

講演Ⅲ：GMP 教育システム構築-1（管理者）

管理者と一般従業員の GMP 教育相違について説明するとともに、管理者の GMP 教育の具体的方法について、教育の考え方を明確にし、職務ごとに必要な教育方法ならびに具体的な教材を紹介する。

講演Ⅳ：GMP 教育システム構築-2（上級経営陣）

上級経営陣は、管理者以上に、企業の経営的視点から医薬品品質システム (Pharmaceutical Quality System : PQS) を理解する必要がある。したがって、会社の経営システムとして上級経営陣に周知あるいは理解してもらう仕組みを作るとともに、継続してその仕組みを維持して行くことが重要である。上級経営陣に対して GMP の理解を求める方法ならびにそれらの内容などについて解説する。

パネルディスカッション

講演の演者（基調講演、特別講演を含む）をパネラーに、ICH Q10 や医薬品品質システムと管理者の教育、ならびに日本の製薬業界において必要とされる要素や進むべき方向性などに関して皆様と議論させていただく予定です。

3. プログラム

2010 年 4 月 16 日（金）（当日内容は変更になる可能性もあります。）

9:20～	受付開始	
9:50-10:00	開会の挨拶	関西勉強会委員長
10:00-11:00	基調講演	檜山行雄（国立医薬品食品衛生研究所）
11:00-11:40	講演Ⅰ：何故、今管理者教育なのか	
11:40-12:30	講演Ⅱ：事故例、失敗事例、WL などの紹介	
12:30-13:30	昼食	
13:30-14:30	特別講演	GMP の基本気質と逸脱、変更管理：管理者の皆様にとって欲しい事柄 榊原敏之（ジーエムピーコンサルティング）
14:30-15:10	講演Ⅲ：GMP 教育システム構築-1（管理者）	
15:10-15:50	講演Ⅳ：GMP 教育システム構築-2（上級経営陣）	
15:50-16:05	休憩	
16:05-17:05	パネルディスカッション	
17:05	閉会の挨拶	

2011. 1. 17

PIC/S-GMP ギャップ分析

医薬品・医薬部外品（製剤）GMP 指針研究班

PIC/S-GMP ギャップ分析への所見と提言

PIC/S-GMP ギャップ分析については、WG1 において製薬協中心のグループが GMP 省令、GQP 省令、通知、局方、GMP 事例集を対象に作業されている。それに協同して、当 GMP 指針研究班は、医薬品・医薬部外品（製剤）GMP 指針（平成 18 年事務連絡；以下、GMP 指針）をまとめたグループであることから、GMP 指針を対象にギャップ分析を分担した。対象文書には、GMP 指針の前身である医薬品製剤 GMP ガイドライン（平成 16 年度厚生労働科学研究）、ならびに医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理基準（平成 17 年度厚生労働科学研究）も含めた。

ギャップ分析の作業はなお継続中であるが、こうした作業を通じて当研究班が現時点で考える PIC/S-GMP とわが国の法令、指針等とのギャップに関する所見、ならびにそれに関連した今後の GMP の整備に向けた提言を以下にまとめた。

< 1 > ギャップ分析結果への所見

1. GMP 指針の位置づけと役割

GMP 指針は薬事法改正を受け、GMP の国際調和と国内の包括的 GMP 体系の必要性から、ICH Q7（原薬 GMP のガイドライン）等を参照しつつ、GMP 省令を補完するものとして策定された経緯がある。従って、GMP 省令および GMP 指針を合わせた要求事項と要求内容には、概略、PIC/S-GMP を含む海外の GMP と根本的なギャップはないと考えられる。

2. GMP の体系に関するギャップ

日本の GMP は、省令本文に加え、多くの関係通知等により構成されている。通知自体の性格も GMP 省令の解釈や運用を示すものから、参考情報や技術情報まで様々であり、GMP の全体像を把握することが困難となっている。従って、PIC/S-GMP と比較して体系化されているとは言い難く、この点にギャップがある。こうした状況から、PIC/S-GMP との全般的なギャップ分析の作業も容易ではなかったことを付記しておく。（提言 1 参照）

3. 標準的な手法等の規定に関するギャップ

わが国の省令、指針等では、なすべきこと（要求事項、つまり達成されるべき管理状態）は示されているが、そのための手法等までは示されていない。他方、PIC/S-GMP では「手法」を示す条文が少なからずあり、そこにギャップが生じている。

（例）PIC/S-GMP 5.45 “--- ラインクリアランスは適切なチェックリストに従い実行されること。”

ラインクリアランスの確認は適切な手順書に従って実施し、記録すればよく、「チェックリスト」という具体的な手法を規定する必要はないと考えられる。

本文中の規定のみならず、Annex 及び Recommendation はそれ自体が「手法」あるいは「マニュアル」という技術情報の部類と見なすことができ、ここにも国内の省令、指針等とのギャップが認められる。

しかし、「手法」は様々な代替法で適用可能であることから、これらは本質的なギャップではないと考えられる。このような「手法」にかかわるギャップの補填が必要と考えられるケースがあるとすれば、事業者の自主的な取組みの指針として、厚生労働科学研究のガイドラインや業界自主基準等で示すことで足りると思われる。(提言 2 参照)

4. GMP 上の重要事項でのギャップ

1) 薬事法制度の違いによるもの

① 工場出荷後の流通関係の規定 (例えば、PIC/S-GMP 1.2 viii)

いわゆる GDP (Good Distribution Practice) に関する事項であるが、EU における Distributer と日本の卸売販売業との違い等の医薬品の流通制度の違いにより、わが国には EU の GDP (Directive 94/C 63/03) に相当する包括的な規定はなく、GMP 省令第二十七条 (生物由来医薬品等の製造設備) 第 2 項第 6 号、および GMP 指針 9.2 に関係する記載がある程度にとどまる。他方、EU-GMP 改訂案 (Site Master File に関する Part III 新設案) 9.1 に流通関係の規定が明示され、また PIC/S では GDP を検討中と伝えられる。わが国においては製薬協が現在 GDP 案を作成中であり、これに期待したい。

② PIC/S-GMP における Authorized Person の規定

日本の薬事制度には、Authorized Person に相当する規定はない。ただし、日本においても GMP では、重要な業務については「あらかじめ指定した者」として責任者とその権限を明確にするよう規定している。一方、日本においては、製造管理者が法律である薬事法において規定されているが、EU に相当するものは見られない。

③ 製造と試験の委託に関する規定 (PIC/S-GMP 7)。

日本においては GMP 省令で規定している事項であり、要求事項に本質的な差異はない。この他、試験検査の委託については、EU-GMP を考慮して作成された医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理指針に詳細な規定がある。

2) 経営責任について (PIC/S-GMP 1.1 iii 他)

ICH Q10 の重要な概念であるが、国内の省令、指針等では、明確には示されていない。これは日本の GMP の要求事項が、製造所内で完結する事項を原則としていることによるものと思われる。

3) 品質リスクマネジメント (PIC/S-GMP 1.5)

ICH Q10 達成のための手段として重要な概念であり (ICH Q9)、既に通知は発出されているが国内の GMP にかかわる省令、指針等には反映されていない。

4) 製品品質レビュー (PIC/S-GMP 1.4)

これも ICH Q10 の重要な概念である。GMP 指針に規定があり、ほぼ PIC/S-GMP に対応できているが、PIC/S-GMP の方がより詳細である。医薬品品質システムの構築と維持の上でポイント

となる事項であるため、ギャップ対応に考慮が必要と考えられる。

5) バリデーション・マスタープラン (VMP, PIC/S-GMP Recommendation)

