

解説

等温カロリメータによる非晶質製剤の構造緩和の評価

川上巨作

(受取日：2003年10月9日，受理日：2003年12月4日)

Investigation of the structural Relaxation Process of Amorphous Formulation by Isothermal Microcalorimetry

Kohsaku Kawakami

(Received October 9, 2003; Accepted December 4, 2003)

The use of isothermal microcalorimetry for analyzing structural relaxation and recovery processes of amorphous materials is discussed. Unlike the conventional DSC method, this new method enables to directly monitor the relaxation process. Also featured in this article is its application for investigating the recovery process, which has hardly been reported in literature. The both processes were elucidated using Kohlrausch-Williams-Watts derivative, although its application for the recovery process needs discussion. The relaxation parameters obtained by this procedure agreed very well with those from the DSC method. The advantages and disadvantages of this method are summarized.

1. はじめに

製剤設計において非晶質の利用が非常に有用であることは、古くから広く認識されている。¹⁻³⁾ 非晶質は熱力学的には液体と解釈できるため、その構造は融点以下において極めて高いエネルギー状態にあり、平衡状態である結晶固体よりも高い溶解性を示す。^{4,5)} しかしその一方で、非晶質製剤には物理的・化学的安定性や調製再現性などの問題が生じることが多いため⁶⁻⁸⁾ 注射剤以外には、あまり積極的に利用されないのが現状である。非晶質の性状制御の困難さは、その理解不足によることも大きく、非晶質を製剤手段として有効利用するためには、さらなる知見の蓄積が必要である。

非晶質は非平衡状態にあるため、少なくとも準安定状態に到達するまでは、その構造は自由エネルギーが下がる方向に変化し続ける。この過程が構造緩和と呼ばれる。⁹⁻¹²⁾ 非晶質製剤に構造緩和が進行すること自体は、その性状に大

した影響こそ与えないものの、構造緩和が他の様々な現象と密接に関係している点が重要である。例えば、非晶質製剤の化学的安定性は分子運動性によって理解できることが指摘されているが^{7,8,13)} 分子運動性は緩和速度を決定する大きな要因のひとつである。また物理的安定性、すなわち結晶化の進行についても、分子運動性との相関が指摘されている。¹³⁻¹⁷⁾ 従って非晶質における構造緩和現象は、あらゆる性状の理解の基礎であると言っても過言ではない。

医薬品は通常低分子有機化合物であり、また非晶質が繁用される注射剤の担体には糖類が用いられることが多い。このような化合物の緩和評価には熱的手段が最も有効であり、DSCが一般的に用いられる。^{3,14,18,19)} しかしDSC法は緩和過程を直接観察するわけではなく、ガラス転移温度付近での回復挙動(後述)を観察する手段であり、そこから緩和過程を推測するには限界がある。その点、等温カロリメータは緩和過程をリアルタイムで観察できる手段であるため²⁰⁻²²⁾ DSC法の持つ弱点を補うことができる。以下、等

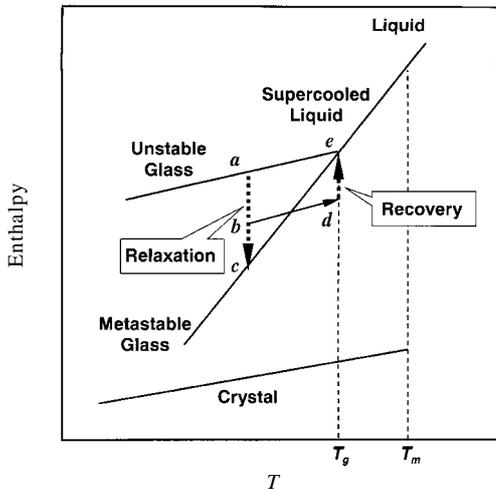


Fig.1 An enthalpy-temperature diagram of amorphous materials.

