

ポリコナゾール錠 50 mg 「タカタ」 および ポリコナゾール錠 200 mg 「タカタ」 の 生物学的同等性試験

沖 守¹⁾ 山内 将雄²⁾ 菊池 五美²⁾
吉田 寿一²⁾ 渋谷 麻実²⁾ 吉田 久男²⁾
尾崎 明芳²⁾

要 旨

高田製薬株式会社は、ブイフェンド[®]錠 50 mg およびブイフェンド[®]錠 200 mg (ファイザー株式会社製) のジェネリック医薬品として、ポリコナゾール錠 50 mg 「タカタ」 およびポリコナゾール錠 200 mg 「タカタ」を開発した。

ポリコナゾール錠 200 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、先発医薬品であるブイフェンド[®]錠 200 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 24 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 5.8848 ± 2.4548 および $5.8445 \pm 2.2144 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、 C_{\max} が 1.4079 ± 0.5425 および $1.5180 \pm 0.5712 \mu\text{g/mL}$ 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 $\log 0.9300 \sim \log 1.0535$ 、 C_{\max} が $\log 0.8248 \sim \log 1.0335$ 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。

ポリコナゾール錠 50 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、ブイフェンド[®]錠 200 mg との生物学的同等性が確認されたポリコナゾール錠 200 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、ポリコナゾール錠 50 mg 「タカタ」とポリコナゾール錠 200 mg 「タカタ」は生物学的に同等とみなされた。

以上のとおり、ポリコナゾール錠 50 mg 「タカタ」およびポリコナゾール錠 200 mg 「タカタ」は、先発医薬品であるブイフェンド[®]錠 50 mg およびブイフェンド[®]錠 200 mg と、臨床上の有効性および安全性に差はないと考えられた。

Key words : Voriconazole, bioequivalence, plasma concentration

はじめに

ポリコナゾールは英国ファイザー社サンドイッチ研究所で創薬されたアゾール系の深在性真菌症治療薬である。ポリコナゾールは真菌細胞において、膜成分のエルゴステロールの生合成に必須な酵素である真菌チトクロム P450 依存 14- α -ステロールデメチラーゼを阻害することにより抗真菌作用を示す。臨床試験成績からポリコナゾールはアスペルギルス症の治療での有効性が確認され、さらにカンジダ症、クリプトコックス症、フサリウム症、スケドスポリウム症に対する有効性も確認された¹⁾。

高田製薬株式会社は、ブイフェンド[®]錠 50 mg お

よびブイフェンド[®]錠 200 mg のジェネリック医薬品として、ポリコナゾール錠 50 mg 「タカタ」およびポリコナゾール錠 200 mg 「タカタ」を開発した。

ポリコナゾール錠 200 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、ブイフェンド[®]錠 200 mg との生物学的同等性を評価した。ポリコナゾール錠 50 mg 「タカタ」については、「含量が異なる経口固形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、ポリコナゾール錠 200 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。

表 1 治験薬 〈200 mg 錠〉

項目	試験製剤	標準製剤
製剤名	ポリコナゾール錠 200 mg 「タカタ」	ブイフェンド [®] 錠 200 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 錠中ポリコナゾール 200 mg を含有する	
ロット番号	VZ2T04	14BA101

