胃粘膜傷害モデルラットにおけるレバミピド製剤の評価～治療学的同等性の検討～

阿部譲朗,* 船戸裕樹, 平田 歩, 仲井めぐみ, 飯塚美知郎, 白石 久,
常風興平, 八木祐助, 門田亜紀, 尾木恭子, 横田淳子, 宮村充彦

Evaluation of Gastric Mucosal Injury Model Animals of Rebamipide Formulation
—Study of Therapeutic Equivalence—

Noriaki Abe,* Hiroki Funato, Ayumu Hirata, Megumi Nakai, Michiro Iizuka, Hisashi Shiraishi,
Kohei Jobu, Yusuke Yagi, Aki Kadota, Kyoko Ogi, Junko Yokota, and Mitsuhiko Miyamura
Department of Pharmacy, Kochi Medical School Hospital; Kohasu, Oko-cho, Nankoku, Kochi 783-8505, Japan.

(Received February 3, 2015; Accepted November 23, 2015)

The introduction of generic drugs is promoted from the perspective of medical economics. In this context, we need to understand not only the bioequivalence of generic drugs specified in “the Guidelines for Bioequivalence Studies of Generic Products”, but also formulation properties to consider their effect on pharmacological therapy. We evaluated the pharmaceutical characteristics of rebamipide formulations, a brand-name drug and two generic drugs, and their clinical functionality by using rat models of gastric mucosal injury induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Pharmaceutical evaluation showed significant differences in hardness. The inter-lot variation was small in all rebamipide formulations. In the clinical functionality study, biochemistry test values 7 d after the administration of rebamipide showed no differences among formulations. Higher levels of mucosal fluid secretion and antioxidative enzymes were observed in the groups administered rebamipide than in the control group. The levels of lipid peroxide were lower in the groups administered rebamipide than the control group. Multivariate analysis showed slight divergence between the brand-name and generic drugs. In future, it will be necessary to select generic drugs after careful consideration of bioequivalence, clinical functionality, and therapeutic equivalence by reviewing scientific evidence such as indication and formulation design, not to mention stable provision.

Key words—generic drug; rebamipide; clinical functionality

緒 言

後発医薬品（以下、後発品）は、先発医薬品（以下、先発品）と生物学的にも同等であるものとして製造販売が承認され、開発費用が抑えられ、薬価が安価である。そのため医療経済学の観点から、各施設において、後発品の導入が推進されている。後発品導入にあたっては、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」¹⁾に規定される生物学的同等性のみならず、各種製剤毎の製剤特性を把握し、薬物治療に及ぼす影響を考慮する必要がある。

後発品は、先発品と同等の有効成分を含有する。しかし、有効成分についての物質特許が満了した後

でも製造工程に関する製法特許や製剤設計に関する製剤特許が有効のままであることが多く、後発品は、先発品とは異なる製法・製剤で製造されている。例えば、製剤の添加物等が異なっている。後発品の使用にあたっては、先発品と有効性、安全性が異なる可能性を考慮する必要がある。後発品は先発品と有効性、安全性において同等であることが確認されて初めて臨床使用が可能となると考えられる。しかしながら、いまだ後発品に関する情報は十分であるとは言えず、また製品や安定供給においても格差が存在するために、実際に医療現場では後発品が十分に有効かつ安全に利用されているとは言い難い。過去には、リトドリン塩酸塩^{2,3)}やベザフィブラート徐放製剤⁴⁾、ロキソプロフェンナトリウム⁵⁾のように夾雑物や溶出試験において先発品に比べ差が認められた製品も確認されている。

平成 26 年度の診療報酬の改定において、後発品

高知大学医学部附属病院薬剤部

*e-mail: jm-noriaki@kochi-u.ac.jp

使用促進のため DPC 機能係数Ⅱに後発医薬品指数が新設された。その中で「当該医療機関における入院医療で用いられる薬剤（包括部分+出来高部分）について、後発医薬品の数量シェアにより評価する」とされたため、高知大学医学部附属病院（以下、当院）においても後発品への切り替えについて検討を行った。後発品の選定にあたっては、安定供給はもちろんのこと、適応や製剤設計等、科学的なエビデンスを有する優位性のある薬剤を選択するよう努めた。

