

があるかの検討が可能かを吟味した。例えば、ある医薬品が特定のフィルターに吸着し易い、あるいは逆に吸着し難いといった傾向があるのか、ということである。今回の研究の主たる目標は、前者を知るための方法論を探ることであるが、その際に、後者の関係も無視はできないものと考えらるからであるが、この事の探索はかなり難しい課題と思われる。このためには他の関連特性として何が必要か、またそれが取得が可能かといった基礎的情報から詳しく検討することが必要である。

B. 研究方法

1. 研究の方向

単に統計処理の観点からだけ考えると、医薬品と MF との関連を、取得した特性 (吸光度) に対して、ごく標準的な統計分析を行うことになる。例えば、等分散性のテストならびに一元配置法の形式的適用を考えればよい。これを平易に言えば、まず各医薬品の反復取得した測定値間の変動が、7種のフィルター間で同等であるかをテストすることであり、次の段階として、医薬品別にみた各フィルターの吸着の差異を吸光度の平均の差の有無として検証することである。またこれに併せて、測定データの反復性の効果や精度 (測定値の精度評価) についての考察が必要となるだろう。これは、測定データの精度と統計値の関係を知らうえで必要な操作であると考えられるからである。

しかし、こうした具体的な統計手法の適用の前に、対象とする測定データに対して、こうした手法の適用がはたして妥当なものであるか、あるいはどこまで適用可能であるのかの吟味が必要とされる。

2. 統計解析に先立つ準備

まず第一に、統計的視点から統計データ解析を進めるうえで、測定データ (測定値) となるまでの経緯 (データ取得過程) に含まれる諸要因の

考察が必要不可欠である。ある測定値が得られるまでの過程で、様々の要素・要因が介入し、またこれらが相互に影響し合った結果として、ある数値 (それが定量的であっても定性的であっても) を取得し、その挙動を観察することから事象を考察することとなるからである。

例えば、今回の課題を考えたとき、用いる医薬品や MF の選定、その均質性 (言い換えればバラツキがどの程度か)、測定環境要因 (測定器の条件設定、利用機器数、検査者の技能等々の諸要因)、測定すべき特性の選択と妥当性、代表性の問題 (分析したい事象を適切に代表する指標であるか) 等々、さまざまな要素を考慮して、はじめて数理的な分析が可能となる。

しかし一方では、多くの場合において、こうした諸要因を厳密かつ網羅的に調べることには困難性を伴い、必然的に曖昧な情報の中での議論や検証とならざるを得ない面もある。あること (事象) の科学的な解明に必要な「データ取得法」や「データ取得のために必要とされる実験計画」そして「その周辺の諸要因」のあり方に関わることであり、十分な議論を必要とする。一言で言えば、まず、統計学的な分析処理の前提として求められる厳密な意味での測定環境は、ほとんど実現できそうもないという現実があるが、一方、より実用的な観点から統計データ解析はどうあるべきか、の議論を必要とする。

現実には、以上を念頭に、ではいかにしてデータの特徴を把握し、またデータ解析を進めるかの目標を設定せねばならないのであるが、ここでは以下のように考えることとする。

まず、対象として取りあげた「局方収載医薬品」(21種)、「局外規収載医薬品」(29種)の医薬品について、それぞれ MF の材質と、それへの医薬品の吸着の関係を「吸光度」を指標として検証する。具体的な実験の計画 (測定) については、梶村他の報告 (2002) にあるの省略し、ここでは、そこで得られた測定データ (吸光度) に

基づいて、以下の分析を統計的に処理することを試みる。

分析目的（その1）

まず、各試料（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する。

分析目的（その2）

今回の測定データから（吸光度という指標から）、フィルターと試料（医薬品）との間に、その吸着という事象において、何らかの関係があるかの吟味が可能かを調べる。例えば、あるフィルターに吸着し易い、あるいは逆に吸着し難いといった特性があるのではないか、との仮定をおく。

主たる目標は、目的（その1）のための解析方法を検討することであるが、一方、目的（その2）の関係も無視はできないものとするからである。

ごく単純に考えると（教科書的に考えると）、まず、各試料内の測定値の変動が、7種のフィルターの間で同等であるかをテストすることであり、次の段階として、試料別にみた各フィルターの吸着の差異を吸光度の平均の差の有無として検証することである。

ところで、実際に測定されたデータを観察すると、こうした検証を行う前に、確認を必要とするいくつかの特徴が見られた。これは、同時に、後の分析作業を進めるうえでの、緩やかな仮定（what-if）となる。これのいくつかを要約する。

（仮定：その1）測定値の測定環境の定常性

たとえば、ある試料について、（7種のフィルター×5回反復）=35通りの数値があるが、これが同一のロットからのものとして測定されたと

仮定する。

換言すると、今回のデータで示されている数値（controlとした数値）が、いわば目標値であり、これを仮の母数（真値）とする集団からサンプリングされた試料（サンプル）を用いて、35通りの数値が得られた、と仮定したうえで、統計分析を行うこととする。

（仮定：その2）測定法の定常性あるいは均一性

次に、各測定値は、いずれも同一条件下の管理された状態で測定されたものとする。統計的な見地からは（例えば、後に用いる一元配置の対象とする測定値は）、その測定に先立ち、水準間、反復間でのある種のランダム化の操作が必要と思われるが、今回のようにすでに測定済みの収集データについては、この条件（仮定）は、保持されないと考えねばならない。また、現実を考えても（実際の測定現場を考えても）、ランダム化操作はほとんど実現できないものと思われる。

例えば、分析対象データに、何らかの測定順序効果があると推測される場合などは、その影響の有無までは評価できない、ということを意味する。

（仮定：その3）測定データの精度と統計値との関係

ここで、測定データの数値的な特性についての考え方について若干触れておく。今回の取得データ（吸光度データの実測値）を見ると、いずれも「小数点以下3桁」の数値である。一方、各測定値の変動はきわめて小さい（かつ、相対的な精度を表す変動係数の値もきわめて小さくなっている）。こうしたことから、測定値に同値（同じ数値をとるデータ）が現れたとき、その変動はさらにそれより下の単位を測定せねば、観測されないことを意味する。これは、測定値の示す許容限界（測定精度あるいは感度のようなも

の)が限定されることを意味している。統計値を求める立場からみると、ここでは平均値や標準偏差の有効桁数は小数点以下4桁までが有効ということの意味する。

このことから、たとえば、ある試料(医薬品)について、あるフィルターを用いて得た5回の反復測定データの数値の中に、同等の値(同値)があったとき、分散(や標準偏差)の大きさが影響を受けることを意味し、また見かけ上、フィルター間の測定値の変動が大きく現れることがある。測定環境上から、この桁数の数値として測定値が記録されるものとの前提で分析結果を解釈することが必要ということである。

(仮定:その3)用いる試料とフィルターの品質
ここで用いた試料ならびにフィルターの「均質性」については、どれもがランダムな範囲での変動にとどまり、また、偏りはないものと仮定する。たとえば、ある薬品の元となったロットは均質に各試料に配分されているとみなすこと、また、フィルターについては、各種類の中での均質性は保たれているものとする。

(仮定:その4)吸光度の代表性

今回の課題を検証するために(フィルターの差異により、医薬品の吸着の程度が異なることを測るために)、「吸光度」が一つの代表性を持った特性であることを前提とする。

(注1)統計的データ解析に先立って、その事象を検証するために、どのような特性が適切であるかの判断は重要な要素であるが、ここでは指摘に留める。

(注2)梶村他の報告では、回収率を目安として分析を行っている。回収率は、各フィルターについて標準化(正規化)されている。後述のようなフィルター間の相互比較(平均値間の差異の比較)を行うには吸光度を用いる方がよいと考え、ここでは、吸光度の実測値を用いることとした。

以下の分析では、上に述べるような条件や仮定が、ある程度認められるとの前提で進めるべきことである。つまり、等分散性のテストに始まり、それをパスしたとの下に、一元配置が(理論的に)有効とするためには、これらの前提があることを断りとした上での議論となる。

C. 研究結果

1. 統計処理の手順

以上から、ここで行う統計分析の手順を、きわめて形式的に記すと以下ようになる。

(手順1)まず、各試料内の測定変動の等質性を見るために、等分散性のテストを行うことを考える。つまり、医薬品50種(「局方収載医薬品」が21種、「局外規収載医薬品」が29種)のそれぞれについて、7種のフィルターの間の反復5回のサンプルの測定で得たデータについての等分散性をテストする。

