

(別添様式)

## 未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

## 1. 要望内容に関連する事項

会社名	第一三共株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-161
	成分名 (一般名)	合成バソプレシン
	販売名	ピトレシン注射液 20
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	敗血症などによる急性低血圧やショック時の補助療法
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	点滴静注: 生理食塩水、5%ブドウ糖などで溶解し、0.01~0.04 U/分で持続静注
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 [ <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中                      ] <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない [ <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし                      ] (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由)	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <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 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない	

(該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)

(上記に分類した根拠)

<要望書の記載内容>

現代においても重症敗血症の死亡率は、25%~30%、敗血症性ショックでは40%~70%に及ぶ (Russell JA. Management of sepsis. N Engl J Med. 2006; 355: 1699-713.<sup>要望 1)</sup>)。よって適応疾患の重篤性は、ア「生命に重大な影響のある疾患 (致死的な疾患)」に該当すると考える。

<企業の見解 (適応疾患の重篤性の判断根拠) >

追加なし

2. 医療上の有用性

ア 既存の療法が国内にない

イ 欧米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

ウ 欧米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

エ 上記の基準に該当しない

(上記に分類した根拠)

<要望書の記載内容>

1) 敗血症の状況

上述のとおり、敗血症は重症度が高く、米国では年間 750,000 症例の発生を認めている。また近年、ハイリスク症例の手術や、免疫不全宿主症例の増多に伴い、重症敗血症の割合も増加傾向にある。

2) 現在国内で使用可能な昇圧薬

血管拡張性ショックの中でも、特に敗血症性ショックの場合、ノルエピネフリンやドパミンを第一選択とされているが、これら薬剤の使用のみでは、ショックが遷延する症例がまれではない。こうしたショックをカテコラミン不応性ショックと定義するが、容量負荷にも当然抵抗性が高く、患者予後に大きく影響する場合を臨床の現場では、多く経験する。このため欧米の後述するガイドラインをもとに容量、カテコラミン不応性ショックと定義された場合に今回の要望薬剤バソプレシンが重要となる。

3) 要望薬バソプレシンについて

バソプレシンは非アドレナリン作動性血管収縮薬であるが、敗血症性ショックが遷延した場合は、その枯渇により相対的欠乏状態になるとされる。すなわち病初期は血管拡張に対して相対的増加を示すが、ショックの遷延により枯渇する。よってその補充により血管平滑筋の緊張を回復させ、適切な血管収縮を得、ショックの離脱を促すことが本剤投与の目的とされる。

	<p>北米、欧州における主要集中治療医学会、救急医学会などが参加している International surviving sepsis campaign committee 作成のガイドラインにおいても、昇圧薬の項目において、ノルエピネフリン、ドパミンが第一選択であるとされるが、その上でショックの遷延時は、ノルエピネフリンの効果と対等のものとしてバソプレシンを加えてもよいと記載されている。このため本剤は、第二選択ではあるものの、敗血症性ショック遷延症例におけるその投与意義は大きいと考える。</p> <p>4) 医療上の有用性の判断基準への該当性について</p> <p>以上より、要望医薬品バソプレシンは、医療上の有用性の判断基準ウ「欧米において標準的医療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」に該当すると考えられる。</p> <p><b>&lt;企業の見解（医療上の有用性の判断根拠）&gt;</b></p> <p>バソプレシン製剤は、欧米等 6 カ国において要望効能・効果で承認されていないものの、国際的な診療ガイドライン（Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008<sup>要望 2)</sup>）でノルエピネフリン投与に引き続き投与しても良いとされており、米国の医薬品集（AHFS Drug Information 2011<sup>企業 1)</sup>）には適応外で使用されている効能・効果として血管拡張性ショックが記載されている。このため、欧米において標準的療法に位置づけられているものと考えられる。さらに、日本国内の「麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン第 3 版」<sup>企業 2)</sup>でも血管拡張性ショックと敗血症性ショックに適応があるとされており、症例報告も数多く認められることから、国内においても一定の臨床使用実態はあるものと考えられる。したがって、医療環境の違いを考慮しても、国内での有用性は期待できると考えられ、医療上の有用性の区分はウ「欧米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」に該当すると考える。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

## 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	欧米等 6 か国において本適応は未承認のため、要望書の記載は削除しました。
--------------	---------------------------------------

状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input 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を下線)	
	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)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		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 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か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 checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等 6 か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	<u>Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008</u> <small>要望 2)</small>
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	成人 Vasopressin levels in septic shock have been reported to be lower than anticipated for a

		<p>shock state. <u>Low doses of vasopressin may be effective in raising blood pressure in patients refractory to other vasopressors and may have other potential physiologic benefits.</u></p> <p>Terlipressin has similar effects but is long lasting. Studies show that vasopressin concentrations are elevated in early septic shock, but with continued shock the concentration decreases to normal range in the majority of patients between 24 and 48 hrs. This has been called <i>relative vasopressin deficiency</i> because in the presence of hypotension, vasopressin would be expected to be elevated. The significance of this finding is unknown. The recent VASST trial, a randomized, controlled trial comparing norepinephrine alone to norepinephrine plus vasopressin at 0.03 units/min, showed no difference in outcome in the intent to treat population. An <i>a priori</i> defined subgroup analysis showed that the survival of patients receiving &lt;15 µg/min norepinephrine at the time of randomization was better with vasopressin. However, the pretrial rationale for this stratification was based on exploring potential benefit in the ≥15 µg norepinephrine requirement population. Higher doses of vasopressin have been associated with cardiac, digital, and splanchnic ischemia and should be reserved for situations where alternative vasopressors have failed. Cardiac output measurement to allow maintenance of a normal or elevated flow is desirable when these pure vasopressors are instituted.</p>
		<p>用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)</p> <p>成人 0.03 U/min We suggest that epinephrine, phenylephrine, or vasopressin should not be administered as the initial vasopressor in septic shock (grade</p>

		2C). <u>Vasopressin 0.03 units/min may be added to norepinephrine subsequently with anticipation of an effect equivalent to that of norepinephrine alone.</u>
	ガイドラインの根拠論文	Russell JA, Walley KR, Singer J, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. N Engl J Med. 2008;358:877-87. <small>要望3)</small>
	備考	2002年にアメリカ集中治療医学会(SCCM)、ヨーロッパ集中治療医学会(ESICM)、国際敗血症フォーラム(ISF)の合同カンファレンスにて国際的なキャンペーン(Surviving sepsis campaign)を開始することが合意され、その一環として2004年に欧米の集中治療や感染症に関する学会及びオーストラリア・ニュージーランドの集中治療医学会(ANZICS)が参加しSSCG2004が作成された。2008年の改訂版では、日本救急医学会、日本集中治療医学会も参加している。なお、ANZICSはSSCG2008の推薦を取りやめている。
英国	ガイドライン名	同上
	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	
独国	ガイドライン名	同上
	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)	

		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	同上
		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	同上
		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	
豪州		ガイドライ ン名	なし
		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	

### 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>

<海外における臨床試験等>

PubMed を使用して、以下の検索式により、敗血症性ショックを含むショックに対するバソプレシン投与に関する無作為化比較試験の報告を検索した（検索対象期間は設定せず [検索日 2011 年 12 月 12 日]）ところ、33 報が抽出された。

検索式: (shock) AND (vasopressin) AND (Randomized Controlled Trial[ptyp])

33 報のうち、バソプレシンが被験薬とされていない試験、ショックの予防を目的とした試験、バソプレシンの類似薬であるテルリプレシンを評価した試験などを除外し、無作為化比較試験の結果としてバソプレシンの有効性を評価可能と考えられる文献 12 報を抽出した。また、これら 12 報の他に要望書に記載のある 1 報（レトロスペクティブな観察研究）を加え、以下に要旨を示す。

