

3. 溶存酸素測定法

各脱気脱気方法で脱気した水 900mL を各ベッセルに分取し、37°C、パドル法、50rpm で溶出試験器を稼働させて、ORION 社製センサーリンク PCM800 を用いて、1 時間の連続した溶存酸素量の変化を測定した。測定は、測定日を変えて 2 回測定した。

4. 溶出試験法

① USP 溶出試験器校正用プレドニゾン錠 10mg の溶出試験

規格値：30 分、23-42%

検体：USP 溶出試験器校正用プレドニゾン錠 10mg (Lot. M)

試験方法

装置：パドル法（日本薬局方一般試験法の溶出試験法 第 2 法）

回転数：50 回転/分

試験液：水 500mL

試験液採取時間：30 分

サンプル数：12 回（1 試験につき 6 ベッセル同時測定×2 回）

分析法：吸光光度法（測定波長：242nm）

サンプリング/測定方法：半自動（サンプリングは自動、吸光度測定は手動）

分析機器：溶出試験器：富山産業（株）NTR-3000（自動）、NTR-5S3（手動）

ベッセル数：各 3 連（NTR-5S3 ベッセル No. 1~3, NTR-3000 ベッセル No. 4~6）

ベッセル材質：ガラス

オートサンプラー：AUTO SAMPLER-W（試験中はオートサンプラーのサンプリングパイプは、試験液の中に浸漬したままとなっている。）

分光光度計：日立 U-3200

使用ろ過フィルター：VanKel Full Flow Filters 70 μ m

② USP 溶出試験器校正用サリチル酸錠 300mg の溶出試験

規格値：30 分、17-26%

検体：USP 溶出試験器校正用サリチル酸錠 300mg (Lot. 0)

試験方法

装置：パドル法（日本薬局方一般試験法の溶出試験法 第 2 法）

回転数：100 回転/分

試験液：0.05M リン酸緩衝液（pH 7.40 \pm 0.05, 室温）900mL

試験液の調製：

① 0.2M monobasic potassium phosphate (KH_2PO_4) 溶液の調製： KH_2PO_4 27.22g に水を加えて 1000mL とする。

② 0.2M sodium hydroxide (NaOH) 溶液の調製：NaOH 8.00g に水を加えて 1000mL とする。

③ 0.2M hydrochloric acid (HCl) 溶液の調製：塩酸 17 mL を取り水を加えて 1000 mL とする。

④ 0.2M monobasic potassium phosphate 溶液 50 mL を 200mL のフラスコへ入れ、0.2M sodium hydroxide 溶液を加えて pH 7.40 に調製する。0.2M sodium hydroxide 溶液の添加量の目安は 39.1 mL である。②又は③の溶液で pH を調整した後に、水で全量を 200 mL とする。

試験液採取時間：30 分

サンプル数：12 回（1 試験につき 6 ベッセル同時測定×2 回）

分析法：吸光光度法（測定波長：296nm）

サンプリング/測定方法：半自動（サン

プリングは自動，吸光度測定は手動)

分析機器：溶出試験器：富山産業（株）

NTR-3000（自動），NTR-5S3（手動）

ベッセル数：各 3 連（NTR-5S3 ベッセル

No. 1~3，NTR-3000 ベッセル No. 4~6）

ベッセル材質：ガラス

オートサンプラー：AUTO SAMPLER-W（試

験中はオートサンプラーのサンプリ

ングパイプは，試験液の中に浸漬し

たままとなっている。）

分光光度計：日立 U-3200

使用ろ過フィルター：VanKel Full

Flow Filters 70 μ m

③アラセプリル錠 50mg の溶出試験

検体：セタプリル錠 50mg（大日本一持

田）Lot.91102 使用期限：2003.7

試験方法

装置：パドル法（日本薬局方一般試験法
の溶出試験法 第 2 法）

回転数：50 回転/分

試験液：水 900ml

試験液採取時間：30 分

サンプル数：12 回（1 試験につき 6 ベッ
セル同時測定×2 回）

分析法：吸光光度法（測定波長：230nm・
300nm の 2 波長測定）

サンプリング/測定方法：半自動（サン
プリングは自動，吸光度測定は手
動）

分析機器：溶出試験器：富山産業（株）
NTR-3000（自動），NTR-5S3（手動）

ベッセル数：各 3 連（NTR-5S3 ベッセル
No. 1~3，NTR-3000 ベッセル No. 4~
6）

ベッセル材質：ガラス

オートサンプラー：AUTO SAMPLER-W（試
験中はオートサンプラーのサンプリ
ングパイプは，試験液の中に浸漬し
たままとなっている。）

分光光度計：日立 U-3200

使用ろ過フィルター：VanKel Full
Flow Filters 70 μ m

C. 研究結果

1. 試験液の溶存酸素測定結果

1 時間の測定時間中に最も安定した溶存
酸素濃度を示したのは NIHS 方式であった。
無脱気と超音波で 2 時間処理した試験液は，
同じ溶存酸素濃度及び濃度変化を示した。
37℃で 2 時間加温した試験液は，NIHS 方
式に近い値を示し，安定していた。最も溶
存酸素が少なかったのは 5 分間沸騰後
37℃で維持した試験液であった。USP 及び
5 分間沸騰後 37℃で維持した試験液は，
徐々に溶存酸素量が増加した。試験回数が
多くないので明確ではないが，USP 及び 5
分間沸騰後 37℃で維持した試験液は，同
様の挙動を示す傾向が見られた。（Fig. 1）

2. 各製剤の溶出試験測定結果

プレドニゾロン錠は 5 分間沸騰後 37℃
で維持した試験液を用いたとき最も低い値
となった。次に USP 法が低かった。最も
高い値を示したのは，無脱気であった。次
に高い値を示したのは超音波で 2 時間脱気
した試験液であった。このことから，溶存
酸素量が低い場合に溶出試験結果が低くな
ると考えられた。また，ベッセル番号 1~
3 と 4~6 の溶出試験結果に差が出た。こ
れは，要因については不明だが，溶出試験
器の機種間差が疑われ，この為に標準偏差
の値が大きくなった。（Table1）

今回の試験中に試験液に使用する水質が溶出試験に影響していることが疑われたため、イオン交換樹脂を通した水を再蒸留した水について、更に超純水化フィルターを通した水を試験液として溶出試験を行った結果、イオン交換樹脂を通した水を再蒸留した水を用いた場合よりも高い試験結果となった。(Table2)

サリチル酸錠では、ほぼ同様の溶出試験結果を得たが、無脱気、37℃で24時間加温した値が高くなった。標準偏差のデータから、試験液によって、溶出試験器の機種間差が現れやすくなることが疑われた。

(Table3)

アラセプリル錠では、無脱気、37℃で24時間加温した溶出試験結果の標準偏差が最も小さくなった。また、試験液の違いによって溶出試験結果が大きく異なることはなかった。(Table4)

D. 考察

脱気条件で、最も安定した溶存酸素量を示したのは、NIHSと37℃で24時間加温した条件だったが、37℃で24時間加温した条件では1回目と2回目に差があり、NIHSが最も安定していると考えられた。USP及び5分間沸騰後、37℃に維持した試験液では、直後の溶存酸素が少なく、時間の経過と共に溶存酸素量が増加し、そのパターンが酷似していた。超音波を用いて2時間脱気した試験液と無脱気の試験液はほとんど差がなかった。

USP 溶出試験器校正用プレドニゾン錠10mgの溶出試験データは、5分間沸騰後、37℃に維持した試験液を用いた溶出試験のみ、30分、43-42%の規格を満たした。ま

