

正確で精度のよい溶出試験データを得るには 溶出試験の変動要因とその対処法

鹿庭 なほ子

国立医薬品食品衛生研究所薬品部

今年度から6年計画で品質再評価が始まり、多くの経口固形製剤で公的な溶出試験規格が設定されようとしています。公的な溶出試験規格が設定された医薬品については、一斉取り締まり試験の対象項目として溶出試験が行われることとなります。しかし、溶出試験は、装置や操作に由来する変動要因が多く、試験条件がほんのわずかに変化しただけでも、医薬品の溶出速度が変動することがあることはよく知られています。そのため、正確で精度のよい溶出試験データを得るには、適切に校正された溶出試験装置を用い、十分にバリデーションされた分析法を用いて、熟練した技術を持って溶出試験を実施しなければなりません。ここでは、溶出試験の変動要因について考察し、私どもの試験室で行っている溶出試験の適性化の方法について紹介したいと思います。会員の皆様が試験を行うときの一助になれば幸いです。

なお、この記事は、日本PDA学会で行った講演の内容、及び、平成10年度に行った溶出試験に関する技能試験で配布した資料を基に、作成しました。

溶出試験の変動要因とバリデーション

◎ 溶出試験の変動要因

ランダムな要因

- ・ 溶出試験器に由来する変動要因
- ・ 溶出試験操作に由来する変動要因
- ・ 分析法に由来する変動要因

◎ 溶出試験器に由来する変動要因

- ・ 振動 — 外因性、内因性
- ・ パドル、回転バスケットなどの回転軸
 - シャフト、バスケットの位置：中心の位置、高さ
 - シャフトの曲がり、偏心、垂直性
- ・ 容器（ベッセル） — 形状、水平性、内面のスムーズ性

◎ 溶出試験操作に由来する変動

- ・ 試験液
 - 温度、容量、組成
 - 脱気
- ・ サンプリング時間の変動
- ・ サンプリング操作（フィルターの洗浄など）
- ・ 自動サンプリング装置を使用する是非
- ・ 自動サンプリング装置、保管用試験管への吸着

◎ 溶出試験の適性化の方法

- ・ Chemical qualification — 溶出試験用カリブレータの使用
- ・ Mechanical qualification

◎ カリブレータを用いて適性化できる要因

- ・ 振動
- ・ シャフトの曲がり、偏心
- ・ ベッセルの形状、汚れ
- ・ 脱気の種類

- ⊗ USPカリブレータ
 - ・ 崩壊型：プレドニゾン錠（脱気、シャフト、ベッセルの異常に敏感）
 - ・ 非崩壊型：サリチル酸錠（振動にやや敏感）
- ⊗ EG
 - ・ 振動に非常に敏感
- ⊗ Mechanical qualificationを補助する道具
 - ・ 溶出試験器
 - － 溶出試験器の水平性・・・水準器
 - － シャフト、バスケットの位置・・・センターゲージ、深度ゲージ
 - － シャフト垂直性、偏心・・・専用の器具
 - － ベッセルの水平性・・・水準器
 - ・ 振動・・・振動計
 - ・ 試験液
 - ・ 温度・・・標準温度計
 - ・ 容量・・・校正されたメスシリンダー、一定温度で測定
 - ・ 組成・・・校正された天秤
 - ・ pH・・・校正されたpHメーター
- ⊗ Chemical validationの利点・欠点
 - ・ コストが安い
 - ・ USPの指示に従うと時間が掛かる
 - － 4方法 x 2種のカリブレータ
 - ・ 溶出速度を増加させる要因もあれば低下させる要因もある：相殺効果
 - ・ 異常な結果から原因を割り出せない
- ⊗ Mechanical validationの利点・欠点
 - ・ 装置の値段が高い
 - ・ 計測に時間は掛からない
 - ・ 原因を割り出すことは簡単
 - ・ 振動レベルのように、測定メカニズムに結果が依存するのもあり、絶対的な評価が行えないものもある
- ⊗ コントロールが困難な事柄
バリデーションの対象とはなりにくい事柄
 - ・ エアポケットの発生
 - バスケットの乾燥
 - 連結盤の通気孔の乾燥
 - ・ 製剤の落下位置の制御
- ⊗ 試験中の薬物の安定性
 - ・ 試験液中での安定性：試験時間
 - － 但し、溶解後追跡可能な分解物へ分解するのは構わない
例：アスピリン → サリチル酸
 - ・ 定量までの保管中の安定性
 - ・ 評価の目安
 - － 合否判定に影響を及ぼさない範囲の分解

溶出試験器の調整及び溶出試験を始める前の一般的な注意

1. 準備するもの

(1) 溶出試験器

容器、回転バスケット、パドルはJP13の規定に合うものを用意する。

古い溶出試験器を有する試験室は、この点をよく確認する必要がある。

(2) 水準器

(3) ストップウォッチ：30秒から1時間が正確に計れるもの

(4) 標準温度計にトレーサビリティのある温度計

(5) 校正された天秤、pHメーター

(6) センタリングゲージ及び深度ゲージ

2. 溶出試験器の設置と調整

(1) 振動の少ない場所に溶出試験器を設置する。

周りに振動発生する装置があり、その振動の影響があると思われる場合には、溶出試験を行うときにはその装置の運転を休止する。

(2) 恒温槽が水平になっていることを水準器を用いて確認する。

(3) 回転軸が容器の中央を通るように恒温槽の位置を調節する。

(4) 容器内の試験液が $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ になるように恒温槽の温度を調整する。

