

Q-44 完全に溶解した状態で投与される医薬品は、標準製剤及び試験製剤が 15 分以内に 85 %以上溶出した医薬品と見なしてよいか。

(A) ある試験液で溶解していることが確認できれば、その試験液では標準製剤及び試験製剤が 15 分以内に 85 %以上溶出した医薬品と見なされる。

Q-45 溶出試験の pH や界面活性剤の濃度などの条件を設定するための予備検討はどのようにすればよいか。また予備検討における試験回数（ベッセル）は、12 ベッセル以上が必要か。また、第十五改正日本薬局方の溶出試験第 2 液（日本薬局方試薬・試液のリン酸緩衝液、pH 6.8 を 2 倍に希釈した液）を使用する場合、この液の pH は 6.9 付近になるが、このまま使用しても差し支えないか。

(A) 薬物の溶解度から考えて、規定された時間以内に平均 85%以上溶出する条件で、溶出の遅くなる pH 付近で pH を 0.5~1.0 の単位で振ったいくつかの試験液で先発医薬品の 3 ロットについて溶出試験を行い、他の溶出試験条件での溶出挙動も考慮し標準製剤となるロットの溶出挙動から pH を設定するのも一つの方法である。薬物の溶解度が最も高くなる pH で 3 ロットとも（規格の溶出試験液で標準製剤を選択した場合はそのロットが（以下同様）規定された時間以内に平均 85%以上溶出しない場合は、その pH を溶出試験条件としてよい。薬物の溶解度が高く、3 ロットとも指定された pH の範囲で 15 分以内に 85%以上溶出する場合は、溶解度から考えて最も溶けにくい pH とする。界面活性剤の濃度も、指定された濃度のポリソルベート 80 溶液での薬物の溶解度から界面活性剤の濃度を選んで上述の pH 設定と同じようにして設定すればよい。

ガイドラインが示す溶出試験の回数（12 ベッセル又は 6 ベッセル以上）は本試験又は標準製剤の選択に適用するもので、試験条件を設定するための検討では試験回数（ベッセル）は特に規定していない。また、溶解度の pH 依存性などから、溶出試験を行うまでもなく適切な pH 条件を選択できる場合には、溶出試験による検討は必要ないが、有効成分の溶解度の pH 依存性と製剤の溶出速度の pH 依存性は関連するとは限らないので、注意を要する。条件設定のための検討で行われた試験結果を溶出試験の本試験の結果に含めてもよい。

日本薬局方の溶出試験法に、「試験液に緩衝液を用いるときは、pH が規定された値の±0.05 以内になるよう調整する」と記載されているが、「リン酸塩緩衝液、pH 6.8」は、pH が規定された緩衝液ではない\*ので、この緩衝液を溶出試験に用いる場合、上記の溶出試験法での緩衝液の pH についての規定の対象とならない。従って、pH 6.8 を 2 倍に希釈した液は、pH を調整することなくそのまま用いてよい。本試験液の pH 実績値は 6.92±0.05 であり、この範囲のものをを用いることが望ましい。

\*「リン酸塩緩衝液、pH6.8」は名称であり、調製時 pH を調整しないので pH が規

定されていない緩衝液である。

Q-46 例えば、下剤、止瀉剤、造影剤、吸着剤、粘膜防御剤、整腸剤、消化酵素製剤のように有効成分が循環血流を介して作用部位に到達しない経口製剤についても、溶出試験は必要か。

(A) 薬物が溶解する場合には、被験者の選択や標準製剤の選択にあたって、物理化学的試験法として溶出試験が必要である。溶解しないものについては、崩壊試験などの適切な物理化学的試験法を用いるのでよい。

Q-47 溶出試験において、緩衝液の種類、回転数などを指定することは不必要ではないか。

(A) 有効成分が循環血流を介して作用部位に到達する経口製剤において、溶出試験結果は(1)標準製剤の選択、(2)生物学的同等性試験の被験者の選択、及び(3)生物学的同等性の判定に用いられる。溶出試験条件の設定は、*in vivo-in vitro* 相関性の観点から行ったのではなく、製剤間の溶出挙動の差異が相対的に大きく現れるようにした。これらの条件において溶出挙動が類似又は同等と判定されるならば、ヒトにおける生物学的同等性を強く支持するとの考え方をとった。そのため、溶出挙動の類似性及び同等性を試験する条件は任意に設定するのではなく、規定した条件のみとした。通常製剤及び腸溶製剤では、溶出挙動の類似性は6時間以内に85%以上溶出する条件で判定されることが望ましく、判定する試験条件の数が多いほど生物学的同等性をより強く支持することになるものと考えられる。なお、溶出試験液については、他に溶出性のよい適当な緩衝液が存在する場合には、その緩衝液による試験も合わせて行うことを推奨する。

Q-48 両性薬物は、酸性薬物又は塩基性薬物のいずれの溶出試験条件で行うのがよいか。

(A) 製剤間の溶出率の差を検出できる、より多くの条件下で溶出挙動を比較することが重要である。したがって、薬物のpH-溶解度プロファイルから判断して、溶出試験が実施可能(規定された試験時間内に85%以上溶出する)なpH条件が多い方の試験条件を選択するのが望ましい。まず、2)中性又は塩基性薬物を含む製剤、コーティング製剤の条件で検討を行い、溶出試験実施可能な条件が1つ以下のときには1)酸性薬物を含む製剤の条件でも検討を行い、より適切な方を選択する。

Q-49 酸性薬物を含むコーティング製剤は、「コーティング製剤の溶出試験条件」を用いるように規定されている。しかし、コーティング膜は中性でもよく溶けるものがあるので、このような製剤では、「酸性薬物を含む製剤」の条件で溶出試験を実施してもよいか。

