

タイトル: 機器の表面

不要なメンテナンスを排除するために許容可能な状態を再定義する

著者: Michael Mietzner, Andrew Harris, James Heimbach, and Kevin Aumiller
(Pharmaceutical Engineering, 2018, Vol.38, No.6, 63-70)

翻訳: 京都大学大学院医学研究科薬剤疫学分野 大学院生 米山 哲司 (Tetsuji YONEYAMA)

他産業の出版物ではバイオフィーム形成に関する表面仕上げの効果が調査されているが、米国機械学会(American Society of Mechanical Engineers; ASME)バイオプロセス機器(Bioprocessing Equipment; BPE)のスタンダードを上回る欠陥が化学洗浄パフォーマンスに有害であることを示す背景データは不足している。1 本稿では、洗浄能力がプロセス接触面の経年変化と化学的変化の両方あるいはいずれかによって影響される時期を評価することで、適切な改善基準を定義するのに使用される実験デザインを調査する。

現在のアプローチ

医薬品産業では、316L ステンレス鋼機器の表面仕上げは、製造作業における高い品質を保証するために慎重に管理されている。ASME BPE Part SF に記載されているような標準策は、洗浄能力の向上とバイオーバーデンコントロールの提供を目的とする表面異常に関する厳格なガイダンスを提供する。表面仕上げの欠陥は、作業工程の汚れまたは微生物が埋め込まれる空隙をもたらし洗浄能力を阻害する可能性がある。従って、表面の粗さ、ピットの直径、ピットの密度、スクラッチの深さ、あるいはスクラッチの長さといった欠陥に対する仕様書が規定されている。製造業者は、新規機器の受入れ作業を支援するため、ASME コードや標準策で定義されている受入れ基準を採用している。

ASME BPE で規定された表面仕上げの仕様書は、通常バイオプロセス機器に関する他の要件によって補完されている。API 579/ASME FFS-1*や米評議会検査(National Board Inspection)コードで定義された標準策は、安全な作業を保証するために、圧力容器に対する設置、検査、および修理の要件とともに、サービスに対する適合性も明らかにしている。これらの安全性の配慮は全体的なデザインプログラムにとって重要であるが、技術文献では、洗浄能力との関連から、ピット、スクラッチ、および表面の粗さを含めた表面仕上げの重要性に焦点を当てる。

ASME BPE Part SF の仕様書で定義された異常(兆候)に比べ、くぼみや表面のひび割れのような成形加工後の品質の側面は、いかなるレベルであっても受け入れられないとみなされ、製造工程で回避可能である。冶金学的側面やアーチファクト(例えば、ピットや表面介在物)に関連した他の異常は、技術的に避けられないので、詳細な受入れ基準内で許容さ

れる。

製造に関連した回避できない摩耗

機器が受入れられると、通常に設置され、コミッショニングおよび検証のためにリリースされ、次いで使用のためにリリースされる。製品寿命を通じて、機器は、表面状態に影響を与える可能性がある多種多様な作業のために製造施設で使用される。優れた製造、エンジニアリング、およびメンテナンスの実施は、この不可避な摩耗を最小化するが、決して排除はしない。原材料の使用あるいはユーティリティの使用のような製造作業は、摩滅や腐食を引き起こす可能性がある。日常的な機器のセットアップや検査は、部品を取り外したり取り付いたりする場合に、表面にスクラッチをつける可能性がある。これらの作業すべては、スクラッチ、ピット、および表面の粗さの変化として回避できない累積する摩耗を生じる(図 1)。洗浄効率や表面仕上げでのべんがら(研磨剤)の効果は、他の文献で研究されており、この評価には含まれない。³

摩耗に対する現在の対応

製造要員やメンテナンス要員は通常、準拠してかつ問題のない稼働を確保するためにプロセス接触面の目視検査を施行する(ASME BPE の定義では、プロセス接触は、直接的あるいは間接的に該当の製品と接触するすべての機器を指す)。これらの検査は、あらゆる定置洗浄(clean-in-place; CIP)の作業後と日常メンテナンスの一部として両方あるいは何れかに実施しうる。検査は、これら表面上の異常を特定する機会を与えてくれる。

一般的な異常は機器全体の表面積と比べて小さく、反射率の高い鏡の様な表面を遠くからみることは困難である。これらの異常を検出することに関連する課題は、製造作業において、以下を含むいくつかの問題を引き起こす可能性がある:

