

令和 5 年 6 月 1 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K06986

研究課題名（和文）医薬品製造プロセスにおける品質モニタリング技術としての時間領域NMRの有用性検証

研究課題名（英文）Usefulness of time-domain NMR as a monitoring tool for pharmaceutical process analytical technology

研究代表者

大貫 義則（Onuki, Yoshinori）

富山大学・薬学部・客員教授

研究者番号：10350224

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究課題は、製剤の物性評価におけるTD-NMRの有用性を明らかにすることを目的とした。時間領域NMR(TD-NMR)とはNMR緩和を評価するためのNMR手法である。TD-NMRではT1およびT2緩和時間などの試料の分子運動性を表すNMRパラメータを短時間かつ簡便に測定できる。そこで、本研究課題では、TD-NMRを用いて(1)薬物の結晶状態および(2)製剤材料および製剤中の水分量の定量を行い、物性評価における有用性を検証することとした。検討の結果、TD-NMRは製剤物性をより深く理解するための新たな分析技術として有望であることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

分子運動性という新たな視点で製剤物性を評価できるTD-NMRは、既存の技術とは一線を画す有望な分析技術である。本研究課題では、事例研究を通して、製剤物性評価における有用性を明らかにした。現時点では、製剤分野でのTD-NMRの応用例は極めて少ないものの、本課題の成果によって、錠剤の製造工程や最終製品の品質管理など、様々な場面での適用が期待され、製剤物性評価技術の更なる発展に寄与すると考えられる。

研究成果の概要（英文）：The main purpose of this research is to demonstrate the usefulness of TD-NMR for evaluating characteristics of pharmaceuticals. Time domain NMR (TD-NMR) is a promising NMR method to evaluate NMR relaxometry. It enables rapid and easy measurement of the T1 and T2 relaxation times, NMR parameters reflecting the molecular mobility of the substances. To achieve the research purpose, this research project performed the following TD-NMR studies: (1) to characterize the crystalline state of active pharmaceutical ingredients, and (2) to quantify the water content in pharmaceutical ingredients and wet granules. Consequently, it was confirmed that TD-NMR has a strong potential to be applied in the characterization of pharmaceuticals as a novel analytical method.

研究分野：製剤学

キーワード：製剤 錠剤 NMR緩和 結晶状態評価 水分量測定

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

時間領域 NMR (time domain NMR, TD-NMR) とは ^1H -NMR 緩和測定に特化した分析技術であり、通常、低分解能(20MHz)の NMR 装置によって測定が行われる。NMR 緩和とは、NMR 現象において、ラジオ波の照射によって励起した原子核が基底状態に戻るまでの過程のことである。NMR 緩和は試料化合物の分子状態を強く反映するため、緩和挙動から算出されるパラメータ(T_1 および T_2 緩和時間)によって試料の分子運動性の評価が可能である。なお、研究開始当初、製剤物性評価における NMR の活用は、そのほとんどが NMR スペクトルによる分析(化学構造解析や、化合物同士の相互作用評価など)であり、NMR 緩和を活用した研究例は限定的であり、TD-NMR による緩和測定が活用された製剤研究に至っては事例が極めて少ない。しかし、NMR 緩和を測定し、製剤を分子運動性の観点から詳細に評価することで、製剤物性を従来よりも深く理解できると考えた。

なお、TD-NMR は NMR スペクトルを取得することはできないが、緩和測定に絞ってその特徴を考えると、高磁場 NMR 装置(400MHz など)に対して次のような優位点を持つ。

- 簡便かつ短時間(数ミリ秒~数秒)での NMR 緩和測定が可能である。
- 液体・固体に関わらずあらゆる試料の測定が可能である。(懸濁液などの固液共存試料でも固体・液体のそれぞれの緩和挙動を同時に測定できる。)
- 大きなサイズの試料も非破壊的に評価できる。(本装置は直径 10mm の太い NMR 管を使用している。また、ハンディタイプの測定プローブも販売されている)。

これらの優位点を考え合わせると、固体・液体を問わずあらゆる試料の NMR 緩和を迅速かつ非破壊的に測定できる TD-NMR は、実生産における医薬品の品質管理技術として非常に有望である。このことから、TD-NMR は製剤物性評価においても非常に有用な分析技術になると考え、プロセス分析技術(process analytical technology, PAT)としての有用性を検証した。

