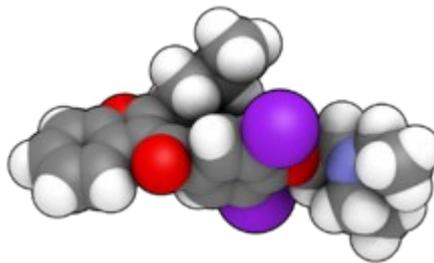


アミオダロン・コントラバーシー



国際医療福祉大学大学院 教授

武藤正樹

アミオダロンの効能と副作用

効果・効能

生命に危険のある心室細動、心室性頻拍、肥大型心筋症心室細動に伴う心房細動の再発性不整脈で他の抗不整脈薬が無効か、または使用できない場合

難治性、致死性の不整脈に有効であるが、多彩でときに重篤な副作用が高率で発現するため、米国では他剤が無効な致死的不整脈に限定して使用が承認され、日本においても同様に適応患者が限定されて承認されているほか、致死的不整脈治療の十分な経験のある医師、諸検査の実施、緊急対応可能な設備の整った施設でのみ使用するなどの条件が付されている

使用方法

内服の場合一日量を400mg～800mgとして開始し、血中濃度を測定しながら1～2週間で1日量として100～200mg程度に減量する事が多い。有効血中濃度は500～1000ng/dlであるが、分布容積が巨大なため血中濃度半減期が非常に長く(平均58日)、投薬を中止しても血中濃度低下に時間を要するため注意が必要である。

副作用

- ・ 間質性肺炎
- ・ 新たな不整脈～頻脈(120/分以上)、徐脈(50/分以下)、
- ・ 心不全、肝臓障害、甲状腺機能障害

アミオダロン経口投与時の薬物動態

吸収

生物学的利用率: 31~65%*

最高血中濃度到達時間(t_{max}): 2~8(平均4.6)時間

定常状態(steady-state)までに要する時間: 約1ヵ月以上

分布

分布容量(V_d): 106L/kg, 5,000L*

蛋白結合率: 96%*

脂肪組織、骨髄、肝臓など脂肪が豊富な組織に高濃度で分布

代謝

主に肝臓で代謝を受ける。

主な活性代謝物: デスエチルアミオダロン(チトクロムP450 3Aによる)

排泄

主に消失(半減期($t_{1/2}$)): 7.3~24.3(平均13.4)時間(単回投与時)

14~107(平均31)日(長期投与時)

デスエチルアミオダロンの $t_{1/2}$ はアミオダロンより長い

平均60.3時間(単回投与時)、平均46日(長期投与時)

腎機能低下・腎不全に伴う用量補正の必要はない。

肝硬変・肝不全例では用量補正(低用量)の考慮が必要であろう。

胎盤通過性は26%*, 乳汁内濃度は血中濃度の2~13倍*

アミオダロン錠 先発・後発比較表

	アンカロン	アミオダロン 「サワイ」	アミオダロン 「サンド」	アミオダロン 「トーフ」	アミオダロン「TE」
発売	1992年10月	2006年7月 (2007.7日本ジェネ)	2007年7月 (2009年1月 ニプロ)	2010年5月	2010年5月
貯法	気密容器・遮光・ 室温保存	遮光室温保存	気密容器・遮光・ 室温保存	遮光・室温保存、 気密容器	気密容器・遮光・ 室温保存
大きさ (mm)	8.0×3.4	8.0×3.4	8.1×3.4	8×3.5	9.0×3.8(100mg) 6.8×3.0(50mg)
効能・ 効果	生命に危険のある下記の再発性不整脈で他の抗不整脈薬が無効か、又は使用できない場合 心室細動、心室性頻拍 *心不全(低心機能)又は肥大型心筋症に伴う心房細動 (*:アミオダロン「サンド」のみ添文未記載)				
用法・ 用量	導入期:通常、成人にはアミオダロン塩酸塩として1日400mgを1~2回に分けて1~2週間経口投与する。 維持期:通常、成人にはアミオダロン塩酸塩として1日200mgを1~2回に分けて経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。				
製造 販売	サノフィ・アベン ティス株式会社	メディサ新薬	サンド株式会社	東和薬品	三全製薬
発売		沢井製薬 日本ジェネリック(販 売)	ニプロファーマ (販売)		トーアエイヨー

新薬と後発医薬品の申請内容の違い

	(1)	(2)		(1)	(2)
イ-1. 起源又は発見の経緯	○	×	ニ-4. 変異原性	○	×
イ-2. 外国における使用状況	○	×	ニ-5. がん原性	△	×
イ-3. 特性及び他の医薬品との比較	○	×	ニ-6. 局所刺激	△	×
ロ-1. 構造決定	○	×	ニ-7. その他の毒性	△	×
ロ-2. 物理化学的性質等	○	×	ホ-1. 効力を裏付ける試験	○	×
ロ-3. 規格及び試験方法	○	○	ホ-2. 一般薬理	○	×
ハ-1. 長期保存試験	○	×	ヘ-1. 吸収	○	×
ハ-2. 苛酷試験	○	×	ヘ-2. 分布	○	×
ハ-3. 加速試験	○	○	ヘ-3. 代謝	○	×
ニ-1. 単回投与毒性	○	×	ヘ-4. 排泄	○	×
ニ-2. 反復投与毒性	○	×	ヘ-5. 生物学的同等性	×	○
ニ-3. 生殖発生毒性	○	×	ト. 臨床試験	○	×

