

再審査報告書

平成 30 年 2 月 16 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	アンカロン注 150
有 効 成 分 名	アミオダロン塩酸塩
申 請 者 名	サノフィ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	① 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 ② 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
承 認 の 用 法 ・ 用 量	① 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、最大用量として1日の総投与量は1250 mgを超えないこと及び投与濃度は2.5 mg/mLを超えないこと。 1. 投与方法（48時間まで） (1) 初期急速投与：アミオダロン塩酸塩として125 mg（2.5 mL）を5%ブドウ糖液100 mLに加え、容量型の持続注入ポンプを用い、600 mL/時（10 mL/分）の速度で10分間投与する。 (2) 負荷投与：アミオダロン塩酸塩として750 mg（15 mL）を5%ブドウ糖液500 mLに加え、容量型の持続注入ポンプを用い33 mL/時の速度で6時間投与する。 (3) 維持投与：17 mL/時の速度で合計42時間投与する、 1) 6時間の負荷投与後、残液を33 mL/時から17 mL/時に投与速度を変更し、18時間投与する。 2) アミオダロン塩酸塩として750 mg（15 mL）を5%ブドウ糖液500 mLに加え、容量型の持続注入ポンプを用い17 mL/時の速度で24時間投与する（アミオダロン塩酸塩として600 mg）。 2. 追加投与 血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動が再発し、本剤投与が必要な場合には追加投与できる。1回の追加投与は本剤125 mg（2.5 mL）を5%ブドウ糖液100 mLに加え、容量型の持続注入ポンプを用い、600 mL/時（10 mL/分）の速度で10分間投与する。 3. 継続投与（3日以降） 48時間の投与終了後、本剤の継続投与が必要と判断された場合は、継続投与を行うことができる。 アミオダロン塩酸塩として750 mg（15 mL）を5%ブドウ糖液500 mLに加え、容量型の持続注入ポンプを用い17 mL/時の速度で投与する（アミオダロン塩酸塩として600 mg/24時間）。 ② 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。
承 認 年 月 日 承認事項一部変更 承 認 年 月 日	① 平成19年1月26日 ② 平成25年5月31日（効能・効果の追加）
再 審 査 期 間	① 10年間 ② 平成25年5月31日～平成29年1月25日（①の残余期間）

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、アンカロン注 150（以下、「本剤」）の使用実態下での安全性及び有効性に関する情報を収集し、副作用の発現状況を把握するとともに、安全性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因を検討することを目的として、承認条件*に基づき、調査予定症例数を500例、観察

期間を本剤投与後 4 週間として、全例調査方式（特定施設内）にて平成 19 年 6 月から平成 22 年 11 月まで実施され、111 施設から 645 例が収集された。

特定使用成績調査は、間質性肺炎等の発現状況を把握することを目的として、使用成績調査での観察期間（本剤投与後 4 週間）終了時点において追跡不可能な症例を除いた全症例を対象に、追跡期間を 2 年間として、平成 19 年 7 月から平成 24 年 11 月までの調査期間で実施され、81 施設から 264 例が収集された。

なお、製造販売後臨床試験は実施されていない。

*承認条件：

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。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

2-1-1 副作用発現状況

収集された 645 例から 19 例（契約外の医師が調査票を記載した症例 14 例、契約期間外の情報が記載された症例 3 例、未投与症例 2 例）を除外した 626 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 11.8%（74/626 例）であり、承認時までの臨床試験（国内第Ⅱ相試験）における副作用発現率 74.5%（35/47 例）に比べて高くなかった。主な器官別大分類別の副作用発現率とその内訳は、「臨床検査」6.1%（38/626 例、血圧低下 26 例、心電図 QT 延長 4 例等）、「心臓障害」2.9%（18/626 例、トルサード ド ポアント及び心房細動各 3 例等）、「肝胆道系障害」1.9%（12/626 例、肝機能異常 8 例、肝障害 3 例等）であった。なお、安全性解析対象除外症例 19 例のうち、2 例に副作用（死亡及び血圧低下 各 1 件）が発現した。