#### 1. 要望書に記載された臨床試験成績

- 1) Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. (N Engl J Med. 2008;358:877-87.)<sup>要望 3)</sup>: Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 に記載あり (VASST 試験、引用文献番号は付与されていない)

カテコラミン不応性の敗血症性ショック患者における低用量バソプレシンの死亡率に対する効果を、ノルエピネフリンを対照として、多施設無作為化二重盲検比較試験で評価した。少なくともノルエピネフリン 5 µg/min が投与された敗血症性ショック患者を、バソプレシン 0.01~0.03 U/min 又はノルエピネフリン 5~15 µg/min に無作為に割り付けた。被験薬は目標血圧に到達するまで漸増した。主要評価項目は 28 日後の死亡率とし、群間比較は  $\chi^2$  検定により解析



した。

無作為化された被験者は 802 名であり、被験薬が投与されなかった 21 名及び同意撤回の 2 名を除外した。無作為割付され被験薬が投与された 779 名のうち、投与開始後 28 日以前に追跡不能となった 1 名を除く 778 名が解析対象となった。解析対象集団の内訳は、バソプレシン群 396 名、ノルエピネフリン群 382 名であった。

28 日後の死亡率に投与群間の有意な差は認められなかった (バソプレシン群 35.4%、ノルエピネフリン群 39.3%、 $P = 0.26$ )。同様に、90 日後の死亡率にも有意差は認められなかった (43.9%、49.6%、 $P = 0.11$ )。重篤な有害事象の発現率にも有意差は認められなかった (10.3%、10.5%、 $P = 1.00$ )。事前に計画していたサブグループ解析で、軽症の敗血症性ショック患者では、バソプレシン群の 28 日後死亡率はノルエピネフリン群と比較して低く (26.5%、35.7%、 $P = 0.05$ )、重症敗血症性ショックでは有意差が認められなかった (44.0%、42.5%、 $p = 0.76$ )。これら 2 つのサブグループ間での test for heterogeneity の結果は有意ではなかった ( $P = 0.10$ )。

カテコラミン不応性の敗血症性ショック患者に低用量バソプレシンを投与したときの死亡率に、ノルエピネフリン投与と比較して低下は認められなかった。

## 2) The effects of vasopressin on systemic hemodynamics in catecholamine-resistant septic and postcardiotomy shock: a retrospective analysis (Anesth Analg. 2001;93:7-13.)<sup>要望 4)</sup>

カテコラミン不応性敗血症性ショック及び心臓外科術後ショック患者におけるバソプレシンの血行動態への影響をレトロスペクティブに検討した。

カテコラミン不応性敗血症性ショック患者 35 名、及び心臓外科術後ショック患者 25 名での、バソプレシン投与前後の酸塩基平衡、及び血行動態を評価した。

バソプレシン投与により、平均動脈血圧は 29%上昇し、全身血管抵抗は 56%上昇、心拍数は 24%減少、平均肺動脈圧は 11%減少した。一回拍出量係数に変化は認められなかった。ノルエピネフリンの必要量は 72 時間以内に 76%低下した。バソプレシン投与中に肝酵素と総ビリルビンの有意な増加、及び血小板数の有意な減少が認められた。バソプレシンは血圧低下の改善に有効であった。ただし、消化管灌流と血液凝固への悪影響については否定できない。

## 2. 企業が追加した臨床試験成績

### 1) The effects of vasopressin on acute kidney injury in septic shock. (Intensive Care Med. 2010;36:83-91.)<sup>企業 3)</sup>

VASST 試験 (要望書に記載された臨床試験 [上記の 1]) の事後解析として、容量負荷及びカテコラミン不応性の敗血症性ショックに伴う腎障害に対する

バソプレシン投与 (0.01~0.03 U/min) の効果を、ノルエピネフリン投与 (5~15 µg/min) と比較した。急性腎障害の評価にあたって RIFLE 分類を使用した。多重比較の観点から、有意水準は 0.01 とした。

VASST 試験で無作為化された 778 名の被験者のうち、RIFLE 分類がリスクに該当した被験者は 106 名 (各群 53 名) であり、28 日後までに RIFLE 分類が機能不全又は腎機能喪失に進行した被験者の割合は、バソプレシン群 20.8%、ノルエピネフリン群 39.6% であり、バソプレシン群で少ない傾向が認められた ( $P = 0.03$ )。また、腎代替療法を必要とした被験者数も少ない傾向にあった (17.0% vs. 37.7%,  $P = 0.02$ )。RIFLE 分類がリスクに該当した被験者の死亡率は、バソプレシン群 30.8%、ノルエピネフリン群 54.7% ( $P = 0.01$ ) とバソプレシン群で少なかったものの、多重ロジスティック回帰分析の結果では有意差は認められず (オッズ比 = 0.33, 99% CI = 0.10~1.09,  $P = 0.02$ )、治療群と RIFLE 分類の交互作用は有意であった。

バソプレシンは、腎障害のリスクを有する敗血症性ショック患者の腎不全への進行と死亡率を減少させる可能性がある。

## 2) Interaction of vasopressin infusion, corticosteroid treatment, and mortality of septic shock. (Crit Care Med. 2009;37:811-8.)<sup>企業 4)</sup>

VASST 試験 (要望書に記載された臨床試験 [上記の 1]) の事後解析として、容量負荷及びカテコラミン不応性の敗血症性ショック患者でのバソプレシン投与 (0.01~0.03 U/min) とコルチコステロイド併用の交互作用を、ロジスティック回帰分析によって検討した。主要評価項目は 28 日後の死亡率とし、副次評価項目は臓器不全、オープンラベルの昇圧薬使用、及び血漿中バソプレシン濃度とした。

バソプレシン投与とコルチコステロイド投与の間に有意な交互作用が認められた ( $P = 0.008$ )。コルチコステロイドが併用された被験者での 28 日後死亡率は、バソプレシン群 35.9% (106/295)、ノルエピネフリン群 44.7% (131/293) であり、コルチコステロイドとバソプレシンの併用によって有意に死亡率は減少した ( $P = 0.03$ )。一方、コルチコステロイドの併用がない場合、バソプレシン群ではノルエピネフリン群よりも死亡率が高かった (それぞれ 33.7%、21.3%、 $P = 0.06$ )。コルチコステロイドの併用により、バソプレシン群での血漿中バソプレシン濃度は、併用されていない被験者と比較して高かった。

バソプレシンとコルチコステロイドの間には有意な交互作用が認められ、低用量バソプレシンとコルチコステロイドの併用は、ノルエピネフリンとコルチコステロイドの併用と比較したときの死亡率と臓器不全の低下と関連していた。

## 3) Comparing two different arginine vasopressin doses in advanced vasodilatory shock: a randomized, controlled, open-label trial. (Intensive Care Med.

