

カンデサルタン錠 4 mg, 8 mg および 12 mg 「日医工」の 健康成人における生物学的同等性試験

小松崎 徹也¹⁾ 神谷 有久理²⁾ 星野 真人³⁾
種 絵 梨 子⁴⁾ 遠山 拓也⁴⁾ 伊藤 誠⁴⁾
安部 梨沙⁴⁾

Bioequivalence study of
CANDESARTAN TABLETS 4 mg, 8 mg and 12 mg 「NICHIIKO」
in healthy adults

Tetsuya Komatsuzaki (*Tsukuba International Clinical Pharmacology Clinic*),
Uguri Kamiya (*Kitashinyokohama internal medicine Clinic*),
Masato Hoshino (*Yokosuka Kyosai Hospital*) et al.

はじめに

カンデサルタン シレキセチルは、生体内で速やかに加水分解されて活性代謝物カンデサルタンとな

る。活性代謝物カンデサルタンは、アンジオテンシンⅡタイプ1受容体に高い親和性を有し、選択的に結合することで、昇圧因子として作用するアンジオテンシンⅡ（以下、「ATⅡ」と略す）と拮抗して

表1 治験薬

製 剤	4 mg 製剤		8 mg 製剤		12 mg 製剤	
	試験製剤	標準製剤	試験製剤	標準製剤	試験製剤	標準製剤
販 売 名	カンデサルタン錠 4 mg 「日医工」	プロプレス [®] 錠 4	カンデサルタン錠 8 mg 「日医工」	プロプレス [®] 錠 8	カンデサルタン錠 12 mg 「日医工」	プロプレス [®] 錠 12
ロット番号	CAN4T-3	OJ964	CAN8T-8	OJ186	CAN12T-13	OG374
製 造	日医工株式会社	武田薬品工業 株式会社	日医工株式会社	武田薬品工業 株式会社	日医工株式会社	武田薬品工業 株式会社
成分・含量	1錠中にカンデサルタン シレキセチル 4 mg 含有		1錠中にカンデサルタン シレキセチル 8 mg 含有		1錠中にカンデサルタン シレキセチル 12 mg 含有	

1) 医療法人社団薬善会 つくば国際臨床薬理クリニック 2) 医療法人社団快晴会 北新横浜内科クリニック
3) 国家公務員共済組合連合会 横須賀共済病院分院 4) 日医工株式会社 開発・企画本部

Key words : カンデサルタン, 健康成人男性, 生物学的同等性試験

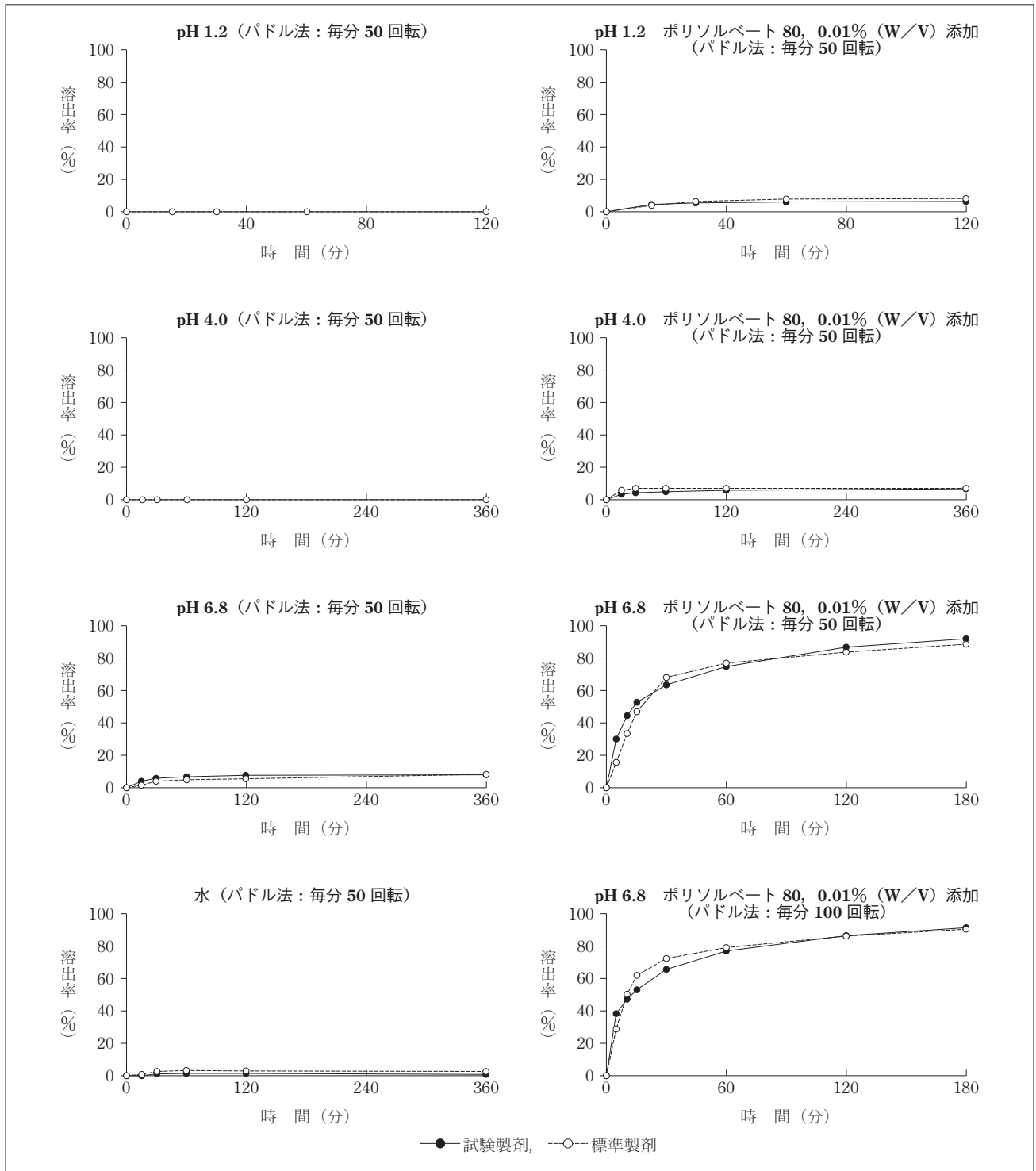


図1 4 mg 製剤 溶出試験結果

降圧作用を示す AT II 受容体拮抗薬であり、高血圧症、腎実質性高血圧症ならびにアンジオテンシン変換酵素阻害剤の投与が適切でない慢性心不全（軽症～中等症）の治療に用いられている。

日医工(株)が開発したカンデサルタン錠 4 mg 「日医工」(1錠中にカンデサルタン シレキセチル 4 mg

含有)、カンデサルタン錠 8 mg 「日医工」(1錠中にカンデサルタン シレキセチル 8 mg 含有) およびカンデサルタン錠 12 mg 「日医工」(1錠中にカンデサルタン シレキセチル 12 mg 含有) (以下、「試験製剤」と略す) は、先発医薬品であるプロプレス®錠 4 (1錠中にカンデサルタン シレキセチル 4

