

近畿本部 化学部会（2017年9月度） 講演会報告

日時：2017年9月9日（土） 15:00～17:00

場所：近畿本部会議室 参加者：16名

講演1：OCT医薬品の有効成分定量について

上地 里佳枝 小林製薬株式会社 中央研究所 評価研究G

1. はじめに

大学では、シアノバクテリアを溶菌するシアノファージに耐性を持つ株について、耐性の発揮に関連する膜タンパク質の研究を行った。修士課程修了後小林製薬に入社し、主にOTC医薬品の有効成分の定量に関わる研究開発など、化学に関する業務を担当している。

2. OTC 医薬品について

1) 医薬品の分類

医薬品は、医療用医薬品とOTC医薬品（Over The Counter）に大別でき、両者の違いをまとめたものが表1である。最大の違いは購入に際し、処方箋が必要か不要かである。

OTC医薬品は一般用医薬品ともいわれ、次の4類に類別される。

- | | |
|-------|--------------|
| 第1類 | 特にリスクが高い |
| 指定第2類 | 第2類中で特に注意が必要 |
| 第2類 | 比較的风险が高い |
| 第3類 | 比較的风险が低い |

一般の人が自らの判断で使用することから、次の考え方で規制されている。

- ①有効性と安全性を確保できる処方とすること
- ②効能・効果について、その意味が分かるような記載
- ③用法・用量がわかりやすい剤形とし、使用量を記載
- ④使用上の注意を理解しやすく記載
- ⑤症状の改善がないときは医師や薬剤師に相談することの記載（連用させない）。

2) OTC 医薬品に関する規制と問題点や競争について

OTC医薬品は日本薬局方に準じて試験・申請を行い、承認を得る方式であり全部で8区分に分かれている。8区分の中で新たな有効成分医薬品を使用する場合、医療用医薬品に使われている有効成分を一般用医薬品に初めて配合する場合、リスク区分2以上の有効成分の追加・削除などの場合は、臨床試験が必要である。しかし、リスク区分3の有効成分の追加や削除の場合、ならびにゾロ品などの場合は原則として臨床試験不要である。

表1の一番下の行に記載しているとおり、限られた有効成分のみ使用していく中で競争に勝つためには、特色の出し方が課題となる。価格はもちろんであるが、複数の有効成分の割合や、配合剤の工夫などが行われるため、処方が複雑化してきている。クリーム製剤の例で示すと、医療用は単一の有効成分に添加剤を加えて9成分の処方であるが、OTCの場合は6種類の有効成分に添加剤を加えて24成分の処方になっている。

3. OTC 医薬品の成分定量について

OTC医薬品であっても、有効成分の定量を含む、その有効期限における安定性を保証する必

医療用医薬品	OTC医薬品
処方箋が必要	処方箋不要
価格は国が決める(薬価)	価格はメーカーが決める
作用強い	作用緩和
新有効成分	ほとんどは既存有効成分
長期開発	短期開発
単一有効成分	複数有効成分
添加物少なく	使用感を求める
処方単純	処方複雑(特色を出す)
類似品:ジェネリック	類似品:競合他社

表1 医療用医薬品とOTC医薬品の区別

要がある。有効期限については組み合わせによる劣化の確認であり、加速試験で行う。定量法については処方が複雑であることに伴う問題点や、競争が激しいことによる開発期間の短期化という課題がある。

図1に示すように（安定して）測定できることが絶対条件であるが、危険度の高い試薬を使わない方法であることも申請の要件となる。加えて継続して生産していくためには、手間がかからず、特殊な方法でないなどの条件を満たすことも求められる。とくに、剤形が特殊である場合などは、前処理で分析の対象成分を確実に分離することが重要となる。

