

# バルヒディオ<sup>®</sup>配合錠 MD「サワイ」および バルヒディオ<sup>®</sup>配合錠 EX「サワイ」の 健康成人における生物学的同等性試験

高 野 和 彦<sup>1)\*</sup>  
加 藤 智 久<sup>2)</sup>  
上 野 眞 義<sup>2)</sup>  
大 西 明 弘<sup>3)\*\*</sup>

## 要 旨

新規ジェネリック医薬品のバルヒディオ<sup>®</sup>配合錠 MD「サワイ」、バルヒディオ<sup>®</sup>配合錠 EX「サワイ」と、先発医薬品であるコディオ<sup>®</sup>配合錠 MD、コディオ<sup>®</sup>配合錠 EX との生物学的同等性を検証するため、日本人健康成人男性を対象に絶食下单回投与による2剤2期のクロスオーバー試験を行った。

バルサルタンとヒドロクロロチアジドの血漿中濃度を測定し、各有効成分の血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) と最高血漿中濃度 (Cmax) を指標として、両製剤のバイオアベイラビリティを比較した。その結果、配合錠 MD, EX とともに、被験薬と対照薬の AUC<sub>t</sub> と Cmax の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は、いずれも「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」<sup>1)</sup> の基準である  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であった。したがって、バルヒディオ<sup>®</sup>配合錠 MD「サワイ」とコディオ<sup>®</sup>配合錠 MD、ならびにバルヒディオ<sup>®</sup>配合錠 EX「サワイ」とコディオ<sup>®</sup>配合錠 EX は生物学的に同等であると判定された。なお、本試験において被験者 4 例に 8 件の有害事象が認められたが、軽快もしくは回復が確認できたことから、被験者の安全性に問題はなかった。

以上の結果から、バルヒディオ<sup>®</sup>配合錠 MD「サワイ」とコディオ<sup>®</sup>配合錠 MD、ならびにバルヒディオ<sup>®</sup>配合錠 EX「サワイ」とコディオ<sup>®</sup>配合錠 EX は治療学的に同等であることが確認された。

**キーワード** : バルサルタン, ヒドロクロロチアジド, ジェネリック医薬品, 生物学的同等性試験, 血漿中濃度, 日本人健康成人男性

## はじめに

バルサルタンは、アンジオテンシン II 受容体のサブタイプである AT<sub>1</sub> 受容体に選択的に結合し、昇

圧系として作用するアンジオテンシン II に拮抗して降圧作用を示す。ヒドロクロロチアジドは、チアジド系の降圧利尿薬であり、遠位尿細管でナトリウムの再吸収を抑制し、循環血液量を減少させることに

1) 医療法人北武会 美しが丘病院

2) 沢井製薬株式会社 開発部

3) 東京慈恵会医科大学 臨床検査医学 消化器・肝臓内科/慈恵第三病院 中央検査部

\* : 治験責任医師 \*\* : 医学専門家

表1 治験薬

名称	製造販売元	剤形	成分・組成
バルヒディオ®配合錠 MD「サワイ」	沢井製薬株式会社	フィルム	1錠中、バルサルタン 80 mg および ヒドロクロロチアジド 6.25 mg を含有
コディオ®配合錠 MD	ノバルティスファーマ株式会社	コーティング錠	
バルヒディオ®配合錠 EX「サワイ」	沢井製薬株式会社	フィルム	1錠中、バルサルタン 80 mg および ヒドロクロロチアジド 12.5 mg を含有
コディオ®配合錠 EX	ノバルティスファーマ株式会社	コーティング錠	

表2 治験デザイン

試験		被験者数	第I期	休業期間	第II期
配合錠 MD	予試験	10	コディオ®配合錠 MD	7日間	バルヒディオ®配合錠 MD「サワイ」
		10	バルヒディオ®配合錠 MD「サワイ」		コディオ®配合錠 MD
	本試験	14	コディオ®配合錠 MD	7日間	バルヒディオ®配合錠 MD「サワイ」
		14	バルヒディオ®配合錠 MD「サワイ」		コディオ®配合錠 MD
配合錠 EX	予試験	10	コディオ®配合錠 EX	7日間	バルヒディオ®配合錠 EX「サワイ」
		10	バルヒディオ®配合錠 EX「サワイ」		コディオ®配合錠 EX

より降圧効果を発揮すると考えられている。わが国では、バルサルタンとヒドロクロロチアジドの配合剤としてコディオ®配合錠（ノバルティスファーマ株式会社）が上市されている。

バルヒディオ®配合錠 MD「サワイ」は、1錠中にバルサルタン 80 mg およびヒドロクロロチアジド 6.25 mg を含有する製剤であり、バルヒディオ®配合錠 EX「サワイ」は、1錠中にバルサルタン 80 mg およびヒドロクロロチアジド 12.5 mg を含有する製剤である。両製剤は、先発医薬品であるコディオ®配合錠 MD、コディオ®配合錠 EX と同一の有効成分を同量含有する同一剤形のジェネリック医薬品として沢井製薬株式会社で開発された。

今回、バルヒディオ®配合錠 MD「サワイ」とコディオ®配合錠 MD、ならびにバルヒディオ®配合錠 EX「サワイ」とコディオ®配合錠 EX の治療学的同等性を検証するために、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って生物学的同等性試験を実施した。

生物学的同等性の検証に必要な条件を設定するため、予試験を実施し、予試験の結果をもとに本試験を実施することとした。ただし、予試験で両製剤の生物学的同等性が検証された場合、本試験は実施しないこととした。なお、生物学的同等性の評価は、有効成分ごとに行った。

## I. 対象と方法

本治験は「医薬品の臨床試験の実施の基準」（GCP）に則り、治験審査委員会で承認を得た治験実施計画書を遵守して、2014年5月から同年10月の間に医療法人北武会 美しが丘病院で実施された。

### 1. 治験薬

本治験に使用した治験薬の詳細を表1に示した。

### 2. 被験者

本治験では、20歳以上40歳未満の日本人健康成人男性を対象とした。

治験薬投与前4週間以内に事前検診を行い、薬物に対するアレルギーや、薬物の代謝・排泄に影響を及ぼすと思われる疾患・手術歴のない志願者の中から、治験責任医師が治験参加に適格と判断した者を被験者として選択した。なお、これらの被験者には、あらかじめ治験の目的、試験方法、予想される危険性等を十分に説明し、文書による同意を得た。

### 3. 治験デザインおよび投与方法

治験デザインは2剤2期のクロスオーバー法とし、被験者を2群に無作為に割り付けた。休業期間は7日間とした（表2）。

治験薬投与日の朝の諸検査で健康状態に問題がないと判断された被験者に対し、10時間以上の絶食

表3 治験スケジュール表

試験日	時刻	経過時間 (hr)	治験薬投与	薬物動態用採血	自覚症状・他覚所見	医師の診察	身体所見	血圧・脈拍数・体温	12誘導心電図	臨床検査	食事
同 意 取 得											
事前検診	—	—				○	○	○	○	○	
入院日 (入院1日目)	17:00	入 院									
	19:00	—								○	○
投与日 (入院2日目)	7:00	—		○		○		○	○		
	9:00	0	○								
	9:30	0.5		○							
	10:00	1		○							
	10:30	1.5		○							
	11:00	2		○							
	12:00	3		○		○		○			
	13:00	4		○							○
	14:00	5		○							
	15:00	6		○							
	17:00	8		○							
	19:00	10									○
	21:00	12			○						
退院日 (入院3日目)	9:00	24		○		○		○	○	○	
	10:00	退 院									

