

〔学術大会講演録〕

第9回学術大会シンポジウム「バイオシミラーの開発と使用促進にむけて」より

バイオ後続品の規制の動向

Regulation of Biosimilar Products in Japan

沢登 健治 KENJI SAWANOBORI

医薬品医療機器総合機構

Summary : Biopharmaceutical products have been developed since the 1980s. Many biopharmaceutical products such as insulin, growth hormone, monoclonal antibodies and so on, have also already been approved. The importance of biopharmaceutical products among the development of medical products rises every year, taking into consideration that 7 of the top 10 products as far as sales are concerned in the world in 2014 were biopharmaceutical products.

A biosimilar is a biotechnological medical product that has been developed to be comparable in quality, safety and efficacy to an already approved biotechnology-derived product (the reference product) of another company. A biosimilar can generally be developed based on the data that demonstrates the comparability with the original biologic for quality, safety and efficacy, or other relevant data. Key development concepts of biosimilars are described in "Guideline for the Quality, Safety and Efficacy Assurance of Follow-on Biologics" (PFSB/ELD Notification No. 0304007/March 4, 2009).

Ten biosimilar products have received marketing approval in Japan as of October 2015. It is expected that the development of biosimilar products will be strengthened by the expiration of the patent and reevaluation periods of the reference products.

Key words : biosimilar, regulation, review, infliximab, insulin glargine

要旨 : バイオ医薬品（バイオテクノロジー応用医薬品）は、1980年代から本格的な開発が行われ、ヒトインスリン、ヒト成長ホルモン（hGH）、インターフェロン、エリスロポエチン（EPO）、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）等が承認されており、2000年以降、モノクローナル抗体医薬品の開発が著しい。また、2014年における世界の医薬品の売り上げ上位10製品中7品目がバイオ医薬品であり、医薬品開発におけるバイオ医薬品の重要性は年々増している。バイオ後続品は、既に承認され製造販売されているバイオ医薬品（先行バイオ医薬品）の製造販売業者と異なる製造販売業者が先行バイオ医薬品と同等／同質の品質、安全性、有効性を有するものとして開発するバイオ医薬品である。本邦におけるバイオ後続品の開発に係る基本的な考え方は、平成21年3月4日付で発出された「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」において示されている。バイオ後続品については、化成品の後発医薬品（ジェネリック医薬品）と異なり、その構造が複雑であり先行バイオ医薬品との同一性を示すことが困難であることから、品質・非臨床・臨床試験により、先行バイオ医薬品との同等性／同質性を示すことが求められる。

本邦でこれまでに承認されたバイオ後続品は、hGH、EPO、G-CSF、インフリキシマブ及びインスリングルラルギンの10品目であり、今後も、先行バイオ医薬品の特許期間・再審査期間の満了に伴い、開発が進むものと考えられる。

本稿では、承認審査の経験等を踏まえて、バイオ後続品の規制の動向について紹介したい。

キーワード : バイオ後続品、規制、承認審査、インフリキシマブ、インスリングルラルギン

1. はじめに

生物に由来する製品は、血液由来製品、組織等由来製品、ワクチン、遺伝子治療用ベクター、インスリン製剤、インターフェロン製剤、酵素製剤、抗体医薬品等、様々な製品が含まれる。本稿では、バイ

オ後続品の開発対象となるバイオテクノロジー応用医薬品（バイオ医薬品）を中心に紹介する。

現在、2014年の世界の医薬品売上高ランキングトップ10のうち、7品目（ヒュミラ、レミケード、エンブレル、ランタス、リツキサ、アバスチン、ハーセプチン）がバイオ医薬品となっており、インスリングルラルギン製剤であるランタス以外の6品目が抗体医薬品である。このように、世界の医薬品産業において、バイオ医薬品の重要性が高く、今日で

* 〒100-0013 東京都千代田区霞が関3-3-2 新霞ヶ関ビル
TEL : 03-3506-9471 FAX : 03-3506-9495
E-mail : sawanobori-kenji@pmda.go.jp

は糖尿病, がん, 自己免疫疾患等の様々な治療においてバイオ医薬品は不可欠な存在となっている。

2. バイオ医薬品の特徴

バイオ医薬品は, 通常, 微生物や培養細胞のタンパク質発現系を用いて製造されることから, ウイルスやプリオン等の外来性感染性因子の混入リスクに関する様々なリスクに対する方策を講じることが必要である。

