Chemicals Evaluation and Research Institute, Japan

# CERI NEWS

No.83 2017 April

## CONTENTS

●巻頭言
面白さを感じることができる力
東京農工大学大学院　工学府　教授
斎藤　拓

●業務紹介
特集「医薬品･医療機器等の分析･評価への取組」
医薬品分析における*L-column2*を用いた最新アプリケーションの紹介
バイオ医薬品の生物活性測定分析法バリデーション
ICH M7ガイドラインにおける変異原性評価
E&L試験（医用材料の溶出物、浸出物試験）
医療機器等の残留エチレンオキサイド分析

●本機構の活動から
平成29年度CERI公募型研究助成

●お知らせ
平成29年度CERI寄付講座
第22回化学物質評価研究機構研究発表会のご案内

●編集後記

CERI 一般財団法人 化学物質評価研究機構
Chemicals Evaluation and Research Institute, Japan

## 巻頭言

# 面白さを感じることができる力

東京農工大学大学院　工学府　教授
斎藤　拓

私は学生のころからポリマーブレンドの評価・分析の研究を行っています。このような評価・分析の研究を続けているのは、面白さを感じることができる結果や考え方に出会える楽しみがあるからです。

自分の出した結果や考え方に対して面白さを感じることができるのが当たり前と思われる方も多いかもしれません。しかし、面白さを感じるためには全体像を捉えるための経験や知識が不可欠で、決して簡単なことではありません。それゆえにリーダーには、自分の知識と経験を活かして初見の結果に対しても瞬時に面白いと感じて、新しい概念をも導く力が求められているはずです。私が新人学生として闇夜に刀を振り回しているような気持ちで結晶性ポリマーと非晶性ポリマーのブレンドの研究を行っていた頃に、融点以下で紐状の構造が形成されることを研究室の検討会で話したら、指導教員の井上隆先生から瞬時に「液々相分離が起こっているのでは？ UCST 型の相図があるのでは？これは面白い！」と言われました。面白いと言われても何が面白いのかが全くわからず、フリーズしていた自分を今でも思い出します。本当に面白いことなのかを確認するために、関連しそうな結晶、相分離、相図などの文献を読みあさりました。面白さを理解するために半年ぐらいかかりましたが、理解できて心の底から面白いと感じることができたとき、はじめて研究の楽しさがわかりました。もしも井上先生が面白さに気がつかずにスルーしていたら私は面白いことに出会う機会を逸し、また一から手取り足取り教えてもらっていたら面白さを感じる力を養う機会を逸して、私は違う人生を歩んでいたでしょう。

面白いことは、ルーチンで行っているような実験のデータの中にも潜んでいることがあります。他の実験で得られたデータと比較したり、他の人と議論したりして、これまでとは異なった視点からデータを見てみることで、面白いことが発見されることが多々あります。しかし、データに対して深く考えようとせず、データを貼り付けただけの文字のない資料を作っていては、いつまでたっても面白さを感じることはできないでしょう。面白さを感じることができるようになるには、能動的にデータを考察して何らかの概念を導こうとする意欲や努力が不可欠です。また、面白さを感じたことがきっかけで、測定ミスや原理の理解不足による誤りに気づくこともあります。面白さを感じるためには必ず面白さを感じた理由があり、その理由を確認している過程で誤りに気づくことがあります。誤りに気づいたときには誤りが生じた理由も推察されているので、結果的に誤りの再発防止や評価・分析技術の向上のための貴重なノウハウが得られることになります。

研究の醍醐味は面白さを感じることができることです。評価・分析の研究は、面白さを感じることができる機会に恵まれていると思います。面白いと感じている人の気持ちは、その人の話しから伝わってきて、楽しい気分にさせてくれます。化学物質評価研究機構の方々による講演や研究発表を日本ゴム協会などで楽しい気分で聴かせて頂いています。

# 業 務 紹 介

## 特集「医薬品・医療機器等の分析・評価への取組」

私たちは誰もが健康的で豊かな生活を送ることを願っています。しかし、時として様々な病気やけがに見舞われることも避けられません。そのため、病気の診断・治療・予防に欠かせない医薬品及び医療機器が種々流通していますが、それらを安心して利用するためには、有効性・安全性を確保する必要があります。本機構は、医薬品の安全性評価、安定性試験、成分分析や、医療機器･医用材料の安全性試験、成分分析などを通じて、皆様が安心して医薬品･医療機器等を利用できる社会づくりに貢献しています。

本号では、本機構の様々な分析・評価業務の中から、各部門が行っている「医薬品・医療機器等」の分析・評価への取組の一部を特集してご紹介します。

## 医薬品分析における *L-column2* を用いた最新アプリケーションの紹介

東京事業所クロマト技術部　坂牧　寛

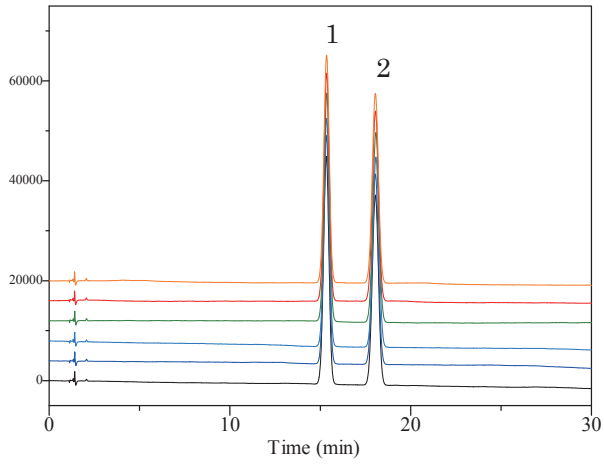
### 1. はじめに

シリカゲル系逆相カラムは、高速液体クロマトグラフィーに最も汎用されています。本機構では、2007 年に酸性物質、塩基性物質及び配位性化合物まで幅広い物質の分析に対応でき、耐久性も高い世界でトップクラスの高性能カラム *L-column2* シリーズを開発し、現在もユーザーの皆様から高い評価を得ています。高速液体クロマトグラフィーを用いた医薬品分析は、多くの場合、シリカゲル系逆相カラムを使用します。そこで、今回は、*L-column2* シリーズを用いた医薬品分析の最新アプリケーションデータについてご紹介します。

### 2. *L-column2* シリーズを用いたアプリケーションの紹介

#### 2.1　日本薬局方におけるオルメサルタンメドキソミルの分析

オルメサルタンメドキソミルは、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬で高血圧症の治療に処方され、第十六改正日本薬局方第二追補から掲載されました。第十七改正日本薬局方に準じ、*L-column2 ODS* と




【Analytical Condition】
Column：*L-column2 ODS* (5μm)　4.6×150mm;
Cat. No. 722070
Mobile phase: $CH_3CN$/Phosphate solution pH 3.4 (34/66)
Flow rate: 1.2 mL/min
Sample:1.Olmesartan Medoxomil
2. Isobutyl parahydroxybenzoate (I.S.)

