

住友化学

2024 技術誌



スミカスーパー-LCPの偏光顕微鏡写真

住友化学

目次

2024

随 想

研究開発への道

住友化学株式会社 代表取締役 副社長執行役員 上田 博 2

総 説

液晶ポリマー (LCP) の次世代高速通信用途への展開 4

新規殺菌剤メチルテトラプロールの研究開発 12

MENIN-MLL結合阻害による新規白血病治療薬 (DSP-5336) の開発
ー血液がん領域でのグローバルスペシャライズドプレーヤーを目指してー 26

機械学習による高分子一次構造の推定 35

欧州連合 (EU) における植物保護製品活性物質の承認/承認更新申請
ドシエ様式の変遷と今後の発展 ーその1 45

技術紹介

核酸医薬品の不純物等の構造解析と品質評価への取り組み 64

フロー合成技術を用いた医薬品開発への期待 69

製品紹介

天然物由来の植物成長調整剤 アブサップ液剤 75

半導体産業向け高純度空間の評価
固体サンプラーを用いた気中酸塩基の高感度定量サービス 76

トピックス

超微粒 α アルミナ (NXAシリーズ) によるイノベーションで新たな価値創出へ 77

住友化学と東京工業大学
「住友化学次世代環境デバイス協働研究拠点」を設置 77

CO₂から高効率にメタノールを製造する革新的技術の確立へ
ーGI基金事業の実証に向けたCCUパイロット設備が完成ー 78

住友化学と新居浜市、MICAN (みかん) プロジェクトを始動
ーアクリル製飛沫防止板の地域内資源循環へ向けてー 78

ヒトES細胞およびヒトiPS細胞から下垂体ホルモン産生細胞を
高効率かつ高純度で作製する方法を開発ー再生医療の実現に向けてー 79

住友化学とギンコバイオワックス、バイオものづくりの連携を強化
ー合成生物学を用いた機能化学品の開発に着手ー 79

「スマート設備管理」の実現へ向け、国内6工場のシステムを刷新 80

社内向け生成AIサービス「ChatSCC」の利用を開始
ー飛躍的生産性向上と独自データの有効活用を目指すー 80

「Sumika Sustainable Solutions」に5製品・技術を新たに認定
ー年間売上収益6,828億円に到達ー 81

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銅賞を受賞 81

展示会などへの出展 82

外部表彰受賞紹介

..... 85

外部発表紹介

..... 89



住友化学 抄録

■液晶ポリマー (LCP) の次世代高速通信用途への展開

並河 正明、伊藤 豊誠、齊藤 慎太郎、高木 航、土佐 桃波、間藤 芳允…………… 4～11

液晶ポリマー (LCP) は、高周波数領域で低い誘電特性を有し、次世代高速通信用途での展開が期待される樹脂である。当社はこれまでに培ってきた技術を基にこの用途で活用可能な樹脂/コンパウンドの検討を進め、さまざまな部品に適用可能なLCP材を開発したので、ここに報告する。

■新規殺菌剤メチルテトラプロールの研究開発

松崎 雄一、吉本 祐也、有森 貞幸、岩橋 福松、倉橋 真、鳥海 達也、伊藤 理紗、近藤 美和、田淵 美穂…………… 12～25

メチルテトラプロールは住友化学が開発した新規殺菌剤である。メチルテトラプロールは真菌の複合体Ⅲユビキノール酸化酵素Qo部位を標的とするQoI剤に属する。QoI剤は汎用性が高く1990年末から種々農作物において広く使われてきたが、既存のQoI剤では耐性菌による効力低下が問題となっている。一方、メチルテトラプロールはQoI剤でありながら、そのユニークな化学構造により既存のQoI剤耐性菌にも感受性菌と同等の効果を示す。本化合物はコムギ、オオムギ、ダイズ、ワタ、テンサイなど各種作物の重要病害に適用可能である。また、実用場面における残効性、耐雨性などの効力特性も優れている。人畜および環境に対しての安全性も高い。本剤は、日本国内ではムケツDXとして2023年に販売を開始したほか、欧州、南米などでも開発が進んでいる。

■MENIN-MLL結合阻害による新規白血病治療薬 (DSP-5336) の開発 —血液がん領域でのグローバルスペシャライズドプレーヤーを目指して—

清水 崇史…………… 26～34

急性白血病は、遺伝子変異に基づく予後分類・治療法が確立されつつあるもののMLL遺伝子が座位する染色体11q23領域の転座を有する患者群は極めて予後不良であり、革新的な治療法の開発が望まれている。われわれは、MLL染色体転座の結果生み出されるMLL融合蛋白質とMENINの結合が白血病発症・維持に必須であることに着目し、MENIN-MLL結合阻害剤 (DSP-5336) を創生し、非臨床試験においてMLL遺伝子転座およびNPM1遺伝子変異を有する白血病に対する強い有効性を確認した。本剤は、アンメットメディカルニーズの高い特定の急性白血病に対する新規治療薬として現在臨床試験が進められている。

■機械学習による高分子一次構造の推定

城本 征治、工藤 寛之、板東 晃徳…………… 35～44

粘弾性シミュレーションとBayes推定を適用した機械学習との組み合わせにより、粘弾性および分子量分布の実験値から高分子の分子構造を推定した。試料として分岐鎖を有する高圧法低密度ポリエチレンを用いた。本解析方法により、実験値を正確に再現できる分子構造が得られた。分子鎖1本を直接観察した報告と分子構造を比較した。その結果、1本の分子鎖あたりの分岐鎖数、分岐鎖長と主鎖長の比が観察結果と概ね対応することが確認された。

■欧州連合 (EU) における植物保護製品活性物質の承認/承認更新申請ドシエ様式の変遷と今後の発展—その1

原田 浩子、龍 みを、太田 美佳…………… 45～63

植物保護製品指令91/414/EECの発効から、活性物質の承認には申請者は共同体の要求を満たすドシエを提出することになった。植物保護製品規則1107/2009下では活性物質の承認更新にもドシエ提出が必要になった。ドシエの様式が幾度か改訂されたため活性物質の承認更新用のドシエ作成には提出済ドシエの書き直しや再構成に多大な時間が費やされることとなった。本稿では「その1」としてドシエ様式の変更を概説し、次回に予定している「その2」では最近作成の構造化され調和した様式やデータの電子的提出などについて概説する。

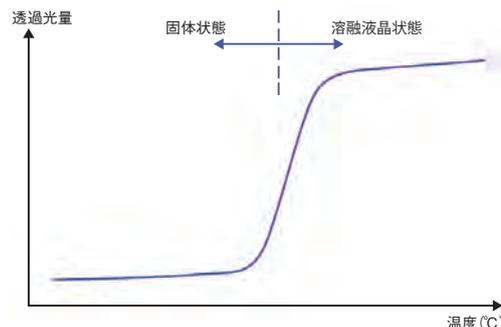
表紙イメージ「スミカスーパーLCPの偏光顕微鏡写真」について

液晶ポリマー (Liquid Crystal Polymer : LCP) はその名前が示すとおり、熔融状態で液晶となることが特徴です。そのため、通常のポリマーではみられない特異な現象、つまり偏光顕微鏡下で温度をかけると熔融時の透過光量の大幅な増加が観測されます。

この写真は、その変化を偏光顕微鏡を用いて観察、撮影したものになります。

スミカスーパーLCPは液晶化温度以上で液晶化状態 (結晶状態) を示します。射出成形により、液晶分子が配向し、高強度、高弾性率、高流動特性、低線膨張係数などの液晶化に由来した特長を示します。

適用事例および適用可能なLCP材について、p.4～11で紹介しています。



温度と透過光量との関係 (偏光顕微鏡観測)

研究開発への道

住友化学株式会社
代表取締役 副社長執行役員

上 田 博

Hiroshi UEDA



私の手元に「研究開発への道」と題する一冊の本があります*。発刊は1978年11月21日で、著者は児玉信次郎という方です。このお名前を聞いて「ああ」と思われる方は住友化学には、もうほとんど居られないのではないかと思いますので、若い皆さんのために児玉さんのご略歴をこの本から紹介します。

児玉さんは1906年京都に生まれ、1928年京都帝国大学工学部工業化学科を卒業、理化学研究所を経て1932年に住友肥料製造所（現 住友化学）に入社、1940年より17年間、京都大学教授、1957年より再び住友化学に戻り、常務、専務を経て、1965年に副社長に就任。日本化学会、化学工学協会、日本特許協会、近畿化学工業会などの会長も歴任され、1996年1月17日にお亡くなりになりました。住友化学に入社し、大学に戻り、また住友化学に戻ったという稀有な経歴の方です。

この「研究開発への道」という本は、児玉さんが書かれた随筆文や、学会誌に掲載された対談などを集めた構成になっており、その中からいくつかの話をご紹介します。住友化学の先達の^{せんだつ}新技術への挑戦の歴史や、研究開発にかける思いの一端を知っていただき、いま研究開発や技術開発に従事されている

* 児玉 信次郎，“研究開発への道”，東京化学同人（1978）

皆さんの挑戦心を一層かき立てていただく一助にしたいと思います。

1. 高圧法ポリエチレンの開発・工業化

児玉さんは1943年から1953年にかけて（第二次世界大戦中から戦後）京都大学で高圧法ポリエチレン製造の研究開発を行っています。エチレンを1000気圧以上に加圧するためのプランジャーポンプの改良に3年以上を要したことが書かれており、物的にも人的にも住友化学が児玉教授を援助していました。住友化学はポリエチレン事業が有望なことに着目し、1952年には京都大学の研究を基礎として工業化試験を行うために、通商産業省（現 経済産業省）から工業化試験補助金1200万円の交付を受け、同年11月に予算1900万円（現在に換算すると10～20億円ほど）で日産100 kgの試験設備を作ることを決定しました。この設備は1953年9月末に本運転を開始しています。

2. ICIからのポリエチレン製造技術導入

ICIは日本にポリエチレン製造技術を譲渡する意向で、1955年2月に重役のステッドマン氏を団長とする調査団が来日し、日本の各社と接触しましたが、結局ポリエチレン製造技術は住友化学に譲渡することを決定し、その契約が1955年7月にロンドンで調印されました。ICIが住友化学を選んだのは、すでに中間試験を行って、ある程度連続的にポリエチレンを作っているのを実際に見たことが大きな理由であったと思うと書かれています。

では、住友化学は中間試験まで実施しながら、なぜ最後まで自力で完成せずICIから技術導入したのかというと、ポリエチレンの市場が急速に伸びつつあったことと、自力での高分子製品の品質設計とその制御条件の確立、さらには超高圧製造設備の設計製作には、大きな困難が待ち受けていると考えたからであると児玉さんは書かれています。

3. 自主的創意工夫尊重の重要性

新しいプロセス、新製品を開発するための新しいアイデアを得るため、また研究業務を効率的に進めるため、さらには研究者の意欲向上のために、自主的な創意工夫を尊重すべきであると書かれています。

原文から抜粋しますと「どんな人でも、自分の仕事に関しては自分でものを考えます。・・・人間は自分の創意工夫が実現するときは張り切って仕事をするものでして、・・・研究者はいつもいわれた仕事、自分の考えに反する仕事だけやらされていると、研究意欲を次第に失っていき、ついには月給取り根性になって、時間だけ勤めれば良いと考えるようになり、さらにこれがはなはだしくなると、研究所で仕事することすら嫌になってしまいます。・・・」と書かれています。

他にも、児玉さんは「近代工業の発展は、基礎科学のうえに行われている」、「化学工業において、企業の発展は自己の開発した独創的な技術によって行うべし」と述べられています。数学、物理学、化学などの自然科学の基礎を決して疎かにしないというこの理念は現在でも住友化学の研究開発の底流をなしていると私は思います。

その一方で、児玉さんは「技術開発のがん、商業的資本経営理念」と題して、自社による創造的技術開発が経営理念たるべしとの論陣を張られています。原文では、「自己の創造した技術によって企業の発展をはかるといふ経営理念のもとにおいては、経営者は当然技術の開発に努力する。ところが明治開国以来、日本工業の経営理念の底流にあったものは、これとはまったく正反対の商業資本的思考法であった。すなわち、この考えのもとにおいては、利益は流通過程に求められる。何も苦心して自分の技術を開発してゆく必要はない。また技術もひとつの商品である。儲かる技術があれば買って来ればよい。すなわち商業資本的な経営理念のもとにおいては、自己技術開発の必然性は生まれてこないのである。」と揺るぎない信念が書かれています。

皆さんはこの児玉さんの「研究開発への道」に対する毅然たる態度を知って、どのように考えられるのでしょうか？ もちろん、わが国の国際的立ち位置、産業の興廃、社会的状況など、時代背景が現在と児玉さんの時代とは全く異なりますので、直接比較できないことは当然ですが、あえて私は、独創的研

究開発を経営理念の中心に置いた住友化学の大先輩に心からの敬意を表すると同時に、その一方で「利益を流通過程に求めること」を良しとしない気高い考え方が、住友化学が急速な事業環境変化に対応する軽快さを十分に醸成できなかった一因ではないかと考えます。

言い換えると「研究開発から生まれた技術をベースに顧客と共に価値向上（価値創造）していく姿勢」を基礎研究より低いものとする認識が、これまでの住友化学の研究開発を支配していた可能性があり、今日の住友化学にも残っているのではないかと危惧します。

誤解なきよう繰り返しますが、自社による独創的基礎研究が化学会社の将来発展にとって極めて重要であることを私は強く認識しています。しかし、自社による独創的基礎研究だけが、これからの住友化学を支える研究開発ではなく、「イノベーション（すなわち新結合）」、「混合や配合による材料の応用展開」、「データを使ったソリューション」など、基礎研究から得られた成果を使って、さまざまな価値創造に全力で取り組むのが新しい住友化学の研究開発であると私は確信しています。

最近の話になりますが、京都大学大学院情報学研究所の加納学教授は恩師から次のように言われたそうです。「基礎研究の逆が応用研究と考えるのは間違い。基礎研究の逆は非基礎研究で、応用研究の逆は非応用研究である。これを4象限に分けると、君が研究者として絶対にやってはいけないのは、非基礎&非応用研究だけで、基礎&応用、基礎&非応用、非基礎&応用の3象限なら何をやっても良し。」私は住友化学の研究開発もまったく同じだと思います。

いま住友化学は約1600名の研究人員を持ち、毎年700億円近い研究開発費を投入しています。グループ全体では3500名を超える研究人員と1500億円以上の研究開発費規模です。研究開発に携わる全員が「研究開発への道」をしっかりと歩み、住友化学の将来を支える価値創造を目指していただくことを期待します。

液晶ポリマー (LCP) の 次世代高速通信用途への展開



Liquid Crystal Polymer (LCP) for Next-Generation High-Speed Communication Applications

住友化学株式会社

エネルギー・機能材料研究所

並河 正明
伊藤 豊誠
齊藤 慎太郎
高木 航
土佐 桃波
間藤 芳允

Sumitomo Chemical Co., Ltd.

Energy & Functional Materials Research Laboratory

Masaaki NABIKA
Toyonari ITO
Shintaro SAITO
Wataru TAKAGI
Monami TOSA
Yoshinobu MATO

Liquid crystal polymer (LCP) is a thermoplastic resin with low dielectric constant (relative permittivity) and dissipation factor in the high-frequency range and is expected to be applied to the next-generation high-speed communication applications. Based on our accumulated technologies, new LCP resins/compounds for these applications have been studied and some products having unique and excellent properties have successfully developed. In this article, details of developed materials designed for films and connectors, which are promising applications of LCPs with low dielectric properties, are reported.

はじめに

高速、大容量通信を可能にする次世代高速通信システムは、超高速・超低遅延・多数同時接続が可能となることから、遠隔医療や自動運転、臨場感あふれる映画・スポーツ観戦など、これまでにない新しいサービスや快適な通信環境の実現が期待されている。このような期待を具現化するためには、システム等の環境整備のみならず、使用される材料に関してもこれまで以上の特性、特に低い伝送損失特性が求められている。これは、次世代高速通信にて使用される通信波帯が高周波数帯となることにより、従来よりも伝送損失が大きくなりやすくなるためであり、回路基板に使用される樹脂材料にはこれまで以上に低い誘電率、誘電正接が求められている。これを実現する材料としては、例えば、FR-4 (エポキシ樹脂)、ポリイミド樹脂、液晶ポリマー (Liquid Crystal Polymer: 以下、LCPと略)、フッ素樹脂などが挙げられる¹⁾が、誘電特性、

加工性、寸法安定性など全ての面で秀でた材料が出現している訳ではないことから、現在も既存樹脂の改良や新規樹脂の開発が進められている分野である。

LCPは、メソゲンと呼ばれる液晶性を示す分子を主骨格に持つエステル結合により結合した樹脂であり、芳香族性が高く剛直な一次構造を有していることから、射出成形を行う際にはこれを反映し、熔融時にせん断力や伸長応力等の外力を受けるとその方向に強く配列し、冷却固化によってこの配向状態を保持する特長を有する (Fig. 1)。LCPは便宜上、その耐熱性によりタイプ I、II、III に分類される。これらの分類を代表的な分子構造とともに Fig. 2 に示す。電子回路部品への適用性で重要な因子である鉛フリーはんだ (260°C程度) に使用できるのは、タイプ I のみである。

また、LCPはその名前が示すとおり熔融状態で液晶性を示すことが特徴であり、通常のポリマーでは見られない特異な現象、つまり偏光顕微鏡下で加熱すると熔融時に透過光量の大幅な増加が観測される。先に示

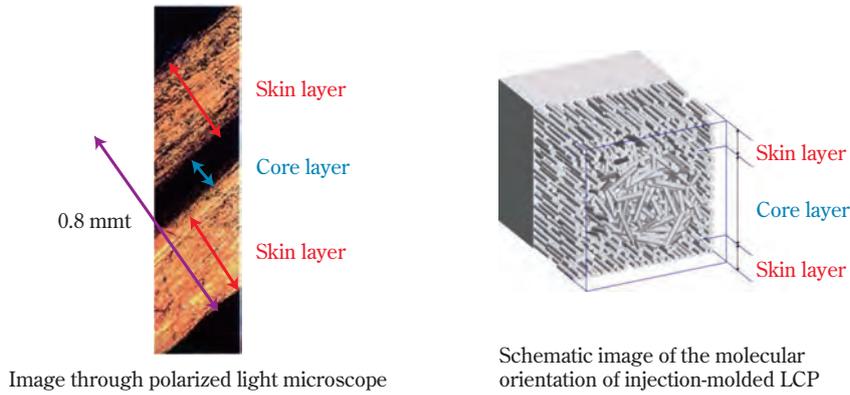


Fig. 1 Skin-core structure of LCP

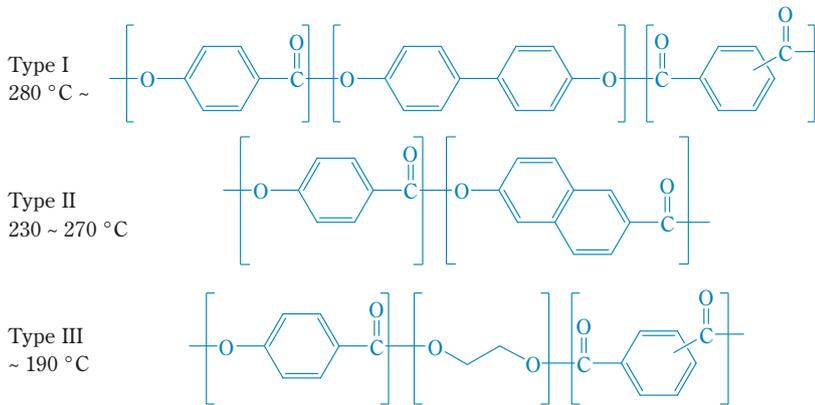


Fig. 2 Typical structure and corresponding soldering heat resistance temperature of LCP Type I-III

したとおりLCPは溶融時にせん断力を与えることにより容易に分子鎖が配向するため、機械強度は成形条件（射出圧、温度等）により大きく変化する。成形品は薄肉であるほどスキン層の割合が高くなるため、機械強度はより高くなる一方で、樹脂流動方向と直角方向の強度は低くなり、強い異方性を示す。このようにLCPの分子配向による異方性は長所でもあり、短所ともなる。そのため、この異方性の緩和のためにガラスファイバー（GF）等のフィラーを添加すること、および成形条件等に最適化を施すことで、コネクタやリレー、ポビン、スイッチなどの電気、電子分野や情報通信分野の精密部品への展開が進められている。また、近年ではフィルムや繊維の分野においてもLCPの優れた電気特性や寸法安定性、耐熱性が注目され、LCPを用いたフィルムや繊維の開発が盛んに行われている。

当社は1970年代よりLCP事業を開始しており、これまでに培ってきた技術を基にこの用途で活用可能な樹脂／コンパウンドの検討を進め、さまざまな部品に適用可能なLCP材を開発したので、ここに報告する。

溶融押出向けLCPの開発

代表的なタイプII LCPである*p*-ヒドロキシ安息香酸（以下、HBAと略）と2-ヒドロキシ-6-ナフトエ酸（以下、HNAと略）の2種類のヒドロキシカルボン酸のみから成るLCPは、系が単純な2成分系であることから、学術的にも工業的にも検討が進んでおり、Celanese Corporationが「ベクトラ」Aレジンとして上市している。このLCPは2種類のヒドロキシカルボン酸のみから成ることから、シーケンスがランダム化しやすく、物性を低下させやすい*p*-ヒドロキシ安息香酸連鎖長の長い高融点物ができにくいため、成形性や機械的性質には非常に優れている²⁾。前述の通り、本系はシーケンスのランダム性が高いことから、本来のモノマー組成の違いによる物性の比較が容易であると考え、HBAとHNAの比率を変化させたLCPを合成し、物性評価を実施した。その際の誘電正接の変化をFig. 3に、溶融粘度の温度依存性をFig. 4に示す。Fig. 3に示すとおり、誘電正接はHNA比率が増えるに従って低下し、75%程度で極小値を示すことが分かった。また、溶融粘度の温度依存性、特に低温側での粘度変化は

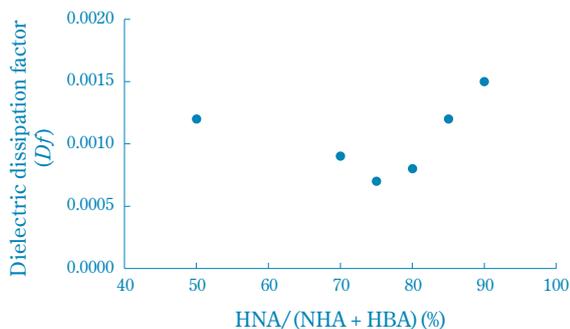


Fig. 3 Variation of dielectric dissipation factor of HNA/HBA copolymers as a function of HNA content

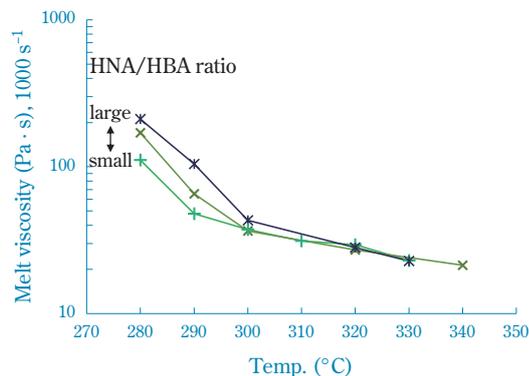


Fig. 4 Temperature dependence of melt viscosity of HNA/HBA copolymers with different HNA/HBA ratios

組成の違いにより変化することが分かり、成形性、製膜性に影響を及ぼすことが想像される。

冒頭にご紹介したように、次世代高速通信用途向けの電子材料に求められる性能の一つに低伝送損失が挙げられる。伝送損失はFig. 5に示すように主に金属材料によって形成される信号線路で生じる導体損失 (α_c) とLCP等の誘電体で生じる誘電体損失 (α_d) に分けることができ、誘電体損失は誘電率 (Dk) の1/2乗と誘電正接 (Df) の積によって表される。そのため、LCPの誘電正接をいかに低く抑えるかに注目し、かつ加工性に優れたLCPの開発を行い、2種の

LCPを開発したので、ここに紹介する。

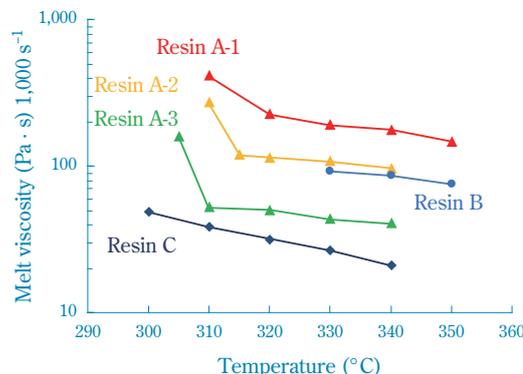
Table 1に示すとおり、この2種のLCP (樹脂A、樹脂B) は誘電正接に優れ、かつ、はんだ耐熱性にも優れた樹脂であることが分かる。特に誘電正接に関しては、LCPフィルムメーカーが現在使用していると考えられるLCP (樹脂C) に対して半分の値となっており、伝送損失をかなり低下させられる可能性のある材料となっている。また、樹脂Aに関しては、フィルムメーカーでの加工方法等を加味し、3種類の粘度帯に作り分けを行った (Fig. 6)。現在はこれらのラインアップをフィルムメーカーに供試し、フィルム加工性や取得フィルムの物性を評価いただいているところである。

$$\text{Transmission loss } \alpha = \text{Conductor loss } \alpha_c + \text{Dielectric loss } \alpha_d$$

$$\alpha_d \propto \sqrt{\epsilon} \times \tan \delta$$

($\epsilon: Dk, \tan \delta: Df$)

Fig. 5 Transmission loss formula



Test conditions: JIS K7199, A2 method
Inner diameter of capillary die = 0.5 mm
Length of capillary die = 10 mm

Fig. 6 Temperature dependence of melt viscosity of low dielectric dissipation factor resins A and B

Table 1 Physical properties of low dielectric dissipation factor resins A and B

		Resin A	Resin B	Resin C
Melting point (T_m)	°C	315	323	280
Melt viscosity ($T_m + 20$ °C)	Pa · s	100	85	50
Soldering heat resistance temperature	°C	275	280	230
Water absorption rate	%	< 0.05	< 0.05	< 0.05
Relative permittivity (Dk)*		3.5	3.6	3.3
Dielectric dissipation factor (Df)*		0.001	< 0.001	0.002

*: Split cylinder resonator method, 10 GHz, 23 °C, 50%RH

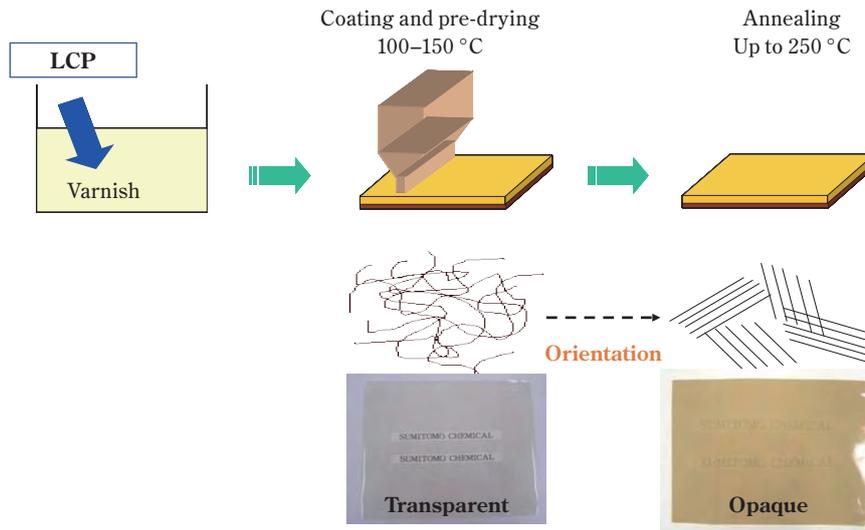


Fig. 7 Production process of film using soluble LCP

可溶性LCPの開発

先にも示したように、LCPは配向しやすい性質を有しているため、溶融製膜を行う際はフィルムの縦横の異方性や製膜時のせん断力による表層、層間剝離などの課題解決が必要となってくる。そこで当社は、発想を転換し、ポリカーボネートやポリアミドのフィルム作製法として用いられている溶媒キャスト法が一つの解決手段と考え、溶媒に可溶性LCPの開発を行った。これまでもLCPの溶媒への可溶性は検討されてきたものの、高価なフッ素系フェノール溶媒に溶解するなどの手法しか見いだせず、実用化は難しい状況にあったが、当社の有する共重畳化技術^{はんよう}を駆使することにより汎用溶媒に可溶性LCPの開発を達成した。この可溶性LCPの溶液を支持体上に流延^{りゅうえん}し、100～150 °C程度の低温で溶媒乾燥を行うとLCPはアモルファス（非晶）状態を取り、透明なフィルムとなる。これをさらに250 °C以上の高温で熱処理して液晶配向させることで、半透明～不透明の異方性のないフィルムを得ることができる（Fig. 7）。このようにして得られたLCPフィルムは誘電特性やはんだ耐熱性、熱伝導性などに優れ、フレキシブルプリント配線板（FPC）への適用が可能になるとともに、溶液化によりフィラーを高充填^{じゅうてん}できることもメリットとなり放熱基板やガラスクロスなどに含浸したプリプレグを経由したリジット基板などへの展開も可能となっている^{3)~7)}。

可溶性LCPの高機能化

前述のとおり、当社はLCPの可溶性およびキャストフィルムの開発に成功し、その成果としてスピーカー

振動板やフレキシブルプリント配線板（FPC）、放熱基板など、具体的なアプリケーションへの展開を既に開始している。この技術は、次世代高速通信技術の普及に伴う高周波通信基板向けの材料開発が盛んに行われている現状を反映しており、その一環として、当社は可溶性LCPのさらなる高機能化に取り組んでいる。

次世代高速通信のグローバルな普及は、ミリ波インフラの整備の遅れ、サービスやユースケースの不足、およびエリア展開の難しさといった課題に直面している。しかし、ミリ波帯を活用した高速大容量通信は、一度に多くのデータを送信できるという広帯域性を持っており、これを実現するためには、低誘電正接を持つ基板材料が重要であり、可溶性LCPはその要件を満たす有望な材料と考えている。

当社の可溶性LCPは、高周波域までの安定した誘電特性を有するだけでなく、高い耐熱性と異方性制御が容易、導体密着性が優れるといった特性を兼ね備えている。当該技術を応用することでポリイミドフィルムに溶媒キャスト法を適用した三層フィルムにおける高周波回路基板への適用事例を既に報告している⁸⁾。

今回の報告では、当社が取り組んでいる可溶性LCPの高機能化に焦点を当てて説明する。特に可溶性LCPの誘電特性の向上を目指し、LCPが溶液状態で取り扱える特性を活用する新規アプローチを採用した。具体的には、当社が独自に開発した汎用溶媒に溶解可能なLCPの溶液に、低誘電正接を持つ新規LCPマイクロパウダーを適用する試みを行った。これにより得られたハイブリッド材料の高周波数帯での性能評価結果について以下に詳述する。

マイクロパウダーに使用したLCPの10 GHzでの誘電正接をFig. 8に示す。GHz帯において誘電正接に影

響を与える主要な要因として配向分極が挙げられる。本LCPにおいては、分子内の分極部を固定し、分子運動の抑制を目的とした構造を分子設計において採用した。このアプローチにより誘電正接の低減を目指した結果、誘電正接値を一般的なLCPの0.004に対し、0.001まで低減することに成功した。

また、LCPをマイクロパウダー化するにあたってはジェットミル粉碎という方法を採用した。ジェットミル粉碎は、高速で噴射される気体のエネルギーを利用して材料を微細化する技術である。この方法により、材料を均一かつ微細な粒度で粉碎することが可能であり、一般的には微粉碎化が困難なLCPにおいても効率的にマイクロパウダー（平均粒径10～20 μm）を製造することを可能とした（Fig. 9）⁹⁾。

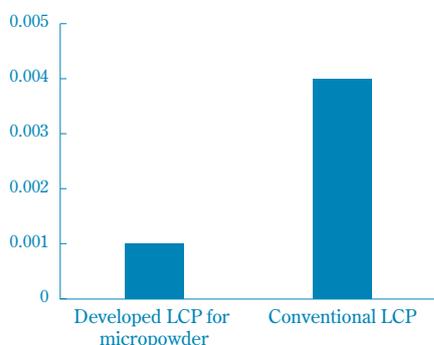


Fig. 8 Dielectric dissipation factor of developed LCP for micropowder at 10 GHz

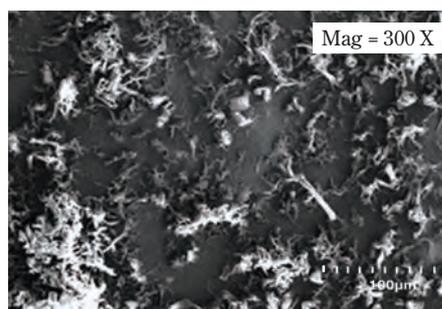
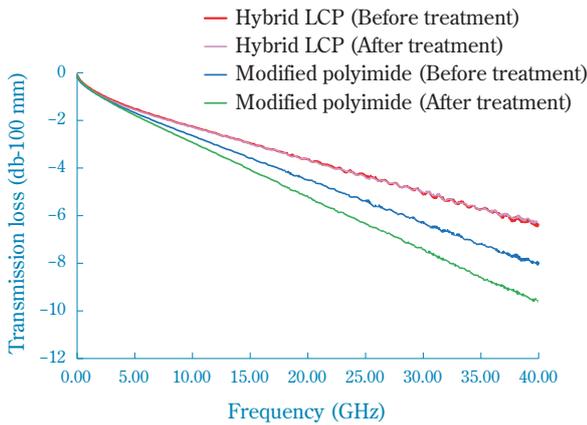


Fig. 9 Appearance (left side) and scanning electron microscope images of micropowder (right side)

Table 2 Comparison of environmental condition dependence of dielectric properties between hybrid LCP and modified polyimide at 10 GHz (cylindrical cavity resonator method)

	Pre-conditions	Hybrid LCP	Modified polyimide
		(Soluble LCP and developed LCP micropowder)	
Relative permittivity (<i>Dk</i>)	5 h at 120 °C	3.5	3.6
	72 h at 25 °C and 50%RH	3.5	3.7
	48 h at 23 °C in water	3.5	3.7
Dielectric dissipation factor (<i>Df</i>)	5 h at 120 °C	0.0016	0.0009
	72 h at 25 °C and 50%RH	0.0017	0.0032
	48 h at 23 °C in water	0.0021	0.0064

マイクロパウダーを適用したハイブリッドLCPと変性ポリイミドの誘電特性を比較した結果をTable 2に示す。絶対乾燥状態では変性ポリイミドは優れた特性を示す。しかしながら、25 °Cで相対湿度50%の標準的な環境条件および水浸漬条件下においては、変性ポリイミドの誘電正接は大きく増大することがわかった。これは、ポリイミド内のイミド骨格に由来する極性基が水分子と水素結合を形成して吸水すること起因していると考えられる。一方、ハイブリッドLCPは吸水率が低く、その誘電特性は環境条件にほとんど依存せず、湿度が高い条件下においても良好な誘電特性を維持している。次に、変性ポリイミドとハイブリッドLCPからなる両面銅張積層板を用いて回路基板を製作し、伝送損失の同時比較評価を行った。Fig. 10に、1～40 GHzの周波数範囲における各回路基板材料の伝送損失を示す。マイクロパウダーを用いたハイブリッドLCPは、変性ポリイミド基板材料と比較して顕著に低い伝送損失を示した。40 GHzにおける測定では、変性ポリイミド材料と比べて約25%低い伝送損失が観測された。また、23 °Cで48時間水浸漬後の伝送損失に関しても検討を行った。変性ポリイミドは吸水による影響を受け、伝送損失が顕著に増加する結果が得られた。一方で、ハイブリッドLCPについては、ほぼ変化が認められず、安定した伝送特性を維持していることが明らかとなった。この結果は、ハイブリッドLCPが湿度変動に対して優れた耐性を有していることを示唆



Measurement equipment: Network analyzer E8363B (Keysight Technologies, Inc.)
 Measured frequency range: 1–40 GHz
 Measurement condition: C-24/23/50
 Water absorption treatment condition: D-23/48
 Insulator thickness: 50 μm
 Copper foil thickness: 12 μm
 Pattern length: 100 mm
 Mode: Differential mode

Fig. 10 Comparison of transmission loss between hybrid LCP and modified polyimide

しており、信頼性の高い回路基板材料としての適用可能性を支持するものである。

本技術が次世代高速通信基板の性能向上に寄与し、本通信技術の普及およびアプリケーションの拡大に大きく貢献することが期待される。

次世代高速通信用射出成形グレード

ここまで述べてきたフィルム用途以外の射出成形品用途においても、次世代高速通信にて使用される部品には電気信号の減衰を抑制するために低誘電率の材料が求められ、特に高速通信用コネクタに対しての適用が検討されている。LCPは優れた耐熱性、機械強度、電気特性、寸法精度に加えて高い流動性を有しており、射出成形によって微細な製品を成形可能である。さらにLCPは吸水率が低いため、環境変化においても

安定した誘電特性を保つことが可能である。これは水の誘電率は80以上、誘電正接は0.3以上と非常に高いため、樹脂が少量の水を吸水するだけで誘電率、および誘電正接が大きく変化してしまう問題が生じるためである。この点においてもLCPは高速通信用コネクタ向けの材料として優れた立場にある。

当社は、これらLCPの特性を生かした低誘電率グレードとしてSUMIKASUPER E6205L、SUMIKASUPER SR1205Lを上市、販売している (Table 3)。

特にSR1205Lは、当社で独自に開発した低誘電正接を有するLCP樹脂を適用することで誘電特性を改善し、さらに周波数や温度に対して誘電率、および誘電正接の変化が当社標準グレードであるE6807LHFと比較して小さい特長を有している (Fig. 11)。

また、これまでは低誘電率材料のみが注目されていたが、製品の小型化や回路の高密度化が進んでいることから、今後はコンタクトとインシュレータ（絶縁体）のインピーダンス整合も重要になると考えられる。これまでの設計においては、インピーダンス整合はインシュレータの構造調整により実効誘電率を調整していたが、製品の小型化や回路の高密度化が進むにつれインピーダンス整合を行うためのインシュレータ内での空間の確保が難しくなることが予想される¹⁰⁾。そのため、インシュレータとなる樹脂材料に対して、適切なインピーダンスの樹脂材料を選定する機会が増え、インピーダンス調整のため種々の値の誘電率材料が求められると考えられる。そこで当社は低誘電率材料のみではなく、幅広い誘電率の樹脂材料を取りそろえたSUMIKASUPER SZ6920シリーズの開発を行っている (Table 4)。さらには低誘電正接のLCPを用いたSUMIKASUPER SR1920シリーズにおいても同様に幅広い誘電率のグレード開発を行っている (Table 5)。

これらのグレードを使用することで、製品のデザイン自由度が高まり、同製品形状でインシュレータ材料を変更するだけで伝送特性の最適化が可能になると考え、顧客への提案を行っている。

Table 3 Dielectric properties of SR1205L and E6205L at 1.0 and 10 GHz

	Low relative permittivity (<i>Dk</i>) & low dielectric dissipation factor (<i>Df</i>)		Low relative permittivity (<i>Dk</i>)	Standard
		SR1205L	E6205L	E6808LHF Z
Relative permittivity (<i>Dk</i>)	1.0 GHz*1	2.8	2.9	3.6
	10 GHz*2	2.7	2.8	3.7
Dielectric dissipation factor (<i>Df</i>)	1.0 GHz*1	0.002	0.006	0.004
	10 GHz*2	0.003	0.005	0.005

*1: Measurement along Z-axis by the capacitance method using an impedance analyzer.

*2: Measurement along TD direction by cylindrical empty cavity resonator method which is compliant with IEC 62810.

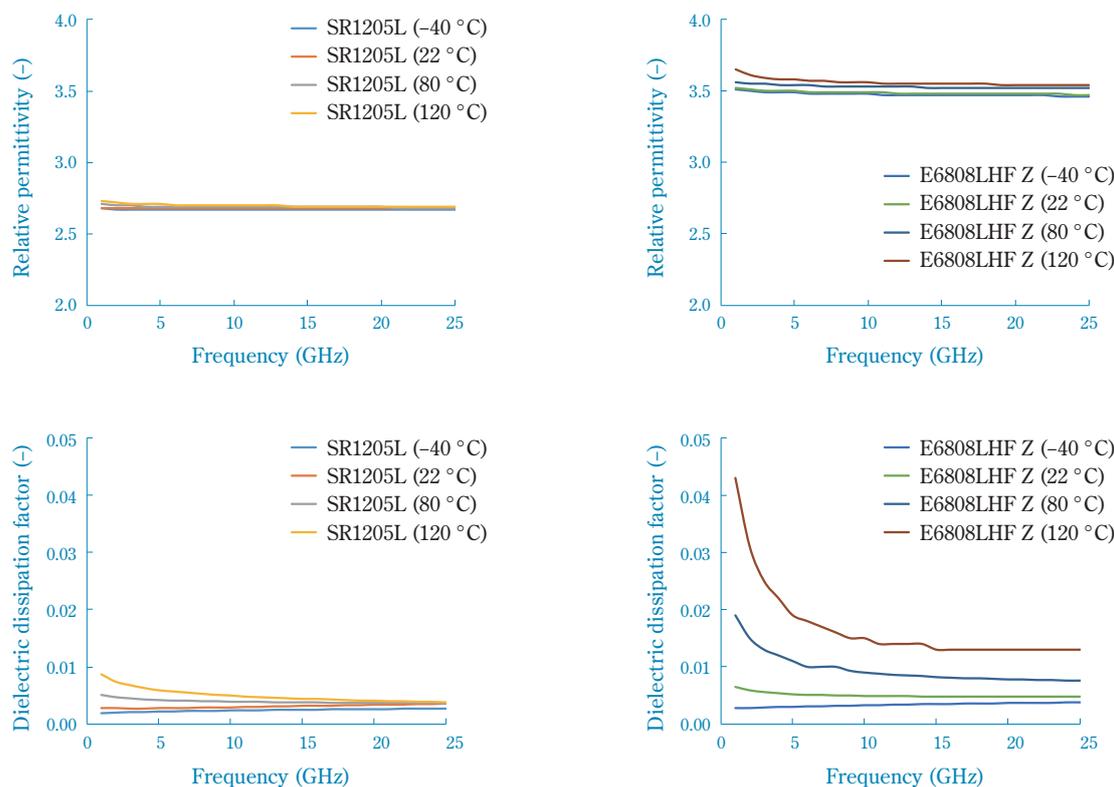


Fig. 11 Temperature and frequency dependence of relative permittivity and dielectric dissipation factor measured by triplate-line resonator

Table 4 Dielectric properties of the SZ6920 series (grades with controlled relative permittivity) at 1.0 and 10 GHz

		Relative permittivity (Dk) controlled				Low relative permittivity (Df)	Standard
		SZ6920				E6205L	E6808LHF Z
		RP25	RP30	RP40	RP50		
Relative permittivity (Dk)	1.0 GHz ^{*1}	2.5	3.0	3.8	4.9	2.9	3.6
	10 GHz ^{*2}	2.4	3.0	3.9	5.1	2.8	3.7
Dielectric dissipation factor (Df)	1.0 GHz ^{*1}	0.003	0.004	0.005	0.005	0.006	0.004
	10 GHz ^{*2}	0.004	0.004	0.003	0.003	0.005	0.005

*1: Measurement along Z-axis by the capacitance method using an impedance analyzer.

*2: Measurement along TD direction by cylindrical cavity resonator method which is compliant with IEC 62810.

Table 5 Dielectric properties of the SR1920 series (low dielectric dissipation factor grades with controlled relative permittivity) at 1.0 and 10 GHz

		Relative permittivity (Dk) controlled & low dielectric dissipation factor (Df)				Low relative permittivity (Dk) & low dielectric dissipation factor (Df)	Standard
		SR1920				SR1205L	E6808LHF Z
		RP25	RP30	RP40	RP50		
Relative permittivity (Dk)	1.0 GHz ^{*1}	2.5	3.0	3.8	4.8	2.8	3.6
	10 GHz ^{*2}	2.4	3.0	3.9	5.1	2.7	3.7
Dielectric dissipation factor (Df)	1.0 GHz ^{*1}	0.002	0.002	0.001	0.001	0.002	0.004
	10 GHz ^{*2}	0.003	0.002	0.001	0.001	0.003	0.005

*1: Measurement along Z-axis by the capacitance method using an impedance analyzer.

*2: Measurement along TD direction by cylindrical cavity resonator method which is compliant with IEC 62810.

まとめ

LCPはその高い配向性のため、一方向にのみ配向しやすく、2軸に延伸したフィルムの製造は非常に難しいと言われていたが、分子構造の制御により溶媒に可溶性LCPも提唱され、溶媒キャストによるフィルム化技術や精密製膜技術と微細構造の精密制御技術の融合による押出成形技術の確立により、解決が図られている。また、射出成形用途では、LCPの高い流動性や低吸水性といった性能を活かしつつ、幅広い誘電率の樹脂材料を取りそろえることで、回路デザインの自由度や伝送特性の改善に寄与する材料の開発を行っている。

LCPは他材同様、優れた性能の裏にある製造のしにくさを、種々の技術を組み合わせることにより克服し、さらなる用途展開も含め社会に幅広く使用していただける材料となるよう、これからも開発を進めていく所存である。

引用文献

- 1) 並河 正明 ほか, “2019年日本液晶学会討論会予稿集” (一社)日本液晶学会 (2019), S02.
- 2) 遠藤 剛 ほか, “次世代高分子設計”, (株)アイピーシー (2000), p.152.
- 3) 岡本 敏 ほか, 住友化学, 2005-I, 4 (2005).
- 4) S. Okamoto *et al.*, Polymer, 46(17), 6455 (2005).
- 5) 伊藤 豊誠, 岡本 敏, “第15回マイクロエレクトロニクスシンポジウム論文集”, (一社)エレクトロニクス実装学会 (2005), p.77.
- 6) 岡本 敏 ほか, 住友化学, 2011-I, 18 (2011).
- 7) 大友 新治, “プラスチック成形加工学会 第173回講演会 予稿集”, (一社)プラスチック成形加工学会 (2021).
- 8) 伊藤 豊誠, プラスチック, 66(5), 44 (2015).
- 9) 岡本 敏, 粉体と工業, 37(5), 38 (2005).
- 10) 萩原 健治, エレクトロニクス実装学会誌, 8(3), 243 (2005).

PROFILE



並河 正明
Masaki NABIKI

住友化学株式会社
エネルギー・機能材料研究所
主席研究員



高木 航
Wataru TAKAGI

住友化学株式会社
エネルギー・機能材料研究所
研究員



伊藤 豊誠
Toyonari IRO

住友化学株式会社
エネルギー・機能材料研究所
主席研究員



土佐 桃波
Monami TOSA

住友化学株式会社
エネルギー・機能材料研究所
研究員



齊藤 慎太郎
Shintaro SARRO

住友化学株式会社
エネルギー・機能材料研究所
主席研究員 博士 (工学)



間藤 芳允
Yoshinobu MATO

住友化学株式会社
エネルギー・機能材料研究所
研究員 博士 (工学)

新規殺菌剤メチルテトラプロールの研究開発



住友化学株式会社

健康・農業関連事業研究所

松崎 雄一
吉本 祐也*
有森 貞幸
岩橋 福松
倉橋 真
鳥海 達也
伊藤 理紗

生物環境科学研究所

近藤 美和
田淵 美穂

Discovery and Development of a Novel Fungicide, Metyltetraprole

Sumitomo Chemical Co., Ltd.

