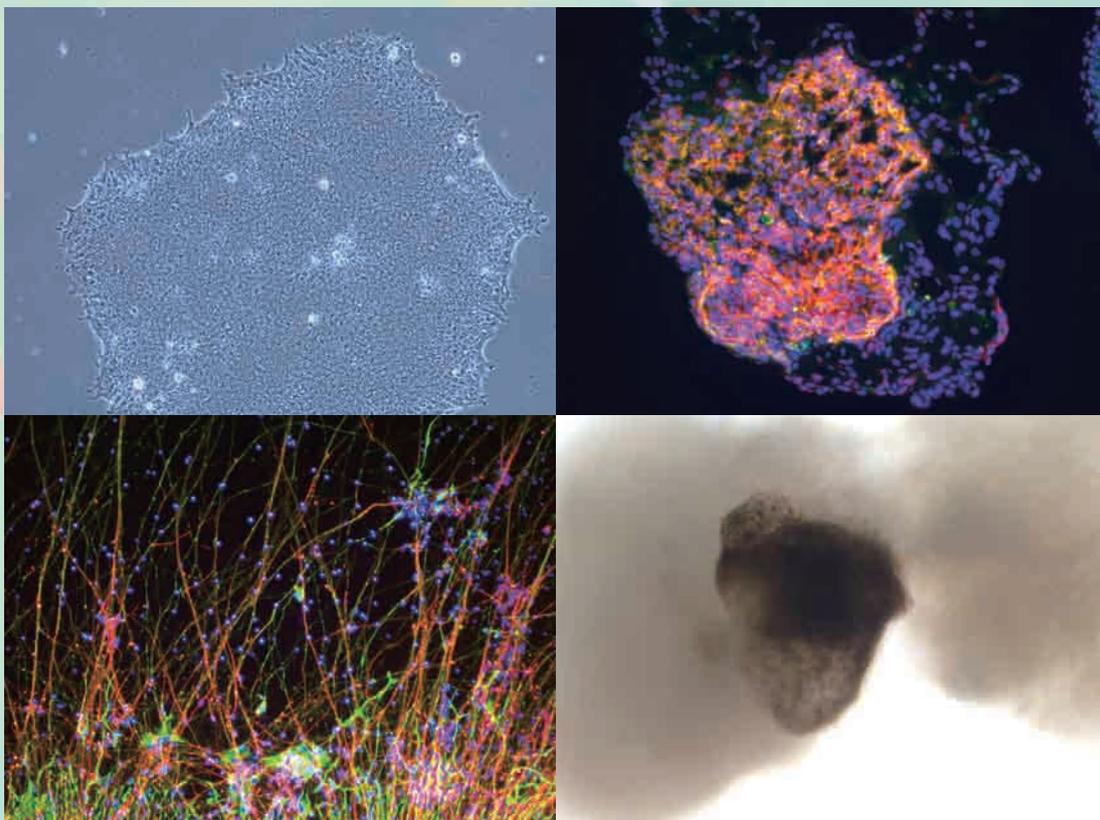


# 住友化学

2010-II 技術誌



ヒトES細胞と分化誘導された各種組織細胞

# 住友化学

## 目次

2010-II

### 随 想

ビジョンを支えるスキル 住友化学株式会社 執行役員 山本 一心	2
------------------------------------	---

### 総説・解説

塩化水素から塩素を製造する技術開発動向とその展望	4
衣料用防虫剤プロフルトリン(フェアリテール®)の発明と開発	13
エアバッグカバー用TPEにおける高性能化・高機能化	24
制御診断システムの構築と実プラントへの適用	32
LC-NMR:最近の進歩	40
クロマトグラフィー及びハイフネーテッド技術を用いた 医薬化学品製造プロセス開発支援	50

### ●技術紹介

トレリーフ®の抗パーキンソン病作用	62
PET検査における新たな腫瘍診断薬への挑戦 — アミノ酸イメージング製剤の研究開発 —	67
メタボローム解析技術の開発と今後の展望	71
ナノ材料取り扱い作業場の作業環境評価技術	75

### 製品紹介

ODSカラム SUMIPAX® ODS Z-CLUE	78
導光板用ポリカーボネート樹脂 SDポリカ™	78
幼虫駆除用水系処理剤 スミラブ®発泡錠剤[ES], フルスター®粒剤S	79
耐熱接着剤・塗料 スミセラム®, ボンド・エックス®	79

### トピックス

大分工場レゾルシン製造設備の竣工式を実施	80
アルミナ製品の原料転換を実施	80
展示会などへの出展	81

### 工場・研究所紹介

千葉工場	82
石油化学品研究所	83

### 外部表彰受賞紹介

平成22年度 日本高圧力技術協会 科学技術賞	84
平成22年度 腐食防食協会 貢献賞	84

### 外部発表紹介

.....	85
-------	----



# 住友化学 抄録

## ■塩化水素から塩素を製造する技術開発動向とその展望

安東 博幸、内田 洋平、関 航平、クナップ カルロス  
大本 宣仁、木下 正博 …………… 4~12

住友化学(株)は塩化水素から塩素を製造する触媒プロセスを開発し、イソシアネート類製造プラントから排出される塩化水素を塩素へ変換するリサイクル技術として世界で高く評価され活用され始めている。本稿では、塩化水素から塩素を製造する各種技術開発動向とその展望について概説した後、住友化学法における最近の触媒改良技術について解説する。

## ■衣料用防虫剤プロフルトリン (フェアリテール®) の発明と開発

氏原 一哉、菅野 雅代、中田 一英、岩倉 和憲  
西原 圭一、加藤 日路士 …………… 13~23

プロフルトリン (フェアリテール®) は、住友化学(株)が開発した新しい殺虫剤である。衣料害虫に対して高い防虫活性を示すとともに高い蒸気圧と哺乳動物に対する高い安全性を有するため、衣料用防虫剤の有効成分として優れた性質を持っている。さらに、衛生害虫や不快害虫にも高い効力を示し、日本では2004年よりさまざまな製剤が市販されている。本稿では、プロフルトリンの発明の経緯とその効力、物性、安全性および製造法について紹介する。

## ■エアバッグカバー用TPEにおける高性能化・高機能化

大谷 幸介、佐々 龍生 …………… 24~31

自動車の乗員保護を目的に搭載されるエアバッグ装置は、TPE製のエアバッグカバーと呼ばれる部品で覆われている。エアバッグカバーに用いられるTPEには、重要な要求性能として低温での衝撃性能、および経年後もその特性を保持する耐久特性が求められる。近年、エアバッグの搭載車種、部位の拡大に伴い、エアバッグの構造や形状の違いにより、エアバッグカバー用TPEに求められる要求特性も異なってきている。本稿では、運転席用、助手席用エアバッグを例に、エアバッグカバー用TPEの高性能化、高機能化への取り組みについて紹介する。

## ■制御診断システムの構築と実プラントへの適用

久下本 秀和…………… 32~39

プラントの制御性を改善し、プラントの性能を維持する仕組みとして、制御診断システム (PID Monitor) とPIDチューニングツール (PID Tune) を開発した。診断結果はWeb上に出力され、それに基づいて改善することで、プラント全体の制御性を効率的に向上させることができる。特に、PID Tuneは、プラントの運転データを使って、プラントに変動を与えることなく適正にチューニングできるという特長をもつ。本稿ではこれらの技術概要と実プラントへの適用事例について紹介する。

## ■LC-NMR：最近の進歩

徳永 隆司、岡本 昌彦 …………… 40~49

高速液体クロマトグラフィー (HPLC) と核磁気共鳴分光法 (NMR) を組み合わせたLC-NMRは、一度の分析で混合物の分離と構造解析を同時に達成できるハイスループット分析手法である。近年、本手法は感度面などの性能向上を背景に、実用性の高い分析手法として幅広く活用され始めた。本稿では、最新のLC-NMRの性能向上の要素となる技術を解説するとともに、研究開発への適用事例について紹介する。

## ■クロマトグラフィー及びハイフネーテッド技術を用いた医薬化学品製造プロセス開発支援

上田 正史、藤井 好美、中村 智和 …………… 50~61

クロマトグラフィーは有機低分子化合物を取り扱う上で必須の分析技術であり、質量分析等の解析技術と組み合わせたハイフネーテッド技術 (Hyphenated Technology) はオンラインでの迅速な解析に威力を発揮する。医薬品原薬 (active pharmaceutical ingredients: APIs)、中間体製造プロセス開発において、これらの技術は主として目的物生成の確認、副生物、不純物の把握、解析に用いられ、開発研究を支えている。本稿ではプロセス開発の加速化、製品品質向上に向けた開発支援について、具体例を交えて紹介する。

### 表紙写真「ヒトES細胞と分化誘導された各種組織細胞」について

ES細胞は、様々な条件で培養することで、体を構成する種々の細胞へと分化(細胞が形態的・機能的に変化し、皮膚や内臓など固有の働きを持った細胞になること)させることができます。当社は文部科学大臣の確認を経てヒトES細胞を使用している日本で数少ない企業であり、生物環境科学研究所において、化学物質のヒトへの影響評価の精緻化、実験動物の使用削減(安全性評価の*in vitro*化)などを目指し、ヒトES細胞を活用した安全性基盤研究を行っています。

#### <各写真について>

1	2
3	4

- 1: 未分化なヒトES細胞のコロニーの位相差像(分化させる前のES細胞)
- 2: 分化誘導した拍動する心筋細胞塊の凍結切片免疫染色像(橙色部分が心筋細胞群)
- 3: 分化誘導した神経細胞の免疫染色像(細長い筋のように見えるものが神経細胞から伸びている神経突起)
- 4: 神経分化誘導時に生じた網膜色素上皮細胞の位相差像(中央の黒い細胞群がヒトの眼の黒い部分にあたる)

# ビジョンを支えるスキル

住友化学株式会社  
執行役員  
山本 一心

Kazumune YAMAMOTO



大河ドラマ「龍馬伝」が人気です。毎週欠かさず視聴する人が多いようですが、著者もその一人です。幕末に日本のあるべき姿を考え、その類まれな行動力と先見性で今もなお語り継がれる英雄の物語です。今年、龍馬にまつわる日本各地で観光客が溢れ、関連本が売れるなど龍馬人気が広がっています。主演を演じる福山雅治の魅力もさることながら、私たちが現に失望する現実を見ながら、多くの人々が羨望すら感じる彼への思いが龍馬人気には表れているように思います。最近の多くのテレビ番組はつまらないと思いますが、この番組には引き付ける魅力があるし、視聴を通じ私達の今を振り返って「私達はどう在るべきなのか」と、つい考えてしまうのは私だけではないでしょう。

これの一つの答えは、仕事や立場で夫々内容は異なるでしょうが、「自分が主役のビジョンを持ち、それを実現する為の課題を設定して、的確、果敢に行動する」という単純だが基本的な事ではないでしょうか。毎日の生活や仕事に振り回されることなく、中期や長期の物差しを心の中に置いて、自分自身が在りたい姿を明確に反映し愚直不乱に実現を図ろうとするビジョンを思い描き、鮮明なものにしなければならないと考えています。

そしてビジョンを実現するよう行動するために、裏づけとなるスキルが要ると考えています。私は工場の経験が長いのですが、工場は品質やコストの競争力を高めつつ、安全・安心を維持向上させながら、新たな技術や機能を盛り込んだ製品を製造することを使命としています。この経験を踏まえて、私が座右の銘にしているのが、「日々新たに、継続的改善、創意無限」という考え方と「現場力」という能力です。これが、行動する時に必要なスキルと考えています。平たく言えば、現実を見据えて常に前進する事を意識して行動するという事になると思います。

ある結果に達すれば、ともすると目的を果たしたとか完了したと考えがちですが、そうとも言えません。昨日までの到達点が山の頂である意識がつい強くなりますが、大抵の場合はそれが周辺が見通せる丘に過ぎなかったり、背後の山が霧で見えないだけであることが多いものです。遠目の方が山は全景が良く見えます

が、近づきすぎると逆に直ぐ前の丘に邪魔されて本命の山が見えないこともあります。昨日と今日は違うという明確な認識を持って現実を捉えることは、心掛けていても難しいのですが、いつも環境要因は変化するという事実を前提として考えなければならぬと思います。また、経験が真実を隠蔽することがあります。ある条件の下での結果はその範囲で正しいが、条件が変化するなり追加されると、別の判断が正しいことがよくあります。過去に経験した事は条件のことを忘れさせ、結果だけが真実であるかのように一人歩きする懸念を持っています。皆が持っているこの悪しき過去を戒めるのが、「日々新たに、継続的改善」という事だと考えています。

次に「創意無限」ですが、知恵や工夫が無尽蔵に湧き出すのが理想とはいえ、凡人にはそうもいきません。悩み苦しみながらも解決策は見つかるという意味です。何に悩み苦しむべきなのかと言えば、仮説と検証の繰り返しにという事でしょう。現実の事象の中から仮説を立てて確かめ検証を繰り返すことで因果関係を整理できれば、打つべき手立てが見えてくる訳で、こうして苦しんで悩めば解決に繋がる創意が生まれてくると思っています。

また、能力としての現場力とは、3現主義（現地・現物・現認）をいつも心掛けて実行し、現実に基づいて目的を果たす力といったら良いと思いますが、仕事の場でいえば専ら製造の現場力と理解されているきら

いがあります。しかしそれも違います。事業部門や管理部門においても、もちろん研究部門においても同じ事が必要です。仕事の環境を理解して課題を認識し、要因を絞り込み確認して、対応策を検討しその効果を把握するという一連の行動に、現実には踏み込む現場力がなければ、それぞれのステップでの正確な認識や把握の正当性確保ができなくなってしまう恐れが強いと考えられます。自分自身で全て行うということではなくて、自分を含め関わりがある周囲に対して、現実立脚する判断と行動を求めることが必要だということです。それはどの領域であろうと同じ事と考えています。

過去の経験を引き合いに出すのはシニアの回顧癖でしょうが、かつて先輩たちが生み出した幾多の製品や技術は、大いなる先見性があるビジョンの下で、高い開発力とスキルを発揮することによる成果でありました。時代の変化と共に変遷はあるでしょうが、この遺伝子は私達に残されており、先輩から引き継いだ私達の潜在能力は次の時代に伝承しなければならないと思っています。読者諸兄がこの潜在能力を発揮し、的確に「ビジョンとスキル」を内包し、明日に向かって逞しく、絶え間なく前進することを期待しています。

# 塩化水素から塩素を製造する 技術開発動向とその展望

住友化学(株) 基礎化学品研究所  
安東 博 幸  
内田 洋 平  
関 航 平  
クナップ カルロス\*  
生産技術センター  
大本 宣 仁  
木下 正 博

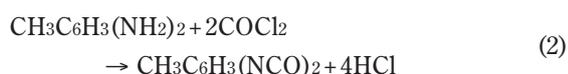
## Trends and Views in the Development of Technologies for Chlorine Production from Hydrogen Chloride

Sumitomo Chemical Co., Ltd.  
Basic Chemicals Research Laboratory  
Hiroyuki ANDO  
Youhei UCHIDA  
Kohei SEKI  
Carlos KNAPP  
Process & Production Technology Center  
Norihiro OMOTO  
Masahiro KINOSHITA

Sumitomo Chemical Co., Ltd. has developed a catalytic process that is highly recognized and applied worldwide as a technology for recycling the hydrogen chloride generated as by-product in isocyanate plants into chlorine. In this article we outline the trends and views in the development of various technologies for chlorine production from hydrogen chloride, and present the recent advances in catalyst technology for the Sumitomo Chemical process.

### はじめに

塩素 (Cl<sub>2</sub>) は塩ビモノマー、イソシアネート (TDI、MDI等)、エピクロロヒドリン、各種フルオロカーボンなどの原料として用いられている。しかし、例えばトリレンジイソシアネート (TDI) は下式(1)および(2)により製造されるが、TDI 1 モルに対し4モルの塩化水素 (HCl) が副生する。



このような形で副生するHClや各種塩化物の量はCl<sub>2</sub>の年間生産量である4200万トンに対し、約半分を占めるといわれている<sup>1)</sup>。

副生したHClは通常35%塩酸として外販するか、塩ビモノマーのオキシクロリネーション用原料として用いられるが、余剰分は中和処理などにより廃棄されている。しかし、塩ビモノマーの需要の伸びはイソシアネートの伸びに比べ低く、今後、余剰のHClが増えると予想される。

また、原料であるCl<sub>2</sub>は通常食塩電解により生産されているが、併産される苛性ソーダ (NaOH) の需要に比べ塩素需要の伸びが大きいため、Cl<sub>2</sub>とNaOHの需給バランスも崩れる恐れがある。

こうした状況下で副生するHClをCl<sub>2</sub>に変換し再利用する技術は、余剰HClの有効利用に役立つばかりでなく、食塩電解のバランスにも役立ち、ひいては省資源、省エネルギーにもつながるため、100年以上前から研究されていた。

本稿では、HClからの塩素製造プロセスの動向を報告すると共に国内外数社へライセンスしている住友化学法HCl酸化プロセスの最近の改良技術についても紹介する。

\* 現職：有機合成研究所

## HClからの塩素製造法とその特徴

HClからCl<sub>2</sub>を製造する方法は電解法、酸化剤循環法および触媒酸化法の3つに大別される。

### 1. 塩酸水電解プロセス

この方法はUhde法と呼ばれ、1960年代に実用化され世界中で複数の工場が稼働している<sup>2)</sup>。原料のHClを水に吸収させて22%の塩酸水溶液とした後、陽・陰極へ送られ、陽極からCl<sub>2</sub>、陰極からH<sub>2</sub>が得られる。HClの転化率は20%であり、電解後の17%の塩酸水は濃度調整後、電解工程へリサイクルされる。陽極で発生したCl<sub>2</sub>ガス中にはHCl、水が含まれているので、これらを分離して製品Cl<sub>2</sub>を得る。

本技術開発の動向としてはBayer、UhdeNora (UhdeとDenoraのジョイントベンチャー) 及びDeNoraが酸素還元陰極 (ODC: Oxygen Depolarized Cathode) を使用することで電解電圧を下げ、電力消費量を30%程度削減できる技術を共同開発した<sup>3)</sup>。Fig. 1に電解槽の概略図、Fig. 2に電解電圧の従来法との比較を示す。Bayerは2003年からドイツ・ブルンスビュッテル工場において2万t/yの実証プラントを稼働させた後、2008年に、中国の上海工業特区のTDI、MDI工場に塩素生産能力21.5万t/yの商業プラントを稼働させている。

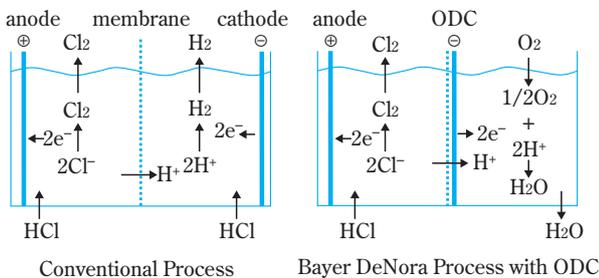


Fig. 1 Comparison of HCl electrolysis

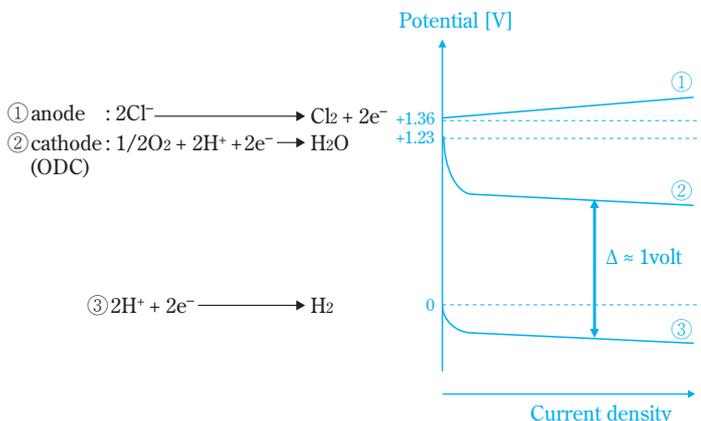


Fig. 2 Electrode potentials in HCl electrolysis

### 2. HClガス電解プロセス

HClガス電解プロセスとして、Nafionイオン交換膜を使用したDuPont法が知られている<sup>4)</sup>。電解膜としてPtやRuなどの貴金属を含む多孔質触媒で覆われたイオン交換膜を使用し、陽極室に供給したHClガスは陽極の表面で酸化されて塩素ガスを発生する。生成するプロトン (H<sup>+</sup>) はイオン交換膜を透過して陰極へ到達し、H<sub>2</sub>に還元される。陰極には膜の湿潤・温度制御のために希塩酸が供給される。HClの転化率は70~85%であるが、HClはガスとして反応させるのでHClの吸収工程が不要という利点がある。得られるCl<sub>2</sub>とHClガスは硫酸乾燥後、精留によりCl<sub>2</sub>とHCl、不活性ガスを分離し、Cl<sub>2</sub>を得る。未反応のHClは電解工程へリサイクルされる。1990年代に実証プラントによる評価が行われていたが、工業化されたという報告は無い。

以上述べた塩酸水およびHClガス電解プロセスの技術的改良はなされているものの、依然、消費電力が高いという課題がある。

### 3. 酸化剤循環法

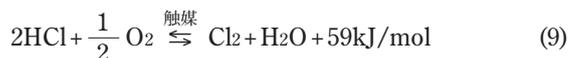
Kellogが開発したKel-Chlor法プロセスがあり、窒素酸化物を触媒とし硫酸を循環媒体とするのが特徴である<sup>5)</sup>。素反応は(3)~(7)式で示され、全体反応は(8)式である。



プロセスが複雑でかつ高級材質を使用した機器数が多く、建設費が高いため、スケール効果のある大規模プラントに適すると言われている。DuPontが1974年に20万t/yのプラントの運転を開始したが、現在は稼働していない。

### 4. HClガス触媒酸化法

触媒酸化法は1868年のCuCl<sub>2</sub>系触媒を用いたDeaconプロセス<sup>6)</sup>の発明以降、改良触媒やプロセス文献が多数報告されている。触媒酸化法による塩素の生成反応は反応式(9)で示され、副反応は無い。



Shellは1960年代にDeacon触媒を改良した塩化銅-塩化カリウム-希土類化合物/SiO<sub>2</sub>触媒を用いて、より低温で反応が可能となる空気酸化法流動床プロセスを開発した<sup>7)</sup>。この触媒系はCuCl<sub>2</sub>にアルカリ金属塩化物、希土類塩化物を添加した系であり、反応時はそれぞれの塩が相互に溶融した状態で反応に作用して、高性能化を達成している。1970年代に3万t/yの商業生産設備を稼動させたが、その後まもなく停止したと伝えられている。

三井東圧化学(株) (現・三井化学(株))はCr<sub>2</sub>O<sub>3</sub>・SiO<sub>2</sub>触媒を使用した純酸素酸化法流動床プロセスであるMTクロル法を開発し、1988年に同社大牟田工場で実用化され、現在約6万t/yの商業運転が行われている。

本触媒は反応条件下においても溶融することなく存在し、反応はDeacon系のように塩化物-酸化物の反応サイクルを経ずに酸化還元反応のみで進行するため、活性種のクロミアは酸化物の状態を維持し、触媒の安定性を大幅に向上させた。流動床反応器における反応温度は350~400℃、1パスでのHClの転化率は75%以上とのことである<sup>8)</sup>。

実用化には至っていないが、MortensenらはDeacon系触媒を利用した2段流動床システムを報告している<sup>9)</sup>。概略フローをFig. 3に示す。1段目の酸化塔ではCuClを360~400℃、HCl、酸素下で酸化し、Cl<sub>2</sub>とCuOを得る。このCuOを2段目の塩素化塔にフィードし、180~200℃の低温下で未反応HClをCuOに吸着、反応させ、CuClを生成させる。2つの流動床に触媒を循環使用することによりほぼ100%収率のCl<sub>2</sub>を得ている。

これらの触媒酸化方法の内、現在、商業的に稼動しているプロセスは日本で発明されたMTクロル法と後述の住友化学法のみである。

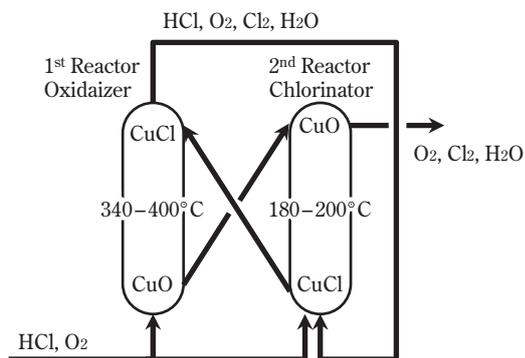


Fig. 3 Schematic of circulating dual fluidized-bed reactor

### 住友化学法塩素製造プロセス

住友化学(株)では環境にやさしい省エネルギープロセスを目指し、触媒酸化法としてRuO<sub>2</sub>/ルチル形TiO<sub>2</sub>

触媒を用いた、固定床反応プロセスを開発した<sup>10)</sup>。RuO<sub>2</sub>/ルチル形TiO<sub>2</sub>触媒は、従来の触媒に比べ活性が高く、(9)式の反応において平衡上有利な低温(Fig. 4)においても十分な反応速度が得られるため、転化率が高く、また、高い熱安定性を有しているため、固定床反応器での長期連続運転が可能であるのが特徴である。

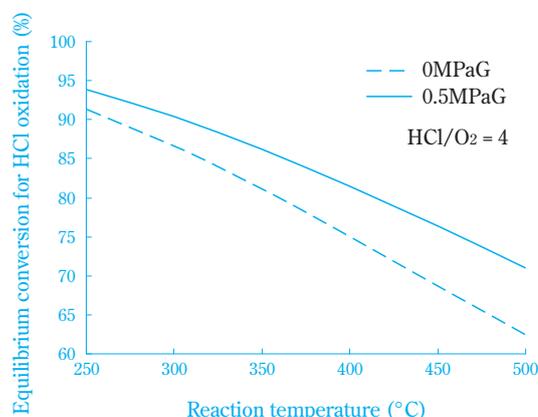


Fig. 4 Equilibrium conversion curves for HCl oxidation reaction as a function of reaction temperature

### 1. 高活性触媒RuO<sub>2</sub>/ルチルTiO<sub>2</sub>の採用

住友化学法では活性が高く、長寿命である触媒としてRuO<sub>2</sub>/ルチルTiO<sub>2</sub>触媒を採用している。これまでのHClのO<sub>2</sub>による酸化触媒としては主にCu、Cr、Fe、Mn、Niなどの卑金属分野に研究が集中しており、貴金属を用いた検討はShell社の報告<sup>11)</sup>のみであったが、本触媒はPt、Pd、Rh、Ir、Ru、Osなど貴金属の最外殻d電子の反応性に着目し、検討を重ねた結果、得られた触媒である。Fig. 5に触媒のスクリーニング結果を示すが、貴金属系触媒としてRu金属触媒が特異的な活性を示し、活性種を金属RuからRuO<sub>2</sub>、担体TiO<sub>2</sub>をルチル形とすることにより従来の触媒に比べ50倍程度の高活性を示す。

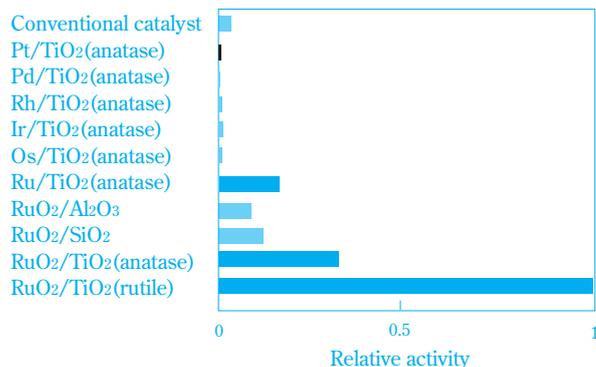
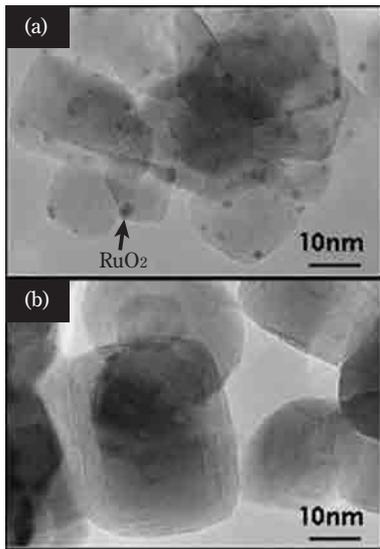


Fig. 5 Relative activities of the HCl oxidation catalysts

(1) RuO<sub>2</sub>/ルチルTiO<sub>2</sub>触媒の構造

RuO<sub>2</sub>/ルチルTiO<sub>2</sub>触媒はルチルチタニア上にRuO<sub>2</sub>サイズとして0.3×0.9nmの結晶子が覆っているという特異な構造を有している。

Fig. 6はRuO<sub>2</sub>/TiO<sub>2</sub>触媒のTEM像を示したものである。アナターゼTiO<sub>2</sub>上のRuO<sub>2</sub>は通常の担持触媒と同様nmオーダーのRuO<sub>2</sub>粒子が観察される (Fig. 6 (a)) が、ルチルTiO<sub>2</sub>上のRuO<sub>2</sub>は観測されない (Fig. 6 (b))。さらにRuO<sub>2</sub>/ルチルTiO<sub>2</sub>触媒をFE-STEMで観察したところ、Fig. 7の通り、nmオーダーの薄層状RuO<sub>2</sub>がTiO<sub>2</sub>一次粒子表面に担持されていることが確認できる。



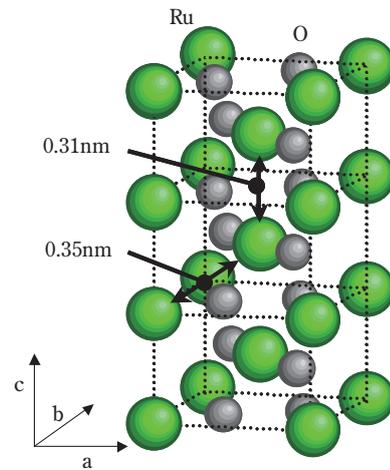
**Fig. 6** TEM images of RuO<sub>2</sub>/TiO<sub>2</sub> catalysts<sup>12)</sup>  
(a) RuO<sub>2</sub>/anatase-TiO<sub>2</sub> catalyst  
(b) RuO<sub>2</sub>/rutile-TiO<sub>2</sub> catalyst



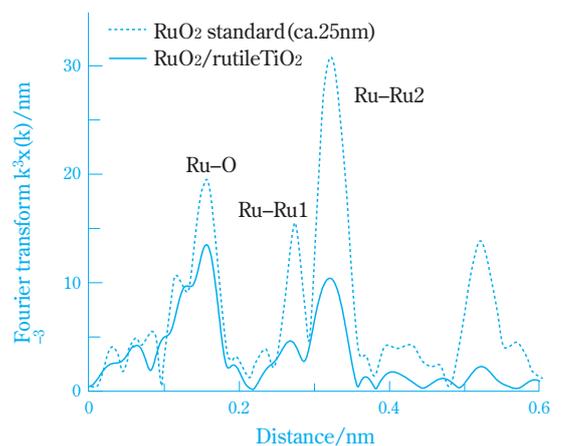
**Fig. 7** FE-STEM image of RuO<sub>2</sub>/rutile-TiO<sub>2</sub> catalyst<sup>12)</sup>

この薄層状のRuO<sub>2</sub>の結晶子サイズはEXAFSのフーリエ変換スペクトルから解析した。Fig. 8に示すように、RuO<sub>2</sub>はルチル構造をとり、任意のRu原子から、2配位の最近接Ru (原子間距離=0.31nm以後Ru-Ru1と略す) と8配位の次近接Ru (原子間距離=0.35nm以後Ru-Ru2と略す) が存在し、6配位のO (原子間距離=

0.19nm (2配位)、0.20nm (4配位) 以後Ru-Oと略す) が存在する。Fig. 9はRuO<sub>2</sub>/ルチルTiO<sub>2</sub>触媒のフーリエ変換スペクトルを示したものであり、Ru-Ru1、Ru-Ru2、Ru-Oに帰属されるピークが確認できる。このピーク強度は十分大きな結晶子を持つRuO<sub>2</sub>標準サンプルと比較して低強度であり、RuO<sub>2</sub>のRu配位数が少なく、RuO<sub>2</sub>が非常に微結晶で存在していることが示唆される。このEXAFS振動を解析して、Ru-Ru1およびRu-Ru2の配位数を求め、ab軸を縦横、c軸を高さとした直方体に近似したシミュレーションを行い、得られた配位数の組み合わせからRuO<sub>2</sub>結晶子の大きさを0.3×0.9nmと推定した。

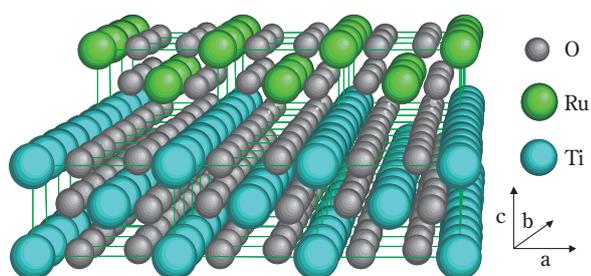


**Fig. 8** Ball model showing a bulk RuO<sub>2</sub> crystal<sup>12)</sup>



**Fig. 9** Fourier transforms of the EXAFS spectra of (a) RuO<sub>2</sub> standard and (b) RuO<sub>2</sub>/rutile-TiO<sub>2</sub> catalyst<sup>12)</sup>

FE-STEM および EXAFS 解析の結果から、RuO<sub>2</sub>/ルチルTiO<sub>2</sub>触媒はFig. 10の通りルチル形TiO<sub>2</sub>の一次粒子表面を約0.3×0.9nmの結晶子が覆っていると結論付けられる。この0.3nmはRuO<sub>2</sub>結晶子のユニットセル1つ分の厚さに相当し、さらに言えば、TiO<sub>2</sub>比表面積と



**Fig. 10** Ball model of RuO<sub>2</sub>/rutile TiO<sub>2</sub> catalyst surface<sup>12)</sup>

RuO<sub>2</sub>担持量の関係から RuO<sub>2</sub>結晶子はほぼ90%程度の TiO<sub>2</sub>表面を覆っていると推定される。

## (2) 工業触媒

本触媒は工業触媒としての性能を満足する触媒活性および、寿命を兼ね備えている。高い触媒活性を示す要因は、RuO<sub>2</sub>とルチルTiO<sub>2</sub>の特異的な構造によるRuO<sub>2</sub>の高分散化が挙げられる。また、高い熱安定性はRuO<sub>2</sub>とTiO<sub>2</sub>との強い相互作用のためと考えている。金属RuとTiO<sub>2</sub>との強い相互作用の報告<sup>13)</sup>は有名であるが、RuO<sub>2</sub>とTiO<sub>2</sub>との相互作用に関する報告<sup>14)</sup>もあり、その報告によれば、RuO<sub>2</sub>単独に比べ、RuO<sub>2</sub>とTiO<sub>2</sub>の複合酸化物とした場合、排ガス燃焼時の高温反応におけるRu成分の揮散は1/40に抑えられている。

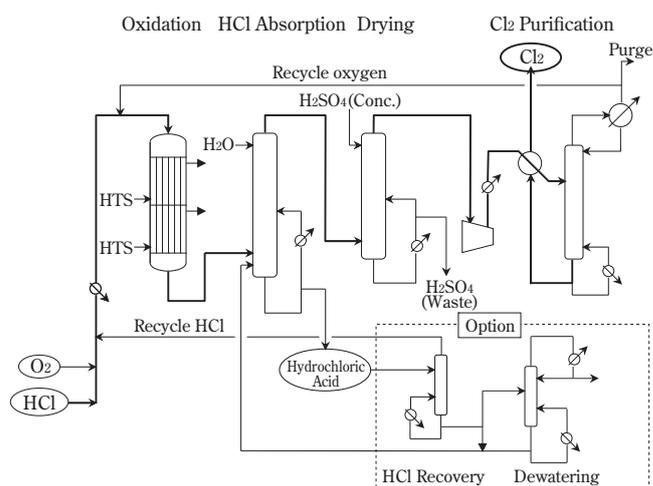
上述のように触媒の活性、熱安定性の向上に加え、固定床反応器用の工業触媒としてはHClと純O<sub>2</sub>による酸化反応で生じる反応熱を効率的に除去するため、高い熱伝導度が要求される。そこで、工業用触媒の開発に当り、触媒の物性を種々改良することによって触媒の熱伝導度を開発当初触媒に対し、約1.5倍高めることができた。

## 2. プロセスの概要

住友化学法の特徴は高活性・長寿命触媒の開発により実現したコンパクトな固定床反応器である。これにより、食塩電解よりも高純度のCl<sub>2</sub>を高収率で安価に得ることが可能となった。Fig. 11にプロセスの一例を示す。

### (1) 酸化反応工程

HClと酸素を多管式固定床反応器へ供給しRuO<sub>2</sub>/ルチルTiO<sub>2</sub>触媒による気相反応でCl<sub>2</sub>と水が得られる。触媒層全体を効率的に活用するために反応器は複数のゾーンに分割し各ゾーンで独立して温度を制御できるよう工夫している。各ゾーンのシェル側にHTS (Heat Transfer Salt)を循環し反応熱を除去することで目標の反応温度に調整できる。除去された熱は熱回収ボイラーでスチームとして回収しプロセス内で有効利用する。



**Fig. 11** An example of HCl oxidation process flow<sup>12)</sup>

### (2) HCl吸収工程

反応ガスを急冷し未反応HClは水に吸収させて生成水とともに塩酸として塔底から分離する。塔頂から得られるCl<sub>2</sub>およびO<sub>2</sub>を主成分とするガスは次の乾燥工程に送られる。

塔底から得られる塩酸は前工程の酸化反応が比較的低温であるため触媒成分の揮散によるコンタミがなく容易に副生塩酸として製品化することができる。原料HClあたりのCl<sub>2</sub>の収率を高めたい場合は、分離した塩酸から加圧下でHClを放散させ、反応にリサイクルすることも可能である。さらにCl<sub>2</sub>の収率を上げたい場合は、放散塔缶液を脱水塔へ供給し真空下で蒸留して塔頂から水だけを抜き、缶液をプロセスに戻すことで原料HClのほぼ全量をCl<sub>2</sub>として回収することも可能である<sup>15)</sup>。

### (3) 乾燥工程

HCl吸収工程で得られた水分を含むガスは乾燥塔へ供給され濃硫酸と接触させることで乾燥される。塔底からは含水硫酸が得られる。

### (4) 塩素精製工程

乾燥工程で得られるCl<sub>2</sub>、O<sub>2</sub>、イナート成分を含む乾燥ガスは圧縮、冷却することでCl<sub>2</sub>を液化する。さらに溶存する不純物を放散除去することで高純度のCl<sub>2</sub>が得られる。O<sub>2</sub>を含む未凝縮ガスのほとんどは反応工程へリサイクルされ、一部はイナート成分等の蓄積を防ぐために除害塔へパージされる。

## 3. 触媒性能とプロセスの実証

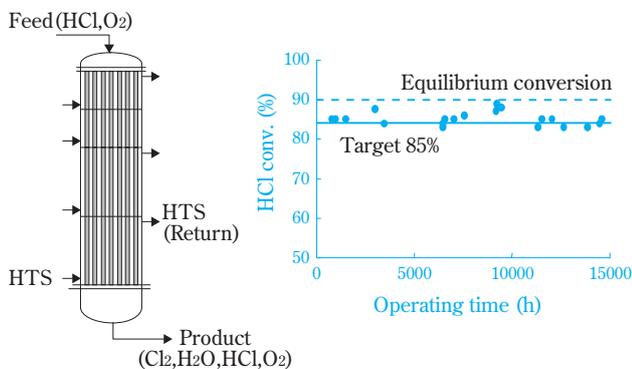
Fig. 12に示す1000t/yの実証プラントを建設し、開発したRuO<sub>2</sub>/ルチルTiO<sub>2</sub>触媒およびプロセス全体の性能を確認した。



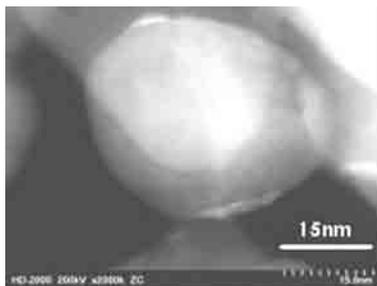
**Fig. 12** HCl oxidation demonstration pilot plant<sup>12)</sup>

Fig. 13に示すように2年間の実証運転でHCl転化率は目標とする85%を維持することができ、装置材料の耐食性・耐久性、運転操作性も問題ないことを確認できた。Fig. 14に2年間使用した触媒のFE-STEM Zコントラスト像を示す。シンタリングによりTiO<sub>2</sub>担体表面に露出したRuO<sub>2</sub>結晶層の厚みが増加していることがわかった。このRuO<sub>2</sub>のシンタリングは触媒の失活と関係していると推定されるが、触媒寿命は問題なく目標を達成できた。さらにこの実証プラントから得られたCl<sub>2</sub>はTable 1の通り電解塩素よりも高純度であった。

本技術は実証を経て2002年に国内化学メーカーへライセンス供与し塩素製造10万t/y規模のプラントが



**Fig. 13** HCl conversion as a function of time in operation in the demonstration reactor<sup>12)</sup>



**Fig. 14** FE-STEM image of the used catalyst after two years operation<sup>12)</sup>

**Table 1** Comparison of the quality of chlorine obtained by Sumitomo HCl oxidation and by electrolysis of sodium chloride<sup>12)</sup>

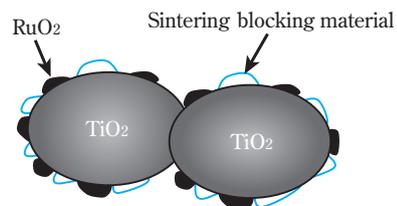
Component	Sumitomo HCl oxidation (%)	Electrolysis (%)
Cl <sub>2</sub>	99.90	99.1
O <sub>2</sub>	0.08	0.6
N <sub>2</sub>	0.01	0.2
H <sub>2</sub>	N.D.	0.1

現在も稼働中である他、国内外の数社へライセンス供給している。

#### 4. 触媒改良技術

##### (1) 開発コンセプト

一般的に担持金属のシンタリングは次の3つのケースがあると考えられている。1) 結晶子同士が担体上をマイグレーションし、衝突融合するケース、2) 結晶中の原子が担体上を移動し、他の結晶子へ吸収されるケース、3) 結晶中の構成物が蒸発し、再び別の結晶子へ吸収されるケースである<sup>16)-18)</sup>。本触媒系のRuO<sub>2</sub>とTiO<sub>2</sub>は前述の通り相互作用が強く、高い熱安定性を有している点を考慮して、シンタリングのメカニズムは上記1) または2) の二次元的であると推定した。そこで、Fig. 15の通り担体表面にRuO<sub>2</sub>の粒子径と同等の大きさの粒子を添加することにより、RuO<sub>2</sub>のシンタリングを抑制できるのではないかと考えた。



**Fig. 15** Conceptual model of the preventing RuO<sub>2</sub> of sintering on the RuO<sub>2</sub>/TiO<sub>2</sub> catalyst surface

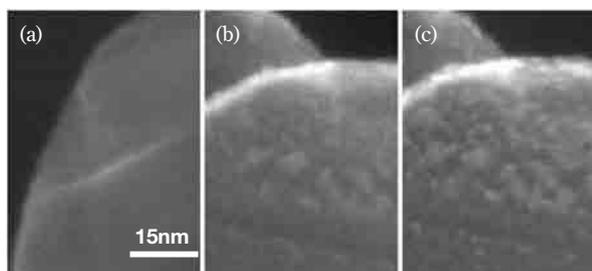
##### (2) 改良触媒の開発

シンタリングを防止する目的で触媒中に第三成分を添加する報告例はいくつかある。例えば、担体のシンタリングを防止する方法としてγ-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>にLa<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、CeO<sub>2</sub>などを添加する方法<sup>19), 20)</sup>、ZrO<sub>2</sub>にYを添加する安定化ジルコニア<sup>21)</sup>などが挙げられる。一方、高分散した活性種のシンタリングを防止する方法としては、Zr、Hf、Tiの化合物とRuCl<sub>3</sub>との混合水溶液を担体に共浸漬する方法<sup>22)</sup>、Pd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>系触媒にCeO<sub>2</sub>、MgOなどを添加し、Pdシンタリングを防止する方法<sup>20), 23)</sup>などがある。

HClの酸化反応は腐食性の高いガスが存在するため、反応雰囲気での化学的安定性、熱的安定性を考慮してシンタリングブロッキング剤を選定する必要がある。加えて、ナノオーダーのRuO<sub>2</sub>のシンタリングを抑制するためにはシンタリングブロッキング剤もナノオーダーに担持する必要がある。

ブロッキング添加剤の種類、添加方法等種々検討を行った結果、TiO<sub>2</sub>表面にナノオーダーのSiO<sub>2</sub>、RuO<sub>2</sub>が担持された触媒がシンタリング抑制に高い効果を示すことがわかった。Fig. 16は(a) TiO<sub>2</sub>表面、(b) RuO<sub>2</sub>/SiO<sub>2</sub>/TiO<sub>2</sub>触媒、(c) (b)に電子線を5min照射した後のSEM像を示す。(a)に示す通り、TiO<sub>2</sub>表面は平面的な像であるのに対し、(b)ではTiO<sub>2</sub>表面に凹凸が見られる。(b)の視野に電子線を5分間照射するとRuO<sub>2</sub>が還元され、ナノオーダーの金属Ruと見られる粒子が凹凸面の間に出現した。

これらの結果から(b)の像に見られる凹凸は主にSiO<sub>2</sub>と見られ、その隙間にRuO<sub>2</sub>が存在していると推定でき、Fig. 15のコンセプトモデルとほぼ同等の触媒であると推定している。

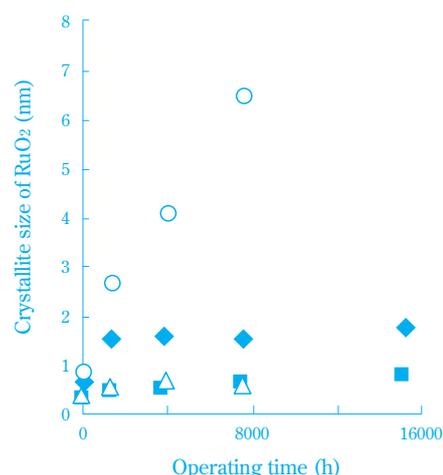


**Fig. 16** SEM images of catalyst surface<sup>12)</sup>  
 (a) TiO<sub>2</sub> surface  
 (b) RuO<sub>2</sub>/SiO<sub>2</sub>/TiO<sub>2</sub> surface  
 (c) RuO<sub>2</sub>/SiO<sub>2</sub>/TiO<sub>2</sub> surface after irradiation of electrons for 5 minutes

### (3) 改良触媒の熱安定性評価

Fig. 17に同一空間速度、同一転化率条件下でHClと純O<sub>2</sub>ガスの反応を行った際のSiO<sub>2</sub>添加ありと無しにおけるRuO<sub>2</sub>結晶子径の経時変化を示す。本触媒系においても、RuO<sub>2</sub>は電子顕微鏡による観察が困難であるため、EXAFSのフーリエ変換スペクトルを解析して結晶子径を算出した。反応前はSiO<sub>2</sub>添加の有無に関わらず同等のRuO<sub>2</sub>結晶子径を示していたが、SiO<sub>2</sub>を添加した系(RuO<sub>2</sub>/SiO<sub>2</sub>/TiO<sub>2</sub>)では反応開始1000時間までにRuO<sub>2</sub>結晶子径が安定し、ナノオーダーの結晶子径を維持することを確認した。

本反応系の場合、RuO<sub>2</sub>と同じオーダーのSiO<sub>2</sub>でシンタリング抑制効果が確認された点を考慮するとシ



**Fig. 17** RuO<sub>2</sub> crystallite size as a function of time in operation under HCl oxidation reaction<sup>12)</sup>  
 RuO<sub>2</sub>/TiO<sub>2</sub> (O; a,b-axes, Δ; c-axis),  
 RuO<sub>2</sub>/SiO<sub>2</sub>/TiO<sub>2</sub> (◆; a,b-axes, ■; c-axis).

