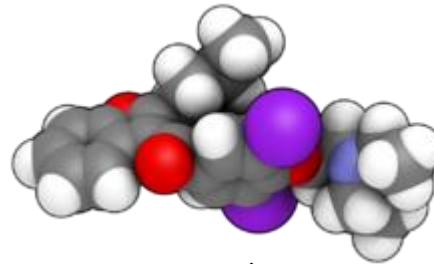


# 循環器領域におけるジェネリック医薬品



アミオダロン

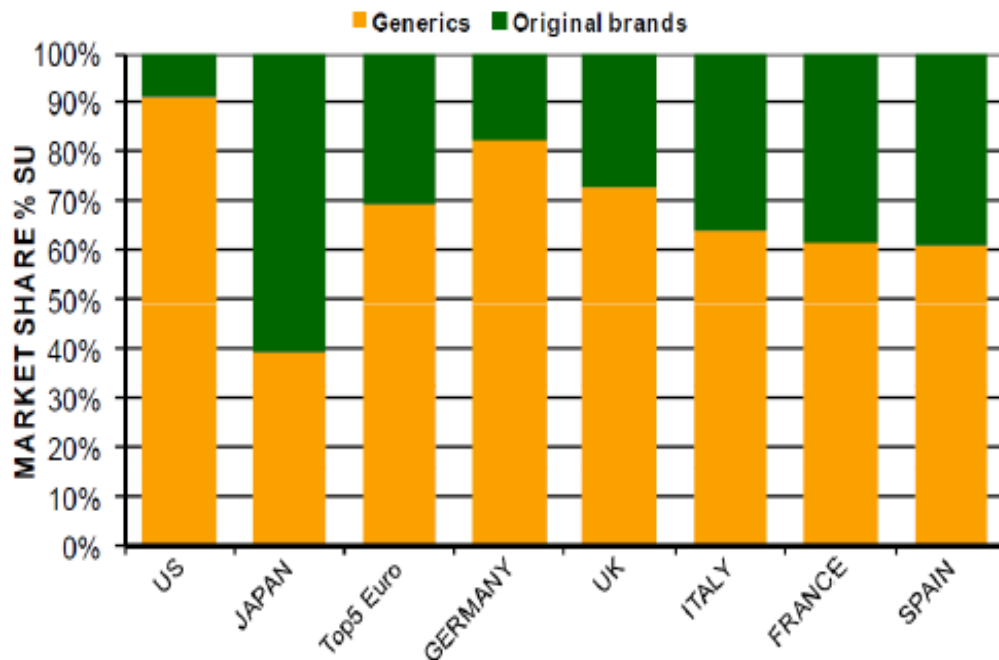
国際医療福祉大学大学院

武藤正樹

(日本ジェネリック医薬品学会代表理事)

# 特許切れ市場における長期収載品・後発医薬品シェア (数量ベース、2010年)

特許切れ市場におけるジェネリックシェア (数量)



- Original Brand: 後発品がある先発品(長期収載品)。
- Generics: 後発品。

- ・ 分母: 医家向け市場(病院・開業医・薬局含む)工場出荷量。
- ・ 分子: 各カテゴリの工場出荷量の小計

Source: IMS Health, MIDAS, Market Segmentation, MAT Dec 2010, Rx only.

Note: 母数は特許切れ市場。特許ありの先発品市場は対象外。SU(Standard Units)ベース。SUとは、異なる剤型間を比較するために、IMSが定義した剤型別の使用量で、強度は考慮されない。錠剤は1錠、散剤は1g、バイアルは1本でカウントされる。

「No longer Protected Brands」には、後発品がない特許切れ先発品も含まれるが、「Original Brands」には、後発品がない特許切れ先発品は含まれない。

Copyright 2012 IMS Health. All rights reserved. 無断複製禁止

ims

後発品置き換え可能な市場(特許切れ市場)における後発品の割合は、米国は大きく、日本は比較的小さい。

# なぜ日本の医師は ジェネリック医薬品を使わないのか？

○以下のようなジェネリック医薬品の品質に対する懸念からその使用率が低いのではないか？

- 原薬・製剤の品質に問題があるのではないか？
- 先発医薬品と生物学的同等性の検証に疑問があり、例えば、ジェネリック医薬品に切替えると、異なった血中濃度推移を示すのではないか？
- 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医薬品と血中濃度推移と同等であるのか？

# 先発医薬品とジェネリック医薬品の承認申請内容の違い

		(1)*	(2)**			(1)*	(2)**
イ-1	期限又は発見の経緯	○		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	○	
<b>ロ-3</b>	<b>規格及び試験方法</b>	○	○	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	○	
<b>ハ-3</b>	<b>加速試験</b>	○	○	ヘ-3	代謝	○	
ニ-1	単回投与毒性	○		ヘ-4	排泄	○	
ニ-2	反復投与毒性	○		<b>ヘ-5</b>	<b>生物学的同等性</b>		○
ニ-3	生殖発生毒性	○		<b>ト</b>	<b>臨床試験</b>	○	

\*: 新有効成分含入医薬品(先発医薬品)

\*\* : その他の医薬品(ジェネリック医薬品)

