

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本小児救急医学会 ) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名; ) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名; )	
優先順位	3 位 (全 4 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	バソプレシン (Vasopressin)
	販売名	ピトレシン注射液 20 20 単位
	会社名	第一三共
	国内関連学会	(選定理由)
	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 (要望する効能・効果について記載する。)	心停止 (心室細動、心室頻拍、PEA、心静止)
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	1 回 40 U 静注また骨髄中
	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)
「医療上の必	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)	

<p>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>	<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) 救急蘇生法が発達している現在でもなお、心室細動、無脈性心室頻拍、PEA、心静止は、心停止の主因である。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(致命的な疾患)」に該当すると考える。</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>✓</p> <p><input type="checkbox"/> 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>(1) 本邦の状況</p> <p>本邦成人の Utstein レジストリーによると 2005 年から 2007 年にかけて目撃者のいる心停止 55,271 症例のうち 12,631 症例の初期心電図波形が心室細動によるものであった。またこのうち救急隊到着前に自己心拍が再開した 84 症例を除いた症例の 1 ヶ月生存率は 12-28%、同様に 42,640 症例の初回波形が PEA または心静止の症例での 1 ヶ月生存率は 2-6%と極めて低値であった。こうした中、除細動のほかに積極的薬物療法を考慮すべき状況と考えられた。</p> <p>(2) 現在国内で使用されているエピネフリンについて</p> <p>本邦も海外先進国に習い、心停止(心室細動、無脈性心室頻拍、PEA、心静止)時に使用される薬剤の第一選択はエピネフリンである。しかるにヒトにおいて有意に生存率を上げたというエビデンスの確立はなされておらず、上述の低い生存率と併せて、今後一層生存率の改善に向けた努力が必要である。</p> <p>(3) 要望医薬品バソプレシンについて</p> <p>エピネフリンと異なり非アドレナリン作動性血管収縮薬であるバソプレシンの投与は、エピネフリン単独との比較において生存率を改善する報告が認められ、心停止時における使用を否定するものではない。また北米ガイドラインにおいてもエピネフリンと同等の記載がなされており、エピネフリン以上の効果が期待されうる薬剤と考える。</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>
--	--

	以上より、医療上の有用性の判断基準ウに該当すると考えられる。
備考	

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)	<u>Pitressin®</u>
		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)	<u>Pressyn®, Pressyn® AR</u>	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		

	豪国	販売名（企業名）	Pitressin® Vasopressin Injection
		効能・効果	Prevention and treatment of postoperative abdominal distension, in abdominal radiography, to dispel interfering gas shadows and in diabetes insipidus
		用法・用量	
		備考	
<p>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。）</p>	<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		
	<p>[欧米等6か国での標準的使用内容]</p>		
		<p>欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所 に下線）</p>	
	米国	ガイドライン名	2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care
	効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	<p>If VF/VT persists after delivery of 1 or 2 shocks plus CPR, give a vasopressor (epinephrine every 3 to 5 minutes during cardiac arrest; <u>one dose of vasopressin may replace either the first or second dose of epinephrine—see Box 6).</u> Do not interrupt CPR to give medications.</p> <p>および</p> <p>If the rhythm check confirms asystole or PEA, resume CPR immediately. <u>A vasopressor (epinephrine or vasopressin) may be administered at this time.</u> Epinephrine can be administered approximately every 3 to 5 minutes during cardiac arrest; one dose of vasopressin may be substituted for either the first or second epinephrine dose (Box 10).</p>	
	用法・用量 （または用	40 U / dose IV / IO <u>Because vasopressin effects have</u>	

		法・用量に関連のある記載箇所)	<u>not been shown to differ from those of epinephrine in cardiac arrest, one dose of vasopressin 40 U IV/IO may replace either the first or second dose of epinephrine in the treatment of pulseless arrest (Class Indeterminate).</u>
		ガイドラインの根拠論文	Wenzel V, Krismer AC, Arntz HR, Sitter H, Stadlbauer KH, Lindner KH. A comparison of vasopressin and epinephrine for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. N Engl J Med. 2004; 350(2): 105-13.
		備考	
英国		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	
	独国		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	
	仏国	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	
	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		

	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>

1) 米国国立衛生研究所（National Institutes of Health:NIH）の U.S. Natinal Library of Medicine の文献データベース Pub Med をもとに vasopressin and cardiac arrest で検索をかけた結果 285 文献が照合された。この中で北米ガイドライン（アメリカ心臓学会）に引用されている文献を中心に心肺停止の治療についてヒトにおける有効性と安全性の評価に関連する文献を選択した。

<海外における臨床試験等>

1) バソプレシンとエピネフリンの院外心停止に対する無作為化比較試験

Wenzel V, Krismer AC, Arntz HR, Sitter H, Stadlbauer KH, Lindner KH. A comparison of vasopressin and epinephrine for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. N Engl J Med. 2004; 350(2): 105-13.

背景：バソプレシンとエピネフリンの院外心停止症例における効果を比較する。

方法：40U バソプレシンと 1mg エピネフリンの投与を院外心停止症例に無作為に割り付け、生存入院と生存退院率を比較する。

結果：1186 症例のうち 589 症例がバソプレシンを投与され、597 症例がエピネフリンを投与された。心室細動および PEA の心電図波形にお

いては、両者に有意差を認めなかったが、心静止症例においては、バソプレシン投与群が、生存入院率 (29.0% vs 20.3%、 $p=0.02$ )、生存退院率 (4.7% vs 1.5%、 $p=0.04$ ) を有意に改善した。

2) バソプレシンとエピネフリンの院内心停止症例に対する無作為化比較試験

Stiell IG, Hebert PC, Wells GA, Vandemheen KL, Tang AS, Higginson LA, et al. Vasopressin versus epinephrine for in-hospital cardiac arrest: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2001; 358(9276): 105-9.

