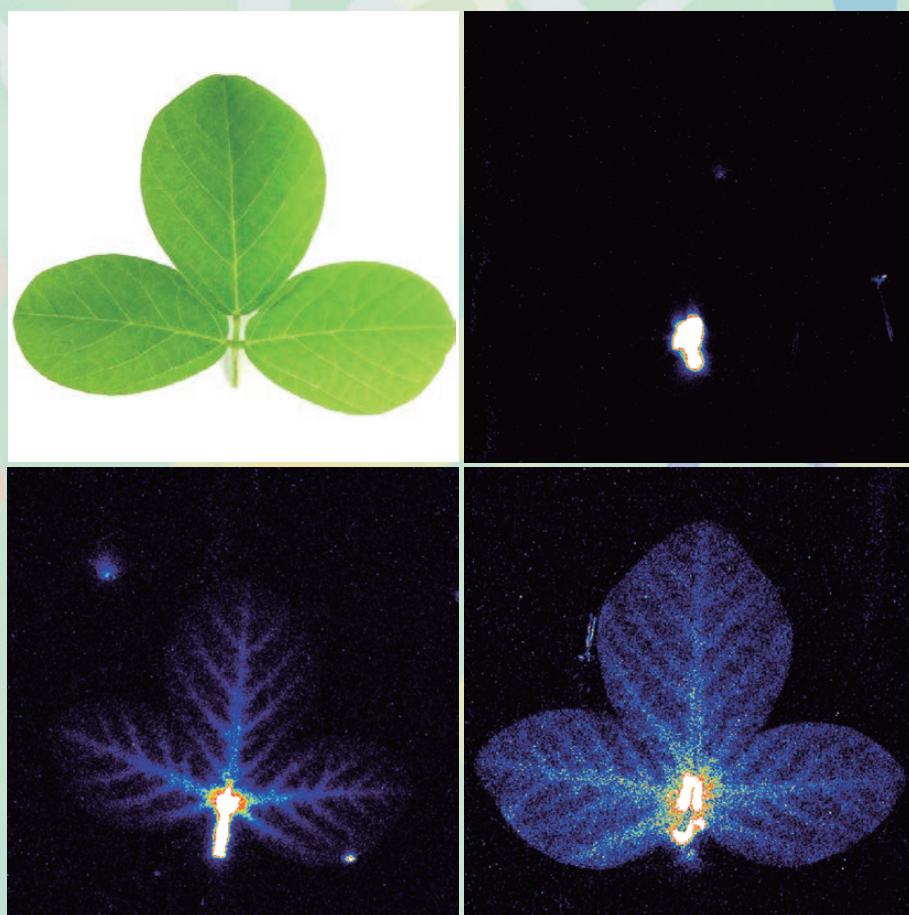


住友化学

2019 技術誌



放射性同位体を用いた農業用殺菌剤の植物体内移行性評価

住友化学

目次 2019

随 想

令和の始まりに考えること

住友化学株式会社 代表取締役社長 岩田 圭一 2

総 説

プロピレンオキサイド製造技術の動向と展望 4

新規ピレスロイド系殺虫剤モンフルオロトリンの開発 12

皮膚感作性評価の現状と今後の展望 24

欧州連合における植物保護剤とバイオサイド製品の
活性物質の承認審査の変遷について 37

薬剤耐性 (AMR) 菌感染症の現況と
CiCLE を活用した北里研究所とのKS-プロジェクト 49

技 術 紹 介

表面分子鎖の運動性を利用した新規撥水撥油剤の開発 55

運転訓練シミュレータの開発 59

活性汚泥の菌叢解析による生物学的排水処理の高度化 63

DSP オリジナル技術 高薬物含有微小球形粒子 OPUSGRAN®
ー既存の製剤開発手法を覆す画期的な技術ー 67

再生医療等製品の品質評価技術 72

製 品 紹 介

アクリル保護フィルム付き偏光板 WOLF 偏光板 77

高剛性・良外観・低反り ガラス繊維強化ポリカーボネート樹脂
SD ポリカ™ HT シリーズ 特殊グレード 77

ト ピ ッ ク ス

PMMA をベースとした軽くて頑丈な透明樹脂を開発 78

飼料添加物メチオニン新プラントが完成
ー愛媛工場で竣工式を開催ー 78

EUにおいて新規殺菌剤メチルテトラプロールおよび
インピルフルキサムの農薬登録申請を実施 79

バイオラショナル研究開発拠点が米国にて稼働開始 79

デジタル革新部を設立 80

展示会などへの出展 81

外部表彰受賞紹介

..... 82

外部発表紹介

..... 83



住友化学 抄録

■プロピレンオキサイド製造技術の動向と展望

川端 智則、山本 純、小池 弘文、吉田 周平 …… 4～11

住友化学(株)が開発したクメンを酸素キャリアーとするプロピレンオキサイド(PO)製法は、非常に高いPO収率が得られるとともに運転安定性に優れたPO製法として各方面から高い評価を受けている。本稿では、PO製造技術の動向について解説するとともに、ライセンス活動状況や住友化学PO製法の特徴についても紹介する。

■新規ピレスロイド系殺虫剤モンフルオロトリンの開発

森 達哉、大下 純、山田 将弘、田中 嘉人、
広田 将司、宮田 かおり、田淵 美穂 …… 12～23

住友化学(株)により開発された新規ピレスロイド系殺虫剤モンフルオロトリンは、イエバエおよびチャバネゴキブリに対して、汎用的なエアゾール用ノックダウン剤テトラメトリンのおおの約20倍(KT₅₀(min))、約30倍(KT₅₀(min))の極めて高いノックダウン活性を示すだけでなく、ノックダウンした虫が速やかに静止するという、これまでのピレスロイドには見られない優れた性能(フリージング効果)を有しており、新しいエアゾール用ノックダウン剤として、当社の主力製品になるものと期待されている。本稿では、モンフルオロトリンの発明の経緯、物性および安定性、効力、製造法および安全性について報告する。

■皮膚感作性評価の現状と今後の展望

須藤 英典、檜垣 環、北野 紗季、奥田 優、
堀江 宣行、山口 尊史 …… 24～36

化学物質による“皮膚感作性(かぶれ)”は、労働環境の維持管理および一般消費者の安全確保の観点で社会的関心の高い疾患の一つである。近年、皮膚感作性の評価では、動物を用いた試験から動物を用いない試験(動物実験代替法)への置き換えが強く求められている。既に複数の動物実験代替法が開発され、各国の規制に活用されつつある。本稿では、皮膚感作性について概説した上で、国際的な規制動向および新しい評価手法、それを踏まえた社内対応ならびに今後の展望について紹介する。

■欧州連合における植物保護剤とバイオサイド製品の活性物質の承認審査の変遷について

原田 浩子、龍 みを、太田 美佳 …… 37～48

欧州連合の単一市場設立のために、植物保護剤の上市に関する指令 91/414/EECおよびバイオサイド製品の上市に関する指令 98/8/ECが採択され、農業およびバイオサイドに関して、域内での調和のとれた規制が実現された。その後、上記の植物保護剤およびバイオサイド製品の指令は、それぞれ規則 1107/2009および規則 528/2012に置き換えられた。本稿では、植物保護剤やバイオサイド製品の活性物質に関する承認審査手順と承認基準等の変遷について概説する。

■薬剤耐性(AMR)菌感染症の現況とCiCLEを活用した北里研究所とのKS-プロジェクト

日高 淳、竹本 浩司、志水 勇夫 …… 49～54

抗菌薬に対する耐性菌の出現と蔓延は世界的な問題であり、国家・国際レベルでの対策が必要とされている。(学)北里研究所および大日本住友製薬(株)は、共同研究「KS-プロジェクト」を通じて、従来になく独創的なアプローチを用いて画期的な薬剤耐性菌感染症の治療薬を提供することを目指している。本稿では、薬剤耐性菌の世界的な問題およびCiCLEを活用した我々のプロジェクトについて報告する。

表紙写真「放射性同位体を用いた農業用殺菌剤の植物体内移行性評価」について

農業用殺菌剤に求められる重要な特性の一つとして、植物体内における移行性が挙げられます。当社では放射性同位元素(¹⁴C)を含むインピルフルキサム(南米ダイズさび病防除を主ターゲットとする現在開発中の新規農業用殺菌剤)原体を合成し、オートラジオグラフィの技術(放射性物質から放出されるベータ線などから画像を作成する方法)を用いて、インピルフルキサムがダイズ体内において優れた移行性を有することを確認いたしました。(インピルフルキサムについては、本誌p79でもご紹介しています。)

<各写真について>

1	2
3	4

- 1: 基部にインピルフルキサム(¹⁴Cラベル体)を処理した直後のダイズ第1本葉
- 2: 写真1のオートラジオグラフ(蛍光部分がインピルフルキサム(¹⁴Cラベル体))
- 3: インピルフルキサム(¹⁴Cラベル体)を処理して1日後のオートラジオグラフ
- 4: インピルフルキサム(¹⁴Cラベル体)を処理して4日後のオートラジオグラフ

令和の始まりに考えること

住友化学株式会社
代表取締役社長
岩 田 圭 一

Keiichi IWATA



いよいよ令和の時代が始まりました。新元号にこめられた思いである、「人々が心を寄せ合う中で文化が生まれ育つ」社会の実現、より端的には、格差や分断化に対するアンチテーゼとして「うるわしい調和をもたらす」時代への期待が高まっています。漢和辞典によると「令」という字は上部が冠、下部がひざまずく人間の姿を現す象形文字の組み合わせで、神の意志を伺うことを表現し、規範とか法律の意味を持つそうです。私なりに新元号^{ふえん}を解釈すると「規範でもって調和を図る」、さらに敷衍して住友化学流にいうと、営業の要旨に代表されるような、住友グループが長年尊重してきた規範をもとに社会と一体となって企業活動を行うという意味だと考えています。

本稿ではグローバル化の進展を背景に社会情勢が大きく変化し、技術革新の流れが加速した平成の30余年をふりかえり、それを踏まえた、企業として、

あるいは個人として今後のすすむべき方向はどこにあるのかについて、最近考えていることを述べてみたいと思います。

平成を総括するとしたら、1980年代から現代に続く、IT技術の進化による生産の自動化やネット世界の出現を中心とした第3次産業革命が、従来の石油と電力による大量生産、大量輸送をベースとした社会を大きく変えてきた時代といえると思います。また、人工知能とITによる考える工場、繋がる産業といった、いわゆる第4次産業革命が目前に迫っていますし、その先には2045年と想定されている、人工知能が人間の知性を超える、技術的特異点「シンギュラリティ」までが視野に入ってきています。

ちなみに、平成元年は個人的には住友化学に入社して8年目、本社の査業部（いかにも古めかしい部署名ですが戦前の住友本社の職制に由来します、現在の経営管理部）に異動して3年目でした。ようやく各部に一台、ワープロが設置された時代です。ただし稟議等公式文書はワープロ使用禁止、手書きがルール化されていました。今では笑い話ですが、そのルールの理由は、稟議起草者の心持が手書きの文字の形や強弱にあらわれ、それも案件判断の基準となるというものでした！

そのような牧歌的な時代を経て、iPhoneが初めて市場に出たのは2007年、平成の後半に入ってからです。今からわずか10年少し前のことで、私は情報電子化学業務室部長4年目、中国無錫に偏光板貼合工場が立ち上がった頃です。上海から無錫までは高速鉄道はもとより高速道路さえまだ全線開通していませんでした。それ以降の社会生活、特にコミュニケーションツールの変化たるや、中国のみならず、世界の全地域で想像を超えたものになっています。また、これから途上国を中心にスマホユーザーが20億－30億人誕生し、新しくネットの世界に登場してくるのです。技術そのものに加え、普及の加速化も

始まっています。そのようなデジタル革新の変化の流れは止めようがなく不可逆的であると思っています。

平成最後の年にスタートした新中期経営計画では、「次世代事業の創出加速」と並んで「デジタル革新による生産性の向上」を重要な基本方針に掲げていますが、この二つは独立したものではなく、おのおの密接に連携しています。研究開発、製造、SCM、営業、間接業務すべての面における効率化と質の向上が次世代技術の開発促進と新規事業の創出の土台となるのです。

付言しますと、デジタル革新の本丸はその成果をビジネスモデルそのものに組み込むことにあと私には考えていますが、B to Bの業態ではまだ実用されている例はほとんどないようです。世にいわゆるMaaS（モビリティ・アズ・ア・サービス）同様に、化学産業のビジネスモデルが、製品の供給からサービスとしての価値をネット経由で提供する姿へ変化したときに実例として現れるのでしょうか。新中期ではその第一段階として生産性の向上に焦点をあてています。

また、デジタル革新の大きな流れの一方で、VUCA*と称されるように将来がどうなるか見通しにくい日常もあります。世界の動きが一般社会に即座に共有されるITネットワークの進歩は情報の洪水に通じ、動きの中に潜んでいる重要な核、本質を隠してしまうのです。社会の動きを把握する手法が劇的に変わっていく中で、時代の流れに対して、じっと立ち止まって本質を凝視することがより重要になると感じています。

例えばグローバル化の掛け声のもとに意識しないまま失ってしまった日本的経営の良さはないのか、従来の日本的経営の欠点といわれる「総花的な資源配分」、「平均点志向」、「自前主義」を一律に否定していいのか、という問いかけです。総花運営は総合によるシナジー効果にも通じますし、平均点志向は高品質、安定操業の基盤であり、格差を生みにくく

する知恵でもあります。また独自技術の重視と自前主義は紙一重の差とも考えられます。

別の視点では、行き過ぎた金融資本主義は長期的な経営の健全性や投資機会を損ねることにつながらないか等、企業経営の面から見ても多くの論点があります。

今後、デジタル革新は、従来の思考プロセスである、演繹的に積み上げて理論を構築する手法ではなく、データと結びつくことによって理論抜きで帰納的に最適解を見つけるといった体系に変わっていくといわれています。

どういうアプローチをすれば少しでも本質に近づいていけるのか、技術の進歩だけではこの解決策を提示はしてくれません。まさに人の知性が試される命題で、令和の時代に課された宿題です。

* VUCA : Volatility変動性、Uncertainty不確実性、Complexity複雑性、Ambiguity曖昧性

(閑話休題の付録)

確かなことの一つは、物事には多面性があるという認識の重要性です。おもしろい事例をご紹介します。ウサギとカメの説話があります。ウサギが寝坊しているうちにカメが先にゴールするという話です。日本では油断大敵、まじめでコツコツといった地道な努力が大切との教訓例です。しかし、ものの本によるとフランスでは、ウサギはゴール近くでカメを追い抜こうとしたが間に合わなかった、したがってもっと早くスタートせよ、となり、インドでは、カメは寝ているウサギに声をかけるべきで、友情を大切にしないといけないという教えになるそうです。

プロピレンオキサイド製造技術の 動向と展望



住友化学株式会社

石油化学品研究所

川 端 智 則

山 本 純

千葉工場

小 池 弘 文

吉 田 周 平

Trends and Views in the Development of Technologies for Propylene Oxide Production

Sumitomo Chemical Co., Ltd.

Petrochemicals Research Laboratory

Tomonori KAWABATA

Jun YAMAMOTO

Chiba Works

Hirofumi KOIKE

Shuhei YOSHIDA

Sumitomo Chemical Co., Ltd. has developed a propylene oxide (PO)-only manufacturing process where cumene acts as the oxygen carrier, which has a high reputation as a production method that offers distinct advantages of a high PO yield and superior stability in plant operation. In this article we outline the trends in PO manufacturing technology, and also introduce the status of licensing activities and features of the Sumitomo Chemical process.

はじめに

プロピレンオキサイド (PO) は、世界で1,000万トン以上生産されている主要工業製品である。その用途の約70%はポリエーテルポリオール (ポリオール) として各種ウレタン原料、約17%はプロピレングリ

コールとして不飽和ポリエステル原料、食品添加剤、化粧品などに使用される (Fig. 1)。特にアジアを中心としたウレタン需要の伸びが著しく各国のPOメーカーは相次いで新設プラントの稼働計画を発表している (Fig. 2)。POの世界の製法別の生産割合をFig. 3に示す。

PO applications:

Polyether polyols 68%, Propylene glycol 17%, Others (Glycol ether, Surfactants) 15%

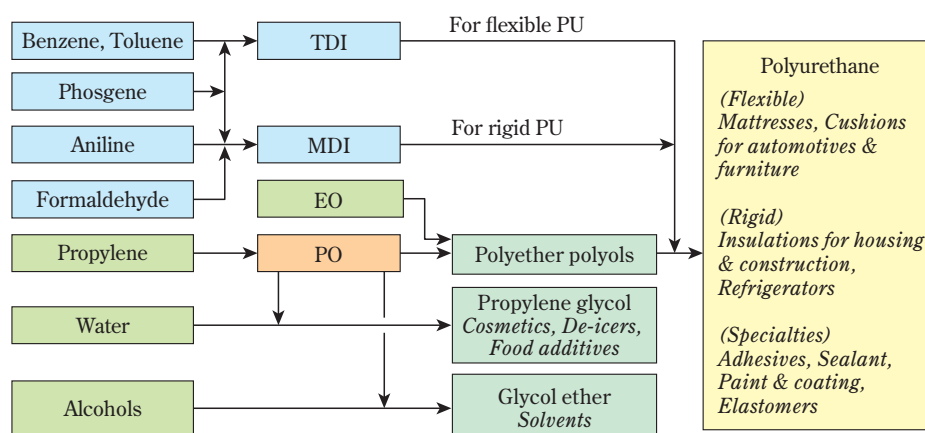


Fig. 1 Main applications of PO and market outlook

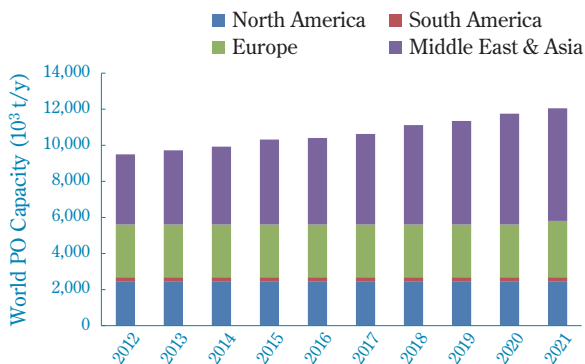


Fig. 2 Forecast world PO production capacity (estimated by Sumitomo Chemical Co., Ltd.)

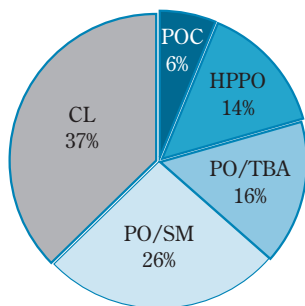


Fig. 3 PO production technologies (2018) (estimated by Sumitomo Chemical Co., Ltd.)

現在工業化されているPO製造方法は、その開発の歴史から3つの方法に大別される。第1世代は塩素を用いPOを生産する塩素法（CL）、第2世代は有機ハイドロパーオキシドを用いPOとともにスチレンモノマー（SM）や*tert*-ブチルアルコール（TBA）のような併産品を生産する併産法である（PO/SM、PO/TBA）。いずれの製法も副産物の処理の問題や、経済性が併産品の市況に左右される等の問題を抱えており、併産物を伴わず、環境にやさしい新規な単産法の開発が望まれてきた。その結果、第3世代の製法であるクメンを酸素キャリアとして循環再利用する製法（POC法）と過酸化水素法（Hydrogen Peroxide to Propylene Oxide法；HPPO法とも言う）が工業化されるに至った。2015年以降の生産能力20万トン／年の新設プラントでは、第3世

代の製法が全体の生産能力の半分以上を占めている。

当社は1998年に新規エポキシ化触媒の開発に成功したことを契機に、POC法の技術確立に成功し、2003年に千葉工場において15万トン／年のプラントをスタートさせた。その後、アジアにおける旺盛な需要を背景に2005年秋には20万トン／年への能力増強を実施し、さらには競争力強化のための合理化や環境負荷低減対策にも継続的に取り組みつつ順調な稼働を続けている。POC法は、当社独自開発の高性能エポキシ化触媒技術と、熱安定性の高いクメンハイドロパーオキシドを使ったプロセス開発技術の融合により、非常に高いPO収率と分離精製の省エネ化を達成し、既存のプロセスに比べて収率およびエネルギーの両面で優れた方法である。そのため、平成18年度 日本化学会 化学技術賞（2006）、第8回グリーンサステナブルケミストリー（GSC）賞 経済産業大臣賞（2008）、平成20年度 石油学会学会賞（2008）などを受賞するなど、持続可能な社会の発展に貢献するものとして、各方面から高い評価を受けている。

同時に、POC法は他製法と比較して運転安定性の高いプロセスでもあり、海外から技術ライセンスの要望も多く、これまでに3件のライセンスを実施している。（Table 1）。2009年にペトロ・ラービグ社（サウジ・アラムコ社と住友化学株式会社の共同出資会社、サウジアラビア）で初のライセンスプラントが稼働した。2015年にはS-Oil社（韓国）にライセンスを実施したことに加え、2017年にはPTTGC社（タイ）とライセンス契約を締結し、2020年の稼働に向け現在建設中である。

本稿ではPO製造技術の動向について解説すると共に、POC法の特徴についても紹介する。

工業化されたPO製造方法

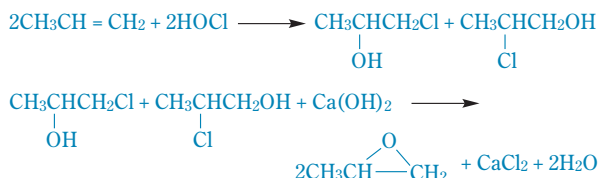
1. 塩素法

塩素法は最も古くから工業的に実施されているPO製法であり、プロピレン、塩素および水を原料にプロピレンクロロヒドリンを生成する工程、次いで石灰乳による脱塩化水素工程を経てPOが製造される。本製法を用いた最大のメーカーはDow Chemical社（現：DowDuPont社）であり、国内メーカーはAGC株式会社と株式会社トクヤマの2社である。PO 1トン

Table 1 Licensing history for Sumitomo POC technology

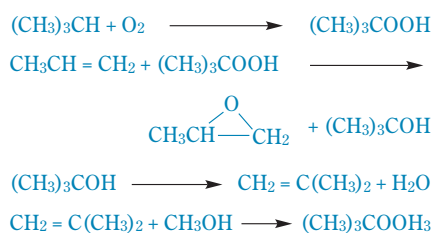
Plant	Location	Capacity (10 ³ t/y)	Start-up
Sumitomo Chemical Co., Ltd.	Japan	200	2003
Rabigh Refining and Petrochemical Co. (Petro Rabigh)	Saudi Arabia	200	2009
S-Oil Corp.	South Korea	300	2018
PTT Global Chemical Public Co., Ltd. (PTTGC)	Thailand	200	2020

あたり約1.9トンの塩化カルシウムを含む約40トンの廃液を発生させるため、廃液処理の環境への負荷が高いとされている。塩素法は現在も世界のPO生産能力の約40%を占めるが、最近では環境に対する規制強化の動向により¹⁾、新設による実施が難しくなっている。



2. 併産法

併産法は、1970年代にHalcon社とAtlantic Richfield社（後のLyondellBasell Industries社）により開発された。併産法にはPO/SM法とPO/TBA法があり、それぞれエチルベンゼンハイドロパーオキシドまたはtert-ブチルハイドロパーオキシド（TBHP）を有機過酸化物として用いてプロピレンをエポキシ化することによりPOを製造する。同時に併産品としてスチレンモノマー（SM）またはtert-ブタノール（TBA）を生成する。PO/SM法の代表メーカーはLyondellBasell Industries社とShell社であり、PO/TBA法メーカーはLyondellBasell Industries社とHuntsman社である。2000年代の併産法の新設プラントは、併産物の需要動向を反映しPO/SM法の採用が多かったが、近年ではPO/TBA法の採用が主である。以下にPO/TBA法のプロセスを説明する。



PO/TBA法では、イソブタンの空気酸化によるTBHPの生成工程、TBHPによるプロピレンのエポキシ化工程でPOを製造する。イソブタンの酸化は、液相にて120~140℃、3~4 MPaGの条件で行われ、イソブタン転化率35~50%、TBHP選択率は50~60%である。プロピレンのエポキシ化は通常モリブデン化合物からなる触媒の存在下、液相にて90~130℃、1.5~6 MPaGの条件で行われる。プロピレン転化率約10%、TBHP転化率95%以上で、PO選択率は約90%である。副生したTBAは脱水すればイソブチレンになり、さらにメタ

ノールと反応させれば、ガソリンのオクタン価向上剤として利用されるtert-ブチルメチルエーテル（MTBE）となる。この方法はPO 1トンあたり約2.1トンのMTBEが副生するため、MTBE市況の影響を受けやすいプロセスである。一方、PO/SM法では、PO 1トンあたり約2.5トンのSMが副生する。

3. 第3世代の製法1（POC法）

併産品市況の影響を受けない製法として、副生物が実質的に水のみであるPOC法や過酸化水素法（HPPO法）が近年相次いで工業化された。

当社により技術確立され、2003年に商業生産を開始したPOC法（Fig. 4）は、クメン（CUM）の空気酸化によるクメンハイドロパーオキシド（CMHP）の生成工程、CMHPによるプロピレン（C₃'）のエポキシ化工程、次いで副生するα-クミルアルコール（CMA）の水素化によるクメンの生成工程からなる3段反応工程のプロセスである。

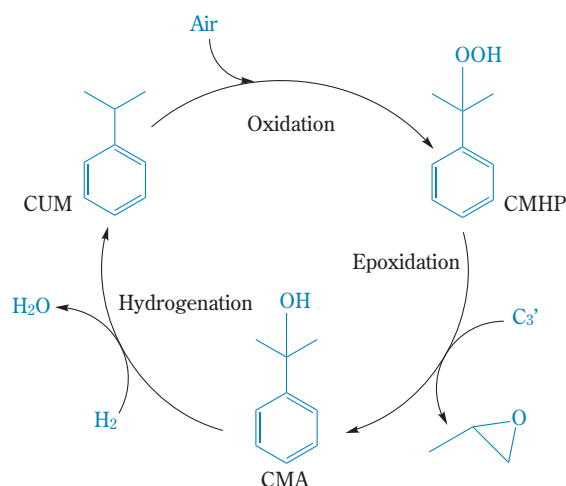


Fig. 4 Sumitomo PO production process (POC)

(1) 高性能エポキシ化触媒Ti含有珪素酸化物の採用

POC法では活性が高く、高PO選択性を有するエポキシ化触媒としてチタン（Ti）含有珪素酸化物（以下、住友Ti触媒と言う）を採用している。後述するHPPO法において使用されているTiシリケート触媒（TS-1）は、MFI型に分類されるゼオライト構造を有しAlの代わりにTiが導入された物質であるが、5~6 Åのマイクロ細孔しか有さず大きな分子の反応には不向きである。住友Ti触媒は、ナノスケールのメソ細孔を有する点を特徴とし、クメンハイドロパーオキシドという大きな分子に対して高い活性を発現するようにデザインされたものである。

住友Ti触媒が高性能である理由は、上記のメソ細孔に加え、シリカ骨格中に高分散に取り込まれた4配位Ti

および、他のTiシリケートを凌駕する高い疎水性、の計3つの要素を兼ね備えているためと考えられる。**Fig. 5**に住友Ti触媒の原子分解能電子顕微鏡像を示しているが、エポキシ化活性の高い4配位Tiがシリカ中に原子状で存在する様子が確認できている。本局所構造の存在は、Ti K-edge EXAFSなどの他の分析結果からも確かめられている²⁾。

次に住友Ti触媒の疎水性の評価を行い、TS-1および触媒担体用シリカゲルと比較した結果を**Fig. 6**に示した。加水した α -クミルアルコール／クメン溶液中に触媒を浸漬させ触媒上に吸着したH₂O量を測定したところ、一般に疎水性が高いことが知られているTS-1よりもH₂O吸着量が少ないことが分かった。住友Ti触媒では、この高い疎水性がプロピレン親和性を高めることにより、高いエポキシ化活性が発現するものと推測している。

(2) プロセスの概要

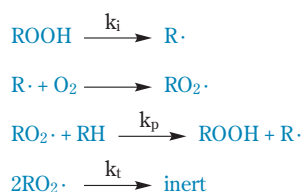
POC法の特徴は高性能なエポキシ化触媒により非常に高いPO収率を達成するとともに、分離精製エネ

ルギーも少なく、他の製法に比べてエネルギー使用量が極めて低く抑えられている点にある。以下に各工程の概略を説明する。

① 酸化工程

酸化工程は、クメンを空気により酸化してクメンハイドロパーオキシド（CMHP）を得る工程である。

酸化反応は空気による自動酸化で行われるため、触媒を必要としない³⁾。クメン酸化の速度はエチルベンゼン酸化に比べて大きいことが知られており、通常は90～130℃、常圧～1.0 MPaの比較的温和な条件で反応が進行する（**Fig. 7**）⁴⁾。本反応の収率は高く、有効成分の選択率は95%以上に達する。また、CMHPは安定なヒドロパーオキシドであり、エチルベンゼン酸化やイソブタン酸化に比べてヒドロパーオキシドの高濃度化も可能となる。これにより製造工程全体でのクメン循環量を少なくすることができ、大幅な省エネが達成できている。



Comp.	k_p	$2k_t$	$k_p/(2k_t)^{0.5}$	yield (%)
Cumene	0.72	0.04	35.6	84.8
Ethylbenzene	2.4	20	5.30	low

Rate constant at 60 °C (L/mol · sec),
yield at d [O₂]/dt = 10⁻⁴ (L/mol · sec)

Fig. 7 Comparison of hydroperoxide yield between cumene and ethylbenzene

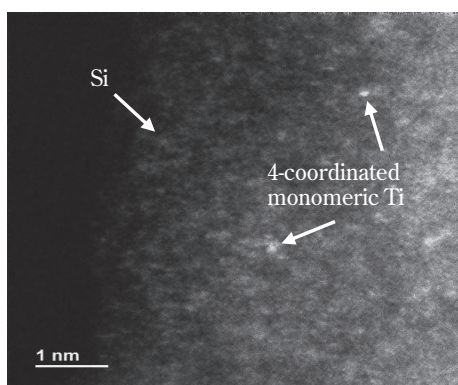


Fig. 5 Atomic resolution TEM image of Sumitomo Ti catalyst

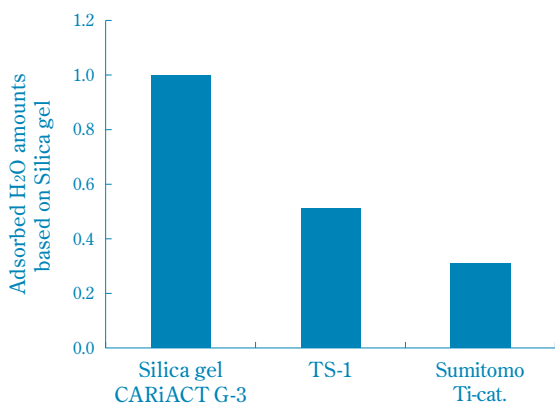


Fig. 6 Comparison of hydrophobicity in the view of H₂O adsorption between TS-1, silica gel, and Sumitomo Ti catalyst

② エポキシ化工程

エポキシ化工程は、CMHPとプロピレンを反応させて、 α -クミルアルコールとPOを得る工程である。

当社が開発した高性能エポキシ化触媒の採用と非水系での反応により、POからプロピレングリコール類への逐次反応が少なく、95%以上の非常に高いPO選択性が達成されている。溶媒として使用するクメンはPOに対し実質的にイナートであり、溶媒との逐次反応によるPOのロスがないことも高選択性に寄与している。後述するとおり、過酸化水素法（HPPO法）では、エポキシ化は水系での反応であることに加え、POとの反応性が高いメタノールを溶媒として用いるため逐次反応が進みやすく、PO選択率はPOC法に比べ低いと推測される。また、CMHPの熱安定性は過酸化水素よりも高く、HPPO法に比べ比較的高温で反応させることができる。

③ 水素化工程

水素化工程は、 α -クミルアルコール（CMA）と水素とからクメンを得る工程である。

反応は水素化触媒を充填した固定床形式でCMA／クメン溶液と水素を供給し実施される。PO/SM法、PO/TBA法におけるエポキシ化でそれぞれ生成する α -フェニルエタノールや*tert*-ブタノールとは異なり、CMAはほとんど定量的にクメンに変換することができる。得られた反応液から生成水の分離などの精製工程を経てクメンが回収される。回収されたクメンは酸化工程にリサイクルされる。

4. 第3世代の製法2（過酸化水素法（HPPO法））

BASF社・Dow Chemical社と、Evonik社・Thyssenkrupp社は2009年にTS-1触媒を用いプロピレンと過酸化水素（ H_2O_2 ）からPOを製造するHPPO法の商業運転を開始した。

HPPO法は、 H_2O_2 によるプロピレンエポキシ化の1段反応工程であるが、アルキルアントラキノンの酸化／還元サイクルを活用した H_2O_2 製造（アントラキノ

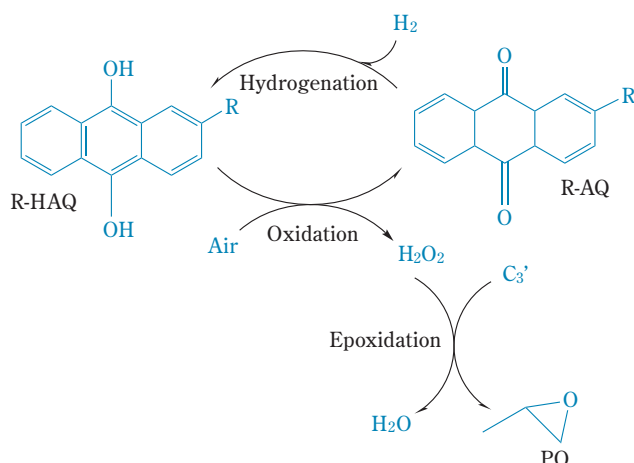


Fig. 8 HPPO process (including anthraquinone H_2O_2 production)

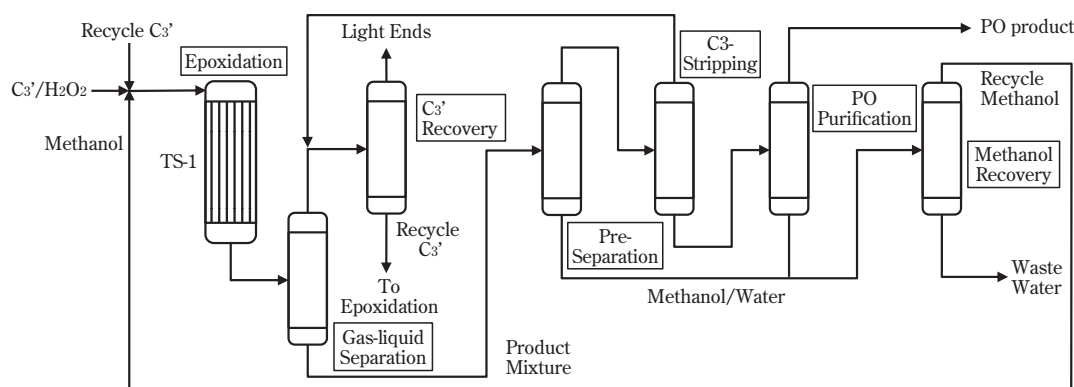


Fig. 9 Evonik/thyssenkrupp HPPO process

ン法と言う）まで含めれば3段工程（Fig. 8）になり、POC法と大きな差異はないと言える。一例として、Evonik社・Thyssenkrupp社が開発したプロセスの概要をFig. 9に示す⁵⁾。エポキシ化以外の主要な工程としては、溶媒メタノールの回収リサイクル工程などがあり、溶媒を分離精製するために大量のエネルギーを消費するプロセスとなる。

① エポキシ化工程

エポキシ化工程は、 H_2O_2 とプロピレンを反応させて、POを得る工程である。

反応はTS-1触媒が充填された反応器へプロピレンと H_2O_2 水とをメタノール（MeOH）溶媒とともに流通させて行われる。多管式熱交換器型反応器が採用され、触媒は焼成または高温下でのMeOH洗浄により再生され繰り返し使用される。 H_2O_2 の熱安定性が低く、POが水およびMeOHと反応する性質を持つことから、反応温度は50℃程度に抑えられ、また反応液中のPO濃度の上限は10 wt%程度となっている⁶⁾。この低い反応温度では反応熱の回収は困難と予想され、他工程の熱源としての利用は限定的であると予想される。

② MeOH回収工程

MeOH回収工程は、エポキシ化反応液からMeOHを分離回収する工程である。

エポキシ化工程で得られる反応液からガス成分、粗POの順に分離除去し、逐次反応生成物であるプロピレングリコール類などの高沸点不純物を含有するMeOH／水の混合液を得る。MeOHは蒸留分離により回収され、エポキシ化反応へリサイクルされる。先述のとおりエポキシ化反応液中のPO濃度を低くするために、溶媒であるMeOHはPOに対して大過剰の量が必要とされる。MeOHは蒸発潜熱が1,100 kJ/kgと大きいため、HPPO法のPO生産量あたりのエネルギー消費は比較的大きいと推測される。

エネルギー消費からみたPOC法と過酸化水素法 (HPPO法) との比較

Fig. 10では、製造工程全体で使用するエネルギーについてPOC法とHPPO法⁷⁾との比較を行っている。POC法はパーオキシドを製造する酸化工程を含むため、HPPO法についても原料のH₂O₂製造に使用されるエネルギー⁸⁾を考慮している。

この図に示すように、トータルのエネルギー消費についてPOC法はHPPO法に比べ優位であり、経済的かつ環境負荷の小さいプロセスであると言える。一方、H₂O₂はアントラキノン (AQ) 法によって製造されるが、アルキルアントラキノン (酸素/AQ = 32/264) がクメン (酸素/クメン = 32/120) に比較して酸素キャリアーとしての効率が悪く、かつ炭化水素溶媒へのAQ溶解度が低いことから液循環のためのエネルギーが大きいという課題がある。また、HPPO法ではMeOH中でエポキシ化反応が行われるが、MeOHは蒸発潜熱が1,100 kJ/kgとクメンの蒸発潜熱330 kJ/kgの3倍以上であるため、その回収エネルギーはPOC法に比べ相当に大きいと推測される。

近年、地球温暖化問題を始めた環境問題の深刻化に国際的な関心が高まっている中、各国においては二酸化炭素などの温室効果ガス削減など気候変動対策に向けた対応が今後確実に求められる。他のPO製法に比べ省資源、省エネルギーを実現したPOC法については、今後ますますその価値が高まっていくと予想される。

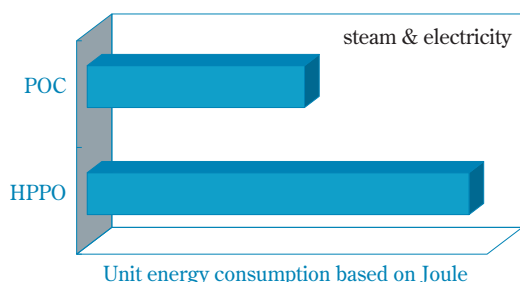


Fig. 10 Comparison of unit energy consumption between POC and HPPO

その他開発中のPO製造方法

1. 改良過酸化水素法 (改良HPPO法)

先述のとおり、現在商業運転されているHPPO法については、PO収率改善やエネルギー使用量削減の課題があり、各社独自の改良検討を進めていると思われる。一例として、2015年以降に公開された特許情報を基に検討技術の概要を解説する。

Evonik社は、水に溶解する均一系Mn錯体触媒を用いる水/プロピレン2相系の反応プロセスを構築した⁹⁾。水溶性Mn錯体をエポキシ化触媒として使用するH₂O₂によるオレフィンのエポキシ化反応は以前から知られていたが、Mn錯体のH₂O₂分解活性が高く、H₂O₂基準のエポキシ化生成物の収率が低い問題があった¹⁰⁾。公開特許に記載されているEvonik社の想定プロセスをFig. 11に示す。ループ型リアクターを使用し水相と油相 (プロピレン (C₃')) の2相系でエポキシ化させている。メタノールなどの溶媒を使用しないことによる分離エネルギーの削減や、接触時間を短くしH₂O₂の分解やPOの逐次反応を抑制し収率を向上させることが狙いと見られる。ただし、15℃程度の低温反応にも関わらず、PO収率が75%程度にとどまっており、H₂O₂の分解抑制に課題が残っていると推察される。

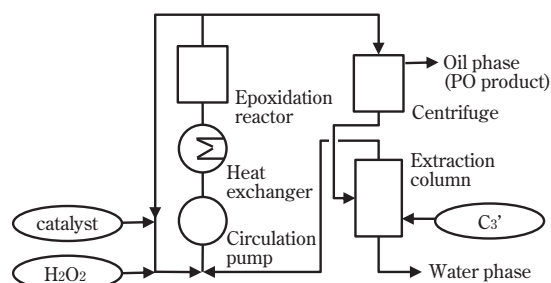


Fig. 11 Evonik modified process

BASF社-Dow Chemical社は共同で、溶媒変更により使用するエネルギーを削減する方法を開発中である¹¹⁾。エポキシ化触媒は酸化亜鉛を修飾したゼオライト構造を有するTi-MWW¹²⁾が使用されていると推測される。MWW構造は12員環サイドポケットと互いに独立した2種類の10員環細孔と酸素12員環スーパーケージを含むユニークな結晶構造であり¹³⁾、10員環細孔のみを有するTS-1に比べ反応に利用できるスペースが大きい特徴を有する。

2. 直接酸化法

直接酸化法は、工業的なエチレンオキシド (EO) 製造と同様の方式でプロピレンを気相で空気酸化する製法である。エネルギー消費の観点からは理想的なPO製法であるが、プロピレンのアリル位メチル基の脱水素反応に伴う燃焼反応の抑制が困難であり、未だ工業製法は確立されていない。2014年以降に公開された出願特許および学術論文から抽出した代表的な報告例をTable 2に示す。検討されている触媒系はEOプロセスで採用されているAg触媒系とラジカル反応触媒系に大別される。

Table 2 Example of published research of PO production by direct propylene epoxidation (2014 ~)

Company or research institution	Catalyst	Typical results	Reference
LyondellBasell Industries Holdings B. V.	Ag-Mo/CaCO ₃	PO sel. 40~50%	14)
China Petroleum & Chemical Corp.	Nano hollow Fe ₂ (MoO ₄) ₃	PO sel. <15%	15)
LOTTE Chemical Corp.	Ag-(Mo-W)/ZrO ₂	propylene conv. 12%, PO sel. 58%	16)
University of Oxford	NiAg _{0.4} /SBA-15	propylene conv. 0.04%, PO sel. 71%	17)
East China University of Science and Technology	Ag-Cu-Cl/BaCO ₃	propylene conv. 1%, PO sel. 84%	18)
Fuzhou University	Fe ₂ O ₃ -MoO ₃ -Bi ₂ SiO ₅ /SiO ₂	propylene conv. 12%, PO sel. 60%	19)

3. その他の製法

Pdなどの貴金属により水素／酸素から液相中で過酸化水素（H₂O₂）を発生させ、このH₂O₂を用いてプロピレンのエポキシ化を同反応器内で実施する方法（以下、in-situ HPPO法と言う）がLyondellBasell Industries社やSinopec社などから開示されている。触媒としては貴金属を担持したTiシリケートが多く使用される。LyondellBasell Industries社は、Pd担持Ti-MWW触媒でのin-situ HPPO法において、プロピレンと水素から副生するプロパンを抑制するためにキノン化合物添加が有効であることを見いだしているが²⁰⁾、低いPO生産性と水素基準での低いPO選択率（<50%）のために実用化は困難と推測される。

LyondellBasell Industries社は他の方法として、 α -メチルベンジルアルコール（MBA）をH₂O₂キャリア兼溶媒とし、Ti-MWWをエポキシ化触媒として使用するPO製法を開示した²¹⁾（Fig. 12）。同社はすでに1990年代にMBAの酸化によりH₂O₂を製造する概念を見いだしていたが²²⁾、先述したTi-MWW触媒の開発を契機として本プロセスを考案したと推測される。副生するビス- α -メチルベンジルーエテル（BAMBE）を分離除去するため、未反応MBAは全量蒸留され酸化工程にリサイクルされる。MBAの蒸発潜熱は400 kJ/kgであり、メタ

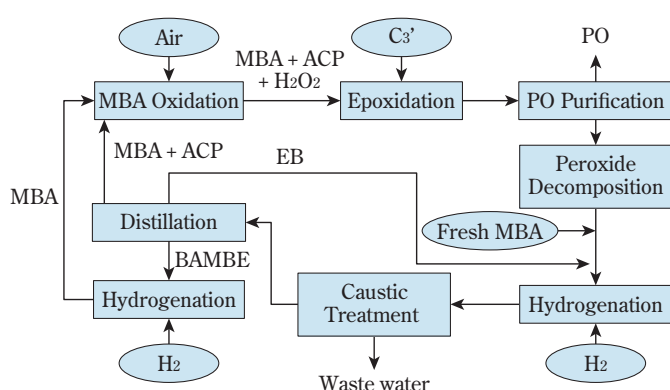
ノールを蒸留するHPPO法に比べエネルギー消費は少ないとみられるが、POC法（クメンの蒸発潜熱330 kJ/kg）に比べるとエネルギー消費が大きいと推測される。

おわりに

POの製造技術として現在は第1世代から第3世代の製法がほぼ同比率となっているが、第3世代の製法が主役となりつつある。今回紹介したPOC法は低環境負荷プロセスであり、住友化学グループのサステナビリティ推進に関する考え方に即したものである。今後もPOC法のさらなる改良や新たな技術の開発により、社会の持続的な発展に貢献したいと考えている。

引用文献

- 1) 日本貿易振興機構，“中国における環境規制と市場規模の最新動向調査 2018年1月”，<https://www5.jetro.go.jp/newsletter/shanghai/2018/180126/doukou.pdf>（参照2019/3/4）。
- 2) 辻 純平 ほか，住友化学，**2006-I**，4（2006）。
- 3) K. Weissmehl and H.-J. Arpe（向山 光昭 監訳），“工業有機化学”，第5版，東京化学同人（2004），p.289。
- 4) 神谷 佳男，燃料協会誌，**49**，603（1970）。
- 5) F. Schmidt *et al.*，*Chimica Oggi-Chemistry Today*，**32**，31（2014）。
- 6) Degussa AG and Uhde GmbH，WO 2005/000827 A1 など。
- 7) ThyssenKrupp Uhde，“Propylene Oxide, The Evonik-Uhde HPPO technology, Innovative・Profitable・Clean”，<https://www.digitalrefining.com/data/literature/file/1994182549.pdf>（参照2019/4/23）。
- 8) “Process Economics Program Report 68B”，IHS Markit（1992）。
- 9) Evonik Degussa GmbH，JP 2018-508505 A など。
- 10) D. E. De Vos *et al.*，*Tetrahedron Lett.*，**39**，3221（1998）。



EB; Ethylbenzene, ACP; Acetophenone, BAMBE; bis- α -methylbenzylether

Fig. 12 LyondellBasell Industries modified process

- 11) 辰巳 敬, ペトロテック, **36**(7), 521 (2013).
- 12) BASF SE, WO 2018/115117 A1 など.
- 13) 窪田 好浩・辰巳 敬, 真空, **49**(4), 205 (2006).
- 14) Lyondell Chemical Technology, L. P., US 2017/0056860 A1.
- 15) China Petroleum & Chemical Corporation, CN 103664832 A (2014).
- 16) Lotte Chemical Corporation, WO 2018038505 A1.
- 17) B. Yu *et al.*, *Appl. Catal., B*, **243**, 304 (2019).
- 18) Q. Zhang *et al.*, *Chin. J. Catal.*, **38**, 65 (2017).
- 19) Fuzhou University, CN 108816243 A (2018).
- 20) Lyondell Chemical Technology, L. P., US 2012/0083612 A1 など.
- 21) Lyondell Chemical Technology, L. P., WO 2016/164585 A1 など.
- 22) Arco Chemical Technology L. P., US 5268160 A (1993).

