

技術誌

住友化学 2025

R&D Reports "SUMITOMO KAGAKU"





技術誌

住友化学 2025

R&D Reports "SUMITOMO KAGAKU"

目次・抄録

随 想

VUCAの時代の研究開発

住友化学株式会社 取締役専務執行役員 山口 登造

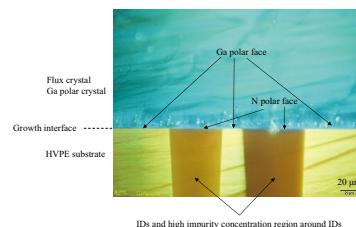
01

総 説

■ GaN結晶成長と結晶加工における課題と進展

04

GaN結晶は結晶成長と結晶加工のいずれにおいても難しく、結晶成長では多くの結晶欠陥が発生し、結晶加工では加工変質層が発生しやすく除去しにくいという課題がある。本稿ではその成長と加工の難しさがGaN結晶の特性・物性に起因している事を述べ、結晶成長で発生する結晶欠陥の一つである極性反転領域を気相成長と液相成長を組み合わせる事で解消した事例を紹介し、結晶加工では加工変質層を化学機械研磨により除去した事例を紹介する。



極性反転領域を有するHVPE結晶を加工して平坦化した後にNaフラックス法によりGaN結晶成長させた積層構造の断面蛍光顕微鏡像



極性反転領域を有するHVPE基板上にフラックス成長し結晶加工したφ4インチ用のGaN結晶

■ 植物成長調節剤ACCの研究開発

14

ACCは自然界に存在する非タンパク質構成アミノ酸であり、植物組織内で迅速にエチレンへと変換される。リンゴおよび核果類における化学的摘果剤として独自の作用を有し、果樹栽培者による作業負担軽減のための新たなツールを提供する化合物である。さらに、ACCは、食用ブドウの着色促進プログラムにおいてエテホンの代替品として利用可能である。ACCは人畜および環境に対しての安全性が高く、米国環境保護庁(US EPA)による農薬登録において、残留農薬基準の設定を免除されている。



リンゴや核果樹では、収穫時により大きな果実と高い作物価値を得るために、1本の木あたりの果実数を減らす目的で手作業による摘果が行われている。ACCによる化学的摘果はこの高コストな手作業の代替となる。

■ アクリル樹脂(PMMA)の

ケミカルリサイクル技術と持続可能な社会の実現に向けた取り組み

25

プラスチック廃棄物問題を背景に、アクリル樹脂(PMMA)のケミカルリサイクル技術とその社会実装に向けた取り組みを概説する。PMMAの特性や市場動向を踏まえ、住友化学がJSWと共同開発した二軸押出機を用いた連続分解技術の効率性や環境負荷低減効果を紹介する。さらに、地域内資源循環プロジェクトやグローバル展開の計画を通じ、持続可能な社会の実現に向けたビジネスモデルの構築を目指す具体的な事例を示す。



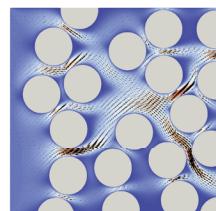
ケミカルリサイクル技術によって得られた再生MMAモノマー100%で製作されているアクリルジュエリー(株式会社スタージュエリー提供)



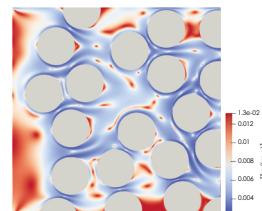
■埋め込み境界法を用いた複雑形状における流れのシミュレーション

37

化学装置の設計やプロセス条件の最適化において、装置内部の3次元に分布する物理量を得ることができるところから、シミュレーションが重要である。複雑形状における流れに対して、従来の格子法や粒子法にはさまざまな課題があるが、埋め込み境界法はそれらの問題を解決する手法として注目されている。埋め込み境界法は、直交格子を用いることでメッシュ生成が容易である、形状変更も容易である、計算コストを削減できるなどさまざまな利点がある。本報では、特に体積力型埋め込み境界法を紹介し、具体的な応用例としてニュートン流体や非ニュートン流体、多孔質体流れ、乱流のシミュレーションを示した。



多孔質体を模擬した円柱の間を
流れる非ニュートン流体の速度場
の大きさと向き



多孔質体を模擬した円柱の間を
流れる非ニュートン流体の粘度
の大きさ

■連続生産技術の活用による次世代原薬製造法の開発

42

医薬品原薬の開発において連続生産技術が注目されている。原薬製造における各工程操作で連続技術が活用されているが、化学合成の工程における連続生産技術はフロー合成化学とも言われ、従来のバッチ型反応器のみの製造では実現できなかった生産性の高い製造法開発を実現できる可能性を有している。本誌では、当社が開発を進めていた低分子医薬品候補化合物であるEPI-589に連続生産の手法を活用して製造法開発を行った事例について紹介する。



フローリアクターの内部構造。比表面積が広く熱交換効率が高い。また、迅速な混合、精密な反応時間制御が可能。

■欧洲連合(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の様式の変遷と今後の発展—その2

52

その1では植物保護製品指令91/414/EEC下でのドシエ様式の変遷を初期版からOECDドシエ様式の導入までの発展を含めて概説した。植物保護製品規則1107/2009下では、活性物質の承認に加えて活性物質の承認更新にもドシエ提出が必要となった。その2では植物保護製品規則1107/2009下で導入されたさらなる変更を、調和したテンプレートを使用しての構造化されたデータの提供や試験成績概要の電子的提出も含めて概説する。

技術紹介

農薬の安全性評価における生理学的速度論(PBPK)モデルの活用

83

農薬開発では、ヒトを実験対象とした安全性評価(臨床試験等)は認められていない。近年、安全性評価の重要な指標である曝露量を予測する技術として、PBPKモデルが注目されている。本稿では、予測精度および信頼性を担保するPBPKモデル構築の新戦略を提示する。さらに、除草剤エピリフェナシルの安全性評価に本技術を適用してヒトにおける曝露量を予測し、これを根拠として本剤のヒトでの安全性を定量的に評価した事例について紹介する。

製品・トピックス・活動実績ハイライト

| | | |
|------------|--|----|
| 製品紹介 | 住友化学グループの新製品や是非ご紹介したい製品などを掲載 | 87 |
| トピックス(展示会) | 技術や研究開発に関するトピックスや、展示会への出展状況などをご紹介 | 88 |
| ホットコーナー | 旬な情報・トピックス・取組み・製品などをご紹介 | 90 |
| | Sumika Innovation Day & DX Repository 2025／天然素材の新たな価値発見 Biondo CFP-TOMOを海外にもアピール／品質感受性診断サービス 品感コンシェルジュ | |
| 外部表彰受賞紹介 | 2024年度に当社の部署・個人が表彰された概要をご紹介 | 94 |
| 外部発表紹介 | 2024年度に学会や学術論文誌等で発表した実績を掲載 | 97 |

VUCAの時代の研究開発

VUCA (Volatility (変動性)、Uncertainty (不確実性)、Complexity (複雑性)、Ambiguity (曖昧性))

住友化学株式会社 取締役専務執行役員

山 口 登 造

Takanari Yamaguchi



良いモノを作れば売れるのか？

私が入社した頃に上司、先輩から聞かされてきたのは、『研究開発から生まれた新しい技術、優れた技術を世に問う』という趣旨の開発姿勢でした。根底には、『良いモノを、優れたモノを作れば売れる』という思想があったと思います。

今から振り返れば、研究者には幸せな時代で、その当時の学会誌、論文集、総論などを読み返すと、化学産業にかかわる人のみならず、電気機器、自動車、金属、その他いろいろな製造業の先人たちが同様に、新しいモノ、優れたモノを開発する研究に対する夢を語っておられます。ただ、根底には開発時間軸は自分側にあって、新しい優れたモノが“できた時に”、世に問うという姿勢であったと思います。

確かに、研究で良いモノを作り、開発、製造、販売と、一連のステップを順に進めて市場でのプレゼンスを確立するリニアモデルが有効な場合があります。既存市場でニーズが明確な（コストが同程度な）場合などですが、市場は限定的です。一方、新しい価値を提案した利益の大きいマーケットは非常に変化速度が速いので、顧客側で、今ある材料、ちょっと先に必ず手に入るであろう材料を組み合わせて新製品を企画する場合が多くなっています。有名なところではスマートフォンですが、既知の要素技術をいち早く上手に組み合わせて価値をマーケットに提案した会社が現在も圧倒的な優位性を維持しています。彼らは新規技術、新規材料を待って開発したわけではなく、組み合わせによって新しい価値と市場を創造したのです。

従って、材料、技術を売る側にも、ターゲットを想定して、（他社、他機関を含めた）技術、モノ、コトのつながりや、市場開発のプロセスをOODA（Observe：観察、Orient：方向付け、Decide：意思決定、Act：行動、PDCAではなく）に回してタイム

リーに提案するという行動が求められます。ターゲットが決まればそれに合致した素材、技術をいち早く開発しなければならないし、そもそも他社より開発速度が遅いようでは必ず後塵を拝することになりますので、研究開発の重要性が減じているわけではありません。

『VOCが大切！』って？

新規開発を進める中で、少し前にはやった言葉が VOC (Voice of Customer) です。顧客のニーズを理解し、より良い製品を提供するという文脈で使われることが多いのですが、経験上、この『顧客』がくせ者です。例えば研究者のあなたが（大手顧客になる可能性のある）A社を訪問するとしましょう。住友化学の研究所の名刺を持っていけば、まず門前払いは受けません。先方も研究者が出てきて言ってくれるでしょう『面白いアイデアですね』と。そして、『もう少しここを改善できたら、もう少しこの性能が上がったら、評価しますよ』、と言ってくれるかもしれません。あなたは研究所に帰って『A社と議論しました。面白いと言ってくれました。もう少しこの研究を継続します』と報告します。上司もA社がそういうなら、と認めてくれるかもしれません。

さて、そこでよく考えてみましょう。ここではマーケットと顧客ニーズという二つの観点でお話します。

1. マーケット

さて、顧客の声と一言に言ってもどの階層を想定して顧客の声、と捉えるかでもずいぶん状況は変わると思います。前出の、A社に自分の開発品を紹介するという場面で考えなくてはならないのが、

- ・A社の新製品開発において、あなたの技術を使うルートは主流ですか？傍流ですか？
- ・業界で、A社の新製品は勝ち筋に乗っていますか？負け組ではないですか？

- ・マーケットはそもそもその新製品を求めていませんか？

本来VOCという言葉は、マーケティング用語では、顧客の声を聞くという狭い意味ではなく、広くマーケットの情報分析にかかる言葉です。一顧客を信じてよいのは、その顧客が明らかに勝ち組で十分な利益を得ている場合だと思います。

開発やマーケティング関連の本にも散々書かれていますが、失敗例として、素材メーカーの伝説になっている、ベータ vs. VHS、液晶vs. プラズマなどがあります。それぞれ負けた方にも優れた技術、優れた素材はたくさんありました。しかし、マーケットニーズ、顧客間の勝ち負け（顧客の販売戦略含む）で大きな差が付きました。

2. ニーズ

上記のような調査もして、顧客が決まったとしましょう。

さて、どのようなアプローチがよいでしょうか？

皆さん、どうしても必要なもの、欲しいものはありませんか？

おそらく若い皆さんは、生まれたときから家の中に家電は全部そろっていて、車はもちろん、PC、スマートフォンなどが当たり前にある生活をしてこられたのではないでしょうか？

老齢に近くなった私でも、生活をするにあたって、より便利なモノ、より良いモノへの志向性はあっても、どうしても必要なモノ、欲しいモノは思いつきません。顧客もマーケットがどのような価値を求めているかを模索しているのが現在の状況だと思います。そのような状況にあって、『こんな優れたモノができましたか？』、『どんなモノが欲しいですか？』という姿勢では顧客も困ってしまうかもしれません。もう一步踏み込んで、『これを使っていただけますか？』、『あなたの会社の製品はマーケットに対して〇〇という優位性を^{うた}謳えます』とか、『こんな新しい市場が狙えるのでは？』であればずいぶん顧客の受け止め方は違うと思います。ニーズを待つのではなく、顧客と一緒に新しい価値を創生する、市場を創るというソリューション提案の姿勢が大切です。

成功事例にまなぶ？

最近はコンサルティング業界が学生の就職先の人気上位を占めています。また、コンサルティング的な意味合いで研究開発、新規開発のノウハウ本も非常に多く出されています。さて、他社の成功事例は役に立つでしょうか？

個人的な感想ですが、この手の本で役に立ったのは、控えめに書かれている失敗事例です。弱かった

チームを何度も優勝に導いた野村監督の言葉に、「勝ちに不思議の勝ちあり。負けに不思議の負けなし」という言葉があります。研究開発にも通じる気がして好きな言葉です。ぱっとしない技術でも売れれば成功例として後付けでいろいろな成功事例のストーリーを作れますか、実は不思議の成功かも知れません。一方で、失敗には明確な理由があります。市場を見誤った、組む相手を間違えた、技術が完成しなかった、コスト計算が甘かった、市場が大きくなるまで待てなかった、などなど……。

その一つ一つを節目節目で精査し、失敗リスクを減じてゆくのが結局成功への道だと思います。加えて言うなら、節目の精査で、当初の技術的、事業的計画が達成できない事が明確になれば即座に手を引く勇気も失敗を避ける重要な手段だと思っています。

何を目指して

ここまで、「良いモノを作れば売れるというわけではない」、「VOCも扱いが難しい」、「成功事例は当てにならない」と書いてきました。

では、何を指標に研究開発を進めれば？と思われることでしょう。おそらく正解はありません。一方で、われわれもその一員である“社会”的課題を解決するための研究開発は、市場を考えても有効だと思います。では、その課題をどのように設定すれば良いでしょう。皆が認知した、もしくは認知している顕在化した社会課題や、比較的簡単な技術で解決できる改良型の課題に対する解決策は競争が激しく、利益も低いと思います。一方、他社より少しでも早く社会課題をキャッチし、他社より早くそのソリューションを提案できれば、または、他社より早く困難な技術、素材を開発する事ができれば、その研究開発は社会や会社業績に大きなインパクトを与えると思います。特に早期の課題設定ができれば、もしかしたら何も新しいモノを発明しなくとも、既存の素材、技術のちょっとしたユニークな組み合わせで達成できる可能性もあります。

では、課題を他社、他人より早く見つけ、早くソリューションを見いだすにはどうしたらよいでしょう？私自身、自信を持ってお答えできるわけではありませんが、ヒントになりそうな事を三つ挙げておきます。

1. マーケットへの意識

実は、私もあなた自身もマーケットの一員という事を思い出して、常に

- ・10年後にこうなっていたら良いな
 - ・子供たちがこんな世界で暮らせたら良いな
- を考えるようにしてみてください。マーケットのニ

ズはそのような個人の希望や夢の最大公約数であることが多いからです。これは換言すれば自分で市場を開発する、新しい市場を作るという継続的な挑戦への意思です。それを人より早く具体的にイメージするには、母数を早くたくさん集めなければなりません。そのためには、専門分野だけでなく、周辺の知的財産から異分野までいろいろな情報にアンテナを張り、いろいろな人と関わる事が重要だと思います。また、面白いと思った分野のニュースをずっと追いかけてみる、という方法もあります。データ数は格段に増えますし、その分野の流れが読めるようになります。この情報収集には各社いろいろなアイデアを試しています。人類学者にフィールドワークをさせて創薬のヒントを得た会社、SFを読み込んで来たるべき近未来像からバックキャストして開発を成功させた会社、などが知られています。当社では各分野の世界中のニュースを毎日集め、読むことで技術トレンドや社会ニーズの流れをつかむような試みを続けています。また、IPランドスケープは他社のさまざまなかんする事でその先にある大きな課題をイメージできる可能性があります。

2. 開発速度アップ（DXをフル活用する）

半導体がわれわれの代わりにしてくれる思考実験（シミュレーション含む）、データ処理や解析などもろもろの作業速度は人間の比ではありません。世界的にみれば、年に1個確定できれば上出来と言われたタンパク質の結晶構造を簡単にシミュレートできるようになっていますし、当社でも、真面目に実験すれば10年はかかる材料組成検討をシミュレーションを用いて1カ月で解決した例もあります。

昔は、電卓を使うと計算能力が落ちる、ワープロを使うと字が書けなくなる、エクセルを使うと考えなくなる、などと言われたものです。AIに関してもいろいろと言われていますが、きっと数年後には普通にツールとして使いこなせていると思っています。海外の論文、特許、報告書を日本語に要約させるだけでも随分時間の節約になっています。空いた時間を別の作業に充てることで効率はさらに上がります。

また、複雑に絡み合った要素を整理するのもシリコンの得意技です。あれこれ場合分けして悩むようならさっさと任せてしまいましょう。想定影響因子が多くて実効影響因子がつかみにくい現象の把握や、枝分かれの多い複雑なサプライチェーンの整理などに非常に有効だと思います。

3. 他社（他機関）と連携する

研究開発の開始から上市までには、ラボ実験、パイロット、量産、販売という流れと共に、量産技術開

発、品質保証、法対応、安全性評価、設備投資、マーケティングなどいろいろな要素が重要です。速度が求められるマーケットすべてを一社で賄うというのは奇跡のことだと思います。足りないピースは自前主義を捨てて、他社と組んで埋めるという事も重要なになってきます。重い設備投資をせず、すでにそのインフラがある会社に委託するなども有効な手だと思います。

終わりに

良いモノを作れば売れるというのは古き良き時代の話という趣旨の事を書きました。もちろん高い技術が必要ということではなく、ソリューションを提案するために実施するモノ、技術、コトをつなぐ作業にはより高いレベルの技術をより早く開発することが要求されます。再度言いますが、研究開発の重要性が落ちたわけではなく、高い研究開発力をツールとして他とのつながりを模索して速度と広がりを得ることが重要だと思います。

VOCは使い方が大切です。偏った情報や既存の情報に右往左往するのではなく、社会の課題をいち早く俯瞰的に捉える訓練をしてほしいと思います。課題設定ができればそれに向けて研究を走らせ、足りないものは他とつながる事でピースを埋める、そのサイクルを早く回す（OODAループ）で成功確率は高くなると思います。そのループを早く回すことで、われわれにとっての良いモノや技術を世に問うのではなく、顧客（もちろんここでは社会の事です）にとって価値のあるソリューションを提案する事が重要だと思います。

具体的に研究開発を進めるにあたって私が尊敬する上司から教えられたコツを二つ紹介します。

『シンプルに、ロジカルに、定量的に』

『足掛け、やり抜け』

です。研究所でも、工場でも、事業部でも、それぞれの立場で悩んだり困った時に励ましてくれた言葉です。

それに加えて私が心がけているのは、目標が決まつたらその目標を貫ける個人目標を設定する事です。目標に対して変にスケジュールを固定したり、中間目標を安直に設定すると、経験的に目標にはなかなか届きません。ゴルフのパッティングで、カップを越える強さがないと絶対に入らないのと同じですね。

さて、最後に成功事例についてですが、これは、皆さんのが何年後かに、皆さんの言葉で皆さんのが後輩たちに思う存分語ってあげてください。私もその成功譚を聴かせていただくのを心から楽しみにしています。

GaN結晶成長と結晶加工における課題と進展



Technical Challenges and Progress in GaN Crystal Growth and Processing

住友化学株式会社

ICT & モビリティソリューション研究所

皿 山 正 二

佐 藤 隆

Sumitomo Chemical Co., Ltd.

ICT & Mobility Solutions Research Laboratory

Seiji SARAYAMA

Takashi SATO

GaN crystals are difficult to grow and process because many defects occur during crystal growth, and damage layers form easily and are difficult to remove during crystal processing. This study addresses the challenges associated with growing and processing GaN crystals, which are caused by their characteristic and properties. Inversion domains, crystal defects generated during crystal growth, are resolved by combining vapor and liquid phase growth. Moreover, damage layers formed during fabrication is removed by chemical mechanical polishing.

はじめに

GaN（窒化ガリウム、ガリウムナイトライド）はバンドギャップ3.4 eVの直接遷移型の半導体材料であり、1990年代以降に青色発光ダイオード（LED: Light Emitting Diode）や白色LED、青紫半導体レーザ（LD: Laser Diode）が実用化され、現在はパワーデバイス用途として研究開発が進められている。

本稿では、他の半導体結晶に対するGaN結晶の特徴からの結晶成長の難しさについて、これまでの結晶成長技術の研究開発経緯を元に説明し、今後の発展が期待されているパワーデバイス用に向けた課題と、当社で取り組んでいる新たな対策について述べる。また、結晶成長で得られたバルクGaN結晶からウェハ状に加

工する結晶加工技術も結晶成長と並んで重要な技術であるが、そのGaN結晶加工も難しく、その理由と、最も重要な加工技術の一つである最終仕上げについても本稿の後半で述べる。

GaN結晶成長

1. GaN結晶の特徴、成長方法

(1) GaN 結晶の特徴

古くからデバイスに応用されている半導体結晶であるGe（ゲルマニウム）、Si（シリコン）、GaAs（ガリウム砒素、砒化ガリウム）あるいはInP（インジウム燐、燐化インジウム）は、Table 1に示すように、融点が約930～1,420 °Cである。それら融点付近での蒸気圧

Table 1 Melting point and vapor pressure of semiconductor crystal materials^{1), 2), 3)}

| Semiconductor crystal material | Melting point (°C) | Vapor pressure (atm) | Vapor element |
|--------------------------------|--------------------|----------------------|---------------|
| Ge | 938 | 10^{-9} | Ge |
| Si | 1,414 | 10^{-6} | Si |
| GaAs | 1,238 | 1 | As |
| InP | 1,067 | 3.85 | P |
| GaN | 2,200 | 6×10^4 | N |

が、単元素半導体であるGe、Siでは 10^{-9} 、 10^{-6} 気圧と極めて低く、化合物半導体であるGaAs、InPではV族元素の蒸気圧が各々^{おのおの}1, 3.85気圧と単元素半導体よりは高いものの数気圧程度である。これら蒸気圧が人工的に制御可能な値である事が、結晶成長を行う上で融液成長を可能としていると言える。その結果として融液を固体化したインゴットを単結晶として成長させることができ、Siのような大口径で長尺（例えば直径 $\geq \phi 300$ mm × 長さ数m）のサイズのインゴットが得られている。

一方、GaNは窒素の離脱圧が高い⁴⁾ために、融液としては存在しにくく、2,220 °C、 6×10^4 気圧 (6 GPa) で存在が確認されたとの報告³⁾がある。しかし、この温度・圧力では大型結晶の製造は極めて困難であり、GaN結晶では融液から固体結晶化させた実用サイズ（インチサイズ以上の大さき）のインゴットは得られない。

そこで、サファイア基板上でのヘテロエピタキシャル成長（異種の基板上にエピタキシャル成長させる意味であり、エピタキシャル epitaxialとは、epiの「その上」とギリシャ語のtaxyの「整列した」から結晶軸がそろって上方に結晶成長するという意味である）が行われている事が多い。GaNの結晶構造としてはウルツ鉱型の六方晶と閃亜鉛鉱型の立方晶があり、前者が最安定相であり、後者が準安定相である。酸化アルミニウム (Al_2O_3) 単結晶の一つであるサファイアも六方晶の結晶構造であり、後述する各種GaN結晶成長温度1,000 °C以上においても安定である事から、大きな熱膨張係数差 (25%) と格子定数差 (14%) を有している⁵⁾にもかかわらずGaN結晶のヘテロエピタキシャル成長用基板として用いられている。

(2) 各種GaN結晶成長方法

GaN結晶成長の主な結晶成長法をTable 2に示す。GaN結晶成長方法を大別すると気相成長と液相成長がある。

主な気相成長法としてはMOVPE (Metal Organic Vapor Phase Epitaxy) 法、HVPE (Hydride Vapor Phase Epitaxy) 法、気相合成法がある。MOVPE法はMOCVD (Metal Organic Chemical Vapor Deposition) 法とも呼ばれ、III族原料として有機金属を、V族原料としてアンモニアガス (NH_3) を用いて基板上にGaN結晶をエピタキシャル成長させる方法である。HVPE法はIII族原料としてGa塩化物を、V族原料としてアンモニアガス (NH_3) を用いて基板上にGaN結晶をエピタキシャル成長させる方法である。気相合成法はIII族原料として加熱した金属Gaを蒸気供給し、V族原料として窒素ガス (N_2) やアンモニアガス (NH_3) を用いてGaN結晶成長させる方法である。MOVPE法は成長速度が数 $\mu m/h$ であるのに対してHVPE法は数百 $\mu m/h$ と高速である。また、MOVPE法ではGa以外にもAlやInの有機金属を用いたAlNやInNおよびそれらの混晶が成長可能である。これらの特徴の違いから、MOVPE法はデバイス作製用の薄膜成長に、HVPE法はGaN基板作製用の厚膜成長に用いられることが多い。気相合成法はIII族原料としてGa蒸気を用いる事から他の手法よりも反応系がシンプルとなるが、結晶品質や成長速度の観点から、実用化されておらず、実用化されている手法としてはMOVPE法とHVPE法である。

液相成長法としては融液成長と溶液成長があるが、前述したように実用的な温度・圧力下では融液成長は困難である事から溶液成長が用いられている。溶液成

Table 2 Various methods of GaN crystal Growth

| Method | | | Characteristic |
|-------------------------------------|---|--|--|
| Vapor phase growth | MOVPE (Metal organic vapor phase epitaxy) | | Thin film GaN crystals grown using a metal organic source and ammonia gas on a substrate |
| | HVPE (Hydride vapor phase epitaxy) | | Thick film GaN crystals grown using a metal chloride source and ammonia gas on a substrate |
| | Vapor phase composition ⁶⁾ | | GaN crystals grown using metal Ga vapor and NH_3 , N_2 at ~1,200 °C |
| Liquid phase growth | Melt growth ³⁾ | | GaN crystals grown by slow cooling using N_2 at high temperatures and pressures (6GPa, ~2,200 °C) |
| | Solution growth | High pressure solution growth method ⁷⁾ | GaN crystals grown by supersaturation control in metal Ga with dissolved N_2 at high temperatures (1600 °C) and pressures (1–2GPa) |
| | Flux method ⁸⁾ | | GaN crystals grown using a mixed melt consisting of metal Ga and alkali metal (mainly Na) with N_2 at a temperature 800–900 °C and a pressure of <10 MPa |
| Ammono-thermal method ⁹⁾ | | | GaN crystals grown using poly crystals dissolved and regrown in supercritical or subcritical NH_3 |

長としては高圧溶液法、フラックス法、アモノサーマル法（安熱法とも呼ばれる）がある。高圧溶液法は、高温（1,600 °C）のGaN融液中に超高压（1~2万気圧）の窒素ガス（N₂）から窒素を溶解させてGaN結晶成長させる。フラックス法はアルカリ金属と金属Gaを800~900 °C程度の混合融液にして、その混合融液中に数十気圧の窒素ガスから窒素を溶解させてGaN結晶成長させる。アモノサーマル法は超臨界もしくは亜臨界のアンモニア（数千気圧、数百°C）中に原料となる多結晶GaNを溶解させ再結晶化させる方法である。

これら結晶成長法で、現在GaN基板の製法として実用化されているものは、HVPE法のみであり、アモノサーマル法やフラックス法のGaN基板も市販され始めている。すなわち、実用化の点では気相成長が先行し、液相成長がフォロワーという構図である。さらに高品質化・大面積化に向けて、HVPE法、アモノサーマル法、フラックス法を用いた研究開発が進められている。

2. GaN結晶成長の経緯～GaN基板の実現

前述したようにサファイア基板上へのヘテロエピタキシャル成長がGaN結晶成長には多く用いられており、その結晶成長技術開発の主な経緯をFig. 1に示す。Fig. 1では横軸に年代を取っており、縦にMOVPE法での薄膜成長とHVPE法での厚膜成長の区別を設けている。一般的に薄膜と厚膜の明確な境界はないが、ここでは膜厚10 μm程度をその境界としておく。図中の○内の数字は引用文献番号に対応している。

1969年にHVPE法によりサファイア基板上にGaN結晶厚さ0.25 mm (250 μm) を成長させ光吸収からバンドギャップE_g ~3.39 eVの直接遷移が認められたとの発表¹⁰⁾があった。その後、1971年にやはりHVPE法により厚さ22.4 μmのGaN i-n層を成長させてMIS (Metal Insulator Semiconductor) 型で青色LEDの発表があった。その後はGaN結晶品質の向上が見られず、結晶成

長技術の研究開発が一種の踊り場状態であった¹¹⁾。

この状態を打破したのが、1980年代後半から1990年代にかけての低温バッファ層による高品質結晶成長技術^{12), 13)}やp型ドーパントのドーピング・活性化技術^{14), 15)}等、複数の技術的ブレークスルーであった。それらの技術を応用した結果、青色LEDや白色LED、青紫LD（光出力数mWの低パワー品）が実用化に至った。これらはいずれもMOVPE法によるサファイア基板上の薄膜成長であり、前述したサファイアとGaNとの格子定数差、熱膨張係数差に起因する高密度の貫通転位（ $\geq 10^8 \text{ cm}^{-2}$ ）がGaN結晶中に存在している。

その後、2000年代になりHVPE法によりGaN基板が製作可能な厚膜成長とヘテロ基板の除去・剥離技術が開発され、複数の自立化したGaN基板の発表がなされた。一つは2001年に発表されたDEEP (Dislocation Elimination by the Epitaxial growth with inverse pyramidal Pits) 法と呼ばれる逆六角錐状のピット（凹部）を形成しながら、その中心に転位を集中させて、その中心以外に低貫通転位密度領域を形成する方法である。その領域の貫通転位密度は $2 \times 10^5 \text{ cm}^{-2}$ であり従来のヘテロエピタキシャル成長に比較して3桁低減しており、500 μmの厚さのGaN自立基板が得られた¹⁶⁾。もう一つの発表は2003年に発表されたVAS (Void-Assisted Separation) 法と呼ばれるTiN層を介して熱剥離によりGaN厚膜結晶部を剥離させる方法である¹⁷⁾。このVAS法により全面均一な $5 \times 10^6 \text{ cm}^{-2}$ の貫通転位密度のGaN基板が得られた。

これら貫通転位密度が低減されたGaN基板が実現した事により、青紫LDの高出力化と波長領域の拡大につながり、光ディスクの高速書込用光源やディスプレイ光源として実用化に至った。これらLD用の基板サイズとしてはφ2インチ (50.8 mm) 程度が一般的であり、今後省エネに向けた応用が期待されているパワー電子デバイス用途としては、大口径化に加えて、貫通転位

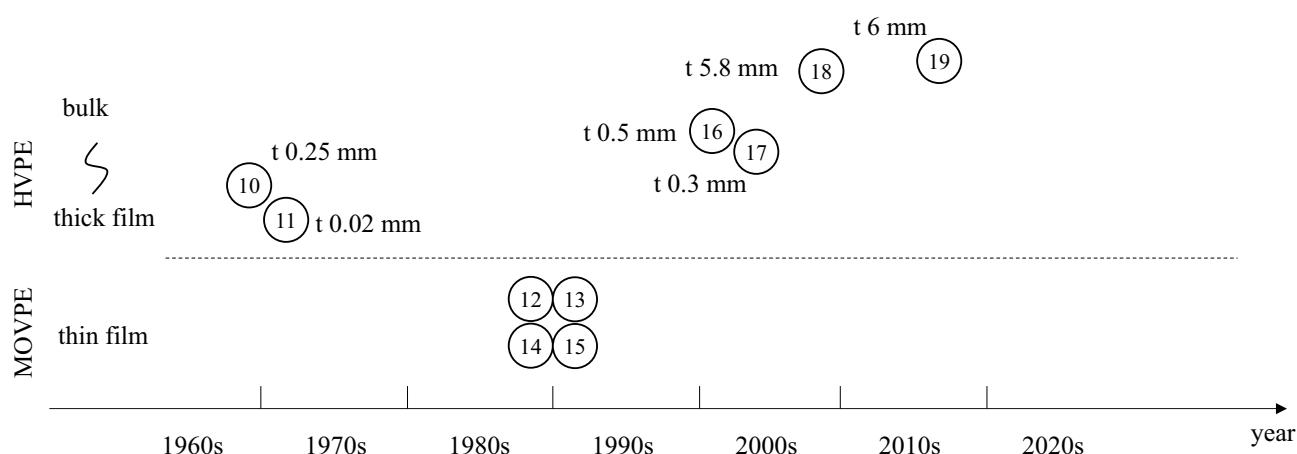


Fig. 1 Transition of GaN crystal growth
(t: GaN crystal thickness)

密度低減等の結晶品質向上と、さらには低コスト化が必要とされている。

3. GaN基板のパワー電子デバイス用途に向けた課題

一般的にGaNの結晶成長はc面と垂直な $<0001>$ 軸(+c軸)方向にエピタキシャル成長させて結晶を厚くしていく。この時、結晶端部にはc面以外の成長面(ファセット)として $|10\bar{1}1|$ 面や $|10\bar{1}2|$ 面等の半極性面が現れる。これら半極性面はc軸に対して斜め方向の角度(例えば $|10\bar{1}1|$ 面ではc面に対して約62°)を有しているため、厚膜化に伴いc面の面積が縮小する。結晶厚さを厚くすることで、一つの結晶から取れる基板数は増加させる事ができ低コスト化につながるが、面積は縮小するため、大口径化と低コスト化にはトレードオフの関係があるとも言える。

HVPE法での厚膜化によりGaNバルク結晶が得られたとの発表が2009年にあり¹⁸⁾、このc軸方向の結晶厚さは5.8 mmであった。当社では前述のVAS法を用いて作製したGaN基板を販売しており、このVAS法の成長条件を適正化する事でc軸方向の結晶厚さ6 mmのGaN結晶¹⁹⁾を得ている。

HVPE法により結晶を+c軸方向に厚くしていく際、部分的に極性が反転した領域(Ga極性面が主面に対して部分的にN極性面が表出する領域で、Inversion

Domain: IDとも呼ばれる)が発生する場合がある¹⁹⁾。この極性反転した領域では、N極性面(-c面)とGa極性面(+c面)との成長速度差に伴うピットが形成され、極性反転領域周辺には高濃度の不純物が取り込まれる。これらピットや高濃度不純物領域の大きさはμmオーダー～mmオーダーであり、その上にデバイスを作製するとデバイス特性の不安定化や電流リークの原因となる。

この極性反転領域が発生し、+c面と-c面が混在している領域をCMP (Chemical Mechanical Polishing: 化学機械研磨) 加工し、CSI (Coherence Scanning Interferometry) 法により形状評価した結果をFig. 2に示す。CSI法の評価には走査型白色干渉顕微鏡を使用した。表面側(+c面)を左列に、裏面側(-c面)を右列に示す。上段(Fig. 2 (a), (b))に平面微分画像を、中段(Fig. 2 (c), (d))には平面微分画像の破線部の断面プロファイルを示し、この評価結果から考えられる断面模式図を下段(Fig. 2 (e))に示した。CMPによるMRR (Material Removal Rate) は+c面よりも-c面の方が速いため、+c面と-c面の除去量が異なることで凹凸が形成される。Fig. 2 (a)と(c)から表面の大部分は+c面であり、極性反転領域の-c面が表出している領域はピット形状であることが分かる。これに対してFig. 2 (b)と(d)から裏面の大部分は-c面であり、極性

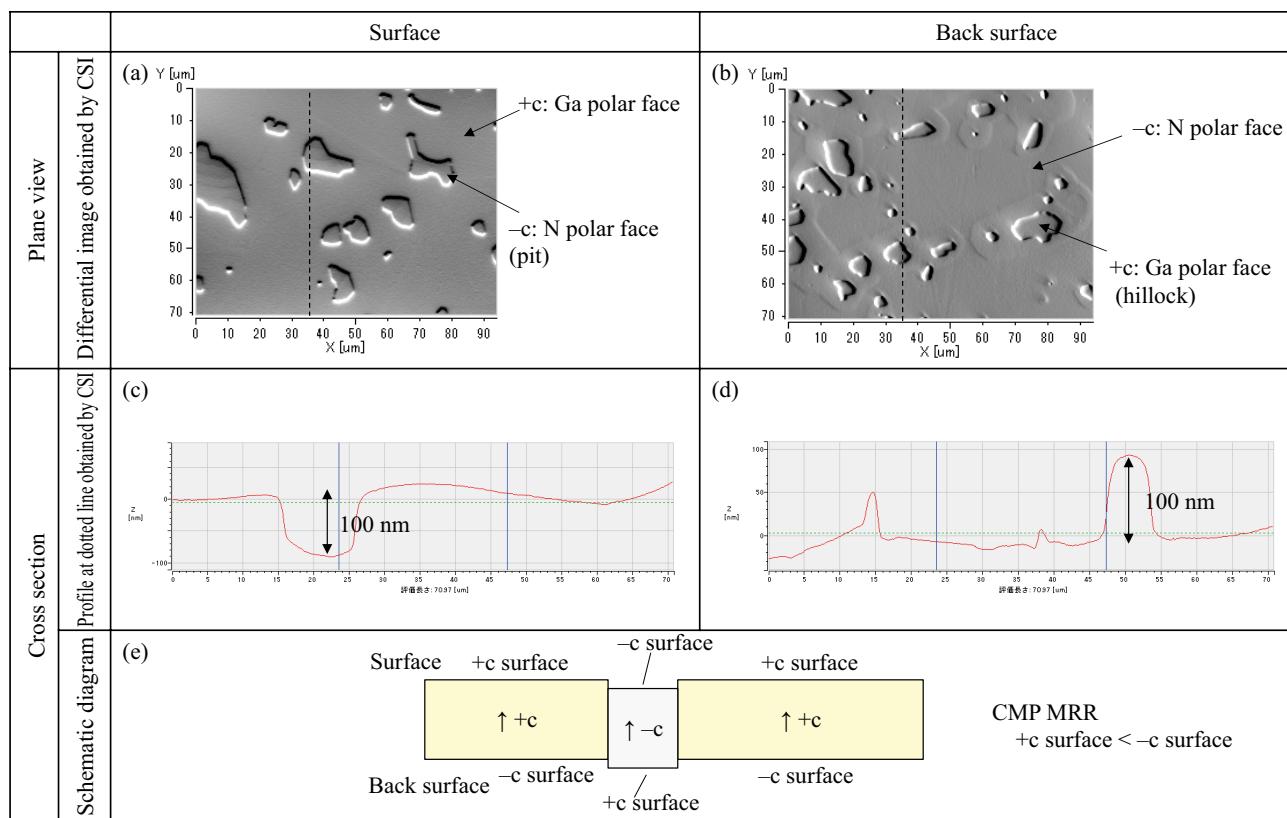


Fig. 2 Surface and back surface of the GaN crystal after processing (CMP)
(CSI: coherence scanning interferometry)