表4 観察検査項目

診 察	医師の診察
身体所見*2	身長, 体重, BMI
生理学的検査	血圧, 脈拍数, 体温, 12誘導心電図
血液学的検査	赤血球数, 白血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, 血小板数, 白血球分類 (好中球, リンパ球, 単球, 好酸球, 好塩基球)
血液生化学的検査	総蛋白, アルブミン, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, AST, ALT, ALP, LD, $\gamma$ -GT, CK, ナトリウム, カリウム, クロール, 尿素窒素, クレアチニン, 尿酸, 総コレステロール, 中性脂肪, 血糖
尿 検 査	糖, 蛋白, ウロビリノーゲン, 比重, pH, ケトン体, ビリルビン, 潜血
免疫学的検査*1	HBs抗原, 梅毒定性, HCV抗体, HIV抗原・抗体
尿中薬物検査*1	フェンシクリジン類, ベンゾジアゼピン類, コカイン系麻薬, 覚せい剤, 大麻, モルヒネ系麻薬, パルピツール酸, 三環系抗うつ剤

\*: 事前検診のみで実施した

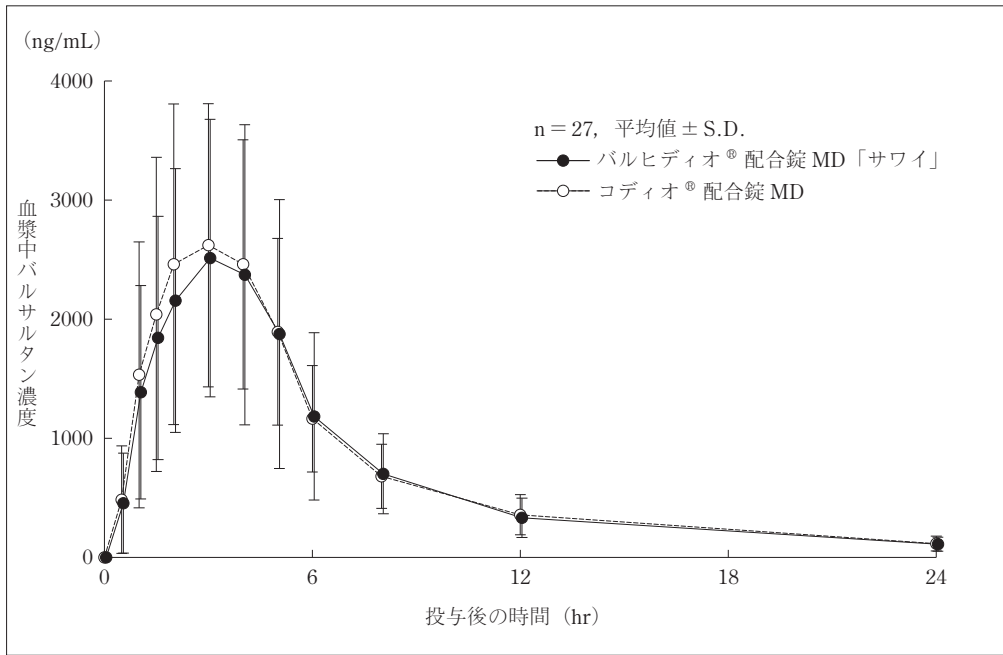


図1 血漿中バルサルタン濃度

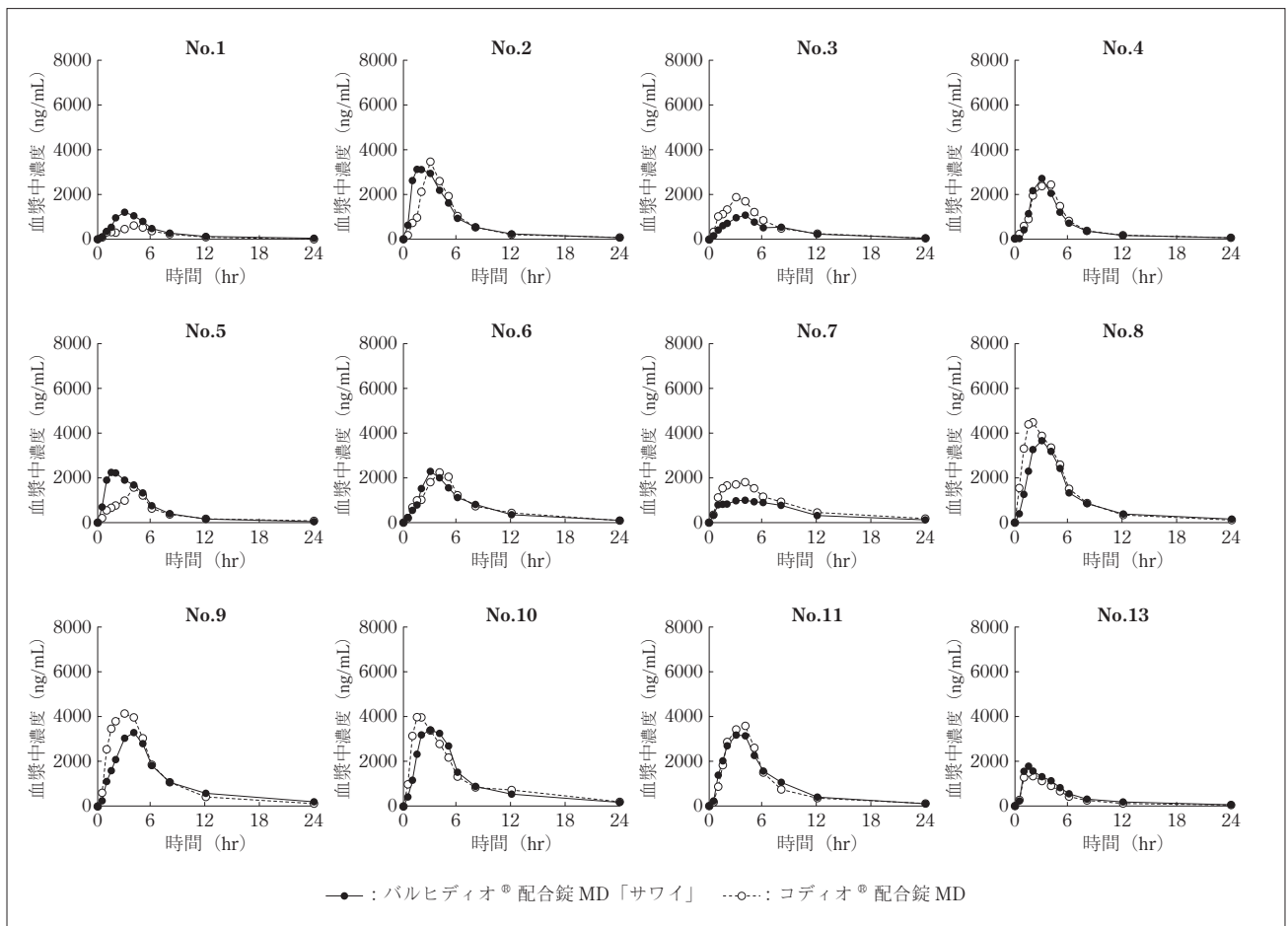


図2 各被験者の血漿中バルサルタン濃度 (1)