ンタリング機構としては結晶子同士のマイグレーションが主に起っていると推定される。

開発した改良触媒は、RuO<sub>2</sub>のシンタリングを抑止し、高い活性を維持できるため、Ruの使用量を削減することができ、また、貴金属特有の価格の変動にも影響しにくく、より競争力の高い触媒として期待している。

### 経済性

住友化学法は高活性・長寿命触媒と信頼性の高いプロセスにより2年間連続運転できるだけではなく、経済性においても優れている。その理由としては(1)高活性かつ長寿命の触媒により触媒コストを低減できること、(2)固定床反応器の採用により1パス転化率が高いこと、(3)ほぼ全量の未反応塩酸を回収し高収率でCl<sub>2</sub>が得られること、(4)電力原単位が電解法に比べて数分の1で済むこと、(5)反応熱をスチームにて回収するなど省エネルギーであること、(6)反応器をはじめとする各機器がコンパクトであり建設コストが安いこと、(7)高品質のCl<sub>2</sub>が得られることなどがあげられる。

Table 2に住友化学法と塩酸電解法であるBayer-DeNora法<sup>24)</sup>の原単位を比較した。Bayer-DeNora法は酸素還元陰極の採用により従来の電解法よりも電力使用量を30%程度削減している。それでも電力原単位には大きな差があり、立地条件にもよるが本技術の方が低コストでCl<sub>2</sub>を製造できると考えられる。また電力消費を抑えることでCO<sub>2</sub>排出量が少ないため地球温暖化対策の側面からも優れており非常に競争力が高い塩素製造方法といえる。

**Table 2** Comparison of unit consumption between Sumitomo HCl oxidation method and Bayer-DeNora electrolysis method<sup>12)</sup>

Unit consumption (Units/T-Chlorine)	Sumitomo HCl oxidation	Bayer-DeNora electrolysis
HCl (Ton)	1.05	1.03
O <sub>2</sub> (Nm <sup>3</sup> )	163	159
Power (kwh)	165	1100

## おわりに

最近では、HCl酸化雰囲気下におけるRuO<sub>2</sub>/ルチルTiO<sub>2</sub>に関する研究例がいくつか報告されている。Crihanらによると、HCl酸化反応下ではRuO<sub>2</sub>のブリッジOがClに置き換わった状態(RuO<sub>x</sub>Cl<sub>y</sub>)が安定で活性化された状態であると推定している<sup>25)</sup>。Lópezらによれば密度汎関数理論(DFT: Density Functional Theory)と実験データから、RuO<sub>2</sub>のCl化の後、Cl<sub>2</sub>への再結合およびO<sub>2</sub>の再吸着がポイントのステップであるとしている<sup>26)</sup>。また、Zweidingerらは、In situの表面X線回折分析を用い、HCl酸化雰囲気下でのRuO<sub>2</sub>/TiO<sub>2</sub>表面を解析した結果、高温HCl下でのRuO<sub>2</sub>の高い化学安定性と強酸化雰囲気下での緩やかなシンタリング挙動がRuO<sub>2</sub>/TiO<sub>2</sub>の高い性能の要因であると結論付けている<sup>27)</sup>。

住友化学法HCl酸化技術は、副生HClのリサイクルを可能にするばかりか、食塩、塩酸電解技術に比べても省資源・省エネルギー技術として環境負荷も低いため高く評価されている。また、これまでライセンスしたプラントも順調に稼動しており、触媒とプロセスの信頼性も高い。今後、触媒、プロセスの更なるブラッシュアップを図り地球温暖化防止技術として、広く世界に貢献して行きたいと考えている。

## 引用文献

- 1) S. Motupally, D. T. Mah, F. J. Freire, and J. W. Weidner, *Electrochem. Soc. Interface*, **7** (3), 32 (1998).
- 2) Uhdeカタログ, Chlorine and hydrogen from hydrochloric acid by electrolysis (1990).
- 3) Bayer News release, September (2009).

- 4) E. I. Du Pont de Nemours and Company, US patent 5411641 (1995).
- 5) A. G. Oblad, *Ind. Eng. Chem.*, **61** (7), 23 (1969).
- 6) H. Deacon, GB patent 1403 (1868).
- 7) Shell Oil Company, US patent 3210158 (1965).
- 8) 清浦 忠光, 吉田 研治, 西田 弘, 触媒, **33** (1), 15 (1991).
- 9) M. Mortensen, R. G. Minet, T. T. Tsotsis, and S. W. Benson, *Chemical Eng. Sci.* **54**, 2131 (1999).
- 10) 岩永 清司, 関 航平, 日比 卓男, 磯尾 公太郎, 鈴木 哲也, 中田 幹俊, 森 康彦, 阿部 忠, 住友化学, **2004-I**, 1 (2004).
- 11) Shell International Research Maatschappij, GB patent 1046313 (1966).
- 12) K. Seki, *Catal. Surv. Asia*, **14**, 168 (2010).
- 13) S. J. Tauster et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 170 (1978).
- 14) Johnson Matthey, US Patent 3945948 (1976).
- 15) 住友化学(株), 日本特許4182608 (2008).
- 16) E. Ruckenstein and B. Pulvermacher, *J. Catal.*, **29**, 224 (1973).
- 17) P. C. Flynn and S. E. Wanke, *J. Catal.*, **34**, 390 (1974).
- 18) C. H. Bartholomew, *Appl. Catal. A: General*, **212**, 17 (2001).
- 19) M. Ozawa and M. Kimura, *J. Mater. Sci. Lett.*, **9** (3), 291 (1990).
- 20) 早田 輝信, 古屋 富明, 山中 矢, 肥塚 淳次, 触媒, **31** (2), 116 (1989).
- 21) W.H. Rhodes, *J. Am. Cer.Soc.*, **64** (1), 19 (1981).
- 22) 出光興産(株), 特開平7-116516 (1995).
- 23) M. Schmal, A. L. Guimaraes, and L. C. Dieguez, *222nd ACS National Meeting*, Chicago, IL, United States, August 26-30, (2001).
- 24) J. Moorhouse, "Modern chlor-alkali technology, 8", Royal Soc. Chem., Cambridge (2001), p.49.
- 25) D. Crihan, M. Knapp, S. Zweidinger, E. Lundgren, C. J. Weststrate, J. N. Andersen, A. P. Seitsonen, and H. Over, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**, 2131 (2008).
- 26) N. López, J. Gómez-Segura, R. P. Marín and J. Pérez-Ramírez, *J. Catal.*, **255**, 29 (2008).
- 27) S. Zweidinger, J.P. Hofmann, O. Balmes, E. Lundgren and H. Over, *J. Catal.*, **272**, 169 (2010).



**安東 博幸**  
*Hiroyuki ANDO*

住友化学株式会社  
基礎化学品研究所  
主席研究員



**クナップ カルロス**  
*Carlos KNAPP*

住友化学株式会社  
基礎化学品研究所  
主席研究員 博士（化学）  
（現職：有機合成研究所）



**内田 洋平**  
*Youhei UCHIDA*

住友化学株式会社  
基礎化学品研究所  
研究員



**大本 宣仁**  
*Norihito OMOTO*

住友化学株式会社  
生産技術センター  
研究員



**関 航平**  
*Kohei SEKI*

住友化学株式会社  
基礎化学品研究所  
主席研究員



**木下 正博**  
*Masahiro KINOSHITA*

住友化学株式会社  
生産技術センター  
主任研究員

# 衣料用防虫剤プロフルトリン (フェアリテール®)の発明と開発

住友化学(株) 農業化学品研究所  
氏原 一哉  
菅野 雅代  
中田 一英  
有機合成研究所  
岩倉 和憲  
生産技術センター  
西原 圭一\*  
生物環境科学研究所  
加藤 日路士

## Discovery and Development of Profluthrin (Fairytale®), a New Active Ingredient of Moth Proofers

Sumitomo Chemical Co., Ltd.  
Agricultural Chemicals Research Laboratory  
Kazuya UJIHARA  
Masayo SUGANO  
Kazuhide NAKADA  
Organic Synthesis Research Laboratory  
Kazunori IWAKURA  
Process & Production Technology Center  
Keiichi NISHIHARA  
Environmental Health Science Laboratory  
Hiroshi KATOH

Profluthrin (Fairytale®), a newly discovered insecticide from Sumitomo Chemical Co., Ltd., provides high efficacy against fabric pests and also has relatively high vapor pressure and low mammalian toxicity, which means Profluthrin has various superior properties as an active ingredient of moth proofers. In addition, it has excellent activity against sanitary pests like flies, mosquitoes and cockroaches. Profluthrin was launched in 2004 in Japan, and several companies have adopted it for their household insecticide products. In this report we will introduce the outline of the new synthetic pyrethroid Profluthrin.

### はじめに

今日のように繊維の防虫に対する知見が知られる以前の時代は、絹糸、羊毛、毛皮などで作られた衣料品が受ける虫食いの被害は膨大なものであった。その対策としては虫干しといった方法が知られていたものの、その効果はきわめて限定されたものである。19世紀末から、クスノキの衣装箱に入れた衣料や、ある種の染料によって染色された繊維が虫食いされにくいという経験に触発され、繊維の保護に関

する研究が活発に行われた結果、ショウノウ、ナフトレン、パラジクロロベンゼンといった化合物が衣料用防虫剤の有効成分として優れた性質を持つことが見出された。住友化学(株)は、それ以前の衣料用防虫剤に比べて低薬量で効力を発揮するエンベントリン (ペーパーズリン®) を発明、開発し、1983年に上市している。これらの衣料用防虫剤の普及により、現在、衣料の虫食いの被害は以前に比べて劇的に減少している。

我々は、近年のできるだけ薬剤を使わずに害虫を防除したいという、いわゆる“レスケミカル化志向”のさらなる高まりに応えるべく、より高性能な殺虫剤・防虫剤の探索研究を重ねた結果、衣料用防虫剤として

\* 現職：大阪工場

優れた性質を持つとともに、不快害虫や衛生害虫にも優れた効果を示す新規ピレスロイド化合物プロフルトリン (フェアリテール®) (Fig. 1) を見出した。本稿では、プロフルトリン (フェアリテール®) の発明の経緯、各種製剤の特性、衣料害虫、不快害虫、衛生害虫に対する効力、実用試験、物理化学的性質、製造法および安全性について紹介する。

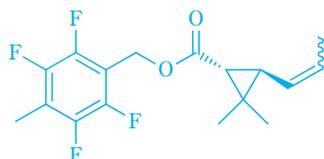


Fig. 1 Structure of Profluthrin (Fairytale®)

### 発明の経緯

1909年の藤谷らによるシロバナムシヨケギク (通称、除虫菊) の花からの殺虫性のエステル—天然ピレトリン—の単離の報告から100年が経過した<sup>1)</sup>。天然ピレトリンは、害虫に対して高い殺虫活性を示す一方、哺乳類に対しては低毒性であり、さらに、速効性かつ加熱蒸散性があるため、古くから蚊取り線香などの有効成分として使用されてきた。しかし、天然ピレトリンは光や熱に対する安定性が十分ではないため、主な適用分野は屋内用に限定されていた。また、農産物を原料とするためその供給量は天候に左右されやすい一方、その有効成分の構造 (Fig. 2) は比較的複雑であるため、その化学合成による供給も困難である。これらの問題を解決するため、天然ピレトリンの構造を変換し、より有用な殺虫剤を探索する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 (合成ピレスロイド) が数多く発明されてきた。その結果、現在、合成ピレスロイドは、当初の用途である家庭用殺虫剤のみならず農業用殺虫剤をはじめ、さまざまな分野で使われている。

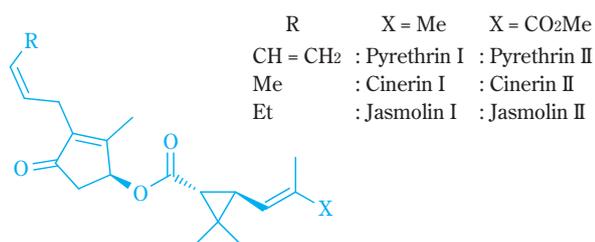


Fig. 2 Structures of six insecticidal constituents of natural pyrethrins

住友化学(株)は、商業的に初めて成功した合成ピレスロイドであるアレスリン (ピナミン®) の工業的な合成を1953年に確立し、その後も、*d*-テトラメトリン (ネオピナミンフォルテ®)、*d*-アレスリン (ピナミンフォルテ®)、プラレトリン (ETOC®)、フェノトリン (スミスリン®)、イミプロトリン (プラル®)、メトフルトリン (エミネンス®) など、数多くの合成ピレスロイドを発明、開発してきた。それらの化合物は、世界各国で家庭用殺虫剤として広く使用され、生活空間をより快適なものとすることに貢献している。

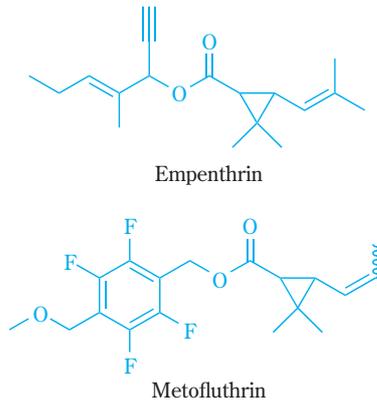
さて、家庭用殺虫剤の一つのカテゴリーとして、衣類用防虫剤がある。タンス等の中に設置して、繊維製品の被害を防止する製品群を総称するが、従来、それらの有効成分としては、ショウノウなどの天然製油や、ナフタレン、パラジクロロベンゼンなど、非常に蒸散性が高い化合物が用いられてきた。これらの高蒸散性化合物が衣類用防虫剤の有効成分として用いられる理由は、タンス内の数ヶ所に設置した製剤から何ら人工的エネルギー (電気、熱など) を加えることなく、タンス全体に有効成分を拡散させる必要があるからである。

一方、通常のピレスロイドはイガ、コイガ、ヒメカツオブシムシなどの衣料の虫食いの原因となる虫 (衣料害虫) に対して高い殺虫活性を持っているものの、その蒸散性は低く衣料用防虫剤へ適用しても実用的な活性を示さない。そこで、住友化学(株)では蒸散性に着目したピレスロイドの構造変換の研究を行い、その結果、常温揮散性と衣類害虫に対する高い活性を併せ持つ化合物エンベントリン (ベーパーズリン®) (Fig. 3) を見出した。エンベントリンは、

- ・防虫効果だけでなく、高い殺虫効果と害虫の卵に対する孵化阻害効果がある。
- ・従来の防虫剤に比べて大幅に低い薬量で効果を発揮する。
- ・従来の防虫剤と併用が可能。
- ・ほとんど匂いがない。

といった特長があるため、従来の防虫剤が使用できなかった場面にも適用されている。

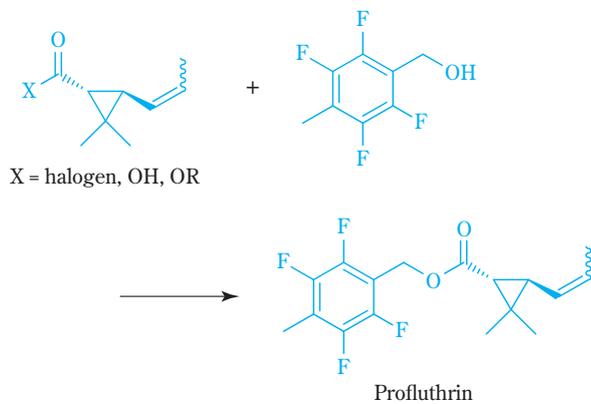
一方、住友化学(株)では蚊に対して優れた防除活性を示す新規ピレスロイド化合物メトフルトリン (エミネンス®) (Fig. 3) を発明する過程で、ノル菊酸エステルと呼ばれる化合物群の一部が常温蒸散条件下で優れた防虫活性を有するという事を見出している<sup>2)</sup>。我々は、ノル菊酸エステルの高い蒸散性と防虫活性に注目し、この化合物群を衣料用防虫剤としても評価することにした。その結果、プロフルトリン (フェアリテール®) が、衣料用防虫剤の有効成分として優れた性質を持つことを見出した。



**Fig. 3** Structures of Empenthrin (Vaporthrin®) and Metofluthrin (SumiOne®)

### 製造法

プロフルトリンは、Fig. 4に示すとおり、ノル菊酸誘導体と2,3,5,6-テトラフルオロ-4-メチルベンジルアルコールとの反応により製造することができる。具体的には、酸ハロゲン化物 (X=ハロゲン) とアルコールとの縮合反応、カルボン酸 (X=OH) とアルコールとの脱水反応、カルボン酸エステル (X=OR) とアルコールとのエステル交換反応などが挙げられる。



**Fig. 4** Synthetic route to Profluthrin

これらの反応および各種中間体製造法を幅広く検討し、効率的にプロフルトリンを得る工業的製造方法を確立した。

### 効力

#### 1. 衣料害虫に対する基礎効力

衣料の虫食いの原因となる代表的な衣料害虫であるヒロゾコガ科のイガ (*Tinea translucens*)、コイガ (*Tineola bisselliella*) およびカツオブシムシ科のヒメカツオブシムシ (*Attagenus unicolor*) について、その基礎的な殺虫効力を調べた。

#### (1) 衣料害虫に対する致死効果

プロフルトリンの衣料害虫に対する致死活性を局所施用法にて調べ、EZ-エンペントリンと比較した。プロフルトリンのコイガ幼虫に対する効力は、EZ-エンペントリンの約4倍であり、イガ幼虫に対してはEZ-エンペントリンの5倍以上の効力であった。ヒメカツオブシムシ幼虫に対しては、EZ-エンペントリンの約8倍の効力を示し、プロフルトリンは各種衣料害虫の幼虫に対して高い致死活性を有することがわかる (Table 1)。

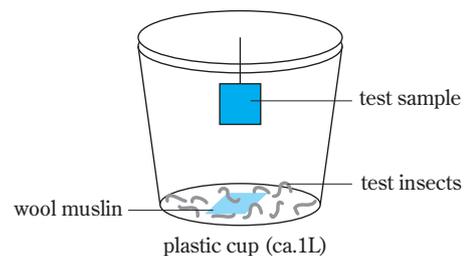
**Table 1** Efficacy of Profluthrin against fabric pests by topical application method (LD<sub>50</sub> [µg/larva])

	Profluthrin	EZ-Empenthrin
<i>Tineola bisselliella</i>	0.055	0.23
<i>Tinea translucens</i>	0.061	0.34
<i>Attagenus unicolor</i>	0.23	1.8

#### (2) 衣料害虫に対する蒸散効果

プロフルトリンの衣料害虫に対する蒸散効果を調べるため、約1L容のカップを用いた小空間試験 (Fig. 5) を行い、EZ-エンペントリンと比較した。

プロフルトリンはコイガ幼虫およびイガ幼虫に対してEZ-エンペントリンの約4倍の効力を示し、ヒメカツオブシムシ幼虫に対しては、EZ-エンペントリンの8倍以上の高い効力を示し (Table 2)、プロフルトリンは衣料害虫の幼虫に対して高い蒸散効果を有することが明らかとなった。



**Fig. 5** Vapor action test method

**Table 2** Efficacy of Profluthrin against fabric pests by vapor action test method (LD<sub>50</sub> [µg/cup])

	Profluthrin	EZ-Empenthrin
<i>Tineola bisselliella</i>	2.6	11
<i>Tinea translucens</i>	6.3	25
<i>Attagenus unicolor</i>	11	93

## 2. 衣料害虫に対する実効効力

プロフルトリンを衣料用防虫剤の有効成分として利用する場合、その製剤は実用場面では衣料品が入った衣装箱やダンスなどで使用される。そこで、実用場面を想定した各種の効力試験を行った。

### (1) 衣装箱・引き出しにおける孵化阻害効果

洋服を収納した衣装箱（約50L容）に薬剤を含浸させた濾紙を設置し、所定期間経過ごとにコイガ卵に対する防除効果を調査することにより、衣装箱・引き出しでの使用を想定した実効効力の評価を行った（Fig. 6）。

プロフルトリンは20mg（10mg処理の濾紙製剤2個設置）の処理量においてコイガ卵に対して、試験開始1ヶ月後から6ヶ月後まで高い防除効果（孵化阻害効果および孵化幼虫致死効果）を示した。この効果は5倍量（50mg処理の濾紙製剤2個設置）のEZ-エンペントリンとほぼ同等であり、パラジクロロベンゼン80g（4gタブレット2個入り、10包設置）に大幅に優る効果であった（Fig. 7）。

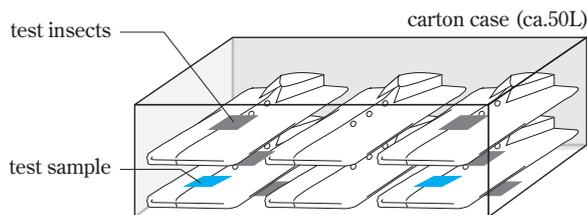


Fig. 6 Drawer test method against fabric pests

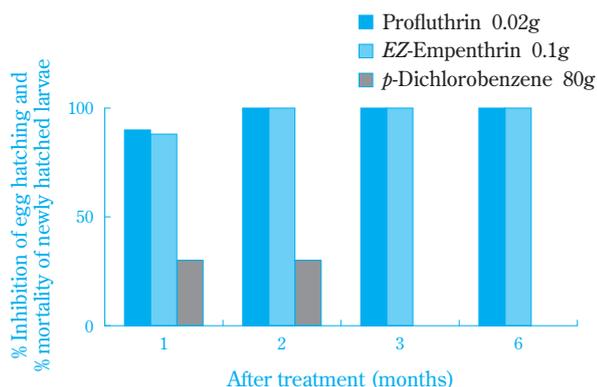


Fig. 7 Practical efficacy of Profluthrin against common clothes moth (*Tineola bisselliella*) in a drawer test

### (2) 洋服ダンスにおける孵化阻害効果

洋服ダンスでの使用を想定し、簡易ダンスを用いて衣料害虫のひとつであるコイガに対する実効効力評価を行った（Fig. 8）。

プロフルトリンは0.1gの処理量においてコイガ卵に対して試験開始1ヶ月後から6ヶ月後まで100%の防除率（孵化阻害率及び孵化幼虫苦死虫率）を示した。これは5倍量のEZ-エンペントリンと同等の防除効果であった。一方、パラジクロロベンゼンは120g処理でも試験開始から6ヶ月間において十分な効果を示さなかった（Fig. 9）。

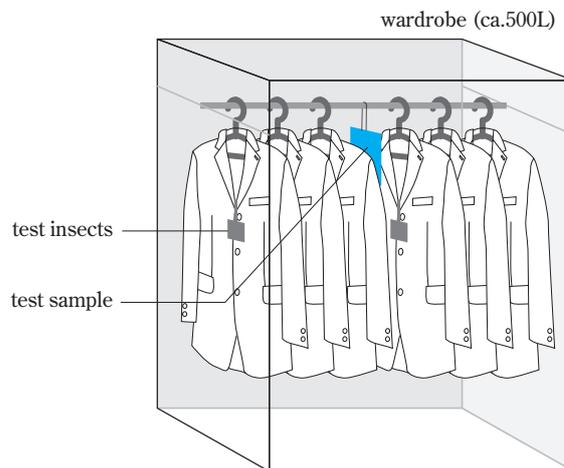


Fig. 8 Wardrobe test method

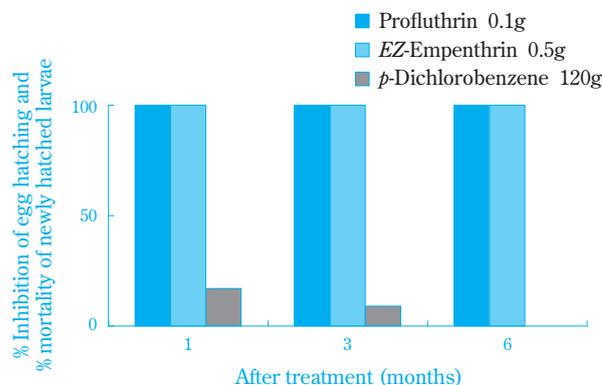


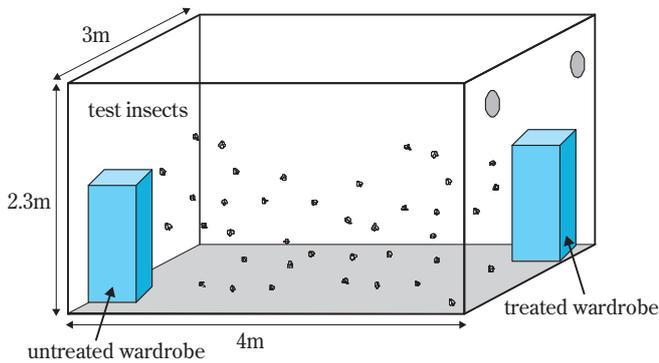
Fig. 9 Practical efficacy of Profluthrin against common clothes moth (*Tineola bisselliella*) in a wardrobe test

### (3) 衣料害虫に対する産卵抑制効果

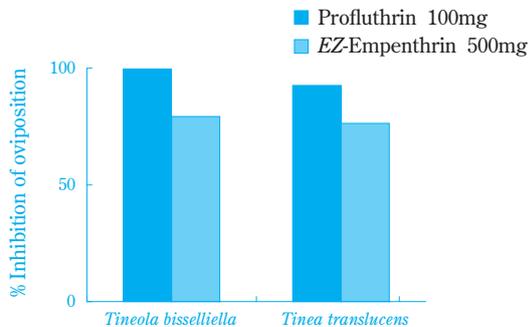
衣類の虫食いは、イガ、コイガ、ヒメカツオブシムシなど害虫の成虫が飛来してダンスなどに侵入し、衣類に卵を産みつけ、孵化した幼虫が餌として繊維を食べるために起こる。そのため、従来は前述のような幼虫に対する殺虫活性や、衣類に産みつけられた卵の孵化を阻害する効果を、重要な評価基準としてきた。しかし、害虫による衣類の被害を防ぐには、成虫を衣類に近づけない、あるいは成虫に産卵させないことも重要であると考えられる。そこで、プロ

フルトリンの成虫に対する産卵抑制効果を28m<sup>3</sup>（6畳間の大きさに相当）の試験室において約700L容の簡易ダンスを用いて評価した（Fig. 10）。

薬剤を含浸させた濾紙を洋服と布の入った簡易ダンスに設置し、濾紙製剤を設置したものを処理区、濾紙製剤を設置しないものを無処理区として試験室内に設置すると同時に、供試虫（成虫）を試験室内に放し、所定期間後に布上の産卵数を観察した。その結果、プロフルトリンは、EZ-エンペントリンの1/5の薬量である100mg処理においてコイガ成虫、イガ成虫に対して高い産卵抑制効果を示した（Fig. 11）。



**Fig. 10** Large chamber test method for inhibitory activity of oviposition



**Fig. 11** Practical efficacy of Profluthrin against fabric pests in a large chamber test

プロフルトリンの産卵抑制効果は、従来の衣料用防虫剤とは異なる特徴である。さらに、その効果が製剤の設置直後から発現している点は注目される。

### 3. 衛生害虫、不快害虫に対する効力

プロフルトリンは、衣料害虫のみならず、衛生害虫（イエバエ、カ、ゴキブリなど）や不快害虫（チョウバエ、ショウジョウバエなど）にも高い効力を有する。

#### (1) 衛生害虫に対する致死効果

プロフルトリンの各種の衛生害虫に対する致死活性を局所施用法にて調べ、EZ-エンペントリンと比較した。

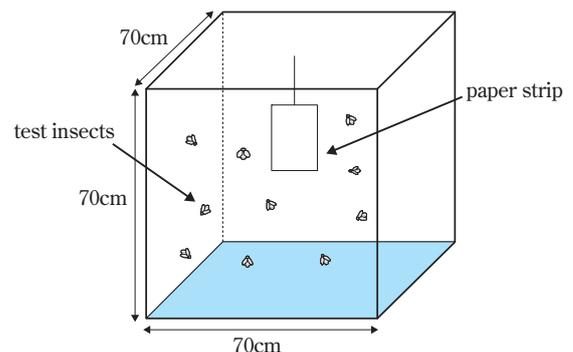
プロフルトリンはアカイエカ（*Culex pipiens pallens*）成虫、チカイエカ（*Culex pipiens molestus*）成虫、およびヒトスジシマカ（*Aedes albopictus*）成虫に対して高い致死効果を示し、EZ-エンペントリンに対する相対殺虫活性は約10~20倍であった。一方、イエバエ（*Musca domestica*）成虫に対する致死活性は、EZ-エンペントリンとほぼ同程度であり、チャバネゴキブリ（*Blattella germanica*）成虫に対しては、EZ-エンペントリンにやや優る致死効果であった（Table 3）。

**Table 3** Efficacy of Profluthrin against sanitary pests by topical application method (LD<sub>50</sub> [µg/female adult])

	Profluthrin	EZ-Empenthrin
<i>Culex pipiens pallens</i>	0.014	0.16
<i>Culex pipiens molestus</i>	0.0036	0.065
<i>Aedes albopictus</i>	0.0063	0.078
<i>Musca domestica</i>	0.18	0.24
<i>Blattella germanica</i>	6.1	9.3

#### (2) 常温揮散製剤による各種のカに対する効果

プロフルトリンの常温揮散製剤の各種のカに対するノックダウン効果を0.34m<sup>3</sup>容ガラスチャンバーにて調査し、EZ-エンペントリンと比較した（Fig. 12）。ノックダウン効果は、薬剤を含浸させた濾紙（0.17mg/cm<sup>2</sup>）をチャンバーの天井中央から吊すと同時に、供試虫（成虫）をチャンバー内に放し、所定時間経過毎にノックダウンしている虫数を観測して、半数の供試虫がノックダウンするまでの時間（KT<sub>50</sub>）を計測した（Table 4）。



**Fig. 12** Glass chamber test method

**Table 4** Efficacy of Profluthrin against mosquitoes in a glass chamber test (KT<sub>50</sub> [min])

Amount A.I.	Profluthrin			EZ-Emperthrin		
	25mg	50mg	100mg	25mg	50mg	100mg
<i>Culex pipiens pallens</i>	11.7	10.6	7.1	20.1	18.6	14.4
<i>Culex pipiens molestus</i>	8.1	6.6	5.4	14.7	11.4	10.6
<i>Aedes albopictus</i>	4.4	4.2	3.0	9.2	6.4	7.4

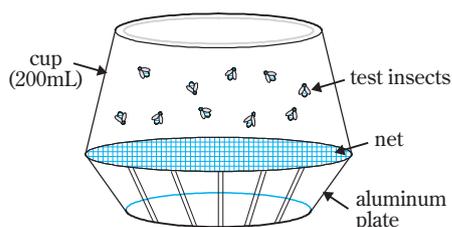
プロフルトリンの常温揮散製剤はアカイエカ (*Culex pipiens pallens*) 成虫、チカイエカ (*Culex pipiens molestus*) 成虫、およびヒトスジシマカ (*Aedes albopictus*) 成虫に対して優れた速効性を発揮し、4分の1の薬量でEZ-エンペントリンに優るノックダウン効果を示した。

(3) 常温揮散試験における不快害虫に対する効果

プロフルトリンの不快害虫に対する蒸散効果を調べるため、小空間での常温揮散試験を行い、EZ-エンペントリンと比較した。

200mLポリカップに供試虫（成虫）を放し、カップ上部をネットで覆い、供試虫が直接に薬剤処理面に触れないようにした。このカップを逆さまにして、薬剤処理したアルミ皿の上ののせ、所定時間経過毎にノックダウン虫数を観察した (Fig. 13)。

プロフルトリンはオオチョウバエ (*Clogmia albipunctata*) 成虫およびキイロショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*) 成虫に対して同じ薬量でEZ-エンペントリンに優るノックダウン効果を示した (Table 5)。



**Fig. 13** Vapor action test method against nuisance pests

**Table 5** Efficacy of Profluthrin against nuisance pests by vapor action test method (KT<sub>50</sub> [min])

	Profluthrin	EZ-Emperthrin
<i>Clogmia albipunctata</i> (2mg/m <sup>2</sup> )	64.2	124.3
<i>Drosophila melanogaster</i> (10mg/m <sup>2</sup> )	47.5	105.4

物性および安定性

1. 物理化学的性質

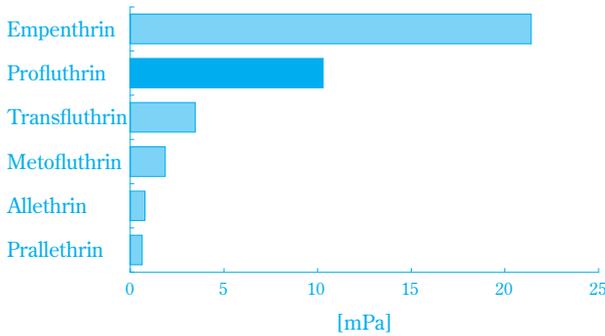
プロフルトリンの物理化学的性質を Table 6 に示す。プロフルトリンは微黄色～淡黄色透明な液体 (Fig. 14) である。ほとんどの有機溶媒に可溶であるが、水に対しては難溶である。粘度は 14.1 mPa・s (20°C) であり、取扱いが容易なレベルであると考えられる。蒸気圧は 10.3 mPa (25°C) であり、これはピ

**Table 6** Physicochemical property of Profluthrin

Molecular Formula	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> F <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
Molecular Weight	330.32
Appearance	Pale yellow to light yellow clear liquid
Odor	Slightly characteristic odor
Density	1.19g/mL (17.5°C)
Vapor Pressure	10.3mPa (25°C)
Viscosity	14.1mPa · s (20°C)
Flashing Point	158°C (Cleveland open method)
Distribution Coefficient	logP = 5.9
Solubility	Water : 0.16mg/L (20°C) Soluble in following solvents Acetonitrile, Dimethyl sulfoxide, Methanol, Ethanol, Acetone, Hexane, Isopropyl myristate, Kerosene ( <i>n</i> -Paraffin)



**Fig. 14** Aspect of Profluthrin



**Fig. 15** Vapor pressures of some pyrethroids (Vapor pressures were measured by the method of Donovan<sup>3)</sup>.)

レスロイドとしては顕著に高く、市販ピレスロイドとしてはエンペントリンに次ぐものである (Fig. 15)。

## 2. 安定性

プロフルトリンは、40°C、相対湿度75%の条件下、内面樹脂コート缶及びポリ容器で6ヶ月間保存した結果、開始時と比較して明確な品質の変化は認められず安定であった。各種の汎用溶剤中においても安定である (Table 7) が、エステル化合物であるためアルコールが存在する場合には、条件によってはエステル交換反応が起こる可能性があり、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の取り扱いには注意が必要である。

プロフルトリンは酸性および塩基性の水溶液中でも安定である (Table 8) が、エステル化合物である

**Table 7** Stability in various organic solvents

	Residual ratio on initial content (%)
Isopar® M	100.0
Exxsol® D80	100.0
Ethanol	100.0
Isopropanol	99.7
Chloroform	98.7

**Table 8** Stability of Profluthrin in water (2% (w/w) of Profluthrin solution in acetonitrile/buffered water (3:2) was applied. Storage condition: 25°C for 1 month.)

pH	Residual ratio on initial content (%)
9.6	100.0
6.9	100.0
2.2	100.0

ため、条件によっては加水分解が起きる可能性もあり、その取り扱いには注意が必要である。

キセノンランプを用いて光安定性を評価した。プロフルトリンはEZ-エンペントリンに比べて安定性が向上しており、試験前後の色調の変化 (目視判定) や異臭の発生も認められなかった (Table 9)。

**Table 9** Photostability (50mg of Profluthrin/EZ-Empenthrin dry film was applied. Dry film was exposed to xenon arc light for 168 hours. Average illumination intensity was approximately 6000 lx/h.)

	Recovery ratio (%)
Profluthrin	91.9
EZ-Empenthrin	82.2

## 3. 衣料材料への影響性

プロフルトリンの衣料材料への影響性を評価するために、各種の生地 (無染色)、金属、染色生地とプロフルトリンの接触試験を実施した。

### (1) 生地への影響性

生地 (無染色) の一部にプロフルトリンを適量含浸させ、これを40°C、相対湿度80%の環境下に6ヶ月間保管した後、生地の変色等を目視判定した。その結果、各種の生地に対する変色は認められなかった (Table 10)。

**Table 10** Changing in color of various fabrics

Fabric material	Change in color
Wool	Not Detected
Silk	Not Detected
Nylon	Not Detected
Polyester	Not Detected
Rayon	Not Detected
Acrylic fiber	Not Detected
Acetate fiber	Not Detected

### (2) 金属への影響性

濾紙に金属粉を塗りつけ、プロフルトリンを含浸させたマットを先の濾紙で包んだ。これを密閉容器に封入し、40°Cで10日間保管した後、開封し、金属粉の変色を目視判定した。その結果、各種の金属粉に対する変色等の影響は認められなかった (Table 11、Fig. 16)。

**Table 11** Changing in color against to metals

Metal	Change in color
Brass	Not Detected
Iron	Not Detected
Lead	Not Detected
Copper	Not Detected
Aluminum	Not Detected
Nickel	Not Detected
Chrome	Not Detected
Cobalt	Not Detected
Zinc	Not Detected
Tin	Not Detected

**Table 12** Change in color against dyestuffs

	Base fabric	Change in color
Sumifix®, Sumifix® Supra, Sumifix® HF series dyestuffs; total 52 dyestuffs	Cotton	Not Detected
Sumilight® series dyestuffs; total 32 dyestuffs	Cotton	Not Detected
Suminol® series dyestuffs; total 36 dyestuffs	Wool	Not Detected

以上の結果から、プロフルトリンは、広範な衣類の防虫に適用できると考えられる。



**Fig. 16** Change in color against brass

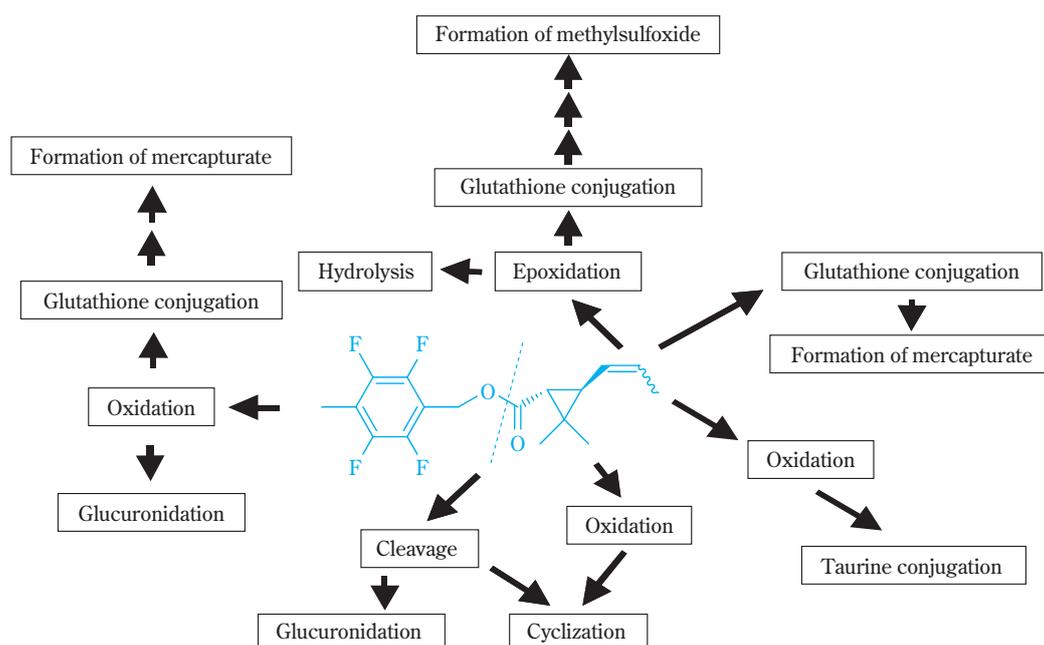
(3) 染料への影響性

染色生地の一部にプロフルトリンを適量含浸させ、これを40°C、相対湿度80%の環境下に6ヶ月間保管した後、色調の変色等を目視判定した。その結果、各種の染料に対して変色などの影響は認められなかった (Table 12)。

代謝・薬理・毒性

1. 代謝

<sup>14</sup>C 標識したプロ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 標識したプロフルトリンを1mg/kg（低用量）および60mg/kg（高用量）単回経口投与した。低用量ではプロフルトリンは消化管から速やかに吸収され（経口吸収率66.4～72.5%）、血漿中<sup>14</sup>C濃度は投与6～8時間後に最高濃度に達し、以後速やかに低下した。プロ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. 17)、投与後2日目までに投与量の大部分（96%以上）が体外へ排泄された。主要排泄経路は尿であった。<sup>14</sup>C濃度は消化管および消化管内容物を除く器官および組織中では肝臓でもっとも高く、次いで腎臓および甲状腺で高かった。投与168時間後



**Fig. 17** Metabolic reaction of Profluthrin in rats

の体内残存率は雌雄ラットともに投与量の0.3%以下であり、組織残留性は低いものと考えられた。高用量では消化管からの吸収の飽和が示唆された。高用量では器官および組織中<sup>14</sup>C濃度推移および分布傾向は低用量と同様であり、低用量と同様の代謝物が認められ、親化合物の糞中への排泄率が若干増加した。

## 2. 一般薬理

プロ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。一般症状及び行動において、200mg/kgのラット単回経口投与では、異常歩行、振戦、攣縮および驚き反応の亢進が認められ、加えて雄では腹筋緊張度の増加も認められた。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、睡眠に対する作用、攣縮協力・拮抗作用、疼痛閾値の有意差も認められなかった。このように中枢神経系に対する影響として神経症状の発現のみが認められ、ラットの呼吸器系、腎/泌尿器系および消化器系、モルモットの摘出回腸、イヌの循環器系に及ぼす影響は認められなかった。観察された作用は低用量では認められず、また、発現した症状はいずれも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単回投与において雌雄とも2000 mg/kgを上回り、イヌでは単回および4日間反復投与ともに雌雄で1000 mg/kgを上回った。経皮投与ではラットの単回投与で雌雄ともに2000 mg/kgを上回った。吸入曝露ではラットの

雌雄とも1990 mg/m<sup>3</sup>であった（Table 13）。主な症状として、ラットでは振戦、間代性攣縮、流涎、爪先歩行、尾のふるえ、イヌでは嘔吐、振戦、間代性攣縮、攣縮、自発運動の減少、失調歩行等の症状が認められた。

### (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 14）、プロ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。

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おり<sup>4)</sup>、プロフルトリンでも、ピレスロイドの作用に起因するものと考えられる神経系への影響がラットおよびイヌで認められた。ラットでは経口投与により振戦、吸入曝露では振戦および間代性攣縮が認められ、イヌでは間代性攣縮、強直性攣縮、振戦が認められた。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、瀰漫性肝細胞肥大として認められた。病理組織学的検査の結果では、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>5)</sup>とよく類似していた。また、代謝試験の結果、プロ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

**Table 13** Acute toxicity of Profluthrin

Species	Administration route	Dose	Approximate lethal dose
Rat	Oral	1000, 1500, 2000 mg/kg	Male & Female: >2000 mg/kg
Rat	Dermal	2000 mg/kg	Male & Female: >2000 mg/kg
Rat	Inhalation	509, 1020, 1990 mg/m <sup>3</sup>	Male & Female: 1990 mg/m <sup>3</sup>
Dog	Oral	250, 500, 1000 mg/kg	Male & Female: >1000 mg/kg

**Table 14** Subacute and chronic toxicity of Profluthrin

Species	Administration route and duration	Dose	NOAEL
Rat	Oral (in diet), 1 month	200, 1000, 5000 ppm	Male: 1000ppm (78.0 mg/kg/day) Female: 1000ppm (83.9 mg/kg/day)
Rat	Inhalation, 4 weeks	48.5, 94.0, 150, 308 mg/m <sup>3</sup>	Male: 94.0 mg/m <sup>3</sup> (16.9 mg/kg/day) Female: 150 mg/m <sup>3</sup> (27.0 mg/kg/day)
Dog	Oral (capsule), 13 weeks	10, 50, 250, 500 mg/kg/day	Male & Female: 50 mg/kg/day
Rat	Oral (in diet), 6 months	200, 1000, 5000 ppm	Male: 200ppm (10.5 mg/kg/day) Female: 200ppm (12.8 mg/kg/day)

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、いずれの変化も休薬による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、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（Table 15）。

(4) 皮膚感作性

モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization法）を実施した結果、陰性であった。

(5) 皮膚・眼刺激性

ウサギの皮膚および眼に対する刺激性試験では、いずれも刺激性はなかった。

(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、ラット骨髓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 16）。

(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2.9 µg/Lであった。

おわりに

住友化学(株)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。今や合成ピレスロイドは、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、世界中でなくてはならない存在となっている。

**Table 15** Developmental and reproductive toxicity of Profluthrin

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: 2 weeks before mating to termination (sacrifice) Female: 2 weeks before mating to day 6 of gestation	10, 25, 75	Parental	Systemic NOAEL Male & Female: 25
				Developmental	Reproductive NOAEL Male & Female: 75
Effects on embryo-fetal development	Rat	Oral (gavage) Days 6-17 of gestation	10, 20, 50	Maternal	Systemic NOAEL: 20
				Developmental	Reproductive NOAEL: 50
	Rabbit	Oral (gavage) Days 6-18 of gestation	30, 100, 300	Maternal	Systemic NOAEL: 100
				Developmental	Reproductive NOAEL: 300
Effects on pre- and postnatal development, including maternal function	Rat	Oral (gavage) Day 6 of gestation to day 20 of lactation	10, 20, 50	Maternal	Systemic NOAEL: 20
				Developmental	Reproductive NOAEL: 50

**Table 16** Mutagenicity of Profluthrin

Study	Study design	Results
Reverse mutation (Ames test)	<i>S. typhimurium</i> : TA100, TA98, TA1535 and TA1537 <i>E. coli</i> : WP2uvrA -S9 mix: 156 – 5000 µg/plate +S9 mix: 156 – 5000 µg/plate	Negative
<i>In vitro</i> chromosomal aberration	Chinese hamster lung cells (CHL/IU) -S9 mix: 30 – 75 µg/mL +S9 mix: 85 – 145 µg/mL	Negative
Micronucleus	Rat (9-week old) 380, 750, 1500 mg/kg (single oral administration)	Negative

プロフルトリンは、2004年の発売以降、さまざまな衣料用防虫剤に採用されている。住友化学(株)では、これまでに得た数々の知見とともに、プロフルトリンの独特な物性と生物活性を生かすよう本剤のさらなる用途開発に向け研究を続けていきたい。

## 引用文献

- 1) Y. Fujitani, *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.*, **61**, 47 (1909).
- 2) (a) K. Ujihara, T. Mori, T. Iwasaki, M. Sugano, Y. Shono and N. Matsuo, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **68**, 170 (2004). (b) 松尾 憲忠, 氏原 一哉, 庄野 美德, 岩崎 智則, 菅野 雅代, 吉山 寅仙, 宇和川 賢, 住友化学, **2005-II**, 4 (2005).
- 3) S. F. Donovan, *J. Chromatogr. A*, **749**, 123 (1996).
- 4) 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).
- 5) (a) J. R. Glaister, “Principles of toxicological pathology”, Taylor & Francis (1986), p.81. (b) C. Gopinath, D. E. Prentice and D. J. Lewis, “Atlas of experimental toxicological pathology”, MTP Press Limited (1987), p.43. (c) P. Greaves, “Histopathology of preclinical toxicity studies”, Second edition, Elsevier (2000), p.432.

## PROFILE



**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 博士（農学）



**岩倉 和憲**  
*Kazunori IWAKURA*  
住友化学株式会社  
有機合成研究所  
主席研究員



**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



**西原 圭一**  
*Keiichi NISHIHARA*  
住友化学株式会社  
生産技術センター  
(現職：大阪工場 副課長)



**中田 一英**  
*Kazuhide NAKADA*  
住友化学株式会社  
農業化学品研究所  
主任研究員



**加藤 日路士**  
*Hiroshi KATO*  
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

# エアバッグカバー用TPEにおける 高性能化・高機能化

住友化学(株) 石油化学品研究所  
大谷 幸介  
佐々 龍生

## Offering High Performance and High Functionality of TPE for Airbag Cover Applications

Sumitomo Chemical Co., Ltd.  
Petrochemicals Research Laboratory  
Kousuke OHTANI  
Tatsuo SASSA

Airbag devices installed to protect passengers in cars are veiled with a part that is called an “airbag cover” made of TPE. The impact performance at low temperature and durability to maintain performance after many years, are important requirements for TPE used for airbag covers. Recently in line with an increase in the types of vehicles being equipped with airbags and in installation locations, the demand characteristics required from TPE for airbag cover applications have changed due to differences in the construction and shape of airbags. In this paper, we present the approaches on offering high performance and high functionality of TPE for airbag cover applications with examples of the airbag devices for drivers and for passengers.

