

よくなることから、精度良く解析、定量できるようになった。さらに検量線のメンテナンスが不要になる等、NIRより解析が簡素化できる。また、超低波数、アンチストークス領域のスペクトルを利用すれば蛍光の妨害が少なくなり、より多くの化学情報が得られる等の利点がある。

一方、薬局方における医薬品原料の確認試験ではIR分光法が使われることが多いが、測定時にはKBr、パラフィン等による希釈など前処理を必要とする場合がほとんどである。そのため、KBr法などの前処理中に塩交換を起こす等によりスペクトルが変化するなどの欠点があるが、最近の医薬品には結晶多形を持つ化合物が増加する傾向にあり、通常のIRスペクトルによる判別が難しいケースも増えている。近年、携帯型ラマン分光器を用いた医薬品原料の受入のための確認試験<sup>24)</sup>が行われているが、これはラマン分光法ではIR分光法とは異なり、KBrなどによるサンプル前処理が不要で、測定が非破壊、迅速であるため、前処理中に化合物が変化を起こすことなく結晶多形が識別可能なためである(図6)。現在、日本ではPIC/Sへの加盟申請が行われる中、国際的に受け入れられる医薬品品質管理システムの確立が必要とされる。GMPが十分機能していな

い国からの医薬品原材料の受入れ試験(確認試験)は、欧州では既にロット毎ではなく、小分けされた容器毎に実施している。先に述べたようにIR分光法の場合は前処理を必要とする場合がほとんどであり、このような容器ごとの全数試験には不向きである。こういった情勢を背景に、最近ではラマン分光法を医薬品原料の受入時の確認試験として導入する企業が増えてきている。

多くの利点があるラマン分光法ではあるが、現状はUSPやEPには既に記載されているが、日局にはまだ記載されておらず、そのため日本ではラマン分光法を用いた規格試験を採用するケースは少ない。また、錠剤によく使われる乳糖など、蛍光の影響でベースラインシフトを起こす化合物も多いため、製剤の測定、解析には注意が必要である。また照射レーザーのエネルギーが比較的高く、場合によっては試料が焦げることもある等の欠点もある。しかしこれらは改善の方向にあり、ラマン分光法は次世代のPATの実用化技術として有望視されている。

## 5. 製剤のケミカルイメージング

近年の医薬品品質管理法を変革するひとつのきっかけとなったICH Q8のQbDアプローチを

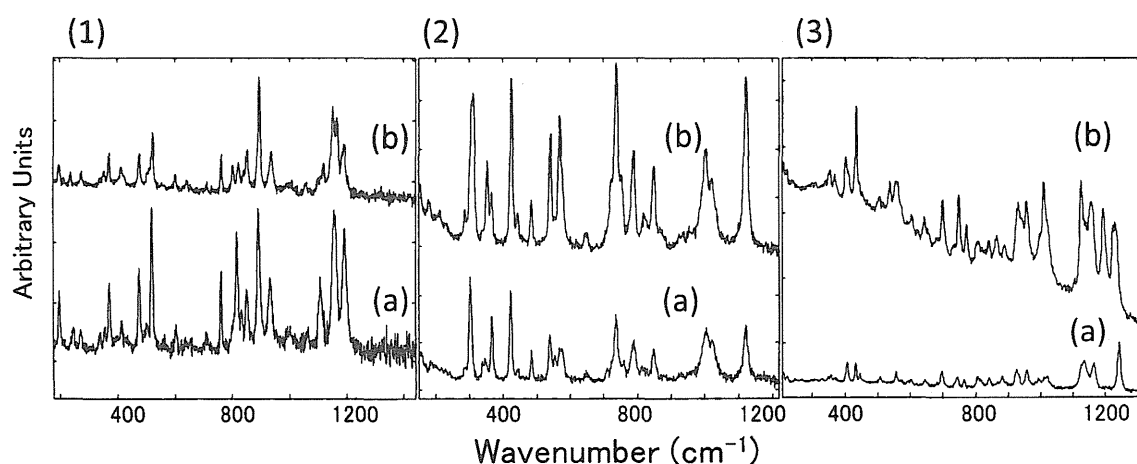


図6 結晶多形のラマンスペクトル

- |               |                |                |
|---------------|----------------|----------------|
| (1) アセトアミノフェン | (a) 1形         | (b) 2形         |
| (2) プロブコール    | (a) 1形         | (b) 2形         |
| (3) インドメタシン   | (a) $\gamma$ 形 | (b) $\alpha$ 形 |