バイオ医薬品の有効成分となるタンパク質は糖鎖付加等の翻訳後修飾のパターンが様々な異なる分子, そのほか, N 末端欠損体, C 末端欠損体, 凝集体, 酸化体や脱アミド体といった様々な分子種の集合体として得られることがバイオ医薬品の特徴としてあげられる。また, 培養条件 (血清の有無, 培養スケール, 培養温度等) の違いにより糖鎖修飾のパターンが大きく変わる場合がある等, 製造工程の変動が品質特性に影響を与えやすいこともバイオ医薬品の特徴である。さらに, 複雑な高次構造を取ること, また中には複数の機能ドメインを有するものもあることから, 現在の科学技術を以てしても, その品質特性を十分に明らかにすることが困難である場合も多い。

以上のようなバイオ医薬品の特徴を踏まえると, 一定の品質特性を有する製品を恒常的に製造するために, 頑健な製造工程の確立と製造工程の管理が重要である。

3. バイオ後続品

3-1 バイオ後続品とは

バイオ後続品は, 既に新有効成分含有医薬品として承認され製造販売されているバイオ医薬品 (先行

バイオ医薬品) の再審査期間が満了し, 先行バイオ医薬品と同等/同質の品質, 安全性及び有効性を有する医薬品である。本邦におけるバイオ後続品の開発に係る基本的な考え方は, 平成 21 年 3 月 4 日付で発出された「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」¹⁾ において示されている。バイオ後続品と先行バイオ医薬品の同等性/同質性は, 品質の特性解析, 非臨床試験, 薬物動態及び有効性の同等性を検証するための臨床試験を段階的に実施し, それらの成績に基づき評価することとされている。

なお, 本邦で既に発出されているバイオ後続品に関する通知, 事務連絡については, Table 1 のとおりである。

3-2 バイオ後続品とジェネリック医薬品の違い

化成品の医薬品は, 再審査期間が満了すると同一の有効成分を含有する後発医薬品 (ジェネリック医薬品) が製造販売される。ジェネリック医薬品は, 化学合成品であり, 低分子量, 構造が単純であることから同一性を示すことが容易であると考えられ, 先発品との同一性を示すことが必要である。

一方, バイオ医薬品は第 2 項で述べた特徴を踏まえ, 同一の医薬品を製造することは困難であることから, バイオ後続品の開発においては先行バイオ医薬品との同等性/同質性を示すことが必要とされている。

以上のように, バイオ後続品とジェネリック医薬品の特徴, 製造販売承認申請に必要な資料が大きく異なることに留意する必要がある (Table 2)。

Table 1 バイオ後続品に関する通知等

- 「バイオ後続品の承認申請について」 (平成21年3月4日付薬食発第0304004号)
- 「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」 (平成21年3月4日付薬食審査発第0304007号)
- 「バイオ後続品に係る一般的名称及び販売名の取扱いについて」 (平成21年3月4日付薬食審査発第0304011号)
- 「バイオ医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について」 (平成21年3月4日付薬食審査発第0304015号)
- 「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針に関する質疑応答集 (Q&A) について」 (平成21年7月21日付事務連絡)
- 「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針に関する質疑応答集 (Q&A) について」 (平成22年3月31日付事務連絡)
- 「バイオ後続品に係る一般的名称及び販売名の取扱いについて」 (平成25年2月14日付薬食審査発0214第1号)
- 「バイオ後続品の一般的名称及び販売名の取扱いについて」 (平成25年2月14日付事務連絡)

Table 2 バイオ後続品と化成品の後発品 (ジェネリック) の違い

	後発品 (ジェネリック)	バイオ後続品
定義	先発医薬品と有効成分, 投与経路, 用法・用量, 効能・効果が同一	先行バイオ医薬品と投与経路, 用法・用量, 効能・効果が同一。また, 品質, 安全性, 有効性が同等/同質
製品の特性	・低分子量 ・構造が単純である ・同一性を示すことが容易	・高分子量 ・構造が複雑である ・同一性を示すことは困難であり, 同等性/同質性を示すことが必要
製造方法	主に化学合成 (例外: ヘパリンやヒアルロン酸等の動物由来の医薬品)	細胞培養技術を用いる
承認申請に必要な主な資料	・品質 (規格試験, 安定性) ・生物学的同等性試験	・品質 (特性解析, 製造方法, 規格試験, 安定性) ・品質特性の比較 ・非臨床試験における比較, 毒性試験 ・臨床試験における比較 (PK, PD/有効性), 安全性の確認 ・製造販売後調査