2. 研究の目的

本申請課題では TD-NMR による短時間かつ非破壊的な NMR 緩和測定技術を活用し、その PAT ツールとしての有用性を示すことを目的とする。すなわち、錠剤の製造工程において、PAT によるリアルタイムモニタリングの重要性が認識され、かつ、TD-NMR の特徴を最大限に生かせるものとして下記の 3 つの事例研究を立案し、実施した。そして、それらの事例研究を通して科学的知見を蓄積し、TD-NMR の製剤物性評価技術としての有用性を示すこととした。

- | | |
|------|-------------------------------|
| 事例研究 | T_2 緩和測定による非晶質および結晶薬物の識別と定量 |
| 事例研究 | NMR 緩和測定によるモデル薬物の擬多形結晶の識別と定量 |
| 事例研究 | 湿式造粒工程における顆粒中の水分量定量と水分子運動性評価 |

3. 研究の方法

事例研究 T_2 緩和測定による非晶質および結晶薬物の識別と定量

インドメタシンをモデル薬物として選択した。非晶質および結晶という結晶状態の異なるインドメタシンを任意の割合で混合した混合粉末を調製し、それを試料とした。さらに、結晶セルロースやクロスポピドンなどの添加剤にインドメタシンを配合した混合粉末も併せて調製し、同様に試料とした。それら試料の T_2 緩和時間測定を TD-NMR によって行い、得られたデータを解析することで試料中の結晶および非晶質薬物の存在比を定量的に評価した。

事例研究 NMR 緩和測定によるモデル薬物の擬多形結晶の識別と定量

プロカインおよびテトラカインをモデル薬物として選択し、それぞれの擬多形結晶(フリー体および塩酸塩)を試料とした。事例研究と同様に任意の割合で混合した混合粉末を調製し、それらの T_1 および T_2 緩和時間を測定して、試料中のフリー体および塩酸塩の配合量を定量した。

事例研究 湿式造粒工程における顆粒中の水分量定量と水分子運動性評価

錠剤添加剤の崩壊剤を試料として選択した。様々な崩壊剤に既知量の水分を配合した湿潤粉末を試料として調製した。併せて、湿式造粒法で造粒した湿潤顆粒を調製し、同様に試料とした。それら試料の T_2 緩和時間測定を TD-NMR によって行い、得られた T_2 緩和曲線を多変量解析技術の PLS 回帰によって解析することで試料に含まれる水分量の定量を試みた。

4. 研究成果

事例研究 T_2 緩和測定による非晶質および結晶薬物の識別と定量¹⁾

非晶質および結晶のインドメタシンを任意の割合で混合した混合粉末の T_2 緩和時間を測定した。その結果、非晶質および結晶のインドメタシンの T_2 緩和時間はそれぞれ $14.4 \pm 0.1 \mu\text{s}$ および $13.4 \pm 0.1 \mu\text{s}$ と異なる値を示し、さらに、両者の混合粉末の T_2 緩和速度(T_2 緩和時間の逆数)は配合比依存的に変化した。この結果から、 T_2 緩和時間によって非晶質および結晶といった結晶状態の異なる原薬の混合粉末の配合比を定量できることが明らかになった。続いて、本 TD-

NMR 手法の実用性を検証するため、打錠用粉末をイメージして、インドメタシンを各種の錠剤添加剤と配合した混合粉末を調製し(インドメタシンの粉末中の配合量は 50%)、同様の検討を行った。その結果、他の添加剤が配合された打錠用粉末においても、結晶状態の異なる薬物の配合比を定量できることが明らかになった(図 1)。なお、打錠用粉末では、他の添加剤の影響によって T_2 緩和速度と配合比との直線性が低下しており、薬物粉末のみよりも定量の精度が低下することが示された(図 2)。本研究では、そのような定量性の改善のために、スキャン回数や測定回数などの T_2 緩和測定の条件を最適化することが重要であることを明らかにした(図 2)。

