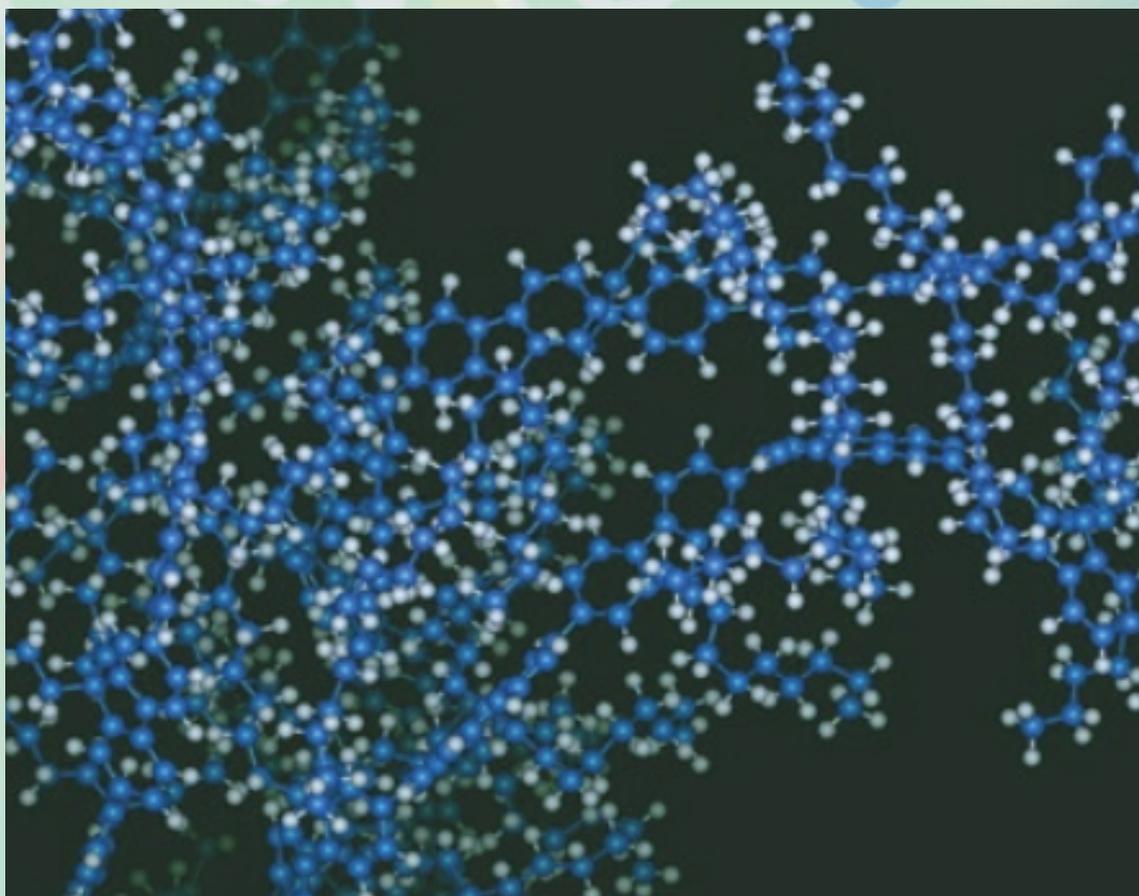


# 住友化学

2005-II 技術誌



高分子発光材料の分子模型

# 住友化学

## 目次

2005-II

### 随 想

会社は何のためにあるのか？

住友化学株式会社 執行役員 十倉 雅和 ..... 2

### 総説・解説

新規ピレスロイド系殺虫剤メトフルトリン( SumiOne®、エミネンス® )の開発 ... 4

新規抗癌剤アムルピシン( カルセド® )の創製と研究開発 ..... 17

光学活性3級アルコールの構築をキーテクノロジーとする医薬中間体の合成 ... 27

新規オレフィン系エラストマー タフセレン®の開発 ..... 33

プラント制御性能診断技術の開発と適用 ..... 41

化学品の簡易安全性評価法 ..... 50

地球温暖化対策に向けて PSA法ガス分離技術の進展 ..... 59

Pd/Cを触媒とする鈴木 - 宮浦反応とIr触媒を用いた芳香族ホウ素化反応... 67

住友化学システムサービス株式会社における

個人情報保護法への取り組みについて ..... 76

### 技術紹介

インフレーション成形機用洗浄剤の開発 ..... 88

### 製品紹介

特殊ポリマー ボンドファースト® ..... 91

「扁平&ソフト」高機能化ポリマー微粒子 ..... 91

### トピックス

ダウから高分子有機EL用材料事業を買収 ..... 92

大日本住友製薬がスタート ..... 92

「FPD International 2005」に出展 ..... 93

東京工業大学との産学連携協定を締結 ..... 93

### 外部表彰受賞紹介

第1回 ものづくり日本大賞 経済産業大臣賞 ..... 94

平成17年度 日本ソーダ工業会技術賞 ..... 94

2005年度 日本農薬学会 業績賞( 技術 ) ..... 95

2005年度 計測自動制御学会 論文賞・武田賞 ..... 95

### 外部発表紹介

..... 96

# 住友化学 抄録

## 新規ピレスロイド系殺虫剤メトフルトリン (SumiOne®、エミネンス®) の開発

松尾 憲忠、氏原 一哉、庄野 美徳、岩崎 智則、  
菅野 雅代、吉山 寅仙、宇和川 賢 ..... 4 ~ 16

メトフルトリン(エミネンス®、SumiOne®)は当社が独自に発明、開発した新規ピレスロイド系殺虫剤であり、蚊に対して極めて優れたノックダウン効果と致死効果を示すとともに、既存剤に比べ高い常温蒸散活性を有している。また人畜に対する安全性も高い。本剤は線香、液体蚊取りなどの既存蚊取り剤のみならず、その蒸散活性を生かし、加熱を必要としないファン式製剤や紙含浸製剤、樹脂製剤等へ幅広く適用可能である。このような特性をもつメトフルトリンは、2005年1月に国内で薬事法製造承認され、蚊を中心とした害虫防除に新時代を画する剤として、日本のみならず全世界において広く開発が進められている。

## 新規抗癌剤アムルピシン(カルセド®)の創製と研究開発

野口 俊弘、花田 充治、山岡 隆、森貞 信也、  
一井 真二 ..... 17 ~ 26

アムルピシンは旧 住友製薬(株)(現 大日本住友製薬(株))により全合成された新しいアントラサイクリン系の抗癌剤であり、2002年4月に非小細胞肺癌と小細胞肺癌を適応症として製造承認を得た。ドキシソルピシンなど現在市販されているアントラサイクリン系薬剤は全て発酵品あるいは発酵品からの半合成品であるのに対し、アムルピシンは化学的に全合成された化合物である。9位に水酸基の代わりにアミノ基を有し、アミノ糖の代わりに簡単な糖部分を有するという、発酵品あるいは発酵品からの半合成品にはない化学構造上の特徴を有している。

## 光学活性3級アルコールの構築をキーテクノロジーとする医薬中間体の合成

池本 哲哉、徳田 修、高 衛国 ..... 27 ~ 32

我々は、光学活性3級アルコールの構築を目指した医薬中間体の新規合成法の開発に取り組んでいる。今回、L-プロリンを触媒とするシクロヘキサノンとベンゾイル蟻酸エチルとの直接的不斉アルドール反応が、良好な不斉収率で進行し、簡便に四置換不斉中心が構築できることを見出した。また、得られたアルドール付加物は、工業的な製法で(S)-オキシブチニンの鍵中間体である(S)-CHPGAへ導けることを見出したので紹介する。

## 新規オレフィン系エラストマー タフセレン®の開発

常法寺 博文、穂積 英威、西山 忠明、  
藤田 晴教、今井 昭夫 ..... 33 ~ 40

独自の均一系触媒による精密な立体構造、モノマー配列のコントロールにより、ポリプロピレンとの相溶性が極めて高い、新規なエラストマー タフセレン®が開発された。本エラストマーは、ポリプロピレンの優れた耐熱性を維持したままでの超柔軟化をはじめ、耐傷つき回復性の改質、透明性の改質、粘着特性の付与など、従来の改質剤では不可能であった様々な性能を付与することができる。また、本質的にポリプロピレンに極めて近い構造を有していることから、リサイクル性にも優れた環境に優しい新素材として期待されている。本稿では、タフセレン®の基本的な特徴並びに応用展開事例について紹介する。

## プラント制御性能診断技術の開発と適用

久下本 秀和 ..... 41 ~ 49

コントローラの性能を評価する技術が開発され、大型の石油化学プラントなどに適用され始めている。最小分散制御をベンチマークとする制御性能評価法はプラント全体のPIDコントローラの性能を一度に、かつ、オンラインで評価することができる。さらに、制御性能が悪いコントローラについて、その原因を診断する技術の開発が進められており、その1つとしてバルブ不具合を検出する手法を開発した。本稿では、制御性能評価法とバルブ不具合検出法について概説し、いくつかの適用事例を紹介する。

## 化学品の簡易安全性評価法

太田 美佳、中村 洋介、北本 幸子、  
森本 隆史 ..... 50 ~ 58

化学品の安全性を評価するためには、ガイドラインで定められる試験だけではなく、簡易安全性評価法が有用である場合が多い。簡易安全性評価法はそれぞれ特性があり、それらを正確に把握した上での使い方を考える必要がある。また、簡易安全性評価法はまだ発展途上のものが多く、更なる改良と使い方の工夫が望まれる。本稿では、遺伝毒性、皮膚刺激性、皮膚感作性の簡易安全性評価法についての規制動向や現状、当社での検討状況を紹介する。

## 地球温暖化対策に向けて

### - PSA法ガス分離技術の進展 -

春名 一生、三宅 正訓、笹野 広昭 ..... 59 ~ 66

PSA法ガス分離技術は、化学産業分野において吸収法や蒸留法に代わる省エネルギーなガス分離技術の一つとして重要な役割を担っている。特にこの技術は「省エネルギー」の視点から地球温暖化を引き起こしている炭酸ガスの排出量を減らすという意味で有効な技術であり、住友精化(株)はこの技術を「省エネルギー」化を進める必要のある利用分野を更に拡大させるために各種改良したので、ここに紹介する。本報告ではエネルギー消費量を削減できる「窒素/酸素併産システム」について述べると共に、安価な水素が製造できる「メタノール水蒸気改質法水素発生装置」についても報告する。

## Pd/Cを触媒とする鈴木-宮浦反応とIr触媒を用いた芳香族ホウ素化反応

西田 まゆみ、田形 剛 ..... 67 ~ 75

本稿ではPd/Cを触媒とする鈴木-宮浦反応、並びにIr触媒による芳香族C-H活性化反応を利用した芳香族ホウ素化合物の合成法を紹介する。我々はハロゲン化ピリジン、ハロゲン化キノリンを基質として、Pd/Cを触媒とする鈴木-宮浦反応の検討を行い、2個パラジウムを主成分とするPd/Cとホスフィン添加剤が収率の向上に必須であることを明らかとした。また、Ir触媒を用いた芳香族ホウ素化反応では、2,6-ジイソプロピル-N-(2-ピリジルメチレン)アニリンが配位子として有効であり、特にイミン部分の立体的なかさ高さが収率の向上に重要であることを見出した。

## 住友化学システムサービス株式会社における個人情報保護法への取り組みについて

西川 浩、後藤 俊則、里村 敏子 ..... 76 ~ 87

OECD(経済協力開発機構)プライバシーガイドラインの8原則を踏まえた個人情報保護法が2005年4月に完全施行された。その背景及び、法の要求事項について概観する。次に、この法に対して個人情報取扱事業者としての当社の方針を説明し、経済産業省のガイドラインを参考に当社が実施した「安全管理措置」への対応の各プロセス、及び「コンプライアンス・プログラム」について解説する。

# 会社は何のためにあるのか？

住友化学株式会社  
執行役員

十倉 雅和

Masakazu TOKURA



思い起こせば90年代に入り、日本の「失われた10年」の始まりと時を同じくして、従来の「日本の経営」に決別を迫りかねない勢いで、アングロサクソン流の「株主主権論」が登場し広く社会に敷衍しました。「会社は株主のもの」「会社は株主の利益を極大化する手段」といったフレーズが飛び交い、自己資本も株主資本と言い換えられ、株主価値やROEといった指標が経営や業績を評価する尺度として用いられるようになりました。

ひと昔前の日本では「会社は誰のものか」と尋ねられれば「会社は従業員のもの」と答えていた経営者・会社が多い中で、「株主主権論」は本当に理解され日本の企業風土に受け入れられたのでしょうか？今年に入って(株)ライブドアと(株)ニッポン放送、また最近では楽天(株)と(株)東京放送(TBS)を巡る一連の騒動で、「会社は誰のものか」「会社は何のためにあるのか」といった根源的な問いかけが広く世間に起こりました。「会社は株主のもの」(株主主権論)

に抗して、岩井克人氏に代表される「会社は社会のもの」(社会公器論)も叫ばれるようになってきました。また、CSRと略される「会社の社会的責任」の議論が活発になるにつれて、社会的責任を論ずる前提として「会社の存在意義」についての議論も盛んになってきたように思います。株主主権論の立場からは、「長期的な株主価値の最大化こそが企業の社会的責任の唯一絶対のもの」「CSRも長期的利潤最大化のための手段」といった声が聞こえてきます。一方、社会公器論の立場からは、「社会への貢献こそが企業の存続意義」「株主ばかり見ずに、よき雇用者、よき隣人、よき市民たれ」といった意見がでてきています。

どのように考えたらよいのでしょうか？そもそも二者択一的にとらまえる必要があるのでしょうか？

当社もそうですが多くの企業で株主価値の向上・最大化を中長期経営計画の目標に掲げるところが増えてきました。その際、「会社は株主だけのものではない。従業員、地域社会、顧客といったステークホルダーも同じように重要だ。」という極めて素朴な意見に対してどう答えるかといった議論もあろうかと思えます。私なりに到達した答えは「株主価値の向上・最大化は、会社の存在意義というより会社の存続条件である」「資本コストを上回る利益をあげ株主価値向上に貢献することは、企業の第一の責任、企業が社会的に存続するための最低限の条件である。これができずしては、よき雇用者、よき隣人、よき市民にもなれない。」というものです。

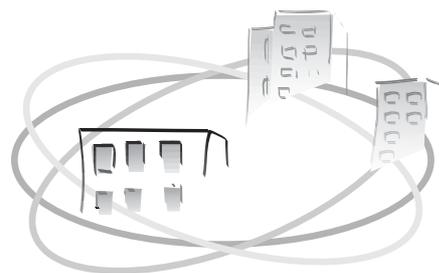
言うまでもなく日本の会社の多くは株式会社です。株式会社は近代経済における最大の発明との指摘があります。自然人(我々個人)は負債に対しては無限責任であるのに対して、法人である株式会社がいくら負債を抱えようと株主は有限責任、即ち出資額以上のコストは負担しません。この株式会社というシステムのおかげで、起業家は不特定多数の人々か

ら資本（資金）を集めることができ、これが産業革命による巨大資本による生産性向上と相俟って、産業は飛躍的に拡大したのだと思います。日本の会社もこの資本主義市場、株式会社制度の土俵で業を営みその恩恵に浴する以上、資本コストを上回る利益をあげて資本提供者（株主）の期待に応えることは、やはり企業が社会的に存続するための第一義の条件だと思っています。加えてこれもよく指摘されるのですが、株主は利益を最後に受け取るステークホルダーです。顧客・取引先・従業員・・・といった会社が利益を与える優先順位において最後位にあるのが株主です。言い換えれば、長期的には顧客・取引先・従業員・地域社会等に利益を供与できなければ、最後の受け取り手である株主にまで利益は廻りません。従って株主価値を重視するということは、他のステークホルダーも重視するということに繋がるわけです。

一方、株主価値の最大化はどうやれば達成できるかと言えば、これは株主価値、企業価値の定義を見れば一目瞭然です。M & Aを検討された方ならご存知のように「企業価値とは、当該企業の資産・資本を経営者が最も効率的に運用した時に、将来にわたって生み出されてくる利益（キャッシュフロー）の割引現在価値」です。すなわち株主価値の最大化は、如何に企業の持つ資産・資本を効果的、効率的に運用されるかにかかってきます。では、会社の資産・資本でもっとも大事なものは何でしょうか？高度成長期は金銭的尺度ではかられる物的資産がこれに該当したと思います。この意味で高度成長期は資本 = カネであった時代です。でも現代は、「知価社会」です。競争優位が利益の源泉ですが、現代においては、競争優位を決定づけるのは、カネだけではなくむしろ知識・人です。この意味で現代は資本（広義）= カネ+人の時代です。しかし望む人的資本（人材）はカネで労働市場を通じて取得できる保証はありません。当該企業の文化・システムが時間をかけて人

材を育てる面が強いからです。しかも単なる人材の集合ではなく組織としての能力を構築していくことがこれからの競争力優位の源泉となると思います。資本（狭義）= カネと限定するなら、現代の競争優位を築く鍵は、資本主義ではなく人本主義かもしれません。ここに資本（狭義）= 株式 = カネを通じて会社に関連する株主に報いるための利益をあげるには、狭義の資本だけでは不十分という面白い現象が起こります。何のことはない、「人本主義」という言葉は、昔、多くの方が日本的経営を礼賛するときに耳された言葉かと思います。日本的経営が株主価値重視の経営の中で活かされるわけです。そしてこのことを賢明な株主は理解し始めています。

経済学では、人間は経済的合理性を追求する存在として定義されます。ただ言うまでもなく、我々は経済的合理性を追求するためにだけ存在しているわけではありません。会社も同じだと思います。株式会社である以上、株主の期待に答える利益をあげるのは当然ですが、それだけのために会社はあるのではないと思います。当社で言えば、住友の企業理念の下、経営者・従業員ともに同じ価値観を共有し、会社業務を通じて個々人の自己実現を図りながら、利益という形で株主価値の向上を実現し、有用な材・サービスの提供を通じて社会に貢献する、そのような会社で今後ともあり続けたいと思います。



# 新規ピレスロイド系殺虫剤 メトフルトリン (SumiOne<sup>®</sup>、エミネンス<sup>®</sup>)の開発

住友化学(株) 農業化学品研究所  
松尾 憲 忠  
氏原 一 哉  
庄野 美 徳  
岩崎 智 則  
菅野 雅 代  
有機合成研究所  
吉山 寅 仙  
生物環境科学研究所  
宇和川 賢

## Discovery and Development of a Novel Pyrethroid Insecticide 'Metofluthrin (SumiOne<sup>®</sup>, Eminence<sup>®</sup>)'

Sumitomo Chemical Co., Ltd.  
Agricultural Chemicals Research Laboratory  
Noritada MATSUO  
Kazuya UJIHARA  
Yoshinori SHONO  
Tomonori IWASAKI  
Masayo SUGANO  
Organic Synthesis Research Laboratory  
Tomonori YOSHIYAMA  
Environmental Health Science Laboratory  
Satoshi UWAGAWA

Metofluthrin (SumiOne<sup>®</sup>, Eminence<sup>®</sup>) is an exciting novel pyrethroid discovered by Sumitomo Chemical Co., Ltd. It was registered in Japan in January 2005 and has now been under worldwide development for environmental health use. Metofluthrin has extremely high knockdown activity against various insect pests especially mosquitoes, as well as relatively high volatility and low mammalian toxicity. This is applicable to not only existing formulations and devices such as a mosquito coil and a liquid vaporizer, but also various new type products such as a fan vaporizer, a paper emanator and a resin emanator. It is noted that knockdown activity of Metofluthrin is more than 40 times higher than that of *d*-allethrin against southern house mosquitoes in a mosquito coil formulation. This paper describes the discovery story, insecticidal efficacies in various formulations, synthetic methods and safety evaluations of Metofluthrin.

### はじめに

「蚊」は昔も今も、人類にとって最もやっかいな衛生害虫の1つであり、ハマダラカの伝播するマラリアはアフリカ諸国を中心にいまだに人類の脅威となっている。1999年にニューヨークで発生したウェストナイル熱はアカイエカなどによって媒介されるが、現在も米国において毎年100人以上の尊い命が失われている。日本においてもコガタアカイエカによる日本脳炎、アカイエカなどによる犬のフィラリア症の

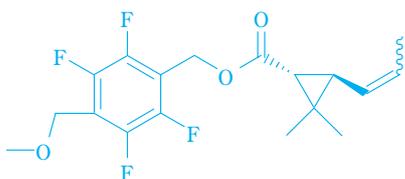
ほか、我が国で普通に見られるヒトスジシマカは、デング熱の媒介能を潜在的に有している。さらに、最近の調査によれば地球温暖化によりこれら疾病媒介蚊の生息地域の拡大も懸念されている。

現在、蚊の防除には主として蚊取り線香や電気蚊取りマットあるいは液体蚊取りなどが用いられているが、これらはいずれも火や電気をういて加熱することにより薬剤を空中に揮散させ殺虫する方法である。これら蚊取り剤の主要な有効成分であるピレスロイドは、殺虫効力に加えて速やかに害虫を麻痺

させ、吸血を阻止するいわゆる「ロックダウン効果」に優れており、人体に対する高い安全性と相まって、有害な蚊の防除に広く使用されている。しかし、これまでの主要なピレスロイドは、有効成分を蒸散させるために高温の熱源が必要であり、使用方法も限定されているのが実状であった。

住友化学では、蒸散活性に富みかつ害虫防除能力が従来品に比べ格段に優れた画期的なピレスロイドの開発を目標とし研究開発を進めてきた結果、こうした目標を満足するメトフルトリン(SumiOne<sup>®</sup>、エミネンス<sup>®</sup>)(Fig. 1)を見出し開発するに至った。メトフルトリンを用いると常温で薬剤を揮散させ、蚊を防除することが可能となり、例えば電池で稼動するファン式蚊取り器のほか、野外用、携帯用の虫除け器具など、さまざまな使用場面、用途への応用展開が期待されている。

本剤は、各種の蚊に対し既存の薬剤の数倍～数十倍の効力を示し、極めて実用性の高い殺虫有効成分である。本稿では、メトフルトリンの発明の経緯、各種製剤の特性、蚊に対する効力、実用試験、物理化学的性質、製造法および安全性について報告する。



**Fig. 1** Structure of Metofluthrin (SumiOne<sup>®</sup>, Eminence<sup>®</sup>) (E : Z ≈ 1 : 8)

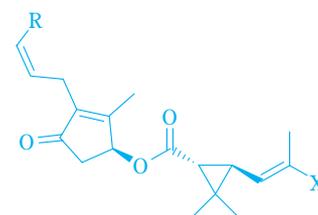
## 発明の経緯

### 1. 研究の背景

除虫菊の殺虫成分である天然ピレトリンは、6種の殺虫成分から構成されており、昆虫に対する優れた殺虫活性と速効性(ロックダウン活性)を有し、哺乳動物に対する高い安全性から、古くから家庭用殺虫剤として使用されてきた(Fig. 2)。しかし、天然ピレトリンは光や酸素に対する安定性が低いため、主な適用分野は屋内用に限定されている。この問題を解決するために、天然ピレトリンの構造変換研究が半世紀以上に渡って行われ、さまざまな特性をもった類縁化合物(ピレスロイド)が数多く発明されてきた。その結果、現在ピレスロイドは、家庭用殺虫剤のみならず農業用殺虫剤としても広く使用されている。またある種のピレスロイドは、昆虫に対して速効的に麻痺を引き起こす活性(ロックダウン活性)が特に優れており、蚊取り線香や電気蚊取り器

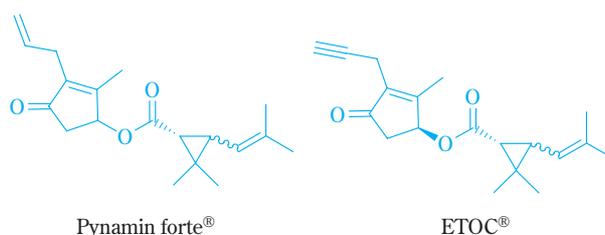
の有効成分として広く使われている。

当社は家庭用殺虫剤分野において、ピナミンフォルテ<sup>®</sup>、エトック<sup>®</sup>など数多くの製品を蚊取り線香や電気蚊取り器の有効成分として開発、上市してきた(Fig. 3)。近年、不適切な使用による火事ややけどのリスクの低減、さらには携帯性や利便性の向上を目的としたファン式蚊取り器のような熱源を使わない新しいタイプの蚊取り器が目立っている。しかし新しいタイプの蚊取り器に適用可能な薬剤は、加熱することなく効力を示すという性質(常温蒸散活性)を有する必要がある。そこで、我々は蚊に対してピナミンフォルテ<sup>®</sup>、エトック<sup>®</sup>を上回る高い活性を示すとともに、優れた常温蒸散活性を併せ持つ新規ピレスロイドの探索研究を行なうことにした。



R	X = Me	X = CO <sub>2</sub> Me
CH=CH <sub>2</sub>	: Pyrethrin I	: Pyrethrin II
Me	: Cinerin I	: Cinerin II
Et	: Jasmolin I	: Jasmolin II

**Fig. 2** Structures of six insecticidal components of natural pyrethrins



**Fig. 3** Notable pyrethroids containing cyclopentenolones

### 2. リード化合物の発見

化合物を設計するにあたり、我々は、菊酸(Chrysanthemic acid)の側鎖のメチル基が欠如した酸に注目した。本論文では、この酸を菊酸のメチル基が欠如していることを表わすためノル菊酸(Norchrysanthemic acid)と称することにする(Fig. 4)。ノル菊酸は、歴史的には、1924年にピレトリンIIの加水分解生成物を熱分解することによって得られたというStaudingerらの記述がある<sup>1)</sup>。1970年代には、当社あるいはElliottらのグループにより、いくつかのノル菊酸エステルが見出されており<sup>2), 3)</sup>、その殺虫活性は対

応する菊酸エステルに匹敵することが明らかとなっている。このように、ノル菊酸エステルが菊酸エステルに匹敵する高い殺虫活性を示す事実は、古くから知られていたにもかかわらず、ノル菊酸エステルが注目されたことはこれまでほとんどなかった。これは、ノル菊酸の合成の困難さに見合うだけの特徴を見出すことができなかったからであると思われる。しかし、ノル菊酸エステルを蒸散性の観点から注目すると、その分子量は対応する菊酸エステルよりも小さくなっており、常温蒸散性を示すには有利な化学構造であると考えられた。

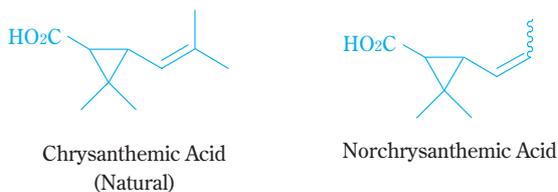


Fig. 4 Structures of acid moieties

そこで、既存の菊酸エステルをノル菊酸エステルへ変換したいくつかの化合物を合成し、その常温蒸散活性を測定した (Fig. 5)。しかし、これらの化合物は、蚊に対して顕著な活性を示さなかった。

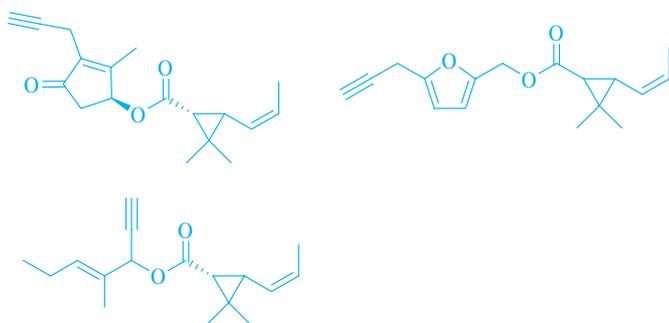
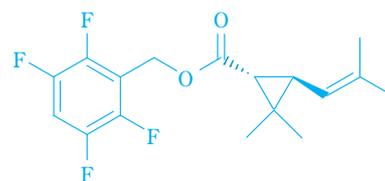
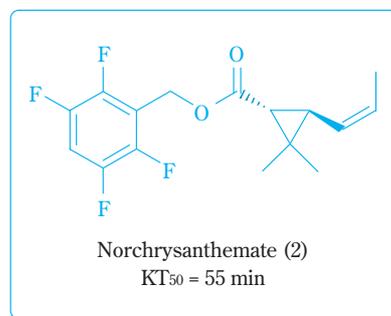


Fig. 5 Known norchrysanthemates

さらに、検討の範囲を広げ、さまざまなアルコールとのエステルをスクリーニングしたところ、2,3,5,6-テトラフルオロベンジルアルコール誘導体2が、比較的高い常温蒸散活性を示すことがわかった (Fig. 6)。その活性は、我々が望んでいた目標を満たすものではなかったが、対応する菊酸エステル1に比べると、明らかに高い速効性を示していることが判明した。この結果を踏まえ、ノル菊酸2,3,5,6-テトラフルオロベンジルエステル2をリード化合物として選択し、ベンゼン環の4位へさまざまな置換基を導入することにした。



Chrysanthemate (1)  
KT<sub>50</sub> = 79 min



Norchrysanthemate (2)  
KT<sub>50</sub> = 55 min

Lead Compound

Fig. 6 Knockdown efficacy of 2,3,5,6-tetrafluorobenzyl chrysanthemate and norchrysanthemate

### 3. メトフルトリンの発見

4位置置換化合物群の、アカイエカに対する局所施用法による殺虫効力をTable 1に示す。いずれの化合物も、無置換体2に比べて、高い殺虫活性を示した。置換基の大きさという観点から見ると、活性のピークは、エチル基とプロピル基の間にあることがわかる。また、不飽和結合を含む化合物7や酸素原子を含む化合物8も、化合物5, 6と同等またはそれを上回る活性を示した。とりわけ、メトキシメチル基を導入した化合物9はアレスリンの25倍という非常に高い殺虫

Table 1 Lethal efficacy of tetrafluorobenzyl derivatives against *Culex pipiens pallens*

Compound	R	R.T.*
2	H	30
3	F	100
4	Me	200
5	Et	490
6	<i>n</i> -Pr	250
7	allyl	500
8	OMe	360
9	CH <sub>2</sub> OMe	2500
<i>d</i> -allethrin (standard)		100

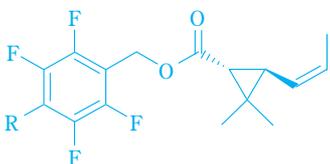
\* Relative toxicity (R.T.) based on LD<sub>50</sub> by the topical application method

活性を示した。

これらの化合物の中から、その分子量、殺虫活性、合成の難易度、そのほかの物理化学的性質を勘案し、Rの置換基として、メチル基、メトキシ基、メトキシメチル基の化合物4, 8, 9を選抜し、そのアカイエカに対する常温蒸散活性試験を行った。結果を、Table 2に示す。

Table 2を見て明らかのように、メトキシメチル誘導体9は、常温蒸散試験において、他の化合物に比べて高いノックダウン活性を示した。この結果を踏まえて、メトキシメチル誘導体(メトフルトリン相当物)を新規な常温蒸散剤として選択した<sup>4)</sup>。

**Table 2** Knockdown efficacy of tetrafluorobenzyl derivatives against *Culex pipiens pallens*



Compound	R	KT <sub>50</sub> (min) <sup>a)</sup>	KD% <sup>b)</sup>
2	H	55	60
4	Me	38	94
8	OMe	52	70
9	CH <sub>2</sub> OMe	27	100

a) Large chamber cage method by a non-heating formulation

KT<sub>50</sub>: time for 50% knockdown calculated by the probit method

b) Percentages of knockdown mosquitoes after 60 min

## 物性および安定性

### 1. 物理化学的性質

メトフルトリンの物理化学的性質をTable 3に示す。メトフルトリンは微黄色透明な油状の液体で、ほとんどの有機溶媒に可溶であるが、水に対しては難溶である。25℃の蒸気圧は $1.96 \times 10^{-3}$  Paであり、ピレスロイド系殺虫剤としては比較的高い。動粘度は $19.3 \text{ mm}^2/\text{s}$ (20℃)であり、取扱いが容易なレベルであると考えられる。

### 2. 安定性

メトフルトリンは、50℃で6ヶ月間保存しても安定であり、湿度の影響もみられなかった。又、室温で3ヵ年間保存しても安定であった(Table 4)。

各種の汎用溶剤中では、安定であるが(Table 5)、エステル化合物であることからアルコールが存在した場合、条件によってはエステル交換反応が起こる可能性がある。従ってメタノール、エタノール、プロピレングリコール等の低級アルコール中では取り

**Table 3** Physical and chemical property of Metofluthrin

Molecular formula	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> F <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
Molecular weight	360.34
Appearance	Pale yellow transparent liquid
Odor	Slightly characteristic odor
Specific gravity(d <sub>4</sub> <sup>20</sup> )	1.21
Vapor pressure	$1.96 \times 10^{-3}$ Pa(25°C)(Gas saturation method)
Viscosity	19.3mm <sup>2</sup> /s(20°C)
Flashing point	178°C(Cleveland open method)
Distribution coefficient	logP=5.64(Ambient shake flask method)
Solubility	Water : 0.73mg/L(20°C Saturated solution method) Soluble in following solvents Acetonitrile, Dimethyl sulfoxide, Methanol, Ethanol, Acetone, Hexane

Thermal analysis thermogravimetry : Weight loss by vaporization was observed from 91.8°C.

Differential thermal analysis : Fluctuation by vaporization with decomposition was observed at 202.7°C.

**Table 4** Stability of Metofluthrin

Storage conditions	25°C		40°C		25°C	
	60% RH <sup>a)</sup>		75% RH <sup>a)</sup>		60% RH <sup>a)</sup>	
	In the dark		In the dark		In the dark	
Storage period	12 months		6 months		36 months	
Container	Epoxy resin-lined can	Plastic (PP <sup>b)</sup> bottle	Epoxy resin-lined can	Plastic (PP <sup>b)</sup> bottle	Epoxy resin-lined can	Plastic (PP <sup>b)</sup> bottle
Content	Stable	Stable	Stable	Stable	Stable	Stable
Storage conditions	50°C			25°C		
	In the dark			100% RH <sup>a)</sup>		
	In the dark			In the dark		
Storage period	6 months			3 months		
Container	Brown glass bottle with airtight stopper			Brown glass bottle with airtight stopper		
Content	Stable			Stable		

a) Relative humidity

b) polypropylene

**Table 5** Stability of Metofluthrin in various solvents (1%w/v)

Solvent	Recovery rate (%) <sup>*</sup>
Acetone	100.8
Methanol	99.2
Ethanol	100.6
2-Propanol	99.5
Kerosene (Isopar <sup>®</sup> M)	99.6
Isopropyl myristate	99.6
Alkyl benzene	99.7
Propylene glycol	97.3

<sup>\*</sup> Recovery rate of the sample which was stored at -5°C expressed as 100%

Storage condition : 60°C, 1 month

扱いは慎重に行なう必要がある。

各種汎用固体担体中での安定性について調査したところ、フバサミ Mクレ-中では不安定だが、他の担体中では90%以上の残存率を示すことが判明した (Table 6)。

また、メトフルトリンは酸性およびアルカリ性水溶液中で安定であるが (Table 7) エステル化合物であるため、アルカリ水溶液中では若干加水分解が起こる可能性があり、その取り扱いには注意が必要である。

メトフルトリンは、加熱蒸散分野で用いられている *d*-アレスリンやプラレトリンと比較すると太陽光下においてはるかに安定であり、屋外分野での使用にも適していることが示唆された。(Table 8)。

**Table 6** Stability of Metofluthrin in various carriers (1%w/w)

Carrier	Recovery rate* (%)
Radiolite® #200	100.0
Tokusil® GU-N	100.2
Kyokuho Talc	96.9
Escalon #100	90.5
Bentnite Fuji	90.9
Fubasami M Clay	22.9

\* Recovery rate of the sample which was stored at -5°C expressed as 100%  
Storage condition : 60°C, 1 month

**Table 7** Stability of Metofluthrin in water\* (25°C)

pH	Recovery rate (%)		
	6 days	14 days	30 days
2	99.6	100.0	100.0
7	100.0	100.0	100.0
10	100.0	99.5	99.3

\* 0.2%(w/v) Acetonitrile/Water Solution

**Table 8** Photo stability of Metofluthrin

Compound	Recovery rate* (%)
Metofluthrin	98.2
empenthrin	82.7
<i>d</i> -allethrin	6.9
prallethrin	11.2

\* Initial recovery rate is expressed as 100%

Test condition

Test Sample : Filter paper (Φ5.5cm) with 20mg of compound was put on a glass petri dish with quartz cover. Slit was sealed with Teflon tape

Temperature : 15°C(ave.) [10°C(min.)-22°C(max.)]

Accumulated illumination: 7.56×10<sup>5</sup> lx · h (6h.×2days in the sunlight)

## 効力および製剤

### 1. 基礎殺虫活性

メトフルトリンの衛生害虫に対する致死活性 (局所施用法) を Table 9 に示す。

**Table 9** Lethal efficacy of Metofluthrin against sanitary pests\*

Compound	<i>Culex pipiens</i>	<i>Aedes albopictus</i>	<i>Musca domestica</i>	<i>Blattella germanica</i>
Metofluthrin	0.0015	0.00047	0.24	1.3
<i>d</i> -allethrin	0.038	0.023	0.21	2.9
prallethrin	0.0056	0.0050	0.13	0.59
<i>d</i> -tetramethrin	0.0096	0.0036	0.28	7.8
permethrin	0.0028	0.0012	0.013	1.5

\* LD<sub>50</sub>(μg/female adult) by topical application method

アカイエカ (*Culex pipiens pallens*) 成虫に対するメトフルトリンのLD<sub>50</sub>値は0.0015μg/雌であり、メトフルトリンの相対殺虫活性は*d*-アレスリンの約25倍、プラレトリンの約4倍であった。また代表的キル剤であるベルメトリンと比較しても約2倍の活性を示した。ヒトスジシマカ (*Aedes albopictus*) 成虫に対するメトフルトリンのLD<sub>50</sub>値は0.00047μg/雌であり、相対効力は*d*-アレスリンの約50倍、プラレトリンの約10倍、ベルメトリンの約4倍であった。メトフルトリンの東南アジア産ネッタイエカ (*Culex quinquefasciatus*) 成虫に対する致死効果は、インドネシア、タイ、ベトナム、マレーシアの4系統に対し、*d*-アレスリンの33.3倍から78.8倍の致死活性を示した<sup>5)</sup>。

一方、イエバエ (*Musca domestica*) 成虫に対する致死活性は、*d*-アレスリンとほぼ同等、プラレトリンの約0.5倍の効力であった。またチャバネゴキブリ (*Blattella germanica*) 雌成虫に対しては、*d*-アレスリンの約2倍、プラレトリンの約1/2の致死効果であった。以上の結果より、メトフルトリンは特に蚊に対して極めて高い致死活性を有する事が判明した。

### 2. 加熱蒸散製剤

メトフルトリンは各種の蚊に対して卓効を示し、また物性面でも各種蒸散製剤に極めて適した薬剤である。代表的な蚊用加熱蒸散製剤である蚊取り線香および液体蚊取りにおける効力特性を詳細に検討した。

#### (1) 蚊取り線香

日本で19世紀に発明された蚊取り線香は世界各地で広く使用されている。特に東南アジアにおいては最も普及している製剤である。各種の蚊に対するメトフルトリンの線香による準実地効力を評価するた

めに、ラージチャンバー(28m<sup>3</sup>)フリーフライング法による効力評価を実施した。

日本を含む温帯アジアでの主要種であるアカイエカ(室内感受性系統)に対する効力をTable 10に示す。メトフルトリンを0.013%含有した線香は、*d*-アレスリン0.2%含有線香をやや上回る効力を示した。一方、蚊取り分野における最大のターゲット種で、全世界の熱帯および亜熱帯地域に広く分布しているネッタイエカ(室内感受性系統)に対しては、メトフルトリン0.005%含有線香は*d*-アレスリン0.2%含有線香を上回る効力を示し、相対効力比は40倍以上と推定された(Table 11)。

**Table 10** Knockdown efficacy of Metofluthrin coil against *Culex pipiens pallens*<sup>a)</sup>

A.I.	Conc. (% w/w)	KT <sub>50</sub> (min) <sup>b)</sup>
Metofluthrin	0.013	49
	0.02	35
	0.04	22
<i>d</i> -allethrin	0.2	54

a) Laboratory susceptible strain

b) Large chamber (28m<sup>3</sup>) free flying method

**Table 11** Knockdown efficacy of Metofluthrin coil against *Culex quinquefasciatus*<sup>a)</sup>

A.I.	Conc. (% w/w)	KT <sub>50</sub> (min) <sup>b)</sup>
Metofluthrin	0.01	40
	0.005	60
<i>d</i> -allethrin	0.2	75

a) Laboratory susceptible strain

b) Large chamber (30m<sup>3</sup>) free flying method

メトフルトリン含有線香の実用効果を判定するために、インドネシア ボゴール市の民家を用いてYapらの方法<sup>6)</sup>に準じて実地試験を実施した。結果をTable 12に示す。本試験において捕獲された蚊の95%以上はネッタイエカであり、メトフルトリン0.005%含有線香は、トランスフルトリン0.03%、*d*-アレスリン0.3%含有線香を上回る効果を示した。同様な試験はマレーシアにおいても実施され、メトフルトリン0.005%含有線香は、*d*-アレスリン0.25%含有線香と同等の防除効果を示し実用場面における効力が確認された。<sup>7), 8)</sup> 野外系統に対する効力を確認するため野外試験を実施したボゴール市でネッタイエカの卵を採集し、飼育を行い羽化した成虫に対する準実地効力試験(ラージチャンバーフリーフライング法)を行った。その結果をTable 13に示す。野外系の蚊は室内感受性に比べノックダウンにいたる時間が延長する傾向があり、1時間の予備燻煙を行った

後に供試虫を放虫する方法で試験を行った。その結果メトフルトリン0.005%含有線香は、*d*-アレスリン0.3%含有線香とほぼ同等の効力を示し、相対効力比は約60倍と考えられ、室内系に較べ効力比がさらに拡大した。

**Table 12** Field evaluation of Metofluthrin coil in Bogor, Indonesia

A.I.	Conc. (% w/w)	Collected mosquitoes*		Reduction (%)
		Pretreatment	Treatment	
Metofluthrin	0.005	210	18	93
transfluthrin	0.03	187	26	88
<i>d</i> -allethrin	0.3	188	27	88
Control		256	303	

\* Predominant species was *Culex quinquefasciatus*

**Table 13** Knockdown efficacy of Metofluthrin coil against *Culex quinquefasciatus* (Bogor field strain)

A.I.	Conc. (% w/w)	KT <sub>50</sub> (min)*
Metofluthrin	0.005	25
	0.0075	16
<i>d</i> -allethrin	0.3	27

\* Large chamber (28m<sup>3</sup>) free flying method. Releasing mosquitoes after 1 hour pre-fumigation in a test chamber

## (2) 液体蚊取り

メトフルトリンは蚊に対する高いノックダウン活性、適度な蒸散性および灯油をはじめ各種溶剤への易溶解性から、液体蚊取り製剤の有効成分としても適している。

既存の有効成分であるプラレトリンを用いた液体蚊取りは、ある一定薬液濃度以上になると、それ以上揮散量は上昇しない。しかしながら、メトフルトリンを有効成分とする液体蚊取りは、高濃度の領域でも薬液濃度に比例して揮散量が増加することが判明した(Table 14)。したがって、メトフルトリンを液体蚊取り製剤の有効成分として用いることにより、高濃度の薬液の使用が可能となり、さらに吸液芯を

**Table 14** Evaporation rate of Metofluthrin and prallethrin liquid vaporizer

Concentration (%)	Evaporation rate (mg/2h)	
	Metofluthrin	prallethrin
0.2	0.5	—
0.4	0.9	—
0.8	2.1	1.5
1.6	3.7	1.5
3.2	6.7	—

細くするなどの方法により、液体蚊取り製剤を小型化することが可能であると考えられる。

液体蚊取り製剤のアカイエカ（室内感受性系統）に対する効力をTable 15に示す。製剤45ml中にメトフルトリン240mgを含有する液体蚊取りは、製剤45ml中にプラレトリン600mgを含有する液体蚊取りと同等の効力を示した。一方、メトフルトリン液体蚊取り製剤はネッタイエカ（室内感受性系統）に対し、プラレトリンの5～6倍の非常に高い効力を示した（Table 16）。インドネシア ボゴール野外系ネッタイエカに対するラージチャンパーフリーフライング法（28m<sup>3</sup>、1時間蒸散後放虫）によるメトフルトリン液体蚊取りの効力をTable 17に示す。野外系の場合、室内感受性系統に較べてプラレトリンとの効力比はさらに拡

**Table 15** Knockdown efficacy of Metofluthrin liquid vaporizer<sup>a)</sup> against *Culex pipiens pallens*<sup>b)</sup>

A.I.	A.I. mg/45ml	KT <sub>50</sub> (min) <sup>c)</sup>
Metofluthrin	120	>90
	240	70
	480	48
prallethrin	600	74

a) 60 day use formulation

b) Laboratory susceptible strain

c) Large chamber (28m<sup>3</sup>) cage method

**Table 16** Knockdown efficacy of Metofluthrin liquid vaporizer<sup>a)</sup> against *Culex quinquefasciatus*<sup>b)</sup>

A.I.	A.I. mg/45ml	Evaporation rate (mg/h)	KT <sub>50</sub> (min) <sup>c)</sup>
Metofluthrin	120	0.17	35
	180	0.22	25
	240	0.35	21
prallethrin	600	1.01	35

a) 60 day use formulation

b) Laboratory susceptible strain

c) Large chamber (28m<sup>3</sup>) free flying method

**Table 17** Knockdown efficacy of Metofluthrin liquid vaporizer<sup>a)</sup> against *Culex quinquefasciatus* (Bogor field strain)

A.I.	A.I. mg/45ml	Evaporation rate (mg/h)	KT <sub>50</sub> (min) <sup>b)</sup>
Metofluthrin	30	0.080	30
	60	0.13	12
prallethrin	300	0.66	31

a) 30 day use formulation

b) Large chamber (28m<sup>3</sup>) free flying method. Releasing mosquitoes after 1hour pre-heating in the test chamber

大し、相対効力比は8倍を上回ると推定された。

### 3. 常温蒸散製剤

メトフルトリンの最大の特徴の一つは、既存ピレスロイドである*d*-アレスリンやプラレトリンにはない常温蒸散活性を有することである。メトフルトリンの常温蒸散製剤への適用例として、モーターでファンを回転させ、その風力により室温下で有効成分を揮散させるファン式製剤<sup>9)</sup>、および紙や樹脂等の担体に保持させた有効成分を非加熱、無動力で蒸散させて使用する自然蒸散製剤について説明する。

#### (1) ファン式製剤

蚊取りマット、液体蚊取りなどの製剤はヒーターにより加熱することによって有効成分を揮散させ効果を発揮する。しかし、このヒーターは比較的大きな電力を要するため、通常の乾電池を電力源として使用することには限界があった。

一方、ファン式製剤はファンの風力により、室温下で有効成分を揮散させるが、ファンの回転に要する電力は、加熱の場合と比較してはるかに小さいため、通常の乾電池を使用することが可能である。

そのため、ファン式製剤はコンセントの有無に縛られることなく持ち運びが可能で、屋外においても使用できるという長所を有している。

このようにファン式製剤は画期的な性能を有することから年々その売上を伸ばしており、害虫防除剤市場の各製剤勢力図を大きく塗り替える可能性を秘めている。

ファン式製剤における有効成分としてのメトフルトリンの基礎的な活性を把握する目的で、風速を変えずに揮散量を調節出来るデバイスを用いて、種々の揮散量における準実用場面でのアカイエカ（室内感受性系統）に対するノックダウン効果を調べた（ラージチャンパーフリーフライング法）。対照薬剤としては、トランスフルトリンを用いた。結果をTable 18に示す。

この試験結果に基づき、試算したところ、メトフ

**Table 18** Knockdown efficacy of Metofluthrin fan vaporizer against *Culex pipiens pallens*<sup>a)</sup>

	Evaporation rate (mg/h)	KT <sub>50</sub> (min) <sup>b)</sup>	Linear regression expression
Metofluthrin	0.09	34	log (KT <sub>50</sub> ) = -0.89 × log (Evaporation rate) + 0.61
	0.18	18	
	0.26	14	
transfluthrin	0.2	38	log (KT <sub>50</sub> ) = -0.59 × log (Evaporation rate) + 1.17
	0.36	29	
	0.54	21	

a) Laboratory susceptible strain

b) Large chamber (28m<sup>3</sup>) free flying method

**Table 19** Estimated knockdown efficacy of Metofluthrin and transfluthrin fan vaporizer against *Culex pipiens pallens*<sup>a)</sup>

	KT <sub>50</sub> <sup>b)</sup>	
	20min	30min
Metofluthrin (mg/h)	0.17	0.11
transfluthrin (mg/h)	0.61	0.31

a) Laboratory susceptible strain

b) Large chamber (28m<sup>3</sup>) free flying method

ルトリンはトランスフルトリンの約3倍の効力を有することが判明した (Table 19)。

したがってメトフルトリンをファン式製剤の有効成分として用いた場合、ファン式デバイスのさらなる小型化が可能となる。ファン式製剤は携帯可能であることが大きな長所であるため、その小型化はファン式製剤が今後需要を伸長するための必須要件であり、メトフルトリンはそれを可能にする殺虫有効成分と考えられる。

実験用ファン式デバイスを使用し、日本国内における代表的なヤブカであるヒトスジシマカ (室内感受性系統) に対する効力を、ラージチャンパーフリーフライング法を用いて調べた。結果をTable 20に示す。揮散量に基づいた効力比較で、メトフルトリンはトランスフルトリンの5倍以上の効力を示すことが判明した。

**Table 20** Knockdown efficacy of Metofluthrin fan vaporizer against *Aedes albopictus*<sup>a)</sup>

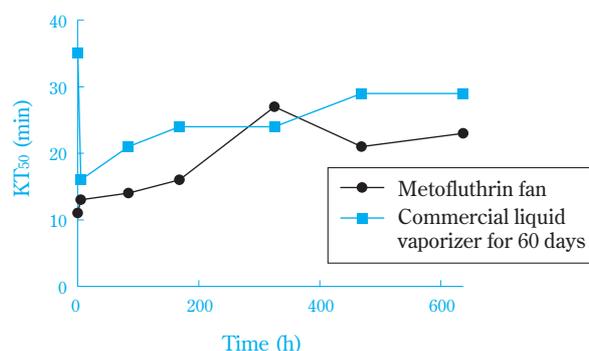
A.I.	Evaporation rate (mg/h)	KT <sub>50</sub> (min) <sup>b)</sup>
Metofluthrin	0.090	40
	0.28	>60
transfluthrin	0.39	55
	0.50	55

a) Laboratory susceptible strain

b) Large chamber (28m<sup>3</sup>) free flying method

実験用ファン式デバイス (アルカリ単三電池2個使用、332時間後に電池交換) にメトフルトリン160mgを含む担体を装着し、稼動637時間にわたる残効試験 (ラージチャンパーフリーフライング法) を行なった。その結果、メトフルトリンを有効成分として用いたファン式害虫防除剤は市販60日用液体蚊取りと比較して、試験期間を通じて概ね同等以上のノックダウン活性を示した (Fig. 7)。

既存の60日用液体蚊取りでは、稼動直後の速効性にやや物足りなさがあったが、メトフルトリンを用いたファン式デバイスでは稼動直後から速効的に効果を発揮することが判明した。

**Fig. 7** Knockdown efficacy of Metofluthrin fan vaporizer against *Culex pipiens pallens* (susceptible strain)

## (2) 自然蒸散製剤

有効成分を紙や樹脂に保持させ、非加熱、無動力で有効成分を蒸散させる自然蒸散製剤は、簡便に使用できることから、特に蚊取り分野において今後新たな展開が期待されている。本形態の製剤に適用可能な殺虫剤は、常温蒸散性、高活性、優れた安全性などの要素を兼ね備えていることが必要であり、それらの条件をメトフルトリンは全て備えている。

まず紙を担体とした製剤について検討した。折りたたまれた紙を展開することにより、様々な形態を作り出す日本古来の遊具は「デングリ」と呼ばれている。紙を担体とした自然蒸散製剤の形態はこの遊具をヒントにデザインしたものである。本稿では本製剤を「デングリ製剤」と呼ぶことにする。デングリ製剤は使用時、さまざまな形にデザインすることができ、広げて使用することにより大きな表面積を得ることが可能である。一方、不使用時には小さく折りたたむという利点もある。

デングリ製剤におけるメトフルトリン徐放性能を把握するため、メトフルトリン200mgを含有する紙デングリ製剤 (Fig. 8) を、デングリ製剤中心部における風速: 約0.6m/sの条件下 (温度: 約26℃、相対湿度: 約60%) で保存し、経時的にデングリ製剤中のメトフルトリン残存量を測定した。結果をFig. 9に示す。

本結果よりメトフルトリンはデングリ製剤からほぼ一定の割合で揮散していることが判明した。

デングリ製剤の実用場面での効力を確認するため、マレーシアにおいて民家を使用して実地試験を行った。試験法はYapらの方法<sup>6)</sup>に準じて実施した。結果をFig. 10に示す。メトフルトリン100mgを含有するデングリ製剤はネットアイエカに対し、*d*-アレスリン0.25%含有線香製剤を上回る高い防除効果を示した。<sup>7), 8)</sup>

同様なデングリ製剤を使用した実地試験はインドネシア ロンボク島および日本国内でも実施されて

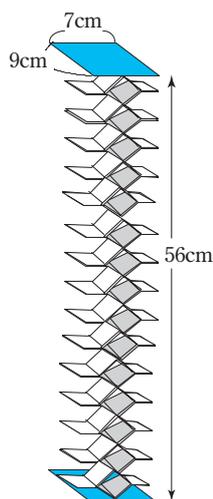


Fig. 8 Metofluthrin Denguri paper strip

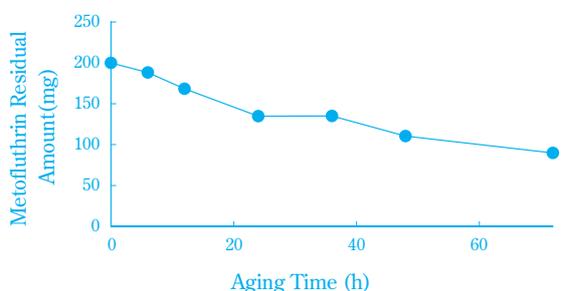


Fig. 9 Residual amount of Metofluthrin in Denguri paper strip

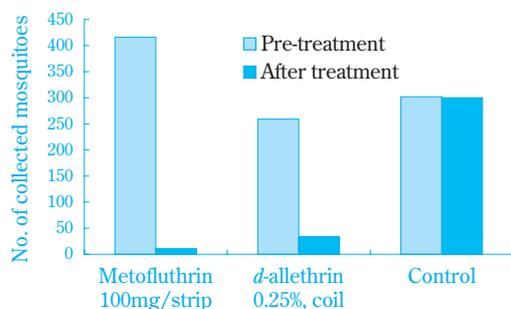


Fig. 10 Field efficacy of Metofluthrin Denguri paper strip against night biting indoor mosquitoes (*Culex quinquefasciatus*) in Malaysia