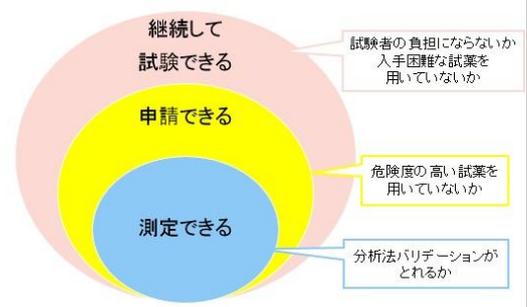


図1 定量法の設定における留意点

定量試験法設定のフローは概ね次である。依頼⇒情報収集⇒分析条件の設定⇒前処理法設定。分析条件については、ほとんどの場合液体クロマトグラフィー（LC）が採用され、その条件設定がキーとなる。LCを選ぶ理由は、特異性の高さと安定性、条件の設定が多様で柔軟性が高いことに加え、情報が豊富、機器が普及しており且つ終夜分析が出来るなどのメリットによる。なお、局方でLCの設定がない成分でも、製剤における定量法をLCで設定することは可能である。

条件設定に際しては、可能な限り多数の成分を同時に定量することが求められる。そのためにはカラムの選定、溶離条件の設定、濃度やpHの設定など多くの要因がからみ難しい選択が求められる。例えばイオン交換クロマトグラフィーでの分析が難航したため、条件をしらみつぶしに試したが、結果から考えると等電点に関する情報不足が原因であり、反省点である。

LCは、シリカゲルを担体とするカラムを使用することに起因して塩基性物質への適用は難しかったが分析可能pH域が広がっていること、イオン性物質に対応するカラムの出現、超高圧タイプによる分析時間の短縮、などの改善がなされている。結果として難度の高いOTC医薬品への対応が可能となってきたので、製剤の分析で活用し技術を高めていきたい。

質疑

Q：分析法の開発（確立）を急がねばならないのはなぜか

A：申請が遅れると、その間に競合品のイメージが定着してしまうので、対抗品が急がれる。

Q：分析法開発にどれくらい時間がかかるのか。

A：有効成分が4～5個の時は約1週間、事前調査・データチェックを含め1ヶ月程度である。

Q：貴社のアンメルツはOTCと思うが、医療用もあるのか。

A：ご指摘の通り、医療用はない。

Q：LCで特異ピークが出た場合どうするのか。

A：目的は有効成分の定量であり、その他ピークはあまり問題にならない。

Q：LCマスを使わないのか。

A：有効成分の定量用としては高価であるなど、まだ汎用性がないためである。

Q：高感度の機器が開発されていくが、どのように対応されているか。

A：有用であれば、取り入れていく。

Q：カネボウ化粧品の様な副作用の例についてはどう考えるか。

A：カネボウの例では自社開発の有効成分（医薬品でない）を使っており、また、副作用が出るのに長時間がかかった。当社の場合は既存有効成分のみで構成しているので、類似事例が出る可能性は極めて低いと考えている。

文責 藤橋雅尚 監修 上地 里佳枝

講演 2 : 積層セラミックコンデンサの大容量、小型化を支えた BaTiO₃セラミック誘導体材料の技術開発について — 格子欠陥制御技術の視点で —

和田 信之 和田技術士事務所 技術士 (化学部門) 元 株式会社 村田製作所

1. 積層セラミックコンデンサ (MLCC: Multi-Layer Ceramic Capacitor) の概要

1) コンデンサについて

代表的コンデンサには、①アルミ電解、②タンタル電解、③積層セラミックスがあり、①②はそれぞれの金属酸化膜 (比誘電率: 8~30) を誘電体とし、電解液を用いている。③は金属酸化物 (ex. BaTiO₃の比誘電率: 3000 以上) をセラミック誘電体として用いた全固体コンデンサである。

2) MLCC について

MLCC は薄層成形した生セラミックシート表面に内部電極ペーストをパターン印刷し、多層積層化し、これを焼成したものである。MLCC はスマホで 700 個程、ノートパソコンで 800 個程、ハイブリッドカーでは 5000 個程、使用されている電子部品である。

MLCC の静電容量の増大には、比誘電率の高い誘電体材料を用い、電極間隔を狭く (セラミック素子の厚みを 1 μm より薄く) し、セラミック素子 (図 1) の積層数を増やすことで大容量化の技術開発が進められてきた。