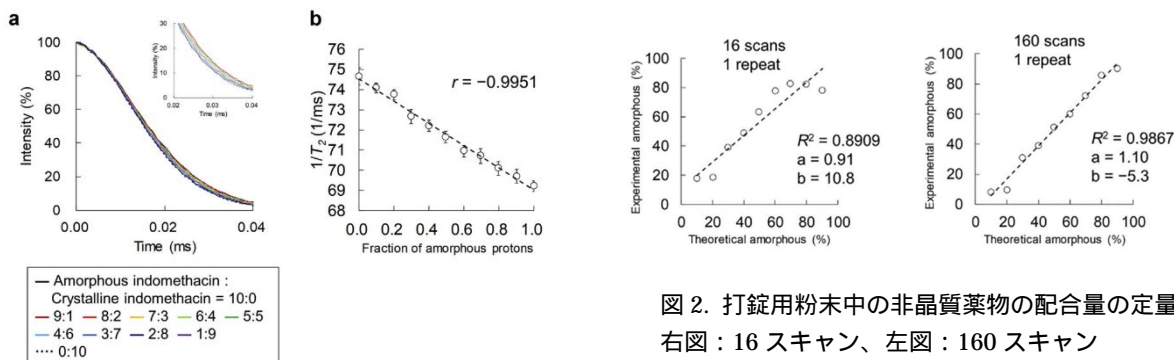


図 2. 打錠用粉末中の非晶質薬物の配合量の定量
右図：16 スキャン、左図：160 スキャン

図 1. 非晶質および結晶薬物の配合量変化に伴う
 T_2 緩和曲線(a)および T_2 緩和速度(b)の変化

事例研究 NMR 緩和測定によるモデル薬物の擬多形結晶の識別と定量²⁾

プロカインおよびテトラカインの擬多形結晶(フリー体および塩酸塩)を試料とした。粉末 X 線回折(PXRD)によっていずれの薬物もフリー体と塩酸塩で異なる結晶構造を持つことがあきらかになり、さらに、熱分析によっていずれの薬物も塩酸塩のほうがフリー体よりも融点が高く分子運動性が低いことが示唆された(図 3)。続いて、NMR 緩和測定を行ったところ、塩酸塩はフリー体に比べ、 T_1 緩和時間は長く、 T_2 緩和時間は短くなり、熱分析で示唆された分子運動性の違いを裏付ける結果が得られた(図 4)。さらに、NMR 緩和測定については塩酸塩とフリー体を任意の配合比で混合した物理混合物についても測定を行った。その結果、 T_1 および T_2 緩和時間はいずれも配合比依存的に変化し、それら NMR 緩和時間から配合比を定量できることが示された(図 4)。

