

薬剤紹介

アミオダロン静注薬

笠 貫 宏*

はじめに

塩酸アミオダロンは、1962年にベルギーの Labaz (現 sanofi-aventis グループ) で合成されたベンゾフラン誘導体であり、Vaughan Williams 分類の III 群薬に属する抗不整脈薬である(図1)。その主たる作用機序は心筋の K チャネル遮断作用であるが、Na チャネル、Ca チャネル遮断作用および抗アドレナリン作用を併せ持つことが知られている。国内では、経口剤が1992年7月に承認され、アンカロン®錠 100 として販売されている。塩酸アミオダロン経口剤は致死性不整脈に対して高い有効性を示すものの、その効果発現までに数日から数週間を必要とする。したがって、I 群薬に抵抗性で緊急治療を必要とする心室細動あるいは血行動態が不安定な心室頻拍に対しては使用できない。現在 Vaughan Williams 分類の III 群薬に分類される注射剤は塩酸ニフェカラントのみであり、治療法選択の幅はせまく、塩酸ニフェカラントは QT 延長と

torsades de pointes という重篤な副作用を有する。こうした背景において、国内で2001年に第I相臨床試験を、続いて緊急治療を必要とする致死性の心室性不整脈を対象とした第II相臨床試験が実施された。

我が国においては2003年6月に希少疾病用医薬品に指定され、2007年1月に「生命に危険のある下記の不整脈で難治性かつ緊急を要する場合」における「心室細動、血行動態不安定な心室頻拍」の効能・効果で承認された。また、本剤は2003年6月に希少疾病用医薬品に指定されている。

薬物動態

A. 健康成人における薬物動態の検討

国内において、米国の試験を基に健康成人男性を対象に塩酸アミオダロン 5mg/kg を15分間、静脈より投与し、アミオダロン(AMD)およびDEAの薬物動態を検討した。AMDの薬物動態パラメータを表1に示した。

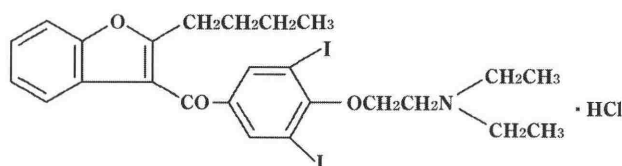


図1 塩酸アミオダロンの構造式

表1 塩酸アミオダロン静脈内投与時の AMD 薬物動態パラメータ

被験者数 n	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC _{0-96h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	AUC _∞ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	t _{1/2} (day)	mean ± SD
					Cl (mL/h/kg)
10	13.66 ± 3.41	16.6 ± 4.3	28.1 ± 12.0	14.6 ± 7.9	200.0 ± 60.1

*東京女子医科大学循環器内科 主任教授

血清中 AMD 濃度は投与終了直後に最高濃度 (C_{max}) に達した後速やかに減少し、ほぼ IV 相性にて消失し、最終消失半減期は平均 14.6 ± 7.9 日と緩慢な消失を示した。

次に、日本人と米国人の体重差を考慮して、米国の承認用量・用法 (15mg/min で 10 分間、1mg/min で 6 時間注入後、0.5mg/min で持続注入) の 6 分の 5 の投与量とし、同投与方法による日本人における血清中 AMD 濃度のシミュレーションを行った。

その結果、初期急速投与後 1 週間は Rotmensch らが提唱した塩酸アミオダロンが経口投与時に十分な薬効を発現し、毒性を最小限にするための状

態における血清中アミオダロン濃度 $1 \sim 2.5 \mu\text{g/mL}$ の範囲内¹⁾にあることが示された (図2)。

B. 日本人および米国人の薬物動態の比較

健康成人に塩酸アミオダロン 5mg/kg を単回静脈内投与した時の日本人および米国人の AMD および DEA の血清中濃度推移を図3 に示した。

これらの結果から塩酸アミオダロンを 5mg/kg で 15 分間単回静脈内投与した時の日本人と米国人の AMD および DEA の薬物動態パラメータはほぼ同様の値を示すものと考えられた。以上より日本人と米国人の体内動態は類似すると考えられる。