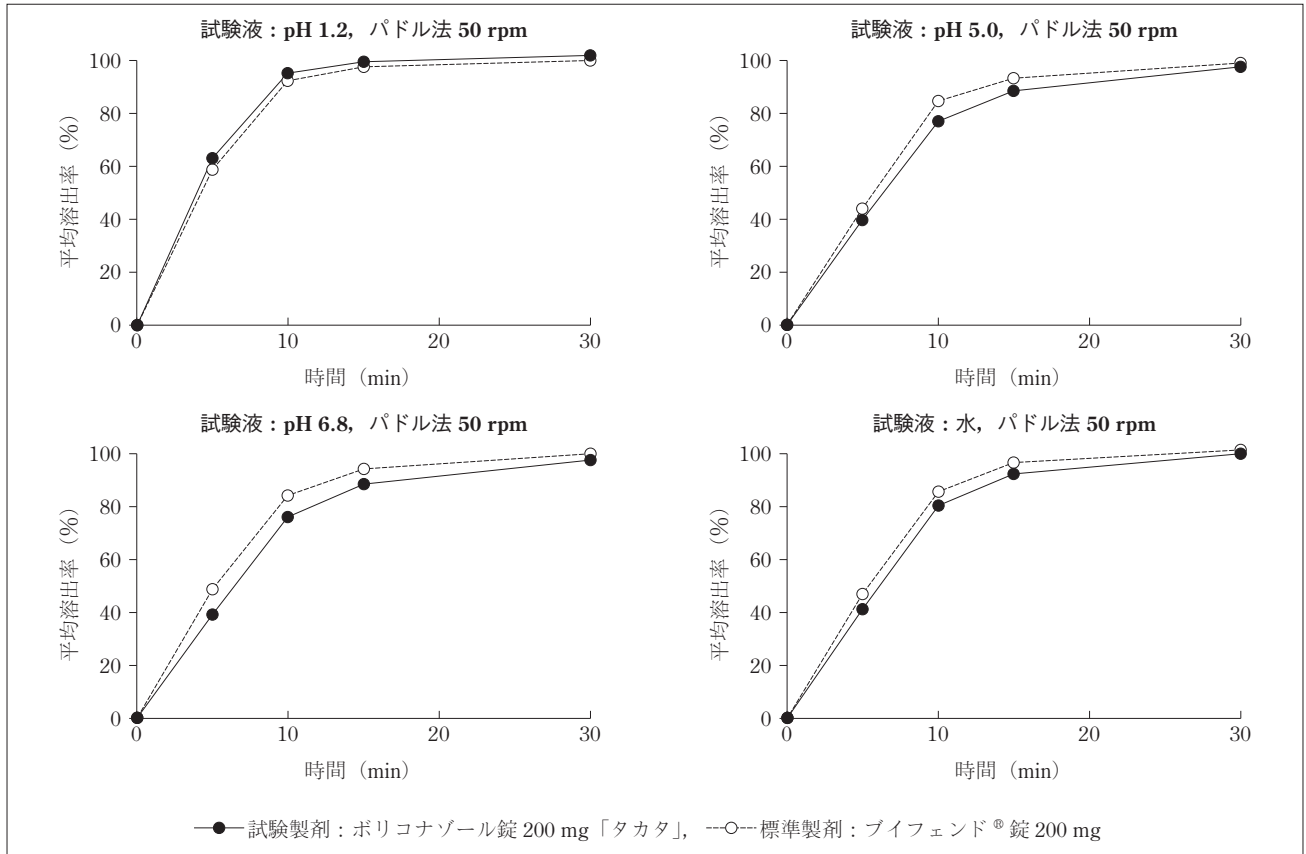


図 1 溶出試験における平均溶出曲線 (各条件 n = 12) 〈200 mg 錠〉

表2 割り付け (200 mg 錠)

群	被験者数	第I期	休薬期間	第II期
1	30名	標準製剤	10日間	試験製剤
2	30名	試験製剤		標準製剤

I. ポリコナゾール錠 200 mg 「タカタ」の 生物学的同等性試験

1. 試験方法

1) 製 剤

治験薬は表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、水を試験液として選定し、ブイフェンド®錠 200 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），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）および水を試験液とした溶出試験（パドル法，50 rpm，各条件 n=12）を実施した。この結果は図1に示すとおりであり，いずれの試験条件においても両製剤の溶出挙動は類似していると判定された。なお，すべての試験液において，15分以内に試験製剤，標準製剤ともに平均85%以上溶出したため，パドル法，100 rpm の試験についてはガイドラインに従い実施しなかった。

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，ポリコナゾールは遺伝的多型のある CYP2C19 によって代謝される¹⁾ことから，ガイドラインに従い，CYP2C19 の poor metabolizer (PM) は被験者から除外した。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60名を1群30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た。なお，休薬期間は初回投与後10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回経口投与とし，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（ポリコナゾール 200 mg：先発医薬品の1投与単位）を水150 mL 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24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

表3 治験スケジュール〈200 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					○	○	○	○	○
	9:00	0	○							○
	9:15	0.25								○
	9:30	0.5								○
	9:45	0.75								○
	10:00	1								○
	10:15	1.25								○
	10:30	1.5								○
	10:45	1.75								○
	11:00	2								○
	11:30	2.5								○
	12:00	3				○	○	○		○
	13:00	4		○						
	14:00	5								○
	17:00	8								○
19:00	10		○							
21:00	12								○	
2日目 (退院)	9:00	24				○	○	○	○	○

