

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本蘇生協議会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>1 位 (全 1 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>アミオダロン塩酸塩</p>
	<p>販売名</p>	<p>アンカロン注 150</p>
	<p>会社名</p>	<p>サノフィ・アベンティス株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p><日本蘇生協議会> 日本循環器学会、日本 ACLS 協会、日本救急医学会、日本歯科麻酔学会、日本小児科学会、日本集中治療医学会、日本蘇生学会、日本麻酔科学会、日本臨床救急医学会、日本小児集中治療研究会、日本内科学会、日本周産期・新生児医学会、日本医療教授システム学会、病院前救急診療研究会、愛知万博記念災害・救急医療研究会、日本救急医療財団、日本医師会、日本赤十字社</p> <p><循環器関連健保協議会> 日本循環器学会、日本心臓病学会、日本不整脈学会、日本心電学会</p> <p>(選定理由) 日本蘇生協議会の加盟団体、並びに循環器関連健保協議会の加盟学会より。</p>
<p>要望内容</p>	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p> <p>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</p>

	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>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。</p>
	<p>備 考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><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</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>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 欧米等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 欧米等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"/> 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>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</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 年間で、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 (文献 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効能も取得している。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」(文献 2) 及び欧州蘇生協議会 (ERC) 「蘇生ガイドライン 2005」(文献 3) で、アミオダ</p>	

	<p>ロン塩酸塩注射剤 300 mg 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（文献 4、5）。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し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。</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：</p> <p>現在国内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処置として、アミオダロン塩酸塩注射剤が、専門医の判断の下、適応外薬として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。</p> <p>4) 医療上の有用性の判断基準への該当性について：</p> <p>以上より、要望医薬品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>
備考	<p>アミオダロン塩酸塩注射剤については、2011年3月11日、当協議会から「電氣的除細動抵抗性の心室性不整脈による心停止時の心肺蘇生に対するアミオダロン注射剤（アンカロン注）の適応拡大及び用法拡大について」の要望書を提出している。当該医薬品の追加適応は、一日も早く承認されることが望まれる状況にあることから、未承認薬の検討会においても早急に検討して頂くべくご配慮願いたい。</p>

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>	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州	
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>	
	<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>	
米国	販売名 (企業名)	承認なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
英国	販売名 (企業名)	Cordarone X Intravenous (sanofi-aventis)
	効能・効果	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。 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にのみ投与する。

			<p>Wolff-Parkinson-White 症候群による頻脈性不整脈</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脈性不整脈、心房粗動及び心房細動、心室細動、他の薬剤が使用できない場合</p> <p><u>緊急を要する場合</u>または経口投与が不可能な場合</p>
		<p>用法・用量</p>	<p>心臓のモニタリング、除細動、心臓ペースティングができる施設においてのみ使用する。</p> <p>直流電氣的除細動に先立って使用できる。</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 10-20 mL に溶解し、3 分以上かけて緩徐に投与する。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>静脈内投与から経口投与への変更</p> <p>静脈内投与により十分な治療効果が得られた後は、静脈内投与と並行して経口投与を開始する。経口投与は通常の負荷投与量 (すなわち 1 日 200 mg 3 回) で開始し、Cordarone X Intravenous は、徐々に段階的に投与を終了する。</p>

		<p>小児への投与</p> <p>小児に投与した場合の安全性及び有効性は確立していない。</p> <p>アミオダロン注射剤にはベンジルアルコールが含まれていることから、新生児、乳児、3歳までの小児には投与禁忌である。</p> <p>高齢者への投与</p> <p>全ての患者と同様に、最小有効量が使われることが重要である。この患者集団においては適正な投与量が患者ごとに異なるという証拠はないが、投与量が高すぎる場合、徐脈と誘導障害が起こることがある。</p> <p>甲状腺機能をモニターする必要がある。</p> <p>心肺蘇生</p> <p><u>除細動抵抗性の心室細動/無脈性心室頻拍に対しては、300 mg (または 5 mg/kg 体重) を 20 mL の 5%デキストロース溶液に溶解し、急速に投与することが推奨される。心室細動が持続する場合は、追加的な 150 mg (または 2.5 mg/kg 体重) の静脈内投与が考慮される。</u></p>
	備考	
独国	販売名 (企業名)	承認なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
仏国	販売名 (企業名)	CORDARONE 150 mg/3 mL, solution injectable en ampoule (IV) (Sanofi)
	効能・効果	<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の際の心肺蘇生</u></p>
	用法・用量	製剤学的理由から、500 mL 中 2 アンプル未

			<p>満の濃度で使用すべきではない。等張ブドウ糖溶液のみを使用する。</p> <p>点滴静注溶液に他の製剤を加えてはならない。</p> <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の目的で本剤を投与する場合を除き、アミオダロンは中心静脈経路で投与する。中心静脈を確保できない場合、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）。</p> <p>経口投与が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の際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>中心静脈経路による点滴静注</p> <p>初期量：通常、5 mg/kg 体重をブドウ糖溶液に溶解し、できれば自動注入装置を用いて20分から2時間かけて点滴静注する。24時間ごとに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>維持量：10～20 mg/kg 体重/日（通常 600～800 mg/24 時間、上限 1200 mg/24 時間）をブドウ糖溶液 250 mL に溶解し、数日間投与する。</p> <p>点滴静注開始後すぐに経口投与（1日3錠）に切り替える。錠剤の投与量は1日4または5錠に増量できる。</p> <p><u>電氣的除細動抵抗性の心室細動による心停止の際の心肺蘇生のための投与の場合</u></p> <p><u>投与経路については、本使用目的となる状況を考慮し、中心静脈カテーテルが直ちに使用</u></p>
--	--	--	--