当院においても後発品への切り替えが検討されたレバミピド製剤は、胃潰瘍、急性胃炎及び慢性胃炎の急性増悪期の胃粘膜病変に対して適応を持つ薬剤として、2014年12月現在34社から後発品が発売されている。レバミピド製剤は、防御因子増強の効果を有しており⁶⁾、その主な作用機序は、胃粘膜プロスタグランジンの増加作用^{7,8)}、胃粘膜保護作用^{7,9)}及び胃粘液量増加作用¹⁰⁻¹²⁾であるが、さらに *Helicobacter pylori* や活性化した好中球から産生される活性酸素の産生抑制作用とフリーラジカルの消去作用¹³⁻¹⁶⁾を併せ持つ。

今回、レバミピド製剤について先発品及び安定供給が可能であった後発品2製剤について製剤学的特性を評価するとともに non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) 惹起胃粘膜傷害モデルラットを作製し、その薬理効果について、評価し、治療学的同等性の検討を行った。

方 法

1. 試料及び試験薬 現在、国内で上市されているレバミピド製剤で安定供給が可能であると考えられた3製剤、先発品、後発品（A, B）とし、それぞれ3 Lot を用いた。レバミピド製剤の Lot 番号及び有効期限を Table 1 に示した。なお、対象製剤はすべて PTP 包装製剤を用い、各試験はすべて PTP 包装から取り出した直後に実施した。インドメタシン及びブチルヒドロキシトルエン（BHT）は Sigma 社製を用いた。ラウリル硫酸ナトリウム（SDS）は、Bio-Rad 社製を用いた。その他の試薬類は試薬特級品を使用した。

2. 製剤学的評価

2-1. 錠剤の性状 錠剤の性状として重量は、電子天秤 TE214S（Sartorius 社製、東京）を用いて

Table 1. Lot No. and Expiration Date of Rebamipide Formulation

	Lot No.	Expiration date
Original drug	4D78MT2	2017/4
	4D94MT1	2017/4
	4E84MT2	2017/5
Generic drug A	14409	2017/4
	14315	2017/4
	13Y12	2016/11
Generic drug B	14CK003	2016/12
	J68444	2017/5
	J11847	2017/1

測定し、直径、厚みは、デジマチックインジケータ（株式会社ミットヨ社製、川崎）を用いて測定した。硬度は、ロードセル式錠剤硬度計ポータブルチェッカー PC-30（岡田精工株式会社製、東京）を用いて測定した。各製剤は、すべての Lot において10錠測定し、その平均値を算出した。

2-2. 崩壊試験 第16改正日本薬局方製剤試験法に準拠し、崩壊試験器（富山産業株式会社製、大阪）を用いて崩壊時間を測定した。測定条件は、水、第1液（pH 1.2）を試験液とし、温度 $37 \pm 1^\circ\text{C}$ 、補助盤なしの条件で各錠剤の崩壊時間を測定した。各製剤は、すべての Lot において10錠測定し、その平均値を算出した。

3. NSAIDs 惹起胃粘膜傷害モデルラットを用いた胃粘膜保護作用と評価

3-1. 実験動物 Wistar/ST 系雄性ラット7週齢（体重 200–220 g）を SLC JAPAN より購入した。7日間、室温 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ で予備飼育した後、健常ラットを用い Normal 群、Control 群、レバミピド製剤投与群に分類した。レバミピド製剤投与群は、先発品、後発品（A, B）の3群に分け、さらに Lot 間の差異を確認するために、3群に分類した。また、動物実験は、高知大学動物実験委員会の承認を受け、高知大学医学部動物実験指針に準じて行った。