図 1　オルメサルタンメドキソミルの定量法におけるシステムの性能

*L-column2 C8* を用いて高速液体クロマトグラフィーによる定量法及び純度試験のシステム適合性を確認しました。

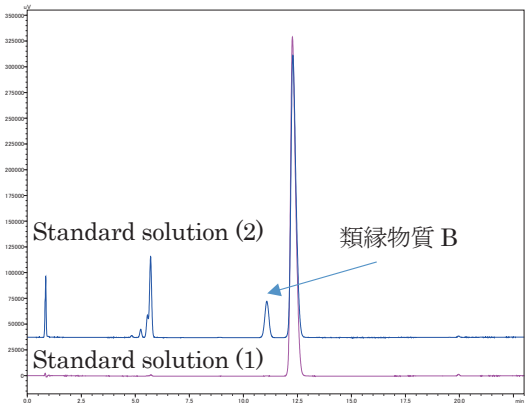
定量法では、*L-column2 ODS* を使用しました。システムの性能は、パラオキシ安息香酸イソブチルとオルメサルタンメドキソミルの分離度が 4.4（適合要件 4.0 以上）、システムの再現性は、ピーク面積の比の相対標準偏差が 0.21%（適合要件 0.5% 以下）となり、システム適合性を満たすことを確認できました（図 1）。

また、純度試験では、*L-column2 C8* を使用しました。検出の確認である希釈した溶液と標準溶液のピーク面積の比率は 4.0%（適合要件 3.5 ～ 6.5%）、システムの性能である理論段数は 6200（適合要件 5000 以上）、シンメトリー係数は 1.02（適合要件 1.5 以下）、システムの再現性であるピーク面積の相対標準偏差は 0.91%（適合要件 2.0% 以下）となり、システム適合性を満たすことを確認できました。

### 2.2　日本薬局方におけるモンテルカストナトリウム錠の分析

モンテルカストナトリウムは、ロイコトリエン阻害薬であり、気管支喘息やアレルギー性鼻炎等に使用され、第十七改正日本薬局方から掲載されました。それに準じ、*L-column2 C6-Phenyl* を用いて高速液体クロマトグラフィーによる定量法のシステム適合性を確認しました。

定量法では、システムの性能である理論段数は 12400（適合要件 5000 以上）、シンメトリー係数は 1.46（適合要件 2.5 以下）、過酸化水素により生じた類縁物質 B との分離度は 3.1（適合要件 1.5 以上）、システムの再現性であるピーク面積の相対標準偏差は 0.13%（適合要件 1.0% 以下）となり、システム適合性を満たすことを確認できました（図 2）。




【Analytical Condition】
Column：*L-column2 C6-Phenyl* (3μm); 4.6× 100 mm;
Cat. No. 721186
Mobile phase：A；2% TFA in $H_2O$,
B；$CH_3OH/CH_3CN$（3/2 v/v）
A/B, 48/52-45/55-25/75-25/75 (0-5-12-22-23 min)
Flow rate：1.5 mL/min
Sample：Standard solution (1);Montelukast Sodium
Standard solution (2); Hydrogen peroxide decomposition products of Montelukast Sodium

図２　モンテルカストナトリウム錠の定量法におけるシステムの性能

## 3. おわりに

*L-column2* シリーズは日本薬局方に規定された多くの試験に非常に有効です。ご興味をお持ちの方は是非お問い合わせください。また、多くのユーザーの皆様から高い評価をいただいています *L-column2* シリーズは、今回ご紹介したカラム以外にも内面に金属を使用していないメタルフリーカラムなどの特徴的なカラムも販売しています。本機構では、これからもユーザーの皆様のご要望に応えるよう、クロマトグラフィーカラムの開発を行ってまいります。

＜LC アプリケーションデータシート　医薬＞
http://www.cerij.or.jp/service/09_chromatography/L-column_application_data_01.html

# バイオ医薬品の生物活性測定分析法バリデーション

日田事業所　堀内　雅史

## 1. はじめに

治療用抗体の国内市場は、2016 年では前年比 122.8%（日経バイオ年鑑 2017）と右肩上がりで拡大しています。今後も特許期間が満了する抗体医薬品（先行バイオ医薬品）が相次ぐことから、先行バイオ医薬品との同等性を有するバイオ後続品が開発のターゲットになっています。

このような背景から、先行バイオ医薬品とバイオ後続品の同等性評価は非常に重要であり、その評価項目の一つとして生物活性測定が挙げられます。多くの抗体医薬品の作用機序は補体依存性細胞傷害（CDC）活性及び抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性に分類されます。本機構でも、バイオ後続品の承認申請及び出荷試験に必要な生物活性測定を GMP（Good Manufacturing Practice）体制下で実施し、お客様のご要望にお応えしています。今回は本機構で実施した CDC 活性の分析法バリデーションの例をご紹介します。

## 2. LDH 放出を用いた CDC 活性測定（Non-RI CDC 活性測定）

従来からの CDC 活性測定法として、傷害細胞からの放射性同位体（$^{51}$Cr）の放出を使用する測定法があります。今回ご紹介するのは、放射性同位体を使用しない代替法である乳酸脱水素酵素（LDH）放出を用いた CDC 活性測定（Non-RI CDC 活性測定）の実施例です。測定の原理を図 1 に示します。治療用抗体が癌細胞（標的細胞）に結合すると、補体と総称される血清タンパク質が活性化して細胞傷害を引き起こします。LDH は細胞質に存在する酵素ですが、細胞膜が傷害を受けると LDH は細胞膜を通過して培地中へ放出されます。本法はこの放出される LDH を発色剤の反応（テトラゾリウム→ホルマザン）を通じて吸光度測定で検出します。本法の実験操作フローを図 2 に示します。

### 【分析法バリデーション】

日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）のガイドライン ICH Q2（R1）に従い、本法の分析法バリデーションを実施しました。定量法で必要とされる分析能パラメータを対象として、本法の特異性、直線性（濃度依存性）、真度、併行精度、範囲及び室内再現精度を評価しました。