反転領域の+*c*面が表出している領域はヒロック形状であることが分かる。Fig. 2 (a)~(d)の左列と右列は表裏面の同一領域を観察したものでは無いが、後述するようにGa極性面でN極性面が発生すると、その極性反転領域は解消されず結晶を貫通する方向に成長が継続される。これらの事からFig. 2 (e)であると推察される。

この極性反転領域は大面積化・厚膜化する際に問題となるため、HVPE法の成長条件を適正化することにより改善できるとの報告¹⁹⁾がある。次節ではHVPE法とフラックス法を組み合わせることで、新たにこの極性反転領域を解消した事例を報告する。

4. HVPE法とフラックス法の組み合わせによる極性反転領域の解消

当社では1節で述べた各種結晶成長法の内、HVPE法とナトリウム(Na)を用いたフラックス法(Naフラックス法)の技術を保有しており、本節ではそれらを組み合わせる事で極性反転領域を解消した結果につ

いて述べる。

HVPE法により作製した極性反転領域を有するGaN基板の写真と断面模式図をFig. 3に示す。Fig. 3 (a)はGaN基板全体の上面写真であり、黒く点在している箇所に極性反転領域が存在し、ピット形状となってている。Fig. 3 (b)と(c)はそれぞれピットの上面SEM像および断面SEM像である。これらの写真からGaN基板全面に亘ってピットが存在しており、そのピットのサイズは数十μmから数百μmの大きさであることが分かる。これらピットは逆多角錐(6角錐あるいは12角錐)状であり、その角錐頂点はN極性面である-c面となっている(Fig. 3 (d))。HVPE法で結晶成長を行った場合、極性反転領域が残り続けるため、ピットが消失する事はない。一方、Naフラックス法ではHVPE法とは異なり、極性反転したN極性面上にGa極性面を成長可能である。

Fig. 4は極性反転領域を有するHVPE結晶を加工して平坦化した後にNaフラックス法によりGaN結晶成長

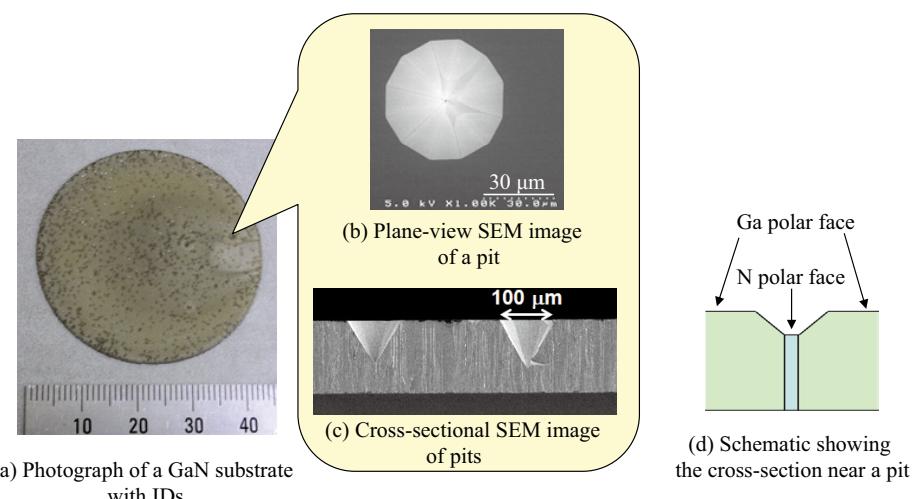


Fig. 3 Photograph showing a GaN substrate with inversion domains (IDs). Plane view and cross sectional SEM images

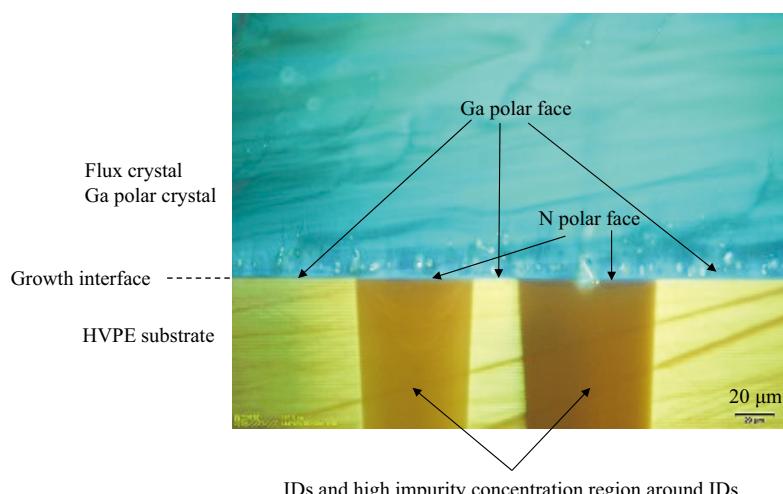


Fig. 4 Cross-sectional fluorescence microscopy image of an GaN crystal with IDs (flux crystal on a HVPE substrate)

させた積層構造の断面蛍光顕微鏡像である。この像の下側がHVPE結晶であり、正面がGa極性で黄色に見えており、極性反転領域とその周辺の高不純物濃度領域が茶色に見えている。この断面像では二カ所の極性反転領域があるが、その上に成長したNaフラックス結晶側は全て水色一色のGa極性面となっていることが分かる（Naフラックス結晶でも非極性面で成長した場合には、高不純物濃度領域が形成され、蛍光像の色も水色ではなくダーク化する）。またHVPE結晶の極性反転領域を起点とするピットも形成されずに成長している。なお、HVPE結晶とNaフラックス結晶の境界部である成長界面のフラックス結晶側に白色の微小領域が点在しているが、これはインクルージョンと呼ばれるNaが内包された領域である。このインクルージョンの存在が極性反転領域上でもGa極性の結晶が成長する要因と考えられる。

Fig. 5は極性反転領域上にピットを有するHVPE結晶上にNaフラックス法により結晶成長させたGaN結晶の断面蛍光顕微鏡像である。HVPE結晶には極性反転に伴うピットが形成されている。**Fig. 3**から、このピッ

トは逆多角錐形状であり、**Fig. 5**で観察されているのは、その逆多角錐の断面である。このピットの直上にNaフラックス結晶が成長しており、その領域の蛍光色はダーク化していることから、不純物濃度が高くなっていることが考えられる。さらに、その直上にはNaフラックス結晶がGa極性面で成長しており、その蛍光色は水色～薄い黄色となっている。**Fig. 5 (b)**にて、Naフラックス結晶の非極性面成長した領域（蛍光像がダーク化した領域）は、成長界面より上に進むにつれて縮小している事が分かる。これはNaフラックス成長の成長速度が半極性面よりもGa極性面の方が速いことを示しており、Ga極性面が半極性面を覆いかぶさるように成長（Over Growth）することで、極性反転領域を解消できると考えられる。

以上のように極性反転領域とピットの有無にかかわらず、Naフラックス成長により全面Ga極性面の成長が可能であると言え、HVPE法での極性反転領域の短所をNaフラックス法と組み合わせる事で解消することができる。

Fig. 6に極性反転領域を有するHVPE結晶上にNaフラックス法でGa極性面の成長を行った結晶表面の貫

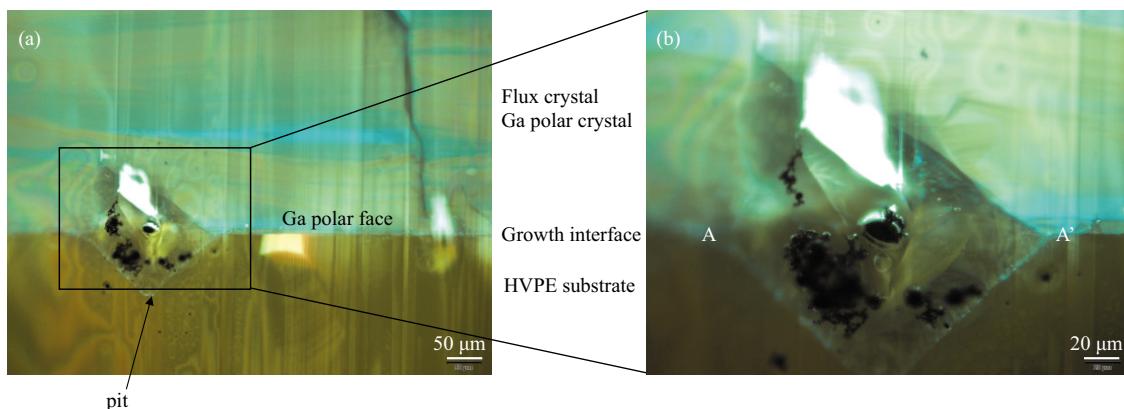


Fig. 5 Cross-sectional fluorescence microscopy images of a GaN crystal with an ID and a pit (flux crystal on a HVPE substrate)

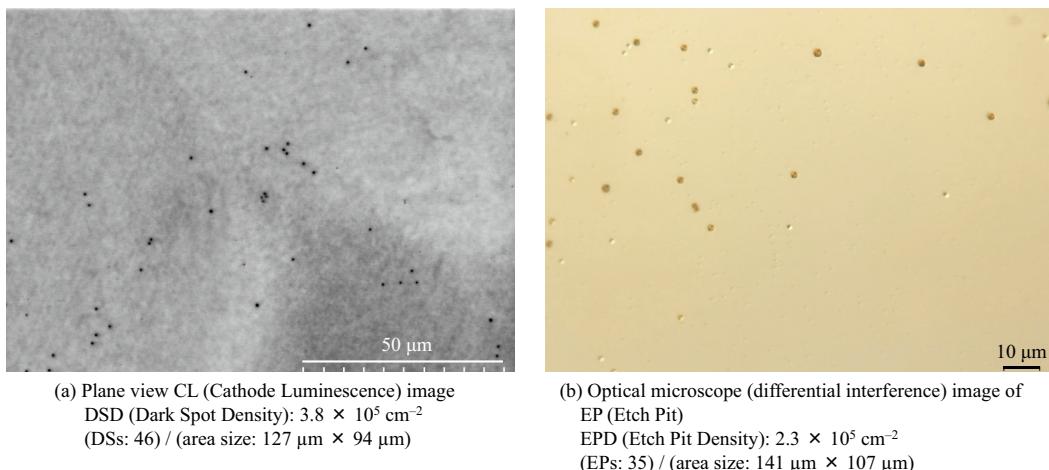


Fig. 6 Threading dislocation density (TDD) evaluation of the +c plane surface of the flux crystal (flux crystal on a HVPE substrate with an ID)

通転位密度評価結果を示す。貫通転位密度評価はCL (Cathode Luminescence) 法とEP (Etch Pits) 法の二つの手法で行った。Fig. 6 (a)にCL像をFig. 6 (b)にエッチピット形成後の微分干渉顕微鏡像を各々示す。CLでは結晶欠陥である転位は非発光となり観察面である+c面を貫通する方向の貫通転位はダークスポットとして観察される。その観察エリアサイズとダークスポット数から貫通転位密度を算出する事ができる。

Fig. 6 (a)ではダークスポット密度に対応する貫通転位密度は $3.8 \times 10^5 \text{ cm}^{-2}$ と算出される。また、単結晶中に存在する結晶欠陥の一つである転位は転位が存在していない領域に対してエッティング速度が速く、その結晶材料に適したエッチャントを選択する事で転位を顕在化する事ができる。GaN結晶の場合は高温の溶融アルカリ (KOH: 水酸化カリウム + NaOH: 水酸化ナトリウム) でエッティングする事で転位を顕在化でき、エッティングした面に貫通する方向の転位はエッチピットとなる。CL同様にエッチピット数と観察エリアからエッチピット密度に対応する貫通転位密度を算出する事ができる。Fig. 6 (b)のエッチピット密度に対応した貫通転位密度は $2.3 \times 10^5 \text{ cm}^{-2}$ であった。これらCLとエッチピットのいずれにおいても貫通転位密度は 10^5 cm^{-2} 台前半であり、HVPE成長のVAS法で得られるGaN結晶の貫通転位密度 10^6 cm^{-2} 台前半に比較して約1桁低減できていた。

この技術を用いて大口径化の一環として、極性反転領域を有するHVPE基板上にフラックス成長し結晶加工したφ4インチ用のGaN結晶をFig. 7に示す。クラックや割れもなく、全面Ga極性面のGaN結晶が得られた。



Fig. 7 φ 4 in (~101.6 mm) +c plane surface of a flux crystal on a HVPE substrate with IDs

GaN基板加工

半導体デバイスを作製するためには、前章で述べたインゴットやバルク結晶からウェハ形状に結晶加工する必要がある。前章の1節で述べたようにSiやGaAs等は融液成長により大型のインゴットを得る事ができ

るが、GaNでは厚さ数mmのバルク結晶が作られており、それら形状が大きく異なる。そのため、SiやGaAs等で培われて来た結晶加工技術²⁰⁾をそのまま適応できない事に加えて、下記の3項目がGaN結晶の基板加工を難しくしていると考えている²¹⁾。

- (a) 物性起因：機械的・化学的特性による要因
- (b) 結晶成長起因：ヘテロエピタキシャル成長による要因
- (c) 結晶構造・結晶面起因の要因

各項目の詳細については引用文献21に記載しているが、本稿では、この内の(a)に関連した基板加工の最終仕上げに用いられる化学機械研磨 (CMP) について次節以降で述べる。

1. GaN結晶のCMPでの課題

通常、GaN基板上にデバイスを作製する場合、その多くは安定面であるGa極性面上にMOVPE法により、そのデバイス構造に適したGaN系 (GaN, InN, AlN、およびそれらの混晶) 薄膜をエピタキシャル成長させる。そのため、いかにエピタキシャル成長に適した表面状態に仕上げられるかがGaN基板加工の最終工程で重要とされている。その表面状態は厳密には各MOVPEの装置・成長条件で異なると考えられるが、最大公約数的 (どのMOVPEの装置・成長条件が用いられたとしても要求される必要条件) には、結晶加工で発生する加工変質層、即ち結晶加工により単結晶が機械的ダメージを受けて、後述する単結晶の乱れ、結晶欠陥が生じた層を最終仕上げで除去する事が必須と考えられている。これは、加工変質層が残存していると、その上にデバイス用エピタキシャル成長やデバイス作製した際に、縦方向に加工変質層から結晶欠陥が引き継がれて、それが電流リークの原因となりデバイスを劣化させてしまうためである。

一般的に単結晶材料をスライス、研削、研磨等の各種機械加工する事で、その単結晶表面近傍に加工変質層が発生するが、それは表面から深さ方向に向かって一様ではない。表面に最も多くのダメージが生じており、深さ方向に向かって徐々にそのダメージが小さくなっている。一例として加工変質層の最表面に非晶質層が、そこから深さ方向に向かって順に、多結晶質層、モザイク層、クラック層、歪層があり、その下側には加工変質層が生じていない結晶領域があるとの報告²²⁾がある。Fig. 8にNaフラックス法により成長したGaN結晶の表面 (Ga極性面) をダイヤモンド砥粒により機械研磨した後の結晶表面近傍の断面TEM (透過型電子顕微鏡) 像を示す。表面から数100 nmの深さに渡り結晶格子の乱れが観察されており、より表面に近い方が、その乱れは大きい事が見て取れる。GaN結晶の加工においても、他の結晶材料と同様に非晶質層、

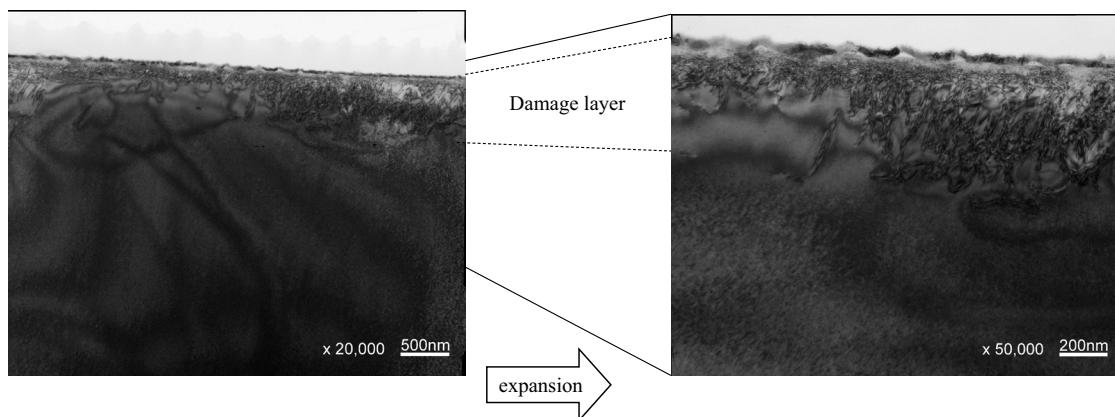


Fig. 8 Cross-sectional transmission electron microscopy (TEM) image of a GaN crystal prepared by flux growth after mechanical polishing

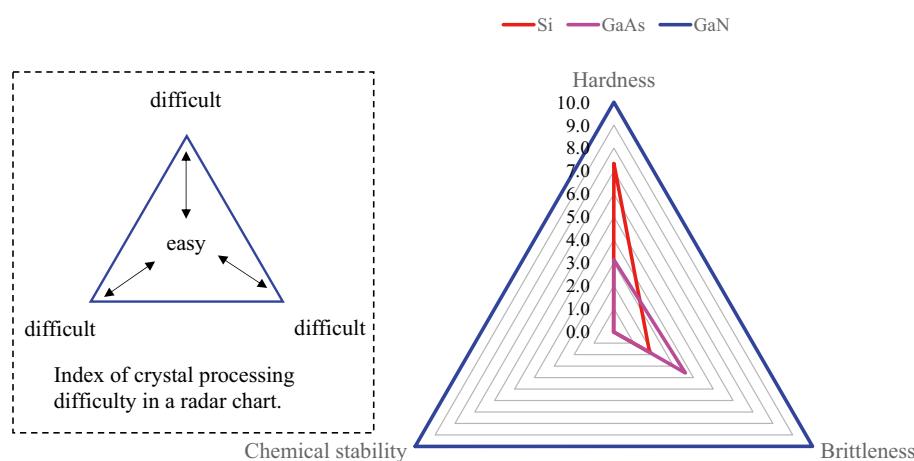


Fig. 9 Radar chart showing GaN vs. Si and GaAs crystals about three key indicators for crystal processing.

多結晶質層、モザイク層、クラック層、歪層が存在している事が示唆される。

このGaN結晶における加工変質層除去を難しくしている要因としても、前述の「(a) 物性起因：機械的・化学的特性による要因」があると考えている。この機械的・化学的特性について、GaNに対してSiとGaAsとを比較、グラフ化したものを見るとFig. 9に示す²¹⁾。Fig. 9は硬度と脆性と化学的安定性に関して、GaNを10として規格化し、SiとGaAsの値をプロットしたレーダーチャートである。硬度は各半導体結晶のビッカース硬度を、脆性は加工モード変化の臨界深さの逆数を、化学的安定性はCMPのMRRの逆数を用いている。従って、CMPを含めた結晶加工は、レーダーチャートの原点に近い程、容易であると言える。

具体的な数値について次に述べる。ビッカース硬度は、Siの1000数十HV、GaAsの470 HVに対してGaNは1,000数百～2,000 HVとより高硬度である。脆性については、加工負荷を増加させる事で加工モードが延性モードから脆性モードに遷移し、その深さを加工モードの臨界深さと言われており、これが浅い程、脆性が高いと言

える。その臨界深さは、Siの1 μm、GaAsの0.5 μmに対してGaNでは180 nmと深い。CMPのMRRはSiやGaAsの数百nm/min～数μm/minに対してGaNでは数nm/minと、1/数百～1/1,000と桁違いに遅いと言える。

以上を定性的に述べるとGaNは他の材料に比べて、高硬度のために機械加工でのMRRが遅く、脆性からより加工変質層が生じやすく、化学的安定性が高い事から前工程で発生した加工変質層をCMPで除去する速度も遅い。これらが加工コスト上昇の一因であるとも言える。

2. GaN結晶のCMPによる加工変質層除去

GaN結晶のCMPでの素過程としては、下記の二つの段階があると考えられる。

- (1) GaN表面を酸化して酸化ガリウムを形成する。
- (2) 酸化ガリウムより硬度の高い砥粒で酸化ガリウムを除去する。

(1) は塩基性や酸性のスラリーを用いてGaN表面を酸化して酸化ガリウムを形成する工程である。このスラリーには、ルブリカント（液体）と砥粒（固体）が含まれており、ルブリカントは後述するCMPパッドと

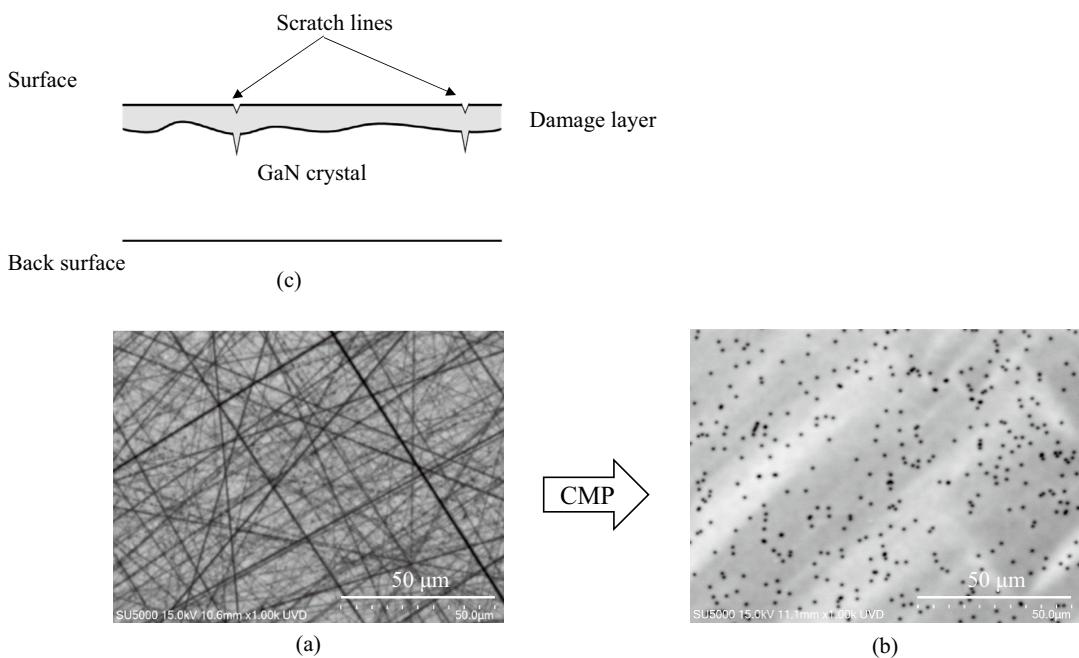


Fig. 10 Plane-view CL image of a GaN crystal (a) before and (b) after CMP, and (c) Cross-sectional schematic of the GaN crystal before CMP.

砥粒と結晶材料の間の潤滑剤としての機能も有している。(2)では各材料の硬度が、下式を満たす事で、酸化ガリウムのみが砥粒により機械的に除去され、GaN結晶にはこのCMP工程で新たな加工傷を発生させずに済む事となる。

酸化ガリウム < 砥粒 < GaN

加工変質層が完全に除去される適切な加工量でCMPを終える事で、加工変質層のないGaN結晶表面を得る事ができる。

われわれは砥粒としてコロイダルシリカと酸性のルブリカントからなる酸性スラリーを用いて、CMP条件を適正化する事で、加工変質層のないGaN結晶表面を得る事ができた。ここでコロイダルシリカと同じ組成 (SiO_2) である石英のビッカース硬度は900 HV以上であり、ストイキオメトリの酸化ガリウム (Ga_2O_3) の650 ~ 770 HVよりも硬く、GaNの1,000数百~2,000 HVよりも柔らかい。CMPパッドの一般的な材質として、発泡ウレタン、不織布、スエードの三種類があるが、この内のスエードパッドを使用した。

その結果をFig. 10に示す。Fig. 10 (a)はCMP前、すなわち最終機械研磨を終えた後のGaN結晶表面のCL平面像である。多数の直線状の黒線（ダークライン）が観察されている。このダークラインの太さとグレースケールの階調度合いがさまざまである事が分かる。また、これらダークライン間のフィールド領域もグレー状に観察されている。前節で述べた加工変質層の内の非晶質層～多結晶層～モザイク層～クラック層は、単結晶性の乱れが生じており、直接遷移型のGaNでも非発光再結合中心が優位となり、電子線照射をし

てもダークラインやダークエリア、グレースケールの発光となっていると考えられる。これらの事から表面全面に亘って加工変質層が存在しており、その内の加工傷が深く生じている領域ではよりダークなエリア、ラインとなって観察されている事が予想される。これらを断面模式図として表した物がFig. 10 (c)である。数百nmと考えられる深さの加工変質層が、表面全面に亘って存在しており、その深さは場所によって異なり、所々スクラッチラインと呼ばれる深い加工傷が存在している事を示唆している。この加工変質層を有するGaN結晶表面に対して前述のCMP工程を行い、そのCMP後のCL平面像をFig. 10 (b)に示す。Fig. 10 (b)には、(a)に見られるようなダークラインやダークエリアは観察されていない。Fig. 10 (b)には黒点（ダークスポット）が観察されるが、これは結晶成長時に生じたc軸方向の貫通転位が非発光再結合中心であり、その貫通転位が表面に現れている事を示している。換言するとCMP後のGaN結晶表面には貫通転位に起因するダークスポットのみ観察され、それ以外のフィールド領域は発光領域となっており、線状や面状の加工変質層はない事を示していると言える。すなわち直接遷移型の貫通転位を有するGaN結晶では、加工変質層が結晶表面近傍に存在していると、CL平面像ではダークラインやダークエリアが観察され、貫通転位に起因するダークスポットとフィールド領域のコントラストが十分えられず、ダークスポットが観察されにくい。一方、加工変質層が除去される事により貫通転位に起因するダークスポットとフィールド領域のコントラストが十分に確保されて、明瞭に観察される事となる。

おわりに

GaN結晶は他の半導体結晶とは異なり、融液成長が困難な事から気相成長を中心に技術が進展し、その結果、複数の技術革新が生まれ、現在の発光デバイスの発展につながったと言える。今後、パワー電子デバイス用途で特に高注入電流密度を必要とする縦型デバイスでは、結晶成長起因の縦方向の結晶欠陥低減が必要であり、その欠陥の一つである極性反転領域をHVPE法と液相成長の一つであるNaフラックス法を組み合わせることで解決する事を本稿で示した。

また、GaN結晶は、その物性や結晶成長起因による特徴等により、他の半導体結晶と比べても結晶加工が難しく、加工変質層が発生しやすく除去しにくい材料と言える。加工変質層があると、その上にデバイス用エピタキシャル成長やデバイス作製した場合に、結晶欠陥が縦方向に引き継がれて、電流リークの原因となる事から、加工変質層を完全に除去する事が必要である。本稿では結晶加工の内の最終仕上げであるCMPにより加工変質層のないGaN結晶表面を得る事を示した。

以上述べたようにGaNは結晶成長と結晶加工のいずれ観点においても「難材料」であると言える。一方、GaN結晶に対しては、より一層の高品質化・大口径化・低コスト化が必要とされており、そのためにも結晶成長と結晶加工の両技術の継続的な技術革新が求められる。われわれは成長と加工を技術の両輪と捉えて技術開発を進めて「難」を克服し、将来の社会ニーズに応えて行きたい。

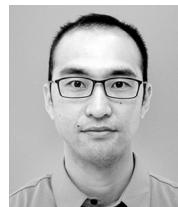
引用文献

- 1) 鈴木 隆 ほか, レーザー研究, 1, 176 (1973).
- 2) 山口 勉功 ほか, 日本金属学会誌, 53, 1140 (1989).
- 3) W. Utsumi *et al.*, Nature Materials, 2, 735 (2003).
- 4) J. Karpinski *et al.*, J. Cryst. Growth, 66, 1 (1984).
- 5) T. Detchprohm *et al.*, Jpn. J. Appl. Phys., 31, L1454 (1992).
- 6) H. Shin *et al.*, J. Cryst. Growth, 236, 529 (2002).
- 7) S. Porowski and I. Grzegory, J. Cryst. Growth, 178, 174 (1997).
- 8) H. Yamane *et al.*, Chem. Mater., 9, 413 (1997).
- 9) D. R. Ketchum and J. W. Kolis, J. Cryst. Growth, 222, 431 (2001).
- 10) H. P. Muraska and J. J. Tietjen, Appl. Phys. Lett., 15, 327 (1969).
- 11) J. I. Pankove *et al.*, RCA Review, 32, 383 (1971).
- 12) I. Akasaki *et al.*, J. Cryst. Growth, 98, 209 (1989).
- 13) S. Nakamura, Jpn. J. Appl. Phys., 30, L1705 (1991).
- 14) H. Amano *et al.*, Jpn. J. Appl. Phys., 28, L2112 (1989).
- 15) S. Nakamura *et al.*, Jpn. J. Appl. Phys., 30, L1708 (1991).
- 16) K. Motoki *et al.*, Jpn. J. Appl. Phys., 40, L140 (2001).
- 17) Y. Ohshima *et al.*, Jpn. J. Appl. Phys., 42, L1 (2003).
- 18) K. Fujito *et al.*, J. Cryst. Growth, 311, 3011 (2009).
- 19) 藤倉 序章 ほか, 住友化学, 2018, 38 (2018).
- 20) 田島 道夫 ほか, “シリコン結晶技術－成長・加工・欠陥制御・評価－”, 日本学術振興会第145委員会技術の伝承プロジェクト編集委員会 (2015), p. 148.
- 21) 皿山 正二 ほか, “次世代半導体用の難加工結晶材料のための超精密加工技術”, R&D支援センター (2024), p. 97.
- 22) 松永 正久 ほか, “エレクトロニクス用結晶材料の精密加工技術”, サイエンスフォーラム (1985), p. 579.

PROFILE



皿山 正二 *Seiji SARAYAMA*
 住友化学株式会社
 ICT & モビリティソリューション研究所



佐藤 隆 *Takashi SATO*
 住友化学株式会社
 ICT & モビリティソリューション研究所
 テーマリーダー

植物成長調節剤ACCの研究開発



Development of a Plant Growth Regulator, ACC

ACC is a naturally occurring non-protein amino acid that is rapidly converted to ethylene in plant tissues. ACC has unique activity as a chemical thinning agent in apples and stone fruits that provides fruit growers with a new tool to reduce their dependence on labor for crop load management. Furthermore, ACC is an alternative to ethephon in programs for coloring table grapes. ACC is highly safe for humans, animals and the environment, and is exempt from tolerance with the US EPA.

はじめに

気体であるエチレンは、植物の成長を制御する物質として1世紀以上前に初めて報告され¹⁾⁻³⁾、現在ではオーキシン、ジベレリン、サイトカイニン、アブシシン

Valent BioSciences LLC

Steven MCARTNEY
Parvesh SHARMA
Mark ZHEN
Maria HERRERO
Derek WOOLARD
Brian SOPCAK

Sumitomo Chemical Agro Europe S.A.S.
Michael SCHROEDER
Sumitomo Chemical Chile S.A.
Antonieta VERDUGO

住友化学株式会社
アグロ&ライフソリューション研究所
河 村 充 展
生物環境科学研究所
川 本 研 介
池 田 雄 基

Valent BioSciences LLC

Steven MCARTNEY
Parvesh SHARMA
Mark ZHEN
Maria HERRERO
Derek WOOLARD
Brian SOPCAK

Sumitomo Chemical Agro Europe S.A.S.
Michael SCHROEDER
Sumitomo Chemical Chile S.A.
Antonieta VERDUGO
Sumitomo Chemical Co., Ltd.
Agro & Life Solutions Research Laboratory
Mitsunobu KAWAMURA
Environmental Health Science Laboratory
Kensuke KAWAMOTO
Yuki IKEDA

酸と並ぶ五つの「古典的」植物ホルモンの一つとされている。エチレンは、種子の発芽、果実の成熟、老化、器官の脱落、色素形成、性決定など、植物のさまざまな発育過程を調節する。こうした植物の生育に多様な影響を与える特性を活用し、エチレンは商業的な



Fig. 1 Importance of manual fruit thinning for enhancing harvest value in stone fruit orchards

Stone fruit orchards use expensive manual labor to reduce the number of fruit per tree early in the season in order to achieve larger fruit and higher crop value at harvest. The photograph on the left above shows an individual peach fruit with a high number of fruit per shoot whereas the photograph on the right represents the commercial crop load (number of fruit per shoot) after hand thinning.

