

医薬品等の有効性・安全性を保証するための分析・解析技術の評価と標準化に関する研究

所属 国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部
研究者 林 謙

研究要旨 医薬品の有効性・安全性を正しく判断するために用いる分析法（イムノアッセイ法、クロマトグラフィー、粉末X線回折など）の正確かつ簡便な評価方法（分析法バリデーション）を開発し、その評価方法の実験・解析手順を標準化する。

分担研究者

- (1) 国立医薬品食品衛生研究所食品部 松田りえ子
- (2) 昭和大学薬学部 前田昌子
- (3) 東京薬科大学 楠文代
- (4) 栄研化学 柿島博志
- (5) 日本エンバイロケミカルズ 藤本茂
- (6) ホリバ・バイオテクノロジー 奥村弘一
- (7) 北斗電工 福泉敦尚
- (8) 林純薬工業 植田泰輔
- (9) 明治製菓 北原進一
- (10) 第一ラジオアイソトープ研究所 北島昭人

A. 研究目的

薬局方に記載されている分析法バリデーションは、定量分析法の統計的信頼性を把握するための国際ルールであり、ICH,ISOなどの国際機関の提案に基づいている。分析法の精度または不確かさは、標準偏差（SD）または相対標準偏差（RSD）で表される。少なくとも繰り返し数から求めたSDの信頼性は乏しいが、多くの繰り返し数（最低30くらい）からは、正しい標準偏差（95%信頼区間が真値の±20%）が求められることは統計学で分かっ

ている。しかし、多くの分析方法においては、30回のくり返しは実用的とは到底言えない。そこで、正しくかつ簡便に不確かさを求める方法の開発は、レギュラトリーサイエンスの一環として国際的にも強く要求されているが、多くの分析法に適用できる具体的な方法は未だ確立されていない状況にある。

本研究の目的は、不確かさを定量的に予測する一般的方法論を作り、その有用性を実験から証明することにある。本研究で対象とする分析法は、電気化学分析、ラジオアイソトープHPLC、粉末X線回折と免疫化学測定法である。免疫化学測定法の誤差の主な原因は、ピペット誤差であり、その他の上記の方法では、測定装置の出力のバックグラウンドノイズであることが我々の研究から分かっている。本研究では、実サンプルのくり返し測定は行わない代わりに、分析法の不確かさをその因果関係から求める。具体的には、誤差の原因（ピペットの採取容量のRSD、ノイズのSD）の関数として、測定値のRSDを記述する。

化学の原理も測定手順もまったく異なる分析法を本研究では扱う。一見、研究課題としては発散すると思われるかもしれない。しか

し、不確かさをその因果関係から推定するという概念が多く異なる分析法に適用可能であることを、本研究では強く主張したい。

ここで提案する方法から得られる標準偏差は、30回位のくり返し測定から得られる標準偏差と同じ統計的信頼性を持つ。そのため、日常的なシステム適合性試験や分析法バリデーションなどの負荷を軽減できるので、エネルギー、時間、生産コスト等の低減につながる。分析回数を減らすことにより放射性核種の製造量の削減も可能である。不確かさを求める方法の一般化・標準化をISOなどの国際機関に提案することにより、レギュラトリーサイエンスの分野での日本の国際的貢献が期待できる。

B. 研究方法

本研究課題で扱う分析方法は

- 電気化学分析
- ラジオアイソトープ HPLC
- 粉末 X 線回折
- 免疫化学測定法

である。

電気化学分析、ラジオアイソトープ HPLC、粉末 X 線回折の測定誤差の主要原因はベースラインノイズであり、FUMI 理論に基づいてノイズを解析することにより測定値の SD と RSD を求めた。FUMI は、Function of Mutual Information の略である。免疫化学測定法の誤差の主要原因はピペットの容量誤差 (RSD) であり、誤差の伝播法則により、測定値の精度を求めた。

ベースラインノイズとピペットから生じる誤差では、その数学的記述は異なる。しかし、誤差を定式化する際の手続きはまったく同じである。それを研究方法として以下に記す。

具体的な研究方法は次の順番である：

1. 測定値の誤差の原因を見つける；
 2. 誤差原因から、分析値の SD または RSD を記述する数式（不確かさの式）を誘導する；
 3. 誤差原因の大きさ（ピペットの容量誤差の RSD など）を実験から求める；
 4. 3 で求めた数値を基に、不確かさの式を用いて、測定値の RSD を測定対象物質の濃度に対してプロット（精度プロファイル）する；
 5. 4 で求めた精度プロファイルとくり返し実験から求めた RSD と比較する；
- である。