* (1): 新有効成分含有医薬品

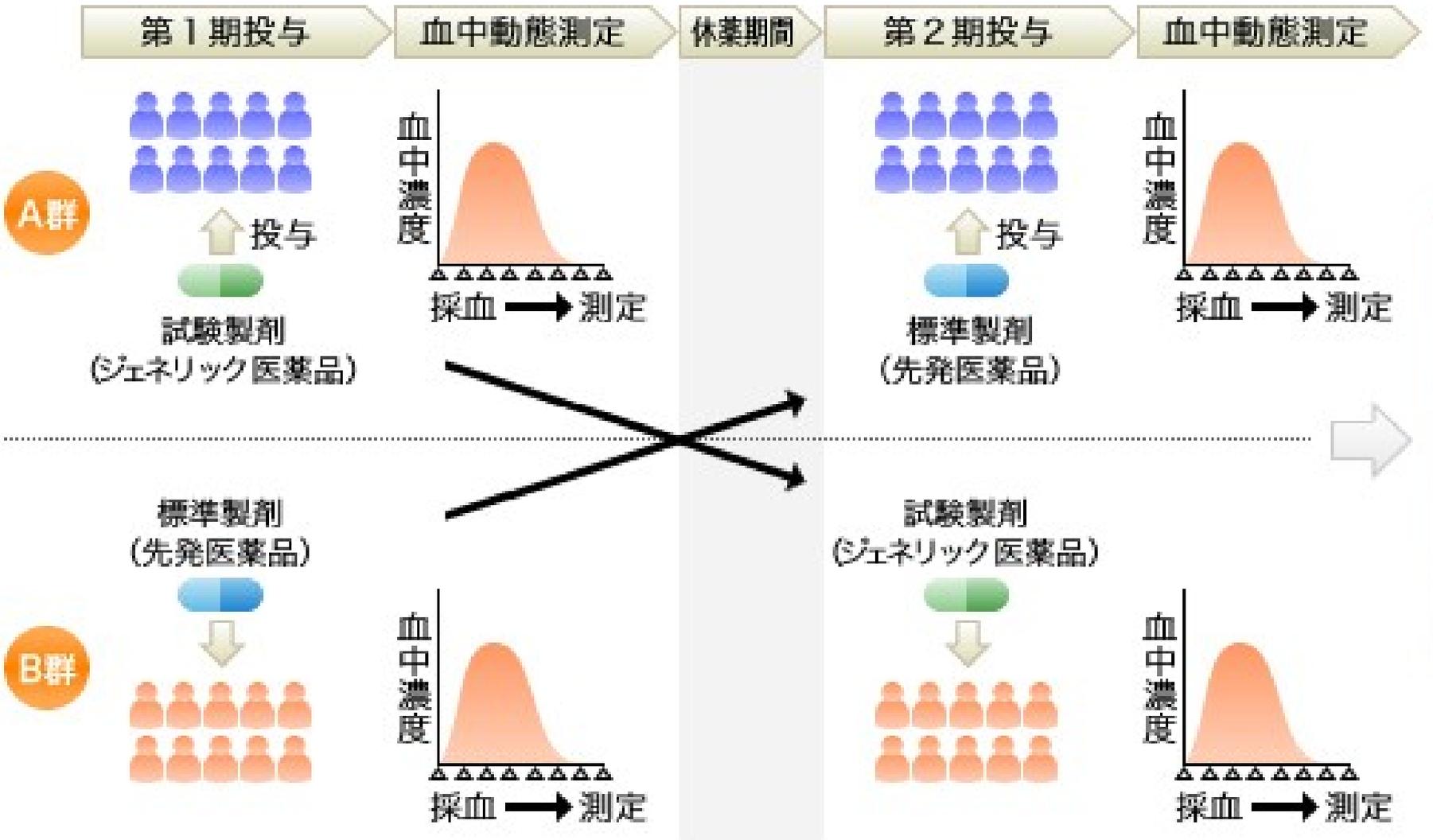
* (2): その他の医薬品(後発品)

(平成11.4.8 医薬発481)

後発医薬品の申請

- **規格及び試験方法**
 - 1錠中の含有量の規格や有効成分の確認試験法を規定
 - **溶出試験**
- **加速試験**
 - 安定性試験
 - 40°C、湿度(75%RH)で6ヶ月保存→3年間の安定性の担保
- **生物学的同等性試験**
 - 血中濃度の比較(C_{max}、AUC)
 - 溶出試験→オレンジブック