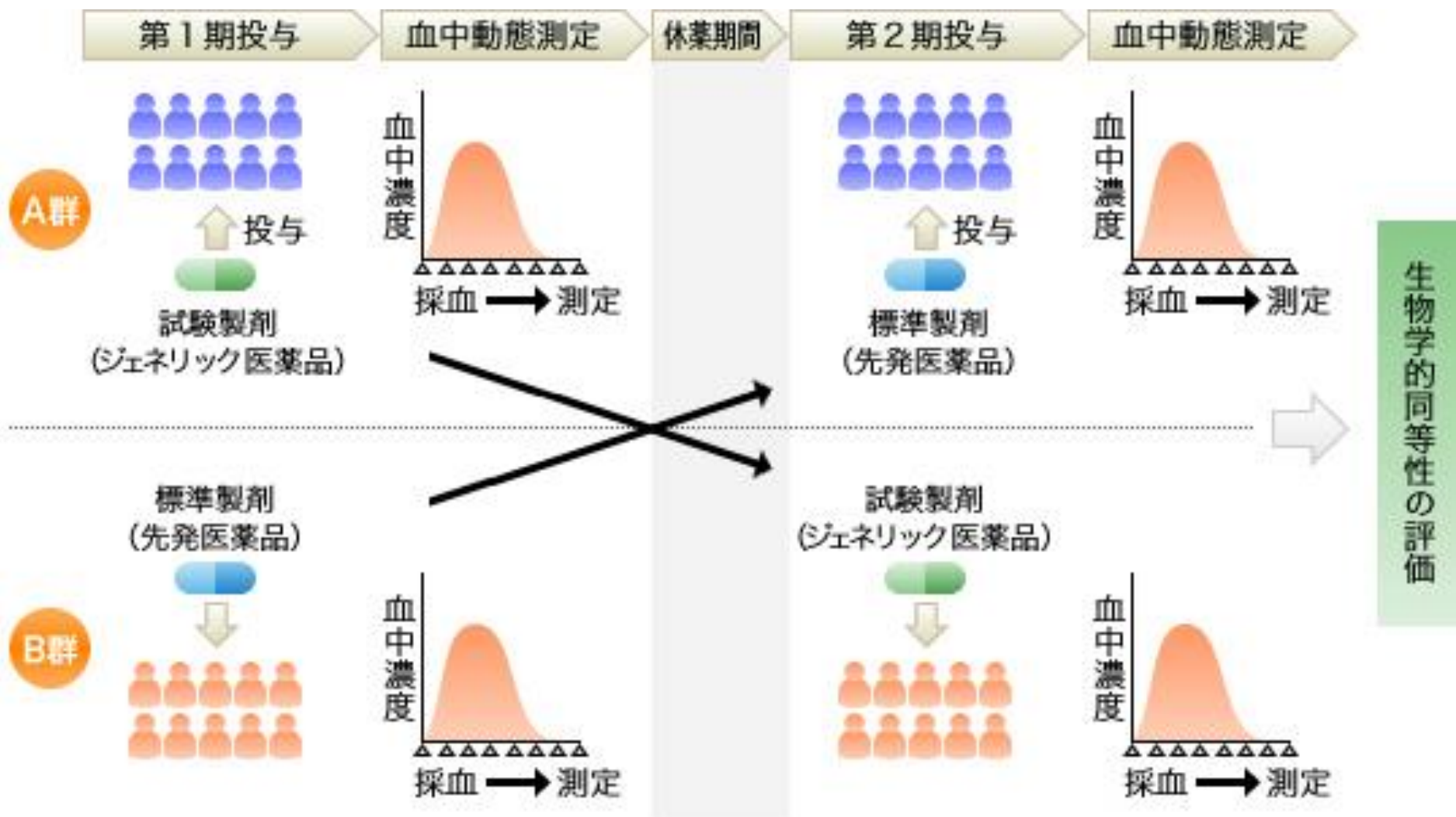
(平成11年4月8日 医薬発481)

# ジェネリック医薬品の 承認申請に必要な3つの試験

- 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(Cmax、AUC)
  - 溶出試験→オレンジブック

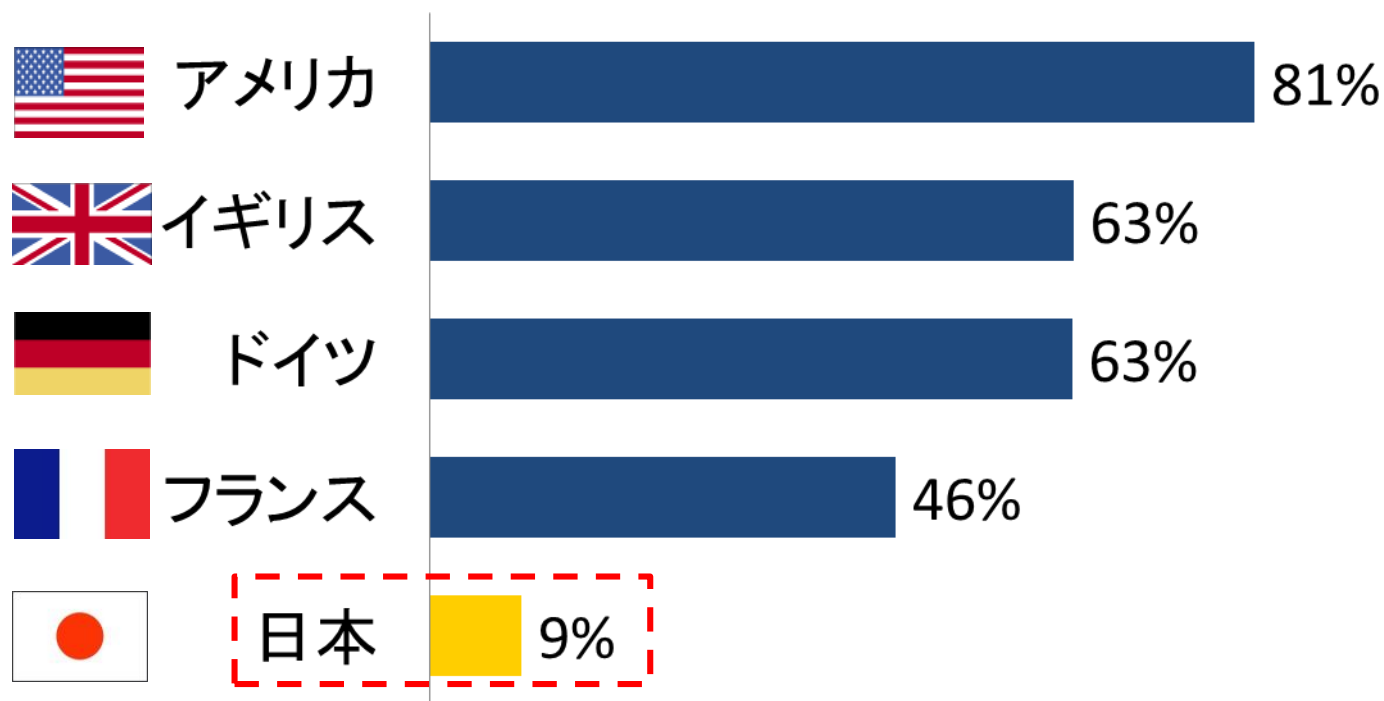
# 生物学的同等性試験(健康人)

## クロスオーバー試験



# 抗不整脈薬のジェネリック医薬品シェアの国際比較 (2010年)

## 抗不整脈薬ジェネリックの数量シェア



Source :Estimated based on IMS MIDAS, Dec 2010 MAT  
Reprinted with permission.

