

セルトラリン錠 25 mg 「タカタ」 および セルトラリン錠 50 mg 「タカタ」 の 生物学的同等性試験

沖 守¹⁾ 菊池 五美²⁾ 山内 将雄²⁾
小菅 宏喜²⁾ 吉田 久男²⁾ 尾崎 明芳²⁾

要 旨

高田製薬株式会社は、ジェイゾロフト[®]錠 25 mg およびジェイゾロフト[®]錠 50 mg (ファイザー株式会社製) のジェネリック医薬品として、セルトラリン錠 25 mg 「タカタ」 およびセルトラリン錠 50 mg 「タカタ」を開発した。

セルトラリン錠 50 mg 「タカタ」については、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、先発医薬品であるジェイゾロフト[®]錠 50 mg を標準製剤として、溶出挙動の類似性を評価した後、健康成人男子志願者を被験者とした2剤2期のクロスオーバー法により両製剤を絶食下单回経口投与し、投与後72時間までの未変化体の血漿中濃度から、試験製剤と標準製剤の生物学的同等性を評価した。

試験製剤および標準製剤投与後の薬物動態パラメータ (平均値 ± SD) は、 AUC_t が 302.79 ± 156.45 および 296.31 ± 148.45 ng·hr/mL, C_{max} が 11.46 ± 5.05 および 10.76 ± 4.53 ng/mL であった。

評価パラメータである AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間を求めた結果、 AUC_t が $\log 0.9613 \sim \log 1.0678$, C_{max} が $\log 0.9855 \sim \log 1.1432$ であり、いずれも生物学的同等の許容域である $\log 0.80 \sim \log 1.25$ の範囲にあった。よって、両製剤は生物学的に同等と判断された。

セルトラリン錠 25 mg 「タカタ」については、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、ジェイゾロフト[®]錠 50 mg との生物学的同等性が確認されたセルトラリン錠 50 mg 「タカタ」を標準製剤とし、溶出試験により生物学的同等性を評価した。この結果、標準製剤に対する試験製剤の平均溶出率および試験製剤の個々の溶出率は、溶出挙動の同等性の判定基準を満たしていた。よって、セルトラリン錠 25 mg 「タカタ」とセルトラリン錠 50 mg 「タカタ」は生物学的に同等とみなされた。

以上のとおり、セルトラリン錠 25 mg 「タカタ」およびセルトラリン錠 50 mg 「タカタ」は、先発医薬品であるジェイゾロフト[®]錠 25 mg およびジェイゾロフト[®]錠 50 mg と、臨床上的有効性および安全性に差はないと考えられた。

Key words : Sertraline hydrochloride, bioequivalence, plasma concentration

はじめに

塩酸セルトラリンは米国ファイザー社において合成された SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor) であり、中枢神経系において強力かつ選択的にセロトニンの再取り込みを阻害する。一方で、ノルエピネフリン、ドパミンの再取り込みにはほとんど影響せず、また、アドレナリン、ヒスタミン、アセチルコリン等の各種受容体に対する親和性は低いことが示されている。国内臨床試験において、1日1回投与でうつ病・うつ状態およびパニック障害に対する有効性が確認され、2006年よりジェイゾロフト[®]錠 25 mg および 50 mg として販売されている¹⁾。

高田製薬株式会社は、ジェイゾロフト[®]錠 25 mg およびジェイゾロフト[®]錠 50 mg のジェネリック医薬品として、セルトラリン錠 25 mg 「タカタ」およびセルトラリン錠 50 mg 「タカタ」を開発した。

セルトラリン錠 50 mg 「タカタ」については、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」^{2)~5)} (以下、ガイドラインという) に従い、ジェイゾロフト[®]錠 50 mg との生物学的同等性を評価した。セルトラリン錠 25 mg 「タカタ」については、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」^{3)~6)} (以下、含量違いのガイドラインという) に従い、セルトラリン錠 50 mg 「タカタ」を標準製剤として、溶出試験により生物学的同等性を確認した。

I. セルトラリン錠 50 mg 「タカタ」の生物学的同等性試験

1. 試験方法

1) 製 剤

試験薬は表 1 のものを用いた。試験製剤は実生産ロットの 1/10 以上の製造スケールで製造された。

なお、ガイドラインに従い選択した pH 6.8 (溶出試験第 2 液) の溶出試験液で、ジェイゾロフト[®]錠 50 mg の 3 ロットについて溶出試験 (パドル法, 50 rpm, 各ロット n = 6) を行い、中間の溶出性を示したロットを標準製剤とした。