(A) コーティング膜には、中性で溶解するが、pH 3~5付近で溶けにくい特性を示す

ものがあり、酸性薬物の条件で行うとこの特性を見逃す恐れがある。この場合には、コーティング製剤の条件で試験を行うことが望ましい。酸性薬物が pH 3~5 付近で溶解度が低いために溶出試験の実施が困難な場合には、酸性薬物の条件を採用してもよい。

Q-50 溶出試験液の pH の設定根拠を示してほしい。

(A) 消化管の生理的 pH の範囲及び製剤間の溶出挙動に差が出やすい pH を考慮して設定した。

Q-51 本ガイドラインではパドル法が主に用いられているが、その理由は何か。

(A) 実施上の簡便さ、試験結果の再現性、過去に報告されたデータの豊富さなどの観点からパドル法を中心に用いることにした。

Q-52 難溶性薬物の溶出試験で、界面活性剤を添加することの意義は何か。

(A) 難溶性薬物を含む製剤では、溶出率の低い段階で飽和溶解度に達してしまうために、製剤間の溶出率の比較が難しい。難溶性薬物を含む製剤の溶出試験に界面活性剤を加えるのは、薬物の溶解度を上げて、製剤間の溶出率の比較が行えるようにするためである。界面活性剤の種類は、ラウリル硫酸ナトリウムはリン酸緩衝液と相互作用を起こす恐れがあったため用いないこととし、ポリソルベート 80 のみとした。その最大添加濃度 1 % は、臨界ミセル濃度 (cmc) を基準に設定した。なお、規格及び試験方法のための溶出試験にラウリル硫酸ナトリウムを添加することは差し支えない。

Q-53 溶出挙動の類似性及び同等性の判定において、平均値で比較する場合の許容域を数値で示してほしい。例えば、「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」とあるが、 $\pm 15\%$  は相対値を表すのか、それとも溶出率の差の絶対値を表しているのか。

(A)  $\pm 15\%$  は、試験製剤と標準製剤の平均溶出率の差の絶対値を意味する。例えば、通常製剤及び腸溶製剤の類似性の判定で、「標準製剤の平均溶出率が約 60 % 及び 85 % 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」と記載されている場合、実際の標準製剤の平均溶出率が 63 %、87 % であるならば、試験製剤の許容域はそれぞれ 48~78 %、72~102 % となる。また、徐放性製剤の同等性の判定で、「標準製剤の平均溶出率が 50 % 以上 80 % に達しないとき、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  $\pm 8\%$  の範囲にある」と記載されている場合、規定試験時間後の標準製剤の平均溶出率が 73 % で、1/2 の平均溶出率に相当する値が 35 % であったとする

ならば、試験製剤の許容域はそれぞれ 65～81 %、27～43 %となる。

Q-54 f2 関数の計算に用いる溶出率のサンプリング時間の設定が米国の SUPAC ガイド  
ンスと異なる点があるがその理由は何か。

- (A) f2 関数の値は、比較時点に依存する特徴がある。例えば比較する溶出曲線の溶出率の差が少ないところで比較点数を増やすと、f2 の値が大きくなる。本ガイドラインでは、このような欠点を避ける目的で、比較時点を規定した。平均値で比較する場合又は f2 関数を適用する場合のいずれにおいても、比較時点は厳密に規定されている溶出率を示すサンプリング時間でなく、標準製剤について規定された溶出率となる溶出試験を実施するのに適切な時点でよい。

Q-55 標準製剤にラグ時間がある場合、「溶出曲線をラグ時間で補正することができ」とあるが、ラグ時間があった場合でも、ラグ時間を補正しないで判定してもよいか？また、ラグ時間で溶出試験を補正する方法について説明してほしい。

- (A) 溶出率を比較するためには、標準製剤にラグ時間がある場合でも必ずしもラグ時間で補正を行わなくてもよい。但し、標準製剤にラグ時間があるときには、標準製剤と試験製剤のラグ時間の差は 10 分以内でないといけない。ラグ時間で溶出試験を補正する方法については、Appendix A を参照されたい。

## VI. 生物学的同等性試験結果の記載事項

Q-56 資料の 6)～9)の項目（溶解度、粒子径、結晶形、その他）は、通常先発医薬品メーカーより明らかにされているので、不要として差し支えないか。

- (A) これらの物理化学的特性を熟知して製剤設計を行う必要があるので、後発医薬品に関して可能な限り調査して報告するべきである。

Q-57 生物学的同等性の判定に溶出試験結果を用いる場合に、徐放性製剤では通常製剤よりも厳しい判定基準をなっているが、その理由は何か。

- (A) 徐放性製剤では投与間隔が通常製剤よりも長いために、通常製剤よりも医薬品の含有量が多いことが普通であり、また、製剤が消化管内に長時間留まる可能性がある。また、徐放性製剤は、薬物の放出をコントロールするという機能を有する製剤である。安全性を保証する目的及び機能を評価する目的で、徐放性製剤では通常製剤よりも厳しい判定基準をなっている。

Q-58 後発医薬品に適用する原薬の物理化学的試験は、先発医薬品で使用されている原薬の公開情報を基に実施しなければならないのか。例えば、粒子径などの測定方法まで

一致させなければならないのか。先発医薬品の情報がないときにも、後発医薬品にそのデータが要求されるのか。

- (A) 物理化学的測定は、科学的に正しい方法ならば、どのような方法を用いて測定しても差し支えない。ただし、測定値と共に測定方法や使用した装置を記載する。また、先発医薬品についての情報の有無にかかわらず、後発医薬品に関する必要事項は報告する。

Q-59 消失速度定数  $kel$  について、計算に用いた測定点をどのように表せばよいか。平均の血中濃度から  $kel$  を求めることで可としてよいか。

- (A) 表の形で提出する必要がある。個々の被験者の血中濃度一時間プロファイルがあるので、その上でマークをつけたデータを添付してもよい。 $kel$  の平均値と標準偏差を知ることが重要であるので、平均血中濃度曲線から  $kel$  を求めるのは適切でない。