Note: Products with no generics are included in share calculation

Copyright 2012 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わないのか？

- 抗不整脈薬は強力な抗不整脈作用を持つ反面、催不整脈作用による除脈や頻脈などの副作用を発生させる可能性がある
- 概して治療域が狭く、患者背景に応じて用法用量を決定し、服用中も厳密な管理が必要
- そのため医師は、先発医薬品とジェネリック医薬品の生物学的同等性だけでなく臨床的同等性に、より敏感になる可能性がある。



実際に、抗不整脈の臨床的同等性の検討状況について、抗不整脈薬の文献のシステマティックレビューを行った。



---

# 不整脈治療薬の ジェネリック医薬品に関する文献の システマティックレビュー

国際医療福祉大学大学院  
伊藤かおる、池田俊也

# 調査の目的と方法

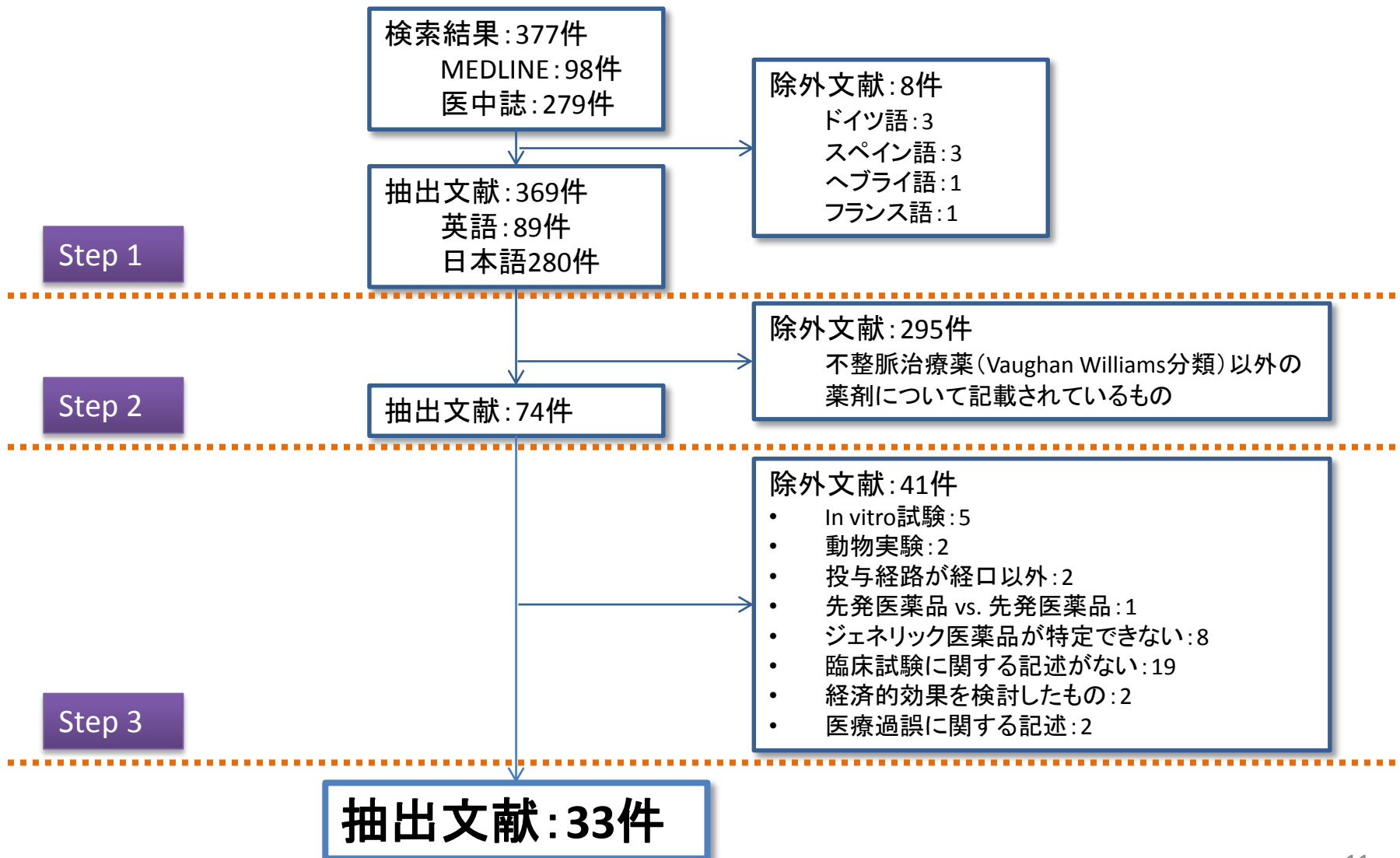
- 目的

- 不整脈治療薬のジェネリック医薬品について臨床効果や安全性に関する記載がある文献のシステマティックレビューを行い、先発医薬品とジェネリック医薬品の臨床的同等性について考察する。

- 方法

- 1) データベース(MEDLINE, 医中誌WEB)による文献検索
- 2) 除外基準による文献の抽出と分類
- 3) 臨床試験のエビデンスレベルを評価
- 4) 文献データの抽出

# 除外基準による文献抽出プロセス



## 方法2: 文献の分類

- ジェネリック医薬品に否定的 (Negative) な論文
  - ① 先発医薬品とジェネリック医薬品の薬物動態に違いが認められたもの
  - ② 先発医薬品の方が、ジェネリック医薬品よりも臨床的に効果的であったと考えられたもの
  - ③ ジェネリック医薬品の方が先発医薬品より有害事象の発現が多かったもの
- ジェネリック医薬品に肯定的 (Positive) な論文
  - 上記の①、②、③以外のもの

# 方法3: 臨床試験のエビデンスレベルの評価

## エビデンスのレベル分類(質の高いもの順)

I	システマティック・レビュー/RCTのメタアナリシス
II	1つ以上のランダム化比較試験による
III	非ランダム化比較試験による
IV a	分析疫学的研究(コホート研究)
IV b	分析疫学的研究(症例対照研究、横断研究)
V	記述研究(症例報告やケース・シリーズ)
VI	患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