た、ベッセル番号1~3とベッセル番号4~6の溶出試験データに差があり偏差が大きくなった。これは、使用した溶出試験器の違いによるものと考えられた。

さらに、水質の違いによる溶出試験データを比較検討するため、USP 溶出試験器校正用プレドニゾン錠10mgを用いて、イオン交換水を再蒸留した水とこれをさらに超純水化するフィルター(Yamato MILLIPORE WQ500 Auto Pure)を通した水で比較した結果、無脱気及び超音波を用いて2時間脱気した試験液において、超純水化した水を試験液とした方が高値を示し、水質の純度が溶出試験データに影響する可能性があることが示唆された。

USP 溶出試験器校正用サリチル酸錠300mgでは、USP 溶出試験器校正用プレドニゾン錠10mgよりも偏差が少なくなっているが、ベッセル番号1~3よりもベッセル番号4~6の方が若干高目である。溶出試験データは、USP及び5分間沸騰後、37℃に維持した試験液がほぼ同じ値を示した。

アラセプリル錠50mgは、全ての条件で30分、23-42%の規格を満たした。無脱気と37℃で24時間加温した条件で偏差が小さくなった。溶出試験データが最も小さくなったのは、無脱気と5分間沸騰後、37℃に維持した試験液であった。最も大きくなったのは、NIHS及び37℃で24時間加温した条件だった。アラセプリル錠50mgにおいては、脱気方法の違いによって明らかな差がなかった。

3 製剤の溶出試験において、ベッセル番号1~3よりもベッセル番号4~6の方が高目のデータとなり、原因は不明だが溶出試験器の機種差と考えられた。

E. 結論

USP 溶出試験器校正用プレドニゾン錠 10mg では、脱気方法の違いから起こる溶存酸素量の変化によって、溶出試験データに影響を与えたと考えられた。

水の純度が溶出試験結果に影響する可能性があることが示唆された。

USP 溶出試験器校正用サリチル酸錠 300mg では、脱気方法の違いによって、明確に溶出試験データに影響を与えている結果は得られなかった。

アラセプリル錠 50mg では、脱気方法の違いにより明確に示せる結果は得られなかった。

3 製剤の溶出試験において、ベッセル番号 1~3 よりもベッセル番号 4~6 の方が高目のデータとなった。このうち、その差が明確に出たのは USP 溶出試験器校正用プレドニゾン錠 10mg で、分析に使用する溶出試験器の何らかの条件が溶出試験に影響を与えたと考えられた。

F. 研究発表

なし

G. 知的所有権の取得

なし

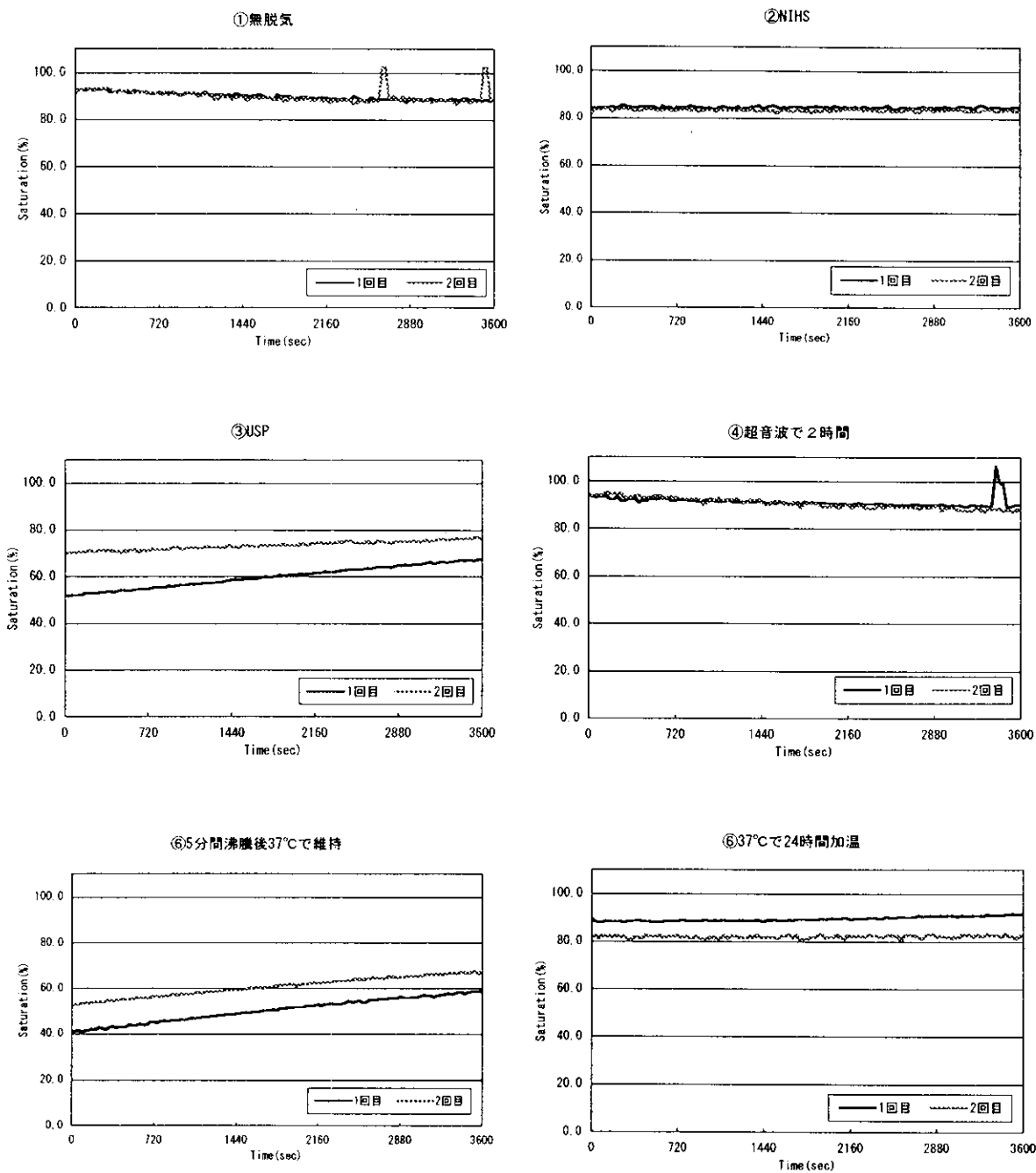


Fig.1 Saturation of Dissolved Oxygen in Test Solution

Table1 Dissolution Rate of Prednisone Tablets

	無脱気1	無脱気2	NISH1	NISH2	USP1	USP2	超音波 2時間 脱気1	超音波 2時間 脱気2	37℃で 24時間 加温1	37℃で 24時間 加温2	5分間沸 騰後、 37℃ 維持1	5分間沸 騰後、 37℃ 維持2
1	46.6	51.1	39.7	29.5	34.6	31.1	34.4	33.6	37.3	31.5	29.6	29.4
2	62.2	48.9	55.7	37.2	39.8	37.9	49.9	42.2	32.3	44.4	31.6	36.7
3	45.1	44.0	33.4	31.6	43.4	44.3	40.0	37.5	32.8	36.1	30.7	39.8
4	58.3	56.2	55.9	61.2	51.5	50.8	64.9	53.9	51.4	61.1	51.1	33.8
5	68.6	72.5	60.2	56.4	48.6	49.6	58.6	55.5	52.5	52.2	40.3	45.5
6	66.2	65.8	62.6	42.8	52.7	49.2	63.5	66.4	49.4	48.4	51.6	41.3
mean	57.8	56.4	51.3	43.1	45.1	43.8	51.9	48.2	42.6	45.6	39.2	37.8
S.D.	9.93	10.83	11.85	13.08	7.09	7.84	12.66	12.50	9.49	10.78	10.17	5.71

