

個人輸入メトホルミンの真正性と品質に関する研究と テラヘルツ波分光分析の応用

分担研究者 吉田直子 (金沢大学医薬保健研究域薬学系)
木村和子 (金沢大学医薬保健学総合研究科)
研究協力者 Zhu Shu (金沢大学医薬保健研究域国際保健薬学)
松下 良 (金沢大学医薬保健研究域薬学系)

研究要旨

【目的】模造医薬品による健康被害が国内外で報告されている。また、東南アジアで流通していたメトホルミンを主成分とする糖尿病治療薬の品質不良品がインターネットを介した個人輸入により、日本国内に流入する可能性がある。本研究では、メトホルミン錠について、インターネット上の個人輸入代行サイトを介した試買調査を実施し、その真正性と品質を明らかにすること並びに不良品鑑別におけるテラヘルツ波分光分析法の導入可能性の検討を目的とした。

【方法】2016年1月に、個人輸入代行サイトを介してメトホルミン 500 mg 錠と徐放錠 (500 mg、750 mg 及び 1000 mg) を購入した。入手したサンプルについて、製品の真正性、製造販売業者や製品および発送業者の合法性調査と、高速液体クロマトグラフィ (HPLC) 分析による定性と定量を行った。さらに、テラヘルツ (THz) 波分光分析を行った。対照として、日本正規流通品のメトグルコ®500mg 錠を用いた。

【結果】入手したサンプルについて、真正性調査の結果は、製造販売業者からの回答が得られた 7 サンプル (17.5%) が真正品、33 サンプル (82.5%) は回答を得られなかった。製造国での合法性について、質問票への回答がなし。発送業者の合法性調査について、どの国からも質問票への回答は得られていなかったが、台湾当局のメール返信から、台湾の発送業者は免許を持っていないことが確認された。USP に準拠した品質試験の結果、6 サンプル (15%) が不適合となった。テラヘルツ波分光分析の結果、全ての個人輸入したメトホルミン錠と正規品の吸収係数、誘電率、誘電損失、屈折率に差が認められなかった。

【考察】入手した製品には東南アジア諸国で品質不良が指摘されたメトホルミン製剤と同じ会社の製品は含まれなかったが、日本にも品質不良品がネット経由で輸入されている可能性がある。THz 波分光分析では、個人輸入したメトホルミン錠の品質不良品鑑別が難しいと考えられた。

【結論】本研究では経口糖尿病薬の品質不良品の国内流入の可能性が認められた。消費者が安易に個人輸入を行わないよう、情報提供や注意喚起する必要がある。

A. 研究目的

A-1. 背景

2012年に東南アジア諸国において、メトホルミンを主成分とする糖尿病治療薬の品質不良品、特に、徐放錠(日本国内未承認)の徐放性が破綻した品質不良医薬品の流通が確認された¹⁾。当該品質不良品がインターネットを介した個人輸入により、日本国内に流入する可能性がある。

また、インターネットを介して個人輸入される医薬品について、偽造医薬品/品質不良医薬品の存在が報告されているが、慢性疾患治療薬についての調査はほとんど行われておらず、実態は不明である。

A-2. 目的

インターネットを経由して個人輸入したメトホルミンについてその真正性と品質を明らかにすること並びに不良品・偽造品鑑別におけるテラヘルツ波分光分析法の導入可能性の検討を目的とした。

B. 研究方法

B-1. 製品の購入

B-1-1. 購入サイトの選択

検索エンジン Google Japan を用い、キーワード検索により購入サイトを抽出した。まず、検索ワード「メトホルミン 個人輸入」を用いて日本語サイトを検索した。これらの検索式で抽出できたサイトのうち、銀行振り込みでの支払いが可能であった全サイトを購入対象サイトとした。

B-1-2. 購入対象製品

サイト検索の結果、ほとんどのサイトで普通錠 500 mg 錠が販売されており、また国内承認規格のうち 500 mg が最大であるこ

とから購入する規格は 500 mg とし、品質不良品の存在が指摘されている徐放錠 500 mg、750 mg および 1000 mg も購入した。

B-2. 製造販売業者に対する真正性調査

入手した製品が正規の製造販売業者によって製造販売されたものであるかを確認するため、製品に記載されていた製造販売業者に対し、質問票および入手製品の一部又は写真を E メールで送付し、回答を依頼した。質問票には、外観観察等の結果に基づき、製品名、有効成分名、製品の形状、使用期限、外箱の記載等の真正性や製造販売業者の所在国における製造販売業の許可の有無および製品の承認の有無等に関する質問を記載した。

B-3. 製造国の合法性調査

製造販売業者の所在国の薬事規制当局に対して、製造販売業者の許可の有無、製品の承認の有無、医薬品等の輸出入に関する規制、インターネットを介した医薬品の販売に関する規制の有無についての質問表を送付し、回答を依頼した。

B-4. 発送国と発送業者の実態調査

製品の発送業者の所在国の薬事規制当局に対して、発送された製品の製造販売の承認、発送業者の許可の有無、インターネットを介した医薬品の輸出入に関する規制等を記載した質問票を送付し、回答を依頼した。

B-5. 品質試験

B-5-1. 錠剤の定性・定量分析

HPLC 分析条件：

・ Mobile Phase : acetonitrile :pH 3.85 Buffer

(1:9)

- Column : Shim-pack CLC-ODS (M) 5mm
(4.6mm × 25cm)
- Wavelength : 232nm (Metformin Hydrochloride Tablet) 218nm (Metformin Hydrochloride ER /SR Tablet)
- Flow rate : 0.9mL/min
- Run time : 20min
- Oven : 30
- Injection volume : 10mL

この条件下で、個人輸入メトホルミン錠について、主成分であるメトホルミンの定性と定量を行った。

1 製品につき 10 錠を測定し、表示量に対する有効成分の含量率(%)を求めた。判定基準として、普通錠において 10 錠における有効成分の平均含量率が 95.0-105%に当てはまらないものを品質不良であるとした(USP; 2014 版)。また、徐放錠において 10 錠における有効成分の平均含量率が 90.0-110.0%に当てはまらないものを品質不良であるとした(USP; 2014 版)。含量均一性試験において、10 錠から算出された判定値(Acceptance Value: AV)が 15.0 より大きい場合さらに 20 錠試験を行い、最終判定を行った。各成分の標準試薬との保持時間の一致と UV スペクトルが一致することを確認することにより、含有成分の同定を行った。

