

(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-162
	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。)	心停止 (心室細動、心室頻拍、PEA、心静止)
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	1回 40 U 静注又は骨髄注
	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)
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 type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) 要望効能・効果である「心停止 (心室細動、心室頻拍、PEA、心静止)」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はいない。日本を含む複数国の蘇生ガイドラインには、初回又は 2 回目のアドレナリン (エピネフリン) の代わりにバソプレシン 40 U 静注を考慮しても良いと記載されているものの、無作為化比較試験やメタアナリシスの結果からは、心停止患者	

	<p>におけるバソプレシン投与の有効性に一貫性は認められない。また、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。このため、「心停止（心室細動、心室頻拍、PEA、心静止）」を効能・効果とすることの妥当性を説明することはできず、開発は困難であると考える。</p>
<p>「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、分類した根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） <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 (上記に分類した根拠) <p><要望書の記載内容></p> <p>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><企業の見解（適応疾患の重篤性の判断根拠）></p> <p>追加なし</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/>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 <input type="checkbox"/>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 <input checked="" type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) <p><要望書の記載内容></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 55271 症例のうち 12631 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 42640 症例の初回波形が PEA 又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、除細動のほか積極的に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</p>

	<p>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 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 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。</p> <p><企業の見解（医療上の有用性の判断根拠）> 日本国内で実施された試験を含む無作為化比較試験、及びメタアナリシスの結果からは、心停止患者に対するバソプレシン投与に一貫した有効性は認められず、比較的規模の大きな無作為化比較試験で認められている有効性は限定的である。このため、エピネフリン以上の効果が期待できるとは考えにくい。また、日本を含む複数国の蘇生ガイドラインで、初回又は2回目のアドレナリン（エピネフリン）の代わりにバソプレシン 40 U 静注を考慮しても良いと記載されているものの、積極的な使用を推奨しているものはない。欧米等6カ国で心停止を効能・効果として承認されている国はなく、標準的療法に位置付けられているとも判断できない。したがって、医療上の有用性の区分はエ「上記の基準に該当しない」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か国での承認状況 （該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。）	<p>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。</p> <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> <p>[欧米等6か国での承認内容]</p> <table border="1" data-bbox="405 1854 1385 1998"> <tr> <td></td> <td colspan="2">欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）</td> </tr> <tr> <td>米国</td> <td>販売名（企業名）</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> </table>		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	
	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）	
		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。）

要望書に記載の米国ガイドライン 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care を最新のガイドラインの記載に変更した。

■米国 □英国 □独国 □仏国 □加国 □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	2010 American Heart Association Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care ^{要望1)}
	効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	Because the effects of vasopressin have not been shown to differ from those of epinephrine in cardiac arrest, 1 dose of <u>vasopressin 40 units IV/IO may replace either the first or second dose of epinephrine in the treatment of cardiac arrest</u> (Class IIb, LOE

			A).
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	Because the effects of vasopressin have not been shown to differ from those of epinephrine in cardiac arrest, 1 dose of <u>vasopressin 40 units IV/IO</u> may replace either the first or second dose of epinephrine in the treatment of cardiac arrest (Class IIb, LOE A).
		ガイドライン の根拠論文	Wenzel V, Krismer AC, Arntz HR, et al. A comparison of vasopressin and epinephrine for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. N Engl J Med. 2004;350:105-13. 要望2)
		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>

<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、心停止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、12 報が抽出された。

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

12 報のうち、バソプレシン濃度測定に関する報告、心停止に至っていない患者を対象とした試験などを除外し、無作為化比較試験の結果として評価可能と考えられる文献 7 報を抽出した。このうち、日本国内で実施された試験結果の 1 報は<日本における臨床試験等>に示し、残る 6 報の要旨を以下に示す。また、要望書に記載のあるレトロスペクティブなコホート研究 1 報を併せて示す。

1. 要望書に記載された臨床試験成績

1) A comparison of vasopressin and epinephrine for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. (N Engl J Med. 2004;350:105-13.)^{要望 2)}: 2010 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care Part 8: adult advanced cardiovascular life support の引用文献番号 275

院外心停止患者を対象として、バソプレシン投与の有効性を、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検討した。バソプレシンは 40 IU 静注、エピネフリンは 1 mg 静注とし、3 分以内に心拍再開が得られなかった場合には、再度同じ薬剤を静注した。さらに心拍再開が得られなかった場合は、救急医の判断でエピネフリン 1 mg を追加で静注した。主要評価項目は生存入院率とし、副次評価項目は生存退院率とした。群間比較は χ^2 検定により解析した。

無作為化された被験者は 1219 名で、薬剤コードを紛失した 33 名は除外した。残る 1186 名のうち、バソプレシン群は 589 名、エピネフリン群は 597 名であった。被験薬投与によって心拍再開が得られず、追加でエピネフリンが投与された被験者は 732 名であり、バソプレシン群は 373 名、エピネフリン群は 359

