

原 著

ビラスチンOD錠20mg「サワイ」の 健康成人における生物学的同等性試験

東 良 柄¹
加 藤 智 久¹
佐々木 啓 徳¹
北 川 彰 信^{2,*}
大 西 明 弘^{3,**}

要 旨

ジェネリック医薬品のビラスチンOD錠20mg「サワイ」と先発医薬品であるビラノア® OD錠20mg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法による生物学的同等性試験を行った。ビラスチンOD錠20mg「サワイ」は口腔内崩壊錠であるため、「水で服用する試験」と「水なしで服用する試験」を行った。

試験薬投与後48時間までの血漿中ビラスチン濃度を測定し、有効成分の血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_t）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、いずれの試験においても両製剤のAUC_tとCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間は、生物学的同等性の判定基準を満たした。

「水で服用する試験」および「水なしで服用する試験」において有害事象は、認められなかった。

以上の結果より、ビラスチンOD錠20mg「サワイ」は、ビラノアOD錠20mgとの生物学的同等性が検証された。

1：沢井製薬株式会社 開発部

2：医療法人社団 勲和会 愛和クリニック

3：東京慈恵会医科大学 臨床検査医学

*：治験責任医師 **：医学専門家

責任著者連絡先：沢井製薬株式会社 開発部 佐々木啓徳
〒532-0003 大阪市淀川区宮原5-2-30

Bioequivalence Study of Bilastine OD Tablets 20mg “Sawai” in Healthy Volunteers

Ryouhei Azuma¹, Tomohisa Kato¹, Yoshinori Sasaki¹, Akinobu Kitagawa² and Akihiro Ohnishi³

1: Development department, Sawai Pharmaceutical Co., Ltd.

2: Aiwa Clinic

3: Departments of Laboratory Medicine, The Jikei University School of Medicine

Corresponding author: Yoshinori Sasaki

Development department, Sawai Pharmaceutical Co., Ltd.

2-30, Miyahara 5-chome, Yodogawa-ku, Osaka 532-0003

はじめに

ビラスチンはヒスタミンH₁受容体拮抗作用および抗アレルギー作用を示す¹⁾。

わが国では、ビラスチン製剤としてピラノア®錠20mgおよびピラノア® OD錠20mg (大鵬薬品工業株式会社) が上市されている。

ビラスチンOD錠20mg「サワイ」は、1錠中にビラスチンを20mg含有する製剤で、先発医薬品であるピラノアOD錠20mg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アレルギー性疾患治療剤である。

ビラスチンOD錠20mg「サワイ」の医薬品製造販売承認申請に際し、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」²⁾に従い、ピラノアOD錠20mgを対照とする生物学的同等性試験を実施したので、以下に報告する。なお、本剤は口腔内崩壊錠のため、「医薬品承認申請ガイドブック」³⁾に従い、「水で服用する試験」と「水なしで服用する試験」(以下、総称して本試験とする)を行った。また、ビラスチンOD錠20mg「サワイ」の水なしで服用する試験では服用感に関する調査および口腔内崩壊時間の測定も実施した。

I 対象と方法

本試験は「医薬品の臨床試験の実施の基準」(GCP)に則り、医療法人社団 勲和会 愛和クリニック 治験審査委員会承認を得た治験実施計画書を遵守して、「水で服用する試験」は2024年1月から同年2月に、「水なしで服用する試験」は2024年2月から同年3月に同クリニックにて実施された。

1. 治験薬

本試験に使用した治験薬の詳細を表1に示した。

2. 被験者

本試験では、20歳以上45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、ビラスチンに特徴的な副作用の発現リスクを回避または軽減するために設定した適格性基準(表2)を満たし、かつ薬物に対するアレルギーや、薬物動態および安全性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. 試験デザインおよび投与方法

試験デザインは2剤2期のクロスオーバー

表1 治験薬

治験薬	名称	製造販売元	剤形	成分・組成
試験製剤	ビラスチンOD錠20mg 「サワイ」	沢井製薬株式会社	素錠 (口腔内崩壊錠)	1錠中ビラスチン20mgを含有
標準製剤	ピラノアOD錠20mg	大鵬薬品工業株式会社		

表2 適格性基準

【選択基準】

事前検診時に適否の確認を行い、以下に示す選択基準のすべてを満たす者を本治験の被験者として適格であると判断した。

- ①同意取得時の年齢が20歳以上45歳未満の日本人健康成人男性
- ②体重が50kg以上80kg以下の者
- ③BMI「体重(kg)/[身長(m)]²」が18.5以上25.0未満の範囲にある者(小数点第2位切り捨て)
- ④事前検診の結果を考慮し、治験責任医師または治験分担医師が本治験の被験者として適格と判断した者
- ⑤治験参加中の遵守事項に従い、本治験実施計画書に定めた診察・検査を受け、自覚症状などの申告ができる者

【除外基準】

事前検診時に適否の確認を行い、以下に示す除外基準のいずれにも該当しない者を本治験の被験者として適格であると判断した。

- ①薬物動態および安全性に影響を及ぼすと考えられる消化管・心臓・肝臓・腎臓・血液等の疾患がある者、またはその既往歴がある者
- ②事前検診の臨床検査でALTが45U/Lを超えた者
- ③事前検診の12誘導心電図でWPW症候群、完全右脚ブロック、Brugada症候群と判定された者(機器自動判定を含む)
- ④抜歯後の創の閉鎖が完全でない者、または口腔粘膜の疾患がある者
- ⑤胃腸管部位に胃切除、胃腸縫合術、腸管切除などの大きな手術歴がある者(虫垂切除術および鼠径ヘルニア修復術は可とする)
- ⑥薬物に対する過敏症・薬物に対するアレルギーなどがある者
- ⑦アルコールあるいは薬物依存者
- ⑧第1期治験薬投与前12週間以内に臨床試験に参加し、他の治験薬の投与を受けた者(健康食品の臨床試験は第1期治験薬投与前4週間以内とする)
- ⑨第1期治験薬投与前4週間以内に200mLまたは12週間以内に400mLを超えるような採血(献血など)、もしくは、治験薬投与前2週間以内に成分献血を実施した者
- ⑩事前検診の免疫学的検査で陽性が確認された者
- ⑪その他、治験責任医師または治験分担医師により治験参加に不適格と判断された者

法とし、「水で服用する試験」および「水なしで服用する試験」とともに被験者88例を1群44例の2群に無作為に割り付けた。また、休薬期間は7日間以上とした(表3)。

治験薬投与前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、「水で服用する試験」では10時間以上の絶食下、ビラスチンOD錠20mg「サワイ」またはピラノアOD錠20mg 1錠を水150mLとともに服用させ

た。「水なしで服用する試験」では10時間以上の絶食下、ビラスチンOD錠20mg「サワイ」またはピラノアOD錠20mg 1錠を舌の上ののせ、唾液を浸潤させて舌で軽くつぶし崩壊後、唾液とともに服用させ、服用してから1分以内に、唾液を3回以上飲み込ませた。

治験薬投与前1時間と投与後2時間は絶飲とし、投与後4時間は絶食とした。

表3 治験デザイン

	被験者数	第Ⅰ期	休業期間	第Ⅱ期
水で服用する試験	44	ビラノアOD錠20mg	7日間以上	ビラスチンOD錠20mg 「サワイ」
	44	ビラスチンOD錠20mg 「サワイ」		ビラノアOD錠20mg
水なしで服用する試験	44	ビラノアOD錠20mg	7日間以上	ビラスチンOD錠20mg 「サワイ」
	44	ビラスチンOD錠20mg 「サワイ」		ビラノアOD錠20mg

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、喫煙、姿勢および行動・運動等を管理した。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（表4）に従い、各観察検査（表5）を実施した。観察検査項目および検査時期は、各期同一とした。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0.17, 0.33, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 8, 12, 24および48時間（合計19時点）の血漿中ビラスチン濃度をLC/MS法で測定した。

7. 統計解析

最終採血時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_t）と最高血漿中濃度（C_{max}）を生物学的同等性評価のパラメータとし、両製剤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_∞、MRT、kelおよびt_{max}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（イーピーエス株式会社）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ン」²⁾の判定基準に従い、両製剤のAUC_tおよびC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間がlog(0.80)~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。

上記を満たさない場合でも、総被験者数が20名（1群10名）以上で、両製剤の溶出挙動が類似であり、かつ上記の基準を満たさないパラメータの対数値の平均値の差がlog(0.90)~log(1.11)の範囲にあれば、両製剤は生物学的に同等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（関連ありまたは関連なし）を判定することとした。なお、有害事象のうち、治験薬との関連ありを副作用とした。

