

kju:

SCAS NEWS

2021-I

(通巻53号)

テーマ

クオリティ・オブ・ライフの 向上を目指して

提言 P.1

医工・産学官連携による医療機器のイノベーション
エコシステムの構築に向けて

国立循環器病研究センター 妙中 義之 先生

未来へ繋ぐ P.3

医療機器の生物学的安全性評価に関する
動物実験代替法の開発

国立医薬品食品衛生研究所

宮島 敦子 先生 加藤 玲子 先生 中岡 竜介 先生
野村 祐介 先生 配島 由二 先生

FRONTIER REPORT P.7

- ケミカルキャラクタリゼーションおよび毒性学的
リスク評価による医療機器の生物学的安全性評価
- 原子分解能STEMによるカリウムイオン電池正極
材料の構造解析

SCAS NOW P.15

- 医療機器・材料の物理学的キャラクタリゼーション
- 熱・紫外線(UV)硬化樹脂における硬化挙動の
計測技術
- 5G向けプリント配線板に求められる材料分析・
評価技術
- エクソソーム内包物(miRNA・DNA・タンパク質)の
分析技術紹介
- 製品・サービス開発のための感性価値評価
- 新規セレン化合物(セレノネイン)の定量分析

TOPICS P.24

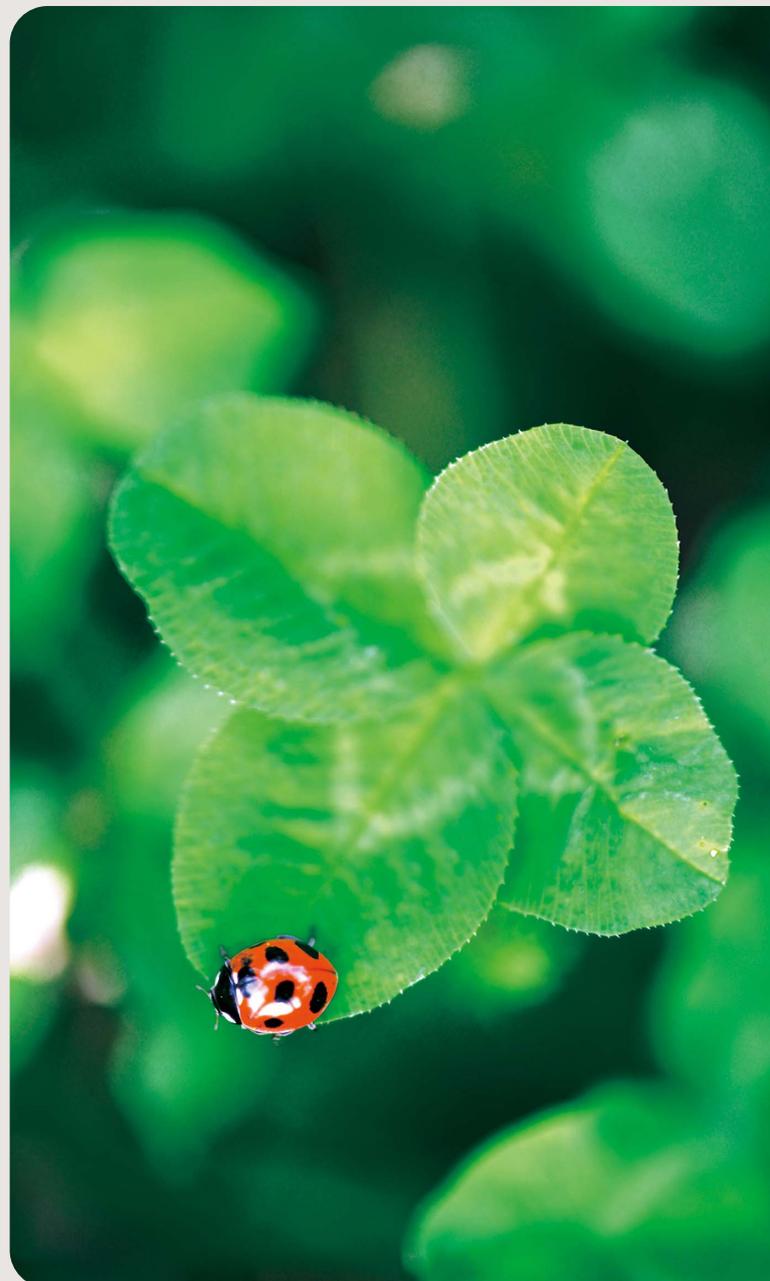
- 半導体基板表面汚染評価(<7 mm厚)が対応可能な
新装置を導入
- 日本分析化学会 2020年度有功賞受賞

規制&標準化の潮流 P.25

- 半導体製造装置の部材に起因する不具合を
定量化するための基準の確立
～SEMI(国際半導体製造装置材料協会)SCIS活動を通じて～

PICKUP! TOPICS 巻末

- 新開発システムによる高真空下アウトガス評価の拡充



医工・産学官連携による医療機 エコシステムの構築に向けて

1 医療機器のイノベーションについて

医療のイノベーションが国の重要な成長戦略として位置付けられ、創薬、再生医療の実用化とともに医療機器分野でも大きな環境の変化が出てきている。イノベーションとは「新製品の開発、新生産方式の導入、新市場の開拓、新原料・新資材の開発、新組織の形成などによって、経済発展や景気循環がもたらされるとする概念。狭義には技術革新の意に用いる。(デジタル大辞泉の解説)」とある。私見ではあるがノーベル賞の医学生理学賞や化学賞の受賞対象を見ていると、多くが既に実用化、事業化されて医療や生活を革新しているものが選ばれているように感じる。広義の概念の通り、新たな価値を生み出し社会的に大きな変化を起こすことが重要で、医療機器領域では、研究開発にとどまらず企業によって製品化、事業化されて患者・医療従事者に届けられ、これまでの診断や治療を変えることを目指すべきであると考えている。そのためには医療機器のイノベーションを起こすための有機的に結びついた効率的な実用化、成長支援システム、エコシステムの構築が大切で、我が国でも積極的に推進されてきている。

2 我が国の取り組み

2010年の医療イノベーション会議の設立から始まって、2012年の医療イノベーション5か年戦略の策定を経て、2014年に健康・医療戦略推進本部が正式に設立され、実用化を目指した医療機器開発が推進されている。同年に公布・施行された「国民が受ける医療の質の向上のための医療機器の研究開発及び普及の促進に関する法律」の下、医療の質の向上を図るために、有効で安全な医療機器の研究開発や、迅速な実用化、および普及の促進に関する施策が総合的かつ計画的に推進されている。それを実行する責務を負うものとして①国、②医療機器の製造、販売等を行う事業者、試験・研究業務を行う者、③医師等、が指定された。住化分析センターはまさに②に当たる事業を担うもので、医療機器産業に携わる医療機器関連会社や異業種から参入する企業、③の我々医師や、看護師、臨床工学技士などと連携して国が掲げたこの責務を全うする必要がある。

3 日本医療研究開発機構の設立と活動

2015年には日本医療研究開発機構(AMED)が設立され、これまで主として基礎研究を支援してきた文部科学省、臨床研究を担ってきた厚生労働省、実用化を担ってきた経済産業省の研究開発予算を一元化し、基礎研究から実用化まで一気通貫の支援を担当し、医療機器の市販・医療現場への普及などの実用化がこの機構の下に統合されることとなった。2020年度から第2期の5年間に入ったAMEDの6本の統合プロジェクトの一つが「医療機器・ヘルスケアプロジェクト」である¹⁾。このプロジェクトは、AI・IoT技術、計測技術、ロボティクス技術などを融合的に活用し、診断・治療の高度化や、予防・QOLの向上に資する医療機器・ヘルスケアに関する研究開発を行うために、基礎研究、応用研究、非臨床研究、臨床研究・治験等実用化を目指した10本の研究開発事業と、それらを支援する4本の基盤事業で成り立っている。

4 医療機器の実用化に向けたエコシステム構築

具体的な事業の例として、私がこれまで担当してきた事業について述べてみる。2010年度補正予算から始まった経済産業省の「課題解決型医療機器等開発事業」後のAMED「医工連携事業化推進事業」、現在の「医工連携イノベーション推進事業」である。この事業は、これまではややもすると技術シーズから始まることの多かった医療機器開発を、あえて医療現場の課題、すなわち臨床と市場の両方のUnmetニーズを、ベンチャーや中小企業、大企業のものづくり技術によって解決して行くというアプローチで、コンソーシアムを組んで推し進めて行くプロジェクトを支援してきた。適切なオープンイノベーションクラスターを形成し、ニーズや研究現場のアイデアに基づいて研究開発がなされ、必要であれば非臨床試験や治験などを経て審査を受け、認可や承認を得て販売が開始され、販路の開拓を行うという切れ目のないプロセスが、医療機器の実用化のためのエコシステムとして意識されてきている。

これまで医学と工学の連携として研究所や大学を中心に進めていたものを、医療と工業あるいはさらに商業を加えた連携として医工連携を捉えることで、試作品止まりではない製品として世の中に送り出す

器のイノベーション

国立循環器病研究センター 名誉所員
大阪大学国際医工情報センター 特任教授

たえなか よしゆき
妙中 義之

という社会での実践を図っている。これらのプロジェクトの推進に当たっては、いたずらに試作品を作り込んで行くのではなく、研究計画を立てる初期の段階で、市場調査や競合技術との詳細な比較検討や公的保険から得られる収益などを考慮した事業化戦略、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のレギュラトリーサイエンス（RS）戦略相談などを利用した規制に対する非臨床試験や治験などの具体的な対応策の決定、知財戦略、製造販売業や販社との契約手法、資金調達、これらを総合したビジネスモデルの構築など、デューデリジェンスをしっかりとやって次の段階に進めることが極めて重要であることも解ってきた。この支援事業には「伴走コンサルティング、事業化コンサルティング」として各種のアドバイザーが、これらの点についても側面支援する方法が取られてきた。この効果もあってこの事業で支援された約180のプロジェクトから既に95種余りの医療機器が国内、海外で上市され事業化に成功している²⁾。2014年からはここから派生した「医療機器開発支援ネットワーク」による支援が開始され、全国の14医療機関が連携しながら医療機器の開発を支援する「次世代医療機器連携拠点整備等事業」と共に基盤支援機能がさらに強化され、エコシステムの構築にも役立ちつつある。

5 今後への期待

今後の医療機器・ヘルスケアは健康寿命の延伸を意識し、予防、診断、治療さらには予後・QOLに対する取り組み、医学や工学だけではなく社会科学も含む異分野領域の考え方を導入することも重要である。上に述べたエコシステムに必要な機能や組織は、米国のいくつかの医療機器クラスターなどには既に存在している。しかし我が国では国による支援によって構築が開始されたが、まだ社会実装されて自律性を持った構造はでき上がっていない。今後は、学会や産業界などという比較的閉じられた組織や団体の中だけではなく、医療機関、研究機関や各種の企業が、今まで担ってきた役割や事業内に留まらず、社会全体の中で発展的、意欲的かつ主体的に医療機器のイノベーションの実現に貢献することを考えて活動することを期待している。

文 献

- 1) 日本医療研究開発機構：“日本医療研究開発機構（AMED）の最新の取組状況と研究開発推進体制について”，健康・医療戦略推進専門調査会（第24回）配布資料，available from <http://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/tyousakai/dai24/siryou2.pdf>，(accessed 2020-10-15) .
- 2) 経済産業省：“医工連携イノベーション推進事業の成果（令和2年9月版）”，available from <https://www.med-device.jp/repository/jigyou-seika-202009.pdf>，(accessed 2020-10-15) .

略 歴	1976年	大阪大学医学部医学科卒業
	1976-1980年	大阪大学医学部附属病院、大阪厚生年金病院外科、大阪府立病院 心臓疾患専門診療科などに勤務
	1980年	国立循環器病センター研究所人工臓器部で人工心臓などの研究を開始
	1984-1986年	米国ユタ大学、テキサス心臓研究所に留学
	1990年	大阪大学医学博士
	1995年	国立循環器病センター研究所人工臓器部長
	1999年	大阪大学医学部連携大学院大学教授
	2007年	国立循環器病センター研究所副所長
	2010年	国立循環器病研究センター研究開発基盤センター長
	2011年	内閣官房医療イノベーション推進室次長
	2013年	健康医療戦略室、次世代ヘルスケア産業協議会委員
	2015年	日本医療研究開発機構プログラム・スーパーバイザー
	2018年	国立循環器病研究センター名誉所員
	2018年	大阪大学国際医工情報センター特任教授
	2018年	健康医療戦略室、次世代医療機器産業協議会委員
	2020年	日本医療研究開発機構プログラム・ディレクター

受賞歴および学会での要職

2001年、2002年、2015年	日本人工臓器学会技術賞
2004年	産学官連携功労者表彰（日本学術会議会長賞）
2005年	Chairman of Board of Trustee, International Federation for Artificial Organs（2年間）
2006年	科学技術分野の文部科学大臣表彰（研究部門）
2009年	President, International Society for Rotary Blood Pump（2年間）
2013年	President, Asian Pacific Society for Artificial Organs（継続中）
2015年	日本人工臓器学会理事長（4年間）



医療機器の生物学的安全性評価に関する動物実験代替法の開発

国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部

宮島 敦子, 加藤 玲子, 中岡 竜介, 野村 祐介, 配島 由二

近年、動物福祉に係る 3Rs (Replacement, Reduction, Refinement) を推進するため、動物実験代替法の開発が提唱されている。既に欧州においては、化粧品の安全性評価を対象とした動物実験の実施が禁止された。現在、化学物質、医薬品、農薬分野等において世界的に *in vitro* 試験系への代替が進められており、医療機器の生物学的安全性評価においても、刺激性試験動物実験代替法が ISO/FDIS 10993-23 に導入された。本稿では、我々が開発を進めている新規試験法を含めて、医療機器分野の動物実験代替法に係る最近の動向について紹介する。

1 はじめに

生体と接触する医療機器の承認申請等には、生物学的安全性評価が要求されている。医療機器の生物学的安全性評価に関する国際標準である ISO 10993 シリーズは、医療機器の国内規制とも密接に関連している。医療機器の生物学的安全性評価に関する基本的考え方を取りまとめた ISO 10993-1¹⁾ およびその他の各試験法等に関する ISO 文書の改訂動向に対応した最新の国内規制としては、令和 2 年 1 月 6 日付け薬生機審発 0106 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知「医療機器の製造販売承認申請等に必要生物学的安全性評価の基本的考え方についての改正について」が発出されている。

生物学的安全性評価においては、可能な限り動物試験を削減し、適切な評価を行うことが原則となる。文献データや既承認品との同等性等に関する情報を最大限に利用し、試験の実施を省略する妥当性について十分考察した上で、動物試験を実施せざるを得ない場合にも、*in vitro* 試験による代替法を積極的に選択することが推奨されている。欧州で既に導入されている *in vitro* 発熱性物質試験である Human-Cell based Pyrogen Test (HCPT) については、国内においても性能検証が完了し、上記通知の別添「医療機器の生物学的安全性試験法ガイダンス」の第 7 部「発熱性物質試験」に参考情報として記載されている。しかし、ウサギを用いた発熱性物質試験、HCPT、エンドトキシン試験は、それぞれ測定原理および検出できる発熱性物質の範囲が異なる。ISO/PDTR 21582「Pyrogenicity」では、

試験目的に応じて適切な試験法を選択することと規定しているため、少なくとも国内におけるウサギを用いた発熱性物質試験の HCPT への完全移行は今後の課題となる。一方、再構築ヒト表皮 (Reconstructed human Epidermis : RhE) モデルを用いた *in vitro* 皮膚刺激性試験法は、関連する ISO 文書の発行に先駆けて、「医療機器の生物学的安全性試験法ガイダンス」の第 5 部「刺激性試験」に収載された。当該 *in vitro* 試験は医療機器の刺激性試験を行うにあたり、第一選択肢とすることが推奨されている。

医療機器の感作性試験、家兎眼装用試験は、現時点で動物実験代替法が整備されていない。がん原性、全身毒性、生殖発生毒性については、毒性学的懸念の閾値 (Threshold of toxicological concern : TTC) に基づいた化学分析を用いて評価する手法が考案されているが、その実用化にあたっては課題が山積している。医療機器の生物学的安全性評価手法として動物実験代替法を導入する際は、医療機器の特性および化学物質等との適用方法の相違を十分理解した上で、*in vitro* 試験系を開発又は改良する必要がある。本稿では、医療機器の生物学的安全性評価に関する動物実験代替法の最新情報について概説する。

2 皮膚刺激性試験動物実験代替法

医療機器の刺激性は、医療機器の単回、反復あるいは連続使用による局所的な非特異的炎症反応を引き起こす性質である。従来、医療機器の刺激性は動物を用いた皮膚一次刺激性試験、皮内反応試験および眼刺激性試験等の *in vivo* 試験に

より評価されている。ISO/TC 194/WG 8では、2016年にEpiDerm™ EPI-200 RhE およびSkinEthic™ RHEの2種類のRhEモデルを用いた国際ラウンドロビンスタディ(RRS)を実施した²⁾。現在、当該*in vitro*試験法を含む医療機器の刺激性試験に係る国際標準であるISO10993-23「Tests for irritation」はFinal Draft International Standard(FDIS)ステージまで進んでおり、2021年初頭に発行される予定である。

RhEモデルを使用した*in vitro*皮膚刺激性試験法は、化学物質を対象とした動物実験代替法としてOECD TG 439に採用されている。RhEモデルでは、ヒト表皮の基本構造が再構築されており、水溶性の試験サンプルのほか脂溶性サンプルも重層できる利点がある。また、医療機器の場合は、試験に供する溶媒抽出液中に存在する刺激性物質の濃度が低いことから試験法が改良された。

