

特集
③

敗血症性ショックの補助治療②

薬物療法の現状と課題

笹野幹雄(亀田総合病院集中治療科医長)

林 淑朗(亀田総合病院集中治療科部長/クイーンズランド大学臨床研究センター)

- Point** —▶重症敗血症に対する補助療法において、生命予後を改善することが確認されている薬物療法は存在しない
- ▶敗血症性ショックに伴う相対的副腎不全に対するステロイドの予後改善効果は不明で、現在、大規模臨床試験で検証中である。ショックの離脱には有効である可能性があり、高用量の血管収縮薬を要する症例では投与を検討する
- ▶アンチトロンビン(AT)製剤は大規模ランダム化比較試験(RCT)でその有効性が否定され、国際ガイドライン(SSCG)では使用しないよう推奨されている。わが国での低用量使用は評価が不十分である
- ▶トロンボモジュリン製剤の効果は未知で、現在行われている第3相試験の結果を待つべきである
- ▶免疫グロブリン製剤が生命予後を改善するという質の高いエビデンスはない。2000年以降は大規模試験が行われておらず、この仮説自体がもはや有望でないと思われるのかもしれない
- ▶シベレスタットは有効性を示す根拠が乏しく、大規模RCTでむしろ有害性が示唆されたため、使用すべきではない

1. 重症敗血症診療におけるコントロールバシー

重症敗血症は、集中治療において一般的かつ死亡率も高い重要な病態であるが、そのマネジメントには様々なコントロールバシーが存在する。特に、国際ガイドラインであるSSCG (Surviving Sepsis Campaign Guidelines) 2012¹⁾と日本集中治療医学会から公表されている「日本版敗血症診療ガイドライン」²⁾(以下、日本版ガイドライン)の矛盾点や、日本版ガイドラインでのみ推奨されているわが国独自の治療戦略をどのように解釈すべきかは、わが国の医療従事者にとって大きな問題である。本稿では、このようなコントロールバシーな問題のうち、相対的副腎不全に対する低用量ステロイド、敗血症性DIC (disseminated intravascular coagulation) に対する薬物療法、免疫グロブリン療法 (intravenous immunoglobulin: IVIG)、蛋白分解酵素阻害薬であるシベレスタットについて、主要な臨床研究を客観的に検証しながら解説し、私見を述べる。

2. 敗血症性ショックにおけるステロイドの検討

1970年代より高用量ステロイドの有効性が検証されたが、80年代に複数のランダム化比較試験(randomized controlled trial: RCT)で否定された。その後、90年代になると相対的副腎不全の概念を根拠に敗血症性ショックへの低用量ステロイド(ヒドロコルチゾン換算で200~300mg/日)の有効性が検討されはじめ、現在でも検証が続いている。

代表的なRCTを2つ取り上げたい。

1つ目は2002年にAnnaneら³⁾により報告されたRCTである。彼らは敗血症性ショック患者を、8時間以内にステロイド群とプラセボ群に無作為に割り付け、さらにACTH(adrenocorticotrophic hormone)刺激試験に対する反応群、無反応群にわけて検討した。結果、無反応群では28日死亡率の低下が示されたが(53% vs. 63%, HR: 0.54, 95% CI: 0.31~0.97)、すべての患者および反応群で差は認めなかった。この結果をもとに、SSCG 2004では、輸液に反応せず血管収縮薬を要する敗血症性ショック患者に対して200~300mg×7日間のヒドロコルチゾン投与が推奨されるに至った。

一方、その後行われたCORTICUS⁴⁾では、異なる結果が報告された。この研究では、敗血症性ショック患者を72時間以内にステロイド群とプラセボ群に無作為に割り付け検証されたが、結果、患者全体、反応群、無反応群のいずれにおいても28日死亡率に差を認めなかった。

2つのRCTの概要を表1にまとめた。重症度スコア、乳酸値、プラセボ群の死亡率などから、CORTICUSのほうが明らかに軽症の患者を対象としている。重症度の低い患者にはステロイドの有効性が低く、むしろ感染などの有害性が上回り、重症患者で得られる有効性を相殺した可能性がある。また、ステロイド開始までの時間がCORTICUSのほうが長く、敗血症が改善傾向となっている患者にも投与された可能性がある。CORTICUS以降、複数のシステマティックレビューが報告されているが、生命予後に関しては一定の結論は得られていない。ショックの離脱に関しては、多くの研究でステロイド群が有効と結論づけている。