安全性解析対象症例のうち、本剤の初期急速投与時（投与開始から 10 分まで）に「投与直前の正常洞調律下での収縮期血圧（以下、「SBP」）値が 90 mmHg 以上」と「SBP 値が投与後に投与直前値から 30%以上低下」の両条件を満たす血圧低下が認められた症例は 4 例（0.6%）であった。いずれも非重篤であり、3 例は無処置にて回復又は軽快し、残りの 1 例は輸液負荷後に回復が確認された。

2-1-2 安全性に影響を及ぼす背景因子

患者背景因子が安全性に及ぼす影響について検討された。背景因子として検討された項目は、性別、年齢、体重、入院・外来、診断名、NYHA 心機能分類、左室駆出率、基礎疾患の有無、基礎心疾患及び各基礎心疾患（心筋梗塞、狭心症、心筋症、弁膜症、血行再建術後、その他）の有無、合併症及び各合併症（腎機能障害、肝機能障害）の有無、既往歴の有無、突然死の家族歴の有無、アレルギー歴の有無、抗不整脈薬及びカテコールアミンによる前治療薬の有無、各前治療薬（抗不整脈薬、カテコールアミン）の有無、前治療（非薬物療法）及び各前治療（直流通電、補助循環）の有無、併用薬剤の有無、投与期間、総投与量、用法・用量、1 日最高投与量であった。その結果、性別、診断名、各基礎心疾患（狭心症、血行再建術後）の有無、各合併症（腎機能障害、肝機能障害）の有無、併用薬剤の有無及び投与期間により、副作用発現

率に有意差が認められた (Fisher の直接確率計算法、Cochran-Armitage 検定)。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。

投与期間が「10 分以下」、「10 分超 6 時間 10 分以下」、「6 時間 10 分超 48 時間 10 分以下」及び「48 時間 10 分超」の患者の副作用発現率はそれぞれ 5.5% (7/128 例)、9.9% (7/71 例)、17.0% (26/153 例) 及び 13.6% (33/242 例) で、投与期間の長い症例の副作用発現率が高くなる傾向が認められたが、いずれの投与期間の患者でも主に認められた副作用は血圧低下であり、投与期間の長さに応じて副作用発現率が高くなる事象は認められなかった。投与期間が長い症例は、血行動態不安定な心室頻拍や心室細動が再発する難治例であると考えられ、全身状態も悪いことから、副作用や検査値異常が増える傾向にあった可能性がある。

性別について、女性患者の副作用発現率は 16.9% (27/160 例) であり、男性患者の 10.1% (47/466 例) に比べて高かった。女性患者で主に認められた副作用は血圧低下 (10 例) であったが、これは男性患者でも最も多く認められた副作用であり、女性患者で発現した副作用の種類に特段の傾向は認められなかった。女性患者における投与期間「48 時間 10 分超」の患者の占める割合は 42.5% (68/160 例) であり、男性患者の 37.3% (174/466 例) に比べ高かった。本剤の投与期間が長い症例の割合が女性患者で高かったことが影響し、副作用発現率が高くなった可能性があると考ええる。

診断名が「血行動態不安定な心室頻拍」、「心室細動」及び「その他」の患者の副作用発現率はそれぞれ 16.7% (46/275 例)、7.9% (20/253 例) 及び 7.2% (7/97 例) であった。この中で最も副作用発現率が高かった「血行動態不安定な心室頻拍」の患者で主に認められた副作用は血圧低下 (17 例) 及び肝機能異常 (6 例) であり、診断名別で副作用の種類に異なる傾向は認められなかった。「血行動態不安定な心室頻拍」の患者における投与期間「48 時間 10 分超」の患者の占める割合は 47.3% (130/275 例) であり、「心室細動」の患者の 31.6% (80/253 例) 及び「その他」の患者の 33.0% (32/97 例) に比べ高かった。「血行動態不安定な心室頻拍」の患者では、本剤の投与期間が長く、難治例と考えられる症例の割合が高かったことが影響し、副作用発現率が高くなった可能性があると考ええる。

