

審議結果報告書

平成 25 年 5 月 8 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] アンカロン注 150
[一 般 名] アミオダロン塩酸塩
[申 請 者] サノフィ・アベンティス株式会社（現サノフィ株式会社）
[申請年月日] 平成 24 年 8 月 10 日

[審議結果]

平成 25 年 4 月 26 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目の再審査期間は既承認効能の再審査期間（平成 19 年 1 月 26 日から 10 年間）の残余期間とされた。

[承認条件]

心室細動、血行動態不安定な心室頻拍で難治性かつ緊急を要する場合

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の有効性及び安全性等に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

（下線部今回追加）

審査報告書

平成 25 年 4 月 15 日
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] アンカロン注 150
[一 般 名] アミオダロン塩酸塩
[申 請 者] サノフィ・アベンティス株式会社（現サノフィ株式会社）
[申請年月日] 平成 24 年 8 月 10 日
[剤形・含量] 1 アンプル中、アミオダロン塩酸塩を 150 mg 含有する水溶性注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 25 年 4 月 15 日

[販 売 名] アンカロン注 150
[一 般 名] アミオダロン塩酸塩
[申 請 者] サノフィ・アベンティス株式会社（現サノフィ株式会社）
[申請年月日] 平成 24 年 8 月 10 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、アンカロン注 150 の電氣的除細動抵抗性の心室細動あるいは無脈性心室頻拍による心停止における有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、アンカロン注150について、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 生命に危険のある下記の不整脈で難治性かつ緊急を要する場合

心室細動、血行動態不安定な心室頻拍

電氣的除細動抵抗性の心室細動あるいは無脈性心室頻拍による心停止

（下線部今回追加）

[用法・用量] 心室細動、血行動態不安定な心室頻拍で難治性かつ緊急を要する場合

通常、成人には以下のとおり点滴静注により投与する。なお、症状に応じて適宜増減あるいは追加投与を行う。ただし、最大量として 1 日の総投与量は 1250 mg を超えないこと及び投与濃度は 2.5 mg/mL を超えないこと。

1. 投与方法（48 時間まで）

- (1) 初期急速投与：アミオダロン塩酸塩として 125 mg（2.5 mL）を 5%ブドウ糖液 100 mL に加え、容量型の持続注入ポンプを用い、600 mL/時（10 mL/分）の速度で 10 分間投与する。
- (2) 負荷投与：アミオダロン塩酸塩として 750 mg（15 mL）を 5%ブドウ糖液 500 mL に加え、容量型の持続注入ポンプを用い 33 mL/時の速度で 6 時間投与する。
- (3) 維持投与：17 mL/時の速度で合計 42 時間投与する。
 - 1) 6 時間の負荷投与後、残液を 33 mL/時から 17 mL/時に投与速度を変更し、18 時間投与する。
 - 2) アミオダロン塩酸塩として 750 mg（15 mL）を 5%ブドウ糖液 500 mL に加え、容量型の持続注入ポンプを用い 17 mL/時の速度で 24 時間投与する（アミオダロン塩酸塩として 600 mg）。

2. 追加投与

血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動が再発し、本剤投与が必要な場合には追加投与できる。1 回の追加投与は本剤 125 mg（2.5 mL）を 5%ブドウ糖液 100 mL に加え、容量型の持続注入ポンプを用い、600 mL/時（10 mL/分）の速度で 10 分間投与する。

3. 継続投与（3日以降）

48時間の投与終了後、本剤の継続投与が必要と判断された場合は、継続投与を行うことができる。アミオダロン塩酸塩として750 mg（15 mL）を5%ブドウ糖液500 mLに加え、容量型の持続注入ポンプを用い17 mL/時の速度で投与する（アミオダロン塩酸塩として600 mg/24時間）。

電氣的除細動抵抗性の心室細動あるいは無脈性心室頻拍による心停止

アミオダロン塩酸塩として300 mg（6 mL）又は5 mg/kg（体重）を5%ブドウ糖液20 mLに加え、静脈内へボラス投与する。心室性不整脈が持続する場合には、150 mg（3 mL）又は2.5 mg/kg（体重）を5%ブドウ糖液10 mLに加え、追加投与することができる。

（下線部今回追加）

[承認条件]

心室細動、血行動態不安定な心室頻拍で難治性かつ緊急を要する場合

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の有効性及び安全性等に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

（下線部今回追加）

審査報告 (1)

平成 25 年 3 月 5 日

I. 申請品目

[販売名]	アンカロン注 150
[一般名]	アミオダロン塩酸塩
[申請者名]	サノフィ・アベンティス株式会社 (現サノフィ株式会社)
[申請年月日]	平成 24 年 8 月 10 日
[剤形・含量]	1 アンプル中、アミオダロン塩酸塩を 150 mg 含有する水溶性注射剤
[申請時効能・効果]	生命に危険のある下記の不整脈で難治性かつ緊急を要する場合 心室細動、血行動態不安定な心室頻拍 <u>電氣的除細動抵抗性の心室細動あるいは無脈性心室頻拍による心停止</u> (下線部今回追加)
[申請時用法・用量]	<u>心室細動、血行動態不安定な心室頻拍で難治性かつ緊急を要する場合</u> 通常、成人には以下のとおり点滴静注により投与する。なお、症状に応じて適宜増減あるいは追加投与を行う。ただし、最大量として 1 日の総投与量は 1250 mg を超えないこと及び投与濃度は 2.5 mg/mL を超えないこと。 1. 投与方法 (48 時間まで) (1) 初期急速投与：アミオダロン塩酸塩として 125 mg (2.5 mL) を 5%ブドウ糖液 100 mL に加え、容量型の持続注入ポンプを用い、600 mL/時 (10 mL/分) の速度で 10 分間投与する。 (2) 負荷投与：アミオダロン塩酸塩として 750 mg (15 mL) を 5%ブドウ糖液 500 mL に加え、容量型の持続注入ポンプを用い 33 mL/時の速度で 6 時間投与する。 (3) 維持投与：17 mL/時の速度で合計 42 時間投与する。 1) 6 時間の負荷投与後、残液を 33 mL/時から 17 mL/時に投与速度を変更し、18 時間投与する。 2) アミオダロン塩酸塩として 750 mg (15 mL) を 5%ブドウ糖液 500 mL に加え、容量型の持続注入ポンプを用い 17 mL/時の速度で 24 時間投与する (アミオダロン塩酸塩として 600 mg)。 2. 追加投与 血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動が再発し、本剤投与が必要な場合には追加投与できる。1 回の追加投与は本剤 125 mg (2.5 mL) を 5%ブドウ糖液 100 mL に加え、容量型の持続注入ポンプを用い、600 mL/時 (10 mL/分) の速度で 10 分間投与する。 3. 継続投与 (3 日以降) 48 時間の投与終了後、本剤の継続投与が必要と判断された場合は、継続投与を行うことができる。アミオダロン塩酸塩として 750 mg (15 mL) を 5%ブドウ糖液 500 mL に加え、容量型の持続注入ポンプを用い 17 mL/時の速

度で投与する（アミオダロン塩酸塩として 600 mg/24 時間）。

電氣的除細動抵抗性の心室細動あるいは無脈性心室頻拍による心停止

アミオダロン塩酸塩として 300 mg（6 mL）又は 5 mg/kg（体重）を 5%ブドウ糖液 20 mL に加え、静脈内又は髄腔内へボラス投与する。心室性不整脈が持続する場合には、150 mg（3 mL）又は 2.5 mg/kg（体重）を 5%ブドウ糖液 10 mL に加え、追加投与することができる。

（下線部今回追加）

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

本申請は新効能及び新用量に係るものであることから、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」のうち毒性試験に関する資料、効力を裏付ける試験以外の薬理作用に関する資料は提出されていない。効力を裏付ける試験に関する資料として公表論文が提出されており、機構において審査を行った結果、更なる検討の必要はないと判断した。薬物動態に関する資料については、対象患者は心停止状態であり、本剤は救命を目的として投与されること、本有効成分の静脈内投与時の薬物動態はすでに評価済みであることを踏まえると、新用量に係る薬物動態に関する資料が提出されていないことに問題はないものと判断した。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

アミオダロン塩酸塩（以下、「本薬」）は、ベルギーLabaz 研究所（現 Sanofi 社）で合成されたベンゾフラン誘導体であり、Vaughan Williams 分類（Williams EMV. *J Clin Pharmacol*, 24: 129-47, 1984）のⅢ群に属する抗不整脈薬である。

海外では、本薬の経口剤が抗狭心症薬として 1966 年に仏国で承認され、その後、抗不整脈薬として、英国、仏国を含む欧州、米国等で承認された。また、本薬の注射剤（以下、「本剤」）は、抗不整脈薬として 1976 年に仏国で承認され、その後、英国、仏国を含む欧州、米国等で承認された。本剤の心肺蘇生の二次救命措置に関する効能については、2005 年 10 月に英国で承認されて以降、2012 年 5 月現在、英国、仏国を含む欧州等をはじめ 61 ヶ国で承認されている。

本邦においては、サノフィ・サンテラボ株式会社（現サノフィ株式会社）が、2007 年に「生命に危険のある下記の不整脈で難治性かつ緊急を要する場合 心室細動、血行動態不安定な心室頻拍」の効能・効果で本剤の承認を取得した。

2011 年 9 月に、「電氣的除細動抵抗性の心室性不整脈による心停止時の心肺蘇生」に対する開発要望が、日本蘇生協議会から提出された。本要望は、厚生労働省の第 11 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「検討会議」）（2012 年 3 月 23 日）で医療上の必要性が高いと評価され、2012 年 4 月、厚生労働省より申請者に開発要請が出された。第 12 回検討会議（2012 年 7 月 30 日）において、当該要望については、既に海外で承認され、実際に心肺蘇生で広く世界で使用されており、公表論文等で国内における使用経験が一定程度確認できること等を踏まえ、現在までに得られている国内外の公表論文等に基づき、当該医薬品の有効性及び安全性の情報を精査した上で、承認申請することが適切であると判断され、今般、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

2. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

(ii) 臨床薬理試験の概要

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

(iii) 臨床的有効性及び安全性の概要

<提出された資料の概略>

参考資料として、国際的な教科書、診療ガイドライン、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された海外臨床試験報告に関する公表論文、国内の臨床報告に関する公表論文、海外における承認状況及び国内の使用成績調査の結果が提出された。

(1) 国際的な教科書

1) **Harrison's Principles of Internal Medicine (17th edition, 2008) p1712 (添付資料 5.4-19)**

心肺蘇生時の二次救命処置について、以下のように記載されている。

「最初の除細動に失敗した場合、または電氣的な不安定さが持続する場合、また再発する場合は、抗不整脈療法を行う。初期治療として、アミオダロンの静脈内投与が選択される (150 mg を 10 分かけて投与後、1 mg/min を最大 6 時間まで、その後 0.5 mg/min で維持)。アミオダロンが無効である場合、心停止の作用機序として明らかに急性心筋梗塞が疑われる患者では、1 mg/kg のリドカインを静脈内投与し、2 分後にこれを繰り返すこともある。」

