

アンカロン注 150
(アミオダロン塩酸塩)
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はサノフィ株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

サノフィ株式会社

アンカロン[®]注 150

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

目 次

1	起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	5
1.1	外国における開発の経緯	5
1.1.1	外国における本薬の開発について.....	5
1.1.2	外国における心肺蘇生の適応追加について	5
1.2	国内における開発の経緯	6
1.2.1	国内における本薬の開発について.....	6
1.2.2	国内における心肺蘇生の適応追加について	6
2	臨床データパッケージについて	9
2.1	臨床試験実施の可能性について	9
2.2	日本人心肺停止患者における本剤の使用.....	9
2.3	臨床データパッケージ.....	9
3	申請する効能・効果と用法・用量.....	11
3.1	申請する効能・効果	11
3.2	申請する効能・効果に対する用法・用量.....	11
4	参考文献	13

図 目 次

図 1 - アミオダロン塩酸塩の構造式	5
---------------------------	---

略号と用語の定義

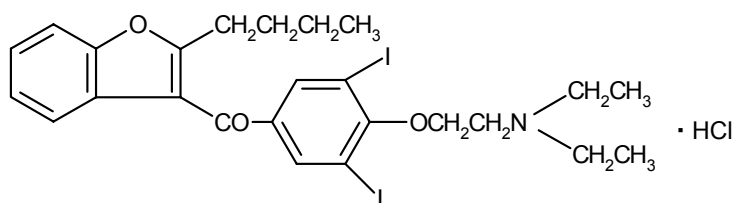
略称、略号	内容
AHA	アメリカ心臓協会 (American Heart Association)
ALIVE 試験	The Amiodarone versus Lidocaine in Prehospital Ventricular Fibrillation Evaluation 試験
ARREST 試験	The Amiodarone in Out-of-Hospital Resuscitation of Refractory Sustained Ventricular Tachycardia 試験
ILCOR	国際蘇生連絡協議会 (International Liaison Committee on Resuscitation)

1 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

アミオダロン塩酸塩（以下、本薬）は、1962年にベルギーの Labaz 研究所（現 Sanofi）で合成されたベンゾフラン誘導体であり、Vaughan Williams 分類のⅢ群薬に属する抗不整脈薬である。主たる作用機序は心筋のKチャンネル遮断作用であるが、Naチャンネル、Caチャンネル遮断作用及び抗アドレナリン作用を併せ持つことが知られている。図1に本薬の構造式を示す。

数多くの研究により、多剤抵抗性の致死性不整脈に対して高い有効性を示すことが注目され、現在、抗不整脈薬として欧米主要国を含む100カ国以上で承認・販売されている。

図1-アミオダロン塩酸塩の構造式



1.1 外国における開発の経緯

1.1.1 外国における本薬の開発について

本薬は、経口剤の抗狭心症薬として開発され、1966年にフランスで承認された。その後、本薬経口剤は、抗不整脈薬として欧州等で承認された。また、本薬注射剤は、抗不整脈薬として1976年にフランスで承認された後、他の欧州各国で承認された。

米国においては、1980年代に難治性で致死性の心室性不整脈に対する本薬の有効性が認められ、米国████社により開発が進められた。その結果、「他剤無効あるいは忍容性が不良な再発性心室性不整脈〔再発性心室細動、血行動態不安定な再発性心室頻拍〕」を適応症として、本薬経口剤が1985年に承認された。その後、本薬注射剤が「他の治療法に不応性の頻発性再発性心室細動及び血行動態不安定な頻発性再発性心室性頻拍患者の初期治療及び再発予防」を適応症として1995年に承認された。

1.1.2 外国における心肺蘇生の適応追加について

本薬注射剤（以下、本剤）は、重篤または急性の不整脈患者を対象とした数多くの臨床試験で有効性及び安全性が確認され、生命を脅かす不整脈の治療に使用されている。また、これらの臨床試験に

において、心室頻拍及び心室細動による心停止患者の救急蘇生時に本剤を投与することの有効性が報告された。そこで、心室細動による院外心停止患者を対象に本剤の心肺蘇生に対する効果をプラセボと比較することを目的とした二重盲検試験（ARREST 試験(1)）及び、心室細動による院外心停止を呈し電氣的除細動抵抗性を示す患者を対象に本剤の心肺蘇生に対する効果をリドカイン塩酸塩注射剤と比較することを目的とした二重盲検試験（ALIVE 試験(2)）が実施された。いずれの試験においても本剤は対照群に比較して入院までの生存率を有意に改善した。

これらのエビデンスに基づき、本剤を心肺蘇生時に使用する際の用法・用量追加等を目的とした一変申請が 2005 年 1 月から行われ、フランス、英国、スイス、中国、ロシア連邦等 60 カ国以上で心肺蘇生の効能を取得している。また、「American Heart Association (AHA) 心肺蘇生と救急心血管治療のためのガイドライン 2005」及び「ヨーロッパ蘇生協議会 蘇生ガイドライン 2005」で本剤の心肺蘇生時の使用が電氣的除細動抵抗性の心室細動/心室頻拍の第一選択抗不整脈薬として推奨され、2010 年に改訂されたガイドラインにおいても同様に推奨されている。

1.2 国内における開発の経緯

1.2.1 国内における本薬の開発について

国内においては、大正製薬（株）が 1992 年に本薬経口剤の開発を開始した。他の抗不整脈薬が無効か又は使用できない場合の、生命に危険のある再発性心室細動、再発性心室性頻拍及び肥大型心筋症に伴う再発性心房細動に対して一般臨床試験を行った。再発性心室細動・再発性心室性頻拍、肥大型心筋症に伴う心房細動に対する有効率(改善以上%)はそれぞれ 90.1%、87.5%と非常に高い有効性が認められたことから、本薬経口剤は「生命に危険のある下記の再発性不整脈で他の抗不整脈薬が無効か、又は使用できない場合；心室細動、心室性頻拍、肥大型心筋症に伴う心房細動」の効能・効果で 1992 年に承認された。本薬経口剤は 2010 年に「心不全（低心機能）に伴う心房細動」の効能・効果を取得した。

アミオダロン塩酸塩は優れた抗不整脈作用を有するが、従来の経口剤では効果発現までに時間がかかることから、緊急治療を必要とする致死性の心室性不整脈に対して本薬注射剤を開発することとした。2005 年に大正製薬（株）が本剤の臨床開発に着手し、2006 年 1 月から緊急治療を必要とする他の抗不整脈薬抵抗性の致死性の心室性不整脈患者を対象とした臨床試験を実施した。本剤の開発は後にサノフィ・サンテラボ（株）に引き継がれ、2005 年にサノフィ・サンテラボ（株）が本剤の製造販売承認申請を行い、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」を効能・効果として本剤は承認された。

1.2.2 国内における心肺蘇生の適応追加について

本剤の承認審査において、専門委員より心停止時の心肺蘇生に関しても効能・効果及び用法・用量に加えるべきとの意見が出されたが、医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は、「心停止時の心肺蘇生に関しては、日本人患者における検討はまったくなされておらず、海外における推奨用法・用量

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

AMD iv CPR - アミオダロン塩酸塩

も国内臨床試験での用法・用量と大きく異なり、本剤の心肺蘇生における効果に関する適切な情報提供はできないため、現時点で効能・効果等として設定することは困難」（アンカロン注 150 審査報告書）と判断した。

また、「専門委員から、今回の申請効能・効果に含まれない、心停止時の心肺蘇生を目的とした本剤の使用については、ARREST 試験(1)、ALIVE 試験(2)によりエビデンスが示され、海外のガイドラインでも推奨されており、海外では臨床現場で広く使用されている状況であり、早期に国内でも本剤の適応とすべきであるとの意見が出された。」（アンカロン注 150 審査報告書）。

以上の専門委員の意見を受け、早期に国内で心停止時の心肺蘇生を目的とした本剤の使用が可能な状況とすべく検討を開始し、20 年 月に 相談、20 年 月に 相談を行い、本剤の について検討を行った。しかし、 合意が得られず、2 回の機構相談実施後も機構と検討したが、実現可能な解決策は見出せなかった。

【 相談】（20 年 月）

既存のエビデンスに基づき作成した申請資料の適切性を確認するため 相談を行い、機構から以下の見解が示された。

- 考える。
 - 必要がある。
- 機構は同意取得の問題は臨床研究でも治験でも変わらないはずなので治験としての実施が必要であるとされた。

【 相談】（20 年 月）

相談の結果を踏まえ、臨床医とも協議して再検討した結果、同意取得は極めて困難であり、治験の枠組みでの臨床試験実施は極めて困難であるという結論に至った。

2009 年 12 月に日本循環器学会から「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」(3)が公表され、心室細動／無脈性心室頻拍による心停止に対し、アミオダロン初回 150～300 mg を静脈路/骨髄路からボラス投与することが明記された。更に、2010 年 10 月には、ILCOR-CoSTR 2010

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 AMD iv CPR - アミオダロン塩酸塩

が日本蘇生協議会ガイドライン（日本版）(4)として公表され、本邦のガイドラインでも心停止患者の心肺蘇生薬としてアミオダロン 300 mgの急速静注が推奨されるようになった。

このような状況下、2011年9月に、本剤の「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」の効能・効果についての開発要望が、日本蘇生協議会から厚生労働省に提出された。本要望は、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で医療上の必要性が高いという評価が得られたことから、2012年4月、厚生労働省はサノフィ社に対して、本効能・効果の追加に係る本剤の開発を要請した。

この要請を受け、サノフィ社では、「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」の効能・効果及び用法・用量追加のための、本剤の承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

2 臨床データパッケージについて

2012年7月、厚生労働省からの開発要請を受けて、サノフィ社では、承認申請に必要なデータパッケージを検討した。以下に、その詳細を示す。

2.1 臨床試験実施の可能性について

前述のとおり、サノフィ社は、これまでに院外心停止患者の心肺蘇生時に本剤を使える状況にすべく検討を重ねてきた。

除細動が速やかに実施された場合の心室頻拍/心室細動の生存率は50%であり、除細動が遅れると生存率は徐々に低下し、20分間で0%まで低下した。さらに、心肺停止後のCPR開始が10分を超えると除細動は無効になるとの報告もあり、除細動開始の遅延はCPRの意義をなくすことにもなる(5)。救命処置が最優先される緊急状況下にあっては、GCPで求められている文書による同意説明を患者または代諾者に行うことは極めて困難である。文書による同意説明に時間をかけることで処置が遅れ、蘇生の機会を逸することも考えられる。また、救急医療の現場では、切迫した状況の中、限られた医師が複数の患者対応を行っており、同時並行して代諾者に同意説明をすることも困難である。したがって、文書による同意取得の観点から、臨床試験の実施は不可能であるとの結論に至った。なお、日本蘇生協議会からの要望書においても同様に、臨床試験の実施は不可能であると記されている。

2.2 日本人心肺停止患者における本剤の使用

本剤は、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・効果で承認されて以来、専門医の判断の下に、日本循環器学会の心肺蘇生・心血管救急に関するガイドライン等の国内外ガイドラインの推奨に基づき電氣的除細動抵抗性の院外心停止時の心肺蘇生に使用されている。

本剤の使用成績調査において報告された626名の患者のうち、全体の約12%の73名が院外心肺停止患者であった。また、本承認申請に用いた国内臨床報告においても、少なくとも100例以上の日本人心肺停止患者への投与実績があり、生存退院例も報告されている。

2.3 臨床データパッケージ

先に述べたとおり、文書による同意取得の観点から臨床試験の実施は不可能である。その一方で、米国、欧州を含む海外では、心肺蘇生時の二次救命処置に対する本剤の有用性が確立している。最新の国内ガイドラインにおいて心肺蘇生時に本剤を使用することが推奨されていることを考慮すると、既存のエビデンス、すなわち、国内臨床報告、海外臨床試験及び使用成績調査のデータをまとめて本承認申請に用いることとした。

また、2012年7月30日に開催された「第12回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、本薬は、『再審査期間中であるため、公知申請が妥当と判断することはできないものの、

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

AMD iv CPR - アミオダロン塩酸塩

本要望内容である「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」については、既に海外で承認され、実際に CPR 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などを踏まえ、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および安全性の情報を精査した上で、申請し、早期に臨床現場に供することが適切と考える。』とされた。

国内臨床報告

本剤を院外心停止患者に使用した経験が記載されている国内公表文献を以下の方法で抽出した。検索は、医学中央雑誌の Web 版（医中誌 Web; <http://search.jamas.or.jp/>）を用い、2007 年 1 月～2012 年 2 月の期間で行った。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) で 43 報が抽出され、また (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) 及び絞込み条件（論文種類、解説）で 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）で、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ものから、急速投与でない報告、投与量不明な報告、少数症例の報告を除き、最終的に国内臨床報告 5 報を抽出し、本承認申請に用いることとした。

海外臨床試験

海外のガイドライン「AHA 心肺蘇生と救急心血管治療のためのガイドライン 2005」及び「ヨーロッパ蘇生協議会（ERC）蘇生ガイドライン 2005」において、院外心停止患者への使用を推奨する根拠となった 2 つの臨床試験 ARREST 試験、及び ALIVE 試験を本申請の参考資料とした。

国内使用成績調査

2007 年 6 月の本剤発売以降、500 例集積を目標とした使用成績調査が行われ、110 の医療機関から 626 名のデータが集積されている。当該使用成績調査で報告された 626 名のうち、緊急時に心肺蘇生処置を目的として本剤が投与された症例を抽出して得られた 73 名（19 医療機関）のデータを本剤の有効性及び安全性の評価に用いた。

以上の国内外の公表文献（国内 5 報、海外 2 報）及び使用成績調査の成績を用いて、本申請の臨床データパッケージとした。

3 申請する効能・効果と用法・用量

3.1 申請する効能・効果

本剤は、米国心臓協会ガイドライン及び欧州蘇生協議会ガイドラインにおいて、電氣的除細動抵抗性の心停止における第一選択薬として推奨されており、世界的に使用されている。我が国でも日本循環器学会のガイドライン及び日本蘇生協議会のガイドラインは、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に本剤を推奨している。

以下の効能・効果（下線部追加）を申請する。

【効能又は効果】

○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

3.2 申請する効能・効果に対する用法・用量

心肺蘇生に本剤を使用する際の用法・用量は、CCDS（企業中核データシート）に「本剤 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解し、急速に静脈内投与を行うことが推奨される。心室細動が持続する場合は、本剤 150 mg 又は 2.5 mg/kg（体重）を追加投与することができる。」と記載されている。

国内文献での本剤の主な使用状況は、本剤 300 mg 又は 5 mg/kg（体重）の急速静注、心室細動が続く場合には 150 mg が追加で投与されており、海外の承認用法・用量と同様であった。また、国内製造販売後調査でも本剤 300 mg 又は 300 mg を超える急速静注投与は、心肺蘇生後において高い生存率を示し、安全性についても大きな問題は認められなかった。

以下の用法・用量（下線部追加）を申請する。

【用法及び用量】

○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、600mL/時（10mL/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（3mL）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 参考文献

1. Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK, Cummins RO, Doherty AM, Fahrenbruch CE, et al. Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *N Engl J Med*. 1999 Sep 16; 341(12): 871-8.
2. Dorian P, Cass D, Schwartz B, Cooper R, Gelaznikas R, Barr A. Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. *N Engl J Med*. 2002 Mar 21; 346(12): 884-90.
3. 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*. 2009; 73(Suppl III) 1361-456.
4. 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. ヘルス出版；第2章成人の二次救命処置（ALS） [1]心停止アルゴリズム:47-52.
5. Valenzuela TD, Roe DJ, Cretin S, Spaite DW, Larsen MP. Estimating Effectiveness of Cardiac Arrest Interventions: A Logistic Regression Survival Model. *Circulation*. 1997 Nov 18; 96(10): 3308-13.



サノフィ・アベンティス株式会社

アンカロン注[®] 150

1.6 外国における使用状況等に関する資料

Total number of pages: 5

目 次

1	外国における使用状況等に関する資料	4
	(1) 外国での承認及び使用状況	4

表 目 次

表 1 主要国の心肺蘇生の効能の承認状況 (注射剤).....	4
表 2 - 心肺蘇生時の用法・用量.....	5

1 外国における使用状況等に関する資料

(1) 外国での承認及び使用状況

アミオダロン塩酸塩製剤は、経口剤（錠剤）が 1966 年に、注射剤が 1976 年に、いずれも最初にフランスで承認された。注射剤は 2012 年 5 月現在 120 カ国以上で承認、100 カ国以上で販売されている。効能・効果として心肺蘇生が承認されている国は、2013 年 3 月現在フランス、英国、スイス、中国、ロシア連邦等 61 カ国である。なお、米国では心肺蘇生の効能追加の薬事申請が行われなかったが、米国心臓協会の「心肺蘇生と救急心血管治療のためのガイドライン 2005」で本剤を心肺蘇生時に使用することが推奨されている。

表 1 に主要国の心肺蘇生の効能の承認状況、表 2 心肺蘇生時の用法・用量を示す。

表 1 主要国の心肺蘇生の効能の承認状況（注射剤）

国名	販売名	承認日
フランス	CORDARONE 150 MG/3 ML, SOLUTION INJECTABLE IV EN AMBOULES	2006.3.2
英国	CORDARONE X INTRAVENOUS	2005.10.14
スイス	CORDARONE	2007.10.8
ロシア連邦	CORDARONE	2009.1.27
中国	CORDARONE	2008.4.21

表 2 - 心肺蘇生時の用法・用量

	効能・効果	心肺蘇生時の用法・用量
英国	<p>投与は病院においてまたは専門医により開始し、通常のモニターを実施する。コルダロン X 静注薬の適応は、他の治療法に不応性の、または他の治療法を使用できない重症の不整脈の治療に限られる。</p> <p>Wolff-Parkinson-White 症候群による頻拍性不整脈</p> <p>上室性頻拍、結節性頻拍及び心室性頻拍を含むすべてのタイプの頻拍性不整脈、心房細動及び心房粗動、心室細動；他の薬剤が使用できない場合。</p> <p>緊急を要する場合または経口投与が不可能な場合に使用する。</p>	<p><u>心肺蘇生</u></p> <p>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。</p>
フランス	<p>経口投与が適用できない重篤な不整脈で特に下記の場合：</p> <ul style="list-style-type: none"> -心室性頻拍を伴う心房性不整脈 - Wolff-Parkinson-White 症候群による頻脈 -心室性不整脈 <p>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</p>	<p><u>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</u></p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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。

米国では心肺蘇生の効能追加の薬事申請が行われなかったが、米国心臓協会の「心肺蘇生と救急心血管治療のためのガイドライン 2005」では、電氣的除細動抵抗性の心室細動/心室頻拍に対してアミオダロン塩酸塩注射剤の使用を考慮すること、また用法・用量については初回投与量 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とされている。

製品の特性に関する要約

1 医薬品の商品名

コルダロン X 静注薬

2 定性的及び定量的組成

各 3 mL アンプルに塩酸アミオダロン 150 mg を含有する。医薬品添加物については、6.1 を参照のこと。

3 剤形

注射液

4 臨床特性

4.1 適応

投与は病院においてまたは専門医により開始し、通常モニターを実施する。コルダロン X 静注薬の適応は、他の治療法に不応性の、または他の治療法を使用できない重症の不整脈の治療に限られる。

Wolff-Parkinson-White 症候群による頻拍性不整脈

上室性頻拍、結節性頻拍及び心室性頻拍を含むすべてのタイプの頻拍性不整脈、心房細動及び心房粗動、心室細動；他の薬剤が使用できない場合。

緊急を要する場合または経口投与が不可能な場合に使用する。

4.2 用法・用量

心臓モニタリング、除細動、心臓ペーシングが可能な施設でのみ使用すること。

DC 電氣的除細動に先立って使用することができる。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

AMD iv CPR - アミオダロン塩酸塩

標準推奨用量 5 mg/kg 体重を、250 mL の 5 %デキストロース溶液に溶解し、20 分～2 時間かけて静脈内投与する。これに続いて反復投与が可能であるが、1200 mg（約 15 mg/kg 体重）/5 %デキストロース溶液 500 mL / 24 時間を上限とする。投与速度は治療効果に基づいて調整すること。

極めて緊急な場合は、医師の判断により本剤 150-300 mg を 5 %デキストロース溶液 10-20mL に溶解し、3 分以上かけて緩徐に投与できる。この場合、投与間隔は 15 分以上あけること。この方法で投与する場合は集中治療室等で厳密にモニターすること（セクション 4.4 参照）。

静注から経口投与への変更

適正な効果が認められた場合は、直ちに経口療法の併用を通常の負荷用量（200 mg 1 日 3 回）で開始する。コルダロン X 静注薬は、漸次中止とする。

小児

小児に対する安全性及び有効性は確立されていない。

セクション 5.1 及び 5.2 にデータを示す。

アミオダロン静注薬はベンジルアルコールを含有するため、新生児、乳児及び 3 歳以下の小児には禁忌である。

高齢者

いずれの患者でも同様であるが、最小有効用量にて用いることが重要である。本患者群の投与条件が異なるとのエビデンスは得られていないが、きわめて高用量で用いた場合には徐脈及び伝導障害をきたしやすいと考えられる。甲状腺機能のモニタリングには特に注意を払うこと（セクション 4.3、4.4、4.8 参照）。

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。

不相容性については、セクション 6.2 を参照のこと。

4.3 禁忌

洞性徐脈及び洞房ブロック。重度伝導障害（高度 AV ブロック、二束ブロック、または三束ブロック）あるいは洞房結節疾患を有する患者にコルダロン X を投与する場合、必ずペースメーカーを併用すること。

甲状腺機能障害のエビデンスまたは既往歴。いずれの患者でも、該当する場合は療法開始前に甲状腺機能検査を実施する。

重度呼吸不全、循環虚脱、または重度動脈性低血圧。コルダロン X 静注薬をボラス投与する場合は、低血圧、心不全、心筋症も禁忌である。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

AMD iv CPR - アミオダロン塩酸塩

ヨウ素、アミオダロン、いずれかの医薬品添加物に対する過敏症が既知（1 アンプルに約 56 mg のヨウ素を含有する）。

コルダロン X とトルサード・ド・ポアンを誘発するおそれのある薬剤との併用は禁忌である（セクション 4.5 参照）。

コルダロン X 静注薬はベンジルアルコールを含有するため、新生児あるいは早産児、乳児及び 3 歳以下の小児には禁忌である。

妊娠—特別な状況の場合を除いて禁忌（セクション 4.6 参照）。

授乳（セクション 4.6 参照）

上記の全ての禁忌は、除細動抵抗性心室細動の心肺蘇生のためにアミオダロンを使用する場合には、適用されない。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

アミオダロン静注薬はベンジルアルコール（20mg/ml）を含有する。乳児及び 3 歳以下の小児では、ベンジルアルコールにより毒性反応とアレルギー反応が引き起こされるおそれがある。

ベンジルアルコールを含有する薬剤を新生児あるいは早産児へ投与した際に、致死的なあえぎ症候群（あえぎ症候群、低血圧、徐脈、循環虚脱の著しい発現などの症状）が報告されている。ベンジルアルコールは胎盤を通過するおそれがあるので、妊婦に投与する際には注意すること。

コルダロン X 静注薬は、必ず特別治療室において連続モニタリング（ECG 及び血圧）下で投与すること。

急速な注入には血行力学的作用が伴うこともあるため、静脈内投与の方がボラス投与よりも望ましい（セクション 4.8 参照）。投与速度が早過ぎた場合や過量投与した場合は、循環虚脱が促進されるおそれがある（徐脈が認められた患者にはアトロピンが奏効している）。

末梢静脈を経由した反復投与または持続投与では、注射部位反応をきたすおそれがある（セクション 4.8 参照）。反復投与または持続投与が予測される場合、中心静脈カテーテルによる投与が推奨される。

コルダロン X の注射投与では液滴サイズが縮小することがあるため、必要に応じて注入速度を調整すること。

麻酔（セクション 4.5 参照）：患者がアミオダロンを服用している場合は、手術前にその旨を麻酔医に報告すること。

心障害：

低血圧及び非代償性心筋症を有する患者、重度心不全患者には慎重投与とする（セクション 4.3 参照）。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

AMD iv CPR - アミオダロン塩酸塩

アミオダロンには、わずかながら不整脈誘発作用がある。不整脈の初発あるいは治療を施した不整脈の悪化が報告されており、致死的な例もあった。心障害悪化との関連性があるか否かに関わらず、本剤の不奏功を不整脈誘発作用と鑑別することは重要であり困難でもある。不整脈誘発作用は、概して薬物相互作用及び/または電解質障害に関連して発生する（セクション 4.5、4.8 参照）。

きわめて高用量の場合は重度徐脈が引き起こされ、固有心室調律の発現を伴う伝導障害をきたすおそれがあり、これは高齢患者やジギタリス療法施行中の患者で顕著である。このような場合は、コルダロン X 投与の中止が必要となる。必要に応じて β アドレナリン刺激剤またはグルカゴンを投与する。アミオダロンの半減期は長いため、徐脈が重度で症候性の場合はペースメーカーの挿入を検討すること。

アミオダロンの薬理学的作用により ECG の変化が誘発され、QT 延長（再分極の延長に伴う）とともに U 波及び変形 T 波が見られることもある。このような変化は毒性を反映するものではない。

内分泌の障害（セクション 4.8 参照）：

特に甲状腺障害の既往のある患者やアミオダロン経口薬を服用中あるいは服用したことがある患者では、甲状腺機能亢進症を招くおそれがある。甲状腺障害が疑われた場合は、血清 usTSH を測定すること。

アミオダロンはヨードを含有しており、放射性ヨウ素の取り込みを阻害するおそれがある。しかしながら、甲状腺機能試験（free-T₃、free-T₄、usTSH）は有効である。アミオダロンは臨床的に甲状腺機能が正常な患者において、レボチロキシン（T₄）からトリヨードチロニン（T₃）への末梢変換を阻害し、単発的な生化学的変化（血清 free-T₄ の増加、free-T₃ がわずかに減少あるいはほぼ正常になる）をおこすことがある。甲状腺疾患の臨床的あるいはさらなる生化学的（usTSH）な徴候がない場合は、アミオダロンの投与を中止する理由はない。

呼吸器系、胸部、縦隔の障害（セクション 4.8 参照）：

アミオダロン静注では、間質性肺炎がきわめてまれな例として報告されている。疑診される場合は、胸部 X 線検査を実施すべきである。一般的に間質性肺炎はアミオダロンの早期中止により軽快が可能であるため、アミオダロン療法について再検討するとともにコルチコステロイド療法を考慮する（セクション 4.8 参照）。数週間以内に臨床症状が解消されることが多く、続いて X 線診断上の機能及び肺機能が徐々に改善される。コルダロン X を中止しても悪化する患者もいる。肺毒性の致死的な例が報告されている。きわめてまれな例として、致死的な場合もある重度呼吸器合併症が通常では手術直後の時期に観察されているが（成人急性呼吸窮迫症候群）、高酸素濃度との相互作用が関連するのであろうと考えられている（セクション 4.5、4.8 参照）。

肝胆道障害（セクション 4.8 参照）

アミオダロン静注後 24 時間以内に重度の肝細胞不全が生じるおそれがあり、致死的な例もある。従って、アミオダロン投与を開始した場合には、直ちにトランスアミナーゼを厳密にモニタリングすることが推奨される。

薬物相互作用（セクション 4.5 参照）

1.6 外国における使用状況等に関する資料

AMD iv CPR - アミオダロン塩酸塩

低カリウム血症を引き起こすおそれがあるため、 β 遮断薬、心拍数低下作用のあるカルシウムチャネル阻害薬（ベラパミル、ジルチアゼム）、刺激性緩下薬の各薬剤をアミオダロンと併用することは推奨されない。

アミオダロンとの併用により、フレカイニドの血漿中濃度が上昇するとの報告がある。フレカイニドの用量は適宜減量し、患者を厳密にモニターすること。

4.5 その他医薬品との相互作用及びその他形態の相互作用

アミオダロンと相互作用するさらに重要な薬剤として、ワルファリン、ジゴキシン、フェニトイン、及びQT 間隔を延長させる薬剤が挙げられる。

アミオダロンは、CYP2C9 の阻害を介して経口抗凝固薬（ワルファリン）とフェニトインの血漿中濃度を上昇させる。ワルファリンの用量は適宜減量する。アミオダロンの投与期間中ならびに投与後には、プロトロンビン時間を頻繁にモニタリングすることが推奨される。過量投与の徴候が現れた場合はフェニトインの用量を減量し、血漿中濃度を測定する。