基礎心疾患 (狭心症) 「有」の患者における副作用発現率は 19.7% (13/66 例) であり、「無」の患者の 10.9% (61/559 例) に比べて高かった。また、基礎心疾患 (血行再建術後) 「有」の患者における副作用発現率は 17.6% (23/131 例) であり、「無」の患者の 10.3% (51/494 例) に比べて高かった。基礎心疾患 (狭心症) 「有」、基礎心疾患 (血行再建術後) 「有」の患者にのみ多く認められた副作用はなく、いずれも基礎心疾患の有無別で副作用の種類に異なる傾向は認められなかった。基礎心疾患 (狭心症) 「有」の患者における投与期間「48 時間 10 分超」の患者の占める割合は 47.0% (31/66 例) であり、「無」の患者の 37.6% (210/559 例) に比べ高く、基礎心疾患 (血行再建術後) 「有」の患者における投与期間「48 時間 10 分超」の患者の占める割合は 49.6% (65/131 例) であり、「無」の患者の 35.6% (176/494 例) に比べ高かった。本剤の投与期間が長く、難治例と考えられる症例の割合が基礎心疾患 (狭心症) 「有」、基礎心疾患 (血行再建術後) 「有」の患者で高かったことが影響し、副作用発現率が高くなった可能性があると考ええる。

腎機能障害「有」の患者における副作用発現率は 17.2% (27/157 例) で、「無」の患者の 10.4% (47/453 例) に比べて高かったが、いずれの患者においても主に認められた副作用は血圧低下であり、腎機能障害「有」の患者にのみ多く認められた副作用はなかった。腎機能障害「有」の患者における投与期間「48 時間 10 分超」の患者の占める割合は 43.9% (69/157 例) であり、「無」の患者の 37.5% (170/453 例) に比べ高かった。本剤の投与期間が長く、難治例と考えられる症例の割合が腎機能障害「有」の患者で高かったことが影響し、副作用発現率が高くなっ

た可能性があると考える。

肝機能障害「有」の患者における副作用発現率は32.2% (19/59例)で、「無」の患者の10.0% (55/552例)に比べて高かったが、肝機能障害「有」の患者に主に認められた副作用は肝機能異常及び血圧低下であり、肝機能障害「有」の患者にのみ多く認められた副作用はなかった。本剤の添付文書の「慎重投与」の項において、重篤な肝腎機能低下のある患者では肝機能を悪化させるおそれがある旨注意喚起しているが、肝機能障害「有」の患者には重篤な肝機能低下のある患者が含まれていたことも考えられ、これが副作用発現に影響した可能性もある。また、肝機能障害「有」の患者における投与期間「48時間10分超」の患者の占める割合は45.8% (27/59例)であり、「無」の患者の38.6% (213/552例)に比べ高かったことから、本剤の投与期間が長く、難治例と考えられる症例の割合が肝機能障害「有」の患者で高かったことが影響した可能性もあると考える。

併用薬剤「有」の患者における副作用発現率は13.1% (70/535例)であり、「無」の患者の3.5% (3/85例)に比べて高かった。主な併用薬剤はカテコールアミン (併用例数307例)、血管拡張剤 (併用例数237例)及び消化性潰瘍用剤 (併用例数221例)であったが、いずれの薬剤についても併用「有」の患者で発現率が高くなる特徴的な副作用は認められず、現時点で併用薬剤について新たな注意喚起は必要ないと考えた。

以上より、申請者は、本剤の安全性について、現時点で新たな対応は必要ないと考えたと説明し、医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」)はこれを了承した。

2-2 有効性

2-2-1 有効性評価

安全性解析対象症例626例から233例 (承認の効能・効果外の疾患に使用した症例185例、有効性評価が「判定不能」の症例37例、初期急速投与中に投与を中止した症例8例及び有効性評価が未記載の症例3例)を除外した393例が有効性解析対象症例とされた。本剤の有効性は、主治医により心室細動、血行動態不安定な心室頻拍の再発状況等を考慮して、「効果あり」、「やや効果あり」、「効果なし」、「悪化」の4段階に、「判定不能」を加えた5区分で判定され、「効果あり」及び「やや効果あり」と評価された症例が有効症例とされた。