GMP 指針 11.1 (バリデーション方針) が包括的に対応しているが VMP とは明記されておらず、国内の省令、指針等での記載は見られない。当規定は Annex 15 と Recommendation に記載があるものであるが、VMP はバリデーションに関わる重要な概念と考えられ、わが国のバリデーション基準での明示を求めたい。

6) 再加工 (PIC/S-GMP 5.6)

医薬品製剤 GMP ガイドラインのみに記載があり、良く対応している。同ガイドラインを改訂し GMP 指針として発出する際、わが国の企業には時期尚早であるとして当局の指導で再加工に関する規定が削除された経緯があるが、その重要性から行政通知等として、より明確に示されることが望まれる。

7) 文書化と記録

PIC/S-GMP には、「文書化された手順に従い」、「その確認が記録されていること」等の記載が随所に見られる。一方、わが国の指針等では、各項においてこうした記載はない。

これは、国内の指針等が GMP 省令に基づくものであり、製造管理・品質管理に係る手順や基準、記録等の文書化、保存等は、既に GMP 省令に規定されている原則であるため、指針等の各項では改めて記述していないことによるものであり、実行上のギャップは生じていない。

8) 個別条文に関する特記すべきギャップ

① PIC/S-GMP 5.54 “包装ラインから持ち去られたサンプルは戻されないこと。”

未実施の場合、PIC/S (EU) -GMP 査察では必ず Major な指摘となる条項であり、国内企業に影響の大きい規定である。適切に手順化されておれば不良品を製品ラインに混入させることはなく、GMP 指針 8.45 で対応できるのではないかと考えられるが、ギャップは残る。

② PIC/S-GMP Annex 8 “出発原料の完全なバッチの同一性は、通常、個々のサンプルがすべての容器から採取され、また確認試験が各サンプルについて実施された場合にのみ確保される。”

「すべての容器」から採取しなくともよい除外規定が設けられているものの、PIC/S (EU) -GMP 対応に取り組む国内企業がその対処に苦慮している条項である。GMP 省令、GMP 指針とも、検体は、一部の容器からの抜き取りを前提としている。

< II > これからの GMP への提言

1. GMP の系統的整理の必要性

前述のとおり、日本の GMP は、省令本文に加え、多くの関係通知により構成されている。通知自体の性格も GMP 省令の解釈や運用を示すものから、参考情報や技術情報まで様々であり、GMP の全体像を把握することが困難となっている。

このため、わが国の GMP 関係通知について、その位置づけや性質を踏まえ、①GMP 省令の施行や運用通知、②ICH 等の指針、③参考情報／技術情報、④質疑応答 (Q&A)、といった系統だった整理を行うことが望まれる。

① 法律の解釈、運用を示すもの

例えばバリデーション基準のような、GMP 省令の施行通知が相当。これに適合していないことは、結果として GMP 省令に適合していない事態につながるもの。Mandatory 的なもの。

② GMP 実施上の参考とするもの

例えば ICH Q7 が相当。強制力は伴わず、また、承認・許可等の適否の判定基準とはしないが、事業者には遵守を求める、遵則という性質のもの。Guideline / Guidance / Standard 的なもの。

③ 参考情報、技術情報

例えば GMP 指針が相当。GMP の実施に有効な情報や、現時点での標準的な手法等を紹介するものであるが、その実施を強制したり、これ以外の方法や手法を妨げるものではない。Information / Recommendation / Optional 的なもの。

④ 質疑応答

Know-How が蓄積されたものであり、その内容は各質疑により、上記①から③に及ぶ。

2. 標準的な手法の規定

わが国において、標準的な手法や具体的な実施事例を通知等により示す場合には、次の事項に注意が必要である。

- ・ 常に最新・妥当な内容を保つよう、随時必要な見直しを行うこと。
- ・ 承認や許可あるいは査察の際の適否の判定基準とされるものでないこと明確にすること。
- ・ 同等の結果が得られる他の手法を妨げるものではないことを明確にすること。
- ・ 関係事業者が、通知等に過度に依存することのないよう、自主管理が前提であることに留意すること。（「手法が示されていないので実施できない。」といった事態を生じさせないこと。）

そのうえで、日本における GMP の現状や国際整合性等の観点から、必要性や有効性が認められる事項については、厚生労働科学研究の成果や関係事業者団体の作成する自主基準等をもとに標準的な手法論に言及することもありえると考え。こうした通知は、上記1の③（参考情報、技術情報）に相当する。

以上

医薬品・医薬部外品（製剤）GMP 指針研究班

代表 小山靖人（塩野義製薬株式会社）

伊井義則（小野薬品工業株式会社）

石井勇司（静岡県）

紀井良明（メルシャン株式会社）

原 芳明（ザルトリウス・ステディム・ジャパン株式会社）

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工程から得られる造粒物について、近赤外、中赤外及び遠赤外／テラヘルツ領域の電磁波を用いて測定を行った。これらの結果の振動分光学的解析により、湿式造粒工程において主薬成分と添加剤間に相互作用が形成されていることが明らかとなった。本研究により、今まで経験則に基づき管理されていた造粒物の品質特性について、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の構築に貢献可能な分析手法が提案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）

Axel Zeitler（ケンブリッジ大学）

Donald D. Arnone, Philip F. Taday, Alessia Portieri（TeraView Ltd）

中山幸治（東和薬品株式会社研究開発本部）

笹倉大督（ブルカーオプティクス株式会社（現：スペクトリス株式会社マルバーン事業部））

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。本年度は、有機分子の骨格振動以外の独立した高周波数帯域の振動情報が検出可能なNIR領域において、特に有機分子の配置構造の変化などにより引き起こされる振動の変化を鋭敏に反映する基準振動の結合音領域に着目して工程由来の中間製造物の品質特性の違いについて分子レベルでの解明を試みた。

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ケンブリッジ大学、英国TeraView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貢献できる。

また、本研究で実施した研究成果は日本薬剤学会第25年会 (徳島市)、第35回国際赤外ミリ波テラヘルツ波国際会議 (IRMMW-THz 2010) (ローマ、イタリア)、日本分析化学会第59年会 (仙台市)、第26回近赤外フォーラム (つくば市) 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

B-1. モデル造粒末の調製

主薬成分としてテオフィリン (10w/w%)、賦形剤として乳糖一水和物 (約50w/w%) 及び結合剤としてヒドロキシプロピルセルロース (HPC-L、約2%) を含む処方において、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。

また、構成成分間における相互作用を調べるためにテオフィリンとHPC-L、乳糖一水和物とHPC-L、及びテオフィリンと乳糖一水和物の組み合わせにおいて、総量が10g程度となるようにそれぞれの化合物を処方比率と同比率で加えて混合した。混合物の一部 (約1g) を乾式混合末試料として採取し、残りの混合末に水を計約3.5 ml加え、小型ミルを用いて良く攪拌して造粒物を調製した。造粒過程の終末は、直径2~3 mm程の造粒末が全体に認められた時点とした。

これらの製錠プロセスによって得られた混合末又は造粒末についてNIR分光器、減衰全反射測定装置付属中赤外 (ATR-MIR) 分光器、ならびにテラヘルツ分光器を用いて測定した。

NIR領域の測定はMPAフーリエ変換形NIR分光器 (ブルカー・オブティクス社製) を用いて行った。試料をMPA FT-NIR専用ガラスバイアルに入れ、拡散反射モードで測定を行った。測定条件は、測定波数範囲、分解能及び積算回数はそれぞれ12000 cm^{-1} ~4000 cm^{-1} 、2 cm^{-1} 及び128回に設定した。中赤外 (MIR) 領域及び遠赤外 (FIR) /テラヘルツ領域の測定はFT-IR 6300フーリエ変換形赤外分光器 (日本分光社製) を用いて行った。MIR測定では、減衰全反射 (ATR) モードで測定を行った。測定条件は、波数測定範囲、分解能及び積算回数はそれぞれ4000 cm^{-1} ~400 cm^{-1} 、4 cm^{-1} 及び64回に設定した。FIR/テラヘルツ測定では、透過モードにて測定を行った。測定条件は、波数測定範囲、分解能及び積算回数はそれぞれ220 cm^{-1} ~30 cm^{-1} 、4 cm^{-1} 及び512回に設定した。

