

(別添様式)

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	第一三共株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-17
	成分名 (一般名)	アドレナリン 0.01%注射液 (プレフィルドシリンジ 10 mL 中、 アドレナリン 1 mg)
	販売名	
	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。)	心停止の補助治療、各種疾患もしくは状態に伴う急性低血圧またはショック時の補助治療
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	成人では、1 mg を静脈内投与 小児では、0.01 mg/kg (0.1 mL/kg) を静脈内投与
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等) 現在の製剤の 10 倍希釈製剤開発を要望
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) 今回の要望では、成人/小児の用法・用量の追加(拡大)と、小児用の 0.01%製剤(低濃度製剤)の追加が要望されている。企業としては、医療上の必要性を念頭に用法・用量の追加(拡大)について対応する。しかし、今回の要望内容は小児救急医学会から提出されたものであり、本要望に含まれた成人に関する要望(成人では、1 mg を静脈内投与)につい	

	<p>て、今後成人の関連学会に確認する必要があると考える。</p> <p>また、低濃度製剤については、当該濃度での安定性の確保、シリンジ製剤化等、解決すべき課題が多く、今後製剤化の可否について検討する必要がある。</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、分類した根拠について記載する。)</p>	<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性の分類については、「1.適応疾病の重篤性」、「2.医療上の有用性」とともに、企業としても学会要望と同意見である。</p> <p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>■ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p>□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>□ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>□エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>「心停止」及び「各種疾患もしくは状態に伴う急性低血圧またはショック」は、医学上生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）であるため</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>□ア 既存の療法が国内にない</p> <p>□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>□エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>(1) 効能・効果及び用法・用量について</p> <p>成人に対する用法・用量（1 mg を静脈内投与）は、既に欧米等 6 カ国（米国、英国、独国、仏国、加国、豪州）で承認され、さらに欧米等のガイドラインに記載されている。国内外のガイドラインでの成人の用法・用量は同一であり、国内でもこの用法・用量での有用性が期待できる。また、小児に対する適応及び用法・用量（0.01 mg/kg [0.1 mL/kg] を静脈内投与）についても、既に米国、英国、独国、加国、及び豪州で承認され、さらに欧米等の小児の心肺蘇生のガイドラインにも記載されている。</p> <p>(2) 小児用の 0.01% 製剤（低濃度製剤）について</p>

	<p>米国、英国、加国、豪州では、日本で販売されている現行の0.1%製剤（1 mg/mL）の10倍希釈濃度の0.01%製剤も販売されている。学会要望書では小児用の0.01%製剤について下記のように記載されており、低濃度製剤の有用性については企業も同意見である。</p> <p><u>要望書記載内容</u></p> <ul style="list-style-type: none"> すでに、欧米等における小児の心肺蘇生のガイドラインに記載されている使用法であり、欧米等では製剤としても存在するため。現在、わが国では、市販のアドレナリン注0.1%を生理食塩水などで10倍に薄めて使用している。蘇生などの緊急時には、10倍に薄める過程を経ることは、本剤の投与が遅れることになる。また、現在市販されている0.1%注射液をその希釈（濃度）のまま10 kg以下の小児に投与するときには、0.1 mL以下という微量を投与することになり、正確性に欠ける。
備考	

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（企業からの補足事項を追記した。）

<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>■米国 ■英国 ■独国 □仏国 ■加国 ■豪州</p>						
	<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>						
	<p>米国</p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="513 1422 762 1518">販売名（企業名）</td> <td data-bbox="762 1422 1385 1518">Epinephrine Hydrochloride injection（後発医薬品として複数企業）</td> </tr> <tr> <td data-bbox="513 1518 762 1615">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1518 1385 1615">気管支痙攣、過敏症状の治療 心停止、徐脈の補助治療</td> </tr> <tr> <td data-bbox="513 1615 762 2027">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1615 1385 2027"> <ul style="list-style-type: none"> 気管支痙攣、過敏症状の治療 成人；Epinephrine 0.1～0.5 mg（皮下注もしくは筋注） 小児；Epinephrine 0.01 mg/kg（皮下注） 成人、小児ともに必要に応じ5～15分ごとに繰り返し投与 <ul style="list-style-type: none"> 心停止、徐脈の補助治療 <u>成人；Epinephrine 0.5～1 mg（各回、経静脈路投与）、1 mg（経骨髄路投与）</u> </td> </tr> </table>	販売名（企業名）	Epinephrine Hydrochloride injection（後発医薬品として複数企業）	効能・効果	気管支痙攣、過敏症状の治療 心停止、徐脈の補助治療	用法・用量
販売名（企業名）	Epinephrine Hydrochloride injection（後発医薬品として複数企業）						
効能・効果	気管支痙攣、過敏症状の治療 心停止、徐脈の補助治療						
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> 気管支痙攣、過敏症状の治療 成人；Epinephrine 0.1～0.5 mg（皮下注もしくは筋注） 小児；Epinephrine 0.01 mg/kg（皮下注） 成人、小児ともに必要に応じ5～15分ごとに繰り返し投与 <ul style="list-style-type: none"> 心停止、徐脈の補助治療 <u>成人；Epinephrine 0.5～1 mg（各回、経静脈路投与）、1 mg（経骨髄路投与）</u>						

			<p>小児；<u>Epinephrine 0.01 mg/kg</u>（各回、<u>経静脈路もしくは経骨髄路投与</u>）</p> <p>成人、小児ともに必要に応じ3～5分ごとに繰り返して投与</p>
		備考	0.01%製剤あり
英国	販売名（企業名）	Adrenaline(Epinephrine) 1:10,000 Sterile Solution Minijet (International Medication Systems (UK) Ltd.)	
	効能・効果	心停止、心室細動の補助治療	
	用法・用量	<p>成人；<u>Epinephrine 1 mg</u>（<u>経静脈路投与、必要に応じ2～3分ごとに繰り返して投与</u>）</p> <p>小児；初回 <u>10 mcg/kg</u>（<u>経静脈路もしくは経骨髄路投与</u>）、効果ない場合 <u>100mcg/kg</u></p>	
	備考	0.01%製剤あり	
	独国	販売名（企業名）	Adrenalin 1 : 1000 JENAPHARM (mibe GmbH Arzneimittel)
	効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>心臓－循環停止の治療（心肺蘇生）</u> ・ 急性重症アナフィラキシー反応（ショック、重症呼吸困難、意識障害）の治療 ・ 局所麻酔薬に対する血管収縮薬の併用 ・ 血管収縮のための局所使用（例えば、出血） 	
	用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>心臓－循環停止の治療（心肺蘇生）</u> 成人；<u>Epinephrine 0.5～1 mg</u>（各回、<u>低速静脈内注射</u>） 小児；<u>Epinephrine 0.01 mg/kg</u>（各回、<u>低速静脈内注射</u>） ・ 急性重症アナフィラキシー反応（ショック、重症呼吸困難、意識障害）の治療 成人；初回 <u>Epinephrine 0.1 mg</u>（<u>低速静脈内注射</u>）から開始 小児；初回 <u>Epinephrine 0.01 mg/kg</u>（<u>低速静脈内注射</u>）から開始 ・ 局所麻酔薬に対する血管収縮薬の併用 局所麻酔作用持続時間延長のため、歯科用では1：100,000、浸潤麻酔では1：200,000の希釈率 ・ 血管収縮のための局所使用（例えば、出血） 	