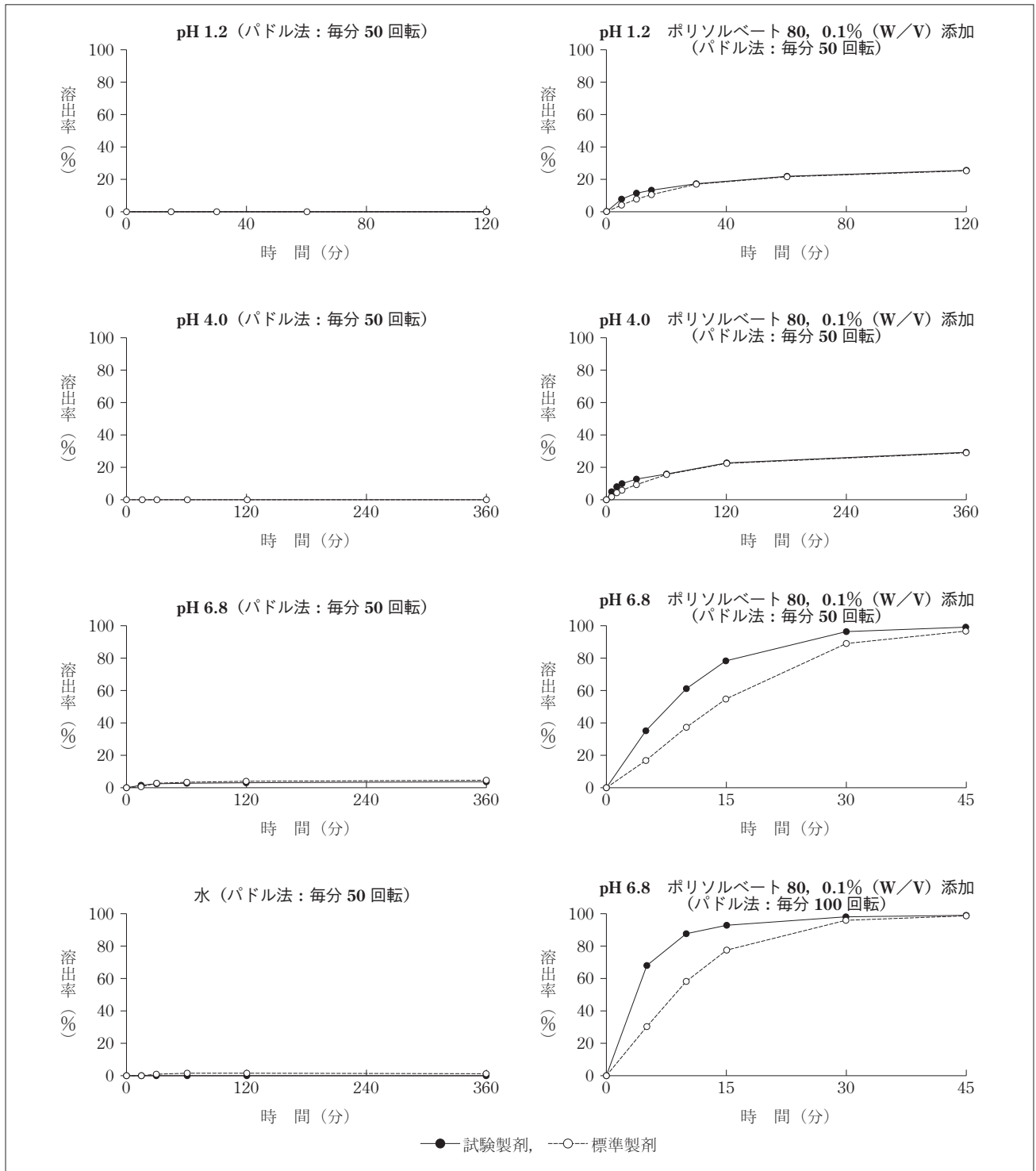


図2 8 mg 製剤 溶出試験結果

mg 含有), プロプレス[®]錠 8 (1 錠中にカンデサルタン シレキセチル 8 mg 含有) およびプロプレス[®]錠 12 (1 錠中にカンデサルタン シレキセチル 12 mg 含有) (以下, 「標準製剤」と略す) とそれぞれ同一有効成分を同量含有する同一剤形の製剤である。

今回, カンデサルタン錠 4 mg 「日医工」とプロプレス[®]錠 4 (以下, 「4 mg 製剤」と略す), カンデサルタン錠 8 mg 「日医工」とプロプレス[®]錠 8 (以下, 「8 mg 製剤」と略す) およびカンデサルタン錠 12 mg 「日医工」とプロプレス[®]錠 12 (以下, 「12 mg 製剤」と略す) の生物学的同等性を検証するた

