

### 国、都道府県の当局間の連携

- ◆国内48調査権者間の連携
  - GMP調査当局会議の開催(年3-4回程度)
  - 情報(トレーニングツール、手順書等)のシェア
  - ブロックごとの模擬査察、自己点検の実施等
- ◆グローバルな連携
  - EudraGMPの設置

### PIC/S加盟申請時に提出する資料

PS W/ 1/2011のANNEX2に規定(次の①～⑫)

- ①査察、許可、取去、試験、回収にかかる法律
- ②GMP査察実施前に要求する情報(サイトマスターファイル等)
- ③GMP基準(PIC/S, EU, WHOのGMPガイドと異なる場合)
- ④許可製造所/卸売業者一覧(査察され許可されたもの。製造する製品の種類も示す。)
- ⑤品質マニュアル
- ⑥SOPの一覧
- ⑦査察官の導入時と継続的な教育のプログラム
- ⑧査察官の名前(常勤、パート両方。スペシャリストも含む)
- ⑨査察官、上級査察官、主査査察官(chief inspector)の主な技術的要件(査察官の履歴書はオンサイトで確認に変更(2011.7.22版))
- ⑩査察をどのように行うかのSOP
- ⑪報告書様式(PIC/Sフォーマットと異なる場合)
- ⑫査察実施件数(統計情報)

### 加盟にかかるアセスメントの概略

- 1 申請書類(質問票、チェックリスト、サポートドキュメント)を提出する。(すべて英語、電子媒体)
- 2 PIC/S事務局にて申請資料が完全かチェックされ、完全な場合には各加盟国に送付される。(申請費用を納付、現在8100スイスフラン。)
- 3 委員会によりラポータ(審査担当国)とコラボータ(1～2か国)が指定
- 4 ラポータによる申請資料の内容のアセスメント
- 5 委員会に出席し、質疑・説明を行う(必要に応じ視察団の査察)
- 6 on-siteアセスメントの実施(通例申請から1、2年後)
  - ★調査権者のいくつかを訪問し品質システムの確認
  - ★サブグループディスカッション(2/3)の実施
  - ★改善要望事項の通達、Follow-up visit →改善報告の提出と確認
- 7 報告書がまとめられ、委員会に提出。委員会にて全加盟国の合意

⇒加盟

※本年7月25日の改定版で、Pre-Accession Procedureが正式導入。

### PIC/Sの活動状況

日程	進捗
2013.3.9	厚労省:我が国を代表し、加盟申請資料を事務局に提出
2012.5.7-8	PIC/S committee会合でラポータが決定
2012.10.4-2	PIC/S committee会合でラポータから審査中である旨の報告
2013.4.15-22	On-site Assessment 1 (EU原薬実地書面調査と合同、MHLW, PMDA, 栃木県、静岡県、徳島県) → EUホワイトリスト
2013.5.28-29	PIC/S committee会合でラポータから4月書面調査結果報告、9月実地調査が了承
2013.9.9-13	On-site Assessment 2 (MHLW, NIHS, NID, PMDA神奈川県、大阪府)
2013.10.7-8	PIC/S committee会合(オタワ)
2013.5	PIC/S committee会合(ジュネーブ) ⇒ 加盟申請受理?

### 本日の内容

- \* GMP査察の国際調和
- \* PIC/Sとは
- \* 日本の加盟申請
- \* 公的試験検査機関(OMCL)
- \* 国立医薬品食品衛生研究所の場合
- \* 今後の行方

## PIC/Sの推奨する 査察当局の品質システムについて

\* PI002-3 Quality system requirements for pharmaceutical inspectoratesの抜粋

- 品質マニュアルの作成(上級管理者のコミットが必要)
- 組織の公正性、公平性
- 技術的職務を適切に実施する能力を維持することが可能な組織体制の確保(十分な資源の確保)
- 関連する他の組織との関係の明確化(厚労省等との連携)
- .....
- 許可及びGMP証明の発行及び取消しシステムの確立維持
- 医薬品の品質不適合が疑われる場合の処置と回収にかかる手順の確立維持(ラビッドアラートシステム等)
- 公的試験機関(OMCL)との連携

25

## 公的試験検査機関

OMCL (Official Medicines Control Laboratories)

\* 定義:” The Official Medicines Control Laboratories support the regulatory authorities and the national Inspection Services in controlling the quality of medicinal products on the market by independent re-testing based on legal requirements.”

26

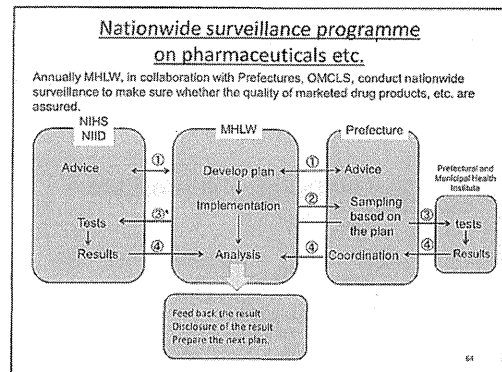
## PIC/S書面審査対応レポート (OMCL関連)

項目	内容	PIC/Sへの回答
2C-e	OMCLの教育訓練	各OMCLで教育手順を持っている。品質管理に問題があった場合には国のOMCLが対応することになっている。
9C-i	2012-13または2013-14の一斉監視プログラム	2012、2013のプログラムを提示する。
9C-j	試験の進捗状況と品目配分の管理	各OMCLでマネジメントレビューの手順がある。
9C-k	OOS時の対応とCAPAはOMCL任せなのか?	OMCLが各自行っている。年1回調査権者が確認する。
9C-l	分析バリエーションのガイドラインは独自のものか、それともICH Q2か? 試験法は公定法か申請書か? 公定法でない場合は査察でカバーしているのか?	ICHに従っている。年1回査察を行う。
10A-b	取去と分析プログラムは全国統一かそれとも各自がそれぞれ行っているのか?	プログラム(品目設定?)は中央で、サンプリング方法は各都道府県で行う。分析は各OMCLがそれぞれ行う。
10A-g	OMCLがOOSの報告を出した時などに調査権者は素早く対応できるか?	OMCLは調査当局に直ちに結果を報告し、危機管理手順に従って処理される。必要なら監事課が行政処置を行う。
10A-m	取去の対象品目は? 生薬、ホメオパシー(サブリモ)?、放射性医薬品、治療薬は対象か?	治療薬を除き、化学合成薬、バイオ医薬品、漢方が対象となる。

2C Code of conduct/Code of ethics  
9C Validation of analytical methods  
10A Sampling and audit procedure

27

## 一斉取去の説明図



64

## 試験施設に関するPIC/Sの要求事項

- 規制当局は必要な分析を実施する能力のある試験機関を利用することができるか?
- 委託試験機関は認定された基準(ISO 17025, EDQMが審査したネットワーク等)に従ってクオリファイされているか?
- 試験機関に対して期待される業務、予測される結果、及びその機関の機能を充足するために投入される資源について詳細に記載した文書があるか?
- 試験機関の業務の全ての要素をカバーする手順があり、それが遵守されているか?
- 全ての製品不合格は文書化され、究明されているか?

29

## 薬食監麻発0216第7号

平成24年2月16日

## GMP調査要領の制定について

- \* PIC/Sにおける調査協力等を見据え、GMP調査の国際整合性の一層の確保等の観点からGMP/QMS調査要領のうちGMPに係る要領を改正
  - ✓ GMP調査当局は、検体の分析に係る試験検査については、別添2に示す要件を満たした試験検査機関を公的認定試験検査機関と認定した上で依頼する。また、検体、試験結果の受渡並びに文書及び記録の保管等に関して公的認定試験検査機関と相互に取り決め等を行う。
  - ✓ 公的認定試験検査機関の要件の設定

30

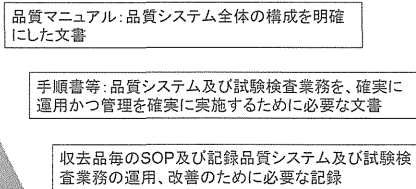
## 公的試験検査機関の要件(別添2)

1. 適用範囲
2. 定義
3. 組織
  - ✓ 機関の長は信頼性保証業務を担当するものを設置
4. 職員
5. 構造設備
6. 手順書(11種)
7. 取り決め
8. 試験検査
9. 試験検査の成績書の発行
10. 試験方法の妥当性確認
11. 変更の管理
12. 逸脱の管理
13. 試験検査結果等の妥当性に関する情報及び不良等の処理
14. 自己点検
15. 教育訓練
16. 文書及び記録の管理
17. 監督
  - ✓ 毎年度、委託者からの確認を受ける