PROFILE



川端 智則
Tomonori KAWABATA
住友化学株式会社
石油化学品研究所
主席研究員
博士 (工学)



小池 弘文
Hirofumi KOIKE
住友化学株式会社
千葉工場
第一製造部長
(現職：シニアテクニカルアドバイザー)



山本 純
Jun YAMAMOTO
住友化学株式会社
石油化学品研究所
主席研究員



吉田 周平
Shuhei YOSHIDA
住友化学株式会社
千葉工場
主席技師

新規ピレスロイド系殺虫剤 モンフルオロトリンの開発



Discovery and Development of a Novel Pyrethroid Insecticide Momfluorothrin

住友化学株式会社

健康・農業関連事業研究所

森 達 哉
大 下 純
山 田 将 弘*¹
田 中 嘉 人*²
広 田 将 司*³

生物環境科学研究所

宮 田 かおり
田 淵 美 穂

Sumitomo Chemical Co., Ltd.

Health & Crop Sciences Research Laboratory

Tatsuya MORI

Jun OSHITA

Masahiro YAMADA

Yoshito TANAKA

Masaji HIROTA

Environmental Health Science Laboratory

Kaori MIYATA

Miho TABUCHI

Momfluorothrin is an exciting novel pyrethroid discovered by Sumitomo Chemical Co., Ltd. Momfluorothrin exhibited excellent knockdown activity which is approximately 20-fold higher (KT₅₀ (min)) against house flies and approximately 30-fold higher (KT₅₀ (min)) against German cockroaches than that of Tetramethrin in aerosol formulation. In addition to this extremely high knockdown activity, it has excellent performance (freezing effect) that knocked-down insects are promptly immobilized, which other pyrethroids have not ever had. Momfluorothrin is expected to become one of our key products as a new knockdown agent for aerosol. This paper describes the discovery story, physical properties, stability, insecticidal efficacies, synthetic method and safety evaluations of Momfluorothrin.

はじめに

シロバナムシヨケギク（除虫菊）の殺虫成分である天然ピレトリンは、昆虫に対する優れた殺虫活性と速効的に麻痺を引き起こすノックダウン活性を有し、かつ哺乳動物に対する高い安全性を有することから、古くから蚊取線香などの有効成分として使用されてきた（Fig. 1）。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く、農産物を原料とするために供給量が天候に左右されるなどの問題を有しており、これらを解決すべく、天然ピレトリンの構造変換が半世

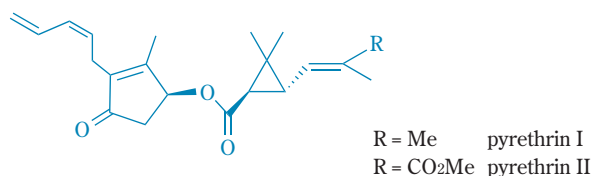


Fig. 1 Structure of pyrethrins

紀以上に渡って行われ、さまざまな特性を有する類縁化合物（ピレスロイド）が数多く上市されてきた。

住友化学株式会社は、天然ピレトリンのアルコール部分を4-メトキシメチル-2,3,5,6-テトラフルオロベンジルアルコールに変換することにより、蚊に対して優れたノックダウン活性を有する新規ピレスロイド ジメフルトリンを見いだした（Fig. 2）¹⁾。

*1 現所属：Sumitomo Chemical Enviro-Agro Asia Pacific Sdn. Bhd.

*2 現所属：住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社

*3 現所属：健康・農業関連事業業務室

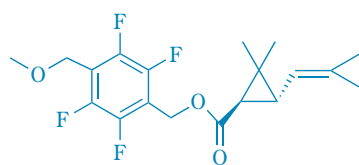


Fig. 2 Structure of Dimefluthrin

さらに、ジメフルトリンの基本構造を活かして、“イエバエおよびゴキブリに対して優れたノックダウン活性を有する新しいピレスロイド”の創製を目指した構造改変を継続し、新規ピレスロイド モンフルオロトリンを見いだした (Fig. 3)²⁾。

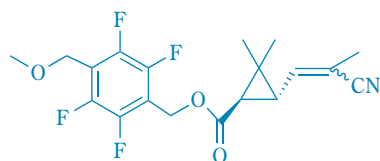


Fig. 3 Structure of Momfluorothrin

モンフルオロトリンは、エアゾールにおいて、イエバエ (*Musca domestica*) およびチャバネゴキブリ (*Blattella germanica*) に対して、汎用的なエアゾール用ノックダウン剤であるネオピナミン™ (以下、テトラメトリン) のおおよそ約20倍 (KT₅₀ (min))、約30倍 (KT₅₀ (min)) の高いノックダウン活性を示した。また、モンフルオロトリンに曝露した供試虫では、ノックダウンした後、翅をバタつかせたり脚を激しく動かしたりする時間が非常に短く、速やかに静止するという、これまでのピレスロイドには見られない優れた特性（フリージング効果）が確認された。

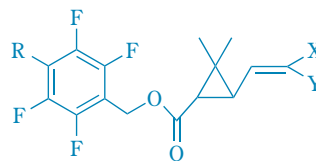
本稿では、モンフルオロトリンの発明の経緯、物性および安定性、効力、製造法および安全性について報告する。

発明の経緯

家庭用殺虫剤の代表的な剤型としては、蚊取線香や液体蚊取、ファン式蚊取、エアゾール、燻煙剤、ベイト剤などが挙げられる。我々は、近年のできるだけ薬剤を使用せ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、すなわち、より少ない量で優れた効果を発揮することができる化合物の探索研究を重ね、ジメフルトリンを見いだした。本化合物は熱安定性にも優れ、加熱蒸散型デバイス全般に適用可能な薬剤であり、一大市場である中国、東南アジアを中心に上市されている。

次いで、我々は、ジメフルトリンの基本構造を維持しながら、エアゾール分野におけるレスケミカル化をより推進すべく、さらに研究を継続した。

ここで、ピレトリンⅡでは、酸側二重結合部分の1つの置換基がメトキシカルボニル基であり、この部分は構造変換の余地があると考えた。そこで我々は、種々の2,3,5,6-テトラフルオロベンジルアルコールと酸側二重結合部分の置換基を変換したシクロプロパンカルボン酸からなるエステル化合物の合成を基軸とした構造展開 (Fig. 4) を行った。



R, X, Y = various functional groups

Fig. 4 Structure of 2,3,5,6-tetrafluorobenzylesters

この際、既存ピレスロイドにはアルコール側にシアノ基を有する化合物 (Fig. 5) が存在する一方、酸側にシアノ基を有する上市ピレスロイドは知られていないことなどにも着目した。

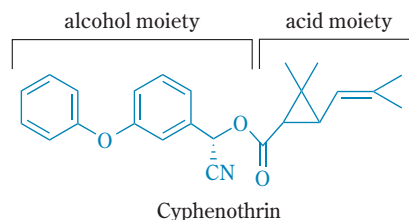


Fig. 5 Structure of CN containing pyrethroid

その結果、ジメフルトリンの酸側イソブテニル基の1つのメチル基をシアノ基に変換したモンフルオロトリンが、ハエ、ゴキブリ用エアゾール製剤の有効成分として優れた性能を有することを見いだした。

物性および安定性

1. 物理化学的性質

モンフルオロトリンの物理化学的性質をTable 1に示す。モンフルオロトリンは淡黄色の結晶性固体で、アセトンや酢酸エチルなどの有機溶媒に可溶であるが、水に対しては難溶である。蒸気圧は 1.390×10^{-6} Pa (25℃) で、固体ピレスロイドであるテトラメトリンと同様に低い値を示す。なお、取り扱い性を向上させるため、モンフルオロトリンは予め溶媒と混合された液体

Table 1 Physicochemical property of Momfluorothrin

Molecular Formula	C ₁₉ H ₁₉ F ₄ NO ₃
Molecular Weight	385.35
Physical State	Crystalline solid
Color	Pale yellow
Odor	Odorless
Relative density	1.3660 (20.4 °C)
Vapor Pressure	1.390 × 10 ⁻⁶ Pa (25 °C)
Melting point	63.95–73.30 °C (pure active ingredient)
Partition Coefficient (n-octanol/water):	LogPow = 2.88–2.99 (25 °C)
Solubility in Water	0.933 ± 0.0916 mg/L (20 °C) (pure active ingredient)
Solubility (other)	Methanol: 67–80 g/L (20 °C) Acetone: > 250 g/L (20 °C) Ethyl acetate: > 250 g/L (20 °C) n-Heptane: < 10 g/L (20 °C) n-Octanol: < 10 g/L (20 °C) p-Xylene: > 250 g/L (20 °C)

製剤スミフリーズTM (Manufacturing Use Product, MUP) として販売されている。

2. 安定性

モンフルオロトリンは、40±2 °C/75±5 %RHで6か月間および25±2 °C/60±5 %RHで3年間間保存した結果、安定であった。また、モンフルオロトリンは、MUPとしても加速試験および長期保存試験を実施し、安定であることを確認している。各種溶媒中においても安定であるが (Table 2)、エステル化合物であることから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る。従い、エタノールやイソプロパノールなどの低級アルコール中での取り扱いには慎重に行う必要がある。

モンフルオロトリンは、塩基性の水溶液中における加速安定性試験において分解が認められる (Table 3)。酸性条件および中性条件では安定であるが、エステル化合物であることから本試験と異なる条件下においては加水分解が起こる可能性があるため、その取り扱いには注意が必要である。

キセノンランプ照射および太陽光下で光安定性を調査したところ、モンフルオロトリンは、テトラメトリンと比較して安定性が向上していることが確認されている。このことから、屋内外用途においてより長い残効性を発現する製品への適用が期待される (Table 4)。

モンフルオロトリンは、エアゾール製剤への使用が想定されている。エアゾール製剤では他の殺虫剤と併せて使用されることが多く、そのためそれら薬剤との適合性を加速安定性試験により確認した。その結果、

Table 2 Stability in various organic solvents (Momfluorothrin: 0.3 ~ 1.0% w/v)

	Recovery rate* (%)
Exxsol D80	100.1
Isopropanol	100.0
Isopropyl myristate	100.1
Propylene glycol monomethyl ether	99.6

*: Momfluorothrin content of the samples stored at -5 °C as 100%
Storage condition: 40 °C, 1 month

Table 3 Stability in various pH buffer solutions mixed with acetonitrile (Momfluorothrin: 0.2% w/v, Acetonitrile/pH buffer solution = 3 : 2)

pH	Recovery rate* (%)
9.6	84.0
6.8	101.7
2.2	102.0

*: Initial Momfluorothrin content as 100%
Storage condition: 40 °C, 1 month

Table 4 Photostability of Momfluorothrin on petri dish

	Recovery rate (%)	
	Xenon light*	Sunlight*
Momfluorothrin	95.6	83.3
Tetramethrin	36.1	17.8

*: Accumulated illumination: 1.01×10⁶ lx · h

Table 5 Stability of Momfluorothrin mixed with other insecticides in Exxsol D80 (Momfluorothrin: 0.05%, Insecticide: 0.1% (w/v))

Insecticide	Recovery rate* (%, Momfluorothrin/insecticide)
Permethrin	100.1/100.3
Phenothrin	99.5/99.8
Cyphenothrin	100.1/99.7
d-Resmethrin	100.1/100.1

*: Insecticide content of the samples stored at -5 °C as 100%
Storage condition: 40 °C, 1 month

想定される薬剤の組み合わせにおいてそれぞれの薬剤の安定性は良好であった (Table 5)。

効力

1. 基礎効力

代表的な衛生害虫3種 (アカイエカ、イエバエ、チャバネゴキブリ) に対するモンフルオロトリンのノック

ダウン活性を、一般的なエアゾール用ノックダウン剤であるネオピナミンフォルテ™（以下、*d*-テトラメトリン）と比較した。アカイエカ（*Culex pipiens pallens*）成虫に対して、モンフルオロトリンは0.0063%の油剤噴霧でKT₅₀（50%の蚊がノックダウンするまでの時間）が ≤ 0.7 分と極めて短く、相対効力は*d*-テトラメトリンの8倍以上であった（Table 6）。同様に、イエバエ（*Musca domestica*）成虫に対しては0.0063%の油剤噴霧でKT₅₀が1.8分であり、*d*-テトラメトリンの8倍（Table 7）、チャバネゴキブリ（*Blattella germanica*）成虫に対しては、0.010%の油剤噴霧でKT₅₀が0.58分であり、*d*-テトラメトリンの20倍の優れた効力を示した（Table 8）。すなわち、モンフルオロトリンは代表的な衛生害虫である蚊、イエバエ、ゴキブリすべてに対して低薬量で速やかに効力を発現し、*d*-テトラメトリンに大きく優ることが明らかになった。

Table 6 Knockdown efficacy of Momfluorothrin oil against *Culex pipiens pallens**1

A.I.	Conc. (%w/v)	KT ₅₀ (min)*2
Momfluorothrin	0.0063	≤ 0.7
<i>d</i> -Tetramethrin	0.050	1.5

*1: Laboratory susceptible strain

*2: Glass chamber (0.7 m × 0.7 m × 0.7 m) free flying method

Table 7 Knockdown efficacy of Momfluorothrin oil against *Musca domestica**1

A.I.	Conc. (%w/v)	KT ₅₀ (min)*2
Momfluorothrin	0.0063	1.8
<i>d</i> -Tetramethrin	0.050	1.6

*1: Laboratory susceptible strain

*2: Glass chamber (0.7 m × 0.7 m × 0.7 m) free flying method

Table 8 Knockdown efficacy of Momfluorothrin oil against *Blattella germanica**1

A.I.	Conc. (%w/v)	KT ₅₀ (min)*2
Momfluorothrin	0.010	0.58
<i>d</i> -Tetramethrin	0.20	0.62

*1: Laboratory susceptible strain

*2: CSMA direct spray method

2. 実効力（エアゾール剤）

モンフルオロトリンは、代表的な衛生害虫である蚊、イエバエ、ゴキブリすべてに対して低薬量で速やかに効力を発現することに加え、効果が期待できる薬量を灯油に溶解させることができるため、使用が簡便で、無駄なく望むところに薬剤を処理できる

エアゾール剤に適用可能であると考えられた。そこで、さらに実用場面に近い条件でエアゾール剤としての評価を進めた。

イエバエに対して、モンフルオロトリン0.025%含有エアゾール剤のKT₅₀は3.0分であり、テトラメトリンの約20倍の優れた効力を示した。また、より高濃度で処理した場合にはKT₅₀が2分以下になり、テトラメトリンを超えた極めて高いノックダウン活性を示し（Table 9）、さらに、そのノックダウンしたイエバエが「速やかに動けなくなる」という特徴的な症状が認められた。また、チャバネゴキブリに対して、モンフルオロトリン0.0063%含有エアゾール剤のKT₅₀は0.95分であり、テトラメトリンの約30倍の極めて高い効力を示した（Table 10）。

以上から、モンフルオロトリンはエアゾール剤としての評価において、代表的な衛生害虫であるイエバエ、ゴキブリに対して低薬量で極めて高い効力を発揮し、エアゾール剤に非常に適した薬剤であることが明らかになった。

Table 9 Knockdown efficacy of Momfluorothrin oil based aerosol against *Musca domestica**1

A.I.	Conc. (%w/w)	KT ₅₀ (min)*2
Momfluorothrin	0.025	3.0
	0.050	2.2
	0.075	< 2.0
Tetramethrin	0.25	5.0
	0.50	2.7

*1: Laboratory susceptible strain

*2: Peet- Grady chamber (5.8 m³) free flying method

Table 10 Knockdown efficacy of Momfluorothrin oil based aerosol against *Blattella germanica**1

A.I.	Conc. (%w/w)	KT ₅₀ (min)*2
Momfluorothrin	0.0063	0.95
	0.025	0.59
Tetramethrin	0.20	1.0
	0.40	0.82

*1: Laboratory susceptible strain

*2: Direct spray cylinder method

3. フリージング効果

エアゾール剤としての評価において、モンフルオロトリンはテトラメトリンを超えた極めて高いノックダウン活性を示し、さらに、そのノックダウンしたイエバエが「速やかに動けなくなる」という特徴的な症状を発現した。われわれはこの症状を「フリージング効果」と定義し、代表的なノックダウン剤であるエトック™（以下、プラレトリン）、テトラメトリンと比較

するために、それぞれ処理されたハエ成虫が、ノックダウンした後にどれだけ移動するか距離を計測し、比較した。

その結果、プラレトリン、テトラメトリンを処理されたイエバエは、ノックダウンした後も暴れて30 cm以上移動するのに対して、モンフルオロトリンを処理されたイエバエは、ノックダウン後に速やかに動けなくなり、10 cm以内の地点で静止した (Table 11)。以上のことから、モンフルオロトリンの高いフリージング効果は、これまでのピレスロイドにはない優れた特徴であると考えられた。通常、エアゾール剤を消費者が使用する場合、イエバエの動きが止まらなければ、さらにエアゾール剤を噴霧すると考えられるが、モンフルオロトリンのエアゾール剤の場合、高いフリージング効果によって消費者はエアゾール剤を過剰に使用することなくイエバエを駆除することができる。

Table 11 Knockdown and freezing efficacy of Momfluorothrin oil based aerosol against *Musca domestica**1

A.I.	Conc. (%w/w)	Mean KD Time (sec)*2	MD ₅₀ *3 (cm)*2
Momfluorothrin	0.025	50	10
Prallethrin	0.10	65	>30
Tetramethrin	0.50	54	>30

*1: Laboratory susceptible strain

*2: Direct spray method

*3: MD₅₀: Moving distance of 50% insects

4. エアゾール剤による各種不快害虫に対する効果

ノックダウン後に速やかに動けなくなり、静止するというモンフルオロトリンのフリージング効果は、衛生害虫のみならず、不快害虫（ハチ、ムカデ、カメムシ、チョウバエ、ショウジョウバエなど）にも適用できれば非常に有用である。特に危険な害虫（ハチ、ムカデなど）に対してモンフルオロトリンの効果が高ければ、実用上の価値がさらに高いと考えられるため、各種不快害虫に対するモンフルオロトリンの効力を評価した。

その結果、キアシナガバチ (*Polistes rothneyi*) に対して、モンフルオロトリンのKT₉₀ (90%のハチが

ノックダウンするまでの時間) は45秒であり、*d*-テトラメトリンの3倍以上の効力を示した (Table 12)。さらに処理されたアシナガバチはノックダウン後、モンフルオロトリンのフリージング効果によって速やかに動けなくなったことが確認された。オオムカデ類 (*Scolopendra* sp.) に対しても、モンフルオロトリン0.050%含有エアゾール剤のKT₉₀は3.6分と*d*-テトラメトリンを大幅に上回った (Table 13)。

また、既存のピレスロイドではノックダウンするまでに時間のかかるチャバネアオカメムシ (*Plautia stali*) に対して、モンフルオロトリン0.050%含有エアゾール剤のKT₅₀は2分以下であり、極めて優れたノックダウン活性を示した。オオチョウバエ (*Telmatoscopus albipunctatus*)、キイロショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*) に対しては、モンフルオロトリン0.025%含有エアゾール剤のKT₅₀値は1分以下であり、低濃度でも十分に実用性のある効力を示した (Table 14)。

以上のように、モンフルオロトリンは衛生害虫だけでなく、さまざまな不快害虫に対しても高いノックダウン活性とフリージング効果を示し、危険なハチ、ムカデ類に対しても非常に効果が高いことから、実用上特に有用であると考えられた。

Table 12 Knockdown efficacy of Momfluorothrin oil based aerosol against Paper wasp, *Polistes rothneyi*

A.I.	Conc. (%w/w)	KT ₅₀ (sec)*	KT ₉₀ (sec)*
Momfluorothrin	0.10	29	45
<i>d</i> -Tetramethrin	0.30	39	75

*: Direct spray cylinder method

Table 13 Knockdown efficacy of Momfluorothrin oil based aerosol against Centipede, *Scolopendra* sp.

A.I.	Conc. (%w/w)	KT ₅₀ (min)*	KT ₉₀ (min)*
Momfluorothrin	0.050	1.7	3.6
<i>d</i> -Tetramethrin	0.50	2.7	6.8

*: Direct spray cylinder method

Table 14 Knockdown efficacy of Momfluorothrin against various nuisance pests (KT₅₀ (min)*)

A.I. Concentration (%w/w)	Momfluorothrin		<i>d</i> -Tetramethrin	
	0.025%	0.050%	0.25%	0.50%
<i>Plautia stali</i>	2.6	1.8	7.5	2.7
<i>Telmatoscopus albipunctatus</i>	< 0.40	—	< 0.40	—
<i>Drosophila melanogaster</i>	0.64	0.48	—	0.67

*: Direct spray cylinder method

製法

モンフルオロトリンはFig. 6に示す通り、3-(2-シアノ-1-プロペニル)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸誘導体と4-メトキシメチル-2,3,5,6-テトラフルオロ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。

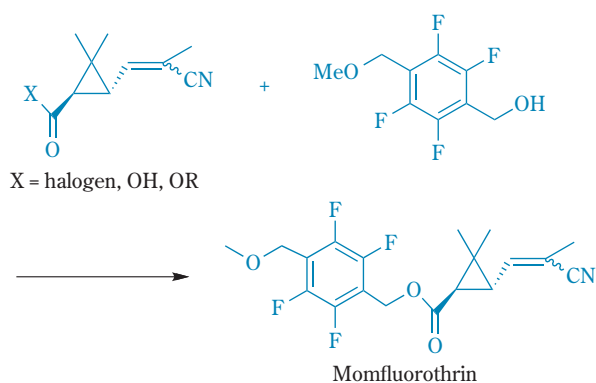


Fig. 6 Synthesis of Momfluorothrin

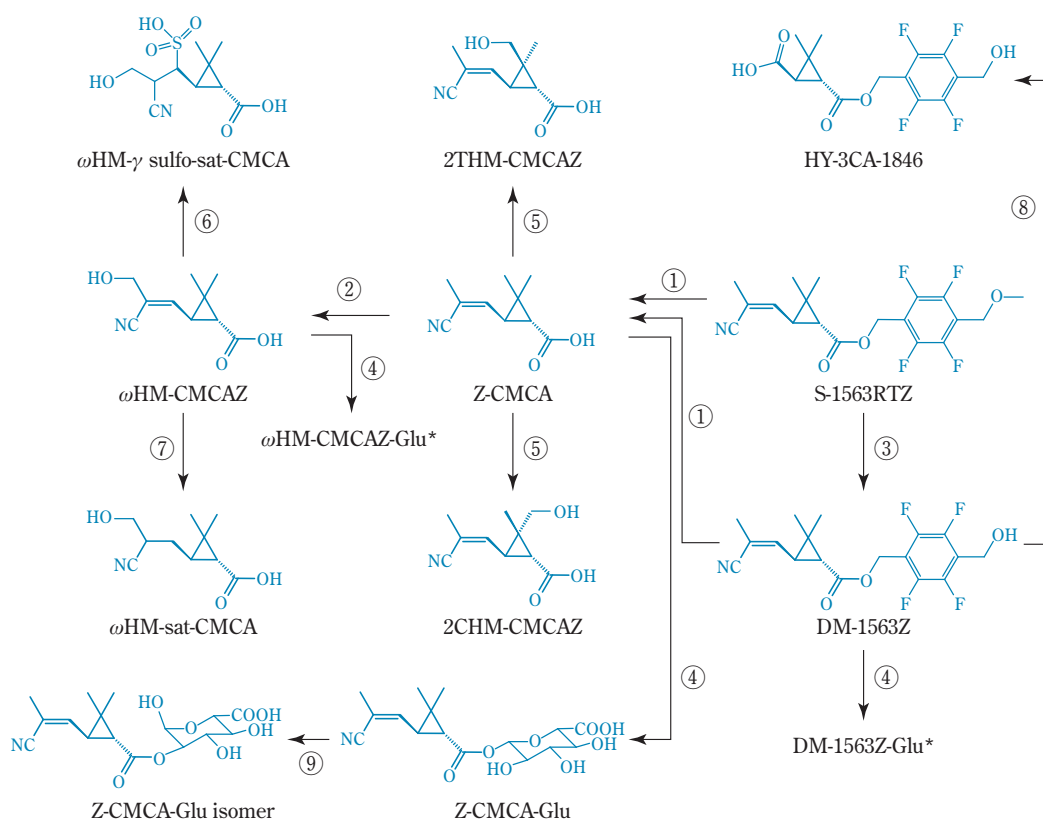
これらの反応および各種中間体製造法を幅広く検討し、効率的にモンフルオロトリンを得る工業的製法を確立した。

代謝・薬理・毒性

1. 代謝

モンフルオロトリンの8種の立体異性体のうち、主異性体RTZ体と、マイナー異性体RTEについて¹⁴C標識し、雌雄ラットにおける体内動態を調べた。雌雄ラットに¹⁴C標識したモンフルオロトリンRTZを1 mg/kg (低用量) および250 mg/kg (高用量) 単回経口投与した。低用量ではモンフルオロトリンは消化管から速やかに吸収され (経口吸収率 90% 以上)、血漿中¹⁴C濃度は投与4~8時間後に最高濃度に達し、半減期10.8~18.5時間で以後経時的に低下した。¹⁴C濃度は消化管、肝臓および腎臓で高く、投与168時間後の体内残存率は雌雄ラットともに投与量の0.2%であり、組織残留性は低かった。高用量では投与後4~8時間で最高値を示し、濃度推移および分布傾向は、低用量群と顕著な差はなかった。

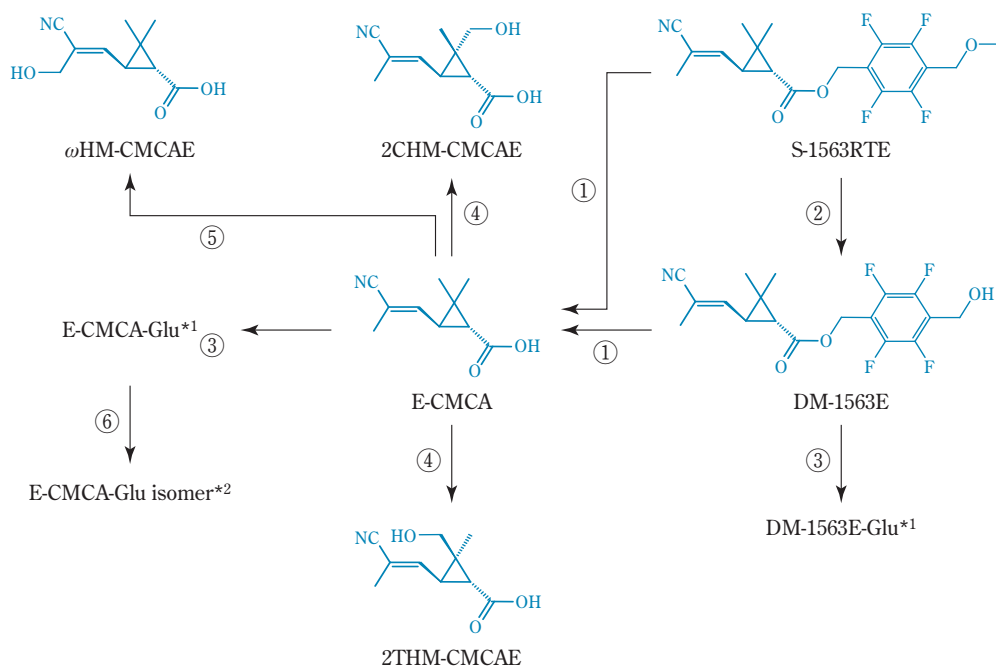
モンフルオロトリンはエステル加水分解、酸化、グルクロン酸抱合などの代謝反応を受け (Fig. 7)、投与



① ester cleavage ② ω-oxidation ③ demethylation ④ glucuronic acid conjugation ⑤ oxidation ⑥ addition of sulfonic acid
⑦ reduction of double bond ⑧ oxidation of double bond ⑨ isomerization of glucuronide

*: Glucuronide

Fig. 7 Metabolic reaction of Momfluorothrin RTZ



① ester cleavage ② demethylation ③ glucuronic acid conjugation ④ ω -oxidation ⑤ oxidation ⑥ isomerization of glucuronide

*1: Glucuronide

*2: Isomer of glucuronide

Fig. 8 Metabolic reaction of Momfluorothrin RTE

後48時間までに投与量の大部分（96%以上）が糞あるいは尿へ排泄された。反復投与においても、単回投与との差はなく、組織中への放射能の分布および代謝物の割合は投与期間中において、ほぼ同様のパターンで推移したことから、体内動態は反復投与による影響をほとんど受けず、また蓄積性もないものと推定された。S-1563RTEについては、S-1563RTZとほぼ同様の吸収・分布・代謝を示し、顕著な性差、用量差、異性体間差は認められなかった（Fig. 8）。アルコール側代謝物の体内動態については、類似骨格を有するメトフルトリンのアルコール側標識体を用いた体内動態試験において検討されており、酸側標識体と同様に、速やかに分布、代謝、排泄され、顕著な性差および用量差がないことが確認されている³⁾。

2. 一般薬理

ラットにおいて振戦、攣縮および驚き反応の亢進が認められ、中枢神経系への作用としてペントバルビタール睡眠時間の短縮作用を認めたが、自発運動量および体温への影響は認められず、痙攣協力・拮抗作用およ

び鎮痛作用は認められなかった。自律神経系・平滑筋に関しては、モルモットの摘出回腸において単独で収縮作用を示し、ヒスタミン、アセチルコリン、塩化バリウムおよびセロトニン収縮に対し抑制作用を認めた。呼吸・循環器系に対して、ラットおよびイヌで影響は認められなかった。またラットの水および電解質代謝に対して、尿量および電解質排泄量の増加を認めた。

3. 毒性

(1) 急性毒性

概略の致死量は、経口投与ではラットにおいて雌雄とも2000 mg/kg、イヌでは雄で1000 mg/kg、雌で1000 mg/kgを上回った。経皮投与ではラットで雌雄ともに2000 mg/kgを上回り、吸入曝露ではラットの雄で2030 mg/m³を上回り雌では2030 mg/m³であった（Table 15）。主な症状として、ラットの経口投与あるいは吸入曝露で、流涎、間代性痙攣、振戦、尿失禁、爪先歩行などが認められ、経皮投与では特記すべき変化を認めなかった。イヌの経口投与では嘔吐、流涎、水様便、傾眠が認められた。

Table 15 Acute toxicity of Momfluorothrin-approximate lethal dose

	Oral (mg/kg)		Dermal (mg/kg)		Inhalation (mg/m ³)	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Rat	2000	2000	> 2000	> 2000	> 2030	2030
Dog	1000	> 1000	NE	NE	NE	NE

NE: not examined

(2) 亜急性および慢性毒性

モンフルオロトリンは主として肝臓に対して影響を及ぼし、ラットにおいて肝臓重量の増加、血液生化学的パラメータの変動、組織学的検査では肝細胞肥大が認められ、電子顕微鏡観察において滑面小胞体の増生を主とする変化が認められた。その他、肝臓および腎臓でリポフスチン様の褐色色素沈着や顎下腺で腺房細胞肥大が、慢性毒性試験で甲状腺の濾胞細胞肥大が、吸入曝露では振戦、失調性歩行、筋緊張あるいは過敏が認められた。イヌにおいても肝臓で重量の高値傾向、肝細胞肥大、血液生化学パラメータの変動が認められた (Table 16)。

(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。ラット二世代繁殖性試験では、発育遅延に関連すると考えられる性成熟の遅れが見られたが、各世代における繁殖能および哺育能への影響はなかった (Table 17)。

(4) 皮膚感受性

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

(5) 皮膚・眼刺激性

ウサギの皮膚に対しては刺激性なし、眼に対して軽度の刺激性ありであったが、洗浄による軽減効果があった。

(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は陰性であった。チャイニーズハムスター肺由来

Table 16 Subacute and chronic toxicity of Momfluorothrin

Species	Duration	Route	Dose	NOAEL/NOAEC
Rat	90 days	Oral (in diet)	300, 1000, 3000, 6000 (ppm)	M: 300 ppm (23.0 mg/kg/d) F: 300 ppm (24.8 mg/kg/d)
Rat	52 weeks	Oral (in diet)	200, 500, 1500, 3000 (ppm)	M: 500 ppm (27.4 mg/kg/d) F: 200 ppm (12.4 mg/kg/d)
Rat	28 days	Inhalation (nose only)	50, 150, 300 (mg/m ³)	MF: 62.2 mg/m ³
Rat	28 days	Dermal	100, 300, 1000 (mg/kg/d)	MF: 1000 mg/kg/d
Dog	90 days	Oral (capsule)	50, 200, 600 (mg/kg/d)	MF: 200 mg/kg/d
Dog	1 year	Oral (capsule)	50, 200, 400 (mg/kg/d)	MF: 25 mg/kg/d

M: Male, F: Female

Table 17 Developmental and reproductive toxicity of Momfluorothrin

Species	Study	Route/duration	Dose (mg/kg/d)	NOAEL (mg/kg/d)	
Rat	Fertility & early embryonic develop. to implantation	Oral (gavage)	10, 40, 150	P: Systemic	MF: 40
		Male: 2 weeks before mating to termination,		P: Repro.	MF: 150
		Female: 2 weeks before mating to day 7 of gestation		Dev.	150
Rat	Embryo- fetal develop.	Oral (gavage)	10, 25, 75	Mat.: Systemic	25
		Days 6-19 of gestation		Mat.: Repro.	75
				Dev.	75
Rabbit	Embryo- fetal develop.	Oral (gavage)	100, 200, 1000	Mat.: Systemic	100
		Days 6-27 of gestation		Mat.: Repro.	1000
				Dev.	1000
Rat	Pre- & postnatal develop.	Oral (gavage)	10, 25, 75	Mat.: Systemic	25
		Day 6 of gestation to day 20 of lactation		Mat.: Repro.	75
				Dev.	75
Rat	2- generation	Oral (capsule)	200, 500, 1500 (ppm)	P	MF: 200 ppm
		P: 10 weeks before mating to F1 weaning, F1: from weaning to F2 weaning			M: 11.6, F: 14.7
				F1	MF: 200 ppm
				Repro.	M: 11.6, F: 14.7
					MF: 500 ppm
					M: 32.1, F: 35.5

P: Parent, Mat.: Maternal, Repro.: Reproductive toxicity, Dev.: Developmental toxicity, M: Male, F: Female, F1: Filial 1, F2: Filial 2

Table 18 Mutagenicity of Momfluorothrin

Study	Study design	Results
Reverse mutation (Ames test)	S. typhimurium: TA100, TA98, TA1535, TA1537 E. coli: 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: 156–625 µg/mL (6 hours) 19.5–78.1 µg/mL (24 hours) +S9 mix: 100–140 µg/mL	Slightly positive (+S9)
Micronucleus	Rat M: 150–600 mg/kg M: 50–200 mg/kg	Negative
UDS	Rat M: 300, 600 mg/kg F: 100, 200 mg/kg	Negative

Table 19 Carcinogenicity study of Momfluorothrin

Species	Duration	Route	Dose (ppm)	NOAEL	Carcinogenic potential
Mouse	78 weeks	Oral (in diet)	600, 2500, 5500	MF: 600 ppm M: 72 mg/kg/d F: 99 mg/kg/d	Negative
Rat	104 weeks	Oral (in diet)	200, 500, 1500, 3000	MF: 500 ppm M: 23 mg/kg/d F: 28 mg/kg/d	Positive (Liver)

M: Male, F: Female

細胞を用いた*in vitro*染色体異常試験では代謝活性化ありの条件で軽微な陽性であった。しかしながら、上位試験であるラット骨髓細胞を用いた小核試験ならびに*in vivo*不定期DNA合成では陰性であり、問題となる遺伝毒性はないと考えられた (Table 18)。

(7) 神経毒性

ラットを用いた急性および90日間経口投与神経毒性試験を実施した。急性試験は30、80、200 mg/kgの用量で実施され、200 mg/kg群で死亡や肛門周囲の被毛の湿潤あるいは汚れ、振戦、流涎、拳尾が認められ、無毒性量は雌雄ともに80 mg/kgであった。90日間混餌投与（投与量600、2000および6000 ppm）では、神経毒性関連の検査項目（自発運動量、全てのFOB評価項目、脳重量、中枢・末梢および自律神経系の肉眼的・病理組織学的検査）のいずれにも異常は認められず、神経毒性の無毒性量は雌雄ともに6000 ppm（雄402.32 mg/kg/d、雌425.14 mg/kg/d）であった。

(8) 免疫毒性

ラットを用いた28日間混餌投与による免疫毒性試験では、副腎、脾臓および胸腺の臓器重量、脾臓細胞数およびT細胞依存性抗体反応には投与の影響はみられ

ず、免疫毒性に対する無毒性量は、最高用量の3000 ppm（241 mg/kg/d）であった。

(9) 発がん性

マウスおよびラットの2種で発がん性試験を実施した。マウスにおいては肝重量の高値、肝細胞肥大および褐色色素沈着などが認められたものの、発がん性は認められなかった。ラットにおいては、肝細胞肥大、褐色色素沈着、肝嚢胞性変性、好酸性細胞巣、胆管嚢胞/嚢胞に加え、肝細胞腺腫および肝細胞癌の発現率が背景値の範囲を超えて認められ、1500 ppm以上の群の雄および3000 ppm雌で肝細胞腫瘍が増加した。その他、甲状腺でびまん性濾胞細胞肥大が認められた (Table 19)。

(10) ラットで認めた肝発がん性のヒトにおけるリスクについて

ラットで認められた肝臓腫瘍のヒトにおけるリスクを評価するため、まずラット肝臓におけるモンフルオロトリンの発がん作用様式の解析を行った。肝臓について、重量測定、病理組織学的検査（光学顕微鏡観察および肝細胞の増殖率）、加えて薬物代謝酵素の遺伝子発現 (*cyp2b*、*cyp4a*) や酵素活性 (CYP2B、CYP4A)

などを解析した。その結果、肝細胞肥大を伴う肝重量の増加に加えて *cyp2b* の顕著な発現増加と CYP2B 活性の増加、肝細胞増殖率の一過性の増加が投与量に応じて認められた。*cyp4a* は軽微な増加に留まり、酵素活性の増加を伴わなかった。また、休薬によって肝臓で認められたいずれの変化にも回復性が見られた。

このような細胞増殖の推移や休薬による影響の軽減は、酵素誘導剤により認められる⁴⁾。CYP2B 活性は核内受容体である constitutive androstane receptor (CAR) を介して活性化することから、本剤は phenobarbital と同様、CAR activator と考えられた。げっ歯類における CAR を介する肝細胞腫瘍は、phenobarbital を用いた多くの実験結果やヒトでの疫学データより、ヒトでは関連性がないものと考えられている^{5)~8)}ことから、本剤で認めたラット肝臓腫瘍もヒトには関連しないものと考えられた。さらに、ラットの肝発がん過程で必須であった肝細胞増殖率の増加に関して、培養ヒト初代肝細胞やヒト化マウス（ヒト肝細胞移植キメラマウスモデル）を用いて調べたところ、本剤による肝細胞増殖率の増加は認められなかったことから、本剤のヒトにおける肝発がん性はないと考えられた^{9)~11)}。この実験証左に基づき、欧州化学物質庁（European Chemicals Agency）は、本剤を発がん性分類不要と結論した。また、米国環境保護庁（Environmental Protection Agency）も、本剤は「Not likely to be carcinogenic to humans」と評価している。

4. 環境挙動および残留

(1) 水中における分解

¹⁴C 標識体を用いた加水分解試験で、モンフルオロトリンは緩衝液中 20℃、暗所において、pH4 および 7 では半減期 1 年以上と安定であったが、pH9 では半減期 11.7~12.2 日と比較的速やかに分解され、エステル結合の開裂が進行した。また、照射下での消失半減期は 14.5 日（北緯 30-50 度における夏の自然光換算値）であり、エステル結合の開裂や光異性化が進行した。

(2) 土壌中における代謝

¹⁴C で標識したモンフルオロトリンは好氣的土壌中において半減期（20℃）2.0~4.2 日で速やかに減少し、エステル結合の開裂とそれに続く両ベンジル位の酸化、末端シアノ基の水和やプロペニル基の酸化的開裂を受けて、最終的には二酸化炭素まで無機化されるか、土壌に強固に吸着された。

(3) 土壌移行性

フロイントリッヒ吸着等温式をもとに求めたモンフルオロトリンの有機炭素含有量で補正した土壌吸着係数 (K_{Foc}) は 1033~4344 mL/g であり、下方移行性は低いと考えられた。

5. 非標的生物に対する影響

水産動植物、ミツバチ、土壌生物および鳥類における試験結果を Table 20 に要約した。

(1) 水産動植物に対する影響

モンフルオロトリン原体のコイ、オオミジンコおよび淡水緑藻の急性毒性値 ($LC_{50}/EC_{50}/ErC_{50}$) は、それぞれ 8.9、7.8 および >4800 µg/L であった。

(2) ミツバチに対する影響

モンフルオロトリン原体のセイヨウミツバチにおける経口投与および接触投与での急性毒性値 (LD_{50}) はそれぞれ >5.08 および 0.21 µg/頭であった。

(3) 土壌生物に対する影響

モンフルオロトリン原体のシママミズにおける急性毒性値 (LC_{50}) は、97.6 mg/kg であった。

(4) 鳥類に対する影響

モンフルオロトリン原体のコリンウズラにおける急性毒性は弱く、経口投与での LD_{50} 値は >2250 mg/kg であった。

以上より、モンフルオロトリンは哺乳動物に対する

Table 20 Ecotoxicological summary of Momfluorothrin on non-target organisms

Test species	Test type	Results
Aquatic organisms	Carp	Acute (96 hrs)
	<i>Daphnia magna</i>	Acute (48 hrs)
	Green alga*	Acute (72 hrs)
Honeybee	<i>Apis mellifera</i>	Acute oral (48 hrs)
	<i>Apis mellifera</i>	Acute contact (48 hrs)
Earthworm	<i>Eisenia fetida</i>	Acute (14 d)
Bird	Bobwhite quail	Acute oral

*: *Pseudokirchneriella subcapitata*

急性毒性は低く、長期にわたって摂取したとしても催奇形性および繁殖性など次世代への悪影響はないものと考えられる。尚、ラットにおいて肝臓の腫瘍を増加させたものの、その発がん作用様式を解析したところ、ヒトでは関連性のないものであり、本剤のヒトにおける発がん性はないと判断された。また、環境中での挙動、非標的生物に対する影響評価に基づいて安全な使用が可能であると考えられる。

おわりに

住友化学株式会社は、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、開発、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。モンフルオロトリンは、これまでの当社のピレスロイドに関する集積知識と叡智を結集して開発されたものであり、ハエ類をはじめとする家庭防疫害虫に対して広い殺虫スペクトルを有し、極めて高いノックダウン活性を示すだけでなく、ノックダウンした虫は速やかに静止するという、これまでのピレスロイド系殺虫剤とは異なる優れた性能を有することから、新しいエアゾール用ノックダウン剤として、当社の主力製品になるものと期待されている。

なお、モンフルオロトリンを有効成分とする殺虫剤は、国内では不快害虫用途で2014年に上市され、また衛生害虫用途で医薬品医療機器等法の承認を2017年5月に受けた。また、米国においても2015年8月に、欧州でも2017年7月に登録を取得した。

引用文献

- 1) T. Mori *et al.*, *Jpn. J. Environ. Entomol. Zool.*, **25** (2), 81(2014).
- 2) T. Mori *et al.*, *Jpn. J. Environ. Entomol. Zool.*, **28** (2), 87(2017).
- 3) 松尾 憲忠 ほか, 住友化学, **2005-II**, 4 (2005).
- 4) S. M. Cohen and L. L. Arnold, *Toxicol.Sci.*, **120**, S76 (2011).
- 5) C. R. Elcombe *et al.*, *Crit. Rev. Toxicol.*, **44**, 64 (2014).
- 6) T. Yamada *et al.*, *Toxicol. Sci.*, **142**, 137 (2014).
- 7) C. La Vecchia and E. Negri, *Eur. J. Cancer Prev.*, **23**, 1 (2014).
- 8) B. G. Lake, *Toxicol. Res.*, **7**, 697 (2018).
- 9) Y. Okuda *et al.*, *Toxicol. Sci.*, **158**, 412 (2017).
- 10) Y. Okuda *et al.*, *J. Toxicol. Sci.*, **42**, 773 (2017).
- 11) T. Yamada, *Toxicol. Res.*, **7**, 681 (2018).

