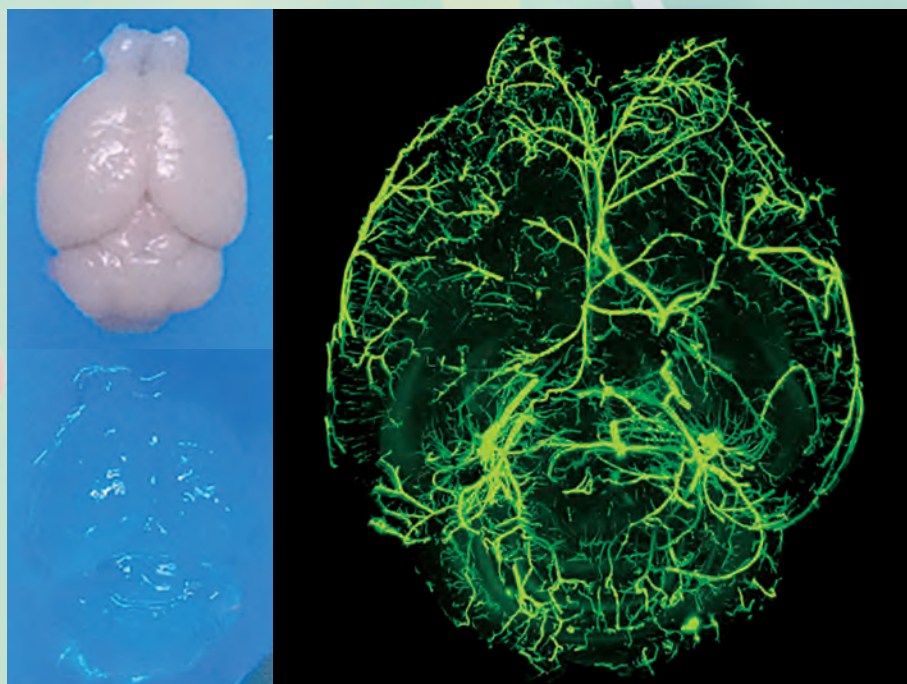


住友化学

2022 技術誌



マウス脳組織の透明化・三次元蛍光イメージング

住友化学

目次 2022

随 想

研究開発雑感

住友化学株式会社 代表取締役 専務執行役員 赤堀 金吾 2

総 説

リチウムイオン電池におけるアラミドセパレータ（ペルヴィオ）の機能 4

プロピレン重合触媒の変遷と現状 15

新規TLR7ワクチンアジュバントの研究開発

—Pandemic PreparednessとGlobal Healthへの貢献を目指して— 26

化学プロセスの熱安定性評価

—TMR推算へのFriedman法の適用— 35

欧州連合（EU）における植物保護製品/バイオサイド製品に含有される

補助成分/不活性物質 —提出要求情報と製品認可に及ぼす影響— 45

技 術 紹 介

生体組織の新規透明化技術 57

安全性評価における質量分析イメージング技術の活用 62

製 品 紹 介

新規水稻育苗箱施用剤 オキサゾスルフィル「アレスシリーズ」 66

プラスチック成形機用洗浄剤 タフトレース 66

水系バインダー・耐水性コーティング剤 ザイクセン 67

リチウムイオン二次電池用水系バインダー AQUACHARGE（アクアチャージ） 67

ト ピ ッ ク ス

大分工場に「低分子医薬品の原薬・中間体」および
「核酸医薬原薬」の製造プラントを新設 68

プラスチック製品の水平リサイクル実現に向け高剛性ポリエチレンを開発
印刷層の無色化技術の開発にも着手 69

愛媛工場で液晶ポリマー（LCP）の生産能力を増強 70

千葉工場に高効率ガスタービン発電設備を新設
一年間で24万トン以上のCO₂排出を削減 70

新規植物成長調整剤 Accede（アクシード）の販売を開始 71

社外との共創を促進する「SYNERGYCA共創ラウンジ」を東京新社屋に設立 71

2050年カーボンニュートラル実現に向けて
石油化学部門から「エッセンシャルケミカルズ部門」へ名称変更 72

環境省「ESGファイナンス・アワード・ジャパン」
環境サステナブル企業部門で環境大臣賞（銀賞）を受賞 72

展示会などへの出展 73

外部表彰受賞紹介

..... 74

外部発表紹介

..... 76



住友化学 抄録

■ リチウムイオン電池におけるアラミドセパレータ (ペルヴィオ) の機能

有瀬 一郎、大関 朋彰、宮原 雄人、
宮崎 晃平、安部 武志 4~14

近年、世界中で持続可能な開発目標 (SDGs) の達成に向け、多くの取り組みが議論され、実施されている。SDGsの17の目標のうち、エネルギーおよび気候変動問題の解決に対しては、化石燃料を用いない電気自動車 (EV) の普及が必須である。

当社製品であるリチウムイオン電池用アラミド塗工セパレータ (ACS: Aramid Coated Separator, 製品名: ペルヴィオ) はEV用電池にも利用されており、安全性を改善できる可能性がある。本稿では電池内における当社製ACSの特長や機能について報告する。

■ プロピレン重合触媒の変遷と現状

長谷川 正行 15~25

1954年にG. Nattaらがポリプロピレン (PP) の合成に成功して以来、PPの製造において、プロセスの大幅な改良・簡素化とともに、触媒の高性能化が継続的に行われてきた。重合活性の飛躍的な向上やPPの1次構造制御に、触媒成分あるいは第3成分として用いるドナーが果たす役割は非常に大きい。本稿ではプロピレン重合触媒の変遷と現状を解説するにあたり、ドナーの探索・開発動向に焦点を置いて紹介する。

■ 新規TLR7ワクチンアジュバントの研究開発 —Pandemic PreparednessとGlobal Healthへの貢献を目指して—

福島 晃久 26~34

低分子化合物の構造最適化と最新の製剤技術の組み合わせによって、最適な安全性と有効性プロファイルを有するワクチンアジュバントの合理的なデザインが可能となる。我々は、これまでのTLR7作動薬に係る非臨床および臨床研究を通して得たノウハウを活かし、新規TLR7ワクチンアジュバントであるDSP-0546EおよびDSP-0546LPを見いだすことに成功した。さらに、Reverse Vaccinology 2.0等の最新のワクチン学的アプローチを活用して設計された有望な抗原と組み合わせることによって、ユニバーサルインフルエンザワクチンならびにマラリアワクチン候補を開発している。

新しい画期的なアジュバント技術を用いたコラボレーティブ・イノベーションを通じて、次世代ワクチンの研究開発を推進し、パンデミックへの備えとグローバルヘルスに貢献したい。

■ 化学プロセスの熱安定性評価 —TMR推算へのFriedman法の適用—

伊藤 遼太郎 35~44

化学プロセスの適切な運転条件や異常時の緊急措置を検討するためには、取り扱い物質の熱分解反応に関する正確な反応速度パラメータを得ることが重要である。ARC測定データから化学物質の分解速度を評価できるが、一部の物質では、反応速度解析が不適切と判断される場合がある。例えば、融解潜熱が発熱速度に影響を与える物質やARCの断熱制御能力を超えた急激な発熱挙動がある物質である。本稿では、ARC測定で反応速度解析が不適切と判断される物質に対して、密封セルDSCやC80測定データを用いたFriedman法 (モデルフリー反応速度解析) を適用した事例を紹介する。

■ 欧州連合 (EU) における植物保護製品/バイオサイド製品に含有される補助成分/不活性物質 —提出要求情報と製品認可に及ぼす影響—

原田 浩子、龍 みを、太田 美佳 45~56

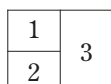
活性物質の承認申請には最低一つの製品の申請書が必須なため、植物保護製品指令91/414/EEC下でもバイオサイド製品指令98/8/EC下でも製品に含有される補助成分/不活性物質の情報が要求された。これは植物保護製品規則1107/2009下およびバイオサイド製品規則528/2012下でも同様である。本稿では、植物保護製品/バイオサイド製品に含有される補助成分/不活性物質の要求情報と補助成分/不活性物質が有する懸念事項が製品認可に及ぼす影響などについて概説する。

表紙写真「マウス脳組織の透明化・三次元蛍光イメージング」について

生体膜のリン脂質を模倣した新規高分子ゲルおよび電気泳動を組み合わせた組織迅速透明化技術を開発しました。この手法により、マウス脳組織の透明化に必要な時間を大幅に短縮 (1日→4時間) するとともに、従来手法では困難だったがん組織の透明化・三次元蛍光イメージングに成功しました。本誌p.57-61で本技術の概要およびがん組織の透明化事例を紹介していますのでご覧ください。

この技術をごん診断に展開すれば、微小がんの見落とし防止や、がん個別化医療を実現するための高精度がん病理診断が可能になると期待されます。

<各写真について>



- 1: マウス脳組織
- 2: 透明化したマウス脳組織
- 3: 透明化したマウス脳組織の血管ネットワークを可視化した三次元蛍光イメージング画像

研究開発雑感

住友化学株式会社
代表取締役 専務執行役員
赤 堀 金 吾

Kingo AKAHORI



2022年の夏を迎えようとしていますが、今年も地球温暖化の影響と考えられる線状降水帯による集中豪雨、統計始まって以来の猛暑等を経験することになるのでしょうか。2020年から続いている新型コロナウイルス感染症は、ウィズ・コロナに移行しつつあるものの、その脅威は継続しています。また、ロシアのウクライナへの軍事侵攻は、経済的にも世界を巻き込んで長期化の様相を呈しています。これらの影響もあり、工場の生産停止、物流の混乱や停滞、燃料や原材料の価格高騰などにより、種々の製品においてサプライチェーンに多大な負の影響が出ています。予想もしていなかったことが起こり、世界全体へ大きな影響を及ぼしています。将来の予測が難しい時代の中で、情報収集力、状況把握力の重要性がますます高まってきていると認識しています。

一方で、持続可能な社会の実現に向け、実効性のあるアクションの必要性が待ったなしの状況となっています。世界が直面している「発展」と「持続可能性」の両立を巡るさまざまな課題（気候変動、食糧不足、

水危機、生物多様性の喪失、環境汚染など）に対し、本質的なソリューションを提供する革新的な技術や先端材料の提供が化学産業の果たすべき重要な役割であると考えられます。

さて、研究開発に焦点を当てると、その進め方や内容は、急速に、大きく変化してきています。

自社コア技術の深化や拡充は企業の研究として不可欠ですが、それらを補完するアカデミア、スタートアップなどとの積極的なオープンイノベーションがスピード感のある成果達成のために非常に重要な要素となっています。

また、AIの進歩によるバーチャル実験や実験結果予測なども、多くの実験と考察が中心であった研究開発の現場の様相を大きく変えようとしています。ただし、課題設定や解決力、異質なものを組み合わせる力などは、研究者の創造力を含めた力量に大きく依存していることに異論はないと思います。

ここで、研究開発を不連続に発展させるという観点で、“セレンディピティ (Serendipity)” も考えてみたいと思います。

セレンディピティ：・すてきな偶然に出会ったり、予想外のものを発見したりすること
・何かを探しているときに、探しているものとは別の価値があるものを見つけること

自然科学の分野において、セレンディピティの例としてよく引用されるものとして、アイザック・ニュートンの万有引力の法則の発見、アレクサンダー・フレミングのペニシリンの発見などがありますが、ここでは、身近な例として、私の関係していた分野（色素関係）でのセレンディピティについて紹介したいと思います。

後にデファクトスタンダードになった高性能赤色顔料の発見についてです。

1980年にスイスの化学会社チバ・ガイギーの研究者であるA. Iqbal、L. Cassarは、色素開発に携わっていた当時、研究テーマとは遠くかけ離れた文献を読んでいたところ、6年前の失敗例についての小さい記載に目が留まり、見逃すことはありませんでした。それは、ある化学反応を行ったところ目的の生成物は得られず、構造不明な赤色難溶性物質が得られたという記載でした。A. Iqbal、L. Cassarは、その後、この反応の追試、難溶性物質の解析等を繰り返し、1986年にジケトピロロピロール母骨格を有するPigment Red 254を上市することに成功しました。この赤色顔料は、約30年ぶりに上市された新規構造を有する赤色顔料でした。この発見、製品上市は業界では多くの称賛と羨望^{せんぼう}を持って受け止められることとなり、この顔料の持つ優れた種々の特性により、自動車用、LCD用カラーフィルター用などでデファクトスタンダードとなり、現在も幅広い用途で使われ続けています。私も当時、大いに刺激を受けたことを覚えています。

セレンディピティによる事実（結果）を単なる偶然・幸運の出来事と捉えてしまうのではなく、能力としてのセレンディピティが重要な要素であると意識することは大切だと考えられています。“観察の領域において、偶然は構えのある心にしか恵まれない”，とされています。上の例でも、彼らは新規構造探索に関して、数々の困難に直面しつつも、試行錯誤を繰り返し、進む方向性を必死に模索しながら日夜考え続けていたことが、このストーリーを作り出したのだと思います。

余談になりますが、私は学生時代に構造有機化学という分野の研究室で研究を行っていた（1980年–1983

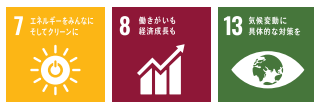
年）のですが、研究室の化合物ライブラリー、文献等で多くの格好の良い分子構造に出会いました。会社での研究活動の中でも、この格好の良い構造（対称性、立体構造）を持った化合物が、優れた特性を発揮することが多かったと思っています（あくまで個人的見解ですが）。上述のジケトピロロピロールもやはり格好の良い構造をしています。

将来の技術革新という観点で、一つの節目と考えられる2030年を考えてみましょう。2030年はSDGs達成の目標年であり、イギリス、ドイツなどがガソリン・ディーゼル車販売を禁止すると宣言している年でもあります。そのころ何が起きているかを想像すると、空飛ぶ自動車、自動車の完全自動運転、ヒューマノイドロボティクスの革新、VR/ARの世界、遺伝子治療、地球上くまなく享受できる高速通信など、私が子供の頃にはテレビ・映画の世界の話と思っていたことが次々と現実のものとなってくると考えられます。これらの技術を融合した新しいビジネスモデルも次々と構築され、デジタル化の急速な進展や拡大、コンピュータの演算速度や能力の飛躍的増大、ネットワークのパワーなども相まって、イノベーションが加速度的に進んで行くと考えられています。

多くの国がカーボンニュートラル実現を目標としている2050年については、どのような世界になっているのか想像もつきません。ただし、さらなるイノベーションには、既存技術だけではなく、新たな技術が融合されていくことが必須であり、やはり研究開発がキーポイントであることには変わりないと考えられます。持続可能な社会実現に向けたソリューションを提供する革新技術・先端材料の研究開発への期待が膨らむばかりです。

（執筆 2022年5月20日）

リチウムイオン電池における アラミドセパレータ(ペルヴィオ) の機能



Function of Aramid Separator (Pervio) in Lithium-ion Battery

住友化学株式会社

エネルギー・機能材料研究所

有 瀬 一 郎*

大 関 朋 彰

京都大学

大学院 工学研究科

物質エネルギー化学専攻

宮 原 雄 人

宮 崎 晃 平

安 部 武 志

Sumitomo Chemical Co., Ltd.

Energy & Functional Materials Research Laboratory

Ichiro ARISE

Tomoaki OZEKI

Kyoto University

Department of Energy and Hydrocarbon Chemistry

Yuto MIYAHARA

Kohei MIYAZAKI

Takeshi ABE

In recent years, many efforts have been discussed and implemented around the world to achieve the Sustainable Development Goals (SDGs). The widespread use of fossil fuel-free electric vehicles (EVs) is essential for solving energy and climate change issues, which is one of the 17 SDGs. Our product, named Pervio, is an Aramid Coated Separator (ACS) for lithium-ion batteries (LIBs) that is used in EV batteries, and there is a possibility that it may improve safety. In this paper, we report on the functions and features of our ACS in LIBs.

はじめに

近年、世界中で持続可能な開発目標（SDGs）の達成に向け、多くの取り組みが議論・実施されている。SDGsの17の目標のうち、エネルギーおよび気候変動問題の解決に対しては、化石燃料を用いず走行時にCO₂を排出しない電気自動車（EV）の普及が必須であり、EV用の電池需要は高まっている。

現在、EVの多くはリチウムイオン二次電池を主な動力源として用いているが、広い温度範囲において高出力と高エネルギー密度を両立させることが重要な課題である¹⁾。しかしながら、高エネルギー密度を有する電池は、内部短絡などの不具合発生時に、発火を引き起こすリスクが高いことが懸念される。

高エネルギー密度化と安全性の確保はトレードオフの関係にあり、安全性を担保するために重要な電池部材の一つがセパレータである。セパレータは正極と負極の間に配置され、正極と負極を絶縁する機能を有する。また、異常な発熱^{へいそく}が発生した場合に細孔が発熱によって溶融、閉塞することでリチウムイオンの流れを遮断する機能も備えている^{2)~5)}。セパレータは多孔性のポリオレフィン樹脂から成るが、耐熱性向上のために、セラミックスを含むコーティング層が塗布されたセパレータ（CCS：Ceramic Coated Separator）も広く使用されている。

近年では要求されるエネルギー密度の向上に伴い、正極と負極の容量比率（AC比）を低減させた設計や、金属リチウム負極の利用が検討されているが、負極側で金属リチウムの樹状結晶（リチウムデンドライト）の析出が起りやすくなる。金属リチウム負極は、デ

* 現所属：情報電子化学品研究所

ンドライトの問題が古くから知られており、リチウム空気電池やリチウム一次電池にしか使用されていない。

当社製品であるリチウムイオン電池用アラミド塗工セパレータ（ACS：Aramid Coated Separator, 製品名：ベルヴィオ）はアラミド樹脂がコーティング層に含まれ、緻密な細孔構造がリチウムデンドライトの析出形態を制御し、安全性を向上させる可能性がある」と判明した。

本稿では当社製ACSの特長やリチウムイオン二次電池における機能などについて報告を行う。

リチウムイオン二次電池について

1. リチウムイオン二次電池の原理および構成

通常、リチウムイオン二次電池は、正極（Cathode）と負極（Anode）の間にセパレータが存在し、それらが電解液に満たされている。一般的なリチウムイオン二次電池の材料は、正極にニッケル、コバルト、マンガン、アルミニウムなどとリチウムから成る金属酸化物、負極には黒鉛やシリコン、セパレータにはポリオレフィン多孔膜、電解液にはリチウム塩を溶解させた有機電解液が用いられる。これら部材を用いたリチウムイオン二次電池の構成をFig. 1に示す。正負極の反応を以下に示す。

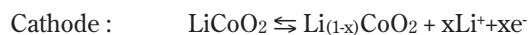


Fig. 1では模式的に示されているが、典型的なリチウムイオン二次電池（正極：コバルト酸リチウム、負極：黒鉛）においては、正負極はいずれも層状の構造を有する。初期状態では正極の層間にリチウムが充填されているが、充電を行うと正極中に含まれるリチウムが脱離し、負極側の層間へ挿入される。

上述の全反応式（Overall）より通常はリチウムイオンが直接電子を授受して溶解、析出することはない。

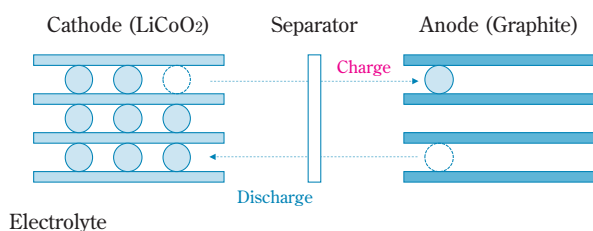


Fig. 1 Structure and principal of lithium-ion batteries

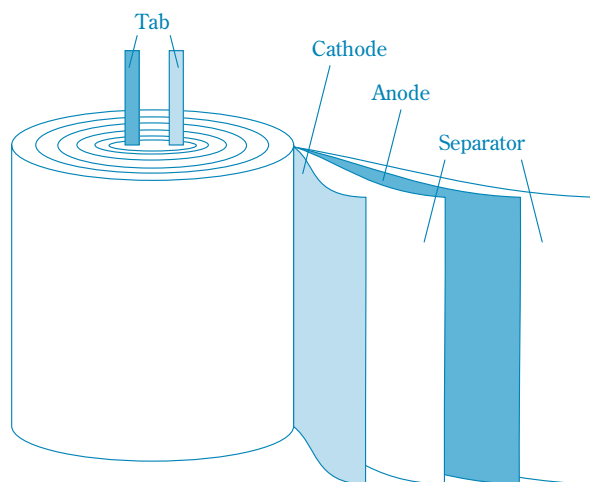


Fig. 2 Jelly roll configuration of commercial batteries

このため、リチウムイオン二次電池は正負極間でリチウムイオンが脱挿入を繰り返すロッキングチェア型の電池と呼ばれている。

電池本体（電池セル）の構成は正極と負極がセパレータを介して配置されることが一般的である。配置の方法は各部材を積層する場合やFig. 2で図示したように一体化して巻回（けんかい）する場合が多い（この巻回体は一般的にジェリーロールと称される）。市販リチウムイオン電池では電極の厚みが片面あたり10～100 μm程度であるのに対し、セパレータの厚みは5～30 μmと非常に薄い場合が多いため、高い強度が求められる。なお、普段我々が目にする電池は、ジェリーロール、または積層体が缶またはラミネートパウチなどに挿入され、電解液注入後に封止されたものである。

2. リチウムイオン二次電池の不良原因

リチウムイオン二次電池が発売されて30年近くが経過しているが、現在に至っても発熱、発火の問題が起こっている。リチウムイオン二次電池の電解液は可燃性有機溶媒が用いられているため、異常発熱があれば容易に気化して電池の内圧を上昇させ、電池の破裂・発火につながるケースが多いと推測される。

発火原因の一つに、正極と負極が短絡することによって大電流が流れて生じたジュール熱による電池の異常発熱がある。短絡の原因についてはさまざまであるが、金属粉などの異物を製造工程で噛みこんでしまう場合や、外部からの衝撃によって電極が変形してセパレータを貫通して短絡する場合もある。また、そういった物理的異常が無い場合であっても、大電流で充放電を行った場合や、低温環境下での使用、AC比の低下または電池の劣化によって負極側でリチウムイオンが還元されて析出し、リチウムデン

ドライトを形成し正負極を短絡させる場合がある。

このリチウムデンドライトは負極側から成長するが、やがてセパレータを貫通し、正極に接触した時点で短絡が起こる。上記の通り、何らかの要因で正負極間を隔てるセパレータがその機能を喪失して大きな短絡が発生し、電池の異常発熱などにつながるケースが多いと考えられる。そのためセパレータが電池の安全性に寄与する役割は非常に大きい。

リチウムイオン二次電池用セパレータについて

1. セパレータの役割・機能

リチウムイオン電池のセパレータに求められる機能は正負極の絶縁とリチウムイオンの透過性である。リチウムイオン電池の基礎技術が確立されて以来、セパレータは延伸によって製造されたポリオレフィン（ポリプロピレンまたはポリエチレン）の多孔膜が主に使用されてきた。前記多孔膜は絶縁体かつ緻密な孔構造を持つことから、セパレータとして適切な機能を有している。

また、ポリオレフィン樹脂を用いたセパレータはおおむね130℃以上の高温で融解し、孔が閉じる現象（シャットダウン）が発生する。電池の熱暴走が起こった場合にポリオレフィンが溶融、無孔化することでリチウムイオンの移動を遮り、電池としての機能を止める。このシャットダウン機能はリチウムイオン電池の基本的な安全機構の一つであるが、さらに高温になった場合にポリオレフィン基材は完全に溶融（メルトダウン）するか、元の寸法を保てないほどに収縮することで、正負極の短絡を引き起こすと考えられる。

そのような課題を解決するためACSやCCSといった耐熱セパレータが開発され、リチウムイオン二次電池への適用が進んでいる。これらはポリオレフィン基材に塗布されたアラミド樹脂などが耐熱性を付与し、

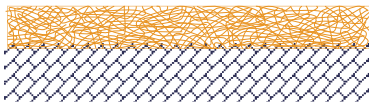
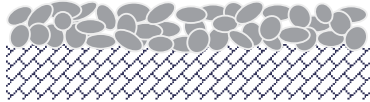
シャットダウン後も形状を維持できる機能を有する。

2. ACSとCCSの比較

当社のACSは、溶剤とアラミド樹脂を混合した塗工液をポリオレフィン基材に塗布して得られた製品である。アラミド樹脂は、非常に細く、複雑に絡み合った構造を形成することから、基材上のコーティング層は非常に緻密な孔構造を持っている。アラミド樹脂の熱分解温度は400℃以上であるため、高温雰囲気下でも熱収縮や分解が起こりにくい特長があり、電池が異常発熱した場合の短絡発生防止に効果的であると考えられる。また、空隙率^{くうげき}も基材より高く、電解液の保液性も優れる。

一方、CCSはアルミナなどのセラミックスを水系または溶剤系のバインダーとともに分散し、ポリオレフィン基材に塗工して得られたものである。多くの場合、セラミックスとバインダーの比は9:1以下であることから、コーティング層の構造を決めるのはセラミックスの粒子径である。あまりに粒径が細かいセラミックスは基材への塗布が難しいため、比較的大きなサイズの粒子（>0.1μm）が一般に使用される。この値はポリオレフィン基材の孔径（<0.1μm）と比較しても大きいと、CCSのコーティング層は非常に粗な構造を持っている。また、バインダーの多くはSBR（スチレン・ブタジエンゴム）またはPVdF（ポリフッ化ビニリデン）などの有機樹脂であり、熱分解温度はアラミドよりも低い。CCSについてはセラミックスの耐熱温度は非常に高いものの、バインダーの分解温度は比較的低温であることから、250℃以上の温度に晒されると破膜してしまう場合がある。上記ACSとCCSの差異をTable 1に示した。コーティング層の構造的にはACSの方が孔径が小さく緻密であり、また表面も平滑であるためリチウムイオンが均一に流れると推測される。

Table 1 Comparison of Aramid Coated Separator and Ceramic Coated Separator

	Aramid Coated Separator (ACS)	Ceramic Coated Separator (CCS)
Layer structure		
Heat resistance	High	Low
Materials of coating layer	Aramid (Main component)	Ceramics + Binder (≤several%)
Structure of coating layer	Fine	Coarse

アラミドセパレータ（ペルヴィオ）の機能

1. 耐熱性について

前述の通り当社ACSは400℃付近まで安定であるが、そこに至るまでの温度領域でも優れた耐熱性を示すことが明らかになっている。セパレータの耐熱性は、150℃における加熱形状維持率で確認することが可能であり、同一厚み設計（基材：9μm、コーティング層：3μm）のACSとCCSについて比較を行った。150℃加熱形状維持率は、セパレータを正方形に切り出し、150℃のオープンの中で1時間放置した後、加熱前後の寸法変化率で評価した。また、測定はセパレータ製造時の機械流れ方向（Machine Direction, MD）およびその垂直方向（Traverse Direction, TD）で行った。

結果はTable 2に示す通りであるが、ACSに関してはMDおよびTD方向の加熱形状維持率が95%超であったのに対し、同一厚み設計のCCSについては70%以下であった。高温に晒されるとポリエチレン基材は収縮するが、ACSのコーティング層は基材の収縮に耐える力があると推測される。一方でCCSは、その収縮応力にコーティング層が負けてしまい、セパレータ全体が収縮するものと考えられる。CCSもコーティング層をより厚く塗布することで改善が可能であるが、膜厚が増加するデメリットがある。上記の通り、当社のACSは薄さと耐熱性を両立できるセパレータであると言える。

2. リチウムデンドライトの抑制効果

ACSの大きな特長の一つが前述の耐熱性であり、もう一つの特長が緻密なコーティング層の構造である。それは充放電を行う際にリチウムイオンを均一に供給し、電極表面での反応分布を均一にする効果があると推測される。反応の均一性については、電池の不良を引き起こすリチウムデンドライトの形成に影響を及ぼす可能性があり、以下の検討を実施した。

(1) 高配向性熱分解黒鉛（Highly Oriented Pyrolytic Graphite : HOPG）上での金属リチウムデンドライト析出挙動

まずは一般的な負極材料である黒鉛を用いてリチウムデンドライト発生挙動の評価を行った。黒鉛は

Table 2 Shape retention ratio of ACS and CCS after 150℃, 1 h

ACS		CCS	
MD	TD	MD	TD
95% <	95% <	70%	30%

層状構造をとり、その層間にリチウムイオンを吸蔵することはFig. 1でも示した通りであるが、より詳細な構造をFig. 3に記載する。

黒鉛の六角網目平面はベーサル面（Basal plane）と呼ばれ、これらが重なってできた層の端部がエッジ面（Edge plane）と呼ばれる。充電する際、リチウムイオンは黒鉛負極の層間にエッジ面から挿入されるが、満充電状態になった際はそれ以上リチウムイオンが黒鉛層間に入ることはできなくなる。満充電状態で負極の電位を0V以下にした場合、リチウムイオンが電子を受け取って金属として析出する。しかし金属リチウムの析出が黒鉛のベーサル面とそのエッジ面のどちらから起こるかという点については分かっていないのが現状である。

評価はFig. 4に示す構成の電気化学セルを用いており、作用極（Working Electrode : W.E.）にはHOPGを使用した。HOPGは配向性が非常に高く、かつ純度の高い黒鉛であり、モデル的な評価を行う際に良く用いられる材料である。対極（Counter Electrode : C.E.）および参照極（Reference Electrode : R.E.）には金属リチウムを使用した。電解質は1 M LiClO₄ エチレンカーボネート（EC）/ジエチルカーボネート（DEC）（1/1 = vol/vol）を使用した。この検討においては黒鉛上のリチウムデンドライト析出挙動を確認することが目的であるので、セパレータは使用していない。また、本セルの組み立ては、露点-70℃のアルゴングローブボックス中で実施した。

初回サイクルではセルの電圧を3Vから0.005Vの間で0.1 mV/sの速度で掃引し、固体電解質界面（Solid

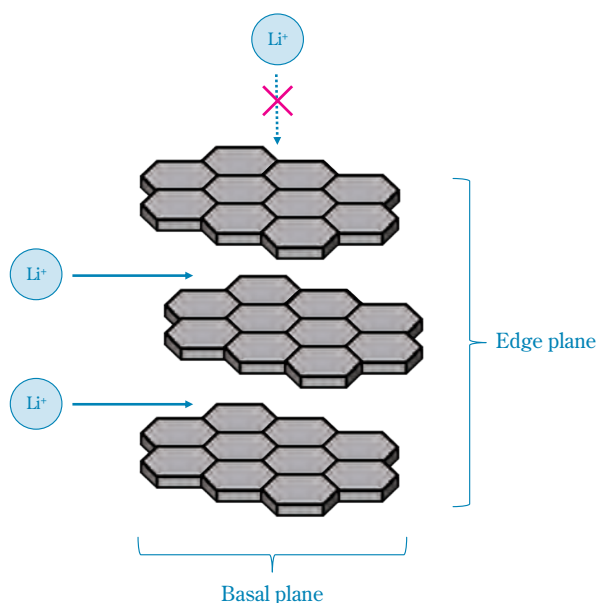


Fig. 3 Structure of graphite and lithium intercalation

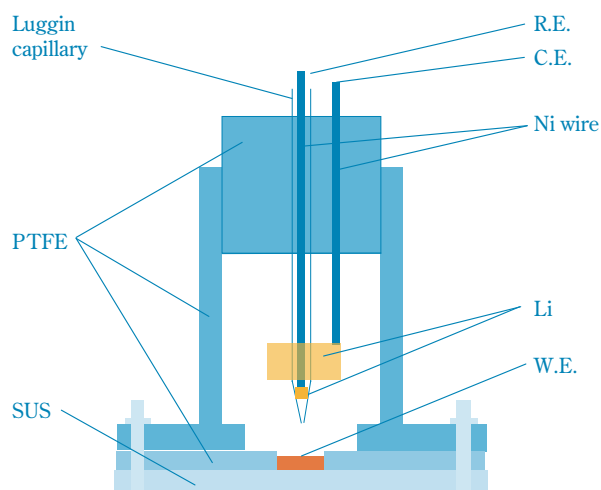


Fig. 4 Schematic diagram of three-electrode electrochemical cell

Electrolyte Interphase : SEI) を形成した。2回目のサイクルでは電圧を0.1 mV/sの速度で0.005 Vまで掃引し、0.005 Vの定電圧で8日間保持して、満充電状態とした。その後0 V未満 (-0.01 V, 電気量0.05 C) まで充電を行ったところ、金属リチウムの析出が発生した。試験後の黒鉛電極をセルから取り出した後、アルゴンを封入した不活性セルで試料を移動させ、真空中でSEMによる観察を行ったところ、**Fig. 5**に示す結果が得られた。

(a)はエッジ面と近傍のベーサル面、(b)はベーサル面（エッジ面より離れた部分）の観察結果である。(a)と(b)を比較した場合、(a)の方が(b)よりも多量のリチウム析出物が堆積していることが分かる。この結果より、リチウムの析出はHOPGのエッジ面から優先的に発生していると推測された。

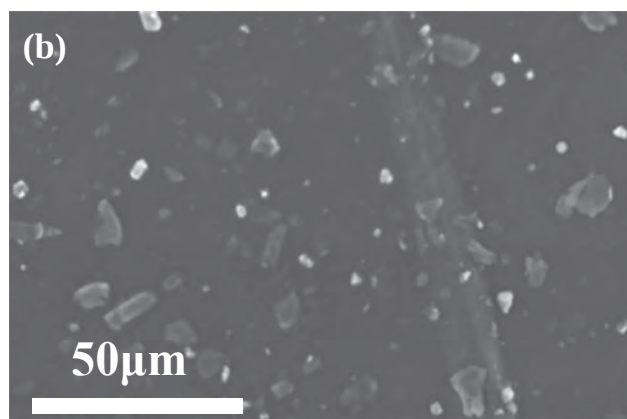
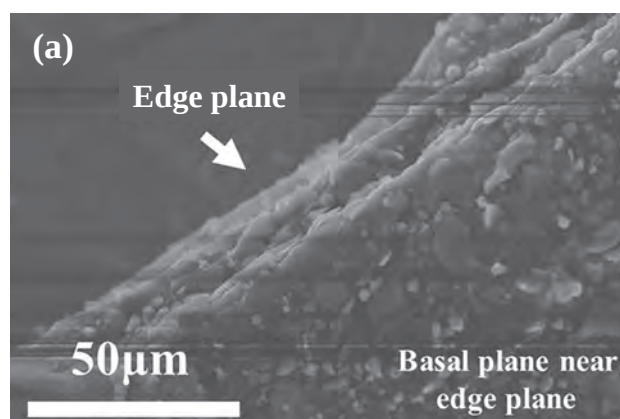


Fig. 5 SEM images of lithium deposition on (a) the edge plane and (b) basal plane surfaces of HOPG

© The Electrochemical Society, Inc. 2022. All rights reserved. Except as provided under U.S. copyright law, this work may not be reproduced, resold, distributed, or modified without the express permission of The Electrochemical Society (ECS). The archival version of this work was published in J. Electrochem. Soc., 169, 010536 (2022).

その一方で、(a)のエッジ面近傍にあるベーサル面においてもリチウム析出が起こることが明らかになった。以上のことから、黒鉛へのリチウム析出のしやすさは、エッジ面>エッジ面付近のベーサル面>ベーサル面であることが判明した。この結果については、小林らの第一原理計算の結果とも合致する⁶⁾。黒鉛上のリチウム析出形態をさらに調査するためには、エッジ面とベーサル面の反応比率を実験的に測定することが重要であると考えられる。

(2) エッジ面とベーサル面の反応比率の測定

一般的に、黒鉛のエッジ面の定量化は困難である⁷⁾。山田らの黒鉛エッジ面の数が反応サイトの数に対応するという観点から、黒鉛表面に吸着されるイオンの数が反応サイトの数と相関すると仮定して、電気二重層容量を測定した⁸⁾。

評価用の黒鉛には人造黒鉛 (MCMB)、天然黒鉛 (SNO)、炭素被覆天然黒鉛を使用した。前記黒鉛材料とPVdFを9 : 1で混練し、ドクターブレードで銅箔上に塗布したものを電極とした (厚さ60 μm、目付5 mg/cm² (黒鉛換算))。

評価は同じ目付と厚さの黒鉛電極を2枚用いた2032型コインセルで実施した。セパレータの影響を極力排除するため、セパレータにはアルミナ粒子間の空隙^{くうげき}が大きいCCSを使用した。電池作製後に12時間放置し、電流密度を30 μA/cm²、電圧範囲を0~0.4 Vで充放電を行った後、以下の式で静電容量の計算を実施した。

$$C = I \times t / (w \times \Delta V)$$

C : 電気二重層静電容量(F/g)、I : 電流(A)、t : 時間(s)、w : 黒鉛重量(g)、ΔV : 電位差

エッジ面の相対量を求めるため、初回充放電効率と二重層容量の評価を実施した。初回充放電効率は電解液と黒鉛電極が反応した電気量と相関があり、特にエッジ面近傍でこの反応が発生するため、二重層容量とも相関が有ると考えられる。ただし、初回充放電効率と二重層容量はいずれもエッジ面の絶対数を表しているのではなく、エッジ面との相関のある相対値であることに注意が必要である。

Fig. 6(a)に、初回充放電効率と黒鉛複合電極の二重層容量の関係を示す。充放電効率が低いほど、エッジ面近傍で電解液が分解していると考えられ、また静電容量が大きくなるほど、リチウムイオンの吸着が起こっていると考えられる。これらが相関することから、静電容量はグラファイト表面のエッジの数と相関するパラメーターであると考えられる。上記よりエッジ面数の順序は、天然黒鉛（SNO-15）＞炭素被覆天然黒鉛＞人造黒鉛（MCMB）と判明した。さらにエッジの数がリチウムデンドライトの形態と相関するかどうかを検証するため、電極にLiと黒鉛を使用したコインセルを作製し、各黒鉛電極表面上にリチウムデンドライトを堆積させてSEM観察を行った。Fig. 6(b)から(d)の通り、エッジ面の数が最も多いと考えられる天然黒鉛に繊維状にリチウムデンドライトが堆積し、炭素被覆天然黒鉛上には粒状に堆積し、MCMBでは粒状のものがまばらに堆積することが観察された。この結果より、エッジ面の数が多いほど、リチウムデンドライトは繊維状に堆積しやすくなると考えられる。以上のことから、黒鉛のエッジ面の数によってリチウムの堆積形態が変化すると判明した。

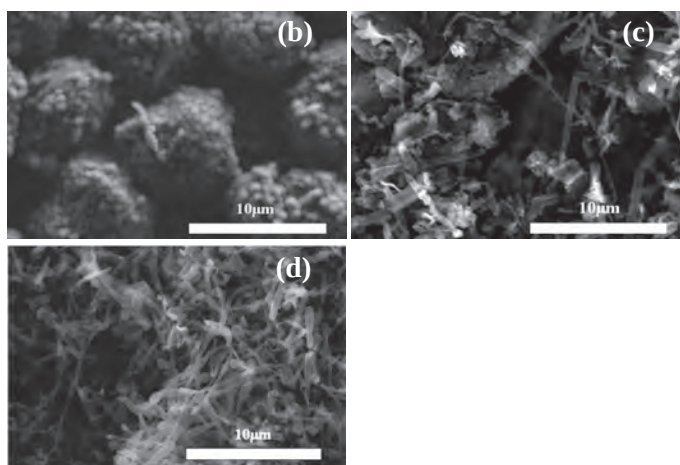
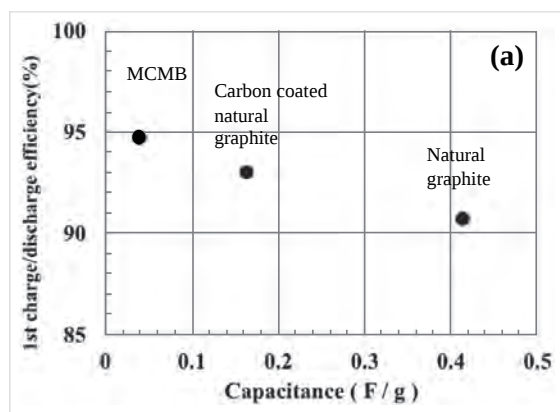


Fig. 6 (a) Relationship between 1st cycle charge-discharge efficiency and the capacitance of different types of graphite. SEM images of lithium deposited graphite, namely, (b) MCMB, (c) carbon coated natural graphite and (d) natural graphite.

© The Electrochemical Society, Inc. 2022. All rights reserved. Except as provided under U.S. copyright law, this work may not be reproduced, resold, distributed, or modified without the express permission of The Electrochemical Society (ECS). The archival version of this work was published in J. Electrochem. Soc., 169, 010536 (2022).

(3) 黒鉛電極上でのリチウムデンドライト析出形態

次に、実電池に近い負極材料で検討を行うため、HOPGではなく炭素被覆天然黒鉛の電極を用いて金属リチウムの析出挙動を確認した。また、本評価においては、セパレータ間の差を確認するため、ACSおよびCCSを使用した。

リチウム析出は2032型コインセルで実施され、組み立てから4時間放置後、初回サイクルで電圧が約3 Vから0.005 Vとなるまで0.1 mA/cm²の電流密度で充電し、2サイクル目も0.005 Vまで0.2 mA/cm²で充電した。その後、6 mA/cm²で125秒（電気量：1.5 C）および333秒（電気量：4.0 C）で過充電を行い、黒鉛電極上にリチウムデンドライトを堆積させた。この過充電の充放電曲線をFig. 7に示す。点A（電気量：1.5 C）および点B（電気量：4.0 C）でSEMによる観察を真空中で行った。

Fig. 8(a)および(b)はFig. 7における点AのSEM像である。(a)はACSをセパレータとして用いた場合の結果であり、リチウムデンドライトの多くが塊状に析出していた。それに対して、(b)のCCSを用いた場合はリチウムデンドライトが細長い繊維状に析出した。Fig. 8(c)および(d)は、Fig. 7における点BのSEM像である。点Bの方が点Aより反応電気量が大きく、点Bにおいては堆積物の量が増加していた。堆積物の増加は特に(d)のCCSを使用時に顕著であり、繊維状のリチウムデンドライトが多量に発生していた。それに比較して(c)のACSを使った場合は繊維状のリチウムデンドライトの顕著な発生は見られなかった。さらに、1 mA/cm²で84秒（電気量：1.0 C）の電流密度

で過充電を行ってリチウムデンドライトの成長挙動を確認した結果をFig. 9に示す。

Fig. 9(a)および(b)はACSをセパレータとして用いた場合の結果である。(a)において発生した繊維状のリチウムデンドライトの先端が成長する間にACSに接触し、塊状に変形してゆく過程が確認された。また(b)において、発生したリチウムデンドライトはACSの表面で押しつぶされたように横方向に成長、変形していた。これらは成長するリチウムデンドライトがACSに接触した際、アラミド樹脂表面の持つ平滑性や剛性によって座屈した可能性があることを示している。

一方、CCSにおいては、Fig. 9(c)に示す通り生成されたリチウムデンドライトは粒子状になりにくく繊維状の形態を保っており、ACSを用いたときより長い（アスペクト比が大きい）ことが明らかになった。繊維状にリチウムデンドライトが伸びる場合、析出反応が進行するとセパレータを突き破って短絡する恐れがあ

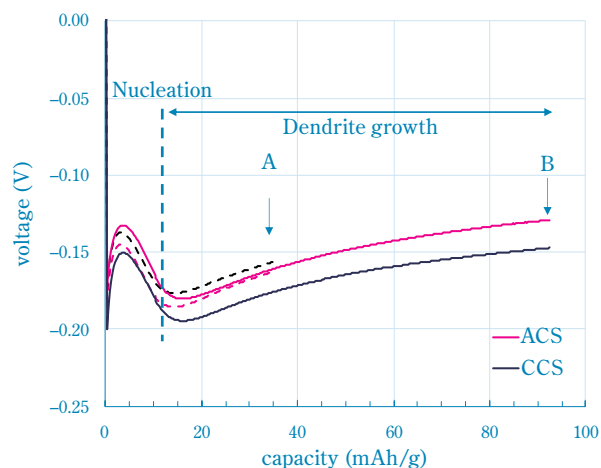


Fig. 7 Example of a charging curve with lithium deposition. Points A and B are SEM observation points. The weight represented on the x-axis is that of graphite. The x-axis represents overcharge capacity. Created using data from cited reference 9).