(2) 海外の診療ガイドライン

1) **2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 7.2: Management of Cardiac Arrest. *Circulation*, 112: IV-58-66, 2005 (添付資料 5.4-13)**

心肺蘇生時の二次救命処置について、以下のように記載されている。

「心室細動(以下、「VF」)/無脈性心室頻拍(以下、「VT」)がショック 2~3 回と Cardiopulmonary resuscitation (以下、「CPR」) 及び血管収縮薬の投与後も持続する場合は、アミオダロンなどの抗不整脈薬の投与を考慮する。アミオダロンが使用できないときは、リドカインを考慮してもよい。」

「アミオダロンの静脈内投与は、 α 及び β アドレナリン遮断作用を示すほかに、ナトリウム、カリウム、及びカルシウムチャンネルに影響する。ショック、CPR、血管収縮薬が奏効しない VF 又は無脈性 VT の治療に考慮できる。

院外における不応性 VF/無脈性 VT の成人患者を対象とした盲検無作為化比較試験において、救急救命士によるアミオダロンの投与 300 mg 又は 5 mg/kg は、プラセボ又はリドカイン 1.5 mg/kg の投与と比較して、生存入院率を改善した。

(中略)

まとめると、CPR、ショック、及び血管収縮薬が奏効しない VF 又は無脈性 VT に対しては

アミオダロンを投与してもよい（クラスⅡb）。初回投与量は 300 mg を静脈内/骨髄内投与し、これに続いて 150 mg 静脈内/骨髄内投与を 1 回行うことができる。」

2) European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2005 Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation*, 67S1: S39-86, 2005 (添付資料 5.4-14)

心肺蘇生時の二次救命処置について、以下のように記載されている。

「プラセボ及びリドカインとの比較試験によって電気ショック抵抗性の再発性 VF に対するアミオダロンの投与は入院までの生存率を改善するか検討した。これら試験において、VF 又は VT（以下、「VF/VT」）が少なくとも 3 回の電気ショック後も持続する場合抗不整脈薬が投与され、これは標準的な 3 連ショック法に従って行われた。単回電気ショックを行ったときの電気ショック抵抗性の再発性 VF/VT に対するアミオダロン使用に関するデータはない。専門家の合意に基づいて 3 回の電気ショック後も VF/VT が持続する場合、アミオダロン 300 mg をボラス注射する。VF/VT が再発した場合には更に 150 mg を投与しても良い。その後、900 mg を 24 時間かけて点滴静注する。アミオダロンが使用できない場合は、リドカイン 1 mg/kg を投与しても良いが、アミオダロンが既に投与されている場合はリドカインを投与してはいけない。」

(3) 国内の診療ガイドライン

1) 循環器医のための心肺蘇生・心血管救急に関するガイドライン. *Circulation Journal*, 73(suppl III): 1361-456, 2009 (添付資料 5.4-17)

二次救命処置への対応について、「④VF/無脈性 VT のアルゴリズム」に以下のように記載されている。

「(4) 抗不整脈薬の考慮；血管収縮薬投与を含む 2 分間 CPR にても VF が持続する場合、次の電気ショックの後には抗不整脈薬（アミオダロン、リドカイン、ニフェカラント、硫酸マグネシウム）を考慮する。」

「アミオダロンは、VF/無脈性 VT による心停止に対して、プラセボおよびリドカインと比較して入院生存率を改善させる。初回 150～300 mg を静脈路/骨髄路からボラス投与する。その後も VF 持続する場合、2 度目は追加 150 mg を 1 回だけ 3～5 分間かけて追加投与、さらに VF が持続する場合は維持療法としての使用方法にしたがって持続点滴、極量 2.2 g/日である（注記；静注用アミオダロンは我が国においては心停止に対してはオフラベルである。使用量、投与方法については米国心臓協会（以下、「AHA」）のガイドラインの推奨および VT に対する我が国の用量を勘案した。我が国でのデータを蓄積して検証する必要がある）。」

2) 日本蘇生協議会（監修）、日本救急医療財団（監修）、JRC 蘇生ガイドライン 2010 p40-51 (添付資料 5.4-18)

二次救命処置への対応について、「2.静脈路/骨髄路確保」に以下のように記載されている。

「CPR を継続しながら、すみやかに静脈路を確保する。蘇生のための薬剤投与経路を新たに確保する場合は、中心静脈路ではなく、末梢静脈路を第一選択とする。静脈路確保が難しい場合、あるいは静脈路確保に時間を要する場合は骨髄路を確保する。」

また、「4.抗不整脈薬」に以下のように記載されている。

「治療抵抗性の VF/無脈性 VT には抗不整脈薬の投与を考慮してもよい。抗不整脈薬の投与が、自己心拍再開（以下、「ROSC」）率、生存率などを改善させるというエビデンスは十分でないが、わが国ではアミオダロン、ニフェカラン、リドカインが使用されることが多い。アミオダロン（300 mg 静脈内投与）もしくはニフェカラン（0.3 mg/kg 静脈内投与）は電気ショックで停止しない難治性の VF/無脈性 VT、あるいは VF/無脈性 VT が再発する症例に考慮してもよい。リドカイン（1～1.5 mg/kg 静脈内投与）はアミオダロンやニフェカランが使用できない場合には効果は劣るが使用してもよい。」

(4) 海外で実施された臨床試験に関する報告

1) ARREST 試験 (Kudenchuk PJ et al. *N Engl J Med*, 341: 871-8, 1999、添付資料 5.3.5.1-5、実施期間 1994 年 11 月～1997 年 2 月)

VF 又は無脈性 VT による院外心停止で、3 回以上の電氣的除細動後に蘇生しなかった患者を対象として、蘇生における本薬の効果をプラセボと比較する目的で、本薬 300 mg 及びプラセボを単回投与する無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国の 36 施設で実施された（目標症例数 500 例）。

試験の対象となった 694 例のうち、治験薬の投与を受けなかった 160 例、治験薬投与後に不適格であることが判明した 27 例、治験薬投与後に本薬又はプラセボのいずれを投与したのかが不明となった 3 例を除外した 504 例（本薬群 246 例、プラセボ群 258 例）が有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性の主要評価項目は、自発循環による生存入院率（救急科で死亡した患者は入院とはみなさなかつた）とされた。生存入院率は、本薬群 44%（108/246 例）、プラセボ群 34%（89/258 例）であり、本薬群の生存入院率はプラセボ群よりも有意に高く（ $p=0.03$ 、カイ二乗検定）、生存入院に関する本薬群のプラセボ群に対するオッズ比は 1.5（95%信頼区間：1.04～2.1、 $p=0.03$ 、ロジスティック回帰分析）であった。また、有効性評価への影響が予測される独立因子（心停止を発現した場所、治験薬を投与する前の徐脈の有無、救急救命士の対応時間、初期リズム、救急救命治療中の ROSC の有無、他の抗不整脈薬による治療歴、性別）により補正した上で求めた生存入院に関する本薬群のプラセボ群に対するオッズ比は 1.6（95%信頼区間：1.1～2.4、 $p=0.02$ 、ロジスティック回帰分析）であった。

重要な有効性の副次的評価項目について、本薬及びプラセボ投与後の電氣的除細動の回数は 4 ± 3 （平均値 \pm 標準偏差、以下同様）及び 6 ± 5 回、蘇生術に要した総時間は 42 ± 16 及び 43 ± 16 分、抗不整脈薬の追加使用の割合は 66 及び 73%であり、いずれにも群間に有意差はなかった。

安全性について、本薬の投与下で比較的良好とみられる副作用である低血圧及び徐脈の発現状況を検討した。本試験では、治験薬投与後に、昇圧薬の点滴が必要なものが低血圧、徐脈に対する治療が必要なものが徐脈とそれぞれ定義された。自己心拍が再開した被験者における低血圧及び徐脈の発現率は、本薬群で 59%（91/153 例）及び 41%（63/153 例）、プラセボ群で 48%（69/145 例）及び 25%（36/145 例）であり、いずれでもプラセボ群に比べ本薬群で有意に高かった。

入院前に死亡した被験者は 307 例であり、その死亡率は、本薬群 56%（138/246 例）、プラセボ群 66%（169/258 例）であった。生存入院した 197 例のうち、130 例（本薬群 75 例、プラセボ群 55 例）が入院後に死亡し、67 例（本薬群 33 例、プラセボ群 34 例）が生存退院した。

2) ALIVE 試験 (Dorian P et al. *N Engl J Med*, 346: 884-90, 2002、添付資料 5.3.5.1-6、実施期間 1995 年 11 月～2001 年 4 月)

VF による院外心停止で電氣的除細動抵抗性を示す患者を対象として、本薬及びリドカインの蘇生効果を比較する目的で、本薬 5 mg/kg 又はリドカイン 1.5 mg/kg を投与する無作為化二重盲検並行群間比較試験がカナダで実施された (目標症例数 350 例)。

VF により心停止した 347 例が本薬群 (180 例) 及びリドカイン群 (167 例) に割り付けられた。

有効性の主要評価項目は、生存入院率 (救急科で死亡した患者は入院とはみなさなかった) とされた。生存入院率は、本薬群 22.8% (41/180 例)、リドカイン群 12.0% (20/167 例) であり、本薬群の生存入院率はリドカイン群よりも有意に高く ($p=0.009$ 、ロジスティック回帰分析)、生存入院に関する本薬群のリドカイン群に対するオッズ比は 2.17 (95%信頼区間: 1.21～3.83、ロジスティック回帰分析) であった。また、有効性評価への影響が示唆された救急医療出動指令から薬剤投与までの時間 (1 分増加毎) 及び薬剤投与前の ROSC の有無により調整した上で求めた生存入院に関する本薬群のリドカイン群に対するオッズ比は 2.49 (95%信頼区間: 1.28～4.85、 $p=0.007$ 、ロジスティック回帰分析) であった。さらに、有効性の主要評価項目に対する部分集団解析として以下の検討がなされた。一過性の ROSC が認められなかった被験者の生存入院率は、本薬群 19.9% (31/156 例)、リドカイン群 10.9% (17/156 例) であった ($p=0.04$ 、Pearson のカイ二乗検定又は Fisher の直接確率検定)。初期リズムが VF 又は無脈性 VT であった被験者の生存入院率は、本薬群 24.8% (35/141 例)、リドカイン群 14.2% (19/134 例) であった ($p=0.03$ 、Pearson のカイ二乗検定又は Fisher の直接確率検定)。初期リズムが VF、無脈性 VT のいずれでもない不整脈の被験者の生存入院率は、本薬群 15.8% (6/38 例)、リドカイン群 3.2% (1/31 例) であった ($p=0.08$ 、Pearson のカイ二乗検定又は Fisher の直接確率検定)。

重要な有効性の副次的評価項目とされた、生存退院率は、本薬群 5% (9/180 例)、リドカイン群 3% (5/167 例) であった ($p=0.34$ 、Pearson のカイ二乗検定又は Fisher の直接確率検定)。

