



サノフィ・アベンティス株式会社

アンカロン[®]注 150

2.5 臨床に関する概括評価

Total number of pages: 48

目 次

1	製品開発の根拠	8
1.1	開発（効能・効果追加）の経緯	8
1.2	アミオダロン塩酸塩の薬理学的分類	8
1.3	心室性不整脈に起因する心停止の発現状況とその治療現状	8
1.3.1	心室性不整脈に起因する心停止について	8
1.3.2	海外における心停止の発現状況及びその治療現状	9
1.3.3	国内における心停止の発現状況とその治療現状	10
1.4	ガイドライン、教科書におけるアミオダロンの位置づけ	10
1.4.1	海外のガイドラインにおけるアミオダロンの位置づけ	10
1.4.1.1	海外のガイドライン	10
1.4.1.2	国内のガイドライン	13
1.4.1.3	国内外のガイドラインに基づくアミオダロンの有用性	15
1.4.2	教科書におけるアミオダロンの位置づけ	16
1.4.3	海外の教科書	16
1.4.4	国内の教科書	16
1.5	開発の経緯について	17
1.5.1	国内の承認状況	17
1.5.2	海外主要国の承認状況	18
1.5.3	臨床データパッケージの検討	19
1.5.3.1	臨床試験実施の可否	20
1.5.3.2	日本人心肺停止患者への本剤の使用実績	20
1.5.3.3	臨床データパッケージ	20

2	生物薬剤学に関する概括評価	23
3	臨床薬理に関する概括評価	24
4	有効性の概括評価	25
4.1	個々の臨床報告、臨床試験及び調査の要約	25
4.1.1	国内臨床報告の要約	25
4.1.1.1	松尾らの報告	25
4.1.1.2	伊藤らの報告	26
4.1.1.3	早川らの報告	27
4.1.1.4	田原の報告	28
4.1.1.5	久保らの報告	29
4.1.2	海外臨床試験の要約	30
4.1.2.1	ARREST 試験	30
4.1.2.2	ALIVE 試験.....	31
4.1.3	使用成績調査	31
4.2	試験対象集団	32
4.2.1	年齢及び原疾患.....	32
4.2.2	心肺蘇生法.....	33
4.3	自己心拍再開率、除細動成功率の検討	34
4.4	転帰（生存入院率、生存退院率等）の検討	34
4.5	推奨用法・用量.....	35
4.5.1	国内における投与量	35
4.5.1.1	国内臨床報告	35
4.5.1.2	使用成績調査	36
4.5.2	海外での投与量.....	36
4.5.3	本剤の薬物動態及び国内外の投与量の比較	37
4.5.4	推奨用法・用量のまとめ	37

4.6	有効性のまとめ.....	38
5	安全性の概括評価.....	40
5.1	患者への暴露状況.....	40
5.2	有害事象.....	41
5.3	市販後データ.....	42
5.3.1	国内製造販売後の安全性情報.....	42
5.3.1.1	使用成績調査.....	42
5.3.1.2	国内製造販売後の副作用・感染症症例報告.....	42
5.3.2	海外製造販売後の安全性情報.....	43
6	ベネフィットとリスクに関する結論.....	44
6.1	ベネフィット.....	44
6.2	リスク.....	45
6.3	ベネフィットとリスクを踏まえた臨床上の位置づけ.....	45
6.4	申請する効能・効果及び用法・用量.....	45
7	参考文献.....	47

表 目 次

表 1 - 本剤の国内での承認状況.....	17
表 2 - 本剤の海外主要国での承認状況.....	18
表 3 - 本申請に用いる国内臨床報告、海外臨床試験及び使用成績調査報告.....	22
表 4 - アミオダロンとニフェカラント投与後の自己心拍再開率の比較.....	28
表 5 - アミオダロン投与群と抗不整脈薬非投与群の予後を比較.....	30
表 6 - 本剤の投与量別転帰.....	32
表 7 - 国内臨床報告における心肺蘇生法.....	33
表 8 - 国内臨床報告（院外心停止患者 112 名）における本剤の投与量別患者数.....	35
表 9 - 使用成績調査（院外心停止患者 73 名）における本剤の投与量別患者数.....	36
表 10 - 海外臨床試験における本剤の投与量.....	36
表 11 - 国内臨床報告における本剤の投与量.....	40
表 12 - 海外臨床試験における本剤の投与量.....	41
表 13 - 使用成績調査（院外心停止患者 73 名）における本剤の投与量.....	41
表 14 - 低血圧と徐脈の発現率（ARREST 試験及び ALIVE 試験）.....	42

目 次

図 1 - 無脈性心停止アルゴリズム (AHA ガイドライン 2005 から抜粋)	12
図 2 - 環状の ACLS アルゴリズム (AHA ガイドライン 2010 から抜粋)	13
図 3 - 心停止へのアルゴリズム (日本循環器学会ガイドライン 2009 から抜粋)	15
図 4 - 神経学的予後.....	26
図 5 - 3 群間での除細動成功率の比較	27
図 6 - 3 群間での独歩退院率の比較	27
図 7 - リドカイン、ニフェカレント、アミオダロン投与の予後比較	29
図 8 - 本剤の急速投与開始後の転帰 (用量別)	32

略号と用語の定義

略称、略号	内容
ACLS	二次救命処置 (Advanced cardiac life support)
AED	自動体外式除細動器 (Automated external defibrillator)
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
CI	信頼区間 (Confidence interval)
CPR	心肺蘇生 (Cardiopulmonary resuscitation)
DC	直流式電氣的除細動 (Direct current cardioversion)
EMS	救急医療 (Emergency medical services)
ERC	ヨーロッパ蘇生協議会 (European Resuscitation Council)
HDVT	血行動態不安定な心室頻拍 (Hemodynamic instability Ventricular tachycardia)
ILCOR	国際蘇生連絡協議会 (International Liaison Committee on Resuscitation)
PCPS	経皮的な心肺補助装置 (Percutaneous cardio pulmonary support)
PEA	無脈性電気活動 (Pulseless electrical activity)
ROSC	自己心拍再開 (Return of spontaneous circulation)
VF	心室細動 (Ventricular fibrillation)
VT	心室頻拍 (Ventricular tachycardia)

1 製品開発の根拠

1.1 開発（効能・効果追加）の経緯

アンカロン[®]注 150（アミオダロン塩酸塩注射剤、以下本剤）は2007年1月に「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・効果として承認を得ている。一方、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」でその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、厚生労働省からサノフィ株式会社に対して、本効能・効果の追加に係る本剤の開発要請があった。この要請を受け、サノフィ株式会社では、「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」を既存の効能・効果に追加するため、承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

1.2 アミオダロン塩酸塩の薬理学的分類

アミオダロン塩酸塩は、Vaughan-Williams 分類の第 III 群として分類されている抗不整脈薬である。主な薬理作用は K チャネル遮断作用であり、遅延整流 K 電流抑制による活動電位持続時間の延長が不応期を延長することにより、抗不整脈作用を示す。また、他の純粋な第 III 群薬と異なり、Na チャネル遮断作用（第 I 群薬）、β受容体遮断作用（第 II 群薬）、Ca チャネル遮断作用（第 IV 群薬）による電気生理学的性質も有することから、マルチチャネルブロッカーと位置づけられている(1)。

注射剤である本剤は、フランスで1976年に最初に発売されて以来、世界各国で重篤及び急性不整脈患者を対象に実施され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に対する治療薬の1つとして用いられている。また、2005年以降、フランス、イギリス等で心肺蘇生時の使用に関する効能を取得している。

我が国において本剤は、従来のアミオダロン塩酸塩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する治療薬として開発された。2007年1月26日に「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・効果として承認され、上市された。

1.3 心室性不整脈に起因する心停止の発現状況とその治療現状

1.3.1 心室性不整脈に起因する心停止について

心停止は心臓の機械的な働きの停止であり、検出可能な脈拍がないこと、不応性及び無呼吸（又は死戦期呼吸、喘ぎ呼吸）から確定される(2)。心停止を来たす不整脈は、心室細動（VF）又は無脈

2.5 臨床に関する概括評価 AMD iv CPR - アミオダロン塩酸塩

性心室頻拍（VT）のいずれかであり、急性虚血イベント又は脈拍が触知できない電氣的活動や不全収縮に関与していることが最も多く、進行性心疾患で頻繁に観察され、患者の予後は最も悪い。

心停止から生存する可能性は、除細動までの時間を短縮することだけでなく、心肺蘇生（CPR）までの時間を短縮することにより向上する可能性が示唆されている(3),(4)。Swedish Cardiac Arrest Registryの公表(5)では、除細動が速やかに実施された場合のVT/VF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(4)。さらに、院外心停止に関する報告14報のレビューによると、院外心停止患者の転帰に非常に大きなバラツキがあることは、従来の危険因子（第三者によるCPRの頻度、救急医療出動指令から到着までの時間等）のバラツキだけではなく、おそらく合併症の有無も原因ではないかと考察されている(6)。

1.3.2 海外における心停止の発現状況及びその治療現状

海外では過去20年間に、院外心停止患者の生存率を高めるために、早期の第三者によるCPR、早期の除細動及び挿管や静注薬による高度な生命維持などの努力がなされ(3)、救命の連鎖（chain of survival）のコンセプトが提唱されてきた。また、一般の人への教育及び救急車での自動体外式除細動器（automated external defibrillator: AED）の導入により、救急医療出動指令から治療開始までの時間が短縮された(7)。しかしながら、これらの努力にもかかわらず、1980年から2000年の20年間に於いて、院外心停止患者の生存率はずかしく増加しているにすぎなかった(8)。

VT及びVFによる心停止患者の救急蘇生時にアミオダロン塩酸塩を静脈内投与することの有効性が過去に報告されていたことから(9),(10),(11)、VFによる院外心停止患者に対するアミオダロン注射剤の心肺蘇生に及ぼす効果を検討することを目的に、無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験

（ARREST試験）[Module 5.3.5.1-5]が行われた。本試験は1994～1997年に米国で院外心停止患者を対象に実施され、本剤はプラセボに比し入院までの生存率を有意に改善するという結果が得られた。この結果に基づいて本剤は、心肺蘇生の世界共通ガイドラインであるAHA-ILCOR [American Heart Association-International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) ガイドライン2000](12)で、電氣的除細動抵抗性のVF/VTの第一選択抗不整脈薬として推奨されるに至った。

さらに、心室細動により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、本剤の心肺蘇生に及ぼす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）[Module 5.3.5.1-6]がカナダで実施された。その結果、本剤は、リドカイン塩酸塩注射剤に比べ、入院までの生存率を有意に改善した。これにより本剤は、2005年改訂版の「AHA心肺蘇生と救急心血管治療のためのガイドライン2005」(13)及び「ヨーロッパ蘇生協議会 蘇生ガイドライン2005」(14)で電氣的除細動抵抗性VF/VTの第一選択抗不整脈薬として推奨された。なお、2010年に改訂された同ガイドライン(15),(16)においても同様に推奨されている。

1.3.3 国内における心停止の発現状況とその治療現状

我が国における院外心停止は年間に約 10 万人であり、そのうち 6 万人弱が心原性である。この院外心停止における心原性の割合は欧米と同様ではあるが、その治療状況は異なっている。海外では、先に述べたとおり、2000 年に AHA のガイドラインで本剤が推奨され、リドカイン塩酸塩注射剤の有効性に関する確かなエビデンスはないとされていたものの、我が国の救急医療現場では、リドカイン塩酸塩注射剤のみが使用されてきた。2001 年には、純粋な第Ⅲ群薬であるニフェカラント（注射剤）が、生命に危険のある VF/VT 患者に対して投与可能となり、0.3 mg/kg を 5 分間かけて静脈内投与されるようになった。その後、本剤が 2007 年に VF/VT 患者に対して投与可能となったが、その投与法は 125 mg を 10 分間かけて点滴静注するものであり、救急医療現場での心肺蘇生に適したものではない。

