

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	2 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。)	敗血症などによる急性低血圧やショック時の 補助治療
	用法・用量 (要望する用法・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)

<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、該当すると考えた根拠について記載する。）</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>✓ <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</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</p> <p>（上記の基準に該当すると考えた根拠）</p> <p>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%におよぶ（Russell JA. Management of sepsis. N Engl J Med. 2006; 355(16): 1699-713.）。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）敗血症の状況</p> <p>上述の通り、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。</p> <p>（2）現在国内で使用可能な昇圧薬</p> <p>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、本剤の使用のみでは、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基に容量、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。</p> <p>（3）要望薬バソプレシンについて</p> <p>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</p>
--	---

	<p>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> <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 <b>International Surviving sepsis campaign committee</b> 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「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>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>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>	<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 か国での承認内容]</p>	
	<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>	
米国	販売名 (企業名)	Pitressin®
	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）	Pressyn®, Pressyn® AR
		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			
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 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に下線）	
米国	ガイドライン名	Surviving sepsis Campaign : International guidelines for management of severe sepsis and septic shock : 2008	
	効能・効果（または効能・効果に関連のある記載箇所）	Vasopressin levels in septic shock have been reported to be lower than anticipated for a 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> Terlipressin has similar	

			<p>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 relative vasopressin deficiency 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 a priori 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 <math>\geq 15</math> 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</p>	<p>0.03 U / min We suggest that epinephrine, phenylephrine, or vasopressin should</p>

		記載箇所)	not be administered as the initial vasopressor in septic shock (grade 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, Gordon AC, Hebert PC, Cooper DJ, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. N Engl J Med. 2008; 358(9): 877-87.
		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) 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 septic shock で検索をかけた結果 411 文献が照合された。この中で上記ガイドラインに引用されている文献を中心に敗血症性ショック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) 敗血症性ショック患者におけるバソプレシンとノルエピネフリン静注の比較

Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hebert PC, Cooper DJ, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. N Engl J Med. 2008; 358(9): 877-87.

背景：カテコラミン不応性の敗血症性ショックにおけるバソプレシンの効果を評価する。

方法：多施設、二重盲検比較試験、敗血症性ショック症例に少なくともノルエピネフリン5µg/minを投与した上で無作為にバソプレシン 0.01-0.03u/min またはノルエピネフリン5-15µg/minを加えて28日死亡



率を比較する。

結果：778症例が登録され、396症例がバソプレシン群、382症例がノルエピネフリン症例に振り分けられた。両群間で28日死亡率に有意さは認めず（35.4%、39.3%、 $p=0.26$ ）、同様に90日死亡率も差がなかった。また重篤な副作用発現率も有意差はなかった（10.3%、10.5%、 $p=0.05$ ）サブ解析においては、重症敗血症性ショックでは有意差がないものの、軽症症例においてはノルエピネフリン投与群に比較してバソプレシン投与群は死亡率が低い傾向にあった（26.5%、35.7%、 $p=0.05$ ）。

2) カテコラミン不応性敗血症性ショックおよび心臓外科術後ショックにおけるバソプレシンの血行動態への影響の後方視的検討

Dunser MW, Mayr AJ, Ulmer H, Ritsch N, Knotzer H, Pajk W, et al. The effects of vasopressin on systemic hemodynamics in catecholamine-resistant septic and postcardiotomy shock: a retrospective analysis. *Anesth Analg*. 2001; 93(1): 7-13.

背景：カテコラミン不応性敗血症性ショックおよび心臓外科術後ショック症例におけるバソプレシンの血行動態への影響の後方視的検討する方法：カテコラミン不応性敗血症性ショック35症例および心臓外科術後ショック25症例のバソプレシン投与前後の酸塩基平衡、血行動態を評価。結果：投与により29%の血圧上昇、56%の血管抵抗の上昇、24%の心拍減少、11%の肺血圧の減少、1回拍出量は不変。72%でノルエピネフリンの必要量の低下を認め、バソプレシンは血圧低下の改善に有効であった。

3) Choong K, Kisson N. Vasopressin in pediatric shock and cardiac arrest. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9:372-379.