## 2. 定義

- 一 公的認定試験検査機関とは、GMP調査権者から医薬品等の試験検査を受託する機関として、国(PMDAを含む。以下同じ。)又は都道府県が本規程に基づいて認定した機関をいう。
  - 取去
  - 立入検査
- 二 試験に供される医薬品等(以下「検体等」という。以下同じ。)とは、薬事法第69条第3項及び同法第69条の2第1項の規定により国又は都道府県等が取去した検体、及び国又は都道府県等が採取及び入手した検体をいう。
- 三 委託者とは、医薬品等の試験検査を委託する各当局(国の試験機関であれば厚生労働省及びPMDA、地方自治体の試験機関であれば都道府県)をいう。

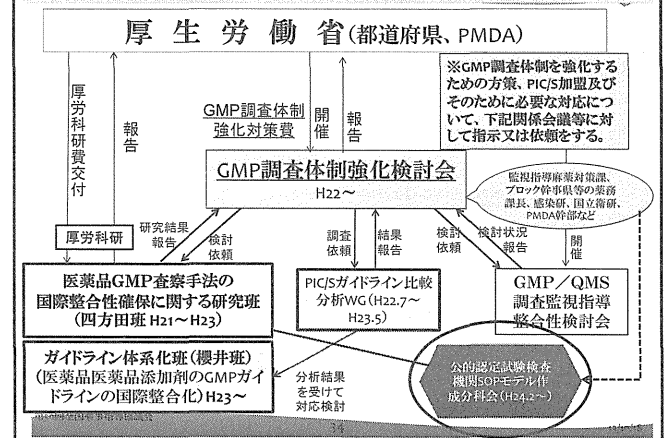
## 試験検査機関の文書体系



### 手順書等

1. 試験検査の委託に関する取り決め。
2. 検体の受け入れに関する手順
3. 試験検査にかかる手順(衛生管理、校正、バリデーション等を含む)
4. 試験成績書の発行に関する手順。
5. 苦情等の処理に関する手順
6. 変更の管理に関する手順。
7. 逸脱の管理に関する手順
8. 自己点検に関する手順。
9. 教育訓練に関する手順
10. 文書及び記録の管理に関する手順。
11. マネージメントレビューに関する手順
12. その他試験検査を適正かつ円滑に実施するための手順

## GMP調査体制に関する検討体制



## 公的認定試験検査機関における手順書モデル作成分科会

### 1. 組織

- \* 医薬品GMP査察手法の国際整合性確保に関する研究(研究代表者:四方田千佳子)
- 分担研究:公的試験機関における手順書モデル作成 (研究分担者:香取典子)

### 2. メンバー

守安 貴子*	東京都健康安全研究センター 医薬品部 医薬品研究科	花田 賢太郎	国立感染症研究所 細胞化学部部長(検定検査品質保証室長)
岸本 清子*	東京都健康安全研究センター 医薬品部 医薬品研究科	櫻井 信豪	PMDA 品質管理部長
貝本 晋一*	埼玉県衛生研究所 薬品担当 担当部長	木納 康博	PMDA 品質管理部 調査専門員
熊坂 謙一*	神奈川県衛生研究所 理化学部 薬事毒性食品機能グループ	長嶋 幸司	PMDA 品質管理部
沢辺 善之*	大阪府立公衆衛生研究所 衛生化学部 薬事指導課長	佐々木 次雄	PMDA 品質管理部
		奥田 晴宏	国立衛研 薬品部長
		香取 典子	国立衛研 薬品部 第3室長
		坂本 知昭	国立衛研 薬品部 主任研究官
		小出 達夫	国立衛研 薬品部 主任研究官
		楢山 行雄	国立衛研 客員研究員

\*地衛研手順書作成チーム

2012.5

## 公的認定試験検査機関における手順書モデル作成分科会

### 3. 目的

「医薬品等の試験検査を実施する公的認定試験検査機関に求められる要件(案)」に基づいた下位のSOPのモデルとなるような、統一されたシステムの雛形文書を作成する。

### 4. 活動内容

- 現在すでにあるSOP等を参考に、管理部分のSOPから試験操作のSOPまで、必要と思われる部分を抽出する。
- 実際に適用する際に障壁となる問題点を確認する。(必要ならば監麻課の案に修正を申し入れる)
- モデルの文書をそれぞれの機関に適用し、試行のSOPを作成する。

## 研究班の活動

(公的認定試験検査機関における手順書モデル作成分科会)

- \* 2012.04.18 H24年度 第1回 分科会 班会議  
✓ PMDAよりSOPのプロタイプ提供
- \* 2012.06.07 地衛研手順書作成チーム 班会議
- \* 2012.06.20 手順書ひな型(地衛研手順書作成チーム)
- \* 2012.07.12 H24年度 第2回 分科会 拡大班会議  
✓ 各ブロックから地衛研が代表で参加  
✓ オブザーバーとして都道府県薬事課

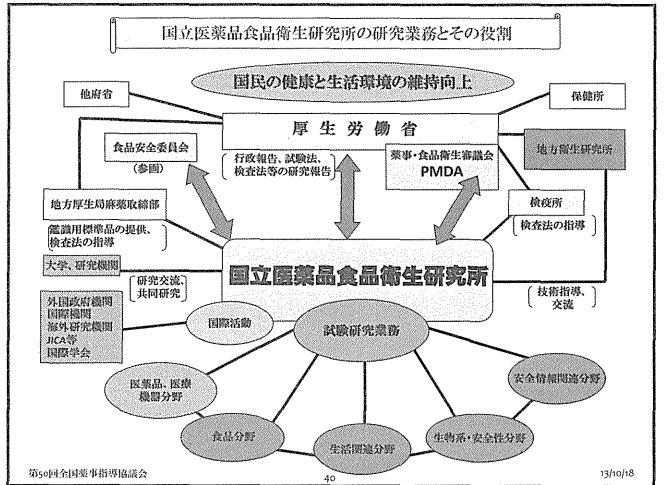
## 本日の内容

- \* GMP査察の国際調和
- \* PIC/Sとは
- \* 日本の加盟申請
- \* 公的試験検査機関(OMCL)
- \* 国立医薬品食品衛生研究所の場合
- \* 今後の行方

## 国立医薬品食品衛生研究所の沿革・所在

- ◆ 1874年「東京司薬場」として設立
- ◆ 日本で最も古い国立試験研究機関

現在の国立医薬品食品衛生研究所→  
東京・世田谷区上用賀



## 国立医薬品食品衛生研究所の組織

敷地面積: 30,577m<sup>2</sup>  
建物面積: 25,570m<sup>2</sup>  
全定員数 210名(内研究職178名)  
再任用10名; 期間業務職員79名;  
短時間型勤務非常勤28名; 派遣職員31名

部 局	Section	員数 (Building No./Floor)
所長室	DIRECTOR GENERAL	11(2F)
副所長	DEPUTY DIRECTOR GENERAL	11(2F)
企画部	DIVISION OF GENERAL AFFAIRS	11(1F)
企画調整室	PLANNING AND COORDINATION	11(1F)
薬政部	DIVISION OF DRUGS	11(2F)
生物薬品部	DIVISION OF BIOLOGICAL CHEMISTRY	11(2F)
生物部	BIOLOGICALS	2(3F), 11(2F)
生薬部	DIVISION OF PHARMACOLOGY	2(3F), 11(2F)
食薬部	PHYSIOLOGY AND PHARMACOLOGY	2(3F), 11(2F)
遺伝子細胞研究部	DIVISION OF CELLULAR AND GENE THERAPY PRODUCTS	2(1F), 4(2F), 2(2F)
医薬品部	DIVISION OF MEDICAL DEVICES	11(3F)
食品衛生学部	DIVISION OF ENVIRONMENTAL CHEMISTRY	2(1F), 2(2F), 11(3F)
食品部	DIVISION OF FOODS	2(2F), 2(2F)
食品添加物部	DIVISION OF FOOD ADDITIVES	2(2F)
食品衛生管理課	DIVISION OF BIOMEDICAL FOOD RESEARCH	2(3F), 2(2F)
微生物部	DIVISION OF MICROBIOLOGY	2(1F), 2(1F), 2(2F)
有機化学部	DIVISION OF ORGANIC CHEMISTRY	2(1F)
有機化学部	DIVISION OF BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY	11(1F), 11(3F)
代謝生化学部	DIVISION OF NOVEL FOODS AND JANGUNOCHEMISTRY	11(1F), 2(2F)
安全情報部	DIVISION OF SAFETY INFORMATION ON DRUGS, FOOD AND CHEMICALS	11(3F), 14(1F), 2(2F)
医薬安全科学部	DIVISION OF MEDICINAL SAFETY SCIENCE	2(2F)
安全性生物製剤研究センター	HEAD OF BIOLOGICAL SAFETY RESEARCH CENTER	2(2F)
毒物部	DIVISION OF CELLULAR AND MOLECULAR TOXICOLOGY	2(2F), 2(3F), 11(4F)
薬理部	DIVISION OF PHARMACOLOGY	4(2F), 4(3F), 11(2F)
病理部	DIVISION OF PATHOLOGY	2(2F), 2(3F)
遺伝学部	DIVISION OF GENETICS AND MUTAGENESIS	2(3F), 11(2F)
総合評価研究部	DIVISION OF RISK ASSESSMENT	2(3F)