(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 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.5, 3, 5, 8, 12 および 24 時間の計 15 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 0.005 ~ 5 μ g/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

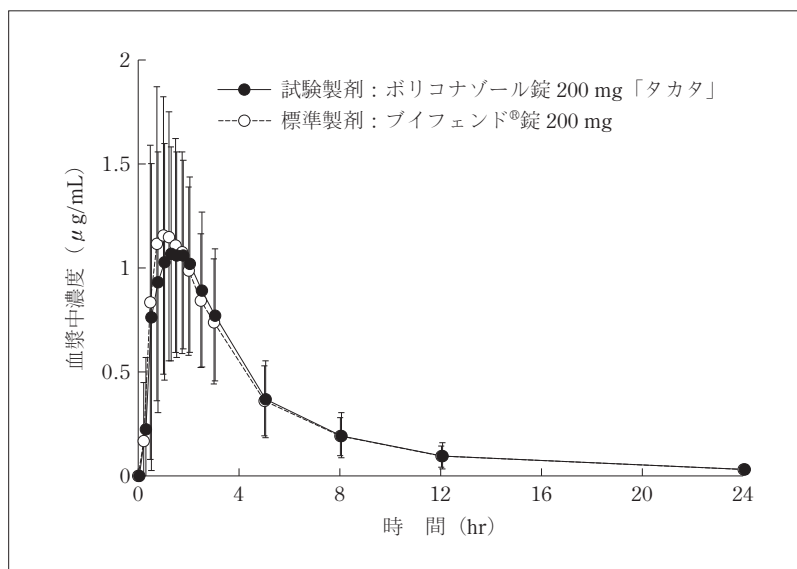


図2 試験製剤および標準製剤投与後の平均血漿中未変化体濃度の推移 (n = 60, 平均値 ± SD) <200 mg錠>

表4 薬物動態パラメータ <200 mg錠>

パラメータ (単位)	試験製剤	標準製剤
AUC _t (μg・hr/mL)	5.8848 ± 2.4548	5.8445 ± 2.2144
C _{max} (μg/mL)	1.4079 ± 0.5425	1.5180 ± 0.5712
T _{max} (hr)	1.52 ± 0.95	1.61 ± 1.17
AUC _∞ (μg・hr/mL)	6.1831 ± 2.7193	6.0979 ± 2.3591
MRT (hr)	5.012 ± 0.931	4.941 ± 1.021
k _{el} (hr ⁻¹)	0.1208 ± 0.0292	0.1227 ± 0.0311
t _{1/2} (hr)	6.01 ± 1.29	5.88 ± 1.05

平均値 ± SD (n = 60)

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 <200 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 0.9898	log 0.9233
平均値の差の 90%信頼区間	下側限界値 log 0.9300 上側限界値 log 1.0535	log 0.8248 log 1.0335

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 <200 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	0.6037	0.8455	0.5188	0.3235

表7 有害事象一覧〈200 mg錠〉

治験薬	被験者 No.	有害事象	程度	処置	転帰	治験薬との関連性
試験製剤	331	迷走神経反射	中等度 重篤でない	あり*	消失	関連なし
標準製剤	328	迷走神経反射	中等度 重篤でない	あり*	消失	関連なし

* : 臥位にて経過観察

(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 (0.005 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 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, $\log 0.80 \sim \log 1.25$ 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。

なお, ガイドラインで規定された溶出試験のすべての試験条件で試験製剤と標準製剤の溶出挙動が類似していると判定されていることから, 上記の判定に適合しない場合でも, 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が $\log 0.90 \sim \log 1.11$ の場合には, 両製剤は生物学的に同等と判定することとした。ただし, この判定基準を適用するにはガイドラインに規定された条件を満たした場合に限られる。

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 (60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60名の年齢は20～39歳, 体重は47.7～75.9 kg, BMIは18.6～24.7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平均血漿中未変化体濃度の推移を図2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 \pm SD) は, AUC_t が 5.8848 ± 2.4548 および $5.8445 \pm 2.2144 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$, C_{\max} が 1.4079 ± 0.5425 および $1.5180 \pm 0.5712 \mu\text{g}/\text{mL}$ 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 $\log 0.9300 \sim \log 1.0535$, C_{\max} が $\log 0.8248 \sim \log 1.0335$ と, 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60名を安全性の評価対象とした。試験製剤が投与された被験者60名中1名に1件, 標準製剤が投与された被験者60名中1名に1件の有害事象が認められた (表7)。有害事象はいずれも中等度の迷走神経反射であり, 臥位にて経過観察し当日中に消失を確認した。採血直後の発現であり, 治験薬との関連性は「関連なし」と