温カロリメータを用いた構造緩和の評価について紹介する。

2. 構造緩和理論の基礎

構造緩和とは、非晶質材料がエネルギー的に有利な構造を自発的に獲得する現象である。構造緩和はさらに、主に分子拡散によって理解される α 緩和と、一般的に分子内での緩和と解釈される β 緩和と大別される。^{9,12,23} なおDSCなどの熱的手段で緩和過程を追いかける場合には、エンタルピー変化を観察することになるため、エンタルピー緩和と表現されることも多い。 β 緩和はエンタルピーに対する寄与が小さく、また極めて速い過程であるので、DSCによる評価は困難である。本解説においても、以下 α 緩和のみについて議論を行う。

Fig.1に非晶質と結晶の、温度とエンタルピーの関係を示す。ある化合物を液体状態から冷却すると、通常は融点以下で結晶化が起こる。しかし冷却速度が十分に速い場合には過冷却状態が達成され、これをさらに冷却するとエンタルピーと温度の関係に屈曲が生じる。この屈曲点がガラス転移温度 T_g であり、これ以下では不安定なガラス状態が得られる。非晶質の準安定状態は、過冷却液体の低温側への外挿線上と考えられている。ここで

$$\left(\frac{H}{T}\right)_p = C_p$$

であるから、新規に調製されたガラスの、温度 T における(準安定ガラスに対する)過剰エンタルピー H_{ex0} (Fig.1中 $a-c$)は次式で表すことができる。

$$H_{ex0} = \int_T^{T_g} \Delta C_p dT \quad (1)$$

ここで ΔC_p は不安定ガラスと準安定ガラスの間の熱容量差であるが、その温度依存性は一般に小さいため、多くの場合(1)式は次の通り簡略化できる。

$$H_{ex0} = \Delta C_p (T_g - T) \quad (2)$$

過剰エンタルピー H_{ex} の消費過程は、次に示す指数関数型減衰曲線であるKohlrausch-Williams-Watts (KWW)式で大まかに把握することができる。¹⁰⁻¹²

$$H_{ex} = H_{ex0} \exp\left[-\left(\frac{t}{\tau}\right)^\beta\right], 0 < \beta \leq 1 \quad (3)$$

ここで τ は緩和時間と呼ばれる減衰定数であり、分子運動性の指標となる。 β は経験的に導入されたフィッティングパラメータであるが、緩和時間の分布を表すという解釈が一般的である。²⁴ すなわち、全分子が同じ緩和時間を持つ場合には $\beta = 1$ であり、分布が広がるほどその値は低下する。しかし非晶質の各性状との相関の可能性についても多く議論されており^{25,26} 特に後述のfragilityと相関するという指摘^{27,28}は、近年注目を集めているものの、結局のところは緩和時間の分布を初めとする様々な要素が押し込められたフィッティングパラメータと受け止めるのが妥当であろう。実用上の観点から言えば、データ解析にこのようなパラメータが必要となるのは、緩和の進行が時間の経過とともに遅くなる傾向にあるためであり、その影響が顕著に現れたデータをKWW理論で取り扱うと極めて小さな β 値が得られる。多くの場合、定量的に厳密な解析を行うと、 τ は温度だけでなく時間の関数でもありと考えるを得なくなる。この問題を解決すべく提案されたモデルの中では、緩和時間がガラス構造に影響を受けると考えたTNM-KAHR式^{10,12,29}が有名である。またガラス転移温度近傍ではKWW式の適用が困難であるが、この温度領域で見られるドメイン構造の形成^{30,31}が、原因として示唆されている。¹² ガラス転移温度近傍の緩和挙動は、医薬品研究の観点からは大して重要ではないものの、多くの未解決問題を残した興味深い領域である。

緩和時間 τ の温度依存性については、アレニウス式での解釈が最も単純な方法である。^{9,12,22} すなわち、分子に物理的拘束がない場合の緩和時間 τ_0 と、活性化エネルギーを E_a を用いると、次式が成立する。

$$\tau = \tau_0 \exp\left(-\frac{E_a}{RT}\right) \quad (4)$$

しかしこの式が成立するのはガラス構造が堅い(strong)場合のみであり、医薬品の大半を占める低分子有機化合物では成立しないことが多い。^{3,12,22,32} 医薬品分野で一般的な³³脆い(fragile)ガラスの場合には、次のVogel-Tamman-

