

特集
① SOLUTIONS
～課題解決へのアプローチ～
② CONNECT
～ホスピタリティで繋ぐ人と技術～

お客様に信頼される パートナーを目指して

今号では50周年記念として、二つの特集記事をお届けします。当社が、分析・評価技術でお客様の課題解決に貢献し、よきパートナーを目指す上での両輪となる、分析技術と人（業務に対する姿勢）を紹介するものです。

一つ目は「SOLUTIONS ～課題解決へのアプローチ～」として、分析のプロフェッショナルたらんとする当社の分析技術やナレッジの中から7つのテーマを取り上げ、解説・紹介します。冒頭には、分野を超えてお客様に共通しそうな「質問/相談」を例示しました。これらにお応えするための技術について、次ページ以降で解説します。解説者は、当社を代表する「顔」として、社外の講演会や学会、お客様社内でのインハウスセミナーやお打合せなどで技術説明をさせていただいている面々です。手法の特徴以外に、当社がどのような視点から提案しているか、留意点も含めて解説します。下図のようなINDEXを各記事の右下に配置しましたので、皆様に関係する記事を探す際にお役立てください。

もう一つの記事「CONNECT ～ホスピタリティで繋ぐ人と技術～」では、お客様の課題解決を支援する当社従業員の「想い」に焦点を当てます。分析業務の単なる受託ではなく、お客様、さらには社会との繋がりを意識し、従業員同士で連携してお客様にとっての最善を目指している取り組みを紹介します。

SOLUTIONS ～課題解決へのアプローチ～

INDEX

各解説記事には下記のキーワードを掲載したINDEXを配置しています。当社技術が適用可能な試料/分野、お客様が分析を必要とされるシーン、一般的な技術・ノウハウ分類からお客様の課題解決に関連する記事を探していただけます。

対象試料	化学品・化成品 金属 セラミックス ガラス プラスチック・樹脂 ゴム 炭素材料 複合材料 フィルム・膜 添加剤 触媒 接着剤・接合剤 燃料 オイル・潤滑油 バイオマス 医薬品 医療機器・医用器械 再生医療等製品 細胞 バイオマーカー 化粧品 食品 食品容器・包装材 自動車 電子機器 電池・キャパシタ 電子部品 ウェーハ 半導体 センサー クリーンルーム 製造環境 作業環境 ガス 薬液 水（超純水、純水、飲料水、排水）
シーン	研究開発 設計 製造 品質管理（劣化、異物） 製造管理（異物、汚染） 廃棄物（排ガス） 環境影響（水、河川水、海水、排水、土壌、大気） 安全性 登録 教育
技術・ ノウハウ	元素分析・無機分析 クロマトグラフ 表面・形態観察 分光分析 物性評価 化学構造解析 危険性評価 細胞評価 遺伝子解析 オミクス解析 安全性評価 登録申請

50周年
特別企画

SOLUTIONS ～課題解決へのアプローチ～

お客様の下記のようなお悩みに経験豊富な技術者が回答します。

触媒粉体をいつもと
同様に調製したが、
今回の物は以前ほど
活性が上がらないな。



→ P.5
触媒粉体の表面状態を評価する

この試料の構造を
原子レベルで
見たいんだけど…



→ P.7
電子顕微鏡の世界
～様々な前処理・観察技術～

事件事例を調べていたら、
当社が扱っている化学
物質で大きな事故が発生
していた。
当社は大丈夫だろうか？



→ P.9
防災物性データに基づく
安全対策と作業者の教育

異物問題はいつ起きるか
分からない。
今から対策しておきたい
けど、具体的に何をすれば
良いのかな？



→ P.11
異物解析 ～迅速な原因解明の
ために、今からできること！～

医療機器の生物学的安全性
評価でケミカルキャラクタリ
ゼーションを行う際の分析
設計について具体的に知り
たい。規制当局にも説明でき
るようになりたい。



→ P.13
未知の有機物質に対する分離分析・
検出手法の選択 ～医療機器ケミカル
キャラクタリゼーションの視点から～

再生医療等製品の品質評価つ
て何をやるの？
細胞だから保存可能な期間が
短いんだけど、どうすれば…？
不純物って何をさすんだろう？



→ P.15
再生医療等製品（細胞医薬品）の
品質確保のために

治療抵抗性の根本的な原因
であるがんの不均一性を
統合的に評価できる方法
はないだろうか？



→ P.17
リキッドバイオプシーによる
病態解明から創薬開発支援まで

認知症等の治療薬開発に
向けて、“生きた”脳の分子
病態解析を実施したいが、
良い分析手法はないだろ
うか？



→ P.17
リキッドバイオプシーによる
病態解明から創薬開発支援まで

触媒粉体の表面状態を評価する

1 触媒化学の可能性と課題

触媒は多くの化学プロセスにおいて欠かせないものであり、反応内容に応じて多くの種類が開発され化学工業に使用されています。昨今では、カーボンニュートラル、グリーンケミストリーといった持続可能な地球環境の実現に向けた取り組みにおいて、主な因子となるCO₂、O₂、H₂の酸化還元反応に不可欠なものであるため、ますます重要性が高まっています。その多くを占める不均一系触媒と呼ばれる固体触媒は、ペレットや粉体の形で取り扱われ、反応物や生成物との分離が容易という利点があることから広く利用されています。しかし、固体であるため、その組成ムラや表面と内部(バルク)の違いから、再現性良く一定の性能を持つ触媒を調製することは簡単ではありません。そのため、長い研究の歴史の中で培われた調製方法には各社のノウハウが詰まっています。

2 触媒のキャラクタリゼーション

触媒、粉体の性能(活性、選択性)を評価する手段として、反応物の量やその割合を直接測定することができるGC、MS、NMRなどによる測定があります。さらにその性能を生むメカニズムを解析するには、それ自体の特性と構造を知ること(キャラクタリゼーション)が必要になります。キャラ

クタリゼーションには、主に各種ビームをプローブとする方法と、様々な分子をプローブとする方法があります。前者にはSEM、TEMといった電子顕微鏡による表面観察やXRD、IRといった分光学的手法があり、後者には窒素、アルゴンなどを物理吸着させるガス吸着測定や、CO、水素を化学吸着させるTPD(Temperature Programmed Desorption; 昇温脱離法)/TPR(Temperature Programmed Reduction; 昇温還元法)、金属表面積測定などがあります(表1)。

本稿では、性能評価に結び付くパラメーターとなりうる物性値であり、キャラクタリゼーションにも欠かせない、粉体の水銀圧入測定とガス吸着測定による比表面積、細孔評価について紹介します。

3 細孔/比表面積と触媒活性

触媒としてアルミナ、シリカ、チタニアなどの無機酸化物が多く使用されます。触媒の性能を左右する重要な点の一つは、反応分子が通りやすいか否かです。通常、粒子自体のサイズは粒度分布測定などで計測できますが、通りやすさを評価するには、細孔の大きさを評価します。図1は水銀圧入法を用いてアルミナの細孔を評価したものです。このアルミナは三次粒子から構成される直径数ミリメートルの粒子で、一次粒子、二次

粒子それぞれの粒子間空隙のサイズは二つのピークから知ることができます。研究現場では、これらの情報から焼成温度をコントロールすることで反応分子が通りやすい大きさの粒子サイズを持つアルミナを得ています。

また、もう一つの重要な点として反応場の大きさが挙げられます。分子の反応場の大きさは、真空下で窒素分子を吸着させ、得られた吸着等温線から物理式を用いて算出されるBET比表面積で評価することができます。一般的には比表面積が大きいほど活性が高いと言えます。図2にアルミナの吸着等温線を示しました。この吸着等温線をIUPACの分類型に当てはめることで、おおよその物理的な表面の状態を知ることができ、各種物理式を使って、図2中にある細孔分布曲線などを得ることで100nm以下の細孔を評価することができます。

これら物性値によって固体、粉体の表面を“値付け”することで、サンプル間の相対比較が可能となり、顕微鏡観察の情報などとあわせてサンプルの表面状態を把握することができます。

4 当社のナレッジをご活用ください

今回は粉体表面の細孔構造の物性評価に焦点を当てましたが、当社はこれら前述の手法だけでなく多くの分析手法およびその分析装置を有しております。触媒、粉体に限らず多くの材料に対してあらゆる角度から多面的に評価し、その総合的な解析からお客様が役立つ情報を得るお手伝いをさせていただきます。