		<p>可能であれば、その使用が推奨される。使用できない場合、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"> - <u>開始時には 300 mg (または 5 mg/kg 体重) を 5%ブドウ糖溶液 20 mL に溶解して、急速に投与する。</u> - <u>心室細動が持続する場合は 150 mg (または 2.5 mg/kg 体重) の追加投与を考慮する。他の薬剤と混合しないこと。</u>
	備考	
加国	販売名 (企業名)	承認なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
豪国	販売名 (企業名)	Cordarone X (sanofi)
	効能・効果	<p>重症の頻脈性不整脈 (Wolff-Parkinson-White 症候群、上室性・結節性又は心室性頻拍、心房粗動・細動、心室細動) で他の治療に反応しない場合。投与は、病院で開始する。本剤の投与期間中及び投与中止後数か月間は、毒性 (例えば、甲状腺機能、胸部 X 線、眼科検査、肝機能その他) について定期的にモニターすることが勧められる。</p> <p>重症の頻脈性不整脈 (心房性、接合部性、心室性) で他の治療に反応しない場合、<u>緊急な対応が必要な場合に病院で使用される。</u>心臓のモニタリングや除細動ができる施設のみで使用する。</p>
	用法・用量	<p>心臓のモニタリング、除細動ができる施設においてのみ使用する。血行動態学的リスク (重度の低血圧、循環虚脱) の観点から、静脈内投与は通常奨められない。可能な限り、静脈内点滴による投与が好ましい。</p> <p>標準推奨用量 5 mg/kg 体重を、250 mL の 5% ブドウ糖溶液に溶解し、20 分～2 時間かけて</p>

		<p>静脈内投与する。本剤は、生理食塩水に溶けず、5%ブドウ糖溶液に溶ける。</p> <p>継続投与の際には血栓性静脈炎を避けるため、中心静脈カテーテルを使用すること。</p> <p>継続投与の際には 1200 mg まで、すなわち 15 mg/kg を、500 mL の 5%ブドウ糖溶液に溶解し 24 時間かけて投与する。点滴速度は臨床効果によって調節すること。</p> <p><u>極めて緊急な場合には、臨床医の裁量で 150-300 mg を 10-20 mL の 5%ブドウ糖溶液に溶解し、1-2 分かけてゆっくりと注入する。この方法で投与された患者は集中治療室等で厳密にモニターする必要がある。</u></p> <p>注射剤投与による一定の効果が得られた後は、注射剤投与を徐々に終了し、可能な限り早期に経口投与を開始する。血漿中濃度が下がり有効性が失われるのを防ぐため、経口剤による治療と注射剤による治療のオーバーラップは 2 日間までとすることが推奨される。</p> <p>末梢静脈経由の度重なる持続点滴は、局所の不快感と炎症を起こす可能性がある。</p>												
<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み、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" 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" data-bbox="405 1637 1382 2040"> <tr> <td colspan="3" data-bbox="405 1637 1382 1686">欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 1686 507 1827">米国</td> <td data-bbox="507 1686 715 1827">ガイドライン名</td> <td data-bbox="715 1686 1382 1827">2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science</td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 1827 507 1968"></td> <td data-bbox="507 1827 715 1968">効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</td> <td data-bbox="715 1827 1382 1968">Amiodarone may be considered for <u>VF or pulseless VT unresponsive to CPR, defibrillation, and a vasopressor therapy</u> (Class IIb, LOE B).</td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 1968 507 2040"></td> <td data-bbox="507 1968 715 2040">用法・用量 (または用法・</td> <td data-bbox="715 1968 1382 2040"><u>An initial dose of 300 mg IV/IO can be followed by 1</u></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に下線)			米国	ガイドライン名	2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	Amiodarone may be considered for <u>VF or pulseless VT unresponsive to CPR, defibrillation, and a vasopressor therapy</u> (Class IIb, LOE B).		用法・用量 (または用法・	<u>An initial dose of 300 mg IV/IO can be followed by 1</u>	備考
欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所に下線)														
米国	ガイドライン名	2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science												
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	Amiodarone may be considered for <u>VF or pulseless VT unresponsive to CPR, defibrillation, and a vasopressor therapy</u> (Class IIb, LOE B).												
	用法・用量 (または用法・	<u>An initial dose of 300 mg IV/IO can be followed by 1</u>												