3. 容器、パドル又は回転バスケットの取り付け、回転数の確認

(1) 容器の内面が節くれだったり汚れたりしていないことを確認する。

(2) 容器をに試験液または水を入れた状態で、容器が水平にセットされていることを、水準器を用いて確認する。

(3) パドル又は回転バスケットの回転軸が容器の中央を通過するようにセンタリングゲージを用いて調節する。深度ゲージを用いて、バスケット又はパドルの下端から容器の底部までの距離が $25\pm 2\text{ mm}$ となるように調節する。このとき、回転軸が水平面に対して垂直になっていることも確認する。さらに、回転軸を回転させたときに回転がスムーズであり、偏心していないことを確認する。

(4) 回転数をストップウォッチを用いて確認する。特にアナログ式ダイヤルで調節する機種においては、ダイヤルを動かす毎に必ず回転数を確認する必要がある。

4. 試験液の脱気方法

次のような脱気方法があるので、規定されていない場合には都合のよい方法を選ぶ。

(1) 45°C で2時間保温する

(2) 減圧ろ過（5分程度）

(3) 加温（ $40\sim 45^{\circ}\text{C}$ ）と減圧ろ過（5分程度）

(4) 37°C で24時間平衡状態においておく。試験を行う2及び1時間前に保温している容器を激しく揺すり気泡を追い出す。（各試験容器の中でこの操作を行うことは、途中で試験液が蒸発するので好ましくない。必ず脱気を終えてから試験液の容量を量るようにする）

* 大日本精機の全自動溶出試験器にオプションとして脱気装置を付けている場合は、脱気は(3)で行われていると見なしてよい。

** 減圧ろ過を長時間行うことは試験液の温度が下がるので適切ではない。

*** 試験を行っている最中に、容器やパドルなどに気泡が付着しなければ、脱気は十分行われているとみてよい。

5. サンプリングに用いる器具（ピペット、シリンジ、フィルター、チューブなど）や、採取し

た試験液を保管する試験管などに薬物が吸着しないことを確認する。

6. 試験時間中及び試験液を採取してから定量するまでの時間中に薬物が追跡できないものに分解しないことを確認する。

7. 回転バスケット法の場合には、試験を開始する前に連結盤の水分をふき取り、通気孔の水分はこより等を用いて取り除く。乾燥したバスケットへ試料を入れ、回転軸を垂直に保った状態でバスケットを連結盤にとりつける。

薬事法違反事例の検出に関するネットワークの有用性の研究

分担研究者 沢辺 善之 () 大阪府立公衆衛生研究所主任研究員

研究要旨

薬事法違反事例を間違いなく高い精度で検出するためのネットワークの有用性を検討した。過去あるいは今後行われる行政試験に伴って蓄積される数多くのデータを、ネットワーク上で双方向に情報交換する事により、行政試験が迅速で効率よく実行され、高精度の試験結果が得られるものと考えられる。今年度は、どのような情報がネットワーク上に必要とされるか検討するとともに、データの蓄積を行った。

A. 研究目的

医薬品等の収去試験などの行政試験において薬事法違反事例を判定するにあたっては、より慎重な試験と的確な判断が要求される。万一、薬事法違反の摘発に間違いが生じた場合、薬務行政への信頼の低下は免れないばかりか、当該医薬品メーカーに損失を与える可能性もある。

収去試験は、その目的が市場における不良医薬品等の監視であることから、収去検体は、他品種、多成分とならざるを得ない。地研における試験担当者は、一般的な医薬品分析の技術を修得し、経験を積むことは可能であるが、個々の測定成分を考えたとき、目的とする測定成分あるいはその製剤を分析する回数は多いとは言えない。また、試験担当者に与えられるのは承認試験法だけであり、分析時に必要である測定物質の物理的、化学的性質あるいは特異的な分析技術や秘訣などの情報も入手するにはかなりの時間と労力が必要となる。

特定の医薬品の分析結果の信頼性という点から考えた場合、行政の試験結果が、日常的にその医薬品を分析しており、経験豊

富な医薬品メーカーの分析結果よりも信頼性が高いとは必ずしも言い難いものがある。しかしながら、個人としての分析経験が少なくとも、全国的に見れば同一医薬品、同一製剤の分析例、実測値などは豊富に蓄積されているはずである。今後、行政試験において医薬品の試験結果が不適とでた場合、医薬品メーカーの試験結果と衝突する可能性も考えられる。その時、行政試験機関として、第3者にも通用する十分に信頼性のあるデータ、裏付けとなる豊富な情報が不可欠である。

医薬品等の規格試験の適否判定において重要なことは、試験が的確な方法で誤りなく実施され、その記録が文書として保管され、その内容が試験担当者以外の第3者の検証に耐えるものでなければならない。従来、各地方衛生研究所あるいは薬事指導所において執り行われてきた医薬品等の試験に伴って得られた様々な情報は、試験担当者個人あるいはその所属部署において保管されており、他の地研の試験担当者の知りうるところではなかった。