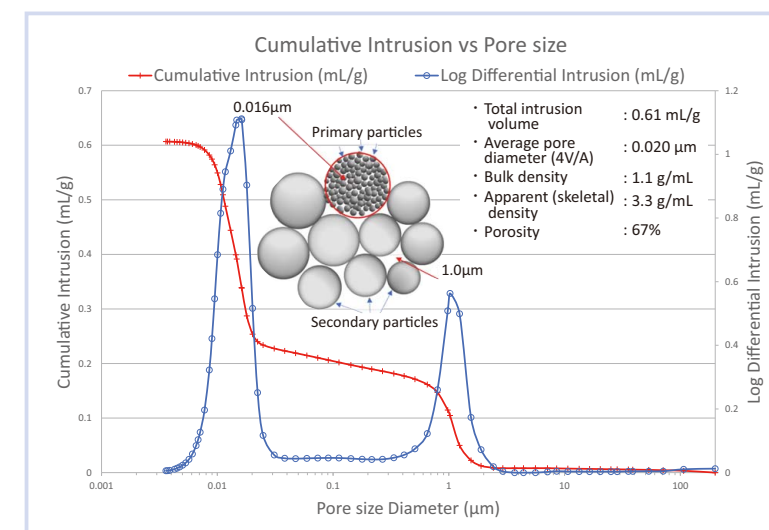


図1 Hgポロシメーターによるアルミナの細孔分布曲線

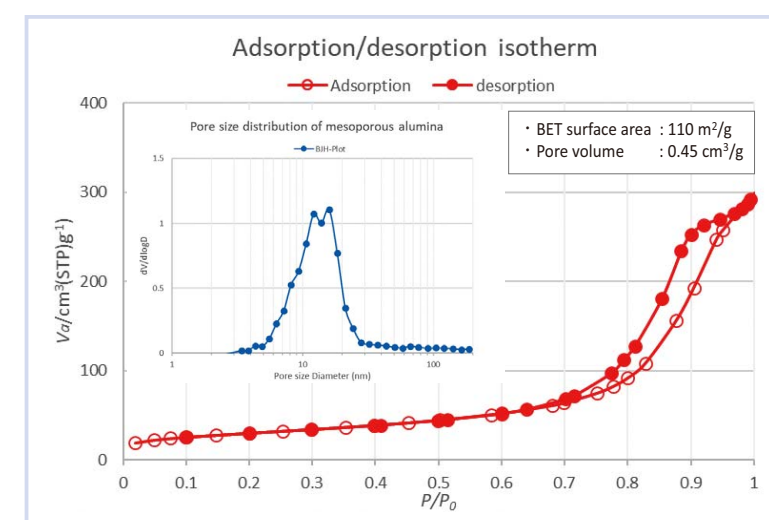


図2 アルミナの窒素ガス吸着等温線、BJH法による細孔分布曲線

表1 代表的な触媒のキャラクタリゼーション手法

得られる情報	分析手法
比表面積、細孔分布、細孔容積	ガス吸着法 (N ₂ , Ar, Kr), 水銀圧入法 (ポロシメーター)
担持金属の粒子径、分散度	H ₂ , CO パルス吸着法 (MSA)
表面特性 (吸着種、酸塩基性)	昇温脱離法 (NH ₃ -TPD), 昇温反応法 (H ₂ -TPR), <i>in situ</i> FTIR
結晶構造、結晶子の大きさ	X線回折法 (XRD), 赤外分光法 (FTIR), ラマン分光法
粒子径、粒子径分布	X線小角散乱 (SAXS), 粒度分布測定 (湿式, 乾式)
触媒粒子形状	電子顕微鏡 (SEM, TEM)
表面の三次元構造	原子間力顕微鏡 (AFM)
常磁性種の分析	電子スピン共鳴法 (ESR)
原子の配位環境	核磁気共鳴法 (NMR)
表面状態	X線光電子分光法 (XPS), オージェ電子分光法 (AES), 二次イオン質量分析法 (SIMS)
原子間距離、配位数	X線吸収分光法 (XAFS, EXAFS, XANES)
熱特性	熱重量・示差熱同時分析/質量分析 (TG-DTA/MS), 示差走査熱量測定 (DSC)
バルクの組成	ICP 発光分析 (ICP-AES), ICP 質量分析 (ICP-MS), 原子吸光法 (AAS), 蛍光 X 線分析 (XRF)



山口 拓哉
(やまぐち たくや)
愛媛ラボラトリー

(主な投稿・学会発表)
1) 山口拓哉: "PEFC 電極触媒の評価技術", (2010), (愛知県産業技術研究所主催「燃料電池に関する技術研究会」)
(所属学会など)
一般社団法人 触媒学会

対象試料	化学品・化成品 金属 セラミックス ガラス プラスチック・樹脂 ゴム 炭素材料 複合材料 フィルム・膜 添加剤 触媒 接着剤・接合剤 燃料 オイル・潤滑油 バイオマス 医薬品 医療機器・医用器械 再生医療等製品 細胞 バイオマーカー 化粧品 食品 食品容器・包装材 自動車 電子機器 電池・キャパシタ 電子部品 ウェーハ 半導体 センサー クリーンルーム 製造環境 作業環境 ガス 薬液 水(超純水、純水、飲料水、排水)
シーン	研究開発 設計 製造 品質管理(劣化、異物) 製造管理(異物、汚染) 廃棄物(排ガス) 環境影響(水、河川水、海水、排水、土壌、大気) 安全性 登録 教育
技術・ノウハウ	元素分析・無機分析 クロマトグラフ 表面・形態観察 分光分析 物性評価 化学構造解析 危険性評価 細胞評価 遺伝子解析 オミクス解析 安全性評価 登録申請

電子顕微鏡の世界 ~様々な前処理・観察技術~

1 電子顕微鏡でどのくらい小さなものが見えるか

電子顕微鏡を使うと、どのくらい小さなものが見えると思いますか。光学顕微鏡の限界付近の1,000倍よりも、ずっと高い倍率での観察が可能です。1万倍、10万倍、100万倍の観察は簡単にできます。ですから、相当小さなものを見ることが出来ます。

1万倍では、1μm (1/1000 mm) のものが1cmに見えます。そして100万倍では0.01μm (1/100000 mm) のものが1cmに見えます。

実際に見てみましょう。排気ガスを浄化する触媒は、セラミックス上に触媒粒子が分布しており、その大きさは数nm~数十nmと非常に小さいです。これを数十万倍で観察すれば、粒子の大きさや形状、分散状態を把握することが可能となります(図1)。こんなに小さな触媒粒子が、何年もの間、排気ガスを浄化するのであれば凄いですね。

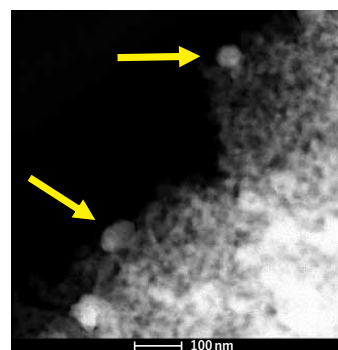


図1 触媒の電子顕微鏡写真 (触媒粒子を矢印で示す)

では、実際、電子顕微鏡では、どこまで見えるのでしょうか。材料は原子から、原子は陽子・中性子・電子から構成されております。さらに陽子・中性子は素粒子から構成されております。電子顕微鏡で見ることができるのは、今のところ、原子までです。原子の大きさは約0.1nmですので、100万倍のさらに10倍以上での観察が必要です(図2)。

安定な原子であれば、どんな原子でも観察可能です(ただし二ホニウムのように、寿命数msの原子の観察は困難です)。水素のように非常に質量数の小さな原子も観察可能であり、

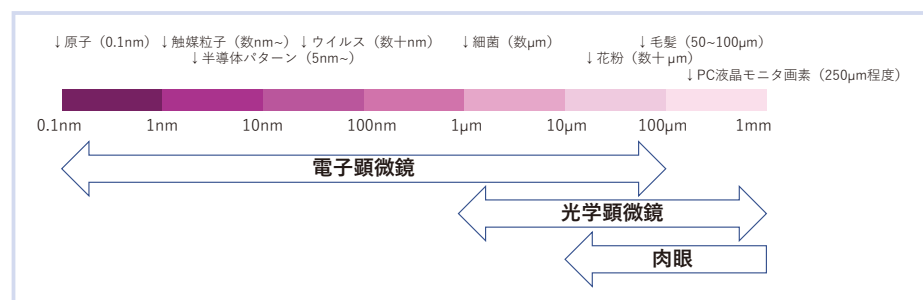


図2 ものの大きさとお観察手法

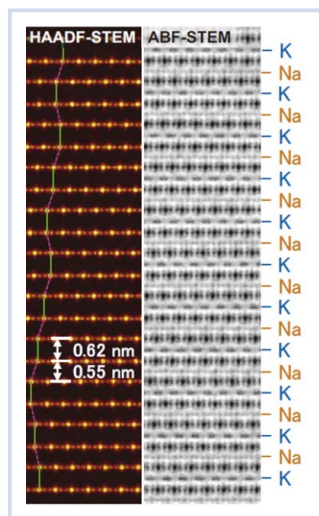


図3 KNaNi₂TeO₆の電子顕微鏡写真

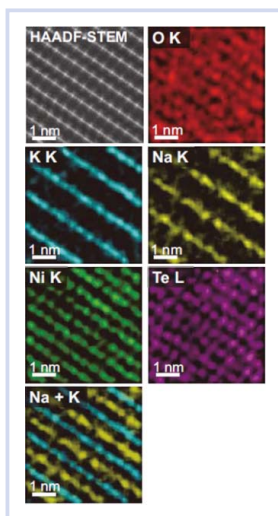


図4 KNaNi₂TeO₆のEDXマッピング

最も小さい水素原子でさえも観察可能です。水素原子は、2010年に齋藤智浩(現:当社所属)らにより、世界で初めて観察されました¹⁾。

2 美しい原子配列構造

結晶性材料の原子配列は、自然にでき上がったとは思えないほど芸術的です。図3は、電池材料(KNaNi₂TeO₆)の電子顕微鏡写真です。K原子とNa原子との積層構造がみえます^{2) 3)}。各原子の区別は、EDX (Energy Dispersive X-ray Spectroscopy) マッピングという、原子から発生する特有のエネルギーを持ったX線の分布を2次元化する手法により、行いました(図4)。

さらに、積層構造が湾曲するという、今まで考えられなかった原子配列も見ることができました(図5)。この写真は、米国化学会発行の学術雑誌の表紙を飾りました(図6)⁴⁾。

このように誰もが感嘆するような美しい原子配列構造は、自然からの贈り物です。宇宙に漂う小惑星の原子配列も、見てみたいですね。

3 大きな2つの壁

電子顕微鏡観察を行うためには、大きな2つの壁があります。

1つ目の壁は、試料を透過した電子線が良好に結像するよう、試料を

上手く薄片化する必要があることです。薄片化が不十分だと、像がぼやけますし、正しい像が得られません。また、薄片化の途中で試料構造が変化してしまえば、元も子もありません。当社では、最新型のFIB (Focused Ion Beam system) と呼ばれる薄片化装置等を駆使し、最適な薄片を作製することが可能です。

2つ目の壁は、電子線ダメージを避ける必要があることです。非常に小さいものを見るためには、電子を加速させ、波長の短い電子線で観察する必要があります。加速電圧200kV以上では、電子のもつエネルギーが大きくなるため、材料との相互作用が強くなり、試料の変形・変質が起きやすくなります。これらを防止するには、電子線のエネルギーを弱めるために加速電圧を下げたり、試料を冷やしたりします。しかし、分解能の低下等、デメリットも生じます。最近当社では、通常の観察法でも試料の変形・変質を防止できる特殊手法を開発しました(図7)。

特殊手法により、電子線に非常に弱いフッ素含有樹脂(アイオノマー)の分布を、EDXマッピングにより可視化することが可能となりました(図7)。

4 さいごに

電子顕微鏡観察は、一昔前までは、職人技とされておりました。今日、電子顕微鏡には分光分析機能等が搭載されて様々な解析ができるようになり、さらに各装置自体が高度な情報処理ができるようになりました。つまり、これらを使いこなすことができれば、個人の手技に依らず、より高度でユニークな技術を生み出すことができる、そういった土壌ができつつあると言えます。