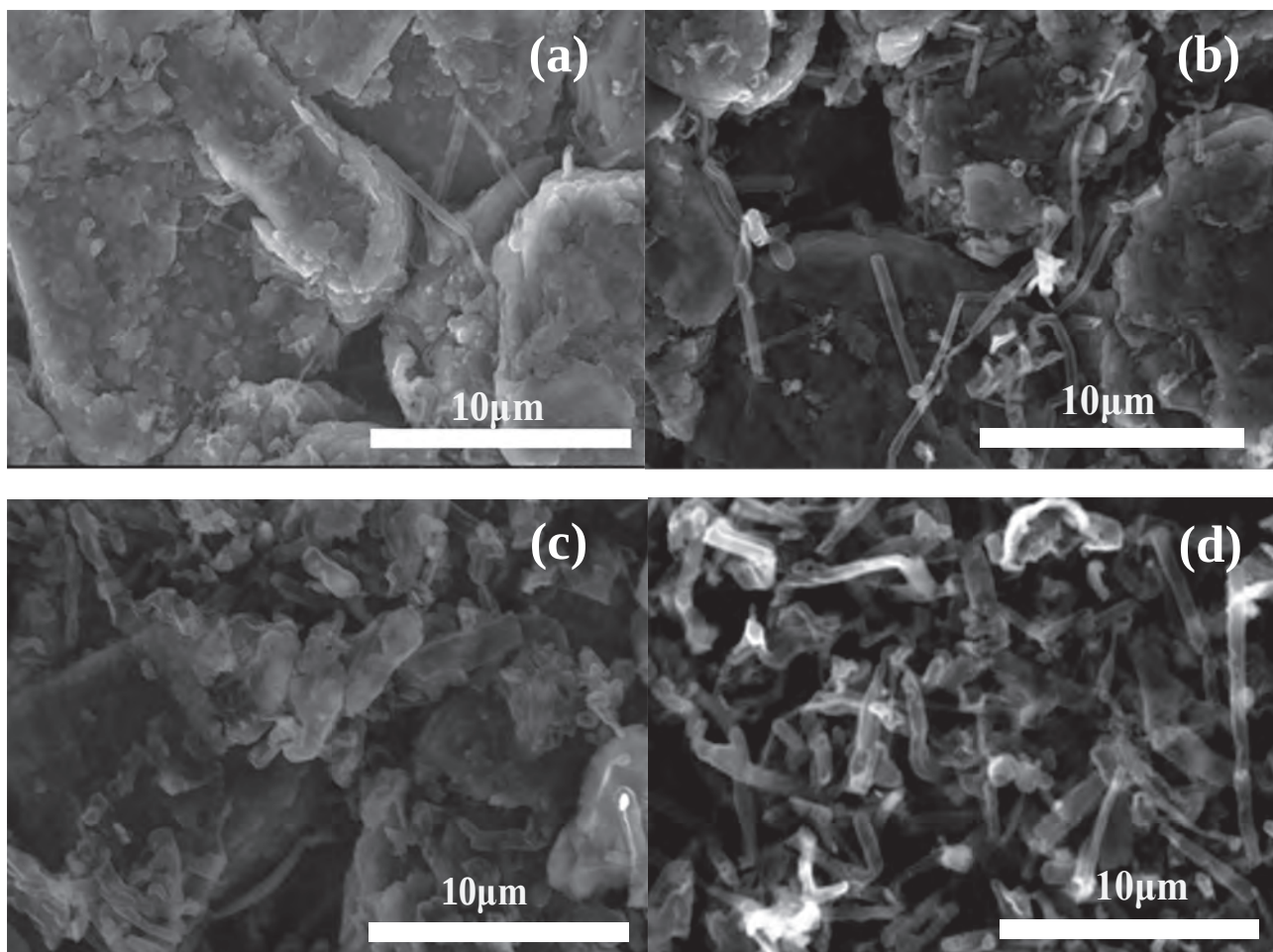


Fig. 8 SEM images of 1.5 coulombs of lithium deposited through the (a) ACS and (b) CCS and 4 coulombs of lithium deposited through the (c) ACS and (d) CCS
© The Electrochemical Society, Inc. 2022. All rights reserved. Except as provided under U.S. copyright law, this work may not be reproduced, resold, distributed, or modified without the express permission of The Electrochemical Society (ECS). The archival version of this work was published in J. Electrochem. Soc., 169, 010536 (2022).

り、危険である。さらに画像分析ソフトウェア（Image J）を使用して、反応電気量と生成したリチウムデンドライトのアスペクト比の関係を求めた。アスペクト比の決定はFig. 9(d)で示した通り、長辺と短辺の長さの比で行った。Fig. 9(e)と(f)は、それぞれACSとCCSを用いた場合に黒鉛負極上に発生したリチウムデンドライトのアスペクト比を示したものである。どちらの場合も反応電気量が増えると、セパレータ表面に接触する頻度が増えてリチウムデンドライトが曲がり、アスペクト比が減少していく挙動を取ったと考えられる。

アスペクト比に関してはACS < CCSという序列になったが、この原因はセパレータの孔構造にあると考えられる。ACSは細孔が小さいためアラミド表面にリチウムデンドライトが接触しても内部の細孔に侵入しにくいと推測される。同じ反応電気量で比較した場合、CCSのコート層には大きなボイドがあるため、生成したリチウムデンドライトがコート層の空隙内部で繊維状を保ったまま成長しやすいと推測される。これらの現象および分析結果から、ACSがリチウムデンドライトの成長抑制に関してCCSよりも優れた機能があると考えられる。

(4) リチウムデンドライト析出挙動の観察

前述の通り、ACS使用時はCCS使用時と比較してリチウムデンドライトの発生状態が異なることが明

らかになった。その状況を詳細に観察するため、リチウムデンドライト析出後の電極表面状態についても評価を実施した。評価用セルはFig. 4と同様であるが、作用電極には銅箔を使用し、さらに銅箔にコーティング層が接するようセパレータを設置した。初回サイクルの後、1 mA/cm²の電流密度で16.5分間充電して銅箔上にリチウムデンドライトを析出させた。その後、アルゴングローブボックス内でセルを解体し、不活性セルを用いて光学顕微鏡による像観察および表面粗さ計による評価を実施した。

Fig. 10(a)はACSを用いた系、(b)はCCSを用いた系の光学顕微鏡観察像である。いずれも繊維状の先端は互いに接触していたが、CCSを用いた系では大部分のリチウムデンドライトが繊維状の形を維持したままであった。Fig. 10(c), (d)は表面粗さと測定の結果であり、リチウムデンドライトがACSを介して析出した場合は滑らかな表面が形成される一方、CCSを介して堆積されると凹凸の大きな表面を形成することが分かった。ACSを使用した系でより均一な析出が起こっていたことから、電極上の析出反応が均一に起こったと推測されるが、アラミド樹脂による細孔の均一性を考えれば妥当な結果であると考えられる。

(5) サイクル試験における効果

次に、リチウムデンドライトの生成挙動が電池のサイクル特性に対してどのような影響を及ぼすかとい

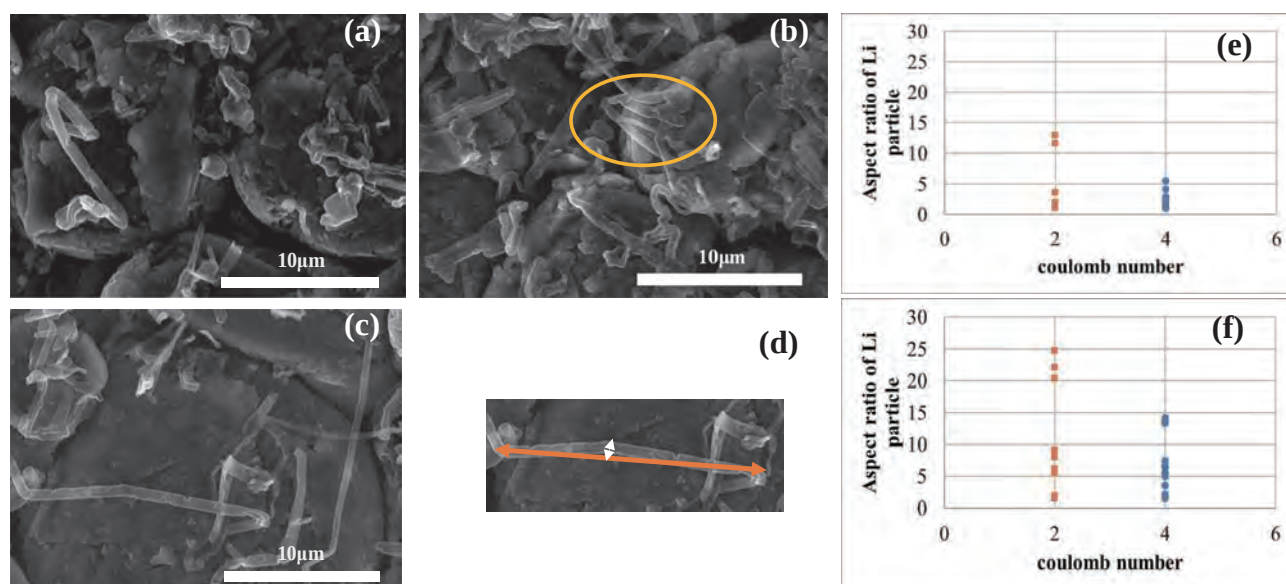


Fig. 9 SEM images of (a) when ACS was used, partially bent dendrites; (b) when ACS was used, dendrites were squashed; (c) when CCS was used, the dendrites remained fibrous and became long. (d) Example of the aspect ratio of a dendrite. Aspect ratios of dendrites on graphite when (e) ACS and (f) CCS were used.

© The Electrochemical Society, Inc. 2022. All rights reserved. Except as provided under U.S. copyright law, this work may not be reproduced, resold, distributed, or modified without the express permission of The Electrochemical Society (ECS). The archival version of this work was published in J. Electrochem. Soc., 169, 010536 (2022).

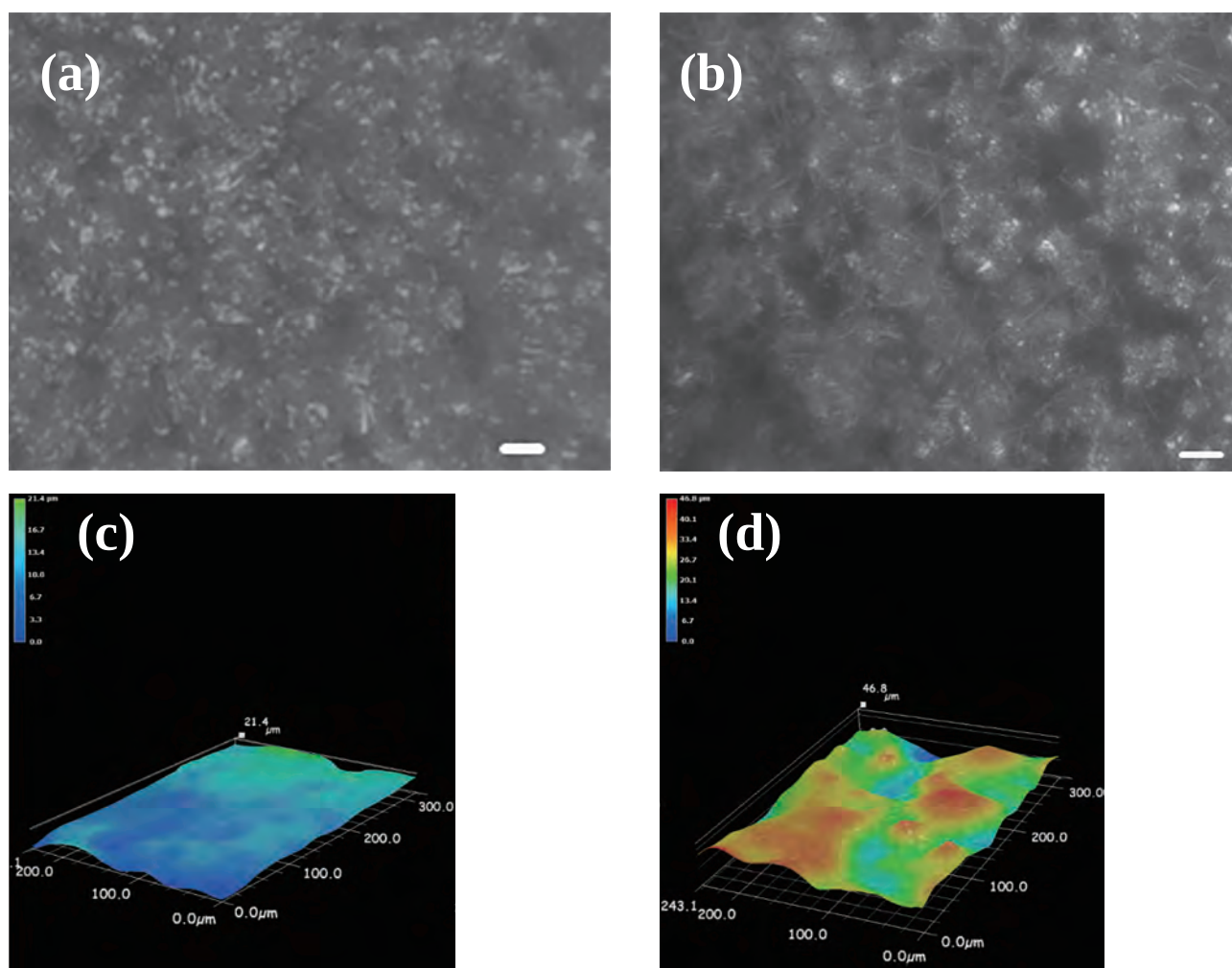


Fig. 10 Optical microscope images of dendrite deposition at a current density of 1 mA/cm² for 16.5 min through (a) ACS and (b) CCS. Focus stacked images for when (c) ACS and (d) CCS were used.

© The Electrochemical Society, Inc. 2022. All rights reserved. Except as provided under U.S. copyright law, this work may not be reproduced, resold, distributed, or modified without the express permission of The Electrochemical Society (ECS). The archival version of this work was published in J. Electrochem. Soc., 169, 020546 (2022).

う点について検討を実施した。評価は銅箔上でリチウムデンドライトの溶解、析出を繰り返す試験（パルスサイクル試験）にて実施した。評価用セルは2032型コインセルを用い、電極には銅箔および金属リチウム箔、セパレータにはACSおよびCCSを使用した。試験はコインセル組み立てから4時間放置後、電流密度1 mA/cm²で5000秒間充電してリチウムを析出させた後、電流密度2 mA/cm²、カットオフ電圧±0.5 V、パルス幅250秒の条件で実施した。

Fig. 11はパルスサイクル試験の結果である。溶解析出反応のカットオフ電圧（±0.5 V）に到達するまでの時間はACSで7.1時間、CCSでは6時間であり、CCSの方が早くカットオフ電圧に到達することが明らかになった。本パルスサイクル試験ではリチウムデンドライトの溶解、析出を何度も繰り返しているが、析出したリチウムデンドライトの一部は導通を維持することができず、反応に寄与しないリチウム（デッドリ

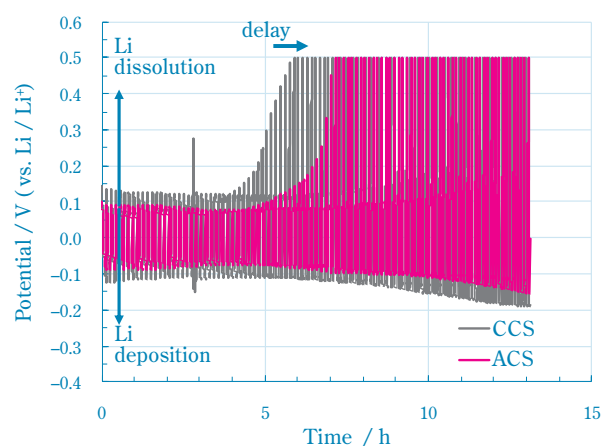


Fig. 11 The voltage behavior during pulse cycling with each separator
Created using data from cited reference 9).

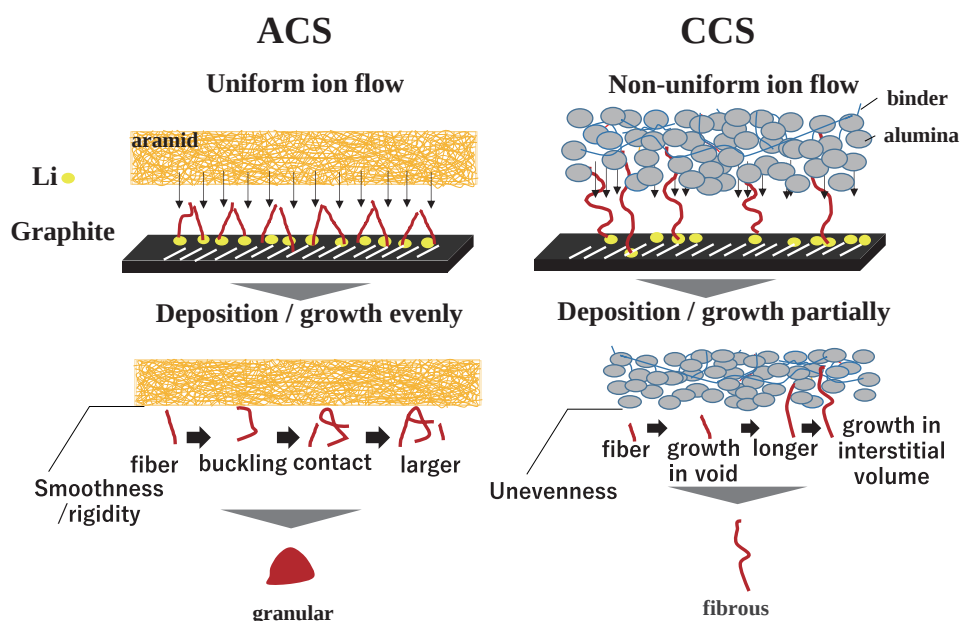


Fig. 12 Schematic diagram of estimated lithium dendrite deposition mechanism through ACS and CCS

© The Electrochemical Society, Inc. 2022. All rights reserved. Except as provided under U.S. copyright law, this work may not be reproduced, resold, distributed, or modified without the express permission of The Electrochemical Society (ECS). The archival version of this work was published in J. Electrochem. Soc., 169, 010536 (2022).

チウム) となり、抵抗上昇や容量低下の原因となる。ACSの場合はコーティング層の空隙が小さいため、空隙の間に繊維状の金属リチウムが発生しやすいと考えられる。繊維状に発生したリチウムデンドライトは根元の部分から反応するため、折れてデッドリチウムとなりやすい可能性がある。ACSの場合はリチウムデンドライトが塊状に形成するため、先端が折れるようなことが起こりづらく、デッドリチウムを形成しづらいと考えられる。そのため充放電時の溶解、析出がスムーズに行われたことでパルスサイクル試験の結果が良くなったと推測される。このような機能は黒鉛負極でも有効であるが、リチウム金属を負極に用いた場合も有効であると考えられる。

リチウムデンドライト抑制におけるアラミドセパレータの機能

今回の検討によって、ACSはCCSと比較してリチウムデンドライトの析出形態が異なる点が明らかになった。その機能はコーティング層の構造に由来すると考えられ、推定機構をFig. 12に示した。

ACSはコーティング層が非常に緻密で均一な構造を持っていることから、イオンが均一に通過し、面内のリチウムデンドライト析出反応が均一に起こると推測される。また、リチウムデンドライトが成長した場合でも、それらは緻密で平滑なアラミド層を通り抜けることができず、折れ曲がって黒鉛上に塊状のリチウムデンドライトを形成したと考えられる。

一方、CCSのコーティング層は非常に粗な構造を持っており、イオンの流れが不均一であるため局所的に反応が進みやすいと考えられる。それに加えてコーティング層の空隙が大きいことから、コーティング層の内部でもリチウムデンドライトの成長が起こりやすいと推測される。

リチウムデンドライトの問題は正負極を短絡させることにあるので、セパレータの厚み方向に繊維状にリチウムデンドライトが成長しやすいCCSよりも、塊状になってリチウムデンドライトの成長を抑制できるACSの方が、短絡防止の観点で高い機能があると推測される。

謝辞

本研究において多くのご支援を頂いた安部研究室の皆さま、ならびに物質エネルギー化学専攻の先生方に厚く御礼申し上げます。

引用文献

- 1) M. Armand *et al.*, J. Power Sources, 479, 228708 (2020).
- 2) J. Jang *et al.*, Materials, 13, 4625 (2020).
- 3) Y. Xiang *et al.*, ChemSusChem, 9, 3023 (2016).
- 4) H. Lee *et al.*, Energy Environ. Sci., 7, 3857 (2014).
- 5) P. V. Chombo and Y. Laoanual, J. Power Sources, 478, 228649 (2020).

6) K. Kobayashi, Phys. Rev. B 48, 1757 (1993).

7) T. Ishii *et al.*, Carbon, 125, 146 (2017).

8) Y. Yamada *et al.*, Langmuir, 26(18), 1499 (2010).

9) I. Arise *et al.*, J. Electrochem. Soc., 169, 010536 (2022).

PROFILE



有瀬 一郎

Ichiro ARISE

住友化学株式会社
エネルギー・機能材料研究所
主任研究員 博士（工学）
（現所属：情報電子化学品研究所）



宮崎 晃平

Kohei MIYAZAKI

京都大学
大学院 工学研究科
物質エネルギー化学専攻
准教授 博士（工学）



大関 朋彰

Tomoaki OZEKI

住友化学株式会社
エネルギー・機能材料研究所
主任研究員



安部 武志

Takeshi ABE

京都大学
大学院 工学研究科
物質エネルギー化学専攻
教授 博士（工学）



宮原 雄人

Yuto MIYAHARA

京都大学
大学院 工学研究科
物質エネルギー化学専攻
助教 博士（工学）



Development of Catalyst Technologies for Polypropylene

Sumitomo Chemical Co., Ltd.

Essential Chemicals Research Laboratory

Masayuki HASEGAWA

Ever since the successful synthesis of polypropylene by G. Natta *et al.* in 1954, the catalyst has gradually been refined along with significant improvement and simplification of the production process. The role of the donors used as a catalytic component or external donors in improving the polymerization activity and controlling the structure of polypropylene is very significant. In this article, we focus on the development trend of donors to explain changes in catalysts for propylene polymerization and their current status.

はじめに

ポリプロピレン (PP) は汎用樹脂の一つであり、食品包装や容器などの日用品、自動車部品、繊維、医療機器など、さまざまな用途に用いられる。2019年の世界の総生産量は約9000万トンとされており¹⁾、今後もCO₂排出量削減を目的とした自動車の軽量化や、フードロス削減に資する容器包装の高機能化に応えつつ、年率4%程度の成長が見込まれている²⁾。

1954年にイタリアのG. NattaらがPPの合成に成功³⁾して以来、PP市場がこれほどの成長を遂げたのは、触媒の高性能化が継続的に図られ、重合活性が飛躍的に向上し、PPの1次構造（立体規則性、分子量分布など）や重合パウダーのモルフォロジーが改良され、他の樹脂に比べ低コスト・加工の容易さ・良好な物性のバランスを実現できたためである。プロピレン重合触媒はチグラー・ナッタ触媒と、メタロセンに代表される錯体触媒に大別される。本稿では、文献・特許情報に基づき、プロピレン重合用チグラー・ナッタ触媒のこれまでの変遷と、2000年以降、検討が活発となったドナー化合物の探索、開発状況について概括する。

プロピレン用チグラー・ナッタ触媒の変遷^{4)~6)}

PP製造の初期に工業的プロセスで使われたTiCl₃/AlEt₂Cl触媒は、生産性、立体規則性ともに低かつ

た⁷⁾。その後、Nattaらによって、TiCl₃をアルミニウム還元して活性化すると重合活性が向上することが見いだされた^{8)~10)}。しかし、活性と立体規則性が依然低かったため、触媒残渣除去のための脱灰およびアタクチックポリマー成分の分離が必要であった。その後の改良により^{11)~14)}、助触媒としてAlEt₂Clを用いた触媒系が工業化された。バルク重合において5~15 kg-PP/g-catの活性を達成し、アタクチックポリマー成分の分離が不要なポリマーが製造されるようになった。この触媒は、現在もいくつかのプラントで使用されている^{15), 16)}。

高活性・高立体規則性は、MgCl₂、TiCl₄、第1のルイス塩基であり固体触媒に含まれる内部ドナー、トリアルキルアルミニウム、および第2のルイス塩基であり重合時に添加して使用される外部ドナーの組み合わせ^{17)~21)}により達成された。開発初期段階のルイス塩基には安息香酸エステルが用いられた^{22)~24)}。その後、内部ドナーにフタル酸エステル、外部ドナーにアルコキシシランを用いた触媒が活性・立体規則性のバランスに優れていることが見いだされた²⁵⁾。この間、両ドナーの作用機構の解明も進んだ。有機アルミニウムとの錯化反応などで触媒から大半の内部ドナーが除去されてしまった活性サイトを外部ドナーが補完し、形成された活性サイトが高い立体規則性を発現するメカニズムが提唱された²⁶⁾。さらなる高活性・高立体規則性を追求する触媒開発が継続され、新たな

Table 1 Results of bulk or hexane slurry polymerization³³⁾

Generation	Year	Catalyst System Example					Productivity kg-pp/ g-cat	II ^{a)} %	mmmm %	Process
		Mg	Ti	Internal donor	AlR ₃	External donor				
1st	1954	-	δ-TiCl ₃	-	AlEt ₂ Cl		2-4	90-94	-	Slurry
2nd	1970	-	δ-TiCl ₃	-	AlEt ₂ Cl	-	10-15	94-97	-	Slurry, Bulk
3rd	1968	MgCl ₂	TiCl ₄	-	AlR ₃	Silane	15	40	50-60	Bulk or Gas
	1971	MgCl ₂	TiCl ₄		AlR ₃		15-30	95-97	90-94	
4th	1980	MgCl ₂	TiCl ₄		AlR ₃	Silane	40-70	95-99	94-99	Bulk or Gas
5th	1988	MgCl ₂	TiCl ₄		AlR ₃	Silane	70-130	95-99	95-99	Bulk or Gas
	1999	MgCl ₂	TiCl ₄		AlR ₃	Silane	40-70	95-99	95-99	

a) II: Isotactic Index, originally based on heptane hot extractables

内部ドナーとして1,3-ジエーテルが見いだされた^{27), 28)}。このドナーは外部ドナーを用いずとも、一定レベルの立体規則性を発現した。その理由は、有機アルミニウムと1,3-ジエーテルが錯化しにくく触媒から除去されにくいためとされている²⁹⁾。活性、立体規則性（ペンタッド分率（*mmmm*）：ポリプロピレン系樹脂のメチル基のペンタッド単位でのアイソタクチック分率）以外にも水素反応性（水素による連鎖移動に対する感度）の向上や分子量分布（*M_w/M_n*）の制御などを目的とした触媒の開発が進められた。前述の1,3-ジエーテルは水素反応性に優れ、2,1-挿入がisospecificな活性種で進行するため、分子量分布が狭いPPを与えることが報告されている²⁹⁾。また、コハク酸エステルを内部ドナーとして用いると高度にregiospecificな活性種の割合が増加するため、分子量分布が広いPPの製造が可能になる³⁰⁾⁻³²⁾。Table 1にヘキサンスラリー重合またはバルク重合で得られたデータを示す。

このように、プロピレン用チグラ-ナッタ触媒の重合挙動やPP構造の制御には、ルイス塩基であるドナー化合物の選択が鍵となる。そこで、以下、ドナー化合物の探索、開発動向を、内部ドナーと外部ドナーに分けて紹介する。

内部ドナーの探索、開発

1. フタル酸エステル代替化合物の探索、開発の契機

内部ドナーとして、1,3ジエーテルやコハク酸エステル、アルコキシエステル³⁴⁾⁻³⁹⁾、マロン酸エステル⁴⁰⁾⁻⁴⁵⁾ (Fig. 1) のようにさまざまな化合物が報告された。しかし、プロピレン重合触媒としては、フタル酸エステルを内部ドナーとして使用した触媒が現在も大半の工業的な重合プロセスで使用されている。一方で、フタル酸エステルをげっ歯類に大量に投与した際に毒性が

認められたことから、いずれの国・地域でも乳幼児を主たる保護対象として使用の制限が行われ、フタル酸エステルを忌避する動きが始まった^{46), 47)}。

EUでは1999年に、フタル酸エステル類（DEHP：フタル酸ビス（2-エチルヘキシル）、DBP：フタル酸ジブチル、BBP：フタル酸ブチルベンジル、DINP：フタル酸ジイソノニル、DIDP：フタル酸ジイソデシル、DNOP：フタル酸ジオクチル）の含有量が0.1%を超えるポリ塩化ビニル製のおもちゃおよび育児用品であり、かつ、3歳未満の子どもが口に入れることを意図した製品が禁止された。その後、日本でも2002年に、DEHPおよびDINPの含有量が0.1%を超えるポリ塩化ビニル製の乳幼児用のおもちゃの使用が禁止された⁴⁸⁾。ただし、霊長類では同様の毒性は認められておらず、これらの制限は予防的措置の一環としてとられた^{47), 48)}。しかし、DEHP、DBP、BBPが2008年にREACH認可対象物質候補の高懸念物質リスト（Candidate list of substances of very high concern for authorisation）に挙げられたことで、フタル酸エステル化合物を忌避する動きが加速した。日本ではDEHPが、2011年4月1日優先評価化学物質として指定され、国による2段階のリスク評価を経て第2種特定化学物質に該当するかどうか検討される予定とされている⁴⁷⁾⁻⁵⁰⁾。DEHPをはじめとするフタル酸エステル類は、現時点でのリスク評価においてはコンタミネーションや汚染経路の解明などの技術的な課題がある。適当な溶出試

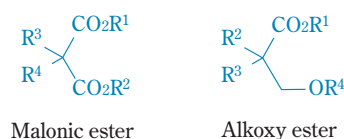


Fig. 1 Chemical structure of malonic ester and alkoxy ester

験・溶出基準の設定がいまだ困難であり、日本では範囲を定めた使用規制が適当との判断となっている⁵¹⁾。

このような動きを受け、フタル酸エステルの代替と

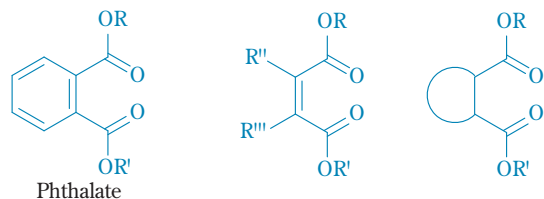


Fig. 2 Chemical structure of phthalate and phthalate analogs

なる内部ドナーを使用した触媒開発が加速した。フタル酸エステルの代替となる内部ドナーの構造は二つに大別される。一つはフタル酸エステルのように金属原子へ強固な配位構造が取れるマレイン酸エステル⁵²⁾や環状ジエステル^{53)–55)}である (Fig. 2)。もう一方は金属原子への配位の自由度が高いジオールまたはカテコールから誘導されるジエステル化合物である (Fig. 3)。

2. マレイン酸エステル、環状ジエステル

マレイン酸エステル類縁体⁵²⁾や環状ジエステル^{53), 54)}を内部ドナーとしても、高活性・高立体規則性を発現することが見いだされた (Table 2)。

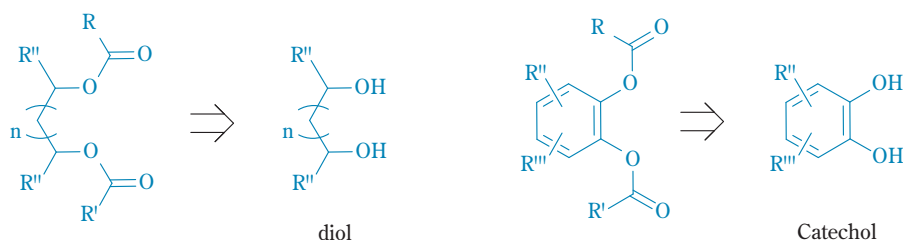


Fig. 3 Chemical structure of diol and catechol derivatives

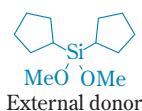
Table 2 Comparison of activity and stereo regularity between maleate analog and cyclic diester

Internal donor	External donor	Activity PP-kg/Cat-g	Stereoregularity X.I. ^{a)} wt%	Literature
 R = iBu, n-Pentyl, cycloHexyl		41–54	97.1–97.4	52)
		35	99.1	53)

a) X.I. is/represents the amount of insolubles crystallized and precipitated from mixed xylene solution

Table 3 Comparison of VOC and FOG between bis-(2-ethylhexyl)citraconate and phthalate

Internal donor	roop(H-PP1)	1GPR(H-PP1)	MFR g/10 min	T_m °C	mmmm %	Pellets	
	H ₂ /C ₃ mol/kol	H ₂ /C ₃ mol/kmol				VOC ppm	FOG ppm
	1.1	12.9	8.0	165.0	95.6	45	114
 R = <i>n</i> -octyl or 2-ethylhexyl	1.2	14.2	8.0	162.5	96.0	55	200



近年ではビス (2-エチルヘキシル) シトラコネートを用いた場合、フタル酸エステルに比べて水素反応性が向上するため、残留揮発成分 (VOC : Volatile Organic Compounds、FOG : Fogging compounds) が低減することが報告されている (Table 3)⁵⁵⁾。

また、シクロヘキサジカルボン酸誘導体のシス-トランス異性体の混合物を用いると、シス体またはトランス体を単独で用いるより分子量分布の広いPPが得られることは興味深い (Table 4)^{56), 57)}。また、1種類のシクロヘキサジカルボン酸誘導体のシス-トランス異性体混合物を用いるよりも、2種類のシクロ

ヘキサジカルボン酸誘導体のシス-トランス異性体混合物を用いた方が、さらに広分子量分布なPPが得られることも報告された (Table 4)⁵⁸⁾。

3. ジオールまたはカテコールから誘導されるジエステル化合物

ジオールから誘導されたジエステル化合物を内部ドナーとして用いた触媒が報告されている^{59)–61)}。2,4-ペンタンジオールジベンゾエートはジ-*n*-ブチルフタル酸エステルより活性が高く、高い立体規則性を与えることが見いだされている (Table 5)⁵⁹⁾。特徴的

Table 4 Results of molecular weight distribution using cyclohexane dicarboxylates

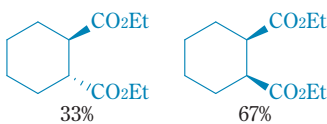
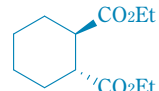
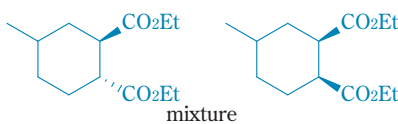
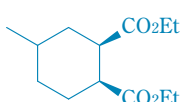
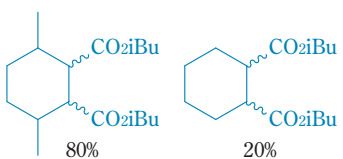
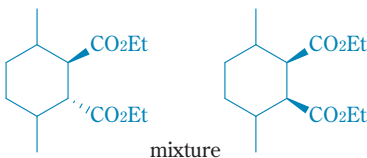
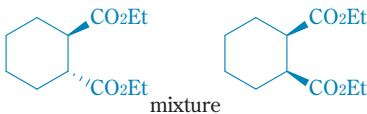
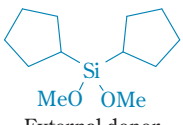
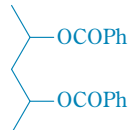
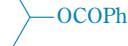
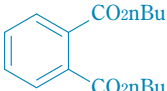
Internal donor	Activity PP-kg/Cat-g	Amount of C10 insoluble component wt%	M_w/M_n	M_z/M_w
	20.6	94.9	13.7	4.7
	20.8	96.5	6.6	4.6
	18.5	93.3	9.6	4.3
	20.2	92.4	6.0	5.1
	34.2	98.1	14.6	10.8
	32.7	98.0	13.4	12.6
	25.0	96.7	9.4	4.5
 External donor				

Table 5 Comparison of 2,4-pentanediol dibenzoate with di-*n*-butyl phthalate

Internal donor	External donor	Activity PP-kg/Cat-g	<i>mmm</i> %
	yes	51.0	99.5
	no	53.4	98.1
	yes	32.5	98.7

なのは、外部ドナー非存在下でも高活性・高立体規則性を維持できることである。この理由は、1,3-ジエーテルと同様に、有機アルミニウムと2,4-ペンタンジオールジベンゾエートが錯化しにくく触媒から除去されにくいと考えられる。

カテコールから誘導された5-*tert*-ブチル-3-メチル-1,2-フェニレンジベンゾエートを使用した触媒は^{(62)–(64)}、ジイソブチルフタル酸エステルや1,3-ジエーテルを内部ドナーとして使用した触媒に比べて、残留揮発成分含量が低いPPを与えることが見いだされた (Table 6)⁽⁶⁴⁾。

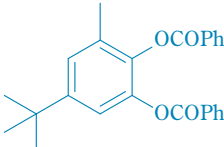
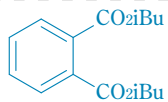
他にも、ジヒドロキシナフタレンから誘導された1,8-ナフタレンジイルジベンゾエート⁽⁶⁵⁾や水酸基を有する脂肪族エステルから誘導された3-ベンゾイルオキシ酪酸メチル⁽⁶⁶⁾を内部ドナーとして用いた触媒も、高活性・高立体規則性を発現することが見いだされている (Table 7)。

外部ドナーの探索、開発

1. 高立体特異性と高水素反応性を同時に発現する触媒系の検討

インパクトコポリマー (ICP: プロピレン単独重合体とエチレン-プロピレン共重合体からなる組成物) の射出成形材料への適用を念頭に、高立体規則性と高水

Table 6 Comparison of 5-*t*-butyl-3-methyl-1,2-phenylene dibenzoate with di-*i*-butyl phthalate

Internal donor	Volatiles content μg/g
	21–26
	47.7–55.6
1,3-diether	46.9

素反応性を同時に発現する触媒系の検討が活発である。高水素反応性を持つ触媒はVOC、FOGの低減にも寄与できる可能性があるためと考えられる。高立体規則性なPPを製造するには、適度な嵩密度と電子密度を有するアルキルアルコキシシラン ($R_nSi(OR')_{4-n}$) が適していることが報告されており^{(67)–(70)}、工業的にも使用されている。その中でアミノ基を有する*N*-(トリエトキシシリル) ジエチルアミン (Uドナー) が、高水素反応性を有し、かつ高立体規則性を発現することが報告された (Table 8)⁽⁷¹⁾。

Table 7 Comparison of activity and stereo regularity between 1,8-Naphthalenediyl dibenzoate and methyl 3-benzoyloxybutyrate

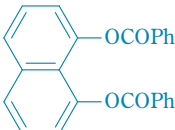
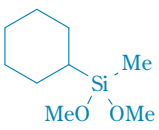
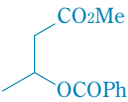
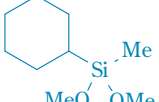
Internal donor	External donor	Activity PP-kg/Cat-g	Stereo regularity %
		51.2	Cold xylene soluble 1.82
		19.3	Isotacticity 98.9

Table 8 Effect of *N*-(triethoxysilyl)diethylamine

External donor	Activity PP-kg/Cat-g	MFR g/10 min	T_m °C	<i>mmmm</i> %
	43.9	444	162.7	98.9
	37.8	120	162.3	98.1
	32.3	600	161.8	97.1
	42.6	76.5	162.2	98.0

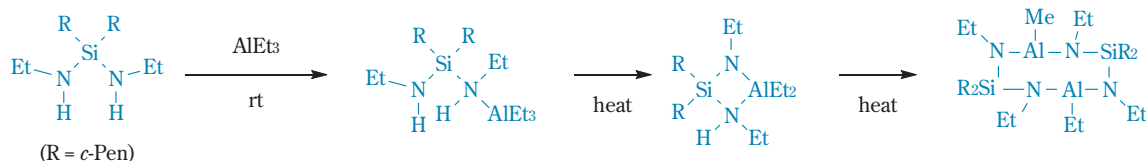
Polymerization conditions: 70 °C, H₂: 0.4MPa, in heptane

Table 9 Effect of cyclopentyl(diethyl)aminodimethoxysilane

External donor	Activity PP-kg/Cat-g	MFR g/10 min	Amount of C10 soluble component %	<i>mmmm</i> %	M_w/M_n
	35.1	32	0.58	99.8	7.9
	40.0	27	0.39	98.0	6.4
	23.0	33	0.72	98.0	5.5
	25.3	30	0.39	99.3	4.6

