

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	サノフィ・アベンティス株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-21
	成分名 (一般名)	アミオダロン塩酸塩
	販売名	アンカロン注 150
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	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
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	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、静脈路/骨髄路から急速投与する。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。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 [<input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中] <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない [<input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし] (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由)	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患	

<p>(該当するものにチェックし、分類した根拠についてきさいする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 対象は、心停止時の心肺蘇生の二次救命措置として電氣的除細動抵抗性の心室性不整脈患者である。一刻の猶予もなく蘇生処置を必要とする致死的な容態であるため。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>1) 日本人における院外心停止の病型、患者数(国内外の異同)について: 循環器疾患の代表的なものとして急性心筋梗塞があげられるが、過去30年間、再灌流療法の導入により院内死亡率は低下した。しかし、地域発症状況の全国調査では致命率は20%と高く、死亡の半数は院外死である。現在、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。これは、米国を含め外国でも同様な状況であり、急性心筋梗塞症救命対策のフォーカスは院外になっており、米国心臓協会(AHA)は救命の連鎖の確立を提唱している(学会要望1)。</p> <p>2) アミオダロン塩酸塩注射剤について: アミオダロン塩酸塩注射剤は、生命を脅かす不整脈治療に利用できる最も重要な抗不整脈薬として、世界各国で承認されており、英国、仏国、スイス、台湾等では心肺蘇生の適応も取得している。また、米国心臓協会(AHA)の「心肺蘇生と救急心血管治療のためのガイドライン2005」(学会要望2)及び欧州蘇生協議会(ERC)「蘇生ガイドライン2005」(学会要望3)で、アミオダロン塩酸塩注射剤300mg急速投与は、心肺蘇生時の二次救命措置の第一選択薬としての使用が推奨されており、2010年の両ガイドラインの改訂においても同様に推奨されている(学会要望4、学会要望5)。したがって、既に、米国、欧州を含めた海外において、心肺蘇生時の二次救命措置に対するアミオダロン塩酸塩注射剤の医療上の有用性は確立されていると言える。</p> <p>3) 国内院外心停止患者の心肺蘇生二次救命措置に用いられる抗不整脈薬について: 現在本邦で、心原性の心停止患者に対して適応を取得している抗不整脈薬はない。心肺蘇生の二次救命措置として、アミオダロン塩酸塩注射剤が、適応外薬ではあるものの専門医の判断の下で使用されているのが現状である。海外で広く使用されていることを踏まえると、アミオダロン塩酸塩注射剤は、日本人心停止患者の心肺蘇生二次救命においても効果が期待できると考える。</p> <p>4) 医療上の有用性の判断基準への該当性について: 以上より、アミオダロン塩酸塩注射剤は、医療上の有用性の判断基準「ウ 欧米において標準的医療に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に該当すると考える。</p>
<p>備考</p>	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">独国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">仏国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">加国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">豪国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </table>		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		米国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		英国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		独国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		仏国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		加国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		豪国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)																																																									
米国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
英国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
独国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
仏国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
加国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
豪国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてののみ、該当国にチェ</p>	<p><input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="2">欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">米国</td> <td>ガイドライン名</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果 (または効能・効</td> <td></td> </tr> </table>		欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		米国	ガイドライン名		効能・効果 (または効能・効																																																		
	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)																																																									
米国	ガイドライン名																																																									
	効能・効果 (または効能・効																																																									

ックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）		果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		

		る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン 名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1)

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等>

1)

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1)

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1)

<日本における教科書等>

1)

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1)

<日本におけるガイドライン等>

1)

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1) 市販後使用成績調査結果

サノフィ・アベンティス株式会社で実施したアンカロン注 150[®]（以下、本剤）の使用成績調査において、心肺蘇生に本剤を使用した症例について集計を行い、以下の結果を得ている。

対象症例

使用成績調査において、2011年5月31日時点で医療機関より本剤投与の報告を受けている737例のうち、調査票の記載から、心肺蘇生の処置を目的に本剤が使用されたことが確認された全73例（19施設）を対象に今回の集計を行った。

患者背景

心肺蘇生の処置を目的に本剤が使用された73例中、62例（85%）が男性であり、平均年齢は63歳（22歳～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例（10%）、心室細動（VF）が62例（85%）であった。37例（51%）の症例が基礎心疾患を有し、その内訳は心筋梗塞が22例、心筋症が5例、弁膜症が5例、血行再建術後が3例、その他の心疾患が5例であった。

本剤投与前の処置及び併用薬剤

本剤投与前に心不全治療薬を投与された症例は65例（89%）であり、抗不整脈薬が17例（23%）、カテコールアミンが61例（84%）に投与された。非薬物療法として、67例（92%）に対し電氣的除細動が行われ、3例（4%）には補助循環が行われていた。

本剤と他の薬剤を併用した症例は34例（47%）であり、使用された薬剤は、カテコールアミンが23例、I群薬（キシリジン系製剤）が4例、II群薬（β-遮断剤）及び利尿薬が各1例であった。