当社では、これからも、先端研究に取り組むお客様のご要望に真摯に応えるべく、最新装置の導入および技術開発に努めて参ります。

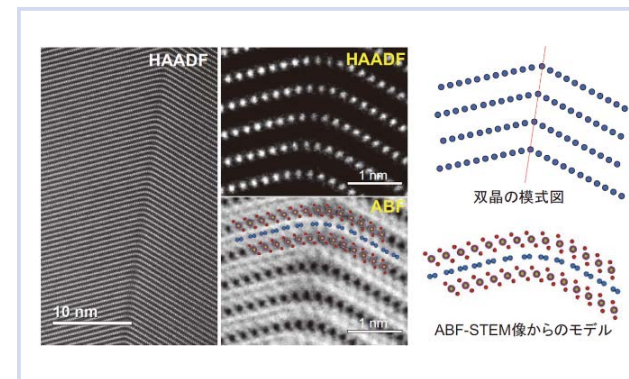


図5 積層構造の湾曲

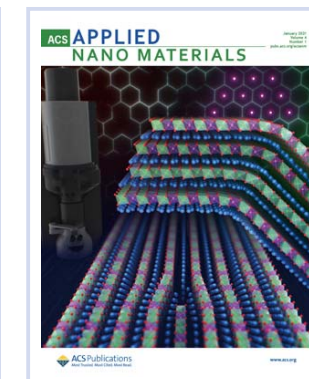


図6 表紙を飾る湾曲構造

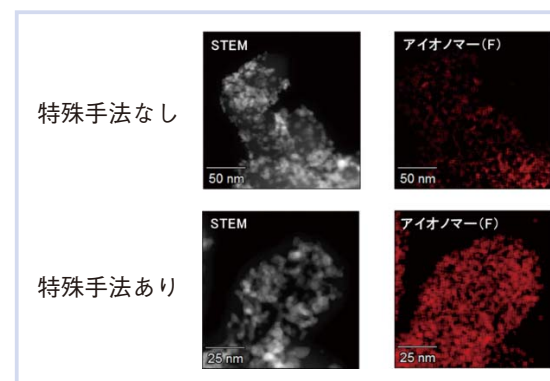


図7 EDXマッピングによるフッ素含有樹脂の可視化

文献

- 1) F. Scott D., S. Tomohiro, S. Naoya, S. Yukio, M. Junko, A. Kohta, A. Etsuo, H. Tsukasa, I. Yuichi : *Applied Physics Express*, **3**, 116603, (2010) .
- 2) T. Masese, Y. Miyazaki, J. Rizell, G. M. Kanyolo, T. Takahashi, M. Hiroshi, T. Saito : *Materialia*, **15**, 101003, (2021) .
- 3) T. Masese, Y. Miyazaki, J. Rizell, G. M. Kanyolo : *Nature Communications*, **12**, 4660, (2021) .
- 4) T. Masese, Y. Miyazaki, G. M. Kanyolo, T. Takahashi, M. Ito, H. Senoh, T. Saito : *ACS Applied Nano Materials*, **4**, 279, (2021) .



真家 信
(まいえ まこと)
筑波ラボラトリー
(主な投稿・学会発表)
1) 真家信: "表面・深さ方向の分析方法", p.126 (2007), (サイエンス&テクノロジー)
2) 真家信: "クレーム/トラブル製品の検査・分析と発生防止ノウハウ集", p.41 (2008), (技術情報協会)
(所属学会など)
公益社団法人 日本顕微鏡学会
物質材料研究機構 (電子顕微鏡グループ) (研究生 2005-2006)

INDEX

対象試料	化学品・化成品 金属 セラミックス ガラス プラスチック・樹脂 ゴム 炭素材料 複合材料 フィルム・膜 添加剤 触媒 接着剤・接合剤 燃料 オイル・潤滑油 バイオマス 医薬品 医療機器・医用器械 再生医療等製品 細胞 バイオマーカー 化粧品 食品 食品容器・包装材 自動車 電子機器 電池・キャパシタ 電子部品 ウェーハ 半導体 センサー クリーンルーム 製造環境 作業環境 ガス 薬液 水(超純水、純水、飲料水、排水)
シーン	研究開発 設計 製造 品質管理(劣化、異物) 製造管理(異物、汚染) 廃棄物(排ガス) 環境影響(水、河川水、海水、排水、土壌、大気) 安全性 登録 教育
技術・ノウハウ	元素分析・無機分析 クロマトグラフ 表面・形態観察 分光分析 物性評価 化学構造解析 危険性評価 細胞評価 遺伝子解析 オミクス解析 安全性評価 登録申請

防災物性データに基づく安全対策と作業者の教育

1 はじめに

事故事例から学ぶことは非常に多く、近年発生した化学事故のほとんどは、過去の事例を教訓としていれば発生しなかったと考える人もいるほどです。しかし、事故事例には必ずしも詳細情報が掲載されている訳ではありませんし、取り扱い条件も異なるでしょうから、鵜呑みにすると余計なコスト増にも繋がりがかねません。つまり、実験室スケールの研究開発段階から工業化に至る各フェーズにおいて、濃度、スケール、温度、滞留時間など、取り扱い条件に応じた合理的対策を講じることが求められます。そのために、取り扱い物質の防災物性データを取得し、危険性を把握することが重要とされます。

2 スクリーニング3種の神器

化学物質の火災事故要因を着火源別に見ますと、静電気火花や過熱、高温熱面など、10以上の着火源が登場しますが、大半は、火・熱・衝撃の3つに分類できます(表1)。取扱い物質の危険性評価は、まずこれらの着火源に対する感度について、少ない試料量で大まかに評価する(=スクリーニング試験)ことをお勧めします。特に、着火感度試験、SC-DSC試験(Sealed Cell-Differential Scanning Calorimetry)、落つい感度試験は、数あるスクリーニング試験の中で3種の神器とも言えるものです。詳しくは、当社技術資料「TN444可燃性粉体の危険性評価」¹⁾をご覧ください。

表1 着火源-防災物性試験

着火源	火	熱	衝撃
具体例	静電気火花 非防爆電気設備 衝撃火花	ヒーター熱源 (スチーム、電熱線等)、 反応熱	設備摺動部、 混合・粉砕
スクリーニング試験	着火感度 最小着火エネルギー	SC-DSC HP-DSC	落つい感度 摩擦感度
高次試験	燃焼速度 爆発圧力	断熱熱量計 SIT、ワイヤバスケット	弾動臼砲

3 事例：100℃ルール

熱感度の評価について一例を紹介します。SC-DSC試験における発熱検出温度(T_{DSC})および $T_{DSC}-100^{\circ}\text{C}$ をボーダーラインとして、熱に対する危険性を3段階で評価します(図1)。これは、断熱熱量計等の高次試験で取得されるADT24※(Adiabatic Decomposition Temperature 24hours)との経験的關係²⁾が、 $T_{DSC}-ADT24 < 100^{\circ}\text{C}$ であることに由来する考え方で、例外もありますが、一次評価として良く用いられる手法です。

本手法による危険性が中程度以上の場合、高次試験を推奨しますが、発熱の大きさや実機条件等を含め、総合的に判断することが重要です。

※当社技術資料「TN443 ARCを用いた熱暴走危険性評価」³⁾をご覧ください。

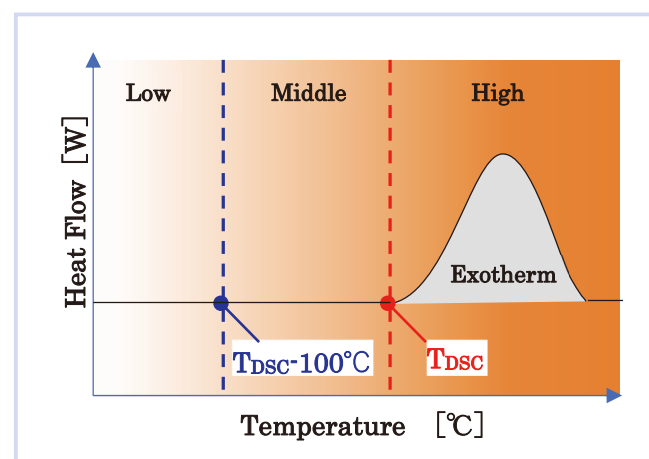


図1 SC-DSCデータの評価例

4 危険性体感教育による危険感受性の向上

事故を防止するには、作業者の安全意識も非常に重要です。自動化が急速に進んでいるとはいえ、まだまだ人手による作業、人による判断が大半を占めていると思われ、事実、ヒューマンエラーによる事故は未だに多く発生しています。

ヒューマンエラーの原因を取って二つに分類するとすれば、“無知”と“油断”です(勿論、システムの要因や、疲労、錯覚などの特殊な原因もあります)。前者は、一般的なセミナー等でカバーすることができますが、後者の対策には不十分です。これには、危険体験による経験的理解=危険感受性の向上が有効とされています。以下、当社で実施可能な危険体験ツールをいくつかご紹介します。

●実演形式

数mg~数gオーダーの小規模な実験による着火、爆発現象を、実際に見ることができます。実験内容は、引火、ガス爆発、粉じん爆発、混合危険など多数あります(図2)。

●VR (Virtual Reality) 形式

実演不可能な実規模の事故を疑似体験できます。実験室スケールの合成実験から工業用反応器を用いた製造まで、従事作業に近いコンテンツを選択できます(図3)。詳しくは、当社技術資料「TN487 化学物質の火災・爆発危険性体感研修」⁴⁾をご覧ください。

5 さいごに

リモート会議がスタンダードになり、これまでよりも気軽にご相談いただけるようになりました。体感教育についても、今後はメタバース活用など、利用しやすい環境を整備する予定ですので、ご期待ください。



図2 体感教育(実演形式)



図3 体感コンテンツ例(VR形式)

文献

- 住化分析センター：“TN444可燃性粉体の危険性評価”，available from <<https://www.scas.co.jp/technical-informations/technical-news/pdf/tn444.pdf>>. (accessed 2022-03-30).
- J. Pastré, U. Wörsdörfer, A. Keller, K. Hungerbühler: *Journal of Loss Prevention in the Process Industries*, **13**, 7 (2000).
- 住化分析センター：“TN443 ARCを用いた熱暴走危険性評価”，available from <<https://www.scas.co.jp/technical-informations/technical-news/pdf/tn443.pdf>>. (accessed 2022-03-30).
- 住化分析センター：“TN487 化学物質の火災・爆発危険性体感研修”，available from <<https://www.scas.co.jp/technical-informations/technical-news/pdf/tn487.pdf>>. (accessed 2022-03-30).