B-5-2. 溶出試験

溶出試験は、USP に記載の試験法に従った。1 製品につき 6 錠を測定した。普通錠の判定は USP に準じ、1st stage では 6 錠の個々の溶出率が $Q+5\%$ (metformin, $Q=70$) 以上であれば適合とした。徐放錠(500mg)の判定も USP に準じ、判定時間における溶出率が判定基準値内(1 時間:20-40%、3 時間:45-

65%、10 時間:80%以上)であるとき適合とした。また、徐放錠(750mg)と徐放錠(1000mg)の判定も USP に準じ、判定時間における溶出率判定基準値内(1 時間:20-40%、2 時間:35-55%、6 時間:65-85%、10 時間:85%以上)であるとき適合とした。

B-6. テラヘルツ波分光分析

B-6-1. 分析対象

インターネットを介して個人輸入した 33 サンプルの 500mg メトホルミン錠を研究対象とした。比較対象は日本正規流通品のメトグルコ®500mg とし、個人輸入により入手した製品と比較した。

B-6-2. 分析装置

THz 波減衰全反射分光分析装置(C12068, 浜松ホトニクス株式会社)を用いて測定した。

分析対象にテラヘルツ波を照射し、分析対象との相互作用によるテラヘルツ波の反射率の減衰を測定する。

B-6-3. 試料の前処理

200mL メスフラスコに錠剤 1 錠および蒸留水を適量入れ、5 分毎に転倒攪拌。10 分後に蒸留水を加え 200mL にメスアップし、5 分毎に転倒攪拌。

20 分後に懸濁液を 300 μ L 測りとり、吸収係数、誘電率、誘電損失、屈折率を測定。

B-6-4. 解析

日本正規流通品のメトグルコ®500mg の 10 回に測定値の差(誤差範囲の検証)を比較対象とし、各サンプルの測定値からメトグルコ®500mg の測定値を差し引くことで、差の有無を観察した。

C. 結果

C-1. 購入製品

メトホルミン錠を広告する個人輸入代行サイト(24 サイト)から、33 サンプルの500mg 錠、5 サンプルの500mg 徐放錠と1 サンプルの750mg 徐放錠および1 サンプルの1000 mg 徐放錠の計40 サンプルを入手した。

C-2. 入手製品の真正性

それぞれの製造販売業者へ、2017年8月14日にサンプルの外観写真と質問票を送付した。2017年8月21日に「CIPLA LTD」から回答を得た。2017年10月24日に東和薬品株式会社から回答を得た。2017年9月8日に会社「Apotex Pty Ltd」から回答を得た。他の会社へ、2018年4月の間に1度催促を行い、回答なし。得られた回答はいずれも真正品というものだった。

C-3. 製造国へ合法性調査

本研究で入手したメトホルミンの製造販売業者の所在国であるタイ、フランス、カナダ、インドおよびイギリスの薬事規制当局に2018年9月に製造業者の許可等についての質問表を送付した。2018年11月に2度催促をしたが、2019年5月現在、どの国からも質問票への回答は得られていない。

C-4. 発送国と発送業者の実態調査

発送業者の所在国である、台湾、香港、タイ、インド、シンガポール、アメリカ、マレーシアの薬事規制当局に対して2018年9月に発送業者の医薬品販売業の許可等についての質問票を送付した。

2018年11月に2度催促をしたが、2019年5月現在、どの国からも質問票への回答

は得られていない。

台湾当局のメール返信から、台湾の発送業者の Chang-Shin Chen は医薬品販売業免許を持っていないことが確認された。香港当局の web ページ 2) を検索した結果、香港の発送業者の UNITED PHARMACIES (HK) LTD は医薬品販売業免許を有していることが確認された。

C-5. 品質試験

入手した製品について、品質試験の結果を Table 1 (サマリー) に示す。

C-5-1. 含量の測定

含量試験におけるそれぞれの個別データを Table 2-1 に示した。

不適合だった普通錠サンプルは、二つ(21-500-C2-HK-1000)と(28-500-B1-SG-100)であり、含量はそれぞれ、 $88.38 \pm 8.71\%$ 、 $107.04 \pm 8.75\%$ であった。不適合だった徐放錠 1000 mg (36-SR-1000-A9-IN-60) の含量は $116.71 \pm 16.52\%$ であった。

C-5-2. 含量均一性の測定

含量均一性試験におけるそれぞれの個別データを Table 2-1 と Table 2-2 に示した。

含量均一性試験における 1st stage において問題のあったサンプルは 2nd stage を行い、その結果を Table 2-2 に示した。含量均一性試験は 34 サンプル(85%)が適合となり、5 サンプル(12.5%)が 1st stage において暫定不適合(interim fail)となり、1 サンプル(2.5%)が不適合(Permanent fail)となった。不適合なサンプル(36-SR-1000-A9-IN-60)は含量 >126.88 が 2 錠あり、AV 値は 54.85 であった。1st stage において暫定不適合だった 5 サンプルのうち、2nd stage において 4 サンプルが不適合となった。

C-5-3. 溶出試験の測定

溶出試験における 1st stage の個別データを Table 3-1 に示した。1st stage において暫定不適合になったサンプルは 2nd stage を行い、その結果を Table 3-2 に示した。

入手したメトホルミン 40 サンプルのうち、3 サンプルが 1st stage において不適合となったが、2nd stage において 1 サンプルが適合となり、2 サンプルが暫定不適合となった。

C-6. テラヘルツ波分光分析

日本流通品メトグルコについて、THz 波減衰全反射分光分析装置を用いて、10 回測定の結果を Figure1-1 に示す。入手した 33 サンプルのメトホルミン錠において、測定の結果を Figure1-2 に示す。個人輸入したメトホルミン錠では、吸収係数、誘電率、誘電損失、屈折率の全てにおいてメトグルコ 500 mg の 10 回測定の最大値と最小値(Figure1-2, 2-2, 3-2 & 4-2 黒線範囲)にあった。確認した結果と各サンプルの測定した結果に差が認められなかった。