Q-60 VI. 生物学的同等性試験結果の記載事項」は申請書（ホー 5-1）の記載事項の説明として捉えてよいか。また、治験総括報告書についてもこの記載事項は適用されるのか。総括報告書を申請資料に添付する場合、「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン」の中に「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」を、どのような形で連携をとって記載すればよいか。

- (A) 医療用医薬品製造販売承認時の申請の際に必要な提出資料（ホー 5）「生物学的同等性に関する資料」中に記載すべき事項の説明ととらえてよい。また、総括報告書は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に掲げる試験結果の記載事項について、平成 8 年 5 月 1 日薬審第 335 号厚生省薬務局長通知「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン」を参考に作成すること。

## B. 経口徐放性製剤

### I. 標準製剤と試験製剤

Q-61 経口徐放性製剤の後発医薬品は先発医薬品と大きさ、形状、比重、放出機構が著しく異なることが条件となっているが、理由は何か。

- (A) 徐放性製剤は通常製剤とは異なり、製剤の形態を保ったまま長時間消化管内を移動することが多く、消化管内の生理的要因の影響を受けやすい。異なる形状、大きさ、比重、放出機構を持った製剤は、消化管内の生理的要因の影響の受け方が異なる可能性があり、服用条件や被験者によってバイオアベイラビリティが異なる恐れがある。そのために、経口徐放性製剤の後発医薬品は、先発医薬品と放出機構が同じであることが前提である。放出機構の類似性は、マトリックスタイプか膜制御タイプか、シングルユニットかマルチプルユニットか、崩壊型か非崩壊型か、などから説明する。

Q-62 通常製剤とは異なり、徐放性製剤においては試験製剤の溶出挙動が標準製剤の溶出挙動が類似していることが生物学的同等性試験に入るための必須条件としている理由は何か。

- (A) 放出機構の異なる製剤同士では、多様な消化管の生理学的条件下では、消化管内移動や放出性が互いに異なる可能性がある。ヒト試験においては、空腹時と一定条件の生物学的同等性しか評価しておらず、その他の条件における生物学的同等性を保証できるとは限らない。放出機構が似た製剤同士の場合には、多様な消化管の生理学的条件の下でも、互いに似通った消化管内移動や放出性を示すことが期待できる。そのために、徐放性製剤の生物学的同等性試験では、試験を行う前提条件として放出制御機構が同じであることを求めており、試験製剤の放出機構が標準製剤の放出機構と異なることを証明する方法として提示を求めている。難溶性薬物等で溶解しないために、規定されたいずれの溶出試験液でも溶出挙動の比較をできない場合は、試験製剤の放出機構が標準製剤と異なることを別途説明する必要がある。

## II. 生物学的同等性試験

### 1. 試験法

Q-63 絶食投与の他に食後投与による評価を行う理由は何か。

- (A) 徐放性製剤は、通常製剤に比べて1回投与量が多く、しかも特殊な放出制御機構によって徐放性を保証している。そのため、そのような機構が空腹時とあわせ苛酷な条件である食後にも標準製剤と試験製剤とが同等に働いていることを確認することは重要である。なお、製剤にとって苛酷な条件とするために、食事の内容を高脂肪食に規定した。

Q-64 製剤の服用を高脂肪食の場合には食後 10 分以内とし、低脂肪食の場合には食後 30 分とする理由は何か。

- (A) 食後投与は、食事によってバイオアベイラビリティが製剤間で相対的に変化しないことを確認するために行う。バイオアベイラビリティに対する食事の影響を検討するためには、食事と服用の間隔が短いほどよいので、高脂肪食の場合には食後 10 分に製剤を服用することとした。一方、絶食投与が困難な場合は食後投与を行うことになるが、その場合は、食事の直接的な影響をできるだけ避けるために、低脂肪食で食後 30 分に製剤を服用することとした。

Q-65 パドル法 200 rpm あるいは崩壊試験器を使う方法は苛酷過ぎではないか。それらの方法を用いる理由は何か。

- (A) 溶出試験は、製剤間で放出制御機構が同じであることを示すため、及び、生物学的同等性の評価のための補強データとして用いられる。両目的ともに、極端な条件での製剤の溶出挙動が同じ程度であれば、生体内における極端な条件においても両製剤の性能は同程度であることがある程度推定できると考えられる。

#### C. 非経口製剤

Q-66 非経口製剤においては、溶出（放出）試験又はそれに代わる物理化学試験を行うことになっているが、物理化学試験とはどのような試験を指すのか。

- (A) 例えば、坐剤では放出試験など、軟膏剤では放出試験、融点測定など、貼付剤では放出試験など、懸濁性注射剤では溶出試験など、があげられる。

Q-67 非経口局所適用製剤で動物による薬力学的試験はどのように行えばよいか。

- (A) 平成 15 年 7 月 7 日 薬食審査発第 0707001 号別添「局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン」を参考にされたい。

#### D. 同等性試験が免除される製剤

Q-68 溶解型皮下又は筋肉内注射剤で、特殊な添加剤を用いていない場合にも、本ガイドラインによる生物学的同等性試験を行う必要があるか。

- (A) 現在のところ、皮下又は筋肉内注射剤から医薬品の吸収速度に対して、どの添加剤が影響を及ぼし、また、どの添加剤が影響を及ぼさないかということについては、十分な検討がなされていないので、このような製剤についても本ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う必要がある。