本研究の目的は、各地研などをネットワ

ークで結び、双方向で医薬品等の試験方法や試験結果を交換し、情報により特定の医薬品の分析経験の少なさをカバーし、より迅速で精度の高い試験結果を得ることにより、間違いのない薬事法違反事例の検出の可能性を検討するものである。

B. 研究方法

1. 日常の行政試験を行う上で得られたデータから必要な情報を抽出し、系統的に整理を行い記録する。

2. 定量値等の実測値を統計的手法によりバラツキなどの検討を行い、より正確な数値を得るための材料とする。

3. 試験に伴う情報の中には、医薬品メーカーの財産となるべきものも多く含まれるので、公開する事に適当な情報であるかを検討する。

C. 研究結果

1. 記録すべき情報を記載するデータシートを試験項目ごとに作成した。例としてビタミン主薬製剤の定量結果を資料として添付する。(別紙1~7)

現在、試験結果を蓄積している。

2. 試験結果がある程度の量としてまとまった時点において統計的な検討を加える予定である。

3. 関係各機関との調整は今後の課題として残っている。添付した別紙1~7のうち、具体的な商品名、メーカー名等は現時点においては削除した。

D. 考察

現場の試験担当者が、試験開始時に入手するのは承認試験法あるいは公定試験法であり、ときとして詳細な試験条件や特別なノウハウが記載されていない場合がある。例えば、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)による定量の場合、使用するカラ

ムはカラムの選定の項目に合致しなければならない。多くの場合、使用に適するカラムの具体的な名称は記載されておらず、カラムの選定に時間を費やすことがある。このようなとき、試験に適するカラムをネットで検索できるシステムがあれば有意義だと考えられる。

試験終了時においては、実測値を過去の同じ品目のデータと比較検討することにより、より精度の高い試験成績が得られると思われる。

医薬品の試験において、試験項目ごとにデータシートを作成したとき、多い場合で十数枚のシートの量となり、一試験機関だけでもかなりの情報量となる。全国的に考えた場合、医薬品の行政試験に伴って得られる情報は膨大な量になると思われる。得られた情報を書類として記録、保管するだけではなく、その情報を活用する方法、例えばデータベースとしてネットワーク上でコンピューターにより簡単に検索できるシステムの構築が必要であると考えられる。

E. 結論

情報のネットワークを有意義なものとする上で最も重要なことは、ネットワークに流れる情報の質である。医薬品の試験を行うにあたってどのような情報が求められるのか、今後、更に検討を重ねて記録すべき情報の質を上げることが必要である。

また、情報の量も重要であることから、数多くの試験機関の参加が望まれるところである。

F. 研究発表

1. 論文発表

沢辺善之ら、生薬の皮膚関連酵素に対する阻害作用、薬学雑誌, 118, 423 - 439, 1998

定量試験実施記録

(取去) (依頼)

部長	副部長	確認年月日	確認者氏名	記入年月日	試験実施者
⑩	⑩	平成 年 月 日	平成 年 月 日	平成 年 月 日	須田 善之

検査材料	解熱鎮痛消炎剤	シリーフ投薬番号	0000-0
製品名	0000 170ピル (肩方品)	剤型	170ピル片
製造業者名	00製薬(株)	ロット番号	00000

試験実施期間 平成 年 月 7 日 ~ 平成 年 月 日

成分名	A	成分分量	規格	90 ~ 110%
	B			

成分分量 25mg 170ピル 規格 90 ~ 110%
 成分分量 / 規格 ~ %

試験方法 PLD/GC / 吸光度 / 滴定 / その他 ()

重量 4911 38 mg / 20錠 170ピル (11内容物) 平均重量 245.57 mg

標準品採取量	A	48.87 mg	(含量 [純度]: 100 %)
	B		(含量 [純度]: %)

試験片採取量	①	②	③
	469.77 mg	495.17 mg	503.09 mg

計算結果 (A)	①	②	③
	101.0 %	99.8 %	99.0 %

希古典 (平均値) 99.9 % (C.V.: 1.0 %) 半決定 1回 / 不適

計算結果 (B)	①	②	③
	%	%	%

希古典 (平均値) % (C.V.: %) 半決定 適 / 不適

※特記事項があれば薬面に記入すること。

標準品の受入及び使用等に関する記録 (取去) (依頼)

標準品の使用目的	(定置用) 定性 (確認) 用 その他 ()
薬品名 & ロット番号	インドメタシン 00000
種類	国立医薬品食品衛生研究所標準品 日本公定書協会標準品 製薬メーカー規格標準品 [メーカー:] 試験メーカー品 [メーカー:] その他 ()
入手 (購入) 量	300 mg
入手年月日	平成 10 年 12 月 21 日
購入先	購入先
打手・供与された	00製薬(株)
標準品を入手して試験成績を出すまでの保管方法	入手経路 薬務課を通じた 機器室 シリナルフィルタ
保管条件及び保管場所	機器室 シリナルフィルタ
試験検査前における標準品の品質	入手 (購入) 時に表示されていた含量 [純度] 100 %
承認規格等試験の中で記載、設定されている含量 [純度]	100 %以上
試験検査における標準品の含量 [純度] 補正	行った (取去)
標準品の使用後ににおける措置	廃棄した 廃棄方法 返却した 返却経路 全量使用してしまった 保管している 保管者氏名 須田 善之
備考	