2010;36:57-65.)<sup>企業 5)</sup>

ノルエピネフリンの必要投与量が 0.6 µg/min を超えた重症血管拡張性ショック（敗血症、全身性炎症反応症候群、又は心臓外科手術に伴うショック）患者を対象として、バソプレシン 0.033 U/min 又は 0.067 U/min 静脈内投与の血行動態、カテコラミン必要量、血漿中バソプレシン濃度、臓器機能、有害事象を評価した。被験者をいずれかの用量群に無作為に割り付け、オープンラベルで比較した。群間比較には線形混合効果モデルを用いた。

無作為化された被験者は 50 名であり、各群 25 名であった。すべての被験者を解析対象とした。

いずれの用量群でも平均動脈血圧の上昇に伴って、心拍数とカテコラミン必要量の減少が認められた。カテコラミン必要量は、0.033 U/min 群と比較して 0.067 U/min 群の方が少なかった ( $P = 0.006$ )。動脈血中の乳酸濃度と塩基欠乏は、いずれの用量群でも軽減した。血漿中バソプレシン濃度は両群で上昇し（いずれも  $P < 0.001$ ）、0.067 U/min 群の方が高い値を示した ( $P < 0.001$ )。また、ヒドロコルチゾンが併用された被験者での血漿中バソプレシン濃度が高かった。有害事象（心係数の低下、トランスアミナーゼ増加、総ビリルビン増加、血小板数減少）発現率に用量群間の差は認められなかった。また、ICU での死亡率は 0.033 U/min 群 52%、0.067 U/min 群 52%であり、用量群間の差は認められなかった ( $P = 1.000$ )。

重症血管拡張性ショック患者に対してバソプレシンを 0.067 U/min の用量で追加静注することにより、0.033 U/min 追加静注よりも効果的に心血管系機能を改善した。

#### 4) Vasopressin in pediatric vasodilatory shock: a multicenter randomized controlled trial. (Am J Respir Crit Care Med. 2009;180:632-9.)<sup>企業 6)</sup>

生後 1 ヶ月から 17 歳までの小児患者で、容量負荷及びカテコラミン不応の血管拡張性ショック患者を対象として、低用量バソプレシン (0.0005～0.002 U/kg/min) 静脈内投与の有効性と安全性を、プラセボ対照多施設共同無作為化二重盲検比較試験で検討した。被験薬は目標動脈血圧に到達するまで 5 分間隔で増量した。主要評価項目は血行動態が安定（昇圧薬投与不要）するまでの時間とし、副次評価項目は死亡率、臓器不全が認められない期間、CCU での入院期間、有害事象などとした。主要評価項目の解析には cause-specific 累積発現率を用いた。

無作為化された小児被験者は 65 名であり、バソプレシン群 33 名、プラセボ群 32 名であった。すべての被験者を解析対象とした。

主要評価項目とした昇圧薬の投与を必要としない安定した血行動態が達成されるまでの時間は、バソプレシン群 49.7 h、プラセボ群 47.1 h であり、群間に有意な差は認められなかった ( $P = 0.85$ )。死亡はバソプレシン群 10 名 (30%)、プラセボ群 5 名 (15.6%) であった (相対リスク 1.94、95% CI = 0.75～5.05、 $P =$

0.24)。臓器不全が認められない期間（バソプレシン群 22 日、プラセボ群 25.5 日、 $P = 0.11$ ）、人工呼吸器を要するまでの期間（バソプレシン群 16.5 日、プラセボ群 23 日、 $P = 0.15$ ）、CCU での入院期間（バソプレシン群 8 日、プラセボ群 8.5 日、 $P = 0.93$ ）、有害事象発現率の比（12.0%、95% CI = -2.6~26.7、 $P = 0.15$ ）に有意差は認められなかった。

小児を対象とした試験で、低用量バソプレシン投与の有益性を示唆する効果は認められなかった。統計学的な有意差は認められていないものの、死亡率が高い傾向が認められた。

5) Vasopressin or norepinephrine in early hyperdynamic septic shock: a randomized clinical trial. (Intensive Care Med. 2006;32:1782-9.)<sup>企業 7)</sup>: Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 の引用文献番号 93

発症 12 時間以内の高心拍出量にある早期敗血症性ショック患者にバソプレシンを投与したときの血行動態及び臓器不全に対する効果、並びに有害事象を、ノルエピネフリンを対照としたオープンラベルの無作為化比較試験で検討した。バソプレシンは 0.04~0.20 U/min 静脈内投与、ノルエピネフリンは 0.1~2.8  $\mu\text{g}/\text{min}$  静脈内投与とし、いずれも目標動脈血圧又は 70 mmHg を上回るまで漸増した。投与群間の比較には線形混合効果モデルを用いた。

無作為化された被験者は 23 名であり、バソプレシン群 13 名、ノルエピネフリン群 10 名であった。

バソプレシン群とノルエピネフリン群のいずれも、投与から 48 時間にわたって動脈血圧を同程度上昇させた。ただし、バソプレシン群では 36%の被験者でノルエピネフリンの追加投与が必要であった。バソプレシン群ではベースラインと比較して、全身血管抵抗の増加、ノルエピネフリン投与量の減少、心拍数の減少による心拍出量の低下、クレアチニンクリアランスの上昇、及び sequential organ failure assessment (SOFA) スコアの改善が認められた。胃粘膜二酸化炭素分圧 ( $\text{PrCO}_2$ ) と動脈血二酸化炭素分圧 ( $\text{PaCO}_2$ ) の差は安定していた。バソプレシン群の 1 名で、用量依存的な心電図所見の変化を伴う急性冠症候群が発現した。ICU での治療中の死亡は両群ともに 3 名であった。

高心拍出量にある早期敗血症性ショック患者に高用量のバソプレシンを単独で投与したとき、最初の 1 時間に動脈血圧の昇圧は認められなかったものの、3 分の 2 の被験者で 48 時間後の動脈血圧は 70 mmHg を上回っていた。バソプレシンはノルエピネフリンの投与量を減少させ、 $\text{PrCO}_2$  と  $\text{PaCO}_2$  の差に影響を与えず、腎機能と SOFA スコアを改善した。

6) Cutaneous vascular reactivity and flow motion response to vasopressin in advanced vasodilatory shock and severe postoperative multiple organ dysfunction syndrome. (Crit Care. 2006;10:R40.)<sup>企業 8)</sup>

微小循環の恒常性の破綻が多臓器不全症候群や昇圧薬投与による虚血性皮膚障害に重要な役割を果たしている可能性がある。しかし、血管拡張性ショック又は術後多臓器不全症候群患者にバソプレシンを投与した際の影響は不明である。

心臓外科手術又は大手術後に重症多臓器不全症候群もしくは敗血症を発症し、容量負荷に不応で、少なくとも  $0.5 \mu\text{g}/\text{min}$  以上のノルエピネフリン静脈内投与を要する患者を対象として、バソプレシン及びノルエピネフリンを静脈内投与する群とノルエピネフリンのみを静脈内投与する群に無作為に割り付けた。バソプレシンは  $4 \text{ U}/\text{h}$  ( $0.067 \text{ U}/\text{min}$ ) の静脈内投与とし、平均動脈血圧  $65 \text{ mmHg}$  を上回ることを目標にノルエピネフリンの用量を調節した。ノルエピネフリン単独投与群も同じ目標平均動脈血圧で用量を調節した。無作為化時点及び投与 1 時間での皮膚の微小循環の反応性（前腕の加圧による虚血及び減圧による再灌流時の反応性充血と oscillation 変化）をレーザードプラーフローメータで評価した。投与群間の比較には対応のある t 検定を用いた。

無作為化された被験者は 18 名であり、バソプレシン・ノルエピネフリン併用群は 10 名、ノルエピネフリン単独群は 8 名であった。バソプレシン・ノルエピネフリン併用群では、ノルエピネフリン単独群と比較して、ベースラインの平均動脈血圧が有意に高く ( $P = 0.047$ )、ミルリノンの必要量が多かった ( $P = 0.025$ )。

バソプレシン・ノルエピネフリン併用群での平均動脈血圧は有意に上昇し ( $P < 0.001$ )、ノルエピネフリンの投与量は有意に少なかった ( $P < 0.001$ )。無作為化時点での加圧による虚血前及び再灌流時の oscillation は、バソプレシン・ノルエピネフリン併用群で高頻度に認められた。皮膚の反応性充血と血管緊張による oscillation パターンに投与群間の差は認められなかった。

重症血管拡張性ショック又は重症多臓器不全症候群の患者にバソプレシンを追加投与したとき、ノルエピネフリン単独投与と比較して、皮膚の反応性充血と血流運動への影響は認められなかった。