参考: Minds 診療ガイドライン作成の手引き2007

# 結果1: レビュー対象医薬品

V-W分類		活動電位持続時間	Naチャネル/ 結合解離	一般名
I Na チャネル遮断薬	a	延長	中間	キニジン、ジソピラミド、プロカインアミド、アジマリン、シベンゾリン、ピルメノール
	b	不変		アプリンジン
		短縮	速い	リドカイン、メキシレチン、フェニトイン
	c	不変	遅い	プロパフェノン、フレカイニド、ピルジカイニド
II	交感神経遮断薬 (β遮断薬)		プロプラノロール、メプロロール、アテノロール	
III	活動電位持続時間延長		アミオダロン、ソタロール、ニフェカラン	
IV	Ca拮抗薬		ベラパミル、ジルチアゼム、ベプリジル	

# 結果2:エビデンスレベル分類

## 【臨床試験のエビデンスレベル分類の内訳】

	I	II	III	IVa	IVb	V	VI
	システマティック・レビュー/RCTのメタ解析	1つ以上のRCTによる	非RCTによる	分析疫学的研究(コホート研究)	分析疫学的研究(症例対照研究・横断研究)	記述研究(症例報告やケースシリーズ)	患者のデータに基づかない、専門員会や専門家の意見
肯定的論文数	1	16	2	0	0	3	1
否定的論文数	0	5	0	0	0	0	0
合計	1	21	2	0	0	3	1

