

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本小児救急医学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>2 位 (全 4 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>levosimendan</p>
	<p>販売名</p>	<p>Simdax</p>
	<p>会社名</p>	<p>Abbott, Orion</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>(選定理由)</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬</p> <p><input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> <p><input type="checkbox"/> 適応外薬</p> <p><input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B(ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。)にて実施され、結果がまとめられたもの</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について)</p>	<p>低心拍出症候群、慢性心不全の急性増悪、 周術期心不全といった、急性心不全</p>

	記載する。)	
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	初期投与；12µg/kgを10分かけて静注 維持量；0.05-0.2µg/kg/分にて持続静注 効果次第で適宜調節
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等) 小児要望も別途提出
希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)	約 人 <推定方法>	
国内の承認内容(適応外薬のみ)	(効能・効果及び用法・用量を記載する)	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>急性心不全に対し、既存の治療薬では救命できない症例があるため。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>ヨーロッパ心臓病学会 (the European Society of Cardiology、以下 ESC) による、2012年急性・慢性心不全の診断・治療ガイドライン (後述、文献1)) にて推奨されているため。</p>	

備考	<p>Levosimendan については、北欧、南欧、東欧、中南米諸国、ニュージーランド等で承認されている。</p> <p>(http://www.drugs.com/international/levosimendan.html)</p> <p>また、作用機序が同系統（カルシウム刺激薬）であるピモベンダン本邦において採用されているが、錠剤であり、注射薬はない。</p> <p>(http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/2119006F1020_1_02/)</p> <p>今回の要望薬の適応患者は全身状態が重篤であり、経口摂取が不可能であったり、消化管機能が低下していることが多い。そのような際にも使用できるような注射薬が必要であると考えます。</p>
----	---

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 （該国にチェックし、該国の承認内容を記載する。）	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等 6 か国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）	
	米国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	Simdax (Orion)
		効能・効果	急性心不全（acutely decompensated heart failure）
		用法・用量	初期投与；6-12 µg/kg を 10 分かけて静注 維持量；0.1 µg/kg/分にて持続静注
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	
効能・効果			
用法・用量			
備考			
豪国	販売名（企業名）		
	効能・効果		

		用法・用量	
		備考	
欧米等 6 各国での標準的使用状況 (欧米等 6 各国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等 6 各国での標準的使用内容]		
		欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
	米国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	不明
	英国	ガイドライン名	ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 (文献 1)
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	低血圧、低灌流もしくはショックになっている急性心不全患者に対して、低灌流がβブロッカーによると考えられる際には、β作用を打ち消すために levosimendan の注射が考慮される。その際、不整脈、心筋虚血を引き起こす可能性があるため心電図連続モニターと、血管拡張作用もあるため、血圧モニター観察を要する。エビデンスレベル ; Class II b, Level C (p1828)
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		初回急速静注 (オプショナル) ; 12 μg/kg を 10 分かけて行う。ただし低血圧患者 (収縮期血圧 90 mmHg 未満) には推奨されない。持続静注 ; 0.1 μg/kg/分 (0.05~0.2 μg/kg/分で適宜調節) (p1827 Table21)	

		ガイドラインの根拠論文	不明
		備考	使用状況は不明
独国		ガイドライン名	英国に同じ
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
仏国		ガイドライン名	英国に同じ
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
加国		ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	

		箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	不明
	豪州	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	不明

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) オンライン上の医学系 peer review サイト、UpToDate®にて、“levosimendan”で検索。さらに採用されている参考文献を検索（2013年11月実施）。

2) 米国国立医学図書館：National Library of Medicine が運営する、検索サイト PubMedにて、“levosimendan”に、“heart failure”, “study”などを掛け合わせて検索（2013年11月から12月にかけて実施）。

<海外における臨床試験等>

1) Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, et al. Acute Hemodynamic and Clinical Effects of Levosimendan in Patients With Severe Heart Failure. Circulation 2000; 102:2222-2227. (文献2)

多施設プラセボ対照二重盲検比較試験での、重度心不全成人患者に対する levosimendan（以下、Levo）の短時間での血行動態、臨床効果評価試験。Levo（Levo群；98例）、もしくはプラセボ（プラセボ群；48例）を使用。両群とも初回 6 µg/kg ボーラス投与をしたのち、0.1 µg/kg/分で持続静注を開始。以降1時間ごとに 6 µg/kg ボーラス投与をして、持続静注を 0.1 µg/kg/分ずつ増量し、4時間後に 0.4 µg/kg/分とした。その後は2時間維持（計6時間投与）。結果、Levo群では心拍出量、cardiac index は用量依存性に上昇（各28%、39%）、心拍数は、最大速度で中等度増加（8%）。肺血管楔状圧（PCWP）、右房