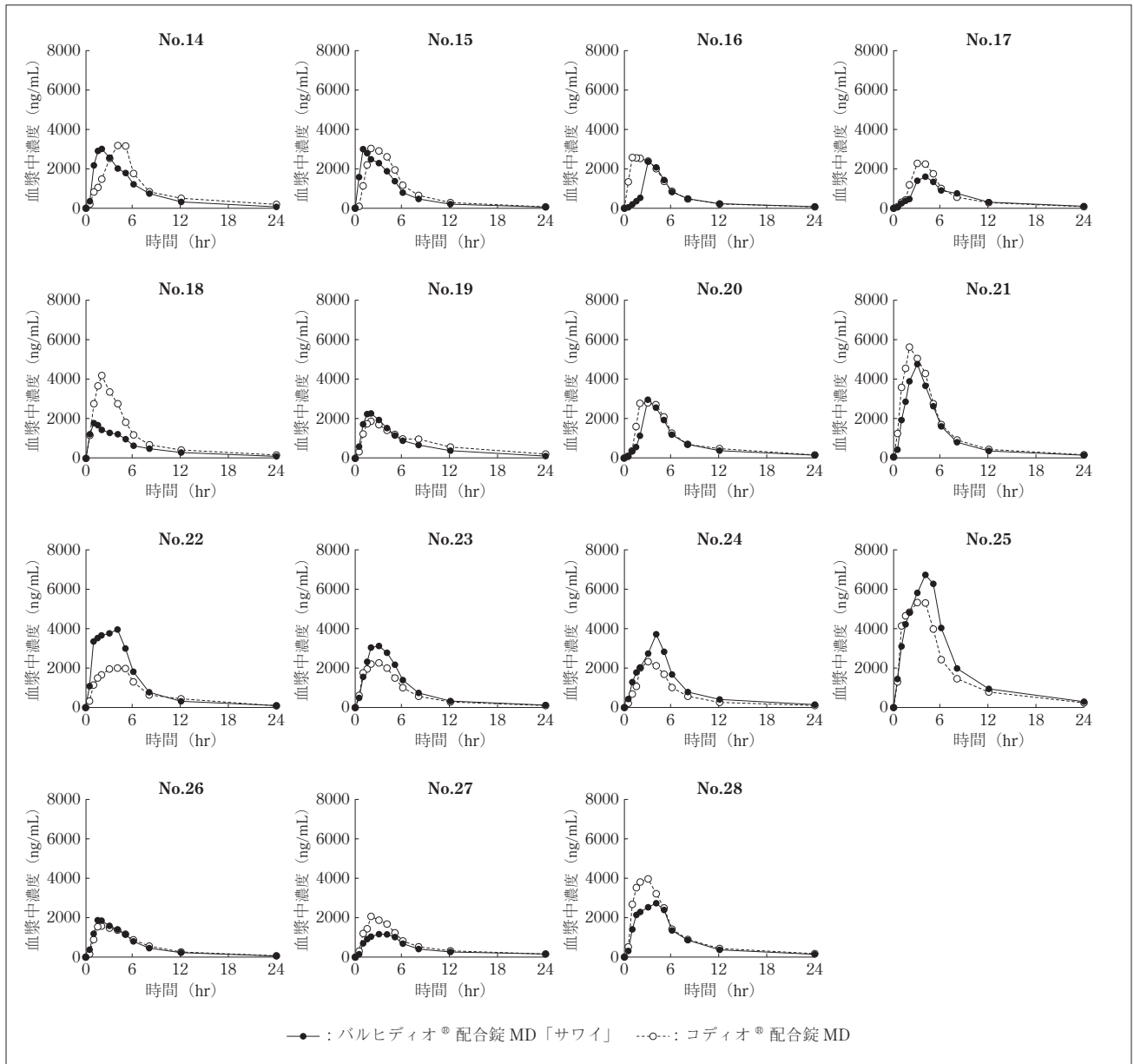


図2 各被験者の血漿中バルサルタン濃度 (2)

下で、治験薬1錠を水150 mLとともに経口投与した。なお、治験薬投与後4時間は絶食、投与前1時間と投与後1時間は絶飲とした。

4. 被験者の管理

治験期間中は、治験薬以外の薬剤の使用を禁止し、飲食物・嗜好品の摂取や姿勢および行動・運動等を制限した。各期の治験薬投与前日(入院日)から投与後24時間(退院日)の諸検査終了時までには、被験者を実施医療機関に入院させ、管理した。入院期間中の食事は、各期同一の献立とした。

5. 観察検査項目・時期

治験スケジュール表に従い、各観察検査を実施し

た(表3, 表4)。第I期と第II期の観察検査項目および時期は同一とした。なお、治験期間中に発現した自覚症状・他覚所見については、随時、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。

6. 血漿中薬物濃度の測定

治験薬投与前、投与後0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12および24時間(合計12時点)の血漿中バルサルタン濃度と血漿中ヒドロクロロチアジド濃度をLC/MS法で測定した。

7. 統計解析

有効成分ごとに、最終採血時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)と最高血漿中濃度

表 5-1 配合錠 MD 投与時のバルサルタンの薬物動態パラメータ (n = 27, 平均値 ± S.D.)

	AUC <sub>t</sub> (ng・hr/mL)	AUC <sub>∞</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	kel (hr <sup>-1</sup> )	T <sub>1/2</sub> (hr)	MRT (hr)	AUC <sub>t</sub> /AUC <sub>∞</sub> (%)
バルヒディオ®配合錠 MD 「サワイ」	17434.7 ± 8181.1	18503.1 ± 8559.3	2741.4 ± 1239.8	2.85 ± 1.01	0.113 ± 0.019	6.36 ± 1.51	6.20 ± 0.86	94.1 ± 3.9
コディオ®配合錠 MD	18209.8 ± 7537.8	19362.4 ± 7989.0	2844.2 ± 1231.7	2.85 ± 0.94	0.113 ± 0.029	6.42 ± 1.35	6.15 ± 0.76	94.4 ± 3.5
分散分析結果*	—	p = 0.5285	—	p = 0.9430	p = 0.8552	—	p = 0.8200	—

\*: p &lt; 0.05 で有意差あり

表 5-2 配合錠 MD 投与時のヒドロクロロチアジドの薬物動態パラメータ (n = 19, 平均値 ± S.D.)

	AUC <sub>t</sub> (ng・hr/mL)	AUC <sub>∞</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	kel (hr <sup>-1</sup> )	T <sub>1/2</sub> (hr)	MRT (hr)	AUC <sub>t</sub> /AUC <sub>∞</sub> (%)
バルヒディオ®配合錠 MD 「サワイ」	313.95 ± 54.79	352.38 ± 68.31	51.93 ± 11.11	1.95 ± 0.81	0.087 ± 0.022	8.36 ± 1.55	6.47 ± 0.64	89.5 ± 3.5
コディオ®配合錠 MD	323.97 ± 59.96	362.45 ± 71.48	54.91 ± 14.13	2.08 ± 0.63	0.088 ± 0.024	8.26 ± 1.39	6.37 ± 0.59	89.7 ± 3.3
分散分析結果*	—	p = 0.4809	—	p = 0.5888	p = 0.8402	—	p = 0.3156	—

\*: p &lt; 0.05 で有意差あり

表 5-3 配合錠 EX 投与時のバルサルタンの薬物動態パラメータ (n = 18, 平均値 ± S.D.)

	AUC <sub>t</sub> (ng・hr/mL)	AUC <sub>∞</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	kel (hr <sup>-1</sup> )	T <sub>1/2</sub> (hr)	MRT (hr)	AUC <sub>t</sub> /AUC <sub>∞</sub> (%)
バルヒディオ®配合錠 EX 「サワイ」	20431.9 ± 5823.3	21641.9 ± 6307.9	3247.5 ± 915.0	2.94 ± 0.97	0.113 ± 0.021	6.40 ± 1.56	5.86 ± 0.57	94.7 ± 3.2
コディオ®配合錠 EX	19128.3 ± 6180.3	20129.2 ± 6445.9	3225.4 ± 1116.9	2.78 ± 0.99	0.116 ± 0.015	6.08 ± 0.86	5.88 ± 0.87	95.0 ± 2.8
分散分析結果*	—	p = 0.1643	—	p = 0.4136	p = 0.2789	—	p = 0.9577	—

\*: p &lt; 0.05 で有意差あり

表 5-4 配合錠 EX 投与時のヒドロクロロチアジドの薬物動態パラメータ (n = 18, 平均値 ± S.D.)