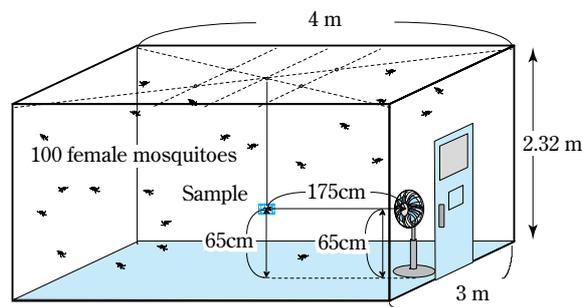
いる<sup>10)~12)</sup>。ロンボク島の民家において、メトフルトリン200mgを含浸させた Denguri 製剤は、4週間にわたりネッタイエカおよびハマダラカ類に対し80%以上の忌避効果を示した。また同じくロンボク島の野外条件において、ネッタイエカ、マラリア媒介蚊である *Anopheles balabaciensis* および *An. sundaicus* に対しても優れた忌避効果を示した。一方、ヒトスジシマカに対しメトフルトリン200mg含浸 Denguri 製剤は6週間にわたり、ほぼ完全な忌避効果を示した。これら

の結果から、 Denguri 製剤は実用場面においても十分な効果を示すことが確認された。

次に樹脂製剤について説明する。

樹脂は紙と比較して、耐久性、加工性に優れており、家屋内はもとより、厳しい使用環境が予想される屋外で用いる自然蒸散製剤の有効成分担体として最適である。メトフルトリン約4.4%を含有する格子状ポリオレフィン系樹脂製剤(8cm×11cm×0.5cm、12.3g)2個を使用してその残効試験を行った(Fig. 11)。

その結果、メトフルトリン含有樹脂製剤は少なくとも8週間にわたって安定した効力を発揮することが判明した(Fig. 12)。



(Test Conditions)

Ambient Temperature : About 30°C

Relative Humidity : About 60%

Wind Velocity : About 0.5m/s at the test sample

Fig. 11 Test method of Metofluthrin resin formulation

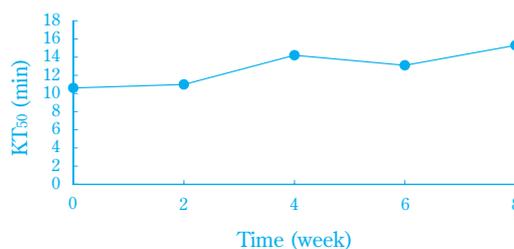


Fig. 12 Knockdown efficacy of Metofluthrin resin formulation

樹脂製剤を使用した実地試験をインドネシアおよびベトナムで実施した。インドネシア(ロンボク島)で風通しの良い小屋を使用した実地条件下で、メトフルトリン1gを含有した樹脂製剤は、5~10m<sup>2</sup>あたり4個設置することにより15週間にわたり蚊に対し高い空間忌避効果を示した<sup>13)</sup>。一方ベトナムの民家において実施された試験では、メトフルトリン1gを含有した樹脂製剤は、ネッタイエカおよびネッタイシマカに対し少なくとも6週間以上にわたって高い空間忌避効果を示し、実用性が確認された<sup>14)</sup>。

製造法

メトフルトリンはエステル化合物であり、Fig. 13 に示す通り2,3,5,6-テトラフルオロ-4-メトキシメチルベンジルアルコールとノル菊酸誘導体との反応により製造する事が出来る。酸ハライドとアルコールを縮合させる方法 (X=ハロゲン原子)、カルボン酸 (X=OH) とアルコールとの脱水縮合によるエステル化、およびカルボン酸エステル (X=OR : R=アルキル基) とアルコールとのエステル交換反応などが挙げられ、各種中間体の製造方法やエステル化方法について種々検討を行って、効率的にメトフルトリンを得る工業的製造方法を確立した。

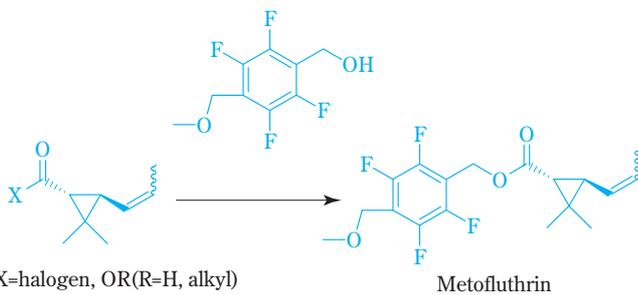


Fig. 13 Synthetic Route to Metofluthrin

代謝・薬理・毒性

1. 代謝

酸側およびアルコール側を<sup>14</sup>C標識したメトフルトリンを用いてラットにおける体内動態を調べた。雌

雄ラットに<sup>14</sup>C標識したメトフルトリンを1mg/kgおよび20mg/kgの割合で単回経口投与すると、メトフルトリンは消化管から速やかに吸収され(経口吸収率78%以上)、血液中<sup>14</sup>C濃度は投与後3~8時間に最高濃度に達し、以降、速やかに消失した。メトフルトリンはエステル加水分解、酸化、グルクロン酸抱合などの代謝反応を受け(Fig. 14)、投与後2日目までに投与量の91.5~95.2%、投与後7日目までに投与量の95.4~96.7%が尿、糞および呼気中に排泄された。主要排泄経路は尿であった。<sup>14</sup>Cは主に肝臓に分布し、その他の組織への移行性は低かった。血球、骨、毛、脂肪組織からの<sup>14</sup>Cの消失はその他の組織に比較して緩徐であったが、単回投与168時間後のこれら組織への残留量は投与量の0.1%未満と極めて微量であり、組織残留性は低いものと考えられた。メトフルトリンの吸収、分布、代謝、排泄に著しい用量差および性差は認められなかった。

2. 一般薬理

メトフルトリンの一般薬理試験をラット、モルモット、イヌを用いて実施した。一般症状および行動において、振戦、痙縮が発現した。中枢神経系に対し、自発運動量、体温への影響は認められず、また、睡眠増強作用、痙攣協力・拮抗作用、鎮痛作用も認められなかった。自律神経系・平滑筋に対して、直接収縮作用および各種アゴニストによる収縮に対する抑制作用が認められた。呼吸・循環器系に対して、心拍数が増加したが、呼吸、血圧、血流量、心電図に対する影響は認められなかった。水及び電解質代謝に対して、尿量、電解質排泄量に影響は認められなかった。体性神経系

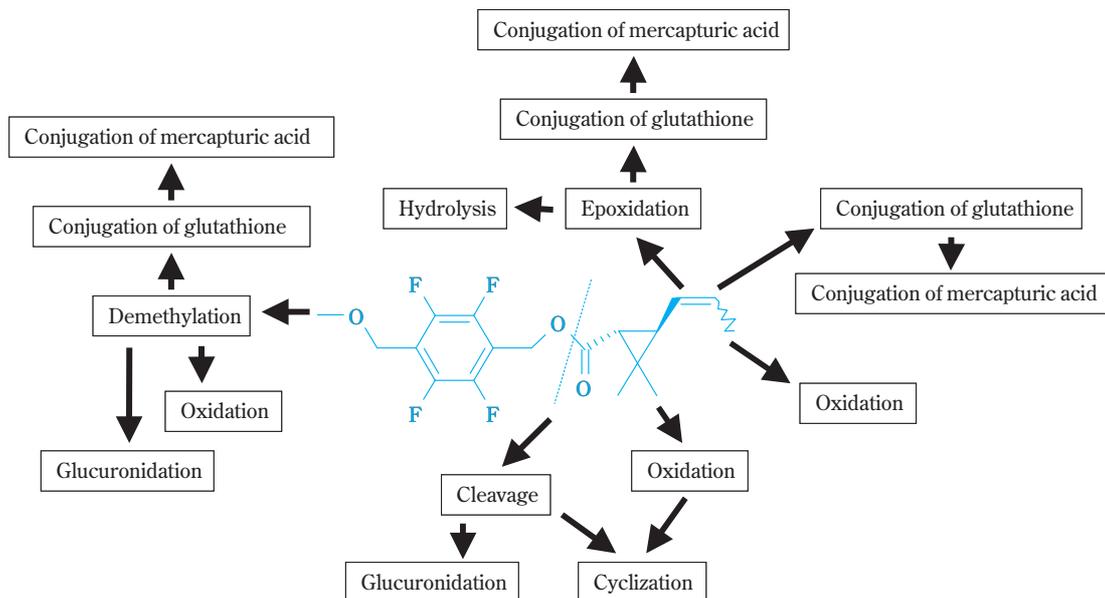


Fig. 14 Metabolic Reaction of Metofluthrin in Rats

においては、横隔膜神経筋標本で筋の電気刺激による収縮を増強した。これらの観察された作用は、いずれも低用量では認められず、また、一般症状にて発現した症状は24時間以内に消失した。

### 3. 毒性

#### (1) 急性毒性

概略の致死量は、経口投与ではラットの雄では2000mg/kgを上回り、雌では2000mg/kg、イヌでは雌雄ともに2000mg/kgを上回った。経皮投与ではラットで雌雄ともに2000mg/kgを上回った。吸入曝露ではラットの雄では1960mg/m<sup>3</sup>、雌では1080 mg/m<sup>3</sup>であった (Table 21)。主な症状としては、ラットでは過敏、振戦、間代性痙攣、流涎、失調性歩行、爪先歩行、イヌでは振戦などの神経症状が認められた。

#### (2) 亜急性および慢性毒性

亜急性および慢性毒性試験の結果 (Table 22)、メトフルトリンは神経系および肝臓に対して影響を及ぼすことが明らかとなった。

神経系への影響はラット、イヌともに認められ、ラットでは経口投与により振戦が認められ、吸入曝露では振戦、過敏、失調性歩行、爪先歩行、側臥、間代性痙攣などが認められた。イヌでは振戦が認められた。これらの神経症状は、ラットでは投与開始～1週間目、イヌでは投与2～4週間目以降に最も高頻度に発生した。ピレスロイドは一般的に神経系に作用し振戦等の症状を惹起することが知られていることから<sup>15)</sup>、メトフルトリンで発現した神経症状に

ついても、ピレスロイド共通の作用に起因するものと考えられた。中枢神経(脳、脊髄)、末梢神経ともに器質的な変化はなく、症状の回復性も認められた。

肝臓に対する影響はラットにおいて肝臓重量の増加、肝細胞肥大として認められた。これらの変化は化学物質の適用後にみられる薬物代謝酵素活性の誘導時に認められる組織像<sup>16)~18)</sup>とよく類似しており、代謝試験の結果、メトフルトリンは主として肝臓に存在する代謝酵素により代謝されることから、肝臓での代謝に関連して生体の適応反応として代謝酵素の誘導が生じたものと考えられた。更に、ラットの肝臓では肝細胞空胞化(脂肪蓄積)がみられ、血液生化学的検査において総コレステロール、リン脂質の高値が認められており、脂質代謝にも影響することが明らかとなった。また、血液生化学的検査において総蛋白、アルブミン、β-グロブリンの高値などが認められ、肝臓における蛋白代謝への影響も示唆された。なお、いずれの変化も回復性が認められた。

#### (3) 生殖・発生毒性

生殖発生毒性について、ラットにおける受胎能および着床までの初期胚発生への影響、ラットおよびウサギにおける胚・胎児発生への影響、ラットにおける出生前および出生後の発生ならびに母動物の機能について検討した結果 (Table 23)、生殖および次世代に対して何ら影響は認められなかった。

#### (4) 抗原性

モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximiza-

**Table 21** Acute Toxicity of Metofluthrin

Species	Administration route	Dose	Approximate Lethal Dose
Rat	Oral	1000, 1500, 2000 mg/kg	Male : >2000 mg/kg Female : 2000 mg/kg
Rat	Dermal	2000 mg/kg	Male & Female : > 2000 mg/kg
Rat	Inhalation	507, 1080, 1960 mg/m <sup>3</sup>	Male : 1960 mg/m <sup>3</sup> Female : 1080 mg/m <sup>3</sup>
Dog	Oral	200, 600, 2000 mg/kg	Male & Female : > 2000 mg/kg

**Table 22** Subacute and Chronic Toxicity of Metofluthrin

Species	Administration route and duration	Dose	NOAEL
Rat	Oral (in diet), 1 month	300, 1000, 3000 ppm	Male : 300ppm (28.6 mg/kg/day) Female : 300ppm (29.0 mg/kg/day)
Rat	Inhalation, 4 weeks	9.84, 50.6, 98.7, 196 mg/m <sup>3</sup>	Male & Female : 98.7 mg/m <sup>3</sup>
Dog	Oral (capsule), 90 days	10, 30, 100 mg/kg/day	Male : 10 mg/kg/day Female : 30 mg/kg/day
Rat	Oral (in diet), 6 months	100, 300, 1000, 3000 ppm	Male : 300ppm (16.0 mg/kg/day) Female : 300ppm (19.0 mg/kg/day)

**Table 23** Developmental and Reproductive Toxicity of Metofluthrin

Study	Species	Administration route and duration	Dose (mg/kg/day)		NOAEL (mg/kg/day)
Effects on fertility and early embryonic development to implantation	Rat	Oral (gavage)	Male : 5, 10, 20 Female : 10, 20, 40	Parental	Systemic NOAEL Male & Female : 20
		Male : 2 weeks before mating to termination (sacrifice) Female : 2 weeks before mating to day 7 of gestation			Reproductive NOAEL Male : 20 Female : 40
Effects on embryo-fetal development	Rat	Oral (gavage)	5, 15, 30	Maternal	Systemic NOAEL : 15
		Days 6-19 of gestation		Developmental	Reproductive NOAEL : 30
	Rabbit	Oral (gavage)	25, 125, 250	Maternal	Systemic NOAEL : 25
		Days 6-27 of gestation		Developmental	Reproductive NOAEL : 250
Effects on pre- and postnatal development, including maternal function	Rat	Oral (gavage)	5, 15, 30	Maternal	Systemic NOAEL : 15
		Day 6 of gestation to day 20 of lactation		Developmental	Reproductive NOAEL : 30

tion法)、全身アナフィラキシー反応について検討した結果、いずれも陰性であった。

#### (5) 刺激性

ウサギの皮膚および眼刺激性について検討した結果、皮膚に対して軽度の刺激性あり、眼に対して刺激性なしと判断された。

#### (6) 遺伝毒性

ネズミチフス菌および大腸菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞を用いた*in vitro*染色体異常試験、マウス骨髄細胞を用いた小核試験を実施した結果、いずれも陰性であった (Table 24)。

**Table 24** Mutagenicity of Metofluthrin

Study	Study design	Results
Reverse mutation (Ames test)	<i>S. typhimurium</i> : TA100, TA98, TA1535 and TA1537	Negative
	<i>E. coli</i> : WP2uvrA	
	-S9 mix : 156 - 5000 µg/plate +S9 mix : 156 - 5000 µg/plate	
<i>In vitro</i> chromosomal aberration	Chinese hamster lung cells (CHL/IU)	Negative
	-S9 mix : 50 - 110 µg/mL +S9 mix : 150 - 250 µg/mL	
Micronucleus	Mouse (CD-1, 8-week old) 12.5, 25, 50 mg/kg (single oral administration)	Negative

#### (7) 魚毒性

コイを用い、流水式で96時間曝露試験を実施した。その結果、96時間のLC<sub>50</sub>値は3.06 µg/Lであった。

## おわりに

住友化学は、半世紀以上に渡って20化合物以上の特徴あるピレスロイドを発明・上市し、これらは当社の家庭・防疫薬事業、農薬事業の発展に大きく貢献してきた。今や世界においてピレスロイドは、農業生産物の確保、防疫害虫防除および快適な生活空間の確保のために、なくてはならない存在となっている。メトフルトリンは、これまでの当社のピレスロイドに関する集積知識と叡智を結集して開発されたものであり、国内、海外を合わせて理想的な蚊防除剤として当社の主力製品になると期待されている。

## 引用文献

- 1) H. Staudinger and L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta.*, **7**, 201 (1924).
- 2) 住友化学工業(株), 特開昭47 - 43333 (1972).
- 3) M. Elliott, A. W. Farnham, N. F. Janes, P. H. Needham, and D. A. Pulman, Potent pyrethroid insecticides from modified cyclopropane acids. *Nature*, **244**, 456 (1973).
- 4) a) K. Ujihara, T. Mori, T. Iwasaki, M. Sugano, Y. Shono and N. Matsuo, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **68**, 170 (2004).  
b) T. Mori, K. Ujihara, T. Iwasaki, M. Sugano, Y. Shono and N. Matsuo, 17<sup>th</sup> Winter Fluorine Conferences at St. Pete Beach, Florida USA, Abstracts, 20 (2005).
- 5) T. Argutea, H. Kawada, M. Sugano, S. Kubota, Y. Shono, K. Tsushima and M. Takagi, *Med. Entomol.*

- Zool.*, 55(4), 289 (2004).
- 6) H. Yap, H. Tan, A. Yahaya, R. Baba, P. Loh and N. Chong, *Southeast Asian J. Trop. Med. Health*, 21(4), 558 (1990).
- 7) Y. Shono, S. Kubota, M. Sugano, H. Yap and K. Tsushima, *The abstract book of the 70<sup>th</sup> annual meeting of the AMCA*, 40 (2004).
- 8) 久保田 俊一, 庄野 美德, 菅野 雅代, Yap Hang Heng, 対馬 和礼, *衛生動物*, 55, 65 (2004).
- 9) 岩崎 智則, 菅野 雅代, 庄野 美德, 松永 忠功, 第16回日本環境動物昆虫学会年次大会要旨集, 34 (2004).
- 10) H. Kawada, Y. Maekawa, Y. Tsuda, and M. Takagi, *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 20(3), 292 (2004).
- 11) H. Kawada, Y. Maekawa, Y. Tsuda, and M. Takagi, *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 20(4), 434 (2004).
- 12) T. Argutea, H. Kawada and M. Takagi, *Med. Entomol. Zool.*, 55(3), 211 (2004).
- 13) 川田 均, 前川 芳秀, 高木 正洋, *衛生動物*, 56, 64 (2004).
- 14) H. Kawada, N. Yen, N. Hoa, T. Sang, N. Dan and M. Takagi, *Am. J. Med. Hyg.*, 73(2), 350 (2005).
- 15) D. M. Soderlund, J. M. Clark, L. P. Sheets, L. S. Mullin, V. J. Piccirillo, D. Sargent, J. T. Stevens and M. L. Weiner, *Toxicology*, 171, 3 (2002).
- 16) J. R. Glaister, "Principles of toxicological pathology", Taylor & Francis (1986), p.81.
- 17) C. Gopinath, D. E. Prentice, and D. J. Lewis, "Atlas of experimental toxicological pathology", MTP Press Limited (1987), p.43.
- 18) P. Greaves, "Histopathology of preclinical toxicity studies", Second edition, Elsevier (2000), p.432.

PROFILE



松尾 憲志  
Noritada MATSUO  
住友化学株式会社  
農業化学品研究所  
リサーチフェロー 農学博士



菅野 雅代  
Masayo SUGANO  
住友化学株式会社  
農業化学品研究所  
主任研究員



氏原 一哉  
Kazuya UJIHARA  
住友化学株式会社  
農業化学品研究所  
主任研究員 農学博士



吉山 寅仙  
Tomonori YOSHIYAMA  
住友化学株式会社  
有機合成研究所  
主任研究員



庄野 美德  
Yoshinori SHONO  
住友化学株式会社  
農業化学品研究所  
主席研究員 農学博士



宇和川 賢  
Satoshi UWAGAWA  
住友化学株式会社  
生物環境科学研究所  
グループマネージャー 医学博士



岩崎 智則  
Tomonori IWASAKI  
住友化学株式会社  
農業化学品研究所  
主任研究員

# 新規抗癌剤アムルピシン (カルセド®)の創製と研究開発

大日本住友製薬(株)\*

研究本部

野口 俊弘

花田 充治

山岡 隆

知的財産部

森 貞信也

開発本部

一井 真二

## Development of a novel antitumor drug 'amrubicin', a completely synthetic anthracycline

Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.

Drug Research Division

Toshihiro NOGUCHI

Mitsuharu HANADA

Takashi YAMAOKA

Intellectual Property

Shinya MORISADA

Drug Development Division

Shinji ICHII

Amrubicin is a completely synthetic anthracycline derivative. In contrast, however, the anthracyclines used clinically thus far have been produced by fermentation or semisynthesis. Amrubicin is structurally distinguishable from other anthracyclines by the amino group at the 9-position and its unique sugar moiety. In April 2002, Amrubicin was approved in Japan for the treatment of non-small cell lung cancer and small cell lung cancer.

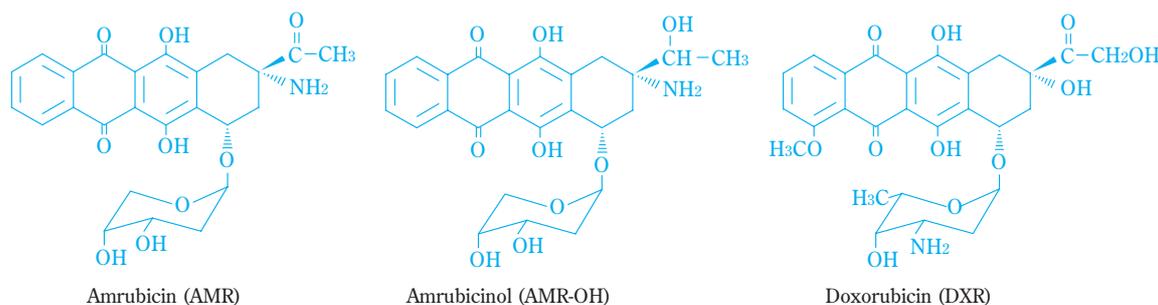
### はじめに

ドキシソルピシン(DXR)、ダウノルピシン(DNR)、エビルピシン等のアントラサイクリン誘導体は、様々な種類の癌に対して臨床的に広く用いられている。放線菌からDNRやDXRが発見されて以来、より抗腫瘍効果が強く、より安全な誘導体を見出すため、炭素側鎖の置換、アミノ糖の変換などが数多く行われてきたが<sup>1)</sup>、DXRよりも優れたプロファイルを示す誘導体は多くは見出されなかった。これらアントラサイクリン誘導体はいずれも天然物あるいは半合成品であるために構造上の制約があるが、さらに強力な誘導体を見出すために、全合成により作成した誘導体をスクリーニングし、塩酸アムルピシン(AMR、Fig.1)を見出した。AMRは、9位に水酸基の代わりに

アミノ基を有し、アミノ糖の代わりにより簡単な糖部分を有することを構造上の特徴とする、世界で初めて化学的に全合成されたアントラサイクリン系抗癌剤である<sup>2)</sup>。AMRはヌードマウスに皮下移植したヒト腫瘍細胞株に対してDXRよりも強い抗腫瘍効果を示したが<sup>3)</sup>、本剤の活性代謝物であるアムルピシノール(AMR-OH、Fig.1)が抗腫瘍効果の発現に重要な役割を果たしていることが見出された<sup>4)</sup>。これは、他のアントラサイクリン誘導体には無いAMRの大きな特徴と考えられる。AMRの主な作用機序は、DNAトポイソメラーゼ II (トポ II) を介したクリーパブルコンプレックスの安定化である<sup>5)</sup>。

AMRは非小細胞肺癌および小細胞肺癌を適応症として2002年4月に製造承認されている。以下、AMRの薬効薬理作用および臨床試験の成績について示す。

(\* )本研究は、旧住友製薬(株)研究本部でなされたものです。



Chemical structures of amrubicin (left), amrubicinol (center) and doxorubicin (right)

**Fig. 1** Chemical structures

**Table 1** Growth Inhibition of Human Tumor Cells Following 3-Day Continuous Exposure to AMR, Its Metabolites, and DXR<sup>a)</sup>

Drug	IC <sub>50</sub> (μM) <sup>b)</sup>			
	CCRF-CEM	U-937	PC-8	A-549
Amrubicin (AMR)	0.58 ± 0.03	0.48 ± 0.06	0.26 ± 0.16	0.062 ± 0.008
Amrubicinol (AMR-OH)	0.017 ± 0.008	0.0071 ± 0.0011	0.021 ± 0.015	0.0079 ± 0.0022
7-Deoxyamrubicin aglycone	1.1 ± 0.1	13 ± 0	1.3 ± 0.4	0.80 ± 0.21
Amrubicinol aglycone	0.79 ± 0.04	0.76 ± 0.08	0.76 ± 0.27	0.45 ± 0.25
7-Deoxyamrubicinol aglycone	0.73 ± 0.02	0.93 ± 0.00	0.92 ± 0.25	0.77 ± 0.16
9-Deaminoamrubicin	1.2 ± 0.3	2.3 ± 0.2	9.2 ± 5.4	0.70 ± 0.08
Doxorubicin (DXR)	0.034 ± 0.001	0.010 ± 0.001	0.010 ± 0.004	0.0057 ± 0.0000

a) Cells were grown in medium containing various concentrations of the drugs for 3 days.

b) The data are the mean IC<sub>50</sub> value (μM) ± standard deviation of two experiments. CCRF-CEM and U-937 are hematopoietic cell lines; A549 and PC-8 are lung cancer cell lines.

## 塩酸アムルピシンの薬効薬理作用

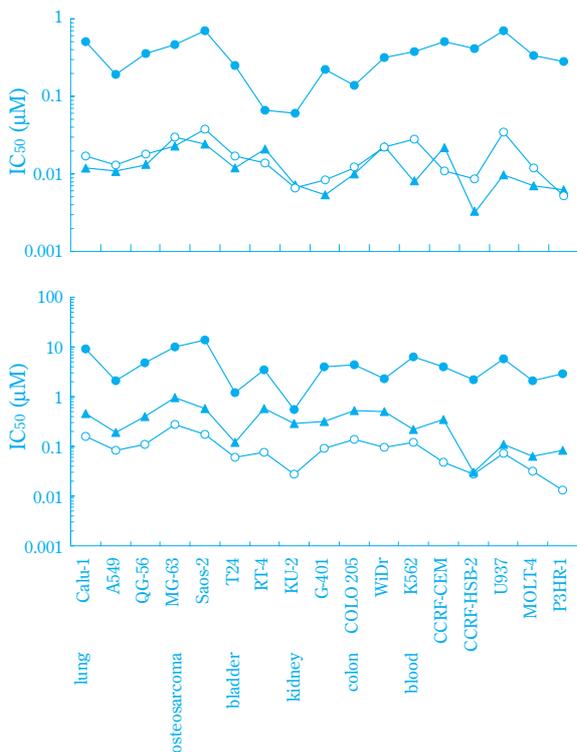
### 1. *In vitro* 細胞増殖抑制効果

AMRも他のアントラサイクリン系薬剤と同様に、13位ケトン基がアルコール基に還元されたアムルピシノール(AMR-OH)と糖部分が脱離したアグリコン代謝物が生成することが見出されている<sup>6)</sup>。これらの代謝物と親化合物であるAMRのヒト腫瘍細胞株4株に対する細胞増殖抑制効果を比較すると、AMRに比べAMR-OHの活性が高く、3種類のすべてのアグリコン及び脱アミノ体は活性が低かった(Table 1)。塩酸イダルピシン(IDR)では13位還元体が母化合物と同等の活性を保持しているが<sup>7)</sup>、その他のアントラサイクリン誘導体では、13位が還元された代謝物の活性は、母化合物よりも低下することが報告されている<sup>8)</sup>。DXRと構造が類似しているダウノルピシン(DNR)およびIDRはともに白血病の治療薬として市販されているが、DXRの構造では側鎖の14位に水酸基が結合しているのに対して、DAU、IDRおよびAMRではその水酸基が無い。これらの3剤はDXRに比較して13位のケトン基が還元されやすいようであり、この還元には14位の水酸基が関与していると考えられる。また、IDRとAMRの類似点はともに4位にmethoxy

基を持たないことであり、このことが13位還元体の活性に影響を与えているように推察される。同じ13位の代謝によって活性が増強される点は、AMRの大きな特徴であると考えられた。

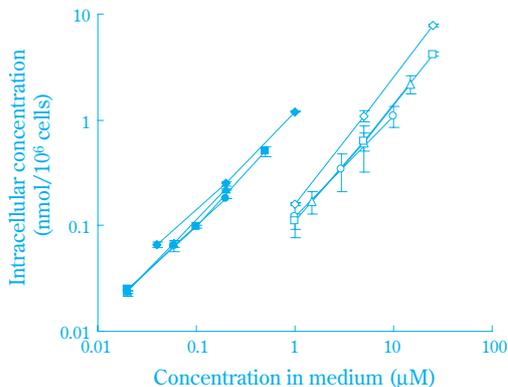
更に、17株のヒト腫瘍細胞株を用いて、AMR、AMR-OHおよびDXRの*in vitro* 細胞増殖抑制効果を検討した<sup>9)</sup>。薬剤処理方法は、3日間連続薬剤接触と1時間薬剤接触の方法で検討した。細胞毎に、3剤について細胞増殖が50%抑制される濃度(IC<sub>50</sub>値)を算出した(Fig.2)。IC<sub>50</sub>値を指標に活性を比較すると、AMR-OHはAMRよりも5~200倍程度活性が強く、DXRと同程度の活性を示した。これらの細胞株を用いた実験の結果からはDXRのスペクトルとAMRあるいはAMR-OHのスペクトルに大きな違いは認められなかった。

そこで、AMR-OHがAMRより活性が高くなる機序を解明するために、細胞内動態について検討した<sup>9)</sup>。4種類のヒト腫瘍細胞株を用いて、AMRあるいはAMR-OHの種々の濃度で1時間接触した後の細胞内薬剤濃度を測定し、培地中薬剤濃度に対する細胞内薬剤濃度をFig.3に示した。その結果、同じ細胞内濃度になるためには、AMR-OHはAMRの約1/10の培地中濃度となり、AMR-OHの方が細胞内への取り込まれやすいことが見いだされた。また、同様の実験で、50%



Growth-inhibitory activities of AMR (○), AMR-OH (●) and DXR (△) on human tumor cells with a 1-h (lower) or 3-day (upper) drug exposure. In the 1-h drug exposure test, cells were incubated for 1 h with drugs, and grown in drug-free medium for 3 days. In the 3-day continuous drug exposure test, cells were grown in the medium containing drugs for 3 days. Results are expressed as mean IC<sub>50</sub> value of two or three experiments.

**Fig. 2** Growth-inhibitory activities



CCRF-CEM (○, ●), U-937 (△, ▽), QG-56 (◇, ◇) or G-401 cells (□, □) were incubated in medium containing various concentrations of AMR (open symbols) or AMR-OH (closed symbols) in triplicate for 1 h, and the intracellular concentrations were measured by HPLC. Each point represents the mean value ± standard deviation of triplicate wells.

**Fig. 3** Cellular incorporation of AMR and AMR-OH

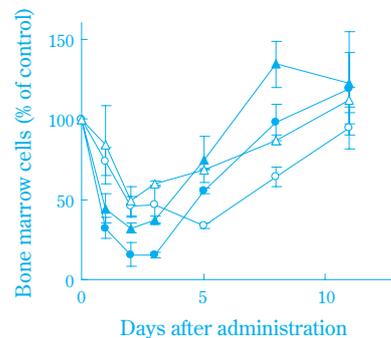
の細胞増殖抑制効果を示す培地中薬剤濃度(IC<sub>50</sub>値)とその時の細胞内濃度をそれぞれAMRのAMR-OHに対する比率として比較すると、培地中濃度では27 ~ 67

倍であったのが、細胞内濃度では3.0 ~ 7.0倍となり、やはりAMR-OHの方が約10倍程度取り込まれやすいことを示すとともに、取り込みの違いを除いても、AMR-OHの方がAMRより数倍程度は活性が強いことが示唆された。

## 2. *In vivo* 抗腫瘍効果および骨髄抑制作用

抗がん剤の*in vivo*での抗腫瘍効果は一般的に最大耐量で比較する。そこでAMRの静脈内短回投与での最大耐量を、投与後2週間以内に死亡が認められず、3g(15%)以内の体重減少を示す最大投与量として設定した。BALB/c、ICR、CDF1、BDF1の4系統のマウスについて調べた結果、AMRおよびDXRでは、それぞれ25mg/kg、12.5mg/kgと設定された<sup>10)</sup>。以下これらを最大耐量として動物実験を行った。

アントラサイクリン系薬剤では骨髄抑制と投与局所の傷害性が毒性として注意すべきものである。そこで、BALB/cマウスを用いて、AMRあるいはDXRの最大耐量およびその1/2量を静脈内に単回投与して、経時的に大腿骨を摘出、骨髄細胞数を測定した<sup>10)</sup>。Fig.4で示すとおり、AMRの最大耐量の投与により強い骨髄抑制作用が認められ、最大耐量の1/2の投与量ではその程度が減弱するもののDXRの最大耐量と同程度の抑制効果であった。一方骨髄抑制効果の回復時期を見ると、AMRでは8日目で回復していたが、DXRでは8日目では回復せずに11日目で漸く回復が認められた。すなわち、AMRの骨髄抑制効果はDXRに比べて、その程度は強いものの回復が早いことが見いだされた。この骨髄抑制作用を幹細胞であるCFU-GM数についてICRマウスを用いて検討した結果、AMRでは投与後1日目から減少していたが、3日目に

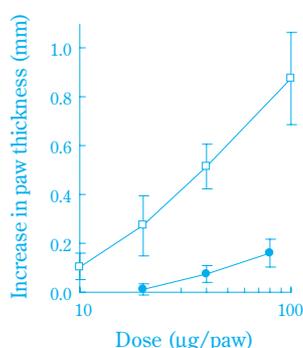


Time-course of the number of bone marrow cells after single i.v. injection of AMR and DXR. Male BALB/c mice were treated with AMR (25mg/kg, ○, or 12.5mg/kg, ◇) or DXR (12.5mg/kg, ●, 6.25mg/kg, ▽). The femurs were removed rapidly at definite intervals, and then bone marrow cells were flushed with 0.85% NaCl. The number of them was counted with a Coulter counter. Results are expressed as mean ± SD of three or four mice.

**Fig. 4** Myelosuppression of AMR

は回復が認められた<sup>11)</sup>。一方、DXRでは投与後の減少が10日目まで継続していた。今後の詳細な検討が必要であるが、AMRの作用はCFU-GM以降の分化段階の幹細胞への作用が強いが、DXRではCFU-GMより前の分化段階の幹細胞への作用が強い可能性が推測された。

次に、AMRの投与局所への傷害性をSiegelらがDXRに対して検討した方法を用いて、DXRと比較検討した<sup>10)</sup>。CDF1マウスの後肢足趾皮下にAMRあるいはDXRの溶液を10 $\mu$ l投与し、浮腫量により投与局所の傷害性を評価した。その結果、DXRに比較して、AMRの傷害性が低いことが見いだされた(Fig.5)。DXRでは投与時に血管からの漏出により壊死を生じることが経験されるが、局所毒性の点でAMRでは比較的安全的な薬剤であることが推測された。



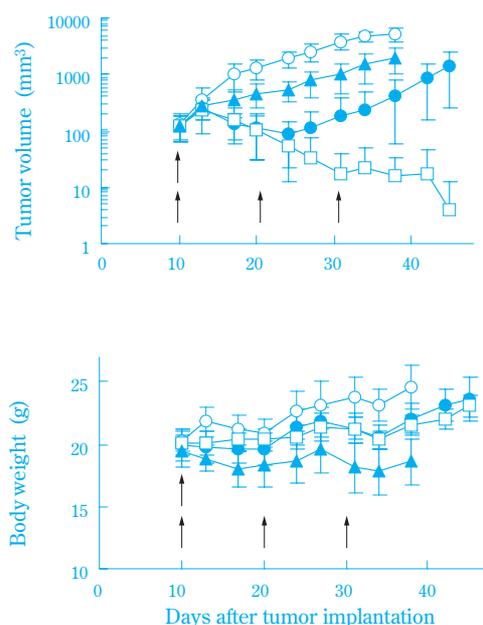
Dose-response relationship for CDF1 mouse hind paw inflammation induced by s.c. injection of AMR and DXR. CDF1 mice were injected s.c. with the indicated doses of AMR (□) or DXR (●). Each point represents the mean  $\pm$  SD of 9 or 10 mice.

**Fig. 5** Dose-response relationship for inflammation

マウス実験腫瘍を用いてAMRの*in vivo*抗腫瘍効果をDXRと比較検討した<sup>3)</sup>。P388白血病細胞株を腹腔内に移植後、薬剤を静脈内投与して延命効果を測定する実験ではAMRはDXRと同程度の強い延命効果を示した。Ehrlich carcinoma、Sarcoma 180、Lewis lung carcinoma、B16 melanoma、Colon adenocarcinoma 38を筋肉内あるいは皮下移植し、薬剤投与後の腫瘍の増殖抑制効果を比較した実験ではAMRはDXRより2株(Ehrlich carcinoma、Sarcoma 180)では強く、2株(Lewis lung carcinoma、Colon adenocarcinoma 38)で同程度、1株(B16 melanoma)では弱い効果を示した。

ヌードマウスに皮下移植したヒト腫瘍株に対するAMRの抗腫瘍効果について、DXRと比較検討した<sup>3)</sup>。AMRあるいはDXRの最大耐量(それぞれ25mg/kgあるいは12.5mg/kg)の尾静脈内への単回投与では、乳癌株(MX-1)、小細胞肺癌株(LX-1)および胃癌株(SC-6、SC-9および4-1ST)に対して、AMRはDXRよりも強い

抗腫瘍効果を示した。ヒト胃癌株4-1STに対するAMRとDXRの抗腫瘍効果をFig.6に示した。骨髄抑制効果の実験結果から、マウスでの1クールを骨髄抑制が回復する10日間と設定し、ヒト胃癌株4-1STを皮下移植したヌードマウスに最大耐量のAMRを3クール投与すると<sup>3)</sup>、体重減少を指標にした毒性の増悪は無く、6例中5例での腫瘍の消失を含む強い抗腫瘍効果が認められた。DXRの場合は単回投与での最大耐量を10日間で投与すると死亡するマウスが現れ、毒性が強くなった。



The growth of human tumor xenograft 4-1ST and body weight change in tumor-bearing nude mice after i.v. injection of AMR and DXR. Groups of 6 nude mice implanted with tumor were untreated (○), given DXR i.v. at a dose of 12.5mg/kg with a single administration (●), given AMR i.v. at a dose of 25 mg/kg with a single administration (□), or 3 administrations every 10 days (○).

**Fig. 6** In vivo anti-tumor activity of AMR

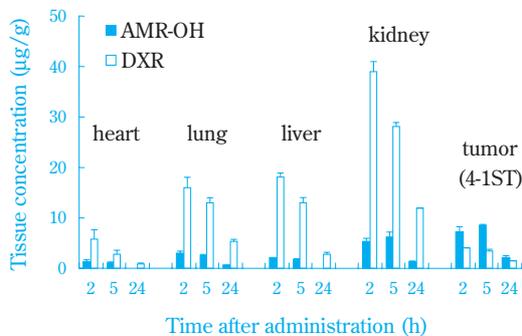
ヌードマウスを用いた同様の薬効評価方法で、投与スケジュールによる薬効の増強効果について検討した<sup>12)</sup>。5日間の連日投与の最大耐量は単回投与に比べると、総投与量で1.5倍となり、抗腫瘍効果が増強することが見いだされた。ただし、骨髄抑制効果は、投与期間が延長しているだけ抑制期間が長く、増強される結果となった。臨床においては検討の結果、肺癌に対して3日間連日投与が用法となっている。

### 3. 活性代謝物の重要性

前項で述べたようにAMRはDXRより強い*in vivo*抗腫瘍効果を示すことが見出されたが、その代謝面から見た機序について検討した結果、AMR-OHが重要

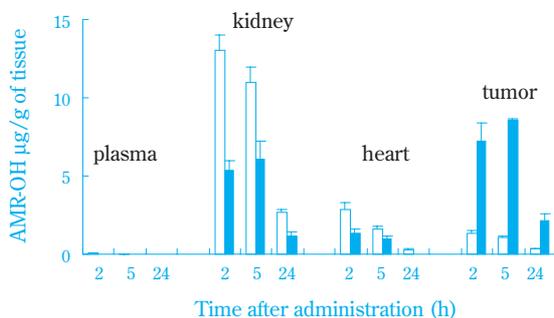
な役割を果たしていることを示唆するデータを得たので以下に紹介する。

ヒト胃癌株4-1STを皮下移植したヌードマウスでの腫瘍組織および正常組織への薬剤分布を比較すると<sup>4)</sup>、DXR投与では肺、肝および腎の正常組織に腫瘍組織よりも多くDXRが分布した(Fig.7)。一方、AMR投与では正常組織に比べて腫瘍組織の方がAMR-OH濃度が高かった。また、AMR-OHを直接静脈内投与すると、AMRを投与した場合と異なり、腫瘍よりは正常組織への分布が高くなった(Fig.8)<sup>13)</sup>。この結果はAMR-OHの投与では腫瘍選択性が低下しており、むしろDXRに近い動態であることを示していると考えられる。そこで、腫瘍を含む各組織のホモジネートを用いて、AMRからAMR-OHへの変換活性を検討し



Tissue levels are expressed as the mean concentration of AMR-OH (■) after administration of AMR (25mg/kg) and DXR (□) after administration of DXR (12.5mg/kg) from two or three mice. Bars represent SD. At 2, 5 or 24 h after injection of drugs, AMR-OH and DXR were extracted from tissues and analyzed by HPLC.

**Fig. 7** Tissue levels of AMR-OH and DXR in tumor-bearing mice.



AMR and AMR-OH were i.v. administered at 25 or 12.5 mg/kg, respectively, to mice bearing 4-1ST human tumor xenografts. After 2, 5 or 24 h, the plasma, kidney, heart and tumor tissue were excised and the levels of AMR-OH were determined. The closed and open columns indicate AMR-OH level after AMR and AMR-OH administration, respectively. Each point represents the mean and standard deviation of data for 3 mice per group.

**Fig. 8** Tissue levels of AMR-OH after administration of AMR-OH

たところ、肝臓、腎臓で変換活性があるものの、腫瘍でも高い変換活性を示した(Table 2)。このことを、AMRを静脈内投与したマウスでの体内動態の結果と合わせて考えると、静脈内投与したAMRがAMR-OHへ変換される臓器は肝臓などの正常組織だけでなく、腫瘍組織も大きく寄与していると考えられた。

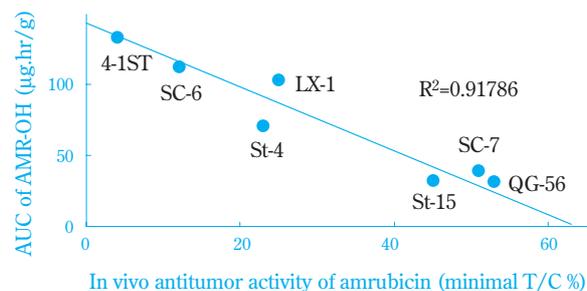
**Table 2** *In vitro* Metabolizing Activity of AMR to AMR-OH by Tumor Tissues

	Origin	Enzymatic activity <sup>a)</sup>
Human tumor		
MX-1	Mammary	7.7 ± 0.1
LX-1	Lung	3.1 ± 0.0
QG-56		5.1 ± 0.8
SC-6	Stomach	49 ± 18
St-15		1.0 ± 0.6
4-1ST		13 ± 1

a) conversion rate(%) from AMR to AMR-OH /h/mg of protein.

Tissue homogenates were incubated with AMR and NADPH. The concentration of metabolized AMR-OH was determined by HPLC. The converting rate (%) from AMR to AMR-OH was calculated.

さらに、他の腫瘍株も含めて7株に対するAMRの*in vivo*抗腫瘍効果と腫瘍内AMR-OH濃度との間には、腫瘍内AMR-OH濃度が高い程、効果が強いという相関性が認められた(Fig.9)<sup>13)</sup>。



The AUC values of AMR-OH and AMR were calculated by summing trapezoids.

The *in vivo* antitumor activity is expressed as the value of minimal T/C%, from the data of ref.3. R is the correlation coefficient.

**Fig. 9** Correlation between the *in vivo* activities and tumor levels of AMR-OH

これらのことから、静脈内に投与されたAMRは腫瘍内でAMR-OHに変換されて抗腫瘍効果を発揮し、その変換の程度が抗腫瘍効果の強さに関連することが示唆されるとともに、正常組織あるいは血中でAMR-OHに変換される程度は腫瘍組織に比較して低く、より選択性のある抗腫瘍効果を発揮していると

考えられた。すなわち、AMRの*in vivo*抗腫瘍効果の発現には、活性代謝物AMR-OHの寄与が大きいと考えられた。

#### 4. 作用機序

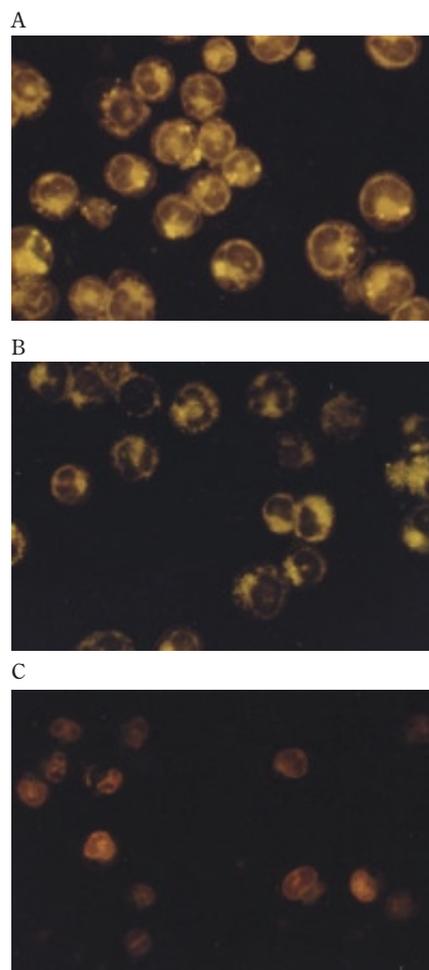
アントラサイクリン系抗癌剤の作用機序として、インターカレーション活性、トポⅡ阻害作用、ラジカル産生作用が報告されていることから以下の実験を行った。

比色滴定法により、AMR、AMR-OHおよびDXRのDNA結合能を調べた結果、DNAに対するAMRおよびAMR-OHの結合定数は、それぞれ $1.4 \times 10^5$ および $1.8 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ で同程度であったが、DXRの結合定数は $10.2 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ でAMRやAMR-OHよりも5倍以上高いDNA親和性を示した<sup>5)</sup>。

アントラサイクリン系薬剤は蛍光を発することから、蛍光顕微鏡を用いることにより、細胞内のAMR、AMR-OHおよびDXRの分布を直接観察することができる。マウス白血病細胞株P388を用いて、薬剤の細胞内分布を測定した<sup>14)</sup>。短時間の薬剤接触後に観察すると、Fig.10のようにAMRおよびAMR-OHでは核よりは細胞質の顆粒への分布が多く、他方DXRでは殆ど核へ分布していた。また、同様にP388細胞を処理して、薬剤接触後に細胞全体と分離した核に取り込まれた薬剤量をそれぞれ定量して、細胞質と細胞核への薬剤分布量を比較した(Table 3)。その結果、AMRとAMR-OHでは約20%、DXRでは約80%が核に分布しており、蛍光顕微鏡の観察結果とほぼ一致した結果となった。このことは、前述したDNAへの親和性をよく反映しており、細胞レベルでは細胞内の分布の違いとして薬剤の性質の違いが現れていると考えられた。

アントラサイクリン系薬剤のDNAへの結合の様式は、分子の母核である平面部分がDNAの隣あう平面構造の塩基の間隙に滑り込んだ形となるインターカレーションとして結合すると報告されている。AMRについて、DNAへの結合様式をNMRを用いて測定したところ、確かにDXRと同様にインターカレーションによって結合していることが見いだされている<sup>15)</sup>。さらにDNA巻き戻し効果を指標にDNAへのインターカレーション活性を調べた結果、AMRおよびAMR-OHはそれぞれ40  $\mu\text{M}$ および35  $\mu\text{M}$ の濃度からインターカレーション活性を示したものの、5  $\mu\text{M}$ の濃度から活性を示したDXRに比べると約7倍弱かった<sup>5)</sup>。したがって、AMRおよびAMR-OHはインターカレーションによりDNAに結合する作用を有するが、これらの作用はDXRよりも弱いことが示された。

トポⅡは、2本鎖DNAの切断、通過および再結合によりDNAの立体構造を調節している核タンパク質



Intracellular localization of AMR (A), AMR-OH (B) and DXR (C) in P388 cells. Cells were treated with 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  of the drugs for 10 min, and were observed by fluorescence microscopy.

**Fig. 10** Intracellular localization

**Table 3** Distribution of AMR, AMR-OH and DXR in P388 cells.<sup>a)</sup>

drug	concentration ( $\mu\text{mol}/10^6\text{cells}$ ) <sup>b)</sup>		nuclei/ whole cell
	whole cell	nuclei	
AMR	$0.32 \pm 0.02$	$0.05 \pm 0.00$	0.16
AMR-OH	$2.31 \pm 0.03$	$0.37 \pm 0.04$	0.16
DXR	$1.65 \pm 0.02$	$1.30 \pm 0.10$	0.79

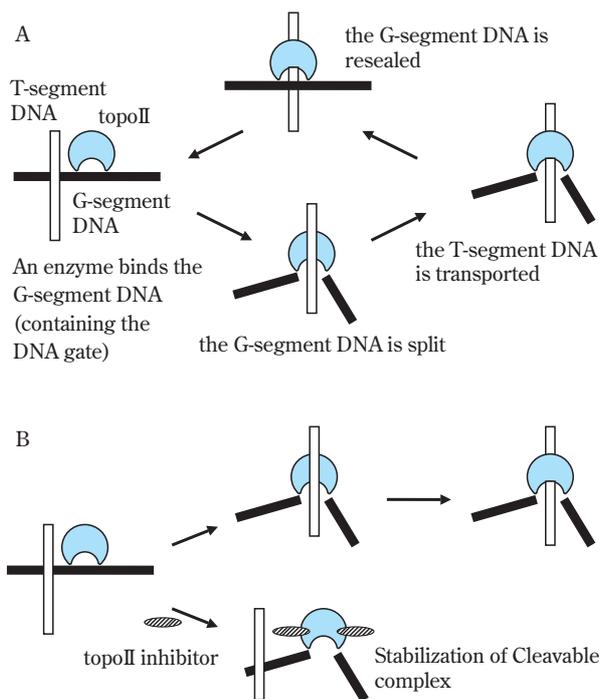
a) Cells were incubated with medium containing 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  of the drugs for 1 h, and the concentrations of whole cells and nuclei were determined.

b) The data are the mean value  $\pm$  standard deviation of triplicate drug treatments.