Health & Crop Sciences Research Laboratory

Yuichi MATSUZAKI
Yuya YOSHIMOTO
Sadayuki ARIMORI
Fukumatsu IWAHASHI
Makoto KURAHASHI
Tatsuya TORIUMI
Risa ITO

Environmental Health Science Laboratory

Miwa KONDO
Miho TABUCHI

Metyltetraprole is a novel fungicide developed by Sumitomo Chemical. It belongs to QoI fungicides, which target the Qo site of complex III ubiquinol oxidase enzyme in fungal cells. QoI fungicides have been widely used in various crops since the late 1990s for their broad spectrum of activity. The spread of QoI resistant fungal strains has decreased the effectiveness of QoI fungicides that have been typically used. In contrast, metylytetraprole, despite being a QoI, exhibits equivalent efficacy to susceptible strains and to QoI-resistant strains thanks to its unique chemical structure. Metylytetraprole can be used to manage various diseases of important crops such as wheat, barley, soybean, cotton, and sugar beet. It also possesses favorable characteristics such as long-lasting activity and rainfastness in practical settings. It is highly safe for humans, animals, and the environment. The product, known as Muketsu DX in Japan, was launched in 2023, and its development is also underway in Europe, South America, *etc.*

はじめに

現代的、集約的な農業は食料の安定供給、ひいては人々の健康や政治的、経済的安定による平和に寄与してきた。そして、農薬の施用は集約的農業において高収量を確保するための主要手段の1つである¹⁾。一方、農薬の使用は健康被害、環境破壊などの原因として少

なからぬ批判を受けてきた。よって著者ら農薬研究者は、人畜や標的外生物に十分な安全性を持ち、環境中で長期間残留することのない農薬を発明すべく努力してきた。その成果である有機合成農薬は概して、過去に使用されていたヒ素、水銀などと比較して大幅に少ない薬量で有効性を示し、科学的な毒性評価試験において十分な安全性を示す²⁾。

ところが、人畜や非標的生物に対する安全性と、環境中で分解無毒化する生物学的、化学的特性を

* 現所属：三沢工場

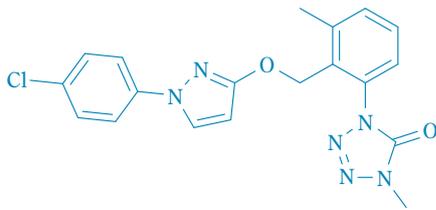


Fig. 1 Chemical structure of metyltetraprole

農薬に付与したことは、標的生物が遺伝子の突然変異により農薬に対する耐性、抵抗性を獲得する余地を与えた。昨今ではこのような耐性、抵抗性を獲得した害虫、植物病原菌、雑草の蔓延は農薬使用における新たな、そして大きな問題となっている²⁾。農薬の施用は、その安全性が増したとはいえゼロリスクではありえない。すなわち、合成化合物か天然化合物を問わず毒性学においてゼロリスクな物質は存在しないため、あらゆる農薬の施用には、たとえ小さくとも何らかのリスクが伴う³⁾。また、農薬の製造や施用には化石燃料や水が使われる。つまり農薬の使用は温室効果ガスの排出、貴重な水資源の消費という負の側面も存在する。従って、化学合成品、天然由来の種別を問わず、農薬は使用されるからには高い有効性を示し、社会にとって使用上のデメリットを上回るメリットが得られなければならない。農薬の安全性を十分に高く保ちつつ、前述の耐性、抵抗性問題に対処し有効性を維持することは農薬研究者にとって新たな挑戦である²⁾。

このような背景のもと著者らは、本稿で説明する新規殺菌剤メチルテトラプロールを開発した (Fig. 1)⁴⁾。メチルテトラプロールは主要殺菌剤の1つであるQoI剤 (ユビキノール酸化酵素Qo部位阻害剤、別名ストロビルリン系殺菌剤) に分類されるが、既存のQoI剤に対する耐性を獲得した植物病原菌に対しても有効

である⁴⁾。メチルテトラプロールは商標名「Pavecto」として多くの国において開発中であり、日本においてはマンゼブ (非QoI剤) との混合剤「ムケツDX」が他国に先駆けて2023年に上市されている。

本稿ではメチルテトラプロールの発見の経緯、製造法、作用機作、生物効果、製剤、哺乳類や環境への安全性について報告する。

発見の経緯

メチルテトラプロール発見の経緯を化学構造の変換をたどる形でFig. 2にまとめた。

1990年台後半に登場したQoI剤は概して広い殺菌スペクトラムを持つ汎用性殺菌剤であり、その2021年の世界全体での売上は30億ドル (約4,400億円)/年に達する^{5),6)}。一方、実用場面においては本系統への感受性が低下したQoI剤耐性菌が蔓延し、効力の低下が大きな問題となっている。QoI剤耐性菌の発生および蔓延は多くの作物病原菌で起こっているが、その耐性獲得メカニズムには共通性があり、ほとんどの場合、標的酵素である電子伝達系複合体III (ユビキノール酸化酵素) のうちチトクローム*b*タンパク質の143番目のアミノ酸がグリシン (G) からアラニン (A) に置換する突然変異が原因である (これをG143A型耐性と呼ぶ)⁵⁾。このアミノ酸置換は既存のQoI剤がチトクローム*b*に結合するうえで立体的な障害となり、結果としてQoI剤の活性は100分の1以下に低下する (Fig. 3, Table 1)。そこで著者らは、G143A型耐性による影響を受けない新規QoI剤の創製を目指して探索研究を開始した^{4),7)}。

まず、創薬のスタートとして用いるシード化合物を見いだすべく、前述の立体障害を回避できる可能性のあるさまざまなQoI剤様のファーマコフォア (薬理活性を示すうえで中心となる部分構造) を持つ

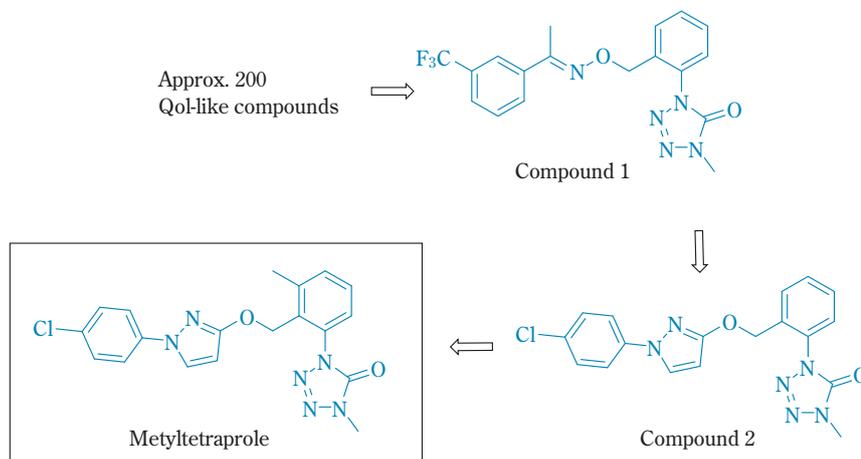


Fig. 2 Structural modifications that led to the discovery of metyltetraprole

Table 1 Activity against *Zymoseptoria tritici* wildtype and G143A-harboring strains

Compound	Sensitive wild-type strain EC ₅₀ mg/L	G143A-harboring strain EC ₅₀ mg/L	Resistance factor ^a
Compound 1	0.2	0.4	2.0
Compound 2	0.02	0.02	1.0
Metyltetraprole	0.002	0.002	1.0
Azoxystrobin (reference QoI)	0.02	> 10	> 500
Pyraclostrobin (reference QoI)	0.001	0.2	200

a: Resistance factor, EC₅₀ [G143A-harboring strain]/EC₅₀ [sensitive wild-type strain]

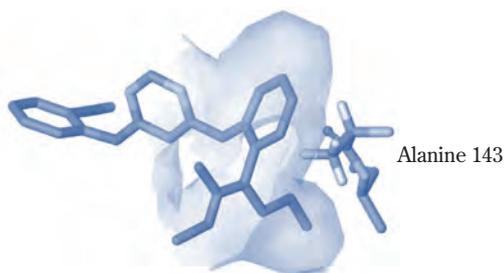


Fig. 3 Steric hindrance between a conventional QoI fungicide (azoxystrobin) and G143A-harboring cytochrome *b*

化合物約200点を、当社が保有する化合物コレクションから、コンピューターシミュレーションでの結果も参考にしつつ選抜した。コムギ葉枯病菌 (*Zymoseptoria tritici*) のG143A型耐性株への抗菌活性試験にてスクリーニングを行ったところ、テトラゾリノン環を有する化合物1がG143A型耐性株および感受性株に対して同等の抗菌活性を示した (Fig. 2, Table 1)。さらなる調査の結果、化合物1と同様にテトラゾリノン環を持つ周辺化合物群において、G143A型耐性株と感受性株への活性の比を表す耐性度 (Resistance factor) はおしなべて2以下であった (データ省略)。すなわち、テトラゾリノン環をファーマコフォアとするQoI剤様化合物はG143A型耐性株と感受性株にほぼ同等の抗菌活性を有することが分かった。よって化合物1をリード化合物とし、以降の構造最適化は健康・農業関連事業研究所に蓄積された経験知に立脚して研究を進めることとした。

化合物1の抗菌活性を向上させる目的で、側鎖部分

の構造展開を行った。過去のQoI剤研究において側鎖部分は活性を向上させるために重要なことが知られており⁵⁾、精力的に多種多様な化学構造へと変換した。その結果、フェニルピラゾール構造を持つ化合物2で約10倍の活性向上が見いだされた (Fig. 2, Table 1)⁴⁾。また、中央ベンゼン環上の置換基変換を行ったところ、3位への置換基導入が活性向上に有効であることが分かった⁴⁾。中央ベンゼン環3位にさまざまな置換基を導入した化合物を合成し各種評価を行った結果、実圃場において高い効力を示しつつ、有用生物や環境に対する安全性評価でも良好なデータが得られたメチルテトラプロールを開発候補化合物として選択した (Fig. 2, Table 1)^{4),7)}。

製造法

メチルテトラプロールは、ピラゾール骨格とテトラゾリノン骨格を有するベンゼン誘導体である。1~3位が連続で官能基化されたベンゼン骨格の構築およびピラゾール環とテトラゾリノン環との連結が製法開発の鍵であった。精力的に検討を重ねることで、効率的な骨格構築ならびに各環との連結を実現する、種々の位置選択的反応を開発し、工業的製造法を確立するに至った (Fig. 4)。

作用機作

本稿の「発見の経緯」にて記載した通り、メチルテトラプロールは、G143A型耐性菌を防除可能なQoI剤というコンセプトで探索された化合物であり、そ

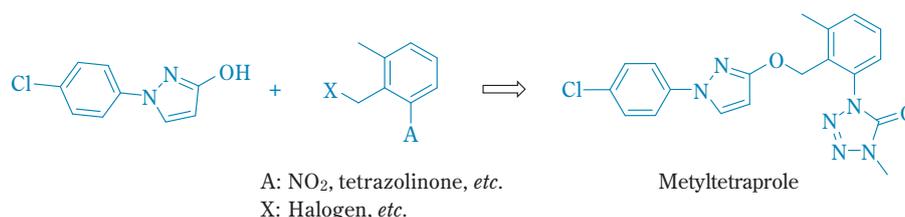


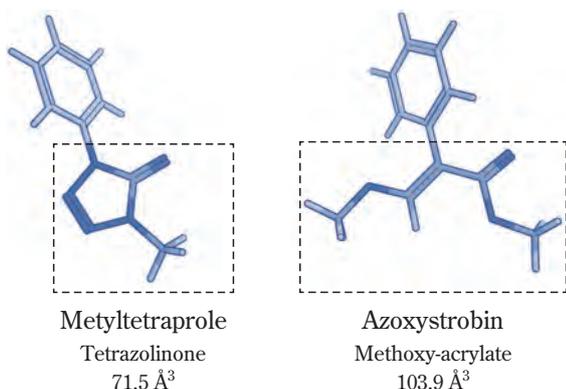
Fig. 4 Synthetic route of metyiltetraprole

Table 2 Inhibitory activities of metyltetraprole, azoxystrobin, and pyraclostrobin against mitochondrial electron transport chain of *Z. tritici*

Cytochrome <i>b</i> Substitution	Metyltetraprole		Azoxystrobin		Pyraclostrobin	
	IC ₅₀ ^a	Resistance Factor ^b	IC ₅₀ ^a	Resistance Factor ^b	IC ₅₀ ^a	Resistance Factor ^b
Wild-type	0.00025	–	0.0080	–	0.00026	–
G143A	0.00042	1.7	1.9	240	0.20	770

a: Mean of three independent IC₅₀ values (mg/L).

b: Resistance factor is the ratio of the IC₅₀ of the G143A-harboring QoI-resistant strain to that of the wild-type strain.



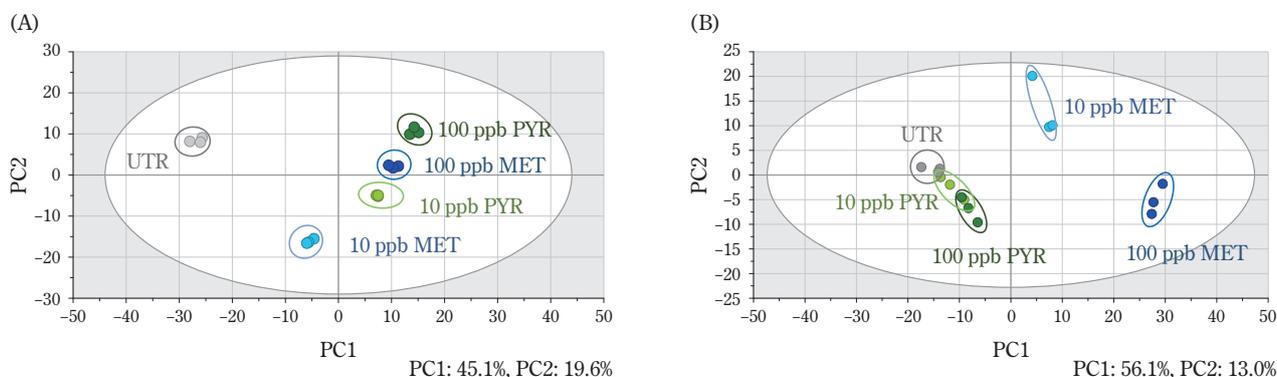
The 3D conformations of simplified partial structures are presented. The central linking rings are subtracted for volume calculation.

Fig. 5 The volume of each pharmacophore

の作用機作は他のQoI剤と同じくミトコンドリア電子伝達系複合体IIIの阻害である。一般的に、特定のアミノ酸置換を有する薬剤標的タンパク質に対して化合物の構造展開を行った場合、化合物結合ポケットの構造変化に伴う結合モードの変化により、置換前の標的タンパク質に対する結合親和性が低下する懸念や、場合によってはベンズイミダゾール系殺菌剤とジエトフェンカルブのような負の交差性を示す

ケース等も起こりうる^{8),9)}。しかし、QoI剤感受性およびG143A型耐性コムギ葉枯病菌由来のミトコンドリア粗画分に対する電子伝達系阻害試験により、メチルテトラプロールはQoI感受性型（野生型）およびG143A型の標的酵素に対して作用点レベルでほぼ同等の阻害活性を有することが確認された（Table 2）。この主要因は、本化合物のファーマコフォアがテトラゾリノン環であることと考えられる。すなわち、代表的なQoI剤のファーマコフォアのメトキシアクリレート構造のサイズは計算値103.9 Å³であるのに対し、テトラゾリノン構造の計算値は71.5 Å³と小さい。チトクローム*b*の143番目のアミノ酸のグリシンからアラニンへの置換によって薬剤結合部位が立体的に制限された場合、他のQoI剤では著しい活性低下が生じるが、メチルテトラプロールは、そのコンパクトなファーマコフォアの構造ゆえに、G143Aアミノ酸置換の有無に関わらずに結合モードが維持されると考えられる（Fig. 5）⁴⁾。

また、QoI剤はミトコンドリア電子伝達系複合体IIIのQoサイトに結合し、チトクローム*bc*₁間の電子伝達を阻害することでATP産生を抑制し、抗菌活性を示すと考えられている¹⁰⁾。薬剤標的の制御から最終表現型である成長停止や細胞死に至る経路は多様であり、その評価にはメタボロミクスのような細胞内代



Z. tritici samples were treated with two different concentrations of metyltetraprole or pyraclostrobin, respectively ($n = 3$). The hydrophilic extract from *Z. tritici* was analyzed by capillary electrophoresis-mass spectrometry, and a total of 573 peaks (286 cations and 287 anions) were detected. (A) PCA score plot for QoI-sensitive strain, (B) PCA score plot for G143A-harboring strain. MET: metyltetraprole, PYR: pyraclostrobin, UTC: untreated control.

Fig. 6 Principal component analysis (PCA) of the targeted metabolomics of *Z. tritici*

謝経路の俯瞰的な手法を要する。キャピラリー電気泳動質量分析計を用いたコムギ葉枯病菌メタボローム分析および多変量解析（主成分解析）の結果、化合物の効力が第1主成分（PC1）に反映されたモデルが得られた。QoI剤感受性株へ化合物を処理した場合、メチルテトラプロールおよびピラクロストロビン処理区はPC1に対して濃度依存的にプロットされたが、G143A型耐性株の場合、この傾向はメチルテトラプロールにのみ維持された（Fig. 6）。以上から、メチルテトラプロールはミトコンドリア電子伝達系複合体IIIの活性を阻害し、その結果、QoI剤感受性株およびG143A型耐性株に対しても同様に細胞内エネルギー代謝を抑制することにより抗菌活性を示すと考えられる。

上記の状況を踏まえ、メチルテトラプロールはG143A型耐性菌に有効なQoI剤としてFRAC（Fungicide Resistance Action Committee）のコードリストにQuinone outside inhibitors subgroup A（FRAC group code 11A）と登録されている¹¹⁾。

生物効果

1. 抗菌スペクトラム

メチルテトラプロールは子囊菌（*Ascomycota*）を中心に幅広い抗菌スペクトラムを示した（Table 3）。なお、メチルテトラプロールの抗菌活性を適切に検出するためには、既存のQoI剤と同様の方法が有効であった。すなわち、富栄養状態においてユビキノール酸化酵素のバイパス経路として働く代替酸化酵素（Alternative oxidase）をサリチルヒドロキサム酸等の鉄キレート化合物で阻害したり、貧栄養培地や液体培地を用いることでメチルテトラプロールの抗菌活性が検出できた^{12),13)}。

2. 作用特性

ポット植えのコムギを用いた *in planta* 試験にて、コムギ葉枯病に対するメチルテトラプロールの効力および作用特性を調べた。いずれの試験においても、接種源にはG143A型耐性株を使用した。対照剤として、QoI剤の耐性菌蔓延後に欧州でのコムギ用殺菌剤として広く使われているプロチオコナゾール（非QoI剤）を用いた。

(1) 予防的散布での効果

コムギにメチルテトラプロールを散布し、屋外（宝塚市、4月中旬）で14日間栽培した後に人工接種を行った。無処理対照区での病徴発現を待ってメチルテトラプロール散布区の発病程度を調べたところ、対照のプロチオコナゾール処理区よりも顕著に発病が抑制されていた（Fig. 7）。メチルテトラプロールは予防的処理にて卓効を示し、太陽光（紫外線）を受ける条件においても十分な残効性を示すことが分かった。

(2) 感染後散布での効果

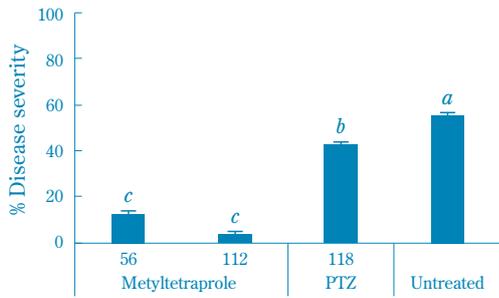
コムギに人工接種を行った7日後、すなわち葉枯病菌がコムギ体内に感染し、ある程度進展した時点でメチルテトラプロールを散布した。無処理対照区の病徴発現を待ってメチルテトラプロール散布区の発病程度を調べたところ、対照のプロチオコナゾール処理区よりも顕著に発病が抑制されていた（Fig. 8）。メチルテトラプロールは病原菌の感染初期であれば病原菌の進展を阻害し、発病を抑制できることが分かった。

(3) 耐湿性および耐雨性

コムギにメチルテトラプロールを散布し、ミストチャンバー内に移した。人工接種までの14日間、チャ

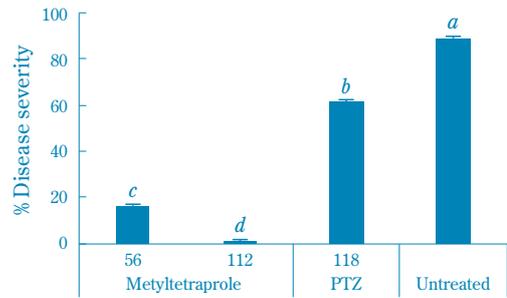
Table 3 Antifungal spectrum of metyltetraprole

Division	Class	Species	Host crop	Disease	EC ₅₀ (mg/L)	
<i>Ascomycota</i>	<i>Dothideomycetes</i>	<i>Ramularia collo-cygni</i>	Barley	Ramularia leaf spot	0.0020	
		<i>Ramulariopsis pseudoglycines</i>	Cotton	Gray mildew	0.0057	
		<i>Cercospora beticola</i>	Sugar beet	Leaf spot	0.0016	
		<i>Cercospora kikuchii</i>	Soybean	Leaf blight	0.0020	
		<i>Pyrenophora teres</i>	Barley	Net blotch	0.0048	
		<i>Pyrenophora tritici-repentis</i>	Wheat	Tan spot	0.054	
		<i>Parastagonospora nodorum</i>	Wheat	Glume blotch	0.0025	
		<i>Corynespora cassiicola</i>	Soybean/Cotton	Target spot	0.013	
		<i>Leotiomycetes</i>	<i>Rhynchosporium commune</i>	Barley	Scald	0.034
	Grape/Vegetables			Gray mold	0.026	
	<i>Sordariomycetes</i>		<i>Colletotrichum graminicola</i>	Corn (Maize)	Anthraco-nose	0.0068
			<i>Microdochium nivale</i>	Wheat	Snow mold/Head blight	0.0047
	<i>Basidiomycota</i>	<i>Agaricomycetes</i>	<i>Rhizoctonia solani</i> AG4	Various crops	Root rot	2.2
<i>Ustilaginomycetes</i>		<i>Ustilago maydis</i>	Corn (Maize)	Smut	0.040	



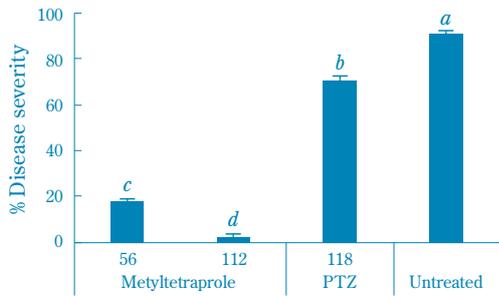
Fungicides were applied 14 d before inoculation. Water volume was 200 L/ha. Test plants were placed under direct sunlight after application (openair condition). Dose rates of treatments are represented as g/ha. Error bars represent standard errors. Different lower-case letters shown above the bars represent statistical differences (Tukey-kramer, $P < 0.05$). Artificial inoculation was made with G143A-harboring strain. PTZ, prothioconazole (reference)

Fig. 7 Preventive efficacy against *Z. tritici* on wheat



Fungicides were applied 14 d before inoculation. Water volume was 200 L/ha. Test plants were kept in damp chamber for 6 h/d. Artificial rainfall (10 mm × 3 h) was conducted 4 d after fungicide application. Artificial inoculation was made with G143A-harboring strain. Dose rates of treatments are represented as g/ha. Error bars represent standard errors. Different lower-case letters shown above the bars represent statistical differences (Tukey-kramer, $P < 0.05$). PTZ, prothioconazole (reference)

Fig. 9 Rainfastness in controlling *Z. tritici* on wheat



Fungicides were applied seven d after inoculation. Water volume was 200 L/ha. Artificial inoculation was made with G143A-harboring strain. Dose rates of treatments are represented as g/ha. Error bars represent standard errors. Different lower-case letters shown above the bars represent statistical differences (Tukey-kramer, $P < 0.05$). PTZ, prothioconazole (reference)

Fig. 8 Post-infection efficacy against *Z. tritici* on wheat

ンバー内では毎日6時間の加湿を行い、かつ散布から4日後には10 mm/hの人工降雨処理を3時間行った。無処理対照区での病徴発現を待ってメチルテトラプロール散布区の発病程度を調べたところ、対照のプロチオコナゾール処理区よりも顕著に発病が抑制されていた (Fig. 9)。メチルテトラプロールは結露、降雨が多い条件においても十分な残効性を示すことが分かった。

3. 既存のQoI剤耐性菌に対する効果

本稿中の「発見の経緯」で述べたとおりメチルテトラプロールはG143A型耐性による実用上の影響を受けない新しいQoI剤として創製されたが、種々病原菌におけるさまざまなQoI剤耐性株に対する活性を*in*

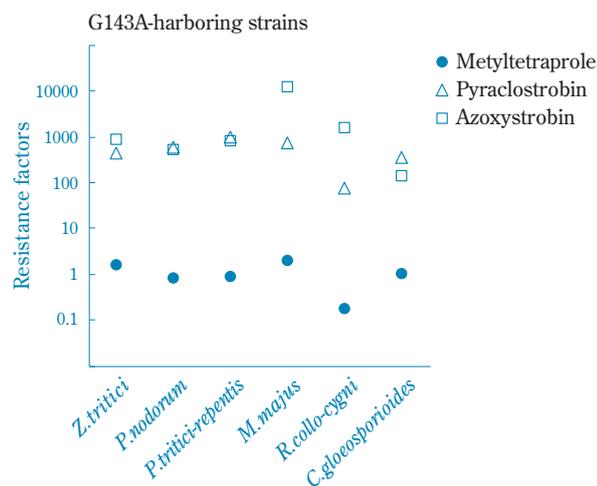
*vitro*または*in vivo*試験にて詳細に調査した。なお本稿では省略したが、検出頻度の少ないマイナーなタイプのQoI剤耐性株の幾つかについても試験を行い結果を公表済みであるので、参照されたい¹⁴⁾。

(1) G143A型耐性株への効果

6種の病原菌について*in vitro*での抗菌活性評価を行い、チトクローム*b*が野生型のQoI剤感受性株と、G143A型耐性株との抗菌活性比較を行った。その比を耐性度として求めたところ、病原菌種を問わずメチルテトラプロールに対してはG143A型耐性株の耐性度は1付近もしくはそれ以下であった (Fig. 10)。従って、メチルテトラプロールはコムギ葉枯病菌のみならずさまざまな病原菌種について、G143A型耐性株による影響を受けないことが分かった。なお、対照の既存QoI剤では100~1000の耐性度が認められた。

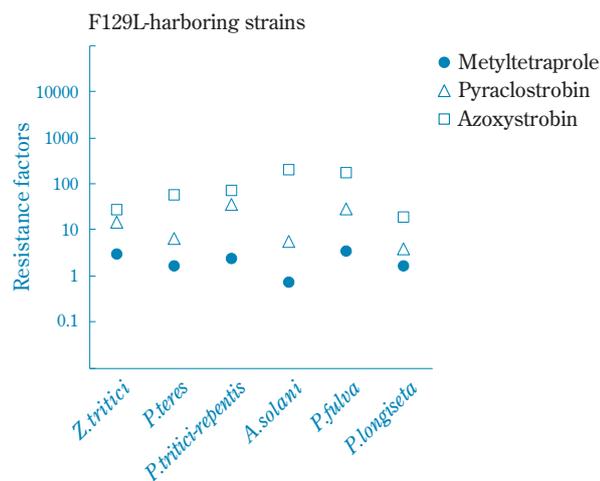
(2) F129L型耐性株への効果

本稿の「発見の経緯」にて既に述べたとおり、QoI剤ではG143A型が蔓延程度、耐性の強さの両方で最も重篤な耐性菌である。一方、幾つかの病原菌種ではG143A型ほど耐性の程度が強くないものの、やはり実用性の低下につながるチトクローム*b* F129L型耐性株の蔓延が報告されている⁵⁾。そこでG143A型と同様の方法にて、QoI剤感受性株とF129L型耐性株との抗菌活性比較を行い、その比を耐性度として求めた。その結果、興味深いことに病原菌種を問わずF129L型耐性株もメチルテトラプロールに対しては耐性度が低く、実用上の影響が懸念される5を超える例はなかった (Fig. 11)。従って、メチルテトラプロールはF129L型耐性株による影響も実質的に受けないことが



Resistance factor, [EC₅₀ of the resistant mutant]/[EC₅₀ of the wild type]; *Z. tritici*, *Zymoseptoria tritici*; *P. nodorum*, *Phaeosphaeria nodorum*; *P. tritici-repentis*, *Pyrenophora tritici-repentis*; *M. majus*, *Microdochium majus*; *R. collo-cygni*, *Ramularia collo-cygni*; *C. gloeosporioides*, *Colletotrichum gloeosporioides*

Fig. 10 Resistance factors shown by G143A-harboring strains in six species



Resistance factor, [EC₅₀ of the resistant mutant]/[EC₅₀ of the wild type]; *Z. tritici*, *Zymoseptoria tritici*; *P. teres*, *Pyrenophora teres*; *P. tritici-repentis*, *Pyrenophora tritici-repentis*; *A. solani*, *Alternaria solani*; *P. fulva*, *Passalora fulva*; *P. longisetata*, *Pestalotiopsis longisetata*

Fig. 11 Resistance factors shown by F129L-harboring strains in six species

分かった。なお、対照の既存QoI剤では5~150の耐性度が認められた。

(3) 多剤排出トランスポーター過剰発現型耐性株への効果

幾つかの病原菌では、G143A型のような作用点変異による耐性とは別に、多剤排出トランスポーターが

Table 4 *In vitro* and *in planta* activity of metyltetraprole against multidrug resistant^a isolates of *Z. tritici*

Isolate	<i>In vitro</i> EC ₅₀ (mg/L)	% Control of disease (<i>In planta</i>)	
		50 g/ha	17 g/ha
non-MDR1	0.007	98	91
non-MDR2	0.004	96	85
non-MDR3	0.006	85	55
non-MDR4	0.002	90	64
Mean	0.005	92	74
MDR1	0.023	95	81
MDR2	0.007	79	77
MDR3	0.005	89	77
MDR4	0.010	88	57
Mean	0.011	88	73

a: Multidrug resistant phenotype (MDR) was confirmed by either of tolnaphtate-resistance or *ZtMFS1* overexpression. Fungicides were applied three days before inoculation. Water volume was 200 L/ha.

過剰発現することで系統の殺菌剤に軽微な耐性を示すタイプの耐性株 (Multi Drug Resistance株、MDR株) の存在が確認されている¹⁵⁾。そこで、コムギ葉枯病菌のMDR株に対する*in vitro*および*in vivo* (*in planta*) でのメチルテトラプロールの活性および効力を調べた。その結果、*in vitro*試験においては野生型株と比較しMDR株に対する抗菌活性が若干低かったが、*in vivo*試験においては実質的な効力差はないと考えられた (Table 4)。類似の現象はQoI剤と同様にユビキノール酸化酵素を標的とするQi部位阻害剤 (QiII剤) でも認められている¹⁶⁾。多剤排出型トランスポーターは呼吸等により細胞内で生成されたエネルギーを消費して機能する。一方、*in vitro*試験での富栄養培地上と比較し、*in vivo*試験での植物体上では病原菌細胞におけるエネルギー収支に余裕がないことが想像される。実際の実験結果、多剤排出型トランスポーターのメカニズム、メチルテトラプロールが広義のエネルギー生成阻害剤たるQoI剤であることを踏まえると、メチルテトラプロールは実用場面において、病原菌のMDR株による影響を受けにくいと考えられた。

4. 実用性評価

世界各地にて、各種作物の主要病害に対するメチルテトラプロールの効力を調査した。以降にその代表例を幾つか示す。なお本稿では日本で販売を開始しているマンゼブとの混合剤「ムケツDX」以外についてはメチルテトラプロール単剤での評価結果を紹介するが、いずれの地域においてもスペクトラムの補完、耐性菌マネジメント等の理由により他有効成分との混合剤の販売が予定されている。

(1) 欧州でのムギ類病害防除場面

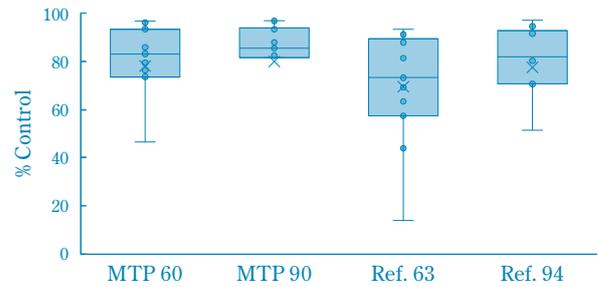
欧州においてムギ類は最も栽培面積が大きな穀物である。しかし、コムギ葉枯病、オオムギラムラリア斑点病 (*Ramularia collo-cygni*) 等の主要病害ではG143A型耐性株の存在率が100%近くに達しており、病害防除の困難さが問題となっている^{5),12)}。既に耐性菌の蔓延が問題となっていた2018年にフランス、ドイツ、およびイギリスの11試験地にて実施したコムギ葉枯病の圃場試験結果の概要をFig. 12に示した。メチルテトラプロールの当該病害に対する効力は、2018年当時コムギ葉枯病に対し最も効果の高い殺菌剤の一つであったフルキサピロキサド (非QoI剤) を上回っていた。また、薬害事例はなかった。現地の公的指導機関による評価でも、オオムギラムラリア斑点病に対しメチルテトラプロールが他剤を上回ることが確認されている¹⁷⁾。

(2) ブラジルでのダイズ病害防除場面

ブラジルは米国と世界一位を争うダイズの生産国であり、ダイズは当地において栽培面積が最大の作物である。しかし、地域や作付体系によってさび病、またはリーフスポット病類による減収リスクが高いため殺菌剤の散布が必須である。このうち、少なくともリーフスポット病類の*Cercospora* spp.では2015~2016年の調査においてG143A型耐性株の存在率が8割を超えていたと報告されている¹⁸⁾。2020年にブラジルの11試験地にて実施したダイズリーフスポット病類の圃場試験結果の概要をFig. 13に示した (*Cercospora* spp.による葉枯症状が5試験地、*Septoria glycines*による褐紋病が6試験地)。いずれの病原菌に対しても、メチルテトラプロールの効力は現地で広く使われているアゾキシストロビン (QoI剤) とシプロコナゾール (非QoI剤) の混合剤を上回っていた。薬害事例はなかった。

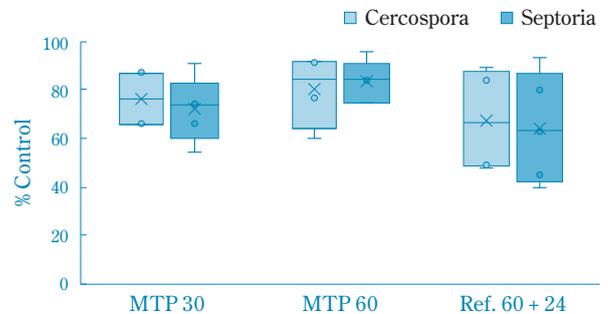
(3) ブラジルでのワタ病害防除場面

ブラジルはワタの主要生産国の一つであり、輸出額においては遠からず米国を抜いて世界1位となることが予想されている¹⁹⁾。しかし、ブラジルは他の主要なワタ生産国と比較して湿潤であることから病害発生リスクが高く、中でも*Ramulariopsis pseudoclycines*と*R. gossypii*によるareolate mildew (白かび病)の防除が必須である。QoI剤が広く使われてきた結果、2019~2020年において当該病害のG143A型耐性株の存在率はほぼ100%であった²⁰⁾。2020年にブラジルの7試験地にて実施したareolate mildewの圃場試験結果の概要をFig. 14に示した。メチルテトラプロールの効果は当時の最高性能剤であったピキサフェン (非QoI剤)、プロチオコナゾール (非QoI剤)、および



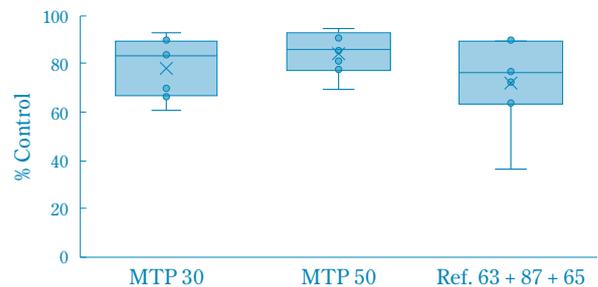
Wheat Septoria leaf blotch field trials in the 2018 season (11 trials in Europe: France, UK, and Germany). Dose, g/ha; MTP, metyltetraprole; Reference, fluxapyroxad; Box, interquartile range; Center cross, mean value; Center horizontal line, median value; Edges of the vertical line, the highest and lowest value

Fig. 12 Efficacy against wheat Septoria leaf blotch (field trials)



Soybean late season diseases field trials in the 2020/21 season (four *Cercospora kikuchii* and five *Septoria glycines* trials in Brazil). Dose, g/ha; MTP, metyltetraprole; Reference, azoxystrobin + cyproconazole; Box, interquartile range; Center cross, mean value; Center horizontal line, median value; Edges of the vertical line, the highest and lowest value

Fig. 13 Efficacy against soybean late season diseases (field trials)



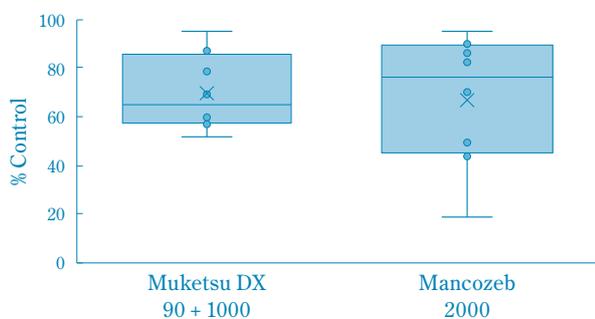
Cotton areolate mildew field trials in the 2020/21 season (seven trials in Brazil) Dose, g/ha; MTP, metyltetraprole; Reference, bixafen + prothioconazole + trifloxystrobin; Box, interquartile range; Center cross, mean value; Center horizontal line, median value; Edges of the vertical line, the highest and lowest value

Fig. 14 Efficacy against cotton areolate mildew (field trials)

トリフロキシストロビン (QoI剤) の3種混合剤を上回っていた。薬害事例はなかった。

(4) 日本でのテンサイ病害防除場面

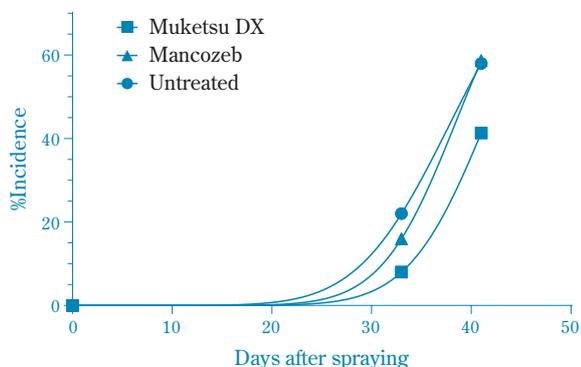
テンサイはサトウキビの栽培には適さない温帯から冷帯で栽培可能な主要糖料作物である。日本ではテンサイは北海道のみで生産され、サトウキビよりも栽培面積が大きい。主要病害であるテンサイ褐斑病 (*Cercospora beticola*) では、2014~2015年に北海道の各地から分離された菌株の約半数がG143A型耐性株であったと報告されている²¹⁾。2017~2020年に北海道において8試験実施したムケツDXの圃場試験結果の概要をFig. 15に示した。ムケツDXの効力は基幹剤であるマンゼブよりも安定していた。薬害事例はなかった。



Sugar beet leaf spot field trials in 2017–2020 season (eight trials in Hokkaido, Japan)

Dose, mg/L of active ingredient; Muketsu DX, metyltetraprole + mancozeb
Box, interquartile range; Center cross, mean value; Center horizontal line, median value; Edges of the vertical line, the highest and lowest value

Fig. 15 Efficacy against sugar beet leaf spot (field trials)



Sugar beet leaf spot field trials in Ebetsu, Hokkaido. Single spraying was made on June 21. Muketsu DX, metyltetraprole + mancozeb 90 + 1000 mg/L; Mancozeb, 2000 mg/L

Fig. 16 Comparison of long-lasting efficacy against sugar beet leaf spot/Slow disease progression (SDP) effect

また、発病前の1回散布 (予防的処理) で効力比較を行ったところ、ムケツDXの残効性がマンゼブよりも優れていることが分かった (Fig. 16)。通常テンサイ褐斑病の防除場面では3~7回の散布が実施されるが、ムケツDXを散布体系に組み込むうえでは、この発病遅延効果 (Slow disease progression, SDP効果) を生かした使い方が望ましいと考えられる。

以上のように、種々の作物病害防除場面にメチルテトラプロールの貢献が期待される。一方、現状ではメチルテトラプロールに対する耐性菌は検出されていないものの、本化合物に特異的な新たなタイプの殺菌剤耐性菌が発生する可能性は否定できない。メチルテトラプロールを長期に活用するための、他剤との混合やローテーションによる耐性菌発生抑制策の啓発や、継続的な感受性モニタリングの実施等は今後の課題である。

製剤

メチルテトラプロールを含む最初の上市製剤として、日本国内向けのムケツDX (メチルテトラプロール4.5% [w/w]、マンゼブ50% [w/w]水和剤) が2021年5月に農薬登録を取得し、2023年1月より販売されている (Fig. 17)。本剤は本稿の生物効果の部分で述べたようにテンサイ褐斑病を対象病害としており、既存剤の耐性菌に対しても高い効力を示す。また、発病遅延効果 (SDP効果) が優れることも特徴の一つであり、予防的な散布で優れた残効性を発揮し、体系防除の安定化に寄与する。このムケツDXの製剤処方検討では、当社の培ってきた技術に基づき、効力の高さ、薬害リスクの低さ、取り扱いの容易さに配慮しつつ副資材の種類とそれらの配合量の最適化を実施した。その結果、上記の高い防除効果とテンサイへの安全性に加えて、泡立ちが少なく、水中での高い分散安定性を有する製剤処方を見いだした (Table 5)。



Fig. 17 Commercial package of Muketsu DX

Table 5 Physical and chemical properties of Muketsu DX

Items	Typical value	
Appearance	Pale yellow powder	
Suspensibility ^a (After 15 min)	Metyltetraprole	98%
	Mancozeb	99%
Persistent foam ^a (After 1 min)	2 mm	
Stability	The physical and chemical properties after storage at room temperature for 3 years remained unchanged.	

a: 250 mL cylinder, 53.6 ppm hard water, 500-fold dilution, 20 °C

毒性・代謝・残留

ここではメチルテトラプロール原体およびメチルテトラプロール35% [w/w]水和剤 (35%SC) の評価結果を示す。

1. 哺乳動物毒性

(1) 急性毒性、刺激性および皮膚感作性

メチルテトラプロール原体の急性毒性は極めて弱く、急性毒性値 (LD₅₀) は経口および経皮投与ではラットで2000 mg/kg体重を上回り、吸入曝露では

ラットで急性毒性値 (LC₅₀) 2520 mg/m³を上回った。いずれの投与経路においても死亡あるいは毒性症状の発現は認められなかった。メチルテトラプロール35%水和剤の急性毒性も極めて弱く、2000 mg/kg体重の経口投与や経皮投与、ならびに2010 mg/m³の吸入曝露で死亡あるいは毒性症状の発現は認められなかった。メチルテトラプロール原体の眼に対する刺激性はごく軽度であり、洗眼による軽減効果があった。メチルテトラプロール35%水和剤の眼に対する刺激性は実際上刺激性なしに分類される非常に軽微なものであった。メチルテトラプロール原体および

Table 6 Acute toxicity summary of metytltetraprole

Test type	Metyltetraprole	Metyltetraprole 35%SC
Rat acute oral (LD ₅₀)	> 2000 mg/kg	> 2000 mg/kg
Rat acute dermal (LD ₅₀)	> 2000 mg/kg	> 2000 mg/kg
Rat inhalation (LC ₅₀)	> 2520 mg/m ³ of air (4 h, nose only exposure)	> 2010 mg/m ³ of air (4 h, nose only exposure)
Eye irritation (Rabbit)	Minimally irritant	Practically non-irritant
Skin irritation (Rabbit)	Non-irritant	Non-irritant
Skin sensitization (Guinea pig)	Non-sensitizer	Non-sensitizer

Table 7 Subacute and chronic toxicity summary of metytltetraprole

Species	Administration route and duration	Dose	NOAEL (mg/kg/d)
Rat	Dermal, 28 days	100, 300, 1000 mg/kg/d	Male: 1000
			Female: 1000
Rat	Oral (in diet), 13 weeks	2000, 6000, 20000 ppm	Male: 1508 (20000 ppm)
			Female: 1715 (20000 ppm)
Rat	Oral (in diet), 24 months	2000, 6000, 20000 ppm	Male: 852 (20000 ppm)
			Female: 1190 (20000 ppm)
Dog	Oral (in capsule), 13 weeks	100, 300, 1000 mg/kg/d	Male: 1000
			Female: 1000
Dog	Oral (in capsule), 12 months	100, 300, 1000 mg/kg/d	Male: 1000
			Female: 1000
Mouse	Oral (in diet), 13 weeks	1500, 3500, 7000 ppm	Male: 1060 (7000 ppm)
			Female: 1360 (7000 ppm)
Mouse	Oral (in diet), 18 months	700, 2000, 7000 ppm	Male: 820 (7000 ppm)
			Female: 1012 (7000 ppm)
			No carcinogenicity

メチルテトラプロール35%水和剤の皮膚に対する刺激性は認められず、皮膚感作性も認められなかった (Table 6)。

(2) 亜急性、慢性毒性および発癌性

ラット、イヌ、マウスを用いた亜急性、慢性毒性および発癌性試験の結果、メチルテトラプロール原体を反復投与しても何ら毒性影響は認められなかった。また、ラットおよびマウスにおいて、発癌性は認められなかった (Table 7)。

(3) 生殖・発生毒性

ラットおよびウサギを用いた催奇形性試験では、胎児に対して催奇形性は認められなかった。ラット

を用いた2世代繁殖性試験では、繁殖能および哺育能^{はいく}に影響は認められなかった (Table 8)。

(4) 神経毒性

ラットを用いた急性神経毒性試験では、毒性影響は認められなかった (Table 9)。

(5) 遺伝毒性

ネズミチフス菌および大腸菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来CHL細胞を用いた染色体異常試験およびV79細胞を用いた遺伝子突然変異試験、マウス小核試験を実施した結果、いずれも陰性であった (Table 10)。

Table 8 Developmental and reproductive toxicity summary of metyltetraprole

Study	Species	Administration route and duration	Dose	NOAEL (mg/kg/d)	
Developmental toxicity	Rat	Oral (gavage)	250, 500, 1000 mg/kg/d	Maternal	1000
		Days 6–19 of gestation		Fetal	1000
	Rabbit	Oral (gavage)	100, 250, 750 mg/kg/d	Maternal	250
		Days 6–28 of gestation		Fetal	750
Two-generation reproductive toxicity	Rat	Oral (in diet)	2000, 6000, 20000 ppm	Parental	Male: 1385 (20000 ppm) Female: 1544 (20000 ppm)
				Offspring	Male: 1385 (20000 ppm) Female: 1544 (20000 ppm)
				Reproductive	Male: 1385 (20000 ppm) Female: 1544 (20000 ppm)
					Male: 1385 (20000 ppm) Female: 1544 (20000 ppm)

Table 9 Neurotoxicity summary of metyltetraprole

Study	Species	Administration route and duration	Dose	NOAEL (mg/kg/d)
Neurotoxicity	Rat	Acute oral (gavage)	500, 1000, 2000 mg/kg/d	Male: 2000 Female: 2000

Table 10 Mutagenicity summary of metyltetraprole

Study	Study design	Results
Reverse mutation (Ames test)	<i>Salmonella typhimurium</i> : TA98, TA100, TA1535 and TA1537 <i>Escherichia coli</i> : WP2uvrA -/+S9 mix: 156–5000 µg/plate	Negative
<i>In vitro</i> gene mutation	Chinese hamster V79 -S9 mix: 0.3–4.0 µg/mL +S9 mix: 1.0–62.0 µg/mL	Negative
<i>In vitro</i> chromosomal aberration	Chinese hamster CHL/IU -S9 mix (6 h): 20.0–60.0 µg/mL +S9 mix (6 h): 17.5–70.0 µg/mL -S9 mix (24 h): 2.0–4.0 µg/mL	Negative
Bone marrow micronucleus	CD-1 mice 500, 1000, 2000 mg/kg	Negative