RhEモデルを用いた*in vitro*刺激性試験は、皮膚一次刺激性試験と比較して感度が高い³⁾。そのため、当該*in vitro*試験で非刺激性と判定された試験試料については、新たに*in vivo*試験を実施する必要がないと考えられる。現時点のRhEモデルを用いた*in vitro*刺激性試験法は、MTTアッセイによる細胞生存率を指標として刺激性の有無のみを判定している。一方、皮膚一次刺激性試験では、刺激性強度を定量的に判定できる。当該*in vitro*試験法は、刺激性を反映する炎症性サイトカインやケモカイン等の二次マーカーを

特定し、細胞生存率と併用することにより、試験の確度や精度を向上できると考えられる。我々は用量反応性を示すサイトカインとして、IL-1 α のほかに、マクロファージ遊走阻害因子(MIF)が優れた二次マーカーとして利用できることを見出した⁴⁾。現在、MIF産生誘導能を指標とした刺激性強度の定量化を目指し、複数の刺激性物質を用いて皮膚一次刺激性試験との相関性を検証している。

3 感作性試験動物実験代替法

医療機器の感作性試験は、医療機器又は原材料にばく露されることで引き起こされる遅延型アレルギー反応を探知する手法である。現時点で公定法として利用可能な試験としては、モルモットを用いる最大化試験(GPMT)、アジュバント&パッチ法(A&P)、マウスを用いる局所リンパ節試験(LLNA)の3つの*in vivo*試験がある。一方、ISO/TC 194/WG 8では、医療機器の感作性試験に関する国際標準であるISO 10993-10に様々な動物実験代替法を参考情報として収載する方向で改訂作業が進められている。

OECDが提唱する感作性応答の有害性発現経路(Adverse Outcome Pathway:AOP)における主要イベント(Key Event:KE)は、下図に示したとおりに定義されている⁵⁾。KEを検出する*in vivo*および*in vitro*試験法は、OECD TG 442シリーズに収載されている。

LLNAはKE4を対象とした試験法である。化学物質を

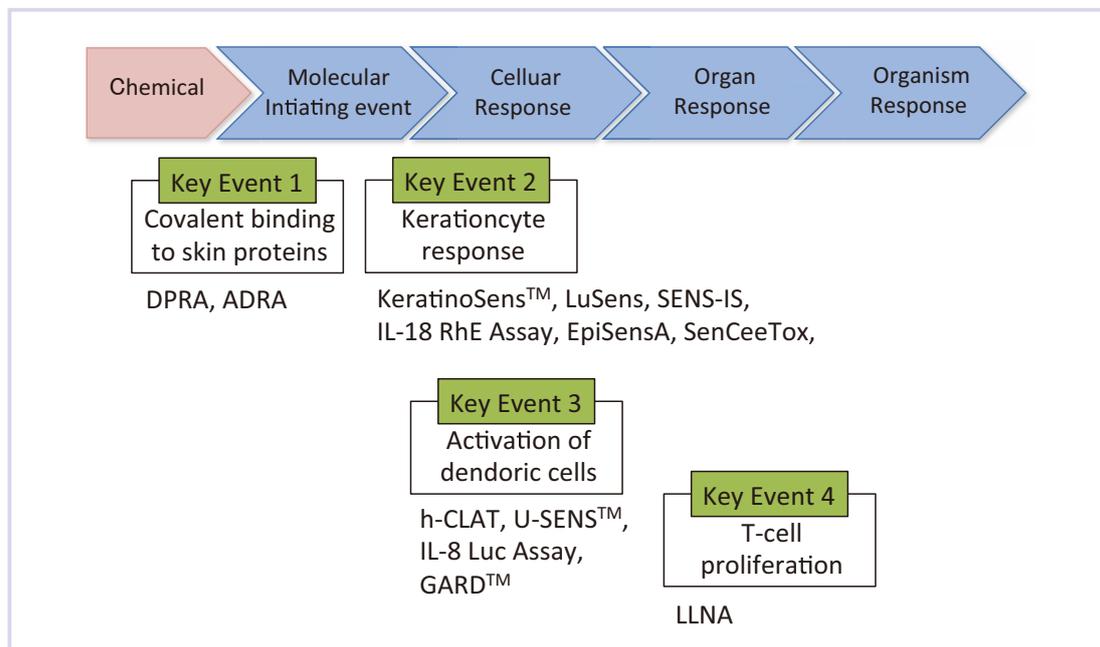


図 感作性応答の有害性発現経路における主要イベント(KE)と*in vitro*試験法

対象とした感作性試験では、KE4を除く3つのKEに基づいた *in vitro* 試験法を組合せて評価する手法が提案されているが⁶⁾、具体的な試験パッケージは確立されていない。医療機器又は原材料の感作性試験としても、同様の組合せが有用であると考えられるが、化学物質と異なり、非極性溶媒抽出物を用いた試験を行う必要があると共に、抽出液中に存在する感作性物質の濃度が低いことに留意して試験系を構築する必要がある。OECD TG 442Cに記載されている Amino acid Derivative Reactivity Assay (ADRA) は、Direct Peptide Reactivity Assay (DPRA) と比較して感度が高く、有機溶媒も適用できることから、KE1を評価する *in vitro* 試験法として利用できる可能性が高い。KE2を対象とした試験中、非極性溶媒も適用可能な手法としては、RhEモデルを用いた SENS-IS、IL-18 RhE Assay、EpiSensA、SenCeeTox等が挙げられる。

KE3に関する評価としては、感作性応答に関連する200種類の遺伝子の変動を機械学習で解析する Genomic Allergen Rapid Detection Assay (GARD™)⁷⁾ が注目されており、OECD TGへの掲載を目指した検証試験が進められている。骨髄由来樹状様細胞を用いる GARD™ は、非極性溶媒も適用できることから、医療機器の感作性試験動物実験代替法としても応用できる可能性が高い。

我々は、医療機器の感作性評価に適用できる動物実験代替法試験法パッケージの開発を目指し、現在、ADRAおよびIL-18 RhE Assay等の性能検証を行っている。当該試験パッケージの構築にあたっては、適用範囲、予測精度、感度等、多くの課題があり、解決に向けて試験法の改良等、科学的根拠に基づいた検討が必要となる。

4 家兎眼装用試験動物実験代替法の開発

眼に適用する代表的な医療機器の一つとしてコンタクトレンズ(CL)が挙げられる。CLは、眼粘膜に接触すると共に、累積使用時間が長期に渡るため、多くの生物学的安全性評価が求められる。CLは瞬きする毎に眼瞼又は角膜と摩擦し、その程度によっては物理的影響により上皮障害を起こし得ることが知られている。また、溶出物による影響も確認する必要があるため、安全性評価の一環として、家兎眼装用試験の実施が求められている。物理的影響については、何らかの方法で瞬き時に生じるCLと眼瞼又は角膜との摩擦係数を指標として、CLを使用した際に生じ得る眼障害の発生リスクを見積もることができると考えられる。

我々は、CLの摩擦特性とその使用に由来する眼障害発生の相関性を評価する一環として、振子式摩擦測定装置を使用した試験系の開発を進めている。振子式摩擦測定装置は一般的な摩擦測定装置と異なり、CL全体の摩擦係数を測定可能なため、臨床使用に近い条件下で評価できる利点を有する⁸⁾。CLの使用に伴う眼障害の発生は、おしゃれ用カラーCLで数多く報告されているため、現在、色素局在部位が判明している市販カラーCLの摩擦係数を当該装置により解析し、色素局在部位がレンズの摩擦特性に与える影響を評価している。

現在までの知見として、振子式摩擦測定装置により算出されたカラーCLにおける眼瞼側の摩擦係数は、対照に用いた透明CLと比較して高値を示すと共に、色素局在部位と摩擦係数との間に一定の相関性があることを見出している。現行装置に使用している治具は生体と全く異なった材料から作製されているため、現在、CL接着部材を眼球の弾性率に近い値を示す硬質ゴムに変更すると共に、摩擦面に脂質二重膜を模倣した高分子をコーティングする等の工夫を講じ、生体を模した実験系への改良も進めている。

今後、家兎眼装用試験も行い、摩擦特性と眼障害発生との因果関係の解明を目指す。溶出物の影響については、再構築ヒト角膜モデルを利用した *in vitro* 眼刺激性試験と家兎眼装用試験との相関性評価を開始する。最終的には、摩擦試験と *in vitro* 眼刺激性試験を組み合わせた家兎眼装用試験動物実験代替法を新たに構築することを目指している。

5 化学分析を用いた医療機器の生物学的安全性評価

近年、ISO 10993-1「Evaluation and testing within a risk management process」、並びに10993-18「Chemical characterization of medical device materials within a risk management process」の改訂に伴い、あらゆる化学物質について、それ以下のばく露量では明らか有害影響を受けないTTCを考慮した化学分析による生物学的安全性評価の選択肢が追加された^{1) 9) 10)}。TTC同様、感作性物質についてもLLNAにおけるEC3に基づいて設定された皮膚感作性の閾値(Dermal sensitization threshold : DST)が報告されている^{11) ~ 15)}。遺伝毒性および感作性試験については、将来的にTTCおよびDSTの概念に基づいた化学分析による評価が主な手法となり得るが、分析対象、測定装置および分析条件等は多岐にわたる。また、現行の抽出物・溶出物分析は、これらの概念を適用

する上で除外すべき化合物を確実に検出・同定していない等、ハザード解析としての科学的妥当性に劣ると共に、その他の多くの課題を抱えている。

我々は、これらの課題を解決するために、高分子材料を対象とした遺伝毒性および感作性物質の戦略的分析パッケージの開発、検証を進めている。同分析パッケージは、除外規定化合物の存在有無を確実に検出すると共に、分析データを補完する *in chemico* 試験を併用することで、成形過程等において、酸化、脱水、脱炭酸等の修飾を受けた物質も検出できる利点を有する。遺伝毒性物質の除外規定化合物は、5つの化合物群に含まれるすべての物質が該当するため、化合物群の共通骨格又は官能基をそれぞれ検出する骨格サーチ、差分解析による高感度分析を採用している。一方、感作性物質においては、除外規定化合物を EC3 が $1.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 以下の化合物と定義し、Multiple reaction monitoring 又は高分解能 Selected ion monitoring モードにより、すべての除外規定化合物を高感度且つ網羅的に検出する手法を採用している。これらのハザード解析は、全含量試験として実施する共に、揮発性物質を対象とした測定も行う。また、リスク評価として材料毎に条件を設定した溶出物分析を必要に応じて併用する。本スキームは医療機器の遺伝毒性および感作性評価に有用であると共に、現行の生物学的安全性試験を代替する手法となり得ると考えられる。今後、戦略的分析パッケージの実用化に向けた性能検証を進めていくと共に、国際的なコンセンサス形成を目指す。

6 おわりに

本稿では、医療機器の皮膚刺激性試験、感作性試験および家兎眼装用試験の動物実験代替法、並びに化学分析を用いた安全性評価法の現状と今後の課題等について紹介した。RhE モデルを用いた *in vitro* 皮膚刺激性試験法は、「医療機器の生物学的安全性試験法ガイダンス」に既に記載されており、国内において利用可能である。皮膚刺激性強度の定量化や皮内反応試験への適応拡大等、当該 *in vitro* 試験法の高度化は今後の課題である。現在開発を進めているその他の新規試験法を含めて、将来的には、*in vivo* 試験との相関性および RRS により再現性・頑健性を評価した上で、標準化することを目指している。

文献

- 1) ISO 10993-1 : "Biological evaluation of medical devices — Part 1: Evaluation and testing within a risk management process", (2018) .
- 2) W. H. De Jong, S. Hoffmann, M. Lee, H. Kandárová, C. Pellevoisin, Y. Haishima, *et al.* : *Toxicology in Vitro*, **50**, 439, (2018) .
- 3) H. Kandárová, H. Bendova, S. Letasiova, K. P. Coleman, W. H. De Jong, D. Jírova : *Toxicology in Vitro*, **50**, 433, (2018) .
- 4) R. Kato, A. Miyajima, K. Komoriya, Y. Haishima : *Toxicology in Vitro*, **68**, 104919 (2020) .
- 5) OECD : "The Adverse Outcome Pathway for Skin Sensitisation Initiated by Covalent Binding to Proteins", Part 1, No.168, (2012) , available from <<https://www.oecd.org/env/the-adverse-outcome-pathway-for-skin-sensitisation-initiated-by-covalent-binding-to-proteins-9789264221444-en.htm>>, (accessed 2020-11-06) .
- 6) OECD : "Guidance Document on the Reporting of Defined Approaches and Individual Information Sources to be Used within Integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA) for Skin Sensitisation" , No. 256, (2016) , available from <<https://www.oecd.org/publications/guidance-document-on-the-reporting-of-defined-approaches-and-individual-information-sources-to-be-used-within-integrated-9789264279285-en.htm>>, (accessed 2020-11-06) .
- 7) H. Johansson, A. S. Albrekt, C. A. K. Borrebaeck, M. Lindstedt, *Toxicology in Vitro*, **27**, 1163, (2013) .
- 8) K. Mabuchi, H. Iwashita, R. Sakai, M. Ujihara, Y. Hori : *Biosurface and Biotribology*, under submission.
- 9) ISO 10993-18 : "Biological evaluation of medical devices — Part 18: Chemical characterization of medical device materials within a risk management process", (2020) .
- 10) R. Kroes, A. G. Renwick, M. Cheeseman, J. Kleiner, I. Mangelsdorf, A. Piersma, *et al.*, *Food Chem. Toxicol.*, **42**, 65, (2004) .
- 11) R.J. Safford, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **51**, 195, (2008) .
- 12) R. J. Safford, A.O. Aptula, N. Gilmour, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **60**, 218, (2011) .
- 13) R. J. Safford, A. M. Api, D. W. Roberts, J. F. Lalko, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **72**, 694, (2015) .
- 14) D. W. Roberts, A. Marie Api, R. J. Safford, J. F. Lalko, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **72**, 683, (2015) .
- 15) T. Nishijo, A. M. Api, G. F. Gerberick, M. Miyazawa, D. W. Roberts, R. J. Safford, H. Sakaguchi, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **117**, 104732, (2020) .

著者紹介

【宮島敦子】 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 第二室長
[専門] 細胞毒性学, 分子生物学, 医療機器レギュラトリーサイエンス (医療機器および医用材料の安全性・有効性評価)

【加藤玲子】 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 主任研究官
[専門] 分子生物学, 細胞毒性学, 免疫学, 医療機器レギュラトリーサイエンス (医療機器および医用材料の安全性・有効性評価)

【中岡竜介】 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 埋植医療機器評価室長
[専門] 高分子化学, 医療機器レギュラトリーサイエンス (医療機器および医用材料の安全性・有効性評価)

【野村祐介】 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 第一室長
[専門] 分析化学, RNA工学, 構造生物学, 分子生物学, 医療機器レギュラトリーサイエンス (医療機器および医用材料の安全性・有効性評価)

【配島由二】 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 部長
[専門] 化学全般, 細菌学, 分子生物学, 医療機器レギュラトリーサイエンス (医療機器および医用材料の安全性・有効性評価)

ケミカルキャラクタリゼーションおよび毒性学的リスク評価による医療機器の生物学的安全性評価

千葉ラボラトリー 福永 辰也

医療機器の生物学的安全性評価の基本的考え方が示された ISO10993-1¹⁾ において機器の物理学的・化学的情報の収集が、評価の最初のステップとして求められている。化学的情報の収集（ケミカルキャラクタリゼーション）は機器使用時に生体へ浸出してハザードとなり得る化学物質の種および量を、Extractables & Leachables (E&L) 分析等により明らかにすることを目的としている。化学物質の毒性学的情報と推定ばく露量から製品のリスクを見積ることで、評価すべき試験項目（エンドポイント）の選定および試験実施要否の検討、または臨床的に安全性が確立された既存機器との化学的同等性を評価するための情報として活用される。本稿では、ケミカルキャラクタリゼーションの概要について述べる。

1 はじめに

1.1 生物学的安全性評価の概要 (ISO10993-1)

医療機器の使用により生じる潜在リスクからヒトを保護するため、ISO10993-1¹⁾ および国内ガイダンス（薬生機審発 0106 第 1 号²⁾）等において生物学的安全性評価の基本的な考え方が示されている。これは機器の安全性評価を行うため、必要とされる情報に対して不足している情報（ギャップ）を特定し、そのギャップを埋めるために必要な試験の実施を求めたものである。試験は

動物福祉を優先するため、①物理学的・化学的試験、② *in vitro* 試験等の代替試験、③ *in vivo* 試験の順に検討することが望ましいとされる。まず物理学的・化学的情報を収集したうえで、必要な代替試験および *in vivo* 試験の実施要否を判断することが求められており、化学的情報の収集手段である“ケミカルキャラクタリゼーション”が ISO10993-1 におけるアプローチフロー（図 1）の“最初のステップ”として重要視されている。