であり、複製、転写、組み換えあるいは娘染色体の分配等のDNA代謝に重要な因子である<sup>16)</sup>。哺乳動物由来のトポⅡは、アントラサイクリン、アクリジン、エリブチシンあるいはエビポドフィロトキシシン(エトポシドなど)といった薬剤の標的分子であることもよ

く知られている<sup>17)</sup>。たとえば、螺旋構造をしたDNAの複製過程では、そのままでは複製されたDNA鎖と元のDNA鎖が螺旋状に絡み合うが、トポⅡにより2本鎖を通過させて絡み合いを解消する(Fig.11)。この2本鎖の通過時に、一時的に一方のDNA鎖を切断する必要がある。この過程の中で、切断されたDNAの末端のリン酸基とトポⅡタンパク質が共有結合した反応中間体が生じるが、これはクリーバブルコンプレックスと呼ばれ、このクリーバブルコンプレックスの安定化作用の有無によって、トポⅡ阻害剤は大きく2つに分類される。エトポシドはクリーバブルコンプレックスを安定化する作用を有するトポⅡ阻害剤(topoⅡ poison)であり、トポⅡ機能の不活化というよりもむしろクリーバブルコンプレックスの安定化が細胞傷害性に重要であると一般的に考えられている<sup>18)</sup>。これは、たとえばエトポシド耐性細胞ではしばしばトポⅡの発現の低下がみられること、すなわち、酵素反応の亢進(トポⅡ発現の上昇)ではなく、クリーバブルコンプレックスの生成の減少により耐性化していることから窺われる。もう一方のタイプはクリーバブルコンプレックスを安定化せずに酵素反応を阻害するトポⅡ阻害剤(topoⅡ catalytic inhibitor)であり、メルバロン、アクラルピシンあるいはスラミンなどが含まれる<sup>19)~21)</sup>。

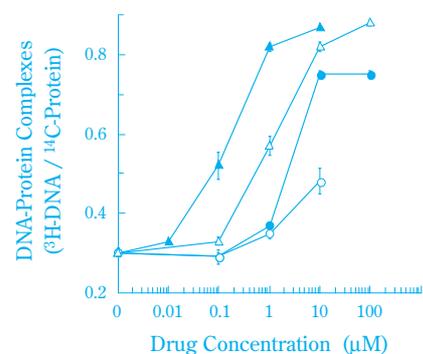
キネトプラストDNAを用いたデカテネーション反応は、2本鎖DNAの切断、通過および再結合を必要とすることから、トポⅠでは反応できず、トポⅡに



**Fig. 11** A molecular model for the catalytic reaction of topoisomerase II

特異的な反応である。このデカテネーション反応をAMR、AMR-OHおよびDXRは25  $\mu\text{M}$ 以上で、エトポシドは125  $\mu\text{M}$ 以上で阻害した<sup>5)</sup>。また、直鎖状プラスミドDNAをヒト由来のトポⅡと反応させ、安定化しているクリーバブルコンプレックスをproteinase Kで処理することにより生じる切断されたDNA断片を指標に、トポⅡ阻害によるクリーバブルコンプレックス安定化作用を無細胞系で評価する系においては、トポⅡを介したDNA断片化作用の促進が5  $\mu\text{M}$ 以上のAMRまたはAMR-OH処理で認められた。同じ条件下で、DXRはほとんどDNA断片化作用を示さなかった。以上のことから、AMRおよびAMR-OHは、クリーバブルコンプレックスを安定化する作用を有するトポⅡ阻害剤であることが示唆された。

細胞系でのトポⅡ阻害によるクリーバブルコンプレックス安定化作用は、タンパク質と共有結合したDNAを変性タンパク質として回収するK-SDS沈殿法を用いて、クリーバブルコンプレックス生成により安定化したDNA-タンパク質複合体の量として定量的に測定することができる。さらに、数千キロ塩基対単位のDNA鎖を分離するパルスフィールド電気泳動法を用いた染色体DNAの切断作用としても検出される。テニポシドやm-AMSAを初めとするトポⅡ阻害剤は、細胞レベルではDNA-タンパク質複合体を安定化することが知られている<sup>22, 23)</sup>。ヒト白血病細胞株CCRF-CEMをAMRあるいはAMR-OHで処理すると、エトポシドと同様に、薬剤処理濃度の増加に伴いDNA-タンパク質複合体の形成量が増加した(Fig.12)<sup>5)</sup>。CCRF-CEM株に対するAMR、AMR-OH、DXRおよびエトポシドの細胞増殖抑制効果の $\text{IC}_{50}$ 値は、それぞれ3.3、0.060、0.40 (Fig.2) および2.3  $\mu\text{M}$ であったことから、AMR、AMR-OHおよびエトポシドは、それ

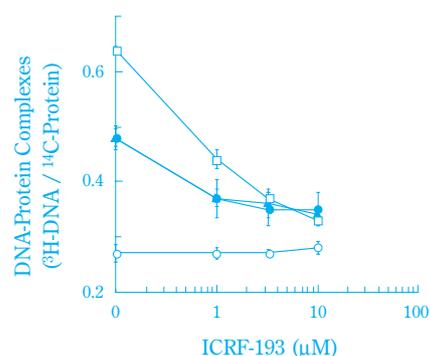


**Fig. 12** DNA-protein complex formation in human tumor cells

それぞれの薬剤の細胞増殖抑制効果を発現する濃度でDNA-タンパク質複合体を安定化しているが、DXRでは安定化しないことが示された。さらに、DNA-タンパク質複合体の安定化作用が認められた処理濃度のAMRやAMR-OHによって、染色体DNAが切断されることもパルスフィールド電気泳動法で観察された<sup>5)</sup>。RoweらやLongらによって、アクリジン誘導体やエポドフィロトキシン誘導体の細胞毒性は、DNA-タンパク質複合体の形成量あるいは染色体DNA切断量に相関することが報告されている<sup>22, 24)</sup>。以上のことから、AMRおよびAMR-OHは、トポ II を介したクリーバブルコンプレックスの安定化作用により細胞毒性を発現していることが示唆された。一方で、DXRのDNA-タンパク質複合体安定化作用および染色体DNA切断作用は、AMRやAMR-OHに比較すると弱いものであった。

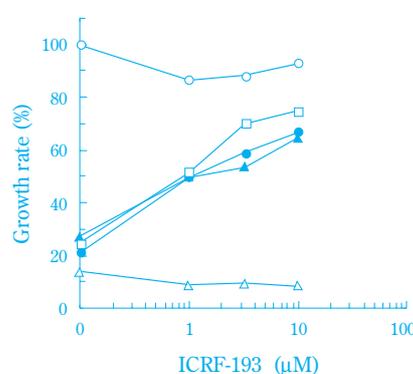
さらに詳しく、AMRの細胞毒性とクリーバブルコンプレックスの安定化作用との関連を検討するために、以下の実験を行った。エトポシド、m-AMSAあるいはDNRの細胞毒性が、アクラルピシンによって解除されること<sup>25, 26)</sup>、またエトポシドによるクリーバブルコンプレックスの安定化作用や細胞毒性がジオキソピペラジン誘導体であるICRF-193によって抑制されることが知られている<sup>27)</sup>。アクラルピシンもICRF-193もtopo II catalytic inhibitorであり、topo II poisonの効果がtopo II catalytic inhibitorによって拮抗されるという性質がある。このような知見から、AMR、AMR-OHおよびエトポシドによるクリーバブルコンプレックスの安定化作用に対するICRF-193の作用を検討した。ヒト白血病細胞株CCRF-CEMに対して、AMR、AMR-OHおよびエトポシドにより安定化されるクリーバブルコンプレックスが、ICRF-193の添加により、用量依存的に拮抗されることが見出された(Fig.13)<sup>5)</sup>。さらに同じ条件下でのAMRやDXRによる*in vitro*細胞増殖抑制効果へのICRF-193の影響を検討したところ、5  $\mu$ MのAMRではCCRF-CEM株の細胞増殖率が20%まで抑制されるのが、10  $\mu$ MのICRF-193を添加することにより、細胞増殖率が70%まで回復した(Fig.14)。AMR-OHやエトポシドの細胞増殖抑制効果も、同様にICRF-193によって拮抗されたが、DXRによる細胞増殖抑制効果は、ICRF-193によって拮抗されなかった。

したがって、AMRやAMR-OHは、主にトポ II を介したクリーバブルコンプレックスの安定化により腫瘍細胞の増殖を抑制することが示された。AMRやAMR-OHに比べて、DXRはクリーバブルコンプレックス安定化作用が弱いことから、DXRの細胞増殖抑制効果は、むしろDNAへのインターカレーション活性による部分が大いと考えられた。



Cells were preincubated with ICRF-193 for 30 min followed by incubation with both ICRF-193 and drugs. After 1 h, the formation of DNA-protein complexes was quantitated. 5  $\mu$ M AMR, 0.2  $\mu$ M AMR-OH, ICRF-193 alone, 5  $\mu$ M etoposide.

**Fig. 13** Antagonistic effect of ICRF-193 on DNA-protein complex formation



Cells were treated as described in Fig.13. After 1 h, cells were re-incubated for 3 days in the absence of drugs, and then counted in a Coulter counter. 5  $\mu$ M AMR, 0.1  $\mu$ M AMR-OH, 1  $\mu$ M DXR, 5  $\mu$ M etoposide.

**Fig. 14** Antagonistic effect of ICRF-193 on cell growth inhibition

## 臨床試験成績

臨床試験では、AMRは単剤で未治療の進展型小細胞肺癌に対し高い奏効率(76%)を示し、現在の標準併用療法と同程度の効果であった。また、未治療の非小細胞肺癌に対する奏効率は23%であった。主な副作用は骨髄機能抑制で、特にグレード3以上の好中球減少の発現率は77%であった。これらの結果から、小細胞肺癌と非小細胞肺癌に対する治療剤として効能を取得している。現在、小細胞肺癌及び非小細胞肺癌に対する製造販売後臨床試験をそれぞれ計画・実施中であり、さらに今後の併用などの臨床検討により、小細胞肺癌に対して、さらに効果の向上が期待され、AMRが小細胞肺癌治療剤として標準的な薬剤になることが期待される。また、非ホジキンリンパ腫に対する後期第 II 相臨床試験が終了している。

基礎試験ではアントラサイクリン系抗癌剤で問題となっている心毒性が低いことが示されており、臨床でもエビデンスが得られつつあり、その他の癌についてもこの特徴を生かして有用な薬剤になっていくことが期待される。

## おわりに

DXRは広く使われるアントラサイクリン系抗癌剤であり、現在の癌治療では無くてはならない薬剤の一つである。アントラサイクリンを全合成することによりDXRより強力な薬剤を設計することを目的に、これまでの発酵法および半合成法では作れなかった構造の化合物を、効果の増強を指標にスクリーニングすることにより得られたAMRは、これまでのアントラサイクリンとは異なる性質を持つ薬剤であった。すなわち、代謝されることにより活性が増強し、また、その代謝および代謝物の分布により腫瘍選択性が向上している化合物であった。残念ながら当初より、このような代謝の性質を持つものを目指したのではなかったが、諸先輩の地道な努力、癌という病気に立ち向かえる薬剤を開発するという強い意気込み、抗癌剤を見分ける眼力などからAMRという特徴ある薬剤が選択されたと確信している。この薬剤は肺癌に対する効能を取得し、さらに非ホジキンリンパ腫に対する効能拡大も予定されている。今後、さらに効能が拡大され、多くの癌患者の役に立てるようになることを期待している。

## 引用文献

- 1) RB. Weiss, G. Sarosy, K. Clagett-Carr, M. Russo and B. Leyland-Jones, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **18**, 185 (1986).
- 2) K. Ishizumi, N. Ohashi and N. Tanno, *J. Org. Chem.*, **52**, 4477 (1987).
- 3) S. Morisada, Y. Yanagi, T. Noguchi, Y. Kashiwazaki and M. Fukui, *Jpn. J. Cancer Res.*, **80**, 69 (1989).
- 4) T. Noguchi, S. Ichii, S. Morisada, T. Yamaoka and Y. Yanagi, *Jpn. J. Cancer Res.*, **89**, 1061 (1998).
- 5) M. Hanada, S. Mizuno, A. Fukushima, Y. Saito, T. Noguchi and T. Yamaoka, *Jpn. J. Cancer Res.*, **89**, 1229 (1998).
- 6) 仲井 俊司, 赤尾 恭子, 伊藤 正樹, 金丸 博, 中塚 巖, *薬物動態*, **13**, 100 (1998).
- 7) M. Limonta, A. Biondi, G. Giudici, G. Specchia, C. Gatapano, G. Masera, T. Barbui and M. D'Incalci, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **26**, 340 (1990).
- 8) MJ. Kuffel, JM. Reid and MM. Ames, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **30**, 51 (1992).
- 9) T. Yamaoka, M. Hanada, S. Ichii, S. Morisada, T. Noguchi and Y. Yanagi, *Jpn. J. Cancer Res.*, **89**, 1067 (1998).
- 10) S. Morisada, Y. Yanagi, Y. Kashiwazaki and M. Fukui, *Jpn. J. Cancer Res.*, **80**, 77 (1989).
- 11) N. Obara, S. Imagawa, Y. Nakano, M. Yamamoto, T. Noguchi and T. Nagasawa, *Cancer Sci.*, **94**, 1104 (2003).
- 12) 野口 俊弘, 一井 真二, 森 貞 信也, 山岡 隆, 柳 義和, *癌と化学療法*, **26**, 1305 (1999).
- 13) T. Noguchi, S. Ichii, S. Morisada, T. Yamaoka and Y. Yanagi, *Jpn. J. Cancer Res.*, **89**, 1055 (1998).
- 14) T. Yamaoka, M. Hanada, S. Ichii, S. Morisada, T. Noguchi and Y. Yanagi, *Jpn. J. Cancer Res.*, **90**, 685 (1999).
- 15) J. Igarashi and M. Sunagawa, *Bioorg. Medicin. Chem. Letters*, **5**, 2923 (1995).
- 16) JC, Wang, *Annu. Rev. Biochem.*, **54**, 665 (1985).
- 17) P. D'Arpa and LF. Liu, *Biochim. Biophys. Acta*, **989**, 163 (1989).
- 18) LF. Liu, *Annu. Rev. Biochem.*, **58**, 351 (1989).
- 19) FH. Drake, GA. Hofmann, SM. Mong, JO. Bartus, R. Hertzberg, RK. Johnson, MR. Mattern and CK. Mirabelli, *Cancer Res.*, **49**, 2578 (1989).
- 20) BS. Sørensen, J. Sinding, AH. Andersen, J. Alsner, PB. Jensen and O. Westergaard, *J. Mol. Biol.*, **228**, 778 (1992).
- 21) K. Bojanowski, S. Lelievre, J. Markovits, J. Couprie, A. Jacquemin-Sablon and AK. Larsen, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **89**, 3025 (1992).
- 22) TC. Rowe, GL. Chen, YH. Hsiang and LF. Liu, *Cancer Res.*, **46**, 2021 (1986).
- 23) JS. Wolverson, MK. Danks, B. Granzen and WT. Beck, *Cancer Res.*, **52**, 4248 (1992).
- 24) BH. Long, ST. Musial and MG. Brattain, *Biochemistry*, **23**, 1183 (1984).
- 25) PB. Jensen, BS. Sørensen, EJF. Demant, M. Sehested, PS. Jensen, L. Vindeløv and HH. Hansen, *Cancer Res.*, **50**, 3311 (1990).
- 26) PB. Jensen, PS. Jensen, EJF. Demant, E. Friche, BS. Sørensen, M. Sehested, K. Wassermann, L. Vindeløv, O. Westergaard and HH. Hansen, *Cancer Res.*, **51**, 5093 (1991).
- 27) R. Ishida, T. Miki, T. Narita, R. Yui, M. Sato, KR. Utsumi, K. Tanabe and T. Andoh, *Cancer Res.*, **51**, 4909 (1991).



**野口 俊弘**  
*Toshihiro NOGUCHI*  
大日本住友製薬株式会社  
研究本部 研究統括部  
マネージャー職 農学博士



**森貞 信也**  
*Shinya MORISADA*  
大日本住友製薬株式会社  
知的財産部  
マネージャー職



**花田 充治**  
*Mitsuharu HANADA*  
大日本住友製薬株式会社  
研究本部 薬理研究所  
主任研究員



**一井 真二**  
*Shinji ICHII*  
大日本住友製薬株式会社  
開発本部 臨床開発第2部  
マネージャー職 薬学博士



**山岡 隆**  
*Takashi YAMAOKA*  
大日本住友製薬株式会社  
研究本部 研究統括部  
グループマネージャー 薬学博士

# 光学活性3級アルコールの構築をキーテクノロジーとする医薬中間体の合成

住友化学(株) 精密化学品研究所  
池本 哲哉  
徳田 修  
住化電子材料科技(上海)有限公司  
製造部  
高 衛 国

## Synthesis of pharmaceutical intermediates aiming at construction of optically active tertiary alcohols as a key technology

Sumitomo Chemical Co., Ltd.  
Fine Chemicals Research Laboratory  
Tetsuya IKEMOTO  
Osamu TOKUDA  
Sumika Electronic Materials (Shanghai) Co., Ltd.  
Wei-Guo GAO

We are developing novel synthetic methods of pharmaceutical intermediates aiming at construction of optically active tertiary alcohols. Now, we have found that the tetrasubstituted carbon center was easily constructed by the L-proline catalyzed direct asymmetric aldol reaction between cyclohexanone and ethyl phenylglyoxylate, which gave the corresponding aldol adduct in good yield with excellent diastereo- and enantioselectivity. Herein, we also report a practical synthetic route of (*S*)-CHPGA as a key intermediate for the preparation of (*S*)-Oxybutynin.

### はじめに

近年、光学活性2級アルコールの合成に関しては、BINAPに代表される不斉還元触媒による不斉水素化や酵素加水分解による方法など、工業的な観点からも信頼されるスタンダード製法と呼ばれるものが数多く存在し、光学活性2級アルコールを得意領域として掲げる医薬中間体メーカーは多い。一方、光学活性3級アルコールの合成に関しては、スタンダードとなる工業的製法が少ないばかりか、有機合成の純粹学問的な観点からも極めてチャレンジングな分野としてクローズアップされている。

光学活性3級アルコールは、不斉合成を前提とした場合、不斉水素化では合成できないため、一般には不斉炭素-炭素結合の構築を行う必要があるが、その構築には、求電子剤として、立体的に識別しやすいアルデヒドではなく、立体的に識別しにくいケトンを用いる必要がある。ただし、アルデヒドに対してでさえも、不斉炭素-炭素結合の構築は、現代有機化学の大きな学問分野であり、多くの研究者により日々研究がなされているにもかかわらず、今な

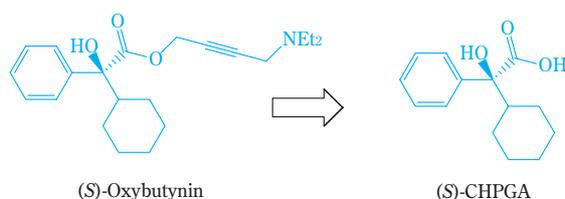
お、工業的に信頼される製法はそれほど多くないのが現状であり、ましてや、ケトンに対してとなると、工業的に使用できる不斉反応はごくわずかである。

このような状況下、今後ますます競争が激化する医薬中間体分野において、このチャレンジングな分野こそターゲットにするべき技術領域であると考え、光学活性3級アルコールの構築が鍵となる医薬中間体の合成法の開発を行うこととした。本稿では、その具体例として、頻尿治療薬中間体の合成法の開発について紹介する。

### 頻尿治療薬「光学活性オキシブチニン」中間体の合成研究

#### 1. 開発の経緯

塩酸オキシブチニンはHoechst Marion Roussel社(現Sanofi-Aventis社)が開発した泌尿器官用剤で、ポラキス®などの商品名で日本でも販売されている。本化合物はラセミ体であるが、その光学活性体である(*S*)-オキシブチニンは、いわゆるラセミスイッチ品目としての位置づけであり、当該光学活性3級アルコー

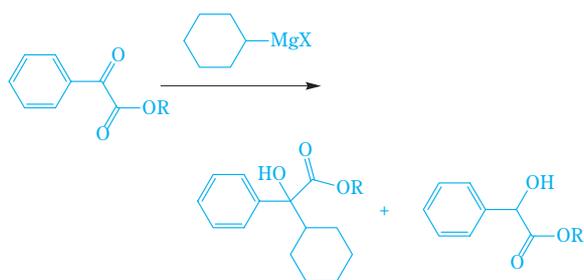


**Fig. 1** (S)-CHPGA as an intermediate of (S)-Oxybutynin

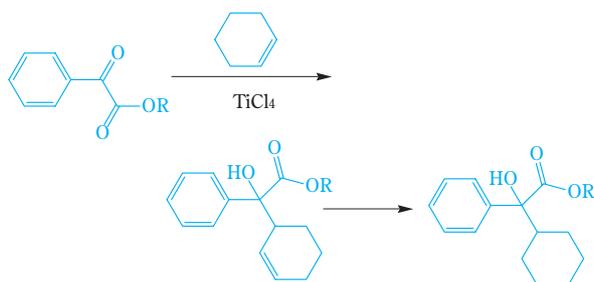
ル (S)-CHPGA (Fig.1) の合成法に興味を持たれた。

## 2. CHPGAのラセミ体合成

(S)-CHPGAの合成については、ラセミ体の光学分割法以外にも様々な合成法が提案されているが、超低温反応を必要とするなど問題点が多かった。そこで、まず、光学分割を前提に、ラセミ体の効率的合成法の研究を行うことにした。CHPGAのラセミ体合成は、Fig.2に示したようにGrignard反応による方法が一般的である<sup>1)</sup>。しかしながら、2級ハロゲン化物のGrignard試薬による、立体的に込み合っているカルボニル炭素への求核攻撃であるため、還元反応が生じる他、エステル部位へのGrignard試薬の付加なども併発し、収率、純度とも満足のいく方法ではなかった。我々は、その点を克服する目的で種々検討した結果、シクロヘキセンとベンゾイル蟻酸エチルを四塩化チタン存在下反応させる、いわゆるCarbonyl-ene反応により、収率良く付加体が得られることを見出した (Fig.3)<sup>2)</sup>。エキソオレフィンを求核剤



**Fig. 2** Conventional synthesis of racemic CHPGA



**Fig. 3** Synthesis of racemic CHPGA by carbonyl-ene reaction

とするEne反応や分子内Ene反応の例は少なくないが、内部オレフィンを求核剤とした分子間反応の例はそれほど知られていない。本反応を、塩化アルミニウム、塩化第二鉄、四塩化ジルコニウム、あるいはイッテリビウムトリフラートのようなランタノイド系ルイス酸に至るまで様々なルイス酸で検討したが、最初に選択した四塩化チタンが最も良好な結果を与えた。本反応は、後にプラント試作を行い、工業的にも十分実施可能なプロセスであることを実証した。

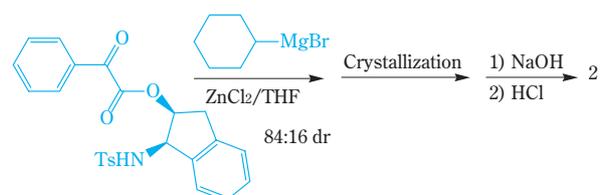
## 3. CHPGAの光学活性体合成

ラセミ体の光学分割法は、信頼できる方法であるが、やはり、光学異性体を半分廃棄することになるため、コスト的、及びグリーンケミストリー的な観点から好ましい方法とは言えない。ラセミ化回収系を組みこむことは考えられたが、本系においては、ラセミ化工程で純度が低下したため、十分な回収系を構築することは困難であった。そこで、光学活性体を直接得る不斉合成を検討することとした。まず、以下に最近の成果も含め、既知合成法を紹介する。

### (1) 不斉合成による既知合成法とその特徴

#### (i) 不斉補助基を利用したジアステレオ選択的付加反応 (Fig.4)<sup>3)</sup>

高価な不斉補助基を量論量使用する必要があり、ベンゾイル蟻酸エステルへの付加の場合は、付加時のジアステレオ選択性もそれほど高くない。



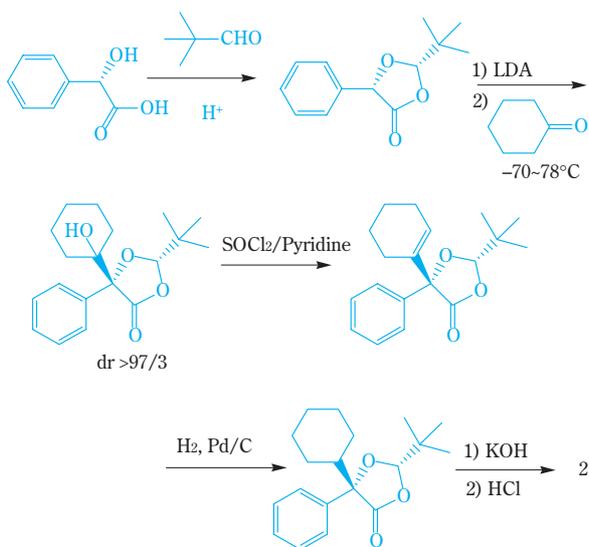
**Fig. 4** Diastereoselective organometallic addition with chiral auxiliaries

#### (ii) 光学活性マンデル酸から誘導されるジオキソロンを利用する方法 (Fig.5)<sup>4), 5)</sup>

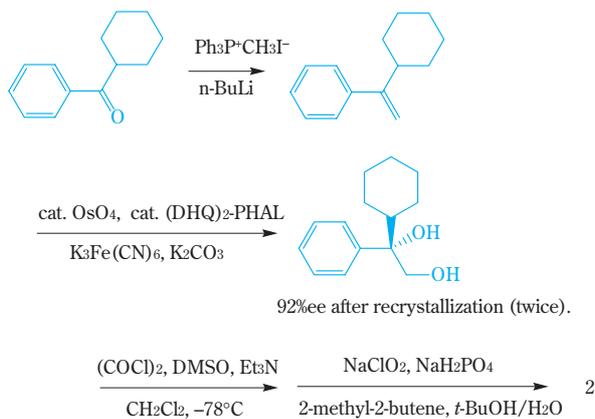
Seebach らの不斉自己再生によるアルドール反応<sup>6)</sup>を利用したもの。比較的安価な光学活性マンデル酸を原料とする点は魅力的であるが、良好なジアステレオ選択性を得るためには $-78^{\circ}\text{C}$ という超低温が必要であり、生産性に難がある。

#### (iii) Sharplessの不斉ジヒドロキシル化反応を利用する方法 (Fig.6)<sup>7)</sup>

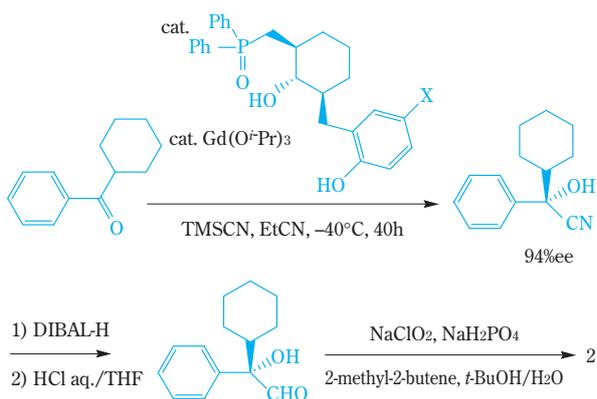
毒性の強い四酸化オスミウムを用いる。不斉収率も本ケースにおいては必ずしも満足いくものではない。



**Fig. 5** Seebach's diastereoselective aldol reaction using chiral mandelic acid derivatives



**Fig. 6** Sharpless asymmetric dihydroxylation



**Fig. 7** Shibazaki's asymmetric cyanosilylation

(iv) 不斉シアノシリル化反応による方法 (Fig.7)<sup>8),9)</sup>

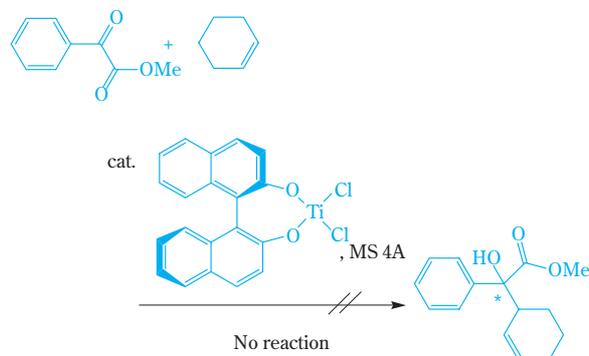
東京大学柴崎教授らのグループが最近発表された方法で、これまで困難であったケトンへの触媒的不斉シアノシリル化を実現したものである。ただし、工業的には別途、不斉触媒を調整する必要があり、また毒性

が強く、比較的高価なトリメチルシアニド (TMSCN) を用いる必要がある。

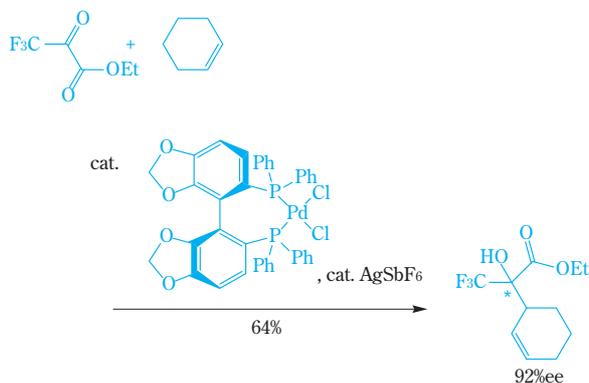
(2) 光学活性体合成に向けた我々のアプローチ

(i) 不斉Ene反応の試み

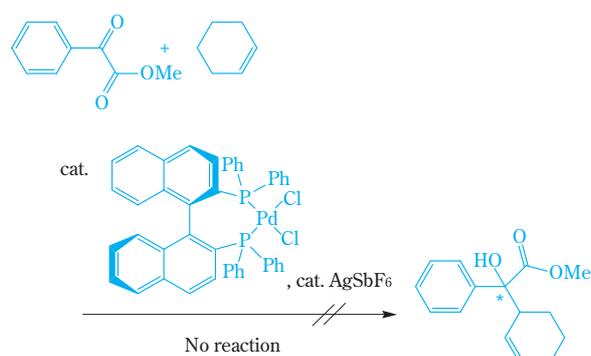
我々は、Ene反応を用いたラセミ体合成を行っていたこともあり、最初に不斉Ene反応の可能性を探ることにした。まず、不斉Ene反応のスタンダードになっている東工大三上教授らにより開発されたBINOL-TiCl<sub>2</sub>体<sup>10)</sup>を使用して種々の条件で検討したが、全く反応は進行しなかった (Fig.8)。当時、不斉Ene反応がケトンに対して進行した例はほとんど知られていなかったが<sup>11)</sup>、最近、三上教授らによりルイス酸性をあげたカチオン性パラジウム錯体を用いることにより、ケトンへ触媒的不斉Ene付加反応が収率よく進行する例が発表されたため (Fig.9)<sup>12)</sup>、その不斉触媒の適用を試みた。しかしながら、確かにトリフルオロアセチル蟻酸メチルのような極端な電子不足ケトンに対しては反応が進行するものの、ベンゾイル蟻酸メチルに対しては、メチレンシクロヘキサンのような1,1-ジ置換オレフィンを求核剤としても反応は進行せず、ましてや内部オレフィンでは全く反応が進行しなかった (Fig.10)。エステル部の電子吸引性



**Fig. 8** Asymmetric ene approach using Mikami's BINOL-TiCl<sub>2</sub> catalyst



**Fig. 9** Dicationic palladium(II) complexes catalyzed asymmetric ene reactions



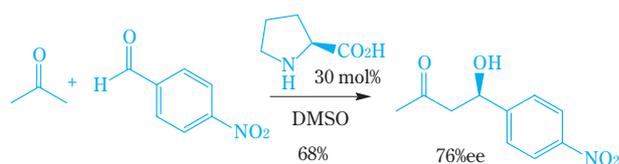
**Fig. 10** Asymmetric ene approach using dicationic palladium(II) catalyst

を向上させるため、ヘキサフルオロイソプロピルエステルに変えたものや、触媒のカチオン性を高めるため、BINAPリガンドの代わりにSEGPHOSリガンドに変えたものでも検討したが、同様の結果であった。やはり現時点では、ベンゾイル蠟酸エステル誘導体への触媒的不斉Ene反応のハードルは極めて高く、また、仮に不斉触媒が開発できたとしても、触媒のコストが高くなるのは必至であると判断し、他法の検討にシフトすることとした。

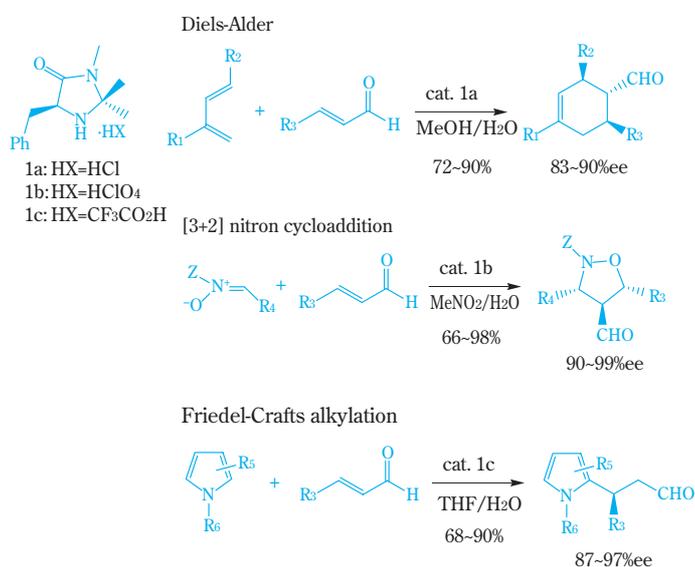
(ii) 安価な不斉触媒「L-プロリン」の活用

2000年に入り、List、Barbasらによって、プロリンを用いる直接的不斉アルドール型反応<sup>13)</sup>が発表され (Fig.11) また、同時期にMacMillanらにより、アミノ酸由来のシンプルな不斉有機触媒による不斉Diels-Alder反応<sup>14)</sup>、不斉双極子付加反応<sup>15)</sup>、不斉Friedel-Crafts<sup>16)</sup>反応が相次いで報告された (Fig.12)。当時、不斉触媒といえば、特に断りがない限り、不斉配位子を有する有機金属錯体を意味していたが、彼らの報告は、これまでの不斉触媒に対する考え方を一変させるものであった。金属を含まない不斉有機触媒に関しては、彼らによる報告の前にも数例報告があったが<sup>17)~19)</sup>、極めて限定的であり、必ずしもその可能性について示唆を与えるものではなかった。それに対し、彼らの報告は、不斉有機触媒の可能性を真に示唆するものであり、実際その後の発展は目覚しく、一大研究領域に押し上げた<sup>20)~22)</sup>。現在では、一般に、京都大学丸岡教授らのデザイン型軸不斉相間移動触媒<sup>23)</sup>が契機となって最近発展目覚ましい不斉相間移動触媒の分野<sup>24)</sup>を含めた形で、「不斉有機触媒」と定義するようになり、従来の「不斉有機金属錯体触媒」と研究領域を二分するまでに発展している。

不斉有機触媒の中で、プロリンは、安価でシンプルな構造であるにもかかわらず、類似のアミノ酸に比較しても、特異的に高性能な触媒であることがその後の研究でも認知されるようになった<sup>25)</sup>。しかしながら、反応性はやはり有機触媒であるがゆえに乏



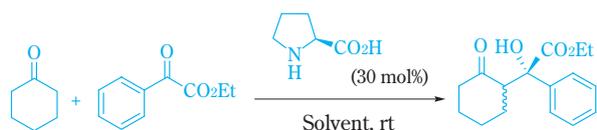
**Fig. 11** Proline catalyzed asymmetric direct aldol reaction



**Fig. 12** MacMillan's enantioselective organocatalytic reactions

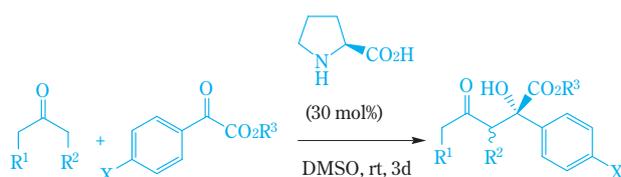
しく、アルドール反応受容体としては、ベンズアルデヒドのようなアルデヒドに限られており、ケトンに対しては、我々が知る限り、極端な電子不足ケトンであるケトマロン酸エステルに対する報告例があるのみであった<sup>26)</sup>。

そうした中、仮にベンゾイル蠟酸エステルに対して付加反応が進行すれば、高い選択性が期待できると考えられた。我々は、先のEne反応の検討で、ベンゾイル蠟酸エステルは、良好なアクセプターであることを認識していたため、これまで報告例はないが、検討してみる価値はあると考え、実験を行うこととした。その結果、DMSO溶媒を用いた場合に限り、収率良く生成物が得られることがわかった。また、その生成物は、ジアステレオマー比 > 20 : 1、光学純度 96% ee と予想以上の選択性を有していた (Table 1)。本反応は、有機触媒によるベンゾイル蠟酸エステルへの直接的不斉アルドール反応の初めての例である。その後、本反応の適用範囲に関して調べた結果、メチルエステルの場合、収率及び選択性がさらに向上することがわかった。また、無置換あるいは電子吸引性基で置換されたベンゾイル蠟酸エステルに対しては、良好な反応性を有していることがわかったが、電子供与性基で置換されたベンゾイル蠟酸エステルに対

**Table 1** Proline catalyzed asymmetric construction of a tetrasubstituted carbon center


entry	solvent	time	Yield <sup>a)</sup>	dr	% ee (major)
1	neat	4d	15%	>20/1	96%
2	CHCl <sub>3</sub>	4d	15%	>20/1	97%
3	THF	4d	10%	>20/1	97%
4	MeOH	4d	35%	>20/1	88%
5	Toluene	4d	<10%	—	—
6	DMF	4d	28%	>20/1	96%
7	DMSO	7d	75% <sup>b)</sup>	>20/1	96%
8	NMP	4d	24%	>20/1	96%
9	Dioxane	4d	<10%	>20/1	97%
10	Sulfolane	4d	12%	>20/1	95%

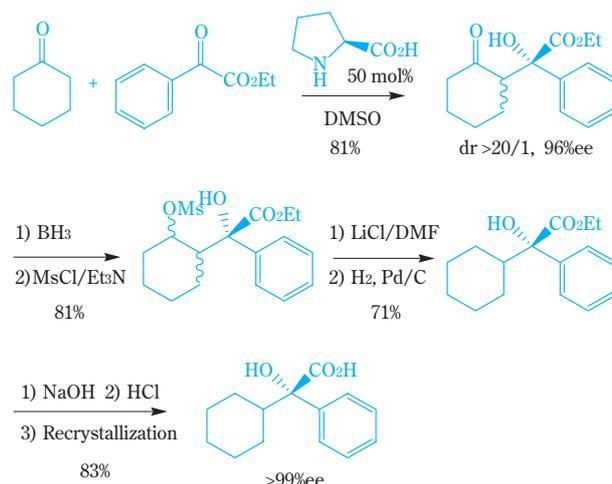
a) Determined by <sup>1</sup>H-NMR, b) Isolated Yield

**Table 2** The scope of the proline catalyzed direct asymmetric aldol reaction between cyclohexanone and phenylglyoxylate


entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Yield	dr	% ee (major)
1	—	—	Me	H	89%	>20/1	98%
2	—	—	Et	Me	45%	>20/1	>99%
3	—	—	Et	CF <sub>3</sub>	>99%	>20/1	97%
4	—	—	Et	Cl	95%	>20/1	96%
5	H	H	Me	H	92%	—	9%
6	—	—	Me	H	89%	85/15	41%

しては、選択性は依然良好であるが、反応性が落ちることがわかった。また、求核剤に関しては、シクロヘキサノンが最も良好であり、シクロペンタノン、アセトンなどは、選択性が劣る結果となった (Table 2)。

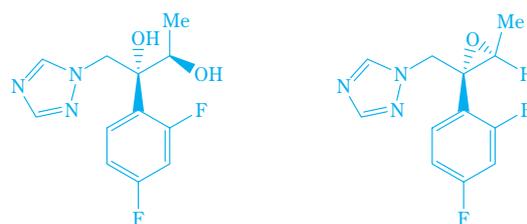
得られたアルドール付加物を (S)-CHPGA に導く方法については、当初、Wolff-Kishner 還元などを試みたが、水酸基の脱離が併発し、良好な結果が得られなかった。様々な可能性を検討した結果、ケトンを経由して還元、水酸基をメシル化したメシラートに対し、DMF 中 LiCl を作用させることにより、スムーズに脱離反応が進行することがわかった。こうして得られたオレフィン、常法により、還元、加水分解、再結晶を行うことにより、収率良く (S)-CHPGA (>99% ee) に導くことができた (Fig.13)。


**Fig. 13** A practical synthesis of (S)-CHPGA via an organocatalytic asymmetric construction of a tetrasubstituted carbon center

以上、我々は、光学活性 3 級アルコールの簡便な合成法として、安価な L-プロリンを触媒とするシクロヘキサノンとベンゾイル蟻酸エステルとの直接的な不斉アルドール反応を見出し、得られたアルドール付加物が、工業的な製法で (S)-オキシブチニンの鍵中間体である (S)-CHPGA へ導けることを示した。本反応は、簡便に四置換不斉中心を構築できることから、反応機構を考察した上、触媒設計にフィードバックさせるなど、適用範囲がさらに広がるよう技術の幅を広げて行くつもりである。

## おわりに

医薬中間体には、光学活性 3 級アルコール部位を有する化合物が意外に多く存在するにもかかわらず、冒頭にも記したように、光学活性 3 級アルコールの確固たる実用的な構築法が少ないのが現状である。これらは、学問的にも大変チャレンジングな分野であり、今後の不斉合成の研究分野の大きな領域を築いていくことはまちがいない。我々は、そういった分野にこそビジネスチャンスがあるとの認識の下、日夜研究を続けており、今回、本稿では紙面の関係で取り上げなかったが、最近、光学活性 3 級アルコール


**Fig. 14** Key intermediates for the preparation of antifungal agents

の構築をキーテクノロジーとする医薬中間体として、抗真菌薬中間体 (Fig.14) の新規製法を開発し、実績をあげつつある。

最後に、本研究を遂行するにあたり、適切なお助言をいただきました京都大学大学院の丸岡啓二教授、加納太一助手、東京工業大学大学院の三上幸一教授に感謝いたします。

## 引用文献

- 1) エスエス製薬(株), 特開平11-193271 (1999).
- 2) 住化ファインケム(株), 特開2002-205972 (2002).
- 3) C. H. Senanayake, K. Fang, P. Grover, R. P. Bakale, C. P. Vandenbossche, and S. A. Wald, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 819 (1999).
- 4) P. T. Grover, N. N. Bhongle, S. A. Wald, and C. H. Senanayake, *J. Org. Chem.*, **65**, 6283 (2000).
- 5) X. Su, N. N. Bhongle, D. Pflum, H. Butler, S. A. Wald, R. P. Bakale, and C. H. Senanayake, *Tetrahedron: Asymmetry*, **14**, 3593 (2003).
- 6) D. Seebach, R. Naef, and G. Calderani, *Tetrahedron*, **40**, 1313 (1984).
- 7) P. Gupta, R. A. Fernandes, and P. Kumar, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 4231 (2003).
- 8) S. Masumoto, M. Suzuki, M. Kanai, and M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 8647 (2002).
- 9) S. Masumoto, M. Suzuki, M. Kanai, and M. Shibasaki, *Tetrahedron*, **60**, 10497 (2004).
- 10) K. Mikami, M. Terada, and T. Nakai, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 3949 (1990).
- 11) D. A. Evans, S. W. Tregay, C. S. Burgey, N. A. Paras, and T. Vojkovsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 7936 (2000).
- 12) K. Aikawa, S. Kainuma, M. Hatano, and K. Mikami, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 183 (2004).
- 13) B. List, R. A. Lerner, and C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 2395 (2000).
- 14) K. A. Ahrendt, C. J. Borths, and D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 4243 (2000).
- 15) W. S. Jen, J. J. M. Wiener, and D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 9874 (2000).
- 16) N. A. Paras and D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 4370 (2001).
- 17) U. Eder, G. Sauer, and R. Wiechert, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **10**, 496 (1971).
- 18) Z. G. Hajos and D. R. Parrish, *J. Org. Chem.*, **39**, 1615 (1974).
- 19) U. -H. Dolling, P. Davis, and E. J. J. Grabowski, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 446 (1984).
- 20) P. I. Dalko and L. Moisan, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **43**, 5138 (2004).
- 21) J. Seayad and B. List, *Org. Biomol. Chem.*, **3**, 719 (2005).
- 22) 林 雄二郎, 有機合成化学協会誌, **63**, 46 (2005).
- 23) T. Ooi, M. Kameda, and K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 6519 (1999).
- 24) K. Maruoka and T. Ooi, *Chem. Rev.*, **103**, 3013 (2003).
- 25) K. Sakthivel, W. Notz, T. Bui, and C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 5260 (2001).
- 26) A. Bøgevig, N. Kumaragurubaran, and K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.*, **2002**, 620.

## PROFILE



池本 哲哉  
Tetsuya IKEMOTO  
住友化学株式会社  
精密化学品研究所  
主席研究員 農学博士



高 衛国  
Wei-Guo GAO  
住化電子材料科技(上海)有限公司  
製造部  
部長代理 理学博士



徳田 修  
Osamu TOKUDA  
住友化学株式会社  
精密化学品研究所  
主任研究員

# 新規オレフィン系エラストマー ‘タフセレン®’の開発

住友化学(株) 石油化学品研究所  
常法寺 博文  
穂積 英威  
西山 忠明  
藤田 晴教  
機能樹脂事業部  
今井 昭夫

## Development of High Performance Elastomer ‘Tafthren®’

Sumitomo Chemical Co., Ltd.  
Petrochemicals Research Laboratory  
Hirofumi JOHOJI  
Hidetake HOZUMI  
Tadaaki NISHIYAMA  
Harunori FUJITA  
Advanced Polymers Division  
Akio IMAI

High performance elastomer ‘Tafthren®’, which exhibit distinguished miscibility with polypropylene, has been developed by precise stereochemical and sequential control of polyolefins with new homogeneous catalyst developed in Sumitomo chemical Co., Ltd.

Many important properties of polypropylene, like flexibility, heat resistance, scratch resistance, transparency, adhesion properties and so on, could be improved remarkably by the addition of Tafthren®, that could not be improved by the utilization of conventional olefinic elastomers or plastomers as modifiers. In addition, Tafthren® is expected as an environmentally friendly material, because Tafthren® is comprising from substantial-ly same component as polypropylene, so recycle becomes easier than conventional modifier used systems.

In this article, some of the practical features and practical application examples of Tafthren® will be introduced.

### はじめに

ポリエチレンやポリプロピレンに代表されるポリオレフィン材料は、その優れた耐熱性や剛性などの特徴に加え、リサイクル性、環境負荷低減などの観点から、自動車部品、家電用部品、包装容器、フィルム、工業部品をはじめとした各種用途において幅広く使用されている<sup>1)</sup>。一方でこれらの材料は上記のように使用される用途が多岐に亘ることから、各種用途への適用にあたっては各々の用途の要求特性を充足させるため、他のモノマーとの共重合、立体規則性の制御、分子量分布、組成分布の制御といった一次構造のコントロールの他、一次構造のコントロールのみでは要求特性を満たせない場合には、改質用ポリマーやフィラーなどのブレンドによる物性

改良が行われており、特に、自動車用部品、高性能フィルム製品の開発においては、使用する改質用ポリマーが実用特性上非常に重要な役割を果たすことが知られている。

例えば、ポリプロピレンを自動車部品として使用する場合には、高剛性かつ耐低温衝撃性のバランスに優れた材料が要求されるが、重合段階で可能なポリマー構造の調整のみでは、これらの要求レベルを充足することは難しく、EPR、EPDM、水添スチレン系エラストマーをはじめとした各種特殊エラストマーとのブレンドが行われてきている。一方、ポリマーブレンドによる物性制御においては、ブレンド体の分散構造（モルフォロジー）やドメイン-マトリックス界面の相互作用の制御が重要であることから、いかに特長あり優れた改質ポリマーを利用できるかが、複

合材料を開発する上での最も重要なポイントである為、ポリオレフィン改質用の新規エラストマーの開発に高い関心が寄せられている<sup>2), 3)</sup>。

このような中で、住友化学においては独自の均一系触媒技術によるポリマーの立体構造、配列の制御により、ポリプロピレンとの優れた相溶性を有する新規エラストマー タフセレン®が開発された。ポリプロピレンの耐熱性を維持したままで軟質PVC並みの超柔軟化が可能という、非常にユニークな特徴を有することから<sup>4)~9)</sup>、現在各種用途への展開が進んでいる。本稿においては、タフセレン®の基本的な特徴とその用途展開について紹介する。

## タフセレン®の特徴と応用について

### 1. タフセレン®の構造と基本的性質

#### (1) タフセレン®の構造

タフセレン®は、当社独自の均一系触媒技術を用い開発されたポリプロピレンとの相溶性に優れた新規プロピレン系エラストマーである。Fig.1には、ポリプロピレンとタフセレン®のブレンド体、およびポリプロピレンとエチレン-プロピレン共重合体エラストマー（EPR）のブレンド体のTEM画像を各々示した。Fig.1から明らかなように、EPRとのブレンド体では数 $\mu\text{m}$ オーダー以上の分散粒径のEPRドメインが観察されるのに対して<sup>10)</sup>、タフセレン®ブレンド体においてはタフセレン®由来と思われるドメインは観察されていない。この特徴は、タフセレン®のブレンド比率を増やした場合にも維持され、体積比率で50%以上のタフセレン®をブレンドした場合においても、明確な相分離構造は観察されない。従来のエラストマーやプラストマーでは、ポリプロピレンに50%（体積比率）以上ブレンドすると相反転を引き起こしエラストマーがマトリックスとなるのに対して非常に興味を持たれる。

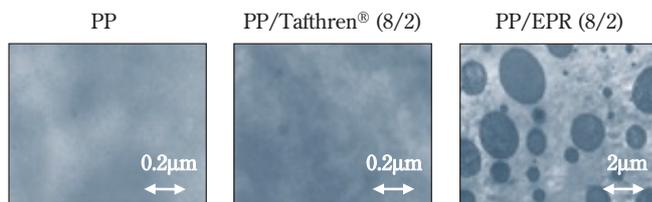


Fig. 1 TEM Images of PP and PP/elastomer blends

#### (2) タフセレン®の基本的特徴

以下にタフセレン®によるポリプロピレンの改質効果のいくつかについて紹介する。

#### ① 柔軟性改質効果

Fig.2にはポリプロピレンに各種改質剤を添加した場合の曲げ弾性率の低下効果を示した。Fig.2より、タフセレン®をブレンドした場合には、従来の改質剤（EPR）と比べ少量の添加量でポリプロピレンの軟質化が可能であることが判る。

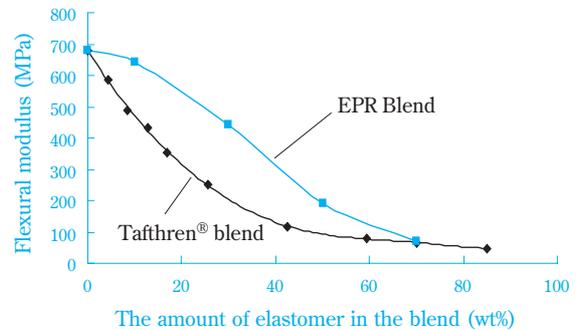


Fig. 2 Flexural modulus of PP/elastomer blends

#### ② 透明性改質効果

Fig.3には、タフセレン®のブレンド量と透明性（Haze）の関係を示した。Fig.3から、タフセレン®添加量の増大とともに、Hazeが低下し透明性が向上していることが判る。Fig.1のTEM画像からも判るように、EPRをポリプロピレンにブレンドすると可視光波長（約380~780nm）よりも大きな $\mu\text{m}$ オーダーの相分離構造を形成するために光の散乱が発生し透明性が損なわれるのに対して、タフセレン®では、TEM画像から明らかなように、明確な相分離構造を有しない為可視光の散乱を起こさないことに加え、非晶性のタフセレン®の添加量の増加に従い、ポリプロピレンの結晶成分が減少することにより順次透明性が向上するものと考えている。

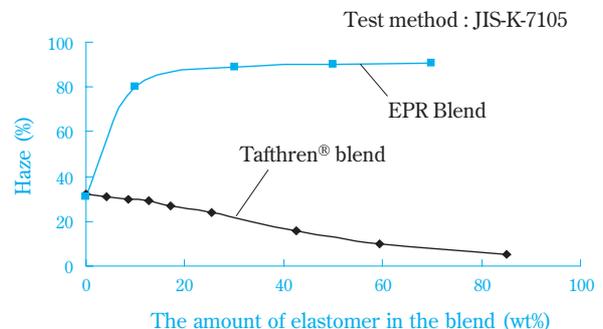


Fig. 3 Transparency of PP/elastomer

#### ③ 耐熱性の改質効果

Fig.4には、タフセレン®のブレンド量を変化させた場合のポリプロピレンの結晶性の変化をDSC（示差

走査熱量分析法)により測定した結果を示す。Fig.4から明らかのように、タフセレン®のブレンド量を増加させても、ポリプロピレン結晶由来の $T_m$  (融解温度)および結晶融解熱量(規格化後)にはほとんど変化が認められず、タフセレン®はポリプロピレンの結晶性を全く損なっていないことが判る。

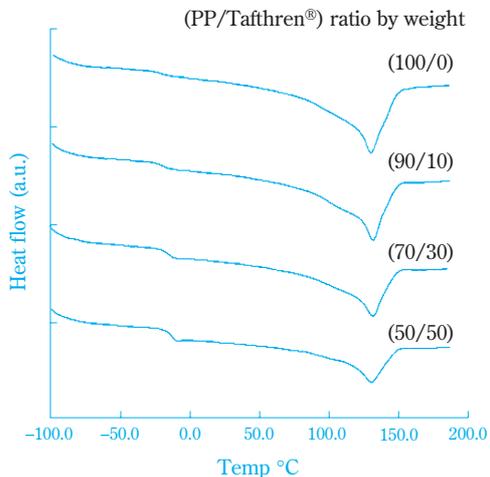


Fig. 4 DSC thermograms of PP/Tafthren® blends

### (3) 偏光顕微鏡による結晶化過程の検討

上記の結果から、タフセレン®をブレンドした系ではポリプロピレンが非常にユニークな結晶化過程を経ていくことが推定される。そこで、偏光顕微鏡を用い、タフセレン®とポリプロピレンブレンド系における結晶化過程の観察を行った<sup>11)</sup>。

Fig.5には、タフセレン®とポリプロピレンを230で混練して得たブレンド物を200 まで昇温溶融させた後、10 /minの一定速度で降温冷却した際に見られる結晶化挙動を示した。Fig.5から判るように、ポリプロピレン単独では、結晶核が発生すると急激に結晶成長が進行し、大きな結晶が多数生成するのに

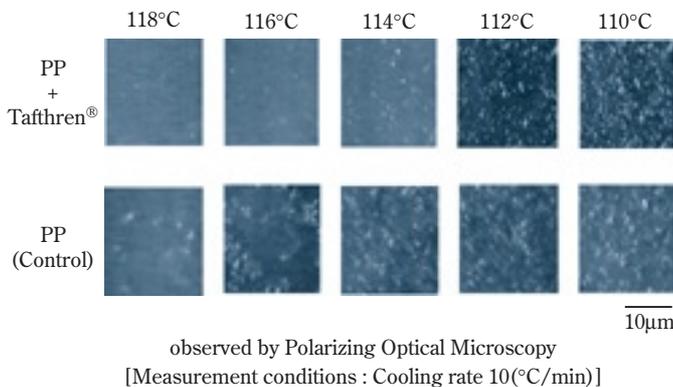


Fig. 5 Crystallization behavior of PP in Tafthren® blend

対して、タフセレン®をブレンドした系においては、結晶核は、ポリプロピレン単独の場合と同じ温度で発生するものの、その後の結晶成長が遅く、結果として微小な結晶が多数生成しているのが観察される。以上の観察結果、およびブレンド体中のポリプロピレンの結晶化度がタフセレン®の影響を受けずほとんど変化しない結果(前記③)をあわせ考えると、タフセレン® + ポリプロピレンブレンド体は相溶性が良かったため、溶融条件下では均一混合状態にあり、結晶核が発生しても結晶成分(ポリプロピレン)がタフセレン®により希釈される為結晶成長が抑制され、結果として微小球晶が多数形成される。更に、タフセレン®はポリプロピレンの結晶格子に組み込まれる立体構造を有しないことから、結晶化の過程でポリプロピレン結晶外へ排除され微小球晶周辺に均一分散される結果、特異なモルフォロジーが形成され、高透明、高柔軟、高耐熱性を合わせ有する特徴が発現されるものと推定される。

## 2. タフセレン®の用途展開例と実用的特徴について

上記のように、タフセレン®は非常にユニークな特徴を有することから、様々な用途に展開されている。ここでは、それらのうちのいくつかについて、実用特性上の特徴並びにそれに関するタフセレン®系材料の構造との関係について紹介する。