本品 20個の内添物 — 精秤 — 粉末

1.5 mL × 7.5 mg / 50 mg / 1.2 ml (0.12 ml)

① 1.5 mL 4.8 ml

標準品 50 mg
(1.05% 4.8 ml 希釈液)

1.5 mL × 7.5 mg / 50 mg / 1.2 ml

3液 5 ml

② 1.5 mL 3 ml

移動相 T.A. 量 100 ml

HPLC 10-7 面積

[1] カラムの選定

R. アルキル安息香酸 0.050g, N. アルキル安息香酸 1.4ml 0.030g, 1.5 mL × 7.5 mg / 0.020g
X. 7.1-IL T.A. 量 50 mg / 1.2 ml, 3液 5 ml を移動相 T.A. 量 100 ml.
3液 50 ml.

計算式:

$$\text{1.5 mL} \times \text{7.5 mg} / \text{1.2 ml} = \text{標準品の量 (mg)} \times \frac{\text{OT}}{\text{OS}} \times \frac{\text{平均重量 (mg)}}{\text{秤取量 (mg)}} \times \frac{100}{100}$$

- ① $4.8 \times 7.5 \times \frac{1.05}{1.0977} \times \frac{24.5 \times 5.7}{489.77} \times \frac{100}{25} = 101.0\%$
- ② $4.8 \times 7.5 \times \frac{1.1295}{1.0977} \times \frac{24.5 \times 5.7}{495.17} \times \frac{100}{25} = 99.8\%$
- ③ $4.8 \times 7.5 \times \frac{1.1393}{1.0977} \times \frac{24.5 \times 5.7}{503.09} \times \frac{100}{25} = 99.0\%$

HPLCデータシート

測定成分	1.5 mL × 7.5 mg	内添物物質	N. アルキル安息香酸 1.4 ml
内添標準品の調製法	1 → 1000 (1.5 mL)		
装置 (X-カー名・型式)	装置 (X-カー名・型式)		
ポンプ	HP1100 311-R	恒温槽	
検出器		データ処理装置	
カラム	名: L-Colum ODS カラム容量: 4.6 ml, 0.5 × 50 mm X-カー名: (財) 化学製品検査協会	粒径	5 μm
移動相	1.5 mL / 4.8 ml / 3液 (1 → 1000) 混液 (7.3)	ロット番号	148122
移動相流量	1.2 ml/min	ポンプ圧	129 bar
カラム温度	25 °C	試料注入量	20 μl
検出波長	254 nm (紫外) 可視: 254 nm [蛍光: 励起波長 nm, 測定波長 nm]	AUS (データ処理装置 ATT =)	

システマ適合性試験

[1] カラムの選定 (システマの性能)

溶出順	(規格: R. アルキル安息香酸, N. アルキル安息香酸 1.4 ml, 1.5 mL × 7.5 mg)	7.65	1.343	(規格: 2 / 5 以上)
ピークの間隔	(対象とするピーク成分名: R. アルキル安息香酸と N. アルキル安息香酸)	1.2	1	
シストルーブククター	(対象とするピーク成分名:)			
分離係数	(規格: 以上)			
理論板数	(対象成分:)			

[2] 試験の再現性 (システマの再現性)

標準溶液	定量用標準溶液 / ()	濃度	mg/ml
標準溶液の繰り返し注入回数	n =	相対標準偏差	% 以下
測定結果	①	②	③
相対標準偏差	④	⑤	⑥

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\SAMABE\99010704.D

Sample Name: STD

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\SAMABE\99010705.D

Sample Name: TEST 1

Injection Date : 1/7/99 1:57:43 PM
 Seq. Line : 5
 Sample Name : STD
 Vial : 5
 Acq. Operator : sawabe
 Inj : 1
 Inj Volume : 20 µl

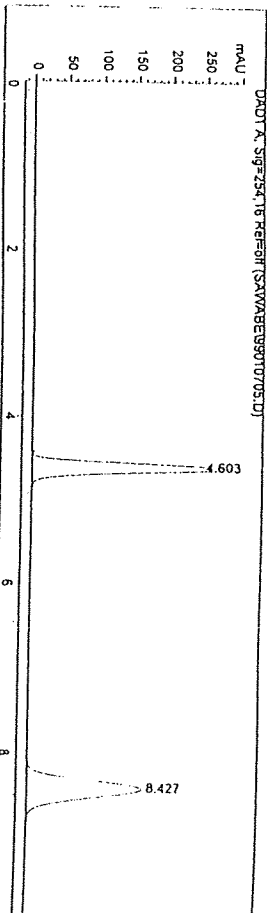
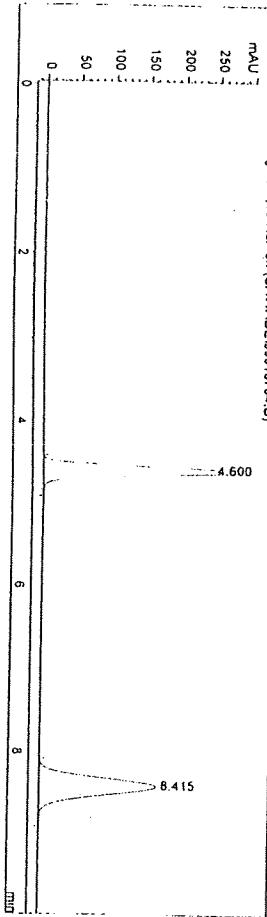
Injection Date : 1/7/99 2:09:21 PM
 Seq. Line : 6
 Sample Name : TEST 1
 Vial : 6
 Acq. Operator : sawabe
 Inj : 1
 Inj Volume : 20 µl