1.4 ガイドライン、教科書におけるアミオダロンの位置づけ

1.4.1 海外のガイドラインにおけるアミオダロンの位置づけ

1.4.1.1 海外のガイドライン

心肺蘇生時の二次救命処置における本剤の位置づけについて、「AHA 心肺蘇生と救急心血管治療のためのガイドライン 2005」(13)及び「ヨーロッパ蘇生協議会 (ERC) 蘇生ガイドライン 2005」(14)の記載を抜粋し、以下に示す。

AHA ガイドライン 2005 から抜粋

(第 7 章 第 2 節 心停止の管理、心停止リズム、VF/無脈性 VT の項)

VF/無脈性 VT がショック 2~3 回と CPR 及び血管収縮薬の投与後も持続する場合は、アミオダロンなどの抗不整脈薬の投与を考慮する (図 1 のボックス 8)。アミオダロンが使用できないときは、リドカインを考慮してもよい。

(第 7 章 第 2 節 心停止の管理、抗不整脈薬 VF と無脈性 VT の項)

アミオダロン

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

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

(中略)

まとめると、CPR、ショック、及び血管収縮薬が奏効しない VF 又は無脈性 VT に対してはアミオダロンを投与してもよい (クラス IIb)。初回投与量は 300 mg を静脈内/骨髄内投与し、これに続いて 150 mg 静脈内/骨髄内投与を 1 回行うことができる。

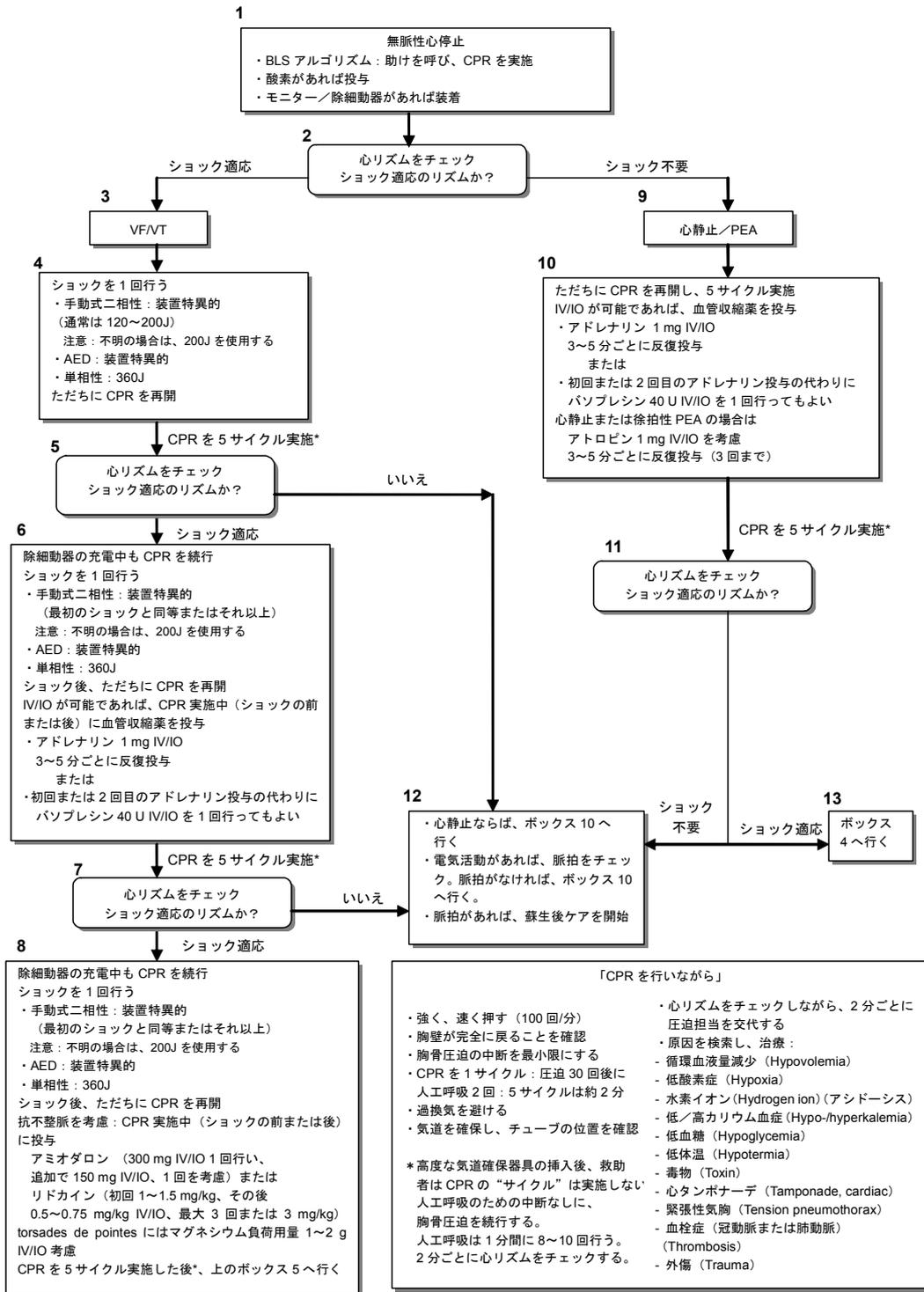
ERC ガイドライン 2005 から抜粋

(4章 成人二次救命、4c. 二次救命アルゴリズム、静注薬 抗不整脈薬の項)

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

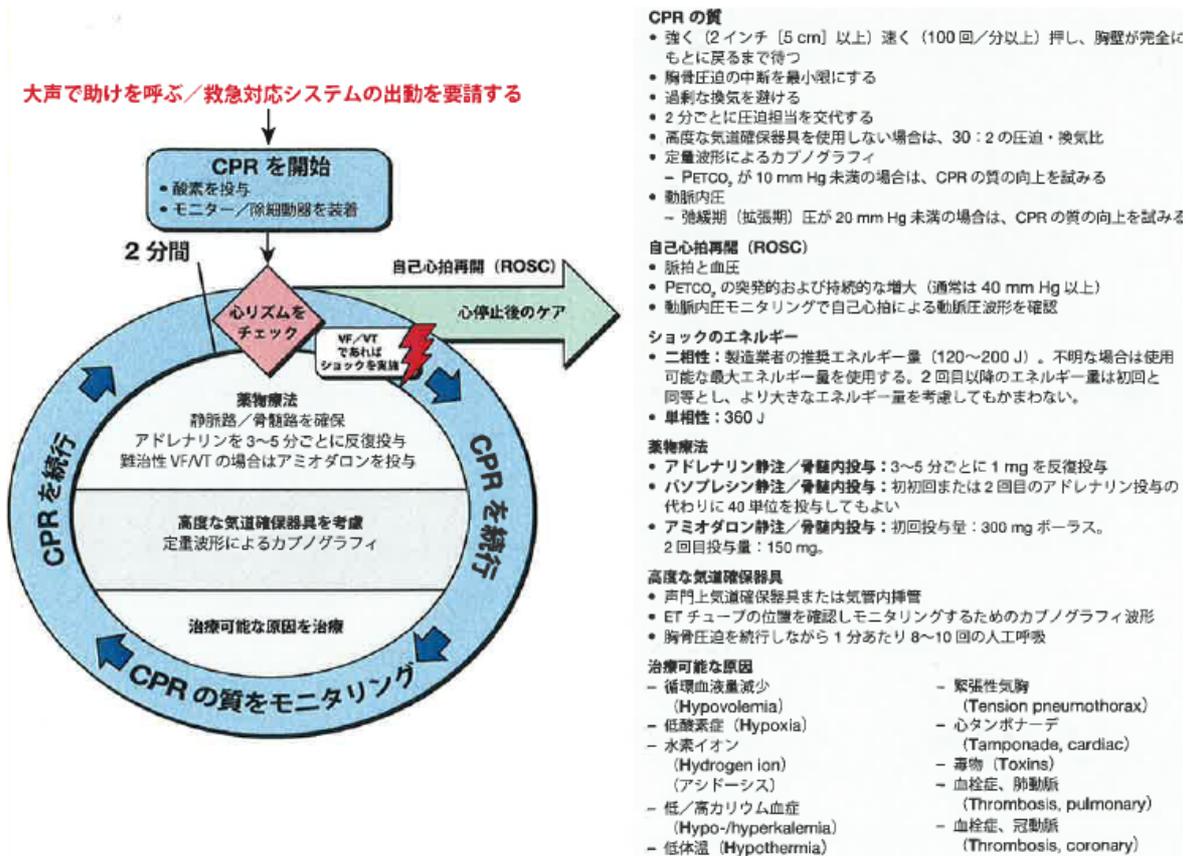
「AHA 心肺蘇生と救急心血管治療のためのガイドライン 2005」(13)における、無脈性心停止の二次救命処置 (ACLS) アルゴリズム (図 1) では、ボックスと矢印で示されたアルゴリズムに、蘇生中に実行される主要な処置が順を追って説明されている。また、2010 年に改訂された最新版「AHA 心肺蘇生と救急心血管治療のためのガイドライン 2010」(15)では、従来のアルゴリズムが簡略化され、中断されない CPR を中心に ACLS を構成すべきである点が強調され環状アルゴリズムが導入された (図 2)。この改訂においても、難治性 VF/VT の心肺蘇生には、アミオダロンを初回投与量 300 mg、2 回目投与量 150 mg で静注/骨髄内にボラス投与すると記載されている。

図 1 - 無脈性心停止アルゴリズム (AHA ガイドライン 2005 から抜粋)



IV: 静注、IO: 骨髄内投与、BLS: 一時救命処置、VF: 心室細動、VT: 心室頻拍、AED: 自動体外式除細動器、PEA: 無脈性電気活動、CPR: 心肺蘇生

図 2 - 環状の ACLS アルゴリズム (AHA ガイドライン 2010 から抜粋)



1.4.1.2 国内のガイドライン

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」(17)が公表され、成人の二次救命処置のVF/無脈性VTへの対応として、アミオダロン初回150~300 mgを静脈路/骨髄路からボーラス投与することが明記された。なお、注記として、本剤が国内においては心停止に対して未承認であること、本剤の用法用量についてはAHAのガイドラインの推奨用量及びVTに対する国内の用量を勘案したことが記載されている。

日本循環器学会ガイドラインから抜粋を以下に示す。

日本循環器学会ガイドラインから抜粋

(Ⅲ 成人の ACLS) 、3 VF/無脈性 VT への対応)

④ VF/ 無脈性 VT のアルゴリズム

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

アミオダロン

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

また、国際蘇生連絡協議会（ILCOR）が2005年に定めたガイドラインでは、前述のとおりアミオダロン 300 mg の急速静注が推奨され、すでに世界標準となっている。2010年10月には、ILCOR-CoSTR 2010 が日本蘇生協議会（JRC）から JRC 蘇生ガイドライン 2010 (18)として公表され、日本においても心停止患者へのアミオダロン 300 mg の急速静注が推奨されることになった。

JRC 蘇生ガイドライン 2010 からの抜粋

(第2章 [1]心停止アルゴリズム、3 二次救命処置 (ALS))