- 異常は最近に作られたか、あるいは以前に受入れられた製造工程上のアーチファクトだったかどうかを見分けること。あなたは ASME BPE の基準に基づいてかつて受入れられた製造工程上のアーチファクトを改善しているか?
- 製造作業の中断。改善対応は、クリーンルーム区域内で粒子生成作業(例えば、研削)を伴うことがある。このことは、製造工程の中断をおこす可能性があり、通常はより不均一な表面状態を生み出す。
- バイオ医薬品に関する、安全性、同一性、強度、品質、および純度(safety, identity, strength, quality, and purity; SISQP)を評価すること。検査中のいかなる異常の特定も、表面洗浄の問題を指摘している可能性があること。不適切な洗浄が製品に影響をあたえる(あるいは影響をあたえる可能性がある)かどうかを判断するために、これらが評価されるべきである。

改善は、無視すること(推奨されない)から早急な対処までの範囲におよぶ可能性がある。

早急な改善を要求する過度に保守的なアプローチは、製造停止、より多くのタンクエントリー、およびより多くのプロセス接触面の摩耗をきたすかもしれない。これは、SISQP への影響という観点から異常を評価し、製造現場に特有の他のリスク要因と組み合わせて、相対的な洗浄性データに基づく改善経路を提供するリスクを基本としたアプローチを支持する、排除する価値のあるサイクルである。

しかしながら、SISQP への影響に敏感な受入れ基準は、このアプローチから失われている重要な部分である。その課題は、制御された異常の重要な局面にわたる洗浄の成功となる変曲点に基づいて基準を決定することである。変曲点は、洗浄効率が受入れ可能から受入れ不可能なパフォーマンスに移行する重要な特質を特定する。これらの変曲点は、製品の SISQP に影響を与えない受入れ基準を引き出せるが、機器表面の完全な洗浄性は保証される。

異なる考え方

一般的な異常に対する適切な受入れ基準を特定するための表面洗浄性の研究は、次の骨組みで概念化された：

- 典型的な表面異常と寸法の範囲を定義する
- 洗浄効果を評価するため、汚れのタイプの見本を使用する
- 洗浄剤の見本を使用する
- 洗浄変化の真の変曲点を同定する

この研究の中で望まれているテストの範囲を考えると、ベンチスケールテストは、目的の表面異常を検査するための、唯一の実行可能な選択肢であった。これには、大規模な条件を適切に反映する洗浄能力の違いを明らかにするために、表面異常の作成、汚れの識別と複製、洗剤の選択、試験装置のデザイン、および測定システムの選択の方法の開発が必要とされる。

表面異常の作成

SS316L からなるテストクーポンが、研究の基礎として使用された。これら 2.5 インチ×2.5 インチのクーポンは、金属薄板および板金から作成された。4 クーポンは機器加工され、図 2 および表 B に示すように、一定範囲の表面の粗さ因子、ピット、スクラッチ、および微小ピットを含む希望する表面異常が達せられた。

寸法の境界は、大規模なバイオ医薬品製造工場で過去 2 年間に測定されたすべての異常のレビューに基づいた。ピット形状は、円錐ピットと比較して最悪の場合の洗浄乱流を表すために円筒形になるように選択された。直径や深さの精密な制御は、統計学的比較のためにきわめて重要であった；それゆえ、制御不能な変動を避けるために、クーポンは付加的な腐食に曝露されなかった。密度率(すなわち、単位面積当たりのピット数)は、検査区域内

のピットに対しての累積全直径で ASME BPE 仕様書から導き出された(表 A)。対角線上のスクラッチ形状は、水平方向と垂直方向の両方向成分を提供している。

汚れの選択と適用

作業工程の汚れは補遺研究で利用されたが、データセットの大半は、変曲点を生成するためにデータに適切な分解能を提供する代替汚れを利用した。多くの作業工程の汚れは、洗浄システムにほとんど問題をきたさず、それゆえ、異なるテスト条件間では不十分な統計的分解能を提供する可能性がある。特にこれは、大きな断片で散発的に除去される可能性がある汚れに当てはまり、あまりにも大きな変動性を生じるため、連続予測因子を使用して変曲点を定量化することができない。より予測可能な方法で分解する汚れの選択が、変曲点を生成するのに必要となる。