以上が、実サンプルを用いないで、実サンプルのくり返し測定値の精度を予測できる方法論となる。

（倫理面への配慮）

本研究は、イムノアッセイ法、粉末 X 線回折、ラジオアイソトープ HPLC、電気化学検出 HPLC における分析法の開発・評価であり、化学・物理的側面を対象とする。ヒトを含めた生物個体を扱うことはないため、動物愛護上の配慮などを含めた倫理面の問題はなく、倫理面の配慮は必要ないと判断できる。

C. 研究結果

分析精度を因果関係から求める方法の応用を、分析法ごとに記す。

電気化学分析

電気化学分析法は、キノン、チオール、ベンゾジアゼピン系薬物、フラボノイド類といった酸化還元物質を選択的に検出できる利点があり、多くの分野において有効な分析手法として利用されている。精度および感度に優れた電気化学分析法を開発するためには、バックグラウンドノイズの低減について検討を行う必要がある。従来、このような検討は、

経験に基づき試行錯誤で行われているが、この方法は能率が悪く、経験の少ない分析者にとっては大きな負担である。

本研究では、ノイズの周波数特性に基づく電気化学分析法の評価法を開発し、測定装置と測定環境の選択、定電位電解セルの電極材料の選定などに応用する。ここで開発する評価法には、次の特徴がある：

- (1)バックグラウンドノイズのパワースペクトルを FUMI 理論の理論曲線で表現し、ノイズの周波数依存性から評価を行う；
- (2)バックグラウンドノイズが作る偽りの面積の SD (σ) を FUMI 理論から算出し、 σ から評価を行う。

ここで、 σ は 51 ポイントの幅を持つピーク（シグナル）の SD に相当する。51 ポイントの設定は便宜的なものである。

電位規制ボルタンメトリーの作用電極として、plastic formed carbon (PFC), glassy carbon (GC), boron-doped diamond (BDD) が用いられる。炭素電極のうち、GC は HPLC 用のフローセルの電極に用いられ、最も汎用性が高いが、製造方法によって電極活性が異なるなどの問題点がある。それを克服する新たな炭素電極材料として開発された PFC は、GC に比べ電極活性に優れ、安定した品質が確保されていると報告されている。ホウ素を添加したダイヤモンド電極 (BDD) は広い電位窓を持つ特長があるため、GC や PFC では検出が困難であった酸化還元物質の検出に有用であると期待されているが、PFC のように安定した品質の電極を供給するのは現状では困難である。

通常、電極の比較には、サイクリックボルタモグラムが測定される。図 1 に示したサイクリックボルタモグラムは、作用電極に GC, PFC, BDD を用いて $-0.2 \sim +0.2$ V vs. Ag/AgCl の範囲で測定したものある。図から

BDD の充電電流は GC, PFC に比べて小さいことが分かり、電気二重層が GC や PFC に比べて薄いことが示唆される。しかし、充電電流が小さいからといって、電気二重層が安定で定電位電解における電流-時間曲線のバックグラウンドノイズが小さいとは限らず、この結果からではバックグラウンドノイズに大きな影響を与える電極表面の状態について評価することはできない。

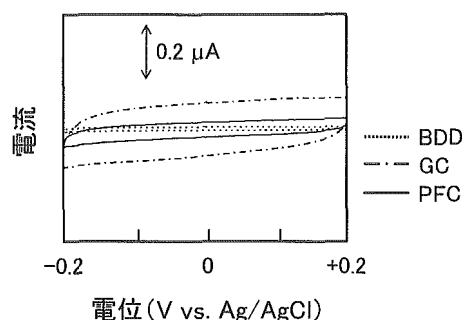


図 1 ボルタンメトリー装置のベースラインのサイクリックボルタモグラム
電位掃引、 $-0.2 \rightarrow +0.2$ V vs. Ag/AgCl；掃引速度、10 mV/s；電解質溶液、0.1 M KCl 水溶液