			10 滴以下の 10 倍希釈溶液 (0.05 mg 以下のエピネフリン)
		備考	0.01% 製剤なし (希釈投与)
仏国	販売名 (企業名)	ADRENALINE RENAUDIN 1 mg/mL, solution injectable (Laboratoire Renaudin)	
	効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>心血管停止の治療</u> ・ アナフィラキシーショックの治療 ・ アナフィラキシーショック状態に伴う、出血性、外傷性、感染性、又は心臓手術に起因する心臓-循環症状の治療 	
	用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>心血管停止の治療</u> <u>成人 ; Adrenaline 1~5 mg (ボラス静脈内投与)</u> ・ アナフィラキシーショックの治療 成人 ; アドレナリン 0.1 mg のボラス静脈内反復投与、もしくは 0.3 mg を皮下投与 小児 ; 体重に応じアドレナリン 0.05~0.2 mg ・ ショック状態を伴う心臓-循環障害の治療 0.01 µg/kg/分~0.5 µg/kg/分の電気注射器投与 	
	備考	心血管停止の治療 ; 小児適応なし、0.01% 製剤なし	
加国	販売名 (企業名)	EPINEPHRINE INJ 0.1MG/ML USP (HOSPIRA HEALTHCARE CORPORATION)	
	効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ・ 薬物、動物血清、その他アレルギーによる急性過敏症反応の治療 ・ 気管支痙攣緩和のための喘息発作治療 ・ <u>心停止、房室ブロックの治療、予防</u> 	
	用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> ・ 急性過敏症反応の治療及び気管支痙攣緩和 成人 ; Epinephrine 0.1~0.25 mg (静脈注射) 小児 ; Epinephrine 0.01 mg/kg (静脈注射) ・ <u>心停止、房室ブロックの治療、予防</u> <u>成人 ; Epinephrine 0.5~1 mg (静脈注射)、</u> <u>0.3~0.5 mg (心臓内投与)</u> <u>小児 ; Epinephrine 0.01 mg/kg (静脈注射)</u> 	
	備考	0.01% 製剤あり	

	豪国	販売名（企業名）	<ul style="list-style-type: none"> Aspen adrenaline injection (Aspen Pharmacare Australia Pty Ltd) Adrenaline 1:10,000 Injection MIN-I-JET(CSL Limited)
		効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> 心停止の補助治療 虫刺され、薬物及びその他のアレルギーによる重度の急性アナフィラキシー反応の緊急治療
		用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> 心停止の補助治療 成人；1 mg(10 mL) 静脈注射、必要時には同量を 3～5 分ごとに使用。 小児；0.1 mL/kg (0.01 mg/kg) 静脈注射、必要時には同量を 3～5 分ごとに使用。 重度の急性アナフィラキシー反応の緊急治療 成人；初回 100～500 µg（皮下又は筋肉内投与）。皮下投与は患者の反応及び重症度に応じて、20分～4時間おきに反復投与可。 小児；10 µg/kg（皮下投与）。必要に応じて、20分～4時間おきに反復投与可。
		備考	0.01%製剤あり

<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>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等6か国での標準的使用内容]		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所の下線）	
	米国	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	
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	European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 6. Paediatric life support; European Resuscitation Council; <i>Resuscitation</i> 81 (2010) 1364-1388 要望書 ¹²⁾
		効能・効果 (または効 能・効果に関 連のある記 載箇所)	要望書 3. (4) 項参照
		用法・用量 (または用 法・用量に関	要望書 3. (4) 項参照

		連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	要望書 3. (1)、(2) 項参照
		備考	EU 圏でのガイドライン
	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)	
		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>

学会要望書には記載がなかったため、以下、企業側からの追加情報として、外国文献 10 報、国内文献 1 報の内容を記載する。「(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況」に記載した、2010 年の American Heart Association Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. (以下、AHA ガイドライン)、2010 年の Japan Resuscitation Council JRC 蘇生ガイドライン (以下、JRC ガイドライン) 又は 2010 年の European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation. (以下、ERC ガイドライン) でアドレナリン/エピネフリン投与についての根拠文献のうち、アドレナリンの投与量が明記されている文献 (成人に 1 回 1 mg 又は小児に 1 回 0.01 mg/kg を静脈内投与) を記載する。

また、アドレナリンの薬物動態試験については PubMed を使用して、以下の検索式により、薬物動態試験の報告を検索した結果、7 報が抽出された (検索日: 2011 年 12 月 22 日)。

検索式: epinephrine[Title] OR adrenaline[Title] AND pharmacokinetics[Title] AND ("humans"[MeSH Terms] AND Clinical Trial[ptyp] AND (English[lang] OR Japanese[lang]))
7 報のうち、アドレナリン 1 mg を静脈内投与した際の薬物動態を評価した試験はなかった。

<海外における臨床試験等>

1) Callaham M, Madsen CD, Barton CW, et al. A randomized clinical trial of high-dose epinephrine and norepinephrine vs standard-dose epinephrine in prehospital cardiac arrest. JAMA. 1992;268(19):2667-72. (AHA ガイドライン part8 の引用文献番号 268、JRC ガイドライン第 2 章の引用文献番号 162、ERC ガイドライン Section 8 の引用文献番号 202) 企業 1)

- デザイン/対照の種類
無作為化、二重盲検、エピネフリン高用量、ノルエピネフリン、又はエピネフリン標準用量を用いた比較試験
- 試験薬/比較対照薬 用法・用量
エピネフリン 15 mg (以下、エピネフリン高用量群)
エピネフリン 1 mg (以下、エピネフリン標準用量群)
ノルエピネフリン 11 mg (以下、ノルエピネフリン群)
- 試験の対象
18 歳以上の非外傷性心停止患者
- 登録・無作為化被験者数
登録被験者数
エピネフリン高用量群 286 名、エピネフリン標準用量群 260 名、ノルエピネフリン群 270 名

- 主な評価項目
自己心拍再開率、入院率、退院率、Cerebral performance category (CPC) スコア
- 主要な結果
自己心拍再開率はエピネフリン高用量群が 13%であったのに対し、標準用量群では 8%であり、高用量群で有意に自己心拍再開率は高かった ($P = 0.01$)。ノルエピネフリンの自己心拍再開率は 13%であり、エピネフリン標準用量群と比較して自己心拍再開率は高い傾向が認められたが、有意な差ではなかった ($P = 0.19$)。入院率も同様に、エピネフリン高用量群、ノルエピネフリン群、エピネフリン標準用量群（以下、同順）でそれぞれ 18%、13%、10%であり、標準用量群と比較して、エピネフリン高用量群では入院率は有意に高かったが ($P = 0.02$)、ノルエピネフリン群では有意な差ではなかった ($P = 0.37$)。退院率はそれぞれ、1.7%、2.6%、1.2%であり、エピネフリン高用量群、ノルエピネフリン群ともに、標準用量群と比較して有意な差ではなかった ($P = 0.83, 0.37$)。CPC スコアの平均値も同様に、それぞれ 3.2、3.7、2.3 であり、有意な差は認められなかった ($P = 0.10, 0.09$)。

2) Gueugniaud PY, Mols P, Goldstein P, et al. A comparison of repeated high doses and repeated standard doses of epinephrine for cardiac arrest outside the hospital. *N Engl J Med.* 1998;339(22): 1595-1601. (AHA ガイドライン part8 の引用文献番号 269、ERC ガイドライン Section 8 の引用文献番号 203) 企業²⁾

- デザイン／対照の種類
多施設共同、無作為化、二重盲検、エピネフリン用量比較試験
- 試験薬／比較対照薬 用法・用量
エピネフリン高用量；各回 5 mg（最大 15 mg）投与
エピネフリン標準用量；各回 1 mg 投与
- 試験の対象
電気ショックによっても心調律が心室細動を呈する、もしくは、エピネフリン投与によっても収縮不全また興奮収縮解離を呈する成人の院外心停止患者
- 無作為化被験者数
高用量群 1677 名、標準用量群 1650 名
- 主要評価項目
自己心拍再開 (return of spontaneous circulation: ROSC)
- 主要な結果
高用量群と標準用量群の自己心拍再開率はそれぞれ、40.4%及び36.4%であり、高用量群で有意に自己心拍再開率は高かった ($P = 0.02$)。同様に、入院率はそれぞれ、26.5%及び23.6%であり、高用量群で有意に入院率は高かった ($P = 0.05$)。一方、退院率はそれぞれ、1.9%及び2.4%であり、統計学的に有意な差を認めなかった ($P = 0.78$)。その他評価項目も含めて、心停止の後の長期生