Q-69 「使用時に水溶液である動脈注射用製剤」及び「使用時に水溶液である脊髄腔内注射用製剤」は、同等性試験の免除の対象の製剤にはならないのか。

- (A) 動脈注射用、脊髄腔内注射用あるいは硬膜外注射用などの製剤は、目的とする組織へ直接又は近傍へ適用されるものであり、静脈注射用製剤とは異なり局所適用製剤の一種であるので、生物学的同等性試験を免除することはできない。これらの製剤の生物学的同等性の評価は、本ガイドライン C. III. に規定される臨床試験により行う。

## Appendix A 溶出曲線のラグ時間による補正

溶出曲線のラグ時間による補正は以下のようにして行う。溶出曲線を補正したり、内挿法により溶出率を計算したりする可能性がある場合には、内挿による誤差が大きくなるないようにするため、約10 %以内の間隔で溶出率が測定されるように、測定の間隔を配慮する必要がある。

1. 標準製剤、試験製剤の個々の製剤について、ラグ時間を以下のようにして求める。
2. 予備試験等により溶出率-時間曲線の全体像を把握し、ラグ時間 $t_L$ がどの時間帯に出現するか予想して、その前後は細かに測定点を取った上、測定点を直線で結んだ溶出曲線を得る。溶出率5%となる時間 $t_L$ を、グラフ上から読みとるか、又は、内挿法によって求める。
3. 個々の製剤について測定時間をラグ時間で補正し補正測定時間を計算し、補正測定時間による溶出曲線と表を得る。
4. 標準製剤、試験製剤の平均溶出曲線を次のようにして得る。
5. 平均溶出曲線を求めるための時間  $t_{si}$  を決定する。点数は、補正前の溶出曲線ラグ時間以降の測定点数とほぼ同じになるようにする。標準製剤、試験製剤の個々の製剤について、内挿法又はグラフから読みとることによって、 $t_{si}$  における溶出率を求める。各  $t_{si}$  における平均溶出率を計算し、平均溶出曲線を得る。
6. 試験製剤について、下記の A-1、A-2 の手順 1) - 3) に従って、平均溶出曲線を求める。このとき、平均溶出率を計算するための時間  $t_{si}$  は、標準製剤と同じであることが望ましい。
7. ガイドラインに従って、標準製剤と試験製剤の溶出率の比較をする時点  $t_{ci}$  を決定する。内挿法又はグラフから読みとることによって、 $t_{ci}$  における標準製剤の平均溶出率を求める。

以下に、標準製剤の平均溶出率が規定時間内に85 %に達する場合と達しない場合の溶出曲線の補正例を示す。

### A-1 規定時間内に標準製剤の平均溶出率が85 %に達する場合の例

標準製剤12個を用いて溶出試験を実施し表1に示す結果を得たと仮定する。

#### 手順1) ラグ時間の計算

個々の溶出曲線に対し、溶出率が $d_A$  %に到達する時間 $t_A$  は次式によって計算される。

$$t_A = t_1 + (d_A - d_1) \times (t_2 - t_1) / (d_2 - d_1) \quad (1)$$

ここで、 $t_1$  : 溶出率が $d_A$  %に到達する直前の測定時間



$t_2$  : 溶出率が $d_A$  %を超えた直後の測定時間

$d_1$  : 時間 $t_1$ における溶出率

$d_2$  : 時間 $t_2$ における溶出率

表1 個々の標準製剤の溶出率(%)の実測値

製剤	測定時間(分)														
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	52.5	60	67.5	75	90
①	0	1.3	8.1	17.8	29.3	41.6	51.6	60.1	68.3	75.2	81.8	84.1	91.2	97.2	100.0
②	0	0.8	8.9	20.9	31.8	42.2	52.0	59.1	66.3	72.9	81.3	88.9	93.7	96.7	98.5
③	0	1.8	11.3	23.7	35.0	45.8	55.7	62.2	70.3	77.3	82.8	88.1	91.0	94.1	97.2
④	0	1.6	7.4	16.1	26.4	36.5	44.9	55.5	65.5	75.1	82.9	86.7	92.3	96.5	98.9
⑤	0	1.1	7.1	15.6	25.5	35.0	44.3	52.6	61.3	69.3	78.4	86.7	94.2	97.5	99.1
⑥	0	0.5	6.6	16.0	26.0	36.8	44.7	54.1	61.4	70.4	77.5	88.0	90.5	97.8	100.0
⑦	0	1.4	9.5	22.7	35.1	43.3	55.8	63.8	75.0	79.3	83.3	85.3	90.2	95.8	97.7
⑧	0	0.5	8.1	18.6	31.0	42.0	53.7	62.1	67.1	72.9	78.4	81.2	85.0	86.5	91.7
⑨	0	0.3	6.6	13.8	21.5	30.4	42.3	50.8	65.4	73.0	80.1	84.9	89.4	93.6	95.2
⑩	0	0.0	5.3	10.5	17.5	30.2	35.6	43.6	52.0	59.6	67.8	80.9	88.2	94.6	98.1
⑪	0	0.8	6.3	18.2	27.3	42.5	50.5	58.4	70.3	76.4	84.1	89.9	93.3	94.9	96.5
⑫	0	1.8	13.6	27.5	42.1	57.8	65.3	70.0	72.4	76.5	80.4	82.6	87.1	87.3	97.2
補正前の平均溶出率	0	1.0	8.2	18.5	29.0	40.3	49.7	57.7	66.3	73.2	79.9	85.6	90.5	94.4	97.5

ラグ時間 $t_L$ は式(1)に対し $d_A = 5$  %とにおいて計算する。 $t_A$ をグラフから読みとるのでよい。

表1の製剤①を例にとると、 $t_1 = 5$ 分、 $d_1 = 1.3$  %、 $t_2 = 10$ 分、 $d_2 = 8.1$  %より、 $t_L = 7.7$ 分と計算される。同様にして製剤②～⑫に対してラグ時間を計算した結果を、表2の3番目の列に示した。