		用量に関連のある記載箇所)	dose of 150 mg IV/IO. Although anecdotally administered IO without known adverse effects, there is limited experience with amiodarone given by this route.
		ガイドラインの根拠論文	<ul style="list-style-type: none"> ・Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK, Cummins RO, Doherty AM, Fahrenbruch CE, Hallstrom AP, Murray WA, Olsufka M, Walsh T. Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. N Engl J Med. 1999;341:871– 878. ・Dorian P, Cass D, Schwartz B, Cooper R, elaznikas R, Barr A. Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. N Engl J Med. 2002;346:884–890.
		備考	米国では Wyeth 社が 1995 年にアミオダロン塩酸塩注射剤（販売名 Cordarone® intravenous）の販売承認を、効能・効果「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頻拍患者の、初期治療及び再発予防」で取得した。Wyeth 社は、ビジネス上の理由で米国での製造販売を中止しており、現在米国内で使用されているアミオダロン塩酸塩注射剤は、ジェネリックメーカー数社の製品である。
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	European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<ul style="list-style-type: none"> ・<u>refractory VF/VT</u> ・haemodynamically stable ventricular tachycardia (VT) and other resistant tachyarrhythmias

		<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>Consider an initial intravenous dose of <u>300 mg amiodarone, diluted in 5% dextrose (or other suitable solvent) to a volume of 20 mL (or from a pre-filled syringe), if VF/VT persists after the third shock. Give a further dose of 150 mg if VF/VT persists.</u></p> <p>Amiodarone can cause thrombophlebitis when injected into a peripheral vein; <u>use a central vein if a central venous catheter is in situ but, if not, use a large peripheral vein or the IO route followed by a generous flush.</u></p>
		<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>・Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK, Cummins RO, Doherty AM, Fahrenbruch CE, Hallstrom AP, Murray WA, Olsufka M, Walsh T. Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. N Engl J Med. 1999;341:871– 878.</p> <p>・Dorian P, Cass D, Schwartz B, Cooper R, elaznikas R, Barr A. Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. N Engl J Med. 2002;346:884–890.</p>
		<p>備考</p>	
	仏国	<p>ガイドライン名</p>	
		<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	
		<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	
		<p>ガイドラインの根拠論文</p>	
		<p>備考</p>	
	加国	<p>ガイドライン名</p>	
		<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	
<p>用法・用量</p>			

		(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	加国では、米国のガイドライン「2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science」が用いられている。
	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の検索：

米国の国立衛生研究所(National Institute of Health : NIH)の U.S. National Library of Medicine の文献データベース Pub Med

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)を用い検索した（～2011年6月）。

1 ("Amiodarone"[Mesh]) AND ("Out-of-Hospital Cardiac Arrest"[Mesh] OR "Heart Arrest"[Mesh])

Limits: Humans, Clinical Trial

result 63

2 ("Amiodarone"[Mesh]) AND "Ventricular Fibrillation"[Mesh] NOT ("Atrial Fibrillation"[Mesh] OR "Atrial fibrillation, familial 1" [Supplementary Concept])

Limits: Humans, Clinical Trial

result 57

3 (((("Amiodarone"[Mesh]) AND "Ventricular Fibrillation"[Mesh]) AND ("Heart Arrest"[Mesh] OR "Out-of-Hospital Cardiac Arrest"[Mesh] OR "Death, Sudden, Cardiac"[Mesh])) AND ("Tachycardia, Ventricular"[Mesh] OR "Polymorphic catecholergic ventricular tachycardia" [Supplementary Concept])

Limits: Humans, Clinical Trial

result 10

上記の複数の報告のうち欧米のガイドライン（2010 American Heart Association Guideline for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care（文献4）および European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010（文献5））で引用されている文献を中心にアミオダロンのヒトにおける有効性および安全性の評価に関する文献として、ARREST試験（文献6）及びALIVE試験（文献7）を選択して引用した。

2) 国内における臨床試験の検索：

医学中央雑誌の Web 版（医中誌 Web; <http://search.jamas.or.jp/>）を用いて検索した（2007～2011年）。

1 (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)

結果 34 件

2 (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) 絞込み条件；論文種類、解説

結果 20 件

上記の複数の報告にアミオダロン研究会講演集 Progress in medicine（2007～2011年）を加え、日本人院外心停止患者の心肺蘇生にアミオダロンが投与された報告から、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、国内臨床報告 5 報を選択して引用した。以下にその要約を示す。

<海外における臨床試験等>

1) ARREST試験：

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（Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK, et al. Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. N Engl J Med 1999;341:871-8（文献6））

心室細動 (VF) あるいは無脈性の心室頻拍 (VT) により院外心停止を起こし、末梢静脈路の確保及び気管挿管を行った後に実施された 3 回以上の電氣的除細動及び 1 mg エピネフリンの静注が無効の患者 504 名 (アミオダロン群: 246 名、プラセボ群: 258 名) を対象とした。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、プラセボ群は薬剤希釈液であるポリソルベート 80 液を静注した。治験薬投与前に平均 5 回の電氣的除細動が行われ、救急医療出動指令から救急救命士の到着までの平均所要時間は約 44 分、治験薬投与までの平均所要時間は約 21 分であった。全患者及びサブグループで生存して入院した患者の割合を図 1 に示す。