本剤を初期急速投与後48時間以内及び初期急速投与48時間後から観察期間終了までの有効症例の割合 (以下、「有効率」)はそれぞれ91.3% (359/393例)及び92.4% (302/327例¹⁾)であった。承認時までの臨床試験 (国内第Ⅱ相試験)では、初期急速投与を完了し、48時間の有効性評価期間に入った45例の本剤投与終了1カ月後の医師の治療満足度を「非常に満足」、「満足」、「どちらともいえない」及び「不満」の4段階で評価しており、「満足」以上の症例の割合は73.3% (33/45例)であった。これと比較し本調査における有効率は低くなかった。

有効性解析対象症例のうち、観察期間 (本剤投与終了から4週間後)終了時まで死亡した症例は107例であり、Kaplan-Meier法により推定した累積生存率 (95%信頼区間)は71.2% (66.2% - 75.6%)であった。また、本剤から切り替えて抗不整脈薬が使用された症例について、本剤投与後にアミオダロン塩酸塩 (以下、「アミオダロン」)の経口剤による治療が行われた症例 (207例)及び他剤による治療が行われた症例 (19例)のKaplan-Meier法により推定した累積生存率

¹⁾ 有効性解析対象症例393例のうち、48時間以内に死亡した42例及び「判定不能」の24例を除く。

(95%信頼区間)は88.5% (83.0%–92.3%) 及び73.3% (47.2%–87.9%) であり、集団間に有意差は認められなかった (Log-rank 検定)。

なお、本調査の安全性解析対象症例 626 例のうち、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患者に対して、心肺蘇生を目的として本剤が投与された症例は 73 例であり、観察期間終了時点 (本剤投与終了後 4 週間) で生存していた症例は 12 例 (16%) であった。本剤の投与時間の内訳 (不明 2 例を除く) は、10 分以下が 65 例、10 分超 6 時間 10 分以下が 4 例、6 時間 10 分超 48 時間 10 分以下が 1 例、48 時間 10 分超が 1 例であり、総投与量の内訳は、125 mg 以下が 9 例、125 mg 超 425 mg 未満が 54 例、425 mg 超 1475 mg 未満が 8 例、1475 mg 超が 2 例であった。

2-2-2 有効性に影響を及ぼす背景因子

患者背景因子が有効性に及ぼす影響について検討された。背景因子として検討された項目は、「2-1-2 安全性に影響を及ぼす背景因子」の項で検討された項目 (1 日最高投与量を除く) と同じであった。その結果、初期急速投与後 48 時間以内の有効性に関しては、入院・外来、診断名、基礎心疾患 (心筋症) の有無、既往歴の有無、抗不整脈薬及びカテコールアミンによる前治療薬の有無、前治療薬 (カテコールアミン) の有無、投与期間及び総投与量により、初期急速投与 48 時間後から観察期間終了までの有効性に関しては、基礎心疾患 (心筋梗塞) の有無、既往歴の有無及び前治療 (補助循環) の有無により、有効率に有意差が認められた (Fisher の直接確率計算法、Cochran-Armitage 検定)。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。

有効率に有意差が認められた因子を調整因子として多変量解析 (ロジスティック回帰分析) を行った結果、既往歴の有無及び基礎心疾患 (心筋梗塞) の有無が有効率に有意な影響を及ぼす因子として示唆され、その他の因子 (入院・外来、診断名、基礎心疾患 (心筋症) の有無、抗不整脈薬及びカテコールアミンによる前治療薬の有無、前治療薬 (カテコールアミン) の有無、投与期間、総投与量及び前治療 (補助循環) の有無) については有意な影響は示唆されなかった。

既往歴「有」の患者の初期急速投与後 48 時間以内の有効率及び 48 時間後から観察期間終了までの有効率は 87.7% (114/130 例) 及び 86.1% (93/108 例) であり、「無」の患者のそれぞれの有効率 93.8% (212/226 例) 及び 95.9% (185/193 例) と比べて低かった。主な既往歴である脳梗塞、糖尿病、心筋梗塞について検討したが、いずれの既往歴の有無別でも有効率に有意差は認められず、原因を特定することはできなかった。