## 国衛研における研究および試験検査業務の特徴と問題点

- \* 各研究部の業務は探索的あるいは標準化のための研究が主体であり、試験検査業務は全業務の一部(5%)
- \* 医薬品・食品・生活関連物質にわたる広い領域が研究対象、医薬品領域においても化学合成医薬品から生薬・細胞医薬品までを対象
- \* 各研究部は高い独自性を保ち活動していることから、副所長を信頼性保証部門責任者と品質を保証
- \* 移転を控え、施設は狭隘かつ著しい老朽化

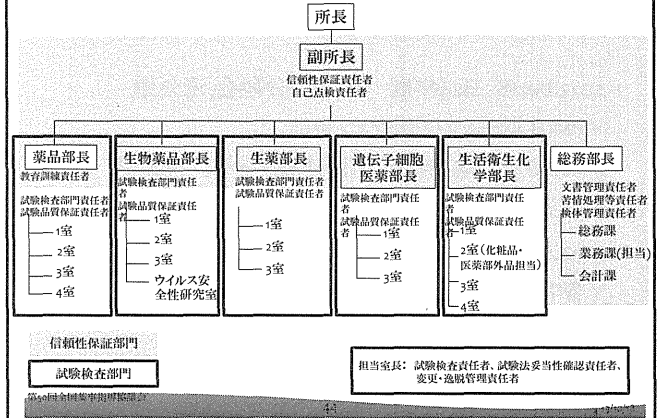
## 国衛研移転計画

- \* 1988 多極分散型国土形成促進法、国衛研移転閣議決定
- \* 1989~2012 府中移転計画とその中止
- \* 2012 川崎市から誘致提案：  
場所：川崎市川崎区殿町三丁目  
(KING SKYFRONT)  
面積：敷地 27,000m<sup>2</sup>、  
建物 33,000m<sup>2</sup>
- \* 予定移転時期：2018



研究環境の向上による研究のレベルアップ

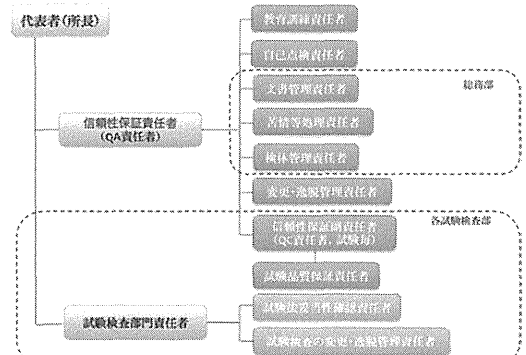
## 国衛研 公的認定試験検査機関 組織図



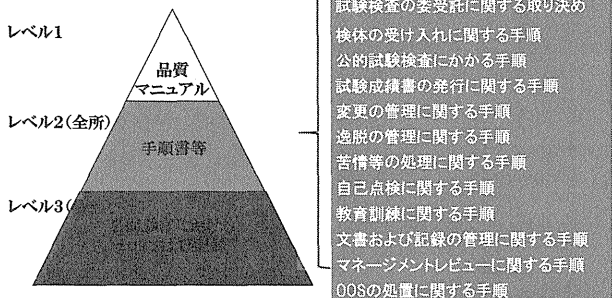
## 薬品部のPIC/S関連担当

担当	内容
第一室	一斉収去試験実施(H24 エダラボン注)
第二室	一斉収去試験実施(H24 アトルバスタチン錠)
第三室	品質システム整備、品質保証業務、地衛研の外部精度管理
第四室	移転対応、教育訓練

## 組織・責任体制



## 品質マニュアルと手順書等



## 品質マニュアルの項目

1. 目的
2. 適用範囲
3. 定義
4. 参照規格
5. 国立医薬品食品衛生研究所長の責任
6. 組織・責任
7. 管理体制
8. 職員
9. 施設および構造設備
10. 手順書等
11. 取り決め
12. 試験検査
13. 試験検査の成績の発行
14. 苦情等の処理
15. 自己点検
16. 文書および記録の管理
17. 公的試験検査の計画的な実施
18. マネージメントレビュー

## 品質マニュアル - コミットメントと品質方針

### 5. 国立医薬品食品衛生研究所長の責任

#### 5.1 国立医薬品食品衛生研究所長のコミットメント

「国立医薬品食品衛生研究所長は、公的試験検査の適切な実施のために、本品質マニュアルの定めに基づいた品質管理監督システムを構築および実施し、その有効性が継続的に改善されていることを確認するとともに、組織全体に周知することを徹底する。」

#### 5.2 国立医薬品食品衛生研究所の品質方針

「国立医薬品食品衛生研究所は、国民の健康と生活環境の維持・向上を目的に、医薬品や食品その他生活関連物質の品質、安全性および有効性を正しく評価するための試験・研究や調査を実施し、その成果を速やかに国民生活に還元する。」

## 監麻課の認定書

発行年月日 平成24年11月22日

試験検査機関認定試験検査報告書

国立医薬品食品衛生研究所長 大野 榮雄 殿

平成24年11月8日に試験検査機関認定審査を実施した結果、平成24年2月16日付の薬食部医薬課の「GMP調査要領」を遵守する製薬企業試験検査機関（品質管理監督システム）がGMP調査要領の認定について1項追加の認定事項に該当していることが確認されたので、厚生労働省医薬品食品監視指導・医薬対策課が依拠する試験検査を実施する公的認定試験検査機関として認定する。

厚生労働省医薬品食品監視指導・医薬対策課長

## 取り決め書

- \* 目的
- \* 試験検査機関の認定
- \* 機構による検体の採取及び試験検査の依頼
- \* 機構によるGMP調査等において疑義が生じた場合の検体の収去等
- \* 地方自治体からの試験検査の依頼
- \* 結果の報告及び措置
- \* 収去以外の試験検査の取り扱い(検定など)
- \* 試験検査の実施に関する記録
- \* 収去等に関する記録
- \* 取り決めの解除
- \* 取り決め書の取扱い

## 第2条 認定基準

- \* 試験機関の品質管理監督システム(品質システム)がGMP調査要領の別添2「公的認定試験検査機関の要件」に掲げる項目(認定基準)を満たすこと
- \* 年に一度、国衛研の品質管理監督システムが認定基準を満たしているかについて、実地又は書面により調査する。
- \* 必要に応じて、臨時の調査を行う

## 第5条 地方自治体からの依頼

監麻課は、地方自治体が収去等した検体であって、地方自治体での試験検査の実施が困難かつ行政措置の実施のために重要な試験検査を行う必要があると認める場合は、地方自治体からの依頼を受けて、国衛研と協議の上、前2条の規定に準じ、国衛研にその試験検査の実施を依頼することができる。

## 第3条 機構による検体の採取及び試験検査の依頼

- \* 機構の薬事監視員が、機構の定める収去等計画(GMP調査計画に伴い収去する場合など、製造所又は販売業者(以下「製造所等」という。)、品目、収去等時期、試験検査項目等を含む。)に基づき、検体を収去したときは、その旨を監麻課に報告する。監麻課は、速やかに国衛研に試験検査依頼書(様式1)により試験検査を依頼する。
- \* 第1項の検体を収去した機構は、検体を、必要に応じて試験検査に必要な文書や資材(製品標準書の写し、試験検査手順書の写し、標準品、試薬、カラム等)とともに、検体の品質劣化が生じないように国衛研に提出する。
- \* 国衛研は、検体を受領後、検体受領書(様式2)を、機構に返送する。
- \* 第1項から第3項の規定にかかわらず、医薬品等一斉監視指導における試験検査依頼に係る様式については、医薬品等一斉監視指導実施要領に定める様式を用いる。  
→一斉収去の取り扱いとは従前と同じ



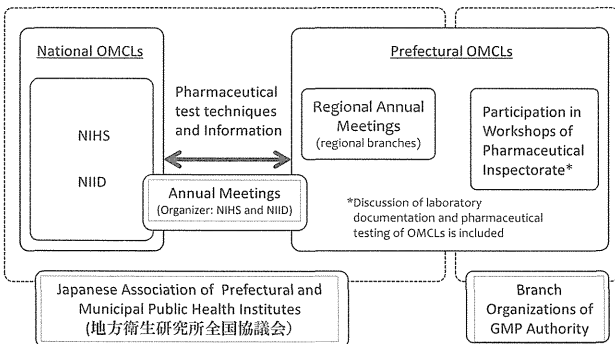
## H24年度の状況

- \* 文書の整備(品質マニュアル、手順書)
- \* 組織の整備(責任者、担当者)
- \* 施設の整備(GMP対応保管庫の設置)
- \* 機器の整備(機器の校正、SOP等)
- \* 試験検査手順と記録の整備
- \* 試験者の適格性確認(資格認定)
- \* 教育訓練(全所への説明会等)