Table2 Dissolution Rate of Prednisone Tablets

	無脱気	NISH	USP	超音波 2時間 脱気	5分間沸 騰後、 37℃ 維持
1	68.4	32.7	35.8	72.8	31.8
2	65.3	43.9	39.9	68.3	35.0
3	65.1	38.2	41.4	71.8	33.4
4	78.8	67.0	48.2	81.9	49.6
5	81.7	73.3	47.3	72.6	50.6
6	76.9	75.4	55.6	83.7	43.5
mean	72.7	55.1	44.7	75.2	40.7
S.D.	7.33	18.97	7.09	6.16	8.38

Table3 Dissolution Rate of Salicylic Acid Tablets

	無脱気1	無脱気2	NISH1	NISH2	USP1	USP2	超音波 2時間 脱気1	超音波 2時間 脱気2	37℃で 24時間 加温1	37℃で 24時間 加温2	5分間沸 騰後、 37℃ 維持1	5分間沸 騰後、 37℃ 維持2
1	25.6	24.9	21.4	23.7	22.1	21.5	25.3	24.3	27.5	26.8	22.1	23.7
2	25.6	23.4	22.5	23.3	22.6	22.5	25.5	28.5	23.4	25.9	23.5	22.2
3	29.2	25.0	27.1	22.5	25.7	21.2	21.9	26.2	30.0	26.5	24.5	23.4
4	28.3	30.2	26.0	26.6	25.4	26.6	28.7	26.4	25.3	31.0	26.1	24.8
5	32.9	30.8	29.4	29.1	25.2	24.3	27.4	27.0	31.1	31.3	25.3	25.9
6	33.0	30.9	30.0	31.3	26.1	28.2	30.1	27.2	33.5	29.8	26.5	27.1
mean	29.1	27.5	26.1	26.1	24.5	24.0	26.5	26.6	28.5	28.5	24.7	24.5
S.D.	3.33	3.47	3.53	3.54	1.72	2.85	2.89	1.40	3.79	2.41	1.65	1.78

Table4 Dissolution Rate of Alacepril Tablets

	無脱気1	無脱気2	NISH1	NISH2	USP1	USP2	超音波 で2時間 脱気1	超音波 で2時間 脱気2	37℃で 24時間 加温1	37℃で 24時間 加温2	5分間沸 騰後、 37℃ 維持1	5分間沸 騰後、 37℃ 維持2
1	40.7	42.2	42.5	43.4	39.9	39.0	40.3	38.8	41.7	45.1	36.9	42.3
2	40.8	42.1	39.9	46.5	45.1	42.2	40.5	46.3	43.5	45.7	38.6	39.0
3	41.6	43.3	45.1	46.1	38.2	42.3	45.0	40.1	44.7	46.5	37.2	44.4
4	43.5	44.2	45.1	45.8	45.0	46.3	44.9	45.3	46.0	46.0	42.0	45.2
5	44.0	42.7	45.8	47.2	45.3	46.5	46.2	47.2	45.8	46.1	45.9	46.3
6	45.0	42.5	46.6	46.4	45.8	46.8	47.8	46.0	47.2	46.5	46.0	45.8
mean	42.6	42.8	44.1	45.9	43.2	43.9	44.1	44.0	44.8	46.0	41.1	43.8
S.D.	1.81	0.80	2.52	1.32	3.26	3.19	3.04	3.55	1.98	0.53	4.15	2.74

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合事業）

分担研究報告書

溶出試験の変動要因の解明及びその制御に関する研究 「医薬品成分のメンブランフィルターへの吸着に関する検討」 分担研究者 梶村 計志 大阪府立公衆衛生研究所

（研究要旨）

溶出試験に使用されるメンブランフィルター（MF）への医薬品成分の吸着について検討した。調査を行った 50 成分のうち 27 成分が、今回検討した 7 種類の MF のいずれかに吸着することが確認された。MF の材質では、ポリビニリデンジフロライドおよび再生セルロース製の膜に多くの医薬品成分が吸着した。ろ過時において最初に捨てる液量と吸着の関係について検討したところ、最初に捨てる液量の増加に伴い、吸着が軽減されることが確認された。また、MF のろ過面積と吸着の関係についても調査し、ろ過面積が大きい MF ほど各医薬品成分が吸着しやすいことを明らかにした。さらに、膜の材質、孔径、ろ過面積等が同じものとして市販されており、製造メーカーだけが異なる MF への医薬品成分の吸着の相違についても調査し、同じものとして販売されている MF でも製造メーカーの違いにより吸着の程度が顕著に異なることを見出した。

A. 研究目的

平成 10 年度から溶出試験による医療用後発医薬品の品質再評価が始まり、溶出規格が新たに設定される医薬品製剤の数が大幅に増加している。しかし、溶出試験結果が機関によって大きく異なる場合が認められ、その要因は必ずしも明らかではない。

溶出試験では通常、採取した溶出液を適当な方法でろ過した後、希釈等の操作を行い試料溶液を調製するが、大部分の医薬品ではろ過を行う際、メンブランフィルター（MF）を使用することが規定されている。溶出試験におけるろ過操作に関して、日本薬局方（局方）には、「ろ過には試験溶液中の医薬品が吸着せず、医薬品各条に規定する定量に影響を与えないフィルターを用いる」と明記されている。これは、使用する MF に当該医薬品が吸着をおこす場合があり、結果として

低めの測定値がもたらされる可能性があることを示唆している。しかし、医薬品各条では、「孔径 $\text{O} \mu\text{m}$ 以下の MF でろ過する。」としか記載されておらず、MF の材質、商品名等の情報は明らかにされてない。第三者が試験を行う場合、当該医薬品の吸着がない MF を選ぶには実際に試験を行う必要がある。

平成 11 年度から、厚生省監視指導課（現厚生労働省監視指導麻薬対策課）により、試験検査におけるデータの信頼性を確保するため、地方衛生研究所を対象とする溶出試験の技能試験が実施されており、平成 12 年度の技能試験において明らかに MF への吸着が原因と考えられる溶出率の異常値が見いだされた。現在、多数のメーカーが様々な材質、孔径の MF を販売しており、実際に各地方衛生研究所が使用している MF の素材で見て

も、ポリエーテルスルホン、セルロースアセテートなど多岐にわたっている。しかし、医薬品成分の MF への吸着について検討した例は、輸液製剤に配合されている特定の成分を対象とした報告、青山らの微量医薬品のフィルター吸着に対する警告などが散見されるのみで、MF に吸着する医薬品成分はどのくらいの割合で存在するのか、吸着を取り除く方法はあるのか等について系統だって調査した例は見あたらない。本研究では、溶出試験で使用される可能性のある一連の MF への、局方収載医薬品（21 種類）及び日本薬局方外医薬品規格（局外規）収載医薬品（29 種類）の吸着の有無及びその制御方法について検討した。

B. 研究方法

1. 試料

局方収載医薬品（21 種類）

アジマリン、イソニアジド、インドメタシン、エタクリン酸、塩酸アミトリプチリン、塩酸イミプラミン、塩酸クロルプロマジン、塩酸ヒドララジン、塩酸プロカインアミド、クロルプロパミド、ジクロフェナミド、スルフィンピラゾン、トルブタミド、バクロフェン、ファモチジン、プラゼパム、プレドニゾン、プロピルチオウラシル、プロベネシド、ペルフェナジン及びメチルドパを試料として用いた。

局外規収載医薬品（29 種類）

アテノロール、塩酸ミノサイクリン、シメチジン、ピンボセチン、フルオロウラシル、アロプリノール、塩酸ジルチアゼム、ジクロフェナクナトリウム、塩酸

チクロピジン、ジピリダモール、テオフィリン、ニセゴリン、塩酸カルテオロール、塩酸トドララジン、塩酸ラベタロール、セファクロル、塩酸プロプラノロール、塩酸ピレンゼピン、塩酸ロメフロキサシン、シノキサシン、メルカプトプリン、エノキサシン、塩酸ニカルジピン、ミゾリピン、塩酸プロパフェノン、酢酸フレカイニド、ノルフロキサシン、塩酸チアプリド及びアセトアミノフェンを試料として用いた。