基礎心疾患 (心筋梗塞) 「有」の患者の初期急速投与 48 時間後から観察期間終了までの有効率は 88.5% (146/165 例) であり、「無」の患者の 96.3% (155/161 例) と比べて低かった。基礎心疾患 (心筋梗塞) 「有」の患者は、血行動態不安定な心室頻拍や心室細動が再発する難治例と考えられ、それが有効率に影響した可能性がある。

以上のいずれの背景因子についても、有効率の低い区分の患者集団における有効率は承認時までの臨床試験の治療満足度の「満足」以上の症例の割合 (73.3%) より低くなかったことから、現時点で対応は不要と考える。

以上より、申請者は、本剤の有効性について、現時点で特段の対応が必要な問題点は認められていないと考えると説明し、機構はこれを了承した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）については、本調査において収集された症例より抽出された。申請者は、それぞれの患者における安全性及び有効性について、以下のように説明した。

小児（15歳未満）：安全性解析対象症例として2例が収集された。このうち1例に血中甲状腺刺激ホルモン増加、遊離トリヨードチロニン異常及び遊離サイロキシン減少が認められたが、いずれも非重篤な副作用であった。有効性解析対象症例として、小児は収集されなかった。

高齢者（65歳以上）：安全性解析対象症例として380例が収集された。高齢者及び65歳未満の患者における副作用発現率は11.8%（45/380例）及び11.8%（29/245例）であり、有意差は認められなかった。有効性解析対象症例（初期急速投与後48時間以内）として244例が収集された。高齢者における初期急速投与後48時間以内及び48時間後から観察期間終了までの有効率は93.0%（227/244例）及び92.4%（195/211例）であり、65歳未満の患者におけるそれぞれの有効率88.6%（132/149例）及び92.2%（107/116例）との間に有意差は認められなかった。

妊産婦：安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例として1例が収集された。妊娠8週目に本剤が投与されたが、副作用は認められなかった。初期急速投与後48時間以内及び48時間後から観察期間終了までの有効性は、効果ありと判断された。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として157例が収集された。腎機能障害の有無により副作用発現率に有意差が認められたが、「2-1-2 安全性に影響を及ぼす背景因子」の項で先述したとおり、現時点で新たな対応は必要ないものとする。有効性解析対象症例（初期急速投与後48時間以内）として111例収集された。腎機能障害「有」の患者における初期急速投与後48時間以内及び48時間後から観察期間終了までの有効率は88.3%（98/111例）及び88.8%（79/89例）であり、腎機能障害「無」の患者におけるそれぞれの有効率92.7%（254/274例）及び93.6%（220/235例）との間に有意差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として59例が収集された。肝機能障害の有無により副作用発現率に有意差が認められたが、「2-1-2 安全性に影響を及ぼす背景因子」の項で先述したとおり、現時点で新たな対応は必要ないものとする。有効性解析対象症例（初期急速投与後48時間以内）として40例が収集された。肝機能障害「有」の患者における初期急速投与後48時間以内及び48時間後から観察期間終了までの有効率は95.0%（38/40例）及び93.8%（30/32例）であり、肝機能障害「無」の患者におけるそれぞれの有効率91.0%（315/346例）及び92.2%（270/293例）との間に有意差は認められなかった。

以上より、申請者は特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）について、現時点で新たな対応が必要な問題点はなかったと説明し、機構はこれを了承した。

3. 特定使用成績調査の概要

収集された264例のうち、使用成績調査の観察期間終了日から2年経過した症例は168例であり、このうち2年目の調査票が回収された症例は140例であった。

本調査では、胸部レントゲン検査において間質性陰影の発現又は増強が認められ、自覚症状を有し、かつSaO₂値の低下及びKL-6値の上昇が認められた場合に、間質性肺炎等の発現と定義された。本調査の観察期間終了までに解析対象症例（1年目は264例、2年目は140例）において間質性肺炎等の発現が認められた症例は2例であり、申請者は以下のように説明した。