# アミオダロン論文の批判的吟味



アミオダロン錠



# 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

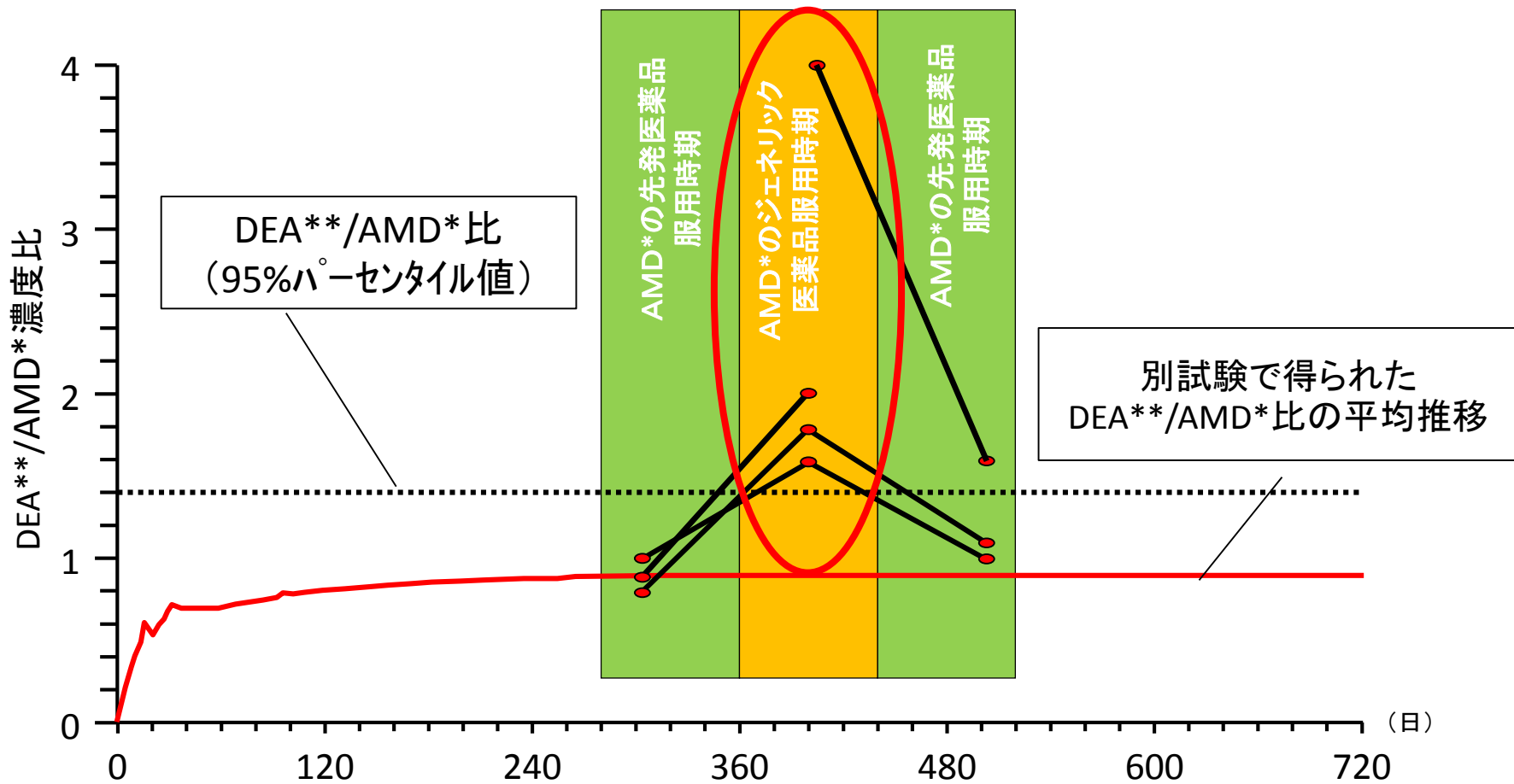
---

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

血中DEA\*\*濃度/血中AMD\*濃度比率の経時変化



# 検証：ジェネリック医薬品に否定的な論文\_その2

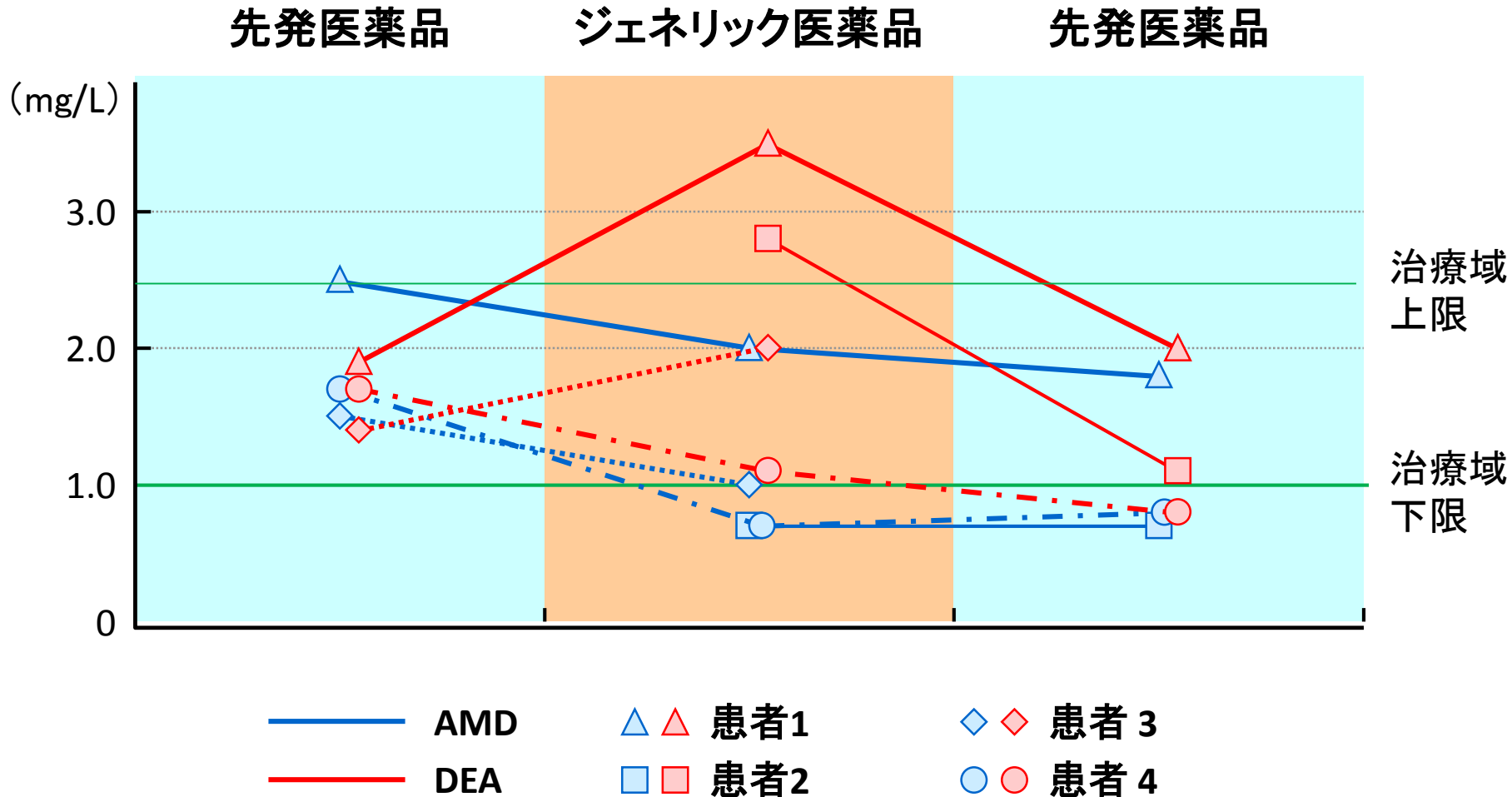
## 4症例の生データ

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*
<b>Patient 1</b>			
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
<b>Patient 2</b>			
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
<b>Patient 3</b>			
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	
<b>Patient 4</b>			
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

- 4例のみの症例報告で、統計的な有意差も検証されていない。
- 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\***

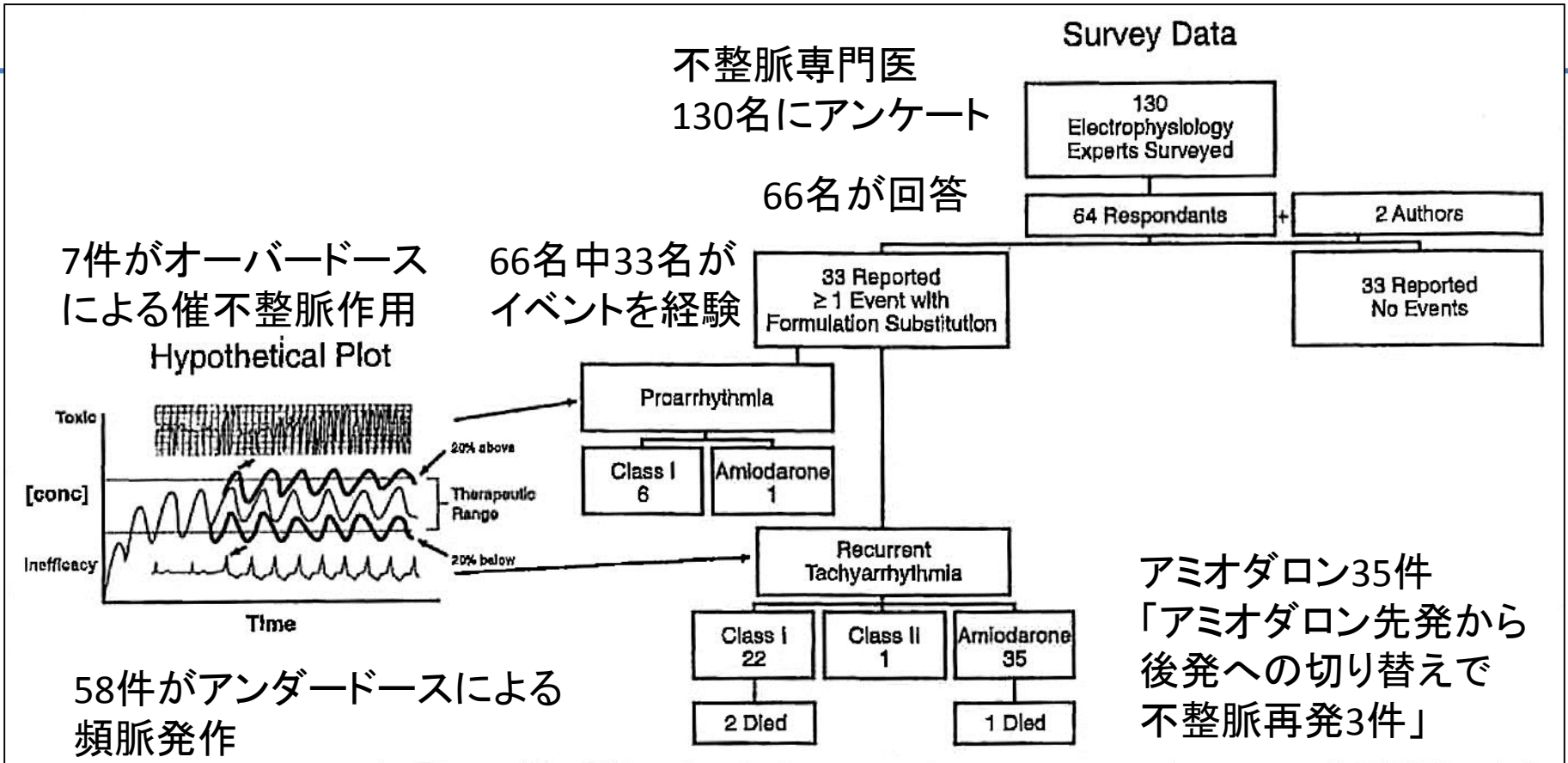
James A. Reiffel, MD, and Peter R. Kowey, MD

**A**ntiarrhythmic 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.<sup>1-4</sup> 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])<sup>5</sup> Thus, when NTI drugs are used, fluctuations in drug levels<sup>1-3</sup> 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,<sup>7</sup> at least 3 with amiodarone were reported to the U.S. Food and Drug Administration, and several were verified with serum levels (Figure 2).

