

医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）

2021.12.03 第3版（2017.9.29 初版）

有効成分	グリクラジド		
品目名（製造販売業者） 【後発医薬品】	1	グリクラジド錠40mg「NP」	ニプロ
	2	グリクラジド錠40mg「サワイ」	メディサ新薬
	3	グリクラジド錠40mg「トーワ」	東和薬品
	4	グリクラジド錠40mg「日新」	日新製薬（山形）
	5	グリクラジド錠20mg「NP」	ニプロ
	6	グリクラジド錠20mg「サワイ」	メディサ新薬
	7	グリクラジド錠20mg「トーワ」	東和薬品
	8	グリクラジド錠20mg「日新」	日新製薬（山形）
品目名（製造販売業者） 【先発医薬品】	①	グリミクロン錠40mg	大日本住友製薬
	②	グリミクロンHA錠20mg	大日本住友製薬
効能・効果	<a href="http://www.bbdb.jp">http://www.bbdb.jp</a>		
用法・用量	<a href="http://www.bbdb.jp">http://www.bbdb.jp</a>		
添加物	<a href="http://www.bbdb.jp">http://www.bbdb.jp</a>		
解離定数 <sup>1)</sup> （室温）	pKa <sub>1</sub> ：1.8（アザビシクロオクチル環、吸光度法） pKa <sub>2</sub> ：5.8（スルホンアミド基、吸光度法）		
溶解度 <sup>1)</sup> （37℃）	pH1.2：220μg/mL pH6.0：153μg/mL pH6.8：614μg/mL 水：44μg/mL		
原薬の安定性 <sup>1)</sup>	水	37℃、24時間は安定である。	
	液性(pH)	pH1.2、37℃、1時間で33%、2時間で58%分解する。 pH6.0及び6.8において安定である。	
	光	なし	
	その他	なし	
膜透過性	なし		
BCS・Biowaiver option	なし		
薬効分類	396 糖尿病用剤		
規格単位	20mg 1錠 40mg 1錠		

【記載データ一覧】

	品目名	製造販売業者	BE	品質 再評価	溶出	検査
1	グリクラジド錠40mg「NP」	ニプロ	○		40mg No. 5	○ <sup>5)</sup>
2	グリクラジド錠40mg「サワイ」	メディサ新薬	○	○*	40mg No. 6*	○ <sup>5)</sup>
3	グリクラジド錠40mg「トーワ」	東和薬品	○	○*	40mg No. 3*	○ <sup>5)</sup>
4	グリクラジド錠40mg「日新」	日新製薬（山形）	○	○*	40mg No. 4*	○* <sup>5)</sup>
5	グリクラジド錠20mg「NP」	ニプロ	○		20mg No. 3	○ <sup>5)~7)</sup>
6	グリクラジド錠20mg「サワイ」	メディサ新薬	○			○ <sup>5)~7)</sup>
7	グリクラジド錠20mg「トーワ」	東和薬品	○			○ <sup>5)~7)</sup>
8	グリクラジド錠20mg「日新」	日新製薬（山形）	○			○ <sup>5)~7)</sup>

注)「BE」は、生物学的同等性(BE)試験結果を示し、○印がついているものは本情報集にデータを掲載している。【3~4 ページ】

注)「品質再評価」の項目に○印がついているものは、品質再評価結果通知<sup>2)</sup>が発出されている品目である。空欄となっているものは、品質再評価指定以降に承認された品目等である。なお、参考として、品質再評価の際の先発医薬品の溶出曲線測定例を本情報集に掲載している。【5 ページ】