手順2) ラグ時間を補正した溶出曲線を得る

個々の製剤について、測定時間からラグ時間を引き、これを補正測定時間とする。表2に製剤毎の溶出率と補正測定時間を、図1及び2に補正前と補正後の溶出曲線を示した。

手順3) ラグ時間を補正した個々の製剤の溶出データから平均溶出率を計算する

ここでは、平均溶出率を計算するための時間 $t_{s1}$ を次のようにして決めた。表2より、最初の補正測定時間のうち、最も遅い時点を示した製剤は②の3.6分なので、平均溶出率を計算するための最初の時間 $t_{s1}$ を4分とした。同様に、最終測定時間うち最も早い時点を示した製剤は⑩の80.3分なので、平均溶出率を計算するための最終の時間 $t_{slast}$ を80分とした。平均溶出率を計算するための中間の測定時間は、実測の測定時間から平均ラグ時間8.0分を引いた値とした。0点を除いて、オリジナル・データの測定点数14に対して、平均溶出率計算のための点数は13である。

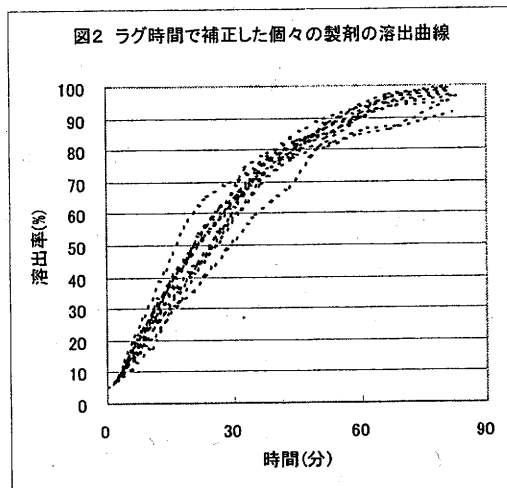
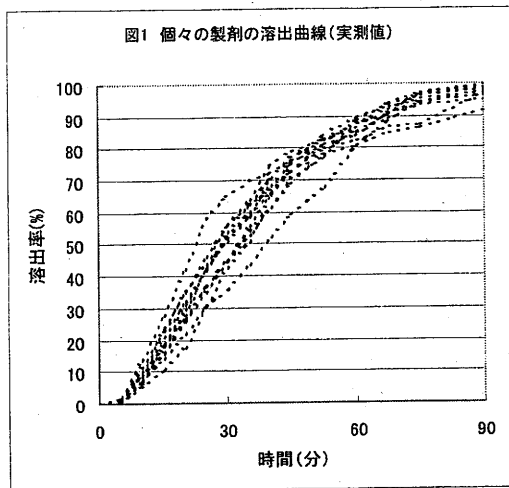


表2 個々の標準製剤の補正測定時間と溶出率の実測値

製剤	測定時間(分)	$t_i$	10	15	20	25	30	35	40	45	52.5	60	67.5	75	90
①	補正測定時間	7.7	2.3	7.3	12.3	17.3	22.3	27.3	32.3	37.3	44.8	52.3	59.8	67.3	82.3
	溶出率		8.1	17.8	29.3	41.6	51.6	60.1	68.3	75.2	81.8	84.1	91.2	97.2	100.0
②	補正測定時間	7.6	2.4	7.4	12.4	17.4	22.4	27.4	32.4	37.4	44.9	52.4	59.9	67.4	82.4
	溶出率		8.9	20.9	31.8	42.2	52.0	59.1	66.3	72.9	81.3	88.9	93.7	96.7	98.5
③	補正測定時間	6.7	3.3	8.3	13.3	18.3	23.3	28.3	33.3	38.3	45.8	53.3	60.8	68.3	83.3
	溶出率		11.3	23.7	35.0	45.8	55.7	62.2	70.3	77.3	82.8	88.1	91.0	94.1	97.2
④	補正測定時間	7.9	2.1	7.1	12.1	17.1	22.1	27.1	32.1	37.1	44.6	52.1	59.6	67.1	82.1
	溶出率		7.4	16.1	26.4	36.5	44.9	55.5	65.5	75.1	82.9	86.7	92.3	96.5	98.9
⑤	補正測定時間	8.3	1.7	6.7	11.7	16.7	21.7	26.7	31.7	36.7	44.2	51.7	59.2	66.7	81.7
	溶出率		7.1	15.6	25.5	35.0	44.3	52.6	61.3	69.3	78.4	86.7	94.2	97.5	99.1
⑥	補正測定時間	8.7	1.3	6.3	11.3	16.3	21.3	26.3	31.3	36.3	43.8	51.3	58.8	66.3	81.3
	溶出率		6.6	16.0	26.0	36.8	44.7	54.1	61.4	70.4	77.5	88.0	90.5	97.8	100.0
⑦	補正測定時間	7.2	2.8	7.8	12.8	17.8	22.8	27.8	32.8	37.8	45.3	52.8	60.3	67.8	82.8
	溶出率		9.5	22.7	35.1	43.3	55.8	63.8	75.0	79.3	83.3	85.3	90.2	95.8	97.7
⑧	補正測定時間	8.0	2.0	7.0	12.0	17.0	22.0	27.0	32.0	37.0	44.5	52.0	59.5	67.0	82.0
	溶出率		8.1	18.6	31.0	42.0	53.7	62.1	67.1	72.9	78.4	81.2	85.0	86.5	91.7
⑨	補正測定時間	8.7	1.3	6.3	11.3	16.3	21.3	26.3	31.3	36.3	43.8	51.3	58.8	66.3	81.3
	溶出率		6.6	13.8	21.5	30.4	42.3	50.8	65.4	73.0	80.1	84.9	89.4	93.6	95.2
⑩	補正測定時間	9.7	0.3	5.3	10.3	15.3	20.3	25.3	30.3	35.3	42.8	50.3	57.8	65.3	80.3
	溶出率		5.3	10.5	17.5	30.2	35.6	43.6	52.0	59.6	67.8	80.9	88.2	94.6	98.1
⑪	補正測定時間	8.8	1.2	6.2	11.2	16.2	21.2	26.2	31.2	36.2	43.7	51.2	58.7	66.2	81.2
	溶出率		6.3	18.2	27.3	42.5	50.5	58.4	70.3	76.4	84.1	89.9	93.3	94.9	96.5
⑫	補正測定時間	6.4	3.6	8.6	13.6	18.6	23.6	28.6	33.6	38.6	46.1	53.6	61.1	68.6	83.6
	溶出率		13.6	27.5	42.1	57.8	65.3	70.0	72.4	76.5	80.4	82.6	87.1	87.3	97.2