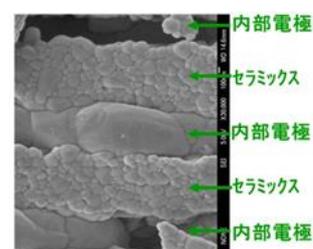


図 1 MLCC の構造

3) BaTiO₃ 材料の変遷

多くの MLCC にはチタン酸バリウム

(BaTiO₃: BT) を主原料としたセラミック強誘電体材料が用いられている。BT の結晶系は温度により変化し、室温では図 2 (左) に示す Ti の位置が中心から僅かにずれた、自発分極を持つ正方晶ペロブスカイト型の強誘電体材料である。

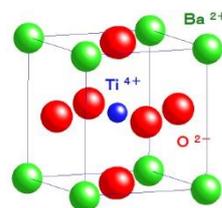
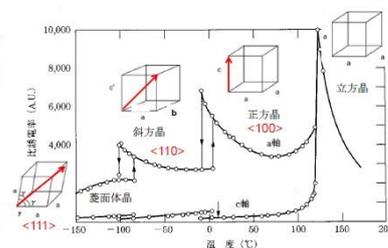


図 2 チタン酸バリウムの結晶構造 (正方晶ペロブスカイト型)



チタン酸バリウム単結晶の比誘電率-温度特性

MLCC の誘電体/内部電極材料の組み合わせ

は、開発初期には BT/Pd, Pt 系で製品化されたが、Pd や Pt が高価なため電極材料のコスト削減が求められ、今日では BT/Ni 系で実用化されている。Ni 内部電極の MLCC の製造では Ni が酸化しない (低酸素分圧の) 還元雰囲気での焼成が必要である。還元雰囲気焼成では半導体化しやすい BT を絶縁体にする材料設計が開発当初の重要な技術開発であった。

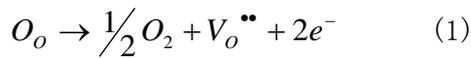
最近の MLCC の小型・大容量化の要求に対しては、セラミック素子の薄層化に伴う電界強度の増加に対応したさまざまな技術的課題がある。特に、還元雰囲気焼成した BT 中の酸素空孔の移動による信頼性劣化を抑えるための、「アクセプター元素添加、ドナー元素添加による格子欠陥制御、および粒界組成の制御」などの材料設計が重要である。

2. 格子欠陥とその改善に向けて

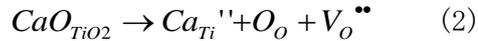
1) 格子欠陥 (酸素空孔) の生成による半導体化、信頼性の低下

以下、BT 中の酸素空孔などの格子欠陥は Kröger-Vink の欠陥表記法を用いて説明する。低酸素分圧の還元雰囲気焼成では (1) 式のように BT 中の酸素は熱力学的に系外に抜け、結果

として酸素空孔および電子が生成し、BTは半導体化する。



O_o : BT中の酸素、 $V_o^{\bullet\bullet}$: +2価の酸素空孔、 e^- : 電子
半導体化防止には、たとえばCaでBT中のTiを置換した(2)式がある。



Ca_{Ti}'' : Caで置換された-2価のTi格子欠陥

(2)式では電子を伴わずに酸素空孔が生成する。化学平衡の移動で知られるルシャトリエの原理に基づき、(2)式による酸素空孔の生成は(1)式での電子の生成を抑え、BTは絶縁体になる。しかしながら、(2)式で生成する正の電荷を持つ酸素空孔は高電圧印加時に、負極側電極近傍に移動・集積し、絶縁破壊を招く。酸素空孔の集積は走査型透過電子顕微鏡の電子エネルギー損失分光(STEM-EELS)でも確認されており、長期信頼性確保にはこの移動しやすい酸素空孔の移動を抑制する必要がある。

2) アクセプター元素添加による信頼性の向上

+4価のTiに対し、+2価のCaは原子価が小さく、アクセプターと呼ばれる。アクセプター元素添加の効果は(1)式に見られる電子の発生を抑制し、BTの絶縁性を保つことである。また、-2価の Ca_{Ti}'' は+2価の酸素空孔 $V_o^{\bullet\bullet}$ と静電的に会合し、酸素空孔の移動を抑制する効果も期待される。一方で、添加したCaはBaも置換し、 Ca_{Ba} (+2価のBaに+2価のCaが置換:電氣的に中性)を形成する。CaはBaに比べてイオン半径が小さく、Caによる置換でBT結晶の格子容積は減少し、狭くなった原子間距離は酸素空孔の移動を抑制することが考えられる。図3に示すように、Baに対してCaを6mol%置換した場合には、加速実験での信頼性評価で大幅な加速寿命の向上が見られた。