名であった。

心室細動の被験者での生存入院率はバソプレシン群 46.2%、エピネフリン群 43.0% ($P = 0.48$)、PEA の被験者ではそれぞれ 33.7%、30.5% ($P = 0.65$) であり、有意差は認められなかった。一方、心静止の被験者での生存入院率はバソプレシン群 29.0%、エピネフリン群 20.3% ($P = 0.02$)、生存退院率はバソプレシン群 4.7%、エピネフリン群 1.5% ($P = 0.04$) であり、バソプレシン群で有意に高かった。追加でエピネフリンが投与された被験者での生存入院率はバソプレシン群 25.7%、エピネフリン群 16.4% ($P = 0.002$)、生存退院率はバソプレシン群 6.2%、エピネフリン群 1.7% ($P = 0.002$) であり、バソプレシン群で有意な改善が認められた。脳機能については、両群に差は認められなかった。

心室細動及び PEA 患者では、バソプレシンはエピネフリンと同様の効果を示したが、心静止患者ではバソプレシンはエピネフリンに対して優越性を示した。エピネフリン単独投与と比較して、バソプレシン投与後にエピネフリンを追加投与することで、治療不応性の心停止に対してより有効である可能性がある。

2) Vasopressin versus epinephrine for inhospital cardiac arrest: a randomised controlled trial. (Lancet. 2001;358:105-9.)^{要望 3)}: 2010 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care Part 8: adult advanced cardiovascular life support の引用文献番号 276

成人の院内心停止患者を対象として、バソプレシン投与の有効性を、エピネフリンを対照として多施設無作為化二重盲検（文献上の記述は三重盲検）比較試験で検討した。バソプレシン 40 IU 静注、又はエピネフリン 1 mg 静注を初回昇圧薬とし、心拍再開が得られなかった場合には、エピネフリン 1 mg を 3～5 分間隔で追加静注した。主要評価項目は 1 時間生存率、副次評価項目は生存退院率、及び神経学的機能評価とした。群間比較は χ^2 検定により解析した。

無作為化された被験者は 200 名で、バソプレシン群が 104 名、エピネフリン群が 96 名であった。

生存退院率はバソプレシン群 12%、エピネフリン群 13% ($P = 0.67$ 、群間差の 95% CI = -11.8%～7.8%)、1 時間生存率はそれぞれ 39%、35% ($P = 0.66$ 、群間差の 95% CI = -10.9%～17.0%) であり、群間に差は認められなかった。ミニメンタルステート検査のスコアは、バソプレシン群 36 (最低 19～最高 38)、エピネフリン群 35 (最低 20～最高 40)、脳機能カテゴリースコアの中央値は両群ともに 1 であり、群間に差は認められなかった。

生存率についてエピネフリンを上回るバソプレシンの優位性は認められなかった。院内心停止患者への標準治療としてバソプレシンを推奨することはできず、心停止に対する代替治療としてバソプレシンを推奨する AHA のガイドラインには同意できない。

3) Vasopressin administered with epinephrine is associated with a return of a pulse in out-of-hospital cardiac arrest. (Resuscitation. 2004;63:277-82.)^{要望 4)}

2002年から2003年までの1年間に、ピッツバーグ市内（院外）で医師が立ち会っている状況下で心停止となった患者の医療記録からデータを抽出し、エピネフリン投与後のバソプレシン追加投与の有効性をレトロスペクティブに検討した。

医師立ち会いの状況下で心停止となった患者は298名で、このうち231名（78%）にはエピネフリンが単独で投与され、37名（12%）にはエピネフリンにバソプレシン40Uが追加投与された。30名（10%）には昇圧薬は投与されなかった。

昇圧薬が投与された268名のうち、心拍再開が得られたのは74名（28%）、来院時の生存は56名（21%）であった。心拍再開と関連が認められた因子は、目撃者がある場合、バイスタンダーによる心肺蘇生、初期心電図波形が心室細動又は無脈性心室頻拍であった。エピネフリンに対するバソプレシンの追加投与がされた患者では、心拍再開率及び生存来院率が高かった。

バソプレシンのエピネフリンに対する追加投与は、院外での心停止患者での循環機能改善に関連していた。

2. 企業が追加した臨床試験成績

1) Vasopressin, epinephrine, and corticosteroids for in-hospital cardiac arrest. (Arch Intern Med. 2009;169:15-24.)^{企業 1)}

成人の院内心停止患者を対象として、バソプレシンの有効性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20IU及びエピネフリン1mg静注、又はプラセボ及びエピネフリン1mg静注を初回昇圧薬とし、初回投与時のみバソプレシン群にはメチルプレドニゾロン40mgを投与した。2～3分以内に心拍再開が得られなかった場合には、再度割り付けられた薬剤を投与し、最大5回まで投与した。被験薬投与後にさらに昇圧薬の投与が必要な場合は、エピネフリンを追加投与した。蘇生後のショックにはストレス用量のヒドロコルチゾン（1日300mg）を最長7日間投与した。主要評価項目は15分以上の心拍再開率、及び生存退院率とした。カテゴリカルデータには χ^2 検定又はFisherの直接確率計算法を用い、連続データには対応のないt検定又はMann-Whitney U検定を使用した。蘇生後のショックについては線形混合モデルを用いて解析した。

