

設計品質とは、「患者や治療のニーズをどの程度取り込んでいるか」との視点の基で、臨床試験等を通じて確認された有効性と安全性及び安定性を基本要件とする製品特性である。製品基本設計とは、製品の機能、性能、形態など品質特性について検討し、製造の目標を企画設定する段階である。製造品質は、製造過程でこれを満足するように実現された製品特性と理解することができる。すなわち、設計品質をねらって製造した個々の製品の実際の品質である。製品基本設計に引き続き行われる製品詳細設計には、目標とする品質を再現良く製造できる工程を構築するという段階であり、Quality by Design の概念にあたるものと考えられる。なお、承認規格とは、製品の品質を具体化する項目と許容幅を規定した特性の中から、代表的なものを選び設定したものであることを再認識する必要がある。

製造品質の要点は「設計品質をどの程度正確に実現・再現できているか」にあり、製造品質は、繰り返し生産される個々の製品ロットにおいて、ある程度のばらつきや変動を含む特性値として現れる。市販製造では、製造品質を安定的に確実に再現することが重要である。特に、医薬品は、その使用の段階では、個々の製品の特性値や機能の確認は困難であるため、製薬企業は、GMP に基づき製造段階で製品品質を管理し、提供することが求められている。

このように、製品の品質を設計品質と製造品質の区分で考えたとき、製造品質に関連するものが GMP における変更管理の対象となる。この際、変更の品質への影響及び妥当性を評価するためには、設計品質、すなわち意図した用途に適した品質への影響についても考慮しなければならない。意図している用途と使用方法において、変更の前後におい

て、設計品質が変わらないことが原則であり、変更後の製品の品質について慎重に評価することが必要である。したがって、意図せず設計品質を変えてしまうような変更はさけるべきことであり、変更が製品の意図した用途に適したものであると評価された後、変更の実施を可能とすることができる。

品質への影響の評価において、少なくとも承認された規格への適合性の検証が必要であるが、設計品質への影響が危惧される場合には、変更内容及び製品特性に応じて、規格試験のみならず、設計品質に関連する製品特性について、多面的な評価及び解析が考慮されるべきである。

そのため、GMPにおいて適切な変更管理を行うためには、製品の品質保証の背景となる設計品質に関連する技術情報を蓄積し、維持する必要がある。このような情報の範囲と文書の形態は、GMPの実施主体となる製造業者に止まらず製造販売業者を含めた技術移転の結果等に基づき、それぞれの製品の特性に応じ定められるものである。

## 6. 変更のリスクマネジメント

変更管理においては、個々の変更の起案、方針決定から、変更の効果確認・出荷までの範囲において、設計品質に関する技術資料、工程の理解と製造品質の実績、最新の製造科学を考慮した適切なリスクマネジメントを行うべきである。

このとき、変更が製品の品質に及ぼす影響については、十分なアセスメントを行うことが必要となる。すなわち、製品の意図した用途の適切さに影響する度合いと、変更後も引き続き、意図した用途に適したものとして市場に提供可能な品質を維持していなければならない。

リスクとは、危害の発生の確率とそれが発生したときの重大性の組み合わせであり、変更における危害とは、設定あるいは想定した結果からの乖離と捉えることができる。影響の程度を評価する際には、変更の結果の是非及び変化の大小を問わず何かしら影響が生じることを認識する必要があり、アセスメントとは、危害の生じる可能性のある品質特性の特定、及びそれらへの変化の大きさの評価も含むと解釈できる。危害の発生の可能性の有無のみを評価することがリスクアセスメントの目的ではないことに留意すべきである。

リスクマネジメント、リスクアセスメントなどの詳細については、ガイドライン「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」（薬食審査発第0901004号 平成18年9月1日）（Q9）を参照すること。

### 6. 1 リスクアセスメント

変更管理における、個々の変更の起案の段階で、設計品質に関する技術資料、工程の理解と製造品質の実績、最新の製造科学を考慮した適切なリスクアセスメントを行い、変更が品質に与えると予測される影響の程度を評価しなければならない。なお、このとき、同一製品あるいは類似製品における過去の変更の実績や知識等も利用できる。

具体的な変更案を考える段階で、技術的手段が複数案挙げられるときには、それぞれの選択肢についてFMEA等の手法を用い判定することも可能である。判定に先立ち「変更がリスクリダクションとして効果を示すか」、「変更の結果から副次的な問題につながる

リスクが想定されるか」という視点での評価も必要となる。

このようなリスクアセスメントを行うにあたり、過去のデータや類似の製品の知識等では十分でないと考えられる場合には、当該変更の品質への影響を事前に試験製造等により評価することとなる。製品の特性や開発経緯に基づき、変更の内容に応じて、適切な規模での実験方法の確立、実機での試作評価等が選択できる。このような実験や試作の結果もリスクアセスメントを実施するための重要な資料となる。

具体的な変更を立案し、変更計画に関する文書を作成した後、変更の実施について審査される段階に至るが、変更計画の文書には、変更に係るリスクの大きさに応じて、実際に変更を実施したときに行う品質への影響に関する検証の厳密さや、バリデーションなどの要否を決めるための情報が含まれることが必要となる。このため、リスクアセスメントの結果には、リスクの特定と品質への影響の評価に加え、変更を実施する際にリスクの顕在化に係る監視、検証方法等を含むことが必要となる場合がある。

なお、リスクアセスメントの結果、変更による品質への影響が、以下におよぶ場合には、GMP 組織内の評価だけでは完結することができないため、製品の品質保証の観点から、変更の実施については、有効性、安全性も含めた評価・検討を必要とする。

- 変更が製品品質に与える影響について、定められた試験・分析法、基準等により評価できないもの
- 既に得ている承認内容と異なり、新たな臨床試験等、有効性や安全性の評価が必要となるもの
- 変更の影響を評価するために、新たな不純物の安全性の確認に毒性試験などを必要とするもの
- 製剤組成の大きな変更にもなう影響を評価するために、新たに臨床試験などを必要とするもの

このように、変更の方針決定、変更案の起案と品質への評価の段階に応じてリスクアセスメントの機会があるが、品質への影響の評価においては、リスクは個々の製品や製造ラインに特有であり、ライフサイクルを通じて変化することも考慮し、個々のリスクを複眼・多面的にアセスメントすることが必要である。

多面的な視点によるアセスメントには、品質部門及び製造部門に止まらず変更の内容に応じて、関連する部門の参画が必要となる。変更の内容に応じて、それぞれの部門が果たすべき機能と責任に基づく視点でリスクアセスメントを行う。

例えば、提案・実施方針を決める段階でのリスクアセスメントにおいては、製造・QC・設備、研究開発、薬事が関与する。次いで、具体的変更案を選択する段階では、技術的評価の複雑さや実施過程において必要と想定される追跡手順に応じて、アセスメントとして関与するセクションあるいは機能を果たす責任者を指名するような手順も可能である。ここでは、必ずしも組織形態を求めるものではなく、必要な機能を果たすことができる個人や、複数の担当者であっても、支障はない。重要な点は、必要な人的リソースを確保し、責任を割り当て、手順を決めた上で、リスクアセスメントを実効的なものにするにある。

## 6. 2 リスクアセスメントと変更のクラス分類

当該変更に対するアセスメントにおいて、抽出されたリスクの大きさに応じて、事前に行われる製造販売業者との連絡、及び実施前に設定される変更実施過程での検証項目と監視管理などの手続きと手法が異なる場合が生じるため、リスクの程度による変更のクラス分類は変更管理の運用上有用である。クラス分類においては、科学技術的な視点から、「品質に影響する」との評価の理解を共通のものとする必要がある。例えば、「品質に影響する」とは、品質特性の変化が顕在化することとし、一方「影響しない」とは、微々たる変化に止まるか、あるいは品質特性の変化に寄与しない、というように設定することができる。品質特性の変化が顕在化する工程や設備の要因と程度は、設計品質・製造品質に関する知識として、企業内に保有・蓄積されている。それらを基に、工程や設備の変更がどのような変化をもたらすかについて推定が可能となる。変更による品質の変化はゼロではなく、通常、何かしら変化が生じているという認識にたつとき、クラス分類は、GMPにおいては、変更前後の品質評価と効果確認の詳細さと厳密さの指標であると考えられることもできる。