II 試験結果

1. 水で服用する試験

1) 対象被験者

被験者として登録され、治験薬の投与を受けた88例を安全性の評価対象とし、治験を完

表4 治験スケジュール表（水で服用する試験・水なしで服用する試験）

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	体温	血圧・脈拍数	12誘導心電図	臨床検査			抗原検査 SARS-CoV-2	食事
											尿中薬物検査	免疫学的検査	血液生化学的検査		
同意取得															
事前検診	-	-				○	○	○	○	○	○	○	○		
入院1日目 (入院日)	-	入院													
	19:00	-						○					○	○	○
入院2日目 (投与日)	7:00	-		○		○		○	○	○					
	9:00	0	○												
	9:10	0.17		○											
	9:20	0.33		○											
	9:30	0.5		○											
	9:45	0.75		○											
	10:00	1		○											
	10:30	1.5		○											
	11:00	2		○		○		○	○						
	11:30	2.5		○											
	12:00	3		○											
	12:30	3.5		○											
	13:00	4		○											○
	13:30	4.5		○											
	14:00	5		○											
	15:00	6		○											
17:00	8		○												
19:00	-													○	
21:00	12		○												
入院3日目	9:00	24		○		○		○	○						○
	13:00	-													○
	19:00	-													○
入院4日目 (退院日)	9:00	48		○		○		○	○	○		○			
	-		退院												

すべてのポイントにおいて薬物動態用採血を優先した。
 原則として、治験薬投与および採血は、被験者番号順に一定間隔で実施した。
 事前検診後のスケジュールは、各期共通とした。

表5 観察検査項目

診察	医師の診察
身体所見*	身長, 体重, BMI
生理学的検査	体温, 血圧, 脈拍数, 12誘導心電図
血液学的検査	白血球数, 赤血球数, 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, AST, ALT, LD, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, ALP, γ -GT, CK, 尿素窒素, クレアチニン, 尿酸, ナトリウム, クロール, カリウム, 総コレステロール, 中性脂肪, 血糖, CRP
尿検査 (中間尿とした)	比重, pH, 糖, 蛋白, 潜血, ケトン体, ビリルビン, ウロビリノーゲン
免疫学的検査*	梅毒検査 (STS法, TP抗原法), HBs抗原, HCV抗体, HIV抗原・抗体
尿中薬物検査*	アンフェタミン類, バルビツール酸類, ベンゾジアゼピン類, コカイン系麻薬, 大麻, モルヒネ系麻薬, フェンシクリジン, 三環系抗うつ剤, メチレンジオキシメタンフェタミン, オキシコドン類, プロポキシフェン類
SARS-CoV-2抗原検査**	

* : 事前検診のみで実施した。

** : 各期入院日に実施した。

表6 水で服用する試験の被験者の背景 (n=88)

	年齢 (歳)	身長 (cm)	体重 (kg)	BMI
平均値	32.1	171.6	63.9	21.6
S.D.	7.5	5.8	7.0	1.8
最大値	44	186.4	79.7	24.8
最小値	20	159.3	51.2	18.6

了した83例を薬物動態の評価対象とした。被験者の背景は表6に示すとおりであった。

2) 血漿中薬物濃度

平均血漿中ピラスチン濃度推移を図1, 各被験者の血漿中濃度推移を図2に示した。薬物動態パラメータの平均値および参考パラメータの分散分析結果を表7に示した。

血漿中ピラスチン濃度は製剤間で類似した推移を示し, AUC $_{\infty}$, MRT, kelおよびtmaxにおいて製剤間に有意差は認められなかった。

3) 生物学的同等性

血漿中ピラスチン濃度より求めた両製剤のAUCおよびCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間はlog(0.99)~log(1.07) および

log(1.01)~log(1.15) であり, いずれも基準であるlog(0.80)~log(1.25)の範囲内であった。したがって, ピラスチンOD錠20mg「サワイ」とピラノアOD錠20mgは「水で服用する試験」において生物学的に同等であると判定された(表8)。

4) 安全性

安全性解析対象集団88例において有害事象は発現しなかった。

生理学的検査および臨床検査で基準値範囲からの逸脱が認められたが, いずれも臨床的に問題ないと判断された。

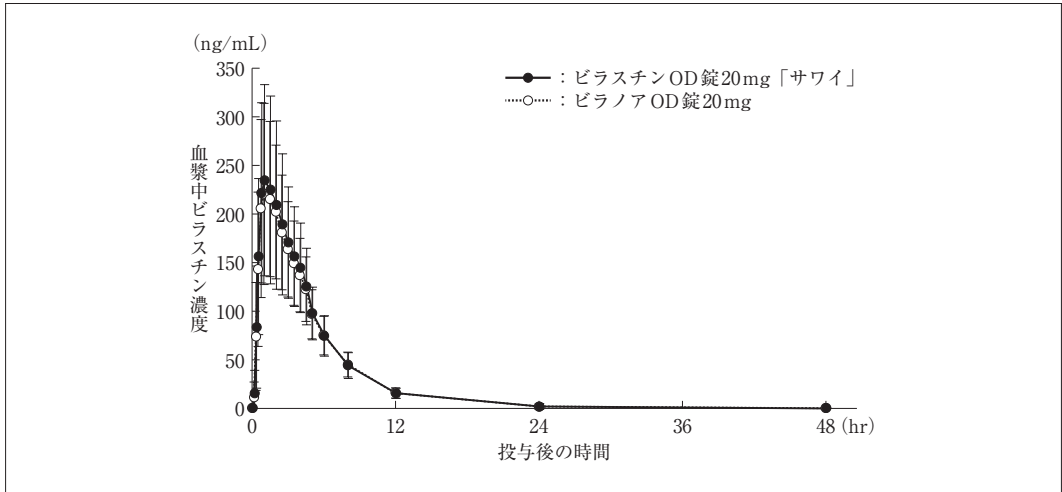


図1 水で服用する試験の血漿中ビラスチン濃度 (n = 83, 平均値 ± S.D.)

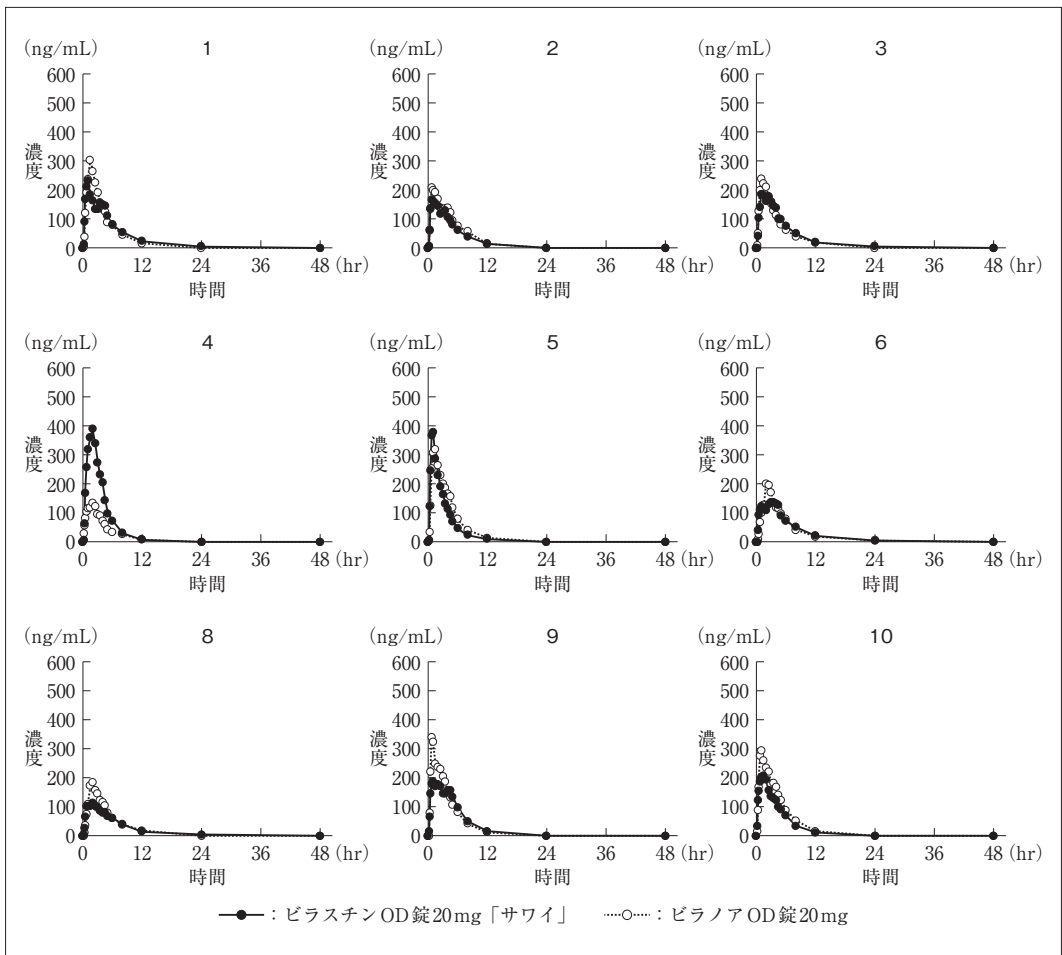


図2 水で服用する試験の各被験者の血漿中ビラスチン濃度(1)