存について、高用量投与の有用性は示されなかった。

- 3) Choux C, Gueugniaud PY, Barbieux A, et al. Standard doses versus repeated high doses of epinephrine in cardiac arrest outside the hospital. *Resuscitation*. 1995;29:3-9. (AHA ガイドライン part8 の引用文献番号 270、JRC ガイドラインの引用文献番号 164)

企業³⁾

- デザイン／対照の種類
無作為化、二重盲検、エピネフリン用量比較試験
- 試験薬／比較対照薬 用法・用量
エピネフリン標準用量；各回 1 mg 投与
エピネフリン高用量；各回 5 mg（最大 15 mg）
- 試験の対象
心室細動、収縮不全また興奮収縮解離を呈し、自発呼吸不全と心拍不全に陥った 18 歳以上の院外心停止患者
- 無作為化被験者数
標準用量群 265 名、高用量群 271 名
- 主要評価項目
自己心拍再開（ROSC）
- 主要な結果
標準用量群と高用量群の自己心拍再開率はそれぞれ、32.0%及び35.5%であり、統計学的に有意な差を認めなかった。高用量群で心臓の有害事象及び神経学的な有害事象も認められなかった。

- 4) Brown CG, Martin DR, Pepe PE, et al. A comparison of standard-dose and high-dose epinephrine in cardiac arrest outside the hospital. *N Engl J Med*. 1992;327(15):1051-5. (AHA ガイドライン part8 の引用文献番号 271、JRC ガイドライン第 2 章の引用文献番号 165、ERC ガイドライン Section 8 の引用文献番号 206) 企業⁴⁾

- デザイン／対照の種類
無作為化、二重盲検、エピネフリン用量比較試験
- 試験薬／比較対照薬 用法・用量
エピネフリン標準用量；0.02 mg/kg 静脈内投与
エピネフリン高用量；0.2 mg/kg 静脈内投与
- 試験の対象
心室細動、収縮不全また電気機械解離を呈する成人の院外心停止患者
- 無作為化被験者数
標準用量群 632 名、高用量群 648 名
- 主要評価項目
自己心拍再開（ROSC）

- 主要な結果
標準用量群と高用量群の自己心拍再開率はそれぞれ、30%及び33%であり、統計学的に有意な差を認めなかった。またその他評価項目（入退院時生存率、神経学的事象）についても両群間の差は示されなかった。

5) Stiell IG, Hebert PC, Weitzman BN, et al. High-dose epinephrine in adult cardiac arrest. N Engl J Med. 1992;327(15):1045-50. (AHA ガイドライン part8 の引用文献番号 272、JRC ガイドライン第 2 章の引用文献番号 166、ERC ガイドライン Section 8 の引用文献番号 207) 企業 5)

- デザイン／対照の種類
無作為化、二重盲検、院内、エピネフリン用量比較試験
- 試験薬／比較対照薬 用法・用量
エピネフリン高用量；各回 7 mg（5 分間隔、最大 5 回反復）投与
エピネフリン標準用量；各回 1 mg（5 分間隔、最大 5 回反復）投与
- 試験の対象
心肺蘇生中に血管収縮薬の治療が必要な 16 歳以上の院内、院外心停止患者
- 無作為化被験者数
高用量群 317 名、標準用量群 333 名
- 主要評価項目
心肺蘇生率（心拍再開後 1 時間以上経過）
- 主要な結果
高用量群と標準用量群の心肺蘇生率はそれぞれ、18%及び 23%であり、統計学的に有意な差を認めなかった。その他評価項目も含めて、心停止後の長期生存、神経学的事象について、高用量投与の有用性は認められなかった。

6) Wenzel V, Krismer AC, Arntz HR, et al. A comparison of vasopressin and epinephrine for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. N Engl J Med. 2004;350(2):105-13. (JRC ガイドライン第 2 章の引用文献番号 156、ERC ガイドライン Section 8 の引用文献番号 197) 企業 6)

- デザイン／対照の種類
無作為化、二重盲検、エピネフリン又はバソプレシンの比較試験
- 試験薬／比較対照薬 用法・用量
エピネフリン 1 mg（以下、エピネフリン群）／バソプレシン 40 IU（以下、バソプレシン群）
- 試験の対象
心室細動、興奮収縮解離、又は心停止を呈し、血管収縮薬を含めた心肺蘇生が必要な院外心停止患者
18 歳以上の成人
- 登録・無作為化被験者数

バソプレシン群 589 名、エピネフリン群 597 名

- 主要評価項目

入院率

- 主要な結果

心室細動を呈した患者の入院率はバソプレシン群、エピネフリン群でそれぞれ、46.2%、43.0%であり、有意な差は認められなかった ($P = 0.48$)。興奮収縮解離を呈した患者の入院率も同様に、それぞれ、33.7%、30.5%であり、有意な差は認められなかった ($P = 0.65$)。しかし、心停止を呈していた患者の入院率はそれぞれ、29.0%、20.3%であり、バソプレシン群で入院率は有意に高かった ($P = 0.02$)。

- 7) Stiell IG, Hebert PC, Wells GA, et al. Vasopressin versus epinephrine for in-hospital cardiac arrest: a randomised controlled trial. Lancet. 2001;358:105-9. (JRC ガイドライン第 2 章の引用文献番号 157、ERC ガイドライン Section 8 の引用文献番号 198)
企業 7)

- デザイン／対照の種類

無作為化、二重盲検、エピネフリン又はバソプレシンの比較試験

- 試験薬／比較対照薬 用法・用量

エピネフリン 1 mg (以下、エピネフリン群) /バソプレシン 40 IU (以下、バソプレシン群)

- 試験の対象

無脈性電気活動、又は難治性心室細動を呈し、心停止の治療としてエピネフリンの投与が必要な心停止患者

16 歳以上の成人

- 登録・無作為化被験者数

バソプレシン群 104 名、エピネフリン群 96 名

- 主要評価項目

退院率、1 時間後生存率、神経学的機能

- 主要な結果

バソプレシン群とエピネフリン群の退院率はそれぞれ 12% (12 名)、14% (13 名) であり、差は認められなかった ($P = 0.67$ 、95% CI -11.8~7.8)。1 時間後生存率も同様に、それぞれ 39% (40 名)、35% (34 名) であり、差は認められなかった ($P = 0.66$ 、95% CI -10.9~17.0)。mini-mental state examination score の中央値はそれぞれ 36 (range 19 - 38)、35 (range 20 - 40) であった ($P = 0.75$)。cerebral performance category score の中央値はバソプレシン、エピネフリン投与群ともに 1 であり、生存者の神経学的機能は極めて近い値を示した。

- 8) Gueugniaud PY, David JS, Chanzy E, et al. Vasopressin and epinephrine vs. epinephrine alone in cardiopulmonary resuscitation. N Engl J Med. 2008;359(1):21-30. (AHA ガイ

ドライン part8 の引用文献番号 279、JRC ガイドライン第 2 章の引用文献番号 161、ERC ガイドライン Section 8 の引用文献番号 201) 企業 8)