このような観点から、クラス分類は、アセスメントの結果に基づき、変更の可否を評価するための事前の実験検討や評価、及び、変更の実施において行う評価や検証に必要なリソースの大きさを推定する手段となりえる。また、製造販売業者においても、変更の市場へのインパクト及び承認書記載事項に基づく法的手続きの必要性の判断、また製造業者との協議を円滑に行うためのコミュニケーションツールとして有用と考えられる。一方、一義的・機械的なリスク分類による判断はリスクの見落とし等が生じる危険性を有しており注意が必要である。

クラス分類においては、変更の実施段階で決めたランクが、変更終了までの間に変わる場合もありえ、必要に応じて実行段階で再度のアセスメントを実施したとき、あるいは変更を実施したことにより得られる結果を見直したときに、クラスが変化することも認識しておくべきである。

以下にクラス分類の例を示す。

### (1) 「製品品質に大きな影響を及ぼす可能性が高い変更」

製品品質に大きな影響を及ぼし顕在化する可能性が高い変更であり、当該製品の設計品質に影響を及ぼすリスクがあるため、安全性や有効性への影響について、十分な注意が必要である。

例えば、製造方法や品質管理方法の基本原理や方式を変更する場合は、これにあたる。また、原料特性、設備稼働性能、製造条件等のパラメータの設定等の変更が、過去に得られている知見では評価しきれないと推定されるものも、これに相当する。

こうした変更においては、品質特性の変化が顕在化することが推定されることから、事前に十分な検討・評価が必要であり、変更の実施過程においては、規格適合性等の根拠に基づく評価やバリデーションを実施することになる。さらに、複数の設備工程条件の変更の組み合わせがある場合には、事前の予測の妥当性に十分留意すること。また、技術的に複数の選択肢がある場合には、実施途中で追加的にリスクアセスメントを適用することが必

要になることも考えられる。

この変更は、承認書の規定に直接あるいは潜在的に抵触する可能性があると考えられる。そのため、事前に製造販売業者に確認を求めることに留意する。

#### (2) 「製品品質への影響の可能性が否めない変更」

製品品質への影響の可能性が否めない変更である。例えば、原料特性、設備稼働性能、製造条件等のパラメータで、設定根拠データ等を考慮したとき、その変更に対して製品特性の変化は生じるが、過去に得られている実績の範囲には納まると推定できるものが、これに相当する。一方、変化の程度が明確でない、予測できないような変更については、変更案を評価する段階で、特に注意を払いリスクアセスメントされていることが必要となる。変更の実行途中において、追加的にアセスメントすることの必要性を考慮するとともに、その結果、クラスが「製品品質に大きな影響を及ぼす可能性が高い変更」や「品質に影響しない変更」に変わることが起こりえることに留意する。

#### (3) 「品質に影響しない変更」

製品の品質に対する影響の可能性が最小にとどまると考えられる変更である。例えば、原料特性、設備稼働性能、製造条件などのパラメータについて、設定根拠データ等を考慮したとき、その変更にもなう製品特性の変化は小さい、あるいは変化を伴わない、と推定できるものがこれに相当する。通常、こうした変更は、適切な手順を持つことを前提に、GMP に基づく日常管理の中で実施することが可能である。しかし、設備の再バリデーションを要する変更等については、リスクが増大するため、クラス分類は異なるものとなる。GMP で規定、運用する設備や機器の更新、操作手順書、製造における共通単位操作の手順書の変更等も、このクラスに相当するものがありえる。ただし、複数の品目の製造に共用する施設・設備等の変更を行う場合には、変更による当該品目への影響を評価する必要がある。

このように、変更の実施を決める段階での、リスクアセスメントに基づくクラス分類は、変更を実施する過程での追加アセスメントの必要性とリスクの顕在化に関わる評価の厳密さについて、GMP 組織内あるいは製販業者と認識を共有するためのコミュニケーションの手段として有用と考えられる。リスクの大きさに応じて、アセスメントの結果を活用し、変更のリスクの受入れを判断し、実施過程の管理内容が確定したのちに、変更が実際に行われることが望ましい。

### 6. 3 変更の品質への影響評価（検証）

変更を実施した結果については、製品の意図した用途・使用方法には重大な影響を生じることなく、出荷に支障のない品質が確保されていることを検証する必要がある。そのため、変更後の製品が、意図した用途に適した品質の範囲にあること、変更の目的が計画どおりに達成されていることなどを証明するための評価を行う。このとき、試験検査方法や、バリデーション計画等を記載したプロトコールに基づき、変更前後の品質への影響を評価しなければならない。また事前に行ったリスクアセスメントの妥当性を確認することも重要である。

上記の影響評価にあたっては、少なくとも以下の規格適合性の検証が必要であり、変更内容及び製品特性に応じて、追加試験等が考慮されるべきである。変更の種類によっては、

規格試験のみでは検出し得ない品質への影響が生じている可能性を否定できないという認識に立って、変更前後の品質を評価することが必要である。

#### (1) 規格適合性の確認

変更の品質への影響を評価するときは、変更の対象のみならず、変更によって影響を受けるものすべて、例えば、ある原薬工程の変更を行ったときは、その工程以降の原薬の中間体、及び／または原薬が評価の対象となる。また、製剤では、変更した工程以降の中間製品、及び／または最終製品が、対象となり、品質が定められた規格に適合していることを確認することが必要である。

ここでいう規格とは、承認規格に止まらず工程内試験等、独自に設定した規格や基準を含むものであり、承認された規格試験や手順化された工程分析方法によって、試験あるいは分析される必要がある。また、変更に際して規格及び試験方法の改定が必要となる場合もある。

変更後の製品の品質は、規格適合性の観点で評価し、また、傾向分析の対象となる規格項目及び工程管理されている主要な特性値の変更前後の変化についても比較評価する。変更の有効性の評価に関しては、単一のバッチあるいはロットの製品の試験にとどまることなく、GMP 上有効な手法のひとつである品質の管理要件の傾向分析も適用されるべきである。

#### (2) 追加試験

設計品質への変更の影響の評価においては、物理的、化学的及び生物学的性質、微生物学的特性、生物学的利用能 (bioavailability)、安定性プロファイル等、当該製品の安全性、有効性、安定性等、設計品質に関わる特性を評価するよう留意すべきである。変更に際しての評価は、変更後の製品の試験にとどまらず、変更により影響を受ける中間体、中間製品、原材料、試薬、製造用物質、容器・栓システム等を含め、追加試験の要否を検討する必要がある。また、工程試験などの結果は、変更前と同様の推移を示していることを確認する。

必要な追加試験は、製造変更の内容、原薬、医薬品製剤の特性、及び当該製品の品質に対する影響により異なる。例えば：

- 不純物または分解物のプロファイル変化を評価するためには、まず適切なクロマトグラフィー技術を用いたプロファイリングを行い、それに続き、観察された不純物プロファイルの変化に応じて新規不純物や分解物を評価する。変更前の製品に含まれるレベルを上回る不純物を評価するために、「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインについて」（薬審第 877 号 平成 7 年 9 月 25 日-Q3A）、「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」（医薬審発第 1216001 号平成 14 年 12 月 16 日-Q3AR）、「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」の一部改定について」（薬食審査発第 1204001 号平成 18 年 12 月 4 日-Q3AR2）、「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインについて」（薬審第 539 号平成 9 年 6 月 23 日付-Q3B）、「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」（医薬審発第 0624001 号 平成 15 年 6 月 24 日-Q3BR）、「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」薬食審査発第 0703004 号平成 18 年 7 月 3 日-Q3BR2）に基づく安全性の確認のための

毒性試験が実施されることがある。

- 固形剤の生物学的同等性への影響の大きさを推定するために、溶出プロファイルの変化を評価する場合、例えば、pH の異なる複数溶媒、規格試験法において指定された時間以外の複数のサンプリング時間を設定した溶出試験などを行う。必要な場合、*in vivo*の生物学的同等性の検討を加えることも考慮する。