D. 考 察

D-1. 品質試験

含量試験及び含量均一性試験においてはそれぞれ 3 サンプル及び 5 サンプルが不適合になり、含量および均一性に問題がある可能性が示唆された。今回は大きな変動ではなかったものの、もし有効な血中濃度が得られずに治療効果が上がらないまま長期間服用を続けていると、血糖コントロール不良となり、網膜症、腎症、神経障害、心疾患など合併症を引き起こすリスクが高まる虞がある。

溶出試験においては 2 サンプル(徐放錠)が不適合になったため、溶出性に問題がある可能性が示唆された。この 2 サンプルは徐放錠だが、徐放システムが破綻して適切な徐放性が見られないと考えられた。効果が長く続くことができなくて、短い時間で薬の効果が出て、血液中の薬の濃度が急激に上昇し、副作用の危険性が増す場合がある。

D-2. テラヘルツ波分光分析

Hz 波減衰全反射分光分析装置を用いた THz 波分光分析によりメトホルミン錠の品質不良品鑑別が困難である。

E. 結 論

本研究では経口糖尿病薬の品質不良品の国内流入の可能性が認められた。インターネットを介した医薬品の個人輸入を誰もが利用できる現在、消費者は偽造品の存在や個人輸入の危険性を熟知し、個人輸入を避け医療機関を受診することが求められる。そのために、個人輸入に関して消費者が正しい情報を得られるよう、さらに情報提供し、注意喚起をする必要がある。

不良薬や偽造薬を扱う個人輸入代行業者や発送業者が横行しないよう協力していかなければならない。

F. 参考文献

- 1) 1. AYANO KOSUGI, YUMI SANAMI, ANDREA OROZCO, NAOKO YOSHIDA, HIROHITO TSUBI, KAZUKO KIMURA, ASSESSMENT OF THE QUALITY OF GLIBENCLAMIDE AND METFORMIN TABLETS IN THE

PHILIPPINE AND CAMBODIA, 國際保
健醫療.30(3):208,2015

- 2) Department of Health, The Government of
the Hong Kong Special Administrative
Region
[http://www.drugoffice.gov.hk/eps/do/index.
html](http://www.drugoffice.gov.hk/eps/do/index.html)

Table 1.品質試験の結果（サマリー）

ID	Sample Code	含量試験	含量均一性試験	溶出試験	anyfail
1	01-500-A1-SG-60	pass	pass	pass	pass
2	02-500-B1-SG-100	pass	pass	pass	pass
3	03-500-A2-SG-100	pass	pass	pass	pass
4	4-500-A3-TH-100	pass	pass	pass	pass
5	5-500-B2-SG-56	pass	pass	pass	pass
6	6-500-B3-SG-100	pass	pass	pass	pass
7	7-500-B3-SG-100	pass	pass	pass	pass
8	8-500-B3-SG-100	pass	pass	pass	pass
9	9-500-C1-US-100	pass	pass	pass	pass
10	10-500-B2-SG-56	pass	pass	pass	pass
11	11-500-A4-TH-100	pass	pass	pass	pass
12	12-500-B4-TH-100	pass	pass	pass	pass
13	13-500-B2-SG-112	pass	pass	pass	pass
14	14-500-B3-SG-100	pass	pass	pass	pass
15	15-500-B1-SG-100	pass	pass	pass	pass
16	16-500-B1-SG-100	pass	pass	pass	pass
17	17-500-A1-SH-60	pass	pass	pass	pass
18	18-500-A5-TW-200	pass	pass	pass	pass
19	19-500-A11-IN-200	pass	pass	pass	pass
20	20-500-B5-SG-100	pass	pass	pass	pass
21	21-500-C2-HK-1000	fail	fail	pass	fail
22	22-500-A1-HK-60	pass	pass	pass	pass
23	23-500-A12-MY-280	pass	pass	pass	pass
24	24-500-A10-MY-250	pass	pass	pass	pass
25	25-500-A3-TH-60	pass	pass	pass	pass
26	26-500-B3-SG-100	pass	pass	pass	pass
27	27-500-B2-SG-56	pass	pass	pass	pass
28	28-500-B1-SG-100	pass	pass	pass	pass
29	29-500-A1-HK-60	fail	pass	pass	fail
30	30-500-A6-TH-100	pass	pass	pass	pass
31	31-500-A3-TH-100	pass	pass	pass	pass
32	32-500-A7-SG-50	pass	pass	pass	pass
33	33-500-C3-US-100	pass	pass	pass	pass
	MTF-Extended-Release				
34	34-SR-500-C4-US-100	pass	pass	pass	pass
35	35-SR-500-A8-IN-60	pass	fail	pass	fail
36	36-SR-1000-A9-IN-60	fai	fail	fail	fail
37	37-SR-500-B6-MY-60	pass	pass	pass	pass
38	38-SR-750-C5-US-100	pass	pass	pass	pass
39	39-SR-500-C6-US-100	pass	fail	pass	fail
40	40-SR-500-B4-SG-100	pass	fail	fail	fail

Table 2-1. 含量試験および含量均一性試験の 1st stage の結果・Metformin Hydrochloride Tablet, 95.0 mean 105.0・Metformin Hydrochloride Extend-Released Tablet, 90.0 mean 110.0