このように、CORTICUSの問題点やショック離脱には有効という結果などから、強い科学的根拠はないまま、輸液と血管収縮薬に不応性の敗血症性ショックに対するステロイドの臨床使用は続いており、SSCG2012でも弱く推奨されている。なお、ACTH刺激試験については、相対的副腎不全における検査方法が定まっていないことと、CORTICUSで有用でないことが示されたことから、現在では行わないよう推奨されている。

結論として、現時点では敗血症性ショックに対し低用量ステロイドが生命予後を改善するかどうかは不明であるが、重症例では検討の余地がある。筆者らの施設では、高用量の血管収縮薬を要する敗血症性ショック症例ではヒドロコルチゾン200mg/日を投与し、ショックを離脱しだい、速やかに漸減・終了するというプラクティスを採用している。現在、

表1 Annaneらの研究とCORTICUSの比較

	Annaneら (2002 年)	CORTICUS (2008 年)
サンプル数	299	499
対象患者	十分な輸液と血管収縮薬の投与によっても収縮期血圧>90mmHgを1時間以上にわたり達成できない敗血症性ショックの患者	十分な輸液または血管収縮薬の投与によっても収縮期血圧>90mmHgを1時間以上にわたり達成できない敗血症性ショックの患者
介入	ヒドロコルチゾン50mgを6時間ごとに静脈内投与 + フルドコルチゾン50 μ g/日内服	ヒドロコルチゾン50mgを6時間ごとに静脈内投与
ステロイド開始までの時間	8時間以内	72時間以内
SAPS II score	57~60点	49~50点
動脈血乳酸値	4.3~4.6mmol/L	3.9~4.1mmol/L
主要評価項目	28日死亡率	28日死亡率
結果	<ul style="list-style-type: none"> ・全体では死亡率に差なし(ステロイド群55% vs. プラセボ群61%, HR:0.65, 95%CI:0.39~1.07) ・無反応群のみで死亡率低下(53% vs. 63%, HR:0.54, 95%CI:0.31~0.97) 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡率に差なし(ステロイド群39% vs. プラセボ群36.1%) ・ACTH刺激試験への反応性の有無で検証しても差はなし
コメント	ショックからの離脱はステロイド群で有利	<ul style="list-style-type: none"> ・ショックからの離脱はステロイド群で有利 ・ステロイド群で高血糖, 高ナトリウム血症が増加, 感染性合併症も増加傾向

(文献3, 4より作成)

ステロイドの予後改善効果を明らかにすべく大規模RCT (ADRENAL study, NCT01448109) が行われており, 結果が待たれる。

3. 敗血症性DICに対する薬物療法

敗血症性DICは多臓器障害の原因となり, 予後不良因子となりうるということが報告されているが, 国際的にはDICそのものを治療対象としてとらえ, 抗凝固療法が行われることはほとんどない。SSCG2012でも, アンチトロンビン (AT) 製剤を使用しないことを推奨していること以外に特に記載はない。

一方, わが国では伝統的にDICに対する薬物介入が盛んで, その有用性を支持する専門家も多いが, 異論も多い。日本版ガイドラインは, 敗血症性DIC自体が臓器不全発症の一因であり治療の対象となりうるという立場で, ヘパリン製剤, AT製剤, 遺伝子組み換え型トロンボモジュリンなどを弱いレベルではあるが推奨している。本項では, AT製剤と遺伝子組み換え型トロンボモジュリンについて解説する。

1 AT製剤

AT製剤に関する、最も質の高いRCTがKyberSept⁵⁾である。重症敗血症患者をAT製剤の大量投与(3万単位/4日間)群とプラセボ群に無作為に割り付け、28日死亡率を一次評価項目として検証した($n = 2314$)。結果、2群間に差は認めず、ヘパリンとの併用でむしろ出血性合併症が増加した。Afshariら⁶⁾は重症患者に対して、AT群とコントロール群を比較したKyberSeptを含むすべてのRCTを対象としたシステマティックレビューを行い(20RCT, $n = 3458$)、死亡率に差を認めないことを報告した。