それぞれの装置から得たデータはOPUS 6.5ソフトウェア (ブルカー・オブティクス社製) を用いて、スペクトル処理等を行った。

(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. 製錠プロセスの異なる中間製造物から得たNIR結合音領域の吸収

図1(A)に直打錠用混合末 (青線)、攪拌造

粒末（赤線）及び流動層造粒末（緑線）から得たNIRスペクトルを、(B)にそれらの二次微分スペクトルを示した。また図中、オレンジ線はテオフィリン標準物質から得たスペクトルを、紫線は乳糖一水和物標準物質からスペクトルをそれぞれ示す。3種類の製法でそれぞれ異なる波形を示したが、特に図1(B)中に破線で囲った 4300 cm^{-1} 付近の波形に大きな違いが観察された。この波数領域はC-Hの結合音（C-H伸縮振動+ CH_2 変角振動）領域に位置する。この結合音領域においては、構成成分の標準物質のスペクトルから、テオフィリンと乳糖一水和物に由来する吸収が観察されることが分かった。 4302 cm^{-1} 付近に観察されたテオフィリンの吸収について、MIR測定の結果から、N- CH_3 のC-H伸縮振動（ 2821 cm^{-1} ）と- CH_3 のC-H変角振動（ 1483 cm^{-1} ）の結合音に由来する吸収と帰属した。一方、 4306 cm^{-1} 付近に観察された乳糖一水和物の吸収は、同様にMIR測定の結果から、- CH_2 -のC-H伸縮振動（ 2900 cm^{-1} ）及び- CH_2 -変角振動（ 1424 cm^{-1} ）の結合音に由来する吸収であると帰属した。

以上の帰属結果から、当該結合音領域で観察された波形の違いは、テオフィリンのN- CH_3 の- CH_3 部分、また乳糖一水和物の- CH_2OH の- CH_2 -部分に由来する吸収が影響を受けている可能性が高いと考えられた（図2）。

C-2. 各造粒末から得たMIR吸収

各造粒末から得たATR-MIRスペクトル（ $1160\text{ cm}^{-1}\sim 900\text{ cm}^{-1}$ ）を図3に示した。赤線が直打錠用混合末、青線が攪拌造粒末、緑線が流動層造粒末、オレンジ色破線がテオフィリン標準物質、そして紫色破線が乳糖一水和物標準物質から得た波形をそれぞれ表している。湿式造粒末では乳糖に由来する吸収が主として観察され、乳糖一水和物に酷似する波形が得られることがわかった。一方で、直打錠用造粒末の場合には湿式造粒末とは異なる波形が観察された。特に 1048 cm^{-1} にテオフィリン由来で観察されるC-N伸縮振動（N- CH_3 ）が観察されたが、この吸収は湿式造粒末では消失した。この結果について、N- CH_3 部分に、例えば湿式条件下で他の構成成分と分子間相互作用などが形成し、その結果C-Nの伸縮振動が影響を受けることで当該吸収が消失（又はシフト）したものと推察した。この点について、どの成分間で相互作用が起こり得るのか明確にするために、テオフィリンとHPC-Lの2成分を用いて製した乾式混合末と湿式攪拌造粒末のATR-MIRスペクトル（図4）を比較した。青線は乾式混合末、赤線

は湿式攪拌造粒末、オレンジ色破線はテオフィリン標準物質のスペクトルをそれぞれ示している。 1048 cm^{-1} に検出されたC-N伸縮振動は乾式混合末では標準物質と同様に検出されているが、湿式造粒末では消失した。また、この結果から、テオフィリン由来のC-N伸縮振動が結合剤であるHPC-Lとの間に相互作用を形成していることが明らかとなった。しかしながら、一般に-N- CH_3 部分において、-C-H部分が分子間相互作用に寄与することはなく、また-N部分も他分子と分子間相互作用を形成することは立体構造的に障害を受けることが考えられるため、-N- CH_3 部分が直接的に関与していない可能性が高いものと推察した。

テオフィリンは化学構造中に第三アミドをもち、-N- CH_3 に隣接するC=Oをもつことから、乾式混合末と湿式攪拌造粒末について 1740 cm^{-1} から 1600 cm^{-1} 付近のカルボニル吸収帯を比較した（図5）。乾式混合末、湿式造粒末、テオフィリン、乳糖一水和物及びHPC-Lから得たスペクトルは図5において、それぞれ赤線、青線、オレンジ破線、紫破線及び黄緑破線で示した。二次微分吸収の比較から、 1660 cm^{-1} にテオフィリンの第三アミドに由来するC=O伸縮振動が、また 1666 cm^{-1} にHPC-L、及び乳糖一水和物のC-O-C部分に由来するC-O伸縮振動がそれぞれ検出された。乾式混合末では、第三アミドの吸収が検出されているが、湿式造粒末では吸収が消失している。以上の結果から、第三アミドの伸縮振動が湿式条件下で相互作用等の影響を受けている可能性が示唆された。

これらの結果から、NIR領域において観察されたC-H結合音領域での波形の違いについて、キサンチン骨格中の第三アミド部分が主として寄与しているものと考えられた。さらに第三アミドを構成するC-N結合ならびに第三アミンに結合する CH_3 基との間のC-N伸縮振動がC=Oの水素結合形成によって引っ張られることにより、 CH_3 基のC-H結合における非調和性が影響を受け、 CH_2 変角振動のシフトが起こり、結果としてC-H結合音が変化したものと推察した（図6）。

この点について、2成分間の相互作用によるNIR吸収の違いを検出するため、テオフィリンとHPC-Lの2成分を用いて乾式混合末と湿式攪拌造粒末を製し、これらのNIRスペクトルを比較した（図7）。 4302 cm^{-1} 及び 4358 cm^{-1} 付近に乾燥混合末で観察されるテオフィリン由来の吸収は湿式造粒末では約 1 cm^{-1} 高波数側にシフトし、 4276 cm^{-1} 、 4332 cm^{-1} 及び 4348 cm^{-1} 付近に新たに吸収が観察された。また、 4302 cm^{-1} 及び

4358 cm^{-1} 付近に位置する湿式造粒末から得た吸収の二次微分強度は、乾燥混合末と比較して減少した。以上の結果について、現時点ではHPCとの相互作用がC-H結合音領域に影響を及ぼした結果と推察している。

一方で、乳糖一水和物とHPC-Lの2成分を用いて製した乾式混合末と湿式攪拌造粒末のNIRスペクトルを図8に示した。赤線が直打用混合末、青線が攪拌造粒末、紫破線が乳糖一水和物及び黄緑破線がHPC-Lをそれぞれ示している。図8(A)で示したオフセットスペクトルでは、おそらく混合末と造粒末との間にある粒子径の違いで生じたと推察するベースラインの吸光度の違いが観察されるものの、二次微分吸収(図8(B))では、その強度及びピーク位置に両者の違いはなく、乳糖一水和物中のC-H結合音に変化は認められなかった。これらのことから、乳糖一水和物とHPCとの間に、化学的相互作用は形成されていないものと結論付けた。