(手順2)次に、等分散性の成立の有無に関わりなく、形式的に一元配置による分散分析を用いて、平均値の差のテストを行う。もちろん、分散分析の結果が意味を持つためには、等分散性のテストで有意ではない、つまり各フィルターの測定値群が同じ程度の変動となっている、という保証が必要である。しかし、ここで、前述の、測定値の精度(有効桁数)と同値の問題を考慮する必要がある。よって、等分散性の有無にかかわらず、すべてについて分散分析を行って比較検証する。

(手順3)等分散性テスト、一元配置法による分散分析の結果を一覧として要約し、比較分析する。とくに、分散分析の結果から、あるフィルター内の有意な試料(医薬品)がどれであるかの見極めを、グラフィカル表現法を用いて図示す

ることで観察し、また他の統計値を用いて比較し考察する。

2. 解析結果の検討

以上の方法で、医薬品 50 種（「局方収載医薬品」が 21 種、「局外規収載医薬品」が 29 種）の試料について、それぞれ MF の 7 種の分析結果を要約する。

2. 1 等分散性のテスト

医薬品 50 種のそれぞれについて、7 種のフィルターの間の反復 5 回のサンプルの測定で得たデータについての等分散性を検証する。

ここでいう等分散とは、「等分散ではないとはいえない」かどうかという統計的検定の意味での表現でいうところの等分散である。具体的には、一つの医薬品について、7 種の MF を用いて、それぞれについて 5 回の反復測定を行って取得した吸光度データを用いる。ここで、7 種の MF とは次に挙げるものをいう。

[フィルターの種類]

- 1: 親水性ポリエーテルスルホン
- 2: 親水性ポリプロピレン
- 3: 親水性ナイロン
- 4: 親水性ポリビニリデンジフロライド
- 5: HT タフリン
- 6: 再生セルロース
- 7: セルロースアセテート

なお、7 種のフィルターはいずれも、その孔径が $0.45\mu\text{m}$ 、ハウジング直径が 25mm であるが、材質と製造会社は異なっている（詳しくは梶村他、2002 を参照）。

例えば、塩酸プロカインアミドについて、上の 7 種類の MF を用いて、それぞれ 5 回の測定、合わせて 35 個の測定データが得られる。なお、測定に際しては、7 種の MF 間のランダム化は行

ってはいないが、同じロット（梱包）内のものを用いたこととなっている（均質性はほぼ同等）。

このとき、塩酸プロカインアミドについて、この 7 種のフィルター別の測定値間の分散に差異があるか否かを（形式的に）等分散性のテストにより分析する。（帰無）仮説は、この医薬品について「7 種のフィルター間の分散には差異がない」であり、従って、有意となった場合は、差異がないとはいえない、あるかも知れないと考える。

この方式で、全 50 種の医薬品のそれぞれについて、7 種のフィルター間のテストを行い、その結果を一覧とした（表 1、表 3）。ここで、表 1 は「局方収載医薬品」（21 種）の場合、表 3 は、「局外規収載医薬品」（29 種）についての結果である。表の中で、試料名の欄は医薬品名を示し、その右側の欄が等分散性テストの結果を示している。

この考察は、次の分散分析の結果と併せて行うこととして、次に（等分散性の結果を前提として）、7 種のフィルター間の差異の有無を、それぞれの吸光度の平均値の差異の有無としてテストする。つまり、ある医薬品について、フィルターを要因（1 要因）とし、7 種のフィルターを水準（7 水準）とする一元配置法を想定して、すべての医薬品（50 種）について分析を行う。

このとき、一元配置法による分散分析結果において「差がある」とは、7 種のフィルター間の吸光度データの 5 回の反復の平均値の間には有意な差がみられた、ということである。

こうして得た分散分析の結果が、表 1、3 内の「分散分析の結果」欄に示したものである。

表 1、3 には、さらに「同値の数」と「備考」の欄を設けた。「同値の数」の欄には、前述に指摘のように、分散の評価を行う際に、測定値の同値の影響を無視できないので、これを調べたものである。また、「備考」欄には、同値の影響を含め、数値の変動に特徴的な挙動が見られた

場合の内容を記した(下記の注3、注4も参照)。いずれも、測定回数が5回という少数例から判断を行わねばならないという事情によるところが大きいのであるが、しかし、現実には(日常の検査業務を考えたとき)、反復回数を増やすことはほとんど不可能に近く、ここで示すような、他の手法(グラフィカル表現法による比較等)を探索的に利用しながら検討することが、より現実的と思われる。

(注3)同値の数:これは、反復5回の測定値の中に、同値が含まれ、したがって分散(と標準偏差)がゼロとされた数である。これが、等分散性のテストに際して、変動の大きさを支配し、見かけ上の過大評価を生じる。

(注4)備考欄:ここには、等分散テスト、分散分析の結果を解釈するうえで、影響のあったと思われる特徴、観察事象を記した。

また、単なる等分散テストや分散分析だけでは、平均の値のずれの方向がどの向きを向いていたか、まではわからない。このため、平均値とエラーバー、ボックスプロット図などのグラフィカル表現を併用することとし、平均値の出方(動き方)を探索的に観察する(文献[3])。

2. 2 分析結果情報の要約と解釈

以上のような解析手順で求めた結果である、表1と表3の内容と、グラフィカル表現法による探査結果とを勘案して、医薬品とフィルターとの関係を記号を用いて要約した。表2および表4がその結果である。表2が「局方収載医薬品」(21種)に、また表4が、「局外規収載医薬品」(29種)についての結果を示している。ここで、判定一覧にある記号と矢印は、解析結果から判断した判定内容を簡便表記したものである。

記号「◎」(かなり有意)「○」(有意)「△」(有意かもしれない、可能性がある)は、ある試

料内で有意と見られたフィルターを意味している。また、矢印は7種のフィルターの吸光度の平均値を比べたときの全体の平均的な位置から数値の大きい方へずれているか(↑)、あるいはその逆か(↓)を示してみた。

さて、これらを観察すると、ある種の規則性が見えてくる。始めに挙げた2つの分析目的のうち、(その1)とした、各試料(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である。あるいは、フィルターの種類によって、吸着に差異があるのかということが見えるかである。表1と2を見ると、明らかに次の傾向が見られる。

まず、表1(局方収載医薬品)では、

4:親水性ポリビニリデンジフロライド

6:再生セルロース

の2つが、他のフィルターに比べて、多くの医薬品で有意と判定された機会が多い。これについて、

7:セルロースアセテート

3:親水性ナイロン

などが、特徴的である。一方、表2(局外規収載医薬品)については、やはり、

4:親水性ポリビニリデンジフロライド

6:再生セルロース

に(とくに、6:再生セルロースに)有意が多い。これについて、7:セルロースアセテートにも若干特徴がある。

ここで、典型的なパターンは、上記の2種のフィルターで特徴的に吸光度に差異が大きいことである。一例を示すと、

2. スルフィンピラゾン

7. 塩酸イミプラミン

は、4：親水性ポリビニリデンジフロライドで特徴的に吸光度が変化し、他のフィルターではそれほどほどの差異はない（図1、2）。

（注5）本報告に示した各図を観察する際に、吸光度の値の幅が狭いこと（標準偏差が小さい）や図の目盛が各図で異なることを考慮して比べる必要がある。

また、

5. 塩酸ヒドララジン

9. プレドニゾロン

については、6：再生セルロースにおいて変化があり、他のフィルターでは、差異はない（図3、4）。しかし、この場合、フィルターへの吸光度の変化の向きは異なり、5. 塩酸ヒドララジンは他の6種のフィルターより、6：再生セルロースの数値がかなり少なく現れ、一方、9. プレドニゾロンは、これとは逆に数値が高めに現れる（このことを、表2内で記号の横に矢印で示したが、図3と4と比べるとその意味が分かるであろう）。

以上の現象は、図を観察することで（グラフィカル表現法によることで）より具体的に知ることができるので、それを図1～4として示した。

図1は2. スルフィンピラゾン、図2は7. 塩酸イミプラミン、図3は5. 塩酸ヒドララジ、図4は9. プレドニゾロンに、それぞれ対応する。確かに図から、上に述べたことが視覚的に観察される。

