

(別添様式 1-1)

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））

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；一般社団法人 日本集中治療医学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名；) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名；)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	Angiotensin II
	販売名	GIAPREZA
	会社名	La Jolla Pharmaceutical
	国内関連学会	(選定理由)
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input 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。)	敗血症性ショックや他の血管拡張性ショック患者に対する、血管収縮作用を介した血圧上昇効果
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	生理食塩水で希釈し調整。20 ng/kg/min の投与速度で静脈内持続投与開始。必要なら 5 分ごとに 15ng/kg/min 刻みで投与速度を増加させる。投与開始 3 時間以内の投与速度上限は 80 ng/kg/min。維持投与速度上限は 40 ng/kg/min。
	備考	(特記事項等)
		<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)

<p>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。)</p>	<p>約 <u>100,000</u> 人 <推定方法> 日本での敗血症患者に関する正確な疫学は不明である。米国では、人口 1000 人あたり 3 人の割合で敗血症が発症しており、その頻度を推定値として用いると、年間 38 万人の患者が敗血症に罹患している。ノルアドレナリン抵抗性の敗血症ショックになる確率が 25% 推定すると約 10 万人が本薬剤の対象となりうる。 ドイツの SepNet Critical Care Trials Group (2016) の論文 (参考文献 1)) では、1503 人の敗血症患者のうち 848 人が敗血症性ショックだった (56%) と報告されている。敗血症性ショック患者の死亡率は 50.9% とされている。敗血症性ショックに対して、通常ノルアドレナリンで管理をしても、約半数は、それに抵抗性で死亡に至ると予想される。以上より、25% (50%×50%) と想定した。</p>
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する) なし</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、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な 1 つにチェックする。)</p>	<p>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 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 上記の通り、敗血症性ショックの死亡率は 50%。ノルアドレナリン抵抗性であれば、死亡の可能性が高いため、「ア」とした。</p> <p>2. 医療上の有用性 <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input checked="" 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 <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 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 欧米での臨床治験で、本薬剤を使用した群で、目標血圧に到達した患者数が有意に多かった。 Khanna ら (2017) の研究 (参考文献 2)) では、Angiotensin II の群で 3 時間までに目標血圧を達成できた患者が 69.9% だったのに対して、対照群 (ノルアドレナリン群) では目標達成が 23.4% だったことにより、有効性が優れていると判断した。当研究は、すでにノルアドレナリンを投与されていた血管拡張性ショックの患者に対して、Angiotensin II とプラセボの 2 群に分けて行った研究である。</p>

追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力	<input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可 (必ずいずれかをチェックする。)
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 checked="" 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 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) <u>に下線</u>)		
	米国	販売名 (企業名)	<u>La Jolla Pharmaceutical</u>
		効能・効果	敗血症性ショックや他の血管拡張性ショックの成人患者に対する、血管収縮作用を介した血圧上昇効果
		用法・用量	生理食塩水で希釈し調整。20 ng/kg/min の投与速度で静脈内持続投与開始。必要なら 5 分ごとに 15ng/kg/min 刻みで投与速度を増加させる。投与開始 3 時間以内の投与速度上限は 80 ng/kg/min。維持投与速度上限は 40 ng/kg/min。
	備考	引用文献：参考文献 6, 7)	
	英国	販売名 (企業名)	<u>La Jolla Pharmaceutical II B.V.</u>
		効能・効果	敗血症性ショックや他の血管拡張性ショック患者に対する、血管収縮作用を介した血圧上昇効果。ショックに対して適切な輸液と他の血管収縮薬を用いても未だ低血圧の状態に対して使用。
		用法・用量	生理食塩水で希釈し調整。20 ng/kg/min の投与速度で静脈内持続投与開始。必要なら 5 分ごとに 15ng/kg/min 刻みで投与速度を増加させる。維持投与速度上限は 40 ng/kg/min。
	備考	引用文献：参考文献 8)	
	独国	販売名 (企業名)	<u>La Jolla Pharmaceutical II B.V.</u>
		効能・効果	敗血症性ショックや他の血管拡張性ショック患者

			に対する、血管収縮作用を介した血圧上昇効果。ショックに対して適切な輸液と他の血管収縮薬を用いても未だ低血圧の状態に対して使用。	
		用法・用量	生理食塩水で希釈し調整。20 ng/kg/min の投与速度で静脈内持続投与開始。必要なら5分ごとに15ng/kg/min 刻みで投与速度を増加させる。維持投与速度上限は40 ng/kg/min。	
		備考	引用文献：参考文献8)	
	仏国	販売名（企業名）	La Jolla Pharmaceutical II B.V.	
		効能・効果	敗血症性ショックや他の血管拡張性ショック患者に対する、血管収縮作用を介した血圧上昇効果。ショックに対して適切な輸液と他の血管収縮薬を用いても未だ低血圧の状態に対して使用。	
		用法・用量	生理食塩水で希釈し調整。20 ng/kg/min の投与速度で静脈内持続投与開始。必要なら5分ごとに15ng/kg/min 刻みで投与速度を増加させる。維持投与速度上限は40 ng/kg/min。	
		備考	引用文献：参考文献8)	
	加国	販売名（企業名）	不明	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	豪州	販売名（企業名）	不明	
		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 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	
	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 (または効能・効果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>