	AUC <sub>t</sub> (ng・hr/mL)	AUC <sub>∞</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	kel (hr <sup>-1</sup> )	T <sub>1/2</sub> (hr)	MRT (hr)	AUC <sub>t</sub> /AUC <sub>∞</sub> (%)
バルヒディオ®配合錠 EX 「サワイ」	571.25 ± 105.87	644.73 ± 133.36	100.08 ± 29.37	1.75 ± 0.67	0.082 ± 0.009	8.58 ± 0.96	6.46 ± 0.53	89.0 ± 2.4
コディオ®配合錠 EX	572.25 ± 92.96	641.50 ± 115.65	97.68 ± 19.60	1.67 ± 0.49	0.085 ± 0.008	8.26 ± 0.81	6.50 ± 0.55	89.5 ± 2.0
分散分析結果*	—	p = 0.9898	—	p = 0.6873	p = 0.1799	—	p = 0.7178	—

\*: p &lt; 0.05 で有意差あり

(Cmax) の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間を算出した。また、参考パラメータとして AUC<sub>∞</sub>、MRT および kel の対数値、並びに tmax の実数値について分散分析を行い、両製剤の分散比を有意水

準 5% で検定した。統計解析には BESTS (株式会社 CAC エクシケア) を用いた。

## 8. 生物学的同等性の評価

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライ

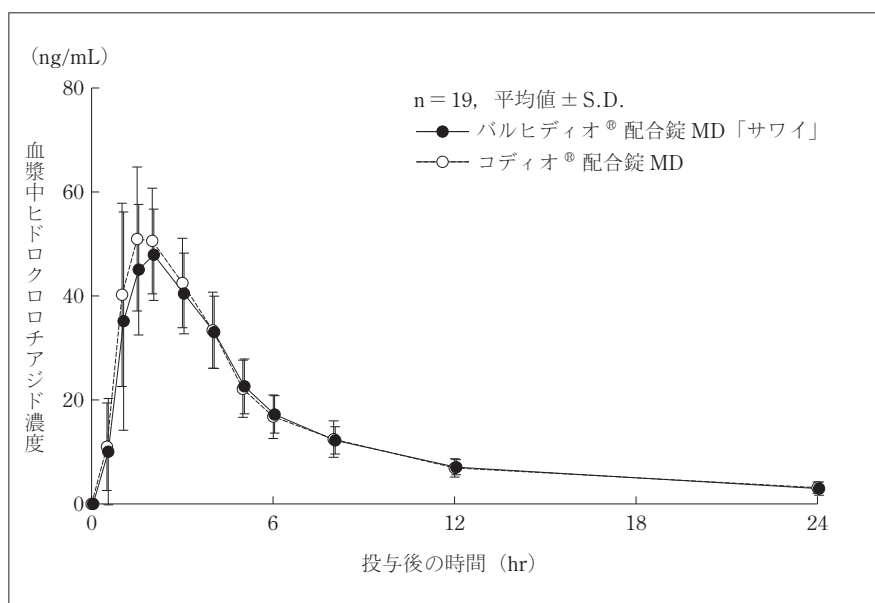


図3 血漿中ヒドロクロロチアジド濃度

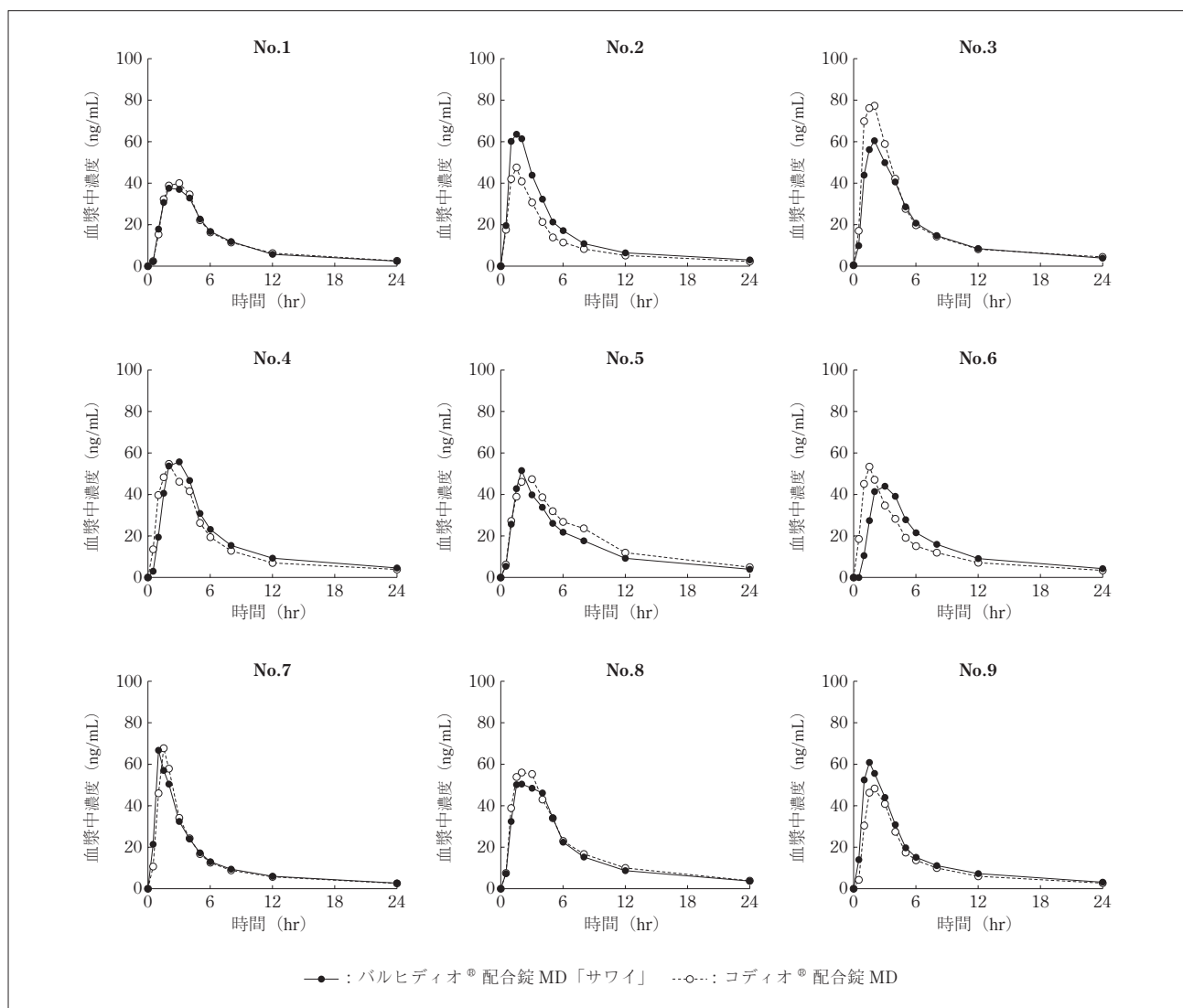


図4 各被験者の血漿中ヒドロクロロチアジド濃度 (1)