Internal donor

Polymerization conditions: 70 °C, in propylene



Scheme 1 Reaction of dialkylbis(ethylamino)silane with AlEt₃

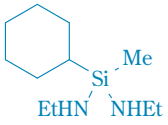
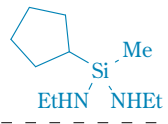
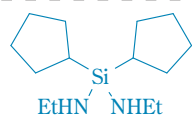
UDナー開発後、UDナーと類似構造を持つシクロペンチル（ジエチルアミノ）ジメトキシシラン⁷²⁾を用いると、高い立体規則性を発現することが報告された（Table 9）⁷³⁾。

ジアルキルビス（エチルアミノ）シランが、UDナーと類似構造である*N*-（トリエトキシシリル）ジイソプロピルアミンより高い水素反応性を発現することも見いだされている⁷⁴⁾。ジアルキルビス（エチルアミノ）シランは活性水素を有するため、重合で使用するアルキルアルミニウムと反応し、反応熱によりオリゴマー化

すると考えられている（Scheme 1）⁷⁵⁾。しかし、ジアルキルビス（エチルアミノ）シランが外部ドナーとして触媒にどのように作用しているかは分かっていない。

ケイ素上に存在する二つのアルキル基のうち、一つの嵩が高い非対称のシクロペンチルメチルビス（エチルアミノ）シランまたはシクロヘキシルメチルビス（エチルアミノ）シランを用いた場合、両方の置換基が嵩高いジアルキルビス（エチルアミノ）シランより重合活性および立体規則性が同等以上に高く、80 °Cの重合において水素反応性が向上することが報

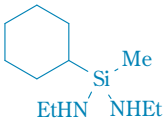
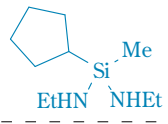
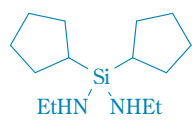
Table 10 Hydrogen response in propylene polymerization

External donor	Temperature °C	Activity PP-kg/Cat-g	MFR g/10 min	XS ^{a)} wt%
	75	55.2	260	1.8
	80	64.3	330	1.7
	75	49.2	320	1.6
	80	57.0	350	1.5
	75	57.3	190	1.4
	80	63.6	240	1.7

Polymerization conditions: H₂ gas/propylene = 4 L/1.4 L

a) Cold xylene soluble

Table 11 Hydrogen controllability in ICP polymerization

External donor	Temperature °C	Polymerization activity at homo stage PP-kg/Cat-g	Ethylene-propylene copolymerization activity ICP-kg/Cat-g	ICP-MFR g/10 min
	75	50.2	66.6	37
	80	60.3	70.2	120
	75	47.4	63.7	35
	80	53.9	63.6	140
	75	54.6	71.7	28
	80	46.5	59.4	64

告されている (Table 10)⁷⁶⁾。ICPの重合においても、ジシクロペンチルビス (エチルアミノ) シランに比べて、ホモ部およびホールポリマーの重合活性が低下することなく水素反応性が向上した (Table 11)⁷⁶⁾。

プロピレンと接触する前の触媒にジビニルジメチルシランを事前接触し、さらに有機アルミニウム存在下で *tert*-ブチルメチルビス (エチルアミノ) シランが接触した触媒成分を用いると、外部ドナーに *tert*-ブチルメチルビス (エチルアミノ) シランを用いたときと比べて水素反応性が向上することが見いだされている (Table 12)⁷⁷⁾。本手法は、アルキルアルコキシシランにも有効であるとされている (Table 13)。重合前の触媒と外部ドナーの事前接触による水素反応性の向上は興味深い、立体規則性の低下や触媒の調整から製造使用までの保管安定性等に課題があると思われる。

n-プロピルトリメトキシシランがジイソプロピルジ

メトキシシランより水素反応性が高いことが見いだされた (Table 14)⁷⁸⁾。その結果、*n*-プロピルトリメトキシシランの方が、ジイソプロピルジメトキシシランより FOG が低い PP を与えた。

内部ドナーとして 5-*tert*-ブチル-3-メチル-1,2-フェニレンジベンゾエートを使用した触媒と Table 15 記載の脂肪族ジエステルとの組み合わせで、立体規則性を維持したまま、高い水素反応性を発現することが見いだされた⁷⁹⁾。フタル酸エステルを内部ドナーとして使用した場合、アルキルアルコキシシランが外部ドナーとして有用であり、アルキルアルコキシシランは、フタル酸エステル以外の内部ドナーにも有用であることが報告されている。しかし、この結果は、それぞれの内部ドナーにはアルコキシシラン以外の最適な外部ドナーがあり、また、新たな効果が見いだされる可能性があることを示唆している。

Table 12 Effect of pre-mixing solid component with divinyl dimethylsilane and *tert*-butylmethylbis(ethylamino)silane

Method A				Activity PP-kg/Cat-g	MFR g/10 min	XS ^{a)} wt%
Solid component						
	Heptane 70 °C, 2 h	Heptane 30 °C, 2 h	AlEt ₃	55.8	260	2.6
	H ₂ gas/propylene = 4 L/1.4 L 70 °C			-----		
Method B						
solid component						
	H ₂ gas/propylene = 4 L/1.4 L 70 °C			47.8	80	1.9

				a) Cold xylene soluble		

a) Cold xylene soluble

Table 13 Effect of pre-mixing solid component with external donor

External donor	Method	Activity PP-kg/Cat-g	MFR g/10 min	Literature
	A	59.3	200	77)
	B	50.2	170	74)
	A	42.5	35	77)
	B	57.7	17	74)

Polymerization conditions: 70 °C, H₂ gas/propylene = 4 L/1.4 L

Table 14 Comparison of FOG between *n*-propyltrimethoxysilane and isopropyltrimethoxysilane

External donor	Catalyst	H ₂ /C ₃ mol/mol	MFR dg/min	FOG μ/g
	A	0.0175	20	287
	B	0.0085	20	166

	A	0.061	20	378
	B	0.0376	20	301

A: US patent 4866022

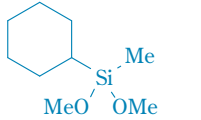
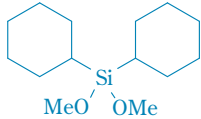
B: US patent 5093415

2. 複数のドナー使用、重合法と組み合わせた重合挙動、PP構造の制御

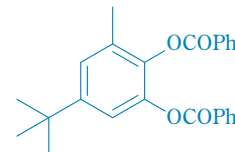
外部ドナーは、重合活性、水素反応性やPPの立体規則性、分子量分布などを制御する。しかしながら、一つ外部ドナーで複数のパラメーター制御を行うことは困難な場合も多い。そのため複数の外部ドナーの使用が考えられるが、一方の外部ドナーが支配的に作用し他方の効果を抑制、または両方の効果を相殺するこ

とがあり、複数の外部ドナーの使用は容易ではない。そのような課題を克服し、それぞれの外部ドナーの効果を有効に引き出した例が報告されている^{80)–86)}。例えば、一方の外部ドナーの効果が優先的に発現することを利用し、第1ステップでは、1種類の外部ドナーを使用し、第2ステップで異なる外部ドナーを添加し外部ドナーを混合使用することで、高い立体規則性、溶解性が比較的高いPPを得ることに成功している⁸²⁾。

Table 15 Comparison of diester and alkylalkoxysilane

External donor	n	Activity PP-kg/Cat-g	MFR g/10 min	XI ^{a)} wt%
	4	66	40	98.1
	5	75	52	98.3
	6	61	49	98.5
		104	11	98.6
		90	7	98.9

Internal donor



Polymerization conditions: 70 °C, in hexane

a) The amount of insoluble xylene

おわりに

1954年にG. NattaらがPPの合成に成功した後、PPの高性能化や生産性、重合プロセス安定性の向上を実現する触媒技術開発が行われ、内部ドナーのフタル酸エステルフリー化や、自動車室内のVOC低減^{87)–89)}を実現する触媒技術開発が継続されてきた^{55), 64), 78)}。今後もVOC低減や薄肉化のためのPPの強度向上のために、水素反応性の制御や立体特異性の向上等の触媒技術のブラッシュアップが求められている。これまでの蓄積データを基にしたAIの活用で、ドナー成分の探索、触媒技術開発が加速するのみならず、今までにない特長を持った触媒の出現が期待される。PPの生産性や1次構造を決定するのは重合触媒であることは今後も変わらない事実であり、重合プロセスを含めたPP触媒の技術開発は継続されていくと考えられる。

引用文献

- 1) 経済産業省, “世界の石油化学製品の今後の需給動向(2019年10月)”, https://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/mono/chemistry/sekaijyukyudoukou201910.html (参照2022/2/3).
- 2) 石油化学新報, 2021/11/26, p.2-3.
- 3) G. Natta *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 77, 1708 (1955).
- 4) ネロ・パスクイーニ(横山 裕, 坂本 浩基 翻訳監修), “新版 ポリプロピレンハンドブック”, 初版, 日刊工業新聞社 (2012), p.17-22.
- 5) J. R. Severn, “Multimodal Polymers with Supported Catalysts. Design and Production (Eds.: A. R. Albulnia *et al.*)”, Springer Nature (2019), p.1-53.
- 6) C. Paulik *et al.*, Macromol. Chem. Phys., 222 (23), 2100302 (2021).
- 7) P. Galli, “International Union of Pure and Applied Chemistry, Structural Order in Polymers, (Eds.: F. Ciardelli and P. Giusti)”, Pergamon Press (1981), p.63.
- 8) Esso Res. & Eng. Co., US 3032510 A (1962).
- 9) Esso Res. & Eng. Co., US 3128252 A (1964).
- 10) Esso Res. & Eng. Co., US 3130003 A (1964).
- 11) Anderson, Chem. Co., Division of Stauffer Chem. Co., “Technical Bulletin Titanium Trichloride Anhydrous”, August 1959.
- 12) Solvay & Cie, DE 2213086 C2 (1972).
- 13) Ivay&CIE, US 113769233 (1973).
- 14) A. Bernard and B. Fiasse (Eds.: Keii, T., Soga, K.), “Catalytic Olefin Polymerization”, Kodansha, Elsevier (1990), p.405.
- 15) Borealis AG, WO 2013/004781 A1 (2013).
- 16) 出光興産(株), WO2005/097842 A1 (2005).
- 17) Montedison S.p.A, GB 1286867 A (1968).
- 18) I. Pasquon and U. Giannini, (Eds.: J. R. Anderson and M. Boudart), “Catalysis Science and Technology”, Springer Verlag, Berlin (1984), Vol. 6, Chapter 2.
- 19) Montedison S.p.A, BE 785332 A (1972).
- 20) Montedison S.p.A, BE 785334 A (1972).
- 21) Montedison S.p.A and Mitsui Petrochemical Industries Tokyo, C, DE 2643143 C2 (1977).
- 22) Shell Oil, US 4414132 (1979).
- 23) Shell Oil, US 4393182 (1979).
- 24) B. L. Goodall, (Eds.: R. P. Quirk), “Transition Metal Catalyzed Polymerizations, Alkenes and Dienes”, Harwood Academic Publishers, NewYork (1983), PartA, p.355.

- 25) Montedison S.p.A, EP 45977 B2 (1982).
- 26) M. C. Sacchi *et al.*, *Macromolecules*, 24, 6823 (1991).
- 27) HIMONT Incorporated, US 4971937 A (1990).
- 28) E. Albizzati *et al.*, (Eds.: G. Fink *et al.*), “Ziegler Catalysts. Recent Scientific Innovations and Technological Improvements”, Springer-Verlag (1995), p.413.
- 29) J. R. Severn, (Eds.: A. R. Albunia *et al.*), “Multimodal Polymers with Supported Catalysts. Design and Production”, Springer Nature (2019), p.5.
- 30) Basell Polyolefine, WO 200063261 A1 (2000).
- 31) G. Cecchin *et al.*, *Macromolecular Symposia*, 173, 1951 (2001).
- 32) J. C. Chadwick *et al.*, *Macromolecules*, 37, 9722 (2004).
- 33) ネロ・パスクイーニ (横山 裕, 坂本 浩基 翻訳監修), “新版 ポリプロピレンハンドブック”, 初版, 日刊工業新聞社 (2012), p.21.
- 34) 昭和電工(株), JP 2931388 B2 (1990).
- 35) 昭和電工(株), JP 4173809 A (1990).
- 36) 昭和電工(株), JP 2908866 B2 (1990).
- 37) 昭和電工(株), JP 8143619 A (1994).
- 38) 昭和電工(株), JP 8143622 A (1994).
- 39) 日本ポリオレフィン(株), JP 10298224 A (1997).
- 40) 昭和電工(株), JP 3489889 B2 (1994).
- 41) 出光興産(株), WO 9910390 A (1997).
- 42) 出光興産(株), JP 11199628 A (1998).
- 43) Montell Technology Company, WO 9856830 A (1998).
- 44) Montell Technology Company, WO 9856833 A (1998).
- 45) Montell Technology Company, WO 9856834 A (1998).
- 46) 内閣府 食品安全委員会, “第14回 器具・容器包装専門調査会 会議資料”, <https://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20101001ky1> (参照2022/3/9).
- 47) 塩ビ工業・環境協会, 「可塑剤をめぐる最近の動向」 https://www.vec.gr.jp/anzen/anzen2_4.html (参照2022/2/10).
- 48) 厚生労働省, “日本、EU、米国におけるフタル酸エステル含有おもちゃ等禁止措置の相違比較表”, <https://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/06/dl/s0608-8d.pdf> (参照2022/2/10).
- 49) 厚生労働省, “「食品、添加物等の規格基準(昭和34年厚生省告示第370号)の一部改正(器具及び容器包装並びにおもちゃ)」に対して寄せられた御意見等について”, <https://www.mhlw.go.jp/public/kekka/2002/p0318-1a.html> (参照2022/2/10).
- 50) (独)製品評価技術評価機構, “第2種特定化学物質” https://www.nite.go.jp/chem/jcheck/list6.action?category=212&request_locale=ja (参照2022/2/10).
- 51) 厚生労働省, “「食品、添加物等の規格基準(昭和34年厚生省告示第370号)の一部改正(器具及び容器包装並びにおもちゃ)」に対して寄せられた御意見等について”, <https://www.mhlw.go.jp/public/kekka/2002/p0318-1c.html> (参照2022/2/10).
- 52) BASSELL POLIOLEFINE ITALIA SPA, JP 4295101 B (2005).
- 53) HANWHA TOTAL PETROCHEMICAL, WO 2011087231 A (2011).
- 54) 中国石油天然气股份有限公司, CN 101824106 A (2009).
- 55) Borealis AG, JP 2016537463 A (2016).
- 56) 三井化学(株), WO 2006077946 A (2006).
- 57) 三井化学(株), WO 2006077946 A (2006).
- 58) 三井化学(株), WO 2009069483 A (2009).
- 59) BEIJING RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL INDUSTRY, CHINA PETROLEUM & CHEMICAL CORPORATION, WO 2003068828 A (2003).
- 60) CHINA PETROLEUM & CHEMICAL, CN 101824112 A (2009).
- 61) CHINA PETROLEUM & CHEMICAL, CN 101864009 A (2009).
- 62) DOW GLOBAL TECHNOLOGIES INC, WO 2010078480 A (2009).
- 63) DOW GLOBAL TECHNOLOGIES INC, WO 2010078485 A (2009).
- 64) DOW GLOBAL TECHNOLOGIES INC, WO 2010078503 A (2009).
- 65) BASF CATALYSTS LLC, WO 2010014320 A (2010).
- 66) CHINA PETROLEUM & CHEMICAL, WO 2005105858 A (2005).
- 67) Härkönen, M., & Seppala, J. V., *Macromolecular Chemistry*, 160, 2535 (1989).
- 68) Härkönen, M., & Seppala, J. V., *Studies in Surface Science*, 56, 87 (1990).
- 69) Härkönen, M., & Seppala, J. V., *Macromolecular Chemistry*, 192, 721 (1991).
- 70) Härkönen, M., & Seppala, J. V., *Macromolecular Chemistry*, 193, 1413 (1992).
- 71) 宇部興産(株), WO 2004016662 A1 (2004).
- 72) 宇部興産(株), JP 08003215 A (1996).
- 73) 三井化学(株), WO 2019004418 A1 (2019).
- 74) 東邦チタニウム(株), JP5158856 B (2006).
- 75) Passarelli *et al.*, *Dalton Trans.*, 2004, 1424.
- 76) 東邦チタニウム(株), WO 2018207642 A1 (2018).

- 77) 東邦チタニウム(株), WO 2010106888 A1 (2010).
- 78) Sabic Global Technologies B. V., WO 2016198344 A1 (2016).
- 79) BASELL POLIOLEFINE ITALIA S. R. L., WO 2013092205 A1 (2013).
- 80) 三井化学(株), JP03007703 A (1991).
- 81) Fina Technology, Inc., US6133385 A (1994).
- 82) EXXONMOBIL CHEMICAL PATENTS Inc., WO 1995021203 A1 (1995).
- 83) EXXONMOBIL CHEMICAL PATENTS Inc., WO 1999058585 A1 (1999).
- 84) 住友化学(株), US 6337377 B1 (2000).
- 85) UNION CARBIDE CHEMICALS&PLASTICS TECHNOLOGY, WO 2003106512 A2 (2003).
- 86) EXXONMOBIL CHEMICAL PATENTS Inc., WO 2005111089 A2 (2005).
- 87) 厚生労働省, “車室内VOCの低減に対する 自工会自主取り組みについて”, <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000015434.pdf> (参照2022/2/17).
- 88) (一社)日本自動車工業会, “JAMA-車室内VOC(揮発性有機化合物)低減に対する自主取り組み”, https://www.jama.or.jp/eco/voc/voc_03.html (参照2022/2/17).
- 89) 上海艾路謨商贸有限公司 林田 輝昭, “中国におけるVOC規制 ～最新動向とGB規格への対応について～ (chematels.com)”, <https://chematels.com/article/ckhjs43z419ny0b24rhtqbp0> (参照2022/2/17).

PROFILE



長谷川 正行

Masayuki HASEGAWA

住友化学株式会社
エッセンシャルケミカルズ研究所
主席研究員
博士 (工学)

新規TLR7ワクチンアジュバントの研究開発

—Pandemic PreparednessとGlobal Healthへの貢献を目指して—



住友ファーマ株式会社
ワクチン事業担当
福島 晃久

Novel TLR7 Vaccine Adjuvants: Pandemic Preparedness and Global Health

Sumitomo Pharma. Co., Ltd.
Vaccines
Akihisa FUKUSHIMA

Rational optimization of low molecular weight compounds by chemical analoging and modern formulation technology enables vaccine adjuvants to have limited systemic bioavailability and remain localized for optimal safety and efficacy profiles. We have successfully discovered novel TLR7 vaccine adjuvants, DSP-0546E and DSP-0546LP, based on our expertise in non-clinical and clinical studies of TLR7 agonists. A universal influenza vaccine and several malaria vaccine candidates have been developed in combination with promising antigens designed by adopting the latest approaches, *e.g.*, Reverse Vaccinology 2.0. We are eager to move forward with the research and development of next generation vaccines through collaborative innovation using our new ground-breaking adjuvant technology, in an effort to contribute to pandemic preparedness and global health.

はじめに

新型コロナウイルス感染症の世界的な大流行によって感染症の脅威が再認識されたが、人類はペスト、コレラ、天然痘、インフルエンザ等、これまでに何度も大規模な伝染病を経験してきた。1798年にJennerが初めての感染症予防ワクチンとなる牛痘による種痘法を実証して以来、感染症を予防するというワクチンの基本的発想に基づいて、これまでにさまざまなモダリティ*1の画期的なワクチンが開発されている。本稿では、最新のワクチン学に基づいた合理的なワクチンデザインと当社の技術基盤である新規TLR7*2ワクチンアジュバント（免疫強化剤）、さらに開発中のユニバー

サルインフルエンザワクチンやマラリアワクチンについて紹介する。

ワクチン学の進化とワクチン基盤技術

“Life can only be understood backwards, but it must be lived forwards.” Søren Kierkegaard

ワクチンを開発する学問であるワクチン学にも基本的な考え方があり、自然界におけるモデルの存在や、病原体と感染病理、さらに宿主免疫システムの理解が必要である。例えば、天然痘や黄熱は感染後に回復すれば終生免疫が成立し2度とかからないが、

*1 モダリティ：医薬品の分野においては創薬技術の方法・手段の分類を表し、低分子化合物、ペプチド、抗体、核酸、細胞等のさまざまな分子基盤技術が含まれる。

*2 TLR7：TLR（Toll様受容体）は種々の病原体を感知して自然免疫を作動させる受容体であり、TLR7はウイルス由来のRNAを感知して自然免疫応答を引き起こすToll様受容体の一つである。

赤痢やマラリア等、繰り返し発病する感染症もあり、それぞれのワクチンをデザインする上で手掛かりとなる。

一般的に、標的となる病原体に対する中和抗体*3が誘導され、さらに中和抗体の移入による受動免疫が成立する感染症の場合は、抗体誘導を軸としたワクチンの開発が期待される。例えば、ポリオワクチンはサルを用いたウイルス感染実験モデルの詳細な解析結果に基づいて中和抗体を誘導する生ワクチン*4が開発され¹⁾、中和抗体を誘導する日本脳炎不活化ワクチンはマウス感染モデルの詳細な分析結果に基づいて開発された²⁾。ポリオや日本脳炎のようにウイルスが生体内に侵入した後、血流を介して標的臓器に到達する場合は中和抗体が作用する機会が存在すると考えられるが、細胞から細胞へ直接移行するヘルペスウイルスやHTLV-1ウイルス（ヒトT細胞白血病ウイルス）等は血液中の抗体が病原体に作用する機会がほとんどないため、抗体の移入や誘導のみによって予防することは困難であると考えられる。

古典的には感染症を引き起こす病原体を生体から分離同定し、培養、不活化等を経て、ワクチンを作製するが、2000年代に入ってゲノム解析が急速に進み、さまざまな病原体の遺伝子配列が同定された。遺伝子組み換え技術の進歩もあり、病原体構成成分（コンポーネントワクチン）を人工的、効率的、かつ比較的安価に作製することが可能となった。さらにヒト免疫学と構造生物学も駆使した合理的な抗原デザインアプローチである“Reverse Vaccinology 2.0”*5も技術的に可能となった³⁾。

ワクチンが有効であるためには、対象となる病原体に対抗する宿主免疫システムを適切に刺激し、十分な力価の中和抗体や抗原特異的Tリンパ球*6を誘導する必要がある。上述の“Reverse Vaccinology 2.0”を駆使して抗原を合理的にデザインしたとしても、抗原単独では適切な免疫誘導が困難であるため、ワクチンアジュバントを添加する必要がある場合が多い。アジュバントとは助けるという意味のラテン語“*adjuvare*”を語源に持ち、免疫反応を強める作用や質的に異なる免疫反応を誘導する作用を有するため、ワクチン抗原の添加剤として広く利用されている。現在も多くのワクチンに添加されているアルミニウム塩は、1926年にジフテリアワクチンのアジュバントとして初めてヒトで応用された。それ以来、さまざまなワクチンアジュバントの研究開発が進められており、アジュバントはワクチンにおける重要な構成成分の一つであると認識されている（Table 1）。

当社のアジュバント技術

1. スミフェロンからTLR7アゴニスト研究開発へ

1957年にウイルス増殖を抑制する物質として同定されたインターフェロン- α ¹²⁾を含有するスミフェロンは、当社が1980年に英国Burroughs, Wellcome & Co（当時）から技術導入した注射剤であり、1987年に腎癌、1992年にC型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善の承認等を取得した。1990年代に入り、免疫学の進展に伴ってインターフェロン- α の多彩な生物活性、特に免疫調節作用が明らかとなった。我々

Table 1 Adjuvants

Adjuvant	Composition	Target molecule	Vaccines	Reference
Aluminum	Potassium aluminum sulfate, etc.	NLRP3	DTaP-IPV, etc.	4)
AS01	Monophosphoryl lipid A and QS-21 in a liposomal formulation	TLR4	Shingrix, Mosquirix	5)
AS03	Squalene, α -tocopherol, and PS 80	Unknown	Influenza vaccines	6)
AS04	Monophosphoryl lipid A and aluminum salt	TLR4	Cervarix	7)
MF59	Squalene, PS 80 and Sorbitan trioleate	MyD88	Influenza vaccines	8)
CpG	CpG 1018	TLR9	Heplisav-B	9)
Matrix-M	Saponin in a liposomal formulation	NLRP3	NVX-CoV2373	10)
Algel-IMDG	Imidazoquinoline class molecule and aluminum hydroxide gel	TLR7/8	Covaxin	11)

*3 中和抗体：病原体や毒素に結合し、感染性や毒性等の宿主に及ぼす生物学的な影響を中和する抗体の総称である。通常、中和によって感染性や病原性は失われる。

*4 生ワクチンと不活化ワクチン：生ワクチンは生きた病原体の毒性を低下させて作製されたワクチンであり、不活化ワクチンは病原体の感染能力を失わせた（不活化）ものを原料として作製されたワクチンである。

*5 Reverse Vaccinology 2.0：病原体ゲノムや抗原の立体構造、さらに抗原に対するヒトBリンパ球や抗体の反応性に係る情報を集約し、合理的なワクチンデザインを可能にする最新理論の一つ。

*6 Tリンパ球とBリンパ球：リンパ球は白血球の1つであり、抗原を特異的に認識する。Tリンパ球とBリンパ球に分類され、Tリンパ球は細胞性免疫を担い、獲得免疫の司令塔として機能する。Bリンパ球は液性免疫を担い、抗体を産生する。

は免疫学的なインターフェロン- α の重要性を再認識し、免疫領域への応用可能性を考えたインターフェロン- α 誘導剤のスクリーニング研究を開始した。当時はフェノタイプスクリーニング*7と言われる手法を用いてインターフェロンを誘導する合成低分子化合物の探索を進めており、フェノタイプスクリーニングはスループット性も低く、オフターゲット等のノイズも多いことから決して効率的とはいえなかった。しかし、2002年にTLR7と呼ばれる受容体がある種の低分子化合物を認識することが報告され¹³⁾、インターフェロン- α 誘導剤の創薬研究は大きく進展する。当時の最先端の技術により、TLR7遺伝子導入細胞や遺伝子改変マウスを人工的に作製し、創薬ツールとして活用することが可能となった。化合物のTLR7特異的な作動性を構造最適化によって強めていくアプローチを用いて、複数の有望な新規化合物群の同定に成功した^{14), 15)}。また、Toll様受容体群が病原体由来の種々の成分の認識に関与する膜タンパク群であり、TLR7はウイルス等に由来する1本鎖RNAの認識に関与することが明らかとなった¹⁶⁾。

上記の知見に加えて、我々は独自の研究によりTLR7作動薬がTh2側に偏った免疫系のTh1/Th2*8バランスを是正することや¹⁷⁾、TLR7依存的にインターフェロン- α を誘導し、Tリンパ球、Bリンパ球*6、NK細胞*9、およびNKT細胞*9を活性化することを例証してきた¹⁸⁾。TLR7作動薬がウイルス感染を化学的に模倣することによって、気管支喘息、アレルギー性鼻炎などのアレルギー性疾患において長期寛解をもたらす治療薬になることが期待されたため、AstraZenecaと共同でアレルギー性疾患治療剤としての臨床試験を実施してきた^{19), 20)}。また、固形がん治療剤として米国における第1相臨床試験を実施中である。

2. 新規ワクチンアジュバントDSP-0546EとDSP-0546LPの発見

Toll様受容体群を含むpattern-recognition receptors (PRRs) は、その名前の通り病原体固有に存在する構成分子のパターン (pathogen-associated molecular patterns: PAMPs) を認識するため、TLR作動薬作用

を有するリガンドは比較的分子量が大きい。そのため、化学修飾による物性変換等に対する効果は限定的な場合が多い。一方、TLR7は上述の通りimidazoquinoline等の低分子化合物を認識するため、化学合成および修飾による化合物デザインの自由度が大きい。当社はTLR7作動薬を用いたアレルギー性疾患治療剤や固形がん治療剤の研究開発を通して、化合物合成、非臨床試験、および臨床試験に係る多くの知見を蓄積してきた。特に、我々は構造活性相関を把握していたことから、強い活性を維持しながら化合物の性状を大きく変化させる側鎖も合理的にデザインすることが可能であった。我々は脂質をTLR7作動薬に化学架橋させた一連の化合物を合成し、*in vitro*および*in vivo*スクリーニング*10を経て、新規ピリミジン誘導体TLR7作動薬DSP-0546の同定に成功した。しかし、DSP-0546はリピッドを化学架橋させていることから親油性であり、免疫薬理学的に十分なワクチンアジュバントとしての機能を付加するためには適切な製剤化が必要である。特に薬効と安全性のバランスを適切に保つためには、アジュバント作用に起因する過剰な炎症反応をできる限り抑制する必要がある。そこで我々はナノ粒子剤型に着目し、種々の検討を進め、ついに安定な水中油型エマルジョン*11製剤DSP-0546Eとリポソーム製剤DSP-0546LPの2剤型の確立に成功した^{21), 22)}。

Aluminumや水中油型エマルジョン等の既承認アジュバントは、抗体誘導能を有する一方で、1型ヘルパーTリンパ球、細胞傷害性Tリンパ球、Th1型IgG等のTh1型免疫誘導能が弱く²³⁾、ユニバーサルインフルエンザワクチンやマラリアワクチンを含む一部のワクチンが目的とする機能性抗体*12の誘導が困難など、課題が多い。一方、当社のワクチンアジュバントは抗原に添加することによって、抗原に対するTh1型獲得免疫、すなわち抗原特異的な多能性1型ヘルパーTリンパ球、細胞傷害性Tリンパ球、マウスIgG2抗体等を誘導することが明らかとなっている²⁴⁾。

TLR7は形質細胞様樹状細胞やBリンパ球等に発現しており、細胞内シグナル伝達を介した直接的な活性化のみならずインターフェロン- α 等のサイトカイン産

*7 フェノタイプスクリーニング：細胞や動物の表現型を指標に化合物等を探索する創薬手法の一つである。

*8 Th1/Th2：Type 1 helper T lymphocyte (Th1) とType 2 helper T lymphocyte (Th2) はTリンパ球のサブタイプであり、分泌するサイトカイン（主に免疫担当細胞から分泌される生理活性タンパク質）の種類によって分類されている。Th1は主にインターフェロン- γ 等を、Th2はインターロイキン-4等をそれぞれ分泌する。Bリンパ球が産生する抗体の量と質を決定する重要な役割を担う。

*9 NK細胞とNKT細胞：NK (natural killer) 細胞はリンパ球の1種であり、腫瘍細胞やウイルス感染細胞を傷害する能力を有する。NKT細胞はTリンパ球とNK細胞の両方の特徴を持つ。

*10 *in vitro*および*in vivo*スクリーニング：創薬シーズ探索（スクリーニング）のうち、*in vitro*は試験管内等の反応系を用い、*in vivo*は動物等における生体内反応を評価する。

*11 水中油型エマルジョン：水相に油滴を分散させた溶液のことである。

*12 機能性抗体：単に抗原に結合するだけでなく、抗体依存性細胞傷害活性や補体依存性細胞傷害活性等の機能を有する抗体。

生を介した免疫担当細胞刺激によって、Bリンパ球とTリンパ球や形質細胞様樹状細胞とTリンパ球の細胞間相互作用を促進し、機能的抗体産生および機能的Tリンパ球が誘導されと考えられる (Fig. 1)。

当社の開発候補ワクチン

1. ユニバーサルインフルエンザワクチン

A型インフルエンザは、例年全世界で約50万人の死者を出す重篤な呼吸器感染症であり、パンデミックインフルエンザによる経済損失は約50兆円と見積もられている²⁵⁾。WHOのGlobal Influenza Strategy 2019–2030やわが国の医療分野研究開発推進計画において、ユニバーサルインフルエンザワクチンの実用化が2030年頃までの達成目標の1例として明記されている^{26), 27)}。現行のインフルエンザワクチンは、ウイルスの抗原変異に起因する毎年の流行株選択、製造、および接種が

必要であり、また、新型インフルエンザウイルスには対応が困難であること等の問題を抱えている (Fig. 2)。また、新型コロナウイルスワクチンとして応用されたmRNAワクチン技術は、製造リードタイムが比較的短いという利点があるものの、新型インフルエンザウイルスの発生時にはゲノム情報が明らかとなってから設計・製造を開始し、さらに非臨床研究および臨床研究を経て検証する時間が必要である。早くても社会実装までに数カ月を要し、その間に発生する犠牲者を救う根本的な解決とはならない。これらの問題を全て解決し得る抗原変異に関わらず効果を持つ万能型インフルエンザワクチンの社会的意義は高いが、いまだ実用化には至っていない。

近年、抗原変異インフルエンザウイルスを幅広く防御する「交差防御抗体」の存在が相次いで発見され、動物モデルで有効性を示す複数のワクチンシーズが報告された^{28)–30)}。しかし、これらのワクチンシーズは複

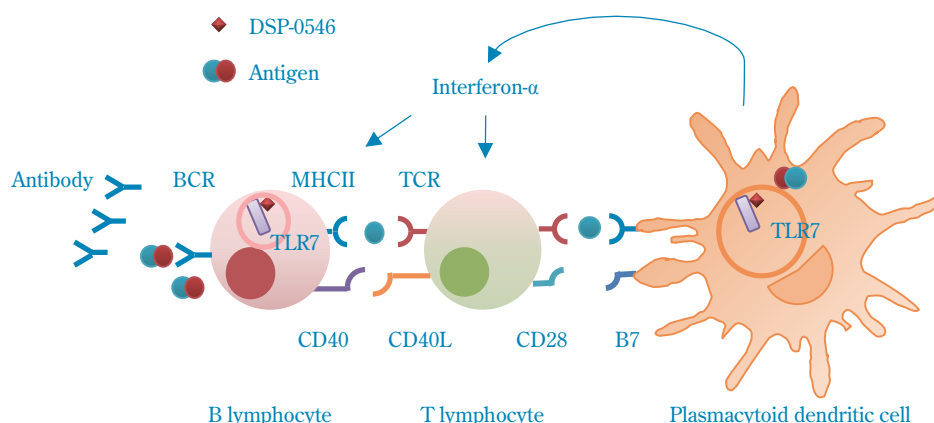


Fig. 1 Putative mode of action of DSP-0546E/LP-adjuvanted vaccines

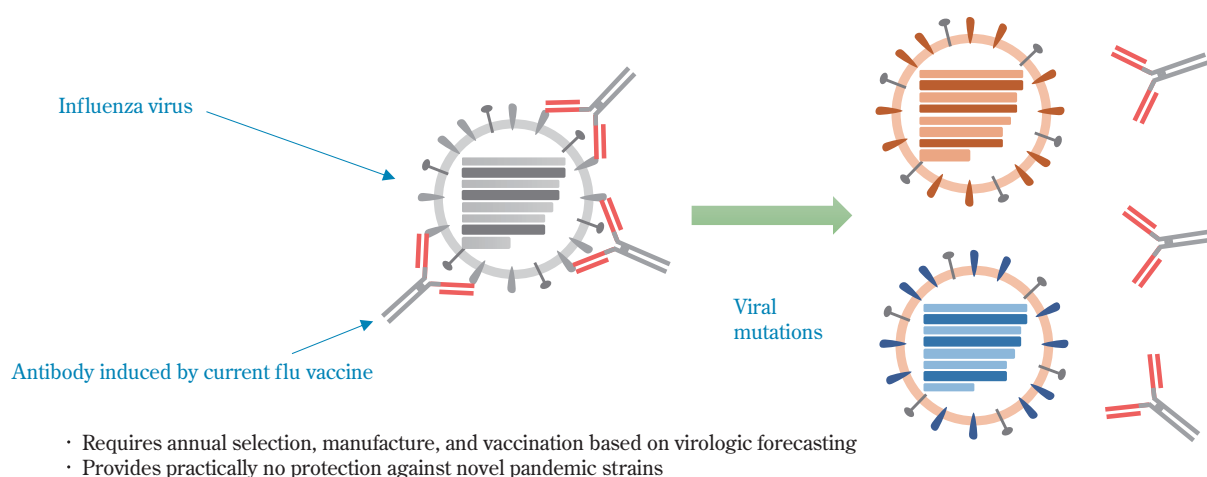


Fig. 2 Issues of current flu vaccines

雑な高次構造の維持や限定的なエピトープ*13、さらには機能性抗体の効率の誘導法等、実用化に向けた課題が多い。一方、当社のユニバーサルインフルエンザワクチン候補はこれまでの複雑な抗原とは異なる新しいインフルエンザワクチン抗原を採用している。その新しい抗原は“Reverse Vaccinology 2.0”を取り入れたアプローチを用いて、国立感染症研究所の高橋らによって見いだされた (Fig. 3)。すなわちウイルス感染後に誘導される免疫応答を詳細に解析した結果、多様なインフルエンザウイルスに対する交差防御抗体を誘導する新規エピトープ (LAH epitope) が明らかとなり、さらに、従来のユニバーサルインフルエンザワクチンシーズの課題を克服し得る新たな膜融合型HA抗原 (fHA antigen) の同定に成功したのである³¹⁾。当社と国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の医療研究開発革新基盤創成事業 (CiCLE) の支援を受けて、当該ユニバーサルインフルエンザワクチンの実用化に向けた共同研究を実施しており、新規膜融合型HA抗原の製造プロセスや分析試験法の開発、ならびにバイオマーカー探索を含む非臨床研究を推進している。当社のユニバーサルインフルエンザワクチン候補製剤は、機能的な交差防御抗体および抗原特異的なTh1型免疫

応答を誘導することによって、季節性インフルエンザに加えて、パンデミックの可能性が高い新型インフルエンザにも有効であると期待される。現在、早期の臨床試験着手を目指して準備を進めている。

2. マラリアワクチン

世界三大感染症の一つであるマラリアは蚊が媒介する寄生虫病で、2019年には依然として世界で2億人以上がマラリアに罹り、死亡者数も40万人以上に及んでいる³²⁾。抗マラリア薬や、住友化学株式会社が開発した画期的な蚊帳等の普及によって、マラリアによる死亡者数は2005年頃から減少傾向に転じた。しかし、既存の抗マラリア薬に対する耐性マラリア原虫や、殺虫剤に耐性を示す蚊の出現等、さらに新型コロナウイルス感染症の世界的な大流行による混乱もあり、サハラ以南アフリカの中等度から高度流行国においては、2019年から2020年にかけてマラリア患者数が増加に転じたことが報告されている³³⁾。

マラリアの病原体は*Plasmodium*属の原虫であり、ライフサイクルをFig. 4に模式的に示す。ハマダラカが産卵のために吸血する際に、唾液腺に集積していたマラリア原虫のスポロゾイトがヒトの体内に侵入する。血液中のスポロゾイトは数十分程度で肝細胞に侵

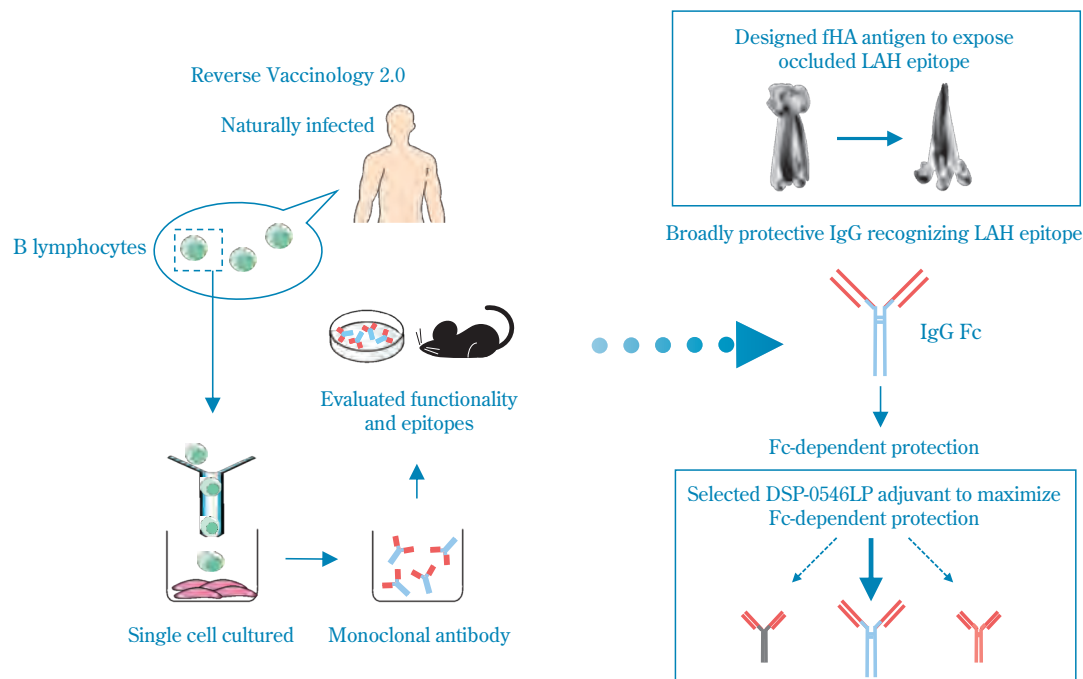


Fig. 3 Identification of a novel universal influenza vaccine candidate

*13 エピトープ：抗体、Bリンパ球、Tリンパ球によって認識される抗原の一部であり、抗原決定基とも呼ばれる。

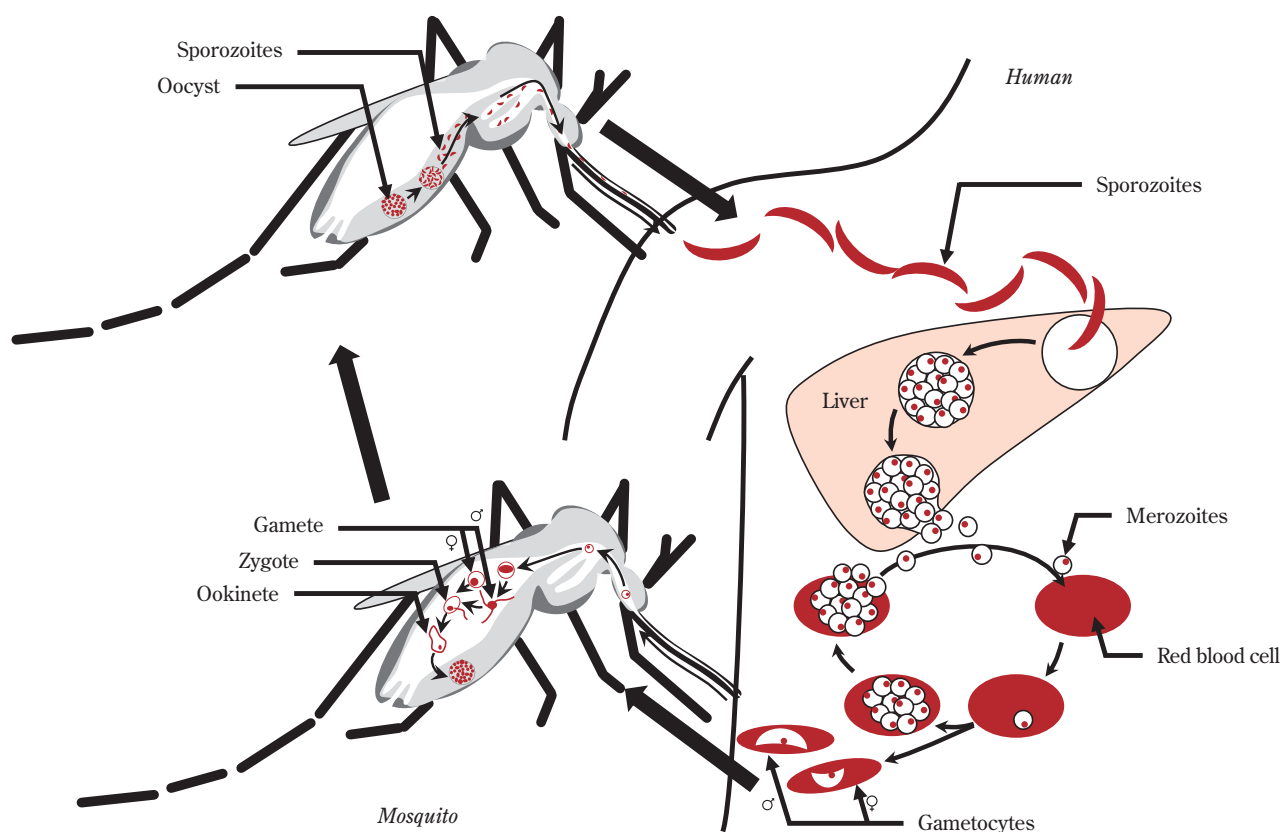


Fig. 4 Malaria parasite life cycle

入し、分裂増殖した後に肝細胞を破壊して血中に放出される。この時、マラリア原虫はメロゾイトと言われる形態に変化し、赤血球に侵入する。メロゾイトは輪状体、栄養体、分裂体の経過をたどり、赤血球膜を破壊して放出される。メロゾイトは新たな赤血球に侵入して分裂を繰り返す。また、一部の原虫は雌雄の区別があるガメトサイトへと分化する。ヒトの体内では有性生殖は行われませんが、吸血後ハマダラカ腸内においてガメートとなり、受精してサイゴートを経てオーシストと呼ばれる形態に変化し、さらに多数のスポロゾイトが形成される。このようにマラリア原虫は複雑な形態変化を繰り返すため、原虫のステージごとに異なったワクチンの設計が必要となる。主に、①ヒトから蚊への伝搬阻止を目的とした蚊のステージのワクチン、②蚊からヒトへの感染阻止を狙った肝臓ステージワクチン、③発病を阻止するための血液ステージワクチンの三つに分類されており、それぞれのワクチンが標的とする抗原の探索が進められてきた。1967年にマウスマラリアモデルにおけるスポロゾイト不活化ワクチンの感染防御効果が報告され³⁴⁾、マラリアワクチンの可能性が示された。また、2002年にマラリア原虫ゲノムが明らかとなり³⁵⁾、ワクチン研究開発が加速すると期待された。しかし、マラリア原虫の生活環やタン