一方、医薬品の側から、どのフィルターで顕著な差異が現れるのか（あるいはそうではないのか）を眺めてみる。つまり、表2と表4の要約を、各行の方向に観察する。このとき、それぞれの

表について、次の特徴が見られる。

まず、表2（局方収載医薬品）については、

11. ペルフェナジン

15. トルブタミド

18. 塩酸アミトリプチリン

に顕著な特徴が見られた。この3種の医薬品については、7種のフィルターへの吸光度の応答（挙動）が明らかに異なる。これは図で観察することで、その特徴がより明かとなる（図5～7）。

図5はペルフェナジン、図6はトルブタミド、図7は塩酸アミトリプチリンに対応する。明らかに、前に見た図1～4とはかなり異なる傾向にあることが見える。

以上のことは、分析目的の（その2）にあげたように、（吸光度という指標から）、フィルターと試料（医薬品）との間に、その吸着という現象において、何らかの関係があるかを示唆するものと思われる。

つぎに、表4に示した「局外規収載医薬品」の要約結果についても類似した特徴が見られる。ただ、こちらの場合には、2つのフィルター（4：親水性ポリビニリデンジフロライド、6：再生セルロース）に対して、上と類似の挙動を示す医薬品もあるが、これとは別に、フィルター間の変動（値の上下の変動）が大きく現れる医薬品が多いように見える。

例えば、表3にある14. 塩酸チクロピジン、21. ジクロフェナクナトリウム、22. ジピリダモール、23. アセトアミノフェン、25. 塩酸ジルチアゼム、29. セファクロル等の試料のフィルター間の変動の挙動が特徴的である。

これらを図として示すと、図8～13となる。ここでそれぞれ、図8（14. 塩酸チクロピジン）、図9（21. ジクロフェナクナトリウム）、図10（22. ジピリダモール）、図11（23. アセトアミノフェン）、図12（25. 塩酸ジルチアゼム）、図13（29.

セファクロル) となっている。

このように、細かい説明をするまでもなく医薬品とフィルターの関係がそれぞれ視認できる。

以上を要約すると、

- 1) 多くの医薬品が、2つのフィルター(4:親水性ポリビニリデンジフロライドと6:再生セルロース)に、特徴的に応答する傾向が見られること、つまりこの2つのフィルターには、他のフィルターとは異なる性質があると思われること。
- 2) 一方、医薬品の側から見ると、幾つかの医薬品については、個々のフィルターに対して、応答が顕著に異なった変動を示す医薬品があること。
- 3) そのとき、上記の2つのフィルター(4:親水性ポリビニリデンジフロライドと6:再生セルロース)に限らず、他のフィルターについても、異なる変動を示す例があること。

となる。

等分散性テスト、一元配置による分散分析、ならびにグラフィカル表現法を併用した探索的な観察からは、以上のような特徴が見えてくる。しかし、これだけでは、溶出試験において、果たして医薬品の各フィルターへ吸着の程度から、フィルター間の特徴(類似や差異)を知るには至らない。そこで、やや大胆な設定ではあるが、多変量解析を用いたアプローチを試みる。

3. 多変量解析による実験的試み

仮に、医薬品とフィルター(への吸着へ)の関係に、何らかの傾向があると仮定するならば、つまり表2や表4の(やや主観的な判定ではあるが)結果に意味があるとするならば、次のようなデータ表を作ることで、医薬品とフィルターと

の関係を探查する一つの手法が得られ、また相互の関連を知る手がかりが得られるはずである。つまり、表2および表4の要約情報を以下のように計量化することを考える。

表2あるいは表4を一つの行列と考え、その各セル(行列要素)に、それに対応する組み合わせの吸光度の平均値を充てる。こうして、対象とした50種の医薬品を行とし、7種のフィルターを列とする行列を作る。これを出発データ行列として、多変量解析の初歩的手法である対応分析(CA: Correspondence Analysis)を適用する。つまり、この手法を用いて、行とした医薬品と列としたフィルターとの関係(吸着に何かの傾向、特徴があるか)を探查する。なおここで用いる手法の数理的な意味については、参考文献[2]などを参照されたい。ここでは解析結果、とくにフィルターの分類がどう現れるかについて記述する。

なおここで、上のようなデータ表の作り方から考えて、データ行列の各要素に対応する平均値の基となった5回の反復測定値間の分散はすべて同等の大きさであることを想定する(等分散性テストでは、それぞれ差がみられた場合もあったがそれを無視する)。

まず対応分析の結果から得たフィルターの分類、すなわちどれに類似性があるかをまとめると、以下のようなになった。また、これを成分スコアとして布置図として示すと図14となる。

[グループ1]

4: 親水性ポリビニリデンジフロライド

[グループ2]

6: 再生セルロース

[グループ3]

1: 親水性ポリエーテルスルホン

2: 親水性ポリプロピレン

5: HT タフリン

7: セルロースアセテート

3: 親水性ナイロン

(このグループ内で、3.がやや異なる傾向にある)

この結果を(きわめて教科書的に)解釈するならば、前にみたように、2つのフィルター「4: 親水性ポリビニリデンジフロライド」と「6: 再生セルロース」とで、吸光度(平均値からみた傾向に)に特徴的な差異があるという結果に加えて、この2種のフィルターへの医薬品の反応・応答(吸着現象)は異なるのではないか、ということを示唆している(布置図の中で近くに位置しない)。

この2種のフィルターを除く、残りの5種のはほぼ類似のグループを構成するが、この中で3. 親水性ナイロンがやや異なる傾向にあることが見える(図17)。

対応分析を用いると、フィルターと同様に医薬品の類似性や分類情報も得られる。つまり、フィルターの類似性とは、医薬品との相対的な関係で定まるものであり、これらの関係を有無を計量的に評価する手続きが対応分析であると言ってよい。しかし今の課題について、医薬品の側の情報を分類し類似性を見いだすことがどのような意味を持つものか、あるいはこうした操作が意味あるかは、さらなる検討を必要とする。ここでは、取得データ情報に統計的データ解析を適用する一つの方向として、このような見方も可能であろうことを指摘するにとどめる。

もちろん、こうした分析はあくまでも一つの試みであり、ここで用いたようなデータ表の情報量や質が果たしてこうした解析に耐えうるものかについて慎重な議論が必要である。しかし、今回のように、周到な実験計画の下に、体系的に収集されたかなりの量の測定データが集められたときには、こうしたアプローチを実験的に試みることも意味があると思われる。

D. 考察と結論

この種の研究における取得データの統計的解析においては、統計学が前提とするような理想的なデータ収集環境を求めることが、きわめて困難な場合が多い。

今回は、きわめて周到に準備された実験測定環境から得られたデータセットを用いた統計解析が可能であった。しかし、これだけ整ったデータ取得がなされてもなお、統計手法の適用に際しての厳密な意味での制約が生じるように思われる。

しかし、このことは、本来は逆の発想で考えねばならない。つまり、今回のような研究テーマについて、実際のデータ取得環境はどうなっているのか、現実取得可能なデータの特性や測定環境とはどうあるべきか、といった現実的な視点にたって考えたときに(特別なデータ取得環境を用意するのではなく)、果たして統計データ解析手法の何が、どこまで適用できそうかを検証することこそが肝要と思われる。

換言すると、試験対象とする試料や測定環境が、なるべく日常的であって、しかも一般性(共通性)を保持するなかで測定されたデータに対して、どの程度まで統計的手法の適用可能性があるかを見極めることが必要とされる。

とくに、今回の梶村等の試みのように、多数の医薬品と複数のMFとの関連性を評価するような複雑かつ負荷の多い実験を、統計的な意味での理想的な環境下で計画・実施することは、ほとんど不可能であるだけでなく、非日常的でさえある(検査現場で通常行われている測定環境の一般性が無くなる)。なるべく、日常的に行われている測定環境を保持するなかで測定されたデータの評価に適した、探索的な統計解析の方式を提案するための基礎的情報を提供するという意味で、今回のような現場における実際データの取得計画と統計的データ解析による分析との連携は非常に有意義であり、ここでの分析方式は類似の試験結果への適用可能

性も十分にある。同時に、異分野の研究者が協同することで、この種の研究の新たな方向へのブレイクスルーとなることも期待される。

[参考文献]

[1] 梶村計志、四方田千佳子他（2002）：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、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（本報告と同グループの研究）

