

1 はじめに

薬理作用を示す医薬品原薬(有効成分)は、その結晶 形や結晶化度により溶解度や溶解速度が異なるので、治 療効果も異なる場合がある、このため、原薬の結晶や非 晶質の分析・評価は製剤学的に極めて重要な課題であ る. 原薬の結晶や非晶質の分析には、これまで粉末 X 線回折測定法や赤外吸収スペクトル測定法、ラマン分光 法, 固体 NMR 法などが用いられてきた. しかし, 特に 医薬品製剤の場合は、原薬以外にも製剤を形作るのに必 要な賦形剤や、徐放性や腸溶性といった製剤機能を付与 するためのポリマーなど、多種多様な添加剤が大量に共 存するのが普通である.このため従来の分析法では、添 加剤に由来する情報も同時に観測されるため、原薬特異 的な構造・物性情報を得るのは困難となる場合も多い. したがって、原薬の情報が特異的に得られる分析法は非 常に有用となる. そのための分析法として X 線吸収端 近傍スペクトル測定法(XANES法)が適用可能である ことを筆者らは見いだした. ここでは同測定法の特徴と 実際の応用例について解説する.

2 X線吸収端近傍スペクトル測定法

2·1 X 線吸収端微細構造

測定対象となる試料に種々のエネルギーのX線を照 射し、その吸光度スペクトルを測定する方法をX線吸 収スペクトル測定法という.同法は紫外可視吸光度測定 法と原理的には同じであるが、紫外可視吸光度測定法が 紫外・可視光(200~750 nm 程度)の光を利用するの に対し、X線吸収スペクトル測定法ではエネルギーが遥 かに高いX線(通例、エネルギーでは2keV程度以上、 波長では0.6 nm 程度以下)を用いるのが特徴である. X線吸収スペクトル測定法では、スペクトルを表示する ときの横軸の単位は、波長ではなくエネルギー値が用い られる.

どの元素もK殻など内殻電子の軌道エネルギー値以 上の X 線を強く吸収するので、そのエネルギー値のと ころで吸光度が急激に増大する(図1).その急激な増 大部分のスペクトルを吸収端(K殻の電子の遷移を観測 するときはK吸収端, L殻の場合はL吸収端)という. 内殻軌道からエネルギーの最も低い遷移可能な空軌道へ 遷移するときの吸収が大きなピークとして観測され、そ のピークよりもエネルギー値の高い部分には、よりエネ ルギー値の高い多数の空軌道への遷移に対応する小さな ピークが重ね合わされた状態で観測される. さらに X 線のエネルギーが大きくなっていくと電子は原子から飛 び出してイオン化するようになり、吸収されるエネル ギーはイオン化するエネルギー値に近づき,吸光度は-定の値を示すようになる. X線吸収スペクトル測定法で は、バックグラウンドを差し引き、吸収端よりも低エネ ルギー値での吸光度と、吸光度が一定値に近づくエネル ギー値での値との差が1となるように規格化処理がな されたスペクトルが利用される.



アモキサピン $(C_{17}H_{16}CIN_{3}O)$ の Cl K 吸収端 XANES スペクトル.

Analysis of Active Pharmaceutical Ingredients and Formulations Using X-ray Absorption Near-edge Structure Spectroscopy.

吸収端およびその高エネルギー側のスペクトルのこと を、X線吸収微細構造(X-ray absorption fine structure, XAFS)といい、この部分に着目した分光法が XAFS 測 定法である.XAFS はさらに二つの領域に分けられる. 吸収端およびそこから高エネルギー側 50 eV 程度までの 吸収端近傍のスペクトルを X線吸収端近傍構造(X-ray absorption near-edge structure, XANES)といい、本稿 で取り上げる X線吸収端近傍スペクトル測定法(XANES 法)はその XANES 領域に着目した分析法である.また、 吸収端から 50~1000 eV の領域は広域 X線微細構造 (extended X-ray absorption fine structure, EXAFS)と呼 ばれる.

2·2 XANES 法の特徴

XANES のスペクトル形状は, X 線吸収原子の価数や 化学形態, すなわち X 線吸収原子の電子状態によって 特有の形状を示す. したがって, XANES に基づいて X 線吸収原子が形成する相互作用に関する情報が得られる し, XANES の形状をいわば指紋のように利用すること で物質を同定することができる.

