

グリメピリド錠の溶出挙動に関わる資料

ニプロ E S ファーマ株式会社

グリメピリド錠 0.5mg「ニプロ」

グリメピリド錠 0.5mg「ニプロ」は、グリメピリド 0.5mg を含有する素錠である。

グリメピリド錠 0.5mg「ニプロ」について、その処方を「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」(2006 年 11 月 24 日付薬食審査発第 1124004 号)「第 3 章. 1. 製剤の処方変更水準」に基づき、ヒトを対象とした生物学的同等性試験により先発医薬品との同等性が確認されているグリメピリド錠 1mg「ニプロ」の処方と比較したところ、A 水準であった。よって、「第 3 章. 2. 要求される試験 A 水準」に従い、グリメピリド錠 1mg「ニプロ」を標準製剤として溶出試験を実施した。

1. 試験方法

(1) 検体

試験製剤：グリメピリド錠 0.5mg「ニプロ」(Lot. No. VLGC)

標準製剤：グリメピリド錠 1mg「ニプロ」(Lot. No. VJDG)

(2) 試験条件

試験法	試験液	試験液量	回転数
パドル法	pH7.5 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液 (薄めた McIlvaine の緩衝液)	900mL	50rpm

ガイドライン第 2 章①に従い、試験液を選定した。

(3) 判定基準

A. 平均溶出率

標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合

試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出すること

B. 個々の溶出率

最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、以下の基準に適合すること

標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがないこと

2. 結果

次表に示す如く、試験製剤の平均溶出率及び個々の溶出率はガイドラインの判定基準に適合した。

表 溶出挙動の同等性の判断

A. 平均溶出率

試験液	回転数 (rpm)	判定時点 (分)	平均溶出率(%)、n=12		判定基準*	判定
			標準製剤	試験製剤		
pH7.5	50	15	95.8	98.1	85%以上	適

* 試験製剤の平均溶出率

B. 個々の溶出率(試験製剤)

試験液	回転数 (rpm)	比較時点 (分)	Vessel No.	試験製剤		溶出率の差 (%)*	判定
				溶出率 (%)	平均溶出率 (%)		
pH7.5	50	15	1	96.5	98.1	1.6	適
			2	99.4		-1.3	
			3	97.6		0.5	
			4	95.6		2.5	
			5	95.8		2.3	
			6	98.9		-0.8	
			7	99.5		-1.4	
			8	100.7		-2.6	
			9	97.9		0.2	
			10	98.6		-0.5	
			11	100.0		-1.9	
			12	96.5		1.6	

* 溶出率の差(%) = 試験製剤の平均溶出率(%) - 試験製剤の個々の溶出率(%)

3. 結論

グリメピリド錠 0.5mg「ニプロ」及び標準製剤について、ガイドラインで定められている試験条件で溶出性を比較検討し溶出挙動の同等性を評価した結果、両製剤の溶出挙動は同等と判断した。

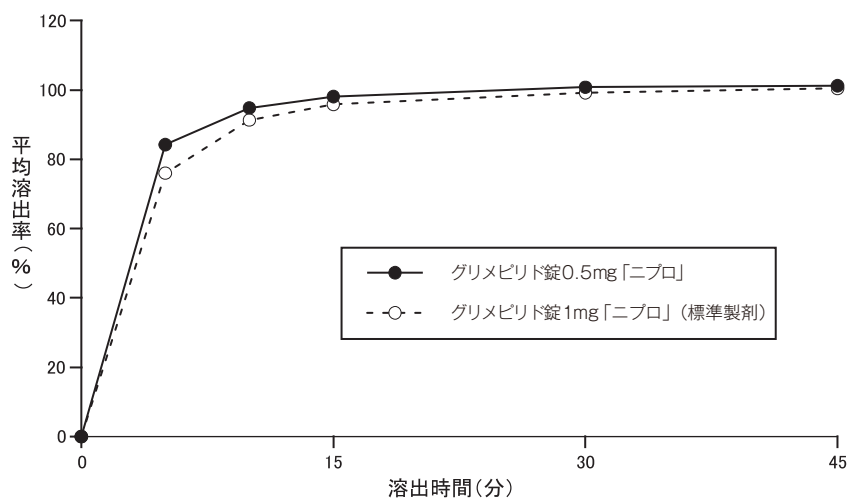
付表

試験製剤と標準製剤の個々の溶出率について、平均値と標準偏差を表に、平均値をグラフに示した。

試験液：pH7.5 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)±標準偏差				
	5 分	10 分	15 分	30 分	45 分
試験製剤	84.2±3.2	94.8±1.9	98.1±1.7	100.8±1.2	101.2±1.8
標準製剤	76.0±4.2	91.3±2.2	95.8±1.9	99.2±1.5	100.4±0.9