さらにテオフィリンと乳糖一水和物について同様に操作して得た乾式混合末と湿式造粒末のNIRスペクトルを図9に示した。図9(B)の二次微分スペクトルでは、乾式混合末(赤線)が示すスペクトルにおいて4302 cm^{-1} のテオフィリン由来の吸収(オレンジ線はテオフィリン標準物質から得られた吸収)が観察され、両化合物の混合スペクトルと考えられる吸収が観察されたが、湿式造粒末から得たスペクトルでは、テオフィリンに由来する吸収はほぼ消失し、4350 cm^{-1} 付近に観察された吸収との相違点を除いて乳糖一水和物標準物質から得たスペクトルと酷似する波形パターンが観察された。乳糖一水和物標準物質で観察された4345 cm^{-1} の吸収はC-H伸縮振動と CH_2 変角振動の結合音領域に含まれるが、乳糖一水和物のC-H伸縮振動は2900 cm^{-1} に帰属されており、このことから理論的には1445 cm^{-1} 付近に観察されると推定される吸収と関連深いものと考えられる。1445 cm^{-1} 付近は $-\text{CH}_3$ 又は $-\text{CH}_2$ におけるC-Hの変角振動に由来する吸収が観察され、このことから乳糖一水和物の $-\text{CH}_2\text{OH}$ の $-\text{CH}_2$ 部分が関与している可能性が示唆された。ただし、 $-\text{CH}_2$ 部分は一般に水素結合などの分子内又は分子間相互作用に寄与しないことから、隣接する-OH基の分子内又は分子間相互作用に影響を受けた可能性も考えられた。この点について、O-H変角振動は1410 cm^{-1} ~1260 cm^{-1} の範囲にグループ振動が認められるが、得られたATR-MIRスペクトルからは、湿式造粒末から得られた1261 cm^{-1} の吸収が、乾式混合末から得られた同

波数における吸収に比べると著しく小さくなっていることが観察された(図10)。乳糖一水和物をもつ水酸基について、MIR吸収から3380 cm^{-1} ~3185 cm^{-1} 及び3522 cm^{-1} においてO-H伸縮振動に由来すると思われる吸収が観察された。このうち、アルコール性水酸基由来のO-H伸縮振動と帰属できる3522 cm^{-1} の吸収とO-H変角振動が観察されるグループ振動域において吸収の違いが観察された1261 cm^{-1} の相加振動数は4783 cm^{-1} と計算され、実測吸収4778 cm^{-1} に観察された乳糖一水和物の吸収がO-H結合音と推察された(図11)。以上の結果から、1261 cm^{-1} に観察された吸収は $-\text{CH}_2\text{OH}$ 部分のO-H変角振動であることに矛盾しない推論であり、湿式造粒条件下では、O-H変角振動が振動分光学的に影響を受けている可能性が示した。しかしながら、乾式混合末及び湿式造粒末からそれぞれ得られたO-H伸縮振動のピーク位置の間に分子間結合形成時に特徴的に観察されるシフト現象は認められなかった。さらに、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 部分におけるC-O伸縮振動領域(1150 cm^{-1} -1040 cm^{-1})においても、乳糖一水和物標準物質、乾式混合末また湿式造粒物の何れのMIRスペクトルの間に違いが認められなかった(図12)。これらの結果から、乳糖一水和物の $-\text{CH}_2\text{OH}$ 部分の水酸基では分子間結合が形成されていないことを示していると結論付けた。現時点で、乳糖一水和物の4345 cm^{-1} に観察された湿式造粒条件での吸収の吸収強度の増大及びピーク位置のシフト現象について明確に説明することは困難であるが、テオフィリンに見られたような隣接基の分子間相互作用による影響とは異なる要因によるものと考えられた。

C-3. 各造粒末から得られた遠赤外(FIR) /テラヘルツ(THz) 吸収

各造粒末から得たFIR/THzスペクトル(110 cm^{-1} ~25 cm^{-1})を図13に示した。テオフィリン(オレンジ破線)は54 cm^{-1} 及び31 cm^{-1} に特徴的な吸収を示し、乳糖一水和物(紫破線)は96 cm^{-1} 、85 cm^{-1} 及び47 cm^{-1} にそれぞれ吸収を示した。各造粒末から得たスペクトルでは、テオフィリンに特徴的な吸収は認められず、乳糖に由来する47 cm^{-1} の吸収が共通して観察された。また、湿式造粒物においては、流動層造粒物(緑線)及び攪拌造粒物(赤線)ともに乳糖一水和物に由来する96 cm^{-1} 及び85 cm^{-1} の吸収が観察された。乾式(直打用)混合末においてもテオフィリンが検出できていないことについて、FIR/THz領域での透過測定では、適切な吸収強

度を得るためにポリエチレン末で約10 w/w %の濃度となるように希釈してペレットを調製している。そのため、サンプルに約10 w/w%の濃度で混在しているテオフィリンはペレット中では約1 w/w%程度の混在量となることから検出限界以下の濃度となっている可能性があることが考えられた。

テオフィリンと結合剤であるHPC-Lとの相互作用についてFIR/THz領域での吸収の変化を調べるため、テオフィリンとHPC-Lの2成分を用いて製した乾式混合末と湿式攪拌造粒末のFIR/THzスペクトル(図14)を比較した。乾式混合末から得たスペクトル(赤線)では、テオフィリン標準物質から得たスペクトル(オレンジ色)とほぼ同様の波形を示し、吸収の強度もほぼ同じであった。一方、湿式造粒末から得たスペクトル(青線)では、 54 cm^{-1} 及び 31 cm^{-1} に観察されたテオフィリンに特徴的な吸収は消失した。

乳糖一水和物とHPC-Lの乾式混合末及び湿式攪拌造粒のFIR/THzスペクトルを(図15)に示した。乳糖一水和物に特徴的な3つの吸収のうち、 47 cm^{-1} の吸収を除いた、 96 cm^{-1} 及び 85 cm^{-1} の吸収が消失した。

FIR/THz領域では、主として分子の骨格振動や水素結合などの分子間相互作用を検出する。テオフィリンとHPC-L、ならびに乳糖一水和物とHPC-Lのそれぞれの湿式造粒末において、吸収が消失する現象が観察された。この現象の詳細については今後の検討課題であるが、現時点では、テオフィリン又は乳糖一水和物が糊化したHPC-Lと混合される過程において、テオフィリンの場合はHPC-Lとの分子間相互作用により、また乳糖一水和物の場合には、恐らくは分子間相互作用以外の物理(化学)的作用の影響により結晶構造において形成されている水素結合ネットワークが変化した結果、それぞれの標準物質から得たFIR/THz吸収が消失したものと推察している。

D. 考察

本研究では、製錠工程における造粒法の違いで、製造中間物から得た分光スペクトルに変化が観察され、その変化の振動分光学的解析により、主薬成分(テオフィリン)と結合剤(HPC-L)が相互作用を起こしていることを調べることができた。また、同様に波形に変化が観察された領域に吸収をもつ乳糖一水和物では、結合剤と相互作用を起こしている振動分光学的特徴は認められず、このことから、テオフィリンと乳糖一水和物は造粒末の形成プロセスにおい

てそれぞれ異なる付着凝集力が影響しているものと考えられた。

E. 結論

FIR/THzからNIRまでの赤外領域の電磁波から得られる分子の振動分光情報を解析することで、医薬品製造工程における構成成分の分子レベルでの品質特性を見出すことができた。これらの振動分光学的解析を導入することで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ー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、日本薬剤学会第25年会(徳島市)、第35回赤外ミリ波テラヘルツ波国際会議(ローマ、イタリア)、日本分析化学会第59年会(仙台市)、第26回近赤外フォーラム(つくば市)、日本薬学会第131年会(静岡市)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とともに、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。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Tomoaki Sakamoto, Tadao Tanabe, Takahiro Ohashi, Suguru Yamagata, Yutaka Oyama, Toru Kawanishi and Yukio Hiyama, Analysis of terahertz absorptions of structural isomers of tyrosine using a molecular orbital simulation and mid-infrared absorptions, Proceeding of 35th International Conference on Infrared, Millimeter and Terahertz Waves, Th-P.66 (2010)