従って、電極材料の品質管理および選定、電極表面の状態の評価について検討する方法が電気化学分析において要望されている。図 2 に、自然電位 (Rest potential, RP) での電流-時間曲線のパワースペクトルを示す。3つの作用電極 (GC, PFC, BDD) を比較する。BDD の場合、0.1 Hz 付近におけるパワースペクトル密度は約 10^{-10} 程度であった。一方、GC や PFC の場合、約 10^{-11} 程度であり、これらの電極は BDD に比べてノイズが少ないことが分かった。また、 σ を比較したところ、PFC の σ 値が最も小さく、ノイズが測定値のばらつきに与える影響が少ないことが分かる

(表 1). これは, GC や BDD に比べて, PFC の電極表面が均質であり, 安定な電気二重層を形成するためと考えられる. 以上のように, FUMI 理論を用いたノイズの評価は, 電極の選定を容易に行える手法であり, 電極表面の状態を評価する指標として有用であると思われる.

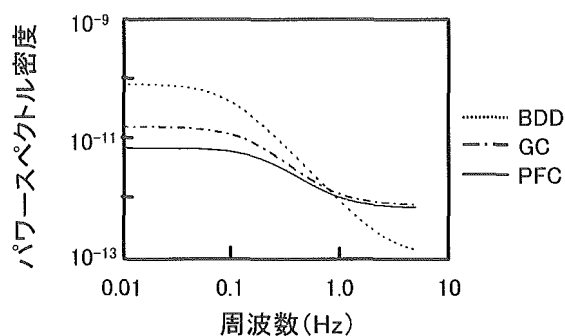


図 2 ボルタンメトリー装置のバックグラウンドノイズのワースペクトル

印加電位: 自然電位. ワースペクトル曲線は, バックグラウンドノイズのワースペクトルに最小 2 乗フィットした FUMI 理論の理論ワースペクトルである. この理論曲線は, ホワイトノイズとマルコフ過程の和のワースペクトルである.

表 1 ボルタンメトリー装置のノイズが作る偽りの面積の SD (σ)

作用電極	σ
BDD	5.98×10^{-5}
GC	4.02×10^{-5}
PFC	3.21×10^{-5}

印加電位: 自然電位.

ラジオアイソトープ HPLC

放射性医薬品は, 臓器や骨, 腫瘍等に集積する性質を持つ化合物を放射性同位元素(RI)により標識した医薬品である. 放射性医薬品

を用いる核医学(RI)検査は, γ 線放出核種を利用する SPECT(Single Photon Emission computed tomography)検査とポジトロン核種を利用する PET(Positron emission tomography)検査がある. これらの検査に用いられる多くの放射性同位元素は, 健康への影響を最小限に押さえるために, 半減期が短い核種が使われている. このため, 測定時間中での減衰の度合いが大きいと, くり返し測定により分析値の精度を求めることが不可能である. そこで, 便宜的な方法として, 測定データに対して減衰補正を行い, 全ての測定値を設定した基準時刻での放射能に変換して精度を計算する. しかし, この減衰補正自体が測定誤差を変化させるために, 分析精度を正しく評価できるとは言い難い. そこで, 減衰補正なしに, 1 回の測定から測定精度を求められる FUMI 理論の適用可能性を検討する.

SPECT 検査で用いられる ^{123}I ($T_{1/2}$:13.27h, 159KeV)の HPLC 測定を研究対象とする. くり返し測定から求める RSD と FUMI 理論の結果を比較するため, 測定時間を短くする必要がある. 本研究では, 逆相の HPLC カラムに保持されない Na^{123}I をモデル化合物とした. 6 回の測定時間 (12 分 = 6×2 分) における放射能の減衰は約 1% であり, くり返し測定中の放射能の減衰は無視できる.

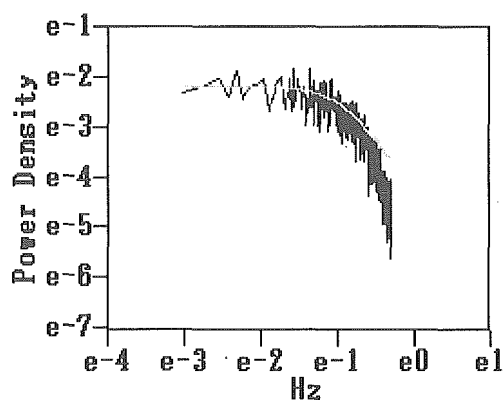


図 3 Power Spectrum(^{123}I 測定)