安全性について、本薬の投与下で比較的良好とみられる副作用である低血圧及び徐脈の発現状況を検討した。本試験では、治験薬投与後に、ドパミンによる昇圧治療が必要なものが低血圧、アトロピン投与が必要なものが徐脈とそれぞれ定義された。低血圧及び徐脈の発現率は、本薬群で 7% (13/180 例) 及び 24% (43/180 例)、リドカイン群で 4% (6/167 例) 及び 23% (38/167 例) であり、いずれにも群間に有意差はなかった (Pearson のカイ二乗検定又は Fisher の直接確率検定)。

入院前に死亡した被験者は 286 例であり、死亡率は、本薬群 77.2% (139/180 例)、リドカイン群 88.0% (147/167 例) であった。入院後に死亡した被験者は 47 例であり、死亡率は、本薬群 17.8% (32/180 例)、リドカイン群 9.0% (15/167 例) であった。

(5) 学術雑誌に掲載された国内臨床報告

国内の臨床報告に関する公表論文は、以下の方法で調査され、心肺蘇生に本剤が投与された国内の臨床報告 5 報が提出された。

医学中央雑誌の Web 版を用い、2007 年 1 月～2012 年 2 月の期間に報告された論文を対象に調

査した。キーワードとして (Amiodarone/TH or amiodarone/AL) or (Amiodarone/TH or アミオダロン/AL) and (静脈内注射/TH or 静注/AL) or (注射/TH or 注射/AL) and (心室細動/TH or 心室細動/AL) or (頻拍-心室性/TH or 心室頻拍/AL) and (電氣的除細動/TH or 除細動/AL) を用いて検索した結果、43 報が抽出された。また、キーワードとして (Amiodarone/TH or amiodarone/AL) or (Amiodarone/TH or アミオダロン/AL) and (心室細動/TH or 心室細動/AL) or (頻拍-心室性/TH or 心室頻拍/AL) and (心停止/TH or 心肺停止/AL) を用い、絞込み条件 (論文種類、解説) で検索した結果、23 報が抽出された。これらの報告に、アミオダロン研究会講演集 Progress in medicine (2007~2011 年) における日本人院外心停止患者の心肺蘇生に本剤が投与された報告を加えた論文等から、急速投与ではない報告、投与量不明な報告、少数症例 (10 例未満) の報告を除き、国内の臨床報告 5 報を抽出した。

1) 松尾邦浩ら. Prog Med, 31(suppl.1): 713-6, 2011 (添付資料 5.3.5.2-1 (以下、「文献 C-1」))

VF/VT による院外心停止患者 34 例を対象に、本薬の除細動効果及び心肺蘇生効果を検討した (レトロスペクティブ調査、調査期間: 2007 年 8 月~2010 年 7 月)。原因疾患の内訳は、心原性 19 例、非心原性 6 例、原因不明 9 例であった。

院外で自動体外式除細動器 (以下、「AED」) による除細動が行われた後に救急センターに搬送され、初療室の心電図モニターで VF/VT が継続していれば CPR を再開し、除細動とアドレナリン 1 mg の投与を行った。その 2 分後のリズムチェックで VF/VT が継続していれば、本薬 300 mg を急速静脈内投与して CPR を再開した。その 3~5 分後の時点で VF/VT が継続していれば、さらに本薬を 150 mg 追加投与した。また、入院できた患者には、34°C の低体温療法を 48 時間以上施行し、経皮的な心肺補助装置の使用が可能な患者には併せて実施した。

調査検討対象となった 34 例のうち、15 例に本薬 300 mg のみが、19 例に本薬 300+150 mg が投与された。

調査対象 34 例の転帰は、入院が 21 例 (61.8%)、死亡が 13 例 (38.2%) であった。生存退院は 8 例 (23.5%)、死亡退院は 13 例 (38.2%) であった。生存退院できた 8 例の原因疾患の内訳は、心原性 7 例、非心原性 1 例であった。

生存退院 8 例の神経学的予後は、植物状態で転院した患者が 1 例、日常生活に介助が必要な患者が 1 例、介助は必要ないが知的障害又は神経学的障害が残った患者が 1 例、完全社会復帰を遂げた患者が 5 例であった。

本薬 300 mg 群と本薬 300+150 mg 群の転帰に有意差はなく (p 値及び検定方法の記載無し)、By-stander CPR の有無は転帰に有意な影響を及ぼさなかった。生存退院群と死亡群における患者の年齢、本薬投与までの時間、来院時のアンモニア、救急隊到着時間、救急センターまでの到着時間に有意差はなかった (p 値及び検定方法の記載無し)。

経皮的な心肺補助装置が使用された 11 例の転帰は、入院が 10 例、死亡が 1 例であり、生存退院は 3 例、死亡退院は 7 例であった。生存退院 3 例のうち 2 例は経皮的な心肺補助装置使用開始時に VF が持続しており、経皮的な心肺補助装置使用開始後に自己心拍が再開した。

有害事象及び副作用に関する記述はなかった。

2) 伊藤博ら. 心臓, 42(suppl.2): 78-81, 2010 (添付資料 5.3.5.1-1 (以下、「文献 C-2」))

救命士による電氣的除細動施行後、除細動が不成功で救急センターに搬送された院外 VF 例

28 例を対象に、VF による院外心停止患者における本薬、ニフェカラント、リドカインの除細動効果を検討した（レトロスペクティブ調査、調査期間：2001 年 8 月～2008 年 12 月）。

病院到着後、エピネフリン 1 mg を投与した後、ニフェカラント 0.3 mg/kg 投与群、本薬 5 mg/kg 投与群、リドカイン 1.5 mg/kg 投与群に分け、投与後 200～360 ジュールの電気ショックを「AHA ガイドライン 2000」に沿って行った。

調査対象は 28 例で、内訳はニフェカラント群 10 例、本薬群 11 例、リドカイン群 7 例であった。

除細動に成功した患者の割合は、ニフェカラント群 50.0%（5 例）、本薬群 54.5%（6 例）、リドカイン群 14.3%（1 例）であり、本薬群及びニフェカラント群ではリドカイン群に比べ有意に高かった（ $p < 0.05$ 、検定方法の記載無し）。独歩退院率は、ニフェカラント群 30.0%（3 例）、本薬群 36.4%（4 例）、リドカイン群 14.3%（1 例）であり、群間に有意差はなかった（ p 値及び検定方法の記載無し）。

有害事象及び副作用に関する記述はなかった。

3) 早川桂ら. *Prog Med*, 31(suppl.1): 722-6, 2011 (添付資料 5.3.5.1-2 (以下、「文献 C-3」))

病院に搬送され、目撃者を有する院外心肺停止で、電氣的除細動抵抗性の VF が続く患者 24 例を対象に、VF による院外心肺停止患者における本薬及びニフェカラントの除細動効果及び心肺蘇生効果を検討した（レトロスペクティブ調査、調査期間：2008 年 2 月～2010 年 2 月）。

調査対象は 24 例で、内訳は本薬群は 17 例、ニフェカラント群は 7 例であった。

電氣的除細動抵抗性の VF（3 回の除細動でも波形変化なく VF が持続）の患者に、本薬 150～300 mg を急速静注した。VF が持続する場合は、さらに本薬 150 mg を急速静注した。

ROSC 率は、本薬群 41%（7 例）、ニフェカラント群 29%（2 例）であり、有意差はなかった（ p 値及び検定方法の記載無し）。初回の薬剤投与・除細動後でも VF が持続していた患者の割合は、本薬群 35.3%（6 例）、ニフェカラント群 85.7%（6 例）であった。

本薬群 17 例のうち、ROSC 例は 7 例、非再開例は 10 例であり、本薬投与までの時間や投与量を含め、患者背景のいずれの項目にも有意差はなかったが、平均年齢について、ROSC 例 52 歳、非再開例 68 歳と、ROSC 例の方が若い傾向を示した。また、血清カリウム値の平均値について、ROSC 例 3.8 mmol/L、非再開例 4.6 mmol/L と、ROSC 例の方が低い傾向を示した。

有害事象及び副作用に関する記述はなかった。

4) 田原良雄. *循環器内科*, 68: 253-61, 2010 (添付資料 5.3.5.1-3 (以下、「文献 C-4」))

院外心肺停止で、病院収容後に抗不整脈薬を投与した電氣除細動抵抗性 VF の患者 211 例を対象に、VF による院外心停止患者における本薬、ニフェカラント及びリドカインの効果を検討した（レトロスペクティブ調査、調査期間：1994 年～2009 年）。

調査対象は、1994 年以降、院外心肺停止で電氣的除細動抵抗性 VF の患者のうち、病院収容後に抗不整脈薬を投与した患者 211 例で、抗不整脈薬を使用した年代により、リドカイン群 78 例（1994～2001 年）、ニフェカラント群 103 例（2001～2007 年）、本薬群 30 例（2007～2009 年）に分類した。

投与時の AHA ガイドラインに準じて、リドカイン 100 mg、ニフェカラント 0.3 mg/kg 及び本薬 300 mg が急速静脈内投与された。

生存入院率は、リドカイン群 37% (29/78 例)、ニフェカラント群 59% (61/103 例)、本薬群 33% (10/30 例) であった。社会復帰率は、リドカイン群 3% (2/78 例)、ニフェカラント群 7% (7/103 例)、本薬群 17% (5/30 例) であった。AED の普及による対象例の重症度の変化や低体温療法等の蘇生後治療の進歩 (低体温療法施行率: リドカイン群 0%、ニフェカラント群 13%、本薬群 28%) 等、CPR に関するガイドラインの変遷に伴う時代背景の変化が転帰に寄与している可能性があるものと考えられた。

有害事象及び副作用に関する記述はなかった。

5) 久保貞祐ら. *Prog Med*, 31(suppl.1): 717-21, 2011 (添付資料 5.3.5.1-4 (以下、「文献 C-5」))

院外心肺停止の VF/VT 患者 101 例を対象に、VF/VT による院外心肺停止患者における本薬の除細動効果及び心肺蘇生効果を検討した (レトロスペクティブ調査、調査期間: 2007 年 10 月~2010 年 7 月)。

調査対象は、電氣的除細動を実施した心肺停止患者 64 例、初期波形が VT/VF の患者 37 例であった。

2008 年末までは、医師により使用する抗不整脈薬やその投与量は様々であったが、2009 年以降は本薬 300 mg の静脈内投与に統一された。

本薬を投与した初期波形 VF/VT の 20 例を、A 群 (本薬 300 mg 静脈内投与: 9 例)、B 群 (本薬 300 mg 静脈内投与+本薬 150 mg 静脈内追加投与: 8 例)、C 群 (本薬 125 mg 10 分間点滴投与: 3 例) の 3 群に分けた。

初期波形が VF/VT の患者における本薬投与患者層と抗不整脈薬非投与患者層の予後を比較した。平均年齢は両患者層とも 60 歳代で、男性は本薬投与患者層で 80.0%、抗不整脈薬非投与患者層で 70.6% であった。平均電氣的除細動回数は、本薬投与患者層 9.7 回、抗不整脈薬非投与患者層 1.5 回であり、本薬投与患者層で有意に多かった ($p<0.01$, t 検定)。ROSC 率、生存退院率、社会復帰率は、本薬投与患者層が 65.0% (13 例)、20.0% (4 例)、5.0% (1 例)、抗不整脈薬非投与患者層が 82.4% (14 例)、58.8% (10 例)、35.3% (6 例) であり、いずれについても抗不整脈薬非投与患者層で良好な結果であった。以上の結果は、本薬の投与を要する時点でより難治性かつ重症であり、患者の予後が厳しい局面にあることを示す。