(n=12/時点)



グリメピリド錠 1mg「ニプロ」

グリメピリド錠 1mg「ニプロ」は、グリメピリド 1mg を含有する素錠である。

今回、本製剤と標準製剤との溶出挙動の類似性を評価するために、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(1997 年 12 月 22 日 医薬審第 487 号、2001 年 5 月 31 日 医薬審第 786 号、2006 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号；以下ガイドラインとする)に従い、溶出試験を実施した。

1. 試験方法

(1) 検体

試験製剤：グリメピリド錠 1mg「ニプロ」(Lot. No. QHGC)

標準製剤：アマリール錠 (Lot. No. 4N431B)

(2) 試験条件

試験法試験液試験液量回転数パドル法①pH1.2：日本薬局方溶出試験の第 1 液

900mL50rpm②pH6.5：薄めた McIlvaine の緩衝液③pH7.5：薄めた McIlvaine の緩衝液

④水：日本薬局方精製水⑤pH7.5：薄めた McIlvaine の緩衝液 900mL100rpm

ガイドライン第 3 章 A. V. 3. 1)「酸性薬物を含む製剤」に従い、試験液を選定した。

(3) 判定基準

a. 標準製剤の平均溶出率が 50%に達しない場合 (①④が該当)

標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の $1/2$ の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 9\%$ の範囲にあること

b. 標準製剤の平均溶出率が 50%以上 85%に達しない場合 (②が該当)

標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の $1/2$ の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 12\%$ の範囲にあること

c. 標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合 (③⑤が該当)

試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出すること

2. 結果

次表に示す如く、試験製剤の平均溶出率は、いずれの条件においてもガイドラインの判定基準に適合した。

試験液		回転数 (rpm)	判定時点 (分)	平均溶出率(%)、n=12		平均溶出率 の差(%) *1	判定基準*2	判定
				標準製剤	試験製剤			
①	pH1.2	50	5	3.0	2.7	-0.3	±9%以内	適
			120	6.2	5.1	-1.1	±9%以内	
②	pH6.5	50	10	33.7	31.9	-1.8	±12%以内	適
			360	65.8	66.3	0.5	±12%以内	
③	pH7.5	50	15	91.1	85.3		85%以上	適
④	水	50	5	20.6	22.2	1.6	±9%以内	適
			360	39.0	41.9	2.9	±9%以内	
⑤	pH7.5	100	15	92.9	87.5		85%以上	適

*1：平均溶出率の差(%)＝試験製剤の平均溶出率(%)－標準製剤の平均溶出率(%)

*2：平均溶出率、平均溶出率の差

3. 結論

グリメピリド錠 1mg「ニプロ」及び標準製剤について、ガイドラインで定められている試験条件で溶出性を比較検討し溶出挙動の類似性を評価した結果、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

