

令和6年度 計画的試験結果報告書

「グリメピリド錠の定量試験

先発製剤と後発製剤の含有率の比較・検討について」

1. はじめに

医薬品の有効性と安全性を確保し治療効果に対する信頼性を得るため、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則第 12 条及び 144 条に基づき計画的に試験検査を実施しています。

2. 目的

得られた試験検査データを会員へフィードバックし服薬指導の根拠、調剤技術の向上のために活用して頂くため実施しています。

3. 試験品目

グリメピリド錠 1mg、及びグリメピリド OD 錠 1mg

4. 試験対象及び試験項目

試験対象は、表 1 に示す先発製剤 1、後発製剤 20 の 21 製品、378 検体とした。

試験項目

(1) 製品間の含有率の比較

最も検体数の多いロットを選択。

(2) 同一製造会社におけるロット間の含有率の比較

先発製剤のサノフィ、及び後発製剤の中でロット数が多い上位 3 社
ニプロ、沢井製薬、三和化学研究所からそれぞれ 3 ロットを選択。

5. 試験方法

日本薬局方の試験法に基づき、定量試験を別紙 1 のとおり実施した。

本品 20 個をとり、その質量を精密に量り、粉末とする。グリメピリド($C_{24}H_{34}N_4O_5S$) 約 3 mg に対応する量を精密に量り、水 3 mL を加えた後、液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/水混液(4:1) 30 mL を加えて振り混ぜる。内標準溶液 6 mL を正確に加えた後、液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/水混液(4:1)を加えて 50 mL とする。この液を遠心分離し、上澄液を試料溶液とする。別にグリメピリド標準品(別途カールフィッシャー水分計で水分を測定しておく)約 20 mg を精密に量り、液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/水混液(4:1)に溶かし、正確に 100 mL とする。この液 15 mL を正確に量り、内標準溶液 6 mL を正確に加えた後、液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/水混液(4:1)を加えて 50 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 μ L につき、別紙 1 の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するグリメピリドのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。なお、1 ロットにつき $n=3$ 実施した。

グリメピリド($C_{24}H_{34}N_4O_5S$)の量(mg) = $M_s \times Q_T / Q_S \times 3 / 20$

M_s : 脱水物に換算したグリメピリド標準品の秤取量(mg)

6. 結果

(1) 製品間のグリメピリド含有率の比較

表 1 の各社、最も検体数の多いロットについて、定量試験を実施し、製品間の含有率の比較を行った。結果を表 2、および図 1 に示す。

含有率が最も高かったのは陽進堂製グリメピリド錠 1 mg「YD」の 101.2%、最も低かったのはサノフィ製アマリール錠 1 mgおよびキョーリンリメディオ製グリメピリド錠 1 mg「杏林」の 96.3%であった。21 製品の含有率の平均値 98.4%、標準偏差 1.60、RSD(%)1.63 となり、先発製剤と後発製剤に顕著な差異は見られなかった。

また、試験したすべての製品において、定量試験規格である「表示量の 93.0～107.0%に対応するグリメピリドを含む」に適合していた。

(2) 同一製造会社におけるロット間のグリメピリド含有率の比較

表 1 の先発製剤(サノフィ)と後発製剤の中でロット数が多い上位 3 社(ニプロ、沢井製薬、三和化学研究所)の任意の各 3 ロットについて定量試験を実施し、同一製造会社における 3 ロット間の含有率の比較を行った。結果を表 3、および図 2 に示す。

ロット間のレンジが最も大きかったのはサノフィの 1.1%、最も小さかったのはニプロの 0.4%であり、同一製造会社のロット間において顕著な差異は見られなかった。

また、試験したすべての製品において、定量試験規格である「表示量の 93.0～107.0%に対応するグリメピリドを含む」に適合していた。

7. 総合判定

以上の結果から、今回試験した検体については、令和 6 年度の計画的試験において、定量試験規格「表示量の 93.0～107.0%に対応するグリメピリドを含む」に適合していた。また、グリメピリドの含有率については、先発製剤と後発製剤に顕著な差異は見られず、さらに、同一製造会社におけるロット間においても顕著な差異は見られなかった。