### はじめに

熱可塑性エラストマー（TPE）は、常温ではゴム様の弾性を示す一方、高温では可塑化され、流動性を示すため、ポリエチレンやポリプロピレンなどの熱可塑性樹脂と同様な成形法にて加工可能な材料であり、加工の簡便さやリサイクルの容易さからその使用量が年々増加している。TPEは、その構成成分によりオレフィン系、スチレン系、塩ビ系、ウレタン系、エステル系、アミド系に大別され、現在、全世界のTPE消費量は、年間300万t程度と言われている<sup>1)</sup>。そのうち、ポリプロピレン（PP）、ポリエチレン（PE）等のオレフィン系樹脂とエチレン-プロピレンゴム（EPDM, EPR等）のオレフィン系ゴムからなるオレフィン系TPEは、以下に示すような特徴がある<sup>2)</sup>。

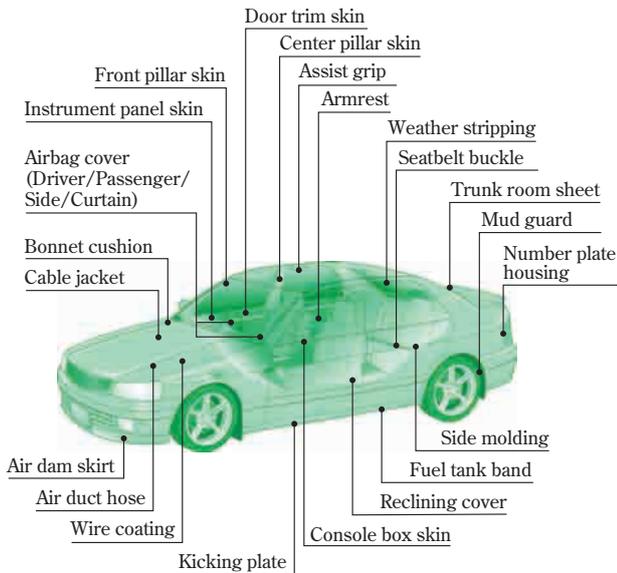
- ① TPEの中では最も低密度で軽量化に有利である。
- ② 耐熱性、耐寒性ともに優れ、使用可能温度範囲が広い。
- ③ 耐光性、耐オゾン性が良好。
- ④ 酸、アルカリ、極性溶剤に対する耐薬品性が良好。
- ⑤ 吸湿性が小さく、電気絶縁性が良好。
- ⑥ 射出成形、押し出し成形、ブロー成形、カレンダー成形など各種熱可塑性樹脂の成形機に対応できる。

- ⑦ PP、PE等の汎用ポリオレフィン樹脂とのブレンド使用や二色成形が可能。
- ⑧ 塗装、または着色剤の配合により任意に製品への色づけが可能。
- ⑨ 他のTPEと比べて安価である。

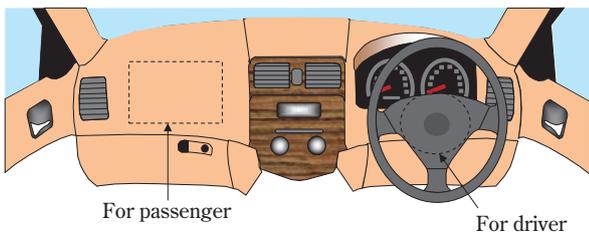
オレフィン系TPEは、自動車向けを中心として様々な用途で使用され、全TPE使用量の内、オレフィン系TPEの占める割合は約40%であると言われている<sup>1)</sup>。オレフィン系TPEの主な用途は、自動車用部品であるが、その適用例をFig. 1に示す。

オレフィン系TPEが使用される自動車部品用途の一つにエアバッグカバーがある。自動車乗員保護を目的に1980年代より高級車を中心に、ハンドル中央に設置される運転席用、及び助手席側インストルメントパネル正面付近に設置される助手席用エアバッグ（Fig. 2, 3）が搭載され始め、1990年代から多くの車種に装着されるようになった<sup>3), 4)</sup>。

自動車が衝突すると、加速度センサーが反応し、センサーからエアバッグECU（Electric Control Unit）に加速度情報が伝えられ、エアバッグの展開・不展開が決定される。エアバッグが展開する場合、インフレーターと呼ばれる装置においてガスを発生させることにより、エアバッグが瞬時に膨張する仕組みとなっている。これらエアバッグ、インフレーター



**Fig. 1** Applications of Olefinic TPEs for automobile



**Fig. 2** Installation position of airbags



**Fig. 3** Product's examples of airbag devices

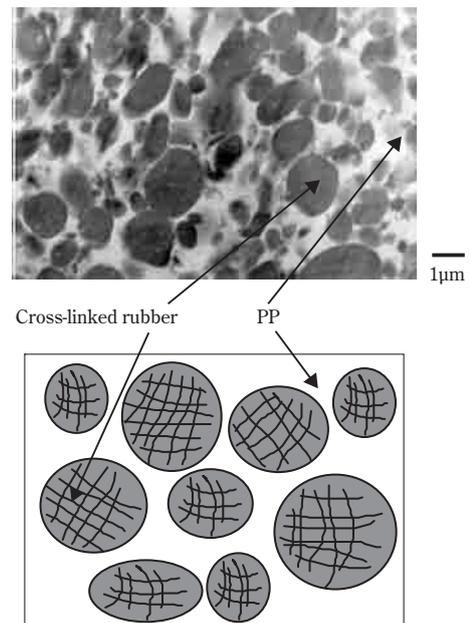
等からなるエアバッグ装置は、カバー、収納ケース、リッド等と呼ばれる部品（以後、これらをエアバッグカバーと総称する。）で覆われている。このエアバッグカバーには、あらかじめティアライン、ティアシーム等と呼ばれる（以下、ティアラインと総称する）薄肉構造が溝状に設けられており、エアバッグの膨張力によりティアライン部のみが破断し、エアバッグが展開する構造となっている<sup>3), 5), 6)</sup>。エアバッグ装置が自動車に装着し始められた当初は、該エアバッグカバーには、発泡ウレタンに補強材とし

てナイロン等からなる網目状シートを埋め込んだものが用いられていた<sup>7)</sup>。エアバッグ装置の標準装備化に伴い、成形工程が複雑で生産性の低いこのタイプは見直され、TPEを用いたエアバッグカバーに置き換えが進み現在に至っている。当社ではエアバッグ部品メーカーとの密接な連携に基づき、要求性能を有する材料の提供に努めてきており、その結果、本用途におけるオレフィン系TPEの使用量は、自動車生産台数、エアバッグ装着部位の増加とともに増え続けてきた。本稿では、若干のレビューとともに、エアバッグカバー用オレフィン系TPEの高性能化・高機能化への取り組みの一端を紹介する。

### オレフィン系TPEについて

オレフィン系TPEは、ハードセグメントにPP、PE等のオレフィン系樹脂、ソフトセグメントにEPR、EPDM等のオレフィン系ゴムを用いたTPEであり、前述の特徴がある。

オレフィン系TPEは、その構造により、架橋タイプと非架橋タイプに大別される。架橋タイプは、ゴム成分と樹脂成分を混練する工程において、架橋剤を加えることによりゴム成分が架橋され、微細な架橋ゴム粒子が樹脂成分マトリックス中に分散したモルフォロジーを形成している。**Fig. 4**にPPマトリックス中に架橋EPDMが分散した構造を有する架橋TPEの透過型電子顕微鏡（TEM）画像を示す。ゴム成分が架橋していることにより、ゴム弾性に優れ、低圧縮永久ひずみ特性を有するなど加硫ゴムに近い性能を示す。



**Fig. 4** TEM image of crosslinked-type TPE

架橋タイプのオレフィン系TPEは、自動車用途へ採用された当初は、軟質塩ビ代替としてインパネ、ドアトリム等の表皮材として用いられ、その後、加硫工程が不要でリサイクル性に優れることにより、グラスランやウェザーストリップなどのボディシール材、エアダクトホース、マットガード、グリップ、ガスカートなどの用途に加硫ゴムからの置き換えで使用されている。

一方、ソフトセグメントであるゴム成分が架橋されていない非架橋タイプには、リアクターTPO (R-TPO) と呼ばれ、重合により作られるタイプと単純にブレンドにより作られるタイプがある。これらTPEが、各種用途に適用される際の材料選択のポイントの一つとなる硬度・剛性をFig. 5に示す。エアバッグカバー向けには、非架橋タイプのTPEが広く用いられている<sup>8)</sup>。

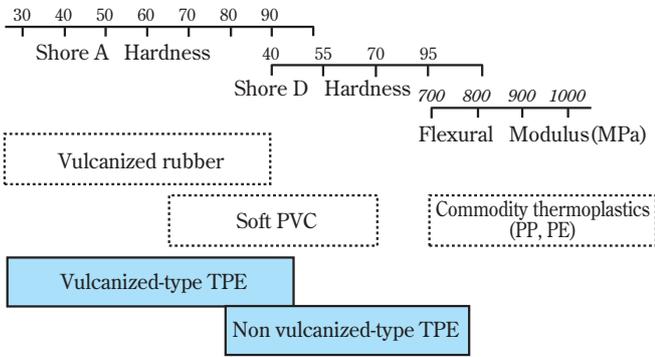


Fig. 5 Stiffness property of Olefinic TPE

## エアバッグカバー用TPE

### 1. 基本性能

エアバッグカバーには、先述のとおり、ティアラインと呼ばれる薄肉構造が溝状に設けられており、エアバッグの展開時に、その膨張力によりティアライン部のみが破断して開き、エアバッグの展開を許す構造と

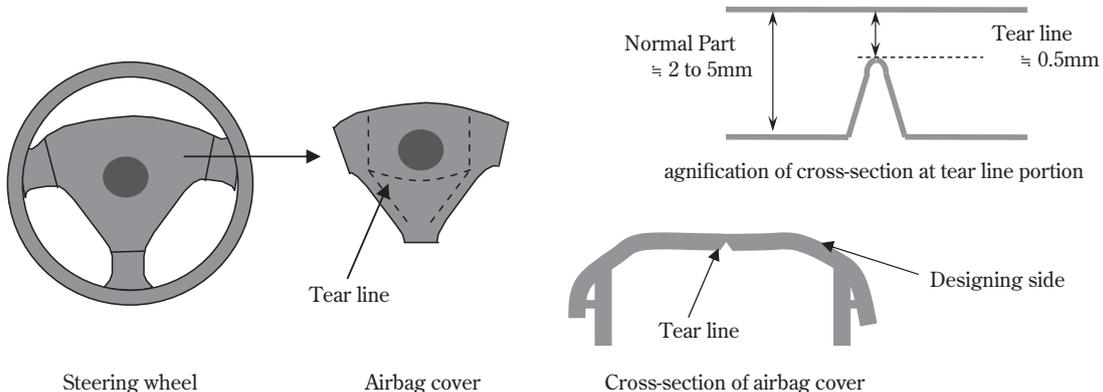


Fig. 6 Example of configuration of tear line

なっている。Fig. 6にエアバッグティアライン部の形状例を示す。エアバッグカバーそのものが破砕し、その破片が飛散しないこと、ティアライン部以外での破断が発生しないことが低温から高温までの広い自動車使用環境温度範囲で求められる。

また、この部品は、内装部品である為、耐熱性・耐光性等の耐久性能も重要である。また、最近では自動車の車内環境向上の観点から、低VOC (Volatile Organic Compounds) 性が求められるようになってきている。Fig. 7、Fig. 8にエアバッグカバー用TPEの耐熱老化性、耐光老化性、Table 1にVOC特性の一例を示す。オレフィン系TPEは、本来耐熱老化性は良好であり、Fig. 7に示す熱老化試験後も低温アイゾッド衝撃強度を保持していることがわかる。耐光老化性については、塗装の有無、着色の内容にも影響されることがあるが、熱老化性と同様にオレフィン系TPEは、Fig. 8に示すように良好な耐光老化性を有している。

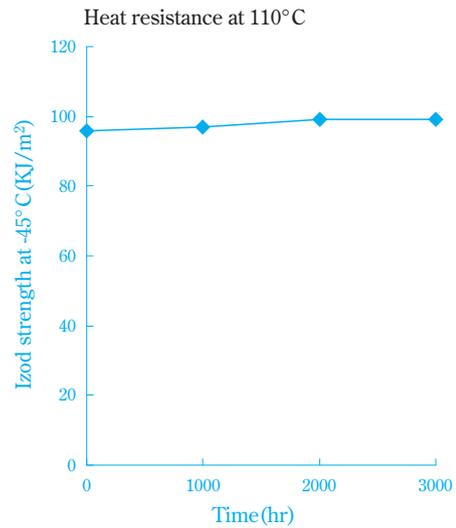


Fig. 7 Example of heat resistance of TPE

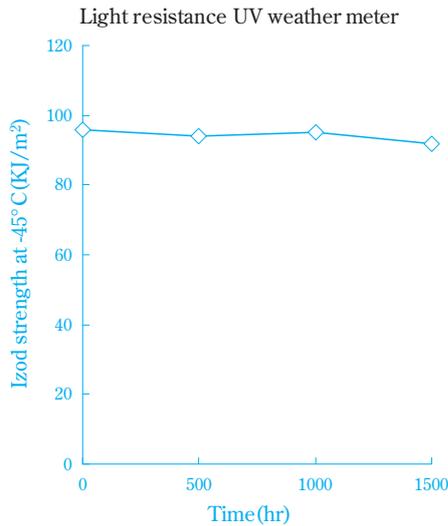


Fig. 8 Example of light resistance of TPE

Table 1 Example of VOC property of TPE

Ingredient	Condition		Quantitative Analysis Limit (Q.A.L)
	Sample area	40°C×2hrs	
	mm <sup>2</sup>	8000	
Formaldehyde		Less than Q.A.L	50
Acetaldehyde		Less than Q.A.L	50
Toluene		12	10
Xylene	μg/m <sup>3</sup>	Less than Q.A.L	10
Ethyl benzene		Less than Q.A.L	10
Styrene		Not detected	10
p-Dichlorobenzene		Not detected	10
Tetradecan		Not detected	10

これらの特性評価は、部品メーカーにおいて、実製品による確認も厳しく行われている。

低温でのエアバッグ展開時、ティアライン部のみでの安定した破断が要求され、通常、-30°C~-40°C近辺までその特性を維持することが求められる。このような温度領域において、エアバッグカバーが脆性的な破壊を起こす場合、ティアライン部以外の箇所の破壊を招くため<sup>9)</sup>、低温での衝撃性能が最も重要な要求性能である。オレフィン系TPEの低温衝撃性能は、原料ポリマーのガラス転移温度、PP・ゴムの組成比、モルフォロジーによって支配される。モルフォロジーの低温衝撃性能への影響について、Table 2、Fig. 9に示す。これは、同一原料（PP・EPR）を同一組成比において、混練条件を調整することにより得た、ゴム分散粒子径の異なる2種のTPE試料の低温衝撃性能を示したものである。低温衝撃性能については、アイゾッド試験と高速衝撃試験機（Fig. 10 High Rate Impact

Table 2 Impact properties at low temperature of TPEs

	TPE-1	TPE-2
Izod(-50°C, notched)	Break	Non Break
HRIT (-50°C, 5m/sec)	Brittle	Ductile
Average diameter of rubber particle	μm	1.04
		0.67

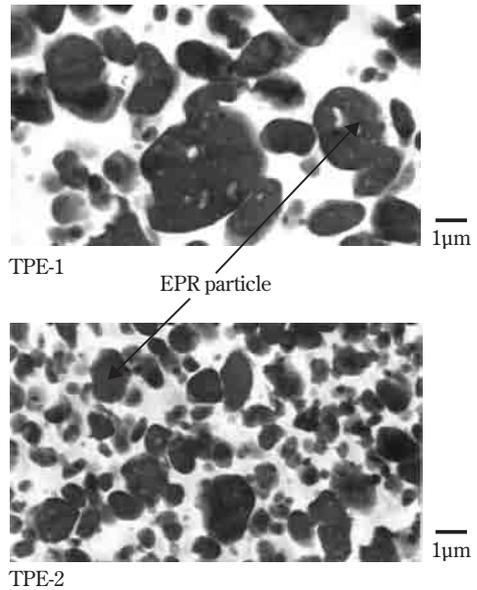


Fig. 9 TEM image of TPEs

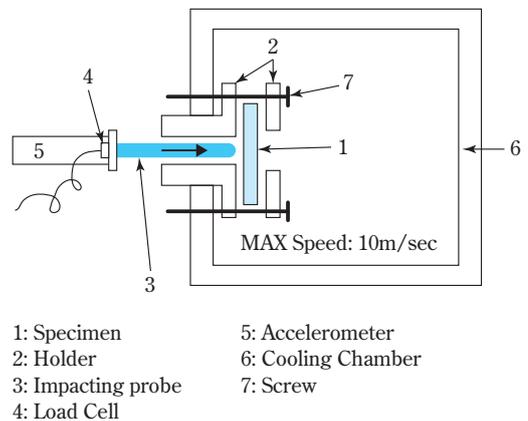


Fig. 10 Outline drawing of High Rate Impact Tester

Tester: HRIT) を用いて評価を実施した。ゴム粒子径が小さい程、良好な低温衝撃性能を有する。

エアバッグカバーは、主として射出成形により製造され、成形工程にて必要とされる特性としては、以下に示すようなものが挙げられる。

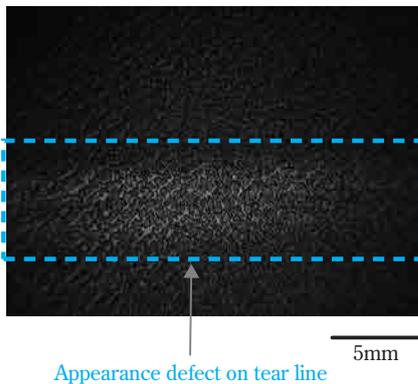
- ① 高温、高速せん断速度下においても材料の分子切断が起こりにくいこと。

- ② 水分、揮発性物質、熱分解性物質を含有しない、あるいは発生しにくいこと。
- ③ 流動性に優れること。
- ④ 金型汚染性、粘着性がないこと。

オレフィン系TPEは、本来、これらの要求特性において優れているが、原料ポリマー構造、組成の最適化と併せて、添加剤処方技術によりさらにその特性は高められている。

## 2. 運転席用エアバッグカバーについて

ハンドルの中央部に設置される運転席用エアバッグカバーは、その外観品質を向上するために意匠面を塗装されることが多い。しかしながら、コストダウン、および塗料中の溶剤による作業環境負荷低減の観点等より、塗装レス材料、すなわち、塗装を施さなくても外観品質の良好な材料が求められるようになってきている。エアバッグカバーの塗装レス化を行う場合、外観品質上、最も問題となるのは、ティアラインに沿って光沢が発生する現象（以下、この外観不良現象を艶ムラと総称する）である<sup>10)</sup>。Fig. 11に、艶ムラが発生した成形品の表面を観察した写真を示す。



Appearance defect on tear line

Fig. 11 Glossy phenomenon on tear line

この艶ムラは、射出成形において、キャビティ内のティアライン部を溶融樹脂が通過する際、極端な厚み変動による不安定な樹脂の流動、およびティアライン部で金型の冷却効果により、樹脂の粘度が急激に上昇することによって金型シボへの転写不良が起こり、艶ムラとなっているものと推測している。Fig. 12に、その艶ムラ発生推測機構を示す。実験には、Fig. 13に示すエアバッグカバーを模した箱型の成形品が得られる金型を用い、ティアライン部の流動挙動をショートショット成形において確認を行った。Fig. 14にそのティアライン部の形状を示す。ティアライン部を通過した直後のフローフロント状態を成形品のシボ面側から観察した結果をFig. 15に示す。

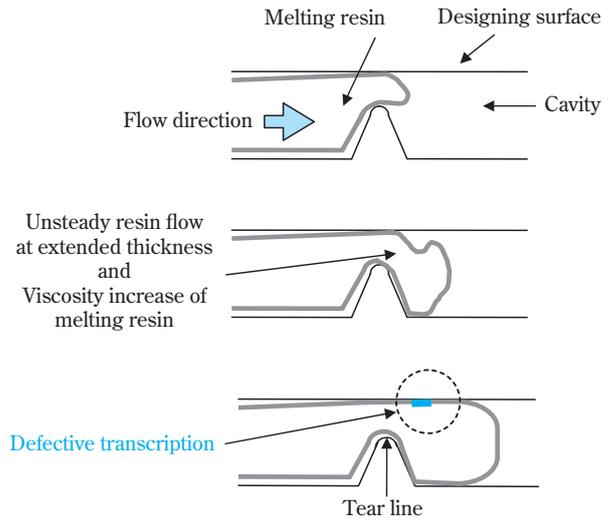


Fig. 12 Estimated outbreak mechanism of glossy tear line

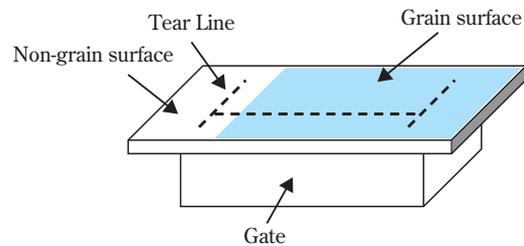


Fig. 13 Overall image of quasi-airbag cover

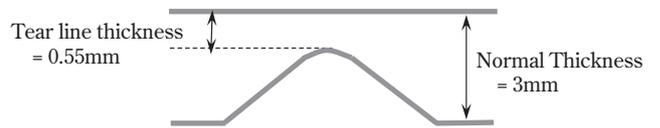


Fig. 14 Magnification of tear line portion

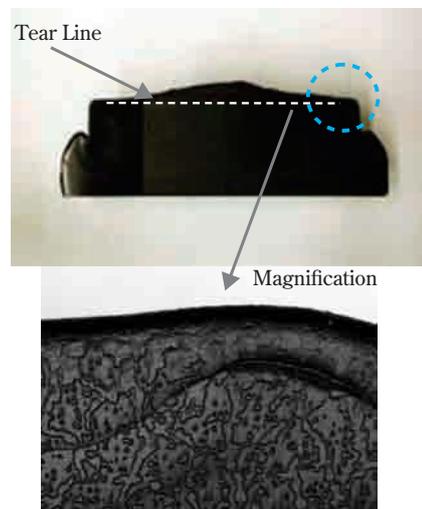
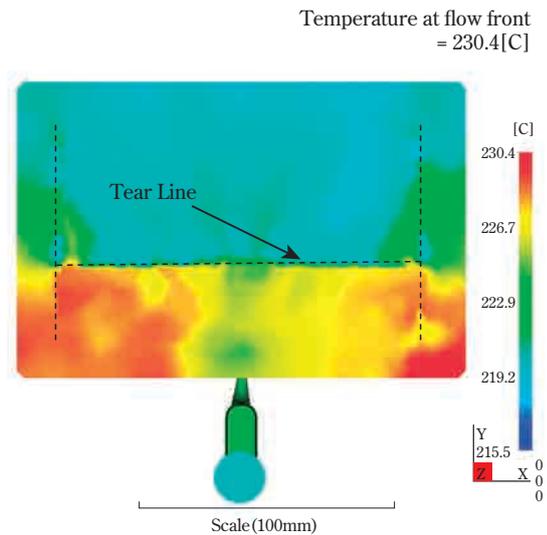


Fig. 15 Observation of flow front by short-shot molding



Calculation condition: Resin temperature = 220°C, Mold temperature = 40°C, Injection time = 3sec.

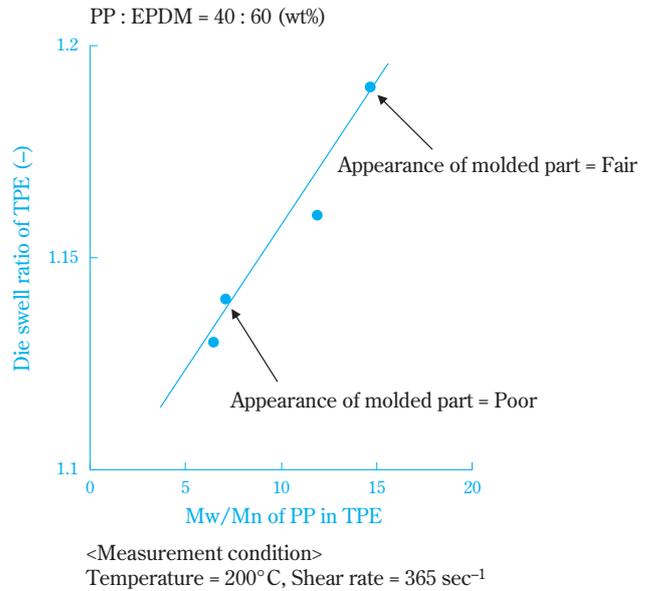
**Fig. 16** Calculation result by flow analysis

ティアライン部を通過した直後、フローフロント部において不安定な流動が発生した痕跡が観察される。また、Fig. 16に流動解析による射出成形時のフローフロント部の樹脂温度の分布を示す。この流動解析結果より、ティアライン部を熔融樹脂が通過する際、急激に樹脂温度が低下することが認められる。これら、ショートショットでの実験結果、および流動解析結果は、先に述べたティアライン部における艶ムラ発生原因の推測機構を支持するものと考えられる。

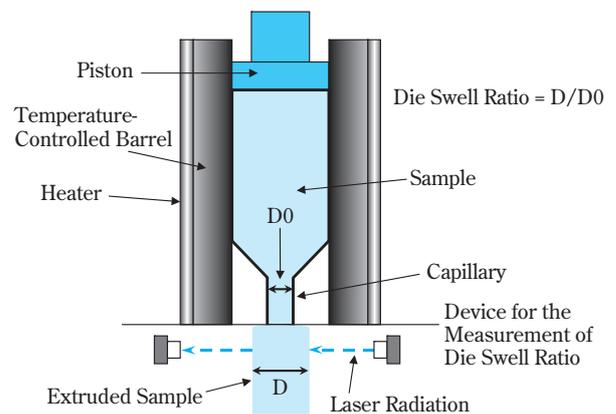
Fig. 12に示すティアライン部における艶ムラ発生原因の推測機構に基づき、TPEの流動特性（スウェル特性）、および結晶化時間に着目し本不良現象の改良を行った。すなわち、熔融したTPEがティアライン部を通過する際、スウェルが大きいと金型表面への転写性が向上すること、また、結晶化時間を遅くすることにより、TPEの粘度上昇による金型への転写不良を抑制することが可能であると考えた。

熔融した樹脂の弾性的性質を示すスウェル比について、オレフィン系TPEにおけるスウェル比の向上例とティアライン部における艶ムラの抑制効果をFig. 17に示す。スウェル比は、キャピラリー式のレオメーターを用いて測定され、Fig. 18にその装置概要と定義を示す。分子量分布の異なるPPをTPEに用いた場合、PPの広分子量分布化に伴い、TPEのスウェル比が増大し、ティアライン部の艶ムラが抑制されている。

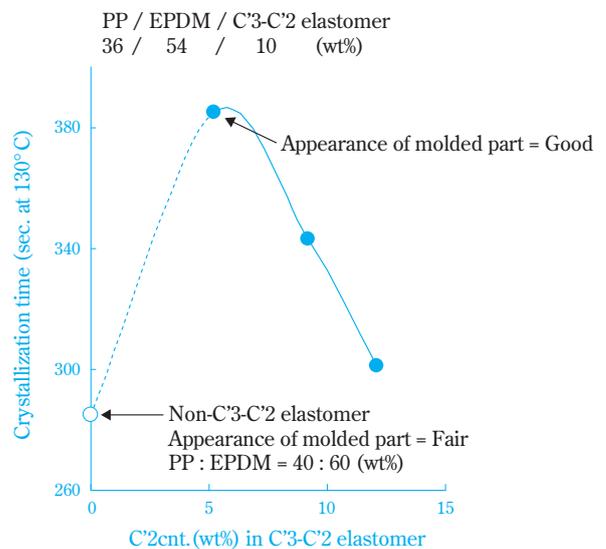
次にTPEの結晶化時間遅延によるティアライン部の艶ムラ抑制効果について述べる。プロピレン-エチレン共重合体エラストマー（以下、C'3-C'2エラストマーと称す）のTPEへの添加による結晶化時間遅延とティアライン部艶ムラ抑制結果をFig. 19に示す。



**Fig. 17** Effect of die swell ratio on inhibiting glossy tear line



**Fig. 18** Outline of capillary rheometer



**Fig. 19** Effect of addition of C'3-C'2 elastomer on inhibiting glossy tear line

結晶化時間の評価は、示差走査熱量計（DSC）を用い、試料を220℃で5分間保持し融解させ、次に急速に130℃まで降温し、同温度で保持開始した時点から発熱曲線を測定し、発熱曲線のピークが観測されるまでの時間を結晶化時間とした。

C'3-C'2エラストマーの添加により、TPEの結晶化時間を遅延させることが可能であり、ティアライン部の艶ムラが抑制されることが確認されている。結晶性の高いPP中にエラストマー成分が微細に分散されることにより、熔融状態から結晶化（固化）過程時に、このエラストマー成分がPPの結晶化を遅延させているものと考えている。また、添加されるC'3-C'2エラストマーのプロピレンとエチレンの組成比により、その効果に違いが生じる。C'3-C'2エラストマーのエチレン含量が少ない方が、PP中への相溶性が高くなり、TPEの結晶化遅延効果を発現しやすくなっているものと考えている。ここでは、運転席用エアバッグカバー用TPEに求められる外観不良現象の改良について、材料のスウェル特性、結晶化時間に着目した改良例を紹介したが、これらは、各種原料の構造、組成比、混練技術の組み合わせにより、他の要求特性も充足する材料として提供されるものであり、さらに加工技術や金型の設計技術を含めてエアバッグカバー製品として実用化されている。

### 3. 助手席用エアバッグカバーについて

助手席乗員保護を目的に装備される助手席用エアバッグについて、それに用いられるエアバッグカバー用材料の開発例を述べる。助手席用エアバッグカバーは、インストルメントパネルの基材となるPPに代表される熱可塑性樹脂成形品の裏側に設置されることが多く、その場合は、運転席用エアバッグカバーの様な外観品質を求められることは少ない。従来、インパネ基材成形品とTPEエアバッグカバーの取付けは、リベットを用い一体化されていたが、取り付け工程の削減によるコストダウンの観点より、両成形品を振動溶着で一体化する工法が採用されるようになってきている<sup>11), 12)</sup>。Fig. 20に助手席側インストルメントパネルの断面イメージを示す。インストルメントパネル基材との接触面となるTPEエアバッグカバー表面にはリブが設けられており、このリブ部が振動溶着時、インストルメントパネル基材との接着点となる。振動溶着とは、2つの熱可塑性樹脂部品を加圧した状態で片方の部品に往復振動を与え、接触面に摩擦熱を発生させて溶融融着させる一体化加工法である。エアバッグカバーの材料となるTPEには、熱可塑性樹脂からなるインストルメントパネル基材と、振動溶着による一体化された後に、良好な接着強度を有することが求められる。振動溶着強度は、振動溶着時の加工条件（融着

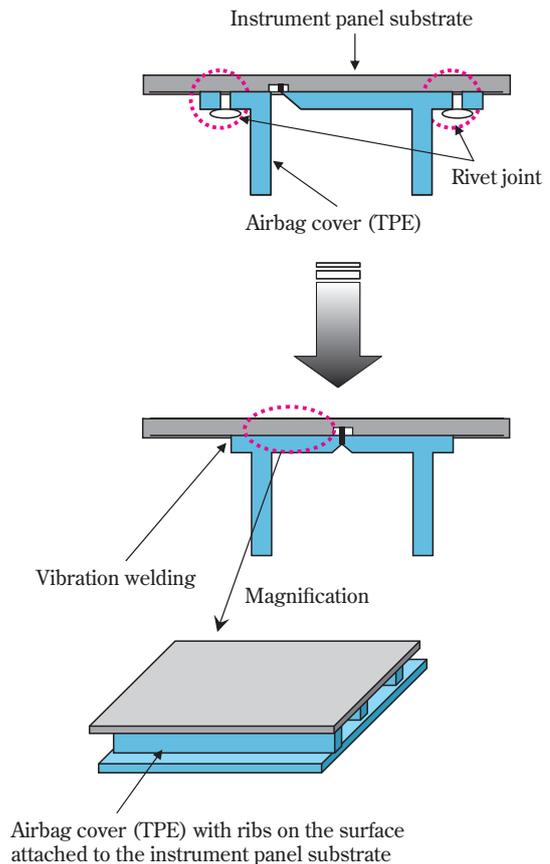
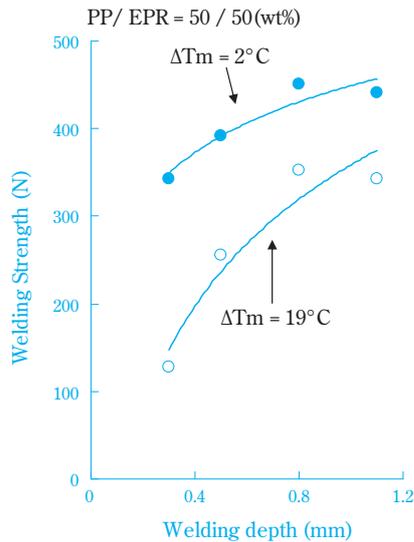


Fig. 20 Cross-section shape of passenger side in instrument panel

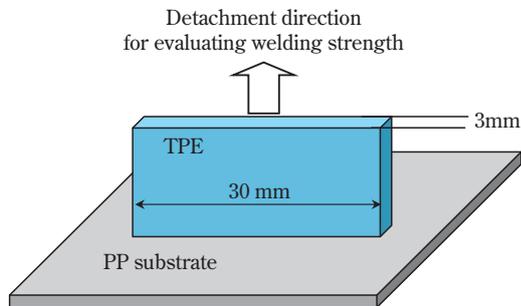
深さ、振動周波数等)、先述したエアバッグカバーのリブ形状等にも依存するが、材料そのものの接着強度を高めることにより、加工条件、成形品形状の自由度を高めることが可能となる。

TPE材料の振動溶着によるインストルメントパネルPP基材との接着強度の向上手法に関し、TPEに用いられるPPの構造の影響を例に述べる。TPEに用いられるPPの融点と振動融着後のPP基材との接着強度の関係、および試験方法をFig. 21に示す。TPEに用いられるPPの融点と基材PPとの融点差が小さいほど高い接着強度が得られる。

TPEに用いられるPPの融点と基材PPの融点差が大きい場合、すなわち、TPEに用いられるPPの融点が基材PPの融点に対し低い場合、TPE側だけが溶融しやすくなり、PP基材への溶け込み量が減少すると考えられる。一方、TPEに用いられるPPの融点と基材PPの融点が同等である場合、PP基材に対してTPEが深く溶け込んでいると考えられる。この溶け込み量の違いにより、溶着強度に影響を与えているものと考えている。ここでは、TPE構造の振動溶着強度への影響について、TPEに用いられるPPの融点の効果について述べたが、ゴムの構造、モルフォロジーの制御によっても本特性を高めることができる。



$\Delta T_m = (\text{Melting temperature of PP substrate}) - (\text{Melting temperature of PP in TPE})$



**Fig. 21** Effect of melting temperature on welding strength to PP substrate

## おわりに

本稿では、運転席用、助手席用エアバッグカバー用TPEの開発の一端を紹介したが、自動車の安全性向上を背景に、エアバッグ装置は、運転席、助手席は、ほぼ標準装備され、さらには乗員の下肢を保護するニーエアバッグ、側面衝突に対応するサイドエ

エアバッグ、カーテンエアバッグを搭載した自動車が増えている。

これらエアバッグ部位毎に、カバー用TPEに求められる要求特性も異なってきている。

オレフィン系TPEの開発は、原料となるPPおよびゴムの高性能化、これらの混練技術、加工技術、さらには構造解析技術によって支えられている。今後もこのような技術開発を継続し、部品メーカーと共に自動車構造の変化、要求特性の変化に対応していきたい。

## 引用文献

- 1) TPE技術研究会, プラスチックスエージ, 2010年7月号, 34(2010).
- 2) 牧野 誠, JETI, **53**(12), 51(2005).
- 3) 浜中 達郎, 大山 博, 小島 啓太郎, 菊地 利注, 日笠 忠, 住友化学, **1997-II**, 24(1997).
- 4) 岡田 暁夫, プラスチックスエージ, 2008年7月号, 60(2008).
- 5) 本田技研工業(株), 日本特許3999630 (2007).
- 6) 日本プラスト(株), 住友化学(株), 田辺化学工業(株), 日本特許3071380 (2000).
- 7) 日産自動車(株), 実開昭50-43454 (1975).
- 8) “2009年版 熱可塑性エラストマー市場の展望と戦略”, (株) 矢野経済研究所 (2009), p.10.
- 9) N. Bokhari, H. Toyoda and K. Ohtani, POLYOLEFIN RESIN FOR AIRBAG APPLICATION -MORPHOLOGY OF SOFT RESIN AND PARTS PERFORMANCE-, TPE 2005, Paper 6 (2005).
- 10) N. Bokhari, K. Ohtani, T. Hisayama and N. Yamaguchi, Superior Appearance Material in Airbag Cover Applications, SPE Automotive TPO conference, Application Development session (2009).
- 11) 本田技研工業(株), 日本特許3939898 (2007).
- 12) 日本プラスト(株), 特開2006-76509 (2006).

## PROFILE



大谷 幸介  
Kousuke OHTANI

住友化学株式会社  
石油化学品研究所  
主任研究員



佐々 龍生  
Tatsuo SASSA

住友化学株式会社  
石油化学品研究所  
主席研究員

# 制御診断システムの構築と 実プラントへの適用

住友化学(株) 生産技術センター  
久下本 秀 和

## Development of Control Performance Diagnosis System and its Industrial Applications

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

The control performance diagnosis system, **PID Monitor**, and the PID tuning tool, **PID Tune**, have been developed. These systems are useful in improving the control and maintaining high productivity of plants. **PID Monitor** observes the performance of all controllers in the plant, and it picks out the loops which have problems. The diagnosis report is displayed as a Web page on the intranet. The operator and the staff can efficiently improve the control by supervising it. **PID Tune** is used to tune extracted loops. It is able to do the tuning safely without process changes, as it does not need specific plant tests. This paper introduces the technical background of these systems and some applications in a real plant.

### はじめに

プラントでは数多くのコントローラが稼動し、工場の安全、安定操業を支えている。このうちPIDコントローラが約90%を占めており、基本制御を担う重要な役割を果たしている。一方で、PIDコントローラのチューニング不良が指摘されている。制御性の良好なPIDループは32%に過ぎず、マニュアルモードで運転されているループが実に36%を占めているといった報告もある<sup>1)</sup>。こうしたなか、国内では、プラントの生産性を向上させるために、1990年代後半から2000年代前半にかけてTPM (Total Productive Maintenance) 活動を母体とする制御改善活動が盛んになり、各社において魅力的な取り組みが成された。例えば、制御改善手法を体系化してノータッチオペレーションを実現した事例<sup>2),3)</sup>や、PIDコントローラのチューニングを支援する制御改善ツールを開発して全社展開した事例<sup>4)</sup>、新たな制御アルゴリズムやPID調整法を開発した事例<sup>4)</sup>などが報告されている。当社においても、アラーム、DCS操作の削減、高度制御の適用、運転支援システムの導入など、自動化に主眼を置いた活動を進めてきた。TPM活動が進むと、制御改善の更なる効率化や、これまでの活動を維持、定着化する仕組みが求められるようになり、制御診断システムへのニーズが高まった<sup>5)</sup>。

プラント運転データからコントローラの性能を評価する技術として、最小分散制御をベンチマークとする制御性能評価法<sup>6)</sup>があり、この制御性能評価法と各種診断技術を組み合わせることで、効率的にプラント内の制御不具合を抽出することができる。この技術を組み込んだ制御診断システム (**PID Monitor**) は、工場全体のコントローラを診断することも可能で、PDCA (Plan-Do-Check-Action) サイクルを回して改善することで、プラントの生産性を維持、向上させるのに役立っている。

一方、TPM活動で各社も取り組んだように、PIDコントローラのチューニングには多大な時間と労力を要している。そこで、チューニングの効率化を図るため、PIDチューニングツール (**PID Tune**) を開発した。近年、データ駆動型チューニング法<sup>7)</sup>や、VRFT、FRIT<sup>8)</sup>、自励振動データに基づくチューニング法<sup>9),10)</sup>など、運転データを使ったPID調整法が注目されている。自励振動データに基づく方法は、チューニング不良で振動している閉ループデータを用いて、プラントに変動を与えることなく安全にチューニングができるという特長があり、**PID Tune**は本法を採用した。

本稿では、制御診断システムとPIDチューニングツールの構築と、実プラントへの適用事例について紹介する。

制御診断システム (PID Monitor)<sup>11)</sup>

工場のIT化が進み、大量のプラント運転データがPIMS (Plant Information Management System) で収集されるようになり、Fig. 1のようなオンライン型の制御診断システムを構成できるようになった。PID Monitorは、Webサーバ上で稼動し、予め登録したタグリストに従ってプラント運転データを解析し、診断結果をWebファイルとして出力する。診断結果は、現場に設置されている端末から参照することができ、診断結果に基づいて改善を進めることで、プラント全体の制御性を向上させることができる。このように制御改善のPDCAサイクルを回しながら、1つずつ制御不具合を解消できるので、現場の理解を得やすく、また、向上させた制御性を維持する仕組みとしても有効である。

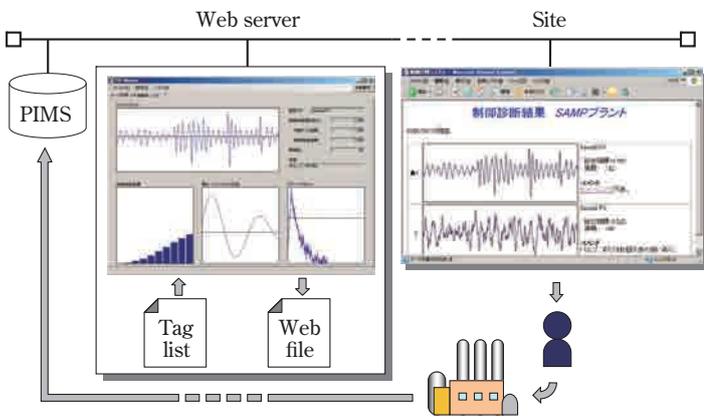


Fig. 1 Control performance diagnosis system<sup>11)</sup>

1. 制御性能指標

まず、プラント運転データからコントローラの性能を評価する方法について述べる。Fig. 2のように、コントローラをC、プロセスをP、外乱伝達関数をDとすると、離散時間システムの制御量yと操作量uの関係は次式のように表される。

$$y(t) = P(z^{-1})u(t) + D(z^{-1})w(t) \tag{1}$$

$$u(t) = C(z^{-1})(r(t) - y(t)) \tag{2}$$

ここで、wはホワイトノイズ、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して、外乱伝達関数をむだ時間内の影響Fとむだ時間以降の影響Gに分割すると次式が得られる。

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

$z^{-d}$ は遅延演算子で、dステップの遅れを表している。

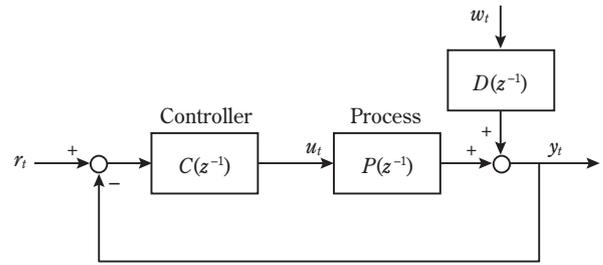


Fig. 2 Block diagram

制御量yは、設定値変更がなければ、 $r(t) = 0$ として、次式のように表される。

$$\begin{aligned} y(t) &= \frac{D}{1+CP} w(t) \\ &= \frac{F+z^{-d}G}{1+z^{-d}C\tilde{P}} w(t) \\ &= \left\{ F+z^{-d} \frac{G-FC\tilde{P}}{1+z^{-d}C\tilde{P}} \right\} w(t) \\ &= Fw(t) + Hw(t-d) \end{aligned} \tag{4}$$

$\tilde{P}$ はむだ時間のないプロセスの伝達関数を表している。(4)式は、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、むだ時間内にホワイトノイズが外乱伝達関数を通して直接プロセスに影響を与える第1項と、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の第2項に分割されている。ここで、 $Fw(t)$ と $Hw(t-d)$ は互いに独立であるため、次の関係が成り立つ。

$$\begin{aligned} Var\{y(t)\} &= Var\{Fw(t) + Hw(t-d)\} \\ &= Var\{Fw(t)\} + Var\{Hw(t-d)\} \\ &\geq Var\{Fw(t)\} = \sigma_{MV}^2 \end{aligned} \tag{5}$$

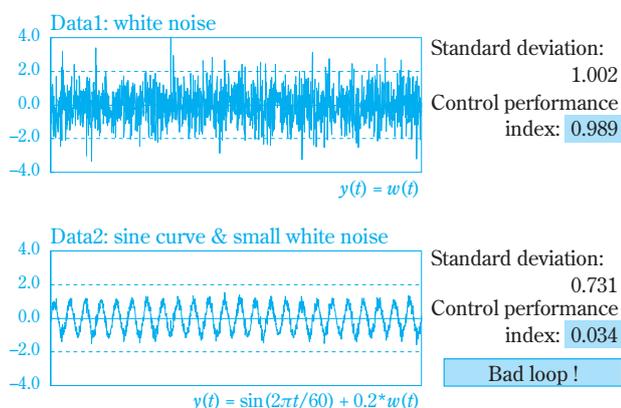
Varおよび $\sigma^2$ は分散を表し、 $\sigma_{MV}^2$ は最小分散を表している。(5)式は、どんなコントローラもむだ時間内は影響を与えることができず、制御量yの分散 $\sigma_y^2$ は最小分散 $\sigma_{MV}^2$ に等しいか又は大きくなることを意味している。(4)式の第2項 $Hw(t-d)$ は、むだ時間以降の影響を表しており、制御で小さくできる可能性がある。この分散をゼロ、すなわち(5)式の第2項 $Var\{Hw(t-d)\} = 0$ とする究極の制御を最小分散制御と呼んでいる。

最小分散制御で制御したときの分散は $\sigma_{MV}^2$ であるから、現在の制御量yの分散 $\sigma_y^2$ との比を取ることによってコントローラの性能を指標化することができる。

$$\eta(d-1) = \frac{\sigma_{MV}^2(d-1)}{\sigma_y^2} \tag{6}$$

制御性能指標 $\eta$ は0~1の範囲の値となり、 $\eta$ が1に近ければ制御性能が良く、0に近ければ制御性能が低いと判断できる。制御性能指標の算出において、プロセスに影響を与えているとされるホワイトノイズ $w$ 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 $y$ からプロセスモデルとホワイトノイズ $w$ を推定する。プロセスは、白色ノイズで駆動されているという前提の下でモデル化され、最小分散制御をベンチマークとする制御性能指標は、コントローラの形式に依存することなく、制御量 $y$ だけから算出することができる。

他にもさまざまな制御性能評価法が提案されており、最も簡単な手法は、制御量 $y$ の分散、あるいは制御量 $y$ と操作量 $u$ の分散を使う方法であろう。Fig. 3に制御量 $y$ の標準偏差 $\sigma_y$ と最小分散制御をベンチマークとする制御性能指標 $\eta$ で評価した例を示す。グラフ上は、ノイズを模擬したホワイトノイズデータで、グラフ下は正弦波にホワイトノイズを加えてチューニング不良を模擬したデータである。標準偏差は、Data1の方が値が大きく、制御性が低いと評価してしまうが、制御性能評価法では、Data1を制御性が良く、Data2を制御性が悪いと正しく評価している。



**Fig. 3** Comparison between standard deviation and control performance index

オートモードで運転されている制御ループの他に、時々手動介入しているループや、常時マニュアルモードで手動操作回数の多いループも制御不具合として検出される方が望ましい。そこで、DCS操作履歴のデータから得られる手動操作も加味して、総合指標 $\gamma$ として反映されるようにした。

$$\gamma = \eta \times \exp(-N \cdot 24/100) \quad (7)$$

$N$ は1日当たりの手動操作回数で、総合指標 $\gamma$ は、制御性能指標 $\eta$ との積で表される。

最小分散制御をベンチマークとする制御性能評価法は、理想的な最小分散制御を基準として評価されるため、一般的に制御性能指標 $\eta$ が低くなる傾向がある。 $\eta$ は0.7程度でも十分な制御性が得られているため、制御診断システムでは、総合指標 $\gamma$ が0.3未満のもの、周期的に振れているものを制御不具合ループとして抽出している。

## 2. 各種診断法

次に、制御不具合として抽出されたコントローラについて、その不具合原因を特定するための各種診断法について述べる。実プラントのコントローラ60ループについて制御性能を評価し、制御性能が低いものについて原因を調査したところ、次のような結果が得られた。

- ① データ収集精度に起因する誤検知
- ② マニュアルモードのループ
- ③ コントローラのチューニング不良
- ④ バルブ不具合
- ⑤ 他ループからの干渉
- ⑥ バッチ使用/洗浄操作などによる外乱

このうち、①および②はコントローラの性能に関係がなく、前処理で評価対象から除去する必要がある。⑥については、まだ有効な検出手段がなく、バッチ操作を多く含むプラントを対象に検出法を開発中である。

### (1) マニュアルモードの判定

コントローラの制御モードは、PIMS容量の関係から一般的には収集されておらず、制御量 $y$ 、設定値 $r$ 、あるいは、操作量 $u$ のデータを使って、次式の基準でマニュアルモードの判定を行う。

マニュアルモード

$$r > \bar{y} + 3\sigma_y \quad \text{または} \quad r < \bar{y} - 3\sigma_y \quad (8)$$

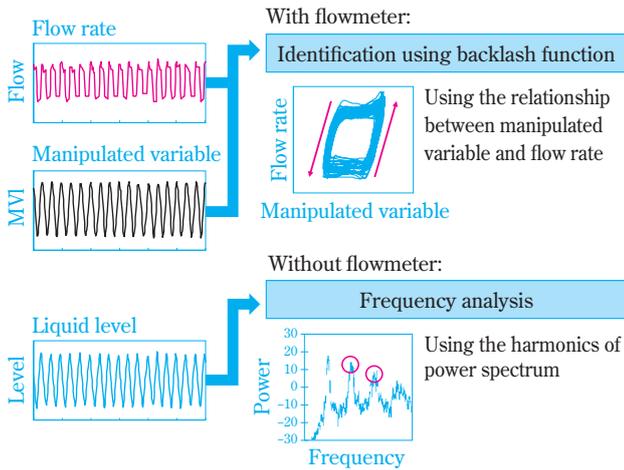
あるいは、

$u = \text{Constant}$  の場合

マニュアルモードと判定された②に該当するループは、制御性能指標 $\eta = 1$ として、解析対象から除外している。

### (2) バルブ不具合の判定<sup>5), 12), 13)</sup>

制御不具合として、チューニング不良の他に、バルブ固着による動作不良などがある。バルブ不具合の直接的な原因として、グランドパッキン部の過度な締め付けや、バルブ本体のグリース切れ、流体の漏出による固着、バルブポジションナの不良、機械的なヒステリシスなどがあげられ、制御診断システム