パク質構造の複雑さ、さらにマラリア原虫の遺伝子多型の問題等によって、克服すべき課題も多く、マラリアワクチンの研究開発は思うように進まなかった。そのような中、2021年に蚊からヒトへの感染阻止を目的とした第一世代マラリアワクチンRTS,S/AS01がWHO Prequalificationを取得した。しかし、マラリアの重症化予防効果は約30%との報告もあり³⁶⁾、より有効な次世代マラリアワクチンが切望されている。

当社は新規ワクチンアジュバント技術を活用し、重症化しやすく死亡率も高い熱帯熱マラリアに対する伝搬阻止、発病阻止、感染阻止に係る3種類の異なったマラリアワクチンの研究開発を推進している。マラリア伝搬阻止ワクチンは上述の通り、従来のいわゆる感染予防ワクチンとは異なり、ヒトから蚊への伝搬の阻止を目的としており、マラリア原虫のヒトと蚊の感染サイクルの一方を断つユニークなコンセプトを有している。当社のマラリア伝搬阻止ワクチン候補製剤は愛媛大学とPATH (Program for Appropriate Technology in Health) が共同で見いだしたPfs230D1+抗原に、当社アジュバントDSP-0546Eを組み合わせたものである。Pfs230は、熱帯熱マラリア原虫がハマダラカの腸内においてガメートに変化した際の細胞表面に発現しており、マラリア伝搬阻止ワクチンの候補として報告

された³⁷⁾。しかし、Pfs230の分子量は360 kDaと大きく、またシステインモチーフを有する構造の複雑さからワクチン抗原タンパク質としての合成が困難であった。愛媛大学の坪井らは、ワクチンとして実用化するためにマラリア伝搬阻止活性を有する機能性抗体の結合領域Pfs230D1+を同定し³⁸⁾、さらにPATHのLeeらは恒常的かつ効率的な製法を開発した³⁹⁾。当社と愛媛大学とPATHは、公益社団法人グローバルヘルス技術振興基金（GHIT Fund）の支援を受けて、当該マラリア伝搬阻止ワクチン候補製剤の実用化に向けた共同研究開発を実施しており、Pfs230D1+抗原およびDSP-0546Eアジュバントの製造、ならびに前臨床試験を実施している。我々のマラリア伝搬阻止ワクチン候補製剤を免疫した動物の血清から精製した抗体が、90%以上のマラリア伝搬阻止活性を有することを確認しており（未公表データ）、機能的な抗体誘導を介したマラリアの伝搬阻止に有効であると期待される。現在、早期の臨床試験着手を目指して準備を進めている。

当社のマラリア発病阻止ワクチン候補製剤は、愛媛大学と当社が共同で見いだしたPfRipr5抗原に、当社アジュバントDSP-0546Eを組み合わせたものである。これまでのマラリア発病阻止ワクチン候補は抗原多型によって有効性が示されなかったが、愛媛大学の坪井らはPfRiprがマラリア流行地分離株において高度に保存されていること、さらにPfRiprがメロゾイト細胞表面に発現していることを報告した⁴⁰⁾。しかし、PfRiprはシステインを多く含み、その構造の複雑さからワクチン抗原タンパク質としての合成が困難であった。当社と愛媛大学は、ワクチンとして実用化するために、PfRiprの中でマラリア原虫増殖阻害活性を有する機能性抗体の結合領域PfRipr5を同定し、さらにPfRipr5がヒト赤血球表面に発現するSEMA7A^{*14}と結合することを明らかにした⁴¹⁾。これらの成果は、作用メカニズムに基づく合理的なワクチンデザインを可能にした。現在、抗原製法プロセス開発および早期前臨床試験着手に向けた準備を進めている。

蚊からヒトへの原虫感染サイクルを断つことができるマラリア感染阻止ワクチン抗原としては、古くからPfCSPが知られており、第一世代のRTS,S/AS01ワクチンにもその部分配列が使用されている。一方、国立デンマーク血清研究所とPATHが共同で見いだしたfICSPはPfCSPの全長組み換えタンパク質であり、当社アジュバントDSP-0546Eを組み合わせることにより高いワクチン効果が期待されている⁴²⁾。当社と愛媛大学とPATHは、GHIT Fundの支援を受けて、当該マラリア感染阻止ワクチンの実用化に向けた共同研

究開発を進めており、RTS,S/AS01ワクチンをベンチマークとした非臨床モデルにおけるfICSP/DSP-0546Eの有効性について評価を実施している。第一世代のRTS,S/AS01ワクチンよりも有効で効果が長期間持続する次世代マラリア感染阻止ワクチンの開発を目指している。

Pandemic PreparednessとGlobal Healthへの貢献

ワクチンは複数の基盤技術の組み合わせによって成り立っており、どの技術を組み合わせるかは病原体の種類や感染病理、さらに宿主免疫応答に依存すると考えられる。新型コロナウイルスワクチンに応用され、製造承認を取得したmRNAワクチンは抗原をコードするmRNAを主成分としており、製造リードタイムが比較的短く、有事の際にそのスピードを活かせるワクチン基盤技術である。しかし、狂犬病ウイルスのGタンパク質をコードするmRNAワクチンが一般的な注射針を用いて投与された臨床試験においては、十分な中和抗体が誘導されなかったことが報告されている⁴³⁾。また、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症を含むさまざまな感染症に対するmRNAワクチンの開発が進められていたが、COVID-19パンデミック以前に実用化されたものは無い。さらに、当社が開発中のユニバーサルインフルエンザワクチンのように機能性抗体の結合領域を表出させるためにタンパク質の立体構造を変化させた抗原や、技術的に哺乳類細胞における発現が困難な抗原を標的とした場合は、ヒト生体内（細胞内）のタンパク質発現機構（メカニズム）を利用するmRNAワクチン技術の応用は困難であると考えられる。危機管理としての将来起こり得るパンデミックへの備えは、ワクチン学的な視点から、生ワクチン、不活化ワクチン、遺伝子組み換え技術を活用したコンポーネントワクチン技術、ワクチンアジュバント技術、mRNAワクチン技術等のさまざまなモダリティ・ワクチン基盤技術を確立、維持しておく必要があると考えられる。

当社が開発中のユニバーサルインフルエンザワクチンは、ウイルス抗原変異にも対応可能であるため、新型インフルエンザウイルスによるパンデミックを平時から防ぐ効果的なツールの一つであると考えられる。また、ワクチンアジュバントはMedical counter-measures（感染症危機対応医薬品）の構成要素の一つであり、ワクチンそのものの効果を高めるためだけではなく、パンデミック発生時の一人あたりのワクチン抗原投与量を節約し、より多くの人々に届け

*14 SEMA7A：グリコシルホスファチジルイノシトール結合型セマフォリン。細胞表面に発現する膜タンパク質の一つである。

る (dose sparing) ためにも利用可能である。当社のアジュバント技術は、上述のインフルエンザウイルスやマラリア原虫のみならず標的とする病原体由来の抗原と組み合わせることによって、パンデミックワクチン開発への応用の可能性もあり、将来発生する未知の感染症に対抗するための備えとして有用な技術であると考えられる。

また、当社は、革新的なアジュバント技術を活用した3種類の異なるマラリアワクチンの研究開発を推進しており、それらの一つもしくは複数のワクチンの組み合わせによって、グローバルヘルスの最重要課題の一つであるマラリア対策に貢献することを目指している。

引用文献

- 1) D. Bodian, "Viral and Rickettsial Infections of Man", 3rd. Ed., Lippincott Co., Philadelphia(1959), p.479.
- 2) A. Oya, Acta Paediatr. Jpn., 30(2), 175(1988).
- 3) R. Rappuoli *et al.*, J. Exp. Med., 213(4), 469(2016).
- 4) S. C. Eisenbarth *et al.*, Nature, 453(7198), 1122(2008).
- 5) M. Coccia *et al.*, npj Vaccines, 2, Article number: 25(2017).
- 6) C. Cohet *et al.*, Vaccine, 7(23), 3006(2019).
- 7) N. Garçon and A. D. Pasquale, Hum. Vaccin. Immunother., 13(1), 19(2017).
- 8) A. Seubert *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 108(27), 11169(2011).
- 9) C. Bode *et al.*, Expert Rev. Vaccines, 10(4), 499(2011).
- 10) P. T. Heath *et al.*, N. Engl. J. Med., 385(13), 1172(2021).
- 11) B. Ganneru *et al.*, iScience, 24(4), 102298(2021).
- 12) A. Issacs and J. Lindenmann, Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. sci., 147(927), 258(1957).
- 13) H. Hemmi *et al.*, Nature Immunol., 3(2), 196(2002).
- 14) 大日本住友製薬(株), WO 2005/092893 A1.
- 15) 大日本住友製薬(株), WO 2009/067081 A1.
- 16) K. A. Fitzgerald and J. C. Kagan, Cell, 180(6), 1044(2020).
- 17) H. Matsui *et al.*, J. Immunol., 189(11), 5194(2012).
- 18) A. L. Adlard *et al.*, Int. J. Cancer, 135(4), 820(2014).
- 19) L. Greiff *et al.*, Respir. Res., 13, 53(2012).
- 20) B. R. Leaker *et al.*, Respir. Res., 20, 288(2019).
- 21) 大日本住友製薬(株), 特許文献.
- 22) 大日本住友製薬(株), 特許文献.
- 23) S. G. Reed *et al.*, Nat. Med., 19(12), 1597(2013).
- 24) 大日本住友製薬(株), WO 2017/061532 A1.
- 25) V. Y. Fan *et al.*, Bull. World Health Organ., 96(2), 129(2018).
- 26) WHO, "Global influenza strategy 2019-2030", <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311184> (参照2022/3/16).
- 27) 健康・医療戦略推進本部, "医療分野研究開発推進計画", <https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/senryaku/index.html> (参照2022/3/16).
- 28) F. Krammer, Curr. Opin. Virol., 17, 95(2016).
- 29) H. M. Yassine *et al.*, Nat. Med., 21(9), 1065(2015).
- 30) A. Impagliazzo *et al.*, Science, 349(6254), 1301(2015).
- 31) Y. Adachi *et al.*, Nat. Commun., 10(1), 3883(2019).
- 32) WHO, "World malaria report 2020", <https://www.who.int/publications/i/item/9789240015791> (参照2022/3/16).
- 33) WHO, "World malaria report 2021", <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2021> (参照2022/3/16).
- 34) R. S. Nussenzweig *et al.*, Nature, 216(5111), 160(1967).
- 35) M. J. Gardner *et al.*, Nature, 419(6906), 498(2002).
- 36) WHO, "WHO recommends groundbreaking malaria vaccine for children at risk", <https://www.who.int/news/item/06-10-2021-who-recommends-groundbreaking-malaria-vaccine-for-children-at-risk> (参照2022/3/16).
- 37) K. C. Williamson *et al.*, Mol. Biochem. Parasitol., 78(1-2), 161(1996).
- 38) M. Tachibana *et al.*, Vaccine, 37(13), 1799(2019).
- 39) S. Lee *et al.*, Malar. J., 18(1), 356(2019).
- 40) E. H. Ntege *et al.*, Vaccine, 34(46), 5612(2016).
- 41) H. Nagaoka *et al.*, Sci. Rep., 10(1), 6573(2020).
- 42) S. K. Singh *et al.*, J. Biol. Chem., 295(2), 403(2020).
- 43) M. Alberer *et al.*, Lancet, 390(10101), 1511(2017).

PROFILE



福島 晃久
Akihisa FUKUSHIMA

住友ファーマ株式会社
ワクチン事業担当
シニアオフィサー
博士（薬学）

化学プロセスの熱安定性評価 —TMR推算への Friedman法の適用—

住友化学株式会社

生産安全基盤センター

伊 藤 遼太郎



Thermal Stability Evaluation of Chemical Processes: Application of the Friedman Method for Estimating TMR

Sumitomo Chemical Co., Ltd.

Production & Safety Fundamental Technology Center

Ryotaro ITOH

To design and develop appropriate operating conditions and the safety system of a chemical production process, it is important to obtain accurate reaction kinetics of the thermal decomposition of the materials dealt with in the process. Thermal analyses using an ARC (Accelerating Rate Calorimeter) have been used to acquire the decomposition kinetics of chemical substances. However, thermal analysis using an ARC is inappropriate in some cases, such as when the latent heat of melting affects the exothermic heat flow or when the heat generation behavior exceeds the adiabatic control limit of the device. In this paper, several examples of applying the Friedman method (model-free kinetic analysis) using sealed cell DSC and C80 data in chemical process which solves several difficulties of reaction kinetics measurement and analysis are introduced.

はじめに

化学プロセスにおいて災害が発生すると、人的および物的に甚大な被害につながる可能性がある。災害を未然に防止する、あるいは被害を抑制するためには、化学プロセスで取り扱われている物質の危険性を事前に評価し、適切な運転条件や操作手順、安全対策を遂行することが重要となる。

熱安定性評価は、化学プロセスにおいて暴走反応ならびにその後に進展し得る災害が発生するリスクを評価するために必要な検討である。熱安定性評価に用いられる熱分析装置には多くの種類があり、評価対象物質の特性や取扱条件、評価目的に応じて適切な装置を選択し、総合的に安全対策を検討する必要がある。**Table 1**に代表的な試験装置とその特徴を示す¹⁾。当社では従来、各種熱量計の特徴を踏まえ、mgオーダー

Table 1 Characteristics of calorimeter

Method	Temperature range (°C)	Sensitivity	Temperature control			Measurement item		
			Dynamic	Isothermal	Adiabatic	Heat of decomposition	Sample temperature	Pressure
DSC	-100 to 700	○	○	△		○	○	
DTA	RT to 1500	○	○	△			○	
C80	RT to 300	◎	○	○		○	○	○
MS80	RT to 200	◎		○		○	○	○
TAM III	4 to 150	◎	○	○		○	○	○
ARC	RT to 400	○		○	○	△	○	○
Dewar	RT to 250	◎			○		○	

RT: Room temperature, ◎: Excellent, ○: Good, △: Average

Created using data from cited reference¹⁾

で簡便かつ安全に化学物質の吸発熱挙動を定量的に評価できる密封セル示差走査熱量測定 (Sealed-Cell Differential Scanning Calorimetry, 以下、SC-DSC) と、gオーダーで断熱に近い条件での発熱挙動を得ることができるARC (Accelerating Rate Calorimeter) を主に活用している²⁾。ARCから得られた測定データに対して反応速度を解析し、断熱条件下での暴走反応誘導時間 (Time to Maximum Rate, 以下、TMR) や、TMRが24時間となる温度 (Adiabatic Decomposition Temperature within 24 hrs, 以下、ADT₂₄) を基にプロセスの管理温度を決定している²⁾。

本稿では、反応モデルを仮定せずに反応速度を解析できるFriedman法³⁾に着目し、熱分解反応について物質の相状態を考慮した反応速度解析を実例とともに紹介する。また、Friedman法による反応速度解析を組み込んだ熱安定性評価フローチャートについても紹介する。

熱分析データからの反応速度解析

1. 反応モデルを仮定した反応速度解析手法

熱分解反応の反応速度は一般にArrhenius型の温度依存性を示し、その反応速度定数 k は、一般的には式(1)と表せる⁴⁾。ここで、 A は頻度因子、 E_a は見かけの活性化エネルギー、 R は気体定数、 T は絶対温度である。

$$k=A\exp\left(-\frac{E_a}{RT}\right) \quad (1)$$

反応速度が熱転化率 α と温度のみの関数で表せると仮定した速度式は以下の式(2)になる。 t は時間、 $f(\alpha)$ は反応モデルである。

$$\frac{d\alpha}{dt}=A\exp\left(-\frac{E_a}{RT}\right)f(\alpha) \quad (2)$$

反応モデルを仮定した反応速度解析手法では、ARCなどの熱分析データから、妥当な反応スキーム (独立反応、並列反応、逐次反応など) や反応モデル $f(\alpha)$ (n次反応、自触媒反応など) を仮定し、反応速度パラメータを決定する。

当社では、反応モデルを仮定した反応速度解析手法として、二つの方法を主に採用している²⁾。一つ目は、ARC測定データにより得られる温度と発熱速度の関係から適切な反応モデルを仮定した後、回帰近似より反応速度パラメータを決定し、Huff法^{5), 6)}による ϕ 補正を実施する。得られた補正結果から断熱条件下での発熱速度やTMRを求める手法である。二つ目は、ARC測定データにより得られる温度と時間のプロットに対して、より複雑な反応モデルを仮定し、修正Newton-Gauss法やテンゾル法などの非線形

最適化手法を使用して回帰させ反応速度パラメータを決定する方法である。この解析を支援するツールとして、CISP Ltd.社製のソフトウェアTSS-ARKSの構成の一つであるARKS FKがある。TSS-ARKSについてより詳しく理解されたい方は、文献^{1), 2)}などを参照されたい。これらの反応モデルを仮定した反応速度解析の良否は、選択したモデルの妥当性に大きく依存する。

2. 反応モデルを仮定しない (モデルフリー) 反応速度解析手法

反応モデルを仮定しない反応速度解析手法としては、等転化率法 (isoconversional method) ⁷⁾がある。等転化率法には積分型と微分型があり、ここでは微分型等転化率法の一つであるFriedman法による反応速度解析について解説する。

頻度因子 A と見かけの活性化エネルギー E_a を熱転化率 α に依存する関数 $A(\alpha)$ 、 $E(\alpha)$ とした場合の反応速度式は以下の式(3)になる。

$$\frac{d\alpha}{dt}=A(\alpha)\cdot\exp\left(-\frac{E(\alpha)}{RT}\right)f(\alpha) \quad (3)$$

ここで、両辺の対数をとると、以下の式(4)になる。

$$\ln\left(\frac{d\alpha}{dt}\right)=-\frac{E(\alpha)}{RT}+\ln\left(A(\alpha)\cdot f(\alpha)\right) \quad (4)$$

複数条件での等温測定あるいは昇温測定により取得した熱分析データから温度 T と熱転化率 α の関係を抽出し、式(4)に適用することで各熱転化率 α での $E(\alpha)$ と $\ln(A(\alpha)\cdot f(\alpha))$ が得られる。例として、Di-*tert*-butyl peroxide 20 wt%/Toluene 80 wt% (以下、20 wt% DTBP/Toluene) について、複数の昇温測定条件下で測定したSC-DSCデータを基に得た $1/T$ と $\ln(da/dt)$ の関係をFig. 1に示す。

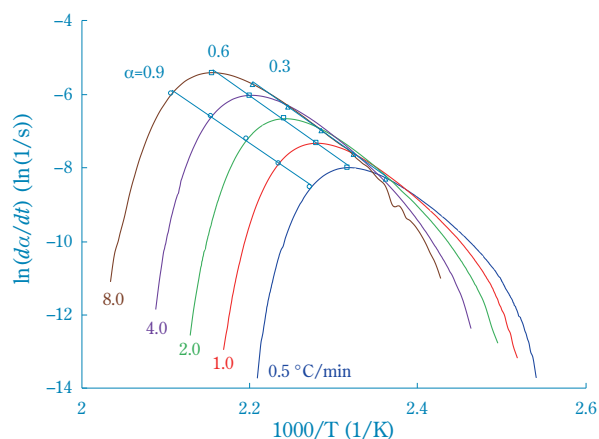


Fig. 1 Friedman plot (20 wt%DTBP/Toluene)

同一の α における $1/T$ と $\ln(da/dt)$ プロットを直線近似すると、傾きが $-E(\alpha)/R$ となる直線が得られる。このプロットはFriedmanプロットと呼ばれる。具体的には、Fig. 1中の熱転化率 $\alpha = 0.9$ に対する各昇温速度における $1/T$ と $\ln(da/dt)$ のプロットから近似直線を導出し、その直線の傾きから $E(0.9)$ 、切片から $\ln(A(0.9) \cdot f(0.9))$ が得られる。同様に各熱転化率でのFriedmanプロットから直線関係を得ることによって、熱転化率 α と $E(\alpha)$ および $\ln(A(\alpha) \cdot f(\alpha))$ の関係が得られる。各熱転化率での $E(\alpha)$ と $\ln(A(\alpha) \cdot f(\alpha))$ の関係をFig. 2に示す。

分解反応の発熱量 Q と試料の熱容量 C_p 、Fig. 2で得られた反応速度パラメータから次式(5)により、任意の初期温度での熱転化率 α と発熱速度の関係が得られる。この関係から、断熱条件下における発熱挙動を予測することが可能となる。

$$\frac{dT}{dt} = \frac{Q}{C_p} \cdot \frac{d\alpha}{dt} = \frac{Q}{C_p} \cdot A(\alpha) \cdot \exp\left(-\frac{E(\alpha)}{RT}\right) f(\alpha) \quad (5)$$

AKTS AG社製の反応速度解析ソフトウェア（AKTS-THERMOKINETICS Software & THERMAL SAFETY Software, 以下、AKTS）は、Friedman法による反応速度解析を支援するツールである⁸⁾。AKTS AG社が推奨している本手法の反応速度パラメータの良否判断基準は以下の二つである⁹⁾。

- (1) Friedmanプロットとその近似直線との相関係数の転化率全範囲における平均値（以下、平均相関係数 R ）が-0.990以下である
- (2) 全ての測定条件で得られた反応熱の標準偏差が、平均値の10%を超えない

Friedman法は反応メカニズムが知られていない場合や、反応モデルを仮定した反応速度解析手法では解析が困難な多段階反応の速度パラメータの評価に

も適用することができる^{7, 10)}。反応モデルを仮定した反応速度解析手法における課題点（仮定したモデルの妥当性によって、反応速度解析の良否が決まること）を考慮しなくて良いことが本手法の利点と考えられる。

Friedman法の導入背景

ARCは断熱条件下での発熱挙動と圧力挙動を同時に測定できるため、化学プロセスの熱安定性を評価する上で、有用な装置であると考えられる。しかし、一部の物質にはARCの断熱制御ヒーターの加熱能力を超える激しい発熱を伴う分解反応が観測されるものや、測定上限温度を超える温度領域でも発熱が継続するものがある。このような場合、ARC測定データの品質は低くなり、信頼性の高い反応速度パラメータを決定できない。試料量を減らすことで測定可能な条件を得る場合もあるが、試料量が少なくなることによって、補正が大きくなり誤差も大きくなることもある²⁾。また、ARCは断熱追従にて発熱挙動を測定するため、温度上昇の途中に融点が存在すると融解熱（吸熱）の影響が発熱挙動中に観測されることがあり、この影響を考慮して反応速度を解析することも困難である。

一方で、ARCでは測定困難な物質であっても、測定条件を工夫することによってSC-DSCやカルベ式熱量計C80を用いて信頼性の高い発熱挙動を得られる場合がある。そこで、ARCでは測定困難な物質や、反応モデルの選択が困難な物質について、SC-DSCやC80から得られた熱分析データを基にFriedman法により反応速度を解析することによって、適切な熱安定性評価が実現できると考えた。

Friedman法の適用¹¹⁾

Friedman法を適切に実運用するためには、反応モデルを仮定した解析手法とFriedman法とで、測定および解析可能な物質の分解反応についての整合性があることを確認する必要がある。その上で、物質や反応挙動に応じて適切な熱分析装置を選定することを、当社取り扱い化合物を用いて検討した。

1. 反応モデルを仮定した解析手法とFriedman法の整合性確認

ARCの標準試料である20 wt% DTBP/Toluene¹²⁾を用いて、ARC測定データをARKS FKにて解析した結果（以下、ARC/ARKS FK）とSC-DSC測定データをAKTSにて解析した結果（以下、SC-DSC/AKTS）を比較し、両手法の解析結果の整合性を確認した。

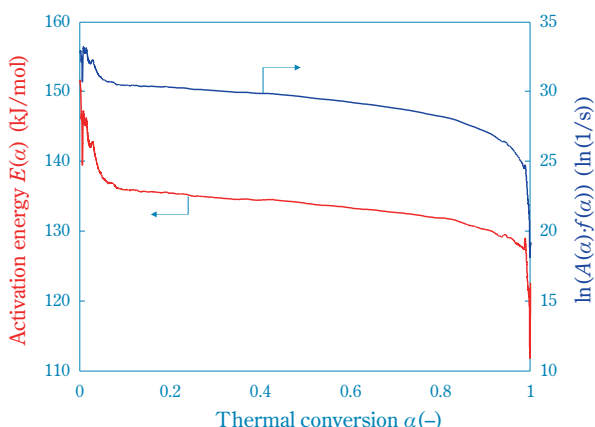


Fig. 2 Kinetic parameters
(20 wt%DTBP/Toluene)

(1) ARC/ARKS FKの解析結果

20 wt % DTBP/TolueneのARC測定データに対しARKS FKを適用して、断熱条件下での温度上昇履歴について実測データと回帰データを比較した結果をFig. 3に、回帰データより得られた反応速度パラメータをTable 2に示す¹¹⁾。Fig. 3よりARKS FKにより得られた回帰データがARCの測定データを良好に再現していること、本解析手法によって得られた活性化エネルギー (163.5 kJ/mol) が既往の検討結果 (154.5-161.8 kJ/mol)¹³⁾と近い値であることから、信頼性の高い測定・解析できていると考えられる。

(2) SC-DSC/AKTSの解析結果

20 wt%DTBP/TolueneのSC-DSC測定を昇温速度0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 8.0 °C/minにて実施した。測定結果をTable 3、Fig. 4に示す¹¹⁾。SC-DSC測定データから

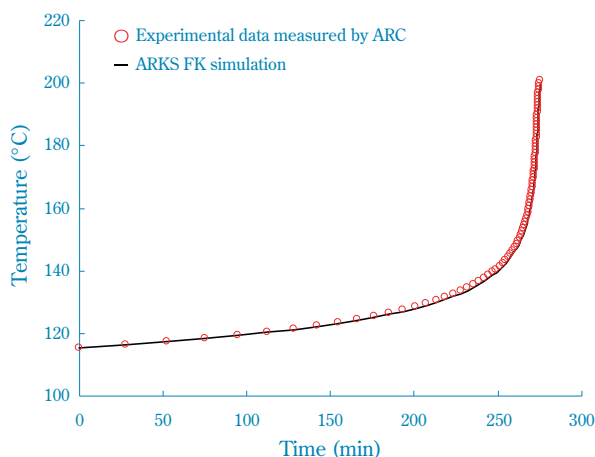


Fig. 3 Comparison of temperature curves between the experimental data measured by ARC and ARKS FK simulation¹¹⁾

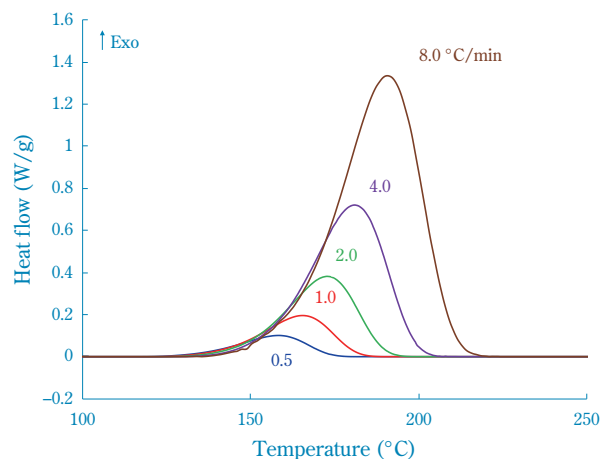


Fig. 4 SC-DSC data of 20 wt%DTBP/Toluene¹¹⁾

AKTSにより反応速度を解析した。得られた発熱量の標準偏差12 J/gが発熱量の平均値298 J/gの10%を超えないこと、平均相関係数 R が-0.999であり-0.990以下であることから、前述の熱分析データの適正基準を満たす。従って、20 wt%DTBP/Tolueneは昇温速度0.5-8.0 °C/minの範囲でのSC-DSC測定によって、適切なデータが得られていることが確認された。

(3) ARC/ARKS FKとSC-DSC/AKTSのTMR比較

ARC/ARKS FKとSC-DSC/AKTSそれぞれから得られたTMRの比較をFig. 5に示す¹¹⁾。

両手法のTMRが近いことから、熱安定性評価結果に整合性があることが確認された。

2. ARC測定が困難な物質へのFriedman法の適用

ARCおよびSC-DSCを用いて当社取り扱い液体化合物Aを測定し、Friedman法による反応速度解析を適

Table 2 Parameters calculated by ARKS FK (20 wt%DTBP/Toluene)¹¹⁾

Parameter	Unit	Value
Reaction rate constant	ln(1/s)	38.7
Activation energy	kJ/mol	163.5
Reaction order	-	1.06
Heat of decomposition	J/g	248.3

Table 3 Measurement conditions and results of SC-DSC (20 wt%DTBP/Toluene)¹¹⁾

Sample	Cell	Sample amount (mg)	Heating rate (°C/min)	Heat of decomposition (J/g)
20 wt%DTBP/Toluene	Stainless steel	5.26	0.5	312
		5.06	1.0	304
		4.99	2.0	301
		2.13	4.0	284
		1.03	8.0	286

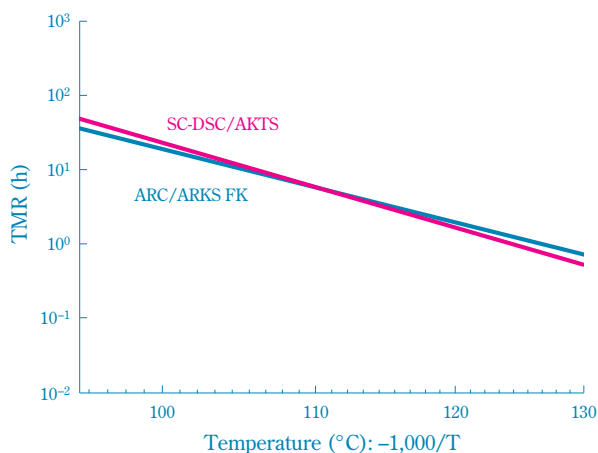


Fig. 5 Comparison of TMR versus temperature between ARC/ARKS FK and SC-DSC/AKTS simulations¹¹⁾

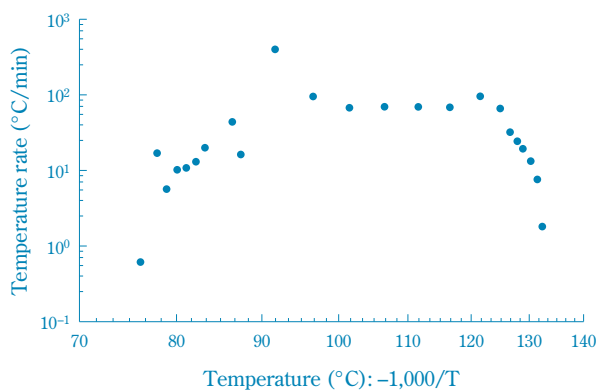


Fig. 6 Temperature rate profile versus temperature of compound A¹¹⁾

用可能か検討した。化合物AをARCで測定した結果、試料量1 gまで減らしても、当社が所有しているARCの断熱制御ヒーターの能力である10 °C/minを超える発熱速度が観測された (Fig. 6)¹¹⁾。従って、このARC測定データを解析しても、信頼性の高い反応速度パラメータを得られないと判断した。

一方で、SC-DSCでは、発熱挙動の全容が得られていることから、Friedman法による反応速度解析は適用可能であると考えた。SC-DSC測定を昇温速度0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 8.0 °C/minにて実施した (Table 4, Fig. 7)¹¹⁾。

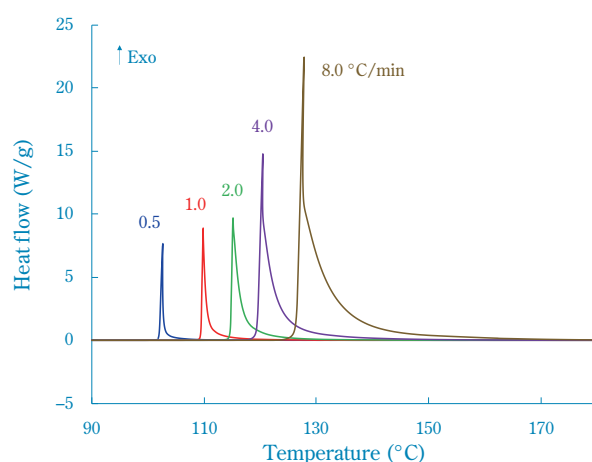


Fig. 7 SC-DSC data of compound A¹¹⁾

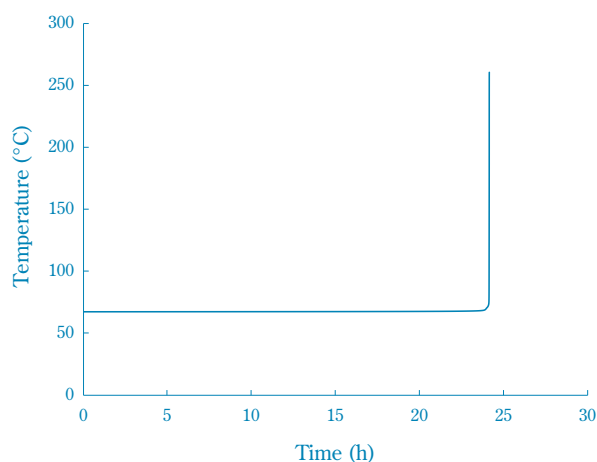


Fig. 8 Temperature curve of compound A under adiabatic conditions (simulation)¹¹⁾

SC-DSC/AKTSの結果、SC-DSCで得られた発熱量の標準偏差50 J/gが発熱量の平均値503 J/gの10%を超えないこと、平均相関係数 R が-0.991であり-0.990以下であることから、熱分析データの適正基準を満たす。得られた反応速度パラメータを用いて初期温度をADT₂₄である67.5 °Cとした場合における温度上昇曲線を予測した結果をFig. 8に示す¹¹⁾。また、AKTSにより等温保持条件下 (80, 90, 100 °C) の発熱挙動を予測した結果をFig. 9に示す¹¹⁾。一定の誘導期を経て

Table 4 Measurement conditions and results of SC-DSC (compound A)¹¹⁾

Sample	Cell	Sample amount (mg)	Heating rate (°C/min)	Heat of decomposition (J/g)
Compound A	Gold plate	1.36	0.5	554
		0.61	1.0	497
		0.58	2.0	422
		1.25	4.0	522
		1.07	8.0	527

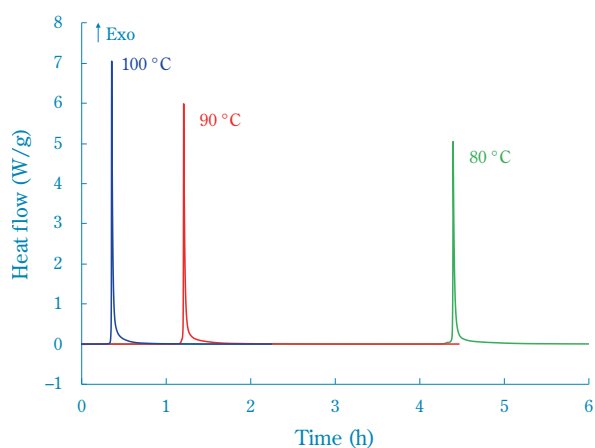


Fig. 9 Heat flow under isothermal conditions (simulation)¹¹⁾

から急激な温度上昇や発熱速度の増加が観測されることから、化合物Aが自触媒的に分解する物質であることが示唆された。自触媒的に分解する物質は熱履歴が熱安定性に影響を与えるため⁷⁾、本化合物を取り扱うプロセスにおいては、反応時間の管理も重要となる。

本検討によって、ARCでは適正なデータ取得が測定困難な物質であっても、SC-DSC測定データを基にしたFriedman法により反応速度解析が可能であることがわかった。

プロセス取扱物質の相状態を考慮したFriedman法の適用

乾燥中の粉体が固体状態で分解反応を開始し災害に進展した事例が知られている¹⁴⁾。固体状態での分解反応の速度パラメータを決定することは、安全なプロセス条件を決定する上で重要である。前述のFriedman法の適用例は液相であり相変化していないが、固体状態の熱安定性を評価する際に、発熱挙動中に融解による影響が生じる場合がある。このような物質の場合、ARC測定データから融解の影響を考慮して反応速度を解析することは困難であり、信頼性の高い反応速度パラメータを決定できない。また、一部の物質では、昇温でのSC-DSC測定やHeat-Wait-SeekモードでのARC測定では、液体状態での発熱挙動のみしか得られないこともある。このような場合、実際に取り扱われている固体状態ではなく、液体状態で得られた分解速度パラメータから危険性を評価してしまうことから、危険性が過小評価される可能性がある。既往の検討においても、分解前や分解中に融解が起こる物質の固体状態での発熱挙動を予測するために、液体状態で得られた分解速度パラメータを適用することは正しくない場合があることが指摘されている¹⁵⁾。分解前や分解中に融解の挙動を示すDiaminomaleonitrile (DAMN) や当社

取り扱い化合物Bについて、高感度での等温測定が可能なC80を用いて融点未満での発熱挙動を入手し、AKTSを用いて反応速度解析する手法（以下、C80/AKTS）を用いることにより、信頼性の高い反応速度パラメータを得るための検討を行った。

1. 発熱中に融解の影響が現れる場合¹⁶⁾

DAMNを10 °C/minの昇温速度でSC-DSC測定した結果、吸熱が観測された後に急激な発熱が観測された。そこで、SC-DSC測定を昇温速度0.5, 1.0, 2.0, 4.0 °C/minにて実施した (Fig. 10)¹⁶⁾。

10 °C/minで見られた吸熱ピークは4.0 °C/minでは微小発熱検出後に観測された。0.5, 1.0, 2.0 °C/minでは10 °C/minにおける吸熱検出温度よりも低温側で発熱ピークが観測され、吸熱ピークは観測されなかった。4.0, 10 °C/minで観測された吸熱ピークはDAMNの融点が180 °C¹⁷⁾であることから、融解による吸熱ピークであると考えられる。DAMNの分解発熱は、固体状態、融解後の液体状態のいずれにおいても発生することがわかった。この昇温測定データからFriedman法により反応速度を解析した結果、熱分析データの適正基準に合致しない結果となった。これは、4.0, 10 °C/minで観測された吸熱ピークの影響である可能性が高いと考え、固体状態における分解発熱挙動を基に解析する必要があると考えた。そこで、DAMNの融点 (180 °C) 以下でのC80による等温測定 (135, 140, 145 °C) を実施し、固体状態における分解発熱挙動に関するデータを取得した (Fig. 11)。