ジゴキシンを投与している患者にコルダロン X を投与すると血漿中ジゴキシン濃度の上昇がもたらされ、高濃度のジゴキシンに伴う症状と徴候が促進される。臨床、ECG、及び生物学的モニタリングが推奨され、ジゴキシンの用量を半減すべきである。心拍数及び房室伝導に対する相乗効果が生じるおそれもある。

QT 間隔を延長させる下記薬剤との併用は、トルサード・ド・ポアン・リスクが増加するため禁忌である（4.3 禁忌参照）。

- ・ キニジン、プロカインアミド、ジソピラミドなどのクラス Ia 抗不整脈薬
- ・ ソタロール、ブレチリウムなどのクラス III 抗不整脈薬
- ・ エリスロマイシン静注薬、コトリモキサゾール、ペンタミジン注射薬
- ・ クロルプロマジン、チオリダジン、フルフェナジン、ピモジド、ハロペリドール、アミスルプリド、セルチンドールなどの抗精神病薬
- ・ リチウム及びドキシペピン、マプロチリン、アミトリプチリンなどの三環系抗うつ薬
- ・ テルフェナジン、アステミゾール、ミゾラスチンなど、特定の抗ヒスタミン薬
- ・ キニン、メフロキン、クロロキン、ハロファントリンなどの抗マラリア薬
- ・ モキシフロキサシン

フルオロキノロン

アミオダロンをフルオロキノロンと併用した場合、まれに QTc 間隔の延長（トルサード・ド・ポアンを伴うこともある）が報告されているので、フルオロキノロンとの併用は避けること（モキシフロキサシンとの併用は禁忌である。上記参照）。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

AMD iv CPR - アミオダロン塩酸塩

下記薬剤との併用は推奨されない。

- ・ β 遮断薬及び特定のカルシウムチャネル阻害薬（ジルチアゼム、ベラパミル）では、陰性変力作用及び伝導遅延作用が増強されるおそれがある。
- ・ 刺激性緩下薬では、低カリウム血症が引き起こされるためトルサード・ド・ポアンのリスクが増加する。他の種類の緩下薬を用いること。

利尿薬、全身コルチコステロイド、テトラコサクトド、静注アンフォテリシンなど、低カリウム血症及び/または低マグネシウム血症も引き起こすおそれのある薬剤と併用する場合は、慎重投与すること。

低カリウム血症が認められた場合は、是正処置を講じるとともに QT 間隔をモニターすること。トルサード・ド・ポアンが認められた場合は、抗不整脈薬を投与せずにペーシングを開始し、マグネシウムを静脈内投与する。

全身麻酔が施される患者や高濃度酸素療法が施行されている患者には、注意が必要とされる。全身麻酔が施される患者がアミオダロンを服用している場合には、アトロピンが不奏功の徐脈、低血圧、伝導障害、心拍出量低下といった潜在的に重度の合併症が報告されている。成人急性呼吸窮迫症候群が数例報告されており、大半は手術直後の時期に観察されている。高酸素濃度との相互作用が関連する可能性が考えられている。

グレープフルーツジュースは P450 3A4 を阻害するため、アミオダロンの血漿中濃度が上昇することがある。アミオダロンによる治療中は、グレープフルーツジュースの摂取は避けるべきである。

チトクローム P450 3A4 により代謝される薬剤

このような薬剤を CYP 3A4 阻害薬であるアミオダロンと併用すると、当該薬剤の血漿中濃度が上昇し、毒性の増強を導くおそれがある。

- ・ シクロスポリン：シクロスポリンの血漿中濃度は、併用により 2 倍に増加することがある。血漿中濃度を治療域の範囲内に維持するため、シクロスポリンの用量を減量することが必要になる。
- ・ スタチン：シンバスタチン、アトルバスタチン及びロバスタチンのような CYP 3A4 により代謝されるスタチンとアミオダロンとの併用により筋毒性が増加する。アミオダロンと併用する際は、CYP 3A4 により代謝されないスタチンを使用することが望ましい。
- ・ CYP 3A4 により代謝されるその他の薬剤：リドカイン、タクロリムス、シルデナフィル、フェンタニル、ミダゾラム、トリアゾラム、ジハイドロエルゴタミン及びエルゴタミンなど。

フレカイニド

フレカイニドは主として CYP 2D6 による代謝を受けるため、本酵素が阻害されるとアミオダロンによりフレカイニドの血漿中濃度が上昇することがある。フレカイニドの用量を 50% 減量し、副作用の有無について患者を厳密にモニターすることが推奨される。このような場合、フレカイニドの血漿中濃度に関するモニタリングが強く推奨される。

その他 CYP450 アイソエンザイムの基質との相互作用

1.6 外国における使用状況等に関する資料

AMD iv CPR - アミオダロン塩酸塩

in vitro 試験から、アミオダロンはその主要代謝産物を介して、CYP 1A2、CYP 2C19、CYP2D6 を阻害する可能性もあると示されている。アミオダロンを併用した場合、代謝が CYP1A2、CYP 2C19、CYP 2D6 に依存する薬剤の血漿中濃度が上昇すると推定される。

4.6 妊娠及び授乳

妊娠

ヒトの妊娠中アミオダロン投与による毒性のおそれがあるか否かについて判断できるほどのデータは得られていない。しかし、胎児の甲状腺に対する影響という観点から、特別な場合を除いて妊娠中のアミオダロン投与は禁忌である。

授乳

アミオダロンの母乳中排泄量は顕著であるため、授乳は禁忌である。

4.7 車の運転及び機械の操作に対する影響

関連性はない。

4.8 副作用

下記の副作用は器官別大分類に基づいて分類し、次の慣例に従って頻度の項目の下に並べている。すなわち、頻繁に（ $\geq 10\%$ ）、やや頻繁に（ $\geq 1\%$ 、 $< 10\%$ ）、ときに（ $\geq 0.1\%$ 、 $< 1\%$ ）、まれに（ $\geq 0.01\%$ 、 $< 0.1\%$ ）、非常にまれに（ $< 0.01\%$ ）、不明（利用可能なデータからは推定不可能）である。

血液及びリンパ系障害：

- ・ アミオダロン服用中の患者で骨髓肉芽腫の偶発的所見が報告されているが、臨床的な意義は不明である。

心臓障害：

- ・ やや頻繁に：概して中等度の徐脈
- ・ 非常にまれに：

－ 顕著な徐脈、アミオダロンの中止を要する洞停止、洞結節機能不全を有する患者及び/または高齢患者では特に顕著－ 不整脈悪化の発症、心停止を伴うこともある（セクション 4.4、4.5 参照）

内分泌系障害：

頻度不明：甲状腺機能亢進症（セクション 4.4 参照）

胃腸障害：

1.6 外国における使用状況等に関する資料
AMD iv CPR - アミオダロン塩酸塩

- ・ 非常にまれに：悪心

全身障害及び投与局所様態：

- ・ やや頻繁に：疼痛、紅斑、浮腫、壊死、溢血、浸潤、炎症、硬結、血栓性静脈炎、静脈炎、蜂巣炎、感染、色素沈着変化などの注射部位反応

肝胆道系障害：

- ・ 非常にまれに：

－ 通常は中等度であり、療法開始時に認められる血清トランスアミナーゼの特異的上昇（正常範囲の 1.5～3 倍）。用量の減量により正常に戻るが、自然に正常となることもある。

－ 致死的なこともある肝不全など、血清トランスアミナーゼ高値及び/または黄疸を伴う急性肝障害（セクション 4.4 参照）。

免疫系障害：

- ・ 非常にまれに：アナフィラキシーショック
- ・ 頻度不明：血管浮腫

筋結合組織障害：

- ・ 頻度不明：背部痛

神経系障害：

- ・ 非常にまれに：良性頭蓋内圧亢進（偽性脳腫瘍）、頭痛

呼吸器、胸郭及び縦隔の障害：

- ・ 非常にまれに：

－ 間質性肺炎（セクション 4.4 参照）

－ 致死的なこともある重度呼吸器合併症（成人急性呼吸窮迫症候群）（セクション 4.4、4.5 参照）

－ 重度呼吸不全での気管支痙攣及び/または無呼吸であり、喘息患者では特に顕著である。

皮膚及び皮下組織障害：

- ・ 非常にまれに：発汗
- ・ 頻度不明：蕁麻疹

血管障害：

1.6 外国における使用状況等に関する資料
AMD iv CPR - アミオダロン塩酸塩

- ・ やや頻繁に：通常では中等度で一過性の血圧低下。過量投与した場合や投与速度が早過ぎた場合に低血圧または虚脱の症例が報告されている。
- ・ 非常にまれに：ほてり

4.9 過量投与

アミオダロン静注薬の過量投与に関する情報は得られていない。

アミオダロン経口薬の急性過量投与に関する情報はほとんど得られていない。洞性徐脈、心ブロック、心室性頻脈の発作、トルサード・ド・ポアン、循環不全、肝損傷の症例が少数ながら報告されている。

過量投与の場合は、全身支持療法以外に対症療法を施すこと。患者をモニターし、徐脈が認められた場合は β アドレナリン刺激剤またはグルカゴンを投与する。

心室性頻脈の発作が自然に解消することもある。アミオダロンの薬物動態ゆえ、患者に対する適正な調査を長期にわたって行うことが推奨され、中でも心機能は特に重要である。

アミオダロンとその代謝産物は、いずれも透析不可能である。

6 医薬品特性

6.1 医薬品添加物リスト

ベンジルアルコール、ポリソルベート、注射用水

6.2 配合性

コルダロン X 静注薬は生理食塩水と配合不可であるため、必ず 5%デキストロース溶液で投与すること。コルダロン X 静注薬を 5%デキストロース溶液で 0.6 mg/mL 未満の濃度に希釈すると不安定になる。5%デキストロース溶液 500 mL に含有されるコルダロン X 静注薬が 2 アンブル未満の場合は不安定であるため、用いてはならない。

DEHP [フタル酸ジ- (2-エチルヘキシル)] などの可塑剤が含まれる投与機器や投与装置をアミオダロンの存在下で用いると、DEHP が浸出することがある。患者を極力 DEHP に曝露しないようにするため、注入用のアミオダロン最終希釈溶液は、DEHP を含まないセットを介して投与することが望ましい。

6.3 有効期間

24 ヶ月

6.4 保存条件

25°Cを超える場所で保存しないこと。元の容器に保存すること。

2013 年 1 月改訂

製品概要書

1 商品名

コルダロン注射液（静注）150 mg/3 mL、アンプル入り

2 組成

塩酸アミオダロン	150 mg
ポリソルベート 80	300mg
ベンジルアルコール	60mg
注射用水	3mL

3 剤形

注射液

4 適応症

4.1 経口投与が適用できない重篤な不整脈で特に下記の場合：

- 心室性頻拍を伴う心房性不整脈
 - Wolff-Parkinson-White 症候群による頻脈
 - 心室性不整脈
- 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

4.2 用法・用量

製剤の処方上の理由により、2 アンプル/500 mL 5 %ブドウ糖溶液未満の濃度で使用しないこと。また、等張ブドウ糖溶液を使用し、他の薬剤と混合しないこと。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

AMD iv CPR - アミオダロン塩酸塩

中心静脈内に投与すること。ただし、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目的で本剤を投与する場合で、中心静脈を確保できない場合には、末梢静脈に投与する。（4.4 警告及び使用上の注意の項参照）

経口投与を適用できない重篤なリズム障害の場合：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目的で本剤を投与する場合を除き、中心静脈内持続投与とすること。

- 開始時投与

通常、5 mg/kg 体重を 5 %ブドウ糖溶液に溶解し、できれば自動注入器により 20 分～2 時間かけて投与する。24 時間に 2～3 回の反復投与が可能である。作用持続時間が短いため継続投与が必要である。

- 維持投与

10～20 mg/kg 体重/24 時間（通常、600～800 mg/24 時間で、上限は 1200 mg/24 時間）を 250mL のブドウ糖溶液に溶解し、数日間投与する。投与初日から経口投与（3 錠/日）に切り替える。錠剤の投与量は 4 または 5 錠/日まで増量可能である。

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。

4.3 禁忌

本剤は、次の状態で投与してはならない。

- 洞性徐脈、洞房ブロックがあり、機器（ペースメーカー等）を使用していない

- 洞機能不全があり、機器を使用していない（洞停止のリスク）

- 高度の房室伝導ブロックがあり、機器を使用していない

- 甲状腺機能亢進症（本剤により悪化するおそれがある）

- ヨード、本剤または本剤の添加物に対する過敏症の既往歴がある

- 循環虚脱

1.6 外国における使用状況等に関する資料
AMD iv CPR - アミオダロン塩酸塩

- 重度の低血圧
- 3歳未満の小児の場合（本剤はベンジルアルコールを含有するため）
- 妊娠中期及び後期
- 授乳中
- トルサード・ド・ポアンを引き起こすおそれがある次の薬剤との併用
 - ・ クラス Ia 抗不整脈薬（キニジン、ヒドロキニジン、ジソピラミド…）
 - ・ クラス III 抗不整脈薬（ソタロール、ドフェチリド、イブチリド…）
 - ・ 以下に挙げるようなその他の薬剤：ヒ素化合物、ベプリジル、シサプリド、ジフェマニル、ドラセトロン静注
 - ・ エリスロマイシン静注、ミゾラスチン、モキシフロキサシン、スピラマイシン静注、トレミフェン、ビンカミン静注…（4.5 相互作用の項参照）

これらの禁忌は、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目的で本剤を投与する場合には適用されない。

4.4 警告及び使用上の注意

警告

用法に関して

中心静脈内への投与：

経口投与を適用できない重篤なリズム障害の場合。ただし、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目的で本剤を投与する場合を除く。

末梢静脈内への投与は静脈炎などの局所作用を引き起こすことがある。本剤は静脈内持続投与としてのみ使用すること。注射は、緩徐に行った場合でも、低血圧、心不全、重度の呼吸不全を悪化させることがある（4.8 副作用の項参照）。

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目的で本剤を投与する場合

- 血液循環に対するリスク（重度の低血圧、循環虚脱）があるため、通常は末梢静脈からの本剤の投与は推奨されない。可能な限り、中心静脈より投与すること。
- 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。
- 集中治療室での血圧や ECG などの連続監視を可及的速やかに開始すること。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

AMD iv CPR - アミオダロン塩酸塩

- 他の薬剤と混合しないこと。

- アミオダロンの治療を継続する必要がある場合には、血圧及び ECG の連続監視下において、中心静脈より持続投与を行うこと。

アミオダロンとの併用

アミオダロンと次の製剤との併用は避けることが推奨される：シクロスポリン、ジルチアゼム（注射剤）、ベラパミル（注射剤）、一部の抗寄生虫薬（ハロファントリン、ルメファントリン、ペンタミジン）、一部の神経遮断薬（アミスルプリド、クロルプロマジン、シアメマジン、ドロペリドール、フルフェナジン、ハロペリドール、レボメプロマジン、ピモジド、ピパンペロン、ピポチアジン、セルチンドール、スルピリド、スルトプリド、チアプリド、ズクロペンチキソール）、およびメタドン（4.5 項参照）。

心血管系への影響

- 不整脈の新たな発現や、既存の不整脈の増悪が報告されている。（4.5 副作用の項参照）

- アミオダロンによる催不整脈作用は弱く、他のいかなる抗不整脈剤よりも小さいため、通常は他剤との併用（相互作用の項参照）あるいは電解質バランスの異常が認められるような場合に発現する。

呼吸器系の症状

アミオダロン注の投与により、間質性肺炎の報告がある。単独で、また身体的一般状態の悪化を伴い、呼吸困難や空咳が発現した場合には、間質性肺炎のような呼吸器系の副作用を疑い、X 線検査等を行うべきである。（副作用の項参照）

外科手術直後に本剤で治療を受ける患者において、急性呼吸窮迫症候群の症例が数例認められている。したがって、これらの患者の人工呼吸時には緊密なモニタリングを行うことが望ましい。

肝に関する症状

アミオダロン注の投与開始から 24 時間以内に、重度の肝不全が発現することがあり、ときに致死的となる。（副作用の項参照）

投与開始時、及び投与中は肝機能の定期的モニタリングを行うことが望ましい。（副作用の項参照）

使用上の注意

- 電解質失調（特に、低カリウム血症）：低カリウム血症が現れる場合があることを考慮に入れること。低カリウム血症により催不整脈作用が生じやすくなる。

低カリウム血症の場合は、本剤投与前に是正すること。

- 緊急時を除き、アミオダロン注は専門の医療機関で連続監視下（ECG、BP）のもとにのみ使用すること。

麻酔

1.6 外国における使用状況等に関する資料

AMD iv CPR - アミオダロン塩酸塩

手術前に、患者が本剤で治療を受けていることを麻酔医に知らせること。

本剤による長期にわたる治療は、副作用の点において、全身または局所麻酔時の血行動態にリスクを与えやすい。副作用とは徐脈、低血圧、心拍出量低下、伝導障害を含む。

致死的な心室性不整脈の予防及び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目的で他剤を併用する場合（4.5 相互作用の項参照）、ソタロール（併用禁忌）及びエスモロール（併用注意）以外のベータ遮断薬、ベラパミル及びジルチアゼムのみが可能である。

4.5 併用薬との相互作用及び他の形態の相互作用

抗不整脈薬

多くの抗不整脈薬は自動能、心伝導および心収縮を抑制する。

異なるクラスの抗不整脈薬の併用は、有益な治療効果をもたらし得るが、通常は非常に難しく、慎重な臨床状態の監視と心電図の管理を必要とする。トルサード・ド・ポワントを生じる抗不整脈薬（アミオダロン、ジソピラミド、キニジン系、ソタロールなど）との併用は禁忌である。

同じクラスの抗不整脈薬の併用は、心臓への副作用のリスクが上昇するため、例外的な場合を除き、避けることが推奨される。

陰性変力作用、徐脈作用、および（または）房室伝導を遅延させる作用を有する薬剤との併用は難しく、慎重な臨床状態の監視と心電図の管理を必要とする。

トルサード・ド・ポアンを引き起こすおそれのある薬剤

抗不整脈薬などの多くの薬剤により、重篤な不整脈が起こる可能性がある。低カリウム血症は1つの誘発因子（低カリウム血症を起こす薬剤を参照）であり、徐脈（徐脈作用のある薬剤を参照）、先天性あるいは後天性のQT間隔延長があるような場合も同様である。

該当する薬剤は、特にクラス Ia およびクラス III の抗不整脈薬と一部の神経遮断薬である。

エリスロマイシン、スピラマイシン、ビンカマイシンについては、静脈内投与される剤形のみが、こうした相互作用に関係する。

トルサード・ド・ポワントを生じる2種類の薬剤の併用は、一般に禁忌である。ただし、メタドンと下記の一部のサブクラスの薬剤については例外とする。

-抗寄生虫薬（ハロファントリン、ルメファントリン、ペンタミジン）と、その他のトルサード・ド・ポワントを生じる薬剤の併用は、避けることが推奨されているのみである。

-トルサード・ド・ポワントを生じる疑いのある神経遮断薬とその他のトルサード・ド・ポワントを生じる薬剤との併用についても、禁忌ではないものの、避けることが推奨されている。

徐脈誘発薬

1.6 外国における使用状況等に関する資料

AMD iv CPR - アミオダロン塩酸塩

多くの医薬品が徐脈を誘発する可能性がある。これらの薬剤には、特にクラス Ia の抗不整脈剤、 β 遮断剤、クラス III の特定の抗不整脈剤、特定の抗カルシウム剤、ジギタリス剤、ピロカルピン、抗コリンエステラーゼ剤がある。

非常に高い徐脈のリスク（相加作用）がある。

併用禁忌

ー トルサード・ド・ポアンを引き起こすおそれのある薬剤（抗寄生虫薬、神経遮断薬およびメタドンを除く、避けることが推奨される併用薬を参照）

- クラス Ia 抗不整脈薬（キニジン、ヒドロキニジン、ジソピラミド）

- クラス III 抗不整脈薬（ドフェチリド、イブチリド、ソタロール）、

- 以下に挙げるようなその他の薬剤：ヒ素化合物、ベプリジル、シサプリド、ジフェマニル、ドラセトロン静注、エリスロマイシン静注、ミゾラスチン、ビンカミン静注、モキシフロキサシン、スピラマイシン静注、トレミフェン

心室性不整脈（特にトルサード・ド・ポアン）のリスクが増大する。

併用を避けることが望ましいもの

ー シクロスポリン

肝代謝低下によりシクロスポリンの血中濃度が上昇し、腎毒性作用のリスクが増大する。

アミオダロン投与中は、シクロスポリンの血中濃度測定、腎機能管理、シクロスポリンの用量調節を行う。

ー ジルチアゼム注射液

徐脈と房室ブロックのリスクがある。併用を避けることができない場合は、緊密な臨床モニタリングと連続 ECG を行うこと。

ー ベラパミル注射剤

徐脈及び房室ブロックのリスク。この併用が避けられない場合、注意深く臨床観察し、継続的に心電図を測定すること。

ー トルサード・ド・ボワントを誘発する可能性がある抗寄生虫剤（ハロファントリン、ペンタミジン、ルメファントリン）

心室性不整脈（特にトルサード・ド・ポアン）のリスクが増大する。可能であれば、どちらか一方の薬剤を中止すること。併用を避けることができない場合は、QT 間隔の事前検査と ECG モニタリングを必ず行うこと。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

AMD iv CPR - アミオダロン塩酸塩

－ トルサード・ド・ポアンを引き起こす神経遮断薬：特定のフェノチアジン系神経遮断薬（アミスルプリド、クロルプロマジン、シアメマジン、ドロペリドール、フルフェナジン、ハロペリドール、レボメプロマジン、ピモジド、ピパンペロン、ピポチアジン、セルチンドール、スルピリド、スルトプリド、チアプリド、ズクロペンチキソール）

心室性不整脈（特にトルサード・ド・ポアン）のリスクが増大する。

－ メタドン

特にトルサード・ド・ポアントなどの心室律動異常の高いリスクがある。臨床観察と心電図測定を行うこと。

併用に注意が必要なもの

－ 経口抗凝血剤

抗凝結剤の血中濃度の増大により、抗凝血作用と出血リスクが増大する。

プロトロンビン時間のより頻繁な検査と INR のモニタリングを行うこと。本剤治療中及び治療中止後 8 日間は、経口抗凝血剤の投与量を調整すること。

－ ソタロール（併用禁忌）、エスモロール（併用注意）以外のベータ遮断薬

心収縮力、自動能、伝導の障害（交感神経活動の抑制）が起こる。ECG 及び臨床モニタリングを行うこと。

－ 心不全時のベータ遮断薬（ビソプロロール、カルベジロール、メトプロロール、ネビボロール）

過度の徐脈のリスクを伴う心収縮力、心伝導の障害（相加作用）が起こる。心室性不整脈（特にトルサード・ド・ポアン）のリスクが増大する。定期的な臨床及び心電図の検査を行うこと。

－ ダビガトラン

ダビガトランの血中濃度上昇出血により、出血リスクが増大する。臨床状態の監視を行い、必要に応じて 150 mg/日を超えない範囲でダビガトランの用量調節を行う。

－ ジギタリス系薬剤

自動能の抑制（過度の徐脈）および房室伝導障害。ジゴキシンを使用している場合は、ジゴキシンクリアランス低下によるジゴキシン濃度上昇。臨床状態と心電図の監視を行い、必要に応じてジゴキシンの血中濃度測定と用量調節を行う。

－ ジルチアゼム経口剤

特に高齢者における徐脈または房室ブロックのリスクがある。臨床モニタリングと ECG を行うこと。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

AMD iv CPR - アミオダロン塩酸塩

－一部のマクロライド系薬剤（アジスロマイシン、クラリスロマイシン、ロキシスロマイシン）

心室リズム障害、特にトルサード・ド・ポワントのリスク上昇。併用中には臨床状態と心電図の監視を行う。

－ベラパミル経口剤

特に高齢者において、徐脈又は房室ブロックの高いリスクがある。臨床症状と心電図測定を行うこと。

－エスモロール

心収縮力、自動能、伝導の障害（交感神経活動メカニズムの抑制）が起こる。臨床モニタリングとECGを行うこと。

－低カリウム血症をもたらす薬剤：低カリウム血症をもたらす利尿剤（単剤または併用で）、刺激性緩下剤、アムホテリシンB（静注）、グルココルチコイド（全身投与）、テトラコサクチド

心室性不整脈（特にトルサード・ド・ポアン）のリスクが増大する（低カリウム血症はその誘発因子である）。本剤を投与する前に低カリウム血症を完全に補正し、臨床状態、電解質と心電図の監視を行う。

－リドカイン

アミオダロンにより肝での代謝が低下することにより、リドカインの血中濃度が増大し、神経系及び心への副作用が起こるおそれがある。臨床モニタリング及びECGを行い、必要であればリドカインの血中濃度の検査を行うこと。またアミオダロンによる治療中あるいは治療終了後も、必要に応じリドカイン投与量の調節を行うこと。

－オルリスタット

アミオダロン及びその活性代謝物の血中濃度が低下する可能性がある。臨床モニタリング、及び必要に応じECGを行うこと。

－フェニトイン

過量投与の症状、特に神経症状を伴うフェニトイン血漿濃度が上昇する（フェニトインの肝代謝物の減少）。臨床モニタリング、フェニトイン血漿濃度の検査、フェニトイン投与量の調整（場合に応じて）を行うこと。

－シンバスタチン

横紋筋融解などの副作用（用量依存性）のリスクが増大する（シンバスタチンの肝代謝物低下）。シンバスタチンの投与量は20 mg/日を超えないこと。この投与量で治療目的を達成できない場合は、相互作用のリスクのない他のスタチンを用いること。

－タクロリムス

1.6 外国における使用状況等に関する資料

AMD iv CPR - アミオダロン塩酸塩

アミオダロンによる代謝抑制に起因するタクロリムスの血中濃度上昇。アミオダロンの併用中および投与中止時には、タクロリムスの血中濃度測定、腎機能管理、タクロリムスの用量調節を行う。

－ 徐脈作用のある薬剤

心室リズム障害、特にトルサード ド ポワントのリスク上昇。臨床状態と心電図の監視を行う。

併用の際考慮すべきもの

－ ピロカルピン

過度の徐脈のリスク（徐脈作用の追加）

4.6 妊婦・授乳婦への投与

妊婦

動物実験では催奇形性作用は認められていない。動物で催奇形性作用が認められないため、ヒトでの催奇形性作用は予測されない。これまでに、ヒトで催奇形性を有する物質は動物においても催奇形性を示すことが、それぞれの種について行われた研究で明らかになっている。

臨床的には、妊娠初期の妊婦に投与した場合の本剤の催奇形作用を検討する十分なデータが、現在のところない。

胎児の甲状腺は妊娠 14 週からヨードを取り込み始めるので、これより前の投与の場合は胎児の甲状腺への影響は予測されない。

妊娠 14 週後の本剤使用によるヨードの過剰摂取は、生物学的または臨床的（甲状腺腫）にも胎児の甲状腺機能低下症を引き起こすおそれがある。

したがって、妊娠中期以降の婦人には本剤を投与してはならない。

授乳婦

本剤とその代謝物及びヨードは、母体血漿中濃度より高い濃度で母乳中へ移行する。乳児に対する甲状腺機能低下症のリスクがあるため、本剤による治療中は授乳を中止させること。

4.8 副作用

副作用を器官分類し、また以下の頻度により示した：頻繁に（ $\geq 10\%$ ）、やや頻繁に（ $\geq 1\%$ 、 $< 10\%$ ）、ときに（ $\geq 0.1\%$ 、 $< 1\%$ ）、まれに（ $\geq 0.01\%$ 、 $< 0.1\%$ ）、非常にまれに（ $< 0.01\%$ ）

循環系：

- やや頻繁に：徐脈

1.6 外国における使用状況等に関する資料
AMD iv CPR - アミオダロン塩酸塩

- 非常にまれに：著しい徐脈、さらにまれな場合として、特に高齢者における洞停止、催不整脈作用

消化管系：

- 頻繁に：悪心

一般・全身障害および投与部位反応：

やや頻繁に：

- 末梢静脈に直接投与した場合、表在性静脈炎のような炎症反応が起こるおそれがある。投与部位反応としては疼痛、紅斑、浮腫、壊死、溢血、浸潤、炎症、静脈炎、及び蜂巣炎。