試験製剤および標準製剤について、pH 1.2 (溶出試験第 1 液, 50 rpm), pH 5.0 (pH 5.0 の薄めた McIlvaine の緩衝液, 50 rpm), pH 6.8 (溶出試験第 2 液, 50 および 100 rpm) および水 (75 rpm) を試験液とした溶出試験 (パドル法, 各条件 n = 12) を実施した。なお、水については、パドル法 50 rpm で実施したところ、ベッセルの底部に製剤の崩壊物が堆積していたため、ガイドラインに従いパドル法 75 rpm で評価した。この結果は図 1 に示すとおりであり、pH 6.8 (溶出試験第 2 液, 100 rpm) でガイドラインに示された基準に適合せず、両製剤の溶出挙動は類似しているとは判定できなかった。

2) 治験計画

本治験は、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」、当該省令の一部を改正する省令および関連通知 (GCP 省令) を遵守し、医療法人社団成守会 成守会クリニックの治験審査委員会の承認を得た治験実施計画書に従って実施した。

3) 被 験 者

投与前 4 週間以内に事前健診を実施し、治験責任医師または治験分担医師が適当と判断した健康成人男子志願者を被験者とした。なお、被験者には事前に治験の目的、方法、予測される不利益、その他治験に必要な事項について説明文書に基づき十分な説明を行い、全員から本人の自由意思に基づき、文書による治験参加の同意を得た。

4) 投与方法および投与量

被験者 20 名を 1 群 10 名の 2 群に無作為に分け、各々試験製剤と標準製剤をラテン方格に割り付け

表 1 治験薬 (50 mg 錠)

項 目	試験製剤	標準製剤
製 剤 名	セルトラリン錠 50 mg 「タカタ」	ジェイゾロフト [®] 錠 50 mg
製 造 会 社	高田製薬株式会社	ファイザー株式会社
表 示 量	1 錠中塩酸セルトラリン 56 mg (セルトラリンとして 50 mg) を含有する	
ロット番号	ST2T04	13BC111