A 群の平均年齢は 59.0 歳、平均電氣的除細動回数は 6.4 回、ROSC は 5 例 (55.6%)、生存退院は 1 例 (11.1%) であった。生存退院例の脳機能カテゴリー/全身機能カテゴリーは 4 (昏睡) で、意識回復には至らなかった。

B 群の平均年齢は 61.0 歳、平均電氣的除細動回数は 14.0 回、ROSC は 5 例 (62.5%)、生存退院は 2 例 (25.0%) であった。生存退院例の脳機能カテゴリー/全身機能カテゴリーはいずれも 3 (高度障害) で、重度の機能障害が残存した。

C 群の平均年齢は 65.7 歳、平均電氣的除細動回数は 7.6 回、ROSC は 3 例 (100%)、生存退院は 1 例 (33.3%) であった。生存退院例の脳機能カテゴリー/全身機能カテゴリーは 1 (機能良好) であり、社会復帰を果たした。救急隊到着直前に心肺停止となったこと、蘇生中に手足を動かす等、質の高い CPR が実施されていたこと、冠動脈病変が比較的軽度で、その後の心機能回復も良好だったことが社会復帰に至った要因と考えられた。

A 群、B 群及び C 群の 3 群において、本薬の総投与量は B 群で最も多く、次いで A 群、C 群の順であった。ROSC 率、生存退院率、社会復帰率はいずれも C 群で最も高く、次いで B

群、A群の順であったが、患者数が少なく、本薬の投与量や投与方法によって予後に差が生じるという結果は見出せなかった。個々の患者における予後改善には、迅速な救命の連鎖、経皮的冠動脈形成術、低体温療法等、特殊な高度救急処置が不可欠であり、患者の基礎疾患や重症度の影響も大きいものと考えられた。いったんは自己心拍が再開するものの、短時間の経過で死亡する患者がいずれの群でも多かったが、これに投与薬剤の影響がないとは断定できない。

本薬の一般的な副作用として、間質性肺炎、肝機能障害、QT延長、torsades de pointes（以下、「TdP」）（多形性心室頻拍）、徐脈、低血圧、甲状腺機能障害等が広く知られている。本検討では短期間で死亡した例が多く、生存退院した例でも、これらの副作用が認められた患者はいなかったことから、本薬の急速静脈内投与による副作用を明らかにすることはできなかった。

(6) 海外における承認状況

海外では、心肺蘇生に関する効能・効果について、2012年5月現在、英国、仏国を含む61の国又は地域で承認されているが、英国及び仏国における心肺蘇生に関する効能・効果及び用法・用量は、以下のとおりである。

英国（2005年10月承認）

効能・効果

緊急を要する場合

用法・用量

心肺蘇生

除細動抵抗性心室細動及び無脈性心室頻拍に対する推奨用量は、本剤 300 mg（または体重あたり 5 mg/kg）を 20 mL の 5%デキストロース溶液に溶かし、急速静注を行うことである。心室細動が続く場合には、本剤 150 mg（または体重あたり 2.5 mg/kg）を追加投与することができる。

仏国（2006年3月承認）

効能・効果

電氣的除細動抵抗性の心室細動による心停止時の心肺蘇生

用法・用量

電氣的除細動抵抗性の心室細動による心停止時の心肺蘇生のための投与の場合

本使用目的となる状況を鑑み、直ちに対応可能であれば中心静脈カテーテルを使用することが望ましい。対応できない場合には、最大の末梢静脈より、投与可能な最高流量により投与することを考慮する。

- 開始時には 300 mg（または 5 mg/kg 体重）を 20 mL の 5%ブドウ糖溶液に溶解し、急速に投与する。
- 心室細動が継続する場合には、150 mg（または 2.5 mg/kg 体重）を追加投与する。
- 他の薬剤と混合しないこと。

(7) 使用成績調査（添付資料 5.3.6-1、実施期間 2007 年 6 月～2010 年 11 月）

本剤は、「生命に危険のある下記の不整脈で難治性かつ緊急を要する場合 心室細動、血行動態不安定な心室頻拍」の効能・効果で 2007 年 6 月に発売されて以降、500 例集積を目標に使用成績調査が行われ、110 の医療機関から 626 例のデータが集積されている。使用成績調査において報告された 626 例から、緊急時に心肺蘇生を目的として本剤が投与された症例を 73 例（19 施設）抽出した。

これら 73 例の患者背景は以下のとおりである。62 例（85%）が男性であり、平均年齢（最小値～最大値）は 63 歳（22～93 歳）であった。投与対象となった疾患の診断名は血行動態不安定な VT が 7 例（10%）、VF が 62 例（85%）であった。37 例（51%）の患者が基礎心疾患を有し、その内訳は、心筋梗塞 22 例、心筋症 5 例、弁膜症 5 例、血行再建術後 3 例、その他の心疾患 5 例であった。

本剤投与前に心不全治療薬を投与された患者は 65 例（89%）であり、その内訳は、抗不整脈薬 17 例（23%）、カテコールアミン 61 例（84%）であった。非薬物療法として、67 例（92%）に電氣的除細動が、3 例（4%）に補助循環が行われた。

本剤と他の薬剤を併用した患者は 34 例（47%）であり、使用された薬剤の内訳は、カテコールアミン 23 例（32%）、I 群抗不整脈薬（キシリジン系薬剤）4 例（5%）、II 群抗不整脈薬（β遮断剤）及び利尿薬各 1 例（各 1%）であった。

本剤の総投与量の内訳は、125 mg 以下 9 例（12%）、125 mg 超 250 mg 未満 19 例（26%）、300 mg 39 例（53%）、300 mg 超 6 例（8%）であった。投与時間の内訳は、2 分未満 52 例（71%）、2 分以上 4 分未満 10 例（14%）、10 分以上 10 例（14%）であった。

73 例中 24 例（33%）が本剤投与開始後 24 時間時点で生存していた。生存例の背景は、男性が 62 例中 21 例（34%）、女性が 11 例中 3 例（27%）であり、65 歳未満が 39 例中 18 例（46%）、65 歳以上が 34 例中 6 例（18%）であった。

73 例中 12 例（16%）が観察期間終了時点（本剤投与終了後 4 週間）でも生存していた。これら 12 例の生存患者のうち、11 例は本剤投与からそれぞれ 1～184 日目までに退院しており、1 例は転帰を確認した本剤投与 27 日後の時点で入院中であった。生存例の背景は、男性が 62 例中 10 例（16%）、女性が 11 例中 2 例（18%）であり、65 歳未満が 39 例中 10 例（26%）、65 歳以上が 34 例中 2 例（6%）であった。

本剤の投与量別の本剤投与開始後 24 時間時点まで生存していた患者の割合は、125 mg 以下 9 例中 2 例（22.2%）、125 mg 超 250 mg 未満 19 例中 5 例（26.3%）、300 mg 39 例中 13 例（33.3%）、300 mg 超 6 例中 4 例（66.7%）であった。観察期間終了時点まで生存していた患者 12 例については、125 mg 以下 9 例中 1 例（11.1%）、125 mg 超 250 mg 未満 19 例中 2 例（10.5%）、300 mg 39 例中 7 例（17.9%）、300 mg 超 6 例中 2 例（33.3%）であった。

心肺蘇生時に本剤が使用された 73 例中 63 例（86.3%）、85 件に有害事象が認められたが、これらのうち副作用とされた事象はなかった。

<審査の概要>

(1) 本薬の臨床的位置付けについて

機構は、心肺蘇生における本薬の臨床的位置付けについて、電氣的除細動等の他の治療法との関係、リドカイン塩酸塩（以下、「リドカイン」）、ニフェカラン塩酸塩（以下、「ニフェカ

ラント」)、アドレナリン等の他の薬剤との使い分けや併用も含めて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬は、CPR時の二次救命処置で電氣的除細動抵抗性のVF及び無脈性VTによる心停止患者に使用される抗不整脈薬の一つである。AHAによる「AHA心肺蘇生と救急心血管治療のためのガイドライン2005」において、電氣的除細動と胸骨圧迫によるCPR（血管収縮薬の併用を含む）を2～3回繰り返してもVF/無脈性VTが持続する場合に抗不整脈薬として本薬の使用を考慮し、本薬が使用できないときは、リドカインを使用することが推奨されている。国内でも海外と同様に、日本循環器学会による「循環器医のための心肺蘇生・心血管救急に関するガイドライン2009」において、血管収縮薬投与を含む2分間のCPRにてもVFが持続する場合、次の電気ショックの後には抗不整脈薬（本薬、リドカイン、ニフェカラン、硫酸マグネシウム）の投与を考慮することが推奨されている。また、今回の申請に当たり提出した国内臨床報告5報すべてにおいて、院外心肺停止の電氣的除細動抵抗性VF患者に対して、AHAガイドラインに準拠した心肺蘇生法が実施されていた。すなわち、CPR時において、本薬、リドカイン及びニフェカランの抗不整脈薬の使用はいずれも、胸骨圧迫及び電氣的除細動によるCPR並びにCPR時のアドレナリン等の血管収縮薬の投与後もVF/無脈性VTが持続する場合に考慮されている。なお、アドレナリン等の血管収縮薬は、心停止中に循環補助目的でCPR時に使用される。

国内では、CPR時の抗不整脈薬としてリドカイン及びニフェカランが使用されてきたが、ニフェカランではQT延長によるTdP（多形性心室頻拍）の発現がみられていた。海外臨床試験でVF/無脈性VTによる院外心停止患者における本薬の有効性が示され、AHAガイドライン等でも推奨されたことから、2007年以降は国内においても本薬が用いられるようになった。国内には、本薬及びニフェカランはリドカインと比較して心停止患者の除細動成功率が高いとの臨床報告（文献C-2）、リドカイン、ニフェカラン及び本薬の生存入院率と社会復帰率を後ろ向きに比較検討した結果、ニフェカランが生存入院率において、本薬が社会復帰率において、他の2剤より有意に優れているとの臨床報告（文献C-4）がある。海外臨床試験において、本薬による有害事象として低血圧や徐脈が認められている。国内の製造販売後調査ではこれらの有害事象は認められていないものの、現行の添付文書の「重大な副作用」の項に「血圧低下（14.9%）、徐脈（6.4%）」が記載されており既に注意喚起が行われている。今後も注意喚起が必要と考えるが、本申請に関する本薬の投与目的は致死的な状況下の救命措置であることから、本薬の治療上のメリットはこれら副作用リスクを上回り、医学的に許容できるものとする。

以上、世界的なガイドラインにおいて、本薬はCPRの第一選択薬として推奨されており、日本人の心肺停止患者においても同様のエビデンスが集積されていることから、本薬は電氣的除細動抵抗性のVF/無脈性VTのCPR時の併用薬としてニフェカランやリドカインに置き代わる抗不整脈薬と位置付けることができる。