生物学的同等性試験 クロスオーバー・人試験

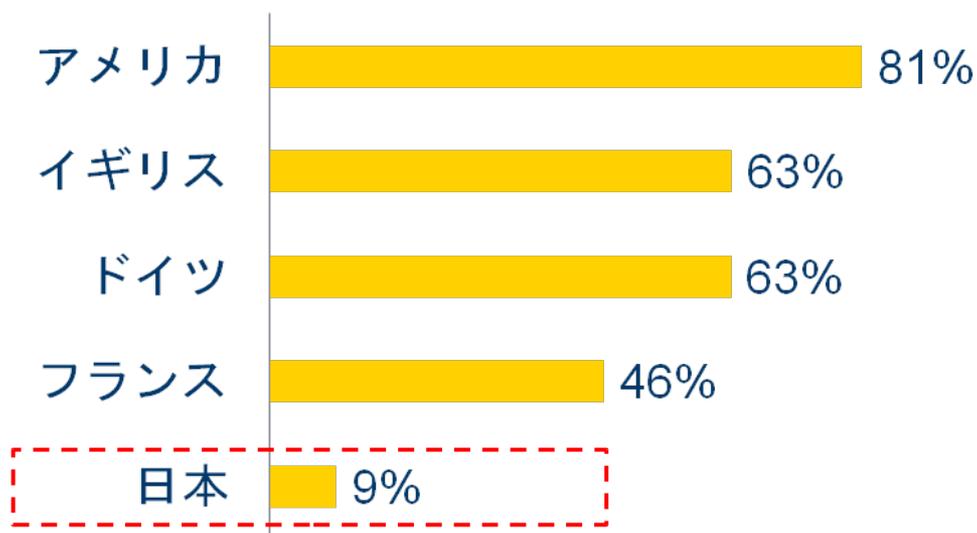


生物学的同等性の評価

日本での抗不整脈薬ジェネリック医薬品の数量シェアは欧米と比べ著しく低い

- 米、英、独では抗不整脈薬全体に占めるジェネリックの数量シェアは60-80%と高いが、日本では9%に留まっている

抗不整脈薬ジェネリックの数量シェア



Source: IMS MIDAS, Dec 2010 MAT

Note: Products with no generics are included in share calculation

Copyright 2011 IMS Health. All rights reserved

なぜ日本の医師は 抗不整脈薬のジェネリック医薬品を 使いたがらないのか？

- アミオダロンは、重症不整脈に必須な抗不整脈薬であるが、重篤な副作用の発現も懸念される
- 以下のようなジェネリックに対する疑問からその使用率が低いのではないのか？
 - 原薬・製剤の品質に問題があるのではないのか？
 - 先発品と生物学的同等性の検証に疑問があり、例えば、ジェネリックに切替えると異なった血中濃度推移を示すのではないのか？
 - 生物学的同等性(BE)試験は健常人を対象とした単回経口投与試験であり、長期投与の検証がなされていない。長期投与の患者でもジェネリック医薬品は先発と血中濃度推移と同等であるのか？
 - 臨床的同等性は証明されているのか？

アミオダロン論文に見る ジェネリック医薬品への不信



アミオダロン

抗不整脈剤の文献レビュー

伊藤かおる

国際医療福祉大学大学院

抗不整脈薬のジェネリックの文献レビューを行い、 先発品との同等性の検証を行った

• 目的

- Vaughan-Williams分類に分類される経口抗不整脈薬の後発品について否定的な論文と肯定的な論文を抽出し、それらに対する批判的吟味を行い、先発品と後発品の臨床的同等性についての検証を行った

• 方法

- ステップ1: 代表的な医薬論文データベースであるPubMedおよび医中誌を対象に下記の検索式を使用し論文を抽出した
 - PubMed: (Therapy/Broad[filter]) AND “antiarrhythmic” AND “generic”
 - 医中誌: “心臓血管作用剤” /TH AND “同種医薬品” /TH or “後発品” /AL
- ステップ2: ステップ1にて抽出された論文をいくつかの除外基準(後述)を設定し、目的とする論文の抽出を行った

• 検索日

- 2011年2月17日

ジェネリック医薬品に否定的な論文1

CLINICAL STUDIES

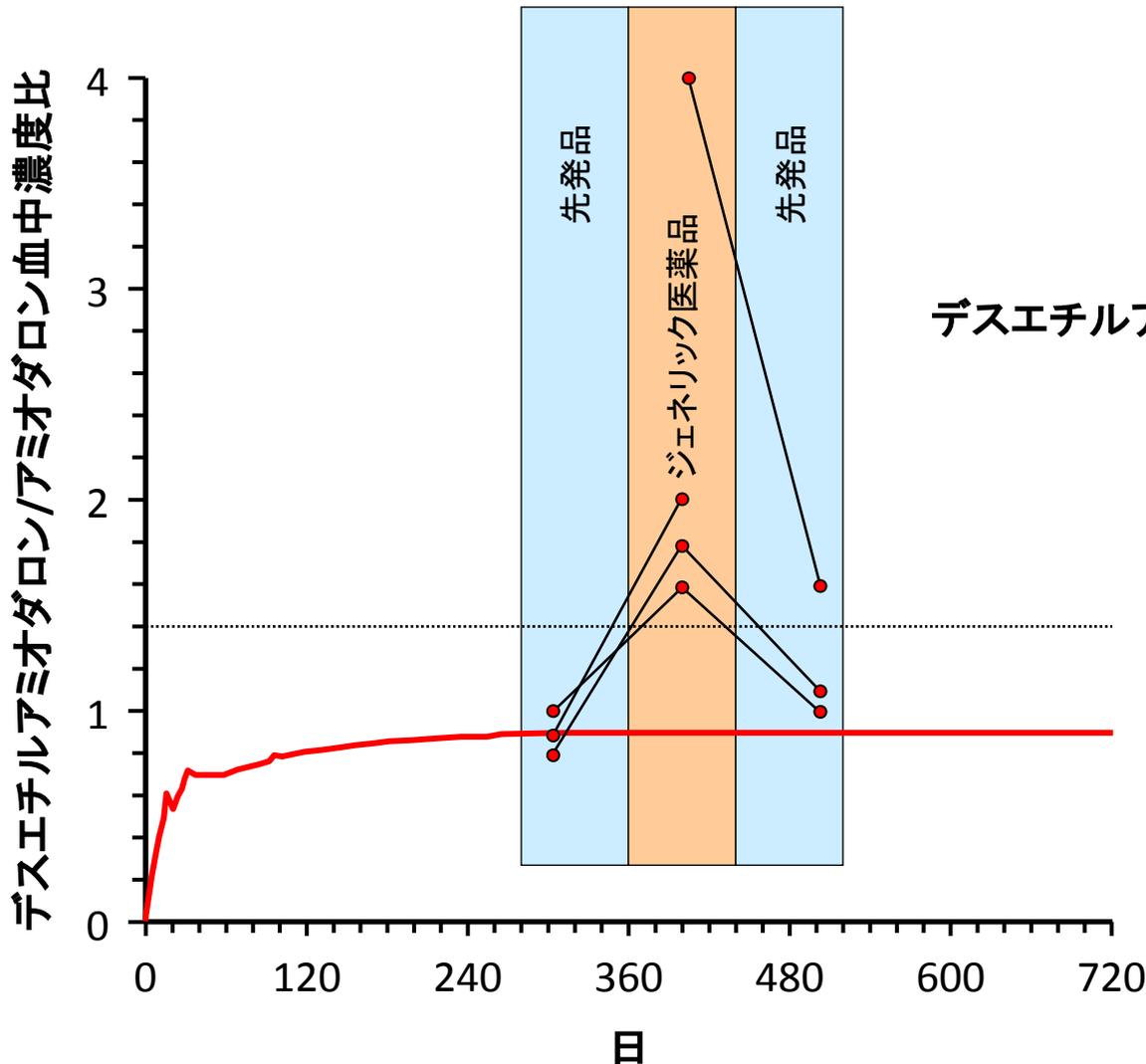
Altered metabolite concentrations with amiodarone generic substitution cannot be observed without monitoring