### (1) レザー用途における特徴

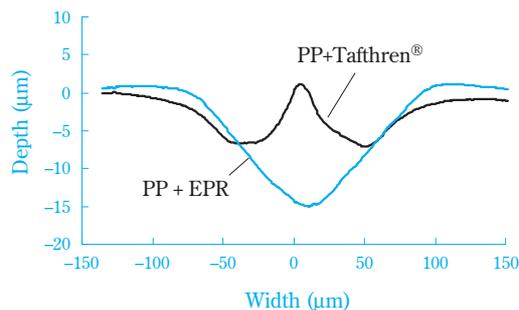
車両、家具、文具、及び各種雑貨などの表皮材料としては、従来から軟質PVCが広く利用されているが、一方で、リサイクルの観点から最近ではオレフィン系材料への転換に対する要望は高く、これまでもEPDMやスチレン系エラストマーとポリプロピレンからなるTPO、TPSなどが多数開発され実用化されているものの、軟質PVCと比較するとレザーとしての重要な要求特性である耐傷付き性が必ずしも十分ではなく、苛酷な使用条件に曝される用途においては、表面に特殊なコーティング処理が行なわれている。Fig.6、Fig.7には、耐傷付き試験後におけるタフセレン®レザーと現行のオレフィン系レザー(コーティング処理なし)の残留傷の形状を示した。

軟質レザーにおいては、硬質材料の耐傷付き性とは異なり、爪などによりダメージを受けた際に、いったん変形した後に徐々に元の形状に回復する、いわゆる傷付き後の回復性が重要となる。Fig.7に示したように、傷付き試験後、既存のオレフィン系(PP+EPR)レザー(コーティング処理なし)では、鋭角的な傷が観察されるのに対して、タフセレン®レザーでは、W型の形状の傷が観察されること、および、ビデオ観察による動的解析の結果、タフセレン®



Test method : JASO-M-403-11B (Flat surface abrasion tester)  
 Surface pattern of test pieces : Grain pattern C  
 Weight = 4.9N, Abrasion cloth = cotton duck #6, 1000 cycles

**Fig. 6** Surface appearance after the abrasion test

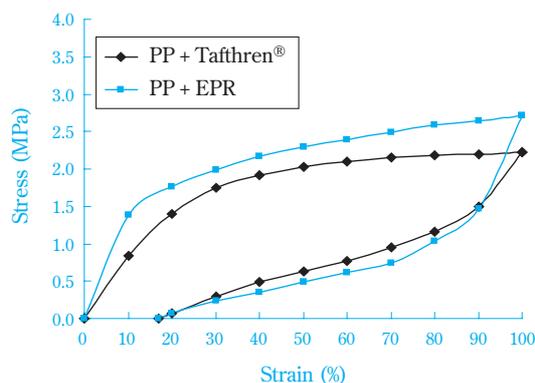


**Fig. 7** Cross-sectional shapes of the residual scratch

レーザーでは、受傷試験中、傷をつけた直後から速やかに盛り上がるように傷が回復していることが確認された。

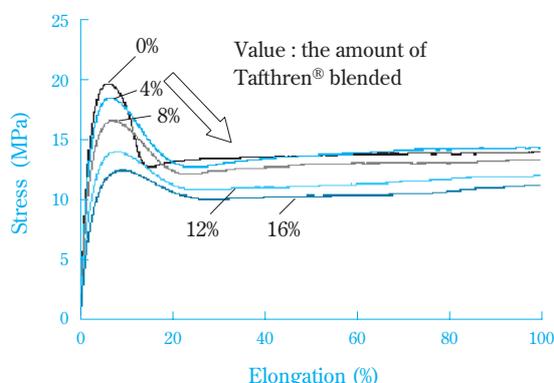
Fig.8には、タフセレン®とポリプロピレンのブレンド体のヒステリシスカーブを示した。Fig.8より明らかのようにタフセレン®系材料は、粘弾性回復性に優れていることが判る。次に、Fig.9には、タフセレン®ブレンド量を変化させた場合のブレンド材料のS-S特性を示した。タフセレン®添加量の増加に従って、低伸長率で観察される降伏挙動がマイルドになるとともに、降伏強度が低下していることが判る。

更に、Fig.10には、動的粘弾性装置により測定した、タフセレン®、EPR単独およびポリプロピレンとのブレンド体の固体粘弾性の測定結果を示した。Fig.10より、 $\tan\delta$ の温度分散スペクトルにおいて、EPRとPPブレンド体では、構成する各成分由来のピーク（ピーク温度；EPR：-45、PP：-5）が認められるのに対して、PPとタフセレン®のブレンド体では単一のピークのみが観測される。一般に磨耗試験やスクラッチ試験のような高速変形における高分子材料の挙動・特性を考察するには、時間-温度重ね合わせ原理に則り、低温側での粘弾性挙動を観察すれば良いことが知られているが、PPとタフセレン®のブレンド体においては、常温よりやや低温側の領域において、貯蔵弾性率 $E'$ の上昇挙動が観察された。このことは即ち、高速変形時の硬さが増すこと



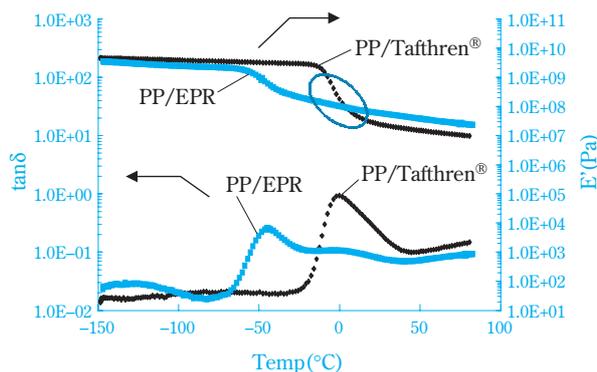
Test method : JIS-K-6251, Temperature : 23°C  
 Tensile speed : 200(mm/min)

**Fig. 8** Stress-strain hysteresis property



Test method : JIS-K-7113, Temperature : 23°C  
 Tensile speed : 50mm/min

**Fig. 9** Tensile property of PP + Tafthren® blend



Test method : JIS-K-7198  
 Testing temperature from -150 to 80°C, +3°C/min  
 Frequency 10Hz

**Fig. 10** Temperature dependence of the dynamic viscoelasticity property

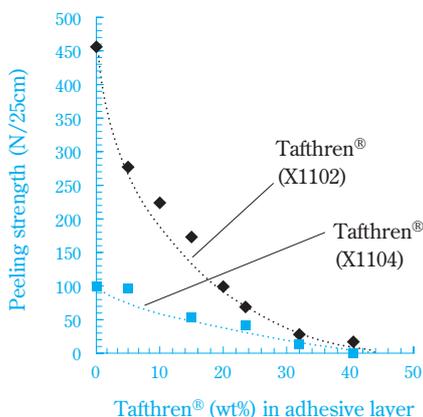
を示しており、磨耗やスクラッチに対する耐性を向上させる要因のひとつになっていると考えられる。

以上の結果およびTEMによるモルフォロジー観察

の結果などを併せ考えると、タフセレン®ブレンドでは、タフセレン®とポリプロピレンからなる相溶性が高く、応力集中の起こりにくいモルフォロジーと高速変形時の歪み硬化性の高い複合材料が形成されることにより、通常使用条件では柔らかく、かつ高速変形時の硬化性即ち耐傷付き性に優れた理想的な材料が形成されているものと推定される。

## (2) 粘着用途における特徴

タフセレン®のもうひとつの興味深い用途展開としては、プロテクトフィルム、マスキングフィルム、マーキングシートなどで使用されている粘着剤としての応用が注目されている。従来、プロテクトフィルムなどには、合成ゴム、アクリル系粘着剤、エチレン系共重合体などからなる粘着剤が用いられている。一方プロテクトフィルムなどの製法は、粘着強度、及びその用途により異なるが、大まかに、共押出法とコート法の2種が存在し、より強い粘着性が要求されている用途においては、粘着力の強い粘着剤を有機溶剤に溶解した後、コーターにより塗布するいわゆる溶剤塗布方式により製品が製造されている。しかしながら、最近のVOC削減に対する要求の高まりを受け、環境負荷およびコスト軽減の観点から、溶剤フリーのプロセス開発が期待されており、基材との共押出し成形による粘着フィルム・シートの製造プロセスへの転換が望まれている。このような中で、タフセレン®はベースポリマーの粘着力が強く、かつ非汚染性（耐糊残り性）に優れることから、塗布工程が不要な、低コストかつ溶剤フリーでの粘着製品開発への応用が期待されている。タフセレン®は



Test method : JIS-Z-0237, Testing temperature : 23°C  
Peel speed : 300mm/min, Peel angle : 180 degree

Adherend : SUS stainless steel

Adhesive sheet : Base material layer (thickness 0.1mm) PP  
Adhesive layer (thickness 0.1mm) PP/Tafthren® blend

Fig. 11 Peel strength of PP/Tafthren® blend

併用するPPのブレンド量や、タフセレン®自身のTgコントロールにより、強粘着から微粘着領域まで広範な粘着力をカバーできる (Fig.11) ことから、幅広い粘着製品に適した材料であるといえる。

### ① タフセレン®の耐汚染性

粘着用途においては、保護フィルムを剥がした際に被着体上に粘着剤が残り難い特性、いわゆる耐糊残り汚染性が求められる。従来の重合系の軟質樹脂などでは、粘着強度を上げていく (= コモノマー含量を上げる) と、糊残りの原因となる低分子量成分の割合が増加するとともに熱脱離したコモノマー由来の汚染成分が発生するため、強粘着用途には軟質樹脂系粘着剤の適用は行われていない。これに対して、タフセレン®は、①分子量分布が狭く低分子量成分が非常に少ないこと、②分子骨格中に、エチレン - 酢酸ビニル共重合体樹脂 (EVA樹脂) のようなコモノマー成分由来の汚染成分の発生がないことなどから、被着体の非汚染性 (耐糊残り性) に優れている。

### ② 高温加工安定性

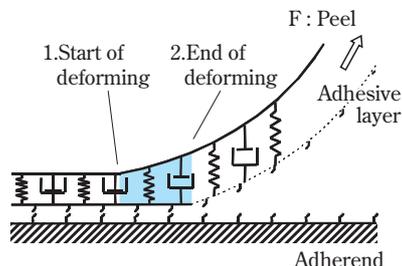
押出し法においては、長時間高温の押出し機の中に材料が滞留するため、押出し用樹脂材料としては、高温条件下での優れた熱安定性が要求される。従来弱粘着の粘着用途に使用されている軟質エチレン系樹脂においては、フリーラジカルによる架橋反応が発生し、これがポリマーゲル (FE) となる為、保護フィルムの製造にあたっては、熱安定剤の添加をはじめ、様々な製造上の対策が取られているものの微小なFEの生成は避けられないことから、低粘着用途を中心に利用されている。一方タフセレン®は、フリーラジカルが発生しても主鎖切断反応が支配的となるため、保護フィルムでもっとも嫌われる架橋ゲル (FE) が本質的に生成しないという特徴を有しており、まさに熱押出し法に適した粘着材料と言える。

### ③ タフセレン®における粘着力制御の思想<sup>12), 13)</sup>

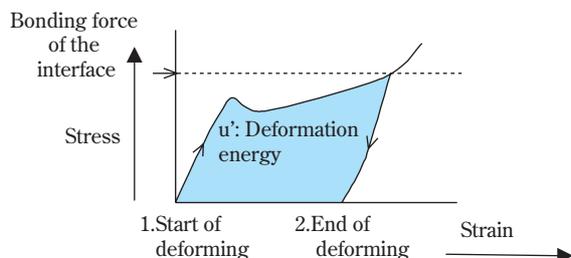
タフセレン®はその製法の特徴から、組成の変更により粘着力の制御が容易であるという、粘着剤にとっては非常に理想的な特徴を有している。以下には、粘着制御のメカニズムおよびタフセレン®の優位性についてまとめる。

一般に、粘着フィルムにおける剥離強度 (粘着力) は、粘着層の粘弾性的効果により発現することが知られている。Fig.12には、剥離の力学モデルを示した。剥離の過程において、粘着層は、(a)応力を受け変形を開始する、(b)応力が界面結合力に達すると剥離状態となり応力から開放され緩和する、の2ステップを経る。粘着層が受ける応力と伸びについては

ヒステリシス曲線Fig.13で表現される。このとき剥離強度は式  $F = \Gamma + u'h$  で表され<sup>1)</sup>、界面剥離の場合、界面エネルギー $\Gamma$ は十分に小さいモデルが想定されるため、実質的には消費された変形エネルギー $u'$ と粘着層厚み $h$ が粘着力を決定するファクターとなる。



**Fig. 12** Viscoelastic model of the adhesive sheet when the sheet is peeling



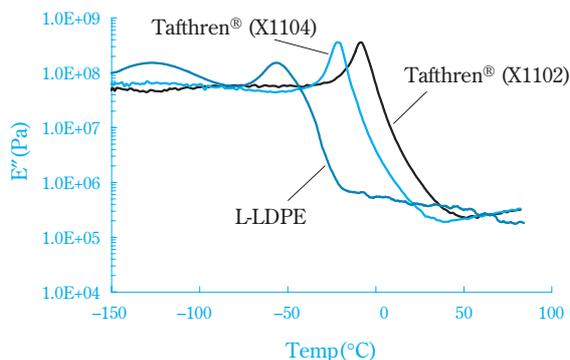
**Fig. 13** Hysteresis model of the adhesive layer

よって粘着力を向上させるには、粘着剤が変形時に消費するエネルギー、即ち損失弾性率 $E''$ を増大させれば良いことがわかる。タフセレン®は常温付近での $E''$ が大きいので、ベースポリマーの粘着力が高く、またブレンドするPP量の調整で粘着力を任意にコントロールすることが可能である ( Fig.11 )。更に、( Table 1 ) に示したとおり、タフセレン®は $T_g$ の異なる各種グレードの製造が容易であることから、グレードの選択により粘着力 ( $E''$ ) を制御することも可能である ( Fig.14 )。

**Table 1** Basic properties of each grades of Taffthren®

Grade I.D.		X1102	X1104	X1105	X1107
Density 23°C (g/cm <sup>3</sup> )	JIS-K-7112	0.86	0.86	0.86	0.86
MFR (g/10min)	JIS-K-7210 190°C, 98N	2	2	20	13
T <sub>g</sub> (°C)	DSC method	-9	-24	-63	-27
Heat of fusion, T <sub>m</sub>	DSC method	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

\* n.d. = not detected



Test method : JIS-K-7198, Testing temperature from -150 to 80°C, +3°C/min. Frequency 10Hz

**Fig. 14** Temperature dependence of the dynamic viscoelastic property

### (3) フィラー複合系用途における特徴

ポリマー改質の手段として無機フィラーとの複合化が一般的に行われる。PPとタフセレン®のブレンド体に各種フィラーを添加することで、耐熱性、柔軟性、耐受傷性に加え、例えば難燃性や制振性といった付加機能を持ったコンパウンドを得ることができる。PPと水酸化マグネシウムのコンパウンドに、各種改質剤を添加したときの物性を ( Table 2 ) に示した。

**Table 2** Physical properties of the filler added polymer compounds

		PP+Taffthren®	PP+EPR	PP
Hardness (Shore-D)	ASTM-D-2240	40	49	72
Tensile at break (MPa)	JIS-K-6251	4	5	15
Elongation at break(%)	Temp. 23°C 200mm/min	1100	450	25
Depth of residual scratch (µm)	See figure 7	14	51	50

Composition : Magnesium hydroxide (50wt%) PP (18wt%) Modifier (32wt%)

上記のようにタフセレン®は、既存改質剤に比べ、フィラー添加コンパウンドの引張り伸び、耐受傷性および軟質化効果に優れており、より広範囲な用途への展開が期待される。

### (4) その他の用途例

以上、タフセレン®の用途の一部について詳細に紹介したが、この他にもタフセレン®は次のような多様な用途に幅広く展開されている。Table 3には、参考まで、タフセレン®の応用されている代表的用途における重要物性を模式的にまとめた。これらの用途では、タフセレン®の特徴が有効に活かされていることが判る。

Table 3 Features and applications of Tafthren®

Features	Applications				
	Modifier for PP	Synthetic leather sheets	Pressure-sensitive adhesives	Filler compounds	Modifier for TPO
Transparency					
Heat stability					
Flexibility					
Anti-stress whitening property					
Filled property					
Abrasion resistance					
Scratch resistance					
Adhesion property					

- ①PPシート改質：テーブルクロス、壁紙、デスクマット、遮水シート、防水シート
- ②PPフィルム改質：建材化粧フィルム、食品包装用フィルム（ラップ、延伸等）、プロテクトフィルム、マスキングフィルム
- ③レザー表皮：家具、雑貨、車輛
- ④粘着剤：粘着フィルム・シート・テープ
- ⑤フィラーコンパウンド：電線シース、ワイヤーハーネス、床材、カーペットバックング
- ⑥TPO改質：チューブ、ホース 等々

## おわりに

本稿では当社の新規オレフィン系エラストマー タフセレン®の特徴と応用例の一部を紹介した。ポリオレフィンには長い歴史を持ち優れた性能を有する材料であるが、本製品のように、新たな触媒を利用し、ポリマーの立体構造やモノマー配列の精密な制御を行うことで、全く新しい性質を発現できる可能性を秘めた魅力的な材料であることが改めて明らかになった。今後も最先端の触媒、プロセス、ポリマーデザインおよびマーケティングの連携により、新たな高機能オレフィン材料の開発に取り組んでいきたい。

## 引用文献

- 1) 藤田 晴教, 白谷 英助, 杉本 博之, 柳瀬 幸一, 宮崎 洋介, 住友化学, 2000-II, 4 (2000) .
- 2) 下條 盛康, 東 賢一, 大川 健一, 近藤 慎一, 住友化

学, 2002-II, 50 (2002) .

- 3) H.Nakafutami, J.Yonezawa, K.Kato, and Y.Suda, *Polymer Preprints, Japan*, 47, 2928 (1998) .
- 4) 久米 孝典, 常法寺 博文, *成形加工*, 17(2), 119 (2005) .
- 5) 宮竹 達也, 今井 昭夫, 住友化学, 1998-I, 31 (1998) .
- 6) 常法寺 博文, 穂積 英威, 今井 昭夫, *Prepr. Asian Workshop on Polymer Processing in Singapore 2002*, 2002年4月4 - 6日 .
- 7) 常法寺 博文, 穂積 英威, 西山 忠明, 今井 昭夫, *Prpr. Polyorefin 2001 International conference SPE (Society of Plastic Engineering)*, 2001年2月25 - 28日 .
- 8) 穂積 英威, 常法寺 博文, 西山 忠明, 今井 昭夫, 第8回プラスチック成形加工学会秋季大会予稿集, 成形加工シンポジウム'00 (広島), 2000年11月9 - 10日 .
- 9) 穂積 英威, 常法寺 博文, 西山 忠明, 今井 昭夫, *Prepr. International Symposium on Future Technologies for polyolefin and olefin polymerization catalysis*, 2001年3月21 - 24日 .
- 10) 市川 祥次, 井上 隆, “ポリマーアロイ”, 高分子学会編, 共立出版, p.61-66 .
- 11) H. Hozumi, H. Johoji, T. Nishiyama, and A. Imai, *ICAP 2001 Proceeding*, 42 (2001).
- 12) 五十嵐 高, “粘着 (粘接着) の新技術とその用途・各種応用製品の開発資料集”, 経営開発センター出版部 (1978), p.30 .
- 13) C.Tzoganakis, *Poly. Proc. Eng.*, 6 (1) , 29 (1988) .



常法寺 博文  
*Hirofumi JOHOJI*

住友化学株式会社  
石油化学品研究所  
主席研究員



藤田 晴教  
*Harunori FUJITA*

住友化学株式会社  
石油化学品研究所  
主席研究員



穂積 英威  
*Hidetake HOZUMI*

住友化学株式会社  
石油化学品研究所  
主任研究員



今井 昭夫  
*Akio IMAI*

住友化学株式会社  
機能樹脂事業部  
事業部長



西山 忠明  
*Tadaaki NISHIYAMA*

住友化学株式会社  
石油化学品研究所  
主任研究員

# プラント制御性能診断技術の 開発と適用

住友化学(株) 生産技術センター  
久下本 秀 和

## Technology of Controller Performance Monitoring and Diagnosis in Chemical Plants

Sumitomo Chemical Co., Ltd.  
Process & Production Technology Center  
Hidekazu KUGEMOTO

The controller performance monitoring technique, which is based on the principle of minimum variance control, can evaluate the performance of many PID controllers in a plant at a time and is applicable in online. It is important that the origins of failure are analyzed for lower performance controllers. One of them is valve failure and is identified by the proposed methods. In this article, the technology of controller performance monitoring and diagnosis is mentioned and its applications in practical chemical plants are shown.

### はじめに

近年、プラント全体のコントローラの性能を評価・監視する技術が開発され、大規模な商用プラントにも適用され始めている。化学プラントには多数のPIDコントローラがあり、これらの性能を改善、維持できる方法として注目されている。これまで、コントローラの状態を把握するため特別な信号を操作量に加える手法が数多く提案されていたが、実プラントに変動を与えなければならず広く普及しなかった。最小分散制御をベンチマークとする制御性能評価法<sup>1)</sup>は、このような特別な信号や操作量のデータを必要とせず、制御量のデータだけからコントローラの性能を評価することができ、コントローラの構造にも依存しないなど、実適用において好都合な特徴を持っている。また、比較的簡単な計算で評価できることから、プラント全体のコントローラをオンラインで監視することも可能である。

このように制御性能評価法は、プラント全体の中から性能が悪いコントローラや、経時的に性能が低下しているコントローラを抽出するのに有効な手段であるが、その原因まで診断することはできない。制御性能を改善するためには原因を正しく把握することが必要で、その診断技術が求められている。制御性能低下の原因として、コントローラのチューニ

ング不良やバルブ固着に起因する動作不良、機器の能力不足、相互干渉などがあるが、これらのうち、バルブ固着に起因するバルブ不具合を検出する技術を産学共同で開発した<sup>2)</sup>。

本稿では、制御性能評価法およびバルブ不具合検出法について概説し、これらの方法を使った弊社の取り組みについて紹介する。

### 制御性能評価法

最小分散制御をベンチマークとする方法はHarrisによって提案され、制御量だけからコントローラの性能を定量的に評価できる手法として発展してきた。この手法を使ってプラント全体のPIDコントローラの性能を評価することができ、制御改善活動やプラントの運転監視にも役立てることができる。

#### 1. 最小分散制御

コントローラを $C$ 、プロセスを $P$ 、外乱の伝達関数を $D$ として、離散時間システムの制御量 $y$ と操作量 $u$ の関係はFig.1において次のように表されるものとする。

$$y(k) = P(q^{-1})u(k) + D(q^{-1})a(k) \quad (1)$$

$$u(k) = C(q^{-1})(r(k) - y(k)) \quad (2)$$

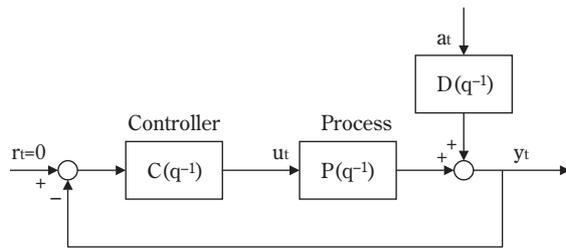


Fig. 1 Block diagram

ここで、 $a$ は白色ノイズ、 $r$ は設定値を表している。プロセスに $d-1$ ステップのむだ時間があるとすると、外乱伝達関数をむだ時間部とむだ時間以降に分割して(3)式が得られる。

$$D(q^{-1}) = F(q^{-1}) + q^{-d}G(q^{-1}) \quad (3)$$

$q^{-d}$ は遅延演算子といい、 $d$ ステップの遅れを表している。制御量 $y$ は、設定値変更がなければ、次式のように表される。

$$\begin{aligned} y(k) &= \frac{D}{1+CP} a(k) \\ &= \frac{F + q^{-d}G}{1 + q^{-d}C\tilde{P}} \\ &= \left\{ F + q^{-d} \frac{G - FC\tilde{P}}{1 + q^{-d}C\tilde{P}} \right\} a(k) \\ &= Fa(k) + Ha(k-d) \end{aligned} \quad (4)$$

ここで、 $\tilde{P}$ はむだ時間のないプロセスの伝達関数を表している。コントローラを含むプロセス全体をブラックボックスとして捉えると、(4)式は、むだ時間内に白色ノイズが外乱伝達関数を通して直接プロセスに与える影響 $Fa(k)$ と、むだ時間以降にフィードバックループを通して与えられる影響 $Ha(k-d)$ とに分けることができる。 $Fa(k)$ と $Ha(k-d)$ は互いに独立であるため、これらの分散には次のような関係が成り立つ。

$$\begin{aligned} \text{Var}\{y(k)\} &= \text{Var}\{Fa(k) + Ha(k-d)\} \\ &= \text{Var}\{Fa(k)\} + \text{Var}\{Ha(k-d)\} \\ &\geq \text{Var}\{Fa(k)\} = MV^2 \end{aligned} \quad (5)$$

$\text{Var}$ および $y^2$ は分散を表し、 $MV^2$ を最小分散と呼んでいる。プロセスにむだ時間があると、むだ時間内はいかなるコントローラも影響を与えることができないため、制御量 $y$ の分散は最小分散 $MV^2$ よりも必ず大きくなる。(4)式の第2項 $Ha(k-d)$ は、むだ時間以降の影響を表しており、これは制御を働かせて小さくできる可能性がある。ここで、むだ時間以降の振れをゼロ、すなわち $\text{Var}\{Ha(k-d)\}=0$ とするような理想

的な制御を考えると、制御量 $y$ の分散は最小分散と等しくなり、これを実現する制御は最小分散制御と呼ばれる。

## 2. 制御性能評価指標

最小分散制御で制御した場合の分散は $MV^2$ であり、制御量 $y$ の分散 $y^2$ との比を取ることでコントローラの性能を評価することができる。

$$(d-1) = \frac{MV^2(d-1)}{y^2} \quad (6)$$

これは、最小分散制御をベンチマークとする制御性能評価法と呼ばれ、を制御性能指標と呼んでいる。制御性能指標は0~1の範囲の値となり、1に近ければ制御性能が良く、0に近ければ制御性能が悪いと判断される。

さて、実際に制御性能指標を求めるとして、FCOR (Filtering and Correlation Analysis Algorithm) 法<sup>3)</sup>と呼ばれる方法があり、制御量 $y$ と白色ノイズ $a$ の相互相関関数 $y_a$ からこれを求めることができる。

$$\hat{y}_a(i) = \frac{\frac{1}{N-1} \sum_{t=1}^N y_t a_{t-i}}{\sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{t=1}^N y_t^2} \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{t=1}^N a_t^2}} \quad (7)$$

$$(d-1) = \sum_{i=0}^{d-2} \hat{y}_a^2(i) \quad (8)$$

ここで、 $N$ は時系列データの個数を表している。

実際には、プロセスに影響を与えているとされる白色ノイズは計測されないため、時系列モデルである自己回帰移動平均(ARMA)モデルを使って、制御量 $y$ から白色ノイズ $a$ を推定する。ARMAモデルは、プロセスが白色ノイズで駆動されているという前提の下でプロセスの動特性をモデル化するものであり、同時に、観測されていない白色ノイズ $a$ も算出することができる。制御量 $y$ と白色ノイズ $a$ を使って、(7)式、(8)式から制御性能指標は計算される。

## バルブ不具合検出法

制御性能が低下する原因としてチューニング不良やバルブ不具合などがあるが、筆者の経験では、バルブ不具合は一般的なプラントで10%弱、多いプラントでは38%もあった。バルブ不具合の直接的な原因として、バルブ本体のグリース切れ、流体の漏出による固着、バルブポジションの不良、メカ的なヒステリシスなどが挙げられる。

PIDチューニング不良とバルブ不具合は共に、制御

量の周期的な振動を引き起こす場合が多いが、実改善においては、どちらが原因であるか見極めることが大切である。チューニング不良であれば再チューニングですみ、バルブ不具合であればバルブを取り外して修理する必要がある。もし、バルブ不具合を誤って再チューニングで対処すると、プラントに大きな変動を与えてしまうおそれがあり、これらを事前に的確に診断できる技術が求められる。

1. バルブ固着現象のモデル化

広く用いられている空気圧式調節弁 (Fig.2) を対象に、バルブ固着時の挙動を見てみる。空気圧式調節弁は、主に操作量に対応した駆動用空気圧、アクチュエータ部のスプリング弾性力、グランドパッキン部に生ずる摩擦力の3つの力が作用して動作している。摩擦力は、グランドパッキンの過度の締め付けや流体の漏出、固化などで増大し、バルブの動きを阻害する。この不連続な動作はバルブスティクションと呼ばれる。

バルブ固着現象を表したモデルとして、バルブに働く力学的な作用を運動方程式で表した詳細モデル<sup>4), 5)</sup>や、操作量とバルブ開度の関係に着目した簡易モデル<sup>6), 7)</sup>などが提案されている。

バルブ固着現象を、コントローラから出力される操作量と実際のバルブ開度の関係で示すと、Fig.3のような動作となる。破線は摩擦のない理想的な状態を示している。初期状態を点(a)として、点(a)から徐々に操作量を増加させると、点(b)までの区間は静止摩擦が働き、バルブ開度は変化しない。最大静止摩擦 $f_s$ を越える操作量を加えると、静止摩擦は動摩擦 $f_D$ に遷移し、点(b)から点(c)へのスリッパジャンプ $J$ を生じる。

$$J = f_s - f_D \tag{9}$$

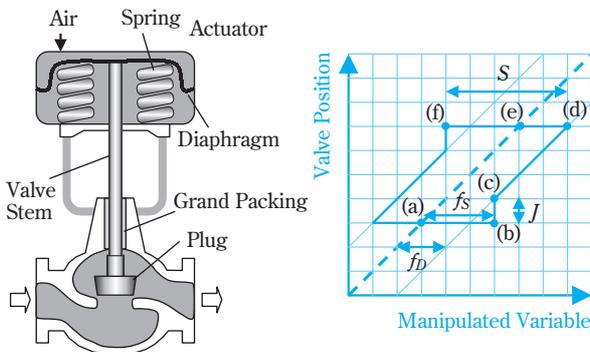


Fig. 2 Cross section diagram of control valve<sup>2)</sup>

Fig. 3 Manipulated variable and valve position plot<sup>2)</sup>

その後は滑らかに点(d)に向けて推移する。次に、点(d)から徐々に操作量を減少させると、動摩擦 $f_D$ 分を下げた点(e)でストレスのない状態に戻る。引き続き静止摩擦が働くため、点(f)までバルブ開度は変化しない。バルブが動かない不動区間は動摩擦 $f_D$ と最大静止摩擦 $f_s$ の和となり、これはスティック幅 $S$ と呼ばれる。

$$S = f_s + f_D \tag{10}$$

この挙動を表したモデルのフローチャートはFig.4に示される。 $u$ は操作量、 $y$ はバルブ開度とし、 $u_s$ はバルブが静止、あるいは動作方向が変化した時点の操作量、 $stp$ はバルブの静止状態、 $d$ は動摩擦が働く方向を表している。

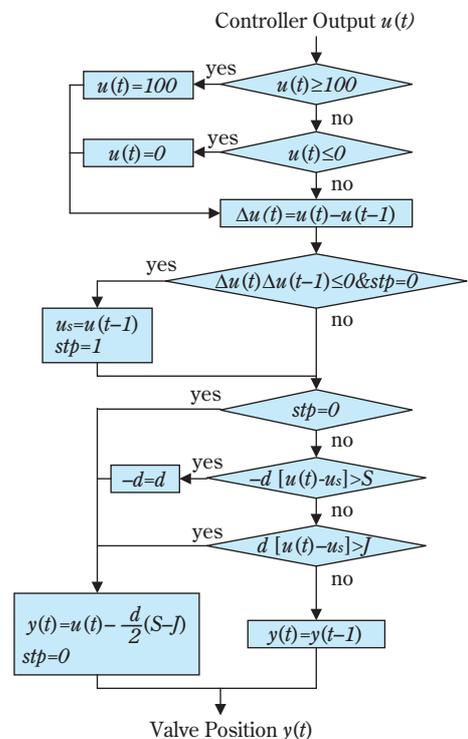


Fig. 4 Valve stiction model<sup>2)</sup>

2. バルブ不具合検出法

バルブ不具合検出法は2つに大別される。一つはフィールドバス計器やインテリジェントバルブポジションに付属した診断機能を利用するもので、操作量や制御量の他に機器の詳細情報を使って高速に診断できる特徴をもつ。もう一方は、プラント運転データを利用するもので、新たなハードを追加する必要がないといった利点がある。後者のプラント運転データを利用する方法は欧米で熱心に研究されており、すでにさまざまな方法が提案されている。例えば、

本分野の開拓者であるHorchは、相互相関関数から得られる位相遅れの情報を使って検出する方法や、閉ループ時にバルブ開度が矩形波に近い挙動を示す性質を利用した検出法を提案している<sup>8)</sup>。Choudhuryらは、高次統計量を利用して非線形性を調べることでバルブの不具合を検出する方法を提案している<sup>6)</sup>。Thornhillらは、別の視点から、プラントワイドに伝播する周期データを解析してバルブ不具合箇所を特定する方法を提案している<sup>9)</sup>。国内では、総田らがバルブ開度から求められる弁軸速度分布を用いた検出法を提案している<sup>4)</sup>。バルブ不具合が原因で制御量が周期的に振動する場合が多いため、ほとんどの手法が周期性を利用した検出法である。

① 周波数解析法<sup>10)</sup>

制御量のデータの周期性を利用した方法では、チューニング不良とバルブ不具合を正しく識別できることが重要である。チューニング不良は正弦波に近い挙動を示すのに対し、バルブ不具合はバルブ開度、あるいは流量が矩形波に近い挙動を示す特徴がある。これらを同時に、かつ、その違い診断するために周波数解析を用いることができる。

正弦波、矩形波、白色ノイズのパワースペクトルをFig.5に示す。チューニング不良を模した正弦波のパワースペクトルには周期性を表すピークが1つ、バルブ不具合を模した矩形波には基本波の他に高調波のピークがいくつか見られる。一方、正常なデータを模した白色ノイズには目立ったピークは見られない。ここで、矩形波のパワースペクトルに見られる高調波のピークは、(11)式の矩形波のフーリエ級数展開からも明らかのように基本波の奇数倍周期毎に現れ、基本波に対してパワーが $1/(2n+1)^2$ 倍ずつ減衰する。

$$x(t) = \frac{4}{\pi} \left( \sin t + \frac{1}{3} \sin 3t + \frac{1}{5} \sin 5t + \dots \right) \quad (11)$$

$$P_x = X \cdot X^*$$

$X$ は $x(t)$ のフーリエ変換、 $X^*$ は共役複素根、 $P_x$ はパワースペクトルを表している。

正弦波と矩形波の違いを判別するために高調波を利用するのが良いが、パワーが減衰して識別しにくいという問題がある。そこで、(12)式を使ってパワー $P_x$ を増幅する。

$$P_x' = (f/f_0)^2 P_x \quad f = 1 \sim 256 \quad (12)$$

$f$ は周波数、 $f_0$ は基本周波数、 $P_x'$ は増幅処理後のパワーを表している。この増幅フィルタは、基本波のパワーを基準にして低周波成分のパワーを小さく、高

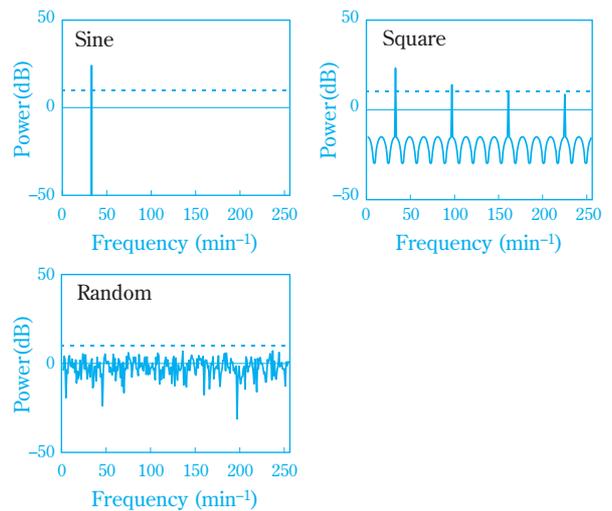


Fig. 5 Power spectra of sine, square and white noise data<sup>10)</sup>

周波成分のパワーを大きくするもので、矩形波に見られる高調波のパワーを基本波のレベルまで高める効果がある。

Fig.6にこのフィルタを使った正弦波と矩形波の増幅結果を示す。

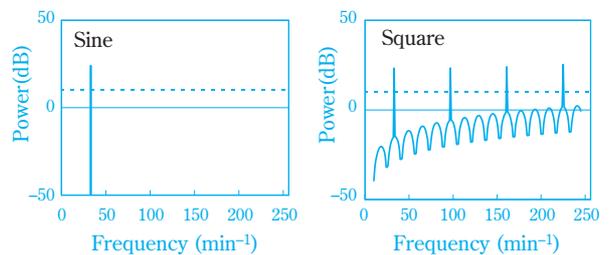


Fig. 6 Amplified power spectra of sine and square data<sup>10)</sup>

増幅フィルタ処理を施したことで高調波が捉えやすくなっていることがわかる。バルブ不具合の検出では、基本波より高い周波帯で閾値を越えるパワーの有無を確認すれば良いが、データのドリフトや高周波ノイズの影響を受けるため、識別に影響しない程度に低周波帯および高周波帯をカットするか、バンドパスフィルタで前処理しておくが良い。本手法は、データが周期的に振動している場合にしか適用できないが、チューニング不良とバルブ不具合を同時に検出することができる。

② バルブ固着検出法

周期振動の原因としてバルブ不具合があるが、バルブ不具合の全てが周期振動する訳ではない。周期振動するバルブ不具合は、制御性能を直接的に低下

させるものとして改善が望まれるが、周期振動しないバルブ不具合も潜在する不具合として検出されることが望ましい。そこで、周期的に振動しない場合も含めてバルブ不具合を検出できる技術が開発された<sup>7)</sup>。

(i) 不動区間をカウントする方法(A法)<sup>7), 11)</sup>

バルブ固着現象のモデル化で述べたように、バルブに不具合があると、操作量が変化してもバルブ開度、あるいは流量が変化しない不動区間を生ずる。この手法は、操作量と流量が共に変化していない区間を除き、不動区間が全体に占める割合を指標として算出して、バルブ不具合を検出する。指標の値は0~1の範囲で得られ、1に近ければバルブに不具合があり、0に近ければバルブに不具合はないと判断できる。経験的に0.25以上であればバルブ不具合の可能性が高い。バルブ開度ではなく流量を使って診断する場合は、計測ノイズを考慮した閾値を設け、閾値以下であれば流量変化がなかったものとみなすと良く、閾値は流量の標準偏差から自動的に与えることもできる。また、流量変化のなかった区間の操作量の幅から、スティック幅Sを求めることもできる。スティック幅Sが1%を超えると、制御量が周期的に振動するなど、制御上、問題となる場合が多い。

(ii) バックラッシュ逆関数で同定する方法(B法)<sup>7), 11)</sup>

バルブに不具合があると、Fig.3のように操作量uとバルブ開度の関係は平行四辺形に近く、不具合がなければ、直線に近い挙動になる。この手法は、(13)式のバックラッシュ逆関数Fを用いて、操作量とバルブ開度、あるいは流量の関係からこの違いを判別する。

$$F(t) = \max\{\min\{F(t-1) + \Delta u(t), F_{\max}\}, 0\} \quad (13)$$

バックラッシュ逆関数Fは、Fig.3の平行四辺形の右辺が左辺に重なるようにスティック幅(S=F<sub>max</sub>)分だけシフトする関数で、変換後の関係が線形となるようにF<sub>max</sub>を求める。スティック幅SであるF<sub>max</sub>は、バックラッシュ逆関数F(t)と流量の相関係数の絶対値が大きくなるように、最適化計算からF<sub>max</sub>を求めれば良く、経験的に相関係数|r|が0.7以上で、F<sub>max</sub>が0.5以上であればバルブ不具合の可能性が高い。これをA法と同じように指標化するならば、例えば次式を用いる。

$$= |r| \cdot \min(F_{\max}, 1) \quad (14)$$

指標の値は0~1の範囲で得られ、同様に、1に近ければバルブ不具合と判断できる。

(iii) 定性的信号化を用いる方法(C法)<sup>7), 12)</sup>

この手法は、操作量と流量の挙動をTable 1に示される記号で記号化し、その中からバルブ不具合時の特徴的なパターンである平行四辺形を抽出する。記号化はデータが変化する方向を-, 0, +で表し、制御量と流量の2変数の組み合わせから9つの定性的挙動として表現する。この平行四辺形のうち、上辺と下辺を意味する+0と-0が全体に占める割合を指標として算出し、バルブ不具合を検出する。指標の値は0~1の範囲で得られ、1に近ければバルブ不具合と判断できる。経験的に0.25以上であればバルブ不具合の可能性が高い。また、バルブ不具合時のパターンはFig.7で示した(+0, ++)(-0, --)の組み合わせの他、(+0, 0+)(-0, 0-)(+0, +-)(-0, +-)があり、このうち、+0と-0の操作量の幅から、スティック幅Sを求めることもできる。

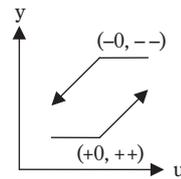


Fig. 7

A pattern of stiction<sup>2)</sup>

Table 1 Patterns of quadric matching<sup>2)</sup>

$\Delta u \setminus \Delta y$	-	0	+
-	--	-0	-+
0	0-	00	0+
+	+-	+0	++

3. バルブ不具合時の周期振動に関する考察

化学プラントで多用されている流量制御と液面制御を例に、バルブ不具合時の周期振動現象についてシミュレーションで考察した。シミュレーションには、Fig.4で示したバルブの固着モデルを使った。

① 流量制御

流量計とバルブ、PIDコントローラで構成される一般的な流量制御について考える。バルブのサイズは限定されないが、ここでは換算しやすいように100m<sup>3</sup>/hの線形バルブとし、バルブ開度の初期値は50%、流量初期値と流量設定値は共に50m<sup>3</sup>/hとする。バルブは時定数10sの1次遅れモデルに従うものとし、PIDパラメータは比例帯(PB)100%、積分時間(TI)20s、微分時間(TD)0sのPIコントローラとする。PIDアルゴリズムは、一般的に用いられているI-PD制御とする。スティック幅は1.0%、スリップジャンプ幅は0.2%とする。

シミュレーション開始1分後に流量設定値を0.2m<sup>3</sup>/h増加させた場合と、1m<sup>3</sup>/h増加させた場合の結果をFig.8に示す。スリップジャンプがある場合とない場合の両方を重ねて示している。

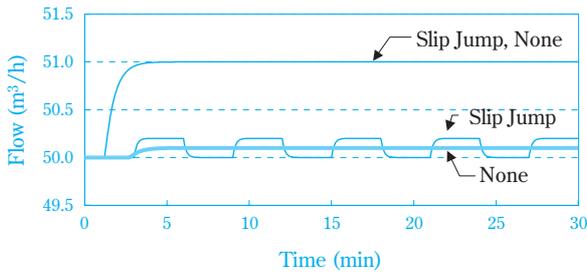


Fig. 8 Simulation results on flow control<sup>2)</sup>

このシミュレーション結果から、スリップジャンプがない場合は、いずれも周期振動をしていない。一方、スリップジャンプがある場合は、スリップジャンプ幅相当の $0.2\text{m}^3/\text{h}$ 以内の設定値変更をした場合のみ周期振動が確認された。このように、バルブに固着があっても、必ずしも周期振動をするとは限らないことがわかる。

従って、前出の周波数解析法は周期振動を前提にした診断法であるため、周期振動をしないバルブ不具合は診断できない可能性がある。そのため、流量制御については潜在する不具合に注意が必要である。

② 液面制御

液面計が設置されたタンクに一定量の液体がフィードされ、バルブを通して同量が抜き出されている一般的な液面制御について考える。バルブサイズは同一とし、フィード流量、抜き出し流量は共に $50\text{m}^3/\text{h}$ 、タンク容量は $10\text{m}^3$ とする。液面の初期値と設定値は共に50%とし、PIDパラメータは比例帯(PB)80%、積分時間(TI)900s、微分時間(TD)5sのPIコントローラとする。PIDアルゴリズムはI-PD制御とする。スティック幅、スリップジャンプ幅も同様に1.0%、0.2%とした。

シミュレーション開始10分後に液面設定値を0.5%増加させた結果をFig.9に示す。スリップジャンプがある場合とない場合の両方を重ねて示している。液面の他、抜き出し流量の変化も共に示した。シミュレーション結果から、液面制御ではスリップジャンプの有無に関わらず周期振動が発生し、スリップジ

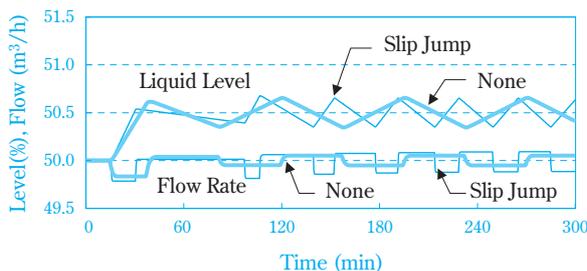


Fig. 9 Simulation results on level control<sup>2)</sup>

ャンプがあると振動周期が短くなっている。また、流量が矩形波状の挙動を示しているのに対して、液面は三角波状の挙動を示しているのが特徴的である。プロセスの遅れが大きい場合や、積分系の場合には周期振動を起こしやすく、振動周期は数十分から数時間とかなり長い周期となる。このような長周期振動はプラントのロードを変化させ、プロセスに悪影響を及ぼす場合が多いので注意が必要である。

実プラントへの適用

以上述べてきた診断法について、実プラントから採取したサンプルデータによる評価と、プラント全体への適用結果の例を示す。

1. 制御性能評価例

前半の制御性能評価法で述べたアルゴリズムを基に、コントローラの制御性能評価ができる制御性能診断ツールLoopDiag (Fig.10)が開発された。このツールはMATLAB®<sup>注1)</sup>上で開発されたもので、コンパイルして通常のアプリケーションとして利用することができる。MATLAB®の豊富な数学ライブラリを利用でき、制御性能評価の他、時系列データ解析なども行うことができる。

左上2つのグラフがプロセスデータ、左下がARMAモデルから求めた白色ノイズと閉ループインパルス応答を示している。右上のグラフが制御性能指標で、各むだ時間に対応する指標が棒グラフで示されている。最小分散制御をベンチマークとする制御性能評価法は、プロセスのむだ時間が既知である必要があり、むだ時間に対応する制御性能指標がその評価値となる。例としてバルブ不具合が原因で周期的に振動している液面制御の結果を示しているが、いずれも制御性能指標が0.1未満であり、制御性能が悪いと正しく評価されている。

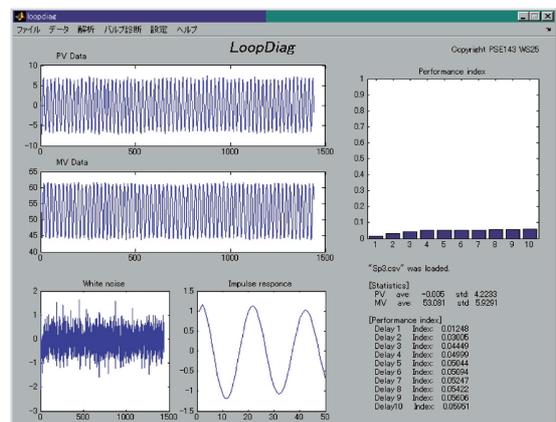


Fig. 10 Controller diagnostic tool "LoopDiag"

実プラントから採取したサンプルデータ13組について、制御性能を評価した結果をTable 2に示す。表は制御性能が低いと評価されたものから順に示しており、右欄に不具合原因を記入した。#1と#3～#8はチューニング不良やバルブ不具合が原因で制御性能が悪いデータであり、制御性能評価法で正しく評価されている。#10は#3のバルブをメンテナンスした後のデータで、バルブを修理したことで本来の制御性能を取り戻していることがわかる。#9～#13の評価値は高く、制御性能に問題はないと診断された。一方、#2および#12はデータの分解能が粗く、#2は制御性能が悪いと誤診された。これは、センサーや変換器などハード的な精度に起因するものではなく、プラントデータ収集システムのデータ圧縮による桁落ち(丸め)によるものである。このように、データ収集システムのフィルタリング係数の設定が不適切であると誤診されるおそれがあるので、注意が必要である。

**Table 2** Results of controller performance evaluation

No.	Tag	Index	Comment
#1	Data10(PC)	0.002	Bad turning
#2	Data9(PC)	0.011	Low resolution
#3	Data3(LC)	0.050	Valve stiction
#4	Data1(FC)	0.119	Quantized output
#5	Data11(LC)	0.150	Bad turning
#6	Data8(FC)	0.222	Valve stiction
#7	Data5(LC)	0.523	Bad turning
#8	Data2(FC)	0.657	Bad turning
#9	Data13(FC)	0.833	Disturbance
#10	Data12(LC)	0.995	After maintenance #3
#11	Data7(FC)	0.998	
#12	Data6(PC)	1.000	Low resolution
#13	Data4(FC)	1.000	

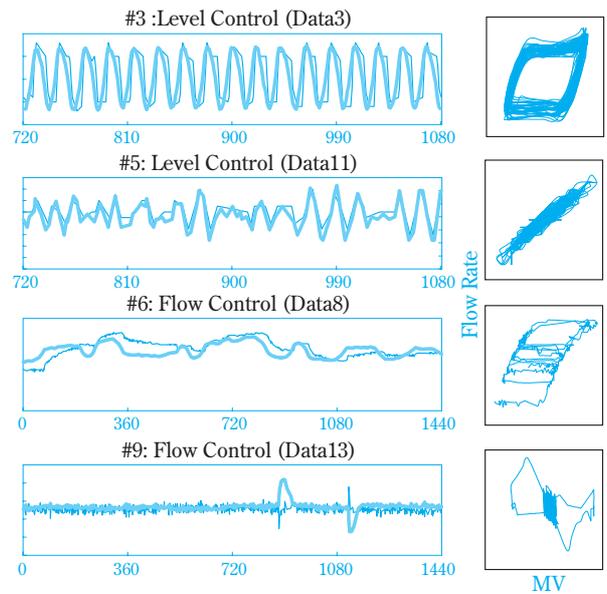
FC: Flow Controller LC: Level Controller  
PC: Pressure Controller

## 2. バルブ不具合検出例

制御性能評価例で使った13組のデータのうち、典型的な挙動をしているFig.11の4組のデータについて評価する。Data3とData8はバルブ不具合、Data11はチューニング不良、Data13は外乱が入ったデータである。なお、Data3はバルブ不具合が原因で周期的に振動しているデータ、Data8はバルブ不具合であるが周期的に振動していないデータである。

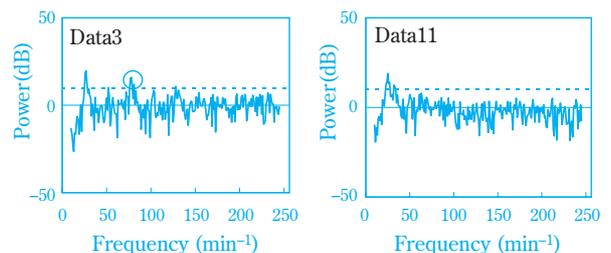
### ① 周波数解析法

これら4組のデータに周波数解析法を適用した。Data3とData11で周期性を示すピークが確認され、増幅フィルタ処理後のData3とData11の結果をFig.12に



**Fig. 11** Sample data for evaluation<sup>2)</sup>

示す。増幅フィルタ処理でData3に閾値を越える高調波が検出されたため、Data3がバルブ不具合、Data11がチューニング不良と診断された。Data8とData13は目立ったピークが見られず正常と診断され、Data8は周期振動していないために誤診された。Data8のように、周波数解析法では周期振動していないバルブ不具合は検出することができない。しかしながら、バルブ不具合の多くが周期変動し、操作量のデータがなくても検出できる利点があるため、簡易診断法として有効である。



**Fig. 12** Amplified power spectra of Data3 and Data11

### ② バルブ固着検出法

同じ4組のデータに3つのバルブ固着検出法を適用した結果をTable 3に示す。A法とC法でData3とData8の指標が0.25を上回っており、同様にB法もData3とData8の指標が0.7を上回っている。この結果から、3つの方法いずれもバルブ不具合を正しく診断できた。これらの方法は、流量データの他に操作量のデータが必要となるが、周期的に振動していないバルブ不具合についても検出することができる。

**Table 3** Results of valve evaluation

	Method A	Method B	Method C	
	(>0.25)	(>0.7)	(>0.25)	
Data3	0.58	0.98	0.58	stiction
Data11	0.14	0.16	0.10	
Data8	0.32	0.97	0.43	stiction
Data13	0.04	0.00	0.02	

3. プラント全体への適用

制御性能評価については、あるプラント全体のPIDコントローラ約300ループについて性能評価を行い、制御性能が低いループから改善に取り組んでいる。制御性能が悪いと評価されたものには、チューニング不良やマニュアルモードのループが多く含まれていた。マニュアルモードのループについては、運転モードが適正であるかどうか見直しを進めている。チューニング不良のループについては、制御動作の強弱で分類し、再チューニングに取り組んでいる。

バルブ不具合検出については、Microsoft® Excel<sup>注2)</sup>上で実行できるツールを開発した。Excelを通してプラントの運転データとリンクすることができ、解析対象を登録しておけば、ボタン1つでバルブ不具合を診断することができる。サンプルデータを取得したプラントとは別のプラントに本ツールを適用したところ、118ループのうち12件がバルブ不具合と診断され、うち4件が実際にバルブ不具合であった。バルブ不具合が判明した一例をFig.13に示している。この例ではスティック幅1%のバルブ不具合が検出された。残る8件は、収集システムのデータ圧縮やノイズ、工程スタートアップ時のポンプ圧力変動などが原因であったが、数多くのループの中からバルブ不具合箇所を絞りこむのに有効である。誤診に対応するため、複数の方法のうち2つ以上で検出された場合にバルブ

不具合と判定するなど、組み合わせて使うのが実用的である。

おわりに

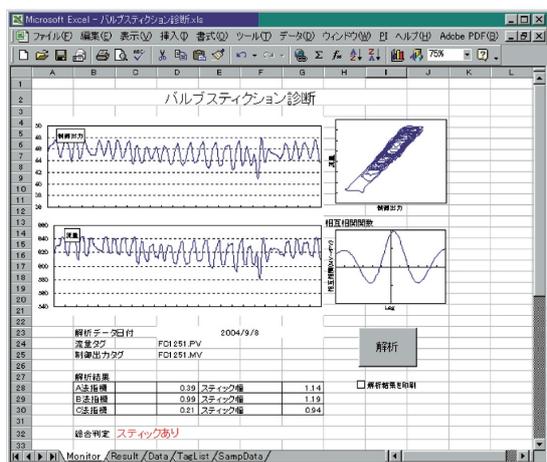
最小分散制御をベンチマークとするコントローラの制御性能評価手法と、バルブの不具合検出法について述べた。競争力のあるプラントを目指して、高度化、少人化が進んでおり、コントローラの状態を監視し、問題があれば運転員に的確にガイダンスするような支援システムが求められている。欧米ではプラントの制御性能評価をオンラインで行う大規模な制御性能監視システムの稼働が報告されている。国内では、大規模な制御性能監視システムの適用例は報告されていないが、制御性能評価とは切り口の異なる、運転支援システムを利用したプラント監視システムの構築が進んでいる。

今回産学共同で開発したバルブ不具合検出法は制御性能診断技術の一部に過ぎないが、主要な原因の1つを診断できるようになり、日常の保全業務の効率化につながるものと考えている。今後は、制御性能診断技術をベースに、コントローラだけでなく機器の能力やプロセスの状態を広域的に監視できる技術の開発が進むものと考えられ、これらの技術を盛り込んだプロセス監視やボードマン支援システムの構築を目指したい。

謝辞 本研究は、バルブ不具合検出法の一部を除いて、日本学術振興会プロセスシステム工学第143委員会ワークショップNo.25「制御性能監視」の共同成果に基づいている。本会の皆様をはじめ、京都大学の加納 学氏に謝意を表します。

引用文献

- 1) T. J. Harris, *Canadian Journal of Chemical Engineering*, 67, 856 (1989).
- 2) 久下本 秀和, 加納 学, *計測と制御*, 44(2), 143 (2005).
- 3) B. Huang and S. L. Shah, "Performance Assessment of Control Loops: theory and applications", Springer-Verlag London (1999).
- 4) 総田 長生, 大塚 亮, 長坂 文雄, 香川 利春, *計測自動制御学会論文集*, 35, 594 (1999).
- 5) F. Muller, *Proceedings of the 1994 Summer Computer Simulation Conference*, 742 (1994).
- 6) M. A. A. S. Choudhury, S. L. Shah and N. F. Thornhill, *Automatica*, 40, 1719 (2004).
- 7) 山下 善之, 久下本 秀和, 加納 学, 丸田 浩, *化学工*



**Fig. 13** Valve diagnosis tool on Microsoft® Excel<sup>2)</sup>

- 学会第69年会研究発表講演要旨集, 113 (2004).
- 8) A. Horch, PhD thesis, Royal Institute of Technology, Stockholm, Sweden (2000).
- 9) N. F. Thornhill, J. W. Cox and M. A. Paulonis, *Control Engineering Practice*, **11**, 1481 (2003).
- 10) 久下本 秀和, 計測自動制御学会第3回制御部門大会資料, 347 (2003).
- 11) 丸田 浩, 加納 学, 久下本 秀和, 清水 佳子, 計測自

動制御学会論文集, **40**, 825 (2004).