図 1 全患者及びサブグループで生存して入院した患者の割合

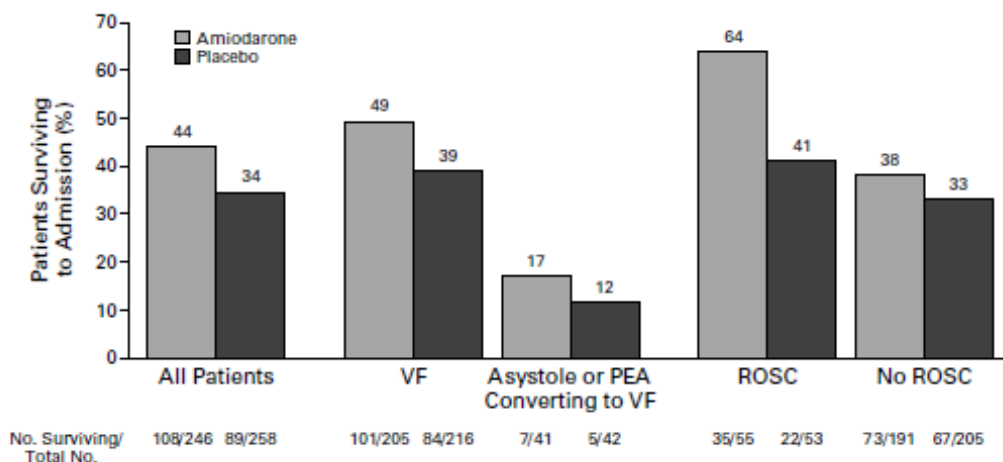


Figure 1. Effect of Treatment with Amiodarone or Placebo on the Rate of Survival to Hospital Admission in All Patients and Subgroups of Patients. VF denotes ventricular fibrillation, PEA pulseless electrical activity, and ROSC return of spontaneous circulation before administration of the study drug. Values above the bars are the percentages of patients who survived to admission.

504 名中 197 名 (39%) 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、プラセボ群の入院までの生存率 34% (89/258 名) に比べ、有意に高かった ($P = 0.03$)。成績への影響が予測される他の独立因子 (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、救急救命治療中の心拍再開 (Return of spontaneous circulation: 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%信頼区間 [Confidence interval: CI], 1.1 - 2.4; $P = 0.02$) であり、未補正のオッズ比 1.5 (95% CI, 1.04 - 2.1; $P = 0.03$) と同程度であった。

蘇生治療に要した時間、電氣的除細動の回数、及び病院到着前に持続性頻脈性不整脈の治療に要した追加の抗不整脈薬の必要量が、アミオダロン群でプラセボ群に比べわずかに減少したが、有意差はなかった。

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、生存して入院した患者 197 名のうち、67 名 (13%, 67/504 名) が生存して退院した。生存して退院した患者の割合はアミオダロン群、プラセボ群でそれぞれ 13.4% (33/246 名)、13.2% (34/258 名) で

あり、両群間に有意な差は認められなかったが、本試験は退院までの生存率を統計学的に十分な検出力で評価できる試験デザインではなかった。

2) ALIVE 試験 :

電氣的除細動抵抗性の VF に対するアミオダロンとリドカインの効果の比較

(Dorian P, Cass D, Schwartz B, et al. Amiodarone as compared with lidocaine for shockresistant ventricular fibrillation. N Engl J Med 2002;346:884-90 (文献 7))

3 回の電氣的除細動に抵抗性を示し、エピネフリン静注及び追加の電氣的除細動に抵抗性を示した患者、あるいは除細動に成功したものの VF を再発した患者 347 名 (アミオダロン群 180 名、リドカイン群 167 名) を対象とした。患者は無作為に割り付けられ、末梢静脈からアミオダロン (5 mg/kg : 5%デキストロースで 30 mL に希釈) あるいはリドカイン (1.5 mg/kg : 10 mg/mL 濃度) を相補のマッチングプラセボと共に投与された。追加で電氣的除細動を施しても VF が持続する患者には、1.5 mg/kg リドカインあるいは 2.5 mg/kg アミオダロンを追加投与した。

79% (272/347 名) の患者で最初に観察された不整脈は VF であり、残りの 21% (75/347 名) の患者は、初期に心静止あるいは無脈性の電気活動を認め、蘇生の過程で VF へ移行していた。治験薬投与時点で 92% (319/347 名) の患者に VF が認められた。