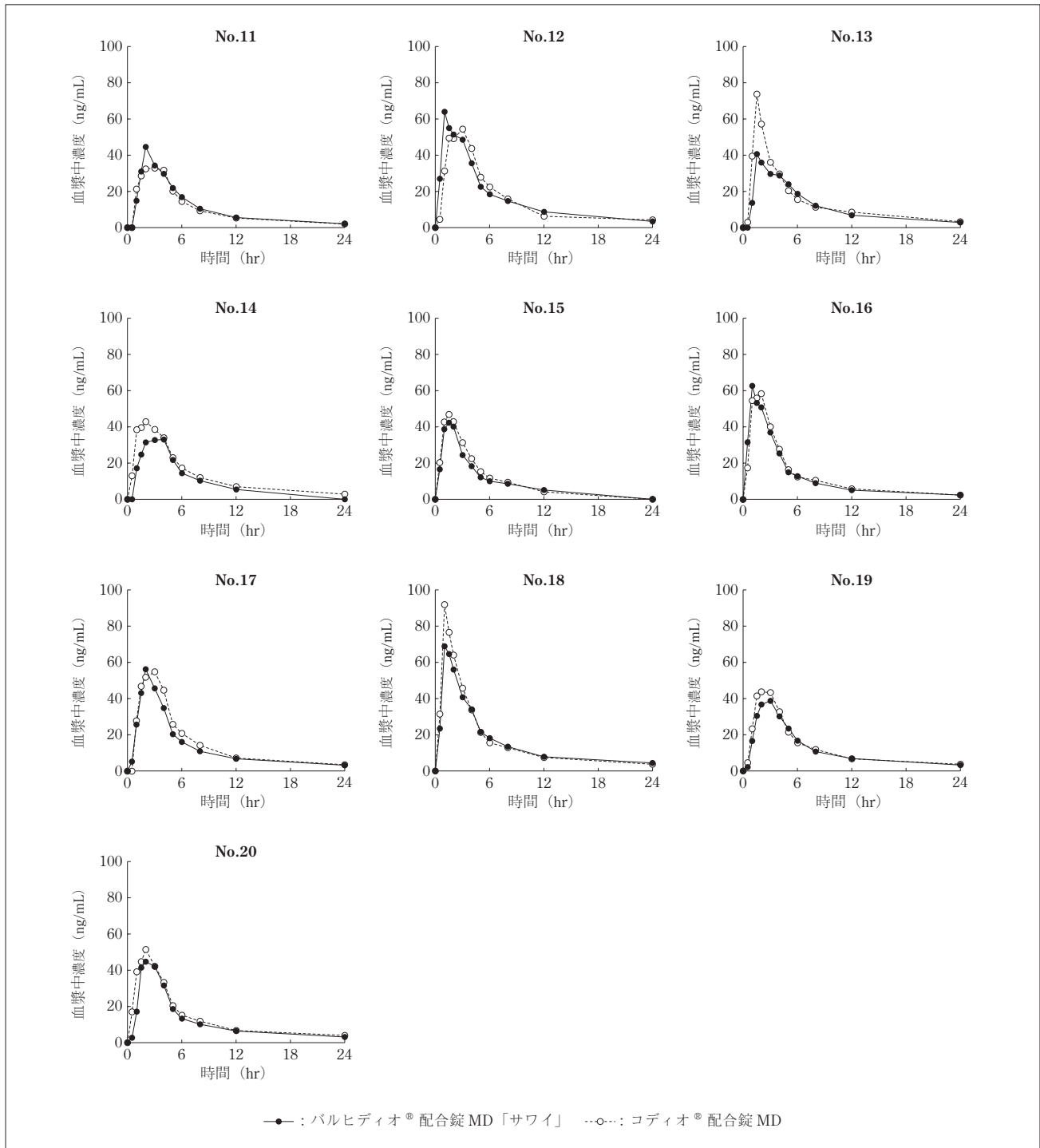


図4 各被験者の血漿中ヒドロクロチアジド濃度 (2)

ン」に従い、両製剤の AUC<sub>t</sub> および C<sub>max</sub> の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間がそれぞれ log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内にあるとき、両製剤は生物学的に同等であると判定することとした。

9) 安全性の評価

治験薬投与後に自覚症状・他覚所見が認められた場合や、生理学的検査、臨床検査において異常が認

められた場合は有害事象とし、程度および治験薬との関連性 (関連あり、おそらく関連あり、関連あるかもしれない、関連なし) を判定することとした。なお、有害事象のうち、治験薬との関連が否定されないものを副作用とした。



表6 両製剤の生物学的同等性解析結果

			AUC <sub>t</sub>	C <sub>max</sub>
配合錠 MD	バルサルタン	対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.88) ~ log(1.06)	log(0.85) ~ log(1.09)
		対数値の平均値の差	log(0.96)	log(0.96)
	ヒドロクロロチアジド	対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.92) ~ log(1.03)	log(0.87) ~ log(1.04)
		対数値の平均値の差	log(0.97)	log(0.95)
配合錠 EX	バルサルタン	対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.98) ~ log(1.20)	log(0.91) ~ log(1.18)
		対数値の平均値の差	log(1.08)	log(1.04)
	ヒドロクロロチアジド	対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.96) ~ log(1.03)	log(0.94) ~ log(1.08)
		対数値の平均値の差	log(0.99)	log(1.01)

\* : log(0.80) ~ log(1.25)の範囲にあるとき、生物学的に同等と判定する

表7 有害事象一覧

試験	被験者番号	有害事象	程度	投与薬剤	転帰	治験薬との関連性	
配合錠 MD	予試験	10	CK 高値	軽度	コディオ®配合錠 MD	回復	関連なし
	本試験	8	総ビリルビン上昇	軽度	コディオ®配合錠 MD	軽快	関連あるかもしれない
			総ビリルビン上昇	軽度	バルヒディオ®配合錠 MD「サワイ」	回復	おそらく関連あり
			白血球数増加	軽度	バルヒディオ®配合錠 MD「サワイ」	回復	関連あるかもしれない
			好中球増加	軽度	バルヒディオ®配合錠 MD「サワイ」	回復	関連あるかもしれない
			リンパ球減少	軽度	バルヒディオ®配合錠 MD「サワイ」	回復	関連あるかもしれない
	21	尿酸上昇	軽度	コディオ®配合錠 MD	軽快	関連あり	
配合錠 EX	予試験	16	急性上気道炎	中等度	バルヒディオ®配合錠 EX「サワイ」	回復	関連なし

## II. 結 果

### 1. バルヒディオ®配合錠 MD「サワイ」

#### 1) 対象被験者

予試験の被験者19例をヒドロクロロチアジドの薬物動態の評価対象とし、本試験の被験者27例をバルサルタンの薬物動態の評価対象とした。また、有害事象により中止・脱落した2例を含む予試験と本試験を合わせた48例を安全性の評価対象とした。

#### 2) 血漿中薬物濃度

バルサルタンの平均血漿中濃度推移を図1、各被験者の血漿中濃度推移を図2、薬物動態パラメータおよび参考パラメータの分散分析結果を表5-1に示した。血漿中バルサルタン濃度は製剤間で類似した推移を示し、両製剤のAUC<sub>∞</sub>、MRT、kelおよびtmaxに有意差は認められなかった。同様に、ヒドロクロロチアジドの平均血漿中濃度推移を図3、各

被験者の血漿中濃度推移を図4、薬物動態パラメータおよび参考パラメータの分散分析結果を表5-2に示した。血漿中ヒドロクロロチアジド濃度は製剤間で類似した推移を示し、両製剤のAUC<sub>∞</sub>、MRT、kelおよびtmaxに有意差は認められなかった。

#### 3) 生物学的同等性

血漿中バルサルタン濃度より求めたAUC<sub>t</sub>およびC<sub>max</sub>の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、log(0.88) ~ log(1.06)およびlog(0.85) ~ log(1.09)であり、いずれもlog(0.80) ~ log(1.25)の範囲内であった。また、血漿中ヒドロクロロチアジド濃度より求めたAUC<sub>t</sub>およびC<sub>max</sub>の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、log(0.92) ~ log(1.03)およびlog(0.87) ~ log(1.04)であり、いずれもlog(0.80) ~ log(1.25)の範囲内であった。