なお、試料はすべて SIGMA 社製の試薬を使用した。

2. MF ユニット

Table1 に示す 13 種類を使用した。

3. 試料原液の調製

局方または局外規で規定されている各医薬品の溶出試験法における標準溶液を試料原液とした。

4. 試験方法

試料原液 20mL を MF ユニットを先端にセットしたディスプレイブル注射筒（ポリプロピレン製、25mL 容量、TERUMO 社製）に取り、ろ過を行った。通常は、最初のろ液 10mL を除いた次のろ液 5mL を試料溶液とした。試料原液及び試料溶液中の医薬品含量は、局方または局外規に規定されている各医薬品の定量試験に従って測定した。なお、試料溶液中の医薬品含量は、試料原液中の含量を 100%としたときの回収率(%)で示し、その差を吸着の指標とした。

また、ディスプレイブル注射筒は、各医薬品成分の吸着が認められないことを確認した後、試験に供した。

C. 研究結果

1. MF の材質と吸着の関係（局方収載医薬品）

局方収載医薬品（21 成分）の MF への吸着について検討した（Table2）。検討に使用した MF ユニットの、孔径 0.45 μm 、ハウジングの直径 25mm で膜の材質が異なる 7 種類である（Table1、番号：1～7）。

調査を行った 21 成分のうち 11 成分がいずれかの MF に対し回収率が 98%以下になるような吸着をおこした。MF の種類により回収率が 80%以下になる成分も存在した（塩酸ヒドララジン、ペルフェナジン）。膜の材質ではポリビニリデンジフロライド(PVDF)製の MF（番号 4）に多くの医薬品成分が吸着した。

2. MF の材質と吸着の関係（局外規収載医薬品）

同様に、局外規収載医薬品（29 成分）の MF（Table1、番号：1～7）への吸着について検討した（Table3）。

調査を行った 29 成分のうち 16 成分がいずれかの MF に対し回収率が 98%以下になるような吸着をおこすことが確認された。塩酸ジルチアゼム、塩酸チクロピジン、ニセゴリン、塩酸カルテオロール、塩酸プロプラノロール及び塩酸チアプリドなどの成分では MF の種類により、回収率が 80%以下になった。膜の材質では PVDF 及び再生セルロース(RC)製の MF（番号 4,6）に多くの医薬品成分が吸着した。

3. ろ過時における最初に捨てる液量と吸着の関係

ろ過時における最初に捨てる液量と吸着の関係について検討した（Fig.1）。前

述における調査で吸着が認められた医薬品成分（10 種類）及び MF ユニット(番号 4,6)を対象とし、最初に捨てる液量を 0mL から 20mL まで 5mL ずつ段階的に増加させたときの次のろ液 5mL について検討を行った。

各医薬品成分とも最初に捨てる液量を増加させると MF への吸着は軽減した。しかし、最初に捨てる液量を最大 20mL まで増加させた場合でも、すべての医薬品成分の回収率は 100%以下であり、試験溶液採取時の吸着を完全に取り除くことはできなかった。

4. MF のろ過面積と吸着の関係

MF のろ過面積と吸着の関係について検討した（Fig.2）。前述における調査で吸着が確認された 10 種類の医薬品成分を対象とし、同じく吸着が認められた MF ユニット(番号 4,6)及びそれらと同一メーカーが製造した製品で膜の材質、孔径が同じでハウジングの直径だけが異なるもの（番号 8,10）について調査した。

いずれの医薬品成分もハウジングの直径が大きい、すなわち、ろ過面積が大きい MF の方に吸着される割合が高く、中でもニセゴリンは 20%以上の回収率の差が生じた。

5. MF の孔径と吸着の関係

MF の孔径と吸着の関係について調査した（Fig.3）。前述における調査で吸着が確認された 10 種類の医薬品成分を対象とし、同じく吸着が認められた MF(番号 4,6)及びそれらと同一メーカーが製造した製品で MF の材質、ハウジングの直径が同じで孔径だけが異なるもの（番号 9,11）について検討した。

RC を材質とする MF ユニットでは、孔径の違いによる吸着の差はほとんど認められなかった。一方、PVDF を材質とする MF ユニットでは、ペルフェナジンを除いて、孔径が小さい MF の方が若干、回収率が高かった。

6. 材質等が同一で製造メーカーだけが異なる MF に対する吸着の相違

膜の材質等が同一で製造メーカーだけが異なる MF に対する吸着の相違について検討した (Table.4)。なお調査は、9 種類の医薬品成分を対象とし、PVDF を材質とし、孔径及びハウジングの直径が同じで製造メーカーだけが異なる MF (番号 4,12,13) について検討した。

MF の違いにより各医薬品成分の回収率は顕著に異なっていた。すなわち、ニセゴリンは A 社製の MF ユニット (番号 4) に対しては回収率が 65.37% になるような著しい吸着を示した。しかし、B 社製 (番号 12) 及び C 社製 (番号 13) の MF には若干の吸着が認められただけであった。一方、塩酸ヒドララジンは、A 社製及び C 社製の MF ユニットに対してほとんど吸着が認められなかったが、B 社製の MF には著しい吸着を示した。

D. 考察

局方収載医薬品 (21 成分) および局外規収載医薬品 (29 成分) について、溶出試験で使用される可能性が高いと考えられる孔径 $0.45\ \mu\text{m}$ 、ハウジングの直径が 25mm で膜の材質が異なる親水性 MF ユニット (7 種類) への吸着について検討した。その結果、50% 以上の医薬品成分が調査したいずれかの MF に対し吸着を

おこすことが確認された。そこで、医薬品特性との関連を調べるため、医薬品の水/オクタノール分配係数 ($\log P$) をオンラインデータベースである

The physical Properties Database (<http://esc.syrres.com/interknow/PhysProp.htm>) により検索し、 $\log P$ 値の得られた医薬品について吸着との相関を見た (Fig.4)。医薬品吸着例の多かった、PVDF、RC 膜では、医薬品の $\log P$ が大きくなり疎水性が高くなるに連れて、膜への吸着が多くなる傾向が見られた。特に PVDF 膜の方が相関が高く、RC 膜では例外的に $\log P$ の小さなものでも吸着の大きな物も散見された。その他の膜では、全体として分配係数に若干依存する傾向が見られた。

MF への医薬品吸着の影響を軽減させる方法を見い出すため、ろ過を行う際、最初に捨てる液量、ろ過面積等と吸着の関係について調査した。その結果、最初に捨てる液量を増加させれば有る程度吸着を軽減できること、MF のろ過面積が吸着に顕著な影響を及ぼす医薬品成分が存在することなどを確認した。

現在、多数のメーカーが様々な材質、孔径の MF ユニットを販売しているが、MF を購入する際ユーザーが入手できる情報は限られている。本研究では MF の材質、孔径、ハウジングの直径が同じものとして販売されており、製造メーカーだけが異なる 3 種類の MF ユニットへの医薬品成分の吸着の相違について調査した。その結果、同じタイプの MF として販売されているものでも吸着の程度が顕著に異なることを明らかにした。この原因の詳細

細は不明であるが、ユーザーが購入時に得られる情報以外の要因である可能性が高く、膜の立体構造の微妙な相違などが原因なのかも知れない。

本稿における調査から多くの医薬品成分が MF に吸着をおこす可能性があることが明らかとなった。当該医薬品の吸着が認められない MF を選択するためには、常に幾つかの種類を手元に用意し、試験毎に慎重な予備検討を行うことが不可欠であることがより明らかとなった。