肝胆道系：

- 肝障害が報告されており、これらの症例では血清中トランスアミナーゼの上昇が認められている。

- 以下のものが報告されている：

非常にまれに：

- 通常、軽度で一過性のトランスアミナーゼの上昇（正常値の 1.5～3 倍）。投与量の減量後、あるいは自然に消退する。

- 血中トランスアミナーゼの上昇及び/または黄疸を伴う急性肝障害。致死的な経過をとる場合もあり、治療の中止を必要とする。

- 治療を長期に継続（経口投与により）する場合、慢性的な肝障害。不連続な臨床あるいは生化学的な所見（不定性の肝腫大、正常値の 1.5～5 倍の範囲での血中トランスアミナーゼの上昇）が認められたやや頻繁には、定期的な肝機能検査を行うべきである。投与終了後、6 ヶ月以上にわたって血中トランスアミナーゼの上昇が認められる場合には、たとえそれが軽度であっても、慢性肝障害を疑うべきである。臨床あるいは生化学的な異常は投与の中止により消退する。非可逆的な経過となる例が報告されている。

免疫系：

- 非常にまれに：アナフィラキシーショック

頻度不明（現時点でのデータで推定不可）

血管浮腫の複数の症例が報告されている。

内分泌障害：

甲状腺機能異常

非常に高頻度

1.6 外国における使用状況等に関する資料

AMD iv CPR - アミオダロン塩酸塩

甲状腺不全のあらゆる臨床徴候がある場合を除き、「遊離型」甲状腺ホルモン（T4 増加、T3 値正常または軽度低下）が治療中止の根拠となることはない。

高頻度

甲状腺機能低下症の古典的な症候を呈する：体重増加、寒冷不耐症、無感情、傾眠；甲状腺刺激ホルモン（TSH）の明らかな上昇により診断される。投与中止により、甲状腺機能が1～3か月間で徐々に回復する。投与中止は不可欠ではない。アミオダロンとL-チロキシンをベースとした代替的臓器療法とを併用して、TSH を用量調節の指標としながら継続することができる。

甲状腺機能亢進症はより診断を誤りやすい：寡症候性（原因不明の軽度体重減少、抗狭心症薬および（または）抗不整脈薬の効果減少）、高齢者の精神症状、すなわち甲状腺中毒症。

超高感度 TSH 測定値の低下により、診断が確定される。アミオダロンの投与中止が不可欠である。通常は3～4週間で臨床的治癒がみられるようになる。重症例では患者が死に至ることもあるため、適切な治療を緊急に実施する必要がある。

甲状腺中毒症それ自体または甲状腺中毒症が心筋の不安定なバランスに及ぼす影響が懸念される場合で、合成抗甲状腺薬で安定した効果が得られない場合は、高用量（1 mg/kg）かつ十分な期間（3か月）にわたるコルチコステロイド療法が推奨される。アミオダロン投与中止から数か月後までに甲状腺機能亢進症の複数の症例が報告されている。

神経系障害：

- 非常にまれに：良性頭蓋内圧亢進症

呼吸器系、胸郭及び縦隔障害：

非常にまれに：

- 間質性肺炎に通常合併し、致死的な経過となることがある急性呼吸窮迫症候群が報告されている。これらは外科的手術の直後に認められることが多い（高濃度の酸素との相互作用の可能性が示唆される）。アミオダロン投与を中止し、コルチコステロイド治療の必要性を考慮すべきである。

- 特に喘息患者における重度の呼吸不全の際の気管支痙攣及び／または無呼吸。

皮膚及び皮下組織障害：

- 非常にまれに：発汗、脱毛

血管系：

- やや頻繁に：通常、軽度で一過性の血圧低下。特に、過量投与後または急速な投与後に、重度の低血圧または循環虚脱の症例が報告されている。

- 非常にまれに：ほてり

4.9 過量投与

アミオダロン注の過量投与に関する情報はない。経口剤に関しては、アミオダロンの高用量を急激に投与したことについてほとんど記録されていない。洞性徐脈、心室性不整脈（特にトルサード・ド・ポアン）、肝障害の症例が数例報告されている。治療は対症療法とすること。本剤の薬物動態を考慮に入れると、十分に長期のモニタリング（特に心臓）を行うことが望ましい。

本剤とその代謝物は透析により除去されない。

6 Donnees de securite precliniques

6.1 不適合性

DEHP (ジ-2-エチルヘキシルフタル酸)で加工した PVC (ポリ塩化ビニル) 製医療用具をアミオダロン注射液と共に用いると、DEHP が溶出することがある。患者を DEHP に曝露する危険をなくすために、投与の前にアミオダロンの最終希釈を DEHP を含有しない製品を用いて行うことが推奨される。

6.3 保存上の注意

25°C以下の温度で保存すること。

6.5 使用方法、取扱いに関する説明

DEHP (ジ-2-エチルヘキシルフタル酸)で加工した PVC (ポリ塩化ビニル) 製医療用具をアミオダロン注射液と共に用いると、DEHP が溶出することがある。患者を DEHP に曝露する危険をなくすために、投与の前にアミオダロンの最終希釈を DEHP を含有しない PVC、ポリオレフィン (ポリエチレン、ポリプロピレン)、ガラス等でできた製品を用いて行うことが推奨される。

10 改訂日

2011 年 6 月

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1 NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Cordarone X 150mg/3ml Solution for Injection

2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each 3ml ampoule contains 150mg amiodarone hydrochloride.

For excipients, see 6.1

3 PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection.

4 CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Treatment should be initiated and normally monitored only under hospital or specialist supervision. Cordarone X Intravenous is indicated only for the treatment of severe rhythm disorders not responding to other therapies or when other treatments cannot be used.

Tachyarrhythmias associated with Wolff-Parkinson-White syndrome.

All types of tachyarrhythmias including supraventricular, nodal and ventricular tachycardias; atrial flutter and fibrillation; ventricular fibrillation; when other drugs cannot be used.

Cordarone X Intravenous can be used where a rapid response is required or where oral administration is not possible.

4.2 Posology and method of administration

Cordarone X Intravenous should only be used when facilities exist for cardiac monitoring, defibrillation, and cardiac pacing.

Cordarone X Intravenous may be used prior to DC cardioversion.

The standard recommended dose is 5mg/kg bodyweight given by intravenous infusion over a period of 20 minutes to 2 hours. This should be administered as a dilute solution in 250ml 5% dextrose. This may be followed by repeat infusion up to 1200mg (approximately 15mg/kg bodyweight) in up to 500ml 5% dextrose per 24 hours, the rate of infusion being adjusted on the basis of clinical response (*see section 4.4*).

In extreme clinical emergency the drug may, at the discretion of the clinician, be given as a slow injection of 150-300mg in 10-20ml 5% dextrose over a minimum of 3 minutes. This should not be repeated for at least 15 minutes. Patients treated in this way with Cordarone X Intravenous must be closely monitored, e.g. in an intensive care unit (*see section 4.4*).

Changeover from Intravenous to Oral therapy

As soon as an adequate response has been obtained, oral therapy should be initiated concomitantly at the usual loading dose (i.e. 200mg three times a day). Cordarone X Intravenous should then be phased out gradually.

Paediatric population

The safety and efficacy of amiodarone in children has not been established. Currently available data are described in sections 5.1 and 5.2.

Due to the presence of benzyl alcohol, intravenous amiodarone is contraindicated in neonates, infants and children up to 3 years old.

Elderly

As with all patients it is important that the minimum effective dose is used. Whilst there is no evidence that dosage requirements are different for this group of patients they may be more susceptible to bradycardia and conduction defects if too high a dose is employed. Particular attention should be paid to monitoring thyroid function (*see sections 4.3, 4.4 and 4.8*).

Cardiopulmonary resuscitation

The recommended dose for ventricular fibrillations/pulseless ventricular tachycardia resistant to defibrillation is 300 mg (or 5 mg/kg body-weight) diluted in 20 ml 5% dextrose and rapidly injected. An additional 150 mg (or 2.5 mg/kg body-weight) IV dose may be considered if ventricular fibrillation persists.

See section 6.2 for information on incompatibilities

4.3 Contraindications

- Sinus bradycardia and sino-atrial heart block. In patients with severe conduction disturbances (high grade AV block, bifascicular or trifascicular block) or sinus node disease, Cordarone X should be used only in conjunction with a pacemaker.
- Evidence or history of thyroid dysfunction. Thyroid function tests should be performed where appropriate prior to therapy in all patients.
- Severe respiratory failure, circulatory collapse, or severe arterial hypotension; hypotension, heart failure and cardiomyopathy are also contra-indications when using Cordarone X Intravenous as a bolus injection.
- Known hypersensitivity to iodine or to amiodarone, or to any of the excipients. (One ampoule contains approximately 56mg iodine).
- The combination of Cordarone X with drugs which may induce torsades de pointes is contra-indicated (*see section 4.5*).
- Due to the presence of benzyl alcohol, Cordarone X Intravenous is contraindicated in neonates, infants and children up to 3 years old.
- Pregnancy - except in exceptional circumstances (*see section 4.6*)
- Lactation (*see section 4.6*)

All these above contra-indications do not apply to the use of amiodarone for cardiopulmonary resuscitation of shock resistant ventricular fibrillation.

4.4 Special warnings and precautions for use

Amiodarone injection contains benzyl alcohol (20 mg/ml). Benzyl alcohol may cause toxic reactions and allergic reactions in infants and children up to 3 years old.

Cordarone X Intravenous should only be used in a special care unit under continuous monitoring (ECG and blood pressure).

IV infusion is preferred to bolus due to the haemodynamic effects sometimes associated with rapid injection (*see section 4.8*). Circulatory collapse may be precipitated by too rapid administration or overdosage (atropine has been used successfully in such patients presenting with bradycardia).

Repeated or continuous infusion via peripheral veins may lead to injection site reactions (*see section 4.8*). When repeated or continuous infusion is anticipated, administration by a central venous catheter is recommended.

When given by infusion Cordarone X may reduce drop size and, if appropriate, adjustments should be made to the rate of infusion.

Anaesthesia (*see section 4.5*): Before surgery, the anaesthetist should be informed that the patient is taking amiodarone.

Cardiac disorders:

Caution should be exercised in patients with hypotension and decompensated cardiomyopathy and severe heart failure (*also see section 4.3*).

Amiodarone has a low pro-arrhythmic effect. Onsets of new arrhythmias or worsening of treated arrhythmias, sometimes fatal, have been reported. It is important, but difficult to differentiate a lack of efficacy of the drug from a proarrhythmic effect, whether or not this is associated with a worsening of the cardiac condition. Proarrhythmic effects generally occur in the context of drug interactions and/or electrolytic disorders (*see sections 4.5 and 4.8*).

Too high a dosage may lead to severe bradycardia and to conduction disturbances with the appearance of an idioventricular rhythm, particularly in elderly patients or during digitalis therapy. In these circumstances, Cordarone X treatment should be withdrawn. If necessary beta-adrenostimulants or glucagon may be given. Because of the long half-life of amiodarone, if bradycardia is severe and symptomatic the insertion of a pacemaker should be considered.

The pharmacological action of amiodarone induces ECG changes: QT prolongation (related to prolonged repolarisation) with the possible development of U-waves and deformed T-waves; these changes do not reflect toxicity.

Endocrine disorders (see section 4.8)

Amiodarone IV may induce hyperthyroidism, particularly in patients with a personal history of thyroid disorders or patients who are taking/have previously taken oral amiodarone. Serum usTSH level should be measured when thyroid dysfunction is suspected.

Amiodarone contains iodine and thus may interfere with radio-iodine uptake. However, thyroid function tests (free-T₃, free-T₄, usTSH) remain interpretable. Amiodarone inhibits peripheral conversion of levothyroxine (T₄) to triiodothyronine (T₃) and may cause isolated biochemical changes (increase in serum free-T₄, free-T₃ being slightly decreased or even normal) in clinically euthyroid patients. There is no reason in such cases to discontinue amiodarone treatment if there is no clinical or further biological (usTSH) evidence of thyroid disease.

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (see section 4.8):

Very rare cases of interstitial pneumonitis have been reported with intravenous amiodarone. When the diagnosis is suspected, a chest X-ray should be performed. Amiodarone therapy should be re-evaluated since interstitial pneumonitis is generally reversible following early withdrawal of amiodarone, and corticosteroid therapy should be considered (see section 4.8). Clinical symptoms often resolve within a few weeks followed by slower radiological and lung function improvement. Some patients can deteriorate despite discontinuing Cordarone X. Fatal cases of pulmonary toxicity have been reported.

Very rare cases of severe respiratory complications, sometimes fatal, have been observed usually in the period immediately following surgery (adult acute respiratory distress syndrome); a possible interaction with a high oxygen concentration may be implicated (see sections 4.5 and 4.8).

Hepato-biliary disorders (see section 4.8)

Severe hepatocellular insufficiency may occur within the first 24 hours of IV amiodarone, and may sometimes be fatal. Close monitoring of transaminases is therefore recommended as soon as amiodarone is started.

Drug interactions (see section 4.5)

Concomitant use of amiodarone with the following drugs is not recommended; beta-blockers, heart rate lowering calcium channel inhibitors (verapamil, diltiazem), stimulant laxative agents which may cause hypokalaemia.

Increased plasma levels of flecainide have been reported with co-administration of amiodarone. The flecainide dose should be reduced accordingly and the patient closely monitored.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Some of the more important drugs that interact with amiodarone include warfarin, digoxin, phenytoin and any drug which prolongs the QT interval.

Amiodarone raises the plasma concentrations of oral anticoagulants (warfarin) and phenytoin by inhibition of CYP 2C9. The dose of warfarin should be reduced accordingly. More frequent monitoring of prothrombin time both during and after amiodarone treatment is recommended. Phenytoin dosage should be reduced if signs of overdosage appear, and plasma levels may be measured.

Administration of Cordarone X to a patient already receiving digoxin will bring about an increase in the plasma digoxin concentration and thus precipitate symptoms and signs associated with high digoxin levels. Clinical, ECG and biological monitoring is recommended and digoxin dosage should be halved. A synergistic effect on heart rate and atrioventricular conduction is also possible. Combined therapy with the following drugs which prolong the QT interval is contra-indicated (*see section 4.3*) due to the increased risk of torsades de pointes; for example:

- Class Ia anti-arrhythmic drugs e.g. quinidine, procainamide, disopyramide
- Class III anti-arrhythmic drugs e.g. sotalol, bretylium
- intravenous erythromycin, co-trimoxazole or pentamidine injection
- some anti-psychotics e.g. chlorpromazine, thioridazine, fluphenazine, pimozide, haloperidol, amisulpiride and sertindole
- lithium and tricyclic anti-depressants e.g. doxepin, maprotiline, amitriptyline
- certain antihistamines e.g. terfenadine, astemizole, mizolastine
- anti-malarials e.g. quinine, mefloquine, chloroquine, halofantrine.
- Moxifloxacin

Fluoroquinolones

There have been rare reports of QTc interval prolongation, with or without torsades de pointes, in patients taking amiodrone with fluoroquinolones. Concomitant use of amiodrone with fluoroquinolones should be avoided (concomitant use with moxifloxacin is contra-indicated, see above).

Combined therapy with the following drugs is not recommended:

- Beta blockers and certain calcium channel inhibitors (diltiazem, verapamil); potentiation of negative chronotropic properties and conduction slowing effects may occur.
- Stimulant laxatives, which may cause hypokalaemia thus increasing the risk of torsades de pointes; other types of laxatives should be used.

Caution should be exercised over combined therapy with the following drugs which may also cause hypokalaemia and/or hypomagnesaemia, e.g. diuretics, systemic corticosteroids, tetracosactide, intravenous amphotericin.

In cases of hypokalaemia, corrective action should be taken and QT interval monitored. In case of torsades de pointes antiarrhythmic agents should not be given; pacing may be instituted and IV magnesium may be used.

Caution is advised in patients undergoing general anaesthesia, or receiving high dose oxygen therapy.

Potentially severe complications have been reported in patients taking amiodarone undergoing general anaesthesia: bradycardia unresponsive to atropine, hypotension, disturbances of conduction, decreased cardiac output.

A few cases of adult respiratory distress syndrome, most often in the period immediately after surgery, have been observed. A possible interaction with a high oxygen concentration may be implicated.

Grapefruit juice inhibits cytochrome P450 3A4 and may increase the plasma concentration of amiodarone. Grapefruit juice should be avoided during treatment with oral amiodarone.

Drugs metabolised by cytochrome P450 3A4

When drugs are co-administered with amiodarone, an inhibitor of CYP 3A4, this may result in a higher level of their plasma concentrations, which may lead to a possible increase in their toxicity:

- Ciclosporin: plasma levels of ciclosporin may increase as much as 2-fold when used in combination. A reduction in the dose of ciclosporin may be necessary to maintain the plasma concentration within the therapeutic range.
- Statins: the risk of muscular toxicity is increased by concomitant administration of amiodarone with statins metabolised by CYP 3A4 such as simvastatin, atorvastatin and lovastatin. It is recommended to use a statin not metabolised by CYP 3A4 when given with amiodarone.
- Other drugs metabolised by cytochrome P450 3A4: examples of such drugs are lidocaine, tacrolimus, sildenafil, fentanyl, midazolam, triazolam, dihydroergotamine and ergotamine.

Flecainide

Given that flecainide is mainly metabolised by CYP 2D6, by inhibiting this isoenzyme, amiodarone may increase flecainide plasma levels; it is advised to reduce the flecainide dose by 50% and to monitor the patient closely for adverse effects. Monitoring of flecainide plasma levels is strongly recommended in such circumstances.

Interaction with substrates of other CYP 450 isoenzymes

In vitro studies show that amiodarone also has the potential to inhibit CYP 1A2, CYP 2C19 and CYP 2D6 through its main metabolite. When co-administered, amiodarone would be expected to increase the plasma concentration of drugs whose metabolism is dependent upon CYP 1A2, CYP 2C19 and CYP 2D6.

4.6 Pregnancy and lactation

Pregnancy

There are insufficient data on the use of amiodarone during pregnancy in humans to judge any possible toxicity. However, in view of its effect on the foetal thyroid gland, amiodarone is contraindicated during pregnancy, except in exceptional circumstances.

Lactation

Amiodarone is excreted into the breast milk in significant quantities and breast-feeding is contra-indicated.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Not relevant

4.8 Undesirable effects

The following adverse reactions are classified by system organ class and ranked under heading of frequency using the following convention: very common ($\geq 10\%$), common ($\geq 1\%$ and $< 10\%$); uncommon ($\geq 0.1\%$ and $< 1\%$); rare ($\geq 0.01\%$ and $< 0.1\%$), very rare ($< 0.01\%$), not known (cannot be estimated from the available data).

Blood and lymphatic system disorders:

- In patients taking amiodarone there have been incidental findings of bone marrow granulomas. The clinical significance of this is unknown

Cardiac disorders:

- Common: bradycardia, generally moderate.
- Very rare:
 - marked bradycardia, sinus arrest requiring discontinuation of amiodarone, especially in patients with sinus node dysfunction and/or in elderly patients
 - onset of worsening of arrhythmia, sometimes followed by cardiac arrest (*see sections 4.4 and 4.5*).

Endocrine disorders:

- Frequency not known: Hyperthyroidism (*see section 4.4*).

Gastrointestinal disorders:

- Very rare: nausea.

General disorders and administration site conditions:

- Common: injection site reactions such as pain, erythema, oedema, necrosis, extravasation, infiltration, inflammation, induration, thrombophlebitis, phlebitis, cellulitis, infection, pigmentation changes.

Hepato-biliary disorders:

- Very rare:
 - isolated increase in serum transaminases, which is usually moderate (1.5 to 3 times normal range) at the beginning of therapy. They may return to normal with dose reduction or even spontaneously.
 - acute liver disorders with high serum transaminases and/or jaundice, including hepatic failure, sometimes fatal (*see section 4.4*).

Immune system disorders:

- Very rare: anaphylactic shock.
- Frequency not known: Angioedema

Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders

- Frequency not known: Back pain

Nervous system disorders:

- Very rare: benign intra-cranial hypertension (pseudo tumor cerebri), headache.

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:

- Very rare:
 - interstitial pneumonitis (*see section 4.4*)

- severe respiratory complications (adult acute respiratory distress syndrome), sometimes fatal (*see sections 4.4 and 4.5*)
- bronchospasm and/or apnoea in case of severe respiratory failure, and especially in asthmatic patients.

Skin and subcutaneous tissue disorders:

- Very rare: sweating.
- Frequency not known : urticaria

Vascular disorders:

- Common: decrease in blood pressure, usually moderate and transient. Cases of hypotension or collapse have been reported following overdose or a too rapid injection.
- Very rare: hot flushes.

4.9 Overdose

There is no information regarding overdosage with intravenous amiodarone.

Little information is available regarding acute overdosage with oral amiodarone. Few cases of sinus bradycardia, heart block, attacks of ventricular tachycardia, torsades de pointes, circulatory failure and hepatic injury have been reported.

In the event of overdose, treatment should be symptomatic, in addition to general supportive measures. The patient should be monitored and if bradycardia occurs beta-adrenostimulants or glucagon may be given.

Spontaneously resolving attacks of ventricular tachycardia may also occur. Due to the pharmacokinetics of amiodarone, adequate and prolonged surveillance of the patient, particularly cardiac status, is recommended.

Neither amiodarone nor its metabolites are dialysable.

5 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Cordarone is a product for the treatment of tachyarrhythmias and has complex pharmacological actions. Its effects are anti-adrenergic (partial alpha and beta blocker). It has haemodynamic effects (increased blood flow and systemic/coronary vasodilation). The drug reduces myocardial oxygen consumption and has been shown to have a sparing effect of rat myocardial ATP utilisation, with decreased oxidative processes. Amiodarone inhibits the metabolic and biochemical effects of catecholamines on the heart and inhibits Na⁺ and K⁺ activated ATP-ase.

No controlled paediatric studies have been undertaken.

In published studies the safety of amiodarone was evaluated in 1118 paediatric patients with various arrhythmias. The following doses were used in paediatric clinical trials.

Oral

- Loading dose: 10 to 20 mg/kg/day for 7 to 10 days (or 500mg/m²/day if expressed per square meter).
- Maintenance dose: the minimum effective dosage should be used; according to individual response, it may range between 5 to 10 mg/kg/day (or 250 mg/m²/day if expressed per square meter).

Intravenous

- Loading dose: 5 mg/kg body weight over 20 minutes to 2 hours.
- Maintenance dose: 10 to 15 mg/kg/day from few hours to several days.

If needed, oral therapy may be initiated concomitantly at the usual loading dose.

5.2 Pharmacokinetic properties

Pharmacokinetics of amiodarone are unusual and complex, and have not been completely elucidated. Absorption following oral administration is variable and may be prolonged, with enterohepatic cycling. The major metabolite is desethylamiodarone. Amiodarone is highly protein bound (> 95%). Renal excretion is minimal and faecal excretion is the major route. A study in both healthy volunteers and patients after intravenous administration of amiodarone reported that the calculated volumes of distribution and total blood clearance using a two-compartment open model were similar for both groups. Elimination of amiodarone after intravenous injection appeared to be biexponential with a distribution phase lasting about 4 hours. The very high volume of distribution combined with a relatively low apparent volume for the central compartment suggests extensive tissue distribution. A bolus IV injection of 400mg gave a terminal $T_{1/2}$ of approximately 11 hours.

No controlled paediatric studies have been undertaken. In the limited published data available in paediatric patients, there were no differences noted compared to adults.

5.3 Preclinical safety data

There are no pre-clinical data of relevance to the prescriber which are additional to that already included in other sections of the SPC.

6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Benzyl alcohol,
Polysorbate and
Water for Injections.

6.2 Incompatibilities

Cordarone X Intravenous is incompatible with saline and should be administered solely in 5% dextrose solution. Cordarone X Intravenous, diluted with 5% dextrose solution to a concentration of less than 0.6mg/ml, is unstable. Solutions containing less than 2 ampoules Cordarone X Intravenous in 500ml dextrose 5% are unstable and should not be used.

The use of administration equipment or devices containing plasticizers such as DEHP (di-2-ethylhexylphthalate) in the presence of amiodarone may result in leaching out of DEHP. In order to minimise patient exposure to DEHP, the final amiodarone dilution for infusion should preferably be administered through non DEHP-containing sets.

6.3 Shelf life
24 months.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 25°C. Store in the original container.

6.5 Nature and contents of container

Cordarone X 150mg/3ml Solution for Injection is supplied in boxes containing 6 or 10 glass ampoules.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Refer to 4.2 above.

7 MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Aventis Pharma Limited
One Onslow Street
Guildford
Surrey
GU1 4YS
UK

or trading as:

Sanofi-aventis or Sanofi
One Onslow Street
Guildford
Surrey
GU1 4YS
UK

8 MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

PL 04425/0643

9 DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 31 July 2010

10 DATE OF REVISION OF THE TEXT

12 January 2012

LEGAL STATUS

POM

ANNEXE I**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT****1. DENOMINATION**

CORDARONE 150 mg/3 ml, solution injectable en ampoule (IV).

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate d'amiodarone.....	150 mg
Polysorbate 80	300 mg
Alcool benzylique	60 mg
Eau pour préparations injectables	q.s.p 3 ml

pour une ampoule

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES**4.1 Indications thérapeutiques**

Troubles du rythme graves lorsque la voie orale n'est pas adaptée, notamment :

- troubles du rythme auriculaire avec rythme ventriculaire rapide ;
- tachycardies du syndrome de Wolf Parkinson White ;
- troubles du rythme ventriculaire documentés symptomatiques et invalidants.

Réanimation cardiorespiratoire en cas d'arrêt cardiaque lié à une fibrillation ventriculaire résistante aux chocs électriques externes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Pour des raisons galéniques, il ne faut pas utiliser de concentrations inférieures à 2 ampoules dans 500 ml. Utiliser exclusivement le sérum glucosé isotonique.

N'ajouter aucun autre produit dans le liquide de perfusion.

L'amiodarone doit être administrée par voie veineuse centrale, à l'exception de la réanimation cardiorespiratoire en cas d'arrêt cardiaque lié à une fibrillation ventriculaire résistante aux chocs électriques externes où, en l'absence de voie veineuse centrale, la voie périphérique pourra être utilisée (voir 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi).

Troubles du rythme graves lorsque la voie orale n'est pas adaptée, à l'exception de la réanimation cardiorespiratoire en cas d'arrêt cardiaque lié à une fibrillation ventriculaire résistante aux chocs électriques externes :

Perfusion par voie veineuse centrale

- **Traitement d'attaque** : en moyenne 5 mg/kg dans du sérum glucosé de préférence à la seringue électrique, passés en 20 minutes à 2 heures et renouvelables 2 à 3 fois par 24 heures.

L'action est de courte durée, nécessitant de poursuivre la perfusion.

- **Traitement d'entretien** : 10 à 20 mg/kg/j (en moyenne 600 à 800 mg/24h, jusqu'à 1,2 g/24 h) dans 250 ml de sérum glucosé pendant quelques jours.

Prendre le relais par la voie orale (3 comprimés par jour) dès le premier jour de la perfusion. Cette posologie pourra être portée à 4, voire 5 comprimés par jour.

Réanimation cardiorespiratoire en cas d'arrêt cardiaque lié à une fibrillation ventriculaire résistante aux chocs électriques externes.

Concernant la voie d'abord et compte-tenu également de la situation dans laquelle s'applique cette indication, l'utilisation d'un cathéter veineux central est préconisée si celui-ci est immédiatement disponible; sinon l'administration peut être faite par voie veineuse périphérique en utilisant une veine périphérique aussi grosse et avec un flux aussi important que possible.

- La dose intraveineuse initiale est de 300 mg (ou 5 mg/kg) dilués dans 20 ml de sérum glucosé à 5% et injectés rapidement.
- Une administration intraveineuse supplémentaire de 150 mg (ou 2,5 mg/kg) pourra être envisagée en cas de persistance de la fibrillation ventriculaire.
- Ne pas ajouter d'autre produit dans la seringue.