ID	Sample Code	Trade name of the product	Name of Manufacturer	Manufacturing Country	% of	% of	% of	% of	% of	% of	% of	% of	% of	% of	% of	Mean % of Quantit y	% of	% of	AV	Judge	Reference Univ. Quantit y test	Judge
					Quantit y Tablet 1	Quantit y Tablet 2	Quantit y Tablet 3	Quantit y Tablet 4	Quantit y Tablet 5	Quantit y Tablet 6	Quantit y Tablet 7	Quantit y Tablet 8	Quantit y Tablet 9	Quantit y Tablet 10	Quantit y SD		Quantit y RCV					
1	01-500-A1-SG-80	GLYCFHAGE	PTS PACKERS AND PROVIDERS PVT.LT	Inde	94.15	94.93	93.57	98.45	101.53	93.56	95.63	94.90	91.32	94.78	95.28	2.84	2.98	9.53	pass	95.28	pass	
2	02-500-B1-SG-100	ZOMET	Intas Pharmaceuticals Ltd	Inde	93.72	94.70	91.59	92.69	94.84	95.60	90.61	97.98	93.26	93.99	93.88	2.05	2.19	9.55	pass	93.85	pass	
3	03-500-A2-SG-100	GLYCOMET	USV Private Limited	not listed	101.98	103.06	100.34	99.70	97.32	100.98	103.56	97.98	102.57	104.91	101.24	2.44	2.41	5.86	pass	101.24	pass	
4	4-500-A3-TH-100	GLUCOPHAGE	not listed	not listed	100.99	94.88	92.95	101.59	101.69	101.12	98.93	99.83	95.40	103.40	99.08	3.48	3.51	8.35	pass	99.08	pass	
5	5-500-B2-SG-56	Metformin	Intas Pharmaceuticals Ltd	England	95.18	94.65	95.60	99.15	97.45	95.11	97.23	100.82	98.47	97.57	97.32	1.84	1.89	5.60	pass	97.32	pass	
6	6-500-B3-SG-100	APD-Metformin 500	Apotex Pty Ltd	not listed	95.65	93.89	93.98	93.94	95.14	95.39	94.75	96.84	94.91	97.93	95.54	1.29	1.35	6.05	pass	95.54	pass	
7	7-500-B3-SG-100	APD-Metformin 500	Apotex Pty Ltd	England	97.94	94.53	93.97	95.08	97.87	97.45	96.00	97.36	93.65	101.20	96.50	2.32	2.40	7.56	pass	96.50	pass	
8	8-500-B3-SG-100	APD-Metformin 500	Apotex Pty Ltd	not listed	97.59	95.55	95.23	92.47	97.37	94.84	119.92	95.51	90.08	93.36	97.29	8.28	8.51	21.08	fail	97.29	pass	
9	9-500-C1-US-100	Metformin	Sun Pharmaceutical Industries Ltd	Inde	93.97	100.66	97.65	99.00	99.84	98.45	98.31	97.00	96.83	85.00	95.69	4.51	4.65	12.62	pass	95.69	pass	
10	10-500-B2-SG-56	Metformin	Relochem Limited	England	95.95	96.74	98.72	96.93	96.73	98.26	96.19	98.95	97.71	98.12	97.33	1.02	1.05	3.82	pass	97.33	pass	
11	11-500-A4-TH-100	Metformin GPD	not listed	Thailand	101.99	98.75	103.52	102.64	101.19	103.17	102.85	100.20	101.65	100.71	101.89	1.49	1.47	3.58	pass	101.89	pass	
12	12-500-B4-TH-100	Siamformet	Siam Pharmaceutical Co.,Ltd	Inde	97.15	97.21	95.28	94.15	97.34	94.96	96.61	95.50	96.28	97.53	96.20	1.16	1.21	2.77	pass	96.20	pass	
13	13-500-B2-SG-112	Metformin	Relochem Limited	England	93.65	94.99	94.57	102.01	95.26	95.90	94.08	91.71	97.99	97.57	95.75	2.84	2.96	9.56	pass	95.75	pass	
14	14-500-B3-SG-100	APD-Metformin 500	Apotex Pty Ltd	England	97.39	92.23	94.99	94.68	95.86	98.38	98.82	94.22	94.09	95.15	95.58	2.06	2.16	7.87	pass	95.58	pass	
15	15-500-B1-SG-100	ZOMET	Intas Pharmaceuticals Ltd	Inde	95.36	92.45	93.14	93.53	92.29	93.45	92.97	94.92	92.94	94.08	93.51	1.00	1.07	7.40	pass	93.51	pass	
16	16-500-B1-SG-100	ZOMET	Intas Pharmaceuticals Ltd	Inde	102.23	104.24	104.14	101.65	106.74	103.67	104.79	104.00	103.78	103.24	103.85	1.39	1.34	5.86	pass	103.85	pass	
17	17-500-A1-SH-80	GLYCFHAGE	PTS PACKERS AND PROVIDERS PVT.LT	Inde	93.10	95.51	107.30	100.61	99.24	102.31	98.83	97.78	99.08	99.73	99.45	3.71	3.73	8.89	pass	99.45	pass	
18	18-500-A5-TW-200	Glucophage	Merck Sante S.A.S	France	95.32	98.34	95.94	97.61	98.65	98.21	98.05	96.09	96.25	95.53	97.10	1.18	1.22	4.23	pass	97.10	pass	
19	19-500-A11-IN-200	Okamet-500	CIPLA LTD	Inde	99.24	95.12	94.66	97.30	95.41	99.10	95.44	93.91	95.58	98.38	95.43	1.91	1.96	5.65	pass	95.43	pass	
20	20-500-B3-SG-100	GLYCOMET	USV Private Limited	Inde	99.15	99.92	99.16	98.53	100.99	99.72	99.56	99.79	99.84	98.61	99.53	0.72	0.72	1.72	pass	99.53	pass	
21	21-500-C2-HK-1000	METCHEK	not listed	not listed	94.89	74.37	95.46	82.20	95.32	96.36	74.15	85.08	91.83	93.37	88.38	8.71	9.65	31.01	fail	88.38	fail	
22	22-500-A1-HK-80	GLYCFHAGE	PTS PACKERS AND PROVIDERS PVT.LT	Inde	99.12	100.66	105.01	101.79	101.93	105.54	102.32	97.81	103.40	97.93	101.65	2.86	2.82	7.02	pass	101.65	pass	
23	23-500-A12-MY-280	Glucophage	Merck Sante S.A.S	not listed	96.81	93.01	95.15	96.08	97.83	97.95	96.58	97.02	95.78	97.05	96.33	1.45	1.51	5.65	pass	96.33	pass	
24	24-500-A10-MY-250	Metformin HCl BP 500	MEDICHEMIE LTD.	not listed	98.48	99.52	99.28	99.24	98.17	97.16	98.23	97.99	98.20	98.79	98.50	0.72	0.73	1.72	pass	98.50	pass	
25	25-500-A3-TH-80	GLUCOPHAGE	not listed	not listed	98.68	95.92	95.69	91.69	92.74	100.55	90.25	96.89	97.45	101.65	96.25	3.75	3.90	11.26	pass	96.25	pass	
26	26-500-B3-SG-100	APD-Metformin 500	Apotex Pty Ltd	not listed	94.30	96.66	97.14	95.31	95.07	98.44	98.90	96.14	96.65	95.92	96.45	1.44	1.50	5.51	pass	96.45	pass	
27	27-500-B2-SG-56	Metformin	Relochem Limited	England	96.53	88.18	90.77	96.70	96.26	97.53	101.64	96.40	94.95	101.38	96.24	4.21	4.37	12.36	pass	96.24	pass	
28	28-500-B1-SG-100	ZOMET	Intas Pharmaceuticals Ltd	Inde	95.33	94.45	95.63	95.91	97.20	92.47	93.65	96.81	98.14	97.89	95.87	1.84	1.92	7.05	pass	95.87	pass	
29	29-500-A1-HK-80	GLYCFHAGE	PTS PACKERS AND PROVIDERS PVT.LT	Inde	110.82	107.55	105.34	107.37	103.26	110.57	106.68	105.84	103.32	110.09	107.04	2.75	2.57	12.14	pass	107.04	fail	
30	30-500-A6-TH-100	Metformin	Medic Pharma	not listed	97.44	100.20	100.14	100.59	96.78	98.28	101.61	100.60	98.67	96.73	99.10	1.75	1.77	4.21	pass	99.10	pass	
31	31-500-A3-TH-100	Glucophage	not listed	not listed	98.67	98.56	99.27	94.71	100.22	100.90	98.87	99.07	98.07	101.78	99.01	1.90	1.92	4.56	pass	99.01	pass	
32	32-500-A7-SG-50	メトホルミン塩酸塩錠500mg	東和薬品株式会社	Japan	98.23	97.39	98.82	98.41	98.87	98.05	97.14	97.05	95.41	99.01	97.84	1.11	1.14	3.34	pass	97.84	pass	
33	33-500-C3-US-100	Metformin Hydrochloride Tablets USP	Heritage Pharmaceuticals Inc	Inde	94.50	95.38	94.98	94.48	95.95	94.78	96.90	98.54	97.08	97.58	96.12	1.42	1.47	5.78	pass	96.12	pass	
MTF-Extended-Release																						
34	34-SR-500-C4-US-100	Metformin Hydrochloride Extended-Release Tablets, U	Apotex Inc.	Canada	98.35	100.71	90.66	101.96	90.04	101.86	98.14	96.97	96.37	90.08	96.51	4.71	4.68	13.29	pass	96.51	pass	
35	35-SR-500-A8-IN-80	GLYCFHAGE	PTS PACKERS AND PROVIDERS PVT.LT	Inde	105.02	103.42	122.22	100.42	107.18	112.65	104.82	103.97	104.38	102.25	106.83	8.37	5.98	20.43	fail	106.83	pass	
36	36-SR-1000-A9-IN-80	Metformin Hydrochloride Extended-Release Tablets, U	PTS PACKERS AND PROVIDERS PVT.LT	Inde	111.03	118.19	102.71	140.50	150.65	106.78	109.30	115.03	98.55	114.19	116.71	16.52	14.15	54.65	fail	116.71	fail	
37	37-SR-500-B6-MY-80	Glucophage	Merck Sante S.A.S	France	110.20	109.84	113.78	103.02	113.31	107.43	109.99	106.74	110.47	106.12	109.07	3.01	2.76	14.79	pass	109.07	pass	
38	38-SR-750-C5-US-100	Metformin Hydrochloride Extended-Release Table, U	WATSON PHARMA PRIVATE LIMITED	Inde	100.40	85.01	90.55	102.64	121.19	101.83	102.59	104.99	115.46	98.10	102.26	10.52	10.29	26.00	fail	102.26	pass	
39	39-SR-500-C6-US-100	Metformin Hydrochloride Extended-Release Table, U	Sun Pharmaceutical Industries Ltd	Inde	108.28	104.18	103.72	105.91	99.37	104.86	101.38	108.31	104.79	102.58	104.34	2.81	2.70	9.59	pass	104.34	pass	
40	40-SR-500-B4-SG-100	Metformin	Dr. REDDY'S LABORATORIES LTD.	Inde	103.47	102.94	83.51	102.26	100.55	99.67	75.39	93.32	83.98	81.06	92.62	10.64	11.49	31.42	fail	92.62	pass	