果実生産において世界的に長年利用されている。リンゴ生産における植物成長調節剤の主要な用途の一つは化学的摘果であり、これは花や果実の脱落を誘導するものである。化学的摘果は、高コストな手作業の代替として、樹木上の果実数を減らすことで果実のサイズを大きくし、収穫時の価値を向上させる手段として利用されている。一方、モモ、ネクタリン、スイートチェリーなどの核果類では、効果的な化学的摘果方法が存在しないため、現在では人件費が高騰する中、手作業によって樹木ごとの摘果（以下、手摘果）が行われているのが現状である（Fig. 1）。

エチレン放出剤である2-クロロエチルホスホン酸（エテホン）は、リンゴの摘果剤や、ブドウ（特に食用）の赤色（アントシアニン）形成を促進する目的で使用されてきた。しかし、エテホンは、気温が高いときに散布することによって摘果効果が高まることが知られており、散布時期によっては過剰摘果の懸念がある⁴⁾。このように、エテホンによる摘果効果は予測が困難であることから、リンゴの摘果プログラムにおいては通常最後の手段として位置付けられている。また、エテホンは核果類果樹園での化学的摘果には使用されていない。これは、エテホンが「樹脂病（ゴム病）」と呼ばれる生理学的反応を引き起こし、樹木の健康を損ない、最終的には枯死につながる可能性があるためである。さらに、収穫間近にエテホンを使用した場合（例：ブドウやブルーベリーなどの着色促進を目的とした使用）、残留農薬基準を超える可能性があることから規制上の監視が強化される傾向にある。以上のことから、残留性が低く、核果類にも使用可能な摘果剤/着色剤の代替剤開発が必要とされていた。

1-アミノシクロプロパン-1-カルボン酸（ACC, Fig. 2）は、自然界に存在する非タンパク質構成アミノ酸である。ACCは、1979年に植物内でエチレンの前駆体であ

ることが特定され⁵⁾、植物自身の酵素系を利用して最終的にエチレンに変換されることから、農薬化合物としての活用が期待されていた。ACCのエチレンへの変換は、ACCを処理した後にリンゴ⁶⁾や核果類⁷⁾において通常速やかに進行し、適用翌日にピークを迎え、その後8日間で徐々に無処理と同程度まで低下することが報告されている。エテホンが植物細胞内のアルカリ性による単純な化学反応によりエチレンに分解されるのに対して⁸⁾、ACCは酵素反応によりエチレンへと変換される。エテホンとACCではエチレンの生成機構が全く異なるため、リンゴや核果類の果実の摘果や食用ブドウの着色促進に使用した場合、それぞれ異なる効果や特性を持つことが期待される。

本稿では、ACCの生物効果、製剤、製造法、哺乳類や環境への安全性について報告する。



Fig. 2 Chemical structure of ACC

生物効果

1. リンゴに対する摘果効果

2020年にイタリアのエミリア＝ロマーニャ州アルジェンタにおいて、リンゴ品種「Modi」を対象に摘果試験を実施した。40%水溶性粒剤（Accede SG）として、ACCを100、200、300または600 mg/Lの濃度で4本の樹木区画に散布し、無処理対照区と比較した。最高処理濃度は、EPPO規格PP 1/135 (4)に基づき作物の安全性を検証するために設定した。処理は、果実の平均直径が18 mmの時点で、モーター式噴霧器を用いて1ヘクタールあたり1,000リットルの散布量で行わ

れた。本試験は、ランダム化完全ブロック法に基づく4反復で実施した。各区画の中央2本の樹木について、開花時および手摘果直前に、それぞれ1本あたりの花数と果実数を記録した。摘果効果は、着果率（100花房あたりの果実数）として定量化した。本試験におけるすべての樹木は、ACC散布後48日目に、標準的な作物管理手法に従い、商業的に許容される作物負荷レベル（1本あたり約110果実）にまで手摘果により果実を除去し、その数を記録した。また、収穫時には平均果実重量および1ヘクタールあたりの収量を記録した。これらのデータをFig. 3に示す。

ACC濃度の増加に伴い、着果率（Fig. 3.i）および手摘果で除去する必要のある果実数（Fig. 3. ii）は直線的に減少した。さらに、ACC処理濃度の増加により、収穫時の平均果実重量（Fig. 3.iii）および1ヘクタールあたりの収量（Fig. 3.iv）が濃度依存的に直線的に增加了。これらの結果は、リンゴ摘果剤としてACCを使用することの有用性を明確に示している。ACCを使用することで、生産者は手摘果に必要な労働力を削減できるとともに、平均果実重量および1ヘクタールあたりの収量の増加により作物価値を向上させることができるとなる。果実数を調整した後において、果実数が同等となった無処理区よりもACC処理で収量が増加したが、これは果実数の早期減少が平均果実重量の増加をもたらした結果であると考えられる。

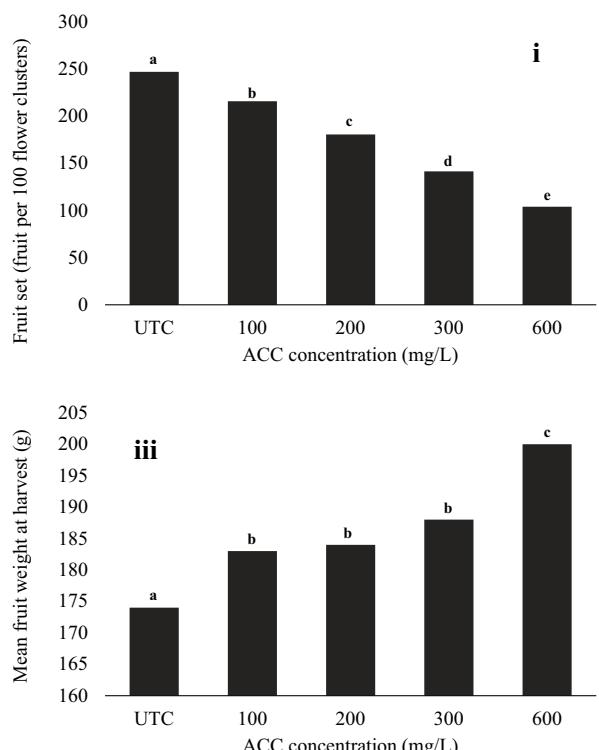
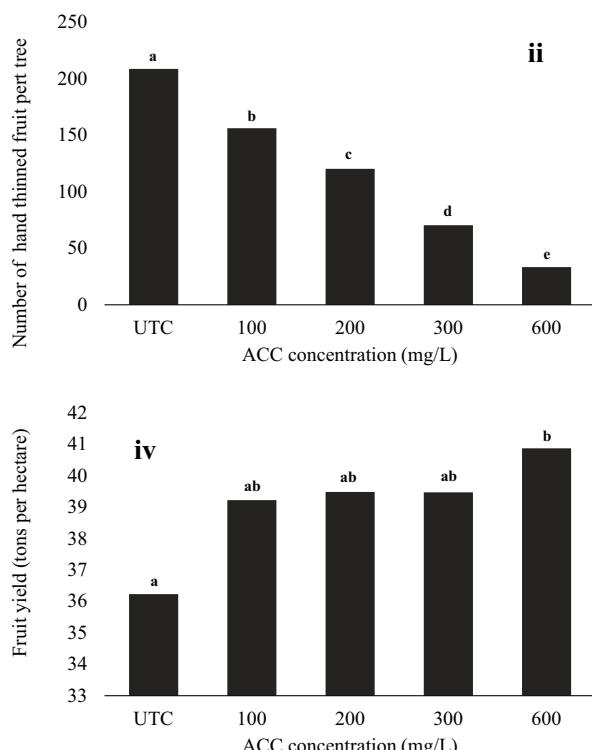


Fig. 3 Effect of ACC concentration on fruit set (i), number of fruit removed by hand thinning to reach a commercial crop load (ii), mean fruit weight at harvest (iii) and fruit yield per hectare (iv) of apple cv. Mod' Bars with different letters denote significant differences at $P<0.05$ using Tukey's HSD test.
UTC, untreated control

ACCは、リンゴの摘果剤として米国、メキシコ、カナダ、ブラジル、南アフリカ、チリで登録されており、その他のいくつかの国でも登録作業が進んでいる。ACCは、カルバリル、ナフタレン酢酸（NAA）、6-ベンジルアデニンなどの既存の摘果剤と組み合わせて、200 mg/Lから400 mg/Lの濃度で摘果を目的として使用することができる。ACCは、リンゴの満開期から「中心果（果房の中央に位置する最も大きく発育が良く、摘果作業において優先的に残される果実）」の平均直径が25 mmになるまでの期間に適用可能である。リンゴの果実は、直径が15 – 20 mmのときにACCに対して最も感受性が高いのに対し、他の多くの摘果剤は果実が8 – 12 mmのときに効果を発揮する。このACCの独自の特性により、気象条件により摘果剤処理のタイミングが遅れざるを得ない場合や、早期の摘果剤処理効果が不十分な場合に、リンゴ生産者にとって有望なツールとなる。

2. 核果果樹に対する摘果効果

2020年にギリシャのペラ地方ギャニツアにおいて、ネクタリン品種「Orion」を対象に摘果試験を実施した。Accede SGとして、ACCを100、200、300、400、500、800または1,000 mg/Lの濃度で単木区画に散布し、手摘果を行わない無処理対照区およびACCを散布せず手摘果のみを行った対照区（手摘果区）と比較した。800 mg/Lおよび1,000 mg/Lの高濃度処理は、



EPPO規格PP 1/135 (4)に基づき作物の安全性を検証する目的で設定した。処理は、開花前 (BBCH 57: pink bud stage) に、モーター式噴霧器を使用し、1ヘクタールあたり800リットルの散布量で行った。本試験は、ランダム化完全ブロック法に基づく6反復で実施した。ACCの摘果効果は、手摘果直前 (散布後48日目) に15 - 20本のサンプル枝 (1本の樹木あたり合計約350花房を提供) を対象に、着果率 (手摘果前の枝長1メートルあたりの果実数) として定量化した。摘果効果のデータ収集後、すべての樹木は、標準的な作物管理手法に従い、商業的に許容される作物負荷レベルまで手摘果により果実を除去し、その数を記録した。また、収穫時には1本あたりの平均果実重量および果実収量を記録した。これらのデータをFig. 4に示す。

ACCの処理濃度が300 mg/Lを超えると、枝長1メートルあたりの果実数の減少 (Fig. 4.i) によって測定される摘果活性が有意に直線的に増加した。また、ACCの摘果活性の結果として、手摘果により1本の樹木から除去されるべき果実数が並行して減少した (Fig. 4.ii)。ACCの処理濃度が400 mg/Lを超えると、果実収量が手摘果区と比較して顕著に減少し (Fig. 4.iii)、過剰摘果となる傾向が見られた。この過剰摘果により、収

穫時の果実サイズが有意に大きくなったものの (Fig. 4.iv)、平均果実重量の増加は樹木あたりの果実数の減少を補うには至らず、最終的に収量は減少した (Fig. 4.iii)。これらのデータは、ACCがネクタリンの着果数を減少させ、手作業による摘果の必要量を大幅に削減し、収穫時の果実重量を増加させる能力を有することを示している。しかし同時に、ACCの処理濃度が高くなると、過剰摘果が発生し、収穫時の果実収量が減少する可能性があることも示している。

一連の試験において、核果類品種によるACCへの感受性には大きな差があることが確認されている。このため、過剰摘果や摘果不足のリスクを軽減するには、品種ごとに適切なACCの処理濃度を設定することが重要である。さらに、核果類生産におけるACCの使用目的は、手作業による摘果を完全に排除することではなく、着果数を減少させることで手摘果の必要量を40 - 60%削減することにあると考える。

ACCは、米国、チリ、南アフリカにおいて核果類の摘果剤として登録されている。ACCは、開花前 (BBCH 57: pink bud stage) から花弁落下期 (BBCH67: flowers fading) までの期間に、モモ、ネクタリン、スモモ、スイートチェリーなどの作物に適用可能である。ただ

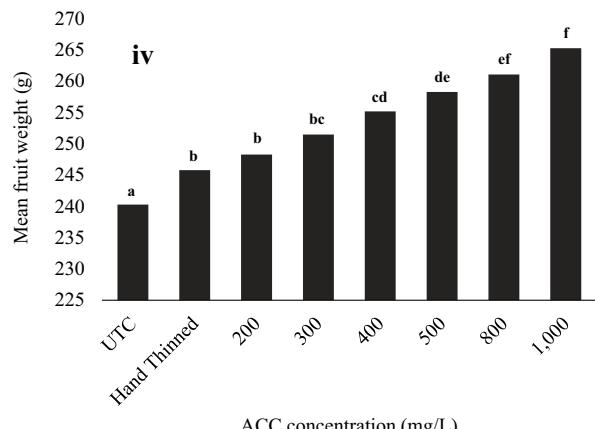
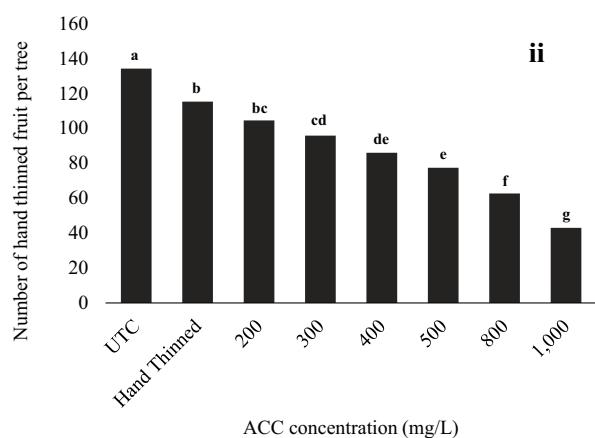
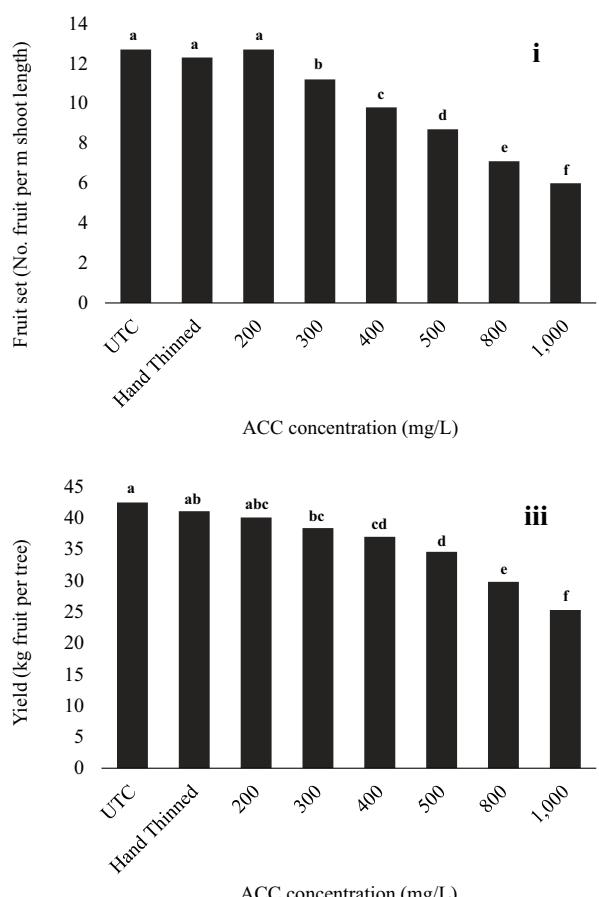


Fig. 4 Effect of ACC concentration on fruit set (i), number of fruit removed by hand thinning to reach a commercial crop load (ii), fruit yield per tree (iii) and mean fruit weight at harvest (iv) of nectarine cv. 'Orion'. Bars with different letters denote significant differences at $P<0.05$ using Tukey's HSD test.
UTC, untreated control



Fig. 5 Effect of ACC concentration on coloration of 'Red Globe' table grapes

Photographs were taken one week after the first ACC application.
UTC, untreated control

し、開花期に霜の発生リスクがある場合にはACCを散布してはならない。この時期に霜が発生した場合、生産者は花や芽の損傷を評価し、ACCによる追加摘果が必要かどうかを判断することが推奨される。さらに、ACCは花弁落下後のモモやネクタリンに適用することはできない。これは、葉の黄化や落葉のリスクが増加するためである。

3. ブドウの着色促進効果

ペルーのグラン・チムーにおいて、食用ブドウ品種「レッドグローブ」の着色促進に及ぼすACC処理濃度の影響を評価した。ACCは10%液剤（Accede SL）として、1ヘクタールあたり1,000リットルの水量で三つのブドウ畠に散布した。処理区は、無処理の対照区およびACC濃度112、224、336または448 mg/L（製剤量として1ヘクタールあたり1、2、3、4リットルに相当）の区分とした。実験はランダム化完全ブロック法に基づく4反復で実施した。ACC処理は果実の80 – 100%が「ヴェレゾン」（着色軟化期）に達した時点で行い、7日後に2回目の散布を実施した。各区画内の中央のブドウの木に付いている40房の果実にタグを付け、着色評価を行った。ブドウは2回収穫し、各収穫日に商業的に許容可能な着色レベルに達した房のみを摘み取った。収穫は最初のACC処理から21日後および28日後に行った。各収穫日に摘み取られた房の重量は、総重量に対する割合として表した。

果皮におけるアントシアニン色素の蓄積による赤色への着色は、環境条件が理想的である場合、ACC処理後比較的速やかに進行する。本研究では、「レッドグローブ」において、ACC処理の着色に及ぼす明確な濃度依存的効果が、最初の散布から7日後には観察された（Fig. 5）。ACCによる着色の促進は、最初の収穫時に明らかであり、対照区の木では果房の37%しか商業的に許容可能な赤色に達していなかったのに対し、ACCの最高濃度では果房の80%が許容可能な赤色に達していた（Fig. 6）。

本研究の結果は、食用ブドウの着色促進にACCを使用することで、市場価値の高い早期収穫時により多くの果房を収穫できる可能性があることを示している。他の研究では、ACC処理による果実着色の促進により

収穫の齊一性が向上することで、農家の収穫回数を減らせるほか、最終収穫時には市場価値のない果房の数を減らせる可能性が示されている。

4. ACCからエチレンへの変換における温度の影響

モモおよびリンゴの葉におけるACCによるエチレン生成に対する温度の影響を環境制御実験により検討した。比較のため、実験には等モル濃度のエテホンも用いた。モモ「フレーバーリッチ」およびリンゴ「ジュネーブ41」を温度制御された温室で栽培した。十分に葉が展開した段階で、300 mg/LのACCまたは429 mg/Lのエテホンを十分量散布し、一晩温室内に戻した。翌日、葉を木から切り取り、重量を測定した後、密閉容器に封入し、暗所で5 – 40 °Cの温度でインキュベートした。容器上部のエチレンを、水素炎イオン化検出器を用いたガスクロマトグラフィーにより分析した。

ACCおよびエテホン処理によるエチレン放出には、いずれも温度依存性が認められた（Fig. 7）。モモおよびリンゴの葉におけるエチレン生成に対する温度の影響は、両者とも類似した傾向を示した。ACCによるエチレン放出は5 – 20 °Cの範囲で直線的に増加し、この温度範囲ではエテホンによるエチレン放出

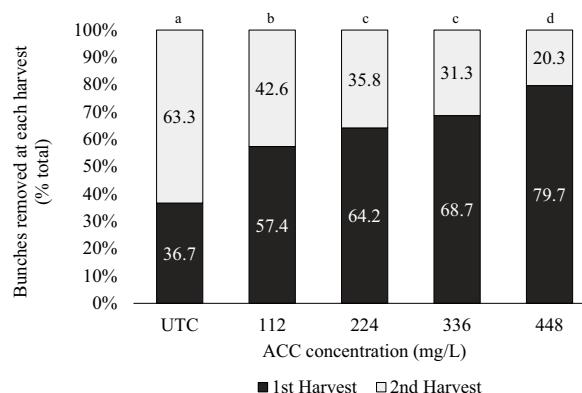


Fig. 6 Effect of ACC concentration on the percentage of bunches removed at each harvest

Only bunches that had reached the commercially acceptable level for red color were removed at each harvest.

Bars with different letters denote significant differences at $P < 0.05$ using Fisher's LSD test. Percentage data were arcsine square root transformed prior to analysis.

UTC, untreated control

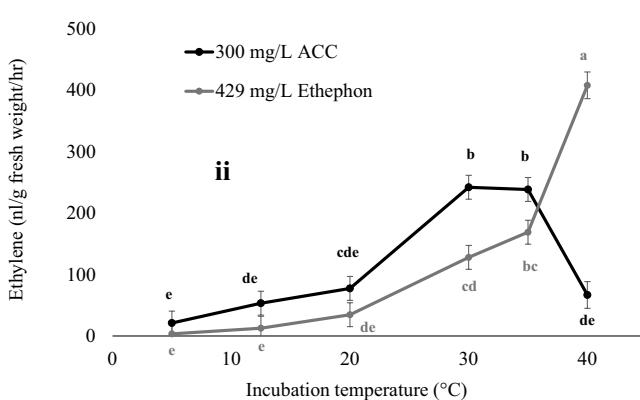
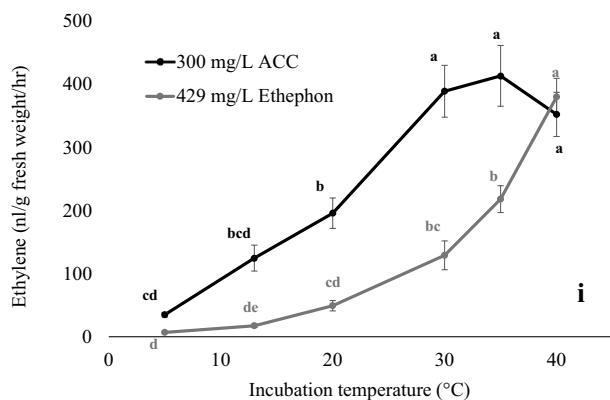


Fig. 7 Temperature-dependency of ACC- or ethephon-induced ethylene emission in 'Flavorich' (i) and 'Geneva 41' apple rootstock (ii) leaves

Data points with different letters denote significant differences at $P < 0.05$ using Tukey's HSD test.
Error bars represent \pm SE ($n = 5$).

Table 1 Physical properties of Accede SL and Accede SG formulations

| Physical property | Accede SL | Accede SG |
|----------------------|---------------------|----------------------|
| Active wt/wt% | 10% | 40% |
| Formulation Type | Soluble Liquid (SL) | Soluble Granule (SG) |
| Color | Clear yellow | Off-White Granule |
| pH (1% w/v in water) | 5.7 | 5.2 |
| Density (g/ml) | 1.12 | 0.4 |

よりも一貫して高かった。ACCによるエチレン放出は30 – 35 °Cの範囲でプラトーに達したのち減少した一方、エテホンによるエチレン放出は40 °Cまで増加し続けた。これらの結果は、両植物成長調整剤におけるエチレン放出の異なる動態を示した先行研究を支持するものである。さらに、ACCは、高温条件におけるエチレンの放出量がエテホンより少なく、散布後に高温にさらされても過剰摘果のリスクが生じにくいことが示唆された。

製剤

ACCは、液剤であるAccede SL (10% wt/wt) および水溶性粒剤であるAccede SG (40% wt/wt) として製剤化されている。この2種類の製剤の物理的特性をTable 1に示した。

Accede SGの製剤化には、活性成分を不活性成分、結合剤、水と混合し、押出成形に適した混練物を形成する工程を含む。初期のパイロットスケールでの製造試験では、混練工程で顕著な発熱が認められ、適量の結合剤添加が困難であった。このため、粒状製剤の耐摩耗性が不十分となる問題が生じた。これらの問題は、ACCの水への特異的に強い親和性に起因していることが判明した。ジベレリン酸やS-アブシシン酸など

の他の植物成長調節剤の活性成分とは異なり、ACCと水はこれまで知られていなかった水和物を生成し、その過程で熱を発生させることが確認された。この熱は混練物の物理的特性を変化させ、適量の水添加を妨げるため、製造プロセスが不安定化した。製造プロセスに複数の改良を施すことで、これらのスケールアップに伴う課題を解決することができた。

両製剤は水中でわずかに酸性のpHを示し、圃場での施用で問題は起きないものと考えている。Accede SLは、低温条件下でも散布液に完全かつ即座に混合することが可能である。一方、Accede SGは水中で容易に分散し、数回の攪拌で完全に溶解する。Accede SGの外観をFig. 8に示すが、ほとんど微粉を含まないこ



Fig. 8 Appearance of Accede SG formulation

とが確認できる。両製剤ともに優れた化学的安定性を有しており、一般的な農薬と高い混用性を示す。

製造法

ACCは1980年代から注目され、製造法について多くの研究がなされていた。さまざまな合成ルートが提案されていたが、フリー体としての単離には技術的な課題があった。ACCは、分子量101.1という低分子非タンパク質構成アミノ酸であり、水に高い溶解性を持つが、フリー化時に副生する塩も水溶性を有しACCと非常に近しい物理的化学的性質を有する。そのため、ACCフリー体と副生する塩の分離・精製が困難であった(Fig. 9)。

この難題を解決すべく、フリー化に使用する試薬や溶媒等、精製条件について鋭意検討を行い、結晶形を精密に制御することでACCと副生する塩の溶解度差を拡大し、ACCをフリー体として単離できることを見いだした。以降、製造ルートの選抜、製造プロセスの研究をすすめ、高品質なバイオラショナル製品としての製造法を確立することができた。

毒性・代謝・残留

1. 哺乳動物毒性

(1) 急性毒性、刺激性および皮膚感作性

ACC原体の急性毒性は極めて弱く、ラットへの経口

および経皮投与における急性毒性値 (LD_{50}) が5,000 mg/kg体重を上回り、また、ラットへの吸入曝露では急性毒性値 (LC_{50}) が $5,100\text{ mg/m}^3$ を上回った。いずれの投与経路においても死亡は認められなかった。ACCの製剤であるAccede SGの急性毒性も極めて弱く、5,000 mg/kg体重の経口および経皮投与、ならびに $5,100\text{ mg/m}^3$ の吸入曝露で死亡は認められなかった。ACC原体の眼に対する刺激性はごく軽度であり、皮膚に対する刺激性は軽度であった。Accede SGの眼および皮膚に対する刺激性は認められなかった。ACCは、原体およびSGのいずれでも皮膚感作性を示さなかった(Table 2)。

(2) 亜急性、慢性毒性および発がん性

ラットおよびマウスを用いた亜急性、慢性毒性および発がん性試験において、ACC原体を反復投与すると体重低値が認められたが、その他の毒性影響は認められなかった。また、ラットにおいて発がん性は認められなかった(Table 3)。

(3) 発生・生殖毒性

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。ラットを用いた拡張1世代繁殖毒性試験では、繁殖能および哺育能に影響は認められなかった(Table 4)。拡張1世代繁殖毒性試験において、ACC原体投与群の脳に空胞化が認められたが、機序解明試験の結果、動物の生前に

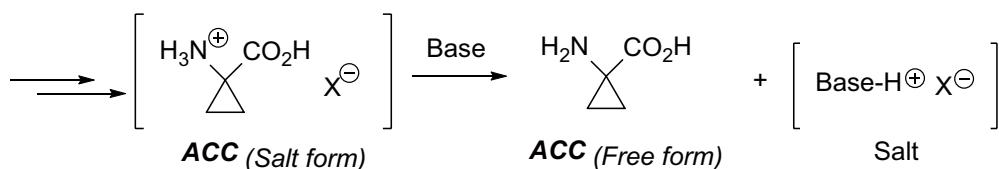


Fig. 9 Isolation method of ACC (free form)

Table 2 Acute toxicity summary of ACC

| Test type | ACC TGAI | Accede SG |
|------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Rat acute Oral (LD_{50}) | > 5,000 mg/kg | > 5,000 mg/kg |
| Rat acute Dermal (LD_{50}) | > 5,000 mg/kg | > 5,000 mg/kg |
| Rat acute inhalation (LC_{50}) | > 5,100 mg/m ³ | > 5,100 mg/m ³ |
| Eye irritation (Rabbit) | Minimally irritating | Non-irritant |
| Skin irritation (Rabbit) | Slightly irritating | Non-irritant |
| Skin Sensitization (mouse) | Non-sensitizer | Non-sensitizer |

TGAI, technical grade active ingredient
SG, water soluble granule

空胞は生じておらず、動物の死後に臓器固定液（10% 中性緩衝ホルマリン液）に脳を浸漬したことによって空胞が生じたことが示され、毒性影響ではないと考えられた。

(4) 神経毒性

ラットを用いた28日間の反復神経毒性試験では、神

経毒性影響は認められなかった（Table 5）。

(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、マウスリンパ腫由来L5178Y細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来CHO-WBL細胞を用いた染色体異常試験、ヒト末梢血

Table 3 Subacute and chronic toxicity summary of ACC

| Species | Administration route and duration | Dose | NOAEL (mg/kg/d) |
|---------|-----------------------------------|--------------------------|---|
| Rat | Dermal, 28 days | 421, 738, 1,054 mg/kg/d | Male: 1,054 Female: 1,054 |
| Rat | Oral (Dietary), 28 days | 5,00, 8,700, 11,600 ppm | Male: 1,185 (11,600 ppm) Female: 1,245 (11,600 ppm) |
| Rat | Oral (Dietary), 13 weeks | 750, 3,000, 12,000 ppm | Male: 794 (12,000 ppm) Female: 963 (12,000 ppm) |
| Rat | Oral (Dietary), 24 months | 1,000, 3,000, 10,000 ppm | Male: 393 (10,000 ppm) Female: 138 (3,000 ppm) No carcinogenicity |
| Mouse | Oral (Dietary), 13 weeks | 1,500, 3,500, 7,000 ppm | Male: 883 (7,000 ppm) Female: 1,071 (7,000 ppm) |

NOAEL, no-observed-adverse-effect level

Table 4 Developmental and reproductive toxicity summary of ACC

| Study | Species | Administration route and duration | Dose | NOAEL (mg/kg/d) |
|---|---------|--|-----------------------------|--|
| Developmental toxicity | Rat | Oral (Dietary) Days 6–21 of gestation | 5,000, 8,000, 13,000 ppm | Maternal Fetal 982 (13,000 ppm) 982 (13,000 ppm) |
| | Rabbit | Oral (Gavage) Days 7–28 of gestation | 125, 250, 500 mg/kg/day | Maternal Fetal 250 500 |
| Extended one generation reproductive toxicity | Rat | Oral (Dietary) | 2,500, 5,000, 10,000 ppm | Parental Offspring Male: 271 (5,000 ppm) Female: 647 (10,000 ppm) |
| | | | | Male: 543 (10,000 ppm) Female: 647 (10,000 ppm) |
| | | | | Reproductive Male: 701 (10,000 ppm) Female: 763 (10,000 ppm) |

NOAEL, no-observed-adverse-effect level

Table 5 Neurotoxicity summary of ACC

| Study | Species | Administration route and duration | Dose | NOAEL (mg/kg/d) |
|---------------|---------|-----------------------------------|--------------------------|--|
| Neurotoxicity | Rat | Oral (Dietary), 28 days | 2,500, 5,000, 10,000 ppm | Male: 755 (10,000 ppm) Female: 829 (10,000 ppm) |

NOAEL, no-observed-adverse-effect level

Table 6 Genotoxicity summary of ACC

| Study | Study design | Results |
|--|---|----------|
| Bacterial reverse mutation study | <i>Salmonella typhimurium</i> : TA1535, TA1537, TA98, TA100 <i>Escherichia coli</i> : WP2 <i>uvrA</i> - / +S9 mix: 1.5–5,000 µg/plate | Negative |
| Mammalian cell gene mutation study (TK) | Mouse lymphoma cells L5178Y TK ^{+/−} - / +S9 mix: 100–2,000 µg/mL | Negative |
| <i>In vitro</i> chromosomal aberration study | Chinese Hamster Ovary (CHO-WBL) Cells - / +S9 mix: 253–1,010 µg/mL | Negative |
| <i>In vitro</i> micronucleus study | Human peripheral blood Lymphocytes - / +S9 mix: 50–1,012 µg/mL | Negative |
| <i>In vivo</i> micronucleus study | CD-1 mice bone marrow Oral (gavage): 500, 1,000, 2,000 mg/kg | Negative |

リンパ球を用いた*in vitro*小核試験およびマウスを用いた*in vivo*小核試験を実施した結果、いずれも陰性であった（Table 6）。

2. 動物・植物代謝

(1) 動物における代謝

¹⁴Cで標識したACC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、吸収されたACCは代謝を受けず、未変化体のままその大部分が24時間以内に尿中に排泄された。経口投与時の吸収率は82%以上と推定され、組織への残留性・蓄積性はなかった。

(2) 植物における代謝

ACCの植物における代謝については、複数の作物（果菜類、葉菜類、豆類、穀類、根菜類）で調査した文献が存在する。それらの文献情報から、ACCの主要代謝分解経路は、三員環の酸化的開裂によるエチレンの生成と、マロン酸抱合によるMACC (malonyl-1-aminocyclopropane-1-carboxylic acid) の生成であると考えられた。

3. 環境挙動および残留

(1) 水中における分解

¹⁴C標識体を用いた加水分解および水中光分解試験で、ACCは緩衝液中で安定であった。一方で、自然水を用いた好気的表層水中生分解試験においては、ACCは速やかに分解され、消失半減期は0.52 – 0.85日であった。水中での主要分解経路は、三員環の開裂に伴う2-ケト酪酸（2-KBA）の生成であり、最終的に二酸化炭素へ無機化すると考えられた。

(2) 土壤中における代謝

¹⁴C標識体を用いたACCの好気的土壤中動態試験での消失半減期（20 °C）は0.5 – 3.0日であった。土壤中の主要分解経路は水中での分解経路と同様、三員環の開裂に伴う2-KBAの生成であり、最終的に二酸化炭素へ無機化すると考えられた。

(3) 土壤移行性

フロイントリッヒ吸着等温式とともに求めたACCの有機炭素含有量で補正した吸着係数K_{Foc(ads)}は0.57 – 300.7（幾何平均値：7.0（pH<7）、260.4（pH>7））であった。

(4) 作物残留

Accede SGを400 g a.i./haでリンゴに1回散布したところ、残留濃度は定量限界未満（<0.04 mg/kg）であった。また、Accede SGを480 g a.i./haでモモおよびネクタリンに1回散布したところ、収穫適期でのACCの最大残留濃度はそれぞれ、0.08 mg/kgおよび0.07 mg/kgであった。

4. 非標的生物に対する影響

水産動植物、節足動物および鳥類における試験結果をTable 7に要約した。

(1) 水産動植物に対する影響

ACC原体の魚、オオミジンコおよび淡水緑藻の急性毒性値（LC₅₀/EC₅₀/ErC₅₀）は、それぞれ>117、>105および0.21 mg/Lであった。また、Accede SGでの淡水緑藻の急性毒性値（ErC₅₀）は0.21 mg a.i./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、ACCの水産動植物に及ぼす影響は低いと考えられた。

Table 7 Ecotoxicological summary of ACC on non-target organisms

| Test substance | Test species | | Test type | Results |
|----------------|-----------------------|-------------------------------|--------------------------|---------------------------------|
| ACC TGAI | Aquatic organisms | Rainbow trout | Acute (96 hours) | LC ₅₀ > 117 mg/L |
| | | <i>Daphnia magna</i> | Acute (48 hours) | EC ₅₀ > 105 mg/L |
| | | Green alga ¹ | Acute (72 hours) | ErC ₅₀ = 0.21 mg/L |
| Arthropods | Honeybee ² | | Acute oral (48 hours) | LD ₅₀ > 254.4 µg/bee |
| | Honeybee ² | | Acute contact (48 hours) | LD ₅₀ > 120.9 µg/bee |
| Bird | Bobwhite quail | | Acute oral (14 days) | LD ₅₀ = 343 mg/kg |
| Accede SG | Aquatic organisms | Green alga ¹ | Acute (72 hours) | ErC ₅₀ = 0.21 mg/L |
| | | Honeybee ² | Acute oral (48 hours) | LD ₅₀ > 43.05 mg/bee |
| | Arthropods | Honeybee ² | Acute contact (48 hours) | LD ₅₀ > 59.99 mg/bee |
| | | <i>Aphidius rhopalosiphii</i> | Acute contact (2 days) | LR ₅₀ > 545 g/ha |
| | | <i>Typhlodromus pyri</i> | Acute contact (7 days) | LR ₅₀ = 264 g/ha |

¹ *Raphidocelis subcapitata*² *Apis mellifera*

TGAI, technical grade active ingredient

SG, water soluble granule

(2) 節足動物に対する影響

ACC原体のセイヨウミツバチにおける経口投与および接触投与での急性毒性値 (LD₅₀) はそれぞれ >254.4 および >120.9 µg/頭であった。また、Accede SGでの各毒性値はそれぞれ >43.05 および >59.99 µg a.i./頭であった。Accede SGの寄生蜂 (*Aphidius rhopalosiphii*) および捕食性ダニ (*Typhlodromus pyri*) における接触投与での急性毒性値 (LR₅₀) はそれぞれ >545 および 264 g a.i./ha であった。これらのことから、実施用でのACCの節足動物に及ぼす影響は低いと考えられた。

(3) 鳥類に対する影響

ACC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343 mg/kgであり、実施用でのACCの鳥類に及ぼす影響は低いと考えられた。

以上より、ACC原体およびAccede SG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ACC原体を摂取したとしても発がん性・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評価に基づいて安全な使用が可能であると考えられる。

おわりに

ACCは、非タンパク質構成アミノ酸であり、植物が元来有している生化学的経路を介して迅速にエチレンへと変換される。エチレンは、種子発芽、果実の成熟、老化、器官の離層形成、色素形成、性決定など、

植物のさまざまな発育過程を調節する役割を果たしている。ACCは現在、リンゴおよび核果の生産体系における化学的果実摘果剤として、またいくつかの国では食用ブドウの赤色形成促進剤として登録されている。ACCは、既存のリンゴ摘果剤と比較して、果実が直径15 – 20mmの段階でより高い感受性を示し、リンゴ摘果剤として独自の活性を有している。また、ACCは複数の国で核果に対する唯一の登録摘果剤（2025年10月時点）であり、生産者に対して化学的な摘果手段を提供することで、手作業による摘果に伴う高額な労働コストの削減を可能にする。さらに、ACCは食用ブドウの赤色形成を残留物の懸念なく促進することができ、既存のエチレン放出剤であるエテホンに対して優位性がある。エチレンは植物発育において多様な役割を果たしており、今後、ACCの新たな農業用途での開発も期待できる。

謝辞

本研究を支える効果試験の設計および実施において専門知識を提供してくださった世界中の多くの契約研究機関の皆さんに心より感謝申し上げます。

引用文献

- 1) D. Neljubov, Pflanzen Beitrage und Botanik Zentralblatt, 10, 128 (1901).
- 2) W. Crocker and L.I. Knight, Botanical Gazette, 46, 259 (1908).

- 3) L. I. Knight *et al.*, Science, 31, 635 (1910).
- 4) K. M. Jones and T. B. Koen, J. Hort. Sci., 60, 21 (1985).
- 5) D. O. Adams and S. F. Yang, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 76, 170 (1979).
- 6) S. J. Mcartney, J. Hortic. Sci. Biotechnol., 86, 640 (2011).
- 7) E. Torres *et al.*, J. Plant Growth Regul., 43, 4171 (2024).
- 8) H. L. Warner, and A. C. Leopold, Plant Physiol., 44, 156 (1969).

PROFILE*Steven MCARTNEY*

Valent BioSciences LLC
Product Development Manager, Ph.D.

*Parvesh SHARMA*

Valent BioSciences LLC
Senior Formulations Scientist, Ph.D.

*Mark ZHEN*

Valent BioSciences LLC
Manager, Formulation R&D, Ph.D.

*Maria HERRERO*

Valent BioSciences LLC
Sr. Director Global Regulatory Affairs

*Derek WOOLARD*

Valent BioSciences LLC
Senior Research Scientist

*Brian SOPCAK*

Valent BioSciences LLC
Research Associate

*Michael SCHROEDER*

Sumitomo Chemical Agro Europe
S.A.S
SSBU Development and Technical
Lead, Ph.D

*Antonieta VERDUGO*

Sumitomo Chemical Chile S.A
Product Development Specialist

*河村 充展 Mitsunobu KAWAMURA*

住友化学株式会社
アグロ＆ライフソリューション研究所
主席研究員
博士（薬学）

*川本 研介 Kensuke KAWAMOTO*

住友化学株式会社
生物環境科学研究所
主席研究員

*池田 雄基 Yuki IKEDA*

住友化学株式会社
生物環境科学研究所
研究員

アクリル樹脂(PMMA)のケミカルリサイクル技術と持続可能な社会の実現に向けた取り組み



Chemical Recycling of PMMA: Technologies and Strategies for a Sustainable Future

This study provides an overview of chemical recycling technology for acrylic resin (polymethyl methacrylate, PMMA) and recent efforts toward its societal implementation as a solution to plastic waste. Based on the unique characteristics and market trends of PMMA, the study highlights the efficiency and environmental benefits of a continuous depolymerization process jointly developed by Sumitomo Chemical and JSW, using a twin-screw extruder. Furthermore, it presents specific examples, including regional resource circulation projects and plans for global expansion to establish business models that support the transition to a sustainable society.

はじめに

本稿では、世界と日本におけるプラスチック問題の現状を概観し、アクリル樹脂（PMMA）の市場動向とリサイクル技術の進展について詳述する。また、当社が推進するPMMAケミカルリサイクルの実証事業や社会実装の取り組みについても触れ、持続可能な資源循環型社会の実現に向けた課題と展望を提示する。

世界と日本のプラスチック生産量および廃棄物問題の現状と課題

2019年時点で、世界では年間約4.6億トンのプラスチックが生産され、今後も新興国を中心に生産が増加することが予想される（Fig. 1）¹⁾。一方、廃棄物発生量は約3.5億トンに達し（Fig. 2）¹⁾、その多くが埋め立てや焼却処分される。廃棄物の発生量は2050年にかけてさらに増加すると予想されている²⁾。

*現所属：住化ポリカーボネート株式会社

住友化学株式会社

エッセンシャル&グリーンマテリアルズ研究所

角 谷 英 則
安 富 陽 一
小 山 浩 士*

MMA事業部

山 崎 和 広

Sumitomo Chemical Co. Ltd.