作業工程のスクレーパビリティの必要性和望ましい研究結果と一致させるために、2つの異なる研究が、異なる汚れで実施された。

一次研究: BSA 代替汚れ

ウシ血清アルブミン(BSA)とフルオレセインから構成される代替汚れが、研究のための主要な素材として使用された。BSA が選ばれたのは、それが熱処理によって瞬時にベータシート構造に変化でき除去できる代表的なタンパク質の汚れであるからである。⁵ この高次構造の変化は、洗浄剤に曝されたときに着実に分解する汚れを作り出し、相対的な除去速度を上下に調整して変動を最小にし、表面属性の関数として除去を測定することを可能にする。フルオレセイン、紫外線(ultraviolet: UV)発光下で蛍光を発する能力を持つ分子が、追加の検出方法として含まれた。混合物中の BSA とフルオレセインの濃度は、適切な汚れの重量および蛍光検出のために至適化され、10%の BSA および 0.011%のフルオレセイン混合物という結果になった。

補遺研究: 作業工程の汚れ

作業工程の汚れ 1 は、フルオレセインと混合したモノクローナル抗体の製造過程からの溶液である。作業工程の汚れ 1 は、この製造施設内でステンレス鋼から洗浄するのが最も困難な(最悪の場合の)汚れである。BSA 代替物と同様に、フルオレセインは他の検出メカニズムを含むために加えられた。

作業工程の汚れ 2 は、既知であり最悪の場合の疎水性気相液相界面の洗浄の困難さを示すため使用される代替汚れである。他の汚れと異なり、フルオレセインは、化学物質との適合性の問題のために添加されなかった。

表面異常の範囲は BSA-フルオレセイン代替物で特徴付けられたが、2つの過程からの溶液を評価して特定されたトレンドがスケール通りの条件で表されることを確認した。

異なる汚れが特定されたので、一貫した汚れの方法を開発する必要があった。クーポン

表面上の均一な汚れの分布は、様々な表面異常への浸透を確実にするために重要であった。テストクーポンの背部と端部は接触紙で覆われ、200 RPM で攪拌した過程からの汚れ混合物質を入れた 1000ml ビーカーに浸された。5 分間曝露された後、クーポンは攪拌された溶液から取り出され、表面の欠陥を上に向けて一晚乾燥させた。乾燥すると、乾燥した汚れをはがさないように、接触紙をクーポンの表面から慎重に取り除いた。

乾燥した BSA-フルオレセインのクーポンは熱処理され、次に、タンパク質の構造を誘導した。これにより、タンパク質は変性し、予想通りにクーポンの表面により強固に結合した。熱処理に対する温度は、洗浄中に BSA およびフルオレセインの同時溶解を最適化するために、経験的に決められた。表面異常のないクーポンに適用した場合、90°C で 60 分間の熱処理は、5 分の洗浄サイクルで混合物を完全に除去することが可能な条件を作り出した。表面異常のあるクーポンでの結果は、同じ洗浄時間を用いた場合には正規化もできる。

同じ浸没システムが補遺研究で使われた作業工程の汚れにも使用された。クーポンを一晚乾燥し、接触紙が以前のようにテスト前に取り除かれたが、それらは熱処理を受けなかった。

洗浄剤の選択

市販のアルカリ洗剤の CIP 100 および CIP 150 タイプを使用した様々な化学レシピが、この研究で使用された。追加の市販の界面活性剤の CIP 添加剤も使用された。産業全体で標準的な腐食性洗浄アプローチを最もよく表すために、60°C で 1% CIP 100 という最初の洗浄レジメを選択して代替物(BSA-フルオレセイン)異常研究を実施した。

補遺研究では、選択された作業工程の汚れで既知の成功している洗浄レジメを利用した:

- 作業工程の汚れ 1: 60°C で 1.3% CIP 150; 作業工程の汚れ 2: 80°C で 5% CIP 100 + 5% CIP 界面活性剤

さらに、他の汚れの現場で使用される洗浄レジメを作業工程の汚れ 1 でテストし、汚れおよび表面-異常の組み合わせによる洗浄化学物質の相互作用を評価した:

- 60°C で 1% CIP 100
- 20°C で 0.2N* NaOH
- 80°C で精製水

ベンチ-スケールテストの取付具の作成

図 3 は、この実験に使われた流下薄膜の取付具の例を示している。クーポンの面を横切る翼列流速を制御するために可変-速度遠心ポンプが使用された。流速は、3000 のレイノルズ数を発生させるように設定された。これは、60°Cでの流下膜の乱流を模倣しており、作業工程での容器内の現場の条件を表している。⁶ 洗浄溶液の温度は、比例-積分-微分制御のある浸没ヒーターを用いて維持された。