Note: Red: Permanent fail, Blue: interim fail

Table 2-2. 含量均一性試験の 2nd stage の結果

ID	Sample Code	% of Quantity Tablet 1	% of Quantity Tablet 2	% of Quantity Tablet 3	% of Quantity Tablet 4	% of Quantity Tablet 5	% of Quantity Tablet 6	% of Quantity Tablet 7	% of Quantity Tablet 8	% of Quantity Tablet 9	% of Quantity Tablet 10	% of Quantity Tablet 11	% of Quantity Tablet 12	% of Quantity Tablet 13	% of Quantity Tablet 14	% of Quantity Tablet 15	% of Quantity Tablet 16	% of Quantity Tablet 17	% of Quantity Tablet 18	% of Quantity Tablet 19	% of Quantity Tablet 20	Mean % of Quantity	% of Quantity SD	% of Quantity %CV	AV	Judge	Kanazawa Univ. Quantity test (10 tabs)	Judge
1	8-500-B3-SG-100	95.1	95.5	96.3	96.2	98.2	99.4	100.3	96.7	101.2	95.8	99.5	98.9	93.6	95.0	98.5	97.3	96.5	96.1	100.4	99.9	97.4	5.23	5.38	13.7	pass	97.5	pass
	MTF-Extended -Release																											
35	35-SR-500-A8-IN-60	96.9	93.8	96.1	97.0	98.7	98.9	97.5	99.7	99.5	96.1	104.4	106.5	103.7	102.9	108.4	106.5	104.0	109.5	111.9	106.2	104.3	5.8	5.5	16.6	fail	104.3	pass
38	38-SR-750-C5- US-100	98.8	92.5	83.7	88.3	84.6	98.7	100.9	90.9	91.1	81.0	100.4	89.6	110.0	112.5	115.7	90.9	116.0	106.1	109.7	113.0	100.5	8.7	8.6	21.1	fail	100.5	pass
40	40-SR-500-B4-SG-100	104.9	105.2	98.4	107.7	104.5	98.0	100.6	105.4	101.5	93.9	107.6	106.4	123.8	107.5	112.7	110.5	111.7	108.5	107.2	99.3	99.2	7.47	7.77	23.0	fail	99.19	pass

