



kju:

SCAS NEWS

2017 - II

(通巻46号)

45周年記念号

テーマ

変革の時代を支える分析技術

社長挨拶 P.1
45周年を迎えて 代表取締役社長 丸山 修

提言 P.3
微小部分分析ツールとしてのX線顕微鏡の将来
兵庫県立大学 籠島 靖 先生

TALK ABOUT 21 P.5
過渡吸収分光法による光機能性材料・デバイス評価
産業技術総合研究所 松崎 弘幸 先生

FRONTIER REPORT P.9

- LC-SPE-NMRによる複合系微量有機物の構造解析
- 燃料・オイルの組成解析技術
- 有機ELデバイス製造におけるプロセス汚染評価技術
ー 真空チャンバー由来の不純物評価 ー

SCAS NOW P.21

- 細胞外小胞(エクソソーム)の分離精製およびプロテオーム解析
- 医療機器の開発支援サービス
- 単結晶X線回折法を用いた結晶構造の解明
- プリント用部材から放散されるナノ粒子の評価

規制&標準化の潮流 P.25

- 医薬品の適性流通基準(GDP)について

TOPICS P.26

- 中国土壤環境事業の紹介

45周年企画 技術事例紹介 P.27

PICKUP! TOPICS 巻末

- 近畿化学協会第69回化学技術賞受賞



社長挨拶

45周年を 迎えて

代表取締役社長 まるやま 丸山 おさむ 修

2017年7月1日、住化分析センターは、おかげさまで創立45周年を迎えました。

1972年に住友化学株式会社の分析部門から独立して以来、当社は分析・評価技術を磨き、最先端・最新鋭の分析装置を備えて、お客様のニーズにお応えすべく努めてまいりました。

今日では医薬品、医療機器、エレクトロニクス、自動車、新素材・新材料開発、エネルギー、環境、食品、化学物質登録申請・安全性評価、危険性評価、分析器材（元素分析計、HPLCカラム、試薬合成）など、あらゆる産業分野の分析ニーズにお応えできる国内有数の総合分析・評価会社に成長しました。

これもひとえにお客様はじめ関係各社の皆様、ご指導いただいた先生方のご支援とご愛顧によるものと心より感謝申し上げます。

振り返りますと当社45年の歴史も国内外の経済状況に影響を受け、決して平坦な道のりではありませんでした。発足以来の理念であります「お客様の信用と信頼をもっとも大切にし、分析技術を基盤としてお客様と社会の発展に貢献する」との思いを常に持ち、お客様の要望や時代の要請に応え、技術開発を重ねてまいりました。このことが当社事業を支え、当社発展の原動力となりました。

2008年のリーマンショック後の世界的な大不況や2011年の東日本大震災は、これまでになく経済や産業に大きな影響を及ぼしました。産業構造が変貌し、事業環境も急速に変化し、企業再編が進みました。また、IoTやビッグデータ、ロボット等技術革新が従来にないスピードで起こっており、当社も変革が求められています。

コーポレートスローガン

すべては分析に始まる
輝かしい
未来の設計のために
最高の分析技術を通じて
人類と社会に貢献する

これまで受託分析業には、「アウトソーシング」という役割が大きく求められていましたが、技術が高度化し、研究開発の流れやスピードが変わって来た今、研究開発を加速するためのパートナーとしての役割も求められるようになってきております。当社も、独自の技術開発を進めるとともに、オープンイノベーションを活用して、より迅速に最新技術を取り入れてお客様のニーズに応えて参ります。

当社は、技術開発センターを有しており、自社による技術開発に加え、社外機関とも連携しながら最先端技術の開発を進めています。また、国内6か所のラボラトリーにおいても、それぞれ特長的な技術を持って受託分析業務を行いながら、ラインナップの拡大・新技術の取り込みとサービスの向上に取り組んでおります。さらに、アジア・ヨーロッパ地域にも拠点を設けており、お客様のグローバルビジネス展開を支援させていただいております。

私たちは、これからもお客様から信頼される企業として、分析・評価技術の更なる研鑽に努め、ご満足いただけるサービスを提供し、お客様の事業の発展に貢献し続けたいと思います。

皆様にお届けしております技術広報誌「SCAS NEWS」も、1995年の発行以降今号で通巻第46号となりました。掲載の論文・記事は、各分野を牽引されている先生方からのご寄稿も含め、当社の最新技術やサービスをご紹介します。

これからも幅広く様々な産業分野の皆様のお役に立てるよう、内容の充実に努めてまいりますので、ご愛顧のほどよろしくお願い申し上げます。

X線顕微鏡の将来 微小部分分析ツールとしての

籠島 靖

兵庫県立大学
大学院物質理学研究科工光学分野 教授
産学連携・研究推進機構放射光ナノテクセンター
センター長

半導体の集積率向上の長期傾向を表すムーアの法則は有名であるが、放射光X線源の光源輝度の向上にも類似の法則が成り立っていることが知られている。すなわち横軸に年、縦軸に光源輝度（単位：photons/sec/mm²/mrad²/0.1 % BW）の対数をプロットするとほぼ直線に乗る。C. Jacobsen氏の分析によると¹⁾、X線管（1960年）から放射光X線源（偏向電磁石光源）については1980年代中頃までは高輝度化の向上は概ね一本の直線に乗るが、1980年代初頭のアンジュレータ光源（挿入光源の一種）の登場は縦軸の切片が異なる新たな直線を生み出し不連続な増強をもたらした。謂わば、ムーアの法則がバージョンアップされた。その後電子蓄積リングの低エミッタンス化、真空封止アンジュレータの発明、アンジュレータの短周期長化などにより概ね一本の直線に乗る進歩を続けている。興味深いのは2本の直線の傾きがほぼ等しいことであり、まさにムーアの慧眼といえよう。さらに2009年にX線自由電子レーザーが実現し、アンジュレータ光源の登場時よりも遥かに大きい不連続な増強を導いており驚異的である。現在のX線自由電子レーザーはパルスレーザーであるが、仮にCWレーザー（連続波発振レーザー）が実現すれば、電磁波のサイエンスはまさに未踏の領域に達するであろう。可視光レーザーの登場が科学技術分野のみならず我々の一般社会にも大変革をもたらしたことは周知の事実であり、科学技術の進歩は必ず一般社会に大きな恩恵を与えてくれる。X線レーザーの実用化の一般社会への波及効果は今のところ全く未知数であるが、学術分野では革新的な成果が着実に生み出されている。

X線源の輝度がこのように指数関数的に発展してきているのであるから、当然ながら光源の輝度が性能を支配するX線分析技術も同様に発展してきている。私は卒業研究生時代から約30年にわたり放射光とX線顕微鏡をキーワードとする研究に携わってきた。放射光を用いたX線顕微鏡では、X線光学素子を用いて微小ビームを生成し、それをプローブとするタイプが分析に供される。このタイプは走査型X線顕微鏡と呼ばれており、P. HorowitzとJ. A. Howellがオリジナルと言われている²⁾。顕微鏡の最も重要な性能が空間分解能であるという主張に異論は少ないであろう。そうであるが故に、いかに微小なビームを作れるかということに、どうしても我々装置開発者は興味が偏ってしまいがちである。従って、X線顕微鏡研究者のコミュニティでは、謂わば、微小ビーム生成合戦が繰り広げられてきた。現在硬X線では斜入射多層膜鏡を用いて³⁾、軟X線ではフレネルゾーンプレート（X線の回折・干渉効果を利用してX線を集光する光学素子）を用いて⁴⁾、それぞれ10 nmを超える空間分解能が報告されている。驚くべきことにというかむしろ当然というべきか、X線集光ビームの微小サイズ（＝空間分解能）にもムーアの法則が概ね成り立っていることがJ. Kirz氏とC. Jacobsen氏により指摘されている⁵⁾。より高輝度の光源の開発がさらなる微小ビーム生成のドライビングフォースとなっている。科学技術の発展における相乗効果の一例である。

電子顕微鏡にしろ、光学顕微鏡にしろ、そしてX線顕微鏡にしろ、波動をプローブとする以上、空間分解能は回折限界に縛られる。すなわちプローブの波長程度より小さい構造は観察できない。これは量子力学における不確定性原理と同じ原理である。光学顕微鏡ではこの限界が打ち破られ、スーパーレゾリューション（超解像）の実現により2014年度のノーベル化学賞が授与されている。さてここで、果たしてX線顕微鏡では回折限界に達することができるのであろうか、できるとすればそれはいつ頃であろうかと夢想してみるのもあながち無駄なことではなかろう。前述したX線集光ビームの微小サイズの進歩を外挿すると2020年代後半頃には1 nmの微小ビームが実現しそうであるが、X線の波長が0.1 nm前後であることを考えると、真の回折限界の実現は随分と先になりそうである。超えなければならない高い壁がまだまだ多く待ち受けている。

X線顕微鏡の空間分解能は電子顕微鏡には現状とても及ばないが、X線の最大の強みはその透過性にあると私は考えている。軟X線であれば細胞など生体試料を、硬X線であれば半導体・無機材料・金属材料などを、水溶液中・大気中・特殊環境下で電子顕微鏡に比べれば簡便な前処理で構造を観察できる。特に生体試料では薄片化や染色をせずに「生きたまま」の状態すなわち「機能しているさま」を観察できる可能性があり、生命科学への寄与が期待されている。さらにコンピュータトモグラフィー（断層撮影）の技術を適用すれば非破壊で内部構造を3次元的に可視化できる。すなわち2020年代後半頃にはナノメートルの空間分解能で3次元内部構造の可視化が実現するかもしれない。顕微の世界への夢は広がるが、その時に備えて半導体・無機材料・金属材料などについても放射線損傷の影響を真剣に考えておく必要があると思われる。

以上の議論ではコヒーレントX線回折顕微法（X線の回折パターンから計算機により試料の拡大像を得る顕微法）に触れていない。これはアンフェアな態度と言われるかもしれない。X線回折顕微法は1999年に始まった新しい手法で⁶⁾、光学素子を用いずにナノメートルオーダーの構造の観察が可能となっている。現在、X線自由電子レーザーにおける顕微イメージングのメインプレーヤーとなっており、その存在感は非常に大きい。ここでは光学素子を使ったX線「顕微鏡」による微小部分分析に話を限定したこととしてご理解いただきたい。

X線顕微鏡は分析ツールとしては認知度がまだまだ低いのが実情である。拙文がその向上に繋がれば望外の喜びである。

文 献

- 1) <http://www.fsruo.fi/images/files/biomed115/Jacobsen.pdf>
- 2) P. Horowitz and J. A. Howell, *Science* **178**, 608-611 (1972).
- 3) H. Mimura *et al.*, *Nature Physics* **6**, 122-125 (2010).
- 4) I. Mohacsí *et al.*, *Scientific Reports* **7**, 43624 (2017).
- 5) J. Kirz & C. Jacobsen, *J. of Physics: Conf. Ser.* **186**, 012001 (2009).
- 6) J. Miao *et al.*, *Nature* **400**, 342-344 (1999).



略 歴

- 1990年 筑波大学大学院博士課程工学研究科物理学専攻修了、工学博士（筑波大学）
- 1990年 高エネルギー物理学研究所（現高エネルギー加速器研究機構）放射光実験施設測定器研究系助手
- 1994年～1995年 ローレンスバークレー国立研究所（米）客員研究員
- 1996年 姫路工業大学理学部助教授
- 2004年 兵庫県立大学大学院物質理学研究科教授
- 2013年 兵庫県立大学産学連携機構放射光ナノテクセンター長(兼務)
- 2016年 兵庫県立大学産学連携・研究推進機構(組織名変更)放射光ナノテクセンター長(兼務)
- 現在に至る

主な受賞歴

- 1994年 応用物理学会賞論文賞

過渡吸収分光法による 光機能性材料・デバイス評価

国立研究開発法人 産業技術総合研究所

計量標準総合センター 分析計測標準研究部門 ナノ分光計測研究グループ

まつざき ひろゆき
松崎 弘幸

過渡吸収分光法は、パルスレーザー光照射によって瞬間的に生じる物質の状態変化を高い時間分解能で追跡可能であり、太陽電池、光触媒半導体、発光デバイス等の光機能性材料やデバイス中で起こる動的過程を実時間で観測し、その反応機構や動作機構を解明する上で威力を発揮する。本稿では、過渡吸収分光法の測定原理の概要について簡単に述べたのち、筆者が最近行ってきた太陽電池材料・デバイスへの過渡吸収分光法の応用について解説する。



1 はじめに

シリコン等の無機系太陽電池や次世代太陽電池(色素増感、有機薄膜、量子ドット)、発光デバイス材料、光触媒半導体材料などの光機能性材料・デバイスでは、電子・正孔や励起子、イオンの運動によって光電変換、電荷再結合発光、酸化還元などの重要な機能が発現する。これらの材料・デバイスの性能や信頼性向上を図る上で、その光反応過程が実際どのように起こっているのかを理解することは非常に重要である。本稿で取り上げる過渡吸収分光法は、パルスレーザー光照射によって瞬間的に生じる光励起状態や反応中間状態等の生成・消滅過程を光吸収スペクトルの変化として追跡する測定手法¹⁾であり、材料・デバイス中で起こる過渡的な過程を観測し、その反応機構や動作機構を解明する上で有効な計測手法である。

図1に過渡吸収分光法の測定原理の模式図を示した。測定には、励起(ポンプ)光と検出(プローブ)光と呼ばれる2種類の光を用いる。ポンプ光は、興味ある光誘起現象を開始させるために、プローブ光はポンプ光によって生じた試料の状態変化を検出するために用いる。試料は、固体結晶、薄膜、

粉末、液体などプローブ光が十分な光量で透過することができれば、その形態は問わない。試料を励起していない時のプローブ光強度を I_0 、励起した時のプローブ光強度を I として、過渡吸収信号(吸収変化) ΔA は、 $\Delta A = -\log_{10}(I/I_0)$ で与えられる。また不透明な試料に対しても、透過光の代わりに、拡散反射光や正反射光を検出することで、適切な変換によって同様な情報を得ることができる。ポンプ光には、パルスレーザー光、プローブ光には、パルスレーザー光、フラッシュランプ光、定常ランプ光等を用いることが多い。一般に、過渡吸収分光法を含めた時間分解分光法には、大きく分けて2通りの方法がある。1つは現象の時間全体を直接測定する「直接法」と、もう1つは高繰り返しパルスレーザー光を用いた

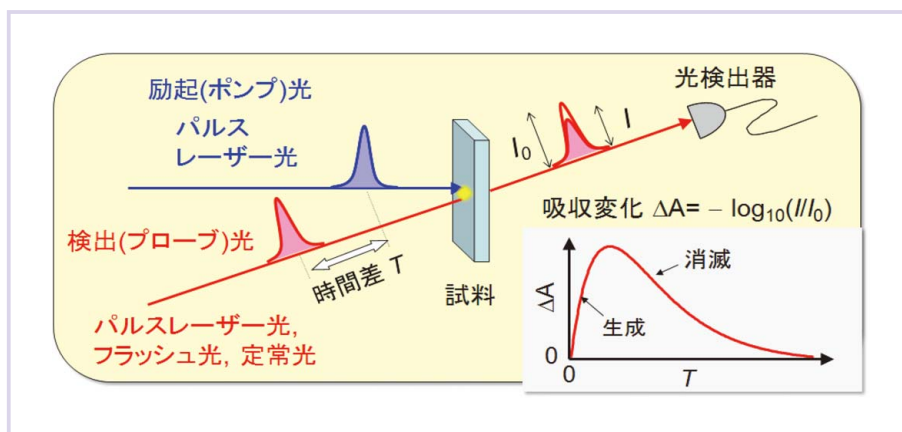


図1 過渡吸収分光法の測定原理の模式図

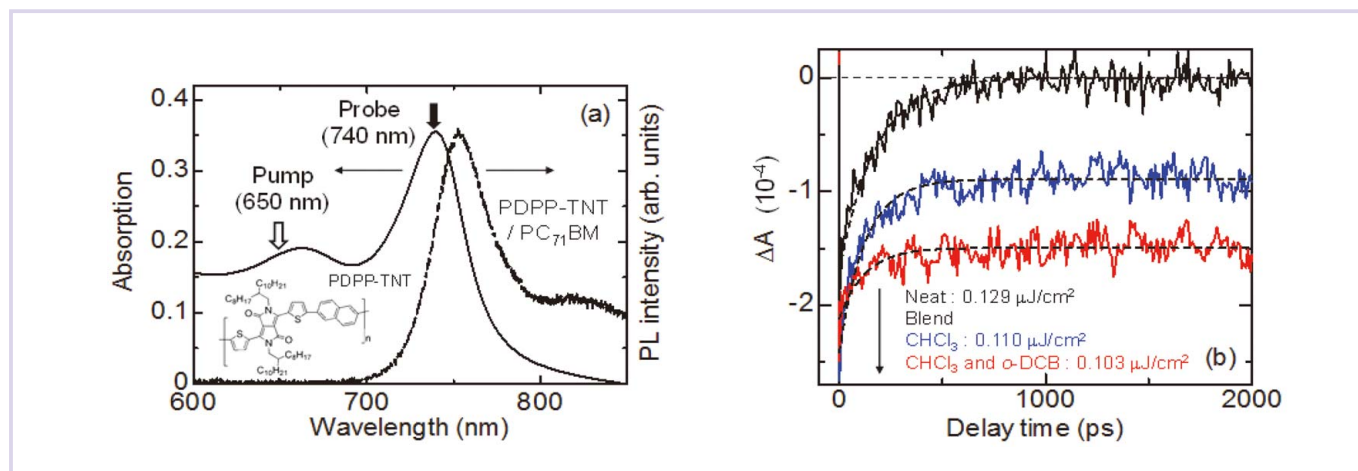


図2 (a) PDPP-TNT/PC₇₁BMブレンド膜 (溶媒: クロロホルム) の定常吸収スペクトルとPDPP-TNT薄膜の定常発光スペクトル
(b) PDPP-TNT薄膜とPDPP-TNT/PC₇₁BMブレンド膜の過渡吸収信号 ΔA の時間変化

「ゲート法」である。ナノ秒以上の時間領域では、光強度信号の時間変化に計測器が十分追従できるため、直接法が適用される。実際には、定常的な強度を持つプローブ光を用い、ポンプ光による瞬間的なプローブ光強度の時間変化全体をオシロスコープ等で直接的に観測するのが一般的である。一方で、フェムト秒からナノ秒にかけての時間領域では、ゲート法が用いられる。これは、計測器を構成する光電変換素子や電気回路の応答が、ナノ秒を境として、それより高速な時間領域で追従困難になることが大きな理由である。ゲート法では、ポンプ光とプローブ光にパルスレーザー光を用いる。並進ステージを使用して、ポンプ光またはプローブ光の光路長を変化させ、両者の間の時間差 (1 fs は 0.3 μm に相当) を制御し、時間差の関数としてプローブ光強度の変化を測定する。同法では、時間分解能はポンプ光とプローブ光のパルス時間幅で決定され、光検出器の応答速度に左右されない点特徴である。

以下では、過渡吸収分光法の適用例として、バルクヘテロ型有機薄膜太陽電池とシリコン太陽電池モジュールに関する最近の研究成果を紹介する。

2 適用例

2-1 バルクヘテロ型有機薄膜太陽電池における光電変換過程の解析

バルクヘテロ型有機薄膜太陽電池は、現在、柔軟性、低コスト、印刷が可能といった従来の無機系太陽電池にはない特長から、コビキタス電源などの新しい用途への展開が期待され、次世代太陽電池として研究開発が盛んに行われている。同太陽電池では、発電層が電子供与性 (ドナー: D) 分子と

電子受容性 (アクセプター: A) 分子から構成され、光吸収によって生じた励起子がドナー分子とアクセプター分子の界面に移動し、電子とホールに分離 (電荷分離) することで光起電力が発生する。