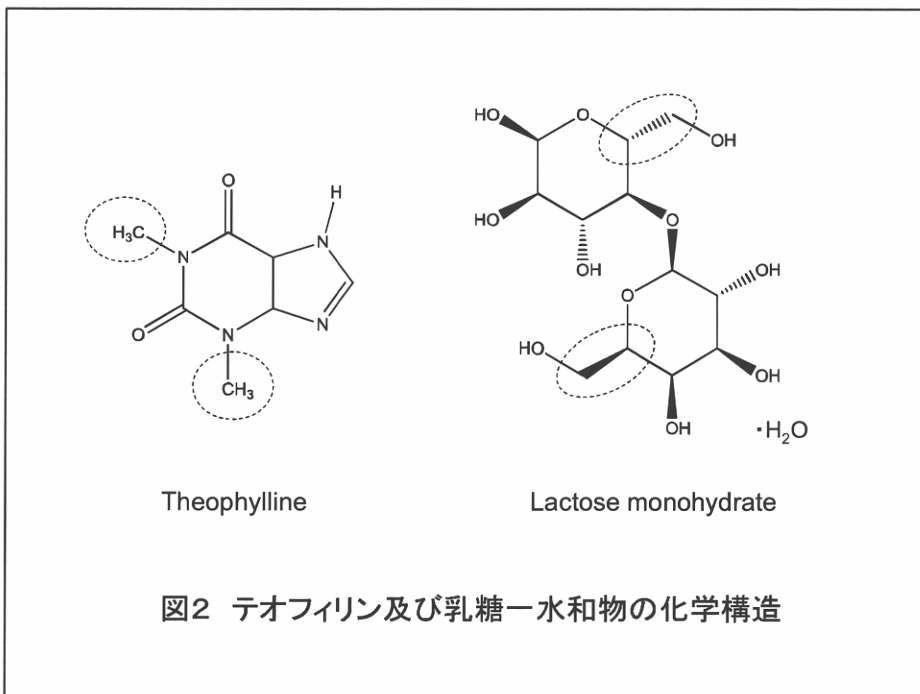
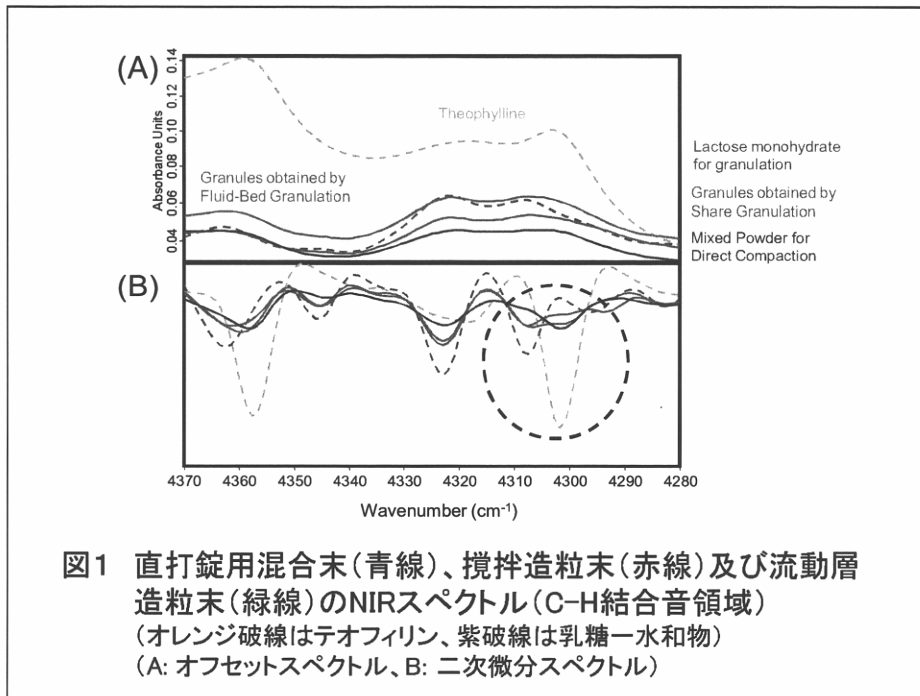
2. 学会発表

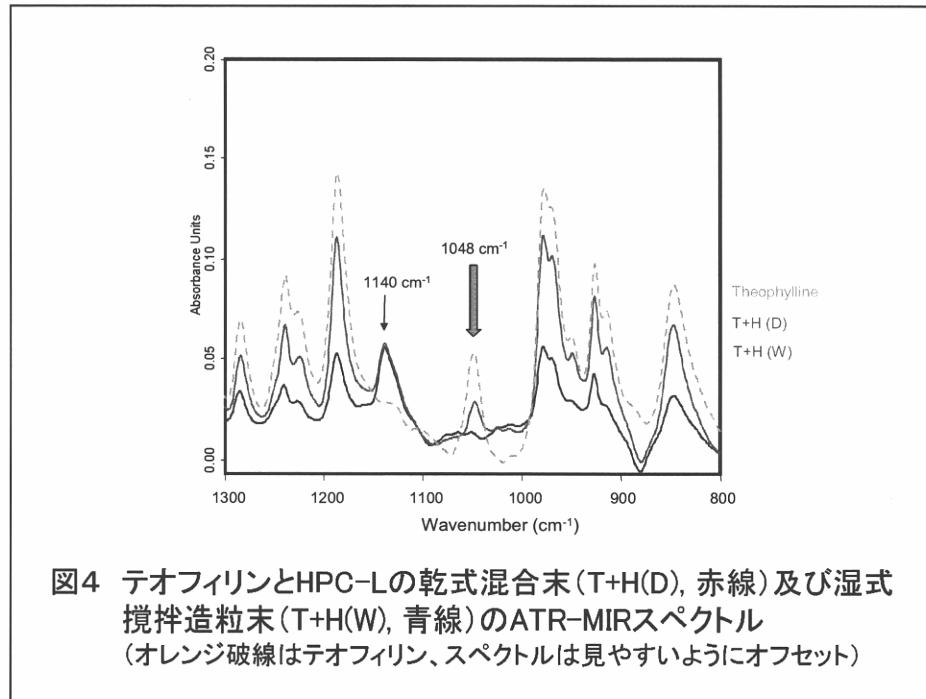
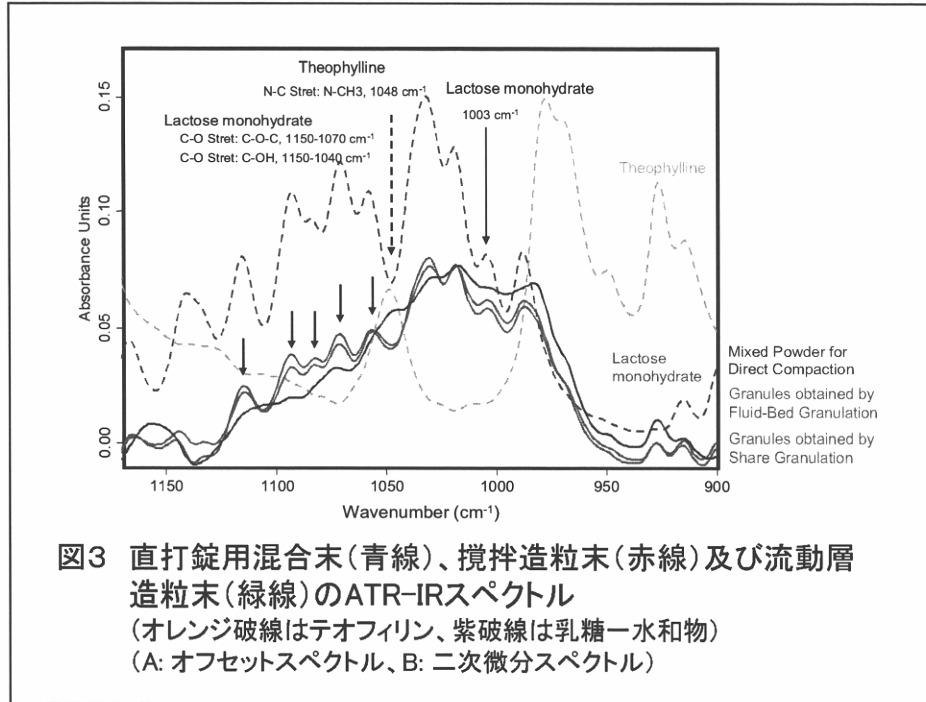
- (1) 坂本知昭, 中山幸治, A. Portieri, D. Arnone, P. Taday, 笹倉大督, 川西 徹, 檜山行雄, テラヘルツパルス波を用いた製錠プロセスにおける構成成分の振動分光学的解析, 日本薬剤学会第25年会, 2010年5月(徳島市)
- (2) 中山幸治, 坂本知昭, 檜山行雄, 笹倉大督, 近赤外分光法による製錠プロセスの異なる錠剤の分光学的特性に関する検

