

平成18年度

政策創薬総合研究
重点研究報告書（I）

目 次

課題番号		
KH11001	バイオフィotonicsを利用した細胞組織障害を視る、測る、解析する技術の開発	川西 徹 …… 1
KH11002	成長制御機構の解明と成長障害治療法の開発	緒方 勤 …… 16
KH12072	変異を克服した画期的抗ウイルス薬の開発	野口博司 …… 21
KH21004	動脈硬化症と血栓症にかかわるスフィンゴシン1-リン酸 (S1P) 受容体 (S1P3) の拮抗薬の開発	望月直樹 …… 30
KH21005	遺伝子改変動物を用いた病態関連因子の解明と創薬への応用に関する研究	田上昭人 …… 40
KH21006	病態時の侵害情報伝達に関与するプリン受容体の機能解明	井上和秀 …… 100
KH21007	蛋白立体構造異常を原因とするコンフォメーション病に対する病態解明と創薬探索システムの確立	桃井 隆 …… 126
KH21008	高密度CGHアレイを用いた新規白血病・リンパ腫治療薬の標的分子の探索	小川誠司 …… 144
KH21009	脂質代謝・機能の解明とその抗微生物薬開発への応用	花田賢太郎 …… 154
KH21010	繊維芽細胞の放出するmacrophage活性化因子とJAG1蛋白の関連と臓器繊維化の機序解明	香坂隆夫 …… 168
KH21011	血管におけるレクチンを介する生体防御システムの解明と創薬への応用	若宮伸隆 …… 181
KH21012	コネキシン遺伝子の癌抑制機能の網羅的解析；癌予防および治療への応用	矢野友啓 …… 196
KH21013	免疫グロブリン大量静注療法的作用機序解明と新しい治療標的分子の探索	阿部 淳 …… 208
KH21014	受精および初期胚発生における糖鎖の役割解析とその応用に関する研究	藤本純一郎 …… 221
KH21015	細胞内エネルギー代謝制御分子の機能発現機構の解明と新規治療薬への応用	江崎 治 …… 235
KH21018	アルツハイマー病における新規創薬ターゲット検索のための、APP細胞内ドメインの機能解析	中山耕造 …… 247
KH21019	創薬への応用を目標としたB細胞の分化・増殖・細胞死の制御機構解明に関する研究	上出利光 …… 262
KH21021	エンドトキシン認識・刺激伝達機構の解明と医療への応用に関する研究	西島正弘 …… 286
KH21022	ウイルスRNA結合ペプチドを用いたC型肝炎治療薬の開発	鈴木哲朗 …… 300
KH21023	末梢血幹細胞の分化増殖機構の解明と創薬への応用に関する研究	葛西正孝 …… 310
KH21101	DNAマイクロアレイによる多発性硬化症の迅速診断法の樹立に関する研究	佐藤準一 …… 318

KH22073	機能性精神疾患のハイスループットSNPs解析と機能解析による創薬標的分子の解明	功刀 浩 …… 344
KH31024	超難溶性薬物の効率的製剤化に非晶質の特異性を活用する技術とその評価法の確立	吉岡澄江 …… 358
KH31025	生薬及び漢方処方of科学的品質保証に関する研究	合田幸広 …… 373
KH31026	食中毒細菌の新規迅速検査法の開発とその評価法に関する研究	工藤由起子 …… 390
KH31027	ハイスループット・ヒト型遺伝毒性試験系の構築	能美健彦 …… 402
KH31028	ヒト肝細胞で置換された肝臓を持つマウスの医薬品開発への利用ー非拘束マウスの胆汁採取分析技術の確立ー	吉里勝利 …… 417
KH31029	高度分析評価技術を応用した医薬品製剤開発および製造工程管理手法の研究	檜山行雄 …… 435
KH31030	患者個別化薬物治療のための遺伝子タイピング法及びメタボロミクス的手法の開発に関する研究	斎藤嘉朗 …… 449
KH31031	細胞医療に用いられる細胞組織利用医薬品の品質・安全性評価技術の開発	山口照英 …… 466
KH31032	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	林 護 …… 481
KH31034	プロテオミクス及び構造生物学的アプローチ等を用いたバイオ医薬品の特性解析・品質評価技術の開発	川崎ナナ …… 494
KH31035	生物由来製品のウイルス安全性に関する基盤研究	内田恵理子 …… 509
KH31036	臨床薬理学的視点による薬効ゲノム情報活用のための基盤研究	東 純一 …… 525
KH32074	IT技術を用いた低コストかつ高品質な大規模臨床試験実施基盤の構築	永井洋士 …… 537
KH41037	抗フリーラジカル療法を目指した基盤研究と創薬への応用	綱脇祥子 …… 551
KH41038	ボツリヌス神経毒素有効成分を利用したジストニア・痙縮等の治療法の確立と筋萎縮性側索硬化症に対するdrug delivery systemの開発	梶 龍兒 …… 566
KH42075	熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬の輸入・保管・治療体制の開発研究	名和行文 …… 576