4.3 Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- bradycardie sinusale et blocs sino-auriculaires non appareillés;
- maladie du sinus non appareillée (risque d'arrêt sinusal);
- troubles conductifs auriculoventriculaires de haut degré non appareillés;
- hyperthyroïdie en raison de sa possible aggravation par l'amiodarone;
- hypersensibilité connue à l'iode, à l'amiodarone ou à l'un des excipients;
- collapsus cardiovasculaire;
- hypotension artérielle sévère;
- chez les enfants de moins de 3 ans en raison de la présence d'alcool benzylique;
- les 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse;
- allaitement;
- en association avec les médicaments pouvant induire des torsades de pointes :
 - o les antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide),
 - o les antiarythmiques de classe III (sotalol, dofétilide, ibutilide),
 - o autres médicaments tels que : arsénieux, bépridil, cisapride, diphémanil, dolasétron IV,
 - o érythromycine IV, mizolastine, moxifloxacine, spiramycine IV, torémifène, vincamine IV (voir rubrique 4.5)

Ces contre-indications ne s'appliquent pas lorsque l'amiodarone est utilisée dans la réanimation cardiorespiratoire en cas d'arrêt cardiaque lié à une fibrillation ventriculaire résistante aux chocs électriques externes.

4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Mises en garde spéciales

Liées à la voie d'administration

Perfusion par voie veineuse centrale : Troubles du rythme graves lorsque la voie orale n'est pas adaptée, à l'exception de la réanimation cardiorespiratoire en cas d'arrêt cardiaque lié à une fibrillation ventriculaire résistante aux chocs électriques externes.

L'amiodarone injectable doit être administrée par voie veineuse centrale. En effet, l'administration par la voie veineuse périphérique peut être responsable d'effets locaux à type de veinite. L'amiodarone injectable ne doit être utilisée qu'en perfusion.

En effet, l'injection intraveineuse directe même très lente peut aggraver une hypotension, une insuffisance cardiaque ou une insuffisance respiratoire sévère (voir rubrique 4.8).

Réanimation cardiorespiratoire en cas d'arrêt cardiaque lié à une fibrillation ventriculaire résistante aux chocs électriques externes.

- L'administration par voie veineuse périphérique est généralement déconseillée en raison des risques hémodynamiques encourus (hypotension sévère, collapsus circulatoire) ; la perfusion par voie veineuse centrale doit être utilisée dès lors qu'elle est possible.
- L'utilisation d'un cathéter veineux central est préconisée si celui-ci est immédiatement disponible ; sinon l'administration peut être faite par voie veineuse périphérique en utilisant une veine périphérique aussi grosse et avec un flux aussi important que possible.
- Un monitoring en unités de soins intensifs sous contrôle continu de la pression artérielle et de l'ECG doit être effectué dès que possible.
- Ne pas ajouter d'autre produit dans la seringue.
- Si le traitement par amiodarone doit être poursuivi, il doit être administré en perfusion et par voie veineuse centrale, sous contrôle continu de la pression artérielle et de l'ECG.

Liées à l'amiodarone

La prise d'amiodarone est déconseillée avec la ciclosporine, le diltiazem (voie injectable) et le vérapamil (voie injectable), certains antiparasitaires (halofantrine, luméfántrine et pentamidine), certains neuroleptiques (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sertindole, sulpiride, sultopride, tiapride, zuclopenthixol) et la méthadone (voir rubrique 4.5).

Effets cardiaques

- La survenue d'un nouveau trouble du rythme ou l'aggravation d'un trouble du rythme préexistant et traité, a été rapportée (voir rubrique 4.8).
- L'effet arythmogène de l'amiodarone est faible voire inférieur à celui de la plupart des antiarythmiques et survient généralement lors de certaines associations médicamenteuses (voir rubrique 4.5) ou de troubles électrolytiques.

Manifestations pulmonaires

Quelques cas de pneumopathies interstitielles ont été rapportés sous amiodarone injectable. L'apparition d'une dyspnée ou d'une toux sèche isolée ou associée à une altération de l'état général, doit faire évoquer une toxicité pulmonaire telle qu'une pneumopathie interstitielle et impose un contrôle radiologique (voir rubrique 4.8)

Par ailleurs, quelques cas de détresse respiratoire aiguë ont été observés dans les suites immédiates d'interventions chirurgicales chez les patients traités par amiodarone. En conséquence, une surveillance étroite est recommandée lors de la ventilation artificielle de ces patients.

Manifestations hépatiques

Une insuffisance hépatocellulaire sévère, d'évolution parfois fatale, peut survenir dans les 24 heures suivant le début du traitement par amiodarone injectable. La surveillance de la fonction hépatique est recommandée en début de traitement puis de façon régulière au cours du traitement par l'amiodarone (voir rubrique 4.8)

Précautions d'emploi

- Perturbations électrolytiques, en particulier hypokaliémie : il est important de prendre en compte les situations pouvant être associées à une hypokaliémie, cette dernière pouvant favoriser la survenue d'effets proarythmiques. L'hypokaliémie sera corrigée avant l'administration d'amiodarone.
- A l'exception des situations d'urgence, l'amiodarone injectable ne doit être utilisée qu'en milieu hospitalier spécialisé et sous surveillance continue (ECG, TA).

Anesthésie

Avant chirurgie, l'anesthésiste doit être informé que le patient est traité par amiodarone.

Le traitement chronique par amiodarone est susceptible de s'additionner, en terme d'effets indésirables, au risque hémodynamique des anesthésiques, généraux ou locaux. Ils concernent, en particulier, les effets bradycardisants et hypotenseurs, la baisse du débit cardiaque et des troubles de la conduction.

L'association (voir rubrique 4.5) avec les bêta-bloquants autres que le sotalol (association contre-indiquée), et l'esmolol (association nécessitant des précautions d'emploi), le vérapamil et le diltiazem ne sera envisagée que dans la prévention des troubles du rythme ventriculaire menaçant le pronostic vital et en réanimation cardiorespiratoire en cas d'arrêt cardiaque lié à une fibrillation ventriculaire résistante aux chocs électriques externes.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Médicaments antiarythmiques

De nombreux antiarythmiques sont dépresseurs de l'automatisme, de la conduction et de la contractilité cardiaques.

L'association d'antiarythmiques de classes différentes peut apporter un effet thérapeutique bénéfique, mais s'avère le plus souvent très délicate, nécessitant une surveillance clinique étroite et un contrôle de l'ECG. L'association d'antiarythmiques donnant des torsades de pointes (amiodarone, disopyramide, quinidines, sotalol...) est contre-indiquée.

L'association d'antiarythmiques de même classe est déconseillée, sauf cas exceptionnel, en raison du risque accru d'effets indésirables cardiaques.

L'association à des médicaments ayant des propriétés inotropes négatives, bradycardisantes et/ou ralentissant la conduction auriculo-ventriculaire est délicate et nécessite une surveillance clinique et un contrôle de l'ECG.

Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes

Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments, antiarythmiques ou non. L'hypokaliémie (cf. médicaments hypokaliémants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (voir médicaments bradycardisants) ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis.

Les médicaments concernés sont notamment des antiarythmiques de classe Ia et III, certains neuroleptiques.

Pour l'érythromycine, la spiramycine et la vincamine, seules les formes administrées par voie intraveineuses sont concernées par cette interaction.

L'utilisation d'un médicament torsadogène avec un autre médicament torsadogène est contre-indiquée en règle générale.

Toutefois, la méthadone, ainsi que certaines sous-classes, font exception à cette règle :

- des antiparasitaires (halofantrine, luméfántrine, pentamidine) sont seulement déconseillés avec les autres torsadogènes ;
- les neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes sont également déconseillés, et non contre-indiqués, avec les autres torsadogènes.

Médicaments bradycardisants

De nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie. C'est le cas notamment des antiarythmiques de classe Ia, des bêta-bloquants, de certains antiarythmiques de classe III, de certains antagonistes du calcium, des digitaliques, de la pilocarpine, des anticholinestérasiques.

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

- + **Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes (sauf antiparasitaires, neuroleptiques et méthadone, voir associations déconseillées):**
 - antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide),
 - antiarythmiques de classe III (dofétilide, ibutilide, sotalol),
 - autres médicaments tels que : arsénieux, bépíridil, cisapride, diphémanil, dolasétron IV, érythromycine IV, mizolastine, moxifloxacine, spiramycine IV, torémifène, vincamine IV

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaires, notamment de torsades de pointes.

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

+ Ciclosporine

Augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine, par diminution de son métabolisme hépatique, avec risque d'effets néphrotoxiques.

Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie de la ciclosporine pendant le traitement par l'amiodarone.

+ Diltiazem injectable

Risque de bradycardie et de bloc auriculoventriculaire. Si cette association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite et ECG continue.

+ Vérapamil injectable

Risque de bradycardie et de bloc auriculoventriculaire. Si cette association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite et ECG continue.

+ Antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointe (halofantrine, luméfantrine, pentamidine)

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaires, notamment de torsades de pointes.

Si cela est possible, interrompre l'un des deux traitements. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG.

+ Neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes : (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sertindole, sulpiride, sultopride, tiapride, zuclopenthixol).

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaires, notamment de torsades de pointes.

+ Méthadone

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaires, notamment de torsades de pointes.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Anticoagulants oraux

Augmentation de l'effet anticoagulant et du risque hémorragique, due à une augmentation de la concentration plasmatique de l'anticoagulant.

Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR. Adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'amiodarone et 8 jours après son arrêt.

+ Bêtabloquants autres que le sotalol (association contre-indiquée) et l'esmolol (association nécessitant des précautions d'emploi)

Troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance clinique et ECG.

+ Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvedilol, métoprolol, nébivolol)

Troubles de l'automatisme et de la conduction cardiaque (synergie des effets) avec risque de bradycardie excessive.

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique régulière.

+ Dabigatran :

Augmentation des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec majoration du risque de saignement.

Surveillance clinique et adaptation de la posologie du dabigatran si nécessaire, sans excéder 150 mg/j.

+ Digitaliques

Dépression de l'automatisme (bradycardie excessive) et troubles de la conduction auriculoventriculaire.

En cas d'utilisation de la digoxine, augmentation de la digoxinémie par diminution de la clairance de la digoxine.

Surveillance clinique et ECG, et s'il y a lieu, contrôler la digoxinémie et adapter la posologie de la digoxine.

+ Diltiazem per os

Risque de bradycardie ou de bloc auriculoventriculaire, notamment chez les personnes âgées. Surveillance clinique et ECG.

+ Certains macrolides (azithromycine, clarithromycine, roxithromycine)

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

+ Vérapamil per os

Risque de bradycardie ou de bloc auriculoventriculaire, notamment chez les personnes âgées. Surveillance clinique et ECG.

+ Esmolol

Troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs).

Surveillance clinique et ECG.

+ Hypokaliémiants : diurétiques hypokaliémiants (seuls ou associés), laxatifs stimulants, amphotéricine B (voie IV), glucocorticoïdes (voie générale), tétracosactide

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaires, notamment de torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant).

Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.

+ Lidocaïne

Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de lidocaïne, avec possibilité d'effets indésirables neurologiques et cardiaques, par diminution de son métabolisme hépatique par l'amiodarone. Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle des concentrations plasmatiques de lidocaïne. Si besoin, adaptation de la posologie de la lidocaïne pendant le traitement par amiodarone et après son arrêt.

+ Orlistat

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de l'amiodarone et de son métabolite actif.

Surveillance clinique et, si besoin, ECG.

+ Phénytoïne (par extrapolation fosphénytoïne)

Augmentation des concentrations plasmatiques de la phénytoïne avec signes de surdosage, en particulier neurologiques (diminution du métabolisme hépatique de la phénytoïne).

Surveillance clinique, contrôle des concentrations plasmatiques de phénytoïne et adaptation éventuelle de sa posologie.

+ Simvastatine

Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de la simvastatine).

Ne pas dépasser la posologie de 20 mg/j de simvastatine ou utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction.

Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint à cette posologie, utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction.

+ Tacrolimus

Augmentation des concentrations sanguines de tacrolimus par inhibition de son métabolisme par l'amiodarone.

Dosage des concentrations sanguines de tacrolimus, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie de tacrolimus pendant l'association et à l'arrêt de l'amiodarone.

+ Bradycardisants

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique.

Association à prendre en compte**+ Pilocarpine**

Risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants)

4.6 **Grossesse et allaitement**

Grossesse

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif de l'amiodarone lorsqu'elle est administrée au premier trimestre de la grossesse.

La thyroïde fœtale commençant à fixer l'iode à partir de 14 semaines d'aménorrhée, aucun retentissement sur la thyroïde fœtale n'est attendu en cas d'administrations préalables.

Une surcharge iodée avec l'utilisation de ce produit passé ce terme, peut entraîner une hypothyroïdie fœtale, biologique ou même clinique (goître).

En conséquence, l'utilisation de ce médicament est contre-indiquée à partir du 2^{ème} trimestre.

Allaitement

L'amiodarone et son métabolite, ainsi que l'iode, passent dans le lait à des concentrations supérieures au plasma maternel. En raison du risque d'hypothyroïdie chez le nourrisson, l'allaitement est contre-indiqué en cas de traitement par ce médicament.

4.7 **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Sans objet

4.8 **Effets indésirables**

Les effets indésirables ont été classés par système-organe et par fréquence selon les conventions suivantes:

Très fréquemment ($\geq 10\%$) ; fréquemment ($\geq 1\%$, $< 10\%$) ; peu fréquemment ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$) ; rarement ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$) ; très rarement ($< 0,01\%$).

Affections cardiaques :

Fréquemment :

Bradycardie.

Très rarement :

- Bradycardie marquée, plus exceptionnellement arrêt sinusal, rapportés dans certains cas notamment chez les sujets âgés,
- Effet proarythmique.

Affections gastro-intestinales :

Très fréquemment :

Nausées.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Fréquemment :

Possible réaction inflammatoire à type de veinite en cas d'administration veineuse périphérique directe, réactions au site d'injection telles que douleur, érythème, œdème, nécrose, extravasation, infiltration, inflammation, phlébite et cellulite.

Affections hépatobiliaires :

Des cas d'atteintes hépatiques ont été rapportés. Ces cas ont été diagnostiqués par l'élévation des transaminases sériques.

En effet ont été rapportés :

Très rarement :

- Elévation des transaminases, isolée et généralement modérée (1,5 fois à 3 fois la normale) régressant après réduction posologique, voire spontanément.
- Atteinte hépatique aiguë avec hypertransaminasémie et/ou ictère, d'évolution parfois fatale, nécessitant l'arrêt du traitement.
- Atteinte hépatique chronique lors de traitements prolongés (par voie orale). L'histologie est celle d'une hépatite pseudo-alcoolique. La discrétion du tableau clinique et biologique (hépatomégalie inconstante, hypertransaminasémie entre 1,5 et 5 fois la normale) justifie la surveillance régulière de la fonction hépatique. Une hypertransaminasémie, même modérée, survenant après un traitement de plus de 6 mois doit faire évoquer le diagnostic d'atteinte hépatique chronique. Les troubles cliniques et biologiques régressent habituellement après arrêt du traitement. Quelques cas d'évolution irréversible ont été rapportés.

Affections du système immunitaire :

Très rarement

Choc anaphylactique.

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Des cas d'angioedème ont été rapportés.

Affections endocriniennes :

Manifestations thyroïdiennes

Très fréquemment

En dehors de tout signe clinique de dysthyroïdie, une hormonémie thyroïdienne "dissociée" (augmentation de T4, T3 normale ou légèrement abaissée) ne justifie pas l'arrêt du traitement.

Fréquemment

Les hypothyroïdies revêtent une forme classique : prise de poids, frilosité, apathie, somnolence ; l'élévation franche de la TSH signe le diagnostic. L'arrêt de l'administration entraîne le retour progressif à l'euthyroïdie dans un délai de 1 à 3 mois ; cet arrêt n'est pas impératif : si l'indication le justifie, l'amiodarone peut être poursuivie en associant une opothérapie substitutive à base de L-thyroxine, la TSH constituant un guide posologique.

Les hyperthyroïdies sont plus trompeuses : pauci-symptomatiques (léger amaigrissement inexplicé, atténuation de l'efficacité antiangoreuse et/ou antiarythmique) ; formes psychiatriques du sujet âgé, voire thyrotoxicose.

L'effondrement de la TSH ultrasensible permet d'affirmer le diagnostic. L'arrêt de l'amiodarone est impératif : il suffit habituellement à amorcer, dans un délai de 3-4 semaines, la guérison clinique. Les cas graves pouvant entraîner le décès du patient, nécessitent une mise en route en urgence d'un traitement adapté.

Lorsque la thyrotoxicose est préoccupante, en elle-même ou du fait de son retentissement sur un équilibre myocardique précaire, l'efficacité inconstante des antithyroïdiens de synthèse conduit à préconiser une corticothérapie franche (1 mg/kg) et suffisamment prolongée (3 mois). Des cas d'hyperthyroïdies ont été rapportés jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt de l'amiodarone.

Affections du système nerveux :

Très rarement

Hypertension intracrânienne bénigne (pseudo tumor cerebri).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Très rarement

- Syndromes de détresse respiratoire aiguë, généralement associée à une pneumopathie interstitielle, d'évolution parfois fatale, parfois immédiatement au décours d'un acte chirurgical (une possible interaction avec de fortes doses d'oxygène a été évoquée). L'arrêt de l'amiodarone doit être envisagé et l'intérêt des corticostéroïdes pris en considération (voir rubrique 4.4).

- Bronchospasme et/ou apnée en cas d'insuffisance respiratoire sévère, notamment chez les asthmatiques.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très rarement

Sueurs, alopecie.

Affections vasculaires*Fréquemment*

Baisse tensionnelle, généralement modérée et transitoire. Des cas d'hypotension sévère ou de collapsus ont été rapportés en particulier après surdosage ou administration trop rapide.

Très rarement

Bouffées de chaleur.

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'information sur le surdosage d'amiodarone IV.

Pour la forme orale, l'administration aiguë de fortes doses d'amiodarone est peu documentée.

Quelques cas de bradycardie sinusale, de troubles du rythme ventriculaires, notamment de torsades de pointes et d'atteinte hépatique ont été rapportés. Le traitement doit être symptomatique. Compte tenu de la cinétique du produit, une surveillance suffisamment prolongée, notamment cardiaque, est recommandée.

L'amiodarone et ses métabolites ne sont pas dialysables.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

ANTIARYTHMIQUE CLASSE III

Code ATC : C01BD01

Propriétés antiarythmiques :

- allongement de la phase 3 du potentiel d'action des cellules cardiaques sans modification de sa hauteur ni de sa vitesse d'ascension (classe III de Vaughan Williams). L'allongement isolé de la phase 3 du potentiel d'action résulte d'un ralentissement du courant potassique sans modification des courants sodique et calcique ;
- effet bradycardisant par diminution de l'automatisme sinusal. Cet effet n'est pas antagonisé par l'atropine;
- effet antiadrénergique non compétitif alpha et bêta ;
- ralentissement de la conduction sino-auriculaire, auriculaire et nodale d'autant plus marqué que le rythme est plus rapide ;
- pas de modification de la conduction au niveau ventriculaire ;
- augmentation des périodes réfractaires et diminution de l'excitabilité myocardique à l'étage auriculaire, nodal et ventriculaire ;
- ralentissement de la conduction et allongement des périodes réfractaires dans les voies accessoires auriculoventriculaires ;
- absence d'effet inotrope négatif.

Réanimation cardiorespiratoire en cas d'arrêt cardiaque lié à une fibrillation ventriculaire résistante aux chocs électriques externes.

L'efficacité et la tolérance de l'amiodarone IV chez les patients ayant présenté, en dehors de l'hôpital, un arrêt cardiaque lié à une fibrillation ventriculaire résistante aux chocs électriques externes ont été évaluées dans deux études en double aveugle : l'étude ARREST, comparant l'amiodarone au placebo, et l'étude ALIVE, comparant l'amiodarone à la lidocaïne. Le critère principal d'évaluation de ces deux études était le taux de patients encore vivants au moment de leur admission en service hospitalier.

Dans l'étude ARREST, 504 patients ayant présenté, en dehors de l'hôpital, un arrêt cardiaque secondaire à une fibrillation ventriculaire ou une tachycardie ventriculaire avec absence de pouls résistant à au moins 3 tentatives de défibrillation et à l'adrénaline, ont été randomisés dans 2 groupes et ont reçu soit 300 mg d'amiodarone dilués dans 20 ml de sérum glucosé à 5% et injectés rapidement par voie veineuse périphérique (246 patients) soit un placebo (258 patients). Chez les 197 patients (39%) vivants après l'admission à l'hôpital, l'amiodarone a

augmenté de façon significative la probabilité d'être réanimé et admis en service hospitalier : 44% dans le groupe amiodarone et 34% dans le groupe placebo ($p=0,03$).

Après ajustement des autres facteurs prédictifs d'évolution, l'odds ratio ajusté pour la survie après l'admission était de 1,6 dans le groupe amiodarone comparé au groupe placebo (IC 95% : 1,1 à 2,4 ; $p=0,02$). Un plus grand nombre de patients a présenté une hypotension (59% versus 48%, $p=0,04$) ou une bradycardie (41% versus 25%, $p=0,004$) dans le groupe amiodarone que dans le groupe placebo.

Dans l'étude ALIVE, 347 patients ayant présenté une fibrillation ventriculaire résistant à 3 tentatives de défibrillation, à l'adrénaline, puis à une nouvelle tentative de défibrillation, ou qui ont rechuté après une défibrillation initialement efficace, ont été randomisés dans le groupe recevant de l'amiodarone (5 mg/kg de poids corporel estimé dilués dans 30 ml de sérum glucosé à 5%) et un placebo de lidocaïne, ou dans le groupe recevant de la lidocaïne (1,5 mg/kg à la concentration de 10 mg par ml) et un placebo d'amiodarone contenant le même solvant (polysorbate 80). Parmi les 347 patients inclus, l'amiodarone a augmenté significativement la probabilité d'être réanimé et admis à l'hôpital : 22,8% dans le groupe amiodarone (41 patients sur 180) et 12% dans le groupe lidocaïne (20 patients sur 167), $p=0,009$.

Après ajustement des autres facteurs susceptibles d'influer sur la probabilité de survivre, l'odds ratio ajusté pour la survie à l'admission à l'hôpital était de 2,49 chez les patients recevant de l'amiodarone (IC 95% : 1,28 à 4,85, $p=0,007$) comparé aux patients recevant la lidocaïne. Il n'y a pas eu de différence entre les 2 groupes de traitement en ce qui concerne le nombre de patients ayant nécessité la prise en charge d'une bradycardie par l'atropine ou de la pression artérielle par la dopamine, ni en ce qui concerne le nombre de patients ayant reçu de la lidocaïne (en plus des traitements faisant l'objet de l'étude). Le nombre de patients ayant présenté une asystolie à la suite de la défibrillation et de l'administration du traitement étudié était significativement plus élevé dans le groupe recevant la lidocaïne (28,9%) que dans le groupe recevant l'amiodarone (18,4%), $p=0,04$.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La quantité d'amiodarone injectée diminue très rapidement dans le sang tandis que se produit une imprégnation des tissus avec inondation des sites récepteurs ; les effets passent par un maximum aux environs de la quinzième minute et s'épuisent dans les 4 heures.

5.3 Données de sécurité précliniques

Sans objet

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Incompatibilités

L'utilisation de matériel ou de dispositifs médicaux en PVC plastifié avec du DEHP (di-2-éthylhexylphtalate) peut entraîner un relargage de DEHP en présence de la solution d'amiodarone injectable. Afin de minimiser l'exposition du patient au DEHP, il est recommandé de réaliser la dilution finale de l'amiodarone préalablement à la perfusion à l'aide de sets ne contenant pas de DEHP.

6.2 Durée de conservation

2 ans

6.3 Précautions particulières de conservation

Ce médicament doit être conservé à une température inférieure à 25°C.

6.4 Nature et contenance du récipient

3 ml en ampoule (verre)

6.5 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation

L'utilisation de matériel ou de dispositifs médicaux en PVC plastifié avec du DEHP (di-2-éthylhexylphtalate) peut entraîner un relargage de DEHP en présence de la solution d'amiodarone injectable. Afin de minimiser l'exposition du patient au DEHP, il est recommandé de réaliser la dilution finale de l'amiodarone préalablement à la perfusion à l'aide de matériel ne contenant pas de DEHP tel que matériel en PVC sans DEHP, polyoléfines (polyéthylène, polypropylène), verre...

7. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

319 997.6 : 3 ml en ampoule (verre) ; boîte de 6.

8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier et à l'usage en situation d'urgence selon l'article R.5143-5-8 du code de la santé publique.

9. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

sanofi-aventis France
1-13 bd Romain Rolland
75014 PARIS

10. DATE DE REVISION

Juin 2011/V1

AMIODARONE HYDROCHLORIDE

COMPANY CORE SAFETY INFORMATION

-

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Total number of pages:16

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



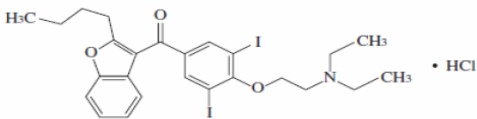
サノフィ・アベンティス株式会社

アンカロン注 150

1.7 同種同効品一覧

1.7 同種同効品一覧
AMD iv CPR- アミオダロン塩酸塩

表 1.7 同種同効品一覧表 (1)

一般的名称	アミオダロン塩酸塩
販売名	アンカロン [®] 注 150
会社名	サノフィ株式会社
承認年月日	2007 年 1 月 26 日
再審査年月	—
再評価日年月	—
規制区分	毒薬、処方せん医薬品
構造式	
剤形・含量	1 アンプル（3mL）中 日局アミオダロン塩酸塩 150mg 含有
効能又は効果	<p>○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</p> <p>○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</p>
用法及び用量	<p>○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 1250mg を超えないこと及び投与濃度は 2.5mg/mL を超えないこと。</p> <p>1. 投与方法（48 時間まで）</p> <p>(1) 初期急速投与：アミオダロン塩酸塩として 125mg（2.5mL）を 5%ブドウ糖液 100mL に加え、容量型の持続注入ポンプを用い、600mL/時（10mL/分）の速度で 10 分間投与する。</p> <p>(2) 負荷投与：アミオダロン塩酸塩として 750mg（15mL）を 5%ブドウ糖液 500mL に加え、容量型の持続注入ポンプを用い 33mL/時の速度で 6 時間投与する。</p> <p>(3) 維持投与：17mL/時の速度で合計 42 時間投与する。</p> <p>1) 6 時間の負荷投与後、残液を 33mL/時から 17mL/時に投与速度を変更し、18 時間投与する。</p> <p>2) アミオダロン塩酸塩として 750mg（15mL）を 5%ブドウ糖液 500mL に加え、容量型の持続注入ポンプを用い 17mL/時の速度で 24 時間投与する（アミオダロン塩酸塩として 600mg）。</p> <p>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 125mg（2.5mL）を 5%ブドウ糖液 100mL に加え、容量型の持続注入ポンプを用い、600mL/時（10mL/分）の速度で 10 分間投与する。</p> <p>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 750mg（15mL）を 5%ブドウ糖液 500mL に加え、容量型の持続注入ポンプを用い 17mL/時の速度で投与する（アミオダロン塩酸塩として 600mg/24 時間）。</p> <p>○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 5mg/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（3mL）又は 2.5mg/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。</p>

1.7 同種同効品一覧
AMD iv CPR- アミオダロン塩酸塩

表 1.7 同種同効品一覧表 (2)

一般的名称	アミオダロン塩酸塩
用法及び用量に関連する使用上の注意	<p>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</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 注射部位反応を避けるため、可能な限り本剤は中心静脈より点滴により投与すること。また、投与には容量型の持続注入ポンプを用いること。〔「2.重要な基本的注意」の項参照〕 2. 初期急速投与及び追加投与時は、1 アンプル（3mL）から本剤 2.5mL を注射筒で抜き取り調製すること。 3. 継続投与に関し、国内においては最長 7 日間までの投与経験しかなく、継続投与の期間については十分注意すること。 4. 追加投与に関し、国内においては 3 回までの投与経験しかなく、追加投与については十分注意すること。 5. 低体重の患者及び高齢者では血圧の変動を来しやすいと考えられるため、これらの患者に投与する場合には減量又は投与速度の調節を考慮すること。
警 告	<ol style="list-style-type: none"> 1. 施設の限定 本剤の使用は致死的不整脈治療の十分な経験のある医師に限り、諸検査の実施が可能で、CCU、ICU あるいはそれに準ずる体制の整った、緊急時にも十分に対応できる施設でのみ使用すること。 2. 患者の限定 致死的不整脈患者で、難治性かつ緊急を要する場合にのみ使用すること。 3. 本剤では新たな不整脈や不整脈の増悪等を含む重篤な心障害が報告されており、ときに致死的な場合もあるので、CCU、ICU 等で心電図及び血圧の連続監視下で使用すること。なお、血圧については可能な限り動脈内圧を連続監視することが望ましい。 4. 本剤投与後 24 時間以内に重篤な肝機能障害が生じ、肝不全や死亡に至る場合もある（海外症例の副作用報告）ので、患者の状態を慎重に観察するなど、十分に注意すること。〔「2.重要な基本的注意」、「4.副作用」の項参照〕
禁 忌	<ol style="list-style-type: none"> 1. 洞性徐脈、洞房ブロック、重度伝導障害（高度な房室ブロック、二束ブロック又は三束ブロック）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〔洞停止のリスクがある。〕 2. 循環虚脱又は重篤な低血圧のある患者（血行動態不安定な心室細動又は心室頻拍発作発現中を除く） 3. 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 4. リトナビル、サキナビル、サキナビルメシル酸塩、インジナビル硫酸塩エタノール付加物、ネルフィナビルメシル酸塩、クラス Ia 及びクラス III（ソタロール、ニフェカラン）の抗不整脈薬、ペプリジル塩酸塩水和物、スバルフロキサシン、モキシフロキサシン塩酸塩、エリスロマイシン（注射剤）、ペンタミジンイセチオン酸塩、トレミフェンクエン酸塩、テラブレビル又はフィンゴリモド塩酸塩を投与中の患者〔「3.相互作用」の項参照〕 5. 重篤な呼吸不全のある患者 ただし、心停止時はこの限りでない。
原則禁忌	<ol style="list-style-type: none"> 1. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕 2. 甲状腺機能障害又はその既往歴のある患者〔甲状腺機能障害を増悪させることがある〕
使用上の注意	<ol style="list-style-type: none"> 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） <ol style="list-style-type: none"> (1) 低血圧及び非代償性心筋症のある患者 (2) 重篤な心不全のある患者〔心不全を増悪させるおそれがある。〕 (3) 心電図上 QT 延長の見られる患者〔活動電位持続時間延長作用により、心電図上 QT 時間を過度に延長させるおそれがある。〕 (4) 間質性肺炎、肺炎、肺線維症のある患者及び肺拡散能の低下した患者並びに肺に既往歴のある患者〔重篤な肺障害を増悪させるおそれがある。〕 (5) 重篤な肝、腎機能低下のある患者〔肝、腎機能を悪化させるおそれがある。〕 (6) 低体重の患者〔〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照〕 (7) 高齢者〔〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「5.高齢者への投与」の項参照〕

1.7 同種同効品一覧
AMD iv CPR- アミオダロン塩酸塩

表 1.7 同種同効品一覧表 (3)

一般的名称	アミオダロン塩酸塩
使用上の注意	<p>2.重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の投与に際しては、副作用に十分留意し（「4.副作用」の項参照）、頻回に患者の状態を観察すること。</p> <p>(2) 本剤の初期急速投与時及びボーラス投与時には、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。さらにボーラス投与時には、心拍再開後の徐脈の発現にもあわせて注意すること。</p> <p>(3) 本剤投与後 24 時間以内に重篤な肝機能障害が生じ、肝不全や死亡に至るおそれがあるので、本剤投与開始後より AST(GOT)及び ALT(GPT)等の肝機能の慎重なモニタリングを行い、異常が認められた場合には、減量あるいは投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、追加投与あるいは継続投与の有無に関わらず、投与開始から 3 日間は 1 日 2 回以上の頻度で肝機能のモニタリングを実施すること。〔【警告】、「4.副作用」の項参照〕</p> <p>(4) 不整脈停止後は心電図の連続監視下で患者の状態を十分に観察しながら徐々に経口剤に切り替える等の方法で、出来るだけ速やかに経口投与による維持療法に切り替えること。</p> <p>(5) 甲状腺機能障害がある患者又は既往歴のある患者は可能であれば本剤投与開始前に甲状腺機能検査を実施すること。</p> <p>(6) 本剤と全身麻酔を併用した場合、ハロゲン化吸入麻酔薬の心筋抑制因子及び伝導障害に対する感受性が高くなると考えられること、また、アトロピンが不奏効の徐脈、低血圧、伝導障害、心拍出量低下といった潜在的に重度の合併症が報告されている。さらに、非常にまれであるがときに高酸素濃度との関係と考えられる致命的な急性呼吸窮迫症候群が認められていることから、本剤と全身麻酔を併用する場合には、厳密な周術期モニタリングを行うこと。また、手術前に患者が本剤を投与されていることを麻酔医に連絡すること。</p> <p>(7) 本剤の点滴静注による投与には必ず容量型の持続注入ポンプを使用すること。本剤溶液の表面特性の変化により、液滴サイズが縮小することがあり、滴下型の注入セットを用いた場合、過少投与となるおそれがある。また、注射部位反応を避けるため、可能な限り本剤は中心静脈より投与すること。</p> <p>(8) Brugada 症候群及びカテコラミン誘発性多形性心室頻拍に対する本剤の効果は確認されていない。</p>

1.7 同種同効品一覧
AMD iv CPR- アミオダロン塩酸塩

表 1.7 同種同効品一覧表 (4)

一般的名称	アミオダロン塩酸塩		
使用上の注意	<p>3. 相互作用</p> <p>本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。また、本剤の半減期が長いことから、薬物相互作用は併用薬だけでなく、本剤中止後に使用される薬剤についても注意すること。 [【薬物動態】の項参照]</p> <p>(1) 併用禁忌（併用しないこと）</p> <p>ただし、心停止時はこの限りでない。</p>		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	リトナビル ノービア サキナビル フォートベイス サキナビルメシル酸塩 インビラーゼ インジナビル硫酸塩エタノール 付加物 クリキシバン	重篤な副作用(不整脈等)を起こすおそれがある。	左記薬剤の CYP3A4 に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が大幅に上昇するおそれがある。
	ネルフィナビルメシル酸塩 ビラセプト	重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象 (QT 延長、Torsades de pointes 等の不整脈や持続的な鎮静等) を起こすおそれがある。	
	クラス Ia 抗不整脈薬 プロカイナムイド キニジン等 クラス III 抗不整脈薬 ソタロール (ソタコール) ニフェカラン (シンビット) ベプリジル塩酸塩水和物 ベプリコール	併用により Torsades de pointes を起こすことがある。	併用により QT 延長作用が相加的に増加することがある。
	エリスロマイシン (注射剤) 注射用エリスロシン ペンタミジンイセチオン酸塩 ベサンボックス	併用により Torsades de pointes のリスクが増加する。	
	スバルフロキサシン スバラ モキシフロキサシン塩酸塩 アベロックス	QT 延長、心室性不整脈を起こすことがある。	
	トレミフェンクエン酸塩 フェアストン	QT 延長を増強し、心室性頻拍 (Torsades de pointes を含む) 等を起こすおそれがある。	
	テラプレビル テラビック	重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象 (不整脈等) を起こすおそれがある。	併用により、本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇し、作用の増強や相加的な QT 延長を起こすおそれがある。
	フィンゴリモド塩酸塩 イムセラ ジレニア	併用により Torsades de pointes 等の重篤な不整脈を起こすおそれがある。	フィンゴリモド塩酸塩の投与により心拍数が低下するため、併用により不整脈を増強するおそれがある。

1.7 同種同効品一覧
AMD iv CPR- アミオダロン塩酸塩

表 1.7 同種同効品一覧表 (5)

一般的名称	アミオダロン塩酸塩		
使用上の注意	(2) 併用注意（併用に注意すること）		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	PDE5 阻害剤 バルデナフィル シルデナフィル	QT 延長を起こすことがある。	併用により QT 延長作用が相加的に増加すると考えられる。
	抗凝固剤 ワルファリン	プロトロンビン時間の延長、重大な又は致死的な出血が生じることが報告されている。	本剤による CYP2C9 阻害が考えられる。
	ダビガトランエテキシラートメタン スルホン酸塩	本薬の経口剤では、血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強することが報告されている。	本薬の経口剤において、ダビガトランの血中濃度を上昇させるとの報告がある。
	P 糖蛋白を基質とする Xa 阻害剤 エドキサバントシル酸塩水和物	血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強することが報告されている。	本剤による P 糖蛋白阻害が考えられる。
	ジゴキシン	ジゴキシン血中濃度が上昇し、臨床的な毒性（洞房ブロック、房室ブロック、憂鬱、胃腸障害、精神神経障害等）を生じることが報告されているため、本剤の投与を開始するときはジギタリス治療の必要性を再検討し、ジギタリス用量を 1/2 に減量するか又は投与を中止すること。	本剤による腎外クリアランスの低下、消化管吸収の増加が考えられる。
	CYP3A4 で代謝される薬剤 シクロスポリン タクロリムス ジヒドロエルゴタミン エルゴタミン トリアソラム ミダゾラム 等	左記薬剤の血中濃度を上昇させるとの報告がある。	本剤による CYP3A4 阻害が考えられる。
	フレカイニド アブリンジン		本剤による CYP2D6 阻害が考えられる。
	デオフィリン		本剤による CYP1A2 阻害が考えられる。
	フェニトイン	フェニトインの血中濃度上昇による精神神経障害があらわれることがある。観察を十分に行い、過量投与の症状があらわれた場合には速やかにフェニトイン投与量を減らすこと。	本剤による CYP2C9 阻害が考えられる。
	CYP3A4 で代謝される HMG-CoA 還元酵素阻害剤 シンバスタチン等	併用により筋障害のリスクが増加するとの報告がある。	本剤による CYP3A4 阻害により、血中濃度が上昇することがある。
	リドカイン	洞停止、洞房ブロックを発現したとの報告がある。	本剤による洞結節の相加的抑制、代謝阻害が考えられる。
	β 遮断薬 メトプロロール プロプラノロール	徐脈、心停止を発現したとの報告がある。	本剤がメトプロロール、プロプラノロールの肝代謝を抑制し、初回通過効果を低下させることが考えられる。

1.7 同種同効品一覧
AMD iv CPR- アミオダロン塩酸塩

表 1.7 同種同効品一覧表 (6)

一般的名称	アミオダロン塩酸塩		
使用上の注意	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	Ca-拮抗薬 ジルチアゼム ベラパミル	心停止、房室ブロックを発現したとの報告がある。	本剤はこれらの薬剤との併用で洞房と房室結節伝導を遅延させ、心筋収縮力を相加的に低下させることが考えられる。
	フェンタニル	血圧低下、徐脈を発現したとの報告がある。	本剤とフェンタニルには、血圧低下、徐脈作用があり併用により作用が増強されることが考えられる。
	全身麻酔剤	ハロゲン化吸入麻酔薬の心筋抑制因子及び伝導障害に対する感受性が高くなることがあり、また、アトロピンが不奏効の徐脈、低血圧、伝導障害、心拍出量低下といった潜在的に重度の合併症が報告されている。さらに、非常にまれであるがときに致命的な急性呼吸窮迫症候群が通常手術直後に認められている。	機序不明。
	局所麻酔剤	心機能抑制作用が増強するおそれがあるので、心電図検査等によるモニタリングを行うこと。	併用により作用が増強されることが考えられる。
	低カリウム血症を起こす薬剤 利尿剤 副腎皮質ステロイド剤 アムホテリシン B ACTH (テトラコサクチド)	Torsades de pointes を起こすことがある。	機序不明。 低カリウム血症が惹起された場合、本剤の QT 延長作用が増加されることが考えられる。
	セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウにより本剤の代謝酵素が誘導され、代謝が促進されることが考えられる。

表 1.7 同種同効品一覧表 (7)

一般的名称	アミオダロン塩酸塩			
使用上の注意	4. 副作用			
	承認時：総症例 47 例中、副作用は 35 例（74.5％）に認められた。主な副作用は、血圧低下 7 例（14.9％）、血中甲状腺刺激ホルモン増加及び心電図 QT 延長各 5 例（10.6％）、不眠症 4 例（8.5％）、血中ビリルビン増加、心不全及び徐脈各 3 例（6.4％）であった。			
	(1) 重大な副作用			
	1) 間質性肺炎（頻度不明 ^{注1)} ）…間質性肺炎があらわれることがあり、致死的な場合もある。胸部レントゲン検査や胸部 CT 検査にて異常陰影が出現した場合、また咳、呼吸困難及び捻髪音等が認められた場合には上記副作用を疑い、投与を中止し、必要に応じてステロイド療法等の適切な処置を行うこと。			
	2) 肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全（頻度不明 ^{注2)} ）…AST（GOT）、ALT（GPT）の著しい上昇等を伴う肝炎等の重篤な肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量あるいは投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、肝不全や死亡に至った例も報告されている。			
	3) 既存の不整脈の重度の悪化、Torsades de pointes、心停止（頻度不明 ^{注2)} ）、血圧低下（14.9％）、徐脈（6.4％）、心不全（6.4％）…既存の不整脈を重度に悪化させることがあるほか、Torsades de pointes、心不全、徐脈からの心停止、完全房室ブロック、血圧低下及び徐脈があらわれることがあるので、心電図の連続監視を十分に行い、異常が認められた場合は、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。			
	4) 甲状腺機能亢進症（頻度不明 ^{注1)} ）…甲状腺機能亢進症があらわれることがあるので、必要に応じ甲状腺機能検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。			
	注 1）自発報告において認められている副作用のため頻度不明。			
	注 2）海外の自発報告において認められている副作用のため頻度不明。			
	(2) その他の副作用			
		10%以上	10%未満～5%以上	5%未満
	精神神経系		不眠症	
	消化器			嘔吐、悪心
	全身障害及び投与局所障害			発熱、投与部位反応
	循環器	血圧低下、心電図 QT 延長		心房粗動、心室性頻脈、血管障害、低血圧、ほてり
	呼吸器			鼻出血
	血液			白血球減少
	肝臓		血中ビリルビン増加	AST(GOT)上昇、LDH 上昇
	腎臓			尿蛋白
	神経障害			頭痛
	内分泌系（甲状腺）	甲状腺機能検査値異常（rT ₃ の上昇、TSH の上昇及び低下、T ₃ の低下、T ₄ の上昇及び低下）		
上記副作用のほか海外において以下の副作用が認められている。 急性呼吸窮迫症候群、気管支痙攣、無呼吸、アナフィラキシーショック、血管神経性浮腫、虚脱、発汗、良性頭蓋内圧亢進（偽性脳腫瘍）、血小板減少症、蕁麻疹、背部痛				

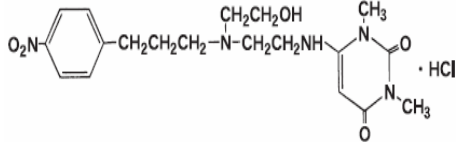
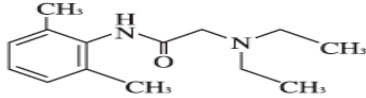
1.7 同種同効品一覧
AMD iv CPR- アミオダロン塩酸塩

表 1.7 同種同効品一覧表 (8)

一般的名称	アミオダロン塩酸塩
使用上の注意	<p>5. 高齢者への投与 高齢者では、呼吸機能や肝・腎機能が低下していることが多く、また体重が少ない傾向があるなど、副作用が発現しやすいので、投与に際しては投与量に十分注意するとともに、心電図、胸部レントゲン検査（必要に応じて肺機能検査）等を定期的に行い、患者の状態をよく観察すること。</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 下記のことが報告されているため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること。 1) 妊娠中の経口投与により、新生児に先天性の甲状腺腫、甲状腺機能低下症及び甲状腺機能亢進症を起こしたとの報告がある。 2) 動物実験では催奇形作用は認められていない（ラット、ウサギ）が、胚・胎児発生への影響に関する動物実験（ラット）において、胎児に軽微な体重減少、生存胎児数の減少及び骨化遅延が認められている。 (2) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。〔ヒトで経口投与により乳汁中への移行が報告されている。〕</p> <p>7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立されていない。 本剤は、添加物としてベンジルアルコールを含有する（【組成・性状】の項参照）。添加物のベンジルアルコールを含有する静注薬を投与後の新生児（生後1ヵ月未満）に致死的な「あえぎ症候群」が報告されている。</p> <p>8. 過量投与 本剤の過量投与に関する情報は得られていない。 過量投与の場合は、全身支持療法以外に対症療法を施すこと。 アミオダロン塩酸塩とその代謝産物は、いずれも透析不可能である。</p> <p>9. 適用上の注意 (1) 調製時 沈殿を生じるので、生理食塩液と配合しないこと。 (2) 投与時 1) ポリ塩化ビニル製の輸液セット等の使用を避けること。〔アミオダロン塩酸塩はポリ塩化ビニル製の輸液セット等に吸着する。また、可塑剤として DEHP [di - (2 - ethylhexyl) phthalate] を含むポリ塩化ビニル製の輸液セット等を使用した場合 DEHP が溶出する。〕 2) 同一のラインで他剤を注入しないこと。 3) 同一のシリンジで他剤を混合しないこと。</p> <p>10. その他の注意 国内経口投与において、ペースメーカー使用中の患者で心臓ペースング閾値が上昇したとの報告がある。また、植込み型除細動器（ICD）を使用中の患者で、ICD の治療対象の不整脈が発現したが、本剤の徐拍化作用により不整脈が検出されず ICD による治療が行われなかったとの報告がある。</p>
添付文書の作成年月	—

1.7 同種同効品一覧
AMD iv CPR- アミオダロン塩酸塩

表 1.7 同種同効品一覧表 (9)

一般的名称	ニフェカラント塩酸塩	リドカイン塩酸塩
販売名	シンビット®静注用 50mg	静注用キシロカイン®2%
会社名	ホスピーラ・ジャパン株式会社	アストラゼネカ株式会社
承認年月日	2005 年 3 月 4 日	1986 年 3 月 6 日
再審査年月	2010 年 6 月	—
再評価日年月	—	1975 年 10 月
規制区分	劇薬、処方せん医薬品	劇薬、処方せん医薬品
構造式		
剤形・含量	1 瓶中 ニフェカラント塩酸塩 50mg 含有	1mL 中 リドカイン塩酸塩 20mg 含有
効能又は効果	生命に危険のある下記の不整脈で他の抗不整脈薬が無効か、又は使用できない場合 心室頻拍、心室細動	期外収縮（心室性、上室性）、発作性頻拍（心室性、上室性） 急性心筋梗塞時及び手術に伴う心室性不整脈の予防

1.7 同種同効品一覧
AMD iv CPR- アミオダロン塩酸塩

表 1.7 同種同効品一覧表 (10)

一般的名称	ニフェカラン塩酸塩	リドカイン塩酸塩
用法及び用量	<p>単回静注法</p> <p>通常、成人にはニフェカラン塩酸塩として1回 0.3mg/kg を5分間かけて心電図の連続監視下に静脈内に投与する。</p> <p>維持静注法</p> <p>単回静注が有効で効果の維持を期待する場合には、通常、成人にはニフェカラン塩酸塩として1時間あたり 0.4mg/kg を等速度で心電図の連続監視下に静脈内に投与する。</p> <p>なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>投与に際しては、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で溶解して使用する。</p>	<p>リドカイン塩酸塩として、通常、成人1回 50～100mg(1～2mg/kg) [2%注射液：2.5mL～5mL] を、1～2分間で、緩徐に静脈内注射する。</p> <p>効果が認められない場合には、5分後に同量を投与する。また、効果の持続を期待する時には10～20分間隔で同量を追加投与してもさしつかえないが、1時間内の基準最高投与量は300mg [2%注射液：15mL] とする。</p> <p>本剤の静脈内注射の効果は、通常10～20分で消失する。</p>
用法及び用量に関連する使用上の注意	<p>1. 単回静注を繰り返す場合には、血中濃度の過剰な上昇を回避するため、直前の投与後2時間以上の間隔をあけて投与すること。</p> <p>2. 本剤は同時に使用する薬剤や調製条件によっては、配合変化を生じることがあるので、薬剤の選択及び調製条件等に十分注意して使用すること。 [「適用上の注意」の項及び配合変化の結果参照]</p>	—

1.7 同種同効品一覧
AMD iv CPR- アミオダロン塩酸塩

表 1.7 同種同効品一覧表 (11)

一般的名称	ニフェカラン塩酸塩	リドカイン塩酸塩
警 告	<p>(1) 施設の限定 本剤の使用は致死的不整脈治療の十分な経験のある医師に限り、かつ諸検査の実施が可能で、緊急時に十分対応できる設備・装置を備えている医療機関でのみ使用すること。</p> <p>(2) 患者の限定 他の抗不整脈薬が無効か、副作用により使用できないか、又は心機能が低下しているために使用できない致死的心室性不整脈患者にのみ使用すること。</p>	—
禁 忌	<p>(1) QT 延長症候群の患者 [本剤の作用により QT 時間が更に延長し、心室頻拍 (Torsades de pointes を含む) を誘発させるおそれがある。]</p> <p>(2) アミオダロン注射剤を投与中の患者 [共に K⁺チャネル遮断を主な作用とする注射剤であり、併用により QT 時間延長作用が増強し、Torsades de pointes を起こす可能性が高くなる。「相互作用」の項参照]</p> <p>(3) フィンゴリモド塩酸塩を投与中の患者 [フィンゴリモド塩酸塩の投与により心拍数が低下するため、併用により Torsades de pointes 等の重篤な不整脈を生じるおそれがある。「相互作用」の項参照]</p>	<p>1. 重篤な刺激伝導障害 (完全房室ブロック等) のある患者 [心停止を起こすおそれがある。]</p> <p>2. 本剤の成分又はアミド型局所麻酔薬に対し過敏症の既往歴のある患者</p>
原則禁忌	妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]	—

1.7 同種同効品一覧
AMD iv CPR- アミオダロン塩酸塩

表 1.7 同種同効品一覧表 (12)

一般的名称	ニフェカラン塩酸塩	リドカイン塩酸塩
使用上の注意	<p>1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 著明な洞性徐脈のある患者〔徐脈を助長させるおそれがある。〕</p> <p>(2) 刺激伝導障害（房室ブロック、洞房ブロック、脚ブロック等）のある患者〔刺激伝導障害を増悪させるおそれがある。〕</p> <p>(3) 血清カリウム低下のある患者〔心室頻拍（Torsades de pointes を含む）等の催不整脈作用が発現するおそれがある。〕</p> <p>(4) 重篤な腎機能障害のある患者〔本剤の血漿中未変化体濃度の上昇又は血中半減期の延長が生じるおそれがある。また、腎機能障害を増悪させるおそれがある。〕</p> <p>(5) 重篤な肝機能障害のある患者〔本剤の血漿中未変化体濃度の上昇又は血中半減期の延長が生じるおそれがある。〕</p> <p>(6) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</p>	<p>1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 著明な洞性徐脈、刺激伝導障害のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>(2) 循環血液量が減少している患者、ショック状態にある患者、あるいは心不全のある患者〔心停止を起こすおそれがある。〕</p> <p>(3) 重篤な肝機能障害又は腎機能障害のある患者〔中毒症状が発現しやすくなる。〕</p> <p>(4) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</p>
	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 単回静注は必ず 5 分間かけて徐々に投与すること。〔急速に投与した場合、血中濃度の急激な上昇によって過度の QT 時間の延長、心拍数の低下又は洞停止、更には心室頻拍（Torsades de pointes を含む）、心室細動等の催不整脈作用が発現するおそれがある。〕</p> <p>(2) 本剤の投与中は必ず心電図の連続監視と臨床症状の観察等を行うこと。特に、過度の QT 時間の延長が認められた場合（0.6 秒を超える場合）には、直ちに減量するか又は投与を中止すること。</p> <p>(3) 本剤の投与終了後は少なくとも 1 時間の心電図等の連続監視にて経過観察を十分に行うこと。</p> <p>(4) 経口投与が困難な場合や、緊急の場合に使用すること。なお、引き続き不整脈治療が必要で経口投与が可能となった後は、速やかに経口投与薬剤に切りかえること。</p> <p>(5) 他の抗不整脈薬と併用する場合には、有効性、安全性が確立していないので十分な観察を行いながら投与すること。〔「相互作用」の項参照〕</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>過量投与を避けるため、できるだけ頻回の血圧測定及び心電図の連続監視下で投与すること。</p>

1.7 同種同効品一覧
AMD iv CPR- アミオダロン塩酸塩

表 1.7 同種同効品一覧表 (13)

