

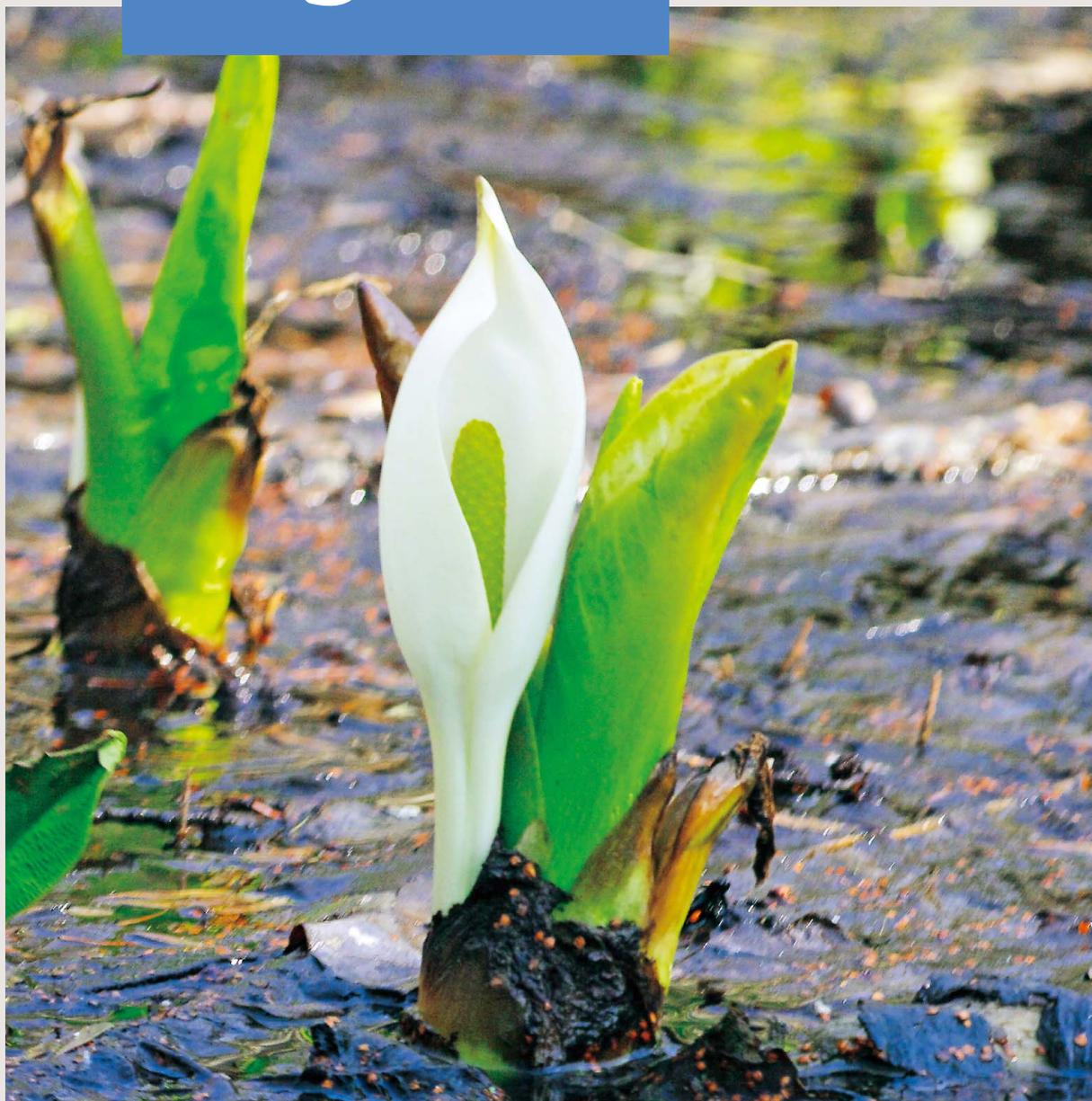
kju:



# SCAS NEWS

2016 - I

(通巻43号)



**テーマ：「安全・安心」**

提言：セラミックスデバイスの劣化解析

TALK ABOUT 21：化学プラントの現場力低下と安全教育・訓練

FRONTIER REPORT：暴走反応に対する圧力逃し装置のサイジング方法  
食品包装材料規制について

株式会社 住化分析センター

## セラミックスデバイスの劣化解析

江口 浩一  
京都大学大学院  
工学研究科 物質エネルギー化学専攻 教授

固体デバイスは燃料電池や電池など将来のエネルギー関連デバイスに重要な位置を占めようとしている。例えば、われわれが研究に携わっている固体酸化物形燃料電池 (SOFC) は、700-900℃の高温作動を特徴とする燃料電池で、化石燃料を用いる各種発電方法の中で小型でも高い発電効率が達成できる。高温のため様々な燃料に適応でき、発電で発生する熱を利用することにより、導入目的に応じた高効率なシステムを構成できる多様性にも優れている。現在、開発されているシステムの規模は数 kW ~ 数 MW 級に及び、家庭用・定置用の分散型電源や、熱機関と組み合わせた高効率なコンバインドシステムが精力的に開発されている。

このような実用化の端緒にある固体電気化学デバイス・システムであるが、このほかにも様々な固体電気化学デバイスが検討、開発されている。いずれも長期運転時や過酷運転環境下における安定した動作を保証するために、耐久性や信頼性をさらに高めることが求められている。固体材料の解析手法としては古くから X 線回折や走査電子顕微鏡、X 線光電子分光などが使用されてきた。このような従来からよく知られた機器分析手法は材料の基礎データを与えるものとして重要であるが、劣化要因の解析手法として、これらだけでは十分な情報が得られない。NEDO の SOFC 迅速評価プロジェクトでは信頼性の向上が最重要課題として取り上げられ、企業と大学、研究所の強力な協力・連携体制が劣化診断・対策に効果的に機能している。電池性能の低下は不純物の堆積、微構造変化、相変化、欠陥生成などの要因に起因する。したがって、これらの劣化要因が発現する条件や進展の速度を基礎的に明らかにして対策を施すことで、電池の高性能化や長期信頼性を図る必要がある。様々な機器分析手法の組み合わせによる集学的な解析が、劣化現象や機構の解明に有効である。固体材料の評価技術は近年、大きく発展しており、最先端の固体材料評価技術が SOFC の劣化診断にも適用されている。二次イオン質量分析 (SIMS)、走査透過電子顕微鏡 (STEM)、集束イオンビーム走査電子顕微鏡 (FIB-SEM)、マイクロ Raman などを組み合わせて、様々な劣化要因と劣化過程を解析する手法が注目されている。SIMS は微量成分の局所分析に優れており、外部から導入された不純物の同定と定量に有効である、また酸素同位体を識別できるため、酸化物イオンが伝導して機能する SOFC においては伝導機構の解析に有力である。STEM の最近の発展は目覚ましく、極めて高分解能の格子像から結晶構造についての情報が得られるほか、複数の相を積層して作られる SOFC デバイスの相界面における構造や、異種層・欠陥の解析などに有力である。

セルの劣化はこれら顕微鏡レベルで観察される微構造、組成変化と因果関係が明らかにされており、長期運転にともなう変化を観察して、劣化対策に結び

つけようとする試みが進行中である。SOFC の性能や安定性に直接寄与する電極の微構造変化を解析する手法としては、FIB-SEM を用いた 3 次元電極微構造解析が有効である。電極の微構造の最適化は高性能化に重要な要素であるが、このような微構造解析手法として、これまでは 2 次元的な SEM 像の観察や細孔容積・細孔分布などの測定に頼っていた。近年、3 次元微構造の観察の手法が発達し、電子線 CT、X 線 CT などが使用されている。これら一連の Computed Tomography 手法は医療分野で発展した X 線断層写真の原理を、細く絞った電子線、あるいは X 線を使用することによって材料の局所構造解析に発展させたものである。X 線 CT は SOFC の電極にも適応され、観察中に試料を破壊することなく 3 次元構造が再現でき、しかも吸収端を利用することにより元素ごとの分布も得ることができる。ただしサブマイクロメートルスケールの高分解能の観察には、小さな試料の切り出しと、強力 X 線源が必要となる。

一方、FIB-SEM は固体試料にイオンビームによるエッチングと SEM 観察を交互に組み合わせ、3 次元的な微構造情報を収集する手法である。現在、50 nm 以下の解像度で電極微構造の 3 次元情報を直接取得することが可能になっている。SOFC の電極においてもいくつかの研究グループが、燃料極や空気極の 3 次元微構造の解析結果について報告している。この手法はまず SEM による観察と Ga 集束イオンビームによる断面切除を交互に繰り返すことで一連の 2 次元 SEM 画像を数百枚取得し、複数の相によるコントラストの違いを画像処理により判別し、コンピュータ上で 3 次元画像として再構築することを基本的操作とする。SOFC の反応の舞台は、燃料極あるいは空気極-固体電解質である安定化ジルコニア-気相（細孔）の三相の境界で、三相界面とよばれる空間的に分布している曲線上にある。いったん 3 次元微構造画像が取得されれば、三相界面の空間的広がりやその長さを見積もることも可能となる。そのほか各構成相の体積分率、表面積、屈曲係数、空間的広がりや連続性などが明らかになり、性能に関連する様々な物性値を求めることができる。また、微構造データを直接用いた電極過電圧や反応領域の予測、解析領域サイズが数値解析に及ぼす影響などについてモデリングと組み合わせての評価が可能となる。

このように先進的な固体デバイスの評価例として SOFC の検討例を紹介したが、複数の手法を組み合わせ、様々な劣化要因の解析を追及することが必要とされる。また、これらの機器分析的、顕微鏡的手法の観察データは、画像解析やシミュレーションと組み合わせ、さらに威力を発揮し、劣化の原因解析だけでなく、寿命予測や劣化対策の提言にも展開することが可能となりつつある。



#### 略 歴

- 1984年 九州大学総合理工学研究科  
博士課程修了
- 1984年 九州大学総合理工学研究科・助手
- 1986年 九州大学総合理工学研究科・  
助教授
- 1987年～1988年  
フランスポルドー大学CNRS  
研究員併任
- 1998年 九州大学総合理工学研究科・教授
- 1998年～2002年  
東京大学工学系研究科 併任
- 2000年 京都大学工学研究科・教授  
(現在に至る)
- 2013年～現在  
(独) 科学技術振興機構戦略的  
研究推進事業  
「エネルギーキャリア」研究統括  
併任

#### 受賞歴

- 1990年 日本化学会 進歩賞
- 2012年 触媒学会 学会賞 (学術部門)
- 2014年 石油学会 学会賞

## 化学プラントの現場力低下と 安全教育・訓練

岡山大学自然科学研究科 教授 岡山大学耐災安全・安心センター長  
岡山大学耐災安全・安心センター 研究員・プロジェクトマネージャー

鈴木 和彦  
ふもと あつこ  
籠 敦子

非定常時の運転員・作業員の教育・訓練は、プラント運転の実体験を通して危険性を心から納得させることが保安の確保上きわめて重要である。しかし、実際に事故を体験するような訓練は危険を伴うため実現することは難しい。本稿では、Virtual Reality（仮想現実感；以下VR）を用いた体験型協調訓練システムを紹介する。このシステムではコミュニケーションを考慮した訓練シナリオを構築しVR環境とプラントシミュレータを統合することで、制御室のボードマン、現場のフィールドマンという実際の現場作業に近い形での訓練を行う。体験的な教育・訓練により安全知識、技術を習得し、日常の作業における安全意識の向上が期待できる。



### 1 はじめに

近年、プラントの省人化や団塊の世代の定年退職による経験豊富な熟練作業員の減少により、一人あたりの作業量・作業負担が増大し、現場は悲鳴を上げている。また、長期安定化操業により新人作業員だけでなく熟練作業員であってもスタートアップやシャットダウンといった非定常操作を経験する機会が減少している。その結果、現場作業員の安全知識・安全意識の低下が懸念されている。化学プラントでは、高圧ガス等可燃性物質や有害性物質など危険性物質を大量に扱っており、万一、事故・災害が発生すると装置・製品の損害に加えて従業員・周辺住民・地域社会にまで被害が及び恐れがある。プラントにおける異常発生時の対応は、一歩間違えれば事故に直結する作業であり、迅速で的確な状況判断・対応操作が求められる。急速に

進む世代交代や環境の変化の中で、化学プラントの安全を守り競争力のある生産活動を続けていくためには、技術や技能を継承し活用することが不可欠であり、現場力向上のために運転員・作業員に対する非定常時の運転教育・訓練が重要となる。ここでは、次世代の教育・訓練の方法としてVR技術による教育・訓練システムを紹介する。

### 2 重大事故と現場力の低下

平成元年から現在までのプラントでの事故発生件数は増加傾向を示している<sup>1)</sup>。A社、B社の重大な火災・爆発事故はまだ記憶に新しい。A社製造施設での火災爆発は、当該施設並びに周辺施設へ甚大な被害をもたらすと共に、従業員1名が死亡した悲惨な事故であった<sup>2)</sup>。この事故はプラント内の緊急放出弁の故障に端を発してプラント部分停止、その後の大幅なロードダウ

ンの影響によって運転状態が変動し、さらに対応操作の不備により装置の破裂と爆発、火災につながった。B社製造施設における爆発火災事故も死者1名を含む死傷者26名の被害を出す惨事であった<sup>3)</sup>。この事故では用役プラントの停止が引き金となった。これに伴い当該プラントは緊急停止したが、現場運転員がインターロックを解除したことにより、当該設備の分解熱を除熱できず、温度上昇による圧力上昇が起こり、反応器が破裂に至った。両事故とも、設備故障に起因する異常事態に対する作業員の誤った対応操作により重大事故へと進展している点が共通している。

このような事故事例は、化学プラントや製造現場での対応力が低下していることを示唆しているといえる。我々を取り巻く社会・経済情勢とともに製造現場の環境・人は大きく変化している。

例えば、かつて製造現場にはプロ・達人と呼ばれる人々が数多く活躍していた。しかし、最近の製造現場には、プロ意識を持って仕事に臨む人々が少なくなり、サラリーマン化しているように思える。仕事に対するモチベーションが低く、作業・操作における緊張感が低下しているのではないかと無事故・無災害が続くと、プラントは安全であると思ひ込み、安全・安定状態に慣れ、危険意識が欠如する。危険意識が欠如することにより、設備からの情報発信(異常兆候)に気がつかない、異常兆候に対して適切な対応ができないなど化学プラントを安全に運転するための基盤が危うくなっている。

### 3 Virtual Realityを用いたプラント運転員の体験型教育・訓練システム

このような現場力の低下に対応するため、運転員に対する教育・訓練の

重要性が指摘されている<sup>4,5)</sup>。運転員への安全教育・訓練の多くは、基礎知識を教授する座学、プラント機器等のカットモデル、簡単な実験装置による体感・体験学習、シミュレータによる操作訓練であり、さらにknow why教育が実施されている<sup>6,7)</sup>。事故や災害等の非定常時に対応する教育・訓練では実際のプラント操作とともに、万一誤操作をすれば火災・爆発に至ること、さらにその際の対応方法を体験することが効果的である<sup>8)</sup>。プラントにおける異常発生時の対応操作は事象の進展や被害の拡大を防ぐために人間的確で素早い状況判断・対応操作が必要であり訓練により習熟することが望ましい。しかし、実プラントにおいて、実際に火災・爆発を発生させ、これを運転員に体験させることは不可能である。現状では安全性やコストの問題から十分な訓練が行われていない。この課題を解決するためにプラントの異