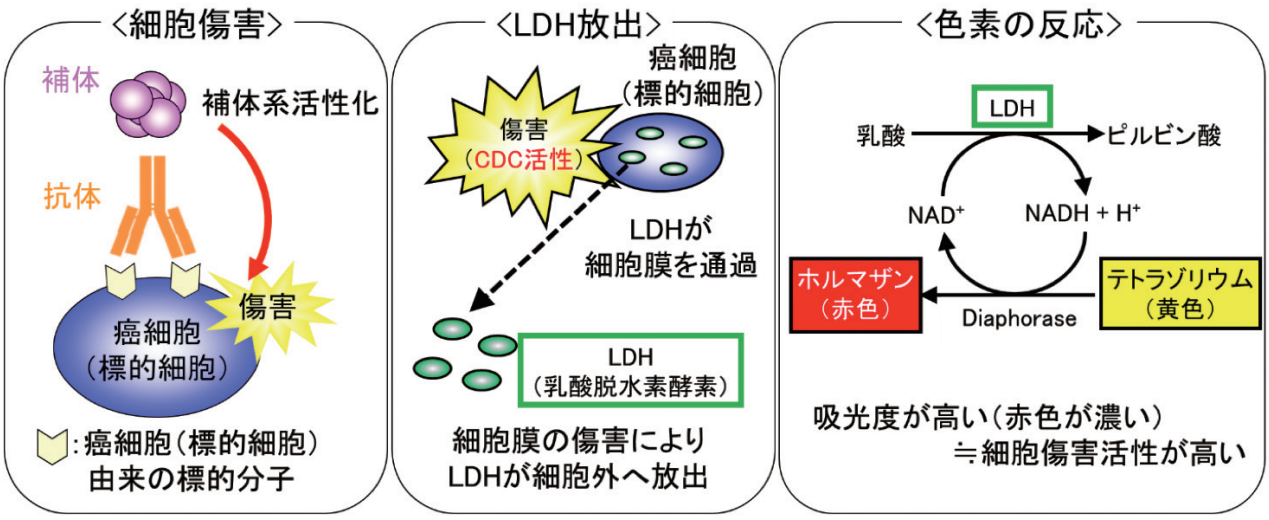



図 1　Non-RI CDC 活性測定の原理

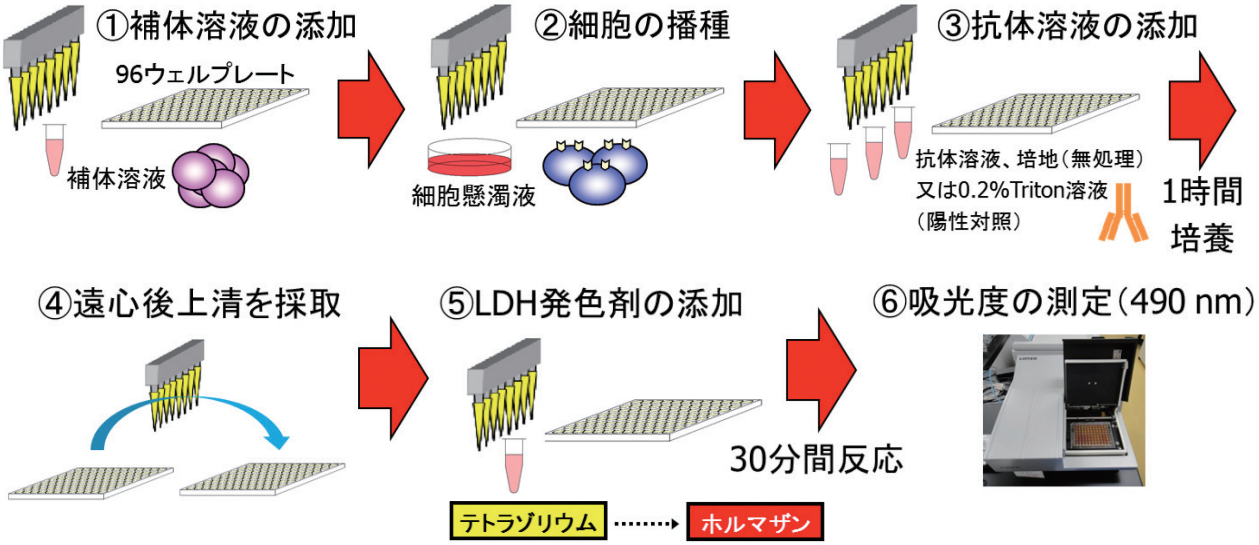



図２　Non-RI CDC 活性測定の実験操作フロー

**【結果】**

2.1　特異性

標的分子発現細胞（陽性細胞：WIL2-S）及び標的分子非発現細胞（陰性細胞：CCRF-HSB2）で比較した結果、陽性細胞への特異的な細胞傷害活性が示されました（図 3）。

2.2　直線性（濃度依存性）

公比 2 の 9 濃度で抗体をばく露し 490nm の吸光度を測定しました。縦軸を吸光度、横軸（対数軸）を抗体濃度（μg/mL）でプロットした結果、高い決定係数（$R^2$）のシグモイド曲線を得ました（図 4）。

2.3　真度、併行精度及び範囲

直線性の結果から 50% 効果濃度を含む終濃度 0.25μg/mL、0.50μg/mL 及び 1.0μg/mL（試料濃度区 50%、100% 及び 200%）を設定し、各濃度区の回収率（表 1）を得ました。一元配置分散分析での有意差は認められず、真度 d=3.1、標準偏差 σ（濃度区内）=10.7 と小さい値であることから、終濃度 0.25 ～ 1.0μg/mL（50 ～ 200%）の範囲で定量が可能であると判断しました。

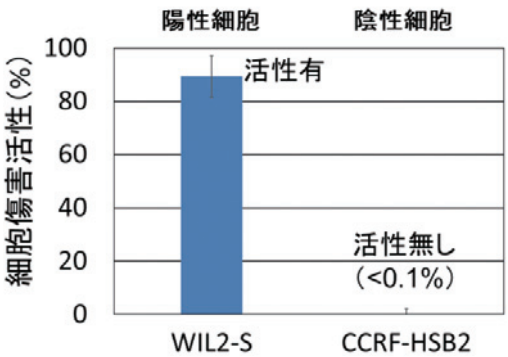



図３　細胞間の CDC 活性の比較

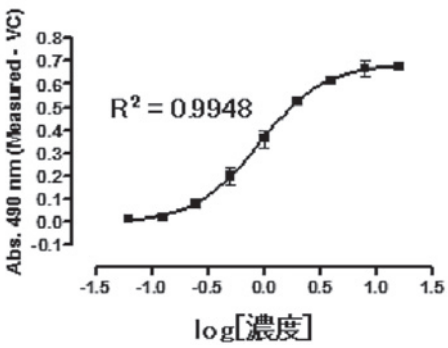



図４　CDC 活性の抗体濃度依存性

### 2.4　室内再現精度

変動要因ごとの回収率（表2）から室内再現精度を評価しました。回収率の標準偏差 σ（日内及び日間）は8.0及び22.8でした。一元配置分散分析は日間で有意差有りとなり、試験日間で結果がばらつく可能性が示唆されました。一方で6試験日の平均回収率は101.1%と理論値に近い値でした。測定回数を増やすことで回収率は理論値が中心のばらつきになり、定量が可能であると判断しました。