3-2. 試験薬の投与 レバミピド製剤は、0.5% カルボキシメチルセルロース（CMC）溶液を用いて懸濁させ、1日3回（9:00, 13:00, 17:00）、1回100 mg/匹（300 mg/d）、7日間連続的に経口投与し、8日目に最終投与（9:00）を行い、その1時間後にそれぞれの潰瘍形成処置を施し、レバミピド製剤の胃粘膜傷害作用に対する予防効果を評価

した。

Control 群には被検薬の代わりに、前述と同様のタイミングで 0.5% CMC 溶液のみ投与した。Normal 群は、無処置のまま飼育した。

3-3. NSAIDs 惹起胃粘膜傷害モデルラットの作製と胃粘膜傷害面積の測定 NSAIDs 惹起胃粘膜傷害モデルラットは、24 時間絶食させ、レバミピド製剤投与終了 1 時間後にインドメタシン 30 mg/kg を経口投与し、作製した。インドメタシン投与 5 時間後にペントバルビタール麻酔下、下行大静脈より採血後、胃を摘出した。1%ホルマリン生理食塩液を胃内に注入、胃全体を浸漬固定し、大弯部に沿って切開し、伸展下で写真撮影を行った。この胃の写真像を用いて画像解析装置 (WinROOF, 三谷商事社製, 東京) にて、胃粘膜傷害面積を算出した。¹⁷⁾ 測定対象群は、Control 群、先発品群、後発品 A 群、後発品 B 群とした。

3-4. 胃粘膜量の測定 前述と同様の方法を用いてインドメタシンにより胃粘膜傷害を誘発させた。胃粘膜傷害誘発後、ペントバルビタール麻酔下、胃を摘出し、胃内を 0.25 M スクロース溶液で洗浄した。その後、幽門部と噴門部を結紮し、0.1%アルシアンブルー溶液を胃内に注入し 2 時間放置した。小弯に沿って切開し、0.25 M スクロース溶液を用いて洗浄した。0.25 M 塩化マグネシウム溶液を加えホモジネートした後、アルシアンブルーを 2 時間抽出した。抽出後、3000 rpm 20 分遠心分離し、上清部分の吸光度 (605 nm) を測定し、アルシアンブルーの検量線より胃 1 g あたりの粘膜量を求めた。¹⁸⁾ 測定対象群は、Normal 群、Control 群、先発品群、後発品 A 群、後発品 B 群とした。

3-5. 生化学検査値の測定 得られた血液は、富士ドライケムスライド (富士フィルム社製, 東京) を用い血漿中の AST (GOT), ALT (GPT), γ -GTP, アルカリフォスファターゼ (ALP), 総コレステロール (T-CHO), トリグリセライド (TG), 尿素窒素 (BUN), クレアチニン (CRN) を測定した。タンパク量 (TP) は、DC Protein Assay Kit I (Bio-Rad 社製, 東京) を使用した。測定対象群は、Normal 群、Control 群、先発品群、後発品 A 群、後発品 B 群とした。

3-6. 各種抗酸化酵素量の測定 胃組織中及び血中 superoxidedismutase (SOD) は SOD Assay

Kit-WST (株式会社 同仁化学研究所社製, 熊本) を用いて測定した。Glutathion peroxidase (Gpx) は Glutathione Peroxidase Assay Kit (Cayman 社製, Ann Arbor, USA) を用いて測定した。Catalase は、Catalase Assay Kit (Cayman 社製, Ann Arbor, USA) を用いて測定した。測定対象群は、Normal 群、Control 群、先発品群、後発品 A 群、後発品 B 群とした。

3-7. 過酸化脂質量の測定 組織中の過酸化脂質量は、チオバルビツール酸反応生成物 (TBARS) として蛍光法にて測定した。¹⁹⁾ 胃組織中の過酸化脂質量は、摘出した胃組織を約 100 mg 秤量し、1.15% KCl 溶液中でホモジナイズした。このホモジネートに 8.1% SDS 溶液及び酢酸緩衝液 (pH 3.5) を加え、混合した。次に、0.8% BHT, 1% TBA 溶液及び蒸留水を加え混合した。4°C にて 1 時間静置後、95°C で 1 時間煮沸し、冷却後蒸留水及び *n*-ブタノールを加え、10 分間振とうして抽出した。この抽出液を遠心分離 (3000 rpm, 10 min) して得られた *n*-ブタノール層の蛍光強度 (Ex 515 nm, Em 553 nm) を測定した。測定対象群は、Normal 群、Control 群、先発品群、後発品 A 群、後発品 B 群とした。