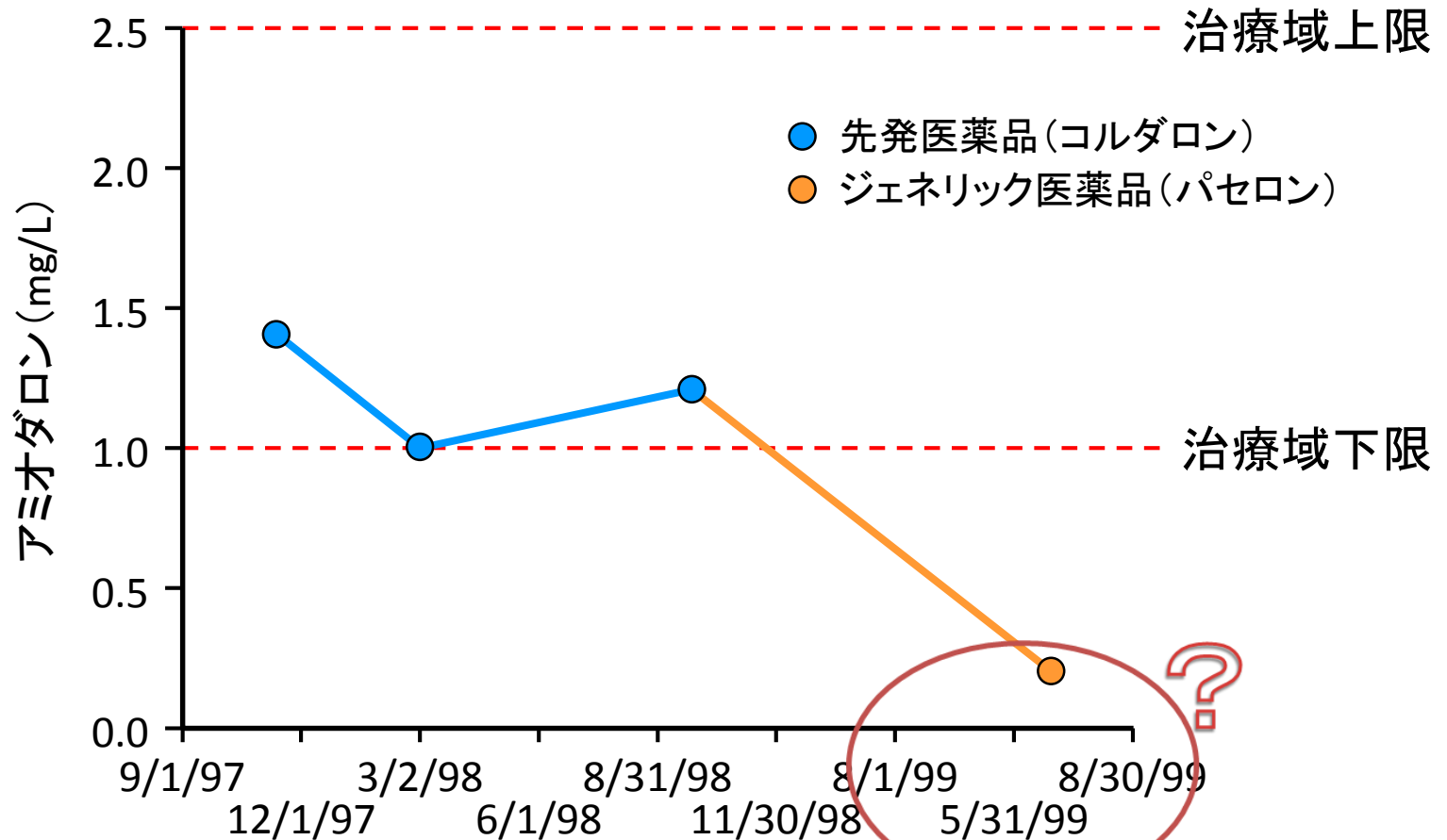
Additionally, there were 2 definite and 5 probable

# 不整脈専門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.

# 1 症例の呈示



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1症例への疑問点

- 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、「青で示した先発医薬品コルダロン服用期間から、オレンジで示したジェネリック医薬品パセロン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。
- 国内でもこの図が頻繁に引用されている。

# この1症例への疑問点

- 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
- コルダロンからパセロンへの変更後、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、後発医薬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論文

## 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 ( $1.07 \pm 0.48$  vs.  $1.19 \pm 0.66$   $\mu\text{g/mL}$ , respectively); similarly, the concentrations of the active metabolite (desethylamiodarone) did not differ ( $0.95 \pm 0.30$  vs.  $0.96 \pm 0.49$   $\mu\text{g/mL}$ , 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.