常検知・対応操作訓練を目的とする協調教育システムにVR技術を用いる。このシステムでは、VR環境とプラントシミュレータを統合させることで、制御室のボードマン、現場のフィールドマンという実際の現場に近い形での訓練を可能とした。プラントシミュレータに連動した複数の状況下からの訓練が実施できる。VR技術を利用することによりコストや場所の問題を解消し、安全に非定常時の体験訓練を行うことが可能となった。

このシステムの構成を図1に示す。実際の化学プラントでは、中央制御室において温度、圧力、流量などのプロセス値を監視・コントロールしている「ボードマン」と、現場において計器の確認、バルブの開閉やポンプの起動などを行っている「フィールドマン」が連携して作業を進めている。本システムではできるだけ現場作業に近い環境で訓練を行い作業者同士のコミュニケー

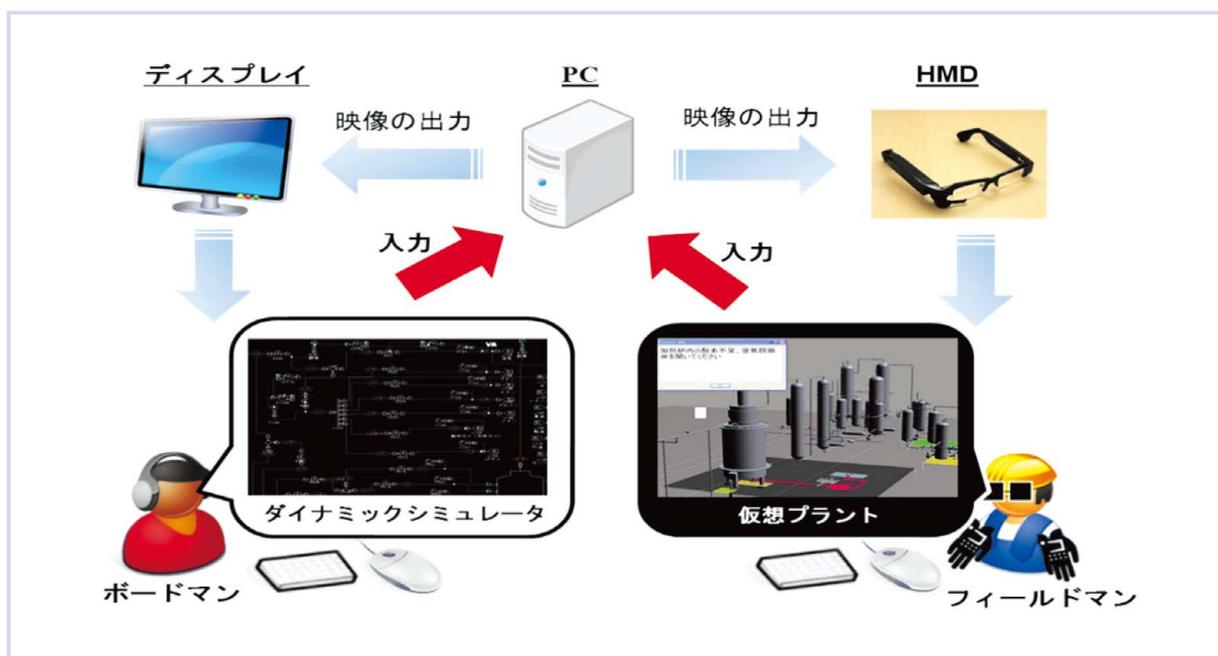


図1 システム構成

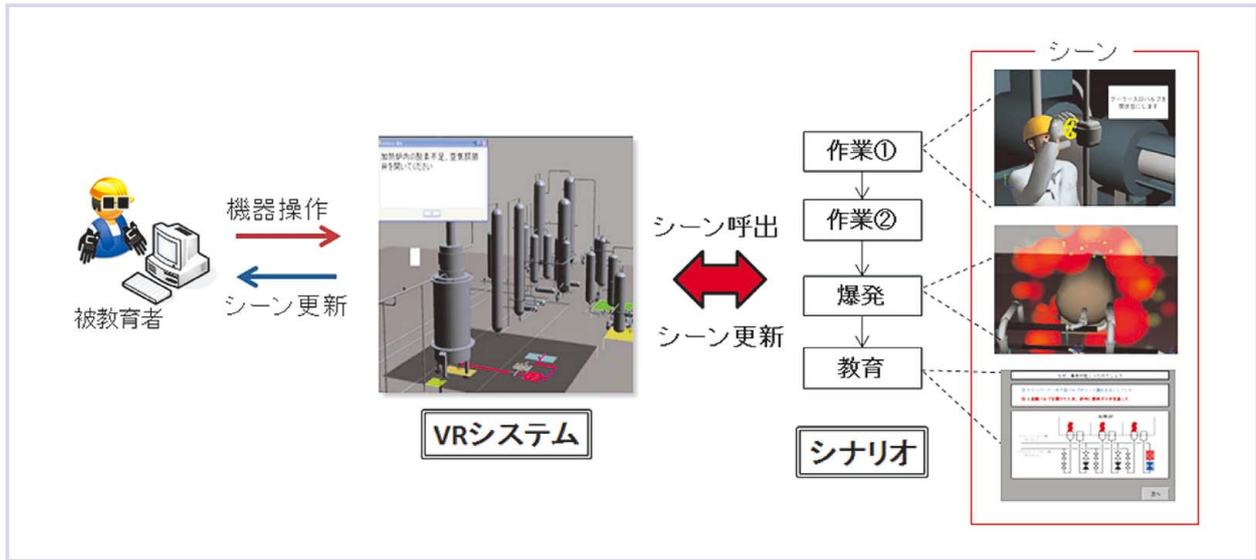


図2 訓練シナリオシーンの展開

シオンや連携作業を体験するために、協調訓練環境を構築した。プラント事故の主原因は人的要因が約4割を占める<sup>1)</sup>。複数の被教育者による訓練により誤操作や誤判断、誤伝達による事故を仮想体験することで日常業務でのヒューマンエラーへの気づきを促すことができる。

体験型教育・訓練システムは、図1に示すようにボードマンはディスプレイに表示されるダイナミックシミュレータのDCS (Distributed Control System) 画面を通して、仮想プラント (VRプラント) への入力(操作)を行う。また、フィールドマンは装着したHMD (Head Mounted Display) に表示される仮想プラント画面を見ながら、仮想プラント内の機器の操作を行うことで訓練を進めていく。

このシステムはプラントの異常運転時に対する教育・訓練を目的としていることから、訓練シナリオは実際の事事故例や、OJTやOFF-JTなどの現場の教育・訓練時に使用されるSOP (Standard Operating Procedures :

標準手順書)や操作マニュアルに基づいて作成する。しかし、実際の作業において誰がどのような指示を出し、どの操作を行うというような作業の詳細記述はなされていないことから、より現場に近い訓練を可能とするために複数人で実施する作業内容や作業員ごとの操作を記述した協調訓練シナリオを作成することが肝要である。さらに、プラントの挙動に沿った訓練を行うために、プラントシミュレータと連動しVR環境にプロセス値を反映させることで実プラント同様の挙動をVR環境に再現している。

図2に示すように、インストラクター側PCでは、訓練内容に応じてプラント内の機器の異常を設定することや訓練の状況を監視することが可能であるため、インストラクターが訓練内容に合わせて異常状態をシミュレータに再現することから訓練をスタートさせる。被訓練者であるボードマンとフィールドマンは、異常を確認し正常状態に回復するための操作を行う。その時、ボードマンはディスプレイに表示されるブ

ラントシミュレータのDCS画面を通して、フィールドマンは装着したHMDに表示される画面を見ながら仮想プラントを操作する。画面操作に連動したプラント挙動に応じてVR画面が展開される。

図3は加熱炉内の内部温度の上昇による爆発のケースにおいて、加熱炉内温度がチューブ耐圧を上回った時の爆発シーンを展開している例である。ここではチューブ耐圧を600℃とし、シミュレータで600℃を超える状態を再現している。なお、プラント操作時には、互いにコミュニケーションを取り連携作業を実施する訓練が可能である。

まず、誰が、どこで、何をやるなどの具体的な作業や機器の挙動の情報が記載された訓練シナリオを使い、操作する場面をVR環境内で被教育者に提示する。次に、操作を行うごとにシナリオが進展し、誤った操作を行うと事象が提示され、なぜ事故が起こったのかという解説シーンが表示される。すなわち、被教育者がVR空間内で間違った操作をした場合、仮想的にプラント事故を体験することとなる。

なぜ自分が事故を引き起こしたのかを振り返り、学習することでプラント運転への正しい操作を理解し技術を習得することができる。

#### 4 おわりに

事故や災害を含む非定常時の運転員・作業員の教育・訓練においては、プラント運転の実体験を通して体で覚えることや、失敗体験や苦い経験により危険性を心から納得させることが保安の確保上きわめて重要であると考えられている。しかしながら実際に事故を体験するような訓練を行うことは危険を伴うため不可能である。本稿では、Virtual Realityを用いて、プラントにおける異常検知・対応操作の訓

練を目的とした体験型協調訓練システムを紹介した。VR技術を利用することによりコストや場所の問題を解消しつつ、非定常時の体験訓練を行うことが可能である。また、このシステムは複数人で教育・訓練を行うためにコミュニケーション・情報伝達を考慮した協調訓練シナリオを構築し、VR環境とプラントシミュレータを統合させることで、制御室のボードマン、現場のフィールドマンという実際の現場に近い形での訓練を可能とした。仮想空間（プラント内）であっても自分が事故を引き起こしたという体験は心に残る。安全知識、技術の習得に加えて、体験的な教育・訓練により危険に対する感受性が高まり、日常業務の安全意

識、知識・技量・感性からなる「総合力」の向上が期待できる。

#### 文献

- 1) 内閣官房、総務省消防庁、厚生労働省、経済産業省：石油コンビナート等における災害防止対策検討関係省庁連絡会議 報告書 (2014)
- 2) 南陽事業所 第二塩化ビニルモノマー製造施設爆発火災事故調査対策委員会 報告書
- 3) 三井化学(株) 岩国大竹工場レゾルシン製造施設 爆発火災事故報告書
- 4) 勢登俊明：“「現場の声」から見た最近のコンビナート事業所の特徴とこれからの事故防止に求められること” Safety & Tomorrow No.156 (2014)
- 5) 鈴木和彦：“重大事故から考える今後の課題” 高圧ガスVol.51 (2014)
- 6) 池上正：中核人材育成へのコンソーシアム、化学経済、第53巻、7号、pp.52-60 (2006)
- 7) 池上正：コンビナート製造現場中核人材育成事業について、安全工学、Vol.47、No.6、pp.355-361 (2008)
- 8) 鈴木和彦、宗澤良臣：“化学化学プラント運転員の安全教育・訓練と情報技術”プラントエンジニア Vol.42 No.10 (2010)

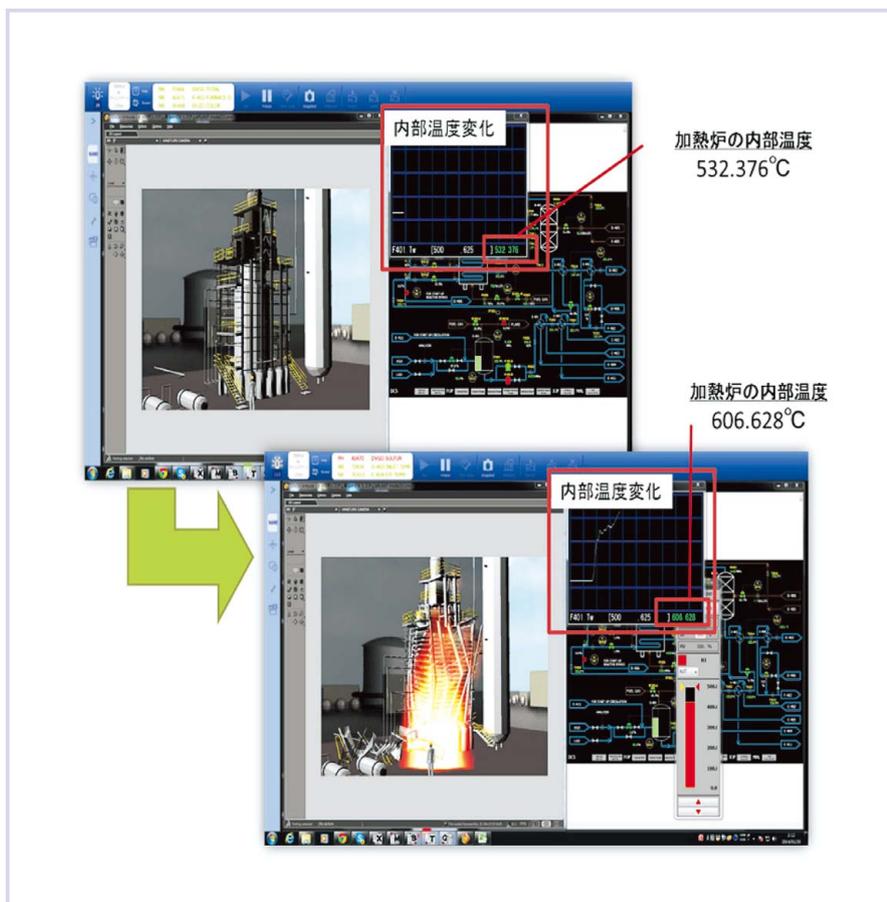


図3 プラント挙動に基づくVirtual Realityの展開

#### 著者略歴

##### 【鈴木和彦】(写真左)

1976年 九州工業大学工学部 卒業  
1991年 九州大学化学工学 工学博士  
2004年 岡山大学大学院自然科学研究科 教授、現在に至る

##### 〈主な学会活動〉

安全工学学会、化学工学学会 安全部会運営委員会(委員)、  
日本機械学会、システム・制御・情報学会、計測自動制御学会

##### 【麓 敦子】(写真右)

1986年 同志社大学文学部 卒業  
2014年 岡山大学耐災安全・安心センター  
研究員・プロジェクトマネージャー 現在に至る

#### 岡山大学耐災安全・安心センター

(Center for Safe and Disaster-Resistant Society)  
“自然災害・事故に対応できる優れた安全技術者育成を岡山から”を目指して2014年に設置され、国内外の大学・研究機関、企業との連携による研究教育、地域貢献を行っている。

# 暴走反応に対する圧力逃し装置のサイジング方法

工業支援事業部（東京）兼 愛媛ラボラトリー 菊池 武史 / 愛媛ラボラトリー 山内 正司

暴走反応で気液二相流が発生する場合の、圧力逃し装置（安全弁、破裂板）の設計（サイジング）手法は、AIChE（米国化学工学会）／DIERS（圧力逃しシステム設計研究会）によって開発された。DIERS手法は、コンピュータシミュレーションにより厳密解を求める方法と、断熱熱量計による測定データと連立微分方程式の近似解とを組み合わせる方法に大別できる。後者の方法は、2013年に、JIS B 8227として国内でも規格化された。ここでは、DIERS手法の概要を紹介するとともに、今後の主流になると考えられるシミュレーションによる評価例を示した。