一般的名称	ニフェカラン塩酸塩	リドカイン塩酸塩																																										
使用上の注意	<p>3. 相互作用</p> <p>(1) 併用禁忌（併用しないこと）</p> <table> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> <tr> <td>アミオダロン注射液 (アンカロン注 150)</td><td>併用により、Torsades de pointes を起こす可能性が高くなる。</td><td>併用により QT 時間延長作用が増強する。</td></tr> <tr> <td>フィンゴリモド塩酸塩 (イムセラ、ジレニア)</td><td>併用により、Torsades de pointes 等の重篤な不整脈を生じるおそれがある。</td><td>フィンゴリモド塩酸塩の投与により心拍数が低下するため、併用により不整脈を増強するおそれがある。</td></tr> </table> <p>(2) 併用注意（併用に注意すること）</p> <table> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> <tr> <td>I a 群不整脈用剤 プロカインアミド、キニジン、ジソピラミド III 群不整脈用剤 アミオダロン経口剤、ソタロール</td><td>本剤の作用が増強する可能性がある。</td><td>動物実験で I a 群薬（ジソピラミド）又は III 群薬（ソタロール）との併用によって心筋活動電位持続時間の延長が増強されたことから、これらの薬剤との併用によって QT 時間延長作用が増強する可能性が高い。これに伴って、心室頻拍等の催不整脈作用が発現する可能性が増大する。</td></tr> <tr> <td>プロブコール フェノチアジン系薬剤 三環系抗うつ剤 四環系抗うつ剤 交感神経作動薬</td><td></td><td>QT 時間延長作用が知られている薬剤との併用によって QT 時間延長が増強する。これに伴って、心室頻拍等の催不整脈作用が発現する可能性が増大する。</td></tr> <tr> <td>バルデナフィル塩酸塩水和物 モキシフロキサシン塩酸塩 トレミフェンクエン酸塩</td><td>本剤の作用が増強するおそれがある。</td><td>これらの薬剤で QT 時間延長作用がみられているので、併用によって本剤の QT 時間延長が増強するおそれがある。</td></tr> <tr> <td>利尿剤</td><td>本剤の作用が増強する可能性がある。</td><td>低カリウム血症が惹起された場合、本剤の QT 時間延長作用が増強する。</td></tr> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アミオダロン注射液 (アンカロン注 150)	併用により、Torsades de pointes を起こす可能性が高くなる。	併用により QT 時間延長作用が増強する。	フィンゴリモド塩酸塩 (イムセラ、ジレニア)	併用により、Torsades de pointes 等の重篤な不整脈を生じるおそれがある。	フィンゴリモド塩酸塩の投与により心拍数が低下するため、併用により不整脈を増強するおそれがある。	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	I a 群不整脈用剤 プロカインアミド、キニジン、ジソピラミド III 群不整脈用剤 アミオダロン経口剤、ソタロール	本剤の作用が増強する可能性がある。	動物実験で I a 群薬（ジソピラミド）又は III 群薬（ソタロール）との併用によって心筋活動電位持続時間の延長が増強されたことから、これらの薬剤との併用によって QT 時間延長作用が増強する可能性が高い。これに伴って、心室頻拍等の催不整脈作用が発現する可能性が増大する。	プロブコール フェノチアジン系薬剤 三環系抗うつ剤 四環系抗うつ剤 交感神経作動薬		QT 時間延長作用が知られている薬剤との併用によって QT 時間延長が増強する。これに伴って、心室頻拍等の催不整脈作用が発現する可能性が増大する。	バルデナフィル塩酸塩水和物 モキシフロキサシン塩酸塩 トレミフェンクエン酸塩	本剤の作用が増強するおそれがある。	これらの薬剤で QT 時間延長作用がみられているので、併用によって本剤の QT 時間延長が増強するおそれがある。	利尿剤	本剤の作用が増強する可能性がある。	低カリウム血症が惹起された場合、本剤の QT 時間延長作用が増強する。	<p>3. 相互作用</p> <p>本剤は、主として肝代謝酵素 CYP1A2 及び CYP3A4 で代謝される。</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> <tr> <td>シメチジン</td><td>リドカインの血中濃度が上昇したとの報告がある。</td><td>シメチジンの肝代謝酵素阻害作用により、リドカインの代謝が抑制されると考えられる。</td></tr> <tr> <td>メトプロロール プロプラノロール ナドロール</td><td>リドカインの血中濃度が上昇することがある。</td><td>これらの薬剤の心拍出量、肝血流量減少作用により、リドカインの代謝が遅延すると考えられる。</td></tr> <tr> <td>リトナビル アンブレナビル ホスアンブレナビル カルシウム水和物 硫酸アタザナビル</td><td>リドカインの AUC が上昇することが予想される。</td><td>肝代謝酵素に対する競合的阻害作用により、リドカインの代謝が遅延すると考えられる。</td></tr> <tr> <td>セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品</td><td>リドカインの代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、リドカイン投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。</td><td>肝代謝酵素誘導作用により、リドカインの代謝が促進され、血中濃度が低下すると考えられる。</td></tr> <tr> <td>クラス III 抗不整脈剤 アミオダロン等</td><td>心機能抑制作用が増強するおそれがあるので、心電図検査等によるモニタリングを行うこと。</td><td>併用により血中濃度が上昇し、作用が増強することが考えられる。</td></tr> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	シメチジン	リドカインの血中濃度が上昇したとの報告がある。	シメチジンの肝代謝酵素阻害作用により、リドカインの代謝が抑制されると考えられる。	メトプロロール プロプラノロール ナドロール	リドカインの血中濃度が上昇することがある。	これらの薬剤の心拍出量、肝血流量減少作用により、リドカインの代謝が遅延すると考えられる。	リトナビル アンブレナビル ホスアンブレナビル カルシウム水和物 硫酸アタザナビル	リドカインの AUC が上昇することが予想される。	肝代謝酵素に対する競合的阻害作用により、リドカインの代謝が遅延すると考えられる。	セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	リドカインの代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、リドカイン投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	肝代謝酵素誘導作用により、リドカインの代謝が促進され、血中濃度が低下すると考えられる。	クラス III 抗不整脈剤 アミオダロン等	心機能抑制作用が増強するおそれがあるので、心電図検査等によるモニタリングを行うこと。	併用により血中濃度が上昇し、作用が増強することが考えられる。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																										
アミオダロン注射液 (アンカロン注 150)	併用により、Torsades de pointes を起こす可能性が高くなる。	併用により QT 時間延長作用が増強する。																																										
フィンゴリモド塩酸塩 (イムセラ、ジレニア)	併用により、Torsades de pointes 等の重篤な不整脈を生じるおそれがある。	フィンゴリモド塩酸塩の投与により心拍数が低下するため、併用により不整脈を増強するおそれがある。																																										
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																										
I a 群不整脈用剤 プロカインアミド、キニジン、ジソピラミド III 群不整脈用剤 アミオダロン経口剤、ソタロール	本剤の作用が増強する可能性がある。	動物実験で I a 群薬（ジソピラミド）又は III 群薬（ソタロール）との併用によって心筋活動電位持続時間の延長が増強されたことから、これらの薬剤との併用によって QT 時間延長作用が増強する可能性が高い。これに伴って、心室頻拍等の催不整脈作用が発現する可能性が増大する。																																										
プロブコール フェノチアジン系薬剤 三環系抗うつ剤 四環系抗うつ剤 交感神経作動薬		QT 時間延長作用が知られている薬剤との併用によって QT 時間延長が増強する。これに伴って、心室頻拍等の催不整脈作用が発現する可能性が増大する。																																										
バルデナフィル塩酸塩水和物 モキシフロキサシン塩酸塩 トレミフェンクエン酸塩	本剤の作用が増強するおそれがある。	これらの薬剤で QT 時間延長作用がみられているので、併用によって本剤の QT 時間延長が増強するおそれがある。																																										
利尿剤	本剤の作用が増強する可能性がある。	低カリウム血症が惹起された場合、本剤の QT 時間延長作用が増強する。																																										
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																										
シメチジン	リドカインの血中濃度が上昇したとの報告がある。	シメチジンの肝代謝酵素阻害作用により、リドカインの代謝が抑制されると考えられる。																																										
メトプロロール プロプラノロール ナドロール	リドカインの血中濃度が上昇することがある。	これらの薬剤の心拍出量、肝血流量減少作用により、リドカインの代謝が遅延すると考えられる。																																										
リトナビル アンブレナビル ホスアンブレナビル カルシウム水和物 硫酸アタザナビル	リドカインの AUC が上昇することが予想される。	肝代謝酵素に対する競合的阻害作用により、リドカインの代謝が遅延すると考えられる。																																										
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	リドカインの代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、リドカイン投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	肝代謝酵素誘導作用により、リドカインの代謝が促進され、血中濃度が低下すると考えられる。																																										
クラス III 抗不整脈剤 アミオダロン等	心機能抑制作用が増強するおそれがあるので、心電図検査等によるモニタリングを行うこと。	併用により血中濃度が上昇し、作用が増強することが考えられる。																																										

1.7 同種同効品一覧
AMD iv CPR- アミオダロン塩酸塩

表 1.7 同種同効品一覧表 (14)

一般的名称	ニフェカラント塩酸塩	リドカイン塩酸塩
使用上の注意	<p>4. 副作用</p> <p>承認時の総症例 354 例中 31 例 (8.8%) 32 件に副作用が認められた。主な副作用は、心室頻拍 (Torsades de pointes を含む) 等の催不整脈作用 11 例 (3.1%) 12 件であった。</p> <p>また、臨床検査値の異常変動のうち発現頻度の高いものは、ALT (GPT) 上昇 304 例中 6 例 (2.0%)、LDH 上昇 297 例中 4 例 (1.3%) であった。</p> <p>使用成績調査において、安全性解析対象症例 1,399 例中 310 例 (22.2%) 721 件に副作用が認められた。主な副作用としては Torsades de pointes 54 件 (3.9%)、心室性頻脈 48 件 (3.4%)、心室細動 36 件 (2.6%) であった。臨床検査値の異常変動のうち発現頻度の高いものは LDH 上昇 41 件 (2.9%)、ALT (GPT) 上昇 36 件 (2.6%)、AST (GOT) 上昇 36 件 (2.6%)、心電図 QT 時間延長 34 件 (2.4%) 及び γ-GTP 上昇 32 件 (2.3%) であった。なお、小児に投与された 11 例中 1 例に臨床検査値の異常変動として白血球増加及び CK (CPK) 上昇が認められた。(再審査終了時)</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>催不整脈 (5 %以上) : 心室頻拍 (Torsades de pointes を含む)、心室細動、心室性期外収縮、心房細動、心房粗動等があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止するとともにリドカイン、硫酸マグネシウムの静注、直流通電等適切な処置を行うこと。</p>	<p>4. 副作用</p> <p>使用成績調査等の頻度が明確となる調査を実施していないため、副作用発現頻度については不明である。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 刺激伝導系抑制、ショック : ときに PQ 間隔の延長又は QRS 幅増大等の刺激伝導系抑制、あるいは徐脈、血圧低下、ショック、意識障害等を生じ、まれに心停止を来すことがある。また、まれにアナフィラキシーショックを起こしたとの報告があるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 意識障害、振戦、痙攣 : 意識障害、振戦、痙攣等の中毒症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「過量投与」の項参照)</p> <p>3) 悪性高熱 : まれに原因不明の頻脈・不整脈・血圧変動、急激な体温上昇、筋強直、血液の暗赤色化 (チアノーゼ)、過呼吸、発汗、アシドーシス、高カリウム血症、ミオグロビン尿 (ポークワイン色尿) 等を伴う重篤な悪性高熱があらわれることがある。本剤を投与中、悪性高熱に伴うこれらの症状を認めた場合は、直ちに投与を中止し、ダントロレンナトリウムの静注、全身冷却、純酸素による過換気、酸塩基平衡の是正等、適切な処置を行うこと。また、本症は腎不全を続発することがあるので、尿量の維持を図ること。</p>

1.7 同種同効品一覧
AMD iv CPR- アミオダロン塩酸塩

表 1.7 同種同効品一覧表 (15)

一般的名称	ニフェカラン塩酸塩					リドカイン塩酸塩	
使用上の注意	(2) その他の副作用					(2) その他の副作用	
		1～5%未満	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明*	頻度不明	
	循環器 注 1)	QT 時間延長	洞性徐脈、徐脈、洞停止、房室ブロック	QRS 拡大		中枢神経 ^{注 1)}	せん妄、めまい、眠気、不安、多幸感、しびれ感等
						消化器 ^{注 1)}	嘔吐等
	皮膚		発疹		皮膚潰瘍形成	過敏症	蕁麻疹等の皮膚症状、浮腫等
	肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇、ALP 上昇、総ビリルビン上昇、LDH 上昇				注 1) このような症状があらわれた場合には、投与を中止、又は減量し、必要に応じて適切な処置を行うこと。	
	腎臓	BUN 上昇、血中クレアチニン上昇					
	血液	血小板減少、貧血 (赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値減少)	白血球増加	リンパ球減少、好中球増多			
	代謝異常		総蛋白低下、アルブミン低下、Cl 低下、K 上昇、Na 低下、K 低下、尿酸上昇				
	消化器 その他	CK (CPK) 上昇	静脈炎、ほてり、胸部不快感、胸内熱感	注射部炎症、注射部疼痛、あくび、頭重感	注射部発赤腫脹、注射部硬結、注射部膿瘍		
発現頻度は承認時までの臨床試験及び使用成績調査の結果を合わせて算出した。(※自発報告につき頻度不明)							
注 1) 観察を十分に行い、特に過度の QT 時間延長、洞停止、QRS 拡大等が認められた場合には、直ちに減量又は投与を中止すること。							

1.7 同種同効品一覧
AMD iv CPR- アミオダロン塩酸塩

表 1.7 同種同効品一覧表 (16)

一般的名称	ニフェカラント塩酸塩	リドカイン塩酸塩
使用上の注意	<p>5. 高齢者への投与 高齢者では慎重に投与すること。〔高齢者では肝・腎機能が低下していることが多く、血漿中未変化体濃度の上昇又は血中半減期の延長が生じるおそれがある。〕</p>	<p>5. 高齢者への投与 本剤は主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能が低下していることが多いため血中濃度が高くなりすぎ、振戦、痙攣等の中毒症状を起こすおそれがある。</p>
	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること。〔動物（ラット）に 50mg/kg を反復投与した場合、胎児の短尾等の催奇形作用が報告されている。〕 (2) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。〔動物（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。〕</p>	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕</p>
	<p>7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験が少ない。〕</p>	<p>7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない。</p>
	<p>8. 過量投与 症状：本剤の過量投与により QT 時間の過度の延長、心拍数の低下又は洞停止が出現するおそれがある。また、心室頻拍（Torsades de pointes を含む）、心室細動等の催不整脈作用が発現する可能性がある。 処置：異常が認められた場合には、直ちに減量又は投与を中止するとともに心電図等で経過観察を十分に行うこと。また、心室頻拍（Torsades de pointes を含む）、心室細動等の催不整脈作用が発現した場合は、直ちにリドカイン、硫酸マグネシウムの静注、直流通電等適切な処置を行うこと。</p>	<p>8. 過量投与 徴候、症状： 中枢神経系の症状：初期症状として不安、興奮、多弁、口周囲の知覚麻痺、舌のしびれ、ふらつき、聴覚過敏、耳鳴、視覚障害、振戦等があらわれる。症状が進行すると意識消失、全身痙攣があらわれ、これらの症状に伴い低酸素血症、高炭酸ガス血症が生じるおそれがある。より重篤な場合には呼吸停止を来すこともある。 心血管系の症状：血圧低下、徐脈、心筋収縮力低下、心拍出量低下、刺激伝導系の抑制、心室性頻脈及び心室細動等の心室性不整脈、循環虚脱、心停止等があらわれる。 処置： 呼吸を維持し、酸素を十分投与することが重要である。必要に応じて人工呼吸を行う。振戦や痙攣が著明であれば、ジアゼパム又は超短時間作用型バルビツール酸製剤（チオペンタールナトリウム等）を投与する。心機能抑制に対しては、カテコールアミン等の昇圧剤を投与する。心停止を来した場合には直ちに心マッサージを開始する。</p>

1.7 同種同効品一覧
AMD iv CPR- アミオダロン塩酸塩

表 1.7 同種同効品一覧表 (17)

一般的名称	ニフェカラン塩酸塩	リドカイン塩酸塩
使用上の注意	<p>9. 適用上の注意</p> <p>(1)調製時：</p> <p>1) 溶解後は速やかに使用すること。やむを得ず保存する場合、又は維持静注に供する場合、溶解後 24 時間を経過したものは使用しないこと（生理食塩液又は 5 %ブドウ糖注射液にて溶解した液は、室温散乱光下で調製後 24 時間まで安定であった）。</p> <p>2) 下記に示す注射剤との配合で含量の低下、混濁、沈殿、結晶析出、類縁物質の増加等の配合変化を生じるため、これらの薬剤との混注は避けること。</p> <p>チオペンタールナトリウム、カンレノ酸カリウム、フロセミド、アプリンジン塩酸塩、ドパミン塩酸塩、ジアゼパム、ラニチジン塩酸塩、シチコリン、アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物、炭酸水素ナトリウム注射液、酢酸リンゲル、プロテアミン等の高カロリー輸液用総合アミノ酸製剤</p> <p>3) 下記に示す注射剤との配合で、本剤の溶解液又は調製濃度により含量の低下、混濁、沈殿、結晶析出等の配合変化を生じることがあるので、これらの薬剤と混注する場合は注意すること。</p> <p>静注用リドカイン製剤、フレカイニド酢酸塩、ヘパリンナトリウム（4 頁の配合変化の結果を参照のこと）</p> <p>(2)投与時：</p> <p>1) 静脈内投与により静脈炎、注射部反応（疼痛、炎症、発赤腫脹、硬結等）、注射部膿瘍、皮膚潰瘍形成、皮下組織膿瘍があらわれることがあるので、十分注意すること。これらの症状があらわれた場合には投与部位の変更、投与濃度の調節等適切な処置を行うこと。なお、血管外漏出によると考えられる症例も報告されているので、投与時には十分注意すること。</p> <p>2) 同時に投与する薬剤によっては、本剤の溶解液又は調製濃度により、使用用途において注入ラインに結晶が析出することがあるので注意すること。結晶析出を認めた場合には速やかに新しい輸液セット（三方活栓を含む）に交換するなど適切な処置を行うこと。</p>	<p>9. 適用上の注意</p> <p>(1)投与経路：静脈内 1 回投与のみに使用すること。</p> <p>(2)投与時：高度の洞性徐脈、あるいは房室ブロック等の徐拍性不整脈とともに心室性不整脈（期外収縮、頻拍）が認められる場合には、人工ペースメーカーによって心拍数を増加させ、本剤を用いること。</p> <p>(3)調製時：本剤中のリドカインは塩酸塩であり、アルカリ性注射液（炭酸水素ナトリウム液等）との配合により、リドカインが析出するので配合しないこと。</p> <p>(4)アンブルカット時：ガラス微小片の混入を避けるため、エタノール綿等で清拭することが望ましい。</p>
	—	<p>10.その他の注意</p> <p>(1)本剤の投与により、新生児にメトヘモグロビン血症があらわれたとの報告がある。</p> <p>(2)ポルフィリン症の患者に投与した場合、急性腹症、四肢麻痺、意識障害等の急性症状を誘発するおそれがある。</p>
添付文書の作成年月	2012 年 10 月改訂（第 18 版）	2009 年 6 月改訂（第 12 版）
備 考		



サノフィ・アベンティス株式会社

アンカロン注[®] 150

1.8 添付文書(案)

Total number of pages: 20

貯 法：凍結を避け、25℃以下に遮光して保存

使用期限：外箱に表示

劇薬、処方せん医薬品：注意－医師等の処方せんにより使用すること

不整脈治療剤

アンカロン[®]注150

Ancaron[®]

アミオダロン塩酸塩製剤

承認番号	21900AMX00049
薬価収載	2007年6月
販売開始	2007年6月
効能追加	2013年●月
国際誕生	1966年12月

SANOFI 

【 警 告 】

1. 施設の限定

本剤の使用は致死的不整脈治療の十分な経験のある医師に限り、諸検査の実施が可能で、CCU、ICUあるいはそれに準ずる体制の整った、緊急時にも十分に対応できる施設でのみ使用すること。

2. 患者の限定

致死的不整脈患者で、難治性かつ緊急を要する場合にのみ使用すること。

3. 本剤では新たな不整脈や不整脈の増悪等を含む重篤な心障害が報告されており、ときに致死的な場合もあるので、CCU、ICU等で心電図及び血圧の連続監視下で使用すること。なお、血圧については可能な限り動脈内圧を連続監視することが望ましい。

4. 本剤投与後24時間以内に重篤な肝機能障害が生じ、肝不全や死亡に至る場合もある（海外症例の副作用報告）ので、患者の状態を慎重に観察するなど、十分に注意すること。[「2. 重要な基本的注意」、[4. 副作用」の項参照]

【 禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 洞性徐脈、洞房ブロック、重度伝導障害（高度な房室ブロック、二束ブロック又は三束ブロック）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〔洞停止のリスクがある。〕
 - 循環虚脱又は重篤な低血圧のある患者（血行動態不安定な心室細動又は心室頻拍発作発現中を除く）
 - 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
 - リトナビル、サキナビル、サキナビルメシル酸塩、インジナビル硫酸塩エタノール付加物、ネルフィナビルメシル酸塩、クラスIa及びクラスIII（ソタロール、ニフェカラン）の抗不整脈薬、ペプリジル塩酸塩水和物、スパルフロキサシン、モキシフロキサシン塩酸塩、エリスロマイシン（注射剤）、ペンタミジンイセチオン酸塩、トレミフェンクエン酸塩、テラプレビル又はフィンゴリモド塩酸塩を投与中の患者〔「3. 相互作用」の項参照〕
 - 重篤な呼吸不全のある患者
- ただし、心停止時はこの限りでない。

【 原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
- 甲状腺機能障害又はその既往歴のある患者〔甲状腺機能障害を増悪させることがある〕

【 組成・性状 】

販 売 名	アンカロン注150	
成 分	1 アンプル（3 mL）中の分量	
有 効 成 分	日局アミオダロン塩酸塩	150mg
添 加 物	ベンジルアルコール ポリソルベート80	60mg 300mg
性状・剤形	淡黄色澄明の液（注射剤）	
pH	3.5～4.5	
浸 透 圧 比	約0.6（生理食塩液に対する比）	

【 効能又は効果 】

○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

【 用法及び用量 】

○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1250mgを超えないこと及び投与濃度は2.5mg/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125mg（2.5mL）を5%ブドウ糖液100mLに加え、容量型の持続注入ポンプを用い、600mL/時（10mL/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750mg（15mL）を5%ブドウ糖液500mLに加え、容量型の持続注入ポンプを用い33mL/時の速度で6時間投与する。
- (3)維持投与：17mL/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33mL/時から17mL/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750mg（15mL）を5%

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

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125mg（2.5mL）を5%ブドウ糖液100mLに加え、容量型の持続注入ポンプを用い、600mL/時（10mL/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750mg（15mL）を5%ブドウ糖液500mLに加え、容量型の持続注入ポンプを用い17mL/時の速度で投与する（アミオダロン塩酸塩として600mg/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300mg（6mL）又は5mg/kg（体重）を5%ブドウ糖液20mL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、150mg（3mL）又は2.5mg/kg（体重）を5%ブドウ糖液10mLに加え、追加投与することができる。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

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

1. 注射部位反応を避けるため、可能な限り本剤は中心静脈より点滴により投与すること。また、投与には容量型の持続注入ポンプを用いること。〔「2. 重要な基本的注意」の項参照〕
2. 初期急速投与及び追加投与時は、1アンプル（3mL）から本剤2.5mLを注射筒で抜き取り調製すること。
3. 継続投与に関し、国内においては最長7日間までの投与経験しかなく、継続投与の期間については十分注意すること。
4. 追加投与に関し、国内においては3回までの投与経験しかなく、追加投与については十分注意すること。
5. 低体重の患者及び高齢者では血圧の変動を来しやすと考えられるため、これらの患者に投与する場合には減量又は投与速度の調節を考慮すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1)低血圧及び非代償性心筋症のある患者
- (2)重篤な心不全のある患者〔心不全を増悪させるおそれがある。〕
- (3)心電図上QT延長の見られる患者〔活動電位持続時間延長作用により、心電図上QT時間を過度に延長させるおそれがある。〕
- (4)間質性肺炎、肺肺炎、肺線維症のある患者及び肺拡張能の低下した患者並びに肺に既往歴のある患者〔重篤な肺障害を増悪させるおそれがある。〕

散能の低下した患者並びに肺に既往歴のある患者〔重篤な肺障害を増悪させるおそれがある。〕

(5)重篤な肝、腎機能低下のある患者〔肝、腎機能を悪化させるおそれがある。〕

(6)低体重の患者〔〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照〕

(7)高齢者〔〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、〔5. 高齢者への投与〕の項参照〕

2. 重要な基本的注意

(1)本剤の投与に際しては、副作用に十分留意し（〔4. 副作用〕の項参照）、頻回に患者の状態を観察すること。

(2)本剤の初期急速投与時及びボラス投与時には、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。さらにボラス投与時には、心拍再開後の徐脈の発現にもあわせて注意すること。

(3)本剤投与後24時間以内に重篤な肝機能障害が生じ、肝不全や死亡に至るおそれがあるので、本剤投与開始後よりAST（GOT）及びALT（GPT）等の肝機能の慎重なモニタリングを行い、異常が認められた場合には、減量あるいは投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、追加投与あるいは継続投与の有無に関わらず、投与開始から3日間は1日2回以上の頻度で肝機能のモニタリングを実施すること。

【警告】、〔4. 副作用〕の項参照

(4)不整脈停止後は心電図の連続監視下で患者の状態を十分に観察しながら徐々に経口剤に切り替える等の方法で、出来るだけ速やかに経口投与による維持療法に切り替えること。

(5)甲状腺機能障害がある患者又は既往歴のある患者は可能であれば本剤投与開始前に甲状腺機能検査を実施すること。

(6)本剤と全身麻酔を併用した場合、ハロゲン化吸入麻酔薬の心筋抑制因子及び伝導障害に対する感受性が高くなると考えられること、また、アトロピンが不奏効の徐脈、低血圧、伝導障害、心拍出量低下といった潜在的に重度の合併症が報告されている。さらに、非常にまれであるがときに高酸素濃度との関係と考えられる致命的な急性呼吸窮迫症候群が認められていることから、本剤と全身麻酔を併用する場合には、厳密な周術期モニタリングを行うこと。また、手術前に患者が本剤を投与されていることを麻酔医に連絡すること。

(7)本剤の点滴静注による投与には必ず容量型の持続注入ポンプを使用すること。本剤溶液の表面特性の変化により、液滴サイズが縮小することがあり、滴下型の注入セットを用いた場合、過少投与となるおそれがある。また、注射部位反応を避けるため、可能な限り本剤は中心静脈より投与すること。

(8)Brugada症候群及びカテコラミン誘発性多形性心室頻拍に対する本剤の効果は確認されていない。

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4で代謝される。また、本剤の半減期が長いことから、薬物相互作用は併用薬だけでなく、本剤中止後に使用される薬剤についても注意すること。【薬物動態】の項参照

(1)併用禁忌（併用しないこと）

ただし、心停止時はこの限りでない。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リトナビル ノービア サキナビル フォートベイス サキナビルメシル酸塩 インビラーゼ インジナビル硫酸塩 エタノール付加物 クリキシパン	重篤な副作用（不整脈等）を起こすおそれがある。	左記薬剤のCYP3A4に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が大幅に上昇するおそれがある。
ネルフィナビルメシル酸塩 ピラセプト	重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象（QT延長、Torsades de pointes等の不整脈や持続的な鎮静等）を起こすおそれがある。	
クラスIa抗不整脈薬 プロカインアミド キニジン 等 クラスIII抗不整脈薬 ソタロール（ソタコール） ニフェカラン （シンビット） ペプリジル塩酸塩水和物 ペプリコール	併用によりTorsades de pointesを起こすことがある。	併用によりQT延長作用が相加的に増加することがある。
エリスロマイシン（注射剤） 注射用エリスロシン ペンタミジンイセチオン酸塩 ベナンボックス	併用によりTorsades de pointesのリスクが増加する。	
スバルフロキサシン スバラ モキシフロキサシン塩酸塩 アベロックス	QT延長、心室性不整脈を起こすことがある。	
トレミフェンクエン酸塩 フェアストン	QT延長を增強し、心室性頻拍（Torsades de pointesを含む）等を起こすおそれがある。	
テラプレビル テラビック	重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象（不整脈等）を起こすおそれがある。	併用により、本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇し、作用の增強や相加的なQT延長を起こすおそれがある。
フィンゴリモド塩酸塩 イムセラ ジレニア	併用によりTorsades de pointes等の重篤な不整脈を起こすおそれがある。	フィンゴリモド塩酸塩の投与により心拍数が低下するため、併用により不整脈を增強するおそれがある。

(2)併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
PDE5阻害薬 バルデナフィル シルデナフィル	QT延長を起こすことがある。	併用によりQT延長作用が相加的に増加すると考えられる。
抗凝固剤 ワルファリン	プロトロンビン時間の延長、重大な又は致死的な出血が生じることが報告されている。	本剤によるCYP2C9阻害が考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ダビガトランエテキシラートメタン スルホン酸塩	本薬の経口剤では、血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強することが報告されている。	本薬の経口剤において、ダビガトランの血中濃度を上昇させるとの報告がある。
P糖蛋白を基質とするXa阻害剤 エドキサバントシル酸塩水和物	血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強することが報告されている。	本剤によるP糖蛋白阻害が考えられる。
ジゴキシン	ジゴキシン血中濃度が上昇し、臨床的な毒性（洞房ブロック、房室ブロック、憂鬱、胃腸障害、精神神経障害等）を生じることが報告されているため、本剤の投与を開始するときはジギタリス治療の必要性を再検討し、ジギタリス用量を1/2に減量するか又は投与を中止すること。	本剤による腎外クリアランスの低下、消化管吸収の増加が考えられる。
CYP3A4で代謝される薬剤 シクロスポリン タクロリムス ジヒドロエルゴタミン エルゴタミン トリアゾラム ミダゾラム 等	左記薬剤の血中濃度を上昇させるとの報告がある。	本剤によるCYP3A4阻害が考えられる。
フレカイニド アプリンジン		本剤によるCYP2D6阻害が考えられる。
テオフィリン		本剤によるCYP1A2阻害が考えられる。
フェニトイン	フェニトインの血中濃度上昇による精神神経障害があらわれることがある。観察を十分に行い、過量投与の症状があらわれた場合には速やかにフェニトイン投与量を減らすこと。	本剤によるCYP2C9阻害が考えられる。
CYP3A4で代謝されるHMG-CoA還元酵素阻害剤 シンバスタチン 等	併用により筋障害のリスクが増加するとの報告がある。	本剤によるCYP3A4阻害により、血中濃度が上昇することがある。
リドカイン	洞停止、洞房ブロックを発現したとの報告がある。	本剤による洞結節の相加的抑制、代謝阻害が考えられる。
β遮断薬 メトプロロール プロプラノロール	徐脈、心停止を発現したとの報告がある。	本剤がメトプロロール、プロプラノロールの肝代謝を抑制し、初回通過効果を低下させることが考えられる。
Ca拮抗剤 ジルチアゼム ベラパミル	心停止、房室ブロックを発現したとの報告がある。	本剤はこれらの薬剤との併用で洞房と房室結節伝導を遅延させ、心筋収縮力を相加的に低下させることが考えられる。
フェンタニル	血圧低下、徐脈を発現したとの報告がある。	本剤とフェンタニルには、血圧低下、徐脈作用があり併用により作用が増強されることが考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
全身麻酔剤	ハロゲン化吸入麻酔薬の心筋抑制因子及び伝導障害に対する感受性が高くなることがあり、また、アトロピンが不奏効の徐脈、低血圧、伝導障害、心拍出量低下といった潜在的に重度の合併症が報告されている。さらに、非常にまれであるがときに致命的な急性呼吸窮迫症候群が通常手術直後に認められている。	機序不明。
局所麻酔剤	心機能抑制作用が増強するおそれがあるので、心電図検査等によるモニタリングを行うこと。	併用により作用が増強されることが考えられる。
低カリウム血症を起こす薬剤 利尿剤 副腎皮質ステロイド剤 アムホテリシンB ACTH（テトラコサクチド）	Torsades de pointesを起こすことがある。	機序不明。 低カリウム血症が惹起された場合、本剤のQT延長作用が増加されることが考えられる。
セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウにより本剤の代謝酵素が誘導され、代謝が促進されることが考えられる。