7) Does arginine vasopressin influence the coagulation system in advanced vasodilatory shock with severe multiorgan dysfunction syndrome? (Anesth Analg. 2004;99:201-6.)<sup>企業<sup>9)</sup></sup>

重症血管拡張性ショック患者にバソプレシンを投与したとき、血小板数が減少することが知られている。容量負荷及びカテコラミン不応性（ノルエピネフリンの必要量が  $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  を超える）の重症血管拡張性ショック患者を対象に、バソプレシン  $4 \text{ U}/\text{h}$  ( $0.067 \text{ U}/\text{min}$ ) 追加投与又はノルエピネフリン単独投与の血液凝固系に及ぼす影響を、オープンラベル無作為化比較試験で検討した。血液凝固検査（プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、フィブリノーゲン、抗トロンビン活性、D-dimer、第 VIII 因子、von Willebrand 因子、ristocetin Co-Factor）及びトロンボエラストグラフィを実施した。投与

群間の比較には線形混合効果モデルを用いた。

無作為化された被験者は42名であり、各群21名であった。ほとんどの被験者は新鮮凍結血漿、濃縮血小板、凝固因子、持続的静脈血液濾過といった血液凝固系の活性化治療を受けていた。

血液凝固検査に群間の差は認められなかった。統計学的な有意差はないものの、バソプレシン群で血小板数の減少が認められた（ベースラインとの比較、 $P = 0.036$ ）。トロンボエラストグラフィの結果に群間の差は認められなかった。

8) Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective, randomized, controlled study. (Circulation. 2003;107:2313-9.)<sup>企業10)</sup>: Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 の引用文献番号 89

カテコラミン不応性の血管拡張性ショック患者を対象に、ノルエピネフリンにバソプレシンを追加投与したときの血行動態への影響を、ノルエピネフリン単独投与を対照として、オープンラベル無作為化比較試験で評価した。バソプレシンは4 U/h (0.067 U/min) で静脈内投与し、平均動脈血圧70 mmHg以上を目標にノルエピネフリンの用量を調節した。評価項目は血行動態、酸塩基平衡、臓器（消化管）灌流を評価した。解析には混合効果モデルを使用した。

無作為化された被験者は48名であり、各群24名であった。

バソプレシン群では、ノルエピネフリン群と比較して、有意な心拍数の減少 ( $P = 0.003$ )、ノルエピネフリンの必要量の減少 ( $P < 0.001$ ) が認められた。また、バソプレシン群では、ノルエピネフリン群と比較して平均動脈血圧 ( $P < 0.001$ )、心係数 ( $P = 0.001$ )、一回拍出量 ( $P = 0.005$ )、左室一回仕事量係数 ( $P < 0.001$ ) が有意に高かった。ノルエピネフリン群での頻拍性不整脈の新たな発生率は54.3%と、バソプレシン群(8.3%)と比較して高かった ( $P < 0.001$ )。バソプレシン群での消化管灌流は、ノルエピネフリン群よりも維持されていた ( $P = 0.014$ )。バソプレシン群では、総ビリルビンがノルエピネフリン群よりも高かった ( $P = 0.001$ )。

カテコラミン不応性血管拡張性ショック患者に、ノルエピネフリンにバソプレシンを追加投与したときの循環不全に対する効果は、ノルエピネフリン単独投与と比較して優れていた。

9) Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. (Anesthesiology. 2002;96:576-82.)<sup>企業11)</sup>: Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 の引用文献番号 88

容量負荷及びカテコラミン不応性の敗血症性ショック患者を対象に、バソプレシン短時間投与による血行動態と臓器灌流への影響を、ノルエピネフリンを

対照として無作為化二重盲検比較試験で評価した。バソプレシンの用量は 0.01～0.08 U/min、ノルエピネフリンの用量は 2～16 µg/min とし、投与開始から 1 時間は個々の被験者の目標血圧に合わせて被験薬を 5～10 分間隔で漸増し、被験薬の投与時間は 4 時間とした。投与開始から 1 時間以降は、被験薬投与開始前から継続投与しているオープンラベルのノルエピネフリンを、目標血圧に合わせて漸減した。主要評価項目はノルエピネフリンの投与量とした。また、臓器灌流を評価するため、尿量、クレアチニンクリアランス、胃粘膜二酸化炭素分圧、心電図 ST を評価した。ベースラインからの変化は Mann-Whitney 検定を、群間比較には Kruskal-Wallis 検定を用いた。

無作為化された被験者は 24 名で、バソプレシン群 13 名、ノルエピネフリン群 11 名であった。

ノルエピネフリン群での被験薬投与開始前のノルエピネフリン投与量中央値は 20.0 µg/min であり、投与 4 時間では 17.0 µg/min であった。これに対してバソプレシン群では被験薬投与開始前が 25.0 µg/min であったのに対し、投与 4 時間では 5.3 µg/min と有意に減少した ( $P < 0.001$ )。いずれの投与群でも平均動脈血圧と心係数は維持されていた。尿量は、ノルエピネフリン群では被験薬投与開始前の中央値 25 mL/h から投与 4 時間の中央値 15 mL/h と変化が認められなかったのに対し、バソプレシン群では 32.5 mL/h から 65 mL/h へと増加した ( $P < 0.05$ )。同様に、クレアチニンクリアランスもノルエピネフリン群では変化がなかったのに対し、バソプレシン群では被験薬投与前から 75%の増加が認められた ( $P < 0.05$ )。胃粘膜二酸化炭素分圧と心電図 ST には、いずれの投与群でも有意な変化は認められなかった。

重症敗血症性ショック患者に対する短時間のバソプレシン投与は、標準的な昇圧薬の代替になるとともに、腎機能を改善する。

10) Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. (J Trauma. 1999;47:699-703; discussion 703-5.)<sup>企業 12)</sup>: Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 の引用文献番号 91

容量負荷及びカテコラミン不応性の血管拡張性敗血症性ショック患者を対象に、低用量バソプレシンが昇圧薬として使用可能か否かをプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験で検討した。バソプレシンの用量は 0.04 U/min とし、中心静脈に投与した。投与開始 1 時間後から平均動脈血圧 70 mmHg 以上を目標として、被験薬投与開始前から持続投与している昇圧薬（ノルエピネフリン、フェニレフリン、ドパミン）の投与中止を試みた。主要評価項目は平均動脈血圧の上昇とし、副次評価項目はカテコラミン投与を必要とせず血行動態が安定（30 分以上平均動脈血圧が 70 mmHg 以上を維持）するまでの時間とした。群間比較には二元配置分散分析を用いた。

無作為化された被験者は 10 名で、各群 5 名であった。

バソプレシン群では全身血管抵抗の上昇 ( $878 \pm 218 \text{ dynes/s/cm}^{-5}$  から  $1190 \pm 213 \text{ dynes/s/cm}^{-5}$ 、 $P < 0.001$ ) に伴い、収縮期動脈血圧の上昇 ( $98 \pm 5 \text{ mmHg}$  から  $125 \pm 8 \text{ mmHg}$ 、 $P < 0.008$ ) が認められた。プラセボ群では全身血管抵抗と動脈血圧の統計学的に有意な変化は認められなかった。投与開始 24 時間までに、プラセボ群の 2 名が不応性低血圧により死亡した。バソプレシン群の被験者は全員が 24 時間生存し、他の昇圧薬はすべて中止して低用量バソプレシンのみで血圧管理が行われた。

バソプレシン投与によって動脈血圧が改善し、カテコラミンの中止が可能であった。治療不応性の敗血症性ショック患者の治療にバソプレシンは有益である。

11) A prospective randomized trial of arginine vasopressin in the treatment of vasodilatory shock after left ventricular assist device placement. (Circulation. 1997;96(9 Suppl):II-286-90.)<sup>企業 13)</sup>

