

本態性高血圧患者における塩酸マニジピンの有効性と安全性の評価
—先発医薬品（カルスロット®）から後発医薬品（マニジップ®）への切り替え—

小林寛子,^a 小原 拓,^{*,b,e} 高橋則男,^a 高橋 武,^a 猪狩有紀恵,^a
及川卓也,^b 齋藤真一郎,^c 大久保孝義,^{d,e} 今井 潤,^{b,e} 高橋将喜^a

Evaluation of Efficacy and Safety of Manidipine Hydrochloride
among Essential Hypertensive Patients
—Substitution from Branded Product (Calslot®) to Generic Product (Manidip®)—

Hiroko KOBAYASHI,^a Taku OBARA^{*,b,e} Norio TAKAHASHI,^a Takeshi TAKAHASHI,^a
Yukie IGARI,^a Takuya OIKAWA,^b Shinichiro SAITO,^c Takayoshi OHKUBO,^{d,e}
Yutaka IMAI,^{b,e} and Masanobu TAKAHASHI^a

^aDepartment of Pharmacy, Sendai Postal Services Agency Hospital, 4-5-1 Chuo, Aoba-ku, Sendai 980-8798, Japan,

^bDepartment of Clinical Pharmacology, Tohoku University Graduate School of Pharmaceutical Sciences and

Medicine, 1-1 Seiryō-cho, Aoba-ku, Sendai 980-8574, Japan, ^cDepartment of Internal Medicine, Sendai

Postal Services Agency Hospital, 4-5-1 Chuo, Aoba-ku, Sendai 980-8798, Japan, ^dDepartment of

Planning for Drug Development, Tohoku University Graduate School of Pharmaceutical Sciences,

1-1 Seiryō-cho, Aoba-ku, Sendai, 980-8574, Japan, ^e21st COE program 'Comprehensive

Research and Education Center for Planning of Drug Development and Clinical

Evaluation', Tohoku University Graduate School of Pharmaceutical Sciences,

1-1 Seiryō-cho, Aoba-ku, Sendai 980-8574, Japan

(Received April 6, 2007; Accepted August 28, 2007)

Calcium channel blockers are most commonly used in hypertensive patients in Japan. However, information on the efficacy and safety of generic calcium channel blockers is insufficient. The objective of the present study was to retrospectively evaluate the efficacy and safety of manidipine hydrochloride in 21 essential hypertensive patients (mean age; 70.6 ± 10.6 years, male/female; 14/7) in Sendai Postal Services Agency Hospital who were switched (substituted) from a brand product (Calslot®) to a generic product (Manidip®). For this retrospective study, we used data from patient medical records and drug prescription information. Data from patients who were taking both types of manidipine hydrochloride, whose regimen were not changed for > 6 months before and after switching, and who provided informed consent were included in the analysis. Control values of blood pressure were not significantly different between before and after substitution (systolic/diastolic; from 137.9 ± 9.1/78.7 ± 5.4 mmHg to 137.3 ± 9.1/77.8 ± 6.3 mmHg, $p = 0.73/p = 0.36$). The level of patient compliance for the antihypertensive drugs was also not different between before and after substitution (from 94.0 ± 8.8% to 93.1 ± 9.6%, $p = 0.72$). There were 8 cases of adverse effects before substitution and 4 after substitution. No patient stopped taking the generic drug due to an adverse effect. In conclusion, significant differences in the efficacy, safety, and patient compliance were not observed between the brand product and generic product among patients who were switched from the brand product to the generic product.

Key words—generic product; retrospective study; efficacy; safety; manidipine hydrochloride; drug compliance

は じ め に

高血圧は、本邦に 3300 万人の患者が存在すると

推定されており、生活習慣病の代表的な疾患の 1 つである。また、これまでの介入研究によって、降圧治療の有効性が明らかにされている。¹⁾ その中で Ca 拮抗薬は、各種ガイドラインにおいて降圧治療の第一選択薬に推奨されており、本邦において最も広く使用されている降圧薬である。^{2,3)}

また、2002 年度の日本の国民医療費は、31 兆円を超え、このうち一般診療医療費は約 21 兆円にも

^a仙台通信病院薬剤部, ^b東北大学大学院薬学研究科臨床薬学講座, ^c仙台通信病院内科, ^d東北大学大学院薬学研究科医薬開発構想寄附講座, ^e東北大学 21 世紀 COE '医薬開発統括学術分野創生と人材育成拠点'

*e-mail: dontaku@mail.tains.tohoku.ac.jp

達する。高血圧関連医療費は、約1兆9500億円と循環器系疾患の約1/3を占めている。総医療点数における高血圧疾患関連薬剤点数の割合は、26.3%であり薬剤費の占める割合は膨大である。

降圧薬は、長期的な服用が必須となる場合が多く、医療費における保険負担のみならず、患者自身の負担の増大といった問題が存在する。2006年10月から70歳以上の高所得者の自己負担が、2割から3割に引き上げられ、今後も高齢者を中心に医療費自己負担の増加が予想される。一方、日本能率協会総合研究所の調査によると、医療費自己負担の増大に伴い、患者は、服用薬剤の服用回数を減らすなどの服薬コンプライアンス低下へつながら対応を取ることが明らかとなった。したがって、費用対効果を考慮した降圧治療が行われることが望まれる。

その中で、後発医薬品の果たす役割は、非常に重要である。後発医薬品の普及は、国・患者・場合によっては病院経営に非常に有益であることが予想される。実際、厚生労働省は、後発医薬品使用促進策を打ち出しており、2006年度より処方箋に後発医薬品への代替調剤を可能とするチェック欄が設けられた。

これまで、日本における後発医薬品の普及率は、他の諸外国に比べ低く、現在もその普及は進んでいない。その原因の1つとして、後発医薬品に関する情報及び情報提供体制が不十分であることが考えられる。⁴⁾しかしながら、臨床に基づいて後発医薬品の薬効そのものを評価した報告は限られている。⁵⁻⁹⁾また、薬剤を処方する立場である医師が、後発医薬品に対する印象を報告した例も存在するが、後発医薬品の治療効果を厳密に評価したものとはいえない。

仙台通信病院では、2000年7月より後発医薬品の導入を開始し、この5年間で約100品目の切り替えを行ってきた。後発医薬品の導入に際しては数多くの問題が想定され活発な議論が交わされたが、後発医薬品導入以後は採用中止となるような問題もなく、十分な経済的効果を得ることもできた。

今回、仙台通信病院において先発医薬品〔カルスロット錠10[®]（武田薬品工業㈱）〕から後発医薬品〔マニジップ錠10[®]（日医工株式会社）〕に切り替えが行われた塩酸マニジピンに関して、切り替えによる経済効果に加え、薬効及び有害事象の発生について、後ろ向き調査を行った。

方 法

1. 対象者 本研究対象者は、塩酸マニジピンについて先発医薬品から後発医薬品への切り替えが行われた降圧治療中の本態性高血圧患者である。なお、仙台通信病院では段階的に後発医薬品への切り替えを行っており、塩酸マニジピンの後発医薬品への切り替えは2004年8月から開始した。

2. 研究デザイン 本研究は、仙台通信病院薬剤部の患者薬歴電子データ及びカルテ情報に基づく後ろ向き研究である。カルテ閲覧に関しては、対象患者に対して十分説明を行い、文書による同意を取得している。また、本研究プロトコルは、仙台通信病院倫理委員会において承認されている。

3. 評価項目

3-1. 有害事象 後発医薬品への切り替え前後6ヵ月間の、それぞれの調査期間を通して対象者に出現したあらゆる有害事象をカルテより抽出した。

3-2. 血圧値・心拍数 血圧及び心拍数は、外来受診毎に、医師が水銀血圧計又は自動血圧計を用いて、坐位で毎回同側の上腕で測定した。分析には、後発医薬品服用期間及び先発医薬品服用期間の各期間に測定したすべての値の平均値をそれぞれ血圧平均値及び心拍平均値として用いた。