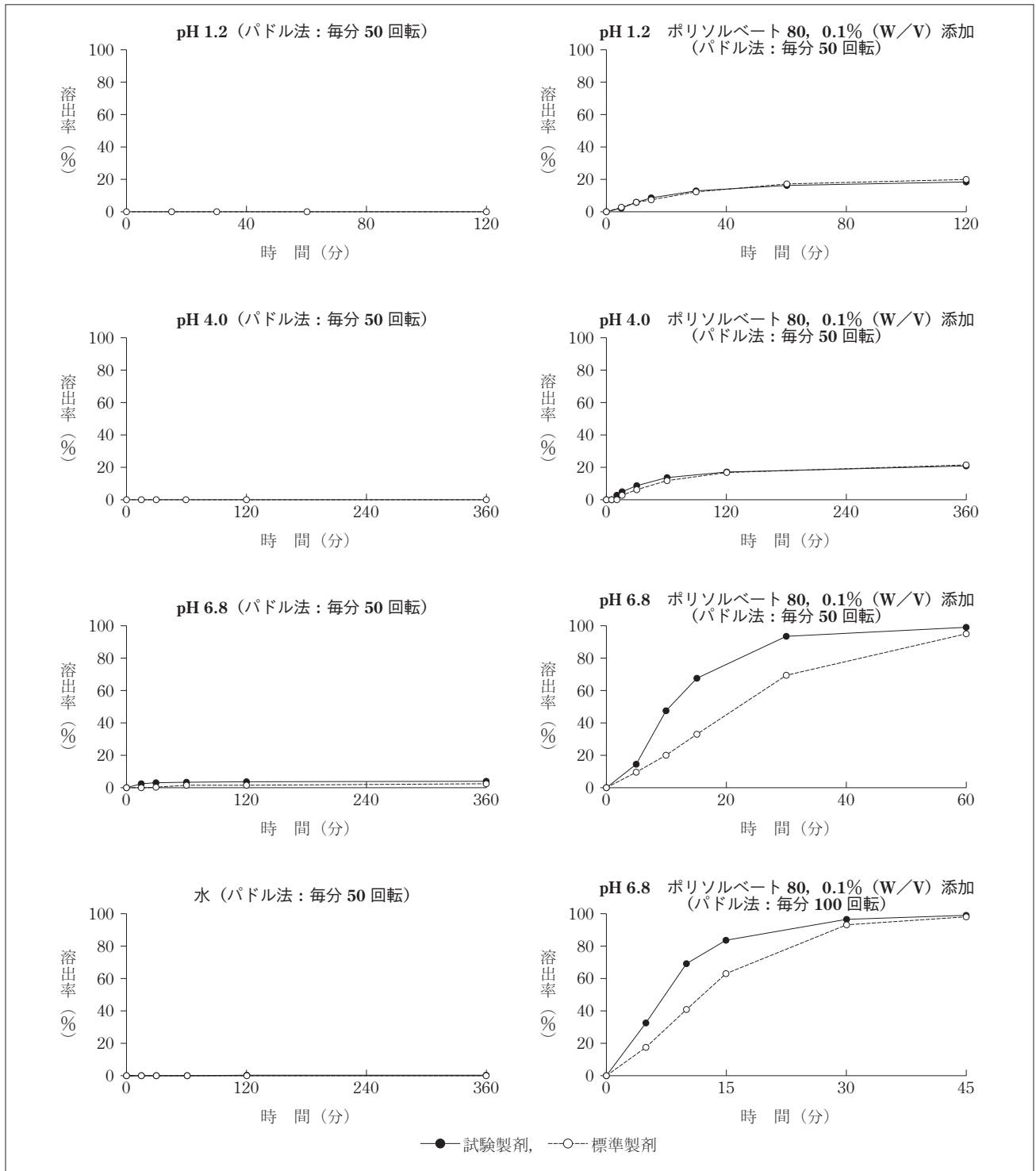


図3 12 mg 製剤 溶出試験結果

め「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」¹⁾(以下、「同等性試験ガイドライン」と略す)に準じて、健康な成人男性を対象としたバイオアベイラビリティの比較による生物学的同等性試験を計画した。

本試験は、4 mg 製剤は医療法人社団薬善会 つく

ば国際臨床薬理クリニック治験審査委員会、8 mg 製剤は医療法人社団快晴会 田奈整形外科・外科治験審査委員会、12 mg 製剤は福井総合病院治験審査委員会の承認を得て、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(省令GCP)を遵守して、それぞれ医療法人社団薬善会 つくば国際臨床薬理クリ

表2 治験デザイン

被験者群	第Ⅰ期	休薬期間	第Ⅱ期
A群 (82A01～A12, 83A01～A12, 84A01～A12)	試験製剤投与	5日間以上	標準製剤投与
B群 (82B01～B12, 83B01～B12, 84B01～B12)	標準製剤投与		試験製剤投与

ニック, 医療法人社団快晴会 北新横浜内科クリニックおよび国家公務員共済組合連合会 横須賀共済病院分院にて実施した。

I. 試験方法

1. 使用薬剤

表1に使用した治験薬を示した。

同等性試験ガイドラインに従い, 試験製剤と標準製剤の溶出挙動の類似性を検証した結果, 4 mg 製剤および8 mg 製剤ではすべての試験条件において判定基準に適合した(図1, 2)。12 mg 製剤では試験条件〔pH 6.8, ポリソルベート 80, 0.1% (W/V) 添加 (50 rpm)〕で判定基準に不適合であったが, 著しい差は認められなかった。なお, その他の試験条件についてはすべて判定基準に適合した(図3)。また, 試験製剤の安定性を検証するため, 「医薬品の製造(輸入)承認申請に際して添付すべき安定性試験成績の取り扱いについて」²⁾に従い, 加速条件下(40°C, 相対湿度75%)における6ヵ月の安定性試験を実施したところ, 品質に変化は認められなかった。

2. 被験者

本治験の目的と内容および安全性について十分説明し, 被験者が内容をよく理解したことを確認した上で, 本人の自由意思による当該治験参加の同意を事前に文書にて得た後, スクリーニング検査を実施し, 治験責任医師によって治験参加に適合と判断された健康成人男性志願者を被験者とした。

4 mg 製剤, 8 mg 製剤および12 mg 製剤の各治験に参加した被験者数はそれぞれ24名(うち, 8 mg 製剤で1名, 12 mg 製剤で2名が辞退したため中止)であった。また年齢は, 20～39(平均±標準偏差: 25.0±5.3)歳, 20～35(25.9±5.2)歳および20～39(25.0±5.7)歳で, 体重は52.7～71.0(60.0±5.2)kg, 51.2～78.4(63.8±7.1)kgおよび55.1～74.1(63.7±6.1)kgであった。

3. 治験デザインおよび投与方法

被験者を無作為に2群に割り付け, 5日間以上の休薬期間において試験製剤および標準製剤を投与する, 2剤2期クロスオーバー法により実施した(表2)。10時間以上絶食中の被験者に, 試験製剤または標準製剤のいずれか1錠を, 水150 mLとともに単回経口投与した。

4. 治験スケジュール

第Ⅰ期および第Ⅱ期ともに, 表3に示す治験スケジュールに従って実施した。

5. 安全性の評価項目

安全性評価のため, 表4に示す諸検査を実施した。

1) 治験薬投与前の健康状態

第Ⅰ期治験薬投与前には, 診察, 臨床検査に加え, スクリーニング検査後の病気の有無, 薬剤の使用等を治験責任(分担)医師による問診により確認した。また, 第Ⅱ期治験薬投与前には, 診察, 臨床検査に加え, 休薬期間中の自覚症状の有無, 薬剤の使用等を確認した。

2) 自覚症状および他覚所見

治験薬投与後から諸検査終了までの間, 治験責任(分担)医師による診察および聴取により確認した。加えて, 自覚症状については, 第Ⅱ期諸検査終了1週間までの間, 被験者による治験責任(分担)医師への報告により確認した。

3) 生理学的検査

治験薬投与前, 治験薬投与4, 24, 30時間後に体温, 脈拍および血圧の測定を実施し, 治験薬投与前, 治験薬投与30時間後に心電図検査を実施した。また, 必要に応じて追加検査を実施した。

4) 臨床検査

治験薬投与前, 治験薬投与30時間後に, 血液学的検査, 血液生化学的検査および尿検査を実施した。また, 必要に応じて追加検査を実施した。

表3 治験スケジュール

	経過時間 (hr)	薬剤投与	測定用採血	自覚症状他覚所見	体温脈拍血圧	心電図	診察	臨床検査 (採血・採尿)	食事	
前日 (入所日)								○*1	○*3	
1日目	0	○	○	常時観察	○	○	○	○*2		
	1		○							
	2		○							
	3		○							
	4		○			○		○		○*3
	6		○							
	8		○							
	10									○
	12		○							
	2日目	24			○		○		○	
30			○		○	○	○	○		
									退所	