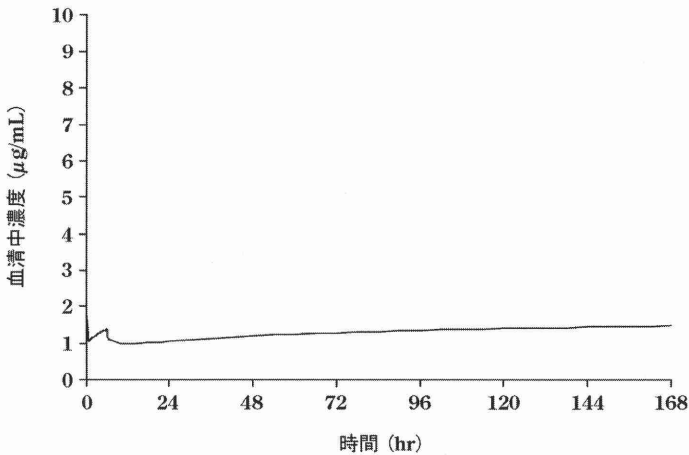


図2 3段階注入法にて投与後の血清中 AMD 濃度のシミュレーション曲線

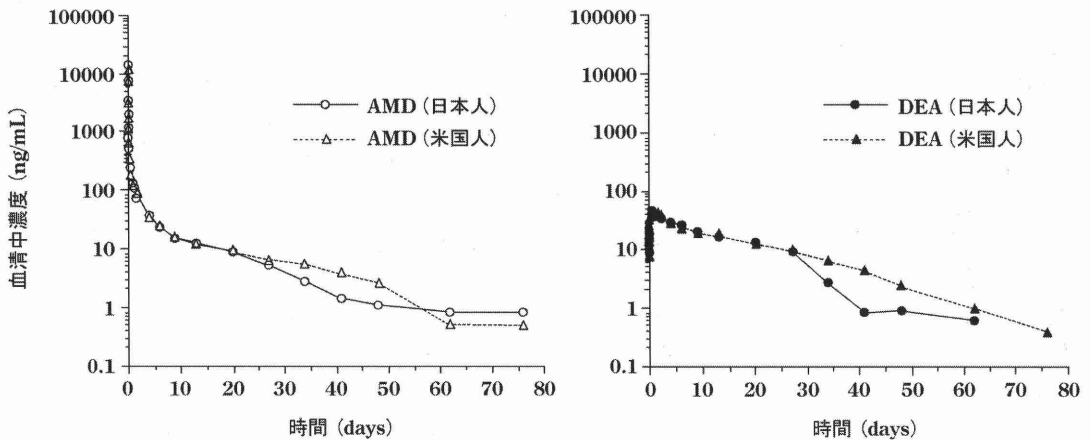


図3 日本人および米国人に塩酸アミオダロン単回静脈内投与 (5mg/kg) した時の血清中 AMD および DEA 濃度推移

表2 Sicilian Gambit 分類による塩酸アミオダロンの作用機序 (児玉ら^{2,3)}による改変)

	チャンネル				交感神経受容体		
	K ⁺	Na ⁺			Ca ²⁺	α	β
		Fast	Med	Slow			
急性作用	◎	○			○	△	△
慢性作用	◎				△	○	○

- ・力価表示 (◎ : 強い, ○ : 中等度, △ : 弱い)
- ・急性作用に関与する K⁺チャンネル : I_{Kr}, I_K, I_{ACh}, I_K, I_{Na}, I_{K,ATP}
- ・慢性作用に関与する K⁺チャンネル : I_{Ks}, I_{to}

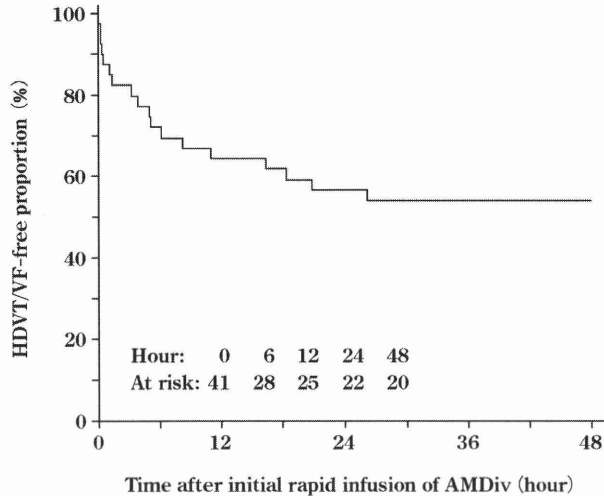


図4 血行動態不安定な心室頻拍/心室細動発作非発現率の推移

作用機序

塩酸アミオダロンは、Vaughan Williams 分類の III 群薬に属する抗不整脈薬である。その主たる作用機序は心筋の K チャンネル遮断作用であるが、Na チャンネル、Ca チャンネル遮断作用および抗アドレナリン作用を併せ持つことが知られている。