1例は間質性肺疾患を発現した83歳の男性で、アミオダロンの経口剤及び細菌性肺炎による

影響が考えられる症例であり、他の 1 例は肺障害を発現した 72 歳の男性で、アミオダロンの経口剤、心不全及び細菌性肺炎による影響が考えられる症例であった。いずれも発現時期等から本剤との因果関係はないと判断される症例であり、現時点で新たな安全確保措置は必要ないと考える。

機構は、特定使用成績調査に関する申請者の説明を了承した。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された重篤な副作用は 343 例 425 件（使用成績調査及び特定使用成績調査 37 例 47 件、自発報告 306 例 378 件）であり、申請者は以下のように説明した。

再審査申請時の使用上の注意から予測できる重篤な副作用は 287 例 335 件で、転帰は回復 126 件、軽快 63 件、未回復 13 件、回復したが後遺症あり 3 件、死亡 26 件及び不明 104 件であった。主な副作用は、心電図 QT 延長 55 件、間質性肺疾患 49 件、肝機能異常 29 件、トルサード ド ポアント 25 件であった。間質性肺疾患については、重篤な副作用報告の集積に伴い、平成 21 年 9 月に「重大な副作用」の項に追記した。トルサード ド ポアントを発現した 25 例について、年齢、合併症、併用薬、本剤初回投与から発現までの期間等、個別に検討を行ったが、現行の使用上の注意喚起レベルを引き上げる根拠となる症例はなく、新たな注意喚起は不要と考えたが、今後も情報収集に努める。

再審査申請時の使用上の注意から予測できない重篤な副作用は 79 例 90 件で、転帰は回復 28 件、軽快 6 件、未回復 3 件、死亡 30 件及び不明 23 件であった。このうち、再審査申請時の使用上の注意に記載はあるが、重篤性から予測できないと評価した事象は 13 例 14 件（心不全及び心房細動 各 3 件、心停止及び心肺停止 各 2 件、徐脈、うっ血性心不全、心室性頻脈及び血圧低下 各 1 件）であった。転帰が死亡であった副作用については、詳細情報が得られず本剤との因果関係が評価困難な症例や、本剤以外の要因の影響が考えられる症例等が多く、現時点で特別な安全確保措置は不要と判断した。

主な使用上の注意から予測できない重篤な副作用は、死亡 6 件、甲状腺機能低下症及び腎機能障害 各 5 件、肺胞出血 4 件であった。死亡が報告された 6 例のうち、4 例は詳細情報が得られなかったため、1 例は死因や死亡に至った経緯が不明のため、本剤との因果関係が評価困難であった。残りの 1 例は、本剤投与終了から約 1 年経過後の死亡であった。甲状腺機能低下症が報告された 5 例のうち、1 例は再審査期間終了後にアミオダロンの経口剤に関する副作用報告であることが判明した症例、3 例は投与剤形が不明である症例であり、残りの 1 例は併用薬のアミオダロンの経口剤による影響も考えられる症例であった。腎機能障害が報告された 5 例のうち、4 例は本剤投与前の腎機能検査値等を含む詳細情報が得られずに評価困難な症例であり、残りの 1 例は本剤投与前から腎機能検査値に異常が認められ、複数の併用薬や手術の影響も考えられる症例であった。肺胞出血が報告された 4 例のうち、3 例は詳細情報が不足しているために本剤との因果関係が評価困難な症例であり、残りの 1 例は本剤投与前から全身状態不良であり、本剤投与終了後にアミオダロンの経口剤の投与を開始して 10 日後の発現であることから、経口剤の影響も考えられる症例であった。

また、再審査期間中に収集された使用上の注意から予測できない副作用は 128 例 177 件（重篤な副作用を含む）であり、申請者は以下のように説明した。

主な非重篤な副作用は、甲状腺機能低下症 10 件、C-反応性蛋白増加、ヘマトクリット減少及び血小板数減少 各 7 件、赤血球数減少 6 件及び C-反応性蛋白異常 4 件であった。甲状腺機能低下