E. 結論

多くの医薬品成分が溶出試験に使用される MF に吸着をおこすことが明らかとなった。吸着を制御する方法について検討を行ったところ、ろ過時において最初に捨てる液量や MF のろ過面積が吸着に影響を及ぼすことが明らかとなった。また、同じ製品として販売されている MF でも製造メーカーの違いにより吸着の程度が顕著に異なることも見出した。

F. 研究発表

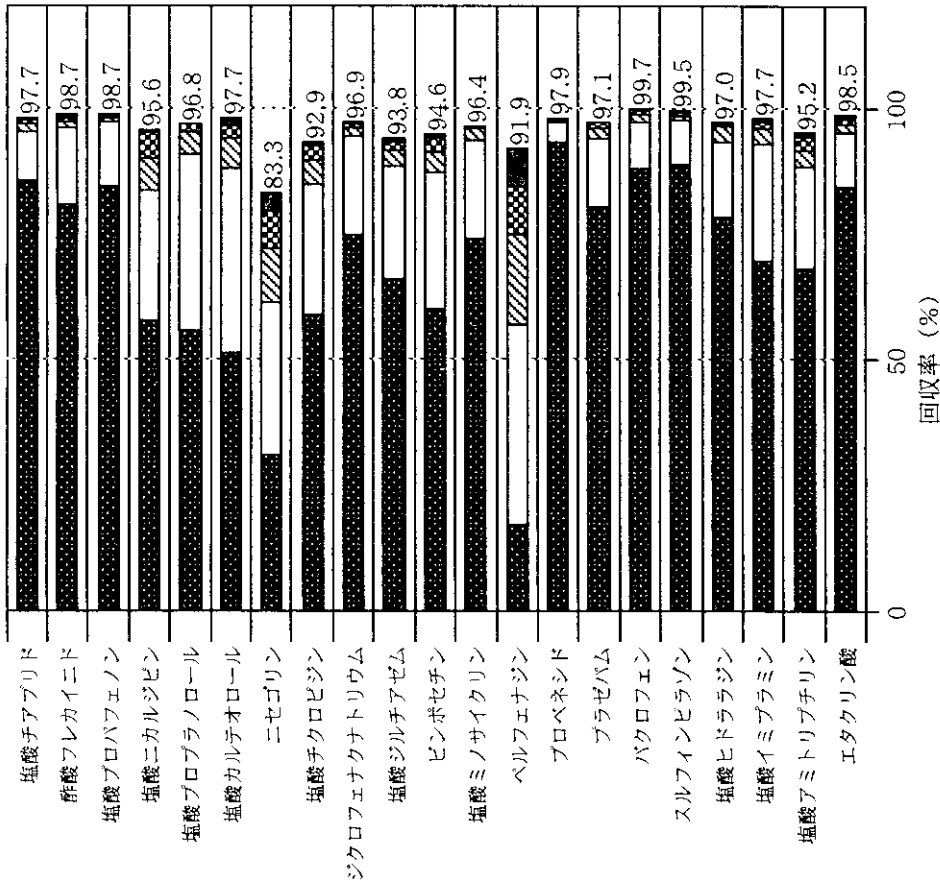
1. 論文発表

梶村 計志、田頭洋子、四方田千佳子、岩上正蔵、医薬品成分のメンブランフィルターへの吸着に関する研究、医薬品研究（投稿中）。

2. 学会発表

梶村 計志、田頭洋子、四方田千佳子、岩上正蔵、医薬品成分のメンブランフィルターへの吸着に関する研究、第 39 回全国衛生化学技術協議会年会（2001、山形）（発表予定）。

PVDF



RC

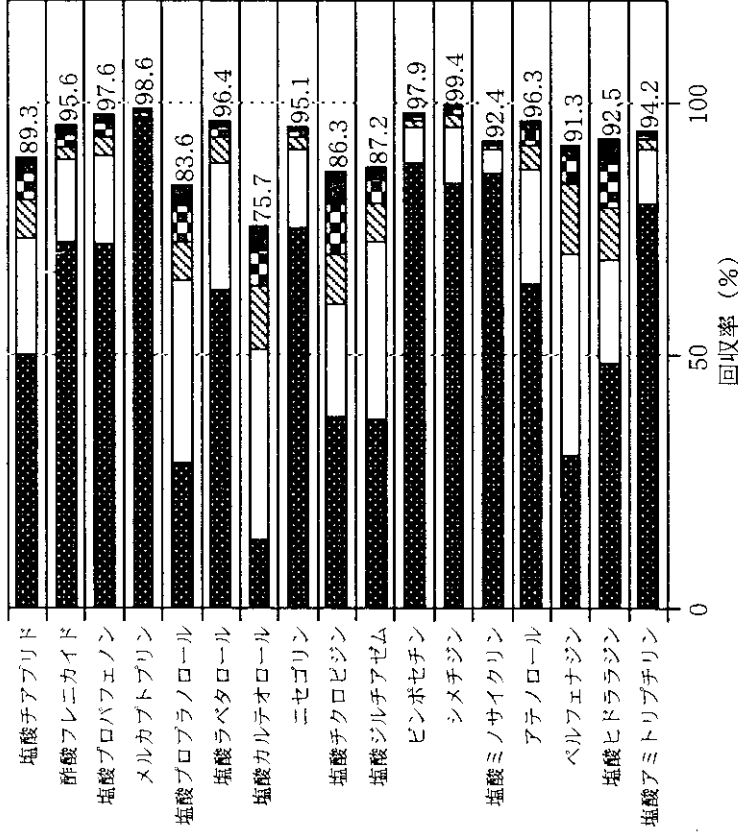


Fig.1 フィルターろ過時における、最初に捨てる液量と吸着の関係

: 最初の5mL、 + : 最初の5mLを捨てた後の5mL、 + + : 最初の10mLを捨てた後の5mL、
 + + + : 最初の15mLを捨てた後の5mL、 + + + : 最初の20mLを捨てた後の5mL

PVDF: 親水性ポリビニリデンジプロラライド、RC: 再生セルローズ、メンブランフィルターユニットは、番号4および番号6 (Table1)を使用した。
 回収率 (%) : ろ過する前の溶液の定量値を100%とした時の値