**Fig. 4** Methods for detecting valve failure (example of liquid level control)<sup>14)</sup>

では、これらのバルブ不具合を検出するため、Fig. 4に示す周波数解析法とバックラッシュ逆関数で同定する方法を使って診断を行っている。検出精度は後者の方が高く、流量データが得られれば後者を用いる。

① 周波数解析法

バルブに不具合があると、流量制御の場合は矩形波、液面制御の場合は三角波に近い挙動を示す性質がある。本手法は、周波数解析を用いて波形の特徴を検出するもので、流量データが得られない場合に適用する。周期的に振動している矩形波のフーリエ級数展開とパワースペクトルは、

$$x(t) = \frac{4}{\pi} \left( \sin \omega t + \frac{1}{3} \sin 3\omega t + \frac{1}{5} \sin 5\omega t + \dots \right) \quad (9)$$

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

となり、 $X$ 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。(9)式から明らかのように、矩形波のパワースペクトルには、基本周波数の他に、奇数倍周期毎に高調波が現れ、パワーが $1/(2n+1)^2$ ずつ減衰する。三角波も似た傾向を示し、パワースペクトルに高調波が観察される。そこで、パワースペクトルに現れる高調波のピークを利用して、チューニング不良で生ずる正弦波との違いを判別する。

② バックラッシュ逆関数で同定する方法

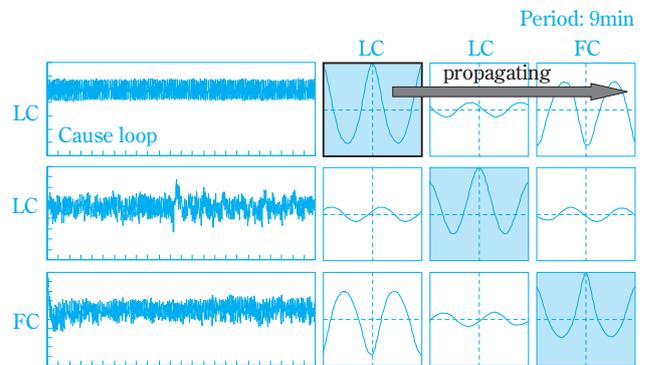
バルブに不具合があると、Fig. 4のように操作量 $u$ と流量の関係は平行四辺形に近い挙動を示す。本手法は、この性質を利用したもので、次式で表されるバックラッシュ逆関数 $F$ を使ってこの平行四辺形の形状を検出する。

$$F(t) = \max [\min \{F(t-1) + \Delta u(t), F_{\max}\}, 0] \quad (10)$$

バックラッシュ逆関数 $F$ は、平行四辺形の右辺が左辺に重なるようにスティック幅 ( $F_{\max}$ ) 分だけシフトさせる関数で、変換後の操作量 $u$ と流量の関係が線形となるように $F_{\max}$ を求める。スティック幅である $F_{\max}$ は、バックラッシュ逆関数 $F$ と流量の相関係数の絶対値が大きくなるように、最適化計算で求め、相関係数の絶対値が0.7以上で、 $F_{\max}$ が0.5以上であればバルブ不具合と判定している。

(3) 原因ループの検出法

1つのチューニング不良が、他のループに伝播し、制御性能を悪化させている事例をFig. 5に示す。左のグラフはトレンド、右は各々の相互相関係数と自己相関係数を表している。



**Fig. 5** Method for detecting root cause<sup>11)</sup>

相互相関係数は、2つの時系列データで一方の時刻をシフトさせながら相関係数を取ったもので、次式で表される。

$$C_{xy}(\tau) = E\{x(t)y(t+\tau)\} \quad (11)$$

$$R_{xy}(\tau) = \frac{C_{xy}(\tau)}{\sqrt{C_{xx}(0)C_{yy}(0)}}$$

$x(t)$ ,  $y(t)$ は時系列データで、 $C_{xy}$ は相互相関関数、 $R_{xy}$ は相互相関係数を表している。相互相関係数から、2つの時系列データの関連性や、時間遅れなどを知ることができる。同様に、自己相関係数は、同じ時系列データで一方の時刻をシフトさせながら相関係数を取ったもので、データの周期性の強度や周期などを知ることができる。

$$C_{xx}(\tau) = E\{x(t)x(t+\tau)\} \quad (12)$$

$$R_{xx}(\tau) = \frac{C_{xx}(\tau)}{C_{xx}(0)}$$

$C_{xx}$ は自己相関関数、 $R_{xx}$ は自己相関係数を表している。  
原因ループの同定は、まず、プラント運転データの中から同じ周期で振れているデータを抽出し、相互相関係数を使って関連性を解析する。このとき、相互相関係数の絶対値の最大値が0.5以上あれば関連ありと判定する。次に、関連するループのうち、自己相関係数が最も大きいものを原因ループとして特定している。

(4) PIDチューニング不良の判定

周期的に振動しているデータのうち、(2)以外の単独で振れているループと、原因ループとして特定されたものをPIDチューニング不良と判定する。その他、周期的に振動していないが、制御性能の低いループもチューニング対象として診断している。

PIDチューニングツール (PID Tune)<sup>10), 15)</sup>

制御診断システムで診断されたチューニング不良ループに対して、Fig. 6のPIDチューニングツールを用いて効率的にチューニングを行う。PID Tuneは、閉ループのプラント運転データから、遺伝アルゴリズム (GA) を使ってプロセスを同定し、一般化最小分散制御に基づくPID調整法で最適パラメータを算出する。本手法は、ステップテストなどを必要とせず、プロセスに変動を与えることなく、素早くチューニングができるといった実産業界優れた利点がある。

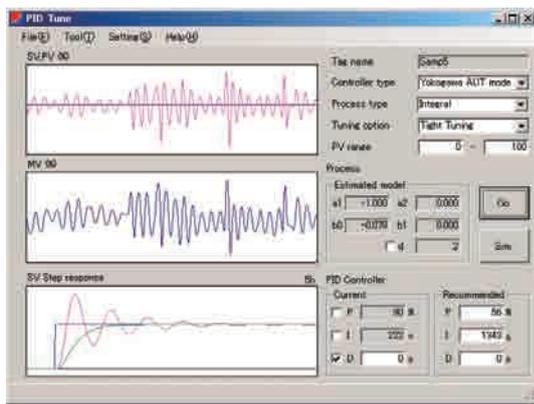


Fig. 6 PID tuning tool

1. 遺伝アルゴリズム (GA) を用いた同定法

遺伝アルゴリズム (GA) は、生体の進化過程を模倣した最適化手法の1つで、離散値で構成した離散値GAのほか、実数値で構成した実数値GAなどがあり、線形システムだけでなく、非線形、離散値、整数値を含む最適化問題に対して同じアルゴリズムを適用できるといった利点がある。

Fig. 7のように、GAを用いてプラント運転データからコントローラとプロセスを同定する。対象とするプロセスは、次の積分系を含む2次遅れ+むだ時間システムまでとし、コントローラはPIDコントローラに限定する。

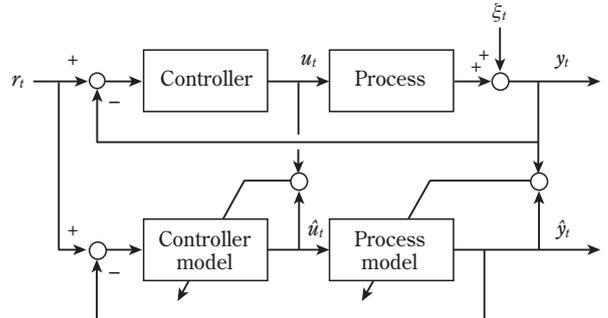


Fig. 7 Identification structure based on GA<sup>10)</sup>

Case1:  $\frac{K}{(1+Ts)} e^{-Ls}$  (13)

Case2:  $\frac{K}{(1+T_1s)(1+T_2s)} e^{-Ls}$  (14)

Case3:  $\frac{1}{Ts} e^{-Ls}$  (15)

Case4:  $\frac{K}{s(1+Ts)} e^{-Ls}$  (16)

$s$ はラプラス変換子、 $K, T, L$ は、それぞれ、システムゲイン、時定数、むだ時間を表している。Case1~Case4を離散時間システムに変換すると、いずれも次式で表すことができる。

$$y(t) = -a_1y(t-1) - a_2y(t-2) + b_0u(t-d-1) + b_1u(t-d-2) + \frac{\xi(t)}{\Delta} \quad (17)$$

$\xi$ はノイズ、 $\Delta$ は差分オペレータを表している。 $a, b$ はシステムパラメータで、Case1は $a_2=0$ 、Case2は制約なし、Case3は $a_1=-1, a_2=0$ 、Case4は $a_2=-(a_1+1)$ として同定する。(17)式はCARIMA (Controlled Auto-Regressive and Integrated Moving Average) モデルと呼ばれ、しばしばシステム同定手法として用いられている。

一方、逆動作の比例先行型PID (I-PD) コントローラは、次式で表される。

$$\Delta u(t) = \frac{k_c \cdot T_s}{T_I} e(t) - k_c \left( \Delta + \frac{T_D}{T_s} \Delta^2 \right) y(t) \quad (18)$$

$$e = r(t) - y(t)$$

$k_c, T_I, T_D$ はPIDパラメータで、それぞれ、比例ゲイン、積分時間、微分時間であり、 $T_s$ はサンプリング周期、 $e$ は設定値と制御量の偏差を表している。

(17)式と(18)式の差分を取ると、予測モデルは、

$$\hat{y}(t) = y(t-1) - a_1 \Delta y(t-1) - a_2 \Delta y(t-2) + b_0 \Delta \hat{u}(t-d-1) + b_1 \Delta \hat{u}(t-d-2) \quad (19)$$

$$\begin{aligned} \hat{u}(t-d-1) &= u(t-d-2) \\ &- k_c \Delta y(t-d-1) + k_c \frac{T_s}{T_I} e(t-d-1) \\ &- k_c \frac{T_D}{T_s} \Delta \{y(t-d-1) - y(t-d-2)\} \end{aligned} \quad (20)$$

となり、GAでシステム同定するための評価関数を次のように定義する。

$$f = \sum_{t=d+1}^T [\{\hat{y}(t) - y(t)\}^2 + \{\hat{u}(t-d-1) - u(t-d-1)\}^2] \quad (21)$$

(19)式、(20)式で表されたプロセスとコントローラの予測モデルについて、Fig. 8のように、パラメータ  $a_1, a_2, b_0, b_1, d, k_c, T_I, T_D$  を遺伝子列として、ランダムな個体を発生させ、選択、交叉、突然変異の演算を繰り返して、(21)式の評価関数を最小化するパラメータ列を求める。

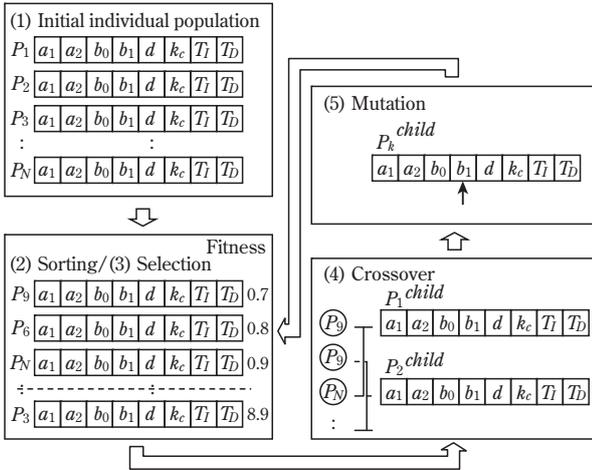


Fig. 8 Process of evolutionary identification using GA<sup>10)</sup>

## 2. PIDパラメータ調整法

次に、システム同定で求めたプロセスモデルから、一般化最小分散制御 (GMVC) に基づいて最適PIDパラメータを算出する手法について述べる。

(17)式の離散時間のプロセスモデルは、

$$A(z^{-1})y(t) = z^{-(d+1)}B(z^{-1})u(t) + \xi(t)/\Delta \quad (22)$$

$$A(z^{-1}) = 1 + a_1 z^{-1} + a_2 z^{-2}$$

$$B(z^{-1}) = b_0 + b_1 z^{-1}$$

(18)式のコントローラは、

$$C(z^{-1})y(t) = \Delta u(t) - C(1)r(t) = 0 \quad (23)$$

$$C(z^{-1}) := k_c \left\{ \left( 1 + \frac{T_s}{T_I} + \frac{T_D}{T_s} \right) - \left( 1 + \frac{2T_D}{T_s} \right) z^{-1} + \frac{T_D}{T_s} z^{-2} \right\}$$

のように書き直すことができる。GMVC評価規範<sup>16)</sup>を

$$J = E \{ [P(z^{-1})y(t+d+1) + \lambda \Delta u(t) - P(1)r(t)]^2 \} \quad (24)$$

とし、 $P(z^{-1})$ の多項式を次のように設計する。

$$P(z^{-1}) = 1 + p_1 z^{-1} + p_2 z^{-2} \quad (25)$$

$$p_1 = -2e^{\frac{\rho}{2\mu}} \cos \left( \frac{\sqrt{4\mu-1}}{2\mu} \rho \right)$$

$$p_2 = e^{\frac{\rho}{\mu}}$$

$$\rho := T_s/\alpha$$

$$\mu := 0.2(1-\delta) + 0.51\delta$$

ここで、 $\lambda$ は重み係数、 $\alpha$ は立ち上がり時間を表すパラメータ、 $\mu$ は応答の減衰特性を表すパラメータである。 $\alpha$ は時定数とむだ時間の総和の0.3~1.0倍が望ましく、ここでは0.75倍とする。 $\mu$ は $\delta$ で調整されるが、 $\delta$ を0.0とする。むだ時間を考慮したDiophantine方程式は次式で表され、

$$P(z^{-1}) = \Delta A(z^{-1})E(z^{-1}) + z^{-(d+1)}F(z^{-1}) \quad (26)$$

$$E(z^{-1}) = 1 + e_1 z^{-1} + \dots + e_d z^{-d}$$

$$F(z^{-1}) = f_0 + f_1 z^{-1} + f_2 z^{-2}$$

これと(22)式から、(24)式を最小化する制御則として、次式が得られる。

$$F(z^{-1})y(t) + \{E(z^{-1})B(z^{-1}) + \lambda\} \Delta u(t) - P(1)r(t) = 0 \quad (27)$$

ここで(27)式の第2項を定常項に置き換えると、

$$F(z^{-1})y(t) + \{E(1)B(1) + \lambda\} \Delta u(t) - P(1)r(t) = 0 \quad (28)$$

となり、(23)式との関係から、PIDパラメータは次式から求めることができる。

$$k_c = -\frac{1}{E(1)B(1) + \lambda} (f_1 + 2f_2)$$

$$T_I = -\frac{f_1 + 2f_2}{f_0 + f_1 + f_2} T_s \quad (29)$$

$$T_D = -\frac{f_2}{f_1 + 2f_2} T_s$$

次に、偏差  $e$  と操作量  $\Delta u$  の分散の和  $I(\lambda)$  を最小化する重み係数  $\lambda$  の求め方について説明する。

$$I(\lambda) = E[e^2(t)] + K^2 E[\Delta u(t)^2] \quad (30)$$

$K$  はシステムゲインで、偏差  $e$  と操作量  $\Delta u$  は、定常過程において、次の関係が成り立っている。

$$e(t) = -\frac{1}{T(z^{-1})} \xi(t) \quad (31)$$

$$\Delta u(t) = -\frac{C(z^{-1})}{T(z^{-1})} \xi(t) \quad (32)$$

$$T(z^{-1}) = \Delta A(z^{-1}) + z^{-1} B(z^{-1}) C(z^{-1}) \quad (33)$$

このとき、それぞれの分散を  $H_2$  ノルムで計算するものとする、(30)式は、

$$I(\lambda)' = \left\| -\frac{1}{T(z^{-1})} \right\|_2^2 + K^2 \left\| -\frac{C(z^{-1})}{T(z^{-1})} \right\|_2^2 \quad (34)$$

となる。この(34)式を最小とする  $\lambda$  を求め、 $E(z^{-1})$  と  $F(z^{-1})$  の値を計算して、最適なPIDパラメータを算出する。

### 3. 適用例

本手法を使って、実プラントのコントローラをチューニングした例を示す。PID Tuneで算出した結果に基づいて液面制御のチューニングを実施し、Fig. 9のように安定化することができた。

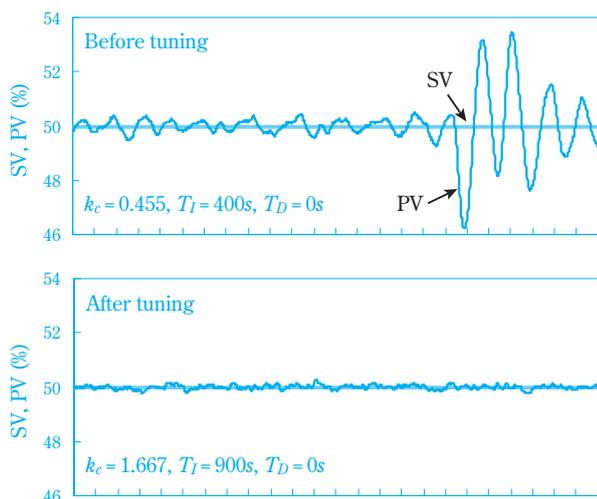


Fig. 9 Result of tuning (liquid level control)<sup>10)</sup>

### 実プロセスへの適用<sup>14)</sup>

最後に、制御診断システム、PIDチューニングツールを活用して、プラント全体の制御性を改善した事

例について紹介する。

ループ数170前後の2つのプラントにおいて、制御診断を実施し、改善に取り組んだ。制御不具合と診断されたループのうち、PIDチューニングを実施した33ループ、72ループの比較をFig. 10に示す。チューニングによって、全体的に制御性能が向上したことがわかる。

また、同じ周期の振れが複数確認された精留工程について、制御診断システムを使って原因ループを特定し、PIDチューニングで安定化した具体例をFig. 11に示す。周期的な振れを解消することができ、工程全体の安定化につながった。

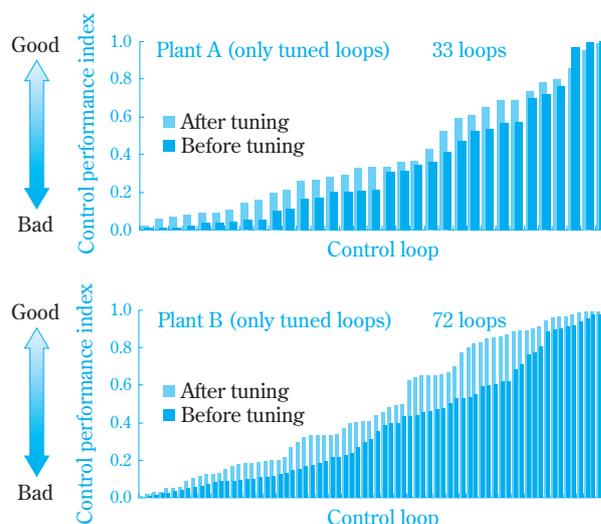


Fig. 10 Comparison of control performances in plants A and B<sup>14)</sup>

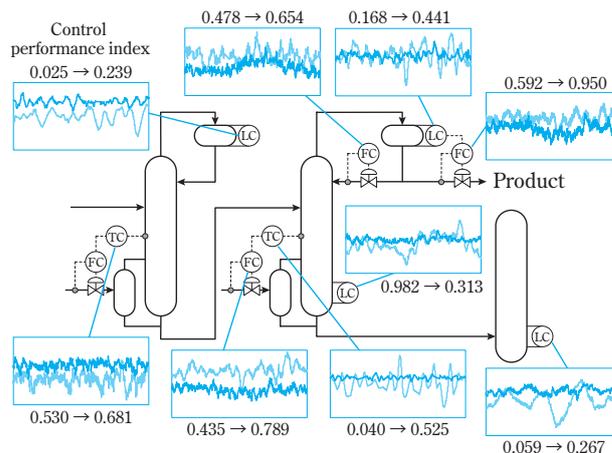
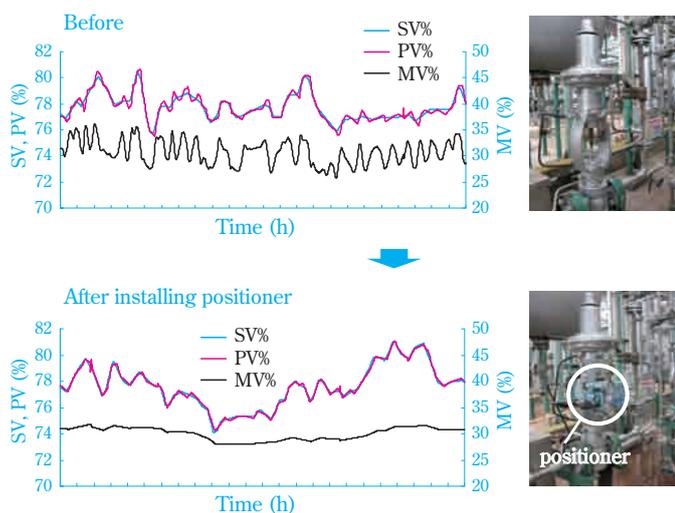


Fig. 11 Improved control performance in distillation process<sup>14)</sup>

さらにバルブ不具合が疑われるループもいくつか検出され、これらのループについてはバルブの点検を実施した。内部に汚れがあったものは、清掃・整



**Fig. 12** Improvement of control performance by installing valve positioner<sup>14)</sup>

備を実施し、ポジショナが設置されていなかったバルブについては、バルブポジショナを設置した。Fig. 12はバルブポジショナを設置して制御性が向上した例である。

### おわりに

制御診断システム (PID Monitor)、PIDチューニングツール (PID Tune) の技術的背景と実プラントへの適用事例について紹介した。これらのシステムは、現在、プラント全体の制御性を改善しプラントの生産性を維持する仕組みとして全社展開を進めている。その中で、既存プラントの制御性改善ばかりでなく、新規起業プラントの早期安定化を図る上で強力なツールであることを確認した。また、今回、化学、石油化学プラントだけでなく、石油精製プラントでも実績を得ることができた。今後は、更なる機能向上を図ると共に、適用範囲の拡大を目指したい。

### 謝辞

前半の制御診断技術の一部は、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おり、後半のPID調整法は、広島大学との共同成果である。本会の皆様、および広島大学の山本透氏に謝意を表します。

### 引用文献

- 1) R. Miller, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **44**, 6708 (2005).
- 2) 佐山 隼敏, “続工場少人数化の進め方 さよなら「ムダ作業」”, 日本プラントメンテナンス協会 (1999), p. 126.
- 3) 西澤 淳, 計測と制御, **44**(2), 135 (2005).
- 4) 藤井 憲三, 大寶 茂樹, 山本 透, システム制御情報, **52** (8), 270 (2008).
- 5) 久下本 秀和, 住友化学, **2005-II**, 41 (2005).
- 6) T. J. Harris, *Canadian Journal of Chemical Engineering*, **67**, 856 (1989).
- 7) T. Yamamoto, K. Takao and T. Yamada, *IEEE Trans. on Control Systems Technology*, **17** (1), 29 (2009).
- 8) 田坂 謙一, 加納 学, 小河 守正, 増田 士朗, 山本 透, システム制御情報学会論文誌, **22** (4) 137 (2009).
- 9) H. Seki and T. Shigemasa, *Journal of Process Control*, **20**, 217 (2010).
- 10) 久下本 秀和, 川田 和男, 山本 透, 計測と制御, **47** (11), 937, (2008).
- 11) 久下本 秀和, 計装制御技術会議, S2-5-1 (2006).
- 12) 久下本 秀和, 加納 学, 計測と制御, **44** (2), 143 (2005).
- 13) M. Jelali, B. Huang (eds.), “*Detection and Diagnosis of Stiction in Control Loops*”, Springer (2010), p. 103.
- 14) 影山 孝, アロマティックス, **61** (夏季), 230 (2009).
- 15) T. Yamamoto, K. Kawada, H. Kugemoto and Y. Kutsuwa, *15<sup>th</sup> IFAC Symposium on System Identification*, 729 (2009).
- 16) D.W. Clarke and P.J. Gawthrop, *IEE Proc. of Control Theory and Applications*, **126** (6), 633 (1979).

### PROFILE



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

# LC-NMR：最近の進歩

住友化学(株) 有機合成研究所  
徳永隆司  
岡本昌彦

## Recent Progress in LC-NMR

Sumitomo Chemical Co., Ltd.  
Organic Synthesis Research Laboratory  
Takashi TOKUNAGA  
Masahiko OKAMOTO

LC-NMR has been noted as a practical method for mixture analysis in recent years. Technical backgrounds of high performance LC-NMR are discussed from the point of view of NMR, chromatography and related technologies. Constituent profiling and LC-2D NMR are introduced as practical applications. Further hyphenated techniques such as LC-NMR/MS and chiral LC-CD-NMR are also described.

### はじめに

クロマトグラフとスペクトロメーターをオンラインでつなぐ分析手法は、ハイフネーテッド技術 (Hyphenated technique) と呼ばれ<sup>1)</sup>、混合物の分離と同時に各成分のスペクトルが得られるハイスループット分析手法として近年注目されている。中でも高速液体クロマトグラフ (HPLC) と、核磁気共鳴分光計 (NMR) を組み合わせた LC-NMR (Fig. 1) からは、詳細な構造

情報が得られるため、1978年の最初の報告<sup>2)</sup>以来、医薬品の不純物や代謝物、天然物や合成ポリマーなど、未知成分を含む複雑な混合物の分析に幅広く適用されてきた<sup>3), 4)</sup>。一方、メーカーにおける研究開発への適用という観点から見ると、これまで感度面や操作面で実用性が十分とはいえず、LC-MSが日常的に活用されているのに対して、大きく遅れを取っていた。

しかし、2000年代に入ってこの状況は大きく好転し、現在ではクロマトグラフィー側の高感度化技術、

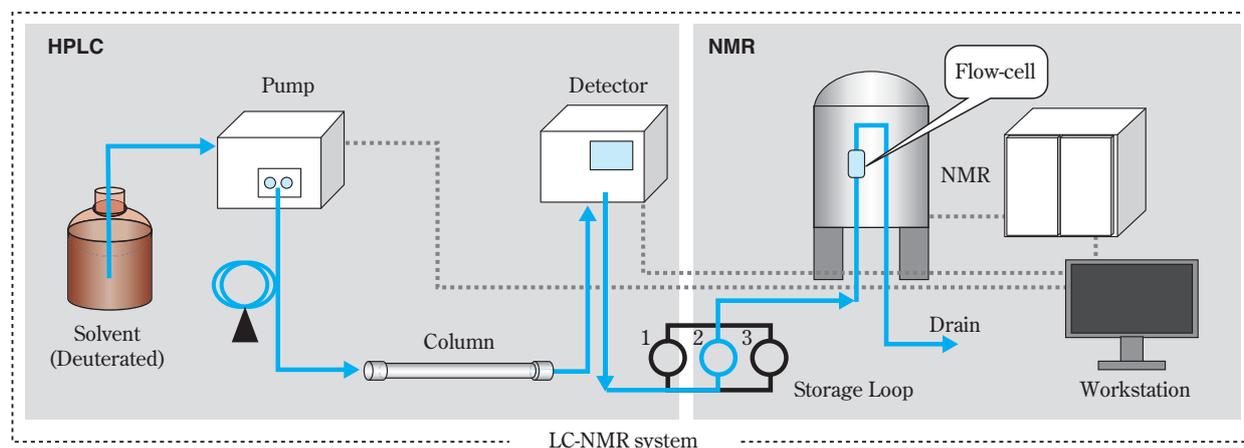


Fig. 1 Schematic view of conventional LC-NMR system

高磁場マグネットや高感度プローブなどのNMR装置側の高感度化技術と、溶媒消去技術や多成分分析に適した自動測定ソフトウェアなどの周辺技術の成熟によって、LC-NMRは感度面と操作面のいずれにおいても実用性の高い分析手法となっている。

本稿では、実用レベルに達した最新の高性能LC-NMR (Fig. 2) の性能向上の要素技術を解説するとともに、医薬品や農薬をはじめとするファインケミカルの研究開発への適用事例について紹介したい。また、近年LC-NMRにその他の検出器をさらに連結する複合技術が登場し、LC-NMRを中心として、複数のスペクトルを同時に取得することも可能となってきた。後半では、これら技術の最近の動向についても紹介する。



800 MHz magnet

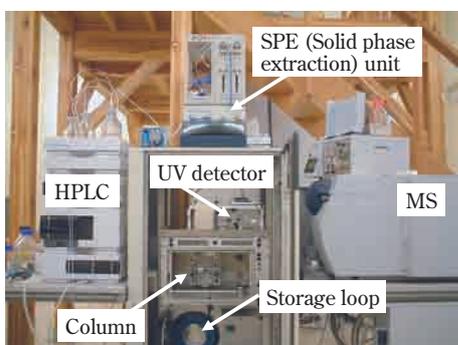


Photo at National Institute of Biomedical Innovation

**Fig. 2** High performance LC-NMR system (800 MHz LC-SPE-NMR/MS equipped with cryogenic probe)

## 高性能LC-NMR

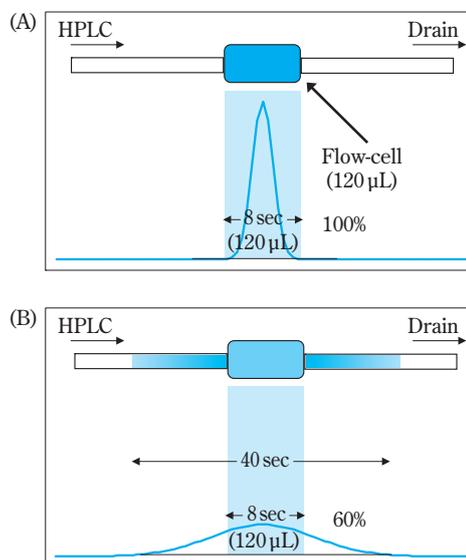
### 1. 高性能LC-NMRの要素技術

LC-NMRの特徴については、これまでも度々論じられてきた。NMRを検出器とした場合に得られる豊富な構造情報は、化学に携わるものであれば誰も納得する点であろう。また一方で、感度が低いという点についても、十分に認識されているに違いない。LC-NMRの感度面でのブレイクスルーは、一つの革

新的な技術によって達成されたのではなく、さまざまな高感度化技術の積み重ねによってなされた。まずこれらの高感度化技術について、クロマトグラフィーとNMR装置の両面から見ていきたい。

### (1) クロマトグラフィー側の高感度化技術

LC-NMRでは、クロマトグラフィーによる分離が測定感度に与える影響を考慮する必要がある。LC-NMRの観測部はフローセル (Flow-cell, Fig. 1 参照) と呼ばれ、この部分にHPLCで分離された成分が導入されてNMR測定が行われる。最も高い感度が得られるのは、分離した成分の全量がフローセルに導入されたときであるが (Fig. 3(A))<sup>5)</sup>、HPLCカラムで分離した成分のピーク容量は、フローセル容量 (通常、30  $\mu$ L ~ 120  $\mu$ L程度) よりも大きいため、実際には成分の一部しか測定の対象とならない。汎用的な内径4.6 mmのコンベンショナルカラムで通常用いられる流速1 mL/minでは、120  $\mu$ Lのフローセルに相当するピーク幅はわずか8秒であり、ピーク幅が40秒程度でも、フローセルに60%程度しか導入されないことになる<sup>6)</sup> (Fig. 3(B))。このため、いかにピークを先鋭化して、効率的にフローセルに導入できるかが高感度測定のポイントとなる。



**Fig. 3** Peak width and sample concentration in a flow-cell

セミマイクロカラムと呼ばれる内径が2 mm前後のカラムを用いる手法は、LC-NMRに適したピーク濃縮法である。セミマイクロカラムは、容量がコンベンショナルカラムの1/5程度であり、溶出に必要な溶媒量もこれに比例して減少することから、LC-NMRに高濃度の試料溶液を導入することができる。セミミ

クロカラムで一般的に用いられる流速0.2 mL/minとした場合、120  $\mu$ Lのフローセルに相当するピーク幅は40秒程度まで広がり、ピークの全量をフローセルに入れることが可能となる。しかし、セミマイクロカラムでは、コンベンショナルカラムよりもサンプル負荷容量が小さく、コンベンショナルカラムの試料量をそのまま導入するとオーバーロードによって分離が悪化し、期待した濃縮効果が得られない場合がある。

ここで重要になるのが、前処理で目的成分以外の不要な画分を効率的に取り除き、目的成分のみをカラムに導入し、オーバーロードを抑えることである。前処理手法としては、LC-NMR測定前に、分取HPLCやSPE (Solid phase extraction：固相抽出) などを用いて、目的成分をオフラインで粗精製して、LC-NMRを測定する方法などが用いられるが、現在では、これらをオンラインで実施することが主流となっている。

オンラインSPE法は、微量成分の濃縮方法として、



1: Organizer  
2: HPD LC-SPE-NMR Dispenser  
3: ACE LC-SPE-NMR Interface  
4: Dilution pump



SPE cartridge  
(Spark Hyspher Resin GP10, 96 cartridges, volume 30  $\mu$ L)



SPE unit (96 cartridges  $\times$  2)

Photo at National Institute of Biomedical Innovation

**Fig. 4** Spark PROSPEKT·2™ SPE system

LC-NMRで近年広く用いられている手法である<sup>7)</sup>。Spark社のSPEシステム (Fig. 4) は、LC-NMRと同一のインターフェースを介して制御可能で、SPEカートリッジに指定したピークを吸着させ、窒素ガスで乾燥後に、数十 $\mu$ Lの少量の溶媒で溶出させることで、高濃度の目的成分をフローセルに導入することができる。複数の成分を異なるカートリッジに連続して分取することも可能であり、後述する組成プロファイリングのような一斉分析との相性が良い。

オンラインカラムトラッピング法もLC-NMRで用いられるピーク濃縮法である。本手法では、コンベンショナルカラムによる分離後、トラップカラムで一旦濃縮し、これをセミマイクロカラムで再度分離して、NMRに導入する。この手法の濃縮効果は高く、これまで感度面から困難であった微量成分の二次元NMR測定 (DQF-COSY、HMBC) が達成されている<sup>8)</sup> (後述)。現在では、カラムメーカー各社より、コンベンショナルカラムと同一の充填剤のセミマイクロカラムが入手可能であり、コンベンショナルカラムと分離パターンも変化しないため、流速をあわせる以外は特別な条件検討をする必要がない点でも、適用しやすい手法である。また、オンラインカラムトラッピング法として、分取カラムで分離した成分をトラップカラムで濃縮し、コンベンショナルカラムで分離後にLC-NMRに導入する手法も知られている<sup>9)</sup>。

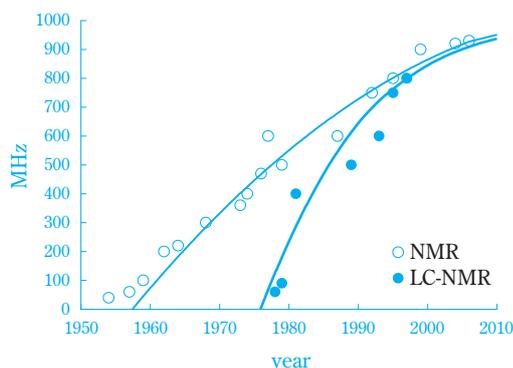
前処理にSPEやセミマイクロカラムを用いた場合には、高価な重水素化溶媒の使用も少量で済み、さらに軽溶媒由来のシグナルによる妨害も最小限に抑えられるので、溶媒除去効率が向上する点もメリットである。

## (2) NMR装置側の高感度化技術

次に、NMR装置側の進歩について見ていきたい。近年の高性能LC-NMRの実現に装置面で大きく貢献したのは、高磁場マグネットと高感度プローブである。NMRの検出感度は磁場強度の $3/2$ 乗に比例し、外部磁場が強いほど感度は高くなる<sup>10)</sup>。

そのため、LC-NMRにおいても、磁場強度の向上は中心的な課題として継続的に研究が進められてきた (Fig. 5)。現在の磁場強度は800 MHz<sup>11)</sup>以上に達しており、1978年当時の60 MHzの装置に比べて、50倍もの感度向上が図られたことになる。

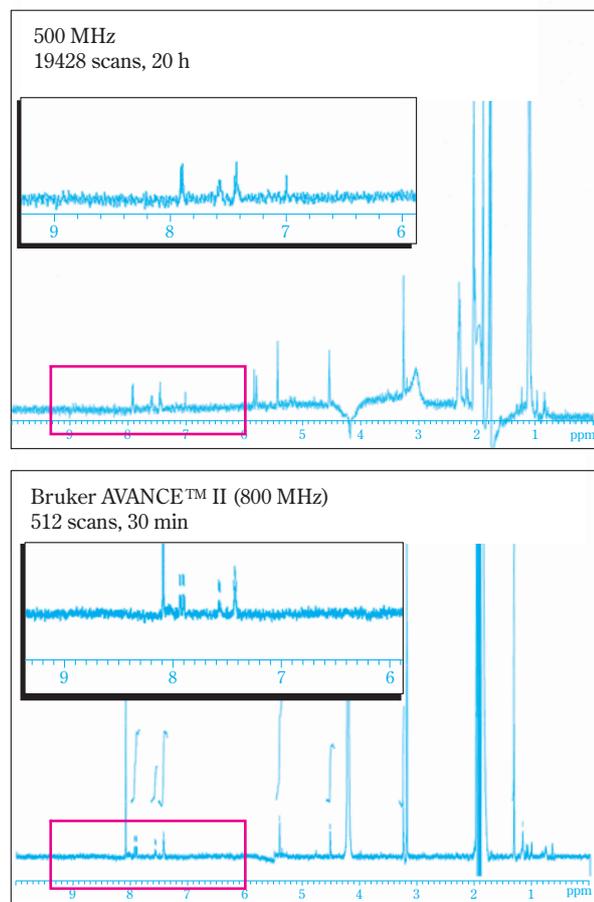
また、プローブ側の感度向上も忘れてはならない重要な技術である。コイルに超伝導材料を用いて冷却することで、NMRシグナルの検出時に発生する熱雑音を低減するクライオジェニックプローブ<sup>12)</sup>と呼ばれる高感度プローブを用いれば、4倍程度の感度向上効果が得られる。高磁場マグネットとクライオ



**Fig. 5** Magnetic field strength in NMR and LC-NMR

ジェニックプローブは、現在の高性能LC-NMRの実現に、欠かせない要素技術となっている。

クライオジェニックプローブを備えた800 MHzのLC-NMRでは、どの程度のパフォーマンスが得られるのだろうか。ここでは、実際のサンプルを用いた測定の結果を示した (Fig. 6)。含量0.1% (試料導入量は約1  $\mu\text{g}$ ) の微量成分の $^1\text{H}$  NMRスペクトルを取得するのに必要な積算時間は、既存の500 MHzの装



**Fig. 6**  $^1\text{H}$  NMR spectrum of a 0.1% component with an 800 MHz LC-NMR equipped with cryogenic probe.

置では、20時間以上を要したのに対して、800 MHzの装置ではわずかに30分程度と、感度向上により大幅な測定時間の短縮ができた。この感度であれば、数%レベルの成分の測定に必要な実験時間は1分以内であり、複雑な混合物を粗精製なく測定する場合でも実用的な時間内に全ての成分を一斉に分析可能である。また、高磁場化に伴ってシグナルの分解能が向上し、より複雑なスペクトルを与える化合物でも、容易に構造解析が可能である。

### (3) 溶媒消去技術

クロマトグラフィーやNMR装置の進歩と並んで、溶媒消去技術の進歩もLC-NMRの可能性を大きく広げた。LC-NMRの初期には、プロトンのシグナルが測定を妨害するため、移動相として水素原子を含まない四塩化炭素、テトラクロロエチレンやフロンなどを用いる順相系に分離モードが限定されており、分析対象は低極性化合物のみであった。その後、汎用性の高いODSカラムを用いる逆相モードが一般のHPLC分析で広く普及すると、LC-NMRにも用いられるようになったが、移動相である重水、アセトニトリルやメタノール由来のシグナルによる妨害が問題となり、1990年代前半までの報告では、移動相溶媒のシグナルとの重なりが少ない芳香族化合物への適用が多い傾向が見られた。

選択的励起パルスとPFG (Pulsed Field Gradient) を組み合わせたWET法<sup>13)</sup>は、複数の溶媒ピークを消去できることからLC-NMRでは現在広く用いられる溶媒消去法である。この手法の登場によって、逆相ODSカラムを用いた場合でも、溶媒シグナルの影響の少ない測定が可能となり、LC-NMRはより汎用的な分析法となった。溶媒シグナルが直接測定対象のシグナルと重ならない場合でも、巨大な溶媒シグナルを消去しない場合、ダイナミックレンジの影響で微量成分のシグナルは検出されないため、溶媒消去は高感度測定の面でも重要な技術である。

また、溶媒消去法と合わせて、先述のSPEやカラムトラッピングで、重水素化率の高い溶媒を溶出に用いれば軽溶媒のシグナルを小さくし、溶媒消去効率をさらに高めることができる。

### (4) 多成分測定技術の進歩

ここまで述べてきた高感度化技術の積み重ねによって、一成分あたりの測定時間は大幅に短縮され、混合物中の全成分を一斉に測定することもマシンタイム上は現実的になった。一方で、このようなハイスループット分析では、膨大なサンプルを処理するための効率化の工夫が不可欠となる。この点についても触れておきたい。

多成分の一斉分析には、ループストレージ法と呼ばれる測定モードが用いられる。この手法は、カラムクロマトグラフィーで分離した全成分を一旦サンプルループに分画し、順番にループからフローセルへ移送して測定する方式である (Fig. 1)。クロマトグラフィーの流れを止めずに分離ができることや、分離した各成分を個別に扱えるため、自動測定との組み合わせが容易であり、また測定時間が長くなっても拡散の影響を受けないので、積算による微量成分の分析にも適している。市販の自動測定ソフトウェアでは、成分毎に測定手法や積算回数を一度設定すれば、測定は自動で行われるため、実験時間が大幅に短縮できる。

## 2. 高性能LC-NMRの適用例

### (1) 組成プロファイリング

高性能LC-NMRの登場により、混合物中に含まれるすべての成分について、含有量と構造を明らかにする組成プロファイリングが実用レベルとなってきた。これを化学工業や医薬品、農薬開発に応用すれば、不純物組成の網羅的な解析から、不純物生成メカニズムや反応阻害要因などが特定でき、製造プロセスの開発に有用な知見が得られると期待される。

以下に、著者らが高性能LC-NMRを用いて行った測定について紹介する。0.1%レベルの未知不純物を

含む全15成分を一回のHPLC分離でサンプルループに分画後、含有量に合わせて積算時間を成分毎に設定し、 $^1\text{H}$  NMRの自動測定を実施した。この測定開始までに要した時間は、クロマトグラフィーによる分離と測定条件設定を合わせて1時間程度であり、約20時間で全成分の $^1\text{H}$  NMRスペクトルを取得し (Fig. 7)、得られたスペクトルを解析して、各成分の構造を得ることができた。

これまで0.1%レベルの未知不純物の構造は、一成分ずつ数週間から数ヶ月間かけて分取し、その後NMR測定をすることで解析していたが、この例のように高性能LC-NMRを用いれば大幅な迅速化が可能である。

### (2) LC-2D NMR (LC-NMRによる二次元NMR測定)

分析対象化合物には、ヘテロ環化合物や縮環化合物などのプロトン数が少ない、もしくは、スピンスがつかっていない化合物も多い。これらの化合物の解析には、 $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ 相関を観測する二次元NMR (HSQC、HMBC等) スペクトルが有用である。HSQCスペクトルは、プロトン-プロトンが直接結合する炭素間の相関 ( $^1J_{\text{CH}}$ ) を、HMBCスペクトルは、更に遠隔にある炭素との相関 ( $^2J_{\text{CH}}$  及び  $^3J_{\text{CH}}$ ) を観測する手法であり、得られた炭素の化学シフト情報と結合情報は、構造解析にきわめて有用である。特にHMBCは、ヘテロ原子を挟んでいても相関が観測されるため、部分構造同

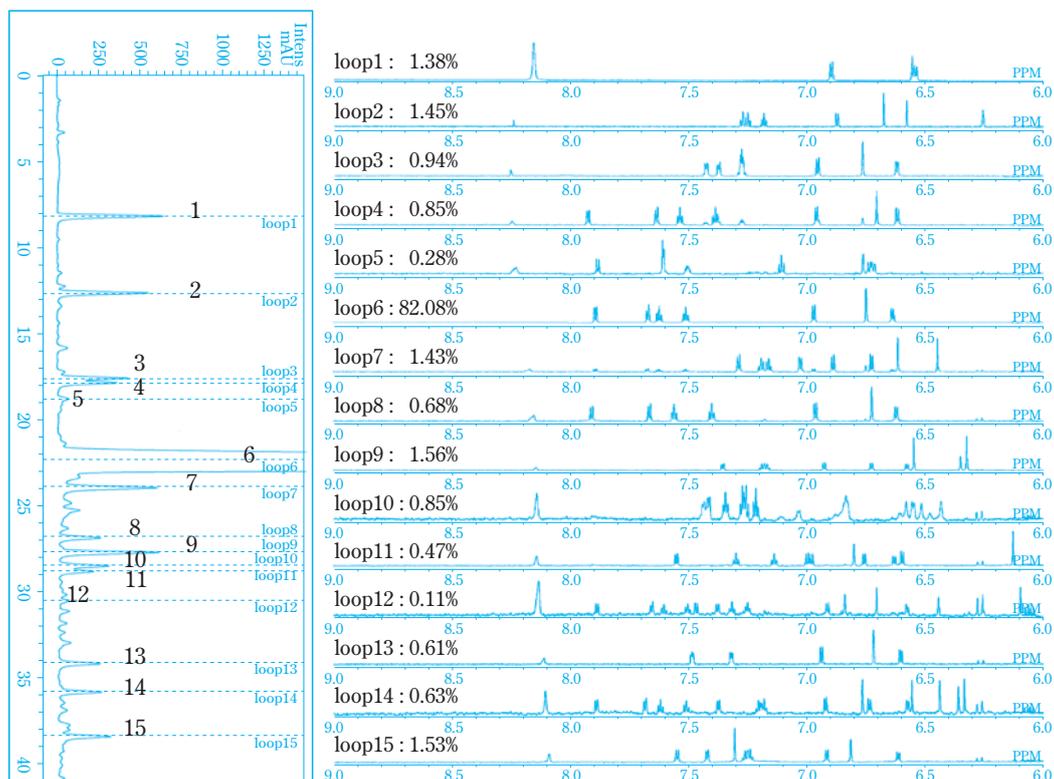
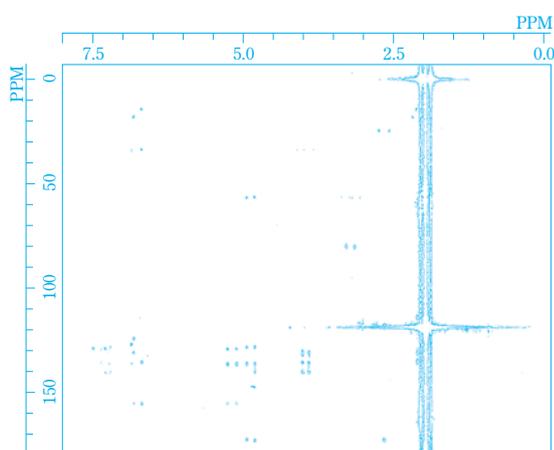


Fig. 7 Constituent profiling by  $^1\text{H}$  LC-NMR (aromatic region)

士をつなぎ合わせるのに用いられる。しかし、これらの測定手法は<sup>1</sup>H NMR測定よりも低感度であるため、これまでLC-NMRでは一般的ではなかった。

著者らの検討では、高性能LC-NMRとSPEの組み合わせによって、実際のサンプル中の数十%オーダー(試料導入力にして300 µg程度)の成分のHMBCスペクトルが測定できた(Fig. 8)。本検討では、SPEへの濃縮回数は3回であったが、SPEでの濃縮を繰り返すことや、セミマイクロカラムを組み合わせることで、数%オーダー、さらにそれ以下の成分のHMBCスペクトルの取得も可能と考えられる。

近年、SPE等を組み合わせる手法によって、<sup>13</sup>C情報が得られるHSQCやHMBCなどの報告も数は少ないながらも、見られるようになってきた(Table 1)。今後、同様の報告は増加していくものと考えられる。



**Fig. 8** HMBC spectrum with LC-SPE-NMR (800 MHz, cryogenic probe)

## LC-NMRとその他の検出器の複合技術の現状

高性能LC-NMRと併せて、LC-NMRにその他の検出器をさらに組み合わせた複合的な構造解析手法の実用化も進んでいる。これらの手法は、NMRとは異なる原理の検出器を組み合わせることで、LC-NMR単独では得られない構造情報を取得し、多面的な構造解析を可能にするものである。ここでは、ファインケミカルの分析で特に有用な、MSを組み合わせたLC-NMR/MSと、光学活性な化合物を区別することが可能なキラルLC-CD-NMRに焦点あてて紹介したい。

### 1. LC-NMR/MS

NMRとMSが同時に測定できれば、ほとんどの有機化合物の構造を一義的に決定することが可能である。このため、LC-NMR/MSの登場は比較的早く、1990年代後半にはPfizer社の研究グループによって報告がなされている<sup>14)</sup>。しかし、初期のLC-NMR/MSは、LCの下流にスプリッターを配置して、NMRスペクトルとマススペクトルを同時に取得する方式であり、重水素化溶媒を移動相としていたため、交換性プロトンを持つ化合物では水素原子が重水素原子で置換された分子イオンが観測され、マススペクトルの解析が困難であるという弱点があった。

その後、ExarchouによってSPEを組み込んだLC-SPE-NMR/MS(Fig. 9)が開発されることでこの問題は解決された<sup>15)</sup>。この手法を用いると、重水素化溶媒はSPEからNMRへの溶出にのみ使用され、NMRスペクトルと同時に重水素置換のない通常のマススペクトルが得られる。

**Table 1** HMBC and HSQC experiments by LC-NMR

Sample	Frequency (MHz)	Cryogenic probe	SPE	Other techniques	Experiment	Reference
Plant extract	Major component	500			NOESY, HSQC, HMBC	a)
Plant extract	Major component	600	✓	✓	HMQC, HMBC	b)
Plant exudate	Major component	500		✓	COSY, TOCSY, HSQC, HMBC	c)
Plant extract	Major component	600		✓	COSY, HSQC, HMBC	d)
Plant extract	Major component	400		✓	COSY, TOCSY, HMBC	e)
Synthetic peptides	Major component	600		Capillary LC-NMR	COSY, HSQC, HMBC	f)
Model mixture	Minor component	500		Semi-preparative LC-SPE-NMR	TOCSY, HMBC	g)
Drug degradation products	Minor component	600	✓	Column trapping	COSY, HMBC	h)

a) E. Garo, J. Wolfender, K. Hostettmann, W. Hiller, S. Antus and S. Mavi, *Helv. Chim. Acta*, **81**, 754 (1998).

b) V. Exarchou, M. Godejohann, T. A. van Beek, I. P. Gerothanassis and J. Vervoort, *Anal. Chem.*, **75**, 6288 (2003).

c) G. Karagianis, A. Viljoen and P. G. Waterman, *Phytochem. Anal.*, **14**, 275 (2003).

d) C. Clarkson, D. Stark, S. H. Hansen and J. W. Jaroszewski, *Anal. Chem.*, **77**, 3547 (2005).

e) A. Pukalskas, T. A. van Beek and P. de Waard, *J. Chromatogr. A*, **1074**, 81 (2005).

f) P. Hentschel, M. Krucker, M. D. Grynbaum, K. Putzbach, R. Bischoff and K. Albert, *Magn. Reson. Chem.*, **43**, 747 (2005).

g) F. Xu and A. J. Alexander, *Magn. Reson. Chem.*, **43**, 776 (2005).

h) T. Murakami, N. Fukutsu, J. Kondo, T. Kawasaki and F. Kusu, *J. Chromatogr. A*, **1181**, 67 (2008).