無作為化された被験者は連続例100名で、バソプレシン群は48名、プラセボ群は52名であった。蘇生後にショックの治療を受けたのはバソプレシン群27名、プラセボ群15名であった。

心拍再開率はバソプレシン群81% (39/48)、プラセボ群52% (27/52)であり、バソプレシン群で有意に高く ($P=0.003$)、生存退院率はそれぞれ19% (9/48)、4% (2/52)とバソプレシン群で有意に改善した ($P=0.02$)。蘇生後にショック

の治療を受けた被験者での生存退院率は、バソプレシン群 30% (8/27)、プラセボ群 0% (0/15) とバソプレシン群で有意な改善が認められ ($P = 0.02$)、バソプレシン群では血行動態、中心静脈血酸素飽和度、臓器不全が認められない期間の改善が認められた。有害事象の発現に両群の差はなかった。

院内心停止患者に対して、救命処置中はバソプレシン、エピネフリン及びメチルプレドニゾロンを、蘇生後のショックに対してはストレス用量のヒドロコルチゾンを投与することで、生存率の改善が認められた。

2) Vasopressin and epinephrine vs. epinephrine alone in cardiopulmonary resuscitation. (N Engl J Med. 2008;359:21-30.)^{企業 2)}

成人の院外心停止患者を対象として、バソプレシンの有効性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 40 IU 及びエピネフリン 1 mg 静注、又はエピネフリン 1 mg 静注を初回昇圧薬とし、3 分以内に心拍再開が得られなかった場合には再度割り付けられた薬剤を投与した。さらに 3 分以内に心拍再開が得られなかった場合、救急医の判断でエピネフリンを追加投与した。主要評価項目は生存入院率とし、副次評価項目は生存退院率、神経学的機能の回復、及び 1 年後の生存率とした。解析には Mantel-Haenszel χ^2 検定、Fisher の直接確率計算法、対応のある t 検定、Mann-Whitney U 検定を用いた。

無作為化された被験者は 2894 名で、バソプレシン群は 1442 名、プラセボ群は 1452 名であった。被験者背景は、バソプレシン群に男性が多かった ($P = 0.03$) 以外に、群間の偏りは認められなかった。

生存入院率 (バソプレシン群 20.7%、プラセボ群 21.3% [以下同順]、死亡の相対リスク [RR] = 1.01、95%CI = 0.97~1.05)、心拍再開率 (28.6%、29.5%、RR = 1.01、95%CI = 0.97~1.06)、生存退院率 (1.7%、2.3%、RR = 1.01、95%CI = 1.00~1.02)、1 年後生存率 (1.3%、2.1%、RR = 1.01、95%CI = 1.00~1.02)、退院時の神経学的機能の回復 (37.5%、51.5%、RR = 1.29、95%CI = 0.81~2.06) であり、投与群間に差は認められなかった。

院外心停止患者の救命処置中にバソプレシンとエピネフリンを併用投与したとき、エピネフリン単独投与と比較して転帰の改善は認められなかった。

3) Usefulness of vasopressin administered with epinephrine during out-of-hospital cardiac arrest. (Am J Cardiol. 2006;98:1316-21)^{企業 3)}

成人の非外傷性院外心停止患者で心肺蘇生中に 1 回以上エピネフリン静注を受けた患者を対象として、バソプレシンの有効性をプラセボ対照無作為化比較試験で検討した。初回エピネフリン投与後速やかに無作為割付を行い、バソプレシン 40 IU、又はプラセボを投与した。被験薬投与後に、医師の判断でオープンラベルのバソプレシン追加投与は許容されていた。主要評価項目は心拍再開率と生存入院率とし、副次評価項目は生存期間とした。単変量の比較には χ^2 検定を用い、共変量の調整には多変量ロジスティック回帰分析を用いた。

無作為化された被験者は 325 名で、バソプレシン群は 167 名、プラセボ群は 158 名であった。医師の判断でオープンラベルのバソプレシン追加投与が行われた被験者は、バソプレシン群 27 名、プラセボ群 19 名であった。

心拍再開率はバソプレシン群 31%、プラセボ群 30%、生存入院率はそれぞれ 19%、23%であり、両群とも同程度であった。サブグループ解析の結果、及び共変量による調整後の結果も同様であった。オープンラベルのバソプレシン追加投与が行われた被験者を除外した場合、又はバソプレシン群として解析した場合も同様の結果であった。生存期間にも群間の差は認められなかった。