治験薬投与前に施された蘇生術、救急医療出動指令から救急救命士の到着に要した時間、及び各々の蘇生術の施行時間は両群で差が認められなかった。

全患者及びサブグループで生存して入院した患者の割合を図 2 に示す。

図 2 全患者及びサブグループで生存して入院した患者の割合

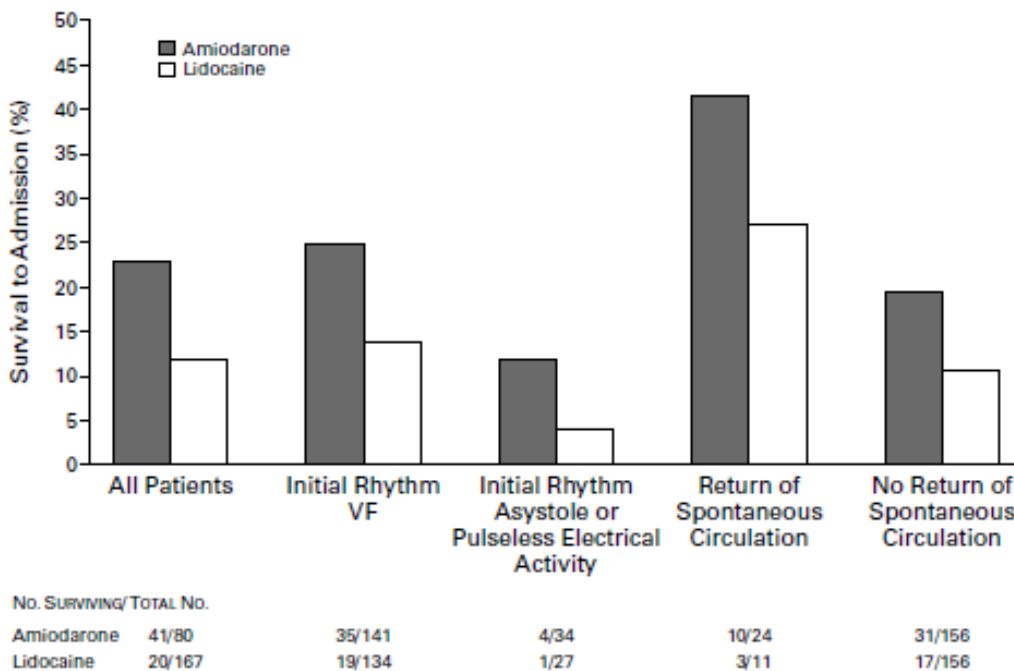


Figure 1. Effect of Treatment with Amiodarone or Lidocaine on the Rate of Survival to Hospital Admission in All Patients and in Selected Subgroups. VF denotes ventricular fibrillation. Return of spontaneous circulation refers to transient return before the administration of the study drug.

入院までの生存率は、アミオダロン群 22.8% (41/180 名)、リドカイン群は 12.0% (20/167 名) であり、アミオダロン群の方が有意に高かった (P = 0.009)。生存率に影響を及ぼす可能性のある因子で補正した入院までの生存率は、アミオダロン群のリドカイン群に対するオッズ比で 2.49 (95% CI, 1.28 - 4.85; P = 0.007) であった。一方、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)。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りる検出力を持たせていなかった。

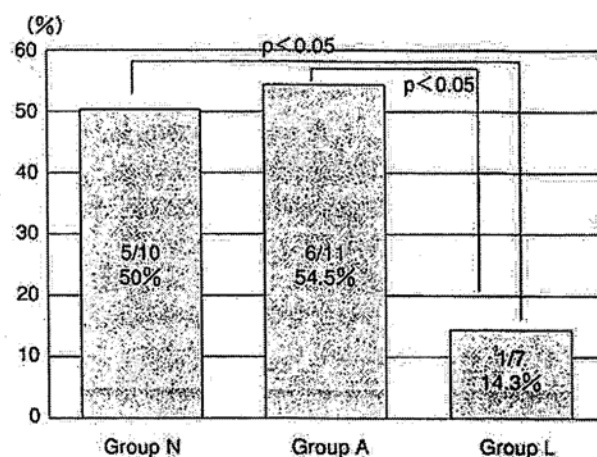
<日本における臨床試験等>

1) 伊藤 博ら、院外心室細動でのアミオダロン・ニフェカラント・リドカインの除細動効果、心臓. 2010; 42(suppl.2): 78-81 (文献 8)

対象患者は、2001 年 8 月から 2008 年 12 月までの 7 年 4 ヶ月に救命士により電気的 DC 施行、除細動不成功例で東邦大学病院救命救急センターに搬送された院外心室細動例 28 名である。病院到着後エピネフリン 1 mg 投与した後、ニフェカラント 0.3 mg/kg 投与群 (N 群)、アミオダロン 5 mg/kg 投与群 (A 群)、リドカイン 1.5 mg/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。

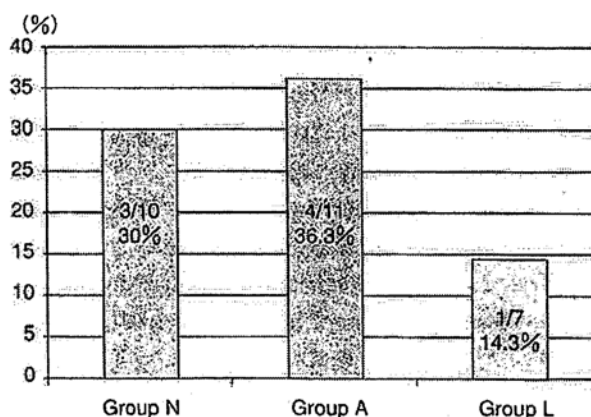
患者の内訳は N 群 10 名、A 群 11 名、L 群 7 名で、年齢、性差、到着時間、電気ショックの回数等に有意差はなかった。除細動成功率は A 群 6 名 (54.5%)、N 群 5 名 (50.0%)、L 群 1 名 (14.3%) であり、A 群及び N 群では L 群に比べ有意に高値であった (p<0.05) (図 3)、また、独歩退院率は A 群 4 名 (36.3%)、N 群 3 名 (30.0%)、L 群 1 名 (14.3%) であり、各群間で有意差を認めなかった (図 4)。