横井 暁
(よこい あきら)
愛媛ラボラトリー

(主な投稿・学会発表)
1) 横井 暁, 和田 しのぶ, 菊池 武史: 日本火災学会誌, **70**, 2 (2020).
(所属学会など)
特定非営利活動法人 安全工学会

INDEX

対象試料	化学品・化成品 金属 セラミックス ガラス プラスチック・樹脂 ゴム 炭素材料 複合材料 フィルム・膜 添加剤 触媒 接着剤・接合剤 燃料 オイル・潤滑油 バイオマス 医薬品 医療機器・医用器械 再生医療等製品 細胞 バイオマーカー 化粧品 食品 食品容器・包装材 自動車 電子機器 電池・キャパシタ 電子部品 ウェーハ 半導体 センサー クリーンルーム 製造環境 作業環境 ガス 薬液 水(超純水、純水、飲料水、排水)
シーン	研究開発 設計 製造 品質管理(劣化、異物) 製造管理(異物、汚染) 廃棄物(排ガス) 環境影響(水、河川水、海水、排水、土壌、大気) 安全性 登録 教育
技術・ノウハウ	元素分析・無機分析 クロマトグラフ 表面・形態観察 分光分析 物性評価 化学構造解析 危険性評価 細胞評価 遺伝子解析 オミクス解析 安全性評価 登録申請

異物解析 ~迅速な原因解明のために、 今からできること！~

1 背景

各種製品への異物混入トラブルが続いています。東京都福祉保健局のデータ¹⁾からも、異物混入のクレームが毎年一定数寄せられている事がわかります。2021年6月からは、食品等の自主回収を行った場合の厚生労働省への届出が義務化されました²⁾。義務づけられる自主回収は以下の場合です。

- ①食品衛生法違反または違反のおそれ（大腸菌による汚染や硬質異物の混入等）
- ②食品表示法違反（アレルギーや消費期限等の安全性に係る表示の欠落や誤り）

企業が実際に行っている対応はどのようなのでしょうか。新聞の社会面下欄に時々掲載されている異物混入のお詫びと回収のお知らせから現状が垣間見えます。軟質のゴム片が一部製品にのみ混入、あるいはカラメルなど無害な原材料が混入したような場合でも全量回収され、廃棄コストを含めて大きな負担になっているはずで

す。昔は衛生環境が悪くなかったため、体内に宿る寄生虫をはじめ、カビや小さな虫などの“異物”がたくさん存在しました。図1に示すように、下水道等のインフラ整備などにより衛生環境が向上し、異物問題を抑制してきました。しかし一方で人間の体質変化により、花粉症や一部の食物アレルギーに代表されるように、私たちはそれまで気付かなかった異物にまで反応しはじめたのです。SNSの普及によって、異物問題が大きくクローズアップされるようにもなりました。このように、

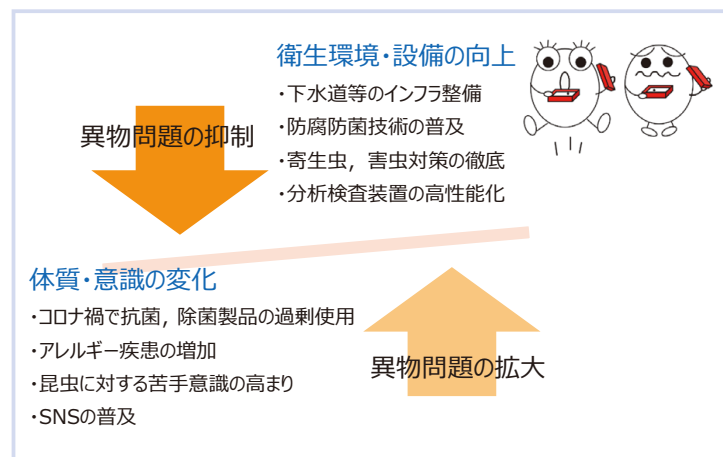


図1 社会的背景から見た異物対策の難しさ

様々な要因が絡み合うため、異物ゼロ化は企業にとって難しい課題です。

2 当社からの提案：オリジナルライブラリの整備

当社では、各種製品への混入異物分析および原因究明サービスを行ってきましたが^{3)~7)}、これからは混入トラブルを最小限に抑えるための事前の分析的支援が重要となります。具体的に何をすれば良いのでしょうか。例えば、①生産ラインの設備、配管、その他部材に使用されている材料のリスト化を進め、②使用原料を含めたオリジナルライブラリの作成が挙げられます。異物分析が他の分析サービスと異なる点は、成分が判明しても、混入ルートが解明できなければ意味が無いことです。迅速な原因解明のために、先ほどの①②の準備が重要なのですが、ここで“使えるデータベース”にするためのコツをご紹介します。

1つ目は、混入可能性のある物質の赤外分光（FT-IR）などのスペクトルデータと観察画像をセットにする事です。赤外分光では情報が得られない無機化合物であれば、蛍光X線（XRF）またはX線回折（XRD）+観察画像でも良いでしょう。カーボン系材料を扱っておられるのであれば、ラマン分光との組み合わせもお勧めです。観察画像の取得は、光学顕微鏡、走査電子顕微鏡（SEM）などから異物の大きさや色調に応じて使い分けの方が良いでしょう。FT-IR スペクトルデータは、市販されているものを購入する以外にオンラインデータベース

も充実していますので、参照情報として入手可能です。

ところが、表1に示すような不織布 A または B のいずれかが繊維状異物の原因物質として考えられる場合、FT-IR の情報だけでは判別が困難です。観察画像を加えたオリジナルライブラリがあれば、混入した異物がレーヨンなのかキュプラなのかが、すぐに分かります。定性分析から一歩踏み込んだ“個別化”に至るわけです。

2つ目は、製造条件を反映した混入異物のライブラリ作成が挙げられます。図2は、塩化ビニル樹脂の加熱によるFT-IR スペクトルの変化を示したものです。仮に、異物分析結果で図2 (b) (c) のようなスペクトルが得られた場合、図2 (a) で観測されるような塩化ビニルに

由来するピークが認められないため、一見して、加熱により塩化ビニルから脱塩酸した異物の混入と気づくのでしょうか？ 芳香族系の樹脂??とミスリードしてしまう恐れがあります。表1 および図2 のような情報の蓄積こそが、“使えるデータベース”として重要です。

3 さいごに

異物トラブルは、半導体、機械、化学、食品、医薬品など広範な産業分野で共通する課題です。当社では、現場の設備配管、使用されている原材料から作業服・ワイプ類等の消耗品に至るまで、お客様の製造環境に合わせたデータベースをカスタマイズ構築致します。さらに、部材の劣化診断による予防措置からサプライチェーン全体での異物対策まで幅広く支援させていただきます。お気軽にお問い合わせください。

文献

- 1) 東京都福祉保健局：“食品の苦情（令和2年度）”，available from < <https://www.fukushihoken.metro.tokyo.lg.jp/shokuhin/kujou/index.html> >, (accessed 2020-04-19) .
- 2) 厚生労働省：“自主回収報告制度（リコール）に関する情報”，available from < <https://www.mhlw.go.jp/content/000781907.pdf> >, (accessed 2020-04-19) .
- 3) 住化分析センター：SCAS NEWS 2016-II，“食品、化粧品に関わる微小・微量試料の異物分析” available from < https://www.scas.co.jp/scas-news/sn-back-issues/pdf/44/SCASNEWS2016-2_web_p13-16.pdf >, (accessed 2022-04-19) .
- 4) 末広省吾，有賀のり子：“医薬品・食品等への混入異物の傾向と対策について” available from < <https://www.scas.co.jp/services/lifescience/cosmetics/function-claims/contamination.html> >, (accessed 2022-04-05) .
- 5) 住化分析センター：“TN327 異物の定性分析 -顕微 FT-IR イメージング-” available from < <https://www.scas.co.jp/technical-informations/technical-news/pdf/tn327.pdf> >, (accessed 2022-04-05) .
- 6) 住化分析センター：“TN328 医薬品混入異物の定性分析（その1）” available from < <https://www.scas.co.jp/technical-informations/technical-news/pdf/tn328.pdf> >, (accessed 2022-04-05) .
- 7) 住化分析センター：“TN329 医薬品混入異物の定性分析（その2）” available from < <https://www.scas.co.jp/technical-informations/technical-news/pdf/tn329.pdf> >, (accessed 2022-04-05) .