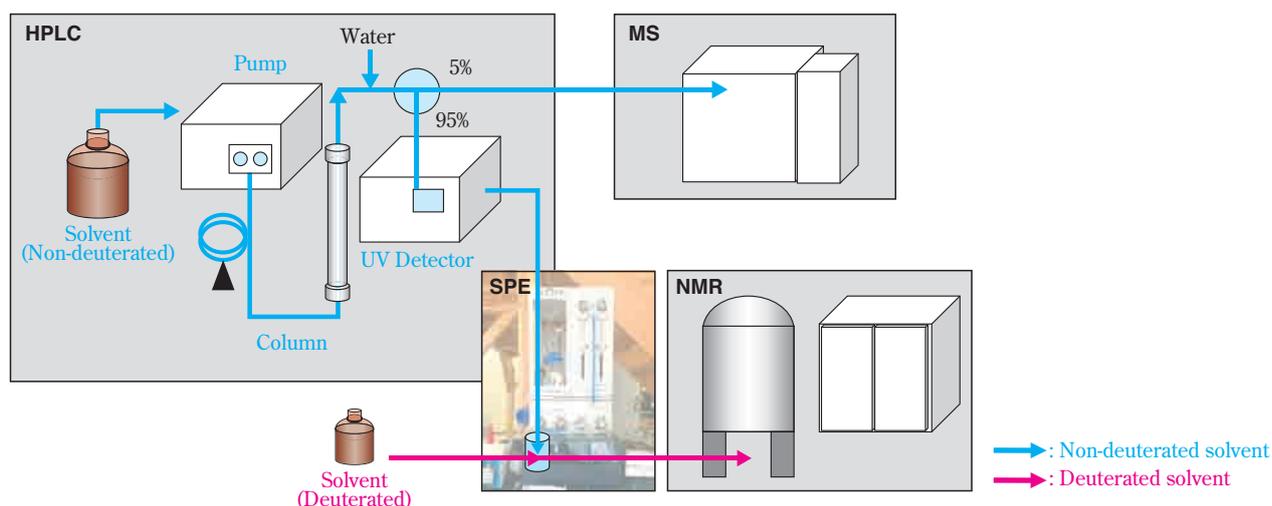


Fig. 9 Schematic representation of the LC-UV-SPE-NMR/MS

このシステムを用いることによって、LC-NMR単独では得られない構造情報が得られる場合が少なくない。NMR-silentなハロゲン原子を含む部分構造に有する化合物は、マススペクトルから有用な情報が得られる好例である。含ハロゲン化合物は、含まれるハロゲン原子の種類と数を、特徴的な同位体パターンから特定することができる<sup>16)</sup>。また、繰り返し構造を有する化合物もNMRで区別することは困難であるが、分子量情報からの推定は比較的容易である。このように、NMRとMSの組み合わせはこれからのハイフネーテッド技術の主流となっていくものと期待される。

## 2. キラルLC-CD-NMR<sup>17)</sup>

最後に、著者らが開発したキラルLC-CD-NMR法について紹介したい。この手法では、LC-NMRとCD

(Circular Dichroism、円二色性) 検出器を連結することによって、まったく新しい効果が得られる。

光学活性な化合物は、鏡像関係にある異性体（以下、エナンチオマー）が望まない活性を有することや不活性である場合が知られているため、医薬品や農薬の安全性や品質の観点から、光学異性体の分析は非常に重要度の高い分析項目となっている。近年、これらの分析法として広く用いられているのは、光学活性な認識剤を充填したキラルカラムを用いて分離を行うキラルLC（直接）法である。キラルLC法では、不純物や複数の異性体を含む混合物でもそのまま分析できるという利点がある一方で、標準品の調製とピークの同定に基づく分析条件の最適化が必要であり、これらに多大な労力を必要とする難点があった。

キラルLC-CD-NMR（Fig. 10）は、標準品を用いずに光学異性体や不純物を同時に解析できる画期的な

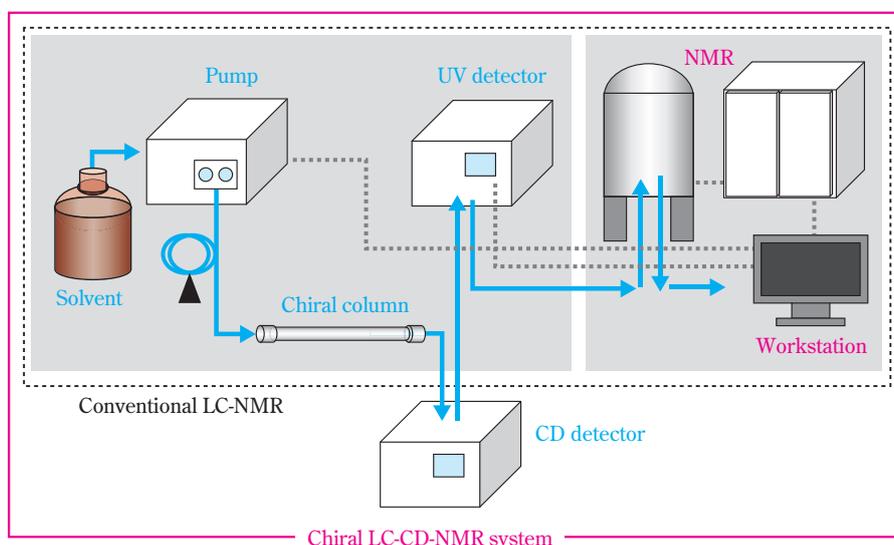
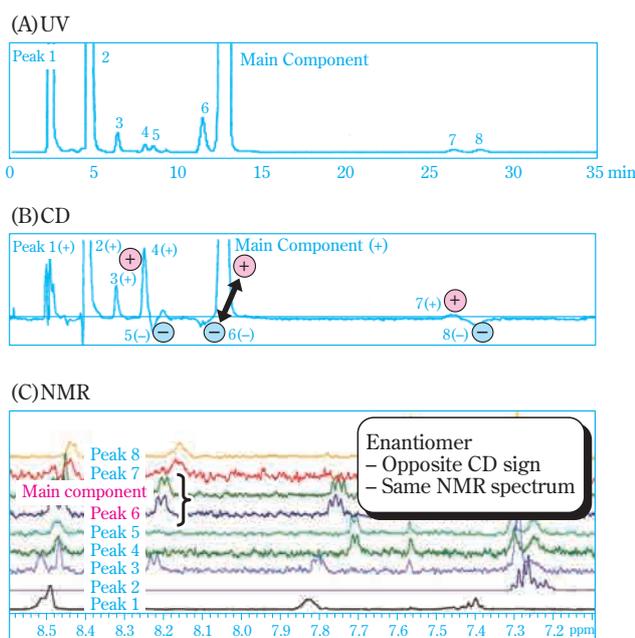


Fig. 10 Schematic view of chiral LC-CD-NMR system

システムである。本手法では、未精製の光学活性体、いわゆる原薬や原体中に副生成物として微量に含まれる光学異性体や不純物をCDスペクトルとNMRスペクトルから同定し、それらの溶出位置を特定することを特徴としている。

ここからは、本手法でピリジルアラニン誘導体の原体を分析した実際の例で説明したい。Fig. 11(A)で示したように、通常のUV検出で原体を分析すると、主成分と8本の微量成分由来のピークが観測され、どのピークが何であるか、それぞれのピークが単一成分のものであるのかどうかはわからない。このため分離の確認には、エナンチオマー、ジアステレオマーや不純物を合成して溶出位置から成分の同定を行う必要がある。これに対してキラルLC-CD-NMRでは原体のUVクロマトグラムと同時に、CDクロマトグラム及びNMRスペクトルを取得する。得られたCDクロマトグラム (Fig. 11(B)) からは、対掌体対は互いに逆符号に検出されるという特性を利用して、主ピークの



**Fig. 11** Chiral LC-CD-NMR analysis of pyridylalanine derivative

正に対して逆符号の負のピーク5、6、8のいずれかがエナンチオマーであると絞り込める。さらに、各ピークについて、同時に取得しておいた<sup>1</sup>H NMRスペクトル (Fig. 11(C)) を確認し、主成分とスペクトルパターンが一致するものを特定する。このようにして得られた情報からCDスペクトルが逆符号で<sup>1</sup>H NMRスペクトルが等しいもの、今回であればピーク6がエナンチオマーであると一義的に特定できる。本手法では、NMRスペクトルを元に、鏡像関係にない立体異性体であるジアステレオマーとそのエナンチオマー、更には不純物についても同様に構造を特定していくことが可能である。UVスペクトルとNMRスペクトルのみでは、エナンチオマー同志の分離が不完全で一つのピークとして検出されるようなケースで、エナンチオマーを特定することはできないが、このようなケースでもCDクロマトグラムでは、符号の反転の有無からエナンチオマーを判別することが可能である。

キラルLC-CD-NMR法を用いれば、キラルLC条件を変えても、試料を一度分析するだけで、条件ごとに主成分とエナンチオマー、その他の不純物の溶出位置を特定することができる。またこの手法を活用すれば、キラルLC条件の最適化が効率的に行える。例として、3種類のキラルカラムで原体を分析し、それぞれエナンチオマーの溶出位置を特定して、主成分とエナンチオマーの分離度を算出した (Table 2)。比較の結果、カラムCの分離度が大きく、最適なカラムであると容易に決定できた。同様に移動相、カラム温度や流速などの条件を順次変更し、分離度を指標として最適化を進めることが可能であり、一条件ごとにすべての標準品で位置確認が必要である既存法よりも、大幅な効率化が達成できた。

## LC-NMRの現在と今後の展望

ここまで述べてきたように、現在のLC-NMRは、高磁場マグネットや高感度プローブ、各種クロマトグラフィー側の高感度技術、溶媒消去技術、自動測定ソフトなどの組み合わせによって、感度面や操作

**Table 2** Comparison of *R<sub>s</sub>* Values between Chiral Columns

	Major component		Enantiomer		<i>R<sub>s</sub></i>
	Retention time(min)	Peak width(min)	Retention time(min)	Peak width(min)	
Chiral column A	11.56	0.84	12.83	1.46	1.10
Chiral column B	25.98	0.87	28.34	7.87	0.54
Chiral column C	28.50	1.69	32.88	2.82	1.94

↓  
- Column  
- Solvent  
- Flow rate  
- Column temperature etc.

Best separation with Chiral column C

面のいずれにおいても、十分な実用性を備えるまでに成熟した。現在では、これらの技術を組み込んだLC-NMRをメーカーから購入することが可能であり、多方面で活用されていくものと期待される。

実際の測定においては、これまで感度面の制約により実現できなかった組成プロファイリングや、LC-2D NMR測定が実用的なレベルとなり、また、LC-NMR/MSやキラルLC-CD-NMRなど、LC-NMRを中心としたハイフネーテッド技術の更なる発展により、分取精製操作の単純なオンライン化にとどまらない豊富な情報が得られるようになった。今後の発展によっては、ハイフネーテッド技術の創成期に考えられていたような複数の検出器を並列で連結する手法<sup>18)</sup>の実現もそう遠くないかもしれない。また、最近ではオンラインでプレカラム反応をLC-NMRに組み合わせた報告<sup>19)</sup>や、フローNMRを用いて生物検定とNMRを直接連結するような試み<sup>20)</sup>もみられ、分析だけにとどまらない反応、分離・分析、生物検定法の集積化の可能性も今後期待される。また、高性能LC-NMRの高い分解能は、合成高分子やタンパク質などの生体高分子の微細構造の解析にも適しており、低分子のみならず高分子への適用拡大も期待できる。

今回、組成プロファイリングでは、高感度化と自動測定ソフトウェアによって、ハイスループット分析が実現したが、今後は解析が律速となるため、スペクトルデータベースの活用と充実、解析支援もしくは自動解析プログラム<sup>21)</sup>の利用が期待される。高性能LC-NMRを最大限活用するためには、測定上のノウハウの習得や感度向上技術の積み重ねの継続が不可欠であろう。特に、クロマトグラフィーを側からのアプローチがますます重要性を増してくるはずである。当所で蓄積してきたクロマトグラフィー技術を駆使して、LC-NMRの性能を最大限に引き出し、研究開発に活用していきたいと考えている。

## 謝辞

本研究を実施するにあたり、神戸薬科大学 杉浦眞喜子准教授及び独立行政法人医薬基盤研究所 赤木謙一博士に学術的、技術的なご指導を快く引き受けていただいた。ここに感謝する。

## 引用文献

- 1) D. L. Norwood, J. O. Mullis and T. N. Feinberg, *Sep. Sci. Technol.*, **8**, 189 (2007).
- 2) N. Watanabe and E. Niki, *Proc. Jpn Acad.*, **54**, 194 (1978).
- 3) K. Albert Ed., "On-line LC-NMR and Related Techniques", John Wiley & Sons Ltd. (2002).
- 4) H Pasch, L. C. Heinz, T. Macko and W. Hiller, *Pure Appl. Chem.*, **80**, 1747 (2008).
- 5) 岡本 昌彦, 木村 雅晴, 高橋 謙一, 瀧本 善之, *ぶんせき*, **11**, 897 (1997).
- 6) G. J. Sharman and I. C. Jones, *Magn. Reson. Chem.*, **41**, 448 (2003).
- 7) J. A. de Koning, A. C. Hogenboom, T. Lackner, S. Strohschein, K. Albert and U. A. T. Brinkman, *J. Chromatogr. A*, **813**, 55 (1998).
- 8) T. Murakami, N. Fukutsu, J. Kondo, T. Kawasaki and F. Kusu, *J. Chromatogr. A*, **1181**, 67 (2008).
- 9) A. J. Alexander, F. Xu and C. Bernard, *Magn. Reson. Chem.*, **44**, 1, (2006).
- 10) T. D. W. Claridge, "High-Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry", Elsevier Science Ltd. (1999), p. 228.
- 11) U. G. Sidelmann, U. Braumann, M. Hofmann, M. Spraul, J. C. Lindon, J. K. Nicholson and S. H. Hansen, *Anal. Chem.*, **69**, 607 (1997).
- 12) C. A. Scott, D. A. Cragg, F. Row, D. J. White and P. C. J. White, *J. Magn. Reson.* **60**, 397 (1984).
- 13) S.H. Smallcombe, S.L. Patt and P.A. Keifer, *J. Magn. Reson. A*, **117**, 295 (1995).
- 14) K.I. Burton, J.R. Everett, M.J. Newman, F.S. Pullen, D.S. Richards and A.G. Swanson, *J. Mass Spectrom.*, **32**, 64 (1997).
- 15) V. Exarchou, M. Godejohann, T. A. van Beek, I. P. Gerotherassis and J. Vervoort, *Anal. Chem.*, **75**, 6288 (2003).
- 16) J.H. Beynon, R.A. Saunders and A.E. Williams, "The Mass Spectra of Organic Molecules", Elsevier (1968).
- 17) T. Tokunaga, M. Okamoto, K. Tanaka, C. Tode and M. Sugiura, *Anal. Chem.*, **82**, 4293 (2010).
- 18) H.C. Dorn, *Anal. Chem.* **56**, 747A (1984).
- 19) Y. Kashima and Y. Okabayashi, *Chem. Pharm. Bull.*, **58**, 423 (2010).
- 20) Y. Lin, S. Schiavo, J. Orjala, P. Vouros and R. Kautz, *Anal. Chem.*, **80**, 8045 (2008).
- 21) M.E. Elyashberg, A.J. Williams and G.E. Martin, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.*, **53**, 1 (2008).

## PROFILE



徳永 隆司  
*Takashi TOKUNAGA*

住友化学株式会社  
有機合成研究所  
研究員 博士 (理学)



岡本 昌彦  
*Masahiko OKAMOTO*

住友化学株式会社  
有機合成研究所  
上席研究員  
グループマネージャー 農学博士

# クロマトグラフィー及び ハイフネーテッド技術を用いた 医薬化学品製造プロセス開発支援

住友化学(株) 精密化学品研究所  
上田 正史  
藤井 好美  
中村 智和

## Contribution of Chromatography and Hyphenated Technology to Production Process Development for Pharma Chemicals

Sumitomo Chemical Co., Ltd.  
Fine Chemicals Research Laboratory  
Masafumi UEDA  
Yoshimi FUJII  
Tomokazu NAKAMURA

“Chromatography” is an indispensable technique for treating small organic molecules, and “Hyphenated Technology”, which means a combination of two different techniques (in this case, chromatography and mass spectrometry, etc.), is a powerful tool for quick on-line identification of trace amount impurities in processes. During production process development for active pharmaceutical ingredients (APIs) and reactive intermediates, these techniques are mainly utilized for confirmation of synthesized target molecules, by-products and impurities, and also for their identification. This paper describes the contribution of these techniques to process study acceleration and product quality improvement, while showing some examples.

### はじめに

当社精密化学部門における医薬化学品ビジネスにおいて、合成プロセス開発のスピードと製品品質はビジネスを広く展開していくための重要な要素である。しかしながら、プロセス開発を加速化しつつ良好な製品品質を確保するのは容易ではなく、特に医薬品原薬 (active pharmaceutical ingredients: APIs) においては製品品質が薬の安全性に直結するため、プロセス開発には詳細な検討が要求される。

不純物は製品品質上、最も懸念される要素である。その中でも遺伝毒性物質 (genotoxic impurities: GTIs) は極微量でも健康被害を及ぼす可能性があり、APIsの合成プロセス設計においてその副生や混入防止に十分留意する必要がある<sup>1),2)</sup>。そのため、開発研究の現場においては、プロセス毎に存在する不純物を確実に検出し、分子構造を明らかにして、必要に応じて排除対策をプロセス設計に織り込むことが重要である。この過程を迅速に進めるために不純物の分析技術、構造解析技術が担う役割は大きい。

我々が扱う合成医薬化学品分野における不純物分析技術の中心はクロマトグラフィーである。これら

の物質は大部分が低～高極性の有機低分子化合物であるため、主として液体クロマトグラフィー (Liquid Chromatography: LC) が用いられる。LCにおいては広く普及している高速液体クロマトグラフィー (High Performance Liquid Chromatography: HPLC) に加え、近年では超高速液体クロマトグラフィー (Ultra High Performance Liquid Chromatography: UHPLC) が登場し、分析時間の短縮、分離のさらなる改善に貢献している。

クロマトグラフィーはさらに不純物の単離精製手法としても有用である。中圧でg量の試料を分離できるフラッシュクロマトグラフィー、HPLC用カラム充填剤を分取カラムに適用した分取クロマトグラフィーにより、迅速な物質単離が可能である。さらに超臨界流体を移動相溶媒として利用する超臨界流体クロマトグラフィーでは、超臨界流体の高い拡散性により、高速分析への応用に加えて、分析用カラムによるmg量の試料の高速分取が可能となっている。

一方、構造解析の中心となる技術はLCに質量分析 (Mass Spectrometry: MS) を組み合わせたLC-MSと核磁気共鳴装置 (Nuclear Magnetic Resonance: NMR) である。LC-MSは1990年以降に開発された大気圧イ

オン化法 (Atmospheric Pressure Ionization: API) により、LCとの結合が容易になったことで発展した装置である。現在では高感度、高分解能、及びフラグメントイオン生成技術により分子量から分子組成式、部分構造の推定が可能となり、微量不純物解析に不可欠な装置となっている。また、有機合成研究者にとって必須のアイテムであるNMRについても装置の進歩により微量での測定、解析が可能となったが、同時にLCと結合したLC-NMRの性能も飛躍的に上がり、微量成分解析への適用が可能となってきた。

二種の異なる技術を結合したこれらの技術は、総称してハイフネーテッド技術 (Hyphenated Technology) と呼ばれる。上述したLCと解析技術を組み合わせたハイフネーテッド技術<sup>3)</sup>においては、解析技術が先導して進歩を遂げてきたが、最新のLC技術を活かすことでさらに感度アップ、高速化が見込まれることから、近年、LC側からのアプローチが盛んである。

本稿では医薬化学品製造プロセス開発における最新のクロマトグラフィー技術を応用した分析高速化への取り組み、ハイフネーテッド技術のクロマトグラフィー側からの改善のアプローチと開発への応用について紹介する。

## LC分析高速化への取り組み

### 1. UHPLCの展開

#### (1) UHPLCとは？

UHPLCは一般的に「微粒子充填カラムを用いて高速、高分離を達成するLC技術」の意味で使用されている用語であるが、実際には明確な定義はない。LC分析においては充填剤の粒子径が小さいほど分離能が向上するが、同時にカラム圧力が粒子径の二乗に反比例して高くなるため、微粒子充填カラムを用いるには通常よりも高耐圧の装置が必要となる。2004年、先陣を切ってW社が自社製の粒子径1.7 $\mu\text{m}$ 充填カラムと専用の最高耐圧100MPaのLC装置を発表して話題となった。他の装置メーカー及びカラムメーカーがすぐには追随しなかったこともあり、一時期W社の装置名が超高速LCの代名詞となったこともあったが、一年を過ぎてからようやく他の装置メーカーも高耐圧装置を上市し始め、この頃から、以前はUltra High Pressure Liquid Chromatographyの略称として使用されていた「UHPLC」が一般名称として用いられるようになったようである。

カラムについては当初粒子径1.7~1.9 $\mu\text{m}$ のカラムが主流であったが、より低い圧力で同等の高分離を達成しようと、粒子径2 $\mu\text{m}$ 超のカラムとやや耐圧の低い装置を上市するメーカーが現れた。特に国内最大手のLC装置メーカーであるS社は、自社製の粒子

径2.2 $\mu\text{m}$ カラムと最高耐圧35MPaのUHPLC装置を上市し、その後相次いで国内大手カラムメーカーから粒子径2 $\mu\text{m}$ 超のカラムが発売された。粒子径サイズから前者はサブ2 $\mu\text{m}$ カラム、後者はサブ3 $\mu\text{m}$ カラムと区別され、前者は装置の高耐圧性を活かし、後者は通常のHPLC (コンベンショナルLC) 条件での使用も視野に入れて高速、高分離を競っている。他にも多孔質モノリスカラム、フューズドコアと呼ばれる二重構造のカラム充填剤<sup>4)</sup> (粒子径2.7 $\mu\text{m}$ ) 等、低圧で高速、高分離を達成できるカラムも発売され、装置環境に合わせた選択肢が増えてきた。また、高耐圧LC装置についても近年はコンベンショナルLCを意識し、従来の5 $\mu\text{m}$ カラムも使用できる併用型が主流になってきている。

#### (2) プロセス開発への応用

医薬化学品製造プロセス開発において不純物管理は重要なキーであり、工程分析の手段としてLCは最も有効な手法である。前述のとおり、近年GTIsが注目されており、プロセス中の不純物管理は重要度を増しているが、通常、これらの不純物の性質は高極性から低極性まで幅広く、コンベンショナルLC条件でこれらの不純物を同時検出するには長時間分析となりがちである。そのため、ピーク幅の拡大による感度の低下といった分析上の問題のみならず、データ取得に時間がかかり、特にAPIs製造プロセスにおいて行政が定めるGMP (Good Manufacturing Practice: 医薬品適正製造基準) 準拠の場合には、プロセス試験法に要求されるシステム適合試験 (System Suitability Test: SST) だけで長時間を要することになる。これらの理由から、短時間で高分離を達成できる分析技術の導入はプロセス開発のみならず製造プロセスの効率化促進に大きく寄与することが期待される。

我々は2006年より本格的にUHPLC導入に向けての情報収集と検討を開始した。検討内容を以下に記す。

#### ① 機種を選定と制限

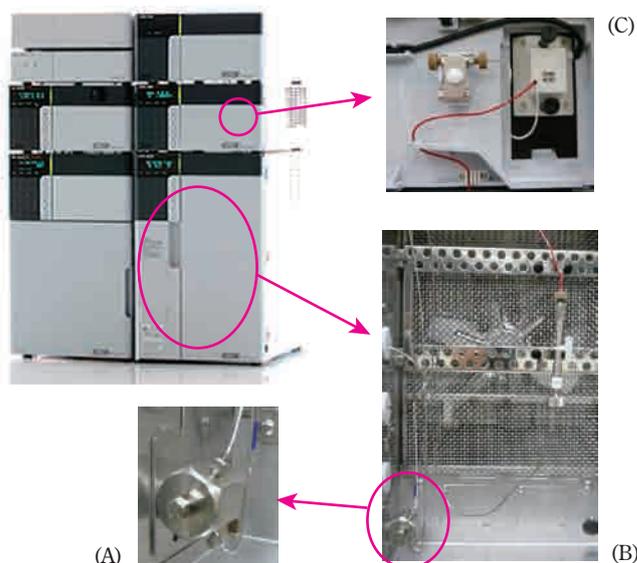
医薬化学品製造プロセスにおいて、LCは既に開発から製造、品質管理に広く用いられている技術であるため、UHPLC導入はコンベンショナルLC条件との共存を考慮する必要がある。そのため、基本的にはサブ3 $\mu\text{m}$ カラムをターゲットとし、かつ各部署で現存する装置との互換性を考慮して、導入装置はS社製のUHPLC装置を選択した。本装置はコンベンショナルLC装置に対して、試料注入ユニットの耐圧を増し、試料注入装置からカラムまでの送液ライン径、グラジエントミキサー容量、吸光度検出器のセル容量を小さくしたもので、それぞれのユニットを交換することでコンベンショナルLC装置としても使用可

能なものである (Fig. 1)。ただし、本UHPLC装置の最高耐圧は35MPaであり、UHPLC装置としては耐圧が低いため、使用可能なカラムには制限があることが予想された。

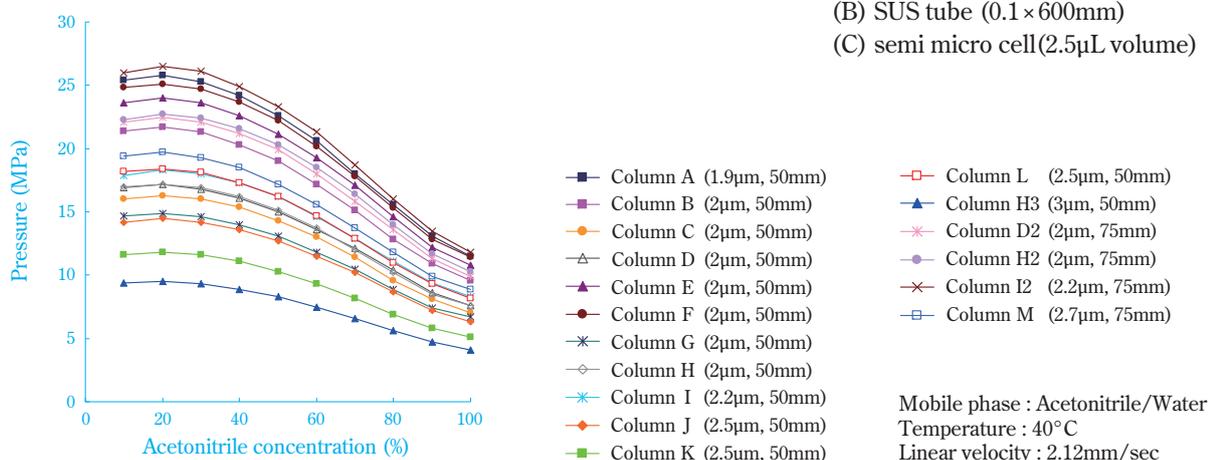
しかしながら、Fig. 2に示すように、一般的な逆相系移動相であるアセトニトリル/水系において、市販されている主なサブ3 $\mu$ mカラムでの最高カラム圧は30MPa以下であり、多くのカラムが使用可能であることが確認された。

② カラム評価

カラム圧力面から市販サブ3 $\mu$ mカラムの多くが使用可能であることが確認できたため、引き続きカラムの分離能について調査を行った。調査は通常ODS



**Fig. 1** UHPLC system (Prominence UFLC®)  
 (A) mixer (100 $\mu$ L volume)  
 (B) SUS tube (0.1 $\times$ 600mm)  
 (C) semi micro cell (2.5 $\mu$ L volume)



**Fig. 2** Pressure of various UHPLC columns

**Table 1** Evaluation of various ODS columns for UHPLC

Column	Particle size ( $\mu$ m)	Length (mm)	Efficiency vs Pressure*1)			Hydrophobicity $\alpha$ *2)	Pyridine Tailing factor *3)
			Efficiency(N)	Pressure(MPa)	N/MPa		
Column A	1.9	50	5,446	22.6	241	1.437	2.591
Column B	2(1.8)	50	7,858	19.3	407	1.495	1.840
Column C	2(2.2)	50	6,216	13.9	447	1.508	1.887
Column D	2(2.2)	50	6,168	15.0	411	1.472	1.955
Column E	2	50	6,707	21.3	315	1.469	2.090
Column F	2	50	6,654	22.1	301	1.416	no data
Column G	2(2.2)	50	5,940	13.8	430	1.480	1.227
Column H	2	50	6,510	15.0	434	1.464	1.345
Column H2	2	75	11,300	20.2	559	1.465	no data
Column I	2.2	50	6,243	15.9	393	1.507	2.053
Column I2	2.2	75	9,637	21.7	444	no data	no data
Column J	2.5	50	6,121	12.6	486	1.480	2.259
Column L	2.5	50	6,153	16.2	380	1.488	> 2
Column M	2.7	75	10,853	17.1	635	1.506	1.960

\*1) Mobile phase: Water/Acetonitrile=50/50 Temperature: 40°C Linear velocity: 2.12mm/sec Sample: Biphenyl

\*2) Mobile phase: Water/Acetonitrile=40/60 Temperature: 40°C Linear velocity: 2.12mm/sec Sample: Uracil ( $t_0$ ), Toluene, Ethyl benzene

\*3) Mobile phase: Water/Methanol=70/30 Temperature: 40°C Linear velocity: 1.06mm/sec Sample: Pyridine, Phenol

カラム評価に用いられる理論段数、疎水性相互作用、塩基性化合物の保持とピーク形状、の3項目について実施した。結果をTable 1に示す。結果から短時間での高分離が期待でき、またカラムの性質の多様性も確認され、コンベンショナルLCと同等のカラム選択が可能であることがわかった。

### (3) 普及への取り組み

プロセス開発へのUHPLCの適用を進めるため、まずは研究所内で工程分析法の分析時間短縮を図りたいテーマを募り、UHPLCでの分析法の作成を試みた。目標分析時間は不純物の分離を考慮し、15分以内とした。作成した分析法では現法の1/3~1/8程度に分析時間を短縮することができた。Fig. 3に一例を示す。本例では分離を損なうことなく分析時間を60minから8minに短縮することができた。これらの結果を踏まえ、研究所内及び製造プラントにてUHPLCの有用性について説明を行い、装置導入への

働きかけを行った。まずは興味を示した研究室で装置を立ち上げ、実際のプロセス開発研究に適用してもらったが、迅速に多くのデータを取得できると概ね好評であった。

UHPLCが一部にしか導入できない場合には、UHPLCで分析法開発を迅速に行い、その条件に相当するコンベンショナルLCでの分析条件を理論計算して分析法を確立することが可能である。その前提として充填剤の種類が同一であることが望ましいが、カラムメーカー各社が同一充填剤で粒子径の異なるカラムを揃えており、かつ装置メーカーもカラムスクリーニング用のユニットを提供するなど、UHPLCを用いた分析法開発の環境は整っており、分析法の開発部署で広く採用されている模様である。我々も2009年にD社のカラムスクリーニング可能なUHPLC装置を導入し、UHPLC技術の展開と並行して迅速な分析法開発体制を目指している。

## 2. コンベンショナルLCでの高速化

### (1) 分離に影響するLCパラメータ

過去、5 $\mu$ mカラム全盛期に50mm程度の短いカラムでの短時間分析がFast LCという名称で話題になったことがある。当時、我々もS社のコンベンショナルLC装置で試してみたことがあるが、分離が不十分でとても使用に耐えるものではなかった。しかしながら今回、UHPLCの導入検討を進めていくうちに、分離に大きく影響するパラメータに気付かされる結果となった。コンベンショナルLCでの長時間、高流量分析では問題にならなかったパラメータが短時間、低流量の分析では分離に影響を与えるようになる。特に分離に影響するのは以下のパラメータである。

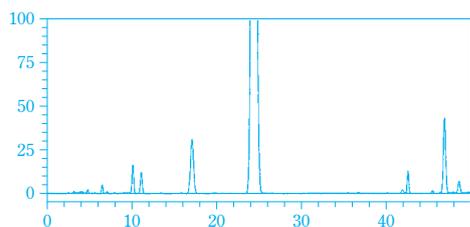
#### ① dwell容量 (dwell volume)

グラジエント遅延容量 (gradient delay volume) とも呼ばれる。システムでの移動相ミキシング開始点からカラムトップの間の容量。ポンプヘッドからグラジエントミキサーまでの配管、グラジエントミキサー、ミキサーからインジェクター、インジェクター及びインジェクターからカラムまでの配管の総容量をさす。

#### ② カラム外容量 (extra-column volume)

システムのインジェクション位置から検出の位置間で、カラム内の空隙容量 (void volume) を除いた総容量。カラム前容量とカラム後容量に分けられ、前者はインジェクション容量とインジェクターからカラム入口までの配管の容量、後者はカラム出口から検出器までの配管及びセルの検出点までの容量を指す。

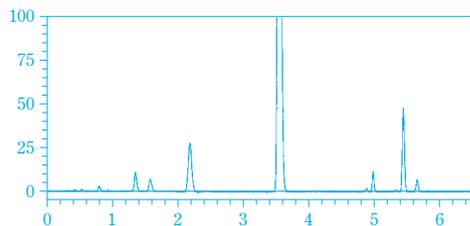
(A) Conventional LC



#### Conditions

Column : ODS(6.0  $\times$  150mm, 5 $\mu$ m)  
 Mobile phase : [A] 0.1% TFA in water [B] Acetonitrile  
 Gradient : 50%B(0-20min)  
 50-90%B(20-50min)  
 Temperature : 40°C  
 Flow rate : 1.0mL/min  
 Detection : UV at 254nm  
 Analytical time : 60min

(B)UHPLC



#### Conditions

Column : ODS(3.0  $\times$  50mm, 2.2 $\mu$ m)  
 Mobile phase : [A] 0.1% TFA in water [B] Acetonitrile  
 Gradient : 45%B(0-2min)  
 45-90%B(2-6min)  
 Temperature : 40°C  
 Flow rate : 1.0mL/min  
 Detection : UV at 254nm  
 Analytical time : 8min

Fig. 3 Reduction of analytical time by UHPLC

③ 試料液溶媒及び注入量

Fig. 4にLCシステムにおけるdwell容量及びカラム外容量の範囲を示す。また、S社のコンベンショナルLC装置及びUHPLC装置について、dwell容量及びカラム外容量に関係のある部分の仕様、容量をTable 2に示した。

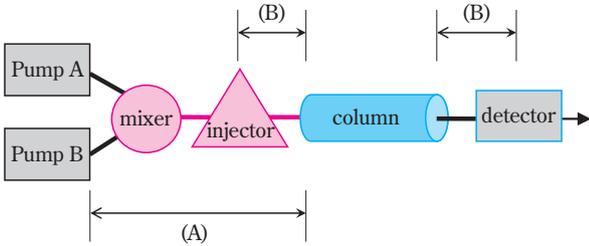


Fig. 4 Dwell volume (A) and extra-column volume (B)

Table 2 Constituents of dwell volume and extra-column volume

	LC system		
	Conventional system		UHPLC system
	Type A	Type B	
mixer volume (mL)	2.6(1.7,0.5)	2.6(1.7,0.5)	0.1
sample loop (μL)	50	100	100
Tube (injector-column)	0.3×600mm	0.25×600mm	0.1×600mm
Tube (column-UV cell)	0.25mm ID	0.25mm ID	0.13mm ID
UV cell volume (μL)	8(5)	12(2.5)	2.5
dwell volume (mL)	3~5 (at mixer volume 2.6, 1.7mL) 0.6~1.0 (at mixer volume 0.5mL)		0.4

dwell容量はグラジエント（移動相濃度勾配）の遅延を引き起こし、過大なミキサー容量は設定グラジエントカーブからの変形を引き起こす。これらの許容値はいずれもグラジエント容量（移動相溶液の流速×グラジエント時間）の10%未満と考えられている<sup>5)</sup>。S社のコンベンショナルLC装置でのミキサー標準容量は2.6mL、dwell容量は4mLを超えるため、短時間、小流量の場合の対応は困難であるが、流路の変更によるミキサー容量の削減（0.5mL）、又はUHPLC用の小容量ミキサー（容量0.1mL）の使用により、改善が見込まれる。カラム外容量については、カラム前容量では明確な基準はないが、試料液溶媒が移動相溶媒に比べて溶出力が同等か弱いという条件下では、10μL以内であれば内径が2.1mm以下のカラムでも容量の影響は無視できる<sup>5)</sup>。また、カラム後容量については検出器のセル容量がカラム内空隙容量の約10%を超えると拡散が問題になるが<sup>5)</sup>、現実的に内径2.1mm、長さ50mm以上のカラムを使用するケースではS社標準セル（容量8、12μL）でもあまり

問題にはならないようである。試料液溶媒が移動相溶媒に比して溶出力が強い場合、注入液のカラム到達後も試料の拡散が続いてピーク拡散の原因となる。溶出力が同等の場合は注入量をピーク容量（流速×ピーク検出時間）の15%以内に抑えることでピーク変形を抑制することが可能である<sup>5)</sup>。溶出力が弱ければカラムの先端で試料の濃縮が起これ、ピーク形状の改善が期待できる（Fig. 5）。

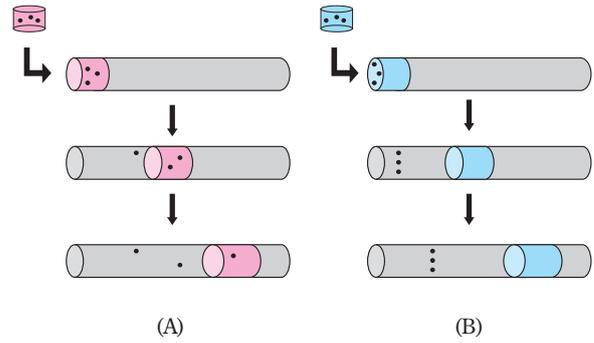


Fig. 5 Mechanism of peak broadening at solvent front  
(A) Strong solvent (Methanol)  
(B) Weak solvent (Water) (・): analyte

(2) カラムの選択

前記パラメータの考察より、過去にFast LCで分離がうまくいかなかった原因がLCシステムにあったことが推定された。これは、裏返せばdwell容量やカラム外容量を小さくすれば、今まであまり高分離が得られなかったカラムが活用できるということであり、カラム選択の幅が格段に広がることになる。現在までに各カラムメーカーは、コンベンショナルLC用カラムとして粒子径5μmに加え3μmカラムをほぼすべての種類に揃えている。S社のコンベンショナルLC装置の現設定では3μmカラムの性能が必ずしも十分引き出せていないことが推測され、装置構成を変更すれば3μmカラムでの分析高速化が可能な場合もあると考えられる。装置導入に時間がかかるUHPLCの展開を補うものとして、現在、並行して検討を行っているところである。

3. 超臨界流体クロマトグラフィー

超臨界流体クロマトグラフィー（Supercritical Fluid Chromatography: SFC）は超臨界状態のCO<sub>2</sub>をメインの移動相溶媒として利用したクロマトグラフィーである。超臨界CO<sub>2</sub>の極性はヘキサンに近い為、順相LCの代替法としての利用が一般的であるが、粘性が低く拡散係数が大きいことから一般に高分子や有機化合物の光学異性体の高速、高分離分析法として

用いられている。ただし、欧米では1000台超が稼動しているものの、日本国内では本装置が高圧ガス保安法の規制対象となり所轄官庁への届出／申請が必要なため、導入装置数がわずか20台に満たない状態であるのは非常に残念なことである。

APIsに関して、光学異性体分析は製品の薬効管理の観点から重要な位置にある。我々は10年前に当社有機合成研究所で開発された順相、逆相二系列のLC

キラルカラムスクリーニングシステムを引き継いで運用してきたが、順相系列の装置更新の際、高速スクリーニングを目的にSFC装置の導入を図った。導入したSFC装置の構成をFig. 6に示す。

装置構成としては、通常のLC装置構成に加えて、冷却機能を持つCO<sub>2</sub>ポンプ、検出器出口にある背圧制御弁が含まれる。6種までの順相系キラルカラムを並列し、自動切換え注入が可能である。本システム

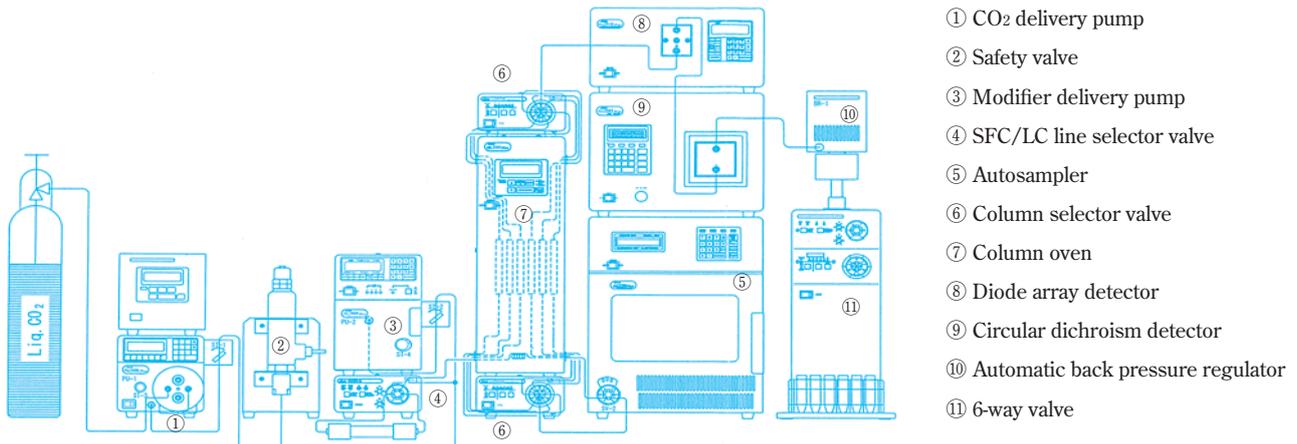


Fig. 6 SFC system

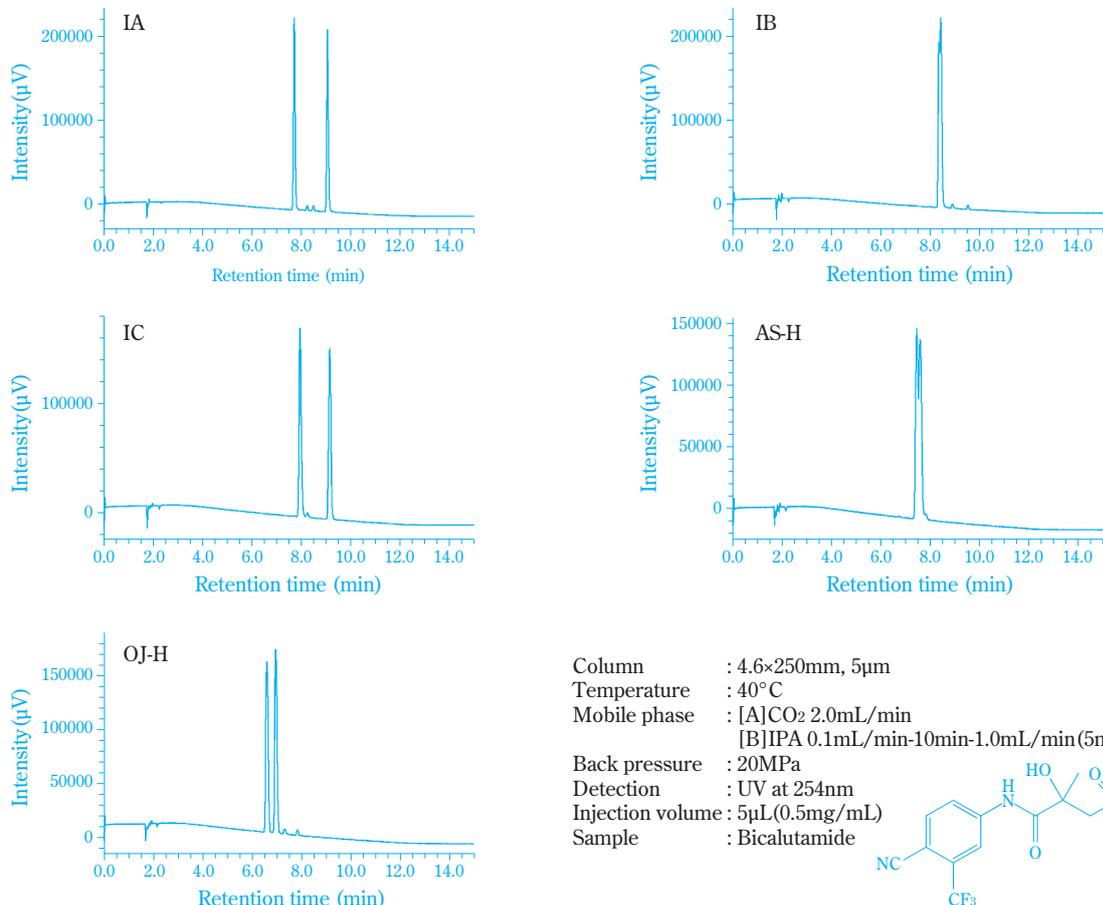
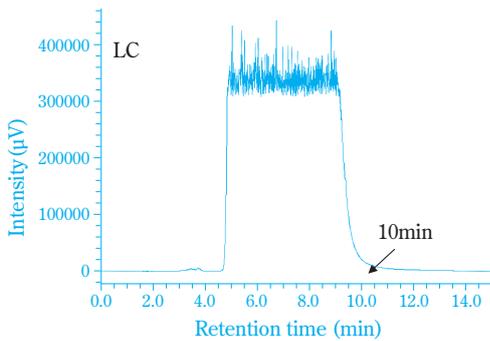