表1　試料濃度区及び回収率の結果

| 試料濃度区 | 回収率（%） | | | 平均（%） | 総平均（%） | CV |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n=1 | n=2 | n=3 | | | |
| 200% | 108.4 | 111.8 | 121.7 | 114.0 | 103.1 | 12.5% |
| 100% | 86.7 | 107.0 | 85.9 | 93.2 | | |
| 50% | 88.1 | 107.0 | 111.4 | 102.2 | | |

真度 d（回収率の総平均 -100）・・・3.1
標準偏差 σ（濃度区内）・・・10.7

表2　変動要因及び回収率の結果

| 試験日 | 試験担当者 | プレートリーダー | 試薬・凍結保存細胞ロット | 回収率（%） | 平均（%） | CV |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | A | 1 | a | 86.7 | 101.1 | 16.3% |
| | | | | 107.0 | | |
| 2 | A | 2 | b | 117.2 | | |
| | | | | 123.4 | | |
| 3 | A | 1 | b | 96.6 | | |
| | | | | 111.4 | | |
| 4 | B | 2 | b | 115.1 | | |
| | | | | 117.1 | | |
| 5 | B | 1 | a | 74.1 | | |
| | | | | 78.6 | | |
| 6 | B | 2 | a | 88.3 | | |
| | | | | 97.2 | | |

標準偏差 σ（試験日内）・・・8.0
標準偏差 σ（試験日間）・・・22.8

### 3. おわりに

今回ご紹介したNon-RI CDC活性測定のほかに、本機構では細胞増殖測定、中和活性測定など様々な生物活性測定に対応いたします。是非お問い合わせください。

＜*in vitro* 試験　抗体医薬品の作用機序（ADCC活性、CDC活性、中和活性等）に基づく活性測定＞
http://www.cerij.or.jp/service/02_in_vitro/in_vitro.html

## ICH M7 ガイドラインにおける変異原性評価

安全性評価技術研究所　林　多恵

### 1. はじめに

医薬品の合成には、原料となる化学物質のほかに、試薬、溶媒、触媒などが使用され、これらの化学物質が合成過程やその後の分解により、医薬品中に不純物として存在する場合があります。医薬品中不純物の安全性確認及び管理については、日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）によるICH Q3A（新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン）及びICH Q3B（新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン）において指針が示されています。しかし、医薬品（原薬、製剤）中に変異原性、発がん性を有する不純物が含まれる場合、上記のガイドラインで定められている許容レベルでは、安全性を十分に確保できない場合がある可能性が指摘されてきました。そこでICH Q3A、Q3Bを補完する新たな基準を示すことを目的として、ICH M7（潜在的発がんリスクを低減する

ための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理）ガイドラインが作成されました。本ガイドラインは、国内では 2016 年 1 月 15 日に公表され、これにより日、米、EU 三極での新たな医薬品中不純物の評価・管理に関する事業者義務が発生することになりました。

## 2. ICH M7 における変異原性評価

ICH M7 ガイドラインでの変異原性は、細菌を用いる復帰突然変異試験（以下、Ames 試験）結果により評価されます。不純物をクラス 1 ～ 5 に分類し、それぞれのクラスに対応した管理措置を行います（表 1）。

表 1　ICH M7 における不純物のクラス分類と管理方法

| クラス | 定義 | 提案される管理措置 |
|---|---|---|
| 1 | 既知の変異原性発がん物質 | 化合物特異的な許容限度値以下で管理 |
| 2 | 発がん性が不明の既知の変異原性物質（細菌を用いる変異原性試験で陽性*であり、げっ歯類の発がん性データがない物質） | 許容限度値（適切な TTC **）以下で管理 |
| 3 | 警告構造を有し、原薬の構造とは関連しない警告構造であり、変異原性試験のデータが存在しない物質 | 許容限度値（適切な TTC）以下で管理、又は細菌を用いる変異原性試験を実施 |
| 4 | 警告構造を有するが、試験がされ変異原性がないことが示されている原薬又は原薬に関連する化合物（工程中間体など）と同じ警告構造である物質 | 非変異原性不純物取扱い |
| 5 | 警告構造を有しないか、又は警告構造を有するが変異原性若しくは発がん性のないこと示す十分なデータが存在する物質 | 非変異原性不純物取扱い |

* 又は遺伝子突然変異誘発と関連した DNA 反応性を示唆するその他の関連する変異原性陽性データ（*In vivo* 遺伝子突然変異試験における陽性所見等）

** 毒性学的懸念の閾値（threshold of toxicological concern）毒性影響のリスクが無視できる許容摂取量。$10^{-5}$ という生涯過剰発がんリスクに相当する 1.5 μg/day（ICH M7 ガイドラインより引用）

ICH M7 ガイドラインにおける一般的な変異原性不純物評価の流れを図 1 に示します。新たな評価手法として、発がん性試験及び Ames 試験の情報がない場合、(Q)SAR（(定量的）構造活性相関）による変異原性予測を用いることが推奨されています。これは化学物質の国際的な法規制では初めて（Q)SAR 利用が推奨されたケースとなります。(Q)SAR により、不純物を表 1 のクラス 3、4 又は 5 に分類することができます。製造工程上の不純物数が多い場合、全ての不純物について Ames 試験を実施すると試験コストが高くなります。また、不純物の中には単離精製が難しく試験が困難な物質があります。このような理由から、予測手法の利用は合理的であると考えられています。

(Q)SAR は、互いに相補的な 2 種類（知識ベース及び統計ベース）を使用します（図 2)。これらの予測結果において警告構造（こ

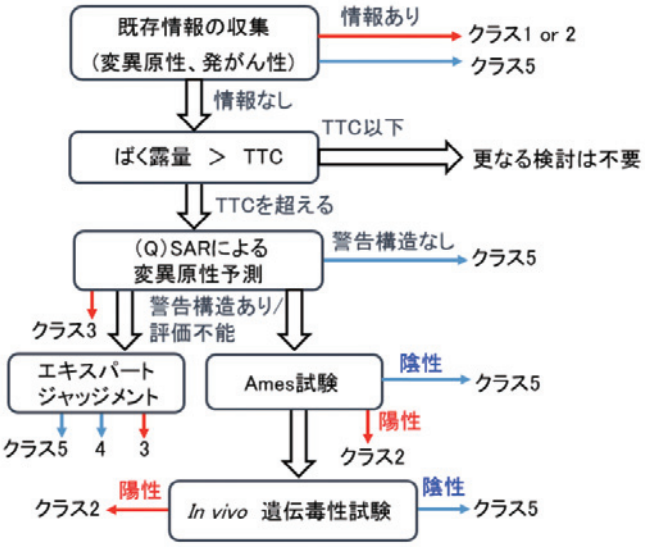



図 1　ICH M7 における不純物評価の流れ

こでは、変異原性発現に寄与する部分構造）がないことが示されれば、その不純物は非変異原性不純物とすることができ、更なる試験を実施する必要がありません。採用される(Q)SAR ツールは、経済協力開発機構（OECD）の（Q)SAR バリデーションの一般原則 *** に従うこととされています。(Q)SAR ツールはバージョンアップにより予測結果が変わる場合があるため、できる限り最新のバージョンで結果を確認することが推奨されます。また、予測結果が異なる場合や、予測対象物質に不明な構造が含まれ予測ができない場合などには、専門知識によるレビュー、いわゆるエキスパートジャッジメントを行うことができます。エキスパートジャッジメントは、予測に用いたデータセットにおける Ames 試験データや、変異原性発現のメカニズムに基づく構造類似性などの評価により行われます。