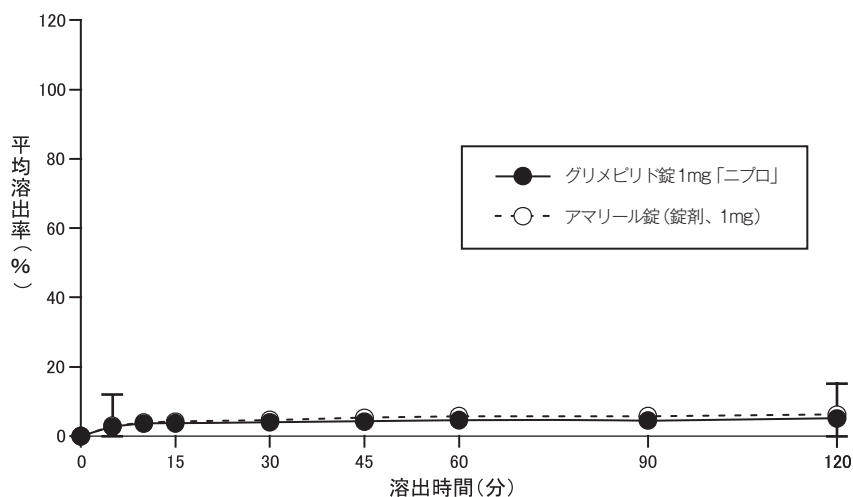
付表

試験製剤と標準製剤の個々の溶出率について、平均値と標準偏差を表に、平均値をグラフに示した。

① 試験液：pH1.2 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)±標準偏差					
	5 分	10 分	15 分	30 分	45 分	60 分
試験製剤	2.7±0.3	3.6±0.4	3.7±0.4	4.0±0.3	4.2±0.2	4.6±0.6
標準製剤	3.0±0.4	3.9±0.3	4.2±0.4	4.7±0.2	5.3±0.4	5.8±0.5
	90 分	120 分				
試験製剤	4.5±0.4	5.1±0.5				
標準製剤	5.8±0.6	6.2±0.6				

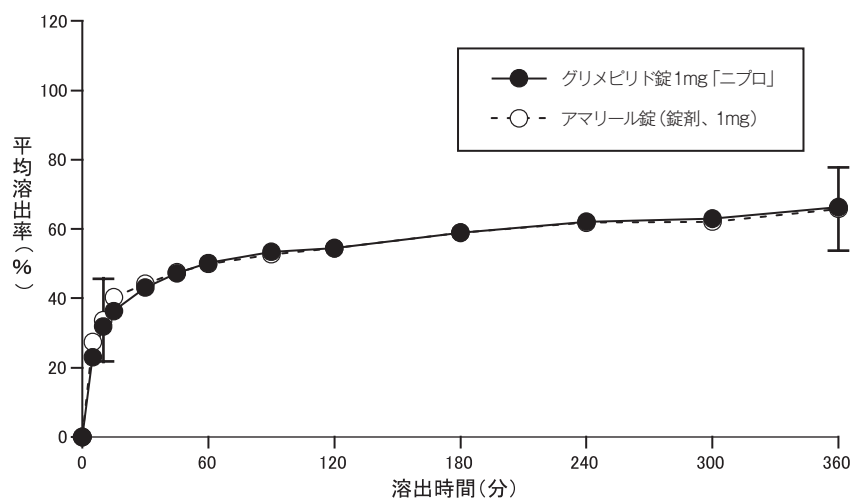
(n=12/時点)



② 試験液：pH6.5 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)±標準偏差					
	5 分	10 分	15 分	30 分	45 分	60 分
試験製剤	23.0±1.0	31.9±0.8	36.3±0.6	43.1±0.9	47.2±0.9	50.2±1.3
標準製剤	27.4±2.3	33.7±1.6	40.3±1.3	44.2±1.7	47.5±1.3	49.9±1.0
	90 分	120 分	180 分	240 分	300 分	360 分
試験製剤	53.4±0.9	54.5±0.7	58.9±0.5	62.1±1.3	63.0±1.2	66.3±1.3
標準製剤	52.7±2.0	54.4±1.2	59.0±1.3	61.8±1.6	62.1±1.3	65.8±1.6

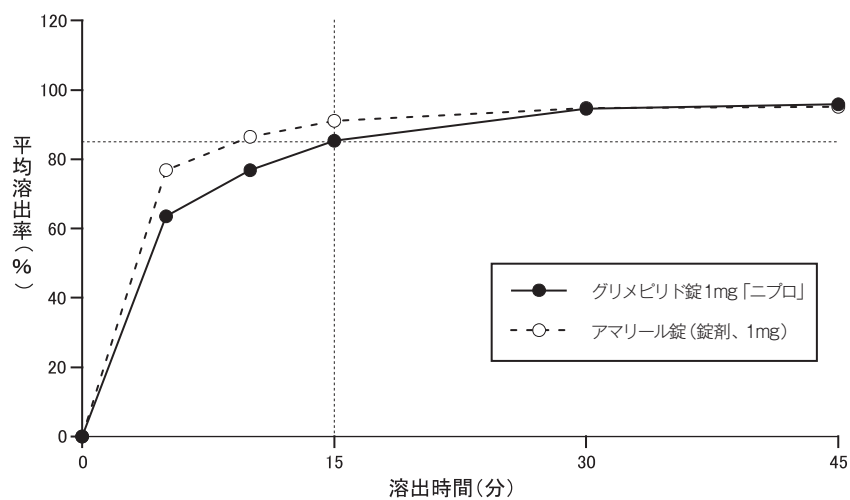
(n=12/時点)