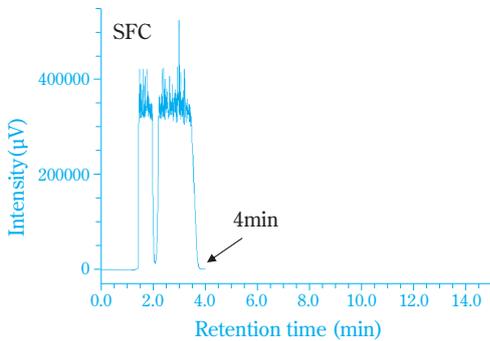
Fig. 7 Chiral column screening with SFC

では旧スクリーニングシステムで約12時間かかっていたサイクルが約3時間で完了する。スクリーニング後のコンベンショナルLC条件への変換、最適化が引き続き本装置でできるようにLC機能も付加しており、迅速な分析法開発が可能となった。実際の適用例をFig. 7に示した。本例では5種カラムについて分離を確認し、IA, ICカラムで良好な分離が認められている。

また、超臨界CO<sub>2</sub>の高い拡散性を利用して、分析用カラムを用いた分離成分の高速分取が可能である。通常のLCではセミ分取用カラムが必要となるmg量の試料を分析用カラムで高速分離でき、分取後の試料濃縮も圧力開放後にCO<sub>2</sub>が気化して除去されるため容易となる。SFCでの成分分取例をFig. 8に示した。コンベンショナルLC条件では負荷量7mgでの成分分離は困難であるが、SFC条件では短時間での分離が達成されている。



Column : IA(4.6×250mm, 3µm)  
 Temperature : 40°C  
 Mobile phase : n-Hexane/IPA = 67/33(v/v)  
 Flow rate : 1.0mL/min  
 Detection : UV at 254nm  
 Column pressure : 7.2MPa



Column : IA(4.6×250mm, 3µm)  
 Temperature : 40°C  
 Mobile phase : CO<sub>2</sub>/Methanol = 67/33(v/v)  
 Flow rate : 3.0mL/min  
 Detection : UV at 254nm  
 Back pressure : 15MPa  
 Column pressure : 23.7MPa (ΔP = 8.7MPa)

\* Bicalutamide 7mg injected

Fig. 8 Preparative SFC separation

## 不純物解析

### 1. 不純物解析の流れ

医薬化学品製造プロセス開発の過程で認められる不純物の構造情報は、開発を迅速に進める上での重要な情報の一つである。LCで認められた不明不純物の構造解析を進める手順についてFig. 9に示した。本手順は二ステップで構成されている。第一ステップでは主としてLC-MSによるオンライン測定、解析を行う。この段階で構造推定にたどりつけない場合は第二ステップとして目的不純物の単離精製を行い、NMRで詳細な解析を実施する。単離精製についてはフラッシュクロマトグラフィー、分取クロマトグラフィーを利用し、特に分取クロマトグラフィーではリサイクル分取システムを用いて高純度の単離品取得を可能としている。現時点では第一ステップが解析依頼受付から1週間以内、第二ステップはその後1~2週間を目標にしているが、迅速な解析には第一ステップでの解析を効率よく実施することが重要である。

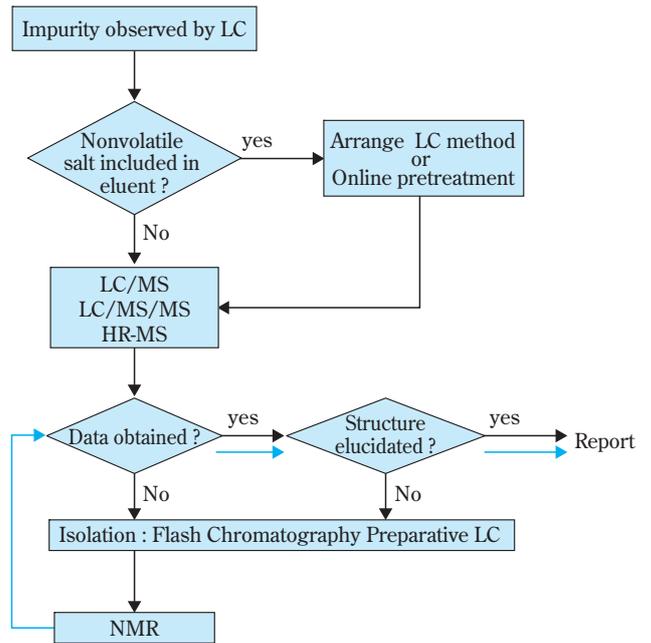


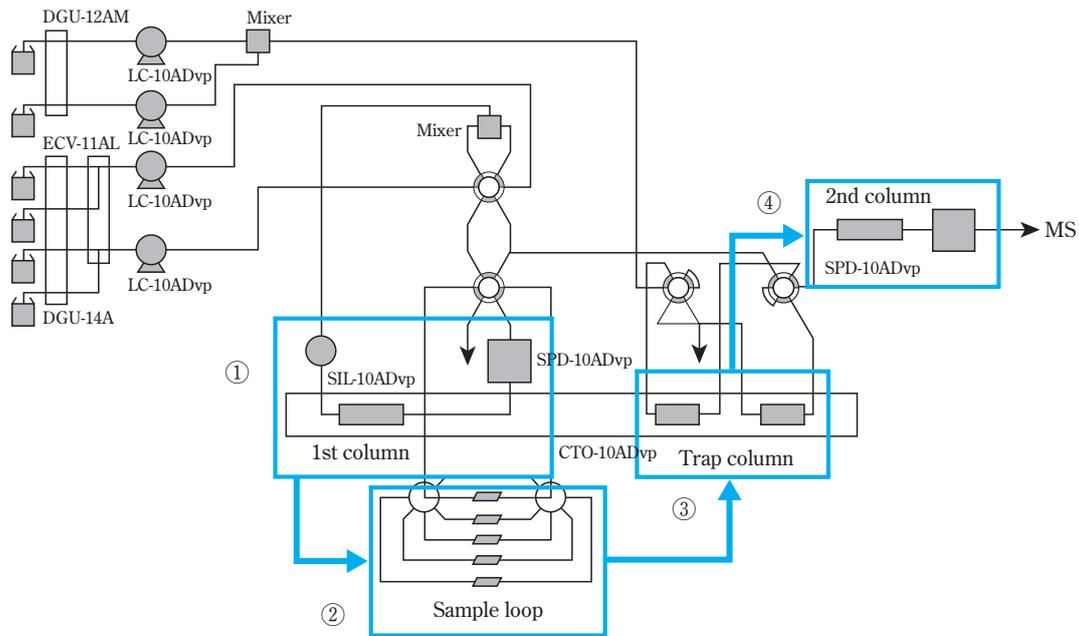
Fig. 9 Typical approach for structure elucidation of trace level impurities observed during synthesis process development

### 2. ハイフネーテッド技術

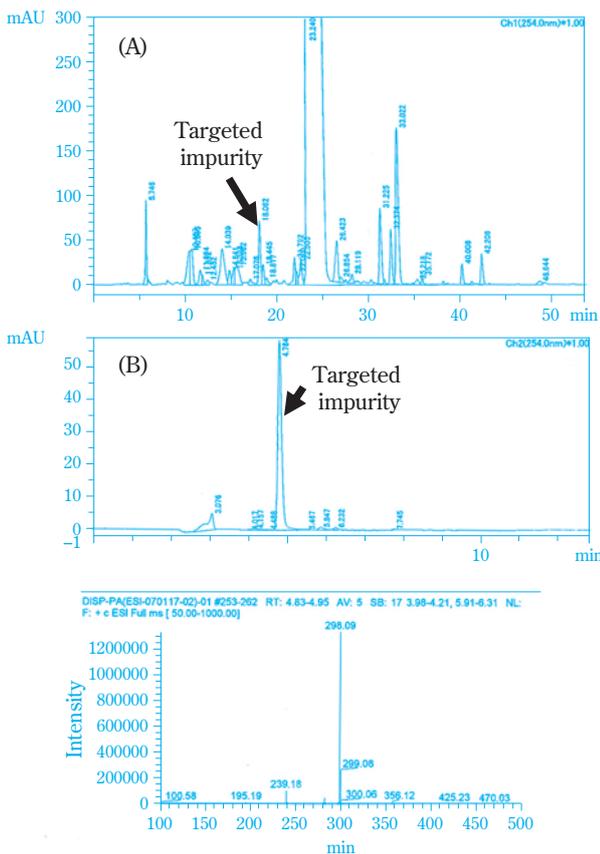
#### (1) LC-MS

当部署では電界噴霧-エレクトロスプレーイオン化法 (ElectroSpray Ionization: ESI) 及び大気圧化学イオン化法 (Atmospheric Pressure Chemical Ionization: APCI) をメインとした、MS/MS測定が可能なイオントラップ型のLC-MSを2台装備して不純物の構造解





**Fig. 11** Online sample pretreatment system (Co-Sense® for Microanalysis)



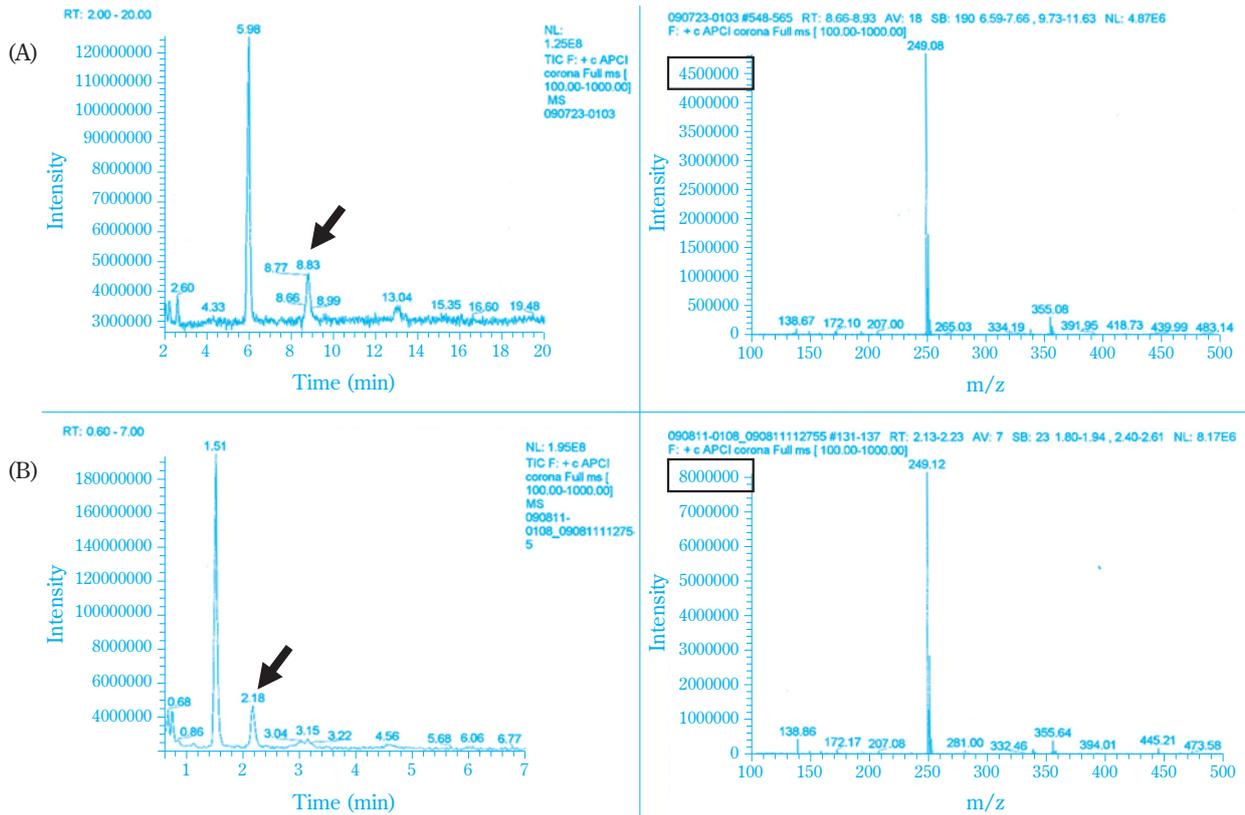
- (A) 1D Analytical conditions  
 Column : ODS(6.0×150mm, 5μm)  
 Mobile phase : [A] 5mM 1-Heptanesulfonic acid and 20mM Potassium dihydrogen phosphate in water pH3.0 adjusted by phosphoric acid  
 [B] Acetonitrile  
 Gradient : 20%B(0-5min)  
 20-35%B(5-35min)  
 35%B(35-50min)  
 Flow rate : 1.0mL/min  
 Temperature : 35°C  
 Detection : UV at 254nm  
 Injection volume : 10uL
- Online trapping conditions  
 Column : ODS(2.0×5.0mm, 5μm)  
 Mobile phase : [C] 0.1%TFA in water \*For fractionated sample delivery  
 [D] 0.1%TFA in water \*For online dilution  
 Total flow rate : 1.0mL/min ([C]0.1mL/min, [D]0.9mL/min)  
 Dilution factor : 10fold  
 Trapping time : 6min

- (B) 2D Analytical conditions  
 Column : ODS(2.1×150mm, 5μm)  
 Mobile phase : [A] 0.1% TFA in water  
 [B] Acetonitrile  
 Gradient : 20-90%B(0-20min)  
 Flow rate : 0.2mL/min  
 Temperature : 35°C  
 Detection : UV at 254nm

**Fig. 12** LC-MS analysis utilizing Co-Sense® for Microanalysis

を断面積に比例して低くすることで感度向上が可能であり、さらにはUHPLCとの接続により一層の感度アップが期待できる。Fig. 13にUHPLCを用いた例を示した。本例では1/2の試料注入量に対してMS強度

が1.6倍程度に上昇していた。MS装置は高価であり高感度装置への更新は容易ではないため、このようなLC側からの感度アップのアプローチは重要である。

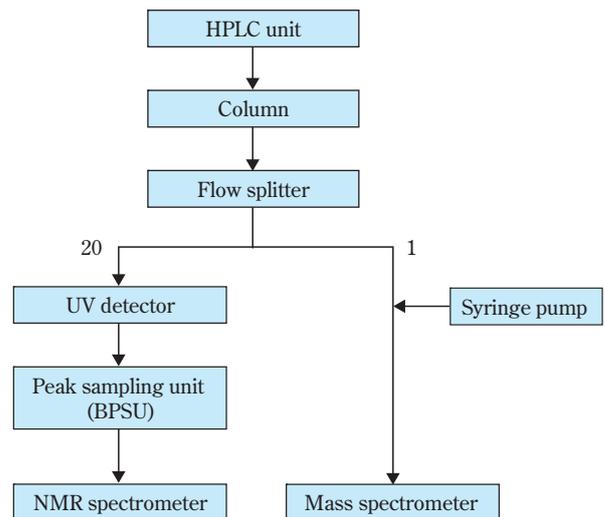


**Fig. 13** Comparison of MS sensitivity between conventional LC and UHPLC  
 (A) Conventional LC Column: ODS (4.6×150mm, 5µm)  
 Injection volume: 10µL  
 (B) UHPLC Column: ODS (3.0×75mm, 2.2µm)  
 Injection volume: 5µL  
 Mobile phase : 10mM Ammonium Acetate in water/Acetonitrile=30/70(v/v) Flow rate: 1.0mL/min

(2) LC-NMR

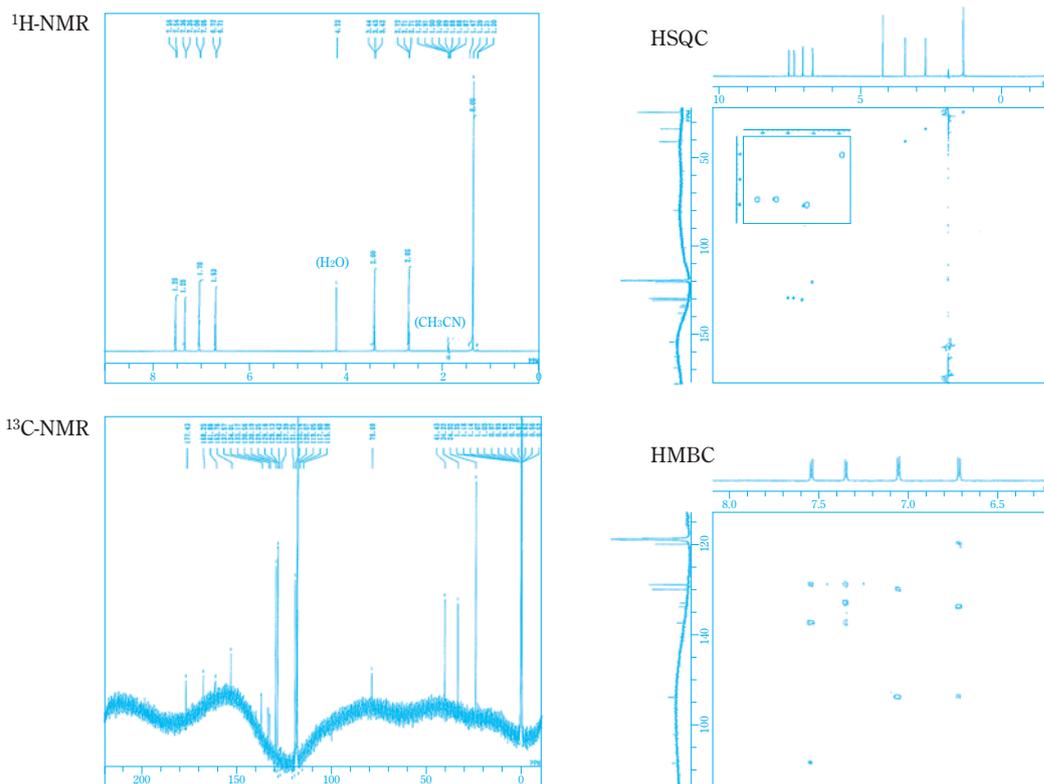
LC-MSと並んで有機低分子化合物の構造解析に有効な装置として、LC-NMRがある。ただしLC-MSとは異なり、NMR装置は現在でも非常に高価な装置であることから、NMRをLCの専用検出器として使用している例はあまり聞かず、NMR単独との切り替え使用が一般的だと思われる。通常、NMR単独での使用頻度が高いため、LC-NMRは同じハイフネーテッド技術でありながらLC-MSとは異なって時間的な制限がありがちで、我々の場合、LC-MS単独では構造解析が困難でかつ単離が難しいケース（単離操作中に分解する、揮発性が高く単離しても濃縮できない、完全な単離が困難、等）にのみ適用している。

現在利用しているLC-NMRは独立行政法人医薬基盤研究所のシステムである<sup>6)</sup>。Fig. 14に装置のフロー図を示す。共鳴周波数800MHzの高性能NMR装置でLC-NMRとして利用できる期間には制限があるが、一日単位での利用が可能である。本装置では<sup>1</sup>Hスペクトル（一次元、二次元）及び<sup>13</sup>Cスペクトルが測定できる。測定に必要な試料量をモデル化合物で



**Fig. 14** Flow Diagram of LC-NMR/MS system

検証したところ、LCへの絶対注入量として一次元<sup>1</sup>Hスペクトルで1µg、二次元<sup>1</sup>Hスペクトルで20~50µg、<sup>13</sup>Cスペクトルで100µg程度であり、微量での測定が可能であった。Fig. 15に実際の測定例を示した。



**Fig. 15** NMR spectrum by LC-NMR  
 Mobile phase : 0.1% TFA-d in D<sub>2</sub>O/Acetonitrile-d<sub>3</sub> = 55/45(v/v)  
 Injection volume : 100μL(2mg/mL)

LC-NMRの感度向上には、容量がわずか60μLのNMRフローセルにいかにか試料を多く入れて留めるかが重要である。ここでもLC側からのアプローチはピークをいかにシャープにするかに尽きる。カラム径を細くする、微粒子径カラムを使用する、溶出時間を速くする等の工夫で感度の向上は可能である。

データ解析を行う上での問題点としては、試料における高磁場側の<sup>1</sup>Hシグナルが溶媒由来のシグナルと重複するため低濃度の場合に特に判別しにくいことがあげられる。また、我々の不純物解析の流れの中でLC-NMRは第一ステップに使用できれば迅速な解析に効果を発揮する装置であるが、高価ゆえに専用機として確保するのが困難という現実がある。小型で安価な専用機の登場が待たれるところである。

### おわりに

医薬化学品製造プロセス開発の現場における、クロマトグラフィーとハイフネーテッド技術を用いての開発支援について紹介した。クロマトグラフィーは基本的には成熟した技術であり、有機低分子化合物の分析に限れば装置、カラムに現在の要求を満たすのに十分な製品群が存在する。一方で、製品群の

充実に加えて装置のブラックボックス化が進んだ結果、その特性を十分に活かすための知識、経験が不足する懸念がある。医薬化学品の製造現場ではGMP管理上、一度決定した分析条件を変更することが難しいため、分析法開発の時点での分離のみならず分析時間も含めた適切な条件設定は重要である。その意味で試験法開発者にはクロマトグラフィーについての幅広い知識、応用力が求められている。

ハイフネーテッド技術の有機低分子化合物解析への適用においても、LC-MSに関しては装置的にはほぼ成熟したものと考えられる。装置メーカーの関心はすでにバイオ関連分野にシフトしており、医薬化学品製造プロセス開発の現場では「いかに使いこなすか」の段階にある。ガスクロマトグラフィーに質量分析計を接続したGC-MSは、既に誰にでも容易に使えるレベルにあるが、LC-MSではLC部を含めたイオン化とスペクトル解析の技術、知識が必要であり、感度等の改善にはLCの知識が重要である。LC-NMRに関してはNMR技術のさらなる進歩は装置メーカーに負うところが大きい、LC側ではユーザーからのアプローチも重要である。その意味でハイフネーテッド技術におけるクロマトグラフィーの重要性はさらに増していくものと思われる。

## 引用文献

- 1) European Medicines Evaluation Agency, “Committee for Medicinal Products for Human Use, Guideline on the limits of genotoxic impurities”, CPMP/SWP/5199/02, London, 28 June 2006.
- 2) U.S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), “Guidance for Industry. Genotoxic and Carcinogenic Impurities in Drug Substances and Products: Recommended Approaches.”, December 2008.
- 3) R.M.Holt, M.J.Newman, F.S.Pullen, D.S.Richards and A.G.Swanson, *J.Mass Spectrom.*, **32**, 64(1997).
- 4) J.M.Cunliffe and T.D.Maloney, *J.Sep.Sci.*,**30**, 3104 (2007).
- 5) J.W.Dolan, “Instrumental Considerations for High-Throughput LC”, 島津ハイスループットLCセミナーテキスト, (株)島津製作所分析計測事業部 (2007).
- 6) 独立行政法人医薬基盤研究所ホームページ, <http://www.nibio.go.jp/nmr/>

## PROFILE



上田 正史  
*Masafumi UEDA*

住友化学株式会社  
精密化学品研究所  
主席研究員



中村 智和  
*Tomokazu NAKAMURA*

住友化学株式会社  
精密化学品研究所  
主任研究員



藤井 好美  
*Yoshimi FUJII*

住友化学株式会社  
精密化学品研究所  
主任研究員

## トレリーフ®の抗パーキンソン病作用

大日本住友製薬(株) 薬理研究所  
開発企画部

松本 智明  
白倉 健史

### はじめに

パーキンソン病は中脳黒質ドパミン神経細胞が脱落し、その支配部位である線条体でドパミンが低下・欠乏することにより発症する病気である。この部位のドパミンは運動機能の調整を担っているため、パーキンソン病では振戦、筋固縮、無動、歩行障害といった運動障害が発現する。疾患の進行とともに運動機能が損なわれ、就業できない、自立した生活が送れず介護が必要になるなど、患者さんのQuality of Life (QOL) は著しく低下する。

本疾患に対しては他の神経変性疾患と比べて、比較的多くの種類の治療薬が世界各国で承認、使用されており、ほとんどがドパミン又はその作用を介する薬剤である。その中でも、レボドパ (L-3,4-dihydroxyphenylalanine, L-DOPA) は天然のドパミン前駆物質であり、特に線条体で残存する芳香族Lアミノ酸脱炭酸酵素 (L-DOPA脱炭酸酵素) によりドパミンに変換され効果を発揮する<sup>1)</sup>。レボドパは1968年に臨床効果が報告されて以来<sup>2)</sup>、現在に至るまで最も有効な抗パーキンソン病薬であり、本疾患に対する薬物療法の中心に位置付けられている。

しかしながら、レボドパを長期間服用すると効果が減弱したり、作用持続時間が短縮 (ウェアリング・オフ現象) したりする有効性面の問題、更にジスキネジア (薬物性の不随意運動) や幻覚・妄想などの安全性面での問題症状が重複して現れるようになる<sup>3)</sup>。結果としてレボドパ使用可能用量域が狭まり、パーキンソン病症状のコントロールが困難な状態に至る。このようなレボドパ長期治療の問題症状の改善は既存薬では十分に解決できず、現状のパーキンソン病治療のアンメットニーズとなっている。

トレリーフ® (ゾニサミド) は、レボドパ及びその他の薬剤を服用しても十分な効果が得られなかったパーキンソン病患者さんにおいても、顕著な運動能力改善作用を発揮できる薬として、本邦で2009年1月に承認を取得し発売を開始した薬剤であり、アンメットニーズを埋める貴重な薬として期待されている。

る。本稿では、トレリーフ®について抗パーキンソン病作用が見出された経緯、臨床における有効性・安全性及び薬理作用の特徴の概要について紹介したい。

### エクセグラン®の抗パーキンソン病作用の発見

エクセグラン®は旧大日本製薬(株)が自社研究開発を行った抗てんかん剤であり、トレリーフ®と同じくゾニサミド (1,2-benzisoxazole-3-methanesulfonamide) を有効成分とする薬剤である。1989年3月に本邦で発売が開始され、現在、海外でも承認、使用されている。本邦における成人に対する抗てんかん薬としての承認用量は、1日200~600mgである。

2000年に村田、金澤らが、パーキンソン病患者に併発したけいれん発作を治療する目的でエクセグラン®を処方したところ、けいれん発作の消失とともにパーキンソン病症状やウェアリング・オフ現象の著明な改善を認めた。彼らは、この発見を期に、進行期パーキンソン病患者に対するエクセグラン® (ゾニサミドとして50~200mg1日1回又は2回12週間投与) の有効性に関する臨床自主研究を行った。その結果、パーキンソン病統合評価尺度 (unified Parkinson's disease rating scale, UPDRS) のオフ時 (抗パーキンソン病薬が効いていない状態) UPDRS Part IIスコア (日常生活動作) 及びUPDRS Part III (運動能力) の著明な改善、更にオフ時間の著明な短縮を認めた<sup>4)</sup>。

### トレリーフ®の臨床試験における有効性及び安全性

村田、金澤らによるパーキンソン病患者に対するエクセグラン®の臨床自主研究の結果を受け、ゾニサミドの抗パーキンソン病薬としての臨床開発を開始した。

レボドパ含有製剤で効果不十分なパーキンソン病患者を対象とした後期第II相/第III相試験では、プラセボ (実薬と色、形状、大きさ等が同じで有効成分を含まないもの)、25、50及び100mgの1日1回12週間投与による本剤のパーキンソン病に対する有効性及び安全性について検討した。有効性の主要評価項目

をUPDRS Part III合計スコア変化量、副次評価項目をオフ時間変化量等と設定した。本剤25及び50mg投与群のUPDRS Part III合計スコア変化量は、プラセボ群に比べ有意に減少し改善したが、100mg群では有意ではなかった。一方、オフ時間変化量は50及び100mg投与群で有意に減少し改善した (Table 1)。このように、2つの異なる評価項目で有効性が確認されたが、レボドパ含有製剤の薬効の減弱とウェアリング・オフ現象を発現している患者群ではそれぞれの効能・効果に対する至適用量が異なる可能性が考えられた。

そこで、レボドパ含有製剤の薬効の減弱に主眼をおき、本剤25及び50mgの運動能力改善効果を検証するため、有効性の主要評価項目をUPDRS Part III合計スコア変化量と設定し、第III相試験を実施した。な

お、本試験はUPDRS Part III合計スコアが10点以上の進行期パーキンソン病患者を対象に実施した。その結果、本剤25mg投与群のUPDRS Part III合計スコア変化量はプラセボ群に比し有意に減少したことから、本剤の運動能力改善効果が検証できた。また、本剤25mg投与群では、副次評価項目と設定したオフ時UPDRS Part IIスコア (日常生活動作) をプラセボ群に比し有意に減少させ改善効果を認めた (Table 2)。後期第II相/第III相試験及び第III相試験ともに治療で使用している抗パーキンソン病薬の併用を可能としたため、対象患者のパーキンソン病治療薬の平均併用薬剤数は3剤であった。このように多くのパーキンソン病治療薬で治療を受けているにもかかわらず効果不十分な患者さんに対しても本剤は効果を発揮することが示された。

**Table 1** Primary and secondary efficacy outcomes in the clinical trial of patients with advanced Parkinson's disease, treated with different three doses of Trerief® (Phase IIb/III)

Measure	Placebo Groups	Trerief® treatment group		
		25	50	100(mg)
Change in UPDRS Part III total				
Least square mean	-2.0	-6.3	-5.8	-4.6
Standard error	0.8	0.8	0.8	0.8
P value*	-	< 0.001	0.003	0.066
Number of patients	81	76	82	81
Change in daily off-time (h)				
Mean	-0.200	-0.216	-1.299	-1.628
Standard deviation	1.999	2.664	2.513	2.838
P value*	-	0.997	0.014	0.013
Number of patients	61	58	68	52

\* by Dunnett's test (vs. placebo group)

**Table 2** Primary and secondary efficacy outcomes in the clinical trial of patients with advanced Parkinson's disease, treated with different two doses of Trerief® (Phase III)

Measure	Placebo Groups	Trerief® treatment group	
		25	50(mg)
Change in UPDRS Part III total			
Least square mean	-2.0	-5.9	-5.5
Standard error	0.9	0.9	0.9
P value*	-	0.029	0.073
Number of patients	63	61	60
Change in UPDRS Part II (Off) total			
Least square mean	-0.8	-2.6	-1.4
Standard error	0.5	0.5	0.5
P value*	-	0.039	0.609
Number of patients	46	43	44

\* by Dunnett's test (vs. placebo group)

安全性に関しては、パーキンソン病患者を対象とした全臨床試験における本剤投与例（投与量25～200mg）613名中318名（51.9%）に副作用の発現を認め、その主なもの（5%以上）は、眠気（10.4%）、食欲不振（8.6%）、悪心（6.2%）、気力低下（5.2%）及び幻覚（5.2%）であった。本剤の承認用量である25mg投与の副作用発現率は35.9%（142名中51名）であり、プラセボ投与の副作用発現率34.8%（178名中62名）とほぼ同程度であった。パーキンソン病治療においては幻覚、ジスキネジアなどのドーパミン性の副作用が問題となるが、これらの副作用発現率は25mg及びプラセボ投与時でそれぞれ幻覚2.8%及び1.7%、ジスキネジア2.8%及び3.4%であり、25mgの副作用発現率はプラセボ投与時とほぼ同程度であった。

以上の結果及び長期投与試験結果から、トレリーフ®は以下の効能・効果及び用法・用量で承認を取得した。

効能・効果：パーキンソン病（レボドパ含有製剤に他の抗パーキンソン病薬を使用しても十分に効果が得られなかった場合）

用法・用量：本剤はレボドパ含有製剤と併用する。通常、成人にゾニサミドとして、1日1回25mgを経口投与する。

### トレリーフ®の薬理作用上の特徴

トレリーフ®の有効成分であるゾニサミドは、種々のモデル動物で抗けいれん作用を示し、その作用機序は完全に明らかとはされていないものの、ナトリウム及びT型カルシウムイオンチャネル性電流の減弱作用が一部関与すると類推されている<sup>5)</sup>。一方、同様の作用機序を有する既承認抗てんかん薬が抗パーキンソン病作用の追加適応の承認を取得した例は海外を含め今まで他になく、ゾニサミドの抗パーキンソン病作用が抗てんかん作用と同様の機序によると

は考えられなかった。さらに、臨床での本薬の抗てんかん用量（200～600mg）と抗パーキンソン病用量（25mg）には解離が認められたため、抗パーキンソン病作用には、従来とは異なる新たな作用機序の関与が予想された。

ゾニサミドには、ドーパミン、セロトニンなどモノアミンの主要な代謝酵素であるモノアミン酸化酵素（MAO）に対する弱い阻害作用があることがラット肝臓膜標本を用いた試験で明らかとされていた<sup>6)</sup>。MAOにはA、B2つのサブタイプがあり、ヒトを含む霊長類では、パーキンソン病において重要となる線条体ドーパミン代謝において後者が主として寄与することが知られている。実際、MAO-Bの非可逆的阻害薬であるセレギリンはレボドパの作用を増強する補助剤として用いられている。セレギリンと同様のMAO-B阻害によるドーパミン亢進が、ゾニサミドにおけるパーキンソン病の運動能力改善作用に一部寄与している可能性が考えられたため、以下のような検討を実施した。

ラット及びサル線条体膜標本中のMAO活性に対する本薬の阻害作用をMAO-A、B各サブタイプ別に検討した結果、いずれの場合もMAO-AよりMAO-Bに約10倍強い阻害効力を認め、MAO-Bに対するIC<sub>50</sub>値は数十µmol/Lであった（Table 3）。特に、ドーパミンを基質として、サル線条体膜標本を酵素源とした場合のIC<sub>50</sub>値は10µmol/Lであり、臨床でのトレリーフ®25mg錠反復投与時の推定定常状態血漿中・脳内濃度に近い値を示していた。

次いで*in vivo*において、ゾニサミドがMAO-Bを介して線条体ドーパミン代謝に影響を及ぼす可能性を調べるため、霊長類同様、線条体ドーパミン代謝においてMAO-Bが主要な役割を果たすことで知られるモルモットを用いることとした。モルモットに本薬10～100mg/kgを経口投与したところ、実際、ラットの場合より顕著な線条体組織中ドーパミン代謝物含量

**Table 3** *In vitro* inhibitory effects of zonisamide for monoamine oxidase (MAO) activities in the crude membrane fractions of mitochondria and synaptosome, prepared from the striata of rats and monkeys.

Spices of striata used for the preparation of crude membrane fraction	50% Inhibitory concentrations (IC <sub>50</sub> ) for striatal MAO activities (µmol/L)		
	Substrates for enzyme reactions		
	[ <sup>14</sup> C]Serotonin (MAO-A)	[ <sup>14</sup> C]β-Phenylethylamine (MAO-B)	[ <sup>14</sup> C]Dopamine (MAO-A & MAO-B)
Rat	250	27	85
Monkey	520	58	10

Values represent means of IC<sub>50</sub> obtained from different three experiments.

の低下が見られ、ドパミン含量の上昇が認められた (Table 4)。さらに、MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) により片側性に黒質線条体ドパミン神経系を破壊したカンクイザル・パーキンソン病モデルを用い、レボドパ併用下に本薬 (12.5及び25mg/kg) を単回投与した際には、線条体ドパミン亢進を反映する行動 (非破壊側方向への回転行動の持続時間の延長ならびに総回転行動数の増加傾向) が認められた (Fig. 1b)。これらの結果は、本薬がMAO-B阻害を介して運動能力改善作用を発揮する可能性を支持するものであった。

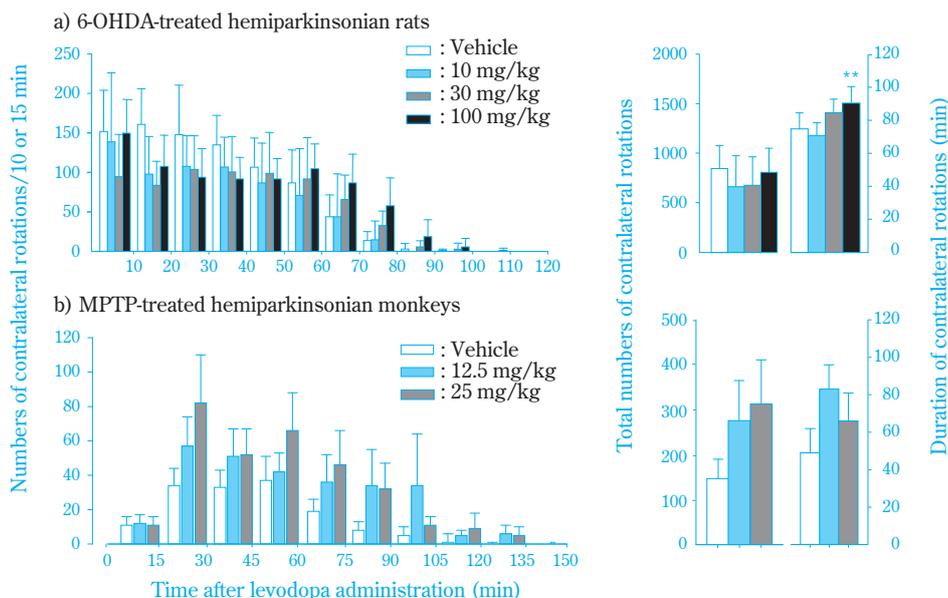
一方、ラットを用いた研究により、ゾニサミドがMAO-B阻害作用とは一線を画する作用機序を有することを示唆する興味深い知見が得られている。ラット線条体においては、MAO-Aがドパミン代謝に主要な役割を果たしている。正常ラットに本薬10~100mg/kgを単回経口投与しても、事実、線条体組織中ドパミン代謝物含量の低下は軽微であり、またドパミン含量の上昇も認めなかった (Table 4)。すなわち、本薬によるMAO-B阻害がラット線条体ドパミン代謝にはほとんど寄与しないことが示された。また、同じ用量域で本薬がMAO-A阻害を起こさないことも

**Table 4** *In vivo* effects of zonisamide on striatal dopamine turnover in rats and guinea pigs.

Zonisamide Doses (mg/kg)	Tissue contents (pmol/mg wet weight tissue)						Ratio <sup>a)</sup> of dopamine turnover	
	Dopamine		DOPAC <sup>b)</sup>		HVA <sup>c)</sup>		Rat	Guinea pig
	Rat	Guinea pig	Rat	Guinea pig	Rat	Guinea pig		
Vehicle	70±4	56±7	5.2±0.4	8.2±1.3	3.9±0.3	10.1±1.6	0.13±0.01	0.33±0.03
10	76±10 (109)	55±4 (98)	5.2±0.7 (100)	6.4±0.6** (78)	4.1±0.7 (108)	8.3±0.8* (82)	0.12±0.01 (93)	0.27±0.02** (82)
30	72±5 (103)	56±6 (100)	4.2±0.5* (81)	5.5±0.7** (67)	3.6±1.1 (92)	7.4±1.1** (73)	0.11±0.01** (85)	0.23±0.02** (70)
100	73±6 (104)	66±6* (118)	3.7±0.3** (71)	5.0±0.5** (61)	3.1±0.4** (79)	7.8±0.9** (77)	0.09±0.01** (69)	0.20±0.01** (61)

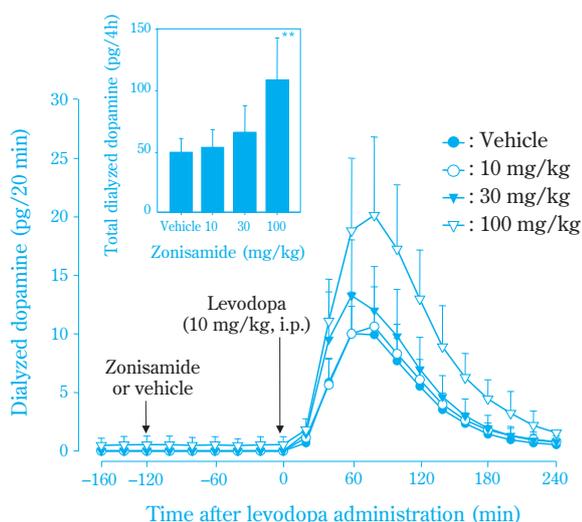
a) Molar ratio of (DOPAC+HVA)/Dopamine. b) 3,4-Dihydroxyphenylacetic acid.

c) Homovanillic acid. Values represent means ± SD (n=8). \*P<0.05, \*\*P<0.01 vs. respective vehicle-treated group by Dunnett's test. Values in parentheses represent percents of respective control values.



**Fig. 1** Effects of zonisamide on levodopa-induced contralateral rotations in 6-OHDA-treated hemiparkinsonian rats and in MPTP-treated hemiparkinsonian monkeys. Values represent means ± SD (a) or SEM (b) (n=7 or 8). \*\*P<0.01 vs. respective vehicle-treated group by Dunnett's test.

わかった。脳微小透析法により正常ラット線条体細胞外液中ドパミンレベルを測定した場合においても、同様の結果が得られた。ところが、6-水酸化ドパミン(6-OHDA)により片側黒質線条体ドパミン神経系をほぼ完全に破壊したパーキンソン病モデルラットに、レボドパと本薬10~100mg/kgを併用したところ、レボドパ単独でのドパミンレベルと比較して、用量依存的に破壊側線条体ドパミンレベルが上昇することが新たに見出された (Fig. 2)。本モデル動物において、レボドパはドパミン亢進に基づく特徴的な回転行動(非破壊側方向への回転行動)を惹起する。本薬10~100mg/kgを単独で単回投与しても回転行動を惹起しなかったが、レボドパと併用すると、回転行動の持続時間の延長が認められ、ドパミンレベルの上昇に対応する行動レベルの反応も確認できた (Fig. 1a)。本モデルでは、選択的なMAO-B阻害が一般に無効であることが既に知られているため、これら一連の作用はMAO以外の未同定の新しい作用機序によるものと推測された。なお、本薬には各種モノアミン、アセチルコリン、グルタミン酸、 $\gamma$ -アミノ酪酸の受容体及びそれらのトランスポーターに対する結合能は検出されず、本薬がこれらの分子を介して、上記線条体ドパミンレベル上昇を含むレボドパ作用の増強・延長効果を示しているとは考えられなかった。



**Fig. 2** Effect of zonisamide on the levodopa-induced elevation of extracellular dopamine levels in the striatum of 6-OHDA-treated hemiparkinsonian rats. Values represent means  $\pm$  SD (n=8). \*\* $P$ <0.01 vs. vehicle-treated group by Dunnett's test.

このように、本薬はパーキンソン病様の病態時(黒質ドパミン神経が脱落した状態)において、レボドパ投与後の線条体ドパミンレベル上昇を増強することにより、レボドパの抗パーキンソン病作用の増強及びウェアリング・オフ現象の改善を含むレボドパ作用の延長効果を示すと考えられた。作用機序としては、ドパミンに選択性の高いMAO-B阻害作用を介したドパミン代謝抑制作用と、現時点では未同定の新たなメカニズムを介したドパミン放出促進作用の両者が関与している可能性が考えられた。これら2つの異なった作用機序は、臨床における、レボドパ含有製剤の薬効の減弱とウェアリング・オフ現象を発現している患者群での有効用量の相違にも関与している可能性も考えられる。

### おわりに

パーキンソン病治療ガイドラインでは、レボドパに加え他のパーキンソン病治療薬を薬剤の特徴や病態に合わせて追加投与することが示されており、種々の薬剤を併用し治療されていることが多い。多くのパーキンソン病治療薬で治療を受けているにも関わらず効果不十分な患者に対してトレリーフ®が効果を発揮することは臨床的意義が大きいと考える。

パーキンソン病は主に中年期以降に発症するため高齢者の罹患率が高く、今後の高齢化に伴い患者数は増加すると予想される。日本発のパーキンソン病治療薬トレリーフ®がパーキンソン病治療の新たな選択肢になり貢献することを期待する。

### 引用文献

- 1) A. Lopez, A. Muñoz, M.J. Guerra and J.L. Labandeira-Garcia, *Neuroscience*, **103**, 639 (2001).
- 2) M.D. Yahr, R.C. Duvoisin, M.M. Hoehn, M.J. Schear and R.E. Barrett, *Trans. Am. Neurol. Assoc.* **93**, 56 (1968).
- 3) J.A. Obeso, M.C. Rodriguez-Oroz, P. Chana, G. Lera, M. Rodriguez and C.W. Olanow, *Neurology*, **55**, S13 (2000).
- 4) M. Murata, E. Horiuchi and I. Kanazawa, *Neuroscience Res.* **41**, 397 (2001).
- 5) I.E. Leppik, *Seizure*, **13**, S5 (2004).
- 6) M. Okada, S. Kaneko, T. Hirano, K. Mizuno, T. Kondo, K. Otani and Y. Fukushima, *Epilepsy Res.*, **22**, 193 (1995).