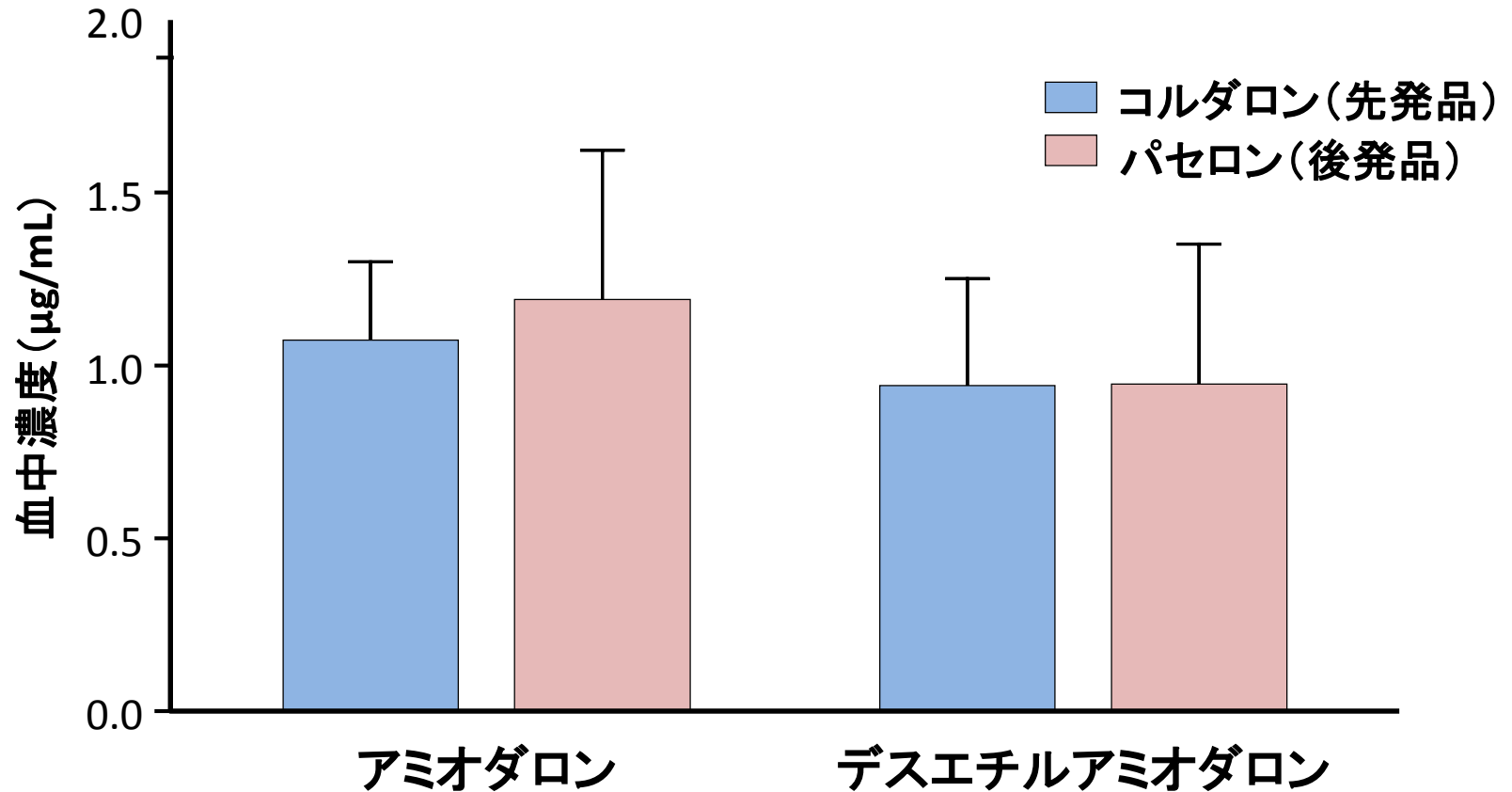
*Ann Pharmacother* 2002;36:1682-5.

---

# この試験の方法

- ミネアポリス退役軍人病院で試験を実施
- アミオダロン先発医薬品(コルダロン)からジェネリック医薬品(パセロン)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
- 血中濃度などデータが揃っている77例を対象に解析を実施
- 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なし
- 血中濃度について、先発医薬品・ジェネリック医薬品とも、アミオダロン濃度ならびにデスエチルアミオダロン濃度に有意差なし

# 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。

# 本論文(2002)の批判的吟味

## 評価される点

- 大人数(77名)による検討である
- 全例で、先発医薬品(コルダロン)を1998年3月から1999年3月の間、ジェネリック医薬品(パセロン)をその後から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医薬品の服用期間が不明
- 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

# Clinical Equivalence of Generic and Brand-Name Drugs Used in Cardiovascular Disease

## A Systematic Review and Meta-analysis

JAMA Dec. 3, 2008  
Vol 300 No 21

Aaron S. Kesselheim, MD, JD, MPH

Alexander S. Misono, BA

Joy L. Lee, BA

Margaret R. Stedman, MPH

M. Alan Brookhart, PhD

Niteesh K. Choudhry, MD, PhD

William H. Shrank, MD, MSHS

**Context** Use of generic drugs, which are bioequivalent to brand-name drugs, can help contain prescription drug spending. However, there is concern among patients and physicians that brand-name drugs may be clinically superior to generic drugs.

**Objectives** To summarize clinical evidence comparing generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease and to assess the perspectives of editorialists on this issue.

**Data Sources** Systematic searches of peer-reviewed publications in MEDLINE, EMBASE, and International Pharmaceutical Abstracts from January 1984 to August 2008.

**Study Selection** Studies compared generic and brand-name cardiovascular drugs using clinical efficacy and safety end points. We separately identified editorials addressing generic substitution.