測定システムの選択

異なる表面異常の関数として洗浄効果を特徴づけるために 3 の測定基準が選択された。最初は質量除去率である。化学天秤を使用した質量測定は、回帰ツールを用いて解析することができる 0.3 mg の分解能を有する連続データセットを提供した。テストクーポンは、表面からの汚れの相対的除去を評価するため、汚れ前、汚れ後、および洗浄後で測定することができる。この質量分析は非特異的であるため、この研究の中ですべての作業工程の汚れに対して適用された。

質量除去率を補完するため二元の目視検査方法が採用された。これは、フルオレセインの成分を検出するために実験室の照明および蛍光の両方の下での検査を含んでいた。あらゆる残留汚れの存在は不合格として記録され、目視検査で不合格のクーポンの割合を質量除去率に対する直交測定として使用した。これは、洗浄効果の傾向を評価するための第二の独立した測定基準を提供した。質量測定と同様に、この研究では特別なツールを開発する必要なしに目視検査をすべてのタイプの汚れに普遍的に適応することができる。

研究の最後の測定基準は、スワブサンプルの全有機炭素(total organic carbon; TOC)解析である。このツールは、使用前にテスト機関に転送するという検証方法を必要とした。TOC 解析は作業工程の汚れ 1 に対して開発されたが、残留汚れの測定値(1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 未満まで)も提供する。質量分析のようなこの連続測定は、補遺研究の洗浄効果に影響する傾向および有意な変数を特定するために回帰分析に使用することができる。

実験的アプローチ

洗浄時間は、対照値に対してデータセットを標準化するためにスクリーンテストの中で経験的に決められた。対照は、60°C で 1% CIP 100 を使用した 20 マクロインチ Ra 仕上げで未変性クーポンから様々な汚れを完全に除去するのに要する時間と定義した。この方法でデータの正規化を行うと、スケールや汚れによる比較可能な因子が最小となる。これはデータが大規模な条件に関連していることを確認するために不可欠であった。洗浄時間は、BSA 代替物に対して 5 分、作業工程の汚れ 1 に対して 2 分、および作業工程の汚れ 2 に対して 30 分であることがわかった。

汚れたクーポンは洗浄され、次いで測定前に乾燥された。すべての研究について、各実験セットは同時に 2 枚のクーポンをテストした。テストシステムでのクーポン曝露の順序はランダム化され、各異常に対して 3 回の繰り返し実験を行うことで実施された。洗浄剤の流れに対するクーポンの向きもまたランダム化された。所定の時点で汚れた各クーポンのセットに 1 つの 20 マイクロインチ Ra 対照クーポンを含めた。対照クーポンは次に汚れのタイプごとに蓄積され平均化された。表面異常のある各テストクーポンを、そのそれぞれの平均対照に対して正規化した。

分析

一次 BSA 代替物と二つの作業工程の汚れの重量測定結果を分析するために、回帰法が使用された。回帰分析は補遺研究 1 の TOC 結果に対しても適応された。集計の結果は、 p 値の表に示されている(表 C 参照)。 p 値は帰無仮説に対するエビデンスの強さを定量化する。⁷ この実験的デザインでは、帰無仮説は、洗浄がクーポン表面の特性の変化による影響を受けないことである。従って、 p 値 0.05 未満は、特定の変数が化学洗浄能力に影響を与える可能性があることを示している。次のセクションで、洗浄の変曲点に関する結論を詳しく述べる。

一次 BSA 汚れのあるマイクロピッチング: 正規化された重量除去率はピット密度の関数であるという仮説を検証するために、重回帰法が使用された。試験した範囲内で除去率に対するピット密度の有意な($p > 0.05$)効果はなかった。紫外線下の検査で目視による不合格はなく、このことは BSA-フルオレセイン汚れがクーポンに残存していないことを示していた。

一次 BSA 汚れのあるスクラッチ: 重回帰解析が施行され、スクラッチの深さが有意であると決定された($p = 0.000$)。これは深さが増加すると除去率が減少するというを示す。蛍光解析はまた、深さの増加とより低い残存物除去との間に強い相関を示した(図 4)。深さが 1.0 mm を超えて増加すれば、フルオレセイン検査の不合格が劇的に増えた。