## 1 はじめに

米国の政府機関であるCSB（U.S. Chemical Safety and Hazard Investigation Board, 化学事故調査委員会）は、1980年～2001年の間に米国内で発生した167件の重大反応事故を解析したが、事故原因別では、混合危険36%に次いで暴走反応が35%を占めた<sup>1)</sup>。暴走反応（runaway reaction）とは、反応熱を適切に除熱することにより安定して反応速度を制御できていた発熱反応が、その制御を逸脱することで生じる。一般に、暴走反応は複数の原因がからみあって発生し、反応器だけでなく貯槽や精製工程等の事故も多い。

暴走反応に対する一般的な安全対策は、制御システム、インターロック等の予防対策を、防護対策でバックアップすることである。代表的な防護対策として、圧力逃し装置がある。圧力逃し装置は制御に依存しないため、他の安全システムが全て故障しても最後の砦として機能する。

暴走反応によって、圧力逃し装置からは気体だけでなく液体も吹き出す可能性がある（これを気液二相流という）。機器を過大な圧力から保護するために必要な吹き出し面積を設計する場合（これをサ

イジングという）、同じ機器及び発熱条件ならば、気液二相流が発生すると単相流（気体又は液体）よりも必要面積が大きくなる。

気液二相流に対する圧力逃し装置の設計手法は、AIChE（American Institute of Chemical Engineers）の後援の下、1976年に結成されたDIERS（Design Institute for Emergency Relief Systems）で開発された。DIERSプロジェクトでは、厳密解を得るためのコンピュータシミュレーションプログラムを開発するとともに、特殊な断熱熱量計を開発し、連立微分方程式を各種仮定のもとで近似的に解いた簡略式と組み合わせる簡易的にサイジングする方法も開発した<sup>2-4)</sup>。後者の簡易手法は、2010年にISO 4126 Part 10として国際標準化され<sup>5)</sup>、2013年には日本でもJIS規格化された<sup>6)</sup>。

## 2 DIERS手法概要

圧力逃し装置は、吹き出し後も機器の最高許容アキュムレーション圧力（ゲージ圧力基準で設定圧力の110～130%、以下 $P_{MAA}$ ）を超えないようにサイジングするが、各種の条件を最適化するためには経験が必要となる。設計手順としては、

まず気液二相流が発生するかどうかを判定する。発生しなければ、従来の単相流の設計式を使用できる。一方、気液二相流が発生する場合の理想ノズルの必要吹き出し面積 $[m^2]$ は、吹き出し必要質量流量 $[kg/s]$ を二相流の吹き出し可能な質量流束（吹き出し能力） $[kg/(m^2 \cdot s)]$ で除して求める。

### 2.1 気液二相流の発生判定

暴走反応により液中で気体（蒸気）が発生すると、気泡を形成する。気泡は軽いため液中を上昇し、液面で気泡が破裂する。しかし、液中の気泡上昇速度には限界があるため、気体発生速度がこれを超えると、気泡が液中に留まり、気泡の容積分だけ液面上昇する。吹き出し中、液面が圧力逃し装置に達した段階で、気体単相流から気液二相流に変化する。

高粘性液体（粘度 $> 0.1 Pa \cdot s$ ）及び発泡する系では、気液が均質の泡状態になり、常に気液二相流が吹出す。ここで均質とは、圧力逃し装置に入る流体の気液比が、機器内の気液が完全に混合して泡状態になった状態での平均気液比に等しい状態をいう。一方、発泡しない低粘性液体では、液面上昇相関により吹き出し流が気体

単相流か気液二相流かを判定する。初期液位が高く、気体の発生速度が大きい場合に気液二相流が発生する。与えられた気体発生速度における液面上昇程度は、機器内の流動形態に依存する。

液面上昇関連の例を図1に示す。横軸の無次元気泡上昇速度（垂直円筒容器の気体の見掛け速度を液中の気泡上昇の終末速度で除したもの）から、縦軸の限界液充填率を決定する。ここで、発泡しない系かつ低粘性液体（粘度 $\leq 0.1$  Pa $\cdot$ s）では上側の曲線を適用し、発泡する系又は高粘性液体では下側の曲線を適用する。初期液充填率が限界液充填率以上であれば、サイジングに対して気液二相流を想定する。

## 2.2 吹き出し必要質量流量

吹き出し必要質量流量の計算には、ARC (Accelerating Rate Calorimeter) 等の断熱熱量計による測定データが必要になる。また、機器内部での反応挙動を特定する必要がある。例えば、揮発性の液が反応系に存在する場合、暴走反応中に圧力逃し装置が作動すると、発熱の一部は蒸発潜熱で奪われ、温度上昇速度が抑制される。吹き出し速度が大きくなると、発生する熱は蒸発潜熱による冷却と均衡し、それ以上の温度上昇がなくなる。発生圧力は液の蒸気圧に起因するため、温度が上昇しなくなった時点で圧力の上昇もなくなる。一般に、反応速度はこの状態より大きくなるので、この条件で吹き出し必要質量流量を計算する。

一方、液中に揮発成分が存在せず、液中に溶存した気体や熱分解により非凝縮性気体を発生する系では、系の圧力は発生する非凝縮性気体の量で決まる。蒸発潜熱による冷却がないため、圧力逃し装置が作動しても非凝縮性気体の容積流量は増加し続け、反応物を冷却しない限り温度及び

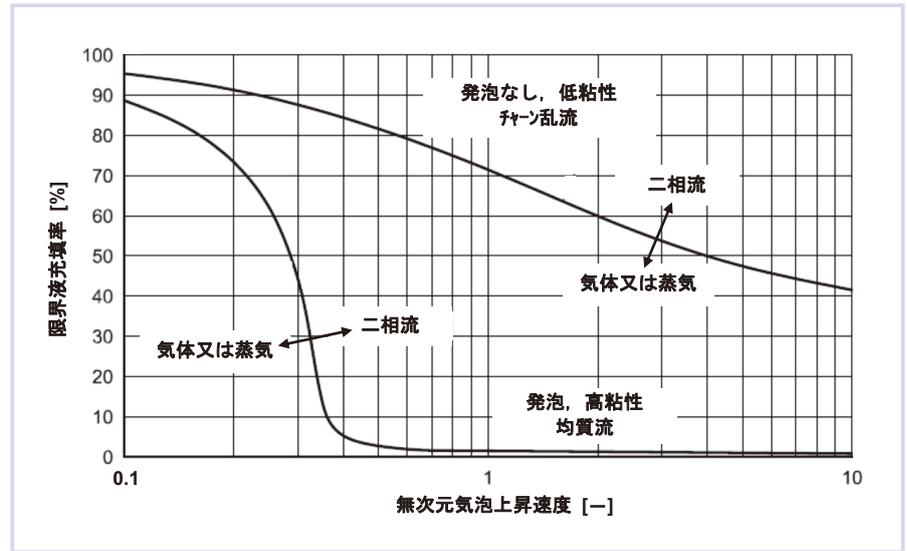


図1 安全弁入口での流動形態<sup>6)</sup>

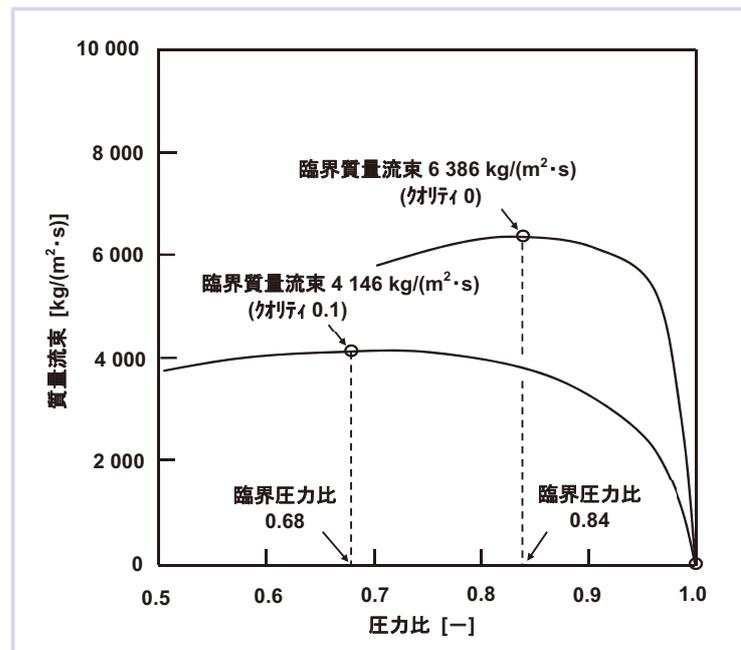


図2 アンモニアの気液二相流吹き出し能力計算例<sup>7)</sup>

圧力を低下できない。吹き出し必要質量流量は、最大圧力上昇速度を元に計算する。

## 2.3 二相流の吹き出し可能な質量流量

吹き出し可能な質量流量には、圧力逃し装置に侵入する気液二相流の蒸気質量率（以下、クオリティ）が影響する。さらに、音速到達の判定も必要となる。クオリティが小さい気液二相流が安全弁の狭い流路を通過する際には、容易に音速に達する。

均質平衡流（配管内部で気液が均一に混合しており、気液の流速差がなく気液二相間で熱平衡及び気液平衡が成立している）を仮定し、サイジング圧力 1 MPa でアンモニアを吹き出した場合の質量流量と圧力比（圧力をサイジング圧力で除したもの）の計算例を図2に示す。図には、飽和液体（クオリティ=0）と気液二相流（クオリティ=0.1）の2ケースを示した。図において、圧力比1から背圧を下げ

いくと、質量流束が増大していく。しかし、流体の比容積（密度の逆数）は圧力の低下とともに大きくなるため、計算上は質量流束に最大値（吹き出し能力が最大になる点）が生じる。実際には、これ以上背圧を下げても質量流束は一定値を保ち（これを臨界質量流束という）、音速での吹き出し能力となる。この時の圧力比が臨界圧力比に相当する。従って、背圧比 $\leq$ 臨界圧力比ならノズルで音速に達し、臨界質量流束を用いてサイジングする。一方、背圧比 $>$ 臨界圧力比なら音速に達していないため質量流束は背圧の関数となり、臨界質量流束よりも小さな値となる（必要吹き出し面積が大きくなる）。一般に、安全弁の場合は、最も狭い流路断面（のど部又はカーテン面）で音速に達し、破裂板の場合は、口径一定の下流配管の終端部で音速に達する。図より、気液二相流の方が飽和液体より臨界質量流束が小さくなるのが分かる。

### 3 コンピュータシミュレーション

#### 3.1 シミュレーションソフトの概要

市販ソフトは、簡略式をまとめたものとダイナミックシミュレーションソフトとに分けられる。後者は、吹き出し前(密閉状態)から吹き出し中にかけて、機器内の物質収支式、熱収支式、運動量収支式等の連立常微分方程式を数値的に解くものである。すなわち、必要面積を仮定して機器内の圧力・温度の時間変化を計算し、 $P_{MAA}$ を超えない面積を試行計算する。一般には、バッチ攪拌槽内での暴走反応を想定する。多くの市販ソフトは計算方法を選択でき、しかも、それらが必ずしも安全側の仮定ではない。従って、シミュレーションソフトを十分な理解なしに用いると、不適切な計算結果を得ることになる。

入力項目の概略を次に示す。

- ・非理想系の物性値：密度、粘度、比熱、蒸気圧、蒸発潜熱、表面張力、熱伝導率等
- ・機器：形状（球、垂直円筒、水平円筒）、寸法、 $P_{MAA}$
- ・反応速度モデル：ARC等の熱量計で測定したデータを元にした反応速度解析結果
- ・圧力逃し装置：タイプ（安全弁、破裂板等）、設置位置（頂部、底部）、設定圧力
- ・初期条件：温度、圧力、液量、組成（多成分系の場合）
- ・境界条件：外部入熱（火災、ジャケット、放射伝熱等）、雰囲気温度
- ・機器内の液面上昇相関：流動形態（発泡、気泡流、チャーンス乱流）
- ・入口配管・出口配管：径、相当長さ、傾斜角度、摩擦損失係数、背圧等

#### 3.2 シミュレーション例

パイロット実験用容器の外部火災入熱による暴走反応を想定し、ARCで測定した断熱系での熱暴走データを元にn次反応を仮定して反応速度パラメータを決定し、シミュレーションを実施した例を紹介する。計算条件は次の通り。

- 反応次数：1.63
  - 発熱量：527 kJ/kg
  - 活性化エネルギー：190.64 kJ/mol
  - 分解ガス発生量：4.4 mol/kg
  - 外部火災入熱：63 kW/m<sup>2</sup> 仮定
  - 破裂板設定圧力：0.4 MPaA
  - 配管相当長：33 m（高低差 12 m）
  - 背圧（=初期圧力）：0.1043 MPaA
  - 容器内容積：650 L
  - 容器径：0.85 m
  - 液量：400 kg
  - 初期温度：30℃
- 計算結果の一例を図3に示す。系は非

凝縮性気体を発生し、破裂板が作動して圧力が低下しても温度低下は見られず、第2の圧力ピークが生じる。第2の圧力ピークが $P_{MAA}$ を超えない破裂板の最適サイズは試行計算結果より44.6 mmとなる（この時の吹き出し質量流量は1.58 kg/sであった）。また図には示していないが、気液二相流が発生して液の95%以上が系外に吹き出した。安全対策例として、容器への耐火断熱の施工等が考えられる。

## 4 おわりに

DIERSは、2006年にメンバーを対象に、気液二相流のサイジングに関するアンケートを実施した。回答者62名のうち79%がサイジング経験者であった。以下に、各項目から抜粋して紹介する<sup>8)</sup>。

- 1) 1年間の設計件数：10件以下が49%で最も多い。ただし、既存設備の設計見直しを除く。
- 2) 設計所要時間：設計を外部委託している製造会社は、設計に必要な情報を入手又は作成する時間を回答。設計受託会社は、設計所要時間を回答。一部は、熱量計によるデータ測定や、周辺機器・集合配管の設計時間も含めて回答。
  - ・1件当たりの最小所要時間：25 hr以下が49%で最も多い
  - ・1件当たりの平均所要時間：11～50 hrが40%で最も多い
  - ・1件当たりの最大所要時間：26～100 hrが29%で最も多い
- 3) 外部委託：
  - ・データ測定の外部委託有無：外部委託比率75%以上が38%、外部委託比率10%未満が29%と両極端に分かれた
  - ・設計の外部委託先：コンサルティング会社、及び熱量計・ソフトウェア製造メーカー（DIERSメンバー）が

大半であった

- 4) 設計手法の採用比率：当時は簡略式の使用比率が高かったが、今後はシミュレーションの比率が高くなると推定される。
- ・ DIERS 簡略式（若干安全側の結果を得る）：48%
  - ・ シミュレーション（厳密解を得る）：39%
  - ・ 簡易設計チャート（過大に安全側の結果を得る）：9%

・ ラボでの吹出し実験のスケールアップ（古典的手法）：4%

当社愛媛ラボラトリーでは、2015年度から、従来から受託している ARC 測定データ活用の一環として、気液二相流を伴う圧力逃し装置のサイジング手法の検討を開始した。早ければ2016年度下期から、お客様に本サービスを提供する予定である。

文献

- 1) CSB, Hazard Investigation - Improving Reactive Hazard Management, Report No.2001-01-H, 2002
- 2) H.G. Fisher, et al., Emergency Relief Design Using DIERS Technology, AIChE/CCPS, 1992
- 3) Guidelines for Pressure Relief and Effluent Handling Systems, AIChE/CCPS, 1998
- 4) J. Etchells and J. Wilday, Workbook for Chemical Reactor Relief System Sizing, HSE Contract Research Report 136, 1998
- 5) ISO 4126 - Safety Devices for Protection Against Excessive Pressure, Part 10 - Sizing of Safety Valves for Gas/Liquid Two-phase Flow, 2010
- 6) JIS B 8227, 気液二相流に対する安全弁のサイジング, 2013
- 7) J.C. Leung, Chemical Process Relief System Design Seminar, July 21-23, 1992
- 8) Reactive Relief Information Survey Results, AIChE/DIERS User's Group, 2006