症を発現した 10 例のうち、5 例はアミオダロンの剤形が不明であるため、1 例は詳細情報が得られなかったため、本剤との因果関係が評価困難であった。他の 2 例は合併症（橋本病）及び併用薬（フェノバルビタール）の影響が考えられる症例であり、残りの 2 例はアミオダロンの経口剤による影響が考えられる症例であった。C-反応性蛋白増加又は C-反応性蛋白異常を発現した 11 例のうち、1 例は急性心筋梗塞や経皮的冠インターベンションによる影響が考えられる症例であり、残りの 10 例は詳細情報が得られなかったため、本剤との因果関係が評価困難であった。ヘマトクリット減少を発現した 7 例は、いずれも詳細情報が得られず、本剤との因果関係が評価困難であった。血小板数減少又は赤血球数減少を発現した 13 例のうち、5 例は合併症（症候性骨髄腫）及び大動脈バルーン挿入の影響が考えられる症例であり、残りの 8 例は詳細情報が得られなかったため、本剤との因果関係が評価困難であった。薬疹（非重篤 3 件）、発疹（非重篤 3 件）、蕁麻疹（非重篤 1 件）、全身紅斑（非重篤 2 件）については、各々の累積件数は 3 件以下と少ないものの、皮膚関連事象として国内症例の集積がみられていることから、皮膚関連事象について添付文書の「その他の副作用」の項へ適切に追記することとした。

以上のとおり、使用上の注意から予測できない副作用に関して、本剤との因果関係が明確な症例は集積していないことから、上述の皮膚関連事象以外は現時点で添付文書を改訂する必要はないと考えるが、今後も同様の副作用情報の収集に努める。

なお、再審査期間中に感染症報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

5. 相互作用

再審査期間中に収集された薬物相互作用が疑われた症例は 10 例であり、申請者は以下のように説明した。

10 例中 5 例は、本剤の添付文書の「相互作用」の項から予測できる報告であり、ワルファリンカリウム（以下、「ワルファリン」）の併用による国際標準比増加（1 例）及びプロトンポンプ阻害剤（1 例）、カルベジロール及びジギタリス製剤の併用による完全房室ブロック及び徐脈（1 例）、ジゴキシンの併用による食欲不振（1 例）、アムホテリシン B の併用による QT 延長症候群、トルサード ド ポアント及び無脈性心室頻拍（1 例）であった。「相互作用」の項から予測できない薬剤との相互作用の内訳は、シプロフロキサシン及びランジオロール塩酸塩の併用による QT 延長（1 例）、ジゴキシンの併用による本剤の血中濃度の上昇（1 例）、ワルファリンの併用による国際標準比の上昇で相互の効果が増強したためとして間質性肺疾患（1 例）、アジスロマイシン水和物の併用による低血圧（1 例）、デクスメトミジン塩酸塩の併用による完全房室ブロック、心電図 QT 延長及び心停止（1 例）であった。「相互作用」の項から予測できない特定の薬剤との相互作用が集積している状況ではないことから、現時点で新たな安全確保措置は不要と判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

6. 重大な措置、海外からの情報

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施されていない。

本剤（注射剤）は、平成 29 年 12 月現在、米国、英国等世界 130 カ国で承認、122 カ国で販売されている。再審査期間中に機構へ報告された国外の措置報告は 13 件であり、申請者は以下のように説明した。

1 件は、米国、ドイツ等で発出されたレジパスビル／ソホスブビルとの併用に関する注意喚起の情報であり、本邦のレジパスビル／ソホスブビル配合錠の添付文書の「重要な基本的注意」及び「併用注意」の項にも記載があることから、平成 27 年 9 月に、本剤の添付文書の「重要な基本的注意」及び「併用注意」の項に追記した。

6 件は、有効成分の結晶や微粒子の混入による回収、室温保存ではなく冷蔵保存されていたことが判明したこと等による自主回収に関する報告であったが、いずれも本剤と同成分の他社製剤の回収情報であることから、対応は不要と判断した。