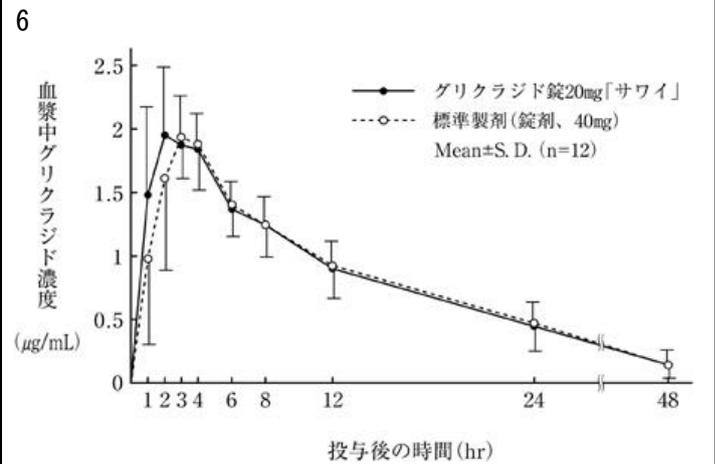
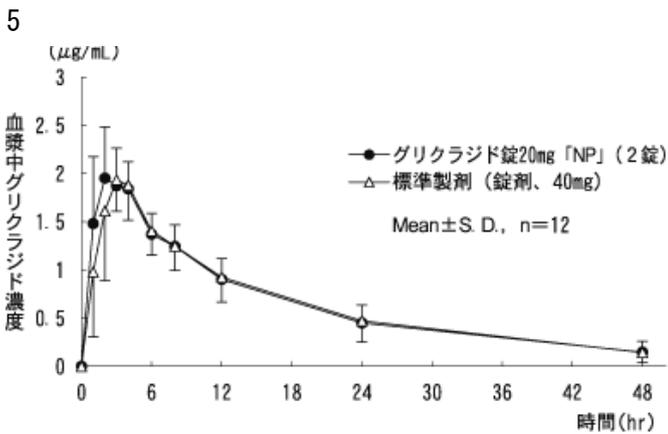
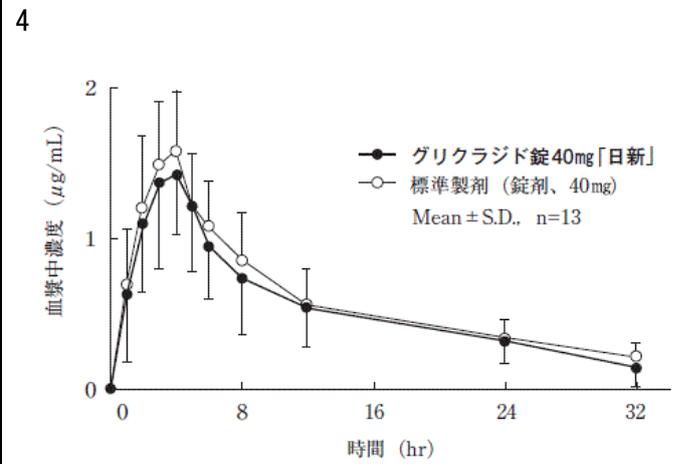
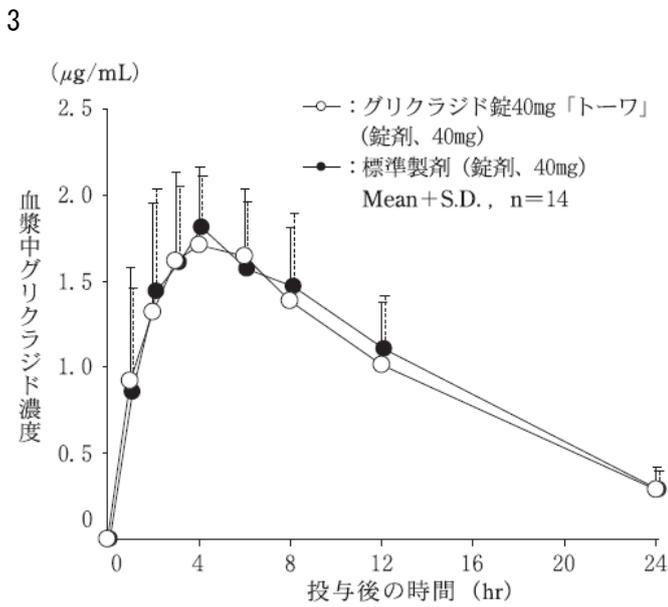
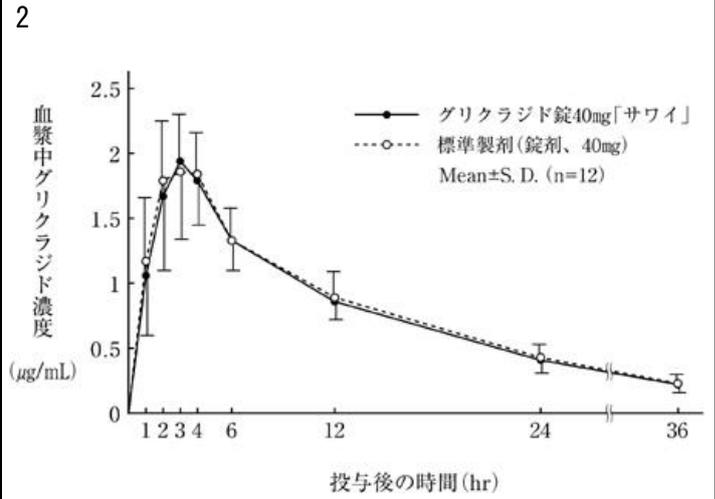
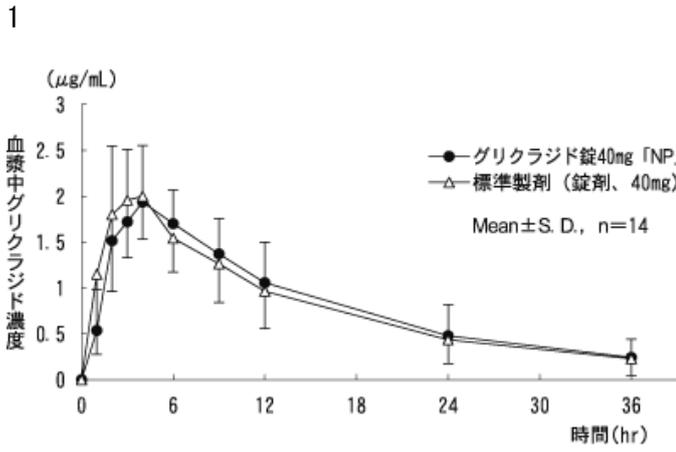
注)「溶出」は、ジェネリック医薬品品質情報検討会での溶出試験結果を示し、上記表中に番号の記載があるものは、試験を実施した品目である(上記表中の番号は、本情報集に掲載された溶出試験結果中の番号と対応している)。全品目で空欄となっている場合は、溶出試験未実施である。一部が空欄となっている場合は、当該試験実施以降に承認された品目等である。【6~8 ページ】