本剤の投与状況

本剤の静脈内投与における総投与量は塩酸アミオダロンとして125mg以下が9例（12%）、250mg未満が19例（26%）、300mgが39例（53%）、300mgを超える投与例が6例（8%）であった。また、その投与時間は2分未満が52例（71%）、2分以上4分未満が10例（14%）、10分以上が10例（14%）であった。

本剤投与の結果

患者背景別転帰（投与開始24時間後）を表1に示す。73例中24例（33%）が静脈内投与開始より24時間の時点で生存しており、さらに12例（16%）が観察期間終了時点（本剤投与終了後4週間）においても生存していた。これらの12例の生存症例のうち11例は、静脈内投与からそれぞれ1～184日目に退院するまでに回復しており、1例は転帰を確認した27日目の時点で入院中であった。

静脈内投与開始より24時間の時点で生存していた症例は男性が62例中21例（34%）、うち10例が観察期間終了時点で生存していた。女性患者では11例のうち3例（27%）が24時間後の時点で生存しており、そのうち2例が観察期間終了時点においても生存していた。

年齢別に見ると、65歳未満の症例では39例中18例（46%）が24時間後において生存しており、さらにそのうち10例が観察期間終了時点でも生存していた。65歳以上においては、34例中6例（18%）が24時間後において生存しており、そのうち2例（6%）が観察期間終了時点で生存していた。

表 1 患者背景別転帰（投与開始 24 時間後）

要因		症例の転帰（24 時間後）						合計	
背景因子	カテゴリー	生存		死亡		不明		N	構成比率
		N	比率	N	比率	N	比率		
全体		24	32.88%	49	67.12%	0	0.00%	73	100.00%
性別	男	21	33.87%	41	66.13%	0	0.00%	62	84.93%
	女	3	27.27%	8	72.73%	0	0.00%	11	15.07%
年齢	65 歳未満	18	46.15%	21	53.85%	0	0.00%	39	53.42%
	65 歳以上	6	17.65%	28	82.35%	0	0.00%	34	46.58%
NYHA 心機能分類	I-II	5	41.67%	7	58.33%	0	0.00%	12	16.44%
	III-IV	4	66.67%	2	33.33%	0	0.00%	6	8.22%
左室駆出率	30%未満	1	33.33%	2	66.67%	0	0.00%	3	4.11%
	30%以上	5	83.33%	1	16.67%	0	0.00%	6	8.22%
診断名	HDVT	3	42.86%	4	57.14%	0	0.00%	7	9.59%
	HDVT 以外	21	31.82%	45	68.18%	0	0.00%	66	90.41%
基礎疾患	無	8	30.77%	18	69.23%	0	0.00%	26	35.62%
	有	16	34.04%	31	65.96%	0	0.00%	47	64.38%
基礎心疾患 心筋梗塞	無	8	22.22%	28	77.78%	0	0.00%	36	49.32%
	有	16	43.24%	21	56.76%	0	0.00%	37	50.68%
	無	14	27.45%	37	72.55%	0	0.00%	51	69.86%
	有	10	45.45%	12	54.55%	0	0.00%	22	30.14%
合併症	無	14	40.00%	21	60.00%	0	0.00%	35	47.95%
	有	10	30.30%	23	69.70%	0	0.00%	33	45.21%
既往歴	無	17	45.95%	20	54.05%	0	0.00%	37	50.68%
	有	7	33.33%	14	66.67%	0	0.00%	21	28.77%
突然死の家族歴	無	16	55.17%	13	44.83%	0	0.00%	29	39.73%
	有	1	100.00%	0	0.00%	0	0.00%	1	1.37%
アレルギー歴	無	19	51.35%	18	48.65%	0	0.00%	37	50.68%
	有	—	—	—	—	—	—	0	0.00%
併用薬剤	無	9	24.32%	28	75.68%	0	0.00%	37	50.68%
	有	14	41.18%	20	58.82%	0	0.00%	34	46.58%

本剤投与量別の投与開始 24 時間後の転帰を図 1 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 24 例における本剤静脈内投与時の投与量別の内訳は、125 mg 以下が 9 例中 2 例、125 mg ~ 250 mg が 19 例中 5 例、300 mg が 39 例中 13 例、300 mg を超える投与例が 6 例中 4 例であった。本剤投与量別の投与開始 24 時間後及び観察期間終了時の症例の転帰を表 2 に示す。24 時間時点まで生存していた 24 例のうち 125 mg 以下の投与の 1 例、125 mg ~ 250 mg 投与の 2 例、300 mg 投与の 7 例及び 300 mg を超える投与の 2 例の計 12 例が観察期間終了時点においても生存していた。