高度分析評価技術を応用した医薬品製剤開発および製造工程管理手法の研究

所属 国立医薬品食品衛生研究所

研究者 檜山 行雄

研究期間 平成16年4月～平成19年3月

研究要旨：医薬品製造における科学的品質保証を目的として、製品設計段階及び実製造プロセスにおける評価に関する課題のスクリーニングを行った。その結果に基づき有用性が高い医薬品設計・製造管理評価手法を選び、検討を行った。

分担研究者

- (1) 東邦大学 薬学部 寺田勝英
- (2) 国立医薬品食品衛生研究所 伊豆津健一、小出達夫
- (3) アステラス製薬(株) 製剤研究所 伊吹リン太、技術研究所 上田聡
- (4) 藤沢薬品工業(株) 技術研究所 大池敦夫
- (5) エーザイ(株) 製剤研究所 岩本清
- (6) 参天製薬(株) 生産物流本部 森島健司
- (7) 塩野義製薬(株) 生産技術研究所 中西敏和、CMC 開発研究所 片岡隆博
- (8) 田辺製薬(株) 製薬研究所 浮田辰三
- (9) (株) パウレック 高嶋武志
- (10) ファイザー(株) 名古屋工場 播磨武

A. 研究目的

科学的な検証・管理をもとに優れた品質の医薬品を恒常的に生産出来る製造プロセスを構築し、医薬品の有効性、安全性を確保することを目的として、医薬品原薬、固形製剤、半固形製剤、注射剤の製品設計段階及び実製造プロセスにおける評価に関する課題を現在の科学技術レベルを基準にスクリーニングを行ない、その結果に基づき現時点で最も有用性が高いと思われる手法を選び、評価を行った。

B. 研究方法

スクリーニング結果に基づき以下の3部12項目について検討を行った。

- 1) 製造工程内での in-line 制御及び迅速試験法
 1. 原薬プロセス研究への *in situ* Raman の適用
 2. 打錠工程における含量迅速測定法の開発
 3. 近赤外分光法を用いた製剤および包装品の識別性に関する研究

4. 流動層粒子コーティング操作におけるリアルタイムでの皮膜含量の測定及び医薬品製造への適用可能性の検討

5. 迅速微生物試験法の検討

2) 製剤設計開発

1. 各種分析法を用いた眼軟膏中の含有水分の解明と保存効力との関係について
2. 近赤外分光法を用いた凍結乾燥製剤の評価
3. 原薬の結晶形態(晶癖)と溶出特性に関する研究
4. 近赤外分光法による顆粒製剤の物性評価

3) 顕微技術等を用いた品質管理

1. 固形製剤製造における障害要因分析への新アプローチ
2. 固形製剤の分析技術評価
3. 近赤外イメージングシステムを用いた医薬品品質管理

C. 研究結果

- 1) 製造工程内での in-line 制御及び迅速試験法
 1. 原薬プロセス研究への *in situ* Raman の適用

Raman プロブを利用した *in-situ* 測定によって、原薬の晶析中の結晶転移現象、乾燥の進行や1水和物から無水物への固相転移をモニタリングすることが可能であった。