PROFILE



森 達哉

Tatsuya MORI

住友化学株式会社
健康・農業関連事業研究所
フェロー
農学博士



広田 将司

Masaji HIROTA

住友化学株式会社
健康・農業関連事業研究所
(現職：健康・農業関連事業業務室 主席部員)



大下 純

Jun OSHITA

住友化学株式会社
健康・農業関連事業研究所
主席研究員
博士（生命科学）



宮田 かおり

Kaori MIYATA

住友化学株式会社
生物環境科学研究所（国際アグロ事業部 兼務）
主席研究員
薬学博士 獣医師



山田 将弘

Masahiro YAMADA

住友化学株式会社
健康・農業関連事業研究所
(現職：Sumitomo Chemical Enviro-Agro Asia Pacific
Sdn. Bhd. Product Development Manager)



田淵 美穂

Miho TABUCHI

住友化学株式会社
生物環境科学研究所
主席研究員

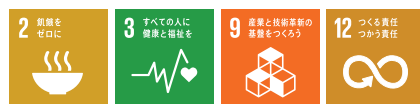


田中 嘉人

Yoshito TANAKA

住友化学株式会社
健康・農業関連事業研究所
(現職：住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社
主席研究員)

皮膚感作性評価の現状と今後の展望



住友化学株式会社

生物環境科学研究所

須藤 英典
檜垣 環
北野 紗季
奥田 優
堀江 宣行
山口 尊史

Perspectives on the Current State of Evaluation of Skin Sensitization

Sumitomo Chemical Co., Ltd.

Environmental Health Science Laboratory

Hidenori SUTO

Tamaki HIGAKI

Saki KITANO

Yu OKUDA

Nobuyuki HORIE

Takafumi YAMAGUCHI

Skin sensitization caused by chemicals is one of the high social interest diseases in terms of maintenance and control of working environments and general consumer safety. In recent years, there have been strong demands to replace animal testing with non-animal testing to detect the skin sensitizing potential of chemicals. Several non-animal tests have already been developed and are being used for regulation of each country. In this review, we provide an overview of skin sensitization, and introduce international regulatory trends, new non-animal tests, and our approach and future perspectives to the evaluation of skin sensitizing potential.

はじめに

環境保全とともにヒトの健康の維持・増進意識の世界的な高まりから、農薬などを含む化学物質の自然環境およびヒトに与える影響の評価はますます重要になってきている。こうした状況の中、日常使用される家庭用品に含まれる一般化学品や、害虫、雑草および病原菌から作物を保護するため使用される農薬などに対して、ヒトの皮膚に対する感作性は世界各国で必須の評価項目として登録要件となっている。皮膚感作性とは、単一の物質または混合物が皮膚に接触した後に起こるアレルギー反応であり¹⁾、皮膚感作性を有する物質に繰り返し接触することにより、皮膚に局所的な炎症（かぶれ）が生じる。近年、労働現場だけでなく一般消費者が手にする製品においても「かぶれ事故」が発生するなど、社会的関心の高い疾患の一つになっており、化学物質の皮膚感作性を精緻に評価することは重要である。

従来、皮膚感作性はモルモットやマウスを用いて評価されてきたが、動物福祉の観点から動物を用い

ない評価法（動物実験代替法）の開発が進み、農薬、防疫薬、一般化学品の安全管理に活用されつつある。

当社は、より安全で安心して使用できる化学物質の開発のために、この皮膚感作性の評価を世界各国の最新規制動向を踏まえつつ、常に最先端の評価手法を駆使して行うことで、その安全性を確認している。本稿では、皮膚感作性に関する評価について概説した上で、国際的な規制動向および新しい評価手法、それを踏まえた社内対応ならびに今後の展望について紹介する。

皮膚感作性評価

1. 皮膚感作性評価の考え方

(1) アレルギーと皮膚感作性

我々の体は免疫機構により、病原体やウイルス、有害物質などの異物の侵入を防御している。一方、花粉や食物などの無害な物質に対して過剰もしくは不適切な防御反応を示すことがあり、これをアレルギーという。2011年の厚生労働省の報告では、「アレ

Table 1 Classification of allergic reactions

Reaction type	Immune mechanism	Example
I (immediate)	IgE-basophils and/or mast cells	Acute asthma Acute allergic rhinitis
II (cytotoxic)	IgG and/or IgM antigens in the cells membrane	Hemolytic anemia
III (immune complexes)	IgM and/or IgG complexes-soluble antigens	Serum sickness
IV (late)	T cells	Tuberculin reaction Contact dermatitis

ルギーは国民の約5割が罹患する国民病」であり、2014年にはアレルギー疾患対策基本法が成立するなど、アレルギー疾患の急激な増加は大きな社会問題となっている²⁾。

アレルギーは大きく4タイプに分類される (Table 1)³⁾。抗体が関与するI～Ⅲ型に対し、皮膚感作性は、免疫細胞であるTリンパ球などの細胞が関与するIV型アレルギー (遅延型アレルギー) に分類され、原因となる化学物質 (アレルゲン) と接触後、24～48時間をピークとする炎症反応を生じる。臨床的にはアレルギー性接触皮膚炎といい、職業性皮膚疾患の約6割を占めるとも言われている⁴⁾。職業性アレルギー性接触皮膚炎の原因として報告例の多い物質には、ニッケル、コバルト、クロムなどの金属、エポキシ樹脂やアクリル樹脂、ゴム製品、毛染め液に含まれるパラフェニレンジアミンなどが知られている。

皮膚感作性は生命に関わる疾患ではないが、職業性では重症化や苦痛、不快感を回避するため職場の配置転換や転職を余儀なくされる場合があり、また消費者製品においては一度に多数の患者が発生する可能性があるなど、就労だけでなく社会生活にも大きな影響を与える。

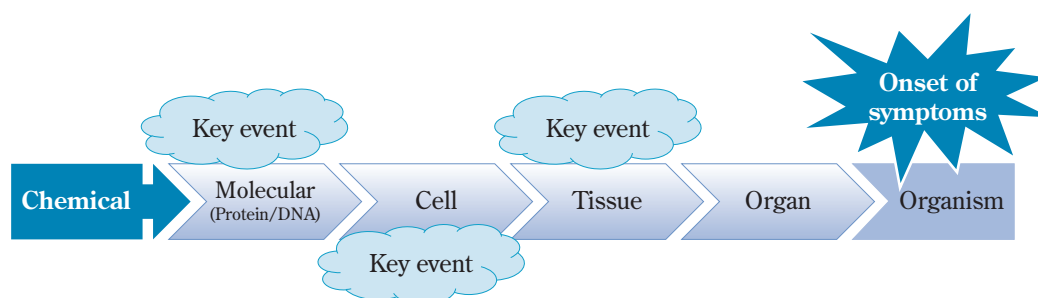
(2) 皮膚感作性の発症機序

アレルギーは物質に対する反応性を準備・獲得する「感作」の段階と、アレルギー症状を発症させる「惹起」に至る二つの段階が知られている。皮膚感作性の場合、化学物質が繰り返し皮膚を透過して体内に侵入することにより、その化学物質に特異的に

反応するTリンパ球が体内で増えて見張り役となることで「感作」が成立し、再度、同じ化学物質が皮膚を透過して侵入してくることで、体内に分布しているその化学物質の見張り役であるTリンパ球からさまざまなサイトカインが放出され接触部位に炎症 (かぶれ) を惹き起こす (「惹起」)。

皮膚感作の発症機序を考える上で、その有害性発現経路 (Adverse Outcome Pathway: AOP) を理解する必要がある (Fig. 1)。AOPとは、化学物質が惹き起こす有害事象に対して、分子レベル、細胞レベル、組織レベル、個体レベルの各階層で認められる個々の重要事象 (Key event: KE) を結び付けて有害事象発現までの経路として示したものであり、皮膚感作性のAOPは2012年にOECDガイダンス文書として公表されている⁵⁾。

皮膚感作性の「感作」の段階は、そのAOPに基づく四つの事象 (KE) を経て成立する (Fig. 2)。KE1では、化学物質が皮膚を透過して表皮内のタンパク質と結合する。正常な皮膚にはバリア機能があり、分子量が1,000以上の化学物質は皮膚を透過できないため、皮膚感作性を示すアレルゲン (抗原) は、ほとんどが低分子化合物である。低分子化合物はタンパク質と結合することで完全抗原となり、抗原性を示す。次に、KE2では、角化細胞 (Keratinocytes) が活性化する。タンパク質と結合した化学物質が皮膚を透過する際、皮膚の表皮層の90%を占める角化細胞が、その化学物質による傷害から細胞を保護するため活性化されて炎症反応を惹起し、樹状細胞 (Dendritic cells: DC) が炎症反応に応答する。KE3ではDCが活性化する。抗原は、皮

**Fig. 1** A concept of Adverse Outcome Pathway (AOP)

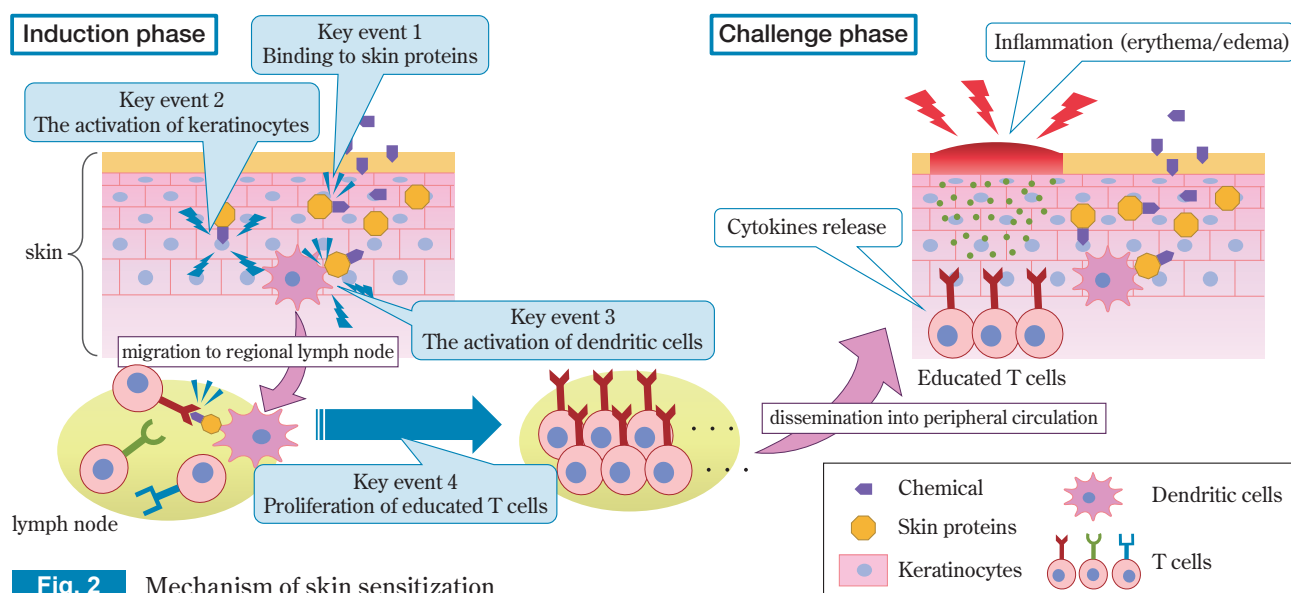


Fig. 2 Mechanism of skin sensitization

膚の表皮層あるいは真皮層に存在するDCに捕捉され、活性化したDCとともに近傍のリンパ節に運ばれる。KE4ではTリンパ球が活性化して増殖する。リンパ節中の未成熟なTリンパ球は、DCにより提示された抗原を認識して活性化することで、抗原特異的なT細胞へと分化・成熟・増殖する。特定の抗原に対する見張り役として全身を循環することで、「感作」が成立する。

(3) 代表的な動物を用いた皮膚感作性評価手法

化学物質の皮膚感作性を評価する試験法開発の歴史は古く、1940年代よりヒトおよび動物を用いる数多くの試験法が報告されている。

代表的な動物を用いた皮膚感作性試験として、OECDテストガイドライン (TG) に収載されている皮膚反応を指標とするモルモットを用いたマキシマイゼーション法およびビューラー法 (TG406)⁶⁾、Tリンパ球の増殖を指標とするマウスを用いた局所リンパ節試験 (TG429)⁷⁾がある。これら3種類の試験法について、その概略を示す。

① モルモット／マキシマイゼーション法

(Guinea Pig Maximization Test: GPMT)

MagnussonとKligmanにより1969年に開発され⁸⁾広く普及した試験法である。免疫応答を増強する賦活剤 (Freund's complete adjuvant: FCA) とともに被験物質を皮内注射し、刺激性のない被験物質にはラウリル硫酸ナトリウムを塗布するなどして検出感度を高めた試験系である。

モルモットの頸背部にFCAと被験物質を皮内注射し (一次感作)、1週間後に被験物質を経皮的に48時間閉塞貼付して感作する (二次感作)。二次感作の2週間後、側腹部に被験物質を24時間閉塞貼付して皮

膚反応を惹起する。惹起終了後24および48時間に貼付部位の皮膚反応 (紅斑、浮腫) を観察し、明らかな皮膚反応が認められた場合に陽性と判定する。

② モルモット／ビューラー法 (Buehler Test)

Buehlerにより1965年に開発された試験法⁹⁾である。被験物質は感作から惹起まで全て経皮経路で適用し、FCAを用いないことから、実際のヒトの曝露条件に近い評価法と考えられており、FCAを用いたGPMTの結果次第では、より実場面に即した評価を目的として実施されることもある。

モルモットの側腹部に被験物質を週1回、6時間閉塞貼付し、これを同じ部位に計3回行って感作する。最終感作の2週間後、感作した部位と反対側の側腹部に被験物質を6時間閉塞貼付して惹起する。観察および判定方法については、GPMTと同様である。

③ マウス／局所リンパ節試験

(Local Lymph Node Assay: LLNA)

Kimberらにより1986年に開発された試験法¹⁰⁾である。感作時のTリンパ球の増殖反応 (KE4) を放射性物質で標識されたトリチウム化チミジンのTリンパ球のDNAへの取り込みで評価する。

マウスの両耳介に被験物質を1日1回、3日間連続で塗布し、最終塗布3日後にトリチウム化チミジンを尾静脈内投与し、耳介リンパ節を摘出する。被験物質を塗布した群と媒体のみを塗布した対照群の放射活性の比をStimulation Index (SI) 値として算出し、濃度に依存した増加が認められ、かつSI値が3以上の場合に陽性と判定する。また、SI値が3を示す被験物質濃度 (EC3値) を皮膚感作性の強さの指標とすることができる (Fig. 3)。

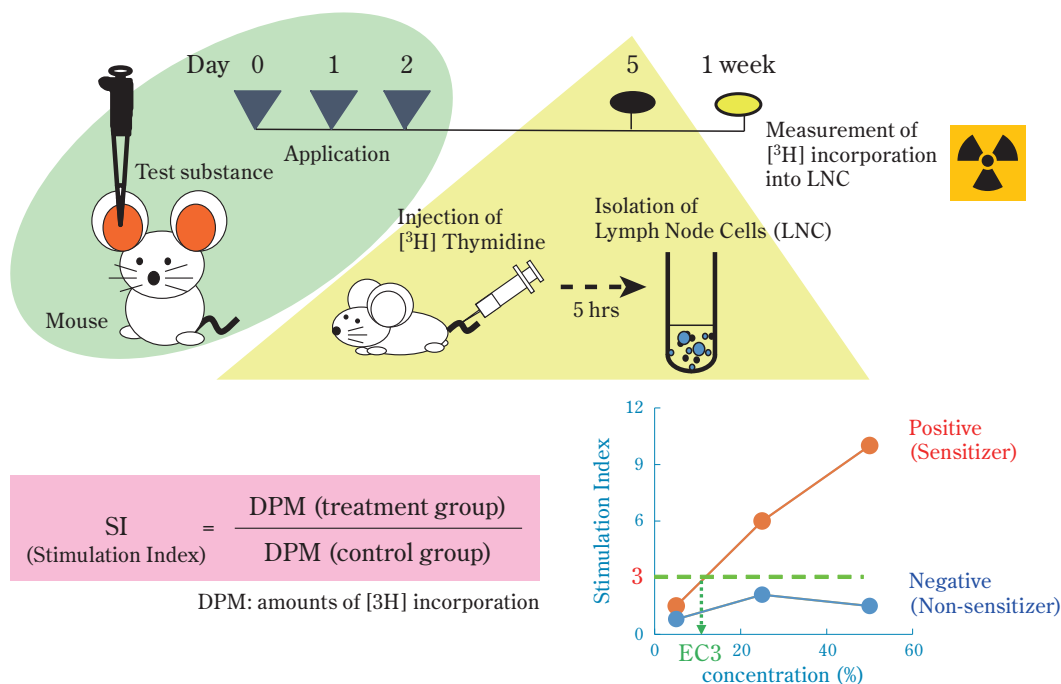


Fig. 3 Local Lymph Node Assay (LLNA)

本試験法は、モルモットを用いた試験と比較して定量的評価が可能で、使用する動物数が少なくFCAを用いないことから動物への苦痛が軽減され、皮膚反応の観察が困難な着色性物質を評価可能なことなどから、国際的に推奨されている。しかし、一部の金属に対して偽陰性（ヒトにおいて皮膚感作性を示すが、試験では陰性の結果）、あるいは刺激性物質に対して偽陽性（ヒトにおいて皮膚感作性を示さないが、試験では陽性の結果）を示すことがあり、適用範囲に制限のあることも知られている。

また、放射性物質を用いるため施設や設備などの制約があり、放射性物質を用いない改良法としてAdenosine triphosphate (ATP) や5-bromo-2'-deoxyuridine (BrdU) を用いる方法が2010年にTG442A (LLNA-DA)¹¹⁾およびTG442B (LLNA-BrdU-ELISA or FCM)¹²⁾として、OECD TGに収載されている。当社はLLNA-DAのバリデーション試験に参画し、ガイドライン化に寄与した。

2. 皮膚感作性評価の最近の動向

(1) 各地域（日本、米国、欧州）の登録要件

農薬、防疫薬、一般化学品の登録申請において、皮膚感作性評価には各地域で若干の違いがあるため、Table 2に日米欧三極の登録要件についてまとめた。

※1 薬機法：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律

※2 化審法：化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律

※3 安衛法：労働安全衛生法

いずれの地域においても、動物実験主体から動物を用いない代替法の活用へ転換する流れにある。

① 日本

使用用途によって規制する管轄省庁が分かれており、農作物に使用する農薬は農薬取締法（農林水産省）、農薬以外の殺虫剤などの防疫薬は薬機法^{※1}（厚生労働省）、一般化学品は化審法^{※2}（経済産業省・厚生労働省・環境省）および安衛法^{※3}（厚生労働省）により規制されている。

農薬は有効成分である原体と実際の製品である製剤に分けられるが、皮膚感作性の評価法としては、原体はGPMT、製剤はBuehler Testが推奨されてきた¹³⁾。しかしながら、「農薬の登録申請において提出すべき資料について」の改正に伴い、農薬原体に対してはOECD TGに収載された動物実験代替法の使用が認められるようになった¹⁴⁾。

防疫薬の中で医薬品に指定されているものは、「医薬品毒性試験法ガイドライン」においてGPMTなどのFCAを使用する試験法が推奨されている¹⁵⁾。剤型や有効成分により、医薬部外品に指定されているものもある。従来、医薬部外品は医薬品に準じてモルモットを用いた試験またはLLNAの実施が適当であるとされていたが¹⁶⁾、2018年に「医薬部外品・化粧品安全性評価のための複数の皮膚感作性試験代替法を組合せた評価体系に関するガイダンス」が作成され、動物を用いない代替法試験の実施も可能となった（詳細は2. (2) ⑤に記載¹⁷⁾）。

一般化学品の化審法および安衛法においては、新

規物質届出の際に皮膚感作性は必須項目ではなく、試験法も定められていない。

② 米国

米国では、使用する対象が農作物であるかどうかに関わらず、殺菌剤・除草剤・殺虫剤・殺鼠剤など（Pesticide）は一括して米国環境保護庁（United States Environmental Protection Agency: US EPA）が所管しており、米国連邦殺虫剤殺菌剤殺鼠剤法（The Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act: FIFRA）によって規制されている。Pesticideの登録では原体、製剤ともに皮膚感作性データは通常必須の項目である。EPAガイドラインには、LLNA、GPMT、Buehler Testが選択肢として挙げられているが、LLNAを第一選択の試験として推奨している¹⁸⁾。一方、動物実験代替法の活用も検討されており、原体や不活性成分などの単一物質については代替法を組み合わせたデータを提出可能とする暫定方針案が2018年4月に公開された¹⁹⁾。暫定ではあるものの、登録業務を行うUS EPA農薬プログラム部（Office of Pesticide Programs）は、この方針案に示された方法に従った評価結果であれば、速やかにデータを受け入れるとしており、積極的に代替化を進める意向がうかがえる。

一般化学品も同様にUS EPAが所管しており、有害物質規制法（Toxic Substances Control Act: TSCA）により規制されている。一般化学品の登録では、申請時のデータ提出は必須ではないものの、当局審査

によりリスク評価のために情報が必要と判断された場合にデータ提出を求められる。

③ 欧州

農薬は植物保護製品（Plant Protection Products: PPP）として欧州食品安全庁（Europe Food Safety Agency: EFSA）が所管し、植物保護製品規則（1107/2009）により規制されている。原体については、欧州委員会（EC）に一括申請するのに対し、製剤はEUの北部・中部・南部の三地域のうち実際に販売する地域の各国当局への申請が必要となる。データ要求項目は1107/2009の下位法令である委員会規則283/2013（原体）および284/2013（製剤）で定められている。いずれの委員会規則にも、LLNAの実施が第一選択であり、LLNAが実施できない場合のみ正当性を示した上でGPMTの実施が認められると記載されている^{20), 21)}。一方、防疫薬は、殺生物性製品（Biocidal Product）として欧州化学品庁（European Chemicals Agency: ECHA）が所管し、殺生物性製品規則（528/2012）により規制されている²²⁾。まず利用可能なデータを評価し、評価できなかった場合は動物を用いた試験（*in vivo*試験）を実施するが、PPPと同様にLLNAが第一選択であり、それ以外の試験法を選択した場合は正当性を示す必要がある。

一般化学品はECHAに所管されており、REACH規則により規制されている。REACHでは、年間1トン以上製造・輸入される化学物質に対して登録が必要

Table 2 Skin sensitization test acceptability for registration of chemicals in Japan, US and EU

Region	Chemical class	Regulating authority	Regulation Act	Acceptability		
				GPMT/Buehler	LLNA	Non-animal test method
Japan	Agricultural chemicals	MAFF	Agricultural Chemicals Control Act	○	○	○
	Insecticides for infectious disease control	MHLW	PMD Act	○	○ (quasi drug only)	○ (quasi drug only)
	Industrial chemicals	MHLW METI MOE	JCSCA ISHA	← Not necessary →		
US	Pesticides	US EPA (OPP)	FIFRA	○	◎	○
	Industrial chemicals	US EPA (OPPT)	TSCA	← Not necessary →		
EU	Plant protection products	EFSA	PPPR (1107/2009)	○	◎	—
	Biocidal products	ECHA	BPR (528/2012)	○	◎	—
	Industrial chemicals	ECHA	REACH (1907/2006)	○	○	◎

○: acceptable; ◎: high priority method; —: not listed; MAFF: Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries; MHLW: Ministry of Health, Labour and Welfare; PMD Act: Pharmaceutical and Medical Device Act; METI: Ministry of Economy, Trade and Industry; MOE: Ministry of the Environment; JCSCA: Japanese Chemical Substances Control Act; ISHA: Industrial Safety and Health Act; OPP: Office of Pesticide Programs; OPPT: Office of Pollution Prevention and Toxics; PPPR: Plant Protection Products Regulation; BPR: Biocidal Products Regulation; REACH: Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals

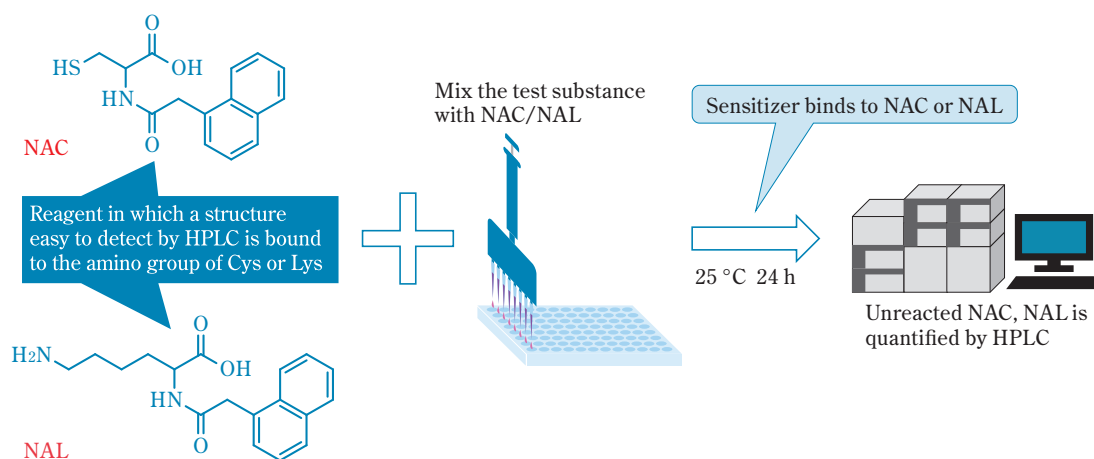


Fig. 4 Method of ADRA

Key event 1 can be addressed using ADRA. Key event 1 is the covalent binding of electrophilic substances to nucleophilic centers in skin proteins.

であり、年間1～10、10～100、100～1,000、1,000トン以上のトン数帯ごとに要求される毒性試験が異なる。皮膚感作性は全てのトン数帯で評価することが要求され、動物実験代替法による評価が困難な場合のみ、*in vivo*試験が実施可能である。*In vivo*試験は農薬・防疫薬と同様にLLNAが第一選択であり、それ以外の試験法を選択した場合は正当性を示す必要がある²³⁾。

(2) 動物実験代替法の開発状況

欧州で2003年に公布された「EU化粧品指令第7次改正 (2003/15/EC)」は、化粧品開発における動物実験を段階的に廃止し、2013年以降、動物実験が実施された化粧品（原料を含む）のEU域内での販売を禁止するものであったが、化粧品業界に限らず、世界中の各業界に動物実験代替法の開発を加速させるきっかけとなった²⁴⁾。その流れは上述の通り、各国の規制に大きく影響している。

毒性影響の中でも特に皮膚感作性は作用機序の解明が進んでおり、上述のAOPにおけるKE1～KE3に対応した動物を用いない試験法が次々に開発されている。OECD TGに既に収載されている各KEの代表的な評価法を中心に紹介するとともに、毒性予測手法 (*in silico*手法) やこれらを組み合わせた評価法について、最近の動向を以下にまとめた。

① KE1 (タンパク質との共有結合)

分子量が小さい低分子化合物は、生体内のタンパク質のアミノ酸残基（特にシステイン (Cys) やリジン (Lys) など）と共有結合することで完全抗原となる。この化学物質とタンパク質との結合を評価する試験法として開発されたDirect Peptide Reactivity Assay (DPRA) は、2015年にKE1の評価法として

OECD TG442Cに収載された。最近、富士フイルム株式会社がDPRAの改良法であるAmino acid Derivative Reactivity Assay (ADRA) を考案し、当社もバリデーション試験に参画して2019年6月にOECD TG442Cへ追加収載された²⁵⁾。

DPRAは、生体内タンパク質の代わりにCysあるいはLysを含有する二つの合成ペプチドを用いる試験である。被験物質を24時間反応させた後、HPLCで未反応ペプチドを測定することにより、タンパク質との結合能を評価し、定性および定量評価が可能である。判定基準として、CysおよびLysのペプチドの減少率の平均値が6.38%以下の場合には陰性、6.38%より大きい場合を陽性と判定する。また、減少率が6.38%より大きく22.52%未満の場合には低い反応性、22.52%より大きく42.47%未満の場合には中程度、42.47%より大きい場合は高い反応性と、陽性の程度を三つに分類することもできる^{26), 27)}。

ADRAは、DPRAと同様の原理で、合成ペプチドの代わりにCysあるいはLysにUV吸収の強いナフタレン環を付加した*N*-アセチルシステイン (NAC) および*N*-アセチルリジン (NAL) を用いることにより、検出感度を高めた試験法である。被験物質を25℃で24時間反応させた後、HPLCで未反応のNACおよびNALを測定し、それぞれの減少率の平均値が4.9%以上の場合に陽性と判定する。検出感度が高いためDPRAより低濃度で反応させることができ、被験物質の少量化や難溶性物質への適用範囲拡大などの長所を有する (Fig. 4)²⁸⁾。

② KE2 (角化細胞の活性化)

化学物質が皮膚を透過する際、角化細胞を刺激し、炎症反応を惹き起こすなど、角化細胞の特定の細胞

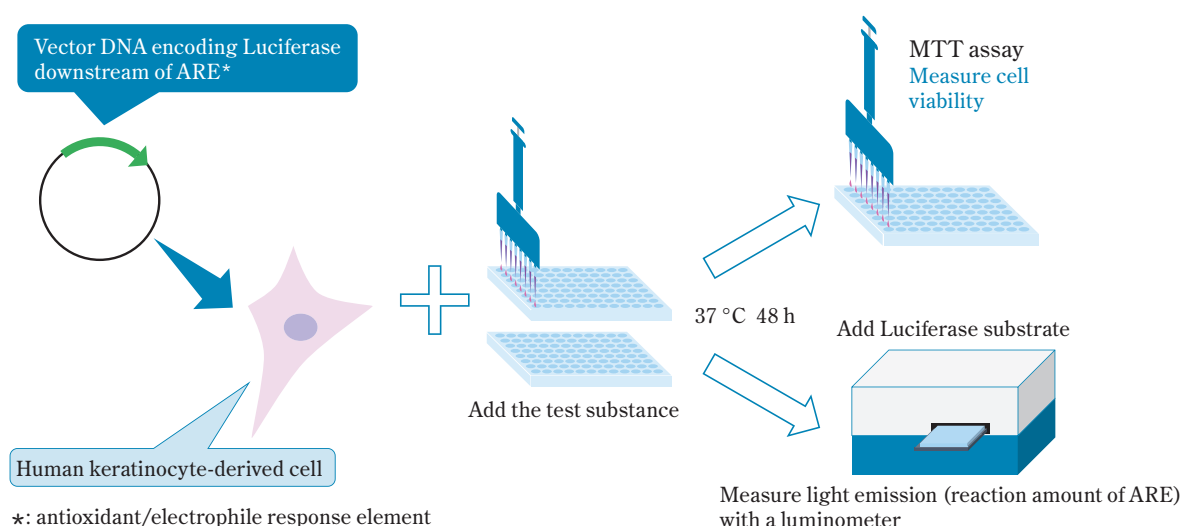


Fig. 5 Method of KeratinoSens

Key event 2 can be addressed using KeratinoSens. Key event 2 is gene expression changes or inflammatory responses associated with specific cell signaling pathways such as ARE-dependent pathways in the keratinocytes.

内シグナル伝達経路を活性化する。多くの皮膚感作性物質は、「感作」が成立するまでに角化細胞内の抗酸化剤応答配列 (ARE) により制御される遺伝子群を誘導することが報告されているが、特にNrf2-Keap1-ARE経路を活性化するとされている。Nrf2は通常、その抑制因子であるKeap1と結合して不活化状態にあるが、Keap1のシステイン残基に皮膚感作性物質などの求電子性の物質が結合すると、Nrf2はKeap1から解離し、核内へ移行してDNA上のAREに結合する。その結果、下流の遺伝子群の発現が誘導され、化学物質による障害からの細胞保護に働く。代表的な試験法としてKeratinoSens法およびLuSens法が、それぞれ2015年および2018年にOECD TG442Dに収載された²⁹⁾。いずれの試験法もヒト角化細胞由来株細胞を用いて、ARE下流に導入したルシフェラーゼの発光量を基に評価する。細胞生存率が70%以上かつコントロールに比べて1.5倍以上の発現誘導がみられる場合に陽性と判定する (Fig. 5)。

③ KE3 (樹状細胞の活性化)

樹状細胞 (DC) は皮膚感作性物質そのもの、あるいは角化細胞から放出されたサイトカインやインターロイキンによって刺激され、活性化する。活性化したDCは種々のシグナル物質 (サイトカイン、ケモカイン) を産生する。また、活性化したDCは抗原を貪食し、その抗原特有の構造を認識して細胞表面上に存在する主要組織適応性複合体 (major histocompatibility complex: MHC) 上に抗原として提示することで、抗原特異的なT細胞を活性化する。このように活性化したDCでは、抗原提示に必要な共刺激分子である細胞

表面分子CD86やCD54の発現上昇や周辺細胞へのシグナル物質 (インターロイキン-8 (IL-8) など) の産生など、形態的および機能的変化を生じることが知られている^{30), 31)}。これらの変化を検出する代表的な方法として、ヒト細胞株活性化試験 (h-CLAT)、U937細胞株活性化試験 (U-SENS) およびIL-8レポーター遺伝子アッセイ (IL-8 Luc Assay) が、2016~18年に相次いでOECD TG 442Eに収載された³²⁾。当社はIL-8 Luc Assayのバリデーション試験に参画し、ガイドライン化に寄与した。

h-CLATはDCの代わりにヒト単球系培養細胞であるTHP-1細胞を用い、CD86およびCD54の発現を指標とする方法である。被験物質を添加後24時間に蛍光染色したCD86およびCD54の発現量をフローサイトメトリーにより測定し、被験物質無処理細胞に対する相対蛍光強度 (Relative Fluorescence Intensity: RFI) で評価する。判定基準は、細胞生存率が50%以上かつCD86およびCD54のRFIがそれぞれ150%および200%以上となる結果が2回得られた場合に陽性と判定する。また、陽性と判定される最小被験物質濃度 (MIT) を用いて、MITが10 µg/mL未満を強い皮膚感作性物質、10~5,000 µg/mLを弱い皮膚感作性物質とするなど、定量的な評価への利用も検討されている^{33), 34)}。

U-SENSはh-CLATと同様、DCの代わりにヒト組織球形リンパ腫細胞株であるU937細胞を用いたCD86の発現を指標とする方法である³⁵⁾。被験物質を添加後45時間に、CD86の陽性細胞率を被験物質無処理群との比、Stimulation Index (SI) で評価する。判定基準は、細胞生存率が70%以上かつSIが150%以上となる

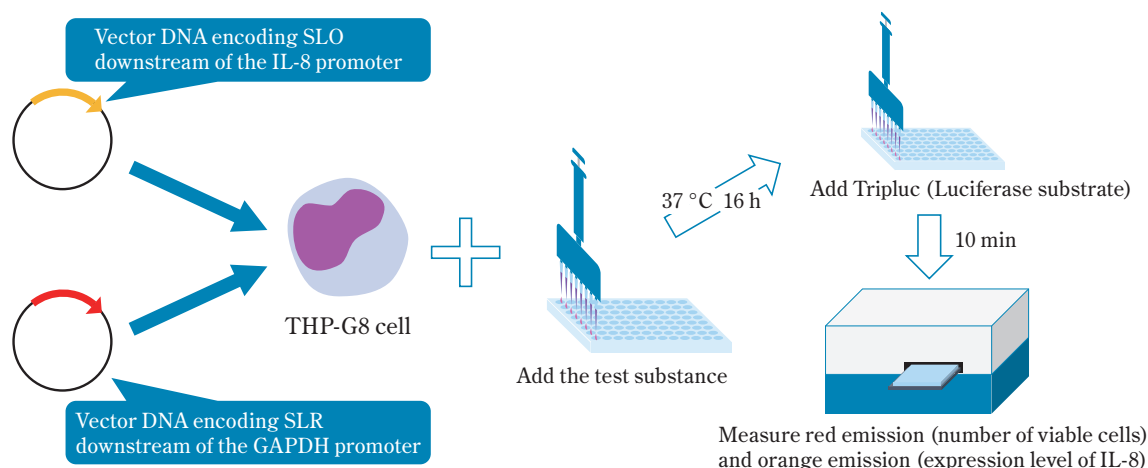


Fig. 6 Method of IL-8 Luc Assay

Key event 3 can be addressed using IL-8 Luc Assay. Key event 3 is the activation of dendritic cells, typically assessed by expression of specific cell surface markers, chemokines and cytokines.