Note: Red: Permanent fail, Blue: interim fail

Table 3-1. 溶出試験の 1st stage の結果 Tolerance: Q=70% (USP); 500mg ER/SR: 1hr=20-40%, 3hr=45-65%, 10hr=NLT85%; 750/1000mg ER/SR: 1hr=20-40%, 2hr=35-55%, 6hr=65-85%, 10hr=NLT85%

No.	Sample Code	Name of product	Name of Manufacturer	Manufacturing Country	% of Quantity Tablet 1	% of Quantity Tablet 2	% of Quant/ Tablet 3	% of Quant/ Tablet 4	% of Quant/ Tablet 5	% of Quant/ Tablet 6	Mean % Quant/	% of Quant/	% of Quant/ %CV	Unit
4	4-300-A3-TH-100	GLUCOPHAGE	not listed	not listed	102.51	99.81	102.88	99.89	102.40	104.71	102.03	1.89	1.85	pass
5	5-300-B2-SG-98	Metformin	Dktas Pharmaceuticals Ltd	England	95.18	95.53	97.83	91.17	102.27	96.63	96.44	3.64	3.77	pass
6	6-300-B3-SG-100	APO-Metformin 500	Apotax Pty Ltd	not listed	94.35	95.97	96.83	98.51	96.47	97.25	96.56	1.38	1.43	pass
7	7-300-B3-SG-100	APO-Metformin 500	Apotax Pty Ltd	England	95.78	96.98	94.31	97.20	96.99	95.39	96.11	1.15	1.19	pass
8	8-300-B3-SG-100	APO-Metformin 500	Apotax Pty Ltd	not listed	97.57	93.31	94.70	99.23	93.12	95.31	95.54	2.42	2.54	pass
9	9-300-C1-US-100	Metformin	Sun Pharmaceutical Industries Ltd	India	106.47	105.98	100.75	104.87	103.30	103.64	104.17	2.09	2.00	pass
10	10-300-B2-SG-98	Metformin	Rolochem Limited	England	94.53	93.96	94.93	99.63	91.45	95.76	95.04	2.68	2.82	pass
11	11-300-A4-TH-100	Metformin-GPO	not listed	Thailand	101.68	101.14	101.55	105.24	99.37	102.92	102.15	2.10	2.05	pass
12	12-300-B4-TH-100	Siamformet	Siam Pharmaceutical Co.,Ltd	not listed	103.15	103.22	94.74	96.30	100.98	101.74	100.02	3.62	3.62	pass
13	13-300-B2-SG-112	Metformin	Rolochem Limited	England	97.68	99.72	97.68	100.85	101.33	101.83	99.85	1.82	1.82	pass
14	14-300-B3-SG-100	APO-Metformin 500	Apotax Pty Ltd	England	99.55	91.69	95.32	95.33	96.62	93.87	95.39	2.64	2.77	pass
15	15-300-B3-SG-100	ZOMET	Dktas Pharmaceuticals Ltd	India	99.33	98.27	96.24	96.20	99.78	100.62	98.41	1.85	1.88	pass
16	16-300-B1-SG-100	ZOMET	Dktas Pharmaceuticals Ltd	India	97.34	104.88	98.13	99.02	100.93	96.54	99.47	3.05	3.07	pass
17	17-300-A1-SH-80	GLYCIPHAGE	PTS PACKERS AND PROVIDERS PVT.LTD	India	104.19	101.48	102.54	96.40	97.66	100.90	100.36	3.25	3.24	pass
18	18-300-A5-TW-200	Glucophage	Merck Sante S.A.S	France	98.02	99.00	98.45	103.95	123.99	116.98	106.73	11.09	10.39	pass
19	19-300-A11-80-200	Oramet-500	CPLA LTD	India	99.24	96.10	97.07	100.96	100.66	97.86	98.65	1.97	1.99	pass
20	20-300-B3-SG-100	GLYCOMET	USV Private Limited	India	101.16	99.41	99.80	100.17	100.02	99.47	99.84	0.89	0.89	pass
21	21-300-C2-HK-1000	METCHEK	not listed	not listed	100.40	104.40	101.44	100.15	103.89	103.12	102.23	1.82	1.78	pass
22	22-300-A1-HK-80	GLYCIPHAGE	PTS PACKERS AND PROVIDERS PVT.LTD	India	101.96	102.91	102.68	102.65	104.93	107.80	103.82	1.19	2.11	pass
23	23-300-A12-MY-280	Glucophage	Merck Sante S.A.S	not listed	102.59	105.31	112.96	98.52	107.12	106.54	105.49	4.80	4.55	pass
24	24-300-A10-MY-250	Metformin HQ BP 500	MEDOCHEM LTD.	not listed	99.08	97.40	not listed	98.53	99.10	97.42	98.14	0.86	0.87	pass
25	25-300-A3-TH-80	GLUCOPHAGE	not listed	not listed	102.97	104.39	101.62	102.01	99.39	101.40	101.96	1.67	1.64	pass
26	26-300-B3-SG-100	APO-Metformin 500	Apotax Pty Ltd	not listed	98.31	99.25	not listed	93.51	105.59	101.65	99.57	3.98	4.00	pass
27	27-300-B2-SG-98	Metformin	Rolochem Limited	England	104.29	100.84	96.59	95.94	98.05	101.26	99.49	3.20	3.21	pass
28	28-300-B1-SG-100	ZOMET	Dktas Pharmaceuticals Ltd	India	95.83	99.45	104.58	96.30	97.32	100.75	99.04	3.30	3.33	pass
29	29-300-A1-HK-80	GLYCIPHAGE	PTS PACKERS AND PROVIDERS PVT.LTD	India	102.94	102.78	100.65	100.25	100.97	101.81	101.57	1.12	1.11	pass
30	30-300-A8-TH-100	Metformin	Medco Pharma	not listed	106.86	103.47	105.86	103.50	103.16	105.25	104.68	1.52	1.46	pass
31	31-300-A3-TH-100	Glucophage	not listed	not listed	101.95	103.47	103.75	103.79	105.24	102.43	103.44	1.16	1.12	pass
32	32-300-A7-SG-90	メトホルミン塩酸塩錠500mg 東和薬品株式会社	not listed	Japan	110.31	100.55	95.14	99.96	99.78	99.54	100.88	5.02	4.97	pass
33	33-300-C3-US-100	Metformin Hydrochloride	The Heritage Pharmaceuticals Inc	India	97.03	99.34	100.18	101.53	101.03	100.67	99.96	1.62	1.62	pass
MTF-Extended-Release														
34	34-SR-300-C4-US-100(1hr)				31.22	31.61	31.18	32.63	32.45	43.28	33.73	4.72	13.99	pass
34	34-SR-300-C4-US-100(3hr)	ochloride Extended-Release	Apotax Inc.	Canada	57.42	60.37	58.50	59.95	61.64	61.93	59.97	1.76	2.93	pass
34	34-SR-300-C4-US-100(10hr)				90.87	94.78	93.40	101.19	99.67	93.63	95.59	3.99	4.17	pass
35	35-SR-300-A8-80-80(1hr)				32.59	32.51	32.82	32.69	32.47	33.43	32.75	0.36	1.09	pass
35	35-SR-300-A8-80-80(3hr)	GLYCIPHAGE	PTS PACKERS AND PROVIDERS PVT.LTD	India	60.16	60.24	60.93	59.67	59.75	63.78	60.75	1.55	2.55	pass
35	35-SR-300-A8-80-80(10hr)				93.83	100.63	106.28	94.53	101.09	102.41	99.79	4.79	4.80	pass
36	36-SR-1000-A9-80-80(1hr)				33.10	34.32	32.93	34.27	35.22	32.99	33.80	0.94	2.78	pass
36	36-SR-1000-A9-80-80(3hr)				47.56	51.25	50.49	46.83	50.48	48.90	49.25	1.78	3.62	pass
36	36-SR-1000-A9-80-80(10hr)	ochloride Extended-Release	PTS PACKERS AND PROVIDERS PVT.LTD	India	88.47	100.00	109.79	88.44	86.96	87.25	93.48	9.39	10.04	fail
36	36-SR-1000-A9-80-80(10hr)				97.28	94.86	101.32	103.11	94.69	94.67	97.65	3.71	3.80	pass
37	37-SR-300-B8-MY-80(1hr)				29.37	27.85	29.13	28.17	27.97	31.90	29.06	1.52	5.24	pass
37	37-SR-300-B8-MY-80(3hr)	Glucophage	Merck Sante S.A.S	France	55.65	58.23	76.06	54.05	52.92	45.06	57.00	10.34	18.14	pass
37	37-SR-300-B8-MY-80(10hr)				96.98	90.67	96.66	101.01	91.24	82.39	93.16	6.55	7.03	pass
38	38-SR-750-C3-US-100(1hr)				30.12	30.07	29.42	31.32	29.20	32.86	30.50	1.37	4.49	pass
38	38-SR-750-C3-US-100(3hr)				44.62	44.01	44.20	56.76	42.06	45.47	46.19	5.30	11.48	pass
38	38-SR-750-C3-US-100(10hr)	ochloride Extended-Release	WATSON PHARMA PRIVATE LIMITED	India	81.37	91.74	81.43	81.58	82.71	81.51	83.39	4.12	4.94	pass
38	38-SR-750-C3-US-100(10hr)				95.28	97.21	93.62	91.02	96.56	94.24	94.65	2.23	2.36	pass
39	39-SR-300-C8-US-100(1hr)				30.67	36.78	43.28	36.35	37.40	30.59	35.84	4.76	13.27	pass
39	39-SR-300-C8-US-100(3hr)				56.04	69.96	67.19	66.60	66.84	56.84	63.91	5.92	9.26	pass
39	39-SR-300-C8-US-100(10hr)	ochloride Extended-Release	Sun Pharmaceutical Industries Ltd	India	96.72	100.71	99.29	97.48	102.33	94.78	98.55	2.77	2.81	pass
40	40-SR-300-B4-SG-100(1hr)				38.55	38.38	38.58	37.08	37.49	33.51	37.26	1.94	5.21	pass
40	40-SR-300-B4-SG-100(3hr)	Metzmail	Dr.REDDY'S LABORATORIES LTD.	India	68.62	67.82	67.98	66.70	65.83	66.09	66.09	3.34	5.06	fail
40	40-SR-300-B4-SG-100(10hr)				100.79	98.24	99.88	100.40	95.16	97.35	98.64	2.15	2.18	pass