2. 動物・植物代謝

(1) 動物における代謝

¹⁴Cで標識したメチルテトラプロールをラットに経口投与したところ、速やかに体内に吸収されて全身に分布した。その後、速やかに代謝されて尿および糞中に排泄された。経口投与時の吸収率は86%以上と推定され、組織への残留性・蓄積性はなかった。

メチルテトラプロールの主要な代謝反応は、ベンゼン環上のメチル基の酸化およびグルクロン酸抱合化、ならびにテトラゾリノンのN-脱メチル化であった。

(2) 植物における代謝

¹⁴Cで標識したメチルテトラプロールを用いて3種類の異なる作物（コムギ、ダイズおよびリンゴ）で代謝試験を実施したところ、いずれの作物においてもメチルテトラプロールの代謝経路はほぼ同様で、主要代謝分解経路は、植物表面での光によるベンジルエーテル結合の開裂とそれに続く分子内転移、ならびに植物体内でのベンゼン環上のメチル基の水酸化とそれに続く糖抱合化およびベンジルエーテル結合の開裂に続く抱合化であり、生成した代謝分解物は最終的に植物成分に取り込まれると考えられた。

3. 環境挙動および残留

(1) 水中における分解

¹⁴Cで標識したメチルテトラプロールを用いた加水分解試験で、メチルテトラプロールはpH 4、7および9の緩衝液中で安定であり、その半減期は1年以上（25℃）であった。また、緩衝液（pH 7）中におけるメチルテトラプロールの光分解半減期（東京における春の太陽光換算値）は5.7～10.2時間であった。水中光照射下での主要光分解経路は、ベンジルエーテル結合の開裂およびそれに続く分子内転移、もしくはクロロフェニル基の塩素原子の水酸基による置換およびクロロフェニル基自体の脱離であり、最終的に二酸化炭素にまで無機化されると考えられた。

(2) 土壌中における代謝

¹⁴Cで標識したメチルテトラプロールの好氣的土壌中動態試験での消失半減期（20℃）は、711～1000日以上であった。また、土壌表面上での分解は光照射により促進され、その半減期（20℃）は196～241日（東京における春の太陽光換算値）であった。土壌中での分解経路は、主として光によるベンジルエーテル結合の開裂とそれに続く分子内転移であり、最終的に土壌に強固に吸着あるいは二酸化炭素へ無機化されると考えられた。

(3) 土壌残留

埼玉、高知、熊本および宮崎の畑地圃場にメチルテトラプロール35%水和剤1000倍希釈液を300 L/10 aの割合で1回散布したところ、最高残留濃度は1.01～1.58 mg/kgであり、消失半減期は22.5～57.7日であった。

(4) 土壌移行性

フロイントリッヒ吸着等温式をもとに求めたメチルテトラプロールの有機炭素含有量で補正した吸着係数 $K_{Foc(ads)}$ および脱着係数 $K_{Foc(des)}$ はそれぞれ1551～5468および7382～12334であった。

(5) 作物残留

メチルテトラプロール35%水和剤を2000～3000倍希釈し、テンサイ、リンゴおよびチャノキに2～3回散布したところ、平均残留濃度の最高値はそれぞれ0.09、3.3および21.1 mg/kgであった。

(6) 後作物残留

メチルテトラプロールの土壌残留試験における消失半減期は22.5～57.7日であることから、後作物に及ぼす影響は低いと考えられる。

4. 非標的生物に対する影響

水産動植物、ミツバチ、カイコ、天敵昆虫等および鳥類における試験結果をTable 11に要約した。

(1) 水産動植物に対する影響

メチルテトラプロール原体の魚、オオミジンコおよび淡水緑藻の急性毒性値（ $LC_{50}/EC_{50}/ErC_{50}$ ）は、それぞれ>0.15、0.34および>0.32 mg/Lであった。また、メチルテトラプロール35%水和剤での各毒性値はそれぞれ0.85、1.7、410 mg/Lであった。これらの値は実施用から予想される環境水中の濃度よりも十分に高く、メチルテトラプロールの水産動植物に及ぼす影響は低いと考えられた。

(2) ミツバチ、カイコおよび天敵昆虫等に対する影響

メチルテトラプロール原体のセイヨウミツバチにおける経口投与および接触投与での LD_{50} 値はそれぞれ>109.3および>100.0 μ g/頭であった。メチルテトラプロール35%水和剤2000倍希釈液のカイコにおける急性経口投与での死虫率は4%であった。また、同剤を散布したクワ葉での残毒試験では、散布32日後以降は蚕に及ぼす影響はなく、残毒期間は32日未満と考えられた。天敵生物については、メチルテトラプロール35%水和剤2000倍希釈液の接触投与によるミヤコカブリダニ、ヒメカメノコテントウおよびチャバ

Table 11 Ecotoxicological summary of metyltetraprole on non-target organisms

Test substance	Test species	Test type	Results	
Metyltetraprole	Aquatic organisms	Carp	Acute (96 h)	LC ₅₀ > 0.15 mg/L
		<i>Daphnia magna</i>	Acute (48 h)	EC ₅₀ = 0.34 mg/L
		Green alga ^a	Acute (72 h)	ErC ₅₀ > 0.32 mg/L
	Honeybee	<i>Apis mellifera</i>	Acute oral (48 h)	LD ₅₀ > 109.3 mg/bee
		<i>Apis mellifera</i>	Acute contact (48 h)	LD ₅₀ > 100.0 mg/bee
	Bird	Bobwhite quail	Acute oral	LD ₅₀ > 2250 mg/kg
Metyltetraprole 35%SC	Aquatic organisms	Carp	Acute (96 h)	LC ₅₀ = 0.85 mg/L
		<i>Daphnia magna</i>	Acute (48 h)	EC ₅₀ = 1.7 mg/L
		Green alga ^a	Acute (72 h)	ErC ₅₀ = 410 mg/L
	Silkworm	<i>Bombyx mori</i>	Acute oral (22 d)	Mortality 4% (2000x dilution solution)
		<i>Bombyx mori</i>	Residual toxicity test	< 32 days (2000x dilution solution)
	Natural enemy	<i>Neoseiulus californicus</i> (adult)	Acute contact (7 d)	Mortality = 2.0% (2000x dilution solution)
		<i>Propylea japonica</i> (adult)	Acute contact (7 d)	Mortality = 0.0% (2000x dilution solution)
		<i>Aphelinus asychis</i> (adult)	Acute contact (7 d)	Mortality = 6.0% (2000x dilution solution)

a: *Raphidocelis subcapitata*

ラアブラコバチ成虫の7日後の死虫率はそれぞれ2.0、0および6.0%で、無処理区と同等であった。これらのことから、実施用でのメチルテトラプロールのミツバチ、カイコおよび天敵昆虫等に及ぼす影響は低いと考えられた。

(3) 鳥類に対する影響

メチルテトラプロール原体のコリンウズラにおける急性毒性は弱く、経口投与でのLD₅₀値は>2250 mg/kgであり、実施用でのメチルテトラプロールの鳥類に及ぼす影響は低いと考えられた。

以上より、メチルテトラプロール原体およびメチルテトラプロール35%水和剤の哺乳動物に対する急性毒性は極めて弱く、長期にわたってメチルテトラプロール原体を摂取したとしても発癌性・催奇形性および繁殖性など次世代への悪影響はないものと考えられた。また、環境中での挙動、非標的生物に対する影響から、登録した使用方法に従えば、環境への影響はないと考えられた。

おわりに

メチルテトラプロールは幅広い防除スペクトラムを示し、従来のQoI剤に耐性を獲得した植物病原菌に対しても有効である。作物に対する薬害リスクは低く、特にムギ類、ダイズなどの穀類やテンサイ、ワタ等の工芸作物の単収向上に寄与しうる。また、ミツバチ等の標的外生物への影響は十分に小さく、作物生育中の幅広い期間に使用できる。安全性試験の結果からメチルテトラプロールの人畜に対する毒性は十分に低いと考えられる。筆者らは、近代以降の

農業科学の新たな成果たるメチルテトラプロールが適切に使用され、現在および未来の社会に貢献することを願っている。

謝辞

メチルテトラプロールの開発にあたり、一般社団法人 日本植物防疫協会、各都道府県の独立行政法人 および 植物防疫協会などの試験研究機関の方々により実用性評価試験や多くのご助言をいただきました。深く感謝するとともに、引き続きご指導とご鞭撻をお願い申し上げます。

引用文献

- 1) S. Rajaram, Annu. Rev. Phytopathol., 49, 17 (2011).
- 2) P. E. Russell, Plant Pathol., 55(5), 585 (2006).
- 3) M. Matsuo and H. Yoshikura, Food Policy, 45, 132 (2014).
- 4) Y. Matsuzaki *et al.*, Bioorg. Med. Chem., 28(1), 115211 (2020).
- 5) H. Sauter, "Modern Crop Protection Compounds", Second, Revised and Enlarged Edition, Wiley-VCH (2012), p.584.
- 6) "The Crop Protection Industry Report", AgbioInvestor (2022).
- 7) 住友化学(株), WO 2013162072 A1 (2013).
- 8) 久田 芳夫, 藤村 真, 植物防疫, 43(11), 590 (1989).
- 9) D. Vela-Corcía *et al.*, Sci. Rep., 8, 7161 (2018).
- 10) D.W. Bartlett *et al.*, Pest Manage. Sci., 58(7), 649 (2002).
- 11) FRAC, "FRAC code list", <https://www.frac.info/>

docs/default-source/publications/frac-code-list/frac-code-list-2023---final.pdf (参照2024/4/1).

- 12) Y. Matsuzaki *et al.*, Pest Manage. Sci., 76(5), 1743 (2020).
- 13) Y. Matsuzaki *et al.*, Pest Manage. Sci., 77(3), 1226 (2021).
- 14) Y. Matsuzaki *et al.*, J. Gen. Plant Pathol. 88(5), 318 (2022).
- 15) S. Omrane *et al.*, Environ. Microbiol., 17(8), 2805 (2015).

- 16) C. Yao *et al.*, Pest Manage. Sci., 77(10), 4483 (2021).
- 17) N. Matzen *et al.*, J. Plant Dis. Prot., in press (2024).
- 18) F.E. de Mello *et al.*, Tropical Plant Pathology, 46, 69 (2021).
- 19) USDA, “Brazil: Cotton and Products Update”, <https://fas.usda.gov/data/brazil-cotton-and-products-update-14> (参照2024/4/1)
- 20) S. M. Mathioni *et al.*, Plant Health Progress, 23(1), 4 (2022).
- 21) 栢森 美如, 植物防疫, 73(8), 478 (2019).

PROFILE



松崎 雄一
Yuichi MATSUZAKI

住友化学株式会社
健康・農業関連事業研究所
主席研究員 博士 (農学)



鳥海 達也
Tatsuya TORIUMI

住友化学株式会社
健康・農業関連事業研究所
主席研究員



吉本 祐也
Yuya YOSHIMOTO

住友化学株式会社
健康・農業関連事業研究所
研究員 (当時)
(現所属: 三沢工場 主席部員)



伊藤 理紗
Risa Iro

住友化学株式会社
健康・農業関連事業研究所
研究員



有森 貞幸
Sadayuki ARIMORI

住友化学株式会社
健康・農業関連事業研究所
主席研究員 博士 (工学)



近藤 美和
Miwa KONDO

住友化学株式会社
生物環境科学研究所
主席研究員 博士 (獣医学)



岩橋 福松
Fukumatsu IWAHASHI

住友化学株式会社
健康・農業関連事業研究所
フェロー 博士 (農学)



田淵 美穂
Miho TABUCHI

住友化学株式会社
生物環境科学研究所
主席研究員



倉橋 真
Makoto KURAHASHI

住友化学株式会社
健康・農業関連事業研究所
主席研究員

MENIN-MLL結合阻害による 新規白血病治療薬(DSP-5336)の開発 —血液がん領域でのグローバル スペシャライズドプレーヤーを目指して—



住友ファーマ株式会社
がん創薬研究ユニット
清水 崇史

Development of Novel Anti-leukemia Agent Targeting MENIN-MLL Interaction: Becoming a Global Specialized Slayer of Hematological Malignancy

Sumitomo Pharma. Co., Ltd.
Cancer Research Unit
Takafumi SHIMIZU

The 11q23 abnormalities involving mixed lineage leukemia (MLL) gene are frequently found in adult and pediatric patients with acute leukemia. MLL rearrangements (MLL-r) are often associated with poor prognosis and show poor response to currently available therapies; thus, developing more effective therapies is urgently required. The leukemogenic activity of MLL fusion proteins, the products of the chimeric genes of MLL and its fusion partners generated by MLL-r, is critically dependent on direct interaction with MENIN. Therefore, we have generated a MENIN-MLL interaction inhibitor (DSP-5336), which showed durable anti-leukemogenic activity against acute leukemia with MLL-r or NPM1 mutations in non-clinical studies. DSP-5336 is an ongoing Phase I/II clinical trial that aims to fulfill unmet medical needs for acute leukemia.

はじめに

血液のがんである白血病は、主に骨髄内に存在する造血細胞に遺伝子変異が生じることで発症し、分化能を失った幼若造血細胞（芽球）の自律的な増殖を特徴とする。白血病は、慢性白血病（慢性骨髄性白血病（CML）および慢性リンパ性白血病（CLL））と急性白血病（急性骨髄性白血病（AML）および急性リンパ性白血病（ALL））に大別される。近年の研究により、白血病の病因・病態が染色体・遺伝子レベルで解明され、特異的な遺伝子異常が白血病の治療予後に関与することが明らかになり、遺伝子異常に基づいた白血病型の分類と、それぞれの分類に対する最適の治療法が確立されつつある^{1),2)}。慢性骨髄性白血病ではほぼ全ての症例でBCR-ABL融合遺伝子がコードするBCR-ABLチロシンキナーゼが恒常的に活性化し、この機能を阻害するグリベックなどのチロシンキナーゼ阻害剤の開発により5年生存率は95%以上と飛躍的に改善した^{3),4)}。一方、急性白血病で見られる発がんドライバー遺伝子異常は転写因子やクロマチン制御因子

など治療薬の標的とするには困難な分子が多く、遺伝子変異の種類も多岐にわたることから、分子標的薬の開発が遅れ、多くの急性白血病においてはまだ化学療法が第一選択肢である。急性白血病は遺伝子変異の種類により予後良好群、中間群、不良群の3種類に区別されるが、予後不良群では化学療法の奏効率が低く5年生存率は30%程度と極めて低い^{5),6)}。本稿では、予後不良群に属するMixed lineage leukemia (MLL) 遺伝子転座を有する白血病の革新的治療薬として創生され、現在臨床開発ステージにある“MENIN-MLL結合阻害剤 (DSP-5336)”について、非臨床薬理データおよび最新の臨床データの一部を用い、その有効性と将来性について紹介する。

MENIN-MLL蛋白結合の発見

染色体11q23転座は、成人急性白血病全体の10%程度、乳児急性リンパ性白血病の80%と比較的高頻度に検出される⁷⁾⁻⁹⁾。染色体11q23転座を有する急性白血病は、早い病態進行を特徴とし、強い抗がん剤を用い

た治療や造血幹細胞移植を行っても再発しやすいことから、その予後は極めて不良であり革新的な治療法の確立が求められている¹⁰⁾。染色体11q23転座は、11番染色体長腕(11q23.3)に座位するMLL遺伝子を切断点とする相互転座により、MLL遺伝子N末端領域とパートナー遺伝子がin frameで融合したMLL融合遺伝子が生じることで白血病を発症する¹¹⁾。著者らの共同研究者である横山は、MLL融合遺伝子により発現するMLL融合蛋白質がMENINという共作用因子と相互作用することで白血病を引き起こす分子機構を報告した¹²⁾。その後の研究から、MLL融合蛋白質はMENINという共作用因子と結合する事で、LEDGFという別のタンパク質が存在する特定の転写制御領域(HOXA9/MEIS1プロモーターなど)に結合することで白血病発症に関わる遺伝子群の発現を活性化する事が明らかになった¹³⁾。本報告では、MLL融合遺伝子により白血病化した細胞においてMENIN遺伝子を欠損させると白血病細胞は未分化性を維持できなくなり分化が誘導されることが示されている。また、MLL融合遺伝子を造血細胞に発現させることで作製した白血病モデルマウスにおいてMENIN遺伝子を欠損させると致死性の白血病が寛解することが示された。以上の結果から、MLLとMENINの分子間結合を阻害する低分子化合物がMLL依存的な発がん関連因子の転写活性化を阻害し、分子標的薬として働くという着想に至った (Fig. 1 Upper)。

この一方で、近年の研究からMLL遺伝子転座を有さない一部の白血病においても、野生型MLLを介して白血病を発症する分子機構が明らかにされつつある¹⁴⁾。その一例としてNPM1遺伝子変異(NPM1c)

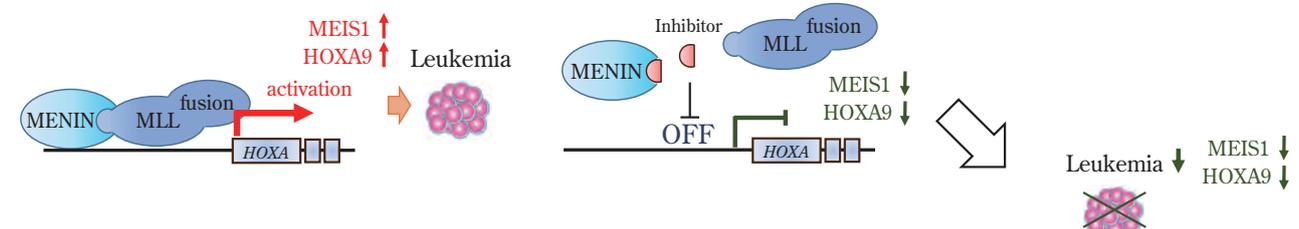
を有する白血病が挙げられる。NPM1遺伝子変異は予後中間群に属するが、本遺伝子変異を有する白血病患者の大半はFLT3変異、IDH1/2変異、DNMT3A変異などを併発しており、これらの遺伝子変異は予後を増悪させる¹⁵⁾。併発する遺伝子変異により治療方針などは異なるものの、予後不良因子を併発するケースにおいては造血幹細胞移植が推奨されることからアンメットメディカルニーズは高い。NPM1遺伝子変異を有する白血病においては、NPM1cが野生型MLLとの結合を介して転写活性化因子として働き、HOXA9, MEIS1などの白血病関連遺伝子の発現を誘導することで病態発症する分子機構が報告されている¹⁶⁾。本分子機構において、野生型MLLはMENINと結合することでLEDGFと共役し、転写制御領域(HOXA9/MEIS1プロモーターなど)に結合することで白血病発症に関与する遺伝子群の発現を活性化する。このことから、MENIN-MLL結合阻害剤は、「野生型MLL/MENIN複合体の機能を介してHOX遺伝子群を高発現する白血病」に対しても有効であることが示唆されている (Fig. 1 Lower)。

新規MENIN-MLL結合阻害剤“DSP-5336”

DSP-5336の創生

MENIN-MLL結合阻害剤であるDSP-5336は、MLLとMENINのタンパク質間相互作用(Protein-protein interactions; PPI)を標的とした次世代型のPPI分子標的薬として創生された¹⁷⁾。通常低分子化合物によるタンパク質の機能阻害は、本来タンパク質が持っている低分子基質と結合するポケット構造を標的とす

➤ MLL-r leukemia



➤ NPM1-mut leukemia

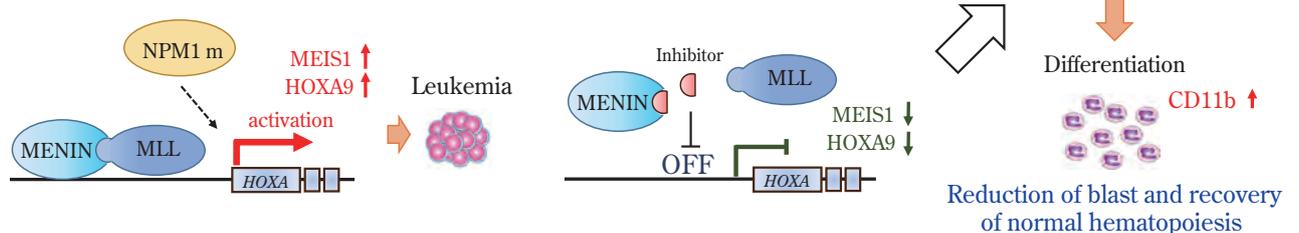


Fig. 1 MENIN-MLL inhibitor turns off the leukemic gene transcription in AML cells with MLL-r/NPM1 mutation and induces terminal differentiation.

る場合が多い。実際に、これまでに承認されている分子標的型抗がん剤の多くは、深いポケット構造を有する酵素の活性部位を標的とする阻害剤である。その一例として、慢性骨髄性白血病治療薬であるグリベックはBCR-ABLにおけるチロシンキナーゼ活性部位にATPと拮抗的に結合することで薬理効果を発揮する¹⁸⁾。しかしながら、MENIN蛋白質は酵素機能を持たない分子であることから標的となり得るこのような深いポケット構造を有さない難易度の高い創薬標的であった。一方で、共同研究者の研究においてMLLタンパクN末端に存在するRXRFという短いペプチド配列がMENIN側の広範な領域によって認識されている結合様式が明らかになった¹²⁾。さらに結晶構造解析の結果からMENIN-MLL結合は、MLLタンパクN末端領域に存在するRXRF配列を含むMBD (Menin binding domains) が、MENINタンパクに存在する比較的広く浅いポケット構造にはまり込む(鍵と鍵穴の)結合様式を有するdruggableな標的であることが明らかになった¹⁹⁾。本事実を基に、MENINタンパクの浅いポケット構造を標的に独自の*in silico*アプローチと創薬探索研究を駆使することでMENINタンパク表面に新たな化合物結合部位を見いだすことに成功し、MENIN-MLL結合を選択的かつ強力に阻害する化合物群を見いだした。さらにMLL融合遺伝子

を改変しMENIN結合を介さずにMLL転写経路が活性化している白血病細胞を独自に作製し、化合物スクリーニングにおけるカウンターアッセイとして用いる事で非特異的な作用による細胞毒性が小さい臨床候補化合物DSP-5336の創生に至った。

DSP-5336の薬理効果

A) *in vitro*における薬理効果

・ Cell-free評価系～MENIN-MLL結合阻害評価～

次世代型のPPI分子標的薬として創生されたMENIN-MLL結合阻害剤“DSP-5336”は、等温滴定型カロリメトリー (ITC) 試験においてMENINタンパクに対する強い親和性 ($K_d = 6.0$ nM) が確認された (Fig. 2A)。続いて、MENIN-MLL結合阻害能をTR-FRET (HTRF法) アッセイを用いて評価した。本アッセイ系は、それぞれ異なる蛍光色素を結合したMENINタンパクとMLLタンパク (N末端領域) の結合に起因するFRETシグナルを用いた化合物評価システムである。本アッセイ系において、DSP-5336は $IC_{50} \leq 10$ nMという極めて低い濃度でMENIN-MLL相互作用を阻害することが示された (Fig. 2B)。以上の結果から、DSP-5336はMENINと結合することで、MLLとのタンパク質相互作用を強力に阻害することが示された。

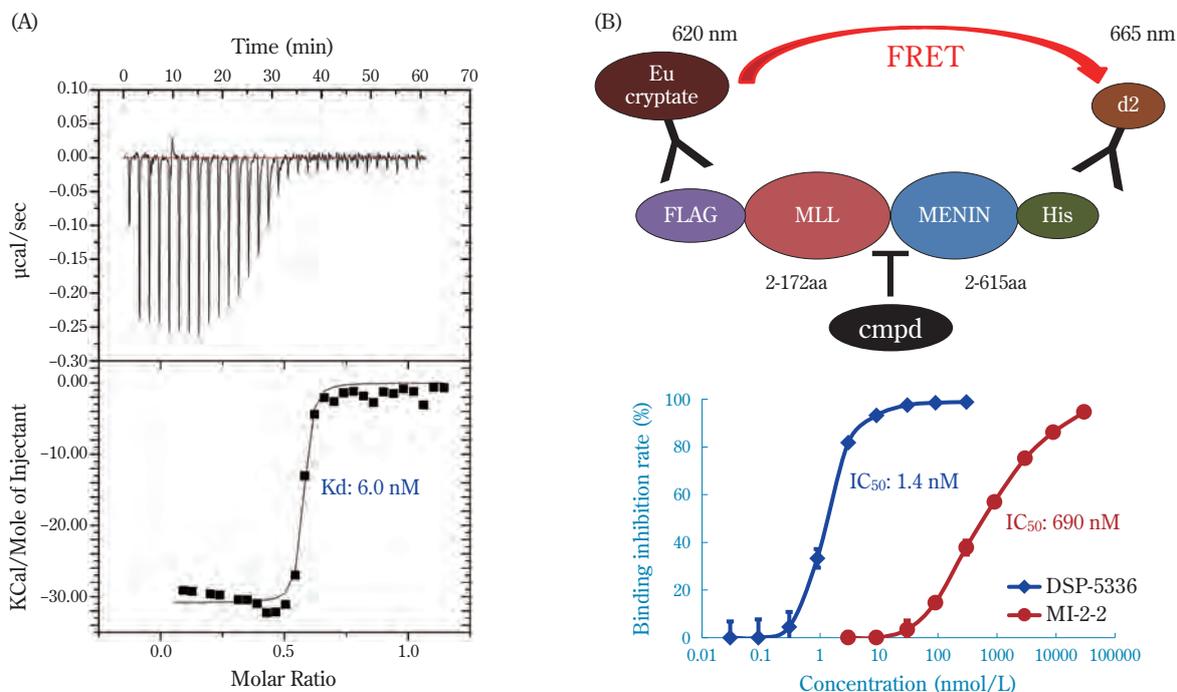


Fig. 2 DSP-5336 directly bound to MENIN and inhibited the MENIN-MLL interaction.

(A) Binding isotherm from ITC for DSP-5336 binding to MENIN protein, demonstrating binding affinity (K_d).

(B) Inhibition of the MENIN-MLL interaction separates the Europium cryptate donor from the d2 acceptor and decreases the HTRF ratio (emission intensity at 665 nm/emission intensity at 620 nm). Binding inhibition rates were calculated using the HTRF ratio and IC_{50} values were calculated by logistic curve fitting. Three independent tests were conducted.

Table 1 DSP-5336 selectively inhibited the cell growth of human leukemia cell lines. Cells were seeded in 96-well plates and DSP-5336 at a range of concentrations was added. After incubating for 7 days, cell viabilities were measured using PrestoBlue Cell Viability Reagent. IC₅₀ values were estimated based on the cell viability data, using the sigmoid Emax model.

Cell line	MLL- γ /NPM1 mutation	IC ₅₀ (nM)
MV4-11	MLL-AF4	10.2
MOLM-13	MLL-AF9	14.7
KOPN-8	MLL-ENL	30.8
OCI-AML3	NPM1 mutation	15.3
HL-60	None	> 10000
MOLT-4	None	> 10000
Reh	None	> 10000

・細胞評価系～白血病細胞に対する選択的薬理効果～

DSP-5336の細胞レベルにおける薬理効果を種々のヒト白血病細胞株にて検証した。DSP-5336は、MLL遺伝子転座を有する3種のヒト白血病細胞株 (MLL-AF4陽性細胞; MV4-11, MLL-AF9陽性細胞; MOLM-13, MLL-ENL陽性細胞; KOPN-8) に対し低濃度 (IC₅₀; 10~30 nM) で増殖抑制効果を示す一方、MLL遺伝子転座を有さない3種のヒト白血病細胞株 (HL-60, MOLT-4, Reh) に対しては全く増殖抑制を示さなかった (Table 1)。加えて、NPM1遺伝子変異 (NPM1c) を保有するOCI-AML3細胞 (MLL遺伝子転座なし) に対しても増殖抑制効果を示したことから、野生型MLLの機能を介して増殖する白血病細胞に対しても薬理効果が期待される (Table 1)。以上の結果からDSP-5336がMENIN-MLL結合依存的な白血病細胞

(MLL転座またはNPM1変異を有する白血病細胞) の増殖を選択的に抑制することが示された。

新薬開発におけるPOM (Proof of mechanism) の証明には、薬剤の分子作用機序に基づいた効果指標となる薬力学的バイオマーカー (Pharmacodynamics marker; PDマーカー) が必要となる。DSP-5336は、MENIN-MLL結合阻害により白血病関連遺伝子の発現を抑制し、白血病細胞 (芽球) の増殖を抑制し分化を誘導する作用機序を有する。そこで、ヒトAML細胞株の一つでありMLL-AF4転座を有するMV4-11細胞を用い、DSP-5336処理によるPDマーカー変動を確認した。その結果、MENIN-MLL相互作用に伴い発現するHOXA9、MEIS1などの未分化マーカー遺伝子 (白血病関連遺伝子) において、DSP-5336濃度依存的な発現量減少が確認された。更に、骨髄球系細胞における終末分化マーカーであるCD11bにおいて、DSP-5336濃度依存的な発現量増加が確認された (Fig. 3)。以上の結果は、DSP-5336がMENIN-MLL蛋白結合阻害することで白血病発症に深く関与する未分化マーカー遺伝子の発現を抑制し、分化誘導を引き起こすことを示唆している。

B) *in vivo*における薬理効果

DSP-5336は、経口薬として開発されておりマウスを用いた薬物動態試験において良好なPKプロファイル (薬効発揮に十分な血中暴露) が確認されている。ヌードマウス皮下にMLL遺伝子転座を有するヒトAML細胞株 (MV4-11細胞) を移植した担がんモデル [Cell Line-Derived Xenograft (CDX) model] における薬効試験では、毒性所見が観察されない投与量である50 mg/kg/BID (p.o.) において薬剤投与後10日に全試験個体 (5/5例) での完全な腫瘍縮退が観察され、

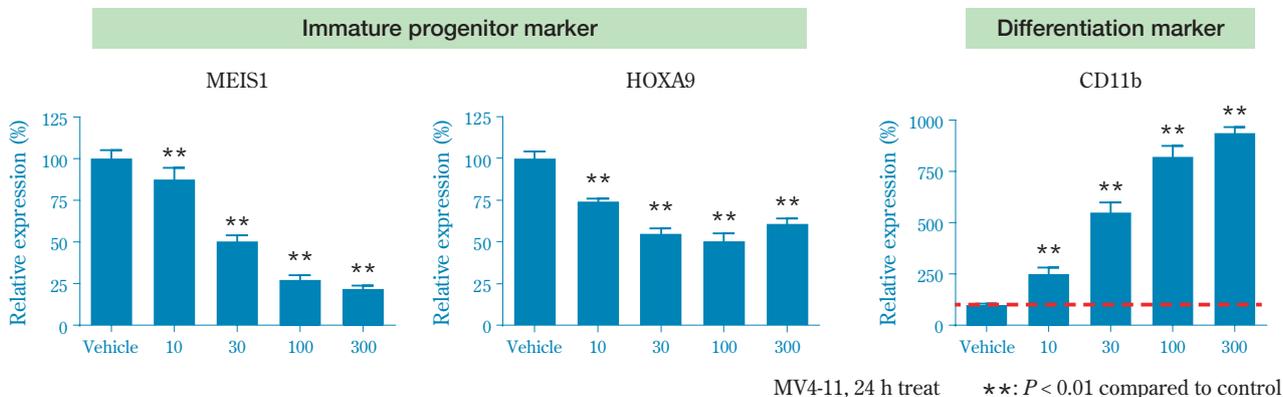


Fig. 3 DSP-5336 modulates the expression of MENIN-MLL-associated PD markers in the MV4-11 cell line. RT-qPCR was performed on MV4-11 cells after treatment with DSP-5336 for 24 hours. The expression levels of HOXA9, MEIS1, and CD11b were normalized to GAPDH and referenced to the vehicle-treated control. Values are presented as mean ± S.D. (n = 6). ** P < 0.01 vs vehicle (the Dunnett's test).

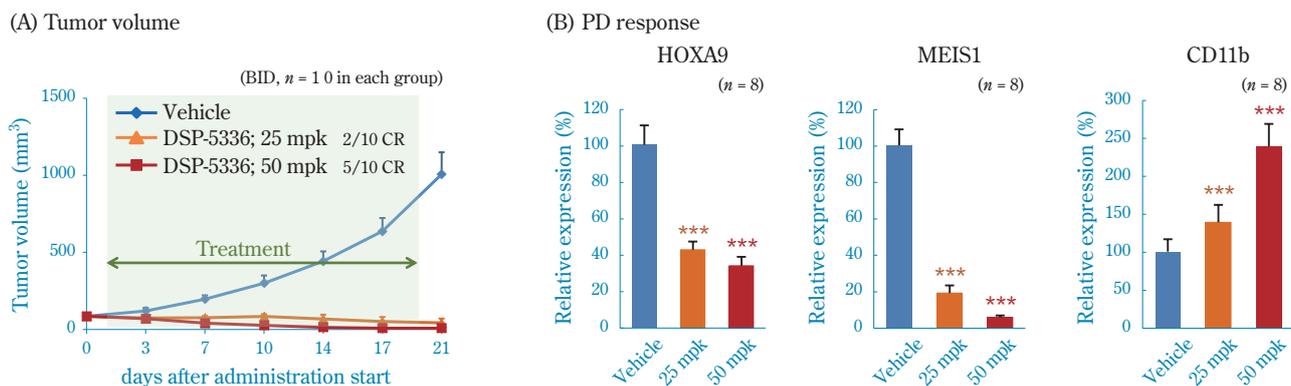


Fig. 4 DSP-5336 demonstrated antitumor activity with a corresponding PD response in a subcutaneous MV4-11 xenograft model.

(A) MV-4-11 cells were subcutaneously inoculated into NOD/SCID mice. The dosing formulations were administered orally twice daily for 20 days. Values are presented as mean \pm S.D. ($n = 10$). *** $P < 0.001$ vs vehicle group (the Dunnett's test). CR, complete remission.

(B) MV-4-11 cells were subcutaneously inoculated into NOD/SCID mice. The dosing formulations were administered orally twice a day on days 1 and 2, and once a day on day 3. After administration on day 3, the tumors were collected, and RT-qPCR was performed. The expression levels of HOXA9, MEIS1, and CD11b were normalized to GAPDH and referenced the vehicle-treated group. Values are presented as mean \pm S.D. ($n = 8$). *** $P < 0.001$, ** $P < 0.01$ vs vehicle group, (the Dunnett's test).

低用量となる25 mg/kg/BID (p.o.)においても投与量依存的に有意な腫瘍増殖抑制が観察された (Fig. 4A)。本薬理試験において残存腫瘍組織におけるPDマーカー変動解析を行ったところ、薬剤投与量依存的な腫瘍の未分化性を示す遺伝子マーカー (HOXA9, MEIS1) の有意な発現低下 (Fig. 4B) と単球・顆粒球系細胞における終末分化マーカー (CD11b) の有意な発現上昇 (Fig. 4B右) が観察されている。以上の結果から、DSP-5336はマウス生体内において薬理効果を示すに十分な薬物動態プロファイルを示すと共に、主だった毒性所見を示さない薬物濃度においてMLL融合遺伝子を有するヒト白血病細胞の増殖を抑制し分化を促すことが確認された。

トランスレーショナルリサーチ；ヒト臨床検体における有効性

新薬の開発において、患者を対象とした臨床試験を行う前にマウスなどのモデル動物を用いた非臨床試験は必要不可欠である。この一方で、実験動物を用いた非臨床試験結果と、患者を対象とした臨床試験結果の乖離が新薬開発における課題となっている²⁰⁾。本課題における原因として、非臨床試験で用いられる“がん細胞株”と“実臨床におけるがん細胞”の違いが考えられる。非臨床試験で汎用される“がん細胞株”は、長期培養を経て樹立される過程において、オリジナルのがん細胞から遺伝子変異やエピジェネティック変化などが加わり、培養条件に適した増殖能の高いクローンとして選択されていることから、実臨床における

がん細胞の性質を必ずしも維持していない。そこで、DSP-5336の開発においては、臨床試験における確度を高める目的から、国立がん研究センターが保有する急性白血病患者検体を用いたトランスレーショナル・リサーチ (橋渡し研究) を行った。

A) 白血病臨床検体を用いた *ex vivo* 薬理評価

急性骨髄性白血病 (AML) 患者より採取された骨髄単核球を半固形培地 (SCF, IL-3, GM-CSF含有) に播種すると臨床検体に含まれる白血病幹細胞の強い増殖性に起因する白血病細胞コロニーが形成される (コロニーフォーメーションアッセイ)。本アッセイ系を用いMLL-AF6融合遺伝子を有する急性骨髄性白血病患者検体におけるDSP-5336の薬理効果を検討した結果、DSP-5336を100 nMで処理することで顕著な白血病コロニー形成阻害が観察された (Fig. 5A&B)。この際、白血病コロニーは形態学的に未分化な細胞より構成される大型コロニー形成 (Blastコロニー) を特徴とするが、DSP-5336処理によりBlastコロニーの消失および分化した顆粒球細胞から構成される小型コロニー (G/Mコロニー) への変化が観察された (Fig. 5A&C)。更に、コロニー形成細胞における遺伝子発現変動を確認した結果、PDマーカーとなる腫瘍未分化性を示す遺伝子 (HOXA9, MEIS1) の発現低下と単球・顆粒球系細胞における終末分化マーカー (CD11b) の発現上昇を確認した (Fig. 5D)。以上の結果は、DSP-5336が“実臨床における白血病細胞”に対し十分な薬効を示すと共に、その作用機序が白血病細胞に対する増殖阻害と分化誘導にあることを示している。

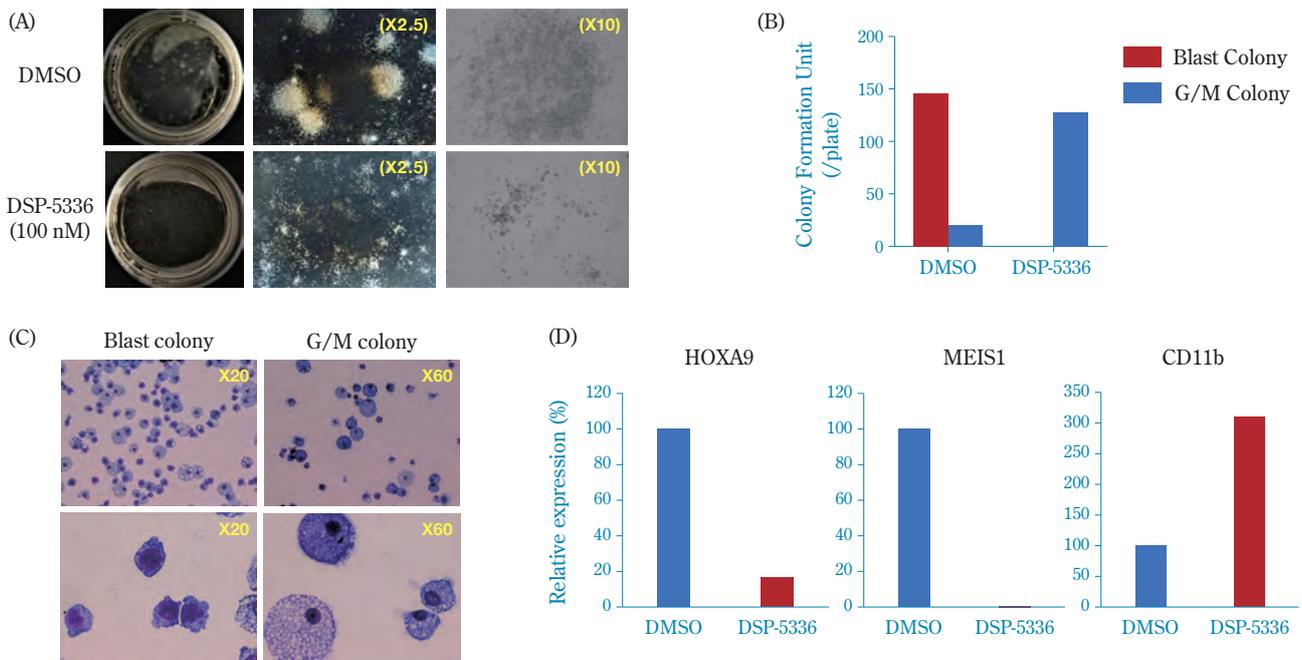


Fig. 5 DSP-5336 showed *ex vivo* efficacy in primary patient samples with MLL-AF6.

Primary patient samples were treated with DSP-5336 (100 nM) or DMSO for 10 days.

Representative images of colonies (A) and Wright-Giemsa-stained cytopsin (C) for primary patient samples with MLL-AF6.

The number of blast and G/M colony formation units was counted (B).

RT-qPCR was performed on primary patient samples after treatment with DSP-5336 for 10 days. The expression levels of HOXA9, MEIS1, and CD11b were normalized to GAPDH and referenced to DMSO-treated controls (D).

また臨床検体において作用機序に基づくPDマーカー変化が観察されたことから、臨床試験におけるPDマーカーとしての有用性を示す結果と考えられる。

B) Patient-derived xenograft (PDX) modelにおける薬理評価

AML患者由来骨髓細胞を高度免疫不全マウスに骨髓移植することで作製できるPDX (Patient derived xenograft) modelは、ヒト急性骨髓性白血病病態を反映した疾患モデルである^(20),21)。白血病細胞株を免疫不全マウスの皮下に移植するCDX (Cell Line-Derived Xenograft) modelは、簡便な試験であるもののヒト白血病の特徴である、末梢血における白血病芽球の出現、白血球増加、貧血などを伴う正常造血の阻害、肝脾腫といった表現型を呈さない問題点がある。一方、PDXモデルは、ヒトAML幹細胞がマウス骨髓内の至適微小環境に生着することで疾患発症するヒトAML臨床像を模した高次モデルである。このようにして作製されたPDXモデルを用いて薬理試験を行うことで、実際のヒト白血病における高い臨床予測性が期待できる。MLL-AF4融合遺伝子を保有するAML患者検体を用いて作成したPDX modelにDSP-5336を毒性所見が観察されない用量 (100 mg/kg/BID(p.o.)) で

28日間投与した結果、コントロール群は末梢血における白血病芽球 (ヒトCD45陽性細胞) の異常増殖を伴う致死性のAMLを発症するのに対し、DSP-5336投与群では血液学的完全寛解 (末梢血における白血病芽球 (ヒトCD45陽性細胞) の消失) を伴う有意な生存延長が確認された (Fig. 6A&B)。また、NPM1およびFLT3/IDH2/DNMT3Aに遺伝子変異を保有するAML患者由来の骨髓細胞を移植することで作製したPDXモデルにおいても、DSP-5336 (25, 50, 100 mg/kg/BID (p.o.)) を28日間投与することで末梢血中の白血病芽球が消失し、致死性の白血病が寛解することを確認した (Fig. 6C&D)。本モデルにおいては、25 mg/kg/BID (p.o.) という低用量でも完全寛解を誘導していることから本剤の強い薬理効果が確認された。以上の結果は、DSP-5336のヒト白血病に対する高い有効性を示すと同時に臨床試験における高い治療効果を期待させる内容である。

臨床試験

新規MENIN-MLL結合阻害剤として創生されたDSP-5336は、さまざまな非臨床研究の結果を基にグローバル治験申請を行い、米国 (2021年7月) 日本

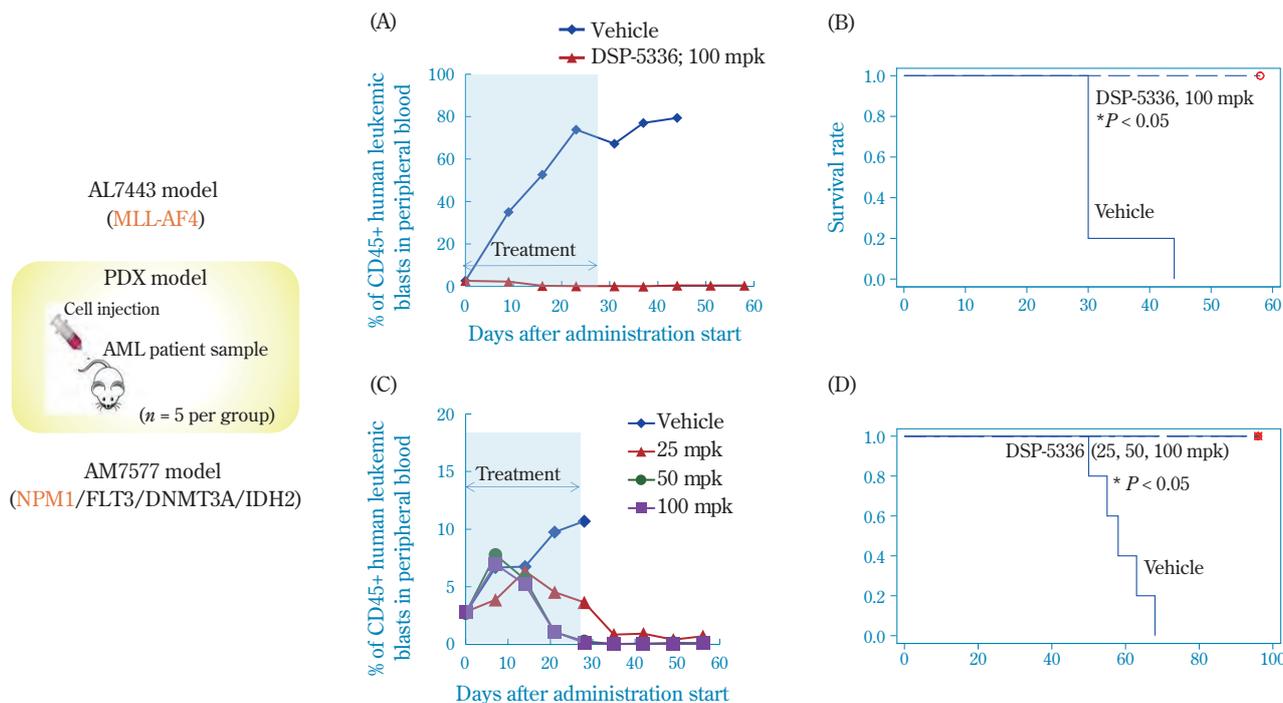


Fig. 6 DSP-5336 induced complete remission and significantly prolonged of survival in the PDX models. Primary patient-derived leukemia cells with MLL-AF4 or NPM1 mutations were transplanted into NOD/SCID mice, and the tumor burden was determined by the frequency of human CD45-positive cells in peripheral blood using flow cytometry. Dosing was initiated when the mean tumor burden was approximately 3%. The dosing formulations were administered orally twice daily for 28 d. (A and C) The tumor burden in the peripheral blood was analyzed weekly. Values represent mean (n = 5). (B and D). Kaplan-Meier survival curves of vehicle- or DSP-5336-treated mice in the PDX model. * P = 0.0037 vs vehicle group, (log-rank test).

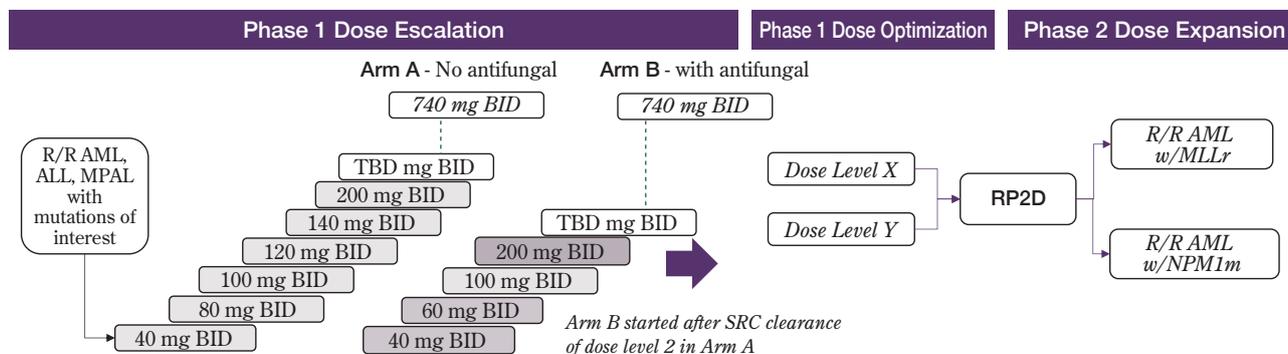


Fig. 7 Clinical study design of DSP-5336

- Dose escalation is guided by a Bayesian Logistic Regression Model
- Phase 1 was narrowed to include only patients with mutations of interest (e.g., MLLr or NPM1m), as documented by the standard of care testing prior to enrollment.