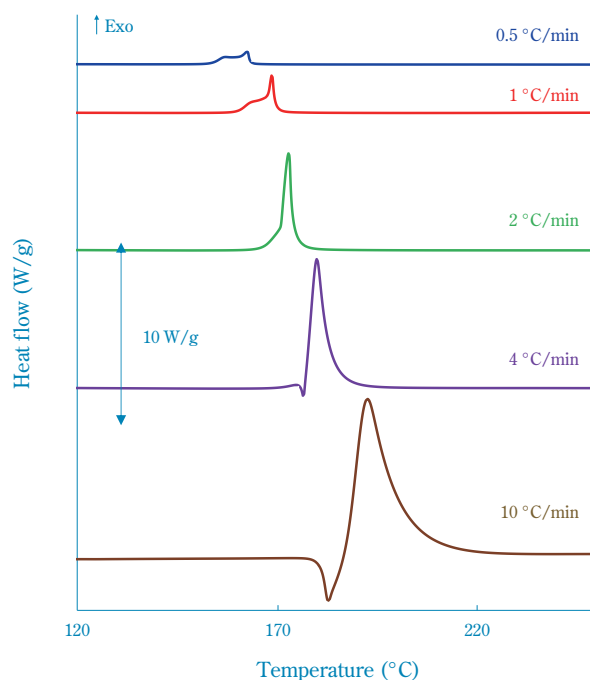


Fig. 10 SC-DSC data of DAMN¹⁶⁾

C80等温測定データからAKTSにより反応速度を解析した。発熱量の標準偏差46 J/gが発熱量の平均値1045 J/gの10%を超えないこと、平均相関係数 R が-0.993であり-0.990以下であることから、取得した熱

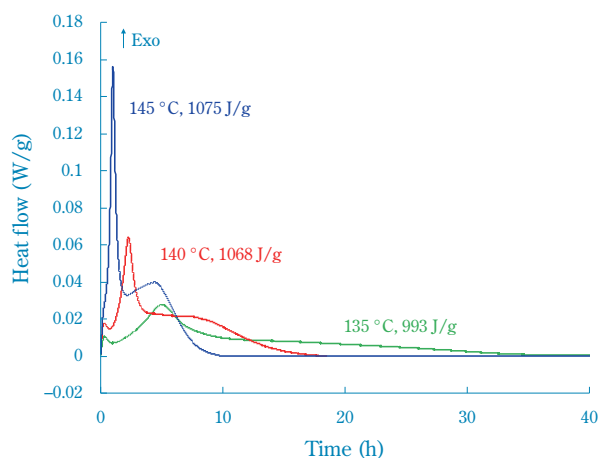


Fig. 11 C80 data of DAMN

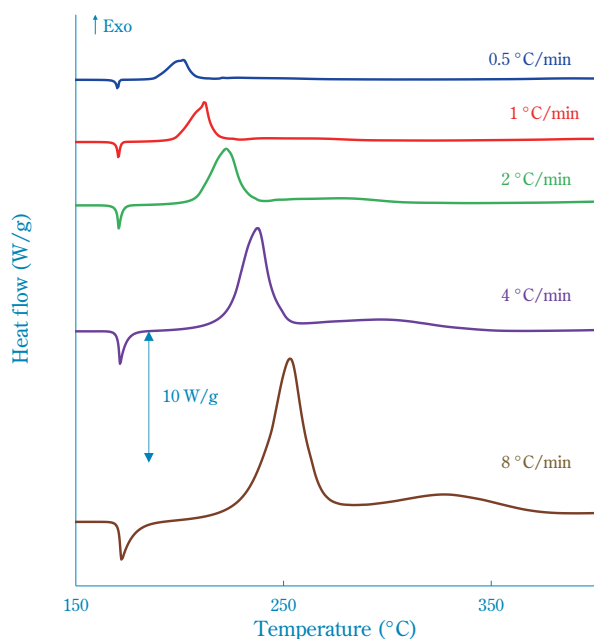


Fig. 12 SC-DSC data of compound B¹⁶⁾

分析データは適正基準を満たした。発熱中に融解の影響が現れる物質に対し、融点未満でC80測定データを使用することでFriedman法による反応速度解析が適用できた。

2. 融解後に発熱挙動が現れる場合¹⁶⁾

当社取り扱い化合物BのSC-DSC測定を昇温速度0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 8.0 °C/minにて実施した結果、融点 (170 °C) 以下の温度領域に発熱挙動は観測されなかった (Table 5, Fig. 12)¹⁶⁾。一方、融点未満でのC80等温測定 (145, 150, 155 °C) を実施したところ、発熱が観測された。その発熱量は融解後の発熱を測定したSC-DSCの値 (2501-2807 J/g) とは乖離した値 (1529-1565 J/g) となった。(Fig. 13)。従って、化合物Bは固体状態、融解後の液体状態のいずれにおいても発熱分解を起こし、相状態によって発熱挙動が異なることが示唆された。また、固体状態での分解進行を確認するためには、融点未満での等温測定が必要であることが示唆された。

次に、液体状態で得られた反応速度パラメータから融点未満の温度領域での発熱挙動を外挿予測することの妥当性を検証するために、固体状態と液体状態の反応速度パラメータそれぞれから、本化合物の融点 (170 °C) 以下の150-165 °Cにおける等温測定結果を予測した

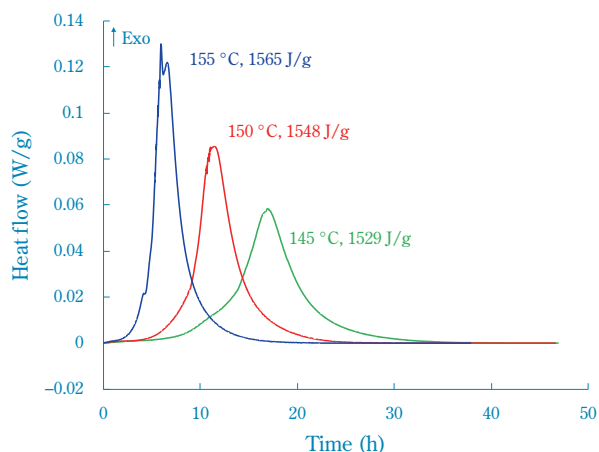


Fig. 13 C80 data of compound B

Table 5 Measurement conditions and results of SC-DSC (compound B)¹⁶⁾

Sample	Cell	Sample amount (mg)	Heating rate (°C/min)	Latent heat of melting (J/g)	Heat of decomposition (J/g)
Compound B	Gold plate	1.82	0.5	-153	2807
		1.62	1.0	-143	2560
		1.59	2.0	-144	2608
		1.10	4.0	-149	2538
		0.96	8.0	-156	2501

(Fig. 14)¹⁶⁾。固体状態の反応速度パラメータは、複数条件のC80等温測定データ (145, 150, 155 °C) からAKTSにより反応速度を解析して求めた。発熱量の標準偏差 18 J/gが発熱量の平均値1547 J/gの10%を超えないこと、平均相関係数 R は-0.992であり-0.990以下であることから、熱分析データの適正基準を満たした。一方、液体状態の反応速度パラメータは、SC-DSCの昇温測定結果を基にAKTSにより反応速度を解析して求めた。発熱量の標準偏差121 J/gが発熱量の平均値2603 J/gの10%を超えないこと、各転化率での直線の平均相関係数 R が-0.990であり-0.990以下であることから、熱分析データは適正基準を満たした。

150 °C等温条件下での発熱挙動を予測した結果を比較すると、液体状態の反応速度パラメータを適用した場合では31時間後に発熱挙動のピークが観測されるのに対し、固体状態の反応速度パラメータを適用した場合では発熱挙動のピークが10時間後に観測され、液体状態の反応速度パラメータを外挿した場合に比べ、ピークまでの時間が短くなった。融点以下の他の温度に対する予測結果についても同様にピークまでの時間が短くなることが観測されるため、液体状態で得られた反応速度パラメータを固体状態に外挿する解析手法では、危険性が過小評価される可能性が示唆された。従って、固体状態の発熱挙動を予測する場合は、融点未満でのC80による等温測定結果を基に反応速度を解析し、反応速度パラメータを決定する必要があることがわかった。

3. 当社取り扱い固体混合物Cへの適用事例

化合物Bを主要成分に含む混合物Cの乾燥工程での熱安定性評価を目的として、SC-DSC測定を実施した

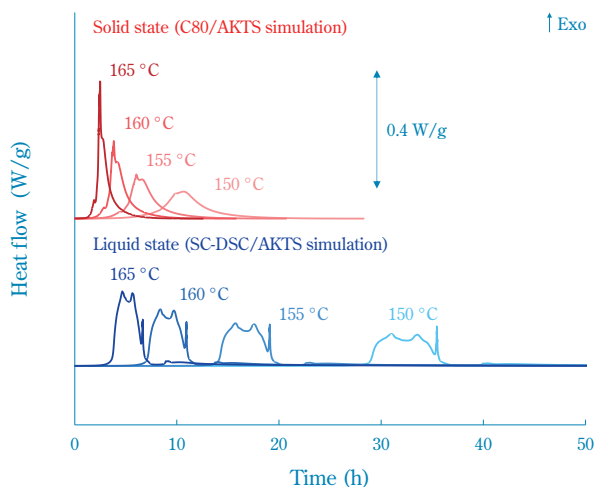


Fig. 14 Comparison of heat flow under isothermal conditions between SC-DSC/AKTS and C80/AKTS simulations¹⁶⁾

結果 (Fig. 15)、吸熱ピーク後に発熱が観測された。混合物Cの組成から、この吸熱ピークは融解に由来するものと判断されるため、吸熱ピークの検出温度 (141 °C) 未満でのC80等温測定 (120, 125, 130 °C) を実施した (Fig. 16)。

C80の結果、吸熱ピークの検出温度未満の領域においても熱分解反応が進行することが明らかとなった。そこで、吸熱ピークの検出温度未満での複数条件のC80等温測定データを用い、AKTSにより反応速度を解析した。発熱量の標準偏差19 J/gが発熱量の平均値747.7 J/gの10%を超えないこと、平均相関係数 R が-0.995であり-0.990以下であることから、熱分析データは適正基準を満たした。本混合物が融解の影響を受けずに固体状態のまま分解すると仮定した場合の、任意の温度とTMRの関係をFig. 17に示す。

本混合物を乾燥する工程においては、十分に緊急処置が可能なTMRを考慮した管理温度とすることに加え、所定時間を超え長期滞留することが無いように、安全対策を決定することが重要である。

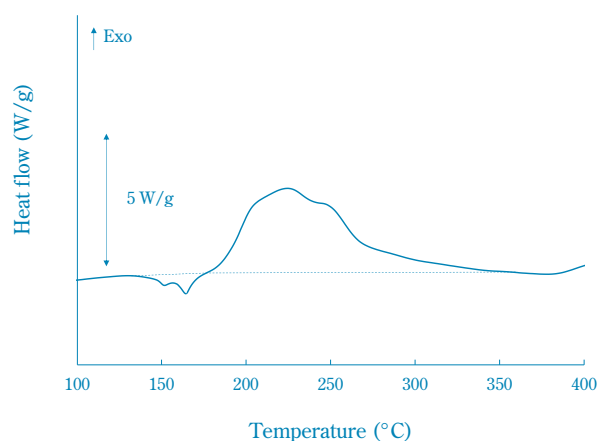


Fig. 15 SC-DSC data of mixture C (10 °C/min)

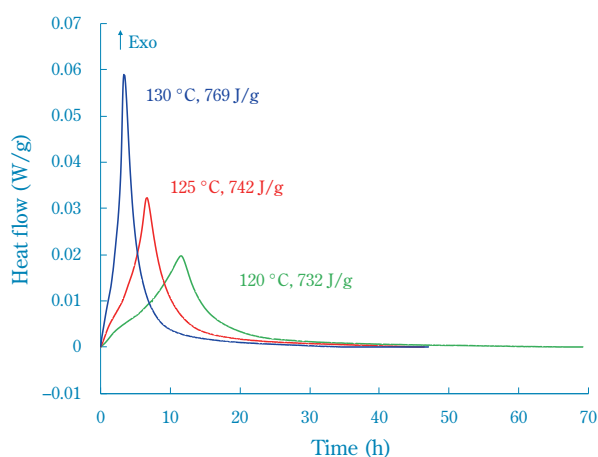


Fig. 16 C80 data of mixture C

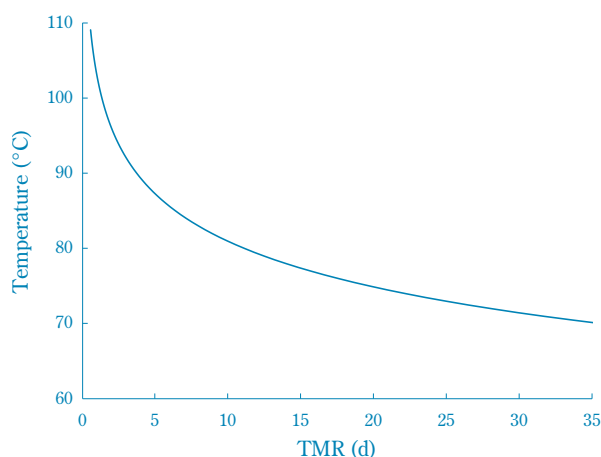


Fig. 17 Temperature versus TMR of mixture C (simulation)

熱安定性評価フローチャートの改良^{2), 11)}

従来適用してきた熱安定性評価フローチャートを改良し、AKTSによる反応速度解析を加えた新規熱安定性評価フローチャートの運用を開始している (Fig. 18)¹¹⁾。本評価フローでは初めに、スクリーニング試験としてSC-DSCを実施し、詳細検討の要否を判断する。反応速度パラメータを用いた詳細検討の必要性が判断された場合、SC-DSCの測定結果から断熱条件下での到達温度や最大発熱速度、分解反応の複雑さ、固体状態の反応速度パラメータ取得の必要性を予想し、詳細検討におけるARC測定の実用妥当性を検討する。妥当と判断される場合は、ARC測定結果から反応速度を解析しADT₂₄を算出する。妥当ではないと判断される場合はSC-DSCやC80を複数条件で測定し、AKTSにより反応速度を解析してADT₂₄を算出する。これらの検討から

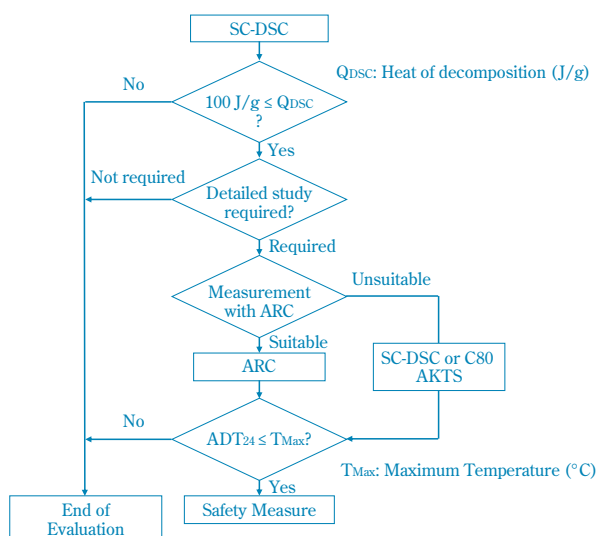


Fig. 18 Thermal stability evaluation flow chart¹¹⁾

得られたADT₂₄と最高温度T_{Max}（最高操作温度、または加熱媒体温度の高い方²⁾）を比較することにより、追加の安全対策の要否を判断する。

この熱安定性評価フローチャートを適用することによって、これまでARC測定によって反応速度パラメータを決定することが困難であった物質に対しても、反応速度パラメータを決定し、プロセス内での発熱挙動を推測することによって、適切な運転条件や操作手順、安全対策の検討が可能となると考える。

おわりに

暴走反応による災害を未然に防止するためには、取扱物質の熱安定性を正確に把握し、適切なプロセス条件や安全対策の立案・実行をしなければならない。本稿では、Friedman法を用いた反応速度解析について、プロセス取扱物質の相状態を考慮した測定・解析方法と当社取り扱い化合物への適用事例を紹介した。Friedman法は、反応モデルの仮定が不要であるため、複雑な熱分解反応に対しても実用性が高いと考える。また、熱安定性評価は物質の特性や取扱条件、評価目的に応じて、適切な熱分析試験と解析手法を選択し、総合的に評価することが重要となる。本稿が、暴走反応による災害の未然防止に貢献できれば幸いである。

引用文献

- 1) 松永 猛裕 ほか, “化学物質の爆発・危険性ハンドブック”, 丸善出版(2020).
- 2) 菊池 武史, 住友化学, 2001- I, p.62- (2001).
- 3) H. L. Friedman, J. Polym. Sci., Part C: Polym. Symp., 6, 183 (1966).
- 4) 吉田 博久, 古賀 信吉, “熱分析 第4版”, 講談社 (2017), p.151-156.
- 5) J. E. Huff, Plant/Oper. Prog., 1 (4), 211 (1982).
- 6) J. E. Huff, Plant/Oper. Prog., 3 (1), 50 (1984).
- 7) Francis Stoessel, “Thermal Safety of Chemical Processes Risk Assessment and Process Design Second Completely Revised and Extended Edition”, WILEY-VCH (2020).
- 8) AKTS, “AKTS THERMOKINETICS Software DETAILED DESCRIPTION”, <https://www.akts.com/tk/thermokinetics-software-thermal-analysis-isoconversional-model-fitting-dsc-tg-detailed-description/> (参照2022/02/10).
- 9) AKTS, “AKTS THERMOKINETICS Software e-learning”, <https://www.akts.com/tk/thermokinetics-software-thermal-analysis-isoconversional-model-fitting-dsc-tg-e-learning/> (参照2022/03/14).

- 10) M. E. Brown *et al.*, *Thermochim. Acta*, 355, 125 (2000).
- 11) 伊藤 遼太郎, 森 繁樹, *安全工学*, 59 (5), 322 (2020).
- 12) *Thermal Hazard technology, The Accelerating Rate Calorimeter esARC Operations Manual*, (2012).
- 13) R.J.A. Kersten *et al.*, *J. Loss Prev. Process Ind.*, 18, 145 (2005).
- 14) 塩路 保夫, *安全工学*, 30 (5), 350 (1991).
- 15) B. Roduit *et al.*, *Thermochim. Acta*, 621, 6 (2015).
- 16) 伊藤 遼太郎, 森 繁樹, 第53回安全工学研究発表会講演予稿集, 25 (2020).
- 17) 東京化成工業株式会社, “Diaminomaleonitrile 1187-42-4”, <https://www.tcichemicals.com/JP/ja/p/D1335> (参照2022/05/25).

PROFILE



伊藤 遼太郎
Ryotaro ITOH

住友化学株式会社
生産安全基盤センター
研究員

欧州連合(EU)における植物保護製品/バイオサイド製品に含有される補助成分/不活性物質—提出要求情報と製品認可に及ぼす影響—



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

Co-formulants/Non-active Substances Contained in Plant Protection Products or Biocidal Products in the European Union: Information Required on Co-formulants/Non-active Substances and Impact on the Authorisation of Products

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

Since an application for the approval of an Active Substance (AS) shall include a dossier on the AS together with a dossier on at least one product, under both the Plant Protection Product (PPP) Directive 91/414/EEC and the Biocidal Product (BP) Directive 98/8/EC, information on co-formulants/non-active substances contained in products was required. Such information is also required under the PPP Regulation 1107/2009 and the BP Regulation 528/2012. In this article, required information on co-formulants/non-active substances contained in PPPs or BPs, impact on the authorisation of products that may be brought about by concerns related to the co-formulants/non-active substances, etc. are summarised.

はじめに

欧州連合 (European Union: EU) では、農業分野で使用される製品である植物保護製品 (Plant Protection Product: PPP) の上市に関する指令下でも非農業分野で使用される製品であるバイオサイド製品 (Biocidal Product: BP) の上市に関する指令下でも活性物質 (Active Substance: AS) の承認申請には最低一つの製品のドシエ (Dossier、申請用資料およびデータパッケージ) 提出が要求された。そのため、PPP指令下でもBP指令下でもAS承認申請時に製品に含有される補助成分 (Co-formulants) /不活性物質 (Non-active substances) 情報が提出された。これは後にPPP指令、BP指令それぞれに置き換わったPPP規則下およびBP規則下でも同様である。

PPP規則下では、附属書IIIに植物保護製品に含有が容認されない補助成分リストの掲載が規定された。植物保護製品に含有が容認されない補助成分リストは2021年公表の修正規則によって設定され、製品の

認可 (Authorisation) にはこのリストに掲載されている補助成分を含有しないことが必要となった。

BP規則下では、製品EU認可 (Union Authorisation) が規定された。

PPP規則やBP規則に新たに盛り込まれた規定により、PPPもしくはBPに含有される補助成分/不活性物質が有する懸念事項が製品認可に影響を及ぼすようになった。

住化テクノサービス株式会社では、長年EUのPPPやBPのAS承認/承認更新についての規制情報調査を実施し、最近ではBPのEU認可に関しても情報調査を実施している。AS承認/承認更新後に必要となる製品認可に影響を与え得る補助成分/不活性物質についても情報調査支援を始めている。その蓄積をもとに、本稿では、PPPやBPに含有される補助成分/不活性物質の提出要求情報とともに、補助成分/不活性物質が有する懸念事項が製品認可に及ぼす影響に関わる近年の動きを概説する。

EUのPPP/BPのAS承認/承認更新および製品認可/認可更新審査中での補助成分/不活性物質に関わる規定

1. PPP/BP指令とPPP/BP規則下での製品認可と補助成分/不活性物質に関わる規定

農業分野で使用される製品であるPPPの上市に関する指令91/414/EEC¹⁾は、1991年8月19日にEU官報（Official Journal: OJ）に公表された。非農業分野で使用される製品であるBPの上市に関する指令98/8/EC²⁾は、1998年4月24日にOJに公表された。PPP指令下でもBP指令下でもASの承認申請には最低一つの製品のドシエ提出が要求された（指令91/414/EEC第6条(2)、指令98/8/EC第11条(1)(a)(ii)）。

製品認可は、原則としてAS承認後に加盟国に提出された製品認可申請を加盟国が審査し、認可基準を満たしていると判断されれば加盟国内での販売や使用が認可される（指令91/414/EEC第4条(1)(a)、指令98/8/EC第5条(1)(a)）。

PPP指令91/414/EECは、2009年11月24日にOJに公表されたPPP規則1107/2009³⁾で、BP指令98/8/ECは2012年6月27日にOJに公表されたBP規則528/2012⁴⁾により置き換えられたが、これらの新しい規則下でもAS承認申請等に最低一つの製品のドシエが必須である（規則1107/2009第8条(1)(c)、規則528/2012第6条(1)(b)）。

PPP規則1107/2009下では、製品認可に関して各加盟国での認可審査の前に区域（zone）での審査の規定

（第35条、第36条）を新たに導入した。この区域審査は、農業、植物衛生（plant health）や環境条件が同等な区域では、ある加盟国で認可されれば、相互認証による他の加盟国での認可を促進するものである。

PPP規則1107/2009下では、製品に含有が容認されない補助成分（Unacceptable Co-formulants）に関する規定（第27条）も新たに導入された。これにより附属書IIIにPPPに含有が容認されない補助成分のリストの掲載が規定された（第27条(2)）。

BP規則528/2012下では、製品認可にEU認可の規定（第41条）を新たに導入した。

またEU域内各地で製品の使用条件が類似している場合は、排除基準（Exclusion criteria）に該当するAS含有製品と製品型式（Product Type: PT）がPT14, 15, 17, 20および21の製品を除いては、EU認可申請が可能とし、EU認可可能となる開始日が規定（第42条(1)）された。

新規ASを一つ以上含有する場合は2013年9月1日（BP規則の適用日）から製品EU認可授与可能とされた。含有ASが既存ASのみの場合は、EU認可可能となる開始日は3段階で設定され、これをTable 1に示す。

BP規則528/2012下での最初の製品EU認可は規則2018/1258⁵⁾により2018年9月21日にOJに公表された。規則2018/1258の附属書では不活性物質に関しては掲載されていなかったが、同じ2018年9月21日にOJに公表された製品EU認可規則2018/1261⁶⁾には、附属書中にTable 2で示すように不活性物質に関する情報も掲載されている。

Table 1 Three different stages depending on the PT in which Union Authorisation will be available for BPs containing only existing ASs

When Union Authorisation will be available	PT number	PT
From 1 September 2013	1	Human hygiene
	3	Veterinary hygiene
	4	Food and feed area
	5	Drinking water
	18	Insecticides, acaricides and products to control other arthropods
	19	Repellents and attractants
From 1 January 2017	2	Disinfectants and algacides not intended for direct application to humans or animals
	6	Preservatives for products during storage
	13	Working or cutting fluid preservatives
From 1 January 2020	7	Film preservatives
	8	Wood preservatives
	9	Fibre, leather, rubber and polymerised materials preservatives
	10	Construction material preservatives
	11	Preservatives for liquid-cooling and processing systems
	12	Slimicides
	16	Molluscicides, vermicides and products to control other invertebrates
	22	Embalming and taxidermist fluids

Table 2 Qualitative and quantitative information on the composition of the BP family Hypred's iodine based products indicated in Part I, Point 2.1 of the Annex to the Union Authorisation Regulation 2018/1261

Common name	IUPAC name	Function	CAS number	EC number	Content (%)	
					Min	Max
Iodine	(not indicated)	Active substance	7553-56-2	231-442-4	0.25	2.5
Alcohols, C12-14, ethoxylated (11 mol EO average molar ratio)	Poly(oxy-1,2-ethanediyl), -C12-14- (even numbered)- alkyl-hydroxy	Non-active substance	68439-50-9	(not indicated)	2.697	24.199

BP規則下では、簡易認可手続きの資格（Eligibility for the simplified authorisation procedure）に関する規定（第25条）も新たに導入された。

簡易認可手続きの資格要件は、Table 3に示した五つの条件全てに該当することである。製品に含有全ASがBP規則528/2012附属書I収載AS、つまり懸念を生じない物質であることが最初の条件である。2番目の条件は懸念物質が含有されていないこと、つまり不活性物質も懸念を生じない物質であることが条件になる。

2番目の条件にある懸念に該当するのは何かを具体的に示す規定は見当たらないが、最初の条件の附属書I収載ASにはTable 4に示す事項が懸念を生じるものとして示されている（第28条(2)）ので、不活性物質に関してもこれらが懸念事項に該当し得ると考えられる。

BP規則528/2012下では、PPP規則1107/2009附属書IIIに掲載の「製品に含有が容認されない補助成分のリスト」は存在しないため、不活性物質が懸念を生じない物質であるかどうかは認可審査の際に判断されることになる。

2. PPP/BP指令とPPP/BP規則下での補助成分/不活性物質に関する提出要求情報

補助成分/不活性物質の情報は、PPP/BPの製品認可に提出するドシエのデータ要求（Requirements）中の規定に従って製品のドシエに含めて提出される。

欧州の農場から食卓まで戦略（Farm to Fork Strategy）⁷⁾が目指す微生物等の生物学的AS上市促進を達成

するためにPPP規則1107/2009およびその関連規則で微生物が関係する規則に大幅な改訂を盛り込む修正規則が最近採択され、採択された修正規則には製品認可に提出するドシエのデータ要求に関する修正規則も含まれている。

本稿では微生物AS含有製品に関しては製品に含有される補助成分/不活性物質の提出要求情報に関する記載は割愛し、化学物質AS含有製品に含有される補助成分/不活性物質の提出要求情報を中心に述べる。

PPP指令の附属書IIIAには化学物質AS含有PPPの製品認可に提出するドシエのデータ要求を掲載することになっていたが、PPP指令91/414/EECのOJ公表時は、要求項目の表題のみの掲載だった。要求項目の表題中に化学物質AS含有製品に含有される補助成分/不活性物質に関する表示があったのは、製品の同一性（Identity）と製品の毒性試験であった。1994年7月29日にOJに公表された修正指令94/37/EC⁸⁾によって製品の同一性の具体的な内容がPPP指令の附属書IIIA Point 1に設定され、1994年12月31日にOJに公表された修正指令94/79/EC⁹⁾によって製品の毒性試験の具体的な内容がPPP指令の附属書IIIA Point 7に設定された。

製品の分析法に関しては、要求項目の表題中に化学物質AS含有製品に含有される補助成分/不活性物質に関する明確な表示はなかったが、1996年8月23日にOJに公表された修正指令96/46/EC¹⁰⁾によって製品の分析法に関する具体的な要求内容がPPP指令の附属書III A Point 5に設定された。要求された場合には製

Table 3 Conditions, if all of which are met, BP is eligible for the Simplified Authorisation procedure according to Article 25 of the BP Regulation 528/2012, and an application for authorisation may be made under a Simplified Authorisation procedure

Point	Condition
(a)	All the ASs contained in the BP appear in Annex I and satisfy any restriction specified in that Annex.
(b)	The BP does not contain any substance of concern.
(c)	The BP does not contain any nanomaterials.
(d)	The BP is sufficiently effective.
(e)	The handling of the BP and its intended use do not require personal protective equipment.

Table 4 Conditions according to which ASs are considered to give rise to concern and cannot be included in Annex I to the BP Regulation 528/2012

Point	Condition
(a)	ASs meet the criteria for classification according to the CLP Regulation 1272/2008 as: -explosive/highly flammable, -organic peroxide, -acutely toxic of category 1, 2 or 3, -corrosive of category 1A, 1B or 1C, -respiratory sensitiser, -skin sensitiser, -germ cell mutagen of category 1 or 2; -carcinogen of category 1 or 2, -human reproductive toxicant of category 1 or 2 or with effects on or via lactation, -specific target organ toxicant by single or repeated exposure, or -toxic to aquatic life of acute category 1.
(b)	ASs fulfil any of the substitution criteria set out in Article 10(1) 'An AS shall be considered a candidate for substitution if any of the following conditions are met: (a) it meets at least one of the exclusion criteria listed in Article 5(1) but may be approved in accordance with Article 5(2); (b) it meets the criteria to be classified, in accordance with the CLP Regulation, as a respiratory sensitiser; (c) its acceptable daily intake, acute reference dose or acceptable operator exposure level, as appropriate, is significantly lower than those of the majority of approved ASs for the same PT and use scenario; (d) it meets two of the criteria for being PBT in accordance with Annex XIII to REACH; (e) there are reasons for concern linked to the nature of the critical effects which, in combination with the use patterns, amount to use that could still cause concern, such as high potential of risk to groundwater, even with very restrictive risk management measures;or (f) it contains a significant proportion of non-active isomers or impurities.'
(c)	ASs have neurotoxic or immunotoxic properties. ASs also give rise to concern, even if none of the specific criteria in points (a) to (c) are met, where a level of concern equivalent to that arising from points (a) to (c) can be reasonably demonstrated based on reliable information.

品の補助成分もしくは補助成分の構成成分の分析法を提出となっている。

BP指令98/8/EC下では附属書IIBに化学物質AS含有BPの製品認可に提出するドシエの主要（Core）データ要求項目が掲載されていた。BP指令98/8/ECの附属書では要求項目の表題のみの掲載だったが、2000年10月付のASとBPのデータ要求に関するガイダンス¹¹⁾で具体的な内容が設定された。

Table 5で示すように補助成分/不活性物質の提出要求情報に関しては、PPPとBPでそれほど大きな相違はない。

補助成分/不活性物質のIUPAC/CA名、製品中の含量、商品名、CAS/EC番号、構造/構造式、機能は、PPP/BP含有補助成分/不活性物質共通に要求されている。

BPに含有の不活性物質については、1967年8月16日にOJに公表された危険な物質の分類表示包装指令（Dangerous Substances Directive: DSD,DS指令）67/548/EEC¹²⁾に従った有害性分類が要求されている。

1993年8月31日にOJに公表された修正指令93/71/EEC¹³⁾によりPPP指令91/414/EEC附属書IIIの序論（Introduction）が置き換えられた。これにより新しく

導入された規定では、PPPの補助成分に対してPPP指令附属書IIAで化学物質ASの提出要求情報として規定された情報が要求される場合があるとの規定と、特に以下の場合においては、情報提出要求がされる前および新試験実施前に補助成分に関して加盟国の所轄官庁（Competent Authority）に提出されている情報を全て検討するとの規定が導入された。

- 共同体法（Community Legislation）に従ってその補助成分が食品、動物飼料、薬品もしくは化粧品中に使用が許可されている
- DS指令67/548/EECに従った安全データシート（Safety Data Sheet: SDS）が補助成分について提出されている

補助成分/不活性物質に関する分析法は、PPPでは要求された場合に提出、BPでは毒性/環境毒性関連化合物/その残留物に関してASのデータで担保されていない場合に必要に応じ、もしくは特定PTのガイダンスに従って提出が要求される。

毒性データは、PPP/BP共に毒性で要求項目が存在するが、内容に若干相違がある。

生態毒性データは、BPでは生態毒性で要求項目と

して存在するが、PPPでは生態毒性での要求項目が存在しない。

Table 6で示すようにPPPの補助成分に関する毒性データと生態毒性データは、その他の情報とともに「AS承認用の完全なドシエとドシエ要約の作成と提出のガイダンスと基準」¹⁴⁾で提示の個々の要求文書（Individual Documents Required）であるDocument G-Iとして提出することとされた。

補助成分が食品、動物飼料、薬品もしくは化粧品中に使用が許可されているかどうかの陳述はDocument G、SDSはDocument Hとして提出、その他の存在する毒性/環境データは要求されればDocument Iとして提出すると設定された。

補助成分のDS指令67/548/EECに従った分類は通常SDS中に掲載される。そのため、SDSを通して有害性分類情報を提出することになる。

PPP指令91/414/EECは、PPP規則1107/2009により置き換えられた。

PPP指令91/414/EEC附属書で設定の規定は、PPP規則1107/2009の発効日（OJ公表日の20日後）である2009年12月14日から18カ月以内に欧州委員会（European Commission）により採択される別の法的文書に移行することになり、PPPの提出要求情報に関する規定は、PPPのデータ要求規則（Regulation on data requirements for PPPs）として2011年6月14日までに採択することになった（規則1107/2009第84条（c））。2011年

Table 5 Information on co-formulants/non-active substances required under the PPP Directive 91/414/EEC or the BP Directive 98/8/EC for the authorisation of products containing chemical ASs

Information	PPP Directive 91/414/EEC	BP Directive 98/8/EC
Content in the product	Annex IIIA 1.4.1* ¹	Annex IIB 2.2/GD* ⁵ Annex IIB 2.2
Chemical name as given in Annex I to DSD	Annex IIIA 1.4.3 (if included in DSD)* ¹	(not indicated)
IUPAC/CA nomenclature	Annex IIIA 1.4.3 (if not included in DSD)* ¹	Annex IIB 2.2/GD* ⁵ Annex IIB 2.2
Structure/Structural formula	Annex IIIA 1.4.3* ¹	Annex IIB 2.2/GD* ⁵ Annex IIB 2.2
EC (EINECS/ELINCS) number	Annex IIIA 1.4.3* ¹	Annex IIB 2.2/GD* ⁵ Annex IIB 2.2
CAS number	Annex IIIA 1.4.3* ¹	Annex IIB 2.2/GD* ⁵ Annex IIB 2.2
Specification	Annex IIIA 1.4.3 (where the information provided does not fully identify a formulant)* ¹	Annex IIB 2.2/GD* ⁵ Annex IIB 2.2 (if a non-active ingredient is a preparation)
Trade name	Annex IIIA 1.4.3 (where they exist)* ¹	Annex IIB 2.2/GD* ⁵ Annex IIB 2.2
Function	Annex IIIA 1.4.4* ¹	Annex IIB 2.2/GD* ⁵ Annex IIB 2.2
Classification (hazard classification)	(not required by Annex IIIA 1.4.3* ¹ , but hazard classification is indicated in the SDS submitted as Document H)	Annex IIB 2.2/GD* ⁵ Annex IIB 2.2 (according to DSD/according to DPD if a non-active ingredient is a preparation)
Methods for the determination of co-formulants or components of co-formulants/additives	Annex IIIA 5.1.2 (if required)* ²	Annex IIB 4.2/GD* ⁵ Annex IIB 4.2 (toxicologically and ecotoxicologically relevant components only)
Whether the substance is permitted in food, animal feeding stuffs, medicines or cosmetics	Document G* ³	(no requirement)
Available toxicological data/information	Annex IIIA 7.4* ⁴ Document I (where requested)* ³	Annex IIB 6.5/GD* ⁵ Annex IIB 6.5
Safety data sheet (SDS)	Annex IIIA 7.4* ⁴ Document H* ³	(not required by Annex IIB 6.5 or 7.3, but information from the SDS is to be submitted as available toxicological/ecotoxicological data/information)
Available ecotoxicological data/information	Document I (where requested)* ³ (not required by Annex IIIA, but ecological information is indicated in the SDS submitted as Document H)	Annex IIB 7.3/GD* ⁵ Annex IIB 7.3.1

DSD: Dangerous Substances Directive 67/548/EEC DPD: Dangerous Preparations Directive 88/379/EEC amended by 1999/45/EC
GD: Guidance Document

*1: Details of the required information introduced by the Amendment Directive 94/37/EC

*2: Details of the required information introduced by the Amendment Directive 94/46/EC

*3: Requirement introduced by the Amendment Directive 93/71/EEC, and complemented by European Commission Document 1663/VI/94

*4: Details of the required information introduced by the Amendment Directive 94/79/EC

*5: Details of the required information complemented by the Guidance Document

Table 6 Information on co-formulants required under the PPP Directive 91/414/EEC, as amended by the Amendment Directive 93/71/EEC, and complemented by European Commission Document 1663/VI/94 for the authorisation of products containing chemical ASs

Information	Directive 91/414/EEC as amended by Directive 93/71/EEC	Document 1663/VI/94*
Whether the substance is permitted in food, animal feeding stuffs, medicines or cosmetics	Annex III Introduction 4: The use of the formulant is permitted in food, animal feeding stuffs, medicines or cosmetics in accordance with Community legislation	Document G: A statement as to whether the substance is permitted in food, animal feeding stuffs, medicines or cosmetics in accordance with Community legislation
Safety data sheet (SDS)	Annex III Introduction 4: An SDS has been submitted for the co-formulant in accordance with the DSD 67/548/EEC	Document H: A copy of the SDS prepared in accordance with the DSD 67/548/EEC
Other available toxicological and environmental data	(not indicated)	Document I: Where requested, other available toxicological and environmental data

*: Document 1663/VI/94 'Guidelines and Criteria for the Preparation and Presentation of Complete Dossiers and of Summary Dossiers for the Inclusion of Active Substances in Annex I of Directive 91/414/EEC'

6月11日にOJに公表されたPPPのデータ要求規則545/2011¹⁵⁾ではPPP指令91/414/EEC附属書IIIのPPPの製品認可に提出するドシエのデータ要求の内容を実質的な変更なく引き継いでいる。

現在の科学知識を考慮してデータ要求規則を修正する規定（規則1107/2009第78条(1) (b)）に従い、PPPのデータ要求規則545/2011は2013年4月3日にOJに公表されたPPPのデータ要求規則284/2013¹⁶⁾により置き換えられた。

PPPのデータ要求規則545/2011がPPPのデータ要求規則284/2013により置き換えられた後でも**Table 7**で示すようにPPPに含有される補助成分に対する提出要求情報に関してはそれほど大きな変更はなかったが、化学物質の登録、評価、認可および制限（Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals: REACH）規則1907/2006¹⁷⁾第31条に従ったSDSの提供およびSDSは他のEU規則に従って情報更新しなければならない旨は、序論中ではなく要求項目中に、化学物質AS含有製品では要求項目1.4.3中に記す変更がなされた。

しかしながら、「ASデータ要求規則283/2013とPPPデータ要求規則284/2013に従っての化学物質AS承認/承認更新ドシエ作成ガイダンス」¹⁸⁾でもDocument G-Iが提出文書としてそのまま残存しており、補助成分のSDSはドシエのDocument Hとして提出される。

BP指令98/8/ECは、BP規則528/2012により置き換えられた。

BP指令98/8/EC附属書IIBで設定の化学物質AS含有BPの製品認可に提出するドシエの主要データ要求項目の規定はBP規則528/2012附属書III Title 1に引き継がれた。BP規則528/2012附属書III Title 1ではBP指令98/8/EC附属書IIBで設定の化学物質AS含有BPの

主要データセット（Core Data Set）と附属書IIIBで設定の追加（Additional）データセットを同じ表にまとめている。各要求項目の詳細は、**Table 8**で示すように分野別のVol. I-IVでPart Aである情報要求（Information Requirements）を掲載する四つのガイダンスに掲載されている。

BPに含有の不活性物質に要求される情報に関しては、それほど大きな変更はない。化学物質に付与される分類表示を規定していたDS指令67/548/EECが2008年12月31日にOJに公表された分類表示包装（Classification, Labelling and Packaging: CLP）規則1272/2008¹⁹⁾により置き換えられたため、分類表示設定/改訂の審査手続きが変更された。

CLP規則下では、第36条(1)に規定の有害性分類カテゴリーの基準を満たす物質とPPPもしくはBPのAS（規則1272/2008第36条(2)）は、原則としてEU調和分類表示（Harmonised Classifications and Labelling: CLH）の対象である。PPPもしくはBPのASでない物質が第36条(1)で規定の有害性分類以外の有害性分類を満たす場合には、共同体レベルでCLH設定の必要があることを表明した正当な理由が提供された場合にCLH設定はケース・バイ・ケースで実施される（規則1272/2008第36条(3)）。

PPP/BP含有補助成分/不活性物質の懸念事項がPPP/BPの製品認可/認可更新に及ぼす影響

1. PPP含有補助成分の懸念事項がPPPの製品認可/認可更新に及ぼす影響

前述したようにPPP規則1107/2009で製品に含有が容認されない補助成分に関する規定が新たに導入され、附属書IIIにPPPに含有が容認されない補助成分の

リストの掲載が規定された。このリストは2021年3月4日にOJに公表された修正規則2021/383²⁰⁾により設定された。

補助成分はASとともに製品中に含有され、施用によ

り環境中に散布される。そのためPPP規則1107/2009 附属書IIで規定のAS承認基準中のPoint 3.6.2, 3.6.3, 3.6.4, 3.6.5, 3.7, 3.8.2, 3.10に提示の判断基準は製品に含有が容認されない補助成分を特定する際にも使用

Table 7 Information on co-formulants required under the PPP Directive 91/414/EEC and under the PPP Regulation 1107/2009 (data requirements for PPP are set by the PPP Data Requirement Regulation 284/2013) for the authorisation of products containing chemical ASs

Information	PPP Directive 91/414/EEC	PPP Regulation 1107/2009
Content in the product	Annex IIIA 1.4.1 ^{*1}	Annex Part A 1.4.1 ^{*5}
Chemical name as given in Annex I to DSD/Part 3 of Annex VI to CLP Reg	Annex IIIA 1.4.3 (if included in DSD) ^{*1}	Annex Part A 1.4.3 (where possible) ^{*5}
IUPAC/CA nomenclature	Annex IIIA 1.4.3 (if not included in DSD) ^{*1}	Annex Part A 1.4.3 (if not included in CLP Reg) ^{*5}
Structure/Structural formula	Annex IIIA 1.4.3 ^{*1}	Annex Part A 1.4.3 ^{*5}
EC (EINECS/ELINCS) number	Annex IIIA 1.4.3 ^{*1}	Annex Part A 1.4.3 (where exist) ^{*5}
CAS number	Annex IIIA 1.4.3 ^{*1}	Annex Part A 1.4.3 (where exist) ^{*5}
Specification	Annex IIIA 1.4.3 (where the information provided does not fully identify a formulant) ^{*1}	Annex Part A 1.4.3 (where the information provided does not fully identify the co-formulant) ^{*5}
Trade name	Annex IIIA 1.4.3 (where they exist) ^{*1}	Annex Part A 1.4.3 (where available) ^{*5}
Function	Annex IIIA 1.4.4 ^{*1}	Annex Part A 1.4.3 ^{*5}
Classification (hazard classification)	(not required by Annex IIIA 1.4.3 ^{*1} , but hazard classification is indicated in the SDS submitted as Document H)	(not required by Annex Part A 1.4.3 ^{*5} , but hazard classification is indicated in the SDS submitted as Document H)
Methods for the determination of co-formulants or components of co-formulants	Annex IIIA 5.1.2 (if required) ^{*2}	Annex Part A 5.1.1 (where required by the national competent authorities) ^{*5}
Whether the substance is permitted in food, animal feeding stuffs, medicines or cosmetics	Document G ^{*3}	Document G ^{*6}
Available toxicological data/information	Annex IIIA 7.4 ^{*4} Document I (where requested) ^{*3}	Annex Part A 7.4 ^{*5} Document I (where requested) ^{*6}
Safety data sheet (SDS)	Annex IIIA 7.4 ^{*4} Document H ^{*3}	Annex Part A 1.4.3 ^{*5} Annex Part A 7.4 ^{*5} Document H ^{*6}
Available ecotoxicological data/information	Document I (where requested) ^{*3} (not required by Annex IIIA, but ecological information is indicated in the SDS submitted as Document H)	Document I (where requested) ^{*6} (not required by Annex Part A ^{*5} , but ecological information is indicated in the SDS submitted as Document H)

DSD: Dangerous Substances Directive 67/548/EEC CLP Reg: Classification, Labelling and Packaging Regulation 1272/2008

*1: Details of the required information introduced by the Amendment Directive 94/37/EC

*2: Details of the required information introduced by the Amendment Directive 94/46/EC

*3: Requirement introduced by the Amendment Directive 93/71/EEC, and complemented by European Commission Document 1663/VI/94

*4: Details of the required information introduced by the Amendment Directive 94/79/EC

*5: Requirement set out by the PPP Data Requirement Regulation 284/2013

*6: Documents to be included in a submission according to the Dossier Preparation Guidance Document SANCO/10181/2013

Table 8 ECHA Guidances that describe how to fulfil the information requirements set by the BP Regulation 528/2012

Vol. number	Part(s) covered	Title of Guidance
Volume I	Parts A + B + C	Identity of the active substance/physico-chemical properties/analytical methodology – Information Requirements, Evaluation and Assessment
Volume II	Part A	Efficacy - Information Requirements
Volume III	Part A	Human health - Information Requirements
Volume IV	Part A	Environment - Information Requirements

Table 9 Criteria provided for in points of Annex II to the PPP Regulation 1107/2009 that are relevant to identify unacceptable co-formulants

Point	Concern	Criteria for the approval of ASs
3.6.2	Mutagenicity	Not to be classified as mutagen category 1A or 1B [#]
3.6.3 ⁺	Carcinogenicity	Not to be classified as carcinogen category 1A or 1B ^{#*1}
3.6.4 ⁺	Reproductive toxicity	Not to be classified as toxic for reproduction category 1A or 1B ^{#*1}
3.6.5 ⁺	Endocrine disrupting properties for humans	Not considered to have endocrine disrupting properties that may cause adverse effects in humans ^{#*1}
3.7	Fate and behaviour in the environment - POP, PBT, vPvB	Not considered to be a persistent organic pollutant (POP) [#]
		Not considered to be a persistent, bioaccumulative and toxic (PBT) substance [#]
		Not considered to be a very persistent and very bioaccumulative substance (vPvB) [#]
3.8.2 ⁺	Endocrine disrupting properties for non-target organisms	Not considered to have endocrine disrupting properties that may cause adverse effects on non-target organisms ^{#*2}
3.10	Fate and behaviour concerning groundwater	Predicted concentration of the AS or of metabolites, degradation or reaction products in groundwater complies with the respective criteria of the uniform principles

⁺: According to Article 4(7), an AS may be approved for a limited period necessary to control a serious danger to plant health which cannot be contained by other available means but not exceeding five years even if it does not satisfy the criteria set out in points 3.6.3, 3.6.4, 3.6.5 or 3.8.2 of Annex II, provided that the use of the AS is subject to risk mitigation measures to ensure that exposure of humans and the environment is minimised.