- 12) Y. Yamashita, *Control Engineering Practice*, In Press.

注<sup>1)</sup> MATLAB<sup>®</sup> はThe MathWorks, Inc社の米国およびその他の国における登録商標です。

注<sup>2)</sup> Microsoft<sup>®</sup> はMicrosoft Corporationの米国およびその他の国における登録商標です。

PROFILE



久下本 秀和  
Hidekazu KUGEMOTO  
住友化学株式会社  
生産技術センター  
主任研究員

# 化学品の簡易安全性評価法

住友化学(株) 生物環境科学研究所  
太田 美佳  
中村 洋介  
北本 幸子  
森本 隆史

## Alternative methods for the safety evaluation of chemicals

Sumitomo Chemical Co., Ltd.  
Environmental Health Science Laboratory  
Mika Ota  
Yosuke NAKAMURA  
Sachiko KITAMOTO  
Takashi MORIMOTO

To evaluate the toxicity of chemicals, sometimes the alternative methods instead of prescribed methods are very useful. As the alternative methods have their own sensitivity to distinguish chemical toxicity, we have to consider the detection principle and the sensitivity of the methods before use. Many alternative methods are developing now. It is desirable that the detection sensitivity and the results consistency between the alternative and the prescribed methods will be increased by the improvement of the methods and/or the ingenious way of using. In this review, we describe the public situation, trend, and our examination of the alternative methods to detect genotoxic, skin irritating or skin sensitizing potential of chemicals.

### はじめに

化学品の安全性を評価する試験は様々であるが、化学品を工場等で取り扱う上で、あるいは開発候補品の初期選別において把握しておくべき最小限の毒性は、遺伝毒性、急性毒性、眼・皮膚刺激性、皮膚感作性である。これらを把握することにより、その化学品の基本的な取り扱い方法を決定することができる。

遺伝毒性のスクリーニング試験として最もよく使用されている試験はAmes試験とも呼ばれる細菌を用いる復帰突然変異試験である。Ames試験は毒性試験の中では簡便かつ安価な試験ではあるが、化合物の開発初期においてはさらに少ない化合物量で、より短期間に結果が判明し、多量の検体の処理を行うことができる試験が望まれている。

急性毒性、眼・皮膚刺激性および皮膚感作性については、ガイドライン試験としては動物を用いる試験が必須であるが、動物を用いる試験では、時間、費用がかかり、さらに動物愛護の面からも代替法が望まれている。

本稿では簡易安全性評価法について、当社で検討および実施している試験（遺伝毒性試験についてはumu試験、皮膚刺激性試験については皮膚三次元モデル試験、皮膚感作性試験についてはLLNA（Local Lymph Node Assay）および結合物測定）を中心に、代替法の現状と課題について紹介する。

### 遺伝毒性（umu試験）

#### 1. 規制動向および現行試験方法

遺伝毒性とは遺伝物質であるDNAに対して傷害を及ぼす化学物質の作用である。直接または間接的に受けたDNAの傷が元通りに修復されないと、遺伝子の突然変異や染色体の異常を生じるが、これらは細胞癌化の引き金の一つとなっている。したがって、遺伝毒性を有する物質は発癌物質である可能性が高い。さらに、遺伝子の突然変異や染色体の異常を生じる物質は、次世代に対して遺伝性疾患を引き起こす可能性もある。動物を用いて発癌性や次世代への影響の有無を調べる試験は多額の費用と時間を要するため、次々に開発される全ての化学品について、

発癌性や次世代への影響を調べる試験を行うことは困難である。そのため、発癌性や遺伝的障害作用の有無が判っていない化学品を取り扱う場合、遺伝毒性は初期において評価しておくべき毒性の一つに挙げられる。

種々の機構で引き起こされる遺伝的な障害を検出するため、これまでに複数の *in vitro* あるいは *in vivo* の遺伝毒性試験が開発されてきた (Table 1)。

**Table 1** A List of Mutagenicity Tests

Materials	Categories of Mutagenicity Tests		
	Gene Mutation	Chromosomal Aberration	DNA Damage & Repair
Bacteria	•Ames Test •HGPRT Gene	***** •Chromosomal	•Rec-Assay
Mammalian Cells	Mutation Test •Mouse Lymphoma Assay	Aberration Test •Sister Chromatid Exchange Assay	•Unscheduled DNA Synthesis Assay
Animals	•Spot Test •Gene Mutation Assay in Transgenic Mice	•Micronucleus Test •Chromosomal Aberration Test •Sister Chromatid Exchange Assay	•Unscheduled DNA Synthesis Assay

通常これら試験のいくつかを組み合わせることで、ほとんどの遺伝毒性物質が検出できることがわかっている。このため、国内外の農業・医薬品の試験ガイドラインでは、少なくともAmes試験、哺乳動物細胞を用いる染色体異常試験およびげっ歯類を用いた小核試験の3試験の総合評価が登録取得上必須である。一方、数の上ではるかに多い一般化学物質においては、「化学物質の審査および製造等の規制に関する法律（化審法）」ではAmes試験および哺乳動物細胞を用いる染色体異常試験が、「労働安全衛生法（安衛法）」ではAmes試験が、それぞれ登録取得において最小限必要な遺伝毒性試験となっている。中でもAmes試験は、遺伝毒性の中で最も基本である突然変異生成のポテンシャルを調べる試験であること、細菌を用いるものの突然変異生成のメカニズムは基本的に高等生物にも共通すること、試験法が比較的簡便で、短期間にかつ安価に結果が得られることなどから、特に重要な試験として位置づけられる。

Ames試験は、Amesら<sup>1)</sup>によって開発された、生育に必須なアミノ酸（ヒスチジン）が合成できないネズミチフス菌を用いる。被験物質で処理した菌を、ヒスチジンを含まない培地で生育させ、ヒスチジン合成遺伝子に突然変異が起こり、ヒスチジンを合成できるようになった突然変異体（コロニー）の出現を調べて遺伝毒性を検出する方法である。

当社においても医薬・農業の初期評価のみならず、

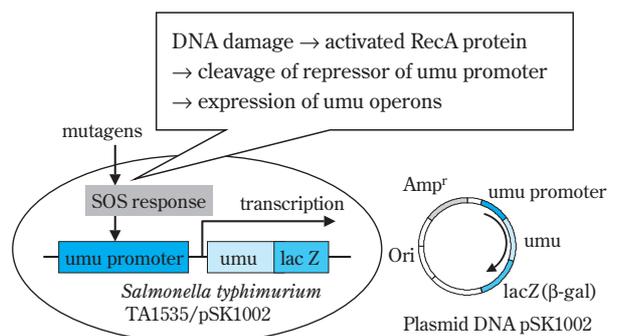
一般化学物質のレスポンスブルケアや製造現場における労働者安全の確保等のため、Ames試験による化学品のスクリーニング試験を行っている。近年開発スピードが急速に加速する中、Ames試験の実施件数は右肩上がりに増加してきている。

しかし、Ames試験はマンパワーに頼る手技が多く、1日1人あたり1~2化合物しか実施できないこと、比較的簡便かつ短期間といえども、100~200 mgの検体量が必要であり、試験期間もコロニーを形成させるために3日間を要することなどから、Ames試験よりもさらに早く、少量の被験物質で試験が実施でき、一度に多数の検体を試験できる新しいスクリーニング方法が求められている。

## 2. umu試験の利用と今後の課題

umu試験は1985年に小田らによって開発された試験である<sup>2)</sup>。Ames試験がヒスチジン合成遺伝子の突然変異をその表現型である突然変異コロニーを形成させて検出する試験であるのに対し、umu試験は細菌が本来持っているSOS応答という性質を利用し、DNAに生じた傷を感知して直ちに誘導される修復酵素の一つ、umu遺伝子産物の発現量を測定することで検出する試験である。プロモーターを含むumu遺伝子の下流にβ-ガラクトシダーゼ遺伝子を連結させたプラスミドDNAを、Ames試験にも用いられるネズミチフス菌TA1535株に導入した菌株に遺伝毒性物質を作用させ、SOS応答により生成したβ-ガラクトシダーゼ活性を基質の呈色反応で検出する (Fig. 1)。umu試験は以前から知られた遺伝毒性の検出法の一つであったが、酵素活性を評価の指標とするためデータが単純で解析しやすいこと、マイクロプレートが使用可能<sup>3)</sup>なため検体量も少量で試験でき、低コストで自動化も可能なことなどから、近年のスクリーニング手法高速化の時流にのって、umu試験が見直されてきている。

umu試験は、Ames試験と比較した場合、1試験にかかる工数が3日人から0.7日人、実験期間は3日間から6



**Fig. 1** Principle of umu test

～7時間に短縮でき、必要な検体量が100～200 mgから約10 mgに削減することが可能となる (Table 2)。

**Table 2** Comparison between umu test and Ames test

	umu test	Ames test
Workload	0.7 persons · day	3 persons · day
Duration	6 ~ 7 hours	3 days
Sample scale	10 mg	100 ~ 200 mg
Cost performance	low	high
Sensitivity	low	high
Handling capacity	large	small
Automation	highly suitable	possible
Registrability	no	yes

Ames 試験の代替としてumu 試験を利用するには Ames 試験との良好な結果相関性が求められるが、これまでに調べられた260物質のうちAmes結果との一致率は90% (233/260)、Ames陰性をumu陽性として検出してしまった偽陽性率は3% (3/87)、Ames陽性の173物質に注目すると86% (149/173) はumu陽性として検出可能であった<sup>4)</sup>。

当社でもAmes 試験の代替スクリーニング法という観点から、umu 試験の評価を行ってきた。Table 3に当社が実施したumu 試験とAmes 試験の結果相関性をまとめた。

**Table 3** Relativity of umu test and Ames test

Total 270 samples  
(Pesticides : 59 Medicine : 159 Industrial chemicals : 52)

Ames	umu		Total
	positive	negative	
positive	28	46	74
negative	2	194	196
total	30	240	270

Concordance 82%

Occurrence of false umu positive 1%

Ames positive predictability 38%

当社の化合物ライブラリー270物質におけるAmes 試験との一致率は82% (222/270) と、文献値と同程度の相関性を示した。また、umu偽陽性の結果も稀 (1%, 2/196) であることが確認された。一方、Ames陽性の74物質に注目すると、このうちumu陽性と検出できたものは38% (28/74) で、残りの46化合物 (62%) は期待に反してumu 試験で陽性と検出できなかった。

以上のとおり、当社の化合物ライブラリーでumu 試験を評価した結果、現時点でumu 試験をAmes 試験

と置き換えてスクリーニング試験として実施するには、Ames 試験陽性化合物の検出率が不十分な結果であった。Ames 試験陽性化合物をその陽性の強さで分類して考察してみると、比較的強い陽性を示す化合物はumu 試験でも検出可能であるが、弱い陽性を示す化合物の検出感度が低い傾向を示した。したがって、強い遺伝毒性を示すリード化合物 (母核) の除外、あるいは開発候補化合物が多数ある極めて早い段階 (少量の検体) での強い遺伝毒性を示す候補化合物の除外等、umu 試験の特徴を上手く利用することによって、必要性に応じて、効率良いスクリーニング手法としてumu 試験を用いることができると考える。今後の課題として、umu 試験を幅広く適用していくためには、Ames陽性化合物の検出率を上げるような試験系の改良が必要と考える。

### 皮膚刺激 (腐食) 性 (皮膚3次元モデル試験)

#### 1. 規制動向および現行試験方法

刺激性とは、眼あるいは皮膚に化学品が曝露することによって起こる炎症反応であり、皮膚では表皮、真皮細胞の壊死あるいは炎症性サイトカインの発現による紅斑、腫脹が、眼では角膜表面の変化に伴う角膜混濁や結膜での発赤、浮腫などが発現する。また、稀に真皮にまで至る皮膚炎症や眼の強い角膜混濁が認められ、これらの症状は回復しないこともあり、不可逆的な反応として「腐食性」と判定される。

農薬 (適用経路により医薬品についても) では、眼・皮膚刺激性試験は申請上必須であり、OECD、EPA、EU、農水省ガイドラインは、ウサギを用いた試験を推奨している。また、強塩基 (pH 11.5) もしくは強酸 (pH 2) の化学品や構造活性相関により腐食性物質と判断される場合は試験不要であり、さらに皮膚で腐食性が認められた場合は眼刺激性試験を実施しないとといった段階的な試験スキームが提案されている。このような段階的なスキームの提案背景には、刺激性試験は動物に与える苦痛が大きいと考えられ、欧州を中心とした動物数の削減や苦痛の低減といった動物愛護の考えがあるものと思われる。

刺激性試験代替法の開発は1980年代から進められており、皮膚腐食性では、ヒト三次元皮膚モデル試験のバリデーション試験が1996年から2000年にかけてECVAM (European Center for the validation of Alternative Methods) を中心に欧州で行われた<sup>5), 6)</sup>。さらに試験プロトコルの改良やcatch-upバリデーション試験を経て、皮膚腐食性試験の初期評価 (スクリーニング) 試験である *in vitro* 皮膚腐食性試験として2004年にOECDガイドラインに採択された<sup>7)</sup>。また、

米国でも2002年にICCVAM (Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods) によって同様の評価が行われている。

一方、眼・皮膚刺激性は、国内の化審法および安衛法の対象ではなく、製造に従事している作業者が曝露する可能性のある製造中間体等の刺激性評価については、各企業が自主的に管理する必要がある。現在、当社では、製品のみならず、製造中間体についても作業者の安全確保を目的として眼・皮膚刺激性データを取得しており、その試験数は年間100件を超えている。これら試験を代替化することは、動物愛護のみならず、試験データの早期取得やコスト削減の観点からも重要であると考え、皮膚腐食性のスクリーニング試験である *in vitro* 皮膚腐食性試験として、ヒト皮膚三次元モデル試験の導入、検討をまず実施した。

## 2. ヒト皮膚三次元モデル試験 (皮膚腐食性スクリーニング試験)

ヒト三次元皮膚モデルの概略をFig. 2に示した。

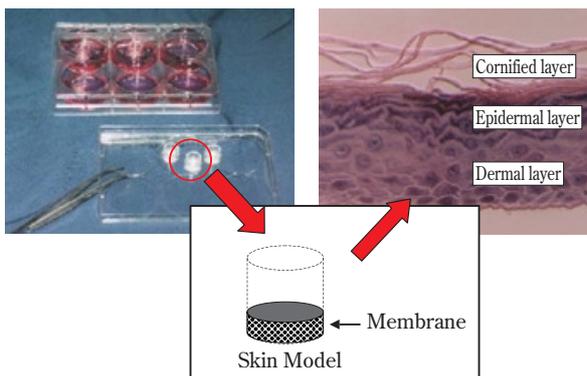


Fig. 2 Human skin 3D-model (EpiDerm™)

モデルは、ヒト皮膚同様に基底層、顆粒層、角質化層の三次元構造から成っている三次元細胞培養系である。本モデルは代謝能力も有しており、皮膚で起こる生体反応をより精確に再現できる試験法と考えられる。本モデルに対して被験物質を曝露後、その細胞生存率を指標に皮膚腐食性を評価する<sup>8)</sup>。試験方法の概略をTable 4に示した。現在、ヒト皮膚三次元モデルとしてEpiDerm™、EPISKIN™などが市販されている。

ヒト皮膚三次元モデル試験 (皮膚腐食性スクリーニング試験) については、国内でも2004年に12化合物を用いた小規模の多施設間バリデーション試験が行われ、当社も参加した。国内バリデーション結果については別途発表される予定である。また、当社独自の検討として、当社化合物のヒト皮膚三次元モデル試験を実施した。当社化合物においても、例数

Table 4 Human skin 3D-model (EPISKIN™, EpiDerm™) Test Methods (ICCVAM summary report)

	EPISKIN™	EpiDerm™ (EPI-200)
Dosing procedures	Liquids : 50 $\mu$ L applied neat Solids : 20 mg + saline	Liquids : 50 $\mu$ L applied neat Solids : 25 mg + 50 $\mu$ L H <sub>2</sub> O
Exposure	3 minutes, 1 hour, 4 hours	3 minutes, 1 hour
Endpoint	Relative cell viability compared to concurrent negative control	
Negative and positive controls	Negative control : saline Positive control : glacial acetic acid	Negative control : water Positive control : 8.0 N KOH
Positive criteria	Relative cell viability : < 30% at any exposure duration	Relative cell viability : < 50% after 3 minutes, and/or < 15% after 60 minute

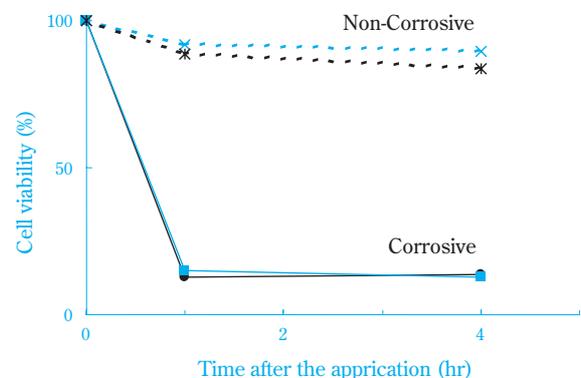


Fig. 3 Result of Human skin 3D-model Test

は少ないながら、腐食性有りと腐食性無しの化合物を分類することができた (Fig. 3)。

## 3. 今後の課題

動物試験から *in vitro* 試験への代替化は、動物愛護だけでなく、試験データの早期取得、コスト削減をはかることができ、当社においてもその研究は急務である。

上述したヒト皮膚三次元モデルは、現在は皮膚腐食性のスクリーニング試験としてのみバリデーションが行われているが、ヒトの皮膚構造、代謝能力を有する点や被験物質の溶解性や性状を問題としない点から、皮膚刺激性代替法試験としても最も有望であると考えられる。皮膚刺激性試験にヒト皮膚三次元モデルを導入すると、試験期間は動物試験の14日間から2日間へと大幅に短縮することができる。コスト面では、試験に使用するモデルカップが高価なため、大幅な改善には至らないが、ガイドラインで認められたモデルカップと同じ形態や機能を持ち、より安価な製品が開発されてきており、これら製品の信頼性が示され、置き換えが可能となることでより安価に実施できるようになるとと思われる。

一方で、ヒト皮膚三次元モデルは、現時点で *in vivo* で腐食性を示す物質は評価できるものの、難水性の検体あるいは刺激の弱い化合物を評価するまでには至っていない。現在、ECVAM や ICCVAM では、EC<sub>50</sub>（細胞生存率が50%となる化合物濃度）やET<sub>50</sub>（細胞生存率が50%となる化合物曝露時間）と刺激性との相関を見ているが基準作成には至っていない。

さらに、ごく稀ではあるが、ウサギでは腐食性を示すものの、皮膚モデルでは腐食性が検出されない場合がある。この原因として炎症性サイトカインの影響があると考えられ、細胞生存率ではなくサイトカインの分泌<sup>9)</sup> や遺伝子発現<sup>10)</sup> の変動などをエンドポイントとした検討も進められている。

眼刺激性の代替法では、家畜や家禽などの摘出眼を用いた試験や、皮膚刺激性の三次元モデルと同様にヒト線維芽細胞を使用してヒト角膜と類似構造を持つキット (EpiOcular™) が開発され、検討されている<sup>11)</sup>。摘出眼を用いた試験 (Isolated Rabbit Eye Test, Isolated Chicken Eye Test, Bovine Corneal Opacity and Permeability Test, Hen's Egg Test - Chorioallantoic Membrane Test) については、NICEATM (National Toxicology Program Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods) および ICCVAM (Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods) での評価が行われ、いずれも腐食性と強い眼刺激物質を判別する tier 法への使用は (一部条件付で) 可能と評価している。EpiOcular™ については動物試験との相関や信頼性など十分な評価はなされていない。

当社においても、今後の世界的な動向に着目しながらヒト皮膚三次元モデルを使用した皮膚刺激性代替法確立に向けて、さらなる検討を実施していくつもりである。また、眼刺激性代替法についても、最も有望な試験法の導入を中心に *in vitro* 試験への代替化を推進していくつもりである。

## 皮膚感作性 (LLNA および 結合物測定)

### 1. 規制動向および現行試験方法

皮膚感作性は化学品に繰り返し曝露することで皮膚に発疹 (かぶれ) を引き起こすアレルギー反応である。従来の研究から、皮膚感作性の発症には「感作」と「誘発」という2つのステップがあることが知られており、「感作」のステップでは化学品が皮膚に接触することで生体内に浸透した後、生体内の蛋白質と反応し、抗原となり、抗原提示細胞 (Langerhans細胞) 上に提示されることで、この抗原を認識したTリンパ球が増殖する。続いて、「誘発」のステップでは、「感作」のステップと同様、化学品が皮膚

内に浸透し、抗原となるが、既に増殖したTリンパ球が皮膚に存在するため、皮膚で反応を起こすことで、様々なサイトカインが放出され、紅斑および浮腫などの発症を引き起こす<sup>12), 13)</sup> (Fig. 4)。

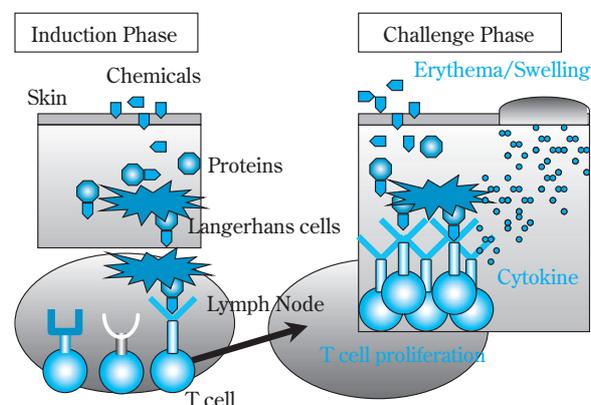
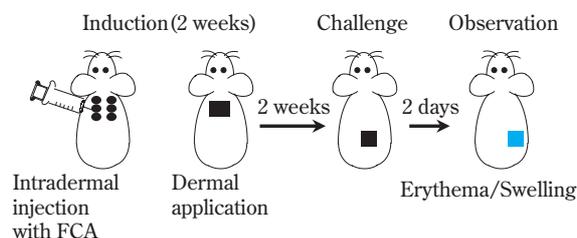


Fig. 4 Mechanism of skin sensitization

このような皮膚感作性の機序に基づいた試験系が今までに検討されており、現在、様々な化学品の登録申請に広く認められている試験方法の一つにモルモットを用いた Maximization Test (GPMT) がある<sup>14)</sup>。GPMTは「感作」と「誘発」という2つのステップを試験系に含み、「感作」処置の段階で免疫増強剤を併用することで検出感度を良くした試験方法である (Fig. 5)。当社でも農水省、薬事法申請、EPAおよびEU申請時には主にGPMTを用いて評価している。

### Test property

- ① Confirmation of skin reaction (erythema / swelling)
- ② High sensitivity
- ③ Long test period (4 weeks)



- Reaction Score (0-6) : Score  $\geq 1$   $\rightarrow$  positive
- Sensitizing ratio = positive / total number of animals

Fig. 5 Guinea Pig Maximization Test (GPMT)

これに対して、製造中間体については不安定なものが多く皮膚感作性の強いものが含まれる場合もあるが、製造中間体などについては、化審法、労安法の対象ではないため、各企業が自己管理する必要がある。当社では、社内作業者の安全性を確保するた

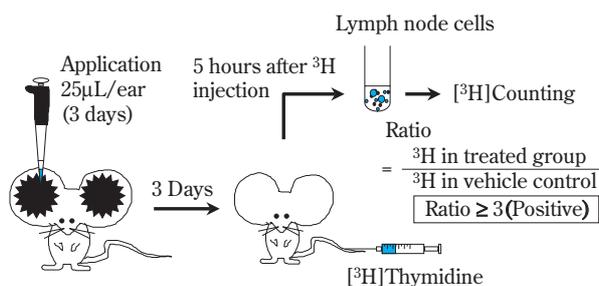
めに、これら製造中間体を取り扱う前に、その感作性ポテンシャルを把握することが必要であると考えている。GPMTでは試験期間が約1ヶ月を要し、製造中間体は非常に多いため、社内作業者の安全性を確保する上でタイムリーなデータを得るという点では問題が残っている。

## 2. Local Lymph Node Assay (LLNA)

LLNAは欧州を中心として苦痛削減、使用動物数削減などの動物愛護の観点から代替法として開発された試験系であり<sup>15)~17)</sup>、GPMTが「感作」「誘発」のステップを試験系とするのに対し、LLNAは「感作」のステップで評価しようというものであり、試験期間も約1週間程度で得られるというメリットがある試験系である (Fig. 6)。

### Test property

- ① Detection of lymphocyte cell proliferation
- ② Low sensitivity (compare with GPMT)
- ③ Short test period (1 week)



**Fig. 6** Local Lymph Node Assay (LLNA)

Table 5にLLNAとGPMTの試験系のメリットおよびデメリットをまとめた。

**Table 5** Comparison of LLNA and GPMT

	LLNA	GPMT
Duration	1 week	4 weeks
Cost performance	Low	High
Sample scale	1g	20g
Sensitivity	Low	High
Cross-reaction Test	No	Yes
Registrability	Yes	Yes

LLNAはGPMTと比較して、弱い感作性物質は検出できないことやRI標識化合物を用いるため操作が若干煩雑になるなどのデメリットはあるものの、ヒトでかぶれを起こすような強い感作性物質は検出できること、陽性となる濃度を比較することで化合物間の皮膚感作性の強さを比較できること、さらに動物

に係るコスト削減や試験期間の短縮などの大きなメリットがある。また、最近ではEC (2004) やOECD (2002)<sup>18)</sup>のガイドラインに試験方法が認められているため、今後、皮膚感作性試験の中心となる試験系と思われる。

当社では1998年からLLNAを導入し、化学品の皮膚感作性評価を行ってきた。その結果、早期に、社内作業者の安全性を確保することができ、また、EC3の値を基に感作性ポテンシャルを把握することで、適切な設備あるいは保護具の推奨を行っている。

しかし、ヒトでかぶれを起こす物質の中には、LLNAでは検出できないが、GPMTでは検出できるような化学品もあること<sup>16)</sup>、LLNAの曝露経路が経皮的であるため、皮膚への保持時間の短い水溶性の化合物の検出能力が低い点<sup>18)</sup>などが課題であり、今後、これら化学品を検出できるような媒体の選択を含めた試験系の改良が必要となると思われる。

## 3. *in vitro*試験方法 (結合物測定) の取り組みと *in vivo*との相関

LLNAは代替法 (refinement/reduction) として認められているものの、動物を使用するため、完全な代替法 (replacement) ではない。また、2009年からEU国内では動物試験を実施した化粧品およびその原料について販売が禁止されるなど、動物を用いない皮膚感作性試験が望まれている。また、当社でも、最近では社内で取り扱う原料、製造中間体について早期に感作性データを取得することになっているが、製品の開発スピードが速くなっているのに対して、LLNAは試験期間が1週間程度かかることから、必要な全ての化学品についてのデータを取得するには多くの時間がかかるという問題を抱えている。このため、さらに試験期間を短縮した皮膚感作性スクリーニング法が当社でも望まれている。

化学品が皮膚感作性を起こすためには、上述のとおり、まず、皮膚を透過すること、続いて生体内蛋白質と反応 (共有結合) することが第一ステップとなっている。従来の研究ではこの第一ステップに着目し、類似化学品を用いてその反応性を解析することや、皮膚透過性の指標としてlogPあるいはlogKo/wを算出することで皮膚感作性を類推する試みがなされてきた<sup>19)~21)</sup>。このような中で当社では特に化学品の生体内蛋白質との反応性に着目し、その検出手法としてLC massを用いた1日で評価できる方法を有機合成研究所とともに開発した<sup>22)</sup>。

一般的に、感作性物質は蛋白質を構成するアミノ酸残基 (特にシステインやリジンなど) と反応することが知られている。このため、化学品の蛋白質への反応性に着目した試験系として、化学品とグルタ

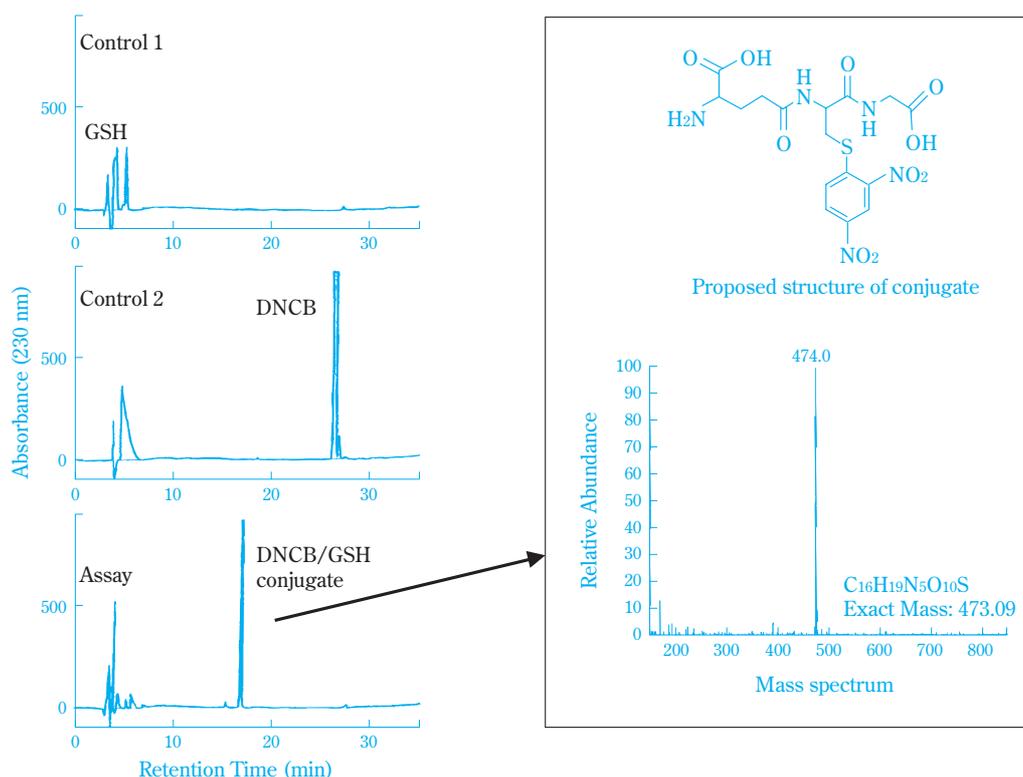


Fig. 7 Analysis of the formation of conjugates (LC-MS)

チオン（グルタミン酸、システイン、グリシンから成るトリペプチド）を一定条件で混合し、混合後の反応液をLC massにより解析することで、結合物の有無を解析し、感作性の評価をするものである。

Fig. 7に示すように、感作性物質として知られている2,4-Dinitrochlorobenzene (DNCB) をグルタチオンと混合し、その反応液をLC massで分析すると、DNCBおよびグルタチオンが結合したと考えられるピークが検出される。このように、既に皮膚感作性陽性あるいは陰性であることが判明している化学品（陽性61件、陰性21件）82検体についてグルタチオンとの反応性を解析した結果をTable 6に示した。

GPMTあるいはLLNAなどの*in vivo*試験で陽性となった61検体の内、結合物試験で陽性となった化学品は30検体（49%）、陰性となった化学品は31検体（51%）、*in vivo*試験で陰性となった21検体の内、結

Table 6 Relativity of *in vitro* (peptide-binding assay) and *in vivo* test

	<i>in vivo</i> Positive	<i>in vivo</i> Negative	total
<i>in vitro</i> Positive	30	2	32
<i>in vitro</i> Negative	31	19	50
total	61	21	82

Concordance = 60%

*in vivo* Positive Predictability = 94%

合物試験が陽性となった化学品は2検体（10%）、陰性となった化学品は19検体（90%）であった。このため、一致率は60%（49/82）となったが、結合物試験で陽性となった化合物の皮膚感作性陽性予測性は94%（30/32）となることが判明した。

#### 4. 皮膚感作性代替法の有用性と今後の課題

今までの検討から、当社では皮膚感作性の早期データ取得のスキームとして、文献、既存化学品の試験結果および結合物測定 (*in vitro*) を用いた1次評価を行い、製品の重要度や規制に応じて、LLNAあるいはGPMTを用いた試験を効率よく行っている。しかし、今後、① 定量性、② 予測性といった大きな課題も残っている。

GPMTおよびLLNAは化学品の皮膚感作性ポテンシャルを発症する濃度などで定量的に表すことができ、当社の作業も取り扱う製造中間体がどの程度のポテンシャルを持つかを比較することができ、それに合わせた保護具などを選択できる。しかし、結合物測定は現状、定性的な結果を得るに過ぎない。これに対して、当社のように化学品の反応性に着目した研究はGerberick (P&G) らのグループでも行われており、彼らは化学品の反応性を、残存-SH基を測定することで定量的に表し、皮膚感作性ポテンシャルの比較を行おうとしている。このため、今後、結合物生成時間や濃度などを指標とした反応性に関する定量

的な比較手法を確立することが望ましいと思われる。

また、予測性の面では、上述のように偽陽性が僅かに認められることや、偽陰性の検体数が多いことが課題となっている。当社で偽陽性となった2件についてはGerberickらの検討でも偽陽性となっており、その原因を皮膚透過性としている。このように、*in vitro*の系で反応性を示す幾つかの化合物の中には実際の皮膚では透過しにくい、あるいは透過し、反応しても認識されないなどの他の原因によって皮膚感作性が起きていない可能性や、陰性となっている*in vivo*試験系が適切であったかなど、今後、さらなる解析が必要と思われる。一方、偽陰性となる化合物群の多くは生体内で代謝を受けて感作性を示す可能性が高いものが多く、今後は代謝を加味した試験系の改良が必要であると思われる。

このような改良を更に加えることで、より精度の高い皮膚感作性スクリーニング法を確立し、早期に化学品の皮膚感作性のポテンシャルを評価し、作業者への注意喚起を行うことで、作業者の更なる安全を確保していきたい。

## おわりに

以上述べたとおり、簡易安全性評価法にはそれぞれの特徴がある。簡易安全性評価法は毒性発現機構の一部のエンドポイントのみに限定した検出法であり、特定の反応が起こるかどうかを指標とした検出系であると言える。このため、簡易評価法では、毒性を正確に把握できる化合物もあればできない化合物も当然存在する。

それにもかかわらず簡易安全性評価法には、短期で結果が判明する、化合物の使用量が少なく済む、多量の検体を一度に処理できる、安価である等の長所が多々ある。今後の化学品の安全性評価を考える上で、これら簡易安全性評価法の特徴を正確に把握し、それらを踏まえた上での使い方を考える必要がある。つまり、毒性を把握するためのtier法（段階的に試験を実施するステップ法）の一つとして採用することが重要と考える。例をあげれば、多数のスクリーニング候補化合物から少なくともumu試験が陽性となる化合物をふるい落とす（後に行うAmes試験で陽性となる確率が高い）あるいは多数の化合物について動物実験をタイムリーに行う時間が無いときには結合物陽性となる化合物は感作性のある物質として扱うなどである。特性を理解して上手く簡易評価法を使用すれば、それは時間やコストの短縮につながり、非常に有益であると考えられる。

ここに述べたこれら簡易安全性評価法はまだ発展途上のものが多く、問題点をできる限り改善し、最

善の評価法を作り上げるために、今後とも更なる改良を行い、また使い方の工夫を実施していきたいと考える。

## 引用文献

- 1) D.M. Maron and B.N. Ames, *Mutat. Res.*, **113**, 173 (1983).
- 2) Y. Oda, S. Nakamura, I. Oki, T. Kato and H. Shinagawa, *Mutat. Res.*, **147**, 219 (1985).
- 3) G. Reifferscheid, J. Heil, Y. Oda and R.K. Zahn, *Mutat. Res.*, **253**, 215 (1991).
- 4) G. Reifferscheid and J. Heil, *Mutat Res.*, **369**, 129 (1996).
- 5) P. Portes, M. H. Grandidier, C. Cohen and R. Roguet, *Toxicology in Vitro*, **16**, 765 (2002).
- 6) J. H. Fentem, and P. A. Botham, *ALTA*, **32**(1), 683 (2004).
- 7) OECD (Organization for Economic Cooperation and Development), *OECD guide line for Testing chemicals 431 :in vitro skin corrosion: Human skin model Test*, 2004
- 8) Summary Report of the EpiDerm (EPI-200) In Vitro Assay for Assessing Dermal Corrosivity, 1, [iccvam.niehs.nih.gov/methods/epiddocs/cwgfina/08b\\_summ.pdf](http://iccvam.niehs.nih.gov/methods/epiddocs/cwgfina/08b_summ.pdf)
- 9) M. A. Perkins, R. Osborne, F. R. Rana, A. Ghassemi and M. K. Robinson, *Toxicological Science*, **48**, 218 (1999).
- 10) S. T. Fletcher, V. A. Baker, J. H. Fentem, D. A. Basketter and D. P. Kelsell, *Toxicology in vitro*, **15**, 393 (2001).
- 11) M. Stern, M. Klausner, R. Alvarado, K. Renskers and M. Dickens, *Toxicology in Vitro*, **12**, 455 (1998).
- 12) R. J. Scheper and B. M. E. Blomberg, *Textbook of Contact Dermatitis*, **1992**, 11.
- 13) F. M. Marzulli and H. I. Maibach, *Dermatotoxicology*, **1996**, 143.
- 14) B. Magnusson and A. M. Kligman, *The Journal of Investigative Dermatology*, **52**(3), 268(1969).
- 15) I. Kimber and D. A. Basketter, *Food and Chemical Toxicology*, **30**, 165 (1992).
- 16) I. Kimber, R. J. Dearman, E. W. Scholes and D. A. Basketter, *Toxicology*, **93**, 13 (1994).
- 17) I. Kimber, J. Hilton, R. J. Dearman, G. F. Gerberick, C. A. Ryan, D. A. Basketter, L. Lea, R. V. House, G. S. Ladies, S. E. Loveless and K. L. Hastings, *Journal of Toxicology and Environmental Health*, **53**, 563 (1998).

- 18) OECD (Organization for Economic Cooperation and Development), *OECD guideline for testing chemicals 426: Skin Sensitization*, 2002.
- 19) M. D. Barratt, D. A. Basketter, M. Chamberlain, G. D. Admans and J. J. Langowski, *Toxicol. In Vitro*, **8**, 1053 (1994).
- 20) C. Graham, R. Gealy, O. T. Macina, M. H. Karol and H. S. Rosenkrantz, *Quant. Struct. Act. Relat.*, **15**, 224 (1996).
- 21) T. Ashikaga, A. Motoyaman, H. Ichikawa, H. Itagaki and Y. Sato, *Altern. Animal Test Experiment*, **7**, 30 (2000).
- 22) H. Kato, M. Okamoto, K. Yamashita, Y. Nakamura, Y. Fukumori, K. Nakai and H. Kaneko, *The Journal of Toxicological Sciences*, **28**(1), 19 (2002).

PROFILE



太田 美佳

Mika Ota

住友化学株式会社  
生物環境科学研究所  
主席研究員



北本 幸子

Sachiko Kitamoto

住友化学株式会社  
生物環境科学研究所  
主任研究員



中村 洋介

Yosuke Nakamura

住友化学株式会社  
生物環境科学研究所  
主任研究員 理学博士



森本 隆史

Takashi Morimoto

住友化学株式会社  
生物環境科学研究所  
研究員

# 地球温暖化対策に向けて

## - PSA法ガス分離技術の進展 -

住友精化(株) ガス事業部  
春名 一生  
三宅 正訓  
笹野 広昭

### Development of PSA Gas Separation Technology to reduce Greenhouse Effect

Sumitomo Seika Chemicals Co., Ltd.  
Gas Division

Kazuo HARUNA  
Masanori MIYAKE  
Hiroaki SASANO

“Pressure Swing Adsorption” is playing a role of one of the Gas Separation Technologies to save energy consumption instead of Absorption or Distillation in the field of chemical industry. Especially this technology should be focused on “Saving Energy” which will contribute to the reduction of CO<sub>2</sub> emission to cause Greenhouse Effect. Sumitomo Seika has improved this technology to expand its application field to promote “Saving Energy”: In this paper, “Simultaneous N<sub>2</sub>/O<sub>2</sub> Production Process” to save energy consumption is described and “Methanol Steam Reforming Hydrogen Generator” to produce lower cost hydrogen is introduced.

#### はじめに

2004年11月4日、ロシアが京都議定書批准法案に署名したことによって議定書の発効要件が満たされ、2005年2月16日、京都議定書が発効した。2004年は世界各地で洪水、熱波、干ばつ、ハリケーンなど異常気象が観測され、日本では猛暑が続き勢力の強い台風が幾度も上陸し多大の被害をもたらした。これらの異常気象が地球温暖化に直接関係しているとは容易に判断できるものではないが、今後地球温暖化が進めばこれらの異常気象が世界各地で頻発することが予測されている。

ところが日本の温室効果ガス排出量は既に基準年を大きく上回っており、更なる追加的対策や施策が必要となっており脱温暖化社会への転換を急ぐ必要がある。具体的には政府は省エネルギー法を改正し工場やオフィスビルにおけるエネルギー管理を徹底させるために、熱と電気を併せた総合的な省エネルギー対策を推進させている。

このような背景の中で住友精化(株)ではPSA(圧力スイング吸着)法ガス分離技術を省エネルギー技術の一つとして各種の開発・改良の取り組みをおこなっ

ており、特に窒素、酸素、水素について紹介したい。

#### PSA分離技術

##### 1. PSA法の分類

工業的に利用されているPSA法を分離対象ガスに応じてTable 1<sup>1)</sup>にまとめた。PSA操作圧力に応じてPSA法は狭義にPSA、VSA、PVSAの三種類に分類される。PSAは原料ガスを圧縮機で圧縮し吸着圧力を高圧下で操作し脱着圧力は大気圧付近まで降下させて操作をおこなう。分離される対象ガスとしては水分(脱湿)、窒素、酸素、水素がある。VSAは低圧ブローで原料ガスを昇圧し吸着させた後真空ポンプで減圧し吸着剤を再生するがPSAに比べて操作圧力が比較的大気圧に近い消費電力は小さくなる。対象ガスは酸素、炭酸ガス、一酸化炭素、アルゴンがある。PVSAはVPSAと呼称される場合もあり原料ガスが高圧ブローで昇圧された後吸着操作し真空ポンプで脱着再生する、圧力レベルとしてPSAとVSAの中間的な位置付けになっており電力原単位はVSAと同様に小さくなる。充填される吸着剤量はPSA < PVSA < VSAとなりこれに比例して装置の大きさも大きくなる。吸着剤

**Table 1** Classified PSA<sup>1)</sup>

Product Gas	Operating Pressure			Adsorbent	Purity	Product Gas	
	Adsorption Pressure	Desorption Pressure	System			Product	Application
Water (Drying)	0.5~1 MpaG	1 atm	PSA	Alumina, ZMS	H <sub>2</sub> O < 180PPM	Non-Adsorption Gas	Dryer, Instrument Air
N <sub>2</sub>	0.5~1 MpaG	1 atm	PSA	MSC	Max.99.999%	Non-Adsorption Gas	Heat Treatment Sealing
O <sub>2</sub>	0.2~0.4 MpaG	1 atm	PSA	ZMS	Max.95%	Non-Adsorption Gas	Mini-Mill, Incinerator, Ozonizer, Glass Making, Medical Use
	1 atm	Vacuum	VSA	ZMS			
	0.01~0.05 MpaG	Vacuum	PVSA	ZM			
H <sub>2</sub>	over 0.5 MpaG	1 atm	PSA	Activated Carbon, MSC, ZMS	Max.99.999%	Non-Adsorption Gas	Semiconductor Manufacturing, Fuel Cell, Glass Making, Heat Treatment
CO <sub>2</sub>	1 atm	Vacuum	VSA	MSC, ZMS	Max.99%	Adsorption Gas	Food Additives, Dry Ice, Welding
CO	1 atm	Vacuum	VSA	Complex	Max.99%	Adsorption Gas	Chemicals
Ar	1 atm	Vacuum	VSA	ZMS	Max.99.9%	Non-Adsorption Gas	Steel Making, Silicon Wafer Manufacturing
CH <sub>4</sub>	0.2~1 MpaG	Vacuum	PSA	MSC	Max.99%	Non-Adsorption Gas	Fuel
	0.01~0.05 MpaG	Vacuum	PVSA	MSC			

種はアルミナ、活性炭、MSC（モレキュラーシービングカーボン）、ZMS（ゼオライトモレキュラーシーブ）、錯体の5種が使い分けられ、それぞれ対象とされる吸着ガス種が異なることに加えて極性度や親水性の程度が違うのでその組み合わせがPSA性能のかぎを握る。

## 2. 窒素/酸素分離

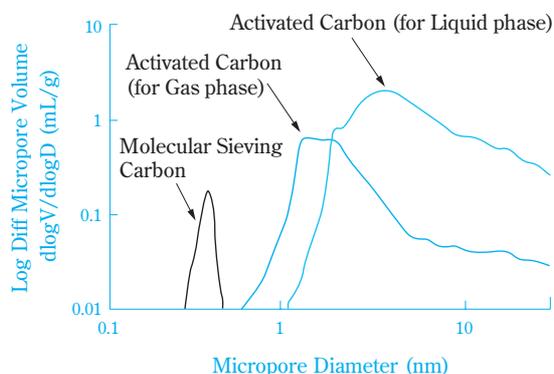
### (1) 窒素分離

空気から窒素を分離濃縮する方法として深冷分離法があるが空気を -180℃ レベルまで冷却して液化、蒸留して窒素と酸素を分離しているため窒素単位発生量当たりの消費電力は高くなる。したがって比較的小容量で窒素を分離濃縮したい場合には省エネルギーの点からPSA法が有利となる。特に窒素を数十m<sup>3</sup>/Hから千m<sup>3</sup>/Hを越える規模での供給を必要とされる場所ではオンサイトで空気から常温で分離発生できるPSA法が製品窒素の輸送を必要としないのでコストの面からも有利となり輸送エネルギーの省エネ化にも貢献する。オンサイトで窒素を分離濃縮する方法として他にガス分離膜があるが膜透過時の窒素と酸素の拡散速度差がMSC程の差異がないため比較的高い窒素純度を取得しようとする場合はPSAより窒素収率は低い。

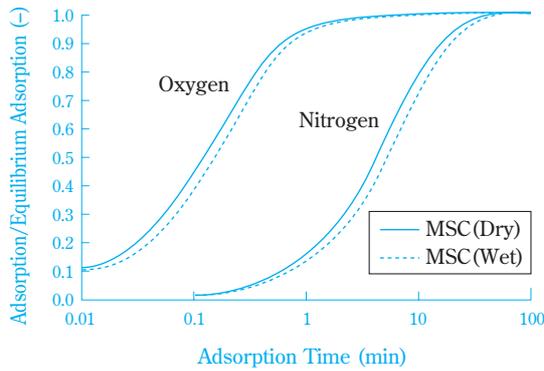
### (2) 窒素PSA

窒素を空気からPSA法で分離濃縮する方法は、吸着剤としてMSC（モレキュラーシービングカーボン）

が用いられる。MSCで窒素が分離可能となる原理はFig.1<sup>2)</sup>に示すようにMSCが通常の活性炭と異なり0.3~0.4nm付近に細孔径の分布が集中していることによりこの細孔径に近い分子径を有している窒素と酸素がFig.2<sup>2)</sup>に示すように吸着速度が約1分前後で差異が明確となることを利用している。特にこの分離方法は窒素と酸素の吸着速度差を利用していることから速度分離型PSA<sup>3)</sup>と呼ばれている。この分離特性は原料空気中に水分が多く含まれているとその速度差が低下するので前もって除湿してからPSA操作することが好ましい。



**Fig. 1** Micro Pore Distribution Model of Activated Carbon and Molecular Sieving Carbon<sup>2)</sup>



**Fig. 2** Influence of Humidity in Adsorption Velocity Curve<sup>2)</sup>

次にこの速度差はMSCの細孔径を調整することで微妙に変化させることが可能となり細孔径を小さくしていくと吸着速度が遅くなるが窒素と酸素の速度差は相対的に大きくなる、逆に細孔径を大きくすると吸着槽度は速くなるが窒素と酸素の速度差が縮まる。この特性をPSA性能に与える影響として定性的に示したのがTable 2である。この特性の中で窒素発生量が多くなるということは、少ない吸着剤量（MSC量）で多くの窒素が発生できることを意味しておりPSA装置がコンパクトとなり製作コストは安価になる。一方窒素回収率が低くなるということは回収できる窒素量に対して多くの圧縮空気を必要とすることであるので電

**Table 2** Relationship between Micro Pore of MSC and Characteristic of Gas Separation

Smaller	←	Micro Pore	→	Larger
Longer	←	Optimum Adsorption Time	→	Shorter
Less	←	N <sub>2</sub> Product Rate	→	More
More	←	N <sub>2</sub> Recovery Rate	→	Less



**Fig. 3** N<sub>2</sub> PSA Unit

力原単位は大きくなる。そこで、住友精化(株)は比較的細孔径の大きなMSCを用いて窒素発生量が多くなる条件下で、窒素回収率も高くなる操作手法を見出し99.9%純度で窒素発生量が35Nm<sup>3</sup>/Hのコンパクトな窒素PSAを完成させた。これをFig.3に紹介する。この装置はPSA本体を1.3m幅×2.0m長×2.4m高の大きさに仕上げられている。

### (3) 酸素分離

酸素は窒素と同様に大容量生産では深冷分離法が有利になる。しかし10,000Nm<sup>3</sup>/H程度の大きさまではPSA法の方がより安価に酸素が生産できる。また、酸素とアルゴンは沸点差が小さく深冷分離の蒸留塔では分離がしにくい。これと同様の特性がPSA法でも起こる。すなわち吸着剤であるZMS（ゼオライトモレキュラーシーブ）に対して酸素とアルゴンの吸着容量が接近しているためZMSが窒素を吸着除去して酸素を濃縮しても酸素濃度は最大で95%程度までしか上昇しない。言い換えれば酸素とほぼ比例してアルゴンが濃縮するため酸素以外にアルゴンが5%存在し酸素の濃縮を妨害するのである。

### (4) 酸素PSA

酸素PSAはTable 1に示したように狭義には空気圧縮機を利用したPSAと空気ブローと真空ポンプを併用したVSAとPVSAに分類されるが、最近では空気ブローを用いずに大気圧以下の吸着圧力レベルでVSA操作をするシステムが現れている。PSA操作に使用されるエネルギーは吸脱着圧力が大気圧レベルから上下に外れるほど消費量が多くなるので電力原単位は吸着圧力レベルと脱着再生圧力レベルを大気圧を中心にバランスよく振り分けて操作をするともっとも小さい値が得られる。例えば大気圧を中心に+0.05MPaGと-0.05MPaGに振り分けて操作をすると0.34kw/Nm<sup>3</sup>以下の電力原単位が達成できる。これに対して深冷分離法により酸素を発生させるとその電力原単位は0.44kw/Nm<sup>3</sup>程度と言われており製品酸素の純度は低いがPSAの方が省エネルギー機器としての評価は高い。2004年に電気炉用に設置された1,600Nm<sup>3</sup>/H×3系列の酸素PVSAプラントの写真をFig.4とFig.5に掲載する。Fig.4では機械室の内部、Fig.5では機械室外部で吸着槽や消音器が設置されている。