(2021年12月)、カナダ (2022年2月) において治験申請が受理され、現在臨床第I/II相試験が進行中である。本臨床試験の概要としては、非臨床安全性評価試験の結果を踏まえヒト初回投与量を80 mg/man/dayとし、1480 mg/man/dayを臨床第I相パートにおける最大投与量と設定している。これに加え、白血病患者において感染症予防の観点からしばしば使用されるアゾール系抗真菌薬が、DSP-5336の代謝安定性に影

響を及ぼす可能性を配慮し、臨床第I相パートは全ての再発・難治性急性白血病 (R/R Acute Leukemia) 患者を対象にアゾール系抗真菌剤の有無により2群 (アームAおよびアームB) に分けて用量漸増試験を実施している。本臨床第I相パートにおいて安全性、有効性、薬力学的マーカーの変化、アゾール系抗真菌薬の影響を加味したPK値等に基づき臨床第II相試験推奨投与量 (RP2D) を決定し、臨床第II相パートで

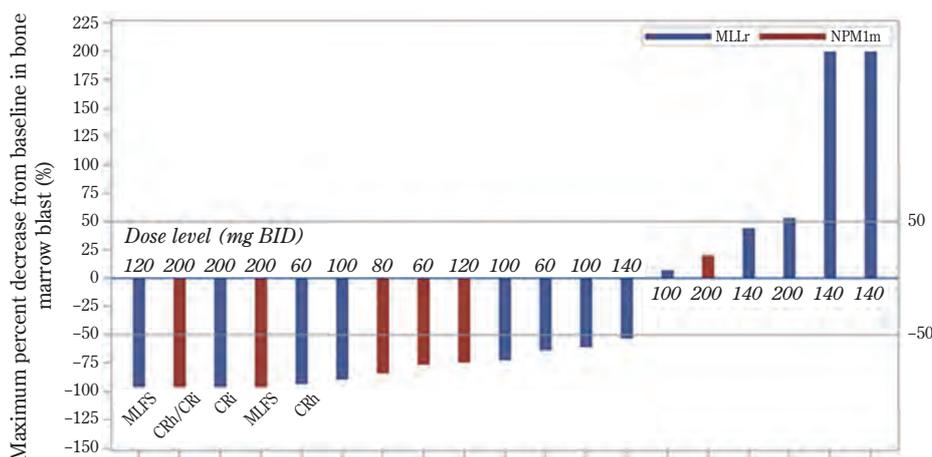


Fig. 8 Clinical activity in Phase I part

- 17 patients had MLLr, 9 pts had NPM1m, and 17 had other genetic subtypes
- At 200 mg BID/Arm B (highest dose tested), there were 4 evaluable patients at the cut-off (3 w/NPM1m, 1 w/MLLr)
- 1 achieved CRh/CRi, 1 achieved CRi, 1 achieved MLFS, all patients cleared peripheral blasts, and all are ongoing
- 2 additional patients with MLLr also achieved responses per ELN 2017 at lower doses (CRh/CRi and MLFS)

は、MLL遺伝子転座陽性R/R AMLとNPM1変異陽性R/R AMLを対象に2アームに分けての有効性・安全性評価を計画している (Fig. 7)。本臨床試験計画の下、データカットオフ時点までにDSP-5336の投与が行われた患者 (43例) においてMLL転座陽性 (17例) およびNPM1変異陽性 (9例) の一部において本剤の薬理効果が確認されつつある (Fig. 8)。具体的には、アゾール系抗真菌剤併用群 (アームB) において400 mg (200 mg BID)/man/day投与が行われた患者4例 (MLL転座陽性: 1例、NPM1変異陽性: 3例) の内、3例において末梢血中の白血病芽球の完全消失が確認されている。この3症例における詳細としては、正常造血の回復を伴わない血液学的寛解 (CRh/CRiおよびCRi; 2例) と骨髄検査に基づく形態学的寛解 (MLFS: 1例) であり、用量が漸増されることでMLL転座およびNPM1変異を有する白血病における本剤の有効性が示されつつある (Fig. 8)。現在までの用量漸増試験において用量制限毒性は確認されておらず、今後の用量最適化によりさらに明確な薬効が発揮されることが期待される。

おわりに

MLL遺伝子転座を有するAMLは化学療法の感受性も低く極めて予後不良である。また、MLL転座は小児白血病において非常に多く検出されることから、晩発性障害のない分子標的薬による治療法の確立が求められている。以前よりMLL遺伝子転座の結果生じるMLL融合タンパク質や、MLL融合タンパク質により発現誘導されるHOXA9, MEIS1といった白血病関連

因子を標的とした創薬研究は試みられてきたが、これら転写因子を低分子創薬の標的とすることは難しかった。そこでわれわれはMLL融合蛋白質がMENINと相互作用することで白血病を引き起こす分子機構に着目し、MENINとMLLのタンパク質間相互作用を阻害する低分子によるアプローチに取り組むことでDSP-5336の創生に成功した。DSP-5336は、MLL転座およびNPM1変異を有するAML細胞株に対して特異的に強い薬理効果を示し、明確な作用機序・それに伴う臨床で使用可能な薬力学的マーカーなどが確認されていたことから、非臨床研究段階において臨床試験での強い効果が期待されていた。これに加え本剤の非臨床薬理研究では、トランスレーショナルリサーチを取り入れ、MLL転座およびNPM1変異遺伝子変異を有するAML患者検体における有効性を示すことにより臨床試験における成功確度・期待値を高める取り組みを行った上で臨床研究が開始されている。これら一連の非臨床研究は、京都大学との連携プロジェクト (DSKプロジェクト) において、MENIN-MLLタンパク質結合の発見者である横山 明彦先生 (現国立がんセンター鶴岡) との共同研究からスタートし、トランスレーショナルリサーチにおける北林 一生先生 (国立がんセンター築地) との共同研究および、AMED「産学連携医療イノベーション創出プログラム」基本スキーム (ACT-M) の採択などを通じた産学連携を生かし推進されてきた²²⁾。このようにして創生され価値が高められてきたDSP-5336は、臨床第I/II相試験が進行中であり用量を漸増する過程において、対象とする遺伝子変異を有するAML患者における有効性が確認されつつある。MLL転座陽性およびNPM1変異 (併発遺伝子

変異あり)陽性のAMLには有効な治療法が存在しないことから、DSP-5336は革新的治療薬として現行の治療戦略を変え、当該患者の予後を劇的に改善することが期待されている。

引用文献

- 1) WHO, WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th Edition, (2017).
- 2) H. Dohner *et al.*, *Blood*, 129(4), 424 (2017).
- 3) B. J. Druker *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 355(23), 2408 (2006).
- 4) G. Saglio *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 362(24), 2251 (2010).
- 5) R. Champlin and R. P. Gale, *Blood*, 69(6), 1551 (1987).
- 6) E. Papaemmanuil *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 374(23), 2209 (2016).
- 7) M. L. Gulley *et al.*, *J. Mol. Diagn.*, 12(1), 3 (2010).
- 8) C. S. Chen *et al.*, *Blood*, 81(9), 2386 (1993).
- 9) A. T. Look *et al.*, *Science*, 278(5340), 1059 (1997).
- 10) J. M. Hilden *et al.*, *Blood*, 108(2), 441 (2006).
- 11) J. L. Hess *et al.*, *Trends Mol. Med.*, 10(10), 500 (2004).
- 12) A. Yokoyama, *Cell*, 123(2), 207 (2005).
- 13) A. Yokoyama, *Cancer Cell*, 14(1), 36 (2008).
- 14) Y. Shima, *Leukemia*, 31(10), 2200 (2017).
- 15) O. Chan *et al.*, *Blood Adv.*, 8(5), 1075 (2024).
- 16) O. M. Dovey *et al.*, *Blood*, 130(17), 1911 (2017).
- 17) A. W. White *et al.*, *Expert Rev. Mol. Med.*, 10, e8 (2008).
- 18) B. J. Druker *et al.*, *Nat. Med.*, 2(5), 561 (1996).
- 19) J. Grembecka *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 285(52), 40690 (2010).
- 20) Y. Saito *et al.*, *Trends Immunol.*, 41(8), 706 (2020).
- 21) M. Almosailekh and J. Schwaller, *Int. J. Mol. Sci.*, 20(2), 453 (2019).
- 22) (国研)日本医薬研究開発機構, “産学連携医療イノベーション創出プログラム (ACT-M/MS)(医療分野研究成果展開事業) 令和4年度終了課題の事後評価について”, https://www.amed.go.jp/program/list/19/02/001_jigo2023.html (参照2024/4/10).

PROFILE



清水 崇史
Takafumi SHIMIZU

住友ファーマ株式会社
がん創薬研究ユニット
創薬第1グループマネージャー
博士 (生命科学)

機械学習による 高分子一次構造の推定



住友化学株式会社

エッセンシャルケミカルズ研究所

城本 征治

工藤 寛之

板東 晃徳

Estimation of Molecular Structures of Polymers Using Machine Learning

Sumitomo Chemical Co., Ltd.

Essential Chemicals Research Laboratory

Seiji SHIROMOTO

Hiroyuki KUDO

Akinori BANDO

The molecular structure of polymers was estimated using experimental values of viscoelasticity and molecular weight distribution. This estimation was achieved through a combination of a viscoelastic simulation and machine learning with Bayesian estimation. The sample utilized was high-pressure low-density polyethylene with branching chains. Using the methods described before, we obtained a molecular structure that accurately reproduced the experimental values. The derived molecular structure was then compared with reports of direct observation of a single molecular chain. The comparison confirmed a general correspondence between the number of branched chains per molecule and the ratio of branching chain length to backbone chain length.

はじめに

高分子の成形加工では熔融粘弾性の影響が大きく、分子構造と粘弾性の関係の理解が重要である。粘弾性は高分子を構成する化学種、分子形状、分子量や分子量分布などの分子構造に依存する。特に直鎖と分岐鎖とでは分子構造に起因する粘弾性の違いが顕著であり、その結果、成形加工性が大きく異なる。例えば、直鎖で分子量分布が比較的狭い直鎖状低密度ポリエチレン (LLDPE) は高速加工時の延伸切れが起きにくい、高せん断速度での熔融粘度が高い¹⁾ため加工機への負荷が高い。また、流動時に歪み硬化しないため、フィルム加工における樹脂の加工安定性に劣る。一方、長鎖分岐を有する高圧法低密度ポリエチレン (LDPE) の粘弾性や加工性はLLDPEと逆の傾向を示す。このように、LLDPEとLDPEは、化学種は同一であるが分子構造の違いに起因して粘弾性および成形加工性が異なる。

分岐高分子の熔融粘弾性は、これまで理論と実験の両面から多くの研究が報告されてきた^{1)~3)}。これらの理論モデルは、精密に重合され分子形状が特定されている高分子の粘弾性を精度高く予測できること

が確かめられている。Dasら^{4),5)}は粘弾性理論に基づいたシミュレーターbob-rheology⁶⁾を開発した。計算負荷の低いシミュレーターであり、短時間で分子構造の異なる高分子の粘弾性を予測できる。van GurpとPalmenら⁷⁾は、線形粘弾性から分岐構造の存在を推定する方法 (vGPプロット) を提案した。外部から与えられた歪みに対する高分子の応答である複素弾性率 $|G^*|$ と位相 δ との関係から、分岐鎖の存在を確認できることを示した。

近年、人工知能や機械学習に関する技術の発展に伴い、材料開発の分野でもデータ科学を積極的に活用する動きが盛んである。性能予測に基づくハイスループットスクリーニングに加えて、データ処理の高度化にも利用されている。例えば、データベースに類似するX線回折プロファイルの登録がなく、結晶構造が未知である粉末結晶の構造解析は、熟練者でも労力を要する。Leeら⁸⁾は、測定されたX線回折プロファイルから、シミュレーションと進化的アルゴリズム、Bayes最適化を組み合わせた逆解析を行い、X線回折プロファイルを再現する結晶構造の生成を報告している。

本稿では、高分子の粘弾性特性に関するシミュレー

ションや機械学習を概観した後、当社で構築したシミュレーションとBayes最適化を組み合わせた解析技術の特徴と、長鎖分岐を有する高分子の一次構造の推定への適用について説明する。

高分子のレオロジー

1. 高分子鎖の緩和

高分子鎖の分子運動は二つの基本的なモデルで理解されている。一方は非絡み合い系に適用できるRouseモデルであり、他方は絡み合い系に適用できる管モデルである。管モデルに適用される高分子鎖はRouseモデルであるが、このモデルは絡み合い相互作用を有する高分子溶融体に適用できる。これは、高分子溶融体では排除体積効果と流体力学相互作用が実質的に無視できるためと理解されている。本研究に用いた試料の分子量は絡み合い点間分子量よりも十分に高いため、管モデルが適用できる。直鎖高分子の緩和挙動は、de Gennes⁹⁾の理論を基礎として、DoiとEdwardsによる管モデルで基本が確立された^{10)–14)}。管モデルは、高分子鎖はお互いに横切れないとする位相幾何学に基づく。管モデルは、外部から与えられた歪みにより配向および伸長した高分子鎖が、短時間側では収縮運動で、長時間側ではreptation運動により緩和するモデルである。

高分子にはLDPEのように分岐鎖を有する形状がある。分岐鎖によるレオロジー的な影響が観測される最短的分岐鎖長 M_a は、絡み合い点間分子量 M_e の2倍以上で、影響が顕著に表れるのが5–6倍以上の長さとの報告がある^{15)–17)}。高分子鎖の絡み合い点間分子量は化学種に依存し、分岐鎖形状によらず直鎖と同等と報告されている^{18)–21)}。H形、pom-pom形、くし形など複数の分岐点を有する高分子鎖の緩和は、階層緩和^{1)–3), 22)–25)}と動的管膨張^{26)–31)}との組み合わせで説明できる。

分岐鎖高分子の階層緩和機構を、長さの異なる複数の分岐鎖を有するくし形を例に、Fig. 1(a)を用いて説明する。最初に鎖長の短い分岐鎖が、主鎖を取り囲む管への引き込み (Arm Retraction, AR) により緩和する。緩和した分岐鎖は他の鎖と絡み合わないため、分岐点において摩擦点として作用する。鎖長の短い分岐鎖から、順次AR緩和する。最終段階では、主鎖が複数の摩擦点を有する直鎖として緩和する。この階層緩和モデルは、分岐鎖の短時間緩和を考慮して改良された²⁾。その後、多段の分岐を扱うことのできるBranch-on-Branch (BoB) モデルがDasらにより提案された^{4), 5)}。BoBモデルは、くし形高分子の粘弾性解析において良好な結果が示された³²⁾。多分岐鎖のダイナミクスに関する同様な理論モデルは、実験値を良好に再現できている^{3), 24), 26)}。

Marrucci²⁶⁾により提案された動的管膨張についてFig. 1(b)を用いて説明する。着目した鎖の緩和の進行とともに他の鎖との緩和が起きるため、周囲の鎖との絡み合い点数が低下する。このため、鎖の周囲の管が膨張する。これが動的管膨張機構である。分岐鎖が収縮緩和した後は、主鎖は分岐鎖を摩擦点として有する直鎖として振る舞い、膨張した管中でreptation緩和する。動的管膨張理論は分岐鎖にも展開された^{27), 33)}。動的管膨張理論は多分散系へも拡張され^{30), 34)}、鎖の張力の再平衡化が修正された³¹⁾。

2. 応力緩和シミュレーション

分岐鎖高分子の粘弾性を理解するために、応力緩和シミュレーションを行った。高分子の最長緩和時間は、分子鎖の局所の運動時間と比較して桁違いに長いいため、全原子モデルに基づいたシミュレーションは計算負荷が高すぎて実用的ではない。高分子鎖全体の運動は二種類のパラメータ、つまり、絡み合い長さ (管直径 a 、絡み合い点間分子量 M_e) と緩和時間あるいは分子鎖の摩擦係数 ζ により特徴づけられる。高分子鎖

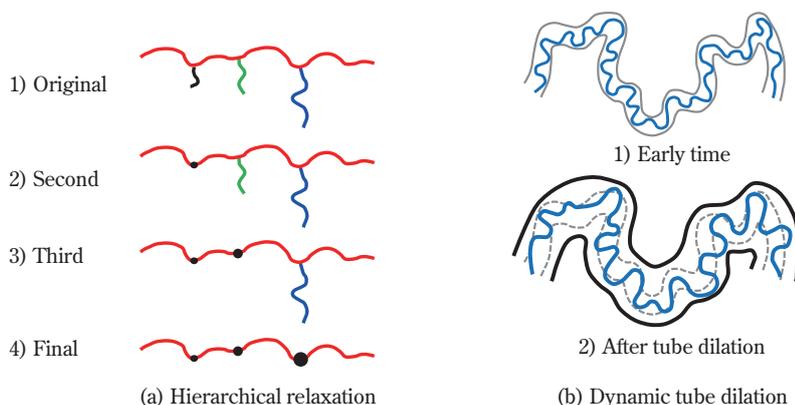


Fig. 1 Conceptualization of algorithm for hierarchical relaxation of a comb-branched polymer

の化学種が同一の場合でも、鎖の一次構造（直鎖、分岐鎖等）が鎖の運動に影響を与える。

大変形応力緩和シミュレーションには、Masubuchiらにより開発されたNaplesを用いた³⁵⁾。試料としてKirkwoodらが報告したポリイソプレン（PI）を参考にした³⁶⁾。Kirkwoodらはマクロモノマーを用いた精密な重合により、分子量分布が狭く長鎖分岐を有するPIを得た（PI-C）。比較のために主鎖の分子量が等しい直鎖PI（PI-L）をモデル化して用いた。試料の特徴をTable 1に示す。ここで、 M は鎖の分子量を、 M_b は主鎖の分子量を、 M_a は分岐鎖の分子量を、 D_b は主鎖の分子量分散度を、 D_a は分岐鎖の分子量分散度を、 q は分子当たりの分岐鎖数を、 ϕ_b は主鎖の分子量分率を、 ϕ_a は分岐鎖の分子量分率をそれぞれ表す。

高分子にステップ状の変形を与えた後の緩和弾性率 $G(t, \gamma)$ は式(1)で定義される。ここで、 σ は応力を、 t は時間を、 γ は歪みをそれぞれ表す。

$$G(t, \gamma) = \sigma(t) / \gamma \quad (1)$$

Fig. 2にステップ状のせん断歪み γ を0.5–5の範囲で与えた後の緩和弾性率を示す。ここで、 τ_R はRouse緩和時間を、 τ_k は特性緩和時間を、 τ_d は最長緩和時間をそれぞれ表す。 τ_R は変形により配向および伸長した鎖の収縮緩和時間を、 τ_k はRouse緩和からreptation緩和へ移行する緩和時間を、 τ_d は鎖の形態が歪み印可前の

平衡状態へ戻る緩和時間をそれぞれ表す。PI-Lの緩和弾性率は時間の経過とともに低下する。また、印加した歪みの増加とともに緩和弾性率が低下する。 $\gamma < 1$ の線形領域では、鎖は配向するが伸長しないため、鎖の収縮による絡み合い点数の低下がほぼなく、線形領域での応答を示す。一方、 $\gamma > 1$ の非線形領域では、伸長した鎖がRouse緩和により収縮して絡み合い点数が減少する。応力を支える鎖当たりの絡み合い点数が減少するため、外部から与える歪みの増加とともに緩和弾性率が低下する。

PI-Cの緩和弾性率は時間に対する低下が小さくなった後に、再び大きく低下した。このように、PI-Cは2段階で緩和する挙動が観察された。短時間側の緩和挙動は分岐鎖の収縮緩和に対応し、 τ_{branch} は分岐鎖の緩和時間を表す。長時間側の緩和挙動は、分岐点間的主鎖の収縮緩和とreptation緩和にそれぞれ対応する。このように、PI-Cの緩和弾性率の低下はPI-Lと比較して遅く、 τ_d が長かった。また、歪みの増加による弾性率の低下の程度はPI-Cの方が小さかった。

線形領域の緩和弾性率 $G(t, 0)$ で無次元化した緩和弾性率 $G(t, \gamma) / G(t, 0)$ をFig. 3に示す。PI-Lの場合、 $2\tau_R$ 程度までの時間で鎖全体が収縮緩和して不均一な張力が解消される。この時点で鎖あたりの絡み合い点数が極小となり弾性率が低下する。次いで、 τ_k までに鎖周囲の管が平衡長へ戻る。 τ_k 以降はreptation緩和し、絡み合い点数が平衡状態へ戻る。各歪みにおけ

Table 1 Molecular characteristics of the materials used for the viscoelastic simulation

Code	M	M_b	M_a	D_b	D_a	q	ϕ_b	ϕ_a
PI-L	85,100	–	–	1.05	–	0	1.0	0.0
PI-C	132,000	85,100	10,200	1.05	1.05	4.6	0.64	0.36
PI-Ma2	179,000	85,100	20,400	1.05	1.05	4.6	0.48	0.52
PI-Ma3	226,000	85,100	30,600	1.05	1.05	4.6	0.38	0.62
PI-q8	173,000	85,100	10,200	1.05	1.05	8.6	0.49	0.51
PI-q12	214,000	85,100	10,200	1.05	1.05	12.6	0.40	0.60

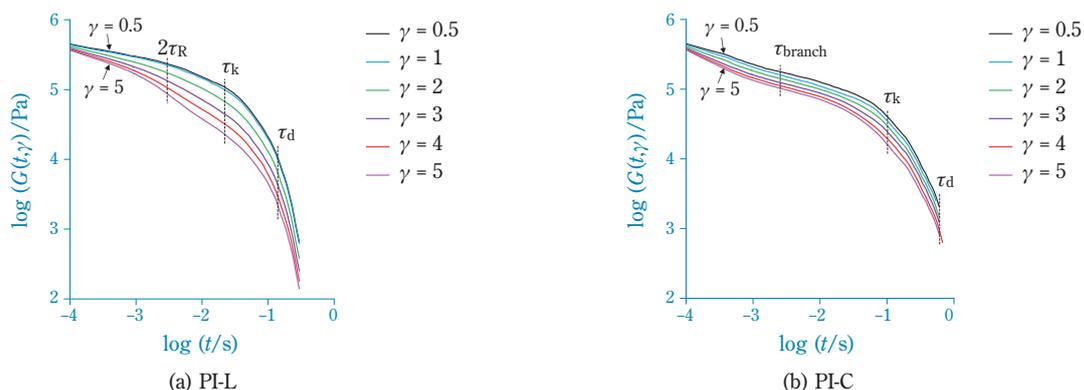


Fig. 2 Relaxation modulus after large-scale step shear strain

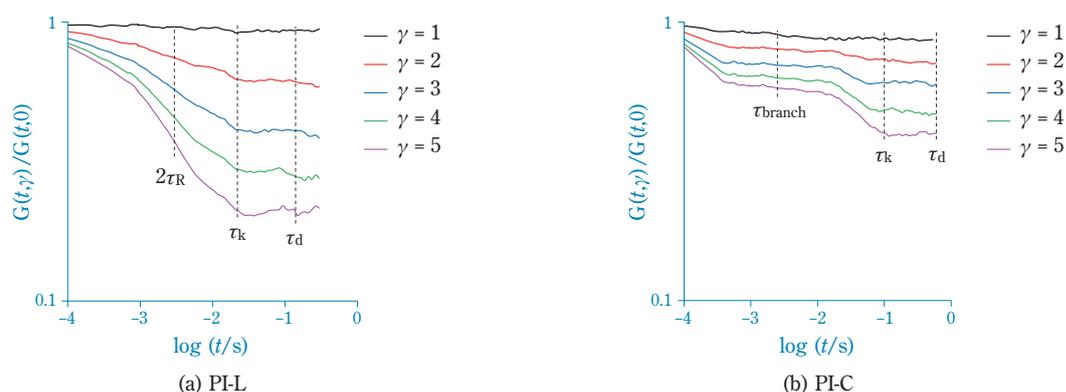


Fig. 3 Relaxation modulus normalized by the linear relaxation modulus

る無次元化弾性率が一定であり、それぞれの緩和機構がreptationである。このように、与えられた大変形後の鎖の収縮緩和により、鎖当たりの絡み合い点数が減少して弾性率が低下する。

PI-Cの場合、無次元化弾性率は2段階で低下した。短時間側の τ_{branch} までに一段階目の応力緩和が起き、分岐鎖や主鎖の末端鎖が収縮緩和する。全体に対する分岐鎖の分率が高くなく、また、この時点では分岐点間の主鎖は運動できないため弾性率の低下度合いは小さい。 τ_{branch} 以降は、分岐鎖は星形鎖と同様にAR緩和し、鎖長が平衡化する。また、鎖全体の周囲の管が膨張する。分岐鎖は τ_k までに緩和が終了し、それ以降は分岐点における摩擦点として振る舞う。 τ_k 以降に主鎖が膨張した管内でreptation緩和する。このように、分岐高分子は、分岐鎖、主鎖の2段階で階層緩和する。分岐高分子の分岐鎖および主鎖の緩和による応力緩和の合計は、直鎖のそれよりも小さい。これは、分岐鎖は直鎖と比較して短絡み合い点数が少ないこと、さらに、主鎖の緩和前には動的管膨張し、他の鎖との絡み合い点数が減少するためである^{37)–39)}。

3. vGPプロット

(1) 理論

高分子の粘弾性の理解には、vGPプロットが有用である。弾性体へ正弦振動を与えた場合、Hookeの法則に従い応力が歪みに比例するため、歪みに対する応力の位相は 0° となる。これに対して粘性体はNewtonの法則に従い、応力は歪み速度に依存する。歪み速度は歪みの時間微分であり、歪みに対して $\pi/2$ ($= 90^\circ$) だけ遅れるため、粘性体の応力の位相は歪みより $\pi/2$ だけ遅れる。つまり、外部からの変形に対する弾性体の応答の位相は 0° に、粘性体の応答の位相は 90° となる。

van GurpとPalmenは、外部から与えた歪みに対する弾性体と粘性体の応答のずれに着目した⁷⁾。物質の応

答である複素弾性率 $|G^*|$ と位相 δ の関係 (vGPプロット) から、分子構造と粘弾性の関係を議論した。ここで、 δ および $|G^*|$ は次式で与えられる。

$$\delta = \tan^{-1}(G''/G') \quad (2)$$

$$|G^*| = (G''^2 + G'^2)^{1/2} \quad (3)$$

ここで、 G' は貯蔵弾性率を、 G'' は損失弾性率を、 δ は損失正接 $\tan\delta$ の位相をそれぞれ表す。温度-時間換算則に基づくと、高 $|G^*|$ 側は短時間側あるいは低温側に対応するため、高分子の応答は弾性的であり δ は 0° に近い。一方、低 $|G^*|$ 側は長時間側あるいは高温側に対応し、高分子の応答は粘性的となるため、 δ は 90° に近づく。このように、vGPプロットは高分子の粘弾性的な応答の指標となる。vGPプロットにより分岐鎖の影響を議論できることが報告されている^{40)–42)}。

(2) vGPプロットシミュレーション

粘弾性シミュレーターbob-rheology⁶⁾は、化学種と分子形状に依存したパラメータにより、高分子の動的粘弾性と一軸伸長粘度を低負荷かつ高速で計算できる。分子形状、分子量、分子量分布に制限がなく、あらゆる高分子に対応できる。この一方、扱える化学種は一種類に限られ、単独重合体には対応しない。

分岐構造の粘弾性へ与える影響を調べるために、Table 1に示す試料を用いてbob-rheologyによる粘弾性シミュレーションを行った。PI-Cに対して分岐鎖長の異なる試料 (PI-Mb2, PI-Mb3) および分岐鎖数の異なる試料 (PI-q8, PI-q12) を用い、分子形状の粘弾性への影響を確認した。Fig. 4に各試料のvGPプロットを示す。単分散直鎖であるPI-LのvGPプロットは、高 $|G^*|$ 側で極小値を示した。これは、高周波数側に対応しており擬平衡弾性率 G_N^0 を表す。高 $|G^*|$ 側では位相 δ が 0° に近く弾性的な挙動を示すが、 $|G^*|$ が低下するほど δ が 90° に近づき、粘性的な挙動が支配的

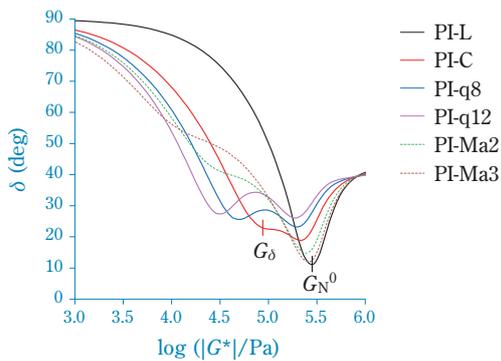


Fig. 4 Relationship between complex modulus $|G^*|$ and phase angle δ

となった。単分散分岐鎖であるPI-CのvGPプロットには極小値が2点観察された。高 $|G^*|$ 側の極小値は分岐鎖の緩和に対応する。低 $|G^*|$ 側の極小値 G_δ は主鎖の緩和に対応する。このように、直鎖ではvGPプロットに単一の極小値しか観察されなかったが、分岐鎖は複数の極小値が観察された。

分岐鎖数 q のvGPプロットへの影響を調べた(PI-C、PI-q8、PI-q12)。分岐鎖数の増加により、極小値 G_δ は低 $|G^*|$ 側シフトした。これは、分岐鎖数の増加により他の鎖との絡み合いが緩和しにくくなるため、極小値が長時間側へシフトしたと考えられる。また、極小値は高 δ 側にシフトしたが、これは、分岐鎖の緩和の長時間化により、主鎖の周囲が動的管膨張し、粘性的な挙動になったためと考えられる。

分岐鎖長 M_a のvGPプロットへの影響を確かめた(PI-C、PI-Ma2、PI-Ma3)。分岐鎖長の増加により、分岐鎖の緩和を反映する極小値 G_δ が低 $|G^*|$ 側シフトした。これは、分岐鎖数の増加と同様な理由によると考えられる。また、分岐鎖数が増加した場合と比較して、極小値 G_δ は大きく高 δ 側にシフトした。これは、分岐鎖長の増加による緩和時間の増大により、主鎖周囲の動的管膨張が進展して主鎖が緩和する段階では粘性的な挙動になったためと考えられる。

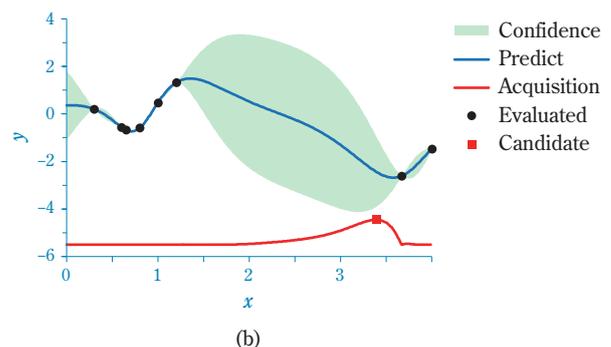
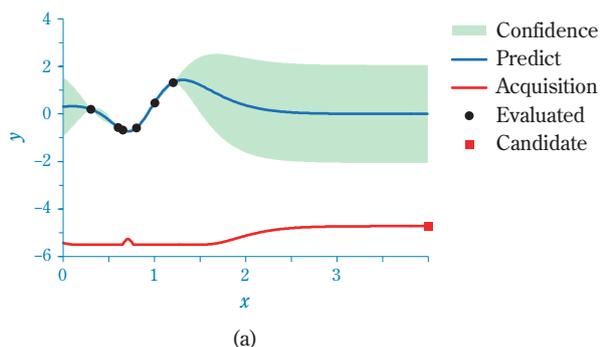


Fig. 5 Bayesian optimization after 6 (a) and 8 (b) iterations

分析データの解析技術

分析データの解析において、スペクトルなどの1次元データを、非線形最小二乗法を用いて理論式や現象論的数式でフィッティングを行い、構造に関する特徴量を得ることは従来から一般的になされている。理論式がある場合には物理的に意味のある特徴量を得ることができ、材料設計にフィードバックすることができる。実際の製品は複雑な構造のため理論式でフィッティングできるケースは少ないが、シミュレーション技術の発展に伴い、シミュレーションによって分析データを計算できるケースは増えてきている。シミュレーションで分析データをフィッティングすることができれば、材料設計にフィードバック可能な構造情報を得ることができる。

シミュレーションで分析データをフィッティングする場合に重要なポイントとして、計算時間と適切な解への収束性が挙げられる。1回のシミュレーションに要する時間が長いほど、少ない回数で最適解に収束することが好ましい。シミュレーションの入力値と出力値の関係が複雑になるほど局所解にトラップされて適切な解に収束することが難しくなる。リバースモンテカルロ法⁴³⁾、遺伝的アルゴリズム^{44)–45)}、Bayes最適化⁸⁾などのさまざまな最適化手法を用いたフィッティングが利用されてきており、非線形最小二乗法よりも効率よく最適解に収束することが容易になってきている。

近年特に注目を集めているのは、少ない回数で最適解に収束することができるBayes最適化である。Bayes最適化は、ガウス過程回帰などの機械学習モデルを用いて、説明変数(入力変数)から目的変数(出力変数)を予測する。ガウス過程回帰の特徴は目的変数の予測値の標準偏差も同時に評価する点にある。簡単なケースとして説明変数(x)と目的変数(y)のいずれも1次元の場合の目的変数の最小化の例をFig. 5に示す。試行した説明変数の周辺の標準偏差は小さく、そこから離れた範囲の標準偏差は大きくなる。

Bayes最適化は予測値ではなく、獲得関数を用いて最適化を行う。獲得関数とは、予測値とその標準偏差を用いて表現される関数であり、不確実性を加味して次の評価すべき点を選ぶための基準となる。Fig. 5(a)では、予測値は $x = 0.7$ 近傍が最小値となっているが、標準偏差を考慮した獲得関数が最大となる $x = 4.0$ が次の候補として選ばれている。Fig. 5(b)ではFig. 5(a)よりも小さい値が2回の評価の追加で見つかっている。局所解にトラップされにくくなり、効率的に最適解に収束する特徴を示している。

試料および実験

1. 試料

機械学習による分子構造の推定には、工業的なポリエチレン (PE) を用いた。高压法プロセスで重合されたメルトフローレート (MFR) が2.0 g/10 min、密度が924 kg/m³のLDPE (F200-0) である。また、メタロセン触媒を用いて気相プロセスで重合されたMFRが0.1 g/10 min、密度926 kg/m³のLLDPE (PE-A) も用いた。試料の特徴をTable 2に示す。

Table 2 Molecular characteristics of F200-0 and PE-A

Code	MFR g/10 min	Density kg/m ³	M_n g/mol	M_w g/mol	M_w/M_n
F200-0	2.0	924	18,700	72,200	3.8
PE-A	0.1	926	16,400	129,600	7.9

2. 粘弾性

動的粘弾性の測定方法を以下に示す。試料を熱プレス機を用いて150 °Cで溶融、加圧した後に、温度30 °Cの冷却プレスにて冷却し、厚さ2 mm、直径25 mmの円盤状試験片を作成した。動的粘弾性の測定装置としてTA Instruments社製ARES G2を用いた。試験片を直径が25 mmの平行平板の治具で固定し、温度が130–210 °C、動的歪みが5%の条件において窒素雰囲気下で測定した。得られた粘弾性の温度依存性から190 °Cにおけるマスターカーブを得た。

3. 分子量分布

GPCによる分子量分布測定方法を以下に示す。試料を温度が145 °Cの*o*-ジクロロベンゼンに溶解し、1 mg/mLの濃度に調整した。試料注入量は0.5 mLとし、3本の東ソー株式会社製GMH6-HTカラムで分離を行った。カラムオープン温度は140 °C、流量は1 mL/minとし、検出器には示差屈折計を用いた。分子鎖長は分子量が500–7,000,000 g/molの標準ポリスチレン

で較正し、GPC測定で得られた分子鎖長 A に Q ファクター17.7 g/mol·Åを乗じて、分子量 M に換算した。

解析方法

bob-rheology (ver. 2.5) を用いて、粘弾性シミュレーションを行った。190 °Cにおける絡み合い点間セグメント数は42、絡み合い時間は 2.5×10^{-8} s、動的管膨張指数は1.0とした。シミュレーションでは三成分系を仮定し、低分子量の成分Aは直鎖、中分子量の成分Bおよび高分子量の成分Cはくし形鎖とした。各成分の主鎖および分岐鎖の分子量分布には対数正規分布を仮定した。入力変数は、各成分の重量分率 ϕ_X 、主鎖の分子量 M_{Xbb} 、分岐鎖の分子量 M_{Xa} および本数 q_X 、分子量分散 D_X の13変数とした。ここで、Xは成分名を表す。

アルゴリズムの全体像をFig. 6に示す。はじめに、学習データセットを作成するため、分子構造を表す13変数に対し、複数の組み合わせをサンプリングした。得られた組み合わせに対して、シミュレーションにより粘弾性、および分子量分布を算出した。粘弾性における G' および G'' の実験値と計算値との誤差 E_{VE} を算出した。同様に、分子量分布の誤差 E_{MWD} を算出し、分子構造を説明変数、 E_{VE} および E_{MWD} を目的変数とする、データセットを作成した。

多目的変数Bayes最適化には、汎用プログラミング言語Pythonおよび多目的変数Bayes最適化パッケージMOBOpt⁴⁶⁾を用いた。ガウス過程回帰におけるカーネル関数は、複数の候補からグリッドサーチにより探索し、目的変数の予測精度が最も高いものを選定した。次に、データセットを用いてBayes最適化を実行し、目的変数を最小化する分子構造を推定した。ここで、Bayes最適化において、成分A~Cの重量分率

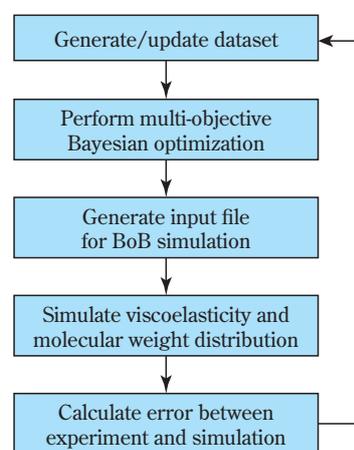


Fig. 6 Computational algorithm using multi-objective Bayesian optimization

の合計が 1.00 ± 0.01 となるよう、制約条件を設定した。誤差が小さくなると予測された分子構造についてシミュレーションを実施し、粘弾性および分子量分布を得た。シミュレーション結果から E_{VE} および E_{MWD} を算出し、データセットに加えた。更新したデータセットを用いたBayes最適化を繰り返し実行することで、最適解を探索した。

結果と考察

1. 機械学習による分子構造推定-1

(1) 実験値との比較

本解析方法で得られた試料の粘弾性をFig. 7に示す。複素粘度 η^* は次式により算出した。

$$\eta^* = [(G'/\omega)^2 + (G''/\omega)^2]^{1/2} \quad (4)$$

ここで、 ω は角周波数を表す。解析値は G' 、 G'' および η^* の実験値と良好に一致した。また、vGPプロットをFig. 8に示す。実験で得たvGPプロットは極小値を示しており、分岐鎖の存在が示唆された。これは、従来の報告を支持する結果であった³⁹⁾⁻⁴¹⁾。測定した範囲内で解析値は実験値を再現しており、定量的な妥当性が確認できた。解析で得られた分子量分布とGPCに

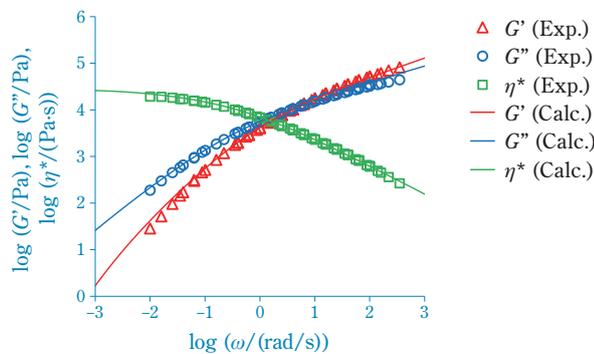


Fig. 7 Viscoelasticity of F200-0 obtained with combination of bob-rheology and machine learning methods with experimental data

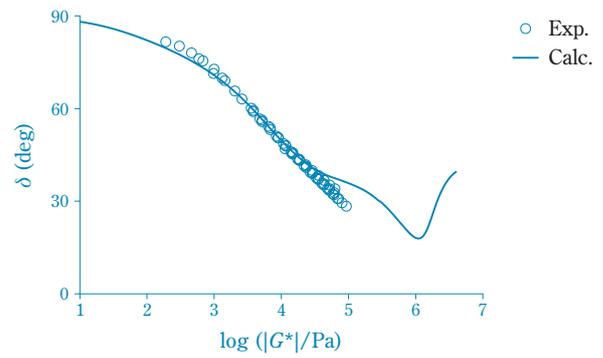


Fig. 8 vGP plot of F200-0 obtained with combination of bob-rheology and machine learning methods with experimental data

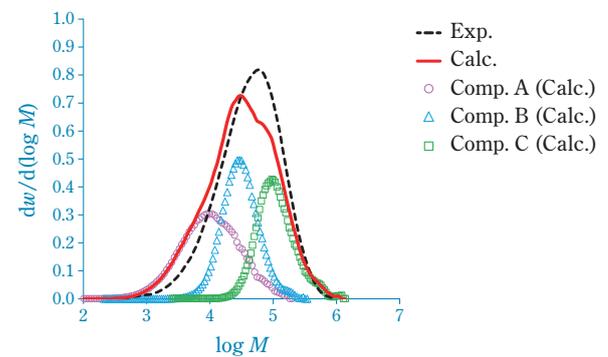


Fig. 9 Comparison of molecular weight distribution between simulated and experimental data

よる測定値との比較をFig. 9に示す。試料の分子量分散度 M_w/M_n は3.8であり、単峰性である。本解析では試料の成分数を3としたが、得られた分子量分布は実験値をおおむね再現できた。

(2) 機械学習で得た結果と実験値との比較

粘弾性シミュレーションをBayes最適化に基づいて機械学習して推定された分子構造をTable 3に示す。また、比較としてShinoharaらの原子間力顕微鏡 (AFM) 観察結果も併せて示す⁴⁷⁾。各成分を低分子量

Table 3 Comparison of the molecular structure obtained from the machine learning estimations and AFM imaging

	Simulation			AFM observation ⁴³⁾		
	Comp. A	Comp. B	Comp. C	Arm 1	Arm 2	Arm 3
M_w (g/mol)	17,000	69,000	232,000		275,000	
A_b (nm)	94	182	779		162	
A_a (nm)		43	74	10	18	31
Number of arms		4.9	7.2		3	
Average number of arms		3.8			3	
A_a/A_b		0.23	0.09	0.06	0.11	0.19
Average A_a/A_b		0.11			0.12	

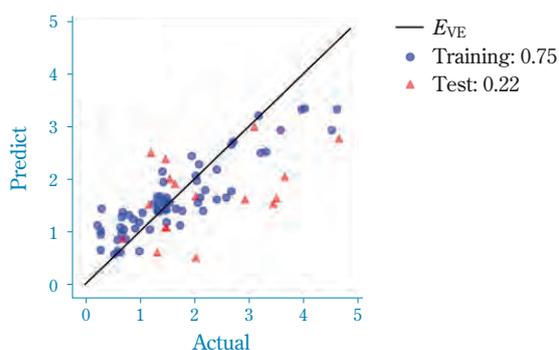
側からA、B、Cとした。各成分の分子量は、それぞれ17,000、69,000、232,000 g/molと求められた。また、成分Bおよび成分Cの鎖当たりの分岐鎖数 q は4.9、7.2であった。成分Bおよび成分Cの主鎖長 A_b に対する分岐鎖長 A_a の比 A_a/A_b は、0.23、0.09と予測された。また、各成分比率で加重平均した分子全体の q は3.8本、 A_a/A_b は0.11であった。

AFM観察に用いた試料は、機械学習に用いた試料と同一のF200-0であるが、溶媒に溶解した後に高分子量側の成分を分別したものである。このため、分子量や分子量分布の直接の比較はできない。そこで、 q および A_a/A_b を比較する。機械学習で得られた q の平均値は3.8であったが、AFM観察では3であった。また、機械学習で予測した A_a/A_b は0.11、観察結果は0.12であった。観察結果の検体数は1であったため、定量的な比較には障害があるが、両者の結果はおおむね一致したと考えられる。

2. 機械学習による分子構造推定-2

bob-rheologyとBayes最適化を適用した機械学習による分子構造の推定を試みた。試料にはPE-Aを用いた。目的変数として、bob-rheologyで得た粘弾性と実験値との誤差で求められる E_{VE} を用いた。さらに、GPC測定で得られた分子量分布とシミュレーションとの誤差 E_{MWD} も用いた。解析において、試料の成分数を3として、低分子量鎖を直鎖、中分子量および高分子量鎖を分岐鎖と定義した。

機械学習における回帰モデル作成では、全データの80%を学習用に、残りの20%をテスト用に分割して用いた。最適化における回帰モデルおよびテストデータの決定係数をFig. 10に示す。粘弾性の誤差 E_{VE} の訓練データとテストデータの決定係数はそれぞれ0.75、0.22であった。分子量分布の誤差 E_{MWD} の訓練データとテストデータの決定係数はそれぞれ0.94、0.42であった。これより、訓練データを用いた回帰モデルの信頼性は高いが、テストデータは十分ではなかった。



(a) Error of viscoelasticity

多目的Bayes最適化で得たパレート解をFig. 11に示す。学習データの80%を用いてモデルを構築し、決定係数により信頼性を確認した後に、全データを学習データとしてモデル構築した。Fig. 11の左下が両目的変数の誤差が少ない領域であり、本解析モデルによりパレート解が提案された。

機械学習で得られた分子構造の一つを選定し、その粘弾性をFig. 12(a)に示す。パレート解から、粘弾性の誤差が小さい結果を選択した。機械学習で得た分子構造の粘弾性は、測定した範囲内で実験値と良好に一致した。機械学習で得た分子構造の分子量分布をFig. 12(b)に示す。実験値と比較してやや低分子量であるが、分子量分布の形状はおおむね一致していた。粘弾性と分子量分布の実験値を同時に精度高く再現できる分子構造は得られなかった。解析で得た分子量分布は、GPC測定で得た実験値と差が認められたが、これは、以下の原因が考えられる。bob-rheologyの緩和アルゴリズムは、階層緩和機構と動的管膨張に基づいてモデル化されているが、実際の高分子鎖の緩和挙動を正確に表現しきれていないことが挙げられる。このため、粘弾性を精度高く再現するように分子構造を探索した場合、分子量分布に誤差が生じたと考えられる。

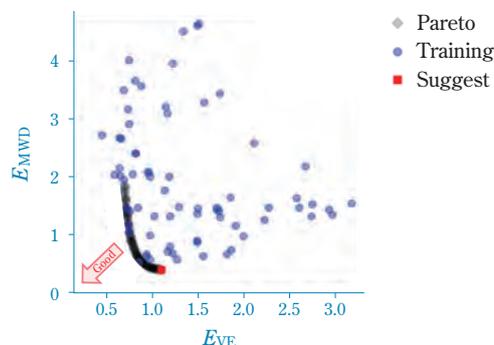
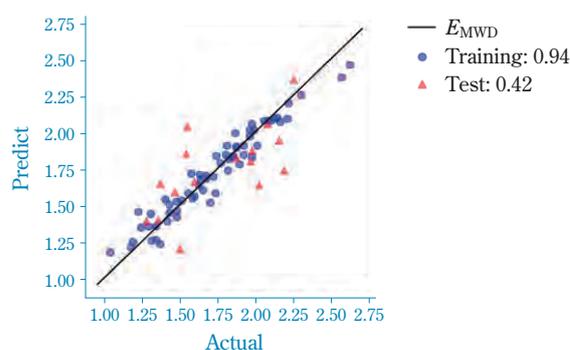