機構は、以下のように考える。電氣的除細動抵抗性のVF/無脈性VTによる心停止における心肺蘇生時の本薬の有用性は、国際的に確立したものであると考える。現在、国内の臨床現場において、電氣的除細動抵抗性のVF/無脈性VTによる心停止時に、静脈内投与可能な抗不整脈薬として、ニフェカランやリドカインとともに本薬も使用されている実態があることを踏まえ、ニフェカランやリドカインとは異なる作用機序を有し、かつ国内外の臨床試験等において有効性及び安全性が評価された本薬を、両剤とともに心肺蘇生時に使用可能な薬剤の選択肢のひとつと位置付けて、臨床現場に提供することの意義は大きく、必要性も高いものとする。

(2) 心肺蘇生時の本薬の有効性と国内外の用法・用量について

機構は、日本人の心肺蘇生時における本薬の有効性について、国内外の臨床報告等を踏まえて、除細動成功率、ROSC率、入院までの生存率、生存退院率、社会復帰率等の指標による評価も含めて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外では、電氣的除細動抵抗性の心室性不整脈（VF及び無脈性VT）による院外心停止患者を対象にしたARREST試験（対照薬：プラセボ）及びALIVE試験（対照薬：リドカイン）において、以下のように、本薬群は対照群と比較して入院までの生存率を有意に改善することが示されている。ARREST試験では、本薬群の生存入院率は44%（108/246例）であり、プラセボ群の34%（89/258例）に比べ有意に高く（ $p=0.03$ 、カイ二乗検定）、本薬群の生存退院率は13.4%（33/246例）であり、プラセボ群の13.2%（34/258例）との間で差は認められなかった。ALIVE試験では、本薬群の生存入院率は22.8%（41/180例）であり、リドカイン群の12.0%（20/167例）に比べ有意に高く（ $p=0.009$ 、ロジスティック回帰分析）、本薬群の生存退院率は5%（9/180例）であり、リドカイン群の3%（5/167例）との間で差は認められなかった。

海外臨床試験の医療環境とは異なるものの、国内において10例以上の電氣的除細動に抵抗性の心室性不整脈による院外心停止患者に本薬が投与された臨床報告5報で、海外と同様に有効性が示されている。国内の臨床報告における、日本人のCPR時の本薬の有効性について、除細動成功率、ROSC率、入院までの生存率、生存退院率及び社会復帰率を表1に示す。

表1：国内臨床報告における、除細動成功率、ROSC率、入院までの生存率、生存退院率及び社会復帰率（提出資料一部改変）

報告	投与量 (例数)	除細動成功率 (例数)
文献C-2	AMD : 5 mg/kg (11例)	AMD : 54.5% (6例)
	NIF : 0.3 mg/kg (10例)	NIF : 50.0% (5例)
	LID : 1.5 mg/kg (7例)	LID : 14.3% (1例)
文献C-3	AMD : 150~450 mg* (17例)	AMD : 64.7% (11例)
	NIF : 平均43±13 mg (7例)	NIF : 14.2% (1例)
報告	投与量 (例数)	ROSC率 (例数)
文献C-3	AMD : 150~450 mg* (17例)	AMD : 41% (7例)
	NIF : 平均43±13 mg (7例)	NIF : 29% (2例)
文献C-5	AMD : 125 mg (3例)	125 mg : 100% (3例)
	300 mg (9例)	300 mg : 55.6% (5例)
	300 mg +150 mg (8例)	300 mg +150 mg : 62.5% (5例)
	抗不整脈薬投与なし : (17例)	抗不整脈薬投与なし : 82.4% (14例)
報告	投与量 (例数)	入院までの生存率 (例数)
文献C-1	AMD : 300 mg (15例)	300 mg : 80.0% (12例)
	300 mg +150 mg (19例)	300 mg +150 mg : 47.4% (9例)
		AMD全体 : 61.8% (21例)
文献C-4	AMD : 300 mg (30例)	AMD : 33% (10例)
	NIF : 0.3 mg/kg (103例)	NIF : 59% (61例)
	LID : 100 mg (78例)	LID : 37% (29例)
報告	投与量 (例数)	生存退院率 (例数)
文献C-1	AMD : 300 mg (15例)	300 mg : 40.0% (6例)
	300 mg +150 mg (19例)	300 mg +150 mg : 10.5% (2例)
		AMD全体 : 23.5% (8例)
文献C-2	AMD : 5 mg/kg (11例)	AMD : 36.4% (4例) **
	NIF : 0.3 mg/kg (10例)	NIF : 30.0% (3例) **
	LID : 1.5 mg/kg (7例)	LID : 14.3% (1例) **
文献C-4	AMD : 300 mg (30例)	AMD : 23% (7例)
	NIF : 0.3 mg/kg (103例)	NIF : 22% (23例)
	LID : 100 mg (78例)	LID : 21% (16例)
文献C-5	AMD : 125 mg (3例)	125 mg : 33.3% (1例)
	300 mg (9例)	300 mg : 11.1% (1例)
	300 mg +150 mg (8例)	300 mg +150 mg : 25.0% (2例)
	抗不整脈薬投与なし : (17例)	AMD全体 : 20.0% (4例) 抗不整脈薬投与なし : 58.8% (10例)
報告	投与量 (例数)	社会復帰率 (例数)
文献C-1	AMD : 300 mg (15例)	AMD全体 : 14.7% (5例) ***
	300 mg +150 mg (19例)	
文献C-4	AMD : 300 mg (30例)	AMD : 17% (5例)
	NIF : 0.3 mg/kg (103例)	NIF : 7% (7例)
	LID : 100 mg (78例)	LID : 3% (2例)
文献C-5	AMD : 125 mg (3例)	125 mg : 33.3% (1例)
	300 mg (9例)	300 mg : 0% (0例)
	300 mg +150 mg (8例)	300 mg +150 mg : 0% (0例)
	抗不整脈薬投与なし : (17例)	AMD全体 : 5.0% (1例) 抗不整脈薬投与なし : 35.3% (6例)

AMD：本薬投与群、NIF：ニフェカラン投与群、LID：リドカイン投与群

*：本薬の投与量150~450 mgは、150~300 mg又は150~300 mg+150 mgである。

**：生存退院率は、原著の独歩退院率を用いた。

***：社会復帰率は、300 mg及び300 mg+150 mgの合計34例でのみ評価した。

海外のARREST試験及びALIVE試験では、心停止患者が病院まで救急車にて搬送される間に被験薬が投与されているが、本邦では医療機関搬送後に被験薬が投与され、経皮的心肺補助法（以下、「PCPS」）や低体温療法等が処置されており、救急医療現場での処置に国内外で異なる点もある。しかしながら、国内の臨床報告においても、海外の臨床試験と同様に院外心停止患者に

対する本薬の有効性が示されていることから、本薬は、本邦においても海外と同じく電氣的除細動に抵抗性の心室性不整脈による心停止患者のCPRに対して有効性が期待できる。

機構はさらに、日本人においても海外と同様に心肺蘇生時に有効性が期待できると考えた根拠について、既承認効能・効果では本薬の用法・用量が国内外で異なることとの関連も含めて、詳細に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の既承認効能・効果に対する用法・用量は国内外で異なり、日本人の投与量（初期急速投与125 mg）は、米国人との体格差（平均体重差）を考慮して、米国で実施された臨床試験での投与量（初期急速投与150 mg）の5/6としている。本申請適応症に関しては、循環動態が停止状態の患者に投与されることから、本薬の有効性及び安全性は体格差よりも循環状態に強く依存すると考えられる。なお、日本人と米国人における本薬の薬物動態を比較した検討では、本薬5.0 mg/kg単回静注後のアミオダロン及びデスエチルアミオダロンの血清中濃度が日本人及び米国人でほぼ同様に推移していたことから、本薬を静脈内投与したときの薬物動態は日本人と米国人で差がないと考察されている（志賀剛ら、*Prog Med*, 28(suppl 1): 667-70, 2008）。また、表1に示したように、国内臨床報告の多くにおいて、日本人院外心停止患者に対して、海外と同様の本薬300 mg（又は5 mg/kg）の急速静注又は本薬300+150 mgの急速静注が行われ、有効性が示されている。したがって、本申請適応症においては、海外と同じ用法・用量とすることは可能と考える。

機構は、以下のように考える。ARREST試験及びALIVE試験では、プラセボ又は既存薬であるリドカインと比較して、本薬により生存退院率が改善する結果は示されなかったものの、主要評価項目とされた生存入院率が有意に改善することが示されたことから、海外では本薬の心肺蘇生における一定の有用性が示されていると判断できる。また、欧米の心肺蘇生に関するガイドラインにおける本薬の記載、欧米での心肺蘇生時の本薬の使用状況等も、本薬の臨床的な有用性を支持するものとする。

国内では、対照群を設定した臨床試験は実施されていないことから、電氣的除細動に抵抗性の心室性不整脈による日本人心停止患者における本薬の有効性を厳密に評価することは困難である。また、本申請の添付資料として提出された国内の臨床報告5報には、対照薬と比較して本薬で、除細動成功率、ROSC率、生存退院率、社会復帰率が高い傾向が示された報告もあるが、逆にこれらの指標について対照薬に優る傾向が示されていない報告もあり、必ずしも一定の成績が得られているとは言い難く、本薬の複数用量を検討した報告においても、必ずしも用量の増加に応じた本薬の効果の増強は示されていない。さらに、これら国内の臨床報告における本薬の有効性及び安全性の評価においては、いずれの報告も限られた症例数を対象に実施されたレトロスペクティブ調査の結果であり、各報告の集団間では患者背景に差異のある可能性が想定されること、比較対照が設定されていない臨床報告も含まれていること、医療機関搬送直後にPCPS等の治療が併用されることが多くそれらの治療が本薬の評価に影響を与える可能性があること等を踏まえると、本薬の有効性の根拠とするには限界がある。しかしながら、海外では本薬は一般に、心停止患者が病院まで救急車にて搬送される間に投与される状況であるのに対し、本邦では医療機関搬送後に投与される状況であるという医療環境の相違がある点に留意する必要があるものの、海外の臨床試験成績や海外での使用状況等との間に大きな齟齬はないものと判断できる。したが

って、日本人においても心肺蘇生時の本薬の有効性が期待され、本邦でも本薬を臨床現場に提供する意義のある有効性が期待できるものと判断する。ただし、本邦の臨床現場での本薬の使用に際しては、蘇生率は心肺停止からの治療の開始までの時間も影響する可能性があることから、上述のように国内外で本薬の投与タイミングが異なることに伴い、国内外における本薬の有効性に相違が見られていないか等について、本剤の国内での使用実態下で得られる情報を可能な限り収集する必要があるものとする。

既承認効能・効果では本薬の用法・用量が国内外で異なる設定であったのに対して、本申請適応症に関しては、日本人においても海外と同様の用法・用量としたことについて、機構は、以下のように考える。本申請適応症に関しては、循環動態が停止状態の患者に投与されることから、本薬の有効性及び安全性は体格差よりも循環状態に強く依存するとする申請者の考察に明確な根拠はなく、適切とは言いがたい。しかしながら、本邦の臨床報告の多くでは海外と同様の用法・用量が採用されており、本薬の有効性が示唆されたこと、本薬の静脈内投与において日本人と米国人の薬物動態に大きな差があることは示唆されていないこと、救命目的で投与される本申請適応症の対象疾患においては、まずは安全性よりも十分な有効性が得られることがより重視される状況であること等を考慮すると、本邦においても、海外の比較試験で有効性が示されている用法・用量と同様の設定とした申請者の考えは了解できる。