ジケトピロロピロール (Diketopyrrolopyrrole: DPP) 骨格を有するドナー・アクセプター結合型コポリマーは、高いホール移動度 ($\sim 1 \text{ cm}^2 \text{ V}^{-1} \text{ s}^{-1}$)²⁾ と低いバンドギャップ ($\sim 1.5 \text{ eV}$) から、バルクヘテロ型有機薄膜太陽電池におけるドナー材料として注目されている。実際に、同ポリマーを用いた太陽電池では比較的高い変換効率 (6.5%) が報告されている³⁾。本研究では、DPP とナフタレンからなるコポリマー (PDPP-TNT: 図 2 (a) 挿入図) を用いた太陽電池における光電変換過程を明らかにするために、フェムト秒過渡吸収分光を用いて、励起子及び光キャリアのダイナミクスを調べた^{4, 5)}。対象試料である PDPP-TNT 薄膜と PDPP-TNT/PC₇₁BM ブレンド膜 (重量比 1:2) は、スピンコート法によりガラス基板上に作製した。ドナー分子が PDPP-TNT、アクセプター分子がフルーレン誘導体 PC₇₁BM である。PDPP-TNT 薄膜では、作製溶媒にクロロホルム (CHCl_3)、PDPP-TNT/PC₇₁BM ではクロロホルムまたはクロロホルム / オルソジクロロベンゼン (*o*-DCB) 混合溶媒 (体積比 4:1) を用いている。

図 2 (a) に PDPP-TNT/PC₇₁BM ブレンド膜 (溶媒: クロロホルム) の吸収スペクトルを示す。740 nm の吸収ピークは、DPP 部位からナフタレン部位への電荷移動遷移によるものである。測定では、ポンプ光を 650 nm、プローブ光を 740 nm とし、基底状態の吸収減少であるブリーチ

TALK ABOUT 21

信号を観測した。ポンプ光とプローブ光のパルス時間幅は、 ~ 180 fs であり、測定的时间分解能は、 ~ 250 fs である。図 2 (b) は PDPP-TNT 薄膜と、上記 2 種の溶媒から作製した PDPP-TNT/PC₇₁BM ブレンド膜の弱励起下 ($\sim 0.1 \mu\text{J}/\text{cm}^2$) での過渡吸収信号 ΔA の時間変化である。PDPP-TNT 薄膜では、 ΔA は単一の指数減衰関数 (時定数: 175 ps) で良く再現され、時間分解発光測定の結果 (~ 180 ps) と矛盾しない。つまり PDPP-TNT 薄膜単体では電荷分離は生じず、励起子の生成と消滅過程のみが観測されている。一方、ブレンド膜では、同様な短寿命成分に加えて長寿命の成分 ($\gg 2$ ns) が観測されており、長寿命成分は励起子の電荷分離によって生じた光キャリアに由来するものである。信号強度全体に占める光キャリアによる成分の割合は、混合溶媒から作製したブレンド膜の方が大きく、PDPP-TNT 由来の発光強度やデバイス性能の結果⁶⁾とも定量的に一致する。以上の結果は、溶媒の種類によるデバイス性能の違いが、励起子はその寿命内に、ドナーアクセプター界面に到達し電荷分離する割合に依存しており、電荷分離速度や電荷再結合速度の違いによるものでないことを示している。混合溶媒から作製したブレンド膜では、原子間力顕微鏡や透過電子顕微鏡によって、クロロホルム溶媒から作製した膜に比較して、より微細な混合ドメイン構造と PDPP-TNT のナノファイバー構造が観測されており、電荷発生に有利に働いていると考えられる^{5, 6)}。

2-2 シリコン太陽電池モジュールのキャリアダイナミクス解析

現在普及している太陽電池モジュールの多くは、シリコン太陽電池であるが、近年メガソーラーにおいて、高電圧によ

てシステムの出力が大幅に低下する現象 (PID: Potential-Induced Degradation) が報告され、問題となっている⁷⁾。

長期間の経年劣化とは異なり、数ヶ月～数年の比較的短期間で起きるため、長期信頼性を維持するために、PID 現象のメカニズム解明とその対策が急がれている。劣化要因には、発電素子本体と周辺モジュール部材に由来するものが考えられるが、メカニズム解明のためには、両者を切り分けて検出し議論することが不可欠である。本研究では、劣化メカニズムの解明を目指して、過渡吸収分光を用いて素子内のキャリアダイナミクスを解析した。図 3 は、対象とした n 型シリコン太陽電池モジュール (両面受光 Front Junction 型, p⁺-n-n⁺ 構造) に対して行われた PID 加速試験 (-100 V, 60 °C, 1 時間 以下 PID 試験) 前後での外部量子効率スペクトル (入射光子数に対する発生電子数の割合を示すスペクトル) である。PID 試験後、シリコンの光吸収係数が大きい短波長領域で、未試験に比べて量子効率が大幅に低下していることが分かる。PID 未試験と PID 試験後のモジュール試料について、ナノ秒過渡吸収分光を用いて過渡分光測定を行った⁸⁾。励起光には、400, 532, 及び 1064 nm を用いた。測定的时间分解能は、 ~ 40 ns である。400 nm と 532 nm は、PID 試験後の量子効率が PID 未試験に比べて大きく減少する波長域に、1064 nm は PID 未試験と PID 試験後で量子効率に変化が無い波長域に対応する。また、モジュール本体はプローブ光を透過しないため、図 4 に示すように、拡散反射型配置で測定を行った。ポンプ光によって生成したキャリアによる誘導吸収を検出するために、シリコンのバンドギャップ以下の波長 1500 \sim 1800 nm をプローブ光として選択している。図 5 は、各励起波長における、PID 未試験と PID 試験前後で

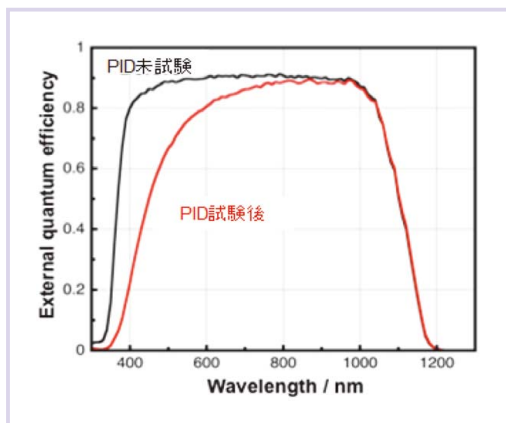


図3 n型シリコン太陽電池モジュール (両面受光Front Junction型, p⁺-n-n⁺構造) のPID未試験及び試験後の外部量子効率スペクトル

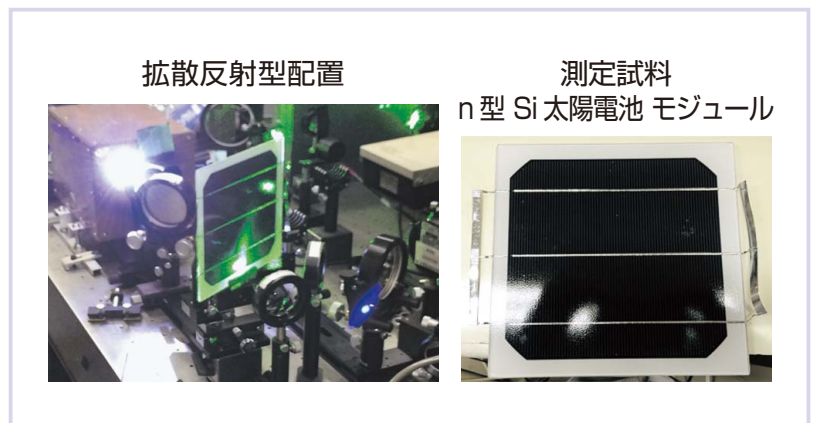


図4 拡散反射型配置でのモジュールの過渡分光測定の概観 (左) と測定試料 (右)

の過渡拡散反射信号 [%Abs. = 100 × (1-R/R₀), RとR₀はポンプ光励起時及び非励起時の拡散反射光強度] の時間変化である。信号は、励起直後の強度で規格化して示している。1064 nm 励起では、図から分かるように、PID 未試験とPID 試験後で減衰過程に変化が殆ど見られない。また、減衰過程は単一の減衰指数関数で記述でき、時定数は～30 μs 程度である。この時定数は、シリコン発電層中に存在する微量の不純物サイトによる光キャリアの失活過程の時間スケールに対応する。一方で、短波長 (400 nm, 532 nm) 励起の場合、PID 未試験の試料では、1064 nm 励起と同様に～30 μs 程度の時定数の減衰成分で記述できる

のに対して、PID 試験後の試料では、これに加えてポンプ光励起初期に～400 ns 程度の時定数の速い減衰成分が現れており、キャリアの減衰が高速化していることが分かる。対象とする n 型シリコン太陽電池モジュールでは、高電圧による漏れ電流によってセル表面に、電荷が蓄積していることが示唆されている。上記の過渡分光による結果は、このようなセル表面に存在する蓄積電荷が失活サイトとなって、表面キャリア再結合を促進し、短波長域での変換効率を低下させる主な要因になっていることを示している⁹⁾。

3 まとめ

本稿では、過渡吸収分光法の概要と太陽電池材料・デバイスへの適用例について述べた。過渡吸収分光法は、ここで示した事例以外に、光触媒半導体のキャリアダイナミクス⁹⁾ や有機 EL 材料の励起状態¹⁰⁾ の解析にも有効な手法である。筆者が開発・整備した過渡吸収分光を始めとする各種レーザー時間分解分光装置は、産業技術総合研究所の共用施設プラットフォーム (イノベーション創出機器共用プラットフォーム (IBEC), <https://unit.aist.go.jp/rima/nanotech/index.html>) を通じて所外に公開している。時間分解分光法は、安定なパルスレーザー光源の普及によって測定が比較的容易に行えるようになってきているが、他の計測分析手法に比べると、未だ一般には敷居が高く馴染みが薄い手法である。本稿が読者にとって時間分解分光法を理解する一助になれば幸いである。

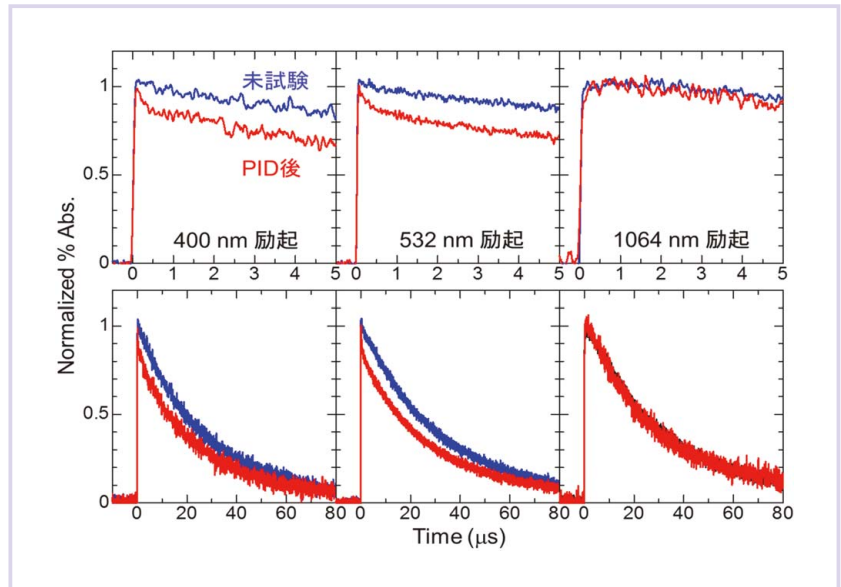


図5 PID未試験とPID試験後におけるn型シリコン太陽電池モジュールの過渡拡散反射信号 (%Abs.) の時間変化

文 献

- 1) 実験物理学講座9 レーザー測定 (丸善, 東京, 2000) .
- 2) P. Sonar, S. P. Singh, Y. Li, Z.-E. Ooi, T. Ha, I. Wong, M. S. Soh, A. Dodabalapur : *Energy Environ. Sci.*, **4**, 2288 (2011) .
- 3) A. T. Yiu, P. M. Beaujuge, O. P. Lee, C. H. Woo, M. F. Toney, J. M. J. Fréchet : *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 2180 (2012) .
- 4) H. Matsuzaki, R. Katoh, S. P. Singh, P. Sonar, E. L. Williams, C. Vijila, G. S. Subramanian, S. Gorelik, J. Hobley : *Jpn. J. Appl. Phys.*, **53**, 01AB11 (2014) .
- 5) R. Katoh, H. Matsuzaki, A. Furube, P. Sonar, E. L. Williams, C. Vijila, G. S. Subramanian, S. Gorelik, J. Hobley : *J. Phys. Chem.*, **C 120**, 28398 (2016) .
- 6) E. L. Williams, S. Gorelik, L. Y. Phang, M. Bosman, C. Vijila, G. S. Subramanian, P. Sonar, J. Hobley, S. P. Singh, H. Matsuzaki, A. Furube, R. Katoh : *RSC Adv.*, **3**, 20113 (2013) .
- 7) 原 浩二郎, 増田 淳 : 応用物理 (*Oyo Buturi*) , **84**, 648 (2015) .
- 8) K. Hara, K. Ogawa, Y. Okabayashi, H. Matsuzaki, A. Masuda : *Sol. Energy Mater. Sol. Cells*, **166**, 132 (2017) .
- 9) R. B. Singh, H. Matsuzaki, Y. Suzuki, K. Seki, T. Minegishi, T. Hisatomi, K. Domen, A. Furube : *J. Am. Chem. Soc.*, **136**, 17324 (2014) .
- 10) T. Hosokai, H. Matsuzaki, H. Nakanotani, K. Tokumaru, T. Tsutsui, A. Furube, K. Nasu, H. Nomura, M. Yahiro, C. Adachi : *Sci. Adv.*, **3**, e1603282 (2017) .

著者略歴

2004年 東京大学大学院 新領域創成科学研究科 物質系専攻 博士課程修了 博士 (科学)
その後, JST-CREST博士研究員, 独立行政法人 産業技術総合研究所 強相関電子技術研究センター 産総研特別研究員
2005年 東京大学大学院 新領域創成科学研究科 物質系専攻 助教
2011年 独立行政法人 産業技術総合研究所 研究員
現在 国立研究開発法人 産業技術総合研究所 計量標準総合センター 分析計測標準研究部門 主任研究員

〈主な研究領域〉

光物性物理学, 超短パルスレーザー光を用いた分光法の開発とこれを用いた光機能性材料の機構解明

LC-SPE-NMR による 複合系微量有機物の構造解析

大阪ラボラトリー 章 宏

LC-NMR 分析法は、混合物の分離と同時に各成分の核磁気共鳴 (NMR) スペクトルが得られるハイスループットの分析手法として利用されているが、感度不足や溶媒由来シグナルの影響が課題となっている。LC-SPE-NMR 分析法は、固相抽出法 (SPE: Solid Phase Extraction) にて目的成分を濃縮することにより、高感度かつ溶媒の影響を低減した測定ができる微量有機物の構造解析においても有力なツールである。本稿ではこの手法について紹介する。

1 はじめに

複合系における微量有機物の構造決定は、古くから大きな挑戦課題であった。有機化合物の構造解析では NMR 法が有力な手段となるが、LC-MS 等の分析法と比較すると感度が低く、また、副成分が存在する場合、信号が重なり解析が困難となる。そのため、従来は目的成分の分離・精製プロセスを経た後、NMR を測定していたが、膨大な労力、時間、経費を費やすこととなっていた。

近年の技術の目覚ましい進化によって、NMR の検出コイルを極低温にするクライオプローブ法や高磁場マグネット等の高感度化技術が登場し、NMR の感度が大幅に向上した。これにより、分析に必要な試料量が従来の mg オーダーから μg オーダーまで低減可能となった。この高感度 NMR 技術を基に、NMR と高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を直結した LC-NMR 分析法が実用化された。LC-NMR 分析法は、自動化への適応性が高く、分離精製の労力や時間を大きく低減でき、天然物、医薬品、代謝物、工業製品等に広く応用されてきている。

しかしながら、LC-NMR 分析法は移動相をそのまま LC-NMR プロブ (フローセル) へ導入し、NMR 測定を行うというシステムのため、溶媒由来のシグナル消去の影響や感度不足により適応困難なケースが少なくない。

一方、LC-SPE-NMR 分析法は、HPLC 分画した成分を SPE カートリッジにて濃縮・洗浄し、溶媒置換させる工程をオンラインで自動化することが出来る。これにより、LC-NMR 分析法よりも

さらに高感度かつ妨害シグナルの少ない分析が可能となり、LC-SPE-NMR 分析法はサンプルの適用範囲の拡大からも注目を集めている。

本稿では、LC-SPE-NMR 分析方法及び当社応用事例を紹介する。

2 LC-SPE-NMR 分析法の原理と分析の流れ

LC-SPE-NMR 分析法の実施例は 1986 年に報告されている¹⁾。当時、各ステップの実験操作はオフラインでの実施であったが、原理的には現在のオンライン LC-SPE-NMR 分析法と同じであった。LC-NMR 分析法が実用化され始めた 2001 年にオンライン LC-SPE-NMR 分析法の文献が初めて報告された²⁾。現在、代表的な LC-SPE-NMR 分析法の装置構成は、NMR 装置の前に SPE カートリッジシステムが配置され (図 1)、LC-NMR と同一のインター



図1 カートリッジ分取処理装置

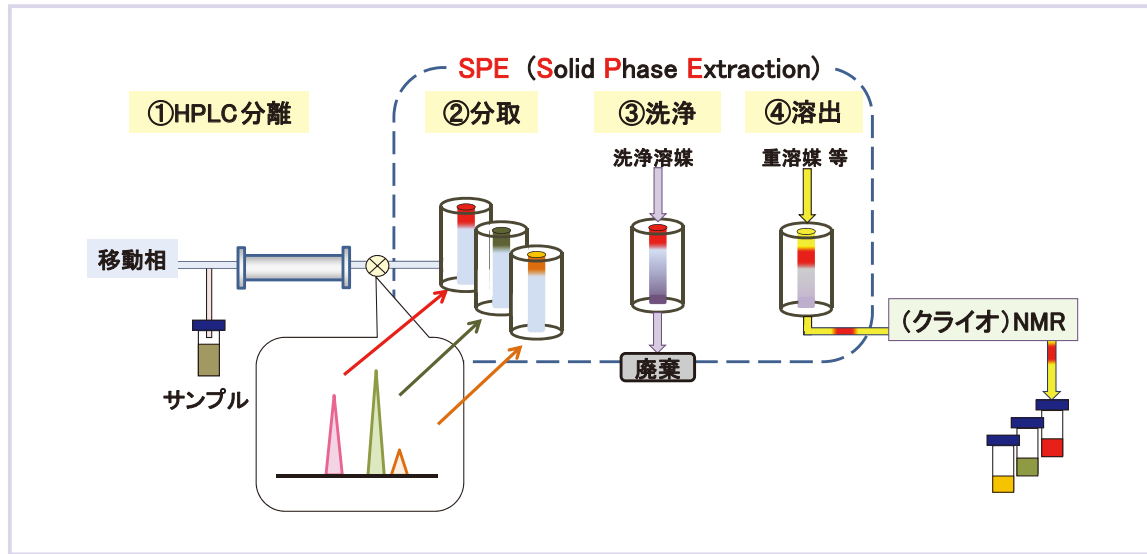


図2 LC-SPE分取処理の原理

フェースを介して制御される。試料注入から目的成分の分離やNMR測定までの一連の分析は、オンラインで全自動にて実施できる。LC-SPE分取処理の原理は図2のとおりである。