XANES 法の特徴としては、第一に同法が元素特異的 な測定法であることが上げられる. 例えば医薬品原薬の 場合,ある元素が原薬には含まれるが医薬品添加剤には 含まれないとすると、その元素の XANES スペクトルを 測定することにより、原薬に特異的な情報が得られるこ とになる.この特異性は、多種多様な添加剤が共存して いる医薬品製剤試料の分析・評価に適用する際には非常 に役立つ. XANES 法は原理的にはすべての元素に対し て適用可能であるが、原子番号が Si よりも小さい元素 の場合は、吸収端付近のエネルギーのX線が空気やHe などの測定雰囲気の気体に吸収されて測定の障害となる ため, 超高真空状態で測定する必要が生じる. 超高真空 状態では、原薬結晶が風解するなどして変質する怖れが 生じる. したがって医薬品原薬・製剤に XANES 法を適 用する場合には、Si 以上の原子番号で、添加剤には含 まれないが原薬に含まれることの多い元素が測定対象と なる.具体的な対象元素として、P,Sなど医薬品原薬 中に共有結合を形成する形態で含まれる元素や、共有結 合を形成するか塩基性薬物の対イオンとして含まれるハ ロゲン (Cl, Br, I), 酸性薬物の対イオンとなる K や Ca が考えられる.

XANES 法は, 固体のみならず, 半固体や液体, 液体 の中に固体粒子が分散している懸濁剤, 更には気体で あっても測定可能である特徴もある. 医薬品での適用例 としては, 原薬や製剤の粉末のみならず, 錠剤そのま ま, あるいは医薬品原薬結晶が水溶液中に分散している 懸濁液などがある.

また,XANES 法は検出感度が非常に高いことも特徴 である.一般に,ppm オーダーの低い含量でもスペク トル測定が可能とされている.測定対象元素が1原子 含まれる原薬分子の粉末ならば数 mg 程度でも良好な測 定データが得られる.

2·3 XANES 法の測定

XANES 法の測定では, 試料に様々なエネルギーの X 線を照射する必要があるので, 通例は放射光 X 線を利 用する. 一般に供用されている放射光施設ならば, XANES 測定用のビームラインは必ず設置されている.

実際の測定時の試料調製法は、測定対象元素の吸収端 のエネルギー値により異なる. ClやS. PなどのK吸収 端やIのL吸収端など、2~5 keVの比較的エネルギー の低い X 線を用いる場合,原薬結晶などの固形粉末は 電子顕微鏡の観察に頻用される導電性両面テープに付着 させ、液状試料はポリエチレンの袋に封入する (図 2). こうした試料をヘリウム置換雰囲気において測定する. この場合, 試料に X 線を照射したときに試料から放出 される電子あるいは蛍光 X 線を観測することで吸光度 に比例した値の情報が得られる. BrのK吸収端(約 13.5 keV) などエネルギー値が高く透過性が高い X 線を 用いる場合は、通常の空気雰囲気下で測定できる. 固形 粉体試料ならば X 線吸収の小さい窒化ホウ素 BN など を賦形剤として錠剤化して,照射X線と透過X線の フォトン数を測定することで吸光度の情報を得ることも 可能である.

測定したデータは、前述のようにバックグラウンドを 差し引き、規格化を行う処理を行うが、その処理には Demeter と名付けられている X 線吸収スペクトル測定 データ解析処理パッケージに含まれるソフトウェア Athena を用いるのが事実上のデフォルトとなっている. 同ソフトウェアは Web サイト¹⁾からダウンロードして一 般的な PC にインストールすることで簡便に利用でき る.



図2 XANES 測定試料の例 結晶粉末は導電性両面テープに薄く塗りつけられている。液状 試料は、ポリエチレン緩衝剤の袋部分に封入している。

3 XANES 法の医薬品原薬・製剤への適用

これまで XANES 法は, 触媒や電池などに含まれる, 遷移金属元素などの酸化状態や配位様式の解析に広く適 用されてきた.一方で, XANES 法を原薬の種々の結晶 形に適用することを考えた場合,測定対象元素を含む原 薬分子は完全に同一であり,酸化状態や化学的状態も同 ーと考えられるため, XANES スペクトルに違いが観測 されるかは全く不明であった.以下では XANES 法を原 薬結晶等の試料に適用し, どのような要因が XANES ス ペクトル形状に変化をもたらすのかを明らかにした例 と, XANES 法を原薬結晶形の定量および製剤の構造解 析に応用した例について述べる.