このように、主要な製品特性について、多面的に評価することを考慮し、規格適合の再現性と設計品質に顕著な変化がないことを慎重に判定することが重要と考えられる。また、変更のリスクの大きさに応じて、定期照査において確認すべき追加試験項目を選択することも考慮し、変更を実施した直後から連続して評価するロット数、あるいは、スキップ試験の計画等を立案し、品質の恒常性が維持されていることを確認することも考慮する。

## 7. GMP における変更管理の手順

GMP における変更管理では、変更による製品品質への影響を評価したうえで、変更前後の品質が適切なものとして維持されていることの確認が必要であり、そのための、品質部門の承認を基本とする組織的な管理体制と手順の設定が要求される。

下記に、GMPにおける変更管理の手順と留意事項を挙げる。これらは、「医薬品・医薬部外品（製剤）GMP指針」の「12 変更管理」においても記述されている。

- 12.10 苦情、回収等に起因する変更のほか、法令の規定等に起因する変更についても変更管理の対象とすること。
- 12.11 医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第4項の規定に基づき作成する変更管理の手順に関する文書(以下「変更管理手順書」という。)において対象とする変更には、品質管理監督システム、原料及び資材(供給者の変更を含む。)、規格、製造方法、試験検査の方法並びに構造設備(関連するソフトウェアを含む。)に係る変更を含めること。
- 12.12 変更は、適切な部署が起案及び照査を行い、品質部門の承認を受けるものとする。
- 12.13 変更管理手順書には、以下の事項が含まれていること。
- 1) 医薬品・医薬部外品GMP省令第14条第1号の評価においては、再バリデーションを行う必要性、変更を正当化するために必要な追加試験検査の必要性、一部変更承認申請の必要性についての評価を含むこと。
  - 2) 変更後の製品品質の評価方法(加速安定性試験や安定性監視測定プログラム等を含む)及び評価基準を変更の前にあらかじめ定めること。
  - 3) 変更に関連する文書の改訂及び職員の教育訓練の方法を変更の前にあらかじめ定め、かつ文書の改訂及び教育訓練を確実に実施すること。
  - 4) 医薬品・医薬部外品GMP省令第14条第2号のその他所要の措置として、規格及び試験

検査方法、有効期間又は使用期限及び表示を改める必要性の有無について、変更の前にあらかじめ決定しておくこと。

12.14 変更の実施後、変更の下で製造又は試験検査を行った最初の複数のロットについて評価を行うこと。

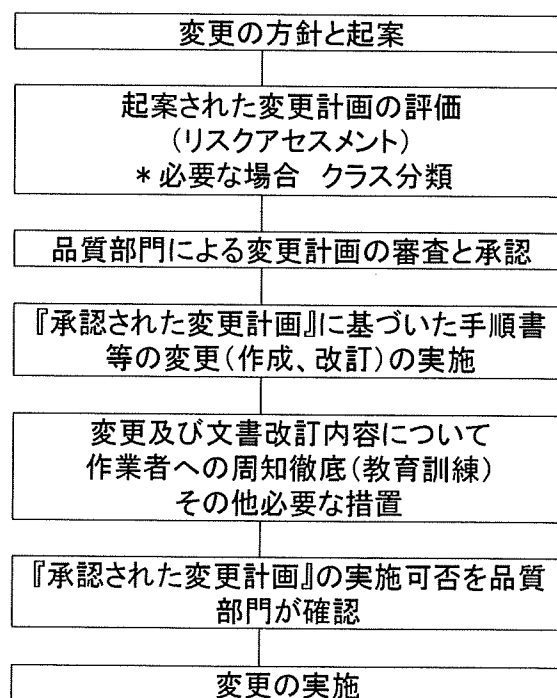
変更管理の手順は、製造業者の GMP 組織体制のもとで規定され文書化される必要がある。それぞれの組織に応じて、手順が規定されるべきであるが、変更管理の手順としての基本事項は、①すべての変更はその妥当性が品質部門により承認され、②記録されることである。

品質部門に変更管理の承認権限を付与するとともに、あらかじめ変更管理の責任者及び担当者を指名する。

組織内における適切な部門が、変更の起案を行い、起案された変更は、当該変更の必要性、妥当性、製品の品質への影響等が評価される。評価の結果に基づく変更について、品質部門の承認により実施することができる。手順書等の改訂変更が的確に実施され、作業者への教育訓練その他必要な措置が成され、変更後の作業の実施となる。こうした一連の措置は記録し、保管する。基本的な手順の例を下記に示した。

なお、変更管理の運用は、リスクマネジメントのひとつの形態として多面的な視点を取り入れることを考慮し、責任者及び複数人の担当者による「変更管理事務局」、「変更管理委員会」というような組織で実施されてもよい。

#### GMP における変更管理の手順の例





変更の影響評価  
製造・品質管理のレビュー  
変更バッチの出荷判定  
定期照査の計画とフォロー

## 8. 変更に関する文書管理の一般要求事項

変更は、通常、文書化された事項が対象となることから、当該変更の実施においては、あらかじめ定められた変更の手順に基づき文書が変更され、権限を有する者に承認されていることが必須である。変更内容は、すべて記録し管理することが必要である。リスク評価に関する文書は、変更の妥当性を示すために有用なものであり、変更管理の手順のもとで保管されることが望ましい。GMPに基づき実施したすべての変更管理結果は、一変申請等の承認の取扱いの結果とあわせリスト化され、定期照査に収載される手順をもつことが望ましい。これは、変更管理の手順が適切に運用されていることを示す有効な手段となる。

## 9. 製造業者と製造販売業者の連携

変更は、通常、文書化された事項が対象となることから、当該変更の実施においては、変更の実行者は製造業者であるが、医薬品の品質を恒常的に維持していくためには製造業者と製造販売業者との適切な連携が必要不可欠である。本章では、変更に際し必要となる製造業者と製造販売業者との連携について取り上げる。

### 9. 1 変更管理の扱い

平成 17 年の薬事法の改正に伴い変更管理が GMP の要件とされた。また、「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令」(GQP 省令)においては、製造販売業者が行うべき製造業者の管理監督項目の 1 つとして変更管理(第 7 条第 5 号及び第 10 条第 3 項)が要件となっており、製造販売業者は製造業者と連携して変更管理に対して適切に関与する必要がある。

### 9. 2 変更連絡

製造販売業者が製造業者に開示している技術情報(研究開発情報等)は限定的である可能性が高いため、変更の可否を製造業者のみで判断することは、品質への影響を十分に評価できない危険性が非常に高い。製造業者は、品質に影響を及ぼす可能性のある変更に関しては、可能性の大きさに拘わらずすべての変更について当該品目の製造販売業者に連絡することが基本である。しかしながら、製造業者で取り扱われる変更管理の対象は、製造販売品目に「直接的に関係する対象」から「全く関係しない対象」までと非常に広範囲なものであり、製造所におけるすべての変更について、製造販売業者が逐一当該品目の品質への影響を判断して可否を決定することには、合理性を欠く側面がある。そのため、製造販売業者は、製造業者に対して連絡すべき変更に関する考え方を十分に説明する必要がある。

る。変更連絡に関するクラス分類や連絡方法等及びその事例等を製造業者に提示することは適切な変更連絡を行うための有効な手段である。

### 9. 3 情報の連携

一般的には、製造販売業者は、医薬品の研究開発に関する技術情報を保持している反面、製造現場から得られる技術情報を十分に把握しているとは言えない状況にある。一方、製造業者は、研究開発における技術情報に関しては限定的な情報しか入手できない場合が多い反面、実際の製造現場から得られる技術情報を蓄積することができる。

変更を計画する場合、変更が製品の品質に及ぼす影響の大きさを評価できるように、製造販売業者は、必要に応じて当該医薬品の研究開発に関する情報を製造業者に伝達し、製造業者は、製造現場（実生産）を最も熟知している者として、製造販売業者に対して実生産に係わる種々の技術的な情報・経験等を適切に伝達すべきである。このような連携は、適切な変更管理のために有効である。したがって、「6. 2 リスクアセスメントと変更のクラス分け」及び「6. 3 変更の品質への影響評価」を適切に実施するためには、製造販売業者及び製造業者が保有する情報を両者が適切に開示・連携することが必要不可欠であることを強く認識すべきである。