平均溶出率を計算するための時間 $t_{si}$ における溶出率 $d_B$ を内挿法で求める場合は、次式によって計算される。

$$d_B = d_1 + (d_2 - d_1) \times (t_{si} - t_1) / (t_2 - t_1) \quad (2)$$

ここで、 $t_1$  : 直前の補正測定時間

$t_2$  : 直後の補正測定時間

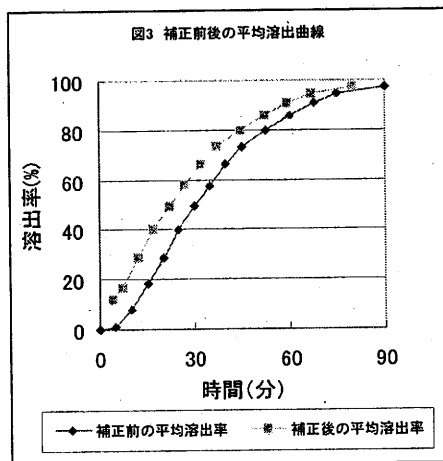
$d_1$  : 時間 $t_1$ における溶出率

$d_2$  : 時間 $t_2$ における溶出率

平均溶出率を計算するための時間と内挿法により計算された各製剤の溶出率を表3に示す。また、補正前の平均溶出曲線と、補正後の平均溶出曲線を図3に示す。

表3 平均溶出率を計算するための時間 $t_{si}$ と溶出率

製剤	$t_{si}$												
	4	7	12	17	22	27	32	37	44.5	52	59.5	67	80
①	11.4	17.2	28.6	40.9	51.0	59.6	67.8	74.8	81.5	84.0	90.9	97.0	99.6
②	12.7	19.9	30.9	41.4	51.2	58.5	65.7	72.4	80.9	88.5	93.4	96.5	98.2
③	13.0	20.5	32.1	43.0	53.1	60.5	68.2	75.5	80.9	87.2	90.5	93.6	96.5
④	10.7	15.9	26.2	36.3	44.7	55.3	65.3	74.9	82.8	86.6	92.2	96.5	98.6
⑤	11.0	16.2	26.1	35.6	44.8	53.1	61.8	69.7	78.7	87.0	94.3	97.5	98.9
⑥	11.7	17.4	27.5	37.9	46.0	55.1	62.7	71.1	78.5	88.2	91.2	97.9	99.8
⑦	12.7	20.6	33.1	42.0	53.8	62.5	73.2	78.6	82.9	85.1	89.7	95.2	97.3
⑧	12.3	18.6	31.0	42.0	53.7	62.1	67.1	72.9	78.4	81.2	85.0	86.5	91.0
⑨	10.5	14.9	22.7	32.0	43.5	52.8	66.5	73.7	80.5	85.3	89.8	93.7	95.1
⑩	9.1	12.9	21.9	32.1	38.3	46.5	54.6	61.5	70.8	82.6	89.7	95.0	98.0
⑪	13.0	19.7	29.7	43.8	51.8	60.3	71.3	77.2	84.7	90.3	93.5	95.0	96.4
⑫	14.7	23.1	37.4	52.8	62.9	68.5	71.6	75.2	79.6	82.1	86.1	87.3	94.8
Mean	11.9	18.1	28.9	40.0	49.6	57.9	66.3	73.1	80.0	85.7	90.5	94.3	97.0



手順4) 溶出挙動の比較時点と溶出率を求める

この例における標準製剤は、ラグ時間が観測され、溶出率はラグ時間以降30分では85%に達しないが、規定された時間までには85%に達する。したがって、ガイドラインの第3章A, V. 4. ③, aに相当し、 $f_2$ 関数を用いずに平均溶出率で比較する場合の比較時点 $t_{ci}$ は、標準製剤の溶出率が40%及び85%に達する適当な時間と規定されている。ラグ時間を補正していない場合には、40%又は85%に最も近い実測点の平均溶出率を比較しても差し支えないが、ラグ時間を補正した場合には、標準製剤の平均溶出率が40%及び85%に達する時間を内挿法で求めた時間を比較時点とする。この例では、40.0%の溶出率となる標準製剤の時点 $t_{ci}$ は、たまたま表3に17.0分と示されている。残る85%の溶出率となる標準製剤の

時点tc2を式(1)に従って求める。表3より、dA = 85.0%、d1 = 80.1%、d2 = 85.7%、t1 = 44.5分、t2 = 52.0分、であるので、

$$t_A = 44.5 + (85.0 - 80.0) \times (52.0 - 44.5) / (85.7 - 80.0) = 51.1$$

より、85%溶出時点は51.1分と計算される。

f2関数を適用する場合には、標準製剤の平均溶出率が約85%となる時点をとると、Ta/4、2Ta/4、3Ta/4、Taが比較時点である。上記で求めたtc2がTaであるので、ここでは計算方法を略す。Ta/4、2Ta/4、3Ta/4はそれぞれ12.8、25.5、38.3と計算される。それぞれの時点における標準製剤の平均溶出率を式(2)を用いて求める。

$$\begin{aligned} &= 28.9 + (40.0 - 28.9) \times (12.8 - 12.0) / (17.0 - 12.0) = 30.7\% \\ &= 49.6 + (57.9 - 49.6) \times (25.5 - 22.0) / (27.0 - 22.0) = 55.4\% \\ &= 73.1 + (80.0 - 73.1) \times (38.3 - 37.0) / (44.5 - 37.0) = 74.3\% \end{aligned}$$

