 (3.1)	0	0.00%	
		新生児	13 (1.7)	0	0.00%	
		肝性	10 (1.3)	0	0.00%	
	その他	42 (5.4)	0	0.00%		
基礎疾患・合併症 (n = 775)	腎疾患 (感染症を含む)	無有	136 (17.5)	4	2.94%	p = 0.259 n.s. (Fisher)
		有	639 (82.5)	8	1.25%	
	肝疾患 (感染症を含む)	無有	134 (17.3)	3	2.24%	p = 0.445 n.s. (Fisher)
		有	641 (82.7)	9	1.40%	
	良性または悪性腫瘍	無有	210 (27.1)	2	0.95%	p = 0.529 n.s. (Fisher)
有		565 (72.9)	10	1.77%		
造血障害	無有	665 (88.9)	10	1.50%	p = 0.633 n.s. (Fisher)	
	有	83 (11.1)	2	2.41%		
肝不全	無有	674 (88.8)	11	1.63%	p = 1.000 n.s. (Fisher)	
	有	85 (11.2)	1	1.18%		
本剤投与前の AT活性 (n = 749)	< 40%	190 (25.6)	2	1.05%	p = 0.743 n.s. (χ^2)	
	40% ≤ < 50%	213 (28.7)	5	2.35%		
	50% ≤ < 60%	211 (28.4)	2	0.95%		
	60% ≤ ≤ 70%	123 (16.6)	2	1.63%		
	70% <	12 (1.6)	0	0.00%		
2日目のAT活性 (n = 567)	< 70%	261 (46.0)	8	3.07%	p = 0.030* (χ^2)	
	70% ≤	306 (54.0)	2	0.65%		
4日目のAT活性 (n = 465)	< 50%	29 (6.2)	2	6.90%	p = 0.084 n.s. (χ^2)	
	50% ≤ < 70%	123 (26.5)	2	1.63%		
	70% ≤	313 (67.3)	4	1.28%		
本剤投与前の SOFAスコア (n = 472)	0点～8点	148 (31.4)	2	1.35%	p = 0.240 n.s. (χ^2)	
	9点～16点	309 (65.5)	4	1.29%		
	17点～24点	15 (3.2)	1	6.67%		

※: 「急性期 DIC 診断基準」に基づくスコア。

***: 本解析では敗血症性 DIC を「SOFA スコア 2 点以上の感染症性 DIC」と定義した。

Fisher: Fisher 直接確率計算法

 χ^2 : χ^2 検定法

表4 安全性解析対象症例における患者背景因子別の副作用発現状況(つづき)

背景因子		症例数 (%)	副作用等 発現症例数	副作用等 発現症例率	検定結果	
1日平均投与量 (n = 775)	≤ 1500 単位	717 (92.5)	12	1.67%	p = 1.000 n.s. (Fisher)	
	1500 単位 < ≤ 3000 単位	58 (7.5)	0	0.00%		
	3000 単位 <	0 (0.0)	—	—		
総投与量 (n = 775)	≤ 4500 単位	619 (79.9)	11	1.78%	p = 0.164 n.s. (χ ²)	
	4500 単位 < ≤ 9000 単位	134 (17.3)	0	0.00%		
	9000 単位 <	22 (2.8)	1	4.55%		
投与日数 (n = 775)	1日, 2日	290 (37.4)	5	1.72%	p = 0.954 n.s. (χ ²)	
	3日	347 (44.8)	5	1.44%		
	3日 <	138 (17.8)	2	1.45%		
他の DIC 治療薬	トロンボモデュリン アルファ (n = 773)	無 有	353 (45.7) 420 (54.3)	6 6	1.70% 1.43%	p = 0.779 n.s. (Fisher)
	未分画ヘパリン (n = 775)	無 有	638 (82.3) 137 (17.7)	8 4	1.25% 2.92%	
	低分子ヘパリン (n = 773)	無 有	757 (97.9) 16 (2.1)	12 0	1.59% 0.00%	p = 1.000 n.s. (Fisher)
	ダナパロイド ナトリウム (n = 773)	無 有	768 (99.4) 5 (0.6)	11 1	1.43% 20.00%	
	ガベキサート メシル酸塩 (n = 773)	無 有	738 (95.5) 35 (4.5)	12 0	1.63% 0.00%	p = 1.000 n.s. (Fisher)
	ナファモスタット メシル酸塩 (n = 773)	無 有	591 (76.5) 182 (23.5)	9 3	1.52% 1.65%	
	計		775 (100.0)	12	1.55	

Fisher : Fisher 直接確率計算法

χ² : χ² 検定法

2日目のAT活性では、「< 70%」の副作用発現症例率が3.07% (8/261例)と、「< 70%」の0.65% (2/306例)より有意に高かった (p = 0.030)。本剤はアンチトロンビンⅢ製剤であり、通常、本剤投与により血中AT活性は上昇することから、本剤投与後2日目のAT活性が低い「< 70%」群で副作用が多いことと、本剤投与との因果関係は考えにくい。過去の調査では、本剤投与後にAT活性が上昇しづらい重症例では予後が悪いことが認められている⁴⁾。今回の調査でもAT活性が「< 70%」群では、「70% ≤」群と比較して2日目のDICスコア、SOFAスコアが有意に高く (p < 0.001)、このことが2日目のAT活性が「< 70%」の症例で副作用が多くなった要因の一つであると考えられる。

2. 出血関連の有害事象の発現状況

安全性評価対象症例775例のうち、本剤投与前に出血がなかった651例を対象に、「出血関連の有害事象^{*}」(以下、「出血」という)の発現状況について評価した。なお、有害事象として報告された出

血については、「重篤」を「大出血」として読み替えた。[* : 本剤との因果関係についての担当医判定にかかわらず、すべての出血を対象とした。]

《出血の重症度の定義》

大出血 : 致死性出血かつ / または重要な部位または臓器における症候性出血 (頭蓋内, 髄腔内, 眼内, 後腹膜, 関節内または心膜, 筋コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血), かつ / またはヘモグロビン値の20 g/L以上の低下をもたらす出血, 全血または赤血球4.5単位以上の輸血に至る出血 (文献⁵⁾を一部改変して用いた)

小出血 : 大出血以外の出血

(1) 部位別の「出血」の発現状況 (表5)

本剤投与前に出血がなかった651例のうち、「出血」は5.38% (35/651例), 39部位で認められた。また、「大出血」は3.07% (20/651例), 23部位で認められた。

「出血」を認めた35例における39部位の出血の概要は表5のとおりである。「出血」が多く認められた部位は胃・腸管12例, 軟部組織 (皮膚, 筋

表5 出血関連の有害事象の発現状況

出血の解析対象症例数	651例
出血の発現症例数	35例 [大出血：20例]
出血の発現割合	5.38% [大出血：3.07%]
出血の発現部位	39部位 [大出血：23部位]