*1: 4 mg 製剤, 8 mg 製剤で実施 *2: 12 mg 製剤で実施 *3: 採血終了後に食事を摂取

表4 観察・検査項目

医師の診察	既往歴*, 現病歴*, 聴打診等, 自覚症状, 他覚所見
生理学的検査	体温, 脈拍数, 血圧, 12誘導心電図
血液学的検査	白血球数, 赤血球数, ヘマトクリット値, 血色素量, 血小板数, 白血球分画
生化学的検査	TP, A/G, ALB, T-Bil, TG, AST, ALT, ALP, LDH, γ -GTP, T-Cho, UA, BUN, Crea, CK, Na, K, Cl, CRP, Glu
尿検査	尿蛋白定性, 尿糖定性, 尿ウロビリノーゲン定性, 尿ビリルビン定性, 尿pH, 尿ケトン体定性, 尿潜血定性
その他*	HBs抗原, HCV抗体, 梅毒血清反応, HIV抗原・抗体

*: スクリーニング検査時のみ実施

6. 血漿中濃度の測定

1) 測定対象および測定方法

活性代謝物であるカンデサルタンを測定対象とし, 分析法バリデーションで保証された定量法 (LC/MS/MS法) により実施した。なお, 当該定量法の定量限界は 1 ng/mL であり, 定量限界未満を N.D. とした。

2) 採血時間および採血方法

治験薬投与前, 投与後 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 および 30 時間 (計 10 時点) とし, ヘパリンナ

トリウム入り採血管を用い, 前腕静脈より採血した。採取した血液はただちに冷却遠心分離後, 血漿をサンプル管に分取し, 測定時まで凍結保存した。

7. 解析方法

薬物動態パラメータとして, 最高血漿中濃度 (C_{max}), 血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_t , AUC_{∞}), 最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}), 消失半減期 ($t_{1/2}$) および平均滞留時間 (MRT) を算出した。各パラメータにつき, 基本統計量 (平均値, 標準偏差) を求めた。なお, N.D. は“濃度 0”とし

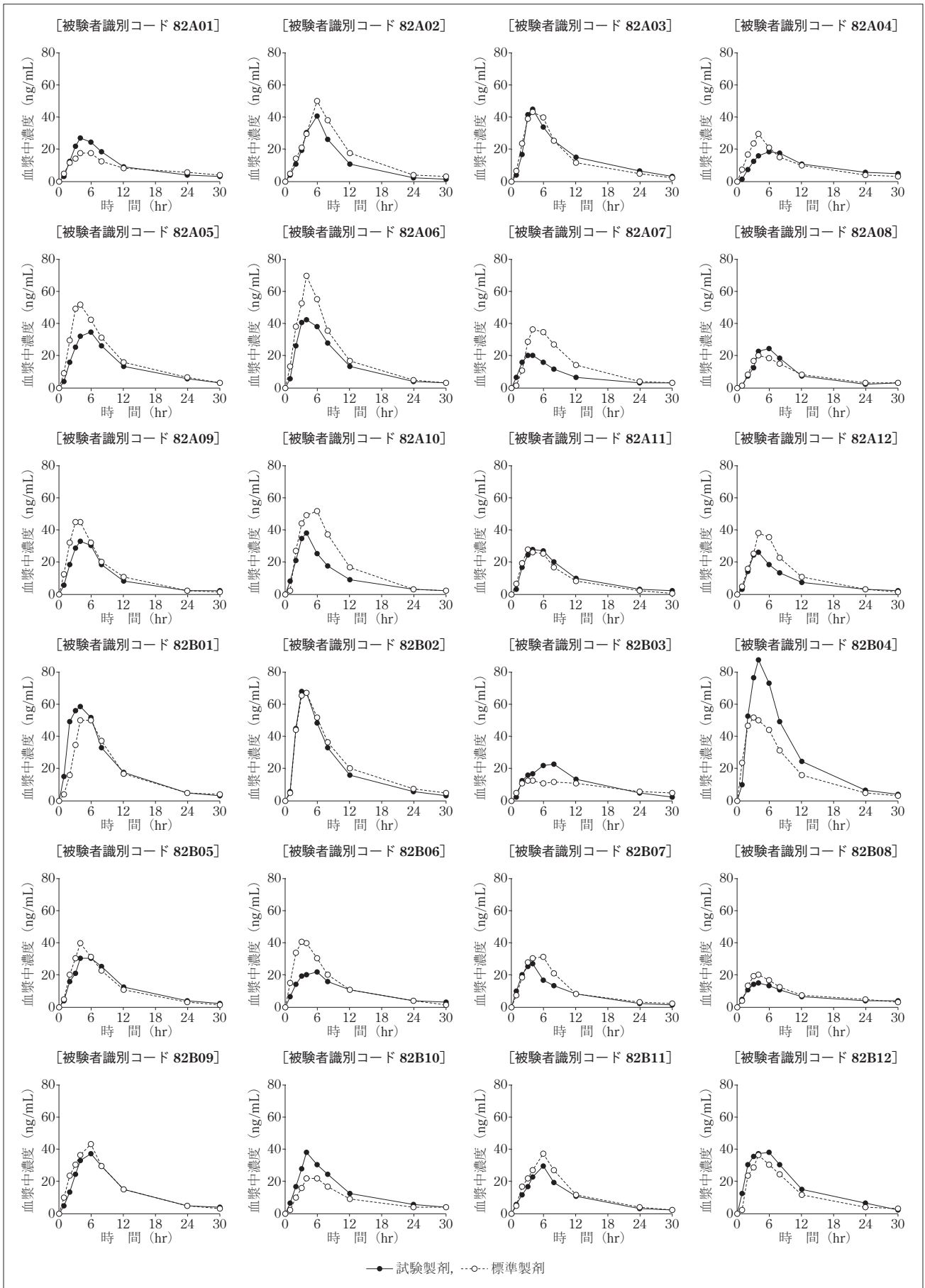


図4 個々の被験者の血漿中カンデサルタン濃度推移〈4 mg 製剤〉

表5 各採血時間における平均血漿中カンデサルタン濃度〈4 mg 製剤〉

採血時間 (hr)	0	1	2	3	4	6	8	12	24	30
試験製剤 投与群	0	5.912 ± 3.401	20.007 ± 12.491	29.709 ± 16.762	34.179 ± 17.005	31.266 ± 13.374	23.028 ± 8.724	12.003 ± 4.101	4.468 ± 1.412	3.039 ± 0.890
標準製剤 投与群	0	6.901 ± 5.106	22.017 ± 10.743	32.243 ± 13.870	37.220 ± 14.751	34.531 ± 12.711	24.662 ± 8.615	12.487 ± 3.662	4.401 ± 1.243	2.988 ± 0.973

(ng/mL, 平均 ± 標準偏差, n = 24)