③ 試験液：pH7.5 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)±標準偏差				
	5 分	10 分	15 分	30 分	45 分
試験製剤	63.5±1.4	76.8±1.1	85.3±1.6	94.5±1.0	95.8±1.7
標準製剤	76.9±3.7	86.5±1.7	91.1±2.7	94.8±2.4	95.1±2.6

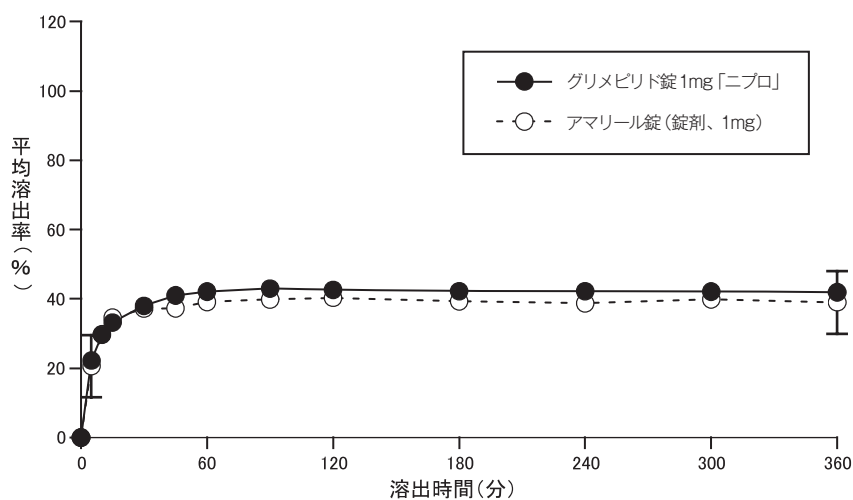
(n=12/時点)



④ 試験液：水 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)±標準偏差						
	5 分	10 分	15 分	30 分	45 分	60 分	
試験製剤	22.2±1.0	29.7±1.2	33.2±1.6	38.0±1.6	41.0±2.2	42.1±2.3	
標準製剤	20.6±5.1	29.8±2.8	34.6±3.1	37.2±2.6	37.3±1.6	39.1±1.0	
	90 分	120 分	180 分	240 分	300 分	360 分	
試験製剤	43.0±1.8	42.6±3.0	42.2±2.4	42.2±2.5	42.1±2.6	41.9±2.2	
標準製剤	39.8±1.9	40.3±1.9	39.3±1.3	38.7±1.2	39.9±2.1	39.0±1.6	

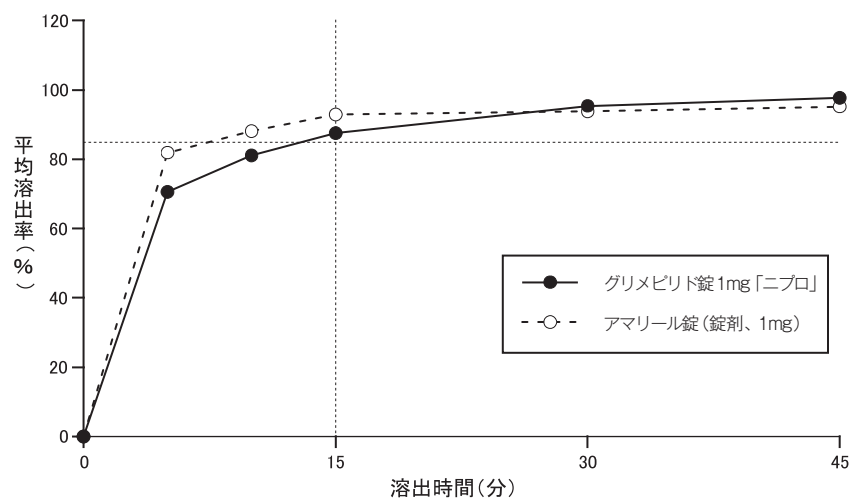
(n=12/時点)



⑤ 試験液：pH7.5 回転数：100rpm

	平均溶出率(%)±標準偏差				
	5 分	10 分	15 分	30 分	45 分
試験製剤	70.6±1.1	81.1±1.1	87.5±1.4	95.4±1.6	97.7±1.7
標準製剤	81.9±1.1	88.1±1.2	92.9±1.9	93.8±1.4	95.2±1.4