《部位別の出血発現症例数》

出血の部位	出血の例数 [大出血の例数]	出血の発現率 (%)
胃・腸管（血便を含む）	12 [8]	1.84
軟部組織（皮膚，筋肉）	10 [6]	1.54
気道・気管（血痰を含む）	4 [2]	0.61
脳	2 [2]	0.31
腹腔内（腹膜・腹壁を含む）	2 [1]	0.31
腎・尿路（血尿を含む）	2 [1]	0.31
口腔	2 [1]	0.31
動脈瘤*	1 [1]	0.15
心臓	1	0.15
鼻腔	1	0.15
その他**	2 [1]	0.31
計	39 [23]	—

*：幽門下動脈の仮性動脈瘤破裂

**：「その他」の出血は、貧血（大出血）、創傷部（部位不明；小出血）

本剤との因果関係が否定できない出血（副作用）は、軟部組織2例〔筋肉内出血（重）、出血（腹部ドレーン刺入部）（重）〕、脳1例〔脳出血（重）〕、腹腔内1例〔後腹膜出血（重）〕、胃・腸管1例〔消化管出血（重）〕、気道・気管1例〔気道出血（重）〕、その他1例〔貧血（重）〕の7例であった。

肉）10例などであった。

本剤との因果関係が否定できない「副作用としての出血」は7例であり、その部位（種類）は、軟部組織2例（筋肉内出血1例、腹部ドレーン刺入部の出血1例）、脳出血1例、後腹膜出血1例、消化管出血1例、気道出血1例、貧血1例であった。

(2) 患者背景因子別の「出血」の発現状況（表6）

患者背景因子別の「出血」の発現症例率について検討した。2群間ではフィッシャー直接確率計算法、3群以上では χ^2 検定法を用い、多重比較はボン・フェローニ法により補正した。その結果、「性別」、「腎疾患」、「4日目のAT活性」、「本剤投与前のSOFAスコア」、「総投与量」、他のDIC治療薬の「ナファモスタットメシル酸塩」の因子において有意差が認められた。

性別では、女性の「出血」の発現症例率が8.03%（20/249例）と、男性の3.73%（15/402例）より有意に高かった（ $p = 0.021$ ）。男女別の本剤投与前SOFAスコア、DICスコア、AT活性に有意差は

認められず、女性で「出血」が多かった理由については明確にならなかった。なお、本剤との因果関係が否定されなかった「出血」（副作用）の発現例は、男性が1.00%（4/402例）、女性が1.20%（3/249例）で、両群の発現率に差はなかった（ $p = 0.680$ ）。

腎疾患（感染症を含む）が「有」での「出血」の発現症例率が10.43%（12/115例）と、「無」の4.29%（23/536例）より有意に高かった（ $p = 0.020$ ）。腎疾患の有無別の投与前のSOFAスコア、DICスコア、AT活性に有意差は認めなかった。また、両群の4日目のAT活性の平均値に有意差は認められず、腎疾患による血中AT活性の上昇および低下は認められなかった。腎疾患の出血への影響は明らかではなかったが、敗血症では腎障害が予後を悪化させる因子であることが知られており⁶、腎疾患による症状の悪化、もしくは腎疾患による他剤の腎排泄が影響している可能性が考えられた。

4日目のAT活性では、「<50%」の「出血」の発現症例率が16.00%（4/25例）、「50%≤<70%」

表6 患者背景因子別の出血関連の有害事象

背景因子		症例数 (%)	出血関連事象 発現率	出血関連事象 発現症例数	大出血	小出血	検定結果
性別 (n = 651)	男	402 (61.8)	3.73%	15	8	7	p = 0.021* (Fisher)
	女	249 (38.2)	8.03%	20	12	8	
年齢 (n = 651)	~14歳	15 (2.3)	13.33%	2	2	0	p = 0.377 n.s. (χ^2)
	15歳~64歳	164 (25.2)	4.88%	8	6	2	
	65歳~	472 (72.5)	5.30%	25	12	13	
	3点以下	67 (10.7)	2.99%	2	2	0	
	4点	131 (20.9)	6.11%	8	5	3	
	5点	160 (25.5)	5.63%	9	3	6	
	6点	92 (14.7)	5.43%	5	4	1	
	7点	92 (14.7)	5.43%	5	4	1	
8点	85 (13.6)	4.71%	4	2	2		
本剤投与前のDICスコア* (n = 627)	感染症性DIC [敗血症性DIC***]	566 (87.1) [554 (85.2)]	5.48% [5.42%]	31 [30]	18 [17]	13 [13]	p = 1.000 n.s. (Fisher) [-]
	非感染症性DIC	84 (12.9)	4.76%	4	2	2	
DICの種類 (n = 650)	組織損傷 産科的 癌性 新生児 肝性 その他	27 (4.2)	3.70%	1	1	0	p = 0.020* (Fisher)
		3 (0.5)	0.00%	0	0	0	
		13 (2.0)	7.69%	1	0	1	
		8 (1.2)	0.00%	0	0	0	
		6 (0.9)	0.00%	0	0	0	
		32 (4.9)	6.25%	2	1	1	
	腎疾患 (感染症を含む) (n = 651)	536 (82.3) 115 (17.7)	4.29% 10.43%	23 12	13 7	10 5	
	肝疾患 (感染症を含む) (n = 651)	542 (83.3) 109 (16.7)	4.61% 9.17%	25 10	14 6	11 4	
	良性または悪性腫瘍 (n = 651)	480 (73.7) 171 (26.3)	5.83% 4.09%	28 7	18 2	10 5	
	造血障害 (n = 635)	568 (89.4) 67 (10.6)	5.11% 7.46%	29 5	16 3	13 2	
肝不全 (n = 643)	582 (90.5) 61 (9.5)	5.15% 8.20%	30 5	17 3	13 2		
本剤投与前のAT活性 (n = 630)	<40%	158 (25.1)	8.23%	13	6	7	p = 0.374 n.s. (χ^2)
	40% ≤ <50%	183 (29.0)	4.92%	9	9	0	
	50% ≤ <60%	175 (27.8)	3.43%	6	2	4	
	60% ≤ <70%	106 (16.8)	6.60%	7	3	4	
	70% <	8 (1.3)	0.00%	0	0	0	

*: 「急性期DIC診断基準」に基づくスコア。
 ***: 本解析では敗血症性DICを「SOFAスコア2点以上の感染症性DIC」と定義した。
 Fisher: Fisher直接確率計算法, χ^2 : χ^2 検定法

表6 患者背景因子別の出血関連の有害事象 (つづき)