Fulcher (VTF) 式の方が実験結果をよく説明できる。^{9,12-14)}

$$\tau = \tau_0 \exp\left(\frac{DT_0}{T - T_0}\right) \quad (5)$$

D はアレニウス挙動からのずれを示すパラメータ (strength parameter) であり, $D > 25$ で堅いガラス, $D < 10$ で脆いガラスと解釈される。³⁾ T_0 は配位エントロピーがゼロになる温度であり, 通常ガラス転移温度より 50 くらい低い値をとる。³⁾ VTF 式はアレニウス式と比較してフィッティングの自由度が大きくなるため, 各パラメータの物理的意味を正しく理解して用いることが必須である。さらに Adam-Gibbs-Vogel (AGV) 式などの有用性^{13,34)} も報告されているが, その詳細については割愛する。

3. 等温カロリメータによる構造緩和評価

等温カロリメータが医薬品研究において大きな注目を浴びようになってから 10 年以上が経過したが, その評価対象は原末安定性³⁵⁻³⁷⁾ を始めとして, 溶液安定性^{37,38)} 結晶化度^{37,39)} 配合性試験^{37,40)} 表面エネルギー^{37,41)} 吸湿性^{37,42)} など, 非常に広範囲にわたる。非晶質の構造緩和に応用されるようになったのは比較的最近のことであるが,²⁰⁻²²⁾ 緩和によって生じる熱量をリアルタイムで観察できる等温カロリメータの役割は, 今後ますます重要になってくるものと期待される。等温カロリメータによって得られるデータは時間あたりの熱流束であるから, 非晶質の緩和過程が(3)式に従うならば, 発生する熱量 P は次式で表される。^{21,22)}

$$P = \frac{H_{ex}}{t} = H_{ex0} \left(\frac{\beta}{\tau}\right) \left(\frac{t}{\tau}\right)^{\beta-1} \exp\left[-\left(\frac{t}{\tau}\right)^\beta\right], 0 < \beta \leq 1 \quad (6)$$

ただしこの式は, $t = 0$ で $P = 0$ となる点が問題として指摘されている。すなわち非常にゆっくりとした緩和挙動の, 極めて初期の挙動解析をするには, この式は適さないと考えられる。これを解決するために, 次の Modified Stretched Exponential (MSE) 式の利用が提案されている。^{21,43)}

$$H_{ex} = H_{ex0} \exp\left[-\left(\frac{t}{\tau_0}\right)\left(1 + \frac{t}{\tau_1}\right)^{\beta-1}\right], 0 < \beta \leq 1 \quad (7)$$

ここで τ_0 は初期の緩和時間である。また KWW 式の τ と τ_1 は次式で関係付けられる。

$$\tau = \tau_0^\beta \tau_1^{\beta-1} \quad (8)$$

従って, 緩和初期 ($t \ll \tau_1$) には次式が成立する。

$$H_{ex} = H_{ex0} \exp\left(-\frac{t}{\tau_0}\right) \quad (9)$$

この式の導関数は $t = 0$ でも有限であるため, KWW 式での

Table 1 Advantages and disadvantages of the use of isothermal microcalorimetry as a tool to investigate enthalpic relaxation of amorphous materials.

Advantages
Direct observation of relaxation processes
Also applicable for evaluating recovery processes
No instrumental artifacts (such as frequency effect)
Disadvantages
Unable to control the thermal history
Relatively a large amount of sample
Narrow temperature range
Not applicable for fast relaxation

問題点は解消される。長時間経過後 ($t \gg \tau_1$) は, (7)式は緩和時間 τ の KWW 式に帰着する。MSE 式の導関数は次式の通りとなり, この式によって等温カロリメータのデータとフィッティングすることができる。²¹⁾

$$P = \frac{H_{exo}}{\tau_0} \left(1 + \frac{\beta t}{\tau_1}\right) \left(1 + \frac{t}{\tau_1}\right)^{\beta-2} \cdot \exp\left[-\left(\frac{t}{\tau_0}\right)\left(1 + \frac{t}{\tau_1}\right)^{\beta-1}\right], 0 < \beta \leq 1 \quad (10)$$