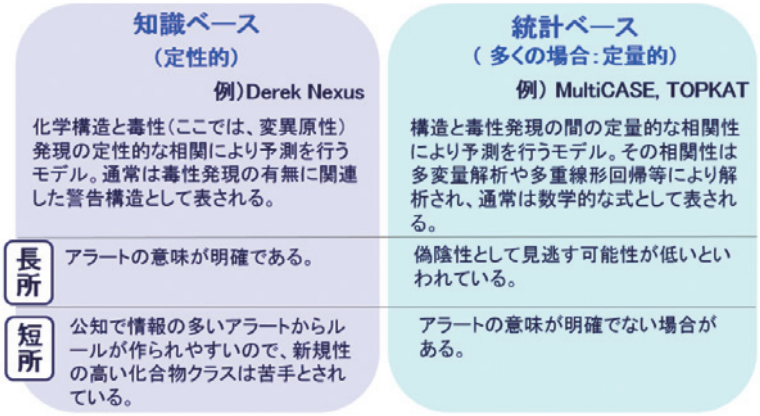



図２　ICH M7 における２種類の予測手法

## 3. おわりに

本機構では ICH M7 に対応した（Q)SAR ツールを用いた変異原性予測や、エキスパートジャッジメントを承ります。また、オンサイトセミナーや、変異原性情報調査等も実施していますので、お気軽にお問い合わせください。

＜（定量的）構造活性相関等による予測を用いた評価　医薬品不純物の変異原性評価＞
http://www.cerij.or.jp/service/11_other/QSAR.html

*** (Q)SAR モデルの限界性や信頼性を考慮する際に留意すべき事項について、OECD が 2007 年に公表している５つの基本原則。

# E&L 試験（医用材料の溶出物、浸出物試験）

東京事業所高分子技術部　三輪　怜史

## 1. はじめに

E&L 試験とは医療用機器、医薬品包装、薬剤用基材などの医用材料を対象として、その溶出物（Extractables）、浸出物（Leachables）を把握する試験です。医療機器や医薬品の承認申請、リスクアセスメントの一環として E&L 試験のデータを必要とする事例が増加しています。医薬品容器等に用いられるプラスチック、エラストマー等の高分子材料は主成分のポリマー以外にオリゴマーや複数の添加剤が含まれており、これらの低分子量化合物が薬剤へ浸出することで体内に摂取され、結果的に治癒効果に影響を及ぼすことや、毒性を発現するなどのリスクが懸念されています。

医薬品容器については、日本薬局方のプラスチック製医薬品容器及び輸液用ゴム栓の容器設計における一般的考え方と求められる要件において、「医薬品の容器は、医薬品の有効性と安全性、安定性を損なうようなものであってはならない。」とされています。その一方で、薬局方記載の試験方法に一定の基準は存在しますが、E&L を把握するための試験方法は明記されていません。米国薬局方（USP）の

USP <1663>、<1664> では E&L のアセスメント、分析法に関するガイドラインを定めていますが、具体的な必須要件は定められておりません。医療機器の安全性に関する試験方法を定めたISO 10993シリーズも E&L 試験の対象物や進め方に関する任意な方法の記載に留まります。そのため、E&L 試験はガイドラインも参考にしながら、材料中に含有する有害性物質を見過ごさない試験法を開発、実施し、毒性学的情報の見地から安全性を証明するデータを取得する必要があります。

## 2. E&L 試験の進め方

E&L 試験は図 1 のワークフローにより実施します。まずは、材料供給者から原料、製造法や配送等の情報収集を行います。情報を十分に得られない場合は材料の定性分析を実施します。事前に得たこれらの情報に基づき試験計画を作成し、溶出試験を実施します。その後は溶出物の検出量とその毒性に基づき、必要に応じて浸出試験を実施する手順となります。ただし、浸出物試験は製品に共存する薬剤や想定使用期間の関係で、実環境での把握が困難な場合があります。その際は、苛酷試験後試料や、擬似環境試験後試料で浸出物評価を検討することも考える必要があります。

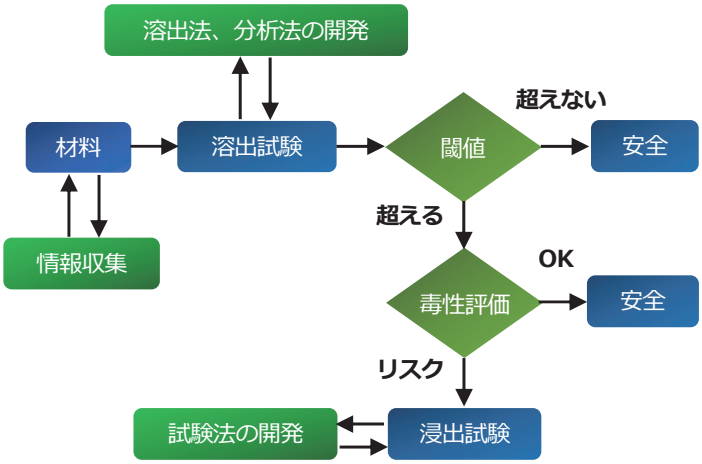



図 1　E&L 試験のワークフロー

## 3. 溶出試験

プラスチック製品を対象に溶出試験を実施する際には、表 1 の例に示す物質が溶出物として出現する可能性があります。ほかにも原料自体の不純物、製造過程の移行物や劣化物、また製品に貼付されたラベルの粘着剤やインク等が意図せず混入することも考えられます。溶出物を網羅的に把握するためには複数の抽出法と分析法を組み合わせる必要があります。表 2 は溶出物の対象物と、それに対応する代表的な分析法です。