討, 日本薬劑学会第25年会, 2010年5月
(徳島市)

- (3) Tomoaki Sakamoto, Tadao Tanabe, Takahiro Ohashi, Suguru Yamagata, Yutaka Oyama, Toru Kawanishi and Yukio Hiyama, Analysis of terahertz absorptions of structural isomers of tyrosine using a molecular orbital simulation and mid-infrared absorptions, 35th International Conference on Infrared, Millimeter and Terahertz Waves (IRMMW-THz 2010), Rome, Italy (2010.9)
- (4) 坂本知昭, 田邊匡生, 山形 卓, 小山 裕, 檜山行雄, 川西 徹, 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 IV. 拡散反射スペクトルによる粉末・造粒医薬品の解析, 日本分析化学会第59年会, 2010年9月(仙台市)
- (5) 坂本知昭, 中山幸治, 笹倉大督, 檜山行雄, 川西 徹, テオフィリン錠製錠プロセスの近赤外分光分光学的解析, 第26回近赤外フォーラム, 2010年12月(つくば市)
- (6) 坂本知昭, 中山幸治, 笹倉大督, 川西 徹, 檜山行雄, 錠剤プロセス解析のための振動分光学的アプローチ, 日本薬学会第131年会, 2011年3月(静岡市)

G. 知的財産権の出願・登録状況
特になし。





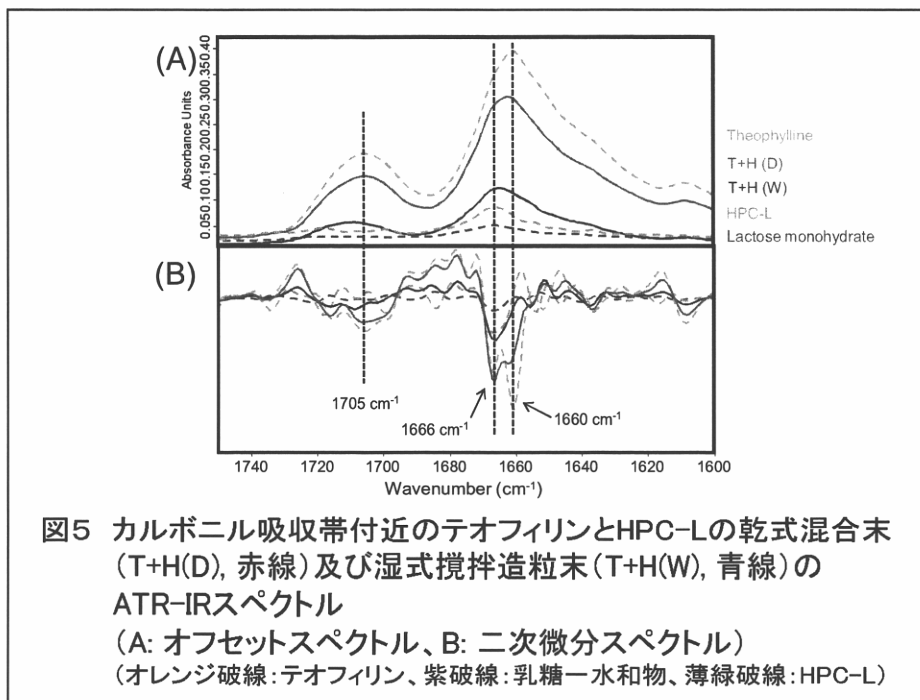


図5 カルボニル吸収帯付近のテオフィリンとHPC-Lの乾式混合末 (T+H(D), 赤線) 及び湿式攪拌造粒末 (T+H(W), 青線) の ATR-IRスペクトル
 (A: オフセットスペクトル、B: 二次微分スペクトル)
 (オレンジ破線: テオフィリン、紫破線: 乳糖一水和物、薄緑破線: HPC-L)