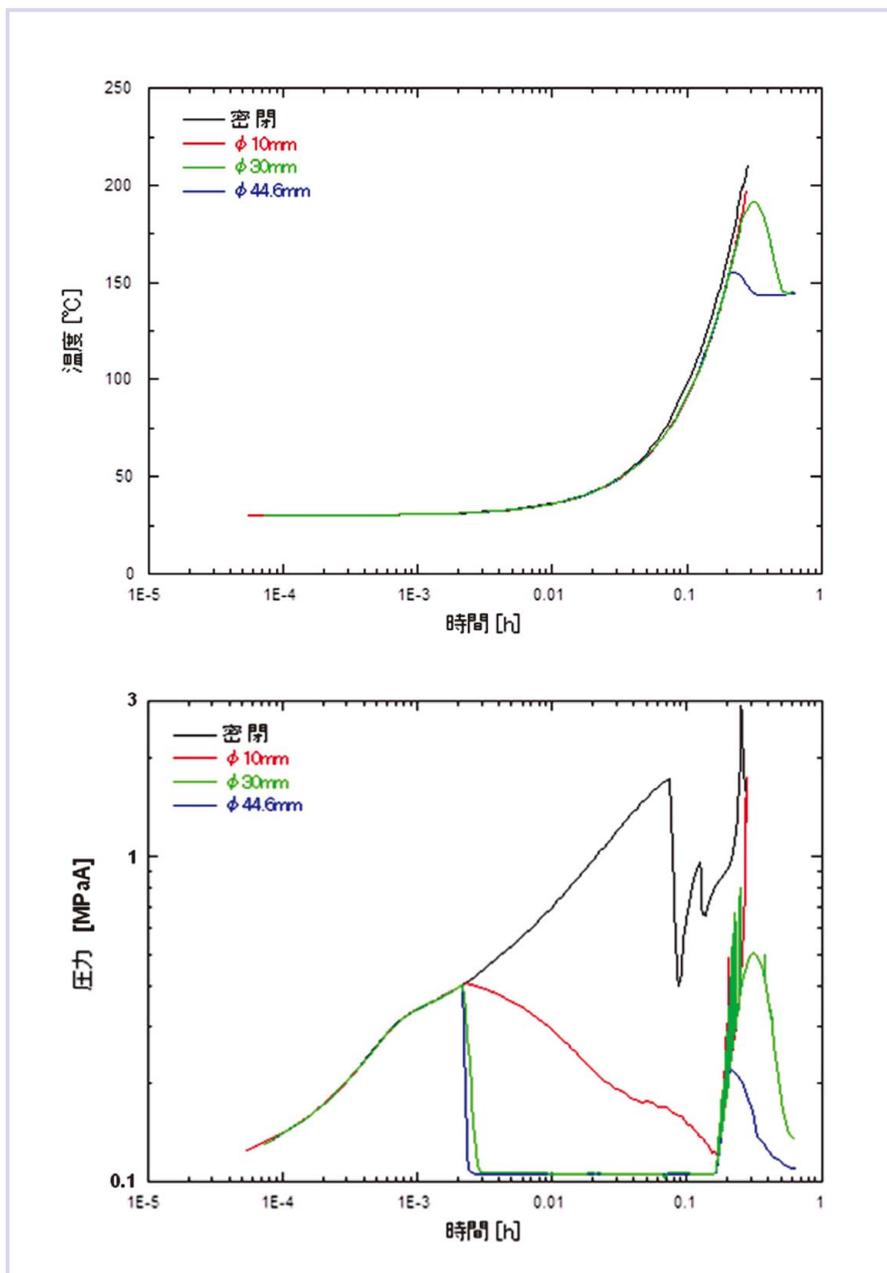


図3 暴走反応の温度・圧力シミュレーション例



菊池 武史  
(きくち たけし)  
工業支援事業部（東京）  
兼 愛媛ラボラトリー



山内 正司  
(やまうち しょうじ)  
愛媛ラボラトリー

# 食品包装材料規制について

化学品安全事業部 かさおか ゆうこ 笠岡 裕子 / 愛媛ラボラトリー きこ ともや 佐古 智弥

食品包装材料は、私たちの健康に有害な物質であってはならず、欧米をはじめ各国で規制の下に管理されている。近年、食の安全に対する意識が高まると共に、法整備はさらに進み、欧米では規制当局（以下、当局）による規制や評価も年々厳しくなっている。当社では食品包装材料の申請をはじめとしたコンサルティング、並びに申請に必要な残存分析や溶出試験を実施している。これらの実績を基に、食品包装材料の規制における世界動向と申請について紹介する。また申請の審査において重要な位置づけである溶出試験について、米国を例に挙げ、分析的側面から解説する。

## 1 食品包装材料に関わる規制とその申請

### 1.1 はじめに

当社では、化学物質以外に、食品包装材料の申請コンサルティング、具体的には米国、欧州（EU）、中国などにおける食品包装材料申請や法規準拠の確認、それに伴う溶出試験などを行っている。食品包装容器と言えば、ペットボトル、肉・魚のトレー、弁当・惣菜容器、飲料缶、哺乳瓶などが容易に思いつくであろうが、法規においては食品製造工場内のベルトコンベアや貯蔵タンク、イオン交換樹脂なども食品包装材料として扱われる。これらは、現代の私たちの生活とは切り離せない存在となっており、また生活習慣の変化と共に、その機能性や利便性を追求しながら変遷を遂げてきた。今後、さらに安全性や環境への影響も考慮した上で開発が続くことであろう。

食品包装容器の構成材料に視点を移すと、これらはプラスチック、紙、ゴム、金属、コーティング剤、接着剤、印刷インクなどから成り立っているが、それぞれの構成材料にはさらに添加剤、それらを製造

する上での触媒、副生成物も含まれる。マイクロレベルで見ると食品包装容器と言えども多種多様な物質が存在し、その一つ一つが私たちの健康に有害な物質であってはならない。欧米をはじめ各国で、食の安全に対する意識は益々高まり、ここ数年食品包装材料においても法改正の動きは活発になってきている。

次項では、米国、EU、中国をはじめとした食品包装材料規制について簡単に紹介する。

### 1.2 食品包装材料規制の世界動向

米国では、食品医薬品化粧品法（FFDCA）の下、食品包装材料は間接食品添加物として取り扱われている。使用可能な物質は、用途・制限などと共に21CFR（Code of Federal Regulations）に記載されており、準拠していない物質に関しては、FCN（Food Contact Notification）という申請を通して当局の認可を得るのが主流である。この制度は2000年から導入され、それ以前の申請よりも審査期間は120日と大幅に短縮された。また、当局の多角的な審査により認可されれば

申請物質は申請人の権利として使用可能となる。

EUでは、食品包装材料は「枠組み規制 Regulation (EC) No1935/2004」<sup>1)</sup> に基づき、健康を害するものであってはならないなど基本原則が定められている。その下で、2011年にプラスチック施行規則（PIM: Plastic Implementation Measure, (EU) No10/2011）<sup>2)</sup> が制定された。PIMでは、使用可能な物質は食品への移行量の制限値と共にリストに記載されている。樹脂はモノマー収載となり、添加剤やモノマーがリストに記載されていない場合は当局への申請が必要となる。一方、接着剤、コーティング剤、印刷インクなどは、現在EUでは施行規則が発表されていないため、上述の「枠組み規制」に基づく必要があると共に、EU加盟国の中には規制を適用している国もあるのでそれらを認識しておく必要がある。

中国では、食品安全法の下に、2011年に「食品関連製品新品種申請」制度が施行された。使用可能な添加剤、樹脂のリストは国家標準（GB）として管理されているが、準拠していない物質に対しては、

当局への申請が必要である。米国とEUの規制を取り入れた申請制度のため不明瞭な部分も含まれているが、今後も中国独自のGBを改訂しつつ整備されていくと思われる。また、食品安全法の改正法が2015年10月1日に施行され、食品包装材料に対しても一層の法の準拠と罰則強化を謳っているため、中国への輸出を考える上では中国法規へのコンプライアンスが必要である。

**その他**、カナダでは、食品包装材料は食品医薬品法 (Food and Drug Act) の下で管理されており、“No Objection Letter (NOL)” という独自の方法がとられている。オーストラリアとニュージーランドは共同でFSANZ (Food Standard Australia New Zealand) にて管理しており、プラスチック材料で使用可能とする物質には米国・EU認可物質が大きく影響している。韓国や台湾においても現在食品衛生法のさらなる整備が行われつつあり、ブラジルやアルゼンチンなど南米はメルコスール (Mercosur) として食品包装材料規制の拡充が進んでいる。東南アジアやインドにおいても食品包装材料規制の構築や整備の方向で動いている。

### 1.3 食品包装材料申請と分析

当社では、これまで米国、EUなどの食品包装材料申請を代行し、認可を得てきた。上記で述べたように、食品包装材料規制は世界でハーモナイズされていないため、対象国の規制や基準に則った適切な対応や申請が必要である。ただし、申請対象物質の食品への溶出量を基にヒト1日の曝露量を求め、その量に応じて毒性試験要求項目が決まり、それらの結果を基にヒト安全性の評価を実施するという理念

は共通である。溶出量に関しては、接触する食品種に対して決められた擬似溶媒を用いて溶出試験を実施するが、場合によっては、例えば添加剤や樹脂のモノマーなど樹脂中の残存量を測定した上でそれらが100%溶出すると仮定したワーストケース計算または拡散モデルなども有効な手段である。

国によって溶出試験条件やヒト曝露量計算法は異なるが、いずれの申請においても当局が審査の上で最も重視するのが溶出試験や残存不純物分析の分析データである。食品包装材料中の含有物質は、ヒトが食品と一緒に体内に摂取する可能性があるため、米国やEU当局の分析データに対する評価は厳しく、対象物質または残存不純物の溶出試験においてはppbレベルを定量下限とし、さらに通常80~110%の添加回収率が求められる。これらの分析は対象物質の性状に合わせて、個々に最適な分析手法、分析条件や検出手段を確認した上で、当局を納得させるデータの取得が必要となる。例えば、反応性物質の場合には反応生成物や反応状態を考慮した測定方法を検討し、また夾雑ピークが対象物質のピークを妨害する際にはピークの分離を検討する。またクロマトグラム上に対象物質以外のピークが検出された場合、当局から不明ピークの組成解析を求められることもある。さらに、物質がポリマーの場合、1,000Da以下のオリゴマーが体内で吸収されるという概念の下、オリゴマー溶出量の定量が必要であるが、溶出溶媒によってはこのブロードピークの測定が非常に困難な場合もある。このように、溶出試験や残存分析といった分析データは、食品包装材料申請において非常に重要であり、実施する分析機関はそ

の技術と知識が必要とされる。今後も年々厳しくなる審査に対応しつつ、包装材料の使用用途に合わせた適切かつ的確な分析技術が要求される。

### 1.4 製造メーカーに求められる姿勢

近頃では260℃の耐熱容器の申請も散見されるが、電子レンジやオープンの開発と共に耐衝撃性や耐熱性といった食品包装材料の改良は今後も進むであろう。また、女性の社会進出や高齢化社会の時代を反映すべくレトルト食品、弁当・惣菜、および食料品宅配サービスのニーズは高まるとされる。その一方で、廃棄物の中でも多くの割合を占めるプラスチック類や紙類など環境への影響も重大な課題となり、リサイクル性に優れた容器が必要となる。このような社会現象は、今後、東南アジアや南米などにも波及し、食品包装材料規制のグローバル化、国際的調和といった傾向が進むものと思われる。食品包装材料メーカーにとって、製品開発のみならず、食品包装材料規制の動向を正確に把握し柔軟な対応姿勢を示すことがグローバルに発展していく上で重要となってくる。

#### 参考：

- 1) REGULATION (EC) No 1935/2004 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL  
<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004R1935&from=EN>
- 2) REGULATIONS : COMMISSION REGULATION (EU) No10/2011  
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:012:0001:0089:EN:PDF>

## 2 食品包装材料申請における溶出試験

### 2.1 食品包装材料の開発と申請

各種ポリマーをはじめとする高分子材料は食品包装材料に数多く採用されているが、食品との接触による溶出が懸念される。このことから各国では、原則として認可を受けた物質を用いて製造するように推奨されている。一方、食品包装材料の製造メーカーでは、物理化学的特性（耐熱性、耐摩耗性、耐薬品性、etc.）や経済性の改良を視野に入れて、認可を受けていない新規物質の開発に取り組んで

いる。このように認可を受けていない物質を含む材料を食品包装用途で使用する場合には、先に述べた食品包装材料申請においては、非認可の物質が食品に溶出しない、あるいは溶出しても人体に有害な影響を及ぼさない量であることを証明しなければならない。これらを検証する際に実施される試験が種々の溶媒を用いて行う溶出試験である。

### 2.2 米国における溶出試験

米国では、食品の種類や使用用途によって、溶出試験に使用する溶媒（食品を模

した溶媒：擬似溶媒）とその溶媒への浸漬条件（温度および時間）が定められている（表1および2）。食品包装材料の申請者は、申請材料がどのような食品に使われ、接触し、どのような条件（加熱、冷凍、etc.）に曝されるのかを考慮した溶出試験を実施し、溶出液中の抽出物濃度を測定することが求められる。この抽出物濃度は、食品への移行量であり、その量からヒトの1日曝露量を基準に要求される毒性試験項目が定められる。表3に米国の例を示す。溶出液中の抽出物濃度測定を行う上ではppbオーダーの極微量域の分析方法が必要であるが、手法が確立されていることは稀であり、多くの場合、測定にあわせて（対象物質の性質や構造などから）個別に確立しなければならない。

### 2.3 溶出試験の実際

溶出試験で得られた溶出液には試験に供した食品包装材料から対象物質以外の物質も検出されることが多く、それらと対

表1 米国における溶出試験の擬似溶媒の例<sup>1)</sup>

食品の種類	FDA 推奨擬似溶媒	例
水性食品、酸性食品	10%エタノール	水、ジュース、酢
アルコール性食品	10%または50%エタノール	ビール、ワイン、蒸留酒
脂肪性食品	食用油（コーンオイルなど）	バター、牛乳、クリーム、オイル

表2 米国における溶出試験の条件例<sup>1)</sup>

区分	使用条件	試験条件
A	高温、加熱殺菌およびレトルト（121℃）	121℃ / 2時間 + 40℃ / 238時間（計10日間）
B	煮沸殺菌	100℃ / 2時間 + 40℃ / 238時間（計10日間）
C	高温充填または66℃以上の殺菌	100℃ / 30分間 + 40℃ / 10日間 または 66℃ / 2時間 + 40℃ / 238時間
D	高温充填または66℃以下の殺菌	66℃ / 30分間 + 40℃ / 10日間
E	室温充填および貯蔵	40℃ / 10日間
F	冷蔵貯蔵	20℃ / 10日間
G	冷凍貯蔵	20℃ / 5日間
H	冷凍または冷蔵貯蔵： 使用時に再加熱することを意図した調理用食品	100℃ / 2時間
I	照射滅菌（イオン化放射）	FDA と相談
J	121℃以上の調理（電子レンジ等）	使用する最長時間と最高温度での試験が必要