左室循環補助装置の植え込み手術を受け、カテコラミン投与を要する心肺バイパス術後血管拡張性ショック患者を対象として、バソプレシン投与の有効性をプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験で評価した。バソプレシンの用量は  $0.1 \text{ U/min}$  とした。ノルエピネフリンを増量せずに平均動脈血圧が  $20 \text{ mmHg}$  を超えて上昇した場合、又は平均動脈血圧が低下せずに（他の昇圧薬の投与や外科的な処置なく）ノルエピネフリンの投与量が  $5 \mu\text{g/min}$  を超えて減量された場合に、臨床効果ありと判断した。投与開始から 15 分後に臨床効果がない場合、担当医師の判断で、もう一方の被験薬を投与して良いこととし、臨床効果が認められた場合には、割り付けられた薬剤を継続投与した。血行動態、ノルエピネフリンの投与量、血漿中バソプレシン濃度を評価した。解析には対応のある  $t$  検定又は Wilcoxon 検定を用いた。

無作為化された被験者は 10 名で、各群 5 名であった。プラセボ群の 3 名は盲検下でクロスオーバーされ、バソプレシン投与を受けた。

バソプレシン群では平均動脈血圧の上昇 ( $57 \pm 4 \text{ mmHg}$  から  $84 \pm 2 \text{ mmHg}$ 、 $P < 0.001$ )、全身血管抵抗の上昇 ( $813 \pm 113 \text{ dynes/s/cm}^{-5}$  から  $1188 \pm 87 \text{ dynes/s/cm}^{-5}$ 、 $P < 0.001$ )、及びノルエピネフリン投与量の減少が認められた。プラセボ群では有意な変化は認められなかったが、クロスオーバーでバソプレシンが投与された 3 名では平均動脈血圧の上昇 ( $69 \pm 8 \text{ mmHg}$  から  $93 \pm 4 \text{ mmHg}$ )、全身血管抵抗の上昇 ( $898 \pm 88 \text{ dynes/s/cm}^{-5}$  から  $1443 \pm 72 \text{ dynes/s/cm}^{-5}$ )、及びノルエピネフリン投与量の減少が認められた。無作為化前の血漿中バソプレシン濃度から、低血圧状態には不十分な低濃度を示した被験者 ( $n = 5$ 、 $8.4 \pm 2.1 \text{ pg/mL}$ ) と、中等度の上昇を示した被験者 ( $n = 3$ 、 $33.7 \pm 1.6 \text{ pg/mL}$ ) に分けられ、前者ではバソプレシン投与によって平均動脈血圧は  $57 \pm 4 \text{ mmHg}$  から  $85 \pm 2 \text{ mmHg}$  と上昇し ( $P < 0.01$ )、後者での平均動脈血圧の推移は  $68 \pm 8 \text{ mmHg}$  から  $86 \pm 4 \text{ mmHg}$  であった。



バソプレシンは心肺バイパス術後の血管拡張性ショックに有効な昇圧薬である。多くの患者にバソプレシンの欠乏が認められたが、すべての被験者でバソプレシン投与による効果が認められた。

<日本における臨床試験等>

医学中央雑誌 Web を使用して、以下の検索式により、敗血症性ショックを含むショックに対するバソプレシン投与に関する無作為化比較試験の報告を検索した（検索対象期間は設定せず [検索日 2011 年 12 月 6 日]）ところ、抽出されなかった。

検索式: ((Vasopressins/TH or vasopressin/AL) and (ショック/TH or ショック/AL)) and (RD=ランダム化比較試験 and CK=ヒト)

要望書に記載のある 1 報（レトロスペクティブな観察研究）の要旨を以下に示す。

1. 要望書に記載された臨床試験成績

1) Vasopressin in the treatment of vasodilatory shock in children. (Pediatr Int. 2005;47:132-6.)<sup>要望 5)</sup>

小児カテコラミン不応性血管拡張性ショック患者に対するバソプレシン投与の有用性を検討するため、バソプレシンが投与された連続例として 12 名（15 件）での尿量及び血圧をレトロスペクティブに解析した。患者の年齢は、生後 1 日～21 歳（平均 5.6 歳、中央値 1.1 歳）であった。バソプレシンは 0.0002～0.004 U/kg/min の範囲で用量を調節しながら静脈内投与した。

血圧が低い状態の患者すべてにおいて、血漿中バソプレシン濃度は低く、バソプレシン投与により上昇が認められた。小児においても血管拡張性ショック時のバソプレシン欠乏が認められた。

2. 企業が追加した臨床試験成績

なし

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

PubMed を使用して、以下の検索式により、主要な臨床医学雑誌に掲載された敗血症性ショックを含むショックに対するバソプレシン投与に関する総説及びメタアナリシスの報告を検索した（検索対象期間は設定せず [検索日 2011 年 12 月 12 日]）ところ、37 報が抽出された。

検索式: (shock) AND (vasopressin) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR Review[ptyp]) AND jsubsetaim[text])

37報のうち、VASST試験（敗血症性ショック患者の28日後死亡率に対するバソプレシン投与の効果を検討した無作為化比較試験）の結果が報告された2008年以降に公表された総説は8報であった。このうち、高用量インスリン治療に主眼を置いた1報を除く7報、及び要望書に記載のある総説2報について、ショックに対するバソプレシン投与に関する記述の概略を以下に示す。

## 1. 要望書に記載された総説

- 1) The vasopressin system: physiology and clinical strategies. (Anesthesiology. 2006;105:599-612.)<sup>要望6)</sup>

バソプレシンは下垂体後葉より放出され、血清浸透圧や減少した動脈圧、心容量を回復させる。バソプレシン受容体のV1-3が同定されている。また、相対的欠乏状態でのバソプレシン治療の研究は積極的に行われ、0.01～0.04 U/minの持続静注は、敗血症性ショックや同様の血管拡張性ショックに対する他のカテコラミンの必要量を減らすことができる。

- 2) Vasopressin in pediatric shock and cardiac arrest. (Pediatr Crit Care Med. 2008;9:372-9.)<sup>要望7)</sup>

MEDLINE (1966～2007年)、EMBASE (1966～2007年)、及びCochrane Libraryを使用し、vasopressin、terlipressin、shock、及びこれらの類義語・関連語を用いて、小児での研究結果のシステマティックレビューを実施した。

成人の血管拡張性ショック及び心停止に対して、バソプレシンは有益であることが報告されている。しかし、小児へのバソプレシン投与に関する根拠は不十分である。観察研究では低用量バソプレシン (0.0001～0.008 U/kg/min) の使用により、血圧の改善とカテコラミン投与からの早期離脱が可能であることが報告されている。小児での用法・用量は、成人での試験結果から外挿されている。

小児のショックと心停止に対して、バソプレシンは有望と考えられるものの、これまでの使用経験は限定的であり、使用には注意を要する。

## 2. 企業が追加した総説

- 1) Vasoactive drugs in circulatory shock. (Am J Respir Crit Care Med. 2011;183:847-55.)<sup>企業14)</sup>

バソプレシンは容量負荷不応患者に使用し得る昇圧薬の1つである。カテコラミン不応性敗血症性ショック患者にバソプレシン 0.01～0.04 U/min を追加投与することで昇圧効果が得られ、カテコラミンの必要量を減らすことが可能である。しかし、高用量でのバソプレシン投与は臓器灌流を減少させ、臓器粘膜に分布する血液を減少させることが懸念されている。