[2] 大隅昇、L. Lebart 他（1994）：記述的多変量解析法、日科技連出版社。

[3] 大隅昇（1999）：精度管理における統計的データ解析（4）－グラフィカル表現法によるはずれ値の探査－、食衛誌、40巻、2号、J214-221。

[統計ソフトウェアについて]

この報告における統計解析を行うに際して、JMP（SAS社）、JUSE StatWorks（日科技研）、それに自前の開発ソフトを用いた。

表1 「局方収載医薬品」(21種)のテストの結果

試料名	等分散性のテスト	分散分析の結果	同値の数	備考
1. 塩酸プロカインアミド	等分散	差があるとは言えない1 (p=0.0305)		
2. スルフィンピラゾン	等分散	差がある		
3. エタクリン酸	等分散とはいえない	差がある		
4. ジクロフェナミド	等分散	差がある		
5. 塩酸ヒドララジン	等分散	差がある		
6. イソニアジド	等分散とはいえない (p=0.0989)	差があるとは言えない (p=0.0514)		
7. 塩酸イミプラミン	等分散	差がある		フィルター4, 6の変動大
8. クロルプロバミド	等分散	差がある		
9. プレドニゾロン	等分散とはいえない(が近い)	差がある		フィルター6の変動大
10. プロベネシド	等分散とはいえない(が近い)	差がある		フィルター11の変動大
11. ペルフェナジン	等分散とはいえない(が近い)	差がある		フィルター4除去で等分散
12. アジマリン	等分散とはいえない(が近い) (測定値の変動が小さすぎる)	差がある	4	同値が多い
13. プラゼパム	等分散とはいえない(が近い) (測定値の変動が小さすぎる)	差がある	2	
14. 塩酸クロルプロマジン	等分散とはいえない	差がある		フィルター4除去で等分散
15. トルブタミド	等分散とはいえない	差がある		フィルター3の変動大ゆえ
16. インドメタシン	等分散(に近い)	差がある		
17. バクロフェン	等分散とはいえない	差がある	1	
18. 塩酸アミトリプチリン	等分散とはいえない	差がある		フィルター4, 6の変動大
19. プロピルチオウラシル	等分散(に近い)	差がある		フィルター1, 7の変動大
20. メチルドパ	等分散とはいえない (測定値の変動が小さすぎる)	差がある	2	
21. ファモチジン	等分散とはいえない (測定値の変動が小さすぎる)	差がある	3	同値を除去で等分散

(*) 11. ペルフェナジン、15. トルブタミドの挙動が特異である。

(**) 有意確率を一部に参考までに付与した(p値)。

表2 各試料について差が見られるフィルターの種類 [「局方収載医薬品」(21種) について]

	1: 親水性ポリエーテルスルホン	2: 親水性ポリプロピレン	3: 親水性ナイロン	4: 親水性ポリビニリデンジフロライド	5: HT タフリン	6: 再生セルローズ	7: セルローズアセテート
1. 塩酸プロカインアミド		(Δ) ↑				Δ↑	
2. スルフィンピラゾン				○↓			
3. エタクリン酸				○↓			(Δ)
4. ジクロフェナミド							◎↓
5. 塩酸ヒドララジン						◎↓	
6. イソニアジド	(Δ)					Δ	
7. 塩酸イミプラミン				○↓			
8. クロルプロバミド				○↓			
9. プレドニゾン						○↑	
10. プロベネシド						○↑	
11. ベルフェナジン			○↓	○↓		Δ↓	
12. アジマリン						○↓	
13. プラゼバム				○↓			
14. 塩酸クロルプロマジン				◎↓			
15. トルブタミド			(Δ) ↑	○↓	(Δ) ↓		
16. インドメタシン				○↓			
17. バクロフェン				○↓			
18. 塩酸アミトリプチリン				◎↓		○↓	
19. プロピルチオウラシル							◎↓
20. メチルドバ						○↑	
21. ファモチジン				◎↓			

表3 「局外規収載医薬品」(29種)のテストの結果

試料名	等分散性のテスト	分散分析の結果	同値の数	備考
01. 塩酸カルテオロール	等分散	差がある	1	
02. アテノロール	等分散とはいえない	差がある	2	
03. シメチジン	(ほぼ)等分散	差がある		
04. 酢酸フレニカイド	(ほぼ)等分散	差がある		
05. 塩酸プロパフェノン	等分散とはいえない	差がある		フィルター6の変動大
06. 塩酸チアブライド	(ほぼ)等分散	差がある		
07. ミゾリビン	等分散	差がある		
08. ニセゴリン	等分散とはいえない	差がある	2	フィルター4の変動大
09. エノキサシン	等分散とはいえない	差がある		フィルター間の変動大
10. ノルフロキサシン	等分散	差がある		
11. 塩酸ピレンゼピン	等分散	差がある		
12. アロプリノール	等分散とはいえない	差がある	3	同値が多い
13. フルオロウラシル	等分散	差がある		
14. 塩酸クロピジン	等分散とはいえない	差がある	1	挙動に特徴あり
15. 塩酸ラベタロール	等分散	差がある		
16. シノキサシン	等分散とはいえない	差がありそう ($p=0.009$)	4	同値が多すぎる
17. テオフィリン	等分散とはいえない	差がない ($p=0.1578$)	2	
18. ビンボセチン	等分散(にちかい)	差がある	1	
19. 塩酸ニカルジピン	等分散(にちかい)	差がある		
20. 塩酸トドラジン	等分散とはいえない	差がない	1	同値を除去で等分散
21. ジクロフェナクナトリウム	等分散とはいえない	差がない		フィルター4の変動大
22. ジピリダモール	等分散	差がある		
23. アセトアミノフェン	等分散とはいえない	差がない	4	同値が多すぎる
24. 塩酸ミノサイクリン	等分散	差がある		
25. 塩酸ジルチアゼム	等分散とはいえない	差がない		
26. 塩酸ロメフロキサシン	等分散(にちかい)	差がある	2	同値を除去で等分散
27. メルカプトプリン	等分散	差がある		
28. 塩酸プロプラノロール	等分散とはいえない	差がない		フィルター6の変動大
29. セファクロル	等分散	差がある	2	同値を除去で等分散

(*) 有意確率を一部に参考までに付与した(p値)。

表4 各試料について差が見られるフィルターの種類 [「局外規収載医薬品」(29種)について]

	1: 親水性ポリエーテルスルホン	2: 親水性ポリプロピレン	3: 親水性ナイロン	4: 親水性ポリビニリデンジフロライド	5: HT タフリン	6: 再生セルロース	7: セルロースアセテート
01. 塩酸カルテオロール						◎↓	
02. アテノロール						◎↓	
03. シメチジン						◎↓	
04. 酢酸フレニカイド				○↓		◎↓	
05. 塩酸プロパフェノン						◎↓	
06. 塩酸チアプリド						◎↓	
07. ミゾリピン						◎↑	
08. ニセゴリン				◎↓			
09. エノキサシン							
10. ノルフロキサシン							○↑
11. 塩酸ピレンゼピン						○↓	
12. アロプリノール						○↑	
13. フルオロウラシル						◎↓	
14. 塩酸チクロピジン				○↓		◎↓	
15. 塩酸ラベタロール						◎↓	
16. シノキサシン						○↑	
17. テオフィリン							
18. ビンボセチン				◎↓			
19. 塩酸ニカルジピン				◎↓			
20. 塩酸トドララジン				◎↓		○↓	
21. ジクロフェナクナトリウム		◎↓	◎↓	◎↓			

22. ジピリダモール	○↑	○↑				△↓	△↓
23. アセトアミノフェン						△↑	△↓
24. 塩酸ミノサイクリン						◎↓	
25. 塩酸ジルチアゼム				○↓		◎↓	
26. 塩酸ロメフロキサシン				◎↓	△↓		
27. メルカプトプリン	△↑					◎↓	
28. 塩酸プロプラノロール						◎↓	
29. セファクロル				○↓	(△)↓		