注)「検査」は、後発医薬品品質確保対策事業検査結果を示し、上記表中に○印がついているものは検査を実施した品目である。全品目で空欄となっている場合は、検査未実施である。一部が空欄となっている場合は、当該検査実施以降に承認された品目等である。【9 ページ】

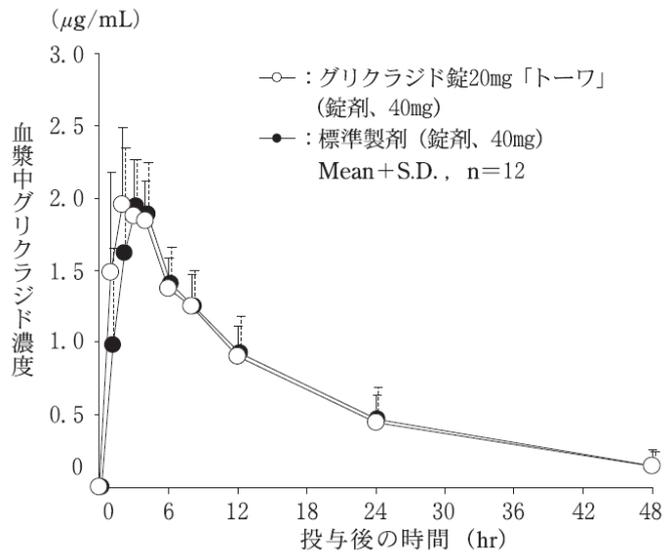
注)ニプロ、メディサ新薬及び東和薬品の20mg錠は、承認時において他社と共同開発されたものである(医薬品審査管理課調査による)。

\*: 旧販売名で記載

【生物学的同等性 (BE) 試験結果】



7



8

グリクラジド錠 20mg「日新」は、「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（平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号）」に基づき、グリクラジド錠 40mg「日新」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