## H25年度の状況

- \* 自己点検(H25は薬品部)
- \* マネジメントレビュー
- \* 機器の整備(機器の定期校正)
- \* 教育訓練(全所への説明会等)
- \* PIC/Sオンサイト査察への対応(9月上旬)
- \* 文書の整備(手順書の改訂、記録の整備)
- \* 定期査察(認定者:監麻課、PMDA)

### Network System for Discussion and Sharing of Pharmaceutical Test Techniques and Information among OMCLs in Japan



## 登録検査機関-外部精度管理事業

毎年、登録試験検査機関から参加希望を募り、国立医薬品部において実施している。

平成17年度  
含量均一性試験(マレイン酸クロロフェニラミン錠)

平成18年度  
溶出試験(プレドニゾン錠、USP標準錠)

平成19年度  
定量化(トラネキサム錠)  
製剤均一性試験-質量測定試験(トラネキサム錠)

平成20年度  
定量化(エナラプリルマレイン酸塩錠)  
製剤均一性試験(エナラプリルマレイン酸塩錠)

平成21年度  
定量化(トラネキサム錠)  
製剤均一性試験-含量均一性試験(トラネキサム錠)

平成22年度  
定量化(ファモチジン錠)  
製剤均一性試験(ファモチジン錠)

年度	地衛研*	薬剤師センター	その他の公益法人	株式会社	各年度総計
H17	8	24	7	1	40
H18	13	16	9	3	41
H19	15	30	16	4	65
H20	18	37	16	3	74
H21	15	40	16	5	76
H22	4	42	17	7	70

## 地衛研の現状と問題点

- \* 薬事部門については自治体により体制にかなり差がある。
- \* 薬剤師センター等と比べ、試験技術は高い。
- \* 地衛研によっては薬事部門は1名、さらには他部門(環境等)と兼任のこともある。
- \* どの地衛研においても薬事部門と比べ食品、環境部門の方が重要視されがちで、薬事部門は年々縮小傾向にある。

## 本日の内容

- \* GMP査察の国際調和
- \* PIC/Sとは
- \* 日本の加盟申請
- \* 公的試験検査機関(OMCL)
- \* 国立医薬品食品衛生研究所の場合
- \* 今後の行方

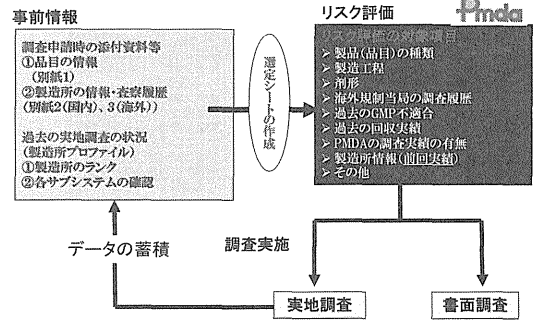
## 日本のPIC/S加盟後の予定

- ◆2014年5月 PIC/S committee会合(ジュネーブ)
  - 加盟申請受理?
- ◆加盟後の予定
  - PIC/S総会への出席
  - 定期的にPIC/Sオンサイト査察を受ける
  - 他の加盟申請国への査察
- ◆国内で動き
  - GMP査察の法律、ガイドライン等の整備
  - GMP調査当局者会議による査察のレベルアップ
  - OMCLへの定期的査察

ご清聴ありがとうございました

Backup

## リスクに応じた実地調査先の選定

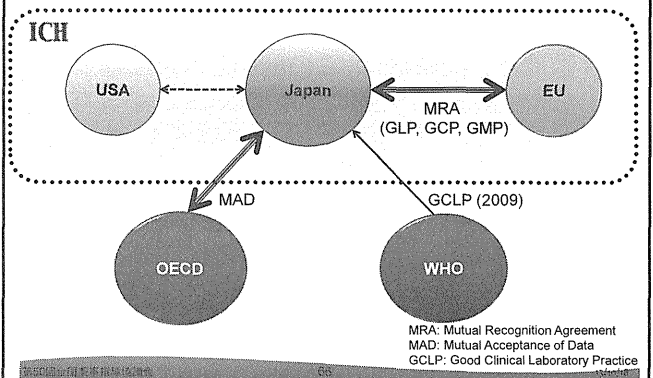


注意) 添付資料は平成22年10月27日付事務連絡で一部改訂しています。

## GMPの調査方針(PMDA)

- リスク評価に基づいて実地か書面かの判断を行う  
→調査申請時に提出する品目情報(別紙1)、製造所情報(別紙2: 国内、別紙3: 海外)は正確に記載をお願いします。
  - アジア地域(韓国、インド、中国等)への実地調査を継続的に実施
  - 特定生物由来製品(血液製剤等)は、海外も含め、通常調査(申請に基づかない調査)を計画的に実施
- ★限られたリソースで最大限の効果

## 国際調和および条約(GCP、GLP)





# 医薬品に関わる試験室管理指針

1. 公的認定試験検査機関に求められる要件(案)  
(2012.1.18現在、GMP調査要領・別添2)
2. 登録試験検査機関制度  
(局長通知、平成16年3月30日から施行)
3. GMP試験検査室管理指針  
(H16厚労科研究報告書)
4. 医薬品品質管理施設に対するWHO管理基準  
(WHO Technical Report Series, No. 957, Annex 1, 2010)

# 試験室ガイドラインの比較 1

項目	公的認定試験検査機関 (PIC/S)	登録検査機関	QC指針
適用範囲	本規程では医薬品及び医薬部外品の試験検査を行う公的認定試験検査機関が適切に管理され、提出される試験検査結果の妥当性を確保するための要件を定めるものである。	薬局等からの委託に係る医薬品に関する試験検査に適用する。	GMP上実施されるすべての試験検査(委託を含む)を対象としている。 このガイドラインにおいて「試験検査部門」とは、製造管理及び品質管理の一環として品質部門が実施する試験検査業務に携わる機能又は組織のことをいう。
組織	試験検査業務を担当する組織から独立した信頼性保証業務を担当する者又は部門を設置しなければならない。	試験検査部門及び独立した信頼性保証部門を設ける。試験検査部門には、試験検査区分責任者を設置すること。責任者を複数名設置する場合は、それぞれが担当する業務の範囲を明確にしておくこと。責任者が不在の場合には、代理する者を指名することができる。	品質部門は、独立した組織として、試験検査業務(委託を含む)の遂行に、試験検査部門は、試験検査結果に対する責任をもつ。 適切な教育を受けた十分な人数の職員で遂行すること。 責任者が不在の場合、代理者を指名しておくこと。

# 試験室ガイドラインの比較 2

項目	公的認定試験検査機関 (PIC/S)	登録検査機関	QC指針
変更管理	試験検査データに影響を及ぼすおそれのある変更を行う場合、影響を評価し信頼性保証組織の承認を受け、記録を作成し、保管する。	(独立した項目はない) 標準操作手順書を作成及び改定した場合は、その内容を試験検査員に周知し、その写しを信頼性保証部門責任者に提出すること。	変更手順はあらかじめ設定し、文書化する。 変更に係る妥当性検討の計画書及び報告書を含め、変更の提案から承認までのすべての文書は、関連する部署によって照査され、品質部門の承認を受けること。
逸脱	あらかじめ指定した者に、次の業務を行わせる。 1. 内容を記録。 2. 重大な逸脱の場合、影響を評価し、措置をとる。措置について記録を作成し、信頼性保証組織に報告し承認を受ける。	関連した記述はない。	a) 逸脱はすべて記録し、責任者に報告。その手順を文書化しておく。 b) 責任者は、逸脱の原因を調査し、処置を判断する。 c) 品質システムの運営又は出荷判定に係わる判断に對しては、品質部門の担当者に報告。