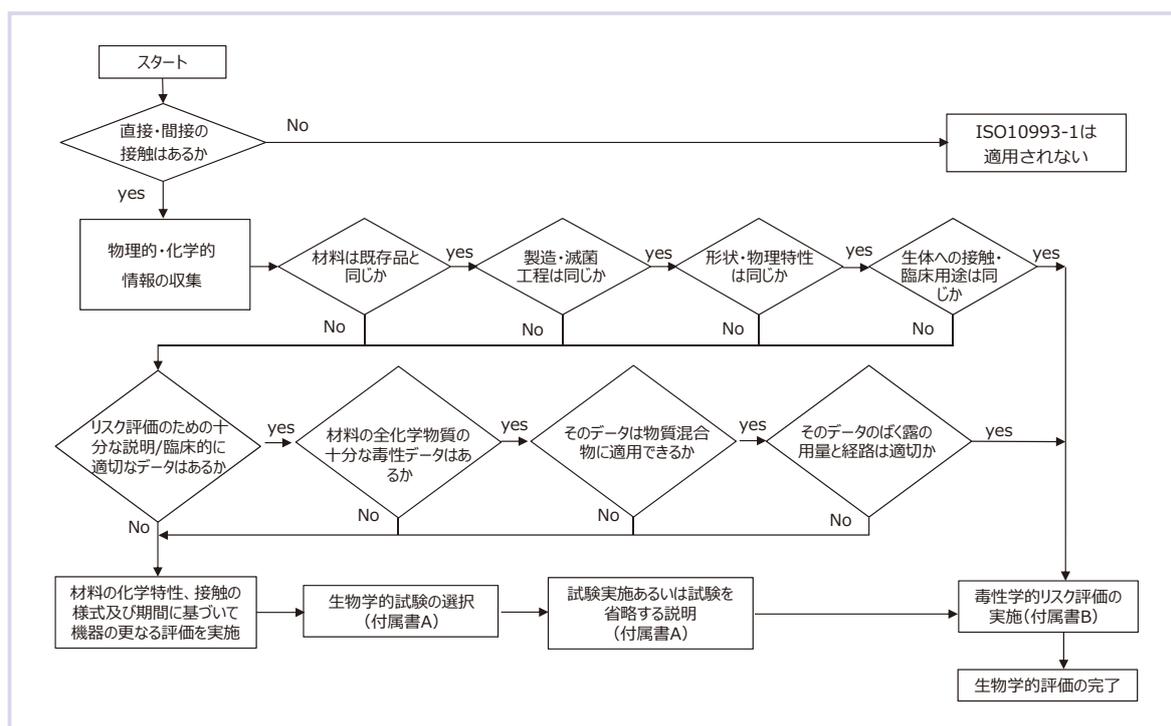


図1 ISO10993-1:2018におけるアプローチフロー

1.2 ケミカルキャラクタリゼーションの概要

機器に由来する化学物質情報を収集するための手段を指すケミカルキャラクタリゼーションはISO10993-18³⁾に示されている。しかし、これだけでは機器の生体適合性を評価できないため、収集された化学物質の毒性学的リスクをISO10993-17⁴⁾を参照して評価することで、はじめて生体適合性評価として機能する。具体的には、生物試験が抽出物に対して生体が反応するかどうかで評価するのに対し、ケミカルキャラクタリゼーションと毒性学的リスク評価は、抽出液に含まれる成分の種・量を化学分析で求める。そのうえで文献情報などを用いて推定検出成分毎に設定した閾値(ばく露許容値)との比較により、機器の安全性を評価する。これらの情報は、臨床的に安全性が確立された既存機器との生物学的同等性の論拠等に利用される。

2 ケミカルキャラクタリゼーションの進め方 (ISO10993-18)

2.1 手順

ケミカルキャラクタリゼーションは、①組成プロファイル取得、②Extractables(抽出物)プロファイル取得、③Leachables(浸出物)プロファイル取得の3つのステップに大きく分けられる。

①組成プロファイル取得では機器を構成する原材料情報を収集して既存機器と比較し、②Extractablesおよび③Leachables(以降E&L)プロファイルの追加取得や毒性学的リスク評価の必要性を検討する。ただし原材料に含まれる添加剤や工程上の残留物を含めた情報を供給メーカー等から漏れなく入手することは通常難しい。また、機器に含まれる含有量で毒性学的リスク評価を行うことは、実際の使用条件からの乖離が大きく現実的ではない場合がある。これらのことから、機器使用時に機器から生体へ移行する可能性がある化学物質を化学分析により調査するE&Lプロファイル取得が重要となる。

②Extractablesプロファイル取得では、一般的に機器に影響を及ぼさない程度に実際の使用条件よりも過酷な条件で抽出を行うことで、機器由来の化学物質が生体へ移行する際の最悪ケースでのExtractablesプロファイルを得る。

③Leachablesプロファイル取得では、一般的に臨床使用条件を模擬した条件で抽出を行い、臨床使用時に機器から生体へ移行し得るLeachablesプロファイルを得る。

E&Lプロファイル取得は必ずしも両方を実施する必要はなく、一例として、Extractablesに対して毒性学的リスク評価を行った結果、リスクが受容できると判断されれば、そこでケミカルキャラ

クタリゼーションを終了することができる。一方、もしリスクが受容できない場合はLeachablesを特定して、実際の浸出物量での毒性学的リスク評価の必要が生じる。E&L評価では、いずれのステップにおいても分析評価閾値(AET)と呼ばれる化学分析上の基準濃度を評価対象機器毎に予め設定した上で、適切な抽出および分析を行う必要がある。

2.2 AET 設定

E&L評価の最大の目的は、評価機器由来のE&Lの成分およびその量を決定し、毒性学的リスク評価を可能にすることにある。E&Lとして機器より放出される化学物質は、その特性によって揮発性有機物質(VOC)、半揮発性有機物質(SVOC)、不揮発性有機物質(NVOC)および無機物質(IC)の4種類に分類される。医療機器には様々な高分子材料、有機性の添加剤や有機溶剤が含まれており、機器より放出される有機化合物を網羅的に解析できる手法が必要となる。不明な有機化合物に対するノンターゲット分析手法としてはガスクロマトグラフィー(GC)および高速液体クロマトグラフィー(HPLC)といった、クロマト分析が一般的である。これらの手法は多数の有機化合物を一斉分析できる有用な分析手法であるが、ノンターゲット分析において検出される大小全ての不明ピークを定量・定性解析し、毒性学的リスク評価を行うことは非常に煩雑であって、現実的ではない。そこで検出ピークの中から、検出濃度によって毒性学的リスクが懸念されないと判断し得るピークを“足切り”し、解析対象ピークのターゲティングを行うための基準として、AETの概念がISO10993-18において説明されている。これは毒性学上の閾値であるTTC($\mu\text{g}/\text{day}$)を分析上の濃度($\mu\text{g}/\text{mL}$)へ変換したもので、機器の生体への接触時間や評価エンドポイントに応じて選択したTTCと抽出分析における液量や供試面積(または個数)、臨床使用時の接触面積(または個数)等のファクターを式(図2)に当てはめることで算出される。このAETを基準

[算出式]

$$AET = \frac{DBT \times \frac{A}{BC}}{UF} \quad \text{※AET単位: } \mu\text{g}/\text{mL}$$

A 抽出した機器の数
B 抽出液の体積(mL)
C 臨床使用時にばく露される、機器の数(1日当たり)
DBT TTC等、投与量に基づいた閾値($\mu\text{g}/\text{day}$)
UF 不確実係数

図2 AET算出式 (ISO10993-18:2020参照)

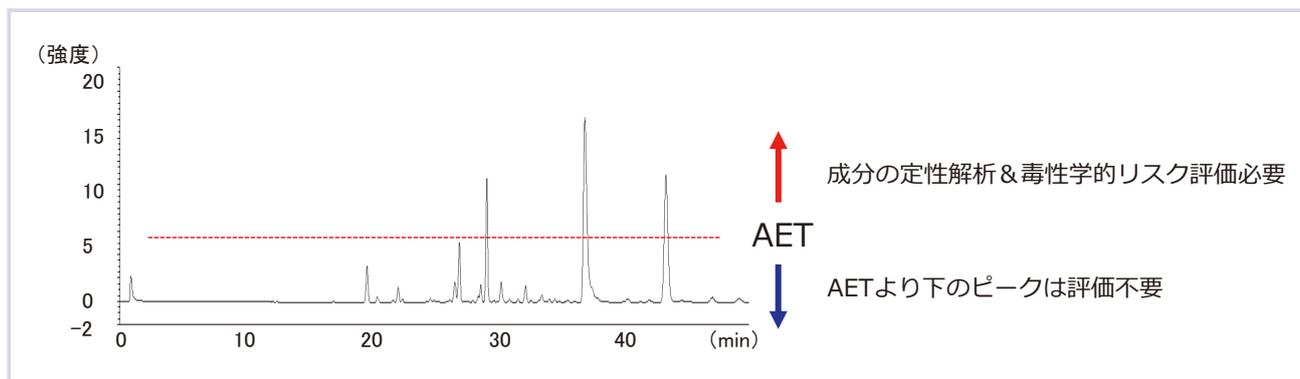


図3 AETを基準とした解析対象成分のターゲティングイメージ

として、測定で得られる検出ピークをスクリーニングすることで、リスクが懸念される成分ピークのターゲティングが可能となる(図3)。

TTCはあらゆる化学物質について、それ以下のばく露量では明らかな有害影響が現れないとされるヒトばく露の閾値として、医薬品中の不純物や食品包装材料の規制で利用されてきた概念である。TTCは発がん性が最も感受性の高い毒性エンドポイントであるという仮定に基づき、発がん性化合物のデータベースから得られるTD₅₀からの直線外挿により算出したVSDの分布を解析することで導き出される。遺伝毒性に基づく発がん性に関して発がんリスクが10⁻⁵となる用量として、1.5µg/dayが提唱されている。一方で非発がん作用(全身性影響)に対するTTCは、化学物質の構造に基づいて分類・設定されている。医療機器の生物学的安全性評価におけるTTC利用はISO/TS21726⁵⁾にて示されており、不明な成分に対するノンターゲット分析を主とするケミカルキャラクタリゼーションにおいて、化学分析の実施を現実的なものにする有効な概念である。ただし、TTCが適用できない“Cohort of concern”といった物質群(アフラトキシン様物質、N-ニトロ化合物などの強い変異原性発がん物質群)等の存在や、TTCでは評価しにくいエンドポイント(例えば局所影響等)があることも考慮した上で、ケミカルキャラクタリゼーションと毒性学的リスク評価で評価するエンドポイントを検討する必要がある。

2.3 抽出条件選択

一般的にExtractablesプロファイル取得では、機器の生体への接触期間に応じて、適切な抽出条件が検討される(表1)。模擬使用抽出は、臨床使用条件を模擬した抽出条件であり、誇張抽出は臨床使用より温度、時間、溶媒の極性等、溶出に関わるファクターのいずれかひとつ、もしくは複数を誇張し、臨床使用よりも

過度に物質を抽出することを目的として選択する。総量抽出は、文字通り物質が抽出され尽くされるまで抽出を繰り返すことで、機器から放出される物質の総量を求める抽出である。Leachablesプロファイル取得では、模擬使用抽出もしくは加速抽出が検討される。加速抽出は模擬使用抽出条件において温度を高くし、より早い速度で物質の抽出を促す抽出方法である。これら抽出条件の選択は、機器に対する毒性学的リスク評価ロジックを含め、あらゆる角度から検討するべきである。

表1 Extractables評価において選択される抽出条件 (ISO10993-18:2020参照)

接触カテゴリ	推奨抽出条件/代替条件
一時的接触機器	模擬使用抽出/誇張抽出
短・中期的接触機器	総量抽出/誇張抽出
長期的接触機器	総量抽出/誇張抽出

2.4 分析手法選択

抽出液のE&L分析では、物質の特性に応じて分析手法を選択する必要があり、ISO10993-18には多くの手法が例示されている(表2)。特にノンターゲット分析を行う場合、選択性が低く網羅的に検出可能であり化学物質の性質によらず応答性が安定している検出器と、成分の定性解析に有用な質量分析計を併用することが望ましい。また用いる質量分析計については、不明成分の定性精度を向上させるため、化学物質の精密質量および構造情報が得られる高分解能タンデム質量分析計(MS/MS)等を用いることが望ましい。

2.5 化学分析結果の活用 (ISO10993-17)

E&L分析では、AETを超過した成分の(半)定量値(µg/device等)、検出成分に関する情報(CAS No., 組成式, 推定

表2 E&Lの化学種に応じた分析手法の選択例 (ISO10993-18:2020参照)

E&L の特性		手法例	定性	定量
揮発性有機物質 (VOC)		HS-GC (FID, MS) , GC (FID, MS)	○	○
		TOC	-	○
半揮発性有機物質 (SVOC)		HS-GC (FID, MS) , GC (FID, MS)	○	○
		HPLC (UV, CAD, ELSD, MS)	○	○
		TOC	-	○
不揮発性有機物質 (NVOC)		NMR	○	○
		HPLC (UV, CAD, ELSD, MS)	○	○
		NMR	○	○
		TOC	-	○
無機物質 (IC)		Non-volatile residue	-	○
	イオン成分	IC	○	○
	金属元素	ICP-AES, ICP-MS	○	○

化学構造)等が得られる。これら情報を元に検出物質の毒性学的リスク評価を実施し、製品としての生物学的安全性を評価する。一般的に毒性学的リスク評価では、化学物質のCAS No.より、規制当局等の信頼できるデータベースを調査し、過去の試験結果からNOAEL / NOEL、吸収率といった情報を収集し、種差や投与経路の違いといった様々なファクターを考慮して、物質毎にTI等の許容値を設定する。E&L分析で得られたAET超過成分の検出量から算出した推定ばく露量と許容値との比較により、化学物質が生体に与えるリスクの有無を評価する。毒性学的リスク評価はエキスパートにより実施されることが重要である。

3 おわりに

医療機器の生物学的安全性評価においては、ケミカルキャラクター化、代替試験法および生物試験等の各手法の長所・短所を理解した上で、ISO10993-1のアプローチフローに従って評価していくことが重要である。さらに動物福祉の観点からもケミカルキャラクター化を活用した毒性学的リスク評価の必要性は今後増していくものと思われる。しかしその一方で、標準化された手法・判断基準に基づいて行われる生物試験と比較して、ケミカルキャラクター化に基づいた安全性評価はいまだ確立された方法論が存在する訳ではない。そのため、個々の製品毎に評価ロジック検討と適切な分析手法選択が求められることから、例えば医薬品医療機器総合機構(PMDA)は化学分析を主体とした生物学的安全性評価により製品の承認申請を受ける場合は、評価手法に関する事前相談の実施を推奨している。当社ではケミカルキャラクター化および毒性リスク評価を含む生物学的安全性試験やPMDA 対面助言・事前面談サポート等の申請支援サービスを幅広く展開している。これらを駆使して、

ケミカルキャラクター化技術の向上と国内における医療機器産業の発展に貢献していきたい。

<本文中の略語>

- ・ AET: Analytical Evaluation Threshold 分析評価閾値
- ・ IC: Inorganic Compounds 無機物質
- ・ NOAEL: No Observable Adverse Effect Level 無有害作用量
- ・ NOEL: No Observable Effect Level 無影響量
- ・ NVOC: Non-Volatile Organic Compounds 不揮発性有機物質
- ・ SVOC: Semi-Volatile Organic Compounds 半揮発性有機物質
- ・ TD₅₀: 50% Toxic Dose 50%発がん用量
- ・ TI: Tolerable Intake 耐容摂取量
- ・ TTC: Threshold of Toxicological Concern 毒性学的懸念の閾値
- ・ VOC: Volatile Organic Compounds 揮発性有機物質
- ・ VSD: Virtually Safety Dose 実質安全量

文献

- 1) ISO 10993-1: "Biological evaluation of medical devices – Part 1: Evaluation and testing within a risk management process", (2018).
- 2) 薬生機審発0106第1号: "医療機器の製造販売承認申請等に必要医療機器の生物学的安全性評価の考え方についての改正について", (令和2年1月6日).
- 3) ISO 10993-18: "Biological evaluation of medical devices – Part 18: Chemical characterization of medical device materials within a risk management process", (2020).
- 4) ISO 10993-17: "Biological evaluation of medical devices – Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances", (2002).
- 5) ISO / TS 21726: "Biological evaluation of medical devices – Application of the threshold of toxicological concern (TTC) for assessing biocompatibility of medical device constituents", (2019).



福永 辰也
(ふくなが たつや)
千葉ラボトリー

原子分解能 STEM による カリウムイオン電池正極材料の構造解析

筑波ラボラトリー 宮崎 吉宣

多くの分野の材料研究・開発において、電子顕微鏡による原子レベルの構造解析がブレイクスルーをもたらすことが期待される。材料のスクリーニングや性能向上には、ナノメートルスケールの局所における結晶構造や結晶欠陥が重要なヒントとなるが、その解析に際しては多くの場合、透過型電子顕微鏡 (TEM) が最も強力な手段となる。本稿では、次世代電池として注目されるカリウムイオン電池の正極材料について、TEM の手法の一つである原子分解能 STEM 像観察を行い、これまで見つかっていなかった新規の結晶構造と特異な欠陥構造という、材料の物性理解につながる知見を明らかにした事例を紹介する。

1 はじめに

材料の物性を理解するうえで、原子の配列、すなわち結晶構造を知ることが必要不可欠であることは論をまたない。結晶構造を解くための最も一般的な方法は X 線回折 (XRD) であるが、XRD で求められる結晶構造は、数 μm 程度以上の X 線照射領域からの平均構造であるため、よりミクロの視点で見たときに、異なる構造が見えてくることは珍しくない。また転位・積層欠陥といった結晶欠陥も材料特性に影響するが、その構造の詳細を解析する方法として最も有効なのは TEM による直接観察である。収差補正装置 (Cs コレクター) 付きの透過型電子顕微鏡 (TEM) を用いた原子分解能 STEM (走査透過電子顕微鏡) 像による直接構造解析は、そのための一つの選択肢として近年普及してきた。

実材料における原子像観察には、TEM 装置の PR に用いられるモデル的な試料の場合とは異なり、TEM 用薄片試料への加工時の損傷や観察時の電子線照射による損傷、結晶子の小ささや格子歪みのために精密な方位合わせが困難であることなど、解決しなくてはならない問題が多い。しかしながら、首尾よく観察が成功して局所の原子構造情報が得られれば、多くの分野の材料における研究開発に計り知れないほど大きな進展をもたらす。このほど当社では、国立研究開発法人産業技術研究所関西センター (以下産総研) から試料提供を得て、次世代電池材料として注目されるカリウムイオン電池正極材料について、原子分解能 STEM による直接観察からの構造解析を行い、結果として多くの重要な知見を得たのでここに紹介する。

2 ハニカム層状酸化物系カリウムイオン電池正極材について

リチウムイオン電池 (LIB) は現代社会に不可欠なものとなっているが、リチウムは、資源が一部の地域に偏在する希少元素である。近年、リチウムを他の金属に置き換えた次世代電池の研究が盛ん