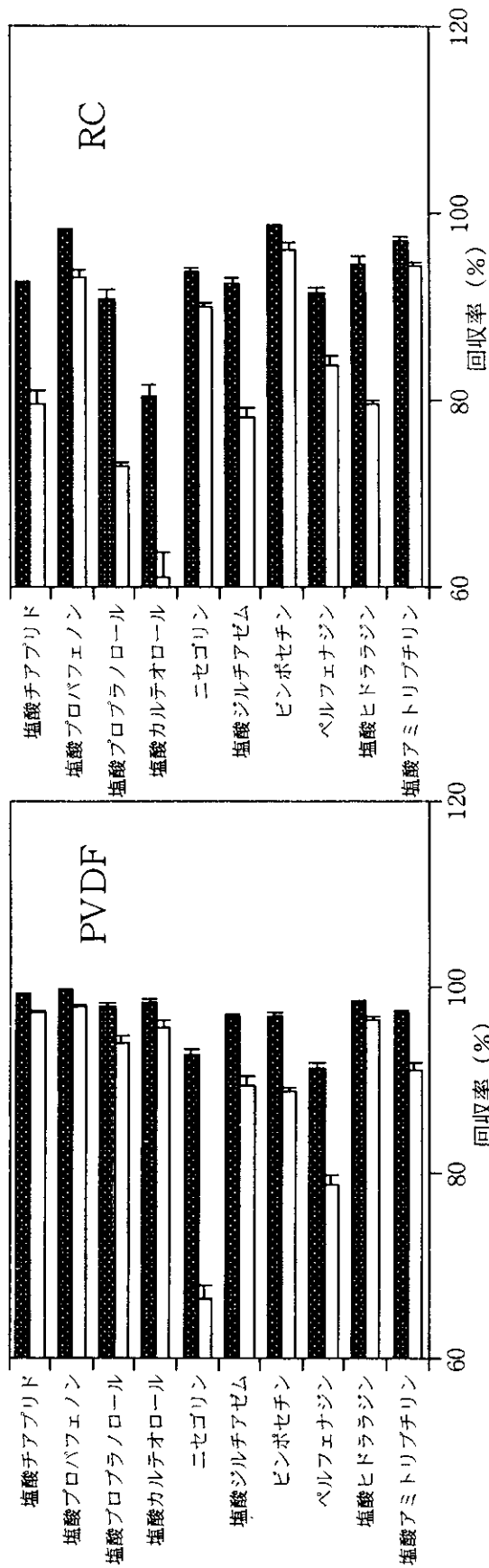


Fig.2 メンブランフィルターのろ過面積と吸着の関係

■: ハウジングの直径が13mm □: ハウジングの直径が25mm

PVDF: 親水性ポリビニリデンジフロライド、RC: 再生セルローズ 平均±標準偏差 (n=5)

メンブランフィルターユニットは同一社製で孔径が同じ (0.45μm) ものを使用した。

回収率 (%) : ろ過をする前の溶液の定量値を100%とした時の値

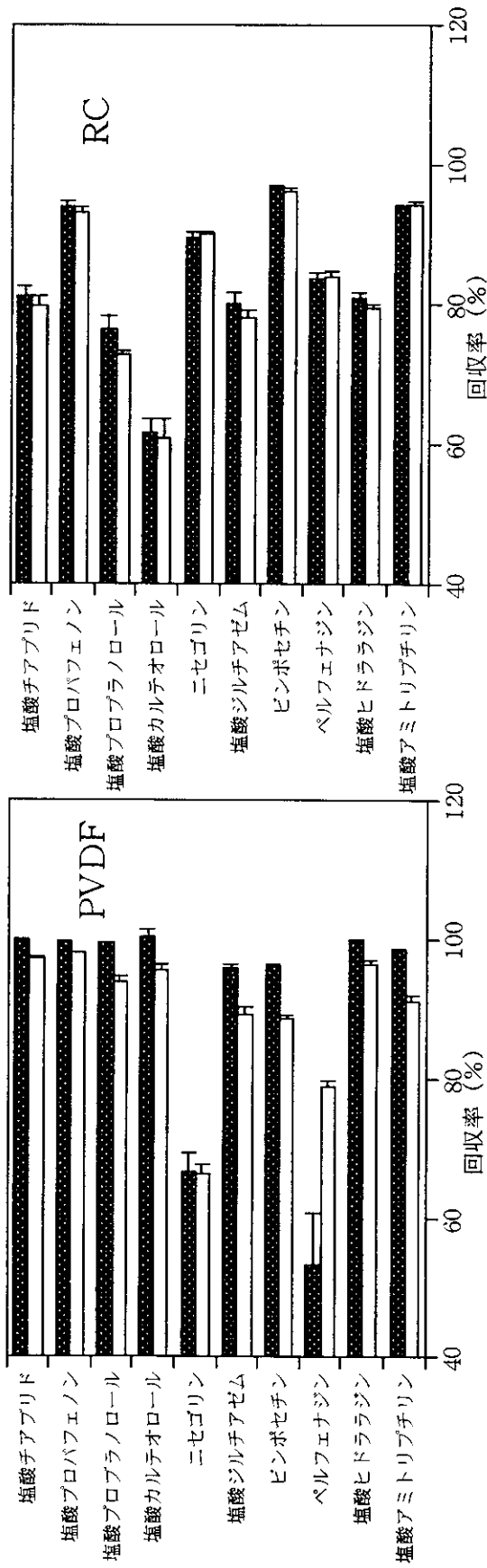


Fig3 メンブランフィルターの孔径と吸着の関係

■: 孔径が0.2 μm □: 孔径が0.45 μm

PVDF: 親水性ポリビニリデンジプロライド、RC: 再生セルロース 平均±標準偏差 (n=5)
 各メンブランフィルターユニットは同一社製でハウジングの直径25mmのものを使用した。
 回収率 (%): ろ過をする前の溶液の定量値を100%とした時の値