背景因子	症例数 (%)	出血関連事象 発現率	出血関連事象 発現症例数	大出血	小出血	検定結果
<70% 70% ≤	232 (46.7)	4.74%	11	9	2	p = 0.944 n.s. (Fisher)
	265 (53.3)	5.28%	14	6	8	
	25 (6.0)	16.00%	4	2	2	
50% ≤ < 70% 70% ≤	110 (26.4)	5.45%	6	3	3	p = 0.042* (χ ²)
	282 (67.6)	4.26%	12	6	6	
	132 (32.1)	5.30%	7	4	3	
0点~8点 9点~16点 17点~24点	272 (66.2)	5.51%	15	9	6	p = 0.035* (χ ²)
	7 (1.7)	28.57%	2	2	0	
	603 (92.6)	5.14%	31	18	13	
≤ 1500 単位 1500 単位 < ≤ 3000 単位 3000 単位 <	48 (7.4)	8.33%	4	2	2	p = 0.541 n.s. (χ ²)
	0 (0.0)	—	—	—	—	
	518 (79.6)	4.63%	24	17	7	
≤ 4500 単位 4500 単位 < ≤ 9000 単位 9000 単位 <	112 (17.2)	5.36%	6	2	4	p = 0.001** (χ ²)
	21 (3.2)	23.81%	5	1	4	
	243 (37.3)	5.35%	13	6	7	
1日, 2日 3日 3日 <	295 (45.3)	3.73%	11	11	0	p = 0.055 n.s. (χ ²)
	113 (17.4)	9.73%	11	3	8	
	268 (41.3)	4.10%	11	7	4	
トロンボモデュリンアンプルア (n = 649)	381 (58.7)	6.30%	24	13	11	p = 0.290 n.s. (Fisher)
	—	—	—	—	—	
未分画ヘパリン (n = 651)	535 (82.2)	4.86%	26	13	13	p = 0.253 n.s. (Fisher)
	116 (17.8)	7.76%	9	7	2	
低分子ヘパリン (n = 649)	636 (98.0)	5.35%	34	20	14	p = 0.517 n.s. (Fisher)
	13 (2.0)	7.69%	1	0	1	
ダナパロイドナトリウム (n = 649)	644 (99.2)	5.43%	35	20	15	p = 1.000 n.s. (Fisher)
	5 (0.8)	0.00%	0	0	0	
ガベキサートメシル酸塩 (n = 649)	621 (95.7)	5.48%	34	19	15	p = 1.000 n.s. (Fisher)
	28 (4.3)	3.57%	1	1	0	
ナファモスタットメシル酸塩 (n = 649)	496 (76.4)	4.23%	21	10	11	p = 0.024* (Fisher)
	153 (23.6)	9.15%	14	10	4	
計	651 (100.0)	5.38%	35	20	15	

Fisher : Fisher 直接確率計算法, χ² : χ² 検定法

が5.45% (6/110例), 「70%≤」が4.26% (12/282例)と, 有意差が認められた ($p = 0.042$)。本剤はアンチトロンビンⅢ製剤であることから, 本剤投与後4日目のAT活性が低い「< 50%」群で出血が多いことと, 本剤投与との因果関係は考えにくい。4日目のSOFAスコア, DICスコアは4日目のAT活性が低い群で有意に高く重症な症例であった。予後の悪い重症例ではAT活性が上昇しづらいことが知られており⁴⁾, 本調査においても本剤投与後にAT活性が上昇しない重症例において原疾患やDIC由来の出血が多くなったと考えられた。

本剤投与前のSOFAスコアでは, 「0点~8点」の「出血」の発現症例率が5.30% (7/132例), 「9点~16点」が5.51% (15/272例), 「17点~24点」が28.57% (2/7例)と, 有意差が認められた ($p = 0.035$)。出血はDICの主要な症状であり, SOFAスコアが高い重症な症例で「出血」の発現率が高いことは妥当な結果であると考えられた。

総投与量では, 「≤ 4500単位」の出血の発現症例率が4.63% (24/518例), 「4500単位< ≤ 9000単位」が5.36% (6/112例), 「9000単位<」が23.81% (5/21例)と, 有意差が認められた ($p = 0.001$)。投与前のSOFAスコアは総投与量の多い群で高い傾向であった。また, 本剤投与後4日目のSOFAスコアは, 総投与量が多い群で有意に高く ($p = 0.001$), 重症であった。一方, 4日目のAT活性の平均値は「9000単位<」群が74.5%と, 「4500単位< ≤ 9000単位」群の82.0%, 「≤ 4500単位」群の80.7%より低かった。この事実から, 症状が改善しない重症例に対して本剤が多く投与されたと考えられ, 結果的に総投与量の多い症例で「出血」が多くなったと考えられた。

他のDIC治療薬のうち, ナファモスタットメシル酸塩が「有」の群で, 「出血」の発現症例率が9.15% (14/153例)と, 「無」群の4.23% (21/496例)より有意に高かった ($p = 0.024$)。投与前のSOFAスコアの平均値は, 「有」群が10.8点と, 「無」群の9.82点より有意に高く ($p = 0.011$), このことが要因の一つであると考えられた。

IV. 有効性

有効性評価対象症例は, 安全性評価対象 (775例) から, 「投与前AT活性不明または70%超」(38

表7 DICの種類別の28日生存率

DICの種類	28日生存率	
感染症性DIC	74.9%	(397/530例)
非感染症性DIC	83.5%	(76/91例)
組織損傷によるDIC	93.9%	(31/33例)
産科的DIC	100.0%	(6/6例)
癌性DIC	53.8%	(7/13例)
新生児DIC*	85.7%	(6/7例)
肝性DIC	100.0%	(1/1例)
他のDIC	73.3%	(22/30例)
原因不明のDIC	100.0%	(1/1例)
計	76.2%	(474/622例)

*: 0歳児のDICを新生児DICとして集計した。

例), 「投与前DICスコア不明または4点未満」(107例), 「28日目の生死不明」(8例)の計153例を除いた622例で評価した。

1. 28日目の生死に基づく評価

(1) DICの種類別の評価

有効性評価対象症例622例における28日目の生存率は76.2% (474/622例)であった。また, DICの種類別では, 「感染症性DIC」は74.9% (397/530例), 「非感染症性DIC」は83.5% (76/91例)であった。DICの種類別の28日生存率の詳細は表7に示した。

(2) 感染症性DICにおける患者背景因子別の評価 (表8)

有効性評価対象症例622例のうち, 感染症性DIC 530例での患者背景因子別の28日目の生存率について検討した。2群間ではフィッシャー直接確率計算法, 3群以上では χ^2 検定法を用い, 多重比較はボン・フェローニ法により補正した。その結果, 「本剤投与前のDICスコア」, 「4日目のAT活性」, 「本剤投与前のSOFAスコア」, 「本剤投与前の数」, 他のDIC治療薬の「ナファモスタットメシル酸塩」の因子において有意差が認められた。