表8 試験製剤〈50 mg錠〉

項目	50 mg錠
製剤名	ポリコナゾール錠 50 mg 「タカタ」
製造会社	高田製薬株式会社
表示量	1錠中ポリコナゾール 50 mg を含有する
ロット番号	VZ1T01

標準製剤は表1に示したポリコナゾール錠 200 mg 「タカタ」とした。

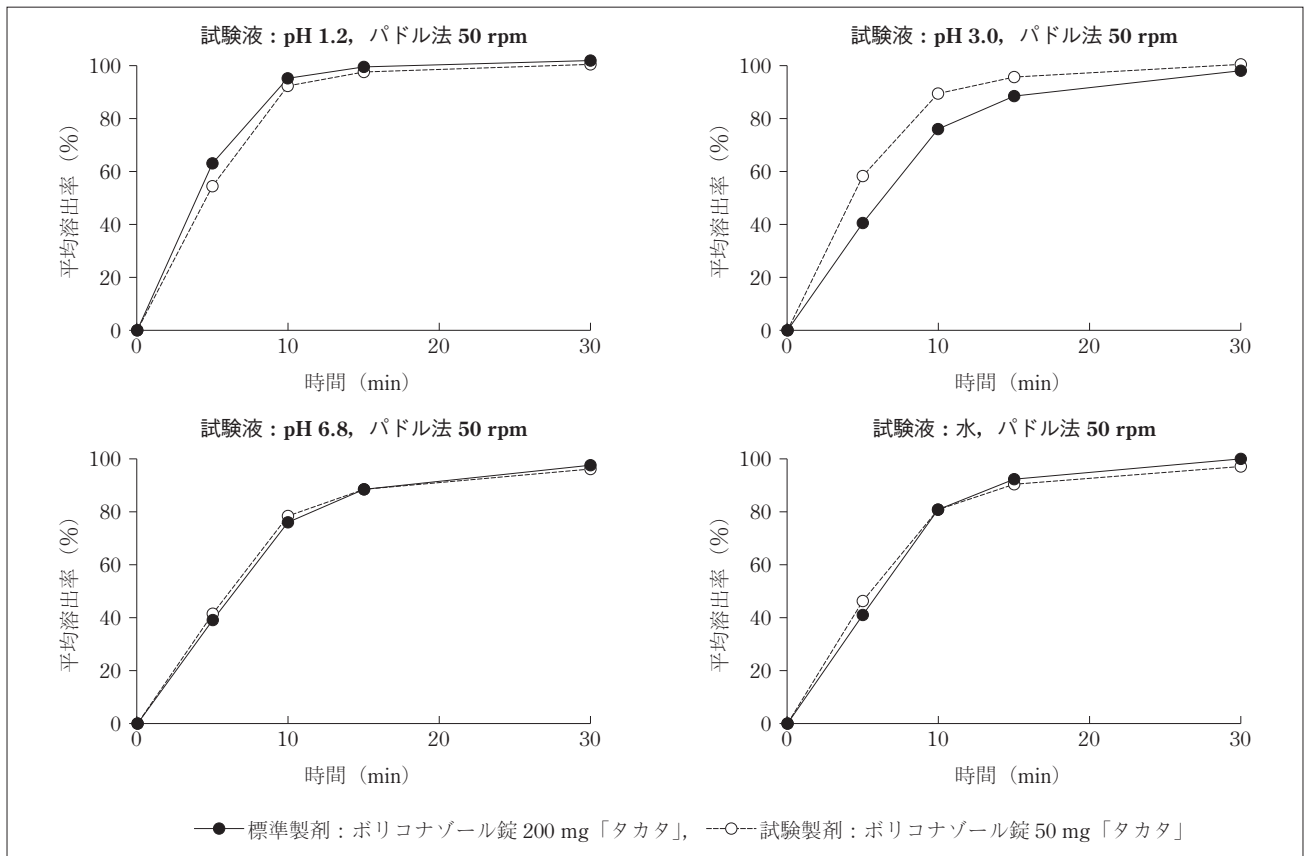


図3 溶出試験における平均溶出曲線 (各条件 n = 12) 〈50 mg錠〉

判断した。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、臨床上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. ポリコナゾール錠 50 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8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。ポリコナゾール錠 50 mg 「タカタ」は、ポリコナゾール錠 200 mg 「タカタ」と有効成分の含量が異なる製剤として開発されたことから、ブイフェンド®錠 200 mg と生物学的同等性が確認されたポリコナゾール錠 200 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 3.0 (pH 3.0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, 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。なお、すべての試験