成人の非外傷性院外心停止患者に、エピネフリンにバソプレシンを追加投与しても心拍再開率の上昇は認められなかった。

4) Randomised comparison of epinephrine and vasopressin in patients with out-of-hospital ventricular fibrillation. (Lancet. 1997;349:535-7.)^{企業 4)}

院外発症した電氣的除細動に不応の心室細動患者を対象に、バソプレシンの有効性を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検討した。バソプレシン 40 IU 静注、又はエピネフリン 1 mg 静注を初期治療薬とし、被験薬投与の 60~90 秒後に直流ショックを実施した。心拍再開が得られなかった場合は、エピネフリン投与を含む、標準的な救命処置を行った。評価項目は生存入院率、24 時間生存率、生存退院率、神経学的予後 (Glasgow coma scale) とした。カテゴリカルデータには χ^2 検定を、連続データには対応のある t 検定を用いて解析した。

無作為化された被験者は 40 名で、各群 20 名であった。

生存入院率はバソプレシン群 70% (14/20)、エピネフリン群 35% (7/20) であった ($P = 0.06$)。24 時間生存率はそれぞれ 60% (12/20)、20% (4/20) であった ($P = 0.02$)。生存退院率はそれぞれ 40% (8/20)、15% (3/20) であった ($P = 0.16$)。退院時の神経学的予後は両群で同様であった (Glasgow coma scale、バソプレシン群 10.7 [平均誤差 3.8]、エピネフリン群 11.7 [1.6]、 $P = 0.78$)。

院外発症した心室細動患者にバソプレシンを投与したとき、エピネフリンと比較して、蘇生に成功して 24 時間生存した患者が有意に多かった。

<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、心停止に対するバソプレシン投与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 ((心停止/TH or 心停止/AL) or (蘇生/TH or 蘇生/AL))) and (RD=ランダム化比較試験 and CK=ヒト)

PubMedにて抽出された1報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

なし

2. 企業が追加した臨床試験成績

1) Reduced effectiveness of vasopressin in repeated doses for patients undergoing prolonged cardiopulmonary resuscitation. (Resuscitation. 2009;80:755-61.)^{企業⁵⁾}

院外心停止患者を対象として、バソプレシン反復投与の有効性を、エピネフリンを対照として無作為化比較試験で検討した。バソプレシン 40 IU 静注、又はエピネフリン 1 mg 静注を初回昇圧薬とし、5～10 分以内に心拍再開が得られなかった場合には、再度割り付けられた薬剤を投与し、最大 4 回まで投与した。主要評価項目は退院時の脳機能カテゴリー（1 [機能良好] 又は 2 [中等度障害]）とした。群間比較には Fisher の直接確率計算法を用い、心拍再開について年齢、心停止の目撃者、バイスタンダーによる心肺蘇生の有無、初期心電図波形を予測因子とした多変量ロジスティック回帰分析を用いて解析した。

無作為化された被験者は 534 名で、選択基準から外れた被験者 198 名を除外した 336 名を解析対象とした。バソプレシン群は 178 名、エピネフリン群は 158 名であった。

心拍再開率（バソプレシン群 28.7%、エピネフリン群 26.6%、以下同順）、24 時間生存率（16.9%、20.3%）、生存退院率（5.6%、3.8%）に群間の差は認められなかった。心拍再開率のサブグループ解析では、目撃者がある場合（48.1%、27.8%、 $P = 0.010$ ）又はバイスタンダーによる心肺蘇生を受けている場合

（68.0%、38.5%、 $P = 0.033$ ）にバソプレシン群で高かった。サブグループ解析に独立した予測因子を組み入れた場合、バソプレシン投与の予後への影響は認められなかった。

エピネフリンを追加投与することなくバソプレシンのみを反復投与したとき、生存率はエピネフリンと同程度であった。

(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心停止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、15 報が抽出された。

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

15 報のうち、文献発表時点で公表されていた非臨床試験又は臨床試験成績が

単に要約されているのみの総説は除外し、システマティックレビューの結果、又はメタアナリシスの結果が報告されている文献2報を抽出した。以下に要旨を示す。

1. 要望書に記載された総説

1) Vasopressin for cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. (Arch Intern Med. 2005;165:17-24.)^{要望5)}: 2010 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care Part 8: adult advanced cardiovascular life support の引用文献番号 277

MEDLINE (1996～2004年)、EMBASE (1974～2004年)、及び Cochrane Central Register of Controlled Trials (2003年第4四半期)などを使用し、vasopressin、heart arrest、asystole、ventricular fibrillation、cardiopulmonary resuscitation、advanced cardiac life support、及びこれらの類義語・関連語を用いてシステマティックレビューを実施し、心停止の患者を対象としてバソプレシンとエピネフリンを比較した無作為化比較試験を検索した。5報の文献が選択され、1591名のデータを用いてメタアナリシスを実施した。試験の質を評価し、データを抽出して、ランダム・エフェクトモデルを用いて併合データの推定値を算出した。