表1 グリメピリド錠 1mg 製品の提供件数、ロット数及び試験検査分類

| No. | 製品名 | 製造会社 | 件数 | ロット数 | 製品間試験 | ロット間試験 |
|-----|------------------------|--------------|-----|------|-------|--------|
| 1 | アマリール錠 1mg (先発製剤) | サノフィ | 5 | 4 | ● | ● |
| 2 | グリメピリド錠 1mg 「AA」 | あすか製薬 | 15 | 6 | ● | |
| 3 | グリメピリド錠 1mg 「Me」 | Me ファルマ | 6 | 3 | ● | |
| 4 | グリメピリド錠 1mg 「NP」 | ニプロ | 61 | 13 | ● | ● |
| 5 | グリメピリド錠 1mg 「TCK」 | 辰巳化学 | 1 | 1 | ● | |
| 6 | グリメピリド錠 1mg 「VTRS」 | ヴァイトリス・ヘルスケア | 16 | 2 | ● | |
| 7 | グリメピリド錠 1mg 「YD」 | 陽進堂 | 26 | 4 | ● | |
| 8 | グリメピリド錠 1mg 「ZE」 | 全星薬品工業 | 10 | 3 | ● | |
| 9 | グリメピリド錠 1mg 「オーハラ」 | 大原薬品工業 | 15 | 5 | ● | |
| 10 | グリメピリド錠 1mg 「科研」 | ダイト | 1 | 1 | ● | |
| 11 | グリメピリド錠 1mg 「杏林」 | キョーリンメディオ | 13 | 4 | ● | |
| 12 | グリメピリド錠 1mg 「ケミファ」 | 日本薬品工業 | 16 | 4 | ● | |
| 13 | グリメピリド錠 1mg 「サワイ」 | 沢井製薬 | 61 | 14 | ● | ● |
| 14 | グリメピリド錠 1mg 「サンド」 | サンド | 2 | 1 | ● | |
| 15 | グリメピリド錠 1mg 「三和」 | 三和化学研究所 | 80 | 17 | ● | ● |
| 16 | グリメピリド錠 1mg 「トーワ」 | 東和薬品 | 32 | 12 | ● | |
| 17 | グリメピリド錠 1mg 「日医工」 | 日医工 | 3 | 2 | ● | |
| 18 | グリメピリド錠 1mg 「フェルゼン」 | フェルゼンファーマ | 4 | 1 | ● | |
| 19 | グリメピリド OD 錠 1mg 「ケミファ」 | シオノケミカル | 2 | 2 | ● | |
| 20 | グリメピリド OD 錠 1mg 「トーワ」 | 東和薬品 | 6 | 2 | ● | |
| 21 | グリメピリド OD 錠 1mg 「日医工」 | 日医工 | 3 | 1 | ● | |
| | | 合計 | 378 | 102 | 21 | 4 |