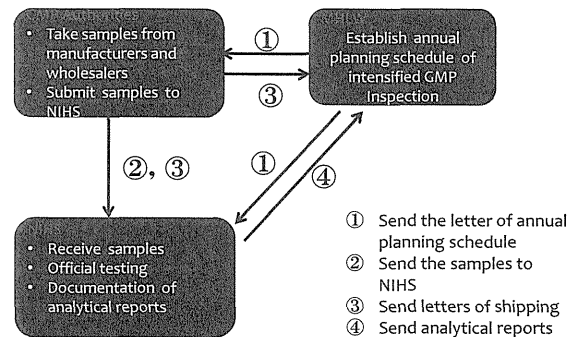
# 第1条目的

- \* PMDAおよび地方自治体が法69条3項(収去)に基づき収去した検体  
✓ 地方自治体での試験検査の実施が困難な特段の場合に限る
- \* その他調査当局が行う事業  
✓ 一斉計画収去など  
✓ あくまでGMPで製造された医薬品等が対象  
✓ 違法ドラッグは対象としない

# 第11条 取り決め書の取扱い

- \* 監麻課と国衛研は、この取り決め書に基づく試験検査を円滑に実施するため、必要な資源を確保するよう努めるものとする。
- \* 資源: 校正等を実施するにはそれなりの経費が必要

# Flow of Official Testing (Intensified GMP Inspection)



平成25年度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

医薬品品質システムにおける医薬品製造・品質管理手法の系統化及び国際調和に関する研究  
- 品質システムにおける新評価技術に関する研究 -

研究分担者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 主任研究官 坂本 知昭

研究要旨 テラヘルツ領域の電磁波を用いて、水和医薬品の脱水及び非晶質化速度に対するセルロース誘導体の与える影響を調べた。また、中赤外及び近赤外光を用いて分子局所振動を解析し、非晶質化メカニズムに関する分子科学的考察を行った。その結果、セルロース誘導体の存在により脱水及び非晶質化が促進されることが明らかとなった。また、中赤外及び近赤外吸収の分子振動を横断的に観測することで分子内の局所構造的な変化を経時的に追跡することができた。本研究により、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の構築に貢献可能な分析アプローチが提案できるものと考えられた。

研究協力者

香取典子(国立医薬品食品衛生研究所薬品部)

佐々木哲朗、木村寛子(静岡大学)

西澤潤一(東北大学)

田邊匡生(東北大学多元物質科学研究所)

藤巻康人、小金井誠司(東京都立産業技術研究センター)

村山広大、小宮山誠(横河電機株式会社研究開発本部)

北川雅博(株式会社エーザイ)

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。特に開発段階において製剤を構成する成分の品質特性ならびに製剤の製造工程におけるこれらの構成成分の分子レベルでの挙動を理解することは、処方・剤形設計において有用な品質特性に関する情報を与えるばか

りではなく、製造工程における品質変化の予測につながることを期待できる。また、これらの基礎データは生産段階において、潜在的リスクの検知や品質トラブルの解明に寄与する可能性もある。

多くの分子振動エネルギーは電磁波スペクトルの赤外振動領域のエネルギーに対応する。したがって、赤外領域の電磁波を分子に照射すると、分子が光のエネルギーを吸収し、量子化された振動の状態が変化する。このため、照射する電磁波エネルギーの領域により対応する異なる分子の振動情報を得ることができる。発振される電磁波の波長に応じて分子からの得られる情報は異なり、一般的に赤外と称されることが多い中赤外領域では分子の官能基の振動を検知する(局所基準振動)。中赤外領域よりも波長の短い近赤外領域では官能基がもつ C-H, N-H, O-H などの X-H などに由来する振動(基準振動の結合音や倍音)が検知される。逆に波長の長い遠赤

外／テラヘルツ領域では分子結晶モードに由来する振動や水素結合などの分子間相互作用に由来する弱いエネルギーを検知することができる。これらの振動スペクトル情報は物質の化学構造等に特徴的であり、これらの赤外電磁波領域を網羅した振動分光情報を横断的に解析することにより、製剤に含まれる成分の化学的・物理的状态を分子レベルで解析することが期待できる。本年度は、水和医薬品の脱水及び非晶質化に対するセルロース誘導体の影響をテラヘルツ及び中、近赤外振動領域の電磁波を用いて解析した。

昨年に引き続き、モデル化合物として気管支喘息の治療薬であるテオフィリンを用いた。昨年度の研究成果として、湿式造粒工程において、有効成分として用いられるテオフィリン無水物が一水和物に擬似結晶形転移し、加熱乾燥により無水物への再転移し、また室温下における真空乾燥などの緩和な乾燥条件においては、非晶質となることをテラヘルツ分光法により検出できることを示した。これらの研究成果は、擬似結晶形転移の制御が要求される医薬品製造工程におけるプロセス解析ツールとしてテラヘルツ分光法が有効であることを示すものであった。本年度は、真空下の緩和な乾燥条件における水和物から非晶質への転移現象に着目し、造粒品質の確保に重要な役割を担うセルロース誘導体（結合剤）が水和物の脱水ならびに非晶質化に及ぼす影響、そして分子振動解析に基づく脱水・非晶質化過程の分子レベルでの解明を行うことを目的とした。

これらの研究成果は最適な製剤設計のための科学的基盤を構築することに寄与するとともに、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及び維持することに貢献するものと期待される。

## B. 研究方法

### B-1. 材料

テオフィリン無水物、テオフィリン一水和物及びセルロース誘導体（ヒドロキシプロピルセルロース（Hydroxypropyl cellulose: HPC））は和光純薬製の試薬特級品を購入した。また、テオフィリン無水物及びHPCについては、製薬用の原末を入手し、物性及び分光学的データが同等であることを確認した。

### B-2. 試料の調製

テオフィリン無水物とHPCの混合物に水を加えて攪拌造粒を行い、顆粒物を得た。

別にテオフィリン無水物に水を加え、同様に攪拌して混合末を得た。

100  $\mu\text{m}$ 以下に整粒した顆粒物及び混合末をそれぞれ測定用の治具に入れ、室温にて減圧乾燥（デシケータ内に治具を静置し、真空ポンプを用いて減圧）した。これらの乾燥物について、経時的にテラヘルツ吸収の計測を行った。なお、空調により室温は22.5 $\pm$ 1 $^{\circ}\text{C}$ で制御した。

### B-3. 測定機器及び測定条件

#### B-3-1. テラヘルツ吸収計測

試料の測定は室温動作焦電型検出器を装備したGaP差周波テラヘルツ波信号発振器を用いて行った。測定範囲は0.6 THz - 5 THz、周波数ステップは15 GHzに設定した。

#### B-3-2. 中赤外吸収計測

顆粒物の中赤外測定は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。測定は1回反射減衰全反射（1回反射ATR）法より行い、顆粒物をダイヤモンドプリズム上に静置し、試料押さえバーを用いて顆粒物をプリズム上に密着させた。測定範囲は $4000\text{ cm}^{-1}\sim 400\text{ cm}^{-1}$ 、分解能及び積算回数は $2\text{ cm}^{-1}$ 及び256回に設定した。

### B-3-3. 近赤外吸収計測

試料中の水の測定ならびにCH結合音領域の測定はMPAフーリエ変換形近赤外分光器（ブルカー・オプティクス社製）を用いて行った。測定は拡散反射モードにて行い、測定範囲は $8000\text{ cm}^{-1}\sim 4500\text{ cm}^{-1}$ 、積算回数は32回、分解能は $2\text{ cm}^{-1}$ に設定した。

### B-3-3. 粉末X線回折

テオフィリン一水和物の結晶構造を粉末X線回折装置（RINT Ultima III, リガク）により決定した。光源はCuK $\alpha$ 線を用い、走査範囲及びステップは $10^\circ\sim 50^\circ$ 及び $0.02^\circ$ に設定した。

(倫理面への配慮)

配慮すべき事項は特になし。

## C. 研究結果

### C-1. テオフィリン水和物からの脱水及び非晶質化に対するセルロース誘導体の影響

図1に造粒工程で水和したテオフィリンを真空乾燥した際のテラヘルツ吸収とNIR吸収の経時変化を示した。セルロース誘導体の有無（なし：上側、あり：下側）におけるテラヘルツ吸収の経時変化（左側）及び近赤外吸収の経時変化（右側）を示す。非晶質化及び脱水が完了する時間が共に60分であったのに対し、結合剤が存

在しない場合では非晶質化に240分強、脱水に120分を要し、結合剤が存在すると非晶質化は約1/4、脱水は約1/2に短縮されることが明らかとなった。

また、結合剤がない場合には非晶質化に伴って2.0 THz付近に新しい吸収が観察された（図1左上の図、緑の矢印）。

### C-2. テオフィリン一水和物の結晶構造と非晶質化における分子環境の変化

粉末X線回折の結果から計算により得たテオフィリン一水和物の結晶構造を図2に示す。結晶ユニットはテオフィリン4分子から構成されているが、テオフィリン2分子が会合を形成し、三級アミドと二級アミン間で水素結合を形成していることがわかった。この結果は、過去に報告されている一水和物の結晶構造とも一致した。