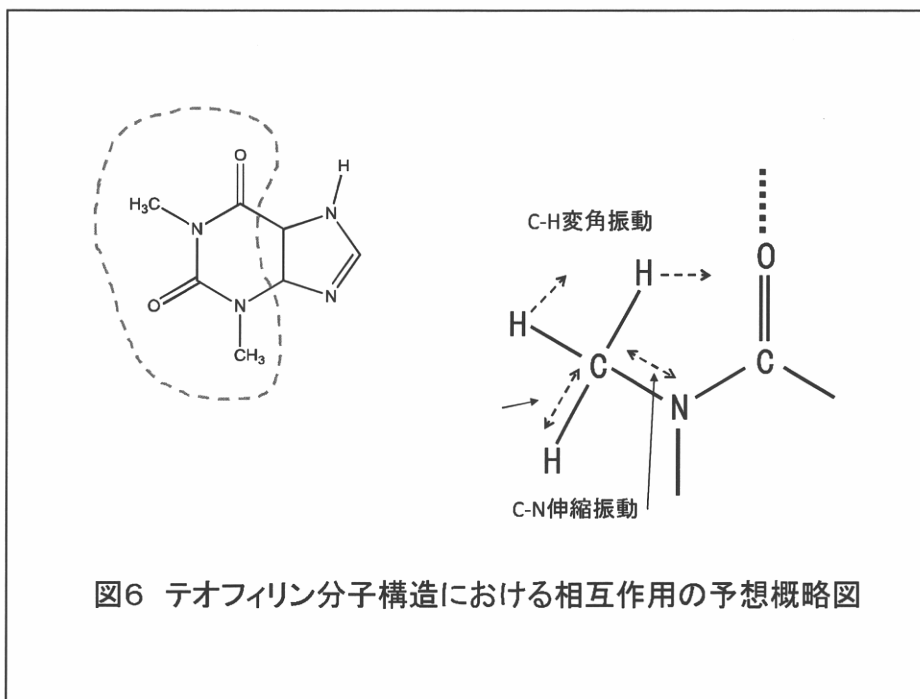
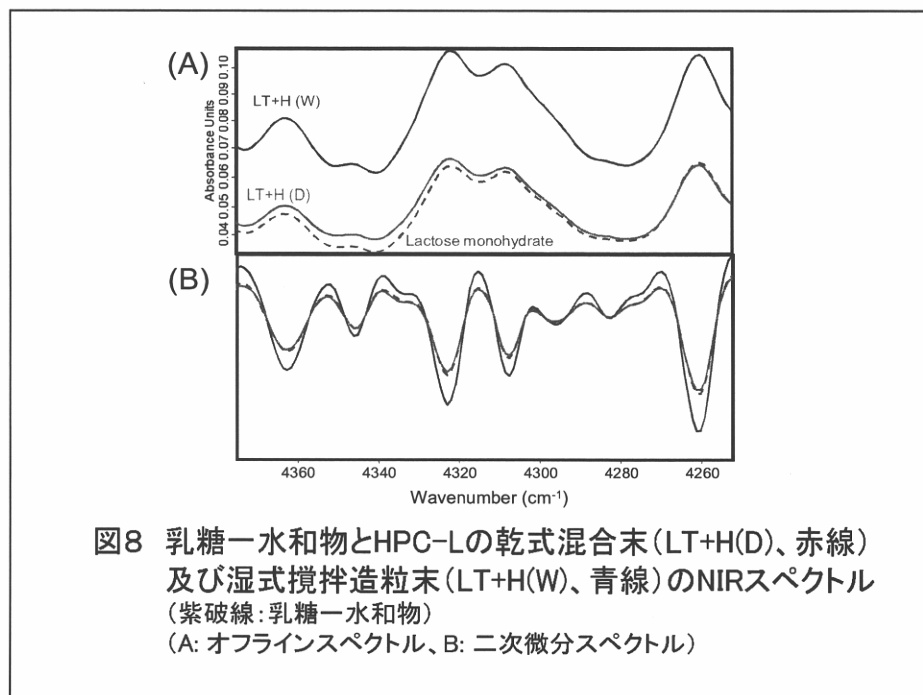
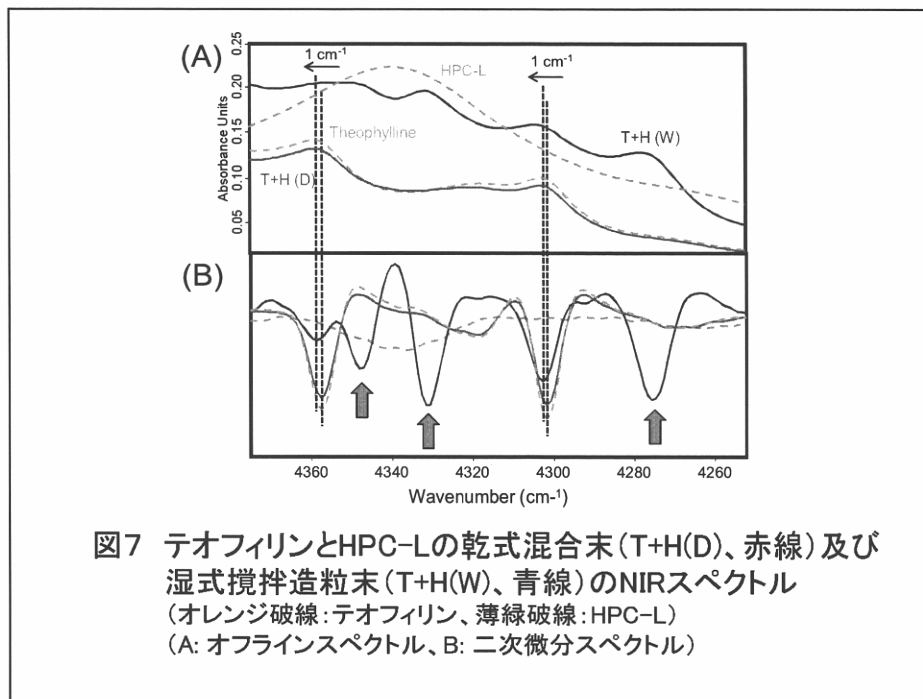
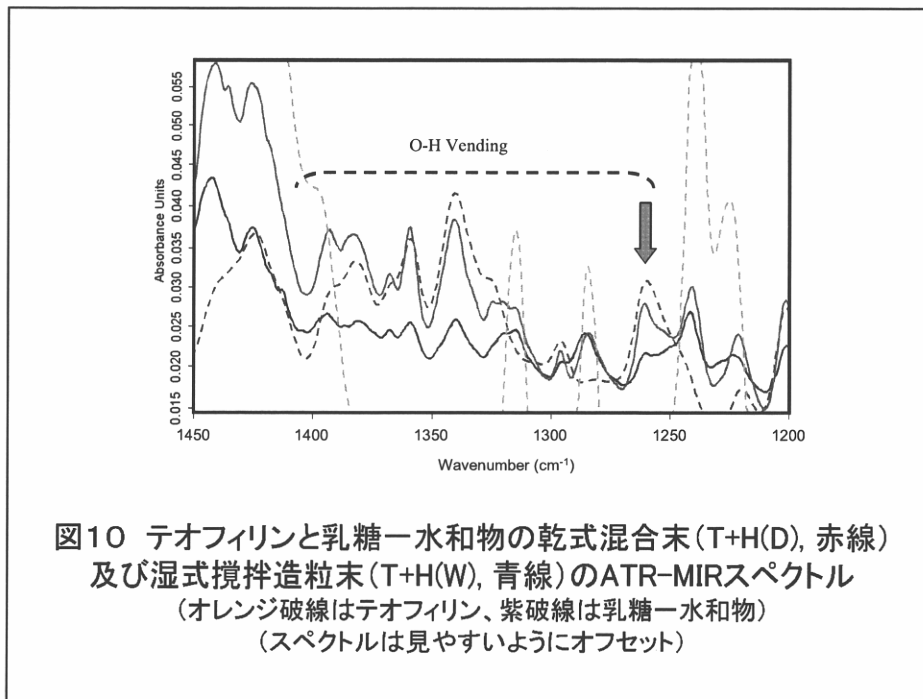
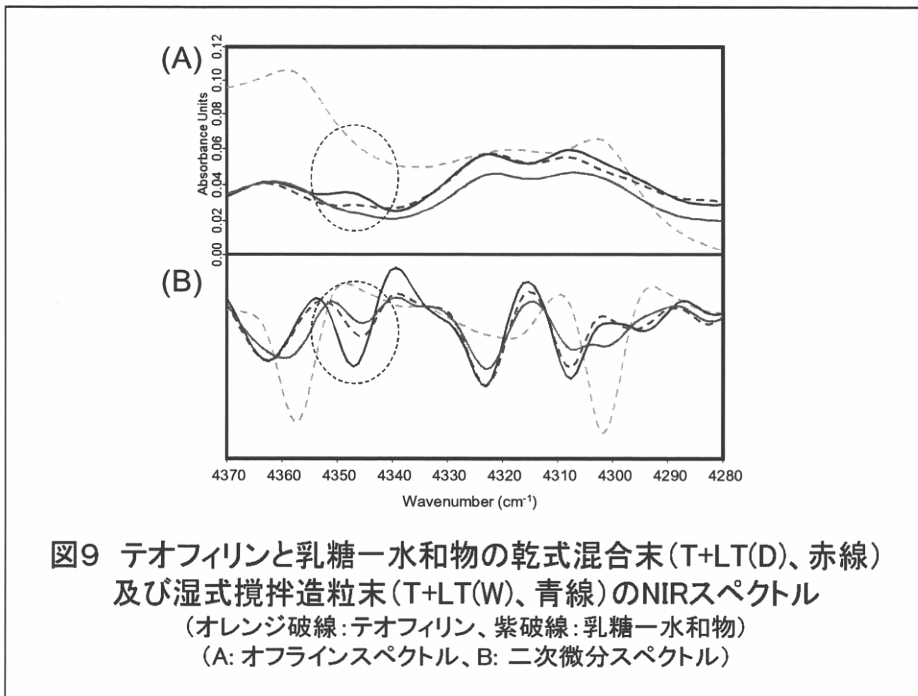