- デザイン／対照の種類
無作為化、非盲検、エピネフリン及びバソプレシン併用療法とアドレナリン単独療法の比較試験
- 試験薬／比較対照薬 用法・用量
エピネフリン 1 mg 及びバソプレシン 40 IU 併用（以下、併用療法群）／エピネフリン 1 mg 単独（以下、単独療法群）
- 試験の対象
心室細動、興奮収縮解離、又は心停止を呈し、心肺蘇生中に血管収縮薬の治療が必要な院外心停止患者
18 歳以上の成人
- 登録・無作為化被験者数
併用群 1442 名、単独群 1452 名
- 主要評価項目
入院率
- 主要な結果
併用療法群と単独療法群の入院率はそれぞれ、20.7%及び 21.3%であり、統計学的に有意な差を認めなかった（relative risk 1.01、95%CI 0.97～1.06）。

9) Perondi MBM, Reis AG, Pavia EF, et al. A comparison of high-dose and standard-dose epinephrine in children with cardiac arrest. N Engl J Med 2004;350:1722-30. (JRC ガイドライン第 3 章の引用文献番号 337) 企業 9)

- デザイン／対照の種類
無作為化、二重盲検、エピネフリン用量比較試験
- 試験薬／比較対照薬 用法・用量
エピネフリン 0.01 mg/kg（以下、標準用量群）／エピネフリン 0.1 mg/kg（以下、高用量群）
- 試験の対象
最初のエピネフリン 0.01 mg/kg の蘇生に失敗した小児院内心停止患者
- 登録・無作為化被験者数
標準用量群 34 名、高用量群 34 名
- 主要評価項目
心停止 24 時間後の生存率
- 主要な結果
標準用量群と高用量群の心停止 24 時間後の生存率はそれぞれ、21%（7/34）及び 3%（1/34）、死亡率の標準用量群に対する無調整のオッズ比とその 97.5%信頼区間は 8.6（1.0～397.0）であり、高用量群で有意に生存率は低かった（ $P = 0.05$ ）。心停止時の偏りがあった被験者背景因子で調整した多重性ロジステ

ック回帰分析の結果、調整後のオッズ比とその 97.5%信頼区間はそれぞれ 7.9 (0.9~72.5) であり、高用量群で生存率が低い傾向が認められた ($P = 0.07$)。

10) Lipman J, Wilson W, Kobilski S, et al. High-dose adrenaline in adult in-hospital asystolic cardiopulmonary resuscitation: a double-blind randomised trial. *Anaesth Intensive Care*. 1993;21(2):192-6. (JRC ガイドライン第 3 章の引用文献番号 349) 企業 10)

- デザイン／対照の種類
無作為化、二重盲検、エピネフリン用量比較試験
- 試験薬／比較対照薬 用法・用量
エピネフリン 1 mg (以下、標準用量群) / エピネフリン 10 mg (以下、高用量群)
- 試験の対象
心肺蘇生が必要な、目撃者のいる成人心停止患者
- 登録・無作為化被験者数
標準用量群 16 名、高用量群 19 名 (無作為化被験者数)
- 主な評価項目
投与群ごとのレスポonder又はノンレスポonderの割合、心肺蘇生後の血圧
- 主要な結果
高用量群と標準用量群のレスポonderの割合はそれぞれ、68% (15/19) 及び 66% (11/16) であり、差は認められなかった。心肺蘇生後の収縮期及び拡張期血圧についても、同様に差は認められなかった。

<日本における臨床試験等>

1) Mukoyama T, Kinoshita K, Nagao K, et al. Reduced effectiveness of vasopressin in repeated doses for patients undergoing prolonged cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2009;80:755-61. (JRC ガイドライン第 2 章の引用文献番号 159) 企業 11)

- デザイン／対照の種類
無作為化、エピネフリン、バソプレシンの反復投与の比較試験
- 試験薬／比較対照薬 用法・用量
エピネフリン 1 mg (以下、エピネフリン群) / バソプレシン 40 IU (以下、バソプレシン群)
- 試験の対象
18 歳以上の心停止患者
- 登録・無作為化被験者数
バソプレシン群 137 名、エピネフリン群 118 名
- 主要評価項目
ROSC 率

- 主要な結果
ROSC 率はバソプレシン群 51 名 (28.7%)、エピネフリン群 42 名 (26.6%) であり、差は認められなかった。

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

学会要望書には記載がなかったため、以下、企業側からの追加情報として、外国文献 1 報の内容を記載する。

「(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況」に記載した、2010 年の AHA ガイドライン、JRC ガイドライン、又は ERC ガイドラインでアドレナリン／エピネフリン投与についての根拠文献のうち、アドレナリンの投与量が明記されている報告を用いたメタ・アナリシスは 1 文献であった。

1) Vandycke C, P. Martens P. High dose versus standard dose epinephrine in cardiac arrest —a meta-analysis. *Resuscitation*. 2000;45:161-6. (JRC ガイドライン第 2 章の引用文献番号 167、ERC ガイドライン Section 8 の引用文献番号 204) ^{企業 12)}

- デザイン／対照の種類
メタ・アナリシス
- 文献の抽出方法
Medline database online で 1998 年 1 月～1998 年 12 月に公表され、言語が英語の文献のうち、‘epinephrine’ ‘high dose’-‘randomized,double blind, controlled trial’-‘human’.の検索式で公表文献を検索した。
- 試験薬／比較対照薬 用法・用量
標準用量群 1 mg (1 報は 0.02 mg/kg)
高用量群 5～15 mg (1 報は 0.2 mg/kg)
- 試験の対象
院外心停止患者
- 登録・無作為化被験者数
標準用量群 3140 名
高用量群 3199 名
- 評価項目
ROSC、入院率、又は退院率
- 統計解析手法
ROSC 率、入院率、又は退院率について、標準用量に対するオッズ比とその 95%信頼区間を算出した。
- 主要な結果
ROSC 率のオッズ比とその 95%信頼区間は 1.14 (1.02～1.27) であり、高用量群で有意に自己心拍再開率は高かった。入院率及び退院率のオッズ比とその信頼区間はそれぞれ 1.03 (0.86～1.24)、0.74 (0.53～1.03) であり、有意な差は認められなかった。

(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. 要望書に記載された海外教科書等

1) Nelson Textbook of Pediatrics, 19th ed. 2011 Saunders Recognition and Management of Cardiac Arrest 要望書 6)

- ① 小児において、脈が触れないとき、心静止もしくは無脈性電気活動（以下、PEA、要望者注）の際には、人工呼吸、心肺蘇生を続け、血管路を確保し、epinephrine の静脈注射を行う。心静止、PEA が続くときには、epinephrine を 3～5 分ごとに繰り返し行ってよい。
- ② 小児において、無脈性心室頻拍、心室細動の際には、緊急除細動、心肺蘇生にあわせ、epinephrine を用いることが出来る。
- ③ 小児の心肺蘇生、不整脈の薬用量；

Epinephrine 0.01 mg/kg (0.1 mL/kg 1:10000) 経静脈、経骨髄路投与

Maximum dose: 1 mg 経静脈、経骨髄路投与

3～5 分ごとの投与可能

2) UpToDate® (www.uptodate.com) Primary drugs in pediatric resuscitation

(最新版 2011 年 1 月、2011 年 7 月 1 日アクセス) 要望書 7)

- ① Epinephrine 投与は一次心肺蘇生や輸液負荷に反応しなかった場合に、最も有効な治療である。
- ② 使用量は経静脈注射、経骨髄投与では 1 回投与量は 0.01 mg/kg で、3～5 分ごとに必要であれば繰り返し使用できる。
- ③ 以前は高用量 epinephrine(0.1～0.2 mg/kg)の複数回投与が推奨されていたが、現在では推奨されない。

3) THE HARRIET LANE HANDBOOK 19th ed. 2011 ELSEVIER MOSBY 要望書 8)