HPLCのベースラインのパワースペクトルを図3に示す。ギザギザの線が実測であり、滑らかな線が最小2乗フィットしたモデルパワースペクトルである。フィッティングから得られたパラメーターは、ホワイトノイズのSDは0、マルコフ過程のSDは 3.20×10^{-2} 、マルコフ過程の自己相関係数は0.56であった。フィッティングが良好であることから、このラジオアイソトープHPLCの系は、FUMI理論のモデルノイズ（ホワイトノイズ+マルコフ過程）で近似できることが分かる。

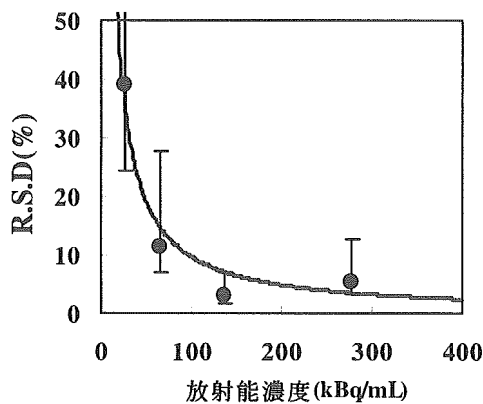


図4 Na^{123}I の HPLC 測定の精度プロファイル
 実線：FUMI 理論；●：くり返し測定 (n=6)；
 バー： χ^2 分布から計算したくり返しによる RSD の 95%信頼区間

図より、FUMI理論から推定した精度と実測から推定した精度はよく一致することが分かる。この結果から、FUMI理論を用いれば、従来の減衰補正を行わないで、ラジオアイソトープHPLCの測定精度を知ることが可能であることが分かる。

粉末 X 線回折

経口用製剤の開発においては、結晶性薬物の溶解性向上を図る手段として、非晶質化が有効であるとされており、噴霧乾燥や凍結乾

燥による非晶質化は、実際に多くの医薬品の製剤開発に利用されている。非晶質の物理化学的性質を調べる方法として粉末 X 線回折測定があり、これは、結晶状態を直接評価が可能なことと、測定操作が簡便なことから、多く用いられている。しかし、非晶質中に微量に含まれる結晶成分については、結晶由来の回折ピークの有無を、目視によって判定するという定性的な評価にとどめる場合もあり、分析法バリデーションとしては不十分である。

そこで、本研究では、粉末 X 線回折測定の精度・検出限界を定量的かつ簡便に求める方法を開発する。そのために、ベースラインノイズから測定精度を推定する FUMI 理論を利用する。

非晶質の粉末 X 線回折の出力は、非晶質に由来するハローパターンと測定装置由来のノイズを同時に含んでいる。そこで、FUMI理論でノイズを解析するためには、ノイズだけを抽出する必要がある。我々の以前の研究では、粉末 X 線回折パターンをハローパターンとノイズの和であると仮定し、同一試料について 2 回測定した回折パターンの差をとり、ノイズだけを抽出した (図5)。抽出されたノイズはホワイトノイズであったので、この強度を $\sqrt{2}$ で割り、元のノイズのSDを求めた。

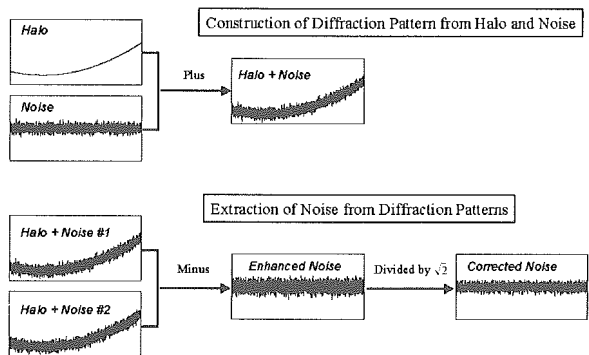


図5 ノイズ抽出プロセス

粉末 X 線回折測定を用いる品質分析では、非晶質試料中の結晶の回折ピークを定量の対象とすることになる。本研究では、非晶質試料のモデルとして、製剤原料（添加物）として多用されている α -ラクトース（以下、ラクトース）及びオリゴ糖である D-(+)-ラフィノース（以下、ラフィノース）を用いた。