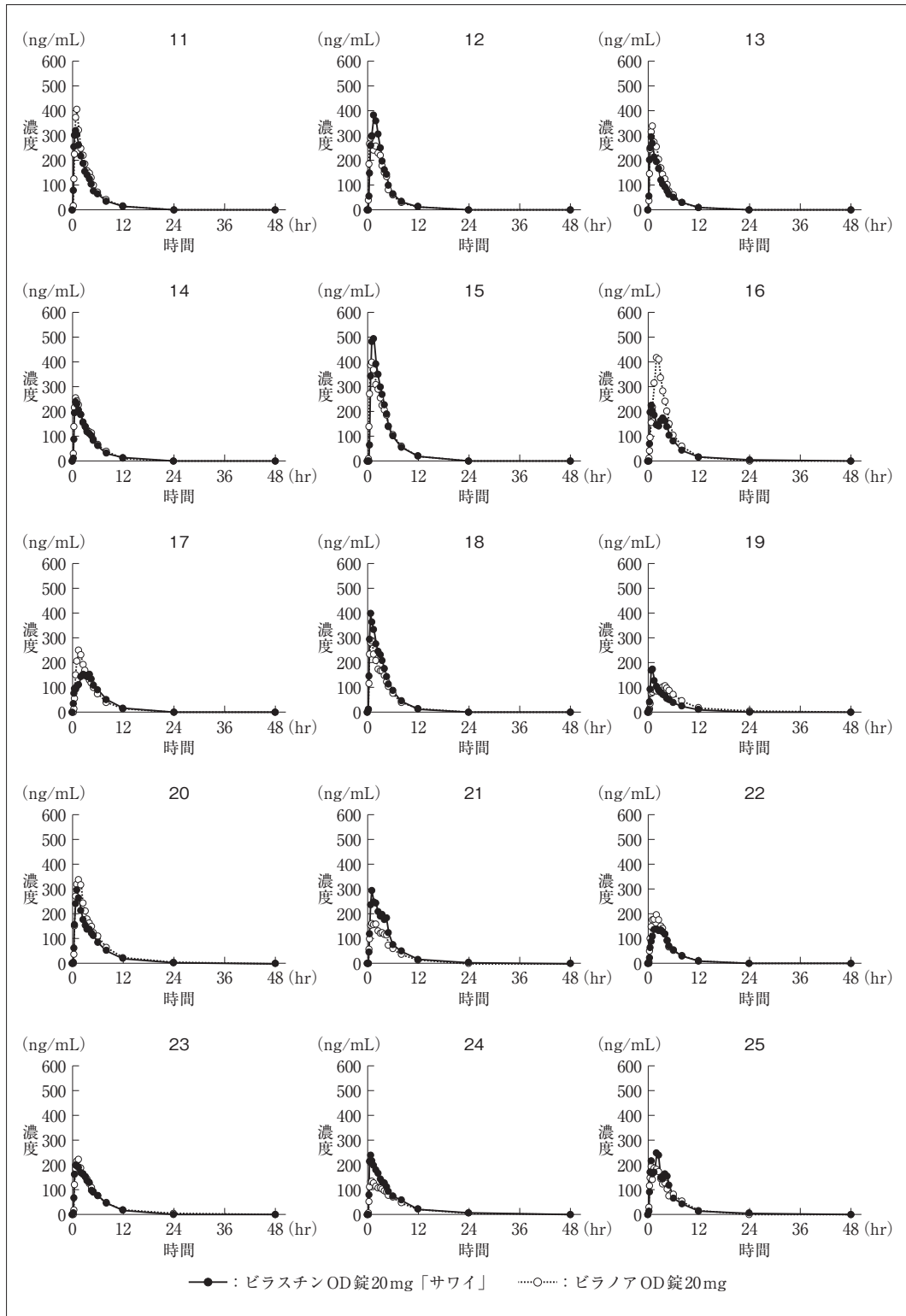


図2 水で服用する試験の各被験者の血漿中ピラスチン濃度(2)

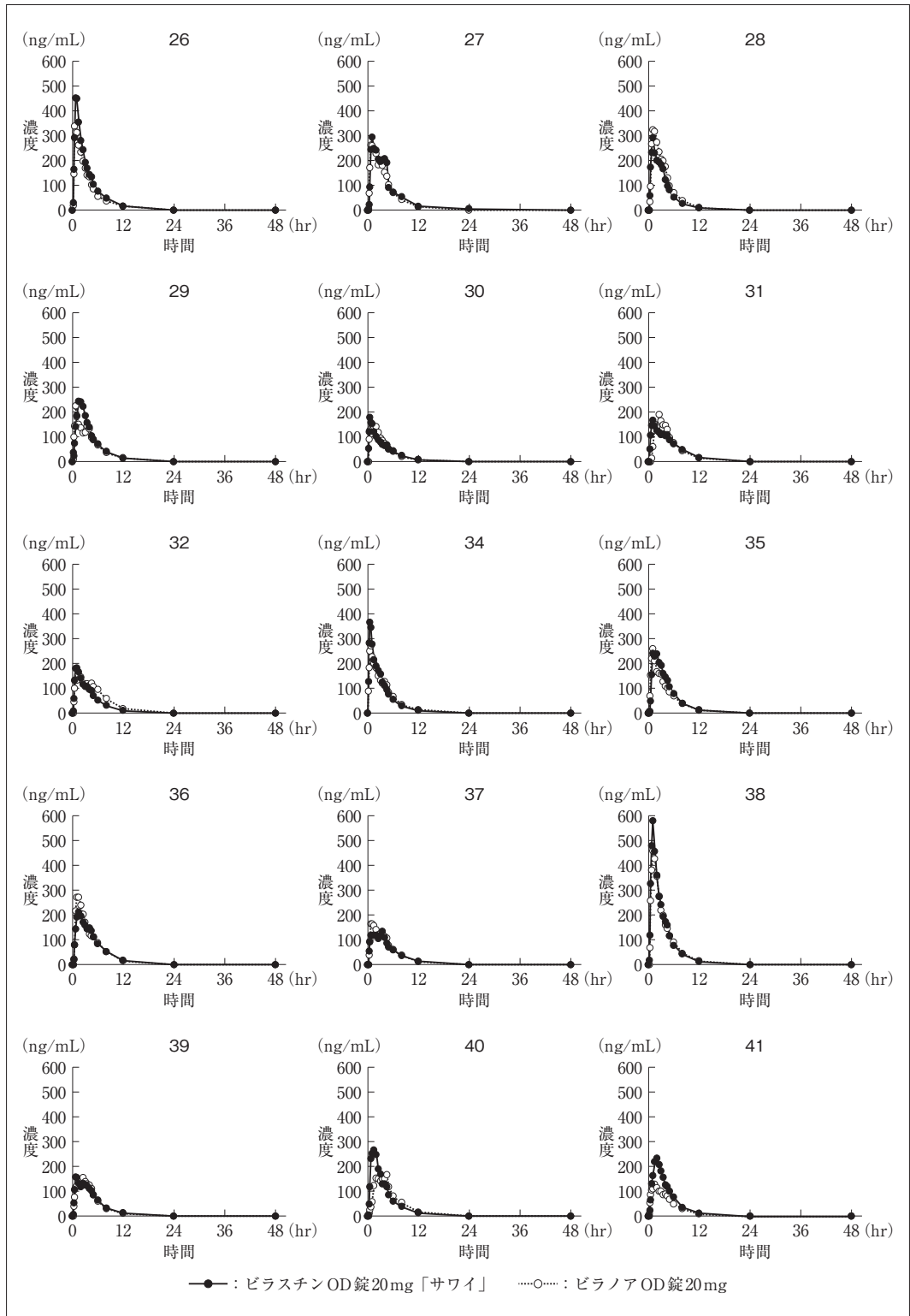


図2 水で服用する試験の各被験者の血漿中ピラスチン濃度(3)