2. 静脈路／骨髄路確保

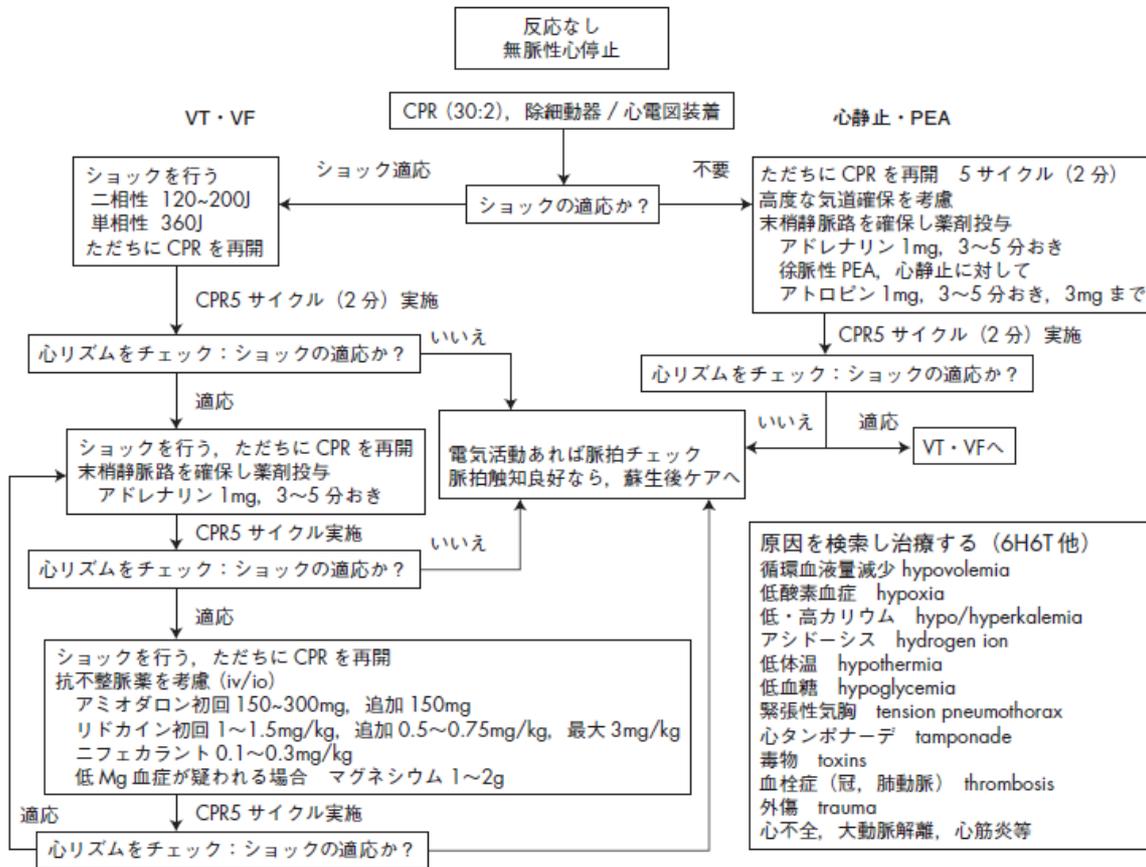
CPR を継続しながら、すみやかに静脈路を確保する。蘇生のための薬剤投与経路を新たに確保する場合は、中心静脈路ではなく、末梢静脈路を第一選択とする。静脈路確保が難しい場合、あるいは静脈路確保に時間を要する場合は骨髄路を確保する。

4. 抗不整脈薬

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

また、日本循環器学会ガイドライン中の二次救命処置における心停止へのアルゴリズムを [図 3](#) に示す。

図 3 - 心停止へのアルゴリズム（日本循環器学会ガイドライン 2009 から抜粋）



1.4.1.3 国内外のガイドラインに基づくアミオダロンの有用性

本剤は、AHA 及び ERC の心肺蘇生ガイドラインで、心肺蘇生時の二次救命処置の第一選択薬としての使用が推奨されており、既に米国、欧州を含めた海外において、本剤の心肺蘇生時の二次救命処置に対する医療上の有用性は確立されている。一方、国内において本剤は、VF 及び血行動態不安定な VT 患者に対する適応はあるものの、承認用法・用量は 125 mg を 10 分かけて静注するとされており、心肺蘇生時の使用には適していない。しかしながら、上述のとおり、世界的なコンセンサスに則り日本のガイドラインにおいても心停止患者へのアミオダロン 300 mg の急速静注が推奨されており、日本人心停止患者の心肺蘇生二次救命においても本剤の効果が期待できる。

1.4.2 教科書におけるアミオダロンの位置づけ

1.4.3 海外の教科書

国際的に標準とされる「Harrison's Principles of Internal Medicine (17th edition, 2008年)」(19)では以下のように記載されている。

(Clinical Characteristics of Cardiac Arrest, Advanced Life support 1712頁)

二次救命処置

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

また、「Cecil Medicine by Lee Goldman (23rd edition, 2007年)」及び「Braunwald's Heart Disease (8th edition, 2007年)」でも同様に記載されている。

一方、救急医療の現場においては、米国心臓協会により ACLS プロバイダーコースが医療従事者を対象に提供され、成人、乳児、小児の一次救命処置及び二次救命処置方法が広められている。この ACLS プロバイダーコースの教科書は、心停止の二次救命処置として、アミオダロン塩酸塩 300 mg 急速投与、追加投与量として 150 mg が推奨されている。

1.4.4 国内の教科書

我が国においては、Harrison's Principles of Internal Medicine (16th edition) の翻訳版が出版され、上記 17 改訂版と同じ内容が記載されている。

また、救急医療の現場では、海外と同様に ACLS プロバイダーコースが提供されている(20)。海外と同様に、心停止の二次救命処置として、アミオダロン塩酸塩 300 mg 急速投与、追加投与量として 150 mg が推奨されている。

1.5 開発の経緯について

1.5.1 国内の承認状況

本剤（アミオダロン塩酸塩注射剤）は、緊急治療を必要とする致死性の心室性不整脈薬として開発され、表 1 に示す効能・効果及び用法・用量にて、2007 年 1 月に製造販売承認を取得した。

表 1 - 本剤の国内での承認状況

国名 承認年	効能・効果	用法・用量
日本 2007 年	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>通常、成人には以下のとおり点滴静注により投与する。</p> <p>なお、症状に応じて適宜増減あるいは追加投与を行う。</p> <p>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 125mg（2.5mL）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。</p> <p>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>

1.5.2 海外主要国の承認状況

本剤は、フランスで1976年に最初に発売されて以来、生命を脅かす不整脈の治療に利用される最も重要な抗不整脈薬の1つとなっている。また、2005年以降、フランス、イギリス等で心肺蘇生時の使用に関する効能を取得している（表2）。

表2 - 本剤の海外主要国での承認状況

国名 承認年	効能・効果	用法・用量
フランス 1976年 <u>心肺蘇生時の適応</u> 2006年	<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><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</u></p>	<p>製剤の処方上の理由により、2アンプル/500mL 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。</p> <p>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。</p> <p>経口投与を適用できない重篤なりズム障害の場合：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。</p> <p><u>開始時投与</u>：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。作用持続期間が短いため継続投与が必要である。</p> <p><u>維持投与</u>：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250 mL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。</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><u>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。</u></p> <p><u>- 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。</u></p> <p><u>- 心室細動が持続する場合には、150 mg（または2.5 mg/kg 体重）を追加投与する。</u></p> <p><u>- 他の薬剤と混合しないこと。</u></p>

2.5 臨床に関する概括評価
AMD iv CPR - アミオダロン塩酸塩

<p>国名 承認年</p>	<p>効能・効果</p>	<p>用法・用量</p>
<p>イギリス 1993年</p> <p><u>心肺蘇生時の適応</u> 2005年</p>	<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。</p> <p>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>心臓モニタリング、除細動、心臓ペースキングが可能な施設でのみ使用すること。</p> <p>DC 電氣的除細動に先立って使用することができる。</p> <p>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節すること。</p> <p>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。</p> <p>静注から経口投与への変更</p> <p>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。</p> <p>小児</p> <p>小児に対する安全性及び有効性は確立されていない。</p> <p>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。</p> <p>高齢者</p> <p>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。</p> <p>甲状腺機能のモニタリングには特に注意を払うこと。</p> <p>心肺蘇生</p> <p><u>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。</u></p>

1.5.3 臨床データパッケージの検討

2011年9月、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の第2回要望募集において、日本蘇生協議会から、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」に関する開発要望が提出された。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」でその必要性が認められ、2012年4月、厚生労働省からサノフィ株式会社に対して、本効能・効果の追加

2.5 臨床に関する概括評価 AMD iv CPR - アミオダロン塩酸塩

に係る開発要請があった。これを受けて、サノフィ株式会社では、本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。

1.5.3.1 臨床試験実施の可否

サノフィ株式会社はこれまでも、当該効能・効果及び用法・用量の追加に必要と考えられる臨床試験の適切な試験計画及び実施可能性について、20 年 月 日に 相談、20 年 月 日に 相談を実施し、PMDA と検討を重ねてきた。

PMDA との検討の中で、心肺蘇生は一刻を争う状況であり、1 分処置が遅れると蘇生率は 7~10% 減少すると言われていること、このように救命処置が最優先される緊急状況下にあつては、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こと、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こと、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ことなどが確認された。これらのことから、PMDA との検討においては、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。

1.5.3.2 日本人心肺停止患者への本剤の使用実績

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、上述の世界的コンセンサスに則り、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きた。

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、公表論文 5 報においても、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。

1.5.3.3 臨床データパッケージ

以上を踏まえ、本承認申請の臨床データパッケージを検討した。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。一方で、米国、欧州を含めた海外では、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おり、最新の国内ガイドラインにおいて本適応が推奨されていることも考慮すると、既存のエビデンスを用いて承認申請を行うことは妥当であると考えた。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、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

2.5 臨床に関する概括評価 AMD iv CPR - アミオダロン塩酸塩

が適切と考える。』とされた。したがって、既存のエビデンスとして、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。以下に、その詳細を示す。

国内臨床報告

院外心停止患者に本剤を使用した国内の公表文献を、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）から、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にした（[Module 5.3.5.1-1～4、Module 5.3.5.2-1]）。

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」（13）及び「ヨーロッパ蘇生協議会（ERC）蘇生ガイドライン 2005」（14）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（[Module 5.3.5.1-5～6]）。

使用成績調査

本剤は 2007 年 6 月発売以降、500 例集積を目標に使用成績調査が行われ、110 の医療機関から 626 名のデータが集積されている。使用成績調査において報告された 626 名のうち、緊急時に心肺蘇生の処置を目的として、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、院外心停止患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価した（表 3）。