本剤投与前のDICスコアでは, 「8点」の生存率が58.7% (54/92例)と, 「4点」の78.0% (92/118例), 「5点」の80.8% (122/151例), 「6点」の78.5% (73/93例), 「7点」の73.7% (56/76例)より低かった ($p = 0.003$)。DICスコアは予後に相関することから, スコアの高い症例において28日目の生存率が低いことは妥当な結果であると考えら

表8 感染症性DICにおける背景因子別の28日生存率

背景因子		症例数 (%)	生存	死亡	生存率	検定結果	
性別 (n = 530)	男	323 (60.9)	242	81	74.9%	p = 1.000 n.s. (Fisher)	
	女	207 (39.1)	155	52	74.9%		
年齢 (n = 530)	～14歳	6 (1.1)	5	1	83.3%	p = 1.000 n.s. (χ^2)	
	15歳～64歳	134 (25.3)	100	34	74.6%		
	65歳～	390 (73.6)	292	98	74.9%		
本剤投与前のDICスコア※ (n = 530)	4点	118 (22.3)	92	26	78.0%	p = 0.003** (χ^2)	
	5点	151 (28.5)	122	29	80.8%		
	6点	93 (17.5)	73	20	78.5%		
	7点	76 (14.3)	56	20	73.7%		
	8点	92 (17.4)	54	38	58.7%		
敗血症性DIC***		525 (99.1)	392	133	74.7%	—	
DICの原因となった感染症 (n = 530)	呼吸器	117 (22.1)	71	46	60.7%	—	
	消化器	162 (30.6)	127	35	78.4%		
	肝・胆道	81 (15.3)	65	16	80.2%		
	腎・尿路	86 (16.2)	76	10	88.4%		
	筋・骨格	29 (5.5)	21	8	72.4%		
	皮膚	18 (3.4)	11	7	61.1%		
	神経系	10 (1.9)	7	3	70.0%		
	その他	29 (5.5)	25	4	86.2%		
不明	56 (10.6)	36	20	64.3%			
基礎疾患・合併症	腎疾患 (感染症を含む) (n = 530)	無	426 (80.4)	327	99	76.8%	p = 0.062 n.s. (Fisher)
		有	104 (19.6)	70	34	67.3%	
	肝疾患 (感染症を含む) (n = 530)	無	449 (84.7)	339	110	75.5%	p = 0.545 n.s. (Fisher)
		有	81 (15.3)	58	23	71.6%	
	良性または悪性腫瘍 (n = 530)	無	394 (74.3)	298	96	75.6%	p = 0.586 n.s. (Fisher)
有		136 (25.7)	99	37	72.8%		
造血障害 (n = 511)	無	461 (90.2)	353	108	76.6%	p = 0.139 n.s. (Fisher)	
	有	50 (9.8)	33	17	66.0%		
肝不全 (n = 517)	無	460 (89.0)	350	110	76.1%	p = 0.165 n.s. (Fisher)	
	有	57 (11.0)	38	19	66.7%		
本剤投与前のAT活性 (n = 530)	< 40%	138 (26.0)	94	44	68.1%	p = 0.095 n.s. (χ^2)	
	40% ≤ < 50%	168 (31.7)	124	44	73.8%		
	50% ≤ < 60%	151 (28.5)	121	30	80.1%		
	60% ≤ < 70%	73 (13.8)	58	15	79.5%		
2日目のAT活性 (n = 404)	< 70%	199 (49.3)	148	51	74.4%	p = 0.085 n.s. (χ^2)	
	70% ≤	205 (50.7)	168	37	82.0%		
4日目のAT活性 (n = 338)	< 50%	19 (5.6)	9	10	47.4%	p < 0.001** (χ^2)	
	50% ≤ < 70%	101 (29.9)	77	24	76.2%		
	70% ≤	218 (64.5)	190	28	87.2%		
本剤投与前のSOFAスコア (n = 349)	0点～8点	95 (27.2)	81	14	85.3%	p < 0.001** (χ^2)	
	9点～16点	241 (69.1)	173	68	71.8%		
	17点～24点	13 (3.7)	5	8	38.5%		
本剤投与前のq-SOFAスコア (n = 443)	1点以下	160 (36.1)	125	35	78.1%	p = 0.419 n.s. (Fisher)	
	2点以上	283 (63.9)	210	73	74.2%		
1日平均投与量 (n = 530)	≤ 1500単位	492 (92.8)	367	125	74.6%	p = 0.687 n.s. (Fisher)	
	1500単位 < ≤ 3000単位	38 (7.2)	30	8	78.9%		
	3000単位 <	0 (0.0)	—	—	—		
総投与量 (n = 530)	≤ 4500単位	418 (78.9)	316	102	75.6%	p = 0.293 n.s. (χ^2)	
	4500単位 < ≤ 9000単位	95 (17.9)	71	24	74.7%		
	9000単位 <	17 (3.2)	10	7	58.8%		
投与日数 (n = 530)	1日, 2日	188 (35.5)	126	62	67.0%	p = 0.002** (χ^2)	
	3日	251 (47.4)	205	46	81.7%		
	3日 <	91 (17.2)	66	25	72.5%		

* : 「急性期DIC診断基準」に基づくスコア。

*** : 本解析では敗血症性DICを「SOFAスコア2点以上の感染症性DIC」と定義した。

Fisher : Fisher 直接確率計算法

 χ^2 : χ^2 検定法

表 8 感染症性 DIC における背景因子別の 28 日生存率 (つづき)

背景因子		症例数 (%)	生存	死亡	生存率	検定結果	
他の DIC 治療薬	トロンボモデュリン アルファ (n = 528)	無 有	206 (39.0) 322 (61.0)	147 248	59 74	71.4% 77.0%	p = 0.174 n.s. (Fisher)
	未分画ヘパリン (n = 530)	無 有	434 (81.9) 96 (18.1)	323 74	111 22	74.4% 77.1%	p = 0.679 n.s. (Fisher)
	低分子ヘパリン (n = 528)	無 有	521 (98.7) 7 (1.3)	389 6	132 1	74.7% 85.7%	p = 0.818 n.s. (Fisher)
	ダナパロイド ナトリウム (n = 528)	無 有	525 (99.4) 3 (0.6)	392 3	133 0	74.7% 100.0%	p = 0.733 n.s. (Fisher)
	ガベキサート メシル酸塩 (n = 528)	無 有	512 (97.0) 16 (3.0)	386 9	126 7	75.4% 56.3%	p = 0.149 n.s. (Fisher)
	ナファモスタット メシル酸塩 (n = 528)	無 有	404 (76.5) 124 (23.5)	316 79	88 45	78.2% 63.7%	p = 0.002** (Fisher)
JSTH の DIC 診断基準の分類	感染症型 (n = 422)	4 点以下 DIC (5 点以上)	94 (22.3) 328 (77.7)	78 244	16 84	83.0% 74.4%	p = 0.112 n.s. (Fisher)
	基本型	5 点以下 DIC (6 点以上)					
	造血障害型 (n = 40)	3 点以下 DIC (4 点以上)	23 (57.5) 17 (42.5)	15 11	8 6	65.2% 64.7%	p = 1.000 n.s. (Fisher)
凝固活性化関連分子マーカー (TAT or SF or F ₁₊₂) (n = 90)	0 点 1 点		29 (32.2) 61 (67.8)	25 40	4 21	86.2% 65.6%	p = 0.073 n.s. (Fisher)
	TAT (n = 25)	0 点 1 点	8 (32.0) 17 (68.0)	8 12	0 5	100.0% 70.6%	p = 0.238 n.s. (Fisher)
	SF (n = 66)	0 点 1 点	21 (31.8) 45 (68.2)	17 29	4 16	81.0% 64.4%	p = 0.284 n.s. (Fisher)
	F ₁₊₂ (n = 0)	0 点 1 点	0 (—) 0 (—)	— —	— —	— —	—
	計		530 (100.0)	397	133	74.9%	