Acq. Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\SAMABE.M\SYUKYO.M
 Last changed : 1/7/99 12:43:34 PM by sawabe
 Analysis Method : C:\HPCHEM\1\DATA\SAMABE\99010700.D\RUN.M
 Last changed : 1/7/99 1:09:39 PM by sawabe
 99207-15

Acq. Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\SAMABE.M\SYUKYO.M
 Last changed : 1/7/99 12:43:34 PM by sawabe
 Analysis Method : C:\HPCHEM\1\DATA\SAMABE\99010700.D\RUN.M
 Last changed : 1/7/99 1:09:39 PM by sawabe
 99207-15

Column Description : L-column ODS
 Product# : 148122
 Serial# :
 Diameter : 4.6 mm
 Particle size : 5.0 µm
 Maximum Pressure : 150 bar
 Maximum Temperature : 0 °C
 Void volume : 150.0 mm
 Maximum pH : 0.0 %
 Comment : DAD1A_SIG=254,16 Ref=off (SAMABE\99010704.D)

Column Description : L-column ODS
 Product# : 148122
 Serial# :
 Diameter : 4.6 mm
 Particle size : 5.0 µm
 Maximum Pressure : 150 bar
 Maximum Temperature : 0 °C
 Void volume : 150.0 mm
 Maximum pH : 0.0 %
 Comment : DAD1A_SIG=254,16 Ref=off (SAMABE\99010705.D)



Area Percent Report with performance

Multiplier : 1.0000
 Dilution : 1.0000

Multiplier : 1.0000
 Dilution : 1.0000

General Limits of Report Items:

Item Description	Low Limit	High Limit
Resolution (halfwidth method)	2.00	

Item Description	Low Limit	High Limit
Resolution (halfwidth method)	2.00	

Signal 1: DAD1 A, Sig=254,16 Ref=off
 Results obtained with enhanced integrator:

Signal 1: DAD1 A, Sig=254,16 Ref=off
 Results obtained with enhanced integrator:

RetTime (min)	K'	Area (mAU*s)	Height (mAU)	Symm.	Width (min)	Plates	Resol	Select
4.600	-	2177.07520	286.39401	0.90	0.1160	8711	-	-
8.415	-	2389.52979	168.29785	0.96	0.2200	8105	13.34	1.83

RetTime (min)	K'	Area (mAU*s)	Height (mAU)	Symm.	Width (min)	Plates	Resol	Select
4.603	-	2173.85278	286.64340	0.90	0.1160	8724	-	-
8.427	-	2358.31274	165.26332	0.96	0.2200	8129	13.37	1.83

*** End of Report ***

*** End of Report ***

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\SAMABE\99010706.D

Sample Name: TEST 2

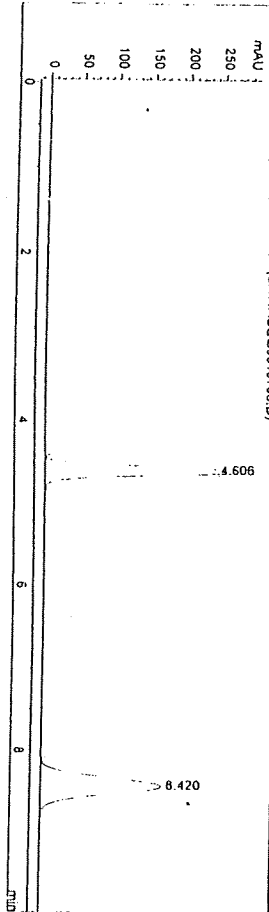
Data File C:\HPCHEM\1\DATA\SAMABE\99010707.D

Sample Name: TEST 3

Injection Date : 1/7/99 2:21:00 PM
 Sample Name : TEST 2
 Acq. Operator : sawabe
 Seq. Line : 7
 Vial : 7
 Inj : 1
 Inj Volume : 20 µl

Acq. Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\SAMABE.M\SYUKYO.M
 Last changed : 1/7/99 12:43:34 PM by sawabe
 Analysis Method : C:\HPCHEM\1\DATA\SAMABE\99010700.D\RUN.M
 Last changed : 1/7/99 1:09:39 PM by sawabe
 98207-15

Column Description : L-column ODS
 Product# : 148122
 Serial# :
 Diameter : 4.6 mm
 Particle size : 5.0 µm
 Maximum Pressure : 150 bar
 Maximum Temperature : 0 °C
 Length : 150.0 mm
 Void Volume : 0.0 %
 Maximum pH : 8