図 1 本剤急速投与開始後の転帰（用量別）

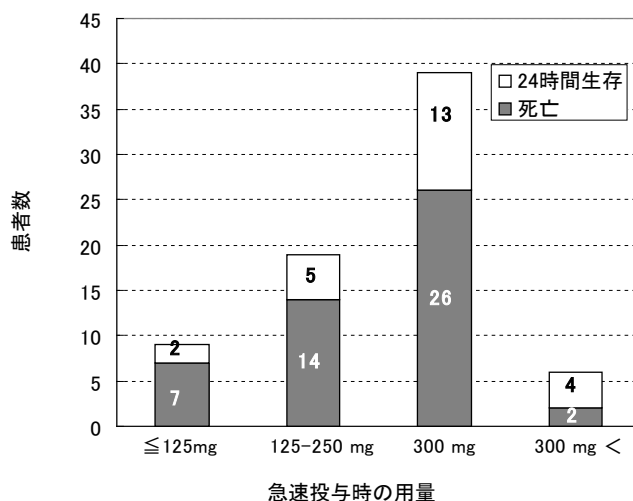


表 2 本剤投与量別の転帰

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
≤125mg	9	2	1
125mg<-<250mg	19	5	2
250mg	0	0	0
250mg<-<300mg	0	0	0
300mg	39	13	7
300mg<	6	4	2

有害事象報告

心肺蘇生時に本剤が使用された 73 例のうち、63 例（78 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。

使用成績調査結果のまとめ

本剤の市販後使用成績調査全 737 例のうち、1 割に相当する 73 例（19 施設）において、心肺蘇生に本剤が使用された。そのうち 24 例（33%）が本剤投与開始後 24 時間以上生存し、また 12 例（16%）が観察期間終了時において生存していた。これら 73 例について副作用は報告されておらず、安全性で問題となる所見は報告されていない。

（6）上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 以下の理由から、効能・効果を「電気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」とすることは妥当であると考え。

- ◆ 海外で実施された臨床試験の対象患者が電気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患者であり、英国、仏国で承認されている効能・効果がそれぞれ「心肺蘇生」、「電気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」となっていること。
- ◆ 心停止時の心肺蘇生法として、米国心臓協会ガイドライン（学会要望 2）及び欧州蘇生協議会ガイドライン（学会要望 3）で二次救命措置の第一選択薬としての使用が推奨されているアミオダロン塩酸塩注射剤 300mg の急速投与は、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気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おり、本邦の医療現場で、電気的除細動抵抗性の心室性不整脈による心停止時の心肺蘇生に対してアミオダロン塩酸塩注射剤が使用されていること。

<要望用法・用量について>

1) アミオダロン塩酸塩注射剤の心停止時の心肺蘇生に対する用法・用量は、米国及び欧州のガイドラインにおいて、300 mg の急速投与と 150 mg の追加投与が推奨されており、本邦のガイドラインにおいても、世界的なコンセンサスに則り 300 mg の急速投与が推奨されている。したがって、学会要望にあるとおり、英国、仏国における承認用法・用量を参考に、本邦の用法・用量を「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、静脈路/骨髄路から急速投与する。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。」とすることは妥当であると考え。

<臨床的位置づけについて>

1) アミオダロン塩酸塩注射剤は、上述のとおり、米国及び欧州のガイドラインにおいて、電気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。一方、本邦における既承認のアミオダロン塩酸塩注射剤の用法・用量は、125 mg を 10 分かけて静注するとしており、心停止時の使用については実践的ではない状況にある。しかしながら、学会要望に記載されているとおり、救急医療の現場では、適応外使用状況下ではあるも

のの上述の世界的なコンセンサスに則りアミオダロン塩酸塩 300 mg の急速静注が行われている現状にある。

以上を踏まえ、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際し、アミオダロン塩酸塩注射剤の 300 mg の急速静注を救急医療の現場において使用できるようにという学会要望は妥当であると考ええる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 本要望は、効能・効果及び用法・用量の追加を目的としたものであり、本来、日本人患者を対象とした臨床試験を実施し、効果と安全性を検証すべきであると考ええる。サノフィ・アベンティス社は、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、2007年10月18日に申請前相談、2008年9月19日に追加相談を実施し、本要望以前からPMDAと検討を重ねてきた。その結果、心肺蘇生が行われる緊急状況下、GCPで求められている文書同意を取得することは極めて困難であり、臨床試験の実施はほとんど不可能であるとの結論に至っている。したがって、学会要望にも記載されているとおり、臨床試験の実施は文書による同意取得の観点から不可能であると考ええる。

5. 備考

<その他>

1) サノフィ・アベンティス社では、医療上の必要性を踏まえ、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対する適応拡大のための承認申請を行うことを考えている。ただし、学会要望にもあるとおり、臨床試験を実施することは文書による同意取得の観点から不可能である。したがって、海外で本適応が承認されていること、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、使用成績調査において73例の日本人心停止患者への投与実績があること、公表論文5報において少なくとも100例以上の日本人心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ことから、既存のエビデンスを用いて承認申請を行う予定である。

6. 参考文献一覧

1)