なお、その他の臨床報告においてその一部が有効性・安全性評価に有用と考えられた場合は、一般的な引用文献（臨床データパッケージ外）として補足的に用いた。

2.5 臨床に関する概括評価
AMD iv CPR - アミオダロン塩酸塩

表 3 - 本申請に用いる国内臨床報告、海外臨床試験及び使用成績調査報告

試験の種類 試験名 (実施国) (資料取扱)	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬 投与量 投与期間	患者数	実施施設数 及び 実施期間	添付資料
国内						
臨床報告 松尾 邦浩らの報告 (日本) (参考資料)	VF/VTによる院外心 停止患者におけるア ミオダロンの除細動 効果及び心肺蘇生効 果の検討	遡及的調査 (レトロスペ クティブ) 対照：なし	AMD:300 mg /追加: 150 mg CPR 時	AMD:34	福岡大学病院救命 救急センター (1施設) 2007年8月～ 2010年7月	5.3.5.2-1
臨床報告 伊藤 博らの報告 (日本) (参考資料)	VFによる院外心停 止患者におけるアミ オダロン、ニフェカ ラント、リドカイン の除細動効果の検討	遡及的調査 (レトロスペ クティブ) 対照：NIF、 LID	AMD: 5 mg/kg NIF:0.3 mg/kg LID:1.5 mg/kg CPR 時	AMD:11 NIF:10 LID:7	東邦大学医療セン ター大森病院救命 救急センター (1施設) 2001年8月～ 2008年12月	5.3.5.1-1
臨床報告 早川 桂らの報告 (日本) (参考資料)	VFによる院外心停 止患者におけるアミ オダロン、ニフェカ ラント使用例の検討	遡及的調査 (レトロスペ クティブ) 対照：NIF	AMD:150-300 mg/追加:150 mg NIF:平均 43±13mg CPR 時	AMD:17 NIF:7	さいたま赤十字病 院救急医学科 (1施設) 2008年2月～ 2010年2月	5.3.5.1-2
臨床報告 田原 良雄の報告 (日本) (参考資料)	VFによる院外心停 止患者におけるアミ オダロン、ニフェカ ラント、リドカイン の除細動効果の検討	遡及的調査 (レトロスペ クティブ) 対照：NIF、 LID	AMD: 300 mg NIF:0.3 mg/kg LID:100 mg CPR 時	AMD:30 NIF:103 LID:78	横浜市立大学附属 市民総合医療セン ター (1施設) 1994年～2009年	5.3.5.1-3
臨床報告 久保 貞祐らの報告 (日本) (参考資料)	VF/VTによる院外 心肺停止患者にお けるアミオダロンの除 細動効果及び心肺蘇 生効果の検討	遡及的調査 (レトロスペ クティブ) 対照：抗不整 脈薬非投与群	AMD:125 mg / 300 mg /450 mg CPR 時	AMD:30	名古屋市立大学病 院救急部 (1施設) 2007年10月～ 2010年7月	5.3.5.1-4
海外						
臨床試験 ARREST 試験 (米国) (参考資料)	VFによる院外心停 止患者におけるアミ オダロンの蘇生に及 ぼす効果のプラセボ との比較	無作為化、 二重盲検、 プラセボ対 照	AMD:300 mg Pla (ポリソル ベート 80) CPR 時	AMD:246 Pla:258	救急救命センター (21施設) 病院 (15施設) 1994年11月～ 1997年2月	5.3.5.1-5
臨床試験 ALIVE 試験 (カナダ) (参考資料)	除細動に抵抗性の VFを有する患者に おけるアミオダロン の効果のリドカイン との比較	無作為化、 二重盲検、 リドカイン 対照	AMD:5 mg/kg /追加:2.5 mg/kg LID:1.5 mg/kg /追加:1.5 mg/kg CPR 時	AMD:180 LID:167	トロント EMS シ ステム (病院数不明) 1995年11月～ 2001年4月	5.3.5.1-6

AMD：アミオダロン、NIF：ニフェカラント、LID：リドカイン、Pla：プラセボ、VF：心室細動、VT：心室頻拍

2.5 臨床に関する概括評価
AMD iv CPR - アミオダロン塩酸塩

2 生物薬剤学に関する概括評価

該当資料なし。

3 臨床薬理に関する概括評価

アミオダロンは、Vaughan Williams 分類の III 群に属する抗不整脈薬であるが、カリウム (K) のみならずナトリウム (Na) やカルシウム (Ca) 電流なども抑制するマルチチャネルブロッカーである。アミオダロンによる除細動効果には、様々な要因が関与しているものと考えられているが(21)(22)、その詳細は十分には明らかにされていない。動物実験では、アミオダロンは蘇生術中の静脈内投与により、投与直後の心室細動 (VF) 閾値を上昇させないものの、自発循環回復後の VF 閾値を用量依存的に上昇させることが報告されている(23)(24)。また、ウサギ摘出灌流心室筋標本を用いた光学マッピング実験では、アミオダロンは急性作用としての Na チャネル遮断と K チャネル (特に IKr) 遮断の複合効果によって、心室頻拍 (VT) 及び VF の成立に重要な役割を果たす渦巻き型旋回興奮 (スパイラル・リエントリー) の停止効果を発揮する可能性が示唆されている(25)。

心肺蘇生時又は自発循環回復後の患者における本剤の薬物動態については、救命措置が最優先される緊急状況下で測定することが困難であることから、これまでに検討は行われていない。リドカイン塩酸塩注射剤を心肺蘇生時に投与したときの薬物動態について検討した報告(26)では、患者の大腿静脈 (又は大腿動脈) からリドカイン 100 mg 又は 200 mg を急速静 (動) 注したとき、多くの患者で同薬の毒性発現濃度 (6 μ g/mL) を超える最高血液中濃度が認められている。また、心停止の 15 分前にリドカイン 600 mg を投与した 1 例では、蘇生に要した 3 時間、血中リドカイン濃度はほぼ一定の値で推移し、自発循環回復後の半減期も通常の 1.5 時間に比べ 6.3 時間と延長している。心停止状態で本剤を急速静注したときにも、血流が乏しいことによる薬物動態の変化は起こるものと考えられ、血流停滞によって高濃度が維持され、自発循環回復後には通常よりもゆっくり消失すると推定される。このような状態で心臓の作用部位にある本剤が、スパイラルリエントリーの停止(25)や自発循環回復後の VF 閾値の上昇などによって除細動効果を発揮するものと考えられる。

4 有効性の概括評価

「1.5.3.3 項臨床データパッケージ」で示した国内臨床報告（5報）、海外臨床試験（2報）及び使用成績調査について、個々の臨床報告、臨床試験及び調査を要約した後、有効性の結果をまとめ評価した。

4.1 個々の臨床報告、臨床試験及び調査の要約

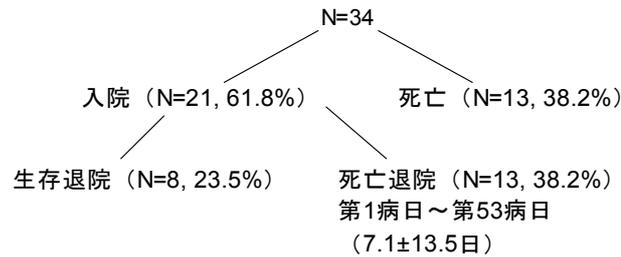
4.1.1 国内臨床報告の要約

4.1.1.1 松尾らの報告

[Module 5.3.5.2-1]

対象は、2007年8月から2010年7月までに院外で心肺停止状態となって福岡大学病院救命救急センターに搬送された患者のうち、AHAガイドライン2005の基準に従ってアミオダロンの静脈内投与が行われた患者であった。患者は、院外でAEDによる除細動が行われた後に搬送され、VF/VTが継続していればCPRを再開し、除細動とアドレナリン1mg投与を行った。その2分後、リズムチェックでVF/VTが継続していれば、アミオダロン300mgを急速静脈内投与してCPRを再開した。その3～5分後の時点でVF/VTが継続していれば、さらにアミオダロン150mgの追加投与を行った。入院できた患者には、34℃の低体温療法を48時間以上にわたって施行した。経皮的な心肺補助装置（PCPS）が可能な患者には併せて実施した。対象患者は34名で、内訳は男性32名、女性2名、平均年齢は58.4±15.2歳であった。疾患別患者数は、心原性が19名、非心原性が6名、原因不明は9名であった。心原性19名では急性冠症候群が11名と最多で、次いで陳旧性心筋梗塞4名であった。非心原性6名では、異物による気道閉塞が2名と多かった。有効性の評価に関して、神経学的予後を図4に示す。入院は21/34名（61.8%）で、うち13名は入院中に死亡した。生存退院は8/34名（23.5%）で、心原性が7名、非心原性が1名であった。神経学的予後をみると、生存退院8名のうち植物状態で転院した患者が1名、日常生活に介助が必要な患者が1名、介助は必要ないが、知的障害あるいは神経学的障害が残った患者が1名であった。また、完全社会復帰を遂げた患者は5/34名（14.7%）であった。

図 4 - 神経学的予後



Glasgow Outcome Scale

2 1 OMI&LQT

3 1 ACS

4 1 BA

5 5 ACS2, DCM1, OMI1, LQT1

心原性：7/19(36.8%), 非心原性：1/6(16.7%)

OMI：陳旧性心筋梗塞、LQT：QT延長症候群、

ACS：急性冠症候群、BA：脳底動脈、DCM：拡張型心筋症

4.1.1.2 伊藤らの報告

[Module 5.3.5.1-1]

対象は、2001年8月から2008年12月までの7年4ヵ月に救命士によりDC施行、除細動不成功例の東邦大学医療センター大森病院救命救急センターに搬送された院外心室細動患者28名である。試験方法は、病院到着後エピネフリン1mg投与した後、次にニフェカラント0.3mg/kg投与群(N群)、アミオダロン5mg/kg投与群(A群)、リドカイン1.5mg/kg投与群(L群)に分け、投与後200Jから360Jの電気ショックをAHAガイドライン2000に沿って行った。患者背景は、N群10名、A群11名、L群7名において、年齢、性差、到着時間、電気ショックの回数等に有意差はなかった。有効性の結果として、除細動成功率を図5に、また独歩退院率を図6に示す。除細動に成功したのはA群6名(54.5%)、N群5名(50.0%)、L群1名(14.3%)であり、A群及びN群ではL群に比べ有意に高値であった($p < 0.05$ 、検定方法不明)。独歩退院率は、A群4名(36.4%)、N群3名(30.0%)、L群1名(14.3%)の各間で有意差を認めなかった(p 値不明、検定方法不明)。

図 5 - 3 群間での除細動成功率の比較

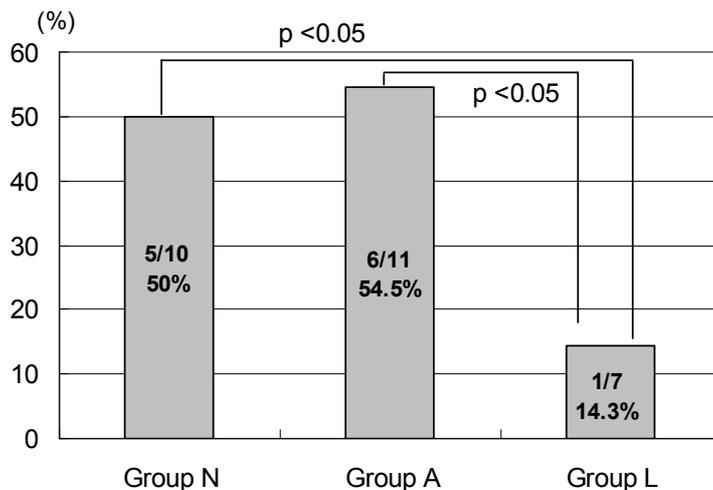
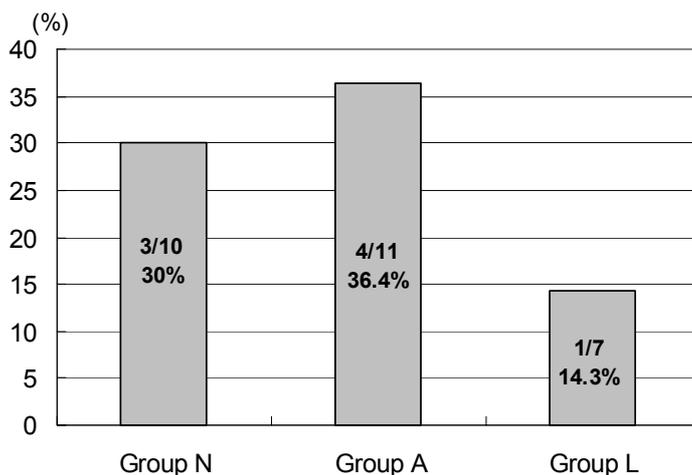


図 6 - 3 群間での独歩退院率の比較



4.1.1.3 早川らの報告

[Module 5.3.5.1-2]

対象は、2008年2月から2010年2月の2年間にさいたま赤十字病院救急医学科に搬送された患者のうち、目撃者を有する院外心肺停止例でDC抵抗性VF症例24名である。このうち、アミオダロン投与群が17名、ニフェカラント投与群が7名であった。アミオダロン投与患者は、3回のDCでも波形変化がなく、VFが維持されている患者をDC抵抗性VFと定義し、アミオダロン150~300mgを急速静注した。静注後にDCを行い、VFが持続していればアミオダロン150mgを追加投与した。アミオダロン投与群17名とニフェカラント投与群7名について後ろ向き比較を行った。性別、年齢、