一水和物の結晶構造から、テオフィリン2分子間で水素結合を形成している三級アミドと二級アミンの局所振動に着目した。真空乾燥中の三級アミド及び二級アミンの中赤外吸収の経時変化をそれぞれ図3及び図4に示す。セルロース誘導体がない場合には、 $1638\text{ cm}^{-1}$ 及び $1661\text{ cm}^{-1}$ 付近に観察される三級アミドの波形は脱水が完了した60分以降も変化は観察されず、240分まで一水和物と同じ波形を示した。一方、セルロース誘導体が存在する場合には、脱水完了と同じ60分以降で吸収に変化が観察され、 $1638\text{ cm}^{-1}$ 付近の吸収強度は減少し、 $1661\text{ cm}^{-1}$ 付近の吸収光度は増大した。すなわち、2つの三級アミドの吸収のうち低波数側の吸収が高波数側にシフトしたことから、セルロース誘導体の存在により脱水後に会合を形成していた三級アミドの一部の水素結合が切断された可能性が高いことが示唆された。

一方、二級アミンの吸収はセルロース誘導体の有無にかかわらず、脱水後の吸収のシフトは観察されずに吸収のブロード化が観察された。この結果は、脱水の完了後に非晶質化が進行し、かつ二級アミンの吸収は非晶質化に伴う分子間結合の維持に重要な役割を果たしているものと考えられた。

### C-3. テオフィリン分子構造中のアルカン周辺の分子環境の変化(三級アミド周辺のアルカン)

図5に真空乾燥におけるCH結合音領域の近赤外吸収の経時変化を示す。 $4270\text{ cm}^{-1}$ 付近の吸収において経時的に高波数側にシフトする現象が観察された。この吸収は加熱乾燥時(一水和物から無水物への擬似結晶形転移)にはシフト現象は観察されないことから、非晶質化に特徴的な吸収であることが明らかとなった。この吸収は、CH伸縮振動と $\text{CH}_2$ 面内変角はさみ振動の結合音と帰属され、この吸収はテオフィリン化学構造に含まれるメチル基由来の吸収であることが確認された。テオフィリンの化学構造中のメチル基は三級アミドの窒素に結合しており、三級アミドのカルボニル基が関連する分子間相互作用の変化によりC-N伸縮振動が影響を受け、その結果 $\text{CH}_2$ 面内変角はさみ振動がシフトしたものと推察している。

### D. 考察

本研究では、テラヘルツ領域を含む赤外領域の分子振動を解析することで、テオフィリン顆粒物の乾燥工程におけるセルロース誘導体が与える影響について分子レベルで調べることができた。セルロース誘導体を加えていない場合、脱水後もテオ

フィリンの会合状態は維持していることが示唆され、真空による緩和な乾燥条件では、構造が不安定な状態において、緩やかに非晶質化が進行するものと推察された。一方、セルロース誘導体が存在する場合には、脱水後に生じた空隙をセルロース誘導体とテオフィリンとの間の分子間相互作用により構造が安定化に向けて動くことにより、非晶質化が促進されるものと考えられた。

### E. 結論

テラヘルツ電磁波を用いた分子スペクトル情報を解析することで、医薬品構成成分の分子結晶モードや分子間(内)水素結合などの相互作用に関する情報を得ることができると考えられる。また、分子の局所基準振動ならびに基準振動の結合音及び倍音も合わせて横断的に分子振動を調べることにより、多角的に分子分光情報を得ることが出来ることを示すことができた。今後、分子振動(分光)情報を活用することで、製剤開発における品質特性や工程管理項目の設定に有用であるばかりでなく、工程における問題発生時における原因究明のための有益な情報も得ることが可能となるものと期待でき、より高度な品質保証体制の実現に貢献するものと考えられた。

これらの研究成果はInternational Workshop on Optical Terahertz Science and Technology (OTST 2013) (Kyoto)、7<sup>th</sup> International Conference on Advanced Vibrational Spectroscopy (ICAVS-7) (Kobe)、38<sup>th</sup> International Conference on Infrared, Millimeter and Terahertz Waves (IRMMW-THz 2013) (Mainz, Germany)、

日本分光学会テラヘルツ分光部会シンポジウム（京都）、第29回近赤外フォーラム（つくば）、第61回応用物理学会春季学術大会（相模原）及び日本薬学会第134年会（熊本）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。また、本研究の成果の一部を文部科学省「大学等ニーズ・シーズ創出強化支援事業」テラヘルツ光と生命科学融合による革新的イノベーションワークショップ（岡山市）ならびに文部科学省「地域産学官連携科学技術振興事業・イノベーションシステム整備事業」、第4回イノベーションアリーナセミナー（浜松市）で講演し、研究成果を幅広く紹介することができた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) ○坂本知昭，村山広大，藤巻康人，小金井誠司，北川雅博，小宮山誠，香取典子，合田幸広，高速 NIR 分光器を活用した錠剤含量分析法 -PAT の可能性を探る，Pharm Tech Japan, 30(3), 45-52 (2014)

### 2. 学会発表

- 1) ○Sakamoto T., Sasaki T., Kimura H., Kambara O., Tanabe T., Hiyama Y., Katori N., Okuda H., Application of terahertz/far-infrared spectroscopic analysis of an active pharmaceutical ingredient (API) and other medical additives for a pharmaceutical process analytical technology (PPAT), International Workshop on Optical

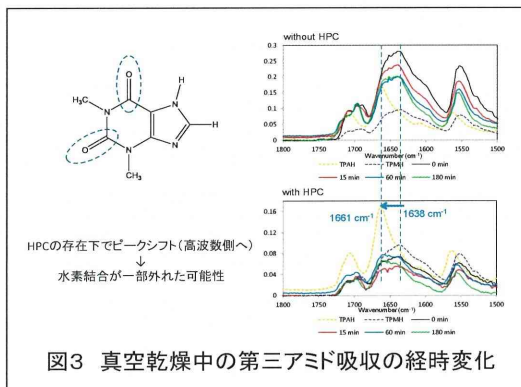
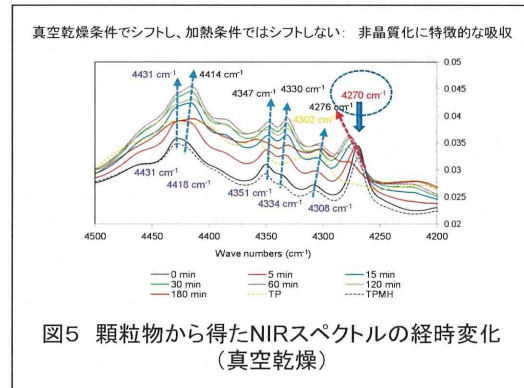
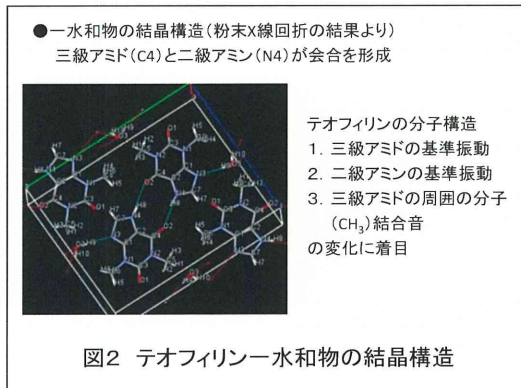
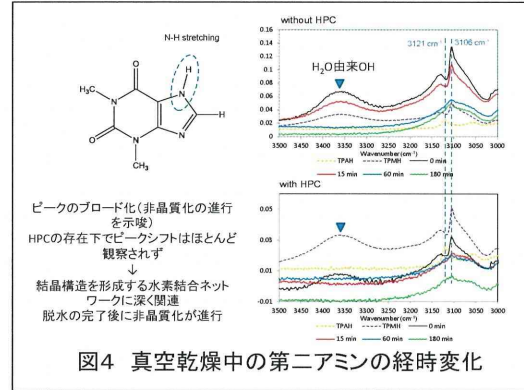
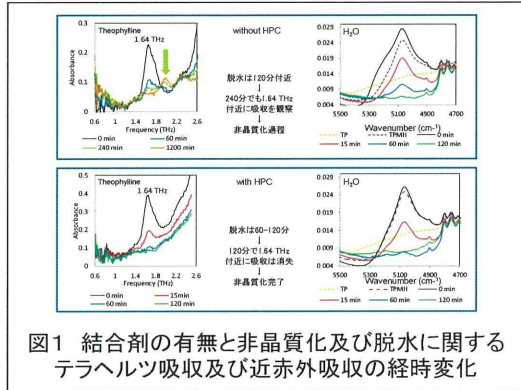
Terahertz Science and Technology, Kyoto (2013.4)