3-8. 主成分分析 主成分分析は最も一般的な Metabolomics の研究におけるアルゴリズムであり、解析ソフトである Stat Flex ver.5.0 (株式会社 アーテック社製, 大阪) を用いて胃粘膜傷害面積、胃粘膜量、抗酸化酵素量、過酸化脂質量を解析した。多変数を同時に比較するため、各測定データを principal component (PC) 1 対 PC2 の 2 次元に縮約することにより簡易に比較を行い解析した。結果として生じるデータは、多変数サンプルの分散を表わすスコアプロットとして表示し、データの視覚化を行い、各レバミピド製剤の評価を行った。

4. 統計的検定 得られた数値は、平均値 ± 標準誤差で示した。統計学的検定は、one-way ANOVA で分散分析後、Dunnet's test を用いて、多重比較検定を実施した。すべての検定は、有意水準 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結 果

1. 錠剤の性状、硬度試験及び崩壊試験 Table 2 に錠剤の直径、厚み、重量、硬度、崩壊時間

Table 2. Formulation Tests of Rebamipide Formulation

		Original drug	Generic drug A	Generic drug B
Thickness (mm)		3.40±0.02	3.43±0.01	3.47±0.02
Diameter (mm)		8.16±0.01	8.13±0.01	8.17±0.01
Weight (mg)		180.00±0.0003	180.00±0.0003	180.01±0.0009
Hardness (N)		132.30±6.51	125.00±7.31	83.40±5.46*
Disintegration time (s)	Water	267.50±13.72	248.50±20.66	299.83±18.78
	Solution 1 (pH 1.2)	208.17±18.10	191.83±6.08	214.17±17.79

Results are expressed as means±S.E. of 3 Lots. * $p<0.05$ compared with corresponding original drug (analysis of variance followed by Dunnett's-test).

Fig. 1. Evaluation of Rebamipide Formulation for the Ulcer Area and Stomach Mucus Amount

a) Ulcer area, b) stomach mucus amount. Results are expressed as means±S.E. of 9 rats (3 Lots). * $p<0.05$ compared with corresponding Control (analysis of variance followed by Dunnett's-test). * $p<0.05$ compared with corresponding original drug (analysis of variance followed by Dunnett's-test).

を示した。錠剤の厚み、直径、重量、崩壊時間に差は認められなかった。硬度は、先発品、後発品 A、B それぞれ 132.30 ± 6.51 N, 125.00 ± 7.31 N, 83.40 ± 5.46 N であり、先発品と後発品 B の間では、有意な差が認められた。

2. NSAIDs 惹起胃粘膜傷害モデルラットに対する検討 今回の実験では、レバミピド製剤投与群において測定したすべての項目で、各製剤 Lot 間で差は認められなかった。

2-1. 胃粘膜傷害面積及び胃粘膜量に及ぼす影響

Figure 1 に、レバミピド製剤投与群の胃粘膜傷害面積と胃粘膜量に与える影響を示した。胃粘膜傷害面積は、レバミピド製剤投与群は、Control 群に比べ有意に低値を示し、レバミピド製剤投与群間に、有意な差は認められなかった。胃粘膜量は、Normal 群に比べ Control 群、レバミピド製剤投与群が、低値を示した。レバミピド製剤投与群は、Control 群に比べ有意に高値を示した。胃粘膜量において、後発品 A は、先発品に比べ有意に低値を示した。