Fig. 11 Relationship between objective variables obtained from Bayesian optimization



(b) Error of molecular weight distribution

Fig. 10 Predictive machine learning modeling using viscoelasticity and molecular weight distribution

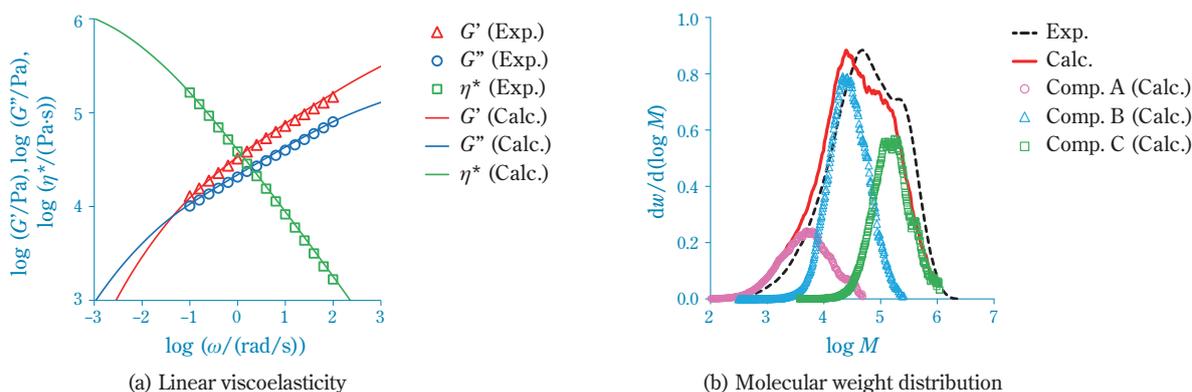


Fig. 12 Linear viscoelasticity and molecular weight distribution of PE-A obtained with experiment and molecular simulation applying the multi-objective variables Bayesian optimization method

おわりに

レオロジーシミュレーターbob-rheologyを用いた粘弾性シミュレーションとBayes最適化を組み合わせた解析を行い、樹脂の一次構造から粘弾性と分子量分布を得た。得られたシミュレーション結果と実験値との誤差を算出した。分子構造を説明変数とし、算出した誤差を目的変数とした機械学習を行い、分子形状を推定した。

分岐鎖を複数有する高分子鎖は、変形を与えられた後に、階層緩和と動的管膨張により緩和することが確かめられた。また、vGPプロットにより分岐鎖の存在を検知できることが分かった。LDPEの分子構造を粘弾性シミュレーションと機械学習の組み合わせで推定した結果を、分子鎖の観察結果と比較した。その結果、分岐鎖構造はおおむね一致しており、1本の分子鎖に数本程度の分岐鎖を有することが分かった。また、主鎖長に対する分岐鎖長は1割程度の構造であると推定された。また、分子構造が不明なPE-Aを機械学習した結果、粘弾性および分子量分布の実験値を再現することができた。このため、推定した分子構造は確からしいと判断される。

引用文献

- 1) R. G. Larson, *Macromolecules*, 34(13), 4556 (2001).
- 2) S. J. Park *et al.*, *Rheol. Acta*, 44(3), 319 (2005).
- 3) N. J. Inkson *et al.*, *Macromolecules*, 39(12), 4217 (2006).
- 4) C. Das *et al.*, *J. Rheol.*, 50(2), 207 (2006).
- 5) C. Das *et al.*, *Phys. Rev. E*, 74(1), 011404 (2006).
- 6) C. Das and D. J. Read, "bob-rheology", <http://sourceforge.net/projects/bob-rheology> (参照 2024/3/12).
- 7) M. van Gurp and J. Palmen, *Rheol. Bull.*, 67(1), 5 (1998).
- 8) J. Lee *et al.*, *npj Comput. Mater.*, 9, 135 (2023).
- 9) P. G. de Gennes, *J. Chem. Phys.*, 55(2), 572 (1971).
- 10) M. Doi and S. F. Edwards, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 2*, 74, 1789 (1978).
- 11) M. Doi and S. F. Edwards, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 2*, 74, 1802 (1978).
- 12) M. Doi and S. F. Edwards, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 2*, 74, 1818 (1978).
- 13) M. Doi and S. F. Edwards, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 2*, 75, 38 (1979).
- 14) M. Doi and S. F. Edwards, "The Theory of Polymer Dynamics", Oxford University Press (1986).
- 15) M. J. Struglinski and W. W. Graessley, *Macromolecules*, 18(12), 2630 (1985).
- 16) Y. H. Zang *et al.*, *Polymer*, 28, 1577 (1987).
- 17) 高橋 雅興, *高分子*, 47(11), 820 (1998).
- 18) J. Roovers and W. W. Graessley, *Macromolecules*, 14(3), 766 (1981).
- 19) J. Roovers, *Macromolecules*, 17(6), 1196 (1984).
- 20) J. Roovers, *Polymer*, 26(7), 1091 (1985).
- 21) W. W. Graessley and J. Roovers, *Macromolecules*, 12(5), 959 (1979).
- 22) T. C. B. McLeish, *Europhys. Lett.*, 6(6), 511 (1988).
- 23) D. R. Daniels *et al.*, *Macromolecules*, 34(20), 7025 (2001).
- 24) S. J. Park and R. G. Larson, *J. Rheol.*, 50(1), 21 (2006).
- 25) M. Kapnistos *et al.*, *Macromolecules*, 38(18), 7852 (2005).
- 26) G. Marrucci, *J. Polym. Sci., Polym. Phys. Ed.*, 23(1), 159 (1985).
- 27) R. C. Ball and T. C. B. McLeish, *Macromolecules*,

- 22(4), 1911 (1989).
- 28) A. E. Likhtman and T. C. B. McLeish, *Macromolecules*, 35(16), 6332 (2002).
- 29) H. Watanabe *et al.*, *Macromolecules*, 35(23), 8802 (2002).
- 30) S. J. Park and R. G. Larson, *Macromolecules*, 37(2), 597 (2004).
- 31) E. van Ruymbeke *et al.*, *Macromolecules*, 45(4), 2085 (2012).
- 32) C. Das *et al.*, *Rheol. Acta*, 58(3–4), 159 (2019).
- 33) T. C. B. McLeish, *Adv. Phys.*, 51(6), 1379 (2002).
- 34) E. van Ruymbeke *et al.*, *Macromolecules*, 47(21), 7653 (2014).
- 35) Y. Masubuchi *et al.*, *J. Chem. Phys.*, 115(9), 4387 (2001).
- 36) K. M. Kirkwood *et al.*, *Macromolecules*, 42(24), 9592 (2009).
- 37) Y. Masubuchi *et al.*, *Rheol. Acta*, 51(3), 193 (2012).
- 38) 城本 征治 ほか, “成形加工シンポジウム. 2010”, プラスチック成形加工学会 (2010), p.353.
- 39) 城本 征治 ほか, “レオロジー討論会講演要旨集”, 日本レオロジー学会 (2011), 発表番号3B07.
- 40) D. J. Lohse *et al.*, *Macromolecules*, 35(8), 3066 (2002).
- 41) S. Trinkle *et al.*, *Rheol. Acta*, 41(1–2), 103 (2002).
- 42) K. M. Zentel *et al.*, *RSC Adv.*, 11(52), 33114 (2021).
- 43) K. Hagita *et al.*, *Rheol. Acta*, 47(5–6), 537 (2008).
- 44) M. Wormington *et al.*, *Philos. Trans. R. Soc., A*, 357(1761), 2827 (1999).
- 45) A. Ulyanenko *et al.*, *physica B*, 283(1–3), 237 (2000).
- 46) P. P. Galuzio *et al.*, *SoftwareX*, 12, 100520 (2020).
- 47) K. Shinohara *et al.*, *Sci. Rep.*, 9, 9791 (2019).

PROFILE



城本 征治
Seiji SHIROMOTO

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)



板東 晃徳
Akinori BANDO

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



工藤 寛之
Hiroyuki KUDO

住友化学株式会社
エッセンシャルケミカルズ研究所
研究員

欧州連合 (EU) における植物保護製品 活性物質の承認/承認更新申請ドシエ 様式の変遷と今後の発展—その1



住化テクノサービス株式会社
登録・技術情報センター
原田 浩子
龍 みを
太田 美佳

Changes and Future Development in the Format of Dossier to be Submitted for the Approval/ Renewal of Approval of Active Substances Contained in Plant Protection Products in the European Union: Part 1

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

Since the Plant Protection Product (PPP) Directive 91/414/EEC entered into force, an applicant had to submit a dossier meeting Community requirements for the approval of an active substance (AS). Under the PPP Regulation 1107/2009 submission of dossier was also required for the renewal of approval of an AS. The format of dossier was revised several times therefore a considerable amount of time re-writing/re-formatting the existing dossiers was spent for preparation of the dossiers for the renewal of approval of the AS. In this article, the changes in the format of dossier are summarised as ‘Part 1’, and recent development of the structured and harmonised format and electronic submission of data, *etc.* will be summarised in ‘Part 2’, which is to be published next time.

はじめに

欧州連合 (European Union: EU) では、植物保護製品 (Plant Protection Product: PPP) 指令 (Directive) の発効から活性物質 (Active Substance: AS) の承認 (Approval) には申請者は欧州共同体 (European Community(ies): EC) の要求を満たすドシエ (Dossier) と呼ばれる申請書類一式を提出することになった。PPP指令がPPP規則 (Regulation) により置き換わった後では、承認だけでなく承認更新 (Renewal of approval) でもドシエの提出は要求されている。

PPP指令下でもPPP規則下でもドシエの様式 (Format) は幾度か改訂された。PPP指令下でのドシエ作成ガイドライン1998年改訂版は経済協力開発機構 (Organisation for Economic Co-operation and Development: OECD) ドシエ様式の基になった。OECDで採択されたドシエ様式、つまりOECDドシエ様式はOECD加盟国で使用されるようになったが、EUではこのOECDドシエ様式にさらなる改訂や追加が行われた。

ドシエの様式が幾度か改訂されたので、承認申請時

に提出したドシエの様式と承認更新申請で提出するドシエの様式が異なり、承認更新にはドシエの書き直しや再構成が必要となったASも多い。2021年からはドシエ提出用の特別なフォーマットとソフトウェアを使用したドシエの作成がEUでは必須となり、ソフトウェアへの情報の入力の手間がかかるようになった。

住化テクノサービス株式会社では、長年EUのPPPのAS承認/承認更新についての規制情報調査を実施し、承認/承認更新支援を行ってきた。PPPのAS承認/承認更新用に提出するドシエ様式がどのように改訂されたかの情報も収集してきた。また、ドシエ作成ガイドライン1998年改訂版でのドシエ作成も実際に経験している。

本稿ではその蓄積をもとに、ドシエ様式がどのように改訂されたかを「その1」として概説する。EUドシエ作成ガイドライン1998年改訂版やOECDドシエ様式で包含されていた問題とこれらの問題がその後の改訂でどのように対応されたかについては次回に「その2」として概説する。

本稿ではバイオサイド製品 (Biocidal Product: BP) 指令下でのドシエ様式に関するドシエ作成ガイダンス

についても触れている。しかしながら、これは過去に一部のPPPのAS承認ドシエがバイオサイド用のドシエ作成ガイドランスに従って作成されたこと、加えてBPのAS承認ドシエ作成ガイドランスの作成にあたってPPPのAS承認ドシエ様式が参考にされ、その際にいろいろな改善必要点の指摘があったことがその後のPPPのドシエ様式の改訂につながったためである。よって本稿では、BPのAS承認ドシエ様式の変遷までは網羅していない。

PPP指令下での植物保護製品AS承認ドシエの様式の変遷

植物保護製品の上市に関する指令 (Directive concerning the placing of plant protection products on the market: PPP Directive) 91/414/EEC¹⁾は1991年8月19日に官報 (Official Journal: OJ) に公表された。

加盟国 (Member States) はPPP指令91/414/EECに従うため必要な法律、規則、行政規定をこの指令の通知から2年以内に発効させると規定された (指令91/414/EEC第23条(1))。これにより1993年7月26日からPPP指令91/414/EECの規定が加盟国で実施されることになった。

PPP指令91/414/EECの附属書 (Annex) I「植物保護製品中に含有が認可された活性物質」は共同体で認可されたASのリストであった。

PPP指令91/414/EEC下では附属書IのASリストへの収載 (Inclusion) (指令91/414/EEC第5条) が承認を意味した。

PPP指令91/414/EECの通知から2年後に上市されていないAS、つまり新規ASではその最初の承認には要求事項が満たされていると認められなければならない (指令91/414/EEC第5条(3))。承認を得るには規定の要求事項を満たしたドシエが申請者から提出されることになった (指令91/414/EEC第6条(2))。

PPP指令91/414/EECの通知日から2年後に上市していたAS、つまり既存 (existing) ASに関して欧州委員会 (European Commission) は段階的な審査のプログラムを開始し、審査後に承認、つまり附属書Iへの収載、もしくは要求事項を満たさない場合や規定の期間内に必要な情報やデータを提出しなかった場合には非承認、つまり附属書Iに収載しないことを決定するとした (指令91/414/EEC第8条(2))。

ドシエの様式は、文書1663/VI/94「指令91/414/EEC附属書Iに活性物質収載 (第5条3と第8条2) のための完全 (complete) ドシエと概要 (summary) ドシエの作成と提示のガイドラインと基準」で示された。

このドシエ作成ガイドライン (Guidelines for the preparation of dossiers) は何度か改訂された。新規

ASの承認に提出するドシエは原則としてドシエ提出時のドシエ作成ガイドライン最新版に従って作成されるが、既存ASに関してはドシエ提出期限は既存AS審査規則により規定されており、既存ASが属する段階によりどのドシエ作成ガイドラインに従ってドシエ作成するかが決まった。PPP指令91/414/EEC下でのAS承認ドシエ作成に使用された代表的なドシエ作成ガイドラインをTable 1に示す。

既存第1段階 (1st stage) ASのドシエ提出期限は1994年4月28日にOJ公表された規則933/94²⁾により、1995年4月30日と規定された (規則933/94第2条)。従って、ドシエ作成ガイドライン1663/VI/94の1994年8月3日付第5改訂 (Rev.5)³⁾もしくは1995年1月31日付第6改訂⁴⁾に基づいてドシエ作成されたと考えられる。ドシエ作成ガイドライン1663/VI/94第5改訂と第6改訂の間には様式に関する大きな違いはない。

既存第2段階ASのドシエ提出期限は2001年4月7日にOJ公表された規則703/2001⁵⁾により、2002年4月30日と規定された (規則703/2001第2条)。既存第3段階ASは数が多かったため、2002年8月21日にOJ公表された規則1490/2002⁶⁾によりパート (Part) AとBに2分割され、ドシエ提出期限は、パートAが2003年11月30日、パートBが2004年11月30日と規定された (規則1490/2002第7条(1))。

既存第2段階と第3段階のASはドシエ作成ガイドライン1663/VI/94の1998年4月22日付第8改訂⁷⁾に基づいてドシエ作成された。

ドシエ作成ガイドライン1663/VI/94には、複数の改訂版が存在する。第5改訂より前の版や第6改訂と第8改訂の間の版も存在し、新規ASではTable 1に改訂の番号が示されていない改訂版でドシエ作成されたASも存在する。

PPP中に含有されるASには化学物質のデータ要求に従ったドシエ提出となるASと微生物のデータ要求に従ったドシエ提出となるASが存在するが、既存ASを段階分けした際に微生物ASは全て第4段階となったため、ドシエ作成ガイドライン1663/VI/94では微生物ASや微生物AS含有製品での記載例は示されていない。

ドシエ作成ガイドライン1663/VI/94第8改訂は、OECDドシエ様式の基になった。OECDではASを3分類し、ドシエ作成のためのガイドランスが3種類作成された。

化学物質 (Chemical substances)

「植物保護製品とその活性物質に係る試験成績提出に関するOECDガイドランス (ドシエガイドランス)」⁸⁾

微生物 (Microbials)

「微生物有害生物駆除製品と微生物有害生物駆除物質に係る試験成績提出に関するOECDガイドランス (微生物用ドシエガイドランス)」⁹⁾

Table 1 Major guidelines/guidance documents on the preparation of the dossiers for the approval of ASs under PPP Directive 91/414/EEC

Guidelines/guidance documents	1663/VI/94			Guidance documents used for the 4 th stage Parts A and D-F AS only*2			OECD Dossier guidance		
	Rev.5 (1994.08.03)	Rev.6 (1995.01.31)	Rev.8 (1998.04.22)	Sanco/10472/2003 Rev.5 (2004.07.06)	Sanco/10473/2003 Rev.4 (2004.07.06)	BP Dossier guidance (2002.03.28)	Chemical substances	Microbials	Pheromones & other Semiochemicals
Existing AS	○			-	-	-	-	-	-
1 st stage (1995.04.30)	Either version can be used			-	-	-	-	-	-
2 nd stage (2002.04.30)	-	-	○	-	-	-	-	-	-
3 rd stage	-	-	○	-	-	-	-	-	-
Part A (2003.11.30)	-	-	○	-	-	-	-	-	-
Part B (2004.11.30)	-	-	○	-	-	-	-	-	-
4 th stage*1	-	-	-	○ (Plant ext. only)	○ (Other than plant ext.)	-	-	-	-
Part A (2005.06.30)	-	-	-	○	○	-	-	-	-
Part B (2005.11.30)	-	-	-	-	-	-	-	-	○
Part C (2005.11.30)	-	-	-	-	-	-	-	○	-
Part D (2005.11.30)	-	-	-	-	-	○	-	-	-
Part E (2005.11.30)	-	-	-	-	-	○	-	-	-
Part F (2005.11.30)	-	-	-	-	-	○	-	-	-
Part G (2005.11.30)	-	-	-	-	-	-	○	-	-
New AS, Dossier submitted before 2004.12.31	Depends on the date of submission			-	-	-	-	-	-
New AS, Dossier submitted after 2004.12.31	-	-	-	-	-	-	○ Depends on type of AS		

*1: According to the Part, Sanco/10393/2004 Rev.4 (2004.10.08) indicated guidance document on the preparation of the dossiers

*2: Guidance documents used for the 4th stage Parts A and D-F AS were prepared/used for ASs belonging to specific Parts of the 4th stage. These guidance documents were not updates of 1663/VI/94.

フェロモンとその他情報伝達物質 (Pheromones and other Semiochemicals)

「フェロモンとその他情報伝達物質とその活性物質に係る試験成績提出に関するOECDガイダンス（フェロモンとその他情報伝達物質用ドシエガイダンス）」¹⁰⁾

2004年10月8日付文書Sanco/10518/2004「指令91/414/EEC附属書Iに活性物質収載（第5条3と第8条2）のための完全ドシエの作成と提示に関して食物連鎖および動物の健康に関する常任委員会（Standing Committee on the Food Chain and Animal Health）で作成のガイドライン」第3改訂¹¹⁾で2004年12月31日から提出のドシエはOECD様式で提出すると記された。新規ASに関してはOECD様式のドシエを既に引き受けられていることも記されていた。

既存第4段階ASは2004年12月24日にOJ公表された規則2229/2004¹²⁾によりその性質に応じて複数パートに分割され（規則2229/2004附属書I）、ドシエ提出期限は、パートAが2005年6月30日、パートB-Gが2005年11月30日と規定された（規則2229/2004第12条）。規則2229/2004の附属書IにはそれぞれのパートのASに関する説明はないが、規則2229/2004の草案である2004年4月8日付文書SANCO/10157/2004第5.2改訂¹³⁾の附属書Iでそれぞれのパートおよびパート下のグループに記されていたASに関する説明をTable 2に示す。

SANCO/10157/2004第5.2改訂では既存第4段階ASはパートA-Fに分割されていた。その後パートDに属

したASがパートDとEに分けられ、OJ公表された規則2229/2004附属書Iでは既存第4段階ASはパートA-Gに分割となった。

既存第4段階AS承認用に作成するドシエに関しては2004年10月8日付文書Sanco/10393/2004「指令91/414/EEC第8条(2)に示された審査プログラムの第4段階の物質のドシエならびに評価報告書草案（draft assessment reports: DARs）作成のガイダンス文書」第4改訂¹⁴⁾で示された。

文書Sanco/10393/2004は、ドシエ作成ガイドライン1663/VI/94もしくはSanco/10518/2004を改訂した文書ではなく、既存第4段階AS承認ドシエならびにDAR作成用に特別に作成された文書である。パートA-FのASに関して記されており、パートGが抜けているのは、規則2229/2004の草案である2004年4月8日付文書SANCO/10157/2004第5.2改訂を基に作成されたためと推測される。

前述のドシエ作成ガイドラインSanco/10518/2004第3改訂には2004年12月31日から提出のドシエはOECD様式で提出すると記されたに関わらず、既存第4段階ASの一部に関しては別の様式でのドシエ提出も可能とされた。

規則2229/2004の前文（recital）に、経済的な理由のみで多数のASが取り下げられるリスク回避にこの第4段階の作業プログラムでは方法を変える必要があり、あるグループのASには以前の3つの段階の作業

Table 2 Types of AS covered by the 4th stage of the review programme

Reg. 2229/2004 (OJ 2004.12.24)	SANCO10157/2004 (dated 2004.04.08)	Type of AS (This information was provided in SANCO/10157/2004 Rev.5.2; however, it was not provided in Regulation 2229/2004)
Part A	Group 1	Active substances for which the use is authorised in human foodstuffs or animal feeding stuffs in accordance with EU-legislation
	Group 2	Plant extracts
	Group 3	Animal products or derived thereof by simple processing
	Group 4	Commodity substances
	Group 5	Active substances which are used on stored plants or plant products
	Group 6	Repellants and attractants (other than pheromones or other semiochemicals)
Part B	Part B	Pheromones or other semiochemicals
Part C	Part C	Micro-organisms including viruses
Part D	Part D	Active substances which are used as rodenticides (products applied in plant growing areas (agricultural field, greenhouse, forest) to protect plants or plant products temporarily stored in the plant growing areas in the open without using storage facilities)
Part E		Active substances which are used on stored plants or plant products
Part F	Part E	Active substances which are Disinfectants <i>i.e.</i> products applied indirectly (for example for the disinfection or the disinfestation of empty store rooms or other structures and articles like greenhouses, growing houses, containers, boxes, sacks, barrels <i>etc.</i>) provided that the purpose of the use is to destroy organisms exclusively and specifically harmful to plants or plant products and that after the treatment only plants or plants products will be grown or stored in the treated structures
Part G	Part F	Active substances which are on the market in new Member States but are not on the market in existing Member States

プログラムのAS用に策定した様式や情報要求とは違うものにするのが適切と記載されていた（規則2229/2004前文（14））。

パートAのASのドシエ提出に対しては規則2229/2004で特別な条件（規則2229/2004第9条）が規定されていた。パートAのASは以下に示すグループ1-6のASであり、ヒトや環境へのリスクが低いと考えられるASであった。

グループ1

「EU規制に従ってヒトの食物もしくは動物の飼料への使用が認可されている活性物質」

グループ2

「植物抽出物」

グループ3

「動物製品もしくはそれから単純な加工で生成されるもの」

グループ4

「汎用物質」

グループ5

「貯蔵する植物もしくは植物製品に使用される活性物質」

グループ6

「忌避剤と誘引物質（フェロモンとその他情報伝達物質以外）」

文書Sanco/10393/2004中にはパートAのASのドシエ中に提示する情報とドシエ作成の支援となるガイダンス文書が示されていた。

パートAのASへのデータ要求に関しては、植物抽

出物には2004年7月6日付文書Sanco/10472/2003「植物もしくは植物抽出物から製造の植物保護製品の活性物質のデータ要求に関する作業文書草案」第5改訂¹⁵⁾で、植物抽出物以外は2004年7月6日付文書Sanco/10473/2003「ある種の化学活性物質とその物質を含有する植物保護製品のデータ要求に関する作業文書草案」第4改訂¹⁶⁾で必要なデータが示されており、これらが文書Sanco/10393/2004中でドシエ作成の支援となると記載されていたガイダンス文書であった。

パートB「フェロモンもしくはその他情報伝達物質」のASのドシエはOECDのフェロモンとその他情報伝達物質用ドシエガイダンスに従うこととされた。

パートC「ウイルスも含めた微生物」のASのドシエはOECDの微生物用ドシエガイダンスに従うこととされた。

パートD「殺鼠剤（植物生育地（農地、温室、森林）で植物もしくは貯蔵施設を使用せず野外の植物生育地で一時的に貯蔵される植物製品の保護に施用される製品）として使用される活性物質」、パートE（草案ではパートDの一部）「貯蔵される植物もしくは植物製品に施用される活性物質」およびパートF（草案ではパートE）「消毒剤である活性物質、間接的施用（温室、栽培ハウス、コンテナ、ボックス、サック、樽などの空の貯蔵室もしくはその他の構造物や物品の消毒もしくは有害生物駆除）で、施用の目的が植物や植物製品に特に有害な生物のみを殺すことで施用後は施用した構造物内には植物もしくは植物製品のみが生育もしくは貯蔵されることが条件」のASは

2002年3月28日付「バイオサイド製品の上市に関する指令98/8/EC下の試験成績の概要の作成と評価を含めたドシエ作成のガイダンスの技術的覚書（Technical Notes for Guidance: TNsG）（ドシエ作成と試験評価のTNsG）」¹⁷⁾に従うこととされた。

1998年4月24日にOJ公表されたバイオサイド製品の上市に関する指令（Directive concerning the placing of biocidal products on the market: BP Directive）98/8/EC¹⁸⁾下でもASの承認にはドシエの提出が必要だった。

規則2229/2004中にBP指令98/8/EC下でドシエ提出のASのドシエに関する条項（規則2229/2004第7条）があり、BP指令98/8/EC下で通知されているASの場合はBP指令98/8/EC下で提出したドシエの写しを提出してよいと規定されていた。

殺鼠剤として使用されるBPのASはBPの製品型式（Product type: PT）14「殺鼠剤」（指令98/8/EC附属書V）であり、既存AS/PTの組み合わせでPT14に該当する場合は既存AS/PT審査の第1段階としてドシエ提出期限は2000年9月8日にOJ公表された規則1896/2000¹⁹⁾でOJ公表日の20日後である発効日2000年9月28日の42カ月後、つまり2004年3月28日と規定されていた（規則1896/2000第7条(5)）。またBPのPTにはPT2「個人の家屋内や公衆衛生分野の消毒剤とその他のBP」（指令98/8/EC附属書V）も存在した。BP指令98/8/EC附属書Vで規定の各PTに該当する既存ASのドシエ提出期限は2003年11月24日にOJ公表された規則2032/2003²⁰⁾で4つのパートに分けて以下のように規定された（規則2032/2003附属書V）。

パートA（PT8, 14）：2004年3月28日

パートB（PT16, 18, 19, 21）：

2005年11月1日～2006年4月30日

パートC（PT1, 2, 3, 4, 5, 6, 13）：

2007年2月1日～7月31日

パートD（PT7, 9, 10, 11, 12, 15, 17, 20, 22, 23）：

2008年5月1日～10月31日

PPPの既存第4段階のパートD, E, FのASはBPドシエが作成されるため、BP指令98/8/EC下で提出したBPドシエの写しを提出してよいことになったと考えられる。

パートG（草案ではパートF）のAS「新規加入加盟国では上市しているが既存加盟国では上市していない活性物質」に属するASのドシエ提出はOECDのドシエガイダンスに従うこととされた。

PPP指令91/414/EEC下には承認更新の規定があった（指令91/414/EEC第5条(5)）。最初の附属書I更新（Annex I Renewal, AIR）であるAIR1の審査手順は2007年6月29日にOJ公表された規則737/2007²¹⁾により規定された。元のドシエと比べてASに関係する新

データとデータ要求の変更や初回承認からの科学技術知識の変更を反映した新しいリスク評価の提出が要求された（規則737/2007第6条(1)(b)）が、ドシエの提出とは規定されていなかった。新データと新しいリスク評価の提出期限は2008年8月31日と規定された（規則737/2007第6条(1)）。

ドシエ作成ガイドライン1663/VI/94第5改訂と第6改訂

既存化学物質ASで審査プログラムの第1段階の承認申請ドシエ作成に主に使用されたのが、ドシエ作成ガイドライン1663/VI/94第5改訂もしくは第6改訂であった。

ドシエ作成ガイドライン1663/VI/94第5改訂と第6改訂の間には様式に関する大きな違いはなかった。ドシエ作成ガイドライン1663/VI/94第5改訂と第6改訂でのドシエの構成をFig. 1に示す。

文書A-Oから構成されているのが完全ドシエ（Complete Dossier）、完全ドシエから文書Kである個々の試験報告書（Individual test and study reports）を抜いたのが概要ドシエ（Summary Dossier）であった。

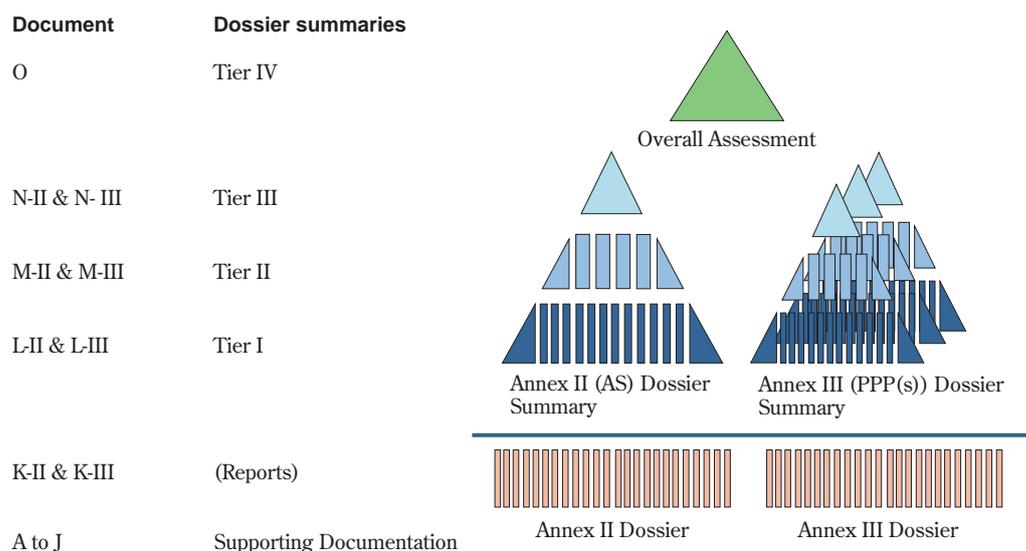
文書A-Jは支援証拠書類（Supporting Documentation）である。各文書の表題をTable 3に示す。

文書K-NはPPP指令91/414/EEC附属書IIに提示されたASに関するデータ要求と附属書IIIに提示されたPPPに関するデータ要求に分けられていたため、K-II、K-IIIのように表示された。

AS承認でドシエを提出するときにはそのASを含有する最低1つのPPPのドシエと一緒に提出しなければならなかった（指令91/414/EEC第6条(2)）。そのため附属書IIIに対応するドシエは複数存在する場合があった。

文書L-Nは、ASに対応する附属書IIドシエと各PPPに対応する附属書IIIドシエの概要、評価、判断である。文書Oは提出したドシエ（附属書IIドシエと1つ以上の附属書IIIドシエ）の全体評価であった。文書L-OはFig. 1で示したように階層構造になっていた。

階層（Tier）Iである文書Lには階層I概要と称されている個々の試験成績の概要とドシエの一部として提出した試験報告書等のリスト（データ要求項目順と著者名順）と申請者がその存在を知っていたが提出していない試験報告書等のリスト（著者名順）があった。階層I概要の中には、試験成績概要の標準的なフォームとは異なるフォームが使用される部分があった。同一性、物理化学性、施用、追加情報に関する部分や残留の圃場試験（supervised field trials）や環境運命挙動の土壌消失試験（soil dissipation studies）では別のフォームや別の様式での記載例が示されていた。データ要求に示されている試験で提出し



A Complete Dossier consists of Documents A through O.
 Summary Dossiers consist of the Complete Dossier excluding Document(s) K (Reports).
 (Reports): Individual test and study reports
 Tier I: Summary of the findings of individual tests and studies
 Tier II: Discussion and interpretation of groups of tests and studies
 Tier III: Applicant's overall assessment of individual dossier & a reasoned statement of conclusions reached
 Tier IV: Applicants overall assessment of the application (Annex II & III Dossiers) and a reasoned statement to justify the conclusions reached and the proposed decision

Fig. 1 Structure of Dossier to be prepared according to the guidelines for the preparation of dossiers 1663/VI/94 Rev.5 or Rev.6

Table 3 Titles of Supporting Documentation (Documents A-J)

Document	Title of document
Document A	Statement of the context in which the dossier is submitted
Document B	Collective dossiers – claim concerning steps taken and documentation
Document C	Labels
Document D	Summary of registrations or authorisations
Document E	Summary of uses and conditions of use Rev. 5 (Two documents: Documents E and E-1) E Details of the uses and conditions of use supported in relation to the proposed inclusion of the active substance in Annex I (GAPs) E-1 Information on approved uses, including those on non-food crops Rev. 6 (Four documents: Documents E-1, E-2, E-3 and E-4) E-1 Details of the uses and conditions of uses (GAPs), on food and feed crops, supported in relation to the proposed inclusion of the active substance in Annex I E-2 Information on all approved uses on non food and feed crops E-3 Concise summary of all uses reported E-4 Listing of Community maximum residue levels (MRLs) established for the active substance and, where relevant, of MRLs established by Member States
Document F	Commission Regulation (EEC) No 3600/92 Notification
Document G	Regulatory position (Community legislation) for formulants
Document H	Directive 67/548/EEC Safety Data Sheet for formulants
Document I	Other data on formulants
Document J	Confidential information

ない試験がある場合には、その正当な理由 (justification) は階層II概要に記載するとされていた。

階層IIである文書Mは階層II概要と称され、試験グループの概要と評価であった。階層IIIである文書N

は階層III概要と称され、附属書IIドシエ、附属書IIIドシエそれぞれの概要と評価であった。階層IVである文書Oは階層IV概要と称され、全体評価であった。階層はI-IVで4階層となっていた。

Table 4 Templates/examples provided in 1663/VI/94 Rev.5 or Rev.6 (Guidelines for the preparation of dossiers)

Required documents according to 1663/VI/94 Rev.5 or Rev.6	Template	Example
Document A	Statement of the context in which the dossier is submitted	-
Document B	Collective dossiers - claim concerning steps taken and documentation	-
Document C	Labels	-
Document D	Summary of registrations or authorisations	○ Appendix 3
Document E	Summary of uses and conditions of use	E-1,2 ○ Appendix 4 E-3 ○ Appendix 5
Document F	Commission Regulation (EEC) No 3600/92 Notification	-
Document G	Regulatory position (Community legislation) for formulants	-
Document H	Directive 67/548/EEC Safety Data Sheet for formulants	-
Document I	Other data on formulants	-
Document J	Confidential information	-
Document K	Individual test and study reports	-
Document L	Tier I summaries of individual tests and studies	○ Appendix 7 Part 4* ¹ , Part 5* ²
	(Tier I Reference list)	○ Appendix 7 Part 1 (Annex II Point 4.2.2, Point 5.2.2, Point 5.2.5, Point 5.3.2, Point 5.4.1, Point 5.5, Point 6.1, Point 7.1.3.2), Part 2 (Annex II Point 1-3 & 10), Part 3 (Annex II Point 3.4)
Document M	Tier II summaries and assessments of groups of tests and studies	○ Appendix 7 Part 6 Reference list
Document N	Tier III summaries and assessments of Annex II and Annex III dossiers	○ Appendix 8 (Annex II Point 1-3 & 10, Point 5) ○ Appendix 10 (Annex III Point 1-4 & 12, Point 7)
Document O	Tier IV overall assessment of the application and proposed decision	○ Appendix 9 (Annex II) ○ Appendix 11 (Annex III)

*1: Tier I summaries of individual supervised residue trials submitted in accordance with the section *residues in treated products, food or feed* (Annex II, point 6) should be compiled using this form

*2: Tier I summaries of soil dissipation studies (Annex II, point 7) should be compiled using this form

ドシエ作成ガイドライン1663/VI/94第5改訂と第6改訂では、Table 4に示すように文書A-JやL-Oの一部についてしかテンプレートや記載例が提供されていない。

ドシエ作成ガイドライン1663/VI/94第8改訂

既存化学物質ASで審査プログラムの第2段階および第3段階の承認申請ドシエ作成に主に使用されたのが、ドシエ作成ガイドライン1663/VI/94第8改訂であった。

既存化学物質ASで審査プログラムの第1段階の承認申請ドシエ作成に使用された第5もしくは第6改訂との主な違いは、支援証拠書類文書A-Jの一部の変更、階層構造になっていた文書L-O（階層I-IV）の階層が1つ減少して4つから3つになったこと、文書Oとして新たにチェック用のフォームが追加されたことであった。

文書A-Oに関する変更の概要をTable 5に示す。

階層I概要が個々の試験成績の概要から品質報告書（quality check）に替えられた。階層Iである文書Lは、

階層I品質報告書とドシエの一部として提出された試験報告書等のリスト（データ要求項目順と著者名順）と申請者がその存在を知っていたが提出していない試験報告書等のリスト（著者名順）となった。階層I品質報告書には2種のフォームが存在し、使用した試験法が規定の試験法であるかと規定の試験法でないかで使い分けることになった。試験報告書等のリストに関してはリストの様式が変更された。加えてリスト作成に際して申請者は詳細な文献調査（literature search）をすることとされた。

データ要求に示されている試験で提出しない試験がある場合には、その正当な理由は階層II概要に記載するのは変わらなかった。

階層I品質報告書には作物残留試験や土壌消失試験を除いては所見（findings）もしくは得られた試験結果の概要は含めないこととなった。作物残留試験や土壌消失試験に関しては品質報告書フォームではなく、別のフォームを使用して階層I品質報告書の代わりとなる階層I概要を作成することとなった。

Table 5 Comparison of required documents according to 1663/VI/94 Rev.5/Rev.6 and Rev.8 (Guidelines for the preparation of dossiers)

	Rev. 5 and Rev. 6		Rev.8
Document A	Statement of the context in which the dossier is submitted	=	Statement of the context in which the dossier is submitted
Document B	Collective dossiers – claim concerning steps taken and documentation	=	Collective dossiers – claim concerning steps taken and documentation
Document C	Labels	=	Labels
Document D	Summary of registrations or authorisations		D-1 Details of intended uses and conditions of use in the EU D-2 List of authorised uses in the EU and actual uses New D-3 Details of intended uses and conditions of use for which import tolerances are required
Document E	Summary of uses and conditions of use Rev.5: E Details of the uses and conditions of use supported in relation to the proposed inclusion of the active substance in Annex I (GAPs) E-1 Information on approved uses, including those on non-food crops Rev.6: E-1 Details of the uses and conditions of use (GAPs), on food and feed crops, supported in relation to the proposed inclusion of the active substance in Annex I E-2 Information on all approved uses on non food and feed crops E-3 Concise summary of all uses reported E-4 Listing of Community maximum residue levels (MRLs) established for the active substance and, where relevant, of MRLs established by Member States		E-1 Listing of EU and Member State MRLs New E-2 Listing of MRLs established in exporting countries and in non-EU OECD countries
Document F	Commission Regulation (EEC) No 3600/92 Notification	=	Article 8 (2) Notifications
Document G	Regulatory position (Community legislation) for formulants	=	Regulatory position (Community legislation) for formulants
Document H	Directive 67/548/EEC Safety Data Sheet for formulants	=	Directive 67/548/EEC Safety Data Sheets for formulants
Document I	Other data on formulants	=	Other available toxicological data on formulants
Document J	Confidential information	=	Confidential information
Document K	Individual test and study reports	=	Individual test and study reports
Document L	(Reference lists) Tier I summaries of individual tests and studies		Tier I quality checks for individual tests and studies and reference lists
Document M	Tier II summaries and assessments of groups of tests and studies		Tier II summaries and assessments of individual tests and studies and groups of tests and studies
Document N	Tier III summaries and assessments of Annex II and Annex III dossiers		Tier III overall summary and assessment, conclusions and proposed decision
Document O	Tier IV overall assessment of the application and proposed decision	New	Completed forms for the checking of dossiers for completeness

物理化学性試験には階層I品質報告書は不要とされた。分析法に関する報告書にも階層I品質報告書は不要とされた。

階層II概要は全ての試験について試験結果の検討と解釈を含めた試験成績の概要および考察となった。また個々の試験の簡潔だが包括的な概要も含めることとなり、以下に示す要素が盛り込まれることになった。

試験の参照番号

試験の適切な参照（例：著者名と報告年）

使用した試験ガイドライン/試験方法

優良試験所基準（Good Laboratory Practice: GLP）/

優良試験基準（Good Experimental Practice: GEP）

に関する情報

使用した方法の簡単な説明

所見について文章と簡潔な表での提示

結論

上記の階層II概要での一般規則の例外として、物理化学性試験と残留試験は表でデータを提示するのが適切とされた。代謝試験（動物、植物、土壌）と土壌消失試験の場合には試験グループでの概要を提供する方が便利とされた。

階層III概要は以前の階層IV概要にあたる全体概要と評価である。以前の階層IV概要から構成が変更され、以下が追加された。

動物、植物、土壌、水中での代謝経路図

AS、代謝物、分解/反応生成物の分子構造

Table 6 Templates/examples provided in 1663/VI/94 Rev.8 (Guidelines for the preparation of dossiers)

Required Documents according to 1663/VI/94 Rev.8	Template	Example
Document A	Statement of the context in which the dossier is submitted	-
Document B	Collective dossiers – claim concerning steps taken and documentation	-
Document C	Labels	-
Document D-1	Details of intended uses and conditions of use in the EU	○ Appendix 3 Part 1
Document D-2	List of authorised uses in the EU and actual uses	○ Appendix 3 Part 2
Document D-3	Details of intended uses and conditions of use for which import tolerances are required	○ Appendix 3 Part 1
Document E-1	Listing of EU and Member State MRLs	○ Appendix 3 Part 3
Document E-2	Listing of MRLs established in exporting countries and in non-EU OECD countries	○ Appendix 3 Part 3
Document F	Article 8 (2) Notifications	-
Document G	Regulatory position (Community legislation) for formulants	-
Document H	Directive 67/548/EEC Safety Data Sheets for formulants	-
Document I	Other available toxicological data on formulants	-
Document J	Confidential information	-
Document K	Individual test and study reports	-
Document L	Tier I quality checks for individual tests and studies and reference lists	○ Appendix 5 Part 1* ¹ , Part 2* ²
Document M	Tier II summaries and assessments of individual tests and studies and groups of tests and studies	○ Appendix 4 Part 1, 2, ○ Appendix 6 Part 1, 2, 3 (Reference lists) ○ Appendix 7 Part 1 (Annex II Point 1 to 3 and 10), Part 2 (Annex II Point 4.1 and 4.2), Part 3 (Annex II Point 5), Part 4 (Annex II Point 6), Part 5 (Annex II Point 7), ○ Appendix 8 Part 1 (Annex III Point 1 to 4 and 12), Part 2 (Annex III Point 7), Part 3 (Annex III Point 10)
Document N	Tier III overall summary and assessment, conclusions and proposed decision	○ Appendix 9 (Annex II & III) ○ Appendix 10 (Annex II & III)
Document O	Completed forms for the checking of dossiers for completeness	○ Appendix 11 Part 1-5 ○ Appendix 11 Part 6, 7

*1: Tier I summaries of individual supervised residue trials submitted in accordance with the section *residues in treated products, food or feed* (Annex II, point 6) should be compiled using this form

*2: Tier I summaries of soil dissipation studies (Annex II, point 7) should be compiled using this form

エンドポイントリスト（Listing of end points）

第5改訂や第6改訂と比べるとドシエの構成は幾分か改善されたが、第8改訂でも、Table 6に示すように文書A-JやL-Oの一部についてしかテンプレートや記載例が提供されていない。

第5改訂や第6改訂での階層I-IVが第8改訂では階層I-IIIになったことで階層間での概要と評価の重複が減少した。しかしながら階層Iと階層IIに記載する内容が変更されたことで階層I品質報告書と階層II概要の記載事項にかなりの重複が存在するようになった。

階層II概要である試験成績の概要および考察に階層I品質報告書に掲載の情報が含まれていることを理由に階層I品質報告書は2014年1月1日以降に提出するドシエではドシエで提出する文書に含まれなくなるが、このことについては次回の「その2」で概説する。

申請者向けのドシエ作成ガイドライン1663/VI/94が作成されたようにドシエを評価する審査担当加盟国（Rapporteur Member State: RMS）向けにドシエ評価のガイドラインである文書1654/VI/94「指令91/

414/EEC附属書Iへの活性物質収載提案に関連した審査担当加盟国によるドシエ評価と欧州委員会への報告書作成のガイドラインと基準」も作成されていた。

ドシエ作成ガイドライン第8改訂と同じ1998年4月22日付ドシエ評価ガイドライン第7改訂²²⁾には階層I品質報告書の完全性チェックや審査に関する記載がある。しかしながら、完全性チェックでは提出された階層I品質報告書は各セクションから代表的に選択されたものを評価とあり、代表的に選択されたものの検査に基づいて提出の文書の品質に深刻な欠陥があることが明らかである場合を除けば全ての階層I品質報告書の体系的な検査は不要と記載されていた。

文書Oとして新たに追加されたチェック用のフォームは5種類あった。5番目のフォームである使用した試験法が規定の試験法でなかった場合の階層I品質報告書用のフォームはチェックを記載したものを提出する必要がなかった。文書Oの1番目と2番目のフォームは、それぞれ文書A-J、L-Nが提供されているかのチェック用のフォームであった。3番目と4番目のフォームは、

それぞれASに対応する附属書IIのデータ要求項目、各PPPに対応する附属書IIIのデータ要求項目について、情報/試験の有無、提出しない理由の提示有無、試験実施予定の有無を記載するものだった。しかしながら3番目と4番目のフォームにAS/PPPのデータ要求項目だけでなく各データ要求項目下の詳細項目もチェック項目に含まれていたため、データ要求項目下の詳細項目を階層II概要で見つけやすいように工夫しておかないと申請者による提出前チェックだけでなく、RMSでのドシエの完全性チェックにも時間がかかることになった。

BPドシエ作成ガイダンス

前述したように既存第4段階ASの一部ASでは2002年3月28日付BPドシエ作成ガイダンスに従ったドシエが提出された。BPドシエ作成ガイダンスで提示のドシエ様式はドシエ作成ガイドライン第8改訂を参考に作成された。しかしながらBPドシエの構成はPPPドシエと同じではなかった。ドシエ作成ガイドライン第8改訂で存在した情報の重複の問題などの解決も考えてBPドシエ作成ガイダンスは作成された。

2003年11月21日付「PPPドシエ/モノグラフ (Monograph) と既存化学物質ドシエ/リスク評価書をBPドシエと所轄官庁 (Competent Authority: CA) 報告書作成にどのように利用するかに関するガイダンス文書」²³⁾では、PPPのAS承認の申請者が作成するドシエとともにBPのAS/PT承認を評価する加盟国のCAが作成する評価書であるモノグラフの構成も検討した上で、BPドシエをPPPドシエとは異なる形に再構成し

たことが記されている。

BP指令98/8/EC下で審査されるASの一部には、PPP指令91/414/EEC下でも審査されるASだけでなく1993年4月5日にOJ公表された既存化学物質評価とリスク管理に関する規則793/93²⁴⁾下で評価される物質もあった。既存化学物質では試験成績の概要は国際統一化学物質情報データベース (International Uniform Chemical Information Database: IUCLID) ソフトウェアに入力された。そのためBPドシエではIUCLIDの形式も考慮された。

BPドシエ作成ガイダンスでは文書の階層を示す番号をPPPドシエとは逆にした。全体の概要と評価は文書I、リスク評価の文書は文書II、個々の試験成績の概要は文書III、試験報告書は文書IVとした。

PPPドシエとBPドシエの構成の比較をFig. 2に示す。PPP指令91/414/EEC下ではASに関するデータ要求が附属書IIにPPPに関するデータ要求が附属書IIIに提示されていたので、試験報告書が「Doc.K-II」「Doc.K-III」と表示されている。BP指令98/8/EC下ではASに関するデータ要求は各附属書のパートAにBPに関するデータ要求が各附属書のパートBに提示されていたので、試験報告書が「Doc.IV-A」「Doc.IV-B」と表示されている。