対象物質を分離する目的で、液体クロマトグラフィー (LC) やガスクロマトグラフィー (GC) を用いることが通例となっている。分離した対象物質は、その性質や構造などを考慮し、適切な検出器で測定することになる (表 4)。

対象物質が一般的な有機化合物で LC による測定の場合、紫外線を吸収する構造を有していることが多いため、紫外吸光度計 (UV) が有用であるが、UV 吸収のない物質の場合には荷電化粒子検出器 (CAD) の選択を検討する。CAD は、溶離液から溶媒などの揮発成分を除去した後、不揮発性の物質を荷電化してその量を計測する手法である。原理的には、UV 吸収の有無に関係なく多くの物質に対して有用であるものの、対象物質が揮発性物質である場合は適用できないこと、また LC で完全に単離できていない場合、夾雑成分の影響で正しく計測できない (誤差が大きい) など、注意を要する。

上記のケースは LC により対象物質の分離が問題なく行われた場合を想定して述べたが、実際には分離困難な場合も多く、その場合は、質量分析計 (MS) を用いる。MS は、夾雑成分を含む溶離液から対象物質だけを選択的に計測することができるので、本検出器を選択するメリットは大きい。しかし、その性能を引き出すには、対象物質のイオン化検討や溶離液の最適化が必要なため、実際の測定には豊富な経験と知識が求められる。

#### 2.4 今後の溶出試験について

食品包装材料の申請に関わる溶出試験は、対象物質の性状や構造を考慮にいれ、試験に使う擬似溶媒の相互作用等、測定に影響を与える条件を考慮しながら試験

表3 米国における実施すべき毒性試験の例<sup>2)</sup>

食品中濃度 (DC)	毒性試験
≤ 0.5ppb	閾値規制 (試験不要)
0.5ppb < ≤ 50ppb	2 種の変異原性試験 ・ Ames 試験 ・ マウスリンフォーマ TK 試験 or in vitro 染色体異常試験
50ppb < ≤ 1ppm	上記試験 and ・ in vivo 染色体異常試験 ( and 2 種の 90 日亜急性毒性試験)

表4 溶出試験で用いられる検出器 (LC) の例

名称	原理	特徴	
		利点	欠点
紫外吸光度計 (UV)	測定対象に紫外線を照射し、その吸光度を計測	・ 多くの有機化合物を測定可能 ・ 特定の吸収波長をもつ物質に有効	・ UV 吸収を持たない物質は測定不可 ・ 極微量域の測定が可能な物質は限定的
荷電化粒子検出器 (CAD)	測定対象を荷電化し、その量を計測	・ UV 吸収を持たない糖やポリマーでも検出可能	・ 揮発性物質は計測不能 ・ 夾雑成分の影響を受けやすい ・ 微量域の測定が可能な物質は限定的
質量分析計 (MS)	測定対象をイオン化し、電気的作用により選別して計測	・ イオン化可能な多くの有機化合物を測定可能 ・ 夾雑成分と質量分離が可能 ・ 極微量域での測定実現性が高い	・ 機器操作や解析には経験、知識を要する

を行うことが重要である。当社では、これまでに片側のみバリア性能を持たせた多層フィルムの片面溶出試験や擬似溶媒として植物油 (オリーブオイルなど) を用いた試験、乾燥食品 (ドライフルーツ、乾燥パスタ、etc.) 用の特殊移行試験など、多様な材料にあった抽出方法、また、LC 等の条件検討による夾雑物質の分離や感度改善のための前処理 (精製、誘導体化、etc.) 等を実施してきた。食品包装材料申請における分析は、分析者の技術・技能が試される試験であると言っても過

言ではなく、当社は今後も技術向上のための研鑽を続け、お客様や社会的ニーズに応えていきたいと考えている。

#### 文献

- 1) U.S. Food and Drug Administration, Guidance for Industry: Preparation of Premarket Submissions for Food Contact Substances: Chemistry Recommendations.
- 2) U.S. Food and Drug Administration, Guidance for Industry Preparation of Food Contact Notifications for Food Contact Substances: Toxicology Recommendations

# ●●● 規制 & 標準化の潮流 ●●●

## 医薬品医療機器等法 — 医療機器の製造販売に係る法規制の動向

クライアントサービス本部 工業支援事業部 吉岡 孝文・島村 尚史

### 1 はじめに

2014年11月25日に薬事法が一部改正され、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（医薬品医療機器等法）」として施行されています。

法改正のポイントは大きく分けて以下の4点です。

- 医薬品・医療機器等に係る安全対策の強化
- 医療機器の特性を踏まえた規制の構築
- 再生医療等製品の特性を踏まえた規制の構築
- その他（法律名の改正など）

今回は、これらのうち「医療機器の特性を踏まえた規制の構築」を中心に法改正のポイントをご紹介しますとともに、国際的ハーモナイゼーションを目的に2012年に改正された、医療機器の生物学的安全性評価に係るガイダンスについてご紹介します。

### 2 医療機器の特性を踏まえた規制の構築

先進国における医療技術の先進化や開発国における医療環境の改善が進み、世界的な医療機器市場は堅実な成長が見込まれるなかで、医療機器を含む医療産業はアベノミクスの成長戦略の重要な一つに位置付けられています。このタイミングでの薬事法の改正は、産官学が連携した医療機器産業の振興に向けた諸施策とともに、日本の医療機器の研究開発の促進と強化に資するものとして期待されています。

医療機器は短いライフサイクルで改善・改良された製品が市場に供給される場合が多く、研究開発に長期間を要する医薬品とは異なった特性を持っています。旧来の薬事法では、医薬品と医療機器が同じ枠組みの中で規制されてきましたが、今般の法改正ではその特性を踏まえて医療機器の製造販売業・製造業について医薬品等とは「章」を区分して規定し、以下の改定が行われております。

#### (1) 安全対策の強化

①実用化を促進するに当たって安全対策の強化が規定されています。保健衛生上の危害の発生・拡大防止のための必要な規制を行うことが明示され、品質、有効性及び安全性の確保などに係る責務が関係者（関連事業者や医療従事者等）に課されています。

②製造販売業者は最新の知見に基づく添付文書を厚生労働大臣に届け出るものとされ、その添付文書は直ちにウェブサイトに掲載することで迅速な情報提供が行われます。

(2) 単体プログラムの医療機器としての位置付け  
単体プログラムは汎用PC等にインストールすることにより、診断や治療等の医療機器としての性能を発揮するソフトウェアです。従来ソフトウェア部分はハード部分に組み込まれた形での法規制対象でしたが、今回の改正ではプログラム単体での規制対象になります。

#### (3) 規制・制度の簡素化

①医療機器の民間の第三者機関による認証制度が、基準を定めた高度管理医療機器にも拡大されます（表1参照）。これにより、PMDA<sup>\*1</sup>の承認審査が新医療機器に重点化され、医療機器全体の迅速な実用化が期待されます。

②医療機器の製造業について、許可制・認定制から登録制に変更され、要件も簡素化が図られています。

③承認・認証におけるQMS<sup>\*2</sup>調査が、従来の製品個別から製品群単位での調査に変更されました。また、QMS調査の実施では、承認時及び定期的都道府県による調査が廃止され、承認品目はPMDA、認証品目は登録認証機関で調査を実施することに集約されました。

④安全対策の強化策としての添付文書の充実、ウェブサイトへの掲載の一方で、この条件が満たされている場合には、医療機関等に販売する際に販売先の承諾を得ている場合に限って、添付文書の製品への添付を省略することが出来るようになりました。

### 3 生物学的安全性評価の国際的なハーモナイゼーション

医療機器の国際展開を促進するためには、国際整合性に配慮することは重要な課題です。欧米では既に医療機器として扱われている単体プログラムを規制対象として規定したこともその一環と言えます。

一方、医療機器の開発・上市の重要な要件である生物学的安全性評価については、薬事法の改正に先立ち、平成24年3月1日付で国際規格であるISO 10993シリーズとの整合を中心に生物学的安全性評価の基本的な考え方と試験

法ガイダンスが改正<sup>\*3</sup>されています。旧ガイダンスに比較して考慮すべき評価項目が増えましたが、これらの評価試験を含めて新試験ガイダンスではISO 10993シリーズに掲載された試験法はほとんど網羅されています。新ガイダンスの評価データに基づいて、医療機器の生物学的安全性は、ISO 14971 (JIS T 14971「医療機器—リスクマネジメントの医療機器への適用」)に基づくリスク分析・評価とリスク管理が求められることとなります。

各国法規制の運用や安全性に関する考え方の違いなどから、新ガイダンスでも試験法や試験条件の選択等において全面的な整合というまでには至っていませんが、各国個別の対応から、医療機器の製造販売のグローバルな事業展開をベースに品目に応じた個別の対応を考えるステージに進んだと考えられます。

### 4 おわりに

日本の「ものづくり」の再認識による産業再興が期待されています。医療機器産業では、異業種からの参入を含めて、医工連携の医療機器開発の事業化推進の動きが全国的に加速しています。当社は長年培ってきた各種化学分析とレギュラトリーサイエンスの経験・技術をベースに、基礎研究から各種申請用データの取得、申請業務の全般にわたって医療機器の研究開発を支援してまいります。

<sup>\*1</sup> Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (独立行政法人 医薬品医療機器総合機構)  
<sup>\*2</sup> Quality Management System (品質管理システム)  
<sup>\*3</sup> 薬食機発0301第20号 平成24年3月1日「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な考え方について」  
 別添：医療機器の生物学的安全性試験ガイダンス

#### 参考資料

厚生労働省：薬事法等の一部を改正する法律の概要  
<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/000045726.html>  
 薬食機発0806第3号 平成26年8月6日「薬事法等の一部を改正する法律等の施行について」  
[http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/iyakuhin/dl/140825\\_6-1.pdf](http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/dl/140825_6-1.pdf)



吉岡 孝文  
(よしおか たかふみ)  
クライアントサービス本部  
工業支援事業部



島村 尚史  
(しまむら ひさふみ)  
クライアントサービス本部  
工業支援事業部

表1 医療機器の分類と規制 (厚生労働省：薬事法等の一部を改正する法律「改正法の概要」(<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-lyakushokuhinkyoku/0000066816.pdf>)を加工して作成)

クラス分類 <sup>1)</sup>	クラス I	クラス II	クラス III	クラス IV
定義	不具合が生じた場合でも、人体へのリスクは極めて低いと考えられるもの	不具合が生じた場合でも、人体へのリスクは比較的低いと考えられるもの	不具合が生じた場合、人体へのリスクは比較的高いと考えられるもの	患者への侵襲性が高く、不具合が生じた場合、生命の危険に直結する恐れがあるもの
具体例	体外診断用機器、鋼製小物(メス、ピンセット等)、X線フィルム、歯科技工用品	MPI装置、電子内視鏡、消化器用カテーテル、超音波診断装置、歯科用合金	透析器、人工骨、人工呼吸器	ペースメーカー、人工心臓弁、ステントグラフト
分類	一般医療機器	管理医療機器	高度管理医療機器	
規制	届出	第三者認証 <sup>2)</sup> 大臣承認 (PMDA で審査)	第三者認証 (法改正で拡充) 大臣承認 (PMDA で審査)	大臣承認 (PMDA で審査)

1) 日米欧豪の5地域が参加する「医療機器規制国際整合会合 (GHTF)」において合意された医療機器のリスクに応じた4つのクラス分類の考え方を取り入れている。  
 2) 厚生労働大臣が基準を定めたものについて大臣認証を不要とし、厚生労働大臣の登録を受けた民間の第三者認証機関が基準への適合性を認証する制度。

# 主な投稿論文・口頭発表等

## 2015.6→2015.11

### 投稿論文

#### 【環境分野】

**生物検定法の実践 (1) Ah ルシフェラーゼアッセイ**  
「環境技術」(環境技術学会発行) 44 (7), 374-377 (2015)  
横堀尚之 (愛媛ラボラトリー)  
大阪湾広域臨海環境整備センター (フェニックス) が、搬入される廃棄物中のダイオキシン類濃度の評価に生物検定法の導入を認めた。当社の Ah ルシフェラーゼアッセイは、による簡易法として 10 年を超える実績があり、フェニックスが行う導入検討にも参加した。10 年の実績を振り返り、特徴や今後の活用への期待について紹介した。

#### 【工業支援分野】

**走査型オージェ電子顕微鏡によるリチウムの化学状態イメージング**  
「Journal of Vacuum Society of Japan」(一社) 日本真空学会発行) 58, 379-386 (2015)

石田 隆之、福高 仁志\*、藤田 大介 (国立研究開発法人物質・材料研究機構 (NIMS))、\* 株式会社分析センター)  
Li イオン電池の用途が広がるにつれ、さらなる高性能電池の開発が求められ、そのためには Li イオンを高分解能で分析可能な計測技術が必要である。本稿では走査型オージェ電子顕微鏡を用いた Li イオンイメージング技術の最近の進捗について解説した。オージェ電子スペクトルおよび電子エネルギーロススペクトルの解析による元素マッピングについて解説し、Li イオン電池負極中に挿入された Li イオンの分布解析について紹介した。

#### 異物混入を未然に防ぐための分析技術

「GMP People」(株情報機構発行) 11, 30-39 (2015)  
末広 省吾 (大阪ラボラトリー)  
生活環境のクリーン化や SNS の普及に伴い、食品をはじめとした様々な製品への異物混入が時折大きな問題に発展している。トラブル防止のため、製造現場では品質管理を徹底させ、何重にもおよぶ検査体制を構築する事を余儀なくされ、分析依頼も後を絶たない。本稿では、混入異

物の中でも代表的な「作業員に由来する異物」昆虫「カビ」を例に、発生防止のポイントについて分かりやすく解説した。

**Development of In Situ Cross-Sectional Raman Imaging of LiCoO<sub>2</sub> Cathode for Li-ion Battery**  
「Electrochemistry」83, 993-996 (2015)  
福高 仁志、大森 美穂、寺田 健二、末広 省吾 (技術開発センター)  
Li イオン電池の電極反応がどのように進むかをリアルタイムで観測する in situ Raman イメージング技術を開発した。電池作動中に高速で Raman イメージングのできる特殊なセルを作製し、LiCoO<sub>2</sub> 正極断面の反応分布を捉えることに成功した。複雑な電極反応が可視化されたことにより、反応速度や電池劣化の解析が正確かつ容易にできるようになり、高性能蓄電池の開発が飛躍的に進む可能性がある。

#### 【医薬分野】

**非臨床 PET 分子イメージング試験**  
「住友化学誌」2015, 57-61 (2015)  
海崎 薫、木須直子、土井 祥寛\* (株式会社分析センター、\* 日本メジフィックス)  
PET (陽電子放射断層撮影) 分子イメージングは、生物が生きた状態のままイメージングを与えることなく外部から体内の分子の動きを見ることができるとして、当社が 2014 年 9 月に受託を開始した表題の試験について、その概要と試験事例 (抗がん剤の治療効果、薬物の受容体占有率の測定等)、試験の信頼性保証について述べた。

**An Assessment of the Oral Bioavailability of Three Channel Blockers Using a Cassette-Microdose Study: A New Strategy for Streamlining Oral Drug Development**  
「JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES」104:3154-3161 (2015)  
Shinji Yamashita\*1, Makoto Kataoka\*1, Yuki Suzuki\*2,