(n=12/時点)



グリメピリド錠 3mg「ニプロ」

グリメピリド錠 3mg「ニプロ」は、グリメピリド 3mg を含有する素錠である。

今回、本製剤と標準製剤との溶出挙動の類似性を評価するために、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(1997 年 12 月 22 日 医薬審第 487 号、2001 年 5 月 31 日 医薬審第 786 号、2006 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号；以下ガイドラインとする)に従い、溶出試験を実施した。

1. 試験方法

(1) 検体

試験製剤：グリメピリド錠 3mg「ニプロ」(Lot. No. QIGC)

標準製剤：アマリール錠 (Lot. No. 4M178B)

(2) 試験条件

試験法試験液試験液量回転数パドル法①pH1.2：日本薬局方溶出試験の第 1 液

900mL50rpm②pH6.5：薄めた McIlvaine の緩衝液③pH7.5：薄めた McIlvaine の緩衝液

④水：日本薬局方精製水⑤pH7.5：薄めた McIlvaine の緩衝液 900mL100rpm

ガイドライン第 3 章 A. V. 3. 1)「酸性薬物を含む製剤」に従い、試験液を選定した。

(3) 判定基準

a. 標準製剤の平均溶出率が 50%に達しない場合 (①②④が該当)

標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の $1/2$ の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 9\%$ の範囲にあること

b. 標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合 (③⑤が該当)

標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にあること

2. 結果

次表に示す如く、試験製剤の平均溶出率は、いずれの条件においてもガイドラインの判定基準に適合した。

試験液		回転数 (rpm)	判定時点 (分)	平均溶出率(%)、n=12		平均溶出率 の差(%) *1	判定基準*2	判定
				標準製剤	試験製剤			
①	pH1.2	50	5	2.1	0.6	-1.5	±9%以内	適
			120	2.9	1.6	-1.3	±9%以内	
②	pH6.5	50	5	17.2	14.3	-2.9	±9%以内	適
			360	30.3	29.6	-0.7	±9%以内	
③	pH7.5	50	5	60.3	54.7	-5.6	±15%以内	適
			30	87.6	87.4	-0.2	±15%以内	
④	水	50	5	20.7	18.6	-2.1	±9%以内	適
			360	26.5	24.7	-1.8	±9%以内	
⑤	pH7.5	100	5	65.2	64.8	-0.4	±15%以内	適
			30	87.9	87.1	-0.8	±15%以内	

*1：平均溶出率の差(%) = 試験製剤の平均溶出率(%) - 標準製剤の平均溶出率(%)

*2：平均溶出率の差

3. 結論

グリメピリド錠 3mg「ニプロ」及び標準製剤について、ガイドラインで定められている試験条件で溶出性を比較検討し溶出挙動の類似性を評価した結果、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