Fisher : Fisher 直接確率計算法

χ^2 : χ^2 検定法

JSTH : 日本血栓止血学会, TAT : トロンビン - アンチトロンビン複合体, SF : 可溶性フィブリン, F₁₊₂ : プロトロンビンフラグメント

れた。

4 日目の AT 活性では、「< 50%」の生存率が 47.4% (9/19 例) と、「50% ≤ < 70%」の 76.2% (77/101 例), 「70% ≤」の 87.2% (190/218 例) より低かった (p < 0.001)。4 日目の AT 活性が上昇しなかった症例で予後が悪いことは過去の調査においても認められており⁴⁾, 今回の結果は妥当なものと考えられた。

本剤投与前の SOFA スコアでは、「0 点 ~ 8 点」の生存率が 85.3% (81/95 例), 「9 点 ~ 16 点」が 71.8% (173/241 例), 「17 点 ~ 24 点」が 38.5% (5/13 例) と, スコアの高い症例で予後が悪かった (p < 0.001)。SOFA スコアは臓器障害の指標であり予後に相関するため, スコアの高い症例において 28 日目の生存率が低いことは妥当な結果であると考えられた。なお, q-SOFA スコア (「1 点以下」または「2 点以上」) の要因で有意差は認めなかった。

総投与日数では「1 日, 2 日」の生存率が 67.0% (126/188 例) と, 「3 日」の 81.7% (205/251 例), 「3 日 <」の 72.5% (66/91 例) より低かった (p = 0.002)。「1 日, 2 日」群の 188 例のうち, 2 日目迄に死亡した症例は 32 例であり, 死亡による中断のため 3 日間の本剤投与が実施されなかった症例が含まれる。その結果, 「3 日 <」群で有意に生存率が低くなったと考えられた。

他の DIC 治療薬のうち, 「ナファモスタットメシル酸塩」が「有」の群の生存率が 63.7% (79/124 例) と, 「無」群の 78.2% (316/404 例) より有意に低かった (p = 0.002)。ナファモスタットメシル酸塩「有」群の SOFA スコアが 11.9 と, 「無」群の 10.2 より有意に高く (p < 0.001), このことが要因の一つであると考えられた。

2. DIC 離脱率に基づく評価

有効性評価対象症例 622 例のうち, 本剤投与後 7 日目の DIC の離脱の有無が評価できた 535 例につ

いて「DIC 離脱率に基づく評価」を行った。DIC 離脱の有無の定義を以下に示した。なお、実施計画書に基づき、7日目迄に死亡した症例は「離脱せず」として評価した。また、7日目のデータがなく、4日目のデータがある症例については4日目のデータを用いて評価を行った。〔本調査ではDIC関連の検査値として本剤投与前、本剤投与後2日目、4日目、7日目のデータを入手した。〕

《DIC 離脱率の評価》

離脱：本剤投与開始6日後（7日目）に急性期DIC診断基準のスコアが3以下（DIC離脱）に改善した症例。なお、本剤投与開始6日後以前にスコアが3以下に改善し、それ以降6日後迄スコアの記載がない場合は離脱と判定する。

離脱せず：本剤投与開始6日後（7日目）にスコアが3以下に改善しなかった症例、または本剤投与開始6日後迄に死亡した症例。なお、本剤投与開始6日後以前にスコアが3以下に改善せず、それ以降6日後迄スコアの記載がない場合は離脱せずと判定する。

(1) DICの種類別の評価

評価対象症例535例における7日目迄のDIC離脱率は29.7%（159/535例）であった。また、感染症性DICは28.3%（128/452例）、非感染症性DICは36.6%（30/82例）であった。種類別のDIC離脱率の詳細は表9に示した。

(2) 感染症性DICにおける患者背景因子別の評価（表10）

「DIC離脱に基づく評価」の評価対象症例535例のうち、感染症性DIC452例での患者背景因子別のDIC離脱率を検討した。2群間ではフィッシャー直接確率計算法、3群以上では χ^2 検定法を用い、多重比較はボン・フェローニ法により補正した。その結果、「本剤投与前のDICスコア」、「本剤投与前のAT活性」、「本剤投与前のSOFAスコア」、他のDIC治療薬の「ナファモスタットメシル酸塩」の因子において有意差が認められた。

本剤投与前のDICスコアでは、「4点」でのDIC離脱率が41.5%（39/94例）、「5点」で34.9%（44/126例）、「6点」で25.0%（22/88例）、「7点」で13.1%（8/61例）、「8点」で18.1%（15/83例）と、有意差を認めた（ $p < 0.001$ ）。投与前のDICスコアが高い症例ほどDIC離脱率は低かったが、DIC離脱率は「7日目迄にDICスコアが3点以下

表9 DICの種類別の7日目迄のDIC離脱率

DICの種類	7日目迄のDIC離脱率	
感染症性DIC	28.3%	(128/452例)
非感染症性DIC	36.6%	(30/82例)
組織損傷によるDIC	48.4%	(15/31例)
産科的DIC	33.3%	(1/3例)
癌性DIC	16.7%	(2/12例)
新生児DIC*	50.0%	(3/6例)
肝性DIC	12.5%	(1/8例)
他のDIC	31.0%	(9/29例)
原因不明のDIC	100.0%	(1/1例)
計	29.7%	(159/535例)