P Timothy Pollak MD PhD

PT Pollak. Altered metabolite concentrations with amiodarone generic substitution cannot be observed without monitoring. Can J Cardiol 2001;17(11):1159-1163.

Altération des concentrations de métabolites associée à l'amiodarone générique, non décelée faute de vérification

ジェネリック医薬品に否定的な論文例



デスエチルアミオダロン/アミオダロン (DEA/AMD) 血中濃度比の経時変化

水色部分は、先発アミオダロン製剤服用期間を、オレンジ色部分は、後発アミオダロン服用期間を示す。

黒線は、本報告の4症例の比の変動を示す。

※本報告の同一著者の別報告(77症例)から得られたDEA/AMD比の平均推移を赤線で、同比の95パーセンタイル値(定常状態)を点線で示す。

検証:ジェネリック医薬品に否定的な論文1 4症例の生データ

Dosing sequence and resultant serum amiodarone and desethylamiodarone metabolite (DEA) concentrations in four patients switching formulations of amiodarone

	Sequence of formulation changes		
	Cordarone*	Generic	Cordarone*
Patient 1			
Dose (mg/day)	400	400	400
Duration (months)	41	1	10
Serum amiodarone (mg/L)	2.5	2.0	1.8
Serum DEA (mg/L)	1.9	3.5	2.0
Patient 2			
Dose (mg/day)		200	200
Duration (months)		11	3
Serum amiodarone (mg/L)		0.7	0.7
Serum DEA (mg/L)		2.8	1.1
Patient 3			
Dose (mg/day)	200	200	
Duration (months)	36	3	
Serum amiodarone (mg/L)	1.5	1.0	
Serum DEA (mg/L)	1.4	2.0	
Patient 4			
Dose (mg/day)	400	300	300
Duration (months)	18	15	1
Serum amiodarone (mg/L)	1.7	0.7	0.8
Serum DEA (mg/L)	1.7	1.1	0.8