LC-SPE-NMR分析法は、一般的にはLC-NMR分析法と同様に逆相系のカラムを用いる。また、HPLCの溶出液は、LC-NMR分析法と異なり、そのままフローセルへ導入されることがないため、移動相として高価な重水素化溶媒を使用する必要がない。指定ピークの溶出開始から終了まで、溶出液に水をポスト添加して有機溶媒濃度を希釈し、指定のSPEカートリッジに通液する。これによって目的物質のみをSPEカートリッジ内に吸着させる。分画が終了したら、カートリッジを窒素ガスで乾燥後、目的成分を重水素化アセトニトリルや重

水素化メタノールで溶出させ、フローセルに導入し、NMRを測定する。

3 LC-SPE-NMR分析法の利点

(1) フローセルへの目的物質の導入率向上

LC-SPE-NMR分析法は、一般的に2 mm Φ × 10 mm SPEカートリッジを使用する。SPEカートリッジのベッドボリュームはわずか31 μ Lであるため、溶離度の高い重水素化溶媒を通液すると、カートリッジに吸着された目的物質が数十 μ Lの極少量の溶媒でフローセルに導入できる。フローセルの容量制限により、LC-NMR分析法ではピーク全量をフローセルに導入することが困難であるため（図3）、ピーク幅が広いほど、導入率が

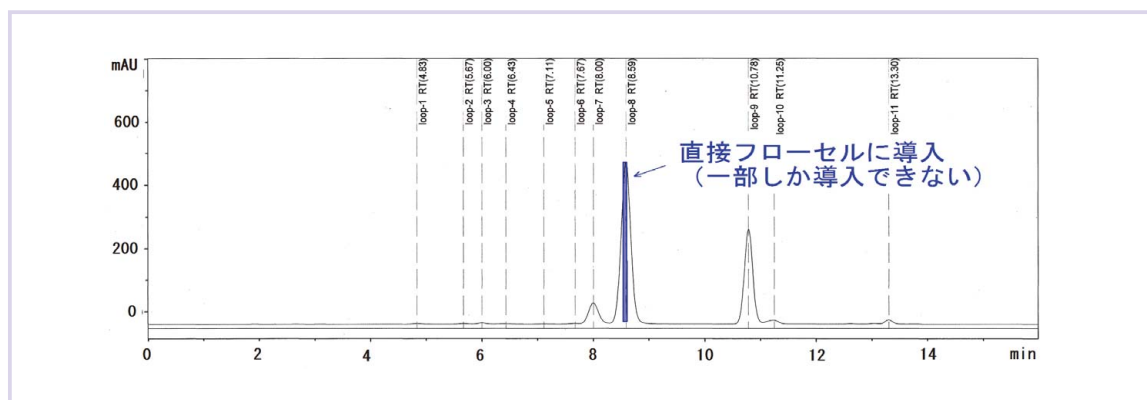


図3 LC-NMR分析法の分画例

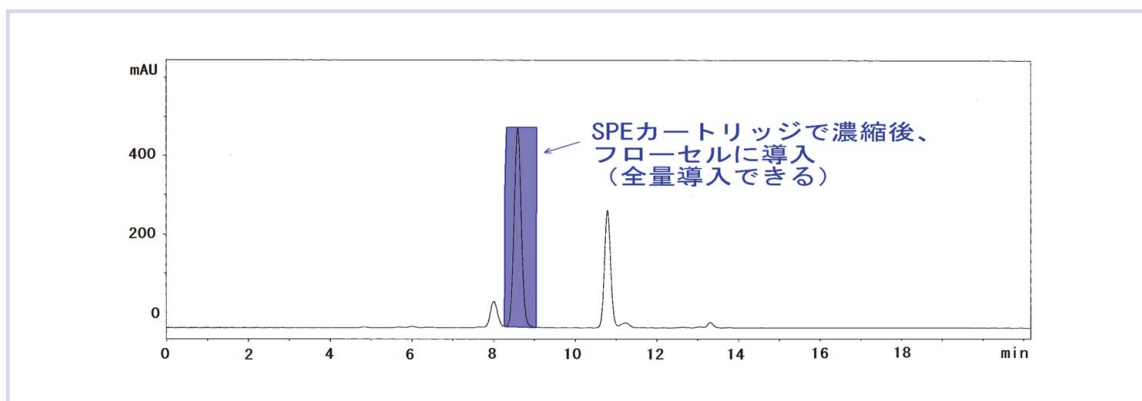


図4 LC-SPE-NMR分析法の分画例

低下するのに対し、LC-SPE-NMR分析法ではピーク幅と関係なく、ピーク全量をフローセルに導入できることから（図4）、高濃度での測定が可能となる。

(2) 試料負荷量の増加による感度向上

LC-SPE-NMR分析法では、(1)で述べた利点により、通常ピークがブロード化してしまう負荷許容量の大きいカラムを使用することが可能である。例えば、カラムの内径を4.6 mmから10 mmへ変更する場合、試料負荷量を約4倍増加させることができる。これを全量フローセルに導入できるため、試料負荷量の増加に相応する感度向上が期待できる。

(3) 繰返分画による感度向上

分画で得られた指定成分を、同一のカートリッジに繰返し吸着させれば、微量成分を増倍できる³⁾。特に含量が0.1%以下の

微量成分の分析や各種2次元NMR測定を実施する場合、この方法が良く用いられる。LC-SPE分画は全自動であり、一回の分画時間が1時間とすれば、24時間かけて分画しても作業者の工数はほとんど増えないが、得られた物質量は24倍に増加する。NMR測定におけるS/N比は試料量に比例、積算時間の平方根に比例するため、NMR測定時間を大幅に短縮でき、質の良いスペクトルも得られることから、構造解析もスピーディに達成できる。

(4) 同時分析成分数の向上

SPEでは多くのカートリッジを同時にセットできるため、多成分を全自動で分画でき、多成分一斉分析に有効である。

4 LC-SPE-NMR分析法の実施例

フェキソフェナジン塩酸塩を過酸化水素で処理した反応生成物のHPLCクロマトグラムを図5に示す。反応生成物の構造を

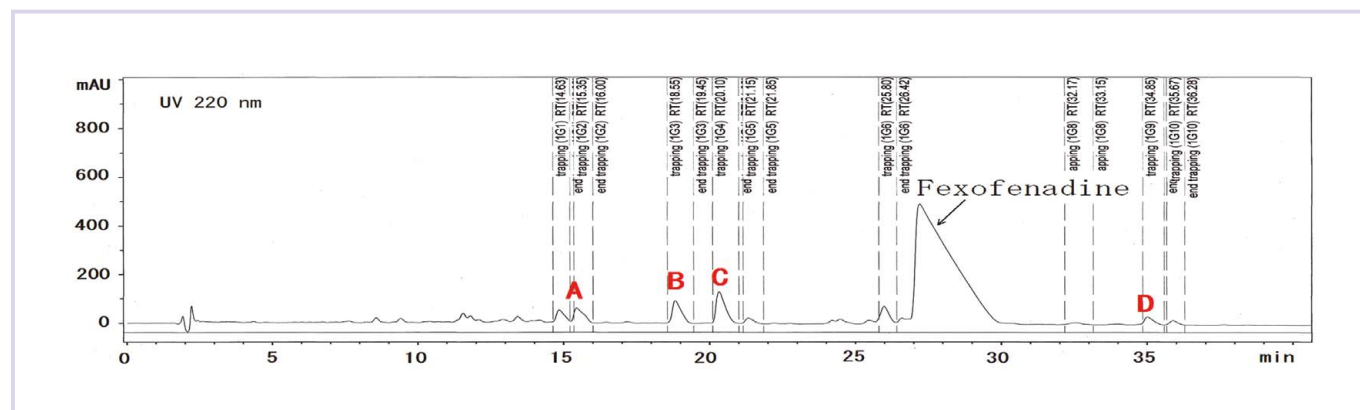


図5 フェキソフェナジン塩酸塩の過酸化水素処理反応生成物のHPLCクロマトグラム

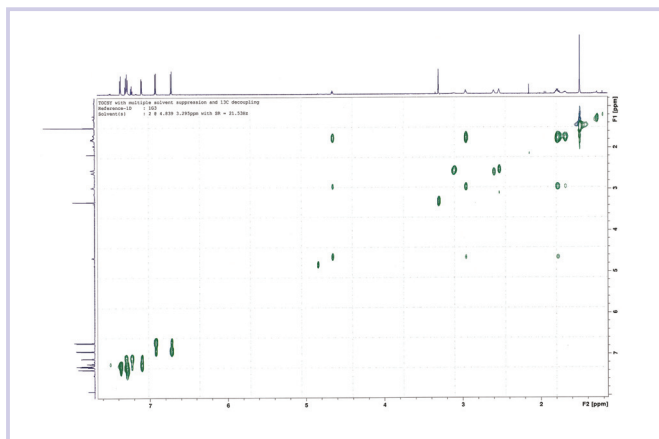


図6 反応生成物BのTOCSYスペクトル

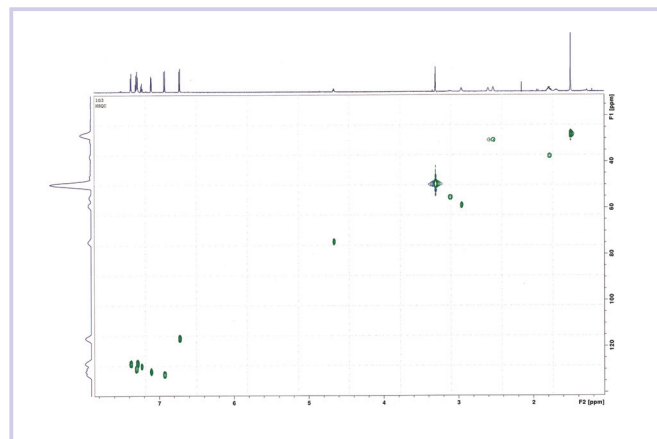


図7 反応生成物BのHSQCスペクトル

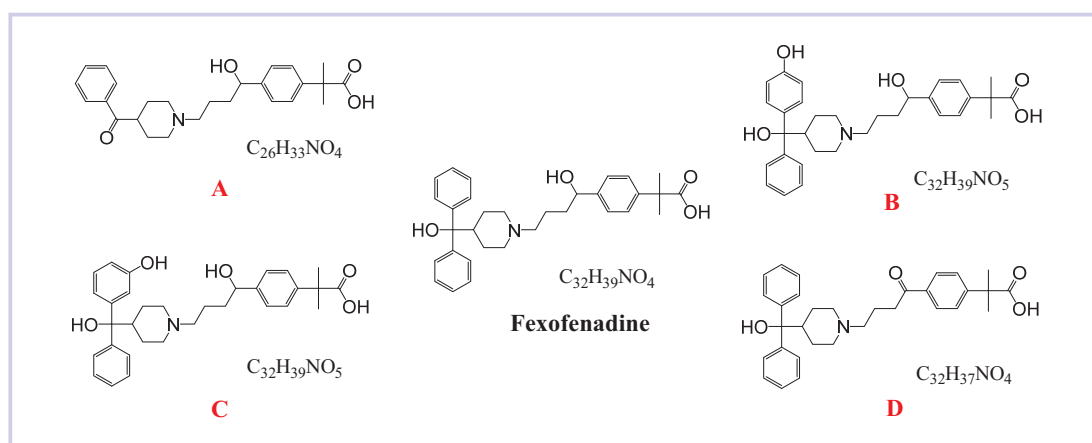


図8 フェキソフェナジン及び過酸化水素処理反応生成物の推定構造

解析するために、LC-NMR分析法で ^1H NMR及び各種 2 次元NMRを測定した。試料の溶解度及びピーク形状の制限より、1回の注入によるサンプルの導入量は $100\ \mu\text{g}$ 、各目的成分の導入量に換算すると約 $0.5\sim 3\ \mu\text{g}$ と極微量であった。そこで、LC-SPE-NMR分析法で、分画物を同じSPEカートリッジに20回繰返し吸着させた後、目的物質を溶出させ、NMRを測定した。二次元NMRの測定例を図6、7に示す。各種NMRを取得でき、短時間で各種反応生成物の構造を確認することができた(図8)。

5 終わりに

SPEの濃縮・洗浄により、LC-SPE-NMR分析法は、LC-NMR分析法と比較し数十倍以上の感度向上が可能である。一方で、SPEカートリッジにトラップが困難、または乾燥過程で分解する成分については、LC-NMR分析法が有効な手段となる。微量

有機物を効率的に分析するため、試料に応じて適切な分析法を選択することも重要である。

文献

- 1) C. D. Wilcox, R. M. Phelan : *J. Chromatogr. Sci.*, **24**, 130 (1986) .
- 2) N. T. Nyberg, H. Baumann, L. Kenne : *Magn. Reson. Chem.*, **39**, 236 (2001) .
- 3) M. Lambert, D. Staerk, S. H. Hansen, M. Sairafianpour, J. W. Jaroszewski : *J. Nat. Prod.*, **68**, 1500 (2005) .



章 宏
(し こう)
大阪ラボラトリー

燃料・オイルの組成解析技術

大阪ラボラトリー 辻下 昌之

自動車、船舶等の化石燃料を使用した内燃機関は、更なる燃費向上や排ガス低減が求められている。これらの開発には、内燃機関における燃料や潤滑油、或いは不完全燃焼に起因するデポジット等の挙動と構成成分を把握することが基礎情報として重要である。この課題に対して当社は、熱分解ガスクロマトグラフ質量分析 (Py-GC-MS)、液体クロマトグラフ質量分析 (LC-MS)、フーリエ変換赤外分光 (FT-IR)、ゲル浸透クロマトグラフ (GPC)、核磁気共鳴 (NMR)、各種元素分析などの分析手法を駆使し、燃料・潤滑油の劣化状態や、デポジットの構成成分の定性・定量を実施している。加えて、新たに Py-GC × GC-TOFMS¹ を導入することで、高分離能を有する 2 次元クロマトグラフと、高分解能 MS による精密質量測定で、より信頼性の高いデータ取得と解析を可能とした。

*1 GC × GC-TOFMS : 包括的 2 次元ガスクロマトグラフ飛行時間型質量分析

1 はじめに

近年、自動車産業では、リチウムイオン二次電池と内燃機関を組み合わせたハイブリット車や、燃料電池車といった化石燃料への依存を低減させる製品が市場に投入され、増加傾向にある。一方で、これらへの完全移行はまだ先と思われ、従来の燃料 (ガソリン、軽油等) を用いた内燃機関においても、更なる燃費向上や排ガス低減に向けた開発が並行して行われている。

内燃機関の開発において、これらの課題を解決するにあたり、「酸化等による燃料や潤滑油の劣化」、「燃料の不完全燃焼によるデポジットの生成」などが影響因子の一つになる。そのため、これらの挙動や構成成分を正確に把握することは、重要な基礎情報の一つとなる。

当社の分析の一例として、燃料と潤滑油の組成解析事例を紹介する。

2 燃料の組成解析

ガソリンは炭素数が概ね 5 ~ 10 の炭化水素から成り、300 程度の異性体で構成される。また、軽油は炭素数が概ね 8 ~ 24 の炭化水素から成り、1 万以上の異性体で構成される¹⁾。

これら多成分混合系の定性・定量には、分離能に優れた GC-MS を用いることが通例である。

例えば、ジメチルポリシロキサンを充填剤とした低極性カラムを用い、一定の昇温速度でカラムオープンの温度を上げることで、成分を沸点差により分離できる。しかし、数百 ~ 1 万程度の異性体で構成される燃料系試料では、GC-MS での分離にも限界がある。図 1 に、軽油の GC-MS (EI : 電子イオン化) により得た全イオン電流クロマトグラム (TICC) を示す。一定間隔で見られる主ピーク (▲) は、パラフィンに由来する

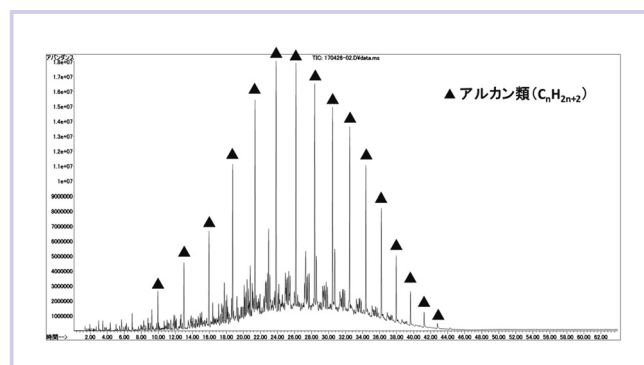


図1 軽油のGC-MS (EI) TICC

アルカン類 (C_nH_{2n+2}) で、メチレン鎖 ($-CH_2-$) の数の違いにより複数ピークが等間隔で見られる。しかし、これらピークの近傍には不特定多数のピークが見られ、十分なピーク分離が得られていない。これは、軽油に含有するパラフィン、オレフィン、ナフテン、ナフテノベンゼン、芳香族及びこれらの異性体が複雑に重なりあうためである。この場合、質量スペクトルを展開しても、複数成分が混在した形となり、ライブラリサーチでも同定に至らないことが多い。よって、同手法による燃料系試料の網羅的な同定は、極めて困難とされている。

この課題に対して、当社は GC × GC-TOFMS を活用することとした。この技術により、沸点差による分離後、極性差による 2 次元展開をすることで、GC-MS では分離が困難であった成分の分離が可能となる²⁾。

上述の GC-MS の TICC (図 1) では分離不十分であった軽油において、GC × GC-TOFMS (EI) の TICC (図 2a) では、2 次元分離によりパラフィン、オレフィン、ナフテン、ナフテノベンゼン、芳香族をタイプ別に分類することができた。また EI では、質量スペクトルのライブラリサーチにより、各成分の同定が可能である。解析例を図 2b に示す。このように、軽油成分の詳細解析を行うことで、燃料に起因する内燃機関への影

響の差を評価することができる。加えて、GC × GC-TOFMS (FI: 電解イオン化) の TICC (図 3a) から得られた精密質量スペクトルより、組成式を導き出すことで同定精度を上げることができた。解析例を図 3b に示す。図 2a 及び図 3a では、横軸は非極性カラムによる保持時間 (単位: 分) で各成分の沸点の違いを、縦軸は極性カラム (単位: 秒) で各成分の極性の違いを間接的に示している。

この技術を用いることで、不純物や分解物などの網羅的把握、サンプル間による差異解析により、劣化原因の特定や、傾向把握などを行うことが可能となった。また、熱分解装置を併用することで、溶媒に不溶で高分子を含むデポジットの詳細解析にも有用である。

図2 (b)

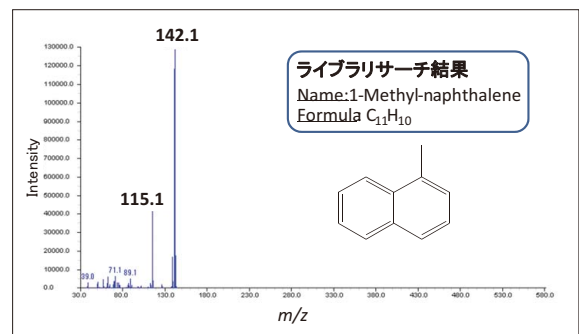


図2 (a)