2. 打錠工程における含量迅速測定法の開発

近赤外分光法を用いてホッパー出口付近での打錠用顆粒及び錠剤の含量モニタリングが可能であることが示され、プロセス全体をより高い品質レベルで管理・保証することが可能であることが示唆された。

3. 近赤外分光法を用いた製剤および包装品の識別性に関する研究

近赤外スペクトルへの影響が大きい環境、操作条件等、測定要因を考慮することで、含量予測値の精度向上が可能であった。近赤外スペクトルを用いて実薬錠とプラセボ錠の識別について検討したところ判別モデルの構築においてSIMCA法が有用であることが確認され、包装現場において利用できる簡便且つ迅速な分析法の構築が可能であることが示唆された。

4. 流動層粒子コーティング操作におけるリアルタイムでの皮膜含量の測定及び医薬品製造への適用可能性の検討

近赤外分光法を用いたサンプリング測定機構を試作して測定に用いることで、薬物及び徐放性被膜の増加の追跡を行うことができ、リアルタイム測定が可能になった。

5. 迅速微生物試験法の検討

Foss社製のBioSys/MicroFossシステムを使用し、微生物試験を実施したところ、従来法に比べて同等以上の検出感度、精度、迅速性を有するが、増殖が遅い微生物や増殖しない微生物に対しては従来法に比べて同等以上の結果は得られなかったため更に検討が必要と考えられた。

2) 製剤設計開発

1. 各種分析法を用いた眼軟膏中の含有水分の解明と保存効力との関係について

保存効力に関しては、流動性の低い眼軟膏基剤では、1%程度の水分量を管理できれば日本薬局方の判定基準に不適合がない品質確保が可能であることが推測された。近赤外分光法による動的測定系で流動性や抱水能の異なる眼軟膏基剤や油性基剤など非水性眼科用基剤の水分定量性を検討したところ、いずれも良好に定量可能であることが分かった。以上のことより、眼軟膏などの非水性眼科用製剤中の保存効力に影響する含有水分を、製造工程で非破壊かつリアルタイムに定量あるいは検出する管理手法としての近赤外分光法の有用性が推測された。

2. 近赤外分光法を用いた凍結乾燥製剤の評価

凍結乾燥医薬品の製剤設計と工程管理への近赤外分光法の活用を検討したところ、糖アルコール類の物性評価、凍結乾燥固体の成分結晶性や結晶多形評価、およびコラプスの判別に有効なことを明らかにした。

3. 原薬の結晶形態（晶癖）と溶出特性に関する研究

フェニトインについて、異なる再結晶条件によって溶出の異なる結晶が得られ、溶出には(002)面の現れ方が大きく関わっていることが

推察された。平行ビーム法により測定を行うことでX線回折ピークの変動係数は下がり、正確に粉末試料のX線回折挙動を把握することで溶出速度の変動を検出できる可能性が見出された。

4. 近赤外分光法による顆粒製剤の物性評価

モデル顆粒の代表的な各種物性値の測定結果から、造粒の進行に伴う顆粒の物理的特性の経時的な変化を考察することができた。その結果を踏まえて、近赤外スペクトルとの相関性を調べたところ、顆粒の物性値の変化を近赤外スペクトルで観測できることがわかった。

3) 顕微技術等を用いた品質管理

1. 固形製剤製造における障害要因分析への新アプローチ

赤外、近赤外イメージング、特性X線、LIBSなどの手法を用いることにより、スティッキングやマイグレーションの評価が可能であることを明らかとした。

2. 固形製剤の分析手法評価

近赤外ケミカルイメージング、近赤外スペクトル、乾式の粒度測定を用い、溶出遅延が発生したカプセルブレンド品やチップングが発生した錠剤などの原因解明を行うことにより、これらが障害発生の原因解明のツールとなることを示した。