等温カロリメータによる評価は, Fig.1 中 a から c への緩和過程をリアルタイムで観察できる点が大きな特長である。DSC 測定では, 状態 b にある非晶質検体を測定した場合, Fig.1 中の経路 $b-d-e$ を通ることになるが, d から e への回復エンタルピーが吸熱ピークとして観察される。従って, 緩和によって消費されたエンタルピー ($a-b$) と, DSC 測定時の回復エンタルピー ($d-e$) が等しいことが前提となるが, これらは一致しないこともあり得る。また DSC 法での回復エンタルピーはガラス転移における熱容量変化と同時に観察されるため, それらの寄与の正確な分離が困難である。さらに温度変調型 DSC を用いた場合には, ガラス転移との分離は容易になるものの, phase angle の不完全な追従性のために回復エンタルピーが大きくなる現象 (いわゆる frequency effect) が観察され, その補正にも留意が必要である。^{44,45)} 等温カロリメータにも, 熱履歴を完全に制御できなかったり, 測定温度範囲が狭い, 検体量が多いなどの問題点があるが, 各々の特徴を理解して使い分けことによって, 定量的に精度の高い評価が可能になると考えられる。等温カロリメータによる緩和評価の主な特徴を, Table 1 にまとめておく。

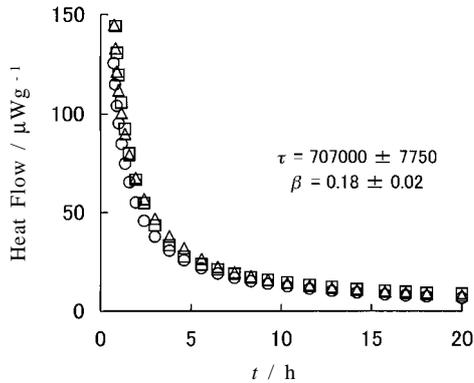


Fig.2 Examples of outputs of the isothermal microcalorimetric experiments for the relaxation process. Freeze-dried sucrose was observed at 25 . Three independent measurements are differentiated by symbols (circle, triangle, and square). The relaxation parameters obtained were indicated in the figure.

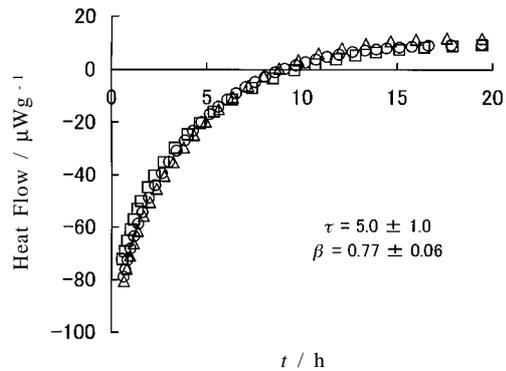


Fig.4 Examples of outputs of the isothermal microcalorimetric experiments for the recovery process. Maltose formulation, of which the fictive temperature was 32 , was observed at 40 . Three independent measurements are differentiated by symbols (circle, triangle, and square). The recovery parameters obtained were indicated in the figure.

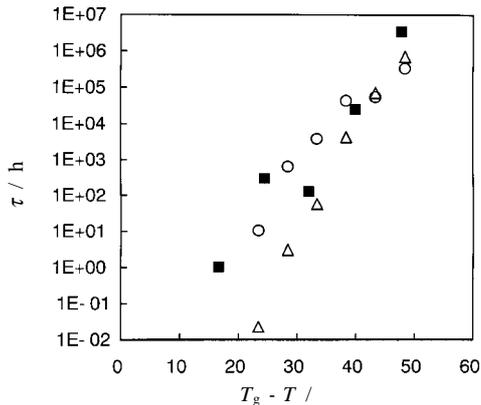


Fig.3 Comparison of the relaxation times obtained by the DSC method (, ref.44) and the isothermal microcalorimetric method for amorphous sucrose. The microcalorimetric data were analyzed by KWW derivative () and MSE derivative ().