酸素PSAに使用される吸着剤はZMS（ゼオライトモレキュラーシーブ）で一般化学式は  $M_{2/n}O \cdot Al_2O_3 \cdot xSiO_2 \cdot yH_2O$ （nは陽イオンMの原子価、xは2以上の数、yは0以上の数）で表されるがAlの近傍に金属イオンが置換されたものでイオン種によってNa系、Ca系、Li系に分類される。窒素に対する吸着容量がNa系<Ca系<Li系となっているために最近では吸着剤充

填量を少なくして装置のコンパクト化が図れるLi系が多用されるようになった。また、Li系ZMSは酸素に対する窒素の吸着容量比が最も高いために酸素を濃縮するときのエネルギーはその他のイオン種に比べて最も小さくなり、上記に示した電力原単位0.34kw/Nm<sup>3</sup>以下はこのLi系ZMSを用いて得られたものである。



Fig. 4 Inside of Machine Room of O<sub>2</sub> PVSA Plant



Fig. 5 Outside of Machine Room of O<sub>2</sub> PVSA Plant

(5) 窒素と酸素の併産

空気からPSA法で窒素を分離濃縮するとPSAの脱着ガスから比較的濃度の高い酸素を回収することができる。例えば純度99%の窒素を発生させたときその脱着ガス中の酸素濃度を測定するとFig.6のように変化する。この変化度を見ると脱着初期約10秒後に酸素濃度が最大で60%近くにまで上昇していることがわかる。

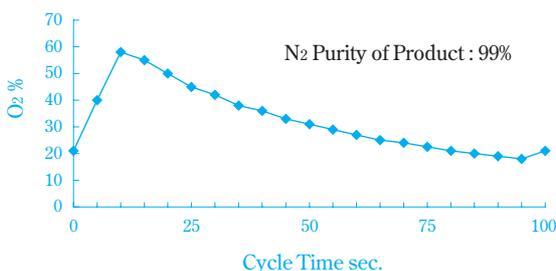


Fig. 6 O<sub>2</sub>% of Desorption Gas of N<sub>2</sub> PSA

これはMSCの細孔内を酸素が窒素より速く拡散して吸着した酸素が脱着時には窒素より速く拡散して排出されるからである。窒素PSAの脱着再生能力を阻害しないようにこのガスを回収して平均化するとその酸素濃度は約32%となり窒素発生量に対して約2倍近い量の酸素に富んだガスが取得できる<sup>4)</sup>。99%濃度の窒素はシール用に、32%濃度の酸素は排水処理の酸素曝気や支燃用あるいは酸化反应用などに使用すれば圧縮された空気を有効に捨てることなく利用できることになる。

次に、同じように空気からPVSA法で酸素を分離濃縮するとき、その脱着ガスから比較的濃度の高い窒素を回収することができる<sup>5)</sup>。例えば純度90%の酸素を発生させたときその脱着ガス圧力の変化に応じて脱着ガス量と酸素濃度を測定するとFig.7のように変化する。このガス濃度の酸素濃度平均値は11%程度となるが、脱着末期の約10秒間の間に酸素濃度の低い窒素をカットして回収するとその酸素濃度は約5%以下となりPSA酸素製品ガス量の約1.6倍の量で約95%濃度の窒素を回収できる。この窒素はゼオライトに吸着して脱着したガスであるので窒素以外に約3000PPMの炭酸ガスを含含有しており湿分は露点で約-20である。これを99%濃度以上の高純度窒素が得られるようにする為にガス分離膜を利用して炭酸ガスと湿分を除くと炭酸ガスは300PPM以下に湿分は露点で約-40以下にまで精製できる。

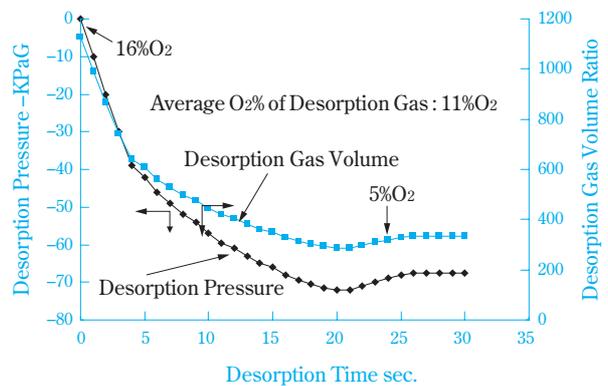
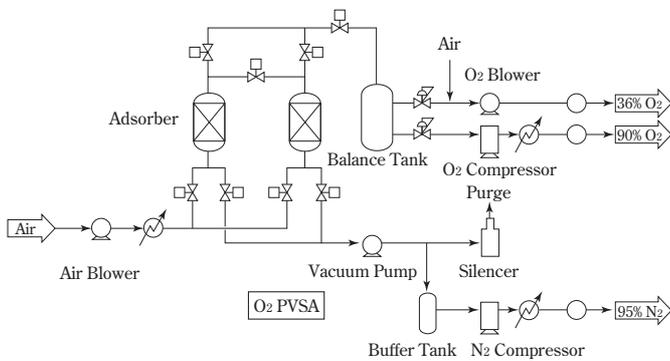


Fig. 7 O<sub>2</sub>% and Desorption Gas Volume of O<sub>2</sub> PVSA

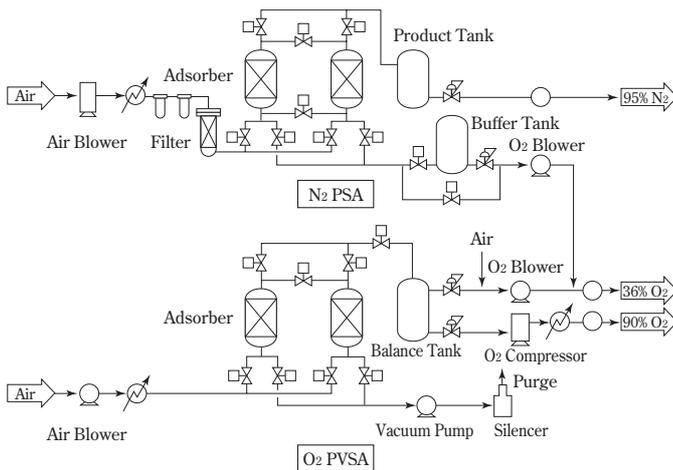
このシステムではごみ熔融炉に90%濃度の酸素と36%濃度の酸素を供給するために90%濃度の酸素を340Nm<sup>3</sup>/H発生する酸素PVSAとシール用に使用するための95%濃度の窒素を135Nm<sup>3</sup>/H発生する窒素PSAを並列設置した場合を具体例として、それぞれを単独生産した場合と併産した場合の発生コストの比較をTable 3に掲げた。

**Table 3** Cost Comparison between N<sub>2</sub> PSA/O<sub>2</sub> PVSA Production and Simultaneous N<sub>2</sub>/O<sub>2</sub> Production

	N <sub>2</sub> PSA/O <sub>2</sub> PVSA Production		Simultaneous N <sub>2</sub> /O <sub>2</sub> Production			
	O <sub>2</sub> PVSA	N <sub>2</sub> PSA	O <sub>2</sub> Recovery from Desorption Gas of N <sub>2</sub> PSA		N <sub>2</sub> Recovery from Desorption Gas of O <sub>2</sub> PVSA	
	O <sub>2</sub> PVSA	N <sub>2</sub> PSA	O <sub>2</sub> PVSA	N <sub>2</sub> PSA	O <sub>2</sub> PVSA	N <sub>2</sub> Compressor
Product Gas Purity	90%O <sub>2</sub>	95% N <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> < 1PPM DP : -60°C	90% O <sub>2</sub>	95% N <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> < 1PPM DP : -60°C	90% O <sub>2</sub>	95% N <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> : Approx.0.3% DP : -20°C
Product Gas Flow Rate	340Nm <sup>3</sup> /H	135Nm <sup>3</sup> /H	310Nm <sup>3</sup> /H	135Nm <sup>3</sup> /H	340Nm <sup>3</sup> /H	135Nm <sup>3</sup> /H
Specific Power Consumption	0.34kw/Nm <sup>3</sup>	0.24kw/Nm <sup>3</sup>	equivalent to 0.31kw/Nm <sup>3</sup>	0.24kw/Nm <sup>3</sup>	0.34kw/Nm <sup>3</sup>	0.168kw/Nm <sup>3</sup>
Gas Cost						
Fixed Cost	6.4 Yen /Nm <sup>3</sup>	1.8 Yen/Nm <sup>3</sup>	6.0 Yen/Nm <sup>3</sup>	1.8 Yen/Nm <sup>3</sup>	6.4 Yen/Nm <sup>3</sup>	0.9 Yen/Nm <sup>3</sup>
Variable Cost	3.4 Yen/Nm <sup>3</sup>	2.4 Yen/Nm <sup>3</sup>	3.1 Yen/Nm <sup>3</sup>	2.4 Yen/Nm <sup>3</sup>	3.4 Yen/Nm <sup>3</sup>	1.7 Yen/Nm <sup>3</sup>
Total	9.8 Yen/Nm <sup>3</sup>	4.2 Yen/Nm <sup>3</sup>	9.1 Yen/Nm <sup>3</sup>	4.2 Yen/Nm <sup>3</sup>	9.8 Yen/Nm <sup>3</sup>	2.6 Yen/Nm <sup>3</sup>
Annual Gas Cost	26,656,000 Yen	4,536,000 Yen	22,568,000 Yen	4,536,000 Yen	26,656,000 Yen	2,808,000 Yen
Annual Saving Gas Cost		—	4,088,000 Yen		1,728,000 Yen	



**Fig. 8** Flow Diagram of N<sub>2</sub> Recovery from Desorption Gas of O<sub>2</sub> PVSA



**Fig. 9** Flow Diagram of O<sub>2</sub> Recovery from Desorption Gas of N<sub>2</sub> PSA

併産方法としては、酸素PVSAを単独設置して90%濃度の酸素発生させながら、その脱着ガスから95%濃度の窒素を回収するフローをFig.8に示した。その

コスト削減額は酸素PVSAと窒素PSAを並列生産した場合と比較して年間で約1,730千円となった。一方、95%濃度の窒素を発生する窒素PSAを付設した場合のフローをFig.9に示した。この窒素PSAの脱着ガスから回収した32%濃度の酸素を酸素PVSAで発生させた90%濃度酸素と混合させ36%濃度まで富化させると、酸素PVSAだけで酸素と窒素を併産した場合に比べて酸素PVSAの小型化が寄与して年間で約4,090千円のコスト削減ができることがわかった。化学工場など酸素と窒素の使用量がさらに多くなると、削減コストは使用量に比例して大きくなり、特に消費電力がいずれかのPSAで10%以上削減できるのでその省エネルギー効果は大きくなる。

### 3. 水素分離

水素は水の電気分解やソーダ電解で製造される水素を除くと全て化石燃料系の原料を改質することで得られており、それから水素を分離回収する方法はPSA以外に吸収法やガス分離膜がある。吸収法は大型処理に適してはいるが吸収液の再生にエネルギー消費が大きくなりオンサイト分離精製には不向きである。一方、ガス分離膜は装置としてコンパクトになるのでオンサイト分離発生としてはPSAと同様に適してはいるがガス分離膜が膜面積単位で処理されるためスケールアップに比例してガス分離膜が大きくなることと、水素の透過のために圧力エネルギーを消費してしまうために分離コストが高つくのが欠点である。したがって濃縮分離後も製品水素圧が維持できるPSAの方が省エネルギーの点から有利になっている。

#### (1) 水素PSA

水素PSAは吸着剤として活性炭やゼオライトが使用

されており炭化水素の改質ガスやコークス炉ガス(COG)から炭酸ガス、一酸化炭素、炭化水素、窒素などを除去して水素を分離濃縮している。活性炭は炭酸ガスや炭化水素に対して、ゼオライトは一酸化炭素や窒素に対して有効な吸着剤として使用される。水素ステーション用に採用されている代表的な原料ガスとしてメタン(天然ガス)改質ガス、メタノール改質ガス、コークス炉ガスのガス組成をTable 4に掲げ水素PSAで達成できる水素回収率を列記した。

**Table 4** Raw Material Gas of H<sub>2</sub> PSA

Raw Material Gas Component	Methane (Natural Gas) Steam Reforming Gas	Methanol Steam Reforming Gas	Cokes Oven Gas
H <sub>2</sub>	77.0%	74.9%	56.0%
CO	2.6%	0.8%	6.8%
CO <sub>2</sub>	18.0%	24.2%	2.5%
N <sub>2</sub>	80ppm	50ppm	6.0%
CH <sub>4</sub>	2.5%	1ppm	26.5%
O <sub>2</sub>	5ppm	1ppm	0.4%
CH <sub>3</sub> OH	—	0.1%	—
CmHn	—	1ppm	2.5%
H <sub>2</sub>			
Product Purity	5N	5N	5N
H <sub>2</sub>			
Recovery Rate	78%	83%	67%

## (2) 水素発生装置

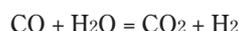
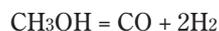
改質器と水素PSAを組み込んだオンサイト水素発生装置が、近年燃料電池自動車用水素ステーションとして設置されるようになった。例えばWE-NETが関西地区で2箇所、JHFCプロジェクトで関東地区に建設された10箇所の水素ステーションでは、メタノール、天然ガス、LPG、ナフサ、ガソリン、灯油を改質したガスからPSAで水素を濃縮精製して採用されている。また、製鉄所で排出されるCOG(コークス炉ガス)から水素濃縮回収するためにもPSAが採用されている。

これらオンサイト水素発生装置には高い水素発生効率((水素タンクへ投入した水素ガスの保有エネルギー/水素ステーションへの全投入エネルギー)×100%)に加えてコンパクト性が要求されているが、オンサイトで改質し水素を高圧充填する水素ステーションでの水素発生コストは現在110~120円/Nm<sup>3</sup>と試算<sup>6)</sup>され、それを2020年には70円/Nm<sup>3</sup>程度にまでコストダウンが必要とされていることを考えると水素発生装置はプロセスの更なるシンプル化や改良により従来の設備費の半分以下を目指したコスト削減を実現しなければならない。

住友精化(株)は2003年に高収率な3塔式PSAを開発

し吸着槽を従来型の6分の1以下の大きさにまでの縮小することに成功した。これに対してPSA部の数倍の大きさを占める改質部の縮小化が急がれていたが、住友精化(株)は三菱ガス化学(株)と共同でコンパクトなメタノール水蒸気改質法水素発生装置を開発した。

メタノール水蒸気改質反応は下記のようにメタノールの分解反応と一酸化炭素の变成反応が同一触媒上でほぼ同時に起こる反応であるので天然ガス改質と比較すると一酸化炭素の発生が少ないのが特徴となっている。改質反応としては吸熱反応であるため改質反応器の外部から電気ヒーターや燃焼器を用いて加熱する必要があるが反応温度が300℃以下で進行する為天然ガスやプロパンの水蒸気改質反応の750℃以上の温度と比べて低温で操作されるので、改質反応器からの放熱量を少なくすることができ、また反応の立ち上げや停止速度も速くできるので水素発生効率は高くなる。



この改質反応器と水素PSAを接続したのがMH型水素発生装置でありそのフローをFig.10に示す。原料として60wt%未満のメタノール水を利用しているため危険物としての対象外となり0.1MPa以下の圧力で操作されるため高圧ガス保安法の対象にもならない。プロセスの特徴は水素を精製するために用いられるPSAの脱着ガスをメタノール水の蒸発器の加熱用燃料としていることと、メタノールの分解反応と一酸化炭素の変性反応を一つの反応器でおこなっていることである。また、反応器の加熱媒体として用いられる熱媒油は0.1MPa以下の圧力で蒸気化され、その凝縮熱を利用して加熱している為蒸発器の伝熱効率がよくまた伝熱面積を小さくできることから改質反応器がコンパクト化できる。特にメタノールを水素源としてみた場合その他の炭化水素と比べるとメタンに次いで単位水素発生量当たりの炭酸ガス生成量が少ない。本装置の仕様を水素発生量20Nm<sup>3</sup>/Hの場合を例としてTable 5に示す。装置大きさは水素発生量20Nm<sup>3</sup>/Hの装置で1.8m幅×3.2m長×3.0m高さとしてコンパクト化できたのでその写真をFig.11に掲げた。今後更にコンパクト化を図るべく改良を進めている。

水素発生のためのエネルギー消費を考えた場合、メタノール水は非圧縮性流体であるのでポンプだけで約0.1MPaGまで圧力を上げることができるので効率がよく、メタン(天然ガス)のような圧縮性流体の場合はガス圧縮機を必要とするので圧力上昇のための効率の低下は避けられない。エンジニアリング振興協会が2003年に川崎に設置したメタノール水蒸気改質法に

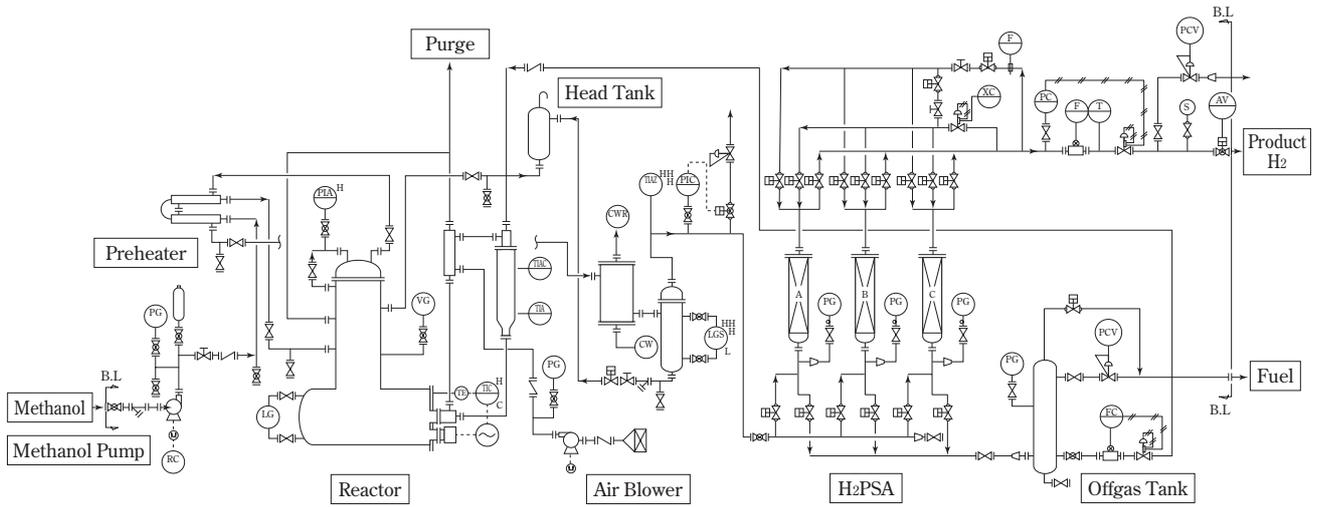


Fig. 10 Flow Diagram of 20MH H<sub>2</sub> Generator



Fig. 11 20MH H<sub>2</sub> Generator

### おわりに

地球温暖化問題を人類生存の為の最重要環境問題と捉え、産業に携わる我々が何ができるのかを考えた場合、酸素や窒素、水素に代表される産業用ガスが「バルブを開ければ使える」時代から「無駄なエネルギーを省いて自らが造る」時代になったことを認識する必要があり、そのために省エネルギー技術の一つとしてPSA技術を製造装置の一部に組み込むことで炭酸ガス排出量の削減をおこなっていただけることを念じてこの報告を終えたい。

Table 5 Specification of 20MH H<sub>2</sub> Generator

Product Gas Flow Rate	20 Nm <sup>3</sup> /H
Product Gas Component	
H <sub>2</sub>	higher than 99.999vol.%
CO	< 1vol ppm
Product Gas Pressure	0.8MpaG
Hydrogen Recovery Rate	83%
Utility Consumption	
Methanol	0.61kg/Nm <sup>3</sup> · H <sub>2</sub>
Power	0.65kw/Nm <sup>3</sup> · H <sub>2</sub>
Cooling Water	30L/Nm <sup>3</sup> · H <sub>2</sub>

よる水素ステーションでは水素発生効率が他のシステムと比較して最も高い65.6% (LHV)<sup>7)</sup> が達成され実証されている。

### 引用文献

- 1) 春名 一生, *J. Vac.Soc. Jpn. (真空)*, 43 (12), 1088 (2000) .
- 2) 辻 正則, *化学装置*, 2002年10月号, 50 (2002) .
- 3) 川井 利長, “圧カスイング吸着技術集成”, 工業技術会 (1986) p.4 .
- 4) 住友精化(株), 特開2005 - 118717 (2005) .
- 5) 住友精化(株), 特開2005 - 144261 (2005) .
- 6) 財団法人エネルギー総合工学研究所, 水素利用国際クリーンエネルギーシステム技術 (WE-NET) タスク1, NEDO 成果報告会, 2003年3月12日.
- 7) 岡崎 健, “平成16年度水素・燃料電池実証プロジェクトJHFC 活動報告書”, 水素ステーション領域・試験結果 (2005), p.61 .



春名 一生  
*Kazuo HARUNA*

住友精化株式会社  
ガス事業部  
技師長



笹野 広昭  
*Hiroaki SASANO*

住友精化株式会社  
ガス事業部 開発部  
グループリーダー



三宅 正訓  
*Masanori MIYAKE*

住友精化株式会社  
ガス事業部 開発部  
担当部長

# Pd/Cを触媒とする 鈴木 - 宮浦反応とIr触媒を用いた 芳香族ホウ素化反応

広栄化学工業(株)  
研究所

西田 まゆみ  
機能性製品開発プロジェクト  
田形 剛

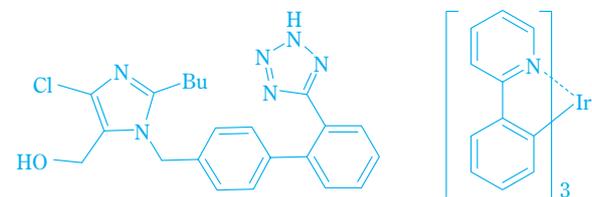
## Palladium Charcoal-Catalyzed Suzuki-Miyaura Coupling and Iridium-Catalyzed Aromatic C-H Borylation

Koei Chemical Co., Ltd.  
Research Laboratory  
Mayumi NISHIDA  
Functional Products Development Project  
Tsuyoshi TAGATA

We report here on the “Palladium Charcoal-Catalyzed Suzuki-Miyaura Coupling and Iridium-Catalyzed Aromatic C-H Borylation.” In the Pd/C-catalyzed Suzuki-Miyaura coupling, we found that the combination of non-prerduced Pd/C and a phosphine ligand, such as PPh<sub>3</sub>, was essential for the reaction of halopyridines and haloquinolines. In the catalytic C-H borylation of arenes, we found that 2,6-diisopropyl-*N*-(2-pyridylmethylene) aniline acted as a good ligand. The bulkiness around the imine moiety was important for obtaining the products in high yields.

### はじめに

有機ハロゲン化合物と有機ホウ素化合物とのクロスカップリングを行う鈴木 - 宮浦反応<sup>1)</sup>は、炭素 - 炭素結合形成反応を行う際の有力な手法である。特に、アリールハロゲン化合物とアリールホウ素化合物とのカップリングは、生成物であるビアリール化合物の用途の多様性から注目を集めている (Fig. 1)。



**Fig. 1** Compounds Including a Biaryl Skeleton  
Pharmaceuticals Functional Materials

### Pd/Cを触媒とする鈴木 - 宮浦反応

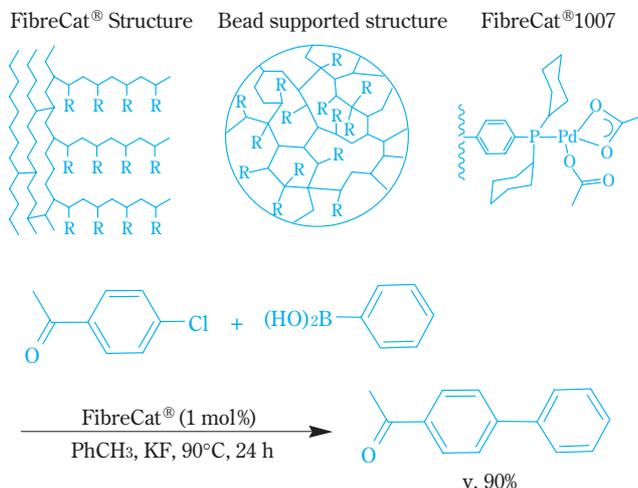
#### 1. 不均一系触媒を利用した鈴木 - 宮浦反応

鈴木 - 宮浦反応では、これまで均一系触媒を利用した反応例が数多く報告されてきた。しかしながら、

最近では、触媒回収の容易さから不均一系触媒を利用した研究も活発に行われている<sup>2)</sup>。

Scheme 1 に示した不均一系触媒は、Johnson Matthey から工業的に販売されているファイバー担持パラジウム触媒である。この触媒には、従来のポリマービーズ担持触媒と比較して、ろ過性が悪くならないという工業的なメリットがある。

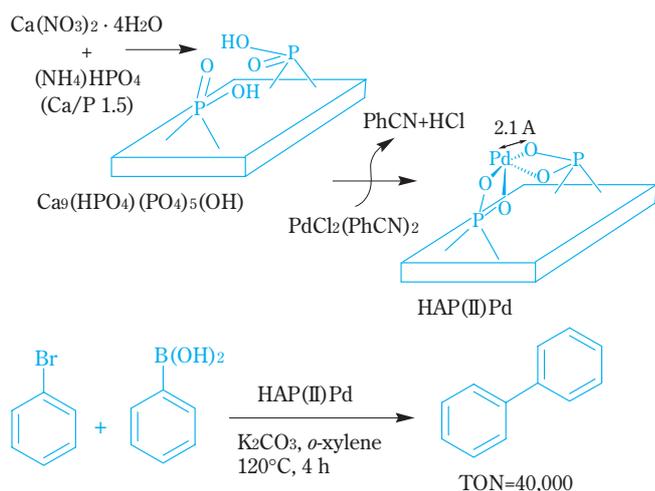
また、反応点 (R部分) が基質に接近しやすいため



**Scheme 1**

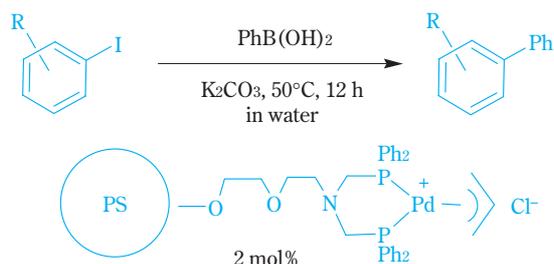
活性が高く、特にFibreCat<sup>®</sup>1007は、反応性の低いアリールクロリド類のカップリングも高収率で進行させると報告されている。

Scheme 2には金田らが開発したヒドロキシアパタイト担持パラジウム触媒を示してある<sup>3)</sup>。ヒドロキシアパタイトは、生体中の骨、歯といった硬い組織の主成分で、イオン交換能、吸着能などを有する。実験室では硝酸カルシウムとリン酸水素アンモニウムを混合して調整するが、この時カルシウムとリンの比を1:1.5にすると、組成がCa<sub>9</sub>(HPO<sub>4</sub>)(PO<sub>4</sub>)<sub>5</sub>(OH)のヒドロキシアパタイトが生成する。このヒドロキシアパタイトとビスベンゾニトリルジクロロパラジウムを反応させると、4つの酸素でかこまれた二価のパラジウムフォスフェート錯体を部分構造とする触媒が生成する。この触媒は Heck 反応、鈴木-宮浦反応に対して有効で、プロモベンゼンの鈴木-宮浦反応の場合、TONは4万回に達する。また、再使用可能なこともこの触媒の特徴である。



Scheme 2

魚住らは、水にも有機溶剤にも親和性のあるポリスチレン-ポリアセチレングリコール共重合樹脂に担持されたPd触媒を開発した<sup>4)</sup>(Scheme 3)。この触媒を用いたヨードベンゼンのカップリングは、水



Scheme 3

溶媒中で定量的に進行し、その触媒活性は、3回回収3回目使用時にも全く低下していない。

## 2. Pd/Cを触媒とする鈴木-宮浦反応の工業的メリット

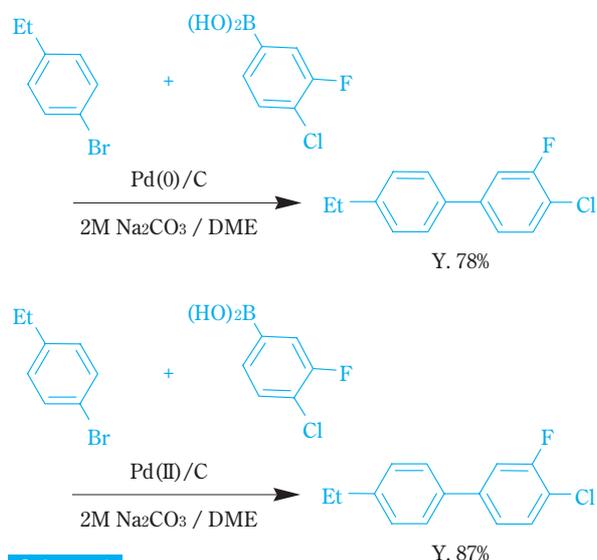
このような不均一系触媒のなかで、鈴木-宮浦反応の工業化を目標として、Pd/Cを触媒とした研究も盛んに行われている。Pd/Cを用いる鈴木-宮浦反応の工業的優位点として、①Pd/Cは工業的には含水晶が市販されており、安全に取り扱える。②触媒回収が容易である。③回収Pd/C中のパラジウムの金属としてのリサイクル方法が確立されている。④均一系に比べ加工費が安価である。という点が挙げられる。

Pd/Cには、主として0価パラジウムを含むPd/Cと、主として2価パラジウムを含むPd/Cがある。触媒メーカーでは先に主として2価パラジウムを含むPd/Cを調整し、これを還元して主として0価パラジウムを含むPd/Cとする。以後、主として0価パラジウムを含むPd/CをPd(0)/C、主として2価パラジウムを含むPd/CをPd(II)/Cと表記する。

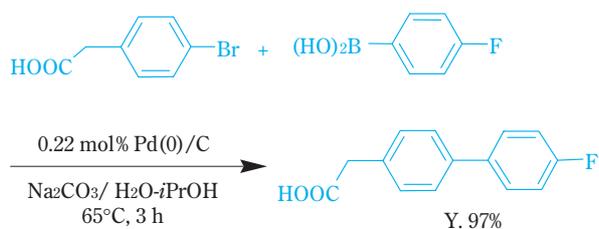
## 3. Pd(0)/Cを触媒とする鈴木-宮浦反応の反応例

1994年、Bucheckerらは、初めてPd/Cを触媒として使用した鈴木-宮浦反応によるピアリール化合物の構築を報告した<sup>5)</sup>。反応は、基質とホウ素化合物をDME(ジメトキシエタン)-水中、Pd/C(4.5mol%)存在下、PPh<sub>3</sub>(18mmol%)及び、炭酸ナトリウム(3当量)と加熱還流する。この条件下でアリールトリプレートのカップリングは収率よく進行する。更に、臭化アリールを基質とした場合、Pd(0)/CとPd(II)/Cのどちらを触媒として用いても、PPh<sub>3</sub>を加えずに反応が進行している(Scheme 4)。

1997年Galaらは、Pd/Cを触媒とする鈴木-宮浦反



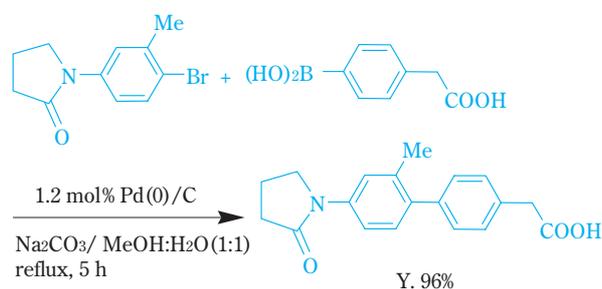
Scheme 4



Scheme 5

応を用いてキログラムスケールのバッチ反応で4'-フルオロビフェニル酢酸を製造した<sup>6)</sup> (Scheme 5)。

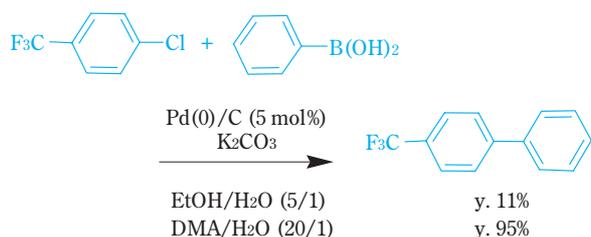
また、1999年Ennisらもキログラムスケールのバッチ反応で、鬱病治療薬の製造を行っている<sup>7)</sup> (Scheme 6)。



Scheme 6

Pd/C触媒としては、Johnson Matthey社のtype 58 (Pd(0)/C) が使用されている。この反応における溶媒の選択は重要であり、メタノール-水(1:1)溶媒では、5時間で反応が完結しているのに対し、エタノール-水系では、どのような溶媒比においても反応は進行するものの完結はしていない。また、DME-水系(1:1)では、反応自体が進行しない。

溶媒が反応に影響を与えるもう一つの例として、2001年に報告されたSunらによる4-トリフルオロメチルフェニルクロリドとフェニルボロン酸とのカップリングが挙げられる<sup>8)</sup> (Scheme 7)。この反応は、エタノール-水中で行うと、収率が11%であるが、ジメチルアセトアミド(DMA)-水中で行うと収率は95%に向上する。また、この反応の場合、PPh<sub>3</sub>の添加は反応の進行を妨げると報告されている。

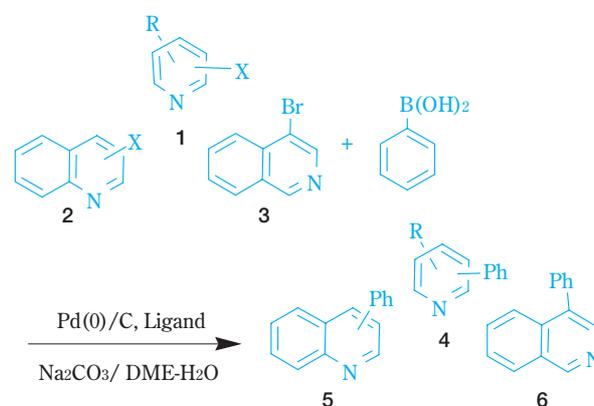


Scheme 7

#### 4. 広栄化学工業(株)の取り組み

筆者らは、Pd/Cを触媒として用いた場合のハロゲン化ピリジンの反応性に興味を抱き、まず、Bucheckerらの条件をもとに、PPh<sub>3</sub>を加えずに、反応を行ってみることにした。Bucheckerらの条件をもとにPd(0)/C(4.5mol%)存在下、炭酸ナトリウム(3当量)を塩基とし、DME中、種々のハロゲン化ピリジン、ハロゲン化キノリンとフェニルボロン酸(1.5当量)とのカップリングを行った。しかし、この条件下では、ほとんどの基質で、反応が途中で止まる、もしくは全く進行しないという結果に終わった (Table 1)。

Table 1 Pd/C-Catalyzed Suzuki-Miyaura Coupling of Halopyridines or Haloquinolines



Run	Substrate	Ligand	Product	Yield(%) <sup>a)</sup>
1	1a: X=2-Br, R=H	none	4a: Y=2-Ph, R=H	21
		PPh <sub>3</sub>		85
2	1b: X=3-Br, R=H	none	4b: Y=3-Ph, R=H	54
		PPh <sub>3</sub>		90
3	1c: X=4-Br, R=H <sup>b)</sup>	none	4c: Y=4-Ph, R=H	55
		PPh <sub>3</sub>		60
4	1d: X=2-Cl, R=3-NO <sub>2</sub>	none	4d: Y=2-Ph, R=3-NO <sub>2</sub>	49
		PPh <sub>3</sub>		94
5	1e: X=2-Cl, R=5-CN	none	4e: Y=2-Ph, R=5-CN	34
		PPh <sub>3</sub>		90
6	1f: X=2-Cl, R=5-NO <sub>2</sub>	none	4f: Y=2-Ph, R=5-NO <sub>2</sub>	24
		PPh <sub>3</sub>		85
7	1g: X=2-Cl, R=H	none	4a: Y=2-Ph, R=H	No reaction
		PPh <sub>3</sub>		82
8	1h: X=2-Cl, R=3-CN	none	4g: Y=2-Ph, R=3-CN	16
		PPh <sub>3</sub>		quant.
9	1i: X=2-Cl, R=5-CF <sub>3</sub>	none	4h: Y=2-Ph, R=3-CF <sub>3</sub>	30
		PPh <sub>3</sub>		85
10	2a: X=2-Cl	None	5a: Y=2-Ph	No reaction
		PPh <sub>3</sub>		91
11	2b: X=3-Br	none	5b: Y=3-Ph	No reaction
		PPh <sub>3</sub>		82
12	3	none	6	36
		PPh <sub>3</sub>		72

a) Isolated yield.

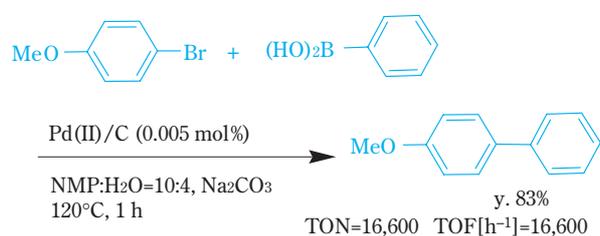
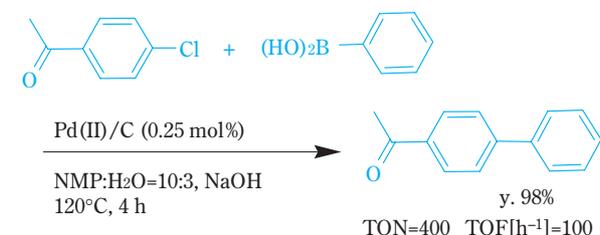
b) 4-Bromopyridinium hydrochloride was used as a starting material.

そこで、PPh<sub>3</sub> (18mol%)を加えて、フェニルボロン酸 (1.1当量) とのカップリングを行ったところ、上記の基質でも、収率良くカップリング体を与えた (Table 1)。

以上の結果より、従来報告されているハロゲン化ベンゼンを基質とする反応とは異なり、ハロゲン化ピリジン、ハロゲン化キノリンを基質とした場合、Pd/Cを触媒として鈴木-宮浦反応を行うと、ホスフィン配位子の添加が収率の向上に必須であることを明らかとした<sup>9)</sup>。

### 5. Pd(II)/C触媒存在下での反応例

2001年、Köhlerは、カップリングに高活性を示すPd/Cを、パラジウムの分散度が50%以上で、主として2価のパラジウムを含む含水品であると特徴付けた<sup>10)</sup> (Scheme 8)。



Scheme 8

この条件を満足する触媒を用いて、4-アセチルフェニルクロリドとフェニルボロン酸のカップリングを、NMP (N-メチル-2-ピロリドン) と水の混合溶媒中、水酸化ナトリウムを塩基として行うと、0.25mol%の触媒量でも、120、4時間で反応は完結し、収率98%でビアリール化合物が得られている。ホスフィンなどの添加剤を加える必要はない。また、*p*-プロモアニソールの場合、塩基に炭酸ナトリウムを用いることが重要で、脱ハロゲン化することなく反応は進行し、1時間後には、変換率83%、収率83%でカップリング体が生成する。その際、TOF [h<sup>-1</sup>] は16,600に達する。

### 6. 広栄化学工業(株)の取り組み

筆者らも、Degussaから市販されているカップリング用Pd/C {Pd(II)/C}を用いて、PPh<sub>3</sub>存在下、電子供

与基を有する2-クロロピリジンの反応を行ったところ、Pd(0)/Cを用いた反応では、収率が25%の2-クロロ-6-メトキシピリジンと、19%の3-アミノ-2-クロロピリジンで、それぞれの収率が90%と97%に向上した<sup>9)</sup> (Table 2)。以上の結果によりハロピリジンの反応においてもハロベンゼンの反応と同様にPd(II)/CがPd(0)/Cに比べて反応性が高いことを明らかとした。

Table 2 Coupling with Pd(II)/C

Run	Substrate	Product	Pd/C	Yield(%) <sup>a)</sup>
1	1j: X=2-Cl, R=6-OMe	4i: X=2-Ph, R=6-OMe	Pd(0)/C	25
2	1j: X=2-Cl, R=6-OMe	4i: X=2-Ph, R=6-OMe	Pd(II)/C	90
3	1k: X=2-Cl, R=3-NH <sub>2</sub>	4j: X=2-Ph, R=3-NH <sub>2</sub>	Pd(0)/C	19
4	1k: X=2-Cl, R=3-NH <sub>2</sub>	4j: X=2-Ph, R=3-NH <sub>2</sub>	Pd(II)/C	97

a) Isolated yield.

### Ir触媒を用いた芳香族ホウ素化反応

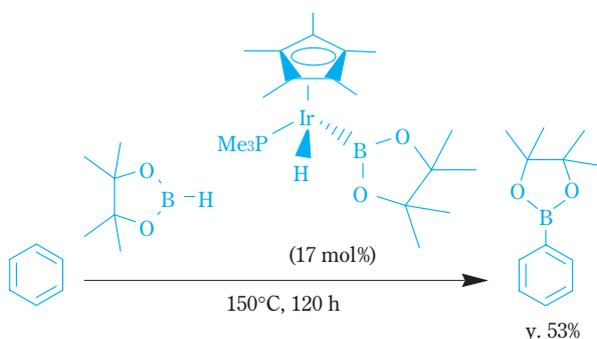
アリールホウ素化合物は鈴木-宮浦反応を利用してビアリール骨格を構築する際に原料となる重要な化合物である。従来、この化合物はハロゲン化アリールのメタル化、続くホウ素化によって合成されてきた<sup>11)</sup> (Scheme 9)。しかしながら、最近では、このような一般的な方法に加えてC-H活性化反応をへて芳香環を直接ホウ素化する方法が報告されてきている。



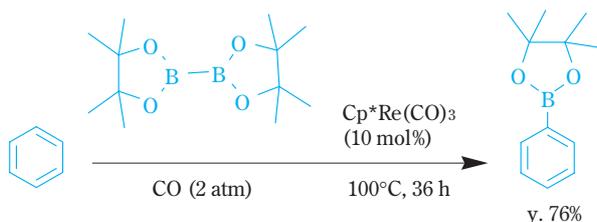
Scheme 9

1999年、Smith<sup>12)</sup>はイリジウム触媒とピナコールボラン (pinBH)を用いたベンゼンのC-Hホウ素化反応を報告した (Scheme 10)。また、同年、Hartwig<sup>13)</sup>は、レニウム触媒とビス(ピナコラート)ジボロン (pin<sub>2</sub>B<sub>2</sub>)を用いる芳香族直接ホウ素化反応を報告している (Scheme 11)。

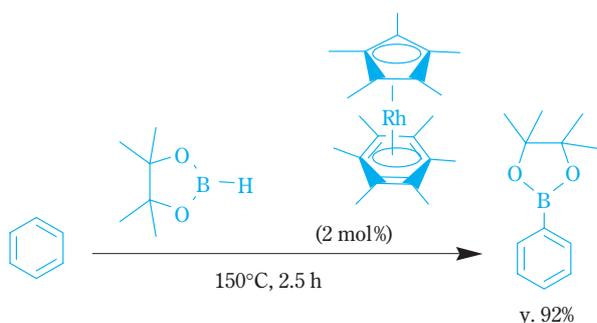
更に2000年になって、Smithはロジウム錯体を用いてベンゼンとピナコールボランの反応を報告し (Scheme 12)、Hartwigは同じくロジウム触媒を用いてベンゼンとビス(ピナコラート)ジボロンを反応させている (Scheme 13)。



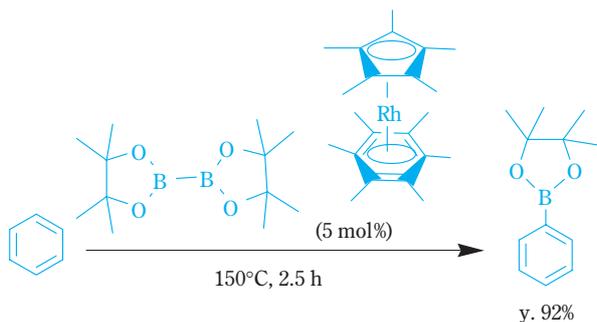
Scheme 10



Scheme 11



Scheme 12



Scheme 13

### 1. ピピリジル配位子を用いた芳香族C-Hホウ素化反応

2002年、宮浦<sup>14)</sup>とHartwigらはピピリジル配位子を有するイリジウム錯体を用いた芳香族C-Hホウ素化反応を開発した。ベンゼンのホウ素化反応はピス(ピナコラート)ジボロンに対して60倍のベンゼンを溶媒兼基質として使用し、ピス(ピナコラート)ジボロンに対して3mol%の[IrCl(COD)]<sub>2</sub>、Irに対し

て当量の配位子を加えて加熱還流して行う。一置換芳香族は、置換基が電子吸引基、電子供与基のいずれであっても、パラ置換体：メタ置換体=1：2の混合物を与える。オルト置換体は生成しない。このことは、反応が基質の電子的な影響を受けず、立体的な影響を受けていることを意味している (Table 3)。

**Table 3** Aromatic C-H Borylation of Arenes by 1/2[IrCl(COD)]<sub>2</sub>-bpy

Product			
Yield (%)	95	95	80
( <i>o:m:p</i> )		(0:74:25)	(0:70:30)

1/2[IrCl(COD)]<sub>2</sub>-bpyを用いた芳香族直接ホウ素化反応は、上述のように過剰量の基質と加熱を必要とするが、宮浦、Hartwigらは [Ir(OMe)(COD)]<sub>2</sub>と4,4'-*tert*-butyl-2,2'-bipyridineから調整されるイリジウム錯体を用いることにより、量論量の基質を不活性溶媒中、室温で反応させることに成功した。

Table 4に示すように、芳香族C-H活性化反応を利用する芳香族ホウ素化合物の合成法では、メタルハロゲン交換を鍵工程とする従来法で合成することの難しかったエステル、ハロゲン等の官能基を有するホウ素化合物を合成できる。

**Table 4** Aromatic C-H Borylation of Arenes by 1/2[Ir(OMe)(COD)]<sub>2</sub>-dtbpy

Product			
Yield (%)	83	80	84
Time (h)	2	8	4

## 2. 広栄化学工業(株)の取り組み

筆者らは、宮浦、Hartwigらが開発した錯体のピリジル配位子のジイミン構造に着目し、Fig. 2に示すR部分にシクロヘキシル、フェニル、2,6-ジメチルフェニル基を導入した3種類のジイミンの配位子としての可能性を検討した。その結果、ピリジアルデヒドのイミンを基本構造として有するType IIの配位子が有望であることが判明した<sup>15)</sup> (Table 5)

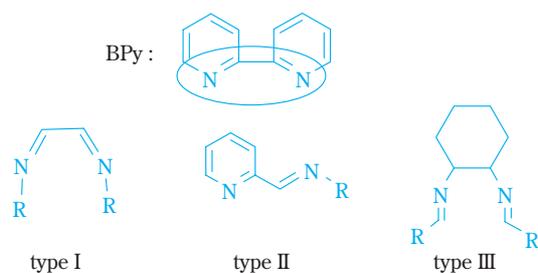
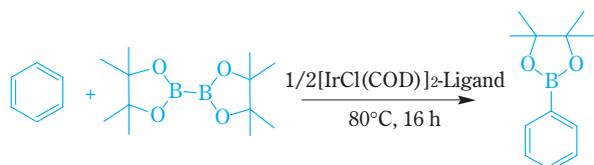


Fig. 2 Diimine Ligands

Table 5 Influence of Ligands Type I-III on the C-H Borylation of Benzene



Run	Ligand	Type	R	Yield(%) <sup>a)</sup>
1	7a	Type I	Cy	9
2	7b	Type I	Ph	5
3	7c	Type I	2,6-dimethylphenyl	5
4	8a	Type II	Cy	27
5	8b	Type II	Ph	17
6	8c	Type II	2,6-dimethylphenyl	50
7	9a	Type III	Cy	5
8	9b	Type III	Ph	6
9	9c	Type III	2,6-dimethylphenyl	5

a) Yield was determined by GC using 4,4'-dimethylbiphenyl as an internal standard.

## (1) ジイミン配位子Type IIの修飾

反応収率の向上を目的として、Type II配位子の修飾を行った。まず、アニリン環のオルト位置置換基の効果について調べたところ、モノアルキル置換体では全く効果が現れなかった (Table 6, run 1-5)。しかし、ジアルキル置換体では、収率の向上がみられ、特にイソプロピル基のような大きなアルキル基を導入すると、74%の収率で目的物が得られた (Table 6, run 7)。

イミン構造の周辺がかさ高くなると収率が向上する傾向は、脂肪族アミンの場合にもみられた。シク

Table 6 Influence of Ligands Type I-III on the C-H Borylation of Benzene



Run	Ligand	A	B	C	Yield(%) <sup>a)</sup>
1	8d	H	Me	H	21
2	8e	H	Et	H	19
3	8f	H	<sup>i</sup> Pr	H	20
4	8g	H	<sup>t</sup> Bu	H	16
5	8h	H	Ph	H	19
6	8i	H	Et	Et	32
7	8j	H	<sup>i</sup> Pr	<sup>i</sup> Pr	74
8	8k	Me	<sup>i</sup> Pr	<sup>i</sup> Pr	78
9	8l	Br	<sup>i</sup> Pr	<sup>i</sup> Pr	11
10	8m				14
11	8n				60

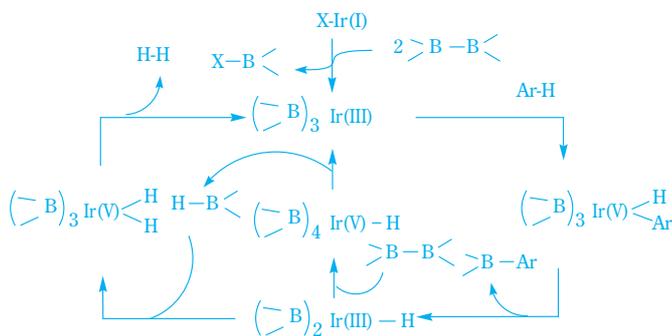
a) Yield was determined by GC, using 4,4'-dimethylbiphenyl as an internal standard.

ロヘキシルアミンのイミンの場合、収率27% (Table 5, run 4)であったものが、アダマンチルアミンでは60%まで向上した (Table 6, run 11)。更にピリジン環のAを臭素に、またはピリジン環自体をキノリンに変えると、配位子の配位能力の低下が原因と考えられるが、収率が著しく低下した (Table 6, run 9, 10)。Aにメチル基を導入した場合は、大きな影響は観られなかった (Table 6, run 8)。以上の結果により筆者らはかさ高い置換基を有するジイミン8jが配位子として有効であることを明らかとした。

## (2) ピナコールボランとの反応

Scheme 14に、宮浦らが提唱している反応機構を示す。この反応では、まず、3個のホウ素がイリジウムに結合した三価のトリス(ボリル)イリジウム(III)錯体が生成する。続いて、芳香族炭素-水素結合の錯体への酸化的付加によりイリジウム(V)中間体が生成する。イリジウム(V)中間体からの炭素-ホウ素結合の還元的脱離を経てアリールホウ素化合物生成し、同時にビス(ボリル)イリジウムヒドライド(III)種が生成する。このようにして生成したイリジウムヒドライド種はビス(ピナコラート)ジボロンと反応し、ピナコールボランを生成しながら、トリス(ボリル)イリジウム(III)錯体へ戻る。更に、生成したピナコ

ールボランもビス(ポリル)イリジウムヒドライド(III)と反応し、水素が発生しながら、トリス(ポリル)イリジウム(III)錯体が再び生成する。



Scheme 14

即ち、この反応では試薬となるビス(ピナコラート)ジボロンに含まれる2個のホウ素が両方とも反応に関与している。

実際にピナコールボランを配位子8jを用いた反応に使用したところ、収率79%で反応は進行した。ビス(ピナコラート)ジボロンと基質は2:1で反応するが、ピナコールボランと基質は1:1で反応する。従って、触媒量はビス(ピナコラート)ジボロンの場合、ビス(ピナコラート)ジボロンに対して3mol%,ピナコールボランの場合、ピナコールボランに対して1.5mol%用いた。この条件は、ベンゼンのみならず、他の基質にも適用することができた(Table 7)。

**Table 7** C-H Borylation of Benzene and Pyridine Derivatives

Run	Substrate		pin2B2 or pinBH	Yield(%)
	X	Y		
1	H	C	pinBH	79 <sup>a)</sup>
2	Cl	C	pin2B2	83 <sup>b)</sup>
3	Cl	C	pinBH	85 <sup>b)</sup>
4	CF <sub>3</sub>	C	pin2B2	47 <sup>a)</sup>
5	CF <sub>3</sub>	C	pinBH	73 <sup>a)</sup>
6	Cl	N	pin2B2	73 <sup>b)</sup>
7	Cl	N	pinBH	93 <sup>b)</sup>

a) Yields were determined by GC using 4,4'-di-*t*-butylbipyridine as an internal standard.

b) Yields were determined by GC using 4,4'-di-*t*-butylbipyridine as an internal standard.