Note: Red: Permanent fail, Blue: interim fail

Table 3-2. 溶出試験の 2nd stage の結果

No.	Sample Code	% of Quantity Tablet 1	% of Quantity Tablet 2	% of Quantity Tablet 3	% of Quantity Tablet 4	% of Quantity Tablet 5	% of Quantity Tablet 6	Mean % of Quantity	% of Quantity SD	% of Quantity MDV	Judge
36	36-SR-1000-A9-IN-60(1hr)	30.96	30.97	31.70	31.89	31.18	36.88	33.03	1.62	4.95	pass
	36-SR-1000-A9-IN-60(2hr)	46.83	47.84	47.60	50.04	49.26	50.06	48.92	1.18	3.22	pass
	36-SR-1000-A9-IN-60(6hr)	83.83	83.29	84.85	85.03	83.82	81.47	88.60	5.34	5.79	fail
	36-SR-1000-A9-IN-60(10hr)	90.31	96.49	89.12	97.57	97.32	97.99	96.23	3.85	4.00	pass
40	40-SR-500-B4-SG-100(1hr)	36.34	37.77	37.98	36.53	37.98	36.04	37.24	1.42	3.82	pass
	40-SR-500-B4-SG-100(3hr)	66.43	67.65	69.97	65.96	69.17	68.50	67.02	2.46	3.68	fail
	40-SR-500-B4-SG-100(10hr)	97.76	95.82	100.78	96.56	94.04	97.28	97.84	2.20	2.25	pass