Essential & Green Materials Research Laboratory

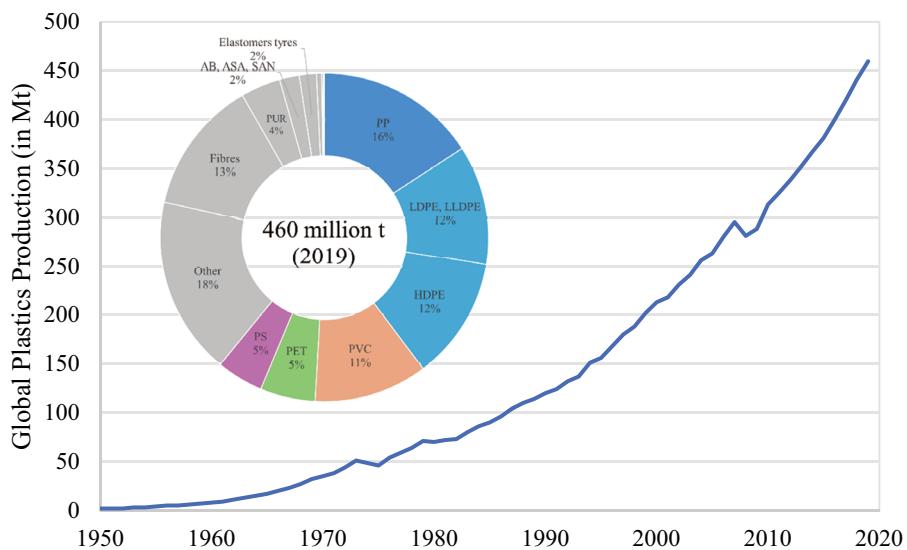
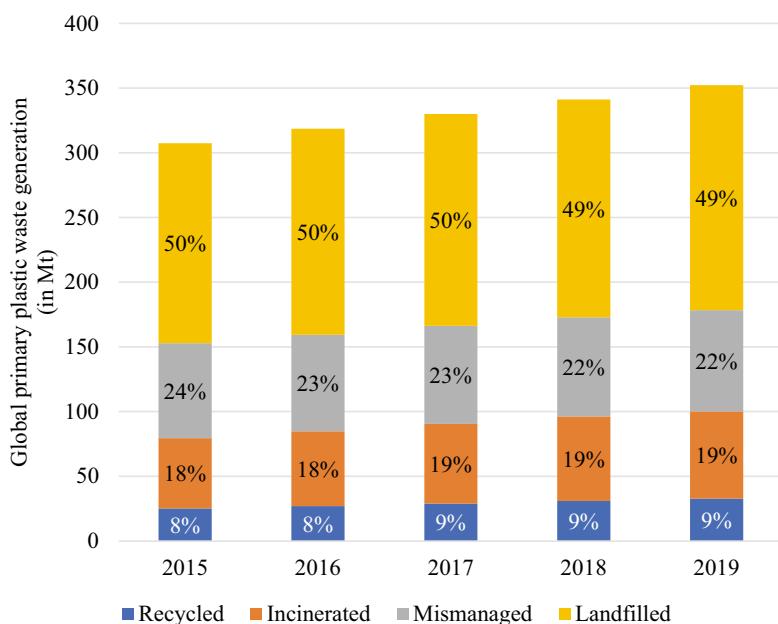
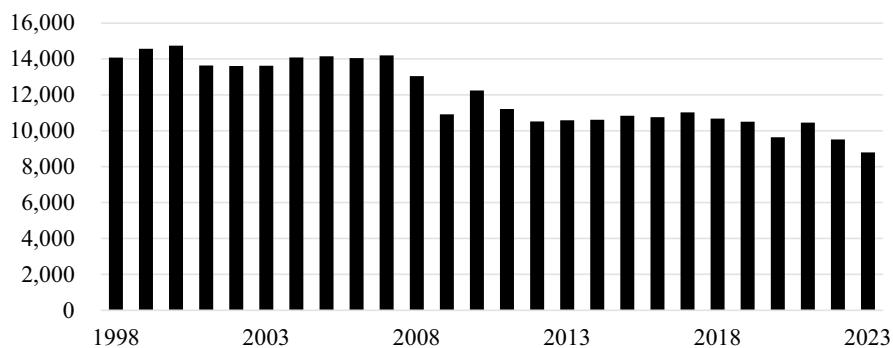
Hidenori KADOYA
Yoichi YASUTOMI
Koji KOYAMA

MMA Division Marketing Dept.

Kazuhiro YAMAZAKI

日本においては、プラスチック生産量（Fig. 3）が1997年から2007年頃は年間約1,400万トンで推移していたが、それ以降減少し、2022年には約950万トンとなつた³⁾。廃棄物処理量も減少傾向にあり、2021年には約800万トンとなっている⁴⁾。リサイクル率は約86%と高いが、そのほとんどがサーマルリカバリー（熱回収）であり、CO₂排出や有害物質の生成などの環境負荷が伴う。マテリアルリサイクルやケミカルリサイクルの技術開発は進められているが、リサイクルコストの高さ、リサイクル品の品質維持、効率的なリサイクルプロセスの確立など、技術的な課題が多い。分別収集の徹底や消費者意識の向上も重要で、リサイクルできるプラスチック廃棄物の適切な処理方法の普及が求められる。

大量生産・大量消費・大量廃棄の経済モデルは、資源枯渀や気候変動、廃棄物問題を引き起こし持続可能ではない。循環型経済への移行が必要であり、製品設計段階からリサイクルを考慮し、耐久性向上やリサイクル可能な材料の使用を推進することが重要である。

**Fig. 1** Global plastic production weights by polymer type from 1950 to 2019 (in Mt)**Fig. 2** Annual plastic waste by disposal method worldwide from 2015 to 2019**Fig. 3** Domestic production of plastic raw materials (in kt)

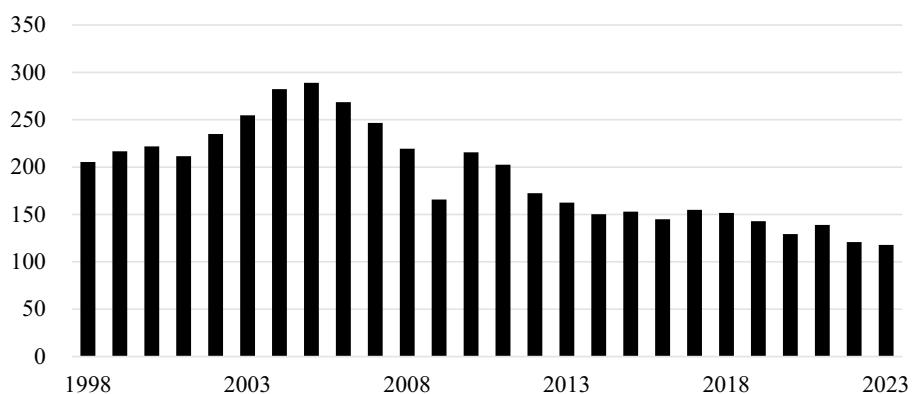


Fig. 4 Domestic production of PMMA (in kt)

日本ではプラスチック資源循環促進法が施行され、企業や自治体が一体となり循環型社会の実現に向けた取り組みが進められている。

アクリル樹脂（PMMA）の環境と市場動向

PMMAは高い透明性や屋外使用時の耐候性など、多くの優れた特性を有する。これらの特性により、液晶ディスプレー導光板、自動車ランプカバー、看板、飛沫感染防止パーテーション、キャラクターグッズのアクリルスタンドなど多岐にわたる用途で広く使用されている。

PMMAの国内生産量（Fig. 4）は2005年にピークを迎える年間約29万トンに達した。しかし、減少傾向が続き、2022年には年間約12万トンまで減少している³⁾。一方、海外市場では特に中国を中心にPMMAの需要が堅調に推移しており、2027年には2015年に比べて約100万トン増加し、年間約300万トンに達すると予想されている⁵⁾。

自動車用途においては、リアランプカバーやスピードメーターカバー、バイザーにPMMAが使用されており、2021年の四輪車国内生産台数約785万台⁶⁾から計算すると、1台あたり平均約3 kgのPMMAが使用されている。自動車産業では、軽量化とデザイン性の向上が求められており、PMMAの特性がこれらの要件に適しているため、需要が高まっている。

さらに、環境意識の高まりにより、リサイクル可能な材料としてのPMMAの価値が見直されている。

PMMAのリサイクル技術と取り組み

1. リサイクル技術の概要

一般的にプラスチックのリサイクルには、マテリアルリサイクルとケミカルリサイクルの二つのアプローチがある。

マテリアルリサイクルとは、使用済みプラスチックを溶融・再成形することで、再び素材として利用する

リサイクル方法である。この手法は、使用済みプラスチックを、プラスチックのまま原料として再利用することでプラスチック生産にかかるエネルギーを削減できる。しかし、廃プラスチックの品質などに製品品質が大きく依存され、適用可能な範囲が制限される場合がある。

ケミカルリサイクルとは、使用済みプラスチックを化学的に分解し、原料となるモノマーや化学物質に戻すリサイクル方法である。この手法は、得られたモノマーをプラスチックの合成原料に利用することで、品質を維持した再利用が可能となる点が特長である。ケミカルリサイクルは、マテリアルリサイクルで課題となる品質維持や異種材料の混入を克服する手段として注目されている。

PMMAには溶融加工が可能な成形材料と、溶融加工できない注型材料があり、マテリアルリサイクルは成形材料にのみ適用できるが、ケミカルリサイクルは成形材料、注型材料いずれにも適用可能である。

2. PMMAのマテリアルリサイクル

PMMA製品製造時の廃棄物や余剰資材（PIR : Post Industrial Recycled）のマテリアルリサイクル技術の開発が進められている。住友化学グループの住化アクリル販売株式会社では、工場から排出されるPMMA廃材をマテリアルリサイクルしたアクリルシートを製造しており、2023年1月より、このリサイクルアクリルシートをSUMIKA ACRYL SHEET™ Meguri™として販売している。このリサイクルアクリルシートは、バージン材料と比較して環境負荷を低減できるため、環境意識の高い企業や消費者での需要が高まっている。

一方、消費者が使用後に廃棄したPMMA製品を回収した材料（PCR : Post Consumer Recycled）は、成形材料と注型材料が混在していることが多く、マテリアルリサイクルには適していない。成形材料と注型材料を目視で区別することが難しく、これらが混在するとマテリアルリサイクル品の品質低下を引き起こす。

このため、日本国内ではPCR材を用いたマテリアルリサイクルはほとんど進んでおらず、多くの廃PMMAが単純焼却されるか、他の素材と混合して元の製品よりも価値を下げて製品化するダウンサイクルによりリサイクルが行われていた。

3. PMMAのケミカルリサイクル

PMMAはポリマー材料の中でもケミカルリサイクルに最適な分解特性を持つ。PMMAの分解は、ポリマー鎖の末端から順番にMMAモノマーが脱離していく分

解メカニズム（Fig. 5a）に従う。このメカニズムは、PMMAの重合反応と解重合反応が平衡反応であり、高温になると、吸熱反応である解重合反応⁷⁾が優勢となり、90%以上の非常に高いモノマー変換率が得られる（Fig. 6）。一方、他の付加重合ポリマーでは解重合反応の他にバックバイティングとよばれる副反応が起こり、分解の副生物としてオリゴマーを不可逆的に生成するため（Fig. 5b）、モノマー収率が低くなる。

PMMAの熱分解反応は、ラジカルを介して進行する（Fig. 7）⁸⁾。

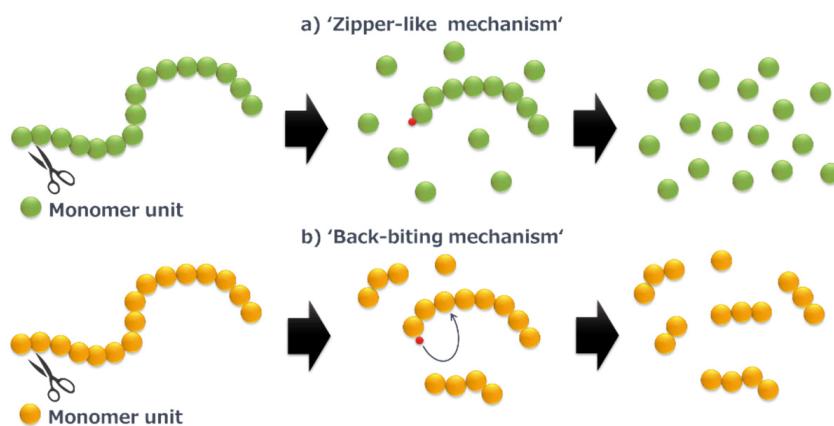


Fig. 5 Polymer decomposition mechanisms: a) Zipper-like mechanism, b) Back-biting mechanism

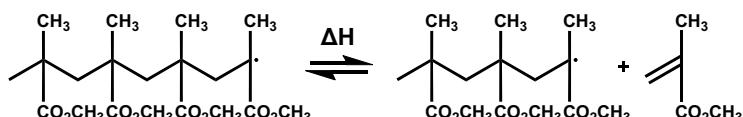


Fig. 6 Equilibrium between polymerization and depolymerization reactions of PMMA (propagating) radical

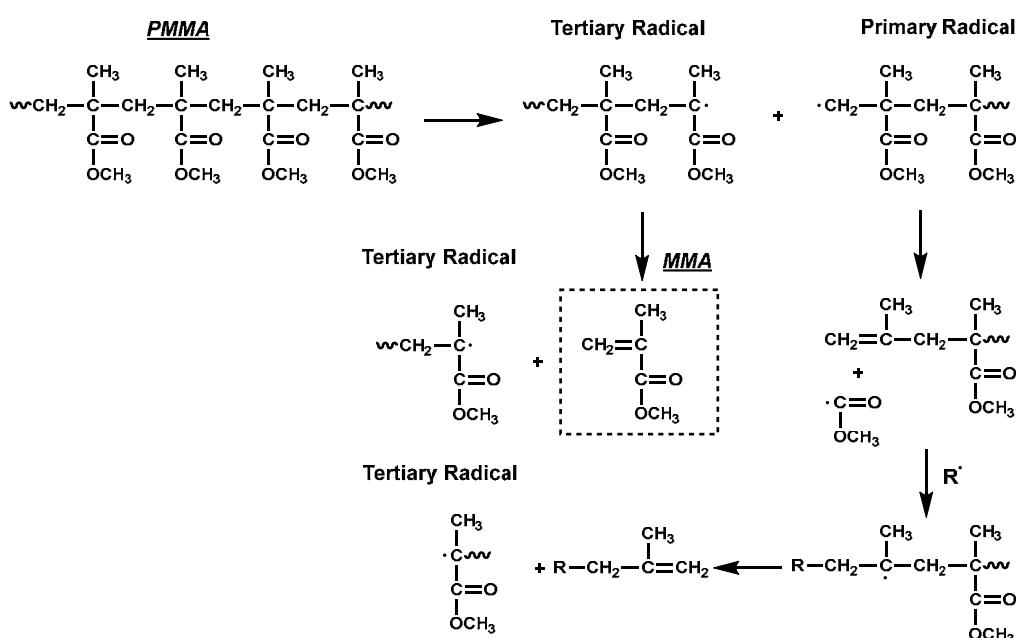


Fig. 7 Mechanism of thermal degradation in PMMA

1) ランダム切断 (Random Scission)

PMMAは約400 °Cでホモテイック結合解離により、分子鎖がランダムに切断される。

この過程で、1級ラジカル (Primary Radical) と3級ラジカル (Tertiary Radical) が生成される。

2) アンジッピング (Unzipping)

ランダム切断で生成した3級ラジカルはアンジッピングと呼ばれる解重合反応を起こし、モノマー (MMA) を生成する。MMAを生成する過程で、ポリマー末端に新しい3級ラジカルが生成され、連鎖的に分解反応が進行する。

3) メタアリル末端生成

1級ラジカルは、カルボン酸メチルエステル基の脱離によりメタアリル (Methallyl) 末端種を形成する。

メタアリル末端のさらなる脱離反応により3級ラジカルを形成、連鎖的なMMA離脱反応へと進む。

4. PMMAの熱分解プロセス技術

熱分解を用いたリサイクルプロセスは、生産性や消費エネルギー量、得られる再生MMAモノマーの品質、環境負荷に大きな影響を与えるため、古くから化学メーカー各社が研究開発を行ってきた。それぞれに

ついて詳しく説明し、特徴と長所と短所をまとめている (Table 1)。

1) 乾留法

乾留法は、PMMAの熱分解プロセスにおける最も初期の技術の一つとして知られている。この方法は1935年にDuPont社によって特許化¹⁰⁾され、PMMAを分解釜に入れ、直火で分解温度に達するまで加熱することでモノマーを回収するプロセスである。一時は最も一般的な方法となったが、最近は環境汚染の懸念からこの方法の採用は減少している。

特長

- ・シンプルなプロセス：分解釜を使用して加熱し、分解生成物を蒸留するというシンプルな設計。
- ・モノマーの回収：分解生成物の蒸留により、MMAモノマーを回収することが可能。

課題

- ・温度の不均一性：直火加熱による温度分布の不均一性が分解効率に悪影響を与える。
- ・残渣のスケーリング：分解生成物の残渣が分解釜内に蓄積し、効率を低下させる。
- ・収率の限界：乾留法ではモノマー収率が最新の技術と比較して低い傾向にある。

Table 1 Comparison of chemical recycling technologies for PMMA

| Technology | Features | Advantages | Challenges |
|------------------------------------|--|--|--|
| Pyrolysis Distillation Method | PMMA is placed in a distillation flask and heated directly until decomposition temperature is reached. | - Simple process design - Enables monomer recovery | - Uneven temperature distribution affects decomposition efficiency - Residue accumulation reduces efficiency - Lower monomer yield compared to modern technologies |
| Molten Metal (Salt) Method | Uses molten metals such as lead or tin as a heating medium to efficiently decompose PMMA. | - High heat transfer efficiency enables rapid decomposition - Uniform temperature distribution enhances efficiency | - Impurities from molten metals may contaminate the product - Environmental impact due to handling molten metals - High operational costs for metal reuse and disposal |
| Fluidized Bed Method | Utilizes a fluidized particle bed to uniformly heat and decompose PMMA. | - High monomer yield - Suppresses by-products through uniform thermal decomposition - Suitable for large-scale recycling processes | - Requires high temperatures, leading to high energy consumption - Complex management of particle size and density - High initial equipment investment |
| Conical Spouted Bed Reactor (CSBR) | Employs a conical reactor design for efficient particle circulation and low-temperature decomposition. | - Allows decomposition at relatively low temperatures (400–550 °C) - Efficient particle circulation optimizes heat and material transfer - Suppresses by-product generation | - Requires optimization of reactor design and operating conditions, increasing operational costs - Difficult to scale up for large-scale processing |
| Microwave Heating Method | Uses microwaves to directly heat PMMA for efficient decomposition. | - Enables rapid heating, reducing process time - High energy efficiency - Uniform heating suppresses by-product formation | - Limited implementation in large-scale operations - Challenges in microwave equipment design and operational costs |
| Twin-Screw Extruder Method | Continuously decomposes PMMA using a twin-screw extruder to recover high-purity monomers. | - Enables stable continuous operation with high productivity - Self-cleaning function prevents residue buildup - Uniform heating prevents overheating, ensuring high-purity monomer recovery | - High initial equipment cost - Reducing unreacted residue |

2) 溶融金属（塩）法⁹⁾

溶融金属（塩）法は、分解釜に加熱媒体として鉛（融点327 °C）やスズ（融点232 °C）などの溶融金属を使用し、それらをPMMAの熱分解温度以上に加熱し、PMMAを効率的に分解し、モノマーとして回収するプロセスである。

特徴

- ・迅速な熱伝達：溶融金属の高い熱伝導率により、PMMAの迅速な分解が可能となる。
- ・温度の均一性：溶融金属浴内では温度が均一に保たれるため、分解効率が向上する。

課題

- ・金属汚染：溶融金属に由来する不純物が生成物に混入する可能性がある。

3) 流動床（砂浴）法⁹⁾

流動床法は、PMMAの熱分解において最も広く研究されているプロセスの一つであり、高いMMA収率（98 wt.%）が得られる効率的な技術である。窒素などの不活性ガスや熱分解されたモノマー蒸気を流動媒体として、流動化したアルミナや砂などの粒子を加熱媒体として用いて、PMMAを熱分解し、モノマーとして回収するプロセスである。

特徴

- ・均一な熱分解：流動床反応器は、粒子の流動化によって均一な温度分布を提供し、PMMAの効率的な分解を可能にする。
- ・高収率：文献⁹⁾では、流動床反応器を用いた熱分解により、MMA収率が98 wt.%に達することが示されている。
- ・副生成物の抑制：流動床内での迅速な熱伝達により、2次反応が抑制され、副生成物の生成が最小限に抑えられる。

課題

- ・高温条件：流動床反応器では、～700 °Cの高温が必要となる。
- ・粒子の管理：流動化に必要な粒子サイズや密度の制御が重要であり、これが運転の複雑さを増加させる。

PMMAケミカルリサイクル：当社の取り組み

1. 技術の特長

当社は、株式会社日本製鋼所（本社：東京都品川区、以下JSW）と共同で、PMMAのケミカルリサイクル技術を開発している。この技術は、JSWの二軸押出機を利用した連続分解技術¹¹⁾と、当社のMMAモノマーおよびPMMAの知見を融合させたものであり、共同で技術開発を進めている。これにより、使用済みPMMAを効率的に分解し、高品質な再生MMAモノ

マーを回収することが可能となる。

- 1) 連続分解プロセス：JSWの押出機方式では、回収PMMAが連続的に二軸押出機に供給され、解重合が行われ、効率的にモノマーが回収される。連続プロセスにより、安定した供給と高い生産性が確保され、効率的なリサイクルが実現する。
- 2) セルフクリーニング機構：JSWの同方向回転二軸スクリューを用いることで、残留物を効率的に排出し、蓄積を防ぎながら、連続運転が可能。この仕組みにより、メンテナンスの頻度が減少し、運転効率が向上する。
- 3) 均一加熱と高純度回収：二軸スクリューによって回収PMMAが均一に加熱され、過剰加熱を防止できる。滞留時間が短いため、不純物の生成が抑えられ、高純度のモノマーを回収可能である。

2. 実証設備の設置と研究開発

2022年12月、愛媛工場（愛媛県新居浜市）に押出機方式を採用したPMMAケミカルリサイクル実証設備（Fig. 8）を新設し、稼働を開始した。この設備を用いて、早期の社会実装に向けた研究開発を加速している。この取り組みは、環境省の「二酸化炭素排出抑制対策事業費等補助金 脱炭素社会を支えるプラスチック等資源循環システム構築実証事業」として推進された。

この実証設備では、実際の運転条件下での技術検証を行い、リサイクルプロセスの最適化やスケールアップに向けた重要なステップを踏むことが可能となる。また、持続可能な資源循環型社会の醸成を推進する取り組みとして、静脈から動脈に関わる賛同企業とともにセキュラなサプライチェーン全体で実証事業を継続している。



Fig. 8 Sumitomo Chemical PMMA chemical recycling demonstration facility

3. PMMAケミカルリサイクル実証事業の内容

当社は持続可能な資源循環型社会の実現に向けて、PMMAケミカルの実証事業を推進している。この実証事業では、以下の四つの目的を設定している：

1. 回収PMMAの品質確保と調達スキームの確立
2. 高効率かつCO₂排出削減に寄与する熱分解プロセスの確立
3. 再生MMAモノマーを用いた再生PMMAの安定生産と品質保証
4. 再生PMMAの価値証明と資源循環社会への貢献度の定量化

これらの目標を達成するために、回収PMMAの調達から再生MMAモノマーの生成、さらに再生PMMAの用途展開まで、サプライチェーン全体を考慮して取り組んでいる。これにより、PMMAのリサイクルプロセスを包括的に最適化し、持続可能な社会の実現に向けた具体的なステップを踏み出している。

3.1 回収PMMAの品質確保と調達スキーム

回収されたPMMAの品質は、再生されるMMAモノマーの品質やCO₂排出量に直接影響を与える。回収PMMA中に異物が混入すると、熱分解プロセスが効率的に進まず、不純物が増加し、結果としてCO₂排出量が増加するリスクがある。特にメチルメタクリレート・ステレン共重合体（MS樹脂）やポリカーボネート樹脂は、PMMAと類似した物性を持ち、同じ用途で使用されることが多いため、消費者がこれらを判別するのは難しい。そのため、混在するリスクが高い。

当社は地方自治体やリサイクル業者、選別技術を持つ企業と連携し、分別回収・選別を含むPOC（Proof of Concept）を実施している。加えて、従来困難とされてきたPMMAの成形材料と注型材料の選別技術を開発している。これにより、回収PMMAの品質確保と調達スキームの確立に向けた取り組みを強化している。さらに、製品のモノマテリアル化や分別回収を容

易にする設計変更など、周辺技術の開発も進めることで、リサイクルプロセス全体の効率を向上させ、環境負荷を低減できる。

3.2 高効率かつCO₂排出削減に寄与する熱分解プロセス

当社はJSWと協力し、二軸押出機を使用した高効率な熱分解技術の確立を進めており、押出機構成の最適化を実施し、従来樹脂加工のための装置である二軸押出機を、シリンダー、ヒーター、ガス排出口、未分解残渣排出口、およびスクリュー構成を熱分解プロセスに適合する形で最適化している。熱分解条件については、回収PMMAの種類に応じたシリンダー温度、スクリュー回転数、供給速度などの条件を精査し、モノマー収率向上と不純物低減の検討を行っている。

また、モノマーの使用用途に応じて目標とするモノマー品質を設定し、その品質に基づき精製条件を調整することで、モノマー収率の向上、エネルギー効率を高めている。

さらに、現在は未分解残渣排出機構の最適化により、未分解残渣の発生量を削減する取り組みを強化している。

樹脂選別技術の確立、押出機構成の最適化、熱分解条件の最適化、精製条件の最適化の四つの要素技術の組み合わせにより、当社のプロセスで得られる精製MMAモノマーの収率は、従来技術による精製MMAモノマー回収率（当社試算）より約20%向上が達成できる（Fig. 9）。

従来のPMMAと同等の品質を維持しつつ、ケミカルリサイクルでモノマーを製造することで削減されるCO₂排出量と、廃棄物を焼却処分せずにリサイクルにすることで削減されるCO₂排出量により、製品ライフサイクル全体のCO₂排出量を約50%削減できる（Fig. 10）。この技術は、環境負荷を大幅に低減し、持続可能な社会の実現に寄与するものである。

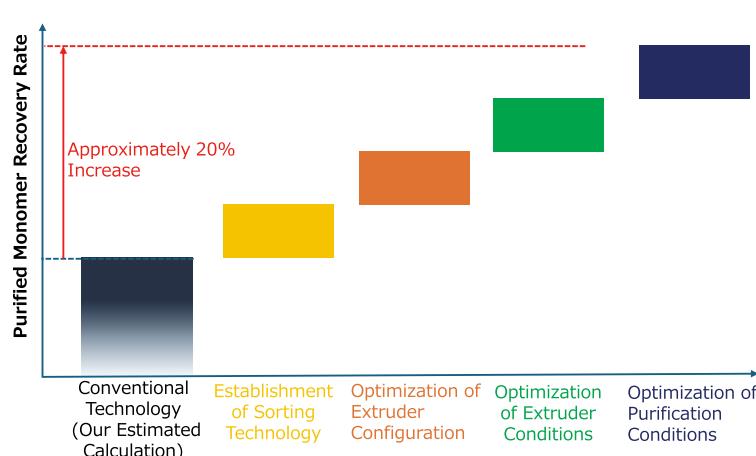


Fig. 9 Sumitomo Chemical PMMA chemical recycling demonstration facility (conceptual image)

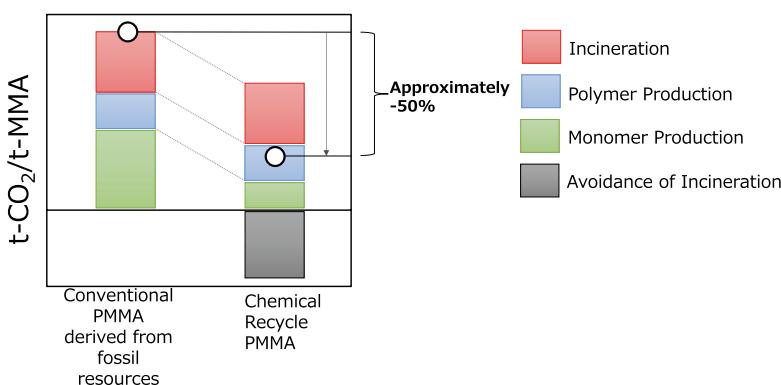


Fig. 10 CO₂ reduction effect through PMMA chemical recycling (conceptual image)

3.3 再生MMAモノマーを用いた再生PMMAの生産と品質

当社のPMMAケミカルリサイクル実証設備で得られた再生MMAモノマーは、従来の化石資源由来のMMAモノマーと同様の品質を確認し、同様に使用可能である（Fig. 11）。再生MMAモノマーを使用した

注型重合材料や成形材料を製造し、光学特性、熱的性質、機械強度について従来品と同等の品質を確認している（Table 2、Fig. 12）。自動車のランプカバーなど、液晶ディスプレーの導光板など、品質に対する要求が厳格な顧客からも高評価を得ている。

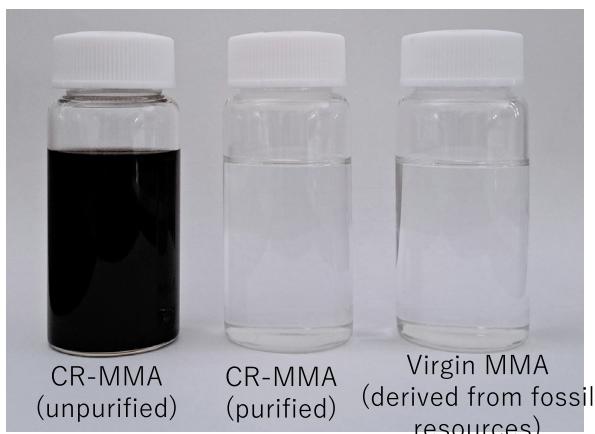


Fig. 11 Photographs of recycled monomers (before and after purification) and virgin monomers

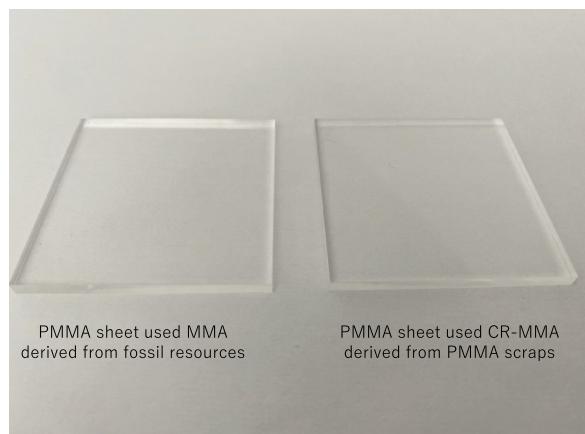


Fig. 12 Images of recycled cast sheet and fossil-derived cast sheet

Table 2 Performance comparison between CR-PMMA and Conventional PMMA

| Item | Test Method | Unit | Conventional PMMA | CR-PMMA |
|-----------------------------------|--------------------|-------------------|-------------------|---------|
| Melt Flow Rate (MFR) | ISO 1133 | g/10min | 2.1 | 2.2 |
| Vicat softening temperature (VST) | ISO 306 | °C | 109 | 109 |
| Deflection Temperature Under Load | ISO 75-2 | °C | 100 | 100 |
| Tensile Strength at break | ISO 527-2 | MPa | 79 | 79 |
| Tensile Strain at break | | % | 5 | 5 |
| Flexural Modulus | ISO 178 | MPa | 3,300 | 3,300 |
| Flexural Strength | | MPa | 136 | 132 |
| Charpy Impact Strength(notched) | ISO 179-1 | kJ/m ² | 1.4 | 1.3 |
| Total light transmission | ISO 13468-1 | % | 92.4 | 92.5 |
| Haze | ISO 14782 | % | 0.5 | 0.5 |
| YI | ISO 17223 | - | 0.4 | 0.4 |
| Density | Water displacement | g/cm ³ | 1.19 | 1.19 |

3.4 再生PMMAの価値証明と資源循環社会への貢献度の量定化

再生PMMAを社会に広めるためには、環境負荷低減の価値をサプライチェーン全体で共有することが重要である。国際的なサステナビリティ認証システムの取得やその認証製品の提供を推進することで、さまざまなステークホルダーとともに、持続可能な社会の実現に向けて取り組んでいる。

また、一般消費者との価値共有には製品のブランディングも有効である。当社は炭素資源循環技術を適用した製品に「Meguri™」ブランドを付けてマーケティング活動を展開している。

「Meguri™」ブランドは、炭素資源の循環を象徴するものであり、消費者に対して持続可能な製品の選択肢を提供する。これにより、消費者が環境に配慮した製品を選べ、持続可能な社会の実現に寄与できる。また、企業としても環境負荷を低減する取り組みを進めることで、社会的責任を果たし、企業価値を向上させることができる。

このように、再生PMMAの価値証明と社会実装は、環境保護と経済活動の両立を実現するための重要なステップである。

4. グローバル展開の計画

2024年5月、米国の大手技術ライセンサーであるLummus Technologyとの協業を発表した。これにより、当社のPMMAケミカルリサイクル技術の社会実装をグローバルに加速することを計画している。Lummus Technologyは、化学プロセス技術の分野で豊富な経験

と実績を持ち、グローバルなネットワークを有している。協業により、当社のケミカルリサイクル技術を世界各地に展開し、持続可能なリサイクルソリューションを提供することが可能となる。具体的には、各地域のニーズに応じたリサイクルプラントの設計・建設・運用を支援し、リサイクル技術の普及と市場拡大を図る。

採用事例・共同取り組み

1. 住友化学、新居浜市でのMICAN（みかん）プロジェクト

当社と愛媛県新居浜市は、PMMA製飛沫防止板の地域内資源循環プロジェクト「MICAN」((M) みんなで (I) いっしょに (C) サーキュラー (A) アクション (N) にいはま) を2023年7月に発表した。このプロジェクトは、事業者、市民、自治体が一体となり、循環型社会の実現を目指すサーキュラーアクションを推進するものである。PMMA製飛沫防止板は新型コロナウイルス感染症対策として広く使用されていたが、2023年5月8日に新型コロナウイルス感染症が5類感染症に移行したこと、使用済み飛沫防止板の処理や保管が新たな課題となっている。「MICAN」では、当社愛媛工場（愛媛県新居浜市）にあるPMMAケミカルリサイクル実証設備を活用し、地域内での資源の有効活用を推進している。この取り組みにより、使用済み飛沫防止板を効率的に回収・リサイクルし、地域内の小学校に記念品とキーホルダーを配布することで、地域住民の環境意識を高め、持続可能な社会の実現に向けた具体的な行動を促進することを目指している（Fig. 13）。

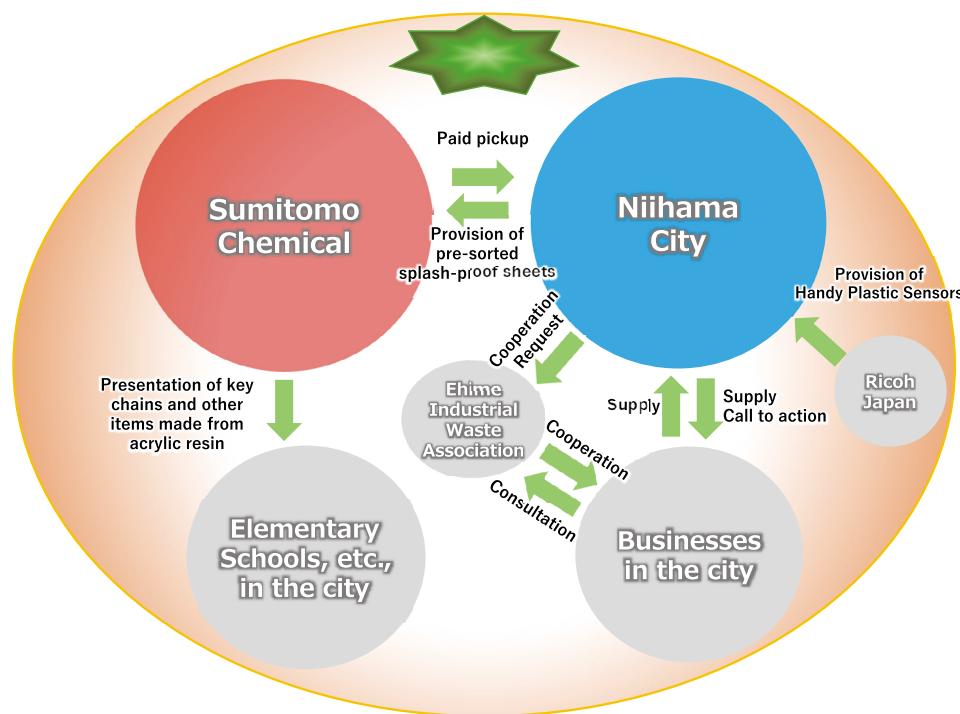


Fig. 13 Overview diagram of the MICAN Project

この取り組みが高く評価され、一般社団法人日本化学工業協会より、第19回レスポンシブル・ケア賞の「RC審査員特別賞」を受賞した。

2. ケミカルリサイクル技術によって得られたMMAモノマーの採用事例

当社は、株式会社スタージュエリーの100%再生原料で制作されているアクリルジュエリー向けに、ケミカルリサイクル技術によって得られたサステナブルなMMAモノマーを提供している（Fig. 14）。この取り組みは、サステナブルな素材を使用したジュエリーの開発と販売により、環境への負荷を低減しつつ、一般消費者にリサイクルの価値を提供し、実際に体感できる。

3. ケミカルリサイクル技術によって得られたPMMA材料の採用事例

当社は、ケミカルリサイクルで得られたMMAモノマーを原料としたポリマー材料PMMAの販売を開始する。韓国のLG Display社および日産自動車株式会社



Fig. 14 Practical examples of chemically recycled MMA monomers provided by Star Jewelry

での採用が決定しており、業界に先駆けてMMAのサプライチェーンにおけるケミカルリサイクルの社会実装を加速させる。

今回の販売は、原料品質の安定化、工程管理項目の確立など多くの技術的課題をクリアして、当社として初めて量産設備で生産されたPMMAを、電機や自動車など高い品質が要求される用途に提供するものである。具体的には、液晶ディスプレーのバックライトユニットに使用される導光板の原料としてLG Display社向けに、また、ヘッドライトに使用されるレンズの原料として日産自動車株式会社向けに販売を開始する。