**Data Extraction** We extracted variables related to the study design, setting, par-

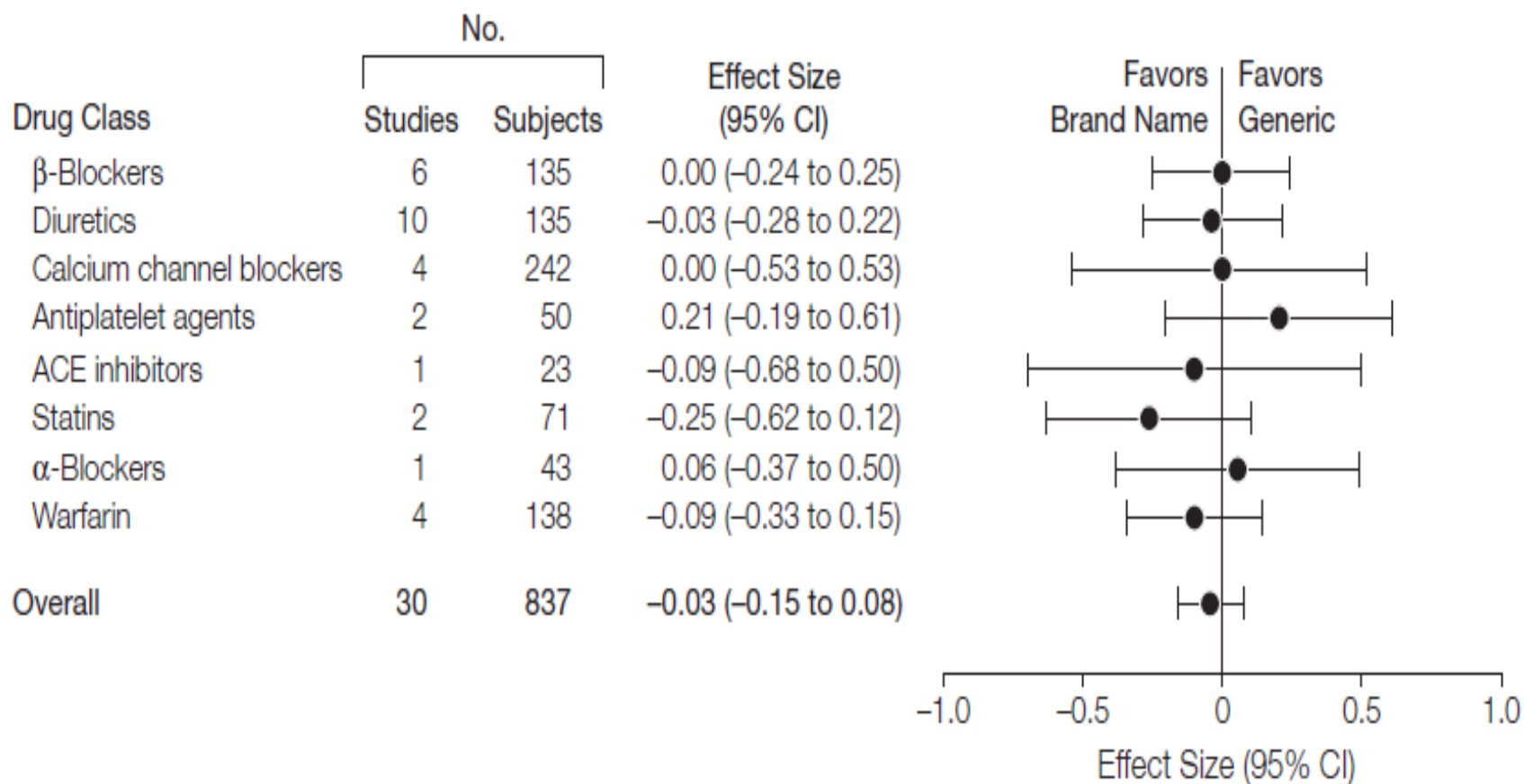
**T**HE PROBLEM OF RISING PRESCRIPTION drug costs has emerged as a critical policy issue, straining the budgets of patients and public/private insurers<sup>1</sup> and directly

contributing to the burden of disease. The problem comes by re- portant med- drivers of ele- name drugs, prices during a period of patent pro-

ジェネリック医薬品に肯定的な論文

...tions, of which 38 (61%) were randomized controlled trials (RCTs). Clinical equivalence was established in 7 (7 RCT, (100%) of 6 studies and 10 (11 RCT, (91%) of 11

**Figure 2.** Drug Class and Aggregate Meta-analyses of Trials Comparing Generic and Brand-Name Drugs Used in Cardiovascular Disease



ACE indicates angiotensin-converting enzyme; CI, confidence interval.

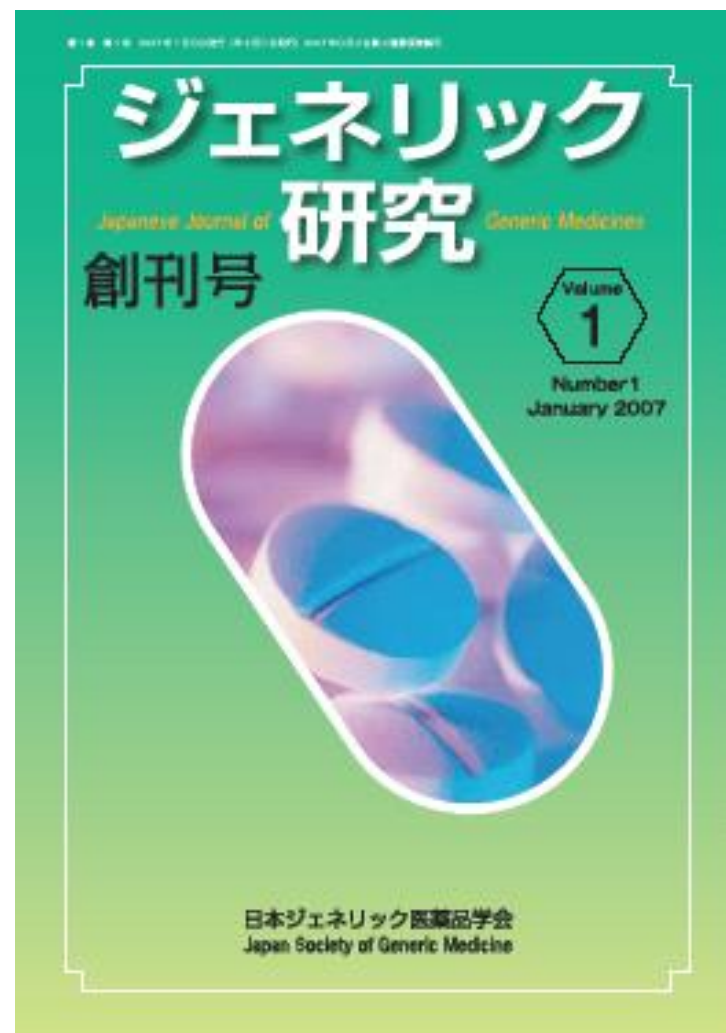


# 本調査のまとめ

- 不整脈治療薬に肯定的な論文のほうが否定的な論文よりエビデンスが高い論文が多かった。
- 不整脈治療薬のエビデンスの低い論文が、国内でも頻繁に引用されて、不整脈治療薬のジェネリック医薬品に対する不信を増強している。
- 論文の批判的吟味が必要。
- さらなる臨床的同等性の検証が必要であるとすれば、既存の診療データやナショナル・レセプト・データベースなどから今後行ってはどうか？

# 最後に

- 欧米ではすでに医薬品費の伸びの抑制の観点から、ジェネリック医薬品の使用が定着している。
- 循環器用薬もその例外ではない。
- 「国民皆保険の維持」の観点からも、ジェネリック医薬品への代替を考慮すべき。



エビデンスレベル高いジェネリック医薬品研究を求めています