

### 作業の経緯

- ・PMDA くすり相談窓口および検討会事務局に複数の病院薬剤師から、後発品の品質に関する問合せがあり、経緯等について調査・整理することとなった。

### 臨床適用と調査時点での流通製剤

- ・吸入麻酔薬として、気化器を用いて酸素もしくは酸素・亜酸化窒素ガスと混合して使用される。
- ・先発品1品目、後発品1品目が流通している(調査時)。
- ・製剤間で主薬の製造方法、水分添加量、容器等が異なるとされる<sup>1)</sup>。

### 開発経緯

1990年

- ・先発品の発売

1996～1997年

- ・米国内で安定性の課題(分解物)により製品回収
- ・「水分添加による安定化」、「反応性の低い容器」等の改善がなされた

2006年～

- ・各国で後発品の販売開始(国内は2008年～)
- ・製剤間における安定性の差の有無が、海外を中心に議論となった

### セボフルランの安定性について

- ・セボフルラン製剤は約100%のセボフルランを含み、比較的安定性が高い。ただし分解により安全性の課題となるフッ化水素(HF)等を生じる場合があるため、製品規格での管理と使用時の注意喚起がされている。

### 安定性に関する対応

- ・日本薬局方の各条規格(純度)として、酸又はアルカリ、可溶性フッ化物、類縁物質が管理されている。
- ・添付文書やインタビューフォームで、臨床での取扱い上の注意喚起がなされている。
- ・先後発品ともに、気化器を含めた適切な管理・使用の継続が重要と考えられる。

### (セボフルランの安定性に関する論文等)

#### ① アルカリ性環境下での反応

- ・気化器(閉鎖系回路)の二酸化炭素吸着剤との接触により、フッ化水素(HF)等を生じる場合がある。通常の機器使用による発生量は少なく、安全性の問題とならないとされる<sup>2, 3)</sup>。

#### ② 容器内または気化器内における遷移金属の共存等が原因となる反応

- ・不適切な容器や機器の使用、不純物の共存等により、保存中にフッ化水素(HF)等を生じる場合がある。

- 特定の製剤と吸入器の組み合わせによるフッ化水素(HF)の生成が Kharasch らにより2009年に報告された。

(概要)

米国で流通する3種の製剤(先発1製剤+後発2製剤)を3種の吸入器に入れ、40°C、RH15%で数週間保存したとき、特定の気化器(1種類)と後発品(2製品)の組み合わせでHF形成が観察された<sup>4)</sup>。この結果から著者らは、「適切に管理された気化器では製剤間で安定性の差異はない。一方で気化器に何らかの問題がある場合には、製剤に含まれる水分量などの差により、気化器内での安定性に差が生じる可能性がある」と考察した。なお分解物を生じた気化器は、薬剤の外観変化など複数の問題<sup>5)</sup>により回収され、薬剤と接触する部品を金属から樹脂製に変更するなどの対応がとられた。

- Yamakage らはセボフルラン2製剤(検討時に国内流通していた先発・後発品)について、2種の気化器を用いて3日間の保存後に評価を行い、安定性に顕著な差はみられないと2007年に報告した<sup>6)</sup>。
- Hayase らは日本国内で流通するセボフルランのジェネリック製剤の類縁物質量が改善され、先発品と同等であったと2014年に報告した<sup>7)</sup>。
- Byon らは、韓国内で流通する製品間に不純物の明確な差はないと報告した<sup>8)</sup>。
- Li らは、二酸化炭素吸着剤と接触による分解が製剤間で異なる可能性について、報告した<sup>9)</sup>。
- 欧州のグループによる2015年の文献検討で、上記のKharaschらの報告以降に、先・後発品間で安全性・有効性についての有意な差を示す報告はないとされた<sup>10)</sup>。

- ③ この他に、セボフルランと一部の気化器の乾燥した二酸化炭素吸収剤との接触による発火又は異常発熱が、海外で報告されている<sup>11)</sup>。

関連文献

- 1) Baker M. T., *Anesth. Analg.*, 104, 1447-1451 (2007).
- 2) Frink E. J. J., Isner R. J., Malan T. P. J., Morgan S. E., Brown E. A., Brown B. R. J., *J. Clin. Anesth.*, 6, 239-242 (1994).
- 3) Cunningham D. D., Huang S., Webster J., Mayoral J., Grabenkort R. W., *Br. J. Anaesth.*, 77, 537-543 (1996).
- 4) Kharasch E. D., Subbarao G. N., Cromack K. R., Stephens D. A., Saltarelli M. D., *Anesth. Analg.*, 108, 1796-1802 (2009).
- 5) O'Neill B., Hafiz M. A., Beer D. A. H. D., *Anaesthesia*, 62, 421 (2007).
- 6) Yamakage M., Hirata N., Saijo H., Satoh J. I., Namiki A., *Br. J. Anaesth.*, 99, 819-823 (2007).
- 7) Hayase T., Sugino S., Tachibana S.-s., Hirata N., Yamakage M., *Lett. Drug Des. Disc.*, 11, 495-501 (2014).
- 8) Byon H. J., Choi B. M., Bang J. Y., Lee E. K., Lee S. S., Noh G. J., *Clin. Ther.*, 37, 887-901 (2015).
- 9) Li Y., Li Y. C., Zhang Y. N., Liu S. J., Zhou Y. M., Wang C. S., Gong Y. L., Li E. Y., *Chin. Med. J. (Engl)*. 124, 1050-1054 (2011).
- 10) Fadrique S. C. M., Cera C. H., Blanco D. T., Pérez S. R., Nieto L. E., Font L. A., *Eur. J. Clin. Pharm.*, 17, 1-6 (2015).
- 11) Wu J., Previte J. P., Adler E., Myers T., Ball J., Gunter J. B., *Anesthesiology*, 101, 534-537 (2004).