背景：バソプレシンとエピネフリンの院内心停止症例における効果を比較する

方法：3重盲検試験にて救急外来受診心停止症例に対して、40Uのバソプレシンと1mgのエピネフリンの効果を比較する

結果：104症例にバソプレシン、96症例にエピネフリンが投与された。1時間後生存率と病院生存退院率とに有意差はなかった。

3) バソプレシンとエピネフリンの組み合わせが、院外心停止症例における予後を改善するか否かを評価するための後方視的検討  
Guyette FX, Guimond GE, Hostler D, Callaway CW. Vasopressin administered with epinephrine is associated with a return of a pulse in out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2004; 63(3): 277-82.

背景：電氣的除細動に反応しない心室細動/無脈性心室頻拍に対してエピネフリン投与の上にバソプレシンの追加が有効であることを検討する。

方法：ピッツバーグ市において2002年から2003年までの間、368症例の心停止症例に対して231症例がエピネフリン単独使用、37症例がバソプレシンの追加使用が行われ、各々の自己心拍再開率や病着時の脈の有無を比較した

結果：バソプレシンあり群が、自己心拍再開率、病着時の自己脈の有無ともに有意に高かった (いずれも  $p<0.001$ )。

	エピネフリン単独	エピネフリン +バソプレシン
自己心拍再開率	25%	43%
病着時の自己脈あり	18%	41%

<日本における臨床試験等>

1) なし

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

1) 心停止症例におけるバソプレシンの効果検討

Aung K, Htay T. Vasopressin for cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med. 2005; 165(1): 17-24.

5つの文献を元にしたメタアナリシスで1,519症例についてバソプレシンとエピネフリンの心停止症例についての効果が検討された。両者において自己心拍再開率、入院前死亡、24時間以内死亡、死亡退院率、神経学的後遺症を残した生存率に有意さは認めなかった。バソプレシンがエピネフリンに勝るとの利益は認められなかった。

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

心停止において、エピネフリンと比較した場合、早期に自己心拍再開に至るとし、バソプレシン (40 units / does IV/IO) が好まれる傾向にあるとしたメタアナリシス研究を紹介し、その上でエピネフリンがガイドライン上、第一選択としながらも初回、2 回目のエピネフリン投与に取って代わりうると記載されている。

<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) 米国心臓学会ガイドライン

Neumer RW, Otto CW, Link MS, et al. Part 8, Adult advanced cardiovascular life support, 2010 American Heart Association Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Circulation 2010; 122:S729-767.

Because the effects of vasopressin have not been shown to differ from those of epinephrine in cardiac arrest, 1 dose of vasopressin 40 units IV/IO may replace either the first or second dose of epinephrine in the treatment of cardiac arrest (Class IIb, LOE A).

要望医薬品バソプレシンのエビデンスレベル A

要望医薬品の推奨グレード Class IIb

心停止中の薬物投与としてエピネフリンの初回、2回目投与の代わりとして使用しても良いと記載されている

<日本におけるガイドライン等>

1) 日本救急医学会

「救急蘇生法の指針（医療従事者用） 監修 日本救急医療財団心肺蘇生法委員会、編著 日本版救急蘇生ガイドライン策定小委員会 III 成人の二次蘇生処置」において、心停止症例（心室細動、無脈性心室頻拍、PEA、心静止）には、バソプレシンを初回投与時のエピネフリンと同等に扱う記載となっている。

(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) なし

(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) 北米を中心に報告されている心停止症例においてエピネフリンと同等またはそれよりも優れている報告が多く、「心停止（心室細動、無脈性心室頻拍、PEA、心静止）」と診断された症例において効果、効能があると判断できる

<要望用法・用量について>

1) 北米ガイドラインと同様、「通常、成人にはバソプレシン 40U を1回静注する、効果がない場合は、3-5分あけて、2回をめどに追加投与しても良い」を要望する

<臨床的位置づけについて>

1) 成人心停止（心室細動、無脈性心室頻拍、PEA、心静止）において、北米ガイドラインと同様、エピネフリンと同等の薬剤と判断でき、蘇生時、エピネフリンの代わりに初回、および2回目に静注または骨髄注が可能と判断できる。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 本邦においても広くその臨床応用がなされているが、日本人における有効性、安全性を実証できるよう臨床試験が必要であると判断される

#### 5. 備考

6. 参考文献一覧

- 1) Neumer RW, Otto CW, Link MS, et al. Part 8, Adult advanced cardiovascular life support, 2010 American Heart Association Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2010; 122:S729-767.
- 2) Wenzel V, Krismer AC, Arntz HR, Sitter H, Stadlbauer KH, Lindner KH. A comparison of vasopressin and epinephrine for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med*. 2004; 350(2): 105-13.
- 3) Stiell IG, Hebert PC, Wells GA, Vandemheen KL, Tang AS, Higginson LA, et al. Vasopressin versus epinephrine for in-hospital cardiac arrest: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2001; 358(9276): 105-9.
- 4) Guyette FX, Guimond GE, Hostler D, Callaway CW. Vasopressin administered with epinephrine is associated with a return of a pulse in out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2004; 63(3): 277-82.
- 5) Aung K, Htay T. Vasopressin for cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2005; 165(1): 17-24.