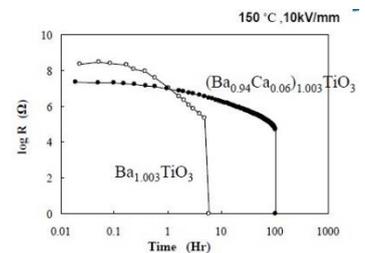
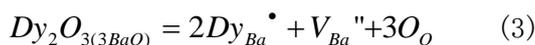


図3 Ca添加による信頼性向上
Jpn. J. Appl. Phys. Vol 41 (2002)

3) ドナー元素添加による信頼性の向上

+2価のBaに対して、原子価の大きな+3価の希土類元素(例えばDy:ジスプロシウム)はドナーと呼ばれる。BaをDyで置換した場合、考えられる反応式の一つに(3)式がある。



Dy_{Ba}^{\bullet} : Dyで置換された+1価のBa格子欠陥、 V_{Ba}'' : -2価のBa空孔

(3)式の-2価の移動しにくいBa空孔と、(1)式や(2)式で生成する移動しやすい+2価の酸素空孔が欠陥クラスターを作ることによって、酸素空孔の移動抑制が考えられる。これら格子欠陥の相互作用による移動抑制は分子動力学や第一原理計算などの計算で示唆されている。

希土類元素はその種類によってBTセラミックスの粒界での拡散状況が異なり、得られるセラミックスの微構造も変化する。粒界近傍に均一に拡散する希土類元素により、MLCCの長寿命化が達成できている。

4) 粒界の構造および組成の制御による信頼性の向上

格子静力学法を用いたBTセラミックスの対応粒界の安定構造の計算では、酸素空孔によって安定な位置が粒界近傍に多く存在する。また、走査型TEM組成分析(STEM-EDX)では、アクセプター元素やドナー元素など異種元素が粒界に特異的に多く存在する。粒界近傍の異種元素に伴うさまざまな格子欠陥の存在や粒界近傍では酸素空孔が安定に存在できることなどが酸素空孔の移動を抑制し、信頼性向上の要因にもなっていると考えられる。

3. まとめ

MLCC は、開発以来 60 年近く経過しているが、MLCC 製造のさまざまな工程やそれらの技術分野で技術革新が進み、現在でも日本優位の状態で発展している。BT の格子欠陥の制御技術は MLCC の技術革新にわずかにでも貢献できたと思う。今後は後付けであっても、現象の解明を解析的に進めることにより、更なる発達がなされていくことを期待している。

質疑

Q : アイデアの出し方について、理論からと実験からに分けると、どちらが主体か。

A : 実験が基本であり、理由を考える段階で理論化していった。

Q : 半導体回路集積の分野から、コンデンサ不要論が出ていたが、現状はどうか。

A : SiO_2 は絶縁膜になるので IC の中に作り込む発想があった。コスト面で考えるとコンデンサを個別に作る方が、リスクが小さいので今後も個別生産が残ると考えている

Q : Ni 層を守るために、 H_2 で還元雰囲気に行っていると思われるが他の方法は無いのか。

A : 小型化が進む現状であり、 H_2 を用いた還元雰囲気制御が適切と思う。

Q : 厚みが薄くなっていく方向であるが、どのように対応しているのか。

A : 限界といわれながら、微粉化技術が進んで素子の薄層化が進展している。粒界はある程度必要であるがより微細化が進んでいる状態である。

Q : シリコン回路は大量生産の段階で海外に負けたが、コンデンサはどうか。

A : 国内企業は原料、装置の内製化を維持、発展しているため、海外の実力は上がっているが、当分、大丈夫だと思う。

文責 藤橋雅尚 監修 和田信之