3. 近赤外イメージングシステムを用いた医薬品品質管理

近赤外イメージングシステムを用いることにより固形製剤中の分布、粒子評価、局所的な定量も可能であり、今までの技術とは異なった評価が可能であった。これらの基礎評価を基に造粒工程の分析を行ったところ、各成分の動向が実際に確認でき、近赤外イメージングシステムが優れたツールであることが明らかとなった。

D. 考察

本研究は、製剤設計開発、製造工程内 in line 制御、迅速試験法、顕微技術を用いた品質（逸脱）管理などに分類され、研究範囲は多岐にわたってはいるが、設計、開発、製造、そして製品品質管理は基本的には一連の流れであり、ICH Q8 で提唱された“Quality by design”の概念である、製造プロセスを目的の品質の製品が製造されるように設計・コントロールし、「品質を製品中に造り込む」という考え方に基づいて行われた。本研究で取り上げた手法はICH Q8の目指す高度な品質管理を可能にする分析技術として考えられ、中でも迅速で非破壊測定が可能な近

赤外やラマン分光技術は、リアルタイム測定が可能で製造を適切にコントロールできる技術として有望であり、本研究中においても原薬製造やコーティング、打錠工程などへの実用化への目処がついてきたと考えられる。また分光法等を応用した顕微技術は、不均一固体である固形製剤の状態を分子レベルで解析・視覚化するため、これまで原因不明であった設計や工程の不具合など従来の分析技術では解析困難であった事例が解明できる新しい技術として有効性が証明された。原薬の結晶形態や製剤中の含有水分の検討等の研究は、現在の品質管理に関わる課題であり有用な基礎データが提供されている。

本研究については成果を挙げるだけでなく、さらに成果を一般化し普及させることも目標であるため、研究成果等普及啓発事業として一般への成果発表会を毎年行ってきた。本研究の成果が普及することにより、より信頼度の高い医薬品製剤設計、製造工程管理が可能となり、製薬企業の開発過程に、より科学的なアプローチを行う文化が根づくことが期待できる。またICHで採択された製剤開発ガイドラインへのアプローチにも役立ち、コモンテクニカルドキュメントに基づく新薬申請への貢献としては、化学・製造・品質管理の提出資料が、より品質、機能へ直接関連したデータとなり、審査の効率化が図れるものと考えられる。

E. 結論

1) 製造工程内での in-line 制御および迅速試験法

原薬製造工程においてラマン分析技術を利用して製造工程管理できることが示唆された。また、近赤外分光法を用いて打錠工程における含量迅速測定、コーティングのリアルタイム測定、試験時の迅速判別などの可能性も示唆された。迅速微生物試験法については新しい手法が考案されているが更なる検討が必要と考えられた。

2) 製剤設計開発

近赤外分光法を用いることにより、眼軟膏、非晶質医薬品や固形製剤の設計開発及び工程管理に応用できる可能性が示唆された。また、フェニトインの結晶形態と溶出性について明らかとした。

3) 顕微技術等を用いた品質管理

近赤外イメージングシステムやその他の顕微技術を用いることにより、固形製剤に関する種々の化学的情報を得られ、重要工程の理解や

不具合の原因調査等に有用なことが明らかとなった。

F. 研究発表

論文発表

1) Ken-ichi Izutsu, Yasuto Fujimaki, Akiko Kuwabara, Yukio Hiyama, Chikako Yomota, Nobuo Aoyagi : Near-infrared analysis of protein secondary structure in aqueous solutions and freeze-dried solids: *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 95: 781-789 (2006)

2) 伊豆津健一: アモルファス固体の特性を活用した医薬品とその評価: *冷凍* 81, 36-39 (2006)

3) Kobayashi, R., Fujimaki, Y., Ukita, T., Hiyama, Y. : Monitoring of Solvent-Mediated Polymorphic Transitions Using in Situ Analysis Tools : *Y. Org. Process Res. Dev. (Technical Note)*; 2006; 10(6); 1219-1226