基にした理想の製剤開発及び品質管理とは、品質を製品試験や製造工程のバリデーションだけで保証するのではなく、製造工程を理解し、それを基に目的の品質の製品が製造されるように設計を行い、製造工程を適切にコントロールし「品質を製品中に造り込む」ことによって製品の品質を保証することである。そのため製造工程を理解することは特に重要であり、それに対応する分析評価技術が必要となる。ケミカルイメージングとは、測定対象試料の平面において微少な区画 (Pixel) ごとにスペクトルを順次測定し、得られた大量のスペクトルデータを解析、位置情報と組み合わせることでイメージング=画像化する技術であり、化学のデジタルカメラといえる手法である。現在のところ赤外、近赤外、テラヘルツやラマンなど様々な分光技術を用いた顕微分光イメージングシステム<sup>25)</sup>や特性X線、TOF-SIMS<sup>26)</sup>などが利用されているが、用いる手法により得られる情報が異なるため、一つの手法だけでなく他のケミカルイメージング技術と複合的に用いるという手法も用いられている。

医薬品錠剤の表面をケミカルイメージングシステムにより画像化した場合、目では見えない化学的な情報が視覚化され (図4)、これまでHPLCなどの分析技術では測定できなかった錠剤中の主薬や添加剤の分布、混合状態などの情報が得られることになり、製造中で何が起こったのかを明確に示すために、工程理解に最適なツールである。そのためケミカルイメージング技術は製造工程の不具合の原因解明にもよく使われており、流動性が悪くなり工程トラブルが起こった混合物を調べると滑沢剤の分散が偏っていた事例<sup>27)</sup>、過造粒により偏析及び溶出遅延が起きた事例<sup>28)</sup>などが報告されている。また、PATツールとして混合工程での均一性のモニタリングに活用できることが報告されている<sup>29)</sup>。米国ではインターネット経由で国外から輸入される問題のある医薬品の調査に活用した例<sup>30)</sup>が報告されている。この調査の結果、混合状態及び均一性に非常に問題のある錠剤が見

つかっている。このようなケースはHPLCを用いた試験では明らかにならないと考えられ、ケミカルイメージング技術は特に製剤中の粒子やその混合状態の評価に優れている技術と言える。

ケミカルイメージング技術を製剤開発、工程管理に導入することにより製剤に対する理解が高まり、適切なPATの導入に繋がる<sup>31)</sup>。またイメージング技術は単独でも混合均一性評価などのPATとして活用できるので、今後応用がさらに発展すると考えられる技術と考えられる。

## ま と め

薬局方が基本概念としてきた試験規格による品質確保 (Quality by Tests) に代わり、新たな品質確保のコンセプトとしてQbD (Quality by Design) と呼ばれる概念が広く医薬品規制の場に取り入れられてきている。NIR、テラヘルツ、ラマン分光法のような最新の分析技術により、工程中においてリアルタイムで多数の製品が迅速かつ非破壊で分析されるようになり、日本薬局方もこういった新たな技術を取り入れると共に、品質確保のあり方についてもQbDのようなより進んだ概念を取り込む必要に迫られてきている。

## 文 献

- 1) Holte O, Horvat M. the Ph. Eur. PAT working group, Evaluation of Uniformity of Dosage Units using Large Sample Sizes. *Pharmaeuropal*. 2011; 23: 286-293.
- 2) PhRMA CMC Statistics Expert Team (Bergum J; Vukovinsky KE), A PROPOSED CONTENT UNIFORMITY TEST FOR LARGE SAMPLE SIZES. 2009.
- 3) 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*. 2013; 29: 7-10.
- 4) Shen M, Tsong Y. Bias of the USP harmonized test for dose content uniformity. *Pharmacopeial Forum*. 2011; 37.