VASST試験の結果から、容量負荷及び低用量のノルエピネフリンに不応の敗血症性ショック患者に、バソプレシン 0.03 U/min を追加投与することは、ノル

エピネフリンを追加投与する場合と同程度に安全かつ有効と考えられる。さらに、低用量ノルエピネフリンの必要量が少なかった (5~14 µg/min) 患者では、より有効性が高いと考えられる。このためバソプレシンは、効果を得るために用量を調節して投与する昇圧薬というよりも、相対的な欠乏に対する補充療法として考慮すべきであり、低用量でのみ投与されるべきである。高用量の他の昇圧薬を要するような患者に対するバソプレシン投与の是非は不明である。

2) Vasopressin for hemorrhagic shock management: revisiting the potential value in civilian and combat casualty care. (J Trauma. 2010;69 Suppl 1:S69-74.)<sup>企業 15)</sup>

心肺蘇生や敗血症性ショック患者への投与成績から、出血性ショック患者の治療にバソプレシンを使用することは合理的である可能性がある。心肺蘇生で使用される用量は 40 U、敗血症性ショックでの用量は 0.04 U/min とされているものの、出血性ショックに対して最も有効な用量は不明である。急性低血圧モデル動物を用いた試験結果からは、初回投与量として 0.1~0.2 U/kg もしくは 10 U のボラス投与が適切である可能性が示唆されている。出血性ショックの治療におけるバソプレシンの位置付け、用量、投与のタイミングについては大規模な臨床試験で検討することが必要である。

3) Adrenergic support in septic shock: a critical review. (Hosp Pract (Minneapolis). 2010;38:62-73.)<sup>企業 16)</sup>

敗血症性ショックに対してバソプレシンは~0.03 又は 0.04 U/min の生理学的な用量で投与することにより、一酸化窒素合成酵素を阻害することによる昇圧効果を得ることができる。治療不応性のショックに対してバソプレシン投与を考慮することができるが、第一選択の昇圧薬であるノルエピネフリンやドパミンと置き換えるべきではない。

4) Preventing cardiac arrest during hemorrhagic shock with vasopressin. (Crit Care Med. 2008;36(11 Suppl):S474-80.)<sup>企業 17)</sup>

出血性ショックモデル動物を用いた試験結果では、バソプレシン投与によって失血量の減少、生体臓器灌流の改善、及び生存率の改善が認められており、いくつかの臨床症例報告によっても確認されている。臨床での使用を推奨するためには、プロスペクティブな臨床試験によって、さらに詳細な評価が必要である。欧州で実施されている the multicenter Vasopressin in Traumatic Hemorrhagic Shock (VITRIS.at) trial は、積極的な容量負荷、気道確保、カテコラミン投与といったショックに対する標準的な治療に不応の外傷性出血性ショック患者を対象として、プラセボに対するバソプレシンの効果を評価するために計画されている。

5) Treatment of anaphylactic shock: where is the evidence? (Anesth Analg. 2008;107:359-61.)<sup>企業 18)</sup>

アレルギー症状はその質や重症度が患者ごとに多様であり、その発症は事実上予測不可能であるため、プロスペクティブな無作為化比較試験を実施することは困難である。このため、アナフィラキシーショックの患者に対して、evidence-based medicine (EBM) から得られた基準に従って有効な治療法を選択することは難しい。MEDLINE から anaphylaxis, anaphylactic shock, antihistamine, glucocorticoids/corticoids, epinephrine, fluids を検索語として臨床試験結果を検索し、ヨーロッパ蘇生協会が推奨するアナフィラキシーショックの治療に関する根拠について、Oxford Centre of Evidence-based Medicine の基準に従ってレベル分けした。その結果、抗ヒスタミン薬、エピネフリンはそれぞれレベル C (ケースシリーズ)、コルチコイドと輸液はレベル D (専門家の意見、基礎実験結果) であった。アナフィラキシーショックの治療に EBM が適さないことを考慮すると、バソプレシンがエピネフリンよりも優れるか否かが問題なのではなく、重症アナフィラキシーの特定の患者にバソプレシン投与が有用であるかどうか重要である。血管拡張性ショックや敗血症性ショックに対してバソプレシンが有効な昇圧薬であるという報告や、ヒスタミン誘発血管拡張をエピネフリンよりも効果的にバソプレシンはリバースするとの *in vitro* 試験の結果が報告されている。恐らくバソプレシンは重症アナフィラキシーの特定の患者に対しては有効であろう。アナフィラキシーショック患者の治療にバソプレシンを使用する際には、バソプレシンの有用性を示す根拠は限られていることを認識しておくことが必要であり、個々の患者の状況とこれまでに得られている知見を総合して判断すべきである。

6) Anaphylaxis during cardiac surgery: implications for clinicians. (Anesth Analg. 2008;106:392-403.)<sup>企業 19)</sup>

バソプレシンはアナフィラキシーに伴う血管拡張性ショックの治療に重要である。アナフィラキシーに伴う血管拡張性ショックは、複数の血管拡張メカニズムの活性化と  $\alpha$ -アドレナリン作用による代償機構の低下によって発現すると考えられており、高用量のカテコラミンに不応である。バソプレシンの昇圧効果は、血管平滑筋の KATP チャンネル遮断と複数のシグナル伝達経路の障害が重要な役割を果たしている。アナフィラキシーショックの症例報告及びモデル実験の結果から、バソプレシンの有効性が示唆されている。

手術時に発現したアナフィラキシーショックに対する初期治療として、気道管理、容量負荷に続くエピネフリン静注に不応の場合、ノルエピネフリン又はバソプレシンの投与を考慮する。バソプレシンの投与は、初回用量を 1~2 U とし、心停止の患者には 40 U を投与する。

7) Vasopressin in catecholamine-refractory shock in children. (Anaesthesia. 2008;63:228-34.)<sup>企業 20)</sup>

新生児、児童、又は青少年のカテコラミン不応性ショック患者の救命治療としてバソプレシン及びテルリプレシンが使用された文献のレビューが行われた。17報が特定され、患者数は計109名であり、プロスペクティブな研究は2報のみであった。患者の年齢は妊娠23週で出生した極度の低出生体重児から19歳の青少年まで幅広く、バソプレシン又はテルリプレシンの使用対象となった疾患はカテコラミン不応性敗血症性ショックが9報と最も多かった。バソプレシン又はテルリプレシンの投与により、全身動脈血圧の速やかな上昇、尿量の増加、血清乳酸値の低下が認められたとの報告が多かった。また、バソプレシン又はテルリプレシンの投与により強心薬の使用量を減らすことが可能であったことが、ほとんどの文献で報告されていた。ただし、バソプレシン又はテルリプレシンを投与したとしても死亡率は高かった(109名中52名が死亡)。

小児患者へのバソプレシン又はテルリプレシン投与経験は限られており、ショックによる重症の循環不全に対する投与を積極的に推奨することはできない。

(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. 要望書に記載された教科書

1) Civetta, Taylor, and Kirby's Critical Care 4th ed.<sup>企業 21)</sup>

容量負荷後のカテコラミン不応性敗血症性ショックにおいてバソプレシン0.01~0.04 U/minの投与は強力な昇圧作用を発揮することから有益であること、敗血症性ショック患者には相対的にバソプレシンが欠乏した患者が含まれていることが記載されている。またカテコラミン不応性敗血症性ショックに対して、バソプレシンは尿量やクレアチニンクリアランスを改善し、従来型のカテコラミン必要量を減らすとしている。

2. 企業が追加した教科書等

米国の医薬品集である AHFS Drug Information 2011 において、適応外で使用されている効能・効果として、血管拡張性ショックについて記載されているので、追加する。

1) AHFS Drug Information 2011<sup>企業 1)</sup>

Uses: Vasodilatory Shock

Vasopressin may be useful for hemodynamic support as a continuous infusion in vasodilatory shock such as septic shock and sepsis syndrome, if conventional adrenergic vasopressor drugs are ineffective.