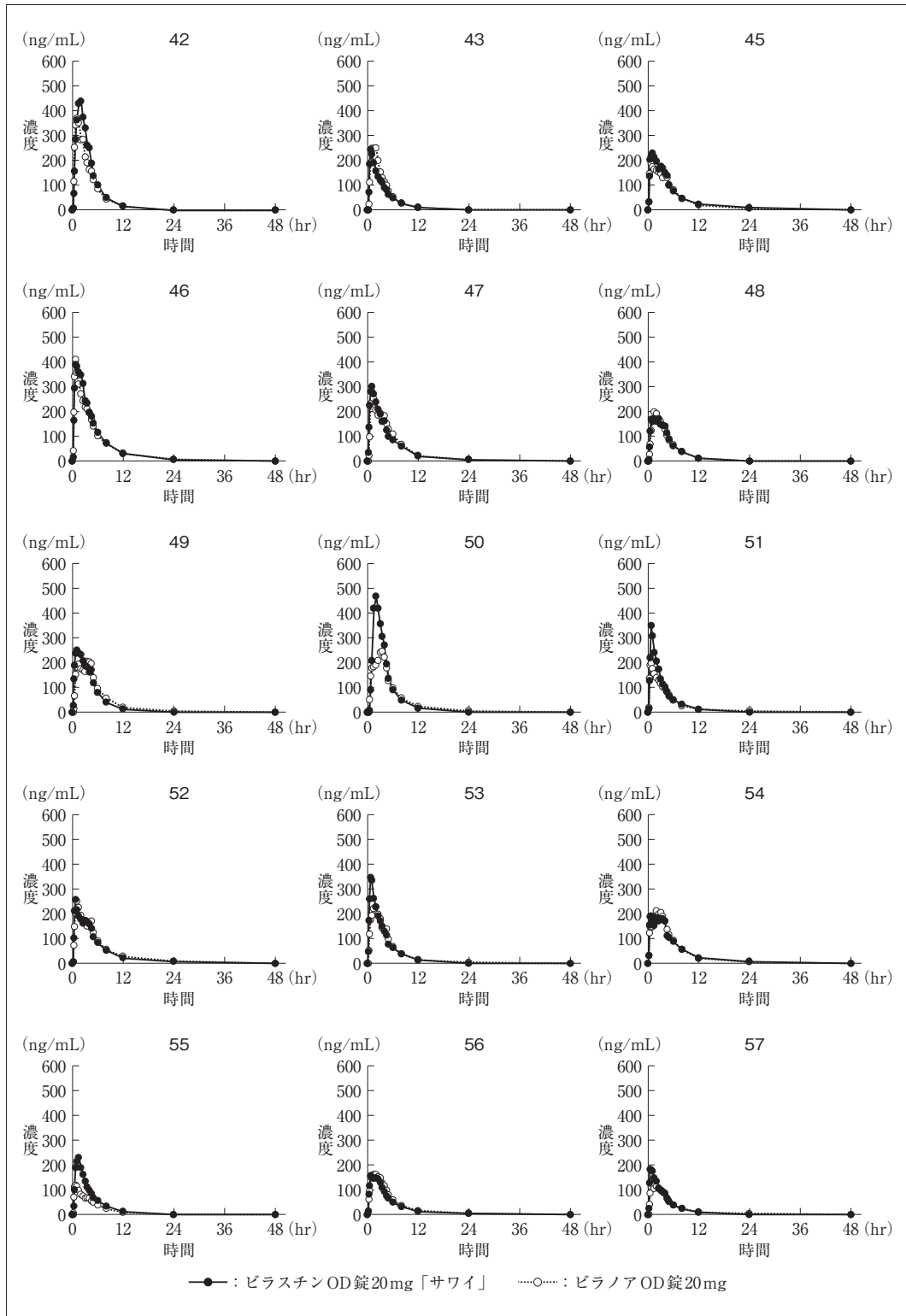


図2 水で服用する試験の各被験者の血漿中ビラスチン濃度(4)

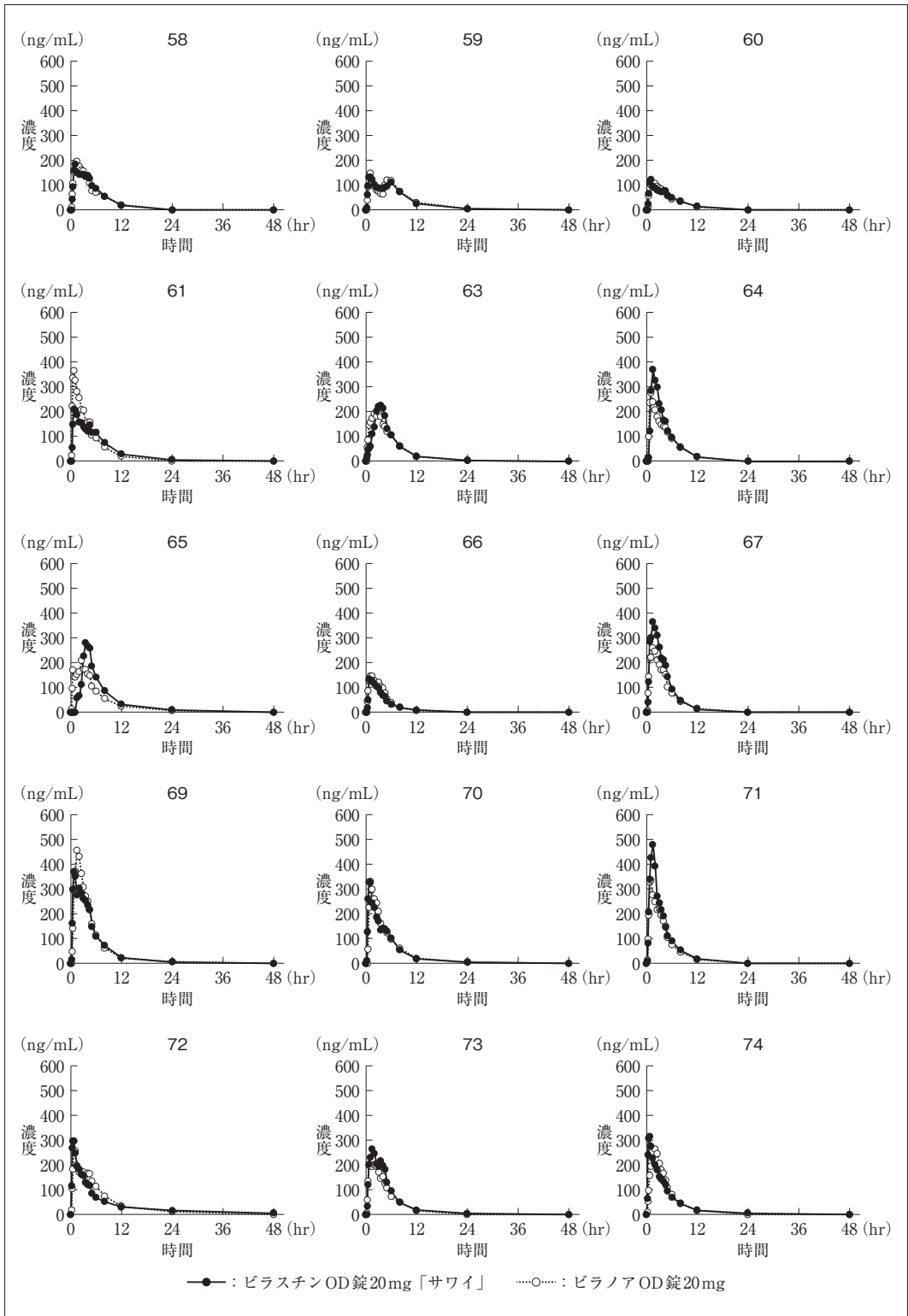


図2 水で服用する試験の各被験者の血漿中ピラスチン濃度(5)

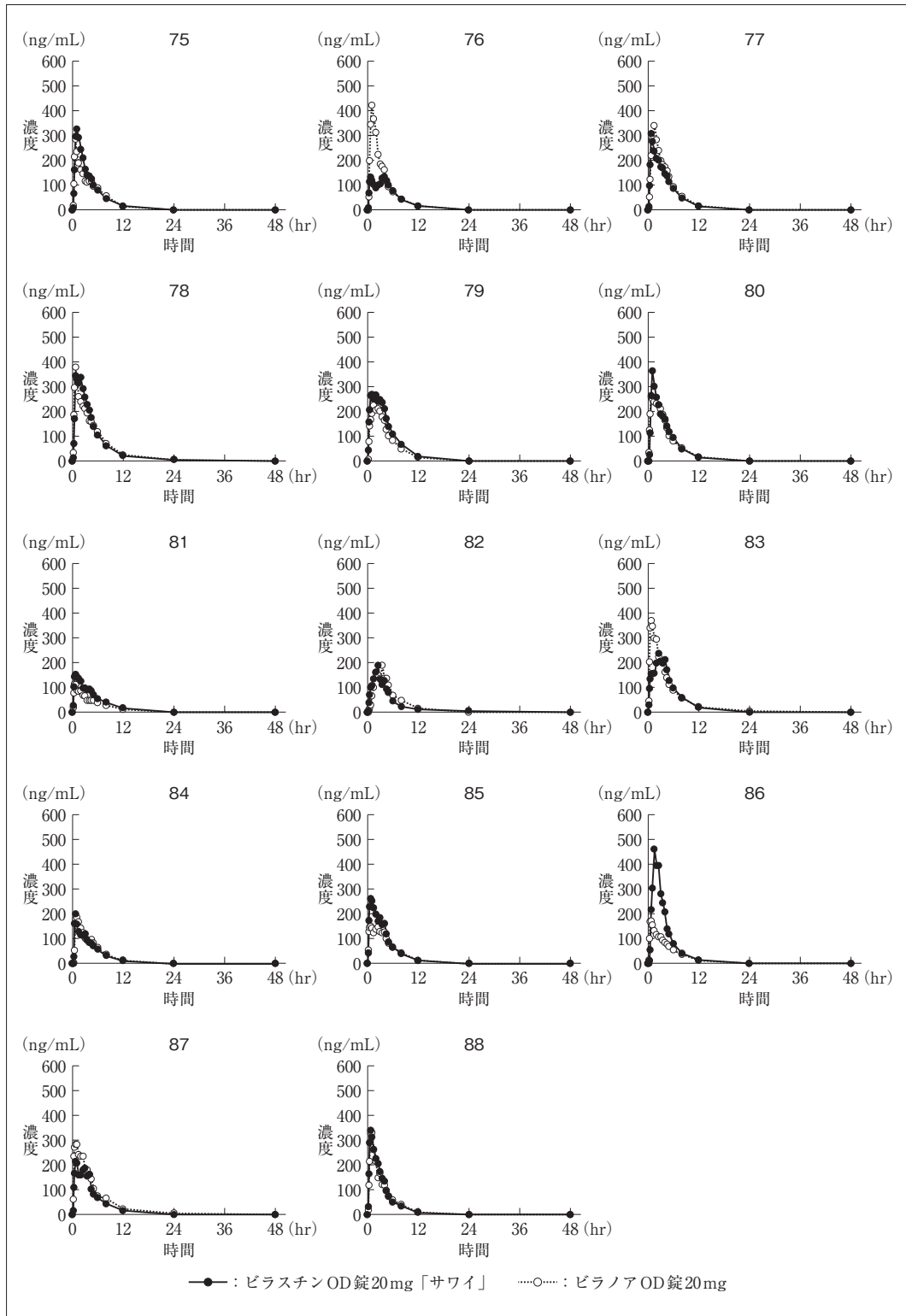


図2 水で服用する試験の各被験者の血漿中ビラスチン濃度(6)

表7 水で服用する試験の薬物動態パラメータ (n=83, 平均値±S.D.)