圧、肺動脈圧、平均動脈血圧は用量依存性に低下。呼吸困難感、疲労感といった臨床症状も軽快（自己申告、医師判断）。重度な副作用はみられなかった。Levo は、迅速に用量依存性に血行動態を改善させ、自覚症状も改善させるため、重度心不全患者の短時間での改善に有用と考えられる。

2) Kivikko M, Lehtonen L, Colucci WS. Sustained Hemodynamic Effects of Intravenous Levosimendan. *Circulation* 2003; 107:81-86. (文献3)

多施設プラセボ対照二重盲検比較法での、重度心不全成人患者に対する levosimendan (以下、Levo) の長時間の血行動態への効果評価および薬物動態試験。プラセボ (プラセボ群) もしくは Levo (Levo 群) を 6 時間持続静注投与。その後、Levo 群に対しては、引き続き計 24 時間となるように Levo を持続静注 (ここまで試験開始から 24 時間)。その後、Levo 群を 2 群に分け、プラセボ (Levo 中止群) もしくは Levo (Levo 継続群) をさらに 24 時間投与した (試験開始から 48 時間)。結果、Levo 群において、試験開始 6 時間と 24 時間の時点での血行動態を比較すると、肺動脈楔状圧 (PAWP)、平均肺動脈圧、体血管抵抗、収縮期・拡張期血圧については有意に低下していた。一方、心拍数、心拍出量、cardiac index では有意差はみられなかった。また試験開始から 48 時間時点での血行動態は、Levo 中止群、Levo 継続群いずれも、24 時間時点での効果を保っていた。さらに、Levo 血中濃度は、Levo 中止群ですぐに低下したが、活性代謝物質である OR-1896 血中濃度は、Levo 中止群、Levo 継続群いずれも、48 時間時点では、24 時間時点よりも 3-4 倍に増加し、両群の濃度は同程度だった。これにより、Levo の血行動態への効果が長時間持続するものと思われる。

3) Follath F, Cleland JGF, Just H, et al for the Steering Committee and Investigators of the Levosimendan Infusion versus Dobutamin (LIDO) Study. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomized double-blind trial. *Lancet* 2002; 360(7):196-202. (文献4)

多施設ランダム化二重盲検比較試験。重度心不全成人患者に対しての、levosimendan (以下、Levo ; L 群 103 例) と dobutamine (以下、DOB ; D 群 100 例) の効果比較。L 群では、初期投与 Levo 24 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 10 分かけて投与後、維持量として 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で 24 時間持続投与。D 群では初期急速投与せず、5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で 24 時間持続投与。どちらも 2 時間の時点で反応が不十分であれば、倍量に増量可能とした。血行動態の改善を第一目標とし、その効果判定基準を、試験開始 24 時間時点での心拍出量 (CO) が 30%以上上昇、もしくは肺血管楔状圧 (PCWP) が 25%以上低下とした。結果; 目標到達率は L 群 28%、D 群 15% (hazard ratio 1.9(95%CI 1.1-1.3); $p=0.022$)。併せて 180 日目での死亡率は L 群で 26%、D 群で 38% (0.57 (0.34-0.95); $p=0.029$) であった。また 31 日目での死亡率も L 群で 8%に対し、D 群では 17%であった。副作用については有意差がないものの、L 群では頭痛が多く、D 群では不整脈、虚血性心疾患の発症が高かった。重症心不全の患者に対し、levosimendan は dobutamine よりも血行動態の改善に効果が見られ、31 日目、180 日目の死亡率も levosimendan の方が有意に低く、有用だと思われる。

4) Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, et al for the SURVIVE Investigators.

Levosimendan vs Dobutamine for Patients With Acute Decompensated Heart Failure, The SURVIVE Randomized Trial. JAMA 2007; 297:1883-1891. (文献 5)