4. 副作用

承認時：総症例47例中、副作用は35例（74.5％）に認められた。主な副作用は、血圧低下7例（14.9％）、血中甲状腺刺激ホルモン増加及び心電図QT延長各5例（10.6％）、不眠症4例（8.5％）、血中ビリルビン増加、心不全及び徐脈各3例（6.4％）であった。

(1)重大な副作用

1) 間質性肺炎（頻度不明^{注1)}）…間質性肺炎があらわれることがあり、致死的な場合もある。胸部レントゲン検査や胸部CT検査にて異常陰影が出現した場合、また咳、呼吸困難及び捻髪音等が認められた場合には上記副作用を疑い、投与を中止し、必要に応じてステロイド療法等の適切な処置を行うこと。

2) 肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全（頻度不明^{注2)}）…AST（GOT）、ALT（GPT）の著しい上昇等を伴う肝炎等の重篤な肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量あるいは投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、肝不全や死亡に至った例も報告されている。

3) 既存の不整脈の重度の悪化、Torsades de pointes、心停止（頻度不明^{注2)}）、血圧低下（14.9％）、徐脈（6.4％）、心不全（6.4％）…既存の不整脈を重度に悪化させることがあるほか、Torsades de pointes、心不全、徐脈からの心停止、完全房室ブロック、血圧低下及び徐脈があら

われることがあるので、心電図の連続監視を十分に行い、異常が認められた場合は、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

4) 甲状腺機能亢進症（頻度不明^{注1)}）…甲状腺機能亢進症があらわれることがあるので、必要に応じ甲状腺機能検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注1）自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

注2）海外の自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

(2)その他の副作用

	10％以上	10％未満～5％以上	5％未満
精神神経系		不眠症	
消化器			嘔吐、悪心
全身障害及び投与局所障害			発熱、投与部位反応
循環器	血圧低下、心電図QT延長		心房粗動、心室性頻脈、血管障害、低血圧、ほてり
呼吸器			鼻出血
血液			白血球減少
肝臓		血中ビリルビン増加	AST（GOT）上昇、LDH上昇
腎臓			尿蛋白
神経障害			頭痛
内分泌系（甲状腺）	甲状腺機能検査値異常（ rT_3 の上昇、TSHの上昇及び低下、 T_3 の低下、 T_4 の上昇及び低下）		

上記副作用のほか海外において以下の副作用が認められている。
急性呼吸窮迫症候群、気管支痙攣、無呼吸、アナフィラキシーショック、血管神経性浮腫、虚脱、発汗、良性頭蓋内圧亢進（偽性脳腫瘍）、血小板減少症、蕁麻疹、背部痛

5. 高齢者への投与

高齢者では、呼吸機能や肝・腎機能が低下していることが多く、また体重が少ない傾向があるなど、副作用が発現しやすいので、投与に際しては投与量に十分注意するとともに、心電図、胸部レントゲン検査（必要に応じて肺機能検査）等を定期的に行い、患者の状態をよく観察すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)下記のことが報告されているため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること。

1) 妊娠中の経口投与により、新生児に先天性の甲状腺腫、甲状腺機能低下症及び甲状腺機能亢進症を起こしたとの報告がある。

2) 動物実験では催奇形作用は認められていない（ラット、ウサギ）が、胚・胎児発生への影響に関する動物実験（ラット）において、胎児に軽微な体重減少、生存胎児数の減少及び骨化遅延が認められている。

(2)授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[ヒトで経口投与により乳汁中への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立されていない。

本剤は、添加物としてベンジルアルコールを含有する(【組成・性状】の項参照)。添加物のベンジルアルコールを含有する静注薬を投与後の新生児(生後1ヵ月未満)に致死的な「あえぎ症候群」が報告されている。

8. 過量投与

本剤の過量投与に関する情報は得られていない。

過量投与の場合は、全身支持療法以外に対症療法を施すこと。

アミオダロン塩酸塩とその代謝産物は、いずれも透析不可能である。

9. 適用上の注意

(1)調製時

沈殿を生じるので、生理食塩液と配合しないこと。

(2)投与時

1) ポリ塩化ビニル製の輸液セット等の使用を避けること。[アミオダロン塩酸塩はポリ塩化ビニル製の輸液セット等に吸着する。また、可塑剤としてDEHP [di-(2-ethylhexyl)phthalate] を含むポリ塩化ビニル製の輸液セット等を使用した場合DEHPが溶出する。]

2) 同一のラインで他剤を注入しないこと。

3) 同一のシリンジで他剤を混合しないこと。

10. その他の注意

国内経口投与において、ペースメーカー使用中の患者で心臓ペースング閾値が上昇したとの報告がある。また、植込み型除細動器(ICD)を使用中の患者で、ICDの治療対象の不整脈が発現したが、本剤の徐拍化作用により不整脈が検出されずICDによる治療が行われなかったとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1)日本人健康成人男子10人にアンカロン注150を5 mg/kgで15分間単回静脈内投与した時のデータを示す¹⁾。

被験者数	C _{max} (μg/mL)	AUC ₀₋₉₆ (μg・hr/mL)	AUC _∞ (μg・hr/mL)	T _{1/2} (day)	CL (mL/hr/kg)
10	13.7	16.6	28.1	14.6	200.0

(2)日本人患者における薬物動態²⁾

日本人患者45例にアンカロン注150を三段階注入法(初期急速投与：0～10分125mg、負荷投与：10分～6時間300mg及び維持投与：6時間～24時間450mg+24時間～48時間600mg)にて静脈内投与した時のデータを示す。なお、有効性評価期間中にHDVT/VFが再発した場合は、アンカロン注150 125mgの追加投与を可とした。なお、3日目以降はアンカロン注150の投与が必要な場合は更に、最大1週間まで延長して(1日量として最大1250mg)継続投与が可とされた。

1) ノンコンパートメントモデル解析：

アミオダロン及び代謝物のデスエチルアミオダロ

ン(DEA)における薬物動態パラメータを以下の表に示した。なお、血清中のアミオダロンとDEAの24時間及び48時間までの比率を見積もると、それぞれ0.0422及び0.0659であった。

パラメータ	症例数	アミオダロン		デスエチルアミオダロン(DEA)	
		最小値-最大値/平均値 ±標準偏差(CV%)	最小値-最大値/平均値 ±標準偏差(CV%)	最小値-最大値/平均値 ±標準偏差(CV%)	最小値-最大値/平均値 ±標準偏差(CV%)
C _{max} ^{a)}	(ng/mL)	39	2184-13406	5.5-514.9	
C _{24h} ^{b)}	(ng/mL/mg)	30	1.15±0.354 (30.8)	0.0854±0.0453 (53.0)	
C _{48h} ^{b)}	(ng/mL/mg)	25	0.842±0.246 (29.2)	0.08±0.035 (43.2)	
AUC _{24h} ^{b)}	(ng・h/mL/mg)	30	31.8±7.40 (23.2)	1.29±0.765 (59.4)	
AUC _{48h} ^{b)}	(ng・h/mL/mg)	25	37.2±9.13 (24.6)	2.30±1.082 (47.1)	

C_{24h}、AUC_{24h}及びC_{48h}、AUC_{48h}の症例数：24時間及び48時間までの血清中濃度値がなかった症例は除外した。

a)：初回急速静脈内投与直後に採血を行わなかった症例を除く。

b)：C_{24h}、C_{48h}、AUC_{24h}及びAUC_{48h}をそれぞれ投与量1 mgあたりに標準化した値として示した。

2) 母集団解析：

アミオダロンの消失プロファイルは3-コンパートメントモデルによく合致した。共変量の検討を行った結果、最終モデルに反映される影響因子はなかった。最終モデルから得られた母集団パラメータを以下の表に示した。最終モデルにおけるCLの個人間変動は27.8%であった。

	CL (L/h)	t _{1/2 λ₁} (min)	t _{1/2 λ₂} (h)	t _{1/2 λ_z} (h)	V _{ss} (L)	Kel (h ⁻¹)
母集団パラメータ	15.6	3.10	2.12	55.1	791	2.30

CL：血清クリアランス、t_{1/2 λ₁}：消失第1相目の半減期、t_{1/2 λ₂}：消失第2相目の半減期、t_{1/2 λ_z}：消失第3相目の半減期、V_{ss}：定常状態の分布容積、Kel：消失速度

2. 分布^{1,3)}

血清からの消失半減期は、平均14.6日(6.8～32.8日)と極めて長かった。これは、deep stock compartmentである脂肪からの緩慢な消失による。脂肪の他に、肝、肺及びリンパ節に高く分布し、脳への移行は低かった。

3. 代謝³⁾

アミオダロンは、5つの代謝経路すなわち脱ヨウ素化、O-脱アルキル化、N-脱アルキル化、水酸化及びグルクロン酸抱合あるいは硫酸抱合により代謝を受けると推定される。

4. 排泄³⁾

(参考) 外国人による成績：

胆汁を介した糞排泄が主排泄経路と考えられた。

【臨床成績】⁴⁾

下記の疾患に対して一般臨床試験を行い、本剤の有効性が認められた。

疾患名	発作非発現率 (%：Kaplan-Meier推定値) [症例数]
生命に危険のある下記の不整脈で他の抗不整脈薬(リドカイン、プロカインアミド等)が無効か又は使用できない場合	53.9 [41例]
・心室細動 ・血行動態の不安定な心室頻拍	

【薬効薬理】

1. 抗不整脈作用

アミオダロン塩酸塩は、イヌにおけるアコニチン、ウアバイン、アドレナリン及び電気刺激誘発による心室性不整脈を抑制した^{5,6)}。また、イヌの心筋梗塞モデルにおいて心室細動の誘発を抑制し、心突然死を予防した⁷⁾。

2. 電気生理学的作用

(1)モルモットの心室筋細胞においてアミオダロン塩酸塩は、活動電位持続時間の延長と最大立ち上がり速度の減少を示した⁸⁾。また、ウサギの洞房結節において洞周期長を延長した⁹⁾。

(2)アミオダロン塩酸塩は、イヌの心房、房室結節及び心室の不応期を延長した¹⁰⁾。

3. 心電図及び心血行動態への作用

アミオダロン塩酸塩はイヌにおいてQT間隔の中等度延長と心拍数の減少を示した¹⁰⁾。また、イヌにおいて、アドレナリンによる昇圧反応、並びにイソプレナリンによる心拍数の増加及び血圧の低下を抑制した¹¹⁾。

4. 作用機序

アミオダロン塩酸塩は、Vaughan Williams分類のクラスⅢに属する不整脈治療剤であり、作用機序は心筋のK⁺チャネル遮断作用である^{12,13)}。また、Na⁺チャネル遮断作用、Ca²⁺チャネル遮断作用及び抗アドレナリン作用を併せ持つ^{11,14,15)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：アミオダロン塩酸塩

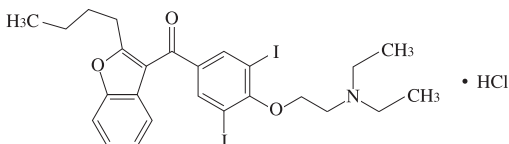
(Amiodarone Hydrochloride)

化学名：(2-Butylbenzofuran-3-yl) 4-[2-(diethylamino)ethoxy]-3, 5-diiodophenyl methanone monohydrochloride

分子式：C₂₅H₂₉I₂NO₃・HCl

分子量：681.77

構造式：



性状：本品は白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

本品は80℃の水に極めて溶けやすく、ジクロロメタンに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

融点：約161℃（分解）

【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。

【包装】

10アンプル

【主要文献】

- 1) 社内資料：健康成人における単回静脈内投与時の安全性及び薬物動態 [ANC-02]
- 2) 社内資料：致死性心室性不整脈に対する第Ⅱ相臨床試験 [ANC-01]
- 3) Harris, L., et al. : AMIODARONE (Médecine et Sciences Internationales), Paris, 1986 [ANC0006]
- 4) Katoh, T., et al. : J. Arrhythmia, **23**(2), 131, 2007 [ANC2223]
- 5) Charlier, R., et al. : J. Pharmacol., **1**(2), 175, 1970 [ANC0004]
- 6) Winslow, E., et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol., **16**(6), 896, 1990 [ANC1764]
- 7) Patterson, E., et al. : Circulation, **68**(4), 857, 1983 [ANC1765]
- 8) Pallandi, R. T., et al. : Br. J. Pharmacol., **92**(1), 97, 1987 [ANC0020]
- 9) 社内資料：ウサギ洞房結節の活動電位に対する急性作用 [ANC-03]
- 10) 社内資料：麻酔イヌの電気生理学的パラメータに対する急性作用 [ANC-06]
- 11) Hodeige, D., et al. : Eur. J. Pharmacol., **279**(1), 25, 1995 [ANC1761]
- 12) Kamiya, K., et al. : Circulation, **103**(9), 1317, 2001 [ANC0725]
- 13) Guillemare, E., et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol., **36**(6), 802, 2000 [ANC0719]
- 14) Lalevée, N., et al. : J. Cardiovasc. Electrophysiol., **14**(8), 885, 2003 [ANC1762]
- 15) Nishimura, M., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **251**(2), 650, 1989 [ANC1763]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

サノフィ株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

フリーダイヤル 0120-109-905 FAX (03) 6301-3010

製造販売：

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

提携：

大正富山医薬品株式会社

2. 添付文書（案）の「効能又は効果」、「用法及び用量」の設定根拠

2.1 「効能又は効果」（案）

- 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

[設定根拠]

アンカロン注 150（以下、本剤）の効能又は効果については、以下の点を考慮して設定した。

- 1 海外の臨床試験において、本剤は電氣的除細動に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、入院までの生存率（以下、生存入院率）を有意に改善することが示された最初でかつ唯一の薬剤である。
 - ARREST 試験（期間：1994 年 11 月～1997 年 2 月）では、本剤群の生存入院率は 44%（108/246 名）であり、プラセボ群の 34%（89/258 名）に比べ、有意に高かった（ $P=0.03$ ）。本剤群の生存退院は 13.4%（33/246 名）で、プラセボ群の 13.2%（34/258 名）との間で差は認められなかった。
 - ALIVE 試験（期間：1995 年 11 月～2001 年 4 月）では、本剤群の生存入院率は 22.8%（41/180 名）であり、リドカイン群の 12.0%（20/167 名）に比べ有意に高かった（ $P=0.009$ ）。本剤群の生存退院は 5%（9/180 名）で、リドカイン群の 3%（5/167 名）との間で差は認めなかった。
- 2 国内の臨床報告において、本剤は院外心停止患者に対して、海外臨床試験に比べ投与された時代背景及び医療環境は異なるものの海外と同様の有効性が示されている。
 - 松尾らの報告（期間：2007 年 8 月～2010 年 7 月）では、本剤の生存入院率は 61.8%（21/34 名）であり、生存退院率は 23.5%（8/34 名）であった。生存退院の神経学的予後は、完全社会復帰率が 14.7%（5/34 名）であった。
 - 伊藤らの報告（期間：2001 年 8 月～2008 年 12 月）では、本剤群の除細動成功率は 54.5%（6/11 名）、ニフェカラン群で 50.0%（5/10 名）、リドカイン群で 14.3%（1/7 名）であり、本剤群及びニフェカラン群の除細動成功率はリドカイン群に比べ有意に高値であった（ $p<0.05$ 、検定法不明）。本剤群の独歩退院率は、36.4%（4/11 名）、ニフェカラン群で 30.0%（3/10 名）、リドカイン群で 14.3%（1/7 名）であり各群間で有意差を認めなかった（ p 値不明、検定法不明）。
 - 早川らの報告（期間：2008 年 2 月～2010 年 2 月）では、本剤群の自己心拍再開率は 41%（7/17 名）でニフェカラン群の 29%（2/7 名）との間で有意差はなかった（ p 値不明、検定法不明）。

1.8 添付文書（案）

AMD iv CPR - アミオダロン塩酸塩

しかし除細動成功率では、本剤群は 64.7%（11/17 名）で、ニフェカラン群の 14.3%（1/7 名）に比べ高い傾向を示した。

- 田原の報告（期間：1994 年～2009 年）では、本剤群の生存入院率は 33%（10/30 名）で、ニフェカラン群の 59%（61/103 名）より低く、リドカイン群の 37%（29/78 名）を僅かに下回っていた。しかし、社会復帰率では、本剤群が 17%（5/30 名）と高く、ニフェカラン群 7%（7/103 名）、リドカイン群 3%（2/78 名）の順であった。
 - 久保らの報告（期間：2007 年 10 月～2010 年 7 月）では、本剤群の自己心拍再開率、生存退院率、社会復帰率は、それぞれ 65.0%（13/20 名）、20.0%（4/20 名）、5.0%（1/20 名）であった。
- 3 海外及び国内のガイドラインにおいて、本剤は電氣的除細動に抵抗性の心肺停止患者の二次救命措置の第一選択薬として推奨されている。
- 本剤は、米国心臓協会ガイドライン及び欧州蘇生協議会ガイドラインで電氣的除細動に抵抗性の心肺停止患者の二次救命措置の第一選択薬として推奨されている。
 - 本剤は、日本循環器学会及び日本蘇生協議会のガイドラインでも電氣的除細動で効果が見られない場合の二次救命措置として記載されている。
- 4 国内の製造販売後調査において、本剤は院外心停止患者 73 名に投与され、国内臨床報告と同様の有効性が示されている。
- 製造販売後調査 73 名の抽出報告（期間：2007 年 6 月～2008 年 11 月）では、本剤の生存入院率（投与後 24 時間生存）は 32.9 %（24/73 名）であり、本剤投与終了後 4 週間の観察期間終了時点での生存率は 16.4%（12/73 名）であり、生存退院率は 12.3%（9/73 名）であった。

以上、国内外の臨床試験、臨床報告及び調査において、本剤は院外心停止患者に対して高い有効性を示していることから、本剤の効能又は効果に「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」を追加した。

○ 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

2.2 「用法及び用量」（案）

○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2.5mg/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600mg）。

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。

[設定根拠]

本剤の「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」に対する用法及び用量設定の根拠を以下に示す。

1.8 添付文書（案）

AMD iv CPR - アミオダロン塩酸塩

- 1 海外のガイドラインは、本剤 300 mg を静脈内投与した ARREST 試験、及び本剤 5 mg/kg を静脈内投与し、VF が持続する場合は本剤 2.5 mg/kg を追加投与した ALIVE 試験の結果に基づき、除細動抵抗性 VF 及び無脈性 VT による院外心停止患者への本剤の使用を推奨している。
- 2 海外での承認用法用量は、「本剤 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、本剤 150 mg 又は 2.5 mg/kg（体重）を追加投与することができる。」である。
- 3 国内の臨床報告において、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、また VF が続く場合には、本剤 150 mg 追加で投与されている。
- 4 国内の製造販売後調査において、本剤 300 mg 又は 300 mg を超える急速静注は、心肺蘇生後において高い生存率を示し、安全性についても大きな問題は認められなかった。
- 5 日本人と米国人とで、本剤 5.0 mg/kg 単回静注後の薬物動態に大きな差はないことが報告されている。
- 6 日本循環器学会ガイドラインにおいて、「本剤は初回 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 2.2g/日である。」と記載されている。

以上を踏まえ、用法及び用量は、「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。」とした。

添付文書（案）の「使用上の注意」設定根拠

2012年3月改訂（第8版）添付文書より追加・変更した部分について波下線を付けて示した。

【警告】

1. 施設の限定

本剤の使用は致死的不整脈治療の十分な経験のある医師に限り、諸検査の実施が可能で、CCU、ICUあるいはそれに準ずる体制の整った、緊急時にも十分に対応できる施設でのみ使用すること。

2. 患者の限定

致死的不整脈患者で、難治性かつ緊急を要する場合にのみ使用すること。

3. 本剤では新たな不整脈や不整脈の増悪等を含む重篤な心障害が報告されており、ときに致死的な場合もあるので、CCU、ICU等で心電図及び血圧の連続監視下で使用する。なお、血圧については可能な限り動脈内圧を連続監視することが望ましい。

4. 本剤投与後24時間以内に重篤な肝機能障害が生じ、肝不全や死亡に至る場合もある（海外症例の副作用報告）ので、患者の状態を慎重に観察するなど、十分に注意すること。[「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用」の項参照]

[設定根拠]

変更なし

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 洞性徐脈、洞房ブロック、重度伝導障害（高度な房室ブロック、二束ブロック又は三束ブロック）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〔洞停止のリスクがある。〕

2. 循環虚脱又は重篤な低血圧のある患者（血行動態不安定な心室細動又は心室頻拍発作発現中を除く）

3. 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

4. リトナビル、サキナビル、サキナビルメシル酸塩、インジナビル硫酸塩エタノール付加物、ネルフィナビルメシル酸塩、クラス Ia 及びクラス III（ソタロール、ニフェカラン）の抗不整脈薬、ベプリジル塩酸塩水和物、スパルフロキサシン、モキシフロキサシン塩酸塩、エリスロマイシン（注射剤）、ペンタミジンイセチオン酸塩、トレミフェンクエン酸塩、テラプレビル又はフィンゴリモド塩酸塩を投与中の患者〔「3. 相互作用」の項参照〕

5. 重篤な呼吸不全のある患者

ただし、心停止時はこの限りでない。

[設定根拠]

患者は心停止の状態にあり、禁忌を適用すべきでないことから、英国添付文書、仏国添付文書及びCCDSに準じて設定した。

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

- | |
|--|
| 1. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
2. 甲状腺機能障害又はその既往歴のある患者 [甲状腺機能障害を増悪させることがある] |
|--|

[設定根拠]

変更なし

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

<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>
--

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. 注射部位反応を避けるため、可能な限り本剤は中心静脈より点滴により投与すること。また、投与には容量型の持続注入ポンプを用いること。 [「2. 重要な基本的注意」の項参照]2. 初期急速投与及び追加投与時は、1 アンプル（3 mL）から本剤 2.5 mL を注射筒で抜き取り調製すること。3. 継続投与に関し、国内においては最長 7 日間までの投与経験しかなく、継続投与の期間については十分注意すること。4. 追加投与に関し、国内においては 3 回までの投与経験しかなく、追加投与については十分注意すること。5. 低体重の患者及び高齢者では血圧の変動を来しやすいと考えられるため、これらの患者に投与する場合には減量又は投与速度の調節を考慮すること。 |
|---|

[設定根拠]

変更なし

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 低血圧及び非代償性心筋症のある患者
- (2) 重篤な心不全のある患者〔心不全を増悪させるおそれがある。〕
- (3) 心電図上 QT 延長の見られる患者〔活動電位持続時間延長作用により、心電図上 QT 時間を過度に延長させるおそれがある。〕
- (4) 間質性肺炎、肺炎、肺線維症のある患者及び肺拡散能の低下した患者並びに肺に既往歴のある患者〔重篤な肺障害を増悪させるおそれがある。〕
- (5) 重篤な肝、腎機能低下のある患者〔肝、腎機能を悪化させるおそれがある。〕
- (6) 低体重の患者〔〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照〕
- (7) 高齢者〔〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「5. 高齢者への投与」の項参照〕

〔設定根拠〕

変更なし

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与に際しては、副作用に十分留意し（「4. 副作用」の項参照）、頻回に患者の状態を観察すること。
- (2) 本剤の初期急速投与時及びボラス投与時には、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。さらにボラス投与時には、心拍再開後の徐脈の発現にもあわせて注意すること。
- (3) 本剤投与後 24 時間以内に重篤な肝機能障害が生じ、肝不全や死亡に至るおそれがあるので、本剤投与開始後より AST（GOT）及び ALT（GPT）等の肝機能の慎重なモニタリングを行い、異常が認められた場合には、減量あるいは投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、追加投与あるいは継続投与の有無に関わらず、投与開始から 3 日間は 1 日 2 回以上の頻度で肝機能のモニタリングを実施すること。〔【警告】、「4. 副作用」の項参照〕
- (4) 不整脈停止後は心電図の連続監視下で患者の状態を十分に観察しながら徐々に経口剤に切り替える等の方法で、出来るだけ速やかに経口投与による維持療法に切り替えること。
- (5) 甲状腺機能障害がある患者又は既往歴のある患者は可能であれば本剤投与開始前に甲状腺機能検査を実施すること。
- (6) 本剤と全身麻酔を併用した場合、ハロゲン化吸入麻酔薬の心筋抑制因子及び伝導障害に対する感受性が高くなると考えられること、また、アトロピンが不奏効の徐脈、低血圧、伝導障害、心拍出量低下といった潜在的に重度の合併症が報告されている。さらに、非常にまれであるがときに高酸素濃度との関係と考えられる致命的な急性呼吸窮迫症候群が認められていることから、本剤と全身麻酔を併用する場合には、厳密な周術期モニタリングを行うこと。また、手術前に患者が本剤を投与されていることを麻酔医に連絡すること。
- (7) 本剤の点滴静注による投与には必ず容量型の持続注入ポンプを使用すること。本剤溶液の表面特性の変化により、液滴サイズが縮小することがあり、滴下型の注入セットを用いた場合、過少投与となるおそれがある。また、注射部位反応を避けるため、可能な限り本剤は中心静脈より投与すること。
- (8) Brugada 症候群及びカテコラミン誘発性多形性心室頻拍に対する本剤の効果は確認されていない。

[設定根拠]

(2)については、ボラス投与時の血圧低下と徐脈に注意する必要があることから設定した。

(7)については、持続注入ポンプは点滴静注時に使用することから記載を明確にした。

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。また、本剤の半減期が長いことから、薬物相互作用は併用薬だけでなく、本剤中止後に使用される薬剤についても注意すること。 [【薬物動態】の項参照]

[設定根拠]

変更なし

1.8 添付文書（案）
AMD iv CPR-アミオダロン塩酸塩

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

ただし、心停止時はこの限りでない。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リトナビル ノービア サキナビル フォートベイス サキナビルメシル酸塩 インビラーゼ インジナビル硫酸塩エタノール付加物 クリキシパン	重篤な副作用（不整脈等）を起こすおそれがある。	左記薬剤の CYP3A4 に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が大幅に上昇するおそれがある。
ネルフィナビルメシル酸塩 ピラセプト	重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象（QT 延長、Torsades de pointes 等の不整脈や持続的な鎮静等）を起こすおそれがある。	
クラス Ia 抗不整脈薬 プロカインアミド キニジン 等 クラス III 抗不整脈薬 ソタロール （ソタコール） ニフェカレント （シンビット） ベプリジル塩酸塩水和物 ベプリコール	併用により Torsades de pointes を起こすことがある。	併用により QT 延長作用が相加的に増加することがある。
エリスロマイシン（注射剤） 注射用エリスロシン ペンタミジンイセチオン酸塩 ベナンボックス	併用により Torsades de pointes のリスクが増加する。	
スバルフロキサシン スバラ モキシフロキサシン塩酸塩 アベロックス	QT 延長、心室性不整脈を起こすことがある。	
トレミフェンクエン酸塩 フェアストン	QT 延長を増強し、心室性頻拍（Torsades de pointes を含む）等を起こすおそれがある。	
テラブレビル テラビック	重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象（不整脈等）を起こすおそれがある。	併用により、本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇し、作用の増強や相加的な QT 延長を起こすおそれがある。
フィンゴリモド塩酸塩 イムセラ ジレニア	併用により Torsades de pointes 等の重篤な不整脈を起こすおそれがある。	フィンゴリモド塩酸塩の投与により心拍数が低下するため、併用により不整脈を増強するおそれがある。

[設定根拠]