2 件はシンバスタチンとの併用に関する情報であり、米国においてアミオダロンとシンバスタチン併用による横紋筋融解症のリスクに関する通知の発出、及び添付文書の改訂が行われ、エジプトにおいてシンバスタチンの添付文書にアミオダロン等との併用による横紋筋融解症／ミオパチーのリスク上昇に関する警告が追記された。国内添付文書において注意喚起済みの相互作用であることから、新たな対応は不要と判断した。

他の 4 件はそれぞれ、米国の添付文書の肺毒性の項に肺胞出血が追記されたとの報告、ドイツの添付文書に小児への使用に関する注意喚起が記載されたとの報告、本剤の発癌性に関して製品概要を改訂すべきとの Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) からの勧告が欧州医薬品庁 (EMA) により掲載されたとの報告、米国の添付文書に胎児へのリスクが追記され、当該改訂を受けてカナダの規制当局 (Health Canada) から静注製剤に関する胎児及び新生児における潜在的リスクの注意喚起が指示されたとの報告であった。肺胞出血については、本剤（注射剤）との関連性が明らかな国内症例の集積はないこと等から、現時点では対応は不要と判断した。小児への使用に関しては、既に本剤の小児への安全性は確立していない旨注意喚起していること、及び添加物としてベンジルアルコールを含有し、その静注薬の投与により新生児に致死的な事象が報告されている旨を記載し、注意喚起していることから、さらなる対応は不要と判断した。発癌性に関しては、本剤と発癌リスクとの関連性を明確に示唆するデータではないこと、非臨床データのみが根拠でありヒトへの影響は低いと考えられること等から、対応は不要と判断した。胎児へのリスクに関しては、本邦の添付文書では「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」に対する投与は原則禁忌であること、措置報告時点で、それまでに全世界で入手した情報を精査した結果、本剤との関連は認められないとの結論に至っていたこと等を勘案し、さらなる対応は不要と判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

7. 研究報告

再審査期間中に機構に報告された研究報告は 3 件であり、申請者は以下のように説明した。

1 報目は、本剤とダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩（以下、「ダビガトラン」）との併用により、ダビガトランの血中濃度が上昇するという相互作用に関する報告であった。当該臨床試験結果に基づき、平成 24 年 3 月、添付文書の「相互作用」の「併用注意」の項にダビガトランを追記し、注意喚起を行った。

2 報目は、本剤とエドキサバントシル酸塩水和物（以下、「エドキサバン」）との併用により、エドキサバンの血中濃度が上昇するという相互作用に関する報告であった。当該臨床試験結果に基

づき、平成 24 年 3 月、添付文書の「相互作用」の「併用注意」の項にエドキサバンを追記し、注意喚起を行った。

3 報目は、台湾の国民健康保険データベース（NHIRD）を用いた後向きコホート研究で、アミオダロンによる治療が特定された 6,418 例を追跡した結果、癌が 280 例に認められ、すべての癌のリスクは男性患者において有意に上昇したとする報告であった。癌のリスクは女性患者及び全体集団では有意な差がなかったこと、発癌を観察するには追跡調査期間の中央値が 2.6 年と短いこと等から、当該結果のみを以って新たな安全確保措置を講じる必要はないと判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

8. 承認条件

本剤の「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・効果の承認時に、以下の承認条件が付された。

「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。」

申請者は、承認条件への対応について、以下のとおり説明した。

使用成績調査の契約締結が可能であった施設 111 施設において、調査対象期間（平成 19 年 6 月～平成 22 年 11 月）に本剤が投与された全症例 645 例の調査票を収集し、安全性解析対象として 626 例、有効性解析対象として 393 例の情報から、本剤の安全性及び有効性について検討を行うことができた。再審査期間中に得られた情報から、添付文書の「使用上の注意」の改訂等は適宜行っており、現時点で対応が必要な問題点はないと考えているが、継続して本剤の適正使用の推進を図り、安全性確保に努めていく。

機構は、以上の申請者の説明を踏まえ、本承認条件は満たされているものと判断した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ 1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上