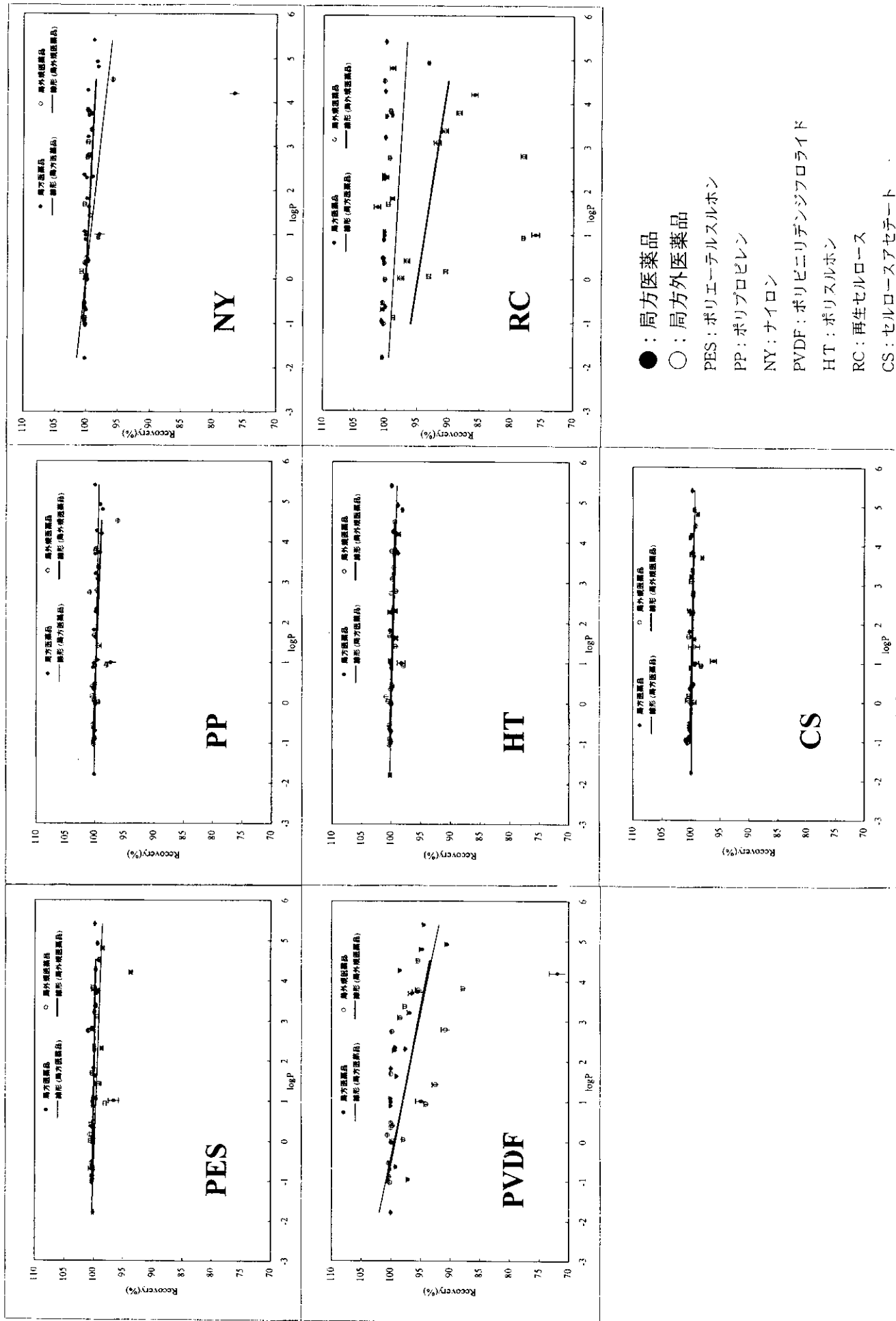


Fig.4 医薬品の水/オクタノール分配係数 (logP) と吸着の関係

Table1 試験に使用したメンブランフィルターユニット

番号	膜材質	略号	ハウジング材質	孔径 (μm)	ハウジング直径(mm)	製造会社
1	ポリエーテルスルホン	PES	ポリプロピレン	0.45	25	A社
2	ポリプロピレン	PP	ポリプロピレン	0.45	25	A社
3	ナイロン	NY	ポリプロピレン	0.45	25	A社
4	ポリビニリデンジフロライド	PVDF	ポリプロピレン	0.45	25	A社
5	ポリスルホン	HT	改質アクリル	0.45	25	A社
6	再生セルロース	RC	ポリプロピレン	0.45	25	B社
7	セルロースアセテート	CS	アクリルスチロール	0.45	25	C社
8	再生セルロース		ポリプロピレン	0.45	13	B社
9	再生セルロース		ポリプロピレン	0.20	25	B社
10	ポリビニリデンジフロライド		ポリプロピレン	0.45	13	A社
11	ポリビニリデンジフロライド		ポリプロピレン	0.20	25	A社
12	ポリビニリデンジフロライド		ポリプロピレン	0.45	25	D社
13	ポリビニリデンジフロライド		ポリプロピレン	0.45	25	E社

*略号は表2、表3と同一の記号

Table2 メンブランフィルターの材質と吸着の関係

医薬品	回収率 (%)						
	PES (番号: 1)	PP (番号: 2)	NY (番号: 3)	PVDF (番号: 4)	HT (番号: 5)	RC (番号: 6)	CS (番号: 7)
アジマリン	100.00±0.00	100.15±0.13	99.90±0.13	100.00±0.00	100.24±0.00	98.88±0.33	100.24±0.00
イソニアジド	100.31±0.50	100.00±0.22	100.00±0.22	100.19±0.17	100.06±0.14	100.50±0.28	100.25±0.14
インドメタシン	99.64±0.14	99.71±0.07	99.77±0.22	98.51±0.24	99.71±0.07	100.03±0.07	99.94±0.14
エタリン酸	99.65±0.25	99.94±0.38	99.59±0.16	96.52±0.53	99.53±0.16	99.88±0.16	98.05±0.26
塩酸アミトリプチリン	99.35±0.11	99.12±0.11	98.31±0.21	90.56±0.34	98.89±0.09	93.13±0.16	99.42±0.19
塩酸イミプラミン	98.49±0.30	98.64±0.16	98.14±0.16	94.77±0.41	98.14±0.16	98.92±0.44	98.78±0.20
塩酸クロルプロマジン	99.80±0.06	100.01±0.06	98.83±0.04	94.50±0.21	99.97±0.07	99.95±0.05	99.79±0.09
塩酸ヒドクララジン	96.58±0.87	97.32±0.96	97.90±0.79	94.95±0.84	98.29±0.65	76.04±0.61	99.22±0.60
塩酸プロカイニンアミド	100.10±0.23	100.31±0.22	100.10±0.14	100.10±0.14	100.00±0.00	100.31±0.12	100.10±0.14
クロルプロバミド	99.86±0.20	99.86±0.13	99.95±0.19	99.36±0.34	100.28±0.30	100.32±0.21	100.00±0.16
ジクロフェナミド	99.81±0.43	99.61±0.53	100.26±0.42	100.06±0.27	100.19±0.29	100.19±0.18	96.08±0.53
スルフィンピラゾン	98.60±0.25	99.79±0.19	99.02±0.26	97.56±0.12	99.30±0.30	99.72±0.26	99.55±0.16
トルブタミド	99.90±0.21	99.76±0.17	100.33±0.36	99.28±0.17	99.71±0.11	100.33±0.21	100.33±0.27
バクロフェン	100.19±0.00	100.31±0.11	100.31±0.22	97.13±0.25	100.04±0.16	100.66±0.11	100.93±0.16
ファモチジン	100.23±0.09	100.26±0.09	100.29±0.07	99.22±0.14	100.33±0.00	100.00±0.00	100.33±0.00
プラゼバム	99.11±0.10	99.16±0.13	99.07±0.00	95.52±0.85	98.83±0.00	98.97±0.13	99.49±0.10
プレドニゾロン	99.69±0.28	99.90±0.23	99.59±0.23	99.07±0.23	99.18±0.28	101.30±0.52	99.38±0.23
プロピルチオウラシル	100.17±0.12	100.17±0.04	100.11±0.08	100.00±0.07	100.07±0.08	100.20±0.04	99.30±0.14
プロベネシド	99.89±0.10	99.89±0.10	99.69±0.17	96.87±0.37	99.62±0.00	100.04±0.09	100.00±0.19
ペルフェナジン	93.68±0.28	98.88±0.50	76.58±0.71	71.91±1.35	98.75±0.28	85.79±0.54	100.13±0.18
メチルドパ	100.11±0.16	100.11±0.16	100.23±0.24	100.00±0.00	100.23±0.24	100.51±0.13	100.00±0.00

平均±標準偏差 (n=5)

回収率 (%) : ろ過をする前の溶液の定量値を100%とした時の値

PES:ポリエーテルスルホン、PP:ポリプロピレン、NY:ナイロン、PVDF:ポリビニリデンジフロライド、HT:ポリスルホン、RC:再生セルロース、CS:セルロースア