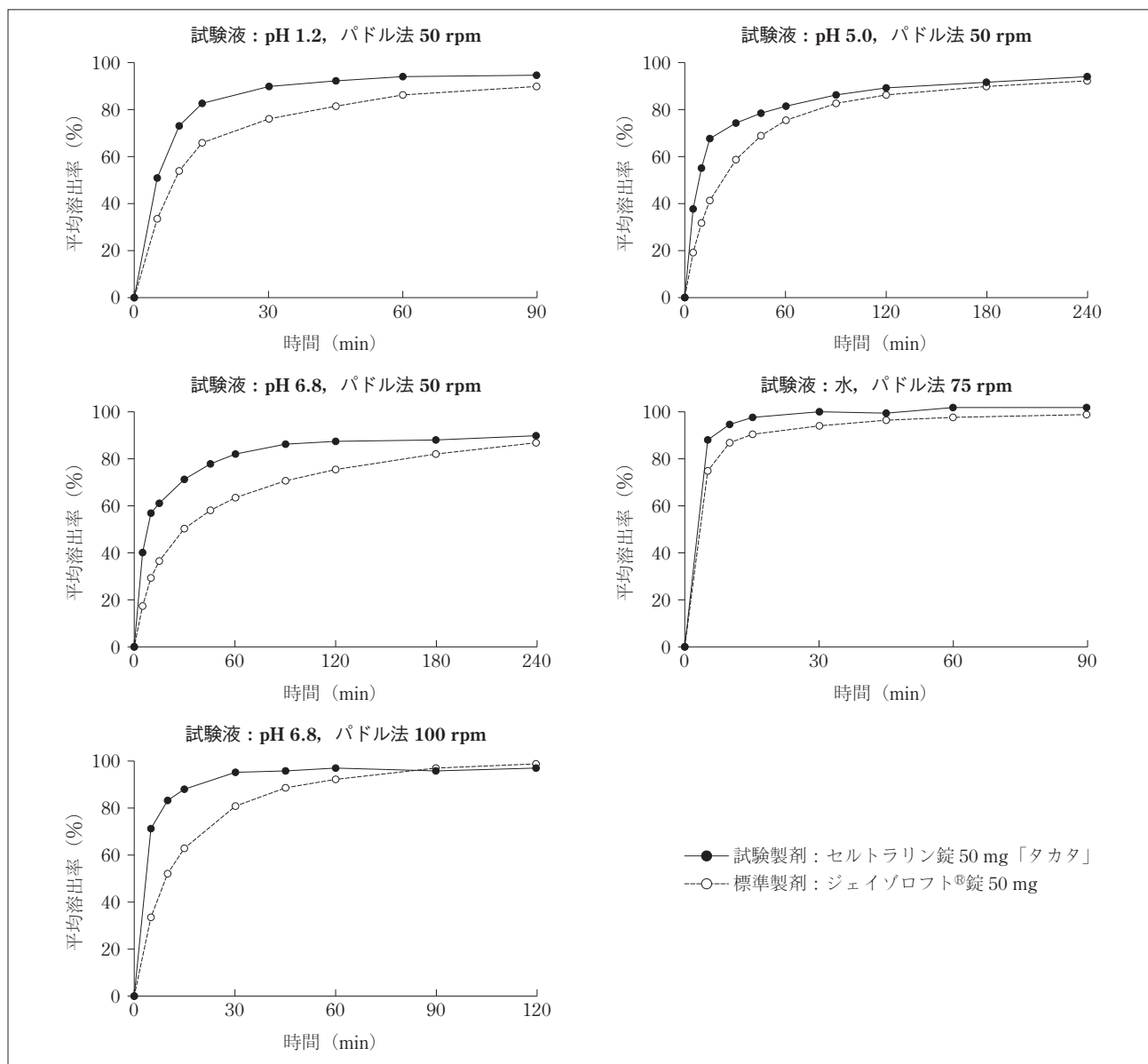


図1 溶出試験における平均溶出曲線 (各条件 n = 12) <50 mg 錠>

表2 割り付け <50 mg 錠>

群	被験者数	第I期	休薬期間	第II期
1	10名	標準製剤	14日間	試験製剤
2	10名	試験製剤		標準製剤

た。なお、休薬期間は初回投与後14日間とした(表2)。

製剤の投与は2剤2期のクロスオーバー法による絶食下单経口投与とし、投与前日の夕食後から10時間以上絶食させた翌朝の空腹時、試験製剤または標準製剤1錠〔塩酸セルトラリン56mg(セルトラリンとして50mg)：先発医薬品の1投与単

位〕を水150mLとともに経口投与した。なお、投与後4時間までは絶食とした。

5) 被験者の管理

被験者は投与日の前日(入院日)の17時から投与後72時間の検査終了時まで入院とし、治験責任医師または治験分担医師の管理下においた。入院期間中は、指定されたもの以外の飲食物の摂取を禁止

表3 治験スケジュール〈50 mg 錠〉

	時刻	経過時間 (hr)	薬剤投与	食事	観察・検査項目					
					自覚症状 他覚所見	診察	血圧 脈拍数 体温	心電図	臨床検査用 採血・採尿	薬物濃度 測定用採血
入院日	～17:00	－16 (入院)								
	19:00	－14		○						
1日目	投与前				随 時 観 察	○	○	○	○	○
	9:00	0	○							○
	11:00	2								○
	12:00	3								○
	13:00	4		○						○
	14:00	5								○
	15:00	6								○
	16:00	7								○
	17:00	8				○	○	○		○
	19:00	10		○						○
	21:00	12								○
2日目	9:00	24		○	○	○			○	
	13:00	28		○						
	19:00	34		○						
	21:00	36							○	
3日目	9:00	48		○	○	○			○	
	13:00	52		○						
	19:00	58		○						
4日目 (退院)	9:00	72			○	○	○	○	○	

し、第Ⅰ期、第Ⅱ期は同一献立とした。治験の実施中、治験責任医師は被験者の安全に対して十分な監視体制をとり、自覚症状・他覚所見とあわせて治験の進行の是非を確認し、有害事象が発現した場合には治験責任医師または治験分担医師が被験者に適切な処置を施すこととした。

6) 臨床観察および検査項目

第Ⅰ期、第Ⅱ期ともに、治験スケジュール (表3) に従い医師の診察、生理学的検査および臨床検査を実施した。また、治験実施期間中に発現した自覚症状および他覚所見については、適宜治験責任医師または治験分担医師が確認することとした。

(1) 診 察

問診, 聴診, 触診等

(2) 生理学的検査

血圧 (臥位), 脈拍数 (臥位), 体温 (腋窩), 安静時 12 誘導心電図

(3) 臨床検査

① 血液学的検査

白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット値, 血小板数, 白血球分画 (Neutro, Eosino, Baso, Mono, Lymp)

② 血液生化学的検査

総蛋白量, 総ビリルビン, AST (GOT), ALT (GPT), AL-P, LDH, γ -GTP, CK (CPK), 総コレステロール, 中性脂肪, 尿酸, BUN, クレアチニン, ナトリウム, カリウム, クロール, 血糖