図1 フィルタ（膜）によるスルフィンピラゾンの一元配置分析

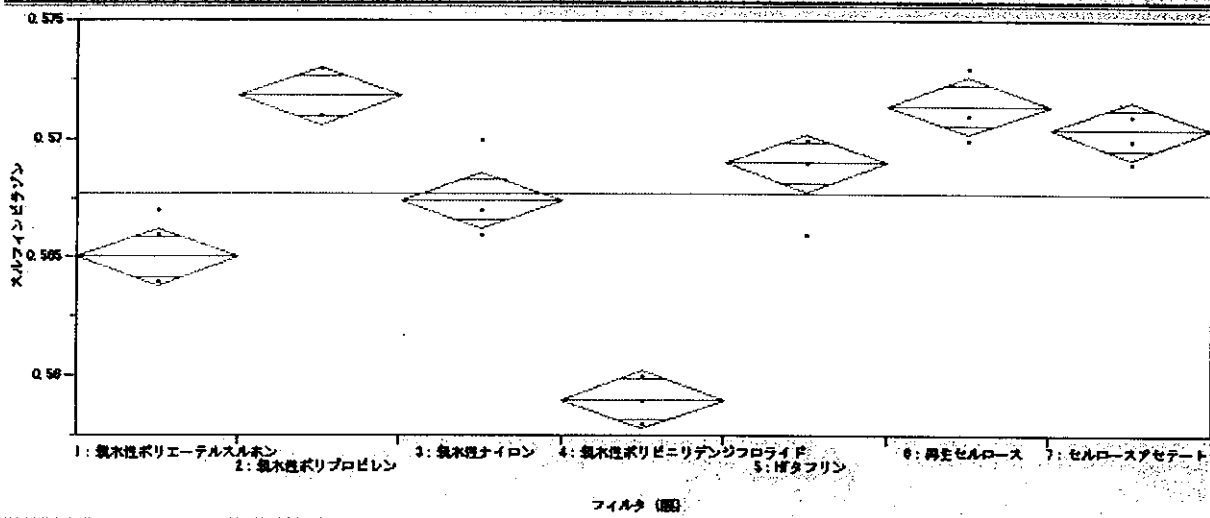


図1 2.スルフィンピラゾン

図2 フィルタ（膜）による塩酸イミプラミンの一元配置分析

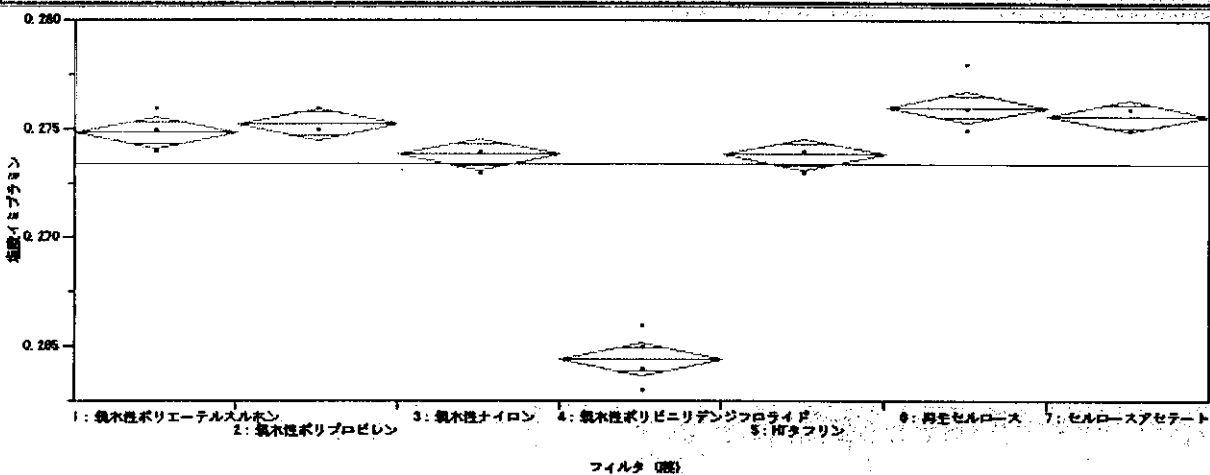


図2 7.塩酸イミプラミン

図3 フィルタ（膜）による塩酸ヒドララジンの一元配置分析

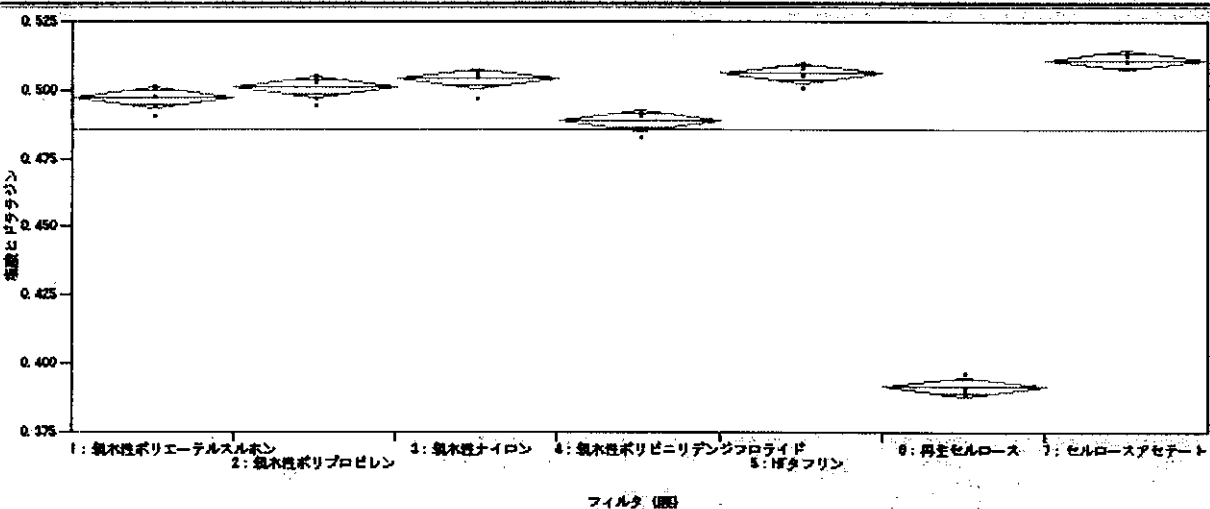


図3 5.塩酸ヒドララジン

図4 フィルタ (膜) による9.プレドニゾンの一元配置分析

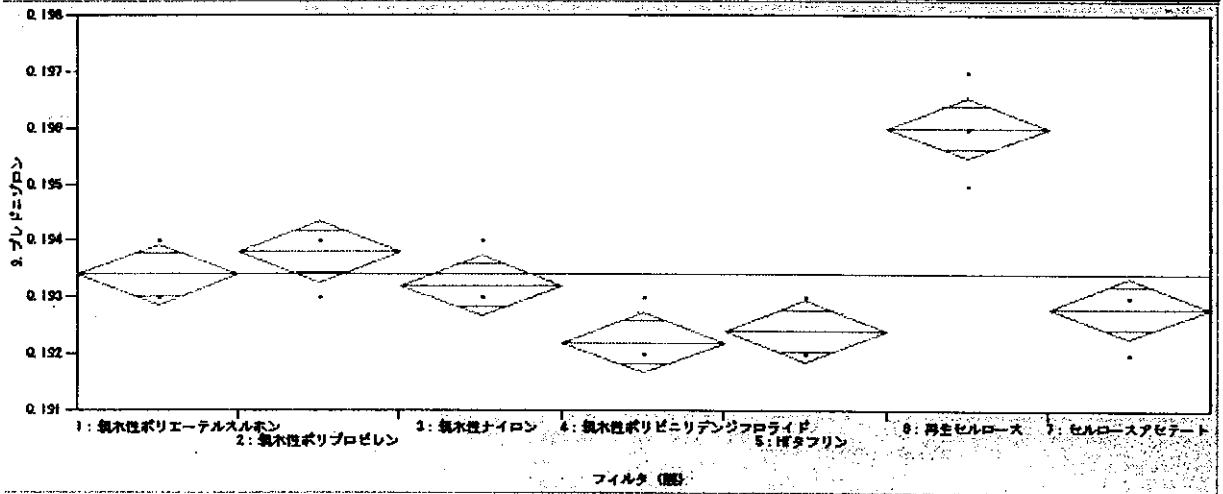


図 4 9.プレドニゾン

図5 フィルタ (膜) による11.ペルフェナジンの一元配置分析

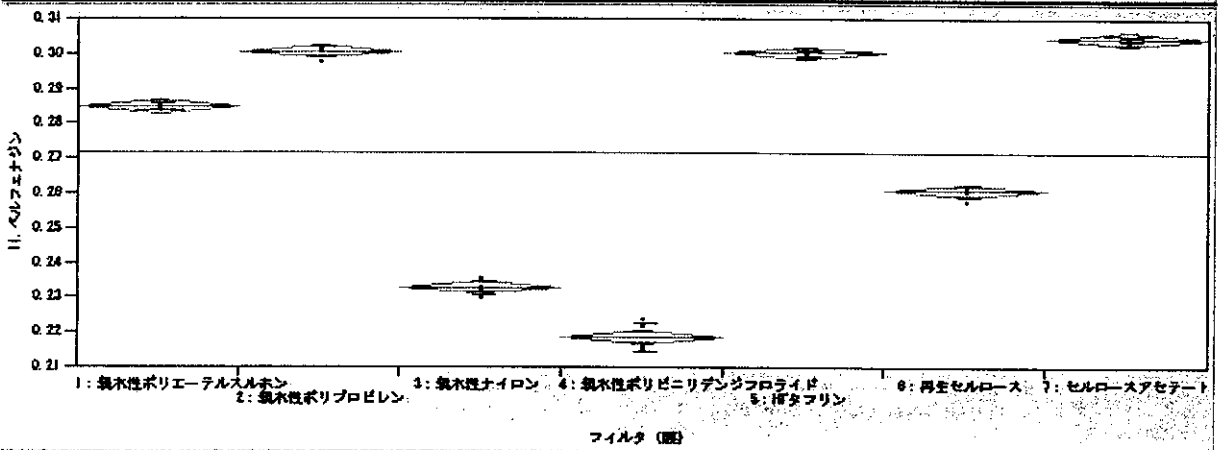


図 5 11.ペルフェナジン

図6 フィルタ (膜) による15.トルブタミドの一元配置分析

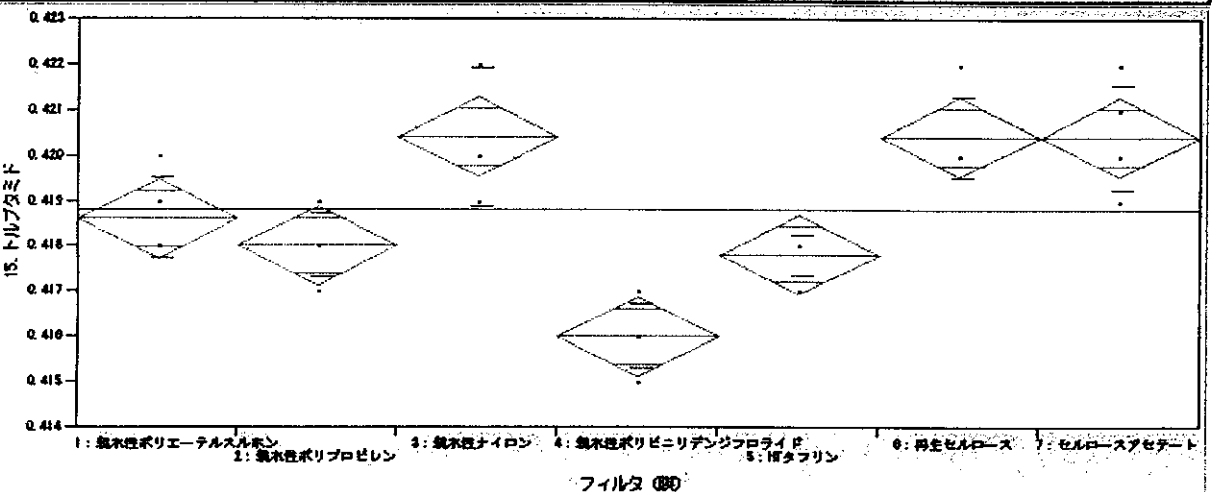


図 6 15.トルブタミド

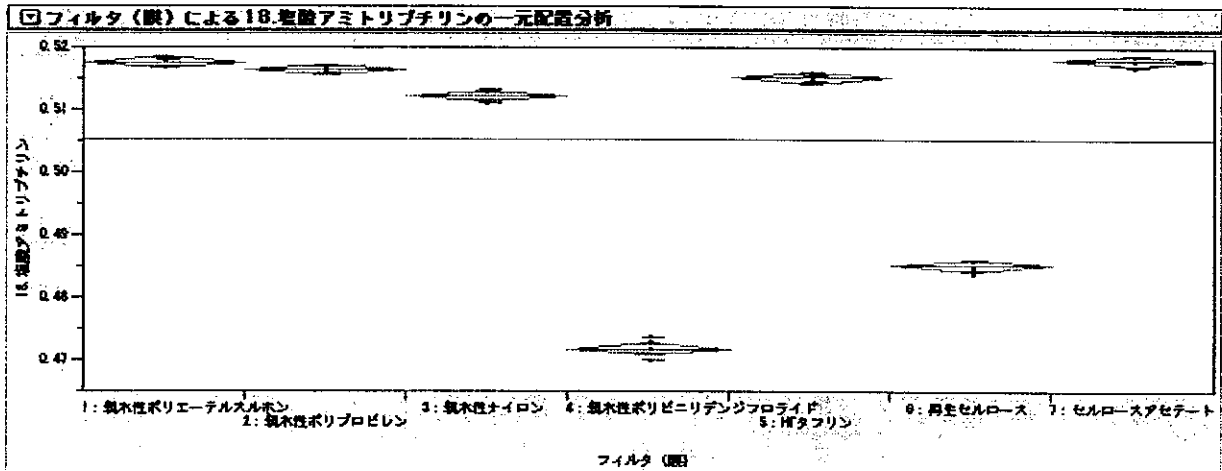