*：0歳児のDICを新生児DICとして集計した。

に改善した症例の割合」として集計しているため、本剤投与前のDICのスコアが高い症例でDIC離脱率が低いことは妥当な結果であると考えられた。

本剤投与前のAT活性では、「 $< 40\%$ 」でのDIC離脱率が19.7%（23/117例）、「 $40\% \leq < 50\%$ 」で24.3%（36/148例）、「 $50\% \leq < 60\%$ 」で36.9%（45/122例）、「 $60\% \leq \leq 70\%$ 」で36.9%（24/65例）と、有意差を認めた（ $p = 0.007$ ）。本剤投与前のAT活性が低い症例ほどDIC離脱率が低い結果であったが、本剤投与前のAT活性的別のDICスコアに有意差は認めなかった。本剤投与前AT活性的別の「4日目のAT活性の平均値」は、「 $< 40\%$ 」群が70.2%、「 $40\% \leq < 50\%$ 」群が80.4%、「 $50\% \leq < 60\%$ 」群が85.2%、「 $60\% \leq \leq 70\%$ 」群が85.2%と、本剤投与前のAT活性が高い症例ほど本剤投与後（4日目）のAT活性も高く、このことが本剤投与前のAT活性とDIC離脱に影響した可能性が考えられた。

本剤投与前のSOFAスコアでは、「0点～8点」のDIC離脱率が45.6%（36/79例）、「9点～16点」が20.4%（46/225例）、「17点～24点」が0%（0/13例）と、有意差が認められた（ $p < 0.001$ ）。本剤投与前のSOFAスコアが高い症例でDIC離脱率が低い結果であったが、本剤投与前のSOFAスコア別の「本剤投与前のDICスコアの平均値」は、「0点～8点」が5.23、「9点～16点」が5.93、「17点～24点」が7.00と、SOFAスコアの高い症例で有意にDICスコアが高く（ $p < 0.001$ ）、その結果、SOFAスコアが高い症例でDIC離脱率が低くなっ

表10 感染症性DICにおける背景因子別の7日目迄のDIC離脱率

背景因子		症例数 (%)	DIC 離脱率	DIC 離脱例	DIC 持続例	検定結果
性別 (n = 452)	男	271 (60.0)	26.9%	73	198	p = 0.343 n.s. (Fisher)
	女	181 (40.0)	30.4%	55	126	
年齢 (n = 452)	～14歳	4 (0.9)	25.0%	1	3	p = 0.837 n.s. (χ^2)
	15歳～64歳	112 (24.8)	27.7%	31	81	
	65歳～	336 (74.3)	28.6%	96	240	
本剤投与前の DICスコア* (n = 452)	4点	94 (20.8)	41.5%	39	55	p < 0.001 ** (χ^2)
	5点	126 (27.9)	34.9%	44	82	
	6点	88 (19.5)	25.0%	22	66	
	7点	61 (13.5)	13.1%	8	53	
	8点	83 (18.4)	18.1%	15	68	
敗血症性DIC***		450 (99.6)	28.0%	126	324	—
本剤投与前の AT活性 (n = 452)	< 40%	117 (25.9)	19.7%	23	94	p = 0.007 ** (χ^2)
	40% ≤ < 50%	148 (32.7)	24.3%	36	112	
	50% ≤ < 60%	122 (27.0)	36.9%	45	77	
	60% ≤ ≤ 70%	65 (14.4)	36.9%	24	41	
本剤投与前の SOFAスコア (n = 317)	0点～8点	79 (24.9)	45.6%	36	43	p < 0.001 ** (χ^2)
	9点～16点	225 (71.0)	20.4%	46	179	
	17点～24点	13 (4.1)	0.0%	0	13	
他のDIC治療薬 (n = 452)	トロンボモデュリン アルファ	無	167 (36.9)	24.0%	40	p = 0.133 n.s. (Fisher)
		有	285 (63.1)	30.9%	88	
	未分画ヘパリン	無	365 (80.8)	29.9%	109	p = 0.147 n.s. (Fisher)
		有	87 (19.2)	21.8%	19	
	低分子ヘパリン	無	446 (98.7)	28.5%	127	p = 0.679 n.s. (Fisher)
		有	6 (1.3)	16.7%	1	
	ダナパロイド ナトリウム	無	449 (99.3)	28.3%	127	p = 1.000 n.s. (Fisher)
		有	3 (0.7)	33.3%	1	
	ガベキサート メシル酸塩	無	438 (96.9)	28.3%	124	p = 1.000 n.s. (Fisher)
		有	14 (3.1)	28.6%	4	
	ナファモスタット メシル酸塩	無	335 (74.1)	31.0%	104	p = 0.032 * (Fisher)
		有	117 (25.9)	20.5%	24	
計		452 (100.0)	28.3%	128	324	

* : 「急性期DIC診断基準」に基づくスコア。

*** : 本解析では敗血症性DICを「SOFAスコア2点以上の感染症性DIC」と定義した。

Fisher : Fisher直接確率計算法

 χ^2 : χ^2 検定法

たと考えられた。

他のDIC治療薬のうち、ナファモスタットメシル酸塩が「無」の群でのDIC離脱率は31.0% (104/335例)と、「有」群の20.5% (24/117例)より有意に高かった (p = 0.032)。ナファモスタットメシル酸塩「有」群の「SOFAスコアの平均値」は12.0と、「無」群の10.4より有意に高く (p < 0.001), このことが要因の一つとして考えられた。

なお、ナファモスタットメシル酸塩の併用の有無別でDICスコアの差は認められなかった。

V. その他の調査事項

1. 敗血症性DICにおける安全性および有効性

本解析では、「SOFAスコア2点以上の感染症性DIC」を「敗血症性DIC」の定義とした。敗血症性DIC症例の安全性評価対象症例は634例、有効性

表 11 敗血症性 DIC^{*}における安全性および有効性

《安全性》		
副作用の発現症例率		1.74% (11/634 例)
	[重篤]	[1.26%] [(8/634 例)]
出血の発現症例率		5.42% (30/554 例)
	[大出血]	[3.07%] [(17/554 例)]
《有効性》		
28 日生存率		74.7% (392/525 例)
7 日目迄の DIC 離脱率		28.0% (126/450 例)

^{*}: 本解析では敗血症性 DIC を「SOFA スコア 2 点以上の感染性 DIC」と定義した。

表 12 本剤以外の DIC 治療薬の治療状況

本剤以外の DIC 治療薬	症例数	DIC 治療薬の開始時期		
		DIC 発症前	DIC 発症日～ 本剤開始前日	本剤開始日以降
トロンボモデュリンアルファ	420	14 (3%)	76 (18%)	330 (79%)
未分画ヘパリン	136 [*]	27 (20%)	18 (13%)	91 (67%)
低分子ヘパリン	16	2 (13%)	1 (6%)	13 (81%)
ダナパロイドナトリウム	5	1 (20%)	0 (0%)	4 (80%)
ガベキサートメシル酸塩	35	9 (26%)	4 (11%)	22 (63%)
ナファモスタットメシル酸塩	182	42 (23%)	36 (20%)	104 (57%)