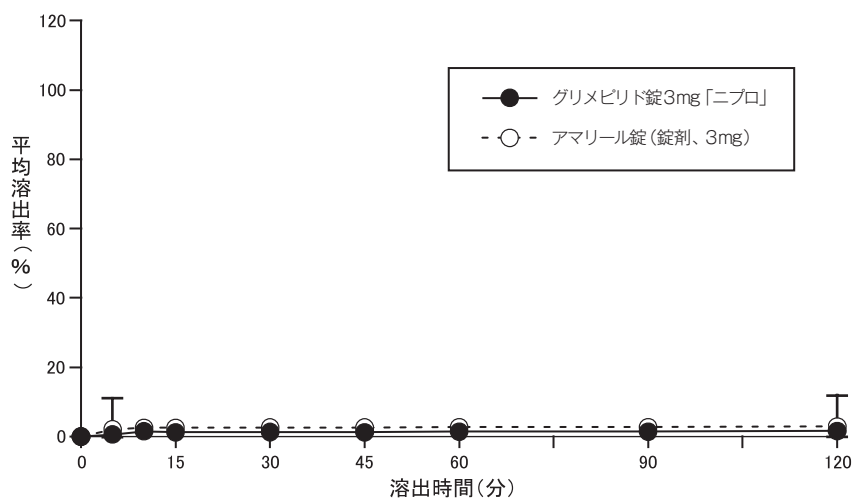
付表

試験製剤と標準製剤の個々の溶出率について、平均値と標準偏差を表に、平均値をグラフに示した。

① 試験液：pH1.2 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)±標準偏差					
	5 分	10 分	15 分	30 分	45 分	60 分
試験製剤	0.6±0.6	1.5±0.1	1.2±0.4	1.3±0.1	1.2±0.1	1.4±0.1
標準製剤	2.1±0.6	2.5±0.8	2.5±1.0	2.6±0.9	2.6±0.8	2.7±0.6
	90 分	120 分				
試験製剤	1.4±0.1	1.6±0.1				
標準製剤	2.7±0.8	2.9±0.9				

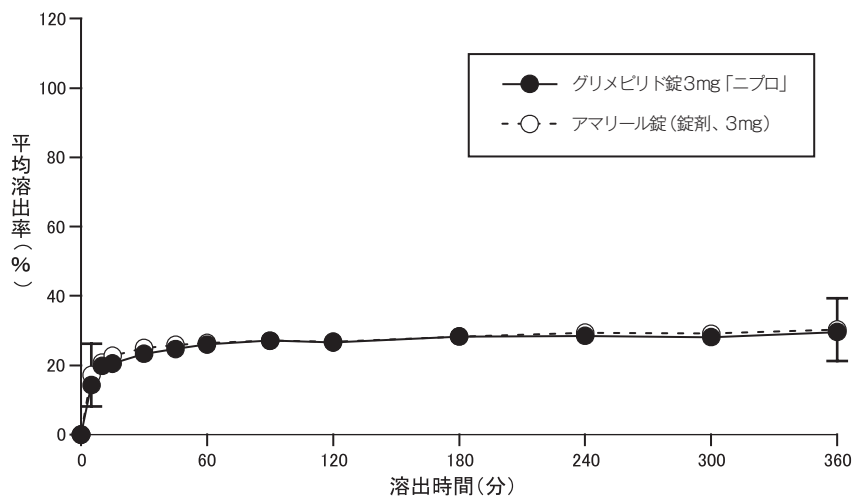
(n=12/時点)



② 試験液：pH6.5 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)±標準偏差					
	5 分	10 分	15 分	30 分	45 分	60 分
試験製剤	14.3±0.5	19.8±1.0	20.5±0.5	23.3±0.5	24.7±0.6	26.0±0.4
標準製剤	17.2±1.1	20.8±1.2	22.7±1.2	25.0±1.3	25.9±1.5	26.4±1.2
	90 分	120 分	180 分	240 分	300 分	360 分
試験製剤	27.1±0.6	26.6±0.4	28.3±0.6	28.5±1.4	28.1±0.6	29.6±0.9
標準製剤	27.1±1.7	26.8±1.3	28.3±1.6	29.4±1.7	29.1±1.6	30.3±1.4

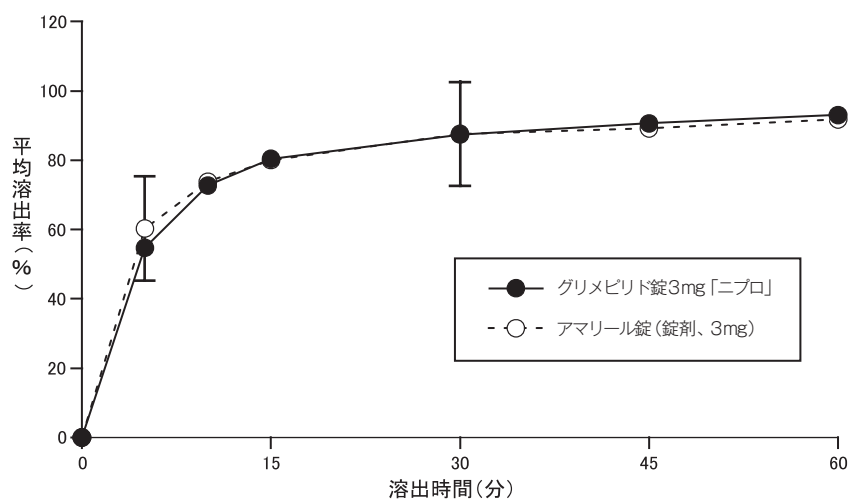
(n=12/時点)