Area Percent Report with performance

Multiplier : 1.0000
 Dilution : 1.0000

General Limits of Report Items:

Item Description	Low Limit	High Limit
Resolution (halfwidth method)	2.00	-

Signal 1: DAD1 A, Sig=254, 16 Ref=off
 Results obtained with enhanced integrator:

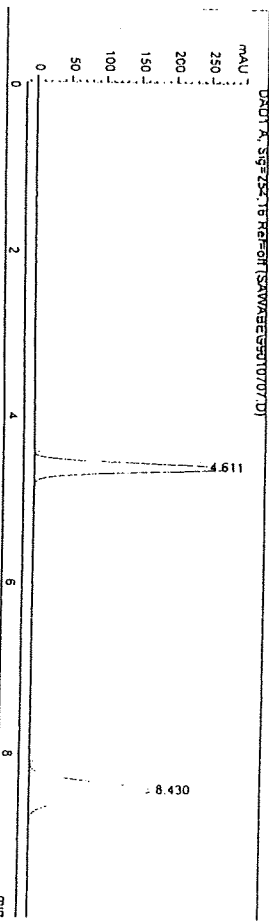
RetTime (min)	K'	Area (mAU*s)	Height (mAU)	Symm.	Width (min)	Plates	Resol	Select
4.606	-	2169.28296	285.73871	0.90	0.1173	8537	-	-
8.420	-	2450.08691	172.57127	0.96	0.2200	8115	13.29	1.83

*** End of Report ***

Injection Date : 1/7/99 2:32:39 PM
 Sample Name : TEST 3
 Acq. Operator : sawabe
 Seq. Line : 8
 Vial : 8
 Inj : 1
 Inj Volume : 20 µl

Acq. Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\SAMABE.M\SYUKYO.M
 Last changed : 1/7/99 12:43:34 PM by sawabe
 Analysis Method : C:\HPCHEM\1\DATA\SAMABE\99010700.D\RUN.M
 Last changed : 1/7/99 1:09:39 PM by sawabe
 98207-15

Column Description : L-column ODS
 Product# : 148122
 Serial# :
 Diameter : 4.6 mm
 Particle size : 5.0 µm
 Maximum Pressure : 150 bar
 Maximum Temperature : 0 °C
 Length : 150.0 mm
 Void Volume : 0.0 %
 Maximum pH : 8



Area Percent Report with performance

Multiplier : 1.0000
 Dilution : 1.0000

General Limits of Report Items:

Item Description	Low Limit	High Limit
Resolution (halfwidth method)	2.00	-

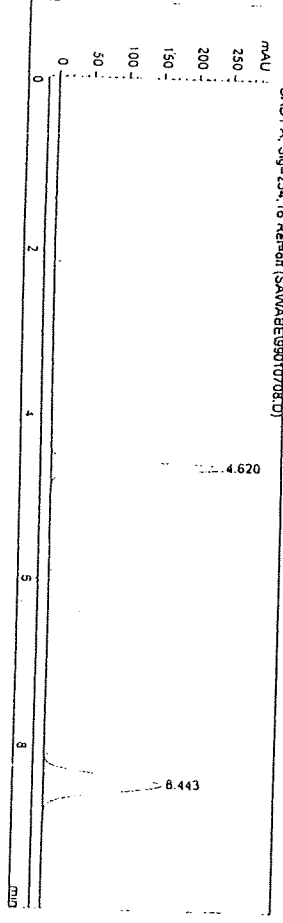
Signal 1: DAD1 A, Sig=254, 16 Ref=off
 Results obtained with enhanced integrator:

RetTime (min)	K'	Area (mAU*s)	Height (mAU)	Symm.	Width (min)	Plates	Resol	Select
4.611	-	2174.49609	28.24350	0.91	0.1160	8755	-	-
8.430	-	2477.83179	17.6027	0.95	0.2178	8301	13.44	1.83

*** End of Report ***

Injection Date : 1/7/99 2:44:19 PM
 Sample Name : STD
 Acq. Operator : sawabe
 Seq. Line : 5
 Vial : 1
 Inj Volume : 20 µL
 Acq. Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\SAWABE.M\STDKYO.M
 Last changed : 1/7/99 1:09:39 PM by sawabe
 98207-15

Column Description : L-column ODS
 Product# : 148122
 Serial# :
 Batch# :
 Diameter : 4.6 mm
 Particle size : 5.0 µm
 Length : 150.0 mm
 Maximum Pressure : 150 bar
 Void volume : 0.0 %
 Maximum Temperature : 0 °C
 Maximum pH : 8



Area Percent Report with Performance

Multiplier : 1.0000
 Dilution : 1.0000

General Limits of Report Items:

Item Description :
 Resolution (halfwidth method) : 2.00
 Low Limit :
 High Limit :

Signal 1: DAD1 A, Sig=254, 16 Ref=off
 Results obtained with enhanced integrator!