2-2. 生化学検査値に及ぼす影響 Table 3 に、生化学検査値を示した。生化学検査値は、すべての群において差は認められなかった。

2-3. 各種抗酸化酵素量と過酸化脂質量に及ぼす影響 Table 4 に、各種抗酸化酵素量と過酸化脂質量の影響を示した。

Normal 群は、Control 群に比べ、抗酸化酵素量は有意に高値を示し、過酸化脂質量は有意に低値を示した。インドメタシン投与による抗酸化酵素量は、レバミピド投与群は、後発品 A の血漿中及び胃組織中 Catalase 及び後発品 B の血漿中 Gpx を除き、Control 群に比べて高値を示した。過酸化脂質量は、レバミピド製剤投与群は、Control 群に比べ有意に低値を示した。後発品 A の血漿中及び胃組織中 Catalase は、Control 群に比べ有意な差は示さなかった。後発品 B の血漿中 Gpx は、先発品と比べ有意に低値を示した。

2-4. 主成分分析 Figure 2 に、各種評価項目（胃粘膜傷害面積、胃粘膜量、抗酸化酵素量、過酸化脂質量）を用いた多変量解析を示し、寄与率は、

Table 3. Effect on the Biochemical Test Values of Rebamipide Formulation

	Normal	Control	Original drug	Generic drug A	Generic drug B
ALT (IU/L)	44.00±3.46	43.00±5.20	53.50±13.44	49.33±14.84	37.00±10.39
AST (IU/L)	98.33±48.27	65.67±10.02	81.50±13.44	75.00±13.86	79.67±21.01
BUN (mg/dL)	19.27±5.80	18.77±6.58	19.15±1.49	20.50±5.59	22.20±7.11
CRN (mg/dL)	0.33±0.15	0.20±0.10	0.20±0.14	0.27±0.21	0.17±0.06
ALB (mg/dL)	3.23±0.15	3.03±0.15	3.05±0.07	2.93±0.06	2.83±0.06
ALP (IU/L)	858.00±994.00	847.00±1154.00	810.00±824.00	794.00±1016.00	767.00±569.00
T-CHO (mg/dL)	44.33±9.61	41.33±9.29	47.00±1.41	43.33±6.03	46.00±4.58
TG (mg/dL)	20.67±9.61	43.00±12.12	40.00±0.00	49.33±19.63	32.00±2.00

Results are expressed as means±S.E. of 18 rats (3 Lots).

Table 4. Effects of Rebamipide Formulation for Antioxidant Enzymes and Lipid Peroxide Amount

		Normal	Control	Original drug	Generic drug A	Generic drug B
SOD (U/mg protein)	Plasma	1.30±0.29*	0.32±0.09	1.05±0.10*	0.82±0.04*	0.93±0.13*
	Tissue	6.64±1.18*	2.01±0.25	3.37±1.19*	3.02±0.56*	2.71±0.66*
Gpx (μmol/min/mg protein)	Plasma	247.45±46.55*	102.14±19.13	163.92±31.26*	173.36±28.62*	118.73±12.08 [‡]
	Tissue	350.80±38.82*	172.03±15.79	314.29±30.50*	310.53±8.38*	281.83±13.84*
Catalase (μmol/min/mg protein)	Plasma	11.78±2.47*	5.85±0.70	10.43±1.17*	7.05±0.79	12.45±3.03*
	Tissue	48.97±6.32*	2.88±0.37	4.62±0.35*	3.29±0.91	4.01±0.51*
Lipid peroxide amount in tissue (nmol/mg protein)		1.17±0.11*	2.94±0.18	1.78±0.34*	1.40±0.14*	1.94±0.53*

Results are expressed as means±S.E. of 18 rats (3 Lots). * $p<0.05$ compared with corresponding Control (analysis of variance followed by Dunnett's-test).

[‡] $p<0.05$ compared with corresponding original drug (analysis of variance followed by Dunnett's-test).