小児の血管拡張性ショックにおいてバソプレシン投与に関して、文献的検討を行った研究。観察研究では、バソプレシンで血圧の上昇がみられた。投与量としては、0.0001-0.008 U/kg/minと幅が広い。

<日本における臨床試験等>

1) 小児血管拡張性ショックにおけるバソプレシン治療  
Masutani S, Senzaki H, Ishido H, Taketazu M, Matsunaga T, Kobayashi T, et al. Vasopressin in the treatment of vasodilatory shock in children. *Pediatr Int*. 2005; 47(2): 132-6.

背景：成人における血管拡張性のカテコラミン不応性ショックの原因はバソプレシンの相対的欠乏が主因と考えられているが小児においては不明である。

方法：カテコラミン不応性の血管拡張性ショックの小児を、バソプレシンに対する尿量、血圧の反応毎に分類し、バソプレシン投与前後でその

血中濃度を測定する。バソプレシンは、0.0005-0.004 U/kg/min の量を使用した。

結果：血圧が低い状態の症例すべてにおいて、血清バソプレシン濃度は低く、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) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1)バソプレシンシステム 総説

Treschan TA, Peters J. The vasopressin system: physiology and clinical strategies. *Anesthesiology*. 2006; 105(3): 599-612; quiz 39-40.

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 – 0.04U / 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して他のカテコラミンを減らすことができると記載されている。

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

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 0.01 – 0.04 U/min の投与は強力な昇圧作用を発揮し、有益であるとし、相対的バソプレシン欠乏患者が、敗血症性ショックに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症例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。

<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) Surviving sepsis Campaign : International guidelines for management of severe sepsis and septic shock : 2008

要望医薬品バソプレシンのエビデンスレベル

要望医薬品の推奨グレード 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.

<日本におけるガイドライン等>

(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) 臨床試験はない。

臨床使用実態としては、敗血症などによる低血圧性ショックにおいて、成人では、Russell らの研究で使用された量が用いられる。小児では、Choong らの検討から、0.0005-0.002 U/kg/min の量での持続投与が行われることが多い。

(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、欧州のガイドライン上でも敗血症性ショックにおける容量負荷、カテコラミン不応性敗血症性ショックにおいて、ノルエピネフリンと同等または、軽症例においてはそれ以上の効果を上げる報告もあり、「通常のカテコラミンに反応しない敗血症性ショック」と診断された症例において効果、個懐悩があると判断できる

<要望用法・用量について>

1) 上述のガイドライン同様、「通常、成人において 0.01 – 0.04U/min」で投与するを要望する

<臨床的位置づけについて>

1) 成人敗血症性ショックにおいて、ノルアドレナリン投与に次いで遷延するショックに追加投与される薬剤と考えられる

#### 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) Russell JA. Management of sepsis. N Engl J Med. 2006; 355(16):

1699-713.

2) Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008; 36(1): 296-327.

3) Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hebert PC, Cooper DJ, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2008; 358(9): 877-87.

4) Dunser MW, Mayr AJ, Ulmer H, Ritsch N, Knotzer H, Pajk W, et al. The effects of vasopressin on systemic hemodynamics in catecholamine-resistant septic and postcardiotomy shock: a retrospective analysis. *Anesth Analg.* 2001; 93(1): 7-13.

5) Choong K, Kissoon N. Vasopressin in pediatric shock and cardiac arrest. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9:372-379.

6) Masutani S, Senzaki H, Ishido H, Taketazu M, Matsunaga T, Kobayashi T, et al. Vasopressin in the treatment of vasodilatory shock in children. *Pediatr Int.* 2005; 47(2): 132-6.

7) Treschan TA, Peters J. The vasopressin system: physiology and clinical strategies. *Anesthesiology.* 2006; 105(3): 599-612; quiz 39-40.