4. 日本におけるバイオ後続品の開発状況

本邦においては、これまでに7種、10品目のバイオ後続品が承認されており、その内訳は、ヒト成長ホルモン製剤であるソマトロピン製剤、エリスロポエチン製剤、G-CSF製剤、インフリキシマブ製剤及びインスリングルルギン製剤となっている (Table 3)。医薬品医療機器総合機構におけるバイオ後続品の対面助言の件数は年々増加しており、抗体医薬品のバイオ後続品に関する相談の割合が多くなっていることが挙げられる。

5. バイオ後続品の申請データパッケージ

バイオ後続品の製造販売承認申請に必要な資料のイメージは、Fig. 1のとおりである。

以下に示す考え方に従い、品質、非臨床及び臨床試験を順に実施し、開発製剤と先行バイオ医薬品との同等性/同質性を示すことが必要である。

5-1 品質に関する資料

バイオ後続品の開発においては、恒常性・頑健性が高い独自の製造方法を開発する必要がある。最新の科学技術を用いて品質特性について十分に解明して開発する必要がある。また、独自の規格及び試験方法を設定する必要がある。さらに、長期保存試験を実施し、独自の有効期間を設定する必要がある。

先行バイオ医薬品との品質特性の同等性/同質性評価においては、品質特性について多面的な解析を行うことが望ましく、可能な限り複数のロットを用いて解析する必要がある。先行バイオ医薬品と品質特性に差異が認められた場合には、有効性及び安全性への影響を考察し、最終的に同等/同質と考えられるということを説明する必要がある。

Table 3 日本で承認されているバイオ後続品

製品名	一般的名称	製薬業者	先行バイオ医薬品	承認年
ソマトロピンBS皮下注5mg「サンド」	ソマトロピン (遺伝子組換え)	サンド	ジェントロピン(ソマトロピン) (Pfizer)	2009.5
エポエチンアルファBS注750「リンジ」/JCR他	エポエチン カップバ (遺伝子組換え) [エポエチンアルファ後続1]	JCRファーマ	エスポー (エポエチンアルファ) (協和発酵キリン)	2010.1
フィルグラステムBS注75μ「エンリジ」/F「ハモテダ」他	フィルグラステム (遺伝子組換え) [フィルグラステム後続1]	富士製薬/持田製薬	グラン (フィルグラステム) (協和発酵キリン)	2012.11
フィルグラステムBS注75μ「エンリジ」/NK「アテバ」他	フィルグラステム (遺伝子組換え) [フィルグラステム後続2]	日本化薬/テバ製薬	グラン (フィルグラステム) (協和発酵キリン)	2013.2
フィルグラステムBS注75μ「エンリジ」/サンド他	フィルグラステム (遺伝子組換え) [フィルグラステム後続3]	サンド	グラン (フィルグラステム) (協和発酵キリン)	2014.3
インフリキシマブBS注「NKJ」/OTH他	インフリキシマブ (遺伝子組換え) [インフリキシマブ後続1]	日本化薬/セルトリオン	レミケード (インフリキシマブ) (田辺三菱)	2014.7
インスリングルルギンBS注「リリー」他	インスリングルルギン (遺伝子組換え) [インスリングルルギン後続1]	日本イーライリリー	ランタス (インスリングルルギン) (サノファイ)	2014.12

5-2 非臨床試験に関する資料

バイオ後続品の開発における非臨床試験には、薬理作用の同等性確認試験のように先行バイオ医薬品と比較するための試験と、先行バイオ医薬品と不純物プロファイルが異なるバイオ後続品の安全性確認のための試験が含まれる。

薬理試験については、先行バイオ医薬品との薬理作用の同等性/同質性を直接比較する必要がある。*in vitro* 薬理試験による評価で十分な場合には、必ずしも *in vivo* 薬理試験を実施する必要はないが、エリスロポエチン製剤のように *in vitro* の活性と *in vivo* の活性が相関しない場合など、必要に応じて *in vivo* 薬理試験の実施を考慮する。