4. マテリアルリサイクル技術を活用したリサイクルアクリルシートの採用事例

当社の子会社である住化アクリル販売株式会社は、マテリアルリサイクル技術を活用して製造したアクリルシート「SUMIKA ACRYL SHEET™ Meguri™」を、照明専業メーカーのコイズミ照明株式会社に提供している（Fig. 15）。さらに、コイズミ照明に対してMeguri™マークの使用を許諾し、一般消費者がリサイクルの価値を認識できる取り組みを進めている。

このように、当社はさまざまな分野でケミカルリサイクル技術およびマテリアルリサイクル技術を活用し、持続可能な社会の実現に向けた具体的な取り組みを進めている。再生材料の品質と市場価値を証明し、環境負荷の低減と経済活動の両立を目指している。

PMMAケミカルリサイクルの未来

1. 技術革新の重要性

ケミカルリサイクルにおける技術革新は、持続可能な社会の実現に向けた重要な鍵となる。この技術の進展により、従来の廃棄物処理と比較して環境負荷を大幅に低減し、資源の有効利用を促進することが可能となる。効率的で環境負荷の少ないリサイクルプロセス



Fig. 15 Practical examples of "SUMIKA ACRYL SHEET™ Meguri™" provided by Koizumi Lighting

が開発されれば、廃棄物問題の解決と循環型経済の構築に大きく貢献することが期待される。例えば、AIを活用した最適化技術により、リサイクルプロセス全体をリアルタイムで監視し、効率を最大化することが可能となる。また、再生材料の品質をリアルタイムでモニタリングする技術を導入することで、品質管理が徹底され、再生材料の信頼性が向上する。これにより、リサイクルされた材料が従来のバージン材料と同等の性能を持つことが保証され、リサイクル製品の市場価値が高まる。さらに、分解プロセスの温度制御やエネルギー効率の向上を図る新しい技術の開発も重要である。これらの技術革新により、エネルギー消費を抑えつつ、高品質な再生材料を安定的に供給することが可能となる。加えて、運用コストの削減や環境負荷のさらなる低減にも寄与する。

PMMAはその分解特性からケミカルリサイクルに非常に適しており、技術革新の実証対象としての価値を持つ。PMMAのケミカルリサイクル技術が進展することで、プラスチック全体のケミカルリサイクル技術に波及し、持続可能な社会の実現に向けた重要な一歩となると期待している。

2. グローバルな連携

PMMAケミカルリサイクルの普及には、グローバルな連携が不可欠である。各国の規制や市場のニーズに対応しながら、技術の標準化を進めることで、世界中で一貫したリサイクルプロセスが実現できる。また、国際的な協力を通じて、技術の共有や人材育成を進めることも重要である。具体的には、国際会議やワーキングショップを通じて最新の技術情報を共有し、各国の専門家が協力して技術開発を進めることが求められる。また、先進国と新興国との間で技術移転を進めることで、グローバルなリサイクルネットワークを構築し、リサイクルプロセスの効率化とコスト削減を図れる。さらに、国際的な規制の調和を図ることで、各国間のリサイクル材料の流通を円滑にし、グローバルなリサイクル市場の拡大を促進することが重要である。

3. 持続可能なビジネスモデルの構築

PMMAケミカルリサイクルを持続可能なビジネスモデルとして確立するためには、経済的な利益と環境保護の両立が求められる。再生材料の市場価値を高めるためのブランディングや、消費者への啓発活動を通じて、持続可能な製品の需要を喚起することが重要である。具体的には、行政などがリサイクル材料を使用することに対するインセンティブを提供する政策を導入することで、リサイクル材料の使用を促進できる。さらに、リサイクルプロセスの効率化やコスト削減を図ることで、経済的な競争力を維持することが求められ

る。例えば、リサイクル設備の自動化やエネルギー効率の向上を図ることで、コストを削減し、リサイクル材料の価格競争力を高められる。また、リサイクルプロセス全体の最適化を図るために、サプライチェーン全体での協力体制を強化し、効率的な資源循環を実現することが重要である。

このように、技術革新、グローバルな連携、持続可能なビジネスモデルの構築を通じて、PMMAケミカルリサイクルの未来を切り拓ける。持続可能な社会の実現に向けた具体的な取り組みが進展し、環境保護と経済成長の両立が可能となる。

おわりに

当社は、完成させたPMMAケミカルリサイクル実証設備を用いて、商業化に向けた技術検証や社会実装に向けた実証事業を推進している。さらに、製品へのブランディングを活用してマーケティング活動を展開している。環境負荷の低減は当社経営として取り組むべき重要課題の一つであり、これからもグループ全体で「Meguri™」の製品ラインアップを拡充し、循環型社会の実現に貢献していく。

石油化学産業の発展を支えてきた化学会社として、炭素使用量の削減やカーボンニュートラル（ネットゼロ）の実現に向けた技術開発に取り組み、2050年のカーボンニュートラル社会の実現に向けてソリューションを提供することが当社の重要な役割であると認識している。資源循環型社会への移行を目指し、一定の豊かさを享受しながらも、持続可能な生産と消費を実現するための技術開発をこれからも進めていく。

引用文献

- 1) H. Ritchie *et al.*, "Plastic Pollution", <https://ourworldindata.org/plastic-pollution> (参照2025/6/30).
- 2) (株)廃棄物工学研究所, “報道関係者各位(環境問題研究会、環境記者会配布資料)プレスリリース”, 世界の廃棄物発生量の推計と将来予測 2020改訂, <http://www.riswme.co.jp/cgi-image/news/52/file2.pdf> (参照2025/5/1).
- 3) 日本プラスチック工業連盟, “統計資料” 年次資料 プラスチック原材料・製品の生産、販売実績, https://www.jpif.gr.jp/statistics/doc/annual-document-sale_2023-1117_v02.xlsx (参照2025/5/1).
- 4) (一財)プラスチック循環利用協会, “2022年12月掲載 2021年廃プラスチック総排出量は824万t、有効利用率は87% プラスチック製品の生産・廃棄・再資源

- 化・処理処分の状況(マテリアルフロー図)を公表”,
<https://www.pwmi.or.jp/column/column-790/>
 (参照2025/5/1).
- 5) IHS CHEMICAL “Acrylic Resins and Plastics”
 Chemical Economics Handbook, Dec 2022(2022).
- 6) (一財)日本自動車工業会,“統計データ検索(Active Matrix DB)”, <https://www.jama.or.jp/statistics/>
 (参照2025/5/1).

- 7) W. Kaminsky and C. Eger, J. Anal. Appl. Pyrolysis, 58-59, 781(2001).
- 8) Z. Ahmad *ea al.*, Polym. Degrad. Stab., 93(2), 456 (2008).
- 9) E. Esmizadeh *et al.*, “Handbook of Ecomaterials,” Springer Cham(2018), p.2977.
- 10) DuPont Viscoloid Company, US 2030901A(1936).
- 11) 小柳邦彦 ほか, 日本製鋼所技報, No.54, 153(1998).

PROFILE



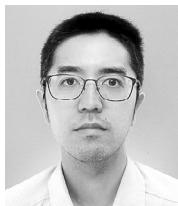
角谷 英則 *Hidenori KADOYA*

住友化学株式会社
 エッセンシャル＆グリーンマテリアルズ
 研究所
 主席研究員



小山 浩士 *Koji KOYAMA*

住友化学株式会社
 エッセンシャル＆グリーンマテリアルズ
 研究所
 上席研究員
 (現所属:住化ポリカーボネート株式会社)



安富 陽一 *Yoichi YASUTOMI*

住友化学株式会社
 エッセンシャル＆グリーンマテリアルズ
 研究所



山崎 和広 *Kazuhiro YAMAZAKI*

住友化学株式会社
 MMA事業部
 主席部員

埋め込み境界法を用いた複雑形状における流れのシミュレーション



Simulation of Flow in Complex Geometries by Immersed Boundary Method

Simulation plays a critical role in the design of chemical equipment and the optimization of process conditions, as it enables the analysis of physical quantities distributed in three dimensions within the equipment. However, conventional grid-based and particle-based methods face various challenges when handling fluid flow in complex geometries. The immersed boundary method has emerged as a promising alternative to address these challenges. This method offers several advantages, including simplified mesh generation using orthogonal grids, ease of modifying geometries, and reduced computational costs. This report specifically focuses on the volume force-based immersed boundary method, presenting application examples including the simulation of Newtonian fluids, non-Newtonian fluids, porous media flow, and turbulent flow.

はじめに

化学装置などの複雑な形状の内部における流れを把握することは、化学装置の設計やプロセス条件の最適化などに必要不可欠である。特に、化学装置内部の流れの特性を理解することは、効率的な化学反応を実現し、製品の品質や収率を向上させるためにも欠かせない要素である。しかし、実験では条件ごとに装置を製作する必要があること、また、装置内部の3次元に分布する多くの量を観測することが困難であることから、シミュレーションを用いて装置内部における流れを把握することが広く行われている。シミュレーションを用いることで、実験に比べてコストや時間を大幅に削減することができ、さらに、装置内部の詳細な流れの挙動を可視化することが可能となる。従来の計算手法では、格子の歪みによる計算精度の悪化や不安定化、メモリアクセスの低下などの問題がある。これに対して当社では、装置内部流れの効率的なシミュレーションのため、埋め込み境界法 (Immersed Boundary Method) に基づくプログラム開発を行っている。埋め込み境界法は、適切な外力を付加することにより、直

住友化学株式会社
生産安全基盤センター
八重樫 優 太
村 松 宏 起
島 田 直 樹

Sumitomo Chemical Co. Ltd.
Production and Safety Fundamental Technology Center
Yuta YAEGASHI
Hiroki MURAMATSU
Naoki SHIMADA

交格子を用いて複雑な物体を表現する手法である。直交格子を用いることでメッシュ生成が容易になる、形状変更も容易になる、計算コストを削減できるなどさまざまな利点がある。この手法を用いることで、複雑な形状を持つ装置内部の流れを簡便に計算することができるとなり、設計の最適化やトラブルシューティングに大いに役立つ。今回は、埋め込み境界法の紹介とその計算例を示す。

複雑形状における流れのシミュレーション法

(1) これまでに開発された手法

複雑形状における流れをシミュレーションするために、これまでさまざまな手法が開発、適用されてきた。例えば、領域をメッシュに分割して計算を行う格子法では、境界に沿った座標に基づく境界適合格子や、領域を多角形のセルに分割する非構造格子がある。また、領域をメッシュに分割せずに、流体の速度で移動する離散点を用いて計算を行う粒子法もある。これらの手法に対しては、以下のような課題が知られている。境界適合格子においては、形状が複雑な場

合、領域を分割する必要や、格子が大きく歪み、安定に計算できなくなる場合がある。また、方程式の形が非常に複雑になるため、プログラム開発のコストが上昇する。非構造格子においては、メッシュの生成に多大な労力がかかる、セルの隣接点が一般には隣接するメモリに格納されないためメモリアクセスが悪く演算コストがかかる、ポアソン方程式の行列の形が悪く収束性が悪い、高次解法を適用することが難しい、ということが知られている。粒子法においては、離散点が領域を動き隣接関係が常に変化するため、メモリアクセスが悪い、ポアソン方程式の行列の形が悪く収束性が悪い、粒子の粗密をコントロールするのが難しく精度を向上させることが難しい、ということが知られている。そこで、近年注目を浴びているのが埋め込み境界法である。

埋め込み境界法は、適切な外力を付加することにより、直交格子を用いて複雑な物体を表現する手法であり、メッシュ生成が容易である。埋め込み境界法は、直交格子を用いるため、直交格子の持つメリットを享受できる。具体的には、方程式の形がシンプルである、メモリアクセスがよい、ポアソン方程式の行列の形が良い、高次解法が使える、などである。直交格子を用いるため形状変更が容易であり、シミュレーションのリードタイムの短縮が見込める。また、多孔質体のような複雑な形状を扱うことを考える場合、非構造格子を用いることも考えられるが、まず多孔質体の画像からCAD (Computer Aided Design) 等を生成することが非常に難しい。もし可能であるとしても、一般に人力による手直しを要する。また、CADをもとにメッシュを生成する際に、とがった境界などメッシュの品質を維持したまま分割を行うことは非常に難しく、生成されたメッシュを再び人力で手直しする必要があるなど多大な時間を要する。埋め込み境界法を用いると、画像から直接多孔質体の体積率を求め、メッシュの品質等に気を遣うことなくそのまま計算を行うことが可能となるため、計算の事前準備が非常に効率化できる。Table 1に複雑形状における流れのシミュレーション法の比較を示す。こうした比較をもとに、当社では、埋め込み境界法を採用したプログラム開発を行っている。

(2) 埋め込み境界法の種類

埋め込み境界法は、血管の流れをシミュレーションするためにPeskinにより開発された手法であり、適切な外力を付加することにより、直交格子を用いて複雑な物体を表現する手法である¹⁾。埋め込み境界法には、大きく分けてcontinuous forcingタイプとdiscrete forcingタイプがある²⁾。continuous forcingタイプとは、離散化前の方程式に物体を模擬するための外力を追加する手法である。一方、discrete forcingタイプとは、離散化後に物体を模擬するための外力を追加する手法である。discrete forcingタイプにもさまざまな種類があり、カットセル、ゴーストセル、体積力を用いるものなどがある。このように、埋め込み境界法は群雄割拠の状態であり、どの手法を用いるのが適切なのか自らよく検討して適用する必要がある。

(3) 体積力型埋め込み境界法

体積力型の埋め込み境界法は、梶島によって開発されたdiscrete forcingタイプの埋め込み境界法の一種であり、各セルを占める物体の固相率に応じて速度にペナルティーをかける手法である³⁾。体積力型埋め込み境界法は広く応用されている。例えば、固気液三相流⁴⁾、フィルターによる油水分離⁵⁾、気液二相流を含む攪拌⁶⁾、固気二相流の熱伝達⁷⁾などの例がある。Fig. 1に体積力型埋め込み境界法の概略を示す。体積力型埋め込み境界法では、ナヴィエ・ストークス方程式に外力を付加して複雑な境界を模擬する。その外力の大きさは、次の時間ステップで、境界条件に整合するような速度を実現するために必要な大きさになっている。このように、体積力型埋め込み境界法による計算手順は、最後に外力を追加する以外は非圧縮性流体の速度・圧力カップリング手法としてよく用いられる、格子法で従来から用いられているフラクショナル・ステップ法⁸⁾と同じである。また、必要なパラメータは固体体積率だけであり形状情報から求めることができるため、直交格子に対するプログラムをベースに修正するだけによく、非常に開発を行いやすいという利点を有する。しかしながら、体積力型埋め込み境界法にはいくつかの課題が残されている。まず、時間刻みが十分に小さくないと、圧力損失が合わないなどの問題点

Table 1 Comparison of numerical methods for flow in complex boundaries

| Method | Mesh generation | Form of equation | Memory access | Poisson equation | High order scheme |
|--------------------------|-----------------|------------------|---------------|--------------------|--------------------|
| Particle method | Not required | Unchanged | Slow | Difficult to solve | Slightly difficult |
| Boundary-fitted grid | Difficult | Complex | Fast | Normal | Applicable |
| Unstructured grid | Difficult | Unchanged | Slow | Difficult to solve | Difficult |
| Immersed boundary method | Easy | Unchanged | Fast | Easy to solve | Applicable |

$$\rho \left(\frac{\partial \boldsymbol{u}}{\partial t} + (\boldsymbol{u} \cdot \nabla) \boldsymbol{u} \right) = -\nabla p + \nabla \cdot (\mu (\nabla \boldsymbol{u} + (\nabla \boldsymbol{u})^T)) + \rho \boldsymbol{f}_{IB}$$

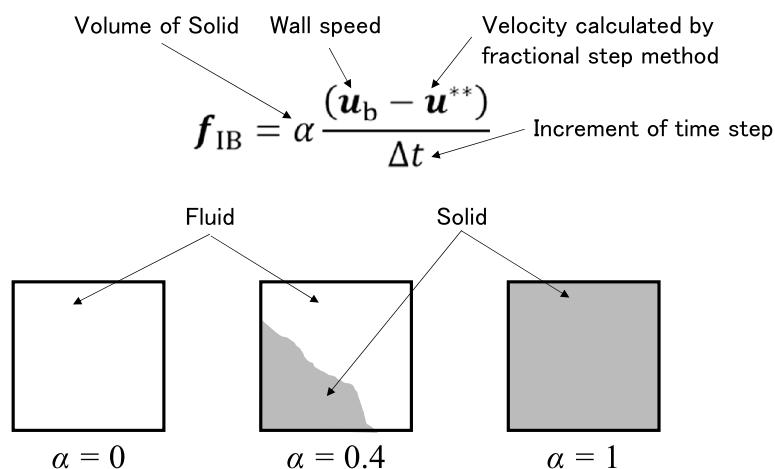


Fig. 1 Outline of volume of solid type immersed boundary method

があるため、予備計算において時間刻みの大きさを確認しておくことが重要である。また、池野ら⁸が指摘するように、内部反復を行わず、discrete forcingタイプの埋め込み境界法をナイーブに適用した場合、ソレノイダル条件（非圧縮条件）と壁面におけるすべりなし条件が一般には同時に満たされないことが述べられている。この誤差は、層流の場合は比較的小さいが、乱流の場合は注意しなければならないことも指摘されている。また、混相流などの密度差がある流れにおいては、こうした誤差は体積保存性に悪影響を及ぼすことも知られている。

社内における取り組み事例

(1) ニュートン流体に対する計算例

埋め込み境界法をニュートン流体に適用した例を紹介する。計算領域として直方体領域を取り、その中に水平に円管を埋め込む。流れは左側から流入し、右側から流出している。簡単にするため、流入部と流出部は周期境界条件とし、初期に静止している流体に、圧力勾配をかけて流れが十分に発達するまで計算を行った。**Fig. 2**に定常状態における円管における速度場の大きさを示す。計算結果を見ると、流れが発達し最

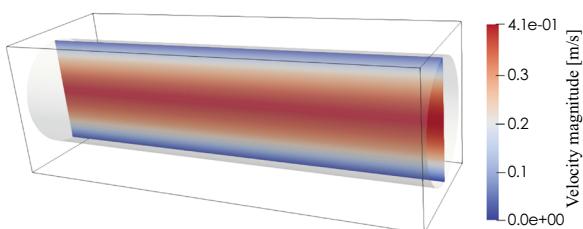


Fig. 2 Velocity magnitude of laminar flow in pipe

終的にポアズイユ流れになることがわかる。本結果から、埋め込み境界法を用いると、円管のように曲率を持った界面を扱うことが可能となることがわかる。

(2) 非ニュートン流体に対する計算例

次に、埋め込み境界法と非ニュートン流体に対する数値計算手法を組み合わせた例を紹介する。非ニュートン流体として、粘度が剪断速度に応じて減少する shear-thinning 流体を用いる。多孔質体を模擬した円柱が含まれる正方形の2次元領域を計算領域とする。領域上面と下面是壁面、左面を流入面、右面を流出面とする。Fig. 3 に多孔質体を模擬した円柱の間を流れ
る非ニュートン流体の速度場の大きさ（センター図）
と向き（ベクトル）を示す。また、Fig. 4 に粘度の大き
さを示す。Fig. 3 によると、円柱が接近している箇所
で流速が上昇していることが確認できる。また、多孔

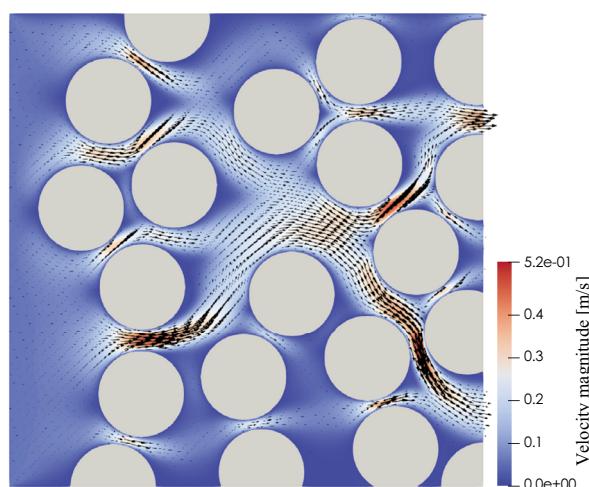


Fig. 3 Velocity magnitude and velocity vector of shear-thinning non-Newtonian fluid in porous media

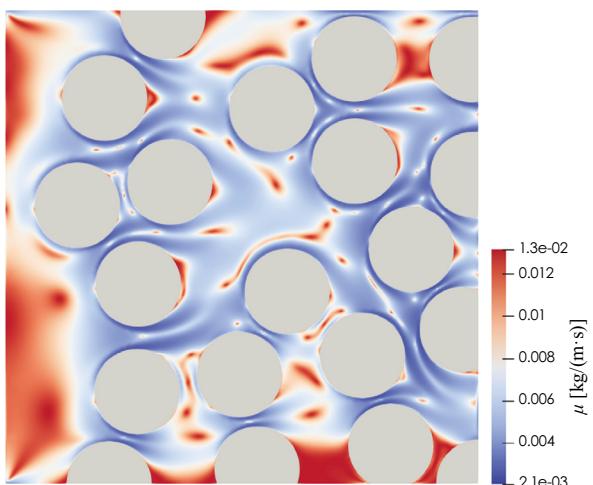


Fig. 4 Viscosity of shear-thinning non-Newtonian fluid in porous media

質体内において、流れが集中して流れている箇所が確認できる。Fig. 4によると、壁面近傍では滑りなし条件が課されているため剪断速度が大きくなり粘度が低くなっていることがわかる。一方、流路の中央では、速度勾配が小さく結果として剪断速度が小さくなるので粘度が高い。このように、複雑な流路における粘度場を詳細に把握することが可能となった。既往の非構造格子を用いてこのような円柱群に沿った格子を作る場合、格子が大きく歪むため、精度や安定性が低下する、計算時間が増大する、場合がある。

(3) 多孔質体に対する計算例

既存の非構造格子や境界適合格子の適用が難しいケースにおいても、埋め込み境界法を用いれば容易にシミュレーションが可能となる場合がある。その一例として、円柱群より複雑な形状で構成される多孔質体流れの計算例を紹介する。多孔質体が含まれる長方形の2次元領域を計算領域とする。領域上面と下面は壁面、左面を流入面、右面を流出面とする。多孔質体の画像から直接固体の体積率を求め、それをもとに多孔質体を埋め込む。Fig. 5に多孔質体の間を流れる流体の速度場を示す。流速が0 m/sである青い部分が固体部であり、赤い部分が流体が流れている部分をあらわす。Fig. 5によると、流れが集中している箇所が確認できる。埋め込み境界法を用いると、こうした多孔質体の粗密による流れ具合の違いが圧力損失に及ぼす影響を計算することが可能である。埋め込み境界法を用いると、画像から直接多孔質体の体積率を求め、メッシュの品質等に気を遣うことなくそのまま計算を行うことが可能となるため、計算の事前準備が非常に効率化できる。こうした技術を用いることにより、今後触媒間の詳細な流れの把握や膜の設計への応用を見込んでいる。

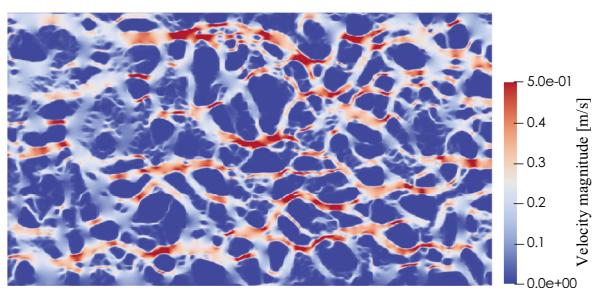


Fig. 5 Velocity magnitude in porous media

(4) 乱流に対する計算例

最後に、埋め込み境界法と乱流に対する数値計算手法を組み合わせた例を紹介する。乱流は工学的によく見られる現象であるが、生成された渦を正確に捉えるためには膨大な格子数を要する。このため、前述したメモリアクセスの悪い手法では実用性が低下する。埋め込み境界法はこうした点においても有効な計算手法として期待できる。計算領域として直方体領域を取り、その中に水平に円管を埋め込む。流れは左側から流入し、右側から流出している。簡単にするために、流入部と流出部は周期境界条件とし、初期に静止している流体に、圧力勾配をかけて層流から乱流へと発達する様子の計算を行った。Fig. 6にいくつかの時間における円管における速度場の大きさを示す。計算結果を

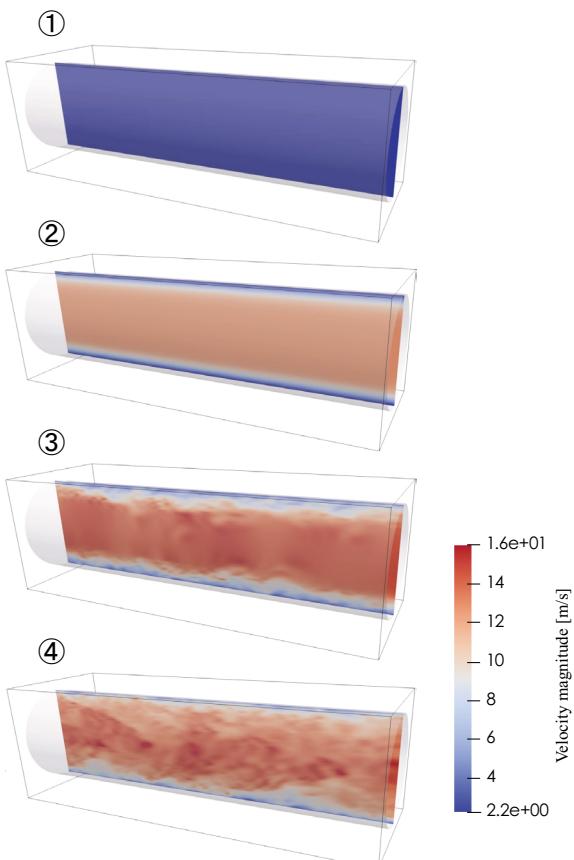


Fig. 6 Velocity magnitude of turbulent flow in pipe

見ると、時間が経過するにつれて速度の変動が大きくなる、境界層が薄くなる、など層流から乱流へ遷移が起こっていることを示している。このように、埋め込み境界法と乱流に対する数値計算手法を組み合わせることで、円管における乱流への発達が再現できるようになった。本例では、周期境界条件を用いて計算を行ったが、流入部にサンプリングした流れ場のデータを、流出部に対流流出境界条件を適用することも可能である。さらに、埋め込み境界法の利点を生かして、温度計などの計装機器の流れに対する影響や弁などの駆動性などへの応用も期待できる。

おわりに

本稿では、埋め込み境界法の紹介とその計算例を示した。今回は、体積力型埋め込み境界法を紹介したが、どの埋め込み境界法を使うのが適切か?という問題を継続的に考えつつ、現在、乱流、反応や熱を含めたシミュレーションができるよう本手法を発展させている⁹⁾。他にも、混相流、粘弾性、粒子、輻射などのカップリングも考えている¹⁰⁾。埋め込み境界法をさまざまな物理モデルとカップリングすることは必ずしも自明ではないため、その検討も慎重に行っていきたいと考えている。将来的には、埋め込み境界法を基盤としたマルチ・フィジックスのシミュレーターを開発し、反応器や装置の設計、プロセス条件の最適化などに積極的に活用し、当社の事業を加速させていきたい。

引用文献

- 1) C. S. Peskin, J. Comput. Phys., 10(2), 252 (1972).
- 2) T. Kajishima and K. Taira, "Computational Fluid Dynamics: Incompressible Turbulent Flows", Springer, (2016).
- 3) T. Kajishima *et al.*, JSME Int. J., Ser. B, 44(4), 526 (2001).
- 4) X. Sun and M. Sakai, Chem. Eng. Sci., 134, 531 (2015).
- 5) M. Ueda *et al.*, Ind. Eng. Chem. Res., 60(10), 4168 (2021).
- 6) D. Watanabe and S. Goto, Flow, 2, E28 (2022).
- 7) S. Takeuchi *et al.*, Comput. Therm. Sci.: Int. J., 7(5-6), 385 (2015).
- 8) 池野 勉, 梶島 岳夫, 日本機械学会論文集B編, 70(697), 2239 (2004).
- 9) Y. Yaegashi *et al.*, J. Chem. Eng. Jpn., 58(1), 2480827 (2025).
- 10) 八重樫 優太, "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—", 三恵社(2024), p.159 - 172.

PROFILE



八重樫 優太 *Yuta YAEGASHI*

住友化学株式会社
生産安全基盤センター
研究員
博士（農学）



島田 直樹 *Naoki SHIMADA*

住友化学株式会社
生産安全基盤センター
フェロー、数値計算工学統括、
博士（工学）



村松 宏起 *Hiroki MURAMATSU*

住友化学株式会社
生産安全基盤センター
研究員

連続生産技術の活用による 次世代原薬製造法の開発



Development of Next Generation Processes for Drug Substance Manufacturing Utilizing Continuous Manufacturing Technology

Continuous manufacturing technology has been attracting increasing attention in the pharmaceutical drug substances (DS), development field. While continuous techniques are being utilized in various unit operations of DS manufacturing, application of continuous manufacturing technology to the chemical synthesis step, also known as flow chemistry, can potentially enable the development of highly productive manufacturing processes that were not possible with conventional batch-type reactors alone.

We herein, we introduce a case study in which continuous manufacturing technology was utilized to develop a manufacturing process for EPI-589, a current drug candidate in our small molecule pipeline.

はじめに

私たちが何らかの疾患に罹患した際に投与される医薬品は、有効成分である原薬が体内で効果的かつ安全に作用するように、製剤設計がなされている。原薬や製剤の品質設計、製造方法の確立、また承認申請書作成は一般的にCMC (Chemistry, Manufacturing and Controls) 研究と呼ばれ、品質の観点のみならず、コストや安全性も考慮して研究を進める必要がある。例えば、原薬（低分子）の製造プロセスは、一般的に①原料仕込み、②反応、③抽出、④濃縮、⑤結晶化、⑥ろ過、⑦乾燥、⑧粉碎のような単位操作から構成されており、これらを最適化していくこともCMC研究の重要な一環である。近年、これらの単位操作に「連続生産技術」を適用する動きが活発化しており、商用生産への応用も進んできている (Fig. 1)。

連続生産技術とは、従来のバッチ生産とは異なり、微小な空間で反応やその他の単位操作を途切れなく連続して行う製造方式である。この技術を活用することで、安全性、品質、コストなどに大きなメリットを生み

出す可能性がある。特に原薬製造において、連続生産技術のインパクトが最も大きい単位操作は、②反応、⑤結晶化であると筆者たちは考えている。中でも②反応における連続生産技術は「フロー合成」あるいは「フローケミストリー」などとも呼ばれ、産官学において幅広く研究が進められている¹⁾。なお、原薬と製剤のプロセス開発では、連続生産技術のアプローチは大きく異なる。

余談ではあるが、本邦においてフロー合成技術の利点に早期に着目した企業は住友化学株式会社であり、この内容は過去の本誌でも紹介されている²⁾。また、本技術に関する産官学連携を推進することを目的として、1996年に一般社団法人近畿化学協会内に「フロー・マイクロ合成研究会」³⁾が設立された。顕著な業績を挙げた研究者に対して「銅金賞」が授与されており、これは、本研究会の立ち上げに注力された元・住友化学工業株式会社理事・有機合成研究所長／元・株式会社住化技術情報センター代表取締役社長の銅金巖氏の名を冠したものである。住友化学グループとして本技術に早期から注力してきたことは、当社にとっても誇るべき歴史の一つである。

このように注目を集めている連続生産技術・フロー合成技術であるが、本稿では、低分子化合物である

*本誌発行時には退職

住友ファーマ株式会社
R&Dマネジメント部
CMCマネジメントグループ
橋 本 和 樹
R&D本部
プロセス研究ユニット
臼 谷 弘 次*

Sumitomo Pharma Co., Ltd.
Research and Development, R&D Management
Kazuki HASHIMOTO
Research and Development, Process R&D Unit
Hirotugu USUTANI

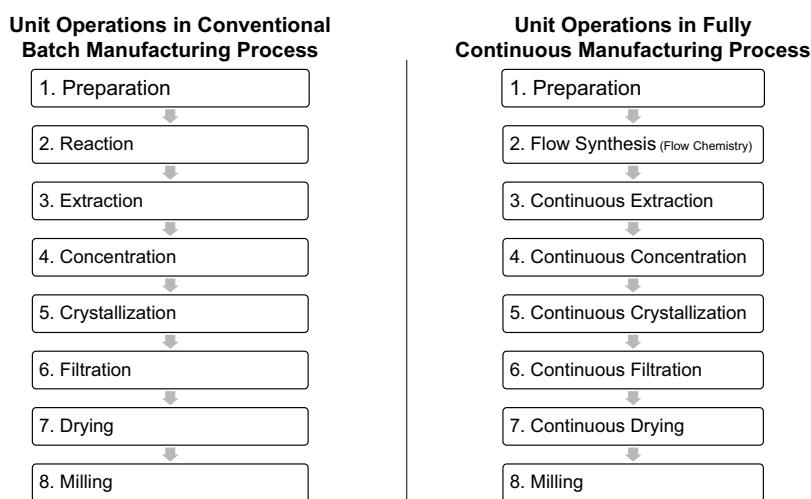


Fig. 1 Continuous manufacturing applied to small molecules in the pharmaceutical industry

EPI-589の開発を題材として、医薬品の有効成分である原薬の製造法開発において、連続生産技術が活用された事例を紹介する。

EPI-589について

パーキンソン病や筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS)などの神經変性疾患に対して、治癒や症状の改善を目的とした医薬品開発が、現在多くの製薬企業によって精力的に進められている。そのような医薬品候補化合物の一つがEPI-589である。EPI-589は、米国のEdison Pharmaceuticals, Inc.