2.5 臨床に関する概括評価
AMD iv CPR - アミオダロン塩酸塩

by-stander CPRの有無など、患者背景に有意差を認めなかった。また救急隊現場到着より薬剤投与までの時間も、アミオダロン投与群 45.5 分に対して、ニフェカラント投与群 40.0 分と有意差は認められなかった（いずれも検定方法不明）。有効性の評価に関して、アミオダロンとニフェカラント投与後の自己心拍再開率を表 4 に示す。アミオダロン投与群の 7 名（41%）に対してニフェカラント投与群は 2 名（29%）で自己心拍再開率に有意差は認められなかった（p 値不明、検定方法不明）。しかし、初回の薬剤投与・除細動後でも VF が持続していた症例は、アミオダロン投与群が 35.3%であったのに対してニフェカラント投与群は 85.7%を示し、アミオダロンの除細動効率が高い傾向を示した。

表 4 - アミオダロンとニフェカラント投与後の自己心拍再開率の比較

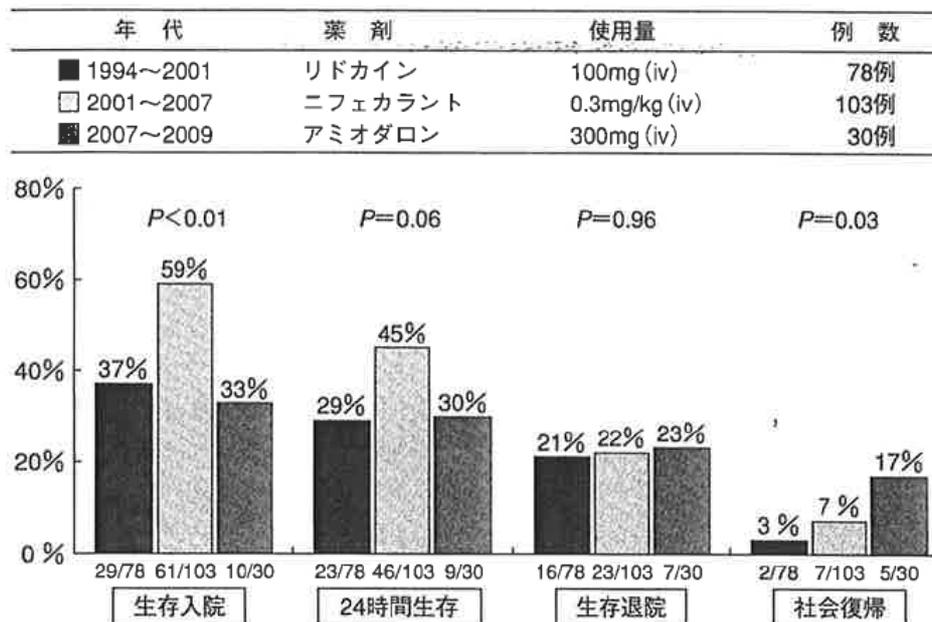
	自己心拍再開率	薬剤投与・DC1 回後の波形	
		VF 継続	その他の波形
アミオダロン投与群 (n=17)	7 名 (41%)	6 名 (35.3%)	11 名 (64.7%)
ニフェカラント投与群 (n=7)	2 名 (29%)	6 名 (85.7%)	1 名 (14.3%)

4.1.1.4 田原の報告

[Module 5.3.5.1-3]

対象は、1994 年以降、電氣的除細動抵抗性心室細動による院外心肺停止患者に対して、病院収容後に抗不整脈薬を投与した症例である。抗不整脈薬は、使用した年代により異なった。1994～2001 年は、リドカイン 100 mg(iv)が 78 名に投与され、2001～2007 年はニフェカラント 0.3 mg/kg (iv)が 103 名に投与され、2007～2009 年はアミオダロン 300 mg(iv)が 30 名に投与されており、各群を後ろ向きに比較検討した。患者背景は、平均年齢は 63±15 歳、男性は 80%、急性冠症候群は 72%であった。有効性の評価として、3 群の生存入院率及び社会復帰率を比較した。各投与群の予後の比較を図 7 に示す。生存入院率はニフェカラント群、社会復帰率はアミオダロン群が有意に他の 2 群よりも高値であった。AED の普及による対象患者の重症度の変化や低体温療法などの蘇生後治療の進歩が転帰に寄与している可能性が考えられた。

図 7 - リドカイン、ニフェカラント、アミオダロン投与の予後比較



4.1.1.5 久保らの報告

[Module 5.3.5.1-4]

2007年10月から2010年7月までの院外心停止のVF/VT患者を対象とし、診療記録をもとに後ろ向き調査を実施し、名古屋市立大学病院救急部における静注用アミオダロンの使用状況20名の分析を試みた。2008年末までは、医師により使用する抗不整脈薬やその投与量は様々であったが、2009年以降はアミオダロン300mgの静脈内投与に統一した。心肺蘇生のアルゴリズムは、原則としてAHAガイドライン2005を遵守した。有効性の評価に関して、アミオダロン投与群と抗不整脈薬非投与群の予後を比較した[Module 2.7.3.2.1.5.3、表6]。平均年齢は両群とも60歳代で、男女比は両群とも男性が過半数を占めていた。DC回数は、アミオダロン投与群が平均9.7回であったのに対して、抗不整脈薬非投与群は平均1.5回であり、有意差を認める結果であった。自己心拍再開

(ROSC)、生存退院、社会復帰は、アミオダロン投与群がそれぞれ65.0% (13名)、20.0% (4名)、5.0% (1名)であったのに対して、抗不整脈薬非投与群は82.4% (14名)、58.8% (10名)、35.3% (6名)であり、いずれも抗不整脈薬非投与群で良好な結果となった。以上の結果はアミオダロン投与群がより難治性で重症であることを反映しており、アミオダロンの投与を要する時点で、患者の予後が厳しい局面にあると考えられた。

表 5 - アミオダロン投与群と抗不整脈薬非投与群の予後を比較

	アミオダロン 投与あり	抗不整脈薬 投与なし	備考
症例数	20例	17例	
平均年齢	60.8歳	65.2歳	
男性比率	80.0%	70.6%	
平均DC回数	9.7回	1.5回	p<0.01
ROSC	13 (65.0%)	14 (82.4%)	NS
生存退院	4 (20.0%)	10 (58.8%)	p<0.01
社会復帰	1 (5.0%)	6 (35.3%)	p=0.010

4.1.2 海外臨床試験の要約

4.1.2.1 ARREST 試験

[Module 5.3.5.1-5]

心室細動（VF）あるいは無脈性の心室頻拍（VT）により院外で心停止を起こし、3回以上の電氣的除細動が無効で、静脈路が確保された患者 504 名を対象とした。気管挿管後に 1 mg のエピネフリンを静注した患者をアミオダロン群（246 名）又は対照群（258 名）へ無作為に割り付け、アミオダロン群は、20 mL の 5%デキストロースに希釈したアミオダロン 300 mg を末梢より急速静注し、対照群は薬剤希釈液であるポリソルベート 80 液を静注した。

全体では 39%（197/504 名）の患者が生存して入院した。アミオダロン群の入院までの生存率は 44%（108/246 名）であり、対照群の入院までの生存率 34%（89/258 名）に比べ、有意に高かった（ $p=0.03$ 、カイ二乗検定）。成績への影響が予測される独立因子（心停止を発現した場所、アミオダロンあるいはプラセボを投与する前の徐脈の有無、救急救命士の対応時間、初期リズム、救急救命治療中の ROSC の有無、他の抗不整脈薬による治療歴、及び性別）により補正した入院までの生存率は、アミオダロン群の対照群に対するオッズ比で 1.6（95% CI, 1.1 - 2.4; $p=0.02$ 、ロジスティック回帰分析）であり、非補正のオッズ比 1.5（95% CI, 1.04 - 2.1; $p=0.03$ 、ロジスティック回帰分析）と同程度であった。

アミオダロン及びプラセボ投与後の DC の回数及び追加の抗不整脈薬の追加使用の割合が、アミオダロン群でわずかに減少したが、有意な差は認められなかった。生存して退院した患者の割合について事後解析を行ったところ、アミオダロン群（13.4%）及び対照群（13.2%）で差は認められなかった。これは、ARREST 試験では、入院後の治療法が異なったことにより十分な評価ができなかったためである。

4.1.2.2 ALIVE 試験

[Module 5.3.5.1-6]

3回の電氣的除細動、エピネフリン、及び追加の電氣的除細動に抵抗性を示した患者、あるいは第一回目の電氣的除細動により心拍再開したがVFを再発した患者347名を対象とした。患者はアミオダロン群（30 mLの5%デキストロース液で希釈したアミオダロンを患者の推定体重に基づき5 mg/kgで投与、併せてリドカインのマッチングプラセボ製剤を投与）又はリドカイン群（10 mg/mLリドカイン液を1.5 mg/kgで投与、アミオダロンのマッチングプラセボ製剤（ポリソルベート80を含む）を投与）に無作為に割り付けられた。VFが継続する場合、2回目の治験薬投与が行われた。2回目の投与量は、アミオダロン2.5 mg/kg、リドカイン1.5 mg/kgとした。登録された347名の患者で、入院までの生存率をみるとアミオダロン群とリドカイン群は、それぞれ22.8%（41/180名）と12.0%

（20/167名）で、アミオダロン群の方が有意に高かった（ $p=0.009$ 、ロジスティック回帰分析）。有効性評価への影響が示唆された救急医療出動指令から薬剤投与までの時間（1分増加毎）及び薬剤投与前の自己心拍再開の有無により調整した上で求めた生存入院率に関するアミオダロン群のリドカイン群に対するオッズ比は2.49（95%信頼区間：1.28～4.85、 $p=0.007$ 、ロジスティック回帰分析）であった。一方、生存して入院した後、生存して退院できた患者数はアミオダロン群とリドカイン群、それぞれ9名（総患者数の5%）と5名（総患者数の3%）で両群間に有意差は認めなかった（ $p=0.34$ 、Pearsonカイ二乗検定もしくはFisherの直接確率検定）。なお、副次評価項目である退院までの生存率については、統計学的な評価に足る検出力を持たせていなかった。

4.1.3 使用成績調査

[Module 5.3.6-1]

2007年6月発売後の使用成績調査において、心肺蘇生の処置を目的に本剤が使用された患者は73名で、62名（85%）が男性であり、平均年齢は63歳（22～93歳）であった。また、対象疾患の診断名は血行動態不安定な心室頻拍（HDVT）が7名（10%）、心室細動（VF）が62名（85%）であった。37名（51%）の患者が基礎心疾患を有し、その内訳は心筋梗塞が22名、心筋症が5名、弁膜症が5名、血行再建術後が3名、その他の心疾患が5名であった。本剤の静脈内投与における総投与量はアミオダロン塩酸塩として125 mg以下が9名（12%）、125 mg超250 mg未満が19名（26%）、300 mgが39名（53%）、300 mgを超える投与が6名（8%）であった。また、その投与時間は2分未満が52名（71%）、2分以上4分未満が10名（14%）、10分以上が10名（14%）であった。本剤投与量別の投与開始24時間後の転帰を表6及び図8に示す。静脈内投与開始から24時間時点まで生存していた患者24名における本剤の投与量別の内訳は、125 mg以下が9名中2名（22.2%）、125 mg超250 mg未満が19名中5名（26.3%）、300 mgが39名中13名（33.3%）、300 mgを超える投与が6名中4名（66.7%）であった。また、本剤投与終了後4週間の観察期間終了時点において生存していた患者12名の投与量別の内訳は、125 mg以下が1名（11.1%）、125 mg超250 mg未満が2名（10.5%）、300 mgが7名（17.9%）及び300 mgを超える投与が2名（33.3%）であった（表6）。