非晶質試料（非晶質ラクトース及び非晶質ラフィノース）の粉末 X 線回折測定を行い、図 5 のプロセスでノイズ抽出を行う。もし、抽出されたノイズが FUMI 理論により解析可能であれば、非晶質試料中の結晶薬物の精度・検出限界などの推定が FUMI 理論により可能となる。図 6 に非晶質ラクトースの粉末 X 線回折パターンを示し、図 7 に 2 つのパターンの差を示す。

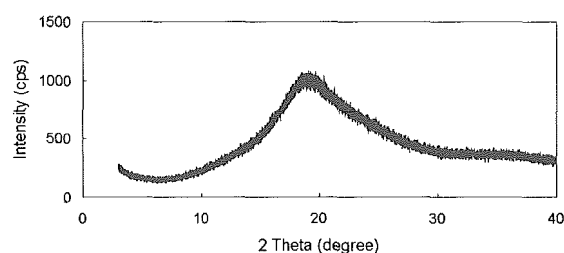


図 6 非晶質ラクトースの粉末 X 線回折パターン

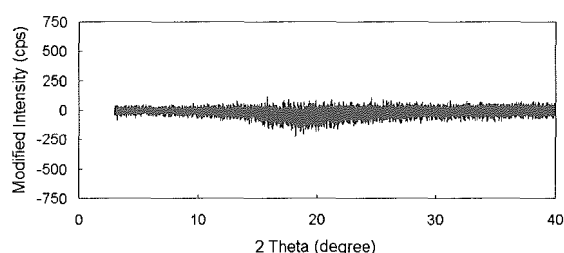


図 7 差し引き処理後のノイズパターン（試料：非晶質ラクトース）

非晶質ラクトースの X 線回折パターンは、比較的強度の大きい範囲 ($2\theta \approx 20^\circ$) 付近のノイズが、他の領域のノイズより大きいことが、パターン差（図 7）からも確認できる。そこで、実測ノイズをホワイトノイズとして扱うためには、ノイズの大きさは一定と近似できるくらいに解析の領域を狭くすることが必要となる。図 7 より、今回の解析領域（2048pts のフーリエ変換領域 $\approx 4^\circ$ ）では、ホワイトノイズ近似が成り立つと考えられる。なお、この領域は、結晶質の回折ピーク（約 1° ）の 4 倍程度あり、ノイズ解析の領域としては、十分な広さがある。

以上の結果により、粉末 X 線回折測定の精度・検出限界は FUMI 理論から推定可能であると考えられる。

免疫化学測定法

ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) 法は酵素反応を検出に用いる酵素免疫測定法であり、広く使われている。通常は、96 穴プレートを用い、プレート毎に検量線を作成し、試料の分析を行なう。そのため、多くのくり返し測定から精度・検出限界などを求めることは現実的にはかなり困難である。そこで、ELISA 法において、なるべく少ない測定または 1 回の測定から、正しい分析精度を推定する方法の開発が必要である。

我々は、これまでに第 2 抗体固相化競合 ELISA 法の精度・検出限界を求める方法を提案した。本研究では、第 1 抗体固相化競合 ELISA 法を扱う。測定モデルとして、Ethinylestradiol (EE2) ELISA キット（日本エンバイロケミカルズ株式会社製）とイプロジオン測定キット（株式会社ホリバ・バイオテクノロジー製）を採用する。標準溶液のくり返し測定により、測定値の RSD を求めたところ、どちらのキットも、RSD は 2-6%

であり、ピペット誤差 (RSD=0.2-2.0%) が誤差の主原因であると推測できる。そこで、上記のモデルの操作手順から、第 1 抗体固相化競合 ELISA 法の測定値の RSD, ρ_T , を次のように提案する：

$$\rho_T^2 = \frac{X^2}{(X+G)^2} [\rho_G^2 + \rho_X^2] + \rho_B^2 + \rho_S^2 + \left(\frac{\sigma_W}{Y}\right)^2 + \left(\frac{\sigma_N(Y)}{Y}\right)^2 \quad (1)$$