### 9. 4 他の製造業者等との連携

医薬品の製造に複数の製造業者が関わっている場合、ある製造業者での変更が次工程を行う製造業者（以下、「次製造業者」という）の工程等に影響を及ぼす可能性がある。そのため、製造販売業者は、変更を行う製造業者との連携だけでなく、次製造業者に対して変更の内容や時期等を事前に連絡する必要がある。当然、品質評価が必要な変更や設備投資にかかるような変更に関しては、計画段階から次製造業者との連携を適切に実施することが必要である。

## 厚生労働科学研究費補助金

(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合 研究事業)  
分担研究報告書

品質管理監督システム構築のための高度品質分析・評価技術に関する研究

分担研究者 坂本 知昭 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部主任研究官

研究要旨 遠赤外/テラヘルツを含む赤外領域の電磁波を用いて異なる製錠プロセス間で得られる品質特性の違いに関する分光学的解析を行った。代表的な製錠プロセスである直打法、攪拌造粒法、及び流動層造粒法について、テオフィリンを主薬成分(10w/w%)とする同一処方によるモデル錠剤を調製した。各工程で得られる造粒物及び錠剤について測定を行った。また、遠赤外/テラヘルツ吸収に関する分光学的基礎研究として、位置構造異性体をもつアミノ酸及びその脱水酸化アミノ酸を用いた吸収帰属アプローチを検討した。これらの分析手法を品質システムにおける基礎分析技術として導入することにより、科学的根拠に基づいた、より優れた品質管理監督システムが達成できるものと考えられた。

### 研究協力者

檜山行雄 (国立医薬品食品衛生研究所薬品部)  
田邊匡生, 小山 裕 (東北大学大学院工学研究科)  
佐々木哲朗, 西澤潤一 (上智大学半導体研究所)  
藤巻康人 (東京都立産業技術研究センター)  
中山幸治 (東和薬品株式会社研究開発本部)  
笹倉大督, 松原智之, 三浦 剛 (ブルカーオプティクス株式会社)  
A. Portieri, P. F. Taday, D. D. Arnone (TeraView Limited)

## A. 研究目的

医薬品の頑健な品質管理監督システムの構築において、製造プロセス及び製品の深い科学的理解は重要である。特に製造プロセスに起因する製剤中の物理化学的状態の違い及び変化は構成成分間の相互作用など製剤の安定性にも関連する重要な品質特性に影響を与えるため重要な品質管理パラメータの1つであると考えられる。本研究では、非破壊的に固形医薬品の分光学的特徴を検出することが可能な近赤外 (NIR) 及びテラヘルツ領域を含む赤外領域の分光技術を導入して製剤の品質特性の評価への適用性を検討してきた。特に新規の分析技術であるテラヘルツ分光法ではその電磁波領域の特徴から、分子結晶モードのフォノン振動、ファンデルワールス力や水素結合などの弱い分子間力を測定でき、今までに検出することが困難であった医薬品製剤中の構成成分間の相互作用等の変化を検出できる可能性が期待されている。本年度は、医薬品製剤において主要な剤形として用いられる錠剤の製造工程に着目した。直打法、流動層造粒法及び攪拌造粒法などの代表的な製錠プロセスを選択し、これらの製錠プロセスで得られる中間生成物(混合末及び造粒物)並びに最終生成物(錠剤)における赤外領域における分光学的特徴を調べた。また、未解明な部分が多い有機化合物のテラヘルツ吸収の帰属等の基礎的研究も併せて進めることにより、医薬品品質評価のためのテラヘルツ吸収の振動分光学的解釈を行うことを目的とした。これらの研究により、製錠プロセスに起因する製造中間物及び錠剤から得られるテラヘルツ吸収の振動分光学的特性を解明し、構成成分間における分子間相互作用と製剤品質特性との関連性を調べることに貢献できると期待している。

テラヘルツ分光技術の適用性研究に関しては、テラヘルツパルス波技術について英国 TeraView社及びブルカーオプティクス社と、また、非パルステラヘルツ波(連続波, CW)技術については東北大学大学院工学研究科並びに上智大学半導体研究所との共同研究により実施した。

これらの赤外領域の電磁波を用いた医薬品製剤の振動分光学的研究の成果は、開発段階における医薬品の品質特性を分子レベルで解明することに寄与し、最適な製剤設計のための基礎的科学基盤を構築するとともに、製造工程における品質の一貫性及び製剤設計に基づく適切な製品品質が維持されていることに対する

科学的根拠を与え、優れた品質管理監督システムを構築、また達成できるものと考えられる。また、テラヘルツ波技術の分光学的基礎研究を行うことにより、分光学的なデータ評価を適切な測定の実施に大きく貢献できるものと考えられる。

また、本研究で実施した研究成果は第70回分析化学討論会(和歌山市)、日本薬剤学会第24年会(静岡市)、第10回アジア分析科学会議(マレーシア、クアラルンプール)、日本分析化学会第58年会(札幌市)、米国東部分析科学シンポジウム2009年会(米国、サマーセット)第26回製剤と粒子設計シンポジウム(広島市)、国際テラヘルツ技術フォーラム(大阪市)、日本薬学会130年会(岡山市)で発表するとともに、会場に集まった国内外の分光分析技術研究者及び製剤技術者らと議論し、今後の研究の方向付けを行った。

## B. 研究方法

主薬成分としてテオフィリン(10w/w%)、添加剤として乳糖一水和物(50w/w%)含む処方において、直打法、流動層造粒法及び攪拌造粒法を用いてそれぞれ錠剤を製した。各構成成分は共同研究先の東和薬品株式会社研究所にて製造した。これらの製錠プロセスによって得られる混合末又は造粒物、及び錠剤についてテラヘルツ分光器を用いて測定した。また各アミノ酸の試薬(フェニルアラニン、*o*-, *m*-, *p*-チロシン)については市販試薬を購入した。

### B-1. 位置構造異性化合物及び構造最適化シミュレーションを用いたテラヘルツ吸収の帰属に関する研究

フェニルアラニン、*o*-, *m*-, *p*-チロシンをそれぞれ10w/w%の濃度になるようにポリエチレン末(テラヘルツ測定用、テラヘルツ研究所(秋田)製)を加えて希釈し、同様に加圧してペレットを製し、透過モードにて測定した。また各化合物の中赤外吸収を得るため、ダイヤモンドプリズムを用いた減衰全反射測定による測定を行った。反射回数、測定範囲、分解能、積算回数はそれぞれ、1回、4000~400 $\text{cm}^{-1}$ 、1 $\text{cm}^{-1}$ 、64回に設定した。

構造最適化はB3LYP/6-31G(d)レベルでGaussian03を用いて行った。計算に必要な入力パラメータはケンブリッジデータベースから引用し、また実測中赤外吸収による補正を行った。以上の計算結果とテラヘルツ領域における実測吸収を比較し、分子内振動と分子間振動の

識別を行った。

## B-2. 異なる製錠プロセスに起因する造粒末及び錠剤の分光学的特性の解析

テオフィリン、乳糖一水和物等から構成される同一処方原料を乾式製錠法（直打法）及び2種類の湿式造粒製錠法（流動層造粒法及び攪拌造粒法）を用いて調製した。

それぞれの工程から得られる混合末、各造粒末及び各錠剤についてテラヘルツ吸収を得た。

中赤外及びテラヘルツ吸収測定（ $50\text{ cm}^{-1}$ 以上）はFT-IR 6300 フーリエ変換型赤外分光光度計（JASCO, Tokyo）を、また $50\text{ cm}^{-1}$ 以下のテラヘルツスペクトルはTPS Spectra3000テラヘルツ分光器（TeraView, UK）を用いた。測定条件は、測定波数範囲、分解能、積算回数について、それぞれ $380\sim 30\text{ cm}^{-1}$ 、 $4\text{ cm}^{-1}$ 、512回及び $120\sim 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $1.5\text{ cm}^{-1}$ 、1800回に設定した。また、製造物から得る吸収スペクトルの由来を確認するため、各構成成分の標準物質についてそれぞれ同様の条件で測定した。