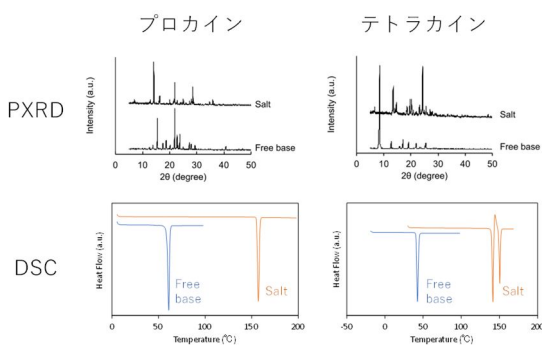


図 3. モデル薬物フリー体および塩酸塩の PXRD
チャートおよび DSC チャート

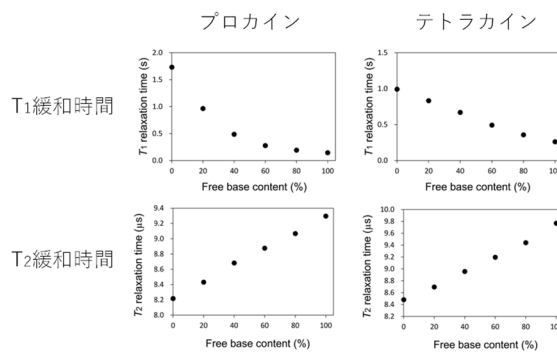


図 4. モデル薬物のフリー体および塩酸塩物理混合物の T_1 および T_2 緩和時間

事例研究 湿式造粒工程における顆粒中の水分量定量と水分子運動性評価³⁾

錠剤に崩壊剤として配合される添加剤 [5 種類；クロスカルメロース Na(AC)、L-HPC(L-21 および L-11)、クロスポピドン(PP)、コーンスターチ (CS)] に任意の水分(0 ~ 30%)を添加して湿潤粉末を調製し、測定試料とした。それらの T_2 緩和曲線を TD-NMR を用いて測定し、併せて、カールフィッシャー法によって水分量の実測値を測定した。実験データ(T_2 緩和曲線および水分量のデータ)を多変量解析技術の PLS 回帰を使って解析した。その結果、得られた PLS 回帰モデルによって予測された試料の水分量は実測値とよく一致しており、TD-NMR によって測定試料の水分量を高精度に定量できることが明らかになった(図 5)。さらに本研究では、その実用性を検証するため、アセトアミノフェンと添加物からなる混合粉末を用い、任意の水分量を添加し、湿式造粒法によって湿潤顆粒を調製した。これら湿潤顆粒においても PLS 回帰によって

高精度な水分量の定量が可能であった。以上より、TD-NMR が製剤や材料中の水分量の定量に有用であることが明らかになった。

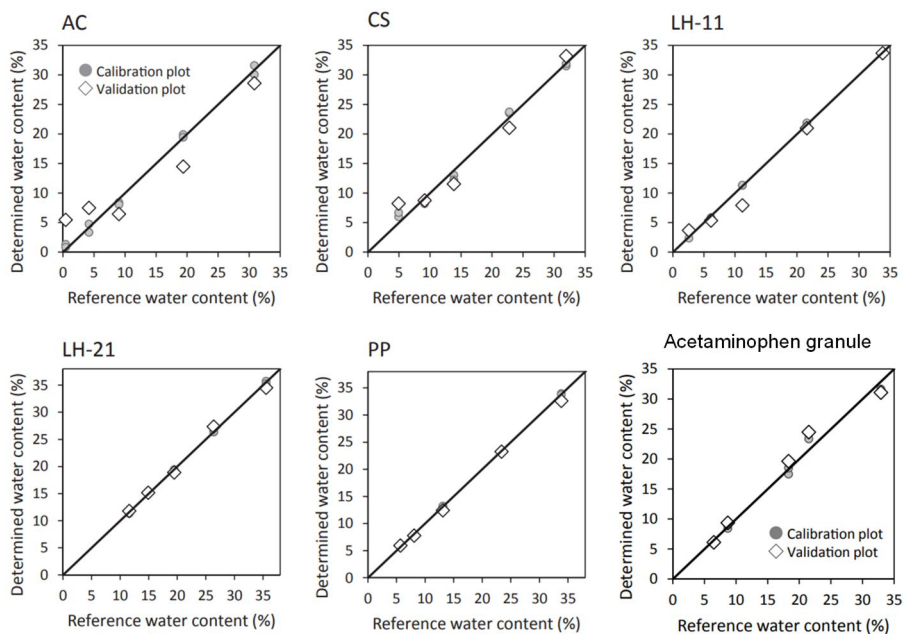


図 5. PLS 回帰による崩壊剤粉末およびアセトアミノフェン配合湿式造粒物中の水分量の定量 (AC: クロスカルメロース Na、CS : コーンスターチ、LH-11 および LH-21 : L-HPC、PP : クロスポビドン)