したがって、バルヒディオ®配合錠 MD「サワイ」とコディオ®配合錠 MDは生物学的に同等であると

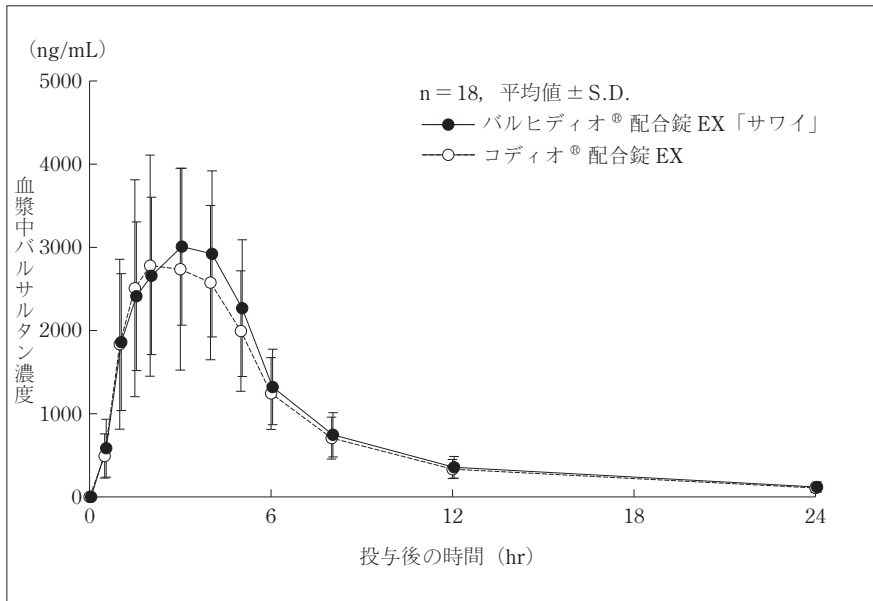


図5 血漿中バルサルタン濃度

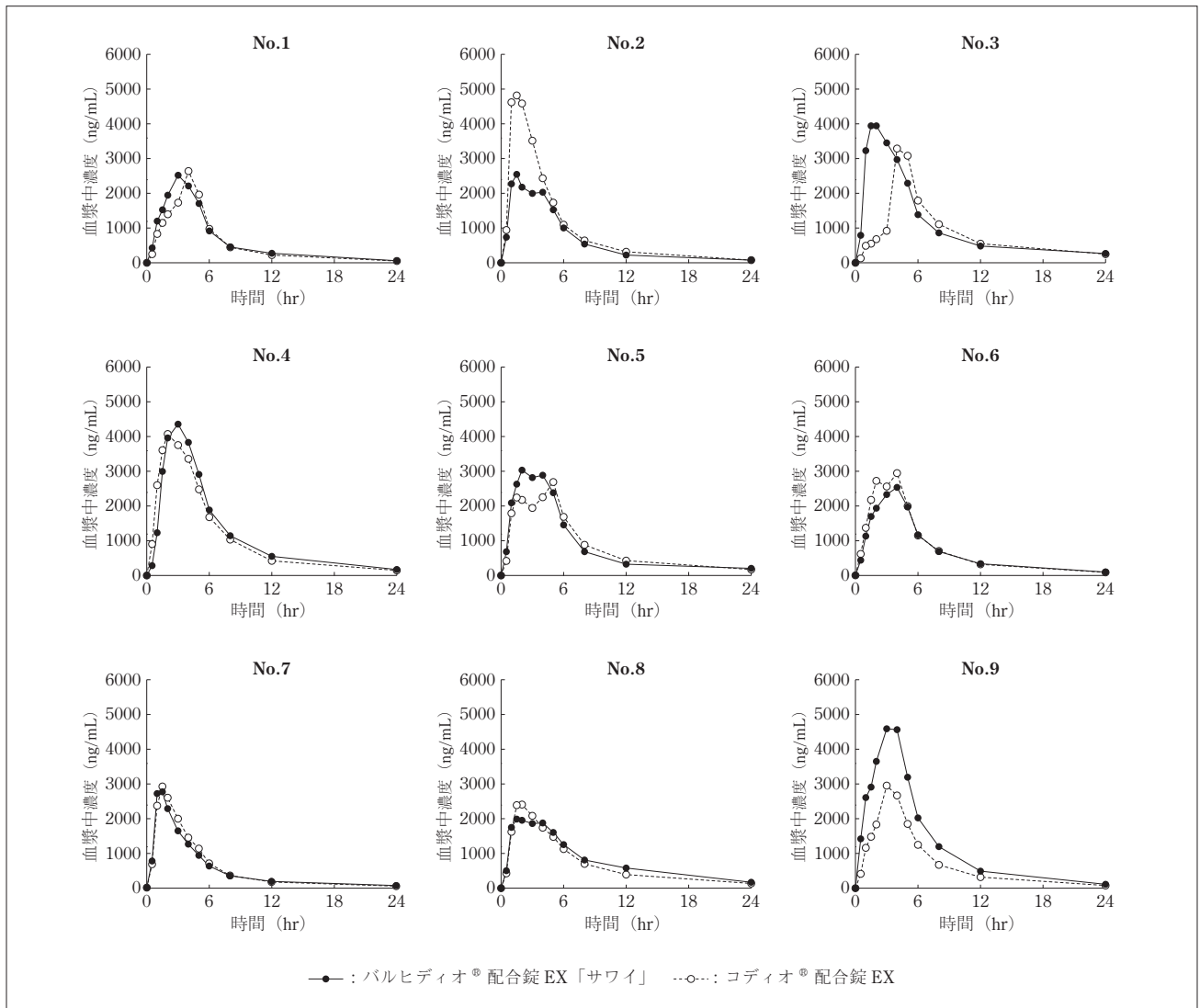


図6 各被験者の血漿中バルサルタン濃度 (1)