患者は心停止の状態にあり、禁忌を適用すべきでないことから、英国添付文書、仏国添付文書及び CCDS に準じて設定した。

1.8 添付文書（案）
AMD iv CPR-アミオダロン塩酸塩

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
PDE5 阻害薬 バルデナフィル シルデナフィル	QT 延長を起こすことがある。	併用により QT 延長作用が相加的に増加すると考えられる。
抗凝固剤 ワルファリン	プロトロンビン時間の延長、重大な又は致死的な出血が生じることが報告されている。	本剤による CYP2C9 阻害が考えられる。
ダビガトランエテキシラートメタンシルホン酸塩	本薬の経口剤では、血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強することが報告されている。	本薬の経口剤において、ダビガトランの血中濃度を上昇させるとの報告がある。
P 糖蛋白を基質とする Xa 阻害剤 エドキサバントシル酸塩水和物	血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強することが報告されている。	本剤による P 糖蛋白阻害が考えられる。
ジゴキシン	ジゴキシン血中濃度が上昇し、臨床的な毒性（洞房ブロック、房室ブロック、憂鬱、胃腸障害、精神神経障害等）を生じることが報告されているため、本剤の投与を開始するときはジギタリス治療の必要性を再検討し、ジギタリス用量を 1/2 に減量するか又は投与を中止すること。	本剤による腎外クリアランスの低下、消化管吸収の増加が考えられる。
CYP3A4 で代謝される薬剤 シクロスポリン タクロリムス ジヒドロエルゴタミン エルゴタミン トリアゾラム ミダゾラム 等	左記薬剤の血中濃度を上昇させるとの報告がある。	本剤による CYP3A4 阻害が考えられる。
フレカイニド アブリンジン		本剤による CYP2D6 阻害が考えられる。
テオフィリン		本剤による CYP1A2 阻害が考えられる。
フェニトイン	フェニトインの血中濃度上昇による精神神経障害があらわれることがある。観察を十分に行い、過量投与の症状があらわれた場合には速やかにフェニトイン投与量を減らすこと。	本剤による CYP2C9 阻害が考えられる。
CYP3A4 で代謝される HMG - CoA 還元酵素阻害剤 シンバスタチン 等	併用により筋障害のリスクが増加するとの報告がある。	本剤による CYP3A4 阻害により、血中濃度が上昇することがある。
リドカイン	洞停止、洞房ブロックを発現したとの報告がある。	本剤による洞結節の相加的抑制、代謝阻害が考えられる。
β 遮断薬 メトプロロール プロプラノロール	徐脈、心停止を発現したとの報告がある。	本剤がメトプロロール、プロプラノロールの肝代謝を抑制し、初回通過効果を低下させることが考えられる。
Ca - 拮抗剤 ジルチアゼム ベラパミル	心停止、房室ブロックを発現したとの報告がある。	本剤はこれらの薬剤との併用で洞房と房室結節伝導を遅延させ、心筋収縮力を相加的に低下させることが考えられる。
フェンタニル	血圧低下、徐脈を発現したとの報告がある。	本剤とフェンタニルには、血圧低下、徐脈作用があり併用により作用が増強されることが考えられる。

1.8 添付文書（案）

AMD iv CPR-アミオダロン塩酸塩

全身麻酔剤	ハロゲン化吸入麻酔薬の心筋抑制因子及び伝導障害に対する感受性が高くなることもあり、また、アトロピンが不奏効の徐脈、低血圧、伝導障害、心拍出量低下といった潜在的に重度の合併症が報告されている。さらに、非常にまれであるがときに致命的な急性呼吸窮迫症候群が通常手術直後に認められている。	機序不明。
局所麻酔剤	心機能抑制作用が増強するおそれがあるので、心電図検査等によるモニタリングを行うこと。	併用により作用が増強されることが考えられる。
低カリウム血症を起こす薬剤 利尿剤 副腎皮質ステロイド剤 アムホテリシン B ACTH（テトラコサクチド）	Torsades de pointes を起こすことがある。	機序不明。 低カリウム血症が惹起された場合、本剤の QT 延長作用が増加されることが考えられる。
セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウにより本剤の代謝酵素が誘導され、代謝が促進されることが考えられる。

[設定根拠]

変更なし

4. 副作用

承認時：総症例 47 例中、副作用は 35 例（74.5 %）に認められた。主な副作用は、血圧低下 7 例（14.9 %）、血中甲状腺刺激ホルモン増加及び心電図 QT 延長各 5 例（10.6 %）、不眠症 4 例（8.5 %）、血中ビリルビン増加、心不全及び徐脈各 3 例（6.4 %）であった。

[設定根拠]

変更なし

(1) 重大な副作用

- 1) 間質性肺炎（頻度不明^{注1)}）…間質性肺炎があらわれることがあり、致死的な場合もある。胸部レントゲン検査や胸部 CT 検査にて異常陰影が出現した場合、また咳、呼吸困難及び捻髪音等が認められた場合には上記副作用を疑い、投与を中止し、必要に応じてステロイド療法等の適切な処置を行うこと。
- 2) 肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全（頻度不明^{注2)}）…AST（GOT）、ALT（GPT）の著しい上昇等を伴う肝炎等の重篤な肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量あるいは投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、肝不全や死亡に至った例も報告されている。
- 3) 既存の不整脈の重度の悪化、Torsades de pointes、心停止（頻度不明^{注2)}）、血圧低下（14.9 %）、徐脈（6.4 %）、心不全（6.4 %）…既存の不整脈を重度に悪化させることがあるほか、Torsades de pointes、心不全、徐脈からの心停止、完全房室ブロック、血圧低下及び徐脈があらわれることがあるので、心電図の連続監視を十分に行い、異常が認められた場合は、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 4) 甲状腺機能亢進症（頻度不明^{注1)}）…甲状腺機能亢進症があらわれることがあるので、必要に

1.8 添付文書（案）
AMD iv CPR-アミオダロン塩酸塩

応じ甲状腺機能検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注 1) 自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

注 2) 海外の自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

[設定根拠]

変更なし

(2) その他副作用

	10 %以上	10 %未満～5 %以上	5 %未満
精神神経系		不眠症	
消化器			嘔吐、悪心
全身障害及び投与局所障害			発熱、投与部位反応
循環器	血圧低下、心電図 QT 延長		心房粗動、心室性頻脈、血管障害、低血圧、ほてり
呼吸器			鼻出血
血液			白血球減少
肝臓		血中ビリルビン増加	AST (GOT) 上昇、LDH 上昇
腎臓			尿蛋白
神経障害			頭痛
内分泌系 (甲状腺)	甲状腺機能検査値異常 (rT_3 の上昇、TSHの上 昇及び低下、 T_3 の低下 、 T_4 の上昇及び低下)		

上記副作用のほか海外において以下の副作用が認められている。

急性呼吸窮迫症候群、気管支痙攣、無呼吸、アナフィラキシーショック、血管神経性浮腫、虚脱、発汗、良性頭蓋内圧亢進（偽性脳腫瘍）、血小板減少症、蕁麻疹、背部痛

[設定根拠]

変更なし

5. 高齢者への投与

高齢者では、呼吸機能や肝・腎機能が低下していることが多く、また体重が少ない傾向があるなど、副作用が発現しやすいので、投与に際しては投与量に十分注意するとともに、心電図、胸部レントゲン検査（必要に応じて肺機能検査）等を定期的に行い、患者の状態をよく観察すること。

[設定根拠]

変更なし

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 下記のことが報告されているため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること。
- 1) 妊娠中の経口投与により、新生児に先天性の甲状腺腫、甲状腺機能低下症及び甲状腺機能亢進症を起こしたとの報告がある。
 - 2) 動物実験では催奇形作用は認められていない（ラット、ウサギ）が、胚・胎児発生への影響に関する動物実験（ラット）において、胎児に軽微な体重減少、生存胎児数の減少及び骨化遅延が認められている。
- (2) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。〔ヒトで経口投与により乳汁中への移行が報告されている。〕

[設定根拠]

変更なし

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立されていない。
本剤は、添加物としてベンジルアルコールを含有する（【組成・性状】の項参照）。添加物のベンジルアルコールを含有する静注薬を投与後の新生児（生後1ヵ月未満）に致死的な「あえぎ症候群」が報告されている。

[設定根拠]

変更なし

8. 過量投与

本剤の過量投与に関する情報は得られていない。
過量投与の場合は、全身支持療法以外に対症療法を施すこと。
アミオダロン塩酸塩とその代謝産物は、いずれも透析不可能である。

[設定根拠]

変更なし

9. 適用上の注意

- (1) 調製時
沈殿を生じるので、生理食塩液と配合しないこと。
- (2) 投与時
 - 1) ポリ塩化ビニル製の輸液セット等の使用を避けること。〔アミオダロン塩酸塩はポリ塩化ビニル製の輸液セット等に吸着する。また、可塑剤として DEHP [di - (2 - ethylhexyl) phthalate] を含むポリ塩化ビニル製の輸液セット等を使用した場合 DEHP が溶出する。〕
 - 2) 同一のラインで他剤を注入しないこと。
 - 3) 同一のシリンジで他剤を混合しないこと。

[設定根拠]

- 3) については、仏国添付文書及び CCDS に準じて設定した。

10. その他の注意

国内経口投与において、ペースメーカー使用中の患者で心臓ペースング閾値が上昇したとの報告がある。また、植込み型除細動器（ICD）を使用中の患者で、ICD の治療対象の不整脈が発現したが、本剤の徐拍化作用により不整脈が検出されず ICD による治療が行われなかったとの報告がある。

[設定根拠]

変更なし



サノフィ・アベンティス株式会社

アンカロン注[®] 150

1.9 一般的名称に係る文書

Total number of pages: 2

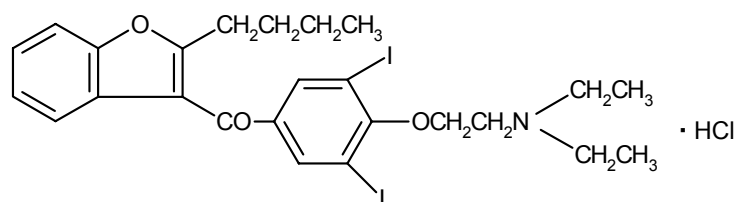
1 JAN

平成 2 年 3 月 27 日の医薬品名称調査会で報告され、平成 2 年 9 月 26 日付薬審 1 第 19 号により JAN 日本名及び英名が通知された。

平成 19 年 8 月 6 日付「我が国における医薬品の一般的名称の変更について（その 1）」（薬食審査発第 0806001 号）において JAN 日本名が塩酸アミオダロンからアミオダロン塩酸塩に変更された。

JAN:	(日本名)	アミオダロン塩酸塩	(英名)	amiodarone hydrochloride
化学名:	(日本名)	2-ブチル-3-ベンゾフラニル 4-[2-(ジエチルアミノ)エトキシ]-3,5-ジヨードフェニル ケトン 塩酸塩		
	(英名)	2-buty1-3-benzofuranyl 4-[2-(diethylamino)ethoxy]-3,5-diiodophenyl ketone hydrochloride		

構造式 :



2 r-INN

amiodarone

(Rec. INN : List 7, WHO Chronicle 1967, Vol. 21)



薬 審 1 第19号

平成2年 9月26日

各都道府県衛生主管部(局)長 殿

厚生省薬務局審査第一課長

厚生省薬務局生物製剤課長

医薬品の一般的名称について(通知)

今般、医薬品の一般的名称を新たに下記のとおり定めたので、御了知の上関係方面に周知方御配慮願いたい。

記

受付番号	日 本 名	英 名
63-27	ミリモスチム	mirimostim
1-24	ボグリスタット	voglistat
1-49※	セフプロジル	cefprozil
1-61	エポエチンガンマ (遺伝子組換え)	epoetin gamma (genetical recombination)
2-1	メピセデマイシン	mepisedemysin
2-4※	フレロキサシン	fleroxacin

2-5*	メシル酸ベルゴリド	pergolide mesilate
2-6※	クロルスロン	clorsuron
2-8*	塩酸ミナプリン	minaprine hydrochloride
2-12*	塩酸アミオダロン	amiodarone hydrochloride
2-13*	メロペネム 三水和物	meropenem trihydrate
2-14	テボロキシム テクネチウム (^{99m}Tc)	technetium(^{99m}Tc)teboroxime
2-18※	イオキシラン	ioxilan

※は、それ自身がWHO国際一般的名称において通知されているものである。

*は、そのフリー体がWHO国際一般的名称において通知されているものである。

なお、平成元年5月30日 薬審1第15号で通知した 63-10 プロアミビド proanipide を レバミビド rebamipide に、平成2年1月22日 薬審1第2号で通知した 1-37 ホステアビン fosteabine を ホステアビン ナトリウム fosteabine sodium にそれぞれ改める。



サノフィ・アベンティス株式会社

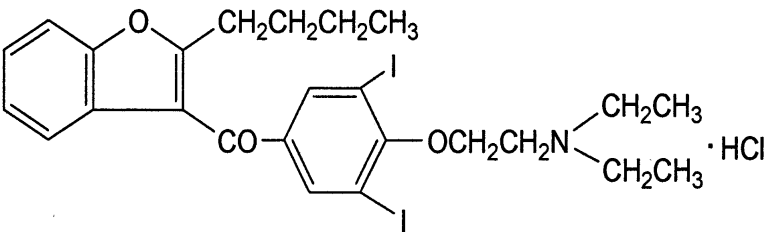
アンカロン注[®] 150

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

Total number of pages: 5

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

(現行)

化学名・別名	2-ブチル-3-ベンゾフラニル 4-[2-(ジエチルアミノ)エトキシ]-3,5-ジヨードフェニル ケトン (別名 アミオダロン), その塩類及びそれらの製剤
構造式	 <p>$C_{25}H_{29}I_2NO_3 \cdot HCl$: 681.78</p>
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
用法・用量	<p>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。</p> <p>1. 投与方法 (48 時間まで)</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(3) 維持投与：17 mL/時の速度で合計 42 時間投与する。</p> <p>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。</p> <p>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)。</p> <p>2. 追加投与</p> <p>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。</p>

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
AMD iv CPR - アミオダロン塩酸塩

	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）。					
劇薬等の指定	毒劇	毒薬：原体・製剤	指定	原体・製剤	処方せん	原体・製剤
市販名及び有効成分・分量	原体：アミオダロン塩酸塩 製剤：アンカロン注 150（1 アンプル(3 mL)中、日局アミオダロン塩酸塩 150 mg 含有）					
毒性	反復投与					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	ラット	1 ヶ月	静脈 (24h/day)	0, 9, 18, 36	<9	赤血球パラメータの低下, T4 低下, T3/T4 比増加, 肝類洞壁細胞の肥厚, AST 上昇, LDH 上昇, ALP 上昇, 投与部位に空洞形成を伴う肉芽組織の増生と炎症性細胞の浸潤
	イヌ	1 ヶ月	静脈 (約 5 分間)	0, 7.5, 15, 30, 60	15	60mg/kg/day 群 3 例が死亡又は安楽死, 血圧低下, 心拍数減少, PR 間隔・QT 間隔延長, T 波振幅増加, T4 増加, T3/T4 比低下, 甲状腺重量の増加, 甲状腺の濾胞上皮の腫大あるいは濾胞コロイドの増加, 肝臓重量の増加, 総コレステロール値上昇, 胆汁うっ滞, 投与部位血管周囲の出血, 投与部位血管周囲に化膿性浸潤と線維化
	ヒヒ	1 ヶ月	静脈 (約 5 分間)	0, 12.5, 25, 50	<12.5	12.5 mg/kg/day 群で 1 例, 50 mg/kg/day 群で 2 例死亡・2 例安楽死, QT 間隔の延長を伴う心拍数の低下傾向, T4 増加, 甲状腺重量の増加, 甲状腺の濾胞上皮の腫大あるいは濾胞コロイドの増加, 肝臓重量の増加, 投与部位の膿瘍・壊死・浮腫
	ウサギ	6 週間	静脈 (急速)	0, 5, 10, 25	<5	投与部位で浮腫・線維化, 赤血球数・ヘモグロビン量減少,総コレステロール増加, 総脂質増加, 肝臓白斑及び硬変
副作用	承認時：総症例 47 例中、副作用は 35 例（74.5%）に認められた。主な副作用は、血圧低下 7 例（14.9%）、血中甲状腺刺激ホルモン増加及び心電図 QT 延長各 5 例（10.6%）、不眠症 4 例（8.5%）、血中ビリルビン増加、心不全及び徐脈各 3 例（6.4%）であった。					
会社	製造販売：サノフィ株式会社					

(変更)

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	<p>○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</p> <p>○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</p>
用法・用量	<p>○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</p> <p>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。</p> <p>1. 投与方法（48 時間まで）</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(3) 維持投与：17 mL/時の速度で合計 42 時間投与する。</p> <p>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。</p> <p>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）。</p> <p>2. 追加投与</p> <p>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。</p> <p>3. 継続投与（3 日以降）</p> <p>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）。</p>

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
AMD iv CPR - アミオダロン塩酸塩

	<p>○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</p> <p><u>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。</u></p>			
劇薬等の指定				
市販名及び有効成分・分量				
毒性	急性	LD ₅₀ (mg/kg)		
	動物種	経口	腹腔	静脈
	マウス ♂	>3000	450	
	♀	>3000	450	
	ラット ♂	>3000	610	170 (概略の致死量 120)
	♀	>3000	610	175 0 (概略の致死量 120)
	イヌ ♂	>5000		致死量約 100
	♀	>5000		致死量約 100
副作用				
会社				



サノフィ・アベンティス株式会社

アンカロン注150

1.12 添付資料一覧

第3部の添付資料

該当資料なし

第4部の添付資料

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.1.1-1	The effect of amiodarone on the ventricular fibrillation threshold	Chen BP., White CM, Fan C, Kluger J, Chow MSS.	Report presented in 1999	Hartford Hospital	Pharmacotherapy 1999; 19: 832-7.	参考資料
4.2.1.1-2	Time course of fibrillation and defibrillation thresholds after an intravenous bolus of amiodarone — an experimental study	Tsagalou EP, Anastasiou-Nana MI, Charitos CE, Siafakas CX, Drakos SG, Ntalianis A. et al.	Report presented in 2004	Univ of Athens School of Medicine	Resuscitation 2004; 61: 83-9.	参考資料

4.2.1.2 副次的薬理試験（該当なし）

4.2.1.3 安全性薬理試験（該当なし）

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験（該当なし）

4.2.2 薬物動態試験（該当なし）

4.2.3 毒性試験（該当なし）

4.3 参考文献（該当なし）

第5部の添付資料

5.2 全臨床試験一覧表

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書（該当なし）

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書（該当なし）

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書（該当なし）

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書（該当なし）

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.5.1-1	院外心室細動でのアミオダロン・ニフェカレント・リドカインの除細動効果	伊藤 博, 五十嵐正樹, 坪田 貴也, 木内 俊介, 藤井 悠一郎, 吉原 克則	2001年8月～2008年12月	日本	心臓. 2010; 42 (suppl 2): 78-81	参考資料
5.3.5.1-2	目撃者ありの院外心肺停止に対するアミオダロン静注症例の検討	早川 桂, 岡野 尚弘, 矢野 博子, 熊谷 純一郎, 鈴木 聖也, 勅使河原 勝伸ら	2008年2月～2010年2月	日本	Prog. Med. 2011; 31 (suppl 1): 722-6	参考資料
5.3.5.1-3	SOS-KANTO研究（アミオダロンvs. ニフェカレント）	田原 良雄	1994年～2009年	日本	循環器内科. 2010; 68 (3): 253-61	参考資料
5.3.5.1-4	心肺蘇生時のアミオダロン投与に関する当院での現状	久保 貞祐, 服部 友紀, 木村 卓二, 南 仁哲, 大野 貴之, 三浦 敏靖ら	2007年10月～2010年7月	日本	Prog. Med. 2011; 31 (suppl 1): 717-21	参考資料
5.3.5.1-5	Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation	Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK, Cummins RO, Doherty AM, Fahrenbruch CE, et al	1994年11月～1997年2月	米国	N Engl J Med. 1999 Sep 16; 341 (12): 871-8	参考資料
5.3.5.1-6	Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation	Dorian P, Cass D, Schwartz B, Cooper R, Gelaznikas R, Barr A	1995年11月～2001年4月	カナダ	N Engl J Med. 2002 Mar 21; 346 (12): 884-90	参考資料

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.5.2-1	心室細動による院外心肺停止症例に対するアミオダロンの使用経験	松尾 邦浩, 町田 稔, 村山 貴裕, 朔啓二郎, 石倉 宏恭	2007年8月～2010年7月	日本	Prog. Med. 2011; 31 (suppl 1): 713-6	参考資料

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書（該当なし）

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書（該当なし）

1.12 添付資料一覧
AMD iv CPR-アミオダロン塩酸塩

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.6-1	アンカロン®注150使用成績調査においてアンカロン®注を心肺蘇生に使用した症例の集計	サノフィ・アベンティス株式会社	2007年6月～2010年11月	日本	社内資料	参考資料

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録（該当なし）

5.4 参考文献

資料番号	第五部参考文献
5.4-1	児玉逸雄. アミオダロンの薬理作用. JPN. J. Electrocardiology. 2002; 22: 67-76
5.4-2	Cummins RO, Chamberlain DA, Abramson NS, Allen M, Baskett PJ, Becker L, et al. Recommended Guidelines for Uniform Reporting of Data From Out-of-Hospital Cardiac Arrest: The Utstein Style. Circulation. 1991 Aug; 84(2): 960-75
5.4-3	Nichol G, Stiell IG, Laupacis A, Pham B, De Maio VJ, Wells GA. A Cumulative Meta-Analysis of the Effectiveness of Defibrillator-Capable Emergency Medical Services for Victims of Out-of-Hospital Cardiac Arrest. Ann Emerg Med. 1999 Oct; 34(4 pt 1): 517-25.
5.4-4	Valenzuela TD, Roe DJ, Cretin S, Spaite DW, Larsen MP. Estimating Effectiveness of Cardiac Arrest Interventions: A Logistic Regression Survival Model. Circulation. 1997 Nov 18; 96(10): 3308-13.
5.4-5	Holmberg M, Holmberg S, Herlitz J. The Problem of Out-of-Hospital Cardiac-Arrest Prevalence of Sudden Death in Europe Today. Am J Cardiol. 1999; 83: 88D-90D.
5.4-6	Fredriksson M, Herlitz J, Nichol G. Variation in Outcome in Studies of Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Review of Studies Conforming to the Utstein Guidelines. Am J Emerg Med. 2005 Jul; 21(4): 276-81.
5.4-7	Myerburg RJ, Velez M, Fenster J, Rosenberg DG, Castellanos A. Community-Based Responses to Impending or Actual Cardiac Arrest and Advances in Post-Cardiac Arrest Care. J Interv Card Electrophysiol. 2003; 9: 189-202.
5.4-8	Herlitz J, Bang A, Gunnarsson J, Engdahl J, Karlson BW, Lindqvist J, et al. Factors associated with survival to hospital discharge among patients hospitalised alive after out of hospital cardiac arrest: change in outcome over 20 years in the community of Göteborg, Sweden. Heart. 2003; 89: 25-30.
5.4-9	Ochi RP, Goldenberg IF, Almquist A, Pritzker M, Milstein S, Pedersen W, et al. Intravenous Amiodarone for the Rapid Treatment of Life-Threatening Ventricular Arrhythmias in Critically Ill Patients with Coronary Artery Disease. Am J Cardiol. 1989 Sep 15; 64: 599-603.
5.4-10	Williams ML, Woelfel A, Cascio WE, Simpson RJ, Gettes LS, Foster JR. Intravenous Amiodarone during Prolonged Resuscitation from Cardiac Arrest. Annals of Internal Medicine. 1989 May 15; 110(10): 839-42.
5.4-11	Nalos PC, Ismail Y, Pappas JM, Nyitray W, DonMichael TA. Intravenous amiodarone for short-term treatment of refractory ventricular tachycardia or fibrillation. Am Heart J. 1991 Dec; 122(6): 1629-32.
5.4-12	7C: A Guide to the International ACLS Algorithms. Circulation 2000; 102(suppl I): I-142-57.
5.4-13	2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 7.2: Management of Cardiac Arrest. Circulation. 2005; 112: IV-58-66.
5.4-14	Nolan JP, Deakin CD, Soar J, Böttiger BW, Smith G. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2005 Section 4. Adult advanced life support. Resuscitation 2005; 67S1: S39-86.
5.4-15	Neumar RW, Otto CW, Link MS, Kronick SL, Shuster M, Callaway CW, 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.
5.4-16	Deakin CD, Nolan JP, Soar J, Sunde K, Koster RW, Smith GB, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010. Section 4. Adult advanced life support. Resuscitation. 2010; 81: 1305-52.

1.12 添付資料一覧

AMD iv CPR-アミオダロン塩酸塩

5.4-17	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. 2009; 73(Suppl III) 1361-456.
5.4-18	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. ヘルス出版; 第2章成人の二次救命処置(ALS)[1]心停止アルゴリズム:47-52.
5.4-19	Chapter 267 Cardiovascular Collapse, Cardiac Arrest, and Sudden Cardiac Death. Harrison's Principles of Internal Medicine. 2008 17th ed.: 1711-2.
5.4-20	American Heart Association(著者), 日本ACLS協会(監修), 日本循環器学会(監修). ACLSプロバイダーマニュアル(日本語版) AHAガイドライン2005準拠. 2008. シナジー; Part 4 ACLSコアケース, VF/無脈性VTケース:40-51
5.4-21	Kodama I, Kamiya K, Toyama J. Amiodarone: ionic and cellular mechanisms of action of the most promising class III agent. Am J Cardiol 1999; 84:20R-8R.
5.4-22	Singh BN. Antiarrhythmic actions of amiodarone: a profile of a paradoxical agent. Am J Cardiol 1996; 78 (suppl 4A): 41-53.
5.4-23	Chen BP, White CM, Fan C, Kluger J, Chow MSS. The effect of amiodarone on the ventricular fibrillation threshold. Pharmacotherapy 1999;19:832-7.
5.4-24	Tsagalou EP, Anastasiou-Nana MI, Charitos CE, Siafakas CX, Drakos SG, Ntalianis A, et al. Time course of fibrillation and defibrillation thresholds after an intravenous bolus of amiodarone - an experimental study. Resuscitation 2004; 61:83-89.
5.4-25	神谷香一郎. アミオダロン静注薬の作用機序について. Jpn.J.Electrocardiology 2010; 30:337-43.
5.4-26	Chow MSS, Ronfeld RA, Ruffett D, Fieldman A. Lidocaine pharmacokinetics during cardiac arrest and external cardiopulmonary resuscitation. Am Heart J. 1981; 102: 799-801.
5.4-27	志賀 剛, 笠貫 宏, 田中 孝典, 浦江 明憲. 日本人における体内薬物動態 -国内第 I 相臨床試験-. Prog.Med. 2008; 28(suppl 1): 667-70.
5.4-28	Anastasiou-Nana MI, Nanas JN, Alexopoulos G, Karli JN, Margari ZJ, Agapitos E, et al. Amiodarone concentration in human myocardium after rapid intravenous administration. Cardiovasc Drugs Ther 1999;13:265-70.
5.4-29	Chow MSS. Intravenous amiodarone: Pharmacology, pharmacokinetics, and clinical use. Ann Pharmacother. 1996;30:637-43.
5.4-30	Hohnloser SH, Meinertz T, Dammacher T, Steiert K, Jahnchen E, Zehender M, et al. Electrocardiographic and antiarrhythmic effects of intravenous amiodarone: results of a prospective, placebo-controlled study. Am Heart J 1991;121(1):89-95.
5.4-31	Harris L, Roncucci R. MEDSI, 1986- Chapter 3: Clinical Pharmacology: 100-136.
5.4-32	Kowey PR, Marinchak RA, Rials SJ, Filart RA. Intravenous Amiodarone. J Am Coll Cardiol 1997;29:1190-8.
5.4-33	Kosinski EJ, Albin JB, Young E, Lewis SM, Leland Jr. OS. Hemodynamic effects of intravenous amiodarone. J Am Coll Cardiol 1984;4:565-70.
5.4-34	Cheung AT, Weiss SJ, Savino JS, Levy WJ, Augoustides JG, Harrington A, et al. Acute circulatory actions of intravenous amiodarone loading in cardiac surgical patients. Ann Thorac Surg 2003;76:535-41.

添付すべき資料がない項目リスト

第2部 CTDの概要（サマリー）

CTD番号・項目名
2.3 品質に関する概括資料
2.6.4 薬物動態試験の概要文
2.6.5 薬物動態試験概要表
2.6.6 毒性試験の概要文
2.6.7 毒性試験概要表

第3部 品質に関する文書

CTD番号・項目名
3 品質に関する文書

第4部 非臨床試験報告書

CTD番号・項目名
4.2.1.2 副次的薬理試験
4.2.1.3 安全性薬理試験
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2 薬物動態試験
4.2.3 毒性試験
4.3 参考文献

第5部 臨床試験報告書

CTD番号・項目名
5.3.1 生物薬剤学試験報告書
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書
5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録