Fig. 2. Multivariate Analysis Using a Variety of Evaluation Items (Gastric ulcer area, stomach mucus amount, antioxidant enzymes, lipid peroxidation)

Table 5. Multivariate Analysis Using a Variety of Eigen Vectors

		PC1	PC2
Ulcer Index		-0.332	0.369
Stomach mucus amount		0.399	0.008
SOD	Plasma	0.201	0.595
	Tissue	0.36	-0.197
Gpx	Plasma	0.323	0.343
	Tissue	0.364	-0.163
Catalase	Plasma	0.276	-0.41
	Tissue	0.39	-0.046
Lipid peroxide amount in tissue		-0.31	-0.387

PC1 領域で 51.5%, PC2 領域で 20.3%, 合計 71.8% となった. Control 群は, 胃粘膜傷害により Normal 群より PC1 領域の負の方向に乖離を示した. レバミピド製剤投与群は, レバミピドの投与により, Control 群から Normal 群の方に集積した. また, レバミピド製剤投与群間で比較すると先発品と後発品には, 若干の乖離が認められた. また, Table 5 に, 主成分分析における各変数の固有ベクトルを示した. PC1 領域において, 胃粘膜量と抗酸化酵素量は, 正のベクトルを示し, 胃粘膜傷害面積と過酸化脂質量は負のベクトルを示した.

考 察

高齢化社会を迎え, わが国では, 高騰する医療費を抑制するうえで, 後発品が注目され期待が高まっている. しかし, わが国における後発品の普及率は, 欧米に比べ低く, その理由の 1 つとして, 後発品の有効性や安全性, 安定供給に対する懸念が払拭されていないことが挙げられる. また, 適応や製剤設計等, 科学的なエビデンスが不足しているのもその 1 つと考えられる.

今回, 上市されている後発品 34 社のうち後発品 2 製剤を用い, 製剤特性を評価するとともに NSAIDs 惹起胃粘膜傷害モデルラットに対する効果について, 製剤間の差異を検討した.

レバミピド製剤の製剤学的検討では, 直径, 厚み, 重量, 崩壊時間においては, 有意な差は認められなかったが, 硬度においては, 先発品と後発品 B の間で, 有意な差がみられた. 錠剤の硬度と崩壊性

は, 相反する関係にあり硬度が低い製剤は崩壊時間が短くなると考えられる. しかし, 崩壊時間には, 有意な差は認められなかった. 先発品に比べ後発品 A, B ともにフィルムコーティング剤が異なっており, 崩壊試験に影響を与えたと考えられた. また, 後発品 B に関してもコーティング剤のほか, 先発品には含まれない崩壊剤, 滑沢剤等の添加物が使用されており, これらの添加剤が, 硬度に影響を与えたと考えられた.

NSAIDs 惹起胃粘膜傷害モデルラットを用いた検討では, レバミピド製剤は, 7 日間の投与によりラットの血液生化学検査値に影響を与えなかった. 胃粘膜傷害面積, 胃粘膜量に及ぼす影響として, 各レバミピド製剤の投与により胃粘膜傷害面積は, Control 群に比べ有意に低値を示し, レバミピド製剤間では, 差が認められなかった. 胃粘膜量は, Control 群に比べ有意に高値を示した. レバミピド製剤の有する胃粘膜増加作用が, 傷害形成抑制に寄与していると考えられる. また, 後発品 A は, 先発品に比べ, 胃粘膜傷害面積に差は認められなかったものの胃粘膜量に有意な差が認められた. 今回の 7 日間投与では胃粘膜傷害面積に差はみられなかったが, 長期投与時には, 胃粘膜量の差が病態に影響を及ぼす可能性が考えられた.