③ 尿 検 査

蛋白定性, 糖定性, ウロビリノーゲン定性, 潜血反応

7) 採血時間および採血方法

文献¹⁾を参考とし, 投与前, 投与後2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 24, 36, 48および72時間の計14回, ヘパリンナトリウム加真空採血管を用い, 前腕静脈からそれぞれ5 mLの血液を採取した。採取した血液は速やかに4°C, 毎分3000回転で10分間遠心分離して血漿を分取し, 得られた血漿を分析時まで-20°C以下で凍結保存した。

8) 血漿中濃度の測定

血漿中の未変化体濃度はLC/MS/MS法により測定した。本測定法の定量範囲は0.2~50 ng/mLであり, 分析法バリデーションの結果, 「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン」⁷⁾のいずれの項目(選択性, 検量線, 真度および精度, 安定性等)においても良好な結果が得られた。

9) 生物学的同等性の評価

ガイドラインに従い, 以下のとおり評価した。解析はBESTS(株式会社CACエクシケア製)を用いて実施し, 定量下限(0.2 ng/mL)未満の測定値は「0」とした。

(1) パラメータ

AUC_tおよびC_{max}を生物学的同等性の評価パラメータ, T_{max}, AUC_∞, MRTおよびk_{el}を参考パラメータとし, 別にt_{1/2}を求めた。

(2) 分散分析

AUC_∞, MRTおよびk_{el}については対数変換データ, T_{max}については未変換データにつき, 2×2ラテン方格法による分散分析を行った。

(3) 生物学的同等性の判定

試験製剤と標準製剤のAUC_tおよびC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間(非対称, 最短区間)が, log 0.80~log 1.25の範囲にあるとき, 試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判定することとした。

2. 試験結果

1) 被 験 者

中止・脱落した被験者はなく, 全被験者(20名)を生物学的同等性および安全性の評価対象とした。なお, 被験者20名の年齢は21~36歳, 体重は

48.7~72.4kg, BMIは18.6~23.6であった。

2) 薬物動態

試験製剤および標準製剤経口投与後の各被験者の血漿中未変化体濃度の推移を図2に, 平均血漿中未変化体濃度の推移を図3に, 薬物動態パラメータを表4にそれぞれ示した。

試験製剤および標準製剤投与後の薬物動態パラメータ(平均値±SD)は, AUC_tが302.79±156.45および296.31±148.45 ng・hr/mL, C_{max}が11.46±5.05および10.76±4.53 ng/mLであった。

3) 生物学的同等性の評価

評価パラメータ(AUC_t, C_{max})の平均値の差と平均値の差の90%信頼区間を表5に, 参考パラメータ(T_{max}, AUC_∞, MRT, k_{el})の分散分析における製剤間の検定結果を表6にそれぞれ示した。

評価パラメータの対数値の平均値の差の90%信頼区間を求めた結果, AUC_tがlog 0.9613~log 1.0678, C_{max}がlog 0.9855~log 1.1432と, いずれも生物学的同等の許容域であるlog 0.80~log 1.25の範囲にあり, 生物学的に同等と判断された。また, 参考パラメータの分散分析の結果, いずれのパラメータも製剤間に有意差(p<0.05)は認められなかった。

以上のとおり, 試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判断された。

4) 安 全 性

治験薬が投与された被験者20名を安全性の評価対象とした。被験者20名において有害事象の発現は認められなかった。なお, 臨床検査値については, 基準値から逸脱した被験者が散見されたものの, いずれも生理的変動または被験者固有の変動の範囲内と考えられ, 臨床問題となる所見は認められなかった。

以上のことから, 安全性について問題はないと判断した。

II. セルトラリン錠 25 mg「タカタ」の生物学的同等性試験

1. 試験方法

試験製剤は表7のものを用いた。試験製剤は実生産ロットの1/10以上の製造スケールで製造された。セルトラリン錠25 mg「タカタ」は, セルトラリン錠50 mg「タカタ」と有効成分の含量が異なる