表9 試験製剤と標準製剤の平均溶出率 (各条件 n = 12) <50 mg 錠>

条 件	パドル法 50 rpm			
	pH 1.2	pH 3.0	pH 6.8	水
試験液				
判定時間 (min)	15	15	15	15
標準製剤 (200 mg 錠) の平均溶出率 (%)	99.6	88.5	88.6	92.4
試験製剤 (50 mg 錠) の平均溶出率 (%)	97.7	95.8	88.4	90.3
判定基準	a	a	a	a
溶出の同等性の判定	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。

表10 最終判定時間の試験製剤の個々の溶出率 (各条件 n = 12) <50 mg 錠>

条 件		パドル法 50 rpm			
		pH 1.2	pH 3.0	pH 6.8	水
試験液					
最終判定時間 (min)		15	15	15	15
試験製剤 (50 mg 錠) の平均溶出率 (%)		97.7	95.8	88.4	90.3
最終判定時間の試験製剤 (50 mg 錠) の個々の溶出率 (%)	最大値 (%)	101.0	98.9	94.2	94.4
	最小値 (%)	91.5	91.2	83.9	85.8
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)
溶出の同等性の判定		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。

液において, 15分以内に試験製剤, 標準製剤ともに平均85%以上溶出したため, パドル法, 100 rpmの試験については実施しなかった。

2. 試験結果

ポリコナゾール錠50 mg「タカタ」およびポリコナゾール錠200 mg「タカタ」の溶出試験の平均溶出曲線を図3に, 各製剤の平均溶出率の結果を表9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10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, すべての試験条件において, 判定時間が15分, 判定基準が「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。

ポリコナゾール錠50 mg「タカタ」の溶出試験の

結果, 平均溶出率については, 判定時間である15分における試験製剤と標準製剤の平均溶出率が, 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, 最終判定時間である15分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試験製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ を超えるものはなく, 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, ポリコナゾール錠50 mg「タカタ」は, ポリコナゾール錠200 mg「タカタ」と生物学的に同等であるとみなされた。

III. 考 察

ポリコナゾール錠200 mg「タカタ」については, ガイドラインに従い, ブイフェンド[®]錠200 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、試験製剤が投与された被験者60名中1名に1件、標準製剤が投与された被験者60名中1名に1件の有害事象が認められた。いずれも迷走神経反射であり、治験薬との関連性は「関連なし」と判断した。当日中に消失を確認したことから、安全性については問題ないと判断した。

ポリコナゾール錠 50 mg 「タカタ」については、含量違いのガイドラインに従い、ブイフェンド[®]錠 200 mg と生物学的同等性が確認されたポリコナゾール錠 200 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、ポリコナゾール錠 50 mg 「タカタ」およびポリコナゾール錠 200 mg 「タカタ」は、先発医薬品であるブイフェンド[®]錠 50 mg およびブイフェンド[®]錠 200 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、ブイフェンド[®]錠 50 mg およびブイフェンド[®]錠 200 mg のジェネリック医薬品として、ポリコナゾール錠 50 mg 「タカタ」およ

びポリコナゾール錠 200 mg 「タカタ」を開発した。

ガイドラインに従い、ブイフェンド[®]錠 200 mg とポリコナゾール錠 200 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、ポリコナゾール錠 50 mg 「タカタ」とポリコナゾール錠 200 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、ポリコナゾール錠 50 mg 「タカタ」およびポリコナゾール錠 200 mg 「タカタ」は、先発医薬品であるブイフェンド[®]錠 50 mg およびブイフェンド[®]錠 200 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) ブイフェンド[®]錠 50 mg・200 mg, ブイフェンド[®]200 mg 静注用, ブイフェンド[®]ドライシロップ 2800 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8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」