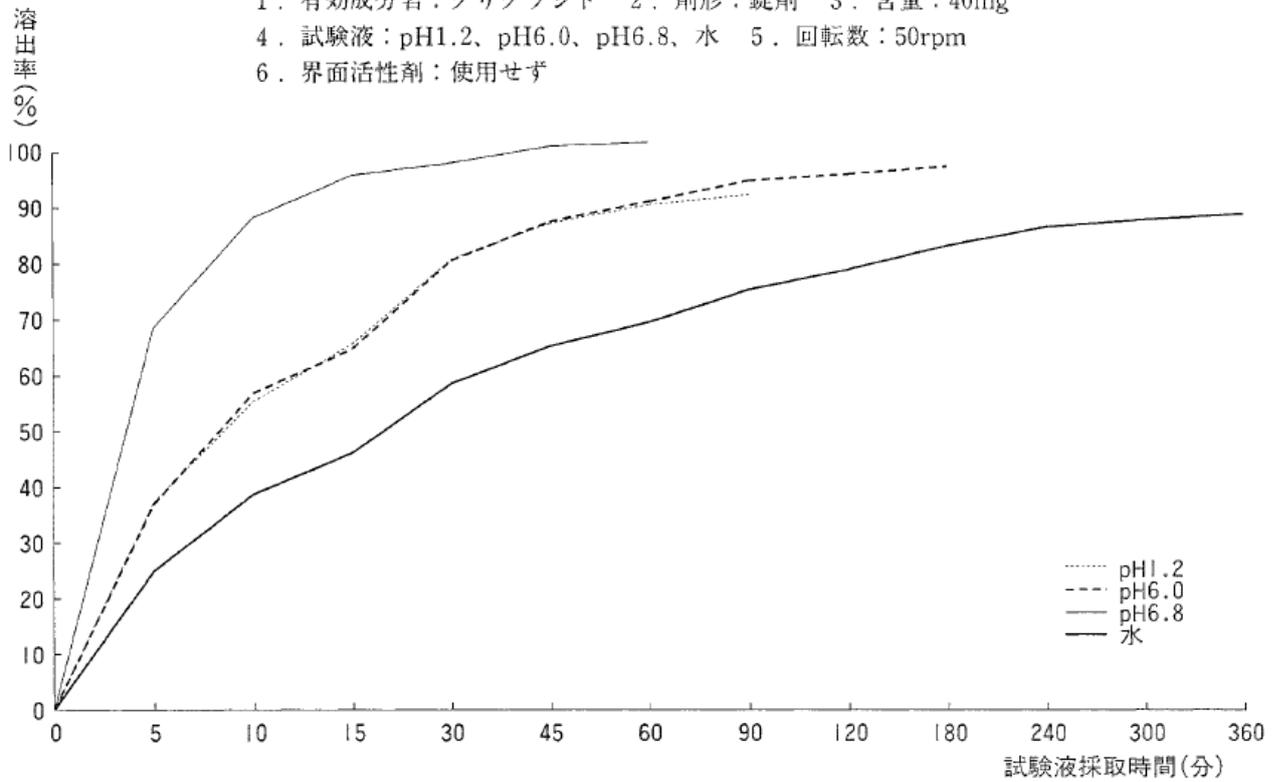
【品質再評価（医療用医薬品品質情報（オレンジブック））】<sup>1)</sup>

※先発医薬品の溶出曲線測定例を示す。

溶出曲線測定例

グリクラジド錠40mg

1. 有効成分名：グリクラジド
2. 剤形：錠剤
3. 含量：40mg
4. 試験液：pH1.2、pH6.0、pH6.8、水
5. 回転数：50rpm
6. 界面活性剤：使用せず



グリクラジド錠製品リスト

製剤 No	製品名	製造販売元	ロット番号	使用期限	備考
No. 1	グリミクロン錠 40mg	大日本住友製薬(株)	2003C	2012. 08	先発医薬品
No. 2	クラウナート錠 40mg	大洋薬品工業(株)	961281	2012. 12	薬価削除済み
No. 3	ダイアグリコ錠 40mg	東和薬品(株)	A128	2013. 01	製品名変更
No. 4	ルイメニア錠 40mg	日新製薬(山形)(株)	221002	2012. 12	製品名変更
No. 5	グリクラジド錠 40mg 「NP」	ニプロファーマ(株)	10F012	2013. 02	製造販売元変更
No. 6	グルタミール錠 40mg	メディサ新薬(株)	09Z01	2012. 11	製品名変更
No. 7	グリミラン錠 40mg	小林化工(株)	T9BS02	2012. 12	製品名変更。承認整理済み
No. 1	グリミクロン HA 錠 20mg	大日本住友製薬(株)	1060C	2012. 11	
No. 2	クラウナート錠 20mg	大洋薬品工業(株)	980131	2012. 12	薬価削除済み
No. 3	グリクラジド錠 20mg 「NP」	ニプロファーマ(株)	10F022	2013. 02	製造販売元変更