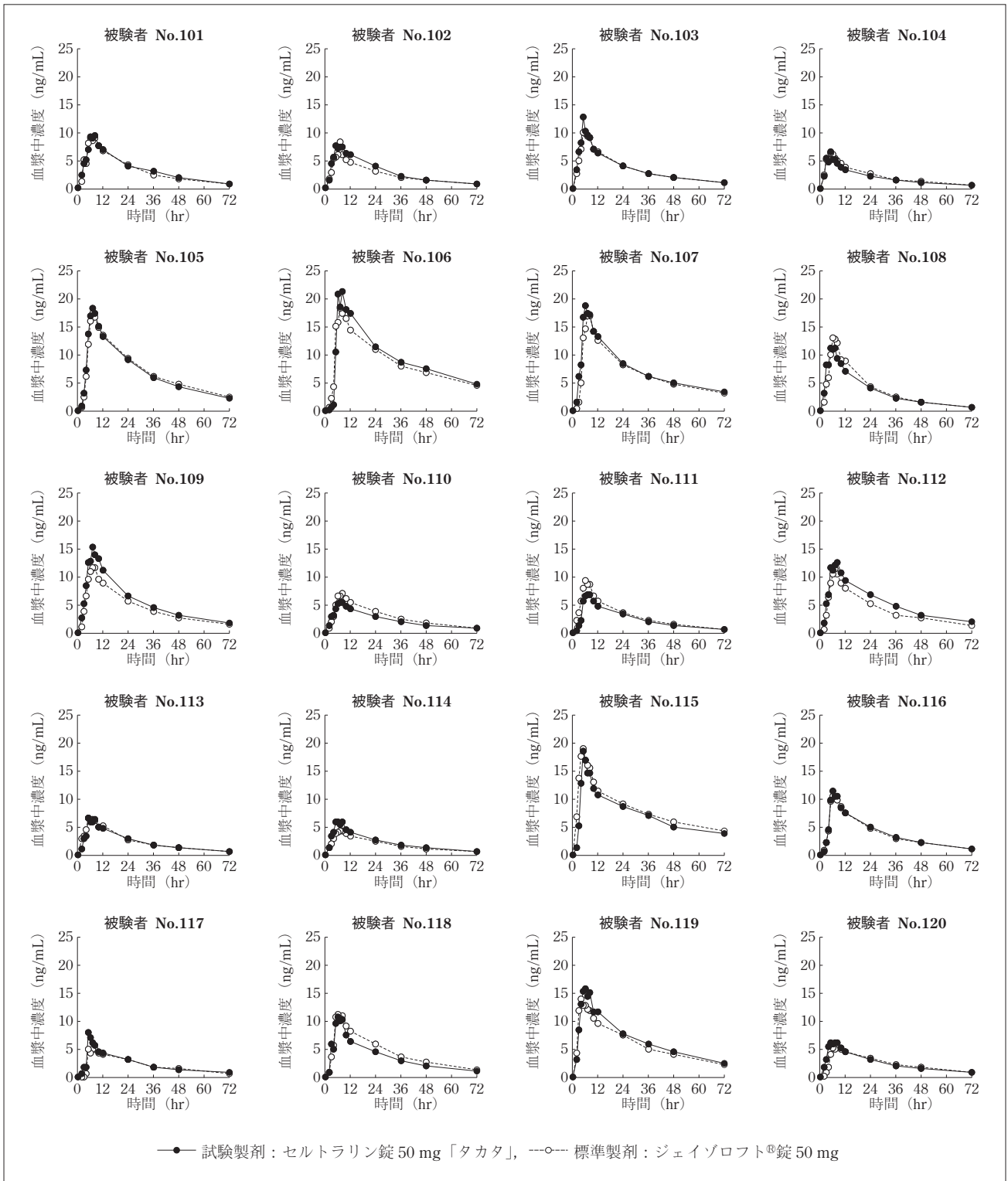


図2 各被験者の血漿中未変化体濃度の推移 (50 mg 錠)

製剤として開発されたことから、ジェイゾロフト®錠 50 mg と生物学的同等性が確認されたセルトラリン錠 50 mg 「タカタ」を標準製剤として、含量違いのガイドラインに従い、pH 1.2 (溶出試験第1液)、pH 5.0 (pH 5.0 の薄めた McIlvaine の緩衝

液)、pH 6.8 (溶出試験第2液) および水で溶出試験 (パドル法, 50 rpm または 100 rpm, 各条件 n = 12) を実施した。溶出試験の結果、溶出挙動が同等性の判定基準を満たすとき、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等とみなすこととした。