Hiromitsu Imai\*2, Takuya Morimoto\*2, Kyoichi Ohashi\*2, Akihiro Inano\*3, Kazutaka Togashi\*4, Kuninori Mutaguchi\*4 and Yuichi Sugiyama\*5 (\*1 Setsunan University, \*2 Oita University Hospital, \*3 Fukushima Medical University Hospital, \*4 Sumika Chemical Analysis Service \*5 RIKEN Innovation Center)  
NEDO マイクロドーズ (MD) プロジェクトにおいて、MD によるカルシウム拮抗薬 3 剤についてカセット投与による臨床試験を実施した。MD 静脈投与および通常臨床用量による投与試験も実施し、これらの結果から、カルシウム拮抗薬 3 剤についての生物学的利用能 (Bioavailability) を確認するとともに、臨床用量時と MD 時の薬物動態パラメータを比較することでカルシウム拮抗薬 3 剤の用量依存性について検証した。

**非無菌製剤の製造環境管理に関する研究 - リスクに基づく維持/管理手法の構築 -**  
日本 PDA 学術誌「GMP と/レデーション」(日本 PDA 製薬学会発行), 17 (1), (2015)

井上 敬介\*1, 浦山由巳\*2, 上久木 裕\*3, 白井 俊光\*4, 白木 澤浩\*5, 杉山 篤史\*6, 須藤 真生\*7, 田中 広徳\*8, 田原 繁広\*9, 那須川 真澄\*10, 平原 茂人\*11, 村上 大吉郎\*11, 堀江 匠\*12, 宮本 貴之\*12, 光吉 浩\*13, 山中 邦昭\*13, 三原 宏美\*14 (\*1 武田薬品工業株式会社, \*2 千代田化工建設株式会社, \*3 東和薬品株式会社, \*4 近藤工業株式会社, \*5 ライフサイエンス株式会社, \*6 大日本住友製薬株式会社, \*7 小野薬品工業株式会社, \*8 MSD 株式会社, \*9 CM Plus SINGAPORE PTE. LTD., \*10 朝日エムプラス株式会社, \*11 平原エンジニアリングサービス株式会社, \*12 株式会社, \*13 堀野製薬株式会社, \*14 株式会社分析センター)  
日本 PDA 製薬学会 関西勉強会 非無菌製造環境管理検討グループでは、「非無菌製剤の製造環境管理に関する研究」を主題に、非無菌製剤の製造において本場に必要な環境レベルとその維持・管理手法とは何かを検討してきた。今回、基本的な考慮点やヒントを製薬業界に提案することを研究の目的とし、リスクに基づく製造環境の維持及び管理手法の構築の検討結果を報告した。

### 口頭発表等

#### 【環境分野】

**Development of highly sensitive, highly accurate and rapid biological-sensing method for detection of PCBs content in transformer oil**  
○今西 克也、吉田 肇子、野口 真史、大村 直也\* (株式会社分析センター、\* (一財) 電力中央研究所)  
第 4 回 JAQI/GSC シンポジウム・第 7 回 GSC 東京国際会議 (一橋大学), 2015 年 7 月 5 日~8 日

#### 環境計測 - 民間受託分析機関における環境分析 -

吉田 肇子 (技術開発センター)  
中部大学 環境分析学 特別講義 (中部大学), 2015 年 7 月 8 日

#### におい・かおり評価技術の紹介

○山本 理恵、高木 裕之、高橋 直樹、西島 裕人 (大分ラボラトリー)  
平成 27 年度 日環協九州支部・技術研究発表会 (大分オアシスタワーホテル), 2015 年 9 月 11 日

#### 迅速判定キットを用いた米中カドミウムの測定 (カドミエール)

長尾 紀美 (愛媛ラボラトリー)  
平成 27 年度 日環協九州支部・技術研究発表会 (大分オアシスタワーホテル), 2015 年 9 月 11 日

#### 【電子分野】

**過渡吸収分光を用いた有機多層膜中における劣化層の特定**  
○東 進介、高橋 永次、藤原 豊、松嶋 弘幸\*、吉田 昭広\* (株式会社分析センター、\* 国立研究開発法人産業技術総合研究所)  
有機 EL 討論会第 20 回例会 (千葉大学), 2015 年 6 月 18 日~19 日

#### ガス状物質の除去性能評価

藤井 博史 (千葉ラボラトリー)  
(公社) 日本空気清浄協会主催シンポジウム (連合会館), 2015 年 7 月 8 日

**軟 X 線吸収分光 (XAS) による深さ方向評価法の開発と有機多層膜構造解析への適用**  
○高橋 永次、福高 仁志、今西 克也、末広 省吾、村松 康司\* (株式会社分析センター、\* 兵庫県立大学)  
第 51 回 X 線分析討論会 (姫路・西はりま地産産業センター 兵庫), 2015 年 10 月 29 日~30 日

#### 放射光等の各種分光分析を用いた有機薄膜の膜質評価

高橋 永次 (技術開発センター)  
2015 年有機エレクトロニクス講習会 (化学会館 東京), 2015 年 11 月 4 日

**軟 X 線吸収分光 (XAS) による分子配向評価と深さ方向分析法の開発**  
○高橋 永次、福高 仁志、山内 大輔、今西 克也、末広 省吾、梶原 善幸\*1, 村松 康司\*2 (株式会社分析センター、\*1 山形大学、\*2 兵庫県立大学)  
有機 EL 討論会第 21 回例会 (九州大学伊都キャンパス), 2015 年 11 月 12 日~13 日

#### 【工業支援分野】

**事例を中心とした異物混入の分析 - 原因解明技術 - 異物の検出から事例、成分特定 - 原因解明までのフロー -**  
末広 省吾、有賀のり子 (大阪ラボラトリー)  
関西 R&D 支援センター主催セミナー (大阪産業創造館), 2015 年 7 月 6 日

#### SPM を用いたリチウムイオン電池電極の電子伝導性評価

福高 仁志 (技術開発センター)  
ナノローブテクノロジー第 167 委員会第 79 回研究会 (東京工業大学), 2015 年 7 月 23 日

#### 微小混入異物の分析技術と対策

末広 省吾 (大阪ラボラトリー)  
工業技術会主催セミナー (JCI ビル 東京), 2015 年 8 月 21 日

#### 複合的な in situ 分析による Pd/CeZrO<sub>2</sub> の Pd 価数評価

○東 進介、高橋 永次、藤本 智成、老川 幸、羽田 政明\* (株式会社分析センター、\* 名古屋工業大学)  
第 116 回融媒討論会 (三重大学), 2015 年 9 月 16 日~18 日

#### イオンクロマトグラフィーにおける質量分析計の活用事例

嶋田 いつか (千葉ラボラトリー)  
サモフィッシャーサイエントフィックス主催セミナー (コングレックス エア日本橋 東京), 2015 年 9 月 29 日

#### 食品表示法に最適なたんぱく質分析装置スミグラフ® NC - トリニティ のご紹介 なぜ、最適か?

村上 高行 (工業支援事業部)  
食品開発展 2015 (東京ビッグサイト), 2015 年 10 月 9 日

**in situ XAFS XRD を併用した Pd/CeZrO<sub>2</sub> における Pd 価数解析**  
○東 進介、高橋 永次、藤本 智成、老川 幸、羽田 政明\* (株式会社分析センター、\* 名古屋工業大学)  
第 52 回 X 線分析討論会 (姫路・西はりま地産産業センター 兵庫), 2015 年 10 月 29 日~30 日

#### 異物混入を未然に防ぐための分析技術

末広 省吾 (大阪ラボラトリー)  
(一社) 色材協会関西支部主催平成 27 年度色材講演会 (ドーンセンター 大阪), 2015 年 11 月 4 日

#### 日本の新ガイドラインの主な変更点と試験の特徴

吉岡 孝文 (工業支援事業部)  
NAMS 医療機器の生体適合性-2 日間トレーニングコース (フォーシーズンズホテル丸の内 東京), 2015 年 11 月 10 日~11 日

#### In situ XRD および局所観察による電池劣化原因の解析

○福高 仁志、寺田 健二、大森 美穂、真泉 信、末広 省吾 (技術開発センター)  
第 56 回電池討論会 (愛知県産業労働センター ウィンク愛知), 2015 年 11 月 11 日~13 日

#### operando XRD による温調における充放電反応の追跡

○東 進介、福高 仁志、高橋 永次、末広 省吾 (技術開発センター)  
第 56 回電池討論会 (愛知県産業労働センター ウィンク愛知), 2015 年 11 月 11 日~13 日

#### 株式会社分析センター 医療機器の開発研究支援

吉岡 孝文 (工業支援事業部)  
第 12 回医療機器レギュラトリーサイエンス・カンソーシム全体会議 (かながわ MDRS センター), 2015 年 11 月 13 日

#### ステンレス鋼粒界腐食 (銹蝕化) に対する多面的分析アプローチ

桑田 紗規 (千葉ラボラトリー)  
第 33 回マイクロアナリシス研究懇談会 (島津製作所東京支店), 2015 年 11 月 26 日~27 日

#### 【電子&工業支援分野】

**リチウムイオン電池および排ガス浄化触媒の in situ 挙動解析**  
○高橋 永次、東 進介\*1, 福高 仁志\*1, 藤本 智成\*2, 老川 幸、末広 省吾\*2 (筑波ラボラトリー、\*1 技術開発センター、\*2 愛媛ラボラトリー)  
第 12 回 Spring 8 産業界報告会 (川崎市産業振興会館), 2015 年 9 月 4 日

#### ESR 法を中心とした高分子材料の評価

○有賀のり子、高橋 永次、島田 真一 (大阪ラボラトリー)  
第 54 回電子スピンサイエンス学会年会 (米鶴メッセ新潟コンベンションセンター), 2015 年 11 月 2 日~4 日

#### 低温下におけるリチウムイオン二次電池の in situ 顕微鏡観察

○堺 真通、北口 雄也、福高 仁志\*、火口 崇之、島田 真一 (大阪ラボラトリー、\* 技術開発センター)  
第 56 回電池討論会 (愛知県産業労働センター ウィンク愛知), 2015 年 11 月 11 日~13 日

#### 【医薬分野】

**再生医療と CMC**  
上田 千晶 (バイオ技術センター)  
(公社) 先端医療振興財団主催再生医療ワークショップ勉強会 (第 7 回) (神戸国際ビジネスセンター), 2015 年 6 月 24 日

**ICH Q3D をふまえた医薬品等の元素 (金属) 不純物評価及び管理方法と試験実施時における測定機器の選択と活用**  
東 秀幸 (大阪ラボラトリー)  
サイエンス&テクノロジー主催セミナー (ゆうほうと 東京), 2015 年 7 月 24 日

**医薬品開発における LC × LC + MS : カラムスイッチング法による生体試料中の薬物濃度測定**

牟田 国則 (大阪ラボラトリー)  
JASS 2015 コファランス (常展メッセ国際展示場 千葉), 2015 年 9 月 3 日

**ICH Q3D をふまえた医薬品等の元素 (金属) 不純物評価及び管理方法と試験実施時における測定機器の選択と活用**

東 秀幸 (大阪ラボラトリー)  
サイエンス&テクノロジー主催セミナー (京都テルサ 京都), 2015 年 10 月 15 日

**1 部: バイオ医薬品及びバイオテクノロジーを用いた次世代医療の概要**

**2 部: バイオ医薬品の開発における品質評価について**  
岩田 美紀 (技術開発センター)  
関西大学化学生命工学部生命工学科 (講義:「生命科学科ロキウム」) (関西大学), 2015 年 10 月 17 日, 24 日

**Comparison of various three-dimensional culture plates and monolayer culture plates for CYP metabolic activity and induction with cryopreserved human hepatocytes**

○寺井 隆哉、泉川 健、岡崎 孝太郎、堤 靖\*1, 上田 千晶\*2, 十倉 裕久、柳 和則 (技術開発センター、\*1 大阪ラボラトリー、\*2 テクノカルリレーションズ(業務室))  
CBI 学会 2015 年大会 (タワーホール船堀 東京), 2015 年 10 月 27 日

**ICH M7 ガイドラインをふまえた医薬品中の変異原性不純物評価 実践**

小西 太 (大阪ラボラトリー)  
サイエンス&テクノロジー主催セミナー (きゅりあん 東京・品川区), 2015 年 10 月 30 日

**Comparison of CYP metabolic activity in various three-dimensional culture plates and monolayer culture plates with cryopreserved human hepatocytes**

○原川 健、寺井 隆哉、岡崎 孝太郎、堤 靖\*1, 上田 千晶\*2, 十倉 裕久、柳 和則 (技術開発センター、\*1 大阪ラボラトリー、\*2 テクノカルリレーションズ(業務室))  
第 30 回日本薬物動態学会 (タワーホール船堀 東京), 2015 年 11 月 12 日~14 日

#### 【化学品安全分野】

**第 1 部: 欧州環境規制の最新動向 - REACH : RMOA を中心に -**  
**第 2 部: 世界各国の GHS - SDS の最新動向**  
中谷 圭吾 (化学品安全事業部)  
日本プラスチック工業連盟主催セミナー (茅場町アロマビル 東京), 2015 年 9 月 11 日

**改正台湾化学品規制の現状 - 職業安全衛生法・毒性化学物質管理法 -**

片江 等 (化学品安全事業部)  
化学工業日報社主催台湾規制セミナー「改正された台湾化学品規制法の現状と化学企業の対応」第 1 講 (化学会館 東京), 2015 年 10 月 6 日  
/ (ヴァイアール大阪), 2015 年 10 月 8 日

#### 企業の台湾登録業務対応

片江 等 (化学品安全事業部)  
化学工業日報社主催台湾規制セミナー「改正された台湾化学品規制法の現状と化学企業の対応」第 2 講 (化学会館 東京), 2015 年 10 月 6 日  
/ (ヴァイアール大阪), 2015 年 10 月 8 日

#### ラベル・SDS への対応

金子 大地 (化学品安全事業部)  
化学工業日報社主催台湾規制セミナー「改正された台湾化学品規制法の現状と化学企業の対応」第 3 講 (化学会館 東京), 2015 年 10 月 6 日  
/ (ヴァイアール大阪), 2015 年 10 月 8 日

#### 国内外における GHS/SDS の最近の動きについて

○中谷 圭吾、黒瀬 亮 (化学品安全事業部)  
化学工業日報社主催セミナー (SDS セミナー)「GHS 対応 国内向けラベル・SDS 作成実務」第 1 講 (主婦会館 東京), 2015 年 10 月 21 日  
/ (ヴァイアール大阪), 2015 年 10 月 23 日

#### 国内ラベル/SDS 作成実務

中谷 圭吾、○黒瀬 亮 (化学品安全事業部)  
化学工業日報社主催セミナー (SDS セミナー)「GHS 対応 国内向けラベル・SDS 作成実務」第 2 講 (主婦会館 東京), 2015 年 10 月 21 日  
/ (ヴァイアール大阪), 2015 年 10 月 23 日

## デバイス評価用最新分析機器の導入 (新型TEM&GCIB-TOF-SIMS)

筑波ラボラトリー 三木 武・真家 信

### 1 はじめに

当社では、電子・電機産業の発展に合わせて、お客様の研究開発から生産管理までの全ての段階において、トラブル発生時の迅速な原因解析や、分析法が確立していない試料に対して手法開発を行うなど、これまで培った各種表面分析技術、顕微鏡観察技術によって幅広くニーズにお応えしております。