(3) 本邦における用法・用量について

1) 初回投与時の用法・用量について

機構は、本薬の通常用法・用量を「300 mg (6 mL) 又は 5 mg/kg (体重) を 5%ブドウ糖液 20 mL に加え」て投与するとして根拠と妥当性について、国内外の臨床試験成績、臨床報告、ガイドラインの記載等に基づいて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。用量について、米国で実施された ARREST 試験では、電氣的除細動抵抗性の心室性不整脈 (VF 及び無脈性 VT) の患者に対して本薬 300 mg が急速 (又はボーラス) 静脈内投与され、プラセボに比べ生存入院率の改善が認められた。また、カナダで実施された ALIVE 試験では、同様の患者に対して本薬 5 mg/kg (体重) が静脈内投与 (VF が持続する場合は本薬 2.5 mg/kg が追加投与) され、リドカインに比べ生存入院率の改善が認められた。両試験の結果に基づき作成された「AHA 心肺蘇生と救急心血管治療のためのガイドライン 2010」において、本薬 300 mg 又は 5 mg/kg (体重) 投与は、電氣的除細動抵抗性 VF 及び無脈性 VT による院外心停止患者に対して有効であるとして推奨されている。また、本薬を CPR 時に使用する際の承認用法・用量は、英国では「除細動抵抗性 VF 及び無脈性 VT に対する推奨用法は、本薬 300 mg 又は 5 mg/kg (体重) を 20 mL の 5%デキストロース溶液に溶かし、急速静注を行うことである。VF が続く場合には、本薬 150 mg 又は 2.5 mg/kg (体重) を追加投与することができる。」であり、仏国では「開始時には 300 mg 又は 5 mg/kg (体重) を 20 mL の 5%ブドウ糖溶液に溶解し、急速に投与する。VF が継続する場合には、150 mg 又は 2.5 mg/kg (体重) を追加投与する。」である。

本薬が日本人院外心肺停止患者 112 例の CPR に用いられていた国内の臨床報告 5 報における本薬の用量と投与された患者の割合は、本薬 300 mg の急速静注が全体の 48.2% (54/112 例)、本薬 300+150 mg の急速静注が 24.1% (27/112 例)、本薬 150~300 mg 又は 300+150 mg の投与が 15.2% (17/112 例)、本薬 5 mg/kg の投与が 9.8% (11/112 例) であった。これらの臨床報告

は、日本人院外心停止患者に対しても海外と同様に、本薬 300 mg（又は 5 mg/kg）の急速静注又は本薬 300+150 mg の急速静注が行われていることを示している。以上、海外の臨床試験、ガイドライン及び主要国での承認用量、並びに国内の臨床報告から、本薬の通常用量を「300 mg（6 mL）又は 5 mg/kg（体重）」と設定したことは妥当と考える。

用法については、本申請適応症に関する本薬の使用状況から設定した。心肺停止となった患者への二次救急処置としては、胸骨圧迫及び電氣的除細動による CPR が無効と判断された場合、即座に本薬が投与され、投与後速やかに胸骨圧迫による CPR が再開される。この状況下で、本薬を速やかに効果器である心臓に到達させるためには、一定量の用量を急速に投与する必要がある。米国で実施された ARREST 試験では、本薬 300 mg を 20 mL の 5%ブドウ糖溶液に希釈して末梢静脈に急速投与しており、プラセボと比較して生存入院率を有意に改善している。カナダで実施された ALIVE 試験では、本薬 5 mg/kg（体重）を 30 mL の 5%ブドウ糖溶液に希釈して末梢静脈に急速投与しており、リドカインと比較して生存入院率を有意に改善している。また、両試験の結果に基づき作成された「AHA 心肺蘇生と救急心血管治療のためのガイドライン 2010」において、本薬を心肺蘇生時に末梢静脈から投与する際は、末梢静脈から中心循環へと速やかに流れるように、薬剤のボーラス投与直後に 20 mL の輸液をボーラス投与するよう推奨している。英国及び仏国での本薬 CPR 時の承認用法は、300 mg（又は 5 mg/kg 体重）を 20 mL の 5%ブドウ糖溶液に溶解して急速に投与となっている。また、国内の臨床報告では、本薬 300 mg をどの輸液等に希釈して投与したのか詳細は明らかではないが、AHA ガイドラインに準じて実施したと記載されている。以上、海外の臨床試験、ガイドライン及び主要国での承認用量、並びに国内の臨床報告から、本薬の通常用法を「300 mg（6 mL）又は 5 mg/kg（体重）を 5%ブドウ糖液 20 mL に加え」て投与すると設定したことは妥当と考える。

機構は、本薬の用法・用量について、以下のように考える。本薬の電氣的除細動抵抗性の VF 及び無脈性 VT による心停止患者の CPR 時の用法・用量については、国内外でともに用量設定試験は実施されておらず、AHA ガイドラインへの記載の根拠となった ARREST 試験及び ALIVE 試験についても、ARREST 試験の公表論文において、有効性が期待でき、許容できる副作用の範囲内と想定される、最大の単回投与量を選択した旨の記載があるのみであり、十分な設定根拠はない。しかしながら、本薬が投与される状況を考慮すると、用量設定試験の実施は困難であり、十分な有効性が期待され、かつ許容可能な範囲の副作用の発現が想定される用量を選択して臨床試験が実施されたことは理解できる。また、ARREST 試験及び ALIVE 試験の有効性及び安全性の成績から、本薬が使用された患者では、対照薬より高い割合で救急救命の場から入院加療の場に移されており、臨床的にリスクを上回るベネフィットが示されていると考えられる。さらに、AHA ガイドラインにも ARREST 試験及び ALIVE 試験と同一の用法・用量が記載され、臨床現場において使用実績が蓄積されていることも考慮すると、海外では当該用法・用量は確立したものと判断できる。

提出された国内の臨床報告を 5 報全て合わせても少数例での検討にとどまるものの、海外と同様の用法・用量である、300 mg 急速静注と、300 mg 急速静注に 150 mg の追加投与を用いた症例が最も多く、全体の約 70%を占めており、これらの臨床報告で示された海外臨床試験の成績と齟齬のない成績を踏まえると、本邦の臨床現場においても、海外で対照群との比較で本薬の有効性が示された臨床試験と同じ用法・用量で提供することが適切と判断される。また、既

承認効能・効果では本薬の用法・用量が国内外で異なるものの、救命を目的とする緊急時の使用である今回の申請については、有効性を重視し、有効性に関するエビデンスが蓄積されている海外での用法・用量とすることは適切であると考え。以上より、本薬の投与量として、300 mg の固定用量と 5 mg/kg（体重）を併記して設定することが適切と考える。また、5%ブドウ糖液 20 mL に加えて投与することとした用法の設定についても、海外の臨床試験、ガイドライン、主要国での承認用法、国内の臨床報告等を踏まえると適切と考える。

2) 追加投与時の用法・用量について

機構は、心室性不整脈が持続する患者における本薬の用法・用量を「150 mg（3 mL）又は 2.5 mg/kg（体重）を 5%ブドウ糖液 10 mL に加え、追加投与することができる」と設定した根拠と妥当性について、国内外の試験成績、臨床報告、ガイドラインの記載等に基づいて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。カナダで実施された ALIVE 試験では、本薬投与後に電氣的除細動を行っても心室細動が持続する場合に、2.5 mg/kg（体重）を追加投与している。

「AHA 心肺蘇生と救急心血管治療のためのガイドライン 2010」においても、本薬の初回 300 mg 投与の後、VF が継続する場合には、続いて本薬 150 mg を 1 回投与することができるとしている。また、英国及び仏国の承認用法・用量は、共に心室細動が持続する場合は本薬 150 mg（又は 2.5 mg/kg（体重））を追加投与となっている。国内の臨床報告においても、VF 又は無脈性 VT が持続する場合、150 mg の追加投与が実施されていたものもある。また、国内ガイドラインにおいても、VF が持続する場合は 150 mg を追加するとしている。以上、海外の臨床試験、ガイドライン及び主要国での承認用法・用量、並びに国内の臨床報告から、本薬の追加投与時の用法・用量を「150 mg（3 mL）又は 2.5 mg/kg（体重）を 5%ブドウ糖液 10 mL に加え、追加投与することができる」と設定したことは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。本薬の初回投与（300 mg 又は 5 mg/kg（体重））の後、VF が継続する場合に、本薬 150 mg 又は 2.5 mg/kg（体重）を 1 回追加投与した際の、追加投与に関する有効性及び安全性を検討した臨床試験はないものの、国内では、本薬 300 mg 群（15 例）と追加投与を行った 450 mg 群（19 例）について、死亡は 3 例、10 例、入院は 12 例、9 例、生存退院は 6 例、2 例であったとの臨床報告がある（文献 C-1）。また、本薬 300 mg 投与群（9 例）、本薬 300 mg 投与後に追加 150 mg 投与を行った群（8 例）、既承認の用法・用量に基づき本薬 125 mg の 10 分間点滴投与を行った群（3 例）に層別して転帰も含めて比較したが、症例数が少ないために、本薬の投与量や投与方法によって予後に差が生じるという結果は見出せなかったとの臨床報告もある（文献 C-5）。本薬の追加投与を要するような症例は、本薬の 300 mg 初回投与後の電氣的除細動によっても洞調律に復帰しない状況であることから、本薬の投与対象となる症例の中でも特に難治性で重症例であることが考えられ、必要に迫られ追加投与を行った群と追加投与が必要とならなかった群との比較から本薬の追加投与の有効性及び安全性を説明することはできない。本薬の投与を行った症例がごく少数であることに加えて、このような観点からも、国内の臨床報告からは、本薬 150 mg の追加投与時の有効性は明らかとは言えないものの、国内外の臨床試験、臨床報告で追加投与によりはじめて除細動が可能となった症例もみられること、本剤の使用実績が積み重ねられている海外においても追加投与が認められ

ていることから、追加投与によりさらなる蘇生効果が期待できる患者も存在するものと考えられる。以上に加え、国内外のガイドラインの記載も踏まえると、本邦の臨床現場に本薬を提供する際に、本薬 150 mg 又は 2.5 mg/kg（体重）の追加投与を可能とすることが適切と考える。

また、本申請にあたり、添付文書の「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項に、「ボラス投与後に、本剤による治療を継続する必要がある場合には、点滴静注により投与すること。点滴静注に際しては、「心室細動、血行動態不安定な心室頻拍で難治性かつ緊急を要する場合」の維持投与としての用法及び用量に従うこと。」と追記する申請者の案について、機構は以下のように考える。