表1 オリジナルライブラリの一例

	不織布 A	不織布 B
FT-IR		
SEM		
由来	レーヨン	キュプラ

どちらもセルロース由来し、判別困難
繊維の太さ、表面形状が異なります。

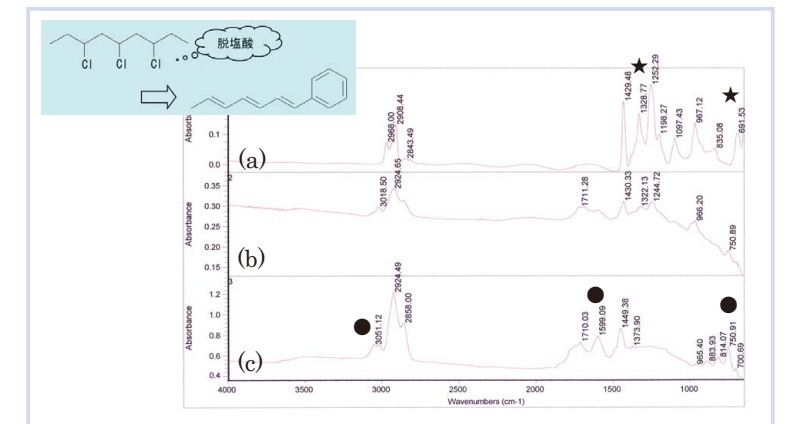


図2 熱劣化によるIRスペクトル変化例（塩化ビニル樹脂）
(a) 未加熱，(b) 280℃，30分加熱，(c) 380℃，30分加熱
★：塩化ビニル樹脂由来，●：芳香族系化合物由来



末広 省吾
(すえひろ しょうご)
大阪ラボラトリー
(受賞歴)
2016年 電気化学会論文賞受賞
(主な投稿・学会発表)
1) 末広省吾ら“異物分析の基礎と応用事例集”(2018) (R&D支援センター)。
2) 末広省吾，幸坂崇，小林秀雄，高山裕貴：塗装工学，56 (6)：204-210，(2021)。
(所属学会など)
公益社団法人 日本表面真空学会 関西支部役員

INDEX

対象試料	化学品・化成系 金属 セラミックス ガラス プラスチック・樹脂 ゴム 炭素材料 複合材料 フィルム・膜 添加剤 触媒 接着剤・接合剤 燃料 オイル・潤滑油 バイオマス 医薬品 医療機器・医用器械 再生医療等製品 細胞 バイオマーカー 化粧品 食品 食品容器・包装材 自動車 電子機器 電池・キャパシタ 電子部品 ウェーハ 半導体 センサー クリーンルーム 製造環境 作業環境 ガス 薬液 水（超純水、純水、飲料水、排水）
シーン	研究開発 設計 製造 品質管理（劣化、異物） 製造管理（異物、汚染） 廃棄物（排ガス） 環境影響（水、河川水、海水、排水、土壌、大気） 安全性 登録 教育
技術・ノウハウ	元素分析・無機分析 クロマトグラフ 表面・形態観察 分光分析 物性評価 化学構造解析 危険性評価 細胞評価 遺伝子解析 オミクス解析 安全性評価 登録申請

未知の有機物質に対する分離分析・検出手法の選択 ～医療機器ケミカルキャラクタリゼーションの視点から～

1 はじめに

医療機器の生物学的安全性評価（以降安全性評価と略す、ISO10993-1¹⁾）において、動物福祉やリスクアセスメントの観点から、医療機器を構成する部材の化学的情報に基づいた毒性学的リスク評価（以下、リスク評価）が、生物学的安全性試験の実施要否の判断を含めた医療機器安全性評価の手段として用いられるようになりました。本稿では、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”に用いられる化学分析について、主に有機物質に対する分離分析の観点から解説いたします。

医療機器安全性評価では、生物学的安全性試験／化学分析のいずれにおいても機器の抽出液に対する試験・評価が基本です。リスク評価は、臨床使用時に生体へ移行する機器由来物質の推定量と、物質の毒性情報に基づき設定した許容量との比較によりリスクを判断します。そのため、化学分析の目的は評価目的に応じ調製された抽出液に含まれる、機器由来の未知物質の種類・量を明らかにすることにあります。

ここでは、未知の有機物質に対する化学分析において考慮すべき3つのポイント、(1) 分離手法の選択、(2) 検出器の選択、(3) 閾値の設定について、概要を解説いたします。

2 未知の有機物質に対する試験デザイン

(1) 分離手法の選択

医療機器に使用される高分子材料には性能向上目的や製造時の助剤として、様々な添加剤や有機溶剤などが使用されており、機器より放出され得る有機物質を網羅的に解析できる手法が求められます。とりわけ医療機器は、実使用に近い条件・溶媒で評価を行うことが困難であるため、安全サイドでハザードをスクリーニングできるよう、臨床使用では接触しないような溶媒を含め、極性の異なる複数の溶媒での抽出試験が必要となります。純水等の溶媒では親水性の有機／無機物質が抽出され、アルコールや*n*-ヘキサン等の有機溶媒では、有機物質の極性の

違いによって抽出・分類されます。また、分子量や沸点の違いによって物質を分類すると、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種類となります。これら特性に対する分離手法の関係を図1に示しました。有機物質に対する分離手法については、VOC／SVOCに対しガスクロマトグラフィー（GC）、NVOCに対し液体クロマトグラフィー（LC）を選択することが一般的です。

(2) 検出器の選択

GCやLCは分離手法であり、物質を検出し定性・定量するには、適切な検出器の選択・併用が必要となります。ここでは、未知の有機物質に対する、ノンターゲット分析での定性・定量を例に説明いたします。

定性には物質の組成情報が得られる質量分析計（MS）が必要です。GC-MSはEIと呼ばれるイオン化法を標準とした装置が一般的で、物質ピークのマスペクトル情報が得られます。EI法でのマスペクトルは、ライブラリが充実しており、その検索により定性を行うことが可能です。一方、LC-MSは分離条件やイオン化条件などが多様であることからGC-MSと比べるとライブラリが充実しておらず、多くの類似組成物質の中から候補を絞り込むには、物質ピークの精密質量情報がカギとなります。そのため、フーリエ変換型質量分析計（FTMS）や飛行時間型質量分析計（TOFMS）等、精密質量情報を取得できる高分解能型質量分析計が必須になります。またGC-MS、LC-MSいずれにおいても、評価対象の詳細な原材料情報が定性解析の際に有用な参考情報になります。

一方、定量では、事前に標準物質を準備することができないため、代替物質を用いるのが基本です。ただし、物質の検出感度は用いる検出器の特性に依存し、同じ濃度であっても物質間で感度が異なります。この感度差による過小／過大評価の懸念があることから、代替物質の選択はケミカルキャラクタリゼーションにおける非常に難しい課題となります。ISO10993-18²⁾では、過小評価による閾値超過物質の見落としに対処するため、後述の分析評価閾値（AET）算出式中に不確か係数（UF）を用いるとしており（図2）、GC-FIDやGC-MSでは

UF=2が例示されています。一方、LCでは一般的なUV-VisやMSは選択性が高い、物質間の感度差が大きい等の理由で現実的なUF設定が困難とされるためCADやELSD等、NVOCを網羅的に検出でき、かつ物質間の感度差が比較的小さい検出器の選択が望ましいと考えられます。ただし、いずれの検出器を用いるにせよ、ケミカルキャラクタリゼーションに基づくリスク評価を行うに際しては、試験所毎に実験データからUFを設定することが求められ始めており、自社UFデータベースの充実度が試験所としての技術力・信頼性に大きく影響することになります。

(3) 閾値の設定

GCやLCを用いたノンターゲット分析において、検出される大小全てのピークを定量・定性することは、非常に煩雑で現実的ではありません。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、解析対象を絞り込むための基準として、AETの概念がISO10993-18において説明されています。これは毒性学的懸念の閾値（TTC、 $\mu\text{g}/\text{day}$ ）等を分析上の濃度（ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）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閾値と、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）、UF等のファクターを式（図2）に当てはめることで算出されます。このAETを基準として、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定量・定性解析が必要となる物質ピークを絞り込むことが可能になりますが（図3）、LCやGC測定における定量下限がAETの濃度レベルに見合った設定となっているか、事前に確認しておく必要があります。

3 さいごに

ケミカルキャラクタリゼーションは医療機器の原材料構成や用途等を考慮した上で、計画・実施される必要があります。例え

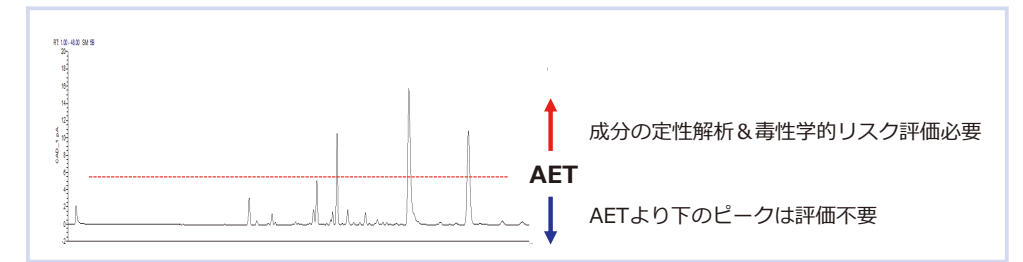


図3 AETを基準とした解析対象成分のターゲティングイメージ

データを取得しても、それが適切な化学分析や毒性学的知見に基づいたものでなければ、リスク評価の根拠として利用できないおそれがあります。当社はこれまで培った化学分析技術や知見に基づき、評価ロジック立案から実施までを支援しますので、お気軽にご相談ください。

<本文中の略語>

- ・AET: Analytical Evaluation Threshold 分析評価閾値
- ・CAD: Charged Aerosol Detector 荷電化粒子検出器
- ・ELSD: Evaporate Light Scattering Detector 蒸発光散乱検出器
- ・EI: Electron Ionization 電子衝撃イオン化法
- ・FID: Flame Ionization Detector 水素炎イオン化検出器
- ・FTMS: Fourier Transform Mass Spectrometer フーリエ変換型質量分析計
- ・IC: Inorganic Compounds 無機物質
- ・MS: Mass Spectrometer 質量分析計
- ・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
- ・TOFMS: Time of Flight Mass Spectrometer 飛行時間型質量分析計
- ・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
- ・UV-Vis: Ultraviolet-Visible Detector 紫外・可視 (UV-VIS) 検出器

文献

- 1) ISO 10993-1: "Biological evaluation of medical devices – Part 1: Evaluation and testing within a risk management process", (2018).
- 2) ISO 10993-18: "Biological evaluation of medical devices – Part 18: Chemical characterization of medical device materials within a risk management process", (2020).