また、塩酸アミオダロンの特徴として、急性作用と慢性作用とで作用するチャンネルが異なることがあげられ、急性作用は静脈投与初期に該当し、慢性投与は静脈投与維持期に発現し、増強してくる作用である。臨床で、重要となる K⁺チャンネルに対する作用は、急性作用では主に I_{Kr} を遮断し、慢性作用は I_{Ks} 遮断作用が中心的な役割を果たす (表2)。

臨床効果

国内第 II 相臨床試験では、同意取得前 3 日 (72 時間)以内にリドカインまたはプロカインアミドに

無効または忍容性がないことを示し、同意取得前 1 日 (24 時間)以内に血行動態不安定な VT (血行動態不安定 (HD) : 収縮期血圧が 80mmHg 未満ないしは不整脈の停止に非薬物療法が必要と判断するショック様な臨床的徴候を有する)または VF 発作を少なくとも 2 回呈した患者 47 例を対象に試験が実施された。投与は初期急速投与 (0~10 分)を実施し、その後 6 時間の負荷投与 (10 分~6 時間)および 42 時間の維持投与 (6~48 時間)の 3 段階方式で行われた。また、有効性評価期間中に HDVT/VF 発作が再発した場合は、塩酸アミオダロン 125mg の追加投与を可とした。ただし、1 日の総投与量は 1750mg を超えないこととした。なお、3 日目以降は塩酸アミオダロンの投与が必要な場合は更に、最大 1 週間までの継続投与が可とされた。

結果、初期急速投与終了時から 48 時間までに HDVT/VF 発作の再発が認められなかった患者は 41 例 53.9%と、海外臨床試験と同様に有効性が認められた (図4)。

副 作 用

国内第Ⅱ相臨床試験では、因果関係を問わない有害事象は47例全例に認められた。このうち、因果関係を否定できない有害事象は35例にみられ、3%以上発現した事象は、血圧低下が14.9%(7例)、心電図QT延長および血中甲状腺刺激ホルモン増加が各10.6%(5例)、不眠症が8.5%(4例)、心電図QT補正間隔延長、血中ビリルビン増加、血液検査異常、徐脈および心不全が各6.4%(3例)、心房粗動、心室性頻脈、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加および血管障害などが各4.3%(2例)であった。

お わ り に

近年、心室細動を伴う病院外心停止患者を対象とし、生存して病院へ入院できる患者の割合について検討したARREST Trial⁴⁾およびALIVE Trial⁵⁾から、除細動に抵抗性のある心室細動患者を病院に搬送するまで生命を維持させるのに本剤は有用な薬剤であることが証明されている。

また、2005年改訂されたAHAの心肺蘇生に関するガイドライン⁶⁾やAHA/ACC/ESCの急性心筋梗塞の際のVT/VFに対する治療のガイドライン⁷⁾では、抗不整脈薬として本剤の使用が推奨されている。我が国においては、欧米とVT/VFに対する薬剤の使用法が異なるという現状を踏まえ、2006年8月“日本版救急蘇生ガイドライン”⁸⁾がはじめて作成された。今後、我が国のガイドラインにおいてもアミオダロンの位置づけが確立されていくであろう。

文 献

- 1) Rotmensch HH, Belhassen B, Swanson BN, et al: Steady-state serum amiodarone concentrations: relationships with antiarrhythmic efficacy and toxicity. *Ann Intern Med* 1984; 101: 462-9.
- 2) Kodama I, Kamiya K, Toyama J: Amiodarone: ionic and cellular mechanisms of action of the most promising class III agent. *Am J Cardiol* 1999; 84: 20-8R.
- 3) 児玉逸雄: アミオダロンの薬理作用. *心電図* 2002; 22: 67-76.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee. 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care (Suppl). *Circulation* 2005; 112: IV 1-203.
- 7) Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction—executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction) *Circulation*, 2004; 110: 588-636.
- 8) 日本版救急蘇生ガイドライン策定小委員会: わが国の救急蘇生ガイドライン(骨子)[ALS] 2006.