2003年、宮浦らは、溶媒による触媒活性の変化について検討し、ヘキサンのような非極性溶媒で触媒活性は高く、メシチレン、DME、DMFの順に低くなると報告している<sup>16)</sup>。そこで常温で液体の基質の反応では基質を溶媒兼基質として用いた(Table 7, run 1-5)が、室温では固体のジクロロピリジンの反応はオクタン中で行った(Table 7, run 6-7)。

以上、筆者らは、ジイミン8jが芳香族C-H活性化反応に有効な配位子であること、またジイミン構造の周辺のかさ高さが収率に大きな影響を及ぼすことを明らかとした。

## おわりに

ビアリール化合物の構築法としては、ボラン化合物を利用する鈴木-宮浦反応の他にも、グリニャール試薬を用いる熊田反応、スズ試薬を用いるStille coupling、などが挙げられる。しかしながら、取り扱い、安全性の点でホウ素化合物が勝り、Grignard試薬に比して、圧倒的に多品種のボロン酸が工業的にも製造されている。最近では鈴木-宮浦反応で農薬の量産体制に入っているところもある。当社ではハロゲン化ピリジン、ハロゲン化キノリンを基質として、Pd/Cを触媒とする鈴木-宮浦反応の検討を行い、従来報告されているハロゲン化ベンゼンの結果とは異なり、ホスフィンが収率の向上に必須であることを明らかとした。PPh<sub>3</sub>は最も実用的なリガンドで、主として0価のパラジウムを含むPd(0)/Cとの組み合わせで、プロモピリジン、プロモキノリン、2-クロロピリジン、及び電子吸引基を有する2-クロロピリジンの反応が収率良く進行した。電子供与基を有する2-クロロピリジンでは、PPh<sub>3</sub>と主として2価のパラジウムを含む活性なPd(II)/Cとの組み合わせが有効であった。また、Ir触媒を用いた芳香族ホウ素化反応では、ピリジンアルデヒドのイミンが配位子として有効であり、更にイミン部分の立体的なかさ高さが収率の向上に重要であることを見出した。以上、本稿では、Pd/Cを触媒とする鈴木-宮浦反応とIr触媒を用いた芳香族ホウ素化反応の話を中心に当社での取り組みを併せてご紹介した。

## 引用文献

- 1) a) A. Suzuki, *Acc. Chem. Res.*, **15**, 178 (1982).  
b) A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.*, **57**, 1749 (1985).  
c) A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.*, **63**, 419 (1991).  
d) A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.*, **66**, 213 (1994).  
e) N. Miyaura, and A. Suzuki, *Chem. Rev.*, **95**, 245 (1995).  
f) V. Snieckus, *Chem. Rev.*, **90**, 879(1990).

- g) D. S. Matteson, *Tetrahedron*, **45**, 1859(1989).
- h) N. Miyaura, K. Yamada, and A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3437.
- i) N. Miyaura, T. Yanagi, and A. Suzuki, *Syn. Commun.*, **11**, 513(1981).
- j) S. Saito, M. Sakai, and N. Miyaura, *Tetrahedron Lett.* **37**, 2993(1996).
- 2) a) S.-B. Jang, *Tetrahedron Lett.* **38**, 1793(1997).
- b) S. Wedeborn, S. Berteina, W. K.-D. Brill, and A. D. Mesmaker, *Synlett*, 671(1998).
- c) I. Fenger, and C. L. Drian, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 4287(1998).
- d) T. Y. Zhang, and M. J. Allen, *Tetrahedron Lett.* **40**, 5813(1999).
- e) Y. Li, X. M. Hong, D. M. Collard, and M. A. Et-Sayed, *Org. Lett.*, **15**, 2385(2000).
- f) A. N. Cammidge, N. J. Baines, and R. K. Bellingham, *Chem. Commun.* **2001**, 2588.
- g) M. A. Yamada, K. Takeda, H. Takahashi, and S. Ikgami, *Org. Lett.* **4**, 3371(2002).
- h) S.-W. Kim, M. Kim, W. Y. Lee, and T. Hyeon, *J. Am. Chem. Soc.* **124**, 7642(2002).
- i) B. M. Choudary, S. Madhi, N. S. Chowdari, M. L. Kantam, and B. Sreedhar, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 14127(2002).
- 3) K. Mori, K. Yamaguchi, T. Hara, T. Mizugaki, K. Ebitani, and K. Kaneda, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 11572(2002).
- 4) Y. Uozumi, and Y. Nakai, *Org. Lett.*, **4**, 2997(2002).
- 5) G. Marck, A. Villiger, and R. Buchecker, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 3277(1994).
- 6) D. Gala, A. Stamford, J. Jenkins, and M. Kugelman, *Org. Process Res. Dev.*, **1**, 163(1997).
- 7) D. S. Ennis, J. McManus, W. Wood-Kaczmar, J. Richardoson, G. E. Smith, and A. Carstairs, *Org. Process Res. Dev.*, **3**, 248(1999).
- 8) C. R. LeBlond, A. T. Y. Andrews, Sun, and Jr. J. R. Sowa, *Org. Lett.*, **3**, 1555(2001).
- 9) T. Tagata, and M. Nishida, *J. Org. Chem.*, **68**, 9412(2003).
- 10) R. G. Heidenreich, K. Köhler, J. G. E. Krauter, and J. Pietsch, *Synlett*, **2002**, 1118.
- 11) a) M. K. Manthy, S. G. Truscott, and J. W. Truscott, *J. Org. Chem.* **55**, 4581(1990).
- b) J. A. Bryant, R. C. Helgeson, C. B. Knobler, P. P. DeGrandpre, and D. J. Cram, *J. Org. Chem.*, **55**, 4622(1990).
- c) R. C. Helgeson, B. P. Czech, E. Chapoteau, C. R. Gebauer, K. Anaud, and D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 6339(1989).
- d) Y. Yamamoto, T. Seco, and H. Nemoto, *J. Org. Chem.*, **54**, 4734(1989).
- e) U. Schmidt, R. Meyer, V. Leitenberger, and A. Lieberknecht, *Angew. Chem.*, **101**, 946(1989).
- f) T. Iihama, J. M. Fu, M. Bourguignon, and V. Snieckus, *Synthesis*, **3**, 184(1989).
- g) M. E. Jung, and Y. H. Young, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 2517(1988).
- 12) a) C. N. Iverson, and M. R. Smith III, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 7696(1999).
- b) J.-Y. Cho, C. N. Iverson, and M. R. Smith III, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 12868(2000).
- c) M. K. Tse, J.-Y. Cho, and M. R. Smith III, *Org. Lett.*, **3**, 2831(2001).
- d) J.-Y. Cho, M. K. Tse, D. Holmes, R. E. Maleczka Jr., and M. R. Smith III, *Science*, **295**, 305(2002).
- 13) a) H. Chen, S. Schlecht, T. C. Semple, and J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **38**, 3391(1999).
- b) H. Chen, S. Schlecht, T. C. Semple, and J. F. Hartwig, *Science*, **287**, 1995(2000).
- 14) a) T. Ishiyama, J. Takagi, K. Ishida, N. Miyaura, N. R. Anastasi, and J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 390(2002).
- b) T. Ishiyama, J. Takagi, J. F. Hartwig, and N. Miyaura, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **16**, 3056(2002).
- c) T. Ishiyama, and N. Miyaura, *J. Organomet. Chem.*, **680**, 3(2003).
- d) T. Ishiyama, and N. Miyaura, *The Chemical Record.*, **3**, 271(2004).
- 15) T. Tagata, and M. Nishida, *Adv. Synth. Catal.*, **346**, 1655(2004).
- 16) T. Ishiyama, Y. Nobuta, J. F. Hartwig, and N. Miyaura, *Chem. Commun.*, 2924(2003).

PROFILE



西田 まゆみ  
*Mayumi NISHIDA*  
広栄化学工業株式会社  
研究所  
部長 薬学博士



田形 剛  
*Tsuyoshi TAGATA*  
広栄化学工業株式会社  
機能性製品開発プロジェクト  
プロジェクトメンバー

# 住友化学システムサービス株式会社 における個人情報保護法への 取り組みについて

住友化学システムサービス(株)

西川 浩  
後藤 俊則  
里村 敏子

## Concerning Sumitomo Chemical Systems Service's Initiative on the Personal Information Protection Act

Sumitomo Chemical Systems Service Co., Ltd.

Hiroshi NISHIKAWA  
Toshinori GOTO  
Toshiko SATOMURA

The Personal Information Protection Act, which implements the 8 Principles of the Privacy Guidelines of the Organization for Economic Co-operation and Development (OECD), went into full effect in April 2005. The background and requirements of the Act are outlined. Then will be explained the direction with respect to the Act for this company, which is in the business of handling personal information; each process for dealing with the “Safety Management Measures” enacted by this company referring to the Ministry of Economy, Trade and Industry’s guidelines; and the “Compliance Program”.

### はじめに

25年前、1980年9月23日のOECD（経済協力開発機構）理事会で「OECDプライバシーガイドライン」が採択された。この「プライバシー保護と個人データの国際流通についての勧告」の中に8つの原則が記述されており、Table 1で示すOECD8原則と呼ばれる。これが日本も含めて世界各国の個人情報の保護に関する考え方の基礎になっている。日本においてはその後幾多の取組を経て、2003年5月に「個人情報保護関連五法」が成立した。この時点で行政機関だけでなく、民間部門における個人情報保護に関する法整備が整ったといえる。関連五法の中で、民間事業者に関わる法律は「個人情報の保護に関する法律（平成15年法律第57号）」であり、これが通常「個人情報保護法」と呼ばれている。

個人情報保護法では、「個人情報取扱事業者」に対して、OECDの8原則を踏まえた義務を各条文で定めている。この義務の中で、用語の解釈や守るべき義務についての詳細な解釈及びその実現程度や方法に関しては、それぞれの事業分野毎に異なることを考慮し、所管省庁が別途ガイドラインを示すこととした。経済産業省では、平成16(2004)年10月に「経済産業分野を対象とするガイドライン」<sup>1)</sup>を公表した。

そして、個人情報保護法は、「個人情報の保護に関する基本方針」<sup>2)</sup>の平成16(2004)年4月閣議決定を経て、平成17(2005)年4月1日に全面施行された。

住友化学(株)と住友化学システムサービス(株)(以下当社)は、個人情報保護法が定める、「個人情報」を体系的に構成した「個人情報データベース」を取扱っており、後述するように、法が定義するところの「個人情報取扱事業者」に該当する。また、当社は住友化学(株)の「個人情報」を顧客から委託されてシステム的に取扱っており、受託関係にある。個人情報保護法では、個人情報に関する委託先の監督義務が記載(第22条)されている。このため、当社は個人情報取扱事業者として法に対応することはもちろん、受託事業者として、住友化学(株)の監督を受けることになる。

当社は、2004年の10月頃から、半年後に控えた個人情報保護法の全面施行への対応検討を開始した。

個人情報保護法の第4章では、「個人情報取扱事業者が遵守すべき義務」を定めている。この義務はデータの安全に関する「安全管理措置」と、データ収集目的の明確化やデータ内容の正確さを企業として約束する「コンプライアンス・プログラム」とに大別できる。それぞれが経済産業省のガイドラインによって具体化されている。

**Table 1** OECD 8 Principles  
OECD8原則

Collection Limitation Principle 収集制限の原則	There should be limits to the collection of personal data and any such data should be obtained by lawful and fair means and, where appropriate, with the knowledge or consent of the data subject. 個人データの収集には制限を設けるべきであり、いかなる個人データも、適法かつ公正な手段によって、かつ適当な場合には、データ主体に知らしめ又は同意を得た上で、収集されるべきである。
Data Quality Principle データ内容の原則	Personal data should be relevant to the purposes for which they are to be used, and, to the extent necessary for those purposes, should be accurate, complete and kept up-to-date. 個人データは、その利用目的に沿ったものであるべきであり、かつ利用目的に必要な範囲内で正確、完全であり最新なものに保たなければならない。
Purpose Specification Principle 目的明確化の原則	The purposes for which personal data are collected should be specified not later than at the time of data collection and the subsequent use limited to the fulfilment of those purposes or such others as are not incompatible with those purposes and as are specified on each occasion of change of purpose. 個人データの収集目的は、収集時よりも遅くない時点において明確化されなければならない。その後のデータの利用は、当該収集目的の達成又は当該収集目的に矛盾しないかつ、目的の変更毎に明確化された他の目的の達成に限定されるべきである。
Use Limitation Principle 利用制限の原則	Personal data should not be disclosed, made available or otherwise used for purposes other than those specified in accordance with the Purpose Specification Principle except: (a) with the consent of the data subject; or (b) by the authority of law. 個人データは、目的明確化の原則により明確化された目的以外の目的のために開示利用その他の使用に供されるべきではないが、次の場合はこの限りではない。 (a) データ主体の同意がある場合、又は、 (b) 法律の規定による場合
Security Safeguards Principle 安全保護の原則	Personal data should be protected by reasonable security safeguards against such risks as loss or unauthorised access, destruction, use, modification or disclosure of data. 個人データは、その紛失もしくは不当なアクセス、破壊、使用、修正、開示等の危険に対し、合理的な安全保護措置により保護されなければならない。
Openness Principle 公開の原則	There should be a general policy of openness about developments, practices and policies with respect to personal data. Means should be readily available of establishing the existence and nature of personal data, and the main purposes of their use, as well as the identity and usual residence of the data controller. 個人データに係わる開発、運用及び政策については、一般的な公開の政策が取られなければならない。個人データの存在、性質及びその主要な利用目的とともにデータ管理者の識別、通常の住所をはっきりさせるための手段が容易に利用できなければならない。
Individual Participation Principle 個人参加の原則	An individual should have the right: (a) to obtain from a data controller, or otherwise, confirmation of whether or not the data controller has data relating to him; (b) to have communicated to him, data relating to him (i) within a reasonable time; (ii) at a charge, if any, that is not excessive; (iii) in a reasonable manner; and (iv) in a form that is readily intelligible to him; (c) to be given reasons if a request made under sub-paragraphs 個人は次の権利を有する。 (a) データ管理者が自己に関するデータを有しているか否かについて、データ管理者又はその他の者から確認を得ること (b) 自己に関するデータを、 (i) 合理的な期間内に、 (ii) もし必要なら、過度にならない費用で、 (iii) 合理的な方法で、かつ、 (iv) 自己に分かりやすい形で、自己に知らしめられること。 (c) 上記(a)及び(b)の要求が拒否された場合には、その理由が与えられること及びそのような拒否に対して異議を申立てることができること。 (d) 自己に関するデータに対して異議を申し立てること、及びその異議が認められた場合には、そのデータを消去、修正、完全化、補正させること。
Accountability Principle 責任の原則	A data controller should be accountable for conforming with measures which give effect to the principles stated above. データ管理者は、上記の諸原則を実施するための措置に従う責任を有する。

このガイドラインでは「個人情報取扱事業者がその義務等を適切かつ有効に履行するために参考となる事項・規格」という項を設け、「個人情報取扱事業者は、その事業規模及び活動に応じて、個人情報の保護のためのコンプライアンス・プログラムを策定し、実施し、維持し及び改善を行うことが望ましい」と記載している。さらに「なお、その体制の整備に当たっては、日本工業規格 JIS Q 15001「個人情報保護に関するコンプライアンス・プログラムの要求事項」<sup>3)</sup>を、個人データの安全管理措置の実施に当たっ

ては、JIS X 5070「セキュリティ技術 - 情報技術セキュリティの評価基準」<sup>4)</sup>及びJIS X 5080「情報セキュリティマネジメントの実践のための規範」<sup>5)</sup>等を参考にすることができる」と記述している。

JIS X 5080は情報セキュリティマネジメントに関する国際標準ISO 17799をJIS化した規格である。つまり個人情報保護法が要求する「安全管理措置」を実現するには、ISMS (Information Security management System) の手法をベースにすることが合理的であると解釈できる。また、JIS Q 15001はいわゆる

プライバシーマーク制度といわれるものであるが、そのマネジメントシステムはISO 9000やISO 14000と軌を一にするものである。当社は2001年にISO 9000に基づくQMS (Quality Management System)、2004年にはISO 17799に基づくISMSの認証を取得している。

本稿では、最初に個人情報保護法について概観する。次に、ガイドラインが要求する「安全管理措置」と「コンプライアンス・プログラム」への当社の対応について具体的に報告する。

## 個人情報保護

経済・社会の情報化の進展に伴い、コンピュータやネットワークを利用して大量の個人情報が収集され

保管されている。それに伴い、個人情報の取扱いは、今後もますます拡大していくが、個人情報の性質上、一度誤った取扱いがされると、個人に取り返しのつかない被害を及ぼす懸念がある。Table 2には最近発生した個人情報漏洩事件(出典: IT保険ドットコム等)の一部を掲げている。情報化社会においては、個人情報の流通は必要不可欠であることから、既にOECD加盟国の大多数が、前述したOECDガイドラインの原則を遵守した個人情報保護法制を有するに至っている。日本においても、個人情報保護法が平成15(2003)年5月に成立・公布された。法は、官民を通じた個人情報保護の基本理念等を定めた基本法に相当する部分と、民間事業者の遵守すべき義務等を定めた一般法に相当する部分から構成されており、平成17(2005)年4月1日より全面施行された。

**Table 2** Personal Information Leak Incidents  
個人情報漏洩事件

Discovered 発覚時期	Organization 事業者名	Records 件数	Content 内容	Cause 原因	Compensation per person 1人当たりの支払額
Jun.03 H15年6月	Lawson ローソン	560,000	Card member information カード会員情報	Internal crime? 内部犯?	¥500
Jul.03 H15年7月	Ricoh リコー	60,000	Family registry information tape 戸籍情報 MT	Lost in transit by courier 宅配便で輸送中紛失	?
Aug.03 H15年8月	A-Plus アプラス	80,000	Member information 会員情報	Removed by contractor employee? 委託先社員の持ち出し?	¥1,000
Oct.03 H15年10月	Family Mart ファミリーマート	180,000	E-mail newsletter subscribers メルマガ購読者	Removed by employee or contractor employee? 社員、委託先社員の持ち出し?	¥1,000
Jan.04 H16年1月	Sanyo Shinpan 三洋信販	1,160,000	Loan balance 貸付残高	Employee participation? 社員関与?	case-by-case 個別対応
Feb.04 H16年2月	Yahoo! BB ヤフーBB	4,520,000	Subscriber information 契約者情報	ID, password left out ID、パスワードの放置 盗み見	¥500
Mar.04 H16年3月	Japanet Takata ジャパネットたかた	300,000	Customer list 顧客名簿	System development company? システム開発会社?	?
Apr.04 H16年4月	Cosmo Oil コスモ石油	2,200,000	Card member information カード会員情報	Leaked by insider? 社内から流出?	?
May.04 H16年5月	Mitsubishi Materials 三菱マテリアル	1,100	Online customer information ネット販売顧客情報	Inadequately protected web page HPの対策不備	?
Oct.04 H16年10月	Mie Prefectural Library 三重県立図書館	133,000	User information 利用者情報	Contractor employee removed without permission, stolen PC 委託社員無断持出 PC盗難	?
Nov.04 H16年11月	Rihga Royal リーガロイヤル	12,000	Guest information (including credit card) 宿泊者情報(クレジットカード含む)	Stolen PC パソコン盗難	?
Feb.05 H17年2月	NTT Docomo NTTドコモ	25,000	Customer list 顧客名簿	?	?
Mar.05 H17年3月	Club Tourism クラブツーリズム	90,000	Subscriber information 契約者情報	Unauthorized access 不正アクセス	?
Apr.05 H17年4月	Michinoku Bank みちのく銀行	1,310,000	Subscriber information (including bank account information) 契約者情報(口座情報含む)	Incorrect disposal? 誤破棄?	?
May.05 H17年5月	Kakaku.com カカクコム	22,000	E-mail addresses メールアドレス	Unauthorized access 不正アクセス	?
Jul.05 H17年7月	Rakuten Ichiba 楽天市場	36,000	Subscriber information 契約者情報	?	?

## 1. 個人情報保護法の構成

Table 3に示したように個人情報保護法は、6章から構成されている。法の目的は、個人情報の有効性に配慮しつつ、個人の権利利益を保護することである。そのために基本理念（第3条）及び政府による基本方針の作成（第7条）、その他の施策の基本となる事項を定め、国および地方公共団体の責務等（第2章）を明らかにし、さらに個人情報を取り扱う事業者の遵守すべき義務（第4章）を定めている。

個人情報取扱事業者の義務に関する規定は、公共部門が「行政機関個人情報保護法」<sup>6)</sup>や「独立行政法人等個人情報保護法」<sup>7)</sup>で定められているのに対して、民間部門に対する義務規定は「個人情報保護法」で定められている。

前述したように、各省庁の主務大臣が法を執行するための基準として各省庁が告示する省庁ガイドラ

インが制定されており、当社が個人情報保護に対する対策を検討する場合は、法本体と経済産業省ガイドラインがその枠組みとなる。

## 2. 個人情報とは

個人情報保護法では、「個人情報」、「個人データ」及び「保有個人データ」の語を使い分けており、個人情報取扱事業者に課せられた義務はそれぞれ異なるので、注意を要する。経済産業省のガイドラインでは、それぞれについて事例を挙げて詳細な解説を行っている。

### (1) 個人情報

「個人情報」とは、生存する「個人に関する情報」であって、特定の個人を識別することができるもの（他の情報と容易に照合することができ、それにより特定の個人を識別することができるものを含む。）をいう。「個人に関する情報」は、氏名、性別、生年月日等個人を識別する情報に限られず、個人の身体、財産、職種、肩書等の属性に関して、事実、判断、評価を表すすべての情報であり、評価情報、公刊物等によって公にされている情報や、映像、音声による情報も含まれ、暗号化されているかどうかを問わない。

例えば、当社のメールシステムで採用しているアドレスはtarou.yamada@sc-sss.co.jpのような形式であるため、「SSS社の誰」と特定できることから個人情報とみなされる。S100.01@sc-sss.co.jpの形式であれば別に対照表が存在しない場合には個人情報ではない。

### (2) 個人情報データベース

「個人情報データベース等」とは、特定の個人情報をコンピュータを用いて検索することができるように体系的に構成した、個人情報を含む情報の集合物、又はコンピュータを用いていない場合であっても、カルテや指導要録等、紙面で処理した個人情報を一定の規則（例えば、五十音順、年月日順等）に従って整理・分類し、特定の個人情報を容易に検索することができるよう、目次、索引、符号等を付し、他人によっても容易に検索可能な状態に置いているものをいう。

### (3) 個人情報取扱事業者

法では、「個人情報取扱事業者」とは、国の機関、地方公共団体、独立行政法人、地方独立行政法人等いわゆる「官」と、個人情報データベース等を事業の用に供している者いわゆる「民」とを定義している。ただし「民」に対しては、個人情報を取扱う事業者全てが「個人情報取扱事業者」とはせず、例外として、「規定並びにその取り扱う個人情報の量及び利用方法からみて個人の権利利益を害するおそれが

**Table 3** Contents of the Personal Information Protection Act  
個人情報保護法の構成

Chapter 1. General Rules
第1章 総則
- Purpose (Article 1)
目的（第1条）
- Definitions (Article 2)
定義（第2条）
Personal information
個人情報
Personal information database
個人情報データベース
Personal information-handling organization
個人情報取扱事業者
Personal data
個人データ
Own personal data
保有個人データ
- Basic philosophy (Article 3)
基本理念（第3条）
Chapter 2. Responsibilities, Duties, Etc. of National and Regional Public Bodies
第2章 国及び地方公共団体の責務等
Chapter 3. Measures, Etc. Relating to the Protection of Personal Information
第3章 個人情報の保護に関する施策等
- Basic policies (Article 7)
基本方針（第7条）
Chapter 4. Duties, Etc. of Personal Information-Handling Organizations
第4章 個人情報取扱事業者の義務等
Section 1. Duties of Personal Information-Handling Organizations
第1節 個人情報取扱事業者の義務
Section 2. Promotion of Personal Information Protection by Private Bodies
第2節 民間団体による個人情報の保護の推進
Chapter 5. Additional Rules
第5章 雑則
Chapter 6. Penalties
第6章 罰則

少ない者を除く」としている。

例外に相当する判断基準としては、個人情報データベースの規模によるものとし、具体的には、政令第2条で、「その事業の用に供する個人情報データベース等を構成する個人情報によって識別される特定の個人の数の合計が過去6か月以内のいずれの日においても5,000人を超えない者とする。5,000人を超えるか否かは、当該事業者の管理するすべての個人情報データベース等を構成する個人情報によって識別される特定の個人の数の総和により判断する。ただし、同一個人の重複分は除くものとする。」と定めている。

また、「事業の用に供している」の「事業」とは、

一定の目的を持って反復継続して遂行される同種の行為であって、かつ一般社会通念上事業と認められるものをいい、営利事業のみを対象とするものではない、とも定めている。

住友化学(株)や当社は5,000人を超えるデータベースを取扱っており、当社は「個人情報取扱事業者」となる。

#### (4) 個人データ

「個人データ」とは、個人情報取扱事業者が管理する「個人情報データベース等」を構成する個人情報をいう。

**Table 4** Correspondence between OECD 8 Principles and the Personal Information Protection Act  
OECD8原則と個人情報保護法との対応

	OECD 8 Principles OECD8原則	Duties of Personal Information-Handling Organizations 個人情報取扱事業者の義務
Purpose Specification Principle 目的明確化の原則	Purpose of collection must be made clear, and use of data must match purpose of collection. 収集目的を明確にし、データ利用は収集目的に合致するべき	- Must specify as precisely as possible the purpose of use (Article 15) 利用目的をできる限り特定しなければならない。(第15条)
Use Limitation Principle 利用制限の原則	Must not use for other purposes without agreement of the data's subject and compliance with legal procedures. データ主体の同意がある場合、法律の規定による場合以外は目的以外に利用してはならない	- Must not handle beyond the scope necessary for achieving the purpose of use (Article 16) 利用目的の達成に必要な範囲を超えて取り扱ってはならない。(第16条) - Must not divulge to third party without obtaining permission from person concerned (Article 23) 本人の同意を得ずに第三者に提供してはならない。(第23条)
Collection Limitation Principle 収集制限の原則	Should collect data by legal and fair methods after informing and obtaining agreement from the subject. 適法・公正な手段により、かつ情報主体に通知又は同意を得て収集されるべき	Must not collect data with deceitful or other unfair methods (Article 17) 偽りその他不正の手段により取得してはならない。(第17条)
Data Quality Principle データ内容の原則	Data should fit the purpose of use and be accurate, complete, and up-to-date. 利用目的に沿ったもので、かつ、正確、完全、最新であるべき	Must work to keep information accurate and up-to-date (Article 19) 正確かつ最新の内容に保つよう努めなければならない。(第19条)
Security Safeguards Principle 安全保障の原則	Data should be protected from loss, destruction, use, alteration, divulgence, etc. with reasonable measures to safeguard security. 合理的な安全保護措置により、紛失・破壊・使用・修正・開示等から保護するべき	Must take necessary measures to manage security. (Article 20) 安全管理のために必要な措置を講じなければならない。(第20条) Must perform necessary supervision of employees and contractors. (Articles 21, 22) 従業員・委託先に対し必要な監督を行わなければならない。(第21、22条)
Openness Principle 公開の原則		- Must give notice or make public announcement of the purpose of use when collecting data. (Article 18) 取得したときは利用目的を通知又は公表しなければならない。(第18条)
Individual Participation Principle 個人参加の原則	Should make public the intent to collect data, indicating clearly the data's existence, the purpose for which it is to be used, and the manager responsible. データ収集の実施方針等を公開し、データの存在、利用目的、管理者等を明示するべき	- Must put the purpose of use, etc. in a state in which it can be known by the subject person. (Article 24) 利用目的等を本人の知り得る状態に置かなければならない。(第24条) - Must disclose possessed personal data at the subject person's request. (Article 25) 本人の求めに応じて保有個人データを開示しなければならない。(第25条) - Must perform corrections, etc. at the subject person's request (Article 26) 本人の求めに応じて訂正等を行わなければならない。(第26条) - Must cease usage, etc. at the subject person's request. (Article 27) 本人の求めに応じて利用停止等を行わなければならない。(第27条)
Accountability Principle 責任の原則	Should permit persons to confirm the storage location and content of data about themselves, and guarantee a hearing for all complaints. 自己に関するデータの所在及び内容を確認させ、又は意義申立を保証するべき	Must work to process complaints appropriately and promptly. (Article 31) 苦情の適切かつ迅速な処理に努めなければならない。(第31条)

## (5) 保有個人データ

「保有個人データ」とは、個人情報取扱事業者が、本人又はその代理人から求められる開示、内容の訂正、追加又は削除、利用の停止、消去及び第三者への提供の停止のすべてに応じることができる権限を有する「個人データ」をいう。

### 3. 個人情報取扱事業者の義務

個人情報保護法第4章では個人情報取扱事業者の義務などについて、第15条から第36条までを定めている。これはOECD8原則を日本の実情に照らして具体化したものである。Table 4に8原則と法の各条文との対応関係を示した。これらの義務は、大きく安全管理措置に関するものと、コンプライアンス・プログラムの範疇に帰するものに分けられる。

### 4. 安全管理措置

個人情報取扱事業者の義務を定めている条文の中で、特に第20条では、「安全管理措置」として、「個人情報取扱事業者は、その取り扱う個人データの漏えい、滅失又はき損の防止その他の個人データの安全管理のために必要かつ適切な措置を講じなければならない。」とだけ定めている。

前述したように、必要かつ適切な措置の具体的な内容は事業分野毎に異なる。そこで経済産業省のガイドラインが一定の基準を示しているわけである。ガイドラインでは、まず「個人情報取扱事業者は、その取り扱う個人データの漏えい、滅失又はき損の防止その他の個人データの安全管理のため、組織的、人的、物理的及び技術的な安全管理措置を講じなければならない。その際、本人の個人データが漏えい、滅失又はき損等をした場合に本人が被る権利利益の侵害の大きさを考慮し、事業の性質及び個人データの取扱状況等に起因するリスクに応じ、必要かつ適切な措置を講じるものとする。なお、その際には、個人データを記録した媒体の性質に応じた安全管理措置を講じることが望ましい。」としている。

つまり、安全管理措置は、組織的、人的、物理的及び技術的という四つの領域で講じるべしとしているわけである。

#### (1) 組織的安全管理措置

ガイドラインでは「組織的安全管理措置とは、安全管理について従業者（法第21条参照）の責任と権限を明確に定め、安全管理に対する規程や手順書（以下「規程等」という。）を整備運用し、その実施状況を確認することをいう。」としている。そして組織的安全管理措置として講じなければならない事項としてTable 5に示す5項目を挙げている。

**Table 5** Security Management Measures  
安全管理措置

Organizational Measures 組織的安全管理措置	1. Maintain an organization to enact personal data security measures 個人データの安全管理措置を講じるための組織体制の整備	11
	2. Maintain and operate in accordance to rules established by personal data security measures 個人データの安全管理措置を定める規程等の整備と規程等に従った運用	5
	3. Maintain a procedure for listing the handling status of personal data 個人データの取扱い状況を一望できる手段の整備	2
	4. Evaluate, revise, and improve personal data security measures 個人データの安全管理措置の評価、見直し及び改善	3
	5. Deal with accidents and violations 事故又は違反への対処	2
Human Measures 人的安全管理措置	1. Conclude closed contracts for employment and commission contracts. 雇用契約時及び委託契約時における非開示契約の締結	2
	2. Perform education and training for workers. 従業者に対する教育・訓練の実施	3
Physical Measures 物理的安全管理措置	1. Manage building (office) entries and exits. 入退館（室）管理の実施	2
	2. Prevent theft, etc. 盗難等の防止	5
	3. Physically protect machinery and equipment. 機器・装置等の物理的な保護	1
Technical Measures 技術的安全管理措置	1. Identification and authorization of access to personal data 個人データへのアクセスにおける識別と認証	2
	2. Control of access to personal data 個人データへのアクセス制御	8
	3. Manage permission to access personal data 個人データへのアクセス権限の管理	2
	4. Log access to personal data 個人データのアクセスの記録	2
	5. Measures against unauthorized software on information systems that handle personal data 個人データを取り扱う情報システムについての不正ソフトウェア対策	3
	6. Measures for transport and transmission of personal data 個人データの移送・送信時の対策	2
	7. Measures for regression testing of information systems that handle personal data 個人データを取り扱う情報システムの動作確認時の対策	2
	8. Monitoring of information systems that handle personal data 個人データを取り扱う情報システムの監視	2

#### (2) 人的安全管理措置

ガイドラインでは「人的安全管理措置とは、従業者に対する、業務上秘密と指定された個人データの非開示契約の締結や教育・訓練等を行うことをいう。」とし、Table 5に示す2項目を指摘している。

### (3) 物理的安全管理措置

ガイドラインでは「物理的安全管理措置とは、入退館（室）の管理、個人データの盗難の防止等の措置をいう。」とし、Table 5に示す3項目を指摘している。

### (4) 技術的安全管理措置

ガイドラインでは「技術的安全管理措置とは、個人データ及びそれを取り扱う情報システムへのアクセス制御、不正ソフトウェア対策、情報システムの監視等、個人データに対する技術的な安全管理措置をいう。」とし、Table 5に示す8項目を指摘している。

### (5) 講じなければならない事項の具体化

このように経済産業省のガイドラインでは安全管理措置として4つの領域で計18項目を「講じなければならない」としているが、その実現の仕方には当然のことながらいくつかの方法がある。ガイドラインでは、要求項目を実施する上で望まれる事項を列挙している。例えば、技術的安全管理措置の第2番目で要求している「個人データへのアクセス制御」を実現するには、「個人データへのアクセス制御を行う上で望まれる事項」として、

- ・ 個人データへのアクセス権限を付与すべき従業員数の最小化
- ・ 識別に基づいたアクセス制御
- ・ 個人データを格納した情報システムへの無権限アクセスからの保護（例えば、ファイアウォール、ルータ等の設定）

等8例を挙げている。

「個人データへのアクセス制御」は必ず講じなければいけないのだが、状況に応じて必要かつ適切な措置を講じることが求められるのであって、その具体的な方法としては、望ましいとして掲げた8項目のどれか（複数も可）あるいはそれ以外で企業が定める方法で実現すればよい。なお、Table 5の右端の数字は、それぞれの「講じなければならない項目」に対して、列挙された「望ましい対策」の数を示している。

## 5. コンプライアンス・プログラム

次に、法が求める「コンプライアンス・プログラム」についてであるが、その作成にあたっては、経済産業省のガイドラインで述べている、JIS Q 15001が参考になる。JIS Q 15001では、Table 6に概要を示すとおり第4章で「コンプライアンス・プログラム要求事項」を定義している。要求事項として最初に求めているのは、「事業者の代表者は、個人情報保護方針を定めるとともに、これを実行し維持しなくてはならない」である。個人情報保護法の第4章で定めている義務の中で安全管理措置としてガイドラインが

定めている項目を、JIS Q 15001と対比すると、ガイドラインであげている、物理的安全管理措置と技術的安全管理措置を除いたものが、コンプライアンス・プログラム要求事項に相当するといえる。

**Table 6** Requirements for compliance program on personal information protection  
個人情報保護に関するコンプライアンス・プログラムの要求事項

4.	Compliance Program Requirements Issues コンプライアンス・プログラム要求事項
4.1.	General Requirements Issues 一般要求事項
4.2.	Personal Information Protection Policy 個人情報保護方針
4.3.	Planning 計画
4.3.1.	Specification of Personal Information 個人情報の特定
4.3.2.	Legal and Other Criteria 法令及びその他の規範
4.3.3.	Internal Regulations 内部規程
4.3.4.	Planning Document 計画書
4.4.	Implementation and Operation 実施及び運用
4.4.1.	Organization and Operations 体制及び運用
4.4.2.	Measures Concerning Collection of Personal Information 個人情報の収集に関する措置
4.4.3.	Measures Concerning the Use and Disclosure of Personal Information 個人情報の利用及び提供に関する措置
4.4.4.	Appropriate Management of Personal Information 個人情報の適正管理業務
4.4.5.	Rights of Subjects Concerning Personal Information 個人情報に関する情報主体の権利
4.4.6.	Education 教育
4.4.7.	Complaints and Consultation 苦情及び相談
4.4.8.	Compliance Program Document コンプライアンス・プログラム文書
4.4.9.	Document Management 文書管理
4.5.	Audit 監査
4.6.	Revision by Organization Representative 事業者の代表者による見直し

## 6. 法違反の考え方

個人情報保護法第34条では、「主務大臣は、個人情報取扱事業者が第16条から第18条まで、第20条から第27条まで又は第30条第2項の規定に違反した場合

において個人の権利利益を保護するため必要があると認めるときは、当該個人情報取扱事業者に対し、当該違反行為の中止その他違反を是正するために必要な措置をとるべき旨を勧告することができる。」と定め、さらに、命令（第2項）緊急命令（第3項）を規定している。この第2項、第3項の規定による命令に違反した者は、「6月以下の懲役又は30万円以下の罰金に処する。」という罰則規定が第56条で定められている。

違反であるか否かは、個人情報取扱事業者が、ガイドラインに沿って必要な措置等を講じたか否かにつき判断して行なわれる。すなわち、ガイドライン中、「しなければならない」と記載されている規定については、それに従わなかった場合は、規定違反と判断され得る。一方、ガイドライン中、「望ましい」と記載されている規定については、それに従わなかった場合でも、規定違反と判断されることはないが、個人情報保護の推進の観点から個人情報取扱事業者としては、できる限りの対応を取り組むことが肝要である。

さらに、法による罰則以外に注意すべきことは、情報漏えいなどを起こした場合に蒙る社会的信用の失墜や、巨額の損害賠償額の負担などである。

## 個人情報保護法への当社の対応

当社としての個人情報保護法への対応であるが、法の完全施行を半年後に控えた時点で、

- ・体制整備、規定類整備、従業員への教育などのコンプライアンス・プログラムの作成及び実施は施行日(2005年4月1日)までに完了すること。
- ・安全管理措置については、対象システムを洗い出し、実施している対策現状を早急に把握し、リスクアセスメントを実施する。
- ・実施が必要とされる対策については、ITインフラ全体としてのセキュリティ対策を優先とし、個別対策は優先順位を付けて実施する。

という基本方針を定めた。

### 1. 個人データと保有個人データ

個人情報取扱事業者の取扱うデータが、単なる個人データであるか、あるいは保有個人データであるかによって、法の定める義務の範囲が異なる。Table 7に示すように、保有個人データである場合には法第15条から第31条が関係する（Bで示す）のに対して、保有個人データでない場合は、法第15条から第23条が対象となる（Aで示す）。なお、Table 7には違反した場合の罰則規定の対象も示している。

当社の場合は、当社が単に住友化学(株)の個人情報の取扱を受託されている立場では、当社には「保有

**Table 7** Act Enforcement and Penalties  
法の適用および罰則の対象

Art. 条	Contents 内容	A	B	Penalty 罰則
15	Specification of purpose of use 利用目的の特定			
16	Limitations by purpose of use 利用目的による制限			
17	Appropriate collection 適正な取得			
18	Notification of purpose of use during collection 取得に際しての利用目的の通知等			
19	Preserving accuracy of data contents データ内容の正確性の確保			
20	Security management measures 安全管理措置			
21	Supervision of employees 従業員の監督			
22	Supervision of contractors 委託先の監督			
23	Restrict disclosure to third parties 第三者提供の制限			
24	Announcement of issues related to possessed personal data 保有個人データに関する事項の公表等			
25	Openness 開示			
26	Revision, etc. 訂正等			
27	Cessation of use, etc. 利用停止等			
28	Reason explanation 理由の説明			
29	Procedure to address requests for disclosure, etc. 開示等の求めに応じる手続			
30	Fees 手数料			
31	Personal information-handling organization complaint process 個人情報取扱事業者による苦情の処理			
32	Report retirement 報告の徴収			
33	Advice 助言			
34	Recommendations and instructions 勧告及び命令			
35	Restrictions on use of authority of competent minister 主務大臣の権限の行使の制限			
36	Competent minister 主務大臣			

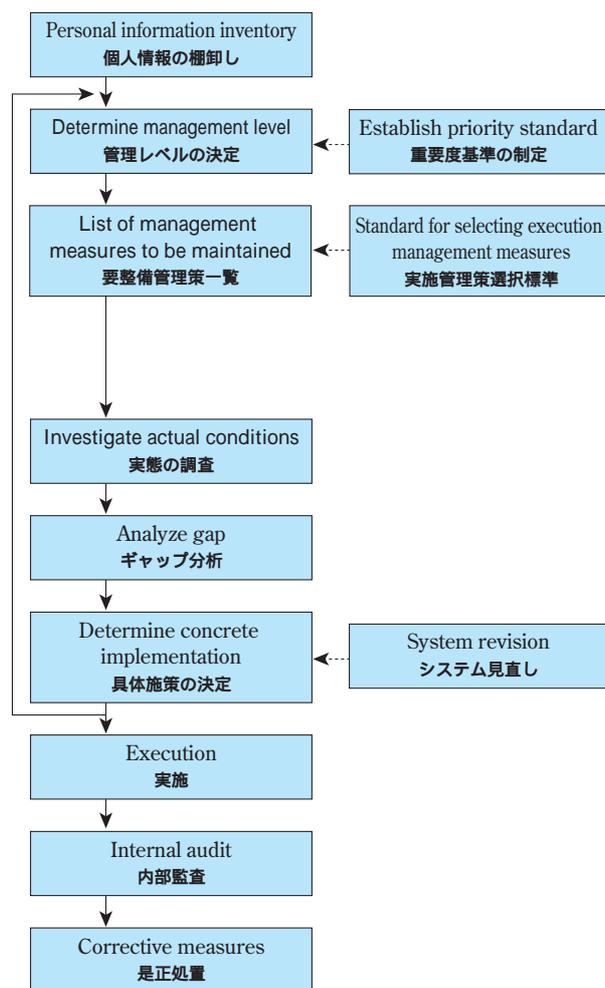
個人データ」は無いことになるが、当社は従業員情報等のように独自に保有個人データを有している。そのため全ての義務を対象に対応することとした。

また、住友化学(株)が保有する個人データの取扱いを当社が受託している場合は、住友化学(株)として必要な対応と、当社としての対応を整理・相談した上で分担を決定した。

## 2. 安全管理措置への対応

前述したように、法が定める「義務」に対しては、安全管理措置とコンプライアンス・プログラムの二つの側面がある。まず最初にISMSをベースにした安全管理措置について述べる。

Fig. 1は安全管理措置対応へのプロセスを示している。当社が取扱う「個人情報データベース」を全て洗い出し、個々に実施管理策を策定していくに先立って、「データベースの重要度」と「実施管理策の選択標準」の2つの標準を策定した。



**Fig. 1** Security Management Process  
安全管理措置対応へのプロセス

### (1) データベースの重要度 - 重要度基準の導入

「個人情報」の定義については前述したが、通常「個人情報データベース」は、氏名等の個人を識別する情報と、その個人の身体、財産、職業、肩書き等の属性を保有するデータ項目とからレコードが構成されている。そこで、使用されている属性を列挙して属性集合（データ項目）を明確にし、個々の属性が持つ重要度を標準として定めた。（Table 8参照）

**Table 8** Relation of Priority to Database, Attributes  
重要度レベルとデータベース、属性の関係

Priority	Example Database	Example Attribute
重要度	データベース例	属性例
3	Health and treatment information 保健医療情報 Economic impact information 経済的影響ある情報	Physical exam results 健康診断結果 Bank account number 銀行口座番号
2	Information revealing individual characteristics of person 個人の私的特性を示す情報	Personnel evaluation, family structure, residence address 人事評価、家族構成、自宅住所
1	Information on persons outside the organization 組織外の個人に関する情報	Customer information, partner information 顧客情報、取引先情報
0	Information on persons inside the organization 組織内の個人に関する情報	Company e-mail address, telephone extension 社内メールアドレス、社内電話番号

重要度については、個人データが漏洩した場合に本人が被る権利利益の侵害度を考慮して決定することとし、当社では重要度として最上位を3とする、0から3までの4段階を定義した。

### (2) 実施管理策の選択標準の決定

Table 5で示したとおり、経済産業省のガイドラインでは安全管理策を4つのカテゴリに分けた上で、各カテゴリ毎に実施しなければならない項目を18項目挙げている。したがって、個人情報取扱事業者は18の項目全てに対して対策を講じなければいけないが、具体的な方法については、ガイドラインが掲げる選択肢の中からひとつ以上を選択すればよいことになる。どの項目を選択するかは、その対策がもたらす効果と実施にあたっての技術的難易度や費用などを考慮することが必要である。そこで、データの持つ重要度に応じて、ガイドラインが示す「望ましい管理策」のどれを採用するかを標準として定めた。

ガイドラインでは「技術的対策」として講じなければならない事項を8項目列挙している。その第1番目が「個人データへのアクセスにおける識別と認識」であり、さらにこの事項に対して、Table 9に示すとおり具体的な方法を2つ示している。この両者を比較すると、前者（IDとパスワードによる識別）は、技術的にもコスト的にも容易に実現できる。後者（端末そのものの識別）は、技術上・運用上の複雑さがある。識別機能は後者の方が当然高い。当社の考え方として、まず全てのシステムは最低限の対策として前者を採用することとし、その中で非常に高い管理を要求される個人情報データベースを運用してい

**Table 9** Personal Data Access Identification and Authorization: Measures by Level  
個人データへのアクセスにおける識別と認証  
レベル別対応策

Issues that must be addressed 講じなければならない事項	Desiable steps 望まれる事項	Management Level 管理レベル
個人データへのアクセスにおける識別と認証	In order to confirm access to personal data is justified, carry out identification and authorization (e.g. ID and password authorization, biometric authorization, etc.) that user is worker with access permission. 個人データに対する正当なアクセスであることを確認するためにアクセス権限を有する従業者本人であることの識別と認証（例えば、IDとパスワードによる認証、生体認証等）の実施	0
	Perform identification and authorization on terminal or addresses (e.g. MAC address, IP address, electronic certification, secret decentralization technology, etc.) usable by workers with permission to access personal data. 個人データへのアクセス権限を有する各従業者が使用できる端末又はアドレス等の識別と認証（例えば、MACアドレス認証、IPアドレス認証、電子証明書や秘密分散技術を用いた認証等）の実施	3

るシステム（管理レベル3以上）は、後者の対策を併せて採用することとした。

### (3) 個人情報の棚卸

基準と標準の策定の後、まず実施したことは、住友化学(株)及び当社に存在する個人情報を全て洗い出し、管理台帳を整備することであった。この管理台帳には、個人情報の内容と、保管運用しているシステム名称がまとめられている。

### (4) システム管理レベルの決定

一つの個人情報データベースは複数のデータ項目から構成されている。各データ項目には「重要度レベル」が標準として定義されている。データベースを構成するデータ項目の中で、最大の重要度レベルを持つデータ項目の重要度を、そのデータベースの重要度とすることとした。また、一つのシステムには複数のデータベースが存在することから、そのシステムの中で、最大の重要度を持つデータベースの重要度を、システムの重要度とし、これを「システム管理レベル」と定義した。管理台帳で把握した全てのシステムに対して「管理レベル」を計算し整理した。

### (5) 実施管理策の制定

対象としているシステムの管理レベルと、実施管理策の選択標準とから、そのシステムが装備しておくべき管理策一覧を定めた。

### (6) 実施管理策作成

対象システムがその時点で、どのような管理策を実施しているかの実態調査を実施した。これと(5)で定めた「装備しておくべき管理策」との相違点（ギャップ）を整理した。

### (7) ギャップ分析

装備しておくべきと定めた管理策全体と実態とにはギャップが存在した。このギャップは、個々の事項に関して次の三つのどれかになる。

- ① 装備しておくべき管理策と合致する（そのシステムのレベルにふさわしい対応策を既に実施している）
- ② 装備しておくべき管理策を満たしていない（レベルで要求されている対応策を実施していない）
- ③ 装備しておくべき管理策より高すぎる（ある意味でオーバースペック）

### (8) 実施すべき施策の決定

ギャップ分析での結果である①及び③の項目については、その事項については新たに対策を実施する必要はない。②については、新規に実施する必要がある。しかしながら、もし、そのシステムの管理レベルを下げる事ができれば、この事項を実施する必要がなくなる。管理レベルを下げるには、データベースを構成している個人情報で、高い管理レベルを有する属性を無くせばよい。つまり、本当にその属性をデータベースとして保持すべきかどうかを検討し実施すべき施策を実施した。

### (9) 実施、内部監査、是正処置

実施が決定した事項については、予算手当ての上、実行計画を作成し、実施するとともに、その後、進捗管理や内部監査を実施してフォローする。

## 3. 組織的安全管理措置と人的安全管理措置

ガイドラインが、組織的安全管理措置として講じなければならないとした項目は5項目であり、具体的に望ましい対策として列挙した事項は総数で23ある。また、人的安全管理措置については、2項目、総数5である。

組織的安全管理措置の中の5項目のうち、「個人データの安全管理措置を講じるための組織体制の整備」について望ましい事項としては11事項が挙げられている。例えば

- ・従業員の役割・責任の明確化
- ・個人データの取扱いにかかわるそれぞれの部署の役割と責任の明確化

である。当社はQMSの枠組みの中で既にほとんどを実施していたことから、特段の対策を必要としなかった。

ただ、雇用契約時及び委託契約時におけるガイドラインの要求を考慮し、契約書の見直しを実施するとともに、教育に関しても、改めて全社員及び協力会社員に対しての教育を実施した。

#### 4. コンプライアンス・プログラム

次にコンプライアンス・プログラムであるが、前述したように、個人情報保護法が、個人情報取扱事業者の義務として、第4章で定めた条項の中で、第20条安全管理措置の「物理的安全管理措置」と「技術的安全管理措置」を除いた部分と、第20条以外の要求事項は、JIS Q 15001の要求事項に相当している。当社は既にQMS及びISMSの取得において、「要求事項の文書化」について実績を有していたことから、JIS Q 15001の要求事項についても、QMSやISMSの枠組みの中で行った。QMSの「品質マニュアル」に相当しているコンプライアンス・プログラムはかなり整備されていると判断した。最終的には「個人情報保護規程」としてまとめた。また、個人情報保護法特有の要求事項以外は、ISMSのマネジメントシステムを原則採用することで対応した。ここでは紙面の都合上詳述しないが、情報処理開発協会が平成17(2005)年4月に公表した「法規適合性に関するISMSユーザズガイド」<sup>8)</sup>には、ISMSと個人情報保護法との関係が詳しく説明されている。

## おわりに

本稿では、個人情報保護法を概観した上で、経済産業省のガイドラインを基にした安全管理措置への対応を中心に報告した。

### 1. 国際的な動き

米国や欧州など海外の状況については割愛したが、EUではかなり厳しい要求をしており、適切な安全管理措置を怠ると、国際的な情報流通の世界から拒絶されることにもなる。これは電子商取引におけるセキュリティと同様に考えるべきである。

### 2. 業界ガイドライン

経済産業省ガイドラインは産業界全般での基準を目指していることから、詳細な手続きなどについては示していない。電子商取引推進協議会(ECOM)

が平成17(2005)年1月に定めた「民間部門における電子商取引に係る個人情報保護に関するガイドライン」<sup>9)</sup>のように、業界に特化したガイドラインが出てきつつある。

### 3. 全体把握と継続的見直しの必要性

個人情報は、その発生からデータベースへの登録がされた後、オンラインで参照されたり、印刷されたりと様々な利用形態が存在する。従って、法が求める安全管理措置を検討するには、単にデータベースを保管するサーバだけを対象にリスク評価を行うだけでは安全とはいえない。個人情報のリスク分析を実施する場合は、データあるいは情報のライフサイクルを明確にすることが重要である。いくらデータベースサーバ周りを強化しても、印刷物での漏洩や、ネットワーク上での漏洩を見落としては意味がない。ネットワークなどをはじめとするハードウェアはもちろん、全てのIT資産に関してITIL(Information Technology Infrastructure Library: ITサービス管理・運用規則に関するベストプラクティス)をベースにした構成管理や変更管理などのシステムチックな運用管理が必要である。個人情報はIT資産の一部でしかない。セキュリティの3要素である、機密性、完全性、可用性を対象にしたISMSの手法が重要である。

また、IT資産の価値は当然時代とともに変化するし、ネットワークやサーバの構成変更などが、IT資産に対する新たなリスクをもたらしてくる。対応策についても、新しい技術が必ず出現してくる。資産の特定、脅威の洗い出し、脆弱性の特定、リスクの計算、対応策選択という流れは、個人情報でも全く同様であり、常にPDCAをまわしていくことが重要である。

## 引用文献

- 1) 経済産業省:平成16年10月, 個人情報の保護に関する法律についての経済産業分野を対象とするガイドライン.
- 2) 個人情報の保護に関する基本方針 平成16年4月2日閣議決定.
- 3) JIS Q 15001:1999 個人情報保護に関するコンプライアンス・プログラムの要求事項.
- 4) JIS X 5070:2000 セキュリティ技術 - 情報技術セキュリティの評価基準.
- 5) JIS X 5080:2002 情報技術 - 情報セキュリティマネジメントの実践のための規範.
- 6) 行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律(平成15年法律第58号)
- 7) 独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する

る法律（平成15年法律第59号）  
8) 財団法人日本情報処理開発協会，平成17年4月，  
法規適合性に関するISMSユ－ザーズガイド。

9) 電子商取引推進協議会（ECOM），平成17年1月  
「民間部門における電子商取引に係る個人情報保  
護に関するガイドライン」

PROFILE



西川 浩  
*Hiroshi NISHIKAWA*  
住友化学システムサービス株式会社  
顧問



里村 敏子  
*Toshiko SATOMURA*  
住友化学システムサービス株式会社  
品質保証部



後藤 俊則  
*Toshinori Goto*  
住友化学システムサービス株式会社  
品質保証部長

# インフレーション成形機用洗浄剤の開発

日本エイアンドエル(株) ABS研究所

矢野 克典 吉村 達也 古場 俊

## はじめに

近年、樹脂成形加工において、生産性効率、品質の向上、廃棄物低減による省資源化、さらには環境負荷の低減を推進する上で、洗浄剤の要求が増加している。その洗浄剤の使用用途としては、射出成形機の樹脂替え、色替え等が主流であり、押出成形機の洗浄剤は、洗浄剤自身の残留等が問題となり、現状、普及していない状態である。使用法としては、押出成形機の分解前の使用と、品種、色替えの際の使用が考えられるが、後者において、特に洗浄剤自身の排出性が重要となる。一般の射出用洗浄剤や特殊な押出成形機用洗浄剤では、高い洗浄力を得るため洗浄剤自身が高粘度であったり、フィラーが配合されていたり、洗浄剤自身が押出成形機のスクリー、ダイに付着、残存し、後材料に混入するため、普及には至っていないのが現状である。また、その他の洗浄剤として、化学発泡により、洗浄効果を得る種類があるが、有害ガスの発生により、作業環境的には不適當である。