前処理として試料粉末を約10 w/w%の濃度となるようにポリエチレン末を加えて希釈し、約100 kNで3分間加圧してペレットを製し測定した。また、錠剤については直接測定ポートに静置し透過モードで測定した。

### （倫理面への配慮）

今年度は動物を用いた研究を行っておらず、配慮すべき事項は特になし。

## C. 研究結果

### C-1. 位置構造異性化合物及び構造最適化シミュレーションを用いたテラヘルツ吸収の帰属に関する研究

図1(A)に $o$ -チロシン、 $m$ -チロシン及びフェニルアラニン（脱水酸化物）から得たベクター正規化テラヘルツスペクトルを示した。 $m$ -チロシンでは、 $1.5\text{ THz}$ （約 $50\text{ cm}^{-1}$ ）～ $2.0\text{ THz}$ （約 $66.6\text{ cm}^{-1}$ ）の範囲で特徴的な吸収が検出された。この吸収は他の2化合物では検出されず、 $m$ -位に水酸基が付加することによって特徴的に検出される吸収であることが推定された。また $2.2\text{ THz}\sim 2.5\text{ THz}$ の範囲に観察された吸収は $m$ -チロシンの他、 $o$ -チロシンからも検出された。これらの二次微分吸収では、 $m$ -チロシンに特徴的な吸収は $1.59\text{ THz}$ と $1.79\text{ THz}$ に、また $m$ -、 $o$ -チロシン共通に検出された吸収は、 $2.22\text{ THz}$ と $2.41\text{ THz}$ にそれぞれ分割したピーク位置を示し、2つの吸収が含まれることがわかった（図

1(B))。図2(A)にフェニルアラニンと $p$ -チロシンから得たベクター正規化スペクトルを示した。 $p$ -チロシンのスペクトルでは $2.43\text{ THz}$ 付近に非常に強い吸収が観察され、低周波数側に吸収の肩（二次微分吸収では $2.14\text{ THz}$ 付近、図2(B)）が検出された。これらの結果から、 $1.79\text{ THz}$ と $2.43\text{ THz}$ 付近に検出された吸収は芳香性水酸基に由来するものと推察した。図3に $m$ -及び $o$ -チロシンの二次微分スペクトルを示した。共通して観察された吸収に下線を付した。 $o$ -チロシンでは3つ（ $1.64\text{ THz}$ 、 $1.98\text{ THz}$ 及び $2.74\text{ THz}$ ）、 $m$ -チロシンでは4つ（ $1.59\text{ THz}$ 、 $1.79\text{ THz}$ 、 $2.65\text{ THz}$ 及び $2.83\text{ THz}$ ）の特徴的な吸収がそれぞれ検出された。また5つの吸収（ $1.13\text{ THz}$ 、 $2.22\text{ THz}$ 、 $2.41\text{ THz}$ 、 $3.02\text{ THz}$ 及び $3.24\text{ THz}$ ）が両者に共通する吸収として観察された。これらの結果から、それぞれに特徴的な吸収は両者間で異なる構造部分、即ち水酸基をもつ芳香環部分から得られる吸収、また共通する吸収は両化合物で共通してもつ化学構造部分に由来する吸収であると推察した。 $p$ -チロシンは4つの特徴的な吸収をスペクトルから得たが、フェニルアラニンと共通する吸収は認められなかった。これらの結果から、 $p$ -チロシンで観察される $2.43\text{ THz}$ 付近の非常に強い吸収は $p$ -位の水酸基（芳香性水酸基）を特徴付け、かつ結晶構造の水素結合ネットワークを形成する吸収であると推察した。

Lorentz振動モデル及び量子化学理論に基づき、フェニルアラニン及び各チロシン位置異性化合物は63及び66の基準振動（分子内振動）をそれぞれもつと計算される。Gaussian03を用いた分子軌道計算では、 $12\text{ THz}$ （約 $400\text{ cm}^{-1}$ ）以下で9つの分子内振動があることが示された。本研究の測定範囲（ $1\text{ THz}\sim 5\text{ THz}$ ）では、各化合物3つの分子内振動があることが推定された（表1）。これらの計算結果では、テラヘルツ領域に合計4つの分子内振動が存在することが示唆された。実測スペクトルから得られた各化合物の吸収を表2にまとめた。すべての位置異性化合物から検出された $1.13\text{ THz}$ 付近の吸収、 $o$ -及び $m$ -チロシンから検出された $2.41\text{ THz}$ 及び $3.02\text{ THz}$ 付近の吸収、またフェニルアラニンを含むすべての化合物から検出された $2.8\text{ THz}$ 及び $3.25\text{ THz}$ 付近の吸収は、計算値とほぼ一致した。以上の結果から、これらの吸収は分子内振動であると推察した。 $m$ -チロシンから検出した $1.79\text{ THz}$ 付近の強い吸収は、本異性化合物に特徴的な吸収であること、また分子軌道シミュレーションから分子間振動と予測されることなどから隣接する分子と結晶構造を形成する

水素結合に由来する吸収であると推察した。*p*-チロシンで観察された2.43 THz付近の非常に強い吸収は、その付近に予測される分子内振動はないことから分子間振動であることが、また2.30 THz及び2.38 THz付近で観察された吸収は分子内振動であることが予想された。芳香性水酸基をもたないフェニルアラニンの二次微分吸収で観察された分子内振動と計算された吸収は、芳香環にあるC-Hと-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>又は-COO<sup>-</sup>の間の分子内振動であることがその化学構造から推定された。フェニルアラニン又は*o*-チロシンで観察された2.74 THz又は2.84 THz付近の吸収は、計算された2.98 THz付近の分子内振動に近い位置にあったが、*o*-チロシン及び*m*-チロシンで観察された3.02 THz付近の吸収がより近い位置であったことからこの3.02 THz付近の吸収を分子間振動であると結論付けた。これらの推察はフェニルアラニン又は*o*-チロシンで観察された2.74 THz又は2.84 THz付近の吸収が両者に共通する化学構造部分において形成される分子間振動であり、かつ隣接する分子間で結晶を形成する水素結合ネットワークに由来する振動であることが推察された。更に、これらの分子間水素結合ネットワークを形成する官能基が芳香性水酸基と離れた位置にあることが推察されたことから、これらの2化合物の結晶構造を形成する主な水素結合ネットワークに-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>や-COO<sup>-</sup>などの官能基が貢献していることを示唆するものであった。これらの帰属結果は図4に示した。

## C-2. 異なる製錠プロセスに起因する造粒末及び錠剤の分光学的特性の解析

図5に220 cm<sup>-1</sup>~190 cm<sup>-1</sup>の範囲のテラヘルツ吸収を示した。左図が直打用混合末から得たスペクトル、右図が造粒物から得たスペクトルを示す。205 cm<sup>-1</sup>付近に乳糖一水和物由来の吸収が観察され、特に造粒用乳糖一水和物の二次微分吸収の方が直打用のものと比べて強く検出された。この標準物質の強度と関連して造粒物において乳糖由来の吸収が強く検出されたが、そのピーク位置は203 cm<sup>-1</sup>と低波数側にシフトする現象が観察された。図6に120 cm<sup>-1</sup>~90 cm<sup>-1</sup>の範囲のテラヘルツ吸収を示した。107 cm<sup>-1</sup>及び95 cm<sup>-1</sup>付近に乳糖一水和物由来の吸収が検出され、乳糖の吸収が支配的であった。直打用(粗い粒子)と造粒用(細かい粒子)と比較すると220 cm<sup>-1</sup>~90 cm<sup>-1</sup>の範囲において、205 cm<sup>-1</sup>付近、107 cm<sup>-1</sup>付近、95 cm<sup>-1</sup>付近の何れも造粒用乳糖に由来する吸収が直打用の吸収と比較して高波数側に検出された。図7及び8