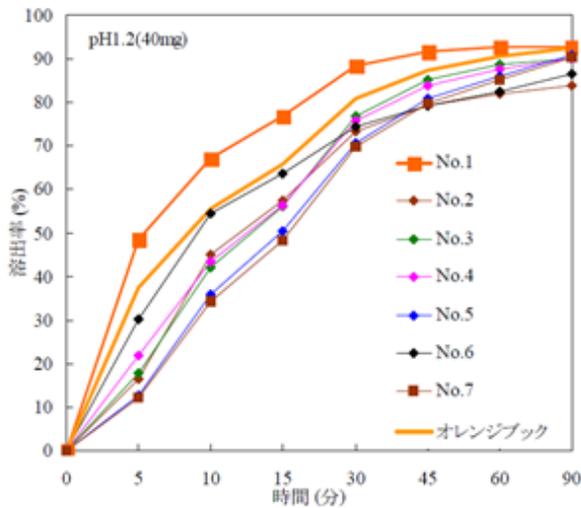


図1 グリクラジド錠 40mg の pH1.2 における溶出挙動

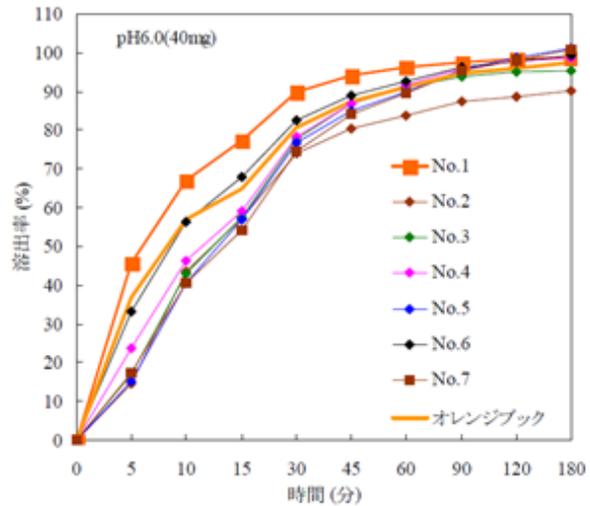


図2 グリクラジド錠 40mg の pH6.0 における溶出挙動

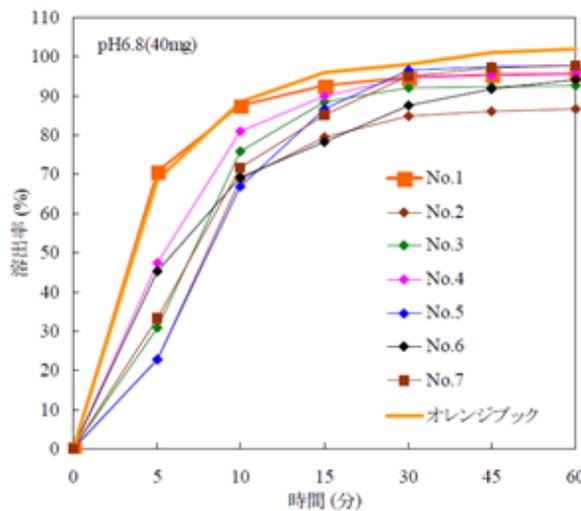


図3 グリクラジド錠 40mg の pH6.8 における溶出挙動

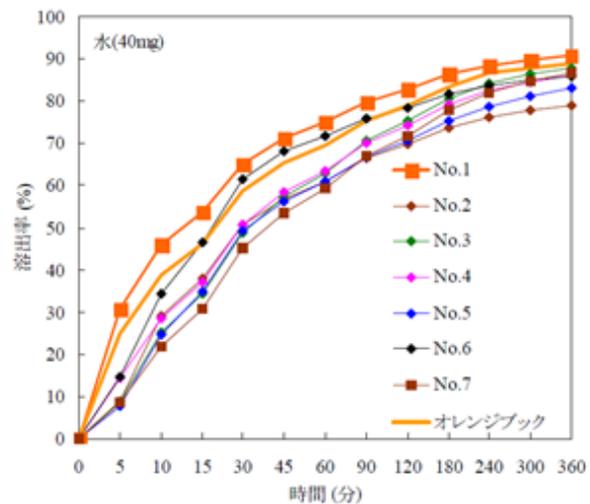


図4 グリクラジド錠 40mg の水における溶出挙動

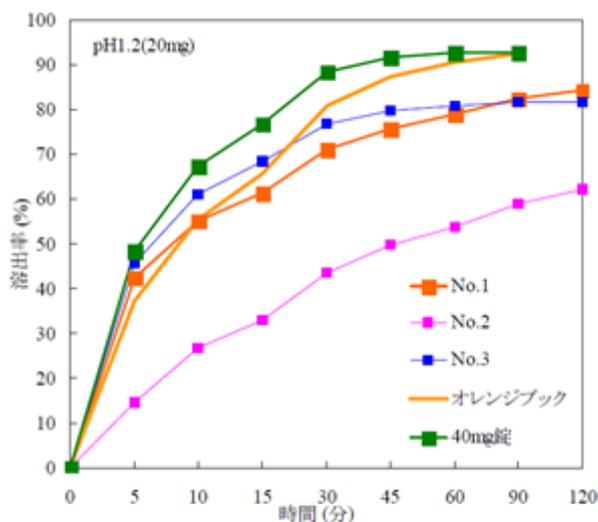


図5 グリクラジド錠 20mg の pH1.2 における溶出挙動

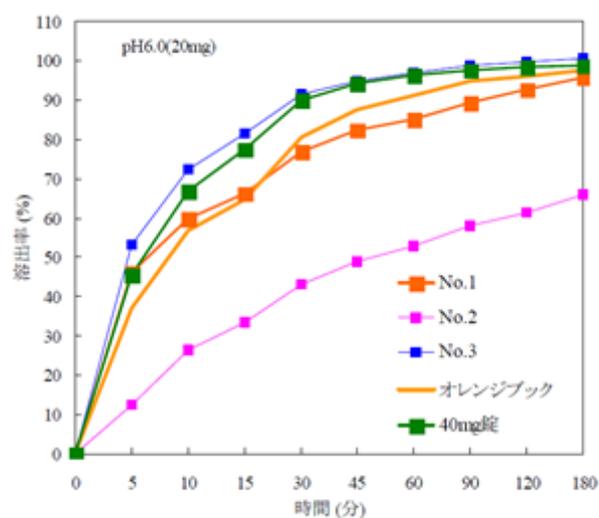


図6 グリクラジド錠 20mg の pH6.0 における溶出挙動

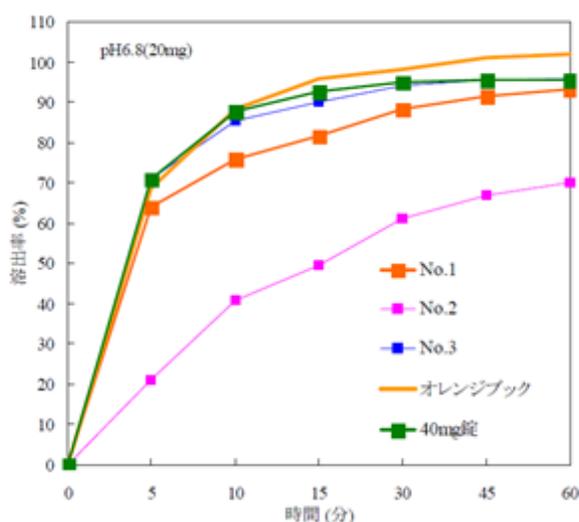


図7 グリクラジド錠 20mg の pH6.8 における溶出挙動

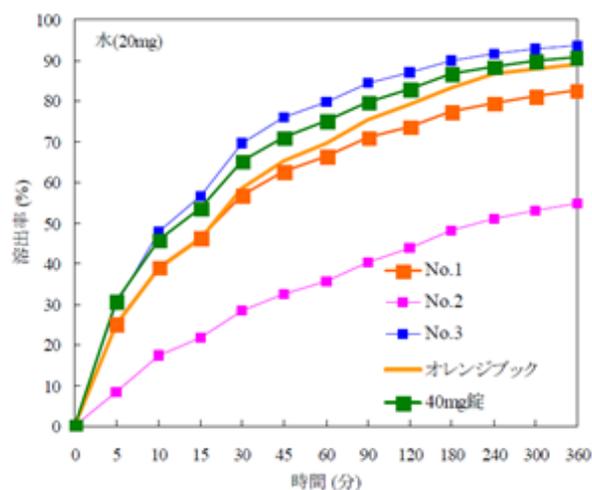


図8 グリクラジド錠 20mg の水における溶出挙動