3・1 Cl 含有モサプリド結晶

胃腸薬として用いられるモサプリドは、CI 原子を1 個含む分子である.XANES のスペクトル形状が結晶形 により異なることはモサプリド結晶を用いて初めて明ら かにされた²⁾.

モサプリド結晶のうち、クエン酸塩結晶や溶媒和物結 晶など計4種の結晶試料について Cl K 吸収端の XANES 測定を行ったところ、プロピレングリコール和物結晶の み他の三種とは異なる XANES スペクトル形状を示した



図 3 モサプリド結晶の XANES 測定

(a) モサプリドの化学構造と CI K 吸収端 XANES スペクトル.
 (b) 結晶中でのモサプリド4位アミノ基の水素結合様式.各結晶構造をモサプリドのベンゼン環部分で重ね合わせて示す.モサプリドプロプレングリコール和物結晶の水素結合を太い点線で、それ以外の結晶を細い点線で示す.

(図 3 (a)). この要因を明らかにするため、単結晶構造 を比較したところ、CI原子に直接関与する原子間相互 作用にはプロピレングリコール和物結晶に特有のものは 見いだされなかったが、CI 原子と同じベンゼン環に結 合している4位のアミノ基がプロピレングリコール和 物のみ特有の水素結合様式であることが明らかとなった (図3(b)).水素結合は、水素供与体・受容体の各原子 と水素原子が直線状の配置になるときに最も強くなる. プロピレングリコール和物結晶以外では、水素結合に関 わる原子が直線状に近い配置であるのに対し、プロピレ ングリコール和物結晶のみが直線状の配置から外れた配 置となっていた.4位のアミノ基はsp²の混成軌道であ り、CI原子も非共有電子対を持つので、どちらもベン ゼン環と共役系を形成している考えられる. アミノ基の 水素結合様式の違いが共役系を介して Cl 原子の電子軌 道の形状やエネルギー値に影響を与え、そのことが XANES スペクトル形状の違いとして観測されたと考え られた.

3・2 Cl含有インドメタシン結晶と非晶質

インドメタシンは非ステロイド性消炎・鎮痛薬であ り、分子中に Cl 原子を1 個含む. インドメタシンの α 形結晶とγ形結晶のClK吸収端のXANESのスペクト ルは、それぞれ特有の形状を示した³⁾(図4(a)).単結 晶 X 線構造の解析から、α 形結晶の非対称単位中に含 まれるインドメタシン3分子のうち,2分子には Cl 原 子とO原子にファンデルワールス半径の和よりも遥か に近い原子間接触が形成されていることが明らかとなっ た (図 4 (b)). Cl. Br. I などのハロゲン原子には、共 有結合の延長線上にσホールと呼ばれる電子が不足し た領域が存在し、その領域が電子受容体として機能する ことで,非共有電子対を持ち電子供与体となる O 原子 などとハロゲン結合と呼ばれる結合が形成される4).ハ ロゲン結合の結合力は水素結合よりもやや弱い程度と考 えられている. インドメタシンの結晶多形間における XANES のスペクトル形状の違いは、ハロゲン結合の形 成が Cl 原子の電子軌道の形状やエネルギーを変化させ たことが要因の一つと考えられた.

原薬を分子状態でポリマー中に分散させて非晶質化した固体分散体では、結晶に比べて溶解度が向上するので、溶解度改善を図る製剤化技術としてよく用いられる.一方で、固体分散体中の原薬分子は保管条件によって結晶化して品質低下が起こる怖れもある.インドメタシンをポリマー(オイドラギット-E)に分散させた固体分散体を 40 \mathbb{C} ,相対湿度 75 % の条件下で保存すると、非晶質状態のインドメタシンが徐々に α 形結晶として結晶化していき、その過程では XANES スペクトルも非晶質状態のものから α 形結晶のものに徐々に変化していた(図4(c)).このように測定試料中に複数種



図 4 インドメタシン結晶と固体分散体の XANES 測定

(a) インドメタシンの化学構造と CI K 吸収端 XANES スペクトル.