図 3 ニフェカラント、アミオダロン、リドカインの 3 群間での除細動成功率の比較



Group N : ニフェカラント群、Group A : アミオダロン群、Group L : リドカイン群

図4 ニフェカラン、アミオダロン、リドカインの3群間での独歩退院率の比較



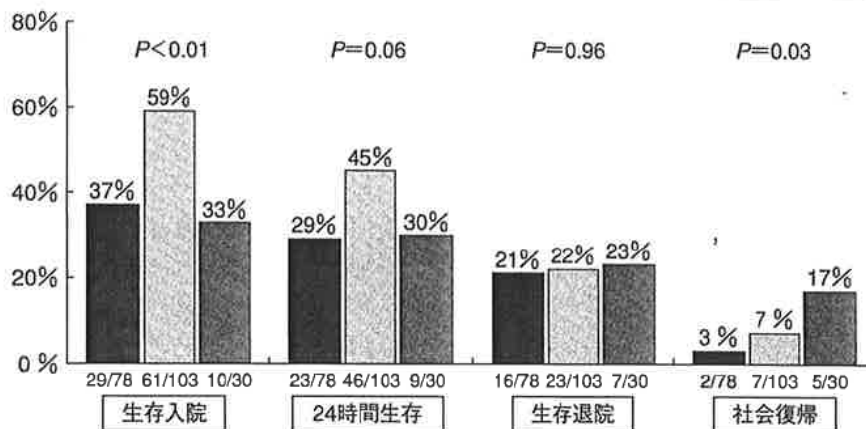
Group N : ニフェカラン群、Group A : アミオダロン群、Group L : リドカイン群

2) 田原 良雄、SOS-KANTO 研究 (アミオダロン vs. ニフェカラン) 横浜市立大学附属市民総合医療センターによる使用経験、循環器内科. 2010; 68(3): 253-61 (文献 9)

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症例に対して、病院収容後に抗不整脈薬を投与した患者である。抗不整脈薬は、使用した年代により異なり、1994~2001 年は、リドカイン 100 mg (iv) が 78 名に、2001~2007 年はニフェカラン 0.3 mg/kg (iv) が 103 名に、2007~2009 年はアミオダロン 300 mg (iv) が 30 名にそれぞれ投与されていた。平均年齢は 63±15 歳、男性は 80%、急性冠症候群は 72%であった。3 群の生存入院率及び社会復帰率を比較した結果、生存入院率はニフェカラン群、社会復帰率はアミオダロン群が他の 2 群よりも有意に高値であった (図 5)。AED の普及による対象例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5 リドカイン、ニフェカラン、アミオダロン投与の予後比較

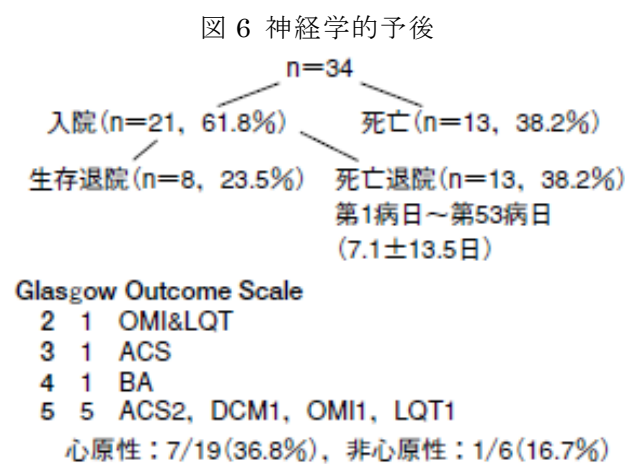
年代	薬剤	使用量	例数
■ 1994~2001	リドカイン	100mg (iv)	78例
□ 2001~2007	ニフェカラン	0.3mg/kg (iv)	103例
▨ 2007~2009	アミオダロン	300mg (iv)	30例



3) 松尾 邦浩ら、心室細動による院外心停止症例に対するアミオダロンの使用経験、Prog.Med. 2011; 31(suppl.1): 713-6 (文献 10)

対象患者は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34名である。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、経皮的な心肺補助装置が可能な患者には併せて実施した。

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。原因疾患は、心原性19名、非心原性6名、原因不明9名であった。心原性19名中急性冠症候群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2名と多かった。神経学的予後を図6に示す。入院できた患者は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。



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) 早川 桂ら、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、Prog.Med. 2011; 31(suppl.1): 722-6 (文献 11)

対象患者は、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患者24名である。

患者の内訳は、アミオダロン投与群 17 名、ニフェカラント投与群 7 名であった。アミオダロンの投与患者は、3 回の DC でも波形変化がなく、VF が維持されている症例を DC 抵抗性 VF と定義し、アミオダロン 150~300 mg 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 150 mg を追加投与した。

性別、年齢、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。薬剤投与後の自己心拍再開率は、アミオダロン投与群 7 名 (41%) に対してニフェカラント投与群は 2 名 (29%) で有意差は認められなかった (表 1)。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 35.5%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 1 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・DC 1 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 例 (41%)	6 例 (35.3%)	11 例 (64.7%)
ニフェカラント投与群 (n=7)	2 例 (29%)	6 例 (85.7%)	1 例 (14.3%)

5) 久保 貞祐ら、心肺蘇生時のアミオダロン投与に関する当院での現状、Prog.Med. 2011; 31(suppl.1): 717-21 (文献 12)

2007 年 10 月から 2010 年 7 月までの院外心停止の VF/VT 症例の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 例の分析を試みた。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 300 mg 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。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 (表 2)。