になっており、その一つとしてカリウムイオン電池 (KIB) が注目を集めつつある。KIB の実用化には高性能の正極材料の開発が課題となっているが、最近、産総研から、ハニカム構造を特徴とする層状酸化物群が、4V 級の高い作動電位を示すことが報告された¹⁾。その結晶構造は図 1 (a) に示す通り、 NiO_6 八面体と TeO_6 八面体が辺共有してできたスラブと呼ばれる板状構造とカリウムイオンのハニカム格子層による積層を成している。ハニカム格子は、従来の正極材料に一般的な三角格子と比較してサイト数が多いため、それぞれのサイトの占有率が低くなり、空サイトを伝わってイオンが移動しやすいために高い性能を示すとされる。

高性能を示した材料の一つである $\text{K}_2\text{Ni}_2\text{TeO}_6$ 試料の構造をさらに詳しく見てみると、カリウムイオンを取り巻く酸素原子が三角柱 (Prism) 型の配位構造をとっていて、さらに積層の水平位置は 2 層で元の位置に戻る。このため P2 型²⁾ と呼ばれる。これに対して従来の LIB 等でよくみられる層状岩塩構造では、アルカリ金属イオンの酸素配位構造は八面体 (Octahedron) であり、3 層で元の位置にもどる O3 型²⁾ 構造と分類される。

こうした結晶構造は粉末 X 線回折により確認されていたが、先述の通り、局所の視点で見た場合には、同じ構造単位から構成されるが配列の仕方が異なった構造多型や、ランダムだと思われた原子配列の部分的な規則化といった相違も見えてくる可能性がある。また、積層欠陥や転位といった結晶欠陥の存在が予想された。こうした結晶構造の差異や欠陥は電池特性や相転移挙動に大きな影響を与える。このため TEM 観察によって、さらなる性能向上へ向けたヒントや、多くの類似構造物質群の中からどの材料にターゲットを絞るかといったスクリーニングのための情報が得られることが期待された。

3 実験方法

試料は粉体であり、主として c 方向が薄い板状を呈しているため (図 1 (d))、そのままでは積層構造の TEM 観察は困難で

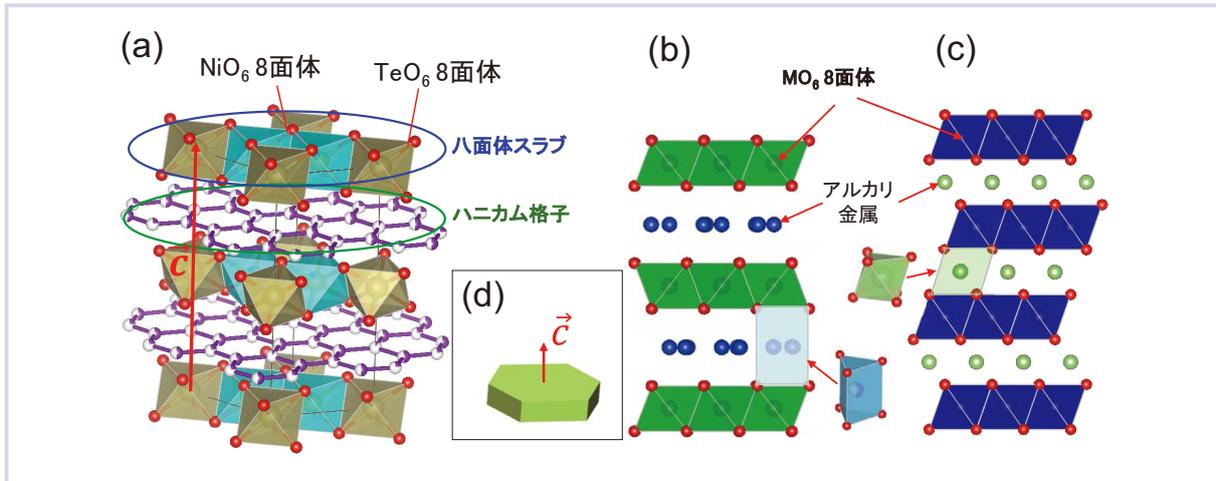


図1 (a) ハニカム層状酸化物の結晶構造 (b) P2型ハニカム層状酸化物 (c) O3型(層状岩塩構造)の積層構造 (d) 典型的な試料粒子形状の模式図

ある。エポキシ樹脂に包埋したうえで、アルゴンイオンミリング法で樹脂ごと薄膜化した。STEM 像は JEM-ARM200F (日本電子) を用いて、加速電圧 200 kV で取得した。この装置では原子番号依存コントラストである HAADF (高角環状暗視野) -STEM 像と、軽元素を可視化する ABF (環状明視野) -STEM 像とを同時に取得することで、ほぼすべての原子位置が特定可能である。複数の結晶方位からの原子分解像に基づき 3 次元の結晶構造モデルを作成した。像取得に際しては、スキャン中の試料ドリフトによる像ひずみを避けるために、高速取得画像積算法³⁾による補正を行い、信頼性を高めた。また、100 mm² SD (Si ドリフト) 型検出器 2 台装備による STEM-EDX (エネルギー分散型 X 線分析) 元素マッピングを原子レベルで行い、

STEM 原子像の解釈を検証した。

4 新規結晶構造の発見

4.1 P3 型 K₂Ni₂TeO₆

K₂Ni₂TeO₆ 組成の試料において、既知の P2 型の結晶に混じって、新たな積層パターンを持った結晶が観察された。まず、[100] 晶体軸入射の HAADF-STEM 像と比較してみる (図 2)。明るく見えるスポットは Te で、やや暗いスポットは Ni である。P2 型 (図 2 (a) 左上) では上下のスラブ (Te と Ni の列) はまっすぐ垂直に積層しているのに対して、新規相 (図 2 (b) 左上) では、Te 位置が横に 1/3 周期ずつずれて積層している。一方、[1 $\bar{1}$ 0] 入射では Te と Ni は重なっているため同一の明るさの

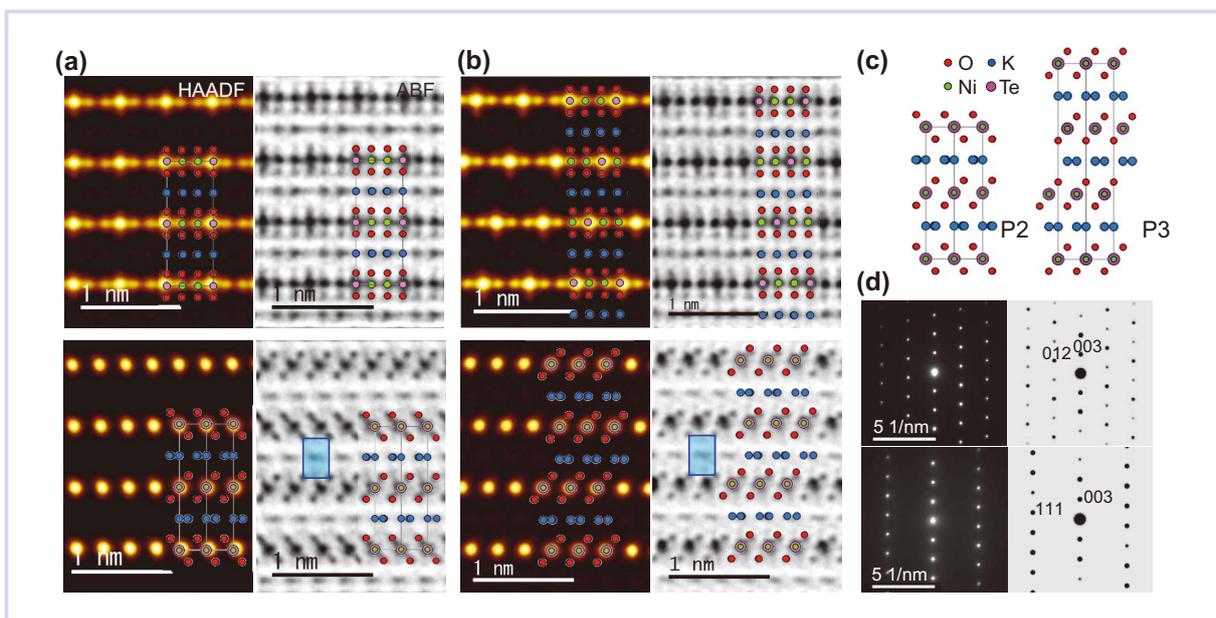


図2 (a) P2型(従来相)と(b) P3型(新規相)の原子分解能STEM像 ※上段:[100]入射 下段:[1 $\bar{1}$ 0]入射 (c) P2型とP3型の結晶モデルの[1 $\bar{1}$ 0]投影図の比較 (d) 新規相の電子回折図形とP3型構造モデルから計算したパターンとの比較

スポットの配列となっているが、こちらもP2型(図2(a)左下)では垂直に積層しているのに対して、新規構造(図2(b)左下)では1/3周期ずつずれている。ABF-STEM像では、HAADF-STEMでは見えないKと酸素も含めてすべての原子位置が可視化される。 $[1\bar{1}0]$ 入射像でKの周囲のOの配置を見ると、いずれも青で示した長方形の構造となっていて、これは三角柱配位、すなわちP型の特徴を示す。また、スラブを構成するNiとTeに隣接するOの方向に注目すると、従来のP2型では一層ごとに向きが反転するジグザグ構造を取る(言い換えれば八面体スラブの向きが反転している)のに対して、新しい積層構造ではすべてのスラブにおいて同じ方向に酸素が位置するために、この差が積層ずれを生み、元の位置にもどるのに3層を要するP3型²⁾に分類される新しい構造となっていることが分かる。これら2方位からの観察結果をもとに3次元構造モデルを作成し(図2(c))、それぞれの方位のSTEM像に重ねるといずれも原子位置がよく一致した。モデルの妥当性は、電子回折図形を撮影し、モデルにもとづいたシミュレーションと比較するとよく一致することからも確かめられている(図2(d))。結論としては、従来のP2型に対して、スラブの反転が無いために積層のずれが導入されたP3型の結晶構造が明らかにされた。こうした積層のずれはKイオンのおかれる周辺環境が従来構造とは異なることを示すため、当然ながらイオンの輸送物性に影響を及ぼすと考えられる。どちらの構造が良いかといった検討は、今後の研究課題となるだろう。

4.2 KNaNi₂TeO₆

もう一つ、原子分解能STEMによって今回初めて解き明かされた結晶構造を紹介する。Kの半分をNaで置き換えたKNaNi₂TeO₆の組成で、新たに合成された物質である。伝導

カチオンを2種類含んだ新しい概念の電池であるDual Cation Batteryの正極として使える可能性がある。Kのみを含む相とNaのみを含む相はどちらもP2型の結晶構造をとることがわかっており、両者の違いはKとNaのイオン半径の差からくるスラブ間距離の差である。XRDによる構造解析では、平均層間距離が両者の中間をとる新たな結晶相が生成したことを示していたが、具体的にKとNaがどのように配列しているのかはわかっていなかった。

解答は原子分解能STEM像によって明快に得られた。図3(a)のHAADF-STEM像では、スラブ間距離が2種類の値をとり、それぞれの値が、KとNaを単独で含む結晶相のスラブ間距離に対応することが分かった。注目すべきは両者が交互に規則正しく出現することで、ABF-STEM像のコントラストからもそれぞれのスラブ間にKとNaが入っていると解釈できるため、KとNaは別々の層として、交互に規則正しく挿入されていることがわかる。もう一つこれらの像からわかったことは、Kを挟んだスラブが上下に垂直に積層しているのに対し、Naを挟んだスラブは図の左右方向に1/3周期だけずれて積層しており、さらに、ずれの方向は一見ランダムで周期性が無いことである。こうした非周期性をふくむ構造はXRDなどによる解析が極めて難しく、TEMの直接観察が威力を発揮する。

この構造についても、2方位からの観察に基づき、3次元の構造モデルを作成した。図3(b)にSTEM拡大像と作成した構造モデルを重ねているが、原子位置はよく一致する。またこの倍率では、KとNaの層内の配列の仕方にも相違が見えてくる。図3(b)右下の $[1\bar{1}0]$ からのABF-STEM像ではK(青い四角の中心)がダンベル状に2つのサイトが並んで見えているのに対して、Na(黄色い四角の中心)では片側だけにコントラストが

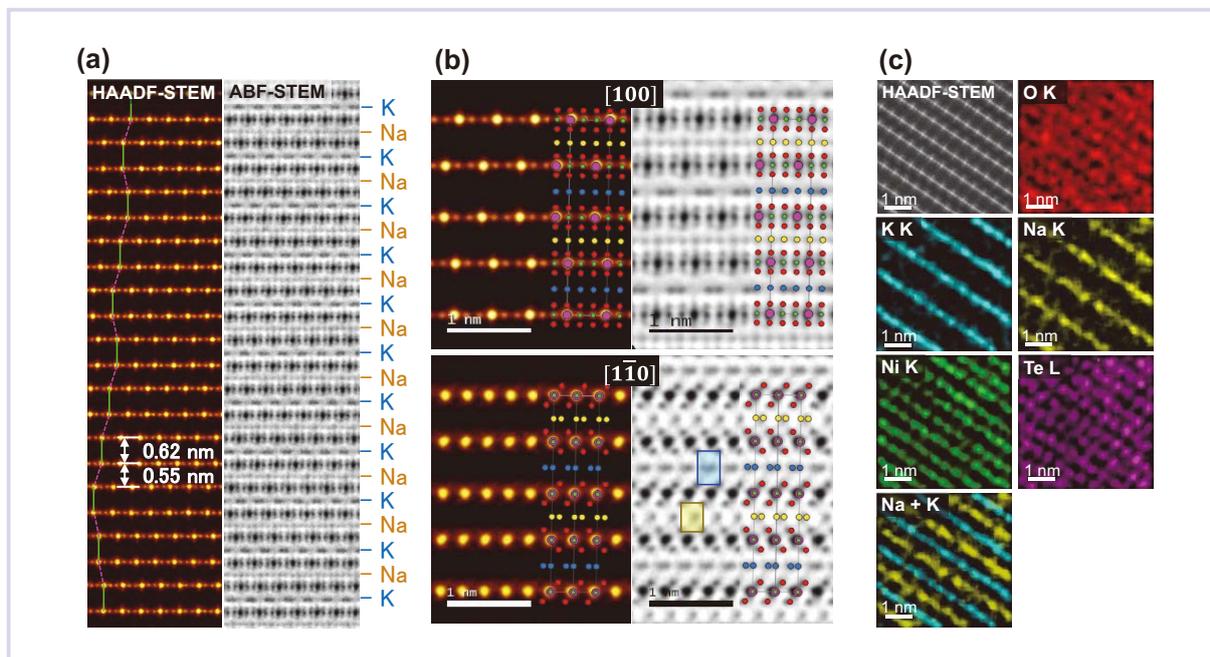


図3 KNaNi₂TeO₆の原子分解能像 (a) KとNaの交互積層を示すSTEM像 (b) (a)の拡大像と投影構造モデル (c) STEM-EDXカラムマッピング像

ある。これは、Kがハニカム格子をなしているのに対してNaは三角格子であることを示唆する。

STEMの像解釈をより確かにするため、STEM-EDX マッピング像を取得している（図3(c)）。NiとTeは分離しており、KとNaは交互に積層していることが確かめられた。

以上、 $\text{KNaNi}_2\text{TeO}_6$ ではKとNaは別々の層に収まっていて、なおかつ両イオンの置かれる環境が異なっているという事実が判明した。この結果から一つの材料中で2種類のイオンを別々に制御し、性能向上を目指すという新しい発想が生まれている。

5 結晶欠陥の観察

今回の観察では、多様で特異な結晶欠陥構造が観察されているが、ここでは1例を紹介する。図4はP3型 $\text{K}_2\text{Ni}_2\text{TeO}_6$ で観察された層の湾曲構造のSTEM像である。低倍率のHAADF-STEM像（図4(a)）では層が折れ曲がっている様子が見え、通常ならば、ある面を境に明瞭に結晶が折れ曲がる構造である双晶（図4(c)上）と推定される。ところが、原子レベルまで拡大すると（図4(b)）、緩やかにカーブして見える。ABF-STEM像をもとに原子構造モデルを作成すると（図4(c)下）、スラブとK層がそれぞれ構造を保ったままカーブしていることがわかる。こうした構造は広い領域に層間のずれを生じ、通常は極めて不安定なため、酸化物の電池材料ではこれまで報告が無い。こうしたずれを許容している本材料は、層間の束縛が極めて弱いことを示唆している。層間の束縛の弱さはイオンの動きやすさにつながっていると考えられるため、この写真は本材料の高性能の要因を端的に示したものであるといえよう。

6 まとめと他分野への展開

以上、原子分解能STEMによって、初めて解き明かされた結晶構造や、特異な結晶欠陥について紹介した。これ以外にも、別の組成における新たな結晶構造や、転位や積層欠陥などの特徴的な結晶欠陥が確認されている。これらの成果は産総研と当社による3報の共著論文としてまとめられ、国際学術誌に投稿された（うち1報は掲載決定済み⁴⁾）。TEM研究のためのデモサンプルではない実材料において、高品位の原子分解能STEM像がもたらす原子構造の知見が、大きく電池正極材料の研究開発を進展させるという好例を示せたといえよう。本技術の適用先は、当然電池材料に限ったことではなく、無機結晶性の機能材料全般となる。例えば触媒の解析は金属ナノ粒子と担体

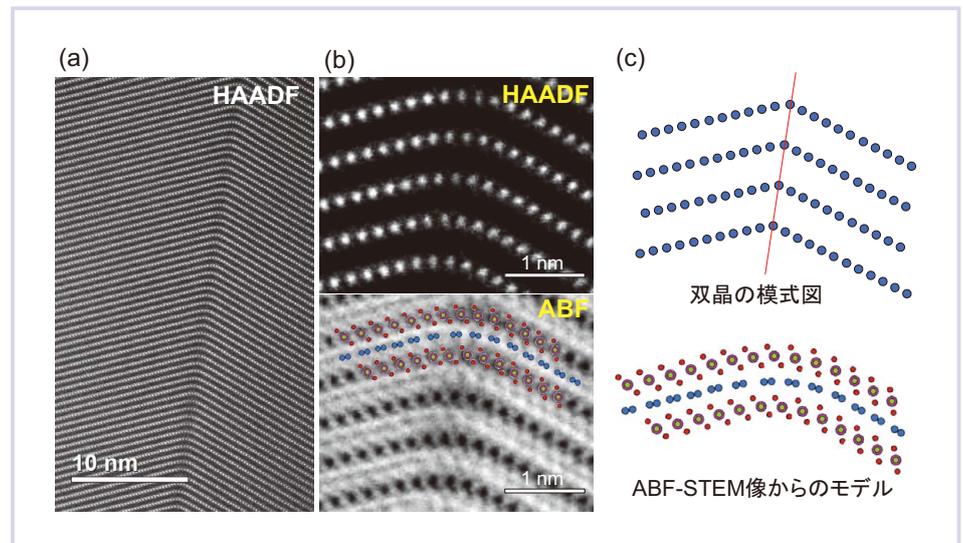


図4 積層の屈曲構造
(a) 低倍率HAADF-STEM像 (b) 原子分解能STEM像 (c) 構造モデル

の原子レベルの構造解析そのものであるし、各種デバイスの果てしないスケールダウンにおいては半導体やセラミックスの結晶や異相界面などの原子レベルでの構造制御が要求されるようになってきている。こうした分野ではますます原子像観察の重要性は高まっていくと考えられる。当社としてもこれまで培ってきたTEM技術を活かして先端材料の研究開発の促進に貢献していきたい。

7 謝辞

産総研のマセセ・タイタス主任研究員には快く試料をご提供いただいたうえ、ハニカム層状酸化物の物理やカリウムイオン電池正極材料についてご教授いただき、また結晶構造の解釈についてたくさんの議論をさせていただきました。この場を借りて改めて御礼申し上げます。

文献

- 1) T. Masese, Kazuki Yoshii, Minami Kato, Keigo Kubota, Zhen-Dong Uang, Hiroshi Senoh, Masahiro Shikano : *Nat. Commun.*, **9**, 3823 (2018) .
- 2) C. Delmas, C. Fouassier, P. Hagenmuller : *Physica*, **B 99**, 81 (1980) .
- 3) K. Kimoto, Toru Asaka, Xiuzhen Yu, Takuro Nagai, Yoshio Matsui, Kazuo Ishizuka : *Ultramicroscopy*, **110**, 778 (2010) .
- 4) T. Masese, Y. Miyazaki, G. M. Kanyolo, T. Takahashi, M. Ito, H. Senoh, T. Saito : *ACS Appl. Nano Mater.*, (in press) .