図7 18.塩酸アミトリプチリン

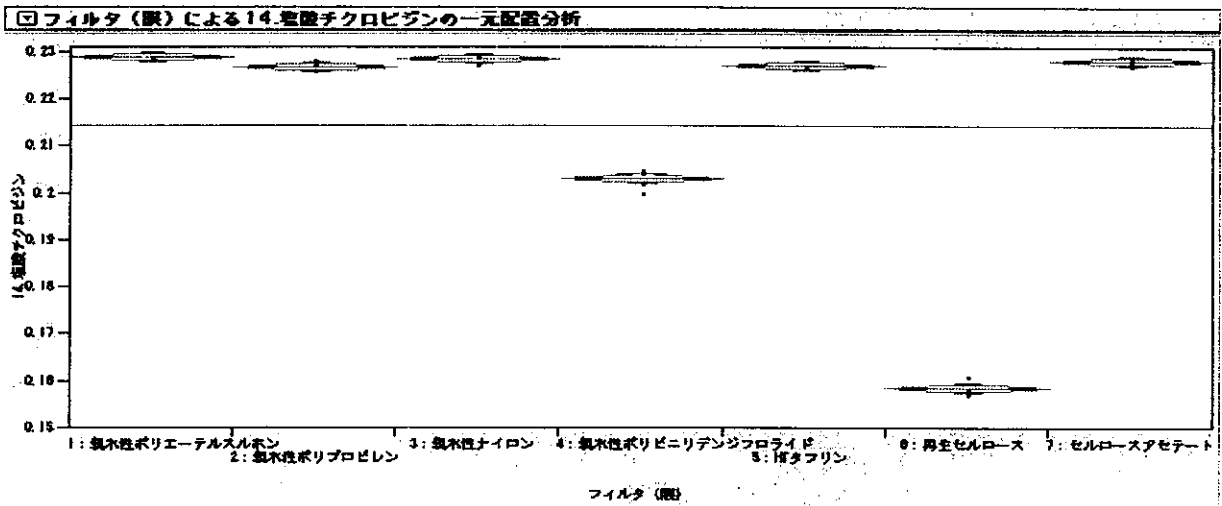


図8 14.塩酸チクロピジン

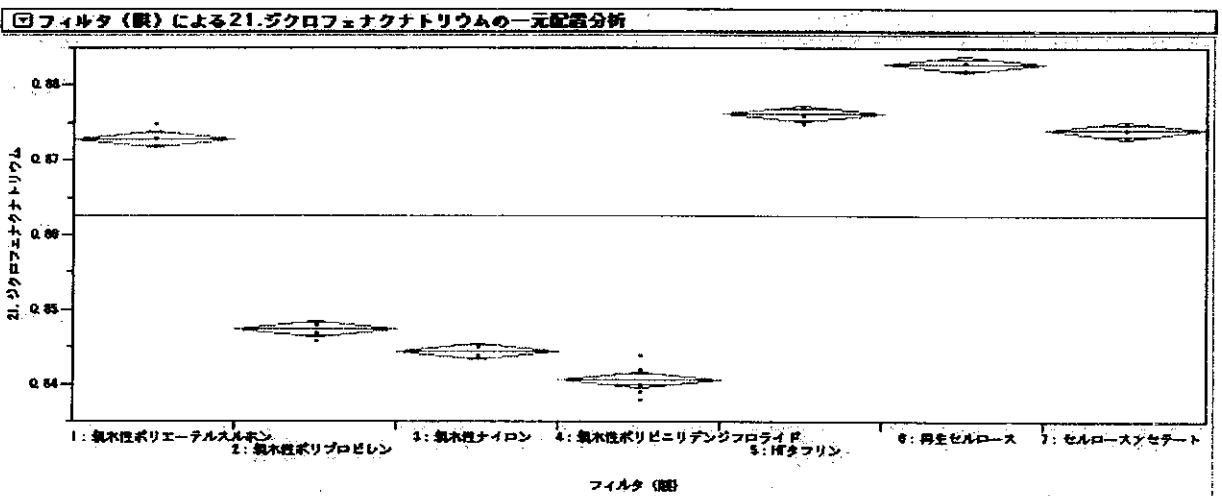


図9 21.ジクロフェナクナトリウム

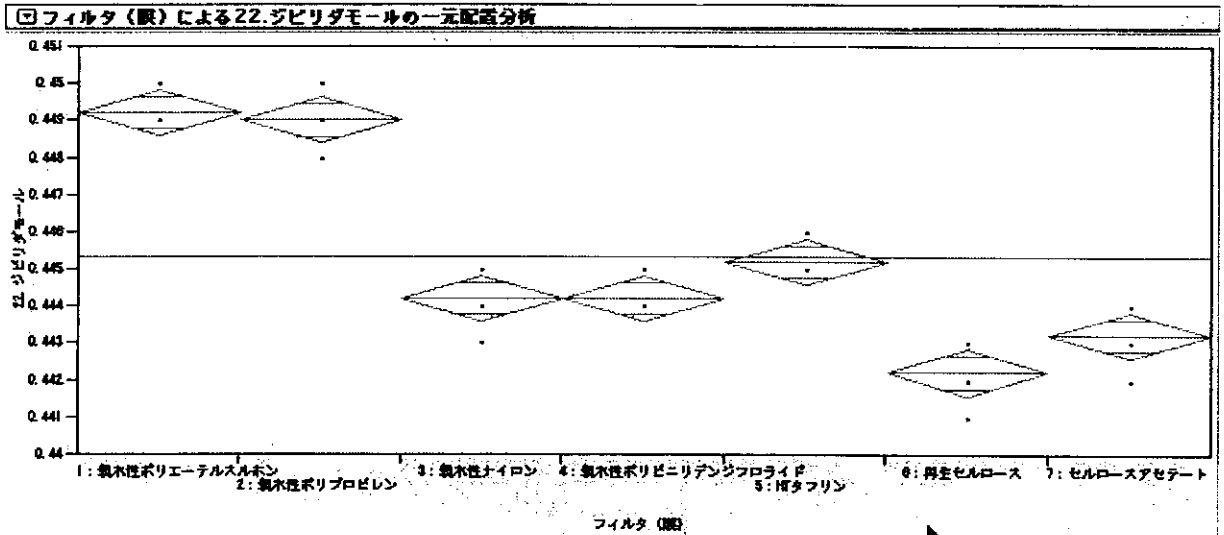


図 10 22.ジピリダモール

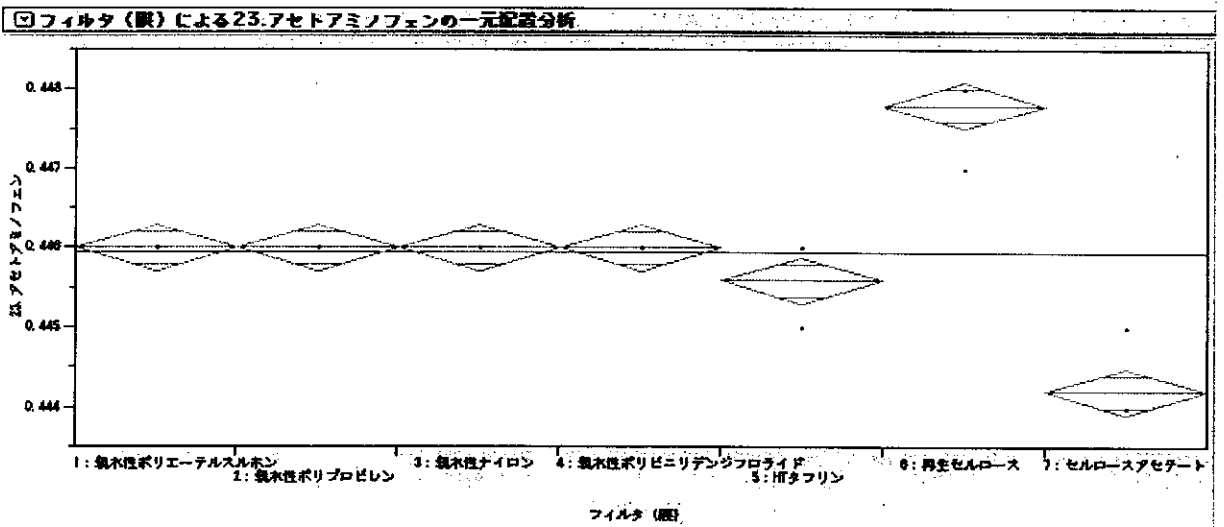


図 11 23.アセトアミノフェン

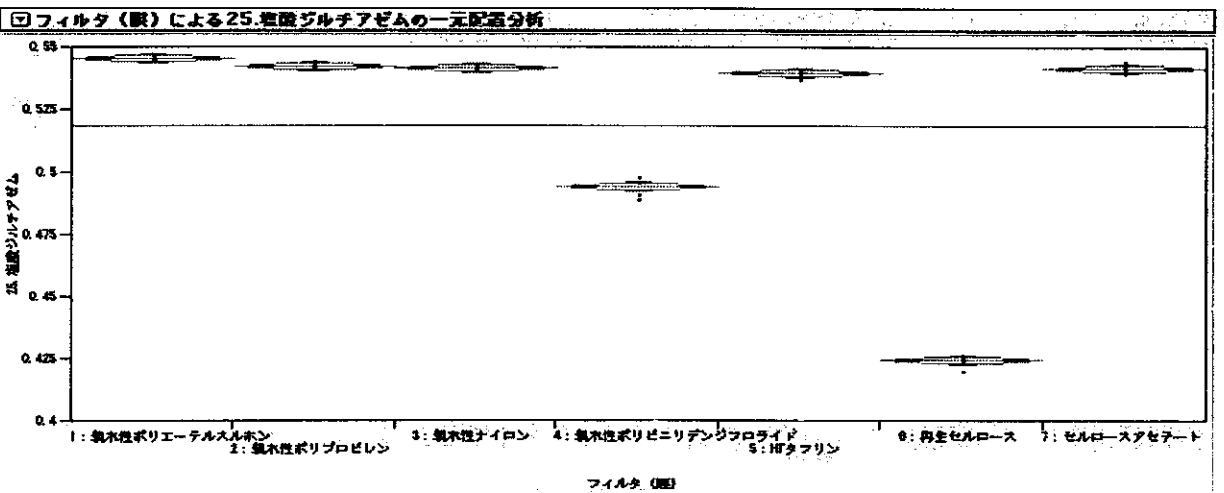


図 12 25.塩酸ジルチアゼム

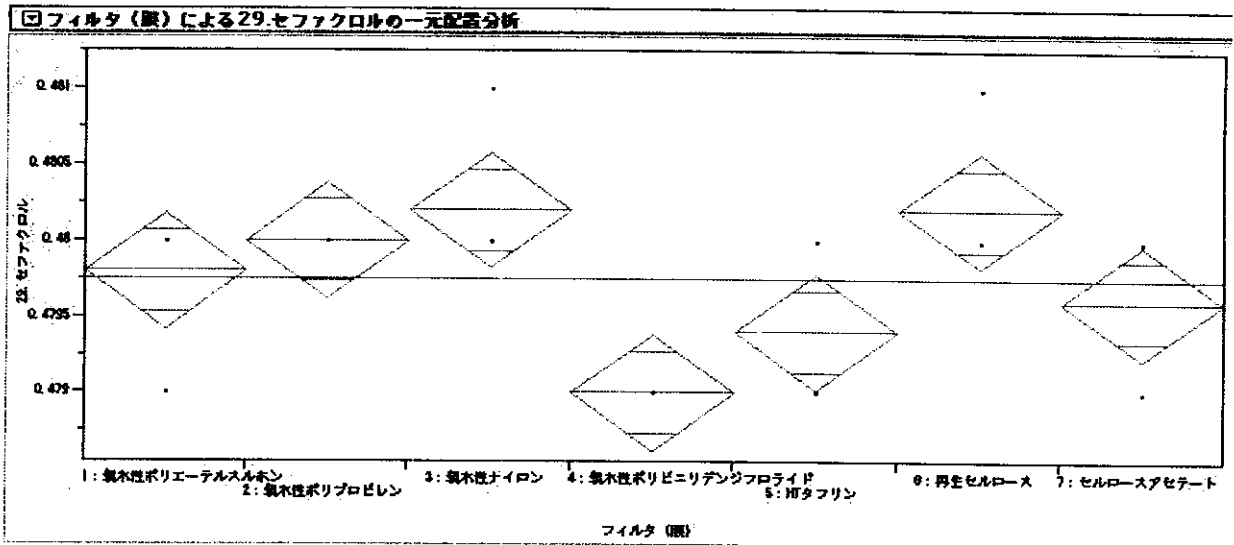


図 13 29.セファクロル

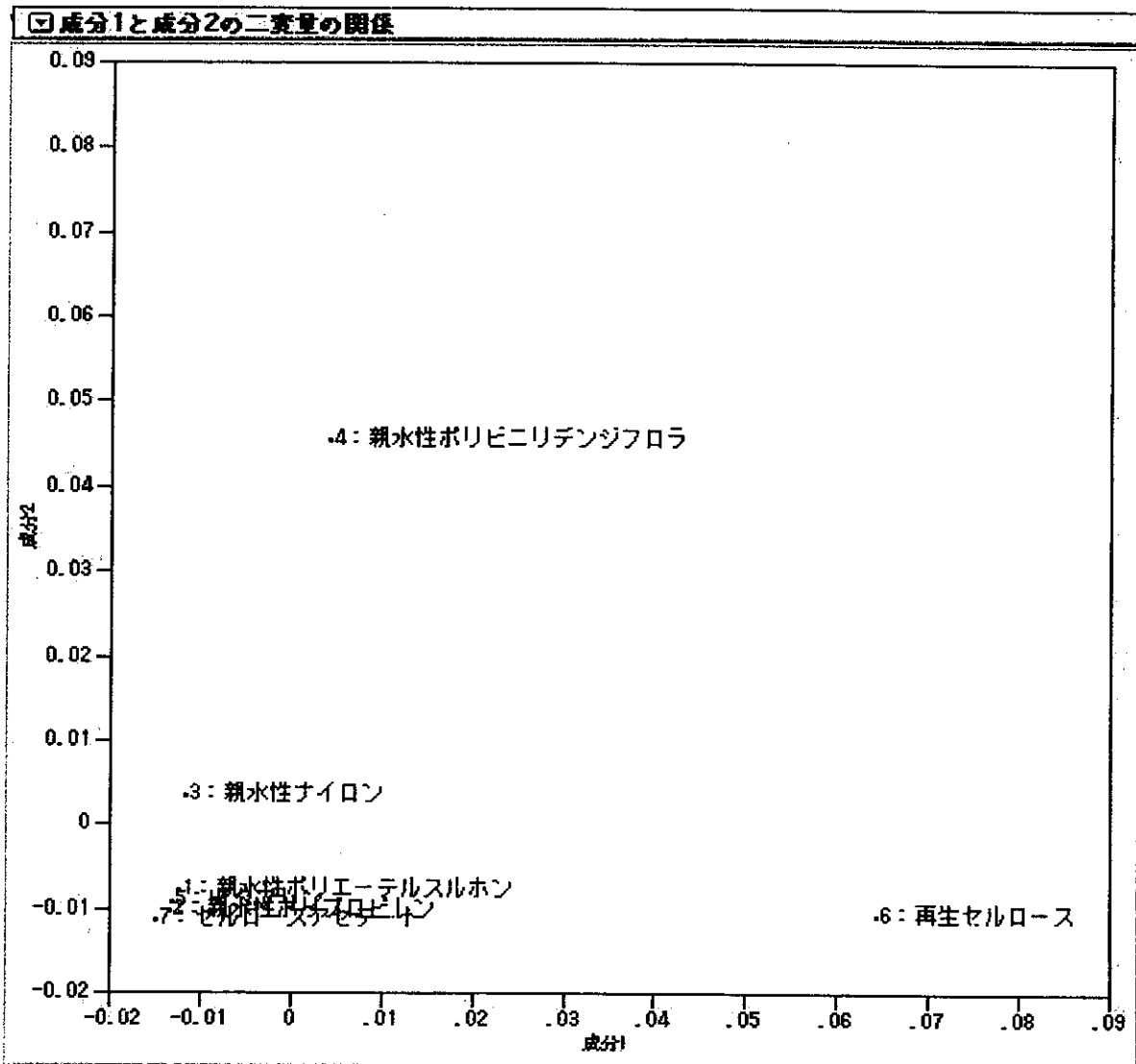


図 14 フィルター (7種) の類似関係 (対応分析による成分スコアの布置図)

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

「溶出試験の変動要因の制御に関わる技能試験法の開発」