[#]: So-called 'Cut-off' criteria. According to Article 4(1), the assessment of the AS shall first establish whether the approval criteria set out in points 3.6.2 to 3.6.4 and 3.7 of Annex II are satisfied. If these criteria are satisfied, the assessment shall continue to establish whether the other approval criteria set out in points 2 and 3 of Annex II are satisfied.

^{*1}: Unless the exposure of humans to that AS in a PPP, under realistic proposed conditions of use, is negligible, that is, the PPP is used in closed systems or in other conditions excluding contact with humans and where residues of the AS concerned on food and feed do not exceed the default value set in accordance with Article 18(1)(b) of the MRL Regulation 396/2005

^{*2}: Unless the exposure of non-target organisms to that AS in a PPP under realistic proposed conditions of use is negligible

できるとされた。

Table 9に製品に含有が容認されない補助成分の特定に適するとされたAS承認基準を示す。

上記のAS承認基準に関連した懸念を有する物質以外で修正規則2021/383によりPPP規則附属書IIIのリストに記載された物質は、CLP規則1272/2008、REACH規則1907/2006やその他の規則にて懸念物質に該当が示されていた。**Table 10**にPPP規則附属書IIIのリストに記載された物質に関わる懸念と関係する規則を示す。

PPP規則附属書IIIのリストに記載された補助成分は、PPP中に使用が許容されている別の補助成分中に不純物として存在する場合があり得る。このため、完成品PPP中の容認されない補助成分個々の含量は、適切な分析法での技術的限界により別の限界値が設定されていない限り、意図せず存在する不純物として許容されるには、0.1%w/wより低くなければならない。ただし関係する発がん性/変異原性/繁殖毒性に関連してCLP規則1272/2008附属書VIに設定された特定の濃度限界（Specific Concentration Limit）が0.1%w/wより低い場合にはその特定の濃度限界より低くなければならない。

修正規則2021/383は、OJ公表日2021年3月4日の20日後である2021年3月24日に発効した（第5条）。

修正規則2021/383では、PPP規則附属書IIIのリストに記載された補助成分を含有するPPPに製品認可を授与した加盟国は、できるだけ早く発効日の2年後にあたる2023年3月24日までに認可修正もしくは認可取り下げしなければならない（第2条）と規定された。製品に含有が容認されない補助成分としてPPP規則附属書IIIのリストに記載されれば、認可修正申請により認可修正がされない限り加盟国での製品認可が取り下げられることになる。

欧州委員会はいつでも補助成分の見直しができ、その際に加盟国から提供の情報を考慮することができる（規則1107/2009第27条(3)）。

2. BP含有不活性物質の懸念事項がBPの製品認可/認可更新に及ぼす影響

前述したようにBP規則528/2012下では、PPP規則1107/2009附属書IIIに掲載の「製品に含有が容認されない補助成分のリスト」は存在しないため、不活性物質のREACH規則等での審査の有無、審査結果や審査状況に照らし合わせて懸念を生じない物質であるかどうかは認可審査の際に判断されることになる。

2020年5月27日にOJに公表された製品EU認可規則2020/704²¹⁾では、不活性物質に関する懸念が特定さ

Table 10 Concerns of the substances, other than those related to the criteria provided for in Points of Annex II to the PPP Regulation 1107/2009, which also are relevant to identify unacceptable co-formulants to be included in Annex III to the PPP Regulation 1107/2009 amended by the Amendment Regulation 2021/383

Concern	Substances to be included in the list of unacceptable co-formulants
Classification (hazard classification and hazard category)	Substances with a harmonised classification as carcinogens, category 1A or 1B, as mutagens, category 1A or 1B, or as toxic to reproduction, category 1A or 1B, in accordance with Annex VI to the CLP Regulation 1272/2008
PBT/vPvB	Substances identified as PBT (persistent, bioaccumulative and toxic) or vPvB (very persistent and very bioaccumulative) in accordance with points (d) and (e) of Article 57 of REACH
Endocrine disrupting properties	Substances of very high concern due to endocrine disrupting properties in accordance with point (f) of Article 57 of REACH or substances identified as endocrine disruptors under the BP Regulation 528/2012
POP	Substances identified as POP (persistent organic pollutants) under the POP Regulation 2019/1021
Restrictions on use (Annex XVII to REACH)	The use of substances is subject to restrictions under REACH as co-formulants in PPPs
Prohibition of use (Conditions of approval of an AS)	The use of polyethoxylated tallowamines (CAS number 61791-26-2) in PPPs containing glyphosate was prohibited by the Amendment of conditions of approval Regulation 2016/1313* ¹ , as concerns were identified in relation to the toxicity of polyethoxylated tallowamines and their potential to negatively affect human health (given that those concerns are due to the intrinsic properties of the substances concerned and are thus not limited to formulated products containing glyphosate but are equally valid for formulated products containing other ASs)
Not approved ASs for use in BP	PHMB (1600; 1.8), CAS number 27083-27-8 and 32289-58-0, which were not approved for PTs1 (Human hygiene), 6 (Preservatives for products during storage) and 9 (Fibre, leather, rubber and polymerised materials preservatives) by non-approval Decision 2016/109* ² , and PHMB (1415; 4.7), CAS number 32289-58-0 and 1802181-67-4, which were not approved for PTs1, 5 (Drinking water) and 6 by non-approval Decision 2018/619* ³ , due to unacceptable risks for human health and the environment (their use as preservatives in PPPs would, therefore, lead to unacceptable effects on human health and the environment)

*1: Commission Implementing Regulation (EU) 2016/1313 of 1 August 2016 amending Implementation Regulation (EU) No 540/2011 as regards the conditions of approval of the active substance glyphosate

*2: Commission Implementing Decision (EU) 2016/109 of 27 January 2016 not to approve PHMB (1600; 1.8) as an existing active substance for use in biocidal products for product-types 1, 6 and 9

*3: Commission Implementing Decision (EU) 2018/619 of 20 April 2018 not approving PHMB (1415; 4.7) as an existing active substance for use in biocidal products of product-types 1, 5 and 6

Table 11 Qualitative and quantitative information on the composition of the BP family 'INSECTICIDES FOR HOME USE' indicated in Annex II to the Union Authorisation Regulation 2020/704

Common name	IUPAC name	Function	CAS number	EC number	Content (%)	
					Min	Max
Permethrin	(not indicated)	Active Substance	52645-53-1	258-067-9	0.177	0.177
S-Methoprene	(not indicated)	Active Substance	65733-16-6	(not indicated)	0.00225	0.00225
Propan-2-ol	Propan-2-ol	Non-active substance	67-63-0	200-661-7	3.33475	3.33475
n-butane	n-butane	Non-active substance	106-97-8	203-448-7	63.458	63.458
propane	propane	Non-active substance	74-98-6	200-827-9	16.271	16.271
isobutane	isobutane	Non-active substance	75-28-5	200-857-2	4.068	4.068
Nitromethane*	Nitromethane**	Non-active substance**	75-52-5**	200-876-6**	***	***

*: As regards the non-active substance nitromethane contained in the BP family 'INSECTICIDES FOR HOME USE', it was not possible to conclude whether it meets the scientific criteria for the determination of endocrine-disrupting properties set out in the BP ED Criteria Regulation 2017/2100 within the period for the evaluation of the application.

***: This information is not indicated in Annex II to the Union Authorisation Regulation 2020/704.

***: No information

れ、不活性物質に関する懸念の評価結果によっては製品EU認可の取消が修正になる旨の記載があった。

Table 11に示した規則2020/704の附属書中に掲載の不活性物質の情報と懸念が特定された不活性物質

の情報の比較でわかるように含量がわずかと思われる不活性物質でも製品認可に影響を及ぼし得ると推測される。

上記のBPの製品EU認可の2019年6月26日付バイオ

サイド製品委員会（Biocidal Products Committee: BPC）意見書（Opinion）²²⁾では、懸念が特定された不活性物質の具体的な名称は提示されていなかったが、この物質に関してREACH規則下での評価が開始され得る旨の記載があった。

欧州化学品戦略で予定されている「1化合物1評価」がPPP/BP含有補助成分/不活性物質関連でPPP/BP製品認可/認可更新に及ぼす影響

2020年10月14日に公表された欧州化学品戦略（Chemicals Strategy for Sustainability-Towards a Toxic-Free Environment）²³⁾では、専門家グループ（Expert Group）や欧州委員会での調整メカニズム（Coordination Mechanism）の利用を通じて有害性/リスク評価を化学品規制間で調整する「1化合物1評価（One substance-one assessment）」の設立、CLP規則の修正、規制間でのデータの再利用に対する規制上の障害の排除とデータフローの円滑化、データ開示と透明性原則を食品安全分野から他の化学品規制に拡大する提案などを予定している。CLP規則の修正では、有害性分類に内分泌攪乱性（Endocrine Disrupting properties: ED）、残留性/生物蓄積性/毒性（Persistent, Bioaccumulative and Toxic: PBT）、高残留性/高生物蓄積性（Very Persistent and Very Bioaccumulative: vPvB）の追加が提案されている。

補助成分/不活性物質に関しては、前述のようにREACH規則下で登録/認可もしくはPPP/BPのASであることで登録されているとみなされている物質では、CLP規則で規定の有害性分類に該当する場合にはEUのCLH設定、もしくはCLH設定申請予定/審査中でCLH設定までは自主的分類（Self-Classification）が存在する。

有害性分類にED、PBT、vPvBが追加されれば、これら追加される有害性分類のいずれかに該当し得る場合にはCLH設定/改訂申請の提出が必要となる。

過去にREACH規則下で登録/認可を得ていてもその当時には存在しなかったED判断基準に基づいて評価が実施された場合にはED該当となることもあり得る。その結果PPP規則1107/2009附属書IIIのPPPに含有が容認されない補助成分のリストに収載されれば、その補助成分を含有する製品は容認されない補助成分を別の同等の補助成分に置き換える認可修正申請が認められない限り認可取り下げとなり得る。

BP規則528/2012下の製品EU認可では、ED該当となればその不活性物質は懸念がある物質となり、製品EU認可が取得できない、もしくは認可に制限が付与され得ることになる。製品簡易認可取得あるいは認可申請中の場合には、ED該当となれば簡易審査の

資格要件から外れることになり、認可あるいは認可審査からの取り下げが生じ得る。

おわりに

EUのPPP/BPの規制では当初AS承認/承認更新後の製品認可は各加盟国での審査となっていたこともあり、製品認可/認可更新の評価で製品に含有される補助成分/不活性物質に存在する懸念事項に関する評価が加盟国間で異なる場合があり、EU域内で必ずしも調和されていなかった。PPP規則1107/2009により導入された附属書IIIの植物保護製品に含有が容認されない補助成分のリストが最近設定され、BP規則528/2012で新たに導入された製品EU認可の審査で不活性物質の懸念事項が製品認可の際に評価され、製品認可に影響することが判明したのも最近である。

PPP/BPの製品認可/認可更新をより確実にするためには、製品に含有されている補助成分/不活性物質に存在し得る懸念事項を調査しておく必要がある。補助成分/不活性物質の供給者から提供されるSDSに掲載の情報やREACH規則等下での過去の審査結果だけでなく、補助成分/不活性物質に関して進行中の審査の過程で公表される情報を通して審査の結果発生し得る懸念事項を予測することも必要となってくる。

PPP/BP含有の補助成分/不活性物質の懸念事項が製品認可/認可更新を困難にする、あるいは認可に制限が付与される可能性が予測できる場合には、必要に応じて代替の補助成分/不活性物質を探し、認可/認可申請製品の同等製品の準備が必要となる。同等製品に置き換えることにより製品認可を継続し、制限付与も回避するためには情報収集などを早めに進めておかなければならない。本稿がそのような業務の一助となれば幸いである。記載した事項については、情報源文書で内容を確認できるように現在文書へのリンクが存在するものについては、「引用文献」の欄に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> (参照2022/3/29).
- 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2022/3/29).
- 3) EC, “Regulation 1107/2009 (OJ 2009.11.24)”,

- <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009R1107&from=EN> (参照2022/3/29).
- 4) 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2022/3/29).
- 5) EU, “Regulation 2018/1258 (OJ 2018.09.21)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018R1258&from=EN> (参照2022/3/29).
- 6) EU, “Regulation 2018/1261 (OJ 2018.09.21)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018R1261&from=EN> (参照2022/3/29).
- 7) European Commission, “A Farm to Fork Strategy for a fair, healthy and environmentally-friendly food system, COM(2020) 381 final, 2020.05.20”, https://eur-lex.europa.eu/resource.html?uri=cellar:ea0f9f73-9ab2-11ea-9d2d-01aa75ed71a1.0001.02/DOC_1&format=PDF 本文 (参照2022/3/29).
https://eur-lex.europa.eu/resource.html?uri=cellar:ea0f9f73-9ab2-11ea-9d2d-01aa75ed71a1.0001.02/DOC_2&format=PDF 附属書 (参照2022/3/29).
- 8) EC, “Directive 94/37/EC (OJ 1994.07.29)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:31994L0037&from=EN> (参照2022/3/29).
- 9) EC, “Directive 94/79/EC (OJ 1994.12.31)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:31994L0079&from=EN> (参照2022/3/29).
- 10) EC, “Directive 96/46/EC (OJ 1996.08.23)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:31996L0046&from=EN> (参照2022/3/29).
- 11) European Commission, “Guidance on data requirements for active substances and biocidal products, 2000.10, formatted and edited in one single document 2008.02”, https://echa.europa.eu/documents/10162/983772/bpd_guid_tnsg-data-requirements_en.pdf/48dcca8e-54b4-46e2-9b66-b6bab8e6a26e (参照2022/3/29).
- 12) EC, “Directive 67/548/EEC (OJ 1967.08.16)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:31967L0548&from=EN> (参照2022/3/29).
- 13) EC, “Directive 93/71/EEC (OJ 1993.08.31)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:31993L0071&from=EN> (参照2022/3/29).
- 14) European Commission, “Guidelines and Criteria for the Preparation and Presentation of Complete Dossiers and of Summary Dossiers for the Inclusion of Active Substances in Annex I of Directive 91/414/EEC (Article 5.3 and 8.2), Document 1663/VI/94”, 何度か更新版で置き換えられており、最新の更新版は1998.04.22付のRev.8.
- 15) EU, “Regulation 545/2011 (OJ 2011.06.11)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32011R0545&from=EN> (参照2022/3/29).
- 16) EU, “Regulation 284/2013 (OJ 2013.04.03)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013R0284&from=EN> (参照2022/3/29).
- 17) EC, “Regulation 1907/2006, (OJ 2006.12.30)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1907&from=EN> (参照2022/3/29).
“Corrigendum to Regulation 1907/2006 (OJ 2007.05.29)”, [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1907R\(01\)&from=EN](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1907R(01)&from=EN) (参照2022/3/29).
- 18) European Commission, “Guidance Document for Applicants on preparing Dossiers for the Approval of a Chemical New Active Substance and for the Renewal of Approval of a Chemical Active Substance according to Regulation (EU) No 283/2013 and Regulation (EU) No 284/2013, SANCO/10181/2013”, 何度か更新版で置き換えられており、最初に公表されたのはおそらく2013.03.15付のRev.1、最新の更新版は2021.03.24付のRev.6で以下のリンク https://ec.europa.eu/food/system/files/2021-03/pesticides_ppp_app-proc_guide_doss_10181.pdf (参照2022/3/29).
- 19) EC, “Regulation 1272/2008 (OJ 2008.12.31)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32008R1272&from=EN> (参照2022/3/29).
- 20) EU, “Regulation 2021/383 (OJ 2021.03.04)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32021R0383&from=EN> (参照2022/3/29).
- 21) EU, “Regulation 2020/704 (OJ 2020.05.27)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/>

TEXT/PDF/?uri=CELEX:32020R0704&from=EN
(参照2022/3/29).

- 22) European Chemicals Agency, “Biocidal Products Committee (BPC) Opinion on the Union authorisation of the biocidal product family: INSECTICIDES FOR HOME USE, ECHA/BPC/228/2019, 2019.06.26”, https://echa.europa.eu/documents/10162/2166576/Insecticides+for+home+use_Final+BPC+opinion.pdf (参照2022/3/29).

- 23) European Commission, “Chemicals Strategy for Sustainability-Towards a Toxic-Free Environment, COM(2020) 667 final, 2020.10.14”, https://eur-lex.europa.eu/resource.html?uri=cellar:f815479a-0f01-11eb-bc07-01aa75ed71a1.0003.02/DOC_1&format=PDF 本文 (参照2022/3/29).

https://eur-lex.europa.eu/resource.html?uri=cellar:f815479a-0f01-11eb-bc07-01aa75ed71a1.0003.02/DOC_2&format=PDF 附属書 (参照2022/3/29).

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

生体組織の新規透明化技術

住友化学株式会社

バイオサイエンス研究所

成 相 哲 朗*

谷 川 潤

市 原 準 二**

川 村 哲 也

宝 来 真 志

大阪府立大学***

大学院工学研究科応用化学分野

児 島 千 恵



はじめに

がんの診断等で行われる病理診断は、厚さ3-4マイクロメートル程度の薄切標本を組織から切り出して顕微鏡で二次元的に観察することにより行われている。しかし、切り出した薄切標本部分に微小ながん組織が含まれず、がんを見落とすリスクがあること、多様な細胞や結合組織が不均一に混在する病変部位の全体像を捉えるのは困難であることなどから、薄切標本の二次元的な観察のみによる病理診断では不十分である。組織全体の三次元的な観察は、数百枚の二次元観察画像を取得し、各画像をコンピューター上で再構成することで可能ではあるが、多大な労力と時間が必要となり病理診断への適用は困難である。

近年、生体組織を透明化する技術が開発され、組織全体の三次元的な観察が可能になりつつある。透明化が比較的容易な小動物の脳組織では、神経や血管のネットワークを、蛍光標識された抗体染色法により可視化した例が報告されている。しかし、不均一な細胞や結合組織が密集する組織（がん組織など）の透明化は既存の技術では困難とされている。

そこで、既存技術による透明化が困難ながん組織を効率良く透明化する手法を検討し、高分子ゲルを用いた新規組織透明化法^{1), 2)}を開発したので紹介する。

この技術をはがん診断に展開することで、微小がんの見落とし防止、がんの個別化医療等を可能にする高精度ながん病理診断法の開発につながると考えられる。特に、高額ながん免疫チェックポイント阻害薬^{*1}の効果を事前に予測する診断技術として有用であることが期待される（Fig. 1）。

既存の組織透明化技術

一般に、生体組織は主にタンパク質、脂質、核酸、水などで構成されている。これらはそれぞれ屈折率が異なるため、生体組織内では光の散乱などにより光が透過せず、組織内部を観察することは困難である。そこで、生体組織全体の屈折率をその主要構成成分であるタンパク質のものに近づけ、組織内での光の散乱を抑制し透明化する技術が報告されている³⁾。

組織透明化手法の一つであるCLARITY法では、組織中のタンパク質をポリアクリルアミドゲルに固定化した状態で電気泳動することで、光散乱および屈折率不均一の主因である脂質を能動的に除去する。その後、組織内の成分をタンパク質の屈折率に近いものに置換することにより組織を透明化する⁴⁾。しかしこの方法では、電気泳動による組織破壊が起こりやすいこと、透明化の度合いが十分ではないこと、操作が煩雑

* 現所属：技術・研究企画部

** 現所属：一般財団法人 バイオインダストリー協会

*** 現在は大阪公立大学

*1 免疫チェックポイント阻害薬：がん細胞は免疫系からの攻撃を回避し増殖するために免疫チェックポイント分子を利用している。この免疫チェックポイント分子を阻害し自身の免疫細胞によってがん細胞を攻撃する薬剤としてオプジーボ、キイトルーダなどが開発されている。

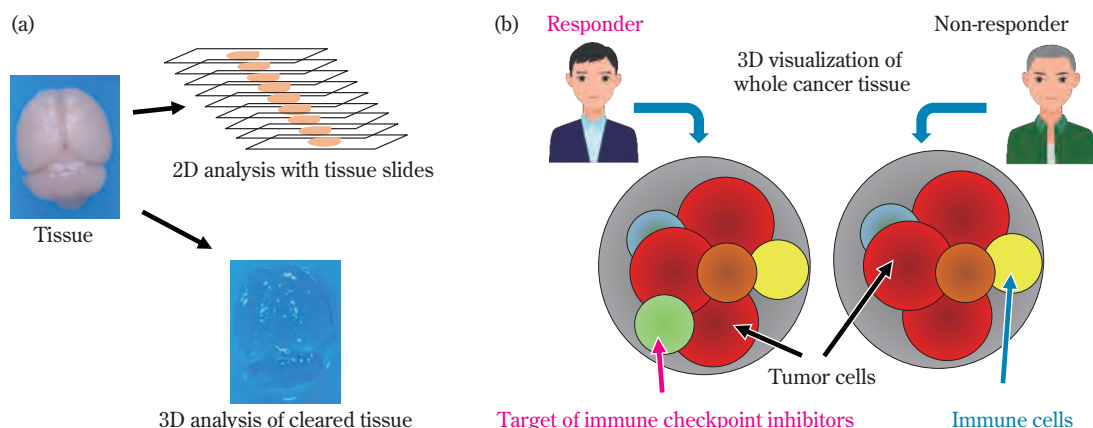


Fig. 1 Cancer diagnosis using tissue clearing technology
(a) Comparison of tissue specimens and clearing
(b) Selection of responders to immune checkpoint inhibitors

で再現性が乏しいなどの課題がある。また、組織破壊を低減する目的で電気泳動の代わりに、振盪により受動的に脂質を除去する方法も開発されているが、透明化に2-3週間を要することが課題となっている⁵⁾。また、イオン性解離基を有する水溶性エチレン性不飽和モノマーからヒドロゲルを形成することで透明化に要する時間を短縮する方法も開発されているが、透明化の度合いは必ずしも十分ではない⁶⁾。

新規組織透明化法の検討

既存の組織透明化技術の課題を解決する目的で、高分子ゲルを用いた新規透明化技術を検討した。検討には多くの組織が必要になるため、正常マウスの脳サンプルおよびヒトのがん細胞をマウスに移植して作製した、担がんマウス由来がん組織を使用した。従来のアクリルアミド (AAm) および種々のモノマーを生体組織内に浸透、重合させ振盪による透明化を検討した結果、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン (MPC) を用いることで透明化が促進されることが分かった。MPCは同一分子内にアニオン基とカチオン基を有する双性イオンモノマーである。これが組織内で重合することで組織内部の浸透圧が高まり、疎水性の脂質分子の除去が加速されるものと考えられる (Fig. 2)。

Fig. 3(a)にAAm、およびMPCを用いてマウスの脳組織を透明化した例を示す。既存のAAmと比較してMPCを用いた組織は高い透明度を示すことが分かった。さらに、担がんマウス由来のヒトがん組織でも同様の検討を行った。1日で透明化が進行したマウス脳

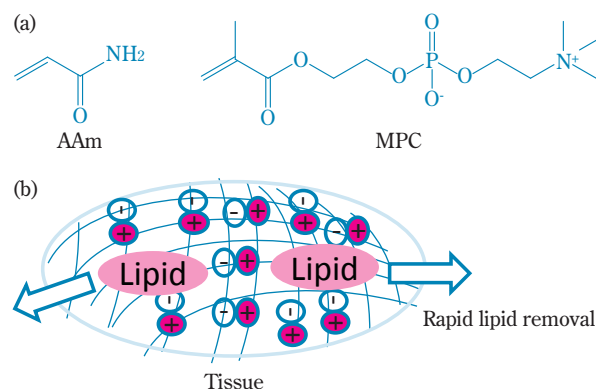


Fig. 2 Optical tissue clearing using MPC hydrogel
(a) Chemical structures of monomers
(b) Schematic illustration of lipid removal process

組織よりも長時間 (7日) を要するものの、MPCによる透明化促進作用が確認された (Fig. 3(b))。

電気泳動による透明化促進の検討

がんの病理診断の臨床応用を見据えた際、透明化にかかる時間の短縮は非常に重要である。そこで、電気泳動を行うことにより透明度の向上および所要時間の短縮が可能か検討した。マウスの脳組織にMPCを浸透、重合させた後に専用セル内で電気泳動を行った所、わずか4時間で組織が透明になること、組織にダメージは無いことが分かった (Fig. 4(a))。さらに担がんマウス由来のヒトがん組織でも同様の検討を行い、透明化に要する期間が7日から2日に短縮されること、MPCはAAmよりも高い透明化能を有することが分かった (Fig. 4(b))。

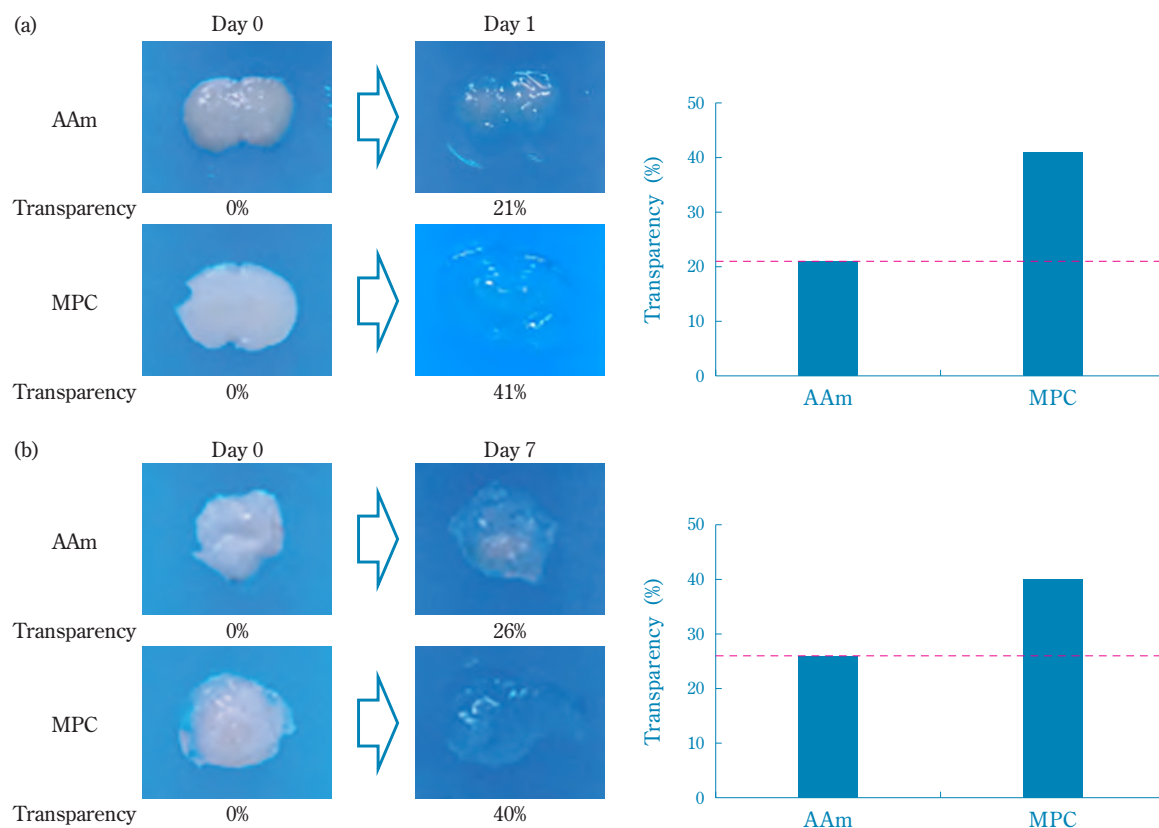


Fig. 3 Tissue clearing by shaking method
(a) Mouse brain (b) Human cancer (mouse xenograft model)

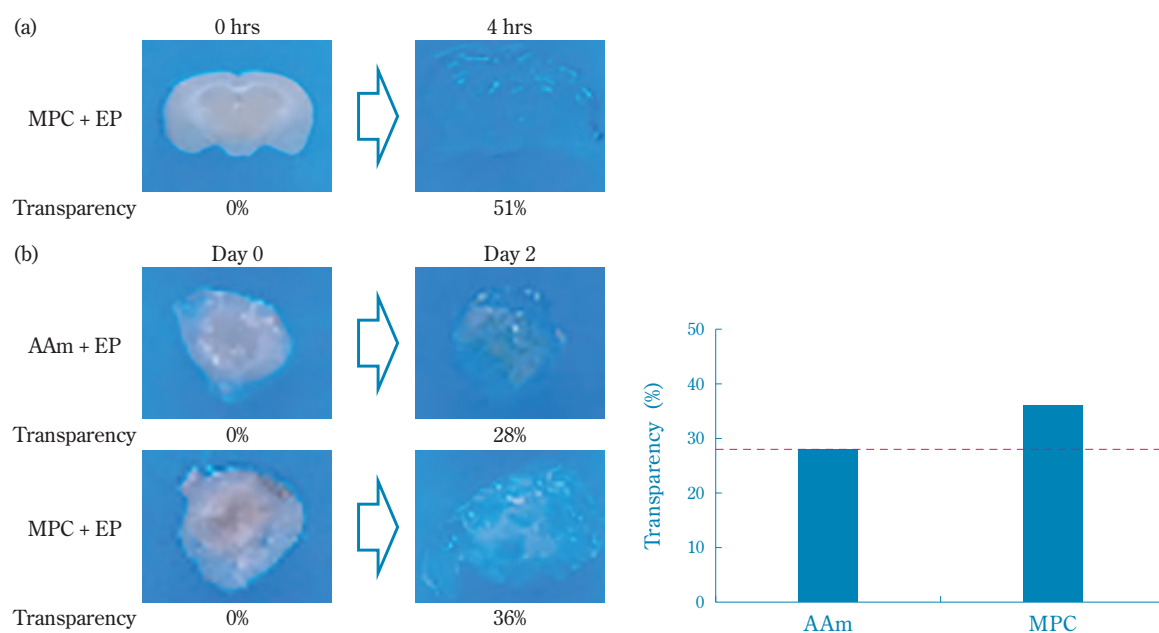


Fig. 4 Tissue clearing by electrophoresis (EP)
(a) Mouse brain (b) Human cancer (mouse xenograft model)

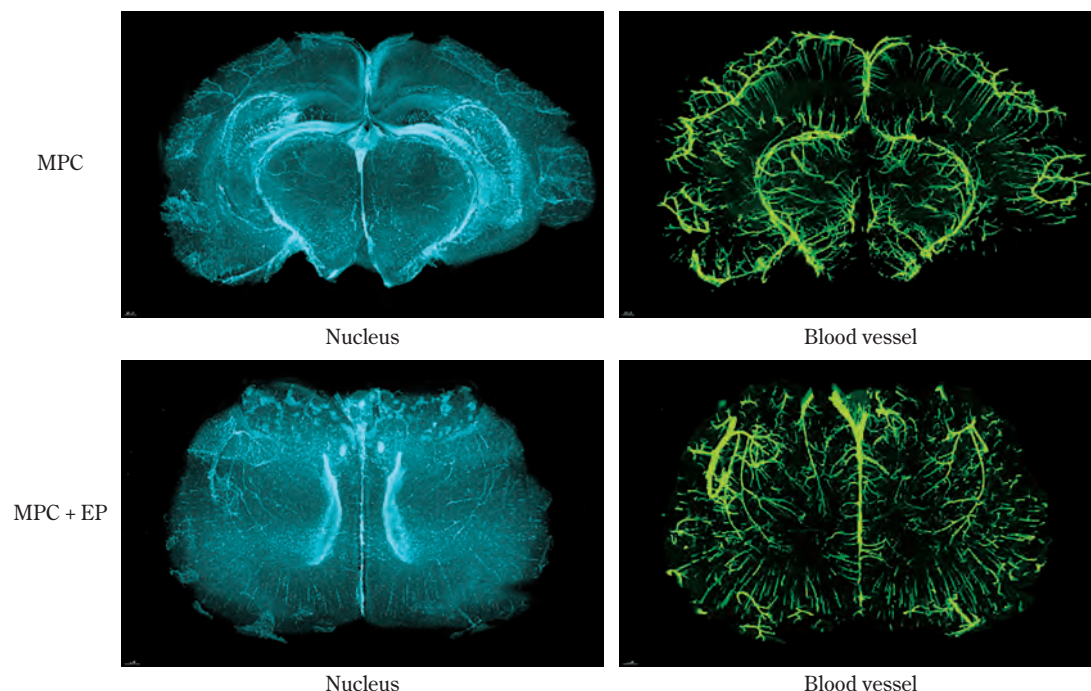


Fig. 5 Fluorescence imaging of mouse brain tissues cleared by MPC gel
Nucleus: propidium iodide (blue)
Blood vessel: anti- α -smooth muscle actin antibody (green)

透明化組織の三次元蛍光イメージング

透明化した組織で三次元蛍光イメージングを行うためには、透明化に用いた試薬が抗体染色や顕微鏡観察を行う際に析出しないこと、抗体や蛍光色素による染色を阻害しないこと、生体組織の抗原性を保持できることなどが必要である。

MPCを用いて固定化したマウス脳組織を振盪法および電気泳動法で透明化し、核染色試薬および蛍光標識した血管平滑筋特異的抗体で染色してライトシート顕微鏡^{*2}で観察した (Fig. 5)。他の透明化試薬ではサンプルを撮影用オイルに置換した際に白濁が生じ、組織内部の明瞭な画像が得られないことがあるが、MPCでは白濁は見られず組織の透明性が保持されたまま明瞭な画像が得られた。さらにMPCで固定後に電気泳動により透明化した正常マウスの肺、心臓および乳がん患者由来のがん組織を血管平滑筋

特異的抗体で染色したところ、いずれにおいても組織全体の血管ネットワークを三次元的に可視化できることが分かった (Fig. 6)。これらの結果から、組織内に浸透・重合させたMPCゲルを用いた新規組織透明化手法は、ヒトがん組織や他の生体組織の三次元蛍光イメージングに適用可能であることが分かった。

まとめ

既存技術による透明化が困難ながん組織を効率良く透明化する手法を検討し、高分子ゲルを用いた新規組織透明化法を開発した。この手法を用いることで、がん組織の透明化度が向上するとともに、電気泳動と組み合わせることで透明化に要する時間をさらに短縮可能であることが分かった。さらに、この手法で透明化した組織で明瞭な三次元蛍光イメージング画像を取得できることを確認した。

^{*2} ライトシート顕微鏡：サンプルの側方からシート状の励起光を照射して蛍光観察を行う顕微鏡。組織透明化技術と組み合わせることで、薄切標本を作製することなく組織全体を詳細かつ迅速に観察することができる。

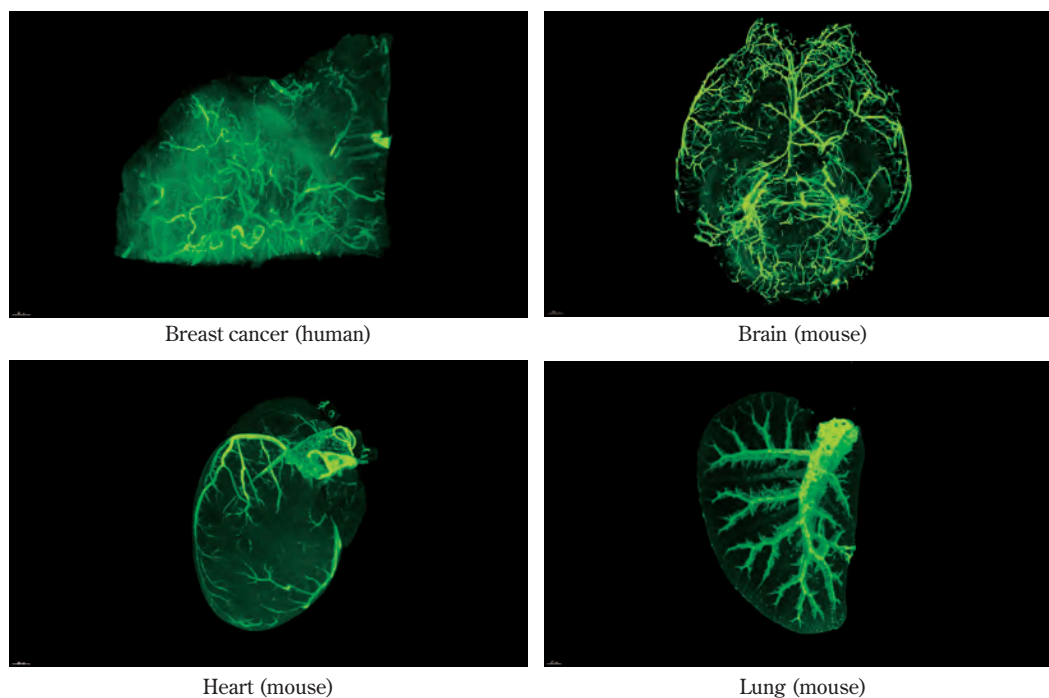


Fig. 6 Fluorescence imaging of human cancer tissue, mouse brain, heart and lung cleared by MPC gel
Blood vessel: anti- α -smooth muscle actin antibody (green)

おわりに

本技術によりがん患者の生検サンプルを丸ごと透明化し解析することが可能になる。実験動物で作製したがん組織サンプルやヒトがん患者から採取した組織サンプルを三次元的に解析し、がん細胞の増殖、局在、転移、腫瘍免疫からの逃避のメカニズムを明らかにすることで、新規がん診断法の開発が可能になると思われる。特に、高額ながん免疫チェックポイント阻害薬の効果を事前に予測する診断技術としても有用であることが期待される。

引用文献

- 1) C. Kojima *et al.*, *Macromol. Biosci.*, 21 (9), 2100170 (2021).
- 2) 大阪府立大学, 住友化学(株), WO2021095718 A1.
- 3) S. Jinyoung *et al.*, *Mol. Cells*, 39 (6), 439 (2016).
- 4) K. Chung *et al.*, *Nature*, 497 (7449), 332 (2013).
- 5) R. Tomer *et al.*, *Nature Protocols*, 9 (7), 1682 (2014).
- 6) 大阪府立大学, WO2019009300 A1.