バソプレシン群とエピネフリン群の間で、以下の評価項目に統計学的な有意差は認められなかった。

心拍再開の不成功	(リスク比 [RR] = 0.81、95% CI = 0.58～1.12)
入院前死亡	(RR = 0.72、95% CI = 0.38～1.39)
24時間以内の死亡	(RR = 0.74、95% CI = 0.38～1.43)
退院前死亡	(RR = 0.96、95% CI = 0.87～1.05)
死亡及び神経学的後遺症	(RR = 1.00、95% CI = 0.94～1.07)

心調律による退院前死亡率のサブグループ解析においても統計学的な有意差は認められず、心室細動又は心室頻拍では RR = 0.97 (95% CI = 0.79～1.19)、PEA では RR = 1.02 (95% CI = 0.95～1.10)、心静止では RR = 0.97 (95% CI = 0.94～1.00)であった。

心停止においてバソプレシンがエピネフリンに対して明らかに優れる点はなかった。Guidelines for Advanced Cardiac Life Support は、より明確な臨床データやバソプレシンの優越性を示すデータが得られるまで、蘇生の手順にバソプレシンを推奨すべきではない。

2. 企業が追加した総説

1) Vasopressin or epinephrine for out-of-hospital cardiac arrest. (Ann Emerg Med. 2006;48:86-97.)^{企業6)}

MEDLINE (1996～2004年)、EMBASE (1980～2004年)、及び Cochrane Library

(2004年)などを使用し、vasopressin、epinephrine、cardiac arrest、heart arrestを用いてシステマティックレビューを実施し、成人の非外傷性心停止患者を対象としてバソプレシンとエピネフリンの生存率又は神経学的な転帰を比較した無作為化比較試験とメタアナリシスを検索した。質の高い無作為化比較試験が3報、厳密なメタアナリシスが1報選択された。ランダム・エフェクトモデルを用いて併合データの推定値を算出した。

生存率及び神経学的な転帰について、バソプレシンがエピネフリンを上回るという一貫した結果は得られなかった。サブグループ解析では、心静止のサブグループでは、他の心調律のサブグループとは異なり、バソプレシンがエピネフリンを上回った。しかし、他の同様の試験の結果と一貫性がない結果であり、統計学的に有意な結果でもなく、事前に計画していないサブグループ解析の多重比較によるものと考えられ、妥当な生物学的な説明は困難である。

無作為化比較試験の成績からは、成人の非外傷性心停止患者の生存率又は神経学的な転帰について、バソプレシンがエピネフリンよりも優れるという結果は得られなかった。

(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. 要望書に記載された教科書等

1) Civetta, Taylor, and Kirby's Critical care. 4th ed 企業7)

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。

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、心肺機能蘇生について記載されているので、追加する。

1) AHFS Drug Information 2011 企業8)

Uses: Cardiopulmonary Resuscitation

The American Heart Association (AHA) states that vasopressin (arginine vasopressin) is used for its vasopressor effects as a nonadrenergic peripheral vasoconstrictor and one dose of vasopressin may replace the first or second dose of epinephrine in the treatment of ventricular fibrillation, pulseless ventricular tachycardia, asystole, or pulseless electrical activity in advanced cardiovascular life support (ACLS) during cardiopulmonary resuscitation (CPR).

バソプレシン(アルギニンバソプレシン)は非アドレナリン作動性血管収

縮薬として使用されており、心肺機能蘇生時の心室細動、無脈性心室頻拍、PEA、心静止の治療において、エピネフリンの初回、2回目投与の代わりに使用できる可能性があるとして AHA は述べている。

Dosage and Administration: Cardiopulmonary Resuscitation

For use as a vasopressor in the management of ventricular fibrillation, pulseless ventricular tachycardia, pulseless electrical activity, or asystole associated with cardiac arrest in advanced cardiovascular life support (ACLS) during cardiopulmonary resuscitation (CPR), the recommended adult dose of vasopressin is 40 units, given by IV or intraosseous injection as a single dose, and may replace the first or second dose of epinephrine.

心肺機能蘇生時の心室細動、無脈性心室頻拍、PEA、心静止の治療において、エピネフリンの初回、2回目投与の代わりに、成人にはバソプレシンの1回40単位の静脈内又は骨髄内投与を推奨する。

<日本における教科書等>

1. 要望書に記載された教科書等

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.^{企業⁹⁾}

心肺停止への二次救命処置における薬物治療の主体は、昇圧薬（エピネフリン、バソプレシン）と抗不整脈薬（リドカイン、ニフェカラン、アミオダロン）である。心肺蘇生時のバソプレシン投与はエピネフリンと同様に血管収縮作用により冠灌流圧の増加をもたらす、心拍を再開させる効果を有する。心肺蘇生時に投与した場合の救命効果は、エピネフリンとバソプレシンで同等なので、バソプレシンをエピネフリンの代わりに投与することがガイドラインで認められている。バソプレシンの用量・用法は40単位を1回のみ静注する。