Table3 メンブランフィルターの材質と吸着の関係

局外規医薬品

医薬品	回収率 (%)						
	PES (番号:1)	PP (番号:2)	NY (番号:3)	PVDF (番号:4)	HT (番号:5)	RC (番号:6)	CS (番号:7)
アテノロール	100.62±0.00	100.49±0.28	100.74±0.28	100.62±0.00	100.86±0.34	90.37±0.34	100.37±0.34
塩酸ミノサイクリン	100.06±0.25	100.12±0.26	100.00±0.29	97.94±0.21	100.59±0.29	93.06±0.34	100.53±0.44
シメチジン	100.35±0.35	100.47±0.33	99.69±0.18	99.73±0.26	99.88±0.18	96.56±0.45	99.96±0.09
ビンボセチン	99.64±0.33	100.24±0.53	99.64±0.53	90.83±0.68	99.40±0.00	97.50±0.50	100.12±0.27
フルオロウラシル	100.24±0.17	100.09±0.25	100.24±0.29	100.30±0.18	100.30±0.11	98.77±0.27	100.30±0.11
アロプリノール	100.31±0.00	100.31±0.00	100.31±0.00	100.37±0.08	100.34±0.13	100.52±0.08	100.34±0.07
塩酸ジルチアゼム	100.26±0.16	99.67±0.24	99.56±0.16	90.81±0.70	99.23±0.30	77.98±0.46	99.60±0.30
ジクロフェナクナトリウム	99.07±0.15	96.19±0.10	95.85±0.06	95.41±0.27	99.46±0.09	100.20±0.05	99.21±0.08
塩酸チクロピジン	98.62±0.19	97.76±0.36	98.53±0.39	87.59±0.93	97.84±0.00	68.28±0.65	98.36±0.36
ジピリダモール	100.94±0.10	100.90±0.16	99.82±0.19	99.82±0.10	100.04±0.10	99.37±0.19	99.60±0.19
テオフィリン	100.07±0.29	99.93±0.15	99.86±0.08	99.93±0.09	100.00±0.00	100.10±0.15	100.00±0.00
ニセゴリン	99.68±0.12	99.26±0.12	99.47±0.19	66.00±1.28	98.95±0.00	97.89±0.26	97.74±0.00
塩酸カルテオロール	99.22±0.50	99.44±0.56	99.44±0.00	92.51±0.50	99.33±0.47	64.92±0.47	99.44±0.97
塩酸トドララジン	99.92±0.11	99.92±0.11	99.79±0.00	98.42±0.11	99.83±0.17	98.84±0.11	99.83±0.09
塩酸ラベタロール	99.39±0.32	99.53±0.17	99.72±0.26	98.45±0.36	99.86±0.21	91.72±0.56	99.91±0.36
セファクロル	100.17±0.09	100.21±0.00	100.25±0.09	100.00±0.00	100.08±0.11	100.25±0.09	100.13±0.11
塩酸プロブラノロール	100.00±0.48	100.19±0.26	100.29±0.26	94.11±0.53	100.00±0.59	70.92±1.65	100.00±0.68
塩酸ビレンゼピン	100.28±0.18	100.12±0.31	100.28±0.23	100.02±0.15	100.32±0.18	99.59±0.29	100.41±0.25
塩酸ロメフロキサシン	100.00±0.14	99.96±0.09	99.96±0.09	99.61±0.00	99.81±0.00	100.00±0.14	100.08±0.11
シノキサシン	100.22±0.08	100.19±0.00	100.19±0.00	100.19±0.00	100.19±0.00	100.30±0.10	100.19±0.00
メルカプトプリン	100.53±0.27	99.43±0.22	100.13±0.32	99.80±0.40	100.10±0.28	97.57±0.48	99.47±0.46
エノキサシン	100.19±0.11	100.49±0.24	100.05±0.11	99.81±0.20	99.81±0.11	100.05±0.11	99.85±0.13
塩酸ニカルジピン	100.10±0.28	99.81±0.11	99.76±0.17	87.79±0.32	99.37±0.37	99.22±0.20	99.66±0.13
ミゾリピン	99.71±0.10	100.03±0.19	100.06±0.19	99.68±0.12	100.12±0.12	101.63±0.19	100.03±0.24
塩酸プロパフェノン	99.67±0.20	99.41±0.08	99.14±0.10	97.66±0.28	99.63±0.13	90.48±0.48	99.74±0.10
酢酸フレカイニド	99.93±0.41	99.93±0.31	99.55±0.17	95.30±0.50	99.93±0.17	88.21±0.43	99.85±0.33
ノルフロキサシン	100.31±0.08	100.27±0.09	100.20±0.14	100.20±0.08	100.34±0.12	100.31±0.08	100.61±0.09
塩酸アブプリド	98.06±0.25	98.06±0.15	98.13±0.14	94.09±0.37	97.96±0.18	78.00±0.22	98.23±0.19
アセトアミノフェン	100.00±0.00	100.00±0.00	100.00±0.00	100.00±0.00	99.91±0.12	100.40±0.10	99.60±0.10

平均±標準偏差 (n=5)

回収率 (%) : ろ過をする前の溶液の定量値を100%とした時の値

Table4 材質が同一で製造メーカーが異なるMFにおける吸着の相違

医薬品	回収率 (%)		
	A社製 (番号4)	D社製 (番号12)	E社製 (番号13)
塩酸アミトリプチリン	90.88±0.67	99.28±0.11	99.20±0.14
塩酸ヒドラルラジン	97.67±0.28	72.58±0.73	100.54±0.55
ペルフエナジン	76.80±2.71	96.62±0.44	97.48±0.26
塩酸ジルチアゼム	88.59±0.75	94.88±0.64	100.31±0.41
ニセゴリン	65.37±1.63	97.57±0.29	97.78±0.14
塩酸カルテオロール	95.06±0.50	101.45±0.54	100.00±0.60
塩酸プロプラノロール	92.35±0.74	100.98±0.78	99.71±0.27
塩酸プロパフェノン	98.03±0.25	99.38±0.25	99.73±0.11
塩酸チアプリド	96.63±0.45	102.88±0.32	100.13±0.27
平均±標準偏差 (n=5)			

回収率 (%) : ろ過をする前の溶液の定量値を100%とした時の値

厚生科学研究費補助金 (医薬安全総合事業)

分担研究報告書

溶出試験の変動要因の解明及びその制御に関する研究

「医薬品成分のメンブランフィルターへの吸着に関する測定データの統計解析」

分担研究者 大隅 昇 統計数理研究所

(研究要旨)

医薬品の溶出試験における成分のメンブランフィルター (MF) への吸着効果を検証するために、梶村他は、医薬品 50 種類 (局方収載医薬品、21 種類; 局外規収載医薬品、29 種類) と、MF (7 種類) とを用いた実験を行った。ここで取得の測定データ (吸光度他) を用いて、医薬品の MF への吸着の程度が、用いる MF の種類により差異があるかを統計的に検証した。

個々の医薬品について、7 種類の MF 別に反復測定で得た測定値 (反復 5 回の測定値) の等分散性のテスト、および 7 種の MF 間の差異の一元配置による有意性テストを行ったところ、MF の種類と医薬品の吸着の間に有意な関係があることが示唆された。これは、梶村他が示した回収率から見た考察結果を裏付ける一つの検証結果と考えられる。

併せて、この種の測定データの統計解析に先立って考慮すべき課題についての検討を行った。とくに、統計手法を適用する前提として、分析対象とする特性の選択や、測定値の取得環境のあり方を慎重に吟味し、また知ることが肝要である。幸い、今回の分析においてはこうした付帯情報についてもかなりの内容を知ったうえで分析を進めることができたが、通常はこうした周辺環境要因についての情報取得は困難なことが多く、この点での今後の共同研究のあり方や可能性を示唆する結果を得ている。

A. 研究目的

医薬品の溶出試験において、採取した溶出液をろ過する際に、メンブランフィルター (以下、MF あるいはフィルターと略称する) を使用することが規定されている。このとき生じる MF への医薬品成分の吸着について、梶村他は、多数の医薬品と、ろ過に用いる MF との関係を検証するための実験を行った (2002)。この一連の実験で取得された測定データのうち、医薬品 (局方収載医薬品が 21 種類、局外規収載医薬品が 29 種類、合わせて 50 種類) の個々について、7 種の MF を用いて測定した測定値 (主に吸光度) に基づき、医薬品と MF との間の関連性を統計的に検証した。

ところで、統計解析に先だって、まず考慮すべきこととして、当該研究対象としている事象の客観的な考察を進めるために、統計学的な見地から必要とされる要件がどの程度整っているかを知る必要がある。換言すると、統計学が要求するような厳密な意味での諸条件を前提とし

た測定環境を確保することは、一般にはほとんど不可能に近い。従って、そうした厳密な制約があまり期待できない状況にあっても、その事象解明に有用なデータ取得環境のあり方や取得データの解析方法が、どこまで具体的に提案できるかの議論が重要となる。

本研究は、梶村他が行った一連の実験で取得された測定データを基に、こうした観点から、統計解析を進める際の検討課題や統計手法の定期用可能性等について、具体的なデータ解析を通じて検証を行った。

まず、測定値の特性 (指標) として吸光度を用いることとし、各医薬品のフィルターへの吸着の程度が、用いるフィルターにより差異があるかの検証のための解析方法を検討した。

次に、今回の吸光度測定データから、医薬品のフィルターへの吸着という事象 (現象) について、フィルターと医薬品との間に何らかの関係