分担研究者 四方田千佳子 国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第一室長

(研究要旨)

平成10年度より始まった、後発医薬品の再評価において、地方衛生研究所の溶出試験の技能を保証するための技能試験が実施されてきた。しかし、溶出試験の方法はオレンジブックとして規格化されているにもかかわらず、溶出試験結果は試験の実施機関により差のあることが認められている。

そこで、溶出試験結果の機関差が何に起因するのかを解明することを目的として、平成12年度および平成13年度の溶出試験の技能試験スキームを設計し、溶出試験の技能試験に参加した機関の報告値の解析を試みた。

技能試験に用いた医薬品の錠剤では、1機関で明らかな医薬品のフィルター吸着が見いだされ、フィルター吸着も一因となり得ると思われた。塩酸カルテオロール錠の溶出試験では、溶出試験の他に、医薬品の配付溶液を錠剤の代わりに使用する試験を試行することにより、溶出液中の医薬品の定量を担う吸光度測定部分の変動がかなり大きいことが明らかとなった。また、マレイン酸イルソグラジン錠では、機関による溶出率のばらつきが大きく、平行して実施した類似の吸光度測定による定量の技能試験結果と比較すると、定量値が溶出率と同程度のばらつきを示したことから、溶出率のばらつきが溶出試験機に固有の要因によるとは結論されず、難溶性医薬品であるための一連の測定操作に起因するばらつきが生じていると思われた。

A. 研究目的

溶出試験の変動要因としては、溶出試験器に由来する振動、パドルの回転軸のずれ、ベッセルの形状等の影響、溶出試験操作では脱気方法、サンプリング方法などが考えられてきた。

今回は、多くの機関で試験を実施することで溶出試験の変動要因とらえることを目的として、まず、水溶性の高い医薬品として塩酸カルテオロール錠を選択し、溶出試験に及ぼす錠剤の崩壊、溶解の影響を見積もるために、錠剤と共に主成分の水溶液を各試験参加機関に配付し、水溶液をベッセルに注入する試験を追加設定した。次に、疎水性の高い医薬品としてマレイン酸イルソグラジン錠を選び、標準溶液の調製

に由来する誤差を除くために標準溶液を配布し、試験液の採取誤差を除くために、試験液量を重量で測定する試験を追加し、変動要因を解析した。

B. 研究方法

1. 試料, 試薬

溶出試験試料 塩酸カルテオロール錠、マレイン酸イルソグラジン錠はそれぞれ市販の同一ロットのものをを用いた。塩酸カルテオロールは大塚製薬株式会社より、マレイン酸イルソグラジンは日本新薬より供与された。その他の試薬は特級品を使用した。