また、敗血症を対象とした研究に限定したサブグループ解析(6RCT, $n = 2601$)でも、死亡率を含むアウトカムに差を見出せず、出血性合併症はAT群で有意に増加した。これらの結果より、国際的には重症敗血症患者に対しAT製剤は使用すべきでないとされており、SSCG2012でも使用しないよう推奨されている。

一方、KyberSeptにおいてDICを合併し、かつ、ヘパリンが併用されていない患者に限定したサブグループ解析⁷⁾($n = 229$)で、AT群の28日死亡率低下が示され(22.2% vs. 40.0%, $P < 0.01$)、日本版ガイドラインで推奨の根拠として引用されている。しかし、これはあくまでpost-hocによるサブグループ解析の結果であり、わが国における用量(1500単位/日)でのAT製剤使用を推奨する根拠とはならないはずである。

わが国での投与量の有効性に関しては、日本救急医学会主導で非盲検RCT⁸⁾が行われた。急性期DICスコアが4点以上で、AT活性値が50~80%の敗血症性DICの患者を対象に、AT群(30単位/kg製剤を3日間)とコントロール群が比較されたが、28日死亡率、院内死亡率、SOFA(sequential organ failure assessment)スコアに差は認めなかった。急性期DICスコア4点未満で定義したDIC離脱率がAT群で高かった。この試験は非盲検であることに加え、サンプルサイズの不足(中間解析で中止している)、コントロール群の死亡率が13%、対象患者が軽症であった、など問題が多く、そもそも死亡率をはじめとする重大なアウトカムに差を見出せなかったことから、臨床使用の根拠としては不十分であった。

最近でも、重症肺炎に伴う敗血症性DIC⁹⁾やAT活性が40%未満に低下した敗血症性DIC¹⁰⁾に対する、AT製剤の有効性を示唆する観察研究がわが国から報告されているが、その効果を検証するためには大規模なRCTが必要である。

これらのことから、現時点ではAT製剤を臨床使用する根拠は見当たらない。わが国の用量でのAT製剤の有効性も依然不明のままである。高額で有害性の懸念も残る薬剤であり、海外に比べ低用量であるから、とか、観察研究である特定の集団にその有効性が示唆されているから、とか、DICスコアの改善が期待できるから、というのは本薬剤を使用する理由にはならない。ある特徴を持った一部の敗血症性DIC患者に有用かもしれない、という仮説は、それを検証すべくデザインされたRCTで評価されるべきである。

以上のことから、筆者らは重症敗血症患者に対しAT製剤は一切使用していない。

2 トロンボモジュリン

トロンボモジュリンは、トロンビンと結合してプロテインCを活性する。このプロテインCの活性化を介した抗凝固・抗炎症作用は、かつて大規模臨床試験でその効果が示され国際的に広く普及し、後に追試でその有効性が否定されて市場から姿を消すことになった活性化プロテインC製剤と同様である。活性化プロテインC製剤との違いは、効果発現にトロンビンとの結合が必要であり、ここにnegative feedback作用が働くことで、理論上、過剰な凝固抑制を防いで出血性合併症が減る可能性がある、という点である。

わが国で臨床使用される根拠となった国内第3相RCT¹¹⁾では、厚生労働省作成のDIC診断基準を満たす感染症、あるいは血液悪性腫瘍の患者224例(感染症102例、うち敗血症60例)がトロンボモジュリン群とヘパリン群に無作為に割り付けられ検証された。第3相試験とされているが、一次評価項目は7日目のDIC離脱率に設定された。結果、DIC離脱率はトロンボモジュリン群が高かったが、28日死亡率に差は認めなかった。また、感染症症例に限定したサブグループ解析でも死亡率に差は認めなかった。あくまでDIC離脱率という代用指標の改善が確認された臨床試験で、かつ敗血症症例は少数にすぎないことを考慮すると、敗血症性DICに対する臨床使用の根拠としては不十分と考えるが、実際には近年、急速に普及している¹²⁾。

