

## 論文審査の結果の要旨

振動分光法を用いた医薬品原薬および製剤の評価に関する研究

### Evaluation of Active Pharmaceutical Ingredients and Pharmaceutical Products Using Vibrational Spectroscopic Method

論文提出者 久田 浩史 (Hisada, Hiroshi)

本論文は、医薬品の品質管理に重用されている振動分光法のうち、特に今後の普及が期待されるラマン分光法を用いて、医薬品原薬および添加剤を判別する確認試験、ならびに製剤中に含まれる原薬のイメージング分析について試行した研究成果である。

ラマン分光法は、試料に照射した光の波長から僅かにシフトした微弱なラマン散乱を観測する分析手法である。これまで医薬品分析に汎用されてきた赤外 (IR) や近赤外 (near IR) 領域の吸収スペクトル測定法と比較して、水分吸収の影響を受けにくく、測定時の試料調製がほぼ必要ないことから、操作の簡便な非破壊分析法として注目されている。つい最近、第十七改正日本薬局方 (JP17) の第二追補に一般試験法として収載されたこともその証左の1つと言える。

申請者は、携帯型のラマン分光器を用いて、JP17の医薬品各条で規定されている確認試験法としての有用性について検討した。測定対象に選択し

た収載品は、結晶多形および擬似多形が記載されている原薬としてフロセミドとカフェインを用いた。フロセミドは3種類の結晶多形I~III形が知られており、既定の確認試験法であるIRスペクトルではI形とII形のスペクトルが酷似しており、III形のみ識別が可能であった。それに対してラマンスペクトルでは、I形が1148および1122  $\text{cm}^{-1}$ 、II形が1153  $\text{cm}^{-1}$ 、およびIII形が1167  $\text{cm}^{-1}$ の特徴的な散乱ピークにより各多形の識別が可能であることを明らかとした。カフェインの無水物と水和物でも同様に、IR測定では両者間のピーク位置あるいは強度差が僅かであったのに対し、ラマン測定では無水物のみ1656  $\text{cm}^{-1}$ に中強度の特異的なピークが認められたことから、ラマン分光法が多形の識別に優れている例を実証した。ラマン測定では、IRで用いられる臭化カリウム錠剤法のように試料を希釈する必要がなく、本体重量1kg未満の装置が多く市販されていることから、JPに既収載の確認試験と比較して、利便性の高い有用な分析法であることを示した。

次に申請者は、医療現場の調剤過程で起こりうる製剤学的な課題に着目し、複数の活性成分を含む配合錠を分割した後の含量均一性および主薬の分布状態について検討した。試料としてレボドパ(L-DOPA)およびベンゼラジド塩酸塩(BNS)を含有する3種類の配合錠を用いた。それぞれ5錠を分割し、得られた試料10個について、JP17の含量均一性試験に準拠して評価した。その結果、一部の錠剤ではJPの基準値(15.0%)より大きく、不適合となることを明らかとした。そこで、各分割錠のL-DOPAおよびBNS含量を各試料の質量で補正したところ、それぞれの判定値が基準値内に収まったことから、錠剤の分割操作に問題があり、各錠剤中に含まれる薬物は均等に分散していると推察した。

この推論を証明するために、各錠剤のnear IRおよび低波数ラマン(LF)イメージング測定を行なった。錠剤表面上でランダムにnear IRスペクトル

を取得したところ、各成分に由来すると考えられる特徴的なピークが観察された。これらの特性ピークを用いて作成したケミカルイメージにより、各錠剤とも各成分が均一に分散していることを明らかとした。一方、格子振動や分子間相互作用といった結晶構造に関する情報が得られる  $150\text{ cm}^{-1}$  以下の LF 領域におけるラマンイメージングでは、結晶性の低い添加剤に由来するラマン散乱の強度が低いため、有効成分のより特異的な検出が可能であり、主成分解析から得られた各成分の分散状態イメージングから、各成分の分散均一性を明瞭に視覚化することに成功した。

これら一連の研究成果、すなわち IR に代わり得る簡便な確認試験法の開発、製剤中に含まれる複数の有効成分を可視化する手法の提案は、医薬品の開発および品質管理の技術レベルを向上させる有用な研究といえる。以上の結果から、申請者の研究は、博士（薬学）の学位を授与するのに相応と判断する。

令和 2 年 2 月 29 日

主査 明治薬科大学 教授

深水啓朗 印

副査 明治薬科大学 教授

兎川忠靖 印

副査 明治薬科大学 准教授

下川健一 印