参考文献

- 1) Okada, K., Hayashi, Y., Kumada, S., Onuki, Y., Quantitative evaluation of the crystallinity of indomethacin using ^1H T_2 relaxation behaviors measured by time domain NMR, *J. Pharm. Sci.*, 109 (2020) 2577-2584.
- 2) Chiba, Y., Okada, K., Hayashi, Y., Leong, K. H., Kumada, S., Onuki, Y., Characterization of the salt and free base of active pharmaceutical ingredients based on NMR relaxometry measured by time domain NMR, *Chem. Pharm. Bull.*, 70 (2022) 162-168.
- 3) Ohgi, K., Hayashi, Y., Tsuji, T., Ito, T., Leong, K. H., Usuda, S., Kumada, S., Okada, K., Onuki, Y., Time-domain NMR analysis for the determination of water content in pharmaceutical ingredients and wet granules, *Int. J. Pharm.*, 604 (2021) 120770.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 5件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ohgi Kosuke, Hayashi Yoshihiro, Tsuji Takahiro, Ito Terushi, Leong Kok Hoong, Usuda Shui, Kumada Shungo, Okada Kotaro, Onuki Yoshinori	4. 巻 604
2. 論文標題 Time-domain NMR analysis for the determination of water content in pharmaceutical ingredients and wet granules	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 120770 ~ 120770
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijpharm.2021.120770	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Okada Kotaro, Hayashi Yoshihiro, Kumada Shungo, Onuki Yoshinori	4. 巻 164
2. 論文標題 Nondestructive Investigation of the Agglomeration Process for Nanosuspensions via NMR Relaxation of Water Molecules	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Pharmaceutical Sciences	6. 最初と最後の頁 105908 ~ 105908
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejps.2021.105908	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Usuda Shui, Masukawa Naohiro, Leong Kok Hoong, Okada Kotaro, Onuki Yoshinori	4. 巻 69
2. 論文標題 Effects of Manufacturing Process Variables on the Tablet Weight Variation of Mini-tablets Clarified by a Definitive Screening Design	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 896 ~ 904
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c21-00427	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Hayashi Yoshihiro, Nakano Yuri, Marumo Yuki, Kumada Shungo, Okada Kotaro, Onuki Yoshinori	4. 巻 609
2. 論文標題 Application of machine learning to a material library for modeling of relationships between material properties and tablet properties	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 121158 ~ 121158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijpharm.2021.121158	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Chiba Yuya, Okada Kotaro, Hayashi Yoshihiro, Leong Kok Hoong, Kumada Shungo, Onuki Yoshinori	4. 巻 70
2. 論文標題 Characterization of the Salt and Free Base of Active Pharmaceutical Ingredients Based on NMR Relaxometry Measured by Time Domain NMR	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 162 ~ 168
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c21-00975	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Onuki Yoshinori, Sugiura Daisuke, Kumada Shungo, Kobayashi Ryosuke, Nakamura Taichi, Kogawa Toru, Sakai Hideki, Okada Kotaro	4. 巻 69
2. 論文標題 The Molded Tablet, a disintegrant-free orally disintegrating tablet, resists thickening solution-reduced drug dissolution	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Drug Delivery Science and Technology	6. 最初と最後の頁 103179 ~ 103179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jddst.2022.103179	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kosugi Atsushi, Leong Kok Hoong, Urata Eri, Hayashi Yoshihiro, Kumada Shungo, Okada Kotaro, Onuki Yoshinori	4. 巻 12
2. 論文標題 Effect of Different Direct Compaction Grades of Mannitol on the Storage Stability of Tablet Properties Investigated Using a Kohonen Self-Organizing Map and Elastic Net Regression Model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 886 ~ 886
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pharmaceutics12090886	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ougi Kousuke, Okada Kotaro, Leong Kok Hoong, Hayashi Yoshihiro, Kumada Shungo, Onuki Yoshinori	4. 巻 154