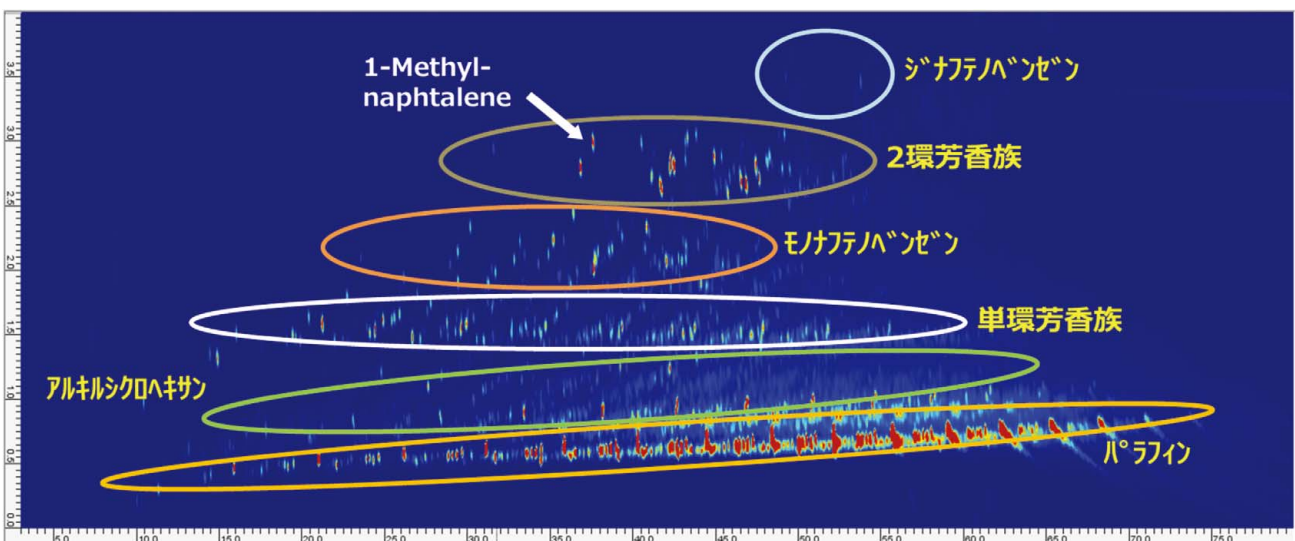


図2 軽油のGC×GC-TOFMS (EI) 解析結果
(a) GC×GC-TOFMS (EI) TICC, (b) EI質量スペクトルのライブラリサーチ結果 (例)

3 潤滑油の組成解析

自動車等の内燃機関では、ピストンをはじめクランクシャフトやカムシャフトなどが毎分、数百から数千回の高速運動をするため、これに伴う金属摩擦や焼き付きなどを軽減するには、潤滑油が必要不可欠である。潤滑油は、ベースオイルと各種添加剤（酸化防止剤、粘度指数向上剤など）で構成される。使用する潤滑油のベースオイルの種別（鉱物油、合成油）や構成成分、また劣化状態を化学的に把握することは、寿命評価やトラブル時の原因究明に繋がる。

図3 (b)

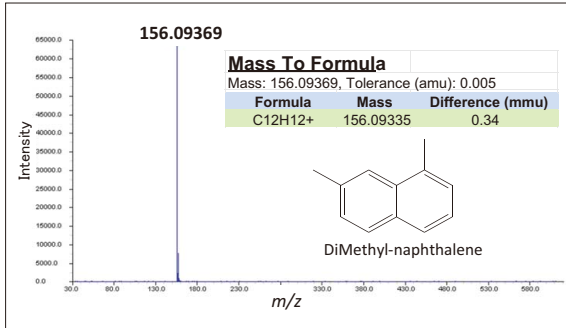


図3 (a)

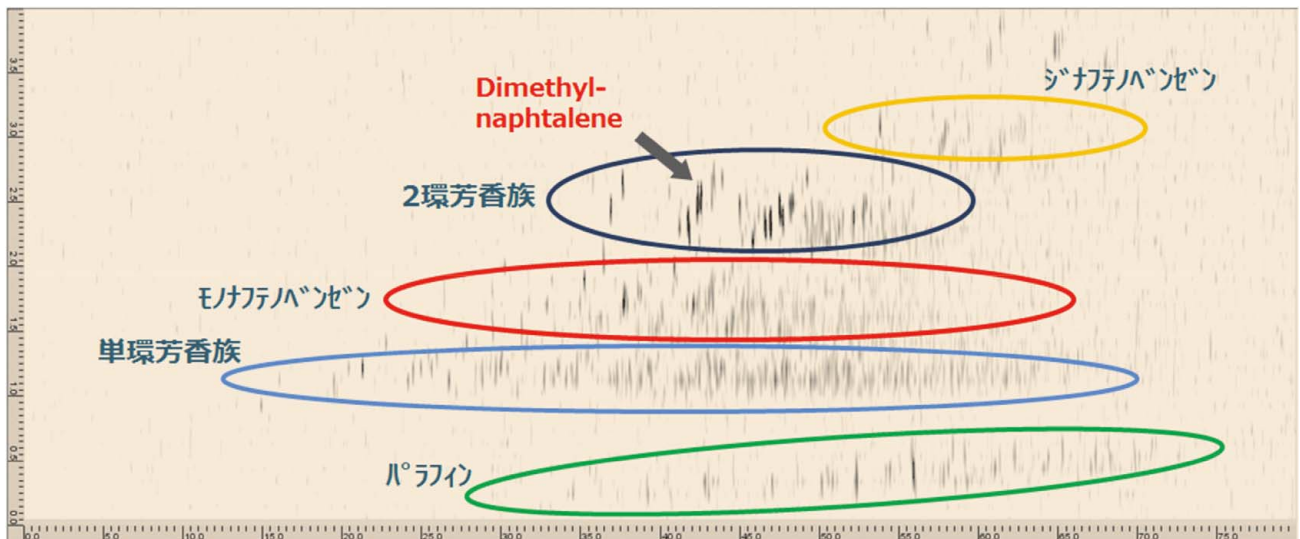


図3 軽油GCxGC-TOFMS (FI) 解析結果
(a) GCxGC-TOFMS (FI) TIC, (b) FI質量スペクトルの精密質量の解析結果 (例)

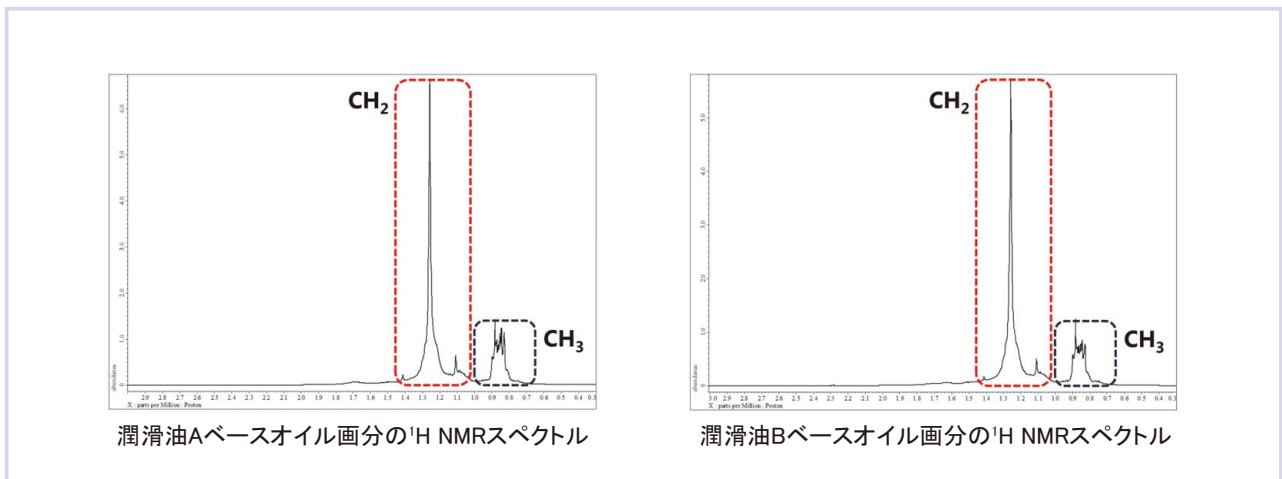


図4 潤滑油2種ベースオイル画分の¹H NMRによる比較結果

潤滑油の組成解析では、まず固相抽出等の前処理により、ベースオイルと添加剤に分離する。ベースオイルでは、FDMS（電解脱離質量分析）やGPCによりパラフィンの分子量情報を、FT-IR やNMRにより官能基情報を取得し解析する。添加剤は、金属錯体や低分子、高分子といった幅広い化合物が用いられるため、XRF（蛍光X線）やICP-AES（誘導結合プラズマ発光分光）、熱分解GC-MS等を用いて解析する。

また、複数の試料を用いてFDMSやGPCによる分子量変化や、FT-IRやNMRによる酸化状態変化を把握・比較することで、潤滑油の劣化評価が可能である。

潤滑油A、Bのベースオイル画分の組成解析を事例として挙げる。鉱物油はパラフィン系、ナフテン系、芳香族系、合成油はエステル系とオレフィン系が一般的である。今回は¹H NMR、FDMSによる解析を実施した。¹H NMRでは、2種のベースオイル画分で差異は見られず、CH₂及びCH₃を確認できるのみであった（図4）。一方FDMSでは、潤滑油Aに

おいて分子量300～600に分布をもつ炭化水素と推定された（図5上）。潤滑油Bでは、分子量300～800に分布をもつ炭化水素の他、140 Da間隔の特徴的なマスピーク（■）を検出した。この特徴的なマスピークの出現は、デセンの重合度による分布と推定された（図5下）。よって、ベースオイル画分において、潤滑油Aはパラフィン系鉱物油、潤滑油Bはオレフィン系合成油であることが推定できた。

4 おわりに

内燃機関での分析課題は、複数の分析技術による総合的な解析が必要になるケースが非常に多い。また、上記GC×GC-TOFMSの事例のように、新規分析技術により解決できる課題が他にも残されている。

当社はこれらの課題に対し、新規技術導入・既存技術向上・データ蓄積を行い、お客様の研究開発の継続的なサポートを目指している。

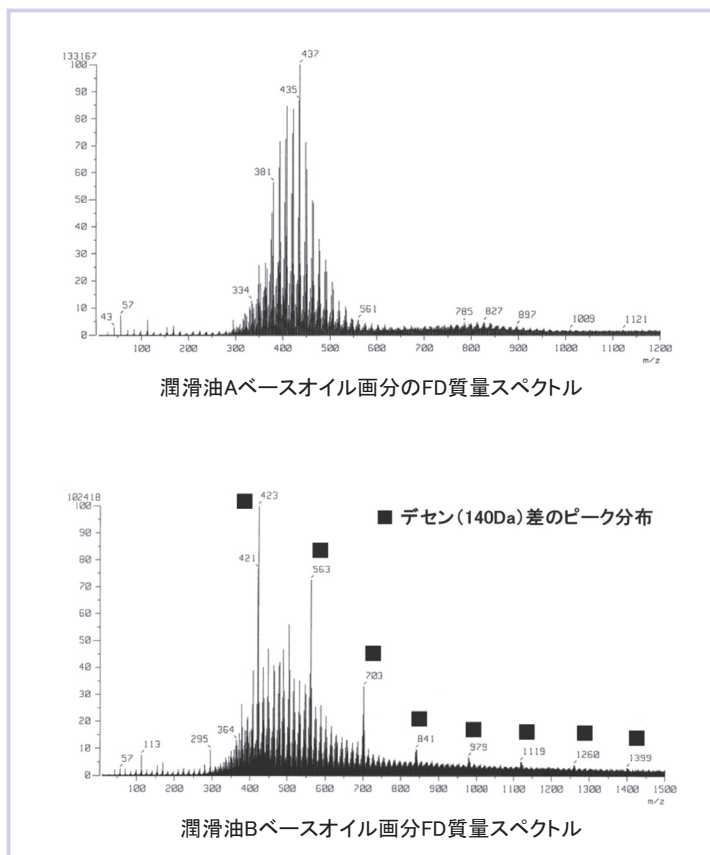


図5 潤滑油2種ベースオイル画分のFDMSによる比較結果

文献

- 1) 小川忠男：“ディーゼル排ガスに及ぼす軽油性状の影響_第1報)軽油の分析・評価法の開発”，豊田中央研究所R&DレビューVol.32 No.2 (1997.6)，75～86
- 2) Mohammed S.Alam, Christopher Stark, and Roy M.Harrison：“Using Variable Ionization Energy Time-of-Flight Mass Spectrometry with Comprehensive GC×GC To Identify Isomeric Species”，Analytical chemistry 2016, 88, 4211-4220



辻下 昌之
(つじした まさゆき)
大阪ラボラトリー

有機 EL デバイス製造におけるプロセス汚染評価技術 — 真空チャンバー由来の不純物評価 —

愛媛ラボラトリー 末包 高史 / 技術開発センター 今西 克也

有機エレクトロルミネッセンス（有機 EL）デバイスは、その長寿命化が重要課題の一つである。本稿では、当社が九州大学と共に、デバイスの製造過程で混入する微量の有機不純物に着目し、それらがデバイスの寿命劣化を引き起こす一要因であることを明らかにした研究事例を元に、デバイスの寿命向上や製造の安定化に必要なプロセス汚染評価技術（分析試料の作製技術、微量不純物の分析技術）およびその重要性について紹介する。

1 はじめに

有機半導体を用いた有機デバイスのうち、最も開発が進んでいる有機 EL デバイスは、近年、照明用やスマートフォンなどの小型ディスプレイ用に加え、有機 EL テレビなどの中・大型ディスプレイ用途においても商品化が進んでいる。一方、有機 EL デバイス製品のさらなる普及のためには、デバイスの長寿命化が大きな課題となっている。デバイスの長寿命化を妨げる因子の一つとして、デバイス内部に混入した不純物による影響が知られている。その中でも、ITO (Indium Tin Oxide) 基板表面の有機不純物や発光素子に使われる有機材料中の微量のハロゲン化合物など、デバイス材料に由来する不純物の影響がよく知られており^{1, 2)}、材料の不純物評価が重要とされている。さらに、不純物はデバイスの製造プロセスに由来するものもある。最もよく知られている成分としては“水”が挙げられ、過去の研究では、真空蒸着プロセスにおいて、真空チャンバー内に残留している水が正孔輸送層と発光層の界面に混入して有機膜と反応することにより、デバイス寿命を著しく低下させることが示されている³⁾。

水以外にもデバイス製造時には様々な不純物が混入する可能性がある。例えば、真空チャンバー材質のステンレス加工時に使用したオイルは、その後の洗浄工程を経てもチャンバー内に残留し、真空中で放出されることが知られている⁴⁾。また、チャンバー内部には O リングや絶縁用樹脂などが用いられることがあるが、一般的に樹脂材料からは内部に溶解している気体の拡散・脱離および材料そのものからの未反応物質（可塑剤、硬化剤など）や分解生成物の放出があると言われている⁵⁾。これらの物質は水と同様にデバイス中に混入する可能性が考えられるものの、寿命への影響はこれまでにほとんど報告されてこなかった。

本稿では、最近、当社が九州大学の研究グループと共に明らかにした、デバイスの寿命に影響を及ぼす真空チャンバー由来の有機不純物の評価事例⁶⁾を元に、プロセス汚染評価の重要性について紹介する。

2 プロセス汚染評価事例

2.1 デバイスに混入する不純物の模擬評価

(1) 真空チャンバー内の有機不純物

デバイス中に混入し得る真空チャンバー由来の不純物は、チャンバー内にシリコン基板を一定時間暴露し、基板上に付着した不純物を測定することにより模擬的に評価できる。不純物は有機物、金属、イオンに大別できるが、ここでは有機物に着目した評価事例を紹介する。

表 1 に、室温状態で真空引きのみを行ったチャンバー内に、暴露時間を変えて基板を暴露させたときの有機不純物の評価結果を示す。基板上の有機不純物は、溶媒で回収した後に液体クロマトグラフ-フーリエ変換型質量分析計 (LC-FTMS) により測定した。0.5 h (時間) 曝露の時のイオン強度を 1 として 15 h 曝露のイオン強度比を示した。いずれの試料からも多数の有機不純物が検出され、暴露時間が長くなるにしたがって検出不純物数が増加した。また、両試料から検出された 12 化合物について化合物ごとの検出強度比を比較すると、12 化合物すべてが 15 h 暴露したときに高い値を示した。本結果は、チャンバー内

表1 真空チャンバー内の暴露基板の分析結果

化合物 No.	イオン強度比率	
	0.5 h 暴露	15 h 暴露
1	1	140
2	1	1,900
3	1	53,000
4	1	100
5	1	2.3
6	1	8.2
7	1	1.1
8	1	450
9	1	16
10	1	1.7
11	1	14
12	1	10
13	検出	不検出
14 ~ 48	不検出	検出

には多数の有機不純物が浮遊しており、それらがデバイス作製時間に応じてデバイス中に混入する恐れがあることを示している。

(2) 有機不純物と水がデバイスの寿命に及ぼす影響

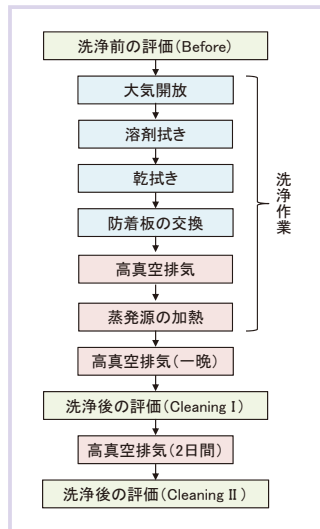


図1 真空チャンバー内の洗浄実験フロー

デバイス中には、有機不純物に加えてチャンバー内に残留している微量の水が混入することは明らかであり、水が寿命に影響を及ぼすことは前述のとおりよく知られている。そのため、有機不純物が寿命に及ぼす影響について、水の影響との切り分け評価を行った。

有機不純物には、チャンバー内部の壁や部材などに付着した化合物が

多く含まれると推測される。そこでチャンバー内部を洗浄し、それらの除去を図ったときの、デバイスの寿命、チャンバー内の有機不純物量、および水の量の変化を調査した。実験フローを図1に示す。洗浄作業では、チャンバー内部を大気開放後にアセトンで拭き取った後に乾拭きし、防着板を洗浄した清浄品と交換した。その後、チャンバー内部に残存するアセトンなどの高揮発性成分や水などを可能な限り除去するために、内部を高真空排気した後に蒸発源を最高温度で加熱した。有機不純物量は、前項と同様の15 h基板暴露試料について接触角およびLC-FTMSを用いて評価し、水の量はチャンバーに接続した四重極型質量分析計を用いて水分圧にて評価した。デバイスの寿命は、図2に示す低分子の有機材料で構成された有機ELデバイスについて、1000 cd/m² 開始で発光強度が初期特性の90%に低下するまでの時間 (LT90) を評価した。このとき、デバイスの作製時間の差が寿命に及ぼす影響を排除するため、各材料の蒸着レート調整時間および成膜時間はすべてのバッチで統一した。また、材料はすべて同一のロットを使用した。