敗血症性ショックや敗血症症候群などの血管拡張性ショックにおいて、従来のアドレナリン作動性血管収縮薬で効果不十分な場合、バソプレシンの持

続投与は血行動態の保持に有用である可能性がある。

#### Dosage and Administration: Vasodilatory Shock

Although optimum vasopressin dosage for the treatment of vasodilatory shock remains to be established, clinical studies have reported continuous IV infusion of doses ranging from 0.02-0.1 units/minute. The optimum duration of therapy also remains to be established.

血管拡張性ショックの治療において、バソプレシン至適用量は確立されていないものの、臨床試験で 0.02～0.1 units/min の持続静注の報告がある。治療の最適期間も確立されていない。

<日本における教科書等>

1. 要望書に記載された教科書  
なし

2. 企業が追加した教科書等

1) 日本救急医学会監修. 標準救急医学第4版. 医学書院; 2009.<sup>企業 22)</sup>

感染性ショックではヒドロコルチゾン 200～300 mg/日の併用、バソプレシンが有効な場合がある。敗血症の昇圧剤として、適切な輸液療法と高用量の昇圧剤でも反応の乏しいショックに対するバソプレシンの投与を考慮してもよい。ノルアドレナリンやドパミンに変わるような第一選択薬としての使用は認められない。

#### (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>

Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 に記載されている小児における本剤の位置付けの記載を追加した。

1) Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008<sup>要望 2)</sup>

要望医薬品のエビデンスレベル・推奨グレード: 未確定

以下、抜粋

We suggest that epinephrine, phenylephrine, or vasopressin should not be administered as the initial vasopressor in septic shock (grade 2C). Vasopressin 0.03 units/min may be added to norepinephrine subsequently with anticipation of an effect equivalent to that of norepinephrine alone.

小児に関する記載

In the case of extremely low systemic vascular resistance despite the use of norepinephrine, vasopressin use has been described in a number of case reports.

There is no clear evidence for the use of vasopressin in pediatric sepsis.

小児におけるバソプレシンの使用について明確なエビデンスはない。

<日本におけるガイドライン等>

国内のガイドラインを追加した。

- 1) 社団法人日本麻酔科学会. 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン第3版. 社団法人日本麻酔科学会; 2010.<sup>企業2)</sup>

VIII 循環作動薬 バソプレシン

2) 適応

(6) 血管拡張性ショック、敗血症性ショック

3) 使用方法

(6) 血管拡張性ショック、敗血症性ショック ノルアドレナリンで十分昇圧効果が得られない場合、ノルアドレナリン投与下に 0.03 単位/min の注入速度で持続静注する。

- 2) 日本蘇生協議会, 日本救急医療財団監修. JRC 蘇生ガイドライン 2010. へるす出版; 2011.<sup>企業23)</sup>

第3章 小児の蘇生 8. ショック

4) 血液分布異常性ショックに対する血管作動薬

小児・乳児の血液分布異常性ショックに対して、最適な血管作動薬を推奨するだけの十分なエビデンスはない。Cold shock に対してはミルリノン、あるいはカテコラミン不応性の warm shock にはバソプレシンを副作用に注意しながら考慮してもよい。(class IIa)

(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

医学中央雑誌 Web を使用して、以下の検索式により、敗血症性ショックを含むショックに対するバソプレシン投与に関する報告を検索した (検索対象期間は設定せず [検索日 2011 年 12 月 6 日]) ところ、202 報が抽出された。

検索式: ((Vasopressins/TH or vasopressin/AL) and (ショック/TH or ショック/AL))

202 報のうち、対照群が設定されているか、本薬投与前と比較されており、

本薬の有効性、安全性及び用法・用量が記載されている臨床試験 2 報について要旨を示す。なお、成人のショック患者に関する症例報告として 33 報 74 名、小児ショック患者として 8 報 41 名の報告があった。

#### 1. 企業が追加した臨床試験成績

##### 1) Septic shock 症例における Vasopressin 使用の効果. (日本集中治療医学会雑誌 2010;17 Suppl:357.) 企業 24)

ステロイド未使用の Septic shock 患者を対象として、バソプレシン非使用群 (31 名) とバソプレシン使用群 (24 名) に分けて比較検討した。バソプレシンの投与量は、担当医の判断で使用し、0.01~0.04 U/min の範囲とした。その結果、バソプレシンに 72 時間後の血管収縮薬を減量する効果があると結論できなかった。また 28 日後転帰、退院時転帰、新たな Septic shock の予後改善効果も認められなかった。

##### 2) カテコラミン抵抗性 septic shock に対する vasopressin とエンドトキシン吸着療法の比較. (日本内科学会雑誌 2007;96 Suppl:214.) 企業 25)

カテコラミン抵抗性グラム陰性桿菌 septic shock 患者を対象に、バソプレシンを投与した群 (20 名) とエンドトキシン吸着を行った群 (15 名) に分けて比較検討した。バソプレシンの投与量は 0.02~0.04 U/min。その結果、平均血圧でバソプレシン投与群は開始前 65 mmHg から 24 時間後 86 mmHg に、エンドトキシン吸着群は開始前 73 mmHg から 24 時間後 67 mmHg で、バソプレシン投与群で有意な昇圧効果を認めた (危険率 1%)。バソプレシン投与中に有害事象は認めなかった。

#### (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>

要望効能・効果である「敗血症などによる急性低血圧やショック時の補助治療」について、欧米等 6 カ国ではバソプレシン製剤の効能・効果として承認されていないものの、国際的な診療ガイドラインである **Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008** では、カテコラミン不応性の敗血症性ショックに対する低用量バソプレシン投与の昇圧効果について有効性が示唆されていることが記載されている。敗血症性ショック患者を対象とした無作為化比較試験 (VASST 試験) では、ノルエピネフリン単独投与と比較して、28 日後の死亡率の低下は認められなかったものの、点推定値としてはノルエピネフリン単独投与よりも死亡率は低く、特に軽症患者では 28 日後死亡率の低下が示されている。VASST 試験の事後解析では、腎障害リスクを有する患者では腎不全への進行と死亡率を低下させる可能性が示唆されており、コルチコステロイドが併用された患者に限定した解析では、ノルエピネフリンよりも死亡率が低い可能性が示唆されている。また、



敗血症性ショックに限らず、心臓外科手術後やアナフィラキシーなど、敗血症性ショックと同様の血管拡張性ショックに対する海外の無作為化比較試験において、平均動脈血圧の維持、腎機能の改善、カテコラミン必要量の減少が示されている。

敗血症性ショックを含む血管拡張性ショック患者に低用量バソプレシンを投与したときの安全性については、全身血管抵抗の上昇を昇圧効果の機序としていることから、末梢臓器における循環不全が懸念されている。しかし、胃粘膜二酸化炭素分圧を指標とした検討では消化管灌流は維持されており、皮膚の微小循環への影響も認められなかった。また、低用量バソプレシン投与時に血小板数の減少が報告されているが、血液凝固系への影響は認められていない。この他、総ビリルビンの増加、トランスアミナーゼの増加が報告されている。これらの結果からは、疾患の重篤性を考慮すると、低用量バソプレシンの使用が妨げられるものではないと考えられる。

以上より、敗血症性ショックを含む血管拡張性ショックに対する低用量バソプレシン投与には一定の有用性があると判断される。したがって、効能・効果は「敗血症などによる急性低血圧やショック時の補助治療」とすることが妥当であると考ええる。

ただし、バソプレシンの有効性が認められているのは成人患者についてであり、小児患者での有効性に関する根拠は不十分であると考えられる。また、出血性ショックについては、現段階では無作為化比較試験（VITRIS.at 試験）の結果が公表されておらず、他の血管拡張性ショックとは用法・用量も異なることから、同列に扱うことは適切ではなく、何らかの注意喚起が必要であると考ええる。