電子デバイス、エネルギーデバイスおよびその材料評価の強化のため、今般大口径SDD-EDX<sup>1,2)</sup> 検出器を2本搭載した透過電子顕微鏡 (TEM) やガスクラスターイオン銃搭載TOF-SIMS装置 (GCIB-TOF-SIMS) を導入し、2016年から分析サービスを開始しました。

### 2 透過電子顕微鏡 (TEM)

新型の原子分解能分析電子顕微鏡 (ARM200F日本電子製) は、以下に示す3つの大きな特徴の通り、高分子材料や有機半導体等のソフト材料からセラミックスや金属等の無機材料まで、あらゆる材料の評価に威力を発揮します。

#### ■特徴1 鮮明な高分解能STEM観察が可能

Cold-FEG<sup>3)</sup>、STEM用球面収差補正装置が搭載されており、電子ビームの集束精度の向上によって原子レベルの分解能での超高分解能STEM観察が可能です。また、低加速観察 (60 kV) により、ソフト材料等、電子線に弱い試料の評価が可能です。

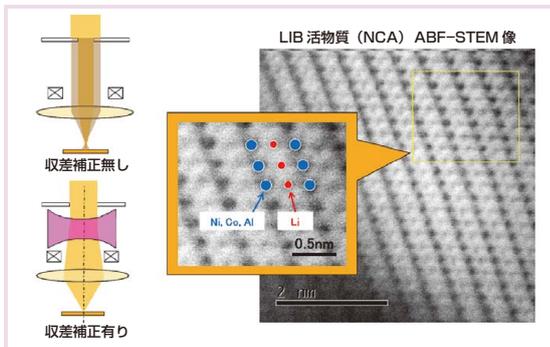


図1 球面収差補正装置の概要とSTEM観察結果

#### ■特徴2 高感度、高精度な分析が可能

①EDX:100 mm<sup>2</sup>の大口径EDX検出器が2基搭載されて当社従来機よりも100倍以上高感度な元素分析が可能であり、電子線による試料へのダメージを抑制する場合には、低電流かつ短時間での分析が可能です。そのため、電子線によるダメージを受けやすく従来機では分析が困難だった電池材料やFC触媒等の元素マッピングを行うことも可能です。

②EELS: エネルギードリフト補正の精度が高く、また、当社従来機よ

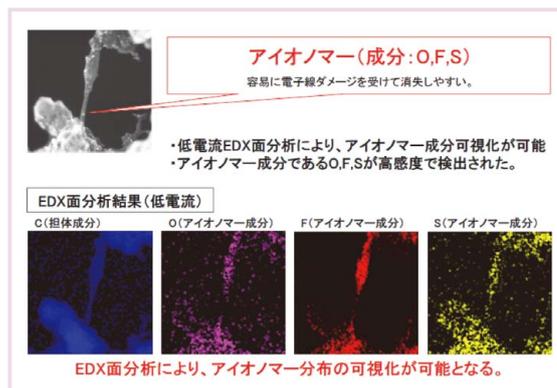


図2 FC触媒におけるイオノマー成分の分析例

りも約6倍高感度であるため、重元素の分析も可能であり、各種元素の結合状態解析に有効です。

#### ■特徴3 観察目的に応じたホルダを用意

三次元、大気非曝露、冷却ホルダ等、観察目的に応じてホルダを選択できるので、冷却+大気非曝露FIB加工および観察・分析を行うことが可能です。



図3 各種ホルダと適用分野例

### 3 ガスクラスターイオン銃搭載TOF-SIMS装置 (GCIB-TOF-SIMS)

飛行時間型二次イオン質量分析法 (TOF-SIMS) は、試料最表面 (1~2 nm程度) の構成成分の定性を行える表面分析手法の一つです。また、アルゴン (Ar) などのガス原子 (分子) 数千個程度から形成されるガスクラスターイオンビーム (Gas Cluster Ion Beam, GCIB) を組み合わせることにより、有機物に対して低ダメージでスパッタリングを行えることから、有機構造の深さ方向の解析に信頼性のある有効な手法となります。

世界的成長分野である有機エレクトロニクスでは、今後開発が加速する溶媒プロセスやフレキシブルデバイスの開発に重要な膜質評価、ディスプレイより複雑な層構成である有機EL照明の解析、有機エレクトロニクスで最重要課題である劣化原因の解析にも有効な分析手法として期待できます。



#### 注 釈

- 1) SDD : Silicon Drift Detector    2) EDX : エネルギー分散型X線分光法
- 3) Cold-FEG : 冷陰極電界放出形電子銃



三木 武  
(みき たけし)  
筑波ラボラトリー



真家 信  
(まいえ まこと)  
筑波ラボラトリー

# スパイラル型MALDI-TOFMSを用いた高分解能質量分析

愛媛ラボラトリー 廣田 和敏

## 1 はじめに

マトリックス支援レーザー脱離イオン化-飛行時間型質量分析法(MALDI-TOFMS)は質量分析の代表的な手法の一つで、低分子量の有機化合物から、タンパク質・ペプチド・合成高分子などの大きな分子量を有する有機化合物まで、質量分析に広く用いられています。本稿では当社が導入した最新のスパイラル型TOFMSを備えたMALDI-TOFMS装置を紹介します(図1に外観を示します)。

## 2 スパイラル型MALDI-TOFMSの特徴

TOFMSは飛行距離が長いほど、高分解能となります。従来のリニア型やリフレクトロン型TOFMSではイオン飛行距離が約2mであるのに対し、このスパイラル型TOFMSは17mもの長距離を飛行します。このため質量分解能60000以上、質量誤差1ppm未満(内部標準法において)と高い性能を実現します。図2にスパイラル型TOFMSの模式図を示します。

MALDI法により生成された1価の分子イオンは、らせん状(スパ

イラル)に設計された電場を飛行し、検出器へ導入されます。このとき電場作用によりイオンは1階層毎に収束し、長距離飛行の際に生じるイオンの拡散を防ぎ、感度低下を抑制することができます。本装置は、分子量に依らず1価の分子イオンを生成するイオン化法と、このスパイラル型TOFMS検出器を組み合わせることで、高感度で非常に高い質量分解能を有することが可能となりました。

## 3 材料分析への適用事例

図3に代表的な乳化剤(ポリオキシエチレンアルキルエーテル)の測定事例を示します。測定の結果 $m/z$  650~1800にピークを検出しました(a)。赤丸のピーク群は等間隔の質量差 $m/z$  44.026を有し、小数点3桁までがポリオキシエチレン鎖モノマー単位( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ )の理論分子量44.0262とよく一致しています(b)。更に $m/z$  1133.7389のピーク付近には、同位体元素に由来する複数のピークを明確に確認することができます(c)。このような高分解能、高精度のマスペクトルが得られたことで、この乳化剤には末端構造の異なる3種類の成分が混在することが判り、材料評価における有用な知見を見出すことが出来ました。

## 4 おわりに

本装置を用いることで、高分解能・高精度な質量分析のデータを取得することが可能であり、高分子等の材料の構造推定に高い威力を発揮します。材料分析における未知の物質の構造解明やポリマーの末端構造の推定など、また、医薬分析の分野では合成物の確認や不純物の推定などに有効です。当社では測定から解析までお客様の要望に広くお応えしておりますので、構造解析のご用命の際は当社までお問い合わせください。



図1 装置外観



図2 イオン飛行部の模式図

(図1, 2は日本電子株式会社より画像提供)

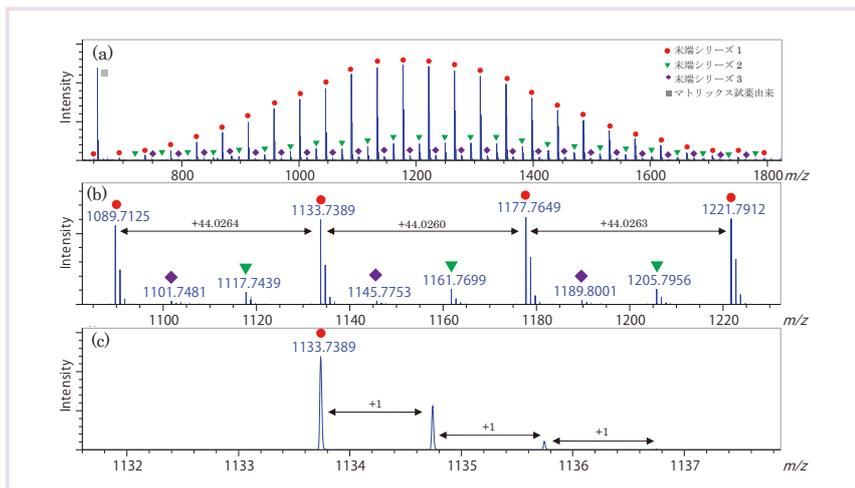


図3 乳化剤の測定結果



廣田 和敏  
(ひろた かずとし)  
愛媛ラボラトリー

## 光学異性体分離用HPLCカラム SUMICHIRAL® シリーズの新製品発売

大阪ラボラトリー 西岡 亮太・原田 修治・梅原 一宏

### 1 はじめに

当社は、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 用の光学異性体分離カラムのパイオニアとして、これまで、多くの製品を開発・販売してきました。その中で、シクロデキストリン (CD) を固定相としたカラムは、逆相条件下で使用できるという特長があります。今回、CD系固定相の特長を活かして、その分離対象を広げることを目的に、新しいカラムを開発し、販売を開始しました。

### 2 SUMICHIRAL® OA-7000シリーズについて

表1に、当社が販売しているCD系固定相の種類を示します。CDの種類や水酸基の修飾およびCDとシリカゲルとの結合部分 (スパーサー) の化学構造の違いにより、それぞれ異なる分離選択性を示します。

表1 SUMICHIRAL® OA-7000シリーズの種類

商品名 SUMICHIRAL®	CDの種類	水酸基 の修飾	スパーサー	主な分離対象 キラル化合物
OA-7000	$\beta$	なし	糖鎖	フラボノイド誘導体、 酸性・中性化合物
OA-7100	$\beta$	なし	アルキル鎖	酸性・中性化合物
OA-7500	$\beta$	メチル化	アルキル鎖	中性化合物 (アルコール、エステル)
<b>新製品</b> OA-7600	$\alpha$	メチル化	アルキル鎖	中性化合物
<b>新製品</b> OA-7700	$\beta$	アセチル化	糖鎖	<b>アミン系化合物</b>

### 3 新製品の特長

#### (1) SUMICHIRAL® OA-7700

OA-7000の水酸基をアセチル化した固定相で、従来のカラムでは分離が難しかったアミン系キラル化合物に対して優れた分離性能を示します。OA-7000とOA-7700の固定相の化学構造の違いは、水酸基のアセチル化の有無だけですが、それぞれの固定相のエナンチオ選択性は著しく異なります。この結果は、シクロデキストリンの水酸基の修飾の有無がキラル識別において重要な役割を持つことを示しています。

#### (2) SUMICHIRAL® OA-7600

$\alpha$ -CDを使用しているため、従来の $\beta$ -CD型とは分離特性が異なり、スチルベンオキシドやスチレンオキシド、フェノキシ化合物などのキラル分離に有効です。

### 4 まとめ

CD系固定相は、移動相としてリン酸緩衝液を用いる一般的な逆相条件での測定が可能で、また、酢酸緩衝液も使用できることから、LC/MSへの応用も期待されます。今回のSUMICHIRAL® OA-7000シリーズの新製品ラインアップで分離対象化合物が広がり、今後、アミン系医薬中間体、アミン系光学分割剤、農業関連化合物の光学純度測定など、様々な産業分野で活用されることを期待しています。

\* SUMICHIRALは、登録商標です (第2351451号)。

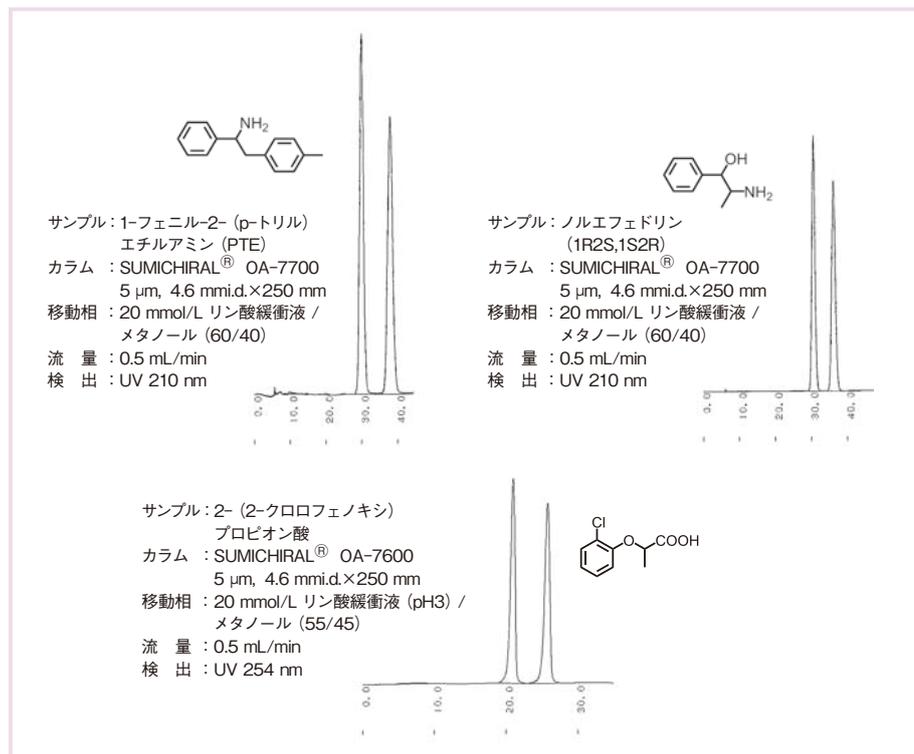


図1 SUMICHIRAL® OA-7700 および OA-7600 を用いたキラル分離クロマトグラム例



西岡 亮太  
(にしおか りょうた)  
大阪ラボラトリー



原田 修治  
(はらだ しゅうじ)  
大阪ラボラトリー



梅原 一宏  
(うめはら かずひろ)  
大阪ラボラトリー

## スミグラフ® NC-TR22 を発表

クライアントサービス本部 工業支援事業部 科学機器営業グループ 村上 高行

当社は2015年9月に、燃焼法による全窒素・全炭素測定装置スミグラフ®シリーズの最新鋭機「スミグラフ® NC-TR22」を発表いたしました。

### ●全窒素・全炭素測定の目的と旧来測定法の課題

全窒素は食品や飼料のたんぱく質評価として不可欠な分析項目であり、また、窒素が植物の重要栄養成分であることから土壌や肥料の評価においても重要な測定項目となっています。一方、全炭素も土壌や植物体における有機物量の指標として広く測定が行われております。さらに工業分野でも工程管理や品質管理の一環として原材料や製品中の全窒素、全炭素が測定されています。

全窒素、全炭素は、旧来ケルダール法やチューリン法によって測定されてきましたが、いずれの方法も分析工程が煩雑で時間を要する他、硫酸などの危険な試薬を扱うため、安全衛生や環境負荷の面で課題があり、これらの問題を一気に解決できる代替法として燃焼法への関心が急速に高まっています。

### ●燃焼法の測定原理とスミグラフ® NC-TR22の特長

燃焼法は、試料を純粋な酸素気流中で高温に加熱して燃焼させ、生成した窒素ガス（窒素酸化物を窒素ガスに還元）および二酸化炭素ガスを分離して熱伝導度検出器で測定します。当社は40年にわたり燃焼法測定装置を国内製造、販売してきた実績があり、総合分析会社としての独自のノウハウを活かし、装置をお使いになるお客様の視点に立って今回「スミグラフ® NC-TR22」を新開発いたしました。