*Wyeth-Ayerst, Canada

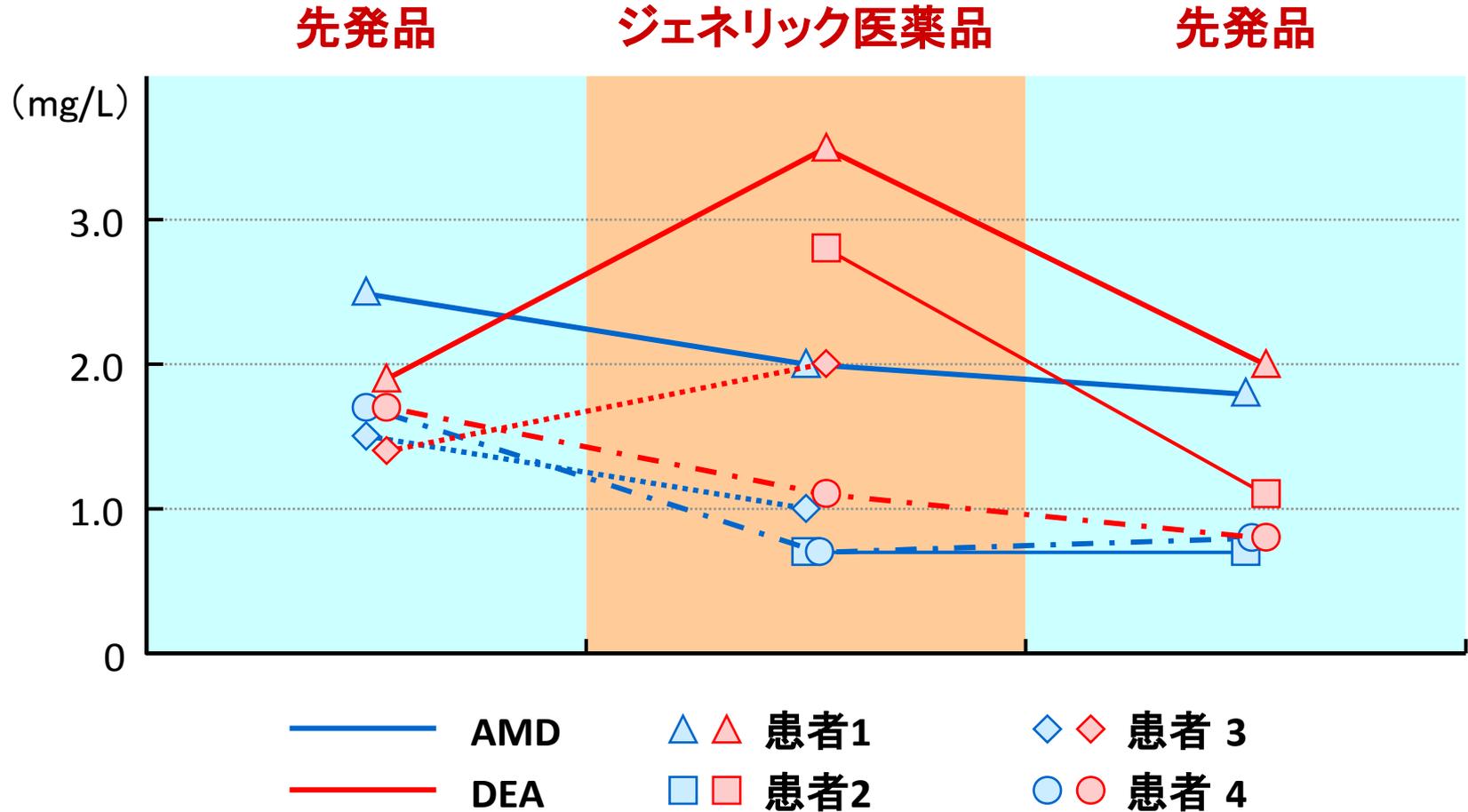
検証：GEネガティブ報告_その2 4症例の生データ

Dosing sequence and resultant serum amiodarone and desethylamiodarone metabolite (DEA) concentrations in four patients switching formulations of amiodarone

	Sequence of formulation changes		
	Cordarone*	Generic	Cordarone*
Patient 1			
Dose (mg/day)	400	400	400
Duration (months)	41	1	10
Serum amiodarone (mg/L)	2.5	2.0	1.8
Serum DEA (mg/L)	1.9	3.5	2.0
Patient 2			
Dose (mg/day)		200	200
Duration (months)		11	3
Serum amiodarone (mg/L)		0.7	0.7
Serum DEA (mg/L)		2.8	1.1
Patient 3			
Dose (mg/day)	200	200	
Duration (months)	36	3	
Serum amiodarone (mg/L)	1.5	1.0	
Serum DEA (mg/L)	1.4	2.0	
Patient 4			
Dose (mg/day)	400	300	300
Duration (months)	18	15	1
Serum amiodarone (mg/L)	1.7	0.7	0.8
Serum DEA (mg/L)	1.7	1.1	0.8

*Wyeth-Ayerst, Canada

アミオダロン・デスエチルアミオダロン 血中濃度推移



研究の限界

- この論文の考察でも、「**血中濃度は様々な因子に影響を受けるため、後発品切替えによる影響を厳密に追及することは困難である**」と研究デザインの限界を認めている。
- (p.1161 右段 10行目以降)

ジェネリック医薬品に否定的な論文2

Generic Antiarrhythmics Are Not Therapeutically Equivalent for the Treatment of Tachyarrhythmias*

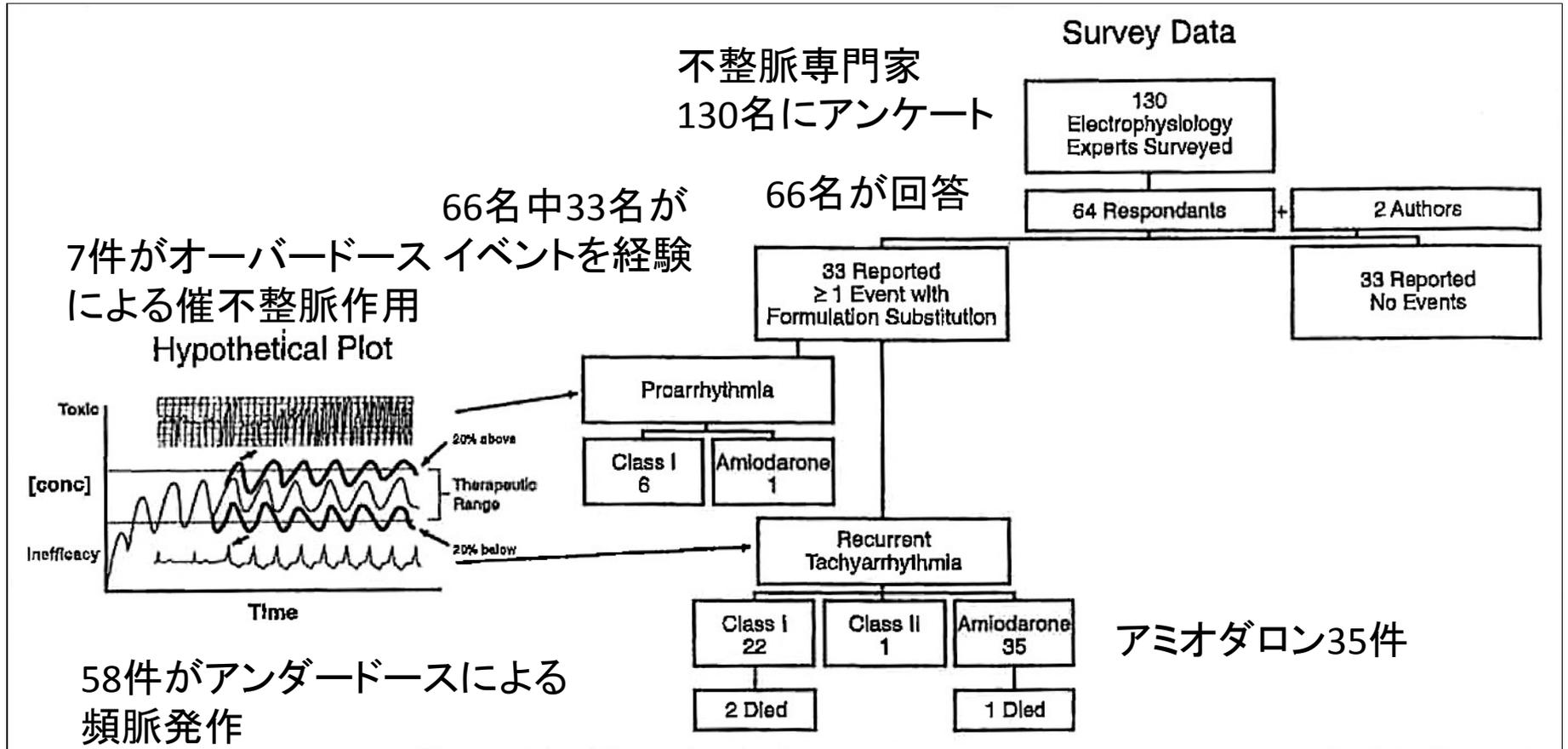
James A. Reiffel, MD, and Peter R. Kowey, MD