2) 日本救急医学会監修. 救急診療方針改訂第4版. へるす出版; 2011.^{企業¹⁰⁾}

アドレナリンの初回投与あるいは2回目の投与をバソプレシン40単位の1回投与で置き換えることができる。バソプレシンが無効の場合は3～5分後にアドレナリン投与を行う。バソプレシンには自己心拍再開率を向上させるなど、アドレナリンと同様の短期的効果が期待できるが、アドレナリンを上回る効果は証明されていない。

(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>

1. 要望書に記載された海外ガイドライン

- 1) 米国心臓学会ガイドライン: Part 8: Adult advanced cardiovascular life support: 2010 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. (Circulation 2010;122:S729-67.)^{要望 1)}

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。

2. 企業が追加した海外ガイドライン

- 1) 国際ガイドライン: Part 8: Advanced life support: 2010 International consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. (Circulation. 2010;122:S345-421.)^{企業 11)}

Although there is evidence that vasopressors (epinephrine or vasopressin) may improve ROSC and short-term survival, there is insufficient evidence to suggest that vasopressors improve survival to discharge and neurological outcome. There is insufficient evidence to suggest the optimal dosage of any vasopressor in the treatment of adult cardiac arrest. Given the observed benefit in short-term outcomes, the use of epinephrine or vasopressin may be considered in adult cardiac arrest.

血管収縮薬（アドレナリンあるいはバソプレシン）が ROSC 率と短期間の生存率を改善させるというエビデンスは存在するものの、それらの血管収縮薬が生存退院や神経学的転帰を改善させる根拠には乏しい。短期的な効果が認められることから、成人の心停止例でアドレナリンとバソプレシンの投与を考慮してもよい。

- 2) ヨーロッパ蘇生協議会: Section 4. Adult advanced life support, European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2010. (Resuscitation. 2010;81:1305-52.)^{企業 12)}

Despite the absence of data demonstrating an increase in long-term survival, adrenaline has been the standard vasopressor in cardiac arrest. It was agreed that there is currently insufficient evidence to support or refute the use of any other vasopressor as an alternative to, or in combination with, adrenaline in any cardiac arrest rhythm to improve survival or neurological outcome.

長期間の生存率を改善したデータはないものの、心停止時の血管収縮薬としてアドレナリンの標準的な使用が推奨されている。アドレナリンの代替として他の昇圧薬を用いること、又は併用することをサポートする十分なエビデンスはない。

- 3) オーストラリア・ニュージーランド蘇生協議会: Guideline 11.5; Medications adult cardiac arrest. December 2010.^{企業 13)}

Vasopressin is an alternative vasopressor to adrenaline, but at this stage there is insufficient evidence to support or refute the use of vasopressin as an alternative to, or in combination with, adrenaline in any cardiac arrest rhythm.

心停止時にバソプレシンをアドレナリンの代替として使用すること、又は併用することをサポート又は異議を唱えるエビデンスは不足しているものの、バソプレシンはアドレナリンの代替血管収縮薬である。

<日本におけるガイドライン等>

1. 要望書に記載された国内ガイドライン

- 1) 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 14)}

第2章 成人の二次救命処置 [3] 心停止中の循環補助

2. 血管収縮薬

血管収縮薬 (アドレナリンあるいはバソプレシン) が ROSC 率と短期間の生存率を改善させるというエビデンスは存在するものの、それらの血管収縮薬が生存退院や神経学的転帰を改善させるという根拠には乏しい。また成人の心停止において、どの血管収縮薬も適切な投与量を示したエビデンスは不十分である。

短期的な効果が認められることから、成人の心停止例でアドレナリンとバソプレシンの投与を考慮してもよい。(class IIb)

2. 企業が追加した国内ガイドライン

- 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.^{企業 15)}

VIII 循環作動薬 バソプレシン

2) 適応

- (5) 救急医療における適応

3) 使用方法

- (5) 救急医療における適応 心肺蘇生時、初回又は2回目のアドレナリンの代わりに40単位を静注する。

(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

医学中央雑誌 Web を使用して、以下の検索式により、心停止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、139 報が抽出された。

検索式: (Vasopressins/TH or vasopressin/AL) and ((心停止/TH or 心停止/AL) or (蘇生/TH or 蘇生/AL))

139 報のうち、対照群が設定されており、本薬の有効性、安全性及び用法・用量が記載されている 4 報について、以下に要旨を示す。なお、症例報告として 8 報 8 名の報告があった。

1. 企業が追加した臨床試験成績

1) Efficacy of vasopressin administration in the resuscitation of out-of-hospital cardiopulmonary arrest patients. (医療. 2009;63:380-5.) 企業¹⁶⁾