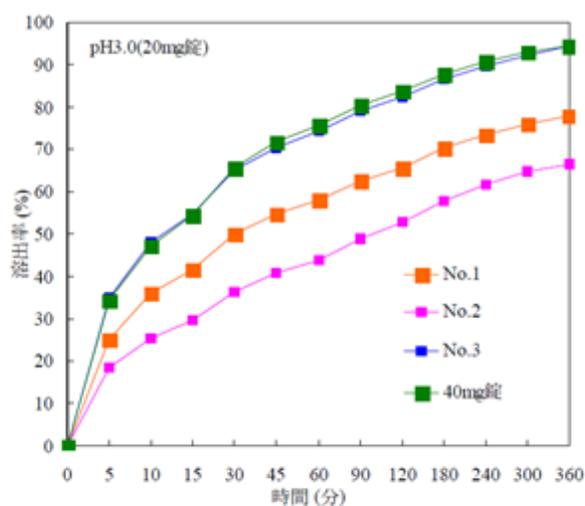


図9 グリクラジド錠 20mg の pH3.0 における溶出挙動

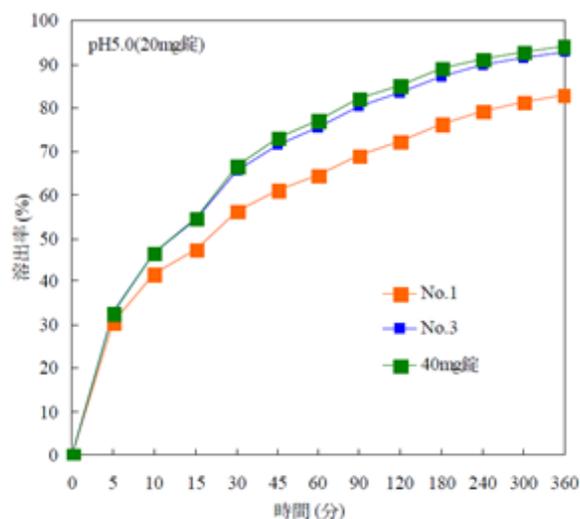


図10 グリクラジド錠 20mg の pH5.0 における溶出挙動

各試験液における 40mg 錠の溶出曲線を図 1~4 に、20mg 錠の溶出曲線を図 5~10 に示した。以後の全ての図中で同様であるが、No. 1 は先発品、オレンジブックと記しているのは、品質再評価時の標準製剤の溶出プロファイルを示している。

40mg 錠の溶出規格は、pH6.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液を試験液として、毎分 50 回転で試験を行なうとき、5 分間及び 45 分間の溶出率が、それぞれ 55%以下及び 75%以上であり、No. 2 の製剤では、45 分時点で 75%に満たない製剤が 6 個中 1 個認められたが、その他の製剤は規格に適合していた。製剤 No. 2 のメーカーに問い合わせたところ、自社での規格試験では、規格に適合したと回答があり、溶出試験結果が規格値付近で推移していると思われた。類似性の判定では、全ての製剤で類似性が示された。

20mg 錠は、40mg 錠の含量違い製品であり「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」に基づき、40mg 錠の標準製剤 1 錠に対して、20mg 錠の試験製剤 2 錠を用いて溶出試験・生物学的同等性試験が実施され、承認されている。そのため、図 5~8 中のオレンジブック及び標準となる先発製剤の 40mg 錠のデータは、図 1~4 と同じのものであり、類似性の判定はこれらの溶出曲線と比較した。オレンジブックの 4 液性以外で、承認申請時の溶出の類似性のために実施された pH3.0 (製剤 No. 1, No. 2, No. 3) 及び pH5.0 (製剤 No. 1, No. 3) における溶出曲線を図 9 及び図 10 に示した。この二つの図では、オレンジブックの曲線はないため、先発製剤とのみ比較した。その結果、いずれの試験液でも製剤 No. 2 が、類似性の範囲から逸脱していた。製剤 No. 2 は、品質管理上、溶出挙動の変化が捉えられていなかったが、崩壊性の確認により品質管理がなされていた。製剤 No. 2 に関してはさらに状況を確認する。

<改善検討状況>

(1) 平成 28 年 3 月時点 (第 16 回ジェネリック医薬品品質情報検討会<sup>4)</sup> 報告)