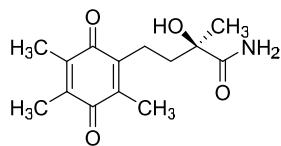


Fig. 2 Chemical structure of EPI-589

(現・PTC Therapeutics)によって設計・創出された低分子化合物であり、ライセンス契約を通じて大日本住友製薬株式会社（現・住友ファーマ株式会社）に導入された。構造式はFig. 2に示すとおりである。

EPI-589の第1世代製造法は、Fig. 3に示す合成経路に基づいて設計されており、二つの大きな課題が存在した。具体的には、以下の通りである。

- 光学分割剤として(1S,2S)-pseudoephedrineが使用：この化合物は覚せい剤の原料となるため、日本をはじめ多くの国で使用が制限されている。
- 酸化反応工程における分液精製操作の多さ：塩化鉄（Ⅲ）を用いた酸化反応において、分液精製操作を9回以上繰り返す必要があり、生産性の面で大きな課題となっていた。

これらの課題に対応するため、特に(1S,2S)-pseudoephedrineに代わる光学分割剤の探索、および酸化反応工程におけるプロセス改良検討に着手した。

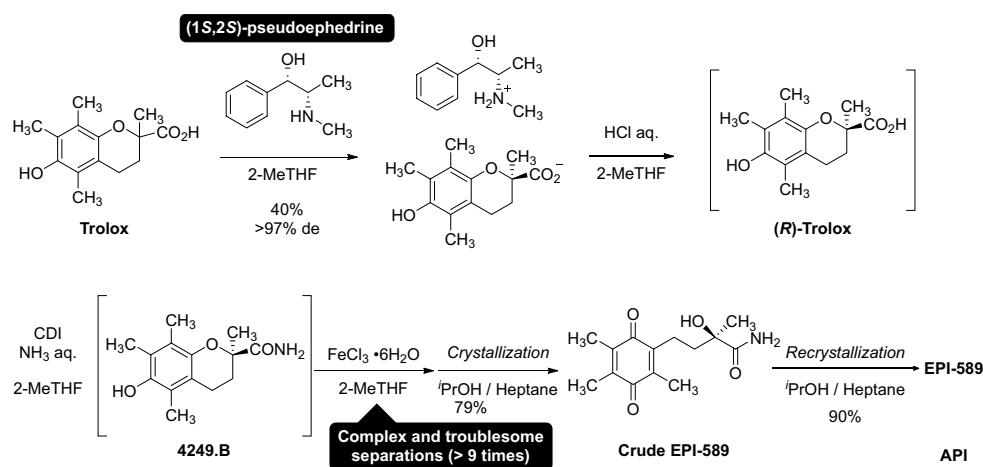


Fig. 3 First generation process for EPI-589 synthesis

EPI-589第2世代製造法の開発

上述の課題に対し、当社プロセス化学部門にて製法検討を進めた結果、以下のような第2世代製造法の開発に成功した (Fig. 4)。

本製造法では、(1S,2S)-pseudoephedrineに代わり、
 (R) -1-Phenylethylamine（以下、「 (R) -PEA」）を光学
 分割剤として採用した。また、酸化剤を塩化鉄（Ⅲ）・
 六水和物から硝酸鉄（Ⅲ）・九水和物へと変更するこ
 とで、分液精製の回数を大幅に削減することに成功し
 た（第1世代製造法では9回、第2世代製造法では4回の
 分液操作）。特に光学分割の工程においては、新規の
 光学分割現象を発見し、これを製造プロセスに取り込
 むことで、実用的な製法として確立することができた。
 具体的には、目的とする立体異性体である (R) -Troloxと
 (R) -PEAが塩を形成するだけでなく、N-メチルピロリ
 ドン（NMP）が配位することで、三成分複合塩として
 安定的に光学分割が可能となった（Fig. 5）。通常、

NMPは溶解度の高い溶媒であり、特に光学分割工程においては使用されないことが一般的である。しかし本ケースでは、NMP複合塩が低い溶解度を示すため、晶析による単離精製が可能となった。

なお、NMP複合塩による安定的な光学分割を見出だす以前の検討段階では、晶析において(R)-PEAを用いても(R)-Troloxは得られず、ラセミ体のTroloxのみが結晶として得られていた。得られたラセミ結晶をX線結晶構造解析に付した結果、Fig. 6に示すような構造であることが判明した。

Fig. 5および**Fig. 6**から明らかになったのは、(R)-PEAがTroloxの(R)および(S)の両方とも塩を形成すること、さらに(R)-Troloxのカルボキシル基と(S)-Troloxのフェノール性水酸基が水素結合で会合し、(R)-Trolox・(S)-Trolox・2(R)-PEA（ラセミ体）として析出するという現象であった。この水素結合による会合状態をNMPが遮断し、溶媒和物として塩形成することで、(R)-Trolox・(R)-PEA・NMPが安定的に析出し、光学

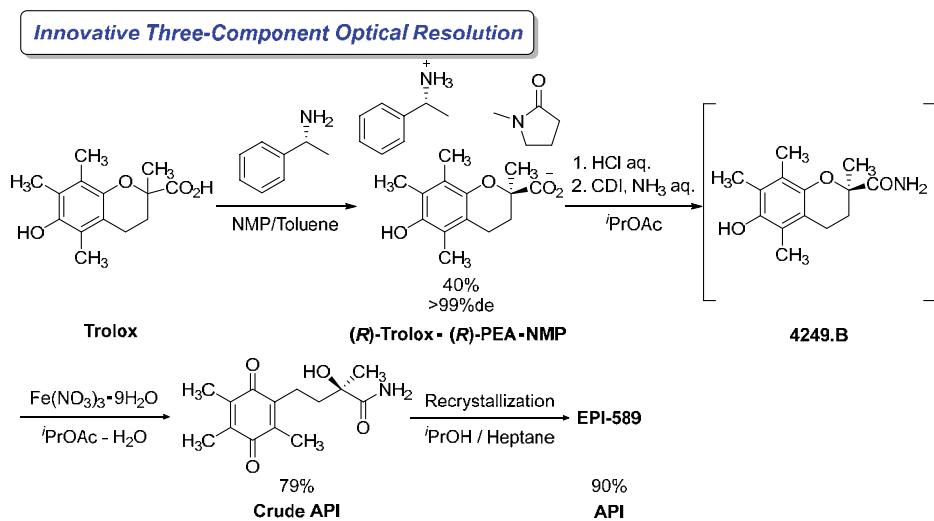


Fig. 4 Second generation process for EPI-589

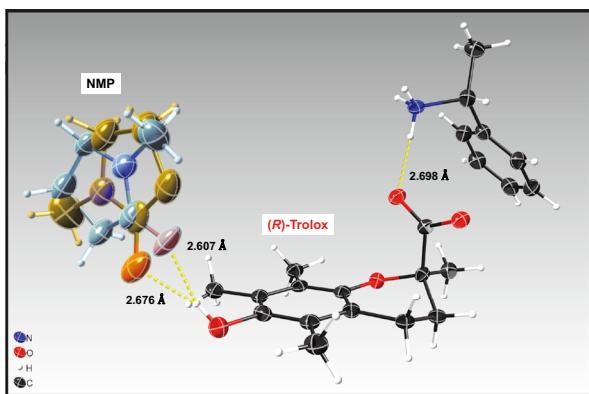


Fig. 5 X-ray crystal structure analysis of (*R*)-Trolox revealed the association of NMP and (*R*)-PEA

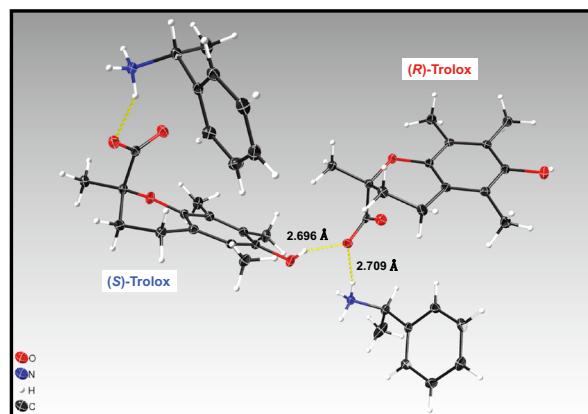


Fig. 6 X-ray crystal structure analysis of the obtained racemate

分割が再現性良く実現できるようになった。この三分成での光学分割法の開発は、科学的にも非常に新規性の高い手法であった。

第2世代製造法における新たな課題の発生（ニトロソアミンの発生と混入）

前項で紹介した第2世代製造法は、80 kg以上のスケールの製造においても問題なく実施可能であり、再現性の高い優れた製造法として確立された。しかし、その後「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性（変異原性）不純物の評価および管理」（ICH M7）というガイドラインが、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（PMDA）より発出されたが⁴⁾、本プログラムの開発当初においては、より強い発がん性を示すとされるニトロアミンの混入リスク評価や管理に関する規制要件の概念が、まだ十分には確立されていなかった。そこで、第2世代製造法で得られたEPI-589についても、ニトロソアミンの発生と混入リスクについて以下のように評価を実施した。

EPI-589の第2世代製造法では、NMPおよび硝酸鉄（Ⅲ）が使用されている。両者が同一工程で試薬レベルの当量数で使用されることはないが、光学分割工程で使用しているNMPが下流工程まで残存した場合、酸化工程で使用する硝酸鉄（Ⅲ）中に一定量存在する亜硝酸イオンと反応して、NMBA（正式名称：N-nitroso-N-methyl-4-aminobutyric acid）と呼ばれるニトロソアミンが生成するリスクがある（Fig. 7）。

このリスク評価に基づき、第2世代製造法で製造されたEPI-589中のNMBA含有量を実測したところ、定量限界未満（5 ppm未満）ではあるものの、原薬中にNMBAが存在することが明らかとなった。

NMBAの摂取許容量は96.0 ng/dayと算出されており⁵⁾、毒性学的な観点からは、適切に混入量を把握しながら開発を継続することも理論上は可能であった。

しかし、本剤の投与対象であるパーキンソン病やALSの患者にとっては、長期にわたる継続的な投与が想定されることから、当社としてはNMBAの混入リスクは排除すべきとの判断を下し、さらなる製法改良に取り組むこととした。

EPI-589第3世代製造法の開発

(1) 塩化鉄（Ⅲ）法への回帰

先述のように、第2世代製造法では優れた新規光学分割法を開発できたものの、NMPが溶媒和の結晶として共存することにより、後続工程で使用する硝酸鉄（Ⅲ）由来の亜硝酸イオンと反応してニトロソ化され、NMBAとして混入してしまうことが判明した。製造工程全体を俯瞰してみると、NMPを用いた光学分割は収率・再現性ともに非常に優れた手法であることから、光学分割工程は変更せず、亜硝酸イオンとの接触を回避する方向で製法改良を進めることとした。ここで注目したのが、第1世代の製造法である。第1世代では、酸化剤として塩化鉄（Ⅲ）を使用していた。この酸化プロセスでは、製造工程において9回以上の分析操作が必要となることは先に述べた通りであるが、この主要な原因は、以下の通りである。

有機層中に溶解した最終中間体4249.Bを塩化鉄（Ⅲ）水溶液と接触・分液させて酸化反応を進行させると、一度の分液操作では完了せず、塩化鉄（Ⅲ）水溶液の添加と分液を4回以上繰り返す必要がある。

さらに、未反応の塩化鉄（Ⅲ）、酸化反応後に副生する塩化鉄（Ⅱ）および塩酸などを除去するために、中和処理や無機物除去のための分液精製が複数回必要となる。

なお、4回以上繰り返さなければならない分析操作による酸化反応であるが、筆者たちのグループではこれを平衡反応の可能性があると考え、以下のような検証実験を実施した（Fig. 8）。

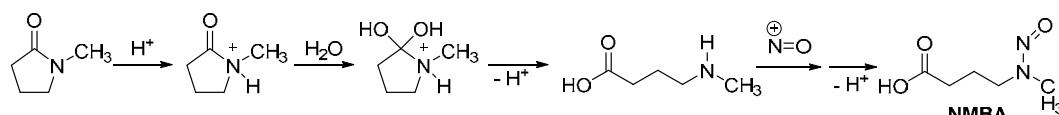


Fig. 7 Proposed route to NMBA from NMP

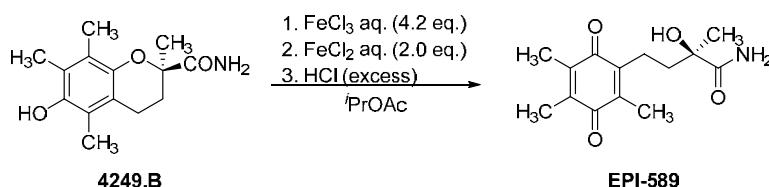
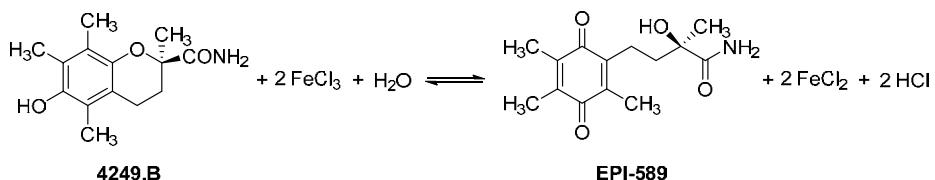
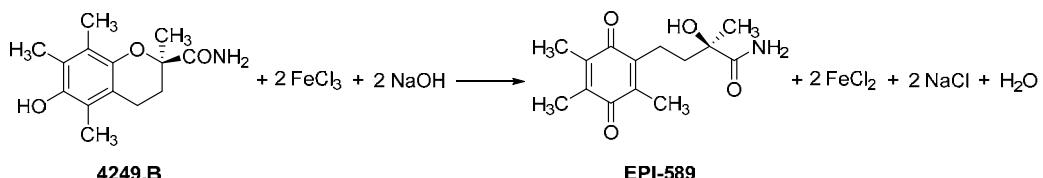


Fig. 8 Confirmation of Reduction after Oxidation

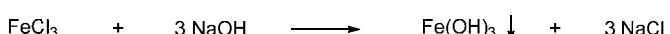
| Entry | Timing of Analysis | HPLC area% | |
|-------|--------------------------------|------------|---------|
| | | 4249.B | EPI-589 |
| 1 | After adding FeCl ₃ | 0.0 | 79.2 |
| 2 | After adding FeCl ₂ | 0.2 | 78.1 |
| 3 | After adding HCl | 26.4 | 57.4 |



Scheme 1 The oxidation reaction of 4249.B as an equilibrium reaction



Scheme 2 Accelerating oxidation of 4249.B to EPI-589 by FeCl_3 & base



Scheme 3 Side reaction of FeCl_3 with Base (NaOH)

酢酸イソプロピル溶液中に溶解した4249.Bを塩化鉄(Ⅲ)で酸化したところ(Entry 1)、その後塩化鉄(Ⅱ)を添加すると、わずかながら原料側の4249.Bが再生成される現象が確認された(Entry 2)。さらに興味深いことに、この反応液に過剰量の塩酸を添加したところ、逆反応が進行し、4249.Bが26.4%（面積百分率）生成した(Entry 3)。本結果は、当該酸化反応がScheme 1に示す平衡反応であることを強く示唆した。

この平衡反応に着目し、われわれは、平衡反応を右にシフトさせる手段を講じれば反応を一気に進行させることができ、第1世代特有の煩雑な分液操作の回数を減じることが可能になると考えた。具体的には、反応を行う際に塩基を投入することで主反応過程で発生する塩酸を捕捉し、平衡反応を右にシフトできるのではないかと考えた。種々検討した結果、2.1当量の塩基（水酸化ナトリウム水溶液）を加えることで反応は右側に進行し、目的とするEPI-589が効率よく生成することが判明した（Scheme 2）。

(2) 塩化鉄(Ⅲ)法の課題とフロー合成技術

前項で述べたように、塩化鉄(Ⅲ)を用いた酸化反応では、塩基を添加することで平衡を生成物側にシフトすることが示された。しかしながら、この手法には一つの大きな課題が存在することが判明した。本反応は塩基添加によりスラリーが発生し、塩基を加えるタイミングによってはFig. 9のようなアクター内部での凝固を引き起こす。

一般的な製造用反応釜でFig. 9のような状態に陥ると、反応釜内部からの取り出しが困難となり、最悪の

場合は反応釜を破壊せざるを得ないような状況になる可能性もある。このため、塩基の添加タイミングは極めて重要であると考え、種々の反応条件検討を実施した。なお、水酸化ナトリウム以外の塩基も検討しているが、その他の塩基を使用したケースにおいても凝固が発生することが判明している。

本反応では、塩化鉄（Ⅲ）による酸化反応が進行すると定量的に塩酸が発生するが、この塩酸を塩基で捕捉することで平衡反応を右にシフトさせる。しかしながら、塩基を加えるタイミングによっては塩酸の発生が十分ではなく、この場合、未反応の塩化鉄（Ⅲ）と水酸化ナトリウム水溶液が反応し、**Scheme 3**に示すような沈殿反応が発生し、目的とする酸化反応が進行せず、反応釜内部からの生成物の取り出しある困難となる。

この結果を受けわれわれは、「適切なタイミングで塩化鉄(Ⅲ)と反応させ、適切な(精密な)タイミングで水酸化ナトリウムと混合する」というプロセスの構築に主眼を置き検討することとした。なお、精密なタイ



Fig. 9 Solidification of the reaction mixture during the oxidation step

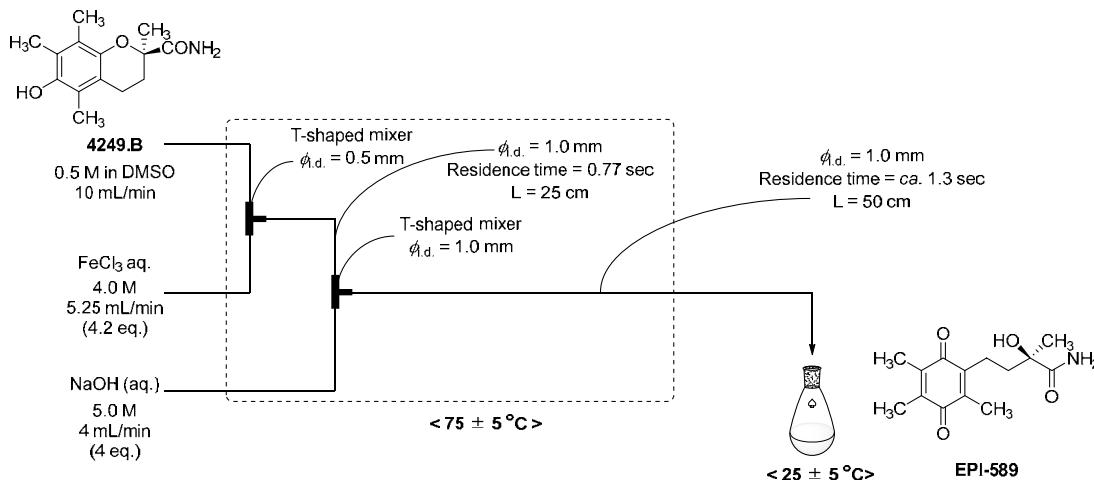


Fig. 10 Flow system of the oxidation step

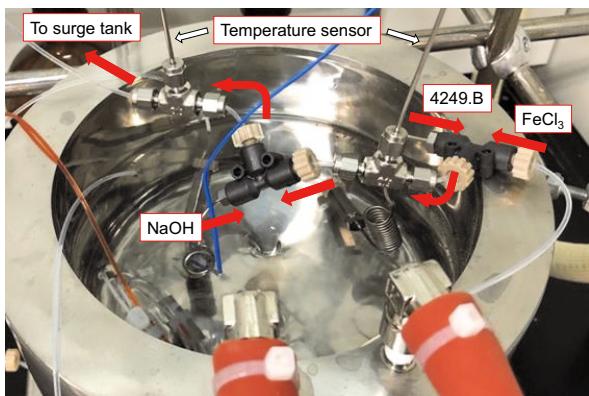


Fig. 11 Flow reactor for the oxidation step

ミングで精密に混合する技術は、フロー合成技術の得意とするところである。そのため、フロー合成の手法を用いて種々検討を実施し、最終的には以下に示す条件で、酸化反応を定量的にかつ安定的に進行させることができたことを見いだした (Fig. 10 および 11)。

具体的には、4249.Bを0.5 MのDimethyl sulfoxide

(DMSO) 溶液として調製し、別途4 mol/Lの塩化鉄 (III) 水溶液を調整する。これらの溶液を各々毎分10 mL/minおよび5.25 mL/minの流速で送液し、一つ目のミキサー（内径0.5 mm）で混合する。混合した溶液は、内径1 mm長さ25 cmのチューブを滞留時間0.77秒で通過させた後、5.0 mol/Lの水酸化ナトリウム水溶液と2つ目のミキサー（内径1.0 mm）で混合し、反応液をフラスコで受けて回収する。この条件では、フローリアクターから排出された溶液は攪拌可能なレベルでのスラリー状態となり、反応の進行が安定して確認された。反応終点到達後の溶液に対しては、後処理として水や少量の酸を添加する形で無機塩を全て溶解させ、最終的にEPI-589の結晶のみが溶液中で攪拌されている状態に誘導することが可能であり、濾過操作のみでEPI-589を選択的に分離・取得できるプロセスとなった。この製造法を第3世代製造法とし、第1世代 (Original process) から第3世代製造法までの製法を比較すると以下のようになる (Fig. 12)。当初は9回以上もの非常に多くの回数が必要とされた分液精製操

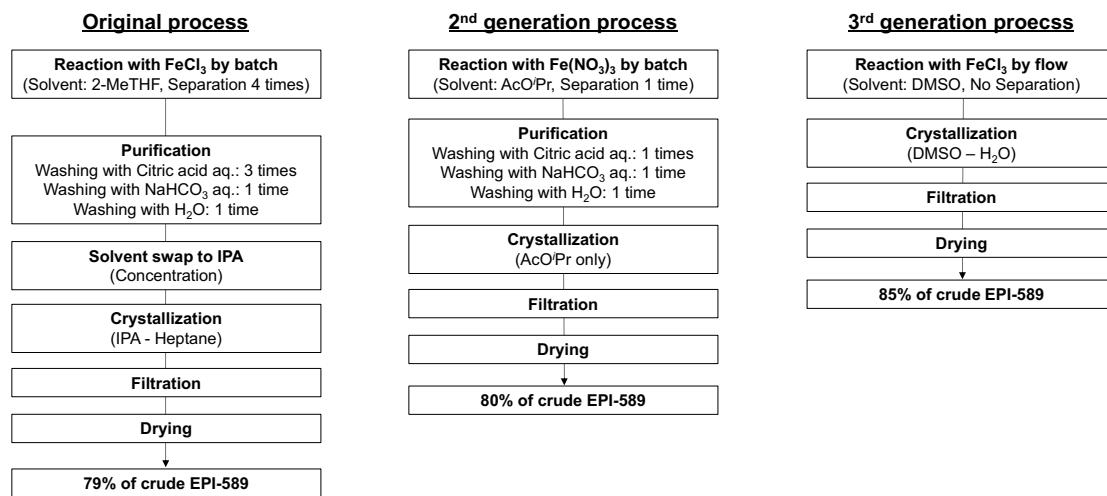


Fig. 12 Comparison of the oxidation step in the original, 2nd & 3rd Processes

作も最終的には省略することができ、フロー反応実施後の液に追加で無機塩溶解用の塩酸および水を添加するだけで良好な品質のEPI-589を取得できることが明らかとなった。また、この製造法によってニトロソアミン (N MBA) が理論上発生しないプロセスを構築することができた。

これらのラボスケールでの検討を元としたmulti-kgでの実証実験ならびにGMP製造への展開を次に述べる。

(3) 第3世代製造法のスケールアップ

前項で塩化鉄(Ⅲ)を酸化剤に用いたフロー合成法によるEPI-589製造法をデザインしたが、ここまで検討は全てグラムスケール(小スケールサイズ)での検討であった。そこで本製造法を用いたGMP製造を実施する前にnon-GMPでmulti-kgスケールで製造を行い、連続生産技術の実証実験を実施することとした。

本製造法はスラリーが発生する反応であることから、閉塞対策としてフローリアクターの内径を10 mmに拡大し、線速度はラボスケールでの検討と同一とし、各々の原料送液速度を100倍にして実施した(Fig. 13, 14, 15, 16)。この実証実験では、フローリアク

ターはフッ素系樹脂の素材であるPFAのチューブとミキサーを接続して実施している。この結果、2時間の連続運転に成功し、運転中は閉塞もなく製造を完了させることができた。

この結果を受けて、上記フローリアクターの基本設計に基づけばさらなるスケールアップ製造が可能であると判断し、GMP製造を実施することとした。

(4) 第3世代製造法によるGMP製造

本開発化合物のGMP製造は、当社と浜理薬品工業株式会社ならびにその関連企業である浜理PFST株式会社との協業で実施することとした。上述のnon-GMP製造は当社設備で実施し、フローリアクター部位はPFAで設計したが、GMP製造にあたっては株式会社北摂化工機製作所の協力を得て耐食性・耐熱性の合金で設備設計した(Fig. 17)。

また、精密な流量制御を実現するにあたりポンプはnon-GMP製造の際と同じ株式会社タクミナのPLシリーズポンプ(PLFYD2-1-TTXX-FWX-A32, Fig. 14)を用い、流量計にはエンドレスハウザージャパン株式会社のコリオリ式流量計Proline Promass A 300

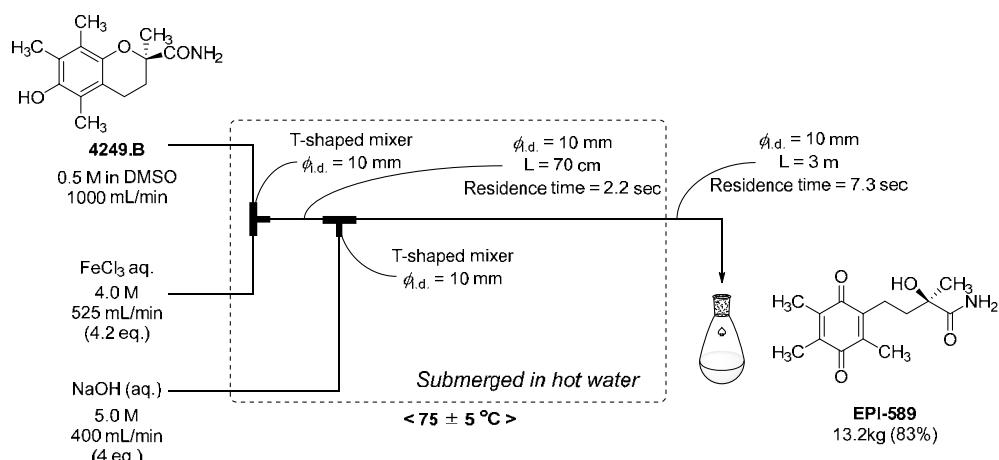


Fig. 13 Multi-kg Scale Manufacturing using a PFA Flow Reactor (Operation Time: 2 hours)



Fig. 14 TACMINA, PL series pump (PLFYD2-1-TTXX-FWX-A32)

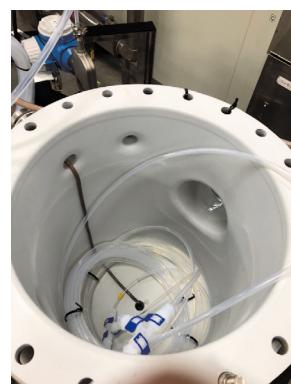


Fig. 15 Inside the installation bath for the flow reactor

(Fig. 18) を用いて製造することとした。

GMP 製造を実施するにあたっては ICH 調和ガイドラインの原薬および製剤の連続生産 (ICH Q13、当時ステップ⁴⁾⁶⁾ を参考にロットの定義などを関係各所と協議の上、設定し製造に挑んだ。フローリアクターから

排出される溶液の受器となるリアクターの容量 (サイズ) により、1ロットサイズは9時間から13時間程度の連続運転で製造する要領で製造・指図記録書を作成し、3ロットに分けて製造した。

最終的に、Fig. 19 に示すように、58.0 kg、74.2 kg、

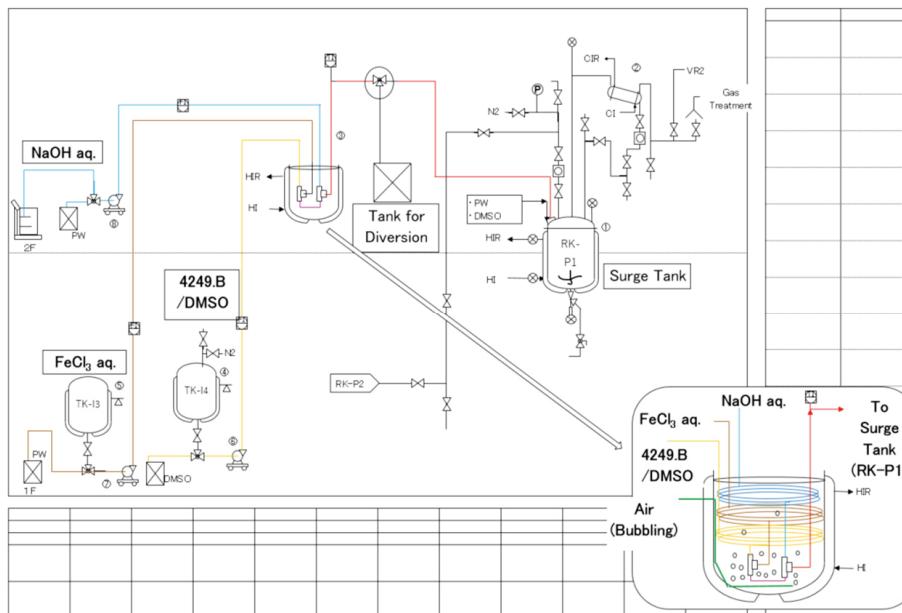


Fig. 16 Blueprint of flow reactor for EPI-589 non-GMP manufacturing



Fig. 17 corrosion-resistant and heat-resistant alloy flow reactor (inner diameter 10 mm)



Fig. 18 Endress+Hauser, Proline Promass A 300, coriolis flow meter

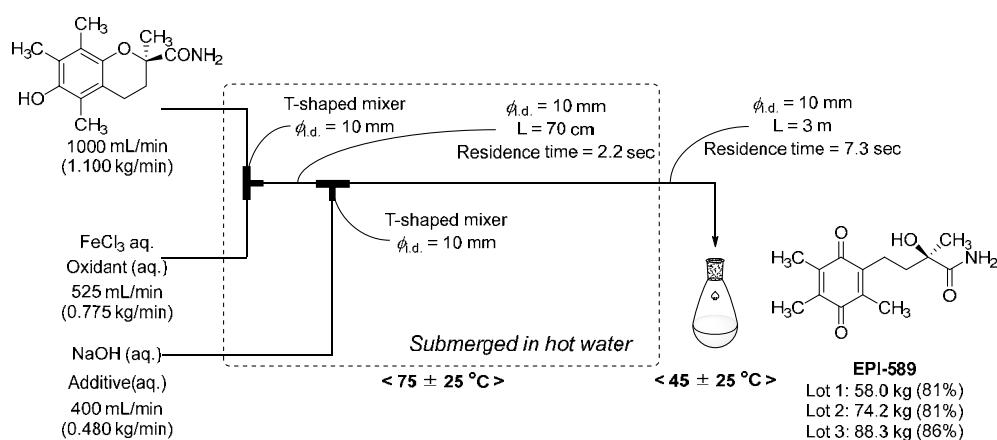


Fig. 19 GMP Manufacturing of the API (EPI-589) using a Flow System

88.3 kgのEPI-589の粗原薬が得られ、これらを最終工程（再結晶操作）に付したところ、いずれも問題のない品質で原薬（Active Pharmaceutical Ingredient, API）を取得することができた。

第3世代製造法開発のまとめ

以上のように当社ではEPI-589の製造法開発において、三成分複合塩の発見に基づく新規光学分割法を確立した。さらに、ニトロソアミン（NMBA）の発生リスクを低減するため、酸化剤を塩化鉄（Ⅲ）に変更し、反応停止のリスクに対応すべく、従来のバッチ型反応器をフロー型反応器への転換を図り、連続生産技術を活用した製造法を確立した⁷⁾。なお、本手法により200 kgを超える目的物の製造に成功したことから、商用生産への実装の確度も高かったが、当社のポートフォリオ戦略上の理由により残念ながら本プログラムは開発中止となった。

さらなる展望

EPI-589の第3世代製造法については、上述のように商用生産に実装可能なプロセスを構築することができたが、廃棄物削減の観点でさらなる製法改良が必要であった（開発中止となる前の状況）。酸化工程における新技術の適用の可能性を模索したところ、医薬品

合成の現場では実用化例の少ない電解酸化法を用いた手法が活用できるのではないかと考えた。実際、数mgスケールではあるが、下記に示すような電解装置（IKA社製 ElectraSyn 2.0）を用いて4249.Bを酸化反応に付したところ、優れた収率でEPI-589に誘導できることを確認した（Fig. 20, Scheme 4）。

電気化学的な手法を用いた製造法開発事例は医薬品業界ではまだ非常に少ないとみられ、今後の開発事例数の増加が期待されるが、スケールアップの際は、電極や電解質の選択、電極近傍での副反応の把握と抑制、そしてスケールアップを可能とする設備設計が必要になると当社は考えている。そのため、一般的なバッチ型反応器でのスケールアップ同様、スケールアップに関する検討項目（スケールアップファクター）が多く存在すると考えられるが、筆者らはこの手法に対してもフロー合成技術と電解酸化法を組み合わせることでスケールアップが容易になると考へた。

なお、この電解酸化法+フロー合成の製造法開発にあたっては、当社とAsymchem Laboratoriesとの協業で実施することとした。種々検討した結果、以下に示すようなシステムを構築し、1 kgのスケールアップ製造に成功している（Fig. 21）。

この電解合成+フロー合成技術で得られたEPI-589の粗原薬は第3世代製造法と同様、最終工程の再結晶操作を経て、高品質の原薬として取得できる（Scheme 5）。

原料である4249.Bを1 kg使用して実施した製造では、



Fig. 20 Anodic oxidation using an ElectraSyn 2.0 apparatus

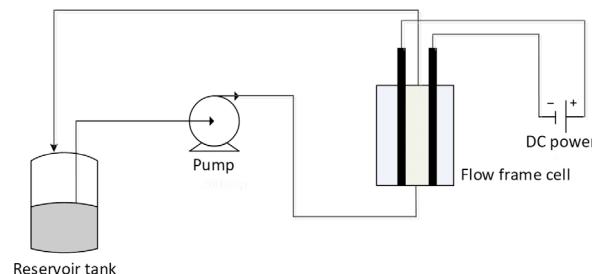
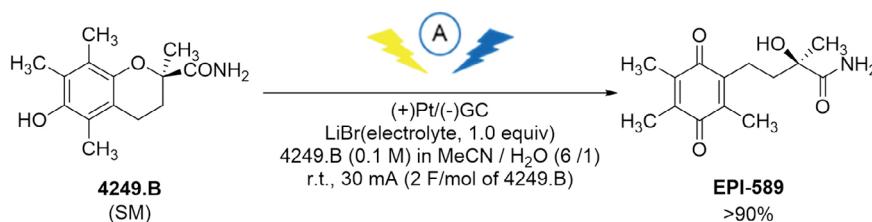
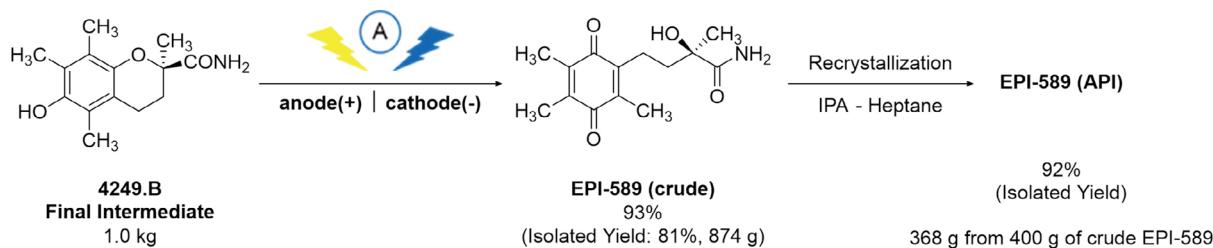


Fig. 21 Set-up of the flow electrochemical reaction using a frame cell



Scheme 4 Feasibility study of the anodic oxidation of 4249.B



Scheme 5 Scale-up and quality confirmation of EPI-589 synthesized by electrochemical process

17.5時間の通電時間でも閉塞することなく、さらなるスケールアップも可能であった⁸⁾。当社では第3世代製造法でEPI-589を申請し、上市後しかるべきタイミングで医療機器の製造販売承認事項一部変更申請（一変申請）で製法変更を当局に届け出したいと考えていたが、前項でも記載の通り、EPI-589の開発中止に伴い、これら電解合成法を用いた製法開発も中止した。

最後に

今回は「連続生産」という技術テーマを切り口に、フロー合成技術が医薬品プロセス開発の分野で活用され、製造技術として実現できた事例を紹介した。連続生産による手法は、従来のバッチ型反応装置だけでは乗り越えられなかった課題を克服できる可能性があり、将来技術として期待される電気化学的手法との親和性も高いことが示された。このように、連続生産・フロー合成技術を用いたアプローチは、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や品質向上に貢献できる可能性がある。今後、本技術を活用した化学プロセスが広く社会実装され、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

- 臼谷弘次, 住友化学, 2024, 69 (2024).
- 岡本秀穂, 橋爪新太, 住友化学, 2001-II, 32 (2001).
- フロー・マイクロ合成研究会, <http://flowmicro.com/index.html> (参照2025/3/19).
- 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, “ICH-M7 潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性(変異原性)不純物の評価及び管理”, <https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0036.html> (参照2025/3/19).
- European Medicines Agency, “Procedure under Article 5(3) of Regulation EC (No) 726/2004 Nitrosamine impurities in human medicinal product”, https://www.ema.europa.eu/en/documents/opinion-any-scientific-matter/nitrosamines-emea-h-a53-1490-assessment-report_en.pdf (参照2025/3/19).
- 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, “ICH-Q13 連続生産”, <https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0097.html> (参照2025/3/19).
- H. Usutani *et al.*, Org. Process Res. Dev., ASAP.
- H. Usutani *et al.*, Org. Process Res. Dev., Under Review.

PROFILE



橋本 和樹 *Kazuki HASHIMOTO*

住友ファーマ株式会社 R&D本部
R&Dマネジメント部
CMCマネジメントグループ
グループマネージャー
博士（薬科学）



臼谷 弘次 *Hirotsugu USUTANI*

住友ファーマ株式会社 R&D本部
プロセス研究ユニット
グループマネージャー（執筆時）
博士（工学）

欧洲連合(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の様式の変遷と今後の発展—その2



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 2

In Part 1 of this article, the changes in the format of the dossier under the Plant Protection Product (PPP) Directive 91/414/EEC were summarised, covering its development from early versions to the introduction of OECD dossier format. Under the PPP Regulation 1107/2009, the submission of a dossier was required for the renewal of approval of an active substance (AS) as well as for the approval of an AS. In Part 2, further changes introduced under the PPP Regulation 1107/2009 are outlined, including the provision of structured data using harmonised templates, electronic submission of summaries of test results, and other relevant information.