本薬により蘇生が成功し、自己心拍が再開した症例においては、心肺停止の原因となった疾患の治療が優先されるべきである。しかしながら、心拍再開後も、血行動態不安定な VT、VF の再発がみられる患者や、血行動態不安定な VT、VF の再発予防が必要と判断された患者では、抗不整脈薬投与が必要となる場合も想定される。その際には、本薬の維持投与が適切と判断される場合もありえることから、本来であれば、ボラス投与後に、本剤による治療を継続する場合についての用法・用量を設定することが望ましい。しかしながら、国内外に申請時用法・用量での本薬の投与により心肺蘇生の治療がなされた後に、本薬の維持投与が必要と判断された症例に本薬の投与を継続した臨床試験や臨床報告はなく、申請者の追記案にあるような、「心室細動、血行動態不安定な心室頻拍で難治性かつ緊急を要する場合」の維持投与における用法及び用量とすることの妥当性を議論することはできない。したがって、現時点では、「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項に、本剤による治療の継続に関する申請者案を記載することはできないものとする。ただし、前述のように本薬が継続投与される患者もいることが想定されるため、承認後に、本剤の国内での使用実態下で得られる本剤のボラス投与後に点滴静注を継続した症例に関する情報を可能な限り収集し、評価することが適切と判断する。

追加投与時の用法・用量の妥当性、及び本剤による治療の継続に関する規定及び添付文書上の記載の要否については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

3) 投与経路について

機構は、本薬の投与経路を「静脈内又は髄腔内へボラス投与」と設定した根拠と妥当性について、国内外の試験成績、臨床報告、ガイドラインの記載等に基づいて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。申請時には、本薬の投与経路を「静脈内又は髄腔内へボラス投与」としたが、「髄腔内」は脳脊髄液のある髄腔への投与を連想させ、誤解を生じる可能性がある。国内外のガイドラインが「骨髄内投与」としていることも踏まえ、「静脈内又は骨髄内へボラス投与」と修正する。

ARREST 試験及び ALIVE 試験における本薬の投与経路は、静脈内ボラス投与であったが、AHA ガイドライン及び日本蘇生協議会のガイドラインでは、本薬の静脈内又は骨髄内投与が推奨されている。また、日本循環器学会による「循環器医のための心肺蘇生・心血管救急に関するガイドライン 2009」では、心停止時の薬剤投与経路と投与方法として、末梢静脈が確保されない場合は骨髄路が推奨されている。二次救命処置による蘇生が実施された国内の臨床報告では、本薬の投与経路はすべて静脈内であったが、承認後は国内ガイドラインに従って本薬が投与されると考えられ、国内ガイドラインにあるように、本薬の骨髄内ボラス投与を用法

として設定し、末梢静脈路が確保できない状況においても投与可能とすることは意義があると考え。以上から、本薬の投与経路を「静脈内又は骨髄内へボラス投与」と設定した。

機構は、本薬の投与経路について、以下のように考える。臨床現場では本薬はほとんどの場合において静脈内投与がなされると想定されるが、本薬の投与が必要となるような心肺蘇生の緊急時には、一刻も早い薬剤の投与が重要であるため、末梢静脈の確保が困難な症例においても本薬を投与可能とすることには臨床的な意義がある。心肺蘇生中の薬剤と輸液は、静脈路を使用できない場合は骨髄路で安全かつ効果的に投与できる旨、AHA ガイドラインにも記載されており、末梢静脈の確保が困難な場合には、国内外のガイドラインで推奨されているように、本薬の骨髄内への投与が行われている場合もあるものと想定される。しかしながら、国内臨床報告における本薬の投与経路はすべて静脈内投与であり、国内での骨髄内への投与経験に関する情報が得られていないこと、並びに ARREST 試験及び ALIVE 試験における投与経路も静脈内ボラス投与であったことから、骨髄内へのボラス投与時の本薬の有効性と安全性は明らかではなく、英国、仏国等の承認用法は静脈内投与であることも踏まえると、現時点では、本薬の静脈内投与と並ぶボラス投与の投与経路として骨髄内投与を記載することが妥当とは言いがたい。本薬の骨髄内への投与に関する規定については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

また、本申請にあたり、添付文書の「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項に、「本剤は中心静脈より投与することが望ましい」と追記する申請者の案について、機構は以下のように考える。当該記載は、仏国等の添付文書の記載に準じたものと思われるが、本薬は濃度や刺激性の観点から末梢静脈からの投与が不適な薬剤とは思われない。また、心肺蘇生時の静脈投与部位として、必ずしも末梢静脈よりも中心静脈路からの投与が推奨されている状況ではなく、AHA ガイドラインにおいても、「心肺蘇生時の薬剤や輸液の投与には、中心静脈路がすでに確保されているのでない限り、末梢静注が推奨される。殆どの蘇生の試みでは、中心静脈路は不要である。」とされている。したがって、「本剤は中心静脈より投与することが望ましい。」との記載は削除することが妥当と考える。

(4) 安全性について

心肺蘇生では、既承認の投与方法よりも急速かつ多量に本薬が投与されることになることを踏まえ、機構は、本薬を急速かつ多量に投与することに伴い新たな安全性上の問題が生じる可能性はないのか、国内外の試験成績、臨床報告等を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内の臨床報告 5 報では、合計 109 例（112 例中、既承認投与方法の 3 例を除く）の心肺停止患者に本薬が投与された。5 報のうち 4 報には安全性（有害事象及び副作用）に関する記載が全くなかった。安全性に関する記載があった報告（文献 C-5）では、「各群でいったんは自己心拍再開するものの、短時間の経過で死亡する症例も多く、これは心イベントの重症度に起因するものと考えられるが、投与薬剤の影響がないとは断定できない。アミオダロンの一般的な副作用として、間質性肺炎、肝機能障害、QT 延長、TdP（多形性心室頻拍）、徐脈、低血圧、甲状腺機能障害などが広く知られている。今回の検討では短期間で死亡した例が多く、また生存退院した例でも、これらの副作用が明らかになった症例はなかった。」

とされ、「今回のわれわれの分析では、アミオダロンの急速静脈内投与によると考えられる有害事象を明らかにすることはできなかった。」と考察されている。一方、ARREST 試験の本薬群及びプラセボ群における有害事象の発現率は、低血圧が 59 及び 48%、徐脈が 41 及び 25%であり、いずれも本薬群での発現率はプラセボ群と比べ有意に高かった。ALIVE 試験の本薬群及びリドカイン群における有害事象の発現率は、低血圧が 7 及び 4%、徐脈が 24 及び 23%であり、いずれも群間に有意差はなかった。なお、低血圧又は徐脈の定義は、ARREST 試験では昇圧薬の点滴又は徐脈に対する治療が必要であったもの、ALIVE 試験ではドパミンによる昇圧治療又はアトロピン投与が必要とされたものとされていた。

本薬の既承認時の国内製造販売後使用成績調査において、本薬が投与された 626 例の安全性を検討した。本薬による副作用は 70 例 (89 件) に発現し、副作用発現症例率は 11.18%であった。主な副作用は血圧低下 26 例 (4.15%)、肝機能異常 8 例 (1.28%)、心電図 QT 延長 4 例 (0.64%)、TdP (多形性心室頻拍) 及び心室細動の各 3 例 (0.48%) であった。また、本使用成績調査で収集された 626 例のうち、73 例で CPR の処置を目的として本薬が投与されていた。当該症例集団からの副作用報告はなかったが、有害事象は 63 例に 85 件認められ、有害事象発現率は 86.30%であった。最も顕著にみられた有害事象は、心臓障害で 56 例 (76.71%) に発現し、そのほとんどが心室細動であった。

以上より、国内の臨床報告及び使用成績調査では本薬の CPR 時の有害事象として血圧低下は報告されていないものの、海外臨床試験では本薬に起因する低血圧が報告されていることを踏まえ、添付文書 (案) の「重要な基本的注意」の項における注意喚起を「本剤の初期急速投与時及びボース投与時には、血圧低下に特に注意し、2~3 分毎に血圧の確認を行うこと」とし (今回下線部追加)、ボース投与においても注意喚起を行うこととした。

機構は、以下のように考える。既承認よりも急速かつ多量に本薬が投与される心肺蘇生における本剤の使用下では、国内で既に知られている本薬の副作用の発現頻度が高くなる、又は副作用の程度がより重度となる可能性は否定できない。低血圧、徐脈等の本薬の薬理作用に基づき投与直後から発現する可能性のある副作用については、生命に直接かかわるおそれがあることから、特に注意が必要である。ARREST 試験では、低血圧及び徐脈の発現率がプラセボ群と比べて本薬群で有意に高く、本薬に伴う低血圧及び徐脈の発現リスクが示唆されているものとする。また、ALIVE 試験では、本薬群の低血圧及び徐脈の発現率にリドカイン群との有意差はなかったが、リドカインでも低血圧及び徐脈の副作用が知られていることから、当該試験の結果は、少なくともリドカイン投与時と同程度の低血圧及び徐脈の発現リスクが本薬投与時にもあることを意味するものとする。国内の臨床報告においては、投与症例がごく少数例であったことに加えて、安全性の記載が必ずしも十分とはいえず、現時点では日本人における本申請の対象に対する本薬投与時の低血圧及び徐脈の発現リスクは明確ではないため、臨床現場での本薬の投与時にはこれらの副作用の発現に十分注意する必要がある。現在の添付文書案では、「重要な基本的注意」の項に、「本剤の初期急速投与時及びボース投与時には、血圧低下に特に注意し、2~3 分毎に血圧の確認を行うこと。」といった血圧低下のリスクに対する注意喚起はなされているものの、徐脈の発現リスクに対する注意喚起はなされていないことから、徐脈の発現リスクについても注意喚起する必要がある。また、国内では、臨床報告等での限られた症例数の情報しか得られていないため、本薬で既に知られている催不整脈作用や QT 延長、心不全の増悪、肝機能障害等の副作

用について、本申請の対象患者における発現リスクは明らかになっていないが、引き続き、これらの副作用にも留意する必要がある。さらに、承認後に、本剤の国内での使用実態下で得られる本申請の対象となる日本人患者における本薬の安全性の情報を可能な限り収集し、得られた情報を基に適切に対応する必要がある。本薬の低血圧、徐脈及びその他の副作用の発現リスクに関する添付文書上の注意喚起の記載の詳細等については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

(5) 効能・効果及び本薬の投与対象について

機構は、ARREST 試験及び ALIVE 試験の対象、並びに国内外のガイドラインの記載を踏まえて、本薬の効能・効果は、申請時効能・効果のとおり「電氣的除細動抵抗性の心室細動あるいは無脈性心室頻拍による心停止」とすることが適切と判断する。

なお、既承認の適応症では、洞性徐脈、洞房ブロック、重度伝導障害又は洞不全症候群があり、ペースメーカーを使用していない患者、循環虚脱又は重篤な低血圧のある患者、本剤の成分又はヨウ素に対し過敏症の既往歴のある患者、相互作用を有するいくつかの薬剤を投与中の患者、重篤な呼吸不全のある患者等が禁忌とされているが、本申請では、「ただし、心停止時はこの限りでない。」とし、これらの患者への投与も許容する案が申請者から提示された。この点について機構は、本申請での本薬の使用は、心肺停止の緊急を要する状況であり、救命が優先される状況であること、既往歴や薬剤服用状況の確認が困難な場合も十分に想定され、結果的にこれらの既往歴や薬剤の服用歴のあることが投与後に判明する症例の存在も否定できないことを踏まえると、申請者の記載案のように、本申請の対象患者については、既承認効能・効果で禁忌とされている上記の患者を禁忌から除外することが適切と判断する。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請では、適合性調査の対象となる資料は提出されていない。