安全性評価における質量分析イメージング技術の活用

住友化学株式会社

生物環境科学研究所

松 永 光 平

安 部 潤



はじめに

化学物質のヒトに対する安全性を適切に評価する上で、その毒性作用機序の解明は必要不可欠である。化学物質と因果関係のある生体内の変化を分子、細胞、組織、個体レベルで解析することで、毒性発現に至る一連の重要な生物学的応答（キーイベント）を明らかにすることができる。特定した各キーイベントについて、分子・細胞を用いた *in vitro* 試験系を構築することができれば、開発初期の毒性スクリーニング評価における効率化や実験動物の削減につながる。加えて、各キーイベントにおける実験動物とヒトとの感受性を分子・細胞レベルで比較することで、実験動物でみられた毒性のヒトでの発現の有無やその程度を予測することが可能となる。このように、化学物質の毒性作用機序を明らかにしてそのヒト安全性をより精緻に評価することは、当研究所における重要な研究課題の一つである。

毒性作用の機序解析における一般的なアプローチとして、化学物質やその代謝分解物の中から「毒性本体」を特定し、その標的となった臓器中の毒性本体の曝露濃度を分析後、連動して変化するmRNA、タンパク質または生体内低分子等の毒性マーカーを探索する手法が用いられる。これまでも当研究所ではトキシコゲノミクスやメタボロミクス等、高度な機器分析技術を用いた毒性作用機序解析を実施してきた^{1), 2)}。通常、毒性本体や毒性マーカーの測定は、毒性を発現した組織を破碎・抽出して得られる抽出液を、液体クロマトグラフ質量分析計 (LC-MS) 等で分析する手法が取られ、破碎・抽出すると毒性本体や毒性マーカーの臓器内での位置情報は失われる。この問題を克服する新たな技術として、生体試料中の位置情報を保持したまま分析可能な質量分析イメージング (MSI) の活用が期待されている。本稿ではMSI技術の概要を紹介するとともに、本技術を用いて実施したエピリフェナシルによる肝毒性の機序ならびにヒトとの種差解析研究について紹介する。

質量分析イメージング (MSI) 技術

質量分析イメージング (MSI) は、肝臓や脳等組織の薄切片試料を用い、数 μm ～数十 μm 間隔の測定点で連続的に試料の質量分析を行い、化学物質や毒性マーカーの組織上の存在分布を可視化する手法である。代表的な手法であるマトリックス支援レーザー脱離イオン化を用いたMSI (MALDI-MSI) の概要をFig. 1に示す。MALDI-MSIでは組織の凍結切片にマトリックスと呼ばれる試料のイオン化を促進する有機化合物を塗布した後、薄切片上へレーザーを照射し、イオン化した成分を質量分析計に取り込んで検出する。その後、全ての測定点で得られたMSスペク

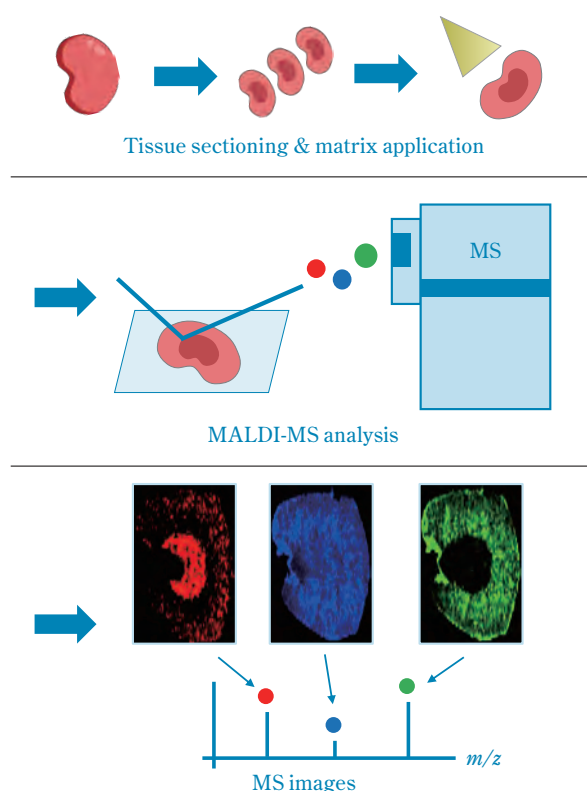


Fig. 1 MALDI-MSI workflow

トルを統合し、存在量を強度として二次元上に表示させることで、各成分の組織上の分布を画像化する。当該手法は毒性本体に加えて、毒性本体の作用によって変動する生体内の毒性マーカーの存在量や分布を、特別なラベル処理を必要とせずに検出することが可能である。近年、医薬品等で本技術の活用事例が報告されつつあるが^{3), 4)}、本技術は測定対象組織の凍結切片の作製、測定対象物質に適したマトリックスの選定、イオン化手法および測定条件の設定、測定後のデータ解析等にさまざまなノウハウの蓄積が必要であり、高感度かつ高精度なデータの取得には高いスキルが要求される。当研究所では本技術を活用した開発化合物の精緻な安全性評価を目指し、種々の検討を行って技術導入を早期に完了した。

エピリフェナシル肝毒性の種差解析におけるMSI技術の活用

1. エピリフェナシルとその肝毒性作用機序

当社が現在開発中の新規除草剤エピリフェナシル (Epyrifencil, 開発コード：S-3100) は、植物のプロトポルフィリノーゲンオキシダーゼ (PPO) 阻害を作用機序とする。PPOは植物のクロロフィル生合成経路中のプロトポルフィリノーゲンIX (Protogen) からプロトポルフィリンIX (PPIX) への反応に触媒として作用する酵素である。PPO阻害により、基質であるProtogenが葉緑体膜から細胞質へと漏出し、自動酸化によりPPIXとなって細胞内に蓄積した後、これに光があたることで生体膜の過酸化損傷が起こり殺草作用を示す。

哺乳動物体内においてもPPOはヘム生合成酵素の一つとして存在しており、これが阻害されると主な毒性として、PPIX蓄積に起因する肝臓・腎臓での細胞障害などが生じることが報告されている^{5), 6)}。エピリフェナシルについてもマウスおよびラットを用いた90日間亜急性毒性試験において、PPO阻害の影響と考えられるPPIX (肝毒性マーカー) の蓄積と肝細胞障害が主な毒性として確認された。一方、ラットよりもマウスで肝毒性が強く発現し、明らかな種差が認められた⁷⁾。

2. エピリフェナシル肝毒性の種差発生要因

エピリフェナシルは哺乳動物体内で極めて速やかにS-3100-CAへと代謝され、これが毒性本体として肝臓に取り込まれ、毒性標的分子であるPPOを阻害す

ることにより、PPIX蓄積に起因する肝細胞障害を引き起こす (Fig. 2)。肝毒性に種差が生じた要因究明と、ヒトに対する肝毒性影響を予測するため、「S-3100-CAの肝臓取り込み量 (曝露量)」および「S-3100-CAのPPO阻害活性 (感受性)」について、それぞれマウス・ラット・ヒトの *in vitro* 評価系を構築した⁷⁾。

初代肝細胞を用いた *in vitro* 取り込み試験において、マウス肝細胞への単位時間当たりのS-3100-CA取り込み量はラット肝細胞の約6倍、ヒト肝細胞の約13倍であった (Table 1)。また、肝ミトコンドリア画分を用いた *in vitro* PPO阻害試験では、50%阻害濃度 (IC₅₀) を指標としたマウス肝のPPO阻害活性は、ラット肝の約8倍、ヒト肝の約14倍の強い感受性が認められた (Table 2)。すなわち、毒性本体のS-3100-CAはマウス肝細胞へ著しく多く取り込まれ、かつ取り込まれたS-3100-CAはマウスPPOにおいて、より低濃度から酵素阻害を引き起こしてPPIXを蓄積させることが明らかとなった。以上のことから、マウス・ラット間で認められた肝毒性の種差は、毒性本体の曝露量および毒性標的分子の感受性の両面が要因となっていることが示唆された。加えて、いずれの *in vitro* 評価系においてもヒトは最も低いポテンシャルを示したこ

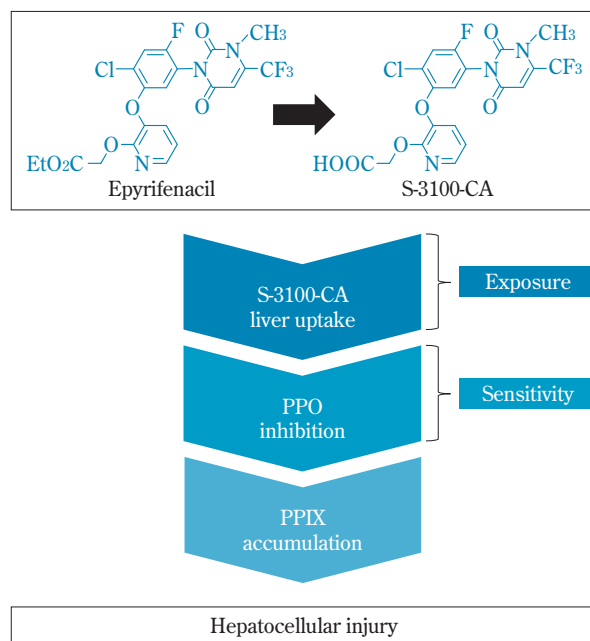


Fig. 2 Postulated mode of action for Epyrifencil-induced hepatotoxicity

Table 1 Active uptake rate of S-3100-CA into hepatocytes

Species* ¹	Uptake rate* ² ($\mu\text{L}/10^6$ cells/min)
Mouse	50.0 $\pm$ 2.78
Rat	8.10 $\pm$ 1.29
Human	3.83 $\pm$ 0.536

*1 Pooled male mouse hepatocytes, male rat hepatocytes and human hepatocytes (mixed-gender) were used in this study.

*2 Data represent the mean $\pm$ standard deviation of 3 runs.

とから、マウスやラットと比較して当該毒性はヒトでは生じ難いと推測された。

3. ヒト肝キメラマウスを用いたヒト安全性評価におけるMSI技術の活用

エピリフェナシルのヒト肝臓影響をより精緻に評価することを目的に、ヒト肝キメラマウスを用いたヒト安全性評価にMSI技術を活用することとした。ヒト肝キメラマウスは肝臓の大部分がヒト肝細胞へと置換されたマウスであり、化学物質のヒトにおける体内動態や毒性を予測するためのモデル動物として急速に利用が進んでいる^{8), 9)}。ヒト肝キメラマウスを用いる試験では、通常、約85-90%の高いヒト肝置換率を呈するキメラマウスを使用することでヒト肝臓影響の評価とするが、肝臓中に残る宿主マウス肝細胞の影響を完全に排除することは困難である。一方で、キメラ肝に混在するヒト肝細胞と宿主マウス

Table 2 Inhibitory activity of S-3100-CA against mitochondrial PPO fractions

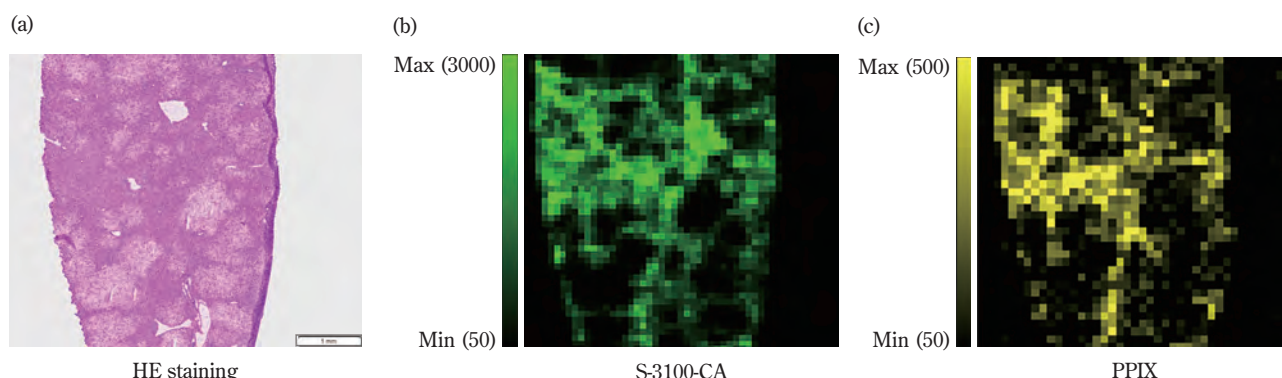
Species* ¹	IC ₅₀ (nM) * ²
Mouse	0.89 $\pm$ 0.30
Rat	1.5 $\pm$ 0.36
Human	13 $\pm$ 2.1

*1 Pooled male mouse fraction, male rat fraction and human fraction (mixed-gender) were used in this study.

*2 Data represent the mean $\pm$ standard deviation of 3 runs.

肝細胞を区別して評価することができれば、投与量、投与期間、血中曝露量等が揃った*in vivo*条件下で、マウス肝とヒト肝への化合物影響の程度を直接比較することが可能である。ここにMSI技術を組み合わせることで、キメラ肝切片上のマウスとヒトの肝細胞領域の位置情報を失うことなく、毒性本体S-3100-CAと肝毒性マーカーPPIXの存在量やその分布を測定することができる考えた。

全肝細胞のうち約50-60%がヒト肝細胞に置き換わった低置換キメラマウスに、エピリフェナシルを40 ppmの用量で7日間混餌投与した後、採取した肝臓の連続切片を作製し、S-3100-CAおよびPPIXの肝切片上の存在量と分布をMSIにより可視化した¹⁰⁾。また、測定後の肝切片をヘマトキシリン・エオジン染色 (HE染色) することにより、マウスあるいはヒトの肝細胞領域を判別した。取得したHE染色画像およびMSI画像をFig. 3に示す。HE染色画像 (Fig. 3(a)) の解析

**Fig. 3** Comparison of MS and the histological images of liver sections obtained from epyrifenacil-treated chimeric mice.

(a) The histological image of HE-stained sections after MSI analysis: human hepatocyte regions show clearer cytoplasm compared to mouse hepatocyte regions. (Scale bar = 1 mm) (b) (c) The MS image of S-3100-CA and PPIX: the scale bar indicates the range of target compound signal intensity.

により、キメラ肝では濃紫色を呈するマウス肝細胞領域と、薄紫色を呈するヒト肝細胞領域が斑状に混在する様子が観測された。HE染色画像とS-3100-CAのMSI画像 (Fig. 3(b)) を比較したところ、S-3100-CAの存在量が多い領域はマウス肝細胞領域と一致し、ヒト肝細胞領域におけるS-3100-CAの存在量はマウス肝細胞領域よりも有意に低いことが明らかとなった。これは前述の*in vitro*肝細胞取り込み試験で得られた、取り込み能種差の結果と一致していた。さらに、PPIXについてもマウス肝細胞領域にその蓄積は局在化しており、その蓄積量はヒト肝細胞領域と比較して著しく低いことが明らかとなった (Fig. 3(c))。すなわち、S-3100-CA取り込み量の種差ならびにPPO阻害能の種差が相乗的に働いた結果、肝毒性マーカーであるPPIX蓄積性に顕著なマウス-ヒト間の種差が存在することを、初めて*in vivo*で捉えることができた。

MSI技術とヒト肝キメラマウス技術を組み合わせることにより、従来は個々の*in vitro*試験でしか捉えることができなかった毒性本体の曝露量 (S-3100-CAの肝細胞取り込み能) および毒性標的分子の感受性 (S-3100-CAのPPO阻害能) の種差を、肝毒性マーカー (PPIX蓄積) の生体中の変化として一度に捉え、かつマウスとヒトにおける存在量や分布を可視化して直接比較することが可能となった。エピリフェナシルの安全性評価に本技術を活用した結果、ヒト肝細胞領域におけるPPIX蓄積量はマウスと比較して極めてわずかであり、PPIX蓄積に起因して生じる細胞障害等の肝毒性は、ヒトでは生じ難いという証左を得ることができた。

おわりに

MSI技術を活用することで、エピリフェナシルによる肝毒性はヒトでは生じ難いことを明らかにした。取得したデータはエピリフェナシルのヒト安全性評価のための科学技術文書として、各国の農薬登録申請に活用する。化学物質の毒性作用機序の解明やヒト化モデル動物を利用したヒト安全性研究におけるさまざまな課題の解決に向け、本技術は今後も幅広く活用していきたいと考える。

引用文献

- 1) F. Yamada *et al.*, J. Appl. Toxicol., 33 (11), 1284 (2013).
- 2) K. Sumida *et al.*, Rapid Commun. Mass Spectrom., 29 (7), 695 (2015).
- 3) A. Nilsson *et al.*, PLOS ONE, 7 (10), e47353 (2012).
- 4) J. M. Kampa *et al.*, Toxicol. Lett., 325 (1), 43 (2020).
- 5) European Food Safety Authority, EFSA J., 13 (2), 4001 (2015).
- 6) United States Environmental Protection Agency, Memorandum from USEPA, D291514 (2003).
- 7) K. Matsunaga *et al.*, J. Pestic. Sci., 46 (4), 333 (2021).
- 8) S. Sanoh and S. Ohta, Biopharm. Drug Dispos., 35 (2), 71 (2014).
- 9) T. Yamada, J. Toxicol. Pathol., 34 (4), 283 (2021).
- 10) K. Matsunaga *et al.*, J. Toxicol. Sci., 46 (12), 601 (2021).

新規水稻育苗箱施用剤

オキサズスルフィル「アレスシリーズ」

オキサズスルフィルは、当社がB2020（2020年までに主要市場向けの登録申請を完了するパイプライン）の一つとして独自に発明した新規殺虫成分で、コウチュウ目やウンカ類、チョウ目、イナゴ類など、広範な水稻害虫に対して達効を示します。そこで、ドイツ語で「全て」を意味する「Alles」から商品名をとり、「アレスシリーズ」としてオキサズスルフィルを含有する水稻育苗箱施用剤の販売を開始しました。当社は、オキサズスルフィルを単独の有効成分とした「アレス箱粒剤」のほか、いもち病などの病害に対して効果を発揮する殺菌成分イソチアニルを含有する「スタウトアレス箱粒剤」、さらに、紋枯病に高い効果を有する殺菌成分インピルフルキサムを含有する「アレスモンガレス箱粒剤」、「スタウトアレスモンガレス箱粒剤」を商品ラインアップに揃えることで、水稻生産者の皆さまからの幅広い病害虫防除ニーズにお応えします。

なお、オキサズスルフィルを含有する商品として、クミアイ化学工業株式会社から「ブーンアレス箱粒剤」、協友アグリ株式会社から「稲名人箱粒剤」、「アレスモンガレス箱粒剤」、「稲大將箱粒剤」の販売も開始されています。

当社は、引き続き、持続可能な農業に貢献するため、環境負荷を低減する革新的な化学農薬の研究開発に注力し、新たなソリューションを農業生産者に提供することで、世界的に需要の高まる安全・安心な食料の安定供給に貢献していきます。



お問い合わせ先：

住友化学株式会社 アグロ事業部お客様相談室
〒103-6020 東京都中央区日本橋2丁目7番1号 東京日本橋タワー
TEL：0570-058-669 FAX：03-5201-0472

地球にやさしい成形機用“洗浄剤”

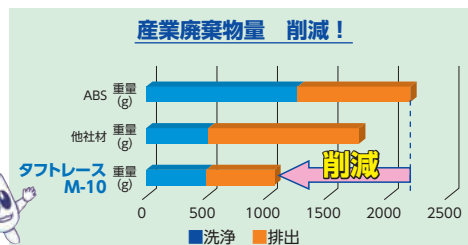
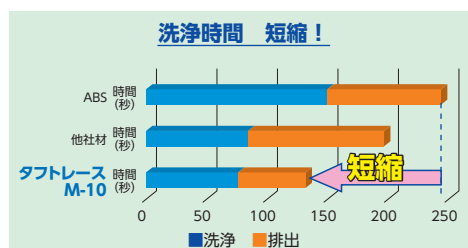
タフトレース

タフトレースはプラスチック成形機用の新しいタイプの洗浄剤です。優れた洗浄力と自己排出性で成形機を洗浄します。

従来の洗浄剤は、粘度の高い樹脂をベースにして「力」で洗浄していますが、タフトレースの洗浄力は、タフトレース自体の発泡充満性と極めて優れた界面活性力により発揮されます。また、自己排出性を向上させるために高流動設計を採用しています。

タフトレースを使用することで洗浄・排出時間が短縮され、生産効率の向上に寄与します。

また、産業廃棄物が削減され、それら処理費用も削減され、なおかつ、地球環境保全に貢献できます。



テスト条件 成形機：180トン 温度：240℃ 背圧：1 MPa
スクリー回転：180 rpm ノズル：オープン
※この資料に記載された数値は代表値であり、保証値ではありません。

タフトレースのメリット

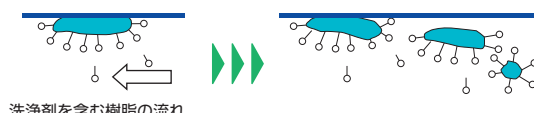
お問い合わせ先：

日本エイアンドエル株式会社 ABS事業部 産業材部
〒541-8550 大阪市中央区北浜4丁目5番33号 住友ビル6F
TEL：06-6220-3653 FAX：06-6220-3696
URL：https://www.n-al.co.jp/

発泡 付着物に対してあらゆる方向に負荷がかかり、付着物を引き剥がそうとする。



浸透 表面活性剤成分が汚れと被体の表面を濡らし、汚れと被体の界面に浸透し、分散させる。



タフトレースの洗浄メカニズム

水系バインダー・耐水性コーティング剤

ザイクセン

ザイクセンは住友精化株式会社がラインアップする、水系エマルジョンの一つです。低温で成膜し、紙、金属、各種フィルムへの接着性を示します。

ザイクセンは乳化剤を含まず、塗工皮膜は耐水性、水蒸気バリア性、透明性に優れています。また、ザイクセン塗工紙は離解性に優れており、パルプとの分離が容易です。

近年は包装紙のリサイクル率向上が求められており、新しい包装紙用コーティング剤として注目されています。

水性インク等の定着剤（バインダー）といった、有機溶媒非含有、高い意匠性、低温成膜性が求められる用途でも実績があります。

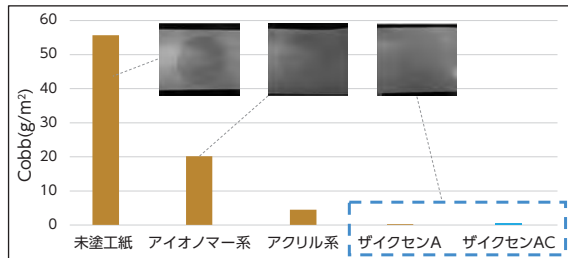
【ザイクセンの特長】

- 界面活性剤フリー、有機溶剤フリー
- ヒートシール性、耐水性、水蒸気バリア性、低温成膜性、皮膜透明性
- 均一分散性（顔料等）
- 食品接触に関連する規制への対応

お問い合わせ先：

住友精化株式会社 機能マテリアル事業部
〒541-0041 大阪府中央区北浜4丁目5番33号 住友ビル4F
TEL：06-6220-8551 FAX：06-6220-8578

ザイクセン塗工紙は良好な耐水性を示し、水分の透過、吸収を防ぎます



坪量 209 g/m²の紙に、塗工剤をdry 5 μmとなるように塗工、100℃×5 minで加熱乾燥し塗工紙を作成。
上記塗工紙をCobb吸湿度試験法 (JIS P8140) に従い、接触時間300秒で評価。

評価
方法

塗工紙の耐水性評価

ザイクセンは水蒸気の透過を防ぐことが可能です

サンプル	水蒸気透過係数 g・mm/(m²・day)
アイオノマー系	1.72
アクリル系	26.10
ザイクセンA, AC	0.45

各種エマルジョンを40℃にて24時間乾燥し、乾燥体を取得。
乾燥体を熱プレスして得た約0.3 mmフィルムをJIS K7129-1に従い透過度試験機により測定した。

評価
方法

フィルムの水蒸気透過度評価

電池の小型化、軽量化により、くるまと暮らしに貢献

リチウムイオン二次電池用水系バインダー

AQUACHARGE

「AQUACHARGE (アクアチャージ)」は住友精化株式会社の水溶性樹脂技術に応用し開発した電極用水系バインダーです。

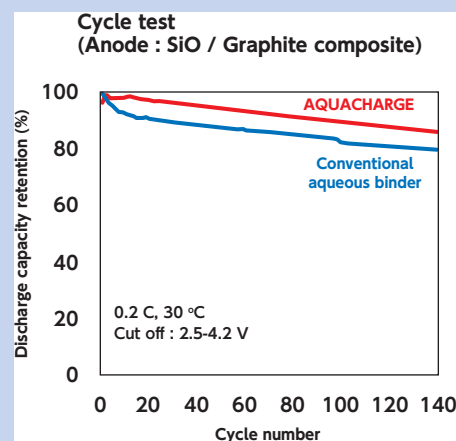
従来のバインダーと比べ高い結着力を有し、増粘剤を必要としない一液系のバインダーです。

正極、負極の両方に適用可能で、電池の高エネルギー密度化に貢献します。

リチウムイオン二次電池、電気二重層キャパシタ等の電極用バインダーとして使用できます。

【製品を利用するメリット】

1. リチウムイオン電池の高エネルギー密度化に貢献
AQUACHARGEは、グラファイト負極材料に比べエネルギー密度の高いシリコン系負極のバインダーとして、好適に使用できます。
2. 優れたサイクル特性を実現
高い結着力によりシリコン系負極の体積変化に追従することで、優れたサイクル特性を実現します。



サイクル特性
(負極：SiO/グラファイト コンポジット)

お問い合わせ先：

住友精化株式会社 機能マテリアル事業部
〒541-0041 大阪府中央区北浜4丁目5番33号 住友ビル4F TEL：06-6220-8551 FAX：06-6220-8578

大分工場に「低分子医薬品の原薬・中間体」 および「核酸医薬原薬」の製造プラントを新設



当社の医薬化学品事業は、総合化学メーカーとして培ってきた高度な有機合成や工業化の技術を生かし、高水準な品質保証体制やグローバルなサプライチェーンマネジメントを強みに、現在の医薬品の主力である低分子医薬品の原薬・中間体、および次世代の医薬品である核酸医薬原薬の受託製造（Contract Development and Manufacturing Organization、以下「CDMO」）を行っています。

◆低分子医薬品の原薬および中間体の製造プラントを新設

～国内CDMOリーディングカンパニーとして多品種で高品質な製品を提供～

医薬品のうち、分子量の小さいものは低分子医薬品と呼ばれ、化学合成によって作られます。この低分子医薬品の新薬開発の需要が旺盛で、その原薬および中間体の製造の受託市場は10兆円規模と巨大であり、今後も堅調に推移すると予想されています。

当社は、このたび、多品種で高品質な製品の供給体制を強化、ならびに事業継続計画（BCP）の充実を図るために、岐阜プラント・岡山プラントに続く第3の拠点として大分工場に低分子医薬品の原薬および中間体の製造プラントを新設することとしました。大分工場に新設するプラントは、複雑な反応を含む多品種の生産が可能で、開発から商用生産まで柔軟に対応できる設備となっています。また、GMPと呼ばれる医薬品の製造や品質管理の基準に日米欧で適合しており、高い品質でグローバルに供給することが可能です。操業開始は2024年9月を予定しています。

◆核酸医薬原薬の製造プラントを新設

～世界初ゲノム編集治療向け高純度のガイドRNA（gRNA）量産技術を確立～

核酸医薬品は、化学合成での生産が可能な低分子医薬品と、標的へ作用する選択性に優れる高分子の抗体医薬品の特長を併せ持つ中分子医薬品です。当社は、2013年に核酸医薬原薬のCDMO事業を開始し、近年はゲノム編集治療に必要なgRNAと呼ばれる長鎖の核酸医薬原薬の量産化に取り組んできました。

2020年10月にノーベル化学賞の受賞対象となったCRISPR-Cas9と呼ばれるゲノム編集技術は、現在の医薬品では根治が難しい疾患に対する治療への活用が期待されています。CRISPR-Cas9を使った治療には、DNA切断酵素としてはさみのような働きをするCas9に加え、Cas9を標的である遺伝子に導く役割を果たす、高純度で従来の核酸医薬原薬の数倍（約100mer）の鎖長を持つgRNAが必要です。当社は、これまでの化学合成による製造方法では困難とされてきたgRNAを約90%の高純度かつ高収率で量産する技術を世界で初めて確立したため、製造プラントの新設を決定しました。

この新プラント建設により生産能力は現在の約6倍となり、操業開始は2023年半ばを予定しています。

当社は、低分子医薬品の国内CDMOリーディングカンパニーとして高品質な原薬・中間体をより多く安定的に供給することで、世界中の人々の健康的な生活の確保に貢献していきます。また、市場拡大が見込まれるゲノム編集向けgRNA製造のフロントランナーとしての地位の確立を目指すとともに、ゲノム編集治療の普及に貢献していきます。



低分子医薬品の原薬および中間体の製造プラント
(完成予想図)



核酸医薬原薬の製造プラント（完成予想図）

プラスチック製品の水平リサイクル 実現に向け高剛性ポリエチレンを開発 印刷層の無色化技術の開発にも着手



当社は、プラスチック容器包装向けの高剛性ポリエチレン(PE)「スミクル」を開発しました。早期に事業化を目指します。

プラスチック容器包装は、用途に応じて特徴の異なる異種プラスチックを重ね合わせて作られており、そのためマテリアルリサイクル*1が難しく、通常は使用後に焼却処理され、リサイクルする場合もその多くはカスケード利用*2を経て、最終的には焼却されます。資源循環の促進のために容器包装の水平リサイクル*3が注目されています。

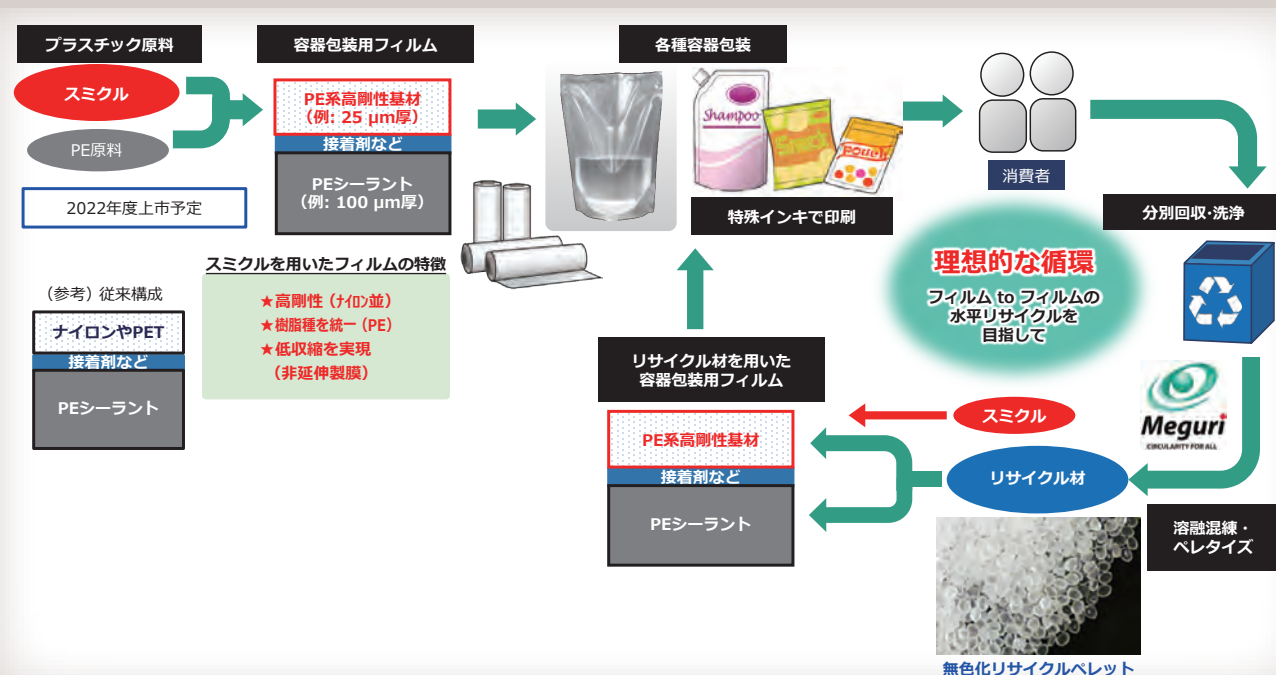
水平リサイクルの実現には、リサイクル材の物性を維持する上で、材質・品質の揃ったプラスチック容器包装の回収が重要となります。材質を揃える手法の一つとして容器包装のプラスチック種を統一することが考えられ、従来、ナイロンやPETが使われていた容器包装の基材層に「スミクル」を適用し、PEのシーラント層と組み合わせることで、単一のプラスチック原料からなる容器包装が実現可能となります。

さらに、品質面では、プラスチック容器包装に付着している内容物やPE以外の印刷層の影響により、リサイクル材を用いたプラスチック容器包装の色や外観が悪くなり、元の製品と同様の用途に適用することが難しくなると想定されます。この印刷層の影響に対して、当社は株式会社パイロットコーポレーションと共同で、プラスチック容器包装の印刷層を無色化する技術の開発を推進することとしました。これにより、再資源化したプラスチックの用途展開の幅を広げ、限りある資源の循環を目指します。

*1 使用済みのプラスチックを、破碎や溶解などの処理を行った後に原料として再生利用すること

*2 元の製品よりも品質が低い他の製品・素材にリサイクルすること。水平リサイクルと比較して容易に行うことができる

*3 元の製品と同様の用途に適用可能な品質レベルの樹脂へと再生すること



スミクルを用いた資源循環のイメージ

愛媛工場で液晶ポリマー（LCP）の生産能力を増強



当社は、スーパーエンジニアリングプラスチックの一つである液晶ポリマー（以下「LCP」）の供給体制を強化するため、愛媛工場に生産プラントを増設することとしました。増設後のLCPの生産能力はグループ全体で現行比約3割増となります。設備の完成は2023年夏を予定しています。

LCPは、耐熱性や流動性に優れるなどの特長を有し、電子部品をはじめ、幅広い分野で用いられており、近年は、第5世代移动通信システムの本格商用化や、環境負荷低減に向けた電気自動車の普及などを背景に、需要が拡大しています。

当社は、これまで顧客の要望に合わせる研究開発力、樹脂からコンパウンド*までの一貫した生産・販売体制、グローバルかつきめ細やかな顧客サポートを強みとして、業容拡充と安定供給基盤の構築に努めてきました。今般、世界的に需給が逼迫している足元の状況を速やかに改善するため、プラントを増設し生産能力を引き上げることとしました。また、LCP市場は今後も拡大が見込まれるため、さらなる生産能力増強を検討していきます。

当社は、経営として取り組む重要課題の一つに「ICT関連分野への貢献」を掲げています。今後も安定的かつ機動的な市場への製品供給、品質・技術ニーズの高度化に対応した開発グレードの提供などにより、スマート社会やモビリティ分野の発展に貢献していきます。

*樹脂に充填剤や着色剤、安定剤などを加えて混練したもの



既存のLCPプラント

千葉工場に高効率ガスタービン発電設備を新設

一年間で24万トン以上のCO₂排出を削減

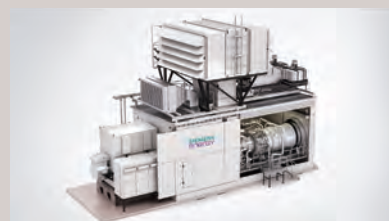


当社は、温室効果ガス排出削減に向けた取り組みの一環として、千葉工場で運転している火力発電設備のうち、CO₂排出係数の高い石油コークスの使用を廃止し、よりクリーンな液化天然ガス（LNG）を燃料とするガスタービンコージェネレーション設備を新設します。それにより、千葉工場から排出されるCO₂の約20％に相当する年間で24万トン以上を削減する計画です。設備の完成は2023年秋を予定しています。

ガスタービン発電機はシーメンス社製の最新鋭機種で、既に海外では400基以上の納入実績があります。加えてガスタービン出口排ガス中の排熱を回収する排熱ボイラー（Heat Recovery Steam Generator, HRSG）を設置することでより高効率なシステムとなります。また、将来のカーボンニュートラルに向けて、パーナーの改造などによりCO₂を排出しない水素燃料へ転換するといったことも検討しています。

なお、今回の新設は、広栄化学株式会社との連携事業として、経済産業省の令和2年度「省エネルギー投資促進に向けた支援補助金（エネルギー使用合理化等事業者支援事業）」の交付を受けながら進めています。

当社グループ（当社および国内外の連結子会社）として、温室効果ガス（GHG）排出量を2013年度比で2030年度までに50％削減、2050年までにカーボンニュートラルの実現を目指します。



導入予定機種の全景写真



ガスタービンコージェネレーションの完成予想図（3D-CAD）

新規植物成長調整剤 アクシード Accedeの販売を開始



アクシード（有効成分：1-アミノシクロプロパン-1-カルボン酸（ACC））は、当社がA2020（2020年代前半に登録申請を開始するパイプライン）におけるバイオラショナルの一つとして開発した植物成長調整剤に分類される摘果剤です。摘果とは、個々の果実に十分な養分や日照を与え成長促進や品質を確保することを目的に、果樹1本あたりの過剰な果実を取り除くことを指します。本製品は、効果的な剤の種類が乏しいモモやネクタリンを含む核果樹やリンゴなどでの適用が可能です。アクシードを処理すると、有効成分であるACCが植物中で落果を促進する物質であるエチレンへと変換され、収穫時の果実にはACCは残らず、手作業への依存度が高い摘果作業をアクシードにより代替できるため、栽培の省力化および果実の質の向上につながります。

アクシードの米国での登録は、当社と100%子会社で北米における農薬の開発・販売を手がけるベラントU.S.A.社、および当社グループにおいてバイオラショナル事業の中心企業であるベラント・バイオサイエンス社による10年以上をかけたバイオラショナルの研究開発の集大成です。アクシードは、2021年度から米国で販売を開始しています。また、カナダでの登録審査が進んでおり、欧州や中南米などにおいても、登録申請を計画しています。

当社は、引き続き、生物多様性に配慮した持続的な農業に貢献するため、バイオラショナルや環境負荷を低減する革新的化学農薬の研究開発に注力し、新たなソリューションを農業生産者に提供することで、世界的に需要の高まる安全・安心な食料の安定供給に貢献していきます。



アクシード処理前のリンゴ



アクシード処理後のリンゴ

社外との共創を促進する「SYNERGYCA 共創ラウンジ」を東京新社屋に設立



2021年12月1日に、東京本社移転に伴い、新社屋内にオープンイノベーションの重要な取り組みの一つとしてSYNERGYCA共創ラウンジを開設しました。SYNERGYCAは「世界を化（か）える話をしよう～Chemistry for innovation～」をテーマに、産官学の来訪者に住友化学グループのテクノロジーを見て、触れて、体験していただきながら価値創造につながるアイデアや気づきを生み出す共創の場です。

来訪者とのコミュニケーションを促進する「集う」エリア、当社グループの歴史や製品、技術、研究開発の取り組みを、デジタルコンテンツを多用し楽しくわかりやすく「体験する」エリアと、来訪者と社会課題やお互いの興味を共有し、課題解決方法を共に探る「交わる」エリアを設け、プロのファシリテーターの活用による議論の促進とマインドマップを用いた議論内容の可視化により、来訪者との共創の活性化を図っています。

床はコンクリートのまま、天井はパイプなどがむき出しの状態とし、非日常空間を演出することで交流や議論しやすい雰囲気を作っています。さらに、各来訪者との有意義な機会にするため、プログラムは来訪者の興味に合わせ、参加形式はリアルでもオンラインでも、それらを組み合わせたハイブリッド形式でも見学や議論ができる場になっています。



SYNERGYCA 共創ラウンジ

2050年カーボンニュートラル実現に向けて石油化学部門から「エッセンシャルケミカルズ部門」へ名称変更



当社は本年4月、石油化学部門の名称を「エッセンシャルケミカルズ部門」へ変更しました。新たな名称には、2050年カーボンニュートラルをはじめ大きな転換期を迎えている時代の要請に応じたエッセンシャルな化学製品・技術を提供し続けるという使命の下、事業改革を目指す強い決意を込めています。

エッセンシャルケミカルズ部門では、エチレンやプロピレンなどの基礎化学品のほか、プロピレンオキシド等の工業化学品、ポリオレフィンやアクリル樹脂をはじめとするプラスチックなど、多岐にわたる素材を扱っています。これらは、フードロスの削減に資する食品包装材料や自動車の軽量化材料など、さまざまな産業や人びとの生活を支える基幹素材として、Quality of Lifeの向上に貢献しています。エッセンシャルケミカルズ部門は今後も社会に必要な不可欠（エッセンシャル）な製品を安定的に供給していく「責務」を通して、社会の要請や高度化するニーズに応え、社会に「貢献」していきます。

エッセンシャルケミカルズ部門は、長年にわたり培ってきた研究開発力と知見を生かし、事業モデルの改革を加速させ、社会全体のカーボンニュートラル達成への新たな時代の要請に応えるエッセンシャルな化学製品や技術のラインアップ拡充に努めていきます。

環境省「ESGファイナンス・アワード・ジャパン」環境サステナブル企業部門で環境大臣賞（銀賞）を受賞



当社は、環境省が主催する第3回「ESG ファイナンス・アワード・ジャパン」の環境サステナブル企業部門において、環境大臣賞（銀賞）を受賞しました。この環境サステナブル企業部門の表彰は、環境関連の重要な機会とリスクを経営戦略に取り込み、企業価値向上につなげるとともに、環境や社会へ優れた影響をもたらしている企業を評価し、広く社会で共有することを目的としています。

当社は、2016年より独自の社内認証制度「Sumika Sustainable Solutions (SSS)」*1を通じて、環境課題への対応を事業機会の獲得につなげる取り組みを推進しています。また、TCFD*2提言を公表と同時に支持し、提言の枠組みを活用した情報発信に努めるとともに、2050年カーボンニュートラルの実現に向けて、2021年12月に、グループの温室効果ガス排出量削減の取り組み方針や活動目標をはじめとするグランドデザインを策定、公表しました。これらが評価され、今回の受賞に至りました。

当社は、引き続き、グループを挙げて気候変動問題をはじめとする社会課題の解決に取り組むとともに、事業を通じてサステナブルな社会の実現に貢献することで自らの持続的な成長を実現し、ステークホルダーの皆さまの期待に応えていきます。