はじめに

前回は欧州連合 (European Union: EU) でのドシエ (Dossier) の様式 (Format) の改訂を植物保護製品 (Plant Protection Product: PPP) 指令 (Directive) 下で経済協力開発機構 (Organisation for Economic Co-operation and Development: OECD) ドシエ様式の導入までを概説した。PPP指令に置き換わったPPP規則 (Regulation) 下では、活性物質 (Active Substance: AS) の承認 (Approval) だけでなく承認更新 (Renewal of approval) でもドシエの提出が必要になった。また PPP規則下でデータ要求が修正されたことでOECDドシエ様式そのまでのドシエ作成が難しくなった。そのためEUではOECDドシエ様式にさらなる改訂や追加を行ったドシエ様式を使用するようになった。さらに2021年からドシエの提出はドシエ提出用の特別なフォーマットとソフトウェアで実施されるようになった。

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上、ソフトウェアを使用したドシエの作成ではソフトウェアへの情報の入力の手間

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

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

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におけるPPPのAS承認/承認更新について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。

本稿ではその蓄積をもとに、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概説する。

最近使用されている構造化され調和した様式や試験成績概要の電子的提出などについても、ドシエ提出用のフォーマットとソフトウェアを用いたドシエ提出とともに概説する。また、構造化され調和したテンプレートへの情報入力や試験成績概要の電子的提出により将来の承認更新ドシエ作成の労力と費用削減が可能になってきたことやドシエ作成以外の利用も説明する。

OECDドシエ様式導入後のEUでのドシエ様式の改訂

その1¹⁾で概説したように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/EEC²⁾下では、2004年10月8日付文書Sanco/10518/2004「指令91/414/EEC附属書（Annex）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する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³⁾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様式のドシエが既に引き受けされていることも記されていた。

OECD加盟国間でのデータ要求項目の違いがあるため、ドシエが完全かどうかの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のドシエガイダンス（Dossier Guidance）⁴⁾の別表（Appendix）には掲載されておらず、各国もしくは国グループの規制当局（regulatory authorities）で必要に応じて作成するとされた。

2004年10月8日付文書Sanco/10518/2004第3改訂には、OECD番号システム（OECD numbering system）を使用したチェック用のフォームの存在が示され、これらのフォームは2005年1月1日から使用することも記載されていた。新規ASに関しては既に使用してよいと記載されていた。このチェック用のフォームはOECD番号システムを使用しており、EUのデータ要求にないデータ項目も表示されていることとEU用のドシエのチェックの助けになるようにEUの番号システムも含まれているが、2005年1月1日からはドシエはOECD番号システムを使用して提示することが記載されていた。

実際に公表された化学物質ASに対応するデータ要求項目チェック用フォーム「ドシエ完全性チェックに使用のフォーム－パート3：評価フォーム3：附属書IIA：試験報告書」⁵⁾と化学物質AS含有製品に対応するデータ要求項目チェック用フォーム「ドシエ完全性チェックに使用のフォーム－パート4：評価フォーム4：附属書IIIA：試験報告書」⁶⁾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⁾の文書Oの3番目と4番目のフォームをOECDドシエガイダンスの別表6に表示のOECDデータポイント番号と情報/試験タイトルに従って再構成したものであった。OECDの番号に対応するEUの番号がないところには「#」が示されていた。

化学物質用のOECDドシエガイダンスとは異なり、微生物用ドシエガイダンス⁸⁾およびフェロモンとその他情報伝達物質用ドシエガイダンス⁹⁾では、チェック用のフォームである文書Oの3番目と4番目のフォーム

が提供されていた。EUでの微生物用ドシエのチェック用フォームに関しては、化学物質用ドシエのチェック用フォームと同様のOECD番号とEU番号を併記したフォームが微生物ASに対応するデータ要求項目チェック用フォーム「ドシエ完全性チェックに使用のフォーム－パート3：評価フォーム3：附属書IIIB：試験報告書」¹⁰⁾と微生物AS含有製品に対応するデータ要求項目チェック用フォーム「ドシエ完全性チェックに使用のフォーム－パート4：評価フォーム4：附属書IIIB：試験報告書」¹¹⁾として作成、公表された。しかしながら、EUではフェロモンとその他情報伝達物質は化学物質ASに含まれるため、フェロモンとその他情報伝達物質用ドシエに特定したチェック用フォームは作成されなかった。

PPP指令91/414/EECのPPP規則1107/2009による置き換えに伴うドシエ様式の改訂

PPP指令91/414/EECは、2009年11月24日に官報（Official Journal: OJ）に公表されたPPP規則1107/2009¹²⁾により2011年6月14日から無効化された（規則1107/2009第83条）。PPP規則1107/2009は2011年6月14日から適用されることになった（規則1107/2009第84条）。PPP指令が継続して適用される経過措置（transitional measures）とその条件が規定された（規則1107/2009第80条）ので、経過措置が適用される場合以外はPPP規則1107/2009が適用された。

PPP指令91/414/EEC 附属書で設定されていた規定はPPP規則1107/2009の発効日から18ヵ月以内に欧州委員会（European Commission）により採択される別の法的文書に移行することになり、ASデータ要求とPPPデータ要求の規定は、ASデータ要求規則（Regulation on data requirements for AS: AS Data Requirement Regulation）とPPPデータ要求規則（Regulation on data requirements for PPPs: PPP Data Requirement Regulation）として2011年6月14日までに採択することになった（規則1107/2009第84条(b)(c)）。2011年6月11日にOJ公表されたASデータ要求規則544/2011¹³⁾とPPPデータ要求規則545/2011¹⁴⁾はPPP指令91/414/EEC附属書IIとIIIそれぞれの内容を実質的な変更なく引き継いだ。そのためOECDドシエガイダンスおよび微生物用ドシエガイダンスの別表6のパート4とパート5に掲載のEUのデータ要求項目に関する変更はこの時点では生じなかった。

PPP指令91/414/EECではデータ要求に対応する情報以外でドシエに含める情報に関して特に規定はなく、既存ASの審査に関わる規則やドシエ作成ガイドラインでドシエに含める情報が示された。PPP規則1107/2009下で規定されたドシエに含める情報にはPPP指令91/414/EECに関連した規則で示された情報

と同じ情報も含まれていたが、新たな情報も追加された（規則1107/2009第8条）。

PPP規則1107/2009下では、承認ASの例外（derogations）として低リスクAS、基本物質（Basic substances）と代替候補（Candidates for Substitution: CfS）が新たに追加された。

低リスクASはPPP規則1107/2009附属書IIのポイント5の判断基準に該当したAS（規則1107/2009第22条(2)、附属書IIポイント5）、CfSは附属書IIのポイント4の判断基準1つ以上に該当したAS（規則1107/2009第24条(1)、附属書IIポイント4）であるが、ドシエに関する規定はPPP規則1107/2009第8条が適用される（規則1107/2009第22条(2)、第24条(2)）。

しかしながら、基本物質にはPPP規則1107/2009第8条は適用されない。従って基本物質に関しては、通常の承認申請ドシエと同じ様式のドシエの作成と提出は要求されない。

基本物質は、以下の条件に該当するASで承認期間に制限がない（規則1107/2009第23条(1)(a)(b)(c)(d)）。

- ・懸念物質（a substance of concern）ではない
- ・内分泌擾乱、神経毒性、免疫毒性影響を生じるような固有の性質がない
- ・主な使用は植物保護を目的とした使用ではないが、それでも直接もしくはその物質と単純な希釈剤から構成される製品として使用で植物保護に有用
- ・植物保護製品として上市されていない

承認申請に添付される情報は通常の承認申請とは異なり、以下の情報である（規則1107/2009第23条(3)(a)(b)）。

- ・その基本物質の使用を規制するその他の共同体法に従って実施されたヒトもしくは動物の健康、もしくは環境に生じ得る影響に関する評価
- ・ヒトもしくは動物の健康、もしくは環境に生じ得る影響に関するその他の関係情報

基本物質の承認申請用のテンプレートは、2013年4月3日付文書SANCO/10363/2012「規則1107/2009第23条に従って承認される基本物質の申請手順に関する作業文書」第7改訂¹⁵⁾の附属書Iに示された。

この作業文書中の記載によるとこのテンプレートはASの評価報告書（Assessment report）の構造を基にしていた。テンプレートに含まれている項目（item）でも全てが関連性あるものではなく、裏付けとなるデータを要求するものでもなかった。申請者がある項目に関して適用されない（not applicable）、もしくは適切でない（not appropriate）と考えれば、「適用されない」と記しなぜそう考えるかの理由を付けるだけにできた。各要求項目に関する説明は作業文書中に示されていた。

Table 1に示すように基本物質の承認申請用のテンプレートで示されている文書やデータ要求は化学物質AS用ドシエと比べるとかなり少なく、形式も簡略化されていた。ASデータ要求規則544/2011やPPPデータ要求規則545/2011でのデータ要求より要求項目が少なかった。物質が直接もしくは物質と単純な希釈剤から

Table 1 Documents (or information to be included in the corresponding Documents) and sections set out as data requirements, which are indicated in the templates provided in the dossier guidelines/guidance for chemical ASs and in the working document for basic substances

| Chemical AS (1663/VI/94 Rev.8/OECD) | | Information to be included in Doc A | Basic substance (SANCO 10363/2012 Rev.7) |
|---|--|---------------------------------------|--|
| Doc A to J | | | 1 Purpose of the application |
| Doc M (Tier II) | | Information to be included in Doc D-1 | 2 Identity of the substance/product as available on the market and predominant use |
| AS | PPP | | 3 Uses of the substance and its product |
| 1 Identity | 1 Identity | 2 | 4 Classification and labelling of the substance |
| 2 Physical and chemical properties | 2 Physical and chemical properties | 3 | 5 Impact on human and animal health (substance/product) |
| 3 Further information | 3 Data on application | AS only | 6 Residues (Title only) |
| 4 Analytical methods | 4 Further information | | 7 Fate and behaviour in the environment (Title only) |
| - (No section allocated) | 5 Analytical methods | | 8 Effects on non-target species (substance/product not indicated) |
| 5 Toxicological and metabolism studies | 6 Efficacy data | | 9 Overall conclusions with respect of eligibility of the substance to be approved as basic substance |
| 6 Residues in or on treated products, food and feed | 7 Toxicological studies | | Annex I List of references relied on |
| 7 Fate and behaviour in the environment | 8 Residues in or on treated products, food and feed | | |
| 8 Ecotoxicological studies | 9 Fate and behaviour in the environment | | |
| 9 Summary and evaluation of Sections 7 and 8 | 10 Ecotoxicological studies | | |
| 10 Classification and labelling | 11 Summary and evaluation of Sections 9 and 10 | | |
| Doc N (Tier III Over all summary) | 12 Further information (inc. Classification and labelling) | | |
| Doc N (Tier III List of endpoint) | | | |
| Doc L (Tier I Reference list) | | | |
| Doc L (Tier I Quality check) | | | |

The arrows indicate how each document or information included in each documents of Chemical AS corresponds to the documents of the Basic substance. The red arrows represent those related to part of the documents belongs to Doc A-J, while the blue arrows indicate those related to Doc L or N, or particular section of Doc M. Although 'Efficacy data' is not explicitly stated in the headings or points under each headings of the Basic substance template, if it is to be included, it would correspond to section 3, which is represented by a dashed arrow.

構成される製品で使用されるため、ASと製品のデータでテンプレートが分かれていなかった。支援証拠書類 (Supporting Documentation) である文書A-Jに該当する情報の大部分が要求されていなかった。ドシエの階層 (Tier) II概要 (summary) と階層III概要と一緒にして簡潔にした概要に階層Iの試験報告書等のリストに相当するリストを加えたものが基本物質ASの申請書類であった。評価報告書の構造を基にしているため、階層I品質報告書は含まれていなかった。

基本物質の承認申請用のテンプレートSANCO/10363/2012第7改訂は後に2014年3月21日付第9改訂¹⁶⁾で更新され、附属書Iのテンプレートに若干の変更がなされた。

PPP指令91/414/EEC下では、ドシエで提出する情報として文献調査報告書 (Literature Review Report) の必要性は明確に記載されていなかった。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)¹⁷⁾もしくは1995年1月31日付第6改訂¹⁸⁾では、申請者がその存在を知っているが提出しない試験報告書や文献は、提出する試験報告書や文献とは別のリストに掲載すると記載されていたが、文献調査や調査結果の報告書などは要求されていなかった。ドシエ作成ガイドライン1663/VI/94の1998年4月22日付第8改訂やOECDのドシエガイド、微生物用ドシエガイドおよびフェロモンとその他情報伝達物質用ドシエガイドでは、この別リストの作成にあたって申請者は詳細な文献調査を実施しなければならないと記載されていた。リスト作成日、調査したデータベースの特定、調査対象の年月日の範囲、言語の制約を課

した場合はその制約、そして文献調査に使用したキーワードを表示すると記載されていた。しかしながら、文献調査に関わる情報の報告例は上記のガイドラインやガイドライン中には示されていなかった。

PPP規則1107/2009下のドシエに関する規定では、ASおよびその関連代謝物 (relevant metabolites) に関する健康、環境および非標的生物への副次的影響に関する文献で論文審査を受けた科学的公表文献 (Scientific peer-reviewed open literature) と歐州食品安全機関 (European Food Safety Authority: EFSA) により定められ、ドシエ提出日から過去10年内に公表の文献は、申請者によってドシエに追加とされている (規則1107/2009第8条(5))。

2011年2月24日付採択のEFSAのガイド「規則1107/2009下の農薬活性物質承認での論文審査を受けた科学的公表文献の提出」¹⁹⁾に論文審査を受けた科学的公表文献の特定や選別に関する指示とドシエ中でどのように報告するかが示されている。このガイドには調査過程の報告用などの表も提示されている。このガイドに従って作成する文献調査報告書に掲載するセクションと表をTable 2に示す。

ガイドの表4と表5にリストした文献の全文の写しはドシエ中では文書Kとして提出し、文献調査報告書も文書Kとして提出するとされた。

なお、基本物質に関してはPPP規則1107/2009第8条のドシエに関する規定は適用されないので、2011年2月24日付採択のEFSAのガイドに従った文献調査報告書の作成は要求されていない。

Table 2 Sections and tables to be contained in the literature review report, as specified in the Guidance of EFSA approved on 24 February 2011

| Section number | Section title, content and tables to be included |
|----------------|--|
| 1 | Title |
| 2 | Authors of the review |
| 3 | Summary: a brief summary indicating the purpose of the report, the methodology employed and the results obtained. |
| 4 | Protocol, which should contain: <ul style="list-style-type: none"> A statement of the objective of the review (i.e. to provide information on side effects of (a) determined active substance(s), metabolite(s), plant protection product(s)); <u>Table 1</u>, The criteria for relevance with which decisions to select studies in the dossier were made. |
| 5 | Search methods and results , including a descriptive summary, together with: <ul style="list-style-type: none"> <u>Table 2</u>, which reports the search process for scientific peer-reviewed open literature in bibliographic databases; A structured text list documenting any searches and related results performed in sources of peer-reviewed literature other than bibliographic databases |
| 6 | Results of the study selection process , including a descriptive summary, together with: <ul style="list-style-type: none"> <u>Table 3</u>, reporting the results of the study selection process, for each data requirement or group of data requirements searched; <u>Table 4</u>, reporting the bibliographic references to all relevant studies and studies whose relevance remains unclear after detailed assessment for relevance of full-text documents (i.e. the second step of the selection process), ordered by data requirement(s); <u>Table 5</u>, reporting the bibliographic references to all relevant studies and studies whose relevance remains unclear after detailed assessment for relevance of full-text documents (i.e. the second step of the selection process), ordered by author(s); <ul style="list-style-type: none"> → Copies of the full-text documents listed in Table 4 and Table 5 should be provided with the dossier (document K). <p>These copies should be placed within the subfolders that contain studies relevant to the data requirements for which the full-text document has been found relevant.</p> <p>If studies are relevant to more than one data requirement, only one copy of the corresponding full-text document should be provided, but cross references would need to be inserted in the other folders for which the full text document is considered relevant.</p> <p>Relevant full-text documents should preferably be provided in English; however, official EU languages would be accepted.</p> <p>Relevant full-text documents in non-EU languages should be translated to English.</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Table 6</u>, reporting the bibliographic references to studies considered non-relevant after detailed assessment of full-text documents (i.e. second step of the selection process). |

基本物質以外のASに関しては、規則1107/2009下で審査される承認申請ドシエもしくは承認条件修正申請ドシエは、当初はOECDドシエガイダンスもしくは微生物用ドシエガイダンスに従って作成された。

規則1107/2009下で審査されることになった承認更新 (PPP指令91/414/EEC下ではAnnex I 収載が承認を意味したので、Annex I Renewal, AIR) 第2グループのASであるAIR2の審査手順は2010年12月8日にOJ公表された承認更新審査手順規則1141/2010²⁰⁾により規定された。

承認更新で審査されるドシエは補足ドシエ (supplementary dossier) と称され、最初の承認申請の際に提出したドシエにその後の更新を含めた初回承認ドシエ (original dossier) に加えるものであった（規則1141/2010第9条）。ドシエの提出期限はそれぞれのASについて附属書Iの表中に設定された日（2012年2月29日、5月31日、8月31日のいずれか）までに提出とされた（規則1141/2010第9条(3)、附属書I）。規則1141/2010に従って審査されるAIR2のASに関して作成されたガイダンス文書SANCO/10387/2010の2010年10月28日付第8改訂²¹⁾でドシエ様式はSanco/10518/2005の2005年6月27日付第5改訂²²⁾に従うとされていた。Sanco/10518/2005第5改訂では化学物質はOECDドシエガイダンス2005年5月付第2改訂を使用、微生物はOECD微生物用ドシエガイダンス2004年2月付版を使用と記載されていたので、AIR2の承認更新で提出される補足ドシエはOECDドシエ様式に従って作成された。

PPP規則1107/2009下では、ASの承認、承認条件修正もしくは承認更新で提出された概要ドシエは第63条の機密保持 (Confidentiality) の規定に従って機密扱い (confidential treatment) が要求され、その要求が正当と示された情報を除いてはEFSAが公表することとなった（規則1107/2009第10条、第16条）。ただし基本物質の承認申請に関しては概要ドシエへのアクセスを規定したPPP規則1107/2009第10条が適用されるとの規定がない（規則1107/2009第23条）ので、基本物質の承認申請書類は基本物質以外のASのドシエと同じような形では公表されなかった。

ASの承認、承認条件修正ドシエを評価する審査担当加盟国 (Rapporteur Member State: RMS) が作成する評価報告書草案 (Draft Assessment Report: DAR) に関する機密扱いが要求される部分を除いてはEFSAが公表することとなった（規則1107/2009第12条(1)）。ただし実際に機密扱いが要求される部分を除いたDARがEFSAのサイトに公表され、直接ダウンロードできるようになるまでには少し時間を要した。なお基本物質に関しては、審査手順が基本物質以外のASとは異なるためRMSが作成するDARに相当する文書が存在しない。

DARに関しては、PPP指令91/414/EEC下でも

EFSAが審査に参加するようになってからEFSAでDARを受領後にDARの入手可能を公表し、機密扱いが要求される部分を除いてはEFSAに要請があればDARを入手可能にしていた。この規定は既存第3段階審査作業実施の詳細を規定した規則1490/2002²³⁾により導入された（規則1490/2002第11条(3)）。規則1490/2002には既存第2段階と第3段階の審査作業実施詳細を規定した規則451/2000²⁴⁾への修正も含まれており、同様の規定が既存第2段階ASにも適用された（規則1490/2002第20条(1)、規則451/2000第8条(6)）。既存第4段階ASでも同様の規定が既存第4段階審査作業実施の詳細を規定した規則2229/2004²⁵⁾で示されていた（規則2229/2004第24条(5)）。PPP指令91/414/EEC下の新規ASに関しては特に規定はなかったが、EFSAが審査に加わった新規ASでは既存第2段階以降のASでの審査手続きが準用されていたので、同様に機密扱いが要求される部分を除いてはEFSAに要請があればDARは入手可能であった。

PPP規則1107/2009下では、DARは機密扱いが要求される部分を除いては公表されるので、PPP指令91/414/EEC下のようにEFSAに要請して入手する必要はなくなった。

ASの承認更新ドシエのRMSが作成する評価報告書はAIR2の審査手順を規定した承認更新審査手順規則1141/2010で更新評価報告書 (Renewal Assessment Report: RAR) と称され（規則1141/2010第14条(1)）、機密扱いが要求される部分を除いてはEFSAに要請があればRARを入手可能にすると規定（規則1141/2010第15条(2)）していたが、実際には機密扱いが要求される部分を除いたDARがEFSAのサイトから直接ダウンロードできるようになってからはPPP規則1107/2009下のDARと同様に機密扱いが要求される部分を除いてはEFSAのサイトに公表された。

AIR2の評価報告書に関しては、ガイダンス文書SANCO/10387/2010の2010年10月28日付第8改訂でRMSが作成するRARのフォーマットは、ASの承認等のDARのフォーマットのガイドラインに従うとされた。元のDAR、初回承認申請評価の複雑さ、新しく提出のデータの程度と性質および必要とされた評価によってRMSは完全な評価報告書を新しく作成するか、存在するDARへの補遺 (addenda) を作成するか選択できた。しかしながら評価報告書の第1巻 (Volume) については完全に更新した版が作成されなければならず、第1巻にはエンドポイントリスト (List of endpoint) を含めなければならなかった。またRARの結論はPPP規則1107/2009第4条に関わる要求を満たしているかどうかについて対応されていなければならなかった。

PPP規則1107/2009下では附属書IIに承認基準 (criteria for the approval) が設定され、附属書IIに従ってASは承

認めなければならないとされた（規則1107/2009第4条）。PPP規則1107/2009設定の承認基準に対してRMSが評価実施するためのテンプレートが2012年6月1日付文書SANCO/11114/2012「評価報告書の第1巻のレベル3に関して使用するテンプレート」²⁶⁾として作成、公表された。このテンプレートは承認更新審査手順規則1141/2010で審査される承認更新ASの評価報告書および2012年6月1日以降に承認申請が提出されたASの評価報告書に使用とされた。

ドシエ評価と報告書作成のガイドライン1654/VI/94第7改訂²⁷⁾やこの文書に基づいて作成された化学物質用OECDモノグラフ（Monograph）ガイダンス²⁸⁾や微生物用モノグラフガイダンス²⁹⁾で提示された第1巻のレベル3には三つの項目（Point）が示されていただけであった。OECDのモノグラフガイダンスではその三つの項目と対応する表題は以下の通りであった。

3.1 提案された決定の背景

3.2 提案された決定

3.3 決定延期や承認もしくは登録に必要に応じて付与される条件や制限の合理性

2012年6月1日付文書SANCO/11114/2012では上記の評価報告書第1巻レベル3下の三つの項目の下に下位項目を設定するとともに承認基準に加えてCfS基準や低リスクAS基準への合致の評価用テンプレートも提示した。項目3.1下に設定された下位項目をTable 3に示す。これらの下位項目のうちのいくつかはDARやRARに基づいて作成されるEFSA結論（EFSA Conclusion）の中で扱う論点に対応していた。

このようにPPP規則1107/2009が2011年6月14日から適用されてからもしばらくは、OECD様式のドシエや評価報告書が適用されない基本物質を除いては、ドシエや評価報告書は基本的にOECD様式に従って作成された。PPP規則1107/2009適用前と異なるのは、ドシエにPPP規則1107/2009で新たに規定された文献調査報告書が必要となり、評価報告書の第1巻レベル3で使用するテンプレートが設定された程度であった。

ASデータ要求規則とPPPデータ要求規則の置き換えに伴うドシエ様式の改訂

現在の科学知識を考慮してデータ要求規則を修正する規定（規則1107/2009第78条(1)(b)）に従い、ASデータ要求規則544/2011およびPPPデータ要求規則545/2011は、2013年4月3日にOJ公表されたASデータ要求規則283/2013³⁰⁾とPPPデータ要求規則284/2013³¹⁾それぞれにより無効化された（規則283/2013第2条、規則284/2013第2条）。規則544/2011と規則545/2011それぞれについて継続して適用される経過措置とその条件が規定された（規則283/2013第3条、第4条、規則284/2013第3条、第4条）。経過措置が適用される場合以外は適用日以降は規則283/2013もしくは規則284/2013が適用されることとなった。化学物質ASデータ要求や化学物質AS含有PPPデータ要求に関しては内分泌攪乱性などデータ要求の追加やその他の追加/変更があったが、微生物ASや微生物AS含有PPPに関するデータ要求では変更はほとんどなかった。

化学物質ASデータ要求では、ASデータ要求規則544/2011で「9. 環境への影響に関する概要と評価」となっていた項目がASデータ要求規則283/2013では「9. 文献データ（Literature data）」に変更された。化学物質AS含有PPPデータ要求では、PPPデータ要求規則545/2011で「11. セクション 9と10の概要と評価」となっていた項目がPPPデータ要求規則284/2013では「11. 文献データ」に変更された。AS、代謝物および分解もしくは反応生成物、そしてAS含有PPPに関して論文審査を受けた科学的公表文献から関係する全てのデータの概要がこの文献データと題したデータ要求項目下で提出が要求された。

ASデータ要求規則283/2013とPPPデータ要求規則284/2013は、OJ公表日2013年4月3日の20日後の2013年4月23日に発効、2014年1月1日から適用となった（規則283/2013第5条(1)(2)、規則284/2013第5条(1)(2)）。2016年1月1日以降に承認期間が満了するASの承認

Table 3 Subsections in the template to be used for assessment reports regarding Level 3 of Volume 1

| Subsection | Title | Corresponding issue in EFSA Conclusion |
|------------|---|---|
| 3.1.1 | Proposal on acceptability against the decision-making criteria – Article 4 and Annex II of Regulation (EC) No 1107/2009 | |
| 3.1.2 | Proposal – Candidate for Substitution | |
| 3.1.3 | Proposal – Low risk active substance | |
| 3.1.4 | List of studies to be generated, still ongoing or available but not peer reviewed | List of studies to be generated, still ongoing or available but not peer reviewed |
| 3.1.5 | Issues that could not be finalised | Issues that could not be finalised |
| 3.1.6 | Critical areas of concern | Critical areas of concern |
| 3.1.7 | Overview table of the concerns identified for each representative use considered | Overview of the concerns identified for each representative use considered |
| 3.1.8 | Area(s) where expert consultation is considered necessary | |
| 3.1.9 | Critical issues on which the Co-RMS did not agree with the assessment by the RMS | |

更新に適用されることとなった（規則283/2013第5条(2)、規則284/2013第5条(2)）。

承認更新第3グループであるAIR3の承認更新ASは2012年7月27日にOJ公表された遅くとも2018年12月31日に承認期限が満了するASの承認更新手順と評価の目的で加盟国を振り分ける規則686/2012³²⁾で示された。AIR3以降の承認更新に関しては、2012年9月19日にOJ公表され、2013年1月1日から適用となった承認更新手順規則844/2012³³⁾下で実施となった。承認更新手順規則844/2012下では、承認期限日の3年前までに承認更新申請書を提出、承認更新申請書が期限までに提出されている場合に承認期限日の30カ月前までに補足ドシエを提出となっていた（規則844/2012第1条(1)、第3条(1)、第6条(1)(3)）。

規則686/2012の公表時点ではAIR3のASの中には承認期限が2016年1月1日より早いASも存在した。文書SANCO/2012/11284「作業文書草案 – AIR3更新プログラム」³⁴⁾に示されているように、一部のASを除いては規則686/2012の公表後に承認期限を延長する規則によりAIR3のASの承認期限が延長された。規則686/2012の公表時にはAIR3のASは2013年1月1日から2018年12月31日の間に承認期限満了となっていたが、AIR3の中での最初のグループのドシエ提出期限である承認期限日の30カ月前が2014年1月31日になるよう承認期限が延長された。また承認期限が2016年1月1日より早かったASは承認更新しないことが事前に連絡されていない限りは承認期限が2016年1月1日より後になるように2012年中に承認期限が延長された。

2014年1月1日からASデータ要求規則283/2013とPPPデータ要求規則284/2013のデータ要求が適用されることにより2014年1月1日以降に提出するドシエではOECDドシエガイダンスの附属書6のパート4とパート5に掲載されていないデータ要求項目を含めて作成しなければならなくなつた。

データ要求項目の更新に対応して文書SANCO/10181/2013「規則283/2013と規則284/2013に従った新規化学活性物質および化学活性物質の承認更新のドシエ作成に関する申請者へのガイダンス文書」2013年5月13日付第2.1改訂³⁵⁾が化学物質AS用として発行された。このガイダンス文書はAIR3以降の承認更新、および承認申請で2014年1月1日以降に提出されるドシエに適用されることになった。

このガイダンス文書の別表A「提出に含める文書の説明」にはドシエに含める概要文書および支援証拠書類が表で示されていた。この表ではOECD文書名と改訂EU文書名が文書の表題と共に示されていた。

PPP指令91/414/EEC下では附属書IIにASに関するデータ要求、附属書IIIにPPPに関するデータ要求が提示されており、それぞれの附属書でパートAが化学物

質ASもしくは化学物質AS含有製品のデータ要求、パートBが微生物ASもしくは微生物AS含有製品のデータ要求になっていた。そのため化学物質ASや化学物質AS含有製品に関しては、EUのデータ要求に対応したEU番号システムはIIA 1.1やIIIA 1.1のように表示されていた。OECDドシエ様式で使用するOECD番号システムも同様にIIA 1.1やIIIA 1.1のように表示されていた。しかしながら規則1107/2009下ではデータ要求規則が附属書ではなく、独立した規則で規定されることになったため、化学物質ASには「IIA」に代えて「CA (Chemical Active)」、化学物質AS含有製品には「IIIA」に代えて「CP (Chemical Product)」と表示するようになり、ドシエ中でOECD番号システムとは異なる番号システムが使用されるようになった。

MS Wordで作成のテンプレートが文書J、階層II概要である文書M、階層III概要である文書N、そしてチェック用のフォームである文書Oの内ASデータ要求とPPPデータ要求に対応した2種について添付されていた。これらのテンプレートでは表紙 (cover page) の後に更新履歴 (version history) のページが設けられていた。

文書Lの構成要素である階層Iの試験報告書等のリストである参照リスト (Reference list) に関してはガイダンス文書SANCO/12580/2012「規則1107/2009第60条に従った試験リスト作成のガイダンス文書」2013年5月17日付第3.1改訂³⁶⁾が存在したため、「参照リスト (SANCO/12580/2012中のガイダンスを反映)」が補注 (additional notes) に表示され、リストのテンプレートは添付されていなかった。ガイダンス文書SANCO/12580/2012第3.1改訂で示された参照リストの様式はOECDドシエガイダンスで示された様式から幾分変更されていた。OECD様式には存在しなかった列「脊椎動物での試験」と「データ保護を要求する理由」が追加され、その他にも小さな変更があった。脊椎動物での試験かどうかを表示する列の追加はPPP規則1107/2009で新たに規定された脊椎動物を使用する試験の共有（規則1107/2009第62条）によるものと思われる。

文書Lの構成要素であった階層I概要や階層I品質報告書に関しては、附属書Aの表下の注釈に「文書L 階層I概要は要求されない (OECDの試験成績概要は以前の階層I概要に掲載されていた情報を全て含む)」と表示され、附属書Aに含まれていなかった。つまり階層I概要は提出に含める文書ではなくなつた。

文書Mのテンプレートには、ASデータ要求規則283/2013とPPPデータ要求規則284/2013での新しいデータ要求項目番号と表題を表示したテンプレートが製品のセクション6である効力を除いてはセクションごとに用意されていた。しかしながらこれらのテンプレート中には、個々のデータ要求項目下にどのように

記載するかを示す説明はほとんどなかった。実際の記載例も含まれていなかった。

効力データに関してはASの承認更新でも新規承認でも不要で製品のセクション3「施用に関するデータ」に効力の概要が要求されていると示されていた。製品のセクション3の文書Mのテンプレートには、後述の2012年11月付文書SANCO/12592/2012「評価報告書に使用するテンプレート」初版³⁷⁾からのガイダンスということで評価報告書第1巻レベル2のフォーマットの項目2.3「施用に関するデータと効力」下に示されているガイダンスに類似した文章とそのガイダンスで参照されていた以下の2種の関係するガイダンスが示されていた。

- ・新規ASには、SANCO E3作業文書「植物保護製品に含有される規則1107/2009で規定の新規活性物質の承認に提出のドシエに関する効力データ要求」
- ・承認更新には、SANCO/2012/11251「規則844/2012に従って評価される活性物質の承認更新に関するガイダンス文書」の別表II

SANCO E3作業文書は後に2013年7月11日付文書SANCO/10054/2013第3改訂³⁸⁾として公表された。文書SANCO/2012/11251の2012年11月時点での最新版は2012年7月付の改訂1.2版³⁹⁾であった。

文書Lである階層I概要が要求されない理由にOECDの試験成績概要に情報が含まれると示されていたことから、個々のデータ要求項目下の試験成績概要に関してはOECDの試験成績概要であるOECDドシエガイダンスの階層II概要の記載例を参考に掲載するものと解釈できる。後述の「農薬活性物質の相互評価のためのドシエと評価報告書の提出に関する事務的ガイダンス」2019年3月27日採択初版⁴⁰⁾の附属書E「個々の試験成績概要提示のテンプレート」では試験成績概要是試験に関する情報の後にOECD様式に従った試験の概要と明示されていた。

文書Nはこれまでになかった文書の追加も含めて文書N1-5の5種類となった。これまでの文書Nに含まれていた本文部分とエンドポイントリストが文書N1と文書N2に分割された。文書N3-5は以下に示すように新しく追加されたものでOECDドシエガイダンスには含まれていなかった文書である。

文書N3：物質と代謝物：構造、コード、類義語

文書N4：地下水中代謝物の有害性関連

文書N5：リスク評価での異性体組成の考慮

文書Oは以下の2種類で、文書OCAにはASデータ要求規則283/2013での新しいデータ要求項目番号と表題が、文書OCPにはPPPデータ要求規則284/2013での新しいデータ要求項目番号と表題が示されていた。

文書OCA：評価フォーム 活性物質

文書OCP：評価フォーム 植物保護製品

以前に作成された化学物質ASに対応するデータ要

求項目チェック用フォームや化学物質AS含有製品に対応するデータ要求項目チェック用フォームと異なり、OECDドシエガイダンスの別表6に表示のOECDデータポイント番号は表示されていなかった。

この文書SANCO/10181/2013の2013年5月13日付第2.1改訂は後に2014年12月12日付の第3改訂⁴¹⁾で更新されたが、第3改訂では文書N2のテンプレートのみ更新された。

微生物AS用にも文書SANCO/12545/2014「規則283/2013と規則284/2013に従ったウイルスを含む微生物の承認もしくは承認更新のドシエ作成に関する申請者へのガイダンス文書」第1改訂⁴²⁾が発行された。微生物用のデータ要求にはあまり改訂がなかったためか、このガイダンス文書第1改訂には微生物用のエンドポイントリストである文書N2のテンプレートのみ添付されていた。文書N3-5は微生物用では提出に含める文書として示されていなかった。2014年12月12日に植物、動物、食品および飼料に関する常任委員会(Standing Committee on Plants, Animals, Food and Feed)で最終化されたため、このガイダンス文書はPPP規則1107/2009での微生物ASについて作成されたドシエで2015年3月1日以降に承認申請もしくは承認更新申請が提出されたドシエに使用されることになった。このガイダンス文書第1改訂は後に2016年3月付の第2改訂⁴³⁾で更新されているが、第2改訂にはドシエ様式に関する変更はなかった。

PPP指令91/414/EEC下では附属書IIにASに関するデータ要求、附属書IIIにPPPに関するデータ要求が提示されており、それぞれの附属書でパートAが化学物質ASもしくは化学物質AS含有製品のデータ要求、パートBが微生物ASもしくは微生物AS含有製品のデータ要求になっていた。そのため微生物ASや微生物AS含有製品に関しては、EUのデータ要求に対応したEU番号システムはIIB 1.1やIIIB 1.1のように表示されていた。OECDドシエ様式で使用するOECD番号システムも同様にIIM 1.1やIIIM 1.1のように表示されていた。しかしながら規則1107/2009下ではデータ要求規則が附属書ではなく、独立した規則で規定されることになったため、微生物ASには「IIB」に代えて「MA (Microbial Agent)」、微生物AS含有製品には「IIIB」に代えて「MP (Microbial Product)」と表示するようになり、ドシエ中でOECD番号システムとは異なる番号システムが使用されるようになった。

ドシエと評価報告書の構造の調和に伴うドシエと評価報告書様式の改訂

承認更新手順規則844/2012の規定で審査されるAIR3以降の承認更新ASと2014年1月1日以降に承認申請が提

出されるASに関しては、評価報告書に使用されるテンプレートに関するガイダンスも新しいものが適用されるようになった。

2012年11月付文書SANCO/12592/2012「評価報告書に使用するテンプレート」では、ドシエ評価のガイドライン1654/VI/94第7改訂やこの第7改訂に基づいて作成されたOECDモノグラフガイダンスで提示された形式にいくつかの変更が加えられた。

変更はデータ要求項目の更新に関わる変更だけではなく、ドシエと評価報告書の構造を合わせることを目的とした変更も盛り込まれた。評価報告書中の異なる部分での情報の重複の削減やPPPが関連した曝露やリスクからASの部分を分離することも目的としていた。さらに残留基準値 (Maximum Residue Level(s): MRL(s)) 設定、EFSA結論の作成およびEU調和分類表示 (Harmonised Classification and Labelling: CLH) の提案であるCLH提案報告書 (CLH Report) の作成の促進も想定された。ドシエ作成のガイダンス文書SANCO/10181/2013のように作成する文書単位でMS Wordで作成のテンプレートは提供されていなかった。文書の本文中に目次を示す形でテンプレートが示されていたので、ガイダンス文書は同じ内容でpdf版とMS Word版の2種類が公表された。

OECDモノグラフガイダンスでは、評価報告書は第1巻のレベル14、第2巻附属書A、第3巻附属書Bおよび第4巻附属書Cから構成されていた。各巻で構成の変更や項目の追加/変更がなされた。ドシエのテンプレートと同様に評価報告書でも各巻の文書の表紙の後に更新履歴のページを入れることになった。また、テンプレート中に提供すべき情報に関する説明等が斜体で灰色のハイライト付で表示された。第1巻のレベル1での構成の変更や項目の追加/変更をTable 4に示す。

第1巻レベル2での構成の変更や項目の追加/変更をTable 5に示す。第1巻レベル2の項目2.10「分類と表示」にはCLH申請の際に欧洲化学品庁 (European Chemicals Agency: ECHA) に提出するCLHドシエに含めるCLH提案報告書のテンプレートに含まれる表と同じ表が掲載された。第1巻レベル2の項目2.11「地下水中代謝物の有害関連性」と項目2.12「リスク評価での異性体組成の考慮」の追加はドシエで新しく文書Nの一部として文書N4「地下水中代謝物の有害関連性」と文書N5「リスク評価での異性体組成の考慮」が追加されたことに対応していた。ドシエで文書Nに含まれていた本文部分とエンドポイントリストが文書N1と文書N2に分割されたのと同様に評価報告書でもエンドポイントリストは第1巻のレベル2から外れて独立 (stand-alone) 文書として第1-4巻に加えて提供される文書となった。ただし、2012年11月付文書SANCO/12592/2012初版作成の時点ではエンドポイン

トリストのテンプレートは作成中だったため、エンドポイントリストのテンプレートは示されていなかった。

OECDモノグラフガイダンスでの第1巻レベル3と4はレベル3にまとめられた。第1巻のレベル3と4がレベル3にどのようにまとめられたかとそれに伴う構成の変更や項目の追加/変更をTable 6に示す。2012年11月付文書SANCO/12592/2012初版中には前述の2012年6月1日付文書SANCO/11114/2012「評価報告書の 第1巻のレベル3に関して使用するテンプレート」も併せて使用と示されていた。そのため、レベル3の項目3.1.1から3.1.9までは2012年6月1日付文書SANCO/11114/2012での項目番号と表題に一致していた。

第2巻附属書AもTable 7に示すように構成の変更があった。2012年11月付文書SANCO/12592/2012初版作成の時点では前述の参照リスト作成のガイダンス文書SANCO/12580/2012は作成中だったため、提出された試験報告書およびその他の文書の参照リストのテンプレートは示されていなかったが、このガイダンスに従って作成する旨は示されていた。

RARの場合には各セクションのリストには初回承認やその後の承認更新の維持に提出された試験も含めると示された。

ドシエ評価のガイドライン1654/VI/94第7改訂やOECDモノグラフガイダンス第3巻附属書BはASの情報もPPPの情報も一緒に掲載していた。Table 8に示すように第3巻附属書Bの項目の構成の変更とともに第3巻附属書Bが第3巻附属書B (AS) と第3巻附属書B (PPP) に分けられた。

RARの場合には各セクションの最後に付ける参照リスト (データ要求項目順) には新しく提出されたデータで評価のよりどころになったものと元から提出されていた試験でまだ有効であると考えられるため承認更新の維持に使用されたものを含めるとされた。新しく提出された試験と元から提出されていた試験は参照リストでも個々の試験評価でも明確に区別することされた。そのため以前に評価された試験を明確に特定する文章を一貫して使用することになった。しかしながら参照リストのテンプレートは掲載されておらず、特定するための文章を参照リストのどこに記載するのかが明確に示されていなかった。EUのドシエ評価のガイドライン第7改訂やこれに基づいて作成されたOECDモノグラフガイダンスは、承認更新を考慮した様式にはなっていなかった。以前に提出し評価された試験であることを示す記載は承認更新の評価には必要なものだった。