^{*}: 未分画ヘパリン使用例 137 例のうち開始時期が不明の 1 例を除いた 136 例を対象として集計した。

評価対象症例は 525 例であった。敗血症性 DIC における安全性と有効性の評価を表 11 に示した。

安全性では、副作用発現症例率は 1.74% (11/634 例)、15 件であった。うち重篤な副作用の発現症例率は 1.26% (8/634 例)、12 件であり、その種類は貧血、黄疸、汎血球減少症、消化管出血、肝機能異常、血小板数減少、筋肉内出血、横紋筋融解症、全身性硬直性間代性発作、脳出血、気道出血、出血の各 1 件であった。

また、本剤投与前に出血のなかった 554 例における「出血」の発現症例率は 5.42% (30/554 例)、うち「大出血」は 3.07% (17/554 例)であった。

有効性では、28 日生存率は 74.7% (392/525 例)であった。また、本剤前後の DIC スコアが評価できた 450 例 (7 日目迄の死亡症例を含む)における 7 日目迄の DIC 離脱率は 28.0% (126/450 例)であった。

2. 本剤以外の DIC 治療薬の投与状況 (表 12)

安全性評価対象症例 (各薬剤での「不明」例を除く)において、本剤以外に使用された DIC 治療薬

は、トロンボモデュリンアルファ 54.3% (420/773 例)、未分画ヘパリン 17.7% (137/775 例)、低分子ヘパリン 2.1% (16/773 例)、ダナパロイドナトリウム 0.6% (5/773 例)、ガベキサートメシル酸塩 4.5% (35/773 例)、ナファモスタットメシル酸塩 23.5% (182/773 例)であった (表 1)。

トロンボモデュリンアルファが使用された 420 例のうち、78.6% (330 例)は本剤開始日以降に使用されていたが、18.1% (76 例)で本剤開始前にも DIC 治療として用いられており、また 3.3% (14 例)では DIC 発症前から使用されていた。ガベキサートメシル酸塩およびナファモスタットメシル酸塩は、本剤開始前に開始されている症例が約 4 割あったが、その半数以上は DIC 発症前から使用されており、「DIC 疑い」などの早期からの投与が実施されている可能性があった。また、未分画ヘパリンが使用された症例のうち 33%が本剤投与以前に開始されており、20%は DIC 発症前から開始されていた。なお、先述したように、未分画ヘパリン使用の 12%、ナファモスタットメシル酸塩使用の 75

%が、血液体外循環時の灌流血液のルートから投与されており、透析などにおける抗凝固を目的として使用されていたものと考えられる。

VI. 考察とまとめ

1. 近年のDIC診断基準の動向

アンチトロンビンⅢは、トロンビン、活性化血液凝固第X因子(Xa)等の活性を阻害する生理的に最も重要なセリンプロテアーゼインヒビターの一つであり、トロンビン、Xaの他にも凝固系、線溶系等のセリンプロテアーゼを不活化し、その能力はヘパリンの存在下で著明に促進される。

乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ製剤の献血ノンスロン[®]500注射用/1500注射用(以下、本剤)は、血液凝固阻止剤として1996年に製造販売承認を受け(旧製品名:献血ノンスロン[®])、「先天性のアンチトロンビンⅢ欠乏症に基づく血栓形成傾向」、「アンチトロンビンⅢ低下を伴う汎発性血管内凝固症候群(DIC)」の治療に用いられてきた。2017年には本邦で唯一の「アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症」に対する効能追加承認を取得している。

さて、1976年に公表されて以降、DICの診断には厚生労働省の「DIC診断基準」⁷⁾が頻用されてきたが、2005年に日本救急医学会から「急性期DIC診断基準」²⁾が公表され、早期診断における高い感度、容易な検査項目、計算の簡便性から、急性期DIC診断基準が感染症性のDICを中心に、今日まで広く使用されるようになった。日本製薬株式会社は本診断基準に基づく感染症性DICを対象とした製造販売後調査を実施し、本剤の安全性と有効性を確認するとともに、その啓蒙に努めてきた。

2017年に、『日本血栓止血学会DIC診断基準2017年版』³⁾(以下、JSTH診断基準)が公表され、DIC疑い例に対し、造血障害の有無、感染症の有無による「造血障害型」、「感染症型」、「基本型」の3つのDIC型の分類が提唱された。本診断基準には、アンチトロンビン活性および凝固活性化関連分子マーカーが組み込まれたことが大きな特徴の一つである。

一方、『日本版敗血症診療ガイドライン2016』⁸⁾(以下、J-SSCG 2016)では、同じ2016年に発表された「the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)」⁹⁾に準じて

敗血症を定義し、診断基準として、ICUなどでの重症管理においては、感染症もしくは感染症の疑いがあり、かつSOFA [sequential (sepsis-related) organ failure assessment] スコア合計2点以上の急上昇により敗血症と診断することとされ、また、ICU外(病院前救護、救急外来、一般病棟)で感染が疑われる場合には、ベッドサイドにおいて、①意識変容、②呼吸数 $\geq 22/\text{min}$ 、③収縮期血圧 $\leq 100 \text{ mmHg}$ の3項目で構成される“quick SOFA (q-SOFA)”をチェックし、2項目以上を認めた場合は転帰不良につながる可能性があると考えて、敗血症の診断基準(SOFAスコア合計2点以上の急上昇)を満たすかどうかを確認することが推奨されている。なお、本ガイドラインでは、敗血症の基準として、「急性期DIC診断基準」の評価項目にも含まれるSIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome)は削除された。

以上の状況をふまえ、本調査では、本剤の安全性、有効性の検討に加え、急性期DICスコア、アンチトロンビン活性、SOFAスコア、q-SOFAスコア、JSTH診断基準の病型、造血障害・肝不全の有無、凝固活性化関連分子マーカーなどについて広く情報を収集した。

以下、本調査から得られた本剤の安全性と有効性についてまとめる。

2. 安全性のまとめ

安全性評価対象症例775例における副作用等発現症例率は、1.55% (12/775例)、17件であり、重篤な副作用発現症例率は1.29% (10/775例)、14件であった。

副作用の発現率に有意差が認められた患者背景因子は、「年齢」、「2日目のAT活性」であった。年齢が低い症例で副作用が多い傾向であったが、投与前の重症度、本剤投与後のAT活性に差はなく、この理由は明確にならなかった。また、2日目のAT活性が低い症例において副作用が多かったが、これについてはDICや原疾患自体が影響している可能性があると考えられた。

出血の評価では、本剤投与前に出血がなかった651例における出血関連の有害事象(以下、「出血」)の発現症例率は5.38% (35/651例)、うち「大出血」の発現症例率は3.07% (20/651例)であった。