4. 等温カロリメータによる構造緩和評価例： 非晶質スクロースの評価

まずは、エンタルピー緩和に関するデータの蓄積が多いスクロースの評価例を示す。Fig.2は、熱履歴を消去した非晶質スクロースを、25 で測定した結果である。この測定ではFig.1のa cの過程が観察されるため、発熱の減衰曲線が得られており、その再現性も良好であることが分かる。

Fig.3には、フィッティングによって得られた各温度条件における緩和時間値の、DSC法(文献値)⁶⁾との比較を示す。MSE式より得られる緩和時間は、初期の速い緩和の寄与を除外しているため、KWW式よりも大きな値をとることになる。DSCデータの再現性の点では、本データに関しては、 T_g 近傍でMSE式の方が優れているように見える。しかし β 値については、DSCデータでは0.4以上であるのに対し、等温カロリメータではいずれも0.3以下であるため、 τ のみでの比較が適切とは言い切れない。等温カロリメータで得られる非常に小さな β 値は、その由来が緩和時間の分布だけではないことを示唆しているように思われる。まだいずれのフィッティング式が妥当であるか、もしくは使い分けが必要かについて明確な結論が出ている段階ではないが、少なくとも等温カロリメータによる評価がDSCから得られる結果をほぼ再現しており、さらにはDSC法では見えなかった部分を解明する可能性を秘めていることが分かる。

5. 回復過程の評価²²⁾

既述の通り、DSC法は回復エンタルピーから緩和エンタルピーを推測する手段であり、回復エンタルピー量を経時的に追いかけることは困難である。Fig.4は、仮想温度 T_f が32 のマルトース製剤(4%アルブミン含有)を、40 で測定した結果である。仮想温度とは、「ある非晶質は準安定ガラス状態と比較して高エネルギー状態にあるが、他のある温度では、その構造は準安定ガラス状態に相当するはずである」と仮定した場合の「他のある温度」のことであり、

Table 2 KWW Parameters for the maltose formulation obtained by isothermal microcalorimetry.

T /	Recovery process		Relaxation process	
	β	τ / h	β	τ / h
50	-	-	0.57 ± 0.24	3.4 ± 0.4
45	0.78 ± 0.10	2.0 ± 1.0	0.42 ± 0.13	3.9 ± 1.6
40	0.77 ± 0.06	5.0 ± 1.0	0.37 ± 0.06	19 ± 1
35	0.60 ± 0.20	7.7 ± 3.6	0.28 ± 0.07	218 ± 96
30	-	-	0.31 ± 0.01	343 ± 12
25	-	-	0.33 ± 0.03	3133 ± 21

「ある非晶質」の温度 T におけるエンタルピー $H(T)$ と、仮想温度 T_f におけるエンタルピー $H(T_f)$ との関係は、ガラスの熱容量 C_{pg} を用いて次式の通り表される。¹⁰⁾

$$H(T_f) = H(T) + \int_T^{T_f} C_{pg} dT \quad (11)$$

従って T_f が 32 のマルトース製剤を 40 環境下に置くと、製剤のエンタルピーは準安定状態を下回り、エンタルピーの回復が起こる。この過程に関する速度論的解析は殆ど報告例がないが、KWW 式によるフィッティングが可能である。しかしその一方で、緩和過程と回復過程の非対称性も指摘されており^{20,47,48)} とくに回復過程は自己触媒反応型と報告されている。^{47,48)} Table 2 に、このマルトース製剤について求められた緩和・回復両過程の KWW パラメータを示す。なお緩和パラメータについては、仮想温度が 55 の製剤を用いて求めた。また 50 における回復過程は非常に速やかに進行するため、はじめに装置の安定化が必要とされる等温カロリメータでの測定は不可能であった。これより、回復過程が緩和過程より極めて速く進行することが、定量的に示された。本製剤はタンパク質を含有するため、高温処理を要する熱履歴消去には問題があり、DSC 法による緩和挙動解析が困難な例である。従って等温カロリメータの利用が特に有用であり、また本手法より求めた各パラメータは DSC で観察される回復エンタルピー値を定量的に説明できることも分かった。²²⁾ なお糖類単独のガラスを等温カロリメータで評価すると β 値は 0.3 を下回ることも多く²¹⁾ 本製剤の β 値は、比較的大きな値をとった。また緩和時間の温度依存性も、糖類単独の場合とは異なり、アレニウス挙動を示している。これは微量のアルブミンが存在することでガラス構造が堅くなっているためと推測され、fragility と β が相関するという仮説を支持する結果でもある。