が得られる。

手順5) 試験製剤の比較時点における溶出率を求める

ここではデータの例示を省略するが、手順1-3)に従って、試験製剤の平均溶出曲線を求める。これをもとに、f2関数を用いずに平均溶出率で比較する場合には、17.0分と51.1分の溶出率を求める。f2関数を適用する場合には、12.8、25.5、38.3及び51.1分の溶出率を求める。

A-2 規定時間内に標準製剤の平均溶出率が85%に達しない場合の例

標準製剤12個を用いて溶出試験を実施し表4に示す結果を得たと仮定する。

表4 個々の標準製剤の溶出率(%)の実測値

	測定時間(分)													
	0	5	10	15	20	25	30	37.5	45	60	90	120	240	360
①	0.0	0.0	1.6	3.5	12.4	18.9	38.9	46.5	48.1	58.3	65.0	72.3	73.0	75.2
②	0.0	0.0	0.0	7.4	11.1	19.4	29.9	44.7	52.0	60.9	70.2	74.2	72.9	74.9
③	0.0	0.0	0.7	6.0	15.5	24.0	31.9	45.1	52.5	60.3	70.7	72.8	73.6	76.7
④	0.0	0.0	1.1	5.7	16.5	24.5	35.7	43.3	48.4	58.8	71.7	74.4	75.0	77.8
⑤	0.0	0.0	1.3	8.0	10.5	20.9	34.3	47.3	52.4	56.5	65.9	73.8	73.7	74.8
⑥	0.0	0.0	3.0	3.3	12.9	22.3	39.8	41.8	47.8	62.0	69.9	70.7	73.7	75.3
⑦	0.0	0.4	1.3	6.9	10.1	24.8	29.2	41.4	47.0	63.6	73.5	73.5	76.5	77.6
⑧	0.0	0.2	0.2	5.5	12.6	27.4	28.7	43.0	48.9	58.7	70.6	71.4	72.0	76.6
⑨	0.0	0.0	1.8	6.8	18.6	19.4	32.9	37.5	49.1	61.6	69.2	71.8	72.9	78.0
⑩	0.0	0.7	1.0	4.9	14.2	20.2	27.8	41.2	54.9	61.1	71.2	72.5	75.0	75.1
⑪	0.0	0.0	0.1	7.6	16.1	21.5	38.4	38.6	50.0	58.7	66.8	71.0	73.2	74.9
⑫	0.0	0.4	2.8	5.4	10.9	22.5	33.4	45.2	48.4	61.2	66.5	72.4	73.0	73.4
補正前平均	0.0	0.1	1.3	5.9	13.5	22.1	33.4	43.0	50.0	60.2	69.3	72.6	73.7	76.1

手順1) ラグ時間の計算

A-1の例と同様に、式(1)を用いて各製剤の溶出ラグ時間を算出した。結果を表5に示す。この例では、ラグ時間による補正はすべて分単位に丸めてある。

表5 補正測定時間と溶出率

製剤	$t_L$ (分)	実測測定時間	20	25	30	37.5	45	60	90	120	240	360
①	16	補正測定時間(分)	4	9	14	22	29	44	74	104	224	344
		溶出率	12.4	18.9	38.9	46.5	48.1	58.3	65.0	72.3	73.0	75.2
②	13	補正測定時間(分)	7	12	17	24	32	47	77	107	227	347
		溶出率	11.1	19.4	29.9	44.7	52.0	60.9	70.2	74.2	72.9	74.8
③	14	補正測定時間(分)	6	11	16	23	31	46	76	106	226	346
		溶出率	15.5	24.0	31.9	45.1	52.5	60.3	70.7	72.8	73.6	76.7
④	14	補正測定時間(分)	6	11	16	23	31	46	76	106	226	346
		溶出率	16.5	24.5	35.7	43.3	48.4	58.8	71.7	74.4	75.0	77.8
⑤	13	補正測定時間(分)	7	12	17	24	32	47	77	107	227	347
		溶出率	10.5	20.9	34.3	47.3	52.4	56.5	65.9	73.8	73.7	74.8
⑥	16	補正測定時間(分)	4	9	14	22	29	44	74	104	224	344
		溶出率	12.9	22.3	39.8	41.8	47.8	62.0	69.9	70.7	73.7	75.3
⑦	13	補正測定時間(分)	7	12	17	24	32	47	77	107	227	347
		溶出率	10.1	24.8	29.2	41.4	47.0	63.6	73.5	73.5	76.5	77.6
⑧	15	補正測定時間(分)	5	10	15	23	30	45	75	105	225	345
		溶出率	12.6	27.4	28.7	43.0	48.9	58.7	70.6	71.4	72.0	76.6
⑨	13	補正測定時間(分)	7	12	17	24	32	47	77	107	227	347
		溶出率	18.6	19.4	32.9	37.5	49.1	61.6	69.2	71.8	72.9	78.0
⑩	15	補正測定時間(分)	5	10	15	23	30	45	75	105	225	345
		溶出率	14.2	20.2	27.8	41.2	54.9	61.1	71.2	72.5	75.0	75.1
⑪	13	補正測定時間(分)	7	12	17	24	32	47	77	107	227	347
		溶出率	16.1	21.5	38.4	38.6	50.0	58.7	66.8	71.0	73.2	74.9
⑫	14	補正測定時間(分)	6	11	16	23	31	46	76	106	226	346
		溶出率	10.9	22.5	33.4	45.2	48.4	61.2	66.5	72.4	73.0	73.4