- ① 蘇生時の使用薬剤の一覧表内にて、epinephrine について、無脈性心停止また徐脈時に、経静脈路、経骨髄路で 0.01 mg/kg 3-5 分ごと使用とある。
- ② 小児の徐脈治療のアルゴリズムの中で、epinephrine の使用について、経静脈路または経骨髄路で 0.01 mg/kg を 3-5 分ごと使用とある。
- ③ 小児の心停止治療のアルゴリズムの中で、epinephrine の使用について、経静脈路または経骨髄路で 0.01 mg/kg を 3-5 分ごと使用とある。

4) PEDIATRIC and NEONATAL DOSAGE HANDBOOK with INTERNATIONAL TRADE NAMES INDEX 18th Edition. 2011. Lexicomp 要望書 9)

- ① epinephrine に関する小児の薬用量について、徐脈、心静止また無脈性心停止において、経静脈路または経骨髄路で、0.01 mg/kg 3-5 分ごとの使用とある。

- ② 経静脈路または経骨髄路で用いる場合、100 mcg/mLまで希釈して用いる必要があり、もし 1:10000 製剤を用いるならば希釈は不要、とある。

2. 企業が追加した海外教科書等
追加なし

<日本における教科書等>

1. 要望書に記載された国内教科書等
記載なし

2. 企業が追加した国内教科書等

以下企業側より日本における教科書（文献番号 13～15）を追加する。

- 1) 標準救急医学 第4版 監修：日本救急医学会 医学書院 p.160-72 企業¹³
心肺停止への二次救命処置における薬物治療の主体は、昇圧薬（エピネフリン、バソプレシン）と抗不整脈薬（リドカイン、ニフェカラン、アミオダロン）である。
近年、救命救急士の実施する処置が拡大され、エピネフリン投与を行うことができるようになった。エピネフリンの用法・用量として、成人で 1mg を 3～5 分ごとに静脈内投与であり、この投与量は、1960 年代から経験的に使用されていた用量である。現在もこの投与量が使用されている。
- 2) 救急救命士のための二次救命処置テキスト 追加講習カリキュラム対応 小林國男、益子邦洋、坂本哲也 へるす出版 p.156-204 企業¹⁴
アドレナリンの添付文書に記載されている用法・用量は実際の使用方法と異なっており、最近の医学的知見を踏まえ、現行では 1 回 1mg でアドレナリンが使用されている。
心肺停止に用いられる代表的な薬剤としてアドレナリン（エピネフリン）があり、心拍再開を目的として、心静止、無脈性電気活動、電氣的除細動に抵抗性の心室細動／無脈性心室頻拍に使用される。アドレナリン 1mg を 3～5 分の間隔で静脈内あるいは骨髄内に反復投与する。アドレナリン 1mg の初回投与によって、自己心拍の再開がないときに追加投与がされ、ACLS のガイドライン 2005 で 3～5 分ごとアドレナリン 1mg の静脈内投与を繰り返す方法が推奨されている。
薬剤投与のプロトコール
本剤の添付文書で用量は「通常 1 回 0.25 mg を超えない量を投与」とあるが、現行の投与量の世界的趨勢は 1 回 1 mg であり、しかも実際の投与にあつては医師の具体的指示下によるものであるため用量については 1 回 1 mg とする。また初回薬剤投与時では、例外的に投与直前に胸骨圧迫を中断し、波形の確認を行う。

- 3) 内科医・小児科研修医のための小児救急治療ガイドライン 改訂第2版 編集：市川光太郎 診断と治療社 p.32-9 p.99 企業15
- 小児の心静止、無脈性電気活動、心室細動、無脈性心室頻拍、症候性徐脈のいずれに対しても経静脈的薬物療法の第1選択薬はアドレナリンであり、投与量は静脈内／骨髄内 0.01mg/kg を3～5分ごとに投与する。治療に反応しない心静止や無脈性電気活動では、初回投与量と同量のアドレナリンを2回目以降も反復投与する。

(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. 要望書に記載された海外ガイドライン

- 1) Pediatric Basic and Advanced Life Support: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations; Circulation 2010; 122; S466-S515 要望書10)

- ① 乳幼児の院外・院内発生的心停止について、経静脈路にて epinephrine 各回 10 mcg/kg(0.01 mg/kg)、最大1回量は1 mg が推奨されている。
- ② 高用量 (100 mcg/kg) と標準用量 (10 mcg/kg) を比較すると 24 時間後の生存率は高用量使用時では低下した。
- ③ 換気、酸素化に反応しない乳幼児の徐脈、血液灌流不良には epinephrine の使用が推奨されている。

*当コンセンサスの位置づけについて (要望者注)

当コンセンサスは、心肺蘇生における国際的組織である国際蘇生連絡委員会 (ILCOR)により合意されたものであり、各国はこれを基に、それぞれの地域事情にあわせたガイドラインを作成している。以下、2)、3)については、このコンセンサスに基づいた2)米国、3)EU圏のガイドラインである。また同様に後述する、日本におけるガイドラインも当コンセンサスに基づいている。

- 2) 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care; Part 14: Pediatric Advanced Life Support ; American Heart Association; Circulation 2010; 122: S876-S908 要望書11)

- ① 心肺蘇生中に epinephrine 0.01 mg/kg を3～5分ごとに、経静脈もしくは経骨髄路で用いる。
- ② 徐脈に、epinephrine 0.01 mg/kg を3～5分ごとに、経静脈もしくは経骨髄路で用いる。
- ③ 高用量 (epinephrine 0.1 mg/kg/dose 経静脈もしくは経骨髄路投与；要望者注) による生存率に対する利益はなく、有害になる可能性がある

- 3) European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 6. Paediatric

life support; European Resuscitation Council; Resuscitation 81 (2010) 1364-1388 要望書¹²⁾

- ① 小児の心停止の治療アルゴリズムにおいて、adrenaline 10 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ を3～5分ごとに経静脈もしくは経骨髄路で用いる。
- ② 高用量の adrenaline (100 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$; 要望者注)の経静脈路もしくは経骨髄路投与は推奨されない。
- ③ 換気、酸素化に反応しない循環の悪い徐脈には、第一選択は adrenaline である。

2. 企業が追加した海外ガイドライン

以下企業側より海外におけるガイドライン（文献番号 16、17）2報を追加する。

- 1) Neumer RW, Otto CW, Link MS, et al. Part 8: Adult advanced cardiovascular life support, 2010 American Heart Association Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Circulation. 2010; 122:S729-67. 企業¹⁶⁾

Part 8.2: Management of Cardiac Arrest

Epinephrine

It is reasonable to consider administering a 1 mg dose of IV/IO epinephrine every 3 to 5 minutes during adult cardiac arrest (Class IIb, LOE A).

- 2) Charles D. Deakin, Laurie J. Morrison et al. Part 8: Advanced life support 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. Resuscitation 81S (2010) e93–e174. 企業¹⁷⁾

Treatment recommendation

Although there is evidence that vasopressors (adrenaline or vasopressin) may improve ROSC and short-term survival, there is insufficient evidence to suggest that vasopressors improve survival to discharge and neurological outcome. There is insufficient evidence to suggest the optimal dosage of any vasopressor in the treatment of adult cardiac arrest. Given the observed benefit in short-term outcomes, the use of adrenaline or vasopressin may be considered in adult cardiac arrest.