表彰式にて（当社社長の岩田）



ESGファイナンス・アワード・ジャパン 受賞ロゴマーク

*1 製品のライフサイクル全体の視点で、温暖化対策や環境負荷低減などに貢献する当社グループの製品・技術を複数の外部有識者による検証の上で認定し、その開発や普及を促進する取り組み。2022年2月時点で57製品・技術を認定。

*2 金融システムの安定化を図る国際的組織である金融安定理事会（FSB）が、G20財務大臣・中央銀行総裁会議の要請を受けて設けた民間主導の特別チーム。気候変動に関する企業の情報開示を促進している。

◆第1回[関西/東京]サステナブル マテリアル展

会期：（関西展）2021年6月23－25日／（東京展）2021年12月8－10日

会場：インテックス大阪/幕張メッセ

主催：RX Japan株式会社



本展示会は、カーボンニュートラル・脱炭素社会の実現に向けたサステナブル（環境配慮型）材料の総合展です。

当社は全社部門横断の取り組みとして、「消費者の皆さま方に、当社グループの技術と製品を日常生活で触れていただき、カーボンニュートラルへの貢献を感じてもらおう」というコンセプトのもと、ケミカルリサイクル技術やSumika Sustainable Solutionsの認定製品などを、日常生活での使用シーンとともに展示しました。

また、東京展にて、ケミカルリサイクルやプラスチック資源循環などカーボンニュートラル実現に向けた当社の取り組みを、副社長の上田博から講演しました。会期中、多くの来場者の注目を集め、新たなビジネス展開につながる良い機会となりました。



当社副社長の上田による特別講演



◆ケミカルマテリアルJapan2021 -ONLINE-

会期：2021年10月18－29日

会場：オンライン開催

主催：株式会社化学工業日報社



本展示会は、化学産業領域を対象として2018年から始まった国内最大級の展示会です。2021年は2020年に引き続きオンライン開催となりましたが、144社が出展し、国内外より延べ約35,000人が来場しました。

オンラインによる基調講演・セミナー会場では、当社執行役員の伊藤孝徳による「保安力向上にむけた製造現場のDXの取組」やIT推進部ITスペシャルアドバイザー兼SUMIKA DX ACCENT株式会社代表取締役社長の土佐泰夫による「住友化学が取り組むデジタル革新とその推進体制」などの講演が配信されました。また、展示会会場の当社の出展ブースでは、サステナブルな社会の実現に貢献する製品九つをバーチャル展示しました。本展示を通じて、多くの方々へ当社の事業や製品・技術を紹介することができました。



当社執行役員の伊藤による講演



当社IT スペシャルアドバイザー兼SUMIKA DX ACCENT株式会社社長の土佐による基調講演

外部表彰受賞紹介

◆第54回 日化協技術賞 総合賞

住友化学株式会社

業 績

「低環境負荷の塩化水素酸化による 塩素製造プロセスの開発と工業化」

本技術は塩素からイソシアネートなどの化学品を製造する際に副生する塩化水素を、独自の高活性酸化触媒を用いて効率的に塩素にリサイクルする世界初の固定床プロセスである。多量のエネルギーを必要とする電気分解を用いた塩素製造に比べ、本プロセスは極めて省エネで環境にやさしい特徴を持つ。当社は、本技術を国内外でライセンス供与し、塩素チェーンの環境負荷低減を目指してきた。今回、この点が高く評価され受賞に至った。



◆第18回 LCA日本フォーラム表彰 奨励賞

住友化学株式会社

業 績

「飼料添加物DL-メチオニンの環境貢献」

メチオニンは、動物の体内で合成できない必須アミノ酸の一つで、鶏肉や鶏卵の生産性向上を目的とする飼料添加物である。飼料中のアミノ酸のバランスを整えることで、鶏の排泄物中の窒素分を減らし、温室効果ガスである一酸化二窒素 (N_2O) の排出を削減する効果がある。本受賞では、メチオニンの添加による N_2O 削減効果や、大豆をはじめとする飼料原料の栽培に必要な水使用量の削減効果などについて、製品ライフサイクル全体の環境への影響をLIME3手法により総合的に分析していることが評価された。



◆第11回 Clarivate Top 100 Global Innovators 2022

住友化学株式会社



本賞は、世界的な技術情報サービス企業であるクラリベイト社（Clarivate plc）が、独自の特許関連データおよび分析基準に基づき、世界のイノベーション・エコシステムの頂点に立つ100社に対して与える賞である。今回の受賞は、当社が研究開発で生み出した成果について、グローバルに権利取得を進め、強固な特許ポートフォリオを形成していることが客観的に評価されたものと考えている。



主な投稿論文・口頭発表

(2021年4月1日～2022年3月31日)

高分子材料

LCP・PESの自動車材料としての可能性と展開

佐藤 知広 (エネルギー・機能材料研究所)

プラスチックエージ, 67(5), 57 (2021)

液晶ポリマー系繊維強化コンパウンドの特性と自動車部品への応用

佐藤 知広 (エネルギー・機能材料研究所)

マテリアルステージ, 21(5), 27 (2021)

エチレン-グリシジルメタクリレート共重合体 (E-GMA) によるエンジニアリングプラスチックの改質技術

北川 翔 (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, 14, 50 (2021)

Latest development of soluble OLED materials and its application to mid- to large-sized panel production

福島 大介 (先端材料開発研究所)

2021 International Conference on Display Technology (中国, オンライン開催), 2021年5月30日～6月2日

Latest development of soluble OLED materials and its application to mid- to large-sized panel production

福島 大介 (先端材料開発研究所)

The 28th International Display Workshops (オンライン開催), 2021年12月1～3日

液晶ポリマーの5G高周波基板用途への展開

大友 新治 (エネルギー・機能材料研究所)

プラスチック成形加工学会 第173回講演会 (オンライン開催), 2021年4月15日

スーパーエンブラの特徴と最近の開発動向

佐藤 知広 (エネルギー・機能材料研究所)

プラスチック成形加工学会 第20回成形加工実践講座シリーズ(材料編) (オンライン開催), 2021年4月21日

反応性ポリオレフィンによるポリマー改質技術とマテリアルリサイクルへの適用

北川 翔 (エネルギー・機能材料研究所)

高分子学会 高分子ナノテクノロジー研究会「サーキュラーエコノミーを支える高分子テクノロジー」 (オンライン開催), 2021年7月16日

エチレン-グリシジルメタクリレート共重合体 (E-GMA) によるエンジニアリングプラスチックの改質技術

北川 翔 (エネルギー・機能材料研究所)

日本ポリオレフィン総合研究会 第15回次世代ポリオレフィン総合研究会 (オンライン開催), 2021年8月25日

共役系高分子を用いた塗布型有機EL材料の開発

津幡 義昭 (先端材料開発研究所)

大阪大学ナノ理工学人材育成産学コンソーシアム 2021ナノ理工学セミナー「ナノサイエンスを支える先進技術」 (大阪), 2021年10月25日

未来を灯す高分子OLED

山田 武 (情報電子化学業務室)

高分子学会 第30回ポリマー材料フォーラム (オンライン開催), 2021年11月10～11日

高分子有機EL ～光るポリマーの現在と未来～

山田 武 (情報電子化学業務室)

高分子学会 21-6ポリマーフロンティア21「フレキシブルエレクトロニクスの最前線」 (オンライン開催), 2022年3月11日

無機・金属材料

Tunable giant negative thermal expansion in Ti₂O₃-based polycrystalline materials

土居 篤典, 島野 哲, 松永 拓也, 十倉 好紀^{*1,2}, 田口 康二郎^{*1} (先端材料開発研究所, ^{*1}(国研)理化学研究所, ^{*2}東京大学)

Applied Physics Express 14, 107001 (2021)

Functional role of aramid coated separator for dendrite suppression in lithium-ion batteries

有瀬 一郎^{*1,2}, 宮原 雄人^{*2}, 宮崎 晃平^{*2}, 安部 武志^{*2} (^{*1}エネルギー・機能材料研究所, ^{*2}京都大学) Journal of The Electrochemical Society, 169, 010536 (2022)

Dendrite growth of lithium through separator using in situ measurement technique

有瀬 一郎^{*1,2}, 宮原 雄人^{*2}, 宮崎 晃平^{*2}, 安部 武志^{*2} (^{*1}エネルギー・機能材料研究所, ^{*2}京都大学)
Journal of The Electrochemical Society, 169, 020546 (2022)

リチウム蓄電池用集電体一体型アルミ箔負極の開発
西村 匠平^{*2}, 李 弘毅^{*2}, 山口 滝太郎, 松本 慎吾, 星河 浩介^{*1}, 熊谷 俊昭^{*1}, 岡本 範彦^{*2}, 市坪 哲^{*2} (先端材料開発研究所, ^{*1}エネルギー・機能材料研究所, ^{*2}東北大学)

2021年電気化学会秋季大会 (北海道), 2021年9月8-9日

リチウム合金化に伴う体積歪形成の回避

李 弘毅^{*2}, 山口 滝太郎, 松本 慎吾, 星河 浩介^{*1}, 熊谷 俊昭^{*1}, 岡本 範彦^{*2}, 市坪 哲^{*2} (先端材料開発研究所, ^{*1}エネルギー・機能材料研究所, ^{*2}東北大学)
2021年電気化学会秋季大会 (北海道), 2021年9月8-9日

精密化学 (有機ファイン) 関連製品

タイヤ用省燃費化剤 SUMILINKの開発

青嶋 紘, 井山 浩暢, 関口 将人^{*3}, 渡邊 要介^{*1}, 徳田 修, 世古 信三^{*2} (エネルギー・機能材料研究所, ^{*1}大阪工場, ^{*2}機能樹脂事業部, ^{*3}住化ケムテックス(株))
新化学技術推進協会 第10回 JACI GSCシンポジウム (オンライン開催), 2021年6月28-29日

農業化学関連製品

New cytochrome *b* haplotypes, harboring L299F or N256S + L299F substitutions, were found in azoxystrobin-resistant *Puccinia horiana*, the causal agent of chrysanthemum white rust

松崎 雄一, 原田 俊幸, 岩橋 福松 (健康・農業関連事業研究所)
European Journal of Plant Pathology, 160(4), 963 (2021)

Oxazosulfonyl, a novel sulfonyl insecticide, binds to and stabilizes the voltage-gated sodium channels in the slow-inactivated state

鈴木 竜也, 大和 誠司 (健康・農業関連事業研究所)
Journal of Agricultural and Food Chemistry, 69(14), 4048 (2021)

Metabolomic analysis of *Schoenoplectus juncooides* reveals common markers of acetolactate synthase inhibition among paddy weeds

彦坂 政志, 岩橋 福松, 大和 誠司 (健康・農業関連事業研究所)
Pesticide Biochemistry and Physiology, 174, 104827 (2021)

チャの摘採時期別のチャノコカクモンハマキ (チョウ目: ハマキガ科) に対する *Bacillus thuringiensis* 製剤の殺虫活性とチャに含まれるカテキン類の影響

諫山 真二, 下川床 康孝^{*} (アグロ事業部, ^{*}健康・農業関連事業研究所)
日本応用動物昆虫学会誌, 65(2), 109 (2021)

農薬入り肥料

笹川 満弘 (健康・農業関連事業研究所)
日本農薬学会農薬製剤・施用法研究会 40周年記念誌「農薬製剤・施用技術の発展」, 92 (2021)

マイクロカプセル

津田 尚己 (健康・農業関連事業研究所)
日本農薬学会農薬製剤・施用法研究会 40周年記念誌「農薬製剤・施用技術の発展」, 104 (2021)

Accelerating progress in controlling vector-borne diseases

Barnabas Zogo^{*1}, John Lucas^{*2}, 石渡 多賀男 (生活環境事業部, ^{*1}Sumitomo Chemical (U.K.), plc., ^{*2}John Lucas Consulting Services)
Pan-African Mosquito Control Association (PAMCA) Annual Conference and Exhibition (オンライン開催), 2021年9月20-22日

SumiShield 50WG: Meeting the challenge of insecticide resistance

Barnabas Zogo^{*}, 石渡 多賀男 (生活環境事業部, ^{*}Sumitomo Chemical (U.K.), plc.)

Pan-African Mosquito Control Association (PAMCA) Annual Conference and Exhibition (オンライン開催), 2021年9月20-22日

Rapidicil, a new and unique PPO inhibiting herbicide for burndown program

John A. Pawlak^{*2}, Lowell D. Sandell^{*2}, 藤野 美海, 定由直^{*1}, 神 義伸^{*1}, 富田 章裕 (国際アグロ事業部, ^{*1}健康・農業関連事業研究所, ^{*2}Valent U.S.A. LLC) 62nd Meeting of the Weed Science Society of America Joint Meeting with the Canadian Weed Science Society (オンライン開催), 2022年2月21-24日

Rapidicil, a new systemic PPO herbicide for broad-spectrum weed control

神 義伸, 定 由直, 彦坂 政志, 井戸 邦夫, John A. Pawlak^{*} (健康・農業関連事業研究所, ^{*}Valent U.S.A. LLC)

62nd Meeting of the Weed Science Society of America Joint Meeting with the Canadian Weed Science Society (オンライン開催), 2022年2月21-24日

水稻除草剤プロピリスルフロンの発明と開発

池田 源, 定 由直, 大和 誠司 (健康・農業関連事業研究所)

日本雑草学会 第60回大会 (オンライン開催), 2021年4月17-18日

新規殺菌剤インピルフルキサムの生物活性

倉橋 真 (健康・農業関連事業研究所)

日本農薬学会 農薬生物活性研究会第38回シンポジウム (オンライン開催), 2021年4月23日

家庭防疫用ピレスロイドの新たな展開

森 達哉 (健康・農業関連事業研究所)

日本プロセス化学会 2021サマーシンポジウム (オンライン開催), 2021年6月24-25日

家庭防疫用ピレスロイドの新たな展開

森 達哉 (健康・農業関連事業研究所)

有機合成化学協会関西支部 有機合成夏期セミナー

「明日の有機合成化学」 (オンライン開催), 2021年8月30日

新規殺菌剤インピルフルキサムの特長

倉橋 真 (健康・農業関連事業研究所)

日本植物病理学会 EBC研究会ワークショップ2021 (オンライン開催), 2021年9月15日

新規殺菌剤インピルフルキサムの生物活性

倉橋 真 (健康・農業関連事業研究所)

東京農業大学 総合研究所研究会 第120回セミナー (オンライン開催), 2021年9月24日

殺虫剤オキサゾスルフィルの創製

野倉 吉彦 (健康・農業関連事業研究所)

日本農薬学会 第35回農薬デザイン研究会 (オンライン開催), 2021年11月12日

SU抵抗性オモダカ実生における変異ALSアレルの累積効果

太田 健介, 定 由直 (健康・農業関連事業研究所)

日本雑草学会学術研究部会 除草剤抵抗性雑草研究部会 第16回研究会 (オンライン開催), 2021年12月1日

医薬・医療関連製品

Sophisticated manufacturing method for high quality gRNA under GMP

大城 郁也 (健康・農業関連事業研究所)

TIDES 2021: Oligonucleotide and Peptide Therapeutics (米国, オンライン開催), 2021年9月20-23日

Development of analytical methods for high-purity gRNA

柴田 将孝 (健康・農業関連事業研究所)

TIDES 2021: Oligonucleotide and Peptide Therapeutics (米国, オンライン開催), 2021年9月20-23日

高品質長鎖RNAの製造に向けた住友化学の取り組み

宮川 卓也 (健康・農業関連事業研究所)

日本核酸医薬学会 第6回年会 (オンライン開催), 2021年6月27-29日

エネルギー関連製品

リチウム過剰系正極材料を用いた全固体電池特性

野元 邦治^{*1}, 影浦 淳一, 長谷川 洋平^{*1}, 清水 啓佑^{*1}, 山田 悠人^{*1}, 鈴木 耕太^{*1}, 池松 正樹^{*1}, 菅野 了次^{*1}, 村上 力, 高柳 良基^{*2}, 宮川 絢太郎^{*2}, 齊藤 貴也^{*2}, 西山 浩司^{*2} (エネルギー・機能材料研究所, ^{*1}東京工業大学, ^{*2}ソフトバンク(株))

電気化学会 2021年電気化学秋季大会 (オンライン開催), 2021年9月8-9日

Synthesis and electrochemical properties of ether-linked dicationic ionic liquids

鎌田 健太郎^{*1}, 中島 秀人, 島野 哲^{*2}, 乾 直樹^{*2}, 安部 武志^{*2}, 野上 敏材^{*1} (エネルギー・機能材料研究所, ^{*1}鳥取大学, ^{*2}京都大学)

イオン液体研究会 第11回イオン液体討論会 (オンライン開催), 2021年11月18-19日

フッ素ドーピングしたガーネット型固体電解質 $\text{Li}_7\text{La}_3\text{Zr}_2\text{O}_{12}$ の構造と電気化学特性評価

土居 篤典, 林 知宏^{*2}, Yang Yang^{*2}, Cedric Tassel^{*2}, 中島 秀人^{*1}, 久世 智^{*2}, 島野 哲^{*2}, 乾 直樹^{*2}, 安部 武志^{*2}, 陰山 洋^{*2} (先端材料開発研究所, ^{*1}エネルギー・機能材料研究所, ^{*2}京都大学)

電気化学会 電池技術委員会 第62回電池討論会 (神奈川), 2021年11月30日-12月2日

元素置換した Li_3InCl_6 固体電解質の電気化学特性

土居 篤典, Cedric Tassel^{*2}, 中島 秀人^{*1}, 久世 智^{*2}, 島野 哲^{*2}, 乾 直樹^{*2}, 安部 武志^{*2}, 陰山 洋^{*2} (先端材料開発研究所, ^{*1}エネルギー・機能材料研究所, ^{*2}京都大学)

電気化学会 電池技術委員会 第62回電池討論会 (神奈川), 2021年11月30日-12月2日

元素置換した Li_2ZrCl_6 固体電解質の電気化学特性

土居 篤典, Cedric Tassel^{*2}, 中島 秀人^{*1}, 久世 智^{*2}, 乾 直樹^{*2}, 安部 武志^{*2}, 陰山 洋^{*2} (先端材料開発研究所, ^{*1}エネルギー・機能材料研究所, ^{*2}京都大学)

電気化学会 第89回大会 (オンライン開催), 2022年3月15-17日

イオン液体複合型シングルイオン伝導性ポリマー電解質とその電気化学特性

中島 秀人, 諏訪 康貴, 窪田 博之^{*}, 山田 泉^{*}, 島野 哲^{*}, 久世 智^{*}, 乾 直樹^{*}, 安部 武志^{*}, 大内 誠^{*} (エネルギー・機能材料研究所, ^{*}京都大学)

電気化学会 第89回大会 (オンライン開催), 2022年3月15-17日

スルホニルイミド型シングルイオン伝導性ポリマーの合成とその電気化学特性

諏訪 康貴, 中島 秀人, 窪田 博之^{*}, 山田 泉^{*}, 島野 哲^{*}, 久世 智^{*}, 乾 直樹^{*}, 安部 武志^{*}, 大内 誠^{*} (エネルギー・機能材料研究所, ^{*}京都大学)

電気化学会 第89回大会 (オンライン開催), 2022年3月15-17日

環境ビジネス関連製品

住友化学のカーボンニュートラルに向けた取組み

木全 修一 (技術・研究企画部, カーボンニュートラル戦略クロスファンクショナルチーム)

化学工学会第52回秋季大会 CCUS研究会シンポジウム (オンライン開催), 2021年9月24日

ケミカルリサイクルの技術開発と社会実装

川端 智則 (石油化学品研究所)

日本ゼオライト学会 第37回ゼオライト研究発表会, 2021年12月2-3日

有機合成

One-shot synthesis of expanded heterohelicene exhibiting narrowband thermally activated delayed fluorescence

小田 晋^{*}, 川上 文吾^{*}, 山崎 雄暉^{*}, 松本 龍二, 吉岡 茉由, 福島 大介, 中塚 宗一郎^{*}, 畠山 琢次^{*} (先端材料開発研究所, ^{*}関西学院大学)

Journal of the American Chemical Society, 144(1), 106 (2022)

触媒

Sumitomo HCl oxidation technology: A sustainable solution for chlorine value chain

池口 真之 (石油化学品研究所)

Global Chlor-alkali, Vinyls and Polyurethanes Conference 2021 (オンライン開催), 2021年9月13－17日

Sumitomo PO cumene technology: Innovation in PO technology

の場 元志 (石油化学品研究所)

Global Chlor-alkali, Vinyls and Polyurethanes Conference 2021 (オンライン開催), 2021年9月13－17日

バイオプロセス

微生物によるグリチルレチン酸および類縁体の生産システムの実証

播磨 晃帆, 村中 俊哉* (バイオサイエンス研究所, *大阪大学)

日本植物バイオテクノロジー学会 第1回 産学官協力セミナー「カーボンリサイクル実現を加速するバイオ由来製品生産技術」(オンライン開催), 2021年12月10日

高分子成形加工

生活を快適にする機能性石油化学製品－高性能・高機能化が進むエアバッグカバー用 TPO－

富永 武史 (石油化学品研究所)

ペトロテック, 44(4), 238 (2021)

マイクロビームX線を用いた射出成形体の変形挙動と耐衝撃特性

桑崎 直人, 板東 晃徳, 金坂 将, 濱松 浩 (先端材料開発研究所)

プラスチック成形加工学会 第29回秋季大会 (オンライン開催), 2021年11月30日－12月1日

分析物性関連

極点図法を用いたポリプロピレン成形体の構造解析

板東 晃徳, 桑崎 直人, 穂坂 直, 金坂 将, 濱松 浩 (先端材料開発研究所)

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(2020年度), 13 (2021)

Identification of skin sensitizing impurities in reaction mixtures by fluorescent nitrobenzoxadiazole-labeled glutathione

山本 岳, 徳永 隆司, 高橋 晃樹, 棕本 麻記子, 佐藤 雅之, 岡本 昌彦 (生物環境科学研究所)

11th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences 2021 (オンライン開催), 2021年8月23日－9月2日

LC/MSを用いたニンニク中の機能性成分含量の品種間差異解析

小森 優美, 米山 敏広, 楠本 雅典, 森 充紀*, 山本 麻美*, 高市 みゆき*, 青木 幹雄, 味方 和樹 (バイオサイエンス研究所, *住化テクノサービス(株))

日本農芸化学会 2021年度西日本・中四国・関西支部合同大会 (オンライン開催), 2021年9月24－25日

FSBLを活用した環境負荷低減に対する取り組み

板東 晃徳, 金坂 将, 濱松 浩 (先端材料開発研究所)
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11回研究発表会 (オンライン開催), 2022年1月11日

コンピューター利用・情報関連

Computational study of electrical conductivity properties of organic semiconducting polymers and metal complex-host systems

石田 雅也, 有田 通朗, 西野 信也, 星 健夫* (デジタル革新部, *鳥取大学)

HPCI Research Report, 6, 15 (hp160087) (2021)

Experimental design for the highly accurate prediction of material properties using descriptors obtained by measurement

田村 亮*¹, 武井 祐樹*^{1,2}, 今井 真一郎*^{1,3}, 中原 真希*^{1,4}, 柴田 悟史, 中西 尚志*¹, 出村 雅彦*¹ (先端材料開発研究所, *¹(国研)物質・材料研究機構, *²旭化成(株), *³三菱ケミカル(株), *⁴三井化学(株))

Science and Technology of Advanced Materials: Methods, 1(1), 152 (2021)

A 3D-hydrodynamic ocean simulation at waters off Niihama in Seto inland sea

庭野 将徳, 的場 好英, 堀口 文男*, 石川 百合子* (生物環境科学研究所, * (国研)産業技術総合研究所) Society of Environmental Toxicology and Chemistry, North America 42nd Annual Meeting (オンライン開催), 2021年11月14-18日

Deep learning for the detection of skeletal alterations in 3D biomedical images

河合 駿, 伊原 良*, 中川 博之, 味方 和樹, 富永 幸雄 (バイオサイエンス研究所, *生物環境科学研究所) 第10回生命医薬情報学連合大会 (オンライン開催), 2021年9月27-29日

住友化学が目指すサステナビリティの実現

檜原 英夫 (生産安全基盤センター) 日本能率協会 第52回2022計装制御技術会議 (オンライン開催), 2022年1月19-22日

マイクロX線CT画像を用いた催奇形性自動検出の取り組み - AI画像解析による骨異常検出 -

河合 駿 (バイオサイエンス研究所) 第3回日本先天異常学会勉強会 (オンライン開催), 2022年2月25日

生物環境安全性評価

Designing a novel photoinduced electron transfer-based small-molecule fluorescent probe specific for CYP3A isozymes

藤本 恵一, 竹内 逸人, 高久 朋之, 安部 潤, 原田 幸一郎* (生物環境科学研究所, *知的財産部) Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 47, 128195 (2021)

Critical evaluation of the human relevance of the mode of action for rodent liver tumor formation by activators of the constitutive androstane receptor (CAR)

山田 智也, Samuel M. Cohen*¹, Brian G. Lake*² (生物環境科学研究所, *¹University of Nebraska Medical Center, *²University of Surrey) Critical Reviews in Toxicology, 51(5), 373 (2021)

Metabolism of pyrethroid insecticide momfluorothrin in lettuce (*Lactuca sativa* L.)

松島 慶太, 安東 大介, 鈴木 祐介, 藤澤 卓生 (生物環境科学研究所) Journal of Agricultural and Food Chemistry, 69(22), 6156 (2021)

Photodegradation of anilide fungicide inpyr-fluxam in water and nitrate aqueous solution

足立 剛士, 鈴木 祐介, 藤澤 卓生 (生物環境科学研究所) Journal of Agricultural and Food Chemistry, 69(44), 12966 (2021)

Absorption, distribution, metabolism, and excretion of a new herbicide, epyrifenacil, in rats

櫻井 研吾, 安部 潤, 平澤 康太, 竹内 逸人, 北本 幸子 (生物環境科学研究所) Journal of Agricultural and Food Chemistry, 69(44), 13190 (2021)

Investigation of OECD 301F ready biodegradability test to evaluate chemical fate in a realistic environment

竹腰 沙紀*^{1,2}, 高野 光太郎*¹, 的場 好英*¹, 佐藤 雅之*¹, 立花 亮*² (*¹生物環境科学研究所, *²大阪市立大学) Journal of Pesticide Science, 46(2), 143 (2021)

Researches on the evaluation of pesticide safety in humans using a pharmacokinetic approach

安部 潤 (生物環境科学研究所) Journal of Pesticide Science, 46(3), 290 (2021)

Acute toxicity and metabolism of pesticides in birds

片木 敏行, 藤澤 卓生* (バイオサイエンス研究所, *生物環境科学研究所) Journal of Pesticide Science, 46(4), 305 (2021)

Comparative hepatotoxicity of a herbicide, epyrifenacil, in humans and rodents by comparing the dynamics and kinetics of its causal metabolite

松永 光平, 福永 賢輝, 安部 潤, 竹内 逸人, 北本 幸子,
富ヶ原 祥隆 (生物環境科学研究所)
Journal of Pesticide Science, 46(4), 333 (2021)

Criterion for molecular size to evaluate the bio-accumulation potential of chemicals in fish

宮田 知代子^{*1,2}, 的場 好英^{*1}, 棕本 麻記子^{*1}, 中川 好秋^{*2}, 宮川 恒^{*2} (^{*1}生物環境科学研究所, ^{*2}京都大学)
Journal of Pesticide Science, 47(1), 8 (2022)

Establishing a ready biodegradability test system using OxiTop to evaluate chemical fate in a realistic environment

竹腰 沙紀^{*1,2}, 高野 光太郎^{*1}, 的場 好英^{*1}, 棕本 麻記子^{*1}, 立花 亮^{*2} (^{*1}生物環境科学研究所, ^{*2}大阪市立大学)
Journal of Pesticide Science, 47(1), 35 (2022)

Application of humanized mice to toxicologic studies: Evaluation of the human relevance of the mode of action for rodent tumor formation by activators of the constitutive androstane receptor (CAR)

山田 智也 (生物環境科学研究所)
Journal of Toxicologic Pathology, 34(4), 283 (2021)

Identification of the organic anion transporting polypeptides responsible for the hepatic uptake of the major metabolite of epyrifenacil, S-3100-CA, in mice

櫻井 研吾, 黒田 知宏, 安部 潤, 戸田 洋志, 北本 幸子 (生物環境科学研究所)
Pharmacology Research & Perspectives, 9(5), e00877 (2021)

Elucidation of the species differences of epyrifenacil-induced hepatotoxicity between mice and humans by mass spectrometry imaging analysis in chimeric mice with humanized liver

松永 光平, 安部 潤, 緒方 敬子, 福永 賢輝, 北本 幸子 (生物環境科学研究所)
The Journal of Toxicological Sciences, 46(12), 601 (2021)

Chimeric mouse with humanized liver is an appropriate animal model to investigate mode of action for porphyria-mediated hepatocytotoxicity

江口 あゆみ, 福永 賢輝, 緒方 敬子, 串田 昌彦, 浅野 敬之, Samuel M. Cohen^{*}, 須方 督夫 (生物環境科学研究所, ^{*}University of Nebraska Medical Center)
Toxicologic Pathology, 49(7), 1243 (2021)

Club cells are the primary target for permethrin-induced mouse lung tumor formation

緒方 敬子, 劉 楊, 大原 彩子^{*1}, 川本 研介, 近藤 美和, 小林 久美子, 福田 貴子^{*1}, 浅野 敬之, 北本 幸子, Brian G. Lake^{*2}, Samuel M. Cohen^{*3}, 山田 智也 (生物環境科学研究所, ^{*1}バイオサイエンス研究所, ^{*2}University of Surrey, ^{*3}University of Nebraska Medical Center)
Toxicological Science, 184(1), 15 (2021)

Prediction of the human pharmacokinetics of epyrifenacil and its major metabolite, S-3100-CA, by a physiologically based pharmacokinetic modeling using chimeric mice with humanized liver

平澤 康太, 安部 潤, 永堀 博久, 北本 幸子 (生物環境科学研究所)
Toxicology and Applied Pharmacology, 439, 115912 (2022)

発達神経毒性ポテンシャルのスクリーニングとしての短期*in vivo*甲状腺ホルモン影響評価法の開発

山田 智也, 青山 博昭^{*}, 須藤 英典 (生物環境科学研究所, ^{*}(一財)残留農薬研究所)
日本化学工業協会 LRI Annual Report 2020, 26 (2021)

家庭用殺虫剤の安全性について

内海 透, 浅野 敬之, 的場 好英, 棕本 麻記子 (生物環境科学研究所)
日本家庭用殺虫剤工業会 創立50周年記念誌, 130 (2021)

Microbiological analysis for accelerated degradation by increasing the medium volume in ready biodegradability test

高野 能成, 竹腰 沙紀, 高野 光太郎, 的場 好英,
棕本 麻記子 (生物環境科学研究所)

Society of Environmental Toxicology and Chemistry,
North America 42nd Annual Meeting (オンライン開催),
2021年11月14-18日

**変態期のアフリカツメガエルの甲状腺観察のための
組織透明標本作製**

前田 圭子, 山口 真希, 田中 景子, 緒方 敬子 (生物
環境科学研究所)

実験病理組織技術研究会 第27回学術集会 (オンライ
ン開催), 2021年6月24日

**micro-CTを用いたマウスにおける肝肥大の経時変化
の評価ならびに撮影影響の検討**

川本 研介, 山口 恭平, 下間 由佳子, 宮田 かおり,
浅野 敬之, 須方 督夫 (生物環境科学研究所)

第48回日本毒性学会学術年会 (兵庫, オンライン開
催), 2021年7月7-9日

**化学物質の肝発がん性評価におけるチャレンジ！
～ヒト肝細胞キメラマウスの活用～**

山田 智也 (生物環境科学研究所)

第48回日本毒性学会学術年会 (兵庫, オンライン開
催), 2021年7月7-9日

**ヒト肝細胞キメラマウスを用いた化学物質による肝
発がんのヒト外挿性評価**

緒方 敬子, 浅野 敬之, 宮田 かおり, 須方 督夫, 山田
智也 (生物環境科学研究所)

第48回日本毒性学会学術年会 (兵庫, オンライン開
催), 2021年7月7-9日

内分泌かく乱物質の安全性評価

山口 尊史 (生物環境科学研究所)

第48回日本毒性学会学術年会 (兵庫, オンライン開
催), 2021年7月7-9日

**発達神経毒性ポテンシャルのスクリーニングとして
の短期*in vivo*甲状腺ホルモン影響評価法の開発：
propylthiouracilおよびphenobarbitalの影響検出評
価 I.母動物と胎児に対する影響**

須藤 英典, 佐藤 旭^{*1}, 緒方 敬子, 南 健太, 小坂
忠司^{*1}, 北條 仁^{*1}, 高橋 尚史^{*1}, 富山 成人^{*1}, 岩下
勝将, 青山 博昭^{*1}, 山田 智也 (生物環境科学研究所,
^{*1}(一財)残留農薬研究所)

第48回日本毒性学会学術年会 (兵庫, オンライン開
催), 2021年7月7-9日

**発達神経毒性ポテンシャルのスクリーニングとして
の短期*in vivo*甲状腺ホルモン影響評価法の開発：
propylthiouracilおよびphenobarbitalの影響検出評
価 II.母動物と哺育児に対する影響**

佐藤 旭^{*1}, 須藤 英典, 緒方 敬子, 南 健太, 小坂
忠司^{*1}, 北條 仁^{*1}, 高橋 尚史^{*1}, 富山 成人^{*1}, 岩下
勝将, 青山 博昭^{*1}, 山田 智也 (生物環境科学研究所,
^{*1}(一財)残留農薬研究所)

第48回日本毒性学会学術年会 (兵庫, オンライン開
催), 2021年7月7-9日

**化学物質の甲状腺ホルモン低下作用に起因する発達
神経毒性ポテンシャルのスクリーニング**

山田 智也 (生物環境科学研究所)

第61回日本先天異常学会学術集会 (オンライン開催),
2021年8月7-8日

**化学品・農薬のヒト安全性評価へのscChemRISCの
活用と期待すること**

永堀 博久 (生物環境科学研究所)

第三回scChemRISC(幹細胞を用いた化学物質リスク
情報共有化コンソーシアム)研究会 (オンライン開催),
2021年10月12日

植物の農薬分解：フサモにおける動態・代謝を中心に

安東 大介 (生物環境科学研究所)

日本農薬学会 第38回農薬環境科学研究会 (兵庫,
オンライン開催), 2021年10月28-29日

小型化Ames試験における揮発性物質の評価

井上 陽子, 松山 良子, 浅野 敬之, 北本 幸子 (生物
環境科学研究所)

日本環境変異原ゲノム学会 第50回記念大会 (神奈川,
オンライン開催), 2021年11月1-2日

In chemico ADRAにおける習熟化合物の反応生成物の解析 (I)

藤本 恵一, 安部 潤, 堀江 宣行, 藤田 正晴*¹, 山本 裕介*¹, 笠原 利彦*¹, 河上 強志*² (生物環境科学研究所, *¹富士フイルム(株), *²国立医薬品食品衛生研究所)

第34回日本動物実験代替法学会 (沖縄, オンライン開催), 2021年11月11-13日

新規殺虫剤オキサゾスルフィルのラットにおける代謝

櫻井 研吾, 竹内 逸人, 安部 潤, 永堀 博久, 北本 幸子 (生物環境科学研究所)

日本農薬学会 第47回大会 (岡山, オンライン開催), 2022年3月7-9日

安全工学

等温測定を活用した自触媒反応の活性化エネルギー導出方法

笹原 康平, 森 繁樹 (生産安全基盤センター)

安全工学会 第54回安全工学研究発表会 (オンライン開催), 2021年12月2-3日

設備材料工学

API579-1/ASME FFS-1参照応力解の導出及びSurface Correction Factor Msの解説

石崎 陽一*¹, 渡邊 知寛*², 昆野 哲哉*³, 小山 聡 (生産安全基盤センター, *¹出光興産(株), *²三菱ケミカル(株), *³ENEOS(株))

圧力技術, 59(6), 296 (2021)

プラントオーナーにおける溶接施工管理者の育成について

星加 貴久 (生産安全基盤センター)

溶接技術, 2021年4月号, 41 (2021)

化学プラントにおける有機材料の劣化事例とその原因

中田 幹俊 (生産安全基盤センター)

日本材料学会腐食防食部門委員会 第337回例会 (オンライン開催), 2021年7月19日

亜硝酸塩系インヒビターによる腐食抑制効果の実地評価

矢野 昌也 (生産安全基盤センター)

腐食防食学会 第193回腐食防食シンポジウム (オンライン開催), 2021年9月9日

熱交換器伝熱管に関する超音波水浸法と磁束抵抗法の比較検討事例

末次 秀彦, 多田 豊和 (生産安全基盤センター)

腐食防食学会 第193回腐食防食シンポジウム (オンライン開催), 2021年9月9日

化学プラントユーザー各社で採用されている炭素鋼製多管式熱交換器伝熱管の非破壊検査手法と適用状況

矢野 昌也 (生産安全基盤センター)

腐食防食学会 第193回腐食防食シンポジウム (オンライン開催), 2021年9月9日

炭素鋼製熱交換器伝熱管検査手法の概要

矢野 昌也, 菊池 智*¹, 中川 祐一*², 轟 智成*³, 末次 秀彦 (生産安全基盤センター, *¹旭化成エンジニアリング(株), *²三井化学(株), *³(株)トクヤマ)

腐食防食学会 第193回腐食防食シンポジウム (オンライン開催), 2021年9月9日

ショットピーニングによる応力腐食割れの防止検討と適用事例

小山 聡, 高橋 祐輔 (生産安全基盤センター)

日本芳香族工業会 第55回芳香族工業会大会 (オンライン開催), 2021年10月13-15日

磁束抵抗法 (MFR) 活用による熱交換器伝熱管の信頼性確保と検査業務効率化

多田 豊和 (生産安全基盤センター)

石油学会 第51回装置研究討論会 (オンライン開催), 2021年12月6日

ライフサイエンス

Time-course changes in the ionic profiles of rice leaves and their application in growth stage prediction

前田 美穂, 神谷 岳洋*, 藤原 徹*, 廣富 大, 岩田 洋佳* (健康・農業関連事業研究所, *東京大学)

Crop Science, 61(6), 4239 (2021)

Application of zwitterionic polymer hydrogels to optical tissue clearing for 3D fluorescence imaging

児島 千恵*, 甲田 貴之*, 成相 哲朗, 市原 準二, 杉浦 喜久弥*, 松本 章一* (バイオサイエンス研究所, *大阪府立大学)

Macromolecular Bioscience, 21(9), e2100170 (2021)

Functional and molecular characterization of a non-human primate model of autism spectrum disorder shows similarity with the human disease

渡邊 恵*², 黒谷 享*², 小賀 智文*², 野口 潤*², 磯田 梨沙*², 中神 明子*^{2,3}, 境 和久*², 中垣 慶子*², 住田 佳代*¹, 星野 耕平*⁴, 斎藤 幸一, 宮脇 出*⁴, 関口 正幸*², 和田 圭司*², 南本 敬史*⁵, 一戸 紀孝*² (先端材料開発研究所, *¹バイオサイエンス研究所, *²国立精神・神経医療研究センター, *³日本女子大学, *⁴大日本住友製薬(株), *⁵(国研)量子科学技術研究開発機構)

Nature Communications, 12, 5388 (2021)

Development of an efficient antimicrobial susceptibility testing method with species identification by Nanopore sequencing of 16S rRNA amplicons

河合 祐人, 小澤 直也, 福田 貴子, 鈴木 紀之, 味方 和樹 (バイオサイエンス研究所)

PLoS One, 17(2), e0262912 (2022)

Modulation of the innate immune system by lipopolysaccharide in the proventriculus of chicks inoculated with or without Newcastle disease and infectious bronchitis vaccine

吉村 幸則*, 近藤 宏哉, 高松 杏壮*, 津上 優作*, 新居 隆浩*, 磯部 直樹* (バイオサイエンス研究所, *広島大学)

Poultry Science, 101(4), 101719 (2022)

Modeling of diurnal changing patterns in airborne crop remote sensing images

Dongdong Ma*, Tanzeel U. Rahman*, Libo Zhang*, 牧 英樹, Mitchell R. Tuinstra*, Jian Jin* (健康・農業関連事業研究所, *Purdue University)

Remote Sensing, 13(9), 1719 (2021)

Modeling of environmental impacts on aerial hyperspectral images for corn plant phenotyping

Dongdong Ma*, Tanzeel U. Rahman*, Libo Zhang*, 牧 英樹, Mitchell R. Tuinstra*, Jian Jin* (健康・農業関連事業研究所, *Purdue University)

Remote Sensing, 13(13), 2520 (2021)

乳酸菌培養濾過液を用いたバナメイエビにおける感染症防除効果の検討

松本 紗奈*, 近藤 秀裕*, 廣野 育生*, 青木 幹雄, 甲斐 敏裕, 味方 和樹 (バイオサイエンス研究所, *東京海洋大学)

令和3年度日本魚病学会秋季大会 (オンライン開催), 2021年9月11-12日

地球環境

原価計算情報に基づく製品カーボンフットプリント算定の考え方とそのシステム開発

当麻 正明, 横川 直毅*¹, 大澤 宏規*², 真鍋 沙希*³, 林 真弓*³ (技術・研究企画部, *¹石油化学品研究所, *²IT推進部, *³レスポンスブルケア部)

化学工学会 第87回年会特別シンポジウム (兵庫), 2022年3月15日

イノベーションマネジメント関連

総合化学メーカーにおけるグローバルオープンイノベーション ～具体例をもとにプロジェクトマネジメントでの課題を語る

岡本 敏 (技術・研究企画部)

第32回 国際P2M学会 研究発表大会 (オンライン開催), 10月24日



最先端プロセス用半導体フォトレジストの開発・評価体制強化に向けた新研究棟(情報電子化学品研究所)

SUSTAINABLE DEVELOPMENT GOALS



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 2022 発行にあたって

本誌は日頃お世話になっている皆さまへ、住友化学グループの研究開発とユニークな製品をご紹介します、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に努めてまいりますので、今後ともご指導のほど、よろしくお願い申し上げます。

2022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 2022

発行 2022年7月29日

発行所 住友化学株式会社・編集兼発行人 山口 登造

Copyright © 2022 Sumitomo Chemical Co., Ltd. (禁無断転載)

住友化学



本冊子は、適切に管理されたFSC®認証林およびその他の管理された供給源からの原材料で作られたFSC®認証紙と、環境に配慮した植物油インキを使用しています。

住友化学株式会社

技術・研究企画部

〒103-6020 東京都中央区日本橋2丁目7番1号 東京日本橋タワー
TEL:03-5201-0223 FAX:03-5201-0440
www.sumitomo-chem.co.jp