図3に、チャンバー洗浄前 (Before)、洗浄後に一晚高真空排気

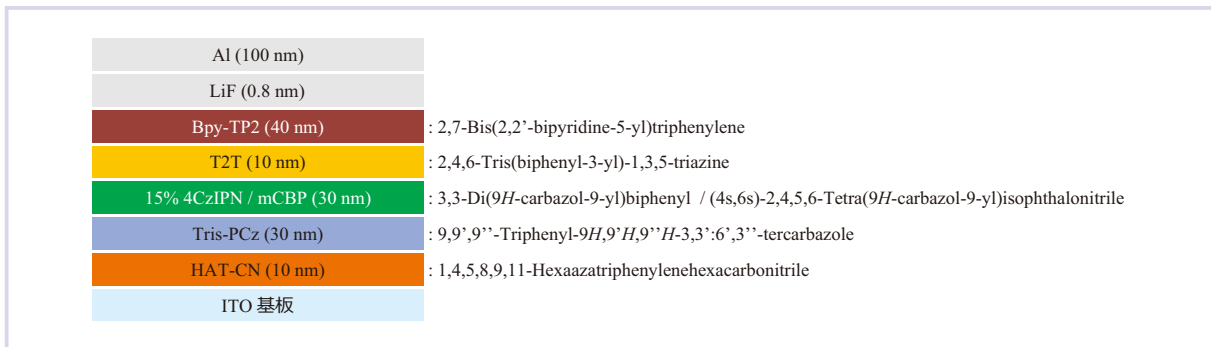


図2 有機ELデバイスの構造

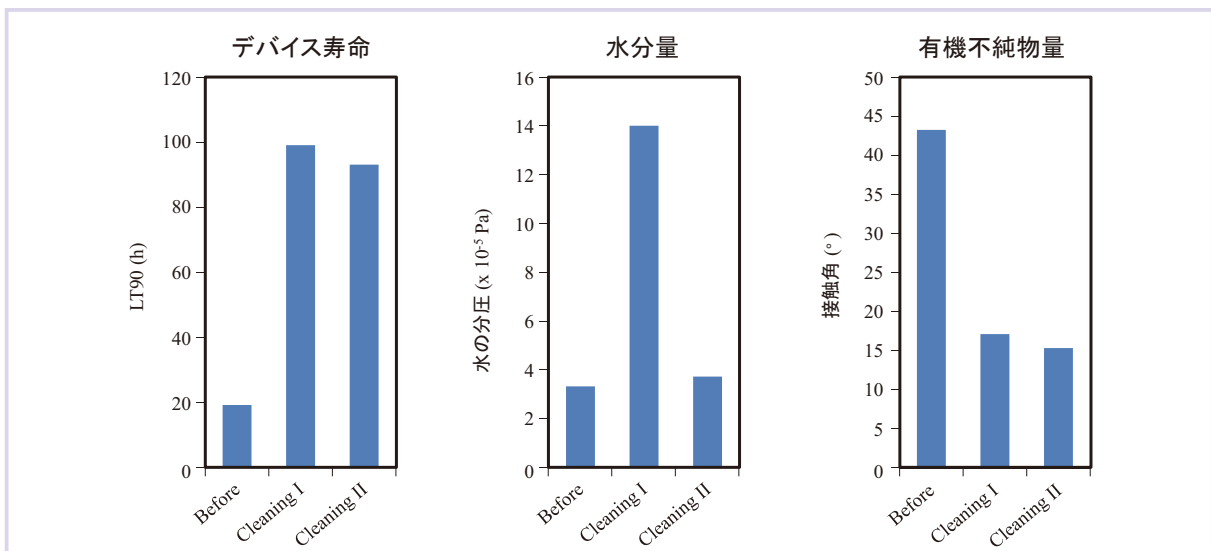


図3 真空チャンバー内の洗浄前後におけるデバイス寿命、水の分圧、接触角

後 (Cleaning I), さらに 2 日間高真空排気後 (Cleaning II) におけるデバイスの寿命, 水の分圧, 接触角の結果を示す。チャンパー内部の洗浄により, 水の分圧は上昇したにもかかわらず, 寿命は大幅に改善した。その後, 水の分圧は洗浄前とほぼ同等まで減少したが, 寿命に大きな変化は見られなかった。一方で, チャンパー内に 30 分間設置した ITO 基板上的接触角は, 洗浄後に大幅に減少し, 真空引きを続けた後も同等の値を示した。また, Before および Cleaning I のタイミングで 15 h 暴露した試料の LC-FTMS 評価では, 重複する 78 物質を含む約 80 物質がそれぞれで検出されたが, Cleaning I では 55 物質のイオン強度が減少し, 検出化合物の合計イオン強度は 15 % 以上も減少した。これらの結果から, 洗浄後の寿命の向上は, 有機不純物の低減による効果であると考えられ, 換言すると, 寿命には有機不純物が大きく影響している可能性があると言える。なお, 過去に水の分圧 3×10^{-7} Pa の超高真空領域でデバイスを作製する際, 水の入射量を 4 桁程度変化させると, 水の入射量が多くなるほど寿命が低下することが報告されている³⁾。一方で, 本実験における水の分圧は約 4 倍程度の変化にとどまったため, 水による寿命への影響は小さかったものと推測される。

(3) 有機不純物の詳細解析

前項のチャンパー内の洗浄実験にて検出された有機不純物の詳細について, LC-FTMS の精密質量測定結果を元に解析を行った。

図 4 に, チャンパー内の洗浄前後のいずれかで検出された有機不純物について, 質量数 100 ごとの検出化合物数のヒストグラムを示す。チャンパー内は蒸発源を加熱せず室温に保ったにもかかわらず, 高揮発性と予想される低分子量の化合物のみならず, 比較的高分子量の化合物が浮遊していることがわかる。

図 5 に, 精密質量の組成演算により有機不純物の分子式を推定し, その結果から構造を推定した一例を示す。本評価の直近の

デバイス作製で使用した化合物 (T2T) や過去に使用した化合物 (TPBi: 2,2',2''-(1,3,5-Benzinetriyl)-tris(1-phenyl-1-H-benzimidazole)), また, その分解物と推測される化合物など, チャンパー内の残留が疑われる発光素子材料由来の化合物が推定された。さらには, アジピン酸化合物やフタル酸化合物などの発光素子材料として使用されないと思われる化合物も検出された。これらの化合物は一般的に樹脂の添加剤として使用されるものである。チャンパー内には絶縁チューブ, コネクタ, O リングなどがチャンパーの構成部品として使用されていることから, それらが放出源となっている可能性が考えられる。

2.2 発光層界面に混入した有機不純物がデバイスの寿命に及ぼす影響

前述の現象が実際のデバイスにおいても生じていることを検証するために, デバイスと同時に有機不純物評価用の試料を作製した。図 6 に作製の模式図を示す。蒸着時にはシリコン基板の下側にマスクを設け (図 6a), 蒸着レート調整時にはマスクを外すことにより (図 6b), レート調整時, つまり有機膜界面に混入すると考えられる有機不純物のみをシリコン基板に付着させた。このとき, デバイス性能への影響が大きいと考えられる発光層前後のレート調整時間を変化させることにより, チャンパー内の暴露時間が異なる複数の試料を準備した。デバイスは図 2 に示す構造で作製し, 前項とは異なる材料ロットで統一した。

図 7 に, デバイス作製時間に対するデバイス寿命および LC-FTMS を用いた有機不純物量の評価結果を示す。デバイス作製時間, すなわち発光層の蒸着前後の待機時間が長くなるにしたがって寿命は低下し, 有機不純物量が増加する傾向が明確に見られた。本結果は, デバイス作製中に発光層界面に混入した有機不純物が, 寿命に大きく影響していることを示唆している。検出された化合物を前節と同様に解析すると, 模擬評価で検出された化合

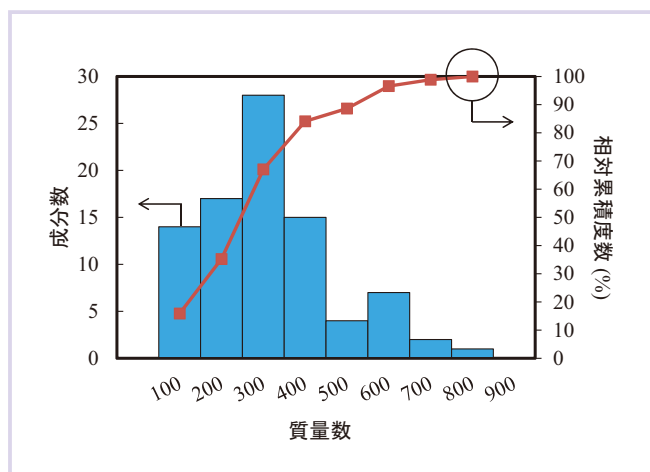


図4 真空チャンパー内の有機不純物の分子量

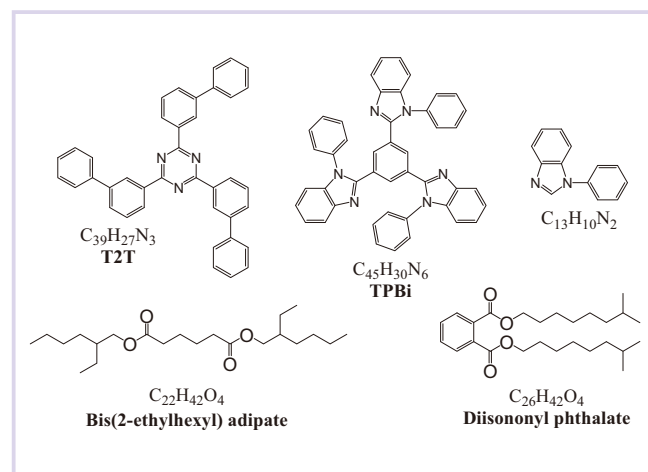


図5 真空チャンパー内の有機不純物の構造推定例

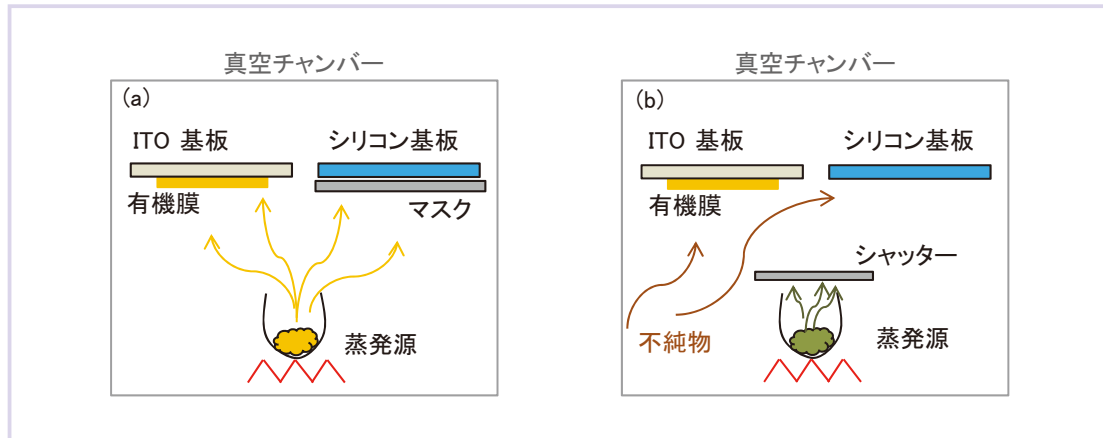


図6 デバイスと不純物評価試料の同時作製方法：(a) 蒸着時，(b) 蒸着レート調整時

物と同様の化合物に加えて、酸素を多数含む化合物 ($C_{22}H_{44}O_5$, $C_{22}H_{42}O_5$)、酸素とりんを含む化合物 ($C_{11}H_{17}OP$)、酸素とハロゲンを含む化合物 ($C_{10}H_{20}ONCl$) など、デバイス性能への悪影響が懸念される化合物が多数含まれることが判明した。

3 おわりに

本稿では真空チャンバー由来の有機不純物の評価事例を元に、それらがデバイス作製時にデバイス内に混入することで、寿命低下を引き起こすことを述べた。製造プロセスに由来する不純物の種類や混入量は、装置構成によって異なるばかりでなく、たとえ同一装置であっても使用環境により大きく変化すると予想される。デバイス材料の特性を最大限に発揮させ、安定的かつ低コストに高性能なデバイスの製造を継続していくためには、材料の不純物管理と同様に、デバイス製造時のプロセス汚染管理を日々注意深く行う必要がある。これまで当社が蓄積してきた評価技術が、有機 EL を始めとする有機エレクトロニクス分野のさらなる発展の一助となれば幸いである。

4 謝辞

本稿の評価事例は、九州大学最先端有機光エレクトロニクス研究センター (OPERA) 安達千波矢センター長、公益財団法人福岡県産業・科学技術振興財団 有機光エレクトロニクス実用化開発センター (i³-OPERA) 藤本弘研究室長 (九州大学 客員准教授)、公益財団法人九州先端科学技術研究所 (ISIT) 八尋正幸研究室長 (九州大学 客員教授) の研究グループとの共同研究により得られた成果です。改めて厚く御礼申し上げます。

文献

- 1) Y. Fukushi, H. Kominami, Y. Nakanishi, Y. Hatanaka : *Appl. Surf. Sci.*, **244**, 537 (2005) .
- 2) H. Fujimoto, M. Yahiro, S. Yukiwaki, K. Kusuhara, N. Nakamura, T. Suekane, H. Wei, K. Imanishi, K. Inada, C. Adachi : *Appl. Phys. Lett.*, **109**, 243302 (2016) .
- 3) H. Yamamoto, C. Adachi, M. S. Weaver, J. J. Brown : *Appl. Phys. Lett.*, **100**, 183306 (2012) .
- 4) R. S. Barton, R. P. Govier : *Vacuum.*, **20**, 1 (1970) .
- 5) R. J. Elsey : *Vacuum.*, **25**, 347 (1975) .
- 6) H. Fujimoto, T. Suekane, K. Imanishi, S. Yukiwaki, H. Wei, K. Nagayoshi, M. Yahiro, C. Adachi : *Sci. Rep.*, **6**, 38482 (2016) .

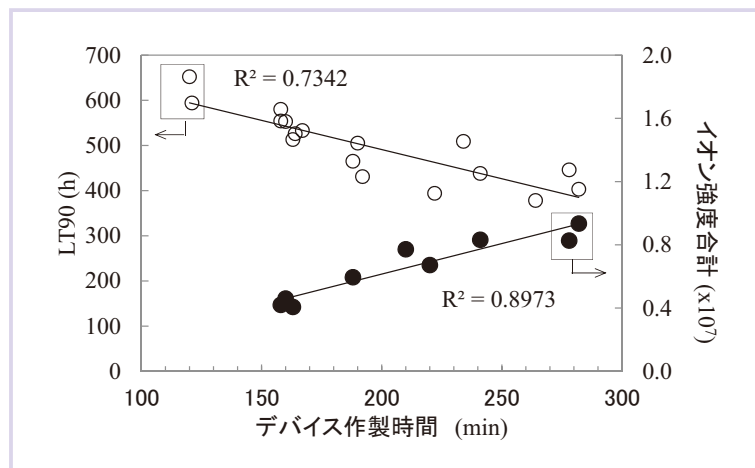


図7 デバイス作製時間に対するデバイス寿命と不純物量



末包 高史
(すえかね たかし)
有機EL開発センター



今西 克也
(いまにし かつや)
技術開発センター

細胞外小胞(エクソソーム)の分離精製およびプロテオーム解析

技術開発センター 高橋 昭博・丸谷 曜子

1 はじめに

エクソソーム(図1)は脂質二重膜より成る直径50~200 nmの細胞外小胞の一種です。正常または病巣部の臓器を構成する細胞より分泌されるエクソソームは、細胞間の情報伝達手段として重要な役割を担っています。近年、がんや神経変性をはじめ様々な疾患の発症や進展にエクソソームが関与していることが報告されており、病変細胞より分泌されるエクソソームを介して疾患の発症因子、例えば、変異型がん遺伝子やアルツハイマー病の病原性タンパク質であるアミロイドβなどが運搬されていると考えられています。本稿では、膵がん細胞より分泌されるエクソソームを例に、その分離精製および疾患バイオマーカーの発見に有用なプロテオーム解析について紹介します。

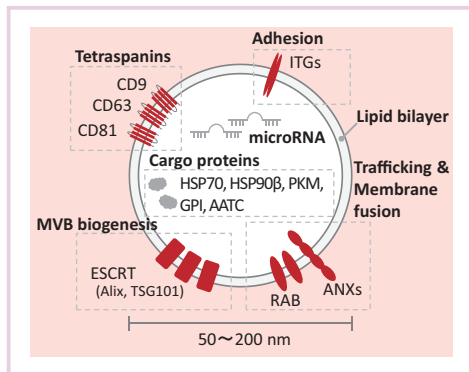


図1 エクソソームの構成

2 エクソソームの分離精製

膵がん細胞(PANC-1およびMIA PaCa-2)を無血清培地中で48時間培養し、得られた上清を分画遠心することによりアポトーシス小体やマイクロ小胞を除去し、エクソソームを分離しました。分画遠心法では遠心ローターの種類や試料の粘性などによってエクソソームの回収量が変動するため、試料ごとに適切な遠心分離条件を設定することが重要です。図2に分離精製の手順と条件を示します。抵抗パルス検出法による粒子径の測定、およびウエスタンブロット法によるマーカー発現(CD9, CD81, Alix, TSG101およびFlotillin-1)の検出により、当該画分にエクソソーム小胞の存在を確認しました(図3)。

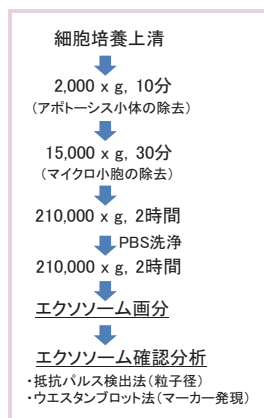


図2 分画遠心法のプロトコール

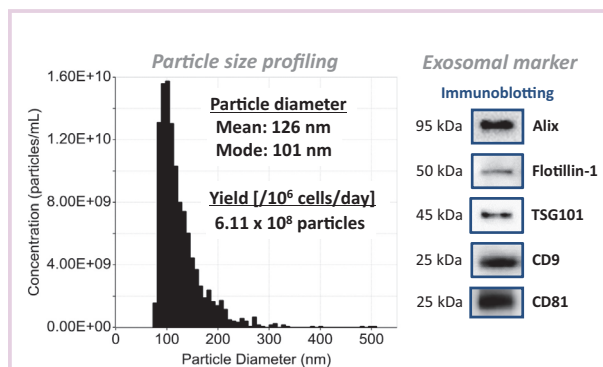


図3 膵がん細胞(PANC-1)の上清210,000 x g画分の粒子径およびマーカー発現

3 エクソソームのプロテオーム解析

分画遠心法により得た膵がん細胞エクソソームを高磁場型フーリ工変換質量分析計へ供し、SEQUEST検索(FDR < 0.01)を実施しました。Gene Ontology(GO)解析の結果、GTP結合タンパク質(Rasファミリーなど)や膜タンパク質(テトラスパニン群、インテグリン、SLCトランスポーターなど)が、エクソソーム中に高発現していることを見出しました。さらに、GTP結合タンパク質について詳細に解析したところ、PANC-1およびMIA PaCa-2由来エクソソームよりK-ras^{G12D}およびK-ras^{G12C}変異体を、それぞれタンパク質レベルで検出しました。Ras遺伝子群は12番目や13番目などのアミノ酸コドンの点突然変異により活性化されることでがん化に関与することが知られており、膵がん患者のおよそ80%でK-rasコドン12の変異(G12D, G12C, G12VおよびG12R)が確認されています。この他に、Glypican-1, Plectin, Met, MIF, CD97, CD44, Tspan8およびEpCAMなどのがんの進展促進に関与しているタンパク質因子やがん特異抗原の発現を、膵がん細胞エクソソーム中に検出しました。さらに、K-ras^{G12D}およびGlypican-1については安定同位体標識ペプチドを内部標準物質として用いることで、単位粒子あたりのタンパク質発現量を313および70.3 fmol/10¹¹ particlesとそれぞれ見積もりました。病変細胞より分泌されるエクソソームには疾患発症因子をはじめ、由来細胞の特徴が色濃く反映されていることが推察されます。

4 今後の展開

エクソソームを利用した疾患バイオマーカーの解析技術を開発する上で、体液試料からの疾患(あるいは臓器)特異的なエクソソームの分離精製(あるいは差分化)、およびエクソソーム中の発現成分の検出やそれらの変動を定量的に評価する技術の確立は重要な課題です。今後ますます医薬産業分野への応用が期待されるエクソソームの新規分析法の開発を進め、お客様の研究開発に貢献したいと考えています。ご用意の際はお気軽に当社までお問い合わせください。