表 2 21 製品の含有率の比較

| No. | 製品名 | ロット No. | グリメピリド含有率 (%) | | | | 標準 偏差 | RSD (%) |
|-----|-------------------------|---------|---------------|-------|-------|----------|----------|------------|
| | | | n=1 | n=2 | n=3 | 平均 | | |
| 1 | アマル錠 1 mg (先発製剤) | 3K079A | 96.3 | 96.1 | 96.4 | 96.3 | 0.15 | 0.16 |
| 2 | グリメピリド錠 1 mg 「AA」 | W126A | 97.1 | 96.8 | 96.6 | 96.8 | 0.25 | 0.26 |
| 3 | グリメピリド錠 1 mg 「Me」 | H00210 | 98.4 | 97.7 | 98.2 | 98.1 | 0.36 | 0.37 |
| 4 | グリメピリド錠 1 mg 「NP」 | 23N251 | 98.3 | 98.2 | 98.1 | 98.2 | 0.10 | 0.10 |
| 5 | グリメピリド錠 1 mg 「TCK」 | HID0 | 97.4 | 97.5 | 98.5 | 97.8 | 0.61 | 0.62 |
| 6 | グリメピリド錠 1 mg 「VTRS」 | M005AG8 | 98.4 | 98.2 | 98.3 | 98.3 | 0.10 | 0.10 |
| 7 | グリメピリド錠 1 mg 「YD」 | Y23F01 | 100.9 | 101.6 | 101.1 | 101.2 | 0.36 | 0.36 |
| 8 | グリメピリド錠 1 mg 「ZE」 | 203K | 97.3 | 97.9 | 97.7 | 97.6 | 0.31 | 0.31 |
| 9 | グリメピリド錠 1 mg 「オーハラ」 | EL31 | 101.5 | 100.6 | 101.0 | 101.0 | 0.45 | 0.45 |
| 10 | グリメピリド錠 1 mg 「科研」 | 1460431 | 99.4 | 99.1 | 98.8 | 99.1 | 0.30 | 0.30 |
| 11 | グリメピリド錠 1 mg 「杏林」 | F001 | 96.1 | 96.3 | 96.6 | 96.3 | 0.25 | 0.26 |
| 12 | グリメピリド錠 1 mg 「ケミファ」 | 87401 | 101.8 | 101.0 | 99.4 | 100.7 | 1.22 | 1.21 |
| 13 | グリメピリド錠 1 mg 「サワイ」 | X23701 | 99.3 | 99.5 | 99.3 | 99.4 | 0.12 | 0.12 |
| 14 | グリメピリド錠 1 mg 「サンド」 | 167J | 99.2 | 98.8 | 99.0 | 99.0 | 0.20 | 0.20 |
| 15 | グリメピリド錠 1 mg 「三和」 | FY02501 | 101.4 | 100.8 | 100.6 | 100.9 | 0.42 | 0.41 |
| 16 | グリメピリド錠 1 mg 1 「トーワ」 | A0205 | 99.7 | 99.9 | 99.5 | 99.7 | 0.20 | 0.20 |
| 17 | グリメピリド錠 1 mg 「日医工」 | G61959 | 97.0 | 96.8 | 97.2 | 97.0 | 0.20 | 0.21 |
| 18 | グリメピリド錠 1 mg 「フェルゼン」 | 3F02 | 98.4 | 98.1 | 97.8 | 98.1 | 0.30 | 0.31 |
| 19 | グリメピリド OD 錠 1 mg 「ケミファ」 | MV01 | 97.5 | 97.9 | 97.9 | 97.8 | 0.23 | 0.24 |
| 20 | グリメピリド OD 錠 1 mg 「トーワ」 | A0080 | 96.5 | 96.5 | 96.5 | 96.5 | 0.00 | 0.00 |
| 21 | グリメピリド OD 錠 1 mg 「日医工」 | 100400 | 97.0 | 96.7 | 97.0 | 96.9 | 0.17 | 0.18 |
| | | | | | | 平均 (%) | 98.4 | |
| | | | | | | 標準偏差 (-) | 1.60 | |
| | | | | | | RSD (%) | 1.63 | |