一次 BSA 汚れのある粗さ: 正規化された重量除去率は表面の粗さの関数であるという仮説を検証するため、線形回帰が使用された。除去率が試験された限界内の表面の粗さの関数でないと結論づけるのに、 p 値は十分に大きかった($p > 0.05$)。さらに、紫外線の条件下で目視試験での不合格はなかった。

一次 BSA 汚れのあるピッチング: ピットについて行われた回帰分析は、変数減少に使用するための後退的ステップワイズ回帰法を使用した(表 C)。ステップワイズ法は、有意でない変数を誤差項に「ローリング」して、より小さな影響に対してより敏感にすることによって、モデル内の変数の数を体系的に減らす方法である。この様に、統計的に有意な変数のみを使用するモデルを構築することが可能になる。

この方法で解析を実行すると、有意な変数として、ピットのアスペクト比 ($p < 0.05$)、密度率とアスペクト比の相互作用($p < 0.05$)、およびピットの深さとアスペクト比の相互作用—つまり直径に対する深さ比—($p < 0.05$)が強調された。これは、深さと直径の一次変数が、洗浄性能を予測するのに最も影響力があることを示す。

ピッチングによって最も影響を受ける区域を強調するため、ピットの直径と深さの等高線プロット(図 5)が、有意変数の関数として残留物の除去率における変曲点の表示を提供

した。グラフのライトグリーンの区域は、除去率の減少した区域を示す。

紫外線照明を使用したフルオレセインの視覚効果により、深さと直径から構成される 2 変数マトリックスの範囲内で目視検査に不合格となったクーポンの割合を捉えた (表 D)。クーポンは、合格あるいは不合格の値に割り当てられ、フルオレセイン残留物質が表面のあらゆるピットの中で発見された場合は、不合格とみなされた。図 5 と表 D の結果は、洗浄能力に影響を与える変曲点の特定をより確定的にするのに役立つ。目視検査からの結論は、重量解析から引き出されたものよりも不連続であるが、それらは同じ一般的な傾向を示している。直径と深さの両方が洗浄性に影響を与える。深度 1.2 mm 以下では、もはや直径は洗浄性の要因にならない。仕様書を深さのみに限定することで、直径が共有しない最速かつ最も正確な現場測定(ピットゲージ)が与えられる。この単一な変数にピッチングの評価基準を採用することは保守的な閾値を提供するが、それでも条件を監視するための実行可能なアプローチのままである。

補遺研究の解析

変曲点にまたがるクーポンのスクラッチやピッチングの小さなサブセットが、作業工程の汚れ 1 と作業工程の汚れ 2 の両方を持つ補遺研究に対して選択された。図 6 の紫外線検査の結果は、作業工程の汚れ 1 の変曲点とのアラインメントを示す。ピットおよびスクラッチの深さが定義された閾値を超えたとき、目視試験の不合格がみられた。これは、BSA 代替物での一次研究から引き出された予測された結果と一致した。重量分析から深度、洗浄剤、および汚れを評価した場合に、スクラッチの結果は全く有意な変数を示さなかった。ピッチングに対しては、洗浄剤は圧倒的な因子($p = 0.014$)であり、データは汚れの選択で正規化されていないことを示していた。スクラッチとピッチングの両データセットを考慮した場合、汚れと洗浄剤の無効な組み合わせに対して高い重量データの変動があった。例として、作業工程の汚れ 2 は、最悪の場合な気相液相界面条件をシュミレーションすることで作られた代替物であることを思い出されたい。

並行する研究では、最終的に作業工程の汚れ 2 は大規模な結果を代表していないと判定したため、その変動性を説明し、さらなる解析からその除外を保証する。TOC の結果は、洗浄剤が両タイプの異常に対して圧倒的な因子($p = 0.00$)で、他の因子の交絡である可能性が示された。例えば、80°C の精製水は、作業工程の汚れ 1 の洗浄に使用する場合、変曲点の両側では一般的な TOC 仕様書に不合格であった。振り返ると、これは既知の汚れと洗浄剤の無効な組み合わせで予期されていたことであった。

作業工程の汚れ 2 を除外して、BSA 代替物データおよび補遺データが、洗浄剤と汚染の組み合わせに対してプロットされた。適合する洗浄剤は、一定の規模で特定の汚れを排除することを意図としたものとして定義された。適合する異常な深さは BSA 代替研究によって決定された特定された変曲点より下のものと定義された。結果は、視検査の結果の合格、適合する洗浄化学剤、および研究によって予測された適合するピットとスクラッチの深さ