Antiarrhythmic drugs (AAD) have been the mainstay of arrhythmia therapy. For serious arrhythmias, AAD failure may result in death. If AAD levels fall below the minimum effective concentration, arrhythmias can recur.¹⁻⁴ Conversely, proarrhythmic risk increases as drug effect increases. The therapeutic window represents drug concentrations above the minimum effective concentration but below those that result in serious adverse effects. For some drugs/some clinical settings, the therapeutic window may be quite wide, in others, quite narrow (narrow therapeutic index [NTI]).⁵ Thus, when NTI drugs are used, fluctuations in drug levels¹⁻³ may have adverse consequenc-

metoprolol, and 32 with a change in amiodarone formulation (virtually all being a switch from Cordarone to Pacerone). Among these 54 recurrences, there were 3 deaths associated with the FS (ventricular fibrillation with quinidine, VT with procainamide, VT with amiodarone). More may have been seen in the absence of implantable cardioverter defibrillator (ICD) backup. Five recurrences were verified by rechallenge studies; 2 were written up in a published abstract,⁷ at least 3 with amiodarone were reported to the U.S. Food and Drug Administration, and several were verified with serum levels (Figure 2).

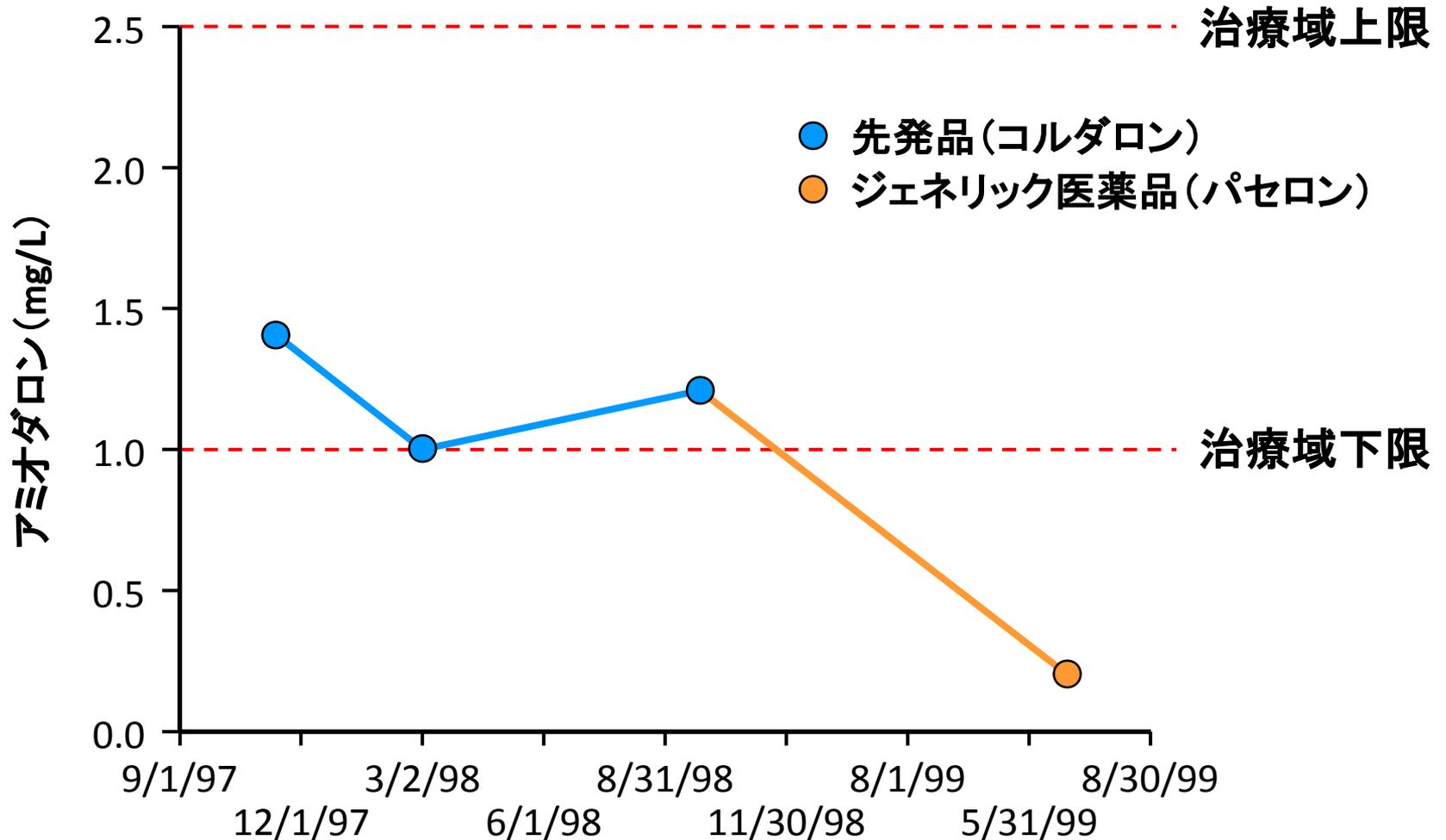
Additionally, there were 2 definite and 5 probable