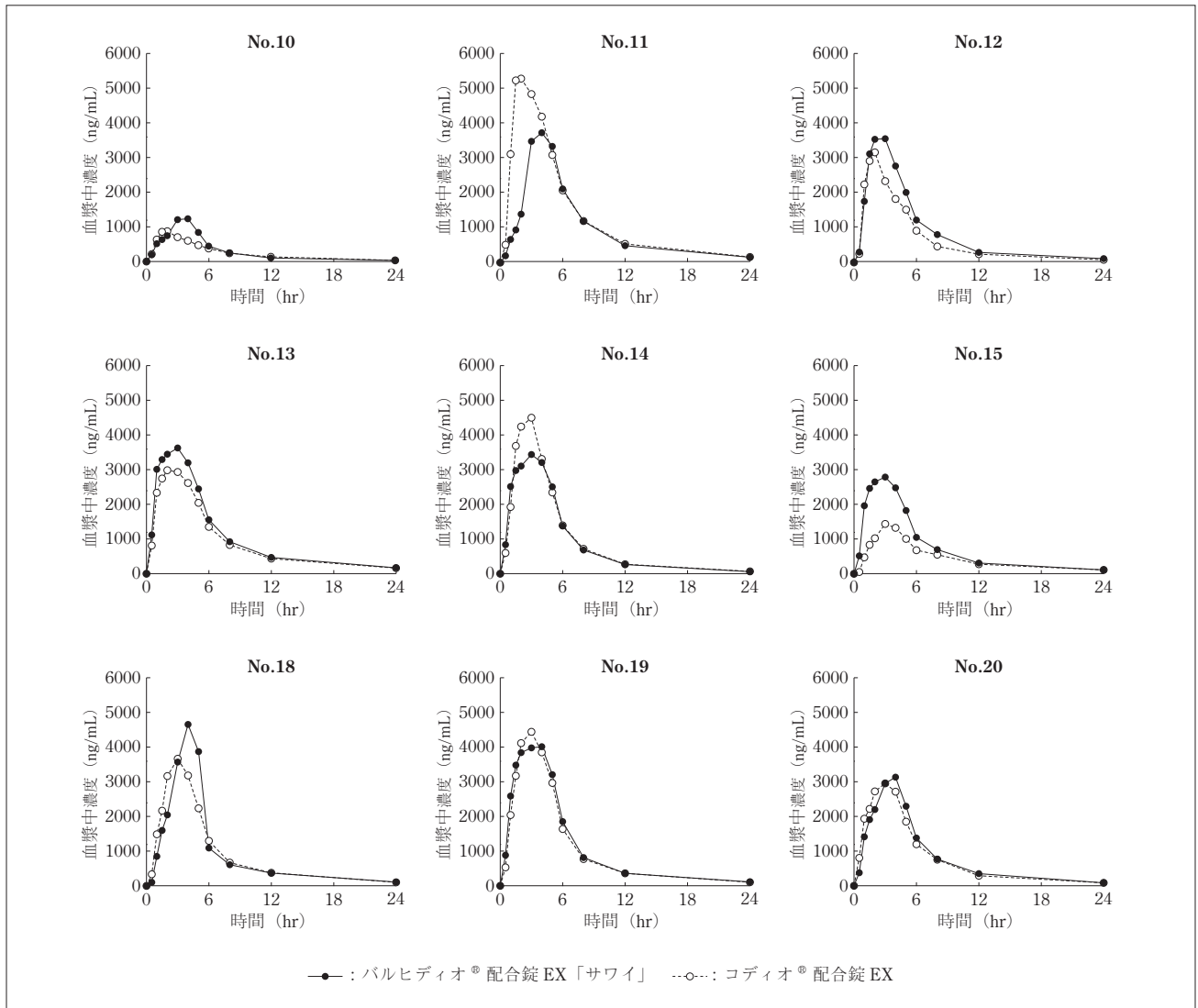


図6 各被験者の血漿中バルサルタン濃度 (2)

判定された (表6)。

4) 安全性

本治験において、被験者3例に7件の軽度の有害事象が認められたが、軽快もしくは回復が確認できたことから、被験者の安全性に問題はないことが確認された (表7)。

2. バルヒディオ®配合錠 EX「サワイ」

1) 対象被験者

予試験の被験者18例をバルサルタンおよびヒドロクロロチアジドの薬物動態の評価対象とした。また、有害事象により中止・脱落した2例を含む20例を安全性の評価対象とした。

2) 血漿中薬物濃度

バルサルタンの平均血漿中濃度推移を図5、各被験者の血漿中濃度推移を図6、薬物動態パラメータ

および参考パラメータの分散分析結果を表5-3に示した。血漿中バルサルタン濃度は製剤間で類似した推移を示し、両製剤の  $AUC_{\infty}$ 、MRT、 $kel$  および  $t_{max}$  に有意差は認められなかった。同様に、ヒドロクロロチアジドの平均血漿中濃度推移を図7、各被験者の血漿中濃度推移を図8、薬物動態パラメータおよび参考パラメータの分散分析結果を表5-4に示した。血漿中ヒドロクロロチアジド濃度は製剤間で類似した推移を示し、両製剤の  $AUC_{\infty}$ 、MRT、 $kel$  および  $t_{max}$  に有意差は認められなかった。

3) 生物学的同等性

血漿中バルサルタン濃度より求めた  $AUC_t$  および  $C_{max}$  の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、 $\log(0.98) \sim \log(1.20)$  および  $\log(0.91) \sim \log(1.18)$  であり、いずれも  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内