- 2) ○Murayama K., Sakamoto T., Fujimaki Y., Kitagawa M., Komiyama M., Koganei S., Hiyama Y., Katori N., Okuda H., Transmission measurement of tablet in very short-time by using high-speed and high-sensitive Near Infrared spectrometer, 16th International Conference on Near Infrared Spectroscopy, La Grande-Motte, France (2013.6)
- 3) ○Sakamoto T., Sasaki T., Kimura H., Fujimaki Y., Tanabe T., Hiyama Y., Katori N., Okuda H., Vibrational spectral analysis of pharmaceutical ingredients during a tableting process by cross-sectional use of near-, mid, and far-infrared/terahertz electro-magnetic waves for process understanding, 7<sup>th</sup> International Conference on Advanced Vibrational Spectroscopy, Kobe (2013.8)
- 4) Sasaki T., Kimura H., Kambara O., Sakamoto T., Nishizawa J., Polarization Terahertz Spectroscopy of Organic Single Crystals Grown by TDM Method, 7<sup>th</sup> International Conference on Advanced Vibrational Spectroscopy, Kobe (2013.8)
- 5) ○Sakamoto T., Sasaki T., Kimura H., Hiyama Y., Katori N., Okuda H., Analysis of hydration and dehydration on xanthine related compounds during pharmaceutical granulation process using terahertz spectroscopy, 38th



- International Conference on Infrared Millimeter and Terahertz Waves, Mainz, Germany (2013.9)
- 6) 佐々木哲朗, 木村寛子, 神原大, 坂本知昭, 西澤潤一, 医薬品単結晶のテラヘルツ偏光分光スペクトルとDFT計算の比較, 第74回応用物理学会秋季学術講演会, 京都 (2013.9)
  - 7) ○坂本知昭, 佐々木哲朗, 木村寛子, 香取典子, 合田幸広, テラヘルツ及び赤外分光法を用いた医薬品成分の品質特性解析, 日本分光学会テラヘルツ分光部会シンポジウム, 京都 (2013.10)
  - 8) 佐々木哲朗, 坂本知昭, 木村寛子, 神原大, 単結晶偏光分光測定を用いた医薬品のテラヘルツ帯分子振動解析, 第23回日本赤外線学会研究発表会, 横須賀 (2013.10)
  - 9) ○坂本知昭, 佐々木哲朗, 木村寛子, 香取典子, 合田幸広, 製薬用顆粒物調製における結合剤作用の分子振動分光学的解析, 第29回近赤外フォーラム, つくば (2013.11)
  - 10) ○坂本知昭, 佐々木哲朗, 木村寛子, 香取典子, 合田幸広, セルロース誘導体の糊化作用が水和キサンチン化合物の脱水に与える影響及び脱水・非晶質化メカニズムの分子振動解析, 第61回応用物理学会春季学術大会, 相模原 (2014.3)
  - 11) 佐々木哲朗, 木村寛子, 神原大, 坂本知昭, 西澤潤一, テオフィリン無水物単結晶のテラヘルツ偏光分光スペクトル測定, 第61回応用物理学会春季学術大会, 相模原 (2014.3)
  - 12) ○坂本知昭, 佐々木哲朗, 木村寛子, 香取典子, 合田幸広, 分子振動解析による水和医薬品の脱水及び非晶質化に対する結合剤作用の分子科学的考察, 日本薬学会第134年会, 熊本 (2014.3)
- G. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし。
- 添付資料
1. 発表要旨; International Workshop on Optical Terahertz Science and Technology
  2. 発表資料; International Workshop on Optical Terahertz Science and Technology
  3. 発表要旨; 7<sup>th</sup> International Conference on Advanced Vibrational Spectroscopy
  4. 発表資料; 7<sup>th</sup> International Conference on Advanced Vibrational Spectroscopy
  5. 発表要旨; 38<sup>th</sup> International Conference on Infrared Millimeter and Terahertz Waves
  6. 発表資料; 38<sup>th</sup> International Conference on Infrared Millimeter and Terahertz Waves
  7. 発表要旨; 日本分光学会テラヘルツ分光部会シンポジウム
  8. 発表資料; 日本分光学会テラヘルツ分光部会シンポジウム
  9. 発表要旨; 第29回近赤外フォーラム
  10. 発表資料; 第29回近赤外フォーラム
  11. 発表要旨; 日本薬学会第134年会
  12. 発表資料; 日本薬学会第134年会ポスター

添付資料 図表



International Workshop on Optical Terahertz Science and Technology発表要旨

**Application of terahertz/far-infrared spectroscopic analysis of an active pharmaceutical ingredient (API) and other medical additives for a pharmaceutical process analytical technology (PPAT)**

**Tomoaki Sakamoto<sup>1</sup>, Tetsuo Sasaki<sup>2</sup>, Hiroko Kimura<sup>2</sup>, Ohki Kambara<sup>2</sup>, Tadao Tanabe<sup>3</sup>, Yukio Hiyama<sup>1</sup>, Noriko Katori<sup>1</sup>, Haruhiro Okuda<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> *National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan*

<sup>2</sup> *Shizuoka University, Shizuoka, Japan*

<sup>3</sup> *Tohoku University, Miyagi, Japan*

A process analysis contributes to achieve secure quality system in a pharmaceutical manufacturing process. In order to find critical quality parameters (CQPs) for a process control, knowing what kinds of critical parameters should be monitored is important. Therefore, an introduction of a novel analytical tool which can find novel CQPs in a pharmaceutical development stage is necessary. In this study, the authors focused on an applicability of a terahertz/far-infrared spectroscopy as an analytical tool for a pharmaceutical process control. The authors investigated changes of spectral absorptions of an active pharmaceutical ingredient (API) and other components in a model pharmaceutical tableting process.

Theophylline and its analogs were selected as APIs for model tablets. Lactose monohydrate, crystalline cellulose and hydroxypropyl cellulose (HPC) were used as medical additives. The model pharmaceutical process consisted of a wet granulation, dryness and tableting (compression) processes. In case theophylline anhydride was used as an API, a pseudo-polymorphism conversion occurred during a wet granulation process. The waveform of theophylline anhydride changed to its monohydrate form. In a dryness process, the waveform of monohydrate re-converted to the original form. This observation suggests that theophylline will change its pseudo-polymorph form from anhydride to monohydrate and from monohydrate to anhydride during a wet granulation and dryness processes, and a dryness process is important to keep an original pseudo-polymorph form during a manufacturing process. Furthermore, HPC which acts binder to produce granules prevented complete dehydration from wet granules during a dryness process. These results suggest that theophylline pseudo-polymorph form and water should be controlled in this process and a temperature and a time at a dryness process are the CQPs for this process. The authors will present an applicability of a terahertz/far-infrared spectroscopy to find CQPs in a manufacturing process using several APIs in this conference. This study was supported in part by a research grant from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan and a research grant for Research on Health Sciences Focusing on Drug Innovation from Japan Health Science Foundation.

International Workshop on Optical Terahertz Science and Technology 口頭発表資料

1

International Workshop on Optical Terahertz Science and Technology 2013

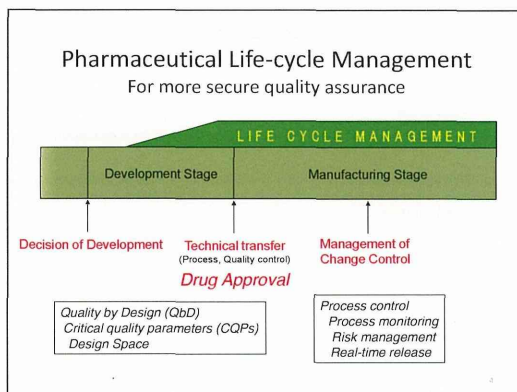


Application of terahertz/far-infrared spectroscopic analysis of an active pharmaceutical ingredient (API) and other medical additives for a pharmaceutical process analytical technology (PPAT)

Tomoaki Sakamoto<sup>1</sup>, Tetsuo Sasaki<sup>2</sup>, Hiroko Kimura<sup>2</sup>,  
Ohki Kambara<sup>2</sup>, Tadao Tanabe<sup>3</sup>, Yukio Hiyama<sup>1</sup>,  
Noriko Katori<sup>1</sup>, Haruhiro Okuda<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Institute of Health Sciences, <sup>2</sup>Shizuoka University,  
<sup>3</sup>Tohoku University

4

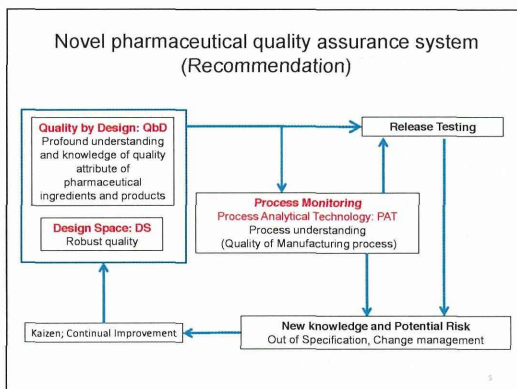


2

Topic of the Talk

1. Introduction: "Recent trend of pharmaceutical quality assurance", and "Why novel analytical techniques have been demanded?"
2. Application of FIR/THz spectroscopy for process understanding: Pseudo-polymorphism conversion of theophylline during a tableting process
3. Summary