4) 近赤外イメージングシステムを用いた医薬品評価技術に関する基礎的検討: 小出達夫、檜山行雄: *Pharm Tech Japan Vol. 22(11)* (2006) 2043-2049

学会発表

1) 檜山行雄: 固形製剤製造におけるプロセスバリデーションと高度分析評価技術の応用: 平成16年度創薬等HS総合研究推進事業 2005年2月 東京

2) 近赤外イメージングシステムを用いた製剤評価に関する研究: 小出達夫、藤巻康人、坂本知昭、Fiona Clarke、檜山行雄: 日本薬学会第125年会 2005年3月(東京)

3) 藤巻康人、小出達夫、加納良幸、長門琢也、夏山晋、坂本知昭、檜山行雄: 医薬品の溶出特性と近赤外スペクトルとの相関: 日本薬学会第126年会 2006年3月(仙台)

4) 正木佑一、吉橋泰生、米持悦生、寺田勝英: 晶癖の異なるフェニトインの結晶表面のぬれ性評価: 第22回製剤と粒子設計シンポジウム 2005年10月(浜松)

5) 米持悦生、寺田勝英

原薬の結晶形態(晶癖)と表面物性に関する研究: 平成17年度創薬等HS総合研究事業 研究成果等普及啓発事業 2005年12月(東京)

6) K. Izutsu, Y. Fujimaki, C. Yomota, N. Aoyagi : Near-infrared spectroscopy of proteins in aqueous solutions and freeze-dried solids: A preliminary study. :

Colorado Protein Stability Conference (2005.7)

7) 伊豆津健一、藤巻康人、四方田千佳子、青柳伸男：タンパク質医薬品の非破壊評価に向けた水溶液と凍結乾燥固体中の二次構造検討：近赤外研究会 第21回近赤外フォーラム 2005年11月(筑波)

8) 伊豆津健一、四方田千佳子、小出達夫、藤巻康人、坂本知昭、檜山行雄：多成分系非晶質医薬品製剤の開発へのNIRの活用：平成17年度創薬等HS総合研究事業 研究成果等普及啓発事業 2005年12月(東京)

9) 伊豆津健一、四方田千佳子、檜山行雄、青柳伸男：凍結乾燥製剤の非破壊評価に向けたアモルファス固体内水素結合の近赤外(NIR)測定：日本薬剤学会 2006年3月(金沢)

10) K. Izutsu, Y. Fujimaki, A. Kuwabara, Y. Hiyama, C. Yomota, N. Aoyagi : Effect of freeze-drying on secondary structure of proteins studied by near-infrared spectroscopy (NIR) : World Meeting of Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology (2006.3)

11) 小出達夫、藤巻康人、坂本知昭、伊豆津健一、檜山行雄：近赤外イメージングシステムを用いた医薬品評価に関する基礎的検討：平成17年度創薬等HS総合研究事業研究成果等普及啓発事業 2005年12月(東京)

12) 小出達夫、藤巻康人、夏山晋、長門琢也、加納良幸、坂本知昭、檜山行雄：近赤外イメージングシステムを用いた医薬品品質評価についての検討：日本薬学会第126年会 2006年3月(仙台)

13) 上田聰、今井啓二、米奥美由紀、古川猛、沼田和弘、直原高広、那須裕士：打錠・カプセル重点の終点確認法の開発に向けて：平成17年度創薬等HS総合研究事業研究成果等普及啓発事業 2005年12月(東京)

14) 諸島健二、横山誠、鈴木淳介、岩本清、金子彰治：打錠障害の光学分析機器を用いたミクロ評価：平成17年度創薬等HS総合研究事業研究成果等普及啓発事業 2005年12月(東京)

15) 塩谷和史、森島健司：各種分析法を用いた眼軟膏中の含有水分の解明と保存効力との関係について：平成17年度創薬等HS総合研究事業研究成果等普及啓発事業 2005年12月(東京)