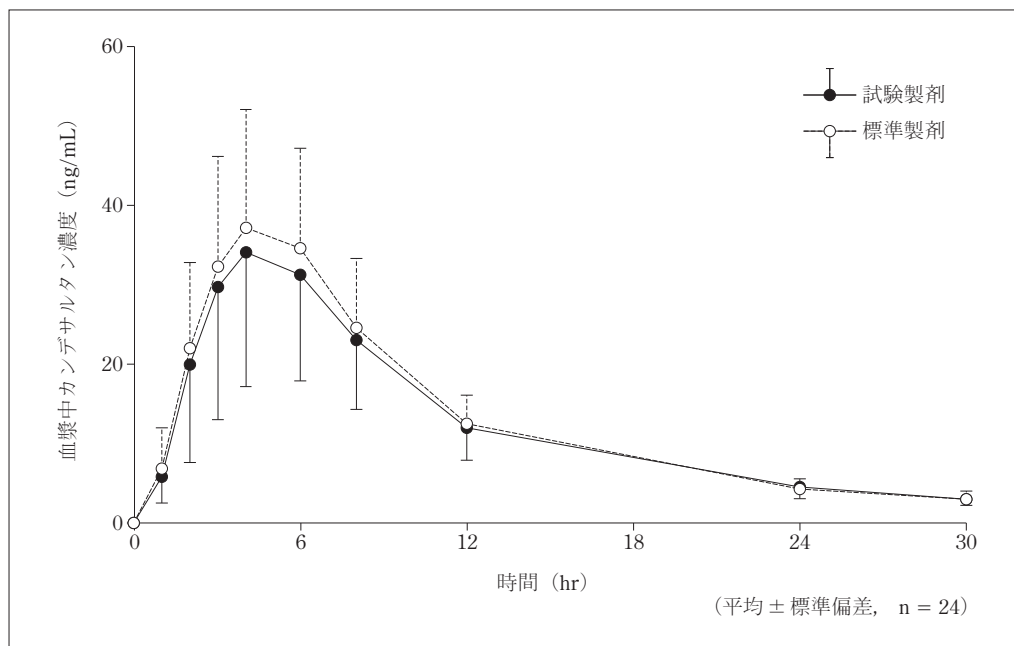


図5 平均血漿中カンデサルタン濃度推移〈4 mg 製剤〉

表6 薬物動態パラメータ〈4 mg 製剤〉

パラメータ	試験製剤	標準製剤
C_{max} (ng/mL)	35.655 ± 16.565	39.118 ± 14.805
AUC_t (ng·hr/mL)	383.87 ± 143.66	408.51 ± 122.96
AUC_{∞} (ng·hr/mL)	427.30 ± 140.85	450.30 ± 115.78
t_{max} (hr)	4.75 ± 1.26	4.38 ± 1.01
$t_{1/2}$ (hr)	9.38 ± 3.65	9.03 ± 3.45
MRT (hr)	9.70 ± 0.99	9.48 ± 1.19

(平均 ± 標準偏差, n = 24)

て計算した。また、薬物動態パラメータの算出および解析には Excel (マイクロソフト株) および BESTS (株) CAC エクシケア) を用いた。

8. 生物学的同等性の判定

同等性試験ガイドラインに従い、試験製剤と標準製剤の C_{max} および AUC_t の対数変換値の平均値の差の 90% 信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にあるとき両製剤は生物学的に同等と判定すること

とした。また、分散分析における薬剤間の検定結果 (有意水準 $\alpha = 0.05$) が同等性を支持するものであるかを検討した。

II. 結果および考察

1. 血漿中カンデサルタン濃度推移

1) 4 mg 製剤

治験に組み入れた 24 例すべてを解析に用いた。

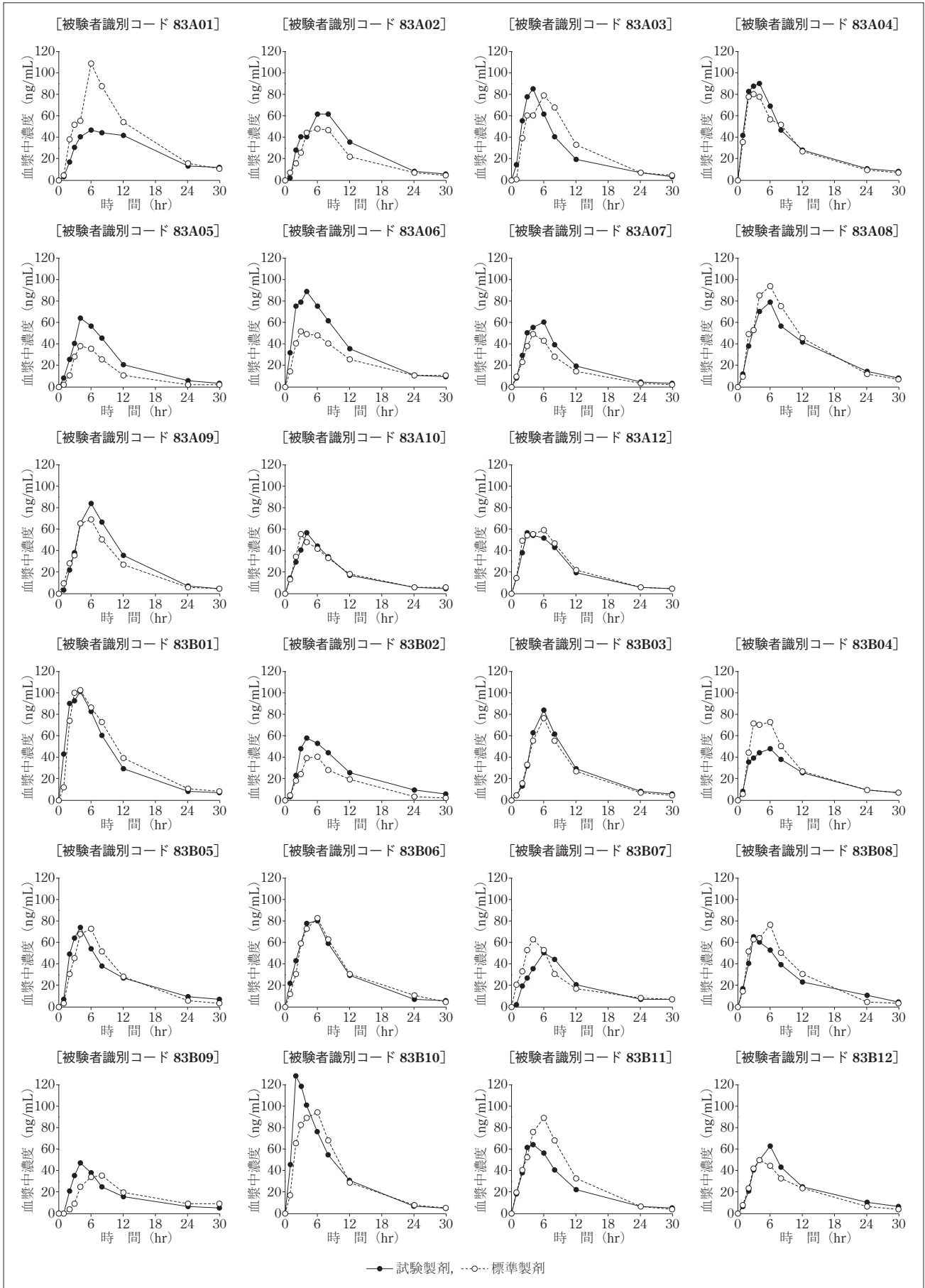


図6 個々の被験者の血漿中カンデサルタン濃度推移〈8 mg 製剤〉

表7 各採血時間における平均血漿中カンデサルタン濃度〈8 mg 製剤〉

採血時間 (hr)	0	1	2	3	4	6	8	12	24	30
試験製剤 投与群	0	14.643 ± 13.520	41.801 ± 27.970	55.633 ± 23.033	64.668 ± 18.976	61.982 ± 14.061	47.405 ± 10.756	26.931 ± 7.559	8.480 ± 2.628	6.073 ± 2.116
標準製剤 投与群	0	10.729 ± 7.803	36.447 ± 19.042	50.800 ± 20.718	60.875 ± 18.075	65.404 ± 21.570	50.319 ± 17.252	27.149 ± 9.775	7.696 ± 3.044	5.559 ± 2.563