宮崎 吉宣
(みやざき よしのぶ)
筑波ラボトリー

医療機器・材料の物理学的キャラクタリゼーション

千葉ラボラトリー 根田 礼子

1 ISO10993-1における物理学的キャラクタリゼーションの位置づけ

医療機器の認証や承認申請では、その機器が安全に使えることを示す必要があります。形状や表面特性などの物理学的性質は生体反応に影響を及ぼすリスク因子であることから、生物学的安全性評価における不可欠な項目に位置付けられており、医療機器の生物学的安全性評価の国際標準規格であるISO 10993-1¹⁾のリスクマネジメントフローにおいては医療機器材料の物理学的・化学的情報の収集が最初のステップとされています。

血液や組織に接触する医療機器・材料では、血液適合性に関する形状の評価、細胞接着や増殖に対する表面構造の評価などが重要とされており、リスク評価の一部として検討する必要があります。医療機器・材料の物理学的性質を調査する、いわゆる物理学的キャラクタリゼーションはISO/TS 10993-19²⁾に定められており、承認申請用のデータ取得や臨床的に確立された既存機器との同等性評価に用いることができます。

2 物理学的キャラクタリゼーションにおける測定手法

ISO/TS 10993-19には、医療機器・材料の物理学的性質を測定するための様々な手法が挙げられています。その測定項目例に合わせて、当社の視点で医療機器・材料に適した手法を調査した内容の抜粋を表1に示します。医療機器・材料は目的、用途によって求められる特性が異なるため、その特性を踏まえた手法を選択することが重要です。

表1 医療機器ごとの評価項目、手法の例

医療機器	評価項目	手法
人工血管	Morphology	走査電子顕微鏡 (SEM)
	Porosity	水銀圧入法、ガス吸着法
整形外科インプラント	Topography: Roughness	共焦点レーザー顕微鏡、原子間力顕微鏡 (AFM)
	Topography: Surface chemical mapping	フーリエ変換赤外分光分析 (FT-IR)、顕微レーザーラマン分光分析、飛行時間二次イオン質量分析 (TOF-SIMS)

3 物理学的キャラクタリゼーションの評価事例

(1) 走査電子顕微鏡による表面構造観察

走査電子顕微鏡は、試料に電子線を照射したときに放出される電子を利用して、試料表面の微細構造を観察する装置です。図1に人工血管に用いられる延伸PTFEチューブの観察結果を示します。内外表面で延伸状態が異なりますが、拡大すると内外表面ともに結節・繊維・孔の3つの形態が存在することがわかります。この孔に内皮

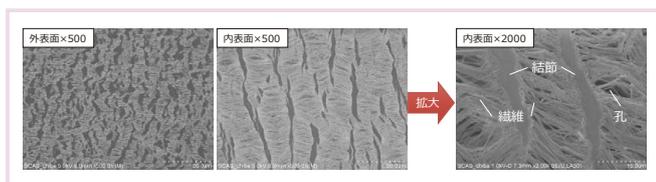


図1 延伸PTFEチューブ表面のSEM観察結果

細胞が侵入し、増殖・器質化することで血液適合性を獲得できると言われています。

(2) 水銀圧入法による細孔分布測定

水銀圧入法は、細孔に水銀を圧入し、加えた圧力と圧入された水銀体積を計測することで細孔分布を測定する手法です。図2に延伸PTFEチューブの細孔分布測定曲線を示します。Log 微分細孔容積分布から、細孔は約0.1～100 μmの範囲に幅広く分布していることがわかります。また、気孔率などの細孔に関するパラメータを数値化することもでき、同等性評価に役立ちます。

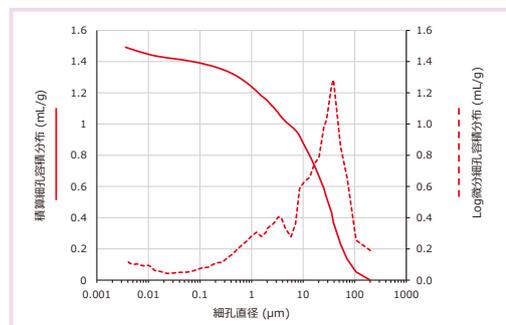


図2 延伸PTFEチューブの細孔分布曲線

(3) 共焦点顕微鏡による粗さ測定

共焦点顕微鏡は、共焦点光学系を利用して高解像度の画像と高さ情報をサブミクロンレベルの分解能で観察する装置です。図3に粗さの異なる2種類の材料の観察結果を示します。高さ像では表面凹凸を視覚的に捉えることができ、面粗さの特徴を表す算術平均高さ (Sa) を解析すると試料間で差異があることがわかります。さらに、同一試料内で複数箇所を観察し、粗さパラメータを試料間で比較することにより、同等性評価も可能です。

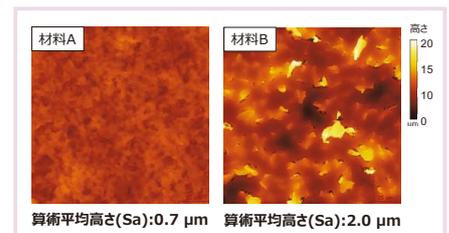


図3 材料A及びBの共焦点顕微鏡高さ像

4 おわりに

当社は、お客様のご要望に対して医療機器・材料の特性を踏まえた物理学的キャラクタリゼーションによる評価をご提案します。医療機器・材料の生物学的安全性評価のリスクマネジメントや既承認品との同等性評価、承認申請用のデータ取得についてご相談事項がございましたらお気軽にお問い合わせください。

文献

- ISO 10993-1: "Biological evaluation of medical devices — Part 1: Evaluation and testing within a risk management process", (2018).
- ISO/TS 10993-19: "Biological evaluation of medical devices — Part 19: Physico-chemical, morphological and topographical characterization of materials", (2020).



根田 礼子
(こんだ あやこ)
千葉ラボラトリー

熱・紫外線 (UV) 硬化樹脂における 硬化挙動の計測技術

千葉ラボラトリー 瀬尾 亮平

1 はじめに

熱・UV 硬化樹脂は自動車、電気製品、医療機器等、我々の生活の中でいたるところに使用されています。これらの樹脂は硬化反応時に三次元網目構造が形成され、高分子量化します。その際、体積収縮やそれに伴う収縮応力が発生するため、硬化条件次第ではひび割れや反りといった成形不良、接着位置ずれや接着強度の低下等の不具合が起り、製品の歩留まりや信頼性に影響を及ぼす場合があります。従って、熱・UV 硬化樹脂の硬化収縮率や硬化収縮応力を解析して硬化条件を最適化することは、製品の歩留まり改善や信頼性向上につながります。

2 硬化収縮率・硬化収縮応力測定

収縮率連続測定法は 2019 年 2 月に JIS K 6941 として規格化された方法であり、樹脂の硬化前から硬化後までの体積変化率または応力を連続的に測定します。硬化収縮率の測定原理は、硬化前の樹脂をサンプル容器へ一定量入れた後、加熱或いは UV 照射を行い、レーザー変位計で硬化による厚み変化量を測定します。試料表面積は一定であるため、厚み変化量から体積変化量を算出し、硬化収縮率等を解析します。硬化収縮応力は、検出器としてロードセルを用いて樹脂の体積変化に伴い発生する応力を測定します (図 1)。

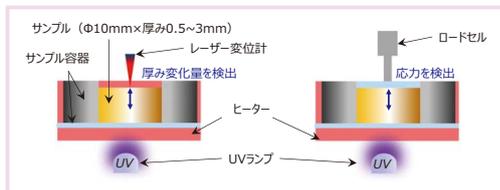


図1 硬化収縮率及び硬化収縮応力測定原理

3 熱硬化樹脂の測定事例

熱硬化エポキシ樹脂接着剤を 130 °C で硬化させた時の硬化収縮率と硬化収縮応力を測定しました (図 2)。得られた結果から各硬化挙動を数値化し (表 1)、材料、硬化条件、製造ロット等で比較することで、製品設計 (シミュレーション等) や製造工程での品質管理に活用できます。

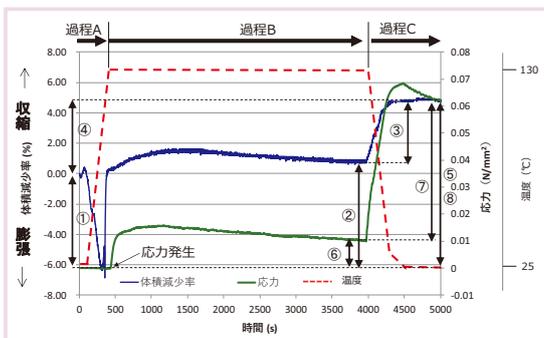


図2 熱硬化樹脂接着剤の硬化収縮率及び硬化収縮応力 (例)

<試料の硬化挙動>

過程A: 加熱による膨張や硬化による収縮が見られるが、応力は発生していない。
過程B: 硬化収縮が緩やかになったところで収縮応力が発生し、その後安定する。
過程C: 冷却収縮に伴い大きな応力が発生する。室温では徐々に応力が緩和する。

4 UV 硬化樹脂の測定事例

UV 硬化エポキシ樹脂接着剤について、UV の照度と照射時間を変化させて測定しました (図 3)。その結果、各条件の硬化収縮率は 4.2 ~ 4.8 % と大きな差は見られませんが、硬化収縮応力は 0.022 ~ 0.058 N/mm² と最大で 2 倍以上の差が見られました (表 2)。このように硬化条件を変えて硬化収縮率や硬化収縮応力を評価することにより、最適な硬化条件を選定することができます。

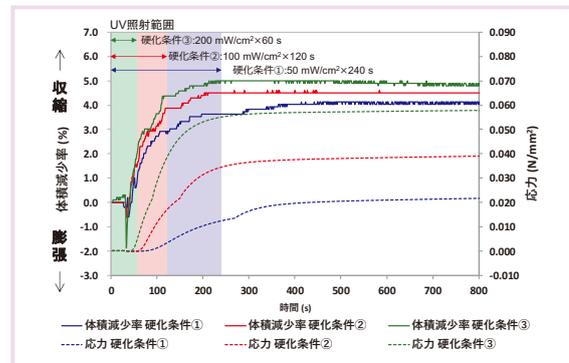


図3 UV硬化樹脂接着剤の硬化収縮率及び硬化収縮応力 (例)

5 おわりに

樹脂の硬化収縮率及び硬化収縮応力測定は、各硬化挙動を数値化でき、かつ全硬化挙動を可視化できるため、硬化樹脂を扱うお客様の製品開発や製造支援に役立つ計測技術です。また、当社では本技術以外にも様々な方法で硬化度や硬化挙動を評価することができます (表 3)。単一方法の結果では不明確な硬化挙動も複数の方法で得られた結果を総合的に解析することで明確に示すことができます。ご用命の際はお気軽にお問い合わせください。

表1 硬化挙動の数値化 (例)

硬化収縮率解析項目	結果
①硬化前の熱膨張率 (%)	6.4
②硬化反応による収縮率 (%)	7.2
③冷却による収縮率 (%)	3.9
④硬化収縮率 (%)	4.8
⑤最大収縮率 (%)	11.2
硬化収縮応力解析項目	結果
⑥硬化反応による収縮応力 (N/mm ²)	0.010
⑦冷却による収縮応力 (N/mm ²)	0.052
⑧硬化収縮応力 (N/mm ²)	0.062

表2 硬化収縮率と応力の比較 (例)

UV 硬化条件※	硬化収縮率 (%)	硬化収縮応力 (N/mm ²)
硬化条件① 50 mW/cm ² × 240 s	4.2	0.022
硬化条件② 100 mW/cm ² × 120 s	4.5	0.039
硬化条件③ 200 mW/cm ² × 60 s	4.8	0.058

※積算光量 (照度×照射時間) は 12000 mJ/cm² で一定とした。

表3 硬化度及び硬化挙動測定技術 (例)

硬化度及び硬化挙動測定法	測定項目	わかること
樹脂硬化収縮率応力測定	体積, 応力	硬化による体積変化率, 応力変化
示差走査熱量測定	熱流	硬化反応熱や反応率などの硬化度
動的粘弾性測定	粘弾性, 粘度	硬化による粘性や弾性の変化
パルス核磁気共鳴法	分子運動性	硬化による分子運動性の変化



瀬尾 亮平
(せお りょうへい)
千葉ラボラトリー

5G向けプリント配線板に求められる 材料分析・評価技術

マテリアル事業部 岡林 真義

1 はじめに

5G（第5世代移動通信システム）は4Gに代わる新しい通信規格・通信技術です。世界各国の標準化団体が参加する3GPP（Third Generation Partnership Project）を通じて国際標準仕様の策定が進み、商用サービスが開始されています。5Gは「超高速」、「超低遅延」、「多数同時接続」という3つの特徴を合わせて実現することで、あらゆるモノがインターネットにつながるIoT（Internet of Things）の基盤となることが期待されています。

5G通信にはミリ波帯が利用されるため、新たな技術的課題を解決する必要があります。本報では、5Gで使用される電子機器のうち重要な構成部品であるプリント配線板材料の開発課題における分析技術、および基材樹脂の誘電特性に対する化学構造と吸水率の関係性について、実際の分析事例を用いて紹介します。

2 5G向けプリント配線板の特徴

信号の伝搬速度 V (cm/msec) および伝送損失 α_d (db/cm) はそれぞれ以下の式で表されます。

$$V = C / \sqrt{\epsilon_r} \quad (C: \text{光速}, \epsilon_r: \text{比誘電率})$$

$$\alpha_d = k \times f \times \sqrt{\epsilon_r} \times \tan \delta$$

(k : 比例定数, f : 周波数, ϵ_r : 比誘電率, $\tan \delta$: 誘電正接)

上2式により、周波数の高いミリ波帯では基材の伝送損失が大きな問題となります¹⁾。信号を高速化するために、プリント

配線板の材料特性として低誘電率、低誘電正接がこれまで以上に求められます。

3 プリント配線板材料の開発課題と評価項目および分析技術

プリント配線板は、基材樹脂、添加剤、銅箔、接着剤で構成されます(図1)。4Gまでは基材樹脂と銅箔間の物理的なアンカー効果によって密着性を上げていましたが、5Gなどのミリ波帯では表皮効果の影響が無視できないため、低粗度の銅箔が使用されます。したがって、基材樹脂と銅箔の界面にはアンカー効果に加えて密着性を上げるためのさらなる工夫が必要となります。プリント配線板材料の開発課題、その評価項目および分析技術について表1に示します。基材樹脂は低誘電特性だけでなく、超高速化・集積化による端末の発熱量が増大するため、高放熱性も同時に満たすことが重要となります。当社ではプリント配線板材料の開発課題に幅広く対応することが可能です。



図1 プリント配線板の断面概要図

4 ポリイミド樹脂の分析事例：誘電特性と化学構造、吸水率

2種類のポリイミドを用いて誘電特性と化学構造および吸水率の関係性を評価しました。ポリイミド①とポリイミド②の超臨界メタノール分解GC-MSクロマトグラム、およびポリイミド②の固体¹³C-NMRスペクトルを図2に示します。図2-1において、ピロメリット酸（テトラメチル化体）および4,4'-ジアミノジフェニルエーテル（テトラメチル化体）が検出されたことから、ポリイミド①の化学構造は4,4'-ジアミノジフェニルエーテル・無水ピロメリット酸重縮合物であることが推定されました。同様に、図2-2の結果から、ポリイミド②はポリイミド①の物質に加え、4,4'-ビス（3-アミノフェノキシ）ビフェニル・無水ピロメリット酸重縮合物も含まれていることが推定されました。図2-3に示す固体¹³C-NMRで検出されたシグナルの積分強度比からモル比を算出すると、4,4'-ビス（3-アミノフェノキシ）ビフェニル・無水ピロメリット酸重縮合物：4,4'-ジアミノジフェニルエーテル・無水ピロメリット酸重縮合物のユニット