国際的には、2013年に Vincentら¹³⁾が多国籍第2相RCTを報告している。国際血栓止血学会の診断基準を満たすDICを伴った重症敗血症患者を対象に、トロンボモジュリン群370例、プラセボ群371例が解析されたが、一次評価項目の28日死亡率に差は認めず、人工呼吸器free days, shock free daysなども差は認めなかった。ただし、事前に統計学的に算出した水準をクリアしたとされ、第3相試験に進んでいる。post-hoc解析で呼吸不全あるいは循環不全を呈し、かつPT-INR 1.4以上の凝固障害を伴う群で最も死亡率に差が出ることを示され、そのような患者群を対象に現在、第3相試験(NCT01598831)が行われている。トロンボモジュリンの評価については、この第3相試験の結果を待つべきである、と筆者らは考えており、現時点ではトロンボモジュリン製剤を使用していない。

4. 免疫グロブリン療法 (IVIG)

免疫グロブリンは、数千人もの健常成人の血漿から抽出されたポリクローナル抗体で、免疫グロブリン療法 (intravenous immunoglobulin : IVIG) には、オプソニン効果、補体を介した溶菌作用など、複数の作用機序が考えられている。敗血症性ショックの急性期ではIgGやIgMの血中濃度が低下し、死亡率、ショック遷延、急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome : ARDS) などと関連することが小規模の臨床研究で示唆されており、理論上、IVIGが敗血症患者の予後を改善するのではないかと期待されている。

しかし海外では、敗血症に対する免疫グロブリンの使用は一般的に承認されておらず、SSCG2012では使用しないよう推奨されている。一方、わが国では「重症感染症において抗菌薬との併用」として適応が承認され、日本版ガイドラインでも投与を考慮してもよい、とされている。重症感染症の定義はなく、医師の主観でいかようにも拡大解釈できる。

1 わが国における IVIG の評価

まず、わが国における IVIG の特殊性として、その投与量が海外で評価が行われている量の数分の1程度の低用量 (5g/日を3日間) である点を知っておく必要がある。わが国での IVIG の保険承認の根拠となった多施設非盲検 RCT¹⁴⁾ では、抗菌薬投与後も臨床症状の改善が乏しい重症感染症患者在 IVIG 群 (5g/日を3日間)、または対照群に無作為に割り付けられ検証された。その結果、解熱率、臨床症状消失率、熱や症状をスコア化した「有効度」で IVIG 群が優れており、IVIG は重症感染症に対し、抗菌薬との併用で有効である、と結論づけられた。しかし、この RCT は非盲検試験であるばかりでなく、重症感染症の定義が不明確で、全体の死亡率が3%程度という実質軽症患者を対象としている点、アウトカムが死亡率ではなく解熱や症状の改善であること、などが問題点である。わが国では、この研究以後も真の重症患者を対象にした RCT はなく、低用量 IVIG の有効性は検証されていない。

2 海外における IVIG の報告

海外では、死亡率を一次評価項目として検証した RCT が複数報告されているが、いずれも IVIG の有効性を示せていない。最も代表的で日本版ガイドラインの推奨にも影響を与えている大規模 RCT が SBITS (Score-Based Immunoglobulin Therapy of Sepsis) study¹⁵⁾ である。この研究では重症敗血症患者を対象に IVIG 群 (初日に0.6g/kg、2日目に0.3g/kgの免疫グロブリンを投与) と対照群が比較されたが、28日全死亡率に差は認めなかった。post-hoc 解析が行われ、人工呼吸器期間や ICU 死亡率で IVIG 群が優れていたが、院内死亡率などは検討されていない。

3 IVIG のシステマティックレビュー

システマティックレビューも複数行われている。最近のもので代表的なのは Alejandria ら¹⁶⁾ の報告で、ポリクローナルな IVIG を対照群と比較した10報の RCT ($n = 1430$) で解析が行われ、全死亡率で改善が示された (RR: 0.81, 95% CI: 0.70~0.93)。しかし、バイアスのリスクが低い RCT に限定して解析を行うと、統計学的に有意な差は消失した。また、採用された RCT 10報のすべてが2000年以前に施行された研究であり、敗血症の定義や重症度が一定でなく、治療法も標準化されていなかった可能性が高い。

このように、IVIG が生命予後を改善するという質の高いエビデンスはなく、予後改善効

果は不明である。日本版ガイドラインでは、SBITS studyのpost-hoc解析を根拠にIVIGの可能性を残しているが、これらはあくまでpost-hoc解析にすぎず、そもそもわが国での低用量IVIGの効果を検証したものではない。システマティックレビューでその有効性が示唆されているものもあるが、いずれも対象とする研究が古く、IVIGの真の有効性は、現時点において標準的とされる敗血症診療のもとで高い死亡率が予測される重症敗血症・敗血症性ショックを対象とした大規模RCTで検証する必要がある。したがって、筆者らは敗血症にIVIGは行っていない。