16) 中村晃敏、山口理加、大槻かおり、相田洋平、中西敏和、戸谷貴行：近赤外(NIR)分光

法における測定要因の評価とインラインモニタリングに向けた研究：平成17年度創薬等HS総合研究事業研究成果等普及啓発事業 2005年12月(東京)

17) 中村晃敏、相田洋平、大槻かおり、山口理加、中西敏和、戸谷貴行：近赤外分光法における測定要因の評価とインラインモニタリングに向けた研究：日本薬学会第126年会 2006年3月(仙台)

18) 小林亮、浮田辰三：晶析における結晶転移現象のモニタリング手法に関する研究：平成17年度創薬等HS総合研究事業研究成果等普及啓発事業 2005年12月(東京)

19) 長門琢也、加納良幸、徳山大地、夏山晋、高嶋武志、藤巻康人：流動層粒子コーティング操作におけるリアルタイム粒子表面分析による溶出制御性能及び薬物含量の予測可能性の検討：平成17年度創薬等HS総合研究事業研究成果等普及啓発事業 2005年12月(東京)

20) 長門琢也、加納良幸、徳山大地、夏山晋、小出達夫、藤巻康人：近赤外分析装置によるコーティング粒子のリアルタイム物性評価：日本薬学会第126年会 2006年3月(仙台)

21) Y. Fujimaki, T. Koide, T. Sakamoto, Y. Hiyama : Correlation between dissolution characteristics and near infrared spectra in granulated powder. : Sep 29-Nov 2, San Antonio, TX, USA

22) 藤巻康人、檜山行雄：近赤外分光法による顆粒製剤の物性評価：平成18年度HS政策創薬総合研究事業 研究成果等普及啓発事業 2007年1月(東京)

23) 酒巻晃夫、吉橋泰生、米持悦生、寺田勝英：晶癖の異なるフェニトインの粉末X線回折測定による溶出速度の予測：第23回製剤と粒子設計シンポジウム 2006年10月(広島)

24) 米持悦生、寺田勝英：原薬の結晶形態(晶癖)と溶出特性に関する研究：平成18年度HS政策創薬総合研究事業 研究成果等普及啓発事業 2007年1月(東京)

25) 伊豆津健一、四方田千佳子、檜山行雄、青柳伸男、：第52回低温生物工学会大会 (2006.5)

26) K. Izutsu, C. Yomota, Y. Hiyama, N. Aoyagi, : Japan-Korea Joint Symposium on Near Infrared Spectroscopy (2006.6)

27) K. Izutsu, C. Yomota, Y. Hiyama, N. Aoyagi, : Amorph 2006: Molecular Basis

Stability in Pharmaceutical and Food Glasses (2006.7)

28) S. Kadoya, K. Izutsu, C. Yomota, T. Kawanishi, Y. Yoshihashi, E. Yonemochi, K. Terada, : Freeze-drying of Pharmaceuticals and Biologicals (2006.10)

29) K. Izutsu, : Freeze-drying of Pharmaceuticals and Biologicals (2006.10)

30) 角谷沙織、伊豆津健一、四方田千佳子、川西徹、吉橋泰生、米持悦生、寺田勝英：粉体工学会第 23 回製剤と粒子設計シンポジウム (2006.10)

31) 伊豆津健一、藤巻康人、檜山行雄：近赤外分光法を用いた凍結乾燥製剤の評価：平成 18 年度 H S 政策創薬総合研究事業 研究成果等普及啓発事業 2007 年 1 月 (東京)

32) K. Izutsu, C. Yomota, Y. Hiyama, T. Kawanishi, : WCBP 2007: 11th Symposium on the Interface of Regulatory and Analytical Sciences for Biotechnology Health Products (2007.01)

33) 小出 達夫、藤巻康人、長門琢也、加納良幸、夏山晋、檜山行雄：近赤外イメージングシステムを用いた医薬品設計及び品質評価に関する基礎的検討：第 4 回 新製剤技術とエンジニアリングを考える会 2006 年 7 月 (東京)