結果が2回得られた場合に陽性と判定する。

IL-8 Luc Assayは、前述の二つの方法と異なりIL-8の発現を指標とする³⁶⁾。細胞はTHP-G8細胞（THP-1細胞にIL-8およびGAPDHプロモーター配列の下流にルシフェラーゼ遺伝子であるStable luciferase orange (SLO) およびStable luciferase red (SLR) をそれぞれ組み込んだベクターDNAを導入した細胞）を用いる。GAPDHは定常的に発現するハウスキーピング遺伝子で目的遺伝子の相対的発現量の変化を算出するための指標に用いられる。被験物質を添加後16時間にSLOおよびSLRの基質を添加し、ルミノメーターで発光強度を測定する。GAPDHとIL-8の発現の比が溶媒対照群と比べて1.4倍以上増加した場合に陽性と判定する。試験を繰り返し実施し、陽性の結果が2回得られた場合に陽性、陰性の結果が3回得られた場合に陰性と判定する（Fig. 6）。

④ 皮膚感作性予測（*in silico*法）

化学物質の物理化学的性質や類似化合物の情報から毒性を予測する手法は、古くから遺伝毒性を中心に検討されてきたが、昨今の動物実験削減の要請や

コンピューター技術の発達により、その対象が局所影響である刺激性や皮膚感作性など毒性全般に広がりつつある。物理化学的性質としては、基本情報である分子量、オクタノール/水分配係数に限らず、物質の構造に起因する電子状態など多様な記述子を利用し、データベース化した大量の情報を解析することにより新規物質の毒性予測を行う。

毒性予測ツールには、統計ベースと知識ベースの二つのツールがある（Table 3）。統計ベースは、参照化合物のデータセットから導出された数理モデルを用いる手法で、化学構造と活性（毒性）の相関を部分構造・物性・電子の極性などから解析する定量的構造活性相関（Quantitative Structure Activity Relationship: QSAR）に基づいている。統計ベースの代表的なモデルとしては、VEGA、CASE Ultra、TOPKATなどが知られている。一方、知識ベースは構造的ルールやアラートを用いる手法で、文献などの既知情報や専門家によるデータ解析により導出される。構造アラートは毒性影響やメカニズムに関与する部分構造と定義される。知識ベースの代表的なモデルとしては、ToxtreeやDerek Nexusなどが知られている。

Table 3 Summary of *in silico* tools

In silico Model	Builders	Characterization		Freely available software
		Statistical-based	Expert rule-based	
OECD QSAR Toolbox	OECD	✓	✓	✓
Toxtree	JRC		✓	✓
VEGA	Caesar project	✓		✓
CASE Ultra	MultiCASE	✓		
Derek Nexus	Lhasa		✓	
TIMES-SS	LMC	✓	✓	
TOPKAT	Accelrys	✓		

なお、無償（OECD QSAR Toolbox、Toxtree、VEGA）と有償（CASE Ultra、Derek Nexus、TIMES-SS、TOPKAT）のモデルが存在するが、有償モデルでは皮膚における代謝物を考慮した皮膚感作性予測を備えるなど、無償モデルより機能が充実している。

⑤ 動物実験代替法の組み合わせ評価

皮膚感作性は複雑な免疫反応であるため、単一のKEを評価する代替法のみでは評価困難とされている。そのため、KE1のタンパク質との結合能確認のような*in chemico*法やKE2およびKE3のような細胞を用いた*in vitro*法といった簡易評価系だけでなく、化学物質の物理化学的指標やコンピューター解析による*in silico*法を用いて得られた結果を組み合わせた包括的な評価法が重要視されている。

近年、*in chemico*および*in vitro*の実験結果や*in silico*の予測データを組み合わせる手法として、Defined Approach（DA）が注目されている。DAは有用性と妥当性が検証されたガイドライン試験などのデータを組み合わせ、予測性や適用限界などを見極めた明確なルール（Data Interpretation Procedure: DIP）に基づき、専門家判断を介することのない客観性に優れた評価手法である。2016年にOECDはガイダンスドキュメントを作成し、12のケーススタディを紹介している³⁷⁾（Table 4）。

2018年に、規制当局として初めてUS EPAより皮膚感作性の定性評価（陽性/陰性判定）を目的とした以下の2種類のDA案が示された¹⁹⁾（Fig. 7, 8）。

- (a) BASF社から提案された“2 out of 3 approach”をベースとしたもので、KE1～KE3のうち異なるKEの任意の2試験を実施して、結果が一致した場合はその結果を最終評価とし、結果が異なった場合は、未実施のKEの試験を実施して、2試験で一致した結果を最終評価として採用する（Fig. 7）。

- (b) 花王株式会社から提案された“Sequential Testing Strategy（STS）”をベースとしたもので、最初にKE3の試験を実施し、その結果が陽性であれば陽性と結論し、陰性の場合、さらにKE1の試験を実施し、その結果が陽性であれば最終評価は陽性、陰性であれば最終評価は陰性と結論する

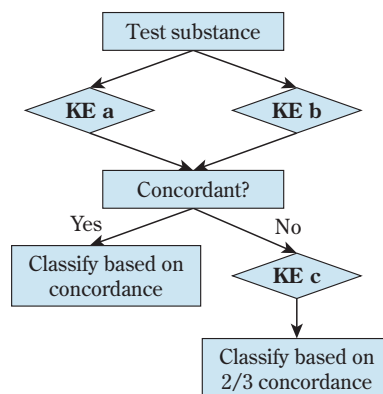


Fig. 7 Defined Approach: “2 out of 3 approach” (US EPA)

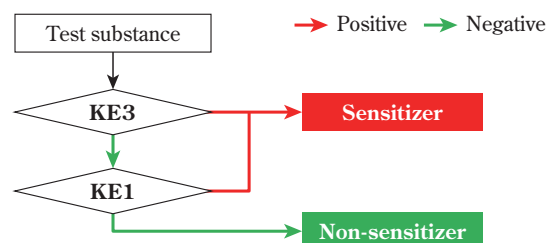


Fig. 8 Defined Approach: “Sequential Testing Strategy” (US EPA)

Table 4 Case study of defined approach

	Case study	Proposer	Purpose
1	An AOP-based “2 out of 3” integrated testing strategy approach to skin hazard identification	BASF	Hazard identification
2	Sequential Testing Strategy for hazard identification of skin sensitizers	RIVM	
3	A non-testing Pipeline approach for skin sensitisation	G. Patlewicz	
4	Stacking meta-model for skin sensitization hazard identification	L’Oreal	
5	Integrated decision strategy for skin sensitization hazard	ICCVAM	
6	Consensus of classification trees for skin sensitization hazard prediction	EC-JRC	
7	Sensitizer potency prediction based on Key event 1+2: Combination of kinetic peptide reactivity data and KeratinoSens data	Givaudan	Potency prediction
8	The artificial neural network model for predicting LLNA EC3	Shiseido	
9	Baysian Network DIP for hazard and potency identification of skin sensitizers	P&G	
10	STS for sensitizing potency classification based on <i>in chemico</i> and <i>in vitro</i> data	Kao	
11	ITS for sensitizing potency classification based on <i>in silico</i> , <i>in chemico</i> and <i>in vitro</i> data	Kao	
12	DIP for skin allergy risk assessment (SARA)	Unilever	

(Fig. 8)。(a)と同様に、各KEに対応する試験であれば試験種の指定はない。

わが国でも2018年に厚生労働省より医薬部外品・化粧品の陰性判定法として“ボトムアップ3 out of 3”が示され、それぞれKE1～KE3に該当するDPRA、KeratinoSensおよびh-CLATでいずれも陰性の場合のみ、評価物質は陰性と判定される¹⁷⁾ (Fig. 9)。

OECDではDAのガイドライン化を目指す動きがあり、定性評価法にはUS EPAと同じ“2 out of 3 approach”が、定量評価法（皮膚感作性の強さの評

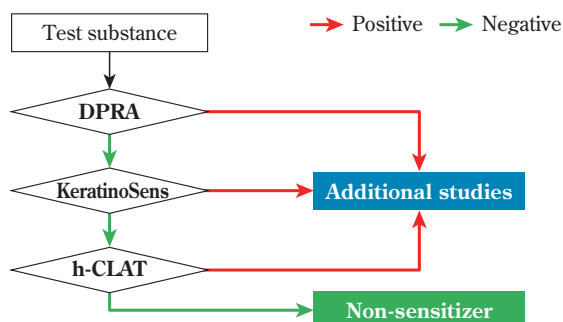
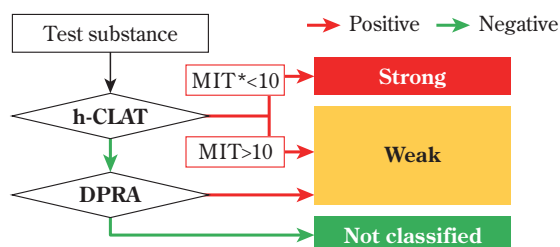


Fig. 9 Defined Approach: “Bottom up 3 out of 3 approach” (JP MHLW)



★: Minimum induction threshold (μg/mL)

Fig. 10 Defined Approach: “KE 3/1 Sequential Testing Strategy” (OECD)

Score	h-CLAT MIT (μg/mL)	DPRA depletion (%)	OECD QSAR toolbox
3	≤10	≥42.47	—
2	>10, ≤150	≥22.62, <42.47	—
1	>150, ≤5000	≥6.376, <22.62	Sensitiser
0	Not calculated	<6.376	Non sensitiser

Total battery score

7: Strong	2 ~ 6: Weak	0, 1: Not classified
-----------	-------------	----------------------

Fig. 11 Defined Approach: “KE 3/1 Integrated Testing Strategy” (OECD)

価法) には、STSと同じく花王株式会社からの提案である“Integrated Testing Strategy (ITS)”の二つの評価法がドラフト案として提案され、評価結果より三つの区分（強い感作性、弱い感作性、感作性なし）に判定される³⁸⁾。STSでは実施可能な試験種がKE3はh-CLAT、KE1はDPRAに指定されている。h-CLATが陽性で、得られたMIT（陽性と判定される最小濃度）が10 μg/mL未満であれば強い感作性、10 μg/mLより高い場合は弱い感作性と判定する。h-CLATが陰性の場合にはDPRAを実施し、陽性であれば弱い感作性、陰性であれば感作性なしと判定する (Fig. 10)。ITSでは、KE1のDPRA、KE3のh-CLATの実施に加え、*in silico*ツールにはOECD QSAR Toolboxが推奨されている。それぞれの結果を0～3にスコア化し、その合計点が7であれば強い感作性、2～6であれば弱い感作性、0または1であれば感作性なしと判定する (Fig. 11)。なお、GHS分類¹⁾との整合性も現在検討が進められている。

当社における皮膚感作性の動物実験代替法への取り組み

当社では、2005年頃から皮膚感作性の簡易評価法として社内取り扱い物質を中心にグルタチオン（グルタミン酸、システイン、グリシンから成るペプチド）との結合性評価を実施してきた^{39), 40)}。これはKE1に相当する試験系であるが、DPRAやADRAのように基質の減少率による判定ではなく、生成する基質（グルタチオン）との結合物をLC/MSで検出する方法である。しかしながら、他のKE1の試験と同様に、単一の代替法試験のみの評価では検出力に限界があり、また、動物を用いた手法のように皮膚感作性の強さまでは判定できないという課題もある。

作業者安全の観点では、開発初期の研究レベルの合成において、取り扱う原料や中間体を含めて皮膚感作性が未評価の化学物質は多く、これらを動物実験なしに簡易的にかつ、短期間に評価できる手法の開発が望まれている。さらに、陽性あるいは陰性を評価するだけでなく、低濃度でもヒトでかぶれを起こすような強い感作性物質を判別できる手法を開発できれば、取り扱い物質の代替検討や保護具対策を速やかに進めることができ、かぶれ事故を未然に防ぐことができる。

現在、当社ではバリデーション試験を通じて技術導入した試験法を活用し、*in silico*ツールとしてDerek NexusおよびOECD QSAR Toolbox、KE1としてDPRAおよびADRA、KE2としてLuSens法、KE3としてIL-8 Luc assayを適切に組み合わせることにより、簡便で精度の高い評価法を目指して検討中である。

今後の展望

皮膚感作性はAOPが解明されている数少ない毒性の一つであり、近年の世界的な動物実験削減を求める社会的風潮の高まりとともに、新しい動物実験代替法が次々に考案されている。最近では200個の関連遺伝子の変動を機械学習で解析するGARD (Genomic Allergen Rapid Detection) assayが注目されている他、OECDへの収載を目指して複数の試験の検証作業が進められている⁴¹⁾。

先述の通り、新規試験法の開発や組み合わせ評価の提案が精力的に進められているが、動物実験の代替化には予測精度や化学物質の適用範囲などいくつかの課題があり、解決に向けて検討が進められている。

1. 感作性の強さの予測について

皮膚感作性の評価は陽性/陰性の区分だけではなく、感作性の強さも作業安全の観点で重要な情報である。先述の通り、OECDで提案されているSTSおよびITSの組み合わせ評価法は、二段階のみではあるが感作性の強さの分類が可能な手法である。今後、より精緻に感作性の強さを予測するために、感作性の強弱に応じて多段階に判別できる評価法の開発が求められている。

2. 溶解性の問題について

培養細胞の実験系 (*in vitro*法) では、疎水性の高い難水溶性物質への適用が困難という共通の課題がある。皮膚刺激性評価では、難水溶性物質の評価に適した三次元培養の再構築ヒト表皮モデルを用いた試験系が既にOECD TGに収載されている (TG439)⁴²⁾。本試験は、化合物を培養液に溶解させることなく培養表皮上に直接添加して細胞の生存率で評価する方法である。このモデルを皮膚感作性評価に応用し、表層の角化細胞中の関連遺伝子の発現変動を指標とした評価法が開発され、現在ガイドライン化を目指している (EpiSensA、SENS-IS assay)^{43), 44)}。

3. 代謝など構造変換について

化学物質が皮膚を透過後に代謝を受けて反応性を示す「プロハプテン」や自動酸化などにより反応性を示す「プレハプテン」の評価に適した試験法がなく、適切な前処理法の開発や代謝予測機能を備えた *in silico* 手法の活用などが期待される。

現時点であらゆる化学物質を動物実験代替法に完全に置換することには課題も残されているが、既に開発された試験法および開発途上の試験の特徴や適用範囲を見極め、複数の試験法を組み合わせで評価

するなど幅広い知識・技術を習得することが求められる。今後も新規に開発された動物実験代替法を積極的に導入しつつ、*in silico*、*in chemico*および*in vitro*の各々の特徴を生かして、皮膚感作性の強さも考慮した簡易評価法の開発を目指し、当社製品および作業者の安全性向上ならびに動物実験の削減に貢献していきたい。

引用文献

- 1) “GLOBALLY HARMONIZED SYSTEM OF CLASSIFICATION AND LABELLING OF CHEMICALS (GHS), Seventh revised edition”, UNITED NATIONS New York and Geneva, (2017).
- 2) 厚生科学審議会疾病対策部会, “リウマチ・アレルギー対策委員会報告書 (平成23年8月)”, (2011).
- 3) P. G. H. Gell and R. R. A. Coombs, “Clinical Aspects of Immunology (Second edition)”, Blackwell Scientific Publications (1968), p. 575.
- 4) 高山 かおる, アレルギー・免疫, **24**(11), 1510 (2017).
- 5) OECD, “The Adverse Outcome Pathway for Skin Sensitisation Initiated by Covalent Binding to Proteins. Part 1: Scientific Evidence. Series on Testing and Assessment No. 168, ENV/JM/MONO (2012) 10/PART1” (2012).
- 6) OECD, “OECD Guidelines for testing of chemicals No. 406. Skin sensitisation” (1992).
- 7) OECD, “OECD Guidelines for testing of chemicals No. 429. Skin sensitisation: Local lymph node assay” (2010).
- 8) B. Magnusson and A. M. Kligman, *J. Invent. Dermatol.*, **52**, 268 (1969).
- 9) E. V. Buehler, *Arch. Dermatol.*, **91**, 171 (1965).
- 10) I. Kimber and D. A. Basketter, *Food Chem. Toxicol.*, **30**, 165 (1992).
- 11) OECD, “OECD Guidelines for testing of chemicals No. 442A. Skin sensitisation: Local lymph node assay: DA” (2010).
- 12) OECD, “OECD Guidelines for testing of chemicals No. 442B. Skin sensitisation: Local lymph node assay: BRDU-ELISA or FCM” (2018).
- 13) 農林水産省, “「農薬の登録申請に係る試験成績について」の運用について 3. 局長通知別添「農薬の登録申請時に提出される試験成績の作成に係る指針」について”, <https://www.acis.famic.go.jp/shinsei/3986/3986.pdf> (参照2019/4/8).
- 14) 農林水産省, “農薬の登録申請に係る試験成績について (30消安第6278号農林水産省消費・安全局長

- 通知) (別添)「農薬の登録申請において提出すべき資料について」, <https://www.acis.famic.go.jp/shinsei/6278.pdf> (参照2019/4/8).
- 15) 厚生労働省, “医薬品の製造 (輸入) 承認申請に必要な毒性試験のガイドラインについて (平成元年九月一日 (薬審一第二四号))”, <https://www.pmda.go.jp/files/000205438.pdf> (参照2019/4/8).
 - 16) 厚生労働省, “皮膚感作性試験代替法及び光毒性試験代替法を化粧品・医薬部外品の安全性評価に活用するためのガイダンスについて (平成24年4月26日 事務連絡)”, <https://www.pmda.go.jp/files/000161377.pdf> (参照2019/4/8).
 - 17) 厚生労働省, “医薬部外品・化粧品の安全性評価のための複数の皮膚感作性試験代替法を組合せた評価体系に関するガイダンスについて (平成30年1月11日薬生薬審発0111第1号)”, <https://www.pmda.go.jp/files/000222425.pdf> (参照2019/4/8).
 - 18) US EPA, “Health Effects Test Guidelines OPPTS 870.2600 Skin Sensitization”, <https://www.regulations.gov/document?D=EPA-HQ-OPPT-2009-0156-0008> (参照2019/4/8).
 - 19) US EPA, “Interim Science Policy: Use of Alternative Approaches for Skin Sensitization as a Replacement for Laboratory Animal Testing DRAFT FOR PUBLIC COMMENT”, <https://www.regulations.gov/document?D=EPA-HQ-OPP-2016-0093-0090> (参照2019/4/8).
 - 20) EU, “COMMISSION REGULATION (EU) No 283/2013”, <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:093:0001:0084:EN:PDF> (参照2019/4/8).
 - 21) EU, “COMMISSION REGULATION (EU) No 284/2013”, <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:093:0085:0152:EN:PDF> (参照2019/4/8).
 - 22) EU, “REGULATION (EU) No 528/2012 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32012R0528&from=EN> (参照2019/4/8).
 - 23) EU, “COMMISSION REGULATION (EU) No 2016/1688”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R1688&from=EN> (参照2019/6/5).
 - 24) 本庄 萌, 一橋法学, **16**(3), 319 (2017).
 - 25) OECD, “OECD Guidelines for testing of chemicals No. 442C. Key-Event-Based Test Guideline For In Chemico Skin Sensitisation Assays Addressing The Adverse Outcome Pathway Key Event On Covalent Binding To Proteins” (2019).
 - 26) G. F. Gerberick *et al.*, *Toxicol. Sci.*, **81**, 332 (2004).
 - 27) G. F. Gerberick *et al.*, *Toxicol. Sci.*, **97**, 417 (2007).
 - 28) M. Fujita *et al.*, *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, **70**, 94 (2014).
 - 29) OECD, “OECD Guidelines for testing of chemicals No. 442D. *In vitro* skin sensitization assays addressing the key event on keratinocyte activation” (2018).
 - 30) H. Sakaguchi *et al.*, *Cell Biol. Toxicol.*, **25**, 109 (2009).
 - 31) Y. Nukada *et al.*, *J. Toxicol. Sci.*, **33**, 175 (2008).
 - 32) OECD, “OECD Guidelines for testing of chemicals No. 442E. *In vitro* skin sensitization assays addressing the key event on activation of dendritic cells on the adverse outcome pathway for skin sensitization” (2018).
 - 33) Y. Nukada *et al.*, *Toxicol. In Vitro*, **27**, 609 (2013).
 - 34) E. Corsini *et al.*, *Cosmetics*, **3**, 7 (2016).
 - 35) C. Piroird *et al.*, *Toxicol. In Vitro*, **29**(5), 901 (2015).
 - 36) T. Takahashi *et al.*, *Toxicol. Sci.*, **124**, 359 (2011).
 - 37) OECD, “OECD Guidance document on the reporting of defined approaches and individual information sources to be used within integrated approaches to testing and assessment (IATA) for skin sensitization” (2016).
 - 38) OECD, “Supporting document for evaluation and review of draft guideline (GL) for defined approaches (DAs) for skin sensitisation”, https://www.oecd.org/env/ehs/testing/latestdocuments/DAGL%20supporting%20document_8Oct2018_v2_Clean.pdf (参照2019/6/5).
 - 39) 太田 美佳 ほか, 住友化学, **2005-II**, 50 (2005).
 - 40) H. Kato *et al.*, *J. Toxicol. Sci.*, **28**(1), 19 (2002).
 - 41) H. Johansson *et al.*, *BMC Genomics*, **12**:399 (2011).
 - 42) OECD, “OECD Guidelines for testing of chemicals No. 439. *In vitro* skin irritation: Reconstructed human epidermis test method” (2015).
 - 43) K. Saito *et al.*, *Toxicol. In Vitro*, **27**(8), 2213 (2013).
 - 44) F. Cottrez *et al.*, *Toxicol. In Vitro*, **29**, 787 (2015).



須藤 英典
Hidenori SUTO

住友化学株式会社
生物環境科学研究所
主任研究員
博士（生命科学）



奥田 優
Yu OKUDA

住友化学株式会社
生物環境科学研究所
主任研究員
博士（農学）



檜垣 環
Tamaki HIGAKI

住友化学株式会社
生物環境科学研究所
研究員



堀江 宣行
Nobuyuki HORIE

住友化学株式会社
生物環境科学研究所
主席研究員



北野 紗季
Saki KITANO

住友化学株式会社
生物環境科学研究所
研究員



山口 尊史
Takafumi YAMAGUCHI

住友化学株式会社
生物環境科学研究所
主席研究員

欧州連合における植物保護剤と バイオサイド製品の活性物質の 承認審査の変遷について



住化テクノサービス株式会社
登録・技術情報センター

原 田 浩 子
龍 み を
太 田 美 佳

Changes in Procedures and Approval Criteria for Active Substances in Plant Protection and Biocidal Products in the European Union

Sumika Technoservice Corporation
Regulatory Affairs & Chemical Safety Center
Hiroko HARADA
Mio TATSU
Mika Ota

To establish a single market in the European Union (EU), Council Directive 91/414/EEC concerning the placing of plant protection products on the market, and Directive 98/8/EC of the European Parliament and of the Council concerning the placing of biocidal products on the market, were adopted and harmonized Community provisions for pesticides and for biocides were achieved. The above-mentioned Directives were replaced by Regulation (EC) No 1107/2009 of the European Parliament and of the Council concerning placing plant protection products on the market, and Regulation (EU) No 528/2012 of the European Parliament and of the Council concerning the making available on the market and use of biocidal products, respectively. In this article, the changes in the procedures and the approval criteria for active substances which may be used in plant protection products or in biocidal products are summarized.

はじめに

欧州連合 (European Union: EU) では、欧州経済共同体 (European Economic Community: EEC) の時代より加盟国間の法制度の違いが加盟国間貿易の障壁となっていることが認識されていた。「単一欧州議定書 (Single European Act)」(1987年7月1日発効) で、域内の単一市場 (Single Market) の設立に制度面の整備が必要とされ、単一市場成立の目標期限が1992年12月31日と定められた。

その一環として、農業分野で使用される薬剤 (農薬) に関しても、域内の調和のための規制が「植物保護剤 (Plant protection product: PPP) の上市に関する指令91/414/EEC」¹⁾として公表された。その後、非農業分野で使用される薬剤に関しても域内の調和のための規制の必要性が表明され、非農業分野で使用される薬剤については、「バイオサイド製品 (Biocidal product: BP) の上市に関する指令98/8/EC」²⁾として公表された。これらの指令を基本として、以降さまざまな規則が制定された。

住化テクノサービス株式会社では、長年EUの植物保護剤およびバイオサイド製品の活性物質についての規制情報調査を実施し、承認/承認更新支援を行ってきた。その蓄積をもとに、本稿では、農業、非農業分野の薬剤に関する上記の指令とこれらに置き換わった規則、具体的手続きなどを定めた規則等とともに、これらの規制下で実際に進められた活性物質 (Active substance: AS) の承認審査と、置き換わった規則により新たに導入された手続きや基準を示して、活性物質承認審査手順と承認基準等の変遷について概説する。

EUの植物保護剤活性物質の承認審査

1. 指令91/414/EECから規則1107/2009³⁾への移行と経過措置

指令91/414/EEC (Directive 91/414/EEC) は、EUにおける植物保護剤の上市に関する規定を初めて制定したものである。この指令により植物保護剤の認可は、原則としてEUレベルで特定された活性物質を含

有する植物保護剤に限定されることになった。そのため、EUで認可された活性物質のリスト（Community list of authorized active substance）の作成と、このリストへの活性物質の追加の可否を評価する手順が規定された。

指令91/414/EECは加盟国への通知日（1991年7月26日）から2年以内に発効されることとなり、1993年7月25日以前に上市された活性物質が既存活性物質、それ以外の活性物質が新規活性物質とされた。既存活性物質に関しては段階的な審査プログラムが開始されることとなった。

規則1107/2009（Regulation 1107/2009）は、指令91/414/EECに置き換わる規制として制定され、2011年6月14日から適用と規定された。適用日である2011年6月14日より前に指令91/414/EECで「活性物質の承認用に提出されたドシエ（承認申請用資料およびデータパッケージ）が完全であること（Completeness of the dossier）」の確認がなされた新規活性物質には、経過措置として指令91/414/EECの規定が引き続き適用されることになった。後述の再提出の規定でドシエ提出がされた既存活性物質や承認更新の第1グループの活性物質にも経過措置が規定されたが、これらの活性物質の審査の大部分は2011年6月14日以前に完了しており、審査中のものについても、審査の過程の後半にあったため、規則1107/2009の適用は、経過措置適用以外の新規活性物質の承認と承認済活性物質の承認更新が中心となった。

2. 指令91/414/EEC下の構成と審査手順に関する記載

指令91/414/EECは1991年8月19日にEU官報（Official Journal）で公表された。指令91/414/EECの附属書（Annex）をTable 1に示す。指令91/414/EECでは附属書 I の活性物質リストへの収載（Inclusion）が承認を意味した。

指令91/414/EECでは

- 活性物質の活性物質リストへの収載には、申請者は活性物質そのものとともに、その活性物質を含有する少なくとも1つの製剤についても要求項目を満たすデータを加盟国にドシエで提出すること（第6条(2)）
- 最初の収載が10年を超えない期間である（第5条(1)）
- 収載が10年を超えない期間で更新できる（第5条(5)）
- 収載の更新には収載期限の少なくとも2年前に申請がなされるべき（第5条(5)）
- 既存活性物質の段階的な審査プログラムを実施する（第8条(2)）

などが、本文に記載されていたが、詳細な審査手順の記載はなく、既存活性物質の審査プログラム実施に必要な規定は規則で設定するとされていた。また、指令91/414/EECの公表時にはEUで共通の要求項目（附属書 II、附属書 III）の詳細や植物保護剤評価の共通原則（附属書 VI）が設定されていなかった。

Table 2に指令91/414/EECの附属書 II-VIについての詳細が設定/修正された経緯を示す。

設定/修正経緯から分かる通り、EUで共通の要求項目（附属書 II、附属書 III）の詳細や植物保護剤評価の共通原則（附属書 VI）の正式な設定までにかかなりの年月（化学物質での正式設定完了が1996年、微生物等においてはそれよりも後）を要した。このことが新規活性物質の指令91/414/EEC 附属書 I（活性物質リスト）収載申請や、既存活性物質の段階的な審査プログラムでの評価に遅延が生じる大きな原因となった。

3. 指令91/414/EEC下での活性物質の収載／収載更新の審査

既存活性物質の審査プログラムとは、各加盟国で上市されていた植物保護剤に含まれる活性物質を指令91/414/EEC下の要求項目と基準に照らして活性物質リストへの収載可否を評価するものであった。既

Table 1 Annexes to Directive 91/414/EEC (as of the date of publication)

ANNEX	Title
ANNEX I	Active substances authorized for incorporation in plant protection products
ANNEX II	Requirements for the dossier to be submitted for the inclusion of an active substance in Annex I Introduction Part A: Chemical substances Part B: Micro-organisms and viruses
ANNEX III	Requirements for the dossier to be submitted for the authorization of a plant protection product Introduction Part A: Chemical preparations Part B: Preparations of micro-organisms or viruses
ANNEX IV	Risk phrases
ANNEX V	Safety phrases
ANNEX VI	Uniform principles for the evaluation of plant protection products

Table 2 Development of Annex II-VI to Directive 91/414/EEC

ANNEX/Part	Amendment Directives/Amendments
ANNEX II	Directive 93/71/EEC (1993.08.31) replacement
Introduction	Directive 94/79/EC (1994.12.31) partial amendment Directive 95/35/EC (1995.07.22) partial amendment Directive 2001/36/EC (2001.06.20) partial amendment
ANNEX II Part A	Directive 94/37/EEC (1994.07.29) replacement of Section 1-3 (Details inserted)
Chemical substances	Directive 94/79/EC (1994.12.31) replacement of Section 5 (Details inserted) Directive 95/36/EC (1995.07.22) replacement of Section 7 (Details inserted) Directive 96/12/EC (1996.03.15) replacement of Section 8 (Details inserted) Directive 96/46/EC (1996.08.23) replacement of Section 4 (Details inserted) Directive 96/68/EC (1996.10.30) replacement of Section 6 (Details inserted)
ANNEX II Part B	Directive 2001/36/EC (2001.06.20) replacement (Details inserted)
Micro-organisms and viruses	
ANNEX III	Directive 93/71/EEC (1993.08.31) replacement
Introduction	Directive 94/79/EC (1994.12.31) partial amendment Directive 95/35/EC (1995.07.22) partial amendment Directive 2001/36/EC (2001.06.20) partial amendment
ANNEX III Part A	Directive 93/71/EEC (1993.08.31) replacement of Section 6 (Details inserted)
Chemical preparations	Directive 94/37/EEC (1994.07.29) replacement of Section 1-4 (Details inserted) Directive 94/79/EC (1994.12.31) replacement of Section 7 (Details inserted) Directive 95/36/EC (1995.07.22) replacement of Section 9 (Details inserted) Directive 96/12/EC (1996.03.15) replacement of Section 10 (Details inserted) Directive 96/46/EC (1996.08.23) replacement of Section 5 (Details inserted) Directive 96/68/EC (1996.10.30) replacement of Section 8 (Details inserted) and partial amendment of Section 7
ANNEX III Part B	Directive 93/71/EEC (1993.08.31) replacement of Section 6 (Details inserted)
Preparations of micro-organisms or viruses	Directive 2001/36/EC (2001.06.20) fully replacement (Details inserted) except Section 6
ANNEX IV	Directive 2003/82/EC (2003.09.12) establishment
Risk phrases	Directive 2004/66/EC (2004.05.01) partial amendment Directive 2006/104/EC (2006.12.20) partial amendment
ANNEX V	Directive 2003/82/EC (2003.09.12) establishment
Safety phrases	Directive 2004/66/EC (2004.05.01) partial amendment Directive 2006/104/EC (2006.12.20) partial amendment
ANNEX VI	Directive 94/43/EEC (1994.09.01) establishment for chemical PPP
Uniform principles	Directive 97/57/EEC (1997.09.27) replacement Directive 2005/25/EC (2005.04.08) addition of provisions for micro-organisms PPP existing provisions for Chemical PPP set out in Part I additional provisions for micro-organisms PPP set out in Part II

存活性物質を4つのグループに分け、審査プログラムの第1段階（first stage）から第4段階（fourth stage）としてそれぞれの段階に含まれる既存活性物質をリストにし、第1段階のリストに含まれる既存活性物質から評価を開始した。審査に必要な規定は規則で設定するとした。結果として、審査手順を規定する規則はそれぞれの段階で異なる規則が発行されて対応することとなり、ドシエ提出前にドシエ提出を行う旨を含めた規定様式の通知（Notification; 通知者に関する情報、活性物質の基本情報、ドシエ提出を行う旨の通知などが含まれる）の提出期限やドシエの提出期限もそれぞれの段階ごとに定められた。

第1段階のリストに含まれる既存活性物質審査手順を規定した規則3600/92⁴⁾には、修正が数度行われ、

審査手順がある程度固まってきたのは、第2段階のリストに含まれる既存活性物質審査手順を規定した規則451/2000⁵⁾を修正する規則1490/2002⁶⁾により、欧州食品安全機関（European Food Safety Authority: EFSA）の審査への参加が規定されてからであった。

EFSAが審査に参加した後から、ドシエの審査担当加盟国（Rapporteur Member State: RMS）作成の評価書（Draft Assessment Report: DAR）がコメント収集のためにEFSAのサイトで公表されるようになり、審査がRMS段階からEFSA段階に移ったことが分かるようになった。

また、EFSA作成の評価書であるEFSA Conclusionの公表により、審査がEFSA段階からEUの執行機関であり法案の提出権を有する欧州委員会（European

Commission) の常任委員会 (Standing Committee) の段階に移ることが分かるようになった。

第3段階のリストに含まれる既存活性物質の審査手順は規則451/2000と規則1490/2002により、第4段階のリストに含まれる既存活性物質の審査手順は規則1112/2002⁷⁾と規則2229/2004⁸⁾により規定された。ただし、第3段階および第4段階のリストに含まれる既存活性物質の審査では、既存活性物質の審査プログラムの評価期限内に評価完了することを目的に導入された規定が規則1095/2007⁹⁾により盛り込まれた。規定の条件を満たせばEFSAによる評価なしで活性物質リストへの収載非収載を決定できるようにしたため、一部の既存活性物質では活性物質リスト収載後にEFSA Conclusionが作成、公表された。

また、既存活性物質の段階的な審査プログラムからの自発的な取り下げの規定や、審査結果が非収載の活性物質のドシエの再提出の規定が規則33/2008¹⁰⁾で設定されたことも審査の手順を複雑にした。

一方、新規活性物質の承認審査に関しては、実施に必要な規定を規則として正式に設定するのが大幅に遅れ、規則188/2011¹¹⁾でようやく正式に設定された。正式な規則の公表までは既存活性物質の審査プログラム用に設定した手順を準用していたものと思われ、初期に評価された新規活性物質に関しては第1次リストの既存活性物質と同様にEFSAの評価が行われていない。2002年6月以降にドシエの完全性が決定された新規活性物質からEFSAの評価が行われた。

新規活性物質審査と既存活性物質審査での大きな違いは、以下の2つである。すなわち、

- ①既存活性物質の審査では、ドシエ提出前に規定様式の通知提出が必要であり、通知提出後にRMSが割り振られる。
- ②新規活性物質では、ドシエ提出先のRMSを申請者が選択でき、提出ドシエが完全であることがRMSにより検証されれば、提出ドシエの完全性が認証された旨がEU官報で決定 (Decision) として公表される。

提出ドシエが完全であることは既存活性物質でもRMSが検証するが、指令91/414/EEC下では新規活性物質を含有する植物保護剤の暫定認可 (provisional authorization) の規定があり、これが可能になる条件の1つに提出ドシエが完全であることが規定されていたため、新規活性物質のみ提出ドシエが完全であることの決定がEU官報で公表されていた。

活性物質リストへの最初の収載は10年を超えない期間としていたため、収載開始日が早かった活性物質については、収載更新 (Annex I Renewal: AIR) が必要となった。最初の収載更新であるAIR1 (Annex I Renewal第1グループ) に含まれる活性物質の承認更新審査手順を

規定する規則737/2007¹²⁾が設定され、その審査は指令91/414/EEC下で実施された。次の収載更新であるAIR2 (Annex I Renewal第2グループ) に含まれる活性物質の承認更新審査手順を規定する規則1141/2010¹³⁾が設定されたが、ドシエ提出期限が2011年6月14日より後であったため審査自体は規則1107/2009下で実施された。

4. 規則1107/2009下での活性物質の承認／承認更新審査

(1) 規則1107/2009の構成

規則1107/2009が2009年11月24日にEU官報で公表され、指令91/414/EECは規則1107/2009の適用日である2011年6月14日をもって置き換えられることとなり、活性物質の承認は、収載 (Inclusion) ではなく、承認 (Approval) と記されるようになった。指令91/414/EEC下でドシエの完全性 (Completeness of the dossier) と称されていたのは、申請の認容性 (Admissibility of the application) と称されるようになった。新規活性物質の申請の認容性はEU官報では公表されなくなった。これは規則1107/2009下では新規活性物質を含有する植物保護剤の暫定認可が可能になる条件が変更されたためである。また暫定認可の適用も2016年6月14日までとなった。

指令91/414/EECの附属書に関してもそれらの内容を移す規則が採択され、規則1107/2009の附属書は指令91/414/EECで規定がなかった内容を掲載するものになった。指令91/414/EECの附属書の内容が移された規則をTable 3に、規則1107/2009の附属書をTable 4に示す。

Table 3 Regulations in which provisions set out in Directive 91/414/EEC are transferred

Provisions in Directive 91/414/EEC	Regulations transferred
Articles	Regulation 1107/2009 Articles
ANNEX I (Active substance list)	Regulation 540/2011 (2011.06.11) Annex
ANNEX II (Data requirement of AS)	Regulation 544/2011 (2011.06.11) Annex Regulation 283/2013 (2013.04.03) Annex (Replacement)
ANNEX III (Data requirement of PPP)	Regulation 545/2011 (2011.06.11) Annex Regulation 284/2013 (2013.04.03) Annex (Replacement)
ANNEX IV (Risk phrases)	Regulation 547/2011 (2011.06.11) Annex II
ANNEX V (Safety phrases)	Regulation 547/2011 (2011.06.11) Annex III
ANNEX VI (Uniform principles)	Regulation 546/2011 (2011.06.11) Annex

Table 4 Annexes to Regulation 1107/2009

ANNEX	Title
ANNEX I	Definition of zones for the authorisation of plant protection products as referred to in Article 3(17)
ANNEX II	Procedure and criteria for the approval of active substances, safeners and synergists pursuant to Chapter II
ANNEX III	List of co-formulants which are not accepted for inclusion in plant protection products as referred to in Article 27
ANNEX IV	Comparative assessment pursuant to Article 50
ANNEX V	Repealed Directives and their successive amendments as referred to in Article 83

規則1107/2009の附属書 IIには活性物質承認の判断基準が掲載され、この中には指令91/414/EECでは規定がなかった承認基準が含まれた。この承認基準には、いわゆるカットオフ (Cut-off) 基準と称されるものがあり、このカットオフ基準にあたる特定の有害性基準[#]に該当すれば、当該活性物質は承認されないとするものである。また、後述の低リスク (Low-risk) 活性物質や代替候補 (Candidates for substitution) に相当するかどうかの判断基準も附属書 IIには掲載されている。

[#]：以下に示すいずれかの基準に該当すること。ただし*がついた基準に関しては特例措置の規定があり、条件を満たせば承認が可能になる。

- 変異原性の基準 (附属書 II 3.6.2)
- 発ガン性の基準* (附属書 II 3.6.3)
- 繁殖毒性の基準* (附属書 II 3.6.4)
- 人への内分泌攪乱性の基準* (附属書 II 3.6.5)
- 残留性有機汚染物質 (Persistent Organic Pollutant: POP) の基準 (附属書 II 3.7.1)
- 残留性、生物蓄積性、毒性 (Persistent, Bioaccumulative and Toxic: PBT) 物質の基準 (附属書 II 3.7.2)
- 高残留性、高生物蓄積性 (Very Persistent and Very Bioaccumulative: vPvB) 物質の基準 (附属書 II 3.7.3)
- 非標的生物への内分泌攪乱性の基準* (附属書 II 3.8.2)

(2) 承認期間

① 初回承認

指令91/414/EECでは、承認の期間は10年を超えない期間とされており、規則1107/2009でも初回の承認は10年を超えない期間としている。ただし、低リスク活性物質 (第22条)、基本物質 (Basic substances) (第23条)、代替候補 (第24条) の規定があり、この規定に該当する場合には以下の承認期間が設定される。

低リスク活性物質：15年を超えない期間
 代替候補：7年を超えない期間
 基本物質：承認期間に期限はつけない

承認基準を満たさない活性物質であっても特定のカットオフ基準 (附属書 IIのPoint 3.6.3、3.6.4、3.6.5 および3.8.2) により承認されない場合であれば、他の方法では阻止し得ない重篤な植物被害を防止するためにその活性物質が必要である旨の文書証拠が提出されていれば、リスク軽減措置の適用とヒトや環境への曝露を確実に最小限にすることを使用条件に5年を超えない期間で承認できる特例 (Derogation) の規定 (第4条(7)) がある。

規則540/2011¹⁴⁾ (承認活性物質リスト) の附属書は **Table 5**に示すように、最初は指令91/414/EEC下で承認された活性物質リストのみが掲載されていたが、その後の修正規則で承認の種類ごとにリストを分けることで、承認が指令91/414/EEC下でのもの (Part A)、規則1107/2009下でのもの (Part B)、基本物質 (Part C)、低リスク活性物質 (Part D)、代替候補 (Part E) のいずれに該当するかを分かりやすくした。第4条(7) の特例での承認はまだ実例が発生していないため、新しいPartが追加されるかどうかは現在のところ不明である。

Table 5 Parts added in the Annex to Regulation 540/2011

Regulations by which new Parts are added	Parts added
Regulation 540/2011 (2011.06.11)	Part A (set out in Part A by Regulation 541/2011) Active substances deemed to have been approved under Regulation (EC) No 1107/2009
Regulation 541/2011 (2011.06.11)	Part B Active substances approved under Regulation (EC) No 1107/2009
Regulation 462/2014 (2014.05.07)	Part C Basic Substances
Regulation 2015/306 (2015.02.27)	Part D Low-risk active substances
Regulation 2015/2105 (2015.11.21)	Part E Candidates for substitution

② 承認更新

承認更新期間については、指令91/414/EECでは10年を超えない期間とされていたが、規則1107/2009では15年を超えない期間となった。ただし代替候補は更新も7年を超えない期間、第4条(7) の特例での承認は更新も5年を超えない期間である。

(3) 承認／承認更新 審査手順

指令91/414/EECでは、新規活性物質の承認審査手順は別の規則 (規則188/2011) で設定されていたが、規則1107/2009では本文 (第7-13条) に掲載された。

ただし基本物質に関しては、基本物質と見なす基準とともに新規活性物質の通常の承認審査手順とは異なる審査手順が本文（第23条）に掲載されている。承認更新（Renewal of approval）に関しては、手順の一部を含めたいくつかの規定が本文に掲載されている（第14-20条）が、承認更新審査手順の遂行に必要な規定は別の規則で定めるとした（第19条）。Fig. 1に簡単な承認／承認更新審査のスキームを示す。

承認更新審査と承認審査の大きな違いは、承認更新審査ではRMS等が事前に割り振られ、ドシエ提出時に提出予定の新情報のリストを含めた承認更新申請書（Application for renewal）の提出が必要であるが、承認審査ではドシエ提出先のRMSは申請者が選択可能である。

AIR2（Annex I Renewal第2グループ）の承認更新は、指令91/414/EEC下で規則1141/2010により審査手順が規定されたが、審査の実施は規則1107/2009下で行われた。AIR3（Annex I Renewal第3グループ）以降の承認更新の審査手順は規則844/2012¹⁵⁾で制定された。規則844/2012がAIR3に続くAIR4（Annex I Renewal第4グループ）、AIR5（Annex I Renewal第5グループ）でも適用されている。

(4) 承認更新審査での承認期限延長による承認更新申請書提出期限やドシエ提出期限の調整

承認更新では、承認更新が決定される前に承認期限が満了しないように審査完了に必要なだけ承認期限を延長できる規定がある（規則1107/2009 第17条）。

この承認期限の延長は、審査が始まる前の承認更新申請書提出やドシエの提出期限の延長のためにも実施されている。

AIR3以降は承認更新申請書提出期限やドシエ提出期限がそれぞれ承認期限の3年前、30か月前と承認更新審査手順の規則で設定されているため、ドシエ提出期限を別途規則で規定する必要はなくなった。

要求項目の内容更新をAIR3から適用（2014年1月1日以降に提出のドシエに適用）するため、またドシエ提出期限が多くの活性物質で重ならないようにするために、AIR3は元の承認期限に基づいて活性物質

をさらに小グループに分けてドシエ提出期限を調整し、審査を実施している。AIR3の一部においては規則1107/2009の適用日（2011年6月14日）の時点で承認更新申請書提出期限（承認期限の3年前）が経過していた活性物質もあったが、必要に応じて承認期限の延長を行うことで、承認更新申請書提出期限やドシエ提出期限の調整を図った。しかしながら、元の承認期限日の順とドシエ提出期限日の順が入れ替わることはなかった。

一方AIR4では、承認期限の延長で承認更新申請書提出期限を変更することはしなかった。また、元の承認期限に基づくのではなく、活性物質の性質に基づいて活性物質を小グループに分けた。承認更新申請書提出後に承認期限延長をしなかったグループもあれば、1～3年承認期限を延長することでドシエ提出期限日の延長を行ったグループもあったため、元の承認期限日順とドシエ提出期限日順の入れ替わりが生じている。また、このことで一部の活性物質に関してはドシエ提出期限日がAIR5の活性物質より遅くなっている。

AIR5でもAIR4と同様に承認期限の延長で承認更新申請書の提出期限を変えることは予定せず、活性物質の性質により活性物質を小グループに分けた。承認期限延長でのドシエ提出期限日の延長を予定しないグループと予定するグループに分けた。AIR4では延長した期間はグループ内では同じであったが、AIR5では1年延長される活性物質と、類似した性質の活性物質と同時に審査を受けるために、それに合わせた期間で延長される活性物質とがある。

5. 規則1107/2009下での活性物質の承認／承認更新審査の現時点での問題点

承認審査も承認更新審査も審査期間が長引いている。特に承認更新審査においてはドシエ提出後に承認期限の延長が何度も実施されている。

カットオフ基準に分類表示包装規則1272/2008¹⁶⁾の特定の分類表示カテゴリーが含まれているため、活性物質の承認／承認更新審査よりも分類表示の審査の進行が遅れると承認／承認更新可否の判断を下せな

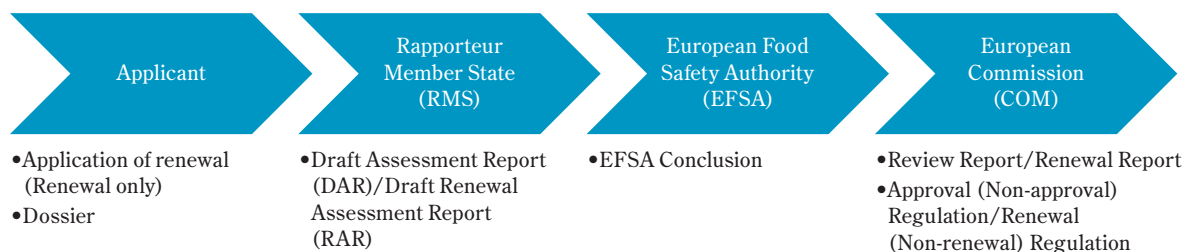


Fig. 1 Scheme of Approval/Approval renewal process of active substances for PPP

い場合が出てきている。この解決として調和分類表示 (Harmonised Classification and Labelling: CLH) 報告書の記載必要内容を盛り込んだ承認評価書 (Draft Assessment Report: DAR) /承認更新評価書 (Renewal Assessment Report: RAR) 用テンプレートを作成し、DARやRAR作成と同時にCLH用の報告書も作成できるようにした。

規則1107/2009の附属書 IIへの修正による内分泌攪乱性の科学的基準設定の規則2018/605¹⁷⁾ が2018年4月20日にEU官報で公表され、2018年11月10日から適用になったことで、この基準に従った内分泌攪乱性の評価が必要となったことや、これに伴い2018年11月8日にEU官報で公表された規則2018/1659¹⁸⁾ による承認更新審査での内分泌攪乱性に関わる追加データ提出の手順の設定は、審査を長引かせることになると考えられる。

EUのバイオサイド製品活性物質の承認審査

1. 指令98/8/ECから規則528/2012¹⁹⁾ への移行と経過措置

指令98/8/EC (Directive 98/8/EC) は、EUにおけるバイオサイド製品の上市に関する規定を初めて制定したものである。この指令によりバイオサイド製品の認可は、原則としてEUレベルで認可された活性物質を含有するバイオサイド製品のみに限定されることになった。そのため、EUで認可された活性物質リストの作成とこのリストへの活性物質の追加の可否を評価する手順が規定された。

指令98/8/ECは発効日 (1998年5月14日) から24か月以内に実施と規定されたため、指令98/8/EC下では2000年5月14日以前に上市された活性物質が既存活性物質、それ以外の活性物質が新規活性物質となった。既存活性物質に関しては審査プログラムが開始されることとなった。

規則528/2012 (Regulation 528/2012) は、指令

98/8/ECに置き換わる規制として制定され、2013年9月1日から適用となった。指令98/8/EC下で審査されていた活性物質に関する経過措置が規定されたが、植物保護剤と異なり、既存活性物質の審査プログラムで審査中の活性物質が多く存在したため、新規活性物質の承認と承認更新の審査だけでなく、多数の既存活性物質の審査も規則528/2012下で実施されることになった。