Note: Red: Permanent fail, Blue: interim fail

Fig1. テラヘルツ波分光分析結果

Fig.1-1 メトグルコ[®] 500mg の 10 回測定 of 吸光係数の差

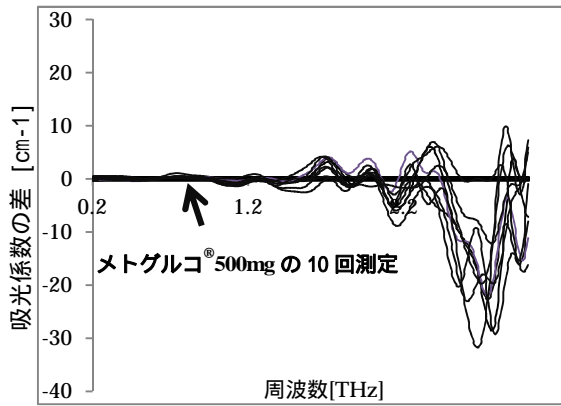


Fig.1-2 (個人輸入メトホルミン各サンプルの吸光係数) - (メトグルコ[®]500mg の吸光係数)

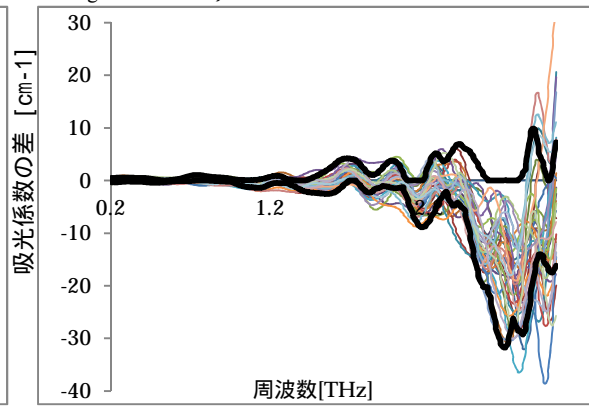


Fig.2-1 メトグルコ[®] 500mg の 10 回測定 of 誘電率の差

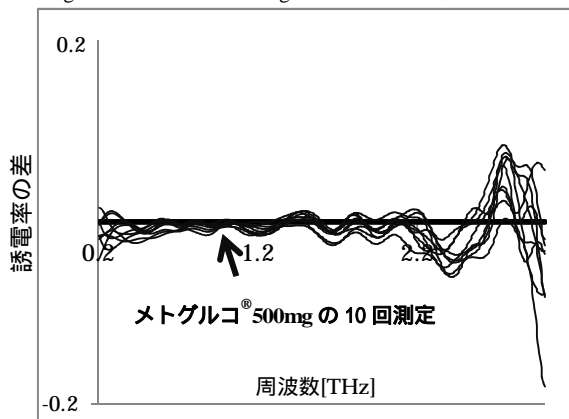


Fig 2-2 (各サンプルの誘電率) - (メトグルコ[®]500mg の誘電率)

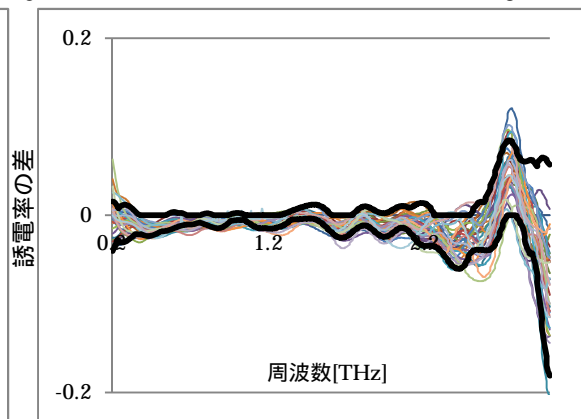


Fig 3-1 メトグルコ[®] 500mg の 10 回測定 of 誘電損失の差

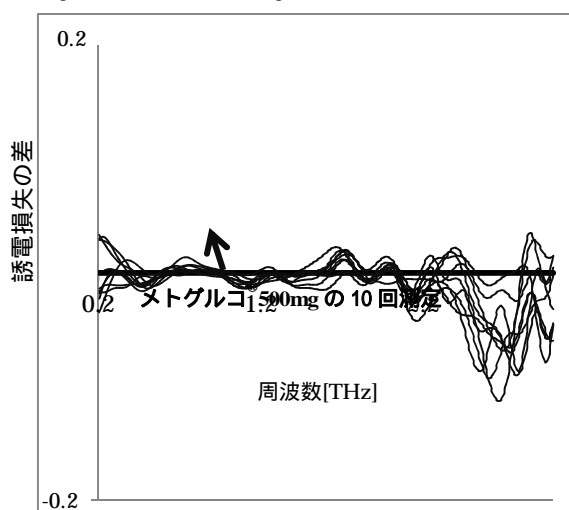


Fig 3-2 (各サンプルの誘電損失) - (メトグルコ[®]500mg の誘電損失)

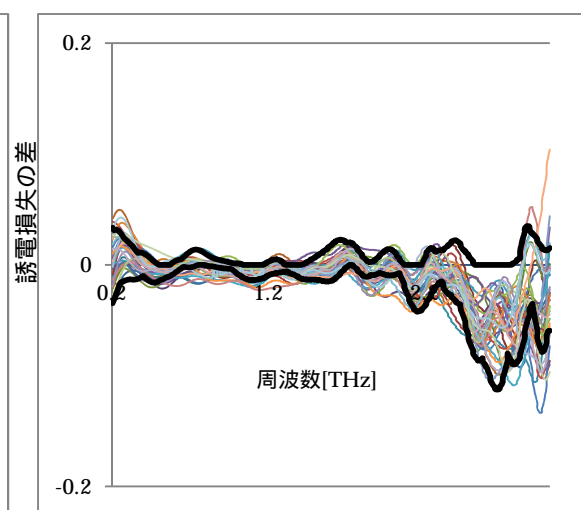


Fig 4-1 メトグルコ[®] 500mg の 10 回測定 の屈折率の差 Fig 4-2 (各サンプルの屈折率) - (メトグルコ[®]500mg の屈折率)