	AUC _t (ng·hr/mL)	AUC _∞ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	kel (hr ⁻¹)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	AUC _t /AUC _∞ (%)
ピラスチンOD錠 20mg「サワイ」	1278.78 ±334.73	1251.36 ±332.85	266.59 ±100.58	1.26 ±0.76	0.234 ±0.071	3.39 ±1.70	4.88 ±1.16	102.3 ±1.1
ピラノアOD錠 20mg	1241.71 ±326.98	1212.70 ±322.64	247.95 ±88.35	1.42 ±0.82	0.234 ±0.066	3.30 ±1.25	4.92 ±1.00	102.5 ±0.6
分散分析結果*	—	p=0.1417	—	p=0.1506	p=0.8342	—	p=0.4743	—

*: p<0.05で有意差あり

表8 水で服用する試験の生物学的同等性解析結果

	AUC _t	Cmax
対数値の平均値の差の90%信頼区間	log(0.99)~log(1.07)	log(1.01)~log(1.15)
対数値の平均値の差	log(1.03)	log(1.07)

表9 水なしで服用する試験の被験者の背景 (n=88)

	年齢 (歳)	身長 (cm)	体重 (kg)	BMI
平均値	33.3	172.2	65.1	21.9
S.D.	8.2	5.6	6.4	1.6
最大値	44	187.8	79.5	24.8
最小値	20	161.3	52.8	18.6

2. 水なしで服用する試験

1) 対象被験者

被験者として登録され、治験薬の投与を受けた88例を安全性の評価対象とし、治験を完了した83例を薬物動態の評価対象とした。被験者の背景は表9に示すとおりであった。

2) 血漿中薬物濃度

平均血漿中ピラスチン濃度推移を図3、各被験者の血漿中濃度推移を図4に示した。薬物動態パラメータの平均値および参考パラメータの分散分析結果を表10に示した。

血漿中ピラスチン濃度は製剤間で類似した推移を示し、AUC_∞、MRT、kelおよびtmaxにおいて製剤間に有意差は認められなかった。

3) 生物学的同等性

血漿中ピラスチン濃度より求めた両製剤のAUC_tおよびCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間はlog(0.94)~log(1.02)およびlog(0.91)~log(1.06)であり、いずれも基準であるlog(0.80)~log(1.25)の範囲内であった。したがって、ピラスチンOD錠20mg「サワイ」とピラノアOD錠20mgは「水なしで服用する試験」においても生物学的に同等であると判定された(表11)。

4) 安全性

安全性解析対象集団88例において有害事象は発現しなかった。

生理学的検査および臨床検査で基準値範囲

[p.62 (314) につづく]

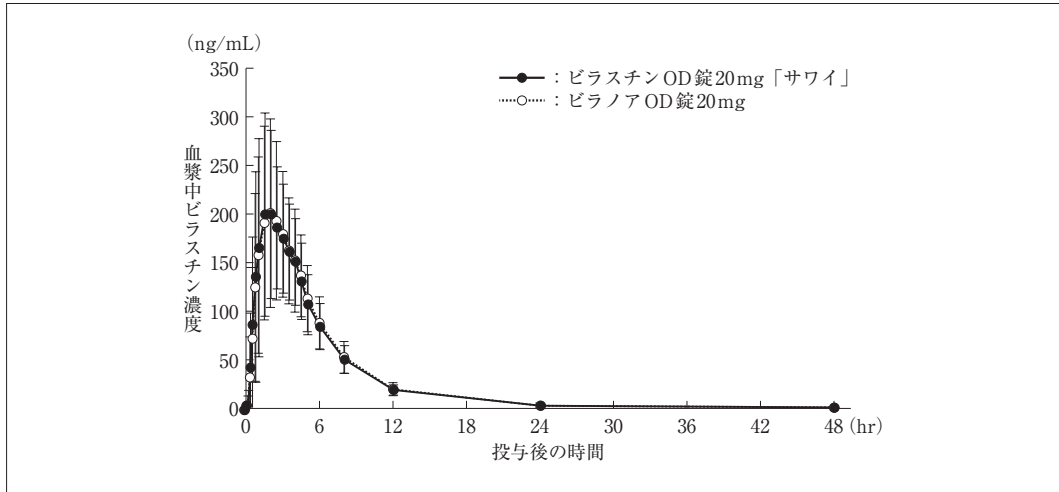


図3 水なしで服用する試験の血漿中ピラスチン濃度 (n=83, 平均値±S.D.)

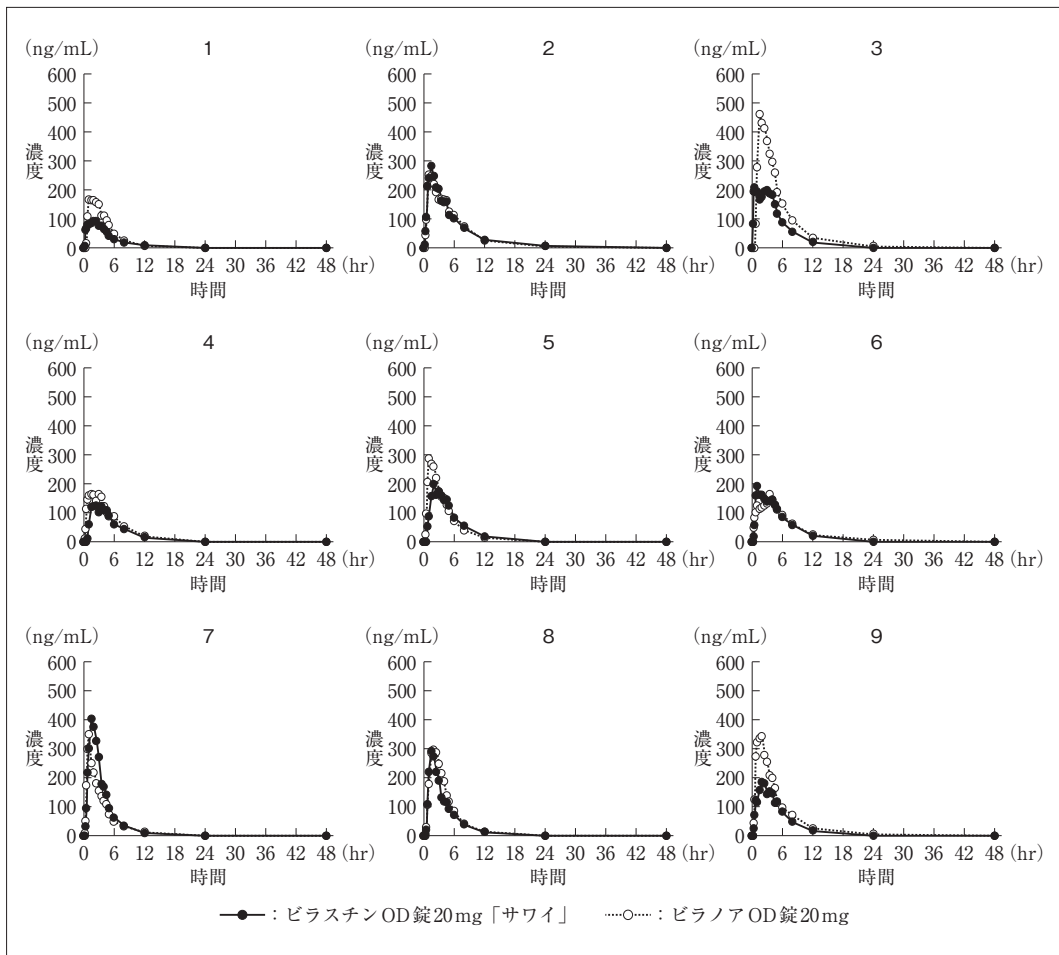


図4 水なしで服用する試験の各被験者の血漿中ピラスチン濃度(1)