図 8 - 本剤の急速投与開始後の転帰（用量別）

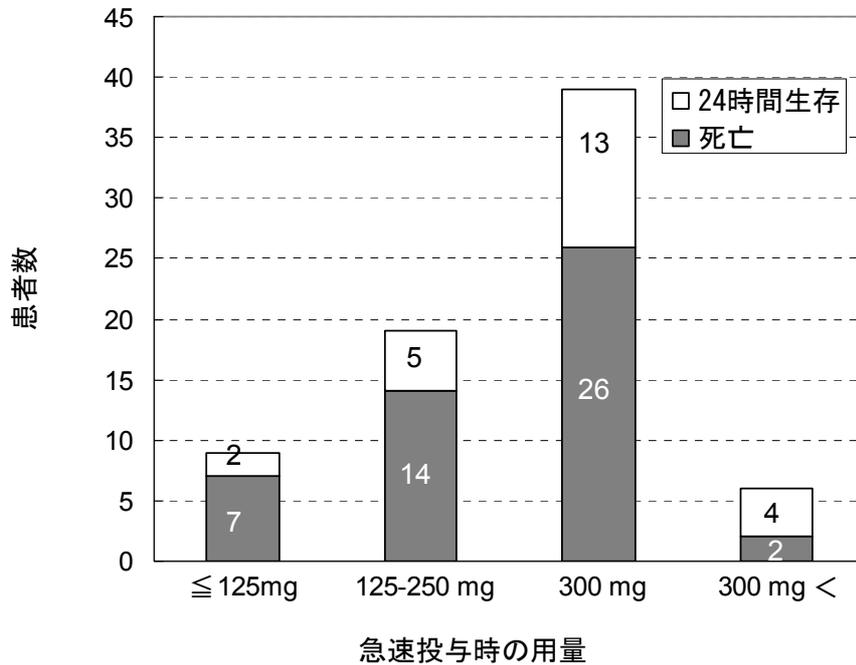


表 6 - 本剤の投与量別転帰

静脈内投与時の投与量	投与例数	生存例数	
		投与開始24時間後	観察期間終了時
≤125 mg	9	2 (22.2%)	1 (11.1%)
125 mg < - < 250 mg	19	5 (26.3%)	2 (10.5%)
250 mg ≤ - < 300 mg	0	0	0
300 mg	39	13 (33.3%)	7 (17.9%)
300 mg <	6	4 (66.7%)	2 (33.3%)

4.2 試験対象集団

4.2.1 年齢及び原疾患

国内臨床報告の 5 報における対象は、VF/VT での院外心停止患者で、平均年齢の範囲は 56～63 歳、男女比は 80～94%で男性の割合が高かった[Module 2.7.3.3.1.1、表 10]。原疾患は 2 報で記載されていた。松尾らの報告[Module 5.3.5.2-1]では 34 名中、心原性が 19 名 (56%)、非心原性が 6 名 (18%)、原因不明は 9 名 (26%) であった。そのうち、心原性 19 名では急性冠症候群が 11 名、陳旧性心筋梗塞 4 名であった。非心原性 6 名では、異物による気道閉塞が 2 名と多かった。田原の報告[Module 5.3.5.1-3]では対照薬を含め 211 名の 72%に急性冠症候群を合併していた。

2.5 臨床に関する概括評価
 AMD iv CPR - アミオダロン塩酸塩

使用成績調査において心肺蘇生の処置を目的に本剤が使用された患者 73 名の平均年齢は 63 歳であり、62 名（85%）が男性であった。対象疾患の診断名は、心室細動（VF）が 62 名（85%）で、血行動態不安定な心室頻拍（HDVT）が 7 名（10%）であった。また、37 名（51%）の患者が基礎心疾患を有し、そのうち心筋梗塞が 22 名、心筋症が 5 名、弁膜症が 5 名、血行再建術後が 3 名、その他の心疾患が 5 名であった[Module 2.7.3.2.3.1.1]。

海外臨床試験の 2 報における対象患者背景は類似しており、平均年齢は約 66～68 歳、男性が両試験とも 76%であった。また、患者の 61～64%が、心疾患の既往歴を有していた[Module 2.7.3.3.1.2、表 14]。

4.2.2 心肺蘇生法

国内臨床報告の 5 報すべてにおいて、院外心肺停止の電氣的除細動抵抗性 VF 患者に対して、AHA ガイドライン 2005 に準拠した心肺蘇生法が実施されていた（表 7）。

表 7 - 国内臨床報告における心肺蘇生法

報告者	試験の種類	試験期間	心肺蘇生法（CPR）	添付資料
松尾ら	遡及的調査	2007 年 8 月～2010 年 7 月	院外で DC 実施後に搬送された VF/VT 継続症例に CPR を再開。DC 実施とアドレナリン 1 mg を投与し、2 分後に VF/VT 継続の場合、アミオダロン 300 mg を急速静注して CPR を再開。3～5 分後に VF/VT が継続していれば、さらにアミオダロン 150 mg の追加投与。（AHA ガイドライン 2005）入院できた症例には、34℃の低体温療法を 48 時間以上実施。PCPS 可能例には併せて実施。	5.3.5.2-1
伊藤ら	遡及的比較調査	2001 年 8 月～2008 年 12 月	搬送後エピネフリン 1 mg 投与した後、ニフェカレント（0.3 mg/kg）、アミオダロン（5 mg/kg）、リドカイン（1.5 mg/kg）投与。その後 200J～360J の DC を AHA ガイドライン 2000 に沿って実施。	5.3.5.1-1
早川ら	遡及的比較調査	2008 年 2 月～2010 年 2 月	3 回の DC でも波形変化がなく、VF 継続した症例を DC 抵抗性 VF と定義し、アミオダロン 1～2 アンプル（150～300 mg）を急速静注した。アミオダロン静注後に DC を行い VF が継続例にはアミオダロン 150 mg を追加投与した。（AHA ガイドライン 2005）	5.3.5.1-2
田原	遡及的比較調査	1994 年～2009 年	1994 年以降、DC 抵抗性の VF による院外心肺停止症例に対して、病院収容後に抗不整脈薬を投与した。	5.3.5.1-3
久保ら	遡及的比較調査	2007 年 10 月～2010 年 7 月	院外心肺停止の VF/VT 症例を対象に、原則として AHA ガイドライン 2005 を遵守。2008 年末までは、医師により使用する抗不整脈薬やその投与量は様々であったが、2009 年以降はアミオダロン 300 mg の静脈内投与に統一。	5.3.5.1-4

DC：電氣的除細動、PCPS：経皮的心肺補助装置

海外臨床試験の2報においては、院外心肺停止患者に対して平均5回の電氣的除細動が行われた後、本剤が投与された[Module 2.7.3.3.1.2、表 15]。なお、これら試験の心肺蘇生法に基づいてAHAガイドライン2005は作成されている。

4.3 自己心拍再開率、除細動成功率の検討

国内臨床報告で自己心拍再開率を評価した報告は2報あった。早川らの報告[Module 5.3.5.1-2]では、本剤150~450 mg投与後の自己心拍再開率は41% (7/17名)で、ニフェカラン投与後は29% (2/7名)であった。久保らの報告[Module 5.3.5.1-4]では、本剤125~450 mg投与後の自己心拍再開率は65% (13/20名)で、抗不整脈薬非投与群は82.4% (14/17名)であった[Module 2.7.3.3.2.1.2、表 17]。

また、本剤の除細動成功率を評価した報告は2報あった。伊藤らの報告[Module 5.3.5.1-1]では、本剤5 mg/kg投与後の除細動成功率は54.5% (6/11名)、ニフェカラン投与後は50.0% (5/10名)、リドカイン投与後は14.3% (1/7名)であった。早川らの報告[Module 5.3.5.1-2]では、本剤150~450 mg投与後の除細動成功率は64.7% (11/17名)で、ニフェカラン投与後は14.3% (1/7名)であり、本剤の心肺蘇生時における除細動成功率は、ニフェカラン及びリドカインより高かった[Module 2.7.3.3.2.1.2、表 18]。

4.4 転帰（生存入院率、生存退院率等）の検討

国内臨床報告において、本剤の転帰が評価された国内臨床報告は4報あった。生存入院率は、松尾らの報告[Module 5.3.5.2-1]では、本剤300 mg群で80.0% (12/15名)、450 mg群で47.4% (9/19名)であった。田原の報告[Module 5.3.5.1-3]では、本剤300 mg群で33% (10/30名)であった[Module 2.7.3.3.2.1.3、表 19]。生存退院率は、松尾らの報告[Module 5.3.5.2-1]では、本剤300 mg群で40.0% (6/15名)、450 mg群で10.5% (2/19名)であった。伊藤らの報告[Module 5.3.5.1-1]では、本剤5 mg/kg群で36.3% (4/11名)であった。田原の報告[Module 5.3.5.1-3]では、本剤300 mg群で23% (7/30名)であった。久保らの報告[Module 5.3.5.1-4]では、本剤125 mg群が33.3% (1/3名)、300 mg群が11.1% (1/9名)、450 mg群が25.0% (2/8名)であった[Module 2.7.3.3.2.1.3、表 20]。

なお、社会復帰率は、松尾らの報告[Module 5.3.5.2-1]では、本剤300 mg又は450 mg投与で14.7% (5/34名)であった。田原の報告[Module 5.3.5.1-3]では、本剤300 mg群で17% (5/30名)であった。久保らの報告[Module 5.3.5.1-4]では、本剤125 mg群が33.3% (1/3名)で、300 mg群及び450 mg群ではなかった[Module 2.7.3.3.2.1.3、表 21]。

使用成績調査において、本剤投与開始後24時間での生存入院率は、32.9% (24/73名)であった。生存入院24名の投与量別内訳は、300 mg超投与が4/6名 (66.7%)、300 mg投与が13/39名 (33.3%)、125 mg超250 mg未満投与が5/19名 (26.3%)、125 mg以下が2/9 (22.2%)であった。さらに、生存退院率は12.3% (9/73名)であり、生存退院9名の投与量別内訳は、300 mgが6/39名

2.5 臨床に関する概括評価
AMD iv CPR - アミオダロン塩酸塩

(15.4%)、125 mg 超 250 mg 未満投与が 2/19 名 (10.5%)、125 mg 以下が 1/9 (11.1%) であった。また、本調査の観察期間 (4 週間) を超えた入院中の患者 4.1% (3/73 名) を含め、観察期間終了時の生存率は 16.4% (12/73 名) であった (表 6)。

海外での ARREST 試験における生存入院率は、本剤群が 43.9% (108/246 名) であり、プラセボ群の 34.5% (89/258 名) と比較して有意に高かった (p=0.03、カイ二乗検定)。生存退院率は、本剤群が 13.4% (33/246 名) であり、プラセボ群 13.2% (34/258 名) であった。また、ALIVE 試験における生存入院率は、本剤群が 22.8% (41/180 名) であり、リドカイン群の 12.0% (20/167 名) と比較して有意に高かった (p=0.009、ロジスティック回帰)。生存退院率は、本剤群が 5% (9/180 名) であり、プラセボ群 3% (5/167 名) であった。