5. 蛋白分解酵素阻害薬(エラスターゼ阻害薬：シベレスタット)

エラスターゼなどの蛋白分解酵素は敗血症の病態形成に関連しており、重症化の主要因子であるとする基礎研究が多く報告されている。好中球エラスターゼは、肺血管透過性の亢進、好中球遊走因子の産生促進などの作用を持つ好中球由来の酵素であり、ARDSの病態形成に重要な因子とされている。シベレスタットは、わが国で開発された好中球エラスターゼ阻害薬で、敗血症に伴うARDSに対してもわが国では普及しており、日本版ガイドラインでも推奨されている。一方、SSCG2012ではまったく言及されていない。むしろ、国際的には使用すべきでない薬剤に位置づけられるのが一般的であり¹⁷⁾、国内外で大きな温度差がある。

1 わが国でのシベレスタットにおけるRCT

国内でのシベレスタット使用の根拠とされている国内第3相二重盲検化RCT¹⁸⁾では、全身性炎症反応症候群(systemic inflammatory response syndrome：SIRS)と肺損傷スコア6点以上を満たした人工呼吸器患者が、至適用量投与群(H群：0.2mg/kg/時)と低用量投与群(L群：0.004mg/kg/時)に無作為に割り付けられ、肺機能改善度、全般改善度、有用度など、独自かつ主観に左右されるアウトカムが検証された。結果、これらのアウトカムはH群で良好であったが、30日生存率や人工呼吸器離脱率では差を認めなかった。

この研究では、アウトカムの設定以外にも人工呼吸器の設定やウィーニング・抜管プロトコルが統一されていない、コントロール群がプラセボではない、解析がper-protocolで行われている、群間比較を片側検定で行っている、などの問題点がある。実際、intention-to-treat (ITT) 解析、両側検定を行うと肺機能改善度などのアウトカムでさえ、有意差が消失する。また、これらの解析を製造元製薬会社が行っている点も問題である。

その後、当局からの要請で市販後調査¹⁹⁾も行われ、調整後28日間人工呼吸器free daysの改善(15.7 ± 0.5 日 vs. 12.1 ± 1.0 日)が報告されたが、この調査では、もともとシベレスタットを使用している施設と使用していない施設で比較が行われており、ランダム化されていないため、患者背景の違いやバイアスが大きいと指摘されている²⁰⁾。

2 STRIVEの解析結果

多国籍二重盲検化RCTであるSTRIVE²¹⁾ (欧米6カ国105施設, $n = 492$) では, 人工呼吸器管理下のARDS患者を対象にシベレスタット群 (0.16mg/kg/時) とプラセボ群が比較された。中間解析の時点で, シベレスタット群の28日死亡率, 28日目までの人工呼吸器free daysが悪く, 長期死亡率も高い傾向を認めて試験は中止された。最終的に, 一次評価項目である28日死亡率, 28日目までの人工呼吸器free daysに差は認めなかったが, 180日目までの死亡率はシベレスタット群で高かった ($40.2\% \text{ vs. } 31.3\%, P = 0.006$)。

このようにSTRIVEでは, シベレスタットの無効性が示されるばかりか有害性が示唆され, わが国での市販後調査ではSTRIVEよりも早期にシベレスタットが投与されており, 日本版ガイドラインでもその点が考慮され, 弱く推奨されている。もちろん, ARDS発症超急性期にシベレスタットが有効であるかもしれないとする新たな仮説を立てることは可能かもしれないが, オープンラベル, 非ランダム化の市販後調査で観察された一事象にすぎず, 有害性すら示唆された二重盲検化RCTの結果を覆すためには, 少なくとも同等水準のRCTを行う必要があると考える。