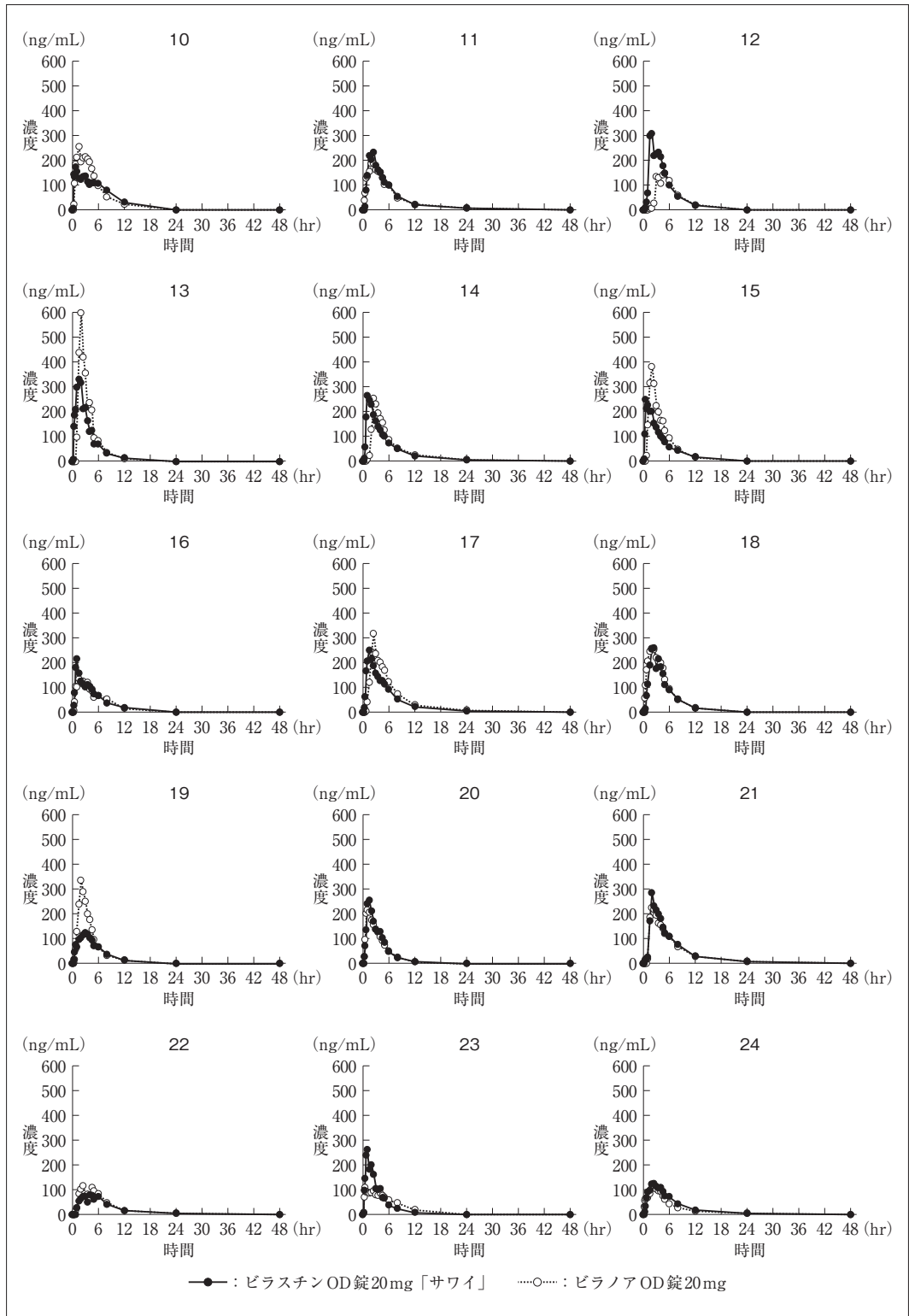


図4 水なしで服用する試験の各被験者の血漿中ピラセチン濃度(2)

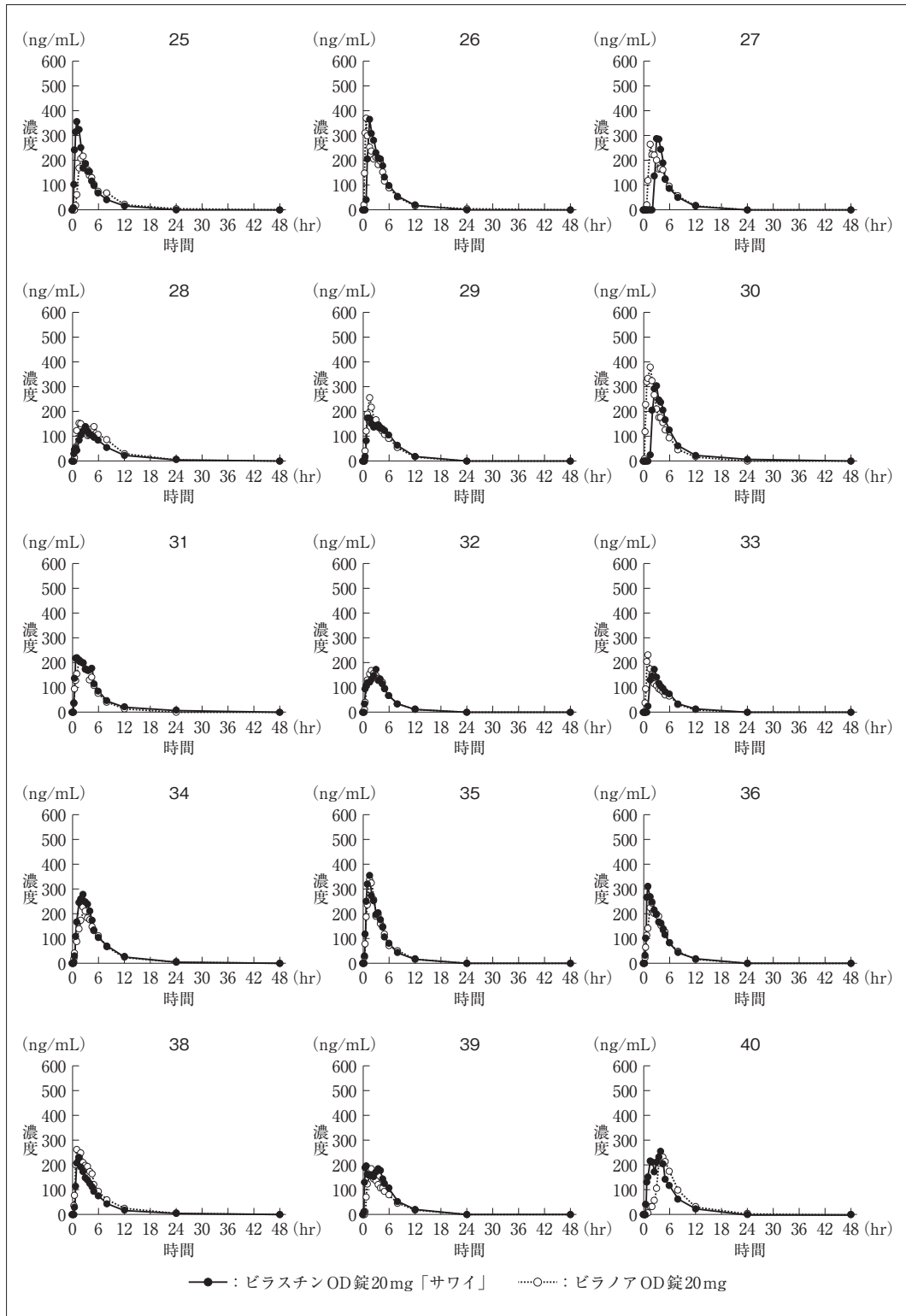


図4 水なしで服用する試験の各被験者の血漿中ピラスチン濃度(3)