2. 指令98/8/EC下での活性物質の収載審査

指令98/8/ECは1998年4月24日にEU官報で公表された。指令98/8/ECの附属書をTable 6に示す。指令98/8/ECでは附属書 Iの活性物質リストへの収載 (Inclusion) が承認を意味した。

指令98/8/ECでは、

- 活性物質の収載には、申請者は活性物質そのものとともにその活性物質を含有する少なくとも1つの製品についても、要求項目を満たすデータを加盟国にドシエで提出する (第11条 (1))
- 最初の収載が10年を超えない期間である (第10条 (1))
- 収載が10年を超えない期間で更新できる (第10条 (4))
- 既存活性物質の審査プログラムを実施する (第16条 (2))

などが本文に記載されていた。審査担当加盟国の所轄官庁での評価書作成 (第11条 (2)) とその後の欧州委員会での提案作成 (第11条 (4)) など審査手順に関する記載も本文中に存在するが、それほど詳細には記されていない。既存活性物質の審査プログラム実施に必要な規定は規則で設定するとされていた。また、植物保護剤指令91/414/EECにはなかった規定も含まれており、代表的なものとしては、

- 活性物質リストへの収載が製品型式 (Product type: PT) ごとになること (第10条 (3))
- 活性物質が掲載される活性物質リストが活性物質の性質により附属書 I、附属書 IAもしくは附属書 IBに分かれること (第10条 (1))

Table 6 Annexes to Directive 98/8/EC

ANNEX	Title
ANNEX I	List of active substances with requirements agreed at Community level for inclusion in biocidal products
ANNEX IA	List of active substances with requirements agreed at Community level for inclusion in low-risk biocidal products
ANNEX IB	List of basic substances with requirements agreed at Community level
ANNEX IIA	Common core data set for active substances - chemical substances
ANNEX IIB	Common core data set for biocidal products - chemical products
ANNEX IIIA	Additional data set for active substances - chemical substances
ANNEX IIIB	Additional data set for biocidal products - chemical products
ANNEX IVA	Data set for active substances - fungi, micro-organisms and viruses
ANNEX IVB	Data set for biocidal products - fungi, micro-organisms and viruses
ANNEX V	Biocidal product-types and their descriptions as referred to in Article 2(1)(a) of this Directive
ANNEX VI	Common principles for the evaluation of dossiers for biocidal products

- 既存活性物質のあるPTに関して審査プログラムの参加者 (Participants) 全てが参加を取り下げた場合に参加者の役割を継承 (take over) できること (規則2032/2003²⁰⁾ 第8条 (4)) などである。

附属書 IAに掲載される活性物質は指令98/8/ECの第2条 (1) (b) での定義による低リスク (Low-risk) バイオサイド製品に含有される活性物質、附属書 IBに掲載される活性物質は第2条 (1) (c) での定義による基本物質 (Basic substance) である。

なお、参考までに現行の製品形式 (規則528/2012 附属書 V) 一覧をTable 7に示す。

Table 7 List of the types of biocidal products set out in Annex V to Regulation 528/2012

MAIN GROUP 1: Disinfectants	
PT1	Human hygiene
PT2	Disinfectants and algicides not intended for direct application to humans or animals
PT3	Veterinary hygiene
PT4	Food and feed area
PT5	Drinking water
MAIN GROUP 2: Preservatives	
PT6	Preservatives for products during storage
PT7	Film preservatives
PT8	Wood preservatives
PT9	Fibre, leather, rubber and polymerised materials preservatives
PT10	Construction material preservatives
PT11	Preservatives for liquid-cooling and processing systems
PT12	Slimeicides
PT13	Working or cutting fluid preservatives
MAIN GROUP 3: Pest control	
PT14	Rodenticides
PT15	Avicides
PT16	Molluscicides, vermicides and products to control other invertebrates
PT17	Piscicides
PT18	Insecticides, acaricides and products to control other arthropods
PT19	Repellents and attractants
PT20	Control of other vertebrates
MAIN GROUP 4: Other biocidal products	
PT21	Antifouling products
PT22	Embalming and taxidermist fluids

既存活性物質の審査プログラムとは、各加盟国で上市されていたバイオサイド製品に含まれる活性物質と特定 (Specific) のPTを指令98/8/EC下の要求項目と基準に照らして活性物質リストへの収載可否を評価するものであった。

既存活性物質の審査プログラム実施に必要な規定は、規則1896/2000²¹⁾と規則2032/2003で設定された。審査手順の規定と、既存活性物質特定 (Identification) のための情報や特定PTでの収載審査を受ける既存活性物質情報の通知 (Notification) の提出期限はどの既存活性物質とPTの組合せでも共通だが、ドシエ提出期限をPTによって4回に振り分けた。しかしながら、審査プログラム参加者が全て参加を取り下げた場合、継承者募集に応募する継承者が現れば、その継承者のために新たなドシエ提出期限が設定される規定があるため、同じPTでも規則で定めたドシエ提出期限より遅い期限が後から設定された既存活性物質が存在することになった。

新規活性物質審査と既存活性物質審査での大きな違いは、以下の2つである。すなわち、

- ①既存活性物質の審査では、ドシエ提出前に既存活性物質の特定や特定PTでの収載審査を受ける既存活性物質の通知のための情報の提出があり、通知提出後にRMSが割り振られる、
 - ②新規活性物質では、ドシエ提出先のRMSは申請者が選択可能、
- ということである。

欧州化学品庁 (European Chemicals Agency: ECHA) が活性物質の承認審査に参加するのは規則528/2012でその旨の規定がなされてからであったため、指令98/8/EC下では、ドシエ提出後からEUの執行機関であり法案の提出権を有する欧州委員会の常任委員会での票決が行われるまでに公表される情報が、ドシエの審査担当加盟国 (Rapporteur Member State: RMS) 作成の評価書 (Competent Authority Report: CAR) の公表のみしかなく、植物保護剤に比べて審査進行が関係者以外には分かりにくかった。

3. 規則528/2012下での活性物質の承認／承認更新審査

(1) 規則528/2012の構成

規則528/2012が2012年6月27日にEU官報で公表され、指令98/8/ECは規則528/2012の適用日である2013年9月1日をもって置き換えられることとなった。

指令98/8/ECでは、活性物質の附属書 I、IA、IBの活性物質リストへの収載 (Inclusion) が承認を意味したが、附属書 I、IA、IBに掲載された承認活性物質のリスト全てを掲載する附属書は規則528/2012に設定されず、また活性物質のリストを掲載する別の規則が別途採択されることもなかった。従い、承認活性物質の連合リスト (Union list) は欧州委員会が更新し、電子的に公表することとなっている。規則528/2012では植物保護剤と同様に、活性物質の承認は、収載 (Inclusion) ではなく、承認 (Approval) と記されるようになった。

Table 8 Correlation table of the Annexes to Directive 98/8/EC and to Regulation 528/2012

Directive 98/8/EC	Regulation 528/2012
ANNEX I	—
List of active substances	—
ANNEX IA	ANNEX I (Partially adopted but has major changes)
List of active substances in low-risk biocidal products	
ANNEX IB	—
List of basic substances	
ANNEX IIA	ANNEX II title 1 (Revised)
Core data set for chemical active substances	
ANNEX IIB	ANNEX III title 1 (Revised)
Core data set for chemical biocidal products	
ANNEX IIIA	ANNEX II title 1 (Revised)
Additional data set for chemical active substances	
ANNEX IIIB	ANNEX III title 1 (Revised)
Additional data set for chemical biocidal products	
ANNEX IVA	ANNEX II title 2 (Revised)
Data set for active substances - fungi, micro-organisms and viruses	
ANNEX IVB	ANNEX III title 2 (Revised)
Data set for biocidal products - fungi, micro-organisms and viruses	
ANNEX V	ANNEX V (Revised)
Biocidal product-types and their descriptions as referred to in Article 2(1)(a) of this Directive	
ANNEX VI	ANNEX VI (Revised)
Common principles for the evaluation of dossiers for biocidal products	

Table 9 Annexes to Regulation 528/2012

ANNEX	Title
ANNEX I	List of active substances referred to in Article 25(a)
ANNEX II	Information requirements for active substances
TITLE 1	Chemical substances - Core data set and additional data set for active substances
TITLE 2	Micro-organisms - Core data set and additional data set for active substances
ANNEX III	Information requirements for biocidal products
TITLE 1	Chemical products - Core data set and additional data set for chemical products
TITLE 2	Micro-organisms - Core data set and additional data set
ANNEX IV	General rules for the adaptation of the data requirements
ANNEX V	Biocidal product-types and their descriptions as referred to in Article 2(1)
ANNEX VI	Common principles for the evaluation of dossiers for biocidal products
ANNEX VII	Correlation table

規則528/2012の附属書 Iには、第25条で既定のバイオサイド製品の簡易認可手続きが可能な製品に含有される活性物質のリストが掲載されることになった。附属書 I収載の活性物質は、第28条(2) で判断基準が示されている懸念を生じない活性物質である。指令98/8/ECの附属書 IAに収載の活性物質は、規則528/2012の附属書 Iのカテゴリー6に収載された。

規則528/2012の附属書 Iの修正に関しては、規則528/2012の第28条に規定があり、活性物質の収載も含めた附属書 Iの修正の手順に関しては、規則88/2014²²⁾で規定された。指令98/8/ECの附属書 I、IA、IB以外の附属書に関しては、規則528/2012にも附属書として残存した。指令98/8/ECと規則528/2012の附属書の比較をTable 8に示す。

また、規則528/2012の附属書をTable 9に示す。規則528/2012の附属書 IVは、指令98/8/ECには存在しなかった附属書である。

植物保護剤の規則1107/2009でのカットオフ基準に相当する基準は、規則528/2012では排除基準 (Exclusion criteria) として掲載された (第5条)。カットオフ基準同様、特定の有害性基準*に該当すれば当該活性物質は承認しないとする基準である。

*：以下に示すいずれかの基準に該当すること。いずれに関しても承認が可能になる特例措置の規定あり (第5条(2))。

- 発ガン性の基準 (第5条(1) (a))
- 変異原性の基準 (第5条(1) (b))
- 繁殖毒性の基準 (第5条(1) (c))
- 人への内分泌攪乱性の基準 (第5条(1) (d))
- 残留性、生物蓄積性、毒性 (Persistent, Bioaccumulative and Toxic: PBT) 物質もしくは高残留性、高生物蓄積性 (Very Persistent and Very Bioaccumulative: vPvB) 物質の基準 (第5条(1) (e))

また、代替候補 (Candidates for substitution) に相当するかどうかの判断基準も掲載されているが、内容は植物保護剤規則1107/2009の判断基準と若干異なる。排除基準も代替候補も指令98/8/ECには規定がなく、新たに導入された規定である。

(2) 承認期間

① 初回承認

指令98/8/ECでは、承認の期間は10年を超えない期間とされており、規則528/2012でも最初の承認は10年を超えない期間としている。ただし、代替候補 (第10条) の規定に該当する活性物質については、Article 10(1) (a) の規定に該当の場合と第10条(1) (a) 以外の規定に該当の場合とで以下の承認期間が設定される。

代替候補 (第10条(1) (a) の規定に該当の場合):

5年を超えない期間

代替候補 (第10条(1) (a) 以外の規定に該当の場合):

7年を超えない期間

第10条(1) (a) の規定による代替候補は排除基準に該当する活性物質でも、第5条(2) で規定の3つの条件 (その活性物質のヒト、動物もしくは環境への曝露によるリスクが無視し得る、その活性物質がヒトの健康、動物の健康もしくは環境への重篤な危険阻止に必要な証拠が示される、使用で生じるリスクに比べて承認しないことが社会に過度な不利な影響をもたらす) のうち少なくとも1つを満たしたことで承認が可能とされたものであるため、他の規定による代替候補より承認期間が短く設定されている。

② 承認更新

承認更新期間については、指令98/8/ECでは10年を超えない期間としていたが、規則528/2012では15年を超えない期間となった。ただし代替候補は更新も7年を超えない期間である。

(3) 承認/承認更新 審査手順

新規活性物質の承認審査手順は規則528/2012では本文 (第7-9条) に掲載され、承認更新 (Renewal of

approval) に関しては、本文 (第13-14条) に掲載された。

承認更新では活性物質と承認PTの承認期限の少なくとも550日前に承認更新申請の提出が必要である (第13条(1))。植物保護剤の活性物質の承認更新と同様に、承認更新が決定される前に承認期限が満了することが起きないように審査完了に必要なだけ承認期限を延長できる規定がある (第14条(5))

指令98/8/ECでの審査手順と規則528/2012での審査手順の大きな違いは、ECHAが活性物質の承認審査と承認更新審査に参加するようになったことである。このため審査手順の規定の大きな書き換えが行われた。加盟国の評価所轄官庁 (Evaluating Competent Authority: eCA) がドシエを評価した評価書 (CAR) は、ECHAに送付され、活性物質の承認に関する意見書をECHAが作成し欧州委員会に提出することとなった。Fig. 2に簡単な承認/承認更新審査のスキームを示した。

指令98/8/EC下での新規活性物質で審査中の申請の承認審査に関しては、経過措置 (第90条) が適用される。指令98/8/EC下での既存活性物質で審査中の申請の承認審査に関しては、経過措置 (第89-90条) が適用される。

これらの承認審査に関してもECHAが参加する。既存活性物質の審査プログラムの審査手順を規定した規則2032/2003から置き換わった規則1451/2007²³⁾ はさらに規則1062/2014²⁴⁾ によって置き換えられた。

規則528/2012の適用範囲 (Scope) の規定 (第2条) によりバイオサイド製品の既存活性物質に該当し得るとなった活性物質で、承認されておらず、規則528/2012の附属書 Iにも収載されておらず、既存活性物質審査プログラムにも含まれていない活性物質とPTの組合せに関して、規則1062/2014により規定の期限までに通知の提出がされ、規定の条件を満たせば既存活性物質審査プログラムに追加されることになった。また、規則528/2012の附属書 I収載の申請に関しても規則1062/2014に含められた。

既存活性物質の審査の手順は、規則528/2012の附属書 I収載で申請された活性物質に関しては、規則88/2014で規定の手順とほぼ同じ、それ以外は規則

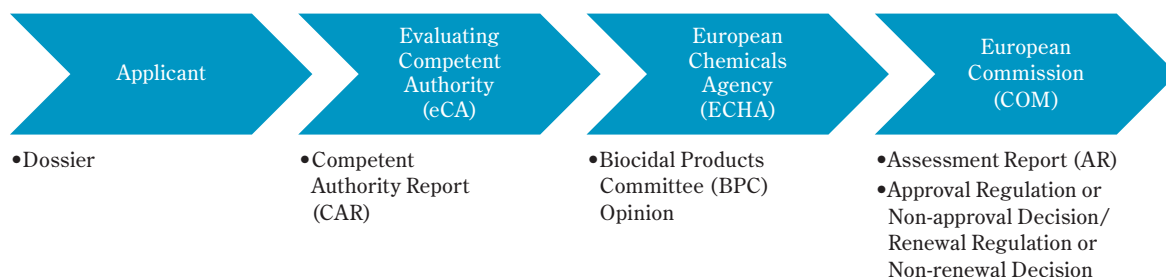


Fig. 2 Scheme of Approval/Approval renewal process of active substances for BP

528/2012の本文中に掲載の承認審査手順とほぼ同じであるが、若干の相違がある。

4. 規則528/2012下での活性物質の承認／承認更新審査の現時点での問題点

ここで上げる問題点はいずれも植物保護剤と同様のものである。

すなわち、審査期間が長引いていることである。特に既存活性物質の承認審査が長引いている。既存活性物質審査プログラムは完了期限延長を繰り返し、現在の期限は2024年12月31日となっているが、この期限内に完了できない可能性がある。承認更新審査においては承認期間の延長が実施されている。また、カットオフ基準に分類表示包装の規則1272/2008の特定の分類表示カテゴリーが含まれるため、活性物質の承認／承認更新審査よりも分類表示の審査の進行が遅れると承認／承認更新可否の判断を下さない場合が出てきている。この解決策としてCLH報告書の記載必要内容を盛り込んだCAR用テンプレートを作成し、CARの作成と同時にCLH用の報告書も作成できるようにした。

規則528/2012の規定による内分泌攪乱性の科学的基準設定の規則2017/2010²⁵⁾が2017年11月17日にEU官報に公表され、2018年6月7日から適用になったことでこの基準に従った内分泌攪乱性の評価が必要となり、さらに審査を長引かせることになると予想される。

おわりに

EUの植物保護剤およびバイオサイドの規制については、いろいろな試行錯誤を重ねて現在の形となってきた。従い、複雑な体系となっており、活性物質ごとにどの規制に従うかを確認しながら承認や承認更新に必要な手続きを進める必要がある。本稿がそのような業務の一助となれば幸いである。実際の業務においては、EU官報で公表される規制以外に、欧州委員会やEFSAやECHAなどが発行するガイダンス文書に手順や手続きの詳細が掲載されており、これらも合わせて使用するが、ページ数の関係で、すべてを紹介することはできなかった。記載した事項については、情報源の規制原文書で内容を確認できるように、「引用文献」の欄にEU法データベース「EUR-Lex」でのリンク先を示したので、詳細を確認いただければ幸甚である。

引用文献

- 1) EC, “Directive 91/414/EEC (OJ 1991.08.19)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:31991L0414&from=EN>
- 2) EC, “Directive 98/8/EC (OJ 1998.04.24)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:31998L0008&from=EN> (参照2019/4/5).
- 3) EU, “Regulation 1107/2009 (OJ 2009.11.24)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009R1107&from=EN> (参照2019/4/5).
- 4) EC, “Regulation 3600/92 (OJ 1992.12.15)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:31992R3600&from=EN> (参照2019/4/5).
- 5) EC, “Regulation 451/2000 (OJ 2000.02.29)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0451&from=EN> (参照2019/4/5).
- 6) EC, “Regulation 1490/2002 (OJ 2002.08.21)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32002R1490&from=EN> (参照2019/4/5).
- 7) EC, “Regulation 1112/2002 (OJ 2002.06.27)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32002R1112&from=EN> (参照2019/4/5).
- 8) EU, “Regulation 2229/2004 (OJ (2004.12.24)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004R2229&from=EN> (参照2019/4/5).
- 9) EU, “Regulation 1095/2007 (OJ 2007.09.21)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32007R1095&from=EN> (参照2019/4/5).
- 10) EU, “Regulation 33/2008 (OJ 2008.01.18)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32008R0033&from=EN> (参照2019/4/5).
- 11) EU, “Regulation 188/2011 (OJ 2011.02.26)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32011R0188&from=EN> (参照2019/4/5).
- 12) EU, “Regulation 737/2007 (OJ 2007.06.29)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32007R0737&from=EN> (参照2019/4/5).
- 13) EU, “Regulation 1141/2010 (OJ 2010.12.08)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32010R1141&from=EN> (参照2019/4/5).

- 14) EU, “Regulation 540/2011 (OJ 2011.06.11)”,
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32011R0540&from=EN>
 (参照2019/4/5).
- 15) EU, “Regulation 844/2012 (OJ 2012.09.19)”,
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32012R0844&from=EN>
 (参照2019/4/5).
- 16) EU, “Regulation 1272/2008 (OJ 2008.12.31)”,
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32008R1272&from=EN>
 (参照2019/4/5).
- 17) EU, “Regulation 2018/605 (OJ 2018.04.20)”,
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018R0605&from=EN>
 (参照2019/4/5).
- 18) EU, “Regulation 2018/1659 (OJ 2018.11.08)”,
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018R1659&from=EN>
 (参照2019/4/5).
- 19) EU, “Regulation 528/2012 (OJ 2012.06.27)”,
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32012R0528&from=EN>
 (参照2019/4/5).
- 20) EU, “Regulation 2032/2003 (OJ 2003.11.24)”,
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32003R2032&from=EN>
 (参照2019/4/5).
- 21) EC, “Regulation 1896/2000 (OJ 2000.09.08)”,
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R1896&from=EN>
 (参照2019/4/5).
- 22) EU, “Regulation 88/2014 (OJ 2014.02.01)”,
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0088&from=EN>
 (参照2019/4/5).
- 23) EU, “Regulation 1451/2007 (OJ 2007.12.11)”,
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32007R1451&from=EN>
 (参照2019/4/5).
- 24) EU, “Regulation 1062/2014 (OJ 2014.10.10)”,
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R1062&from=EN>
 (参照2019/4/5).
- 25) EU, “Regulation 2017/2010 (OJ 2017.11.17)”,
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R2100&from=EN>
 (参照2019/4/5).

PROFILE



原田 浩子
Hiroko HARADA

住化テクノサービス株式会社
登録・技術情報センター
課長



太田 美佳
Mika Ota

住化テクノサービス株式会社
登録・技術情報センター
センター長



龍 みを
Mio TATSU

住化テクノサービス株式会社
登録・技術情報センター

薬剤耐性 (AMR) 菌感染症の現況と CiCLE を活用した北里研究所との KS-プロジェクト



大日本住友製薬株式会社

オープンイノベーション推進部

日 高 淳
竹 本 浩 司
志 水 勇 夫

Current Situation Regarding Infections Caused by Bacteria, with Antimicrobial Resistance (AMR) and KS-Project together with the Kitasato Institute Covered by the Cyclic Innovation for Clinical Empowerment (CiCLE)

Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.

External Innovation

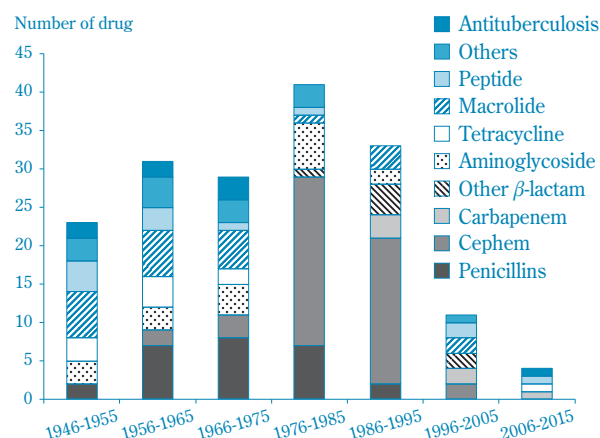
Jun HIDAKA
Koji TAKEMOTO
Isao SHIMIZU

The emergence and spread of antimicrobial drug-resistant bacteria has become a global problem. Thus, urgent measures are being called for both at national and international levels. The Kitasato Institute and Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd. are aiming to provide groundbreaking anti-infective drugs through unprecedented and original approaches, under the KS-Project joint drug discovery research. This paper describes the global problem of antimicrobial drug-resistant bacteria and our antimicrobial drug discovery project covered by the CiCLE.

はじめに

細菌感染症治療に必要な抗菌薬は20世紀に数多く開発され、人類は細菌感染症をほぼ克服したかのようにも思われた。しかし、21世紀に入りこれら多数の抗菌薬が効かなくなった薬剤耐性 (AMR: Antimicrobial resistance) 菌の出現と増加が世界的な問題となっていった。薬剤耐性菌の蔓延は、肺炎などの一般的な感染症だけでなく簡易な手術後に生じる感染症で生命が危険にさらされた時代へ逆戻りすることを意味する。さらに、薬剤耐性に対する対策を怠った場合、2050年には薬剤耐性菌感染症による死者は年間1千万人とがんを上回り、経済損失にいたっては100兆ドルに達するという予測がO'Neillにより報告¹⁾されている。

薬剤耐性菌に有効な抗菌薬の開発は世界的に喫緊の課題となっているが、近年多くの製薬企業が細菌感染症領域から撤退し、従来型の抗菌薬の開発パイプラインはほぼ枯渇している状況にある。この原因として、抗菌薬の収益性の低さ、薬剤耐性菌感染症治療薬の臨床試験の困難さ、創薬シーズ探索の難易度の高さが挙げられる。本邦において新規に発売された抗菌薬数は、1976-1985年をピークに年々減少している²⁾ (Fig. 1)。幅広い細菌種に有効な β -ラクタム系抗菌薬は1995年以降激減し、2006年-2015年には新規のマクロライド系



Created using data from cited reference 2).

Fig. 1 New antibacterial agents launched in Japan

抗菌薬およびセフェム系抗菌薬は上市されていない。米国における状況³⁾も同様であり、細菌感染症領域における新薬開発は停滞し、薬剤耐性菌に対する対応は危機的状況となりつつある。

本稿では、当社の抗菌薬研究開発、薬剤耐性菌に関する背景と耐性メカニズムの概要、新規抗菌薬の創薬促進のための世界的な動向や課題と対策、最後に、当社のオープンイノベーションによる薬剤耐性菌感染症治療薬の創薬研究、すなわち国立研究開発法人日本医

療研究開発機構（Japan Agency for Medical Research and Development：AMED）の医療研究開発革新基盤創成事業（Cyclic Innovation for Clinical Empowerment：CiCLE）を活用した学校法人北里研究所（以下、北里研究所）との10年間の共同研究「KS-プロジェクト」(Kitasato - Sumitomo Dainippon Antimicrobial Resistance (AMR) Drug Discovery Project) について記載する。

大日本住友製薬株式会社の抗菌薬開発

当社は、エノキサシン（商品名フルマーク、1985年上市）やスパルフロキサシン（商品名スバラ、1993年上市）、ガチフロキサシン（商品名ガチフロ、2002年上市）などのキノロン系抗菌薬（経口剤）、アパルシリン（商品名ルモータ、1983年に西ドイツで上市）やセフピラミド（商品名セパトレン、1985年上市）、メロペネム（商品名メロペン、1995年上市）の β -ラクタム系抗菌薬（注射剤）の感染症治療薬を自社研究開発・販売してきた実績がある。また、メロペネム創製以降も抗MRSA（methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌）カルバペネム系抗菌薬（SMP-601）や経口カルバペネム系抗菌薬の研究開発を行い、他社との共同研究や導出につなげてきた。その後、新薬の研究活動は一旦中断するに至ったが、リポソーム化アムホテリシンBやセフトロリンといった海外承認済みの導入品の国内開発や上市品の製品支援研究を継続してきた経緯がある（Fig. 2）。しかしながら、世界的な薬剤耐性菌問題やそれらに対する薬剤ニーズが高まっている状況を考慮して、数年前に筆者らは、非常に困難ではあるが、新規メカニズムの薬剤耐性菌感染症治療薬の自社研究を再開すべきと考え、行動に移してきた。その背景には、上述した通り、有効性や安全性面で最強の抗菌薬と言っても過言ではない人類の財産というべきメロペネムの創製を始めとする8個の抗菌薬を上市した研究開発力やノウハウが当社に

存在し、時間的な空白はあるものの未だ活用できる可能性があること、メロペネムは物質特許が切れ、ジェネリックが販売されるに至っても、当社のブランド力から未だ日本と中国で200億円以上を売り上げており、本領域の新薬は当社のパイプライン継続につながるなどがあった。そして、何よりも、当社には薬剤耐性菌感染症治療薬の新薬開発に関する社会的な責任があるのではないかと考えた。

薬剤耐性菌

1. 薬剤耐性菌の出現と拡大

細菌は分裂速度が速いため、遺伝子に突然変異（エラー）が起こる確率が動物細胞よりも高く、例えば抗菌薬が作用する標的タンパク質が変化することにより耐性を獲得する。また、伝達性プラスミドやトランスポゾン、バクテリオファージなどによる菌株間の遺伝因子の伝達機構があり、外来の薬剤耐性因子を取得することで自身の遺伝子変異だけでは耐性化できない耐性化機構を獲得することができる。薬剤耐性菌は耐性を獲得している一方、菌の効率的な増殖に寄与しているタンパク質の欠損や生存には不必要なタンパク質を多量に生産していることで増殖速度が低下していることが多く、細菌叢の生存競争では弱者であり、通常は自然に淘汰されていく。ところが、その環境下に抗菌薬が加わると、抗菌薬によって薬剤感受性菌が死滅し、弱者であった薬剤耐性菌が生き残る（抗菌薬による選択圧）（Fig. 3）。

薬剤耐性菌であっても薬剤感受性菌が死滅する薬物濃度よりもさらに高い濃度の抗菌薬に曝露されれば死滅することが多い。薬剤感受性菌の発育を阻止できる濃度と薬剤耐性菌の出現あるいは発育を阻止できる濃度の間の薬物濃度は、薬剤耐性菌選択領域と呼ばれ、理論的に最も耐性菌をつくりやすい環境となる。病原細菌がこの領域に長期間さらされることを避けるため抗菌薬の過小投与を防止することが重要で、感染症の

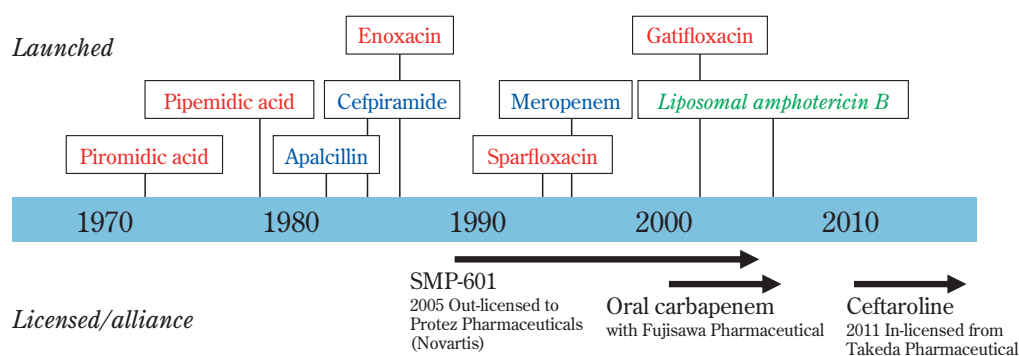


Fig. 2 History of antimicrobials developed by Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.
Blue: β -Lactams, Red: Quinolone, Green: Others

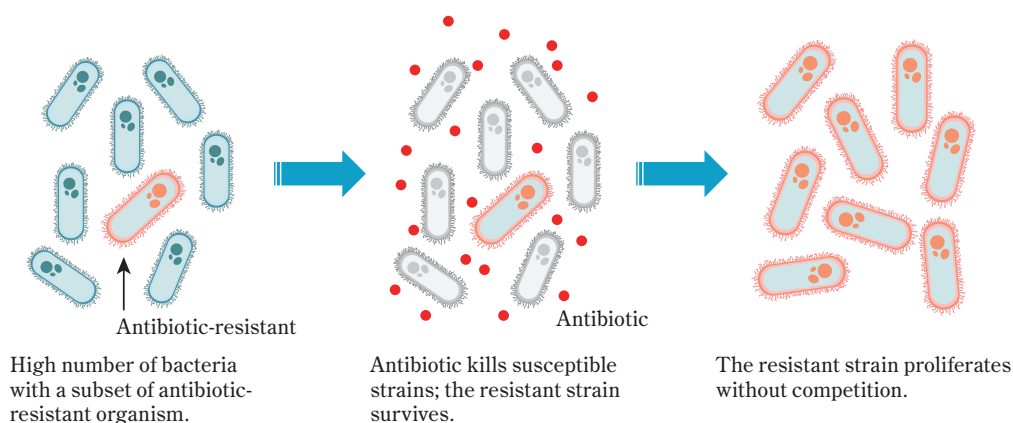


Fig. 3 Effect of selective antibiotic pressure in bacteria

原因菌に最も適した抗菌薬で十分量の投与量で治療するといった抗菌薬の適正使用も重要となる。

2. 耐性化機構

薬剤耐性菌の主たる耐性化機構は、①抗菌薬を分解あるいは修飾することによる不活性化（Inactivation）、②抗菌薬が作用するターゲットの変異（Modification）、③菌体内の抗菌薬濃度の低下（Pumping outおよびImpermeability）が挙げられる（Fig. 4）。抗菌薬を分解することで不活性化させる代表的な酵素として β -ラクタマーゼが、抗菌薬を修飾することで不活性化させる代表的な酵素としてアミノグリコシド修飾酵素（アセチル化酵素、アデニル化酵素およびリン酸化酵素）がある。作用ターゲットの変異の例としては、マクロライド系抗菌薬のターゲットであるリボソームのメチル化や50Sリボソームの23S rRNAドメインVの変異、キノロン系抗菌薬のターゲットであるDNAジャイレースやトポイソメラーゼIVの変異がある。菌体内の抗菌薬濃度を低下させる耐性機構として、抗菌薬が流入するポーリン（外膜タンパク質で栄養素を取り込むための役割）の減少や欠損による流入阻害ならびに薬剤排出

ポンプの過剰発現などによる排出亢進などがその例として挙げられる。

同系統の抗菌薬に対する複数の耐性化機序を獲得すると高度耐性化が、複数の抗菌薬に対する耐性化機序を獲得すると多剤耐性化が引き起こされることになり、臨床現場において治療に難渋する状況になることが容易に想像される。

3. 新規抗菌薬開発の緊急性が高い薬剤耐性菌

臨床で汎用される抗菌薬が効かなくなった薬剤耐性菌の中で公衆衛生上、人類の健康に脅威を与える可能性が高く、新たな抗菌薬開発の緊急性が高い薬剤耐性菌12種類をWHO（世界保健機関）が2017年2月27日に公表した⁴⁾（Table 1）。WHOがこのようなリストを

Table 1 WHO Priority pathogens list

Priority 1: CRITICAL	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	carbapenem-resistant
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	carbapenem-resistant
<i>Enterobacteriaceae</i>	carbapenem-resistant 3rd generation cephalosporin-resistant
Priority 2: HIGH	
<i>Enterococcus faecium</i>	vancomycin-resistant
<i>Staphylococcus aureus</i>	methicillin-resistant vancomycin intermediate and resistant
<i>Helicobacter pylori</i>	clarithromycin-resistant
<i>Campylobacter</i>	fluoroquinolone-resistant
<i>Salmonella spp.</i>	fluoroquinolone-resistant
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	3rd generation cephalosporin-resistant fluoroquinolone-resistant
Priority 3: MEDIUM	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	penicillin-non-susceptible
<i>Haemophilus influenzae</i>	ampicillin-resistant
<i>Shigella spp.</i>	fluoroquinolone-resistant

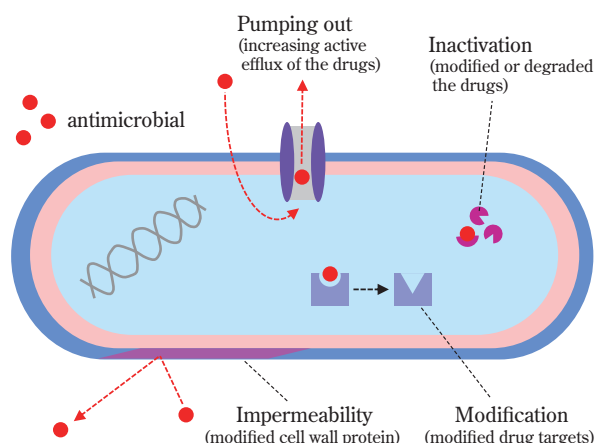


Fig. 4 Mechanisms of antimicrobial resistance

Table 2 β -Lactamase classification

Class	Typical enzyme	Active center	Substrate specificity
A	KPC, ESBLs	Serine	Penicillins ($\rightarrow$ cephalosporines, carbapenems)
C	AmpC, CMY	Serine	Cephalosporins ($\rightarrow$ penicillins, carbapenems)
D	OXAs	Serine	Oxacillins ($\rightarrow$ penicillins, carbapenems)
B	NDM, VIM, IMP	Metallo (Zn)	All β -lactams (except monobactams)

Red: Carbapenemases

公表したことは初めてである。

最も緊急性の高い「危機的」の区分に、米国疾病対策予防センターが“悪夢の耐性菌”と名づけたカルバペネム系抗菌薬に耐性の腸内細菌科細菌、カルバペネム耐性アシネトバクター、カルバペネム耐性緑膿菌の3種類が指定されている。メロペネムを始めとするカルバペネム系抗菌薬は、グラム陽性菌からグラム陰性菌、嫌気性菌まで広域の抗菌スペクトラムを示すことから細菌感染症治療の絶対的な存在であるため、カルバペネムに対する耐性化は深刻な問題であり、同時にこれらの耐性菌は他系統の抗菌薬にも耐性を示すことが多いために（多剤耐性）治療に難渋する事例が相次いでいる。

カルバペネム耐性化の主な要因は、 β -ラクタマーゼ（カルバペネマーゼ）がカルバペネム系薬を加水分解することによる不活化であり、WHOのリストにおいて「危機的」区分に列挙されたアシネトバクター、緑膿菌、腸内細菌科細菌が保有しているカルバペネマーゼはカルバペネム系抗菌薬を含むほとんどの β -ラクタム系抗菌薬を分解してしまう（Table 2）。

薬剤耐性菌感染症治療薬開発に関する環境変化

1. 世界の動き

WHOは2015年に「薬剤耐性に対する世界行動計画」⁵⁾を公表し、「新薬開発の支援」がその行動計画に盛り込まれている。WHOの要望に応えるようにわが国でも2015年に感染症対策関係閣僚会議が設置され、2016年4月に「薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン」を公表し、同年5月のG7伊勢志摩サミットにおける「G7伊勢志摩首脳宣言」の発表で「研究開発・創薬の推進」が盛り込まれた。

米国感染症学会（IDSA）は2004年および2010年にそれぞれ、“Bad bugs, No Drugs”、“The 10 × ’20 Initiative”というメッセージを出し、2020年までに耐性菌に有効な10個の抗菌薬を開発するとの方針⁶⁾で米国議会に積極的に働きかけ、規制当局である米国食品医薬品局（FDA）の薬剤耐性菌感染症治療薬に関する審査制度が改善された。欧州のInnovative Medicines Initiative（IMI）は、“New Drugs for Bad Bugs（ND4BB）”プログラムを設定し、COMBACTE（欧州における耐性

菌の克服）やENABLE（欧州抗グラム陰性菌薬開発のためのエンジン）を含む7つのプロジェクトにおいて、新規抗菌薬の開発の障害となる科学上および規制上の問題や経営課題の解決に向けた取り組みを強化している。

薬剤耐性菌に対する対抗手段が枯渇しないような努力を国策として後押しする状況となり、人類共通の課題として大きく認識されるようになってきている。

2. 課題と対策

新規抗菌薬の研究開発に立ちはだかる大きな要因は、創薬シーズ探索の難易度の高さ、薬剤耐性菌感染症治療薬の臨床試験の困難さ、抗菌薬の収益性の低さである。臨床試験と収益性に関する問題は製薬企業の努力のみでは解決されないため、国が主導的に対策を講じて薬剤耐性菌感染症治療薬を開発している企業にインセンティブを与えている。例えば米国ではGAIN法（The Generating Antibiotic Incentives Now Act of 2011）が施行され、①画期的感染症治療薬の指定、②優先審査、③迅速承認およびファスト・トラック制度、④5年間の特許独占権行使期間の延長といったインセンティブによる創薬促進効果を狙っている。また、臨床試験を効率的に実施するために、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）、欧州医薬品庁（EMA）、FDAの3規制当局の協働により、臨床プロトコールや規制要件などのハーモナイゼーションに向けて協議が継続されている。

製薬企業が細菌感染症領域の研究開発に精力的に取り組むためには収益が見込めることが必要であり、そのために上記以外の新たなインセンティブ制度の導入が検討されている。Push型インセンティブと呼ばれる承認前の研究開発段階に対する資金協力、Pull型インセンティブと呼ばれる承認後に企業が収益性を確保できるような仕組み、およびそれらの組み合わせによるインセンティブである。企業として特に魅力的であるのはPull型インセンティブの方であり、新規薬剤耐性菌感染症治療薬の開発・承認を取得することで報奨金が支払われる制度（Market Entry Reward）や抗菌薬以外の最も収益性がある自社製品の独占販売期間が延長できるような制度（Transferable Exclusivity）、新規

薬剤耐性菌感染症治療薬を公的機関が備蓄や買い取りするような制度などが検討されている。

3 持続的な薬剤耐性対策のために

偶然のイベントとして細菌がある抗菌薬から身を守る遺伝子を持ち、その耐性遺伝子を垂直伝播として子孫に伝える。さらに、そのみならず近隣の細菌へも水平伝播する。このような薬剤耐性の広がり、避けることができない自然現象の一つである。抗菌薬は使用量に伴い薬剤耐性菌の選択リスクが高まることから、長期に使用する抗がん剤や高血圧、高脂血症、糖尿病などの慢性疾患に対する治療薬とは異なり、感染症治療薬といったベネフィットと耐性菌を選択するというリスクを勘案しながら、適正に使用されるべき薬剤である。耐性菌の出現と蔓延による薬剤寿命が短くなるリスク、耐性菌出現抑制のための使用制限による使用量の少なさ、超高薬価を取得できない状況において、現状のルールで製薬企業の力だけでグローバルヘルスとして重要な新規抗菌薬の創出を担うことは困難である。

新規抗菌薬開発の観点で持続的な薬剤耐性菌対策をしていくためには、抗菌薬の使用量（販売量）とその販売量による製薬企業の収益を切り離す「de-linking from sales」という考え方が重要となってくる。例えば、2009年の新型インフルエンザによる感染症の蔓延で大きな影響を受けた航空産業では、感染症対策は重要であると認識された。国際線航空券に付与する国際連帯税を感染症対策の資源とする新しい価値のリンクを活用する案も浮上してきている。また、抗菌薬に対する認識を「購入する商品」から「国民が共有するインフラ」へと変え、処方箋に利用料を課す案やパソコンなどのソフトウェアのように抗菌薬の使用にライセンス料を課す案など、既存の医薬品の概念を変える方策の実現が検討されている。

産学官連携を活用した北里研究所とのプロジェクト

1. 医療研究開発革新基盤創成事業：CiCLE

AMEDは、「医療の分野における基礎から実用化までの研究開発が切れ目なく行われ、その成果が円滑に実用化されるよう、大学や研究機関などが行う研究を支援し、研究開発やそのための環境の整備に取り組むこと」を目的として、2015年4月に設立された。そのAMEDの施策の1つとして、550億円の補正予算を利用した新たな医療研究開発革新基盤創成事業（CiCLE）が立ち上がり、第一期の公募が2017年4月に開始された。このCiCLEは、産学あるいは産産連携など企業や大学などのさまざまな組み合わせによる、医薬品や医療機器、再生医療等製品、医療技術などの実用化に向けた研究開発に対して、最大10年間で1～100億円とい

う長期間かつ大規模な委託研究開発を行う事業である。CiCLEでは、AMEDとの間でプロジェクトのマイルストーンや目標を設定し、目標を達成できれば委託研究開発費を全額返済する、不幸にも達成できなければ委託研究開発費の10%を返済するというスキームでAMEDと企業がリスクを分け合う仕組みとなっている。

2. KS-プロジェクト

当社は、上述した世界的な薬剤耐性菌問題の重要性から、CiCLE事業を新規の薬剤耐性菌感染症治療薬の創薬研究に活用できる良い機会と捉え、国内アカデミアにおける感染症研究のトップの一角である北里研究所の大村智特別栄誉教授および大村創薬グループの花木秀明 感染制御研究センター長、砂塚敏明 生物有機化学研究室教授と共同して、「薬剤耐性（AMR）菌感染症治療薬を目的とした創薬研究」という課題名でCiCLEに応募した。AMEDでの審査を見事クリアした結果、2017年7月に48の応募課題の中から採択された7つのプロジェクトの内の1つに選ばれた。そして、大村創薬グループと当社によるCiCLEを活用した薬剤耐性菌感染症治療薬創出の共同研究を、KS-プロジェクト（Kitasato - Sumitomo Dainippon Antimicrobial Resistance (AMR) Drug Discovery Project）と名付け、2017年10月より本格的に稼働させている。

大村智特別栄誉教授は、2015年に「線虫感染症の新しい治療法の発見（for their discoveries concerning a novel therapy against infections caused by roundworm parasites）」を理由として、米国メルク社に在職していたウィリアム・キャンベル博士とともに、ノーベル生理学・医学賞を受賞されている。その研究成果である寄生虫病の治療薬「イベルメクチン」は、世界で年間3億人に使われており、アフリカや中南米の患者を失明から救う特効薬になっている。大村創薬グループでは有用微生物の新規分離法を導入し、これまでに13新属をはじめとする42新種の微生物を発見している。そして、これらを含む土壌分離株から生理活性有機化合物を見いだす新規探索系を確立して、470種余りの構造的にも生物活性面においても興味ある新規物質を発見している。そのうち、26種の天然物またはそれらの誘導体は、医薬、動物薬、農薬および研究用試薬として実用化に至っている。

このように複数の感染症治療薬などを世に出した伝統と実績を有する北里研究所の大村創薬グループと、抗菌薬の研究開発実績および製薬メーカーのノウハウを有する当社が、それぞれの強みを持ち寄ることによって、難易度が高い薬剤耐性菌感染症の新薬研究開発の成功確度を多いに高めることができると期待している。本プロジェクトの詳細は非公表であるが、既存の概念を打破する薬剤耐性菌感染症治療薬の10年以内の

実用化を目指して、「耐性機構に作用する」、「感染機構・病原物質を阻害する」、「宿主の免疫機構を回復させる」、「物理的に病原菌を排除する」などを切り口として、複数のテーマを進行させている。大村智特別栄誉教授には、本プロジェクトのスペシャルコーディネーターとして、全体の指揮を担っていただいている。また、筆者ら（日高、竹本）も含めて、複数の研究員が当社から北里研究所に派遣されて、北里研究所の研究員らと混成チームを結成し、かつ当社からの全面的な研究支援のもと、本プロジェクトが推進されている。そして、AMEDからもCiCLE事業を通して指導もいただいております。本プロジェクトはまさに産官学オールジャパン体制で運営されているオープンイノベーション型創薬研究と言える。

おわりに

ペニシリンの発見以来、新規抗菌薬の開発と薬剤耐性菌の出現はいたちごっこの繰り返しである一方、多くの製薬企業が撤退している現状において、薬剤耐性菌に有効な新規抗菌薬の開発は世界的急務となっている。抗菌薬の研究開発に実績を有する当社の責務として、

本プロジェクトから画期的な治療薬を提供することは、わが国の「薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン」の達成およびグローバルヘルスの向上や経済損失の防止への寄与などにつながるものと強く信じている。

引用文献

- 1) J. O'Neill, "Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. Review on Antimicrobial Resistance" (2014).
- 2) 八木澤 守正 ほか, 薬史学雑誌, **50**(2), 119 (2015).
- 3) G. H. Talbot *et al.*, *Clin. Infect. Dis.*, ciz089, <https://doi.org/10.1093/cid/ciz089> (2019), (参照 2019/3/28).
- 4) WHO, "Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics" (2017).
- 5) WHO, "Global action plan on antimicrobial resistance" (2015).
- 6) Infectious Diseases Society of America, *Clin. Infect. Dis.*, **50**, 1081 (2010).
- 7) S. Omura, *Tetrahedron*, **67**, 6420 (2011).