多施設ランダム化二重盲検比較研究。重度の急性心不全成人患者に対する、levosimendan (以下、Levo ; L 群 664 例) もしくは dobutamine (以下、DOB ; D 群 663 例) での効果と安全性の比較。L 群では、Levo もしくは placebo 12 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 10 分かけて初期急速静注し、その後 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で 50 分持続静注し、さらにその後の 23 時間は 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ まで適宜増やした。D 群では DOB もしくは placebo 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で開始し、臨床症状に合わせて最大 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ まで使用可能とし、最短でも 24 時間以上継続とした。その後は、臨床症状に合わせて漸減可能とした。主指標は開始 180 日目での死亡率 (その他指標は後述)。結果 : 180 日目での死亡率は、L 群 26%、D 群 28% (hazard ratio 0.91(95%CI:0.74-1.13);p=0.40) と有意差はみられなかった。ただし、5 日目、14 日目の死亡率については、有意差はみられなかったものの、L 群のほうが低い傾向にあった (5 日目 ; 4% vs 6%,HR0.72 (0.44-1.16)、31 日目 ; 12% vs 14%, HR0.85 (0.63-1.15))。その他の比較項目として、24 時間から 5 日目までの BNP 値については、いずれの測定時でも L 群は、D 群よりも有意に低値だった (p<0.001)。以外での比較項目 (31 日目での生存日数、退院数、24 時間時での呼吸困難例、180 日目での心血管系疾患による死亡率) では両群での有意差はなかった。副作用について、D 群では心停止発生率が高く、L 群では心房細動、低カリウム血症、頭痛の発生率が高く、それぞれ有意差を認めた。低血圧、腎不全、心室性不整脈は両群で差はなかった。この研究では、BNP という心不全のマーカーの初期での改善は、L 群で優位に効果があったが、180 日目の死亡率をふくめ、その他の項目では有意差が見られなかった。

5) Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS, et al. Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on β -blockers in SURVIVE. European Journal of Heart Failure 2009; 11:304-311 (文献 6)

実際の臨床現場では、重度心不全を来すような患者は、すでに慢性心不全を持っており、 β ブロッカー薬を用いた治療を受けていることが多い。そこで SURVIVE trial (上記 4) 参照) のメンバーが改めて SURVIVE trial のデータを、患者を階層化して分析した (慢性心不全 (CHF) の既往の有無、 β ブロッカー治療歴の有無)。結果 ; CHF を持った患者では、5 日目、14 日目での死亡率は、L 群のほうが D 群よりもいずれも低かった (5 日目死亡率 ; 3.4% vs 5.8%, HR0.58, CI:0.33-1.01; p=0.05, 14 日目死亡率;7.0% vs 10.3%, HR0.67, CI:0.45-0.99; p=0.045)。また β ブロッカー治療を受けていた患者では、5 日目の死亡率は、L 群のほうが、D 群よりも有意に低かった (1.5% vs 5.1% HR0.29; CI:0.11-0.78; p=0.01)。これより、すでに CHF を持っている患者や、 β ブロッカー薬での治療を受けたことのある患者が重度の急性心不全になった際の治療では、levosimendan のほうが、dobutamine よりも有効であると考えられる。

<日本における臨床試験等* >

1) 不明

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) Cleland JGF, Freemantle N, Coletta AP, et al. Clinical trials update from the American Heart Association: REPAIR-AMI, ASTAMI, JELIS, MEGA, REVIVE-II, SURVIVE, and PROACTIVE. *The European Journal of Heart Failure* 2006; 8:105-110

(文献7)

前述した the LIDO study (文献4) や SURVIVE trial (文献5) について、患者の選択の難しさがある。重度急性心不全の患者にはすでに様々な(ときにエビデンスでは示されていない)治療をなされた上であるため、これらの治療の影響も受けている。また、levosimendan は元来、血管拡張薬なので、低血圧患者には適さないものの、研究対象に含まれている可能性がある。そのため、levosimendan 使用群の評価を下げている可能性がある。一方、dobutamine 使用群での死亡率には、急性心不全ではなく、重度の慢性心不全に用いられたことにより評価を下げている可能性がある。だからと言って、levosimendan が短期死亡率に対して有効でないとは言えない。Levosimendan の使用を人に勧めるには、まだエビデンスが十分でない。結局、levosimendan の使用は医師の臨床経験に基づくことになる。ただし患者に対して何らかの循環作動薬を使おうと考えているのならば、levosimendan は慢性心不全の急性増悪の患者に対して、その安全性や効果が、ほかの循環作動薬、血管拡張剤よりもエビデンスがそろっているので、その使用を考慮してもよいと思われる、との意見あり。

2) De Luca L, Colucci WS, Nieminen MS, et al. Evidence-based use of levosimendan in different clinical settings. *European Heart Journal* 2006; 27: 1908-1920. (文献8)

上記 the LIDO study (文献4) において、サブグループを解析すると、βブロッカー薬は levosimendan の作用を増強させるが、dobutamine の作用は減弱させる結果が出た。SURVIVE trial (文献5) などの結果を踏まえると、levosimendan は、すでに加療されている心不全患者に対して、dobutamine に変わる薬剤として使用できるかもしれない。しかし、血管拡張作用が強いので、低血圧患者への使用は控えるべきである、との意見。