- 5) Hauck WW, DeStefano AJ, Tyle P, Williams RL. Methods for Measuring Uniformity in USP. *Pharmacopeial Forum*. 2012; 38.
- 6) Luypaert J, Massart DL, Van der Heyden Y. Near-infrared spectroscopy applications in pharmaceutical analysis. *Talanta*. 2007; 72: 865-883.
- 7) Sulub Y, LoBrutto R, Vivilecchia R, Wabuyele BW. Content uniformity determination of pharmaceutical tablets using five near-infrared reflectance spectrometers: a process analytical technology (PAT) approach using robust multivariate calibration transfer algorithms. *Anal Chim Acta*. 2008; 611: 143-150.
- 8) Tok AT, Goh X, Ng WK, Tan RB. Monitoring granulation rate processes using three PAT tools in a pilot-scale fluidized bed. *AAPS Pharm Sci Tech*. 2008; 9: 1083-1091.
- 9) De Beer TR, Verduyck P, Burqraeve A, Quinten T, Ouyang J, Zhang X, Vervaet C, Remon JP, Baeyens WR. In-line and real-time process monitoring of a freeze drying process using Raman and NIR spectroscopy as complementary process analytical technology (PAT) tools. *J Pharm Sci*. 2009; 98: 3430-3446.
- 10) Mantanus J, Ziémons E, Lebrun P, Rozet E, Klinkenberg R, Streel B, Evrard B, Hubert P. Moisture content determination of pharmaceutical pellets by near infrared spectroscopy: method development and validation. *Anal Chim Acta*. 2009; 642: 186-192.
- 11) Lee MJ, Park CR, Kim AY, Kwon BS, Banq KH, Cho YS, Jeong MY, Choi GJ. Dynamic calibration for the in-line NIR monitoring of film thickness of pharmaceutical tablets processed in a fluid-bed coater. *J Pharm Sci*. 2010; 99: 325-335.
- 12) De Beer TR, Wiquenhorn M, Veillon R, Debacq C, Mayeresse Y, Moreau B, Burqraeve A, Quinten T, Friess W, Winter G, Vervaet C, Remon JP, Baeyens WR. Importance of using complementary process analyzers for the process monitoring, analysis, and understanding of freeze drying. *Anal Chem*. 2009; 81: 7639-7649.
- 13) Wu H, Khan MA. Quality-by-Design (QbD): an integrated process analytical technology (PAT) approach for real-time monitoring and mapping the state of a pharmaceutical coprecipitation process. *J Pharm Sci*. 2010; 9: 1516-1534.
- 14) Jiang JH, Berry RJ, Siesler HW, Ozaki Y. *Anal Chem*. 2002; 74: 3555-3565.
- 15) Sakamoto T, Fujimaki Y, Takada Y, Aida K, Terahara T, Kawanishi T, Hiyama Y. Non-destructive analysis of tulobuterol crystal reservoir-type transdermal tapes using near infrared spectroscopy and imaging. *J Pharm Biomed Anal*. 2013; 74: 14-21.
- 16) Murayama K, Genkawa T, Ishikawa D, Komiya M, Ozaki YA. polychromator-type near-infrared spectrometer with a high-sensitivity and high-resolution photodiode array detector for pharmaceutical process monitoring on the millisecond time scale. *Rev Sci Instrum*. 2013; 84: 023104.
- 17) Jiang JH, Berry RJ, Siesler HW, Ozaki Y. *Anal Chem*. 2002; 74: 3555-3565.
- 18) Savitky A, Golay MJE. Smoothing and Differentiation of Data by Simplified Least Squares Procedures. *Anal Chem*. 1964; 36: 1627-1639.
- 19) 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*. 2014; 30: 1-8.
- 20) Sakamoto T, Portieri A, Taday PF, Takada Y, Sasakura D, Aida K, Matsubara T, Miura T, Terahara T, Arnone DD, Kawanishi T, Hiyama T. Detection of tulobuterol crystal in transdermal patches using terahertz pulsed spectroscopy and imaging. *Pharmazie*. 2009; 64: 361-365.
- 21) Sakamoto T, Portieri A, Arnone DD, Taday PF, Kawanishi T, Hiyama Y. Coating and density distribution analysis of commercial ciprofloxacin hydrochloride monohydrate tablets by

- terahertz pulsed spectroscopy and imaging. *J Pharm Innov.* 2012; 7: 87-93.
- 22) Eliasson C, Macleod NA, Jayes LC, Clarke FC, Hammond SV, Smith MR, Matousek P. Non-invasive quantitative assessment of the content of pharmaceutical capsules using transmission Raman spectroscopy. *J Pharm Biomed Anal.* 2008; 47: 221-229.
- 23) Carriere J, Heyler R, Smith B. Polymorph identification and analysis using Ultralow-Frequency Raman Spectroscopy. *Raman Technology for Today's Spectroscopists.* 2013; June: 44-50.
- 24) 薮崎敬彦, 山領美由紀, 十枝内元子. 原料ID試験における携帯型ラマン分光装置の有用性検証. *Pharm Tech Japan.* 2012; 28: 37-42.
- 25) 小出達夫. *ファルマシア.* 2009; 45: 343-347.
- 26) 小出達夫. 飛行時間型二次イオン質量分析法 (TOF-SIMS) を用いた医薬品の分析. *薬剤学.* 2013; 73: 19-23.
- 27) Clarke FC, Jamieson MJ, Clark DA, Hammond SV, Jee RD, Moffat AC. Chemical image fusion. The synergy of FT-NIR and Raman mapping microscopy to enable a more complete visualization of pharmaceutical formulations. *Anal Chem.* 2001; 73: 2213-2220.
- 28) Koide T, Nagato T, Kanou Y, Matsui K, Natsuyama S, Kawanishi T, Hiyama Y. Detection of component segregation in granules manufactured by high shear granulation with overgranulation conditions using near-infrared chemical imaging. *Int J Pharm.* 2013; 441: 135-145.
- 29) El-Hagrasy AS, Morris HR, D'amico F, Lodder RA, Drennen JK. Near-infrared spectroscopy and imaging for the monitoring of powder blend homogeneity. *J Pharm Sci.* 2001; 90: 1298-1307.
- 30) Veronin MA, Youan BBC. Magic bullet gone astray: medications and the internet. *Science.* 2004; 305: 481-481.
- 31) 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.* 2012; 28: 7-10.