「出血」の発現率に有意差が認められた患者背景

因子は「性別」,「腎疾患」,「4日目のAT活性」,「本剤投与前のSOFAスコア」,「総投与量」,他のDIC治療薬の「ナファモスタットメシル酸塩」であった。本剤投与前のSOFAスコアが高い症例,4日目のAT活性が低い症例,総投与量が多い症例,ナファモスタットメシル酸塩の併用がある症例での「出血」発現率が高かったが,それらの群では疾患自体の重症度が高いことがその要因と考えられた。また,腎疾患を有する群で「出血」が多かったが,腎疾患の有無は予後に影響する因子であり,腎疾患による症状の悪化が出血に影響している可能性が考えられた。女性で「出血」が多い結果であったが,性差により本剤投与前の重症度の違いはなく,この理由については明確ではなかった。なお,本剤との因果関係が否定されなかった「出血」(副作用として出血)の発現例は,男性が1.00%,女性が1.20%であり,両群の発現率に差はなかった。

3. 有効性のまとめ

有効性評価対象症例622例における28日生存率は76.2%(474/622例)であり,「感染症性DIC」で74.9%(397/530例),「非感染症性DIC」で83.5%(76/91例)であった。

感染症性DICにおいて,28日生存率に有意差を認めた患者背景因子は,「本剤投与前のDICスコア」,「4日目のAT活性」,「本剤投与前のSOFAスコア」,「本剤投与日数」,他のDIC治療薬の「ナファモスタットメシル酸塩」であった。投与前のDICスコアが高い症例,4日目のAT活性が低い症例,SOFAスコアが高い症例,本剤投与日数が短い症例,ナファモスタットメシル酸塩の併用がある症例で28日生存率が低い結果であったが,いずれも疾患自体の重症度が影響したと考えられた。

DIC離脱率については,有効性評価対象622例のうち,「4日目および7日目のDICスコア不明」の87例を除いた535例において,7日目迄のDIC離脱率は29.7%(159/535例)であり,「感染症性DIC」で28.3%(128/452例),「非感染症性DIC」で36.6%(30/82例)であった。感染症性DICにおいて,7日目迄のDIC離脱率に有意差を認めた患者背景因子は,「投与前のDICスコア」,「投与前のAT活性」,「投与前のSOFAスコア」,他のDIC治療薬の「ナファモスタットメシル酸塩」であった。投与前のDICスコアが高い症例,AT活性が低い症

例,投与前SOFAスコアが高い症例,ナファモスタットメシル酸塩の併用がある症例で7日目迄のDIC離脱率が低い結果であったが,いずれも疾患自体の重症度が影響したと考えられた。

4. 敗血症性DICの成績

敗血症性DIC症例(安全性評価対象症例634例,有効性評価対象症例525例)における副作用発現症例率は1.74%(11/634例),15件で,うち重篤な副作用の発現症例率は1.26%(8/634例),12件であった。「出血」の発現症例率は5.42%(30/554例)で,うち「大出血」は3.07%(17/554例)であった。28日生存率は74.7%(392/525例),本剤投与前後のDICスコアが算出できた450例(7日目迄の死亡症例を含む)における7日目迄のDIC離脱率は28.0%(126/450例)であった。

5. 本剤以外のDIC治療薬の投与状況

本剤以外に使用されたDIC治療薬は,トロンボモデュリンアルファ54.3%(420例),未分画ヘパリン17.7%(137例),低分子ヘパリン2.1%(16例),ダナパロイドナトリウム0.6%(5例),ガベキサートメシル酸塩4.5%(35例),ナファモスタットメシル酸塩23.5%(182例)であった。トロンボモデュリンアルファが使用された420例のうち,約8割は本剤開始日以降に使用されていたが,約2割では本剤開始前にDIC治療として用いられており,また3%(14例)がDIC発症前から使用されていた。ガベキサートメシル酸塩およびナファモスタットメシル酸塩は,本剤開始前に使用されている症例が約4割あったが,その半数以上はDIC発症前から使用されており,「DIC疑い」などの早期からの投与が実施されている可能性があった。未分画ヘパリンが使用された症例のうち約3割が本剤投与以前に開始され,その6割がDIC発症前の開始であった。なお,未分画ヘパリン使用の12%,ナファモスタットメシル酸塩使用の75%が,血液体外循環時の灌流血液のルートから投与されていた。

おわりに

日本製薬株式会社の自主的な製造販売後調査として,99施設131診療科の協力により,乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ(献血ノンスロン®注射用)の「アンチトロンビンⅢ低下を伴うDIC」に対する使

用実態下での使用成績調査を、2017年2月1日～2019年5月31日に行った。調査票が収集された781例のうち、登録期限超過などの完全除外症例6例を除く775例を安全性評価対象症例とし、安全性評価対象から「本剤投与前DICスコア不明または4点未満」などの153例を除く622例を有効性評価対象症例とした。

その結果、臨床実態下での本剤の安全性ならびに有効性に特段の懸念はなく、過去に得られた安全性・有効性の知見から逸脱するものではなかった。また、近年のDICの新たな定義および診断基準(J-SSCG 2016, JSTH診断基準)を良く反映する成績が得られたことから、現在のDIC診療と治療状況の把握に資する報告となったと考える。今後とも本剤の安全性について情報収集に努めていく所存である。

Limitation

今回の集計結果は、販売後における臨床使用実態下での調査によるものであり、無作為化した比較試験で得られた成績ではない。

利益相反

本調査は日本製薬株式会社により実施された。著者の荒川 真は日本製薬株式会社の社員である。

謝 辞

本調査にご参加いただいた全国医療機関の先生方・関係者各位に深謝いたします。

文 献

- 1) 日本製薬株式会社：献血ノンスロン[®]500注射用，献血ノンスロン[®]1500注射用医薬品インタビューフォーム(2017年9月，改訂第9版)。
- 2) 丸藤 哲，射場敏明，江口 豊，他：急性期DIC診断基準 多施設共同前向き試験結果報告. 日救急医学会誌 2005; **16**: 188-202.
- 3) 朝倉英策，高橋芳右，内山俊正，他：DIC診断基準作成委員会：日本血栓止血学会DIC診断基準2017年版. 日本血栓止血学会誌 2017; **28**: 369-91.
- 4) Iba T, Saito D, Wada H, Asakura H: Efficacy and bleeding risk of antithrombin supplementation in septic disseminated intravascular coagulation: a prospective multicenter survey. *Thromb Res* 2012; **130**: e129-33.
- 5) Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005; **3**: 692-4.
- 6) Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, Kellum JA: Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Kidney Int* 2019; **96**: 1083-99.
- 7) 青木延雄，他：厚生省特定疾患 血液凝固異常症調査研究班 昭和62年度研究報告書. 37, 1988.
- 8) 西田 修，小倉裕司，井上茂亮，他：日本版敗血症診療ガイドライン2016作成特別委員会：日本版敗血症診療ガイドライン2016. 日集中医誌 2017; **24** (Suppl 2): S1-S232.
- 9) Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al: Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; **315**: 762-74.