定量試験規格「表示量の 93.0～107.0%に対応するグリメピリドを含む」

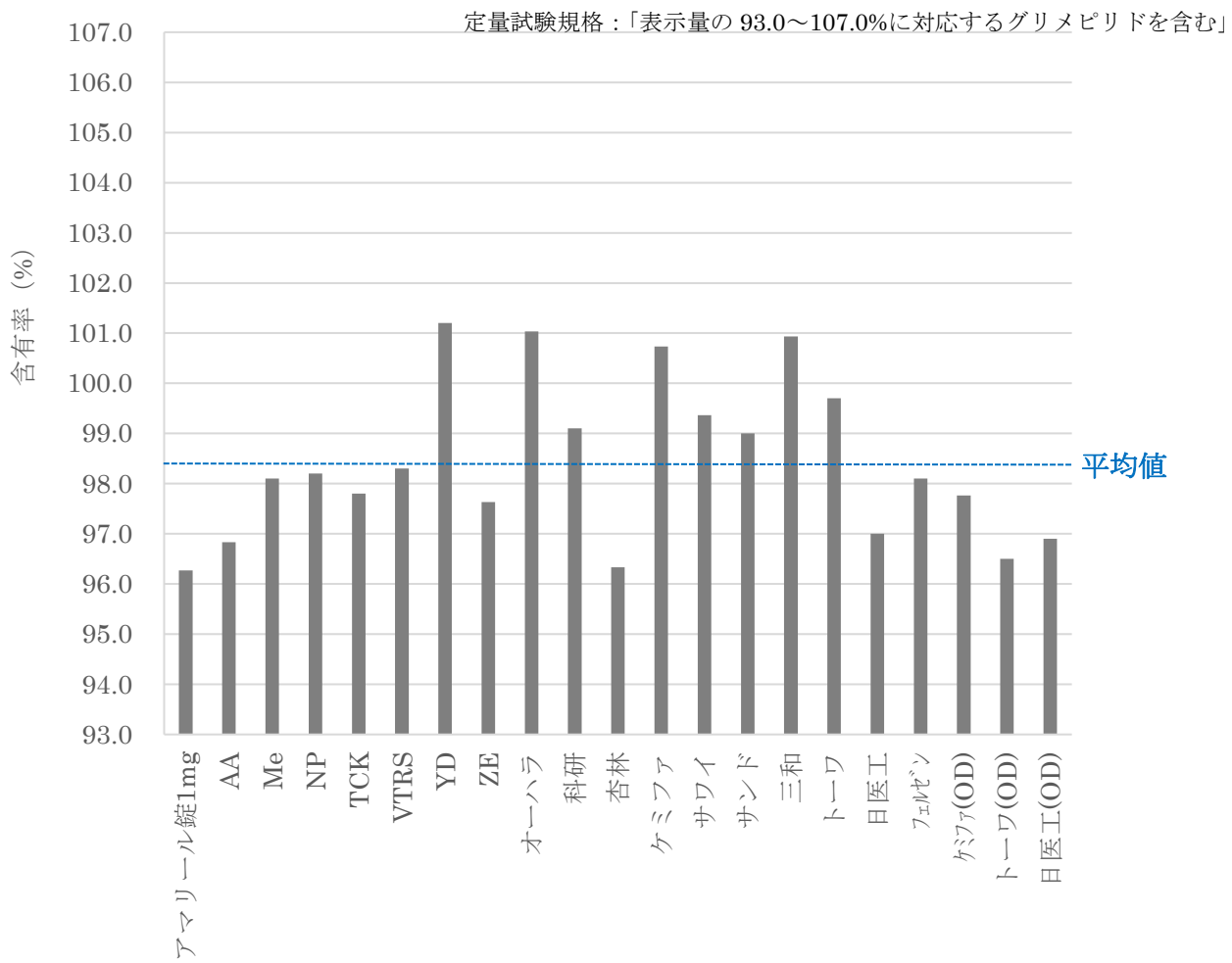


図1 21製品の含有率の比較

※アマリール錠 1mg 以外は全てグリメピリド錠 1mg

表3 同一製造会社におけるロット間の含有率の比較

| | 製造会社 | ロット No. | 含有率(%) | レンジ(%) |
|---|----------------|----------|--------|--------|
| 1 | サノフィ (先発製剤) | ①3K079A | 96.3 | 1.1 |
| | | ②2K066A | 95.2 | |
| | | ③3K082A | 95.9 | |
| 2 | ニプロ | ①23N251 | 98.2 | 0.4 |
| | | ②23J171 | 98.6 | |
| | | ③23K221 | 98.6 | |
| 3 | 沢井製薬 | ①X23701 | 99.4 | 0.7 |
| | | ②X23503 | 98.7 | |
| | | ③X23301 | 99.0 | |
| 4 | 三和化学研究所 | ①FY02501 | 100.9 | 0.7 |
| | | ②FY02601 | 100.2 | |
| | | ③FY02901 | 100.3 | |