福永 辰也
(ふくなが たつや)
千葉ラボラトリー

(主な投稿・学会発表)

- 1) 福永辰也、"医療機器・医療材料のケミカルキャラクタリゼーション"、一般財団法人食品薬品安全センター主催第22回医療機器安全性試験セミナー、(2017)。

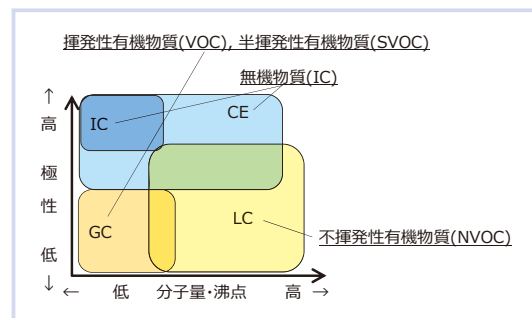


図1 対象物質と分離分析手法の関係図

[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、用量に基づいた閾値 ($\mu\text{g}/\text{day}$)
UF 不確か係数

図2 AET算出式 (ISO10993-18:2020参照)

INDEX

対象試料	化学品・化成品 金属 セラミックス ガラス プラスチック・樹脂 ゴム 炭素材料 複合材料 フィルム・膜 添加剤 触媒 接着剤・接合剤 燃料 オイル・潤滑油 バイオマス 医薬品 医療機器・医用器械 再生医療等製品 細胞 バイオマーカー 化粧品 食品 食品容器・包装材 自動車 電子機器 電池・キャパシタ 電子部品 ウェーハ 半導体 センサー クリーンルーム 製造環境 作業環境 ガス 薬液 水(超純水、純水、飲料水、排水)
シーン	研究開発 設計 製造 品質管理(劣化、異物) 製造管理(異物、汚染) 廃棄物(排ガス) 環境影響(水、河川水、海水、排水、土壌、大気) 安全性 登録 教育
技術・ノウハウ	元素分析・無機分析 クロマトグラフ 表面・形態観察 分光分析 物性評価 化学構造解析 危険性評価 細胞評価 遺伝子解析 オミクス解析 安全性評価 登録申請

再生医療等製品（細胞医薬品）の品質確保のために

1 実施すべき品質評価項目とその方法

再生医療等製品（細胞医薬品）に対する品質評価は、ガイドライン¹⁾に整理されている品質規格や試験項目、推奨される特性解析項目やその試験法等を参考に実施されます。本稿では、細胞医薬品の品質特性における主要な評価項目と、当社にて実施可能な試験、その分析技術についてご紹介します（表1）。

細胞医薬品は原材料である細胞の由来（ES細胞、iPS細胞、体性幹細胞、体細胞等）および製造方法が多様であるため、その特性を把握した上で、柔軟かつ合理的にケース・バイ・ケースで試験法を設定することが求められます。²⁾ 当社は2014年から細胞医薬品の評価試験を実施しており、現在はGMP対応の品質試験や出荷試験にとどまらず、試験法の検討や特性解析についても、より良い製品を作るためお客様と議論しながら支援を行っています。

2 保存安定性期間が短い場合の品質管理戦略

製造終了後すぐに患者さんに投与する必要がある（保存安定性期間が短い）細胞医薬品の最終製品の出荷試験の設定方法についてご説明します。出荷試験は品質試験項目を選択して実施しますが、細胞医薬品において製品の品質を恒常的に担保する品質試験項目を設定することは、以下の理由により従来医薬品より難しくなります。

- 1) 臨床的な効果を発揮するのは生きた細胞であるため、有効性と相関性が高い品質特性項目の設定が困難である
- 2) 原料や加工（培養）により生じる品質不均質性や適切な標準品がないといった理由により、試験ごとのばらつきが大きい
- 3) 製品の製造量が少なく生産コストも高いため、試験の検体量が制限される場合が多い
- 4) 凍結保存ができない場合、製造終了から出荷、投与までの期間も短い、原則その間に品質試験結果を得る必要がある

そのため、製品の製造管理を含めた品質管理戦略として、原材料の管理、工程パラメータの設定と工程内管理、中間製品の管理とあわせて最終製品の試験や規格設定の構築を行います（図1）。そして、最終製品の試験は必要最低限の項目を選んで設計します。

試験に要する期間が長い評価項目の一つに無菌試験があります。出荷試験で実施される無菌試験は、安全性に関わる

試験項目であるため、原則として最終製品を試験検体とし、日本薬局方に準じた試験を実施することが望ましいとされています。しかし、患者さんへ投与されるまでの期間内に試験結果が得られない場合や検体量の限界により適用できない場合、科学的に合理的な試験方法を採用することが可能です。当社では日本薬局方に記載されている方法に加えて、迅速無菌試験法としてMicroBio μ3D™を用いたマイクロコロニー検出法（試験期間2日～）、BACT/ALERT™3Dを用いたガス測定法（試験期間7日～）の実施が可能です（図2）。

3 不純物混入の可能性とその評価方法

細胞医薬品の不純物には、目的外生理活性不純物と製造工程由来不純物の2種類があります（表1）。

目的外生理活性不純物とは、製品の有効成分である細胞が産生する生理活性物質のうち、投与の際に安全性リスクが懸念される物質を指します。細胞の特性、投与経路や体内での分布などから目的外生理活性不純物を産生するリスクが想定される場合は、最終製品において管理を検討することが求められています。

製造工程由来不純物とは、細胞の製造工程で用いる培養培地や保存液などの原材料に含まれる成分で、細胞と一緒に患者さんの体内へ入る物質のことを指します（図1）。公表データや一般毒性試験の結果によって安全性リスクが否定できない場合は、最終製品中の残存量を測定します。金属、血清成分、低分子化合物、プラスミドDNAや有機溶媒など、性質の異なる様々な成分が対象となる可能性があります。

その代表例として、ウシ血清アルブミン（BSA）濃度測定事例を紹介します。間葉系幹細胞の懸濁液から測定サンプルを調製し、ELISA法でBSA濃度を定量する系を構築しました。定量範囲0.25～50 ng/mLに対して測定サンプル中のBSA濃度は0.70 ng/mLであり、残存量を定量的に評価することができました。

多くの場合、製造工程の洗浄、希釈操作により、最終製品に残存する製造工程由来不純物はごく少量であると考えられることから、製造工程由来不純物の残存リスクの評価には、十分に高感度な試験方法が必要です。当社は表2に示すような幅広い分析手法を保有しており、その中から成分毎に最適と考えられる分析手法を選択し、正確な濃度測定を実施するためのサンプルの前処理、測定条件の最適化から行うことが可能です。

表1 品質評価項目と当社にて実施可能な分析技術³⁾

評価項目	試験項目	分析技術
含量	細胞数、細胞生存率等	細胞計測 フローサイトメトリー法
確認試験	性状、細胞表現型、分化能、細胞種、細胞認証（STR解析）等	観察・免疫染色 アルカリフォスファターゼ染色 PCR法 フローサイトメトリー法 キャピラリーシーケンス法
純度試験	細胞表現型、異常増殖、混入細胞の確認（STR解析）等	観察・免疫染色 PCR法 フローサイトメトリー法 キャピラリーシーケンス法
製造工程由来不純物	製造工程由来不純物（血清由来アルブミン、抗生物質等）	LC/MS GC/MS ICP-MS ELISA法 PCR法
目的外生理活性不純物	生理活性物質等	LC/MS、GC/MS、ELISA法等
安全性	染色体異常、未分化細胞の混入、軟寒天コロニー形成能、遺伝子導入ベクター残存、ウイルス、マイコプラズマ、エンドトキシン、無菌等	核型解析（G-band、Q-band）※ 核型異常の検出（PCR法） PCR法 微生物関連試験 日局準拠 迅速無菌試験
力価試験 効能試験	タンパク質発現、生理活性物質の分泌能、分化能、細胞表現型、細胞増殖能等	ELISA法、細胞アッセイ等

※外部機関に委託となります

表2 製造工程由来不純物の対象成分と当社で保有している分析技術

対象成分	成分例	分析技術
金属元素	セレン	ICP-MS
有機溶媒	DMSO	GC/MS
低分子化合物	Y-27632、フェノールレッド	LC/UV、LC/MS、GC/MS
高分子化合物	多糖、ポリマー	LC/CAD
核酸	プラスミドDNA、宿主由来DNA	PCR、ddPCR
タンパク質	ペプチド、BSA、サイトカイン、成長因子	ELISA、Luminex、LC/MS



図2 MicroBio μ3D™ (左) とBACT/ALERT™ 3D (右)

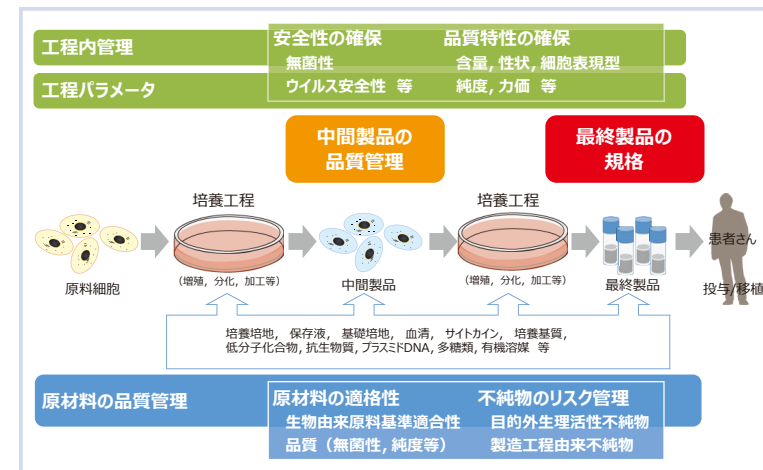
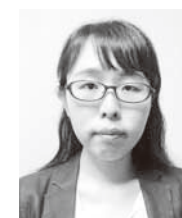


図1 細胞医薬品の製造の流れと品質管理戦略



寺井 織枝
(てらい おりえ)
大阪ラボラトリー

〈主な投稿・学会発表〉
1) 北中淳史、寺井織枝、松田一、岩田美紀、岡崎孝太郎、十亀祥久：「再生医療等製品の品質評価（製造工程由来不純物）」第18回日本再生医療学会総会。（2019）
〈所属学会など〉
一般社団法人 日本再生医療学会



岩田 美紀
(いわた みき)
大阪ラボラトリー

〈主な投稿・学会発表〉
1) A. Kuwahara, S. Yamasaki, M. Mandai, K. Watari, K. Matsushita, M. Fujiwara, Y. Hori, Y. I. Hiramine, D. I. Nukaya, M. Iwata, A. Kishino, M. Takahashi, Y. Sasai, T. Kimura "Preconditioning the Initial State of Feeder-free Human Pluripotent Stem Cells Promotes Self-formation of Three-dimensional Retinal Tissue". Nature Scientific Reports, 9, 18936, (2019).
〈所属学会など〉
一般社団法人 日本再生医療学会