手順2) ラグ時間を補正した溶出曲線を得る

A-1と同様に、個々の製剤について、測定時間からラグ時間を引き、これを補正測定時間とした。表5に、製剤毎の溶出率と補正測定時間を示した。

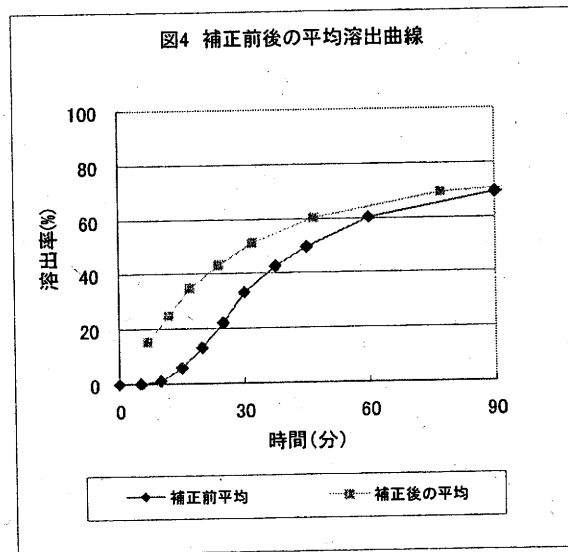
手順3) ラグ時間を補正した個々の製剤の溶出データから平均溶出率を計算する

規定時間内に溶出率が85%に達しない場合には、標準製剤の最終測定時間の溶出率を基準にして、平均溶出率を比較する時点を決する。ラグ時間が観測される場合には、個々の製剤の溶出試験時間はラグ時間に依存して異なることになる。最もラグ時間が長い製剤の試験時間が最も短いので、この最短の試験時間を、全製剤を通じて最終測定時間とする。

この例では、最短の試験時間は製剤①及び⑥の344分であったので、平均溶出率を計算するための最終時間 $t_{s\text{last}}$ は344分となる。他の時間については、補正測定時間が7, 12, 17, …, 227である製剤が多かったので、ここでは計算の手間を省くため、これらを平均溶出率を計算するための時間 $t_{si}$ とした。式(2)を用いて、各 $t_{si}$ における個々の製剤の溶出率を計算し、結果を表6に示した。また、補正前後の平均溶出曲線を図4に示した。

表6 平均溶出率を計算するための時間 $t_{si}$ と溶出率

製剤	$t_{si}$									
	7	12	17	24	32	47	77	107	227	344
①	16.3	30.9	41.8	47.0	51.1	58.9	65.7	72.3	73.0	75.1
②	11.1	19.4	29.9	44.7	52.0	60.9	70.2	74.2	72.9	74.9
③	17.2	25.6	33.7	45.6	53.4	60.7	70.8	72.8	73.6	76.6
④	18.1	26.7	37.0	43.8	49.7	59.3	71.8	74.4	75.0	77.7
⑤	10.5	20.9	34.3	45.7	52.4	56.5	65.9	73.8	73.7	74.8
⑥	18.5	32.8	40.6	43.8	51.6	62.8	70.0	70.8	73.7	75.3
⑦	10.1	24.8	29.2	41.4	47.0	63.6	73.5	73.5	76.5	77.6
⑧	18.5	27.9	32.3	43.8	50.9	59.3	70.7	71.4	72.1	76.6
⑨	18.6	19.4	32.9	37.5	49.1	61.6	69.2	71.8	72.9	77.9
⑩	16.6	23.2	31.4	43.9	56.4	61.8	71.3	72.5	75.0	75.1
⑪	16.1	21.5	38.4	38.6	50.0	58.7	66.8	71.0	73.2	74.9
⑫	13.2	24.7	35.1	45.6	49.6	61.5	66.7	72.4	73.0	73.4
補正後の平均	15.4	24.8	34.7	43.5	51.1	60.5	69.4	72.6	73.7	75.8



手順4) 溶出挙動の比較時点と溶出率を求める

$f_2$ 関数を用いずに平均溶出率で比較する場合の比較時点 $t_{ci}$ は、最終平均溶出率の2分の1を示す時間、及び、最終試験時間である。最終試験時間の平均溶出率は75.8%なので、その2分の1は、37.9%となる。平均溶出率が37.9%となる時間 $t_{s1}$ を内挿法で求めると、19分と計算される。

$f_2$ 関数を適用する場合には、標準製剤の最終平均溶出率の85%となる時点を $T_a$ とするとき、 $T_a/4$ 、 $2T_a/4$ 、 $3T_a/4$ 、 $T_a$ が比較時点である。 $T_a$ における標準製剤の平均溶出率は64.4% ( $75.8 \times 0.85$ )であり、内挿法により $T_a$ は46分と計算される。 $T_a/4$ 、 $2T_a/4$ 、 $3T_a/4$ はそれぞれ12、23、35と計算される。12分のデータは表6に示されているので、残る23分及び35分の平均溶出率を内挿法により求めると、それぞれ、42.3%、52.7%と計算される。

手順5) 試験製剤の比較時点における溶出率を求める

ここではデータの例示を省略するが、手順1-3)に従って、試験製剤の平均溶出曲線を求める。これをもとに、f2関数を用いずに平均溶出率で比較する場合には、19分と344分の溶出率を求める。ただし、試験製剤の最終測定時間が344分より短いときには、tc1は19分とし、tc2は試験製剤の最終測定時間とする。すなわち、標準製剤については、内挿法によりtc2における平均溶出率を求める必要がある。f2関数を適用する場合には、12, 23, 35及び46分の溶出率を求める。