不整脈医のアンケート集計結果



A hypothetical time versus concentration plot and diagram of the response to the survey. Serum level of the antiarrhythmic drug is on the y-axis, and time on the x-axis. The drug is started orally at time zero, and is dosed every half-life. The thin line indicates the levels attained with the initiator drug. Darker lines indicate the levels that could be seen with formulation substitution, under Food and Drug Administration bioequivalence standards. The electrocardiographic tracings of recurrent ventricular tachycardia (below) and polymorphic torsades de pointes (above) indicate the possible results of excursions of the serum concentration (conc) below or above (respectively) the therapeutic range. The survey responses on the right indicate the number of such responses reported.

症例呈示



A representative case showing serum amiodarone concentration before and after substitution of Pacerone for Cordarone in a 28-year-old patient with ventricular tachycardia S/P repair of Tetralogy of Fallot. This case was provided by Dr. Gerry Naccarelli. Courtesy G.N./HMC.

この症例 (Dr. Naccarelli) への疑問点

- こうした概略的な報告の中に、突然この表が現れる
- おそらくアンケート協力者の一人であろうDr. Gerry Naccarelli氏からの症例提示。
- これは一見するとまさに、「青で示した先発品 Cordarone服用期間から、オレンジで示した後発品Paceroneへの変更により血中濃度が下がってしまった」という印象を与える

この症例 (Dr. Naccarelli) への疑問点

- アミオダロンの投与量(変更の有無)
- この症例の肝機能の変動状況
- 体重変化、アルブミン量の変化
- 併用薬の有無、変更等の状況
- TDMの採血手技(実施時刻、服用状況)は統一されていたかどうか
- CordaroneからPaceroneへの変更後、TDM実施までの期間が約12ヶ月と長すぎる
- この12ヶ月間の、患者の服薬コンプライアンスは確認されているのか

この図に示されている内容だけでは、後発品への切り替えのみが血中濃度低下に影響しているとは断定できない。

ジェネリック医薬品に肯定的な報告

Cardiology

Comparison of Plasma Concentrations for Two Amiodarone Products

Shari C Sauro, Douglas D DeCarolis, Gordon L Pierpont, and Charles C Gornick

BACKGROUND: A generic formulation of amiodarone was recently approved by the Food and Drug Administration based on single-dose equivalence data. Because amiodarone has complex pharmacokinetic properties, a narrow therapeutic range, and a significant adverse effect profile, concern about equivalency persists.

OBJECTIVE: To compare steady-state plasma concentrations of the brand-name reference product Cordarone with the AB-rated generic formulation, Pacerone, in patients exposed to both products.

METHODS: A retrospective analysis was performed at the Minneapolis Veterans Affairs Medical Center on 138 patients who were taking a stable dose of amiodarone before and after an amiodarone generic product substitution.

RESULTS: Seventy-seven patients had steady-state plasma concentrations documented for each product at the same dose. The mean steady-state plasma concentrations of amiodarone were not significantly different for Cordarone compared with Pacerone (1.07 ± 0.48 vs. 1.19 ± 0.66 $\mu\text{g/mL}$, respectively); similarly, the concentrations of the active metabolite (desethylamiodarone) did not differ (0.95 ± 0.30 vs. 0.96 ± 0.49 $\mu\text{g/mL}$, respectively). However, the variability in plasma drug concentrations between products was increased as compared to variability within each product.

CONCLUSIONS: This study indicates that comparable steady-state concentrations can be achieved with a change in formulation from Cordarone to Pacerone. However, individual responses vary, suggesting that monitoring of plasma concentrations is prudent 1–3 months after any change from one product to another.