表1 プリント配線板の各材料の開発課題、その評価項目および分析技術について

	開発課題	背景	評価項目	分析法
基材樹脂 + 添加剤	低誘電特性	誘電率が信号伝搬速度に影響	誘電率測定	円筒空洞共振器法, 平衡型円板共振器法
		低誘電率化の為の分極率の小さな原子団の導入等 低誘電正接化の為の無極性化等	化学構造	超臨界メタノール分解 GC-MS, 超臨界メタノール分解 LC-MS, 熱分解 GC-MS, 固体 ¹³ C NMR, FT-IR
	低吸水性	吸水率が誘電特性に影響	吸水率測定	重量法 (JIS C 6481), 加熱酸化カルフィッシャー法
	低熱膨張率	多層化の為の低熱膨張率化	熱膨張率測定	高精度 TMA
	極性基の運動抑制	分子運動性が誘電損失に影響	分子運動性	パルス NMR
	表面粗さ	表面粗さが信号伝搬速度および伝送損失に影響	粗さ	触針式表面粗さ測定機, 共焦点顕微鏡
	低誘電特性	誘電率が信号伝搬速度に影響	誘電率測定	円筒空洞共振器法, 平衡型円板共振器法
		フィラーの分散が 基材樹脂の誘電率に影響 フィラーの含有量が 誘電特性に影響	粒度分布 (粒子径) 含有量	レーザー回折法, 断面 SEM, 画像式粒度分布 ICP-AES, ICP-MS
樹脂とフィラーの分散性	樹脂と添加剤のなじみ具合が 樹脂加工精度に影響	相溶性	ハンセン溶解度パラメータ	
	添加剤の分散性が誘電特性に影響	分散性	超音波スペクトロスコピー, パルス NMR, 遠心沈降, レオメータ	
高热伝導率化	フィラーの分散が 基材樹脂の放熱性に影響	粒度分布 (粒子径)	レーザー回折法, 断面 SEM, 画像式粒度分布	
銅箔	低粗度	表皮効果に対する表面粗さの低減	表面観察 比表面積	レーザー顕微鏡, SEM, 共焦点顕微鏡 ガス吸着法
		誘電率測定	円筒空洞共振器法, 平衡型円板共振器法	
接着剤	低誘電特性	表皮効果に対する低誘電特性化	誘電率測定	円筒空洞共振器法, 平衡型円板共振器法
界面	密着性	銅箔表面の粗さ低減が密着性に影響	密着性評価	ピール試験, 遠心剥離試験
		表面処理が密着性に影響	表面分析 表面観察	XPS, TOF-SIMS など SEM, TEM など

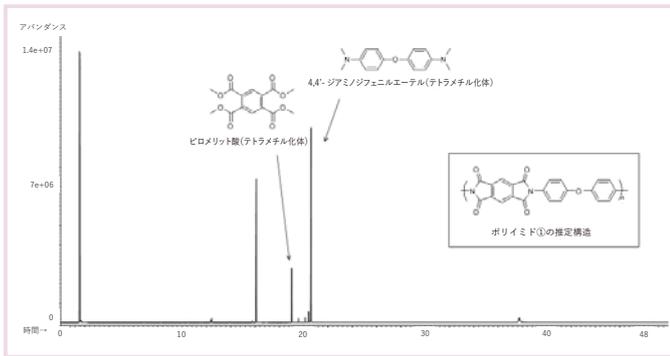


図2-1 ポリイミド①の超臨界メタノール分解GC-MSクロマトグラム

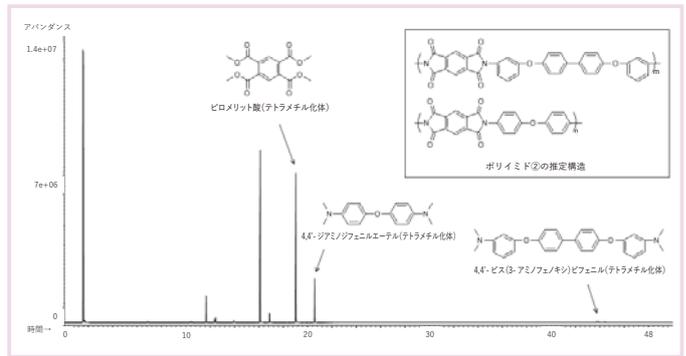
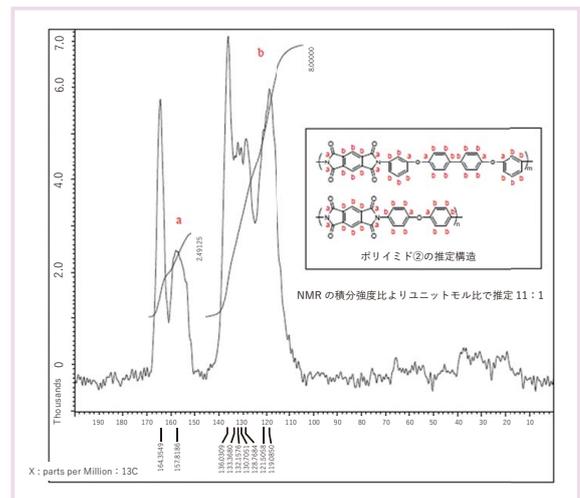


図2-2 ポリイミド②の超臨界メタノール分解GC-MSクロマトグラム

モル比は11:1であることが推定されました。推定した化学構造の結果からポリイミド①およびポリイミド②のイミド基含有率を算出した結果を表2に示します。

ポリイミドの吸水率を下げるため、極性基を含まない分子量の大きなモノマーを用いて、分極率の高いイミド基の含有率を低下させる方法があります²⁾。一般的なポリイミドは吸湿性が高く、乾燥時には低誘電特性だが加熱・加湿条件下で吸湿させた場合、誘電特性が大幅に増加することが知られています³⁾。これは、20GHz付近では水による吸収が大きいので、基材樹脂の吸湿が損失係数に与える影響が大きくなるためと考えられています。当社評価でも、誘電特性、吸水率ともポリイミド②の方がポリイミド①よりも低いという結果が得られました。このことは、推定化学構造から算出したイミド基含有率において、ポリイミド②の方が低い傾向と一致しました。



エクソソーム内包物 (miRNA・DNA・タンパク質) の分析技術紹介

技術開発センター 丸谷 曜子・高橋 昭博

1 はじめに

エクソソームは、あらゆる細胞から分泌され、体液中に放出される直径100 nm前後の小胞です。脂質二重膜に覆われた中には、分泌細胞に由来するタンパク質、核酸 (miRNA, DNA, mRNA)、脂質等、生理活性や情報伝達の指標となる物質が豊富に含まれています。疾患に関係する細胞からもこの小胞が分泌されるため、がん領域や各種疾患 (神経、循環器等) における病態を知る新たなツールとして、バイオマーカーの探索や臨床試験への活用が期待されています。

本稿では、エクソソームのバイオマーカーとしての活用を念頭に、その内包物 (miRNA, DNAおよびタンパク質) の分析手法と事例を紹介します。

2 遺伝子 (miRNA, DNA) の分析事例

エクソソーム中のmiRNAは、遠隔での遺伝子発現調節を通して、疾患の進展に寄与する重要な因子として注目が集まる一方で、実用化に向けては分析法に関する課題があります。例えば、従来の定量PCR (qPCR) 法のアッセイには内在性コントロールが不可欠ですが、エクソソームでは定まっていない

ため、選択するコントロールにより異なる結果が得られることがあります。また、疾患に関するエクソソーム中miRNAを体液から検出するためには、さらに高感度な解析法が求められます。

今回、膵臓がん患者血清から精製したエクソソームを用いて、以前の報告例¹⁾で増加が認められたがん関連miRNAであるmiR-21およびmiR-17-5pについて、ドロップレットデジタルPCR (ddPCR) 法により絶対定量を行いました。事前に膵臓がん細胞PANC-1由来エクソソームを用いてバリデーションを行ったところ、良好な直線性 ($R^2 \geq 0.99$) と精度 (日内 CV $\leq 10\%$, 日間 CV $\leq 15\%$) を持ち、従来のqPCR法では定量が難しくなる低濃度域 (Ct値30以上) においても、内在性コントロールなしで高感度かつ安定的 (CV $\leq 25\%$) に検出できることを確認しました。

この方法を膵臓がん患者血清エクソソームに適用したところ、健常者と比較して、前述のmiRNA発現の増加が認められました (図1)。ddPCR法は、内在性コントロールを使用せずに定量することが可能であり、エクソソーム中miRNAを高感度、高精度に定量できる有用な測定法と考えられます。

また、エクソソームにはDNAの断片が内包されており、その変異部位の特定により、層別化マーカーとしての利用が期待されています。今回、次世代シーケンサーを用いて50のがん関連遺伝子について血清由来エクソソーム中DNAの変異解析を行いました。市販の膵臓がん患者血清エクソソームからがん関連遺伝子変異を検出したところ、エクソソーム中の1 ng以下のDNAから変異を検出し、中には膵臓がんでよく見られるTP53やKRASの変異が含まれていました (図2)。進行がんのバイオ

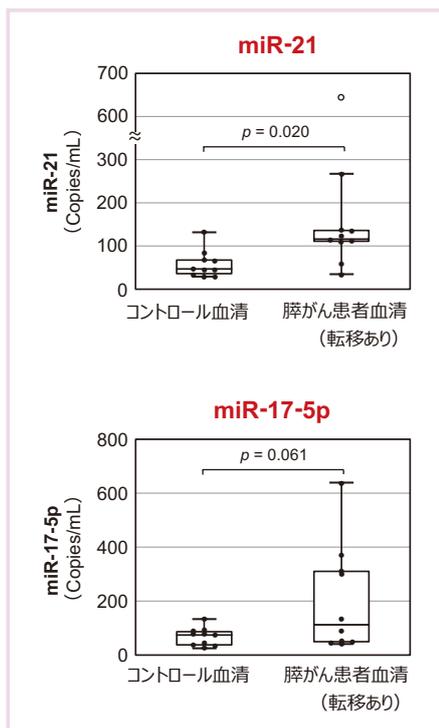


図1 ddPCRによる膵臓がん患者および健常人の血中エクソソームmiRNAの比較

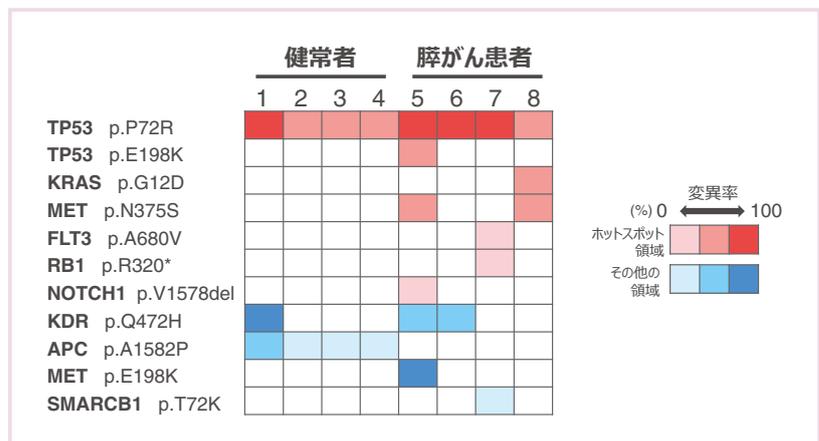


図2 NGS (次世代シーケンサー) による膵臓がん患者および健常人の血液由来エクソソーム中 DNA 変異検出

マーカーとして活用が期待される末梢血循環腫瘍細胞 (CTC) や ctDNA の解析には数 mL 以上の新鮮血が必要であるのに対し、進行の程度に関わらずがん細胞から放出されるエクソソームを利用すれば、がんの初期段階でより少量の血清から変異解析が可能となり、早期診断や医薬品開発における患者層別化に寄与できると考えられます。

3 タンパク質の分析事例

パーキンソン病における α -シヌクレイン²⁾ のように、体液中に漏れ出した疾患関連細胞由来のエクソソーム内包タンパク質が、疾患や重症度のバイオマーカーとして機能することが報告されています。疾患の早期診断や層別化に有用なマーカー候補が同定された場合、ELISA 等のイムノアッセイ法に基づく検証が行われますが、エクソソーム膜タンパク質と比較して、内包タンパク質の解析は十分に進んでいません。理由として、エクソソームの膜に囲まれた内包タンパク質 (抗原) と抗体を反応させるイムノアッセイに課題があることが挙げられます。

当社では、エクソソームの頑丈な脂質二重膜を破壊可能で、かつ抗原抗体反応を阻害しない可溶化剤を見出し、従来では

困難だったエクソソーム内包タンパク質を標的としたイムノアッセイによる検出と絶対定量を可能としました (図3)。本方法を用いることで、膵臓がんの肝転移マーカーとして報告されているマクロファージ遊走阻害因子 (MIF) や Heat Shock Protein 70 (HSP70) 等の内包タンパク質を検出・定量することができました (図4)。また、希釈直線性 ($R^2 \geq 0.99$) および精度 ($CV \leq 25\%$) についても良好であることを確認しました。当技術は目的のタンパク質に応じた可溶化剤の選択とイムノアッセイ系の最適化を簡便かつ低コストに進めることができ、多検体処理を必要とするマーカー候補分子の検証において非常に有用です。

4 おわりに

エクソソームはバイオマーカーとしての利用のみならず、再生医療、DDS (薬物輸送システム)、化粧品、食品等様々な分野での活用が期待されています。本稿で紹介したエクソソーム分析技術はこれらの分野へも応用可能です。当社では、分離・精製から解析にいたるまでの受託実績があり、お客様のご要望や研究目的に沿って柔軟に対応することが可能です。また、現在、医薬品

開発における規制対応が可能な試験実施体制の整備を進めています。ご用意の際はお気軽に当社までお問い合わせください。

文献

- 1) R. Que, G. Ding, J. Chen, L. Cao: *World Journal of Surgical Oncology*, **11**:219 (2013) .
- 2) M. Shi, C. Liu, T. J. Cook, K. M. Bullock, Y. Zhao, C. Gingham, Y. Li, P. Aro, R. Dator, C. He, M. J. Hipp, C. P. Zabetian, E. R. Peskind, S. Hu, J. F. Quinn, D. R. Galasko, W. A. Banks, J. Zhang: *Acta Neuropathologica*, **128**: 639-650 (2014) .

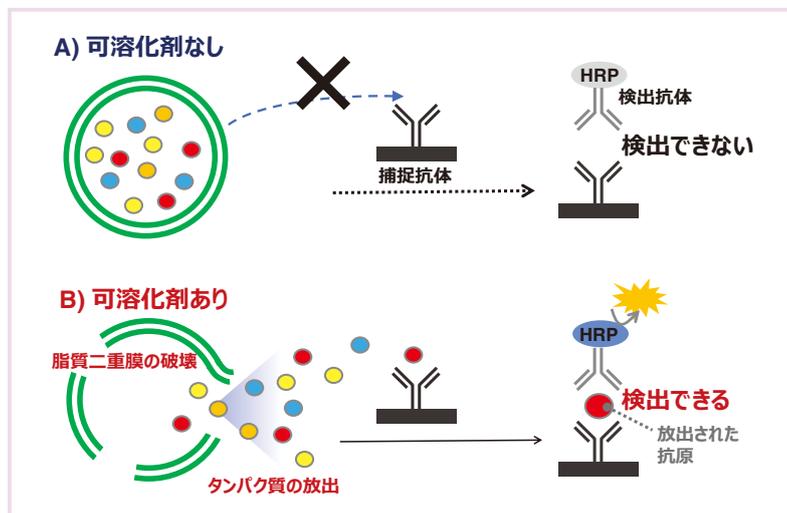


図3 エクソソーム内包タンパク質のイムノアッセイ

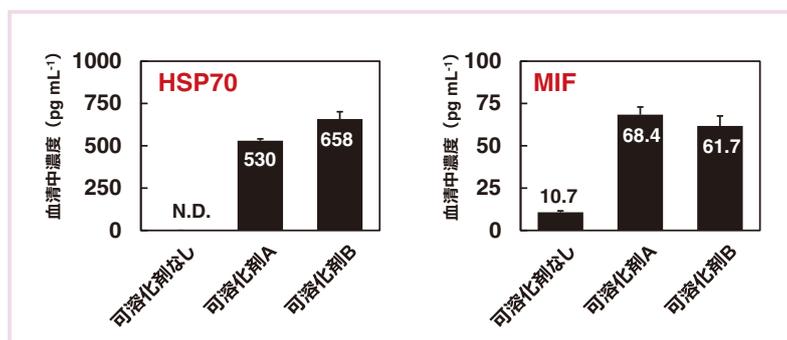


図4 エクソソーム脂質二重膜可溶化剤の効果



丸谷 曜子
(まるたに ようこ)
技術開発センター



高橋 昭博
(たかはし あきひろ)
技術開発センター

製品・サービス開発のための感性価値評価

技術開発センター 大図 佳子

1 はじめに

近年、人の感性に寄り添った製品・サービス開発が注目されています。消費者と開発者との間では製品・サービスに対する感性に乖離がしばしば見られ、その一つの要因には、開発に消費者の感性価値が反映されていないことが挙げられます。そこで、消費者の感性的な観点から望まれるモノやコトを導き出す取り組みが必要とされています。