3) Colucci WS. Inotropic agents in heart failure due to systolic dysfunction. In UpToDate www.uptodate.com (文献9)

levosimendan の短期的な血行動態作用について、心機能の改善を認めてはいるが(文献2, 3)、臨床効果については、the LIDO study (文献4) では有意な効果が見られたが、SURVIVE trial (文献5) では有意差が認められていないなど、いまだ、明らかになっていない(文献4, 5)。現時点では、その効果、安全性は確立されていない、と結論づけている。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1)

<日本における教科書等>

1) なし

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 : The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC ; *European Heart Journal* 2012; 33:1787-1847 (文献1)

学会名 ; the European Society of Cardiology

国名 ; (ガイドライン作成の task force member の国名として) 英国、ギリシャ、ドイツ、スイス、ノルウェー、ポルトガル、スペイン、スウェーデン、デンマーク、イタリア、ウクライナ、オーストリア、ルーマニア、オランダ、セルビア、ポーランド、フランス

内容 ; 低血圧、低灌流もしくはショックになっている急性心不全患者に対して、低灌流がβブロッカー薬によると考えられる際には、β作用を打ち消すために levosimendan の注射が考慮される。その際、不整脈、心筋虚血を引き起こす可能性があるため心電図連続モニターと、血管拡張作用もあるため、血圧モニター観察を要する。エビデンスレベル ; Class II b, Level C (p1828)

用法・用量 ; 初回急速静注 (オプション) ;

12 µg/kg を 10 分かけて行う。ただし低血圧患者 (収縮期血圧 90 mmHg 未満) には推奨されない。

持続静注 ; 0.1 µg/kg/分 (0.05~0.2 µg/kg/分で適宜調節) (p1827 Table21)

注意点 ; 有効性、安全性についてはまだ不明確である。(p1839)

2) Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis Campaign, International guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Crit Care Med* 2013; 41:580-637. (文献10)

<日本におけるガイドライン等>

1) なし

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

1) 不明

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 各種研究での対象者の多くが、すでに他の薬剤で加療されている難治性心不全患者 (文献6) であることを踏まえると、妥当と思われる。

<要望用法・用量について>

1) 欧州での心不全治療の学会ガイドライン (文献1) にも記載されているため、妥当と

思われる。

<臨床的位置づけについて>

1) 欧州での心不全治療の学会ガイドラインでも、まだ有効性、安全性が不明であるとのことだが（文献1）、致死率の高い、既存の薬剤では改善しない難治性心不全に対する治療薬としての可能性が期待できるため、妥当と思われる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 重症患者での使用を念頭に置くと、全国の循環器内科・外科分野や集中治療分野での、多施設二重盲検法ランダム化比較試験など。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 : The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC : *European Heart Journal* 2012; 33:1787-1847
- 2) Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, et al. Acute Hemodynamic and Clinical Effects of Levosimendan in Patients With Severe Heart Failure. *Circulation* 2000; 102:2222-2227.
- 3) Kivikko M, Lehtonen L, Colucci WS. Sustained Hemodynamic Effects of Intravenous Levosimendan. *Circulation* 2003; 107:81-86.
- 4) Follath F, Cleland JGF, Just H, et al for the Steering Committee and Investigators of the Levosimendan Infusion versus Dobutamin (LIDO) Study. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomized double-blind trial. *Lancet* 2002; 360(7):196-202.
- 5) Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, et al for the SURVIVE Investigators. Levosimendan vs Dobutamine for Patients With Acute Decompensated Heart Failure, The SURVIVE Randomized Trial. *JAMA* 2007; 297:1883-1891.
- 6) Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS, et al. Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on β -blockers in SURVIVE. *European Journal of Heart Failure* 2009; 11:304-311
- 7) Cleland JGF, Freemantle N, Coletta AP, et al. Clinical trials update from the American Heart Association: REPAIR-AMI, ASTAMI, JELIS, MEGA, REVIVE- II , SURVIVE, and PROACTIVE. *The European Journal of Heart Failure* 2006; 8:105-110

- 8) De Luca L, Colucci WS, Nieminen MS, et al. Evidence-based use of levosimendan in different clinical settings. *European Heart Journal* 2006; 27: 1908–1920.
- 9) Colucci WS. Inotropic agents in heart failure due to systolic dysfunction. *In UpToDate* www.uptodate.com : 編集 2013 年 10 月 17 日、アクセス 2013 年 11 月 30 日
- 10) Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis Campaign, International guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Crit Care Med* 2013; 41:580-637.