表 2 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

平均年齢は両群とも 60 歳代で、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、有意差が認められた。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)、20.2% (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ことが明らかになった。

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

1) Peer-reviewed journal の総説

The "Code Drugs in Cardiac Arrest"-the use of cardioactive medications in cardiac arrest resuscitation. Am J Emerg Med. Available online 2011 Jun 10 (in press). (文献 13)

米国心臓協会 (AHA) が発行した「心肺蘇生と救急新血管治療のためのガイドライン 2010」に、エピネフリン、バソプレッシン、アトロピン、リドカイン、アミオダロンが、心停止時の二次救命措置に使用する薬剤として掲載されている。本総説では、これら 5 剤の使用根拠を解説しており、アミオダロンでは ARREST 試験と ALIVE 試験の結果 (前述; <海外における臨床試験等>を参照) を紹介している。これらの試験に基づき、二次救命措置に用いる薬剤が、リドカインからアミオダロンに代わった理由は理解できるものの、アミオダロンが短期の生存率の有用性を示した一方で、長期の生存率に対する効果は示していないとしている。

2) メタ・アナリシスの報告

Should amiodarone or lidocaine be given to patients who arrest after cardiac surgery and fail to cardiovert from ventricular fibrillation? Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery 7 (2008) 1148-51 (文献 14)

心臓手術後に心停止となり電氣的除細動抵抗性の患者に対してアミオダロンとリドカインのどちらを使用すべきが 23 報の調査から検討した。アミオダロンは、心臓手術後において、電氣的除細動を 3 回施行後も持続するような難治性の心室性不整脈患者に対して最初に使用されるべき薬剤である。リドカインはアミオダロンが利用できない場合または禁忌である場合に使用する。アミオダロンの投与は、3 回の電氣的除細動後無効の場合に、300 mg を急速静注することとしている。

(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>

Harrison's Principles of Internal Medicine (17th edition, 2008年) (文献15) では以下のように記載されている。

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、amiodarone 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)。Amiodarone 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 lidocaine 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)、Braunwald's Heart Disease (8th edition, 2007年) に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。

<日本における教科書等>

Harrison's Principles of Internal Medicine 16th edition の翻訳版に記載されている。

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。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。

(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) 米国のガイドライン (文献2)

米国心臓協会の「心肺蘇生と救急新血管治療のためのガイドライン」には、電氣的除細動が無効な心室細動 (VF) または無脈性心室頻拍 (VT) 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している。以下に該当箇所の翻訳を記載する。

➤ 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。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対照臨床試験（ARREST 試験、ALIVE 試験）において、救急救命士によるアミオダロンの 300 mg 又は 5 mg/kg 投与は、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、および血管収縮薬が奏効しない VF 又は無脈性 VT に対してはアミオダロンを投与してもよい（クラス IIb）。

初回投与量は 300 mg を静脈内/骨髄内投与し、これに続いて 150 mg 静脈内/骨髄内投与を 1 回行うことができる。

2) 欧州のガイドライン（文献 3）

欧州蘇生協議会の「欧州蘇生ガイドライン」には、3 回の電氣的除細動後も心室細動/心室頻拍が持続する場合は、アミオダロン塩酸塩注射剤 300 mg を急速投与すること、心室細動/心室頻拍が再発した場合は 150 mg を投与しても良いとしている。以下に該当箇所の翻訳を記載する。

➤ ERC 欧州蘇生協議会 蘇生ガイドラインから

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。

<日本におけるガイドライン等>

1) 2009 年 12 月、日本循環器学会から公表されたガイドラインにおいて、成人の二次救命処置として電氣的除細動抵抗性の心室細動/無脈性心室頻拍への対応として、アミオダロン塩酸塩を初回 150~300 mg 静脈路/骨髄路からボラス投与することが明記された。以下に、該当箇所を記載する。

➤ 循環器医のための心肺蘇生・心血管救急に関するガイドライン（文献 1）

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 にても VF が持続する場合、

次の電気ショックの後には抗不整脈薬（アミオダロン、リドカイン、ニフェカラント、硫酸マグネシウム）を考慮する。

アミオダロン

アミオダロンは、VF/無脈性 VT による心停止に対して、プラセボおよびリドカインと比較して入院生存率を改善させる。初回 150~300 mg を静脈路/骨髄路からボラス投与する。その後も VF 持続する場合、2 度目は追加 150 mg を 1 回だけ 3~5 分間かけて追加投与、さらに VF が持続する場合は維持療法としての使用方法にしたがって持続点滴、極量 2.2 g/日である（注記；静注用アミオダロンは我が国においては心停止に対してはオフレベルである。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）。

2) 2010 年 10 月、国際蘇生連絡協議会（ILCOR）が我が国にて開催され、国際的なコンセンサスが ILCOR-CoSTR 2010 と決定された。これを受けて、日本蘇生協議会から公表されたガイドラインにおいても、電氣的除細動抵抗性の心室細動/無脈性心室頻拍へのアミオダロン塩酸塩 300 mg の急速静注が推奨されることになった。以下に、該当箇所を記載する。

➤ 日本蘇生協議会ガイドライン（日本版）（文献 16）

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、ニフェカラント、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 ニフェカラント（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/VT、あるいは VF/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）についてのエビデンスはこれらに比べるとさらに乏しい。