3-3. 肝機能・腎機能検査値 先発医薬品服用期間及び後発医薬品服用期間の、各種肝機能検査値及び腎機能検査値について可能な限り調査し、各期間に測定したすべての値の平均値を用いた。

3-4. 服薬コンプライアンス 服薬コンプライアンスは、後ろ向き調査で用いられることの多い、Daily Medication Adherence (DMA) という指標を用いて評価した。¹⁰⁾ DMAは、薬剤処方日数と受診間隔日数の割合から算出される (Fig. 1)。先発医薬品服用期間においては、後発医薬品への切り替え時の6ヵ月前に最も近い受診日から切り替え時の直前の受診日までの約半年間に処方された薬剤の日数を切り替え時の6ヵ月前に最も近い受診日から切り替え時までの日数で除して求めた。後発医薬品服用期間においては、切り替えを行った受診日から6ヵ月後に最も近い受診日までの日数で、その間の薬剤処方日数を除して求めた。

3-5. 経済的負担 経済的な負担は、併用薬剤の有無に係わらず、塩酸マニジピンの薬剤費につい

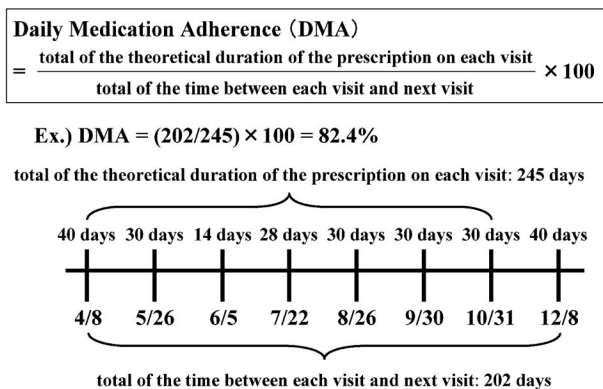


Fig. 1. Calculation of Daily Medication Adherence

て、「患者負担額」として算出した。「患者負担額」は、塩酸マニジピンを6ヵ月間（180日間）服用した場合の薬価総額のうち、70歳未満で3割、70歳以上で1割として算出した。なお、先発医薬品及び後発医薬品の薬価は、2004年8月時点の薬価を用い、カルスロット錠10[®]は47.4円/錠、マニジップ錠10[®]は33.2円/錠とした。

3-6. 統計解析 先発医薬品服用期間と後発医薬品服用期間との血圧値・心拍数・生化学検査値の比較には、対応のある*t*検定を用いた。統計学的有意水準は*p* < 0.05とし、解析にはSAS解析ソフト（Version 9.1, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA）を用いた。

結 果

塩酸マニジピンの先発医薬品から後発医薬品への切り替えが行われた患者は、37名であった。カルテ閲覧に同意の得られなかった患者は8名であり、そのうち、後発医薬品の服用が6ヵ月未満であった患者は1名であった。先発医薬品を6ヵ月以上継続服用し、かつカルテ閲覧に同意を得られた患者29名中、後発医薬品の服用が6ヵ月未満であった患者は3名（他科受診・引越しのための転院3名）、6ヵ月以内に処方変更のあった患者が2名（増量1名、他剤追加1名）、血圧データ欠損者が3名認められ、残りの21名が本解析対象者となった。なお、切り替えの行われた患者37名における後発医薬品の6ヵ月間服用継続率は89.1%（33/37）であり、カルテ閲覧に対する同意の有無で、後発医薬品の6ヵ月間服用率に差は認められなかった〔同意あり：89.7%（26/29）vs. 同意なし：87.5%（7/8）、

Table 1. Characteristics of Patients

Age (years)	70.6 ± 10.6
Female, n (%)	7 (33)
BMI (kg/m ²) (n=16)	24.4 ± 3.3
Stroke, n (%)	2 (10)
Heart disease, n (%)	7 (33)
Diabetes, n (%)	6 (29)
Hypercholesterolemia, n (%)	15 (71)
High uric acid, n (%)	5 (24)
Renal dysfunction, n (%)	5 (24)
Liver dysfunction, n (%)	4 (20)

BMI: body mass index.

p = 0.86].