高橋 昭博
(たかがし あきひろ)
技術開発センター



丸谷 曜子
(まるたに ようこ)
技術開発センター

医療機器の開発支援サービス

工業支援事業部 佐渡 学 / 千葉ラボラトリー 福永 辰也

1 はじめに

近年、著しく高齢化が進行し、医療費の削減やQOL（生活の質）の向上が望まれる中、医療機器に期待される役割は年々大きくなってきています。平成28年6月に閣議決定された「日本再興戦略2016」では「世界最先端の健康立国」が掲げられており、革新的な医薬品・医療機器等の開発・事業化、グローバル市場の獲得を目指すとされています。当社では、得意とする化学分析技術を通じて、高性能で安全な医療機器開発を目指すお客様を支援しております。そこで本稿では、その一例として、化学的キャラクタリゼーションによる医療機器の安全性評価支援を紹介いたします。

2 化学的キャラクタリゼーションによる医療機器の安全性評価支援

医療機器の生物学的安全性評価は、ISO10993-1をベースとしたリスクマネジメントプロセスで行われています。この前段階として、機器や構成部材に含まれる化学物質が体内や体表面に浸出するリスクの評価が求められており、その手段として、関連規格である

ISO10993-18において、材料の化学的キャラクタリゼーション（材料の識別及び定量）が示されています。

化学的キャラクタリゼーションは図1のステップを経て、原材料中の不純物や製造工程上の残留物も含めた機器構成材料からの浸出物の特定、およびその臨床曝露量を推定します。

手順としては、滅菌済みの最終製品を溶媒で抽出し、その抽出液中の化学物質（浸出物）の定性・定量分析を行います。機器と溶媒の抽出比などはISO10993-12を参照して行います。浸出物は網羅的に推定される必要があるため、当社では浸出物をカテゴリー分類（図2）し、浸出物の極性、分子量および必要な感度などのパラメータから最適な手法（図3）を選択したうえで分析を実施しています。

化学的キャラクタリゼーションにより得られる浸出物のデータは、既存の医療機器との同等性評価、製造工程における品質管理、および遺伝毒性や発がん性などの一部生物学的安全性試験の要否の判断に用いられる等、医療機器の総合的なリスク評価に用いられます。

3 おわりに

医療機器にはガーゼのように人体に対するリスクの比較的低いものから、心臓ペースメーカーのように一定のリスクを考慮する必要があるものまで様々な種類があり、それらの開発支援には幅広い分析・評価技術が必要です。当社は約半世紀にわたってあらゆる産業分野における材料・製品分析の要望に応えることで、高度で広範な分析・評価技術を蓄積してきました。本稿で紹介した以外にも、化学的・物理的・生物学的試験やレギュラトリーサイエンスの経験と技術を通じて医療機器の研究開発を支援してまいります。

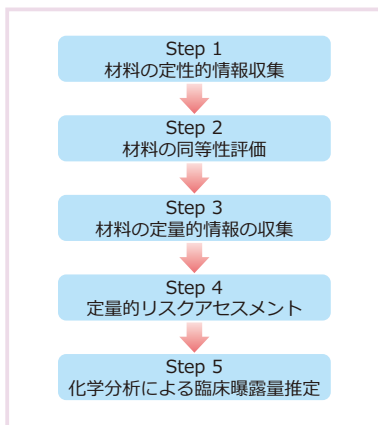


図1 化学的キャラクタリゼーションのステップ

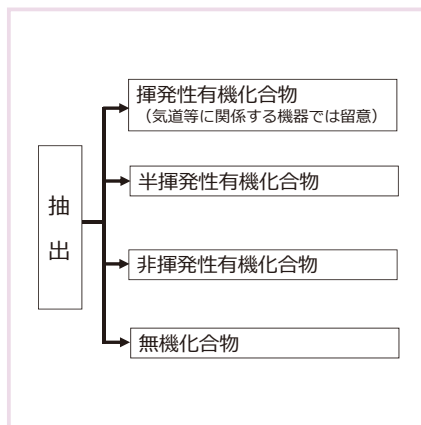


図2 浸出物の分類

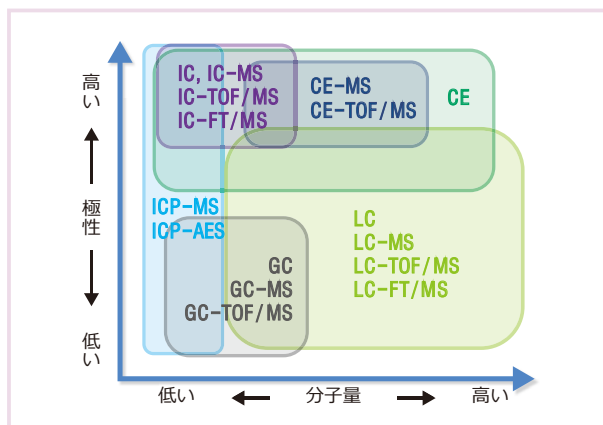


図3 浸出物の特性に応じた分析手法選択のイメージ



佐渡 学
(さど まなぶ)
工業支援事業部



福永 辰也
(ふくなが たつや)
千葉ラボラトリー

単結晶 X 線回折法を用いた結晶構造の解明

大阪ラボラトリー 北川 智昭

1 はじめに

物質の分子レベルでの構造情報は、その物質の特性の解明や新規物質の開発など、様々な分野の研究・開発や品質管理において大変有用な情報を与えます。

物質の構造決定には、NMR、質量分析など種々の測定法が用いられていますが、なかでもX線回折法は、短波長・高エネルギーの電磁波であるX線の回折から、物質の原子配列情報などを非破壊で取得することができます。また、あらゆる材料（金属、触媒、錯体、ガラス、鉱物、医薬品、半導体、生体関連化合物等）への適用が可能です。本稿では、そのX線回折法の1手法である、単結晶を用いた結晶構造解析法について紹介します。

2 単結晶X線構造解析法とは

単結晶とは、結晶内の全ての部分において、原子配列の向きが同一であるものをいいます。単結晶にX線を照射すると、図1のような各結晶面による回折点の集まりとして特徴的な回折パターンが得られ、これを解析することで、次のような情報を得ることができます。

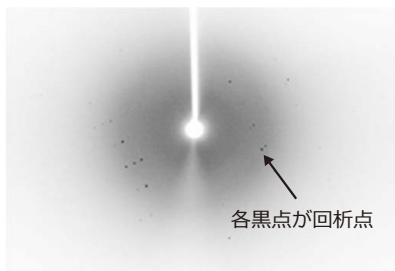


図1 アセチルサリチル酸のX線回折パターン

<取得情報および活用例>

◆構造情報（構造異性体、光学活性体の絶対配置、結晶中の水・溶媒・塩の状態）、◆分子内相互作用、◆分子間相互作用、◆構造相転移、◆粉末X線回折パターンの理論計算

3 単結晶X線構造解析事例

医薬品開発において、有効成分の結晶形は、安定性や溶解性などの固体物性に大きく影響することから、製剤設計における基本データとして重要な情報となります。従って、結晶形毎の結晶構造を把握することは、結晶形毎の物性情報を理解する手掛かりとなり、その後の開発のスピード向上や開発中止のリスク低減につながります。

血糖降下剤であるトルブタミドの解析事例を示します。トルブタミドは、溶媒からの再結晶やスプレードライ等の製法により多くの結晶相があることが報告されています。本手法を用いることで、それぞれの結晶相での結晶構造の決定、水素結合などの分子間相互作用を確認することができました（図2、株式会社リガク様の許諾を得て掲載）。

4 おわりに

単結晶X線回折法は、良質な単結晶が得られれば、様々な物質の分子内・分子間相互作用を含む結晶構造の詳細な情報を、高い信頼性のある情報として得ることができます。

当社では、本手法をはじめ、種々の構造解析手法を幅広く活用することで、お客様の研究・開発の一助となるサービスを提供しております。

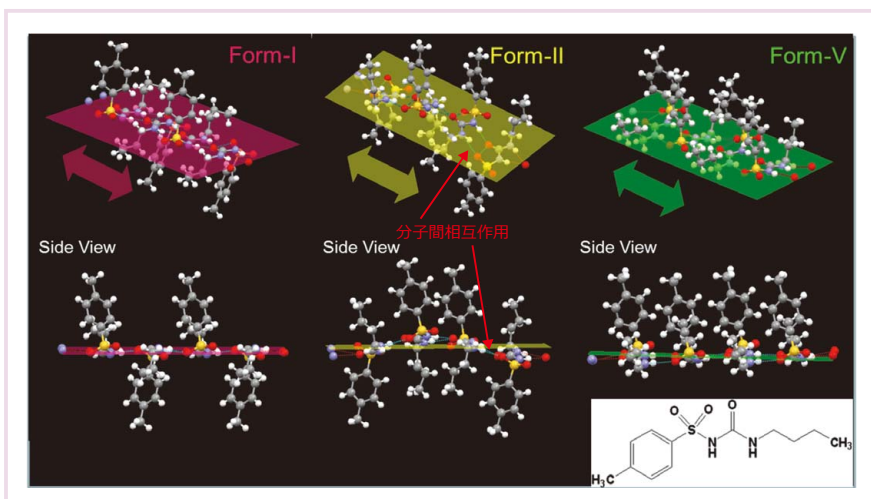


図2 トルブタミドの各種結晶相における結晶構造と分子間相互作用



北川 智昭
(きたかわ ともあき)
大阪ラボラトリー

プリンタ用部材から放散されるナノ粒子の評価

千葉ラボラトリー 山本 一成・小谷 智弘

1 はじめに

ナノ粒子は、大気環境指標の一つであるPM2.5の粒子径 $2.5\ \mu\text{m}^1$)と比較してもさらに微細な粒子ですが、レーザープリンタの印刷時等に部材から発生していることが分かっています²⁾。

ドイツのエコマークであるブルーエンジェルマークでは、プリンタから放散する微小粒子 (FP: fine particles) と超微小粒子 (UFP: ultrafine particles) の基準値が規定されています。当社は2005年にドイツのブルーエンジェルマーク認定機関であるドイツ材料試験研究所 (Federal Institute for Materials Research and Testing, BAM) に受託分析機関として国内初の試験所認定を受け、プリンタからの化学物質の放散量試験を受託しております。また、2017年1月には新しい認定基準 (RAL-UZ205) が制定され、容積250 L以上の大型プリンタに対しても小型プリンタと同一のFine and ultrafine particlesの基準値が設定されました。大型プリンタはそれぞれの部材も大型で粒子発生量の増加が懸念されることから、今後も粒子放散量の低減対策が一層重要となります。

当社では、独自に作製した高温加熱チャンバーシステムを使用し、プリンタの定着工程を模擬的に再現し、部材から放散されるナノ粒子の評価サービスを実施しています。

2 高温加熱チャンバーシステムの特徴

当社の高温加熱チャンバーシステムの概要を図1に、代表的な評価対象部材とチャンバーの仕様を表1に示します。システムは容積約30 LのSUS製高温加熱チャンバーと拡散用 $1\ \text{m}^3$ チャンバーから構成され、高温加熱チャンバーは室温から300 °Cまでの加熱試験に対応可能です。

表1 評価対象部材と高温加熱チャンバーの仕様

評価対象部材	チャンバーの仕様		
	容積	加熱温度	材質
プリンタ用 ・ローラ類 ・トナー ・ベルト類 ・樹脂製部材 ・シリコン製部材 ・ゴム製部材 ・樹脂製部材	約 30 L	室温 ↕ 300 °C	SUS 製



写真: 高温加熱チャンバー

写真: $1\ \text{m}^3$ チャンバー

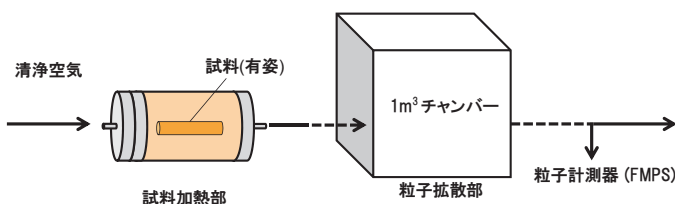


図1 高温加熱チャンバーシステム概要図

3 ナノ粒子の評価事例

プリンタ用部材を高温加熱チャンバー内に入れ、温度プログラムにより設定温度まで加熱後、発生したナノ粒子を清浄空気で拡散チャンバーへ導入し、拡散チャンバー内空気を高速応答型粒子粒径分布計測器 (Fast Mobility Particle Sizer: FMPS) で測定します。試料にプリンタ用ローラを用い、試験温度を190 °Cとした場合の評価結果を図2に、試験温度を220 °Cとした場合の評価結果を図3に示します。図2と図3を比較すると220 °Cでの発生個数がより多くなっており、ナノ粒子の発生が温度に依存することが分かります。

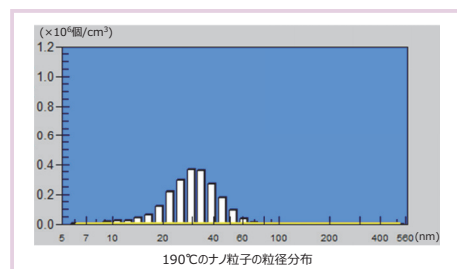


図2 評価結果 (190 °C)

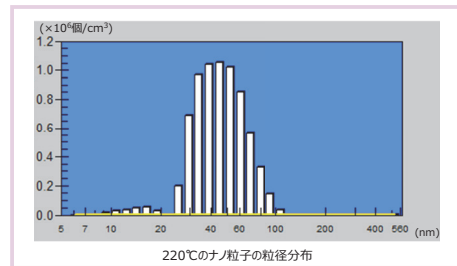


図3 評価結果 (220 °C)

4 まとめ

製品に使用する部材の材料選定やエコマーク認定基準に対する課題解決においては、製品稼働時相当の温度条件下で部材単独での加熱評価試験を実施することが有効です。

ナノ材料は今後ますます幅広い産業分野への応用が期待されており、材料から放散されるナノ粒子の評価に当社の高温加熱チャンバーシステムの技術で貢献します。また、ナノ粒子以外の化学物質全般の評価についてもお客様のご要望により分析設計いたします。

- 1) 環境省: “微小粒子状物質 (PM2.5) に関する情報” <<http://www.env.go.jp/air/osen/pm/info.html>>, (accessed 2017-6-22).
- 2) 藤井博史他: 第32回空気清浄とコンタミネーションコントロール研究大会予稿集, p. 67 (2015) .



山本 一成
(やまもと かずなり)
千葉ラボラトリー



小谷 智弘
(こたに ともひろ)
千葉ラボラトリー

医薬品の適性流通基準 (GDP) について

大阪ラボラトリー 井上 晋

1 はじめに

日本のPIC/S¹⁾への加盟申請は、2014年5月の第38回PIC/S総会において可決され、同年7月1日付で45番目の加盟当局となりました。また、同総会では、「PIC/S GUIDE TO GOOD DISTRIBUTION PRACTICE FOR MEDICAL PRODUCTS (以降、PIC/S GDPガイドライン)」が採択され、6月1日付で発効されています。このようなタイミングのため、日本のPIC/S加盟申請時の審査ではPIC/S GDPガイドラインに触れていませんでした。PIC/S GDPガイドラインは、当ガイドラインを法的拘束力のある基準とするかどうかの判断を、各PIC/S担当当局に委ねるとしています。但し、2019年に予定されている5年毎のPIC/Sから指名された査察官による査察までには、PIC/S GDPガイドラインまたはそれと同等の基準に沿った対応が国内でも必要と考えられています。

PIC/S加盟から3年が経とうとしていますが、PIC/S GDPガイドラインに関して当局からまだ明確な方針が示されていない現状にあることから、今回はGDPについて紹介いたします。

2 なぜ今GDPか?

PIC/S GDPガイドラインの目的は、①医薬品サプライチェーンの管理、②医薬品の品質保証と流通過程の完全性の保証、③偽造医薬品の適正なサプライチェーンへの流入防止の3つとなります。

医薬品の品質は、これまで主に医薬品の製造における製造管理と品質管理の基準であるGMPで保証されてきました。しかしながら、製造・販売におけるサプライチェーンのグローバル化及び温度管理にセンシティブなバイオ医薬品の増加に伴い、GMPだけで医薬品の品質を保証することは困難な状況となっています。また、2017年1月にC型肝炎治療薬の偽造品が奈良県の薬局で見つかる事件が発生しました。これまで、国内での偽造医薬品被害はインターネット経由の個人輸入によるものに留まるとして、海外での流通過程での偽造医薬品の流入増加は言わば対岸の火事と思われてきましたが、国内でも無視できなくなってきました。これにより、従来国内は日本医薬品卸売連合会の自主

基準「JGSP」で適正流通の管理を行っていましたが、管理強化に向けてPIC/S GDPガイドラインの導入に注目が集まっています。

3 PIC/S GDPガイドラインの対象範囲

PIC/S GDPガイドラインでは、本基準の対象範囲は、「ヒト用の医薬品及びその類似品に適用する」及び「治験用医薬品にも適用できる」と記載されています。また、PIC/S GMPガイドAnnex15の6章には“輸送ベリフィケーション”が追加され、この中で対象は、「最終製品、治験薬、バルク製品及びサンプル」となっています。加えてEUでは、2015年3月に原薬の調達、輸入、保管、輸出に関わる原薬GDPガイドラインが発表されました。これらのことを受け、GDP対応には原薬工場から製剤工場を経て医療機関に納品されるまでの流通過程における品質保証の向上が強く求められ、また、最終製品だけでなく開発段階の医薬品やサンプルも対象となっています。

4 GDPのポイント

GDPの重要ポイントの1つとして、外部委託した業務の管理があります。サプライチェーンがグローバル化している中、輸送や保管等の流通業務を自社だけで完結することは極めて困難であり、多くの場合複数の外部委託業者が関与します。また、自社の外部委託業者が、さらに他業者へ再委託することも珍しいことではありません。そのため、外部委託業者と品質契約を結び、その中で業務を明確に定義しなければなりません。次に、外部委託業者の監査を行い、GDP施設としての能力を適切に評価する必要があります。また、必要な情報を双方で共有することは、外部委託した活動の管理を間違いなく進める上で極めて重要です。

2つ目の重要ポイントは、輸送のクオリフィケーションです。PIC/S GDPガイドライン第9章の“輸送”では、「当該医薬品がその品質及び完全性を損なう可能性のある条件に曝されていないことを証明できること」と記載されています。加えて、PIC/S GMPガイドAnnex15の6章“輸送ベリフィケーション”では、「妥当性を示された条件に従って輸送されなければ

ならない」と記載されています。これらの要求を満たすには、少なくとも以下のステップを踏む必要があると考えられ、同ガイド中に「輸送の検証はチャレンジング」との記載がある通り、かなり複雑な作業になると考えられます。

- ①輸送方法の設定 (物量、荷姿、輸送ルート、輸送手段、輸送時間、モニタリング項目等)
- ②リスク評価の実施
- ③リスク評価に基づく輸送業務手順書の作成/要求仕様書の作成
- ④試験室でのシミュレーション (温度/湿度、落下衝撃試験、輸送振動試験等) による輸送方法の妥当性確認
- ⑤実輸送試験による輸送方法の妥当性確認

5 おわりに

以上、PIC/S GDPについて簡単に説明いたしました。GDPで求められている要求事項は、GMPと似ている部分が多く、GMPに対応している施設であれば違和感なく受け入れ可能な内容と思われます。一方で、輸送や保管等を外部委託することになる流通業者ではGxPへの馴染みが薄い場合が多く、ハードルが高い内容であることは間違いありません。GDPに対応できる流通業者を如何に見極められるかがGDPへの対応を進める上で重要だと思われます。