- (b) α結晶で形成されている Cl 原子のハロゲン結合の模式図.
 Cl と O のファンデルワールス半径の和は 3.27 Å である.
- (c) 固体分散体 XANES スペクトルの経時変化. XANES スペ クトルから見積もられた結晶化度を右上の棒グラフで示 す.

の試料が含まれている場合,観測される XANES スペク トルはそれら複数種のスペクトルの量に応じた重ね合わ せとなる.この性質を利用すれば,XANES 測定法によ り,試料中の物質の定量が可能である.インドメタシン の固体分散体の場合で考えれば,固体分散体のうち割合 xだけが α 形結晶へと結晶化した混合物のスペクトルの 計算値 S_{mixealc}は,固体分散体のスペクトルの測定値 S_{ASD} と α 形結晶のスペクトルの測定値 S_{acrystal}の線形結合と して表すことができる.

 $S_{\text{mix-calc}} = S_{\alpha\text{-crystal}} \times x + S_{\text{ASD}} \times (1 - x)$

測定した混合物のスペクトルに対して, 計算値のスペ

クトルを最小自乗法で当てはめて x を求めることで,固体分散体から結晶化した量を定量できる.この方法を用いることで高温高湿条件下での保管中に増大していく α 形結晶の割合を見積もることができた(図4(c)).

3·3 S含有アンピシリン結晶とアモキシシリン結晶

アンピシリンとアモキシシリンはβ-ラクタム系抗生 物質であり、それぞれ分子中にS原子を1個含んでい る. アンピシリンおよびアモキシシリンの水和物結晶は ほぼ同形であり、SK吸収端のXANESのスペクトルも ほぼ同じ形状であったが、アンピシリン無水物結晶は XANES の領域にふたつのピークが観測されるなど特有 の形状を示した⁵⁾(図5(a)).単結晶X線構造の解析か ら、S原子は C-H…Sの水素結合を形成していることが 明らかとなった(図5(b)).水素結合を形成するC, H.Sの各原子の空間配置の違いなどがスペクトル形状 の違いを引き起こした要因と考えられた. C-H…Sの水 素結合はN原子やO原子のかかわる水素結合と比べて かなり弱いと考えられているが、そうした水素結合が形 成される場合であっても電子軌道の形状やエネルギーの 変化を通して、XANES のスペクトル形状の違いとして 観測できることが示された.



図5 アンピシリン結晶とアモキシシリン結晶の XANES 測定
 (a) アンピシリン類の化学構造とSK吸収端 XANES スペクトル.

(b)結晶中でのS原子の水素結合様式.各結晶構造を5員環部分で重ね合わせて示す.アンピシリン無水物結晶の水素結合を太い点線で、アンピシリン三水和物結晶とアモキシシリン三水和物結晶の水素結合を細い点線で示す.



 (c) A 形と C 形結晶のシメチシン分子のコンフォメーションと C-S-C の結合角.

3・4 S 含有シメチジン結晶

シメチジンは胃酸抑制薬であり、S原子を1個含む. シメチジンの結晶多形では、A形とC形ではXANESス ペクトルに違いが観測された⁶⁰(図6(a)).単結晶X線 構造解析の結果、A形ではシメチジンがS原子のところ で折れ曲がったコンフォメーションであり、C-S-Cの 結合角は約102°であるのに対し、C形では延びきった コンフォメーションで結合角は約98°と小さかった(図 6(b)).この結合角の違いがS原子の電子軌道に影響 を及ぼしてXANESスペクトル形状の違いを引き起こし た要因の一つと考えられた.すなわち、分子のコンフォ メーションの違いが結合角の変化を通して XANES 法に より検出可能であることが示唆された.

3.5 P含有ビスホスホネート結晶

骨粗鬆症の治療に用いられる,ビスホスホネートと呼ばれる原薬には多種多様なものがあり,リン酸基を二つ含む基本骨格を共通して有している(図7(a)).これらビスホスホネートのナトリウム塩水和物結晶のPK吸収端XANESスペクトルの形状も,原薬毎に固有の形状を示していた⁷⁷(図7(b)).リン酸基のO原子が形成する水素結合やNaイオンとの配位結合の様式は結晶毎に違いがあり,それがPの電子状態に影響を与えてXANESスペクトルの形状の違いとして観測されたと考えられた.XANES法によるリン酸基含有物質の同定が可能であることが示唆されたが,このことは硫酸基を持

(b) ビスホスホネート結晶の PK 吸収端 XANES スペクトル.