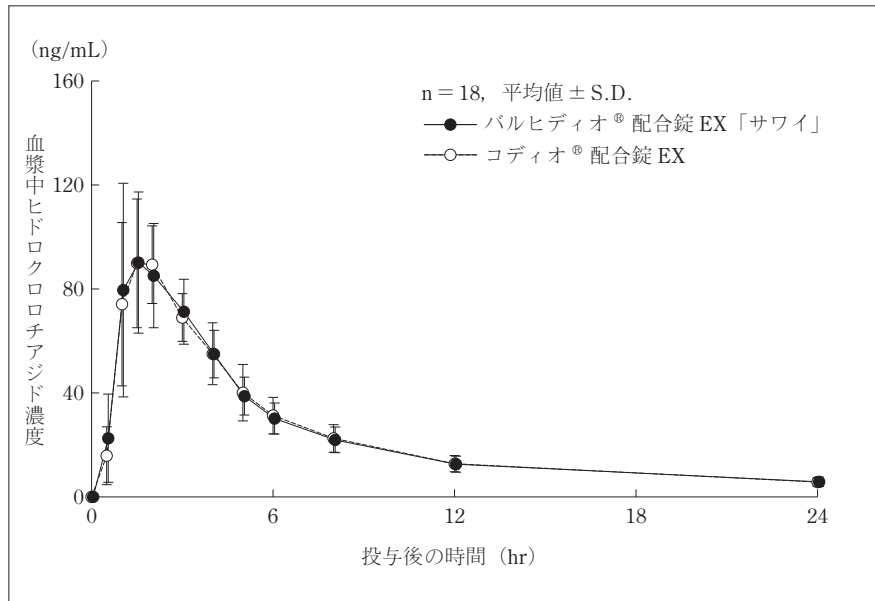


図7 血漿中ヒドロクロロチアジド濃度

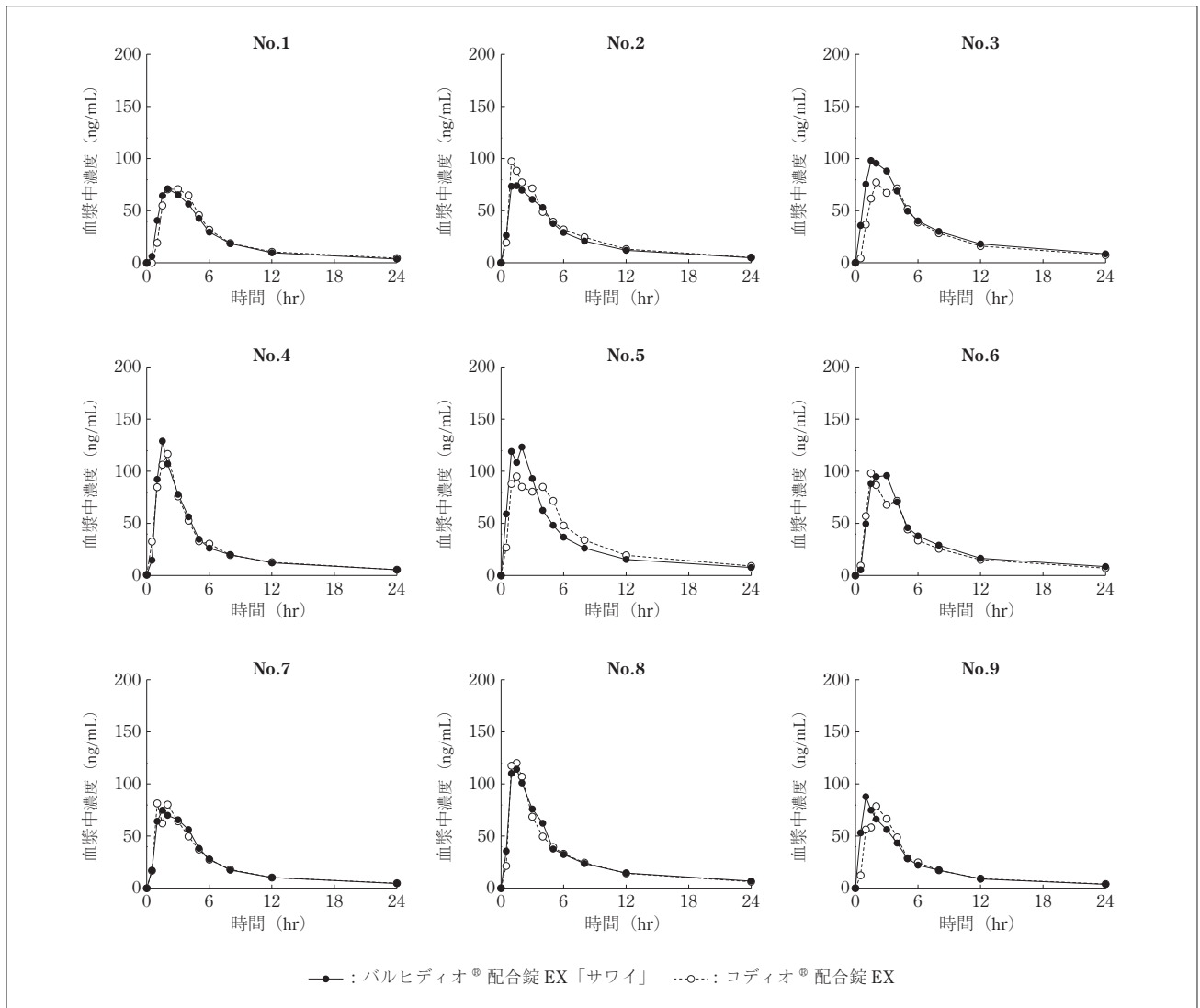


図8 各被験者の血漿中ヒドロクロロチアジド濃度 (1)

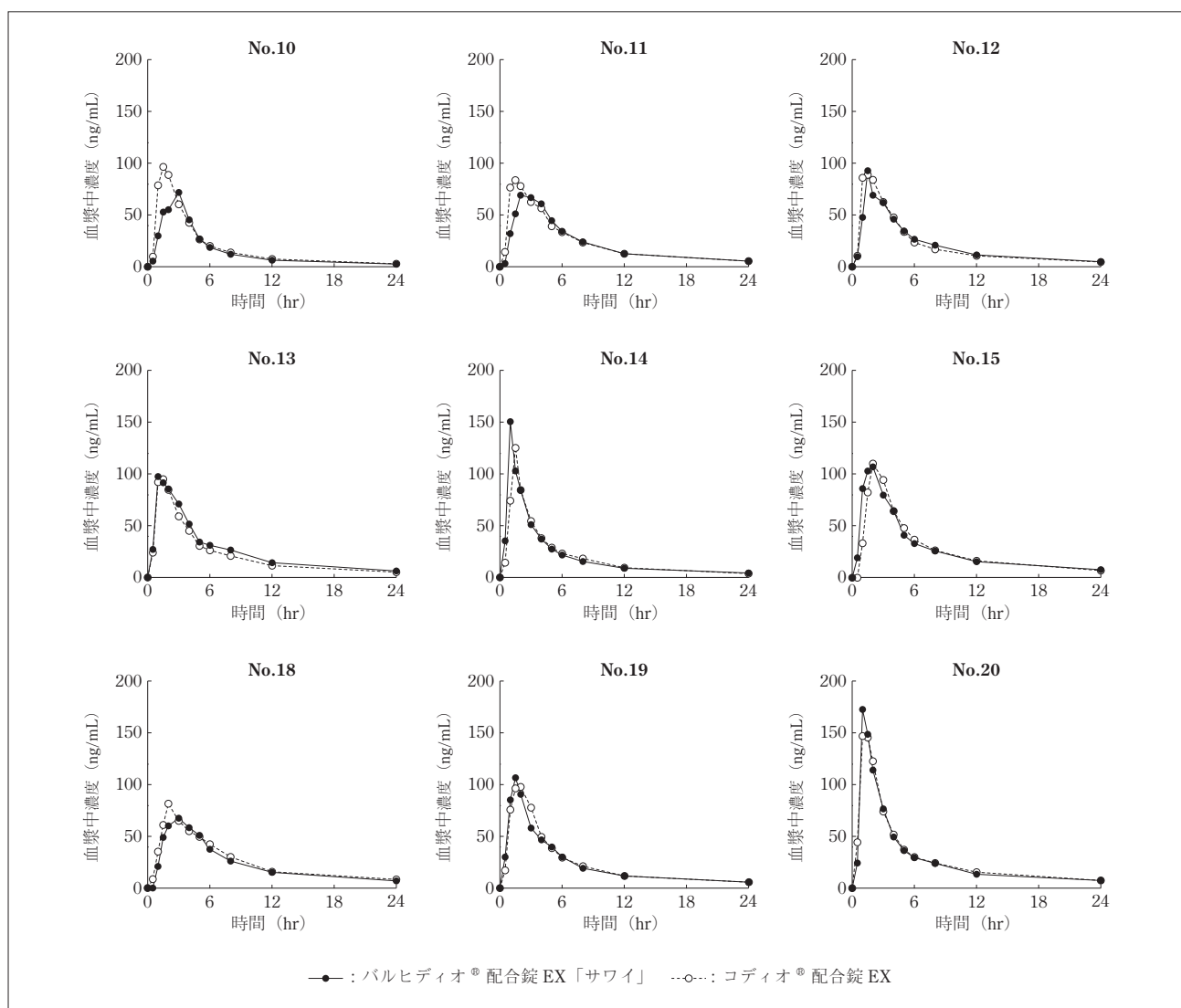


図8 各被験者の血漿中ヒドロクロチアジド濃度 (2)

であった。また、血漿中ヒドロクロチアジド濃度より求めた  $AUC_t$  および  $C_{max}$  の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、 $\log(0.96) \sim \log(1.03)$  および  $\log(0.94) \sim \log(1.08)$  であり、いずれも  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であった。

したがって、バルヒディオ®配合錠 EX「サワイ」とコディオ®配合錠 EX は生物学的に同等であると判定された (表6)。

#### 4) 安全性

本治験において、被験者1例に1件の中等度の有害事象が認められたが、回復が確認できたことから、被験者の安全性に問題はないことが確認された (表7)。

## 考 察

ジェネリック医薬品のバルヒディオ®配合錠 MD「サワイ」、バルヒディオ®配合錠 EX「サワイ」について、先発医薬品であるコディオ®配合錠 MD、コディオ®配合錠 EX との生物学的同等性を検証するため、日本人健康成人男性を対象に2剤2期のクロスオーバー試験を行った。

その結果、バルヒディオ®配合錠 MD、EX ともに、被験薬と対照薬の  $AUC_t$  および  $C_{max}$  の対数値の平均値の差の90%信頼区間は  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であった。参考パラメータの分散分析において、すべての参考パラメータで製剤間に有意差は認められなかった。したがって、バルヒディオ®配合錠 MD「サワイ」とコディオ®配合錠 MD、

バルヒディオ<sup>®</sup>配合錠 EX「サワイ」とコディオ<sup>®</sup>配合錠 EX は生物学的に同等であると判定された。なお、本治験において被験者4例に8件の軽度もしくは中等度の有害事象が認められたが、軽快もしくは回復が確認できたことから、被験者の安全性に問題ないことが確認された。

以上の試験結果から、バルヒディオ<sup>®</sup>配合錠 MD「サワイ」とコディオ<sup>®</sup>配合錠 MD、バルヒディオ<sup>®</sup>

配合錠 EX「サワイ」とコディオ<sup>®</sup>配合錠 EX は、治療学的に同等であることが確認された。

#### 参 考 文 献

- 1) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン〔平成9年12月22日医薬審第487号（平成13年5月31日医薬審発第786号，平成18年11月24日薬食審査発第1124004号および平成24年2月29日薬食審査発0229第10号にて一部改正）〕