4.5 推奨用法・用量

4.5.1 国内における投与量

4.5.1.1 国内臨床報告

国内臨床報告 5 報における院外心停止患者 112 名への、本剤の投与量別患者数を表 8 に示す。本剤 300 mg が急速静注されたのは 54/112 名 (48.2%)、本剤 300 mg 急速静注後に 150 mg が追加投与されたのは 27/112 名 (24.1%) であった。本剤 5 mg/kg が 11/112 名 (9.8%) に投与されており、本剤は 300 mg 以上又は 5 mg/kg (体重) で 92/112 名 (82.1%) 患者に投与されていた。また、17/112 名 (15.2%) に本剤 150~300 mg +150 mg (追加投与) が投与されていた。なお、既承認用法・用量の 125 mg 10 分間静脈内投与が 3/112 名 (2.7%) に見られた。

表 8 - 国内臨床報告 (院外心停止患者 112 名) における本剤の投与量別患者数

静脈内投与時の投与量	報告者	投与例数 (%)	添付資料
300 mg +150 mg (追加投与)		27 (24.1)	
	松尾ら	19	5.3.5.2-1
	久保ら	8	5.3.5.1-4
300 mg		54 (48.2)	
	松尾ら	15	5.3.5.2-1
	田原	30	5.3.5.1-3
	久保ら	9	5.3.5.1-4
5 mg/kg		11 (9.8)	
	伊藤ら	11	5.3.5.1-1
150~300 mg +150 mg (追加投与)		17 (15.2)	
	早川ら	17	5.3.5.1-2
125 mg*		3 (2.7)	
	久保ら	3	5.3.5.1-4

* : 既承認の用法・用量での投与方法

なお、最新のAHAガイドライン及びJRC蘇生ガイドライン2010において、本剤は300mg（VFが持続する場合は150mg追加投与）の静脈内又は骨髄内ボラス投与が推奨されている(15),(18)。

4.5.1.2 使用成績調査

使用成績調査における、心停止患者73名への本剤の投与量別患者数を表9に示す。投与量別の内訳は、300mgが39名（53.4%）と最も多く、300mgを超えて投与された患者も6名（8.2%）見られ、45名（61.6%）に本剤300mg以上が投与されていた。また、125mg超250mg未満が19名（26.0%）、125mg以下が9名（12.3%）であった。

表9 - 使用成績調査（院外心停止患者73名）における本剤の投与量別患者数

静脈内投与時の投与量	投与例数	(%)
300 mg <	6	(8.2)
300 mg	39	(53.4)
250 mg ≤ - < 300 mg	0	
125 mg < - < 250 mg	19	(26.0)
≤ 125 mg	9	(12.3)

4.5.2 海外での投与量

海外で実施された無作為化二重盲検対照比較試験であるARREST試験とALIVE試験[Module 5.3.5.1-5~6]の2試験では、合計426名の院外心停止患者に本剤が投与された。ARREST試験では246名の患者に本剤300mgが急速静脈内投与され、ALIVE試験では180名の患者に対して本剤5mg/kg及びVFが持続する場合は2.5mg/kgが追加投与されていた（表10）。

表10 - 海外臨床試験における本剤の投与量

試験名	試験の種類	投与量	投与例数	添付資料
ARREST試験	無作為化二重盲検対照比較試験	300 mg	246	5.3.5.1-5
ALIVE試験	無作為化二重盲検対照比較試験	5 mg/kg、 VFが持続する場合は 2.5 mg/kg 追加	180	5.3.5.1-6

海外のガイドラインでは、ARREST試験及び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に対して、本剤300mg又は5mg/kgの急速静脈内投与、及びVFが持続する場合は本剤150mg又は2.5mg/kg（体重）の追加投与を推奨している。また、海外での承認

2.5 臨床に関する概括評価 AMD iv CPR - アミオダロン塩酸塩

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。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。」としている。

4.5.3 本剤の薬物動態及び国内外の投与量の比較

志賀らは、日本人と米国人における本剤の薬物動態を比較した結果を報告している(27)。本剤 5.0 mg/kg 単回静注後の薬物動態について、日本人のデータを米国人のデータと比較したところ、アミオダロン及びデスエチルアミオダロンの血清中濃度は日本人及び米国人の両群でほぼ同様に推移していた。この結果から、志賀らは、アミオダロン静注においては、日本人と米国人の薬物動態に差がないと考えられたと結んでいる[Module 2.7.3.4.3]。

4.5.4 推奨用法・用量のまとめ

海外の承認用法・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。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。海外ガイドラインにおいても、本剤 300 mg 及び本剤 5 mg/kg (体重) の静脈内投与、VF が持続する場合は本剤 150mg 又は 2.5 mg/kg (体重) の追加投与を推奨している。

国内臨床報告では、本剤 300 mg 又は 5 mg/kg (体重) の急速静注、VF が続く場合には 150 mg が追加で投与されている。国内使用成績調査でも、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。日本人と米国人とで、本剤 5.0 mg/kg 静注後の薬物動態に差はないことが報告されており、最新の AHA ガイドライン 2011 及び日本蘇生協議会のガイドラインにおいて、本剤は 300 mg (VF が持続する場合は 150 mg 追加投与) の静脈内又は骨髄内投与が推奨されている。

以上から、電氣的除細動抵抗性の心室性不整脈による心停止時に対して、以下の用法・用量で使用する事が妥当であると考えられる。

【効能又は効果】

- 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】

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

4.6 有効性のまとめ

本剤の有効性を以下にまとめる。

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としたプラセボ対照の ARREST 試験及びリドカイン対照の ALIVE 試験で、入院までの生存率を有意に改善することが示された。

- 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（ $p=0.03$ 、カイ二乗検定）。本剤群の生存退院率は 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（ $p=0.009$ 、ロジスティック回帰）。本剤群の生存退院率は 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。

国内では、海外臨床試験に比べて投与された医療環境は異なるものの、10 名以上の院外心停止患者に本剤が投与された臨床報告において、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（ $p<0.05$ 、検定方法不明）。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、検定方法不明）。
- 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、検定方法不明）。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。

2.5 臨床に関する概括評価 AMD iv CPR - アミオダロン塩酸塩

- 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。

また、使用成績調査では73名の院外心停止患者に本剤が投与され、国内臨床報告と同様の有効性が示されている。

- 使用成績調査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。

なお、ARREST試験及びALIVE試験では、心停止患者が病院まで救急車にて搬送される間に本剤又は対照薬が投与されている。その一方、我が国では、医療機関搬送後に薬剤が投与され、またPCPSや低体温療法等が処置されており、救急医療現場での処置が国内外で異なる点もある。しかしながら、いずれの試験、臨床報告及び調査においても、院外心停止患者に対する本剤の有効性は同様に示されており、本剤は、日本人の院外心停止患者の心肺蘇生において有用であると言える。

5 安全性の概括評価

1.5.3.3 項「臨床データパッケージ」で示した国内臨床報告（5 報）、海外臨床試験（2 報）及び使用成績調査について、心肺停止患者に対する安全性の結果をまとめ評価した。

5.1 患者への暴露状況

以下に、国内臨床報告（5 報）、海外臨床試験（2 報）及び使用成績調査における、本剤の心肺停止患者に対する暴露状況を示す。

国内臨床報告 5 報において、合計 112 名的心肺停止患者へ本剤が投与されていた。使用された投与量は、AHA ガイドライン 2005 に基づき、本剤 300 mg を急速静脈内投与し VF が持続する場合は 150 mg を追加投与するものがほとんどであった（表 11）。本剤 300 mg が急速静注されたのは、松尾らの報告[Module 5.3.5.2-1]で 15 名、田原の報告[Module 5.3.5.1-3]で 30 名、久保らの報告[Module 5.3.5.1-4]で 9 名であり、合計 54/112 名（48.2%）であった。本剤 300 mg+150 mg（追加投与）が急速静注されたのは、松尾らの報告[Module 5.3.5.2-1]で 19 名、久保らの報告[Module 5.3.5.1-4]で 8 名であり、合計 27/112 名（24.1%）であった。また、早川らの報告[Module 5.3.5.1-2]では、本剤 150～300 mg 又は 150～300 mg +150 mg（追加投与）が 17/112 名（15.2%）に投与されていた。なお、伊藤らの報告[Module 5.3.5.1-1]では、本剤 5 mg/kg が 11/112 名（9.8%）に投与されていた。なお、既承認の用法・用量での投与方法、125 mg 10 分間静脈内投与も、久保らの報告[Module 5.3.5.1-4]で 3 名に見られた。

表 11 - 国内臨床報告における本剤の投与量

報告者	試験の種類	投与量（例数）	投与方法	添付資料
松尾ら	遜及的 調査	300 mg（15 名）	急速静注	5.3.5.2-1
		300 mg+150 mg（追加投与）（19 名）		
伊藤ら	遜及的比較 調査	5 mg/kg（11 名）	急速静注	5.3.5.1-1
早川ら	遜及的比較 調査	150～300 mg 又は	急速静注	5.3.5.1-2
		150～300 mg+150 mg（追加投与）（17 名）		
田原	遜及的比較 調査	300 mg（30 名）	急速静注	5.3.5.1-3
久保ら	遜及的比較 調査	125 mg（3 名）*	10 分間静注*	5.3.5.1-4
		300 mg（9 名）	急速静注	
		300 mg+150 mg（追加投与）（8 名）	急速静注	

*：既承認の用法・用量での投与方法

海外で実施された無作為化二重盲検対照比較試験である ARREST 試験と ALIVE 試験 [Module 5.3.5.1-5~6] の 2 試験では、合計 426 名の院外心停止患者に本剤が投与された。ARREST 試験では本剤 300 mg を急速静脈内投与され、ALIVE 試験では本剤 5 mg/kg が急速静脈内投与され VF が持続する場合は 2.5 mg/kg が追加投与されていた (表 12)。

表 12 - 海外臨床試験における本剤の投与量

試験名	試験の種類	投与量 (例数)	投与方法	添付資料
ARREST 試験	無作為化二重盲検対照比較試験	300 mg (246 名)	急速静注	5.3.5.1-5
ALIVE 試験	無作為化二重盲検対照比較試験	5 mg/kg、VF が持続する場合は 2.5 mg/kg 追加 (180 名)	急速静注	5.3.5.1-6

使用成績調査における 73 名の心肺停止患者への本剤の投与量を表 13 に示す。投与量別の内訳は、300 mg が 39 名 (53.4%) と最も多く、125 mg 超 250mg 未満が 19 名 (26.0%)、125 mg 以下が 9 名 (12.3%) の順であり、300 mg を超えて投与された患者も 6 名 (8.2%) 見られた。

表 13 - 使用成績調査 (院外心停止患者 73 名) における本剤の投与量

静脈内投与時の投与量	投与例数	(%)
≤ 125 mg	9	(12.3)
125 mg < - < 250 mg	19	(26.0)
250 mg ≤ - < 300 mg	0	
300 mg	39	(53.4)
300 mg <	6	(8.2)

5.2 有害事象

国内臨床報告 5 報のうち、4 報には有害事象及び副作用に関する記載がなく、久保ら [Module 5.3.5.1-4] の報告では、「本剤の急速静脈内投与によると考えられる有害事象を明らかにすることはできなかった。」としている。

各群でいったんは自己心拍再開するものの、短時間の経過で死亡する症例も多く、これは心イベントの重症度に起因するものと考えられるが、投与薬剤の影響がないとは断定できない。アミオダロンの一般的な副作用として、間質性肺炎、肝機能障害、QT 延長、TdP (多形性心室頻拍)、徐脈、低血圧、甲状腺機能障害などが広く知られている。今回の検討では短期間で死亡した例が多く、また、生存退院した例でも、これらの副作用が明らかになった症例はなかった。今回のわれわれの分析では、アミオダロンの急速静脈内投与によると考えられる有害事象を明らかにすることはできなかった。

海外の ARREST 試験及び ALIVE 試験において、アミオダロン群では、対照薬に比べ、低血圧と徐脈の発現率が高かった。ARREST 試験では低血圧の発現率は、アミオダロン群、対照群（プラセボ投与）でそれぞれ 59%、48%であり、徐脈の発現率は 41%、25%であった。ALIVE 試験では低血圧の発現率は、アミオダロン群、対照群（リドカイン投与）でそれぞれ 7%、4%であり、徐脈の発現率は 24%、23%であった（表 14）。