非臨床薬物動態試験については、エリスロポエチン製剤のように糖鎖の不均一性が体内動態に大きく影響する場合もあることから、非臨床での薬物動態を比較することが有用な場合もある。

毒性試験については、品質特性解析による不純物を含めた同等性/同質性評価の限界も考慮し、臨床試験の開始までに毒性試験を実施し、少なくともヒトに投与するための安全性を確認する必要がある。毒性試験のデザインについては、ICH ガイドライン S6²⁾ を踏まえ、先行バイオ医薬品の毒性プロファイル、臨床試験の実施期間等を踏まえて検討する。

5-3 臨床データパッケージ

臨床試験による同等性評価は、基本的には薬物動態 (以下、「PK」) の同等性を検証するための臨床試験、有効性の同等性を検証するための臨床試験の結果に基づき行うこととされている。ただし、臨床効果を反映する適切な薬力学 (以下、「PD」) マーカーが利用可能な場合には、PD の同等性を検証す

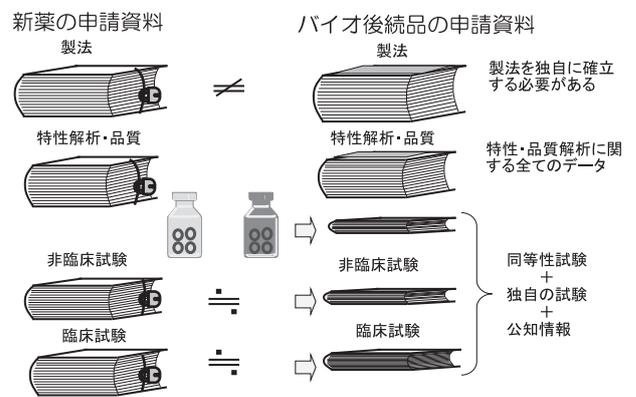


Fig. 1 バイオ後続品に求められるデータ

るための臨床試験を実施し、有効性の同等性を検証するための臨床試験を省略できる場合もある。

PK比較試験については、原則としてクロスオーバー試験により実施するものとされているが、抗体医薬品等の消失半減期の長い薬剤では並行群間試験を実施する方が適切な場合もある。被験者集団は、先行バイオ医薬品の特性や対象疾患に応じて、PKの潜在的な差異を検出できるような感度が高く、均一な背景を有する集団であることが望ましい。投与経路については、先行バイオ医薬品が静脈投与や皮下投与等の複数の投与経路を有する場合には、原則として投与経路ごとに同等性を検証する必要がある。用量については、原則として先行バイオ医薬品の推奨用量で検討すべきであるが、妥当性を科学的に説明可能な場合には、先行バイオ医薬品の用量の範囲で、適切な用量を選択することも可能である。同等性許容域については、事前に設定する必要があり、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」³⁾に示される同等性許容域は一つの目安であると考えている。

臨床効果を反映する適切なPDマーカーを利用可能な場合には、PDの同等性評価結果に基づき有効性の同等性を説明することが可能である。選択したPDマーカーについては、臨床効果を反映するマーカーとして適切であると考えられること、また先行バイオ医薬品との潜在的な差異を検出する上で適切な感度を有すると考えられることを説明する必要がある。PDの同等性を評価する際の統計的な考え方については、ICHガイドラインE9 Q&A 2⁴⁾に示されるとおりであり、原則として、95%信頼区間を用いる必要があると考える。また、同等性許容域については、先行バイオ医薬品に関する知見等を踏まえ、先行バイオ医薬品と比較して臨床的に意味のある差異はないと考えられる範囲を設定する。

有効性の同等性の検証的試験は、原則として先行バイオ医薬品が本邦で有する効能・効果において、承認用法・用量により実施する必要がある。また、同等性を評価するための主要評価項目については、先行バイオ医薬品と同等性を評価する上で適切な感度を有すると考えられること、臨床上的効果の評価する上で適切と考えられることを説明する必要がある。同等性の評価方法及び同等性許容域に関する考え方は、PDの同等性評価時と同様である。