6. まとめ

等温カロリメータを用いた、非晶質の構造緩和・回復過程評価について紹介した。構造緩和に伴うエンタルピー変

化をリアルタイムで直接観察できる等温カロリメータは、これまでの DSC 法で見落とししていた部分を補う有用な評価手段と言える。また報告例の非常に少ない回復挙動の評価手段としても利用することができる。非晶質の理論については、結晶化・ガラス転移など未解決の部分を残したものが多く、構造緩和理論もその例に漏れない。今後の緩和理論の進展のためには新しい測定技術を積極的に取り入れることが不可欠であり、そのひとつとして等温カロリメータに期待するところは大きい。

文 献

- 1) B. C. Hancock and G. Zografi, *J. Pharm. Sci.* **86**, 1 (1995).
- 2) W. Wang, *Int. J. Pharm.* **203**, 1 (2000).
- 3) L. Yu, *Adv. Drug Delivery Rev.* **48**, 27 (2001).
- 4) B. A. Hendriksen, *Int. J. Pharm.* **60**, 243 (1990).
- 5) A. A. Elamin, C. Ahlneck, G. Alderborn, and C. Nyström, *Int. J. Pharm.* **111**, 159 (1994).
- 6) M. Otsuka and N. Kaneniwa, *Int. J. Pharm.* **62**, 65 (1990).
- 7) Y. Guo, S. R. Byrn, and G. Zografi, *J. Pharm. Sci.* **89**, 128 (2000).
- 8) S. R. Byrn, W. Xu, and A. W. Newman, *Adv. Drug Delivery Rev.* **48**, 115 (2001).
- 9) W. Götze and L. Sjögren, *Rep. Prog. Phys.* **55**, 241 (1992).
- 10) I. M. Hodge, *J. Non-Cryst. Solids* **169**, 211 (1994).
- 11) M. D. Ediger, C. A. Angell, and S. R. Nagel, *J. Phys. Chem.* **100**, 13200 (1996).
- 12) C. A. Angell, K. L. Ngai, G. B. McKenna, P. F. McMillan, and S. W. Martin, *Appl. Phys. Rev.* **88**, 3113 (2000).
- 13) 吉岡澄江, *ファルマシア* **39**, 225 (2003).
- 14) S. L. Shamblin, X. Tang, L. Chang, B. C. Hancock, and M. J. Pikal, *J. Phys. Chem. B* **103**, 4113 (1999).
- 15) Y. Aso, S. Yoshioka, and S. Kojima, *J. Pharm. Sci.* **89**, 408 (2000).
- 16) Y. Aso, S. Yoshioka, and S. Kojima, *Thermochim. Acta* **380**, 199 (2001).
- 17) K. R. Morris, U. J. Griesser, C. J. Eckhardt, and J. G. Stowell, *Adv. Drug Delivery Rev.* **48**, 91 (2001).
- 18) B. C. Hancock, S. L. Shamblin, and G. Zografi, *Pharm. Res.* **12**, 799 (1995).
- 19) J. M. Hutchinson and S. Montserrat, *Thermochim. Acta* **377**, 63 (2001).
- 20) 藤森裕基, 小國正晴, *熱測定* **23**, 60 (1996).
- 21) J. Liu, D. R. Riggsbee, C. Stotz, and M. J. Pikal, *J.*