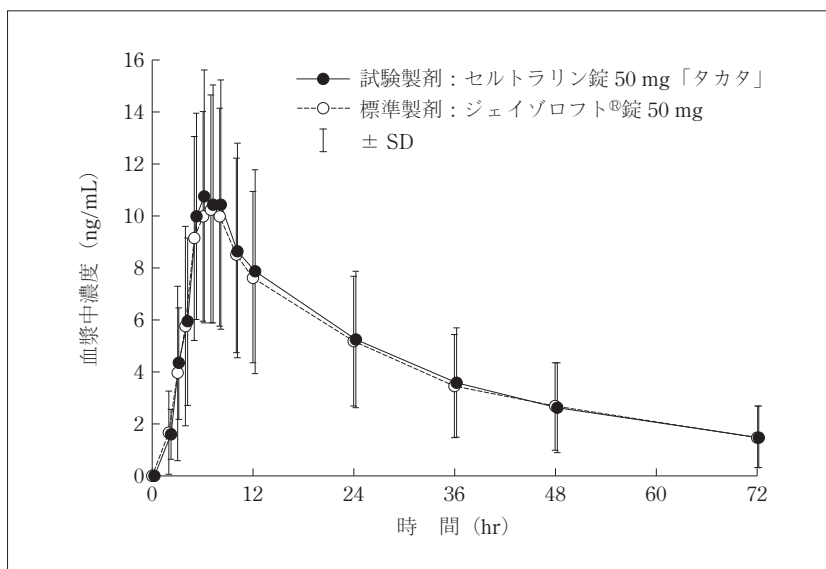


図3 試験製剤および標準製剤投与後の平均血漿中未変化体濃度の推移 (n = 20) <50 mg 錠>

表4 薬物動態パラメータ <50 mg 錠>

パラメータ (単位)	試験製剤	標準製剤
AUC _t (ng・hr/mL)	302.79 ± 156.45	296.31 ± 148.45
C _{max} (ng/mL)	11.46 ± 5.05	10.76 ± 4.53
T _{max} (hr)	6.30 ± 1.22	6.55 ± 1.28
AUC _∞ (ng・hr/mL)	367.93 ± 221.64	363.99 ± 219.31
MRT (hr)	25.022 ± 1.942	25.372 ± 2.148
k _{el} (hr ⁻¹)	0.0273 ± 0.0056	0.0270 ± 0.0057
t _{1/2} (hr)	26.59 ± 6.14	26.96 ± 6.69

平均値 ± SD (n = 20)

表5 評価パラメータの平均値の差と平均値の差の90%信頼区間 <50 mg 錠>

パラメータ	AUC _t (対数変換)	C _{max} (対数変換)
平均値の差	log 1.0132	log 1.0614
平均値の差の90%信頼区間	下側限界値 log 0.9613 上側限界値 log 1.0678	log 0.9855 log 1.1432

表6 参考パラメータの分散分析における製剤間の検定結果 <50 mg 錠>

パラメータ	T _{max} (未変換)	AUC _∞ (対数変換)	MRT (対数変換)	k _{el} (対数変換)
p 値	0.4017	0.8180	0.1542	0.7042

表7 試験製剤〈25 mg錠〉

項目	25 mg錠
製剤名	セルトラリン錠 25 mg「タカタ」
製造会社	高田製薬株式会社
表示量	1錠中塩酸セルトラリン 28 mg (セルトラリンとして 25 mg) を含有する
ロット番号	ST1T01