図6 テオフィリン分子構造における相互作用の予想概略図





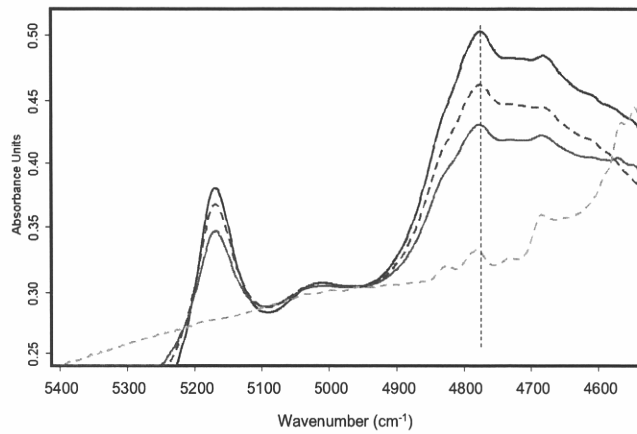


図11 O-H結合音領域のテオフィリンと乳糖一水和物の乾式混合末(T+H(D), 赤線)及び湿式攪拌造粒末(T+H(W), 青線)の NIRスペクトル
(オレンジ破線はテオフィリン、紫破線は乳糖一水和物)
(スペクトルは見やすいようにオフセット)

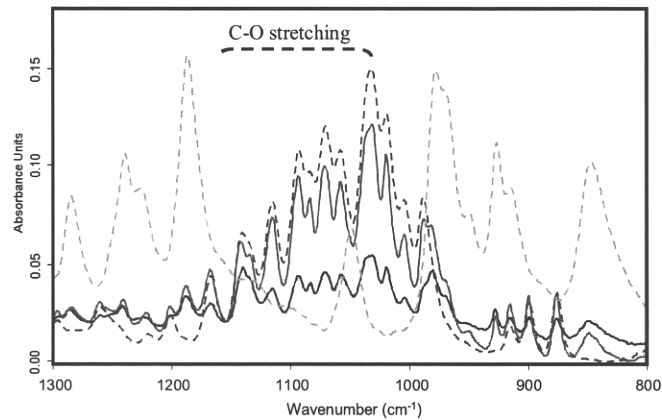


図12 テオフィリンと乳糖一水和物の乾式混合末(T+H(D), 赤線)及び湿式攪拌造粒末(T+H(W), 青線)のATR-MIRスペクトル
(オレンジ破線はテオフィリン、紫破線は乳糖一水和物)
(スペクトルは見やすいようにオフセット)

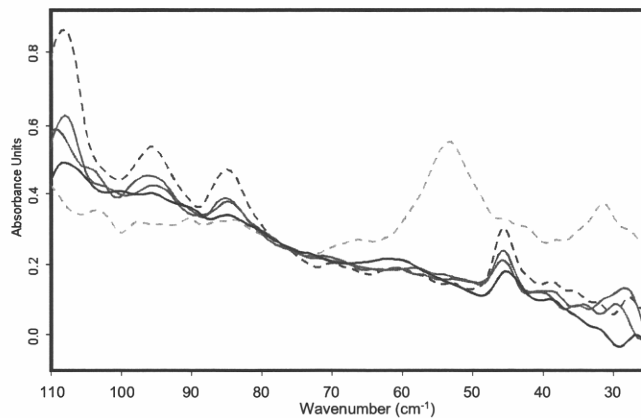


図13 直打錠用混合末(青線)、攪拌造粒末(赤線)及び流動層造粒末(緑線)のFIR/THzスペクトル
 (オレンジ破線はテオフィリン、紫破線は乳糖一水和物)
 (A: オフセットスペクトル、B: 二次微分スペクトル)

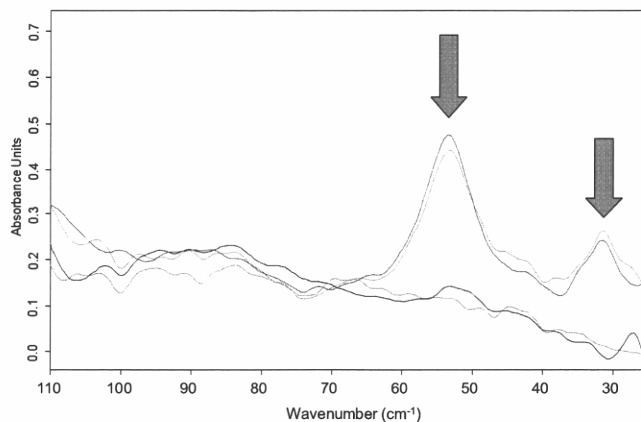


図14 テオフィリンとHPC-Lの乾式混合末(T+H(D)、赤線)及び湿式攪拌造粒末(T+H(W)、青線)のFIR/THzスペクトル
 (オレンジ破線:テオフィリン)

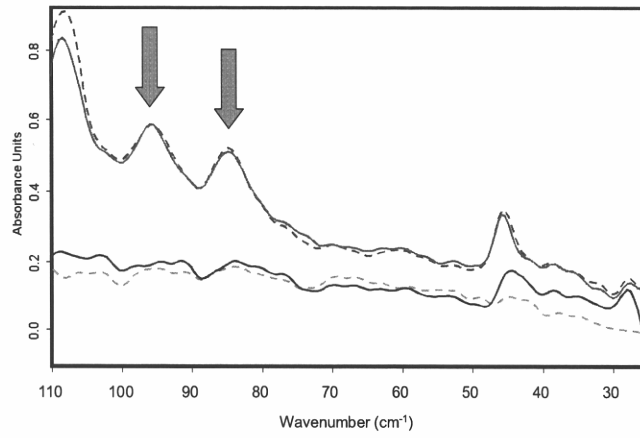


図15 乳糖一水和物とHPC-Lの乾式混合末(LT+H(D)、赤線)及び湿式攪拌造粒末(LT+H(W)、青線)のFIR/THzスペクトル
(紫破線:乳糖一水和物、黄緑破線:HPC-L)

外国旅行記録とその成果について

所属先 国立医薬品食品衛生研究所
薬品部
研究者 坂本 知昭

1. 渡航目的

本研究において共同研究を行っているケンブリッジ大学において、製剤機能性評価へのテラヘルツパルス分光分析の適用性を検討し、品質管理監督システムにおける基礎分析技術導入のための共同研究を実施する。

2. 旅行日程

テラビュー社研究所訪問

日程	出発地	到着地	訪問先
10/10	成田	ロンドン	
10/10	ロンドン	ケンブリッジ	
10/11 ～ 10/21			ケンブリッジ大学
10/22	ケンブリッジ	ロンドン	
10/22	ロンドン	機中泊	
10/23	機中泊	成田	

3. 訪問機関及び訪問者

ケンブリッジ大学訪問 (12/9～12/16)

訪問先：ケンブリッジ大学 (ペムブローク通り ニューミュージアムズサイト、ケンブリッジ、英国)

訪問者：Dr. Axel Zeitler

4. 成果

ケンブリッジ大学訪問 (共同研究の実施)

ケンブリッジ大学とは、テラヘルツパルス分光分析／イメージングの医薬品分析への適用性に関する研究において共同研究を行っている。本年度の訪問では、テラヘルツ分光分析の今後の展望について議論すると共に、共同研究として製錠工程に由来する造粒物及び錠剤中の構成成分のテラヘルツ吸収及び相互作用等を分子レベルで調べ、振動分光学的解析手法の開発を含む製剤機能性評価のためのテラヘルツパルス分光法の適用性研究と品質システムにおける科学的情報を提供するための基礎分析技術としての導入手法について検討した。