等温カロリメータによる非晶質製剤の構造緩和の評価

- Pharm. Sci.* **91**, 1853 (2002).
- 22) K. Kawakami and Y. Ida, *Pharm. Res.* **20**, 1430 (2003).
- 23) J. Rault, *J. Non-Cryst. Solids* **271**, 177 (2000).
- 24) S. L. Shamblin, B. C. Hancock, Y. Dupuis, and M. J. Pikal, *J. Pharm. Sci.* **89**, 417 (2000).
- 25) K. L. Ngai, *Physica A* **261**, 36 (1998).
- 26) A. G. Hunt, *J. Non-Cryst. Solids* **274**, 93 (2000).
- 27) D. Kivelson and G. Tarjus, *J. Non-Cryst. Solids* **235-237**, 86 (1998).
- 28) M. L. Ferrer, H. Sakai, D. Kivelson, and C. Alba-Simionesco, *J. Phys. Chem. B* **103**, 4191 (1999).
- 29) A. J. Kovacs, J. J. Aklonis, J. M. Hutchinson, and A. R. Ramos, *J. Polym. Sci.: Polym. Phys. Ed.* **17**, 1097 (1979).
- 30) H. Sillescu, *J. Non-Cryst. Solids* **243**, 81 (1999).
- 31) C. Y. Wang and M. D. Ediger, *J. Phys. Chem. B* **104**, 1724 (2000).
- 32) C. A. Angell, *J. Non-Cryst. Solids* **131-133**, 13 (1991).
- 33) K. J. Crowley and G. Zografi, *Thermochim. Acta* **380**, 79 (2001).
- 34) Y. Aso, S. Yoshioka, and S. Kojima, *J. Pharm. Sci.* **90**, 798 (2001).
- 35) R. J. Willson, A. E. Beezer, J. C. Mitchell, and W. Loh, *J. Phys. Chem.* **99**, 7108 (1995).
- 36) 三村尚志, 北村 智, 幸田繁孝, 熱測定 **25**, 92 (1998).
- 37) M. A. Phipps and L. A. Mackin, *Pharm. Sci. Technol. Today* **3**, 9 (2000).
- 38) R. J. Willson, A. E. Beezer, and J. C. Mitchell, *Thermochim Acta* **264**, 27 (1995).
- 39) K. Kawakami, T. Numa, and Y. Ida, *J. Pharm. Sci.* **91**, 417 (2002).
- 40) E. A. Schmitt, K. Peck, Y. Sun, and J. M. Geoffroy, *Thermochim. Acta* **380**, 175 (2001).
- 41) P. L. Sheridan, G. Buckton, and D. E. Storey, *Pharm. Res.* **12**, 1025 (1995).
- 42) D. F. Jakobsen, S. Frokjaer, C. Larsen, H. Niemann, and A. Burr, *Int. J. Pharm.* **156**, 67 (1997).
- 43) M. Peyron, G. K. Pierens, A. J. Lucas, L. D. Hall, and R. C. Stewart, *J. Magn. Reson. Ser. A* **118**, 214 (1996).
- 44) S. Weyer, A. Hensel, and C. Schick, *Thermochim. Acta* **304/305**, 267 (1997).
- 45) M. Merzlyakov, G. W. H. Höhne, and C. Schick, *Thermochim. Acta* **391**, 69 (2002).
- 46) B. C. Hancock, S. L. Shamblin, and G. Zografi, *Pharm. Res.* **12**, 799 (1995).
- 47) A. J. Kovacs, *Fortschr. Hochpolym. -Forsch., Bd.* **3**, S394 (1963). (in French)
- 48) G. B. McKenna, *Comput. Mater. Sci.* **4**, 349 (1995).

要 旨

等温カロリメータを用いて非晶質材料の構造緩和および回復過程の評価を試みた。これまで汎用されてきたDSC法と異なり、本手法は緩和過程を直接観察することが可能である。また、ほとんど報告例のない回復過程も評価できることが分かった。両過程ともKWW式の導関数によって解析が可能であり、求められた緩和パラメータは、DSCより求められたものと一致することが確認された。本手法の長所と短所についても考察を行う。

川上 巨作 Kohsaku Kawakami
塩野義製薬(株)新薬研究所,
Developmental Research Labs., Shionogi
& Co., Ltd., TEL. 06-6455-2100, FAX. 06-
6458-0987, e-mail: kohsaku.kawakami@
shionogi.co.jp
研究テーマ: 固体物性評価
趣味: スポーツ全般(得意かどうかは別
問題)