標準製剤は表1に示したセルトラリン錠 50 mg「タカタ」とした。

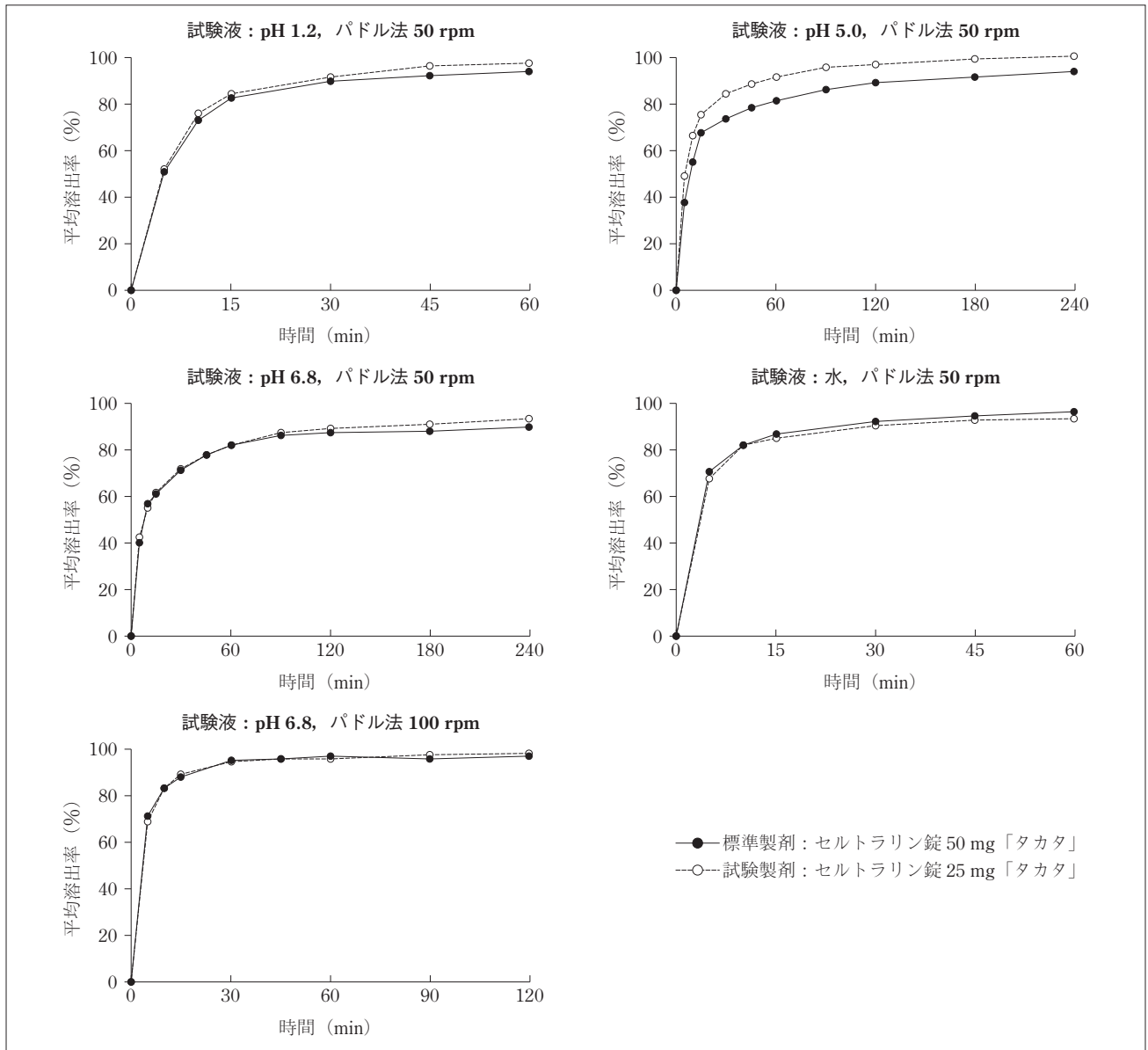


図4 溶出試験における平均溶出曲線 (各条件 n = 12) 〈25 mg錠〉

2. 試験結果

セルトラリン錠 25 mg「タカタ」およびセルトラリン錠 50 mg「タカタ」の溶出試験の平均溶出曲線を図4に、各製剤の平均溶出率の結果を表8に、

最終判定時間における試験製剤の個々の溶出率の結果を表9にそれぞれ示した。含量違いのガイドラインより求めた各試験条件における判定時間と判定基準は、pH 1.2 (50 rpm) が判定時間 15分で判定基

表8 試験製剤と標準製剤の平均溶出率 (各条件 n = 12) <25 mg 錠>

条 件	パドル法 50 rpm					パドル法 100 rpm	
	pH 1.2	pH 5.0		pH 6.8		水	pH 6.8
判定時間 (min)	15	15	90	15	90	15	15
標準製剤 (50 mg 錠) の平均溶出率 (%)	82.4	67.8	85.9	60.9	85.8	86.7	87.9
試験製剤 (25 mg 錠) の平均溶出率 (%)	84.1	75.2	95.9	61.4	87.0	85.0	89.0
判定基準	b	b		b		a	a
溶出の同等性の判定	適 合	適 合		適 合		適 合	適 合

a : 試験製剤が 15 分以内に平均 85 % 以上溶出するか, 又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にある。

b : 試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にあるか, 又は f_2 関数の値は 50 以上である。

表9 最終判定時間の試験製剤の個々の溶出率 (各条件 n = 12) <25 mg 錠>

条 件	パドル法 50 rpm				パドル法 100 rpm	
	pH 1.2	pH 5.0	pH 6.8	水	pH 6.8	
最終判定時間 (min)	15	90	90	15	15	
試験製剤 (25 mg 錠) の平均溶出率 (%)	84.1	95.9	87.0	85.0	89.0	
最終判定時間の試験製剤 の個々の溶出率 (%)	最大値 (%)	93.4	100.8	92.1	88.3	91.0
	最小値 (%)	75.4	93.1	82.1	80.2	86.9
判定基準 (試験製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えた個数)	a (0)	a (0)	a (0)	a (0)	a (0)	
溶出の同等性の判定	適 合	適 合	適 合	適 合	適 合	

a : 試験製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で, $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがない。