（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

アミオダロン塩酸塩注射剤の使用実態について、販売会社であるサノフィ・アベンティス株式会社に問い合わせたところ、アンカロン注 150 の市販後使用成績調査において 70 症例前後が緊急時にやむを得ず心肺蘇生に使用されていたと聞いている。

（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、要望効能・効果は「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」と記載した。

➤ 欧米で実施された臨床試験の対象患者が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患者であり、英国、仏国の承認されている効能・効果が「心肺蘇生」、「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」となっていること。

➤ 心停止時の心肺蘇生法は、外国の米国心臓協会及び欧州蘇生協議会のガイドラインと国内の日本循環器学会及び日本蘇生協議会のガイドラインで差がなく、本邦の医療現場で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して要望薬が使用されていること。

<要望用法・用量について>

1) 本邦でも欧米と同様の用法・用量で本剤が使用できることを要望する。志賀らは、日本人と米国人とで、アミオダロン塩酸塩 5 mg/kg 静注後の薬物動態に差はないと報告している（文献 17）。従って、英国、仏国における承認用法・用量と同じく「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。」を要望する。

<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、米国心臓協会ガイドライン（文献 2）及び欧州蘇生協議会ガイドライン（文献 3）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。一方、我が国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。アミオダロン塩酸塩 300 mg の急速静注については、その使用を躊躇する医師も一部にいるが、救急医療の現場においては、1 分 1 秒でも早い除細動が患者の予後に影響することから、上述の世界的なコンセンサスに則り、多くの医師が 300 mg の急速静注を行い患者の救命に尽力している現状にある。

については、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、関係各位に要望する次第である。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

今回要望する効能・効果及び用法・用量の適応追加のためには本来 GCP に従った臨床試験（治験）の実施が必要であるが、一刻を争う救急医療の現場では以下のオペレーション上の理由から治験の実施は不可能であると考えます。

➤ 十分な同意説明実施による倫理上の問題点；

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。このように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、このことは倫理的に問題がある。

➤ 救急医療現場上の問題点；

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。

➤ 代諾者が適切に判断できないことによる問題点；

患者搬送時点で、代諾者が付き添っていない場合も多い。また、心肺蘇生処置を実施するような状況下では、代諾者が適切な判断をできる精神状態ではない。このような状況下での同意取得は、後にトラブルの原因になる懸念がある。

➤ 事後の同意説明をすることによる問題点；

救急搬送された患者の多くが、死亡または重度の後遺症が残る場合が予想される。従って、臨床試験の同意説明を事後に行うことは、訴訟リスクやクレーム対応が想定されることから困難である。

5. 備考

<その他>

1) 推定患者数に関して、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といわれている。

6. 参考文献一覧

- 1) 循環器医のための心肺蘇生・心血管救急に関するガイドライン *Circulation Journal* 2009; 71(Suppl. III) 1361-1456
- 2) 2005 American Heart Association Guideline for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 7.2: Management of Cardiac Arrest. *Circulation*. 2005;112:IV-58-66.
- 3) European resuscitation council guidelines for resuscitation 2005, Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2005; 67S1: S39-86.
- 4) 2010 American Heart Association Guideline for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care, Part 8: Adult Advanced Cardiovascular Life Support. *Circulation*. 2010;122:S729-67.
- 5) European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010, Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2010; 81 1305-52.
- 6) Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK, et al. Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1999;341:871-8
- 7) Dorian P, Cass D, Schwartz B, et al. Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 2002;346:884-90
- 8) 伊藤 博ら、院外心室細動でのアミオダロン・ニフェカラント・リドカインの除細動効果、心臓. 2010; 42(suppl.2): 78-81
- 9) 田原 良雄、SOS-KANTO 研究 (アミオダロン vs. ニフェカラント) 横浜市立大学附属

- 市民総合医療センターによる使用経験、循環器内科. 2010; 68(3): 253-61
- 10) 松尾 邦浩ら、心室細動による院外心停止症例に対するアミオダロンの使用経験、
Prog.Med. 2011; 31(suppl.1): 713-6
 - 11) 早川 桂ら、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、Prog.Med.
2011; 31(suppl.1): 722-6
 - 12) 久保 貞祐ら、心肺蘇生時のアミオダロン投与に関する当院での現状、Prog.Med. 2011;
31(suppl.1): 717-21
 - 13) The "Code Drugs in Cardiac Arrest"-the use of cardioactive medications in cardiac
arrest resuscitation. Am J Emerg Med. Available online 2011 Jun 10 (in press).
 - 14) Should amiodarone or lidocaine be given to patients who arrest after cardiac surgery
and fail to cardiovert from ventricular fibrillation? Interactive CardioVascular and
Thoracic Surgery 7 (2008) 1148–51
 - 15) Harrison's Principles of Internal Medicine: Chapter 267 Cardiovascular Collapse,
Cardiac Arrest, and Sudden Cardiac Death. P1711-1712 (17th edition, 2008 年)
 - 16) 日本蘇生協議会ガイドライン (日本版)
http://jrc.umin.ac.jp/pdf/20101019/guideline2_ALS.pdf
 - 17) 志賀 剛ら、日本人における体内動態 –国内第 I 相臨床試験–、Prog.Med. 2008;
28(suppl.1): 667-70