# PET検査における新たな腫瘍診断薬への挑戦 —アミノ酸イメージング製剤の研究開発—

日本メジフィジックス(株) 研究開発推進部  
前川 顕

## はじめに

陽電子放出断層撮像法(以下、PET)は、X線コンピュータ断層撮影法(以下、CT)や磁気共鳴画像法(以下、MRI)などの形態的診断法では検出できない機能的変化を描出する画像診断法である。近年、フルデオキシグルコース( $^{18}\text{F}$ ) (以下、 $^{18}\text{F}$ ]FDG)によるPET検査が普及し、その臨床的有用性は広く認識されるようになった。 $^{18}\text{F}$ ]FDGは、グルコース代謝活性を反映した画像情報が得られる診断用放射性医薬品であり、種々の癌種で効能・効果が認められている。しかし、このグルコース代謝活性を反映した画像診断には限界や課題があり、新規の集積機序による診断用放射性医薬品の開発が期待されてきた。

## アミノ酸トレーサー研究の概要

癌細胞ではグルコース代謝だけでなく、他のエネルギー代謝も活性化する。その中で、古くから画像化のターゲットとして注目されてきたのは、アミノ酸代謝である。癌診断を目的としたアミノ酸トレーサーの研究は1960年代から開始され、当初は放射性核種で標識した天然型アミノ酸について検討が行われた。その中で、現在最も多く臨床で使用されているのは、メチオニンに炭素-11(以下、 $^{11}\text{C}$ )で標識した $^{11}\text{C}$ ]メチオニンである。 $^{11}\text{C}$ ]メチオニンの臨床的有用性は、脳腫瘍の早期診断<sup>1)</sup>、脳腫瘍範囲の同定<sup>2),3)</sup>及び放射線治療後の脳腫瘍再発と壊死の鑑別<sup>4)</sup>などにおいて示唆されている。しかし、 $^{11}\text{C}$ ]メチオニンには以下の3つの課題がある。

- (1) 天然型アミノ酸であるため正常又は腫瘍細胞内で異化や同化作用を受け、生成した放射性的分解物や生合成物によるノイズがPETの画質を低下させる。
- (2)  $^{11}\text{C}$ の物理学的半減期が約20分と短いことから、サイクロトロンを保有する医療機関での製造及び使用に限定される。
- (3) 医薬品又は医療機器として承認されていない。

上記(1)の課題を克服するため、アミノ酸として細胞内に取り込まれるが、細胞内では代謝を受けない非天然型アミノ酸についての研究が行われ、1970年代に、環状構造を有する非天然型アミノ酸の研究が進んだ。その中で、4員環の環状アミノ酸として、 $^{11}\text{C}$ で標識した化合物1-Aminocyclobutane $^{11}\text{C}$ ]carboxylic acid(以下、 $^{11}\text{C}$ ]ACBC: Fig. 1 (left))が見出され、癌患者を対象とした臨床研究で癌診断への有用性が示唆された<sup>5),6)</sup>。米国エモリー大学の研究グループは $^{11}\text{C}$ ]ACBCの性能に着目し、上記(2)の課題を克服するため、 $^{11}\text{C}$ よりも長い約110分の物理学的半減期を有するフッ素-18(以下、 $^{18}\text{F}$ )でACBCを標識した化合物の合成法を開発し、1999年に*trans*-1-Amino-3- $^{18}\text{F}$ ]fluorocyclobutanecarboxylic acid(以下、*anti*- $^{18}\text{F}$ ]FACBC)について論文報告した<sup>7)</sup>。*anti*- $^{18}\text{F}$ ]FACBCの構造式をFig. 1 (right)に示す。

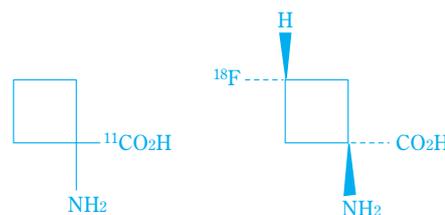
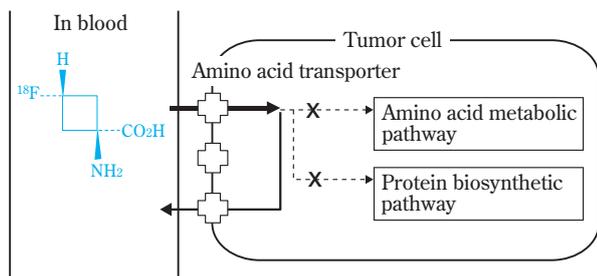


Fig. 1  $^{11}\text{C}$ ]ACBC (left) and *anti*- $^{18}\text{F}$ ]FACBC (right)

*anti*- $^{18}\text{F}$ ]FACBCの腫瘍細胞への集積機序(推定)をFig. 2に示す。*anti*- $^{18}\text{F}$ ]FACBCは静脈内に投与された後、腫瘍細胞で高発現しているアミノ酸トランスポーターを介して細胞内に取り込まれると推定されており<sup>7)</sup>、細胞内に取り込まれた*anti*- $^{18}\text{F}$ ]FACBCは、アミノ酸代謝経路やタンパク質合成経路には入らず、アミノ酸トランスポーターにより細胞外に排出されると予想される。



**Fig. 2** Presumed mechanism of accumulation of *anti*-[<sup>18</sup>F]FACBC into tumor

*anti*-[<sup>18</sup>F]FACBCは非天然型アミノ酸であるが、天然型アミノ酸と同様に、アミノ酸代謝が盛んな膵臓及び肝臓に高い集積を示した<sup>8)-10)</sup>。また、アミノ酸代謝の亢進している腫瘍細胞に対しても、*anti*-[<sup>18</sup>F]FACBCは高い集積を示した<sup>7), 8), 10)</sup>。

また、米国のMemorial Sloan-Kettering Cancer Centerは、エモリー大学と協力して、グリオーマを対象に*anti*-[<sup>18</sup>F]FACBCと[<sup>11</sup>C]メチオニンを比較した臨床研究を2009年2月に終了し、現在、前立腺癌、乳癌及び頭頸部癌を対象とした*anti*-[<sup>18</sup>F]FACBCの臨床研究を実施中である。

### 当社におけるアミノ酸イメージング製剤の研究開発

当社は2003年にエモリー大学から*anti*-[<sup>18</sup>F]FACBCを包括する特許の全世界独占実施権を得て、アミノ酸イメージング製剤の開発を進めてきた。まず、エモリー大学の臨床研究と並行して、*anti*-[<sup>18</sup>F]FACBCの製法

及び製剤組成を確立し、*anti*-[<sup>18</sup>F]FACBCを有効成分とするPET検査用注射液（以下、本剤）として2006年から非臨床試験を開始した。

また、2008年にはGE Healthcare社（以下、GEHC社）に対し、欧米等の実施権を供与するサブライセンス契約を締結した。当社は、GEHC社に治験薬の製造に関する技術導出を行い、GEHC社は、当社の非臨床試験及びCMCデータを最大限に利用し、その他必要となる非臨床試験データを揃え、欧米にて2009年に第I相臨床試験を実施し、現在、前立腺癌患者を対象とした第II相臨床試験を実施中である。

当社は、本邦にて本年2月から本剤の第I相臨床試験を実施し、安全性、薬物動態及び被ばく線量が評価され、重篤な有害事象は観察されなかった。現在、当社は、第II相臨床試験の準備を進めている。

### 本剤において期待される臨床的有用性

[<sup>18</sup>F]FDGの限界や課題として、骨盤腔内の診断においては[<sup>18</sup>F]FDGの早い尿中排泄により<sup>11), 12)</sup>、また、グルコース代謝の活発な脳においては[<sup>18</sup>F]FDGの生理的集積により、背景組織からの放射能が高くなり、腫瘍の画像化に支障を来たすことが報告されている<sup>13)</sup>。更に、[<sup>18</sup>F]FDGは、炎症組織への集積があり、癌診断において腫瘍組織と炎症集積との鑑別が困難になる場合がある。

*anti*-[<sup>18</sup>F]FACBCの有用性は、前々項のエモリー大学で実施された臨床研究等で見出された。*anti*-[<sup>18</sup>F]FACBCの[<sup>18</sup>F]FDGに対する利点、及び本剤に期待される臨床的有用性を[<sup>18</sup>F]FDGと比較してTable 1にまとめた。

**Table 1** Clinical utility of *anti*-[<sup>18</sup>F]FACBC in comparison with [<sup>18</sup>F]FDG

	Assumed merits of <i>anti</i> -[ <sup>18</sup> F]FACBC		Expected utilities
	<i>anti</i> -[ <sup>18</sup> F]FACBC	[ <sup>18</sup> F]FDG	
Accumulation in normal brain	Low	High	• Contrast to be enhanced between brain tumor and surrounding normal tissues
Early excretion into urine post administration	Low	High	• Contrast to be enhanced on focus of intrapelvic tumor
Time to imaging post administration	Quick	Slow	• Administered radioactivity level to be reduced • Patients' waiting/examination times to be shortened
Accumulation in inflammatory site	Low	High	• Useful in differentiating tumor from inflammatory site (false positive cases to be decreased) • No need to fast before administration
Impact of blood glucose	No	Yes	• No need to control administration with a concern for blood glucose • No need to control administration on diabetic patients

Table 1に示したように、複数の点において $anti$ - $[^{18}\text{F}]$ FACBCは $[^{18}\text{F}]$ FDGより優れていることから、複数の癌種の診断において本剤の有用性が期待されるが、当社は、 $[^{18}\text{F}]$ FDGの癌診断において限界や課題のある領域から本剤の開発を検討すべきであると判断し、前立腺癌及び脳腫瘍での開発を先行させている。なお、本剤は天然型アミノ酸と同様に肝臓及び脾臓への生理的集積があり、この領域での癌の検出は困難と考える。

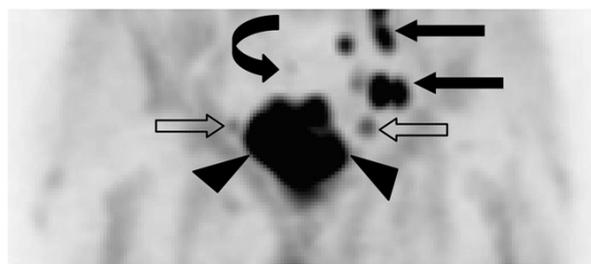
### 前立腺癌において期待される本剤の有用性

前立腺癌について、海外の臨床研究で得られた実例をFig. 3に示す。

Fig. 3は、リンパ節転移がある前立腺癌患者における $anti$ - $[^{18}\text{F}]$ FACBC投与後のPET画像である。前立腺の両側に発症した原発巣（下段両側の三角矢印）と所属リンパ節などへの転移巣（他の矢印の示す箇所）が明瞭に描出されている。

前立腺癌では、転移の有無により治療方針が変わる。転移していない場合には前立腺全摘術や放射線治療などの根治的治療法が施行され、転移している場合には内分泌療法が第一選択として施行される。しかし、現在の標準診断法であるCT又はMRIでは、リンパ節転移の検出感度が0~70%と不定でバラツキの範囲が大きい<sup>14)</sup>。本剤によってリンパ節転移の診断能を上げることにより、適切な治療法の選択に寄与できると考える。

更に、骨盤領域では、前立腺癌同様に患者が増加傾向にある子宮癌や生存率が低い膀胱癌もあり、本剤の臨床的有用性を今後検討する予定である。

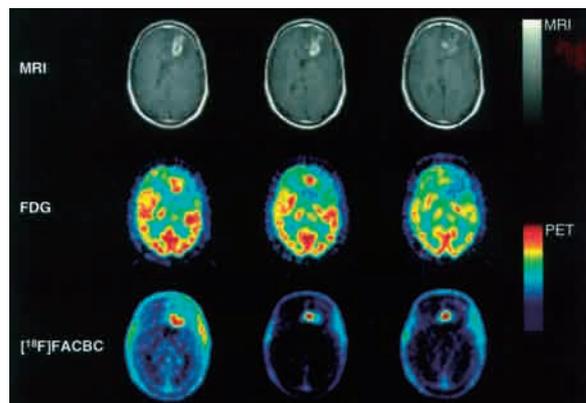


**Fig. 3** PET image of a patient with lymph node metastasis prostate cancer<sup>10)</sup> (pelvic coronary section: 73 year-old male, PSA 72ng/mL, Gleason Score 9)

### 脳腫瘍において期待される本剤の有用性

Fig. 4は、標準診断の造影MRIでグリオーマ（神経膠芽腫）の範囲を正しく診断できずに、腫瘍の切除が不十分であった例である。左前頭葉の残存腫瘍を $anti$ - $[^{18}\text{F}]$ FACBC及び $[^{18}\text{F}]$ FDGで評価したものであるが、 $anti$ - $[^{18}\text{F}]$ FACBCの方が病巣と背景組織のコントラストが高く、病巣の存在と範囲を明瞭に特定できる。この病巣は再手術により切除された。

脳腫瘍の手術療法に関しては、適切な範囲を切除することが予後と関係する。脳腫瘍を確実に、より正確な範囲で描出することを目的に、本邦においては、 $[^{11}\text{C}]$ メチオニンを用いたPET検査が臨床研究としてごく限られた医療機関（約20箇所）で実施され、その有用性が示唆されている。しかし、 $[^{11}\text{C}]$ メチオニンを使用できる医療機関は限られるため、本剤によって多数の医療機関でPET検査が併用されるようになれば、適切な治療法の選択に寄与できると考える。



**Fig. 4** Assessment of residual tumor cells in glioblastoma patients by  $anti$ - $[^{18}\text{F}]$ FACBC and  $[^{18}\text{F}]$ FDG<sup>7)</sup> (head transverse section: 51 year-old male)

### おわりに

2005年以来、当社はPET検査用放射性医薬品の供給により、悪性腫瘍などの早期診断に有用とされるPET検査の普及に寄与してきた。さらに当社では、上述のように、エモリー大学が創製し、腫瘍診断薬として今後の可能性が期待される本剤について、既存品に続く第二のPET検査用放射性医薬品としての開発を進めており、疾病の診断へのさらなる貢献が期待される。

## 引用文献

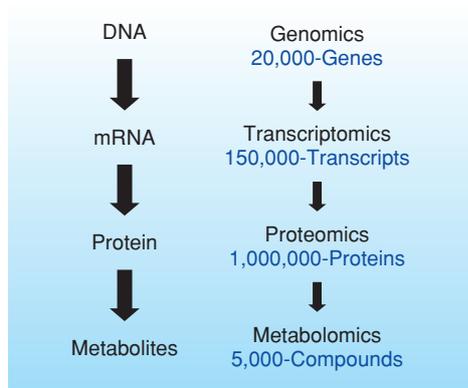
- 1) K. Mineura, T. Sasajima, M. Kowada, T. Ogawa, J. Hatazawa and K. Uemura, *Comput Med Imaging Graph*, **21** (1), 63(1997).
- 2) T. Nariai, Y. Tanaka, H. Wakimoto, M. Aoyagi, M. Tamaki, K. Ishiwata, M. Senda, K. Ishii, K. Hirakawa and K. Ohno, *J Neurosurg*, **103**(3), 498(2005).
- 3) B. Pirotte, S. Goldman, O. Dewitte, N. Massager, D. Wikler, F. Lefranc, N. Oulad Ben Taib, S. Rorive, P. David, J. Brotchi and M. Levivier, *J Neurosurg*, **104**(2), 238(2006).
- 4) N. Tsuyuguchi, I. Sunada, Y. Iwai, K. Yamanaka, K. Tanaka, T. Takami, Y. Otsuka, S. Sakamoto, K. Ohata, T. Goto and M. Hara, *J Neurosurg*, **98**(5), 1056(2003).
- 5) K.F. Hübner, S. Krauss, L.C. Washburn, W.D. Gibbs and E.C. Holloway, *Clin Nucl Med*, **6**(6), 249(1981).
- 6) K.F. Hübner, J.A. Thie, G.T. Smith, G.W. Kabalka, I.B. Keller, A.B. Kliefoth, S.K. Campbell and E. Buonocore, *Clin Positron Imaging*, **1** (3), 165(1998).
- 7) T.M. Shoup, J. Olson, J.M. Hoffman, J. Votaw, D. Eshima, L. Eshima, V. M. Camp, M. Stabin, D. Votaw and M.M. Goodman, *J Nucl Med*, **40**(2), 331(1999).
- 8) S. Oka, R. Hattori, F. Kurosaki, M. Toyama, L.A. Williams, W. Yu, J.R. Votaw, Y. Yoshida, M.M. Goodman and O. Ito, *J Nucl Med*, **48**(1), 46(2007).
- 9) J.A. Nye, D.M. Schuster, W. Yu, V.M. Camp, M.M. Goodman and J.R. Votaw, *J Nucl Med*, **48**(6), 1017(2007).
- 10) D.M. Schuster, J.R. Votaw, P.T. Nieh, W. Yu, J.A. Nye, V. Master, F.D. Bowman, M.M. Issa and M.M. Goodman, *J Nucl Med*, **48**(1), 56(2007).
- 11) S. Kosuda, P.V. Kison, R. Greenough, H.B. Grossman and R.L. Wahl, *Eur J Nucl Med*, **24**(6), 615(1997).
- 12) P.D. Shreve, H.B. Grossman, M.D. Gross and R.L. Wahl, *Radiology*, **199**(3), 751(1996).
- 13) H. Engel, H. Steinert, A. Buck, T. Berthold, R.A. Huch Böni and G.K. von Schulthess, *J Nucl Med*, **37**(3), 441(1996).
- 14) R.H. Oyen, Imaging modalities in diagnosis and staging of carcinoma of prostate, In "Carcinoma of the Prostate: Innovations in Management", Z.Petrovich, L. Baert and L.W. Brady (eds), Berlin: Springer Verlag(1996), p.65–96.

# メタボローム解析技術の開発と今後の展望

大日本住友製薬(株) 薬物動態研究所 十亀 祥久  
 安全性研究所 坂東 清子  
 ゲノム科学研究所 村山 一久  
 住友化学(株) 生物環境科学研究所 味方 和樹

## はじめに

メタボロミクスは、ゲノミクス、プロテオミクスと同様、オミックス解析の1分野であり、2000年頃から注目され始めた比較的新しい研究分野である<sup>1),2)</sup>。ゲノミクスが遺伝子、プロテオミクスがタンパク質を対象とするのに対して、メタボロミクスは内因性の低分子化合物(以下、代謝物)を対象としている(Fig. 1)。細胞内または生体内の代謝物を網羅的に解析するメタボローム技術は、医薬品、食品、環境など様々な分野で応用され始めている。メタボロミクスが他のオミックスと比べて有利な点は、ゲノミクスやプロテオミクスに比べて対象となる代謝物の数が少ないことがあげられる。また、低分子代謝物には種差がないこと、代謝物は最終の表現系なので病態と関連した分子が見つかりやすいとも言われている<sup>3)</sup>。ここ数年、メタボローム解析による疾患バイオマーカーの報告が増えてきており<sup>4)-6)</sup>、バイオマーカー探索の有用な手段として期待されている。しかし、その一方で、例えば試料の採取や処理方法、分析装置の選択、データ解析等において標準となる評価系は未だ確立されていない。



**Fig. 1** Metabolomics is the omics approach that inspects the movement of endogenous metabolites comprehensively and searches for a toxicological mechanism or biomarker.

大日本住友製薬(株)と住友化学(株)は医薬品や農薬開発におけるメタボロミクスの応用を目的として、メタボロミクスの技術開発に共同で取り組み、社内における評価系を確立した。今回、その概要およびメタボローム解析の一例として、肝毒性物質(ヒドラジン)を投与したラット血漿の解析結果を紹介する。

## メタボローム解析の概要

メタボローム解析は、主として質量分析計(MS)や<sup>1</sup>H-NMR(核磁気共鳴法)による試料分析とそこで得られたデータ解析の2つの過程に分けられる。

以下、我々が実施したメタボローム解析の手順を記載する。

- ① 化合物の投与
- ② 試料(血漿や尿)の経時的な採取
- ③ LC-MSやGC-MSによる測定
- ④ データの変換
- ⑤ 主成分分析(PCA)などの多変量解析によるデータマイニング
- ⑥ 群間比較およびローディングプロットから指標となる代謝物の特定

なお、試料採取においては、摂食条件、採取の時刻や採取条件(温度)等により代謝物の質や量変動するため注意が必要である。

## 肝毒性の評価

肝毒性物質として知られており、メタボローム解析に関する報告があるヒドラジンを技術レベルの確認のため評価した。ラットにヒドラジンを120 mg/kgあるいは240 mg/kgで単回経口投与し、投与後24時間および48時間の試料(血漿、尿)を採取した。毒性評価の結果、120 mg/kg投与以上でタンパク質、脂質系パラメータが変動し、トランスアミナーゼの減少が認められた。病理組織学的検査では核の大小不同、脂肪変性、グリコーゲン蓄積などが認められた。毒性は投与

**Table 1** Alterations in the parameters of blood biochemistry in rats treated with hydrazine

	24 hr			48 hr		
	Dose (mg/kg)			Dose (mg/kg)		
	0	120	240	0	120	240
AST (mg/dL)	67±10.6	27±5.5**	21±2.9**	78±36.4	60±10.3	41±11.4##
ALT (mg/dL)	25±2.4	18±2.1**	20±6.7	26±2.5	16±2.2##	18±5.2##
TP (g/dL)	5.0±0.12	4.9±0.12	4.5±0.23**	5.2±0.25	5.0±0.22	4.8±0.16##
TC (mg/dL)	68±8.7	49±9.8**	31±10.3**	70±8.7	65±8.0	43±16.3##
PL (mg/dL)	120±8.3	103±14.4*	77±18.0**	127±15.4	112±13.9	96±21.6##
TG (mg/dL)	53±23.0	29±11.4*	37±19.4	76±39.7	38±27.8#	23±8.4##

AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, TP: total protein, TC: total cholesterol, PL: phospholipid, TG: triglyceride  
 \* : significantly different from the control group (24 hr) ( $p < 0.05$ ), \*\* : significantly different from the control group (24 hr) ( $p < 0.01$ )  
 # : significantly different from the control group (48 hr) ( $p < 0.05$ ), ## : significantly different from the control group (48 hr) ( $p < 0.01$ )

**Table 2** Treatment-related histopathological findings of the liver in rats treated with hydrazine

Histopathological findings	Groups	0 mg/kg		120 mg/kg		240 mg/kg	
		24 <sup>a)</sup>	48	24	48	24	48
Grade		8 <sup>b)</sup>	8	8	8	8	8
Fatty degeneration, midzonal							
Slight		0 <sup>c)</sup>	0	3	3	2	2
Mild		0	0	2	0	3	2
Moderate		0	0	0	0	1	1
Anisonucleosis							
Slight		0	0	1	0	5	2
Single cell necrosis							
Slight		0	0	2	0	2	2
Increase, Pas-positive granules, centrilobular							
Slight		0	0	3	0	3	3
Mild		0	0	0	0	0	2
No abnormality detected		8	8	2	5	0	0

a) Hours after dosing

b) Number of animals examined

c) Number of animals bearing the lesion

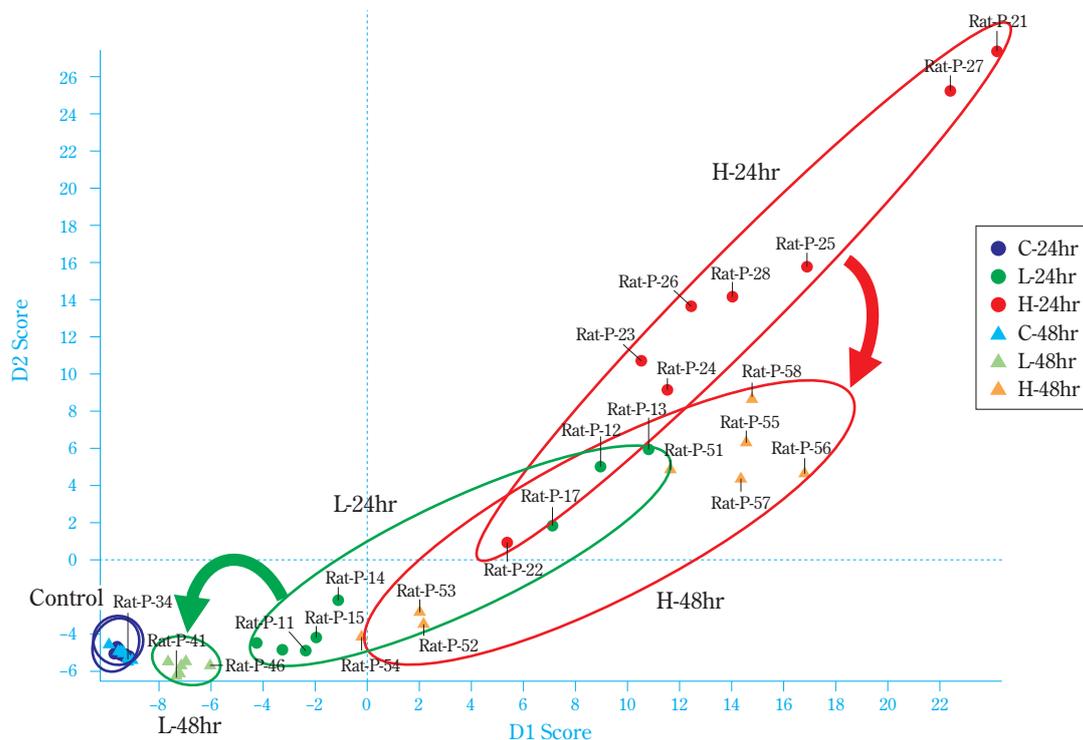
後24時間の方が強く表われ、48時間後には回復する傾向を示し、120 mg/kg投与後48時間では、ほとんど変化がなかった (Table 1 および Table 2)。

### メタボローム解析

メタボロームの測定には、これまで<sup>1</sup>H-NMRが用いられることが多かったが、我々は汎用性のあるLC-MSおよびGC-MSを用いた測定に取り組み、血漿や尿中の多数の内因性代謝物を一斉に測定できる方法確立した。現在、LC-MSでは約500個、GC-MSでは約200個の標準物質を有しており、これらの代謝物を同定することが可能である。以下に、LC-MSによる血漿中代謝物を測定したときのメタボローム解析の結果を示

す。測定した代謝物データをPCAした結果、投与量に依存した動物群のクラス分けが認められた。120 mg/kg群は48時間でコントロール群の位置に近づいていることから、動物が薬物の影響から回復していると考えられた。一方、240 mg/kg群は48時間で回復傾向が認められたが、120 mg/kg群ほどの回復ではなかった。この結果は毒性評価の結果を反映するものであった (Fig. 2)。なお、GC-MSによる測定でも同様の結果が得られた。

次に、ヒドラジン投与群において、クラス分けに寄与する代謝物を調べたところ2-アミノアジピン酸、チロシン、シトルリン、クレアチン、β-アラニンをはじめとする複数の代謝物がクラス分けに寄与するもの



**Fig. 2** Principal components analysis (PCA) scores plot of LC-MS spectra of plasma data from rats treated with hydrazine.

Key: L = low dose (120 mg/kg), H = high dose (240 mg/kg).

として認められた。これら代謝物の変動は、ヒドラジンが種々の代謝酵素の活性を変化させ、アミノ酸代謝やTCA回路、尿素回路の代謝に影響を与えたことにより毒性が惹起されたものと考えられた。変動した代謝物は、ヒドラジン投与による肝毒性を評価する際のバイオマーカー候補の可能性が示唆された。

我々が用いたLC-MSおよびGC-MSによる測定結果は、既に報告されている<sup>1</sup>H-NMRによるものとよく一致し<sup>7,8)</sup>、新たな変動を示した代謝物も複数観測されたことから、汎用性の高いLC-MSやGC-MSを用いたメタボローム解析が十分に利用できる技術であることが分かった。また、メタボローム解析は化学物質投与に関連するバイオマーカー探索や毒性メカニズムの解明に有用な手段であることが示された。

### おわりに

メタボロミクスはバイオマーカー探索や毒性メカニズムの解明といった化学物質の生体への影響を評価する手段として実用化がすでに始まっている。他のオミックス評価（ゲノミクス、プロテオミクス）と組

み合わせることで、さらに有効な手段として活用できると考えられる。今後も継続的に最新の情報を収集しながら技術の更新に努めると共に、ノウハウを蓄積していくことが必要である。メタボロミクスを用いることにより、医薬品や農薬の研究開発の成功確度の向上に寄与することが期待される。

### 引用文献

- 1) J.K. Nicholson, J.C. Lindon, and E. Holmes, *Xenobiotica*, **29** (11), 1181 (1999).
- 2) D.G. Robertson, M.D. Reilly, R.E. Sigler, D.F. Wells, D.A. Paterson, and T.K. Braden, *Toxicol. Sci.*, **57**, 326 (2000).
- 3) 森田 宏俊, 老年精神医学雑誌, **20** (9), 953 (2009).
- 4) L.A. Paige, M.W. Mitchell, K.R.R. Krishnan, R. Kadurah-Daouk, and D.C. Steffens, *Int. J. Geriatr. Psychiatry.*, **22**, 418 (2007).
- 5) N. Greenberg, A. Grassano, M. Thambisetty, S. Lovestone, and C. Legido-Quigley, *Electrophoresis.*, **30** (7), 1235 (2009).

- 
- 6) A. Sreekumar, L.M. Poisson, T.M. Rajendiran, A.P. Khan, Q.Cao, J. Yu, B. Laxman, B. Laxman, R. Mehra, R.J. Lonigro, Y. Li, M.K. Nyati, A. Ahsan, S. Kalyana-Sundaram, B. Han, X. Cao, J. Byun, G.S. Omenn, D. Ghosh, S. Pennathur, D.C. Alexander, A. Berger, J.R. Shuster, J.T. Wei, S. Varambally, C. Beecher, and A.M. Chinnaiyan, *Nature.*, **457**, 910 (2009).
- 7) A.W. Nicholls, E. Holmes, J.C. Lindon, J.P. Shockcor, R.D. Farrant, J.N. Haselden, S.L.P. Damment, C.J. Waterfield, and J.K. Nicholson, *Chem. Res. Toxicol.*, **14**, 975 (2001).
- 8) M.E. Bollard, H.C. Keun, O. Beckonert, T.M.D. Ebbels, H. Antti, A.W. Nicholls, J.P. Shockcor, G.H. Cantor, G. Stevens, J.C. Lindon, E. Holmes, and J.K. Nicholson, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **204**, 135 (2005).

# ナノ材料取り扱い作業場の作業環境評価技術

(株)住化分析センター 技術開発センター  
藤井 博史 吉田 寧子

## はじめに

2009年3月に厚生労働省、環境省および経済産業省からナノ材料の取り扱いに関する報告書およびガイドラインが相次いで公表された<sup>1)-3)</sup>。これらによると、ナノ材料（またはナノマテリアル）とは、工業的使用のために意図的に製造された3つの次元の1つ以上が約1~100nmの大きさの物質とその凝集物と定義されており、取り扱い事業者が自主的に管理をするよう求められている。

ナノ材料は化学的表面活性が高く、量子サイズ効果などの従来の工業用材料とは異なる物理化学的特性を示すことが知られており、医薬、食品、エネルギー、通信等の幅広い分野での実用化が期待されている。

しかし、一方では生体に対して高い活性を示す可能性があり、その有害性が懸念されている。特に製造工程や加工工程では、大量のナノ材料を取り扱う可能性が高く、作業者の暴露対策と周辺環境への拡散防止対策が急務と考えられる。

そこで、(株)住化分析センターではナノ材料を取り扱う作業場の環境測定を通じて、適切な安全対策の実施と自然環境への拡散防止を支援する取り組みを進めている。本稿ではナノ材料を取り扱う作業場の環境管理に関連する行政の動向と、環境管理の支援を目的とした主に気中のナノ材料の分析技術について紹介する。

## ナノ材料の取り扱いに関する行政動向

厚生労働省労働基準局は2009年3月に「ナノマテリアルに対するばく露防止等のための予防的対応について」(基発0331013号)<sup>1)</sup>を発出した。これは、2008年11月に公表された「ヒトに対する有害性が明らかでない化学物質に対する労働者ばく露の予防的対策に関する検討会(ナノマテリアルについて)報告書」<sup>2)</sup>の内容を反映したもので、ナノ材料を取り扱う作業者の暴露防止について記載されている。具体的な対策例としては、使用するナノ材料に関する情報収集、ナノ材料を使用する装置の密閉化、局所排気設備およびHEPAフィルターを用いた除塵装置の設置、除塵効率99.9%

以上のマスクの着用等が挙げられる。

また、作業場におけるナノ材料の飛散状況の把握と暴露防止対策の効果を確認するために、定期的な環境測定の実施を推奨している。

同様の記述は2009年3月に経済産業省から公表された「ナノマテリアル製造事業者等における安全対策のあり方検討会報告書」<sup>2)</sup>にも記載されており、事業者はナノ材料を取り扱う作業場の環境測定等によるリスク評価やリスク管理に積極的に取り組むよう要請されている。

この他に、2009年3月に環境省から公表された「工業用ナノ材料に関する環境影響防止ガイドライン」<sup>3)</sup>では、ナノ材料の製造および加工に伴う排気および排水中のナノ材料の除去と除去効率の調査が要請されている。

2010年8月時点、国内ではナノ材料に特化した法律や規制は存在せず、ナノ材料を取り扱う作業場の管理方法も規定されていない。しかし、ナノ材料を取り扱う事業者は自主的に実施するリスク対策の一環として、作業場の管理を目的とした環境評価の実施が推奨されている。

## ナノ材料取り扱い作業場の環境評価

環境評価方法については現在、国内外の研究機関において様々な取り組みが展開されているところであり、国際標準化機構(ISO: International Organization for Standardization)などでは基本的技術に関する国際規格(IS: International Standard)や作業環境測定に関連する技術報告書(TR: Technical Report)も作成されつつある。ここではナノ材料取り扱い作業場における自主的な作業環境管理の推進を支援する観点から、当社の確立した作業環境測定技術について紹介する。

環境評価を行う際は、当該作業場で取り扱う工業用ナノ材料と周辺環境に由来する様々な粒子を区別することが重要となる。従来から実施されている粉じん則による測定でも、環境中に飛散する吸入性粉じんの量

を把握することは可能だが、粒子の区別は困難である。当社ではナノ材料を取り扱う作業場の環境測定として、Table 1に示す環境中粒子の個数濃度および粒度分布計測、元素分析、形態観察といった分析手法を組み合わせ幅広い要望へ対応することが可能である。

**Table 1** Combinatorial measurements of nanomaterials in working environment

Item	Instrument	Application
Particle number concentration and size distribution	SMPS, APS, OPC	10nm ~ 20 μm
Identification and determination	ICP-MS, ICP-AES	Metal based nanomaterial
	HPLC, GC-MS Carbon-Analyzer	Carbon based nanomaterial
Morphology observation	SEM-EDX, TEM	Identify industrial nanomaterial

### 環境中粒子の粒径別個数濃度計測

クリーンルームの清浄度管理や作業環境測定等で一般的に使用される光散乱式粒子計数器（OPC: Optical Particle Counter）は、粒子にレーザー光を照射した際の散乱光量から粒子径を求め、散乱光のパルス信号数から粒子濃度を算出する。しかし、粒子径が小さくなるとともに散乱光量とその変化率は小さくなるため、OPCで計測可能な最小粒子径は0.1μm~0.3μm程度である。

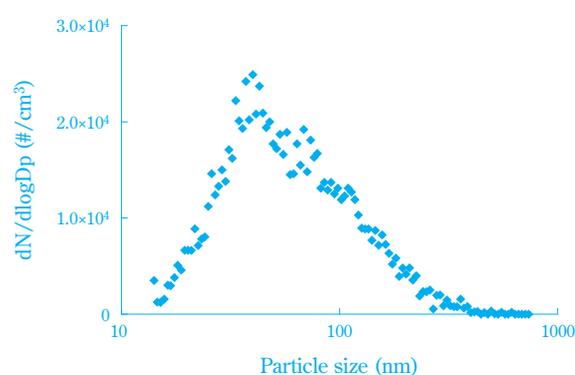
そこで、0.1μmより小さな粒子を評価する際は凝縮核計数器（CPC: Condensation Particle Counter）を使用する。CPCは試料空気とアルコールの過飽和蒸気を混合することで、粒子を凝縮核とした液滴を生成させ、その散乱光から粒子の個数を計測する。凝集粒子を計測するため、粒径情報は失われるが、3nm以上の粒子の個数濃度を計測することが可能である。

CPCと粒子を電気移動度の差で分級する微分型移動度分級装置（DMA: Differential Mobility Analyzer）と組み合わせ、走査型移動度粒径測定装置（SMPS: Scanning Mobility Particle Sizer™）として使用すれば、10nm~1μmの粒子の粒径別個数濃度が計測可能となる。SMPSを用いて作業場に飛散する粒子の粒度分布を計測した例をFig. 1に示す。

さらに、2点のレーザー間を通過する粒子の速度と個数を計測することで、0.5μm~20μmの範囲の粒子

の空気力学径と個数濃度を計測する空気力学径測定装置（APS: Aerodynamic Particle Sizer®）の適用も可能であり、これらの組み合わせにより作業環境中に飛散するナノメートルサイズからマイクロメートルサイズの粒子の個数濃度が粒径別に計測可能となる。

これらの計測器は、1分程度から粒子の粒径別個数濃度が計測可能なため、ナノ材料の加工装置の稼働時や製造したナノ材料を搬送容器に封入する際など、特定の装置や作業がナノ材料の飛散に影響するか否かが評価できる。



**Fig. 1** Particle size distribution of working environment measured by SMPS

### 環境中粒子の元素分析

作業環境中には周辺環境に由来するナノサイズの粒子と工業用ナノ材料が混在するため、飛散粒子をフィルターに捕集し元素分析や形態観察による識別を行なう。

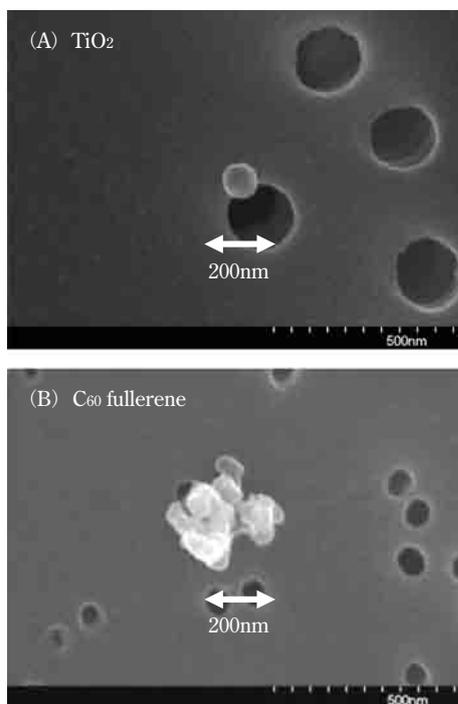
フィルターに捕集した、金属ナノ材料は誘導結合プラズマ質量分析装置（ICP-MS: Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometer）または誘導結合プラズマ発光分析装置（ICP-AES: Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectrometer）で定量し、カーボンナノ材料は高速液体クロマトグラフ（HPLC: High Performance Liquid Chromatograph）、ガスクロマトグラフ質量分析計（GC-MS: Gas Chromatograph Mass Spectrometer）、および炭素分析装置（Carbon-Analyzer）等で定量する。

元素分析用試料のサンプリングの際、カスケードインパクターを用いて粒子を捕集すると、一定の大きさのナノ材料を分級して定量することが可能となり、より多くの情報を得る事ができる。一方では、元素分析

用試料の捕集には30分から数時間程度を要するため、得られる環境濃度も一定時間の平均値となる。このためSMPSおよびAPSを用いた粒子個数の変動確認と、環境空気の捕集を並行して行うのが望ましい。

### 環境中粒子の形態観察

フィルターに捕集した粒子の形状、粒径、凝集の有無等を、走査型電子顕微鏡（SEM: Scanning Electron Microscopy）や透過型電子顕微鏡（TEM: Transmission Electron Microscopy）を用いて観察する。ナノ材料の測定例を Fig. 2 に示す。エネルギー分散型X線分光装置（EDX: Energy Dispersive X-ray spectrometer）と併用することで、各粒子の組成から工業用ナノ材料由来の飛散物かを確認する。ICP-MSやHPLCなどの定量的な元素分析のみでは、工業用ナノ材料と外部環境由来粒子の判別が困難な場合でも、粒径や形状が特徴的である場合は、形態観察を実施することで両者の区別が可能となる。



**Fig. 2** SEM micrograph of (A) TiO<sub>2</sub> and (B) C<sub>60</sub> fullerene

### 噴霧式粒子発生装置を用いた評価

作業環境中に飛散した粒子の拡散防止対策を立てる際、ナノ材料の飛散挙動および凝集傾向を解析することで極めて有益な情報を得ることができる。当社では数十nm～300nm程度の粒子が散布可能な噴霧式粒子発生装置を用い、ナノ材料の仮想散布実験を実施することが可能である。また、現在は集塵フィルター用材やマスクの性能評価への適用についても検討を進めている。

### おわりに

各種測定手法を組み合わせることで、作業現場におけるナノ材料の飛散状況を把握するための分析技術を確認した。また、噴霧式粒子発生装置を用いたナノ材料の仮想散布実験および集塵用フィルターの性能評価のための実験系を構築中である。これらの評価技術をもとに、ナノ材料を取り扱う作業場の作業環境管理を支援したいと考えている。

### 謝辞

噴霧式粒子発生装置の開発に際し、工学院大学工学部環境エネルギー化学科 並木則和准教授、大須賀裕一氏、国立保健医療科学院建築衛生部都市環境室 鍵直樹室長にご協力頂いた。ここに記して感謝の意を表します。

### 引用文献

- 1) 厚生労働省労働基準局，“ナノマテリアルに対するばく露防止等のための予防的対応について” 基発0331013号 (2009).
- 2) 経済産業省製造産業局，“ナノマテリアル製造事業者等における安全対策のあり方検討会報告書” (2009).
- 3) 環境省総合環境政策局，“工業用ナノ材料に関する環境影響防止ガイドライン” (2009).
- 4) 厚生労働省労働基準局，“ヒトに対する有害性が明らかでない化学物質に対する労働者ばく露の予防的対策に関する検討会（ナノマテリアルについて）報告書” (2008).

## ファーストチョイスのためのODSカラム SUMIPAX® ODS Z-CLUE

(株)住化分析センターは、HPLC用ODSカラム「SUMIPAX® ODS Z-CLUE (ゼット-クルー)」の販売を開始しました。カラム名の「Z」はアルファベットの最終文字で、従来の製品を越える最高の性能であることを意味しています。また、「CLUE」は糸口を表し、お客様の問題解決の糸口として使用いただけることを期待して名付けられました。その名の通り、この製品は、新規にHPLC分析メソッドを開発する際の第一選択肢カラムに要求される以下の特長を有しています。

### ■特長

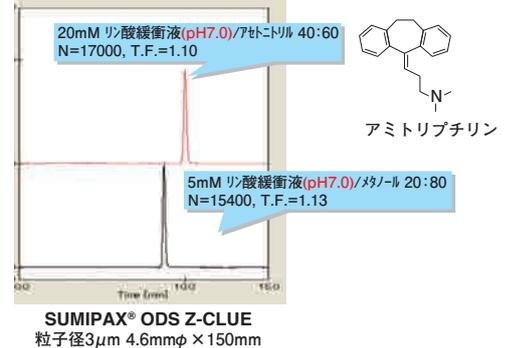
- ① 高理論段数と低カラム圧の両立を実現
- ② シラノール活性を極限まで抑制 (塩基性化合物や酸性化合物のピーク形が良好)
- ③ 耐酸耐アルカリ性向上 (pH1~10の移動相が使用可能)
- ④ 配位性化合物の吸着が極めて少ない
- ⑤ 優れた耐久性とロット再現性

### ■仕様

粒子径 3 $\mu$ m、5 $\mu$ m  
高純度シリカゲル使用 (金属含有量1ppm以下)、  
細孔径120Å、炭素含有量16%



塩基性化合物のピークがシャープ!



CONTACT先:

株式会社住化分析センター 工業支援事業部 カラム営業部  
〒541-0043 大阪市中央区高麗橋4丁目6番17号 住化不動産横堀ビル  
TEL: 06-6202-1000 FAX: 06-6202-0005  
URL: <http://www.scas.co.jp>

## 導光板用ポリカーボネート樹脂 SDポリカ™

住友ダウ(株)では、透明性、光学特性に優れたポリカーボネート樹脂の特性を活かして、携帯電話用の小型ディスプレイや12インチ程度の液晶表示装置に使用される導光板に適したポリカーボネート樹脂を開発しました。

導光板用ポリカーボネート樹脂として、次のグレードを取り揃えています。いずれのグレードも光学特性、耐熱性、耐加水分解性などに優れており、導光板のみならず幅広い用途の光学部品にご使用いただけます。

- ◇高流動グレード : SDポリカ SD2201W (MVR 115 cm<sup>3</sup>/10 min)
- ◇高強度グレード : SDポリカ SD2221W (MVR 76 cm<sup>3</sup>/10 min)
- ◇押出成形グレード: 新規開発品 PCX-12398 (MVR 15 cm<sup>3</sup>/10 min)

### ■導光板表面の微細形状の転写に優れています。

SDポリカ SD2201Wは、薄肉導光板の射出成形用として設計されたポリカーボネート樹脂です。ポリカーボネート樹脂の耐熱性を維持したまま、高い流動性を有し、導光板表面の微細形状の転写性に優れています。また、高い光学特性を有し、耐加水分解性などの長期特性にも優れています。

### ■強度が要求されるタッチパネルにもご使用いただけます。

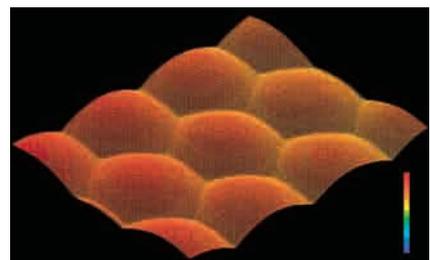
SDポリカ SD2221Wは、タッチパネル式バックライトユニットなど比較的強度を必要とする導光板向けに設計されたポリカーボネート樹脂です。また、高い流動性も兼ね備えているため成形加工性にも優れています。

CONTACT先: 住友ダウ株式会社  
〒103-0026 東京都中央区日本橋兜町8番8号 中島ビル5階  
TEL: 03-5644-4750 FAX: 03-5644-4821  
URL: <http://www.sumitomo-dow.co.jp>

TM: 住友ダウ株式会社商標



3.5インチ 携帯電話用 小型導光板



レーザー顕微鏡での転写性確認  
ディンプル形状 (深さ: 2.5 $\mu$ m, ピッチ: 0.1mm)

## 幼虫駆除用水系処理剤

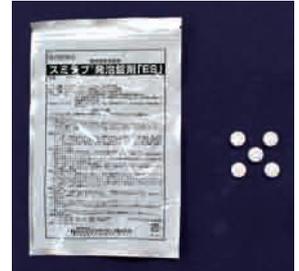
# スミラブ®発泡錠剤「ES」、フルスター®粒剤S

### ■新興感染症対策 蚊幼虫(ボウフラ)防除用錠剤

#### スミラブ®発泡錠剤「ES」(第2類医薬品)

スミラブ®発泡錠剤「ES」は害虫の成長を制御するピリプロキシフェンを有効成分としており、蚊成虫の発生密度を低下させ、未然に蚊の吸血機会を低減し、新興感染症抑止に寄与します。マンホール内や池、河川、雨水枡など蚊発生水域に対して施用する際に錠剤をそのまま投入できるため、現場作業を効率化します。錠剤は水中で発泡、崩壊溶解し有効成分が自己拡散するので、水面付近に呼吸のため浮上している蚊幼虫にも優れた効果を発揮します。

・蚊幼虫(ボウフラ)：水量1tに対し原粒2~4gを処理します(錠剤は0.5g, 1g, 2gの3種)。



### ■不快害虫対策 ユスリカ幼虫対策用水溶性粒剤

#### フルスター®粒剤S

フルスター®粒剤Sは水底に棲息するユスリカ幼虫の発生水域にそのまま散布する水溶性粒剤です。ネオニコチノイド系殺虫成分クロチアニジンをも有効成分としており、ユスリカ幼虫に対し処理直後より効果を示し、速効性と致死活性に優れています。粒径が大きいので粉立ちが抑えられ、臭いもほとんどありません。24時間後には溶解して水底に残渣が残らず、環境に配慮した製品です。

・ユスリカ幼虫：水量1tに対し30~50gを処理します。



コンタクト先：住化エンビロサイエンス株式会社 環境薬剤部門 西日本営業部  
〒663-8114 兵庫県西宮市上甲子園4丁目3番4号  
TEL：0798-38-2328 FAX：0798-38-2336  
URL：http://www.sumika-env-sci.jp/

## 耐熱接着剤・塗料 スミセラム®, ボンド・エックス®

スミセラム®およびボンド・エックス®は高温環境下で使用できる耐熱接着剤、耐熱塗料です。

ガラス、セラミックス、金属等の無機材料を中心に幅広い基材への適応が可能であり、照明、電気・電子、自動車、鉄鋼、窯業等広い分野で使用されています。

スミセラム®は、朝日化学工業(株)が住友化学(株)より1985年に譲渡を受けた後、改良・開発を重ねてきました。さらに、2010年3月に、日産化学工業(株)からボンド・エックス®事業を継承し耐熱接着剤・耐熱塗料製品のスペンを拡充しました。

今後は、スミセラム®とボンド・エックス®両ブランドのシナジー効果を活かし、お客様のニーズに沿った商品を開発・提供してまいります。

### ■特長

#### 【耐熱接着剤】

高温下(1,000~2,000℃)での優れた接着性  
低温硬化性(100~300℃)

#### 【耐熱塗料】

高硬度・高密着性による優れた材料の表面保護性  
不燃性

### ■用途

#### 【耐熱接着剤】

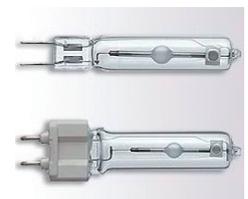
ハロゲンランプ、HIDランプの口金の固定  
点火栓や温度センサーの固定

#### 【耐熱塗料】

金属材料の表面保護  
触媒担体の接合



ハロゲンランプの固定



HIDランプの固定



点火栓ヒータの固定



触媒担体の接合

コンタクト先：朝日化学工業株式会社 機能材部  
〒541-0043 大阪市中央区高麗橋4丁目6番17号 住化不動産横堀ビル9階  
TEL：06-6220-8791 FAX：06-6220-8799  
URL：http://www.asahi-chem.co.jp/

## 大分工場レゾルシン製造設備の竣工式を実施

当社は本年4月21日、大分工場において、レゾルシンの新プラントの竣工式を挙行了いたしました。竣工式には、大分市の釘宮市長をはじめ、建設会社など関係者の方々が多数ご列席されました。

レゾルシンは自動車タイヤ用の接着剤の原料などに使用されており、自動車の生産増加を背景として中国をはじめとするアジア地域を中心に、今後も需要が堅調に伸張するものと期待されています。新プラントの生産能力は年1万トンであり、千葉工場と合わせた当社の生産能力は年3万トンとなります。これにより当社は、世界で唯一の2製造拠点を有する世界最大のレゾルシンメーカーとなることで、供給安定性など、製造メーカーとしての地位をさらに強固なものにしてまいります。

当社は、高品質のレゾルシンを、低コストかつ環境負荷の少ないプロセスで製造しております。また、長年にわたり築き上げたグローバル販売ネットワークと安定した供給力を強みにして、高い市場シェアを維持してまいりました。このたびの大分工場での新プラント設置の効果を最大限に発揮し、精密化学事業の一層の収益力強化を図っていく考えです。



竣工式にて



大分工場のレゾルシン製造設備

## アルミナ製品の原料転換を実施

当社は、アルミナ製品について、原料であるボーキサイトの残渣の海洋投入処分を早期に終了するとともに、製品の安定的供給を継続していくため、本年5月末に原料転換を行いました。

当社は、各種のアルミナ製品を、愛媛工場において、これまで輸入ボーキサイトを原料に、年間約20万トン（アルミナ換算）生産してまいりました。ボーキサイトを精製し水酸化アルミニウムを抽出した際に発生する残渣は、不溶解の鉱物成分から構成される物質で、当社は国内法に基づき、海洋投入による処分を適切に実施してまいりました。しかしながら、2005年の「ロンドン条約科学者グループ会合」において、日本は2015年までにボーキサイト残渣の海洋投入を中止することを表明し、以来、アルミナ製品を生産する日本企業にとりましては、その対応が課題となっていました。

当社は、各種アルミナ製品について、海外で生産された水酸化アルミニウムを原料に、従来と同等の品質の製品が提供できることを確認し、主要なお客様の了解を得られたことから、原料の全面転換を行ったものです。現在、設備系内に残る残渣の処理を実施しており、海洋投入の完全中止をできるだけ早期に実現することとしています。

当社は、高機能、高品質で信頼性の高い製品を、環境に配慮しながら提供することを通じ、人々の豊かで快適な暮らしの実現に貢献し、経済の成長と社会の持続的な発展に寄与していく「サステイナブル・ケミストリー」を引き続き推進してまいります。



海外から輸入した水酸化アルミニウムの倉庫

## 展示会などへの出展

### ◆自動車技術展： 人とくるまのテクノロジー展2010

会期：2010年5月19日～21日

会場：パシフィコ横浜

主催：(社)自動車技術会

人とくるまのテクノロジー展2010は、今年で19回目となる、くるまに関する最新技術・製品が集う日本最大の技術展で、当社および当社グループとして本年初出展いたしました。

今回は、コーポレートスローガン「豊かな明日を支える創造的ハイブリッド・ケミストリー」をわかりやすく表現するため、展示テーマを「+（たす）と×（かける）の発想で、世界を変えていく。」とし、安全・品質、エコフレンドリー、エネルギー、快適、人とくるまのつながりという切り口で、当社グループの総合力を紹介しました。

当社ブースの訪問者のうち800名強の方に回答いただいたアンケート結果では、9割以上の方に展示内容が「興味深い」と回答いただきました。また当社は来場者アンケートと、展示会を主催する(社)自動車技術会の評価で選ばれる「貴方が選ぶベスト30」という出展社ランキングにおいて、大手自動車メーカーや部材メーカーが集う中、出展397社中化学会社として最高の第5位に選ばれました。



当社が出展した燃料電池自動車の試作品



### ◆グローバルフェスタJAPAN 2010

会期：2010年10月2日～3日

会場：日比谷公園

主催：グローバルフェスタJAPAN 2010実行委員会

共催：外務省、(独)国際協力機構(JICA)

(特定非営利活動法人)国際協力NGOセンター(JANIC)

当社は、本年10月に開催された国内最大級の国際協力イベント「グローバルフェスタJAPAN2010」に協賛、出展いたしました。このイベントは「国際協力の日(10月6日)」にあたって毎年開催されているもので、関係諸団体の展示や各種の参加型イベント等を通して国際協力を身近に感じていただくとともに、開発途上国の現状とODAを含む国際協力の必要性や政府、国際機関、NGOの活動を広く理解していただくとするものです。今年は援助関連政府機関、公益法人、国際機関、大使館等約290団体が参加しました。

当社は、今年のテーマである「MDGs、それは“私たちの約束”」に合わせ、マラリアの蔓延防止をはじめ複数の点でMDGs(ミレニアム開発目標)に貢献しているオリセット®ネット®で全体を覆ったテントの中で、MDGsの各目標をイメージした写真パネルの展示を行いました。

当社ブースを訪れた約800名の方々には、実物のオリセット®ネット®に触れながら、写真パネルを見ていただくことで、MDGs、マラリア、当社の取り組みなどについて理解を深めていただくことができました。



## 千葉工場

(千葉県市原市・袖ヶ浦市)

敷地面積

姉崎地区： 439,000m<sup>2</sup>袖ヶ浦第Ⅰ地区： 658,000m<sup>2</sup>袖ヶ浦第Ⅱ地区： 1,072,000m<sup>2</sup>4つの使命 Go! JUS<sup>+</sup>  
世界で飛躍!