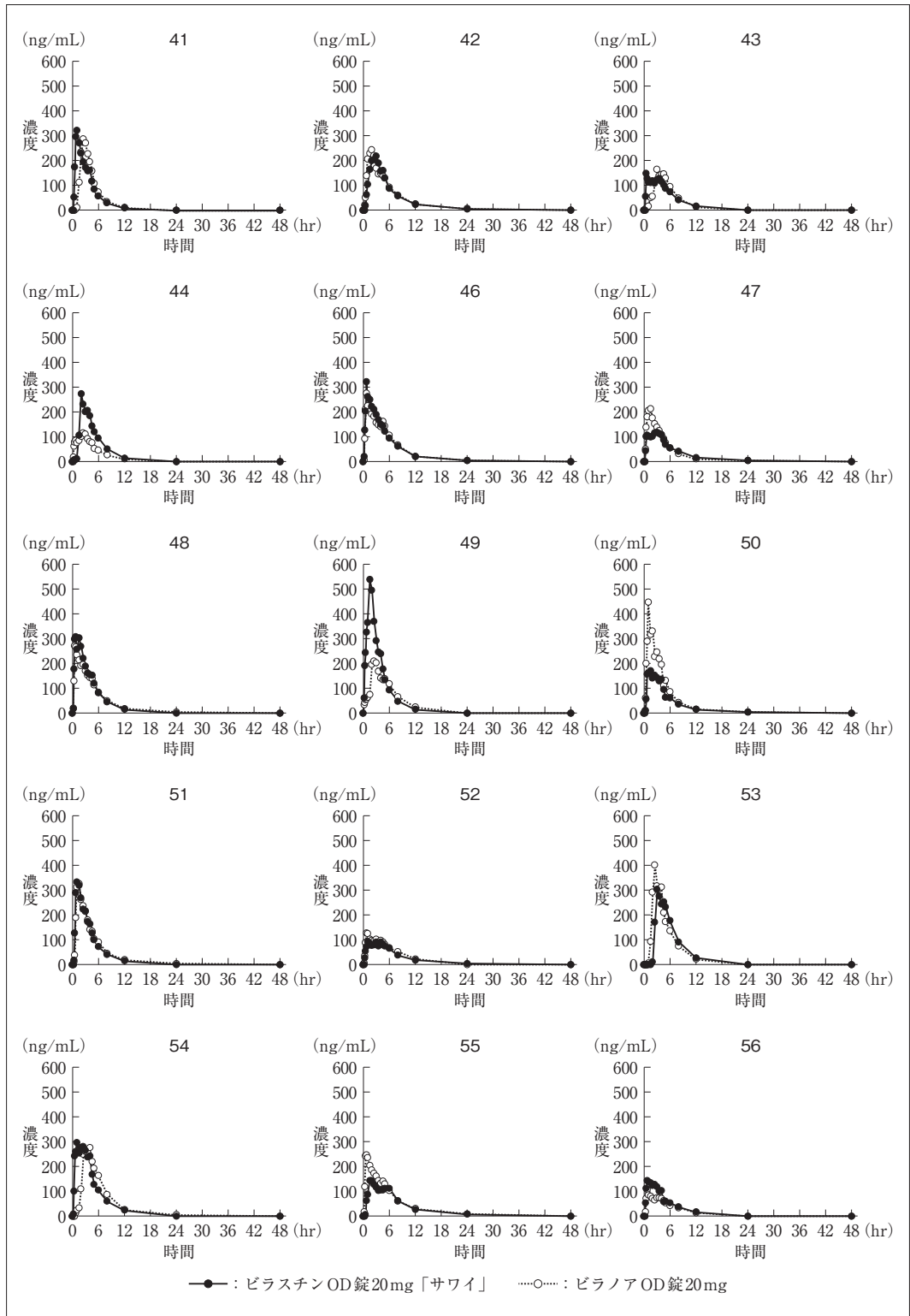


図4 水なしで服用する試験の各被験者の血漿中ピラスチン濃度(4)

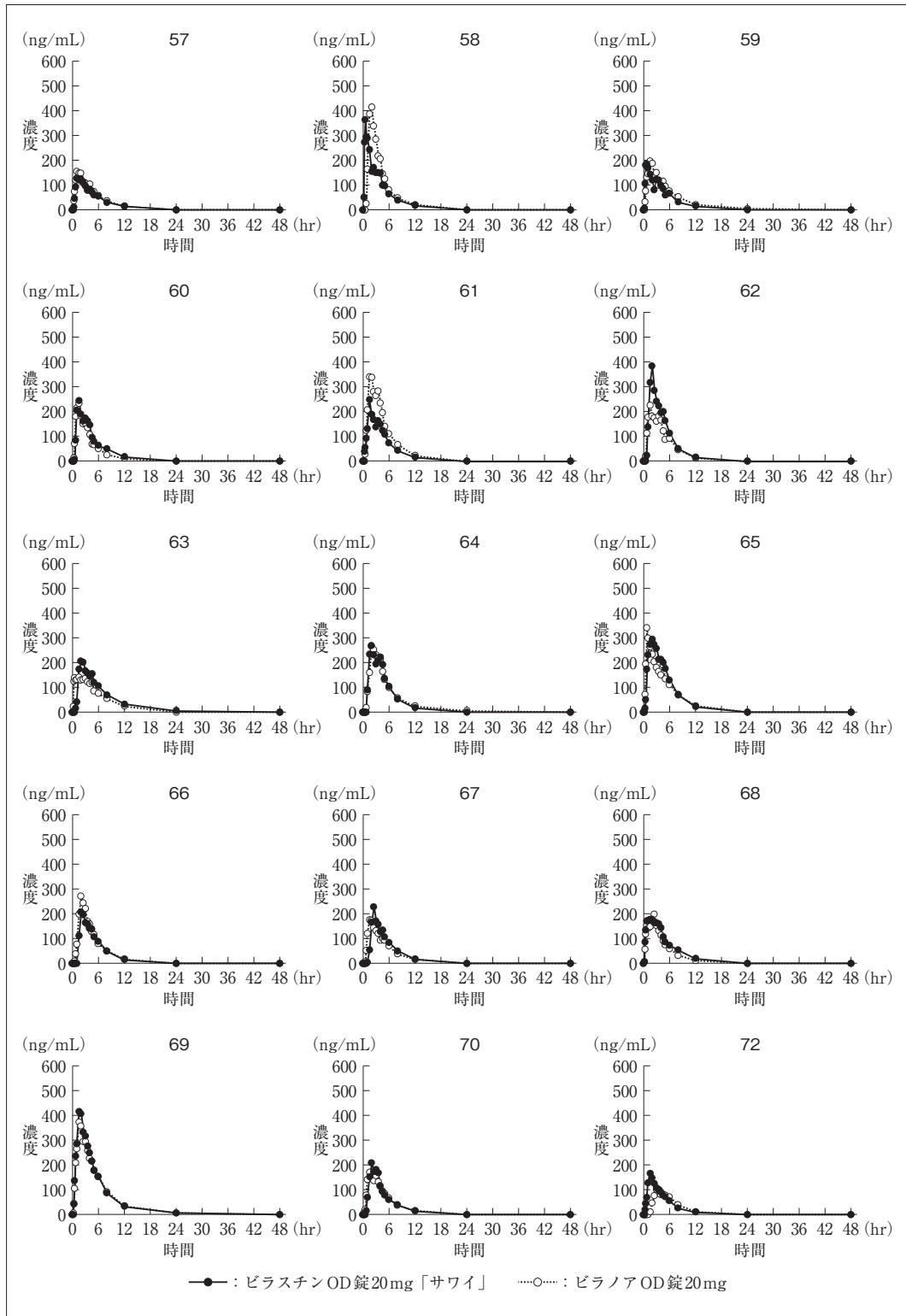


図4 水なしで服用する試験の各被験者の血漿中ピラスチン濃度(5)

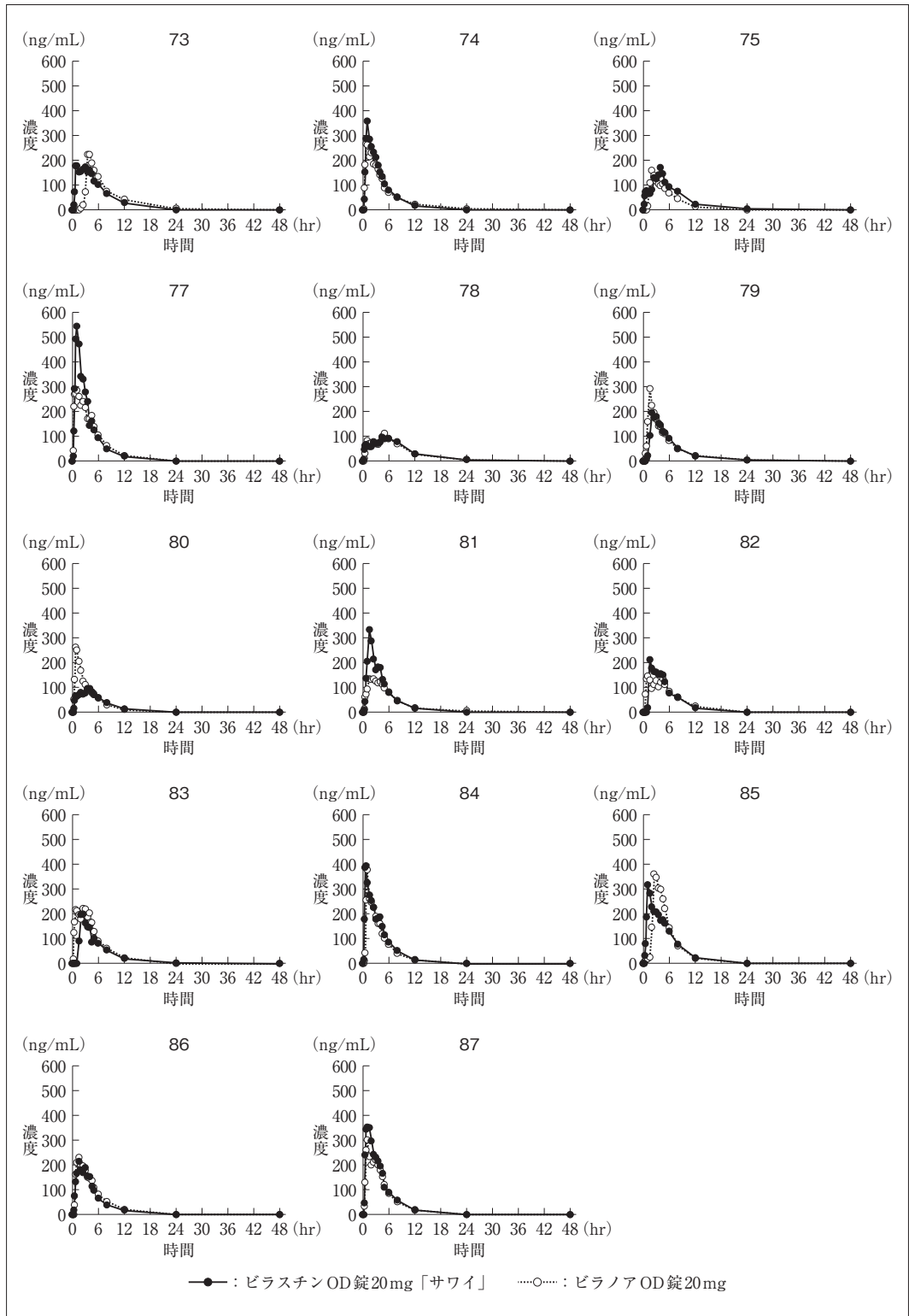


図4 水なしで服用する試験の各被験者の血漿中ピラスチン濃度(6)

表10 水なしで服用する試験の薬物動態パラメータ (n=83, 平均値±S.D.)