20mg 錠 No. 2

医薬品名	製造販売会社名	試験結果	会社の当時の対応	現在の改善状況
クラウナート錠20mg (グリクラジド錠)	大洋薬品工業→テバ製薬	いずれの試験液でも、オレンジブックの溶出挙動に類似性なし	状況を確認して対応する	<p>取組み事項① 溶解性の低い原薬を有効成分とする製剤を開発する際には、原薬粒子径というパラメータが重要であると判明したことから、粒子径違いの原薬を最大限入手あるいは作成し、原薬物性の溶出を含めた品質に対する影響を確認しております。</p> <p>さらに、重要工程(混合、造粒、打錠圧など)のパラメータ変更等のリスクアセスメントを実施するとともに原薬の受入規格で粒子径等の重要な物性を管理しております。</p> <p>取組み事項② クラウナート錠20mgで含量違い薬(クラウナート錠40mg)の開発情報を有効に活用できていなかったことに関して、平成24年2月より既存含量違い薬の開発情報(原薬、処方)を開発品の製剤設計に有用な情報として活用しております。</p> <p>取組み事項③ クラウナート錠20mg(グリクラジド)は平成23年10月24日に自主回収を行い、製造販売を休止致しました。現在、薬価削除願いを提出済み(経過措置 平成25年3月末予定)であり、経過措置終了後に承認整理を行う予定です。</p>

【後発医薬品品質確保対策事業検査結果】

平成 26 年度（溶出試験）<sup>5)</sup> 20mg 錠 都道府県による試験において、測定結果が 100%を超える等していることから、試験実施の過程において、何らかの問題が生じた可能性が考えられる。そのため、判定を適切に行うことはできないと判断し、当該品目については、再度、試験対象とすることとした。

40mg 錠 適

平成 27 年度（溶出試験）<sup>6)</sup> 20mg 錠 適

平成 28 年度（溶出試験）<sup>7)</sup> 20mg 錠 適

**グリクラジド錠**  
**Gliclazide Tablets**

**溶出試験** 本品1個をとり、試験液に pH6.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液\*900mL を用い、溶出試験法第2法により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液20mL を正確にとり、直ちに 37±0.5°C に加温した pH6.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液\*20mL を正確に注意して補う。溶出液は孔径 0.45 μm 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10mL を除き、次のろ液 1mL を正確に量り、表示量に従い 1mL 中にグリクラジド (C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S) 約 8.9 μg を含む液となるように pH6.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液\*を加えて正確に V' mL とし、試料溶液とする。別にグリクラジド標準品を 105°C で2時間乾燥し、その約 0.022g を精密に量り、メタノール 25mL に溶かした後、pH6.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液\*を加えて正確に 100mL とする。この液 4mL を正確に量り、pH6.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液\*を加えて正確に 100mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、pH6.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液\*を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 227nm における吸光度 A<sub>T1(n)</sub> 及び A<sub>S1</sub> 並びに 300nm における吸光度 A<sub>T2(n)</sub> 及び A<sub>S2</sub> を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

n 回目の溶出液採取時におけるグリクラジド (C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S) の表示量に対する溶出率 (%) (n=1, 2)

$$= W_S \times \left[ \frac{A_{T1(n)} - A_{T2(n)}}{A_{S1} - A_{S2}} + \sum_{i=1}^{n-1} \left( \frac{A_{T1(i)} - A_{T2(i)}}{A_{S1} - A_{S2}} \times \frac{1}{45} \right) \right] \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times 36$$

W<sub>S</sub>: グリクラジド標準品の量 (mg)

C: 1錠中のグリクラジド (C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S) の表示量 (mg)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
40mg	5分	55%以下
	45分	75%以上

**リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液\***, pH6.0 0.05mol/L リン酸水素二ナトリウム試液 1000mL に、クエン酸一水和物 5.25g を水に溶かして 1000mL とした液を加え、pH6.0 に調整する。

#### 【関連情報】

なし

#### 【引用情報】

- 1) 医療用医薬品品質情報（オレンジブック）（平成 14 年 3 月版、厚生労働省医薬局審査管理課）
- 2) 医療用医薬品再評価結果 平成 13 年度（その 7）について（平成 14 年 3 月 6 日付け医薬発第 0306001 号、厚生労働省医薬局長通知）
- 3) 第 7 回ジェネリック医薬品品質情報検討会 資料 7-1
- 4) 第 10 回ジェネリック医薬品品質情報検討会 資料 10-2
- 5) 平成 26 年度「後発医薬品品質確保対策事業」検査結果報告書（平成 28 年 3 月、厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課）
- 6) 平成 27 年度「後発医薬品品質確保対策事業」検査結果報告書（平成 29 年 3 月、厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課）
- 7) 平成 28 年度「後発医薬品品質確保対策事業」検査結果報告書（平成 30 年 6 月、厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課）
- 8) 日本薬局方外医薬品規格第三部の一部改正について（平成 14 年 3 月 6 日付け医薬発第 0306005 号、厚生労働省医薬局長通知）