安全性の確認について、PK及び有効性の同等性を

検証する試験において、安全性を同時に評価するよう計画し、データを取得することでよいとされているが、必要に応じて免疫原性の検討を含む安全性に関する臨床試験の実施を検討することが求められている。また、インスリン製剤や抗リウマチ薬のように長期投与が想定される薬剤については、長期投与時の安全性及び有効性を評価することが求められる。

5-4 製造販売後調査

承認時までには得られる臨床試験成績に限られ、特に免疫原性の問題等、ジェネリックと異なる要素があることから、製造販売後に引き続き安全性に係る情報を収集することが求められる。製造販売後調査計画の立案にあたっては、臨床試験を実施しなかった効能・効果における安全性及び有効性に関する情報を一定数以上収集することが重要と考えられることから、事前に計画で定めた時期に医薬品医療機器総合機構に報告することが求められる。

6. 本邦で承認されたバイオ後続品

平成26年度に本邦において承認されたバイオ後続品2品目について、以下に概説する。

6-1 インフリキシマブBS「NK」/「CTH」⁵⁾

日本化薬株式会社とCelltrion Incが承認申請した、「レミケード点滴静注用100」（以下、「レミケード」）（田辺三菱製薬株式会社）を先行バイオ医薬品とする、本邦で初めて承認された抗体医薬品のバイオ後続品である。

インフリキシマブBS「NK」/「CTH」の効能・効果の取得状況を、Table 4に示した。初回申請時には、レミケードが有する関節リウマチ、クローン

Table 4 インフリキシマブBS注「NK」/「CTH」

●効能・効果の取得状況

レミケードの効能・効果	レミケードの再審査期間	インフリキシマブBS注「NK」/「CTH」の取得状況	臨床試験	
既存治療で効果不十分な下記疾患	関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）	満了	取得（初回時）	PK、有効性の同等性試験
	ベーチェット病による難治性網膜びどう膜炎	平成29年1月まで	—	
	尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症	満了*	取得（一変時）	
	強直性脊椎炎	平成32年4月まで	—	
次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法	中等度から重症の活動期にある患者	満了	取得（初回時）	
	外傷を有する患者	満了	取得（初回時）	
中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）		満了	取得（初回時）	

* 初回申請時点で再審査期間が満了していなかった

病及び潰瘍性大腸炎について再審査期間が満了しており、これらの効能・効果について承認申請され、品質、非臨床、関節リウマチ患者を対象とした臨床試験成績を以て、レミケードとの同等性/同質性が判断され、3つの効能が承認された。また、乾癬の効能・効果についても再審査期間が満了したことから、本年7月に、乾癬の効能追加に係る一変申請が承認されている。

初回申請時には、国内PK試験と海外第Ⅲ相試験から成る臨床データパッケージが構築された。

日本人関節リウマチ患者対象の国内PK比較試験において、インフリキシマブBS「NK」/「CTH」とレミケードのAUC及びCmaxの幾何平均値の群間比の90%信頼区間は同等性許容域を満たしており、血中薬物濃度の推移も類似していることから、PKが同等であるとされている。

外国人関節リウマチ患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験において、有効性の同等性評価がされた。主要評価項目として関節リウマチ薬の有効性の評価で広く使われている投与後30週でのACR20%改善率が設定されており、インフリキシマブBS「NK」/「CTH」とレミケードのACR20%改善率の差は事前に設定された同等性許容域である±15%を満たしていた。副次評価項目においても、インフリキシマブBS「NK」/「CTH」とレミケードは同様の値を示しており、これらの結果から、インフリキシマブBS「NK」/「CTH」とレミケードの有効性は同等であると判断されている。また、安全性プロファイルについても、インフリキシマブBS「NK」/「CTH」とレミケードで大きな差異はないと判断されている。

製造販売後において、使用成績調査及び特定使用成績調査が実施されることとされている。使用成績調査については、1,000例の関節リウマチ患者を対象とし、また、レミケードで報告されている主な副作用に加え、臨床試験でレミケードと比較してインフリキシマブBS「NK」/「CTH」投与群で活動性結核が多く認められたことから、結核についても重点調査項目として設定されている。特定使用成績調査については、臨床データパッケージに含まれていなかったクローン病と潰瘍性大腸炎の患者300例を対象として全例調査が実施されることとなっている。