	AUC _t (ng·hr/mL)	AUC _∞ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	kel (hr ⁻¹)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	AUC _t /AUC _∞ (%)
ピラスチンOD錠 20mg「サワイ」	1245.35 ±312.89	1212.86 ±307.30	244.23 ±94.39	1.76 ±0.93	0.232 ±0.060	3.25 ±1.03	5.29 ±1.15	102.7 ±0.8
ピラノアOD錠 20mg	1274.40 ±337.82	1243.04 ±333.77	246.87 ±94.53	1.86 ±0.95	0.226 ±0.065	3.36 ±1.07	5.43 ±1.10	102.6 ±0.9
分散分析結果*	—	p=0.3973	—	p=0.4593	p=0.3661	—	p=0.2045	—

* : p<0.05で有意差あり

表11 水なしで服用する試験の生物学的同等性解析結果

	AUC _t	Cmax
対数値の平均値の差の90%信頼区間	log(0.94)~log(1.02)	log(0.91)~log(1.06)
対数値の平均値の差	log(0.98)	log(0.98)

表12 服用感調査項目

調査項目	NRS (0~10)
①飲みやすさ	飲みにくい~飲みやすい
②崩壊時の苦み	苦い~苦くない
③薬の味	悪い~良い
④服用後の後味	気になる~気にならない
⑤崩壊性	なかなか崩れない~すぐ崩れる
⑥ざらつき感	気になる~気にならない
⑦薬の甘み	気になる~気にならない

表13 服用感調査結果 (NRS, n=86, 平均値±S.D.)

調査項目	ピラスチンOD錠20mg 「サワイ」
①飲みやすさ	7.6±2.0
②崩壊時の苦み	5.8±2.8
③薬の味	5.8±2.2
④服用後の後味	6.2±2.8
⑤崩壊性	7.1±2.2
⑥ざらつき感	7.8±2.1
⑦薬の甘み	8.0±2.3

からの逸脱が認められたが、いずれも臨床的に問題ないと判断された。

Ⅲ 服用感調査および 口腔内崩壊時間の測定

1. 対象および方法

「水なしで服用する試験」の被験者を対象にピラスチンOD錠20mg「サワイ」の口腔内崩壊錠の服用感に関するアンケート調査およ

び口腔内崩壊時間の測定を実施した。

表12に示す調査項目について、Numeric Rating Scale (NRS) を用いた。例えば「飲みやすさ」の場合、「0:飲みにくい」から「10:飲みやすい」までの11段階に分け、服用時に感じた印象がどの段階に位置するかを、被験者が選択した。選択された段階の数字をそのままNRSスコアとし、その平均値および標準偏差を求めた。

口腔内崩壊時間について、被験者は治験薬を

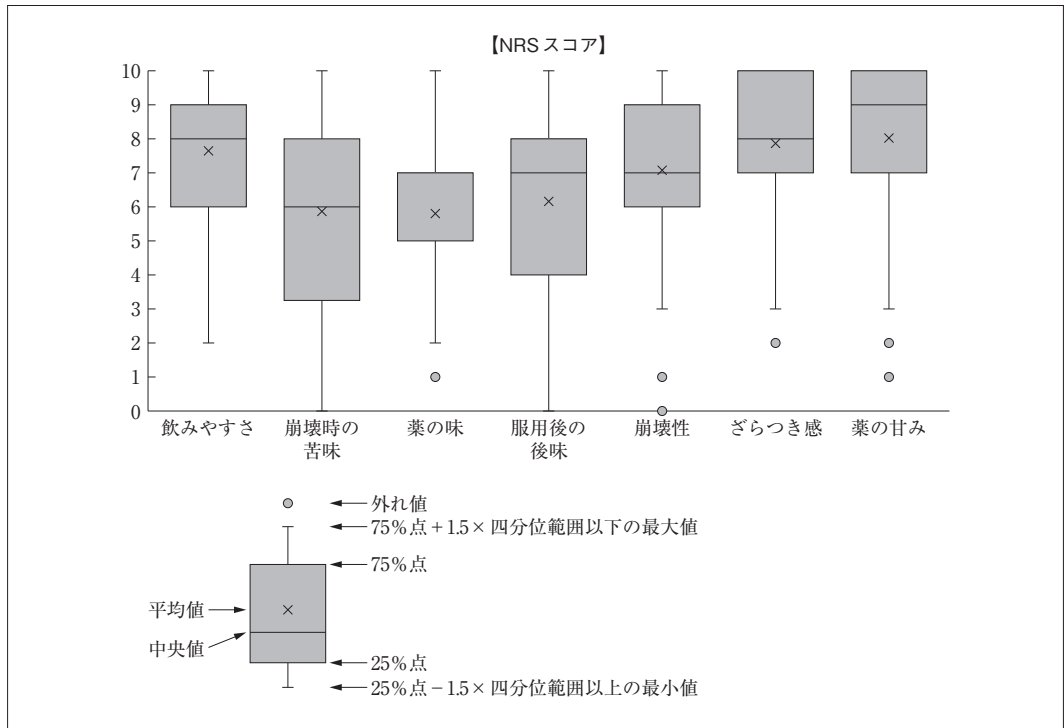


図5 ビラスチンOD錠20mg「サワイ」の服用感調査結果 (NRS, n=86, 箱ひげ図)

口に入れた後、口腔内で錠剤が完全に崩れた時点で挙手により治験協力者に伝達し、その時点までの経過時間を治験協力者が測定した。

2. 結果

服用感調査のNRSスコアの結果を表13および図5に示した。

口腔内崩壊時間測定の結果を表14および図6に示した。

表14 口腔内崩壊時間測定結果 (n=86, 平均値±S.D.)

	ビラスチンOD錠20mg「サワイ」
口腔内崩壊時間 (秒)	27.2±7.0

IV 考察および結論

ジェネリック医薬品のビラスチンOD錠20mg「サワイ」について、先発医薬品であるピラノアOD錠20mg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法による生物学的同等性試験を行った。ビラスチンOD錠20mg「サワイ」は口腔内崩壊錠であることを考慮

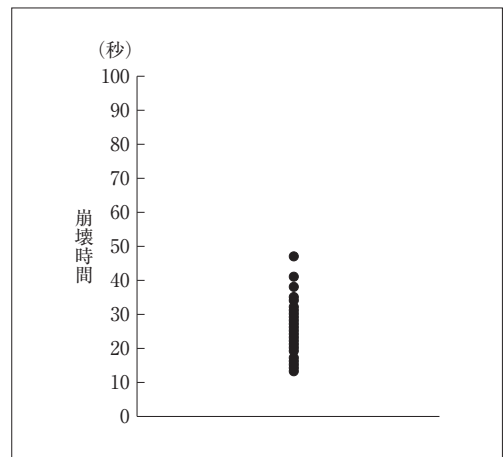


図6 ビラスチンOD錠20mg「サワイ」の口腔内崩壊時間測定結果 (n=86)

し、「水で服用する試験」および「水なしで服用する試験」を行った。

その結果、いずれの試験においても、両製剤のAUCおよびCmax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も製剤間に有意差は認められなかった。

「水で服用する試験」および「水なしで服用する試験」において有害事象は発現しなかった。生理学的検査および臨床検査で基準値範囲からの逸脱が散見されたが、いずれも臨床的に問題はないと判断され、被験者の安全性に問題はなかったと考えられた。

以上の試験結果より、ビラスチンOD錠20mg「サワイ」とビラノアOD錠20mgとの生物学的同等性が検証された。

利益相反

ビラスチンOD錠20mg「サワイ」の生物学的同等性試験は、沢井製薬株式会社からの委託により契約を締結して、医療法人社団 勲和会 愛和クリニックで実施した。

参 考 文 献

- 1) 大鵬薬品工業株式会社. ビラノア[®]錠20mg 添付文書, 2021年7月改訂 (第1版).
- 2) 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日医薬審第786号, 平成18年11月24日薬食審査発第1124004号, 平成24年2月29日薬食審査発0229第10号および令和2年3月19日薬生薬審発0319第1号にて一部改正)]
- 3) 公益財団法人日本薬剤師研修センター編. 医薬品承認申請ガイドブック. 東京, 薬事日報社; 2000.

(受理日: 2026年2月2日)