1. 患者背景 Table 1に切り替えが行われた時点の患者背景を示す。平均年齢は、70.6 ± 10.6歳で、女性は7名（33%）であった。糖尿病合併患者は6名（29%）、高脂血症合併患者は15名（71%）、高尿酸血症合併患者は5名（24%）であり、脳血管障害・心疾患既往歴のある患者はそれぞれ、2名（10%）・7名（33%）であった。

2. 降圧薬療法 切り替えが行われた時点における単剤服用者は13名（62%）、2剤併用者は7名（33%）、3剤以上服用者は1名（5%）であった。併用者のうち、アンジオテンシン変換酵素阻害薬併用者とβ遮断薬併用者がそれぞれ3名（14%）と最も多かった。塩酸マニジピンの先発医薬品及び後発医薬品の1日の服用量は、10 mgが17名（81%）、20 mgが4名（19%）であった。また塩酸マニジピンの服用時間は、1日1回朝食後服用が18名（86%）、1日2回朝夕食後服用が3名（14%）であった。

3. 有効性 後発医薬品への切り替え前の血圧平均値は、収縮期/拡張期：137.9 ± 9.1/78.7 ± 5.4 mmHgであり、切り替え後は収縮期/拡張期：137.3 ± 9.1/77.8 ± 6.3 mmHgであった。収縮期血圧及び拡張期血圧ともに、切り替え前後で有意差は認められなかった（収縮期/拡張期：*p* = 0.73/*p* = 0.36）（21名）（Fig. 2）。21名の個々の患者における切り替え前後の血圧変化をFig. 3に示す。また、心拍数に関しても切り替え前後で有意差は認められなかった（78.7 ± 10.3 ⇒ 80.3 ± 14.2 拍/分、*p* = 0.49）（20名）。切り替え後6ヵ月以内に処方変更のあった2名の処方変更以前の血圧データを加えて比較した場

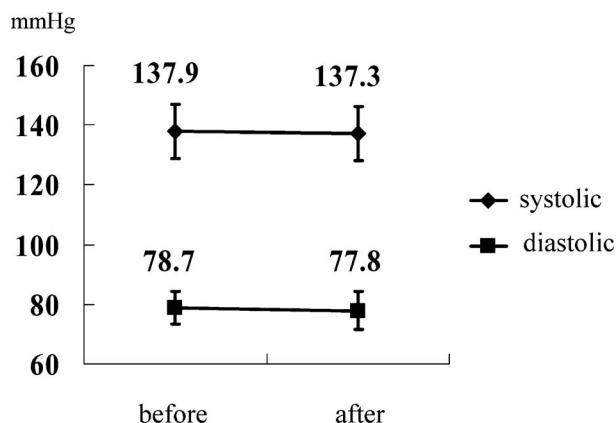


Fig. 2. Blood Pressure Values before and after Substitution

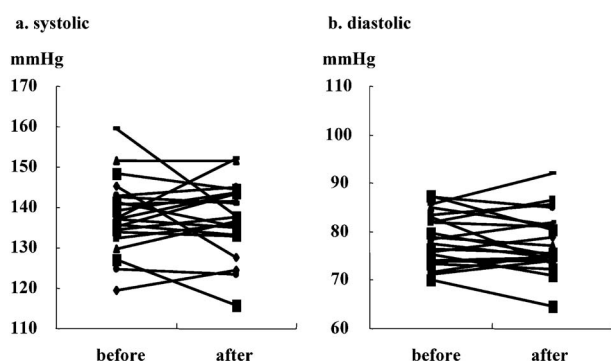


Fig. 3. Blood Pressure Values in Each Patient before and after Substitution

a : systolic, b : diastolic.