2. 論文標題 Effect of the molecular mobility of water adsorbed by disintegrants on storage-induced hydrolytic degradation of acetylsalicylic acid incorporated into tablets under humid conditions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Pharmaceutical Sciences	6. 最初と最後の頁 105502 ~ 105502
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejps.2020.105502	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Okada Kotaro, Hayashi Yoshihiro, Tsuji Takahiro, Onuki Yoshinori	4. 巻 70
2. 論文標題 Low-Field NMR to Characterize the Crystalline State of Ibuprofen Confined in Ordered or Nonordered Mesoporous Silica	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 550 ~ 557
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c22-00180	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Chiba Yuya, Okada Kotaro, Hayashi Yoshihiro, Kumada Shungo, Onuki Yoshinori	4. 巻 112
2. 論文標題 Usefulness of Applying Partial Least Squares Regression to T2 Relaxation Curves for Predicting the Solid form Content in Binary Physical Mixtures	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical Sciences	6. 最初と最後の頁 1041 ~ 1051
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xphs.2022.11.028	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計17件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 千葉悠矢、岡田康太郎、林祥弘、熊田俊吾、大貴義則
2. 発表標題 NMR緩和にPLS回帰を適用した医薬品有効成分の塩の評価
3. 学会等名 日本薬剤学会第36年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小林良輔、林祥弘、熊田俊吾、岡田康太郎、大貴義則
2. 発表標題 時間領域NMRを利用した懸濁型経口ゼリー製剤中の薬物分散状態の評価
3. 学会等名 日本薬剤学会第36年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡田康太郎、林祥弘、熊田俊吾、大貫義則
2. 発表標題 水のT2緩和測定を用いたナノ懸濁液におけるインドメタシン凝集挙動のモニタリング
3. 学会等名 日本薬学会第36年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 千葉悠矢、岡田康太郎、大貫義則、林祥弘、熊田俊吾
2. 発表標題 時間領域NMRを適用した医薬品の結晶形態の定量的評価：T2緩和挙動解析におけるPLS回帰の有用性
3. 学会等名 第38回製剤と粒子設計シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡邉大智、岡田康太郎、林祥弘、熊田俊吾、大貫義則
2. 発表標題 時間領域 NMR を用いた医薬品添加剤として用いられる微粒子シリカの薬物分解へ寄与する製剤特性評価
3. 学会等名 日本薬学会北陸支部第 133回例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小林優矢、林祥弘、岡田康太郎、大貫義則
2. 発表標題 製剤データベースの構築と機械学習による原薬-杵間付着力に影響を及ぼす因子の明確化
3. 学会等名 日本薬学会北陸支部第 133回例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 土屋恵、岡田康太郎、林祥弘、熊田俊吾、大貫義則
2. 発表標題 T2緩和を用いたインドメタシンナノ懸濁液における凝集・沈降挙動の非破壊的評価
3. 学会等名 日本薬学会北陸支部第 133回例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大貫義則
2. 発表標題 多変量解析の製剤設計への適用 - 製剤特性に影響する設計因子の理解 -
3. 学会等名 創剤フォーラムWebセミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kobayashi, Y., Usuda, S., Okada, K., Onuki, Y.
2. 発表標題 Crucial manufacturing process variables on the tablet weight variation of mini-tablets clarified by a definitive screening design
3. 学会等名 6th Toyama- Basel Joint Symposium 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Chiba, Y., Ohgi, K., Hayashi, Y., Kumada, S., Okada, K., Onuki, Y.
2. 発表標題 Time-domain NMR analysis to quantify water content in pharmaceutical ingredients and wet granules
3. 学会等名 6th Toyama- Basel Joint Symposium 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 浦田愛理、岡田康太郎、林祥弘、熊田俊吾、大貫義則
2. 発表標題 Kohonenの自己組織化マップを利用した直打用D-マンニトールの粉体物性評価および錠剤物性への影響
3. 学会等名 日本薬剤学会第35年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 野口美穂、林祥弘、熊田俊吾、岡田康太郎、大貫義則
2. 発表標題 弾性ネットを用いた造粒スケール非依存的な顆粒物性-錠剤物性相関モデルの構築
3. 学会等名 日本薬剤学会第35年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡田康太郎、林祥弘、熊田俊吾、大貫義則
2. 発表標題 水のT2緩和測定による非破壊・リアルタイムな薬物ナノ懸濁液の粒子径評価
3. 学会等名 日本薬剤学会第35年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 浦田愛理、辻日向子、林祥弘、熊田俊吾、岡田康太郎、大貫義則
2. 発表標題 Kohonenの自己組織化マップおよびElastic Netを用いた直打用D-マンニトールの粉体物性による分類と錠剤物性に与える影響
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 近吉雪乃、伊藤輝志、林祥弘、熊田俊吾、岡田康太郎、大貫義則
2. 発表標題 攪拌造粒法で調製した湿潤顆粒中の水分子運動性評価と造粒工程への寄与
3. 学会等名 日本薬剤学会第37年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡田康太郎、林祥弘、熊田俊吾、大貫義則
2. 発表標題 低磁場NMRを用いたメソポーラスシリカに内包されたイブuproフェンの結晶形評価
3. 学会等名 日本薬剤学会第37年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大貫義則
2. 発表標題 Quality by Design に基づく製剤開発を指向した製剤物性研究
3. 学会等名 第 38 回物性物理化学研究会（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------