STRIVEは欧米人を対象としており, 日本人を対象としたわが国での第3, 4相試験を重視すべき, との意見や, 対象患者の重症度の違い, 投与時期の違いなどを理由に, わが国ではSTRIVE以降も臨床使用が継続されている。これに対しIwataら²²⁾ は, 国内外の文献を漏れなく抽出し(8RCT, うちSTRIVEを除く7報がわが国における試験), システマティックレビュー・メタ解析を行った。一次評価項目である28~30日死亡率で差は認めず, わが国での研究に限定して解析しても差は認めなかった。180日死亡率でも差は認めず,むしろSTRIVEの占めるウエイトが大きく, 死亡率が高まる傾向がみられた。加えて, 人工呼吸器管理期間でも差を認めなかった。このように, 無効性のみならず有害性も懸念されるため, 筆者らはシベレスタットを一切使用していない。



重症敗血症の補助療法としての薬物療法には未解決な論点が多く存在する。特に国際的には評価されず日本で特異的に普及している薬物療法を支える科学的根拠は薄弱で, その高額な医療費や潜在的リスクを考慮すると, 現時点での日常臨床への応用は控えるべきであると筆者らは考える。重症敗血症は, コモンかつ死亡率の高い病態であり, このような病態に対する介入の効果は, 生命予後など臨床的に意味のあるアウトカムを検証するためにデザインされたRCTで評価されるべきである。

文献

- 1) Dellinger RP, et al: Intensive Care Med. 2013; 39(2): 165–228.
- 2) 日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会, 編: 日集中医誌. 2013; 20(1): 124–73.
- 3) Annane D, et al: JAMA. 2002; 288(7): 862–71.

- 4) Sprung CL, et al: N Engl J Med. 2008; 358(2): 111-24.
- 5) Warren BL, et al: JAMA. 2001; 286(15): 1869-78.
- 6) Afshari A, et al: Cochrane Database Syst Rev. 2008; (3): CD005370.
- 7) Kienast J, et al: J Thromb Haemost. 2006; 4(1): 90-7.
- 8) Gando S, et al: Crit Care. 2013; 17(6): R297.
- 9) Tagami T, et al: J Thromb Haemost. 2014; 12(9): 1470-9.
- 10) Iba T, et al: Crit Care. 2014; 18(5): 497.
- 11) Saito H, et al: J Thromb Haemost. 2007; 5(1): 31-41.
- 12) Murata A, et al: Clin Appl Thromb Hemost. 2016; 22(1): 21-7.
- 13) Vincent JL, et al: Crit Care Med. 2013; 41(9): 2069-79.
- 14) 正岡 徹, 他: 日治療誌. 2000; 48(3): 199-217.
- 15) Werdan K, et al: Crit Care Med. 2007; 35(12): 2693-701.
- 16) Alejandria MM, et al: Cochrane Database Syst Rev. 2013; 9: CD001090.
- 17) Cortés I, et al: Minerva Anesthesiol. 2012; 78(3): 343-57.
- 18) 玉熊正悦, 他: 臨医薬. 1998; 14(2): 289-318.
- 19) Aikawa N, et al: Pulm Pharmacol Ther. 2011; 24(5): 549-54.
- 20) Iwata K: Pulm Pharmacol Ther. 2013; 26(3): 395.
- 21) Zeiher BG, et al: Crit Care Med. 2004; 32(8): 1695-702.
- 22) Iwata K, et al: Intern Med. 2010; 49(22): 2423-32.

他科からの Question

Q1 敗血症性ショックのマネージメントにおけるステロイドの位置づけ, 使用方法について教えてください。

A1 生命予後改善効果は不明ですが, ショックの離脱には有効である可能性が高いと考えられます。したがって, 十分な輸液後も高用量の血管収縮薬 (たとえば, ノルアドレナリンで $0.3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 程度以上) を要する場合は, 投与を検討してもよいでしょう。当院ではヒドロコルチゾン 100mg を静注後, $200\text{mg}/\text{日}$ で持続投与し, 血管収縮薬の投与を終了できればステロイドも速やかに漸減・終了しています。

Q2 敗血症性 DIC に対する抗凝固療法は行うべきでしょうか?

A2 海外では一般的ではありませんが, わが国では積極的に行うべき, という専門家も多く, 賛否両論があります。AT 製剤は本稿で述べた通り, 積極的に使用する根拠に乏しく, 使用すべきではないと考えます。トロンボモジュリン製剤は期待が持たれていますが高額であり, ルーチンでの投与は控え, 近い将来公表されるであろう多国籍第3相試験の結果を待つ, という慎重な姿勢でよいと考えています。