記号と実験値について以下に述べる。

X：分析対象物質の濃度である。

ρ_G, ρ_X ：それぞれ、標識抗原、分析対象物質の注入量（体積）の相対標準偏差である。

ρ_B ：固相に吸着している第 1 抗体の量の相対標準偏差である。

ρ_S ：発色試薬の分注量が吸光度測定値のバラツキに与える影響を RSD で表したのもの。

G：標識抗原と分析対象物質が等量あり、第 1 抗体の 50% に標識抗原が結合するときの標識抗原の濃度を G とした。

σ_W ：ウェルの吸光度の SD であり、空または蒸留水を入れたウェルのデータより求める。

σ_N ：検出器のノイズの SD である。

Y：検量線 $f(X)$ である。

式の右辺にある項は、X と検量線 $f(X)$ 以外のパラメータはすべて定数であるから、 ρ_T は濃度 X の関数である。これらのパラメータの値はすべて実験から求められる。式 1 の信頼性は、簡単な実験で確認した。また、この方法論（式 1）は、現在、国際機関である ISO の規格として提案中である。

低分子の生体成分の定量法として広く利用されている Latex 凝集阻止反応について、E3-16G 測定試薬をモデル系に用いて汎用自動分析装置上で精度プロファイルを検討した結果、競合的 ELISA 法と同様に分析値(濃度)

の不確かさから検出限界の推定は可能と考えられた。

D. 考察

電気化学分析

本研究では、電位規制ボルタンメトリーにおける電流-時間曲線のバックグラウンドノイズの新しいノイズの評価法を確立した。この方法は、ノイズの確率論的性質を利用した FUMI 理論に基づくものであり、ノイズの解析には電流-時間曲線が含む 1000 個以上のバックグラウンドノイズのデジタルデータを利用しているので、統計学的な観点からも信頼性に優れていると言える。この手法をノイズの少ない測定環境の設定、電極材料の品質管理および選定、電極表面の状態の評価へ応用し、測定条件の最適化を容易に行うことができた。試行錯誤で行ってきた従来のノイズの評価法に比べて、評価の根拠が明確になり、著しく能率が改善された。

FUMI 理論を利用したノイズの評価法は、測定環境のノイズレベル、電極表面の状態がノイズに与える影響についても評価できるので、測定装置の日常点検にも有用であり、分析法バリデーションを行う手法のひとつとして役立つと思われる。

ラジオアイソトープ HPLC

くり返し測定の結果に減衰補正を行って求めていた測定精度を、FUMI 理論を用いることにより、1 回の測定から求めることが可能となった。これは、分析法バリデーションの観点からは、大きな進歩であると言える。

本研究で用いた試料は、逆相の HPLC カラムに保持されない Na^{123}I とした。実際には、この化合物を放射性医薬品として使用することはないが、測定時間を短くするためのモデル化合物として採用した。カラムに保持され

る化合物に対しても FUMI 理論が適用できることを証明するために、長半減期核種である $^{125}\text{I}(T_{1/2}:60.1\text{d})$ の化合物を用いた。この場合も、くり返し測定と FUMI 理論から求めた精度はよく一致した。

粉末 X 線回折

粉末 X 線回折測定を用いた品質分析においては、非晶質試料中の結晶の回折ピークを定量の対象とすることになる。以前の研究では、ある非晶質薬物とその結晶化薬物の混合物の測定において FUMI 理論を応用した。その結果、くり返し測定なしに、精度・検出限界を知ることが可能となった。本研究では、製剤原料（添加物）中に存在する結晶化薬物の定量精度を調べることを目的とした。添加物として多用されている α -ラクトース及びオリゴ糖である D-(+)-ラフィノースをモデルとして採用した。

今回の検討結果から、粉末 X 線回折測定におけるノイズパターンはホワイトノイズで近似できると考えられた。これにより、粉末 X 線回折の精度推定に、FUMI 理論を適用できると結論する。

免疫化学測定法

以前の研究では、第 2 抗体固相化競合 ELISA 法とサンドイッチ法（非競合 ELISA 法）の精度を扱ったが、本研究では、第 1 抗体固相化競合 ELISA 法を対象にした。予備的な実験から、式 1 の予測 RSD とくり返し測定による RSD を比べたところ、式 1 の精度予測は十分に信頼できることが確認できた。