各種抗酸化酵素量に及ぼす影響では, レバミピド製剤の投与により Control 群に比べ血漿中及び胃組織中の SOD, Gpx, Catalase は, 高値を示した. 先発品では, Control 群に比べ血漿中及び胃組織中の SOD, Gpx, Catalase は, 有意に高値を示した. 後発品 A では, Control 群に比べ血漿中及び胃組織中の SOD, Gpx は, 有意に高値を示したが, 血漿中及び胃組織中の Catalase は有意な差は認められなかった. 後発品 B では, Control 群に比べ血漿中及び胃組織中の SOD, Catalase 及び胃組織中の Gpx は, 有意に高値を示したが, 血漿中の Gpx では, 有意な差は認められなかった. レバミピド製剤間の比較では, 血漿中の Gpx で, 先発品と後発品 B に有意な差が認められた. 後発品は, 先発品に比べ抗酸化酵素量は低下傾向を示し, 活性酸素の産生抑制作用に若干の差異が認められる可能性が示唆された. 過酸化脂質量は, レバミピド製剤の投与により Control 群に比べ有意に低値を示した. レバミピド製剤間の比較では, 有意な差は認められなかった.

主成分分析において、各評価項目の固有ベクトルより、PC1 領域は、一般的に総合評価となり、正の領域は、胃粘膜量と抗酸化酵素量の影響を受け、負の領域は胃粘膜傷害面積や過酸化脂質量に影響している。つまり、PC1 の値は胃粘膜傷害の指標となると考えられる。PC2 領域の正の領域は、胃粘膜傷害面積、血漿中の SOD、血漿中の Gpx に影響を大きく受け、負の領域は過酸化脂質量の影響を大きく受けると考えられた。Control 群は、胃粘膜傷害により Normal 群より PC1 領域の負の方向に乖離した。レバミピド製剤投与群は、レバミピド製剤投与により Control 群に比べ、胃粘膜傷害面積の減少、過酸化脂質量の減少、胃粘膜量の増加、抗酸化酵素量の増加したことにより総合的に胃粘膜傷害の軽減が得られた。以上より、レバミピド製剤投与群は Control 群に比べ、PC1 領域の正の方向へ乖離したと考えられた。また、先発品は、後発品に比べより Normal 群の領域に近接しており、固有ベクトルから胃粘膜傷害面積、血漿中の SOD、胃組織中の Gpx、血漿中の Gpx、血漿中の Catalase の影響と考えられた。本研究で、レバミピド製剤の投与群間において、病態の改善に差は認められなかった。胃粘膜量や抗酸化酵素量、過酸化脂質量等の種々の作用機序の因子において、若干の差が認められ、この違いが、長期投与において、治療学的同等性に違いをもたらす可能性が考えられ、先発品と後発品に治療学的同等性に若干の差があると考えられる。

後発品の製造承認申請には安定性試験、生物学的同等性試験等の様々な試験を行う必要がある。しかし、先発品を製造する製薬メーカーには、製法特許等が存在するため各後発品製薬メーカーによって、製造方法や添加剤等が異なる場合がある。そのため、先発品と後発品では有効成分含量は同量であり、生物学的同等性が認められても同一の医薬品とは言えない。これまでに先発品と後発品の比較は様々行われており、味や不純物量、溶解率、簡易懸濁法への適用条件等が異なるとの報告がされている。²⁰⁻²⁴⁾ レバミピド製剤も先発品と後発品では、レバミピド製剤中に含まれる組成である添加物が異なっている。これらのことが今回の製剤や治療学的な差異としてあらわれた可能性が示唆された。また、添加物は、薬理作用を示さず、無害のものであり、有効成分の治療効果を妨げないものであるが、

使用している添加物によっては、先発品と後発品とでは、治療学的同等性に影響がある可能性が考えられ、今後の検討課題であると示唆された。

レバミピド製剤は、多様な薬理作用を有する薬品である。多様な薬理作用を評価し、治療に活かすためには、現行の生物学的同等性の指標以外のパラメーターも考慮した評価が必要であると考えられる。今後、レバミピドの薬理作用と薬物動態のパラメーター、各レバミピド製剤の製剤特性等多くの視点から、評価をしていきたいと考えている。

後発品選定の際には、安定供給はもちろんのこと、適応や製剤設計等、科学的なエビデンス等についても検討を行い生物学的同等性だけでなく、治療学的同等性も考慮した選択が必要であると考えられる。