PROFILE



日高 淳
Jun HIDAKA

大日本住友製薬株式会社
オープンイノベーション推進部
北里協働プロジェクト推進フェロー



志水 勇夫
Isao SHIMIZU

大日本住友製薬株式会社
オープンイノベーション推進部
部長
薬学博士



竹本 浩司
Koji TAKEMOTO

大日本住友製薬株式会社
オープンイノベーション推進部
主席研究員
薬学博士

表面分子鎖の運動性を利用した新規撥水撥油剤の開発

住友化学株式会社 情報電子化学品研究所

宮 本 知 典
島 崎 泰 治
池 田 彩 香
上 原 みちる
伊 藤 友 宏
徳 田 真 芳
九 内 雄 一 朗
竹 厚 流 *



はじめに

水や油などをはじく撥水／撥油剤は、汚れや液滴の付着を防止する、または、これらを容易に除去する目的で世の中に広く使用されている¹⁾。たとえば、スマートフォンやタブレット端末などのタッチパネルでは、指紋や皮脂汚れの付着防止や、汚れの拭き取り性向上のために使用されている。また、自動車のボディやフロントガラスでは雨粒の滞留を防止する目的で、靴や傘などの日用品では雨の浸透防止の目的で使用されている。

一般的な撥水／撥油剤としては、フッ素樹脂を用いているものが多い¹⁾。しかしながら、通常のフッ素樹脂は水や油をはじくことはできても、汚れの付着を防止する、または、簡便に除去できるレベルにまでは至らないため、より優れたコーティング剤が求められている。

また、蓮の葉の構造を模した微細凹凸表面が超撥水性を示すことから注目を集め、一部で実用化されている^{2)~4)}。しかし、これらの撥水表面は静的な接触角を高めることで付着物をはじくようにすることはできるものの、構造に由来して発生するキャピラリ力や分子間力によるピン止め効果が大きいために、付着物の滑落性はさほど高くなく、汚れの自浄目的としては不向きである。また、表面に微細な凹凸が多数存在するため、その表面の耐摩耗性は低く、物理的な接触によって構造が簡単に破壊されてしまい、防汚性能が著しく低下してしまうなどの問題も有している。

一方、滑落特性を重視した手法として、撥液性液体の薄い層を最表面に配置したSLIPS (Slippery Liquid-Interfaced Porous Surface(s))⁵⁾ やLiquid guide⁶⁾ と呼ば

れるコーティング剤が報告されている。この技術は、ケチャップやマヨネーズといった粘度の高い液体をも滑らせることができるが、撥液性液体の蒸発による性能低下、表面硬度不足、実使用上の耐久性の低さなどの問題点が知られている。

表面分子鎖の運動性に着目した 撥水撥油コーティング剤

本開発品は、国立研究開発法人産業技術総合研究所(産総研)で見いだされた、分子鎖運動を利用した新しいコンセプトに基づいて開発した撥水剤である^{7),8)}。この産総研の技術は、撥液成分の間にナノスパーサーを配置して空間的な自由度を与えることで、撥液成分の凝集を防ぎ、かつ、分子鎖に運動性を付与できることが特徴である。これにより、撥液成分の分子鎖は自己凝集することなく均一に分散された状態となり、また、膜の形成後期においても表面分子鎖の運動性が保持されるため、結果として、理想的なナノレベルの均一表面を構築することができる。このような構造を形成することで、撥水表面に付着する液滴が表面にピン止めされる力である「付着力」がほとんど働かず、液滴が滑落しやすくなる。Fig. 1に示すのは、基板の傾斜角度を大きくしていった際に、水滴が滑り始める瞬間の角度(滑落角)での水滴の模式図である。一般に、液滴の進行側の接触角を前進接触角、後側を後退接触角と呼び、これらの差が接触角ヒステリシスとして定義される。液滴が表面にピン止めされて滑らない場合、重力などの外力は液滴の変形に費やされるため、Fig. 1上図のように、前進接触角は高く、後退接触角は低くなりやすい。このため、液滴の表面への付着力(F)は、

* 現所属：情報電子化学業務室

この接触角ヒステリシスを用いて下記式のように表される⁹⁾。すなわち、滑落性の高い表面構造の設計において、Fig. 1下図のように、接触角ヒステリシスが小さくなるように構造制御することが重要である。

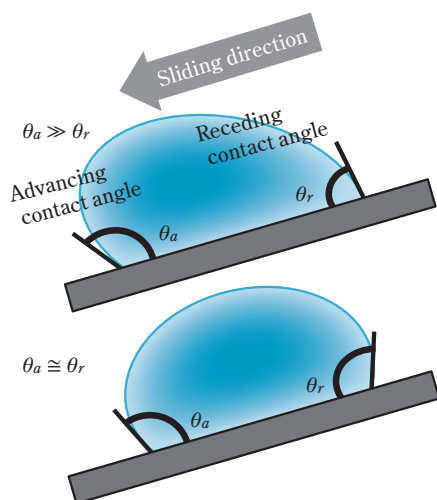


Fig. 1 Schematics of water droplets sliding on inclined surfaces. Contact angles facing front and rear represent advancing (θ_a) and receding contact angle (θ_r), respectively. Top and bottom indicate large and small contact angle hysteresis, respectively.

$$F = w\gamma_L (\cos\theta_r - \cos\theta_a)$$

ただし、 w は液滴の幅、 γ_L は液体の表面張力、 θ_r 、 θ_a はそれぞれ、滑落角での後退接触角、前進接触角である。我々はこの原理を元に撥液成分の分子構造と運動性を設計し、さらに、この撥液成分に合わせてナノスパーサーの構造および比率を適切に設計することで撥液成分の運動性を制御し、上述の接触角ヒステリシスを最小とする組成を構築した。このようにして得られたコーティング膜は、平滑で透明、かつ優れた滑落特性を有する。

SFSグレード

上述のコンセプトを元に、我々は二つのグレードを開発している。一つ目は、水性の汚れのみならず、油性の汚れをも除去しやすいようにフッ素系材料を含有させたSFSグレードである。このような撥水／撥油性のコート剤は、汚れ全般への防汚性、および、易除去性を付与することができるため、さまざまな材料への表面コート剤として用いることができる。例えば、塗装・接着・印刷工場における設備への防汚コーティング、金型や印刷機などの離型コーティング、ガラスやフィルム表面への耐指紋コーティングなど、幅広い展開が考えられる。

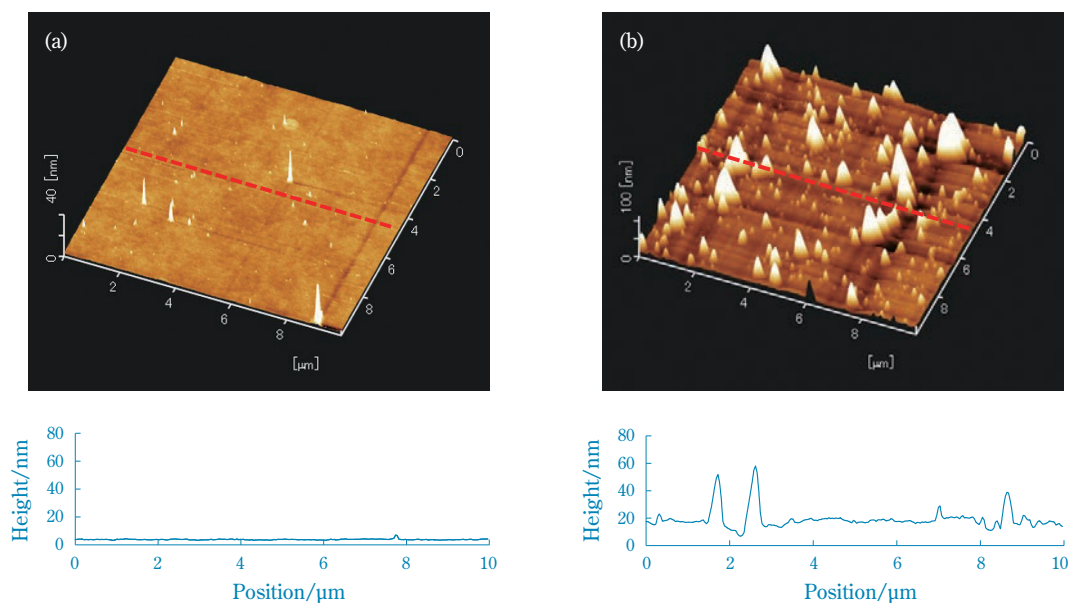


Fig. 2 SPM topographic images (top) and line profiles (bottom) of spray-coated SFS surface (a) and general vapor-deposited fluoropolymer surface (b). The line profile is taken on red-broken line in each image. Calculated root-mean-squared roughness (R_{RMS}) is (a) 0.6 nm and (b) 8.8 nm, respectively.

また、同時に施工の容易性を追求し、ウェットプロセスで簡単に塗布でき、かつ、さまざまな素材表面に適用できる材料を目指した。種々の検討により、スプレーコート、ディップコート、クロスによる塗布などの簡便な手法でも、ナノ～マイクロスケールにおいても平滑表面が得られるコーティング剤に仕上がった。

Table 1 Properties of SFS and SCS

Properties		SFS	SCS
Water	CA	116.1°	107.9°
	SA	17.7°	11.0°
	CA hysteresis	8.8°	3.0°
Hexadecane	CA	68.2°	35.7°
	SA	7.0°	8.3°
	CA hysteresis	2.7°	4.5°
Rubbing Durability		◎	○
High temp. durability		150 °C	150 °C

CA: Contact Angle, SA: Sliding Angle

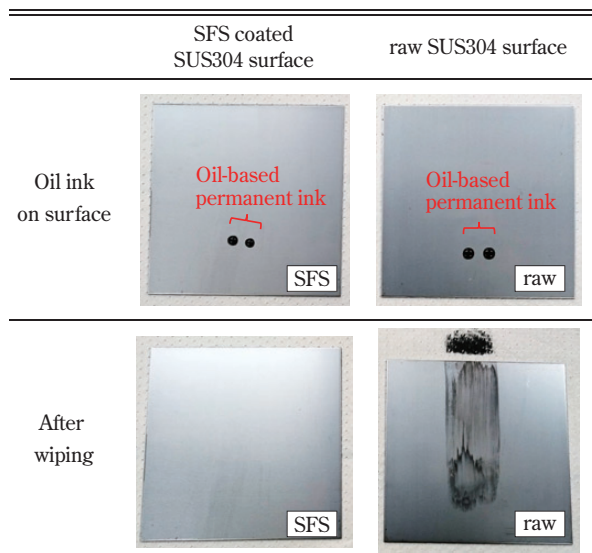


Fig. 3 Results of wiping tests using oil-based permanent ink on SFS-coated surface (left) and raw SUS304 surface (right). Top images indicate that the oil-based ink is placed on the surface, and bottom images represent the surface after wiping the ink by a piece of cloth. SFS-coated surface clearly shows better appearance after ink removal.

Fig. 2に示すのは、スプレーコートで製膜したSFSコーティング表面 (a) と、蒸着法で製膜した一般的な耐指紋コーティング表面 (b) のAFM像である。我々の開発品は、一般的な蒸着プロセスの膜に比べて、より平滑な表面を形成していることが分かる。このような表面の形成により、SFSでは高い水の滑落性能が達成できていると考えられる (Table 1)。また、表面に凹凸が存在すると、耐摩耗試験時に剥離のきっかけを与えることが分かっているが、SFSではこの平滑表面の効果により、スチールウール耐性30,000回以上という、一般的な耐指紋コーティング剤と比べて非常に高い耐摩耗性を実現している (Table 1)。

さらにSFSは同時に高い撥油性も有することから、金属などへの防汚コーティング剤としての応用も考えられる。Fig. 3は、ステンレス (SUS304) に付着させた油性インクの拭き取り性について、SFSをコートした基板と未処理基板とを比較したものである。未処理品では数回拭き取っても、油性インクの付着を除去することはできなかったが、SFS処理基板は一度の拭き取りで油性インクが除去できた。油性インクだけではなく、粘・接着剤や塗料などについても同様の効果を確認している。

SCSグレード

SCSグレードは、水の滑落性に特化した非フッ素系のコーティング剤であり、塗布表面が少し傾いていれば、液滴が自発的に滑落し、コート表面から除去される特性を有する。また、多少の風によっても液滴が動くため、コート表面には水滴がほとんど滞留せず、常に清浄な表面を維持することができる。このSCSグレードは、例えば、視認性が要求されるようなガラス表面に用いることができる。

このコーティング表面の静的な水接触角は、約107°と蓮の葉構造などに代表されるような超撥水表面 (150°を超える) と比較するとかなり低い (Table 1)。しかし、前述したように滑落角は11°と極めて低く、その際の接触角ヒステリシスは3.0°程度であった (Table 1)。また、20°に傾けた基板上的水滴の移動速度 (滑落速度) は90 mm/secと非常に滑落性の高い表面が得られた。一般的なガラス用撥水剤が、滑落角24°、接触角ヒステリシス8°、滑落速度22 mm/sec程度であることを考えると、SCSの滑落特性が非常に高いことが分かる。Fig. 4には、ヒステリシスが3.0°程度

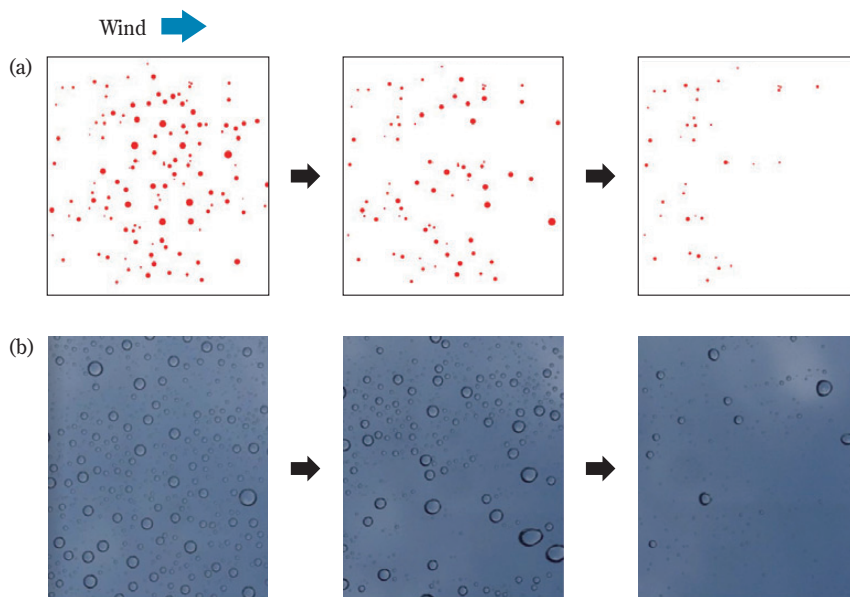


Fig. 4 Time evolutions of water droplet sliding behavior, estimated by a simulation (a) and observed by an experiment using SCS-coated glass surface (b). The surface of substrate is inclined by 25° (left side is lower), and wind (around 20 m/sec) is blowing from left to right, which carries water droplets away towards right side. CA hysteresis is around 3° .

のSCS表面において、風が吹いた際の水滴の挙動をシミュレーションおよび実測した結果を示しているが、いずれにおいても風などの外力により、水滴が容易に除去されることが確認できる。

また、SCSグレードも、スプレーコート、ディップコート、クロスによる塗布などの簡便な施工法にて、さまざまな素材の表面に塗布できるようなコーティング剤となっている。SCSは、車のガラス、窓ガラス、台所のシンク、風呂場の鏡、繊維、建材などへの撥水剤としての利用が考えられる。

今後の展開

上述のように水も油も簡単に除去可能なSFSグレードに加え、水の滑落性に特化したSCSグレードを開発してきた。一方で、世の中の要求事項として根強いのは、これらの撥水剤の屋外での長期使用である。現状のSFSグレードやSCSグレードは数か月レベルの短期間であれば屋外で使用しても十分な性能を発揮するものであるが、残念ながら年単位での耐久性は備えていない。劣化の原因としては、主には紫外線による分子結合の分解および雨などに混ざって飛来してくる化学物

質によるダメージが挙げられ、これに風雨や拭き取りなどによる物理的なダメージが合わさった結果として性能劣化が引き起こされる。当社では、SFSやSCSの撥液成分の骨格を、紫外線やケミカル耐性の高い骨格に設計することで、屋外での長期使用にも耐えられるコーティング剤を製品化できる可能性があると考えている。

引用文献

- 1) 矢嶋 龍彦 ほか, “撥水・撥油の技術と市場”, シーエムシー出版 (2018).
- 2) B. Bhushan, *Langmuir*, **28**, 1698 (2012).
- 3) X. Feng and L. Jiang, *Adv. Mater.*, **18**, 3063 (2006).
- 4) W. Barthlott and C. Neinhuis, *Planta*, **202**, 1 (1997).
- 5) T. S. Wong *et al.*, *Nature*, **477**, 443 (2011).
- 6) J. D. Smith *et al.*, *Soft Matter*, **9**, 1772 (2013).
- 7) C. Urata *et al.*, *RSC Adv.*, **2**, 9805 (2012).
- 8) C. Urata *et al.*, *Langmuir*, **28**, 17681 (2012).
- 9) L. Gao and T. J. McCarthy, *Langmuir*, **24**, 9183 (2008).

運転訓練シミュレータの開発



住友化学株式会社 生産安全基盤センター
橋 爪 悟*

はじめに

近年、団塊の世代を中心とした熟練オペレータの大量退職や工場の海外移転に伴い、新入オペレータや外国人オペレータへの技術伝承が課題となっている。当社では、運転訓練シミュレータ（Operator Training Simulator: OTS）を開発し、国内プラントの安全・安定操業の維持、海外ライセンス先の顧客ニーズの対応に努めている。運転訓練シミュレータは、プラントの挙動を忠実に再現するものでなければならず、当社においてはシミュレーションエンジンとしてSchneider Electric Software社のダイナミックシミュレータDYNsimを主に採用し、それをプラットフォームとしてプロセスのダイナミックモデルが開発できる人材と環境を整えている。また、運転操作画面となるHMI（Human Machine Interface）には、Wonderware社のInTouchを主に採用し、プラント制御監視システム（分散制御システム、Distributed Control System: DCS）さながらのリアルな操作環境を安価に実現している。本稿では、当社における運転訓練シミュレータの開発状況をはじめ、自社あるいは海外での運転訓練シミュレータの活用状況、今後の展望について述べる^{1), 2)}。

運転訓練シミュレータ

1. 運転訓練シミュレータの概要

運転訓練シミュレータは、Fig. 1に示すように、コントローラを含むプラントの動的な挙動を模擬するダイナミックシミュレータと、運転操作画面を模したHMIから構成される。運転訓練シミュレータの主な用途としては、既存プラントにおける非定常操作やプラント・設備トラブル時の対応訓練、新規プラントにおける設備稼働前のスタートアップ訓練、ライセンスプロセスの教育、化学工業における一般的なプロセスを題材とする汎用的な操作訓練などが挙げられる。その他、運転ノウハウの

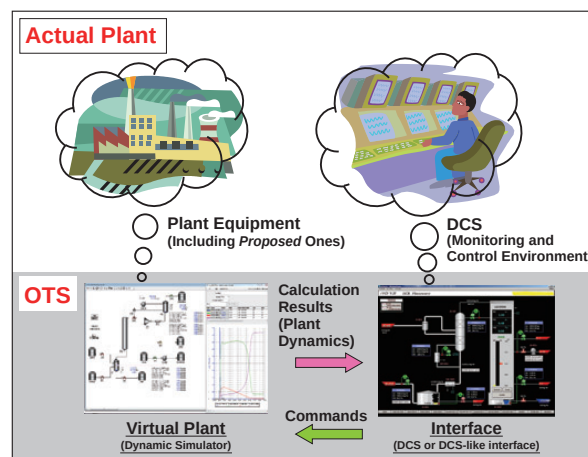


Fig. 1 Concept of Operator Training Simulator, OTS

伝承や暗黙知化された操作の形式知化、制御システム動作の事前検証用としての利用も考えられる。

2. 運転訓練シミュレータの構成

運転訓練シミュレータは、目的に応じてFig. 2に示すような組み合わせが考えられる。Type 1が最も実プラントに近い構成であり、プラントの挙動をダイナミックシミュレータで再現し、DCSはコントローラも含め実機と同等のものをを用いる。なお、図中のBPCSはBasic Process Control Systemの略でコントローラのハードウェアおよびソフトウェアを、HISはHuman Interface Stationの略でオペレーションを行うコンソールをそれぞれ意味している。本構成は、HMIの操作性や制御動作の再現性が高く、実際の対象プラントを運転するオペレータのDCS操作訓練用途として使われることが多い。また、実プラントのDCS定義情報やデータベースをそのまま転用でき、制御システムの設計や動作検証用としても使えるといった利点がある。一方で、運転訓練シミュレータ用にハードウェアを含めて実際のDCSと同一システムを持つことになるため、設備費が高くなることに加え、BPCSとダイナミックシ

* 現所属：千葉工場 兼 生産安全基盤センター

ミュレータとの接続も必要となることから開発工数も大きくなる。Type 2は、BPCSの機能をDCSベンダーから提供されているエミュレータを活用してコンピュータ上に再現するもので、BPCSのハードウェアを必要としないことに加え、BPCSエミュレータとダイナミックシミュレータをコンピュータ上で接続できるため、Type 1と比べて設備費、開発工数を低く抑えることができる。Type 1とほぼ同等の環境が実現できることから、DCS操作を学ぶ点では、Type 2の構成が最も一般的と言える。一方、Type 3は、HMIとして汎用のグラフィック開発用ソフトウェアを用い、BPCSの機能はダイナミックシミュレータ上で再現する。DCSベンダーからDCSを購入する必要が無いため、設備費をさらに抑えられる。さらに、運転訓練とは関係のない部分のソフトウェア構築を省くことができ、DCSよりもダイナミックシミュレータとHMI間のデータリンクが容易なことから、開発工数も少なく済む。ただし、HMIの操作環境やBPCSの動作はDCSと同等ではないため、DCSの運転操作を学ぶという点では不向きである。我々は、Type 2とType 3の構築経験があり、コストパフォーマンスの高いType 3での開発を得意とし、適用数もこのタイプが最も多い。

Actual Plant	Equipment/Instrument		Controller	Human Machine Interface
	Equipment	Actuator	DCS	
			BPCS	HIS
Type 1	Dynamic Simulator		DCS	
			BPCS	HIS
Type 2	Dynamic Simulator		DCS	
			BPCS Emulation	HIS
Type 3	Dynamic Simulator		Simplified Interface	

DCS : Distributed Control System
HIS : Human Interface Station
BPCS: Basic Process Control System

Fig. 2 Various configurations of OTS

3. 運転訓練シミュレータの特徴

運転訓練シミュレータのダイナミックシミュレータには、実現象を正確に再現することに加え、イニシャルスタートアップ（空素置換状態からのスタートアップ）や単一液相から二液相の形成といった比較的計算が複雑になる条件下においても計算が破綻せず、高い

計算収束性を有することが求められる。また、実時間内でシミュレーションが完了できることも絶対条件となる。加えて、化学プラントでは、電解質系や高粘性系のように熱力学推算式では十分な精度が得られないケースや、吸着、脱気のように理論式が固有設備に依存するケースもあり、標準モジュールをカスタマイズする場面も多い。DYNOSIMは、計算収束性が高いことに加え、モデルのカスタマイズも容易であることが特長として挙げられ、当社においては同ソフトウェアを使った開発が多くなっている。

運転訓練シミュレータ開発の特徴として、計算時間の制約から、すべてのプロセスを熱力学推算式に基づく厳密な物質収支・熱収支または平衡計算といった厳密モデルとするのではなく、統計的手法で求めた回帰式を分離プロセスや反応プロセスの簡易モデルとして用いることもある。簡易モデル化することで、計算負荷の高い気液平衡計算を省略し、高い収束性と計算実行速度を確保できるが、正確性とのトレードオフを考慮しながら開発を進めなければならない点も、ダイナミックシミュレータを使った一般的な技術検討とは大きく異なる点である。

事例紹介

本章では、当社における運転訓練シミュレータの開発事例について述べる。第1節では、社内における新人オペレータ向け教育ツールとして導入した運転訓練シミュレータを紹介する。これは株式会社オメガシミュレーションから市販されている汎用プロセスをモデル化した運転訓練シミュレータを導入した事例である。この導入事例をきっかけとして、運転訓練シミュレータの効果の確認、自社プロセス用の運転訓練シミュレータのニーズを知ることができた。第2節では、ここ10年における、自社開発した運転訓練シミュレータを紹介する。当社の多くのプロセスは、リファイナリーやエチレンなどで代表される基幹プロセスと比較して規模が小さく、運転訓練シミュレータを外注するビジネスモデルではコストパフォーマンスの点で導入が難しかった。そこで、運転訓練シミュレータを自社開発する技術を習得、開発の一部もしくは全部を内製化することで、コストパフォーマンスに見合ったシミュレータを開発することができるようになった。第3節では、自社開発した運転訓練シミュレータの一つを取り上げ、その詳細について紹介する。

1. 社内教育用汎用シミュレータ

当社では、新人オペレータ向けの集合研修において、化学プラントにおける単位操作（流動、伝熱、燃焼、蒸留）やプロセス制御などの座学教育に加え、2007年度から運転訓練シミュレータを使った教育を実施している。教育用シミュレータは株式会社オメガシミュレーションが提供するOmegaLand EduPackをベースとして開発しており、複数人のオペレータが同時に教育できるようにカスタマイズを行っている。1年目のオペレータは、蒸留塔の役割の理解やDCSオペレーションに慣れることを目的とし、2～3年目のオペレータは、運転条件を変更した際のプロセスの挙動やProportional Integral Derivative (PID) チューニングについて学んでいる。本教育コースは、基礎的なDCS操作や一般的なプロセス挙動について学ぶことを目的とし、実運転での操作感度や必要な知識は、プラント別の運転訓練シミュレータ、もしくは実務にて学ぶこととしている。

2. 実プラントを対象とした運転訓練シミュレータ

基幹プラントに比べて中小規模のプラントは、条件変更やスタートアップ／シャットダウンの機会が比較的多いことから、運転訓練シミュレータの導入があまり進んでいなかった。しかし、これらのプラントにおいても、担当するプロセスの動特性を把握することや化学工学の知識に基づいてプロセスを正しく理解することは、安全・安定操業の維持において非常に重要である。Type 3の運転訓練シミュレータを自社開発できるようになったことから、中小規模向けの適用が増え、開発対象を重要プロセスに限定することで、コストに見合った開発もできるようになっている。

これまで我々が開発した運転訓練シミュレータの一覧をTable 1に示す。Plant Aは、熟練オペレータから新人オペレータへの技術伝承を目的に、DCS操作も学ぶことを考慮してType 2の構成で開発を行った。その後の多くはType 3で自社開発している。一方で、現地オペレータのDCS操作の習得と継続的な教育訓練の必要

Table 1 History of OTS development in Sumitomo Chemical Co., Ltd.

Plant	System Configuration	Main Objective
A	Type 2	Technology Transfer
B	Type 3	Initial Start-Up Training
C	Type 3	Initial Start-Up Training
D	Type 3	Initial Start-Up Training
E	Type 3	Initial Start-Up Training
F	Type 2	Regularly Operation Training
G	Type 2	Regularly Operation Training
H	Type 2	Regularly Operation Training
I	Type 3	Initial Start-Up Training
J	Type 3	Initial Start-Up Training
K	Type 3	Regularly Operation Training

性に応じて、ベンダーと協力してType 2の開発も行っている。Type 2の開発にあたって、Type 3で開発した運転訓練シミュレータの一部を利用することで効率化を図ることや、重要プロセス、機密性の高いプロセスのモデルのみを自社開発し、これをモジュール化・秘匿化することで、自社技術の流出防止を図っている。Type 2の多くはライセンストレーニングにおける重要プロセスの運転感度把握と原理原則の理解、日常的非常操作訓練などを目的に、Type 3の多くはプラント稼働前のスタートアップ訓練用途などの短期的な使用を目的に開発したものである。

3. Plant Kの開発事例

Table 1のKプラントを例に、運転訓練シミュレータの開発事例について紹介する。本訓練シミュレータはプラント稼働前のスタートアップ訓練を主目的に開発したもので、新規プラントに配属されたオペレータを対象に、プラントが稼働する1年前からシミュレータを使った訓練を実施し、スムーズな立ち上げに貢献した。本プロセスの概略フローの一部をFig. 3に示す。ここでは、反応器で2種類の原料を反応させ、分離工程で目的成分と軽沸成分、重沸成分に分離し、軽沸成分の一部を

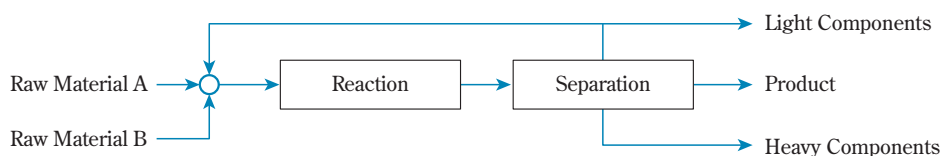
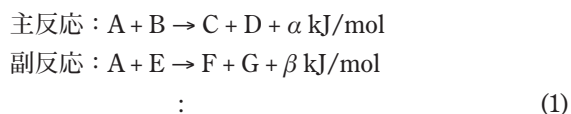


Fig. 3 Simplified block flow diagram of Plant K

反応器にリサイクルしている。スタート直後はリサイクルがなく低負荷状態からの立ち上げとなる。リサイクルの開始や負荷上げなどの運転条件変更に対して、原料フィード量や反応温度を適切に調整し、安定的にプラントを運転して定常状態へ移行することが求められる。本プロセスの訓練において、反応温度の調整が最も重要であり、反応器内の温度分布を正確に再現できるように、式(1)に示す数十の反応モデルを組み込んでいる。



また、反応速度式はアレニウス型を基本としており、ラボ試験で得られた知見を基に活性化エネルギーや頻度因子を決定している。この反応器における、反応器入口温度の変化に対する反応器内温度分布はFig. 4のようになり、入口温度の変化に対して、反応器のピーク温度や位置が変動していることが分かる。これは、小規模プラントでの実験結果や類似プラントの挙動と非常に良好な一致を示した。また、条件変更時の変化速度の感度も比較的良好に一致するようにモデルの調整を行っている。設計情報から得られる定常条件だけでなく、動的な変化も実機の挙動に合わせるようにパラメータ調整することが訓練シミュレータの構築にあたっては重要である。

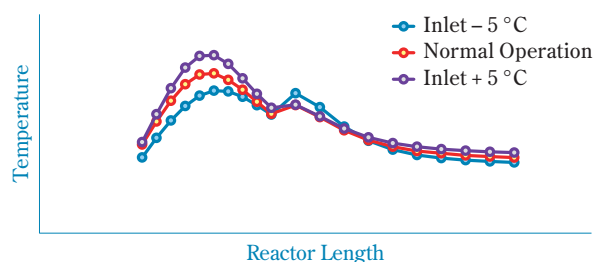


Fig. 4 Reactor temperature distribution with different inlet temperatures

本運転訓練シミュレータは、教師（熟練者）の指示に従って訓練者が対象プロセスのスタートアップ／シャットダウンや緊急停止からの復旧操作を訓練するトレーナー付き訓練（Fig. 5）や、マルファンクションへの対応操作などを訓練者のみで学習できるオンデマンド



Fig. 5 A shot from the operator training session at Plant K using in-house OTS

訓練の両方が可能となっている。このため、一連の教育の後で、より理解を深めるための自己学習が可能である。新規プラントのスタートアップ訓練のために本シミュレータを開発したが、プロセスやオペレーション理解に有効との現場からの評価も高く、継続してオペレータ教育に活用されることになった。今後は、安全・安定操業を推進すべくマルファンクションのメニューを充実させるなど、ブラッシュアップを進めていく考えである。

まとめと今後の展望

本稿では、運転訓練シミュレータの概要と当社での開発状況について述べた。Type 3の運転訓練シミュレータであれば全て自社内での開発が可能であり、これまで導入が困難であった中小規模のプラントでも、コストに見合ったシミュレータ開発ができるようになった。一方、ライセンスプロセスにおいては、ライセンス先の要望に合わせてType 1、2へと拡張し、提供するビジネスモデルも、これまで以上にニーズが高まることが期待される。さらに、Virtual Reality（VR）を使ってフィールド操作も訓練できる運転訓練シミュレータも登場しており、オペレーション技術の維持・向上を目的とする運転訓練シミュレータはますます重要になると考えられる。今後も運転訓練システムの積極的な開発、展開を進めていきたい。

引用文献

- 1) 林 重光, 計装, 56(2), 32 (2013).
- 2) 林 重光, 計装, 57(6), 12 (2014).

活性汚泥の菌叢解析による生物学的排水処理の高度化



住友化学株式会社 バイオサイエンス研究所
朝 子 弘 之

はじめに

近年、世界人口の急激な増加により、発展途上国を中心に飲用に適した水の確保が喫緊の課題となっている¹⁾。産業活動、特に化学工業や鉄鋼業などにおいては大量の工業用水を必要とするため、工業排水をヒトや環境生物に与える影響を十分に低下させた状態で自然環境に戻すことは、製造事業者として当然果たすべき重要な社会的責任である。また、地球環境保全に対する意識の高まりや法規制のみならず、社内においても、新製品の高機能化・化学構造の複雑化により、少量多品種マルチ生産型工場では排水に含まれる難分解性化合物のライフサイクルマネジメントが求められている。従って、従来にも増して確実かつ安定的に排水を自然界に還元可能なレベルまで浄化できる処理、とりわけ複合微生物系である“活性汚泥”を用いた生物学的処理を支援できるシステムの開発が強く求められている。

当社では、活性汚泥を構成する数万種類におよぶ微生物の群集構造（菌叢）を網羅的に解析する技術を土台にして、分子生物学的手法に基づく特定微生物のモニタリング技術や当社独自の活性汚泥微生物固定化技術などを駆使し、社内の具体的課題の解決を目指した研究を展開してきた。本稿では、当社工場における活性汚泥を用いた生物学的排水処理の高度化のために開発した「菌叢解析技術を用いた活性汚泥診断システム」と、無機微粒子担体と微生物とを凝集造粒化した「微生物製剤を用いた難分解性化合物含有排水の生物学的処理法」について概説する。

菌叢解析技術を用いた活性汚泥診断システムの開発

下水処理や工場排水処理などに利用されている生物学的排水処理プロセスは、通常、排水中の“汚れ”（主に有機化合物）を活性汚泥によって分解するための曝気槽、活性汚泥と処理水を分離する沈殿槽で構成される（Fig. 1）。活性汚泥は、主に有機化合物を分解する細菌、酵母やカビのような真核微生物、細菌を捕食す

る原生動物や微小後生動物など、多様な微生物で構成されている。活性汚泥における従来の菌叢解析法として、①固体培地上で微生物を培養し解析する方法、②クローンライブラリー法などのPCR（Polymerase chain reaction）を利用する方法、③FISH（Fluorescent *In Situ* Hybridization）法などの直接観察法が挙げられる。ただし、①では難培養微生物や共生細菌などが培養不能で網羅的な解析が困難である点、また②や③でも網羅的な解析は難しく、加えて解析に時間とコストの掛かる点が課題であった。一方、ゲノム（遺伝情報）を圧倒的に低コスト・短時間で解析可能な次世代シーケンサーと呼ばれる機器が2000年代半ばに米国で開発され、微生物を培養することなくゲノム情報を網羅的に解析することが可能となった。当社では、細菌が共通に保有し菌種によってその配列が異なる16S rRNA遺伝子に着目し、当社各工場の活性汚泥に含まれる菌叢を次世代シーケンサーにより経時的に解析することとした。

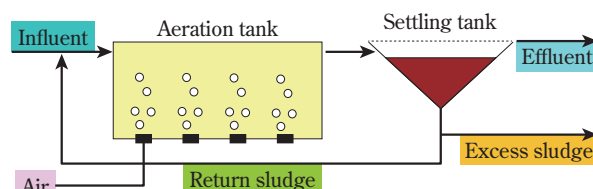


Fig. 1 Diagram of an activated sludge system

まず、当社工場の活性汚泥中の微生物からDNAを抽出し、16S rRNA遺伝子部分を増幅させ（16Sアンプリコン）、その配列情報と増幅量データから菌叢解析を実施し、各菌叢を生物分類学上の上位階級である「門」レベルで比較解析した。その結果、活性汚泥中の菌叢は、処理施設ごとに大きく異なることが明らかになった（Fig. 2）。また、特定の処理施設から活性汚泥を経時的にサンプリングし、菌叢解析後、優占細菌種の存在割合をグラフ化した結果、同一施設であっても個別の構成細菌の出現割合は時々刻々と変化することが明

らかとなった (Fig. 3)。さらに、当社各処理施設における数年分の菌叢解析データからサンプル間の細菌群集類似度指数を遺伝子情報の類似性を加味して算出した結果、処理施設ごとに細菌群集間の類似度が高いことが明らかとなった (Fig. 4)。

以上の結果から、各処理施設の活性汚泥の菌叢は、排水中の化合物種などの影響により経時的に優占菌種は大きく変動するものの、構成細菌種は年間を通じて維持されていることが明らかとなった。すなわち、各処理施設において安定的な排水処理が可能であるのは、

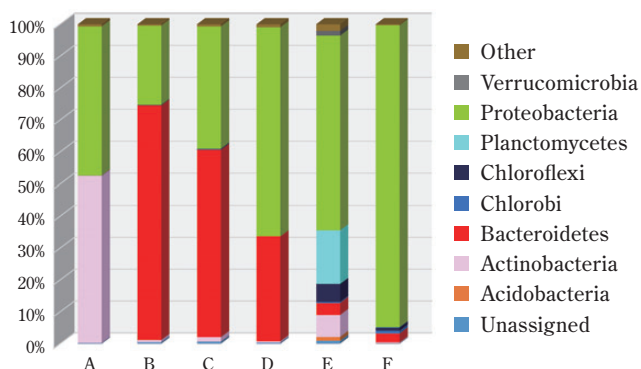
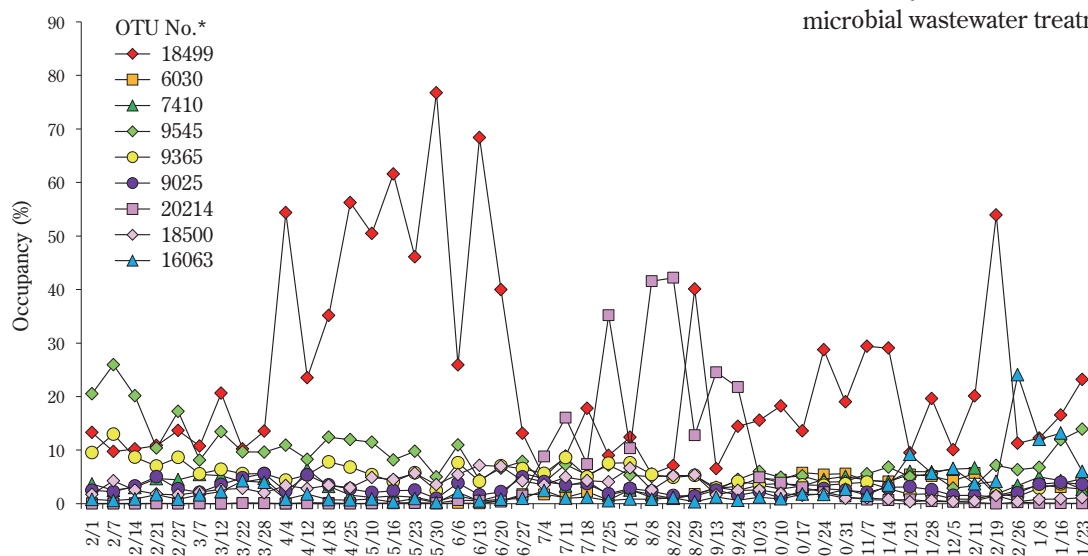


Fig. 2 Bacterial community composition at a phylum level in the activated sludge of SCC's microbial wastewater treatment plants A-F
SCC: Sumitomo Chemical Co., Ltd.

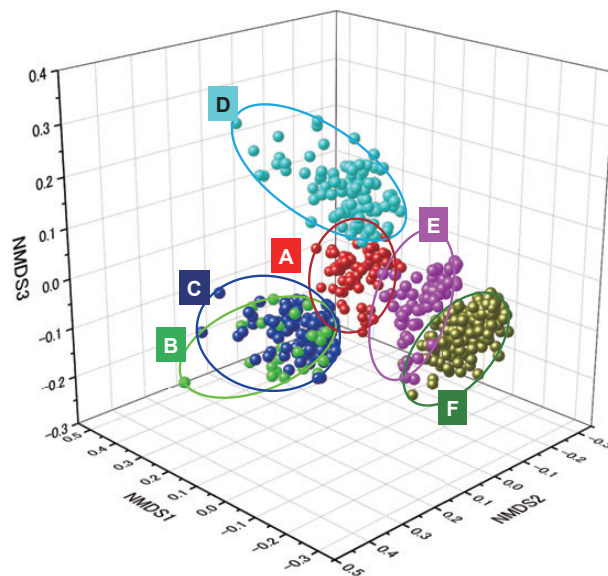


*OTU (operational taxonomic unit) number represents the individual bacterial species.