つ原薬結晶や、リン酸イオンや硫酸イオンが対イオンと なっている原薬塩結晶でも同様と考えられる.

3.5 Br 含有ブロムヘキシン塩酸塩結晶錠剤

ブロムヘキシンは Br 原子を 2 個含む分子であり, そ の塩酸塩が去痰薬として利用されている. ブロムヘキシ ン結晶でも XANES スペクトルは, 結晶毎に固有の形状 を示していた⁸⁾(図8(a)). ClやS, PのK吸収端 XANES スペクトルに比べると, Br K吸収端 XANES スペクトル の結晶形間の違いは小さかったが, その原因は, Clや S, Pと比べると Br K吸収端のエネルギーは約 13.5 keV と非常に高いためと考えられた.

単結晶 X 線構造解析の結果から, XANES スペクトル に形状の違いをもたらした要因は, Br と同じくベンゼ ン環に結合しているアミノ基の混成軌道の違い (sp² と sp³) などに加えて, Br 原子のσホール (電子不足領域) とベンゼン環のπ電子との間のハロゲン-π相互作用の 形成が考えられた (図 8 (b)).

BrのK吸収端のエネルギー値付近のX線は透過力が 高く、アルミニウムなどの軽金属程度ならば充分に透過 できる.錠剤やカプセル剤では、ポリプロピレンなどの プラスチックでできたくぼみに製剤を入れてアルミニウ ム箔で封入した Press-through package (PTP)と呼ばれ る包装が用いられることが多い.BrK吸収端を利用す るXANES法では、PTPの包装の有無でスペクトルは全 く変化せず(図8(c))、PTPで包装されたままの錠剤 であっても錠剤のXANES測定を行うことで錠剤中の結 晶形はI形と同定することができた.

図 8 ブロムヘキシンの XANES 測定

- (a) ブロムヘキシンの化学構造とブロムヘキシン結晶の Br K
 吸収端 XANES スペクトルの拡大図.
- (b) Ⅱ型結晶で形成されている, Br 原子とベンゼン環 π 電子 とのハロゲン-π 相互作用. Br 原子とベンゼン環重心との 距離(R₁) やベンゼン環との距離(R₂), Br 原子とベンゼ ン環重心に関する角度(θ, α) はハロゲン-π 相互作用が 形成されていることを示している.
- (c) アルミ箔とポリプロピレンからなる包装 (PTP) の有無での XANES スペクトルの比較.

3·6 CT-XANES 法による錠剤内部構造解析

XANES 法により得られるスペクトルから原薬の結晶 形や非晶質を区別できるので,XANES 法をX線断層撮 影法(X線 CT法)と組み合わせた CT-XANES 法で, 製剤の内部構造解析を行うことができる.X線 CT 法で は,測定試料中の各部位の吸光度に相当する情報が得ら れるので,X線 CT 測定を複数のX線エネルギーで実 施してそれぞれの吸光度の情報を得れば,原薬の XANES スペクトル情報と組み合わせて,測定試料中に おける原薬結晶や非晶質の分布を可視化できる.

ブロムヘキシン塩酸塩のⅡ型結晶と固体分散体の

図 9 ブロムヘキシン II 型結晶と固体分散体の CT-XANES 法に よる解析

- (a) Ⅱ型結晶と固体分散体の Br K 吸収端 XANES スペクトル.
- (b) X 線 CT 法による断層画像. X 線の吸収が高い領域を白色
 で示す((b)~(d)の画像は見やすくするためにコントラストを調整).
- (c) XANES スペクトルに基づいて結晶と同定した領域を白色 で示した断層画像.
- (d) XANESスペクトルに基づいて固体分散体と同定した領域 を白色で示した断層画像. (c), (d)のカラー画像の重ね 合わせ図は文献9を参照.