2020年2月、angiotensin II norepinephrine vasodilatory shock で pubmed で検索。12件がヒット。そのうち、RCTは、先の論文のみだった。

<海外における臨床試験等>

- 1) Khanna A, English SW, Wang XS, et al. Angiotensin II for the treatment of vasodilatory shock. N Engl J Med 2017;377:419-430. (参考文献2))

Angiotensin II と Norepinephrine の比較試験。エンドポイントは、3時間までに目標血圧を達成できるか。血管拡張性ショックに対してすでに Norepinephrine が投与されていた患者が対象となった。163人が Angiotensin II 群、158人が Norepinephrine 群に割り付けられた。Angiotensin II 群の 69.9%が目標達成したが、Norepinephrine 群は 23.3%が目標を達成した。

<日本における臨床試験等※>

- 1) なし。

※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

angiotensin II vasodilatory shock review で pubmed で検索。24 件がヒット。そのうち、ふさわしい 2 篇を選択した。また、Annane angiotensin II で検索。2 件がヒット。そのうちの 1 篇を選択した。国内文献は無し。

1) Chow JH, Abuelkasem E, Sankova S, et al. Reversal of vasodilatory shock, current perspectives on conventional, rescue, and emerging vasoactive agents for the treatment of shock. *Anesth Analg* 2019 Jul 23 [Epub ahead of print]. (参考文献 3))

Angiotensin II は新しい血管作動薬で、他の血管作動薬を減量させられる可能性あり。一部の患者では、生存を改善させる可能性あり。

2) Buckley MS, Barletta JF, Smithburger PL, et al. Catecholamine vasopressor support sparing strategies in vasodilatory shock. *Pharmacotherapy* 2019; 39:382-398. (参考文献 4))

既出のものとしては Vasopressin とステロイドにはすでにエビデンスはあるが、angiotensin II なども含め、新しい薬には、カテコラミンを減量させる効果が期待される。

3) Annane D, Ouanes-Besbes L, de Backer D, et al. A global perspective on vasoactive agents in shock. *Intensive Care Med* 2018;44:833-846. (参考文献 5))

Vasopressin に加えて angiotensin II にもカテコラミン減量効果が期待されよう。

(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) なし。

<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) なし。

<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) 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) 敗血症性ショックや他の血管拡張性ショック患者に対する、血管収縮作用を介した血圧上昇効果。

前述の Khanna 論文（参考文献 2）の結果から。

<要望用法・用量について>

1) 生理食塩水で希釈し調整。20 ng/kg/min の投与速度で静脈内持続投与開始。必要なら 5 分ごとに 15ng/kg/min 刻みで投与速度を増加させる。投与開始 3 時間以内の投与速度上限は 80 ng/kg/min。維持投与速度上限は 40 ng/kg/min。

参考文献 5) の用量・用法を記載した。

<臨床的位置づけについて>

1) 敗血症性ショックを代表とする血管拡張性ショックに対して、適切な輸液と血管収縮薬を投与しても、なお低血圧の症例に対して適応となる。

アンギオテンシン II はノルアドレナリンやバソプレシンと作用機序が異なるため、ノルアドレナリンやバソプレシン抵抗性の重症敗血症性ショックや血管拡張性ショックに対する第 3 の血管作動薬として効果が期待される。また、他の昇圧剤との併用により、相加効果・相乗効果が期待でき、他の昇圧剤の投与量や副作用を軽減できる可能性が期待できる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 海外での治験実績が認められるのであれば、追加の試験は不要であると考ええる。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1) SepNet Critical Care Trials Group. Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units, the prospective, multicenter INSEP study. Intensive Care Med 2016;42:1980-89.

2) Khanna A, English SW, Wang XS, et al. Angiotensin II for the treatment

- of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 2017; 377:419-430.
- 3) Chow JH, Abuelkasem E, Sankova S, et al. Reversal of vasodilatory shock, current perspectives on conventional, rescue, and emerging vasoactive agents for the treatment of shock. *Anesth Analg* 2019 Jul 23 doi: 10.1213/ANE.0000000000004343. [Epub ahead of print].
 - 4) Buckley MS, Barletta JF, Smithburger PL, et al. Catecholamine vasopressor support sparing strategies in vasodilatory shock. *Pharmacotherapy* 2019; 39:382-398.
 - 5) Annane D, Ouanes-Besbes L, de Backer D, et al. A global perspective on vasoactive agents in shock. *Intensive Care Med* 2018; 44:833-846.
 - 6) La Jolla Pharmaceutical. Product Brief, Giapreza™ (angiotensin II injection for intravenous infusion).
 - 7) GIAPREZA Reference ID: 4199416 (資料 1)
 - 8) ANNEX I, SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (資料 2)