<日本におけるガイドライン等>

1. 要望書に記載された海外ガイドライン

- 1) JRC（日本語版）ガイドライン 2010 第3章 小児の蘇生；日本蘇生協議会；日本蘇生協議会ホームページ <http://jrc.umin.ac.jp>；平成23年6月23日公表 要望書¹³⁾

- ① 心静止とPEAに対して、アドレナリンの投与を行う。初回投与および追加投与時の投与量は標準用量（0.01 mg IV/IO）とする。
- ② 心停止患者では投与を考慮してもよい。アドレナリンは標準用量1回

0.01 mg/kg (最大投与量 1 mg) を、3～5 分間隔で追加投与する。

- ③ 小児・乳児の徐脈（拍）に対する第一選択の薬剤は、アドレナリンである。
アドレナリン 0.01 mg/kg 4 分ごと。

*IV/IO；静脈路/骨髄路（要望者注）

2. 企業が追加した国内ガイドライン

以下企業側より日本におけるガイドライン（文献番号 18、19）2 報を追加する。

- 1) 日本蘇生協議会. 日本救急医療財団監修. 第2章 成人の二次救命処置(ALS). JRC 蘇生ガイドライン 2010. へるす出版; 2010. p. 3-142.^{企業 18)}

- 血管収縮薬（アドレナリンあるいはバソプレシン）が生存退院や神経学的転帰を改善するという根拠は乏しいが、ROSC 率と短期間の生存率を改善するというエビデンスがあるので、投与を考慮してもよい。通常、アドレナリンは 1 回 1 mg を静脈内投与し、3～5 分間隔で追加投与する。あるいは、バソプレシン 40 単位（適応外薬）の 1 回投与でアドレナリンの投与に代えることができる。

- 2) 救急診療方針 改定第 4 版 監修：日本救急医学会 へるす出版 p.35-47 p.84^{企業 19)}
血管収縮薬（アドレナリン、バソプレシン）は従来、心停止患者に対してルーチンに用いられてきた。血管収縮作用によって、胸骨圧迫に伴う心拍出を重要臓器に再分配させるのがその主な使用目的である。血管収縮薬の投与により自己心拍再開率など短期的な患者転帰は改善するが、長期転帰に対する有効性については明らかなエビデンスはない。明らかな有害性を示唆するデータもない。アドレナリンを使用する場合には 1 回 1 mg を静脈内投与し、3～5 分間隔で追加投与する。単回投与をもってアドレナリンの初回または 2 回目投与に代えることができる。

(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. 要望書の記載状況

- 1) 0.01%注射薬がないわが国では、0.1%注射薬を 10 倍に希釈して使用している。

2. 企業が追加した本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態

以下、企業側からの追加情報として、国内文献（文献番号 20～30）11 報の内容を記載する。

- 1) 総務省消防庁. 救急・救助の現況（平成 19～22 年）^{企業 20-23)}

平成 19 年～平成 22 年に消防庁から公表された救急・救助の現況によると、救急自動車による搬送人員のうち、救急隊員による薬剤投与（アドレナリン）が実施されたのは、平成 18 年 1546 人、平成 19 年 3940 人、平成 20 年 6634 人、平成 21 年 9246 人であり、救急救命士によるアドレナリンの投与は年々急増し

ている。なお、アドレナリンの投与量、アドレナリンが投与された患者のうち成人／小児の内訳は本報告書内には明記されていない。

2) 厚生労働科学研究「救急救命士による特定行為の再検討に関する研究」班. 救急救命士による薬剤投与における安全性・有効性に関する研究報告.

平成 15 年 12 月. ^{企業²⁴⁾}

救急救命士によるエピネフリンを用いた病院前心肺蘇生術の有効性と、エピネフリン、アトロピン、リドカインの 3 種薬剤を用いた病院前心肺蘇生術の有効性について検証した。

平成 15 年 4 月 1 日より平成 15 年 10 月 31 日の間にドクターカー対応となった院外心肺停止患者を介入群とし、同時期に救急隊対応となった院外心肺停止患者を対照群として、蘇生率と予後を比較検討した。介入群は 401 例、うち目撃者のあった症例は 162 例であった。対照群は 790 例、うち目撃者のあった症例は 272 例であった。分析の対象は目撃者があった症例のみとした。

蘇生率は、エピネフリン 1 剤使用、エピネフリン、アトロピン、リドカインの 3 剤使用、3 剤プラス他の薬剤使用の順でなだらかに上昇している。蘇生率はエピネフリン 1 剤のみを用いた際の蘇生率は介入群で 24.1%、対照群で 24.6% であり、オッズ比 (95%信頼区間) と P 値は 0.965 (0.613~1.520)、 $P = 0.879$ であった。エピネフリン 1 剤使用による蘇生率の改善に関しては、統計学的な有意差を認めていないが、エピネフリン 1 剤でも対照群と比較して蘇生率が上昇していること、また、エピネフリン 1 剤使用の効果は、研究デザイン上、低く見積もられることを考慮すると、エピネフリンのみを用いた病院前心肺蘇生術でもある程度の効果は期待できるものと考えられる。1 ヶ月後の生存率は介入群で 9.3%、対照群で 5.9% であり、オッズ比 (95%信頼区間) と P 値は 1.620 (0.778~3.372)、 $P = 0.194$ であった。1 ヶ月後の生存率でみた場合、薬剤を用いた介入群の効果はより顕著になり、有意差はないものの、エピネフリン 1 剤使用でも、予後改善効果が期待できる。

<日本における臨床試験等>

医学中央雑誌 Web を使用して、以下の検索式により、心停止に対するアドレナリン投与に関する無作為化比較試験の報告を検索した (検索対象期間は設定せず) と、抽出されなかった。

検索式: ((Epinephrine/TH or アドレナリン/AL) and ((心停止/TH or 心停止/AL) or (蘇生/TH or 蘇生/AL))) and (RD=ランダム化比較試験 and CK=ヒト)

上記の検索条件で無作為化比較試験は抽出されなかったため、医学中央雑誌 Web を使用して、以下の検索式により、心停止に対するアドレナリン投与に関する報告を検索した (検索対象期間は設定せず)。717 報が抽出された。

検索式: (Epinephrine/TH or アドレナリン/AL) and ((心停止/TH or 心停止/AL) or (蘇生

/TH or 蘇生/AL))

717 報のうち、対照群が設定されていて、本薬の有効性、安全性及び用法・用量が記載されている 6 報について、以下に要旨を示す。なお、症例報告として 63 報 66 名の報告があった（小児 3 名含む）。

- 3) Nagao K, Yagi T, Sakamoto T, Koseki K, et al. Atropine sulfate for patients with out-of-hospital cardiac arrest due to asystole and pulseless electrical activity. *Circulation Journal*. 2011;75 :580-8. 企業 25)

電気ショックが適応外の成人 7448 名を対象に、エピネフリンとアトロピンの効果を評価した。エピネフリンとアトロピンの併用投与群(n = 1378)は、エピネフリン単独投与群(n=5048)と比較して、自己心拍再開のオッズ比 1.6(95%信頼区間 1.4-1.7、 $P < 0.0001$)と良好であったが、心停止から 30 日後の神経学的転帰では両群間に有意差はなかった。無脈性電気活動患者(n = 1029)の 30 日後の神経学的転帰では、両群間に差はなかったが、生存率はエピネフリンとアトロピン併用投与群がエピネフリン単独投与群より有意に低率であった。以上から、電気ショック適応外患者の蘇生に、アトロピンの併用投与は不要であると考えられた。

- 4) 白子隆志, 野口宏, 荒木恒敏, 他. 名古屋市における院外 CPA 症例における病院前薬剤投与の現状と課題. *日本臨床救急医学会雑誌*. 2011;13:341-8 企業 26)