合も、切り替え前後で明らかな差は認められなかった [収縮期/拡張期: $139.2 \pm 9.7/78.7 \pm 5.7 \Rightarrow 139.0 \pm 10.5/79.0 \pm 7.3$ mmHg ($p=0.95/p=0.85$), 心拍数: $78.8 \pm 11.1 \Rightarrow 79.9 \pm 13.6$ 拍/分 ($p=0.49$)]. 同様に、各種肝機能検査値及び腎機能検査値にも切り替え前後で有意な差は認められなかった (Table 2).

4. 安全性 各期間における有害事象の内訳を Table 3 に示す. 有害事象発生数は先発医薬品服用期間で 8 件, 後発医薬品服用期間で 4 件であった. 塩酸マニジピン服用中止に至る重篤な有害事象は認められなかった.

5. 服薬コンプライアンス 切り替え前の服薬コンプライアンスの平均は $94.0 \pm 8.8\%$, 切り替え後の服薬コンプライアンスの平均は $93.1 \pm 9.6\%$ であり, 切り替え前後で服薬コンプライアンスの平均に変化は認められなかった ($p=0.72$).

6. 経済効果 カルスロット錠 10[®]を 6 ヶ月間服用した場合の薬剤総負担額は, 70 歳未満の患者

Table 2. Laboratory Data before and after Substitution

	N	before	after	<i>p</i>
GOT, IU/I	14	24.9 ± 6.7	24.1 ± 5.9	0.72
GPT, IU/I	14	22.5 ± 8.6	22.7 ± 9.0	0.95
ALP, IU/I	14	224.2 ± 61.5	223.2 ± 55.5	0.93
γ -GTP, IU/I	14	32.1 ± 20.8	28.5 ± 13.2	0.49
LDH, IU/I	14	198.0 ± 35.4	197.7 ± 38.9	0.96
BUN, mg/dl	11	18.9 ± 5.0	19.2 ± 5.1	0.54
Cr, mg/dl	11	0.8 ± 0.3	0.9 ± 0.3	0.17

GOT: glutamic oxalacetic transaminase, GPT: glutamic pyruvic transaminase, ALP: alkaline phosphatase, γ -GTP: γ -glutamyltranspeptidase, LDH: lactate dehydrogenase, BUN: Blood urea nitrogen, Cr: Creatinine.

Table 3. Adverse Effects before and after Substitution

	Before	After	
Gastrointestinal symptoms	2	0	(cases)
Headache	2	1	
Flu-like syndrome	0	1	
Respiratory symptoms	1	0	
Rash	1	0	
Rigors/chills	1	0	
Palpitations	1	1	
Lumbago	0	1	
Total	8	4	

で 2559.6 円, 70 歳以上の患者で 853.2 円であり, マニジップ錠 10[®]を 6 ヶ月間服用した場合の薬剤総負担額は, 70 歳未満の患者で 1792.8 円, 70 歳以上の患者で 597.6 円であった. 6 ヶ月間服用した場合の患者 1 名当たりの負担額は, 70 歳未満の患者で 766.8 円, 70 歳以上の患者で 255.6 円が, それぞれ削減された.

考 察

仙台通信病院は, 複数存在する塩酸マニジピンの後発医薬品の中からメーカーの薬品製造体制・情報量及び情報提供体制・先発医薬品からの切り替えによる経済的効果等を考慮し, マニジップ錠 10[®]を, 2004 年 8 月より導入している.

