

## 論文審査の結果の要旨

透過型ラマン分光法を用いた製剤の非破壊定量分析に関する研究

Research on Non-destructive Quantitative Analysis of Drug Product  
Using Transmission Raman Spectroscopy

論文提出者 大橋 令 (Ohashi, Ryo)

製剤中の薬物含量の定量分析においては、一般的に HPLC などの破壊分析が実施される。一方、非破壊分析は破壊分析よりも薬物含量を迅速に測定することができる。医薬品産業では、非破壊定量分析の手法の一つとしてラマン分光法が活用されている。ラマン分光法の一つである透過型ラマン分光法 (TRS) は、従来法の後方散乱型ラマン分光法 (BRS) が試料表面のラマンスペクトルを検出するのに対して、試料内部を含む全体の情報を反映したスペクトル情報を取得できることから、予測誤差の小さい薬物含量の検量モデルの構築が可能である。一方、既存の TRS に関する研究成果の多くは、単純な製造法により製した固形製剤を対象としたものである。そこで、大橋令氏は TRS の適用範囲の拡大を目的として複雑な製造工程からなる製剤を対象とした研究を実施した。

第一節では、製造方法として湿式造粒法を適用した低含量の錠剤に対して、TRS による薬物含量の検量モデルの構築を試みた。モデル製剤として、

アセトアミノフェンを 1%w/w 含有する錠剤を使用し、TRS により取得したラマンスペクトルの各波数の散乱強度を説明変数、薬物含量を目的変数とした多変量検量モデルを、部分的最小二乗回帰分析 (PLSR) を用いて構築した。その結果、パラメータの一つである造粒水分 (固形分に対する精製水の割合) の変動が、検量モデルの真度に有意な影響を及ぼすことを見出した。一方で、造粒水分が変動した場合においても、その真度は米国薬局方の基準値以内であったことから、造粒水分の変動により生じる予測誤差は許容可能であると考察した。さらに、造粒スケールを変更して製造した錠剤に対しても、構築した検量モデルは良好な真度を示した。以上の結果より、TRS により構築した薬物含量の検量モデルは、造粒工程のプロセスパラメータの変動に対して頑健であることが示唆された。

次に、造粒工程より下流の製造工程である打錠工程について、プロセスパラメータである錠剤厚みを変更した錠剤の含量を予測した。その結果、添加剤のマニトールに特徴的なスペクトルピークを示す波数領域を使用せずに構築した検量モデルは、錠剤厚みが増加した場合においても、真度の許容基準を満たす良好な予測結果を示した。構築した検量モデルを用いて、打錠工程中に経時的にサンプリングした錠剤の含量均一性を評価した結果、破壊試験である HPLC による評価結果と同一の結論を得た。以上の結果から、TRS は打錠工程の非破壊ツールとして有用であることが示された。

第二節においては、TRS を用いた研究事例が報告されていない剤形である軟膏剤を対象とした。定量分析が困難である、薬物を低濃度で含有する結晶分散型軟膏について、TRS による薬物含量の検量モデル構築を試みた。加えて、構築した検量モデルをモデル製剤と同一組成の市販製品に適用することにより、TRS により構築した検量モデルの汎用性を考察した。モデル製剤として、アシクロビル及び白色ワセリンから構成される結晶分散型軟

膏を選定した。モデル製剤中の薬物濃度は、結晶分散型軟膏において非破壊定量分析が困難と推察された 3%w/w として、ラマンスペクトルの波数領域を比較検討したうえで PLSR 多変量検量モデルを構築した。その結果、種々検体試料において実用上許容可能な予測結果が示された。さらに、自製したモデル製剤と市販製品の物質特性を比較した結果、原薬粒子径及び粘度に差異を見出したことから、それらの因子が予測結果に影響を及ぼした可能性が考えられた。以上より TRS は、薬物濃度の低い結晶分散型軟膏剤の開発及び製造の有用ツールとなることが示された。

以上の研究内容は学術的にも高く評価できることから、博士（薬学）の学位に相当するものであることを認める。

令和 6 年 3 月 1 日

主査 明治薬科大学 教授

植沢 芳広 印

副査 明治薬科大学 准教授

下川 健一 印

副査 明治薬科大学 准教授

林 賢 印

なお、上記の者が提出した博士学位論文（本論文）について、剽窃のチェックを行った結果、問題は認められませんでした。

令和 6 年 3 月 1 日

主査（自署）：