一例として図1に感性価値モデルを示します。感情層、印象層、物理要因層からなり、上位の感情及び印象高次層が感性価値と呼ばれています。例えば、好きという感情は、派手な印象だから喚起され、派手な印象は、物理要因の光沢度が高いからもたらされるというように、3つの層が階層構造、ネットワーク構造で繋がっていることを示すモデルです¹⁾。このモデルに従い、①感性価値は何か、②どの程度か、③何によってもたらされるのかを解析することで、製品・サービスの開発方針が明確になり、高付加価値化にも繋げることができます。

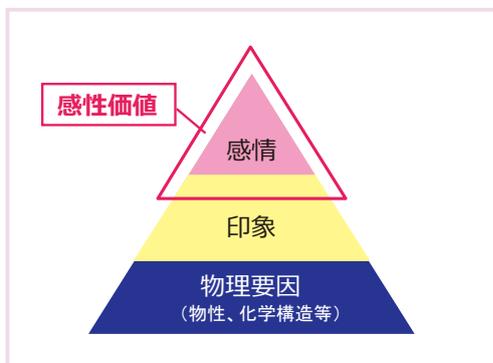


図1 感性価値モデル

2 感性価値評価

感性価値評価とは、人が接する製品やサービスに対する漠然とした気持ちや感じ方（感性）を、感性工学・心理学・統計学等の科学に基づき評価するものです。多義性のある感性に一定の共通性と個人差があることを前提とした技術であり、評価者の先入感を排除した評価設計により偏りなく取得された主観データを客観的データに落とし込むものです。

評価には二つのアプローチがあり、心理面からの評価では、客観的な評価尺度を作成した上で、それをを用いて感性価値を数値化、可視化をする一方、物理面からの評価では、感性表現を網羅する場合によっては複数の物理要因（物性や化学構造）を選択し、数値化、可視化をします。さらに、二つの評価を同時に行うことで、物理要因から感性価値を予測するモデルを構築することが

でき、このモデルから感性価値を実現する物理要因制御の提案も可能になります。本稿では、感性価値評価の基本となる、心理面からの評価事例を紹介します。

3 介護椅子の使用感の感性価値評価^{2) 3)}

心理面からの感性価値評価の具体的なフローとしては、①価値構造を明らかにした上で評価対象を表現するためにふさわしい評価語を収集する、②網羅性と代表性を兼ね備えた代表語を選定する、この二つのプロセスを経て評価尺度を作成し、その上で、③評価対象を代表語で評定することで感性価値を数値化、可視化します。中でも、評価尺度の作成が重要です。これは、従来からの汎用尺度では、感情が必ずしも普遍的なものではないということが考慮されておらず、感性を信頼性高く評価するには限界があるためです。感情には、領域（場面）ごとに固有の感情と感情喚起パターンが存在すること、ユーザの特殊性の影響があることを考慮する必要があります。

このフローに従い、高齢者のQOL向上の為の介護椅子を評価対象とし、その開発に必要な方向性を把握する目的で使用感を評価しました。ポイントは、介護椅子を使用する場面固有の感情および高齢者というユーザの性質を考慮した評価尺度の構築です。評価対象は3種類の介護椅子で、Aが立ち座り支援機能を改良した開発品、Bは立ち座り支援品（従来品）、Cは立ち座り支援の無いものです。

まず、評価グリッド法⁴⁾に基づくインタビューを行い、介護椅子を使用する場面の価値構造を明らかにしました。実験では、ユーザの性質を考慮した評価尺度にするために、高齢者15名を対象に実際に介護椅子を使用していただき、日常場面に近い状況で椅子を使用してもらうこと、高齢者が使用する多様な椅子を網羅できることを考慮した教示を行いました。評価グリッド法は、下位概念から上位概念（感情等）の喚起に至る階層構造を正確で漏れなく把握できるインタビュー手法で、これを用いることで、介護椅子使用場面固有のポジティブおよびネガティブな上位概念に至る価値構造が明らかになりました。さらに、高齢者はポジティブな感情を伴う内容を記憶しやすいというポジティブ優位性効果を防ぐため、体験中にその場で率直な感想を次々に述べてもらう発話思考法も併用し、評価語として30語を抽出しました。

次に、評価語の性質推定と代表語選定を行うことで、評価尺度を構築しました。評価語の性質は、全ての感情が、快-不快、覚醒-沈静の二次元で表現できるとしたコアアフェクトモデル⁵⁾に基づき推定しました。実験は、抽出した評価語に対し、若年成人23名が、快-不快、覚醒-沈静をどの程度感じるかを、それぞれ5段階で評価しました。図2に示す通り、全参加者の平均評定値をコア

アフェクトモデル上に布置し、クラスター分析を行い、各クラスターにおいて網羅性と代表性を確保した代表語を2語ずつ選定しました。ここでは、「怖くない・違和感のない」、「便利な・活動的になれる」、「楽な・自分に合っている」、「危ない・怖い」、「違和感のある・使いづらい」を代表語としました。

最後に、作成した評価尺度を用い、3種類の椅子について、一対比較法を用いて評価し、使用感を数値化、可視化しました。実験には、高齢者11名が参加し、介護椅子使用後に、5組の代表語について、2種類の介護椅子毎に比較し、どちらの介護椅子が当てはまるかを回答しました。図3に示す通り、結果は、介護椅子A、B、およびCは、立ち座り支援機能の有無だけでなく、立ち座り支援機能の機械的特性によって異なる評価となりました。特に「怖くない・違和感のない」のネガティブ評価項目で顕著でした。一方、AはB、Cと比較し「便利な・活動的になれる」の点で僅かではありますがポジティブな評価が得られていました。この評価結果では、「怖くない・違和感のない」、「便利な・活動的になれる」がポイントとなりました。従来の汎用尺度にない領域固有の感情が網羅され、高齢者固有の性質の影響を受けにくい試験設計に基づいた評価尺度だからこそ、良い点と改善すべき点が明確になったと言えます。介護椅子Aは評価結果をもとに改良し、2019年8月福祉用具として認定されました。感性価値評価が真に有効な介護椅子開発に繋がったと言えます。

4 終わりに

高齢者をメインユーザとする介護椅子について、使用する場面の感性を適切に評価する手法を構築したうえで評価した事例を紹介しました。感性価値評価で、機能だけでなく感性的にも高齢者に寄り添った製品・サービスを導き出せることがわかります。本評価は、自社製品が消費者の感性にどう受け入れられているのか以外にも、製品やサービスを使用する時、何が消費者の満足や感動につながるのかを解明したい、勘と経験が必要な技術・技能を指標化したい等のご要望にも貢献できる技術です。

評価事例は、関西学院大学感性価値創造インスティテュート（所長：長田典子 理工学部教授 URL:<https://ist.ksc.kwansei.ac.jp/~nagata/kvc/about/index.html>）との共同研究によるものです。

文 献

- 1) 山田篤拓, 橋本翔, 長田典子: 日本感性工学会論文誌, 17, (5), 567 (2018).
- 2) 大図佳子, 杉本匡史, 長田典子: 日本感性工学会春季大会, 3E04 (2019).
- 3) 杉本匡史, 大図佳子, 長田典子: 電子情報通信学会技術研究報告, 118, (493), 57 (2019).
- 4) 讃井純一郎: 品質, 33, (3), 13 (2003).
- 5) J. A. Russell: *Journal of Personality and Social Psychology*, 39, (6), 1161 (1980).

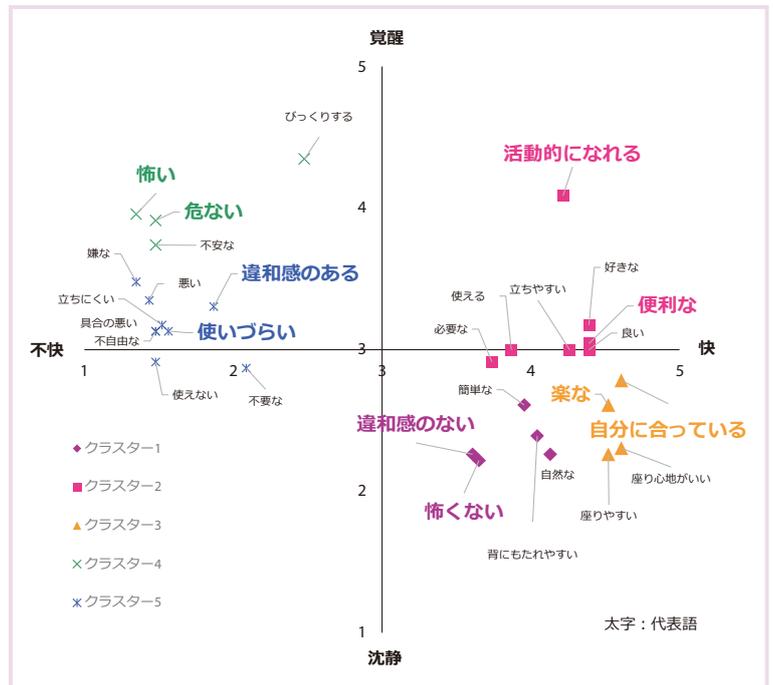


図2 介護椅子を使用する場面の評価尺度

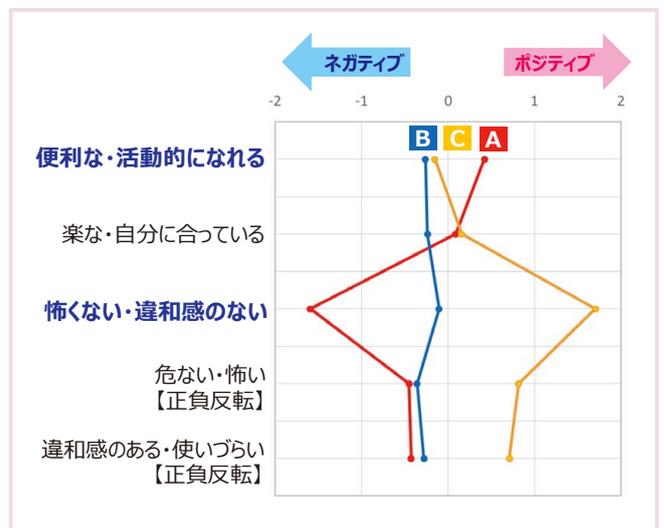


図3 3種類の介護椅子の感性価値評価



大図 佳子
(おおす よしこ)
技術開発センター

新規セレン化合物（セレノネイン）の定量分析

大阪ラボラトリー 松井 誠一

1 はじめに

セレノネインは2010年に山下らがクログロ血から発見した新規有機セレン化合物です(図1)¹⁾。強力な抗酸化能をもち、機能的食品や化粧品の素材としての利用が期待されています。当社は、国立研究開発法人水産研究・教育機構の協力のもと、食品素材中に含まれるセレノネインの分析法の導入・改良に取り組んできました。検証の結果、セレノネインを精度良く、安定的に測定できる分析方法を構築できましたので、セレノネイン含有量分析受託を開始しました。

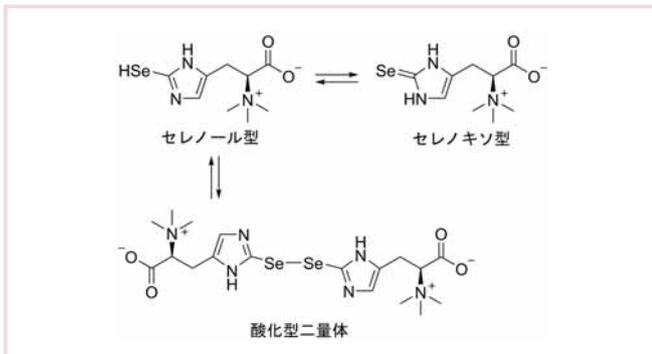


図1 セレノネインの化学構造

2 セレノネイン分析法

当社で実施する分析法の概要を以下に示します。

前処理法

試料を必要量分取し、アスコルビン酸溶液で希釈調製します。この希釈液を限外ろ過法により精製し、注入試料とします。アスコルビン酸溶液で希釈処理を行う事によりセレノネインの安定性が向上することが判りました(図2)。アスコルビン酸は抗酸化剤として知られており、前処理においてセレノネインを安定化させる働きがあると推察されます。

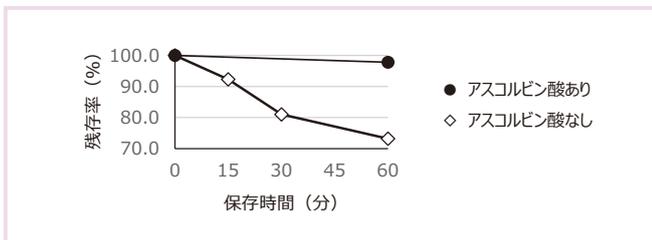


図2 室温保存安定性(調製直後を100%とする)

LC-ICP/MS 測定

調製した注入試料は、LC-ICP/MS(液体クロマトグラフィー - 誘導結合プラズマ質量分析法)で測定します。注入された試料は、LC(サイズ排除クロマトグラフィー)を用いて、試料中の夾雑成分やセレノネイン以外のセレン含有成分と分離した後に、ICP/MSに導入されます。ICP/MSでセレンを測定する場合、多原子イオン(特に $^{40}\text{Ar}^{40}\text{Ar}^+$ や $^{40}\text{Ar}^{38}\text{Ar}^+$)が、それぞれ $^{80}\text{Se}^+$ と $^{78}\text{Se}^+$ の測定に干渉を与えますが、本測定では、コリジョンセルを用いた水素リアクションモードを使用する事により、これらスペクトル干渉を排除しています。

3 分析法の検証

検量線の範囲と直線性:

$1\mu\text{gSe/g} \sim 40\mu\text{gSe/g}$ (6ポイント)の濃度範囲において良好な直線性を確認しました(図3)。

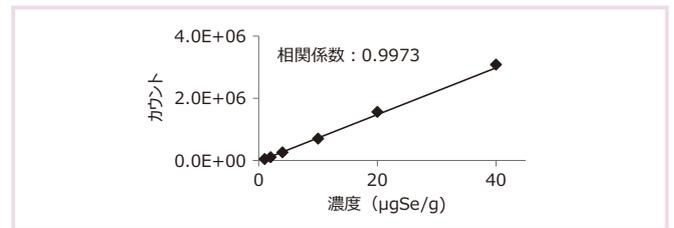


図3 検量線の直線性

市販魚エキス試料を用いた分析法の妥当性確認:

市販魚エキス試料中のセレノネインを測定し、分析法の妥当性を検証しました。

図4に示した市販魚エキス試料の例では、セレノネインが、妨害ピーク等の影響なく検量線範囲内の濃度で得られています。

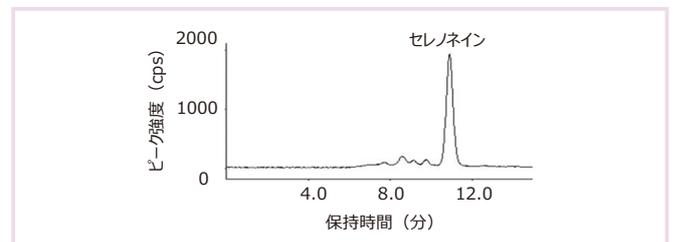


図4 市販魚エキス試料のクロマトグラム

この市販魚エキス試料に標準溶液を添加し、添加回収試験を実施したところ、添加回収試験における真度は $\pm 15\%$ 以内、精度は 15% 以下と良好な結果が得られました。

また、前処理後の注入試料を 4°C 設定のオートサンプラーに保存し、安定性を確認した結果、72時間後においても変化率は $\pm 15\%$ 以内であり、安定であることが確認されました。

4 受託分析の開始

当社は2020年8月からセレノネインの受託分析を開始しました。魚エキス中セレノネイン含量測定についてお問い合わせください。(本件は、下記特許の実施許諾を得た分析法です。[特許第5669056号実施許諾役務 権利者:国立研究開発法人水産研究・教育機構])

文 献

- 1) Y. Yamashita, M. Yamashita: *J. Biol. Chem.*, **285**, 18134, (2010).