6-2 インスリングルルギンBS「リリー」⁶⁾

日本イーライリリー株式会社が承認申請した、「ランタス注ソロスター」及び「ランタス注カート」(以下、「ランタス」)(サノフィ株式会社)を先行バイオ医薬品とするインスリングルルギン後続品である。承認申請時には、初回申請時には、海外臨床薬理試験と国際共同第Ⅲ相試験から成る臨床データパッケージが構築された。

外国人健康被験者対象の海外臨床薬理試験において、インスリングルルギンBS「リリー」とランタスのAUC及びCmaxの最小二乗幾何平均の群間比の90%信頼区間は同等性許容域を満たしており、血中薬物濃度の推移も類似していることから、PKが同等であると判断されている。また、臨床的に確立されたグルコースクランプ施行下のグルコース注入率を指標としたPDの同等性も評価されており、インスリングルルギンBS「リリー」とランタスのPDパラメーター(Gtot及びRmax)の最小二乗幾何平均の群間比の95%信頼区間は同等性許容域を満たしており、グルコース注入率の推移も類似していることから、PDが同等であると判断されている。

国際共同第Ⅲ相試験が実施されているが、上述した臨床薬理試験でPDの同等性が確認されたことから、有効性の同等性が判断できたことを踏まえ、承認審査において国際共同第Ⅲ相試験については有効性及び安全性を評価する上で補足情報として利用されている。なお、主要評価項目である24週時点のHbA1cについて、インスリングルルギンBS「リリー」とランタスにおいて同様の値を示していることを確認し、安全性についても低血糖等の安全性について同様のプロファイルを示していると判断されている。

製造販売後において、1型糖尿病及び2型糖尿病患者を対象とした特定使用成績調査により、1,000例の長期投与時の安全性情報が収集される。重点調査項目として、インスリン製剤の副作用として重要な低血糖や過敏症反応、注射部位反応が設定されている。

7. 今後の検討課題・展望

今後、エタネルセプトやハーセプチン等の抗体医薬品を中心としたブロックバスターの再審査期間及び特許期間の終了が控えていることから、これらの製品に対するバイオ後続品の開発が盛んに行われる

ことが見込まれる。実際に、海外において既にこれらのバイオ後続品が承認されている。

また、これらの抗体医薬品のバイオ後続品の開発においては、現時点で確立されたPD マーカーが想定されていないことから、有効性の同等性を検証する第Ⅲ相試験を実施する必要がある。海外試験や国際共同試験の利用が考えられる。それらの試験を利用した臨床データパッケージを構築する際には、PKの同等性の検証的試験や有効性の同等性の検証的試験の少なくともいずれか一方において、日本人を組み入れていただく必要があると考える。また、日本人を組み入れた国際共同試験として実施する場合の日本人症例数について、「国際共同治験に関する基本的考え方について」⁷⁾に示されている方法1または方法2を直接適用することはできないと考えるが、日本人集団の結果と全体集団の結果に矛盾がないことを説明するような計画が必要であると考ええる。

本邦においてバイオ後続品の開発が盛んに行われ、バイオ後続品の開発経験が蓄積されてきた一方で、様々な課題が残されている。バイオ後続品の開発において、開発の早期から綿密に規制当局と十分議論していくことが重要であると考ええる。

なお、本内容は著者の個人的な見解であり、医薬

品医療機器総合機構としての見解ではないことを申し添える。

利益相反 (COI) の開示

本稿作成に関し、開示すべき利益相反関係はなし。

引用文献

- 1) 平成 21 年 3 月 4 日付薬食審査発第 0304007 号通知「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」
- 2) 平成 24 年 3 月 23 日付薬食審査発 0323 第 1 号通知「[バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価] について」
- 3) 平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号通知「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」、別紙 1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」
- 4) 平成 10 年 11 月 30 日付医薬審第 1047 号通知「[臨床試験のための統計的原則] について」
- 5) 平成 26 年 5 月 8 日付独立行政法人医薬品医療機器総合機構、①インフリキシマブ BS 点滴静注用 100 mg「NK」、②インフリキシマブ BS 点滴静注用 100 mg「CTH」審査報告書
- 6) 平成 26 年 10 月 10 日付独立行政法人医薬品医療機器総合機構、インスリングルギン BS 注カート「リリー」、同注ミリオペン「リリー」審査報告書
- 7) 平成 19 年 9 月 28 日付薬食審査発第 0928010 号通知「国際共同治験に関する基本的考え方について」