表 14 - 低血圧と徐脈の発現率（ARREST 試験及び ALIVE 試験）

試験	有害事象	アミオダロン	対照薬	P 値
ARREST 試験	低血圧	n = 246 59% (91/153*)	プラセボ n = 258 48% (69/145**)	0.04 0.004
	徐脈	41% (63/153*)	25% (36/145**)	
ALIVE 試験	低血圧	n = 180 7% (13/180)	リドカイン n = 167 4% (6/167)	NS NS
	徐脈	24% (43/180)	23% (38/167)	

NS：有意差なし

*：%計算の分母 153 は、自己心拍が再開した患者数

**：%計算の分母 145 は、自己心拍が再開した患者数

5.3 市販後データ

5.3.1 国内製造販売後の安全性情報

5.3.1.1 使用成績調査

本剤の使用実態下における安全性、有効性並びに用法・用量の妥当性を検討することを目的とし、全例調査方式（特定施設内）にて実施した。投与症例報告票（本剤が投与されたことを契約施設から報告センターに連絡する用紙）より調査予定症例数の 500 例を上回る調査票回収が確実となった。2008 年 11 月 30 日までに、本剤の投与を開始した症例を対象に調査票回収を行った。

安全性解析対象症例 626 例中、副作用は 70 例（89 件）に発現し、副作用発現症例率は 11.18%であり、承認時までの副作用発現率 74.47%に比べ低かった。

また、本剤の使用成績調査の調査対象症例のうち、心肺蘇生の処置を目的に本剤が使用された症例は 73 例であった。心肺蘇生に本剤が使用された 73 例のうち、63 例（85 件）に有害事象が認められ、有害事象発現率は 86.30%であった。このうち副作用発現症例の報告はなかった。

5.3.1.2 国内製造販売後の副作用・感染症症例報告

安全性定期報告第 1 回から第 7 回までの期間（2007 年 1 月 1 日～2011 年 12 月 31 日）において、医薬品医療機器総合機構に報告された副作用・感染症症例報告における重篤な副作用は、190 件であった。そのうち、最も多く報告された重篤な副作用は、器官別大分類で「心臓障害」44 例 51 件であ

2.5 臨床に関する概括評価 AMD iv CPR - アミオダロン塩酸塩

り、次いで「肝胆道系障害」40例40件、「臨床検査」40例40件、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」27例28件の順に多かった。これらのうち4件以上集積した重篤な副作用は、「心臓障害」ではトルサード・ド・ポアントが11件、徐脈が7件、心室細動及び心室性頻脈が各5件、洞停止及び洞性徐脈が各4件、「肝胆道系障害」では肝機能異常が18件、肝障害が10件、黄疸が5件、「臨床検査」では心電図QT延長が18件、血圧低下が17件、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」では間質性肺疾患が19件、急性呼吸窮迫症候群が4件、「一般・全身障害および投与部位の状態」では死亡が5件であった。なお当該期間中に、感染症症例報告に該当する症例はなかった。([Module 2.7.4 表 6] 参照)。

5.3.2 海外製造販売後の安全性情報

アミオダロン塩酸塩は、経口剤の狭心症薬として1966年にフランスにて承認され、静注用製剤(本剤)は経口投与が出来ない重篤な不整脈治療薬として1976年にフランスにて発売された。本剤発売以降、2011年12月31日までにサノフィ株式会社に報告された本剤の副作用は2,520例であった。この副作用2,520例のうち、重篤な副作用は1,869例であった。副作用の重篤性に関わらず、医学的に確認された副作用の発現件数は、5208件であり、これらの器官別大分類(SOC)ごとの発現件数は多い順に、一般・全身障害および投与部位の状態(782件)、心臓障害(778件)、臨床検査(664件)、肝胆道系障害(514件)、呼吸器、胸郭および縦隔障害(503件)、血管障害(437件)であった([Module 2.7.4 表 5]参照)。

結論として、上記の報告からは安全性上の新たな事象は認められず、アミオダロン経口剤あるいはアミオダロン静注製剤において既に報告されている副作用と同様であった。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

電氣的除細動抵抗性の心室性不整脈（心室細動及び無脈性心室頻拍）による院外心停止患者に対する本剤の急速静脈内投与について、ベネフィットとリスクを検討した。以下に詳細を示す。

6.1 ベネフィット

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としたプラセボ対照の ARREST 試験及びリドカイン対照の ALIVE 試験で、入院までの生存率を有意に改善することが示された。

ARREST 試験では、本剤の生存入院率は 44%（108/246 名）であり、プラセボの 34%（89/258 名）に比べ、有意に高かった（ $p=0.03$ 、カイ二乗検定）。また、ALIVE 試験では、本剤の生存入院率は 22.8%（41/180 名）であり、リドカインの 12.0%（20/167 名）に比べ有意に高かった（ $p=0.009$ 、ロジスティック回帰）。

国内では、海外臨床試験に比べて投与された医療環境は異なるものの、10 名以上の院外心停止患者に本剤が投与された臨床報告において、海外と同様の有効性が示されている。

松尾らの報告では、本剤の生存入院率は 61.8%（21/34 名）であり、生存退院は 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。伊藤らの報告では、本剤とニフェカランの除細動成功率は 54.5%（6/11 名）、50.0%（5/10 名）とリドカインの 14.3%（1/7 名）に比べ有意に高く（ $p<0.05$ 、検定法不明）、また独歩退院率も、本剤とニフェカランは、36.4%（4/11 名）、30.0%（3/10 名）を示し、リドカインは 14.3%（1/7 名）であった。早川らの報告では、本剤の除細動成功率は 64.7%（11/17 名）で、ニフェカランの 14.3%（1/7 名）に比べ高かった。田原の報告では、本剤の社会復帰率は、17%と高く、ニフェカラン 7%、リドカイン 3%の順であった。久保らの報告では、本剤の自己心拍再開率、生存退院率、社会復帰率は、65.0%（13/20 名）、20.0%（4/20 名）、5.0%（1/20 名）を示している。

使用成績調査では 73 名の院外心停止患者に本剤が投与され、国内臨床報告と同様の有効性、本剤の生存入院率（投与後 24 時間生存）32.9%（24/73 名）、本剤投与終了後 4 週間の観察期間終了時生存率 16.4%（12/73 名）及び生存退院率 12.3%（9/73 名）が示されている。

海外の ARREST 試験及び ALIVE 試験では、心停止患者が病院まで救急車にて搬送される間に本剤又は対照薬が投与されている。その一方、我が国では、医療機関搬送後に薬剤が投与され、また PCPS や低体温療法等が処置されており、救急医療現場での処置が国内外で異なる点もある。しかしながら、国内外のいずれの試験、臨床報告及び使用成績調査においても、院外心停止患者に対する本剤の有効性は同様に示されており、本剤は、日本人の院外心停止患者の心肺蘇生に対して有用であると言える。

6.2 リスク

安全性が評価された国内臨床報告はなかった。海外の ARREST 試験では、本剤群とプラセボ群の「低血圧」の発現率は、それぞれ 59% (91/153 名) と 48% (69/145 名)、また「徐脈」の発現率は、41% (63/153 名) と 25% (36/145 名) であり、本剤群での発現率が有意に高かった (それぞれ、 $p=0.04$ 、 $p=0.004$ 、カイ二乗検定)。また、ALIVE 試験では、本剤群とリドカイン群の「低血圧」の発現率は、それぞれ 7% (13/180 名) と 4% (6/167 名)、また「徐脈」の発現率は、24% (43/180 名) と 23% (38/167 名) であり、両群間に有意な差は認められなかった (p 値不明、Pearson カイ二乗検定もしくは Fisher の直接確率検定)。ただし、「低血圧」はバソプレッシン、「徐脈」はアトロピンでコントロール可能であることから、致死的な緊急状況下であることも考慮すると、これらの有害事象は適切な処置を併用することで十分に管理できると考える。

6.3 ベネフィットとリスクを踏まえた臨床上の位置づけ

本剤は、電氣的除細動抵抗性の心室性不整脈 (VF 及び無脈性 VT) による院外心停止患者を対象とした海外臨床試験 (ARREST 試験及び ALIVE 試験) において、入院生存率を有意に改善することが報告されている。国内では 10 名以上の院外心停止患者に対して本剤が投与された国内臨床報告において、海外とは医療環境が異なるものの、海外臨床試験と同様の有効性を示している。また、使用成績調査においても、本剤の院外心停止患者に対する有効性が示されている。一方、海外臨床試験では、本剤投与により「低血圧」及び「徐脈」がみられたが、これらは国内の臨床成績や使用成績調査では報告がない。これらの有害事象はバソプレッシン及びアトロピンでコントロール可能であり、本剤が致死的な緊急状況下で投与されることも考慮すると、適切な処置を併用することで十分に管理できると考える。

本剤は、欧米の世界的な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世界標準として使用されている。また、日本人の院外心停止患者においても海外と同様のエビデンスが集積されたことを踏まえ、本剤は当該患者に対して臨床上有用であると考えられる。

6.4 申請する効能・効果及び用法・用量

以上より、日本蘇生協議会からの開発要望、並びに、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」での検討に基づく厚生労働省からの開発要請を受けて、今般、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。以下に、本申請に係る【効能又は効果】(案)及び【用法及び用量】(案)を示す。

【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1250 mgを超えないこと及び投与濃度は2.5 mg/mLを超えないこと。

1. 投与方法（48時間まで）

- (1) 初期急速投与：アミオダロン塩酸塩として125 mg（2.5 mL）を5%ブドウ糖液100 mLに加え、容量型の持続注入ポンプを用い、600 mL/時（10 mL/分）の速度で10分間投与する。
- (2) 負荷投与：アミオダロン塩酸塩として750 mg（15 mL）を5%ブドウ糖液500 mLに加え、容量型の持続注入ポンプを用い33 mL/時の速度で6時間投与する。
- (3) 維持投与：17 mL/時の速度で合計42時間投与する。
 - 1) 6時間の負荷投与後、残液を33 mL/時から17 mL/時に投与速度を変更し、18時間投与する。
 - 2) アミオダロン塩酸塩として750 mg（15 mL）を5%ブドウ糖液500 mLに加え、容量型の持続注入ポンプを用い17 mL/時の速度で24時間投与する（アミオダロン塩酸塩として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、静脈内へポーラス投与する。心室性不整脈が持続する場合には、150 mg（3 mL）又は2.5 mg/kg（体重）を5%ブドウ糖液10 mLに加え、追加投与することができる。

7 参考文献

1. 児玉逸雄. アミオダロンの薬理作用. JPN. J. Electrocardiology. 2002; 22: 67-76
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
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.
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. 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.
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.
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.
8. Herlitz J, Bång 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.
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.
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.
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.
12. 7C: A Guide to the International ACLS Algorithms. *Circulation* 2000; 102(suppl I): I-142-57.
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.
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.

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.
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.
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.
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.
19. Chapter 267 Cardiovascular Collapse, Cardiac Arrest, and Sudden Cardiac Death. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 2008 17th ed.: 1711-2.
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.
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-28R.
22. Singh BN. Anti-arrhythmic actions of amiodarone:a profile of a paradoxical agent. *Am J Cardiol* 1996; 78 (suppl 4A): 41-53.
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.
24. Tsagalou EP, Anastasiou-Nana MI, Charitos CE, Sifakas 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.
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; 30:337-343.
26. Chow MS, Ronfeld RA, Ruffett D, Fieldman A. Lidocaine pharmacokinetics during cardiac arrest and external cardiopulmonary resuscitation. *Am Heart J*. 1981; 102: 799-801.
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.