③ 試験液：pH7.5 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)±標準偏差					
	5分	10分	15分	30分	45分	60分
試験製剤	54.7±1.3	72.7±1.7	80.4±1.5	87.4±2.2	90.6±1.6	93.0±1.0
標準製剤	60.3±2.0	73.8±2.1	80.0±1.2	87.6±1.8	89.2±2.1	91.8±1.2

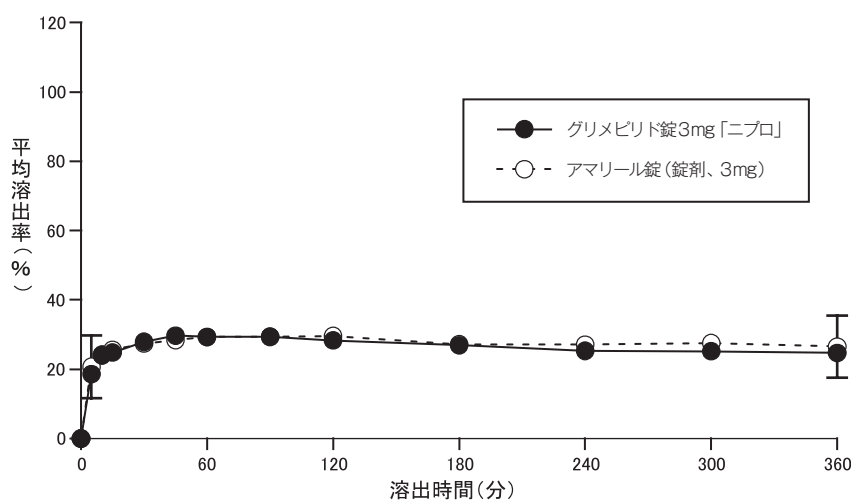
(n=12/時点)



④ 試験液：水 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)±標準偏差					
	5分	10分	15分	30分	45分	60分
試験製剤	18.6±1.4	24.0±1.1	24.8±2.3	27.9±1.8	29.7±1.7	29.3±2.2
標準製剤	20.7±1.2	24.2±1.1	25.6±1.5	27.4±2.1	28.4±1.9	29.3±1.7
	90分	120分	180分	240分	300分	360分
	29.4±2.1	28.3±2.9	26.9±2.1	25.3±1.3	25.2±1.6	24.7±1.5
標準製剤	29.3±1.3	29.6±1.8	27.2±0.9	27.1±1.1	27.5±1.2	26.5±1.4

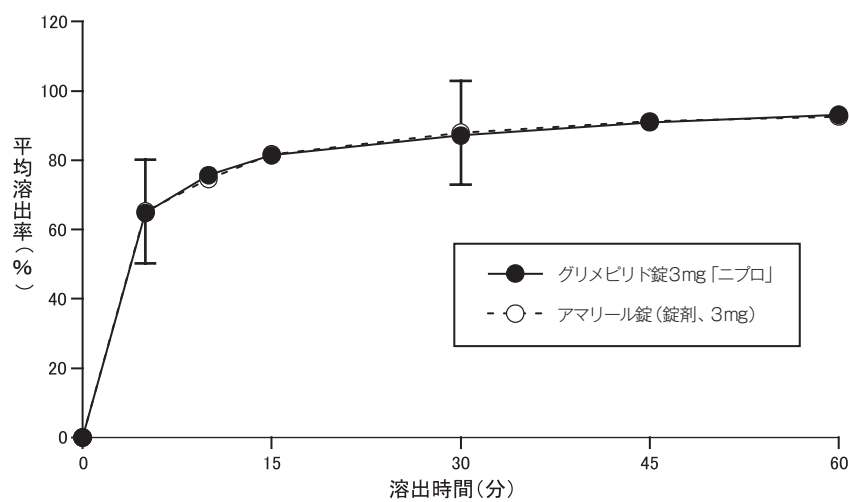
(n=12/時点)



⑤ 試験液：pH7.5 回転数：100rpm

	平均溶出率(%) ± 標準偏差					
	5 分	10 分	15 分	30 分	45 分	60 分
試験製剤	64.8±1.7	75.7±1.2	81.4±1.3	87.1±0.8	90.9±1.7	93.1±0.9
標準製剤	65.2±0.8	74.6±1.4	81.7±1.4	87.9±1.1	91.2±1.3	92.6±1.0

(n=12/時点)



(2023 年 10 月改訂)