は50 cm<sup>-1</sup>~2 cm<sup>-1</sup>の範囲のテラヘルツ吸収を示す。46 cm<sup>-1</sup>、17 cm<sup>-1</sup>付近に比較的強い吸収、40 cm<sup>-1</sup>付近に非常に弱い吸収が検出された。これらの吸収は乳糖一水和物に由来する吸収であった。また32 cm<sup>-1</sup>付近にはテオフィリンに由来すると思われる非常に弱い吸収が検出された。混合末及び造粒物においては、これらの吸収は構成成分であるそれぞれの乳糖一水和物の標準物質の吸収と一致した。一方で、打錠操作後の各吸収を比較すると、造粒錠で標準物質、造粒物、錠剤の何れも同じピーク位置を示したが、直打錠においては46 cm<sup>-1</sup>及び40 cm<sup>-1</sup>付近の吸収で高波数側へのシフトが観察された。

液速の異なる流動層造粒物から得た220 cm<sup>-1</sup>~80 cm<sup>-1</sup>の範囲のテラヘルツ吸収を図9に示した。220 cm<sup>-1</sup>~180 cm<sup>-1</sup>の範囲を左側、120 cm<sup>-1</sup>~80 cm<sup>-1</sup>の範囲を右側に示す。205 cm<sup>-1</sup>、190 cm<sup>-1</sup>、108 cm<sup>-1</sup>及び95 cm<sup>-1</sup>付近に乳糖一水和物由来の吸収が検出され、各液速で製した造粒物からもこれらのピーク位置付近に吸収が観察された。この範囲に検出された4つの吸収のうち、低波数側の3つの吸収で乳糖と比較的良く一致した。95 cm<sup>-1</sup>付近の吸収では液速の遅い(4.5 ml/min)流動層造粒物で乳糖の吸収とピーク位置が一致したが、基準速度(6.5 ml/min)と高速(9.8 ml/min)では当該吸収のピーク位置が低波数側にシフトした。図10左側に90 cm<sup>-1</sup>~50 cm<sup>-1</sup>の範囲のテラヘルツ吸収を示した。この範囲では85 cm<sup>-1</sup>付近に乳糖一水和物由来の吸収が観察され、各造粒物から得た吸収は95 cm<sup>-1</sup>付近の吸収と同様のシフト現象が観察された。また図10右側に78 cm<sup>-1</sup>~60 cm<sup>-1</sup>の範囲に拡大したテラヘルツスペクトルを示した。当該範囲では、73 cm<sup>-1</sup>付近に乳糖の吸収と72 cm<sup>-1</sup>付近に結合剤であるHPC-Lの吸収が検出された。これらの吸収について、高速及び基準液速から得た造粒物では乳糖に由来する吸収に比較的一致するピーク位置及びピーク形状を示したが、低速の造粒物から得た吸収では74 cm<sup>-1</sup>~70 cm<sup>-1</sup>にかけてHPC-Lと同様のピーク位置及び形状を示した。これらの結果から基準速度以上の液速で得た流動層造粒物では乳糖に支配的な吸収が得られるが低速の液速ではHPC-Lに支配的な吸収が観察されることが明らかとなった。さらに67 cm<sup>-1</sup>付近にテオフィリンの吸収が検出され、基準液速で得た流動層造粒物でテオフィリン由来の吸収が最も強く観察された。高速の液速ではこの吸収は小さくなり、また低速ではほとんど観察されなかった。

図11に3種類の液速で製した流動層造粒物

及び錠剤から得たテラヘルツ吸収を示した。この範囲では、 $46\text{ cm}^{-1}$ 、 $40\text{ cm}^{-1}$ 及び $17\text{ cm}^{-1}$ 付近に乳糖由来の吸収が検出され、液速に依存したピーク位置のシフトは観察されなかった。

$50\text{ cm}^{-1}$ 以下では、 $32\text{ cm}^{-1}$ 付近に検出されるテオフィリン由来の非常に弱い吸収を除き、乳糖一水和物に由来する3つの吸収が検出された。 $17\text{ cm}^{-1}$ 付近の吸収はAllisらの文献から結晶中 $\beta$ 軸における回転モード（結晶構造では“Hindered rotational mode”）と帰属されている。また文献では $33\text{ cm}^{-1}$ ～ $34\text{ cm}^{-1}$ に分子モード（固体状態）における水素結合ネットワークに由来する吸収が帰属されている。しかしながら、この吸収付近では、 $32\text{ cm}^{-1}$ にテオフィリンに由来する吸収が検出されたが乳糖に由来すると思われる吸収は観察されなかった。本研究で用いた乳糖一水和物標準物質においても当該波数付近に吸収は認められていない。文献で用いられた乳糖一水和物と本研究で用いられた乳糖一水和物と結晶構造が異なることにより当該吸収が別の波数位置に検出されていることが推察された。これらの違いも含めて、本研究で観察された各吸収について解析を進めており、近い将来帰属することができるものと思われる。

#### D. 考察

本研究では、位置異性化合物をもつチロシンを用いてテラヘルツ吸収の帰属アプローチを示すことができた。二次微分スペクトル前処理によるテラヘルツ吸収の精査は、比較的ブロードでかつ重なっている可能性のある吸収を分離し、明確でシャープな吸収を得ることを可能とした。またGaussian関数を用いた分子軌道最適化シミュレーションでは、結晶状態の分子中の各原子の座標とその距離の情報、及び中赤外領域での実測データ（各官能基の吸収が示す局所基準振動）を用いた補正によってテラヘルツ領域における分子内振動位置を高精度に予測することが可能であった。これらの組み合わせによるアプローチによって、分子内と分子間振動の識別ばかりでなく、従来までは観察することは困難とされていた化学構造中の官能基より形成される局所的な分子間水素結合ネットワークを検出することも可能であることが明らかとなった。これらの帰属アプローチを様々な化合物に適用することによって、テラヘルツ吸収の振動光学的な基礎特性の解析が大きく進展するものと考えられる。更に、テラヘルツ吸収の変化を調べることによって、成分間で起こる分子間相互作用の分子レベルでの解明

に大きく寄与できるものと期待される。このようなテラヘルツ振動分光分析手法の進展は、製剤分野における構成成分間の分子間相互作用の研究に貢献し、製剤の安定性や溶出性との関連など、品質特性の解明・評価に向けた新しい分析技術を提案するものと考えられる。

本研究では同一処方では三種類の製錠プロセスで製した混合・造粒末及び錠剤で異なるテラヘルツスペクトルを得ることができた。各構成成分の標準物質から得た吸収と比較すると50 w/w%の含有率である乳糖一水和物に由来する吸収が主として検出され、また本研究で用いた直打用乳糖一水和物及び造粒用乳糖一水和物で二次微分吸収のピーク位置が $1\sim 2\text{ cm}^{-1}$ 程度のシフト現象が観察された。このシフト現象はピーク位置により低波数側へのシフトと高波数側へのシフトが観察されており、主としてそれぞれの乳糖一水和物の結晶構造の違い（結晶多形）によるものと推察している。今後、X線回折等により得た結晶構造と比較する予定であり、その情報を基にこれらの吸収を帰属することで結晶構造を構成する水素結合ネットワークとテラヘルツ吸収の関連が明らかとなるものと考えている。混合・造粒末ではそれぞれに特徴的な吸収及びシフト現象が観察されており、これらは製法に起因すると考えられる。特徴的な吸収が帰属されることで構成成分の結晶構造の変化や成分間相互作用等がテラヘルツ吸収の違いから推定できるものと思われる。

今回の研究では、得たテラヘルツ吸収は透過モードで取得しており、ペレット中に含まれる造粒末全体又は錠剤を反映したスペクトルである。したがって、個々の構成成分に由来する特異的な吸収にピーク位置のシフトやピーク形状、出現や消失などの変化が観察されることはその吸収が関連する結晶形の変化や分子間結合等に相互作用が起こっている可能性を示唆するものと考えられる。今後、各吸収が帰属されることによりこれらの詳細が明らかにされ、製錠工程で起こっている各成分間の相互作用を解明することで医薬品の品質確保に分子レベルから貢献することが期待される。

#### E. 結論

非破壊分析を可能とする品質評価手法の開発は、製剤開発における品質特性の解明、製剤の品質管理監督システムにおけるシステムの構築や変更管理の際の判断材料となる基礎科学情報を与えるものであり、品質システムの脆弱性を補完するための非常に強力な分析ツ-

ルとなり得るものと期待するものであった。

前年度からの継続研究の成果も含め、これらの研究成果については、第10回アジア分析科学シンポジウム(マレーシア,クアラルンプール),日本分析化学会第58年会(札幌市),米国東部分析科学シンポジウム(米国,ニュージャージー州,サマーセット市),第26回製剤と粒子設計シンポジウム(広島市)国際テラヘルツテクノロジーフォーラム(大阪市),日本薬学会第130年会(岡山市)で発表するとともに,会場に集まった国内外の分光分析技術研究者及び製剤技術者らと議論し,今後の研究の方向付けを行うことができ,製剤の品質確保の国際的動向について把握することができた.また誌上発表については,TDDSテープの品質特性評価に関する原著論文について,テラヘルツパルスイメージングによるTDDSテープ中の主薬結晶の検出に関する報文,またアミノ酸光学異性体混晶の解析に関する報文の計2報が欧文誌に公表された.