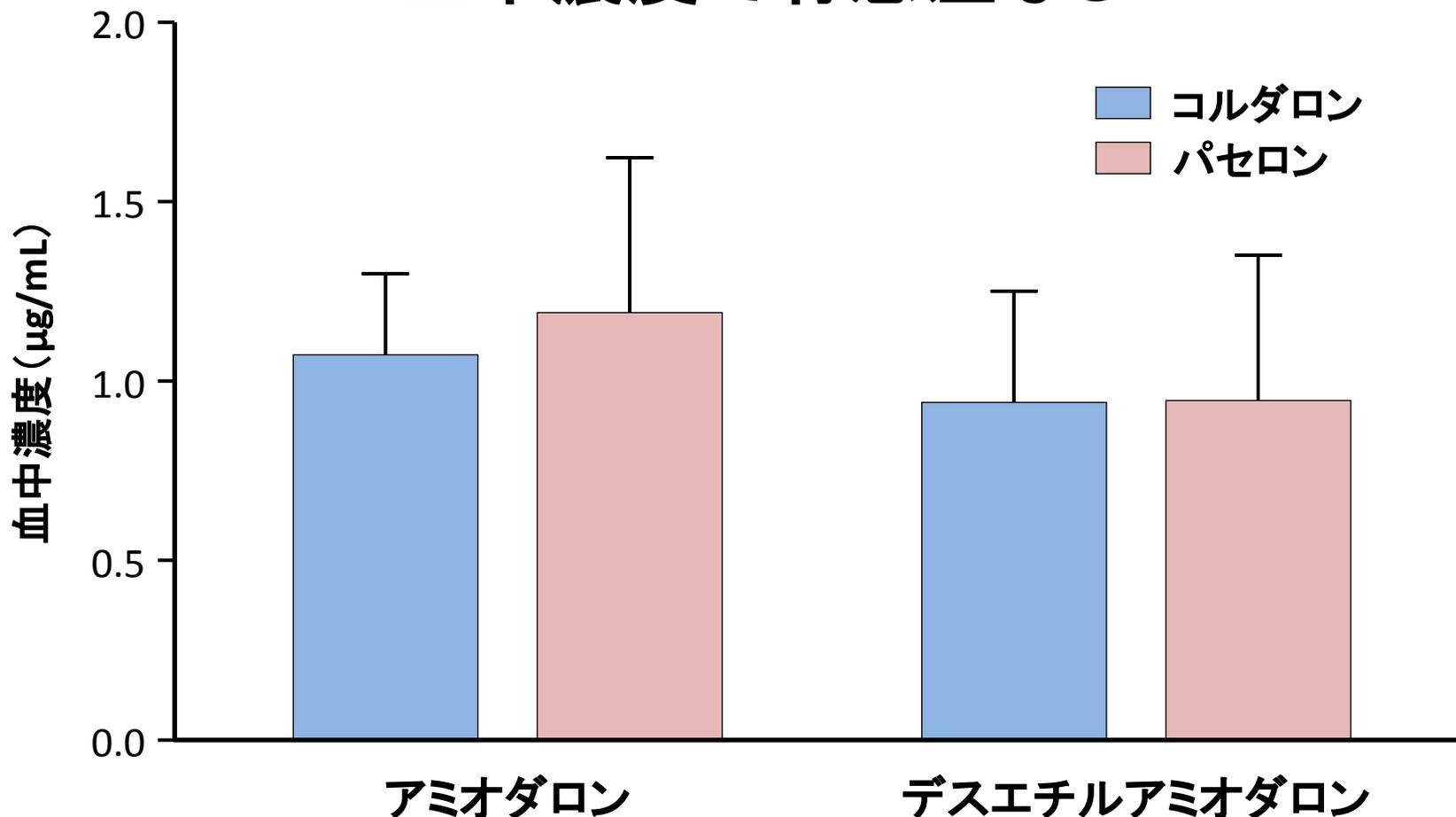
KEY WORDS: amiodarone, anti-arrhythmic agents, arrhythmia.

Ann Pharmacother 2002;36:1682-5.

ポジティブ論文の詳細

- ミネアポリス退役軍人病院
- アミオダロン先発(コルダロン)→後発品(パーセロン)切り替え経験のある症例138例をレトロスペクティブに解析。
- 解析は、血中濃度などデータが揃っている77例。
- 各薬剤の投与期間について、症例間のバラツキについて記述ナシ。
- 血中濃度について、先発・後発とも、アミオダロン濃度ならびにDEA濃度に有意差ナシ。
- アミオダロン: コルダロン $1.07 \pm 0.48 \mu\text{g/mL}$ 、パーセロン $1.19 \pm 0.66 \mu\text{g/mL}$ ($p=0.06$ 、Student's paired t-test)
- DEA: コルダロン $0.95 \pm 0.30 \mu\text{g/mL}$ 、パーセロン $0.96 \pm 0.49 \mu\text{g/mL}$ ($p=0.71$)

アミオダロンの先発品・ジェネリック医薬品の 血中濃度で有意差なし



77名の血中濃度(アミオダロン、デスエチルアミオダロン)は、先発品、後発品間でも統計学的有意差なし。

Ann Pharmacother.(2002)報告の特徴

評価される点

- 大人数(77名)による検討である
- 全例で、先発品(Cordarone)を1998年3月～1999年3月の間、後発品(Pacerone)をその後～2000年2月まで服用
- 4～6ヶ月間隔で定期的なTDM実施
- 統計学的見地での評価
- 有害イベントを認めなかった

更なる検討を要する点

- レトロスペクティブ
- クロスオーバー検討であるが、盲検化されていない
- 研究開始('98年3月)以前からのアミオダロン先発製剤の服用期間が不明
- 個々の患者の肝機能、体重等、血中濃度の変動に影響を及ぼす因子について不明な点がある

論文の批判的吟味が重要！