(ng/mL, 平均 ± 標準偏差, n = 23)

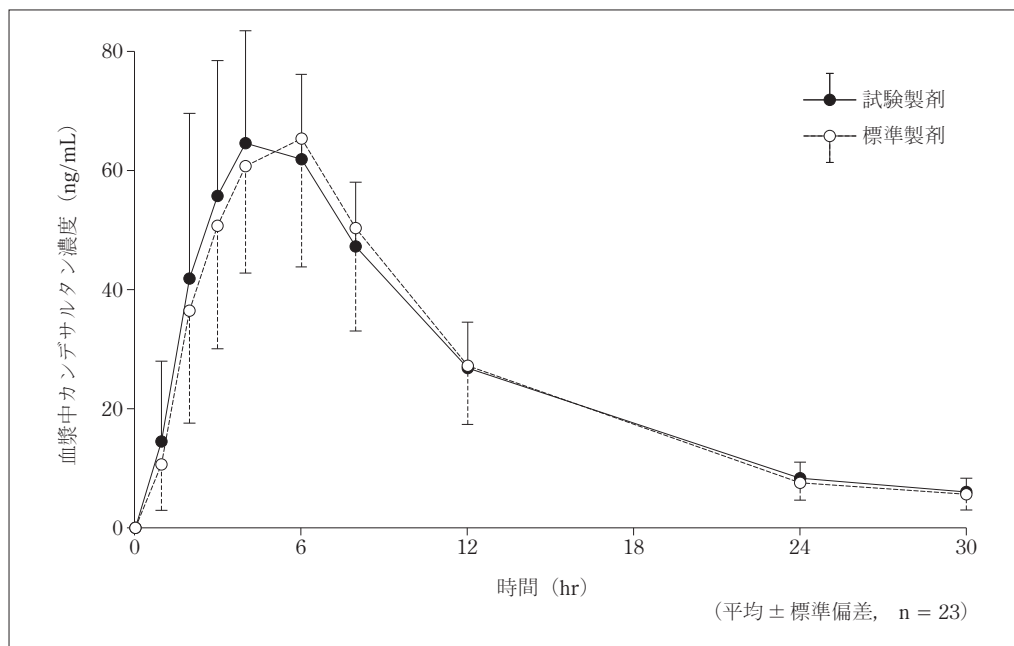


図7 平均血漿中カンデサルタン濃度推移〈8 mg 製剤〉

表8 薬物動態パラメータ〈8 mg 製剤〉

パラメータ	試験製剤	標準製剤
C_{max} (ng/mL)	71.109 ± 19.953	68.908 ± 21.032
AUC_t (ng·hr/mL)	785.24 ± 173.81	774.19 ± 237.52
AUC_{∞} (ng·hr/mL)	855.40 ± 186.15	839.78 ± 247.92
t_{max} (hr)	4.70 ± 1.26	5.26 ± 1.32
$t_{1/2}$ (hr)	7.73 ± 1.52	7.49 ± 2.45
MRT (hr)	9.59 ± 0.97	9.52 ± 0.88

(平均 ± 標準偏差, n = 23)

個々の被験者の血漿中カンデサルタン濃度推移を図4に、各採血時間における平均血漿中カンデサルタン濃度を表5に、平均血漿中カンデサルタン濃度推移を図5に、薬物動態パラメータを表6に示した。

試験製剤の血漿中カンデサルタン濃度は、投与4.75 ± 1.26時間後に C_{max} 35.655 ± 16.565 ng/mLに達した。標準製剤においては、投与4.38 ± 1.01時

間後に C_{max} 39.118 ± 14.805 ng/mLに達した。また、 AUC_t は試験製剤が383.87 ± 143.66 ng·hr/mL、標準製剤が408.51 ± 122.96 ng·hr/mLとなり、 AUC_t/AUC_{∞} はそれぞれ89.1 ± 8.0%および89.9 ± 8.0%を示した。