XANES スペクトルは,類似性は高いものの,13490 eV 付近の吸光度値に違いが見られるので,その点に着目す れば,結晶と固体分散体を区別することが可能と考えら れた⁹⁾(図9(a)). II型結晶と固体分散体が混在してい るモデル錠剤(直径 8.0 mm,厚さ約 3.5 mm)につい て,図9中の矢印で示した,13490 eV を含む五つのX 線エネルギー値でX線CT測定を実施し,得られた吸 光度情報を XANES スペクトルと定量的に比較すること で,錠剤中においてどの部分の原薬が結晶か非晶質であ るのかの分布を非破壊的に可視化することができた(図 9(b)~(d)).X線の吸収の違いに基づいて内部構造を 可視化する X 線 CT 法では吸収の差の小さい物質を区 別することは困難な場合も多いが、XANES スペクトル の情報を併用することでより精密な製剤内部構造の可視 化が可能と考えられる。

4 おわりに

医薬品原薬の結晶等の試料では、ハロゲン結合や C-H…Sの水素結合など、非従来的で弱いと考えられて いる非共有結合性の相互作用が形成される場合であって も、XANES スペクトルの形状変化として一般的に検出 できることが明らかとなった.これは XANES 法の適用 範囲を医薬品原薬などの有機化合物まで拡大できること を意味している.XANES 法の適用は、結晶多形の同定 だけでなく、従来の分光法では検出困難なハロゲン結合 や C-H…S 水素結合などの非共有結合性相互作用の形成 を特異的に検出・評価できる可能性があり、測定試料に 対する新しい物質観の獲得にもつながる分析法としての 活用も期待できる.医薬品製剤では、こうした XANES 法の特徴は特に開発段階における原薬の物性評価と製剤 の構造解析に寄与すると考えられる.

本稿に記載した放射光 X 線を用いた測定実験は,す べてあいちシンクロトロン光センターで行われたもので ある (XANES 測定: BL6N1, BL5S10 BL11S2. CT-XANES 測定: BL8S2).

文 献

- Demeter : XAS Data Processing and Analysis. (https:// bruceravel.github.io/demeter/), (accessed 2024.10.30)
- M. Ito, H. Suzuki, S. Noguchi : Cryst. Growth Des., 20, 4892 (2020).
- H. Suzuki, M. Iwata, M. Ito, S. Noguchi : Mol. Pharm., 18, 3475 (2021).
- 4) 山口充洋:ファルマシア, 56,401 (2020).

- H. Suzuki, D. Matsubara, Y. Nakata, M. Ito, S. Noguchi : *Chem. Pharm. Bull.*, **70**, 731 (2022).
- H. Suzuki, M. Matsushima, M. Ito, S. Noguchi : *Mol. Pharm.*, 20, 1213 (2022).
- N. Ito, M. Ito, H. Suzuki, S. Noguchi : Chem. Pharm. Bull., 72, 480 (2024).
- Z. Huang, H. Suzuki, M. Ito, S. Noguchi : Int. J. Pharm., 625, 12257 (2022).
- Z. Huang, H. Suzuki, M. Ito, S. Noguchi : J. Drug Deliv. Sci. Tec., 93, 105434 (2024).

野口 修治 (NOCUCHI Shuji) 東邦大学薬学部薬剤学教室(〒274-8510 千葉県船橋市三山2-2-1).東京大学大学 院薬学系研究科修士課程修了.博士(薬 学).《現在の研究テーマ》放射光X線を 利用した医薬品原薬と製剤の構造物性研 究.《主な著書》"製剤学・物理薬剤学通 論",(京都廣川書店).《趣味》登山. E-mail:shuuji.noguchi@phar.toho-u.ac.jp

伊藤 雅隆(Ito Masataka)

東邦大学薬学部(〒274-8510千葉県船橋 市三山2-2-1).東邦大学薬学部.博士 (薬学),薬剤師.《現在の研究テーマ》医 薬品の製剤設計,深共晶溶媒を用いた原薬 調製および製剤設計.《主な著書名》"製剤 学・物理薬剤学通論",(京都廣川書店). 《趣味》写真撮影,映画鑑賞,子供と遊ぶ こと.

E-mail : masataka.itou@phar.toho-u.ac.jp

鈴木 浩典(Suzuki Hironori)

東邦大学薬学部薬剤学教室(〒274-8510 千葉県船橋市三山2-2-1).東京大学大学 院薬学系研究科博士課程修了.博士(薬 学),薬剤師.《現在の研究テーマ》放射光 X線を利用した低分子医薬品および生体高 分子の分析.《趣味》水泳,バイクツーリ ング.

E-mail : hironori.suzuki@phar.toho-u.ac.jp