34) T. Koide, Y. Fujimaki, T. Nagato, Y. Kanou, S. Natsuyama, Y. Hiyama : Analysis of granulation mechanisms using NIR (Near Infrared Rays) imaging system : 2006 AAPS Annual meeting and Exposition 2006.10-11 San Antonio (TX USA)

35) 小出達夫、藤巻康人、檜山行雄：近赤外イメージングシステムを用いた造粒メカニズムの解析：平成 18 年度 H S 政策創薬総合研究事業 研究成果等普及啓発事業 2007 年 1 月 (東京)

36) 小出達夫、藤巻康人、長門琢也、加納良幸、夏山晋、檜山行雄：近赤外イメージングシステムを用いた造粒工程の分析：日本薬学会第 127 年会 2007 年 3 月 (富山)

37) 百瀬亘、田尻智計、山根育郎、谷正樹、近藤仙巳、上田聡、梶山篤司、伊吹リン太、服部宗孝：打錠工程における含量迅速測定法の開発：平成 18 年度 H S 政策創薬総合研究事業 研究成果等普及啓発事業 2007 年 1 月 (東京)

38) 横山誠、諸島健二、鈴木淳介、酒井未弥子、岩本清、金子彰治：固形製剤製造における障害要因分析への新アプローチ：平成 18 年度 H

S 政策創薬総合研究事業 研究成果等普及啓発事業 2007 年 1 月 (東京)

39) M. Yokoyama, : Evaluation of Laser-Induced Breakdown Spectroscopy for the monitoring of solid oral dosage forms in Manufacturing : IFPAC2007, January 28-31, 2007, Baltimore, MD, U.S.A

40) 塩谷和史、田坂文孝、森島健司：近赤外分光法を用いた非水性眼科用製剤中の含有水分の解明と保存効力との関係について：平成 18 年度 H S 政策創薬総合研究事業 研究成果等普及啓発事業 2007 年 1 月 (東京)

41) 中村晃敏、大槻かおり、河村真理、片岡隆博：近赤外分光法を用いた製剤および包装品の識別性に関する研究：平成 18 年度 H S 政策創薬総合研究事業 研究成果等普及啓発事業 2007 年 1 月 (東京)

42) 小林亮：プロセス化学への PAT の適用：プロセス化学会 2006 年サマーシンポジウム (平成 18 年 7 月)

43) 小林亮：晶析検討への In-situ 分析技術の適用 : 化学工学会徳島大会 (平成 18 年 10 月)

44) 小林亮：原薬プロセスへの PAT の応用：化学工学会 GMP・バリデーション関連の見学講演会-PAT と GMP-(平成 19 年 1 月)

45) 小林亮、浮田辰三：原薬プロセス研究への *in situ* Raman の適用：平成 18 年度ヒューマンサイエンス政策創薬総合研究事業 研究成果等普及啓発事業 2007 年 1 月 (東京)

46) 長門琢也、松井航、徳山大地、夏山晋、藤巻康人：流動層粒子コーティング操作におけるリアルタイムでの皮膜含量の測定及び医薬品製造への適用可能性の検討：平成 18 年度 H S 政策創薬総合研究事業 研究成果等普及啓発事業 2007 年 1 月 (東京)

47) 本田昌徳、播磨武、Melissa baker、Martin Warman、Linsey Stewart、Fiona Clarke、Steve Hammond : 微生物と固形製剤の分析技術評価：平成 18 年度 H S 政策創薬総合研究事業 研究成果等普及啓発事業 2007 年 1 月 (東京)

G. 知的財産権の出願・登録状況

特許申請
 実用新案登録
 その他
 なし

平成18年度
政策創薬総合研究
重点研究報告書(Ⅰ)

平成19年7月31日発行

発行 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団
〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町13番4号
共同ビル(小伝馬町駅前)4F
電話 03(3663)8641 FAX 03(3663)0448

印刷 株式会社 ソーラン社