2) 8 mg 製剤

治験に組み入れた24例のうち、中止した1例を除く23例を解析に用いた。

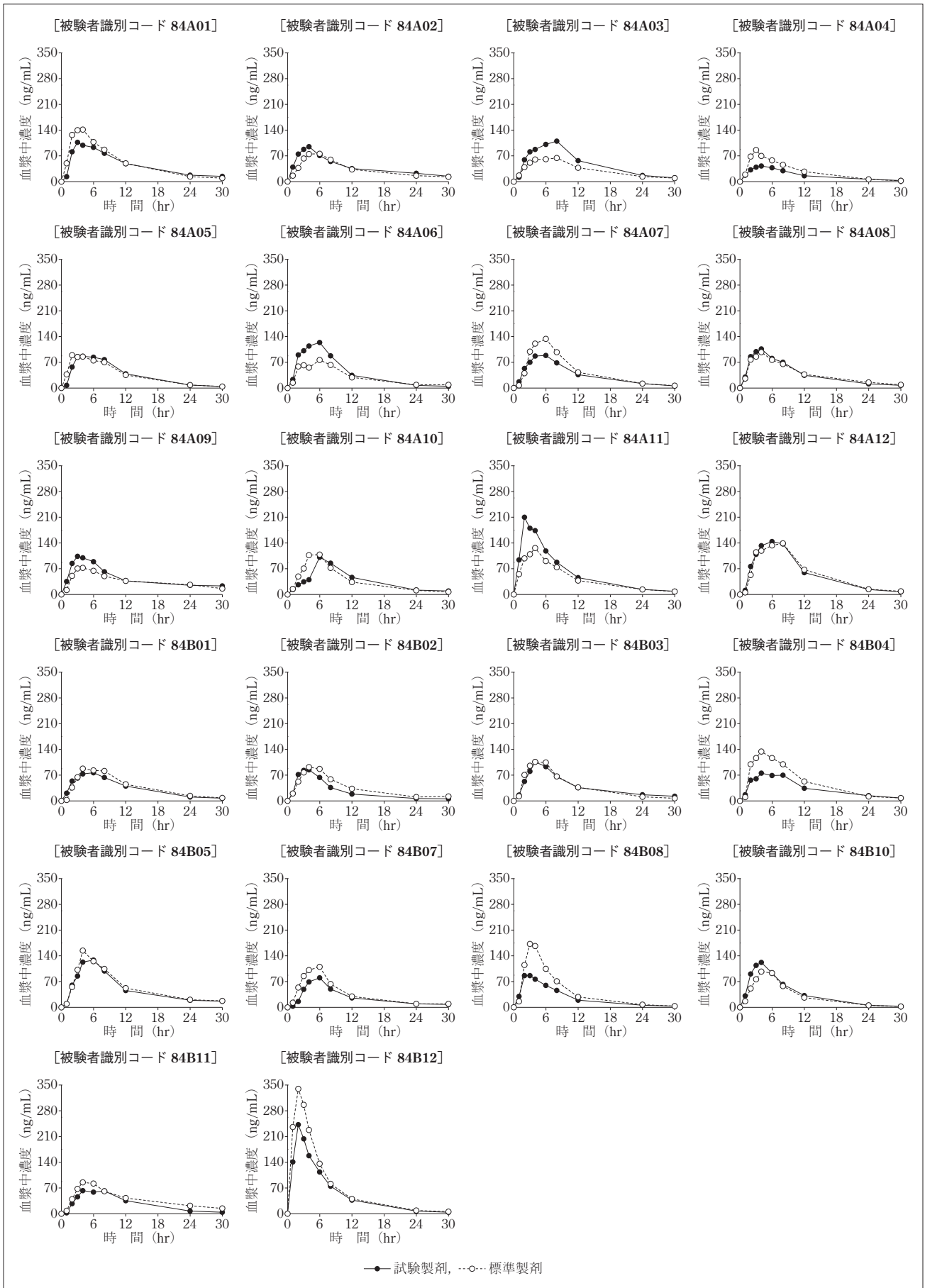


図8 個々の被験者の血漿中カンデサルタン濃度推移 (12 mg 製剤)

表9 各採血時間における平均血漿中カンデサルタン濃度 <12 mg 製剤>

採血時間 (hr)	0	1	2	3	4	6	8	12	24	30
試験製剤 投与群	0	27.844 ± 31.552	76.932 ± 53.055	89.570 ± 40.221	96.232 ± 32.764	89.663 ± 25.536	71.872 ± 23.995	37.349 ± 11.134	12.663 ± 5.599	8.705 ± 5.064
標準製剤 投与群	0	28.527 ± 48.130	77.547 ± 64.023	99.720 ± 52.063	108.445 ± 39.684	95.774 ± 24.063	74.486 ± 21.012	39.131 ± 9.901	13.152 ± 5.171	9.004 ± 4.061

(ng/mL, 平均 ± 標準偏差, n = 22)

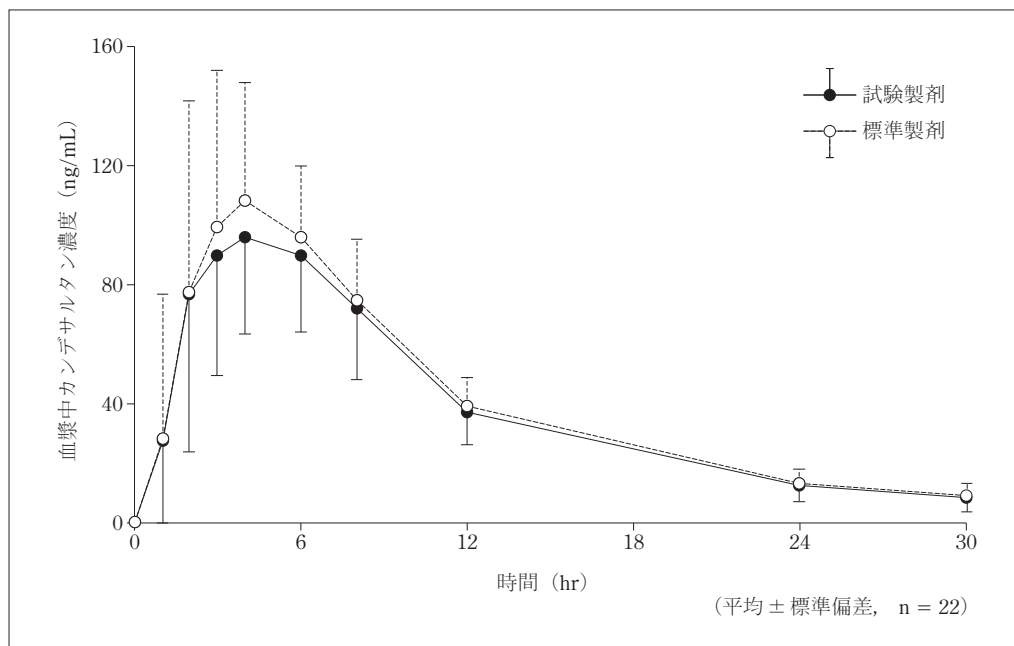


図9 平均血漿中カンデサルタン濃度推移 <12 mg 製剤>

表10 薬物動態パラメータ <12 mg 製剤>

パラメータ	試験製剤	標準製剤
C_{max} (ng/mL)	108.430 ± 44.588	117.835 ± 57.277
AUC_t (ng·hr/mL)	1172.51 ± 322.42	1241.90 ± 315.20
AUC_{∞} (ng·hr/mL)	1307.77 ± 397.64	1358.07 ± 325.90
t_{max} (hr)	4.45 ± 1.60	4.55 ± 1.63
$t_{1/2}$ (hr)	8.75 ± 4.30	8.08 ± 2.33
MRT (hr)	9.37 ± 1.18	9.37 ± 1.33

(平均 ± 標準偏差, n = 22)

個々の被験者の血漿中カンデサルタン濃度推移を図6に、各採血時間における平均血漿中カンデサルタン濃度を表7に、平均血漿中カンデサルタン濃度推移を図7に、薬物動態パラメータを表8に示した。

試験製剤の血漿中カンデサルタン濃度は、投与4.70 ± 1.26時間後に C_{max} 71.109 ± 19.953 ng/mLに達した。標準製剤においては、投与5.26 ± 1.32時

間後に C_{max} 68.908 ± 21.032 ng/mLに達した。また、 AUC_t は試験製剤が785.24 ± 173.81 ng·hr/mL、標準製剤が774.19 ± 237.52 ng·hr/mLとなり、 AUC_t/AUC_{∞} はそれぞれ91.8 ± 3.6%および92.1 ± 5.9%を示した。

3) 12 mg 製剤

治験に組み入れた24例のうち、中止した2例を除く22例を解析に用いた。

表 11 対数変換値の平均値の差と平均値の差の90%信頼区間

	評価項目	対数変換値の 平均値の差	対数変換値の 平均値の差の90%信頼区間
4 mg 製剤	C_{max}	$\log(0.906)$	$\log(0.803) \sim \log(1.023)$
	AUC_t	$\log(0.928)$	$\log(0.853) \sim \log(1.010)$
8 mg 製剤	C_{max}	$\log(1.048)$	$\log(0.934) \sim \log(1.174)$
	AUC_t	$\log(1.041)$	$\log(0.955) \sim \log(1.135)$
12 mg 製剤	C_{max}	$\log(0.914)$	$\log(0.806) \sim \log(1.037)$
	AUC_t	$\log(0.922)$	$\log(0.848) \sim \log(1.003)$