「スミグラフ® NC-TR22」は、ご好評いただいている現行のスミグラフ® NC-22Fの測定性能をそのまま継承する一方、従来に比べて大幅なコンパクト化・軽量化に成功しました。さらに、スミグラフ®をご愛顧いただいておりますお客様のご要望に応え、新たに装置の自動on・off機能、自動ガス漏れ検査機能を搭載して一層使い易い装置となっております。

■農林水産・環境関連試料（植物体、土壌等）、工業原料・製品、食品原材料、加工食品などさまざまなサンプルの全窒素ならびに全炭素の測定が簡便、迅速、安全に行えます。

■当社独自の技術である酸素循環燃焼方式ならびにGC法による燃焼ガス分離方式によって、高精度かつ安定的に測定でき、品質管理、研究開発などに幅広く活用いただけます。

■デモ分析、装置見学を随時行っております。何なりとお問い合わせください。



スミグラフ® NC-TR22

### 新機能

- ボタン1つで装置起動
- 装置の自動 on・off 機能
- 試料割り込み機能
- 自動ガス漏れ検査機能
- 試料セット数を 60 から 72 へ増強
- 試料測定は追加で最大 999 検体

### 製品特長

- 前モデル比 2/3 にコンパクト化（幅 85cm, 重量 88kg）
- 独自の酸素循環燃焼法により助燃剤を使用せずに試料をマイルドに完全燃焼
- 内蔵 GC で燃焼ガスを高度に分離
- 燃焼残さを個別に回収することによって、燃焼状況の確認可能、簡易灰分測定にも対応
- 消耗品の交換が簡便  
交換時期を自動診断／交換作業はパソコンがナビ／工具も不要

### 姉妹機種

- 試料大容量型全窒素・全炭素測定装置  
スミグラフ® NC-TRINITY
- 全窒素・全炭素・全水素測定装置  
スミグラフ® NCH-22F

\*) スミグラフは、登録商標です（第2119871号）。



村上 高行  
（むらかみ たかゆき）  
クライアントサービス本部  
工業支援事業部  
科学機器営業グループ

## ▶ 医薬 CMC 分野における海外医薬受託会社 (HWI 社) との提携

当社は 2015 年 5 月、ドイツに拠点を持つ受託製造・分析会社 HWI ANALYTIK GmbH (以下「HWI 社」) との間で共同拡販による医薬関連受託サービスの市場開拓を目的とした業務提携契約を締結いたしました。

HWI 社はドイツに拠点を持つ CMO<sup>1)</sup> 機能と CMC<sup>2)</sup> 研究開発関連の分析・試験機能を有する CRO<sup>3)</sup> であり、欧州各国の CMC 規制要件に習熟していることを強みとしています。

当社と HWI 社が協働することにより、CMC 研究開発における日本製薬企業の欧州展開と欧州企業の日本展開を双方向で支援いたします。すなわち、HWI 社が、欧州での治験薬製造・分析、承認申請に伴う品質・安定性試験や欧州向け CMC 申請資料作成業務等の、そして当社が、日本での承認申請に伴う品質・安定性試験や日本向け CMC 申請資料作成業務等の受託サービスを提供いたします。

本提携により、グローバル化が進む製薬業界の動向に沿った様々なニーズへの確にお応えしていきます。

製薬業界のグローバル化に呼応するため、  
海外のCROと提携し、双方向+広範なサービスを提供します。



**HWI**  
HWI pharma group  
Services for  
Life Science Industries



**SCAS** Sumika Chemical  
Analysis Service

**HWI pharma group**

1991年ドイツ南西部 Ruelzheimに設立

CMC製剤開発・分析試験、薬事支援等の受託サービス

日本医薬品メーカーの  
欧州進出支援

欧州医薬品メーカーの  
日本進出支援

**SCAS**

医薬品の研究開発及び製造のあらゆるステージをサポート

- ・試験法設定及び分析法バリデーション
- ・品質・安定性試験
- ・微生物関連試験
- ・バイオ医薬品の品質評価試験
- ・構造解析、異物分析、金属分析 etc.
- ・薬事申請支援

**業務提携契約**

この他に海外のSCAS合併会社や  
国内企業とも提携しています

- 1) Contract Manufacturing Organization
- 2) Chemistry, Manufacturing and Control
- 3) Contract Research Organization

## ▶ 医薬品及び農薬 GLP の適合性調査

### ● 医薬品 GLP, 「適合」を継続

大阪ラボラトリーでは 2015 年 8 月に独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) による医薬品 GLP 適合確認査察を受けました。1998 年に初めて評価 A を取得して以来「トキシコキネティクス測定」を対象に適合認証を継続しておりますが、2015 年 9 月 30 日付で適合との評価結果を入手しました。今回の査察では「ラボラトリー情報管理システム (STARLIMS)」をコンピューターシステムとして確認されました。さらに、「受託病理組織

学的検査」が新しい試験区分として加わり、株式会社イナリサーチで実施される毒性試験の試験場所として、病理組織学的検査を実施いたします。

### ● 農薬 GLP, 適合確認査察を受審

2015 年 7 月に独立行政法人農林水産消費安全技術センター (FAMIC) により「物理的・化学的性状に関する試験分野」について農薬 GLP 適合確認査察を受けました。

今後も、GLP 適合施設として信頼性の高い試験結果を提供し続けます。



## ▶台湾ラボラトリーの運用を開始

国際的なサプライチェーンが早期に確立された電子業界において、アジア圏、特に台湾の存在はますます重要なものとなっています。当社は2013年に台湾現地法人 SCAS Taiwan を設立し営業活動を続けてまいりましたが、この度、現地分析機能の強化を目的に新竹市の工業技術研究院内に台湾ラボラトリーを開設し運用を開始致し

ました。新竹市にはIT関連の企業が集中し「台湾のシリコンバレー」とも呼ばれており、台湾ラボラトリーはこれら企業への良好なアクセス環境にあります。

新設した現地ラボラトリーは当社の国内ラボラトリーと同様にClass10のクリーンドラフトおよび最新分析機器を完備しており、最先端半導体向け

のウェーハ／原材料／薬液の微量金属汚染評価が可能です。また現地要員の採用により中国語での営業／技術対応を強化し、お客様へのサポート体制を一層充実させました。今後、国内ラボラトリーおよびアジア圏他拠点（中国、シンガポール、韓国）とも連携して、お客様の様々なご要望にお応えしてまいります。

## ▶NEDO「水素利用技術研究開発事業」の追加公募に採択

世界的なエネルギー需要の増大による地球温暖化や化石燃料の枯渇等の課題に対して、水素をエネルギー源とする燃料電池や水素製造・輸送・貯蔵技術の早期普及拡大が国策として進められています。国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)では2013年度から、燃料電池自動車(FCV)と水素供給インフラの本格普及

に向け、水素ステーションの設置・運用に係る規制の見直しやコストの削減を目指した「水素利用技術研究開発事業」に取り組んでいます。この度、当社は同事業の「燃料電池自動車及び水素供給インフラの国内規制適正化、国際基準調和・国際標準化に関する研究開発／水素ステーションにおける水素ガス品質管理方法の国際標準化に関する研究開発」

の委託先として採択されました。

当社は燃料電池の性能に悪影響を与えることが懸念されている水素ガス中の不純物の分析に関して、より安価・簡便な分析方法の開発を担当し、水素ステーションの設置・運用における低コスト化を目指し、2020年以降のFCV及び水素供給インフラの本格普及に分析技術で貢献いたします。

## ▶分析化学会 2015年度有功賞授賞

2015年9月10日、当社大阪ラボラトリーの正山敏之と愛媛ラボラトリーの伊藤勝の両氏が、公益社団法人日本分析化学会より「2015年度有功賞」を受賞しました。この賞は多年にわたり分析の実務に従事し、功労のあった方々に贈られるものです。

正山氏は41年間に亘りHPLCカラムの製作に携わり、高品質カラムを市場に供給することにより分析技術の向上に貢献しました。

伊藤氏は40年間に亘り、主に湿式化学分析を中心とした業務に従事し、電子工業用薬品の微量金属定量法の標



大阪ラボラトリー 正山



愛媛ラボラトリー 伊藤

準化に携わるなど、無機分析を通じて化学産業の発展に貢献しました。

両氏の技術と実績は、現在の大阪・愛媛両ラボラトリーに伝承されております。

今後も当社は、お客様に高品質カラム及び信頼される分析結果を提供してまいります。

## 編集後記

SCAS NEWS 2016-1号(通巻第43号)をお届けします。今号のキーワードは、『安全・安心』です。巻頭言に、京都大学 大学院工学研究科物質エネルギー化学専攻 教授 江口 浩一先生より、「セラミックスデバイスの劣化解析」と題して、固体デバイスの劣化解析例について固体酸化物形燃料電池の事例

をご紹介いただき、様々な機器分析による集学的な解析の必要性と今後の展望をご提言いただきました。また、岡山大学 自然科学研究科 教授 耐災安全・安心センター センター長 鈴木 和彦先生、同プロジェクトマネージャー 麓 敦子様より、「化学プラントの現場力低下と安全教育・訓練」と題して、化学プラントの現場力・安全意識の向上のためのVirtual Realityを用いた体験型協調訓練システムを

ご紹介いただきました。今号では、当社ラボラトリー・事業部の両部門よりSCAS NOW(新分析技術・新分析装置紹介)記事を紙面4頁に拡大して掲載しております。是非ご一読いただきたいと存じます。今後もお客様のご期待に応えられるよう、当社の最新分析技術情報を提供してまいりますので、どうぞご愛読のほどよろしくお願い申し上げます。[H.S.]

## ▶「機能性表示食品」制度に係る分析サービスの拡充～臨床試験を受付けます～

2015年4月から消費者庁による機能性表示食品制度が始まりました。

機能性表示食品制度とは、従来認められていなかったいわゆる「健康食品<sup>1)</sup>」と呼ばれる食品の機能について、事業者の責任において科学的根拠を添えて消費者庁へ届け出ることにより、商品パッケージに「おなかの調子を整える」「ミネラルの吸収を助ける」など健康への効用を表示できるものです。

機能性を表示できる食品はこれまで特定保健用食品（トクホ）や栄養機能食品に限定されてきましたが、今回の制度により届出による機能性表示が認められ、機能性を判り易く表示した商品が増えました。

2015年11月13日現在、136商品が消費者庁に受理され（図1参照）、私たち

の身の回りに本制度に基づいた機能性表示食品が出回り始めております。

当社は、これまで医薬品の分析を通じて培ってきた様々な技術を基に食品分野の分析ニーズに対応してまいりましたが、今回の制度施行を機に、新たにこれまで対応できなかった「臨床試験」についても、実績のある外部機関と提携することで分析受託の受け付けを開始しました。

これにより、機能性表示食品制度に係る分析ニーズ対応として、素材探索から研究開発、更には機能性表示の届け出に必要なエビデンス取得などでサポートできるサービス体制が整いました（図2参照）。

当社は、今後も、社会貢献として食品における安心・安全の確保と消費者の方々へ健康の維持・増進に役立つ商品を正しい情報を得て選択できるサービスを担うべく取り組んでまいります。

### 注 釈

1) 「健康食品」は、法律上の定義は無く広く健康の保持増進に資する食品として販売・利用されるもの全般を指しているものです（図3）。

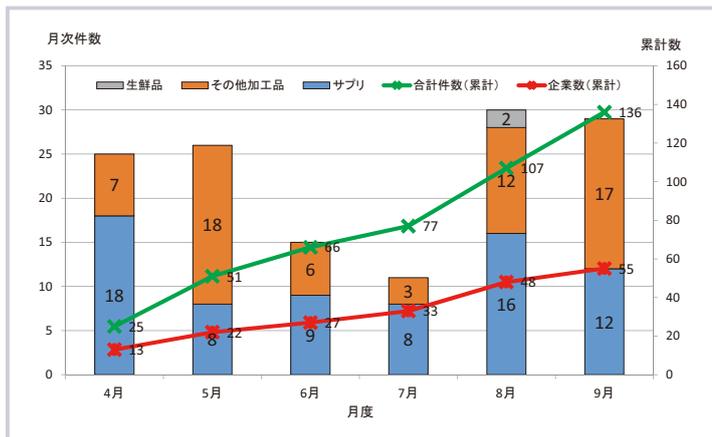


図1 機能性表示食品制度の届出状況 (2015年11月13日現在 受理件数)

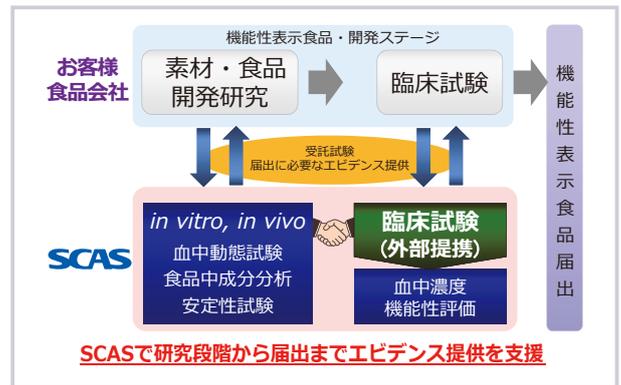


図2 機能性表示に係る当社サービス概要

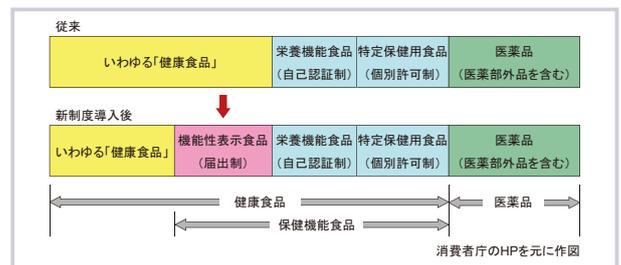
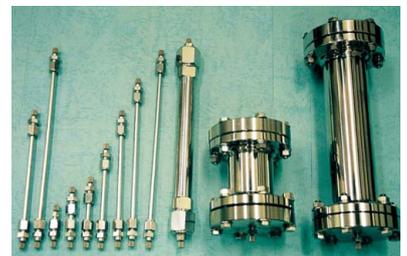


図3 健康食品について

## ▶光学異性体分離用 HPLC カラム SUMICHIRAL シリーズの新製品発売

逆相光学異性体分離カラムに新製品として SUMICHIRAL OA-7600, OA-7700 が加わりました。

シクロデキストリン誘導体をシリカゲルに固定化したカラムで、従来の OA-7000 シリーズとは異なる分離選択性を有し、特に OA-7700 はアミン系キラル化合物に対して優れた分離性能を示します。詳細は P.19 SCAS NOW をご覧ください。



SCASカラム

分析サービス・製品に関するお問合せ

Web <http://www.scas.co.jp/inquiry/>  
 ■ 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

SCASNEWS誌に関するお問合せ

メール scasnews@scas.co.jp

企業情報

Web <http://www.scas.co.jp/company>  
 ■ 所在地案内 ■ グループ会社案内 など

編集・発行 株式会社住化分析センター  
 発行日 2016.2.26 2016-I (通巻43号)  
 〒541-0043 大阪市中央区高麗橋4-6-17  
 TEL06-6202-1807 FAX06-6202-0116  
 (無断転載禁止)

**SCAS** Sumika Chemical Analysis Service  
 株式会社 住化分析センター

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知れません。