INDEX

対象試料	化学品・化成品 金属 セラミックス ガラス プラスチック・樹脂 ゴム 炭素材料 複合材料 フィルム・膜 添加剤 触媒 接着剤・接合剤 燃料 オイル・潤滑油 バイオマス 医薬品 医療機器・医用器械 再生医療等製品 細胞 バイオマーカー 化粧品 食品 食品容器・包装材 自動車 電子機器 電池・キャパシタ 電子部品 ウェーハ 半導体 センサー クリーンルーム 製造環境 作業環境 ガス 薬液 水（超純水、純水、飲料水、排水）
シーン	研究開発 設計 製造 品質管理（劣化、異物） 製造管理（異物、汚染） 廃棄物（排ガス） 環境影響（水、河川水、海水、排水、土壌、大気） 安全性 登録 教育
技術・ノウハウ	元素分析・無機分析 クロマトグラフ 表面・形態観察 分光分析 物性評価 化学構造解析 危険性評価 細胞評価 遺伝子解析 オミクス解析 安全性評価 登録申請

リキッドバイオプシーによる 病態解明から創薬開発支援まで

1 がんリキッドバイオプシー

高齢化が進む多くの先進国において、長年、がんは死因の一位を占めており、がんの病因や転移を引き起こすメカニズムの解明および治療薬の開発が切望されています。がん創薬や治療法の開発、実用化には、がんの特徴を知ることが重要です。ところが、がんは多様性に富んでおり、その性質も時間経過に伴い変化します。そのため、適切ながん医療には、患者さんのがんの状態を経時的にモニタリングし、薬剤選択や治療効果を検証していく必要があります。しかし、腫瘍部位からがん組織を直接サンプリングする従来の組織生検では、患者さんの負担が大きく、継続的なモニタリングが難しいという課題がありました。また、腫瘍部位により不均一性を有する場合、サンプリングが局所的である組織生検では、一部の情報しか得られないという課題もありました。

そこで近年では、体液のサンプリングのみで検査できるリキッドバイオプシーの実用化が進められています。リキッドバイオプシーは、患者さんへの負担が少なく、繰り返し検査によるがんのモニタリングが可能です。さらに、体全体のがんの特徴を反映した情報を取得し、がんの全体像を把握できる可能性も示唆されています。

がんリキッドバイオプシーの一つとして、血液中のがん細胞を回収する方法があります。がん患者さんの血液中には、血液循環腫瘍細胞 (CTC: Circulating tumor cell) といわれる、がん組織から遊離し血液中を循環しているがん細胞が存在します。この CTC を回収し、解析できれば、がんの情報を得ることができます。しかし、CTCは非常に希少な細胞であるうえに、血中には多量の血液細胞が存在していることから、CTCを分離するのは困難でした。そこで、当社では新たに使い捨てマイクロ流路チップを用いる細胞選別装置を利用した CTC 分離技術を開発し、CTCの回収ロスおよび血液細胞の混入を

最小限に抑えながら、血中の CTC を分取する技術を確認しました。この技術で回収した CTC は純度が高く、CTC の個数計測に加え、PD-L1 や HER2 など、抗がん剤の標的となるタンパク質の発現量を CTC 上で評価することも可能です。

また、回収した CTC を用いて、腫瘍と関連する遺伝子変異を調べることもできます。がん細胞は、転移巣への移行過程において、遺伝的な変化を伴うため、CTC がもつ遺伝子変異を検出することは、有効な医薬品の選定、治療効果の確認に加え、投与した新薬候補物質の効果や病態のモニタリングに有用です。一方で、CTC の DNA は非常に微量であるため、DNA 量を増やす目的で全ゲノム増幅 (WGA: Whole Genome Amplification) を行うことが一般的ですが、WGA による不均一な DNA 増幅やアーティファクトな変異の増加などの問題が報告されており、CTC の遺伝子解析を困難にしています。当社では、WGA を回避して、CTC 1 個から次世代シーケンサーにより、がん関連の 50 遺伝子、2,709 カ所以上のホットスポット変異を同時検出する分析サービスを提供しております。

CTC 以外にもがん診断に有用な細胞外小胞 (エクソソームなど) の分離・解析サービスを提供しており、合わせてセルフリー DNA (cfDNA) の分析評価サービスも提供できるよう体制の整備を進めております。これらのサービスが、がん創薬や治療法開発の課題解決に向けた有用なツールになると期待しております。

2 神経変性疾患

認知症やパーキンソン病に代表される神経変性疾患は、脳や脊髄の神経細胞群 (ニューロンやアストログリア、オリゴデンドログリア等) が障害を受け、これらが脱落することで生じる病気です。脱落する細胞によって発症する病気は異なりますが、いずれも認知や運動機能の低下といった類似の症状を呈することから、患者さんの層別化は困難です。このため、神経変性疾患の早期診断や治療に利用可能な客観的なバイオマーカーの開発が求められています。こうした背景を受け、液性バイオマーカーの有力な候補として近年注目されているのがエクソソームです。エクソソームは、私たちの体を構成している様々な細胞から分泌される細胞外小胞の一種で、細胞間情報伝達の担い手であることが明らかにされています。一方で、脳や脊髄の神経細胞群から放出されたエクソソームには、アミロイドβ やリン酸化タウ、α-シヌクレイン等の病原タンパク質が積載されて

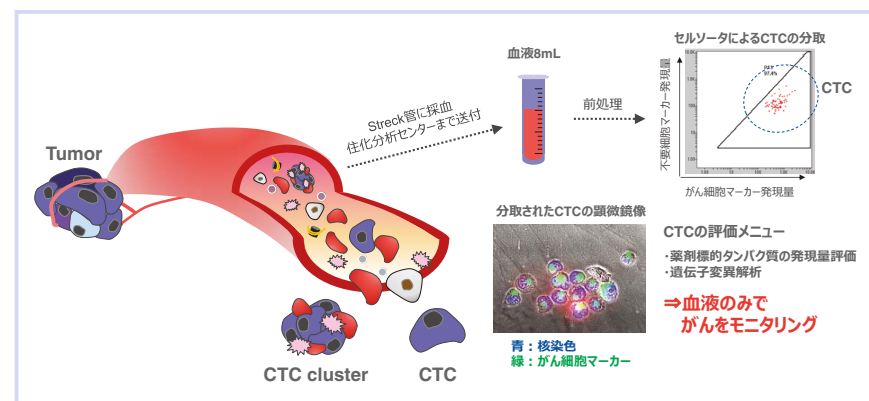


図1 がんリキッドバイオプシーにおけるCTCの概要と利用例

おり、伝播先の細胞で凝集形成を促進している可能性が報告されています。こうした研究成果を基に、神経細胞由来エクソソームに着目した分子病態機構の解明や、診断・治療における患者さんの層別化、さらには薬剤の治療効果を反映する液性マーカーとしての応用が進められています (図2)。

神経変性疾患におけるエクソソームの臨床応用を目指す上で、神経細胞由来エクソソームの“選択的回収”は欠かすことのできない技術の一つです。神経細胞群から放出されたエクソソームは血液脳関門を通過し、血液にのって循環しています。一方で、血液中には血球細胞や上皮細胞等から放出されたエクソソームも数多く存在しており、従来のエクソソーム解析技術では、神経細胞由来エクソソームに含まれる特徴的な疾患情報を抽出することは困難でした。こうした技術的課題に対して、当社では、各種神経細胞群に特徴的な表面抗原を指標に、これら小集団エクソソームを血液試料から選択的に回収可能な免疫学的精製技術を開発しました。図3にはその一例として、神経細胞膜糖タンパク質として知られるGPM6aを指標に、ヒト脳脊髄液および血漿試料より回収した神経細胞由来エクソソームのタンパク質解析結果と、それに至るまでの回収プロトコールを示します。回収された神経細胞由来エクソソームには、上に記した病原タンパク質に加え、“生きた脳”の状態、例えばアルツハイマー病患者における脳のインスリン抵抗性などが分子情報として反映されており、新たな創薬ターゲットとしても注目されています。

私たちは現在、血液試料から回収された神経細胞由来

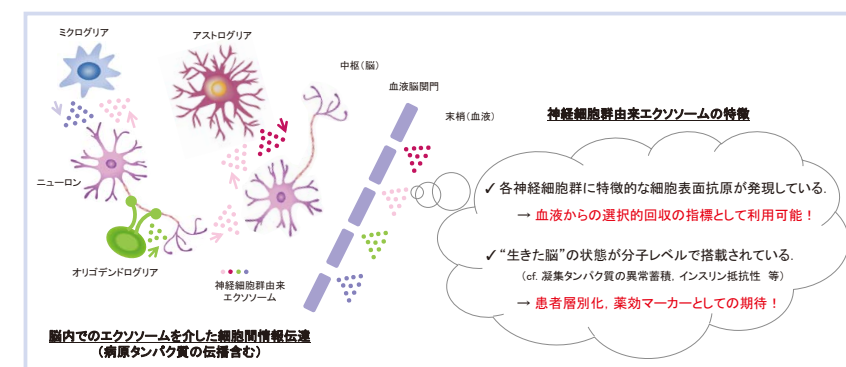


図2 ニューロンやグリア細胞群から放出されるエクソソームとその特徴

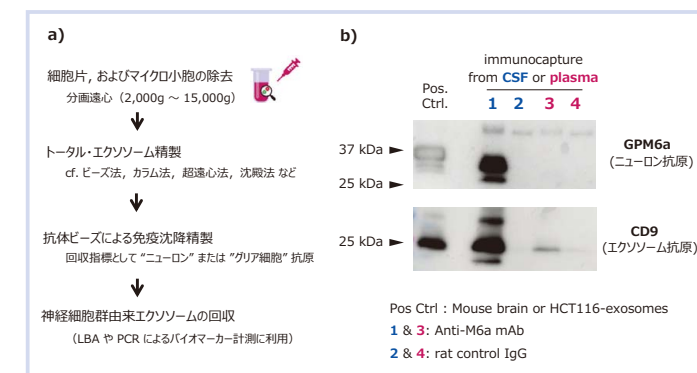


図3 生体試料からの神経細胞由来エクソソームのa) 回収プロトコール、およびb) ウェスタンブロットによるタンパク質解析結果 (1, 2: ヒト脳脊髄液, 3, 4: ヒト血漿)

エクソソームを利用して、非臨床から臨床ステージのバイオマーカーとして皆様方に利用していただける高次の解析・計測技術の開発に取り組んでいます。本項で紹介した神経変性疾患に限らず、エクソソームの臨床応用にご興味をお持ちでしたら、お気軽に当社までお問い合わせください。



丸谷 曜子
(まるたに ようこ)
大阪ラボラトリー

〈主な投稿・学会発表〉
1) 丸谷曜子, 高橋昭博, 岩田美紀, 岡嶋孝太郎, 十亀祥久: 第6回日本細胞外小胞学会学術集要目録, p.44 (2019).