RetTime (min)	Area (mAU*s)	Height (mAU)	Symm.	Width (min)	Plates	Resol	Select
4.620	2178.29956	285.70065	0.90	0.1160	8787		
8.443	2392.13916	159.16324	0.95	0.2178	8326	13.46	1.83

*** End of Report ***

地域における医薬品試験等の ネットワーク化に関する研究

研究協力者 島村 保洋
(東京都立衛生研究所)

研究要旨 衛生研究所でのインターネットの利用は今後、より一層増加するものと思われる。研究成果のほか、検査情報や違反事例、苦情に関するもの、厚生省が公表する各種の医薬品等に関する情報を提供することにより、より質の高い検査、研究の体制を築くことが可能となる。WWW サーバとデータベースの連携はユーザそれぞれの環境に依存することなく情報を提供できるばかりでなく、ユーザにとってもより簡単に情報を検索することが可能となる。この試みとして、医薬品等の違反事例のデータをデータベース化しブラウザからその内容を検索するシステムを構築した。

研究協力者

神谷 信行 東京都立衛生研究所環境保健部
保健情報室主任研究員
池田 一夫 東京都立衛生研究所環境保健部
保健情報室主任研究員
伊藤 弘一 東京都立衛生研究所環境保健部
保健情報室専門副参事

A. 研究目的

近年、情報システムの急速な整備が進み、化学物質、食品、飲料水、環境、感染症、食中毒など保健衛生に関するさまざまな情報の集積が、ネットワークを利用して行われようとしている。地域保健サービスの充実をはかるためには、関係する試験研究機関や行政機関がこれらの保健情報を共有することが必要である。また、国内外の情報を迅速に入手することにより、保健衛生における「事故」や「事例」の原因究明の迅速化にもつながるものと思われる。

インターネットはここ数年地球規模で急速に普及した情報ネットワークであり、当初は大学や国公立の試験研究機関を中心に拡大した。最近では行政機関や民間企業から個人までその利用者は急激に増加し、情報を提供する WWW (World Wide Web) サーバの数も増える一方である。

当所においても平成7年、WWW サーバを設置して情報提供を開始し、現在では月間100,000件におよぶアクセス数が記録されている。

蓄積された情報のなかにはデータベース化されたものもあり、このような情報を提供するために WWW サーバとデータベースシステムの連携が必要となる。

ここでデータベースに集積されている情報の検索に WWW ブラウザを利用することは、インターネットに接続できるユーザが使用しているクライアント (ブラウザを使用している端末ユーザ) の機種や OS (Operating System) などのコンピュータシステムに依存することなく情報を入手することが可能となり、ユーザにとってより利用のしやすいシステムとすることができる。そこで医薬品等の違反事例のデータをデータベース化し、その情報を WWW ブラウザ上で検索条件を入力することにより情報を表示するシステムを構築した。

B. 研究方法

1. システムの概要

システムの概要を図1に示した。インターネットの急速な普及は WWW サービスの提供があげられる。クライアントはブラウザソフトを使用して HTTP (Hypertext Transfer Protocol) と呼ばれるプロトコルで、WWW サーバに接続することにより容易に各種情報を入手することができる。HTML (Hypertext Markup Language) ドキュメントと呼ばれるテキストを用い、画像、動画、音声を含むデータを同時に参照できることが大きな特徴である。

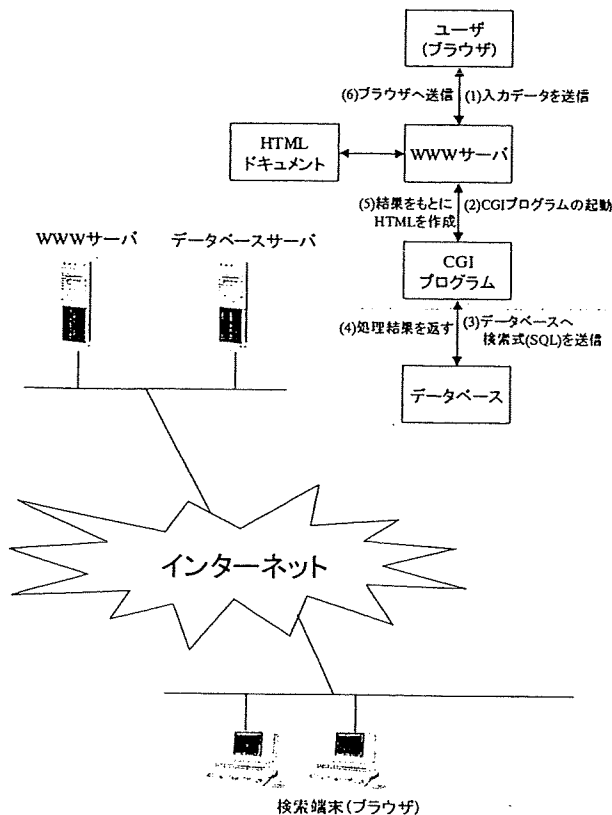


図 1. システムの概要

これらの情報はコンテンツと呼ばれ静的コンテンツと動的コンテンツに大別される。静的コンテンツは、作成したときの内容がそのまま変わらない情報であり、当所の WWW サーバで提供している情報もこの静的コンテンツである。動的コンテンツはユーザの要求によって内容を随時作成、変更するタイプのコンテンツで、ユーザの求める情報をよりの確に提供することができる。WWW とデータベースの連携はこの動的コンテンツの一例である。ユーザはクライアントのブラウザで必要なキーワードを入力するか、WWW サーバからの問い合わせに対し回答を入力する。WWW サーバはその情報をもとにデータベースからデータを取得し、CGI(Common Gateway Interface)プログラムを介して動的に HTML を作成しユーザのブラウザに返す。このようにしてユーザは必要な情報を簡単に得ることができる。