の間に強い相関を示している。反対に、失敗は、不適合な洗浄化学剤と不適切なピットおよびスクラッチの深さの組み合わせでより多く認められた。同様の傾向が BSA 代替物と作業工程の汚れ 1 の両方に見られ、2 つの研究をうまく結びつけた。

結論

この研究の目的は、リスクに基づく目視検査および運転プラントのメンテナンスプログラムを支援するために必要なデータを引き出すための戦略を提供することだった。目視検査プログラムを考慮する場合に、容易に実施できることや測定可能な基準は欠くべからざるものである。このケーススタディーからのすべてのデータおよび観察を考慮し、結論を表 E にまとめた。

この研究で異常の組み合わせが評価されていないことに注意されたい。変曲点の上と下の両方で異なった異常を組み合わせで最悪の場合の順列を特定することは、拠点のメンテナンスプログラムへの適応性を評価する際の実験デザインを拡張するのに役立つだろう。さらに、異なるバイオ医薬品製造業者の間のあらゆる潜在的な作業工程の汚れを評価するための単一な実験を計画することは不可能だろう。この実験で選択された汚れは、バイオ医薬品の作業によく見られる一般的な「最悪な場合の」材料を表すことを目的としていた。各製造拠点は、それらの作業への適応性を評価すべきであり、このケーススタディーの中で定義された方法論を用いて繰り返しの実験が保証されるのかを判定すべきである。

推奨

研究の結論を使用して、表面異常に関連した洗浄の影響を評価するためのプログラムを開発することができる。以下は、これらの結論を目視検査とメンテナンスプログラムへ組み込むのに役立ついくつかの重要な考慮事項である。

- 変曲限界以下の異常は影響を与えず、完全に洗浄可能であることが示された。これは、この範囲を下回る異常に直面した場合に測定対応を可能にし、このことが過剰な反応の代わりに予防的反応(維持)を可能にしている。
- これらの変曲限界以上の異常は、洗浄できない可能性があるため、潜在的な意義があることが示された。適用可能な品質システムを通じた検査と追跡が適切であれば、より迅速な改善対応が行われる。
- 異常の対応は、改善の遅れに対する状態の監視から、完全に迅速な機械的改善までの範囲に及ぶ可能性がある(例えば、研削、溶接、研磨、電解研磨)。
- 拠点と適用に特異的な条件、性能、およびリスク因子を説明できるよう、追加の安全因子が考慮される必要がある。一例として、仮に変曲限界以下であっても、特定された異常をもつ機器全体の表面積の割合は、より迅速な改善を必要とするリスク因子である可能性がある。

目視検査プログラムの間隔は、容器に入るようなことで起きる侵襲性のため異常の出現に

敏感である必要がある。この間隔は、影響のある表面の異常が日常的な長期の使用や状況によって作り出される尤度リスク比に基づいてもよい。もしリスクが有意であるなら、容器に入ることを制限する技術やアプローチも考慮されるべきである。

この研究は、元来 ASME BPE 仕様に基づき老朽化した工場内の洗浄作業に関する異常の影響に対処しようとしたものだ。その意図は、新たな機器の建設中にあらゆる異常の閾値を修正あるいは緩和することではない: それには、新しいシステム、特に腐食抵抗性のすべての側面の考慮を必要とするだろう。新たな機器は、ASME BPE の中に割り付けられているより保守的な基準を満たし続けなくてはならない。

この努力が、老朽化した工場のメンテナンスプログラムの基礎として使用できる表面状態の閾値を作り出したのである。

本文以上

<図表の説明>

表 A: プロセス接触面仕上げ時の異常²

表 B: クーポンのデータセット

表 C: 研究統計のサマリー—BSA と補遺研究に対する重量測定および TOC

表 D: フルオレセインの不合格のあるクーポンに対するヒートマップ

表 E: 研究の結論

図 1: 摩耗の機序

図 2: 表面異常; ピットあり(左)、スクラッチあり(右)

図 3: 流下膜装置

図 4: スクラッチを受けたクーポンに対するフルオレセインの不合格率

図 5: 対の因子による除去率の等高線プロット

図 6: 重量測定およびフルオレセインの結果