松井 誠一
(まつい せいいち)
大阪ラボラトリー

▶ 半導体基板表面汚染評価 (<7 mm 厚) が対応可能な新装置を導入

ポスト第5世代(5G)の高速移動通信システムの実現に向け、半導体デバイスやディスプレイデバイスはさらなる微細化、高機能化が要求されており、製造トラブルの要因となる基板表面の汚染物質制御は重要な課題となっています。また、製造工程で使用される製造装置に組み込まれる石英ガラス部材等についても曇りや欠陥のない高い純度と精度が求められており、ここでも表面の清浄度管理は重要なポイントです。

当社ではこれまで、シリコンウェーハ等の厚み1mm未満の基板表面に付着した微量有機物分析を実施しており、数多くの学会発表などを含む実績を積んで参りました。

このたび新規導入したWA2560(写真①)では、ウェーハを始めとして、厚み1mmから7mm未満の基板に対応出来る

ようになり、従来よりも多くの基板のサイズ種を取り扱えるようになっております。

分析装置以外にも、有機分析専用ウェーハケース(写真②)、角型基板用ケースなどの輸送時のコンタミネーションに配慮した容器や有機フリークリーンルーム設備(写真③)を取り揃え、高感度な分析をご提供します。



写真②



写真①



写真③

▶ 日本分析化学会 2020年度有功賞受賞

当社千葉ラボラトリーの宮台博、本川敦康、そして起汐祐司の3名が、日本分析化学会「2020年度有功賞」を受賞しました。いずれも多年にわたり分析の実務に従事し、その豊富な経験と知識によって様々な分野のお客様のご要望にお応えしてきた実績が認められたものです。

宮台は、環境分析を中心とした業務に従事し、作業環境測定士、臭気判定士および化学分析技能士などの資格を取得して大気・作業環境測定等の法令に基づく試験業務を行う一方、医薬品封じ込め評価試験(SMEPAC)などの新たなニーズに対応する分析・評価方法を立ち上げるなど第一線で活躍し、分析サービスによる社会貢献に尽力して参りました。

本川は、石油化学製品、環境水質、電子・半導体、電子機器など幅広い分野の分析評価で、技能と経験を生かし活躍して参りました。近年は、プリンタ放散試験を専門とし、ISO17025認定取得や海外機関主催のラウンドロビン試験などの、ブルーエンジェルやエコマーク認証試験に尽力しております。

起汐は、水質検査や関連会社の製品検査や出荷分析に関わる業務を担当し、特に1999年以降の20年間の長期に渡って関連会社の樹脂製品の品質検査を担当し、成形品やフィルムの物性測定や検査を適切に遂行して、各種樹脂製品の品質維持向上に尽力しております。

受賞者3名はいずれも1984年入社以降、36年以上の長きにわたって分析業務に従事して参りました。当社は1972年7月に住友化学株式会社の分析部門から独立しましたが、3名はその礎となった環境分析、製品品質管理試験の技術を受け継ぎ、これを向上し、さらに新たな技術を確立し、分析サービスを通じて多様化する社会のニーズに応じて参りました。また現在は、これまで蓄積した経験や分析を後輩へ技術伝承し、若手の育成にも尽力しております。技術を学び、研鑽し、さらに多様なニーズに実直に取り組む姿勢は、脈々と受け継がれて当社の人財を育てています。当社は、お客様に信頼されるパートナーを目指し、これからもたゆまぬ努力を継続して参ります。



千葉ラボラトリー 宮台



千葉ラボラトリー 本川



千葉ラボラトリー 起汐

半導体製造装置の部材に起因する不具合を 定量化するための基準の確立 ～ SEMI（国際半導体製造装置材料協会）SCIS 活動を通じて～

SEMI ストラテジック・イニシアチブ担当 シニアマネージャー ポール・トリオ

1 はじめに

Semiconductor Components, Instruments, and Subsystems (以降、SCIS と略す) は、高度に微細化が進んだ半導体製造プロセスにおける大量生産 (HVM) の要求に応えるべく、製造工程において重要な部品や材料の課題に対処するために設立された技術コミュニティです。SCIS は半導体製造の歩留まり改善を推進しているステークホルダー (半導体製造企業、半導体製造装置企業、半導体部材供給企業等) と協同で活動を進め、半導体製造装置の部品およびハードウェアの不具合低減に重要な役割を果たしています。

この活動は、半導体製造プロセスや歩留まりに影響を及ぼす重要なパラメータを特定すること、およびそれらを測定するための試験方法を開発することを中心に構成されています。

2 SCIS の活動を通して発行された規格

製造工程において重要な OEM 部品に起因する不具合は、半導体ウェーハの最終的な製造品質に影響を及ぼし、その結果、歩留まりが低下して製造コストが高くなります。コンポーネントとその構成部品の不具合の原因追及に関しては、高度な技術 (検出、感度 / 方法) が十分に適用されていません。また、既存の規格では高度なプロセス制御には不十分です。

そこで SCIS の活動を通して 6 つの SEMI 規格が作成されました。

- SEMI F51: Guide for Elastometric Sealing Technology
- SEMI E135: Test Method for RF Generators to Determine Transient Response for RF Power Delivery Systems Used in Semiconductor Processing Equipment
- SEMI E180: Test Method for Measuring Surface Metal Contamination Through ICP-MS of Critical Chamber Components (CCC)
- SEMI F70.1: Test Method for Determination of Particle Contribution of Gas Delivery System and Its Components Through Pulsed Testing
- SEMI F114: Test Method for the Determination of Organic Contaminants Present on Wetted Surfaces of Ultra High Purity Chemical Delivery Systems and Components
- SEMI F115: Test Method for the Determination of Metallic Elements Present on Wetted Surfaces of Ultra High Purity Chemical Delivery Systems and Components

3 進行中の SCIS の活動

SCIS には、部品固有の領域に焦点を当てた計 8 つのワーキンググループがあります (図 1)。それぞれのグループの活動概要を紹介します。

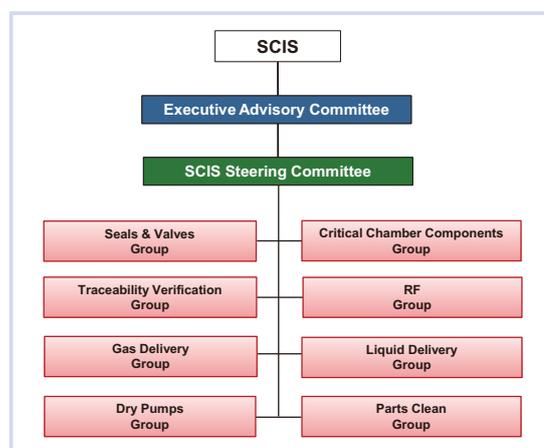


図 1 SCIS 組織図

Seals & Valves Group

二つのプロジェクトに取り組んでいます。一つは、シール漏れ率に焦点を当てています。特に高温かつ/またはクリーンな製造環境下に曝されたときに、真空を保持するシールの能力を測定するための試験方法の開発および標準化を推進しています。もう一つは、設置されたエラストマーによるものだけでなく、バルブアセンブリ自体によるものも含めたスリットバルブ (またはウェーハ移送バルブ) に起因する粒子に焦点を当てています。

Traceability Verification Group

二つのプロジェクトに取り組んでいます。一つは半導体製造用の全ての直接材料、部品、および消耗品の材料バーコードラベル (BCL) 規格を定義することです。現在この活動で正式な SEMI 規格を策定中 (SNARF #6448) です。また、商品ごとに標準化したスケーラブル電子情報交換テンプレート (eCOC/ECOテンプレート) の確立により、部品品質の伝達規格及び試験方法の策定 (SNARF #6449) に取り組んでいます。

Gas Delivery Group

三つの SEMI 規格に関する作業を完了したため、現在は今後の活動のための新しいトピックを検討しています。

Dry Pumps Group

ポンプの状態に影響し、機器の故障につながる可能性のある

振動・騒音の測定方法を開発しています。この研究は、現行の SEMI Standards E54.18 および E73 を活用する場合もあります。

Critical Chamber Components (CCC) Group

SEMI E180 規格の完了に伴い、現在特定の構成部品（例えば、シャワーヘッド、ペダスタル、リテーナなど）の追加の要件を検討しています。また、ICP-MS 金属測定だけでなく、他の不具合原因との関連にも拡大した測定の規格作成を検討しています。

RF Group

高周波発振器に関連する不具合のパラメータに焦点を当てています。パラメータには、高周波発振器の信頼性（RAM [メンテナンス] メトリック、ならびに一時的な変化に起因する存続可能性のテスト）が含まれます。

Liquid Delivery Group

関連する溶媒への重要構成部材から発生する有機汚染を測定するための規格を検討しています。

Parts Clean Group

パーツのクリーニング / 再生によって発生する不具合に対処することに重点を置いています。このグループは 2020 年 5 月に

SCIS Executive Advisory Committeeによって発足しました。高品質の部品クリーンデータに焦点を当てたデータを活用して、製造プロセスを改善することを目的としたウェビナーが予定されています。

SEMI へのコンタクト

SCIS 活動は、全ての SEMI メンバーが参加可能です。詳細を知りたい方は、ポール・トリオ (ptrio@semi.org) にお問い合わせ下さい。

注 釈

SEMI: Semiconductor Equipment and Materials International 1970 年に米国で設立された国際半導体製造装置材料協会



Paul Trio
Senior Manager,
Strategic Initiatives
SEMI

当社は本標準化活動に積極的に参画しています。

主な投稿論文・口頭発表等
2020.5→2020.10

投稿論文

【医薬分野】

ICH Q3D をふまえた元素不純物の管理戦略と運用の実際～トレーニングマテリアルをふまえた具体的なリスクアセスメントと管理戦略～

花河奏一郎 (大阪ラボラトリー)
(書籍) 「ICH M7 変異原性 / Q3D 元素不純物・E&L 試験等」医薬品不純物における評価及び管理戦略・運用の実際」, 第 4 部 第 14 章, P20 (2020)
医薬品中の元素不純物の管理戦略・運用について、トレーニングマテリアルのモジュール 0, 5～8 を中心に元素不純物ガイドラインを踏まえた具体的なリスクアセスメントと管理戦略について概説した。

医薬品の元素不純物ガイドラインにおけるリスクアセスメント及び管理について

西岡利奈 (大阪ラボラトリー)

①富士フイルム和光純薬(株)の web サイト内
<https://labchem-wako.fujifilm.com/jp/siyaku-blog/025239.html>

②富士フイルム和光純薬(株)のメールマガジン内
「医薬品の元素不純物ガイドラインについて」(薬食審査発 0930 第 4 号) に含まれる、元素不純物の管理において重要な製品のリスクアセスメントとその手順について概略を解説し、また、リスクアセスメントのアプローチの一例を紹介した。

【マテリアル分野】

VR を用いた化学物質の火災・爆発危険性体感教育

横井 暁, 和田しのぶ, 菊池武史 (マテリアル事業部)
火災誌「6 月号」(日本火災学会発行), 70(3), P2-5 (2020)
化学物質の危険性を理解するためには、「危険感受性」を高めることが重要である。そこで VR (Virtual Reality) に

よって化学物質の火災・爆発事故を再現し、自分が現場に居合わせたかのように錯覚 (疑似体験) させることにより危険感受性を高める。「VR を用いた化学物質の火災・爆発危険性体感教育」について紹介した。

濃厚系スラリーの分散性・親和性評価

今西亮也, 井上真紀*(技術開発センター,*大阪ラボラトリー)
「住友化学 技術誌 2020」(住友化学(株)発行), P73-77, (2020)

近年、LIB に代表されるような分野において、粒子度濃度が高く、高粘度の「濃厚系スラリー」の利用が増加しており、その性能を適正に評価することが求められている。本稿では、LIB 電極用スラリーについて、当社で商品開発した複数の評価技術を組み合わせることにより、分散性およびその塗工への影響を評価した事例を紹介した。

口頭発表等

【医薬分野】

質量分析を用いた薬物動態試験における定量分析

松井誠一 (大阪ラボラトリー)
(一社) 日本質量分析学会主催第 45 回質量分析講習会 (オンラインセミナー), 2020 年 7 月 1 日

【マテリアル分野】

新しい硬化収縮率測定法と反応過程における物性評価事例の紹介

瀬尾亮平 (千葉ラボラトリー)
SPE 日本支部講演会 2020 年 8 月講演会「注目される最新の分析技術について」(オンライン開催), 2020 年 8 月 19 日

樹脂製品のにおい成分評価方法—官能試験とにおい成分解析の事例紹介—

高橋聖人 (千葉ラボラトリー)
SPE 日本支部講演会 2020 年 8 月講演会「注目される最新の分析技術について」(オンライン開催), 2020 年 8 月 19 日

異物問題への対処法—混入原因解明のための分析技術—
末広省吾 (大阪ラボラトリー)

サイエンス&テクノロジー(株)主催セミナー (東京またはオンライン), 2020 年 9 月 11 日

熱硬化性接着剤の硬化度・硬化挙動と硬化物の接着強度の評価事例紹介

○瀬尾亮平, 中西祐司*1, 堀仁美*2, 岡村 稔, 篠田浩平*3 (千葉ラボラトリー,*1 大阪ラボラトリー,*2 愛媛ラボラトリー,*3 マテリアル事業部)

日本化学会主催 第 10 回 CSJ 化学フェスタ 2020 (オンライン開催), 2020 年 10 月 22 日

(株)住化分析センター主催セミナー

【マテリアル分野】

化学物質の危険性とプロセスの安全

石川良介 (愛媛ラボラトリー)
「化学物質による火災・爆発事故防止技術セミナー」(オンラインセミナー), 2020 年 7 月 16 日

暴走反応の危険性評価と安全対策

菊池武史 (マテリアル事業部)
「化学物質による火災・爆発事故防止技術セミナー」(オンラインセミナー), 2020 年 7 月 31 日

化学物質の危険性とプロセスの安全

石川良介 (愛媛ラボラトリー)
「化学物質による火災・爆発事故防止技術セミナー」(オンラインセミナー), 2020 年 9 月 24 日

暴走反応の危険性評価と安全対策

菊池武史 (マテリアル事業部)
「化学物質による火災・爆発事故防止技術セミナー」(オンラインセミナー), 2020 年 9 月 24 日

【健康・安全分野】

減菌による材料劣化評価

石竹美帆 (千葉ラボラトリー)
オンラインセミナー, 2020 年 9 月 18 日

▶ 新開発システムによる高真空下アウトガス評価の拡充

1 はじめに

真空技術は半導体、食品、医療など様々な産業で製造技術や加工技術として広く活用されています。真空技術の多様化と共に、真空環境下で使用される材料から発生するアウトガス成分の製品へ与える影響調査に対して高い評価技術が求められています。これまで材料選定を目的とするアウトガス評価法として、残留ガス分析計 (RGA) 等の評価手法はありましたが、多様な有機成分の組成解析には十分とは言えませんでした。当社では、以前より独自製作した真空チャンバーシステムを使用したアウトガス成分の定性、定量分析サービスを提供してきましたが、前述のようなニーズの多様化に伴い、新たな真空チャンバーシステムを製作して評価サービスを開始しました。

2 真空チャンバーシステムの特徴

新しい真空チャンバーシステムの概要を図1に、従来の真空チャンバーシステムと比較した仕様を表1に示します。新システムは試料加熱が可能な

真空チャンバーと発生したアウトガスを濃縮する捕集チャンバーおよび大容量のターボ分子ポンプで構成されています。大気圧から 10^{-6} Pa の真空度において、室温から 230 °C までの加熱試験が可能であり、従来のシステムでは捕集が出来なかった減圧途中に発生するアウトガス成分の評価およびガス放出量を評価する ISO 法*にも対応し、従来の仕様から大幅に評価範囲が広がりました。

* ISO/TS20177: "Procedures to measure and report outgassing rates", (2018) .

3 アウトガス評価事例

脂肪酸炭化水素の混合標準液を用いて、新旧真空チャンバーシステムによるアウトガス成分の評価を比較した例を図2に示します。新システムでは、真空排気開始時から発生したガスも捕集されるため低分子成分も検出され、総検出量は従来のシス

テムと比較して多いことがわかります。新システムでは材料表面に残存している有機物などで減圧途中に排出されてしまう成分や、真空設備内部に残存し製品付着しやすい成分などを評価することができ、また、① 真空排気中、② 加熱中、または③ 温度および真空度が安定した後などの各工程や使用環境に応じて発生するアウトガス評価も可能です (図3)。

4 まとめ

真空環境下で使用する材料の選定やアウトガスに関する課題解決においては、使用環境に近い条件で評価することが有効です。当社では大気圧から高真空環境下まで様々な条件で発生するアウトガス評価をご提供することで、幅広い産業分野への応用が期待される真空技術の発展に、より一層貢献して参ります。

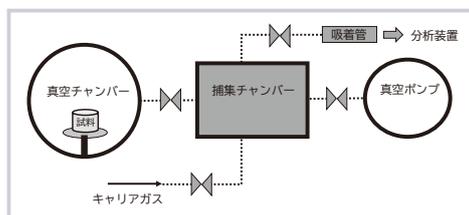


図1 新真空チャンバーシステムの概略

表1 真空チャンバーシステムの仕様比較

項目	新システム	従来システム
真空到達度 (Pa)	$\sim 10^{-6}$	$\sim 10^{-4}$
試料サイズ (mm)	100 × 100 × 100	100 × 100 × 100
温度 (°C)	室温 ~ 230 °C	室温 ~ 230 °C
真空排気中の捕集	可	不可
評価対象成分	有機成分 ($C_6 \sim C_{30}$)	有機成分 ($C_6 \sim C_{30}$)
ガス放出量測定	ISO/TS20177 対応 (スループット法)	不可

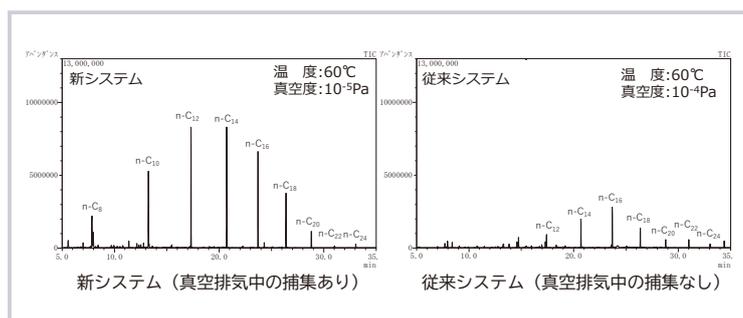


図2 アウトガス測定結果

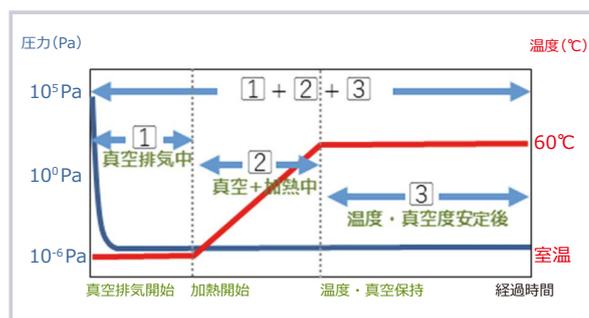


図3 アウトガスの捕集可能な区間

分析サービス・製品に関するお問合せ

Web <https://www.scas.co.jp/contact/>
 ■ お問合せフォーム ■ 依頼票ダウンロード

☎ 電話 03-5689-1219

☎ FAX 03-5689-1222

✉ メール marketing@scas.co.jp

企業情報

Web <https://www.scas.co.jp/company/>
 ■ 所在地案内 ■ 会社概要 など

SCASNEWS誌に関するお問合せ

✉ メール scasnews@scas.co.jp

☎ 03-5689-1212 ☎ 03-5689-1222

SCAS NEWS 2021-I (通巻53号)

発行 2021.2.26

発行者 株式会社住化分析センター

〒541-0043 大阪市中央区高麗橋4-6-17 住化不動産横堀ビル

編集担当 技術・経営戦略室

SCAS Sumika Chemical Analysis Service

はインシュタインの疑問符です。彼のあくなき好奇心と探求心こそが、宇宙真理発見の原動力だったのかもしれない。

(無断転載禁止)