有機化合物は分子量、極性や熱安定性等に応じて GC/MS、ヘッドスペース -GC/MS、LC/MS を主とした方法により実施します。さらに、溶出条件や注入法に起因する構造変化、誘導体化による検出感度変化等を正しく解釈し、複数の手段を用いて検出物質の妥当性を確認する必要があります。また環状芳香族炭化水素や N- ニトロソアミン類などの高リスクとされる物質は、公定法を基に低濃度領域まで調査する必要があります。

GC/MS、LC/MS で検出された物質はスペクトルライブラリや保持時間と照合して同定します。ただし、LC/MS は普遍的なライブラリが存在しないため、独自ライブラリを準備する必要があります。ライブラリのデータ掲載量とスペクトルの精度が同定可否に大きく関わるため、本機構では一般的な化学物質のほか、ポリマー不純物、高分子用添加剤の精密質量測定を行って構築した独自ライブラリを用いています。

表１　プラスチック原料と溶出物の例

| 原料 | 溶出物 |
|---|---|
| ポリマー | モノマー、オリゴマー、重合禁止剤、重合用触媒 |
| 添加剤 | 酸化防止剤、光安定剤、可塑剤、帯電防止剤、架橋剤、滑剤 |
| 充填剤 | 補強剤、難燃剤、顔料 |

表２　溶出試験の分析方法例

| 対象物 | 分析方法 |
|---|---|
| 揮発性有機化合物 | ガスクロマトグラフィー質量分析（GC/MS） |
| 揮発性低分子量有機化合物 | ヘッドスペース -GC/MS |
| 難揮発性有機化合物 | 液体クロマトグラフィー質量分析（LC/MS） |
| 金属元素 | 誘導結合プラズマ質量分析（ICP-MS） |
| イオン性化合物 | イオンクロマトグラフィー（IC） |
| 水中有機化合物 | 全有機炭素（TOC） |

一方で、溶出物の中には既存ライブラリで同定できない未知化合物も存在します。未知化合物の構造を特定するには、クロマトグラフィーによる分取後に核磁気共鳴（NMR）を実施する方法もありますが、たいてい対象となる化合物は微量であり、NMR では解析可能な感度を得るための量の確保が困難です。そこで、本機構では GC/ 飛行時間型 MS（TOF-MS）、LC/ イオントラップ - フーリエ変換質量分析（IT-FTMS）を用いて、精密質量で得られたフラグメンテーションを解析して構造推定を実施いたします。構造推定に至るには、原料のポリマー主鎖構造や合成時に使用される触媒や反応経路、加工や滅菌操作に伴う劣化反応などから発生しうる不純物を予測するため、高分子材料や添加剤に関する知見が重要となります。

## 4. おわりに

本機構では長年にわたる高分子材料の分析実績に基づくポリマー、添加剤の不純物や劣化物に関する豊富な知識と膨大なデータベース、分析法のノウハウ、浸出物試験の対象物質を判断するための毒性評価、試験法のバリデーション等、E&L 試験に関する高い技術を有しております。本機構のホームページには溶出物の解析例を紹介していますのでご覧ください。試験内容についての詳細はお問い合わせ願います。

＜医療用器具の衛生試験　溶出物、不純物分析＞

http://www.cerij.or.jp/service/07_analysis_and_evaluation/medical_equipment.html

# 医療機器等の残留エチレンオキサイド分析

東京事業所環境技術部　岩﨑　圭

## 1. はじめに

エチレンオキサイド（EO）による滅菌方法は、オートクレーブ滅菌等の高温処理する他の方法と比較して低温で効果があるため、プラスチック製品などの加熱による変形を起こす機器の滅菌に適してお

り、医療機器の滅菌に多用されています。滅菌後、EO はエアレーション（空気による置換）により除去されますが、浸透性が高いため滅菌対象となる機器の材質によっては完全には除去されず残留してしまう可能性があります。また、EO は水及び医療機器に含まれる塩素と反応し、有害物質であるエチレングリコール（EG）及びエチレンクロロヒドリン（ECH）を生成することが知られています（図 1）。EO は発がん性があるとされており（表 1）、医療機器に残留した EO 等の毒性による使用者への健康影響が懸念されるため、EO 滅菌残留物の評価方法として平成 24 年 4 月に「医療機器の生物学的評価－第 7 部：エチレンオキサイド滅菌残留物（日本工業規格 JIS T 0993-7）」が発行されました。本機構では JIS 及び独自に開発した方法により医療機器における残留 EO 及び関連物質の分析を行っています。

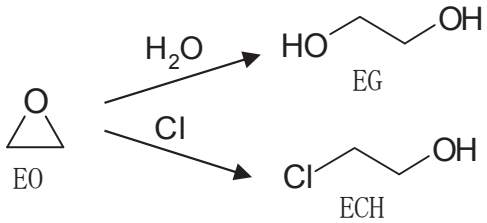


図 1　エチレンオキサイドの反応生成物

表 1　エチレンオキサイドの発がん性区分

| 評価機関 | 評価内容 |
|---|---|
| 国際がん研究機関（IARC） | 1　ヒトに対して発がん性を示す |
| 日本産業衛生学会 | 第 1 群ヒトに対して発がん性がある物質 |

## 2. EO 滅菌残留物の測定

JIS において、医療機器は患者への接触時間によって長期的（永久）接触医療機器、短・中期的接触医療機器及び一時的接触医療機器の 3 つに区分され、各々に EO 残留物の許容限度値が設定されています。さらに、人工肺、心肺バイパス機器等は個別に許容限度値が規定されており、患者へ移行する最大許容量はこの値を超えてはならないとされています（表 2）。

人工肺及び心肺バイパス機器等の大きな装置の場合には、機器内部を水で充填し、人の体温である 37℃で加温することにより EO を溶出させ、模擬的な使用条件下における EO によるばく露評価を行います。また、気管切開チューブなど長期的に患者又は使用者に接触する医療機器等は、より溶出力の高いエタノールなどの有機溶媒を用いて高温（70℃）で抽出し、患者又は使用者がばく露されうる濃度を求め、長期的な接触によるばく露量を推察し EO 残留物を評価します。

表 2　EO 残留物の許容限度値（一部抜粋）

| 医療機器の種類 | EO | ECH |
|---|---|---|
| 一時的接触医療機器<br>（≦ 24 時間） | 4mg | 9mg |
| 短・中期的接触医療機器<br>（＞ 24 時間、≦ 30 日） | 4mg/24 時間<br>かつ 60mg/30 日 | 9mg/24 時間<br>かつ 60mg/30 日 |
| 長期的（永久）接触医療機器<br>（＞ 30 日） | 4mg/24 時間<br>かつ 60mg/30 日<br>かつ 2.5g/ 生涯 | 9mg/24 時間<br>かつ 60mg/30 日<br>かつ 10g/ 生涯 |