名古屋市の病院外心肺停止(以下、院外 CPA)症例を対象に、救急救命士による薬剤(アドレナリン)投与の現状と予後に与える影響について調査した。平成 19 年 1 月から 1 年間の対象患者は 1862 名(心原性 62%)で、愛知県救急隊心肺蘇生法プロトコールの薬剤投与適応症例は 957 名(51%)、うち薬剤投与認定救急救命士(以下、薬剤救命士)同乗は 486 名(26%)、薬剤投与実施は 146 名(8%)であった。全心拍再開は 629 名(34%)、入院 372 名(20%)、社会復帰 52 名(3%)であった。院外心拍再開の 179 例では、入院 129 名(72%)、1 ヶ月生存 75 名(42%)、社会復帰 44 名(25%)で、入院後心拍再開例よりも有意に高率であった。薬剤投与症例の院外と入院後心拍再開では、1 ヶ月生存、社会復帰で有意差を認めなかったが、薬剤救命士同乗隊の心拍再開率、社会復帰率も包括救命士隊よりも有意に高率であった。今後、薬剤投与症例の増加と予後の改善には、薬剤救命士の増員、バイスタンダー CPR の普及、救急隊員病院実習でのスキル向上、チーム訓練での時間短縮などが必要であると考えられた。

- 5) 粕谷康夫, 大河原治平, 阪本敏久. 所沢市における院外アドレナリン投与の現状とその効果. *日本臨床救急医学会雑誌*. 2010;13:13-9. 企業 27)

所沢市における院外アドレナリン投与の現状を調査し、その効果について検討した。2006 年 4 月から 2 年間に救急車で搬送された 8 歳以上の CPA 患者は 348 名で、そのうち 63 名(18.1%)にアドレナリンが投与されていた。アドレナリン投与群と非投与群の転帰で、各々病院到着前の心拍再開は 30.2% vs 12.6% ($P < 0.05$)、

1 ヶ月生存は 7.9% vs 9.1%($P = 0.76$)、社会復帰は 0% vs 6.7% ($P < 0.05$)であった。院外でのアドレナリン投与は、病院到着前の心拍再開率を向上させたが、1 ヶ月生存率に差はなく、社会復帰事例はなかった。また、アドレナリンの院外投与群と病院入室後投与群で、心拍再開率に差はなかった。

- 6) 高橋毅, 原田正公, 上之原広司, 他. Efficacy of Vasopressin Administration in the Resuscitation of Out-of-Hospital Cardiopulmonary Arrest Patients. 医療. 2009;63:380-5. 企業 28)

目撃のある成人の院外心肺停止症例を対象に、バソプレシン及びアドレナリン併用群とアドレナリンのみによる対照群に交互法で割り付けた。バソプレシン併用群では初回アドレナリン 1 mg 投与時に、バソプレシン 40 mg 静注を同時投与し、その後はアドレナリン 1 mg のみを 3 分おきに投与した。対照群はアドレナリン 1 mg のみを 3 分おきに投与した。2 年間で組み入れられた患者は、バソプレシン併用群は 47 名、対照群は 37 名で、両群間の患者背景に有意差は認められなかった。バソプレシン併用群では 18 名で心拍再開し、再開率 38.2%であったが、1 ヶ月以上の生存者はいなかった。一方、対照群では 9 名で心拍再開し、再開率 24.3%で、1 ヶ月以上の生存者は 2 名であった。バソプレシン併用群の心拍再開率は、対照群に比べ有意に高かった ($P < 0.05$)。しかし、長期生存率では有意差は認められなかった。

- 7) 不動寺純明, 葛西猛, 田中研三. ウツタイン様式による院内心停止の検討 早期除細動の限界 (日本救急医学会雑誌;19:139-49) 企業 29)

院内突然心停止の患者を対象として、ウツタイン様式(心肺停止の標準的記録様式)に基づきデータを収集し、前向きに観察研究を行った。その結果、対象患者は 112 名で、CCU 又は循環器病棟で全体の 52.7%の心停止が発生した。心停止から蘇生開始まで平均 0.6 分、除細動まで平均 4.2 分、気管挿管まで平均 5.0 分、薬物投与まで平均 6.2 分であった。112 名中 55 名(49.1%)に心拍再開を認め、13 名(11.6%)が生存退院した。そのうち 12 名は脳神経機能も良好であり、そのすべてが心原性心停止であった。生存退院に影響を与える因子は心停止直後の発見、初回心電図が VF/pulseless VT(オッズ比 12.6, 95%信頼区間 3.44-46.22)、心原性心停止(オッズ比 16.89, 95%信頼区間 2.12-135.72)及び迅速なエピネフリン投与(オッズ比 0.75)であった。

- 8) 稲垣喜三, 齋藤憲輝, 永井小夜, 他. 大学附属病院における院内発症心肺蘇生成功例の予後. 日本集中治療医学会雑誌. 2009;9:379-84. 企業 30)

1991 年 1 月から 9 年間に院内で心肺蘇生を受け、集中治療部に収容した 40 名の予後とその要因を後ろ向きに調査した。生存群は 20 名で、この内、14 名が軽快退院、1 名が症状不変、5 名が院内死亡であった。自己心拍再開までのエピネフリン投与量は生存群で 1mg(0~2 mg)と、死亡群の 3 mg(1~4 mg)と比較して有意

に少なかった($P < 0.0001$)。また生存群では、自己心拍再開までの時間が死亡群と比較して有意に短かった。早い自己心拍再開は心臓が低酸素状態に置かれた時間が短いことを意味し、エピネフリンの使用量の少なさと密接に関係している。そのために迅速な CPR の開始が、心虚血を最小限に留め、早い自己心拍再開に繋がるものと考えられる。

(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) 小児に対する要望効能・効果 (心停止の補助治療、各種疾患もしくは状態に伴う急性低血圧またはショック時の補助治療) は、米国 (心停止及び徐脈の補助治療)、英国並びに豪州 (心停止の補助治療)、独国 (心停止の治療 [心肺蘇生])、及び加国 (心停止、房室ブロックの治療) で小児への適応が承認され、欧米のガイドライン、教科書^{要望書 6-13)}に記載されている。したがって、要望効能・効果は妥当であると考えられる。

< 要望用法・用量について >

- 1) 成人に対する用法・用量 (1 mg を静脈内投与) は、米国、独国、及び加国ではアドレナリン 0.5~1 mg を静脈内投与、英国及び豪州では 1 mg を静脈内投与、仏国では 1~5 mg をボーラス静脈内投与が既に承認されている。若干の差はあるものの、いずれの国においても、成人にアドレナリン 1 mg の静脈内投与は承認されている。また国内外のガイドラインに記載され、その用法・用量は同一であることから、国内で本剤投与の有用性は期待できる。
- 2) 小児に対する適応及び用法・用量 (0.01 mg/kg [0.1 mL/kg] を静脈内投与) についても、仏国以外の上記 5 カ国で承認され、かつ欧米のガイドライン、教科書^{要望書 6-13)}にも記載されている。日本で販売されている現行の 0.1% 製剤 (1 mg/mL) の 10 倍希釈濃度の 0.01% 製剤は、上記 6 カ国のうち、米国、英国、加国、豪州で販売されていることが確認された。

1) 及び 2) より、成人、小児ともに、ガイドライン及び教科書で推奨されている用法・用量は国内外でほぼ同一である。また、救急救命士による薬剤投与における安全性・有効性に関する研究報告²⁶⁾では救急救命士のアドレナリン投与プロトコルは 8 歳以上の心肺機能停止症例に一律で、1 mg/mL で投与することとされており、国内でも同一の用法で使用されている。小児に対する国内での使用実態は確認できないものの、実臨床の現場ではガイドラインに基づいた使用が推察され、要望用法・用量は妥当であると考えられる。