目撃のある成人の院外心肺停止症例を対象に、バソプレシン及びアドレナリン併用群とアドレナリンのみによる対照群に交互法で割り付けた。バソプレシン併用群では初回アドレナリン 1 mg 投与時に、バソプレシン 40 mg 静注を同時投与し、その後はアドレナリン 1 mg のみを 3 分おきに投与した。対照群はアドレナリン 1 mg のみを 3 分おきに投与した。

2 年間で組み入れられた患者は、バソプレシン群は 47 名、対照群は 37 名で、両群間の患者背景に有意差は認められなかった。バソプレシン群では 18 名で心拍再開し、再開率 38.2%であったが、1 ヶ月以上の生存者はいなかった。一方、対照群では 9 名で心拍再開し、再開率 24.3%で、1 ヶ月以上の生存者は 2 名であった。バソプレシン群の心拍再開率は、対照群に比べ有意に高かった ($P < 0.05$)。しかし、長期生存率では有意差は認められなかった。

2) 来院時心肺停止に対するバソプレシンの治療効果の検討. (日本救急医学会雑誌. 2003;14:592.) 企業¹⁷⁾

来院時心肺停止症例を対象に、1 年間の前半はバソプレシンを使用せず (非使用群: 85 名)、後半の患者 (16 歳以上 80 歳未満の非外傷性) にはバソプレシンを使用 (使用群: 57 例) して、比較検討した。バソプレシンは初回 40 単位、エピネフリン 1 mg とともに静注した。その結果、心拍再開率は非使用群で 38.8%、使用群で 24.6%であった。

3) CPA 症例に対する vasopressin 使用の試み. (日本救急医学会関東地方会雑誌. 2001;22:136-7.) 企業¹⁸⁾

70 歳以上の非外傷性来院時心肺停止患者を対象として、バソプレシン及びエ

ピネフリン併用群（15名）とエピネフリン単独群（47名）に分けて比較検討した。バソプレシン併用群では初回エピネフリン1mg投与時に、バソプレシン40U静注を同時投与し、その後はエピネフリン1mgのみを5分おきに4回（4回目はバソプレシン20Uを併用投与）まで投与した。対照群はエピネフリン1mgのみを5分おきに4回まで投与した。その結果、バソプレシン併用群は心拍再開率で高い傾向を示したが、蘇生、救命、社会復帰を含めて両群間に統計学的に有意差はなかった。

4) 来院時心停止症例に対してエピネフリンとバソプレシンの併用は効果があるか。（日本救急医学会雑誌. 2001;12:569.）^{企業19)}

来院時心肺停止症例を対象として、バソプレシン及びエピネフリン併用群（216名）とエピネフリン単独群（210名）に分けて比較検討した。バソプレシン併用群では心拍再開は74名、入院は55名、1日生存は16名であり、社会復帰に至った症例はなかった。エピネフリン単独群では心拍再開は58名、入院は52名、1日生存は27名で社会復帰に至った症例は2名であった。エピネフリン単独群で1日以上長期生存者数が多い傾向にあった。

（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「心停止（心室細動、心室頻拍、PEA、心静止）」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。

米国心臓学会のガイドライン及びJRC蘇生ガイドラインでは、成人の心肺蘇生時に、初回又は2回目のアドレナリン（エピネフリン）の代わりにバソプレシン40U静注を考慮しても良いと記載されており、オーストラリア・ニュージーランド蘇生協議会のガイドラインにもバソプレシンがアドレナリンの代替昇圧薬であることが記載されているものの、ヨーロッパ蘇生協議会のガイドラインではアドレナリンの標準的な使用のみが推奨されている。バソプレシンがアドレナリンの代替昇圧薬となりうると記載されているガイドラインであっても、エビデンスが乏しいとされており、積極的な使用を推奨しているものではない。

日本国内で実施された試験を含む無作為化比較試験の結果からは、心停止患者に対するバソプレシン投与に一貫した有効性は認められない。心静止患者ではバソプレシン投与により生存入院率、生存退院率がアドレナリン投与時よりも向上したとの報告や、バソプレシンとアドレナリンの併用により心拍再開率や生存退院率がアドレナリン単独投与よりも改善したとの報告、心室細動患者ではバソプレシン投与により24時間生存率がアドレナリン投与時より多かったとの報告がある。しかし、心室細動とPEAの患者では生存入院率と生存退院率にバソプレシン投与とアドレナリン投与に差はないとの報告や、バソプレシ

ンとアドレナリンの併用はアドレナリン単独投与と比較して生存入院率、心拍再開率、生存退院率、1年後生存率に差はないとする報告、アドレナリン投与後にバソプレシンを追加投与した場合に、生存入院率、心拍再開率、生存期間の向上は認められないといった報告がある。したがって、心停止患者に対するバソプレシン投与の有効性が示されている試験成績は、限定的である。システマティックレビューを行ったメタアナリシスの結果からも、バソプレシンがアドレナリンと比較して優れるとの結果は得られていない。