本研究の成果である「競合 ELISA 法の検出限界の推定法」は、現在、ISO に国際規格として提案中である。

E. 結論

分析法の誤差の因果関係から、分析法の不確かさを（精度）を求める方法論を提案し、異なった分析法に適用した。取り上げた分析法は、電気化学分析、ラジオアイソトープ HPLC、粉末 X 回折、ELISA 法である。実験結果から、これらの分析法の精度・検出限界は、実サンプルのくり返し測定なしに、正確かつ簡便に知ることができると結論できた。さらに多くの異なった分析法に対しても、本研究の方法論を適用し、分析・解析技術の評価を統一的に実践できる体系を築き上げたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Y. Hayashi, R. Matsuda, K. Imai, W. Nishimura, K. Ito and M. Maeda: Precision, limit of detection and range of quantitation in competitive ELISA, *Anal. Chem.*, **76** (2004) 1295-1301.
- 2) Y. Hayashi, R. Matsuda, T. Maitani, K. Ito, W. Nishimura, K. Imai and M. Maeda: An expression of within-plate uncertainty in sandwich ELISA, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **36** (2004) 225-229.
- 3) Y. Hayashi, R. Matsuda, K. Ito, W. Nishimura, K. Imai and M. Maeda: Detection limit estimated from slope of calibration curve: An application to competitive ELISA, *Anal. Sci.*, **21** (2005) 167-169.
- 4) 林 譲, 松田りえ子, 伊藤克敏, 今井一洋, 前田昌子: 競合 ELISA 法の検出限界を B/B_0 曲線から求める方法, *YAKUGAKU ZASSHI*, **125** (2005) 323-325.
- 5) S. Kitahara, T. Ishizuka, T. Kikkoji, R.

Matsuda and Y. Hayashi, Precision and detection limit of quality test for amorphous drug in powder X-ray diffractometry, *Int. J. Pharm.* (2004) 283, 63-69.

- 6) 小谷 明, 福泉敦尚, 林 讓, 松田りえ子, 植田泰輔, 木村良夫, 楠 文代: FUMI 理論を活用した電気化学検出 HPLC システムの最適化, *Rev. Polarogr.*, **50**, (2004) 109-123.

2. 学会発表

- 1) 小谷 明, 林 讓, 松田りえ子, 楠 文代: FUMI 理論を利用したセミミクロ HPLC 用のアンペロメトリック型フローセルの最適化, 第 9 回 LC テクノプラザ, 2004 年 2 月 2~3 日, 千葉.
- 2) 小谷 明, 林 讓, 松田りえ子, 楠 文代: 電気化学検出 HPLC システムの FUMI 理論を用いた最適化, フィジカルファーマフォーラム 2004, 2004 年 3 月 27~28 日, 大阪.
- 3) 松田りえ子, 林 讓, 米谷民雄: HPLC 分析における調製, 測定, 検量の不確かさ, 日本薬学会第 124 年会, 2004 年 3 月 29~31 日, 大阪.
- 4) 小谷 明, 林 讓, 松田りえ子, 楠 文代: 電気化学 HPLC 分析によるカテキン類の高感度定量のための電解セル, 日本薬学会第 124 年会, 2004 年 3 月 29~31 日, 大阪.
- 5) 林 讓: ELISA 法の検出限界と定量範囲, 免疫化学測定法研究会・第 9 回学術集会, 2004 年 6 月 25 日, 東京.
- 6) A. Kotani, T. Ueda, Y. Kimura, T. Fujii,

A. Fukuizumi, Y. Hayashi, R. Matuda, F. Kusu. : Optimization of HPLC with Electrochemical Detection for Determining Catechins Using FUMI Theory, The 7th Asian Conference on Analytical Science, 2004 年 7 月 27~31 日, 香港 (中国).

- 7) 林 讓: 食品分析における情報理論に基づいた分析値の信頼性確保, 東京コンファレンス 2004, 2004 年 9 月 3 日.
- 8) 北島昭人, 田沢周作, 初芝清徳, 南沢孝夫, 松田りえ子, 林 讓: 放射性医薬品分析における FUMI 理論に基づいた分析値の信頼性評価, 2004 日本放射化学会年会・第 48 回放射化学討論会, 2004 年 10 月 27 日~29 日, 東京.
- 9) 小谷 明, 林 讓, 松田りえ子, 植田泰輔, 木村良夫, 福泉敦尚, 楠 文代: FUMI 理論に基づく電位規制ボルタンメトリー測定装置のノイズ評価, 第 50 回ポーラログラフィー及び電気分析化学討論会, 2004 年 11 月 25~26 日, 京都.
- 10) 林 讓, 松田りえ子: 誤差が独立でない場合の検量線の信頼区間の求め方, 日本薬学会第 125 年会, 2005 年 3 月 29~31 日, 千葉.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし.
2. 実用新案登録
なし.
3. その他
なし.