< 臨床的位置づけについて >

国内外のガイドラインで心停止の際に投与する薬剤はアドレナリンが first choice であ

り、成人への1回投与量は1 mg/mLとされている。また、医師の指導下に救命救急士による使用が認められ（投与量は1回1 mg/mL）^{企業 24)}、近年救命救急士による使用例が急増していることから^{企業 20-23)}、臨床的位置づけは高いと考えられる。また、小児についても、欧米で適応が承認されていること、国内外のガイドライン、教科書で成人と同様に心停止の際に投与する薬剤はアドレナリンが **first choice** であり、日本国内で救急救命士により8歳以上の心肺停止症例にアドレナリンが投与されていることから、本薬の心停止に対する臨床的位置づけは高いと判断する。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 1) ガイドライン、文献情報の精査を進めることで公知申請可能であり、臨床試験の実施は不要と考えられる。
- 2) 低濃度製剤については、処方検討、容器とのコンパティビリティ検討、安定性試験、規格及び試験法設定、製剤製造法検討など、製剤化のための一連の試験が必要である。ただし、本薬の安定性は pH 及びイオン強度等、処方によって大きく影響を受けることがわかっており、現行製剤よりも10倍希釈された低濃度製剤について、安定性確保の成否、検討期間、及び試験規模は現段階では特定できない。

5. 備考

<その他>

企業としては、小児の救命救急にも関連した高い医療上の必要性を念頭に効能・効果の追加、用法・用量の追加（拡大）について対応する。しかし、今回の要望内容は小児救急医学会から提出されたものであり、本要望に含まれた成人に関する要望（成人では、1 mg を静脈内投与）について、今後成人の関連学会に確認する必要があると考える。また、低濃度製剤については、当該濃度での安定性の確保、シリンジ製剤化等、解決すべき課題が多く、現時点では製剤化の可否及び時期は特定できない。

6. 参考文献一覧

- 企業 1 Callaham M, Madsen CD, Barton CW, et al. A randomized clinical trial of high-dose epinephrine and norepinephrine vs standard-dose epinephrine in prehospital cardiac arrest. *JAMA*. 1992;268(19):2667-72.
- 企業 2 Gueugniaud PY, Mols P, Goldstein P, et al. A comparison of repeated high doses and repeated standard doses of epinephrine for cardiac arrest outside the hospital. *N Engl J Med*. 1998;339(22): 1595-1601.
- 企業 3 Choux C, Gueugniaud PY, Barbieux A, et al. Standard doses versus repeated high doses of epinephrine in cardiac arrest outside the hospital. *Resuscitation*. 1995;29:3-9.
- 企業 4 Brown CG, Martin DR, Pepe PE, et al. A comparison of standard-dose and high-dose epinephrine in cardiac arrest outside the hospital. *N Engl J Med*.

- 1992;327(15):1051-5.
- 企業 5 Stiell IG, Hebert PC, Weitzman BN, et al. High-dose epinephrine in adult cardiac arrest. *N Engl J Med*. 1992;327(15):1045-50.
- 企業 6 Wenzel V, Krismer AC, Arntz HR, et al. A comparison of vasopressin and epinephrine for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med*. 2004;350(2):105-13.
- 企業 7 Stiell IG, Hebert PC, Wells GA, et al. Vasopressin versus epinephrine for in-hospital cardiac arrest: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2001;358:105-9.
- 企業 8 Gueugniaud PY, David JS, Chanzy E, et al. Vasopressin and epinephrine vs. epinephrine alone in cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med*. 2008;359(1):21-30.
- 企業 9 Perondi MBM, Reis AG, Pavia EF, et al. A comparison of high-dose and standard-dose epinephrine in children with cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2004;350:1722-30.
- 企業 10 Lipman J, Wilson W, Kobilski S, et al. High-dose adrenaline in adult in-hospital asystolic cardiopulmonary resuscitation: a double-blind randomised trial. *Anaesth Intensive Care*. 1993;21(2):192-6.
- 企業 11 Mukoyama T, Kinoshita K, Nagao K, et al. Reduced effectiveness of vasopressin in repeated doses for patients undergoing prolonged cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2009;80:755-61.
- 企業 12 Vandycke C, P. Martens P. High dose versus standard dose epinephrine in cardiac arrest — a meta-analysis. *Resuscitation*. 2000;45:161-6.
- 企業 13 標準救急医学 第4版 監修：日本救急医学会 医学書院 p.160-72
- 企業 14 内科医・小児科研修医のための小児救急治療ガイドライン 改訂第2版 編集：市川光太郎 診断と治療社 p.32-9 p.99
- 企業 15 救急救命士のための二次救命処置テキスト 追加講習カリキュラム対応 小林國男、益子邦洋、坂本哲也 へるす出版 p.156-204
- 企業 16 Neumer RW, Otto CW, Link MS, et al. Part 8: Adult advanced cardiovascular life support, 2010 American Heart Association Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation*. 2010; 122:S729-67.
- 企業 17 Charles D. Deakin, Laurie J. Morrison et al. Part 8: Advanced life support 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Resuscitation* 81S (2010) e93–e174.
- 企業 18 日本蘇生協議会. 日本救急医療財団監修. 第2章 成人の二次救命処置 (ALS). *JRC 蘇生ガイドライン 2010*. へるす出版; 2010. p. 3-142.
- 企業 19 救急診療方針 改定第4版 監修：日本救急医学会 へるす出版 p.28-34 p.80
- 企業 20 総務省消防庁. 救急・救助の現況 (平成19年).
- 企業 21 総務省消防庁. 救急・救助の現況 (平成20年).

- 企業 22 総務省消防庁. 救急・救助の現況（平成 21 年）.
- 企業 23 総務省消防庁. 救急・救助の現況（平成 22 年）.
- 企業 24 厚生労働科学研究「救急救命士による特定行為の再検討に関する研究」班. 救急救命士による薬剤投与における安全性・有効性に関する研究報告.
平成 15 年 12 月.
- 企業 25 Nagao K, Yagi T, Sakamoto T, Koseki K, et al. Atropine sulfate for patients with out-of-hospital cardiac arrest due to asystole and pulseless electrical activity. *Circulation Journal* 2011;75 :580-8.
- 企業 26 白子隆志, 野口宏, 荒木恒敏, 他. 名古屋市における院外 CPA 症例における病院前薬剤投与の現状と課題 *日本臨床救急医学会雑誌*. 2011;13:341-8.
- 企業 27 粕谷康夫, 大河原治平, 阪本敏久. 所沢市における院外アドレナリン投与の現状とその効果. *日本臨床救急医学会雑誌*. 2010;13:13-9.
- 企業 28 高橋毅, 原田正公, 上之原広司, 他. Efficacy of Vasopressin Administration in the Resuscitation of Out-of-Hospital Cardiopulmonary Arrest Patients. *医療*. 2009;63:380-5.
- 企業 29 不動寺純明, 葛西猛, 田中研三. ウツタイン様式による院内心停止の検討 早期除細動の限界 (*日本救急医学会雑誌*;19:139-49)
- 企業 30 稲垣喜三, 齋藤憲輝, 永井小夜, 他. 大学附属病院における院内発症心肺蘇生成功例の予後. *日本集中治療医学会雑誌*. 2009;9:379-84.

- 添付文書 1 Epinephrine Hydrochloride injection (米国)
- 添付文書 2 Adrenaline(Epinephrine) 1:10,000 Sterile Solution Minijet (International Medication Systems (UK) Ltd.) (英国)
- 添付文書 3 Adrenalin 1 : 1000 JENAPHARM (mibe GmbH Arzneimittel)) (独国)
- 添付文書 4 ADRENALINE RENAUDIN 1 mg/mL, solution injectable (Laboratoire Renaudin) (仏国)
- 添付文書 5 EPINEPHRINE INJ 0.1MG/ML USP(HOSPIRA HEALTHCARE CORPORATION) (加国)
- 添付文書 6 Epinephrine Injection, USP 1:10,000 (HOSPIRA HEALTHCARE CORPORATION) (加国)
- 添付文書 7 HOSPIRA CANADA. Specialty pharmaceutical products. 2011 (加国)
- 添付文書 8 Aspen adrenaline injection (Aspen Pharmacare Australia Pty Ltd) (豪州)
- 添付文書 9 Adrenaline 1:10,000 Injection MIN-I-JET(CSL Limited) (豪州)