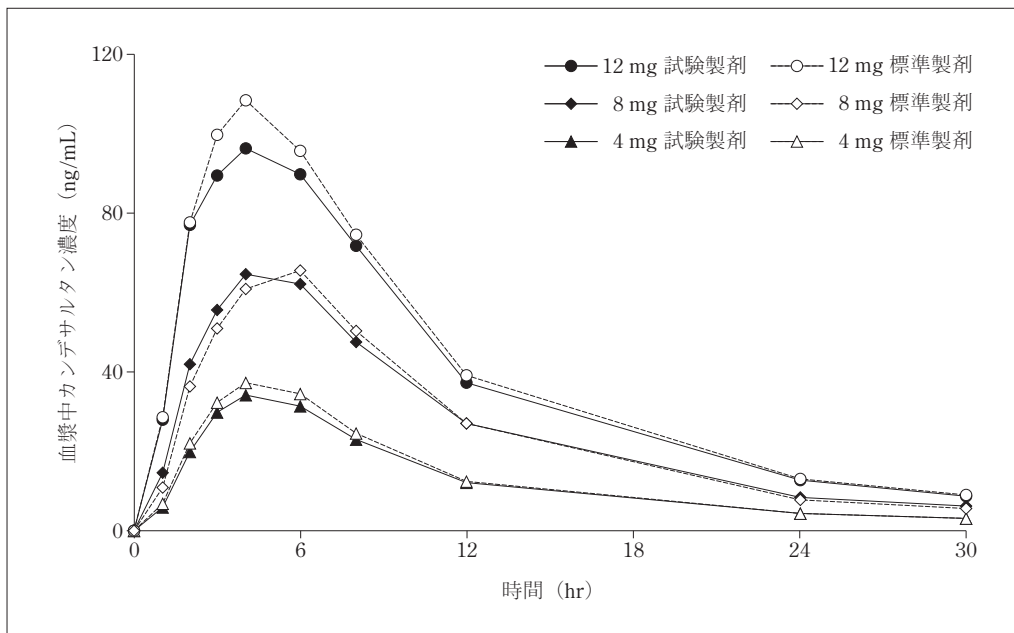


図 10 平均血漿中カンデサルタン濃度推移

個々の被験者の血漿中カンデサルタン濃度推移を図8に、各採血時間における平均血漿中カンデサルタン濃度を表9に、平均血漿中カンデサルタン濃度推移を図9に、薬物動態パラメータを表10に示した。

試験製剤の血漿中カンデサルタン濃度は、投与4.45 ± 1.60時間後に C_{max} 108.430 ± 44.588 ng/mLに達した。標準製剤においては、投与4.55 ± 1.63時間後に C_{max} 117.835 ± 57.277 ng/mLに達した。また、 AUC_t は試験製剤が1172.51 ± 322.42 ng・hr/mL、標準製剤が1241.90 ± 315.20 ng・hr/mLとなり、 AUC_t/AUC_∞ はそれぞれ90.7 ± 8.1%および91.5 ± 5.7%を示した。

2. 生物学的同等性の評価

解析結果を表11に示した。

4 mg 製剤、8 mg 製剤および12 mg 製剤におい

て、試験製剤と標準製剤の C_{max} および AUC_t の対数変換値の平均値の差の90%信頼区間は、いずれも $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、生物学的同等性の基準を満たしていた。また、分散分析の結果、薬剤間に有意水準 $\alpha = 0.05$ で有意差はいずれも認められず、生物学的同等性を支持するものであった。

3. 安全性の評価

1) 4 mg 製剤

治験薬投与された24例中1例に4件有害事象が認められ、いずれも治験薬との関連が否定できなかった。その内訳は、標準製剤で悪心1例(1件)、顔色不良1例(1件)、発汗1例(1件)、血圧低下1例(1件)であった。いずれの事象も中等度であったが無処置で消失を確認しており、安全性に特に問題はなかった。

2) 8 mg 製剤

治験薬投与された24例中3例に5件の有害事象が認められ、このうち治験薬との関連が否定できなかった有害事象は2例に4件であった。その内訳は試験製剤でC-反応性蛋白増加が1例(1件)、標準製剤で白血球数増加1例(1件)、リンパ球百分率減少1例(1件)、C-反応性蛋白増加が1例(1件)であった。いずれの事象も軽度で回復を確認しており、安全性に特に問題はなかった。

3) 12 mg 製剤

治験薬投与された24例中1例に2件の有害事象が認められたが、治験薬との関連は否定された。

いずれの事象も軽度で回復を確認しており、安全性には特に問題はなかった。

考 察

本生物学的同等性試験において、4 mg 製剤、8 mg 製剤および12 mg 製剤は、主要評価項目である C_{max} および AUC_t の対数変換値の平均値の差の90%信頼区間が生物学的同等性の判定基準を満たしており、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。

血漿中濃度推移については、用量にはほぼ依存した C_{max} および AUC が得られ、試験製剤の投与量と C_{max} および AUC_t においてはいずれも平均値の相関係数が0.9999、標準製剤の投与量と C_{max} および AUC_t では平均値の相関係数がそれぞれ0.9903および0.9975であった(図10)。

また、安全性(副作用)については、4 mg 製剤の標準製剤で悪心1例(1件)、顔色不良1例(1件)、発汗1例(1件)、血圧低下1例(1件)、8 mg 製剤の試験製剤でC-反応性蛋白増加が1例(1件)、標準製剤で白血球数増加1例(1件)、リンパ球百分率減少1例(1件)、C-反応性蛋白増加が1例(1件)認められたが、中等度または軽度で、医師により消失または回復が確認されており、安全性

の面からはいずれの製剤も特に問題はなかった。

結 論

カンデサルタン錠4 mg「日医工」とプロプレス[®]錠4、カンデサルタン錠8 mg「日医工」とプロプレス[®]錠8およびカンデサルタン錠12 mg「日医工」とプロプレス[®]錠12との生物学的同等性を検証した。その結果、4 mg 製剤、8 mg 製剤および12 mg 製剤の C_{max} および AUC_t の対数変換値の平均値の差の90%信頼区間はいずれも同等性試験ガイドラインの判定基準を満たしていた。

したがって、日医工(株)製カンデサルタン錠4 mg「日医工」と武田薬品工業(株)製プロプレス[®]錠4、日医工(株)製カンデサルタン錠8 mg「日医工」と武田薬品工業(株)製プロプレス[®]錠8および日医工(株)製カンデサルタン錠12 mg「日医工」と武田薬品工業(株)製プロプレス[®]錠12は、いずれも生物学的に同等であると判断された。また、治験薬に起因すると思われる重篤な副作用は認められず、安全性に問題はないと考えられた。

なお、カンデサルタン4 mg「日医工」と同一有効成分を半量含有する同一剤形の製剤であるカンデサルタン錠2 mg「日医工」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」¹⁾に従いカンデサルタン4 mg「日医工」を標準製剤として実施した溶出試験において、両製剤の溶出挙動が同等であったことより、カンデサルタン錠2 mg「日医工」はカンデサルタン錠4 mg「日医工」と生物学的に同等であるとみなされた。

文 献

- 1) 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(薬食審査発0229第10号平成24年2月29日)
- 2) 医薬品の製造(輸入)承認申請に際して添付すべき安定性試験成績の取り扱いについて(薬審第43号平成3年2月15日)