参考資料

- ・PIC/S GUIDE TO GOOD DISTRIBUTION PRACTICE FOR MEDICAL PRODUCTS
- ・PIC/S GMP Guide ANNEX15
- ・EU Guidelines of 19 March 2015 on principles of Good Distribution Practice of active substances for medicinal products for human use

注 釈

- 1) PIC/S : Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme



井上 晋
(いのうえ すずむ)
大阪ラボラトリー

▶中国土壤環境事業の紹介

中国江西省に土壤汚染修復の合併会社「江西智匯環境技術有限公司」設立

当社は、中国側ビジネスパートナーと共同で中国の土壤環境ビジネスに参入いたします。

昨今、環境問題が深刻視されている中国では、2013年の「大気汚染防止行動計画」（「大気十条」）、2015年の「水汚染防止行動計画」（「水十条」）に続いて、2016年「土壤汚染防止行動計画」（「土十条」）が公布され、土壤環境に関する規制が強化されています。このような状況のもとで、当社は2015年から中国にて土壤環境事業を開始しました。

中国の土壤環境の市場は、過去に様々な公害を乗り越え、先進的な環境（土壤）修復技術を持つ日本企業にとっては、大きなビジネスチャンスであると捉えられがちですが、中国では土地所有権は国家にあり、



合併会社「江西智匯環境技術有限公司」設立式典（2017年5月、中国江西省九江市にて）

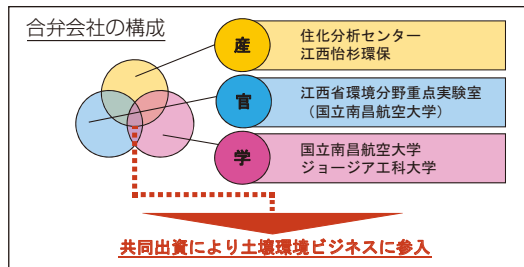


土壤汚染への対応の多くは、公共事業として政府主導で実施されて、未だ民間企業には開放されていないという実情も認識しておかなくてはなりません。

このような背景もあり、当社は、江西省の土壤環境分野のリーディング企業、公的政府機関の中国国立大学・研究機関、更に

は米国国立大学と共同出資で「日・中・米」、「産・官・学」体制の合併会社「江西智匯環境技術有限公司」を設立いたしました（2017年5月）。

今後も顧客のグローバルビジネス展開を支援するとともに中国ビジネスへの挑戦を続けて参ります。



合併会社概要

- 会社名：江西智匯環境技術有限公司（日本語）
江西智匯環境技術有限公司（中国語）
Jiangxi Wisdom Alliance Environmental Technologies Co.,Ltd.（英語）
- 所在地：中国江西省南昌市／中国江西省九江市
- 事業内容：土壤・地下水汚染調査、分析、修復、環境リスク評価、環境関連設備の研究開発・製造
- 出資：住化分析センター、江西怡杉環保株式有限公司、南昌航空大学、ジョージア工科大学



●●●●● 中国での土壤汚染への対応に関するご提案 ●●●●●

土壤汚染対策は、省エネ対策のようなコスト削減効果のある分野とは異なり、特に中国では法整備も遅れており企業のコスト上昇にも繋がるため積極的に取り組まれているのが実情ですが、2017年6月末には「土壤汚染防止法（草案）」の初審議が全人代常務委員会にて行われ、近々施行される見込みです。更には7月に施行された「汚染土地土壤環境管理弁法」（「弁法」）では修復責任に終身制を適用するとしています。

当然、中国進出日系企業も土壤汚染への対応が求められます。企業として「地方政府等から命令を受けてから」「移転時に

考える」といった対応では、汚染原因者ではない土壤汚染や自然由来汚染、更には敷地外からの「もらい汚染」までの修復責任を負わされるおそれも高くなります。このことから、土壤汚染の実態把握を行い、汚染が確認された場合は、その汚染機構を明確にし、適切な土壤汚染対策を計画的に実施することが賢明と言えます。

この背景には、2016年5月に中央政府から示された土壤汚染に関する基本政策「土壤汚染防止行動計画」（「土十条」）があります。「土十条」に則し「弁法」が発表されたことにより、地方政府も「土十条」に追従し、土壤汚染に関する政策を次々と

打ち出しています（表1）。

遼寧省大連市では、2017年3月に「大連市土壤環境重点監督管理企業リスト」を公表し、日系企業を含む47社を重点管理対象として指定しています。また、広東省環境保護庁は、2017年4月に『広東省土壤汚染防止2017年度事業計画』（パブコメ版）を策定し、2017年末までに、地域特性、産業類型、企業規模、土壤環境質状況等に応じて、100社以上の土壤汚染防止重点監督管理企業を公表するとしています。いよいよ土壤環境への対応が求められる局面に入ってきています。

当社は、中国進出日系企業へ土壤汚染への対応として下記を提案します。

表1 「地方政府」の土壤汚染に関する政策（一部抽出）

名称	公布時期
「遼寧省土壤汚染防止工作」(遼政發〔2016〕58号)	2016年8月24日
「福建省土壤汚染防止行動計画面案實施方案」(閩政發〔2016〕45号)	2016年10月15日
「重慶市貫徹落實土壤汚染防止行動計画面案實施方案」(渝府發〔2016〕50号)	2016年11月3日
「吉林省土壤清潔行動計画面案」(吉政發〔2016〕40号)	2016年11月28日
「北京市土壤汚染防止工作計画面案」(京政發〔2016〕63号)	2016年12月24日
「江西省土壤汚染防止工作計画面案」(贛政發〔2016〕50号)	2016年12月26日
「貴州省土壤汚染防止工作計画面案」(黔府發〔2016〕31号)	2016年12月26日
「甘肅省土壤汚染防止工作計画面案」(甘政發〔2016〕112号)	2016年12月28日
「土壤汚染防止行動計画面案四川省工作計画面案」(川府發〔2016〕63号)	2016年12月29日
「天津市土壤汚染防止工作計画面案」(津政發〔2016〕27号)	2016年12月30日
「広東省土壤汚染防止行動計画面案實施方案」(粵政發〔2016〕145号)	2016年12月30日
「上海市土壤汚染防止工作計画面案」(滬政發〔2016〕111号)	2016年12月31日
「湖南省土壤汚染防止工作計画面案」(湘政發〔2017〕4号)	2017年1月23日
「雲南省土壤汚染防止工作計画面案」(雲政發〔2017〕8号)	2017年2月19日
「西藏自治区土壤汚染防止行動計画面案實施方案」(藏政發〔2017〕6号)	2017年2月21日
「新疆維吾爾自治区土壤汚染防止工作計画面案」(新政發〔2017〕25号)	2017年3月1日
「海南省土壤汚染防止行動計画面案實施方案」(琼府發〔2017〕27号)	2017年3月16日
「河南省清潔土壤行動計画面案」(豫政〔2017〕13号)	2017年4月28日

- ① 土地の使用履歴調査
- ② 「土地使用前」「採業中」「移転時」における土壤汚染の状況調査
- ③ 敷地内の地下水モニタリング（敷地外への汚染物質流出及び敷地内への汚染物質流入の確認）
- ④ 既に土壤汚染が確認されている場合、その修復

詳細は当社までお問合わせください。

技術事例紹介

SCAS NEWS は、1995年に創刊しました。以降、お客様や関係する研究機関の皆様のお手元に冊子のお届けを続けるほか、バックナンバーと共にWEBサイトで公開しております。

また、これまでに蓄積した知見や最先端の各種分析装置を用いた評価・解析例などを分析技術事例として約350件紹介しております。ここでは、最近注目されている事例の一部を紹介します。詳細は、当社WEBサイトにてご覧ください。

TN476 ICHQ3D（元素不純物）対応の医薬品中元素不純物分析

2015年9月30日に薬食審査発0930第4号が発出され、ICHQ3Dガイドライン（元素不純物）がSTEP5となりました。日米欧3極においても本ガイドラインの適用時期が確定し、医薬品中の元素不純物評価は、総量評価から個別定量へ移行します。

当社では、常に最新のガイドライン・規制に適合した試験法による医薬品中の元素不純物分析を実施すべく体制を整えており、PDE値より算出した管理閾値（許容限度値の30%）を十分に満たす感度での定量分析及びバリデーションデータの取得（複数台装置による室内再現精度を含む）を実現しています。また、当社は各国QP及び規制当局（FDA、PMDA、都道府県）によるPIC/S GMP査察にも対応し、高い評価を得ています。

TN475 自動車用燃料・オイル・デポジットの評価技術

自動車等の化石燃料を使用した内燃機関は、将来に亘り自動車の動力源の主力であると予測されており、更なる燃費向上や排出ガス低減が求められています。これらの開発において、燃料やオイル、或いはそれらの不完全燃焼による精製物（デポジット）等の構成成分を正しく把握することは基礎情報として重要であり、この評価には分離に優れたGC-MSが第一選択となります。

しかし、このような類似の構造・物性を有する混合成分や微量成分含有の試料では、GC-MSにおいても十分な分離を達成することは困難です。この課題に対し当社では、これまで蓄積してきたノウハウに加え、超高分離が可能なGC×GC-TOFMSにより、このような有機混合試料の網羅解析評価が可能となりました。

TN474 銅イオン交換ゼオライトの酸点評価

ゼオライトなどに代表される固体酸触媒は工業的に広く用いられており、その表面酸性質は触媒としての性能に大きく寄与するため、詳細に理解することが重要です。固体酸性質の評価法としては、塩基性分子であるアンモニアの昇温脱離挙動を測定するNH₃-TPD法や、酸点に吸着したピリジンの赤外吸収波数から酸点を定性するピリジン吸着赤外分光（IR）法などがあります。NH₃-TPD法は酸の強度と酸量（酸性の活性点量）を評価できますが、酸の種類（Brønsted酸/Lewis酸）の区別はできません。対して、ピリジン吸着赤外分光法は酸の種類を識別することができます。両方法の分析結果を相補的に考察することにより、固体酸性質を詳細に解析することが可能となります。

TN472 Li イオン二次電池評価（SPMによる電極内導電パス評価法）

リチウムイオン電池の電極における活物質間の導電ネットワークは非常に重要であり、下記理由で活物質が電氣的に絶縁した状態になると、電池性能が低下します。

- ・活物質間のバインダーによる絶縁
- ・充放電時の活物質膨張収縮による導電パスの切断

走査型プローブ顕微鏡は、ナノスケールの観察・評価に有用です。当社所有のSPMは光学・レーザー顕微鏡も搭載しており、さらに指定の活物質を個別評価し、絶縁原因を特定することが可能です。SPMを用いて正極（材料：LiCoO₂）の導電パスを評価した事例を紹介します。

TN469 Li イオン二次電池 内部ガスのオンライン分析

リチウムイオン二次電池（LIB）の性能劣化の1つに内部ガスの発生があります。内部ガスは充放電時の電解液や電極の酸化還元反応により発生するため、その組成を明らかにすることは劣化原因を解明する上で非常に重要です。当社ではこの度、充放電させながら内部発生ガスを高感度に分析できる手法を開発しました。

TN455 毛髪構造の断面SEM観察

毛髪構造の観察には、分解能に優れたTEM（透過型電子顕微鏡）法が用いられてきました。しかし、TEM法の試料前処理工程は煩雑で、薄片化時に構造の脱落が起こる懸念もあります。近年のSEM（走査型電子顕微鏡）装置の性能向上により、TEM法で観察していた微細領域の評価が可能となってきました。SEM法では試料の薄片化が不要で、広い視野で観察できる利点があります。毛髪の断面作製に、生物試料の化学固定法とクライオ Ar イオンミリング法を組み合わせることで、ダメージの少ない平滑な断面が得られます。得られた毛髪断面を高分解能SEMで観察することにより、微細構造の評価が可能となりました。

TN449 Caco-2細胞を用いたP-gp・BCRPトランスポーター評価

P-gp及びBCRPはいずれも消化管、肝臓、腎臓及び脳に発現し、組織からの薬物の排泄に関わり、経口吸収性や組織、中枢への薬物の移行性に影響しうる重要なトランスポーターです。そのため、P-gp・BCRPの基質となる可能性を*in vitro*にて評価することが必要となります。

*in vitro*の評価法としては、P-gp・BCRPが発現しているCaco-2細胞あるいは特定のトランスポーターの過剰発現細胞を用いた、双方向性の経細胞輸送能試験が推奨されています。当社では、Caco-2細胞を用いた双方向性の経細胞輸送能試験によるFlux Ratioの算出と典型阻害剤を用いた阻害試験により、被験物質がP-gpあるいはBCRPトランスポーターの基質となる可能性を評価しております。

今号掲載記事に関連する技術事例の紹介

今号掲載記事の技術・分野に関する事例のタイトルを紹介します。

★は特に関係の深い内容です。是非当社 WEB サイトをご訪問ください。

NMR	
TN468	定量 NMR 法による有機化合物の絶対量測定
TN459	500 MHz クライオプローブ NMR による微量試料の測定
TN445	界面活性剤成分の構造解析
TN319	固体 NMR によるシリカの化学結合状態解析
TN311	燃料電池用・炭化水素系高分子電解質膜の劣化解析
TN291	Li イオン二次電池 (分析法概要)
TN090	医薬品の構造解析 (位置異性体)
TN070	液晶組成物の構造解析
TN069	印刷インキ類の組成物解析
TN068	高分子材料の組成解析
TN057	フーリエ変換 NMR 法 [二次元 NMR 法]
TN017	天然物の構造解析

精密質量分析	
TN478	LC-FTMS を用いた精密質量分析による未知化合物の構造解析
TN431	MALDI-SpiralTOF/MS による高分解能質量分析
TN389	イオン成分の IC-TOFMS による定性分析
TN331	GC/TOF-MS を用いた液晶の構造解析
TN244	不揮発性塩を含む移動相条件下での LC-MS 精密質量分析

燃料・オイル	
TN479	液化石油ガス (LPG) の成分試験
TN477	潤滑油の組成分析
TN475	自動車用燃料・オイル・デポジットの評価技術★
TN058	燃焼生成ガスの分析

X線と医薬品	
TN369	X線 CT 及び TOF-SIMS による錠剤内部イメージング
TN014	単結晶 X線構造解析の医薬品分析への応用 [絶対配置の決定]

空間評価・アウトガス	
TN430	真空環境下で発生する部材からのアウトガス評価
TN425	密閉空間内のガス分析
TN408	TOF-SIMS によるアウトガス汚染評価
TN341	アウトガス評価 - 放散試験チャンバー法及び加熱加速試験法 -
TN340	複写機・プリンターなどの画像機器から放散される化学物質の評価★
TN386	ナノ材料取り扱い作業場の環境評価
TN357	製薬機器の粒子封じ込め (コンテインメント) 性能評価
TN254	室内空気中化学物質の測定
TN200	クリーンルーム空気中の全りん (P) 定量
TN095	半導体材料のアウトガス分析
TN063	クリーンルーム空気中の清浄度評価
TN045	クリーンルーム空気中の微量物質の分析

バイオマーカー	
TN401	リアルタイム PCR によるラット血漿中 microRNA の発現解析
TN392	カスタマイズアッセイ法による生体試料中のバイオマーカー濃度測定 - ビーズアレイ法・ECL イムノアッセイ法 -
TN391	Bioplex200 を用いた蛍光マイクロビーズ法による mRNA 発現解析
TN383	イムノアッセイ法を用いた腎障害バイオマーカーの生体試料中濃度測定
TN377	イムノアッセイ法による生体試料中インクレチン (GLP-1) の定量

医療機器・医療材料評価	
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 (SCAS NEWS 2016- I 規制&標準化の潮流) ★ <small>※「分析技術広報誌」のページからご覧ください。</small>	
細胞培養シートの表面改質状態評価 (XPS) <small>※「サービス」のページからご覧ください。</small>	
材料表面濡れ性評価 (接触角) ※「サービス」のページからご覧ください。	
表面単分子膜の配向状況 (PAR-XPS) <small>※「サービス」のページからご覧ください。</small>	
化学的性質 (溶出試験) ※「サービス」のページからご覧ください。	

この他にも、多数の技術事例を WEB で公開しております 

▶ 当社 WEB サイトは「住化分析センター」で検索ください。

主な投稿論文・口頭発表等

2016.12→2017.4

投稿論文

【電子分野】

Influence of material impurities in the hole-blocking layer on the lifetime of organic light-emitting diodes

[Applied Physics Letters] (米国物理学協会発行), 109 (24), 243302 (2016)

末包高史*1, 今西克也*1, 韋 宏*2, 安達千波矢*3, 八尋正幸*3, 藤本 弘*3, 柚木協智*4, 楠原圭子*3, 中村 望*3, 稲田 工*3 (*1 技術開発センター, *2 大阪ラボラトリー, *3 九州大学, *4 有機光エレクトロニクス実用化開発センター)

低分子の多層膜で作製した有機 EL デバイスにおいて、ホールブロッキング材料中のごく微量の不純物がデバイス寿命に大きく影響すること、またその影響度が不純物の種類によって異なり特に有機塩素化合物による影響が最も強い可能性があることを明らかにした。

Development of the molecular orientation analysis by soft X-ray absorption spectroscopy (soft XAS)

[LASTI Annual Report] (兵庫県立大学 高度産業科学技術研究所 ニュースバル放射光施設関連サイト), 17, 77-78 (2016)

高橋永次, 今西克也, 末広省吾, 硯里善幸*1, 太田雄規*2, 村松康司*2 (技術開発センター, *1 山形大学, *2 兵庫県立大学)

ニュースバルでの軟 X 線 XAS 分析による有機薄膜材料 B3PyMPPM の配向性評価を報告した。XAS 分析により、薄膜中の分子配向性が計算でき、B3PyMPPM 蒸着膜は水平配向性を示すことが判明した。有機エレクトロニクスデバイスにおける製法改良と性能向上に有効な分析法と言える。

Influence of vacuum chamber impurities on the lifetime of organic light-emitting diodes

[Scientific Reports] (Springer Nature 発行), 6, 38482 (2016)

末包高史, 今西克也, 韋 宏*1, 安達千波矢*2, 八尋正幸*2, 藤本 弘*2, 柚木協智*2, 永吉 香*2 (技術開発センター, *1 大阪ラボラトリー, *2 九州大学)

有機 EL 素子を短時間で製作することにより、素子の耐久性が著しく向上することを見出した。素子劣化の原因として、真空蒸着チャンパー内に存在している極微量の有機不純物が有機半導体材料の蒸着中に混入するためであることを当社有機不純物分析技術により明らかにした。

有機半導体 4,6-bis (3,5-di-3-pyridylphenyl) -2-methylpyrimidine 薄膜の軟 X 線吸収スペクトル解析と配向評価

[X線分析の進歩 48] (公益社団法人 日本分析化学会・X線分析研究懇談会 編), (48), 308 (2017)

村松康司, 太田雄規, 硯里善幸*1, 末広省吾*2, 高橋永次*2 (兵庫県立大学, *1 山形大学有機エレクトロニクスイノベーションセンター, *2 技術開発センター)

電子輸送層材料である B3PyMPPM 薄膜のキャラクターゼーションを目的として、CK 端と NK 端の X 線吸収構造 (XANES) を測定した。XANES の入射角依存測定から、B3PyMPPM 膜はシリコン基板面に対して概ね水平配向

することがわかった。第一原理計算による XANES 解析から、B3PyMPPM 分子は平面構造ではなくわずかに湾曲した非平面構造をとることが明らかとなった。

(第7章) 有機 EL デバイス製造時の汚染解析技術—デバイス劣化因子の推定—

(書籍)「最先端の有機 EL —基礎物理・材料化学・デバイス応用と解析技術—」(発行: ㈱シーエムシー出版), 348-356 (2017)

末包高史, 今西克也, 藤本 弘* (技術開発センター, * 有機光エレクトロニクス実用化開発センター)