Ⅳ. 総合評価

機構は、以上のような審査を行った結果、提出された資料から、本剤を「電氣的除細動抵抗性の心室細動あるいは無脈性心室頻拍による心停止」を目的で投与した際の有効性及び安全性は示されており、本剤は、心肺蘇生における新たな選択肢を提供するものとする。ただし、当該目的で日本人患者に本剤を投与した際の情報は限られていることから、今後得られる限りの情報を収集し、得られた情報を基に適切な対応をとる必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 25 年 4 月 15 日

I. 申請品目

[販 売 名] アンカロン注 150
[一 般 名] アミオダロン塩酸塩
[申 請 者] サノフィ・アベンティス株式会社 (現サノフィ株式会社)
[申請年月日] 平成 24 年 8 月 10 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号) の規定により指名した。

(1) 本薬の臨床的位置付けについて

電氣的除細動抵抗性の心室細動又は無脈性心室頻拍 (以下、「VF/無脈性 VT」) による心停止における心肺蘇生時の本薬の有用性は、国際的に確立していると考えられ、本申請に関する国内の臨床現場における本薬の使用実態も踏まえると、電氣的除細動抵抗性の VF/無脈性 VT による心停止時に静脈内投与可能な抗不整脈薬のひとつとして本薬を臨床現場に提供することの意義は大きく、必要性も高いものと機構は判断した。専門委員より、上記の心肺蘇生時に本薬を選択できることは、臨床現場や患者にとって大変有益であるとの意見等が出され、機構の判断は専門委員により支持された。

(2) 有効性について

海外では、ARREST 試験及び ALIVE 試験において本薬の心肺蘇生に係る有効性が示されているが、国内では、心肺蘇生時の本薬の有効性を評価する臨床試験は実施されておらず、国内の臨床報告 5 報では、必ずしも一定の有効性が得られているとは言えない。しかしながら、個々の国内の臨床報告と、ARREST 試験及び ALIVE 試験の成績や海外での使用状況等に大きな齟齬はないものと考えられる。したがって、本薬の投与タイミングが国内外で異なることに留意する必要があるものの、日本人においても心肺蘇生時に本薬の有効性が期待されるものと機構は判断した。専門委員より、日本人においても本薬の有効性は十分に期待できると考えるとの意見等が出され、機構の判断は専門委員により支持された。

(3) 用法・用量について

機構は、既承認効能・効果では本剤の用法・用量が国内外で異なるものの、救命を目的とする緊急時の使用では、有効性を重視し、有効性に関するエビデンスが蓄積されている海外での用法・用量を本邦の臨床現場においても適用することは適切であると考えている。したがって、本剤の用法・用量については、ARREST 試験及び ALIVE 試験の成績、国内の臨床報告、国内外のガイドラインの

記載等を踏まえ、海外の用法・用量と同様、初回投与時は 300 mg (6 mL) 又は 5 mg/kg (体重) を 5%ブドウ糖液 20 mL に加えて投与することとし、心室性不整脈が持続する場合には 150 mg (3 mL) 又は 2.5 mg/kg (体重) を 5%ブドウ糖液 10 mL に加え、追加投与することができることとしたことは、いずれも妥当と判断した。また、本薬の投与が必要となるような緊急時には、末梢静脈の確保が困難な場合に骨髄内への投与が行われることが想定され、末梢静脈の確保が困難な症例にも本薬の投与を可能とすることには臨床的な意義があるとは考えられるものの、ARREST 試験及び ALIVE 試験における本薬の投与経路は静脈内ボラス投与であったこと、国内臨床報告における本薬の投与経路はすべて静脈内投与であること、海外での承認用法は静脈内投与であること等を踏まえると、現時点では、本剤の用法・用量として骨髄内へのボラス投与を推奨することまではできないと判断した。

以上の機構の判断に対し、専門委員より、初回投与時及び追加投与時の用法・用量について、機構の意見に賛成するとの意見、及び初回投与時の用量は、300 mg (6 mL) と 5 mg/kg (体重) を併記した場合、患者の体重によっては 300 mg 超の用量が投与可能とも捉えられることから、「最大 300 mg (6 mL) 又は 5 mg/kg (体重)」とすることが適切と考えられるとの意見が出された。また、投与経路について、骨髄内へのボラス投与は我が国ではほとんど行われておらず、有効性が示されている実績はいずれも末梢静脈投与であることを考えると、静脈確保ができない場合の骨髄内投与を推奨すべきではないとの意見、国内外のガイドラインでは、静脈路と骨髄路が併記されており、「静脈確保が困難な場合、骨髄へ投与する」等と記載すべきと考えられるとの意見、及び骨髄路で投与した報告は見当たらないものの、投与経路が制限されることで、可及的速やかに心拍再開させる機会を失わせないことが望ましいとの意見が出された。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、用法・用量及び投与経路について改めて検討した。初回投与時の用量について、海外の臨床試験における本薬の初回投与時の用量は 300 mg 又は 5 mg/kg (体重) であること、英国、仏国等の承認用法・用量も「300 mg (または体重あたり 5 mg/kg)」となっていること、それら海外の承認から用法・用量を変更することの妥当性を示す新たな情報はないことから、「300 mg (6 mL) 又は 5 mg/kg (体重)」とすることが妥当と判断した。また、投与経路について、末梢静脈の確保が困難な症例を想定して、静脈路以外の投与経路を選択することには意義があると考えられるものの、海外の臨床試験や国内の臨床報告が全て静脈内投与であること、英国、仏国等の承認用法・用量にも静脈内投与以外の投与経路が記載されていないことを踏まえると、骨髄内投与を静脈内投与と並ぶ投与方法として用法・用量で推奨できる根拠はないと判断した。以上の検討を踏まえ、本剤の用法・用量を以下のとおりとすることが妥当と判断し、この判断は、専門委員により支持された。

用法・用量

アミオダロン塩酸塩として 300 mg (6 mL) 又は 5 mg/kg (体重) を 5%ブドウ糖液 20 mL に加え、静脈内へボラス投与する。心室性不整脈が持続する場合には、150 mg (3 mL) 又は 2.5 mg/kg (体重) を 5%ブドウ糖液 10 mL に加え、追加投与することができる。

(4) 安全性について

心肺蘇生では既承認の適応症での使用よりも急速かつ多量に本薬が投与されるため、本薬の既知の副作用の発現頻度が高くなる、又は副作用の程度がより重度となる可能性は否定できない。特に、

本薬投与直後から発現する可能性があり、生命に直接影響を及ぼすおそれがある低血圧及び徐脈のリスクについては、十分注意する必要がある。現在の添付文書では、低血圧のリスクに対する注意喚起はなされているものの、徐脈のリスクに対する注意喚起はなされていないため、徐脈についても添付文書において注意喚起する必要があると機構は判断した。以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

機構は、以上の議論を踏まえ、添付文書に徐脈の発現リスクに対する注意喚起を記載するよう求め、申請者は、適切に対応した。

(5) 効能・効果及び投与対象について

ARREST 試験及び ALIVE 試験の対象、海外での承認状況並びに国内外のガイドラインの記載を踏まえて、本剤の効能・効果は、「電氣的除細動抵抗性の心室細動あるいは無脈性心室頻拍による心停止」とすることが適切とした機構の判断は、専門委員により支持された。

また、機構は、心肺蘇生を目的として本薬を使用する場合、救命が優先される状況であること、既往歴や薬剤服用状況の確認が困難な場合が十分想定されることから、心肺蘇生に限っては、既承認の適応症で禁忌とされた患者も投与禁忌と規定しないことが適切と判断した。専門委員より、本薬の導入の目的は心拍再開であり、循環動態が比較的安定している際の禁忌事項は適応されるべきではないとの意見等が出され、機構の判断は専門委員により支持された。

III. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。(下線部変更)

頁	行	訂正前	訂正後
5	29	サノフィ・サンテラボ株式会社	サノフィ・アベンティス株式会社

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のとおりとすることで、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は既承認効能の再審査期間（平成 19 年 1 月 26 日から 10 年間）の残余期間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果] 生命に危険のある下記の不整脈で難治性かつ緊急を要する場合

心室細動、血行動態不安定な心室頻拍

電氣的除細動抵抗性の心室細動あるいは無脈性心室頻拍による心停止

(下線部今回追加)

[用法・用量] 心室細動、血行動態不安定な心室頻拍で難治性かつ緊急を要する場合

通常、成人には以下のとおり点滴静注により投与する。なお、症状に応じて適宜増減あるいは追加投与を行う。ただし、最大量として 1 日の総投与量は 1250 mg を超えないこと及び投与濃度は 2.5 mg/mL を超えないこと。

1. 投与方法 (48 時間まで)

(1) 初期急速投与：アミオダロン塩酸塩として 125 mg (2.5 mL) を 5%ブドウ糖

液 100 mL に加え、容量型の持続注入ポンプを用い、600 mL/時（10 mL/分）の速度で 10 分間投与する。

(2) 負荷投与：アミオダロン塩酸塩として 750 mg（15 mL）を 5%ブドウ糖液 500 mL に加え、容量型の持続注入ポンプを用い 33 mL/時の速度で 6 時間投与する。

(3) 維持投与：17 mL/時の速度で合計 42 時間投与する。

1) 6 時間の負荷投与後、残液を 33 mL/時から 17 mL/時に投与速度を変更し、18 時間投与する。

2) アミオダロン塩酸塩として 750 mg（15 mL）を 5%ブドウ糖液 500 mL に加え、容量型の持続注入ポンプを用い 17 mL/時の速度で 24 時間投与する（アミオダロン塩酸塩として 600 mg）。

2. 追加投与

血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動が再発し、本剤投与が必要な場合には追加投与できる。1 回の追加投与は本剤 125 mg（2.5 mL）を 5%ブドウ糖液 100 mL に加え、容量型の持続注入ポンプを用い、600 mL/時（10 mL/分）の速度で 10 分間投与する。

3. 継続投与（3 日以降）

48 時間の投与終了後、本剤の継続投与が必要と判断された場合は、継続投与を行うことができる。アミオダロン塩酸塩として 750 mg（15 mL）を 5%ブドウ糖液 500 mL に加え、容量型の持続注入ポンプを用い 17 mL/時の速度で投与する（アミオダロン塩酸塩として 600 mg/24 時間）。

電氣的除細動抵抗性の心室細動あるいは無脈性心室頻拍による心停止

アミオダロン塩酸塩として 300 mg（6 mL）又は 5 mg/kg（体重）を 5%ブドウ糖液 20 mL に加え、静脈内へボーラス投与する。心室性不整脈が持続する場合には、150 mg（3 mL）又は 2.5 mg/kg（体重）を 5%ブドウ糖液 10 mL に加え、追加投与することができる。

（下線部今回追加）

[承認条件] 心室細動、血行動態不安定な心室頻拍で難治性かつ緊急を要する場合

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の有効性及び安全性等に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

（下線部今回追加）