EO の分析にはヘッドスペース-GC が広く用いられています。これは EO 抽出液を密閉容器中で加熱し、気化した EO ガスを分析装置に導入し、濃度を測定する分析法です（図 2）。また ECH についても GC 分析が一般的です（図 3）。本機構ではこの分析法のほかに、臭化水素を用いて誘導体化させること

によるEOブロモヒドリン誘導体の測定実績もあり、従来では分析が困難であった大きな医療機器や、化粧品のような粉体の残留EOの分析及び評価が可能です。

## 3. おわりに

本機構は化学物質管理の総合的なサポートの一環として、JISに則った医療機器におけるEO残留物の測定・分析のほかにも、各種製品中の化学物質分析及び機器の使用等によって非意図的に人体にばく露される化学物質による健康影響の評価を実施しています。

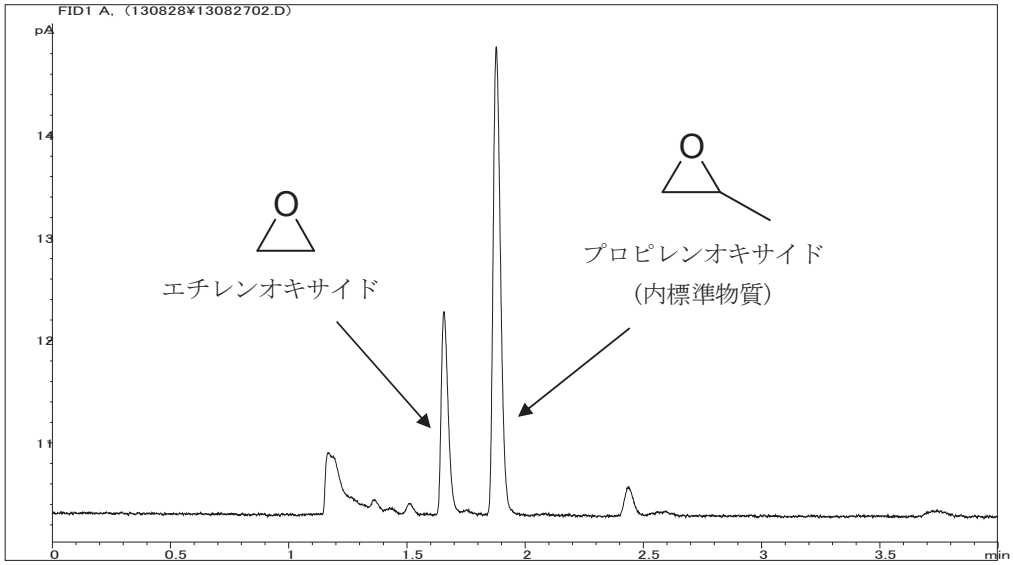



図２　EO及びプロピレンオキサイド（PO）の標準溶液のクロマトグラム

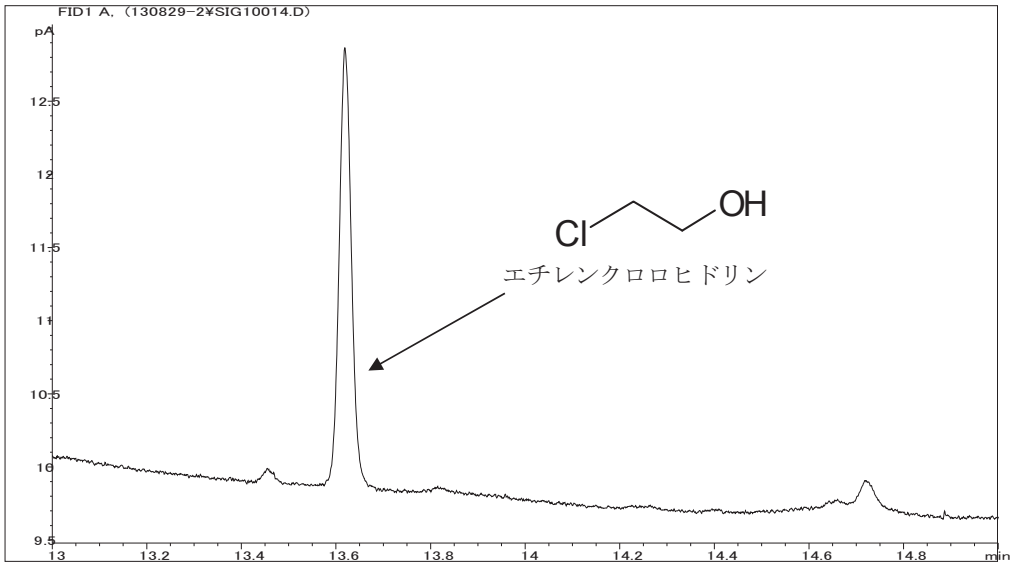



図３　ECHの標準溶液のクロマトグラム

＜エチレンオキサイドガスの分析＞

http://www.cerij.or.jp/service/07_analysis_and_evaluation/EOG.html

# 本機構の活動から

## 平成 29 年度 CERI 公募型研究助成

本機構の研究支援事業である平成 29 年度 CERI 公募型研究助成に多数のご応募ありがとうございました。研究助成審査委員会において慎重に審査を行い、次の 2 題を採択しました。この授与式を 6 月 9 日開催の第 22 回化学物質評価研究機構研究発表会において行います。

研 究 者：南　豪 氏（東京大学 生産技術研究所　講師）
研究題目：「非標識かつ抗体フリーなメチル化 DNA 検出が可能なセンサデバイスの開発」

研 究 者：上谷　幸治郎 氏（立教大学 理学部化学科　助教）
研究題目：「セルロースナノ繊維の伝熱異方性評価」

# お 知 ら せ

## 平成 29 年度 CERI 寄付講座

本機構は、化学物質等、製品の評価、管理技術の発展に貢献できる人材を育成することを目的に寄付講座を開設しています。本年度は、九州大学及び東京工業大学の寄付講座、並びに早稲田大学の CERI 連携プログラムを開講いたします。カリキュラム等の詳細は、開講日近くになりましたら本機構ホームページ等でご案内いたします。興味のある方は、是非この機会にご受講ください。

**☆ 九州大学**

平成 24 年度から九州大学大学院工学研究院応用化学部門のご協力のもと、CERI 寄付講座を開設しています。平成 29 年度は「先端分子材料化学 ～設計、構造・物性、機能からデバイスまで～」と題して講座を開設いたします。

本講座では、九州大学大学院工学研究院応用化学部門・先導物質化学研究所の先生方を中心に、有機化学、無機化学、高分子化学等の分子材料創製や環境・材料分析等について解説し、最先端材料の基礎的な知識と技術について講義していただきます。

また、九州大学大学院工学研究院応用化学部門では、環境に調和した豊かな人間生活を実現する未来都市の創出を目的に、企業及び化学関係の研究者が広く集えるコンソーシアムを設立し、社会的に要望の高い未来化学技術の開発及び実証を行っており、この寄付講座を通してシーズの発信や情報交換等を行う予定になっています。