九州大学の安達教授, 客員准教授が編集した有機 EL 専門書への分担執筆。素子劣化の原因として、真空蒸着チャンパー内に存在している極微量の有機不純物が有機半導体材料の蒸着中に混入するためであることを当社有機不純物分析技術により明らかにした。

Determination of Trace Elements in Sintered and Single-Crystal Silicon Carbide by Laser Ablation in Liquid Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry

[Analytical Sciences] (Anal.Sci. 発行), 33 (4) 537-544 (2017)

町田 亮, 西岡利奈, 藤原 正英*, 古田直紀* (千葉ラボラトリー, * 中央大学理工学部)

Laser Ablation in liquid (LAL) sampling は数 μm の粒子を生成できることから、難分解性の結晶を溶解しやすい形態にすることができる。本研究では従来の湿式分解では完全分解できなかった単結晶 SiC を分解し、ICPMS で定量する事に成功した。また、LAL-ICPMS は溶液検量線を用いて定量できることから、定量値の信頼性が高いことについて言及した。

【工業支援分野】

(第2章 / 第3節 / 第6項) メンテナンスの基本 / HPLC・UHPLC 装置 / カラム

(書籍)「LC/MS, LC/MS/MS のメンテナンスとトラブル解決」(㈱オーム社 (監修: 公益社団法人 日本分析化学会 液体クロマトグラフィー研究懇談会), 130-133 (2015) 西岡亮太 (大阪ラボラトリー)

HPLC, LC/MS 初心者向けの解説書において、光学活性カラムのメンテナンスや取扱方法等について分担執筆した。光学活性カラムを使用する上で、他の一般の LC カラムとは異なる注意事項、特に移動相として使用できる溶媒の制約や保存方法、カラムの保護等について、カラムの種類ごとによりやすく解説した。

Three-way catalytic performance of Y- and Pr-doped Rh/ZrO₂ and valence state change of Rh in lean/rich perturbation

[Catalyst Communications] (Elsevier 発行), 90, 1-4 (2017)

羽田政明*, 富田泰隆*, 高橋照央, 東 遥介, 藤本智成 (* 名古屋工業大学, 技術開発センター)

希土類元素の添加により Rh/ZrO₂ 触媒の活性が変化した原因を、各種分析法により解析した。低濃度 Rh が分析可能なその場 (*in situ*) XAFS 法を開発し、これら触媒の評価を支援した。

(第IV編 / 第15章) リチウムイオン電池の高性能化に向けた分析評価技術

(書籍)「車載用リチウムイオン電池の高安全・評価技術」(㈱シーエムシー出版発行) (2017)

末広省吾 (技術開発センター)

リチウムイオン二次電池 (Lithium Ion Battery: LIB) のさらなる高性能化のためには、新材料開発とともに製造工程の改良による電極構造の最適化が必要不可欠である。本稿では、1. 電極構造の数値化、2. 三次元空隙ネットワーク解析によるリチウムイオン電池電極の評価法、3. 充放電中の電極活物質の構造変化を知るためのその場分析、4. 複合的分析手法による LIB 劣化原因の解析を行った事例について紹介した。

【医薬分野】

バイオアナリシスにおけるカラムスイッチング法の有用性「ぶんせき」(公益社団法人日本分析化学会発行), 1, 10-16 (2017)

牟田口国則, 山口 建, 島藤千那津 (大阪ラボラトリー)

バイオアナリシスにおけるカラムスイッチングの有用性について、概要及びアプリケーションデータを掲載して説明した。

マイクロドーズ臨床試験における製剤化検討

[薬剤学] (日本薬剤学会), 77 (3), 177-185 (2017)

富樫一天, 牟田口国則*1, 小室勢津子, 片岡 誠*2, 山崎浩史*3, 山下伸二*2, 杉山雄一*4 (医薬事業部, *1 大阪ラボラトリー, *2 摂南大学, *3 昭和薬科大学, *4 理化学研究所)

通常のマイクロドーズ臨床試験では、医薬品の製剤化検討は考慮しないため、溶液による投与が一般的である。しかし、胃酸に対して不安定な薬物等の場合、開発化合物の体内動態を観察することは困難である。本研究では、マイクロドーズ臨床試験における製剤化を検討する手法の構築を試みた。

【電子&医薬分野】

アイソレータ, 安全キャビネットにおける化学物質濃度の実態調査

[クリンテックノロジー] (日本工業出版(株)発行), 26 (12), 6 (2016)

池田 慧 (千葉ラボラトリー)

バイオクリーンルームにおける空気中化学物質の管理の必要性を検討するため、無菌試験を行うバイオクリーンルーム内の化学物質の清浄度実態調査を行い、その結果を報告した。

バイオロジカルクリーンルームおよび関連設備内の空気清浄度実態調査

[空気清浄] (公益社団法人 日本空気清浄協会発行), 54 (6), 19 (2017)

池田 慧, 坂本保子 (千葉ラボラトリー)

一般にバイオロジカルクリーンルーム (BCR) の管理項目は、気中の粒子数、微生物数とされ、化学物質の管理については言及されておらず、その清浄度も知られていない。BCR および関連設備において気中の化学物質濃度を管理することの必要性を検討するため、無菌アイソレータおよび安全キャビネットの設置された BCR において、化学物質の清浄度実態調査を行った。

口頭発表等

【電子分野】

Depth-sensitive analysis of Organic thin film by GCIB and XAS

○高橋永次, 山内大輔*1, 今西克也, 末広省吾, 硯里善幸*2, 村松康司*3, Eric M. Gullikson*4 (技術開発センター, *1 筑波ラボラトリー, *2 山形大学, *3 兵庫県立大学, *4 The Center for X-Ray Optics)

IDW/AD '16 (The 23rd International Display

Workshops, in conjunction with Asia Display 2016) (福岡国際会議場), 2016年12月7日-12月9日

有機薄膜試料の劣化解析および深さ方向分析

○末広省吾, 高橋永次, 東 遥介, 三下泰子, 村松康司*1, 硯里善幸*2 (技術開発センター, *1 兵庫県立大学, *2 山形大学)

兵庫県立大学 高度産業科学技術研究所主権先端技術

セミナー 2017 (イーグレひめじ), 2017年3月3日

API-MS による高感度・高信頼性水蒸気透過度測定技術の紹介

高萩 寿 (筑波ラボラトリー)
創包工学研究会主催第 66 回講演会 (フォーラムミカエ工口 東京), 2017年3月17日

各種分析を用いた有機EL開発支援

大岡佳子(筑波ラボラトリー)

日本表面科学会第2回関東支部講演大会(東京大学 山上会館 2階大会議室), 2017年4月8日

【工業支援分野】

高分子の熱分析と熱物性(応用編)

梶石拓也(千葉ラボラトリー)

公益社団法人 日本分析化学会高分子分析研究懇談会主催 第53回高分子分析技術講習会(後期:応用編)(名古屋工業大学), 2017年3月6日

超高強度低合金 TRIP 鋼板の水素脆化特性に及ぼす予ひずみの影響

○森 一樹, 北條智彦, 脇 裕之, 西村文仁, 鶴飼優子*1, 菊池梨子*2(岩手大学,*1千葉ラボラトリー,*2岩手大学大学院)

一般社団法人 日本機械学会東北支部主催東北学生会 第47回学生員卒業研究発表講演会(東北学院大学), 2017年3月8日

希土類添加 ZrO₂ に担持した Rh 触媒上での変動条件における三元触媒反応

富田泰隆, 高橋照央*, 東 遥介*, 藤本智成*, ○羽田政明(名古屋工業大学,*技術開発センター)
第119回触媒討論会(首都大学東京), 2017年3月21日

分析的視点から見た異物混入の発生要因から効果的な分析手法, 原因究明・防止策まで

末広省吾(大阪ラボラトリー)

㈱情報機構主催セミナー(きゅりあん(品川区立総合区民会館)東京), 2017年4月17日

反応危険性物質の安全管理について

菊池武史(工業支援事業部)

㈱技術情報協会主催セミナー「化学工場における安全対策」(㈱技術情報協会セミナールーム 東京・五反田), 2017年4月18日

【医薬分野】

コモンマーモセット創薬での橋渡し基盤整備: FIH 試験前に実施すべき非臨床安全性評価試験 (GLP 試験) の整備

○本坊敏保, 大石久仁彦, 佐々木幹夫, 藤原 淳, 坂本憲吾,

田瀬弘行, 斧研雅子, 西銘千代子*1, 井上貴史*1, 西中栄子*1, 井上 亮*1, 公平陽子*2, 田村恵梨子*2, 齊藤久美子*2, 仁井一夫*2, 野村成章*2(㈱イナリサーチ,*1公益財団法人実験動物中央研究所,*2大阪ラボラトリー) 第5回日本マーモセット研究会大会(東京慈恵会医科大学), 2016年1月27日-28日

Translational Research for Infrastructure Development in Drug Discovery using Common Marmosets: Development of a Repeated Dose Toxicity Study Combined with Three Types of Safety Pharmacology Studies

○望月秀美, 大石久仁彦, 佐々木幹夫, 藤原 淳, 坂本憲吾, 田瀬弘行, 斧研雅子, 佐藤伸一, 西銘千代子*1, 井上貴史*1, 西中栄子*1, 井上 亮*1, 仁井一夫*2, 公平陽子*2, 田村恵梨子*2, 松井誠一*2, 齊藤久美子*2, 野村成章*2(㈱イナリサーチ,*1公益財団法人実験動物中央研究所,*2大阪ラボラトリー) 第7回日本安全性薬理研究会学術年会(東京大学), 2016年2月19日-20日

細胞電気抵抗法に基づいた細胞外小胞顆粒エクソソームの粒子計測-エクソソームの品質管理およびバイオマーカーとしての利用を目指して-

○高橋昭博, 丸谷耀子, 岡嶋孝太郎, 十亀祥久, 柳 和則(技術開発センター)
第37回日本臨床薬理学会学術総会(米子コンベンションセンター), 2016年12月1日-3日

ICHQ3D ガイドライン(元素不純物)に対応するリスクアセスメントおよび日・米・欧3局の対応状況(具体的な医薬品元素不純物の評価・管理方法)

東 秀幸(大阪ラボラトリー)
㈱TH企画セミナーセンター主催技術セミナー(連合会館東京), 2016年12月14日

JBF ディスカッショングループ(DG)の活動成果

Scientific Validation について考える(2):西村(2015年度活動) / マイクロサンプリング(2) - 技術的課題の検討 -: 公平 / 生体試料分析の外部委託を成功させるには? - バリデーション試験開始までの取り組み -: 山口 / 生体試料中薬物濃度測定における疑問・難問 - 困った時の道しるべ(安定性編) -: 宮澤 / 内因性化合物の定量(LBA) - LBAによる内因性物質測定におけるバリデーション試験実施法 -: 宮本

○公平陽子, ○宮澤春奈, ○宮本裕恵, ○山口 建, 西村直浩*(大阪ラボラトリー,*化学品安全事業部) ※共同発表者: JBF ディスカッショングループ(DG) 第8回JBFシンポジウム(タワーホール船堀 東京), 2017年2月8日-9日

他団体のシンポジウム等における JBF 及び DG の活動成果

推奨する検量線及びQCサンプルの調製方法: 富樫(2013年度活動) / 内因性化合物の定量(2) - 代替マトリックスの選択とその妥当性確認のための推奨方法 -: 橋本(2015年度活動) 橋本有樹, 富樫一天*(大阪ラボラトリー,*医薬事業部) ※共同発表者: JBF ディスカッショングループ(DG) 第8回JBFシンポジウム(タワーホール船堀 東京), 2017年2月8日-9日

間葉系幹細胞由来エクソソームのプロテオーム解析

○高橋昭博, 寺井織枝, 丸谷耀子, 北中淳史, 岡嶋孝太郎, 上田千晶, 十亀祥久, 柳 和則(技術開発センター) 第16回日本再生医療学会総会(仙台国際センター), 2017年3月7日-3月9日

Development of a Repeated Dose Toxicity Study Combined with Safety Pharmacology Studies using Common Marmosets

井上 亮*1, 大石久仁彦, 西銘千代子*1, 西中栄子*1, 小泉治子, 有賀和枝, 室田尚哉,*仁井一夫,*公平陽子,*田村恵梨子,*松井誠一,*堤 秀樹*1(㈱イナリサーチ,*1公益財団法人実験動物中央研究所,*大阪ラボラトリー) 米國毒性学会第56回年会(ボルチモア メリーランド州米國), 2017年3月14日

株住化分析センター主催セミナー

【医薬分野】

エクソソーム関連研究への支援サービス

落谷孝広, 高橋昭博*(国立がん研究センター研究所,*技術開発センター) 第8回JBFシンポジウムランチョンセミナー(タワーホール船堀 東京), 2017年2月9日

編集後記

住化分析センターの技術広報誌SCAS NEWS 2017-II号(通巻第46号)をお届けします。当社は今年創立45周年の節目を迎えました。巻頭の丸山社長からのメッセージでは、これまでの当社の事業を振り返ると共に、今後も独自技術の開発とオープンイノベーション活用の両輪で、迅速にお客様のニーズに応えていくというビジョンをお示ししております。当社の技術開発に対する姿勢を知っていただけたら光栄です。

今号のテーマは「変革の時代を支える分析技術」です。提言では、兵庫県立大学梶島靖先生より「微小部分分析ツールとしてのX線顕微鏡の将来」と題して、夢が広がる顕微の世界についてご寄稿を頂きました。また、産業技術総合研究所松崎弘幸先生からは、「過渡吸収分光法による光機能性材料・デバイス評価」と題して、太陽電池材料・デバイスへの応用に至る貴重なご研究を紹介いただきました。また、当社技術についても、ハイスルーブットで高感度を特長とする微量有機物の構造解析法、

新たに導入したPy-GC × GC-TOFMSによる燃料・オイルの組成解析、最先端の有機エレクトロニクス開発を支えるプロセス汚染評価技術等といった最前線の分析技術や、医薬品・医療機器の開発支援サービスやブルーエンジェルマークへの対応を含め多くの事例をご紹介します。

今号の企画は大阪ラボラトリーと淀川ラボラトリーが担当致しました。大阪ラボラトリーはJRゆめ咲線でユニバーサルシティ駅の隣の、安治川口駅から徒歩約10分の場所に立地しております。そのためハロウィーンの時期には様々なコスチュームに仮装した人々が電車に乗っていて、とても楽しそうです。

ユニバーサルスタジオジャパンでは3D映像が素晴らしいですが、当社でも「リチウムイオン電池電極など多孔体構造試料の立体視」に取り組んでおります。これは、モニター上での観察ではなく、TEMやX線CTデータから構築したスライス画像をプリントした積層樹脂で構成された模型によるものです。社内の技術報告会でも、この模型は人気と評価を得ておりました。展示会等でご覧になった方もいらっ

しゃいますでしょうか。ご興味おありでしたら、是非当社営業部門にお声掛けください。蓄電池解析も行っており、原料開発、製造、電池の充放電試験、リバースエンジニアリング、特性の要因解析まで、ステージに合わせた評価メニューで研究開発の支援をさせて頂いております。

また、エレクトロニクスの分野では、英国国際学術誌Nature姉妹紙のオンラインジャーナル「Scientific Reports」に掲載された当社連名のレポート「Influence of vacuum chamber impurities on the lifetime of organic light-emitting diodes」が、Nature Japan WEBサイトで注目度の高い「おすすめのコテンツ(2016年12月)」として紹介されました。加えて、「高信頼性・高感度水蒸気透過度測定技術 API-MS法の開発」が近畿化学協会様より「第69回化学技術賞」を授けられました。当社の技術がこのような高い評価を頂きましたことを大変光栄に存じます。是非これからも新たな課題にチャレンジさせていただきたい、と思うのは「分析オタク」ゆえかもしれません。 Y・Y

▶ 近畿化学協会第 69 回化学技術賞受賞

「高信頼性・高感度水蒸気透過度測定技術 API-MS 法の開発」

有機 EL に代表されるフレキシブル有機エレクトロニクスデバイスは、薄く・軽く・曲げられる次世代デバイスとして注目されています。このデバイスの製品寿命を延ばすためには、大気中の水蒸気をデバイス内部に透過させない対策が重要と考えられています。

当社が 2007 年より日本エイピーアイ社の技術協力を得て開発した水蒸気透過度測定技術の大気圧イオン化 - 質量分析法 (API-MS 法) は、密閉性を極限まで高めた透過セルと超高感度検出器である API-MS およびその測定に用いる超高純度キャリアガスを融合した手法です。これにより、フレキシブル有機エレクトロニクスデバイスのフレキシブル基板に要求される 10^{-6} g/m²/day

オーダーという食品包装材用途の 100 万分の 1 レベルの極めて低い水蒸気透過度を高精度に評価することが可能となりました。また、チャンパー温度を 90 °C まで加熱しても高い密閉性を保持できるため太陽電池のバックシートなどの信頼性試験で要求される 85 °C、85 %RH などの高温高湿条件での測定にも対応可能です。さらに、実際のデバイスにおける接着部 (接着材および接着材と基板などからなる接合界面) を模擬した測定試料を開発することにより、実装デバイスに近い条件で、内部への水蒸気透過性を測定でき、これら評価法がデバイス内部への総合的な水蒸気透過度を把握することを可能としました。さらに 2012 年～ 2015 年の次世代化学

材料評価技術研究組合 (CEREBA) への参画を通じて、水蒸気透過度に関する定量精度の信頼性および接着部評価法の有効性を明確にしました。2015 年には、API-MS 法は国際規格 (ISO 15106-6) としても認定されており、開発を開始してから 10 年、これら技術ならびに社会貢献度を近畿化学協会に評価いただき、この度の受賞となりました。

当社は今後も、お客様の高品質なデバイスの設計、開発に分析・評価技術で貢献して参ります。

p17 **Frontier Report**
有機 EL 関連の分析技術は
Frontier Report にも掲載しています

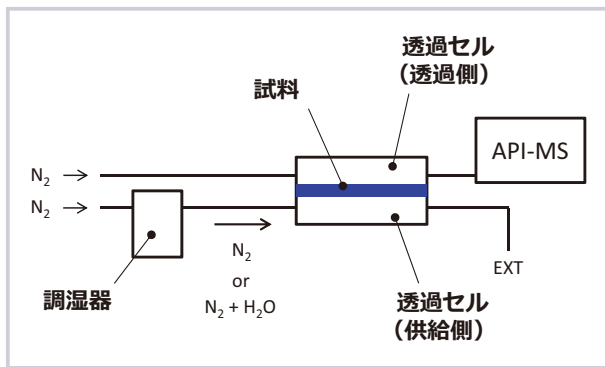
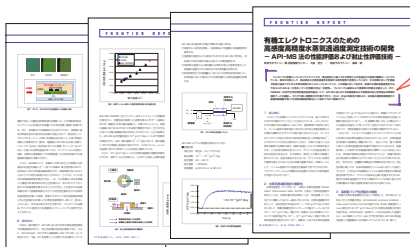


図 API-MS法の評価システム



写真左から電子事業部 行嶋史郎、筑波ラボラトリー 高萩寿、技術開発センター兼筑波ラボラトリー 大岡佳子

SCAS NEWS バックナンバーは WEB でご覧になれます



高感度水蒸気透過測定技術の記事は SCAS NEWS 2017-I にも掲載されています。詳しくは当社 WEB サイトからご確認ください。

▶ バックナンバーは「SCAS NEWS」で検索ください。

SCAS NEWS

検索

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

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

SCASNEWS誌に関するお問合せ

メール scasnews@scas.co.jp

電話 06-6202-1807 FAX 06-6202-0116

SCAS NEWS 2017-II (通巻46号)

発行 2017.8.28

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 技術室

SCAS Sumika Chemical
Analysis Service

はア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。

[無断転載禁止]