村田 崇人
(むらた あかと)
大阪ラボラトリー



高橋 昭博
(たかはし あきひろ)
大阪ラボラトリー

〈主な投稿・学会発表〉
1) 高橋昭博: “先端の分析法”, 第2版, p.54-4, (2022), (株式会社エヌ・ディー・エス).

INDEX

対象試料	化学品・化成品 金属 セラミックス ガラス プラスチック・樹脂 ゴム 炭素材料 複合材料 フィルム・膜 添加剤 触媒 接着剤・接合剤 燃料 オイル・潤滑油 バイオマス 医薬品 医療機器・医用器械 再生医療等製品 細胞
シーン	研究開発 設計 製造 品質管理 (劣化, 異物) 製造管理 (異物, 汚染) 廃棄物 (排ガス) 環境影響 (水, 河川水, 海水, 排水, 土壌, 大気) 安全性 登録 教育
技術・ノウハウ	元素分析・無機分析 クロマトグラフ 表面・形態観察 分光分析 物性評価 化学構造解析 危険性評価 細胞評価 遺伝子解析 オミクス解析 安全性評価 登録申請

お客様の挑戦を支えるために ~SCASの医療機器評価サービス~



回答者
健康・安全事業部
亀田 悦司
(かめだ えつじ)

Q 業務の概要を教えてください。

医療機器受託分析の営業とコンサルティング業務、サービス（商品）開発を担当しています。当社は分析・試験サービスだけではなく、医療機器の製造販売承認申請の支援業務をしています。申請に必要な、製品（医療機器）の生物学的安全性評価は、ケミカルキャラクタリゼーション¹⁾*1と生物試験の2つの評価法に大別されます。

ケミカルキャラクタリゼーションを平たく言うと、医療機器（材料）から溶出してきた成分のヒトへの毒性情報調査を行い、リスクを評価する手法です。生物試験の代替になりますが、全身性影響は評価しやすい一方で、局所影響は評価しにくいといった課題があるため、生物試験を完全に無くすことはできません。この二つの評価法は相互補完する関係にあり、生物試験を極力減らしながらデータの信頼性を損なわないためには試験設計のバランスが重要なのです。

コンサルティングは、お客様の申請・承認までの道のりを設計するお手伝いです。お客様ができるだけ短い期間（試験の省略・納期短縮）で申請の認可が下りるように支援しています。

■ お客様と同じ視点を持つことが大切

Q 良いサービスのために意識していることは？

当たり前のことですが、お客様と同じ視点の認識を持つことが大切で、意識しています。お客様がなぜいま当社に相談されたのか、お客様の商品の立ち位置（背景）と分析依頼される目的を考えながらお客様のお話をお伺いして、必ずしも全容を理解されていないお客様の頭の中のイメージを紐解いて当社がどの部分を支援できるかを見極めるようにしています。

Q どういう認識合わせが必要になりますか？

お客様の会社内でも当社でも、様々な分野知識を持つメンバーが協働しますので、条件や料金、スケジュールを伝えるように見える化して共有することが重要になってきます。

例えば、ケミカルキャラクタリゼーションと生物試験ではベースの知識が異なりますし、開発担当と申請担当のお客様では必要とお考えになる要件も異なります。お客様が最新規格（ISO）を前提にされているかどうかでも想定が食い違うことがあります。

試験を進めていくと次々に課題が出てきて評価法を変更することも少なくないです。つまり、お客様と当社・異分野の担当者間をまたがって試行錯誤するので、混乱や二度手間を起こさない心配りが欠かせないのです。

Q どのような工夫をしていますか？

当社のなかで試験設計や手法検討を進めている間にもお客様からの情報が更新されていきます。迅速に確実に対応できるように部門横断のプロジェクトの立ち上げに参画しました。

また、お客様から最初に照会いただいた時はヒアリングシートへの記入をお願いして、認識合わせすべき点を明確にしています。このシートを使い始めるまではお客さんと何度もやり取りをして時間がかかっていましたし、社内でも混乱が生じていました。

■ お客様はチャレンジ精神の塊です

Q この仕事のやりがいを教えてください。

お客様はチャレンジ精神の塊のような方ばかりなので、自然と私にもアツさが伝染します。

例えば、ある医療機器は米国4社がシェアの90%を持っているのですが「そこに風穴を開けて日本を元気にしたい」と真剣に語られるのです。技術は既にお持ちのお客様なので、その想いを実現できるよう、当社の支援で登録申請がスムーズにいくよう、応援したくなります。実は、そのお客様から初対面のとき「亀田さんはこの仕事に命を賭けていますか？僕は賭けています」と宣言されました。大手企業の飄々とした雰囲気の方だったこともあって、そのギャップが印象に残っています。苦楽を共にしたお客様から商品が世に出たという報せを聞いたときは本当に嬉しいです。

Q 今後の抱負を教えてください。

当社がお客様を支援できる範囲を広げることを目標に専門組織を編成しました。まず我々が支援できることを異分野の担当者間でも共有できるように言語化（見える化）して、チームで活用（使える化）して、さらに磨く（洗練）ことでお客様を支援できる質に到達すると考えています。

(取材：SCAS NEWS 編集担当 北島睦子)

文 献

1) 福永 辰也：“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”，SCAS NEWS, available from https://www.scas.co.jp/development/scas-news/sn-back-issues/pdf/53/SCASNEWS2021-1_web_p7-10.pdf, (accessed 2022-04-1) .

注 釈

*1 ケミカルキャラクタリゼーション
情報収集、文献精査、溶出物化学分析などによって、化学的情報を取得するプロセス全般。広義には溶出物のリスクアセスメントを含めて用いられることがある。狭義では化学分析により溶出物を明らかにすることとして用いられることがある。

「正しく，速く」 病気に苦しむ方々に私たちができること ～医薬品の安定性試験～



回答者
大分ラボラトリー
(現 信頼性保証推進室)
池上 文
(いけがみ あや)

Q 業務の概要を教えてください。

私は3月まで、新たに開発された医薬品が承認申請を受けるための安定性試験を行う部署に所属していました。安定性試験とは、例えば、製薬企業のお客様が原薬や製剤の貯蔵方法や有効期間の設定をするために必要な情報を得るため、複数の条件で医薬品を数年保存し、その品質を様々な方法で測定することです。

医薬品の試験を実施するには、試験責任者、実際に試験をするオペレーター、信頼性保証部門が連携して機能する必要があります。私は試験責任者として、お客様と協議しながら試験計画を立てて、実際に分析を行うオペレーターに指示し、その分析結果をお客様に報告しています。試験方法は決まっているものの、国内外の様々なお客様から多種多様な医薬品の依頼を受けていますので、例えば「3回測定」も検体採取から3回なのか、調製の途中から3回なのかといった条件等も事前にお客様に確認することが大切です。

ひとつの仕事を終えるまでには、試料の管理者、分析の手順書や機器の管理者といった分業している者同士や別部門との連携も欠かせません。そういった取りまとめも私の仕事でした。

「患者さんのためにお願いします」

Q この仕事のやりがいを教えてください。

お客様の医薬品が承認されたときや私たちが携わった医薬品を見かけたときは嬉しくて誇らしい気持ちになります。お客様から発売記念グッズを贈っていただいたこともありました。

難航していた測定トラブルが解決したとき、お客様に安心していただける状態になったことに喜びを感じますが、医薬品を使う患者さんのことも忘れてはならないと思います。医薬品の開発スケジュールに合わせて納期が厳しいこともありますが、お客様から「患者さんのためにお願いします」という言葉をお聞きしたときに、改めて自分たちの仕事の重みを実感しました。

実は、あるオペレーターから「〇〇さん（試験責任者）のために頑張る」と言われたことがあって、患者さんのための仕事ということを伝えきれていなかったと反省したことがあります。それからは、試験計画だけでなく、どういう病気を治すための医薬品なのかの説明を心がけるようになりました。

「正しく，速く」の意識のもと

Q 良いサービスのために意識していたことは？

品質を守ったうえでお客様のご要望の納期に間に合わせることで、当たり前にも聞こえるかもしれませんが、データの信頼性が損なわれるということはお客様に多大なダメージを与えます。また、昨今はデータインテグリティ対応^{*1}の要求事項が高まり、データの信頼性が厳しく求められるようになってきています。いつしか、私の周囲ではお互いに「正しく，速く」の観点で振り返るようになりました。

フラットなコミュニケーションで 社内連携をスムーズに

Q どのような工夫をしましたか？

以前は、試験責任者とオペレーター間の交流が少なく、試験責任者、オペレーターともに育ちにくいという課題がありました。

そこで、座談会形式の交流の場を設けました。定期的にするのが目的になってしまうので、あえて頻度は決めていません。また、上司には主旨をご理解いただいたうえで参加を控えてもらいました。

やってみると思った以上に、オペレーターは相談したくてもできないことが溜まっていたことが分かりました。その内容は、試験責任者からも提案していた内容と一致するものも多かったですし、新人の導入教育や測定トラブル時には、オペレーターと試験責任者で協力しようという話にもなりました。

個人的な感想ですが、参加者が同等の立場で話せる場を持つことは他の教育等よりも効果を感じました。

Q 今後の抱負を教えてください。

「正しく，速く」分析結果をお届けするために、お客様の目的を理解し信頼性の高いデータを提供するためのきめ細やかなコミュニケーション、フラットな社内コミュニケーションが大切だと感じています。

4月から私は信頼性を保証する部署に異動しました。まだ勉強中の身ですが、今後はより広い視野から「正しく，速く」の輪を広げていきたいと考えています。

(取材：SCAS NEWS 編集担当 北島睦子)

注 釈

※1 データインテグリティ対応：データの信頼性と完全性を保証するために、全てのデータが、完全で、一貫性があり、かつ正確であることを保証すること。