2. システムの構成

機器構成は情報提供を行う WWW サーバに Prio ris MX(DEC)と Revolution Q-SMP(ALR)を、データベースサーバに Express5 800(日本電気)を使用した。

OS は WindowsNT Server4.0、WWW サーバソフト

は IIS(Internet Information Server、Microsoft)4.0と 3.0、データベースは Sybase を使用した。また CGI プログラムの作成には Perl for Win32(Free)、Tango(内田洋行)を使用した。

3. システムの機能 ユーザは、ブラウザで参照したい文書を URL(Uniform Resource Locator)で指定し、その送信をサーバに要求する。このときブラウザからの検索条件などの入力データがあれば同時にサーバに送られる。WWW サーバでは、要求が静的コンテンツの場合そのファイルを読み込みブラウザに送信して処理は終了する。ブラウザから指定された URL が CGI プログラムを参照している場合、すなわちデータベースの情報を検索するような場合は、指定された CGI プログラムが起動される。ブラウザからの入力内容は CGI プログラムへ引き渡され、CGI プログラムはデータベースを起動する。データベースは検索などの処理を行い、結果を CGI プログラムへ返送する。CGI プログラムはその結果を HTML ドキュメントに構築して WWW サーバに送り返し、WWW サーバが最終的に形を整えブラウザに送信する。このようにしてユーザは利用しているコンピュータ環境の如何に関わらず必要とする情報をブラウザで表示することが可能となる。

ユーザが医薬品等の違反事例を検索する場合、既に得ている情報から、医薬品等の分類、医薬品名、キーワードのどの項目で検索するかを選択する。項目を指定する事により、その結果が表示される(図 2)。

C. 研究結果

微生物、医薬品、食品、環境化学物質などに関する検査あるいは研究情報は衛生研究所が長年にわたって培ってきたものであり、現在それぞれの分野毎にデータベース化が進んでいる。それらのデータベースは衛生研究所からの情報の発信源としてますます重要になる。これらの情報量は増加する一方であり、静的なコンテンツとして提供する場合、ユーザが情報を取得する際の労力が相当のものになると推察できる。CGI プログラムを使用して動的コンテンツを作成する、データベース検索システムを提供することにより、ユーザがより容易にデータを入手することができる。同時に写真などの画像情報もデータベース化して取り扱

うことも可能となる。また、ブラウザさえあれば、ユーザの使用しているクライアントのコンピュータ環境に関わらず1つのプログラムでデータベースの検索が可能になることから、衛生研究所の情報提供の機能をより高めることになる。

しかし、CGI プログラムはサーバで動作することからユーザからのアクセス数が増加するとサーバへの負荷がかかりレスポンスが悪くなる。コンピュータとそのソフトウェアの今日的進歩を考えれば、この問題を解決することは技術的にそれほど難しいことではないであろうが、改善には今しばらく時間がかかると思われる。

また、データベースは個別に構築されることが多く、横断的、相補的なシステムになっているケースは極めて希である。今後はそれぞれのデータベースをリンクさせ、一事象を多面的に捉える情報システムを構築し、ネットワークシステムに対応できる総合的な情報システムが必要となる。

E. 結 論

衛生研究所でのインターネットの利用は今後、一層増加するものと思われる。

各衛生研究所が蓄えている研究テーマや研究成果のほか、各種検査情報や医薬品等の違反事例、苦情例など、多くの情報を互いに提供することにより、より質の高い検査、研究の体制を築くことが可能となる。

各衛生研究所が連携し一事象を多面的、かつ総合的な視点で捉えることができれば、これまでとは違った新しい局面が展開し、行政をこれまで以上に支援する情報提供が可能となろう。

また、地域住民に向けて、より迅速に、効率的な情報提供が可能となる。

参考文献

- 1) 神谷信行、池田一夫、上村尚、佐々木美枝子: 衛生研究所からの情報提供、東京衛研年報, 47, 36 9-374, 1996.



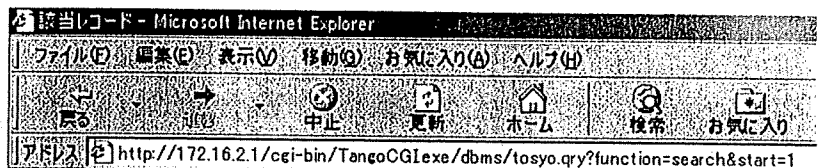
医薬品等の違反事例

分類

キーワード

50音

衛生研究所ホームページ



医薬品等の違反事例

条件にあったレコードは***件あります。

ID	事例	担当者	文献	年
7847				
8001				
7916				

[検索のページへ](#)

図2. 都衛研のホームページ例