講 座 名：先端分子材料化学 ～設計、構造・物性、機能からデバイスまで～
前　　期：平成 29 年 4 月 15 日～ 7 月 15 日　全 14 回
後　　期：平成 29 年 10 月 7 日～ 11 月 25 日　全 14 回
講義時間：13：00 ～ 14：30、14：40 ～ 16：10（90 分／回）

**☆ 東京工業大学**

平成 27 年度から東京工業大学物理工学院ご協力のもと、CERI 寄付講座を開設しています。平成 29 年度は「ゴム・プラスチックの安全、安心 －身の回りから先端材料まで－」と題して講座を開設いたします。

本講座では、広く社会に浸透し私たちの身の回りにある化学品を含むプラスチックやゴムとその関連製品の安全・安心を取り上げ、それらに関する情報とやさしい科学を紹介し、正しい知識を広く一般の方に紹介します。また、学生を含む専門家に対しては、最先端の安全性評価技術、劣化と寿命予測技術、耐性向上技術、更には高性能・高強度化技術・材料に関する科学を紹介し、将来の安心・安全な材料の設計の基礎を学んでいただきます。

講 座 名：ゴム・プラスチックの安全、安心 －身の回りから先端材料まで－
前　　期：平成 29 年 6 月 3 日～ 8 月 5 日　全 14 回
後　　期：平成 29 年 9 月 27 日～平成 30 年 1 月 31 日　全 16 回
講義時間：前期 13：20 ～ 14：50、15：05 ～ 16：35（90 分／回）
　　後期 10：45 ～ 12：15（90 分／回）

**☆早稲田大学**

平成 26 年度から早稲田大学のご協力のもと、CERI 連携プログラムを開設しています。平成 29 年度は、「化学物質リスク評価の国際動向 ～生活の安全を科学する～」と題して CERI 連携プログラムを開設いたします。

化学物質は、私たちの生活にはなくてはならないものとなっていますが、化学物質を効果的にそして安全に利用するためには、適切なリスク管理が必要であることが国際的に認識されるようになってきました。

本講座では、化学物質の有害性情報を入手するための試験方法、環境中生物や人への暴露に関する情報の入手方法、そして具体的なリスク評価方法について学びます。また、ストックホルム条約における残留性有機汚染物質（POPs）に対する国際的なリスク評価及びリスク削減活動に関する最新情報を提供します。

講 座 名：化学物質リスク評価の国際動向 ～生活の安全を科学する～
期　　間：平成 29 年 9 月 30 日～ 12 月 2 日　全 16 回
講義時間：13：00 ～ 14：30、14：45 ～ 16：15（90 分／回）

# 第 22 回化学物質評価研究機構研究発表会のご案内

第 22 回本機構研究発表会を次のとおり開催いたします。
お忙しい折とは存じますが、是非ご参加くださいますようご案内申し上げます。

主　　催：一般財団法人化学物質評価研究機構
後　　援：経済産業省
開催日時：平成 29 年 6 月 9 日（金）13 時 30 分から
開催場所：経団連会館 2 階「国際会議場」（東京都千代田区大手町 1 － 3 － 2）
参 加 費：無料（資料付）
プログラム：13：30　開会挨拶　理事長　細川　幹夫
13：35　基調講演　化学物質の安全管理政策 経済産業省の取組について
経済産業省製造産業局化学物質管理課長　山内　輝暢氏
14：05　研究発表 1　化学物質毒性評価のための光遺伝毒性試験の開発に関する研究
日田事業所　藤島　沙織
14：30　研究発表 2　ヒト iPS 細胞由来肝細胞（iPSC-Hep）の安全性研究への応用
安全性評価技術研究所　齋藤　文代
14：55　研究発表 3　エラストマーに対する高分子ロタキサンの添加効果
東京事業所　八木原　創
15：20　休　　憩
15：40　授与式　平成 29 年度 CERI 公募型研究助成
15：55　技術報告 1）磁場勾配マジック角回転固体核磁気共鳴法による加硫ゴムの構造解析
高分子技術部門　齊藤　貴之
2）製品の安全性評価における経皮ばく露評価試験　環境技術部門　栗原　勇
3）JCSS 標準物質以外の混合ガスへの対応　化学標準部門　上原　伸二
4）新規カラムの開発　クロマト技術部門　内田　丈晴
5）物理化学的性状試験の紹介　化学物質安全部門　奥園高太郎
6）ワンショットプロテオミクスによるタンパク質の高精度な定量比較解析
安全性評価技術研究所　山中　秀徳
7）(Q)SAR 予測結果の活用（皮膚感作性を中心に）
安全性評価技術研究所　赤堀　有美
17：07　閉　　会
17：20 ～ 18：30　懇親会

お申込み：同封の申込書に、必要事項をご記入の上、同封の封筒に入れて郵送してください。切手は不要です。
また、本機構ホームページ上からもお申込みができます。

申込締切：平成 29 年 5 月 31 日（水）

## 各事業所連絡先

●東京事業所
Tel：0480-37-2601　Fax：0480-37-2521
（高分子、環境、標準、クロマト、評価研）
●名古屋事業所
Tel：052-761-1185　Fax：052-762-6055
●大阪事業所
Tel：06-6744-2022　Fax：06-6744-2052
●化学物質安全センター
Tel：03-5804-6134　Fax：03-5804-6140
●久留米事業所
Tel：0942-34-1500　Fax：0942-39-6804
●日田事業所
Tel：0973-24-7211　Fax：0973-23-9800
●安全性評価技術研究所
Tel：03-5804-6135　Fax：03-5804-6139

## 編　集　後　記

CERI NEWS 第 83 号をお届けします。巻頭言は「面白さを感じることができる力」と題して、東京農工大学大学院　教授 斎藤　拓様から頂戴いたしました。誠にありがとうございました。また、特集テーマとして「医薬品・医療機器等の分析・評価への取組」に関する業務の一部を紹介させていただきました。本機構の取組が皆様のお役に立てることを願っております。

さて、本機構では 6 月 9 日に第 22 回化学物質評価研究機構研究発表会を開催いたします。お忙しい折とは存じますが、多くの方々のご参加をお待ち申し上げます。

（企画部　宮田　良太）

http://www.cerij.or.jp

CERI NEWS　発行日　平成 29 年 4 月
編集発行　一般財団法人化学物質評価研究機構 企画部
〒 112-0004 東京都文京区後楽 1-4-25 日教販ビル 7F
Tel:03-5804-6132　Fax:03-5804-6139　E-mail ：cerinews@ceri.jp

この印刷物は、印刷用の紙へリサイクルできます。