本調査において, 切り替えが行われた患者 37 名中, マニジップ錠 10[®]の 6 ヶ月継続服用率は 89.1% (33/37) であった. この割合は, これまで報告されている降圧薬の服用継続率 (62–83%)¹¹⁾に十分匹敵する値と考えられ, マニジップ錠 10[®]の忍容性は低くはないと考えられる. また, 切り替え前後で降圧

効果及び有害事象の発生に差は認められず、有効性・安全性の両面において、マニジップ錠 10[®]と先発医薬品の間に差は認められなかった。

後発医薬品と先発医薬品の比較において、しばしば取り上げられる項目として、生物学的差異、製剤学的差異又はロット間のばらつき、服薬時の違和感等がある。今回仙台通信病院で導入したマニジップ錠 10[®]に関しては、添付文書に記載の通り、健康人における生物学的同等性及び製剤学的同等性が証明されている。また、服薬時の違和感等については、切り替えが行われてからこれまでの間、患者からの申し出は報告されていない。

今回われわれは、切り替え前後における安全性・有効性の検討に加え、服薬コンプライアンスについても比較を行った。これまでに、薬剤の服薬コンプライアンスについては広く調査されている。その中で、服薬コンプライアンス不良の原因の 1 つに経済的な問題があることや、後発医薬品への切り替えが、服薬認容性改善の最も大きな因子であったとの報告も存在する。^{12,13)} したがって、医療経済的な観点からも、切り替え前後で服薬コンプライアンス等の患者の服薬行動の変化を評価することは非常に有意義である。また、後発医薬品の有用性を的確に評価するためにも、服薬コンプライアンスの変化の有無を把握した上で先発医薬品と後発医薬品の有効性・安全性を比較することが必要であると考えられる。

本調査において、塩酸マニジピンの先発医薬品から後発医薬品への切り替え前後で、安全性・有効性に明らかな差は認められなかった。しかしながら、あくまで今回の結果は、仙台通信病院における後発医薬品の導入過程で、薬剤部が、1) 安定供給が可能である、2) 定期的な訪問・電話連絡によって、情報が継続的に提供される、3) 生産ライン・品質管理状況が適切であることを工場見学により確認している等の明確な後発医薬品選択基準を設け、数多く存在する後発医薬品の中から最も適当であると考えられる後発医薬品を選択した結果であり、すべての後発医薬品に関して同様の結果が得られるかどうかは不明である。したがって、後発医薬品導入に際しては、後発医薬品の選択基準を明確に設定することが必要である。その基準設定のためにも、後発医薬品の使用経験に関する情報が各施設から報告され

蓄積されるシステムが必要である。また、本院における後発医薬品導入の過程において、患者へ不安を感じさせないような説明を行っていることも、後発医薬品に対する不安・抵抗感による負のプラセボ効果が認められなかった理由の 1 つと考えられる。

本調査は、カルテ調査に基づく後ろ向き調査であるため、多くの限界が存在する。1 つ目は、あらかじめデザインされた研究ではないため、カルテ閲覧に対する同意が得られず、先発医薬品から後発医薬品への切り替えが行われた前後での血圧・生化学検査等の情報を用いることができない場合や、それらの情報に欠損があり、切り替えの行われた全対象者 37 名において有効性及び安全性を評価することができず、その 53% に当たる 21 名においてのみの評価となってしまった。また、切り替え後 6 ヶ月以内に処方変更が行われている患者において、その理由を明らかにすることはできなかった。しかしながら、その一方で、限られた対象であっても、後発医薬品への切り替え後の服用継続率にカルテ閲覧に対する同意の有無で差が認められなかったことや、継続服用者において有効性及び安全性に明らかな差がなかったことは、後発医薬品の臨床における使用実態を明らかにしたという点で、非常に重要であろう。2 つ目は、変動性の大きい血圧を外来随時血圧のみで評価している点である。近年、家庭で自己測定された血圧（家庭血圧）の有用性が明らかにされ、薬効評価においても家庭血圧値の使用が推奨されている。¹⁴⁾ 降圧薬の効果をより正確に評価するためには、家庭血圧測定を用いた検討が必要であると考えられる。3 つ目は、後発医薬品と先発医薬品の血中薬物動態の同等性の評価が不可能である点である。今回調査したマニジップ錠 10[®]に関しては、健康人における血中薬物動態が先発医薬品と同様であることが報告されているが、患者を対象に同等性を検証することは今後の課題であるかもしれない。