準「平均溶出率：試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にあるか, 又は f_2 関数の値は 50 以上である。個々の溶出率：試験製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で, $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがない。」, pH 5.0 (50 rpm) および pH 6.8 (50 rpm) が判定時間 15 および 90 分で判定基準「平均溶出率：試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にあるか, 又は f_2 関数の値は 50 以上である。個々の溶出率：試験製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で, $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがない。」, 水 (50 rpm) および pH 6.8 (100 rpm) が判定時間 15 分で判定基準「平均溶出率：試験製剤が 15 分以内に平均 85% 以上溶出するか, 又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にある。個々の溶出率：試験製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で, $\pm 25\%$

の範囲を超えるものがない。」となった。

セルトラリン錠 25 mg 「タカタ」の溶出試験の結果, 平均溶出率については, 判定時間における試験製剤と標準製剤の平均溶出率の差がすべての試験条件で含量違いのガイドラインの判定基準に適合していることを確認した。また, 最終判定時間における試験製剤の個々の溶出率については, すべての試験条件で含量違いのガイドラインの判定基準に適合していることを確認した。よって, 試験製剤と標準製剤の溶出挙動は同等と判断された。

以上のとおり溶出挙動が同等と判断されたことから, セルトラリン錠 25 mg 「タカタ」は, セルトラリン錠 50 mg 「タカタ」と生物学的に同等であるとみなされた。

Ⅲ. 考 察

セルトラリン錠 50 mg 「タカタ」については, ガイドラインに従い, ジェイゾロフト[®]錠 50 mg を標

準製剤として、生物学的同等性試験を実施した。この結果、血漿中未変化体濃度推移が十分に確認できたことから投与量に対する定量範囲の設定は適切であったと考えられた。採血ポイント、休薬期間についても、ガイドラインの基準を十分に満たしていたことから、試験デザインについては妥当であったと判断した。

評価パラメータである AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間を求めた結果、いずれも生物学的同等の許容域である $\log 0.80 \sim \log 1.25$ の範囲にあった。よって、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判断された。

安全性については、生物学的同等性試験の実施中に有害事象の発現は認められなかったことから、問題は無いと判断した。

セルトラリン錠 25 mg 「タカタ」については、含量違いのガイドラインに従い、ジェイゾロフト[®]錠 50 mg と生物学的同等性が確認されたセルトラリン錠 50 mg 「タカタ」を標準製剤として溶出試験により生物学的同等性を確認した。この結果、溶出挙動は同等と判断された。

以上より、セルトラリン錠 25 mg 「タカタ」およびセルトラリン錠 50 mg 「タカタ」は、先発医薬品であるジェイゾロフト[®]錠 25 mg およびジェイゾロフト[®]錠 50 mg と、臨床上的有効性および安全性に差はないと考えられた。

ま と め

高田製薬株式会社は、ジェイゾロフト[®]錠 25 mg およびジェイゾロフト[®]錠 50 mg のジェネリック医薬品として、セルトラリン錠 25 mg 「タカタ」およびセルトラリン錠 50 mg 「タカタ」を開発した。

ガイドラインに従い、ジェイゾロフト[®]錠 50 mg とセルトラリン錠 50 mg 「タカタ」の生物学的同等性を評価した結果、両製剤は生物学的に同等と判断された。また、含量違いのガイドラインに従い、セルトラリン錠 25 mg 「タカタ」とセルトラリン錠 50 mg 「タカタ」の生物学的同等性を評価した結果、溶出挙動は同等と判断された。

以上より、セルトラリン錠 25 mg 「タカタ」およびセルトラリン錠 50 mg 「タカタ」は、先発医薬品であるジェイゾロフト[®]錠 25 mg およびジェイゾロフト[®]錠 50 mg と、臨床上的有効性および安全性に差はないと考えられた。

参 考 文 献

- 1) ジェイゾロフト[®]錠 25 mg・50 mg・100 mg, ジェイゾロフト[®]OD錠 25 mg・50 mg・100 mg の医薬品インタビューフォーム: ファイザー株式会社, 2015年3月改訂 (第14版)
- 2) 平成9年12月22日付医薬審第487号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」
- 3) 平成13年5月31日付医薬審発第786号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」
- 4) 平成18年11月24日付薬食審査発第1124004号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」
- 5) 平成24年2月29日付薬食審査発0229第10号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」
- 6) 平成12年2月14日付医薬審第64号「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインについて」
- 7) 平成25年7月11日付薬食審査発0711第1号「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドラインについて」