

## 1 6.10 溶出試験法

2 本試験法は、三薬局方での調和合意に基づき規定した試験法である。

3 なお、三薬局方で調和されていない部分は「◆」で囲むことによ  
4 り示す。

5 三薬局方の調和合意に関する情報については、独立行政法人医薬品医  
6 療機器総合機構のウェブサイトに掲載している。

7 本試験は、経口製剤について溶出試験規格に適合しているか  
8 どうかを判定するために行うものであるが、◆併せて著しい生  
9 物学的非同等を防ぐことを目的としている。◆本試験における  
10 試料とは、最小投与量に相当するもので、錠剤では1錠、カプ  
11 セルでは1カプセル、その他の製剤では規定された量を意味す  
12 る。

### 13 1. 装置

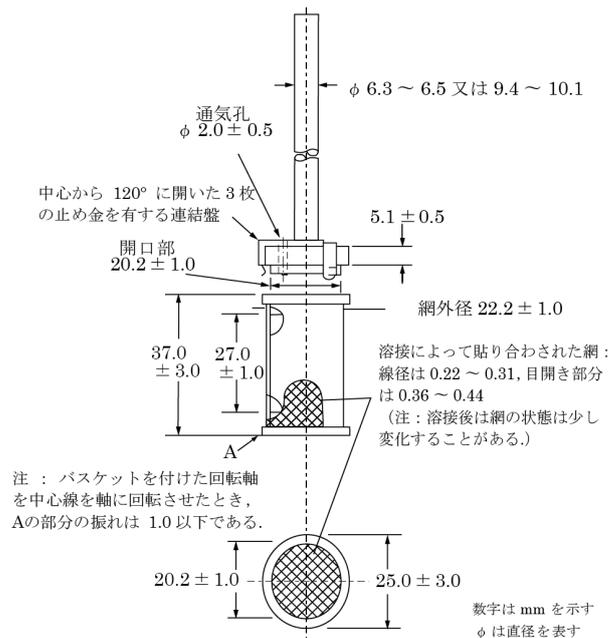
#### 14 1.1. 回転バスケット法の装置(装置1)

15 装置は、蓋ができるガラス又は透明で化学的に不活性な材質<sup>1)</sup>  
16 の容器、モーター、回転軸及び円筒形のバスケットからなる。  
17 容器は、適当な大きさの恒温水槽に設置するか又は恒温ジャケ  
18 ットなどに入れ、加温する。恒温水槽又は恒温ジャケットは、  
19 試験液の温度が $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ となるように、また、恒温水槽内  
20 の液体が滑らかに動くように調整する。試験液の滑らかな一定  
21 の動きを維持するため、攪拌部の回転による揺動以外には、装  
22 置が設置された周辺環境や装置に起因する揺動や振動が生じな  
23 いようにする。試験中は、試料及び攪拌状態を観察できるよう  
24 にする。容器は、容積1 L、高さ160 ~ 210 mm、内径98 ~  
25 106 mmからなる底部が半球型の円筒形で、通例、容器の上部  
26 には出縁を有する。試験液の蒸発を防ぐために、容器に蓋をす  
27 る<sup>2)</sup>。回転軸は、どの部分も容器の垂直方向の中心軸からの隔  
28 たりを2 mm以内とし、回転させるとき、結果に影響を及ぼす  
29 ような揺動及び振動が生じないようにする。回転数の可変部は、  
30 規定された回転数の $\pm 4\%$ の範囲で回転するよう調節する。

31 図6.10-1に示す回転軸とバスケットは、ステンレス  
32 (SUS316)製、あるいはそれと同等の不活性な材質を使用する。  
33 また、金で被覆したバスケット(被覆の厚さ約 $2.5 \mu\text{m}$ )を用いる  
34 ことができる。試験開始時に、試料を乾燥したバスケットに入  
35 れる。試験中は、容器の内底とバスケットの下端との距離は  
36  $25 \pm 2 \text{ mm}$ に固定する。

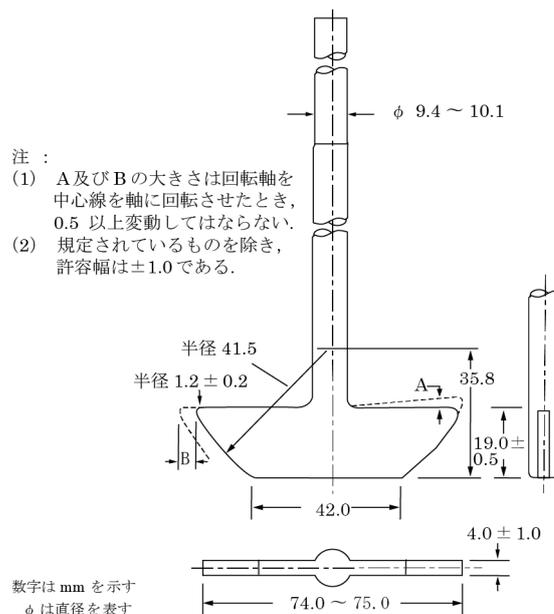
#### 37 1.2. パドル法の装置(装置2)

38 装置は、装置1と同様のものを用いるが、攪拌部には攪拌翼  
39 と回転軸からなるパドルを用いる。回転軸は、どの部分も容器  
40 の垂直方向の中心軸からの隔たりが2 mm以内とし、滑らかに  
41 回転させ、結果に影響を及ぼすような揺動や振動が生じないよ  
42 うにする。パドルの仕様は図6.10-2に示すとおりで、攪拌翼  
43 の垂直方向の軸が回転軸の中心を貫通し、攪拌翼の底部は回転  
44 軸の下端と同一平面となるようにする。試験中は、容器の内底  
45 と攪拌翼の下端との距離は $25 \pm 2 \text{ mm}$ に固定する。攪拌翼と軸  
46 は金属又は化学的に不活性で堅牢な材質の一体化したものを  
47 用いる。試験中に攪拌翼と回転軸をしっかりと固定できるならば、  
48 両者が取り外せるパドルを用いることができる。攪拌翼と



49

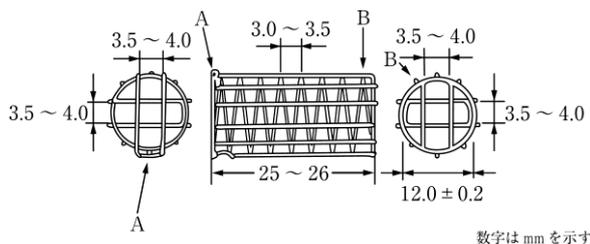
50 図6.10-1 装置1、回転軸及びバスケットの部分



51

52 図6.10-2 装置2、回転軸及びパドルの攪拌翼部分

53 回転軸は、化学的に不活性にするために適当な被覆剤で覆うこ  
54 とができる。試料は、攪拌翼の回転を始める前に、◆通例、◆容  
55 器の底部に沈める。試料が浮く場合には、らせん状に数回巻いた  
56 針金のような、化学的に不活性な材質でできた試料を締め付  
57 けない小型のシンカー又は例として図6.10-2aに示したシン  
58 カーを試料に取り付けることができる。また、それら以外のバリ  
59 デートされたシンカーを用いることもできる。◆シンカーを  
60 使用することが規定されている場合、シンカーは別に規定する  
61 もののほか、図6.10-2aに示したのものを用いる。◆



数字はmmを示す

A: 耐酸性針金の留め金

B: 耐酸性針金の支柱

図6.10-2a シンカーの仕様例

## 1.3. フロースルーセル法の装置(装置3)

装置は、試験液の貯槽と送液用ポンプ、フロースルーセル、試験液の温度を $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に保つための恒温水槽からなる。フロースルーセルは医薬品各条で規定された大きさのものを使用する。

送液用ポンプは、フロースルーセルの中を上向きに試験液を送液する。送液用ポンプは、毎分4～16 mLの送液が可能で、毎分4, 8, 16 mLの標準的な速度で送液ができるものを使用する。送液用ポンプは定流量(表示流量の $\pm 5\%$ )で送液でき、脈流の波形は毎分 $120 \pm 10$ パルスの正弦型でなければならない。ただし、脈流が生じない送液用ポンプを用いてもよい。フロースルーセル法による溶出試験では、送液速度と、脈流の有無が規定されなければならない。

透明で化学的に不活性な材質でできたフロースルーセル(図6.10-3及び6.10-4参照)を垂直に設置し、セルの上部には、未溶解の粒子が流失するのを防ぐため、(医薬品各条で規定された)フィルターシステムを装着する。標準的なセルの直径は12及び22.6 mmで、セルの下部にある円錐の先端に試験液導入チューブを保護するために直径約5 mmのビーズを置き、その上に直径約1 mmのガラスビーズを入れ円錐内を満たす。特殊な剤形では、試料ホルダー(図6.10-3及び6.10-4参照)を使用して試料を保持することができる。フロースルーセルは恒温水槽に沈め、温度を $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に保つ。

漏れが生じないように2枚のOリングを使用してフロースルーセルをしっかり締める。送液用ポンプから発生する振動を遮蔽するために、送液用ポンプは溶出ユニットから離しておく。送液用ポンプは、貯槽より高いところに置いてはならない。接続チューブはできる限り短くする。接続チューブにはポリテトラフルオロエチレンのような化学的に不活性なものを使用し、その内径は約1.6 mmで両端には化学的に不活性な接続用の縁が付いている。

## 2. 装置の適合性

溶出試験装置の適合性には、装置の寸法が上述した許容誤差に従っていることの確認が含まれる。また、使用中に定期的な監視が必要な重要な試験パラメータは、温度や試験液の容量、(回転バスケット法及びパドル法では)回転速度、(フロースルーセル法では)試験液の流量などである。

定期的に、溶出試験装置が適切な性能を有しているかどうか判定する。

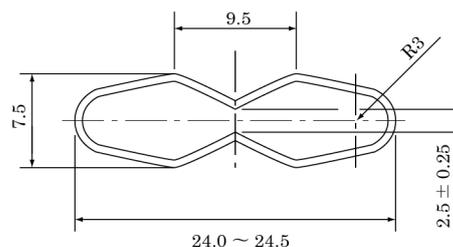
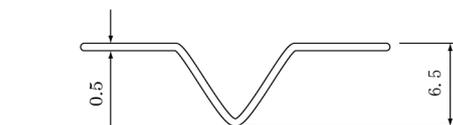
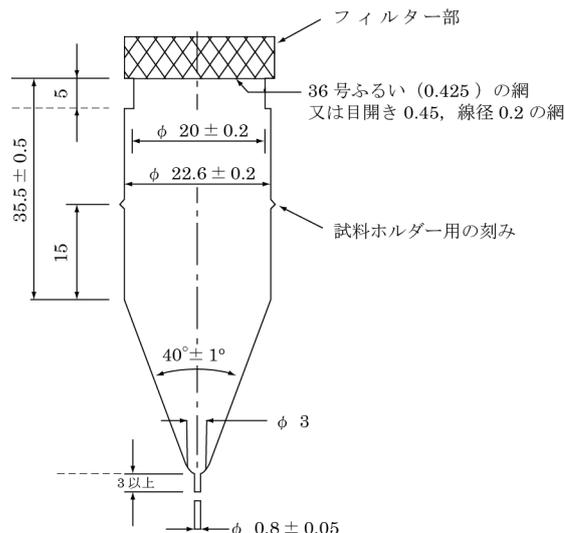
数字はmmを示す  
φは直径を表す(上) 錠剤及びカプセル用の大型フロースルーセル  
(下) 大型フロースルーセル用の試料ホルダー

図6.10-3 装置3

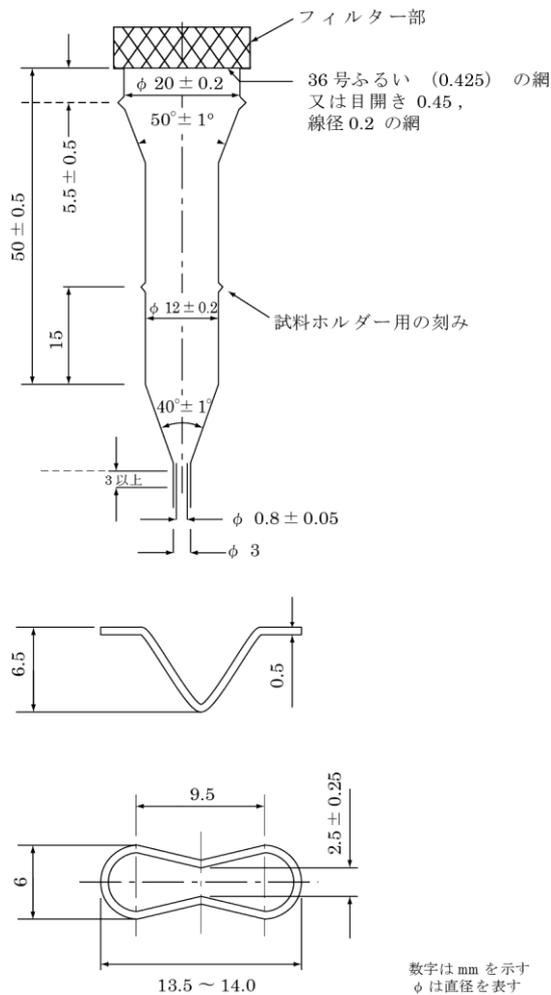
## 3. 操作

## 3.1. 回転バスケット法及びパドル法

## 3.1.1. 即放射性製剤

(i) 操作: 規定された容器に規定された容量( $\pm 1\%$ )の試験液を入れ、装置にセットする。試験液の温度を $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に保ち、温度計を取り除く。試料の表面に気泡が付かないように注意しながら各容器に試料を入れ、直ちに規定された回転速度で装置を作動させる。規定された間隔で又は規定された時間に、試験液の上面と回転バスケット又はパドルの攪拌翼の上面との中間で容器壁から10 mm以上離れた位置から、試験液を採取する(注: 複数回の試験液の採取が規定されている試験では、採取された量と等しい容量の $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ の試験液を補充するか又は試験液の補充が必要ない場合には計算する際に変化した容量を補正する。試験中、容器には蓋をし、適度な間隔で容器内の試験液の温度を確認する。)。指示された分析法を用いて溶出した有効成分量を測定する<sup>3)</sup>。他の試料についても同様の操作を行う。

試験液の採取が自動化された装置を用いるか若しくは装置に手を加えて変更する場合には、それらの装置が一般試験法に示されている標準的な装置を用いて得た結果と同等の結果が得られることを確認しなければならない。



131  
132 (上) 錠剤及びカプセル用の小型フロースルーセル  
133 (下) 小型フロースルーセル用の試料ホルダー

134 図6.10-4 装置3

135 (ii) 試験液：適切な試験液を用いる。規定された液量は、20  
136 ~ 25°Cでの計量値に相当する。試験液が緩衝液の場合、pHを  
137 規定値の±0.05以内となるように調整する(注：試験液に溶存  
138 している気体は気泡の原因となることがあり、試験結果に影響  
139 を与えることがある。溶存している気体が溶出試験結果に影響  
140 を及ぼす場合には、試験の前に脱気する<sup>4)</sup>)。

141 (iii) 試験時間：規定された時間の±2%以内で試験液を採取  
142 する。ただし、1時点での測定が規定されている試料で、規定  
143 された溶出率に達した場合には、その時間より早く試験を終了  
144 することができる。

#### 145 3.1.2. 徐放性製剤

146 (i) 操作：即放性製剤の項と同じ。

147 (ii) 試験液：即放性製剤の項における指示と同じ。

148 (iii) 試験時間：通常3時点の測定を行い、単位は時間で表示  
149 する。

#### 150 3.1.3. 腸溶性製剤

151 (i) 操作：別に規定するもののほか、溶出試験第1液による  
152 試験及び溶出試験第2液による試験について、それぞれ独立し  
153 て即放性製剤の項と同じ操作を行う。◆

154 (ii) 試験液：溶出試験第1液による試験；試験液に溶出試験  
155 第1液を用いるほかは即放性製剤の項における指示に従う。溶

156 出試験第2液による試験；試験液に溶出試験第2液を用いるほ  
157 かは、即放性製剤における指示に従う。◆

158 (iii) 試験時間：溶出試験第1液による試験；通例、錠剤、カ  
159 プセルは2時間、顆粒は1時間とする。溶出試験第2液による試  
160 験；即放性製剤の項と同じ。◆ 試験液は規定時間の±2%以内  
161 に採取する。

### 162 3.2. フロースルーセル法

#### 163 3.2.1. 即放性製剤

164 (i) 操作：医薬品各条に規定された大きさのセルにガラスビ  
165 ーズを詰める。試料はガラスビーズの上に乗せるか、又はホル  
166 ダーの使用が規定されている場合は試料ホルダーの上に乗せる。  
167 上部のフィルター部分をセルにねじなどで取り付ける。37.0±  
168 0.5°Cに加熱した試験液を、ポンプを用いて規定された値の5%  
169 以内の誤差の流量でフロースルーセル底部よりセル内に導入す  
170 る。規定された時間ごとに、試験液のフラクションを採取する。  
171 規定された分析法を用いて溶出した有効成分量を測定する。他  
172 の試料についても同様の操作を行う。

173 (ii) 試験液：回転バスケット法及びパドル法における即放性  
174 製剤の項の指示に従う。

175 (iii) 試験時間：回転バスケット法及びパドル法における即放  
176 性製剤の項の指示に従う。

#### 177 3.2.2. 徐放性製剤

178 (i) 操作：フロースルーセル法における即放性製剤の項の指  
179 示に従う。

180 (ii) 試験液：回転バスケット法及びパドル法における即放性  
181 製剤の項の指示に従う。

182 (iii) 試験時間：回転バスケット法及びパドル法における徐放  
183 性製剤の項の指示に従う。

## 184 4. 判定

### 185 4.1. 即放性製剤

186 ◆医薬品各条で $Q$ 値が規定されている場合は判定法1に従い、  
187 その他の場合は判定法2に従う。◆

#### 188 4.1.1. 判定法1

189 別に規定するもののほか、試料からの有効成分の溶出率が判  
190 定基準表6.10-1を満たすときは適合とする。S1又はS2を満た  
191 さないときは、S3まで試験を行う。 $Q$ は、◆規定された有効成  
192 分の溶出率であり、◆表示量に対する百分率で表す；表中の5%、  
193 15%、25%は、 $Q$ と同様に、有効成分の表示量に対する百分  
194 率で表されている。

判定基準表6.10-1

水準	試験回数	判定基準
S1	6	個々の試料からの溶出率が $Q+5\%$ 以上。
S2	6	12個(S1+S2)の試料の平均溶出率 $\geq Q$ 、 $Q-15\%$ 未満のものがない。
S3	12	24個(S1+S2+S3)の試料の平均溶出率 $\geq Q$ 、 $Q-15\%$ 未満のものが2個以下、 $Q-25\%$ 未満のものがない。

#### 195 4.1.2. ◆判定法2

196 別に規定するもののほか、試料6個について試験を行い、  
197 個々の試料からの溶出率が全て医薬品各条に規定する値のとき  
198 は適合とする。規定する値から外れた試料が1個又は2個のとき  
199 は、新たに試料6個をとって試験を繰り返す。12個中、10個  
200 以上の試料の個々の溶出率が規定する値のときは適合とす  
201 る。◆

## 202 4.2. 徐放性製剤

## 203 4.2.1. ♦判定法1♦

204 別に規定するもののほか、試料からの有効成分の溶出率が判  
205 定基準表6.10-2を満たすときは適合とする。L1又はL2を満た  
206 さないときは、L3まで試験を行う。各時点の溶出率の限度は、  
207 表示量に対する百分率で表されている。限度値は、規定された  
208 (場合によっては投与間隔を区切った)各試験液採取時間でのそ  
209 れぞれの溶出率 $Q_i$ の値である。各条に複数の範囲が示されて  
210 いる場合は、それぞれの範囲で判定基準を適用する。

判定基準表6.10-2

水準	試験個数	判定基準
L1	6	全ての個々の溶出率が、それぞれの規定範囲内(限度値も含む)であり、かつ、最終試験時間では、全ての個々の溶出率が規定された値以上である。
L2	6	12個(L1+L2)の試料の平均溶出率が規定された範囲内(限度値も含む)であり、かつ、試験終了時の12個(L1+L2)の試料の平均溶出率が規定された値以上である；また、個々の試料からの溶出率は、規定された範囲から表示量の±10%を超えて外れるものがなく、かつ、試験終了時に規定された値より表示量の10%を超えて下回るものがない。
L3	12	24個(L1+L2+L3)の試料の平均溶出率が規定された範囲内(限度値も含む)であり、かつ、試験終了時の24個(L1+L2+L3)の試料の平均溶出率が規定された値以上である；規定された範囲から表示量の10%を超えて外れるものが、24個のうち2個以下であり、かつ、試験終了時に規定された値よりも表示量の10%を超えて下回るものが、24個のうち2個以下である。さらに、規定された範囲から表示量の20%を超えて外れるものがなく、かつ、試験終了時に規定された値よりも表示量の20%を超えて下回るものがない。

## 211 4.2.2. ♦判定法2

212 別に規定するもののほか、試料6個について試験を行い、  
213 個々の試料からの溶出率が全て医薬品各条に規定する値のとき  
214 は適合とする。規定する値から外れた試料が1個又は2個のと  
215 きは、新たに試料6個をとって試験を繰り返す。12個中、10個  
216 以上の試料の個々の溶出率が規定する値のときは適合とする。  
217 複数の範囲が示されている場合は、それぞれの範囲で判定基準  
218 を適用する。♦

## 219 4.3. 腸溶性製剤

220 ♦医薬品各条において、溶出試験第2液による試験で $Q$ 値が  
221 規定されている場合は判定法1に従い、その他の場合は判定法  
222 2に従う。

## 223 4.3.1. 判定法1

224 (i) 溶出試験第1液による試験：別に規定するもののほか、  
225 溶出試験第1液による試験においては、有効成分の溶出率が判  
226 定基準表6.10-3を満たすときは適合とする。A2で25%を超え  
227 るものがなく平均溶出率が適合しないときは、A3まで試験を  
228 行う。♦

判定基準表6.10-3

水準	試験個数	判定基準
A1	6	個々の試料からの溶出率が10%以下。
A2	6	12個(A1+A2)の試料の平均溶出率が10%以下で、かつ、25%を超えるものがない。
A3	12	24個(A1+A2+A3)の試料の平均溶出率が10%以下で、かつ、25%を超えるものがない。

229 (ii) ♦溶出試験第2液による試験♦：別に規定するもののほか、  
230 有効成分の溶出率が判定基準表6.10-4を満たすときは適合と  
231 する。B1又はB2を満たさないときは、B3まで試験を行う。 $Q$   
232 は、♦各条に規定された有効成分の溶出率であり、♦表示量に対  
233 する百分率で表す。表6.10-4中の5%、15%、25%は、 $Q$ と  
234 同様に、有効成分の表示量に対する百分率で表されている。

判定基準表6.10-4

水準	試験個数	判定基準
B1	6	個々の試料からの溶出率が $Q+5\%$ 以上。
B2	6	12個(B1+B2)の試料の平均溶出率 $\geq Q$ 、 $Q-15\%$ 未満のものがない。
B3	12	24個(B1+B2+B3)の試料の平均溶出率 $\geq Q$ 、 $Q-15\%$ 未満のものが2個以下、 $Q-25\%$ 未満のものがない。

## 235 4.3.2. ♦判定法2

236 別に規定するもののほか、溶出試験第1液、溶出試験第2液  
237 による試験共、試料6個について試験を行い、個々の試料から  
238 の溶出率が全て医薬品各条に規定する値のときは適合とする。  
239 規定する値から外れた試料が1個又は2個のときは、新たに試  
240 料6個をとって試験を繰り返す。12個中、10個以上の試料の  
241 個々の溶出率が規定する値のときは適合とする。♦

242 <sup>1)</sup> 試料を吸着したり、試料と反応したり、試料の測定を妨害するよう  
243 な材質であってはならない。

244 <sup>2)</sup> 蓋を用いる場合には、温度計や試験液を採取する器具が挿入できる  
245 差し込み口をあらかじめ開けておく。

246 <sup>3)</sup> 採取した試験液は、ろ過が不要な場合を除いて、採取後直ちにろ  
247 過する。有効成分を吸着せず、また、分析を妨害する物質が溶出しな  
248 いようなフィルターを使用する。

249 <sup>4)</sup> 脱気法の例：試験液をかき混ぜながら41℃に加温し、直ちに吸引下  
250 かき混ぜながら孔径0.45  $\mu\text{m}$ 以下のフィルターを用いてろ過し、更に、  
251 5分間減圧下でかき混ぜる。他のバリデーションされた脱気方法を用  
252 いてもよい。

253  
254