BPドシエでは以下のような簡素化と改良が実施された。

- 主な文書の数の削減
- 文書の番号付与方式と命名の簡素化
- 個々の試験成績概要 (文書III) とリスク評価 (文書II) の一部であるエンドポイントの概要を明確に区別

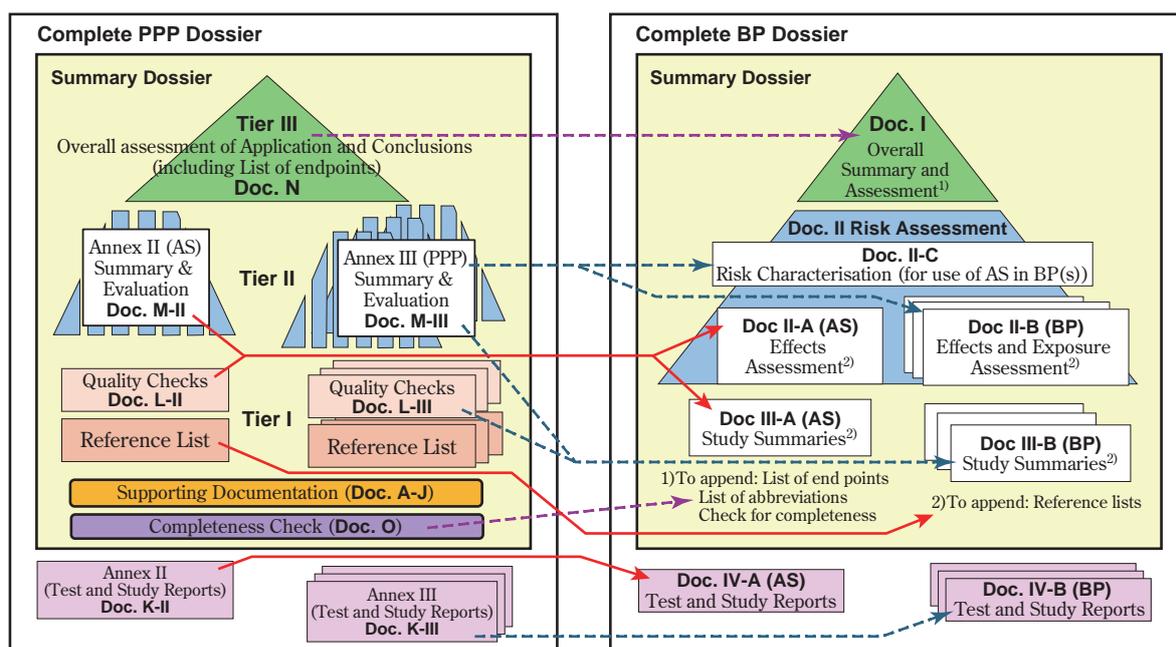


Fig. 2 Structure of PPP Dossier and BP Dossier

Table 7 Comparison of Supporting Documentation required in PPP Dossier and BP Dossier

PPP Dossier		BP Dossier	
Document	Title of the document	Document	Description
Document A	Statement of the context in which the dossier is submitted	Doc. I.1	Application form
Document B	Collective dossiers - claim concerning steps taken and documentation	Appendix of Doc. I.1	Documentation relating to the joint submission
Document C	Labels	} Integrated in Doc. III – Study summaries with overview and risk assessment conclusions in Doc. II	Normally, not needed for BP (Setting MRLs is not normally needed for biocidal use)
Document D-1	Details of intended uses and conditions of use in the EU		
Document D-2	List of authorised uses in the EU and actual uses		
Document D-3	Details of intended uses and conditions of use for which import tolerances are required		
Document E-1	Listing of EU and Member State MRLs		
Document E-2	Listing of MRLs established in exporting countries and in non-EU OECD countries	} Integrated in Doc. III – Study summaries with overview and risk assessment conclusions in Doc. II	
Document G	Regulatory position (Community legislation) for formulants		
Document I	Other available toxicological data on formulants		
Document H	Directive 67/548/EEC Safety Data Sheets for formulants	Appendix of Doc. I.1	Safety Data Sheet for formulants in accordance with Directive 67/548/EEC
Document F	Article 8(2) Notifications	Appendix of Doc. I.1	Copies of notifications (in case of existing active substances)
Document J	Confidential information	Appendix of Doc. III	Confidential data and information

• 文書IIIから文書IIレベルに情報を移行
 • ドシエとCA報告書の構造を同一にする
 • 申請者提出の試験成績概要をCAが一体化して採用
 主な文書の数の削減は、PPPドシエでの支援証摺書類にあたる文書A-Jの大半をBPドシエでは文書IIIである試験成績概要もしくは文書IIであるリスク評価に盛り込む、あるいは文書Iの添付文書にすることで実施された。PPPドシエでの文書A-JがBPドシエでどこに盛り込まれたかを **Table 7** に示す。

PPPドシエでは階層I品質報告書は標準的な試験法で実施した場合とそうでない場合とで異なる様式となっており、原則として試験結果を含めない階層I品質報告書と試験結果の検討と解釈も含めた階層II試験成績の概要および考察で掲載される情報に重複があった。BPドシエでは個々の試験の情報は文書IIIである試験成績の概要および考察に記載することとした。BPドシエでの文書IIIはPPP用ドシエ作成ガイドライン第5改訂もしくは第6改訂での階層I概要である個々の試験成績の概要に近かった。同一性、物理化学性、施用等に関する部分では試験成績概要の標準的なフォームとは異なるフォームが使用された。

PPP用ドシエ作成ガイドライン第5改訂もしくは第6改訂では階層I概要は限られた記載例しか掲載されておらず、BPドシエ作成ガイダンスでも文書IIIの記載例の掲載は限られていた。しかしながら、BPドシエ作成ガイダンスではほぼ全てのデータ要求項目に対応する標準様式（standard formats）を準備し、試

験法や試験結果部分の小見出しを増やした形にした。さらにどの要求項目に関してはどの様式を使用するかの一覧表も提供されていた。

提示されている様式中にそこに何を記載するかの注記（note）が示されていた。さらに様式中にはデータの質を示す信頼性スコア（reliability scores）を記載する欄や評価するCAがコメントや評価を記載する欄も設けられていた。

データ要求に示されている試験で提出しない試験がある場合には、その正当な理由を記載する標準様式があり、試験に関する情報を掲載する標準様式に替えて試験非提出の理由記載用の標準様式に理由を記載したものを文書IIIの一部として提出するようにした。試験非提出の理由記載用の標準様式にもそこに何を記載するかの注記とともに評価するCAがコメントや評価を記載する欄も設けられていた。

文書IIIは、ASに対応する文書III-A、BPに対応する文書III-Bに分けられ、それぞれについて試験報告書等のリスト（データ要求項目順と著者名順）を提供することとなっていた。

PPPドシエの階層II試験成績の概要および考察中に含まれていた各セクションの結論や影響の評価、曝露データ、リスクや影響の評価などはBPドシエでは文書IIの有害性/影響評価と曝露評価に掲載するようにした。文書IIは、ASに対応する文書II-A、BPに対応する文書II-BとBP中のASの使用によるリスクの特性評価である文書II-Cに分けられた。BPドシエでは

文書IIについても文書II-A、II-B、II-C中で引用した試験報告書等があれば試験報告書等のリスト（データ要求項目順と著者名順）を提供するとした。

PPPドシエの階層III概要にあたるのはBPドシエでは文書I全体概要と評価である。PPPドシエの階層III概要と違い、BPドシエの文書Iには申請フォームなどいくつかの添付文書が存在する。

BPドシエ作成ガイダンスで提供されていたチェック用のフォームは2種類でそれぞれASに対応するパートAの要求項目、各BPに対応するパートBの要求項目について、情報/試験の有無、提出しない理由の提示

有無、機密情報かどうか、信頼性の指標を記載するものだった。文書IIIでのセクション番号に基づいてチェックするようになっていた。

PPPドシエとBPドシエの様式の比較をTable 8に示す。

Fig. 3に示すようにBPドシエの構造はCAの評価報告書（CAS' Report）の構造とほぼ同一にされているが、Fig. 4に示すようにPPPドシエの構造とモノグラフと呼ばれるRMSの評価報告書の構造には異なる部分が多かった。

BPドシエでは前述のように文書III中にCAがコメン

Table 8 Comparison of formats for PPP Dossier and BP Dossier

Item	PPP Dossier	BP Dossier
Type of formats	Example formats for selected end points	Standard formats for most relevant end points or items
Guideline vs. non-guideline studies	Two different formats: Simple Tier I quality check and detailed Tier I quality check	One standard format for both quality check and presentation of results and conclusions (no redundancies)
Quality check and presentation of results and conclusions	Two different formats: Tier I quality check and Tier II study summary and evaluation	
Structure of formats (whether structured with (sub) headings in greater detail in the methods and results part)	Example formats of detailed Tier I quality check have a detailed structure to allow for an appropriate quality check	Very detailed structure with guidance on which parameters are to be filled in
Justification of non-submission of data	Not included in the formats; to be described as free text	Form provided to be included in case of non-submission of data
Commentary areas for Rapporteur	No; dossier as stand-alone approach	Yes; all-in-one approach with specific commentary areas including separate fields for "Evaluation by CAs"
Summary tables	In Tier II, examples of results tables are given	Sample results and summary tables
Guidance notes	Comprehensive, but only general; example formats	Guidance notes integrated in the formats

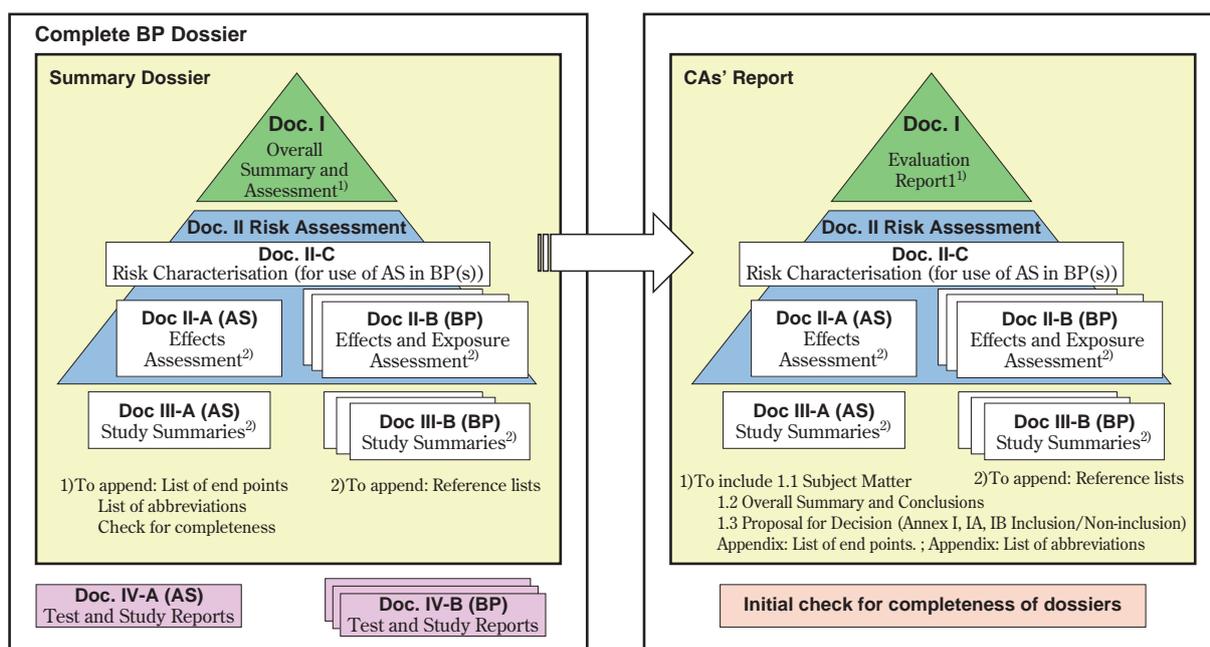


Fig. 3 Structure of BP Dossier and CAS' Report

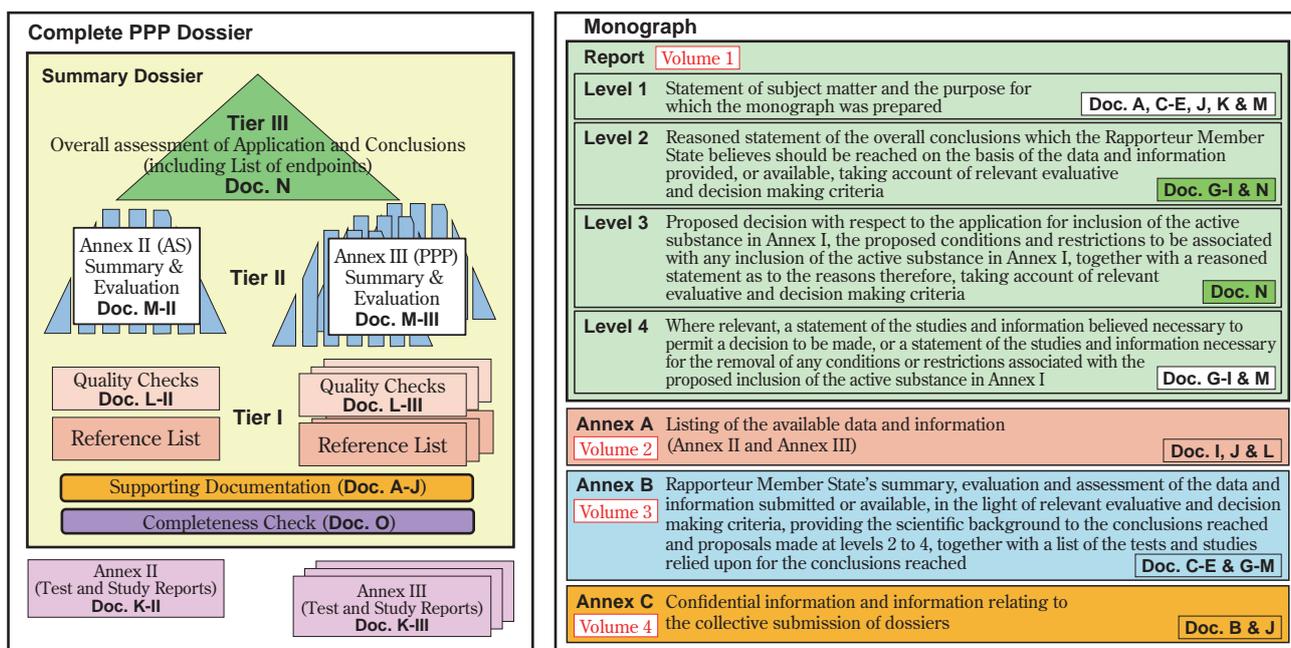


Fig. 4 Structure of PPP Dossier and Monograph

トや評価を記載する欄があり、申請者の作成した文書の評価書にそのまま盛り込みがしやすいようになっていた。

BPドシエ様式検討の際にドシエ作成ガイドライン第8改訂の問題を改善する案が出されていたに関わらず、OECDドシエの様式はドシエ作成ガイドライン第8改訂から大きな変更はない形で作成された。

BP指令98/8/ECは2012年6月27日にOJ公表されたBP規則528/2012²⁵⁾で置き換えられた。BP規則528/2012下では提出するドシエの形式はIUCLIDとなった(規則528/2012第79条)。

OECDドシエガイダンス

OECDドシエ様式はOECDドシエガイダンスで提示された。OECDドシエガイダンスはEUのドシエ作成ガイドライン第8改訂に基づいていた。

OECDドシエガイダンスの別表 (Appendix) に盛り込まれた記載例は全体的な様式や構造に関してはEUのドシエ作成ガイドラインのものと同様であった。しかし試験成績の概要により多くの見出し (heading) および小見出し (sub-heading) が盛り込まれるとともに要約 (executive summary) が盛り込まれた。OECDドシエガイダンスの前書き (foreword) 中の記載によると、別表に盛り込まれたデータや情報の概要はEUのドシエ作成ガイドラインに使用されたASとは別のASに関係するものであった。

OECDドシエガイダンスでもEUのドシエ作成ガイドライン第8改訂と同じようにドシエは文書A-Oで構

成された。しかしながらEU以外のOECD加盟国での使用を考慮して文書A-Jの一部に関してはTable 9に示すように表題が若干変更された。また文書A-Jの一部の文書に関してはOECDドシエガイダンス化学物質用では存在しても微生物用、フェロモンと情報伝達物質用では存在しなかった。

OECD加盟国間でのデータ要求項目の違いがあるため、チェック用のフォームである文書Oの内、3番目と4番目のフォームであるASに対応するデータ要求項目、各製品に対応するデータ要求項目について情報/試験の有無等をチェックするフォームは、OECDドシエガイダンスの別表には掲載されておらず、各国の規制当局が必要に応じて作成するとされた。

OECD加盟国間でのデータ要求項目の違いだけでなく、データと試験に関わる番号がOECD加盟国間で異なることより、OECDドシエではOECD番号システム (OECD numbering system) を原則として使用することとされた。OECD試験項目番号 (OECD data point number) と主要なOECD加盟国、地域であるEU、米国、カナダ、日本、オーストラリアの要求項目/データコード番号もしくは要求の有無とを比較した一覧表がガイダンスの別表6パート4 (ASに関する情報) とパート5 (製品に関する情報) に示された。

OECDドシエガイダンスは前述のように化学物質用、微生物用、フェロモンと情報伝達物質用がある。化学物質用は1998年に初版が承認され1999年に一部改訂が承認、2001年3月付第1改訂を経て、2005年5月付第2改訂がOECD加盟国で共通様式として使用される版となった。微生物用は2004年2月版公表後、一部

Table 9 Comparison of titles of Supporting Documentation (Documents A-J) required in 1663/VI/94 Rev.8 (EU guidelines for the preparation of dossiers) and the OECD Dossier guidance

	1663/VI/94 Rev 8	OECD Dossier guidance		
		Chemical substances	Microbials	Pheromones & other Semiochemicals
Document A	Statement of the context in which the dossier is submitted	Purpose	Purpose (statement of the context in which the dossier is submitted)	Purpose (statement of the context in which the dossier is submitted)
Document B	Collective dossiers – claim concerning steps taken and documentation	Task force information	Task force information	Task force information
Document C	Labels	Labels and leaflets	Labels and leaflets	Labels and leaflets
Document D-1	Details of intended uses and conditions of use in the EU	Supported uses	Supported uses	Supported uses
Document D-2	List of authorised uses in the EU and actual uses	Registered uses	Registered uses	Registered uses
Document D-3	Details of intended uses and conditions of use for which import tolerances are required	Supported uses in exporting countries	(N/A)	(N/A)
Document E-1	Listing of EU and Member State MRLs	Existing MRLs	(N/A)	(N/A)
Document E-2	Listing of MRLs established in exporting countries and in non-EU OECD countries	MRLs in exporting countries	(N/A)	(N/A)
Document F	Article 8 (2) Notifications	Statements of intention to submit a dossier	Statements of intention to submit a dossier	Statements of intention to submit a dossier
Document G	Regulatory position (Community legislation) for formulants	Regulatory position for formulants	Regulatory position for formulants	Regulatory position for formulants
Document H	Directive 67/548/EEC Safety Data Sheets for formulants	Safety data sheets for formulants	Safety data sheets for formulants	Safety data sheets for formulants
Document I	Other available toxicological data on formulants	Other available toxicological data on formulants	Other available toxicological data on formulants	Other available toxicological data on formulants
Document J	Confidential information	Confidential Information	Confidential information	Confidential information

改訂された2006年8月版が存在する。フェロモンと情報伝達物質用は2003年公表の2002年9月版が存在する。

しかしながら、Table 10に示すようにOECDドシエガイダンス化学物質用2005年5月付第2改訂でも文書A-JやL-Oの一部についてしかテンプレートや記載例が提供されていなかった。また、提供されている記載例で形式が類似したものを比較すると試験の分野に関わらず共通と思われる記載項目でもある分野では記載されているがある分野では記載されていないなど標準化が不足していると見受けられる点があった。

OECDドシエガイダンスがEUのドシエ作成ガイドライン第8改訂に基づいて作成されたようにOECDモノグラフガイダンスがEUのドシエ評価のガイドライン第7改訂に基づいて作成された。OECDモノグラフガイダンスも化学物質用²⁶⁾、微生物用²⁷⁾、フェロモンと情報伝達物質用²⁸⁾がある。化学物質用は1998年に初版が承認され1999年に一部改訂が承認、2001年3月付第1改訂を経て、2005年5月付第2改訂がOECD加盟国で共通様式として使用される版となった。その後に加わった改訂により最新版は2008年4月版となっている。微生物用は2004年2月版公表後、一部改訂された2006年8月版が存在する。フェロモンと情報伝達物質用は2003年公表の2002年9月版が存在する。

OECD発行の2004年7月付「環境、健康、安全ニュース (Environment, Health & Safety News)」第16号²⁹⁾には、農業用薬剤の規制の調和のための10年展望 (ten-year vision) に合意したことが記されており、この展望は「将来展望—農業用薬剤の規則への世界規模の取組」と題した文書³⁰⁾で表された。この文書によるとOECD加盟国は2014年末までに農業用薬剤の規制システムを調和し、国もしくは地域がOECD様式で作成したデータ評価 (モノグラフ) が他の国もしくは地域でのリスク評価や規制上の決定の裏付けに使用されることや、OECD加盟国の規制当局間のワークシェアリングの機会増大にOECD様式でのデータ提出 (ドシエ) を業界は世界的に調整する、などが展望に含まれていた。

前述のようにEUでは原則として2004年12月31日から提出のドシエはOECD様式で提出するとなった。米国では2011年11月30日付農薬登録通知 (Pesticide Registration (PR) Notice) 「連邦殺虫剤殺菌剤殺鼠剤法 (Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act: FIFRA) および連邦食品医薬品化粧品法 (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act: FFDC) のある規定下のデータ提出の標準様式」³¹⁾にて、複数国向けの提出にOECDドシエ様式の使用が記された。日本では農薬登録申請時に提出する資料の様式を変更し、OECD

Table 10 Templates/examples provided in the OECD Dossier guidance

OECD Dossier guidance (Chemical)	Template	Example
Document A Purpose	-	-
Document B Task Force Information	-	-
Document C Labels and Leaflets	-	-
Document D-1 Supported Uses	○ Appendix 3 Part 1	-
Document D-2 Registered Uses	○ Appendix 3 Part 2	-
Document D-3 Supported Uses in Exporting Countries	○ Appendix 3 Part 1	-
Document E-1 Existing MRLs	○ Appendix 3 Part 3	-
Document E-2 MRLs in Exporting Countries	○ Appendix 3 Part 3	-
Document F Statements of Intention to Submit a Dossier	-	-
Document G Regulatory position for formulants	-	-
Document H Safety data sheets for formulants	-	-
Document I Other available toxicological data on formulants	-	-
Document J Confidential Information	-	-
Document K Individual Test and Study Reports	-	-
Document L Tier I quality checks for individual tests and studies and reference lists	○ Appendix 5 Part 1* ¹ , Part 2* ²	○ Appendix 4 Part 1 (Annex II Point 5.2.2, Point 5.2.3, Point 5.3.2, Point 5.3.3, Point 8.1.2, Point 8.10.1) Part 2 (Annex II Point 5.2.2, Point 5.3.2, Point 6.2.1, Point 7.4.5) ○ Appendix 6 Part 1-5 (Reference lists)
Document M Tier II summaries and assessments of individual tests and studies and groups of tests and studies	-	○ Appendix 7 Part 1 (Annex II Point 1 to 3 and 10), Part 2 (Annex II Point 4.1, 4.3, 4.4, 4.5, 4.7, 4.8), Part 3 (Annex II Point 5), Part 4 (Annex II Point 6), Part 5 (Annex II Point 7) ○ Appendix 8 Part 1 (Annex III Point 1 to 4 and 12), Part 2 (Annex III Point 7), Part 3 (Annex III Point 10), Part 4 (Annex III Point 6)
Document N Tier III overall summary and assessment, conclusions and proposed decision	○ Appendix 9 (Annex II & III)	○ Appendix 10 (Annex II & III)
Document O Completed Forms for the checking of dossiers for completeness	○ Appendix 11 Part 1-3 (Form 1,2,5 only)	-

*1: Tier I summaries of individual supervised residue trials submitted in accordance with the section *residues in treated products, food or feed* (Annex II, point 6) should be compiled using this form

*2: Tier I summaries of soil dissipation studies (Annex II, point 7) should be compiled using this form

ドシエ様式を導入した。平成26年（2014年）5月15日付「農薬登録申請時に提出する資料について（ドシエガイダンス）」³²⁾にてOECDドシエガイダンスに示されている様式を基に日本における固有の要求項目の追加・修正を行った様式を示した。

2011年5月20日付で農薬シリーズ60として公表された「農薬の合同審査の計画と実施のガイダンス文書」³³⁾では、OECD様式でのドシエの提出が示されていた。しかしながら文書Lに関しては試験報告書等のリストは提出必要だが、階層I概要（階層I品質報告書）は原則として要求されないと記されており、このことは計画段階で提出が見込まれる文書を決めるときに確認すると記載されていた。

1998年から2005年にかけてOECDドシエガイダンスが改訂されていた間の2002年10月に開催されたワークショップの報告書「2002年10月オタワで開催の新規/既存工業化学物質、農薬、バイオサイドの規則に関するデータ提出、評価および交換の電子ツールのワークショップ」³⁴⁾が2003年5月22日付で農薬シリーズ20と

して公表されていた。この報告書中には審査プログラム間で試験成績概要用のテンプレートをできるだけ調和させること、試験法によって同じ様式にすること、ロバスト（robust）概要と標準テンプレート、構造の調和が記されていた。この2002年のワークショップでの提言に基づいてOECD調和テンプレート専門グループ（OECD Expert Group on Harmonising Templates）が2004年に設立され、OECD調和テンプレート（OECD Harmonised Templates: OHTs）となる最初の4つのテンプレートを作成、合意したこと、2006年には87種類のOHTが作成されたことがOECD調和テンプレートの更新と歴史のサイト³⁵⁾中に記されている。

OHTの作成に考慮された試験ガイドラインやテンプレートには、北米自由貿易協定（North American Free Trade Agreement: NAFTA）での農薬登録に提出される科学的試験審査のデータ評価記録（Data Evaluation Record: DER）テンプレート、前述のBP指令98/8/EC下のBPドシエ作成ガイダンス、EUでの既存化学物質規則やOECD高生産量化学物質（High

Production Volume : HPV) 安全性点検プログラム下での試験結果の概要の電子提出のためのデータ入力に使用されるIUCLID、OECD HPV化学物質プログラムに提出するロバスト概要を編集するテンプレートなどが挙げられているが、農薬のOECDドシエガイダンスは言及されていない。

このことからOECDドシエガイダンスに掲載の試験成績の概要の記載例はOHTの形式を反映したものではなかったと言える。

おわりに

EU PPPのAS承認/承認更新に提出するドシエの様式には何度も改訂や追加が生じたため、過去に提出したドシエ中から情報を探したり過去のドシエを次の承認更新に提出するドシエの作成に使用する際には、どのガイダンスに従って作成されたドシエかを知ることが必要である。OECDドシエ様式がOECD加盟国で使用されるようになってからOECD加盟国での農薬ASの登録/登録更新にEUでのPPPのAS承認/承認更新時に提出したドシエに記載した情報が使用可能になった。しかしながらOECD加盟国間のデータ要求の違いもあり、OECDの将来展望に記されているような1つのドシエでOECD全加盟国に提出できるという理想は、新規ASの合同審査以外では実際には難しいのが現実である。

その問題点を解決するための取り組みが近年なされてきているが、このような最近の動向については次回に解説することとする。本稿で記載した事項については、情報源の原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> (参照2024/3/18).
- 2) EC, “Regulation 933/94 (OJ 1994.04.28)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:31994R0933> (参照2024/3/18).
- 3) 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), 1663/VI/94 Rev. 5 (1994.08.03)”.
- 4) 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), 1663/VI/94 Rev. 6 (1995.01.31)”.
- 5) EC, “Regulation 703/2001 (OJ 2001.04.07)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001R0703> (参照2024/3/18).
- 6) EC, “Regulation 1490/2002 (OJ 2002.08.21)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32002R1490> (参照2024/3/18).
- 7) 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), 1663/VI/94 Rev. 8 (1998.04.22)”.
- 8) OECD, “OECD Guidance for Industry Data Submissions on Plant Protection Products and their Active Substances (Dossier Guidance), Original version (1998.07), Latest version Rev.2 (2005.05)”, 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1998年7月版、最新の更新版は2005.05付のRev.2で本文 (Main document) は以下のリンク <https://www.oecd.org/chemicalsafety/pesticides-biocides/34870180.pdf> (参照2024/3/18). 別表は複数ファイルに分割され、以下のリンク先に掲示 <https://web-archive.oecd.org/2014-11-19/81844-oecdguidancedocumentsforpesticideregistration.htm#dossier> (参照2024/3/18).
- 9) OECD, “OECD Guidance for Industry Data Submissions for Microbial Pest Control Products and their Microbial Pest Control Agents (Dossier Guidance for Microbials), Original version (2004.02), Latest version Rev.2 (2006.08)”, 最初に公表されたのはおそらく2004年2月版で本文は以下のリンク <https://www.oecd.org/chemicalsafety/pesticides-biocides/30919600.pdf> (参照2024/3/18). 別表は複数ファイルに分割され、以下のリンク先に掲示 <https://www.oecd.org/fr/securitechimique/pesticides-biocides/formatsandguidancedocumentsforbiologicalpesticideregistration.htm> 何度か更新版で置き換えられており、最新の更新版は2006.08付版で本文は以下のリンク <https://web-archive.oecd.org/2012-06-14/115378-43435253.pdf> (参照2024/3/18). 別表は複数ファイルに分割され、以下のリンク先に掲示 <https://web-archive.oecd.org/2014-11-19/>

- 81844-oecdguidancedocumentsforpesticideregistration.htm#dossier (参照2024/3/18).
- 10) OECD, “OECD Guidance for Industry Data Submissions for Pheromones and other Semiochemicals and their Active Substances (Dossier Guidance for Pheromones and other Semiochemicals) (2003)”, 本文は以下のリンク <https://www.oecd.org/env/ehs/pesticides-biocides/31919832.pdf> (参照2024/3/18).
別表は複数ファイルに分割され、以下のリンク先に掲示 <https://web-archive.oecd.org/2014-11-19/81844-oecdguidancedocumentsforpesticideregistration.htm#dossier> (参照2024/3/18).
- 11) European Commission, “Guideline developed within the Standing Committee on the Food Chain and Animal Health on the Preparation and Presentation of Complete Dossiers for the Inclusion of Active Substances in Annex I of Directive 91/414/EEC (Article 5.3 and 8.2), Sanco/10518/2004 Rev. 3 (2004.10.08)”.
- 12) EC, “Regulation 2229/2004 (OJ 2004.12.24)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004R2229> (参照2024/3/18).
- 13) European Commission, “Draft Commission Regulation of laying down further detailed rules for the implementation of the fourth stage of the programme of work referred to in Article 8(2) of Council Directive 91/414/EEC, SANCO/10157/2004 Rev. 5.2 (2004.04.08)”.
- 14) European Commission, “Guidance document on the preparation of dossiers and draft assessment reports for substances covered in the fourth stage of the review programme referred to in Article 8(2) of Council Directive 91/414/EEC, Sanco/10393/2004 Rev. 4 (2004.10.08)”.
- 15) European Commission, “Draft working document concerning the data requirements for active substances of plant protection products made from plants or plant extracts, Sanco/10472/2003 Rev. 5 (2004.07.06)”.
- 16) European Commission, “Draft working document concerning the data requirements for certain chemical active substances and plant protection products containing such substances, Sanco/10473/2003 Rev. 4 (2004.07.06)”.
- 17) ECB, “Technical Notes for Guidance on Dossier Preparation including preparation and evaluation of study summaries under Directive 98/8/EC Concerning the Placing of Biocidal Products on the Market (TNsG on Preparation of Dossiers and Study Evaluation) (2002.03.28, formatted and edited in three individual parts in pdf format 2008.02)”.
以下の3つのパートで構成
Part I: Dossier Preparation
https://echa.europa.eu/documents/10162/983772/bpd_guid_tnsg_dossier_preparation_part_i_en.pdf (参照2024/3/18).
Part II: CA Reports Preparation and Presentation (CAs’ Report Guidance)
https://echa.europa.eu/documents/10162/983772/bpd_guid_tnsg_dossier_preparation_part_ii_en.pdf (参照2024/3/18).
Part III: Standard Formats for Study Summaries
https://echa.europa.eu/documents/10162/983772/bpd_guid_tnsg_dossier_preparation_part_iii_en.pdf (参照2024/3/18).
- 18) EC, “Directive 98/8/EC (OJ 1998.04.24)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:31998L0008> (参照2024/3/18).
- 19) EC, “Regulation 1896/2000 (OJ 2000.09.08)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R1896> (参照2024/3/18).
- 20) EC, “Regulation 2032/2003 (OJ 2003.11.24)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32003R2032> (参照2024/3/18).
- 21) EC, “Regulation 737/2007 (OJ 2007.06.29)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32007R0737> (参照2024/3/18).
- 22) European Commission, “Guidelines and Criteria for the Evaluation of Dossiers and for the Preparation of Reports to the European Commission by Rapporteur Member States Relating to the Proposed Inclusion of Active Substances in Annex I of Directive 91/414/EEC, 1654/VI/94 Rev. 7 (1998.04.22)”.
- 23) European Commission, “Guidance Document on How to utilize PPP Dossiers/Monographs and Existing Substances (ESR) Dossiers/Risk Assessments for the Preparation of BP dossiers/CAs’ reports (2003.11.21)”, https://echa.europa.eu/documents/10162/983772/bpd_guid_guidance_use_ppp_esr_for_bpd_dossier_preparation_en.pdf (参照2024/3/18).
- 24) EC, “Regulation 793/93”, (OJ 1993.04.05)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:31993R0793> (参照2024/3/18).
- 25) EU, “Regulation 528/2012 (OJ 2012.06.27)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32012R0528> (参照2024/3/18).

- 26) OECD, “OECD Guidance for Country Data Review Reports on Plant Protection Products and their Active Substances (Monograph Guidance), Original version (1998.07), Latest version Rev.3 (2008.04)”, 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1998年7月版、最新の更新版は2008.04付のRev.3だが本文へのリンクが現在消失している。別表は複数ファイルに分割され、以下のリンク先に掲示 <https://web.archive.oecd.org/2014-11-19/81844-oecdguidancedocumentsforpesticideregistration.htm#dossier> (参照2024/3/18).
- 27) OECD, “OECD Guidance for Country Data Review Reports on Microbial Pest Control Products and their Microbial Pest Control Agents (Monograph Guidance), Original version (2004.02), Latest version (2006.08)”, 最初に公表されたのはおそらく2004年2月版で本文は以下のリンク <https://web.archive.oecd.org/2012-06-15/174170-30919574.pdf> (参照2024/3/18).
別表は複数ファイルに分割され、以下のリンク先に掲示 <https://www.oecd.org/fr/securitechimique/pesticides-biocides/formatsandguidancedocumentsforbiologicalpesticideregistration.htm> (参照2024/3/18).
何度か更新版で置き換えられており、最新の更新版は2006.08付版で本文は以下のリンク <https://web.archive.oecd.org/2012-06-14/115313-43464397.pdf> (参照2024/3/18).
別表は複数ファイルに分割され、以下のリンク先に掲示 <https://web.archive.oecd.org/2014-11-19/81844-oecdguidancedocumentsforpesticideregistration.htm#dossier> (参照2024/3/18).
- 28) OECD, “OECD Guidance for Country Data Review Reports for Pheromones and other Semiochemicals and their Active Substances (Monograph Guidance for Pheromones and other Semiochemicals) (2003)”, 本文は以下のリンク <https://web.archive.oecd.org/2012-06-15/162404-2633493.pdf> (参照2024/3/18).
別表は複数ファイルに分割され、以下のリンク先に掲示 <https://web.archive.oecd.org/2014-11-19/81844-oecdguidancedocumentsforpesticideregistration.htm#dossier> (参照2024/3/18).
- 29) OECD, “Environment, Health & Safety News, No. 16 (2004.07)”, <https://web.archive.oecd.org/2012-06-15/156400-32914756.pdf> (参照2024/3/18).
- 30) OECD, “A Vision for the Future - A Global Approach to the Regulation of Agricultural Pesticides (2004)”, <https://web.archive.oecd.org/fr/2012-06-15/155114-33854658.pdf> (参照2024/3/18).
- 31) US EPA, “Pesticide Registration (PR) Notice 2011-3 Standard Format for Data Submitted Under the Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act (FIFRA) and Certain Provisions of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FFDCA) (2011.11.30)”, <https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-04/documents/pr2011-3.pdf> (参照2024/3/18).
- 32) 農林水産省, “農薬登録申請時に提出する資料について (ドシエガイダンス), 26消安第537号 (平成26(2014)年5月15日), 最新の更新版は3消安第3073号 (令和3(2021)年9月9日)”, 何度か更新版で置き換えられており、最新の更新版本文は以下のリンク https://www.maff.go.jp/j/nouyaku/n_sasshin/attach/pdf/dossier-10.pdf (参照2024/3/18).
別表は複数ファイルに分割され、以下のリンク先に掲示 https://www.maff.go.jp/j/nouyaku/n_sasshin/dossier.html (参照2024/3/18).
英語翻訳版は農林水産消費安全技術センター (Food and Agricultural Materials Inspection Center: FAMIC) の以下のサイトに掲示予定だが現時点ではまだ翻訳作業中 (Under translation) で掲示されていない。 <https://www.acis.famic.go.jp/eng/shinsei/index.htm> (参照2024/3/18).
- 33) OECD, “Guidance Document on the Planning and Implementation of Joint Reviews of Pesticides, Series on Pesticides No. 60, ENV/JM/MONO(2011)11 (2011.05.20)”, [https://one.oecd.org/document/env/jm/mono\(2011\)11/en/pdf](https://one.oecd.org/document/env/jm/mono(2011)11/en/pdf) (参照2024/3/18).
- 34) OECD, “Report of the OECD Workshop on Electronic Tools for Data Submission, Evaluation and Exchange for the Regulation of new and Existing Industrial Chemicals, Agricultural Pesticides and Biocides, Ottawa, October 2002, Series on Pesticides No. 20, ENV/JM/MONO(2003)6 (2003.05.22)”, [https://one.oecd.org/document/env/jm/mono\(2003\)6/en/pdf](https://one.oecd.org/document/env/jm/mono(2003)6/en/pdf) (参照2024/3/18).
- 35) OECD, “OECD Harmonised Templates - Updates and history”, <https://www.oecd.org/ehs/templates/overview-previous-templates.htm> (参照2024/3/18).

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

核酸医薬品の不純物等の構造解析と品質評価への取り組み

株式会社住化分析センター
 大阪ラボラトリー
 韋 宏
 医薬事業部
 長 野 裕 夫
 大分ラボラトリー
 高 橋 友 章



はじめに

核酸医薬品は、生物の遺伝情報をつかさどるデオキシリボ核酸 (DNA) やリボ核酸 (RNA) の構成成分であるヌクレオチドおよびその誘導体を基本骨格とする医薬品の総称である。従来の低分子医薬品や抗体医薬品とは異なり、DNAまたはRNAのレベルで生体に作用することから、がんのほか、遺伝性疾患や難治性疾患に対する新しい治療薬として期待されている。2020年からの3年間に日米欧で計9品目が承認¹⁾され、国内でも多くの製薬企業が核酸医薬品の研究開発に取り組んでいる。なお、核酸医薬品は生体内の酵素で分解されやすいことから、化学修飾による安定化技術や標的分子まで薬を送達するためのDrug Delivery System技術の開発も活発に行われている。

核酸医薬品の品質管理における課題

一般に核酸医薬品は固相合成により製造され、その過程において目的成分以外に同じような構造を有するオリゴヌクレオチドが不純物として複数生成する。固相担体から切り出した後に精製されるもののこれらの不純物を除去することが難しいため、純度が95%程度にとどまることが多い²⁾。オリゴヌクレオチド不純物は、標的外の遺伝子 (オフターゲット) に作用し、毒性を発現させることから、核酸医薬品の品質を担保するため、これら不純物の種類と量を正しく評価し管理することは重要である。しかしながら、目的成分とオリゴヌクレオチド不純物は物理的・化学的性質も類似しているためクロマトグラフィー等で分離することは難しく、不純物の構造同定や品質評価法の開発もまた技術的な課題である。

2018年に厚生労働省から「核酸医薬品の品質の担保と評価において考慮すべき事項について」³⁾が発出され、核酸医薬品の開発時に把握すべき構造特性や不純物管理の考え方が示された。しかしながら、その分析技術の難しさから、低分子医薬品では示されている不純物の管理戦略として重要な構造決定や安全性確認が必要とされる不純物量の閾値^{いきち}に関する見解が示されていない⁴⁾。このため、核酸医薬品の製造販売承認申請では品目ごとに目的成分の特性に応じた不純物の管理戦略が申請者によって説明され、個々に当局で審査されているが、核酸医薬品を病気に苦しむ患者に少しでも早く届けることができるよう、審査要件が明確になることが望まれてきた。そこで、核酸医薬品に係る規制科学の推進のための基礎データの取得と社会実装に向けた実用化の加速のため、2021年度から国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) において産官学による核酸医薬品の製造・精製・分析基盤技術の開発プロジェクトが5カ年計画で立ち上げられた⁵⁾。当社も本プロジェクトに参画し製薬企業等における核酸医薬品の研究開発に寄与すべく、当社が多くの経験を有するLC/MSを用いて分析基盤技術の開発に取り組んでいる。

核酸医薬品の承認申請で求められる分析技術

これまでに承認された核酸医薬品の審査報告書を参考に、特性解析および品質規格で求められる特徴的な分析手法をまとめた (Table 1)。また、直近の承認品目では2次元LC/MS (2D-LC/MS) によるオリゴヌクレオチド不純物の特性解析が示されており^{6),7)}、本技術の重要性が高まっている。以下に、当社における

Table 1 Characteristic analysis methods for oligonucleotide therapeutics

Evaluations	Analysis methods
Characterization	LC/MS, MS-MS sequencing, melting temperature (UV/VIS), sodium counter-ion content, UV, FT-IR, CD, 1D-NMR (^1H , ^{13}C , ^{19}F and ^{31}P), DSC, TGA, 2D-LC/MS
Specifications	
Identification	IPRP-LC/MS, melting temperature (UV/VIS)
Purity	IPRP-HPLC (non-denaturing/denaturing), AEX-HPLC (non-denaturing/denaturing)
Sodium counter-ion content	Atomic absorption spectrophotometry, ICP-OES
Assay	UV absorption

2D-LC/MSの分析事例と上述のAMEDのプロジェクトで実施したUV検出と質量分析を組み合わせた分析法により、分離困難な不純物を評価した事例を紹介する。

1. 2D-LC/MS分析例

上市されている核酸医薬品には、生体中での分解を抑える目的でホスホロチオエート型の修飾 (S化) ヌクレオチドが多く採用されている。この修飾核酸では一部の硫黄原子が酸素原子に変換されたオリゴヌクレオチド (PSPO変換体) が製造工程不純物として生成する。PSPO変換体は、核酸医薬品の品質管理で汎用されるイオンペア逆相クロマトグラフィー

(IPRP) では目的成分 (Full Length Product : FLP) との分離が困難である。また、陰イオン交換クロマトグラフィー (AEX) ではFLPとの分離は可能であるが、不揮発性塩を高濃度で含む移動相を使用する必要があるため質量分析計に直結して測定できない。この課題に対して2D-LC/MSシステムでは、オンラインの脱塩と2次元目のIPRPによる分離から質量分析を行うことで不純物の構造解析が可能となる。以下に、20塩基長のS化オリゴヌクレオチドON_1 (配列 : 5'-atggattcagagtcagagtc-3' ; 小文字 : DNA ; 組成式 : $\text{C}_{197}\text{H}_{246}\text{N}_{79}\text{O}_{98}\text{P}_{19}\text{S}_{19}$) を分析した事例を紹介する。

1次元目 (^1D) で水酸化ナトリウムと過塩素酸ナトリウムを含む移動相でAEXを実施して分析対象のピー

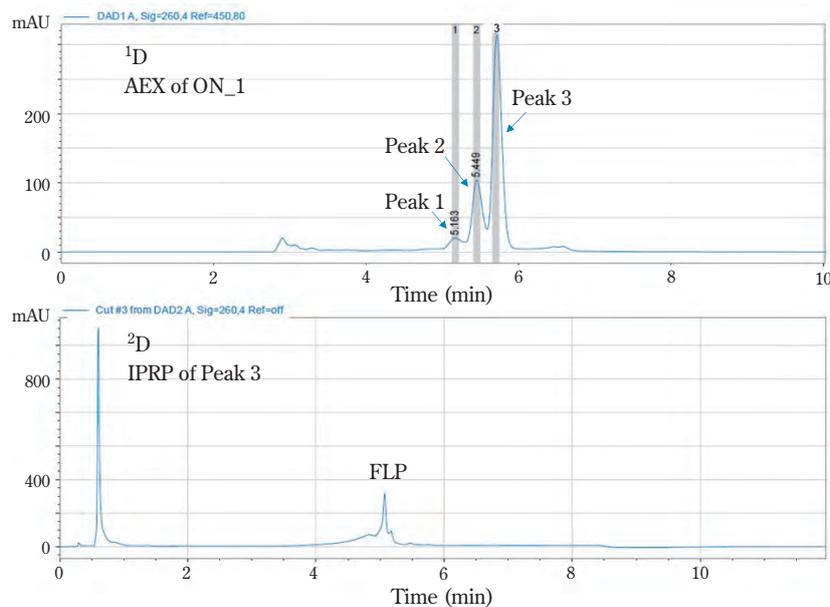


Fig. 1 2D-Liquid chromatograms of ON_1 (^1D : AEX of ON_1; ^2D : IPRP of Peak 3)

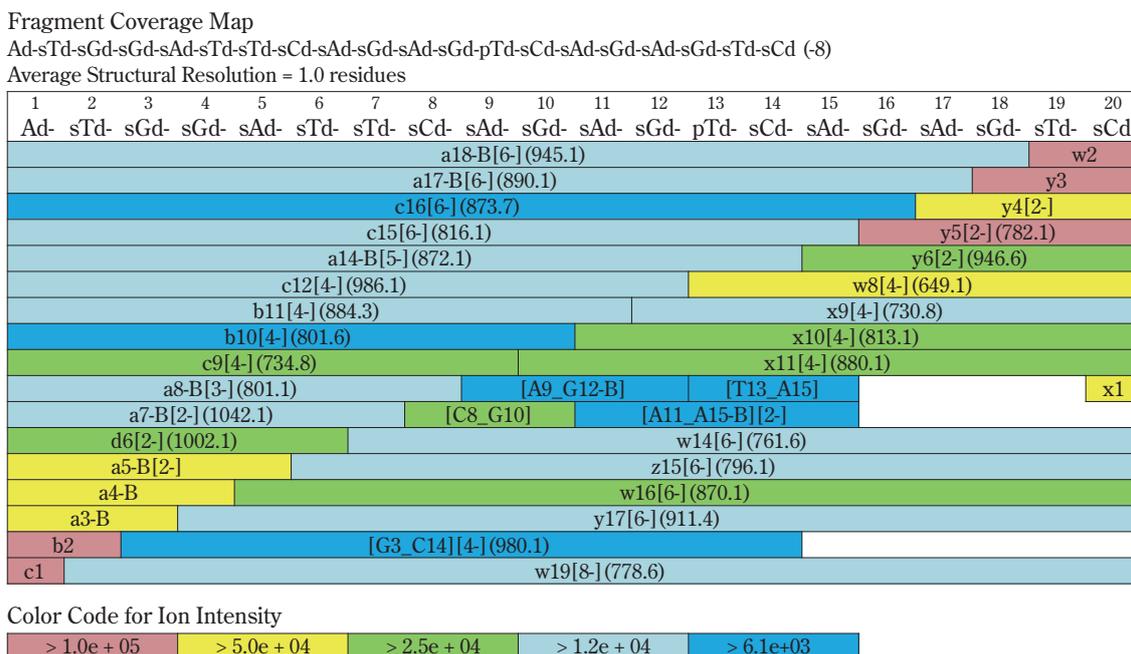


Fig. 2 Fragment coverage map for PSPO impurity of peak 2 in Fig. 1

クをループにトラップし、2次元目 (²D) のヘキサフルオロ-2-プロパノール (HFIP) とトリエチルアミン (TEA) を添加したIPRPを用いて脱塩と分離を行って質量分析を実施した。1次元目のAEXでON_1を分析したところ、3ピークが検出された (Fig. 1)。これらのピークをそれぞれループにトラップし、2次元目のIPRPおよび質量分析を行ったところ、質量スペクトルをデコンボリューション処理した精密質量から、保持時間の早い順に6449.685、6465.672および6481.648のモノアイソトピック質量 (Mi) を得た。計算精密質量と比較してそれらの構造を解析したところ、それぞれPSPO変換が2カ所発生した不純物 (Mi計算値: 6449.686)、PSPO変換が1カ所の不純物 (Mi計算値: 6465.663) およびFLP (Mi計算値: 6481.640) であることが明らかとなった。また、これらの成分につき同時にMS/MS測定を実施し、解析ソフト (BioPharma Finder 4.1) を用いて配列解析を行ったところ、配列情報からも同様の解析結果が得られた (Fig. 2)。このように、2D-LC/MSにより分離困難なオリゴヌクレオチド不純物を同定することができた。