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- (1) T. Sakamoto, A. Portieri, P.F. Taday, Y. Takada, D. Sasakura, K. Aida, T. Matsubara, T. Miura, T. Terahara, D.D. Arnone, T. Kawanishi, Y. Hiyama, Detection of tulobuterol crystal in transdermal patches using terahertz pulsed spectroscopy and imaging, *Pharmazie*, **64**, 361-365 (2009)
- (2) T. Sakamoto, T. Tanabe, T. Sasaki, Y. Oyama, J. Nishizawa, T. Kawanishi, Y. Hiyama, Chiral analysis of re-crystallized mixtures of D-, L-amino acid using terahertz spectroscopy, *Malaysian J. Chem.*, **11**, 88-93 (2009)

### 2. 学会発表

- (1) 坂本知昭, A. Portieri, 笹倉大督, 松原智之, 三浦剛, P.F. Taday, D.D. Arnone, 川西徹, 檜山行雄, テラヘルツ波を用いた医薬品評価技術の開発に関する研究 II. テラヘルツパルス分光イメージング技術を用いた市販錠剤コーティングの解析, 第70回分析化学討論会, 2009年5月(和歌山市)
- (2) 坂本知昭, 田邊匡生, 佐々木哲朗, 小山裕, 西澤潤一, 川西徹, 檜山行雄, テラヘルツ波を用いた医薬品の機能性・品質評

価手法の開発 I 結晶作製条件とテラヘルツスペクトル, 日本薬剤学会第24年会, 2009年5月(静岡市)

- (3) 中山幸治, 坂本知昭, 檜山行雄, 笹倉大督, Global Spectroscopy の固形製剤評価への提案, 日本薬剤学会第24年会, 2009年5月(静岡市)
- (4) T. Sakamoto, T. Tanabe, T. Sasaki, Y. Oyama, J. Nishizawa, T. Kawanishi, Y. Hiyama, Chiral analysis of amino acids using terahertz spectroscopy, 10<sup>th</sup> Asian Conference on Analytical Science, 2009. 8 (Kuala Lumpur, Malaysia)
- (5) 坂本知昭, 田邊匡生, 佐々木哲朗, 小山裕, 西澤潤一, 川西徹, 檜山行雄, テラヘルツ波を用いた医薬品評価技術の開発に関する研究 III. 構造異性とテラヘルツスペクトル, 日本分析化学会第58年会, 2009年9月(札幌市)
- (6) T. Sakamoto, A. Portieri, D. Sasakura, T. Matsubara, T. Miura, P.F. Taday, D.D. Arnone, T. Kawanishi, Y. Hiyama, Coating analysis of film- and entero-coated tablets using terahertz pulsed imaging, Annual Meeting of Eastern Analytical Symposium (EAS2009), 2009.11 (Somerset, NJ, USA)
- (7) 坂本知昭, 中山幸治, 檜山行雄, 笹倉大督, 遠赤外・テラヘルツ波及び近赤外波を用いた打錠プロセスの異なる錠剤の分光学的特性の解析, 第26回製剤と粒子設計シンポジウム, 2009.11(広島市)
- (8) T. Sakamoto, A. Portieri, D. Sasakura, T. Matsubara, T. Miura, P.F. Taday, D.D. Arnone, T. Kawanishi, Y. Hiyama, Coating evaluation of commercial tablets using Terahertz Pulsed Spectroscopy and Imaging, Terahertz technology Forum, 2009. 12, (Osaka, Japan)
- (9) 坂本知昭, 中山幸治, 笹倉大督, 川西徹, 檜山行雄, 製錠プロセス理解のためのテラヘルツ分光法の適用性に関する研究 異なる製錠プロセスとテラヘルツ吸収, 日本薬学会第130年会, 2010年3月(岡山市)

G. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし.



図表

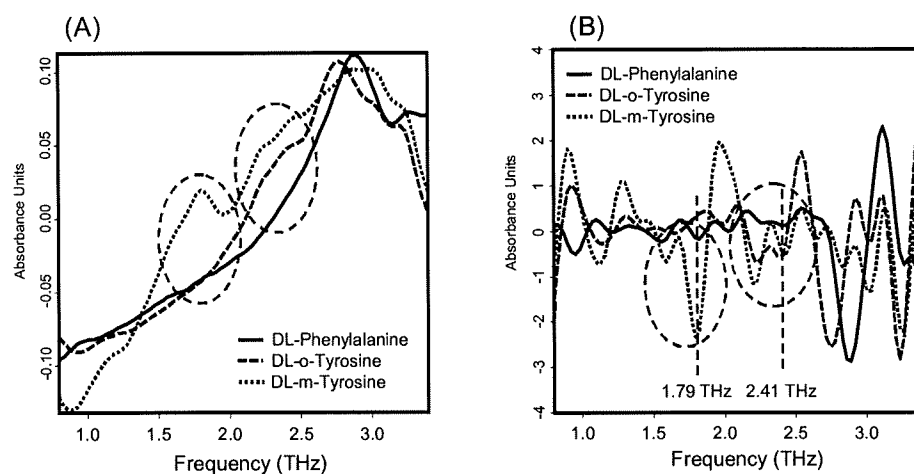


図1 フェニルアラニン, *o*-チロシン, *m*-チロシンの  
テラヘルツスペクトル  
(A: ベクター正規化, B: 二次微分)

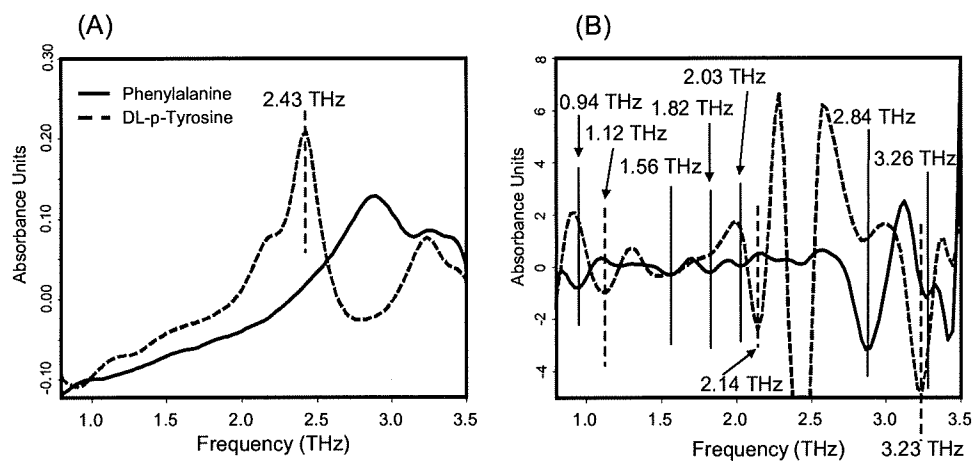


図2 フェニルアラニンと*p*-チロシンのテラヘルツスペクトル  
(A: ベクター正規化, B: 二次微分)