そのような状況の中で、日本エイアンドエル(株)では、多品種少量生産を支援すべく、射出成形機用はもちろんのこと、押出成形機用で高性能かつクリーンな洗浄剤タフトレース®の開発に取り組んできた。

タフトレース®は、前述のような洗浄剤とは違った、比較的低粘度な樹脂をベースとしており、溶解力と数種の添加剤による界面活性力に加えて、発泡効果により、優れた洗浄能力を発揮する。また、Table 1のような銘柄を取り揃えており、その低粘度である性質のため、射出用途にも問題なく使用でき、成形機のスクリー・シリンダーのみならず、ホットランナーの洗浄でも使用できるとともに、押出機のダ

Table 1 TOUGHTRACE® Grades

Grades	resin type	applicability
M-10	polystyrene	commodity polystyrenes
T-10	polystyrene	high temperature plastics
C-10	polyolefin	polyolefin, commodity plastics
C-12	polyolefin	wide-line T-die, spinning

イ、ノズル等の先端部の洗浄にも使用可能で、押出成形を継続した状態のまま洗浄できるということで、国内のみならず、海外でも高い評価を得ている。

## インフレーション成形機の洗浄

インフレーションフィルム成形においては、色替え、樹脂替えや、ヤケゴミの発生による稼働率の低下の問題が大きい。この場合、稼働率の低下に加え、原材料のロス、スクラップの処理等の作業も伴う。そのため、迅速に樹脂替え、色替えができ、短時間の洗浄でヤケゴミの効果的な除去や定期的な使用によりヤケゴミ発生防止の可能な洗浄剤が要望されているが、従来の高洗浄性能に重点をおいた洗浄剤である高粘度タイプ、フィラー配合タイプ、さらには化学発泡タイプでは、押出機を一旦停止させ、時間をかけてダイを取り外した上で、はじめてスクリーやシリンダーの洗浄が可能となる種類が主流となっている。またダイを取り付けた状態で洗浄可能な種類でも、樹脂の偏流、または化学発泡によりフィルムがチューブ状にならず、巻き取り困難で洗浄後作業中の排出樹脂は廃プラスチックとして床上に落下させていた。この場合、廃プラスチックによる床上の汚染、廃棄の手間がかかり、後材料への変更にも時間と、人手を要す結果となっていた。

そのため、インフレーション成形機の洗浄におい

では、色替え、樹脂替え時に、ダイの分解のため押出機を停止させることなく、連続して前材料から洗浄剤への切り替えが短時間で可能となり、またその際、洗浄剤自身が製膜・巻き取り可能で、なおかつ後材料への置換もスムーズにおこなえる洗浄剤が要望されていた。

#### インフレーション成形機用タフトレース® A-12の開発

日本エイアンドエル(株)では、タフトレース®の四種類の既存銘柄の洗浄技術を活かし、これまでにないインフレーション成形機用A-12の開発に成功した。これは、従来のインフレーション成形機として開発した当社製品が、LLDPE、HDPEを原材料とした比較的高い温度領域のインフレーション成形においては、ダイリップ部での偏流により、製膜性が不良となり、垂れ流し状態で洗浄していたのに対し、A-12では、製膜、かつ巻き取り可能な使用温度領域を改良したもので、インフレーション成形の使用温度領域のほとんどにおいて、製膜性良好で、巻き取り可能である。

また、A-12は洗浄性能においても、従来品を大幅に改良でき、その洗浄剤自身の排出性能においては、ほとんど変わらないという優れた性能を有している。

Fig. 1は、A-12の洗浄性、排出性の比較評価データであるが、60mmφの押し出し成形機で、リップ径、100mmのインフレーション成形機を190℃で使用し、黒着色したLLDPE (MI=1.5) に対して、完全に洗浄剤に置換終了するのに使用した洗浄剤量(洗浄量)

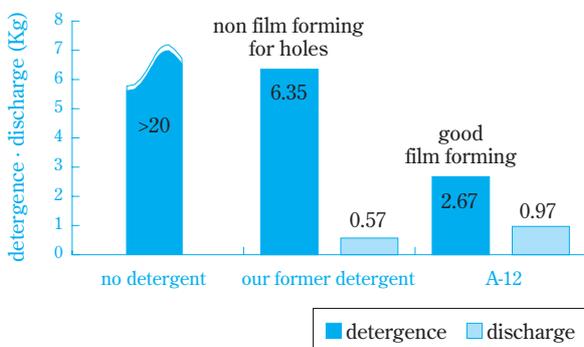


Fig. 1 Results of Purging test



Fig. 2 Lay-flat Film of A-12 in Purging

と、洗浄剤を、LLDPEに置換するのに必要なLLDPEの量(排出量)を比較したもので、洗浄量と排出量の合計が、洗浄力の指標となる。

その結果、洗浄剤を使用しない場合に対し、洗浄剤を使用すると、使用樹脂量と時間が大幅に短縮でき、パーシブ性が向上するが、当社従来品と比べて、A-12は、さらに洗浄力が高いことが判る。さらに最大の特徴である製膜性においても、190℃成形で、当社従来品が製膜困難に対し、A-12は製膜可能となる(Fig. 2)。

また、A-12を使用した後の分解掃除においても、優れた効果を発揮し、付着樹脂の剥離等の作業が容易に行なえるという利点を有している。

Fig. 3は、黒着色品を使用し、A-12で洗浄後に押出機を分解した際の各部位の洗浄作業の様子であるが、付着した樹脂が、通常のPEより簡単に剥離でき、また(c)に示したように複雑な形状のスパイラル部、(d)のスクリューにおいても、全く黒色残りが無く、A-12の優れた洗浄能力が判る。



### おわりに

A-12は、従来の洗浄剤では困難であった高洗浄性、かつ巻取り可能となる良好な製膜性を有しており、インフレーション押出成形メーカーの需要増加が期待される。また、優れた高洗浄性を有している点から、広幅Tダイ用途、高粘度樹脂等に対しても適応の可能性があり、新たな用途が期待できる。

お問い合わせ先 / 日本エイアンドエル(株)  
 ABS事業部 営業二部  
 TEL : 03-5623-5704

Fig. 3 Overhauling of Machines-Use A-12

## 特殊ポリマー ボンドファースト®

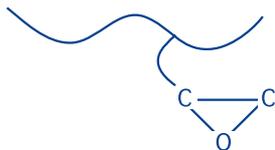
ボンドファースト®は含有するエポキシ基による高い反応性を生かし、各種樹脂の改質、異種材料間の接着性樹脂に使用可能です。

異種樹脂の分散も改良できます。

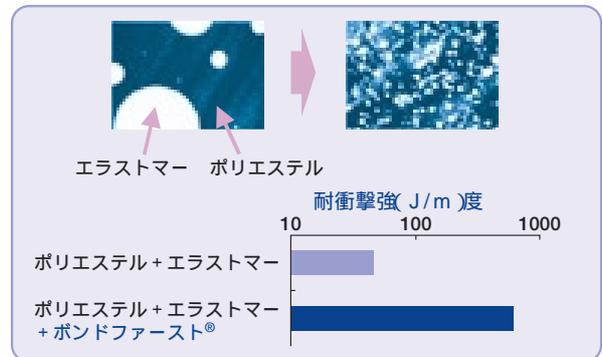
### ボンドファースト®のグレード

グレード	ポリマーの種類	モノマーの含有量(%)			MFR (g/10min)
		GMA	VA	MA	
2C	E-GMA	6	-	-	3
E	E-GMA	12	-	-	3
CG5001	E-GMA	19	-	-	380
CG5004	E-GMA	19	-	-	250
2B	E-GMA-VA	12	5	-	3
7B	E-GMA-VA	12	5	-	7
7L	E-GMA-MA	3	-	27	7
7M	E-GMA-MA	6	-	27	7
VC40	コポリエステル組成物	-	-	-	7
MB27	ポリオレフィン組成物	-	-	-	5

E:エチレン GMA:アクリル酸グリシジル VA:酢酸ビニル MA:アクリル酸メチル



### ボンドファースト®の分散改良効果



### PETリサイクル製品への適用例



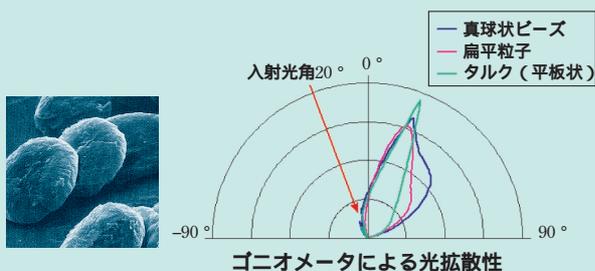
コンタクト先：住友化学株式会社 機能樹脂事業部 機能性ポリマー部  
〒104-8260 東京都中央区新川2-27-1 TEL 03-5543-5453

## 住友精化の「扁平&ソフト」高機能化ポリマー微粒子

住友精化では、ポリオレフィン系真球状ポリマー微粒子「フロービーズ®」の高機能化グレードとして、2種類の新規微粒子を開発いたしました。従来の真球状粒子には無い触感や、ユニークな光学的特性により、化粧品、塗料、インク、フィルムなどに高い付加価値を与える添加剤・配合剤としての用途が期待されます。

### 「扁平ポリエチレン粒子」

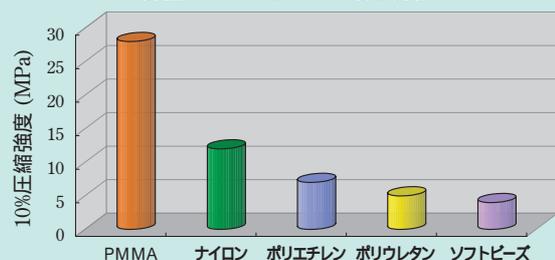
平均直径 15 μm、厚さ 3 ~ 5 μm の扁平状微粒子  
真球と平板との中間的な光反射 (適度なツヤ感)  
なめらかな広がり触感  
母材からの脱落防止 (異形によるアンカー効果)



### 「ソフトビーズ」

平均粒径 10 ~ 12 μm の真球状微粒子  
エチレンメチルメタクリレートコポリマー素材  
ソフトな触感と優れた光拡散性

### 各種ポリマービーズの硬さ比較



コンタクト先：住友精化株式会社 機能樹脂事業部 開発部  
大阪本社 〒541-0041 大阪市中央区北浜4-5-33 住友ビル  
東京本社 〒102-0073 東京都千代田区九段北1-13-5 日本地所第1ビル

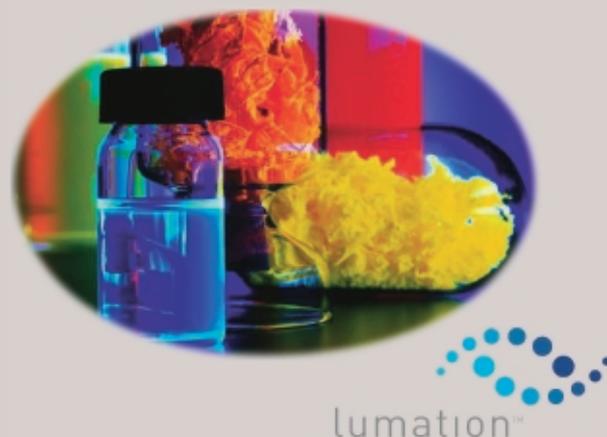
TEL 06-6220-8539 (山口)  
TEL 03-3230-8565 (圓井)

# ダウから高分子有機EL用材料事業を買収

当社は、米国ダウ・ケミカル社から高分子有機EL用材料事業を買収、ダウ社の高分子有機EL用材料「LUMATION™」に関する知的財産および技術を全て承継しました。

当社は、情報電子化学を重要分野の一つと位置付け、中でも表示材料分野に注力していますが、今回の買収はこの事業戦略の一環であり、これにより同事業を一層、強化することになります。

当社は、長年蓄積してきた表示材料技術および導電性ポリマー技術を活かして、高分子有機EL用材料の開発を行っており、青色材料について半減期1万時間を達成しています。今回の買収で、高分子有機EL用材料の品揃えを拡大すると共に、当社の独自技術にダウ・ケミカルの技術を融合することにより、新規材料開発を促進いたします。



# 大日本住友製薬がスタート

本年10月1日、当社の連結子会社である住友製薬(株)が大日本製薬(株)と合併し、大日本住友製薬(株)が誕生しました。同社は、「からだ・くらし・すこやかに」をコーポレートスローガンとし、「人々の健康で豊かな生活のために、研究開発を基盤とした新たな価値の創造により、広く社会に貢献する」ことを企業理念としています。研究においては、重点領域における研究アクティビティ強化による厚みのある研究の展開を図り、開発においては、優先プロジェクトへの資源集中によるスピード・成功確率の向上を目指し、世界に通用する製品の継続的創出を図ります。



## ブランドマーク

大日本住友製薬(株)のシンボル「グリーン・プリズム」は、世界に広がっていくネットワークをイメージしており、明日に向かって前進していく躍動感を表す「太陽」、未来の可能性と希望を表す「光」、健康でいる喜びとその開放感を表す「花」がデザインのモチーフになっています。

## 「FPD International 2005」に出展

10月19～21日の3日間、パシフィコ横浜にて「FPD International 2005」(主催：日経BP社、後援：経済産業省等)が開催されました。本展示会は、大手フラットパネルメーカーを始め、部品・部材、製造・検査装置メーカー等、FPD関連各社が出展する業界最大の総合展示会です。出展社は8カ国355社(内、海外53社) 来場者数は3日間で7万人にのぼりました。

当社も、液晶ディスプレイ部材のトータルサプライヤーとしての技術開発力と、日本、韓国、台湾、中国に研究・製造拠点を展開するグローバルネットワークをアピールすべく、情報電子化学部門に属する3事業部の他、国内外の関係会社にも協力をよびかけ、住友化学グループとして大規模な展示を行いました。また、今回は、当社が英国のケンブリッジ・ディスプレイ・テクノロジー社(CDT)との合弁会社設立に向け開発を進めていた高分子有機EL材料の紹介を行い、NEDO助成事業で開発した有機ELパネルも併せて出展いたしました(筑波研究所)。

当社ブースには、3日間で6000人を越える多数のお客様が来場され、説明にあたった当社営業・技術スタッフに多くのご意見・ご質問をいただき、大盛況の内に展示会を終えることができました。

(展示内容)

- ・光学機能性フィルム
- ・カラーフィルター
- ・エンジニアリングプラスチック
- ・LCDバックライト用拡散板
- ・カラーレジスト
- ・LCD用アルミターゲット
- ・エッチャント
- ・高分子有機EL材料等

(出展会社)

- ・住友化学(株) 情報電子化学部門等
- ・新エステーアイテクノロジー(株)
- ・住化エビソリューション(株)
- ・東友ファインケム(株)
- ・(株)住化分析センター



受付・グローバルネットワーク



電子部品材料事業部(LCDバックライト用拡散板・エンジニアリングプラスチック)



新エステーアイテクノロジー(株)(カラーフィルター)

## 東京工業大学との産学連携協定を締結

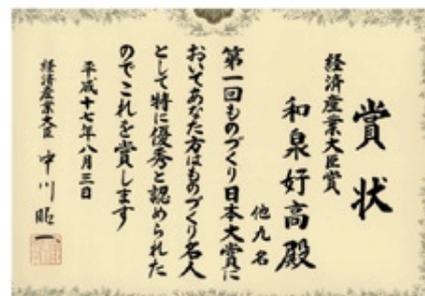
当社はこのほど、東京工業大学(東工大)との間に、「次世代材料技術・触媒技術・ライフサイエンス」に関する研究を進めるための組織的な連携協定を結びました。この協定は、東工大と当社とが、技術分野毎の交流会等を通じ、大学側のシーズと企業側のニーズのマッチングを効率的に行い、異分野融合型の大型共同研究テーマ等の開拓、共同研究等の実施、研究者の交流、人材育成のための諸活動、その他、連携の推進にあたって必要な活動を行い、研究開発を効果的かつ効率的に進め、研究開発成果の早期実現を図るものです。

当社は、従来から大学との連携を積極的に進めており、東工大の間では、先端材料、触媒、ライフサイエンス分野などでこれまでも多くの連携がありますが、今回の組織的な連携を強力に推進することにより、早期に研究開発の成果獲得と事業化を図り、一層の高収益成長をめざしてまいります。

# 外部表彰受賞紹介

## 第1回 ものづくり日本大賞 経済産業大臣賞

理事	和泉	好高
基礎化学品研究所 (現職：早稲田大学客員教授 囑託)	市橋	宏
基礎化学品研究所	北村	勝
基礎化学品研究所	深尾	正美
生産技術センター	嶋津	泰基
愛媛工場	浅野	浩幸
愛媛工場	尾崎	達也
愛媛工場	松井	修平
愛媛工場	橋本	留治
有機合成研究所 (現職：(財)工業所有権協力センター)	佐藤	洋



### 業績

#### 「硫安フリーのカプロラクタムプロセスの開発とその工業化」

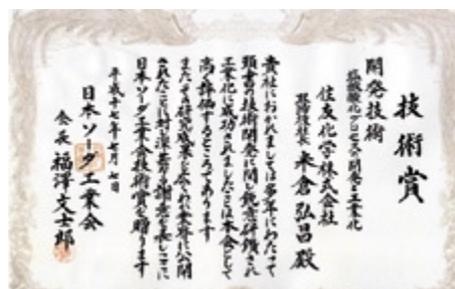
ナイロン6の原料であるカプロラクタム製造法において、従来法では多量の硫酸アンモニウム（硫安）の副生が不可避であった。当社は独自に触媒を開発し、世界で初めて硫安を全く副生しない技術を確認し、工業化を行った。この画期的な新技術である「硫安フリーのカプロラクタムプロセスの開発とその工業化」は、生産技術の抜本的効率化による生産革命の実現に資するものであり、今後のカプロラクタム製造法のグローバルスタンダードな技術として、広く世界に展開するものと期待される。

## 平成17年度 日本ソーダ工業会技術賞

### 住友化学株式会社

### 業績

#### 「塩酸酸化プロセスの開発と工業化」



当社の独自開発技術である「塩酸酸化プロセスの開発と工業化」が「第4回グリーン・サステイナブル ケミストリー賞」に続き、「日本ソーダ工業会技術賞」を受賞した。今回の受賞は、画期的な高性能触媒を開発して、この特徴を最大限に発揮するプロセス構成を世界で初めて工業化し、高収率、省資源、省エネルギーを実現した点と、今後、増大する副生塩酸の処理方法に関して、環境面からも化学工業全体に対し貢献するところ大である点が高く評価されたものである。

## 2005年度 日本農薬学会 業績賞（技術）

農業化学品研究所  
（現職：農業化学業務室）

井上 雅夫

農業化学品研究所

中村 知史

農業化学品研究所

藤本 博明

農業化学品研究所

笠松 紀美

業 績

### 「非散布型害虫防除製剤 ピリプロキシフェン含有テープの開発」

害虫の色調に対する誘引効果を利用して、薬液を散布することなく害虫に薬剤を処理して防除するという新しい施用技術を開発し、ピリプロキシフェン含有テープ製剤（ラーノ®テープ）として、製品化に成功した。

本剤は従来の農薬の処理方法の概念を変えた画期的な新製品であり、格段に省力的な害虫防除を実現した。また、同時に作物や天敵類への高い安全性をも有しており、近年益々ニーズが増加している環境保全型農業や総合害虫防除（IPM）の基幹防除資材として高い評価を受け、大いに注目を集めている。



Masao INOUE



Satoshi NAKAMURA



Hiroaki FUJIMOTO



Kiyoshi KASAMATSU



## 2005年度 計測自動制御学会 論文賞・武田賞

生産技術センター

久下本 秀和

業 績

### 「空気圧式調節弁固着現象のモデル化と固着検出法の開発」



Hidekazu KUGEMOTO

固着で生じる空気圧式調節弁の動作不良をプラント運転データから自動的に診断する方法を開発した。調節弁に不具合があるとコントローラの出力と流量計測値の間に特異な関係が生じることを見出し、その力学的な解釈と、それを検出する実用的な手法を提案した点が評価された。

## 主な投稿論文・口頭発表

(2005年1月1日～2005年6月30日)

### 高分子材料

液晶ポリマーのマイクロパウダーについて

岡本 敏 (情報電子化学品研究所)

粉体と工業, 37(5) 38(2005)

高分子の奥深さを知ったとき

黒田 竜磨 (樹脂開発センター)

高分子, 54(4) 242(2005)

農業資材の化学

阪谷 泰一 (樹脂開発センター)

化学と工業, 58(9) 668(2005)

Sumitomo Resins for Packaging Film and Japanese Market

近成 謙三 (石油化学品研究所)

Polyethylene 2005 10th World Congress (スイス)

2005年2月1日 - 3日

The Method to Design Plastic Part for Impact Energy Absorption by Optimizing both Material Property and Part Structure

東川 芳晃, 広田 知生 (石油化学品研究所)

Society of Automotive Engineers, Inc., SAE 2005

World Congress (米国), 2005年4月11日 - 14日

ポリプロピレン材料技術の現状と今後の展望

矢田 健一郎 (石油化学品研究所)

日本材料学会第56回高分子材料セミナー (東京)

2005年4月21日

ガラス長繊維強化ポリプロピレンの技術開発動向

北野 勝久, 新 健二, 菊地 利注\*, 辻 光慈 (石油化学品研究所, \*樹脂開発センター)

2005年春季大会・材料フォーラム (神奈川), 2005年

5月20日

合成高分子用の新規マトリックス剤の開発

中島 秀明, 滝川 宏司, 岡田 明彦 (筑波研究所)

第53回質量分析総合討論会 (埼玉), 2005年5月25

日 - 27日

分子動力学法による高分子フィルムの延伸シミュレーション

宮崎 洋介, 東川 芳晃, 増淵 雄一\* (石油化学品研究所, \*東京農工大学・科学技術振興機構さきがけ)

プラスチック成形加工学会第16回年次大会 (東京)

2005年6月10日

### 精密化学 (有機ファイン) 関連製品

わが社の代表染料

荒木 聰之 (精密化学品研究所)

加工技術, 40(1) 48(2005)

New Improvements for Polypropylene Stabilization During Processing and Performance

木村 健治 (精密化学品研究所)

SPE International Polyolefin 2005 Conference (米国), 2005年3月1日

### 農業化学関連製品

Pyridalyl, a novel Insecticide : Potency and Insecticidal Selectivity

諫山 真二\*<sup>1</sup>, 齋藤 茂\*<sup>2</sup>, 黒田 幸生, 梅田 公利\*<sup>2</sup>, 笠松 紀美 (農業化学品研究所, \*<sup>1</sup>アグロ事業部, \*<sup>2</sup>国際アグロ事業部)

Archives of Insect Biochemistry and Physiology, 58, 226(2005)

ベノミル水和剤灌注による育苗期のイネいもち病防除

木村 教男, 小川 正臣 (農業化学品研究所)

日本植物病理学会報, 71(2) 111(2005)

Metofluthrin with High Vapor Action against Mosquitoes

森 達哉, 氏原 一哉, 岩崎 智則, 菅野 雅代, 庄野 美徳, 松尾 憲忠 (農業化学品研究所)

17th Winter Fluorine Conference (米国), 2005年1月9日 - 15日

SumiOne® - a promising new mosquito repellent

J.R.Lucas \*<sup>1</sup>, 庄野 美徳, 岩崎 智則, 石渡 多賀男\*<sup>2</sup>, N.Spero \*<sup>3</sup>, G.Benzon \*<sup>4</sup> (農業化学品研究所, \*<sup>1</sup>VBC,

\*<sup>2</sup> 生活環境事業部, \*<sup>3</sup> ICR, \*<sup>4</sup> Benzon Research)  
AMCA 2005 Annual Meeting (カナダ) 2005年4月  
1日 - 7日

PermethrinのCIPAC小規模共同実験, release index  
等バリデーション

古田 リツ子 (有機合成研究所)

CIPAC Meeting (オランダ) 2005年6月8日

Pyriproxyfen Small Scale Collaborative Study

浅田 泰 (有機合成研究所)

CIPAC Meeting (オランダ) 2005年6月9日

d,d-trans-Cyphenothrin CIPAC Collaborative  
Study Prallethrin Identity Test (amended)

古田 リツ子, 浅田 泰 (有機合成研究所)

CIPAC Meeting (オランダ) 2005年6月9日

非散布型害虫防除製剤 ピリプロキシフェン含有テー  
プの開発

井上 雅夫\*, 中村 知史, 藤本 博明, 笠松 紀美 (農  
業化学品研究所, \*農化業務室)

日本農薬学会第30回大会 (東京) 2005年3月18日 -  
20日

新規殺虫剤ピリダリルに関する研究 (第5報) 昆虫  
培養細胞Sf9および哺乳動物培養細胞に対するピリダ  
リルの作用

平倉 説子\*<sup>1</sup>, 齋藤 茂, 尾添 嘉久\*<sup>2</sup>, 内海 俊彦\*<sup>1</sup>  
(国際アグロ事業部, \*<sup>1</sup> 山口大学, \*<sup>2</sup> 島根大学)

日本農薬学会第30回大会 (東京) 2005年3月18日 -  
20日

新規殺虫剤ピリダリル (プレオ®) のIPM資材として  
の検討 (第4報) ピリダリル剤の鱗翅目害虫に対する  
生育ステージ別活性と残効性

諫山 真二\*, 笠松 紀美 (農業化学品研究所, \*アグロ  
事業部)

第49回日本応用動物昆虫学会大会 (東京) 2005年3  
月24日 - 26日

新規殺虫剤ピリダリル (プレオ®) のIPM資材として

の検討 (第5報) ピリダリル剤のトマトハモグリバエ  
に対する効果

佐藤 直樹, 諫山 真二\*, 藤本 博明 (農業化学品研究  
所, \*アグロ事業部)

第49回日本応用動物昆虫学会大会 (東京) 2005年3  
月24日 - 26日

兵庫県神戸市西区岩岡の春キャベツにおけるコナガ発  
生の変遷

諫山 真二\*, 小川 正臣, 笠松 紀美 (農業化学品研究  
所, \*アグロ事業部)

第49回日本応用動物昆虫学会大会 (東京) 2005年3  
月24日 - 26日

新規殺虫剤 (S-1551MC1) の冬期散布によるクワ  
シロカイガラムシ防除

丸山 威, 黒田 幸生, 津田 尚己, 笠松 紀美, 大坪 敏  
朗 (農業化学品研究所)

第49回日本応用動物昆虫学会大会 (東京) 2005年3  
月24日 - 26日

MBI-D耐性イネいもち病菌と感受性菌の諸性質の比較

木村 教男 (農業化学品研究所)  
平成17年度日本植物病理学会大会 (静岡) 2005年3  
月29日 - 31日

スミラブ原体及び製剤の分析法

浅田 泰 (有機合成研究所)

日本農薬分析法部会 (東京) 2005年1月20日

ベルメトリン原体及び製剤の分析法

浅田 泰, 古田リツ子 (有機合成研究所)

日本農薬分析法部会 (東京) 2005年1月20日

Pyriproxyfen Small Scale Collaborative Study

浅田 泰 (有機合成研究所)

日本農薬分析法部会 (東京) 2005年5月9日

d,d-trans-Cyphenothrin CIPAC Collaborative  
Study Prallethrin Identity Test (amended)

古田リツ子, 浅田 泰 (有機合成研究所)

日本農薬分析法部会 (東京) 2005年5月9日

## 半 導 体 関 連 製 品

Tailoring thermal property of ArF resist resins through monomer structure modification for sub-70 nm contact hole application by reflow process

武元 一樹, 李 榮濤, 藤 裕介, 吉田 勲, 橋本 和彦, 宮川 貴行, 山口 訓史, 高橋 憲司, 小西 伸二 (情報電子化学品研究所)

*SPIE Microlithography 2005* (米国) 2005年2月26日 - 3月4日

Tailored Glass Transition of ArF Resists for Resolution Enhancement at sub-50 nm node

李 榮濤, 武元 一樹, 藤 裕介, 吉田 勲, 橋本 和彦, 宮川 貴行, 山口 訓史, 高橋 憲司, 小西 伸二 (情報電子化学品研究所)

第22回フォトポリマーコンファレンス (千葉) 2005年6月21日 - 24日

リフロー用 新規ArFレジストの開発

吉田 勲, 武元 一樹, 李 榮濤, 藤 裕介, 橋本 和彦, 宮川 貴行, 山口 訓史, 高橋 憲司, 小西 伸二 (情報電子化学品研究所)

日本化学会第85回春季年会 (神奈川) 2005年3月26日 - 29日

プラズマ共重合技術による新規な有機Low-k材料

小松 聖史, 国見 信<sup>\*1</sup>, 川原 潤<sup>\*1</sup>, 中野 昭典<sup>\*1</sup>, 木下 啓蔵<sup>\*1</sup>, 吉川 公磨<sup>\*2</sup> (有機合成研究所, <sup>\*1</sup>MIRAI-ASET, <sup>\*2</sup>MIRAI-ASRC, AIST, 広島大学・RCNS)

日本化学会第85回春季年会 (神奈川) 2005年3月26日 - 29日

## 光 学 ・ 表 示 関 連 製 品

Progress of Red Phosphorescent Dendrimer OLEDs

J.Pillow<sup>\*</sup>, Z.Liu<sup>Z\*</sup>, 関根 千津, 眞弓 美帆, 三上 智司 (筑波研究所, <sup>\*</sup>Cambridge Display Technology)

*Society for information display 2005* (米国) 2005年5月22日 - 27日

## 環 境 ビ ジ ネ ス 関 連 製 品

外部から添加した硝化細菌による活性汚泥の機能強化  
青井 正廣, 中村 洋介 (生産技術センター)  
第39回日本水環境学会年会 (千葉) 2005年3月16日 - 18日

高密度化硝化細菌添加による活性汚泥の窒素処理機能の改善

中村 洋介 (生産技術センター)

日本農芸化学会 2005年度大会 (北海道) 2005年3月28日 - 30日

## 有 機 合 成

A practical synthesis of 3-indolyl , -unsaturated esters

王 維奇, 池本 哲哉 (精密化学品研究所)

*Tetrahedron Letters*, 46, 3875(2005)

セルロース誘導体をキラル固定相に用いた菊酸エチルエステルの光学分割

元矢 佳保里<sup>\*1</sup>, 山本 千智代<sup>\*1</sup>, 上垣外 正己<sup>\*1</sup>, 顕谷 忠俊, 岡本 佳男<sup>\*2</sup> (技術・経営企画室, <sup>\*1</sup>名古屋大学, <sup>\*2</sup>名大エコトピア)

第54回高分子学会年次大会 (神奈川) 2005年5月25日 - 27日

## 触 媒

Asymmetric Cyclopropanation of 2,5-Dimethyl-2,4-hexadiene by Copper Catalysts Bearing New Bisoxazoline Ligands

板垣 誠, 増本 勝久, 山本 陽介<sup>\*</sup> (有機合成研究所, <sup>\*</sup>広島大学)

*The Journal of Organic Chemistry*, 70, 3292(2005)

Oxidative Coupling Polymerization of 2,3-Dihydroxynaphthalene with Dinuclear-Type Copper(II) Catalyst

幅上 茂樹<sup>\*</sup>, 村岡 亮<sup>\*</sup>, 相川 亜希子<sup>\*</sup>, 村上 総一郎<sup>\*</sup>, 東村 秀之 (筑波研究所, <sup>\*</sup>山形大学)

*Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chem-*

istry, 43, 1635(2005)

**“Radical-Controlled” Oxidative Polymerization of Phenol: Comparison with that of 4-Phenoxyphenol**

東村 秀之, 窪田 雅明, 藤澤 清史\*<sup>1</sup>, 小林 四郎\*<sup>2</sup>  
(筑波研究所, \*<sup>1</sup> 筑波大学, \*<sup>2</sup> 京都大学)

*Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry*, 43, 1955(2005)

**Improved hydrogen chloride oxidation process: Characterization of the RuO<sub>2</sub>/TiO<sub>2</sub> catalyst**

関 航平 (基礎化学品研究所)

*The 229th ACS National Meeting (米国)*, 2005年3月13日 - 17日

**The Development and Industrialization of the Vapor Phase Beckmann Rearrangement Process for the Production of  $\epsilon$ -Caprolactam**

北村 勝 (基礎化学品研究所)

*2nd International Conference on Green and Sustainable Chemistry (米国)*, 2005年6月20日 - 24日

**Active site model of a high silica MFI zeolite for the vapor phase Beckmann rearrangement of cyclohexanone oxime to  $\epsilon$ -caprolactam**

鈴木 達也, 乾 昌路, 杉田 啓介, 北村 勝, 石田 雅也\* (基礎化学品研究所, \*筑波研究所)

*5th International Symposium on Acid-Base Catalysis (メキシコ)*, 2005年6月27日 - 7月2日

**The Development and Industrialization of the Vapor Phase Beckmann Rearrangement Process for the Production of  $\epsilon$ -Caprolactam**

杉田 啓介 (基礎化学品研究所)

第10回日韓触媒シンポジウム (島根), 2005年5月10日 - 13日

**気相ベックマン転位プロセスの開発と工業化**

北村 勝 (基礎化学品研究所)

日本化学会第85回春季年会 (神奈川), 2005年3月26日 - 29日

**オレフィン重合用新規ピスマス共触媒**

中原 伸也, 高沖 和夫, 岡戸 慶也, 関 吉伯, 宮竹 達也 (石油化学品研究所)

日本化学会第85回春季年会 (神奈川), 2005年3月26日 - 29日

**新規ニッケル触媒鈴木 - 宮浦カップリングによる SP2 - SP3炭素結合形成反応の開発**

神川 卓 (有機合成研究所)

日本化学会第85回春季年会 (神奈川), 2005年3月26日 - 29日

**バナジウム (IV) 錯体を用いた 2, 3-ジヒドロキシナフタレンの高選択的不斉酸化カップリング重合**

東村 秀之, 村上 総一郎\*, 幅上 茂樹\* (筑波研究所, \*山形大学)

第54回高分子学会年次大会 (神奈川), 2005年5月25日 - 27日

## バイオプロセス

**Purification and cDNA Cloning of NADPH-Dependent Aldoketoreductase, Involved in Asymmetric Reduction of Methyl 4-Bromo-3-Oxobutyrate, from *Penicillium citrinum* IFO4631**

朝子 弘之, 脇田 龍平, 松村 賢司, 清水 将年, 左海 順\*<sup>1</sup>, 伊藤 伸哉\*<sup>2</sup> (有機合成研究所, \*<sup>1</sup> 住友製薬株, \*<sup>2</sup> 富山県立大学)

*Applied and Environmental Microbiology*, 71(2), 1101(2005)

## 化学工学

**塩酸酸化プロセスの開発と工業化**

森 康彦, 鈴木 哲也, 中田 幹俊, 岩永 清司\*<sup>1</sup>, 日比 卓男\*<sup>1</sup>, 宇井 利明\*<sup>2</sup>, 関 航平\*<sup>2</sup>, 磯尾 公太郎\*<sup>3</sup>, 阿部 忠\*<sup>4</sup> (生産技術センター, \*<sup>1</sup> 石油化学品研究所, \*<sup>2</sup> 基礎化学品研究所, \*<sup>3</sup> 有機合成研究所, \*<sup>4</sup> 住友ケミカルエンジニアリング株))

ソーダと塩素, 56, 20(2005)

**塩酸酸化プロセスの開発と工業化**

清水 豊満, 森 康彦 (生産技術センター)

第5回GSCシンポジウム (東京), 2005年3月7日 - 8日

## 高分子合成

1,1 - ジフェニルエチレン誘導体を用いたマルチファンクショナルSBRの合成

林 真弓, 稲垣 勝成, 今井 昭夫, 平尾 明\* (石油化学品研究所, \*東京工業大学)

日本ゴム協会誌, 78(3) 91(2005)

## 高分子成型加工

相容化技術による新規自動車用PP材料

渡辺 毅, 神崎 進, 大川 健一 (石油化学品研究所)

*Polyfile*, 42(495) 71(2005)

成形材料の改質と新製品開発 - ポリプロピレンの改質と用途展開

佐藤 淳, 近藤 慎一 (石油化学品研究所)

プラスチックエージ, 2005年5月号, 66

CAO手法を用いた射出成形用金型のロバスト設計

広田 知生, 東川 芳晃 (石油化学品研究所)

プラスチック成形加工学会第16回年次大会 (東京) 2005年6月10日

Polyolefin Resin for Airbag Application - Polymer Design and Parts Performance -

浜中 達郎, 伊地知 靖人, Nadeem Bokhari\* (石油化学品研究所, \*Autoliv North America)

プラスチック成形加工学会第16回年次大会 (東京) 2005年6月10日

## 分析物性関連

A Novel Standard Sample Powder Preparation Method for Quantitative Analysis of Polymorphs  
奥村 剛宏, 大塚 誠\* (有機合成研究所, \*神戸薬科大学)

*Journal of pharmaceutical Sciences*, 94(5) 1013 (2005)

LC-MSの高感度測定: LC-MS用オンライン濃縮システムの開発と応用

岡本 昌彦 (有機合成研究所)

創造機能化学第116委員会 平成17年6月期 研究調査報告 (東京) 2005年6月6日 - 7日

## コンピュータ利用・情報関連

バルブスティクションとその検出

久下本 秀和, 加納 学\* (生産技術センター, \*京都大学)

計測自動制御学会誌, 44(2) 143(2005)

時間依存密度汎関数法による誘電関数の算出

善甫 康成, 石田 雅也, 秋野 喜彦 (筑波研究所)

NAREGI ナノサイエンス実証研究 第3回公開シンポジウム (愛知) 2005年2月15日

PPEナノアロイの構造と特性

古田 元信 (筑波研究所)

国際ナノテクノロジー総合展2005 (東京), 2005年2月23日 - 25日

## 生物環境安全評価

Tomato Metabolism and Porphyrin-catalysed Oxidation of Pyriproxyfen

福島 雅雄, 藤澤 卓生, 片木 敏行 (生物環境科学研究所)

*Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(13) 5353(2005)

The *Salmonella*/human S9 mutagenicity test: Assay of 58 chemicals

羽倉 昌志\*<sup>1</sup>, 島田 弘康\*<sup>2</sup>, 中嶋 圓\*<sup>3</sup>, 須井 哉\*<sup>4</sup>, 北本 幸子, 鈴木 聡\*<sup>5</sup>, 佐藤 哲男\*<sup>5</sup> (生物環境科学研究所, \*<sup>1</sup> エーザイ(株), \*<sup>2</sup> 第一製薬(株), \*<sup>3</sup> (財)食品農医薬品安全性評価センター, \*<sup>4</sup> (財)食品薬品安全センター薬野研究所, \*<sup>5</sup> HAB評議会)

*Mutagenesis*, 20, 217(2005)

Lack of evidence for endocrine disrupting effects in rats exposed to fenitrothion in utero and from weaning to maturation

岡橋 典子, 佐野 真士\*, 宮田 かおり, 玉野 静光\*, 樋口 敏浩, 紙田 祐介, 関 高樹 (生物環境科学研究所)

所, \*大雄会医科学研究所)

*Toxicology*, 206, 17(2005)

**Effect of developmental hypothyroidism by PTU on behavior and synaptic gene expression**

小林 久美子, 辻 良三, 吉岡 孝文, 串田 昌彦, 藪下 晴津子, 佐々木 まどか, 三野 照正, 関 高樹 (生物環境科学研究所)

*Toxicology*, 212, 135(2005)

**Functional genomics provides evidence for accurate categorization of the benzimidazole fungicide benomyl: no ability to directly interact with steroid-receptor mediated mechanisms**

山田 智也, 住田 佳代, 斎藤 幸一, 植田 真司, 藪下 晴津子, 須方 督夫, 川村 聡, 奥野 泰由, 関 高樹 (生物環境科学研究所)

*Toxicology and Applied Pharmacology*, 205, 11 (2005)

**Oxidative degradation of organophosphorus pesticides mediated by iron porphyrins**

藤澤 卓生, 片木 敏行 (生物環境科学研究所)  
日本農薬学会誌, 30(2), 103(2005)

**疎水性化合物の魚類における濃縮性に及ぼす分子の立体的かさ高さの影響について**

仲井 俊司, 斎藤 昇二, 瀧本 善之, 有本 洋一\* (生物環境科学研究所, \*(財)化学物質評価研究機構)

環境化学, 15, 27(2005)

**2-Macroglobulin: A Novel cytochemical marker characterizing preneoplastic and neoplastic rat liver lesions negative for hitherto established cytochemical markers**

須方 督夫, 宇和川 賢, 尾崎 圭介, 住田 佳代, 菊池 薫, 串田 昌彦, 斎藤 幸一, 森村 圭一朗\*, 大江田 憲治, 奥野 泰由, 三上 信可, 福島 昭治\* (生物環境科学研究所, \*大阪市立大学)

*Society of Toxicology 44th Annual Meeting*, 2005 (米国), 2005年3月6日 - 10日

**Application of gene expression analysis of man-**

**nose 6-phosphate/insulin-like growth factor-II receptor (M6P/IGF2R) in ventral prostate for screening of chemicals with androgen-mediated activities in the rat Hershberger assay**

山田 智也, 坂東 清子, 川村 聡, 奥野 泰由, 関 高樹 (生物環境科学研究所)

*Society of Toxicology 44th Annual Meeting*, 2005 (米国), 2005年3月6日 - 10日

**Effects of behavior induced by perinatal exposure to PTU in rats**

辻 良三, 小林 久美子, 吉岡 孝文, 佐々木 まどか, 串田 昌彦, 藪下 晴津子, 三野 照正, 関 高樹 (生物環境科学研究所)

*Society of Toxicology 44th Annual Meeting*, 2005 (米国), 2005年3月6日 - 10日

**Effects of gene expression induced by perinatal exposure to PTU in rat cerebellum**

辻 良三, 小林 久美子, 吉岡 孝文, 串田 昌彦, 三野 照正, 関 高樹 (生物環境科学研究所)

*Society of Toxicology 44th Annual Meeting*, 2005 (米国), 2005年3月6日 - 10日

**Comparison of expression profiles of ENU-induced forestomach tumors and urethane-induced lung tumors in rasH2 mice.**

岡村 美和\*<sup>1</sup>, 宇波 明\*<sup>2</sup>, 大石 裕司\*<sup>2</sup>, 住田 佳代, 樫田 陽子\*<sup>1</sup>, 町田 登\*<sup>1</sup>, 三森 国敏\*<sup>1</sup> (生物環境科学研究所, \*<sup>1</sup>東京農工大学, \*<sup>2</sup>藤沢薬品工業)

*Society of Toxicology 44th Annual Meeting*, 2005 (米国), 2005年3月6日 - 10日

**The new cardiac cell model including the membrane Cl<sup>-</sup> transport**

寺島 啓介, 竹内 綾子\*, 皿井 伸明\*, 松岡 達\*, 野間 昭典\* (生物環境科学研究所, \*京都大学)

*IUPS Satellites meeting In Silico physiology: From Genome to Physiome* (米国) 2005年3月29日 - 30日

**Estimation of indoor behavior of a chemical, the dislodgeable residue and the internal dermal exposure**

的場 好英, 門岡 織江, 片木 敏行 (生物環境科学研究所)

Workshops on framework/policy and research/science major issues (イタリア) 2005年6月20日

新規ピレスロイド系殺虫剤メトフルトリンのラットにおける代謝

冨ヶ原 祥隆, 永堀 博久, 松井 正義, 樽井 弘和, 磯部 直彦\*, 川村 聡, 三上 信可 (生物環境科学研究所, \*技術・経営企画室)

日本農薬学会第30回大会 (東京) 2005年3月18日 - 20日

新規塵性殺ダニ剤バンダック®のラットにおける代謝

松井 正義, 冨ヶ原 祥隆, 磯部 直彦\*, 川村 聡, 三上 信可 (生物環境科学研究所, \*技術・経営企画室)

日本農薬学会第30回大会 (東京) 2005年3月18日 - 20日

新規殺虫剤pyridalylのラットにおける代謝

永堀 博久, 松永 治之, 斎藤 幸一, 冨ヶ原 祥隆, 磯部 直彦\*, 川村 聡, 金子 秀雄\*, 三上 信可 (生物環境科学研究所, \*技術・経営企画室)

日本農薬学会第30回大会 (東京) 2005年3月18日 - 20日

細胞増殖抑制因子mannose 6-phosphate/insulin-like growth factor-II receptor (M6P/IGF2R):

前立腺におけるアンドロゲンによる発現調節と新規 (抗)アンドロゲン作用検出マーカーとしての応用

山田 智也, 坂東 清子, 井澤 保則, 斎藤 幸一, 奥野 泰由, 関 高樹 (生物環境科学研究所)

第32回日本トキシコロジー学会学術年会 (東京) 2005年6月29日 - 7月1日

EHDPのモデル動物における薬効部位への分布

十亀 祥久, 矢吹 昌司, 小室 勢津子 (生物環境科学研究所)

日本薬学会第125年会 (東京) 2005年3月29日 - 31日

エタノールのMeIQx誘発ラット肝発癌促進作用

串田 昌彦, 鱈淵 英機\*, 森村 圭一郎\*, 福島 昭治\* (生物環境科学研究所, \*大阪市立大学)

第21回日本毒性病理学会 (静岡) 2005年1月20日 - 21日

遺伝子発現解析のためのRNAサンプル及び組織の保存安定性の検討

A) 肝発がん性予測用マイクロアレイ開発

B) 発がん性物質の28日間投与によるラット肝臓におけるp53遺伝子関連遺伝子の発現変動解析

住田 佳代, 斎藤 幸一, 大江田 憲治, 大塚 雅則\*<sup>1</sup>, 辻村 和也\*<sup>1</sup>, 宮浦 英樹\*<sup>1</sup>, 関島 勝\*<sup>2</sup>, 中山 光二\*<sup>2</sup>, 河野 友紀子\*<sup>2</sup>, 河上 祐紀\*<sup>2</sup>, 朝元 誠人\*<sup>3</sup>, 白井 智之\*<sup>3</sup> (生物環境科学研究所, \*<sup>1</sup> 化学物質評価研究機構, \*<sup>2</sup> 三菱化学安全性科学研究所, \*<sup>3</sup> 名古屋市立大学)

A) 中山 光二\*<sup>1</sup>, 河野 友紀子\*<sup>1</sup>, 河上 祐紀\*<sup>1</sup>, 森脇 紀親\*<sup>1</sup>, 関島 勝\*<sup>1</sup>, 大塚 雅則\*<sup>2</sup>, 矢可部 芳州\*<sup>2</sup>, 宮浦 英樹\*<sup>2</sup>, 斎藤 幸一, 住田 佳代, 朝元 誠人\*<sup>3</sup>, 白井 智之\*<sup>3</sup> (生物環境科学研究所, \*<sup>1</sup> 三菱化学安全性科学研究所, \*<sup>2</sup> 化学物質評価研究機構, \*<sup>3</sup> 名古屋市立大学)

B) 斎藤 文代\*<sup>1</sup>, 松本 博士\*<sup>1</sup>, 宮浦 英樹\*<sup>1</sup>, 斎藤 幸一, 住田 佳代, 関島 勝\*<sup>2</sup>, 中山 光二\*<sup>2</sup>, 大塚 雅則\*<sup>1</sup>, 矢可部 芳州\*<sup>1</sup>, 白井 智之\*<sup>3</sup> (生物環境科学研究所, \*<sup>1</sup> 化学物質評価研究機構, \*<sup>2</sup> 三菱化学安全性科学研究所, \*<sup>3</sup> 名古屋市立大学)

第21回日本毒性病理学会 (静岡) 2005年1月20日 - 21日

ウレタン誘発肺腫瘍の感受性に対するp53遺伝子改変マウス, rasH2およびオリジナル系統マウスとの比較検討

尾崎 正和, 尾崎 圭介, 渡辺 知幸, 宇和川 賢, 奥野 泰由, 白井 智之\* (生物環境科学研究所, \*名古屋市立大学)

第21回日本毒性病理学会 (静岡) 2005年1月20日 - 21日

Effects of various drugs on the electrically evoked cough reflex in conscious dogs

坪内 義, 辻本 伸治, 三野 照正, 関 高樹 (生物環境科学研究所)

第78回日本薬理学会 (神奈川) 2005年3月22日 - 24日

エタノールのMeIQx誘発ラット肝発がん促進作用  
串田 昌彦, 森村 圭一朗\*, 鰐淵 英機\*, 木下 アンナ\*, 福島 昭治\* (生物環境科学研究所, \*大阪市立大学)  
第94回日本病理学会総会 (神奈川) 2005年4月14日 - 16日

低用量DDTのラット肝発癌に対する影響  
串田 昌彦 (生物環境科学研究所)  
大阪市医学会 (大阪) 2005年3月17日

DynaBioS®アーキテクチャに基づく分散型生体機能シミュレータの開発  
堀 謙太\*<sup>1</sup>, 陸 建銀\*<sup>1</sup>, 嶋吉 隆夫\*<sup>2</sup>, 西 俊文\*<sup>1</sup>, 芦原 貴司\*<sup>1</sup>, 寺島 啓介, 天野 晃\*<sup>1</sup>, 松田 哲也\*<sup>1</sup> (生物環境科学研究所, \*<sup>1</sup> 京都大学, \*<sup>2</sup> 京都高度技術研究所)  
第49回システム制御情報学会 研究発表講演会 (SCI'05) (京都) 2005年5月18日 - 20日

The Cl- homeostasis and volume regulation of the cardiac cell model  
寺島 啓介, 野間 昭典\* (生物環境科学研究所, \*京都大学)  
第82回日本生理学会大会 (宮城) 2005年5月18日 - 20日

Treatment strategy for organ fibrosis by cell type-specific intervention of TGF-b/Smad signaling  
稲垣 豊\*<sup>1</sup>, 榑田 美和\*<sup>1</sup>, 伊東 丈夫\*<sup>1</sup>, 東山 礼一\*<sup>1</sup>, 洪 雲玉\*<sup>1</sup>, 渡辺 哲\*<sup>1</sup>, 岡崎 勲\*<sup>1</sup>, 東 清史, 池田 一雄\*<sup>2</sup> (生物環境科学研究所, \*<sup>1</sup> 東海大学, \*<sup>2</sup> 大阪市立大学)  
第37回日本結合組織学会学術大会 (富山) 2005年5月26日 - 27日

## 安全工学

化学プラントにおけるRBM適用への取り組みと課題  
石丸 裕 (生産技術センター)

第150回腐食防食シンポジウム (東京) 2005年2月18日

化学プラントにおける災害想定シミュレーションの活用  
宮田 栄三郎 (生産技術センター)  
2005年産業安全対策シンポジウム (東京) 2005年3月23日 - 25日

Risk Manager : フィジカルリスク評価システムの開発と機能紹介  
菊池 武史 (生産技術センター)  
ケミカルリスク研究会 (東京) 2005年5月20日

## 設備材料工学

化学プラントの余寿命評価技術と検査技術  
星加 貴久, 末次 秀彦 (生産技術センター)  
検査技術, 2005年2月号, 35

化学プラントにおける信頼性とリスクの評価方法  
政友 弘明 (生産技術センター)  
第35回原子力国内シンポジウム (東京) 2005年6月10日

化学プラントにおける有機溶媒中の腐食事例  
藤田 和夫, 矢野 昌也 (生産技術センター)  
日本材料学会 腐食防食部門委員会 第243回例会 (大阪) 2005年3月15日

## ライフサイエンス

Cell type-specific intervention of TGF-b/Smad signaling down-regulates collagen gene transcription and suppresses experimental hepatic fibrosis  
稲垣 豊\*<sup>1</sup>, 榑田 美和\*<sup>1</sup>, 東山 礼一\*<sup>1</sup>, 伊東 丈夫\*<sup>1</sup>, 渡辺 哲\*<sup>1</sup>, 岡崎 勲\*<sup>1</sup>, 東 清史, 河田 則文\*<sup>2</sup>, 瀧川 一彦\*<sup>2</sup>, 木山 博資\*<sup>2</sup>, 池田 一雄\*<sup>2</sup>, George Bou-Gharios\*<sup>3</sup> (生物環境科学研究所, \*<sup>1</sup> 東海大学, \*<sup>2</sup> 大阪市立大学, \*<sup>3</sup> Imperial College London)  
*Gastroenterology*, 129, 259(2005)

# ご愛読者アンケート

ご愛読ありがとうございます。今後の企画・編集資料といたしますので  
ご意見、住所・部署等変更あるいはご不要の場合がございましたら、  
お送り下さいますよう、お願いいたします。

ご提供いただいた個人情報の取り扱いについては、厳正に管理し、第三者に提供することはありません。

お名前

ご住所

お電話

1. 本号をお読みになって、関心、興味、参考になった記事をご記入下さい。

2. 記事の構成・内容等についてお聞かせ下さい。

2005-II	記事構成について			記事のボリューム			今回のテーマについて		
	よく読む	普通	ほとんど 読まない	多い	適当	少ない	興味あり	普通	なし
随 想									
総 説・ 解 説									
技 術 紹 介									
製 品 紹 介									
トピックス									
外 部 表 彰									
外部発表紹介									

3. 本号についてのご感想等なんでもご記入下さい。

4. 今後の企画、掲載記事について、ご興味・関心のある分野や、ご要望をご記入下さい。

ご協力ありがとうございました。

FAXにて下記までご返送下さい。

ご送付先 FAX 06 - 6220 - 3494  
住友化学誌発行事務局  
(住友化学株式会社 技術・経営企画室)



軽元素の分布状態を高解像で観察できる  
エネルギーフィルター透過型電子顕微鏡（筑波研究所）

---

## 住友化学 2005-II 発刊にあたって

住友化学2005-IIをお届けいたします。

本誌は住友化学グループが常々お世話いただいている方々へ、最近の新製品、新技術を紹介申し上げ、より一層のご理解とご協力をいただくよう編集したものです。

本誌の内容につきましては、さらに充実するよう努めたいと考えますが、なにとぞご批判賜りたく、今後ともよろしくご指導くださるようお願いいたします。

2005年11月

---

（無断転載を禁ず）

## 住友化学 2005-II

発行 平成17年11月30日 印刷 平成17年11月26日

発行所 住友化学株式会社・編集兼発行人 河内 哲

# 住友化学

## 住友化学株式会社

技術・経営企画室

〒104-8260 東京都中央区新川2丁目27番1号

東京住友ツインビル(東館)

Phone:(03)5543-5272 Fax:(03)5543-5909

〒541-8550 大阪市中央区北浜4丁目5番33号 住友ビル

Phone:(06)6220-3396 Fax:(06)6220-3494

URL <http://www.sumitomo-chem.co.jp>