Fig. 3 Annual trends of dominant bacteria in an activated sludge

活性汚泥中の菌叢がある程度一定に維持されているためであると考えられた。

この仮説を検証するために、処理施設で維持されている活性汚泥の菌叢を人為的に変化させた汚泥サンプルを調製し、その排水処理能力を調べた。具体的には、



*UniFrac: a β -diversity measure used for comparing biological communities

Fig. 4 Non-metric distance scaling (NMDS) analysis of the unweighted UniFrac* distance indices of the bacterial community at OTU level in SCC's microbial wastewater treatment plants A-F

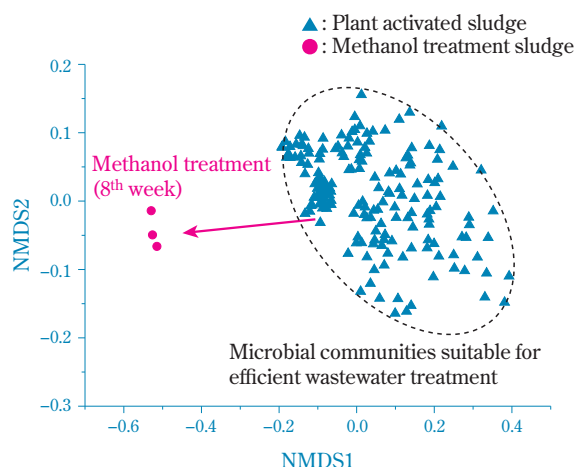


Fig. 5 NMDS plot of the unweighted UniFrac distance of the bacterial community

処理施設から採取した活性汚泥を用いてメタノールのみを有機化合物として含む人工排水を約8週間処理した後、菌叢解析した。その結果、処理後8週目の汚泥の菌叢は、元の汚泥の菌叢から大きく変化していることが確認された (Fig. 5)。また、(S)-2-(4-chlorophenyl)-3-methylbutanoic acid (以下、CPMBと略す) の分解能力を菌叢変化前後の汚泥で比較した結果、菌叢変化前の汚泥では処理開始直後から90%以上の分解率を示したのに対し、菌叢変化後の汚泥では処理開始から6日経過後も60%程度と低い分解率であった。

このようなデータを基に、活性汚泥の菌叢状態を診断・監視する管理システムを開発した。すなわち、Fig. 5のように菌叢解析データを視覚化すると共に各データに排水処理能力データを付与することにより、排水基準を満たす処理能力を有する菌叢の範囲を統計的に設定することに成功し、その範囲から逸脱した場合に警告を発する診断・監視システムを開発することができた。本システムにより、活性汚泥の状態を把握できるだけでなく、新規化合物が含まれる排水が活性汚泥に

与える影響や、排水処理運転条件変更が活性汚泥に与える菌叢変化の程度などを事前の小スケール検討結果から予測することが可能になった。

微生物製剤を用いた難分解性化合物含有排水の生物学的処理法の開発

生物学的排水処理現場では、生産計画などにより排水中の有機化合物成分が変化した場合に、その対象排水を低濃度で曝気槽に添加し、徐々に濃度を高めていくことにより、活性汚泥中の対象化合物分解微生物を増やし、分解能力を高める“馴養”と呼ばれる方法で安定的な排水処理に対応している。しかし、馴養法は、分解に寄与する特定微生物を増加させる必要があるため微生物固有の増殖速度に依存し、長時間を要する。これを解決する手段として、微生物を無機微粒子担体に高密度に凝集造粒化して製造した微生物製剤を添加する方法が報告されている²⁾ (Fig. 6)。本微生物製剤は特定の機能をもつ有用菌が高密度化されているだけでなく、曝気槽内で流動性を保持しつつ、沈殿槽では良好な沈降性を示すため、高い活性汚泥濃度が保持されることで効率的な生物学的排水処理を実施可能な点が特徴である。

本微生物製剤は、無機微粒子担体と活性汚泥とを混合し、これに経時的に負荷量を上げながら対象化合物を含む排水を連続的に与えて対象化合物分解微生物を優占化していくという手法で製造する。本微生物製剤はさまざまな分解微生物に適用可能であるが、これまで窒素除去に関わる硝化菌しか報告例がなかった。そこで、上記と同様にCPMBを含む排水を用いて活性汚泥中のCPMB分解微生物を優占化させ、微生物製剤を調製した後、優占化したCPMB分解菌叢を次世代シーケンサーにより解析した。加えてCPMB分解微生物を特定・単離し、CPMB分解能力を確認した。前項で示したメタノールにて人為的に菌叢を変化させた活性汚泥 (CPMB分解能力が低下した菌叢) に、CPMB分解

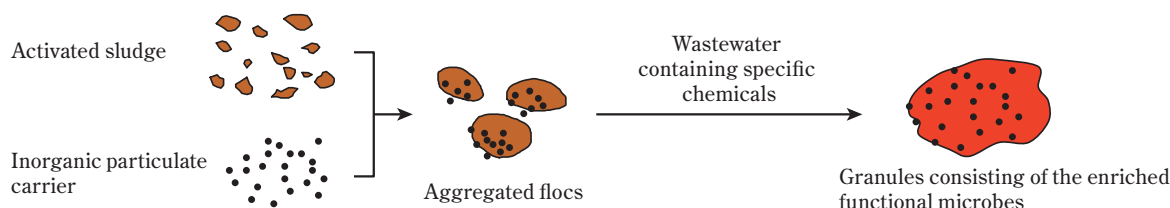


Fig. 6 Development of microorganism formulation

微生物製剤を添加し、CPMBの分解能力を比較した結果、微生物製剤の添加により処理開始直後から分解率が概ね100%となり、非常に効率的にCPMBを分解可能であることが示された。

おわりに

本稿では、これまで困難であった活性汚泥の菌叢を経時的かつ網羅的に解析し、生産品目などによらず安定的かつ効率的に排水を処理できる運転管理システムおよび微生物製剤を用いた難分解性化合物含有排水の生物学的処理法の開発について概説した。現在、開発技術は当社内処理施設に適用され、検証が進められている。また、環境省との「エコ・ファーストの約束」に沿って研究を展開し、社外での適用拡大も視野に入れ

て進めていきたい。すべての生命の源であり、かけがえのない貴重な資源である水を無駄なく使用し、きれいにして戻すという責任を確実に果たすため、菌叢解析技術を用いた排水処理の安定化や高度化を積極的に推進し、持続可能な社会の発展に貢献していきたい。

引用文献

- 1) E. Corcoran *et al.* (eds.), “Sick Water? The central role of wastewater management in sustainable development. A Rapid Response Assessment.”, United Nations Environment Programme, UN-HABITAT, GRID-Arendal, (2010).
- 2) 中村 洋介・青井 正廣, 住友化学, **2003-II**, 19 (2003).

DSPオリジナル技術 高薬物含有微小球形粒子OPUSGRAN[®] —既存の製剤開発手法を覆す画期的な技術—



大日本住友製薬株式会社

技術研究本部 製剤研究所

浅田 拓海

はじめに

医薬品において製剤技術は薬効・服用性を左右する重要な役割を果たしており、徐放性製剤では、薬効を持続させるために製剤中からの薬物放出速度を遅延させる技術（徐放化技術）が使用される。経口投与用の徐放性錠剤における徐放化手法としては、薬物含有球形粒子に徐放性高分子をコーティング¹⁾した後に、錠剤化する方法がある。Fig. 1にその徐放性錠剤の模式図を示す。錠剤中にコーティング粒子が分散しており（Fig. 1(a)）、コーティング粒子は球形の薬物含有粒子とコーティング皮膜から形成されている（Fig. 1(b)）。

この技術では、コーティング皮膜によって高精度に薬物溶解速度を制御できるものの、薬物含有球形粒子に含有できる薬物量が少なく、製剤が大型化し、服用を妨げるという課題があった²⁾。この課題を解決すべく、薬物含有球形粒子の高薬物含有化を試みると、造粒製法では、成分中の薬物割合の増加により粒子強度が弱くなる場合があり、コーティング製法では、核粒子により多くの薬物を積層させるため粒子サイズが粗大になるため、錠剤化に適した粒子を製造すること

が難しかった。当社では、打錠に適した粒子物性を持つ、薬物高含有粒子を製造する方法を検討した結果、薬物を90 wt%以上含有し、粒度制御された球形中空粒子を高速攪拌造粒機を用いて簡便に製造する技術であるOPUSGRAN技術^{3), 4)}を見いだすことができた。

本稿では、本技術の特徴的な造粒機構とその徐放性錠剤化に適した特性を示すとともに、既存の製剤開発手法を覆し得る、薬物溶解速度制御技術としての応用および製剤開発期間短縮方法としての応用について述べる。

OPUSGRAN技術の造粒機構と粒子特性

造粒は、造粒機中の粉体粒子同士を結合させ、より粒子径の大きい集合体を形成させる操作である。OPUSGRAN造粒は、高速攪拌造粒機と呼ばれる造粒機に薬物粒子および薬物粒子より十分に大きい高分子粒子を仕込み、高分子粒子が溶解する溶媒を噴霧することで造粒を行う。既存技術である核粒子に薬物を積層させるコーティング製法で製造する場合より1/10の時間で薬物高含有球形粒子を製造できる。Fig. 2(a)に

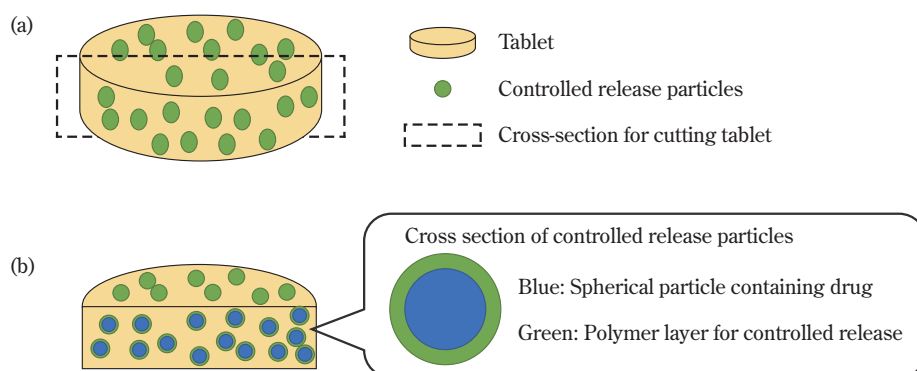


Fig. 1 Schematic illustration of controlled release tablet and particles, (a) tablet containing controlled release particles, (b) cut tablet and cross-section of controlled release particles

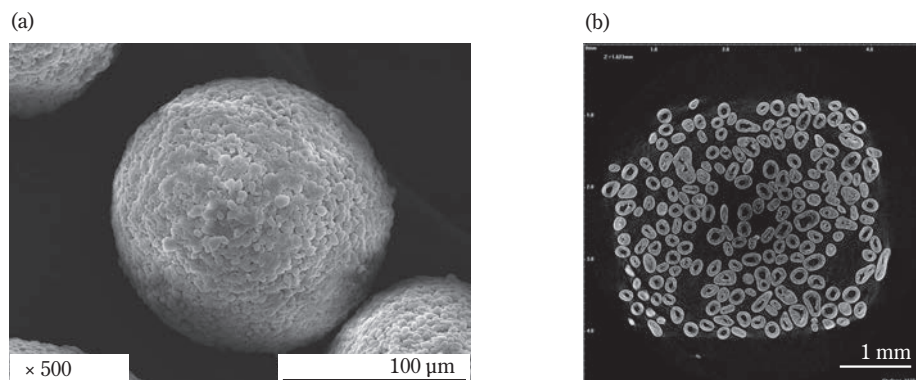


Fig. 2 Morphology and inner structure images of OPUSGRAN particles, (a) morphology observation by scanning electron microscope, (b) inner structure observation by X-ray CT

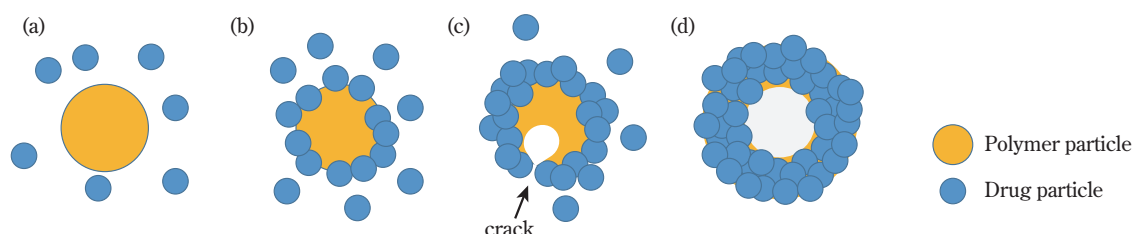


Fig. 3 Schematic illustration of OPUSGRAN granulation process

(a) There were polymer particles and drug particles separately in high shear granular. (b) Once granulation started, wetted polymer particles attached drug particles. (c) When the hollow was formed, a crack in the drug layer was made. (d) After forming hollow structure, the granules was consolidated by pressing by wall of granulation vessel and the crack was closed.

薬物90 wt%、高分子10 wt%の成分で製造した粒子を走査型電子顕微鏡で観察した結果を示す。得られた粒子は球形を有しており、表面に均一に薬物が付着している様子が観察された。この球形粒子の内部構造をX線CT (X-ray computed tomography) で観察した結果をFig. 2(b)に示す。得られた球形粒子は全て内部に中空を有していることが分かった。通常の攪拌造粒ではこのように一粒子に一つの中空構造を均一に持つことはなく、OPUSGRAN造粒は新規の造粒機構で造粒が進行していると考えられた。

OPUSGRAN造粒機構をFig. 3に示す。OPUSGRAN造粒は溶媒噴霧を起点に開始される。高分子粒子の表面が溶媒によって溶解し、周囲の薬物粒子を付着させ薬物層を形成させていく (Fig. 3(b))。高分子が十分に湿潤し、流動性を持つようになると、造粒粒子に働く遠心力と毛細管力により粒子外層に形成されている薬物層に流動化した高分子が浸透する。この際に粒子内

部が陰圧になり、造粒粒子壁面に亀裂が発生し、空気が造粒粒子内部に入り込んで中空が発生する⁵⁾ (Fig. 3(c))。十分に高分子が薬物層に浸透した後は、粒子の圧密が起こり、亀裂が塞がるとともに、球形化が進行し、OPUSGRAN粒子が形成される (Fig. 3(d))。

OPUSGRAN造粒は上記のように、高分子に薬物粒子が積層することによって進行するため、OPUSGRAN粒子の粒度分布は高分子粒子の粒度分布を反映させたものとなる。このため、高分子粒子とOPUSGRAN粒子の平均粒子径には良好な線形相関関係が得られており、高分子粒子の粒度を制御することで、OPUSGRAN粒子の粒度分布を制御することが可能であった (Fig. 4)。この特徴により、既存の製法では困難であった、用途に合わせた粒度の製剤の調製を短時間で簡便に行うことが可能となった。

また、OPUSGRAN粒子の粒子強度は主に高分子粒子の物理特性を反映しており、強度が高く、造粒工程

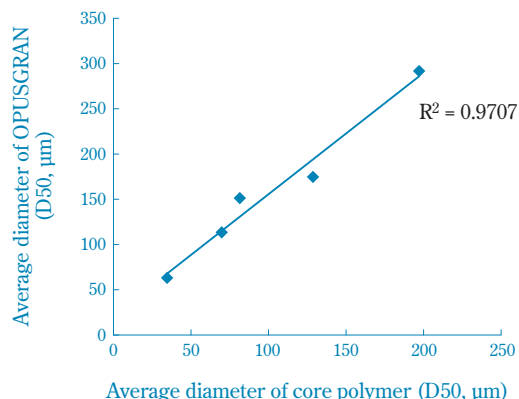


Fig. 4 Linear relationship between average diameter of core polymer and average diameter of OPUSGRAN

以降のコーティング時や錠剤化時に破損しにくい。この特徴により、OPUSGRAN粒子は他の製法で製造した粒子と同様の製造機器および工程で錠剤化ができる。

以上から、本OPUSGRAN技術は中空が形成される新規の造粒機構を持ち、既存技術では達成できなかった錠剤化に適した粒度分布と強度を持つ高薬物含有の粒子を短時間で製造できる画期的な技術であると考えられる。また、粒度調製が可能である特徴や高分子特性によって粒子特性を変化させることができる特徴を生かし、食品や化粧品などの医薬品以外にもさまざまな用途に活用できると考えられる。

薬物溶解速度制御技術としての応用

OPUSGRAN粒子は高分子中に薬物が分散しているため、高分子に徐放化用水不溶性高分子を用いた場合、マトリックス型の溶出挙動⁶⁾を示し、薬物溶解速度制御技術として用いることができる。一方で、より高精度の溶解速度制御を行う場合、従来技術では流動層微粒子コーティング法⁷⁾で皮膜を形成させ、溶解速度をさらに低下させる必要があった。しかし、この流動層コーティング法は製造時間が長く、設備負荷およびエネルギーコストが高いという課題があった²⁾。そこで当社は、流動層微粒子コーティング法を用いないコーティング法の開発を試みた。その結果、OPUSGRAN粒子と不溶性微粒子を高速攪拌造粒機に仕込み、OPUSGRAN粒子に含まれる水不溶性高分子を溶解させる溶媒を噴霧しつつ攪拌することで、**Fig. 5(a)**に示すようなOPUSGRAN粒子表面に不溶性微粒子と水不溶性高分子から成るコーティング皮膜を形成させることができることを発見した。また、本コーティング皮膜の量を変化させることで溶解速度をコントロールできることを見いだした。**Fig. 5(b)**にアセトアミノフェンを用いた例を示す。アセトアミノフェンを80 wt%、水不溶性高分子アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS 20 wt%から成るOPUSGRAN粒子と不溶性微粒子のタルクを攪拌造粒機に仕込み、溶媒を噴霧しつつ攪拌することで積層させた。この粒子の溶出速度は被覆させる不溶性微粒子の量が多く

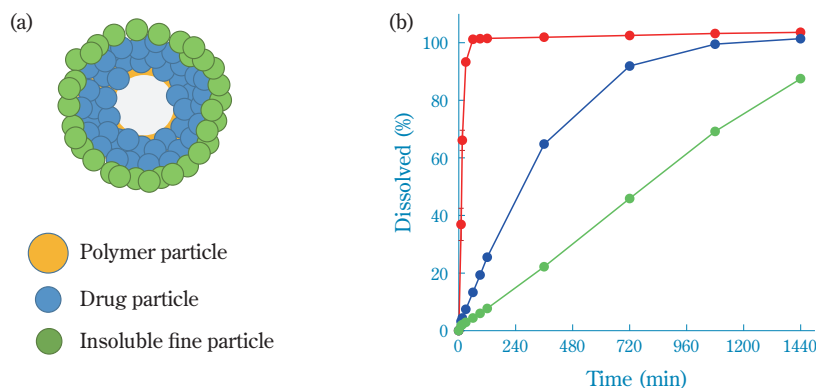


Fig. 5 (a) Schematic illustration of coated particles (b) Dissolution profiles of acetaminophen from coated particles in water. The dissolution test was conducted following by dissolution test method described in Japan Pharmacopedia X VII apparatus II (paddle rotation speed: 50 rpm, dissolution media temperature: 37 °C, Sampling point: 10 min, 15 min, 30 min, 60 min, 90 min, 120 min, 360 min, 720 min, 1080 min and 1440 min). Red line : non-coated particles, blue line: 10 wt% coated particles, green line: 20 wt% coated particles

なるにつれて低下していることが分かった (Fig. 5(b))。このコーティング工程に必要な時間は非常に短く、流動層コーティング製法と比べ、約1/10の時間で製造することができた。

以上のように、本新規コーティング技術とOPUSGRAN技術を組み合わせることで、薬物高含有かつ溶出コントロールが可能な粒子を短時間で製造できる画期的な技術を開発できた。この技術を応用することで、これまでエネルギーコストや製造時間が課題となり、開発が難しかった製剤の開発が可能になると考える。

製剤開発期間短縮方法としての応用

医薬品の製剤開発の課題として、必要薬物量の削減、処方設計（成分選択、製法決定）と工業化段階でのスケールアップ期間の短縮がよく挙げられる。これは医薬品原薬は総じて高額であり、製剤開発において実験回数を減らし、薬物必要量の削減が課題となるためであり、また近年では低分子の新薬創出率が低下しているため、一つの化合物開発に費やす時間、つまり、処方設計期間・スケールアップ期間を削減する必要があるためである。既存の製剤設計手法においては、薬物ごとに粉体特性や溶解特性が大きく異なるため、薬物の特性（粒子径、水への溶解性や粒子形状など）に合わせた成分選択および製法選択に時間を要している。当社ではOPUSGRAN技術を用いて、この薬物特性による製剤への影響を低減し、錠剤開発手法の標準化による開発期間の短縮を試みている。

OPUSGRAN粒子には薬物特性が製剤に与える影響を抑制する二点の特徴がある。一点目は粒度分布である。造粒粒子の粒度分布が薬物によって異なれば、選択する添加剤の粒度を検討する必要がある。OPUSGRAN粒子の粒度分布は高分子粒子の粒度分布に依存するため、薬物が異なっても同一粒度分布の球形粒子を製造することができる。二点目は、粒子の圧縮特性である。薬物によって造粒粒子の圧縮特性が異なれば、圧縮特性が適した添加剤を検討する必要がある。OPUSGRAN造粒において薬物粒子は高分子中に分散している状態になっているため、OPUSGRAN粒子の圧縮特性は高分子の圧縮特性に近くなり、薬物の圧縮特性の影響を受けにくい。この二点の特徴から、OPUSGRAN粒子は、どの原薬を用いても、同様の粒度分布と圧縮特性を持つ粒子を調製できる画期的な特性を有している。

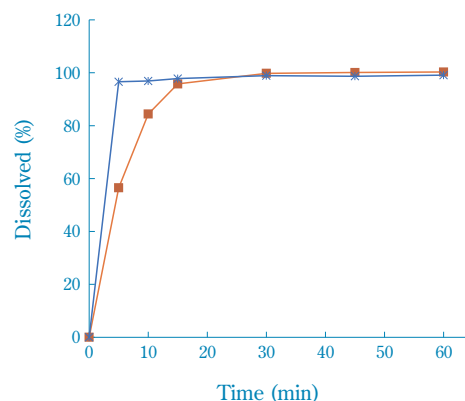


Fig. 6 Dissolution profiles of acetaminophen and indomethacin from OPUSGRAN particles in Japanese Pharmacopoeia Disintegration Test Fluid No. 2. The dissolution test was conducted following by dissolution test method described in Japan Pharmacopoeia X VII apparatus II (paddle rotation speed: 50 rpm, dissolution media temperature: 37 °C, Sampling point: 5 min, 10 min, 15 min, 30 min, 45 min and 60 min). Orange line: Indomethacin, blue line: Acetaminophen

溶解度が大きく異なるアセトアミノフェンとインドメタシンを錠剤化した例を示す。アセトアミノフェンは水にやや溶けにくく、インドメタシンは水にほとんど溶けない薬物であることが知られている。このモデル薬物および水溶性高分子であるヒドロキシプロピルセルロースを高速攪拌造粒機に仕込み、水を噴霧しつつ攪拌することで、薬物含有率が80 wt%のOPUSGRAN粒子を製造した。本粒子と錠剤化用の添加剤を混合したのちに製錠し、薬物を40 wt%含有する錠剤を製造したところ、同一製法および添加剤成分で薬物物性の影響を抑え、錠剤化できた。また、その薬物溶出挙動は即放性と呼ばれる速やかな薬物溶出挙動を示した (Fig. 6)。

以上から、水への溶解度が異なる原薬でも同一処方ですら十分に溶解性が改善された錠剤の設計が行えたことを確認できた。また、上記の例と同様に、当社では10以上の薬物で同じ製造法と添加剤成分にて即放性を示す錠剤が設計できることを確認している。

以上から、OPUSGRAN技術を用いることにより薬物特性が大きく異なっても同様の製造法・成分で錠剤が設計でき、製剤開発を標準化し、劇的に簡略化できる可能性があると考えた。

おわりに

当社では、製剤技術に求められる小型化という機能性を付与するために薬物高含有微小球形粒子製造技術OPUSGRANを見いだした。また、OPUSGRAN技術のさらなる機能性強化として短時間で徐放性コーティングができることを見だし、既存の放出制御製剤製造技術を革新する技術を見いだした。また、本技術は放出制御製剤の製造法の一つというだけでなく、薬物特性をマスクできる特徴を生かし、錠剤設計の標準化による製剤開発期間短縮手法としても期待できる。今後は製品化を通し、本技術の完成度を向上させることで、患者様に飲みやすい薬を迅速に安価に提供できる技術としていきたい。

引用文献

- 1) A. Ozturk *et al.*, *J. Control. Release*, **14**, 203 (1990).
- 2) E. Teunou and D. Poncelet, *J. Food Eng.*, **53**(4), 325 (2002).
- 3) T. Asada *et al.*, *Int J Pharm.*, **523**, 167 (2017).
- 4) A. Kuriyama *et al.*, *AAPS PharmSciTech.*, **19**(2), 710 (2018).
- 5) T. Asada *et al.*, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **117**, 371 (2018).
- 6) S. Noguchi *et al.*, *Int J Pharm.*, **445**, 93 (2013).
- 7) R. Albanez *et al.*, *Adv. Powder Technology.*, **24**, 659 (2013).

再生医療等製品の品質評価技術

株式会社住化分析センター

経営推進本部 技術開発センター

岩 田 美 紀

テクニカルソリューション本部 大分ラボラトリー

藤 井 清 治



はじめに

医薬品開発の主流は、低分子化合物からバイオ医薬品へとパラダイムシフトが起きている。バイオ医薬品の代表的なものは抗体医薬品であるが、近年は組織の再生や細胞を用いたがん治療といった「再生医療」が注目されている。再生医療とは、生体の細胞が持つ再生能力を引き出した細胞（多能性幹細胞）から作り出した、分化細胞や組織を用いた新しい医療である。従来から行われてきた臓器移植はドナーの不足、移植後の免疫抑制剤使用に由来する合併症リスクなどの課題も多く、これに代わる医療としても期待されている。一方、「再生医療等製品」とは、「ヒトまたは動物の細胞に培養等の加工を施したものであり、身体の構造・機能の再建・修復・形成や疾病の治療・予防を目的として使用するもの（細胞製品）、または遺伝子治

療を目的としてヒトの細胞に導入して使用するもの」と政令で定義されている（Fig. 1）¹⁾。株式会社住化分析センターは再生医療等製品の承認申請に必要な品質試験を中心に、開発と製造に必要な評価を、製薬企業およびアカデミアからの受託試験として実施している。品質試験の項目については、「再生医療等製品（ヒト細胞加工製品）の品質、非臨床安全性試験及び臨床試験の実施に関する技術的ガイダンス」²⁾にて具体的に記されている。しかし、立体構造を持つ組織製品や、最終製品で保存液を使用するなど細胞製品も多様化しており、実際の非臨床/臨床試験のための検体の品質評価には、ガイドラインの項目から特性や製造方法にあった評価試験を設定しなければならない。当社ではさまざまな分析技術を応用して製品ごとに最適化するための検討や開発を行い、ほとんどの項目をGMP（Good Manufacturing Practice）体制で実施している（Table 1）。本稿ではその技術について当社での実施事例を紹介する。

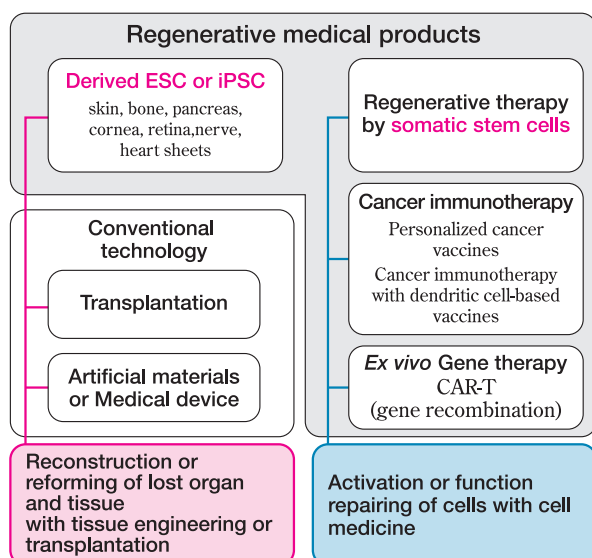


Fig. 1 Regenerative therapy: Classification of treatments and products

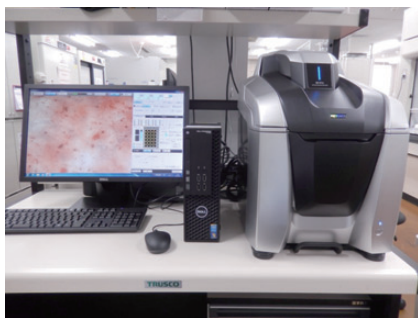
細胞数（生細胞率）、顕微鏡観察およびスフェロイドの粒度分布の計測

原材料の細胞および細胞製品の品質管理で細胞数・生細胞率の算出は必須となる。血球計算盤を用いた細胞数・生細胞率の評価の他、自動セルカウンター（セルアナライザー NC-3000 (ChemoMetec A/S)）を使用した評価を実施している。分化細胞の評価・計測には蛍光顕微鏡（BZ-X710（株式会社キーエンス））（Fig. 2(a)）による形態観察を行い、数値で細胞形態を評価することも可能である。Fig. 2(b)および(c)に、間葉系幹細胞（MSC: Mesenchymal stem cell）の形態解析結果を示す。径が100 μmを超えるようなスフェロイドの評価については、レーザー回折式粒度分布測定装置（SALD-2300（株式会社島津製作所））を用いた評価法の開発にも取り組んでいる。

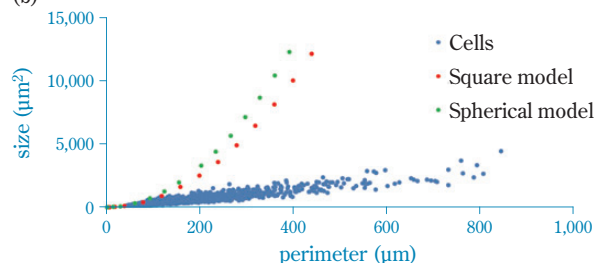
Table 1 Specifications for Regenerative Medicine

Evaluations	Test items	Methods
Contents	Cell number and cell viability	Cell counting, FACS Cell observation
Identification	Biochemical markers, immunological markers	FACS, PCR Cell observation, immunocytochemistry Transepithelial endothelial electrical resistance (TER)
Purity	Undifferentiated cells, cells exhibiting abnormal growth, transformed cells, contaminating cells	Cell observation, immunocytochemistry PCR FACS
Process-related impurities	Targets: BSA from serum, DMSO, chemicals, antibiotics, metal ions, plasmid vector	LC/MS, GC/MS, ICP-MS, ELISA, PCR
Cell-derived undesirable physiologically active substances	Cytokines	LC/MS, GC/MS ELISA, Membrane array
Sterility tests Safety	Karyotype, Tumorigenicity, Sterility test, Mycoplasma test, Endotoxin test, Virus test	Karyotype (G-band, Q-band) PCR JP17 Microbiological evaluation Rapid microbiological evaluation
Efficiency	Protein Expression, Phenotype Secretion of a specific physiologically-active substance from the cell	ELISA, Cell based assay

(a)



(b)



(c)

D-Values*	D10	D50: median	D90
Circularity	0.113	0.235	0.534

*D-values (D10, 50 and 90) indicates the particle sizes which the cumulative number of cells is 10%, 50% and 90% respectively.

Fig. 2 Microscope for cell observation and size distribution of mature cells

(a) BZ-X710 KEYENCE The microscopy in our laboratories is managed under GMP Regulation. (b) Cell size distributions (c) Circularity

遺伝子発現解析

遺伝子発現解析の主要な手法としてはリアルタイムPCR法（定量PCR法）が用いられるが、本法には検出下限が比較的高く、相対定量であり、作業も煩雑であるという欠点がある。一方、当社が導入しているドロッ

プレットデジタルPCR法（ddPCR法）は、絶対定量が可能であり（検量線や相対評価対象のための評価マーカー不要）、定量PCR法と比較して短時間で多検体の結果が出ることや、PCR効率（プライミング効率）の影響が小さいことなどの利点がある。このddPCR法は、

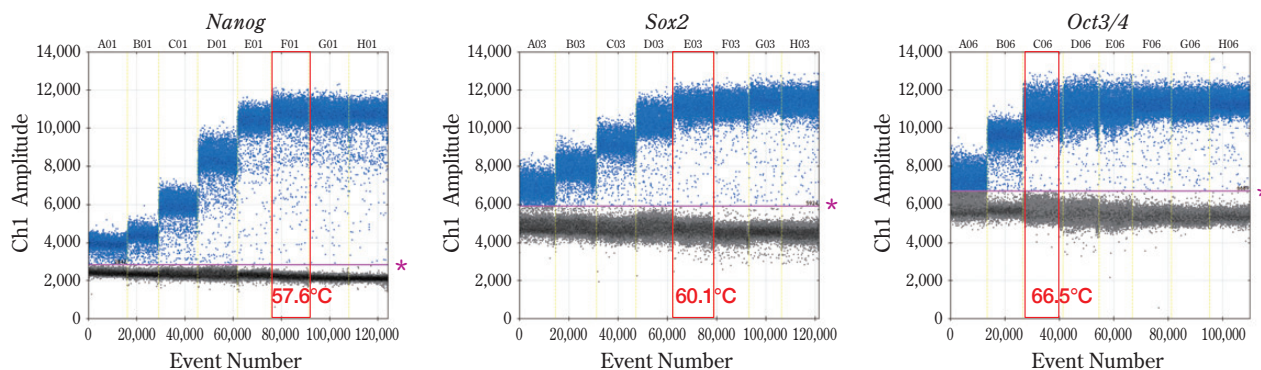


Fig. 3 ddPCR: Expression analysis of pluripotency markers
Blue dots: Positive droplets, Black dots: Negative droplets, * Threshold line

PCR反応のアニーリング温度の検討も容易であり、*Nanog*、*Sox2*、*Oct3/4*といった対象遺伝子の発現量の比較も簡便に実施できる（**Fig. 3**）。

細胞製品の製造工程由来不純物分析

細胞製品の製造工程での培養培地や保存液成分は完全に取り除くことができないため、一部は製造工程由来不純物として分析対象となる（**Fig. 4**）。特に公表データや一般毒性試験の結果に基づいて安全性の面でのリスクが否定できない成分については、残存量を厳格に評価する必要があり、対象物質に応じた機器・分

析法の選択、マトリクスの干渉を低減する処理の検討が必要となる。以下に実施例を示す。

1. ウシ血清アルブミン（BSA）の分析

培養で用いる培地に異種由来のタンパク質を使用している場合は、その残存量評価と管理が特に重要となる。汎用的に用いられているウシ胎仔血清（FBS）の主成分であるBSAについて、MSC凍結ストック中の残存量をELISAにて定量するために分析法を検討した。その結果、0.25～50 ng/mL（タンパク質抽出液中2～400 ng/mL相当）を定量範囲とする良好な再現性の

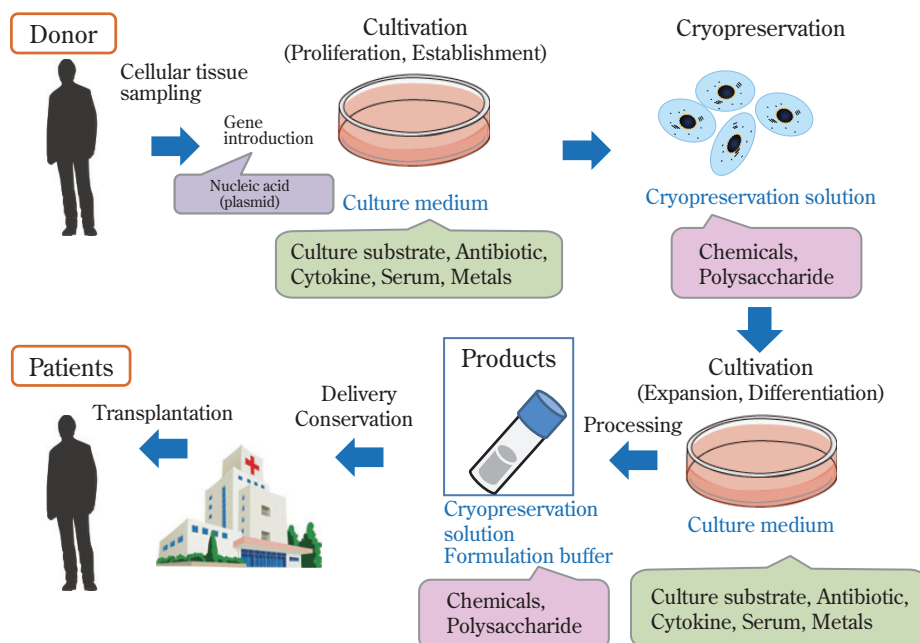


Fig. 4 Impurities in manufacturing process of regenerative medical product

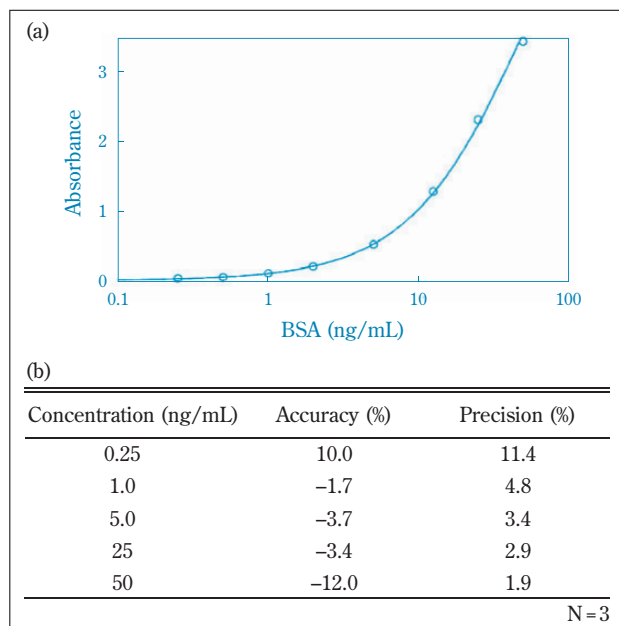


Fig. 5 Validation of ELISA assay for the determination of BSA
(a) Calibration curve (b) Repeatability

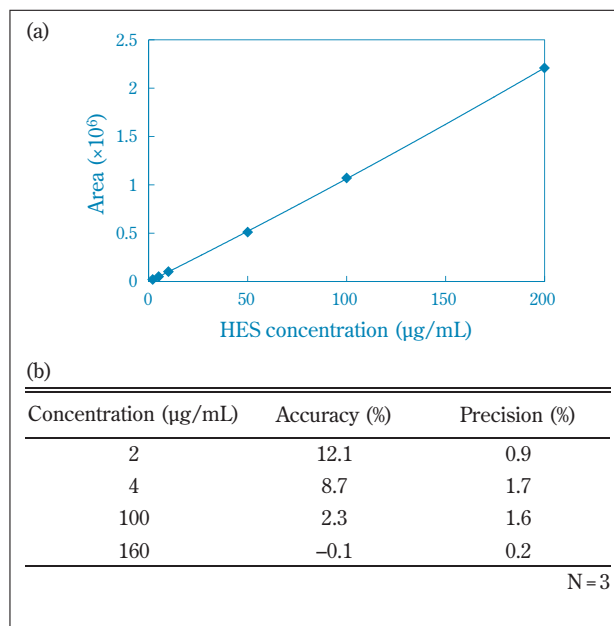


Fig. 6 Validation of LC-CAD method for the determination of HES
(a) Calibration curve (b) Repeatability

Table 2 Microbiological testing

Testing item	Testing method	Note
Sterility test	Membrane filtration method	Apply to filterable samples (<i>e.g.</i> , Culture supernatant, Lower concentrations of the cell suspension, <i>etc.</i>)
	Direct inoculation method	Apply to the sample impossible to filter (<i>e.g.</i> , Higher concentrations of the cell suspension, <i>etc.</i>)
Endotoxin test	Gel-clot technique	Limit test
	Turbidimetric method	Quantitative test
	Chromogenic technique	
Mycoplasma test	A Culture method	Culture method using Liquid and agar media
	B Indicator cell culture method	Culture method using Vero cells
	C Nucleic-acid amplification testing(NAT)	Rapid method to replace the culture method
	Endpoint technique, Realtime PCR technique	
Rapid sterility test	Membrane filtration method	Apply to filterable samples (<i>e.g.</i> , Culture supernatant, Lower concentrations of the cell suspension, <i>etc.</i>)
	Surface-spread method	Apply to the sample impossible to filter (<i>e.g.</i> , Higher concentrations of the cell suspension, <i>etc.</i>)

ある分析法を確立できた (Fig. 5)。

2. 保存液中の高分子化合物の分析

細胞保存液には凍結時の凍害防止、輸送中の物理的
刺激からの保護の目的で高分子化合物（多糖類）を含
有するものが多く、この成分の残存量の定量、洗浄作

業後の除去効率の評価が求められる。細胞保存液に含
まれる多糖類ヒドロキシエチルスターチ（HES）を対
象としてHPLCに荷電化粒子検出器（CAD: Charged
Aerosol Detector）を接続した装置を用いて分析法を検
討した。その結果、2～200 μg/mLの範囲で良好な直線
性と再現性を示す分析法を確立できた (Fig. 6)。UV吸

収がなく、くりかえし構造である高分子ポリマーを分析対象とする場合、CADを用いた分析は有用である。

再生医療等製品の無菌性保証としての微生物学的評価

当社では、表に示す微生物学的評価試験^{3), 4)}を実施している (Table 2)。ここでは、再生医療等製品などで注目されるマイコプラズマ否定試験と無菌試験迅速測定について紹介する。

1. マイコプラズマ否定試験

マイコプラズマ否定試験法は日本薬局方 (JP) 参考情報⁵⁾に収載されており、培養法 (A法) および DNA 染色法 (B法) は増殖可能なマイコプラズマを検出できる利点があるが、培養に要する日数が6~28日間と長期間であるため、試験の迅速性から核酸増幅法 (C法)

が第一選択として考えられる。特にC法はA法およびB法と比較して多検体処理も可能なことから、より有利な測定法である。当社ではJPで陽性対象として要求される7菌種すべての凍結ストックを保有し常時利用可能としている。

2. 無菌試験迅速測定法の確立

無菌試験迅速測定法はJPの記載にもあるようにさまざまな手法が一般に用いられているが、当社では寒天培地を利用したマイクロコロニー法を導入し試験法を確立した。マイクロコロニー法は従来法と同じ培養手法であるものの、増殖可能な微生物を特異的かつ網羅的に検出でき、コロニー形成初期の微小コロニー (マイクロコロニー) を高感度CCDで早期に検出することにより、従来の目視判定よりも迅速に検出することができる (Fig. 7(a), (b))。

おわりに

再生医療等製品を、効果的かつ安全な新しい医薬品として速やかに社会に届けるために、評価法、分析法の構築は重要であり、当社は技術力で、この新規医療の創製に大きく貢献している。今後も新規の技術を取り入れるなど多様なニーズに応え、分析法の国際的標準化も視野に入れて、技術開発を進めていきたい。

引用文献

- 1) “再生医療等の安全性の確保等に関する法律 (平成二十五年法律第八十五号)” <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10800000-Iseikyoku/0000030847.pdf> (参照 2019/3/22)。
- 2) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, “再生医療等製品 (ヒト細胞加工製品) の品質、非臨床安全性試験及び臨床試験の実施に関する技術的ガイダンス (平成28年6月14日)” <https://www.pmda.go.jp/files/000212850.pdf> (参照 2019/3/22)。
- 3) 藤井 清治 ほか, SCAS NEWS, **2016-II**, 9 (2016)。
- 4) 藤井 清治, SCAS NEWS, **2018-II**, 3 (2018)。
- 5) 厚生労働省, “第十七改正日本薬局方 参考情報”, https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/JP17_SANKOU.pdf (参照2019/3/22)。

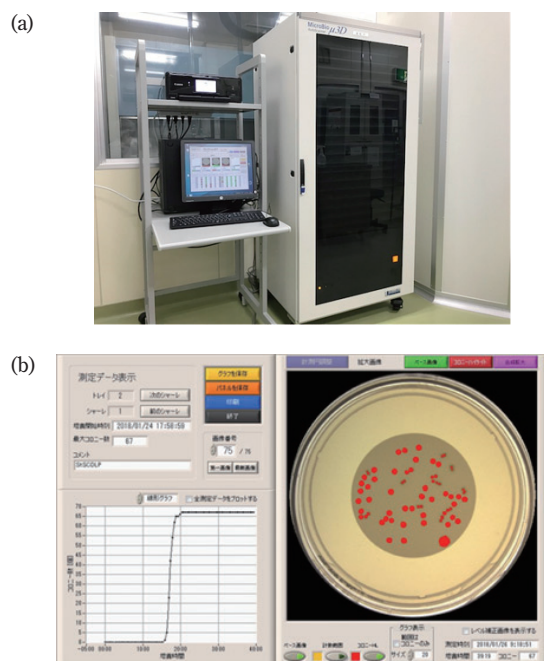


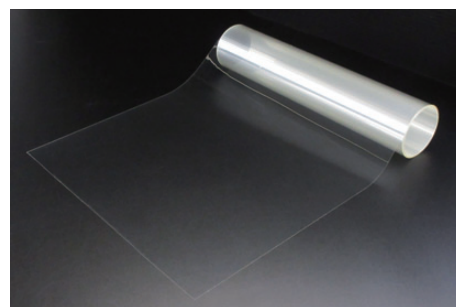
Fig. 7 Rapid sterility test using microbiological test system based on Time-lapse Shadow Image
(a) MicroBio µ3D Becton, Dickinson and Company Rapid sterility testing is performed using the apparatus based on the Micro-colony method. (b) Report of Rapid sterility test analysis detects colonies and generates growth curves.

