

(A) 温度のデータと 20kcal/mol の活性化エネルギーの値を用い、1、2、2.5、3 年間保存した時の平均キネティック温度( $T_{KM}$ )を 3 式に従い計算します。

(B) 含量のデータと保存期間から分解速度を計算します。

(C) 分解速度と  $T_{KM}$  の値を 5 式に代入し、25°Cにおける分解速度を計算します。

$$k_{25} = k_{KT} \frac{\exp[-Ea / \{R(273 + 25)\}]}{\exp(-Ea / RT_{KT})} \quad (5)$$

(D) 25°Cにおける分解速度と保存期間から 4 式を用いて、25°Cにおける含量を計算します。

(E) 得られた 25°Cの残存率と規格値を比較します。

表 1 成り行き温度で得られた含量の値から 25°C保存における含量の推定							
使用した温度データ	期間 (年)	平均気温(°C)	$T_{KM}$ <sup>1)</sup> (°C)	含量 (mg/錠) <sup>2)</sup>	$k_{obs}(T_{KM})$ (mg/day)	$k_{est}(25C)$ (mg/day)	含量 (mg/錠)(25°C)
2008/1/1-2008/12/31	1	16.5	19.5	9.88	0.000320	0.000601	9.78
2008/1/1-2009/12/31	2	16.6	19.5	9.77	0.000318	0.000601	9.56
2008/1/1-2010/6/30	2.5	15.9	18.9	9.73	0.000295	0.000598	9.45
2008/1/1-2010/12/31	3	16.7	19.9	9.63	0.000334	0.000600	9.34
1) Ea:20kcal/mol を仮定して計算							
2) 初期に含量 : 10mg/錠、25°Cにおける分解速度 : 0.0006mg/day、Ea : 20kcal/mol の製剤を東京都の気温データに保存したときの含量							

この例では 2.5 年と 3 年のデータから、25°Cに保存したときには規格から外れることが推定されます。

この方法では分解の活性化エネルギーに関する知見が不可欠です。今回は 20kcal/mol を仮定して計算しましたが、どのような値を用いるべきか議論が必要と思われます。

また、バラツキの小さな分析法を用いる必要があると思います。

## II. 研究成果の刊行に関する一覧表

### 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
Y. Yamamoto, T. Fukami, T. Koide, Y. Onuki, T. Suzuki, K. Metori, N. Katori, Y. Hiyama, K. Tomono	Comparative pharmaceutical evaluation of brand and generic clobetasone butyrate ointments	Int. J. Pharmaceutics	463	62-67	2014
川西徹、清原孝雄、檜山行雄、津田重城	座談会;今後の日本薬局方の新しい流れ	医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス	44	790-801	2013
T. Sakamoto, Y. Fujimaki, Y. Takada, K. Aida, T. Terahara, T. Kawanishi, Y. Hiyama	Non-destructive analysis of tulobuterol crystal reservoir-type transdermal tapes using near infrared spectroscopy and imaging	J Pharm Biomed Anal	74	14-21	2013
Tomoaki Sakamoto, Alessia Portieri, Donald D. Arnone, Philip F. Taday, Toru Kawanishi, Yukio Hiyama	Coating and density distribution analysis of commercial ciprofloxacin hydrochloride monohydrate tablets by terahertz pulsed spectroscopy and imaging	J Pharm Innov	7	87-93	2012
Yoshihisa. Yamamoto, Toshiro Fukami, Tatsuo Koide, Toyofumi Suzuki, Yukio Hiyama, Kazuo Tomono	Pharmaceutical evaluation of steroidal ointments by ATR-IR chemical imaging: Distribution of active and inactive pharmaceutical ingredients	Int. J. Pharmaceutics	426	54-60	2012
香取典子	薬局方の試験規格を PAT、RTRT へ適用する場合の諸問題-PATにおける製剤均一性試験法の判定基準について	Pharm Tech Japan	29 (1)	7-10	2013
小出達夫	飛行時間型二次イオン質量分析法(TOF-SIMS)を用いた固形製剤の解析	薬剤学	73 (1)	19-23	2013
檜山行雄	檜山行雄、最近の国際調和について—活動を通じ学んだこと	GMP News	37 (3)	3-24	2012
檜山行雄	PIC/S 加盟について—申請の課題と展望—	Pharm Tech Japan	28 (12)	2229-2236	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
	PIC/S 加盟に向けて現状と課題について	Pharm Tech Japan	28 (12)	2777-2784	2012
小出達夫、香取典子、 檜山行雄、奥田晴宏	PAT による医薬品品質管理の課題と展望	Pharm Tech Japan	28 (4)	7-10	2012
小出達夫	化学薬品の最新の特性解析技術	Pharmstage	11 (11)	1-2	2012
清原孝雄、檜山行雄、 山田哲、津田重城	PIC/S 加盟へ向けた動きと今後の課題	医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス	43	580-592	2012
檜山行雄	ICHQ8, Q9, Q10 ガイドライン実施作業部会(ICH Q-IWG)の完結と関連の活動	医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス	43	823-827	2012
T. Sakamoto, K. Nakayama, A. Portieri, D. Arnone, D. Sasakura, P. Taday, A. Zeitler, T. Kawanishi, Y. Hiyama	Time-course analysis of tablet film-coating using terahertz pulsed imaging	Proceeding of 36th International Conference on Infrared, Millimeter and Terahertz Waves		1-2	2011
Tomoaki Sakamoto, Alessia Portieri, Donald D. Arnone, Philip F. Taday, Toru Kawanishi, Yukio Hiyama	Coating and density distribution analysis of commercial ciprofloxacin hydrochloride monohydrate tablets by terahertz pulsed spectroscopy and imaging	J Pharm Innov	7	87-93	2012

### III 研究成果の刊行物・別刷

各年度の総括・分担報告書を参照。