※「4つの使命」とは「①安全・安定操業を確保」、「②グローバルな最適事業展開に向けた競争力確保」、「③新規開発案件の発掘」、「④海外展開のマザー工場・ラボラトリーとしての機能の充実」のことです。

※「Go! JUS<sup>+</sup>」とは「Global on Jump Up Sekka Plus」の略で、グローバル競争の一層の強化を柱とし、「5つのゼロ達成（5×0でGo!）」と「新たな価値創造による更なる発展」を表現しています。なお、「5つのゼロ達成」は、「①事故・災害、②環境問題、③品質クレーム、④設備故障、⑤製造差損」という「5つのゼロ」の達成を目標としています。

## 沿革

千葉工場は、1967年4月に愛媛に次ぐ当社第二の石油化学センターとして千葉県の京葉工業地域の中心、市原市姉崎海岸でスタートしました。その後、袖ヶ浦市北袖に拡張するとともに、1983年には愛媛工場の石油化学部門を休廃止して千葉工場に集約し、より一層の競争力の強化を図りました。千葉工場は、姉崎地区、袖ヶ浦第Ⅰ地区、第Ⅱ地区の3地区、総面積217万m<sup>2</sup>におよぶ当社石油化学部門の中核工場です。また、エチレンプラントから生産される基礎原料のほとんどが3地区にある多数の自社（合弁会社含む）誘導品プラントで消費される自己完結型工場となっています。併設する石油化学品研究所、樹脂開発センターなどの研究部門とも協力して、サウジアラビアやシンガポールなどにおける、当社石油化学部門のグローバルな事業展開を支えています。

## 生産設備能力（合弁会社を含む）

設備名	生産能力 (千トン/年)
エチレン	397
低密度ポリエチレン	315
ポリプロピレン	330
ポリ塩化ビニル	80
高分子複合材料	30
エチレン・プロピレングム	40
エチレン・酢ビエマルジョン	35
SBRラテックス	30
ベンゼン、トルエン、キシレン	245
ノルマルヘキサン	10
スチレンモノマー	434
プロピレンオキシド	380
プロピレングリコール	100
イソブテン、1-ブテン	87
アセトアルデヒド	69
レゾルシン	20
化合物半導体エピタキシャルウエハー	86 (千枚/年)

## 多様な製品供給

姉崎地区、袖ヶ浦第Ⅰ、第Ⅱ地区の3地区はパイプラインを通じて有機的に結ばれています。姉崎地区では、石油化学の基礎製品であるエチレン、プロピレンや、その主要誘導品であるポリエチレン、ポリプロピレンなどの合成樹脂、アセトアルデヒドなどを生産しています。袖ヶ浦第Ⅰ地区では、ベンゼン、トルエン、キシレンをはじめ、レゾルシン、スチレンモノマー、プロピレンオキシド、さらにはエチレン・プロピレングムなどの合成ゴムの製造を行っています。また、化合物半導体エピタキシャルウエハーなど電子材料分野にも進出しています。袖ヶ浦第Ⅱ地区では、ポリエチレン、ポリプロピレン、プロピレンオキシド、高分子複合材料などの生産を行っています。千葉工場は、プロセスの合理化、省エネルギー化、高度な制御システムの導入による最適な操業の実現、一元化された生産管理など、常に最適な工場運営を目指すとともに、ますます多様化、高度化する時代のニーズに対応するため、製品の高機能化、高付加価値化に取り組んでいます。



千葉工場（黄線内）  
（写真上部より姉崎地区、袖ヶ浦第Ⅰ地区、第Ⅱ地区）

# 石油化学品研究所

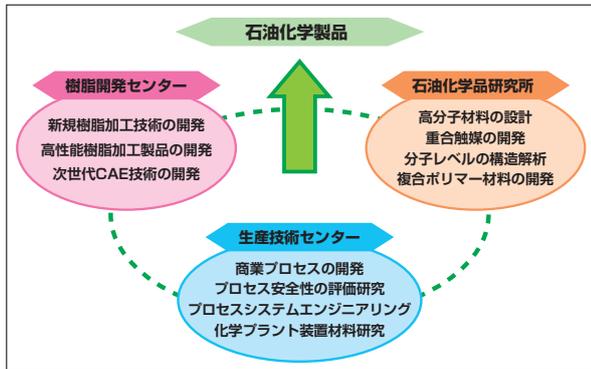
(千葉県袖ヶ浦市)

## 強化・蓄積してきた技術をもとに グローバルに発信する

### 沿革

石油化学品研究所は、1968年住友千葉化学工業(株)の合成ゴム等の研究課として発足し、1970年には、ポリエチレン、ポリプロピレンの研究も含めて研究部となりました。1974年には工業薬品等の研究も追加され、1983年に千葉研究所と改名しています。1994年に、現在の石油化学品研究所となり、樹脂開発センター(1994年発足)、生産技術センター(千葉地区 2004年設置)と協力して石油化学製品を支えています。

### 当社石油化学製品を支える研究組織



石油化学品研究所では、住友化学(株)のポリマーセンターとして、ポリエチレン、ポリプロピレン、合成ゴム、熱可塑性エラストマー、ポリマーアロイなど、各種の合成樹脂、合成ゴムに関する研究開発を行っています。触媒・プロセスの創出・改良による高性能化、低コスト化や、材料設計による新製品・新グレード開発など、活発な研究活動を行っています。

またバルクモノマーや工業薬品製造のための触媒、プロセス開発等の研究も進めており、新プロセス開発、既存プロセスの合理化、高付加価値製品の開発に取り組んでいます。

国内事業所所在地

- 本社・支店
- 工場・研究所



千葉工場  
石油化学品研究所

これらに共通の基盤技術として、構造解析や情報解析にも取り組んでおり、高度な先端的手法も取り入れて、測定・分析業務でも強力な開発支援を行っています。

### グローバルへの飛躍

石油化学部門は、サウジアラビアやシンガポールをはじめ、積極的なグローバル展開をしており、当研究所ではこれを支えるために世界に通用する研究者・技術者集団を目指しています。そのために、海外留学、国際学会発表、海外の大学・公共機関訪問等を通じ世界の一流技術者との人脈形成を図っています。また、世界各極の住友化学石油化学関連の開発担当組織とのR&D会議や、製造部門への技術支援などの実務を通じて、グローバルな視野で、世界に通用する技術・製品を開発できるよう、各人のレベルアップを図っています。

### 将来の展望

石油化学を取り巻く事業環境が大きく変化している中、将来の環境変化を見据えて、新規プロセス開発・新製品開発の推進を目指しています。グローバルな戦略としては、成長するアジア市場での事業競争力確保を支えるための研究開発の推進を目指しています。また、これらを推進するためには、国内外の市場情報が非常に重要になってくるため、積極的な情報入手も目指し、研究者の派遣・出張の強化や、現地開発組織の強化を企画しています。



石油化学品研究所

# 外部表彰受賞紹介



Takuyo KAIDA

## ◆平成22年度 日本高圧力技術協会 科学技術賞

東京大学 (現所属：三菱重工業(株))	最上 雄一
生産技術センター	戒田 拓洋
東京大学	泉 聡志
東京大学	酒井 信介

受賞論文

「API579-1/ASME FFS-1の局部減肉評価基準への信頼性手法の適用」

経年劣化した化学プラント圧力設備の健全性評価手法について、プラント設備の主要な破壊要因の一つである減肉に着目し、確率論的信頼性手法による減肉評価曲線を提案した。従来のAPI 579-1/ASME FFS-1局部減肉評価の位置づけを明確にし、確率特性が既知の場合には信頼性に基づいた定量的な評価が可能であることを見出した。



Kazuo FUJITA

## ◆平成22年度 腐食防食協会 貢献賞

生産技術センター	藤田 和夫
----------	-------

この賞は腐食防食協会の運営と事業の発展に大きな貢献を認められた者に与えられる賞である。

受賞者は、同協会発行学術誌「Zairyo-to-Kankyo (材料と環境)」等への投稿や同協会編集の「腐食・防食ハンドブック」の執筆等を通して、「化学プラント設備の腐食防食」分野における専門性を高く評価されており、現在まで長年にわたって同協会の役員に就任するとともに、同協会主催の各種講演会・講習会の講師や腐食防食セミナー公開技術相談会の相談員を務めるなど、同協会の目的である「腐食防食技術の発展・普及」に努めている。今回の受賞は、これら長年にわたる同協会への多大な貢献が認められたものである。

# 主な投稿論文・口頭発表

(2010年1月1日～2010年6月30日)

## 高分子材料

### Deformation Behavior of Banded Spherulite during Drawing Investigated by Simultaneous Microbeam SAXS-WXS and POM Measurement

野末 佳伸, 篠原 佑也\*<sup>2</sup>, 小川 恭央\*<sup>2</sup>, 高見沢 忠\*<sup>2</sup>, 桜井 孝至, 笠原 達也\*<sup>1</sup>, 山口 登, 八木 直人\*<sup>3</sup>, 雨宮 慶幸\*<sup>2</sup> (石油化学品研究所, \*<sup>1</sup>ラービグ・リファイニング・アンド・ペトロケミカル・カンパニー, \*<sup>2</sup>東京大学, \*<sup>3</sup>(財)高輝度光科学研究センター)  
*Polymer*, 51 (1), 222 (2010)

### 液晶ポリマーによる低熱膨張基板

岡本 敏 (情報電子化学品研究所)  
MATERIAL STAGE, 2010年2月号, 1 (2010)

### Novel Easy Processing PE “EPPE” and Its Applications

山田 勝大 (石油化学品研究所)  
*FlexPO2010 China* (中国), 2010年6月9日-11日

### 等間隔の分岐がPE結晶化に与える影響

野末 佳伸, 瀬野 修一郎, 川島 康豊, 永松 龍弘, 細田 寛, G. Rojas\*, E. B. Berda\*, T. W. Baughman\*, K. B. Wagener\* (石油化学品研究所, \*University of Florida)  
第23回日本放射光学会年会 放射光科学合同シンポジウム (兵庫), 2010年1月6日-9日

### 粘・接着用途におけるオレフィン系樹脂の設計

松村 晃子, 西山 忠明, 永井 理子, 藤田 晴教 (石油化学品研究所)  
第48回日本接着学会年次大会 (大阪), 2010年6月24日-25日

## 無機・金属材料

### 6000系アルミニウム合金の疲れ強さに及ぼすミクロ組織の影響

柴田 果林\*<sup>1</sup>, 吉田 朋夫\*<sup>1</sup>, 村上 哲\*<sup>1</sup>, 田淵 宏, 高木 英俊\*<sup>2</sup> (基礎化学品研究所, \*<sup>1</sup>アイシン軽金属(株), \*<sup>2</sup>富山合金(株))  
日本機械学会論文集, 2010年6月号A編, 664 (2010)

### 高活性可視光応答型光触媒「iLUMiO®」の開発

酒谷 能彰 (基礎化学品研究所)  
光機能材料研究会 会報光触媒, 第31号, 12 (2010)

### 静電噴霧熱分解法によるCa<sub>3</sub>Co<sub>4</sub>O<sub>9</sub>系薄膜の作製と評価

櫻井 はるか\*, 坂井 舞子, 伊藤 滋\*, 藤本 憲次郎\* (筑波研究所, \*東京理科大学)  
日本セラミックス協会 2010年 年会 (東京), 2010年3月22日-24日

### 6Nアルミニウムを素材とする帯溶融精製

中村 格芳\*, 稲坂 龍哉\*, 李木 経孝\*, 田中 喜三郎\*, 安田 均, 星河 浩介, 田淵 宏 (基礎化学品研究所, \*広島国際学院大学)  
日本金属学会 2010年春期(第146回)大会 (茨城), 2010年3月28日-30日

### 超高真空溶解法による超高純度アルミニウムの精製

李木 経孝\*, 吉田 昌史\*, 小松 和紘\*, 田中 喜三郎\*, 大園 洋仁\*, 安田 均, 星河 浩介, 田淵 宏 (基礎化学品研究所, \*広島国際学院大学)  
日本金属学会 2010年春期(第146回)大会 (茨城), 2010年3月28日-30日

### 超高純度アルミニウムの残留抵抗比に及ぼすガス成分の影響

稲坂 龍哉\*, 中村 格芳\*, 李木 経孝\*, 田中 喜三郎\*, 大園 洋仁\*, 安田 均, 星河 浩介, 田淵 宏 (基礎化学品研究所, \*広島国際学院大学)  
日本金属学会 2010年春期(第146回)大会 (茨城), 2010年3月28日-30日

### 氷晶石系溶融塩中でのAl金属霧の挙動とAl-Siの置換反応

大石 哲雄\*, 渡辺 昌樹\*, 小山 和也\*, 田中 幹也\*, 三枝 邦夫 (筑波研究所, \*(独)産業技術総合研究所)  
電気化学会第77回大会 (富山), 2010年3月29日-31日

### 高活性可視光応答型光触媒「iLUMiO®」の開発

酒谷 能彰 (基礎化学品研究所)  
光機能材料研究会 第26回講演会「光触媒と色素増感型太陽電池の研究開発・実用化」(東京), 2010年4月19日

## 精密化学 (有機ファイン) 関連製品

**Performances and New Application of Hybrid-Type Antioxidant**

佐藤 奈津子 (精密化学品研究所)

*Polyolefin Additives 2010* (ドイツ), 2010年3月23日-25日

## 農業化学関連製品

## 家庭用殺虫剤メトフルトリンの発明と開発

氏原 一哉, 松尾 憲忠, 森 達哉, 庄野 美徳\*<sup>1</sup>, 岩崎 智則\*<sup>2</sup> (農業化学品研究所, \*<sup>1</sup>ベクターコントロール事業部, \*<sup>2</sup>生活環境事業部)化学と工業, **63**(3), 221(2010)**Insecticides in Environmental Health and Vector Control- History and Future Prospects**

水戸 信彰 (農業化学品研究所)

*Future prospects for chemical insecticides: A symposium for Michael Elliott* (英国), 2010年1月21日**Chemistry of Clothianidin and Related Compounds**

采女 英樹 (農業化学品研究所)

*239th ACS National Meeting* (米国), 2010年3月21日-25日**Proposal on a Detergent for LN Washing Method**

上月 由美子, 藤田 恒久\* (農業化学品研究所, \*農業化学品品質保証部)

*54th CIPAC Technical Meeting* (スロベニア), 2010年6月9日

## 新規殺菌剤イソチアニルに関する研究 -いもち病に対する防除効果とイネに対する安全性-

小川 正臣, 久池井 豊\*, 木村 教男, 石川 亮 (農業化学品研究所, \*バイエルクロップサイエンス(株))

第62回北陸病害虫研究会 (福井), 2010年2月16日-17日

## 新規殺菌剤イソチアニルに関する研究 -いもち病に対する防除効果とイネに対する安全性-

小川 正臣, 久池井 豊\*, 石川 亮 (農業化学品研究所,

\*バイエルクロップサイエンス(株))

第63回北日本病害虫研究発表会 (宮城), 2010年2月17日-18日

## 家庭用殺虫剤メトフルトリンの発明と開発

氏原 一哉, 松尾 憲忠, 森 達哉, 庄野 美徳\*<sup>1</sup>, 岩崎 智則\*<sup>2</sup> (農業化学品研究所, \*<sup>1</sup>ベクターコントロール事業部, \*<sup>2</sup>生活環境事業部)

日本化学会第90春季年会 (大阪), 2010年3月26日-29日

## ピレスロイド系殺虫剤の発展と化学 -企業の探索研究で成功するために-

松尾 憲忠 (農業化学品研究所)

日本化学会第90春季年会 博士セミナー (大阪), 2010年3月26日-29日

## 新規殺虫剤スピネトラム (ディアナ®) によるリンゴ寄生鱗翅目害虫の防除

下川床 康孝, 佐藤 直樹\* (農業化学品研究所, \*アグロ事業部)

第54回日本応用動物昆虫学会大会 (千葉), 2010年3月26日-28日

## クロチアニジン粒剤 (ダントツ®粒剤) のカンショのコガネムシ類に対する効果 (3)

坂本 えみ子, 岩田 淳 (農業化学品研究所)

第54回日本応用動物昆虫学会大会 (千葉), 2010年3月26日-28日

## 常温揮散性化合物メトフルトリンの定量的な蚊忌避活性評価方法

菅野 雅代, 石渡 多賀男, 岩崎 智則\* (農業化学品研究所, \*生活環境事業部)

第62回日本衛生動物学会大会 (鹿児島), 2010年4月2日-4日

## トコジラミに対して有効な薬剤のスクリーニング試験

岡本 央 (農業化学品研究所)

第62回日本衛生動物学会大会 殺虫剤研究班 (鹿児島), 2010年4月2日-4日

## 新規水稲用除草剤プロピリスルフロンの作用特性

## (1) 除草効力

池田 源, 西山 孝行, 塚本 修, 梶原 ゆかり, 大和 誠司,

木澤 悟, 田中 易\* (農業化学品研究所, \*ヤシマ産業(株))  
日本雑草学会第49回大会 (福井), 2010年4月10日-11日

#### 新しい蚊防除剤の探索と開発

森 達哉 (農業化学品研究所)  
野依フォーラム 第29回例会 (愛知), 2010年4月16日

#### 新規植物病害抵抗性誘導剤イソチアニルの防除特性

石川 亮 (農業化学品研究所)  
EBC (Evidence-based Control) 研究会ワークショップ  
2010 (京都), 2010年4月17日

#### 新規水稲用除草剤プロピリスルフロンに関する研究

プロピリスルフロンおよび関連化合物の合成と活性  
大和 誠司, 梶原 ゆかり, 池田 源, 西山 孝行, 田淵 学典,  
田中 易\* (農業化学品研究所, \*ヤシマ産業(株))  
日本農薬学会 第35回大会 (北海道), 2010年5月28  
日-30日

### 半 導 体 関 連 製 品

#### III-V-Semiconductor-on-Insulator *n*-Channel Metal-Insulator-Semiconductor Field-Effect Transistors with Buried Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Layers and Sulfur Passivation: Reduction in Carrier Scattering at the Bottom Interface

横山 正史\*<sup>1</sup>, 安田 哲二\*<sup>2</sup>, 高木 秀樹\*<sup>2</sup>, 宮田 典幸\*<sup>2</sup>,  
卜部 友二\*<sup>2</sup>, 石井 裕之\*<sup>2</sup>, 山田 永, 福原 昇, 秦 雅彦,  
杉山 正和\*<sup>1</sup>, 中野 義昭\*<sup>1</sup>, 竹中 充\*<sup>1</sup>, 高木 信一\*<sup>1</sup> (筑波研究所, \*<sup>1</sup>東京大学, \*<sup>2</sup>(独)産業技術総合研究所)  
*Applied Physics Letters*, **96**, 142106 (2010)

#### Origins for Electron Mobility Improvement in In-GaAs MISFETs with (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S Treatment

卜部 友二\*<sup>1</sup>, 宮田 典幸\*<sup>1</sup>, 安田 哲二\*<sup>1</sup>, 石井 裕之\*<sup>1</sup>,  
板谷 太郎\*<sup>1</sup>, 山田 永, 福原 昇, 秦 雅彦, 横山 正史\*<sup>2</sup>,  
竹中 充\*<sup>2</sup>, 高木 信一\*<sup>2</sup> (筑波研究所, \*<sup>1</sup>(独)産業技術総合研究所, \*<sup>2</sup>東京大学)  
*2010 MRS Spring Meeting* (米国), 2010年4月5日-9日

#### III-V-Semiconductor-on-Insulator MISFETs on Si with Buried SiO<sub>2</sub> and Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Layers by Direct Wafer Bonding

横山 正史\*<sup>1</sup>, 安田 哲二\*<sup>2</sup>, 高木 秀樹\*<sup>2</sup>, 卜部 友二\*<sup>2</sup>,  
石井 裕之\*<sup>2</sup>, 宮田 典幸\*<sup>2</sup>, 山田 永, 福原 昇, 秦 雅彦,  
杉山 正和\*<sup>1</sup>, 中野 義昭\*<sup>1</sup>, 竹中 充\*<sup>1</sup>, 高木 信一\*<sup>1</sup> (筑波研究所, \*<sup>1</sup>東京大学, \*<sup>2</sup>(独)産業技術総合研究所)  
IPRM 2010 (22nd International Conference on Indium Phosphide and Related Materials) (香川), 2010年5月31日-6月4日

#### High Mobility III-V-On-Insulator MOSFETs on Si with ALD-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> BOX Layers

横山 正史\*<sup>1</sup>, 杉山 正和\*<sup>1</sup>, 中野 義昭\*<sup>1</sup>, 竹中 充\*<sup>1</sup>,  
高木 信一\*<sup>1</sup>, 卜部 友二\*<sup>2</sup>, 安田 哲二\*<sup>2</sup>, 高木 秀樹\*<sup>2</sup>,  
石井 裕之\*<sup>2</sup>, 宮田 典幸\*<sup>2</sup>, 山田 永, 福原 昇, 秦 雅彦  
(筑波研究所, \*<sup>1</sup>東京大学, \*<sup>2</sup>(独)産業技術総合研究所)  
*2010 Symposia on VLSI Technology and Circuits* (米国),  
2010年6月15日-18日

#### 有機薄膜トランジスタの界面トラップ密度に与えるSAMsの効果

松岡 亨卓\*, 宮川 雄飛\*, 内藤 裕義\*, 上田 将人 (筑波研究所, \*大阪府立大学)  
第57回応用物理学関係連合講演会 (神奈川), 2010年3月17日-20日

### 光 学 ・ 表 示 関 連 製 品

#### スプレーコーティングによる平坦有機薄膜の製造に関する研究

土田 良彦, 佐藤 行一, 栗塚 和昌\*<sup>1</sup>, 土肥 俊郎\*<sup>1</sup>, 黒河 周平\*<sup>1</sup>, 松川 洋二\*<sup>1</sup>, 山口 智士\*<sup>1</sup>, 小林 義典\*<sup>2</sup>, 宮地 計二\*<sup>2</sup> (筑波研究所, \*<sup>1</sup>九州大学, \*<sup>2</sup>旭サナック(株))  
日本機械学会 九州支部 第63期総会・講演会 (熊本),  
2010年3月15日

#### 有機ELや太陽電池などの次世代のバリア膜

黒田 俊也 (筑波研究所)  
2009年度バリア研究会講演会 (東京), 2010年3月23日

#### さらなる期待を集める分子エレクトロニクス

大西 敏博 (筑波研究所)  
日本化学会・科学技術振興機構合同特別公開シンポジウム「分子技術イニシヤティブ」(大阪), 2010年3月27日

## エネルギー関連製品

エコフレンドリーポストリチウムイオン二次電池の創製  
岡田 重人\*<sup>1</sup>, 山本 武継, 江頭 港\*<sup>2</sup>, 山本 準一\*<sup>1</sup> (筑波  
研究所, \*<sup>1</sup>九州大学, \*<sup>2</sup>山口大学)

元素戦略/希少金属代替材料開発 第4回合同シンポジ  
ウム (東京), 2010年2月1日

## 住友化学における電解質膜の開発

齋藤 伸 (筑波研究所)

高分子学会 燃料電池材料研究会「新用途を目指した  
燃料電池および関連技術」(東京), 2010年3月2日

炭化水素系電解質膜を使用した燃料電池用MEAの高  
口バスタ化に関する研究開発

谷口 忠彦\*, 松永 温\*, 青木 伸雄\*, 青木 努\*, 齋藤 伸,  
栗田 寛之 (筑波研究所, \*東芝燃料電池システム(株))  
大阪科学技術センター 燃料電池部会 第192回定例部  
会 (大阪), 2010年3月2日

## 共役系高分子を用いたプリンタブル有機太陽電池の開発

三宅 邦仁 (筑波研究所)

日本化学会第90春季年会 (大阪), 2010年3月26日-29日

## 炭化水素系電解質膜の低加湿化

齋藤 伸 (筑波研究所)

電気化学会 燃料電池材料研究会 第107回燃料電池研  
究会セミナー (東京), 2010年4月21日

炭化水素系電解質膜を用いた高温低加湿作動MEAの  
開発

谷口 忠彦\*, 松永 温\*, 青木 伸雄\*, 田中 和久\*, 青木  
努\*, 齋藤 伸, 栗田 寛之 (筑波研究所, \*東芝燃料電池  
システム(株))

第17回燃料電池シンポジウム (東京), 2010年5月19日-  
20日

## 燃料電池用高分子電解質膜のモルフォロジー制御

山下 恭弘, 野殿 光紀, 岩崎 克彦 (筑波研究所)

第59回高分子学会年次大会 (神奈川), 2010年5月26  
日-28日

フラーレンに代わる電子輸送性共役高分子を用いた高  
効率高分子ブレンド薄膜太陽電池

森 大輔\*<sup>1</sup>, 辨天 宏明\*<sup>1</sup>, 大北 英生\*<sup>1,\*2</sup>, 伊藤 紳三郎\*<sup>1</sup>,  
三宅 邦仁 (筑波研究所, \*<sup>1</sup>京都大学, \*<sup>2</sup>(独)科学技術振  
興機構 さきがけ)

第59回高分子学会年次大会 (神奈川), 2010年5月26  
日-28日

## 燃料電池用有機-無機ハイブリッド電解質膜の開発

町田 洋一郎, 岩崎 克彦, 田中 利彦, 日比野 高士\* (筑  
波研究所, \*名古屋大学)

第59回高分子学会年次大会 (神奈川), 2010年5月26  
日-28日

有機薄膜太陽電池のアクセプター素子となるフレロピ  
ロリジンのデザイン

松本 恵\*, 橋本 浩司\*, 上谷 保則, 早瀬 修一\*, 川面  
基\*, 伊藤 敏幸\* (筑波研究所, \*鳥取大学)

第34回有機電子移動化学討論会 (大阪), 2010年6月25  
日-26日

## 有機合成

**Remarkable Switch of Regioselectivity in Epoxide  
Ring Opening of 3-Benzyl-7-Oxa-3-Azabicyclo [4.1.0]  
Heptane with Amines: Practical Synthesis of Trans-  
4-Amino-3-Hydroxypiperidines and Trans-3-Amino-  
4-Hydroxypiperidines**

徳田 修, 相川 利昭, 池本 哲哉, 栗本 勲 (精密化学品研  
究所)

*Tetrahedron Letters*, 51 (21), 2832 (2010)

## ジチエノピスマールの合成とりん光発光特性

松井 重典\*, 山本 朗央\*, 水雲 智信\*, 大下 浄治\*, 倉持  
悠輔, 東村 秀之 (筑波研究所, \*広島大学)

日本化学会第90春季年会 (大阪), 2010年3月26日-29日

## 触 媒

**Silicon-Bridged Tetramethylcyclopentadienyl-  
Phenoxy Complexes of Tantalum: Preparation and  
Alkylation of Et<sub>2</sub>Si( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>Me<sub>4</sub>)-(3-*t*-Bu-5-Me-2-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>O)  
TaCl<sub>3</sub> and Generation of Its Cationic Complex**

千田 太一, 花岡 秀典, 織田 佳明, 劔 隼人\*, 真島 和志\*  
(有機合成研究所, \*大阪大学)

*Organometallics*, 29 (9), 2080 (2010)

**Rational Design of Silicon-Bridged Fluorenyl-Phenoxy Group 4 Metal Complexes as Catalysts for Producing High Molecular Weight Copolymer of Ethylene and 1-Hexene at Elevated Temperature**

千田 太一, 花岡 秀典, 中原 伸也, 織田 佳明, 劔 隼人\*, 真島 和志\* (有機合成研究所, \*大阪大学)

*Macromolecules*, 43 (5), 2299 (2010)

**プロピレンオキサイド新製法の開発**

辻 純平 (石油化学品研究所)

有機合成化学協会 平成22年度有機合成化学春季講習会 (東京), 2010年6月23日-24日

## バイオプロセス

**Biocatalytic Reduction System for the Production of Chiral (R)/(S)-4-Bromo-3-Hydroxybutyrate**

朝子 弘之, 清水 将年\*<sup>1</sup>, 伊藤 伸哉\*<sup>2</sup> (有機合成研究所, \*<sup>1</sup>株)住化分析センター, \*<sup>2</sup>富山県立大学)

*Tetrahedron Letters*, 51 (19), 2664 (2010)

**有用物質生産のための生体触媒開発**

朝子 弘之 (有機合成研究所)

第10回GSCシンポジウム (東京), 2010年3月4日-5日

**住友化学における有用物質生産のための生体触媒研究開発**

朝子 弘之 (有機合成研究所)

化学工学会 第9回最先端バイオテクノロジー公開セミナー「ホワイトバイオによる新しいものづくりへの挑戦」(大阪), 2010年4月22日

## 化学工学

**Heat Transfer to Immersed Cooling Tubes and Particles in a Fluidized Bed Reactor with an Exothermic Reaction**

後藤 晃権 (生産技術センター)

*Fluidization XIII: New Paradigm in Fluidization Engineering* (韓国), 2010年5月16日-20日

**遠心分離機による固液分離操作のスケールアップ**

高橋 邦壽 (生産技術センター)

分離技術会年会2010 (40周年記念) (東京), 2010年6月2日-4日

## 高分子合成

**膜反応によるパーフルオロアルキル化ポリ(ジフェニルアセチレン)膜の合成と酸素選択透過性**

吉田 直樹\*, 佐藤 敬, 寺口 昌宏\*, 金子 隆司\*, 青木 俊樹\* (筑波研究所, \*新潟大学)

日本化学会第90春季年会 (大阪), 2010年3月26日-29日

## 無機化学

**Alドープ多結晶シリコンインゴットの品質評価**

伴 直樹\*<sup>2</sup>, Marwan Dhamrin\*<sup>2</sup>, Lingwei Goh\*<sup>2</sup>, 恵 智裕, 田淵 宏, 三枝 邦夫\*<sup>1</sup>, 上迫 浩一\*<sup>2</sup> (基礎化学品研究所, \*<sup>1</sup>筑波研究所, \*<sup>2</sup>東京農工大学)

第57回応用物理学関係連合講演会 (神奈川), 2010年3月17日-20日

## 高分子成形加工

**スタートアップせん断流れのプリミティブ・チェーン・ネットワークシミュレーション**

城本 征治, 筒淵 雅明, 東川 芳晃, 増淵 雄一\* (樹脂開発センター, \*京都大学)

日本レオロジー学会第37年会 (東京), 2010年5月13日-14日

**スタートアップ流れのプリミティブ・チェーン・ネットワークシミュレーション**

城本 征治, 筒淵 雅明, 東川 芳晃, 増淵 雄一\* (樹脂開発センター, \*京都大学)

第21回プラスチック成形加工学会年次大会 (東京), 2010年6月1日-2日

**LCPの分子設計と高周波基板への展開**

岡本 敏 (情報電子化学品研究所)

第21回プラスチック成形加工学会年次大会 (東京), 2010年6月1日-2日

## 分析物性関連

**Chiral LC-CD-NMR for Estimating Separation Conditions of Chiral HPLC without Authentic samples**

徳永 隆司, 岡本 昌彦, 田中 浩三, 都出 千里\*, 杉浦 眞喜子\* (有機合成研究所, \*神戸薬科大学)

*Analytical Chemistry*, **82**(10), 4293 (2010)

**Small Scale Collaborative Trial of Flumioxazin**

浅田 泰 (有機合成研究所)

54th CIPAC Technical Meeting (スロベニア), 2010年6月9日

**BL03XUにおける新規BLの広角・小角X線散乱測定講習**

桜井 孝至\*<sup>1</sup>, 吉田 秀和, 築嶋 裕之, 雨宮 慶幸\*<sup>2</sup>, 篠原 佑也\*<sup>2</sup>, 田代 孝二\*<sup>3</sup> (筑波研究所, \*<sup>1</sup>石油化学品研究所, \*<sup>2</sup>東京大学, \*<sup>3</sup>豊田工業大学)

SPring-8 User Experiment Report, 2009B7200利用報告書 (2010)

## コンピューター利用・情報関連

**Construction of Functional Group Reactivity Database under Various Reaction Conditions Automatically Extracted from Reaction Database in a Synthesis Design System**

田中 章夫, 岡本 秀穂\*<sup>1</sup>, Malcolm Bersohn\*<sup>2</sup> (有機合成研究所, \*<sup>1</sup>九州大学, \*<sup>2</sup>University of Toronto)

*Journal of Chemical Information and Modeling*, **50**, 327 (2010)

数値流体力学プロセスに挑む～百聞は一見に如かず～  
島田 直樹 (生産技術センター)

化学工学, **74**(1), 34 (2010)

**Simulation of a Slab of Random Particulate Medium Containing Metal Clusters**

バナジー シヤツシテイー (情報電子化学品研究所)

IWT (Institut für Werkstofftechnik) Workshop Nano Particles, Nano Structures and near Field (ドイツ), 2010年3月11日

化学メーカーが取り組む流体解析基盤技術の展開

島田 直樹 (生産技術センター)

化学工学会第75年会 (鹿児島), 2010年3月18日-20日

離散要素法によるA粒子流動層の数値シミュレーション-2次元モデルシミュレーションと実験の比較-

児林 智成, 田中 敏嗣\*, 川口 寿裕\* (生産技術センター, \*大阪大学)

粉体工学会 2010年度春期研究発表会 (京都), 2010年5月25日-26日

ナノ構造設計に基づく機能性無機材料の開発

石田 雅也 (筑波研究所)

平成22年度 東京工業大学・TSUBAME 共用促進シンポジウム (東京), 2010年6月29日

## 生物環境安全性評価

**Metabolism of 2,6-Dichloro-4-(3,3-Dichloroallyloxy) Phenyl 3-[5-(Trifluoromethyl)-2-Pyridyloxy]Propyl Ether (Pyridaly) in Rats after Repeated Oral Administration and a Simple Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling in Brown and White Adipose Tissues**

永堀 博久, 松永 治之, 冨ヶ原 祥隆, 磯部 直彦, 金子 秀雄 (生物環境科学研究所)

*Drug Metabolism and Disposition*, **38**(5), 824 (2010)

農薬の陸域生態影響に関するリスク評価の現状

内海 透 (生物環境科学研究所)

日本農薬学会誌, **35**(1), 52 (2010)

**Assessment of the Mouse Embryonic Stem Cell Test and Proposal of Prediction Procedure**

岩下 勝将, 堀江 宣行, 稲若 邦文, 樋口 敏浩, 川村 聡 (生物環境科学研究所)

49th Annual Meeting of the Society of Toxicology (米国), 2010年3月7日-11日

**Pyrethroids: Mammalian Metabolism and Toxicity**

金子 秀雄 (生物環境科学研究所)

239th ACS National Meeting (米国), 2010年3月21日-25日

**除草剤propyrisulfuronのラットにおける代謝**

味方 和樹, 竹内 逸人, 羽子田 真理, 西岡 和彦, 金子 秀雄 (生物環境科学研究所)

日本農薬学会 第35回大会 (北海道), 2010年5月28日-30日

**家庭用防疫薬S-1846Z (プロフルトリン) のラットにおける代謝**

安部 潤, 永堀 博久, 大森 理恵, 味方 和樹, 西岡 和彦, 金子 秀雄 (生物環境科学研究所)

日本農薬学会 第35回大会 (北海道), 2010年5月28日-30日

**イマズスルフロンのラットにおける代謝: 新規代謝物の同定**

永堀 博久, 大森 理恵, 味方 和樹, 富ヶ原 祥隆, 西岡 和彦, 金子 秀雄 (生物環境科学研究所)

日本農薬学会 第35回大会 (北海道), 2010年5月28日-30日

**マウスES細胞を用いた新規発生毒性代替法試験の検討**

鈴木 紀之, 堀江 宣行, 安藤 覚, 斎藤 幸一 (生物環境科学研究所)

第37回日本トキシコロジー学会学術年会 (沖縄), 2010年6月16日-18日

**マウスES細胞を利用した神経分化過程における発生毒性に関する遺伝子の解析**

鈴木 紀之, 安藤 覚, 堀江 宣行, 斎藤 幸一 (生物環境科学研究所)

第37回日本トキシコロジー学会学術年会 (沖縄), 2010年6月16日-18日

**ヒトES/iPS細胞を用いた新規発生毒性試験代替法の検討**

安藤 覚, 鈴木 紀之, 斎藤 幸一 (生物環境科学研究所)

第37回日本トキシコロジー学会学術年会 (沖縄), 2010年6月16日-18日

**プロピリスルフロンの蛋白結合によるラット血中ビリルビン濃度の低下**

羽子田 真理, 永堀 博久, 味方 和樹, 西岡 和彦, 磯部 直彦, 金子 秀雄 (生物環境科学研究所)

第37回日本トキシコロジー学会学術年会 (沖縄), 2010年6月16日-18日

**量子計算による新規記述子を用いた皮膚感作性の構造活性相関**

永堀 博久, 吉岡 薫, 森本 隆史, 太田 美佳, 齋藤 昇二, 金子 秀雄 (生物環境科学研究所)

第37回日本トキシコロジー学会学術年会 (沖縄), 2010年6月16日-18日

**DMSOがヒト凍結肝細胞の遺伝子発現に与える影響**

住田 佳代, 五十嵐 芳暢\*<sup>1</sup>, 鳥塚 尚樹\*<sup>2</sup>, 松下 智哉\*<sup>3</sup>, 阿部 香織\*<sup>4</sup>, 青木 幹雄\*<sup>5</sup>, 漆谷 徹郎\*<sup>1,6</sup>, 山田 弘\*<sup>1</sup>, 大野 泰雄\*<sup>7</sup> (生物環境科学研究所, \*<sup>1</sup>(独)医薬基盤研究所, \*<sup>2</sup>エーザイ(株), \*<sup>3</sup>中外製薬(株), \*<sup>4</sup>大塚製薬(株), \*<sup>5</sup>大日本住友製薬(株), \*<sup>6</sup>同志社女子大学, \*<sup>7</sup>国立医薬品食品衛生研究所)

第37回日本トキシコロジー学会学術年会 (沖縄), 2010年6月16日-18日

## 安全工学

**事故・トラブル事例を活用した教育**

田中 則章 (生産技術センター)

化学工学会 プラントオペレーション分科会第115回研究会「日常オペレーションにおけるプラント安全確保」(千葉), 2010年1月15日

## 設備材料工学

**Corrosion Detection by Fiber Optic AE Sensor**

多田 豊和, 森 久和, 町島 祐一\*, 畦本 雅弘\* (生産技術センター, \*(株)レーザック)

*Journal of Acoustic Emission*, 27, 233 (2009)

**非破壊検査技術の化学プラントへの適用**

多田 豊和, 末次 秀彦, 森 久和 (生産技術センター)

非破壊検査, 58 (11), 476 (2009)

**保温材下腐食の抑制要因と非吸水性断熱材による増し保温TM工法について**

森 久和, 原 智彦\*, 黒坂 和弥\*, 池田 博之\*, 鈴木 貴大\* (生産技術センター, \*ニチアス(株))

日本設備管理学会誌, 22 (1), 8 (2010)

### 光ファイバAE法を用いたCUI検査技術と保温材下防食対策

森久和, 中田幹俊, 末次秀彦, 多田豊和 (生産技術センター)  
プラントエンジニア, 2010年3月号, 12(2010)

### 光ファイバAEを用いたCUI検査技術の開発

多田豊和, 末次秀彦, 森久和 (生産技術センター)  
検査技術, 2010年5月号, 53(2010)

### 非破壊検査技術の化学プラントへの適用

多田豊和, 末次秀彦, 森久和 (生産技術センター)  
配管技術, 2010年5月号, 58(2010)

### 直流磁化ECTによる強磁性体配管の減肉検出の検討

扇田侑太郎\*, 小坂大吾\*, 橋本光男\*, 森久和, 末次秀彦, 多田豊和 (生産技術センター, \*職業能力開発総合大学校)  
日本非破壊検査協会「安全・安心な社会を築く先進材料・非破壊計測技術シンポジウム」(茨城), 2010年3月18日-19日

### 有機酸中における18-8ステンレス鋼の腐食におよぼす含有硫黄量の影響

矢野昌也 (生産技術センター)  
腐食防食協会「材料と環境2010」(東京), 2010年5月12日-14日

### API579-1/ASME FFS-1の局部減肉評価基準への信頼性手法の適用

戒田拓洋 (生産技術センター)  
日本高圧力技術協会 平成22年度春季講演会 (東京), 2010年5月28日

## ライフサイエンス

### Gene Expression Profiles in the Common Marmoset Brain Determined Using a Newly Developed Common Marmoset-Specific DNA Microarray

福岡俊文\*<sup>1</sup>, 住田佳代, 山田徹\*<sup>1</sup>, 樋口千洋\*<sup>1</sup>, 中垣慶子\*<sup>2</sup>, 中村克己\*<sup>2</sup>, 高坂新一\*<sup>2</sup>, 斎藤幸一, 大江田憲治 (生物環境科学研究所, \*<sup>1</sup>大日本住友製薬(株), \*<sup>2</sup>国立精神・神経センター)  
*Neuroscience Research*, **66** (1), 62(2010)

### A Novel Small Compound that Promotes Nuclear Translocation of YB-1 Suppresses Experimental Hepatic Fibrosis in Mice

東清史, 冨ヶ原祥隆, 白木宏明, 西岡和彦, 宮田かおり, 三上寿幸\*<sup>1</sup>, 木村徹\*<sup>1</sup>, 稲垣豊\*<sup>2</sup>, 金子秀雄 (生物環境科学研究所, \*<sup>1</sup>大日本住友製薬(株), \*<sup>2</sup>東海大学)  
第83回日本薬理学会年会 (大阪), 2010年3月16日-19日

### ヒト代謝酵素CYP3A4とCYP2C19の基質認識機構における差異 -Tebufenozideを例として-

城谷直紀\*<sup>1</sup>, 十川萌\*<sup>1</sup>, 生城真一\*<sup>2</sup>, 榊利之\*<sup>2</sup>, 原田俊幸\*<sup>1</sup>, 宮川恒\*<sup>1</sup>, 松井正義, 味方和樹, 西岡和彦, 平井伸博\*<sup>1</sup>, 赤松美紀\*<sup>1</sup> (生物環境科学研究所, \*<sup>1</sup>京都大学, \*<sup>2</sup>富山県立大学)  
日本農薬学会 第35回大会 (北海道), 2010年5月28日-30日

### グルタチオン結合能を有する化合物を投与したラット尿のGC/MSメタボローム解析

福田貴子, 平野拓郎, 緒方敬子, 大宇根浩二, 藪下晴津子, 浅野敬之, 味方和樹, 西岡和彦, 金子秀雄 (生物環境科学研究所)  
日本質量分析学会 第58回質量分析総合討論会 (茨城), 2010年6月16日-18日



農業スクリーニング研究の加速に向け、化合物の管理と有効活用に威力を発揮する自動サンプル保管庫の内部（農業化学品研究所）

---

## 住友化学 2010-II 発刊にあたって

住友化学2010-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。

2010年11月

---

（無断転載を禁ず）

## 住友化学 2010-II

発行 平成22年11月30日

発行所 住友化学株式会社・編集兼発行人 神田 直哉



LED 導光板照明「スマイルック®」が設置された東京本社1階の受付

# 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

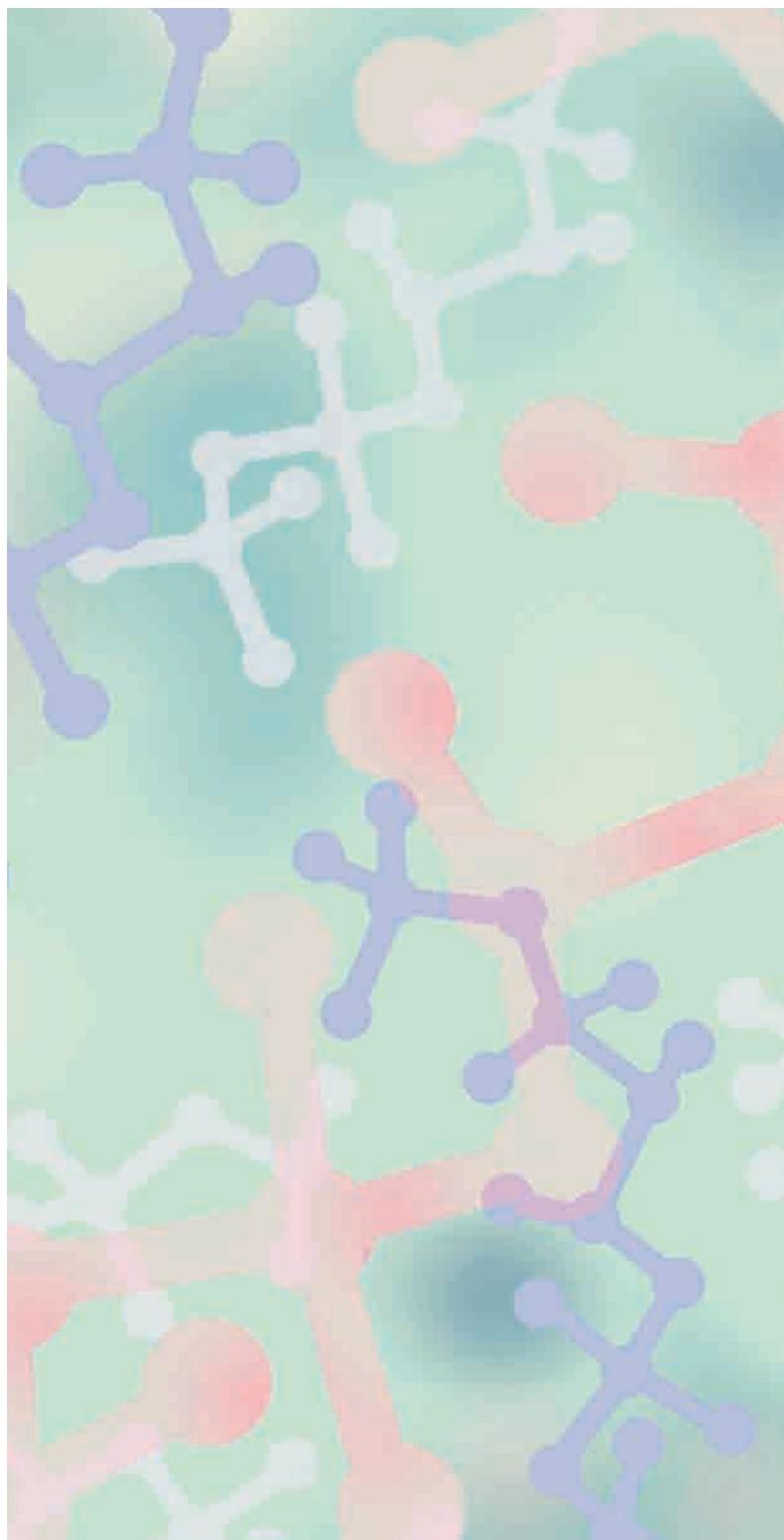
東京住友ツインビル(東館)

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>



# 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。

2010-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									
工場・研究所紹介									
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)