情報が圧倒的に不足している後発医薬品に関しては、いくつかの限界はあるものの、その限界を理解した上で本報告のような後ろ向き調査を行うことは有用であると考えられる。今後、より安価な後発医薬品の普及は不可欠である。しかしながら、臨床現場の医師又は薬剤師が後発医薬品の使用に懸念を示しているのも事実である。⁴⁾ したがって、今の段階から臨床に基づいた評価方法を確立し、後発医薬品

の情報を充実させることは、より安全に後発医薬品の使用を促進するために重要である。¹⁵⁾ 今後、後発医薬品に関しても市販後調査を含む臨床試験が必須となる動きがあるが、本報告のように、製薬メーカーの影響を受けずに、現場の後発医薬品の使用実態及び患者の意思を反映した報告は不可欠であると考えられる。さらに、後発医薬品の普及には一般名処方・代替調剤も伴うため、その際の薬剤選択における薬剤師の責任は非常に大きい。後発医薬品の情報提供・品質には企業間で差があることも報告されており、¹⁶⁾ 後発医薬品を導入する際に、的確に後発医薬品を選択し、責任を持って調剤するためには、薬剤師自身がその根拠の構築に携わることが必要であろう。

結 論

仙台通信病院において、先発医薬品（カルスロット錠 10[®]）を後発医薬品（マニジップ錠 10[®]）へ切り替えた患者 37 名の後発医薬品（マニジップ錠 10[®]）の 6 ヶ月間服用継続率は 89.1%であり、カルテ閲覧に同意が得られ、かつ臨床評価が可能であった患者 21 名においては、その有効性・安全性に明らかな差は認められなかった。

REFERENCES

- 1) Staessen J. A., Wang J. G., Thijs L., *Lancet*, **358**, 1305–1315 (2001).
- 2) Japanese Society of Hypertension, *Hypertens. Res.*, **29**, S1–S105 (2006).
- 3) Obara T., Ohkubo T., Funahashi J., Kikuya M., Asayama K., Metoki H., Oikawa T., Hashimoto J., Totsune K., Imai Y., *J. Hypertens.*, **23**, 1653–1660 (2005).
- 4) Obara T., Kobayashi M., *J. Ther.*, **89**, 527–531 (2007).
- 5) Kono S., Kitao K., Kitaguchi S., Matsumoto H., Aketa T., Yagi K., Hirai M., *J. Pharm. Health Care Sci.*, **32**, 1152–1158 (2006).
- 6) Kokuryo T., Matsumoto N., Sugahara Y., Yamada S., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **32**, 912–916 (2006).
- 7) Ichimori S., Mimori S., Mimori K., Shinohara D., Tateyama M., *Ther. Res.*, **27**, 2271–2274 (2006).
- 8) Obara T., *Medicament News*, **1869**, 6–7 (2006).
- 9) Hirano T., *Prog. Med.*, **25**, 2415–2417 (2005).
- 10) Grant R. W., O'Leary K. M., Weilburg J. B., Singer D. E., Meigs J. B., *Arch. Intern. Med.*, **164**, 2343–2348 (2004).
- 11) Flack J. M., Novikov S. V., Ferrario C. M., *Eur. Heart. J.*, **17 Suppl**, A16–A20 (1996).
- 12) Van Wijk B. L., Klungel O. H., Heerdink E. R., de Boer A., *Ann. Pharmacother.*, **40**, 15–20 (2006).
- 13) Shrank W. H., Hoang T., Ettner S. L., Glassman P. A., Nair K., DeLapp D., Dirstine J., Avorn J., Asch S. M., *Arch. Intern. Med.*, **166**, 332–337 (2006).
- 14) Imai Y., Ohkubo T., Hozawa A., Tsuji I., Matsubara M., Araki T., Chonan K., Kikuya M., Satoh H., Hisamichi S., Nagai K., *J. Hypertens.*, **19**, 179–185 (2001).
- 15) Honda Y., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, **41**, 259–262 (2005).
- 16) Iijima H., Kamei M., Koshimizu T., Shiragami M., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **125**, 739–747 (2005).