日本国内では JRC 蘇生ガイドラインにバソプレシンの投与を考慮しても良いと記載されており、一定の臨床使用はなされているものと考えられる。

バソプレシンを心停止患者に投与した場合に、アドレナリンと同程度の短期的な有効性が得られる可能性はあるものの、これまでに報告された無作為化比較試験の結果に一貫性は認められないことから、「心停止（心室細動、心室頻拍、PEA、心静止）」を効能・効果とすることの妥当性を説明することは困難であると考ええる。

<要望用法・用量について>

要望用法・用量は「1回 40 単位静注又は骨髄注」であるが、これまでに報告された無作為化比較試験の結果に一貫性は認められず、適切な用法・用量を設定することは困難であると考ええる。

<臨床的位置づけについて>

バソプレシンを心停止患者に投与した場合に、アドレナリンと同程度の短期的な有効性が得られる可能性はあるものの、初回又は2回目の昇圧薬として、その使用を積極的に推奨することは困難であると考ええる。

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>

なし

6. 参考文献一覧

要望 1) Neumar RW, Otto CW, Link MS, et al. 2010 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care part 8: adult advanced cardiovascular life support. *Circulation*. 2010;122:S729-67.

要望 2) Wenzel V, Krismer AC, Arntz HR, et al. A comparison of vasopressin and

- epinephrine for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. (N Engl J Med. 2004;350:105-13.)
- 要望 3) Stiell IG, Hébert PC, Wells GA, et al. Vasopressin versus epinephrine for inhospital cardiac arrest: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2001;358:105-9.
- 要望 4) Guyette FX, Guimond GE, Hostler D, et al. Vasopressin administered with epinephrine is associated with a return of a pulse in out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2004;63:277-82.
- 要望 5) Aung K, Htay T. Vasopressin for cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2005;165:17-24.
- 企業 1) Mentzelopoulos SD, Zakynthinos SG, Tzoufi M, et al. Vasopressin, epinephrine, and corticosteroids for in-hospital cardiac arrest. *Arch Intern Med*. 2009;169:15-24.
- 企業 2) Gueugniaud PY, David JS, Chanzy E, et al. Vasopressin and epinephrine vs. epinephrine alone in cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med*. 2008;359:21-30.
- 企業 3) Callaway CW, Hostler D, Doshi AA, et al. Usefulness of vasopressin administered with epinephrine during out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Cardiol*. 2006;98:1316-21
- 企業 4) Lindner KH, Dirks B, Strohmenger HU, et al. Randomised comparison of epinephrine and vasopressin in patients with out-of-hospital ventricular fibrillation. *Lancet*. 1997;349:535-7.
- 企業 5) Mukoyama T, Kinoshita K, Nagao K, et al. Reduced effectiveness of vasopressin in repeated doses for patients undergoing prolonged cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2009;80:755-61.
- 企業 6) Wyer PC, Perera P, Jin Z, et al. Vasopressin or epinephrine for out-of-hospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med*. 2006;48:86-97.
- 企業 7) Gabrielli A, Layon AJ, Yu M, editors. Civetta, Taylor, and Kirby's Critical care 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
- 企業 8) American Society of Health-System Pharmacists. AHFS drug information 2011. Bethesda (MD): American Society of Health-System Pharmacists; 2011.
- 企業 9) 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 10) 日本救急医学会監修. 救急診療方針改訂第4版. へるす出版; 2011.
- 企業 11) Morrison LJ, Deakin CD, Morley PT, et al. Part 8, Advanced life support, 2010 International consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Circulation* 2010;122:S345-421.

- 企業 12) Deakin CD, Nolan JP, Soar J, et al. Section 4. Adult advanced life support, European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2010. Resuscitation. 2010;81:1305-52.
- 企業 13) Australian resuscitation council/New Zealand resuscitation council guidelines [Internet]. The Australian Resuscitation Council Online [cited 2011 Dec 19]. Available from: <http://www.resus.org.au/>.
- 企業 14) 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 15) 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 16) Takahashi T, Harada M, Uenohara K, et al. Efficacy of vasopressin administration in the resuscitation of out-of-hospital cardiopulmonary arrest patients. 医療. 2009;63:380-5.
- 企業 17) 八木正晴, 森脇寛, 三原結子, 他. 来院時心肺停止に対するバソプレシンの治療効果の検討. 日本救急医学会雑誌. 2003;14:592.
- 企業 18) 伊藤敏孝, 則尾弘文, 齋藤大蔵, 他. CPA 症例に対する vasopressin 使用の試み. 日本救急医学会関東地方会雑誌. 2001;22:136-7.
- 企業 19) 岡田保誠, 山口和将, 石田順朗, 他. 来院時心停止症例に対してエピネフリンとバソプレシンの併用は効果があるか. 日本救急医学会雑誌. 2001;12:569.