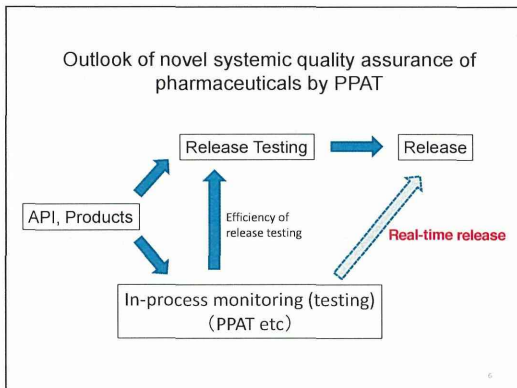
5



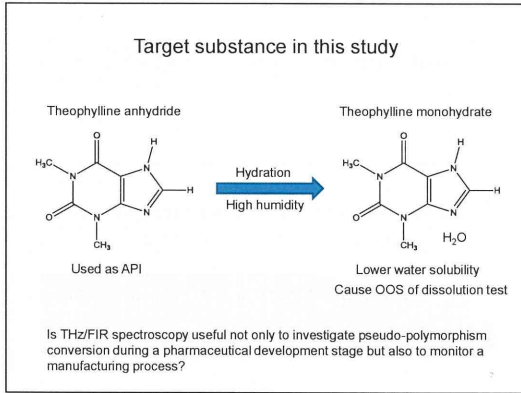
3

Introduction

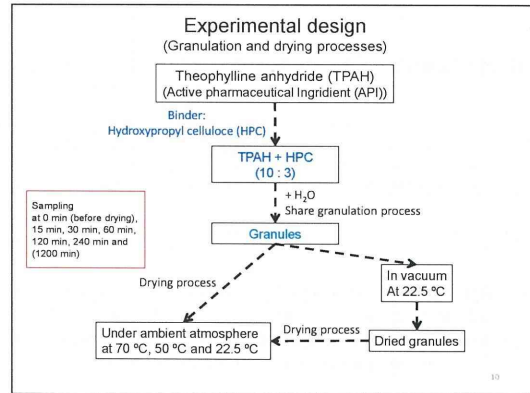
6



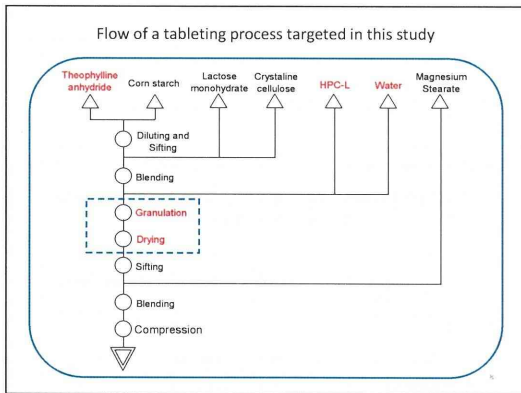
7



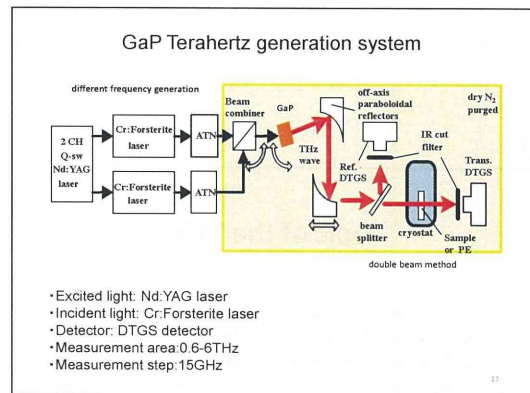
10



8



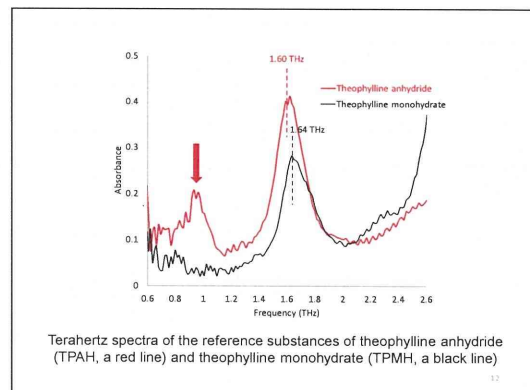
11



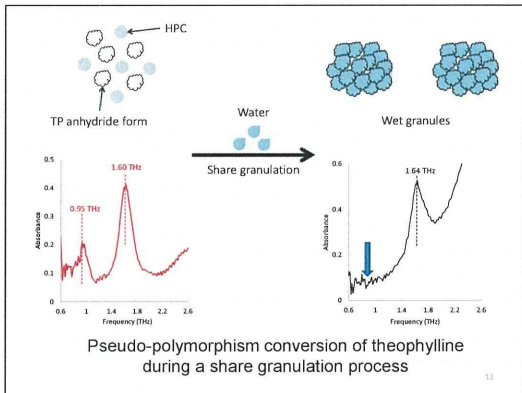
9

# Experimental

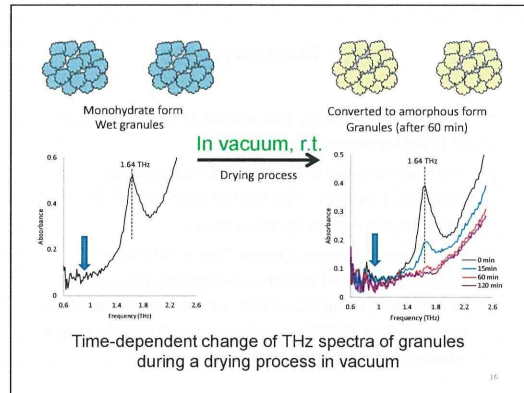
12



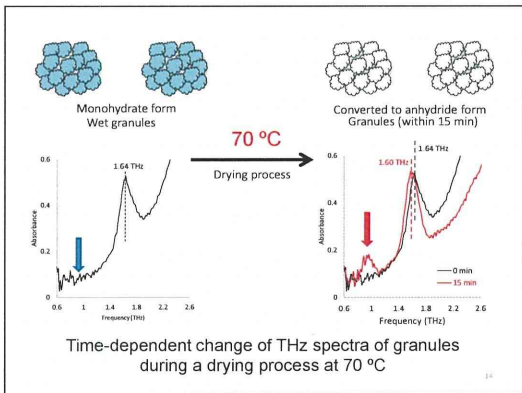
13



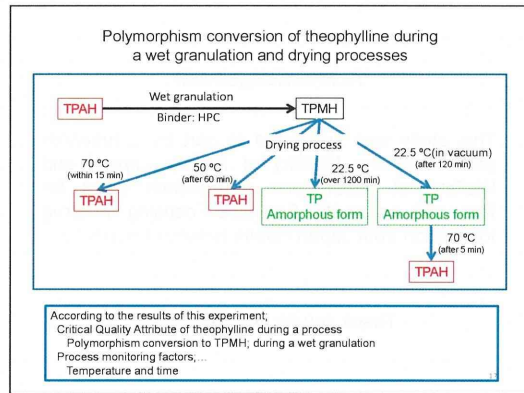
16



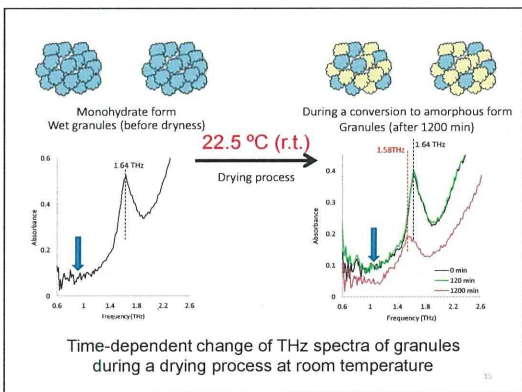
14



17



15



18

- ### Conclusion
1. Pseudo-polymorphism conversion of TPAH to TPMH occurred during a wet share granulation process.
  2. Monohydrate was quickly re-converted to its original form at 70 °C.
  3. To lower the drying temperature from 70 °C to 50 °C prolonged the re-conversion time to the original form. However, TPMH was converted to amorphous form in vacuum, or under an ambient atmosphere at 22.5 °C.
  4. Drying temperature and time are important factor about re-conversion from monohydrate to anhydride.