アクリル保護フィルム付き偏光板 WOLF偏光板

WOLF偏光板は、自社開発したアクリル保護フィルム（WOLF）を用いており、TV向け偏光板事業における戦略製品として適用を拡大してまいりました。

液晶TVの大型化、高精細化が進むにつれ、偏光板に対しても一層高機能化が求められるようになっていきます。長年蓄積されたアクリル樹脂に関する技術と、偏光板で培われた光学設計、フィルム化技術を組み合わせて開発されたWOLF偏光板を活用して、当社は主にTVハイエンド市場の要求に応じています。

当社は、大江工場においてWOLFの生産能力を増強しています。本年夏の稼働開始に合わせて、さらにWOLF偏光板の市場プレゼンスを拡大してまいります。



高機能アクリルフィルム WOLF



偏光板

■市場要求とWOLF偏光板の特性

市場要求	WOLF偏光板の特性
大型化/狭額縁化	低透湿・低吸湿、低反り、低収縮
広色域/高輝度/高精細	低位相差、高透過、高偏光度

お問い合わせ先：

住友化学株式会社 光学製品事業部 グローバルマーケティング部

〒104-8260 東京都中央区新川2丁目27番1号

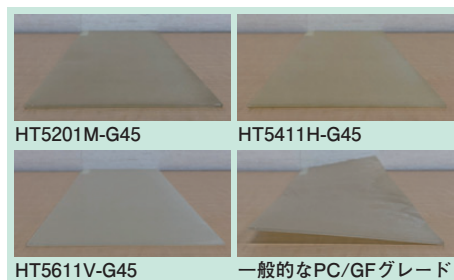
TEL：03-5543-5821 FAX：03-5543-5919

高剛性・良外観・低反り ガラス繊維強化ポリカーボネート樹脂

SDポリカ™ HTシリーズ 特殊グレード

住化ポリカーボネート株式会社は、ポリカーボネート樹脂にガラス繊維を充填した高剛性グレードHTシリーズの技術をベースに、良外観・低反りの機能を付与した特殊グレードを開発いたしました。

この特殊グレードは、収縮率の異方性が小さく、成形品が反りにくい特徴を有しています（写真参照）。また、ガラス繊維の浮きが少なく、成形品の外観も優れています。さらに、強度や難燃性を向上させたグレードも揃えています。スマートフォン等、携帯用端末機器の筐体やカメラのレンズ鏡筒のような機構部品・精密部品などに適した材料です。



成形品の反り状態

お問い合わせ先：住化ポリカーボネート株式会社
〒103-0016 東京都中央区日本橋小網町1番8号

茅場町高木ビル6階

TEL：03-6837-9220 FAX：03-6837-9223

URL：http://www.sepc.jp

■SDポリカ HTシリーズ 特殊グレードの特性

	試験方法	条件	単位	標準	高強度	高難燃
				HT5201M-G45	HT5411H-G45	HT5611V-G45
物理的特性						
密度	ISO 1183	—	g/cm ³	1.58	1.58	1.58
成形収縮率	当社法	MD	%	0.15-0.25	0.15-0.25	0.15-0.25
		TD	%	0.20-0.30	0.20-0.30	0.10-0.20
機械的特性						
引張強度	ISO527-2	50 mm/min	MPa	175	185	170
曲げ強度	ISO178	2 mm/min	MPa	240	240	210
曲げ弾性率			GPa	13.0	12.5	12.5
シャルピー	ISO179-1	ノッチあり(23℃)	kJ/m ²	16	16	16
衝撃強度		ノッチなし(23℃)	kJ/m ²	60	60	55
高速引張強度	当社法	5 m/sec	MPa	295	325	305
熱的特性						
荷重たわみ温度	ISO75-2	フラットワイズ	℃	139	129	127
難燃性						
燃焼性等級	UL94 V	0.8 mm	—	V-2相当	—	—
		1.5 mm	—	—	V-2相当	V-0相当

※記載の数値は測定値であり、保証値ではございません。

PMMAをベースとした軽くて頑丈な透明樹脂を開発

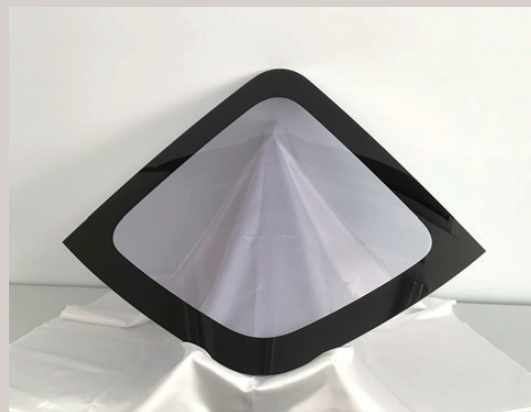


当社は、内閣府の総合科学技術・イノベーション会議が推進した革新的研究開発プログラム「超薄膜化・強靱化『しなやかなタフポリマー』の実現（伊藤耕三プログラム・マネージャー）」（以下、「本プログラム」）に参画し、研究開発を推進した結果、透明樹脂の高剛性・高タフネス化を実現いたしました。この新たな透明樹脂材料はこれまでにない物性バランスを有し、自動車部材のガラスや金属に置き換えて使用することが可能です。

本プログラムにおいて、当社は参画したアカデミアと連携し、材料の破壊挙動について分子レベルの解析を進め、メカニズムの解明に取り組みました。そこで得られた知見をPMMAの分子・材料設計や高次構造設計に反映して研究を進めました。その結果、たわみにくく、割れにくい、高剛性・高タフネスの透明樹脂を実現いたしました。

この透明樹脂は、自動車用安全ガラス試験（JIS R3212）が定める、前面窓用合わせガラスの耐衝撃性試験をクリアしています。この技術を自動車のルーフ部材に適用した場合、合わせガラスに対して6割超、鋼板に対して4割の軽量化が見込まれます。

今後は社会への実装に向けた技術検討を進めてまいります。



本技術を用いて作製した自動車リアウィンドウ部材（本プログラムのコンセプトカー「ItoP」に搭載されている）

飼料添加物メチオニン新プラントが完成 —愛媛工場で竣工式を開催—



当社は、愛媛工場（愛媛県新居浜市）において、当社として国内最大級の投資額となるメチオニン製造設備1系列の建設工事を完了し、2018年10月に竣工式を行いました。

竣工式には、愛媛県の中村時広知事や新居浜市の石川勝行市長をはじめ、プラント建設会社などから多数の関係者にご出席いただきました。

メチオニンは、動物の体内で合成することができない必須アミノ酸の一種で、鶏などの成長には不可欠であることから、飼料添加物として鶏肉や鶏卵の生産性向上を目的に広く使用されています。メチオニン市場は年率6%程度で成長しており、引き続き同程度での伸びが期待されています。

今回新設した設備の生産規模は年産約10万トンで、増強後の生産能力は既存設備と合わせて年産約25万トンになります。増強後の拡販を確実に達成するため、当社グループにおける販売体制を強化し、グローバルな供給網を構築してきました。また、2017年4月より実施している伊藤忠商事株式会社との販売提携についても計画どおりに進捗しています。

当社は、高い成長が見込まれるライフサイエンスを重点分野の一つと位置付け、事業の拡大を進めています。今回の増強により、当社はメチオニン事業のアジアにおけるリーディングカンパニーとしての地位を一層強固なものとし、世界規模での食糧の安定供給に貢献してまいります。



竣工式にて



メチオニン新プラント（愛媛工場）

EUにおいて 新規殺菌剤メチルテトラプロールおよび インピルフルキサムの農薬登録申請を実施



当社は、EUにおいて、2018年および2019年に、それぞれ、新規殺菌剤メチルテトラプロール（一般名）およびインピルフルキサム（同）の農薬登録申請を実施いたしました。

メチルテトラプロールは当社が独自に発明した有効成分で、既存の殺菌剤に対して抵抗性を持った病原菌にも有効に作用します。当社は、BASF社との共同開発を通じて、メチルテトラプロールがコムギ葉枯病をはじめとする病害を幅広く防除できることを確認しています。当社とBASF社はそれぞれ、メチルテトラプロールを含有する製品のEUにおける市場投入を、規制当局承認後の2022年以降に予定しています。

インピルフルキサムも当社が独自に発明した有効成分であり、これまでの社内外での評価を通じ、コムギ赤さび病、オオムギ網斑病、パレイショ黒あざ病といった重要病害にも高い効果を示すことを確認しています。当社は、インピルフルキサムを含有する製品のEUにおける市場投入を、規制当局承認後の2023年以降に予定しています。

当社は、メチルテトラプロールおよびインピルフルキサムがともに、農業生産者にとって作物保護および収量確保のための有効なツールになるものと考えており、今後、他の国、地域でも開発を進め、グローバルに両殺菌剤を提供してまいります。

当社は、農業生産者のニーズに応じたソリューションの開発を一層推進し、世界の人口増加に対応した食糧増産に貢献してまいります。

バイオラショナル研究開発拠点が 米国にて稼働開始



当社のグループ会社であるベアレント・バイオサイエンス社（以下、「VBC」）は、2018年に、「バイオラショナルリサーチセンター」を米国イリノイ州にあるVBC本社近接地に建設した新施設に移転し、稼働を開始いたしました。

VBCは、微生物農薬、植物生長調整剤などのバイオラショナル*分野におけるリーディングカンパニーとして、世界90カ国以上で事業を展開しています。「バイオラショナルリサーチセンター」は、当社の健康・農業関連事業研究所のバイオラショナル拠点として、本分野の基礎研究から応用研究までの幅広い活動を行っています。このたびの移転により、VBC本社と近接している立地を生かし、同社のマーケティング・販売と研究開発とのさらなる一体化を進め、研究開発強化につなげてまいります。

当社は、2016年11月にブラジルで「ラテン・アメリカ・リサーチ・センター」を開所、2017年7月には米国で2カ所目となる農業開発試験用圃場「中西部農業研究センター」の運営を開始、また、2018年6月に兵庫県宝塚市の健康・農業関連事業研究所内に新設した「ケミストリーリサーチセンター（Chemistry Research Center）」を稼働させました。今後も、グローバルな研究開発体制の拡充を通じて、イノベーションを生み出し、食糧、健康・衛生、環境などの課題解決に貢献してまいります。

*当社グループでは、天然物由来などの微生物農薬、植物生長調整剤、根圏微生物資材などや、それらを用いて作物を病害虫から保護したり、作物の品質や収量を向上させたりするソリューションを「バイオラショナル」と定義しています。

＜バイオラショナルリサーチセンターの概要＞

名 称：Biorational Research Center

所 在 地：米国イリノイ州リバティーヴィル

敷地面積：約5,600 m²



バイオラショナルリサーチセンター

デジタル革新部を設立



当社は、本年4月、大規模データの高度活用推進による研究開発・生産技術・営業などの業務高度化を進めるため、デジタル革新部を新設いたしました。当社は、2016年度に始まった前中期経営計画の期間から、プラント、研究開発、サプライチェーン、オフィスの各領域において、デジタル技術を一部試験的に導入してきましたが、2019年度からの本中期経営計画期間ではデジタル革新の取り組みを本格的に展開し、全体に浸透させていくフェーズにしたいと考えています。

これらの取り組みを進めていく上で、デジタル革新を力強く進めていくための専門組織と人材が重要となります。今後は、同部を中心に、大規模データ解析技術の開発と導入、データベースの整備、対応するデータサイエンティストやデータエンジニア等の人材育成などを推進してまいります。

デジタル革新部を設立

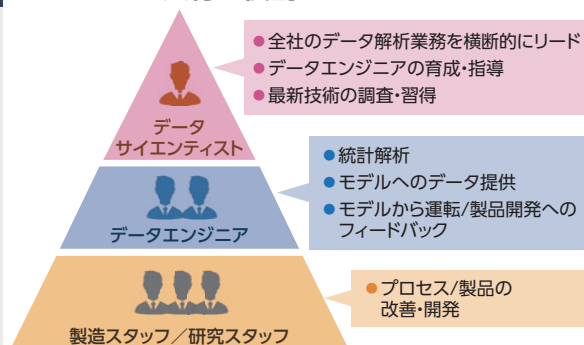
目的

大規模データの高度活用推進による研究開発・生産技術・営業などの業務の高度化

役割

- データサイエンティスト・データエンジニアの確保・育成
- 製造・R&Dデータの分析・解析技術の高度化
- データベース整備による大規模データの高度活用を推進

デジタル人材の役割



データ解析技術の本格実装により、さらなるデジタル革新へ

デジタル革新部のミッション



◆The Battery Show 2018

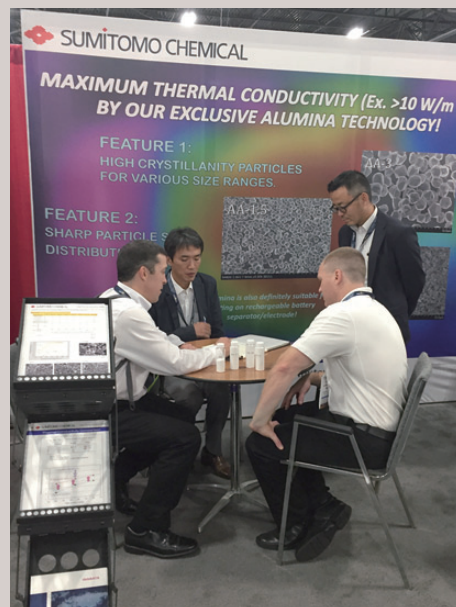
会期：2018年9月11日－13日

会場：Suburban Collection Showplace（米国ミシガン州ノバイ）

主催：Smarter Shows Ltd

この展示会は、米国ミシガン州ノバイで毎年開催される北米最大規模の電池の展示会で、電池に関する各種部材、用途、将来動向について幅広い製品や技術の展示が行われます。今回は世界各地から8,500人を超える来場者がありました。

当社は車載用電池の安全対策や電子部品の放熱対策に使われる高純度アルミナ製品を中心に出展いたしました。当社ブースには自動車メーカーや、電池／樹脂／接着剤メーカーなどから多くの方々がお越しになり、製品紹介や技術ディスカッションを行いました。展示会後もサンプルのご提供や、お客様の評価結果についてのディスカッションを継続しています。また、拡販と並行して、お客様から寄せられた情報を基に新製品の開発や新規用途の開拓を進めています。



◆自動車技術展：人とくるまのテクノロジー展2019 横浜

会期：2019年5月22日－24日

会場：パシフィコ横浜

主催：公益社団法人 自動車技術会

この展示会は、自動車関連の最新技術・製品を発信する場として国内有数規模のものであり、今回は約9万6千人の来場者がありました。

当社は、全社部門横断の取り組みとして、「人々の暮らしに『感動』を届けるモビリティの未来に向け、化学をデザインする」をテーマに、モビリティの技術革新と持続可能な社会の発展への貢献を目指す製品・技術を紹介いたしました。未来の街で次世代車がインフラの一部として機能する様子を住友化学らしいジオラマで表現し、当社製品の活躍の可能性をショートストーリーの中で提案いたしました。また、全22の製品・技術を、「+FUN」、「+ECO」、「+SAFETY」の 카테고リーに分けて展示、100年に一度の変革期と言われる自動車業界の来場者と活発に意見交換いたしました。

「自動車技術展：人とくるまのテクノロジー展」は例年7月に名古屋でも開催されており、当社も出展しています。



未来の街を表現したジオラマ「TOMORROW TOWN」

外部表彰受賞紹介

◆2018年 IEC (国際電気標準会議) 1906賞

技術・研究企画部
(現所属：(株)住化技術情報センター) 関根 千津



IEC1906賞は、電気・電子技術の標準化活動に大きく貢献した個人または組織に対して贈られるものである。今回、プリント・エレクトロニクスの国際標準化活動を行っているIECの技術委員会「IEC/TC 119 WG2 (Materials)」のコンビナーとして、参加国の利害を調整しながら技術的な議論をリードし、当該ワーキンググループが扱っているプロジェクトを十分に管理し、国際標準化活動推進に貢献したことが認められ、受賞に至った。



Chizu SEKINE

◆2018年度 TPM優秀論文賞 テクノロジー部門

千葉工場
(現所属：先端材料開発研究所) 戸田 勝彦



論文

「配管外面腐食検査のデータに見える原因の推定」

TPM賞は、(公社)日本プラントメンテナンス協会がTPM (Total Productive Maintenance) 活動において成果をあげた企業や事業所、ならびに、設備管理技術の発展に寄与する論文・商品などを表彰するものである。同協会主催の「第56回 設備管理全国大会」(2016年12月)で、プラント建設や定修工事における工事や防食の施工、および管理不良に起因する設備腐食の状態や実際の工事上の問題点などに関する講演を行い、その内容を記した論文が評価され、今回の受賞に至った。



Katsuhiko TODA

主な投稿論文・口頭発表

(2018年4月1日～2019年3月31日)

高分子材料

New S-SBR/Li-BR for eco tire with state-of-the-art technologies

濱 久勝 (エネルギー・機能材料研究所)

Rubber Tech China 2018-18th International Exhibition on Rubber Technology (中国), 2018年9月19日～21日

Printed flexible pressure sensor for robot skin (focal)

仲島 厚志^{*2,3}, 三好 徹^{*2}, 小廣 健司^{*1,2}, 板垣 元士^{*2}, 鎌田 俊英^{*2,4}, 占部 哲夫^{*2,4} (*¹ 先端材料開発研究所, *² 次世代プリントエレクトロニクス技術研究組合 (JAPER), *³ コニカミノルタ (株), *⁴ (国研) 産業技術総合研究所)

Printing for Fabrication 2018 (ドイツ), 2018年9月23日～27日

New halogen-free flame retardant TPEs (ESPOLEX HFFR-TPE)

小西 剛広 (石油化学品研究所)

SPE Automotive TPO Engineered Polyolefins Global Conference 2018 (米国), 2018年10月7日～10日

ImPACT 伊藤プログラム成果報告—透明樹脂強靱化プロジェクト

永松 龍弘 (石油化学品研究所)

ImPACT 伊藤プログラム最終成果報告会 (東京), 2019年1月15日

高機能EPDM材料の開発状況のご紹介

藤井 遥平 (エネルギー・機能材料研究所)

日本ゴム協会 第11回総合紹介展 (愛知), 2019年2月27日

機能性を付与したEPDMと実用例の紹介～低温性改良EPDMを中心に～

酒井 貴史 (エネルギー・機能材料研究所)

日本ゴム協会 第254回ゴム技術シンポジウム (大阪), 2019年3月7日

PMMAをベースとした透明樹脂の可能性の追求

山崎 和広 (石油化学品研究所)

高分子学会 第13回フォトリソポリマー研究会講座 (東京), 2019年3月14日

無機・金属材料

透明導電膜成膜用低原子価チタンドーパント酸化亜鉛焼結体の開発

藤吉 国孝*, 堀田 翔平, 吉川 岳, 中田 邦彦 (情報電子化学品研究所, *福岡県工業技術センター)

福岡県工業技術センター 研究報告, No.28 (2018)

金属硝酸塩含有ケイ素アルコキシド溶液からの低屈折率膜の作製

林堂 孝彦*, 内山 弘章*, 幸塚 広光*, 増井 建太郎, 中田 邦彦 (情報電子化学品研究所, *関西大学)

日本ゾルーゲル学会 第16回討論会 (大阪), 2018年8月6日～7日

高純度アルミニウムを負極に用いたリチウムイオン二次電池

山口 滝太郎, 星河 浩介*, 熊谷 俊昭* (先端材料開発研究所, *エネルギー・機能材料研究所)

電気化学会 電池技術委員会 第59回電池討論会 (大阪), 2018年11月27日～29日

精密化学 (有機ファイン) 関連製品

高性能酸化防止剤によるポリオレフィンの安定化技術

相馬 陵史 (エネルギー・機能材料研究所)

次世代ポリオレフィン総合研究, 12, 99 (2018)

Mechanism study of a high performance stabilizer

相馬 陵史 (エネルギー・機能材料研究所)

The 10th International Conference of Modification, Degradation and Stabilization of Polymers (東京), 2018年9月2日～6日

Development of mixing method with SUMILINK[®]100 and SUMILINK[®]200 for various types of rubber composition

信岡 俊宏, 中野 貞之, 徳田 修, 上北 泰生*, 世古 信三*, 森富 悟 (エネルギー・機能材料研究所, *機能樹脂事業部)

International Rubber Conference 2018 (IRC2018)
(マレーシア), 2018年9月4日-6日

高性能酸化防止剤によるポリオレフィンの安定化技術
相馬 陵史 (エネルギー・機能材料研究所)

第13回次世代ポリオレフィン総合研究会 (東京), 2018年8月23日-24日

農 業 化 学 関 連 製 品

Management of melanin biosynthesis dehydratase inhibitor (MBI-D)-resistance in *Pyricularia oryzae* using a non-MBI-D fungicidal application program for nursery boxes and a diclocymet and ferimzone mixture for field foliar applications

木村 教男, 福地 淳 (健康・農業関連事業研究所)
Journal of Pesticide Science, **43** (4), 287 (2018)

Regioselective hydrogen deuterium exchange reaction by iridium catalyst at pyridyl-2-oxymethyl group

小林 嵩明, 黒澤 元宏, 藤澤 卓生 (生物環境科学研究所)

IIS 2018 Prague – 13th International Symposium on the Synthesis and Applications of Isotopes and Isotopically Labelled Compounds (チェコ), 2018年6月3日-7日

Norchrysanthemic acid tetrafluorobenzyl esters: potent synthetic pyrethroid family with high air-borne activity in ambient temperature against various insects

氏原 一哉 (健康・農業関連事業研究所)
Pyrethrum Workshop 2018 (英国), 2018年9月3日-5日

Optimizing the CDC bottle bioassay for susceptibility testing of clothianidin

大橋 和典, 坂本 菜摘*, Yousif E. Himeidan*, John

R. Lucas*, 坂元 法久, 庄野 美徳*¹ (健康・農業関連事業研究所, *¹生活環境事業部, *²住化テクノサービス(株), *³Vector Health International Ltd., *⁴John Lucas Consulting Services)

67th Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (米国), 2018年10月28日-11月1日

Mosquito control using pyriproxyfen

小金丸 怜菜, 大橋 和典 (健康・農業関連事業研究所)
2018 Entomological Society of America, Entomological Society of Canada, and Entomological Society of British Columbia Joint Annual Meeting (カナダ), 2018年11月11日-14日

コナギにおけるSU抵抗性の遺伝様式

太田 健介, 藤野 美海*, 定 由直 (健康・農業関連事業研究所, *国際アグロ事業部)
日本雑草学会 第57回大会 (東京), 2018年4月13日-15日

2つのALSに抵抗性変異を有するコナギの薬量応答

太田 健介, 定 由直 (健康・農業関連事業研究所)
日本雑草学会 第57回大会 (東京), 2018年4月13日-15日

マンデストロビンによる植物へのグリーニング効果のメカニズム解析

井戸 邦夫, 岩橋 福松, 大和 誠司, 河村 伸一 (健康・農業関連事業研究所)
日本農薬学会 第43回大会 (秋田), 2018年5月25日-27日

流動層を用いた農薬原料懸濁液からの直接顆粒化法に関する研究

柳澤 和幸, 島田 直樹*¹, 室井 崇徳, 大坪 敏朗, 綿野 哲*² (健康・農業関連事業部門, *¹生産安全基盤センター, *²大阪府立大学)
日本農薬学会 第38回農薬製剤・施用法シンポジウム (滋賀), 2018年10月18日-19日

農業用殺菌剤フェンピラザミンの作用機構解析

岩橋 福松, 千代 直樹*¹, 田中 創一*² (健康・農業関連事業研究所, *¹ バイオサイエンス研究所, *² 国際アグロ事業部)

日本農薬学会 第33回農薬デザイン研究会 (静岡), 2018年11月8日-9日

ピレスロイドの化学

氏原 一哉 (健康・農業関連事業研究所)

第14回関西創農薬研究会 (兵庫), 2019年2月8日

光学・表示関連製品

Latest progress and fundamentals for polymer OLED materials

秋野 喜彦 (先端材料開発研究所)

2nd OLED Technologies summit (ドイツ), 2018年10月25日-26日

Fundamentals and device performance of polymer OLED materials

秋野 喜彦 (先端材料開発研究所)

The 25th International Display Workshops (IDW '18) (愛知), 2018年12月12日-14日

塗布型有機ELディスプレイの技術動向

津幡 義昭 (先端材料開発研究所)

高分子学会 2018年度有機エレクトロニクスシンポジウム (東京), 2018年10月5日

医薬・医療関連製品

Large scale syntheses of long RNA oligonucleotides

田中 雄樹, 阪田 彬裕, 大谷 裕 (健康・農業関連事業研究所)

TIDES: Oligonucleotide and Peptide Therapeutics (米国), 2018年5月7日-10日

Sumitomo's approach for large-scale synthesis of long RNA oligos with high purity

阪田 彬裕 (健康・農業関連事業研究所)

TIDES: Oligonucleotide and Peptide Therapeutics (米国), 2018年5月7日-10日

住友化学の核酸医薬製造

三木 崇 (健康・農業関連事業研究所)

日本核酸医薬学会 レギュラトリーサイエンス部会 サテライトシンポジウム2018 (大阪), 2018年12月11日

有機合成

可溶性フタロシアニン前駆体の簡便合成とその熱変換特性

菊川 悠, 福田 貴光* (情報電子化学品研究所, *大阪大学)

化学工業, 70(3), 233 (2019)

化学工学

A numerical method for an incompressible fluid with computational cells of high aspect ratio

仙田 早紀, 島田 直樹 (生産安全基盤センター)

Journal of Chemical Engineering of Japan, 51(1), 41 (2019)

粉体シミュレーションのハンドリング

安部 真, 島田 直樹 (生産安全基盤センター)

粉体工学会 第53回技術討論会「粉体・混相流の数値シミュレーションの産業応用」(東京), 2018年9月3日-4日

動的接触角を考慮した界面追跡モデル

内橋 祐介, 島田 直樹 (生産安全基盤センター)

化学工学会 第50回秋季大会 (鹿児島), 2018年9月18日-20日

分離膜による革新的CO₂分離膜回収プロセスの実現

古川 信一 (工業化技術研究所)

分離技術会 第14回東海地区分離膜技術講演会 (愛知), 2018年11月20日

混相攪拌の数値計算

島田 直樹（生産安全基盤センター）

化学工学会関西支部 先端技術を支える単位操作シリーズ「流動・攪拌、伝熱の基礎と最新の開発事例」（大阪），2019年1月23日

粉体原料の供給技術

石原 希望（工業化技術研究所）

化学工学会 第84年会（東京），2019年3月13日－15日

分析物性関連

液晶高分子成形体の多層構造（スキン-コア構造）に関する研究

西田 理彦，松見 志乃，雨宮 慶幸*（先端材料開発研究所，*東京大学）

フロンティアソフトマター開発専用ビームライン産学連合体成果報告書集（2017年度），22（2018）

ポリプロピレンの二軸延伸過程に関する検討

板東 晃徳，鈴木 知也，濱松 浩，雨宮 慶幸*（先端材料開発研究所，*東京大学）

フロンティアソフトマター開発専用ビームライン産学連合体成果報告書集（2017年度），24（2018）

液晶高分子（LCP）射出成形体の多層構造（スキン-コア構造）に関する研究

西田 理彦，松見 志乃，雨宮 慶幸*（先端材料開発研究所，*東京大学）

フロンティアソフトマター開発専用ビームライン産学連合体 第8回研究発表会（京都），2018年12月26日

コンピューター利用・情報関連

有機半導体材料の電気伝導特性の計算科学的研究

石田 雅也（先端材料開発研究所）

H29年度 HPCIシステム利用研究課題 利用報告書，利用枠：「京」産業利用（実証利用），課題番号：hp170083

住友化学におけるデータ解析技術の活用事例

吉田 英昭（生産安全基盤センター）

日本能率協会 第49回計装制御技術会議（東京），2018年10月30日－11月1日

住友化学におけるソフトセンサおよび関連技術の活用

吉田 英昭（生産安全基盤センター）

化学工学会関東支部 クローズアップシリーズ2018（東京），2019年2月1日

生物環境安全性評価

Direct photolysis mechanism of pesticides in water

片木 敏行（生物環境科学研究所）

Journal of Pesticide Science, **43** (2), 57 (2018)

Species differences in the developmental toxicity of procymidone—Placental transfer of procymidone in pregnant rats, rabbits, and monkeys—

樽井 弘和，富ヶ原 祥隆，永堀 博久，杉本 健二*¹，茂木 正行*²，西岡 和彦，川村 聡，奥野 泰由，金子 秀雄（生物環境科学研究所，*¹（株）LSIメディエンス，*²（株）新日本科学）

Journal of Pesticide Science, **43** (2), 79 (2018)

Lack of human relevance for procymidone's developmental toxicity attributable to species difference in its kinetics and metabolism

富ヶ原 祥隆，樽井 弘和，松井 正義，黒澤 元宏，川村 聡，磯部 直彦（生物環境科学研究所）

Journal of Pesticide Science, **43** (2), 114 (2018)

Photodegradation of strobilurin fungicide mandestrobin in water

足立 剛士，鈴木 祐介，西山 真弘，小高 理香，藤澤 卓生，片木 敏行（生物環境科学研究所）

Journal of Agricultural and Food Chemistry, **66** (32), 8514 (2018)

Metabolism of strobilurin fungicide mandestrobin in wheat

安東 大介，藤澤 卓生，片木 敏行*（生物環境科学研究所，*バイオサイエンス研究所）

Journal of Agricultural and Food Chemistry, **66** (39), 10154 (2018)

SHE細胞形質転換試験法 (SHE CTA) 評価報告書

浅野 哲秀*¹, 筒井 健機*², 山影 康次*³, 北本 幸子, 笠松 俊夫*⁴, 山本 美佳*⁵ (生物環境科学研究所, *¹大阪信愛女学院短期大学, *²日本歯科大学, *³(一財)食品薬品安全センター, *⁴元花王(株), *⁵アステラス製薬(株))
AATEX-JaCVAM, **7** (1), 46 (2018)

Optimization of differentiation condition for K562 cell line and rat erythroleukemia cell line

大谷 光弘, 宮本 太樹, 川村 聡 (生物環境科学研究所)
54th Congress of the European Societies of Toxicology (EUROTOX 2018) (ベルギー), 2018年9月2日-5日

Molecular biological analysis of biodegradation behavior in the ready biodegradability test

高野 能成, 竹腰 沙紀, 高野 光太郎, 的場 好英, 佐藤 雅之 (生物環境科学研究所)
SETAC North America 39th Annual Meeting (米国), 2018年11月4日-8日

Evaluation of the potential carcinogenicity of the pyrethroid imiprothrin in mice

山田 智也, L. Rhomberg*¹, J. K. Haseman*², P. Greaves*³, H. A. Greim*⁴, C. Berry*⁵, S. M. Cohen*⁶ (生物環境科学研究所, *¹Gradient, *²J. K. Haseman Consulting, *³University of Leicester, *⁴Technical University Munich, *⁵Queen Mary University of London, *⁶University of Nebraska Medical Center)
58th Annual Meeting & ToxExpo (米国), 2019年3月10日-14日

Sex differences in susceptibility of rat thyroid to chemicals: serum hormone levels, follicular cell proliferation, and thyroid-related gene expressions

川本 研介, 山口 恭平, 前田 圭子, 矢野 純司, 浅野 敬之, 内海 透 (生物環境科学研究所)

58th Annual Meeting & ToxExpo (米国), 2019年3月10日-14日

摂餌制限されたラットにおける母動物およびその哺育児の生理学的パラメータの変動

細川 義典, 森田 優香, 宮本 太樹, 谷口 輝政, 大谷 光弘, 松田 拳翔, 伊原 良, 岩下 勝将, 内海 透 (生物環境科学研究所)
第58回日本先天異常学会学術集会 (東京), 2018年7月27日-29日

X線マイクロCT装置を用いた成熟ラットの過剰肋骨および腰椎の観察

細川 義典, 松田 拳翔, 森田 優香, 岩下 勝将, 内海 透 (生物環境科学研究所)
第58回日本先天異常学会学術集会 (東京), 2018年7月27日-29日

げっ歯類胎盤におけるトランスポーター発現量の解析

宮本 太樹, 細川 義典, 岩下 勝将, 内海 透 (生物環境科学研究所)
第58回日本先天異常学会学術集会 (東京), 2018年7月27日-29日

Universal read-across approach to predict toxicities

永堀 博久, 佐藤 雅之 (生物環境科学研究所)
CBI学会 2018年会 (東京), 2018年10月9日-11日

小型化Ames試験におけるTA1537株とTA97株の検出力の比較

井上 陽子, 松山 良子, 北本 幸子 (生物環境科学研究所)
日本環境変異原学会 第47回大会 (京都), 2018年11月1日-2日

MPS (Microphysiological System) を活用した変異原性評価の試みー「肝連結」*in vitro* 小核試験ー

佐々木 克典, 小林 諒太*¹, 東 清史*², 北本 幸子*¹, 斎藤 幸一*², 佐藤 琢*³, 進 和美*³, 杉浦 慎治*³, 金森 敏幸*³ (技術・研究企画部, *¹生物環境科学研

研究所, *² 先端材料開発研究所, *³ (国研) 産業技術総合研究所)

日本環境変異原学会 第47回大会 (京都), 2018年11月1日-2日

ヒトiPS細胞由来リンパ球を用いた *in vitro* 小核試験の開発

小林 諒太, 佐々木 克典*¹, 北本 幸子, 斎藤 幸一*², 熊谷 綾子*³, 喜多山 秀一*³, 河合 洋平*³, 金子 新*³ (生物環境科学研究所, *¹ 技術・研究企画部, *² 先端材料開発研究所, *³ 京都大学)

日本環境変異原学会 第47回大会 (京都), 2018年11月1日-2日

TK6細胞を用いた遺伝子突然変異試験によるベンゼンおよびプロカルバジンの変異原性評価

藤川 麻由, 松山 良子, 北本 幸子 (生物環境科学研究所)
日本環境変異原学会 第47回大会 (京都), 2018年11月1日-2日

菊酸および菊酸誘導体の土壌中における動態挙動

菅野 輝美, 小高 理香, 鈴木 祐介, 藤澤 卓生 (生物環境科学研究所)

日本農薬学会 第36回農薬環境科学研究会 (山梨), 2018年11月8日-9日

MPSを用いた変異原性評価の実例ー肝細胞連結 *in vitro* 小核試験ー

佐々木 克典, 小林 諒太*¹, 東 清史*², 北本 幸子*¹, 斎藤 幸一*², 佐藤 琢*³, 進 和美*³, 杉浦 慎治*³, 金森 敏幸*³ (技術・研究企画部, *¹ 生物環境科学研究所, *² 先端材料開発研究所, *³ (国研) 産業技術総合研究所)

細胞アッセイ研究会 シンポジウム「細胞アッセイ技術の現状と将来」(茨城), 2019年1月30日

安全工学

粉じんの種類別危険性と安全対策「業種別にみた安全対策とヒヤリ・ハット」化学合成品/医薬原料

太田 潔 (生産安全基盤センター)

日本粉体工業技術協会/労働安全衛生総合研究所 粉じん爆発・火災安全研修【初級/基礎編】(大阪), 2018年9月20日-21日

リスクアセスメント適用事例1「引火性液体が入ったタンク天板上からのサンプリング作業への適用例」

太田 潔 (生産安全基盤センター)

産業安全技術協会 爆発・火災防止講演会～静電気リスクアセスメント特集～ (大阪), 2018年12月6日, (東京), 2018年12月17日

防災安全推進体制と粉じん爆発安全対策への取り組み「実際の取組例の理解」住友化学の例

太田 潔 (生産安全基盤センター)

日本粉体工業技術協会/労働安全衛生総合研究所 粉じん爆発・火災安全研修【中級/技術編】(東京), 2019年2月21日-22日

設備材料工学

High speed and high accuracy inspection technology for heat exchanger tube of carbon steel

多田 豊和, 末次 秀彦 (生産安全基盤センター)

45th Review of Progress in Quantitative Nondestructive Evaluation (QNDE 2018) (米国), 2018年7月15日-19日

炭素鋼製熱交換器伝熱管の腐食事例と最新の保守検査技術

多田 豊和, 末次 秀彦 (生産安全基盤センター)

腐食防食学会 材料と環境2018 (東京), 2018年5月23日-25日

炭素鋼管の高速・高精度な検査技術の開発

多田 豊和, 末次 秀彦 (生産安全基盤センター)

日本非破壊検査協会 平成30年度総合シンポジウム (東京), 2018年6月6日-7日

電磁超音波探触子を用いた架台接触部腐食検査方法

楠本 達也 (生産安全基盤センター)

腐食防食学会 第188回腐食防食シンポジウム (東京),
2018年7月12日

炭素鋼管の高速・高精度な検査技術の開発

多田 豊和, 末次 秀彦 (生産安全基盤センター)

日本芳香族工業会 創立70周年記念 日本芳香族工業会
大会 (宮崎), 2018年10月10日-12日

ライフサイエンス

Identification of a novel bone marrow cell-derived accelerator of fibrotic liver regeneration through mobilization of hepatic progenitor cells in mice

柳川 享世*, 住吉 秀明*, 東 清史, 中尾 祥絵*, 東山 礼一*, 福光 寛*, 皆川 香織*, 千葉 陽介*, 鈴木 悠平*, 住田 佳代, 斎藤 幸一, 紙谷 聡英*, 稲垣 豊* (生物環境科学研究所, *東海大学)

STEM CELLS, **37**, 89 (2019)

Specific alteration of gene expression profile in rats by treatment with thyroid toxicants that inhibit thyroid hormone synthesis

大原 彩子, 山田 文博, 福田 貴子, 鈴木 紀之, 住田 佳代 (生物環境科学研究所)

Journal of Applied Toxicology, **38** (12), 1529 (2018)

Mode of action of piperovatine, an insecticidal piperamide isolated from *Piper piscatorum* (Piperaceae), against voltage-gated sodium channels

鈴木 竜也*^{1,2}, 大和 誠司*^{1,2} (*¹健康・農業関連事業研究所, *²神戸大学)

Neuro Toxicology, **69**, 288 (2018)

Highly accurate detection and identification methodology of xenobiotic metabolites using stable isotope labeling, data mining techniques, and time-dependent profiling based on LC/HRMS/MS

高橋 政友*¹, 和泉 自泰*^{1,2}, 岩橋 福松, 中山 泰宗*³, 岩越 光彦, 中尾 素直*², 大和 誠司, 福崎 英一郎*¹, 馬場 健史*^{1,2} (健康・農業関連事業研究所, *¹大阪大学, *²九州大学, *³崇城大学)

Analytical Chemistry, **90** (15), 9068 (2018)

Difference in larval habitat size between *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in a dengue-endemic village, Lao People's Democratic Republic

大橋 和典, 鷹野 実, Thonelakhanh Xaypangna*¹, 西山 利正*² (健康・農業関連事業研究所, *¹Khammouane Provincial Health Department, Lao PDR, *²関西医科大学)

Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health, **49**, 761 (2018)

Features of interactions responsible for antifungal activity against resistant type cytochrome bc1: A data-driven analysis based on the binding free energy at the atomic level

荒川 晶彦*, 笠井 友佳子*, 山崎 一人*, 岩橋 福松 (健康・農業関連事業研究所, *大日本住友製薬(株))

PLOS ONE, **13** (11), 1 (2018)

高分解能質量分析を基盤とした外因性化学物質に由来する代謝物の網羅的探索法の開発

高橋 政友*¹, 和泉 自泰*¹, 岩橋 福松, 中山 泰宗*², 岩越 光彦, 中尾 素直*¹, 大和 誠司, 福崎 英一郎*³, 馬場 健史*¹ (健康・農業関連事業研究所, *¹九州大学, *²崇城大学, *³大阪大学)

Mass Spectrometry and Proteomics 2018 (大阪), 2018年5月15日-18日

Imiquimod誘発乾癬様皮膚炎の皮疹形成に関わるデルモカインのアイソフォーム特異的な免疫応答

宇都宮 慧*¹, 知野 剛直*¹, 尾山 徳孝*¹, 宇都宮 夏子*¹, Vu Huy Luong*¹, 東 清史, 斎藤 幸一, 鶴田 大輔*², 長谷川 稔*¹ (先端材料開発研究所, *¹福井大学, *²大阪市立大学)

日本免疫学会サマースクール (鹿児島), 2018年8月20日-23日

野外における菌根形成制御機構-生態トランスクリプトーム解析によるアプローチ

杉村 悠作*, 河原 愛, 丸山 隼人*, 江沢 辰広* (健康・農業関連事業研究所, *北海道大学)

日本土壌肥料学会 2018年度神奈川大会（神奈川），2018年8月29日－31日

野外における菌根形成・機能の共発現遺伝子群による制御

杉村 悠作^{*}，河原 愛，丸山 隼人^{*}，江沢 辰広^{*}（健康・農業関連事業研究所，^{*}北海道大学）

JCOM2018 菌根研究会2018年度大会（佐賀），2018年12月8日

菌根遺伝子共発現ネットワーク：多様な環境下での菌根形成および機能を制御するコアモジュール

杉村 悠作^{*}，河原 愛，丸山 隼人^{*}，江沢 辰広^{*}（健康・農業関連事業研究所，^{*}北海道大学）

第60回日本植物生理学会年会（愛知），2019年3月13日－15日

受容体特異的な3'-alkyl ABAを用いたABA受容体機能解析 1. 構造活性相関

由田 和津子^{*}，近藤 恭光^{*}，岩橋 福松，中野 雄司^{*}，本田 香織^{*}，永野 栄喜，長田 裕之^{*}（健康・農業関連事業研究所，^{*}国研 理化学研究所）

日本農芸化学会 2019年度大会（東京），2019年3月24日－27日

受容体特異的な3'-alkyl ABAを用いたABA受容体機能解析 2. ドッキングシミュレーション

近藤 恭光^{*}，由田 和津子^{*}，岩橋 福松，中野 雄司^{*}，本田 香織^{*}，永野 栄喜，長田 裕之^{*}（健康・農業関連事業研究所，^{*}国研 理化学研究所）

日本農芸化学会 2019年度大会（東京），2019年3月24日－27日

お詫びと訂正

本誌 2018号に記載誤りがございました。関係者の皆さま、ならびに読者の皆さまにご迷惑をおかけしましたことを深くお詫び申し上げますとともに、以下のように訂正いたします。

- p49 Fig. 1 Gas/Vapor の下の菱形枠内
 (誤) Is its concentration 25% or less … (正) Is its concentration 25% LEL or less …
- p50 右段 下から8行目
 (誤) … Zone 2よりも蒸気… (正) … Zone 1よりも蒸気…
- p55 左段 上から14行目
 (誤) **Table 6**より、1-1から順に… (正) **Table 6**より、2-1から順に…



研究機能を強化した真壁試験農場(茨城県桜川市)の研究新棟
(健康・農業関連事業研究所)

SUSTAINABLE DEVELOPMENT GOALS

世界を変えるための17の目標



2015年9月、ニューヨーク国連本部において、「**国連持続可能な開発サミット**」が開催され、「我々の世界を変革する：持続可能な開発のための2030アジェンダ」が採択されました。本アジェンダは、人間、地球および繁栄のための行動計画として、宣言および目標を掲げました。この目標が、ミレニアム開発目標(MDGs)の後継であり、17の目標と169のターゲットからなる「**持続可能な開発目標(SDGs)**」です。住友化学グループも、これらの持続可能な開発のための諸目標の達成に向けた取り組みに貢献していきます。

住友化学 2019 発行にあたって

本誌は日頃お世話になっている方々へ、住友化学グループの研究開発とユニークな製品を紹介申し上げ、より一層のご理解とご協力をいただくべく編集したものです。

本誌の内容につきましては、さらに充実するよう努めてまいりますので、今後ともご指導くださるようよろしくお願いいたします。

2019年7月

本誌に記載している商号、商品名、サービス名などは、商標として使用されている場合があります。

住友化学 2019

発行 2019年7月31日

発行所 住友化学株式会社・編集兼発行人 栗本 勲

Copyright © 2019 Sumitomo Chemical Co., Ltd. (禁無断転載)

住友化学

住友化学株式会社

技術・研究企画部

〒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)

Tel : 03-5543-5272 Fax : 03-5543-5909

www.sumitomo-chem.co.jp