利益相反 開示すべき利益相反はない

REFERENCES

- 1) Ministry of Health, Labour and Welfare, "Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Products.": (<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/12/dl/s1216-9i05.pdf>), cited 1 March, 2016.
- 2) Fujita H., Umezawa S., *J. Jpn. Soc. Perin. Neon. Med.*, **49**, 288-294 (2013).
- 3) Kimura Y., Shibata Y., Shozuhara Y., Doi H., Kihira K., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **32**, 667-672 (2006).
- 4) Kaneshige S., Ikeda Y., Matsunaga N., Koyanagi S., Oto S., Kamimura H., *Jpn. Pharmacol. Ther.*, **39**, 91-100 (2011).
- 5) Oguma K., Takai T., Sakai H., *Annual Report of Niigata Prefectural Institute of Public Health and Environmental Sciences*, **17**, 106-111 (2002).
- 6) Hattori T., Mukaisho K., Hagiwara T., *Progress in Medicine*, **26**, 686-691 (2006).
- 7) Yamasaki K., Kanbe T., Chijiwa T., Ishiyama H., Morita S., *Eur. J. Pharmacol.*, **142**, 23-29 (1987).
- 8) Kleine A., Kluge S., Peskar B. M., *Dig. Dis. Sci.*, **38**, 1441-1449 (1993).
- 9) Kawano S., Sato N., Kamada T., Yamasaki K., Imaizumi T., Komemushi S., *Nippon Yakurigaku Zasshi*, **97**, 371-380 (1991).

- 10) Ishiyama H., Yamasaki K., Kannabe T., *Jpn. Pharmacol. Ther.*, **16**, 4103–4109 (1988).
- 11) Ishiyama H., Yamasaki K., Yoshikawa M., Kannabe T., *Jpn. Pharmacol. Ther.*, **16**, 4111–4118 (1988).
- 12) Ishihara K., Komuro Y., Nishiyama N., Yamasaki K., Hotta K., *Arzneimittelforschung*, **42**, 1462–1466 (1992).
- 13) Ogino K., Hobara T., Ishiyama H., Yamasaki K., Kobayashi H., Izumi Y., Oka S., *Eur. J. Pharmacol.*, **212**, 9–13 (1992).
- 14) Yoshikawa T., Naito Y., Tanigawa T., Kondo M., *Arzneimittelforschung*, **43**, 363–366 (1993).
- 15) Naito Y., Yoshikawa T., Tanigawa T., Sakurai K., Yamasaki K., Uchida M., Kondo M., *Free Radic. Biol. Med.*, **18**, 117–123 (1995).
- 16) Suzuki M., Miura S., Mori M., Kai A., Suzuki H., Fukumura D., Suematsu M., Tsuchiya M., *Gut*, **35**, 1375–1378 (1994).
- 17) Yamasaki K., Ishiyama H., Imaizumi T., Kannabe T., Yabuuchi Y., *Jpn. Pharmacol. Ther.*, **16**, 1997–2005 (1988).
- 18) Corne S. J., Morrissey S. M., Woods R. J., *J. Physiol.*, **242**, 116P–117P (1974).
- 19) Yagi K., *Biochem. Med.*, **15**, 212–216 (1976).
- 20) Yano R., Nakamura T., Tani D., Nishizato Y., Goto N., Wakiya Y., Masada M., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **33**, 998–1002 (2007).
- 21) Okada S., Takemoto E., Ishizaka T., Uchida T., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **33**, 905–912 (2007).
- 22) Miyamoto E., Kawaguchi A., Hamaguchi N., Oshima T., Maida C., Saito K., Wakiya Y., Mutoh K., Kanamori K., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **33**, 942–947 (2007).
- 23) Kodama N., Kanamoto L., Kano T., Kaneko M., Morimoto K., Ogihara T., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **38**, 228–236 (2012).
- 24) Nakauchi T., Takeuchi E., Okamoto T., Teramoto K., Nozaki A., Seko F., Yuminoki K., Katakawa J., Hashimoto N., *Yakugaku Zasshi*, **132**, 939–944 (2012).