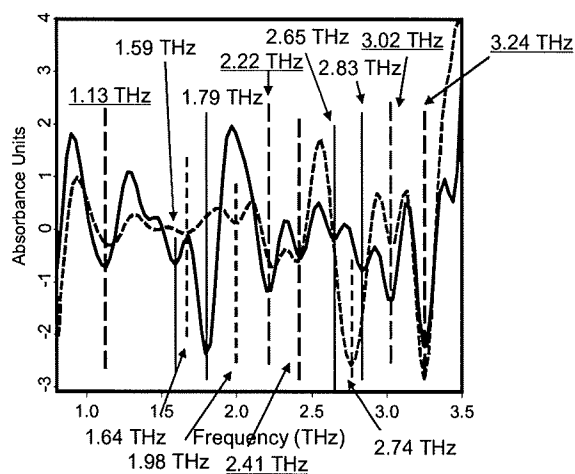


図3 *m*-チロシン (実線) and *o*-tyrosine (破線)の二次微分テラヘルツスペクトル  
両化合物に共通して観察された吸収(THz)は下線を付した。

表1 計算により得られたテラヘルツ領域における分子内振動 (B3LYP/6-31G(d)レベルにおける Gaussian 03によるシミュレーション)

フェニルアラニン	<i>o</i> -チロシン	<i>m</i> -チロシン	<i>p</i> -チロシン
1.08 THz	1.03 THz	1.10THz	1.07 THz
2.43 THz	2.38 THz	2.30 THz	1.87 THz
2.98 THz	2.94 THz	2.98 THz	2.97 THz

表2 4種類の化合物のテラヘルツスペクトルで観察された吸収

Phenylalanine	0.94		1.56	1.82	2.03					2.84 (s)		<u>3.26*</u>
<i>o</i> -Tyrosine		<u>1.13*</u>	1.64		1.98		<u>2.22</u>	<u>2.41*</u>		2.74 (s)	<u>3.02*</u>	<u>3.24*</u> (s)
<i>m</i> -Tyrosine		<u>1.13*</u>	1.59	1.79 (s)			<u>2.22</u>	<u>2.41*</u>	2.65	2.83	<u>3.02*</u>	<u>3.24*</u> (s)
<i>p</i> -Tyrosine		<u>1.12*</u>				2.14 (s)		2.43 (vs)		2.85		<u>3.23*</u>

- The frequencies with underline represent commonly observed absorption.
- The frequencies with symbol (\*) are corresponding to the simulated intra-molecular vibrations.

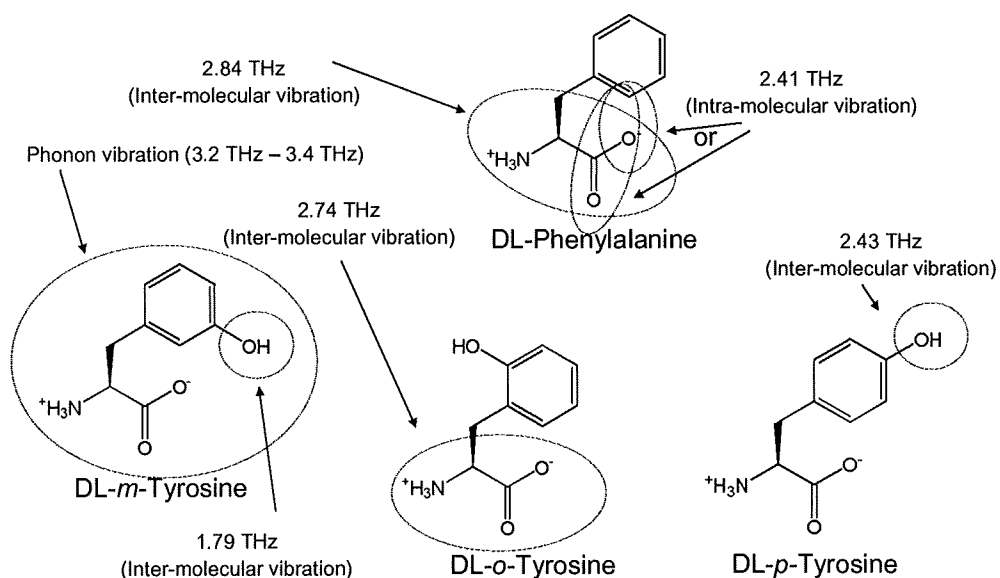


図4 帰属された分子内及び分子間振動

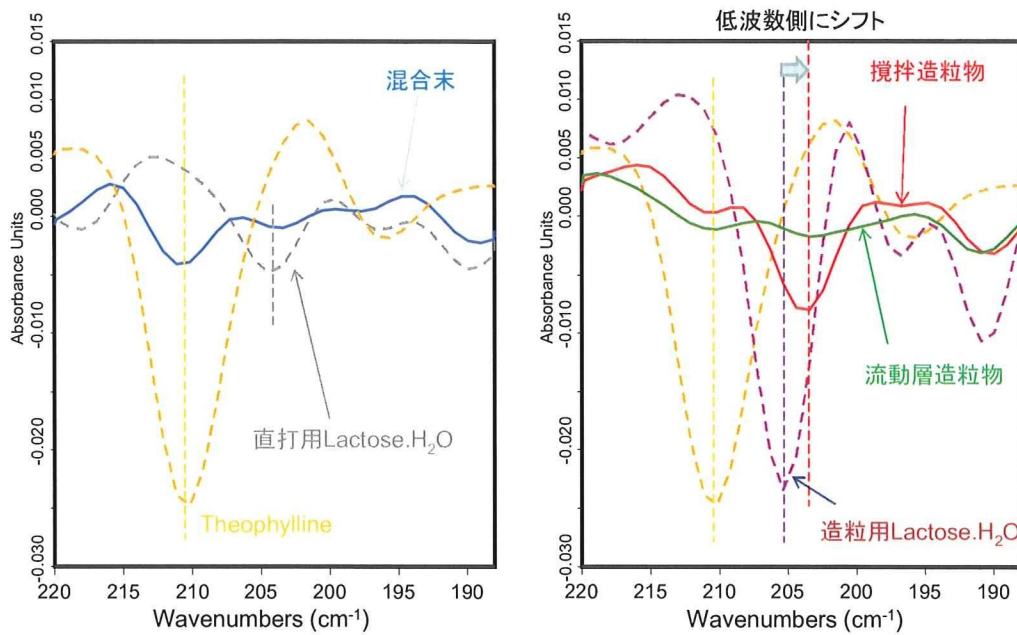


図5 異なる3製錠プロセスから得た造粒物のテラヘルツスペクトル (220 cm<sup>-1</sup> - 190 cm<sup>-1</sup>)

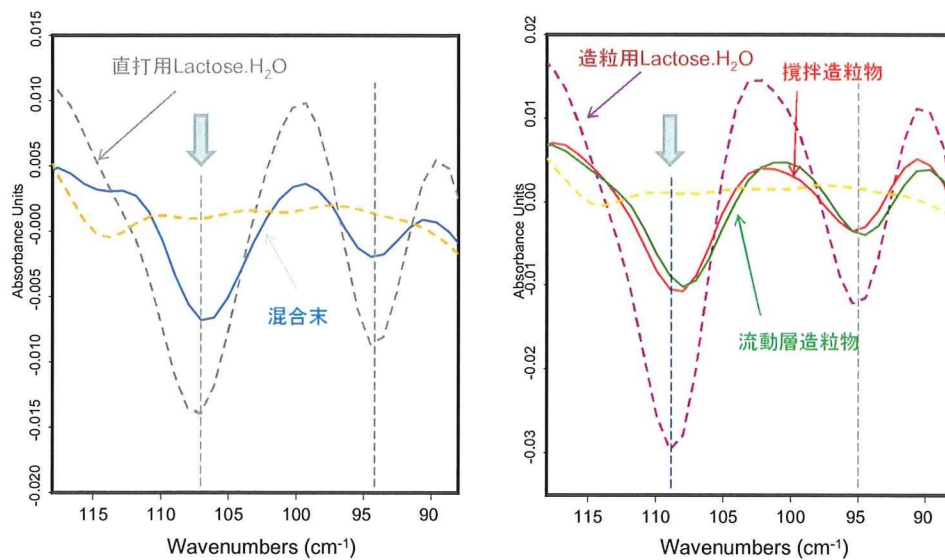


図6 異なる3製錠プロセスから得た造粒物のテラヘルツスペクトル (120 cm<sup>-1</sup> - 90 cm<sup>-1</sup>)