#### <要望用法・用量について>

要望用法・用量は「点滴静注：生理食塩水、5%ブドウ糖などで溶解し、0.01～0.04 U/分で持続静注」であり、無作為化比較試験の多くは0.01～0.04 U/minで点滴静注されている。

一方、バソプレシンの2用量（0.033 U/min と 0.067 U/min）を比較した試験成績からは、0.067 U/min 静脈内投与が優れていると報告されており、0.067 U/min 静脈内投与によりバソプレシンの有用性が示唆された試験は複数ある。また、試験の規模は小さいながら、最大用量が0.08 U/minで点滴静注された試験でも、バソプレシンの有効性と安全性が示唆されている。

このため、用法・用量として、「0.01～0.04 単位/分の注入速度での持続的な静脈内注射」は概ね妥当と考えられるものの、用量の上限については、要望学会等の意見の確認が必要と考える。

#### <臨床的位置づけについて>

低用量バソプレシンの有用性のほとんどは、容量負荷及びカテコラミンに不

応の血管拡張性ショック患者で検討されており、容量負荷及びノルエピネフリンやドパミンなどの昇圧薬の効果が不十分な場合に、二次治療として使用されることが妥当と考える。

なお、小児における有効性に関する根拠は不十分であると考えられ、積極的に使用を推奨すべきではないと考える。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

治療対象となる患者集団の特性や検証すべき有効性の指標を考慮すると、臨床試験の実施は困難である。

#### 5. 備考

<その他>

「成人における敗血症などによる急性低血圧やショック時の補助治療」としてバソプレシンを開発するにあたって、上述のとおり臨床試験の実施は困難であると考えられる。一方、欧米等6カ国での承認はなく、日本国内での比較臨床試験成績はないものの、国際的なガイドラインに有用性が示唆される旨の記載があり、海外で実施された比較臨床試験成績から、一定の有用性は示されているものとする。さらに、日本国内及び海外での使用実態として、現時点で広く使用されていると推定されることから、公知申請が可能であるとする。ただし、用量の上限に関しては、要望学会を含む関連学会の間での議論・調整が必要とする。

#### 6. 参考文献一覧

- 要望 1) Russell JA. Management of sepsis. *N Engl J Med.* 2006;355:1699-713.
- 要望 2) Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008;36:296-327.
- 要望 3) Russell JA, Walley KR, Singer J, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2008;358:877-87.
- 要望 4) Dunser MW, Mayr AJ, Ulmer H, et al. The effects of vasopressin on systemic hemodynamics in catecholamine-resistant septic and postcardiotomy shock: a retrospective analysis. *Anesth Analg.* 2001;93:7-13.
- 要望 5) Masutani S, Senzaki H, Ishido H, et al. Vasopressin in the treatment of vasodilatory shock in children. *Pediatr Int.* 2005;47:132-6.
- 要望 6) Treschan T, Peters J. The vasopressin system: physiology and clinical strategies. *Anesthesiology.* 2006;105:599-612.
- 要望 7) Choong K, Kisson N. Vasopressin in pediatric shock and cardiac arrest. *Pediatr Crit Care Med.* 2008;9:372-9.

- 企業 1) American Society of Health-System Pharmacists. AHFS drug information 2011. Bethesda (MD): American Society of Health-System Pharmacists; 2011.
- 企業 2) 社団法人日本麻酔科学会. 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 第3版. 社団法人日本麻酔科学会; 2010.
- 企業 3) Gordon AC, Russell JA, Walley KR, et al. The effects of vasopressin on acute kidney injury in septic shock. *Intensive Care Med.* 2010;36:83-91.
- 企業 4) Russell JA, Walley KR, Gordon AC, et al. Interaction of vasopressin infusion, corticosteroid treatment, and mortality of septic shock. *Crit Care Med.* 2009;37:811-8.
- 企業 5) Torgersen C, Dünser MW, Wenzel V, et al. Comparing two different arginine vasopressin doses in advanced vasodilatory shock: a randomized, controlled, open-label trial. *Intensive Care Med.* 2010;36:57-65.
- 企業 6) Choong K, Bohn D, Fraser DD, et al. Vasopressin in pediatric vasodilatory shock: a multicenter randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:632-9.
- 企業 7) Lauzier F, Lévy B, Lamarre P, et al. Vasopressin or norepinephrine in early hyperdynamic septic shock: a randomized clinical trial. *Intensive Care Med.* 2006;32:1782-9.
- 企業 8) Luckner G, Dünser MW, Stadlbauer KH, et al. Cutaneous vascular reactivity and flow motion response to vasopressin in advanced vasodilatory shock and severe postoperative multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care.* 2006;10:R40.
- 企業 9) Dünser MW, Fries DR, Schobersberger W, et al. Does arginine vasopressin influence the coagulation system in advanced vasodilatory shock with severe multiorgan dysfunction syndrome? *Anesth Analg.* 2004;99:201-6.
- 企業 10) Dünser MW, Mayr AJ, Ulmer H, et al. Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective, randomized, controlled study. *Circulation.* 2003;107:2313-9.
- 企業 11) Patel BM, Chittock DR, Russell JA, et al. Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology.* 2002;96:576-82.
- 企業 12) Malay MB, Ashton RC Jr, Landry DW, et al. Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *J Trauma.* 1999;47:699-703; discussion 703-5.
- 企業 13) Argenziano M, Choudhri AF, Oz MC, et al. A prospective randomized trial of arginine vasopressin in the treatment of vasodilatory shock after left ventricular assist device placement. *Circulation.* 1997;96(9

Suppl):II-286-90.

- 企業 14) Hollenberg SM. Vasoactive drugs in circulatory shock. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:847-55.
- 企業 15) Voleckel WG, Convertino VA, Lurie KG, et al. Vasopressin for hemorrhagic shock management: revisiting the potential value in civilian and combat casualty care. *J Trauma.* 2010;69 Suppl 1:S69-74.
- 企業 16) Póvoa P, Carneiro AH. Adrenergic support in septic shock: a critical review. *Hosp Pract (Minneap).* 2010;38:62-73.
- 企業 17) Raab H, Lindner KH, Wenzel V. Preventing cardiac arrest during hemorrhagic shock with vasopressin. *Crit Care Med.* 2008;36(11 Suppl):S474-80.
- 企業 18) Dünser MW, Torgersen C, Wenzel V. Treatment of anaphylactic shock: where is the evidence? *Anesth Analg.* 2008;107:359-61.
- 企業 19) Levy JH, Adkinson NF Jr. Anaphylaxis during cardiac surgery: implications for clinicians. *Anesth Analg.* 2008;106:392-403.
- 企業 20) Meyer S, Gortner L, McGuire W, et al. Vasopressin in catecholamine-refractory shock in children. *Anaesthesia.* 2008;63:228-34.
- 企業 21) Gabrielli A, Layon AJ, Yu M, editors. Civetta, Taylor, and Kirby's Critical care 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
- 企業 22) 日本救急医学会監修. 標準救急医学第4版. 医学書院; 2009.
- 企業 23) 日本蘇生協議会, 日本救急医療財団監修. JRC 蘇生ガイドライン 2010. へるす出版; 2011.
- 企業 24) 速水元, 永井正一郎, 桜井亜沙子, 他. Septic shock 症例における Vasopressin 使用の効果. *日本集中治療医学会雑誌.* 2010;17 Suppl:357.
- 企業 25) 澤直樹, 乳原善文, 諏訪部達也, 他. カテコラミン抵抗性 septic shock に対する vasopressin とエンドトキシン吸着療法の比較. *日本内科学会雑誌.* 2007;96 Suppl:214.