定量試験規格：「表示量の93.0～107.0%に対応するグリメピリドを含む」

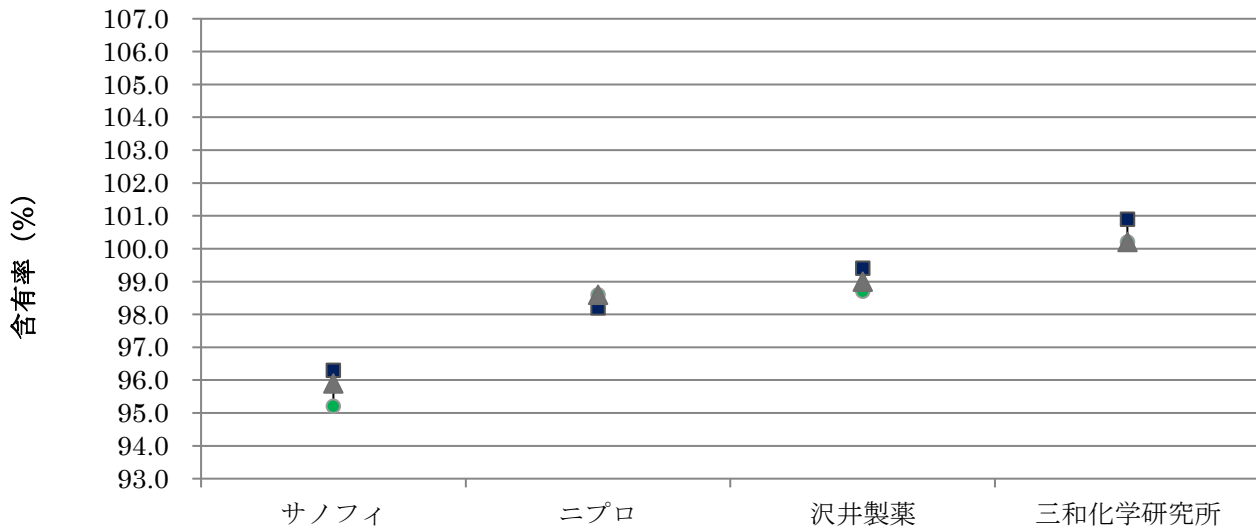


図2 同一製造会社におけるロット間の含有率の比較

アマリール錠 (グリメピリド錠) (定量法)

(表示量の 93.0~107.0%に対応するグリメピリドを含む)

【試料溶液】

本品 20 個をメノウ乳鉢で粉末にする

検体採取量 (W_T) ※グリメピリド約 3 mg に対応する量 約 200~600 mg (メーカーによる)

+水 3 mL

+アセトニトリル / 水混液 (4:1) 30 mL

振とう (10 分間)

↓ +内標準溶液 6 mL

↓ +アセトニトリル / 水混液 (4:1)

50 mL 定容

遠心分離 (3000 rpm × 5 分間)

上澄み液を採取し、シリンジフィルターでろ過 【試料溶液】

(DISMIC-13HP, 孔径 0.45 ϕ μ m, ADVANTEC)

【内標準溶液】

パラオキシ安息香酸ブチルのアセトニトリル / 水混液 (4:1) 溶液 (1→1000)

(100 mg → 100 mL)

【標準溶液】

グリメピリド標準品 水分測定結果 : 0.07547 % → グリメピリドの純度 : 0.999

約 20 mg

↓ +アセトニトリル / 水混液 (4:1)

100 mL 定容

:

15 mL

↓ +内標準溶液 6 mL

↓ +アセトニトリル / 水混液 (4:1)

50 mL 定容 【標準溶液】

〈システム適合性〉

- ・システムの性能
- ✓ 溶出順 : ①内標準物質、②グリメピリド
- ✓ 分離度 : 6 以上
- ・システムの再現性
- ✓ 標準溶液を 6 回測定するとき、
内標準物質のピーク面積に対するグリメピリドのピーク面積の比
の相対標準偏差 : 1.0% 以下

| HPLC 条件 | |
|---|---|
| 検出器 | UV 228 nm |
| カラム | Inertsil ODS-3 内径 4.0 mm×125 mm 粒径 5 μ m (GL science) |
| カラム温度 | 25°C |
| 移動相 | リン酸二水素 Na · 2H ₂ O 0.5 g + 精製水 500 mL +アセトニトリル 500 mL → リン酸 (1→5) で pH3.5 に調整 |
| 流量 | 0.9 mL/min (グリメピリドの保持時間 約 10 min に調整) |
| 注入量 | 10 μ L |
| 装置 | 理 38-2 Thermo Ultimate3000 (サーモフィッシャーサイエンティフィック株式会社) |
| グリメピリド(C ₂₄ H ₃₄ N ₄ O ₅ S)の量 (mg) = 脱水物に換算したグリメピリド標準品の採取量 (mg) × Q_T/Q_S × 3/20 Q_T 、 Q_S : 内標準物質のピーク面積に対するグリメピリドのピーク面積の比 T : 試料 S : 標準物質 ※グリメピリドの純度 (100-水分測定結果) /100 | |