2. LC/MS分析例

既承認の核酸医薬品と同一の配列を有するS化オリ

ゴヌクレオチドON_2 (配列: 5'-T^mCTTGg^{tt}a^mcat-gaaAT^mC^mC^mC-3'; 小文字: DNA; 大文字: 2'-O-(2-methoxyethyl)-RNA; ^mC: 2'-O-(2-methoxyethyl)-5-methylcytidine; ^mc: 2'-deoxy-5-methylcytidine; 組成式: C₂₃₀H₃₁₈N₆₉O₁₂₁P₁₉S₁₉) を用いて不純物の分析方法を検討した。別途合成したヌクレオチド欠損体 (N-1 (T))、(N-1 (^mC))、(N-3 (T^mCT))、ヌクレオチド付加体 (N+1 (T)) およびPSPO変換体を代表的な不純物としてON_2に添加し、分析検体を調製した。分離モード、カラム、移動条件等、種々分離条件を検討したものの全ての不純物を完全に分離することはできなかった。そこで、ヘキサフルオロ-2-プロパノールおよびヘキシルアミンを添加したIPRPで分離を行い、UV検出と質量分析を組み合わせることで定量分析を行った事例を次に紹介する。

ON_2はリン原子の立体異性に由来するジアステレオマーの混合物であるため、LCにおける各ピークはブロードであった (Fig. 3)。また、FLPとPSPO変換体は分離せず、N-1 (T) とN-1 (^mC) は分離不十分であったため、これら成分の正確な量はUVクロマトグラムからは算出できなかった。そこで、UVピークの面積百分率と質量スペクトルのイオン強度を使用して各成分の定量化を試みた。

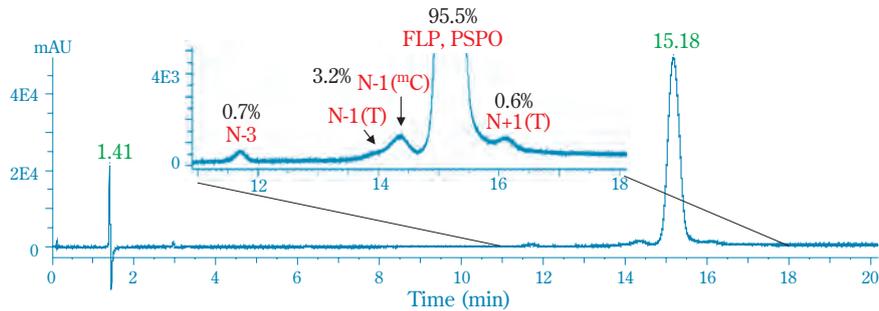


Fig. 3 LC/UV chromatogram of ON_2 spiked sample

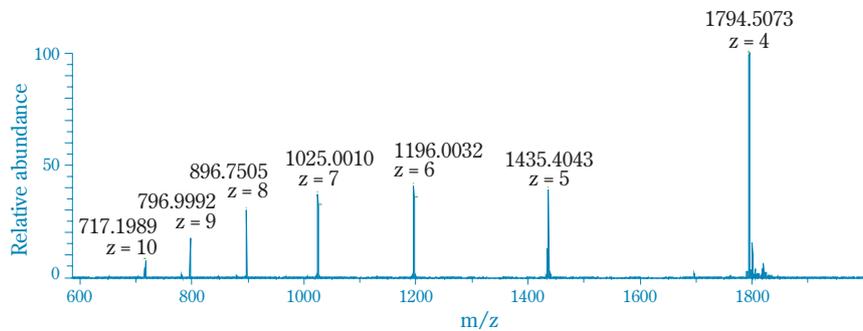


Fig. 4 Mass spectra of the highest peak of ON_2 spiked sample (RT: 15.18 at Fig. 3)

Table 2 Monoisotopic masses of the components in ON_2 spiked sample

No	Component	Monoisotopic mass (Measured)	Monoisotopic mass (Calculated)
1	N+1 (T)	7572.113	7572.116
2	FLP	7178.057	7178.056
3	PSPO	7162.075	7162.079
4	N-1 (^m C)	6784.986	6784.980
5	N-1 (T)	6783.985	6783.996
6	N-3	5996.852	5996.860

各UVピークの質量スペクトルでは電荷数の異なる複数の種類のイオンが検出された (Fig. 4)。得られた質量スペクトルをデコンボリューション処理し、モノアイソトピック質量の測定値と計算値の比較から各成分の構造同定を行った (Table 2)。次に、UVクロマトグラムで重なった成分は質量分析におけるイオン化効率率が同一と仮定し、質量スペクトルで求めた相対イオン強度比から算出した換算係数を乗じてFLP、PSPO、N-1 (T) およびN-1 (^mC) の相対量 (%) をそれぞれ算出した (Table 3)。結果、UVクロマトグ

Table 3 Relative contents of the components calculated by UV area percentage and relative ion intensity

No	Component	UV Area percentage (%)	MS Relative ion intensity (%)	Conversion factor	Relative content (%)
1	N+1 (T)	0.6	0.5	-	0.6
2	FLP	95.5	92.6	0.964	92.0
3	PSPO		3.5	0.036	3.5
4	N-1 (^m C)	3.2	2.2	0.733	2.3
5	N-1 (T)		0.8	0.267	0.9
6	N-3	0.7	0.4	-	0.7

ラムから算出できなかった成分であっても、質量スペクトルの結果と組み合わせることによりその量を把握できた。なお、定量値を評価する際には、核酸の鎖長の違いなどによる質量分析のイオン化効率の違いやマトリックス効果について考慮する必要がある。

核酸医薬品のオリゴヌクレオチド不純物は、目的成分と物理的・化学的な性質が類似しているため、クロマトグラフィーにより全ての不純物を分離することは困難である場合が多い。今回紹介した2D-LC/MSやUVと質量分析を組み合わせた検出方法は、不純物の定性・定量評価に極めて有用であると考えている。

おわりに

当社は1995年から医薬品関連の分析試験を、主に製薬会社から受託している。大阪および大分にある医薬品の分析を担当するラボラトリーは、国内PMDAや米国FDAなどの規制当局からの査察のほか、顧客から毎年数多くの監査を受け、信頼性の高い品質保証システムを構築してきた。特に、大阪ラボラトリーでは構造解析や試験法開発を得意とし、大分ラボラトリーは住友化学株式会社のグループ会社の医薬品の出荷試験に長年従事してデータの質は高い評価を得ている。2023年からは住友化学株式会社大分工場で製造される核酸に関する原薬やその原料・中間体の出荷試験なども受託しており、核酸医薬品を含め、広く医薬品の研究開発の一役を担うことで、引き続き医薬品産業の発展に貢献していきたい。

謝辞

本研究の一部内容はAMED 次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業「核酸医薬品の製造・精製・分析基盤技術の開発」プロジェクト（代表：大阪大学 小比賀 聡 教授）による支援の成果である。

引用文献

- 1) 国立医薬品食品衛生研究所, “日米欧のいずれかで承認された核酸医薬品”, 遺伝子医薬部ホームページ, <https://www.nihs.go.jp/mtgt/pdf/section2-1.pdf> (参照2024/02/22).
- 2) 山口 卓男, SCAS NEWS, 2023-I, 3 (2023).
- 3) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長, “核酸医薬品の品質の担保と評価において考慮すべき事項について”, 薬生薬審発0927第3号, (2018).
- 4) 関口 光明 ほか, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 51(1), 11 (2020).
- 5) 川上 純司, PHARM TECH JAPAN, 38(12), 2017 (2022).
- 6) (独法) 医薬品医療機器総合機構, “審議結果報告書”, (1991), https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210629002/112773000_30300AMX00292_A100_1.pdf (参照2024/02/22).
- 7) (独法) 医薬品医療機器総合機構, “審議結果報告書”, (1992), https://www.pmda.go.jp/drugs/2022/P20221005002/112773000_30400AMX00432_A100_1.pdf (参照2024/02/22).

フロー合成技術を用いた医薬品開発への期待



住友ファーマ株式会社

技術研究本部 プロセス研究所

臼谷 弘次

はじめに

突然ではあるが、読者の皆さんは「混ぜる」という現象を深く考えたことはあるだろうか。「コーヒーにミルクを加えて混ぜる」「ウイスキーに炭酸水を入れてハイボールを作る（混ぜる）」「味噌汁を作る際、具材を出汁で煮てから味噌を加える（混ぜる）」など、私たちの日常生活に「混ぜる」という行為は満ちあふれている。ほとんどの人が、その人なりの「混ぜ方」を技術として持っていることだろう。モノによっては混ぜ方で味が変わるものもあり、混ぜ方というのは非常に奥深い操作である。

混ぜる、もしくは混ぜる現象は「混合」と称され、英語ではmixing、混合器はmixerと呼ばれるのは周知のとおりである。混ぜる対象物としては、料理酒にみりんやしょうゆを混ぜるような液体同士の混合もあれば、水に砂糖・塩を溶かすような（液体に固体を溶解させるような）混合もあり、サラダドレッシングのように分離している油と水を強制的に振り混ぜる混合、そして粉薬の調剤に代表されるような粉体同士の混合もある。さまざまな「混合」があるが、本稿では医薬品原薬の製造現場で行われている混合現象に焦点を当てることにしたい。

医薬品原薬製造における混合

医薬品原薬（以下、原薬）と一口に言っても、その種類は膨大な数があるが、ここではいまだに医薬品市場の主流の一つである低分子医薬品の原薬にフォーカスして考えたい。

原薬の製造法開発を担う、われわれのようなプロセス化学の研究開発部門では、まずは小スケール（ラボスケール）で原薬の製造法を確立する。そして、その製造法にのっとって大スケール（商用生産規模）でも製造し、小スケールでの結果と同等の収率・品質で原薬が取得できることを証明する必要がある。しかし、実はここに高いハードルがある。スケールを上げて製造する際には、スケールアップファクター

と呼ばれるパラメータの存在により、小スケールでの結果を再現できない事例が数多く報告されている。

料理をたとえに身近な話を書くと、5人前のカレーを作ること（小スケール）は比較的簡単であっても、一度に5万人前のカレーを作ろうとすると（大スケール）、小スケールの時には必要とされていなかった別の技術が必要になる。仮に5万人前のカレーを料理できるサイズの鍋を用意できたとしても、鍋の内部で十分に火が通っていない生煮えの野菜が残ってしまったり、鍋底で焦げ付いてしまう部分も発生したり、あるいはルーの溶け残りができてしまったり…という問題が発生し、小スケールでのカレーの味を再現することが簡単ではないことは想像に難くないであろう（Fig. 1）。この問題を解決する重要な手法の一つが混ぜ方、すなわち「混合」である。

一般的な低分子医薬品は、ある出発物質から数段階～数十段階の合成反応工程を経て原薬に誘導され製剤化工程の後、医薬品として出荷される。この原薬製造法を確立し製剤化直前までのミッションを担うのが化学合成による製造法開発を専門とする、われわれのようなプロセス化学部門や医薬品開発製造受託機関（Contract Development and Manufacturing Organization, CDMO）である。



Fig. 1 Comparison of small-scale and large-scale



Fig. 2 Reaction vessels (batch reactors)

典型的な原薬の製造工程の一例を見てみると、主に①仕込み→②反応→③抽出（分液精製）→④結晶化→⑤濾過→⑥乾燥→⑦粉碎（最終工程のみ）、のような手順でオペレーターが操作するのが一般的である。なお、この操作は一般的な製造用反応釜（バッチ型反応器、バッチリアクター）を用いて実施するものであり、「バッチ合成」と言われる。バッチ合成の手法では、メートルサイズの反応釜（Fig. 2）で原料や溶媒を仕込み、主原料を溶解させた後に反応剤と反応させながら目的化合物を生成させ、取得する。

反応剤を加えていく作業（①仕込み）は、液体であれば「滴下」と呼ばれる作業である。化学反応のタイプによっては大きな発熱があり、この発熱反応を制御するために非常にゆっくりとした速度で滴下することが必要となる。なお、「滴下」は反応剤を後から加えて混ぜていく混合作業であるが、目標とする範囲内で精密に温度管理するため（反応熱などを制御するため）、滴下開始から滴下完了まで数時間要すケースや、丸1日を必要とする場合もある。また、反応釜内部に加えられた反応剤が均一に混ざり終わるまでの時間についても考慮すると、混合には、仮に効果的な攪拌を実施できたとしても、一定の時間が必要であることは明らかである。



Portion milk addition

30 sec later

Fig. 3 Addition of portion of milk to coffee

混合における対流と拡散

さて、この「混合時間」についてであるが、実際に計測することは極めて難しい。身近な例で混合について考えてみたい。Fig. 3は一杯のコーヒーにポーションミルクを加えて様子を見たものである。ポーションミルク投入後、30秒経過しても白いポーションミルクが浮遊し、完全には混ざり終わっていない状態が観察された。通常、われわれはこういった状態を早期に終わらせるため（＝混ぜ終わるため）、スプーンを用いて一かきすることになる。

原薬や化成品など化学合成の製造現場では、Fig. 3よりもはるかに大きな容器に原料や反応剤を投入し、混合することになる。より効果的に混合するためバッチ型反応器内部でさまざまな攪拌羽やバップル（邪魔板）が研究され、その反応に適したものが採用・導入されている。しかし、やはり混ざり終わるまでの時間を正確に測定することは難しい。

なお、この攪拌操作による混合は、流体内部における対流現象を活用したものである。自然に生じる対流（自然対流）に加え、攪拌によって強制対流を引き起こし、これによって効果的に混ぜることが可能となる、というものである。

一方、気体や液体の流体内部での混合において、

Table 1 Scale effect

	Residence time	Time for heat exchange	Diffusion time
Time scale	$\frac{L}{u}$	$\frac{\rho C_p L^2}{4kNu}$	$\frac{L^2}{D}$
Channel size dependence	constant	L^{-2}	L^{-2}

L: Length, *u*: Flow rate, ρ : Density, *D*: Diffusion coefficient, *k*: Thermal conductivity, C_p : constant pressure heat capacity, *Nu*: Nusselt number

もう一つの混合現象がある。それは拡散現象である。分子サイズのレベルで混合を議論する場合、最終的には（ミクロな視点においては）拡散現象が支配する世界を議論することになる。この拡散に関するスケール効果（サイズ依存性）については、化学工学の研究によって数式化されている。Table 1は京都大学の前一廣教授によって紹介されているスケール効果に関する記載であり¹⁾、この中の特に拡散時間 (Diffusion time) の時間スケール (Time scale) について注目してほしい。この数式の意味するところは「拡散時間は距離の2乗に比例する」というものである。この効果の大きさについては次節で詳しく述べることにしたい。

フロー合成における混合

これまでは身近な例を出しながらバッチ型反応器での混合について述べてきたが、ここからはフロー合成技術の紹介と、本技術を用いた混合について述べていきたい。

まずフロー合成技術について紹介する。本技術は、従来の一般的に用いられてきたフラスコや反応釜で行ってきた化学反応などに関する操作を「流れ」の中で行う技術である (Fig. 4)。

内径数マイクロメートルから数ミリメートルオーダーの空間内で反応剤を加え (Fig. 5)、反応停止も含めてこれらの系内で実施してしまうことも多い。この技術の特長として、バッチ型反応器と比べた際の比表面積の大きさによる熱交換の迅速性、そして極めて精密に反応時間（滞留時間）を制御できる点を挙げることができる。

また、混合に関しても数マイクロメートルから数ミリメートルオーダーの空間内で実施することが多く、精密に混合できることがよく知られている。この精密混合を可能とする要因は微小空間での「拡散」にある。前節にて「拡散時間は距離の2乗に比例する」という数式を紹介したが、バッチ型反応器（メートルサイズ、あるいはそれ以上）と、フロー合成におけるミキサー（ミリメートルサイズ、あるいはそれ以下）では、1000倍以上のスケール差がある。そしてそのスケール差の2乗に比例する形で拡散時間が異なってくるということは、単純に計算してもバッチとフローでは100万倍あるいはそれ以上の拡散時間（=混合効率）の差異が生じることになる。そのため、

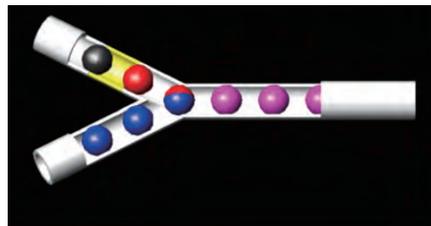


Fig. 4 Imaging the collision of molecules in flow synthesis (precise mixing)

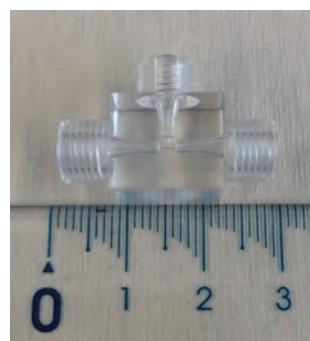


Fig. 5 An example of a mixer used in flow synthesis

フロー合成技術を活用した混合では、まさに異次元の混合効率向上が期待できるようになる。

フロー合成技術の活用によるプロセス強化

さて、ここからは住友ファーマ（旧・大日本住友製薬）が抗がん剤治療の候補として開発を進めていた化合物で、混合が課題となっていた事例について紹介したい。

ナバブカシンは胃がん・大腸がん・^{すい}臓がんなどへの治療適用を目指して開発が進められていた医薬品候補化合物である (Fig. 6)。

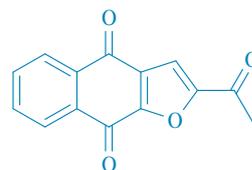


Fig. 6 Chemical structure of napabucasin

Batch process

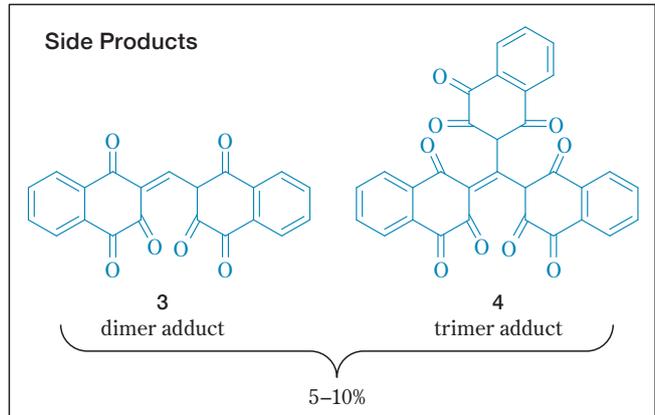
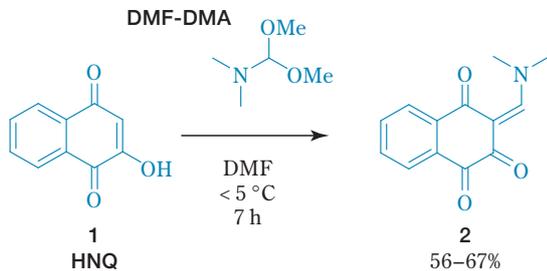


Fig. 7 The initial step of napabucasin API synthesis

本化合物は第Ⅲ相試験で開発中止となったものであるが、製造法開発については多くの検討がなされ、商用生産を開始できる目途まで立っていた。しかし、この製造法は従来のバッチ製造に対応した製法となっており、課題も少なからず存在していた。その最たるものが本化合物の製造第1工程であるヒドロナフトキノン (HNQ, 1) とDMFジメチルアセタール (DMF-DMA) との反応であった (Fig. 7)。

製法開発当初は、本工程の①仕込みの際、HNQを調製した反応釜にDMF-DMAを滴下し (正滴下法、Regular Addition)、目的とするエナミノン体 (2) を生成させる手法をとっていた。しかし、1が二分子付加した副生成物 (3)、そして三分子付加した副生成物 (4) が多量に生成し、目的とするエナミノン体 (2) が50%程度しか取得できない状況であった。これをDMF-DMAが調製してある反応釜にHNQの溶液を滴下していく手法 (逆滴下法、Reverse Addition) に切り替えることで収率を65~70%程度に改善された (Fig. 8)。

このように、正滴下法から逆滴下法に変えることによって (=混ぜ方を変えることによって)、生成物2が未反応のHNQと反応するリスクを減少させることができ、2の収率を改善させることが可能となったことは有意義であった。しかし、この逆滴下法でも副生成物 (3ならびに4) が一定量生成しており (20%程度)、より効果的な反応制御法の開発が期待されていたが、バッチ型反応器でのこれ以上の改善は難しいとされていた。

ここで、前節で述べたフロー合成技術の混合効率

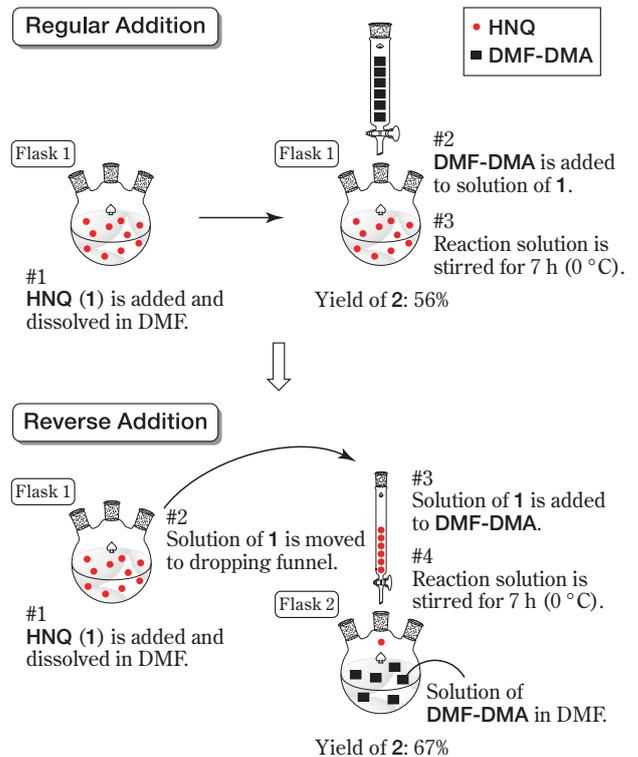


Fig. 8 Regular addition and reverse addition

について思い出してほしい。筆者らのグループでは、この反応制御において、「分子同士を精密に混合してやることができれば、より精密に本反応を制御できるようになり、収率および品質の改善を見込めるのではないかと考えた。そして、下図に示すようなフロー合成システムを構築し、内径250マイクロメー

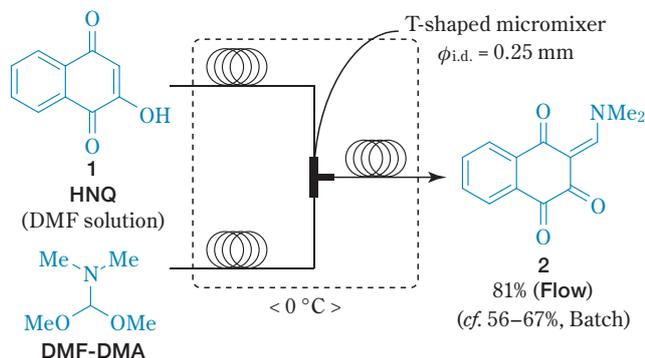


Fig. 9 Microflow system for the initial step reaction of napabucasin

トルのミキサーで2液を混合させて本反応を実施したところ、81%の収率で2を取得できるようになった (Fig. 9)。

詳細な実験条件の紹介は紙面の都合で割愛するが、微小空間での混合により、従来のバッチ型反応器では到底達成できない高い混合効率を実現できた結果、副生成物である化合物3ならびに4の生成を抑制し、2の収率を改善することができた。実際フロー合成で得られた反応液では、二分子付加体 (3) は少量しか生成せず、三分子付加体 (4) の生成は認められないほどにまで、高度に反応制御できていることが反応解析からも明らかとなった。

また、スケールアップ法の開発にも取り組み、流速を上げることで生産能力を向上させることも可能

であることを示すことができ、ラボスケールで迅速にkgスケールの製造にも成功した。これにより本化合物開発におけるフロー合成技術によるスケールアップ製造の容易性も確認することができた。

なお、収率が改善すると、それに伴い製造プロセス全体の生産性も向上する。原薬製造プロセス全体の生産性を示す指標としてプロセス質量強度 (Process Mass Intensity, PMI) というものがあり、これは指定された質量の製品を製造するために使用される材料の総質量であり、「製品質量あたりの投入材料の質量」を単位として表され、その数値は小さい方が良いとされている。ナバブカシンのPMIについても算出しており、既に商用生産も見据えて仕上がっていたバッチでの製法が87であったのに対し、フロー合成技術を用いて改良した製法では79に改善することができた (Table 2)。

この結果は、製造法がたとえ完成していると思なされていたものであってもフロー合成技術の特長である精密混合によってプロセスをさらに改良することが可能であり、従来のバッチ型反応器だけでは実現できなかったレベルでプロセス強化 (改善) できることを示している²⁾。

おわりに

今回「混合」というテーマを切り口としてフロー合成技術を医薬品プロセス開発の分野で活用し、製造法開発に貢献する一例を紹介した。フロー合成を

Table 2 Process Mass Intensity (PMI) of napabucasin process by batch & flow

Step	Items	Batch Charged amount (kg)	Flow Charged amount (kg)
01 step (Enaminone step)	HNQ	1.53	1.18
	DMF-DMA	1.57	1.59
	DMF	11.44	4.46
	MeOH	6.10	4.73
02 step (Crude DS step)	CAA	1.12	2.09
	H ₂ O	3.80	28.47
	conc. HCl	1.09	1.00
	NMP	8.19	35.35
03 step (Recrystallization step)	MeOH	21.84	N/A
	Activated Carbon	0.05	
	anisole	21.74	N/A
	EtOAc	8.70	
Total (PMI)		87.16	78.88

10% reduced

用いた製造法開発のメリットについては、精密温度制御や精密滞留時間制御（反応時間制御）という切り口でも多くの事例が報告されており、医薬品開発のみならずさまざまな化学合成の現場における生産性向上に貢献できる可能性を秘めている。今後、本技術を活用した化学プロセスが社会実装され、多くの成功事例として世に出てくることを願っている。

引用文献

- 1) 前一廣, 分離技術会, 44(6), 356-361 (2014).
- 2) H. Usutani *et al.*, ACS Omega, 8(11), 10373 (2023).

天然物由来の植物成長調整剤 アブサップ液剤

当社は、有効成分アブシシン酸を含有する天然物由来の植物成長調整剤「アブサップ液剤」の日本での販売を開始しました。「アブサップ液剤」は、ブドウの着色不良問題に取り組む生産現場への新たな解決策となるものです。

アブシシン酸は、自然界に存在する植物ホルモンの一種で、ブドウの色素成分であるアントシアニンの生成を促進し、果皮の着色を向上させる効果があります。当社グループでは、アブシシン酸を含有する植物成長調整剤をこれまでに、チリ・米国・南アフリカなど、10カ国以上において登録を取得しており、米国子会社のベーラント・バイオサイエンス社を中核拠点としてグローバルに開発・販売を進めています。

近年、地球温暖化などの影響でブドウの着色不良が問題になっているなか、「アブサップ液剤」は、果房へ直接散布することで、植物体にストレスを与えることなく効率的に果皮の着色を促進することができ、生産者の皆さまのニーズにお応えいたします。

当社は、引き続きバイオリショナル製品のラインアップ拡充に取り組み、農業分野における革新的なソリューションの開発を進め、持続可能な農業に貢献してまいります。

新登場

温暖化に負けない！ぶどう生産者の新しいパートナー

アブサップ液剤

無処理区

アブサップ処理区



お問い合わせ先：
住友化学株式会社 アグロ事業部マーケティング部
〒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：03-5201-0281（代表）FAX：03-5201-0472

半導体産業向け高潔度空間の評価

固体サンプラーを用いた気中酸塩基の高感度定量サービス

半導体製造プロセスにおいて、環境空気中の酸性および塩基性物質は配線腐食や異物発生などの原因となるため、製造環境中のこれら濃度の把握が求められます。次世代半導体製造プロセス開発では固体サンプラーによる高感度定量技術が威力を発揮します。

当社開発品の固体サンプラー「BremS[®]」は図1に示すように小型のもので、袋から取り出しキャップを外したあと、ポンプに接続して、評価したい環境中の空気を吸引します。当社技術員によるサンプリングのほか、お客様自身でも簡単にサンプリングしていただけます。任意の量を捕集後、キャップを戻し、梱包・輸送し、当社ラボラトリーで吸着成分を抽出、分析し算出した気中濃度を報告いたします。



①袋から取り出す

②キャップを外す

③ポンプに接続する

図1 固体サンプラーによる気中成分の捕集の流れ

汎用的な溶液捕集法（インピンジャー法）と固体捕集法の2種類の捕集法による気中アンモニア定量値の関係を図2に示します。アンモニアはフォトレジストを使用する工程で問題となる代表的な塩基性ガスであり、2手法の結果は相関し、固体捕集法では短時間の捕集においても高い精度の定量値が得られます。なお固体サンプラーを用いることで、液体持ち込み懸念が解消でき、航空輸送にも対応できるため国外における評価にも有用です。

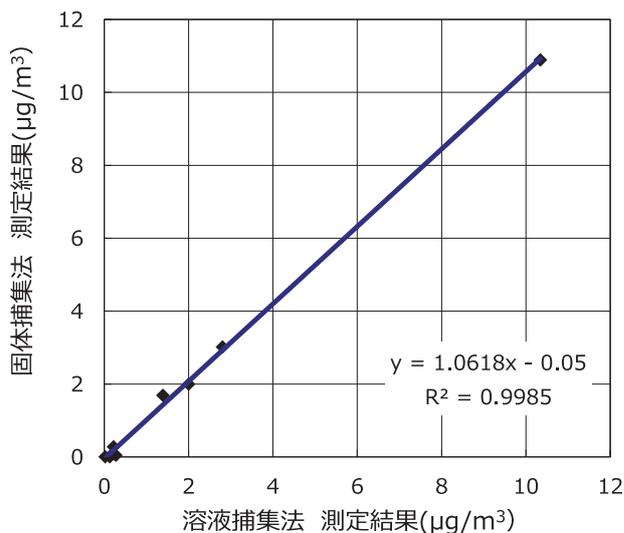


図2 気中アンモニア定量値 2手法の相関

お問い合わせ先：
 株式会社住化分析センター マテリアル事業部
 〒113-0033 東京都文京区本郷3丁目22番5号
 TEL：03-5689-1214 FAX：03-5689-1222
 URL：https://www.scas.co.jp/

超微粒 α アルミナ (NXAシリーズ) によるイノベーションで新たな価値創出へ



当社は、世界に先駆けて超微粒 α アルミナの量産技術を開発し、昨年より愛媛工場（愛媛県新居浜市）で量産を開始しました。現在、エネルギー分野、ICT分野ならびにライフサイエンス分野など、幅広い用途において、お客さまよりご好評を頂いています。

また、新たな顧客ニーズに応えるために、大学や企業とのオープンイノベーションを通じた新用途の開拓も推進しており、意匠性アルミナ、超透光性アルミナなどの分野で、共創による成果が得られてきています。

引き続き、市場や顧客との積極的な対話を通じ、新たな価値を創出していくことで、2025年度に高純度アルミナ事業の売上高を23年度比3割増にすることを目指します。

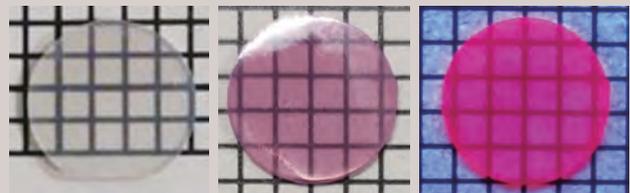
意匠性アルミナ (赤色)



超透光性アルミナ

無添加

Cr添加



紫外線照射

住友化学と東京工業大学 「住友化学次世代環境デバイス協働研究拠点」を設置



当社と東京工業大学は、環境に配慮した次世代量子デバイスの重要材料として期待される「強相関電子材料」の実用化促進のため「住友化学次世代環境デバイス協働研究拠点」を東京工業大学すずかけ台キャンパスに2023年4月から3年間設置いたします。

電子同士が強く相互作用しあう「強相関電子材料」は、複雑かつ興味深い物性を示すことが数々の研究により示されています。本拠点での取り組みとして、強相関電子の原理により磁氣的性質と電氣的性質が交差相関応答を示す「マルチフェロイックス材料」に着目し、共同研究を通じて、材料・プロセス開発や信頼性評価ならびにデバイス実証に取り組みます。本研究により超低消費電力で駆動可能な磁気メモリなどの次世代メモリへの応用が期待されます。

東京工業大学と神奈川県立産業技術総合研究所（KISTEC）との共同研究成果にも基づき、KISTECも含めた三者で共同研究を推進します。

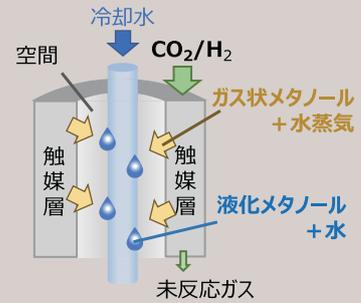
本拠点では、クロスアポイントメントを利用して、東京工業大学の持つ高度な知見を基に、低消費電力デバイスの早期実証と社会実装を目指します。さらに、強相関電子材料やトポロジカル材料などの量子マテリアルを次世代エレクトロニクスの基盤技術に醸成すべく、人材育成とイノベーション創出を図ります。

CO₂から高効率にメタノールを製造する革新的技術の確立へ

—GI基金事業の実証に向けたCCUパイロット設備が完成—

当社は、愛媛県新居浜市の工場に、二酸化炭素（CO₂）からメタノールを製造する技術のパイロット設備を設置し、2023年12月に稼働を開始しました。この新技術は、NEDOのグリーンイノベーション基金（GI基金）の助成を受けて開発しているものです。2028年までの実証完了を目指し、その後2030年代の商業化と技術のライセンス供与を計画しています。

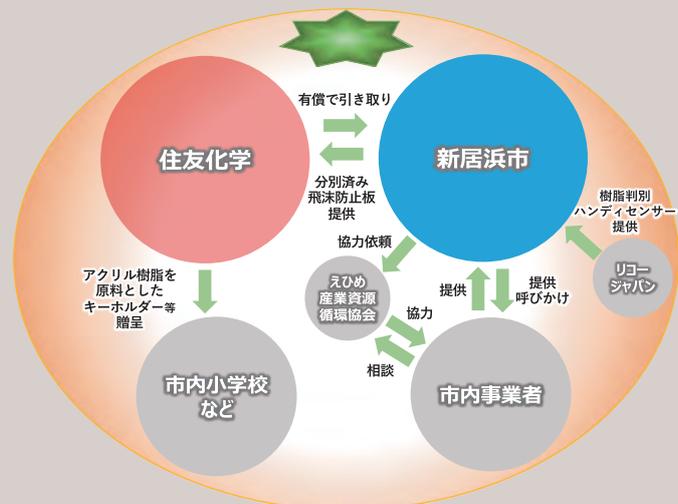
CO₂を利用したメタノール製造技術は、地球温暖化対策と炭素循環型社会を実現するための鍵とされていますが、従来技術では反応の可逆性による収率の低さや水の副生による触媒の劣化などの問題がありました。これらの問題に対処するため、当社は島根大学の小俣教授が研究してきた内部凝縮型反応器（ICR）に着目し、実用化に向けて共同開発を進めてきました。ICRによりメタノールの収率向上、設備の小型化、省エネルギー化、および触媒の劣化の抑制が可能になります。当社は、GI基金事業で六つのテーマに取り組んでおり、2050年のカーボンニュートラル達成に向けて、サステナブルな社会への貢献を目指しています。



住友化学と新居浜市、MICANプロジェクトを始動

—アクリル製飛沫防止板の地域内資源循環へ向けて—

当社と新居浜市は、使用済みのアクリル製飛沫防止板をリサイクルする地域資源循環プロジェクト「MICAN」を実施しました。新型コロナウイルス対策のために広く使用されたこれらの板は、5類感染症への移行後、処理が課題となっています。このプロジェクトは2023年7月から2024年3月まで実施され、新居浜市は市内事業者からの飛沫防止板を回収し、当社がこれをアクリル樹脂原料のメチルメタクリレート（MMA）モノマーに再生します。再生されたモノマーは、キーホルダー製造などに利用され、地域の小学校への贈呈を通じて資源循環の意識を高めることを目的としています。プロジェクトは事業者、市民、自治体が協力し、循環型社会の実現を目指す「サーキュラーアクション」の一環です。



ヒトES細胞およびヒトiPS細胞から下垂体ホルモン 産生細胞を高効率かつ高純度で作製する方法を開発 —再生医療の実現に向けて—

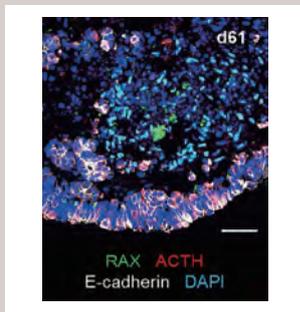


名古屋大学、住友ファーマ株式会社、当社および藤田医科大学の共同研究グループは、ヒト胚性幹細胞（ヒトES細胞）およびヒト人工多能性幹細胞（ヒトiPS細胞）から、高効率かつ高純度で下垂体ホルモン産生細胞を作製する方法を開発しました。

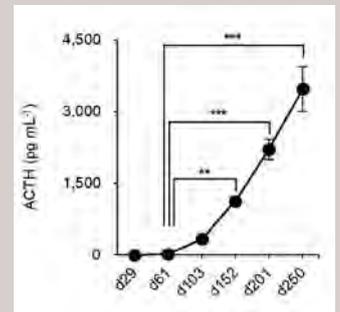
下垂体はさまざまなホルモンの制御中枢で、中でも副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）は日内変動や各種ストレスにより需要が変動します。下垂体機能低下症に対する現行の補充療法ではこの需要変動に供給を合わせられず、生命予後に影響を及ぼす場合があります。

共同研究グループは、これまでにヒトES細胞、ヒトiPS細胞からの下垂体-視床下部組織の作製に成功しており、今回、ヒト臨床を見据えた改良を加え、安定的かつ高効率に当該組織を作製した上で、上皮細胞接着分子（EpCAM）によるセルソーティング（細胞選別）により、さらに高純度の下垂体ホルモン産生細胞（3D-下垂体）作製に成功しました。精製し再凝集した3D-下垂体を下垂体機能不全モデルマウスに移植し、半年以上ホルモン分泌能が改善したことを確認しました。

本研究成果は、下垂体機能低下症患者に対する再生医療の実現に向け、一歩前進したものになります。本研究はAMED難治性疾患実用化研究事業「ヒト多能性幹細胞を用いた下垂体前葉機能低下症への再生医療技術開発」の支援を受けて実施されました。



ヒトES細胞から作製した
下垂体-視床下部組織の細胞塊



下垂体-視床下部組織からのACTH
分泌能力

住友化学とギンコ・バイオワークス、 バイオものづくりの連携を強化

—合成生物学を用いた機能化学品の開発に着手—



当社と米国のギンコ・バイオワークスは、バイオものづくりの連携を強化し、合成生物学を用いた機能化学品の量産化に向けたプロジェクトに着手するため、新たに共同研究契約を締結しました。化石資源を原料とした高温・高圧プロセスからの脱却として、合成生物学による遺伝子設計を通じて目的の機能を持つ細胞や生物を創出することで、代替原料や省エネプロセスの実現が期待されています。

ギンコ・バイオワークスは合成生物学のパイオニアであり、当社とは2021年よりパーソナルケア商品ライフサイエンス領域で合成生物学を用いた研究開発を行ってきました。

今回の取り組みでは、ギンコ・バイオワークスは菌株設計技術で商業化に必要な菌株開発を、当社は製造プロセスの開発とスケールアップによる商業化を担います。微生物の発酵生産により機能化学品を量産化することで、よりカーボンフットプリントの低い製品を提供し、カーボンニュートラル社会への貢献を目指します。

当社副社長の上田博は、合成生物学を活用することで化石資源からの原料代替と量産化が可能になり、ギンコ・バイオワークスとの連携強化により化学産業のゲームチェンジャーになり得る革新的に技術開発を加速すると述べています。

ギンコ・バイオワークスCEOのジェイソン・ケリーは、当社との連携強化を通じて、より持続可能な製品の開発を目指すとしています。

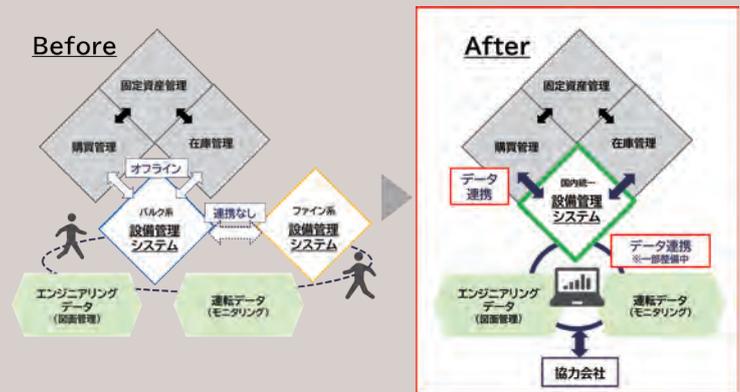
「スマート設備管理」の実現へ向け、国内6工場のシステムを刷新



製造設備の高経年化や労働人口減少などの諸課題に対し、デジタル革新による解決を目指して、設備管理システムの刷新を実施しました。設備管理システムを共通化し、基幹業務システム（ERP）と連携させることで、メンテナンスに関わる業務の一元管理と、設備導入から廃棄までの“ヒト・モノ・カネ”のデータ蓄積が可能となります。本システムを基盤として、高度なデータ活用を進めることで、設備設計の最適化、トラブル予知・回避など「スマート設備管理」の実現を目指します。

新システムでは、工事計画から購買発注、施工までシームレスな業務管理を実現し、情報共有や履歴検索の効率化により、デスクワークを対象に大幅な負荷低減を達成します。さらに、工場・プラント単位の故障リスクや保全コストをリアルタイムに把握でき、短期的には迅速なトラブルシューティングや保全計画の軌道修正、中長期的にはデータに基づく適切な投資判断へ結び付ける環境が整いました。

今後は、エンジニアリングデータや運転データなど、より広範な情報も含めビッグデータとして活用し、設備トラブルの予知・回避を含めた「スマート設備管理」の早期実現を図ります。これら施策の効果を含めて、数年内に保全コストの約3割の削減を目指しています。



社内向け生成AIサービス「ChatSCC」の利用を開始

— 飛躍的生産性向上と独自データの有効活用を目指す —



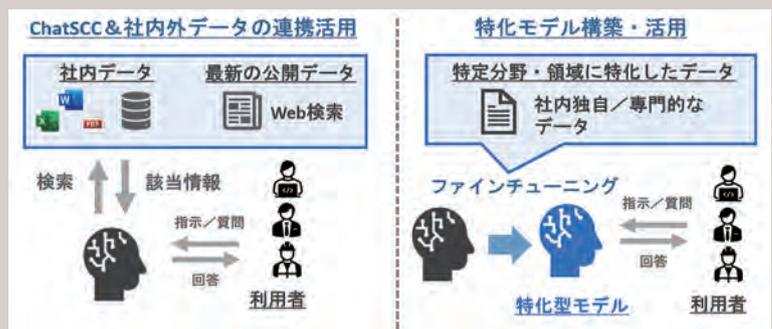
当社は、全従業員約6,500名を対象に、生成AIを活用した当社版ChatGPTとして「ChatSCC」を開発し、2023年9月から利用を開始しました。これにより生産性を飛躍的に向上させ、独自データの有効活用による事業競争力の確保と新規ビジネスモデルの創出を目指します。ChatSCCは、入力情報が外部に漏れないセキュアな環境を持ち、当社独自情報を扱うことができるため、文書作成から技術アイデアの創出、研究データの分析まで多岐にわたる業務に活用できます。

導入前の検証で、約200の業務パターンにおいて最大で50%以上の効率化を確認しました。導入後は、業務シーンにおける利用拡大を図るため、利用頻度の高いプロンプト集や初心者向け教育動画を公開しています。

今後、当社独自データをもとに社内のナレッジを効果的に利用できるようにするなど、“特化型モデル”の構築なども視野に含めつつ、一層の業務効率向上および付加価値創出の取り組みを加速します。

当社は、中期経営計画戦略として「デジタル革新による生産性向上と事業強化」を掲げ、AI技術を活用し、生産性向上/事業の競争力確保/新ビジネスモデルの価値創造に挑戦し続けます。

ChatSCCの導入により、社員が創造的な業務に注力し、ソリューション開発力やグローバルビジネスの強化につなげていきます。また、幅広い社内情報を活用し、特化型モデルを通じてさらなる情報利用の向上を目指します。



「Sumika Sustainable Solutions」 に5製品・技術を新たに認定 —年間売上収益6,828億円に到達—



当社は、持続可能な社会の実現に向けた取り組み「Sumika Sustainable Solutions（スミカ・サステナブル・ソリューション（SSS）」において、2023年度に五つの製品・技術を認定しました。これにより、認定製品・技術数は計71、売上収益は約6,828億円（2022年度）に到達し、全社売上収益の24%まで拡大しました。

本取り組みでは、外部有識者による検証を経て、温暖化対策や環境負荷低減に貢献する製品・技術を認定しています。SSS売上収益目標として2024年度までに7,000億円、2030年度までに1兆2,000億円を設定しています。

2023年度の認定製品は、携帯基地局の消費電力低減可能な「高周波用途 GaN エピタキシャルウエハ」、環境保全型農業向け「生物農薬（天敵昆虫）」、感染症対策用媒介害虫防除資材「SumiLarv 2MR with WALs」などです。それぞれSDGsの目標に対する具体的な貢献が期待されます。

2023年度に、SSS認定製品・技術のカーボンニュートラル貢献度合いをより明確にする新指標「Science Based Contributions（SBC）」を策定しました。温室効果ガス（GHG）排出量削減が見込まれる製品・技術を厳選し、それらの活用を通じて、社会におけるGHG削減量を定量的かつ科学的に算定、可視化するものです。

当社は、総合化学メーカーとして培ってきた多様な技術を生かし、グループ全体で持続可能な社会実現に貢献するソリューションの創出に取り組みます。

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 銅賞を受賞



当社は、環境省が主催する第5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、銅賞を受賞いたしました。

この賞は、「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、環境や社会に対して優れた影響をもたらしている企業を評価するもので、その取り組みを広く社会で共有することを目的としています。

当社は、現中期経営計画において、サステナブルな社会の実現に向け、カーボンニュートラル対応に生態系保全、健康促進を加えた広義のグリーントランスフォーメーション（GX）の視点で、事業を通じた社会課題の解決に取り組んでいます。また、2016年から独自の社内認証制度「Sumika Sustainable Solutions」を継続的に運用し、気候変動の緩和と適応や環境負荷低減、資源有効利用に貢献する当社グループの製品・技術を毎年認定するとともに、その取り組みや貢献度について開示を行っています。これらが総合的に評価され、今回の受賞に至りました。

当社は、今回の受賞を励みとし、引き続き気候変動問題等の課題解決に取り組み、幅広いステークホルダーとの対話を継続し、企業価値向上に努めます。



◆人とくるまのテクノロジー展2023 YOKOHAMA/NAGOYA

会期：2023年5月24－26日（オンライン5月17日－6月7日）

会場：パシフィコ横浜

会期：2023年7月5－7日（オンライン6月28日－7月19日）

会場：Aichi Sky Expo（愛知県国際展示場）

主催：公益社団法人自動車技術会



当社グループは、2023年5月と7月に開催された「人とくるまのテクノロジー展2023」に出展し、「モノづくりの責任にモノづくりで応える」をコンセプトに、カーボンニュートラルや自動運転車支援のための製品・技術・サービスを展示しました。

展示内容には、衝撃や熱に強い再生ポリプロピレン、植物由来の材料を用いた木材繊維強化再生ポリプロピレン、ケミカルリサイクル・マテリアルリサイクル技術を使ったアクリル樹脂の再生品、ごみ由来エタノールやバイオエタノールを使った環境配慮型ポリオレフィンなどが含まれます。これらの取り組みは、廃プラスチックの再資源化や資源循環システム構築を目指すもので、持続可能な社会の実現に貢献することを目的としています。



◆第3回[東京]サステナブル マテリアル展

会期：2023年10月4－6日

会場：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および脱炭素社会を目指すサステナブル（環境配慮型）材料の総合展です。当社は、「2050年カーボンニュートラル実現に向けた貢献」というコンセプトのもと、当社グループ独自の製品や技術を消費者の皆さまに身近に感じていただけるよう、プラスチックリサイクル技術や省エネルギー材料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、自社開発の製品カーボンフットプリント算定システム（CFP-TOMO）の普及と拡大を目指し、お客さまへの無償提供を行っている取り組みも紹介しました。会期中には1,000人を超える方々にご来場いただき、多くの来場者とビジネスマッチングの可能性について議論しました。

さらに、産業総合紙にて当社の再生ポリプロピレンが取り上げられるなど、会期中を通じて高い関心が寄せられました。



当社ブースの様子

● トピックス ● 展示会などへの出展

◆ IPF Japan2023

会期：2023年11月28日－12月2日
 会場：幕張メッセ
 主催：国際プラスチックフェア協議会



IPF JAPANは、プラスチック・ゴムに関する幅広い分野の技術紹介、意見交換を行うイベントとして、2008年より3年に一度開催されている展示会です。2020年度はコロナ禍のため中止となり、6年ぶりの開催となった本年度は778社が出展し、国内外から延べ約44,000人が来場しました。

当社は電気自動車の技術革新への貢献を目指し、「液晶ポリマーで金属代替・高付加価値に挑戦！」をコンセプトに掲げ、独自技術により液晶ポリマーと長繊維フィラー（ガラス繊維や炭素繊維）を複合した「スミカスーパーLFTシリーズ」を紹介いたしました。本シリーズは、通常のプラスチックと同様に射出成形が可能でありながら、高い耐炎性、耐衝撃性を有するグレードや金属に匹敵する高剛性を示すグレードなど、他社材料にない優れた特徴を有します。適用事例となる製品サンプルも同時に展示し、来訪いただいた方々と情報・意見交換を行い、本シリーズの可能性について議論することができました。



ブース全景

◆ SPIE Photonics West 2024

会期：2024年1月30日－2月1日
 会場：Moscone Center（米国 サンフランシスコ）
 主催：SPIE（国際光工学会）

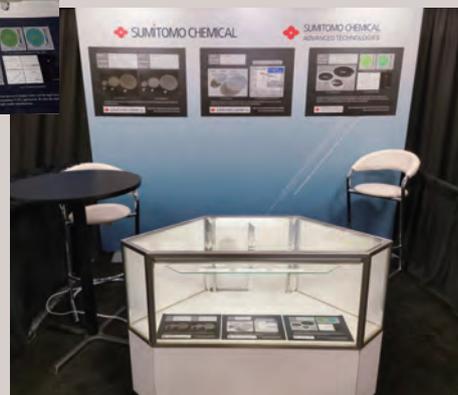


「SPIE Photonics West 2024」は世界最大級の光学・フォトンクス展示会です。このイベントは、同分野の最高峰とされる国際学会SPIE（国際光工学会）が主催し、光通信やレーザーおよびデバイスなど最新の光学技術が集結します。

当社は、次世代材料として注目を集める化合物半導体製品を提供しており、今回は顔認証やレーザー測長器など、幅広い用途に应用が期待されているVCSEL（面発光レーザーダイオード）用のGaAs（砒化ガリウム）エピタキシャルウエハと光デバイスや電子デバイス用途で求められる高品質なGaN（窒化ガリウム）基板を展示しました。また、カンファレンスにおいて茨城工場フェロー藤倉序章が「HVPE法によるGa_{0.5}In_{0.5}NとAlGaInのエピタキシャル成長」と題して招待講演しました。



ショーケース



ブース全景

● トピックス ● 展示会などへの出展

◆ APEC 2024 Exposition

会期：2024年2月26－28日

会場：Long Beach Convention Center（米国 カリフォルニア州）

主催：IEEE（米国電気電子学会）



「APEC 2024 Exposition」（Applied Power Electronics Conference）はパワーエレクトロニクスに関連する展示会です。このイベントには、電力を変換、制御、供給する技術を扱うパワーエレクトロニクス分野における世界中の最新技術や製品が集結します。

今回、次世代パワーデバイス向けに期待されるGaN（窒化ガリウム）基板と高純度GaN on GaNエピタキシャルウェハ（GaN基板の上に高純度GaNを結晶成長させたもの）を出展しました。GaNパワーデバイスは、生成AIの隆盛により電力消費量が増大するデータセンターのサーバー電力省エネルギー化や、電気自動車（EV）の航続距離を伸ばすためのバッテリー電力変換効率向上などに貢献が期待されています。



パートナー企業



ブース全景

外部表彰受賞紹介

◆日化協「第17回 レスポンシブル・ケア大賞」



住友化学株式会社

業 績

「社会全体でのカーボンニュートラル実現への貢献」

当社は、一般社団法人日本化学工業協会より、「社会全体でのカーボンニュートラル実現への貢献」をテーマに第17回 レスポンシブル・ケア賞の「大賞」を受賞した。

当社が社会全体でのカーボンニュートラル実現を目指し、サプライチェーン排出量削減のために重要なScope3（Scope1,2以外の事業者の活動に関連する排出）算定への早期着手や、独自の製品カーボンフットプリント算定システム（CFP-TOMO）の無償提供など、事業パートナー・業界団体と共に温室効果ガス（GHG）排出量の把握・削減に取り組んでいることが評価された。



◆第20回 LCA日本フォーラム表彰 経済産業省 産業技術環境局長賞



一般社団法人 日本化学工業協会 /
住友化学株式会社

業 績

「化学産業における製品カーボンフットプリント算定推進 一ガイドラインの策定と算定システムの開発・展開一」

一般社団法人日本化学工業協会（以下、日化協）と当社は、第20回 LCA日本フォーラム表彰において最高賞である「経済産業省 産業技術環境局長賞」を受賞した。

日化協は化学産業のCFP算定ガイドラインを策定・公開し、当社は化学製品のCFPを簡易かつ効率的に算定できるツールとしてCFP-TOMOを開発し、無償で提供を進めており、現在100社以上で本算定システムが活用されている。

日化協と当社が連携して行ったこれらの活動が、社会全体のカーボンニュートラル実現に向けた実効性に富むものと評価された。



◆第23回 グリーン・サステイナブル ケミストリー賞 経済産業大臣賞 環境大臣賞



技術・研究企画部 当麻 正明
 レスポンシブルケア部 真鍋 沙希
 IT 推進部 大澤 宏規
 レスポンシブルケア部 林 真弓

業績 「化学製品のカーボンフットプリント算定ツールの開発と普及」

当社は、上記の業績について新化学技術推進協会（JACI）から第23回 グリーン・サステイナブル ケミストリー（GSC）賞の経済産業大臣賞および環境大臣賞を受賞した。

化学製品のCFP算定は複雑で各社が自社で計算するハードルは高く、また多くの市販のCFP算定ツールでは計算困難であるのに対し、当社が開発したCFP-TOMOでは簡単に計算でき、さらにこれを100社以上の他社に無償で提供している取り組みが、化学産業の発展に貢献しかつ環境負荷低減に貢献するものとして評価された。



Masaaki TOMA



Saki MANABE



Kouki Oozawa



Mayumi HAYASHI

◆第13回 クラリベイト Top 100 グローバル・イノベーター 2024



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110万社から選出したイノベーション・エコシステムの頂点に立つ100社に授与するものであり、当社は2022年以降3年連続の受賞となる。

今回の受賞は、多彩な技術を掛け合わせるオープンイノベーションによる研究開発活動と、そこから生まれる知的財産により強固な特許ポートフォリオを形成する知的財産活動が、客観的に評価されたものと考えている。



◆近畿化学協会 2023年度 第76回 化学・環境技術賞



健康・農業関連事業研究所 (現所属：ファーマンリユーション事業部) 田仲 洋平
 健康・農業関連事業研究所 (現所属：大分工場 岐阜プラント) 安藤 健一
 健康・農業関連事業品質保証室 齋木 悠
 大分工場 歌島試製部 (現所属：大分工場 岐阜プラント) 佐藤 勝征

業 績

「トリアゾール系抗真菌剤中間体の新規製造法の開発と工業化」

抗真菌剤は現代医療において不可欠な治療薬である。受賞者らは、この共通中間体の製造法研究に着手し、従来の方法で課題とされていたCorey-Chaykovskyエポキシ化反応の立体選択性を大幅に改善する新たな製造法を開発した。さらに収率と生産性を向上させる第二世代の製造法を開発することにも成功し、現在に至るまで製薬各社への安定供給を継続している。今回、これらの点が高く評価され本受賞に至った。



Yohei TANAKA



Kenichi ANDO



Haruka SAIKI



Katsuyuki SATO

◆第17回 (2023年度) 応用物理学会フェロー表彰



茨城工場 藤倉 序章

業 績

「窒化物半導体のHVPE成長技術開発と実用化」

窒化物半導体の結晶成長技術であるHVPE (Hydride Vapor Phase Epitaxy) 法を用いたGaN (窒化ガリウム) 自立基板の量産技術を開発し、紫・青色レーザーダイオード (LD) 実用化・普及に貢献した。更に、不純物の混入を抑制したQF-HVPE法を開発し、GaNパワーデバイスに必要な超高純度GaN結晶を世界で初めて実現した。これらの卓越した業績と、長年の応用物理学発展への貢献が認められ、フェローの称号の授与に至った。



Hajime FUJIKURA

◆第54回（2023年春季）応用物理学会講演奨励賞



茨城工場

金木 奨太

業 績

「GaN結晶の低温電子移動度の
最高値更新：14,300 cm²/V・s」

HVPE法によるGa₂N結晶成長には高温かつ腐食性ガスを扱うため石英が炉体に用いられるが、主成分であるケイ素が結晶成長中に不純物として混入する問題があった。新たに開発した石英を使用しないQuartz-Free HVPE法でGa₂N結晶の高純度化を達成し、純度の指標となるHall効果測定による低温電子移動度の最高値を大幅に更新した。さらに、従来議論されてきた電子移動度低下の原因に加え、新たな電子の散乱要因が存在することを見いだした。



Shota KANEKI

主な投稿論文・口頭発表

(2023年4月1日～2024年3月31日)

有機・高分子材料機能設計

Flow properties of degradable baroplastic block copolymer and the enzymatic degradability

多田 啓人^{*1,2}, 谷口 育雄^{*2} (*¹健康・農業関連事業研究所, *²京都工芸繊維大学)

MRM2023/IUMRS-ICA2023 (京都), 2023年12月11-16日

Poly(1,5-dioxepan-2-one)-*b*-poly(L-lactide) の加圧下の流動特性および酵素分解性

多田 啓人^{*1,2} 谷口 育雄^{*2} (*¹健康・農業関連事業研究所, *²京都工芸繊維大学)

第72回高分子学会年次大会(群馬), 2023年5月24-26日

SIC ポリマーとイオン液体を複合化した固体型電池用高分子電解質膜の作製と電気化学的特性評価

キム ドンウク*, 岡田 静香*, 中島 秀人, 山田 泉*, 安部 武志*, 大内 誠*, 乾 直樹* (エネルギー・機能材料研究所, *京都大学)

第72回高分子討論会(香川), 2023年9月26-28日

交互共重合型シングルイオン伝導性ポリマーの合成とリチウムイオン電池への応用

中島 秀人, 諏訪 康貴, 猪口 大輔, 窪田 博之*, 山田 泉*, 安部 武志*, 大内 誠*, 乾 直樹* (エネルギー・機能材料研究所, *京都大学)

高分子学会 第32回ポリマー材料フォーラム(愛知), 2023年11月30日-12月1日

リチウムイオン側鎖を含むメタクリレートスチレン交互共重合体の合成とシングルイオン伝導性高分子としての応用

岡田 静香*, 窪田 博之*, 中島 秀人, キム ドンウク*, 山田 泉*, 乾 直樹*, 大内 誠* (エネルギー・機能材料研究所, *京都大学)

高分子学会 第32回ポリマー材料フォーラム(愛知), 2023年11月30日-12月1日

無機材料機能設計

Anionic sublattices in halide solid electrolytes: a case study with the high-pressure phase of Li_3ScCl_6

Fenghua Ding^{*2}, 土居 篤典, 小川 貴史^{*5}, 生方 宏樹^{*2}, Tong Zhu^{*2}, 加藤 大地^{*2}, Cédric Tassel^{*2}, 及川 格^{*3}, 乾 直樹^{*2}, 久世 智^{*2}, 山林 奨^{*1}, 藤井 孝太郎^{*4}, 八島 正知^{*4}, Xing Qu^{*6}, Zhijian Wang^{*7}, Xiaobo Min^{*6}, 藤田 晃司^{*2}, 高村 仁^{*3}, 桑原 彰秀^{*5}, Tianren Zhang^{*8}, Kent J. Griffith^{*8}, Zhang Lin^{*6}, Liyuan Chai^{*6}, 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, *³東北大学, *⁴東京工業大学, *⁵(一財)ファインセラミックスセンター, *⁶Central South University, *⁷Human Rare Earth Metal Material Research Institute Co. Ltd., *⁸University of California) *Angewandte Chemie International Edition*, 63, e202401779 (2024)

ホウ素ドーブダイヤモンド電極を用いた小型オゾン水濃度センサ

栗原 香, 赤井 和美*, 栄長 泰明* (情報電子化学品研究所, *慶應義塾大学)

New Diamond, 149, 39 (2), 32 (2023)

Fabrication of AlGaN/GaN heterostructures on halide vapor phase epitaxy AlN/SiC templates for high electron mobility transistor application

角谷 正友^{*1}, 後藤 修, 高原 悠希^{*1,2}, 今中 康貴^{*1}, Liwen Sang^{*1}, 福原 昇, 今野 泰一郎, 堀切 文正, 木村 健司, 上殿 明良^{*2}, 藤倉 序章 (茨城工場, *¹国研物質・材料研究機構, *²筑波大学)

Japanese Journal of Applied Physics, 62 (8), 085501 (2023)

Alumina ceramic firing efficiency in the challenging energy cost environment

川村 祐介, 星川 豊久, 尾崎 大智, 神保 翔太郎 (エネルギー・機能材料研究所)

Ceramic Forum International/Berichte der Deutschen Keramischen Gesellschaft, 101 (2), E92 (2024)

FC-CVD法を用いた超ロングCNTsの開発とその応用

岡本 敏 (経営企画室)

Material Stage 23 (6), 37 (2023)

**ホウ素ドーパダイヤモンド電極を用いた表面実装型
溶存オゾン濃度センサ**

栗原 香, 赤井 和美*, 栄長 泰明* (情報電子化学品研究所, *慶應義塾大学)

機能水研究, 17 (2), 1 (2023)

KNN piezoelectric film technology

黒田 稔顕 (情報電子化学品研究所)

The 14th MEMS engineer forum (MEF) (東京), 2023年
4月19-20日

**Improvement of GaN p-n diode characteristics by
interface treatment in HVPE/MOVPE hybrid growth**

太田 博*, 藤倉 序章, 成田 好伸, 三島 友義* (茨城工場,
*法政大学)

14th International Conference on Nitride Semicon-
ductors 2023 (ICNS-14) (福岡), 2023年11月12-17日

**Recent progress of HVPE-based GaN on GaN tech-
nology**

藤倉 序章, 今野 泰一郎, 木村 健司, 金木 奨太, 藤本
哲爾, 井上 敏寿 (茨城工場)

14th International Conference on Nitride Semicon-
ductors 2023 (ICNS-14) (福岡), 2023年11月12-17日

**Hall mobilities of high-purity GaN crystals -Record
high mobilities and anomalous C-concentration
dependence-**

金木 奨太, 今野 泰一郎, 木村 健司, 鐘ヶ江 一孝*^{1,2},
須田 淳*², 藤倉 序章 (茨城工場, *¹京都大学, *²名古屋
大学)

14th International Conference on Nitride Semicon-
ductors 2023 (ICNS-14) (福岡), 2023年11月12-17日

**Pore-assisted separation for fabrication of free-
standing GaN substrates based on electro-chemically
formed porous layer**

横山 正史, 堀切 文正, 森 久, 今野 泰一郎, 藤倉 序章
(茨城工場)

14th International Conference on Nitride Semicon-
ductors 2023 (ICNS-14) (福岡), 2023年11月12-17日

**ホウ素ドーパダイヤモンド電極を用いた小型溶存オ
ゾン濃度センサ**

栗原 香 (情報電子化学品研究所)

(独)日本学術振興会・産学協力委員会 R025先進薄膜界
面機能創成委員会 第13回研究会「グリーントランス
フォーメーションを加速する電気化学デバイスと界
面現象」(東京), 2023年4月13日

**ホウ素ドーパダイヤモンドセンサを用いた、工業用
途における低濃度溶存オゾンの濃度測定**

栗原 香, 中峠 美華*¹, 吉田 圭吾*¹, 栄長 泰明*² (情報
電子化学品研究所, *¹多田電機(株), *²慶應義塾大学)

第28回日本医療・環境オゾン学会学術大会 (東京),
2023年4月16日

**Lead free KNN piezoelectric film technology and its
adaption in piezoMEMS applications**

柴田 憲治, 渡辺 和俊, 黒田 稔顕, 長田 剛規 (情報電子
化学品研究所)

第40回強誘電体会議 (京都), 2023年5月24-27日

**石英フリーHVPEによる高純度GaNエピの高速成長
藤倉 序章 (茨城工場)**

応用物理学会 応用電子物性分科会/結晶工学分科会
合同研究会「次世代ワイドギャップパワーデバイスの
最前線」(愛知), 2023年6月12-13日

HVPE法によるバルクGaN成長技術

藤倉 序章, 今野 泰一郎, 金木 奨太, 柴田 真佐知,
木村 健, 藤本 哲爾 (茨城工場)

ワイドギャップ半導体学会 特別事業特別公開シンポ
ジウム (兵庫, オンライン開催), 2023年9月7-8日

界面処理によるHVPE/MOVPEハイブリッド成長 GaN p-n ダイオードの高耐圧化

太田 博*, 藤倉 序章, 成田 好伸, 三島 友義* (茨城工場, *法政大学)

第84回応用物理学会 秋季学術講演会 (熊本), 2023年9月19-23日

バルク GaN の最高移動度の更新と室温移動度の特異な振る舞い

金木 奨太, 今野 泰一郎, 木村 健司, 鐘ヶ江 一孝*^{1,2}, 須田 淳*², 藤倉 序章 (茨城工場, *¹京都大学, *²名古屋大学)

第84回応用物理学会 秋季学術講演会 (熊本), 2023年9月19-23日

Pore-assisted separation 法による GaN 自立基板の製作

横山 正史, 堀切 文正, 森 久, 今野 泰一郎, 藤倉 序章 (茨城工場)

第84回応用物理学会 秋季学術講演会 (熊本), 2023年9月19-23日

Pore-assisted separation using porous layer for free-standing GaN substrate fabrication

横山 正史, 堀切 文正, 森 久, 今野 泰一郎, 藤倉 序章 (茨城工場)

第42回電子材料シンポジウム (奈良), 2023年10月11-13日

高純度アルミナの新規技術開発と用途展開

尾崎 大智 (エネルギー・機能材料研究所)
2023年度日本セラミックス協会 資源・環境関連材料部会講演会 (東京), 2023年10月18日

高純度アルミニウムの接合による伝導特性への影響

秋山 柚貴, 久保田 侑治, 小林 拓矢, 星河 浩介 (エネルギー・機能材料研究所)

第106回低温工学・超電導学会研究発表会 (山口), 2023年12月4-6日

生体メカニズム解析

In vivo transfection of cytokine genes into tumor cells using a synthetic vehicle promotes antitumor immune responses in a visceral tumor model

渡邊 駿一*¹, 高木 彩夏*¹, 弓場 英司*¹, 児島 千恵*¹, 出井 菜々子*¹, 松本 章一*¹, 谷川 潤, 川村 哲也, Nadeeka H. De Silva*¹, 井澤 武史*¹, 赤澤 隆*², 金城 綾二*¹, 鳩谷 晋吾*¹, 稲葉 俊夫*¹, 杉浦 喜久弥*¹ (バイオサイエンス研究所, *¹大阪公立大学, *²大阪国際がんセンター)

FASEB Journal, 37 (11), e23228 (2023)

Hyperspectral analysis for discriminating herbicide site of action: A novel approach for accelerating herbicide research

Zhongzhong Niu*², Tanzeel Rehman*³, Julie Young*², William G Johnson*², 横尾 敬行*^{1,2}, Bryan Young*², Jian Jin*² (*¹健康・農業関連事業研究所, *²Purdue University, *³Auburn University)

Sensors, 23 (23), 9300 (2023)

Using mass spectrometry imaging to visualize pesticide accumulation and time-dependent distribution in fungicide-coated seeds

新間 秀一*², 斎藤 裕美*², 井上 拓也*¹, 岩橋 福松 (健康・農業関連事業研究所, *¹国際アグロ事業部, *²大阪大学)

Mass Spectrometry, 12 (1), A0132 (2023)

Metabolome profiling of QOI-treated *Zyoseptoria tritici*

岩橋 福松 (健康・農業関連事業研究所)
20th International Reinhardtsbrunn Symposium (ドイツ), 2023年4月23-27日

Impact to ctyb F129L frequency by metyltetraprole treatment

松崎 雄一, Florine Roux* (健康・農業関連事業研究所, *Sumitomo Chemical Agro Europe S.A.S.)

20th International Reinhardtsbrunn Symposium (ドイツ), 2023年4月23-27日

Detection of SdhC-I87F in cereal leaf rusts

松崎 雄一, 岩橋 福松, Florine Roux* (健康・農業関連事業研究所, *Sumitomo Chemical Agro Europe S. A.S.)

20th International Reinhardsbrunn Symposium (ドイツ), 2023年4月23-27日

A serum N-glycan profile is a novel biomarker for the clinical management of psoriasis

西村 健太郎*¹, 尾山 徳孝*¹, 長谷川 巧*¹, 笠松 宏至*¹, 知野 剛直*¹, 徳永 貴広*¹, 東 清史, 斎藤 幸一, 山田 佳太*², 長谷川 稔*¹ (先端材料開発研究所, *¹福井大学, *²大阪大谷大学)

国際研究皮膚科学会 (ISID2023) (東京), 2023年5月10-13日

ヒト肝細胞キメラマウスを用いたフェノバルビタール投与によるYAPを介した肝細胞増殖の評価

菅谷 俊, 下間 由佳子, 福永 賢輝, 浅野 敬之 (生物環境科学研究所)

第50回日本毒理学学会学術年会 (神奈川), 2023年6月19-21日

高付加価値食品製造に向けた有用乳酸菌の探索

和田 潤*², 河合 祐人, 近藤 宏哉, 田中 秀典*², 清野 珠美*², 泊直宏*², 高阪 千尋*², 廣岡 青央*², 末岡 英明, 福田 貴子, 味方 和樹*¹ (バイオサイエンス研究所, *¹技術・研究企画部, *²(地独)京都市産業技術研究所)

第96回日本生化学会大会 (福岡), 2023年10月31日-11月2日

無機合成

GaN and AlGaN epitaxy by HVPE

藤倉 序章, 今野 泰一郎, 金木 奨太 (茨城工場)

SPIE Photonics West (米国), 2024年1月27日-2月1日

ハライド気相成長法によって成長させた低炭素濃度 GaN 結晶のフォトルミネッセンス評価

佐野 昂志*, 藤倉 序章, 今野 泰一郎, 金木 奨太, 市川 修平*, 小島 一信* (茨城工場, *大阪大学)

第84回応用物理学会 秋季学術講演会 (熊本), 2023年9月19-23日

Structural and optical characterization of ScAlN thin films epitaxially grown on GaN bulk substrate by sputtering method

前田 拓也*¹, 若本 裕介*¹, 金木 奨太, 藤倉 序章, 小林 篤*² (茨城工場, *¹東京大学, *²東京理科大学)

第42回電子材料シンポジウム (奈良), 2023年10月11-13日

フォトルミネッセンス分光法を用いた GaN 結晶基板中の炭素濃度推定

佐野 昂志*, 藤倉 序章*, 今野 泰一郎, 金木 奨太, 市川 修平*, 小島 一信* (茨城工場, *大阪大学)

第43回ナノテストニングシンポジウム (大阪), 2023年11月7-9日

分析・物性評価

分光エリプソメトリーによる ScAlN/GaN の光学物性評価

前田 拓也*¹, 若本 裕介*¹, 金木 奨太, 藤倉 序章, 小林 篤*² (茨城工場, *¹東京大学, *²東京理科大学)

第84回応用物理学会 秋季学術講演会 (熊本), 2023年9月19-23日

粒剤の乾燥工程が見掛け比重に与える影響の調査

本田 智子 (健康・農業関連事業研究所)

日本農薬学会 第42回農薬製剤・施用法シンポジウム (奈良), 2023年9月28-29日

農薬粒状製剤における湿潤粉体の状態と押し出し造粒性との関係

留守 愛 (健康・農業関連事業研究所)

粉体工学会 第40回製剤と粒子設計シンポジウム (兵庫), 2023年11月20-21日

安全性評価

Improved assessment of soil nonextractable residues of the pyrethroid insecticide cyphenothrin

奥田 健司, 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, 71 (25), 9687 (2023)

Efficient synthesis of carbon-14 labeled metabolites of the strobilurin fungicide mandestrobin using biomimetic iron-porphyrin catalyzed oxidation

村田 修一, 黒澤 元宏, 藤澤 卓生 (生物環境科学研究所)
Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, 66 (10), 290 (2023)

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)
LRI Annual Report 2022, 23 (2022)

Degradation of the strobilurin fungicide mandestrobin in illuminated water-sediment systems

足立 剛士, 鈴木 祐介, 藤澤 卓生 (生物環境科学研究所)
Journal of Pesticide Science, 49 (1), 38 (2024)

Metagenomic analysis of ready biodegradability tests to ascertain the relationship between microbiota and the biodegradability of test chemicals

高野 能成*^{1,2}, 竹腰 沙紀*¹, 高野 光太郎*¹, 的場 好英*¹, 椋本 麻記子*¹, 白井 理*² (*¹生物環境科学研究所, *²京都大学)
Journal of Pesticide Science, 48 (2), 35 (2023)

**第29回技術研修会 アンケート集計結果のまとめ
雄性生殖器の標本作製**

寺尾 壽子*¹, 宮本 由美子*², 明間 聡史*³, 遠藤 悦美*⁴, 澤多 美和*⁵, 袴田 志野婦*⁶, 池田 裕樹*⁷, 国遠 かおり*⁸, 永田 百合子*⁹, 齋藤 美佐江*¹⁰, 三好 貴子*¹¹, 望月 貴治*¹², 渡辺 秀幸*¹³, 前田 圭子, 米澤 美恵*¹⁴, 萩原 孝*¹⁵, 五十嵐 功*¹⁶, 中野 健二*⁷ (生物環境科学研究所, *¹テルモ (株), *²アクセリードドラッグディスプレイ カバリーパートナーズ (株), *³(一財)残留農薬研究所, *⁴興和 (株), *⁵ゼリア新薬工業 (株), *⁶第一三共 (株), *⁷ (株) サンプラネット, *⁸住友ファーマ (株), *⁹ (株) ヤクルト本社, *¹⁰(独)労働者健康安全機構 日本バイオアッセイ研究センター, *¹¹塩野義製薬 (株), *¹²参天製薬 (株), *¹³メディフォード (株), *¹⁴(株) 新日本科学, *¹⁵(株) 安評センター, *¹⁶日本エスエルシー (株))
実験病理組織技術研究会誌, 31 (1), 54 (2023)

Application of mass spectrometry imaging in chimeric mice with humanized liver for species differences analysis of hepatotoxicity by a protoporphyrinogen oxidase inhibitor, epyrifenacil

松永 光平, 安部 潤, 北本 幸子 (生物環境科学研究所)
16th European ISSX and DMDG Meeting (英国), 2023年6月11-14日

Computational fluid and particle dynamics modeling for repeated inhalation exposure assessment with OpenFOAM

横尾 健人, 田中 沙由利, 庭野 将徳, 的場 好英, 久我一喜*, 劉 城準*, 伊藤 一秀* (生物環境科学研究所, *九州大学)
SETAC North America 44th Annual Meeting (米国), 2023年11月12-16日

Evaluating the human relevance of epyrifenacil-induced liver tumors in rodents –Quantitative risk assessment based on the mode of action–

福永 賢輝, 緒方 敬子, 江口 あゆみ, 松永 光平, 櫻井 研吾, 安部 潤, Samuel M Cohen*, 浅野 敬之 (生物環境科学研究所, *University of Nebraska Medical Center)
Society of Toxicology 63rd Annual Meeting and ToxExpo (米国), 2024年3月10-14日

***In vivo* imaging analysis of bleomycin-induced lung fibrosis in mice**

矢野 純司, 成田 光司, 下間 由佳子, 浅野 敬之 (生物環境科学研究所)
Society of Toxicology 63rd Annual Meeting and ToxExpo (米国), 2024年3月10-14日

紫外線 UVB 吸収性物質を評価可能なヒト ES/iPS 細胞由来網膜色素上皮細胞を用いた *in vitro* 光毒性試験法の開発

小林 諒太, 松山 良子, 北本 幸子, 浅野 敬之 (生物環境科学研究所)
第50回日本毒性学会学術年会 (神奈川), 2023年6月19-21日

大脳視覚野で記録される視覚誘発電位を用いた化学物質によるラット視覚影響の評価

川本 研介, 下間 由佳子, 岡田 一成, 浅野 敬之 (生物環境科学研究所)
第50回日本毒性学会学術年会 (神奈川), 2023年6月19-21日

甲状腺影響による発達神経毒性ポテンシャルのスクリーニング: 脳追加解析と動物数半減を特徴とした改良型 Comparative Thyroid Assay の活用

山田 智也, 青山 博昭* (生物環境科学研究所, *(一財)残留農薬研究所)
第50回日本毒性学会学術年会 (神奈川), 2023年6月19-21日

ウサギ胎児の骨格検査におけるX線マイクロCTの活用

泉 雅大, 伊原 良, 細川 義典, 松本 美咲, 南 健太, 岩下 勝将, 浅野 敬之 (生物環境科学研究所)
第63回日本先天異常学会学術集会 (茨城), 2023年7月28-30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

山田 智也 (生物環境科学研究所)
2023年日化協LRI研究報告会 (オンライン開催), 2023年8月25日

小型化Ames試験 (Ames MPF法) の自動観察装置の開発

丸地 麻美, 松山 良子, 北本 幸子, 浅野 敬之 (生物環境科学研究所)
日本環境変異原ゲノム学会 第52回大会 (福岡), 2023年11月11-12日

紫外線UVB吸収性物質を評価可能なヒトES/iPS細胞由来網膜色素上皮細胞を用いた *in vitro* 光毒性試験法の開発

小林 諒太, 松山 良子, 北本 幸子, 浅野 敬之 (生物環境科学研究所)
日本動物実験代替法学会 第36回大会 (千葉), 2023年11月27-29日

化学物質の安全性評価における甲状腺影響評価の現状と *in vivo* を中心とした当方の取り組み

山田 智也 (生物環境科学研究所)
日本動物実験代替法学会 第36回大会 (千葉), 2023年11月27-29日

化学物質の周産期曝露による甲状腺ホルモンかく乱と脳発達障害

山田 智也 (生物環境科学研究所)
第97回日本薬理学会年会 (兵庫), 2023年12月14-16日

甲状腺ホルモンかく乱作用のスクリーニング試験における Heterotopia 検索の有用性検討: 投与期間と検査時期の適正検証

緒方 敬子, 南 健太, 須藤 英典, 前田 圭子, 串田 昌彦, 江口 あゆみ, 佐藤 旭*, 高橋 尚史*, 青山 博昭*, 浅野 敬之, 山田 智也 (生物環境科学研究所, *(一財)残留農薬研究所)
第40回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (東京), 2024年1月23-24日

安全工学

Thermal stability evaluation of chemical processes with the Friedman method

伊藤 遼太郎, 森 繁樹 (生産安全基盤センター)
APSS (Asia Pacific Symposium on Safety) 2023 (タイ), 2023年10月17-20日

Predicting method for wire basket test (EN15188) using isothermal DSC

笹原 康平, 平山 和奏, 丸野 忍, 森 繁樹 (生産安全基盤センター)
APSS (Asia Pacific Symposium on Safety) 2023 (タイ), 2023年10月17-20日

設備材料技術

Development of WES 2820 fitness-for-service procedure for pressure equipment-metal loss assessment

高橋 準也, 山口 篤志* (生産安全基盤センター, *(独)労働者健康安全機構 労働安全衛生総合研究所)

Pressure Vessels & Piping conference 2023 (米国), 2023年7月16-21日

減肉評価規格WES2820の概要

高橋 準也 (生産安全基盤センター)

溶接構造シンポジウム2023 (大阪), 2023年11月28日

計算機シミュレーション

Improvement of a simple coupled VOF with LS (S-CLSVOF) Method

内橋 祐介, 八重樫 優太, 松尾 美弥, 島田 直樹, 太田 光浩* (生産安全基盤センター, *徳島大学)

Journal of Chemical Engineering of Japan, 56 (1), 2197456 (2023)

プロセスデジタルツイン用いたプラント運転高度化
スルブナガンジャネユル, 岡田 早希 (生産安全基盤センター)

分離技術, 53 (4), 242 (2023)

Improvement of simple CLSVOF method in the full Eulerian framework

島田 直樹, 内橋 祐介, 八重樫 優太, 松尾 美弥, 太田 光浩*¹, 富山 明男*² (生産安全基盤センター, *¹徳島大学, *²神戸大学)

The 11th International Conference on Multiphase Flow (兵庫), 2023年4月2-7日

Numerical investigation for an optimized procedure of overlay welding repair for the metal loss of large-scale structures

高橋 準也, 山内 悠暉*, 柴原 正和* (生産安全基盤センター, *大阪公立大学)

Pressure Vessels & Piping Conference 2023 (米国), 2023年7月16-21日

Surrogate model based Process Digital Twin

スルブナガンジャネユル (生産安全基盤センター)

SICE Annual Conference 2023 (三重), 2023年9月6-9日

THAINC法による体積変化を考慮した凝縮と沸騰の数値計算

八重樫 優太, 村松 宏起, 島田 直樹, 内橋 祐介, 佐藤 真子 (生産安全基盤センター)

日本混相流学会 混相流シンポジウム2023 (北海道), 2023年8月24-26日

ステンレス鋼片面溶接における窒素バックシールドの適用

長島 英紀*¹, 横田 泰之*², 八重樫 優太, 村松 宏起 (生産安全基盤センター, *¹東洋エンジニアリング(株), *²(株)神戸製鋼所)

溶接構造シンポジウム2023 (大阪), 2023年11月28日

高精度表面張力計算の取り組み

八重樫 優太 (生産安全基盤センター)

最近の化学工学講習会72「化学工学系流体シミュレーションの最前線 ～基礎・実践・将来展望～」(東京), 2024年1月15-16日

より正確な混相流計算を目指して ～表面張力計算精度の向上と運動量保存性の向上～

八重樫 優太 (生産安全基盤センター)

第28回気液固分散工学サロン (大阪), 2024年3月18日

運動量と質量に対するconsistentな気液二相流数値解法のダムブレイク問題への適用 ～ダム角部に注目して～

八重樫 優太, 島田 直樹, 村松 宏起, 内橋 祐介, 佐藤 真子 (生産安全基盤センター)

化学工学会第89年会 (大阪), 2024年3月18-20日

化学プロセス設計

シアン化合物を用いない液体メチオニン新製法開発
萩谷 弘寿 (健康・農業関連事業研究所)

ドラマチック有機合成化学 感動の瞬間100, (株)化学同人 (2023)

精密重合

メタクリル酸リチウムを含む交互共重合体の合成と
ポリマー系電解質への応用

岡田 静香*, 窪田 博之*, 中島 秀人, 山田 泉*, 乾直樹*,
大内 誠* (エネルギー・機能材料研究所, *京都大学)
第72回高分子学会年次大会 (群馬), 2023年5月24-26日

オミックス技術

食品中の機能性成分分析とリン酸化プロテオミクス
のためのバイオイナート化

小森 優美 (バイオサイエンス研究所)
日本質量分析学会 第174回質量分析関西談話会 (大阪),
2023年10月28日

環境分野

Practical efficacy of pyrethrins against mosquitoes

岡本 央, 出羽 昭湖, 杉本 直也, 津田 尚己, 小森 岳
(健康・農業関連事業研究所)

Control of Human Disease Vectors, Parasites and Pests -
Meeting the Challenges of Resistance and Sustainability (英国), 2023年9月18-21日

食糧分野

**Effects of dietary supplementation with freeze-dried
lactiplantibacillus plantarum on the immune gene
expression and resistance of whiteleg shrimp (*Penaeus
Vannamei*) against diseases**

John Paul Matthew Guzman*², 野崎 玲子*², 青木 幹雄,
桑原 弘, 味方 和樹*¹, 小祝 敬一郎*², 近藤 秀裕*²,
廣野 育生*² (バイオサイエンス研究所, *¹技術・研究
企画部, *²東京海洋大学)

11th International Fisheries Symposium 2023 (タイ),
2023年11月22-24日

**Effects of s-abcisic acid administration on the
antioxidative status and glucose absorption in the
gut of rats**

新里 出, 古城 寛, 松井 大典, 塔ノ上 毅, 塚原 隆充* (ア
ニマルニュートリション事業部, *(株)栄養・病理学研
究所)

American Society of Animal Science 2024 Midwest
Section Meeting (米国), 2024年3月10-13日

**Effects of sodium gluconate supplementation on
growth performances of nursery piglets and growing
pigs**

松井 大典, 岩前 圭一郎*, 塔ノ上 毅, 新里 出 (アニマ
ルニュートリション事業部, *(株)扶桑コーポレーショ
ン)

American Society of Animal Science 2024 Midwest
Section Meeting (米国), 2024年3月10-13日

**Differential expression of immune-related genes and
increased resistance of *Litopenaeus vannamei*
against pathogens upon dietary supplementation
with *Lactiplantibacillus plantarum***

John Paul Matthew Guzman*², 野崎 玲子*², 青木 幹雄,
桑原 弘, 味方 和樹*¹, 小祝 敬一郎*², 近藤 秀裕*²,
廣野 育生*² (バイオサイエンス研究所, *¹技術・研究
企画部, *²東京海洋大学)

令和5年度日本水産学会秋季大会 (宮城), 2023年9月
19-22日

新規殺菌剤ピリダクロメチルの創製

山本 将起, 倉橋 真, 松崎 雄一, 真鍋 明夫, 川村 真人,
岩橋 福松, 山根 三慶, 松山 良子*, 半田 木綿子*
(健康・農業関連事業研究所, *生物環境科学研究所)

日本農薬学会 第37回農薬デザイン研究会 (大阪), 2023
年11月22日

**Botanical insecticide pyrethrins act as feeding deter-
rents by causing neuronal hyperexcitation of the
oral taste organs of the blowfly through the intrinsic
neurotoxic actions**

小嶋 健, 河村 伸一, 大和 誠司 (健康・農業関連事業研
究所)

日本比較生理生化学第45回大阪大会 (大阪), 2023年12
月2-3日

コムギ赤さび病菌のインピルフルキサムに対する感受性検定手法

岩川 純也, 中野 孝明, 倉橋 真 (健康・農業関連事業研究所)

北日本病害虫研究会 第77回北日本病害虫研究発表会 (宮城), 2024年2月21-22日

ピレトリンが有する摂食忌避作用のメカニズム

小嶋 健, 河村 伸一, 大和 誠司 (健康・農業関連事業研究所)

日本農薬学会 第49回大会 (奈良), 2024年3月14-16日

ヘルスケア分野

Inheritance and stacking effect of mutant ALS genes in *Schoenoplectiella juncooides* (Roxb.) Lye (Cyperaceae).

太田 健介^{*1,2}, 定 由直^{*1} (^{*1}健康・農業関連事業研究所, ^{*2}京都大学)

Pesticide Biochemistry and Physiology 198, 105745 (2024)

Generation and purification of ACTH-secreting hPSC-derived pituitary cells for effective transplantation

多賀 詩織^{*1,2}, 須賀 英隆^{*1}, 中野 徳重, 桑原 篤^{*2}, 井下 尚子^{*3}, 小谷 侑^{*4}, 長崎 弘^{*4}, 佐藤 好隆^{*1}, 津村 悠介^{*1}, 榎原 真弓^{*1}, 宗圓 美香^{*1}, 三輪田 勤^{*1}, 尾崎 創^{*1}, 加納 麻弓子^{*5}, 渡 健治^{*2}, 池田 篤史^{*2}, 山中 貢^{*2}, 高橋 康彦, 北本 幸子, 川口 頌平^{*1}, 宮田 崇^{*1}, 小林 朋子^{*1}, 杉山 摩利子^{*1}, 尾上 剛史^{*1}, 安田 康紀^{*1}, 萩原 大輔^{*1}, 岩間 信太郎^{*1}, 富ヶ原 祥隆, 木村 徹^{*2}, 有馬 寛^{*1} (生物環境科学研究所, ^{*1}名古屋大学, ^{*2}住友ファーマ(株), ^{*3}森山記念病院, ^{*4}藤田医科大学, ^{*5}聖マリアンナ医科大学)

Stem cell reports, 18 (8), 1657 (2023)

Commentary: Why have different key biomarkers been reported in the same types of samples from patients with identical diseases?

佐藤 孝明^{*1}, 高橋 康彦, 水谷 陽一^{*2} (生物環境科学研究所, ^{*1}国研産業技術総合研究所, ^{*2}藍野大学)

Urine, 5, 53 (2023)

Fugacity model incorporating computational fluid dynamics for analyzing the behavior of an insecticide sprayed indoors

田中 沙由利^{*1,2}, 的場 好英^{*1}, 近藤 裕昭^{*3}, 井原 智彦^{*2} (^{*1}生物環境科学研究所, ^{*2}東京大学, ^{*3}国研産業技術総合研究所)

Journal of Pesticide Science, 48 (4), 187 (2023)

Laboratory and field experience with SumiShield 50WG 5 years on

Barnabas Zogo (Sumitomo Chemical (U.K.), plc.)

World Malaria Day Scientific Conference & Exhibition 2023 (ウガンダ), 2023年4月20-21日

A challenge to chemical synthesis of high quality RNAs up to 200 mer.

大城 郁也, 原 孝志 (健康・農業関連事業研究所)

TIDES USA (米国), 2023年5月7-10日

RP-HPLC analysis of chemically synthesized 200 mer RNA

加納 俊史, 原 孝志, 河合 隼人, 柴田 将孝, 井原 秀樹, 上田 博史 (健康・農業関連事業研究所)

TIDES USA (米国), 2023年5月7-10日

TALE-based nuclear base editing by the cooperation of novel single-molecule nickase and deaminase

佐久間 哲史^{*}, 西堀 奈穂子^{*}, 久保田 日菜, 吉間 忠彦 (バイオサイエンス研究所, ^{*}広島大学)

CSIR-IGIBFrontiers in Genome Engineering 2023 (インド), 2023年11月14-16日

Nuclear base editing in human cells by the cooperation of novel single-molecule nickase and deaminase fused with TAL effectors

佐久間 哲史^{*}, 西堀 奈穂子^{*}, 久保田 日菜, 吉間 忠彦 (バイオサイエンス研究所, ^{*}広島大学)

Keyston Symposia Precision Genome Engineering (カナダ), 2024年1月22-25日

長鎖RNAの配列解析法の開発

柴田 将孝 (健康・農業関連事業研究所)
日本核酸医薬学会第8回年会 (愛知), 2023年7月11-14日

乳酸菌由来新規抗菌ペプチドPlantaricin SC1の同定と特性検討

桑原 弘, 青木 幹雄, 味方 和樹 (バイオサイエンス研究所)
第50回日本防菌防黴学会年次大会 (大阪), 2023年8月29-30日

CRISPR-free nuclear base editing by the cooperation of novel single-molecule nickase and deaminase fused with TAL effectors

佐久間 哲史*, 西堀 奈穂子*, 久保田 日菜, 吉間 忠彦 (バイオサイエンス研究所, *広島大学)
日本動物細胞工学会 Japanese Association for Animal Cell Technology (JAAC) 2023 (愛知), 2023年11月28日-12月1日

Development of Cas9-independent base editing technology targeting nuclear genome by the cooperation of novel single-molecule nickase and deaminase

佐久間 哲史*, 西堀 奈穂子*, 久保田 日菜, 吉間 忠彦 (バイオサイエンス研究所, *広島大学)
第46回日本分子生物学会年会 (兵庫), 2023年12月6-8日

Artemisidiyne Aの合成研究

塩田 隆之*^{1,2}, 岡村 仁則*², 小倉 由資*², 滝川 浩郷*²
(*¹健康・農業関連事業研究所, *²東京大学)
日本農薬学会 第49回大会 (奈良), 2024年3月14-16日

ICT 関連分野

スマートフォン用保護フィルムの感性評価モデルの構築 - 価値構造の個人差に基づく類型化 -

濱田 大佐*, 杉本 匡史*, 山崎 陽一*, 長田 典子*, 高原 秀起, 竹厚 流, 加藤 早紀 (情報電子化学品研究所, *関西学院大学)
日本感性工学会論文誌, 22 (2), 207 (2023)

Surrogate model based Digital Twin

スルブナガンジャンェユル (生産安全基盤センター)
SICE Annual Conference (三重), 2023年9月6-9日

カーボンニュートラル

リチウムイオン固体電池向け新規ハライド系電解質の開発

山田 泉*, 土居 篤典, 猪口 大輔, Fenghua Ding*, Cedric Tassel*, 陰山 洋*, 安部 武志*, 乾 直樹* (エネルギー・機能材料研究所, *京都大学)
電気化学会 第64回電池討論会 (大阪, オンライン開催), 2023年11月28-30日

資源循環

Sumipex Meguri, your drop-in-recycling solution ~ Chemically recycled PMMA (“CR”) ~

安富 陽一, 吉田 剛* (エッセンシャルケミカルズ研究所, *MMA事業部)
World Chemical Forum 2023 (米国), 2023年9月12-14日

A solution for recycling plastic packaging using Sumicle

伊藤 瑛子 (エッセンシャルケミカルズ研究所)
World Chemical Forum 2023 (米国), 2023年9月12-14日

プラスチック包装のリサイクル性向上に向けて - PEモノマテリアル包装向け材料「スミクル」のご紹介 -

伊藤 瑛子 (エッセンシャルケミカルズ研究所)
第17回次世代ポリオレフィン総合研究会 (東京), 2023年8月21-22日



GHG削減に貢献する高効率ガスタービン発電設備(千葉工場)

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 2024 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。

2024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 2024

発行 2024年7月31日

発行所 住友化学株式会社・編集兼発行人 山口 登造

Copyright © 2024 Sumitomo Chemical Co., Ltd. (禁無断転載)



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