Table 9に示すように2012年11月付文書SANCO/12592/2012初版では第1巻レベル2、第2巻附属書A、第3巻附属書B (AS) と第3巻附属書B (PPP) の間で項目の番号と表題が調和するようになった。第1巻の内

Table 4 Comparison of required information in the template to be used for assessment reports regarding Level 1 of Volume 1, as specified in SANCO/12592/2012 and the OECD Monograph Guidance

| SANCO/12592/2012 –rev. 0 (2012.11) | OECD Monograph Guidance - Appendix 4 |
|---|---|
| 1 Statement of subject matter and purpose for which this report has been prepared and background information on the application | 1 Statement of subject matter and purpose for which the monograph was prepared |
| 1.1 Context in which the draft assessment report was prepared | |
| 1.1.1 Purpose for which the draft assessment report was prepared | 1.1 Purpose for which the monograph was prepared (Dossier Document A) |
| 1.1.2 Arrangements between rapporteur Member State and co-rapporteur Member State | |
| 1.1.3 EU Regulatory history for use in Plant Protection Products | |
| 1.1.4 Evaluations carried out under other regulatory contexts | |
| 1.2 Applicant(s) information | |
| 1.2.1 Name and address of applicant(s) for approval of the active substance | 1.3.1 Name and address of applicant(s) |
| 1.2.2 Producer or producers of the active substance | 1.3.7 Manufacturer or manufacturers of the active substance |
| 1.2.3 Information relating to the collective provision of dossiers | 1.2 Summary and assessment of information relating to the collective provision of dossiers (Dossier Document B) |
| 1.3 Identity of the active substance | 1.3 Identity of the active substance (Dossier Documents J, K-active substance and L-active substance) |
| 1.3.1 Common name proposed or ISO-accepted and synonyms | 1.3.2 Common name and synonyms |
| 1.3.2 Chemical name (IUPAC and CA nomenclature) | 1.3.3 Chemical name |
| 1.3.3 Producer's development code numbers | 1.3.4 Manufacturer's development code number |
| 1.3.4 CAS, EC and CIPAC numbers | 1.3.5 CAS, EEC and CIPAC numbers |
| 1.3.5 Molecular and structural formulae, molecular mass | 1.3.6 Molecular and structural formulae, molecular mass |
| 1.3.6 Method of manufacture (synthesis pathway) of the active substance | 1.3.8 Method or methods of manufacture |
| 1.3.7 Specification of purity of the active substance in g/kg | 1.3.9 Specification of purity of the active substance |
| 1.3.8 Identity and content of additives (such as stabilisers) and impurities | 1.3.10 Identity of isomers, impurities and additives |
| 1.3.8.1 Additives | |
| 1.3.8.2 Significant impurities | |
| 1.3.8.3 Relevant impurities | |
| 1.3.9 Analytical profile of batches | 1.3.11 Analytical profile of batches |
| 1.4 Information on the plant protection product | 1.4 Identity of the plant protection product (Dossier Documents J, K-active substance, L-active substance, K-formulation and L-formulation) (to be included for each preparation for which documentation was submitted) |
| 1.4.1 Applicant | |
| 1.4.2 Producer of the plant protection product | 1.4.2 Manufacturer or manufacturers of the plant protection product |
| 1.4.3 Trade name or proposed trade name and producer's development code number of the plant protection product | 1.4.1 Current, former and proposed trade names and development code numbers |
| 1.4.4 Detailed quantitative and qualitative information on the composition of the plant protection product | 1.4.5 Composition of the preparation |
| 1.4.4.1 Composition of the plant protection product | |
| 1.4.4.2 Information on the active substances | |
| 1.4.4.3 Information on safeners, synergists and co-formulants | |
| 1.4.5 Type and code of the plant protection product | 1.4.3 Type of the preparation and code |
| 1.4.6 Function | 1.4.4 Function |
| 1.4.7 Field of use envisaged | 1.5.1 Field of use |
| 1.4.8 Effects on harmful organisms | 1.5.2 Effects on harmful organisms |
| 1.5 Detailed uses of the plant protection product (to be included for each preparation for which documentation was submitted) | 1.5 Uses of the plant protection product (Dossier Documents C, D and E) (to be included for each preparation for which documentation was submitted) |
| 1.5.1 Details of representative uses | 1.5.3 Summary of intended uses |
| 1.5.2 Further information on representative uses | |
| 1.5.3 Details of other uses applied for to support the setting of MRLs for uses beyond the representative uses | |
| 1.5.4 Overview on authorisations in EU Member States | 1.5.4 Information on registrations in OECD countries |

Table 5 Comparison of required information in the template to be used for assessment reports regarding Level 2 of Volume 1, as specified in SANCO/12592/2012 and the OECD Monograph Guidance

| SANCO/12592/2012 -rev. 0 (2012.11) | OECD Monograph Guidance - Appendix 4 |
|--|--|
| 2 Summary of active substance hazard and of product risk assessment | 2. Reasoned statement of the overall conclusions drawn by the regulatory authority |
| 2.1 Identity | 2.1.1 Identity |
| 2.1.1 Summary of identity | |
| 2.2 Physical and chemical properties | 2.1.2 Physical and chemical properties |
| 2.2.1 Summary of physical and chemical properties of the active substance | |
| 2.2.2 Summary of physical and chemical properties of the plant protection product | |
| 2.3 Data on application and efficacy | 2.1.3 Details of uses and further information 2.7 Efficacy |
| 2.3.1 Summary of effectiveness | 2.7.1 Effectiveness against target organisms, or with respect to the effect achieved |
| 2.3.2 Summary of information on the development of resistance | 2.7.2 Possible occurrence of the development of resistance |
| 2.3.3 Summary of adverse effects on treated crops | 2.7.3 Effects on the quality of plants or plant products 2.7.5 Effects on the yield of treated plants or plant products 2.7.6 Phytotoxicity to target plants or target plant products 2.7.7 Impact on succeeding crops, adjacent crops and on treated plants or plant products used for propagation 2.7.8 Impact on transformation processes |
| 2.3.4 Summary of observations on other undesirable or unintended side-effects | 2.7.9 Impact on succeeding crops, adjacent crops and on treated plants or plant products used for propagation |
| 2.4 Further information | 2.1.3 Details of uses and further information 2.7.8 Tank mixing recommendations |
| 2.4.1 Summary of methods and precautions concerning handling, storage, transport or fire | |
| 2.4.2 Summary of procedures for destruction or decontamination | |
| 2.4.3 Summary of emergency measures in case of an accident | |
| 2.5 Methods of analysis | 2.2 Methods of analysis |
| 2.5.1 Methods used for the generation of pre-authorisation data | |
| 2.5.2 Methods for post control and monitoring purposes | 2.2.1 Analytical methods for analysis of the active substance as manufactured 2.2.2 Analytical methods for formulation analysis 2.2.3 Analytical methods for residue analysis |
| 2.6 Effects on human and animal health | 2.3 Impact on human and animal health |
| 2.6.1 Summary of absorption, distribution, metabolism and excretion in mammals | |
| 2.6.2 Summary of acute toxicity | |
| 2.6.3 Summary of short-term toxicity | |
| 2.6.4 Summary of genotoxicity | |
| 2.6.5 Summary of long-term toxicity and carcinogenicity | |
| 2.6.6 Summary of reproductive toxicity | |
| 2.6.7 Summary of neurotoxicity | |
| 2.6.8 Summary of further toxicological studies on the active substance | |
| 2.6.9 Summary of toxicological data on impurities and metabolites | |
| 2.6.10 Summary of medical data and information | |
| 2.6.11 Toxicological end point for assessment of risk following long-term dietary exposure - ADI | 2.3.2 Toxicological end point for assessment of risk following long-term dietary exposure - ADI |
| 2.6.12 Toxicological end point for assessment of risk following acute dietary exposure - ARID (acute reference dose) | 2.3.3 Toxicological end point for assessment of risk following acute dietary exposure - ARID (acute reference dose) |
| 2.6.13 Toxicological end point for assessment of occupational, bystander and residents risks - AOEL | 2.3.4 Toxicological end point for assessment of occupational and bystander risks - AOEL / MOE 2.3.5 Drinking water limit |
| | 2.3.6 Effects having relevance to human and animal health arising from exposure to the active substance or to impurities contained in the active substance or to their transformation products |
| | 2.3.7 Impact on human or animal health arising from exposure to the active substance or to impurities contained in it |
| 2.6.14 Summary of product exposure and risk assessment | |
| 2.7 Residues | 2.4 Residues |
| 2.7.1 Summary of storage stability of residues | |
| 2.7.2 Summary of metabolism, distribution and expression of residues in plants, poultry, lactating ruminants, pigs and fish | |
| 2.7.3 Definition of the residue | 2.4.1 Definition of the residues relevant to MRLs |
| 2.7.4 Summary of residue trials in plants and identification of critical GAP | |
| 2.7.5 Summary of feeding studies in poultry, ruminants, pigs and fish | |
| 2.7.6 Summary of effects of processing | |
| 2.7.7 Summary of residues in rotational crops | |
| 2.7.8 Summary of other studies | |
| 2.7.9 Estimation of the potential and actual exposure through diet and other sources | |
| | 2.4.2 Residues relevant to consumer safety 2.4.3 Residues relevant to worker safety |
| 2.7.10 Proposed MRLs and compliance with existing MRLs | 2.4.4 Proposed MRLs and compliance with existing MRLs |
| 2.7.11 Proposed import tolerances and compliance with existing import tolerances | 2.4.5 Proposed import tolerances and compliance with existing import tolerances 2.4.6 Basis for differences, if any, in conclusions reached having regard to established or proposed CAC MRLs |
| 2.8 Fate and behaviour in the environment | 2.5 Fate and behaviour in the environment |
| 2.8.1 Summary of fate and behaviour in soil | 2.5.2 Fate and behaviour in soil |
| 2.8.2 Summary of fate and behaviour in water and sediment | 2.5.3 Fate and behaviour in water |
| 2.8.3 Summary of fate and behaviour in air | 2.5.4 Fate and behaviour in air |
| 2.8.4 Summary of monitoring data concerning fate and behaviour of the active substance, metabolites, degradation and reaction products | |
| | 2.5.1 Definition of the residues relevant to the environment |
| 2.8.5 Definition of the residues in the environment requiring further assessment | |
| 2.8.6 Summary of exposure calculations and product assessment | |
| 2.9 Effects on non-target species | 2.6 Effects on non-target species |
| 2.9.1 Summary of effects on birds and other terrestrial vertebrates | 2.6.1 Effects on terrestrial vertebrates |
| 2.9.2 Summary of effects on aquatic organisms | 2.6.2 Effects on aquatic species |
| 2.9.3 Summary of effects on arthropods | 2.6.3 Effects on bees and other arthropod species |
| 2.9.4 Summary of effects on non-target soil meso- and macrofauna | 2.6.4 Effects on earthworms and other soil macro-organisms 2.6.5 Effects on soil micro-organisms |
| 2.9.5 Summary of effects on soil nitrogen transformation | |
| 2.9.6 Summary of effects on terrestrial non-target higher plants | |
| 2.9.7 Summary of effects on other terrestrial organisms (flora and fauna) | 2.6.6 Effects on other non-target organisms (flora and fauna) |
| 2.9.8 Summary of effects on biological methods for sewage treatment | 2.6.7 Effects on biological methods of sewage treatment |
| 2.9.9 Summary of product exposure and risk assessment | |
| 2.10 Classification and labelling | 2.1.4 Classification and labelling |
| 2.11 Relevance of metabolites in groundwater | |
| 2.11.1 STEP 1: Exclusion of degradation products of no concern | |
| 2.11.2 STEP 2: Quantification of potential groundwater contamination | |
| 2.11.3 STEP 3: Hazard assessment - identification of relevant metabolites | |
| 2.11.31 STEP 3, Stage 1: screening for biological activity | |
| 2.11.32 STEP 3, Stage 2: screening for genotoxicity | |
| 2.11.33 STEP 3, Stage 3: screening for toxicity | |
| 2.11.4 Exposure assessment - threshold of concern approach | |
| 2.11.5 Refined risk assessment | |
| 2.11.6 Overall conclusion | |
| 2.12 Consideration of isomeric composition in the risk assessment | |
| 2.12.1 Identity and physical chemical properties | |
| 2.12.2 Methods of analysis | |
| 2.12.3 Mammalian toxicity | |
| 2.12.4 Operator, Worker, Bystander and Resident exposure | |
| 2.12.5 Residues and Consumer risk assessment | |
| 2.12.6 Environmental fate | |
| 2.12.7 Ecotoxicology | |
| 2.13 Residue definitions | |
| 2.13.1 Definition of residues for exposure/risk assessment | |
| 2.13.2 Definition of residues for monitoring | |

Table 6 Comparison of required information in the template to be used for assessment reports regarding Levels 3 and 4 of Volume 1, as specified in SANCO/12592/2012 and the OECD Monograph Guidance

| SANCO/12592/2012 -rev. 0 (2012.11) | OECD Monograph Guidance - Appendix 4 |
|---|---|
| 3 Proposed decision with respect to the application | 3 Proposed decision with respect to the application |
| 3.1 Background to the proposed decision | 3.1 Background to the proposed decision |
| 3.1.1 Proposal on acceptability against the approval criteria – Article 4 and Annex II of Regulation (EC) No 1107/2009 | |
| 3.1.2 Proposal - Candidate for substitution | |
| 3.1.3 Proposal – Low risk active substance | |
| 3.1.4 List of studies to be generated, still ongoing or available but not evaluated | 4 Further information to permit a decision to be made, or to support a review of the conditions and restrictions associated with any approval or registration |
| 3.1.4.1 Identity of the active substance or formulation | 4.1 Identity of the active substance or formulation |
| 3.1.4.2 Physical and chemical properties of the active substance and physical, chemical and technical properties of the formulation | 4.2 Physical and chemical properties of the active substance and physical, chemical and technical properties of the formulation |
| 3.1.4.3 Data on uses and efficacy | 4.3 Data on application and further information |
| 3.1.4.4 Data on handling, storage, transport, packaging and labelling | 4.4 Classification, packaging and labelling |
| 3.1.4.5 Methods of analysis | 4.5 Methods of analysis |
| 3.1.4.6 Toxicology and metabolism | 4.6 Toxicology and metabolism |
| 3.1.4.7 Residue data | 4.7 Residue data |
| 3.1.4.8 Environmental fate and behaviour | 4.8 Environmental fate and behaviour |
| 3.1.4.9 Ecotoxicology | 4.9 Ecotoxicology |
| 3.1.5 Issues that could not be finalised | |
| 3.1.6 Critical areas of concern | |
| 3.1.7 Overview table of the concerns identified for each representative use considered | |
| 3.1.8 Area(s) where expert consultation is considered necessary | |
| 3.1.9 Critical issues on which the Co-RMS did not agree with the assessment by the RMS | |
| 3.2 Proposed decision | 3.2 Proposed decision |
| 3.3 Rational for the conditions and restrictions to be associated with any approval or authorisation(s), as appropriate | 3.3 Rational for the postponement of the decision, or for the conditions and restrictions to be associated with any approval or registration, as appropriate |
| 3.3.1 Particular conditions proposed to be take into account to manage the risks identified | |
| (Level 4 does not exist) | |

Table 7 Comparison of required information in the template to be used for assessment reports regarding Volume 2 (Annex A), as specified in SANCO/12592/2012 and the OECD Monograph Guidance

| SANCO/12592/2012 -rev. 0 (2012.11) | OECD Monograph Guidance - Appendix 4 |
|--|--|
| A List of the tests, studies and information submitted | A List of the tests and studies submitted and of information available |
| A.1 Identity | A.1 Identity |
| A.2 Physical and chemical properties | A.2 Physical and chemical properties |
| A.3 Data on application and efficacy | A.10 Efficacy |
| A.4 Further information | A.3 Further information |
| - (No section allocated for Classification, packaging and labelling) | A.4 Classification, packaging and labelling |
| A.5 Methods of analysis | A.5 Methods of analysis |
| A.6 Toxicology and metabolism data | A.6 Toxicology and metabolism |
| A.7 Residue data | A.7 Residue data |
| A.8 Environmental fate and behaviour | A.8 Environmental fate and behaviour |
| A.9 Ecotoxicology data | A.9 Ecotoxicology |

Table 8 Comparison of required information in the template to be used for assessment reports regarding Volume 3 (Annex B), as specified in SANCO/12592/2012 and the OECD Monograph Guidance

| SANCO/12592/2012 -rev. 0 (2012.11) | Volume 3 Annex B (AS) | Volume 3 Annex B (PPP) | OECD Monograph Guidance - Appendix 4 |
|--|--|--------------------------------------|---|
| | Volume 3 Annex B (AS) | Volume 3 Annex B (PPP) | Volume 3 Annex B |
| B.1 Identity | B.1 Identity | B.1 Identity | B.1 Identity |
| B.2 Physical and chemical properties of the active substance | B.2 Physical and chemical properties | B.2 Physical and chemical properties | B.2 Physical and chemical properties |
| - (No section allocated) | B.3 Data on application | B.3 Data on application and efficacy | B.10 Efficacy |
| B.3 Data on application | | | B.3 Data on application and further information |
| B.4 Further information | B.4 Further information | | |
| B.5 Methods of analysis | B.5 Methods of analysis | | B.5 Methods of analysis |
| B.6 Toxicology and metabolism data | B.6 Toxicology and metabolism data and assessment of risks for humans | | B.6 Toxicology and metabolism |
| B.7 Residue data | B.7 Residue data | | B.7 Residue data |
| B.8 Environmental fate and behaviour | B.8 Environmental fate and behaviour and environmental exposure assessment | | B.8 Environmental fate and behaviour |
| B.9 Ecotoxicology data | B.9 Ecotoxicology data and assessment of risks for non-target species | | B.9 Ecotoxicology data and assessment of risks for non-target species |
| | | | B.4 Proposals for classification and labelling |

容に関する一般的ガイダンスで試験の評価のセクションごとの概要は全て第1巻のレベル2に限定して示すと記載されていた。この意味でも第1巻レベル2でのセクションごとの試験の評価の概要、第2巻附属書Aでのセクションごとのリスト、第3巻附属書B (AS) と第3巻附属書B (PPP) でのセクションごとの試験報告書の評価でセクションの内容と順番が調和することが必要であった。

第4巻附属書CもTable 10に示すように構成の変更があった。

前述のAIR2の評価報告書に関しては、ガイダンス文書SANCO/10387/2010の2010年10月28日付第8改訂ではRMSは完全な評価報告書を新しく作成するか、存在する評価報告書への補遺を作成するか選択できた。

しかしながら2013年3月付文書SANCO/10180/2013「評価報告書の改訂のルールに関するガイダンス文書」第1改訂⁴⁴⁾により補遺の作成はなくなり、全ての場合で統合した評価報告書作成に変わった。このガイダンスは2013年5月1日以降に欧州委員会に提出される評価報告書に適用された。そのため、AIR2のASでも統合した評価報告書が作成されることになった。

2014年1月1日以降に提出されるドシエに関して、適用されるドシエガイダンスがOECDのガイダンスからEUのガイダンスに変わったことで、OECD様式に従ったドシエそのままではEUでの承認や承認更新には提出できなくなった。また、2014年1月1日以降に提出のドシエに対して作成される評価報告書にはOECD様式から構成にかなりの変更が行われた。

Table 9 Titles of subsections in the template to be used for assessment reports regarding Volumes 1-3, as specified in SANCO/12592/2012

| Volume 1 Level 2 | Volume 2 Annex A | Volume 3 Annex B (AS) | Volume 3 Annex B (PPP) |
|---|--------------------------------------|--|--|
| 2.1 Identity | A.1 Identity | B.1 Identity | B.1 Identity |
| 2.2 Physical and chemical properties | A.2 Physical and chemical properties | B.2 Physical and chemical properties of the active substance | B.2 Physical and chemical properties |
| 2.3 Data on application and efficacy | A.3 Data on application and efficacy | B.3 Data on application | B.3 Data on application and efficacy |
| 2.4 Further information | A.4 Further information | B.4 Further information | B.4 Further information |
| 2.5 Methods of analysis | A.5 Methods of analysis | B.5 Methods of analysis | B.5 Methods of analysis |
| 2.6 Effects on human and animal health | A.6 Toxicology and metabolism data | B.6 Toxicology and metabolism data | B.6 Toxicology and metabolism data and assessment of risks for humans |
| 2.7 Residues | A.7 Residue data | B.7 Residue data | B.7 Residue data |
| 2.8 Fate and behaviour in the environment | A.8 Environmental fate and behaviour | B.8 Environmental fate and behaviour | B.8 Environmental fate and behaviour and environmental exposure assessment |
| 2.9 Effects on non-target species | A.9 Ecotoxicology data | B.9 Ecotoxicology data | B.9 Ecotoxicology data and assessment of risks for non-target species |
| 2.10 Classification and labelling | | | |
| 2.11 Relevance of metabolites in groundwater | | | |
| 2.12 Consideration of isomeric composition in the risk assessment | | | |
| 2.13 Residue definitions | | | |

Table 10 Comparison of required information in the template to be used for assessment reports regarding Volume 4 (Annex C), as specified in SANCO/12592/2012 and the OECD Monograph Guidance

| SANCO/12592/2012 -rev. 0 (2012.11) | OECD Monograph Guidance - Appendix 4 |
|---|--|
| C Confidential information and, where relevant, details of any task force formed for the purposes of generating tests and studies submitted | C Confidential information and, where relevant, details of any task force formed for the purposes of generating tests and studies submitted |
| C.1 Confidential information | C.1 Confidential information |
| C.1.1 Detailed information on the manufacturing process or processes for the active substance | C.1.1 Detailed information on the manufacturing process or processes for the active substance |
| C.1.2 Detailed specification of the active substance | C.1.2 Detailed specification of the active substance |
| C.1.3 Detailed specification of the preparations | C.1.3 Detailed specification of the preparations |
| C.1.4 Information on the batches used for the mammalian toxicity and ecotoxicity tests | C.1.4 Other confidential information |
| C.1.5 Other confidential information | C.2 Summary of information relating to any task forces that submitted tests and study reports |
| C.2 Summary of information relating to any task forces that submitted tests and study reports | C.2.1 Membership of each task force and contact point (Dossier Document B) |
| C.2.1 Membership of each task force and contact point | C.2.2 Contact point for each member of the task force |
| C.2.2 Contact point for each member of the task force | C.2.3 List of test and study reports submitted and information relative to the ownership of and rights of access to the test and study reports |
| C.2.3 Reasonable steps undertaken to form task force | |
| C.3 Summary of information relating to avoidance of duplicative testing and sharing of tests and studies involving vertebrate animals | |
| C.3.1 Detailed information on the avoidance of duplicative testing | |
| C.3.2 Detailed information on sharing tests and studies involving vertebrate animals | |

その1で「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⁴⁵⁾に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）が他の地域もしくは国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とあったことを記した。しかしながら皮肉なことにEUでのドシエや評価報告書の様式の変更はOECD様式には反映されないまま、EUでは2014年1月1日からはドシエがOECD様式とは幾分異なる様式になり、評価報告書も同様にOECD様式と幾分異なる様式で作成されることとなった。

AS承認/承認更新審査とCLH審査の同期化に伴う評価報告書様式の改訂

EUでのドシエや評価報告書の様式の変更は、その後も隨時実施された。

文書SANCO/12592/2012「評価報告書に使用するテンプレート」はCLH提案に必要な情報を全て含めるように評価報告書の第1巻のテンプレートが改訂され、PPP規則1107/2009での評価報告書と分類表示包装 (Classification, Labelling and Packaging; CLP) 規則1272/2008⁴⁶⁾下でのCLH提案報告書を結合した形で「規則1107/2009での評価報告書と規則1272/2008での調和分類表示提案に使用の共通テンプレート」と文書の表題を変更して文書SANCO/12592/2012の2017年10月6日付第1.2改訂⁴⁷⁾として更新された。文書SANCO/12592/2012の2012年11月付初版では文書の本文中に目次を示す形でテンプレートが示されていた。文書SANCO/12592/2012第1.2改訂ではテンプレートは別表とし、第1巻、第2巻附属書A、第3巻附属書B (AS) と第3巻附属書B (PPP) の各セクション、第4巻附属書CおよびエンドポイントリストそれぞれについてMS Wordで作成され表紙や更新履歴のページを含めたテンプレート、つまりドシエ作成のガイド文書用のテンプレートと同じようなものが提供された。文書SANCO/12592/2012の2012年11月付版ではテンプレート中に提供すべき情報に関する説明等が斜体で灰色のハイライト付で表示されていたが、文書SANCO/12592/2012第1.2改訂では説明等は赤字で表示された。CLH提案に関わる変更は主に第1巻に盛り込まれた。

第1巻レベル2で項目2.2.1「活性物質の物理化学性の概要」にはCLH提案報告書に含まれる表が盛り込まれた。2.2.1.1「物理的危険性の評価」という項目が新たに設けられ、物理的危険性に関係する物理化学性に関

して詳細な項目番号とCLH提案報告書に含まれる表が盛り込まれた。項目2.6「ヒトと動物の健康への影響」には分類表示に関わる説明と共に大部分の項目に関して詳細な項目番号とCLH提案報告書に含まれる表やその他の表が盛り込まれた。また一部項目の再構成も生じた。CLH提案に関わる部分以外でも説明文で情報を表で提示、表を挿入と示されていた部分は、テンプレート中に表が示された。項目2.8「環境中の運命と挙動」や項目2.9「非標的種への影響」に関してもCLH提案に関わる部分には詳細な項目番号とCLH提案報告書に含まれる表が盛り込まれた。項目2.10は項目の表題もCLH提案を反映するものに変更され、CLH提案報告書に含まれる項目や表を盛り込むように大幅に変更された。

第1巻レベル3は文書SANCO/12592/2012の2012年11月付版では項目番号と表題のみが示され、2012年6月1日付文書SANCO/11114/2012「評価報告書の 第1巻のレベル3に関して使用するテンプレート」を併せて使用となっていた。2017年8月8日にOJ公表されたPPP規則1107/2009への低リスク活性物質の判断基準に関わる修正規則2017/1432⁴⁸⁾により低リスクASの判断基準が変更され、2017年8月28日から適用になった（規則2017/1432第2条、附属書）。文書SANCO/12592/2012第1.2改訂ではこの低リスクASの判断基準の変更を反映してSANCO/11114/2012のテンプレートを一部改訂し、各項目下に盛り込んだ。また「別表」としてその下に「評価で使用されたガイダンス文書」と「参照リスト」となっていたのは、項目3.4「別表」と項目3.5「参照リスト」に構成変更された。

第2巻附属書Aは、文書SANCO/12592/2012の2012年11月付版では項目番号と表題のみが示されていたのが、文書SANCO/12592/2012第1.2改訂では各項目下にリストの表が盛り込まれた。盛り込まれたリストの表はその時点での参照リスト作成のガイダンス文書 SANCO/12580/2012の2013年5月17日付第3.1改訂で示されたのとは若干異なるものであった。右端に「以前の評価 (Previous evaluation)」の列が追加されていた。

第3巻附属書B (AS) と第3巻附属書B (PPP) の各セクションに関しては文書SANCO/12592/2012の2012年11月付初版では項目番号と表題のみが示されていたのが、文書SANCO/12592/2012第1.2改訂では最後の項目「裏付けとなった文書への参照 (References relied on)」に第2巻附属書Aに盛り込まれたのと同じリストの表が盛り込まれた。

第4巻附属書Cに関しては若干構成変更された。また最後に項目C.4「裏付けとなった文書への参照」が追加され、第2巻附属書Aに盛り込まれたのと同じリストの表が盛り込まれた。

エンドポイントリストもドシエ文書N2用のテンプ

レートと同じような独立したものが提供された。

文書SANCO/12592/2012第1.2改訂は承認更新手順規則844/2012の対象となるASに適用とされた。承認ASに関しては2017年10月6日以降に承認申請ドシエが提出されたASに適用とされた。

内分泌攪乱物質特定のガイダンス文書とドシエと評価報告書に関するEFSA事務的ガイダンス文書に伴うドシエと評価報告書様式の改訂

2018年4月20日にOJ公表された修正規則2018/605⁴⁹⁾により内分泌攪乱性の科学的判断基準がPPP規則1107/2009に設定され、2018年11月10日から適用となった（規則2018/605第2条、附属書）。

修正規則2018/605の適用日と同じ2018年11月10日から適用となったEFSA/ECHA作成「規則528/2012および規則1107/2009における内分泌攪乱物質（endocrine disruptors: EDs）特定のガイダンス文書」⁵⁰⁾には、ED評価に関する現存情報を報告するExcelテンプレートが別表Eとして含まれている。2018年11月10日以降に提出されるドシエではED評価に関する試験で信頼できる試験から特定され、ED評価に役立つパラメータは申請者からドシエと共に提出されるこの別表Eの表で報告されなければならない。

また、ED特定のガイダンス文書では、概要ドシエに含める試験成績の報告にはOECD調和テンプレート（OECD Harmonised Templates: OHTs）の使用が強く推奨された。OHTは後述の国際統一化学物質情報データベース（International Uniform Chemical Information Database: IUCLID）に盛り込まれているテンプレートである。

2019年にはEFSA作成の「農薬活性物質の相互評価のためのドシエと評価報告書の提出に関する事務的ガイダンス」の2019年3月27日採択初版が公表された。また、このガイダンスの公表に先立って評価報告書とCLH提案報告書共通テンプレートSANCO/12592/2012、ドシエ作成のガイダンス文書SANCO/10181/2013、参照リスト作成のガイダンス文書SANCO/12580/2012、および規則844/2012に従った承認更新に関するガイダンス文書SANCO/2012/11251それぞれの更新版が公表された。これらによりドシエや評価報告書の様式にさらなる変更が加えられた。

承認更新審査手順規則1141/2010では、補足ドシエは元のドシエに加えて提出（規則1141/2010第9条(1)）となっていたが、承認更新手順規則844/2012下での補足ドシエの提出の規定（規則844/2012第6条(1)）では元のドシエに加えてという記載ではなくなった。しかしながら承認更新手順規則844/2012が適用されるAIR3 ASでも初期に提出の補足ドシエでは元のドシエ

で提出された試験の概要是含まれていない場合や簡略な情報になっている場合があった。前述の2013年3月付文書SANCO/10180/2013第1改訂により承認更新の場合の評価報告書は存在する評価報告書への補遺の作成が選択できなくなり、統合した評価報告書が常に作成されることになった。ドシエに関しても同様に元のドシエへの補足ドシエではなく、統合したドシエの作成へと変わっていった。

2016年6月14日から15日開催の農薬運営ネットワーク（Pesticide Steering Network: PSN）第20回ミーティング議事録⁵¹⁾の別表に評価（peer review）手順の改善に関するワークショップ結果概要草案が掲載されていた。ワークショップでの分科会討議のグループCで古い試験の見直しに関する要求事項が討議され、承認更新ガイダンスの更新が必要とされた。申請者からの独立概要ドシエ提出と独立RAR作成、エンドポイントリストも含めて以前の評価からの変更のハイライト表示、概要をOECDのテンプレートやこれに同等のIUCLIDのロバスト試験成績概要（Robust Study Summary: RSS）を考慮した現時点と同水準の詳細な概要に更新することなどが挙げられた。

2017年2月14日から15日に開催のPSN第21回ミーティング議事録⁵²⁾には、評価手順の改善に関するワークショップへのフォローアップが掲載されていた。ドシエの提示に関する活動として、承認更新には独立概要ドシエを提供すべきことが記されていた。AIR3用のガイダンス文書SANCO/2012/11251「規則844/2012（承認更新手順規則）に従って評価される活性物質の承認更新のガイダンス文書」2014年12月12日付第4改訂⁵³⁾では承認更新に際しての古いデータの取り扱いが不明確と記されていた。古い試験の評価が現時点の科学技術知識にまだ合致しているかどうかの判断ができるよう古い試験に関しても十分な詳細が提供されるべきと合意された。また、試験成績概要を調和の取れた形で提示するのに必要な詳細全てを含むロバストOECD試験成績概要を申請者は長期的には提供する必要があると記されていた。同時にDARやRARは申請者から提供のロバスト試験成績概要を集め、コピー/ペーストするよりはむしろ主として試験報告書から得られた結果と結論の体系立てられた概要にRMSの試験への批判的評価を付けたものであるべきと強調された。概要ドシエは公表されるのでDARやRARはEUでの決定に関連する顕著な所見に焦点を当て、RMSの見解を示すべきというのがおおむね合意された。

2019年3月27日に初版が採択されたEFSA作成の「農薬活性物質の相互評価のためのドシエと評価報告書の提出に関する事務的ガイダンス」の内容と一致するような変更も含めて更新されたAIR3用のガイダンス文書SANCO/2012/11251の2019年3月22日付第5改訂⁵⁴⁾

では、元のドシエに含まれていた古い試験報告書を承認更新ドシエで再提出する必要はないが、古い試験を現行のガイドラインやデータ要求で評価したものと試験成績概要の更新版として補足ドシエで提出することが明記された。このガイダンス文書2019年3月22日付第5改訂は2019年4月1日以降に承認更新申請書が提出されたドシエに適用された。正式な適用は2019年4月1日以降に承認更新申請書が提出されたドシエであったが、2018年6月12日から13日に開催のPSN第23回ミーティング議事録⁵⁵⁾によると、EFSAは元のドシエに含まれていた古い試験を承認更新ドシエで再提出する必要はない、しかしながら古い試験を現行のガイドラインやデータ要求で評価したものを補足ドシエの一部として試験成績概要更新版として提出すべきと指摘した。業界団体である欧州作物保護協会（European Crop Protection Association: ECPA、現在はクロップライフ欧州（CropLife Europe: CLE））は、古い試験の試験成績概要更新版を実際提供できると認めた。そのため、2019年4月1日より前に承認更新申請書が提出されたドシエでも補足ドシエに古い試験の試験成績概要更新版を含めたドシエが存在している。

このようにして2019年4月1日以降に提出するAIR3以降の承認更新ドシエ作成には以前のドシエに含まれていた試験成績概要を現行のガイダンス文書の要求に従って書き換えなければならなくなつたため、承認更新ドシエ作成の際の労力と手間が増加した。

参照リスト作成のガイダンス文書SANCO/12580/2012の2019年3月22日付第4改訂⁵⁶⁾は、2013年5月17日付第3.1改訂で示された参照リスト様式に新たな列「以前に使用（Previously used）」を右端に追加した。このリスト様式は前述の評価報告書とCLH提案報告書共通テンプレートSANCO/12592/2012第1.2改訂で第2巻附属書Aおよび第3巻附属書B（AS）と第3巻附属書B（PPP）の各セクションに盛り込む参照リストの右端に「以前の評価」の列が追加されていたのと似ているが、これらのリスト様式とは列タイトルに若干の相違があった。ガイダンス文書SANCO/12580/2012の2019年3月22日付第4改訂は2019年10月1日以降に提出するドシエに適用された。

評価報告書とCLH提案報告書共通テンプレートSANCO/12592/2012の2019年3月22日付第2改訂⁵⁷⁾では、第2巻附属書Aおよび第3巻附属書B（AS）と第3巻附属書B（PPP）の各セクションに盛り込む参照リストをSANCO/12580/2012の2019年3月22日付第4改訂で示された様式にした。また第1巻、第2巻附属書A、第3巻附属書B（AS）と第3巻附属書B（PPP）の各セクションについてMS Wordで作成されたテンプレートの更新履歴のページにどのように情報が提示されたかの説明の陳述が赤字でつけられた。これに加えて、第

1巻の内分泌攪乱性評価に関わる部分に修正がなされた。第1巻のレベル2に項目2.10「内分泌攪乱性」として追加された項目下にはED特定のガイダンス文書で申請者からドシエと共に提出と示されていた別表Eの表はRMSがチェックし必要に応じて訂正して第1巻の附属書として提出することが示された。

評価報告書とCLH提案報告書共通テンプレート2019年3月22日付第2改訂は2019年10月1日以降に提出するドシエに適用とされた。しかしながら2019年4月1日以降に加盟国から提出される評価報告書には各セクションの表紙の後に説明の陳述を加えることと最低でも第1巻は改訂版を使用するとされた。これは2018年11月10日から内分泌攪乱性の科学的判断基準が適用となったことで内分泌攪乱性評価に関わる部分に修正がなされた第1巻改訂版を使用する必要があつたためと思われる。

ドシエ作成のガイダンス文書SANCO/10181/2013の2019年3月22日付第4改訂⁵⁸⁾では文書N3として添付のテンプレートが更新された。文書Lの参照リストに関してはガイダンス中の記載は「参照リスト（SANCO/12580/2012中のガイダンスを反映）」のままで変更されていないが、参照リスト作成のガイダンス文書SANCO/12580/2012が2019年3月22日付第4改訂に更新されているのでドシエに含める参照リストの様式は更新されていた。

評価報告書とCLH提案報告書共通テンプレート第2改訂およびドシエ作成のガイダンス文書SANCO/10181/2013第4改訂で提供されたテンプレート中には明確に示されていなかった更新が存在した。それらはEFSAの事務的ガイダンス2019年3月27日採択初版により概要ドシエと評価報告書でデータをどのように提示するかについて追加の説明、ガイダンスとテンプレートが提供されたことによる更新であった。以下のTable 11にEFSAの事務的ガイダンスで提供されたテンプレートを示す。

2019年3月22日付文書SANTE-10914-2019⁵⁹⁾によりEFSAの事務的ガイダンスは2019年10月1日以降に提出のドシエに適用となった。しかしながら評価報告書とCLH提案報告書共通テンプレート2019年3月22日付第2改訂で2019年4月1日以降に加盟国から提出される評価報告書では第1巻は改訂版を使用するとされた。別表D-Jのテンプレートの内、別表D-Hは評価報告書の第3巻附属書Bで別表Jは第4巻附属書Cでの使用になるため、評価報告書の第1巻に使用されるのは内分泌攪乱性評価用の別表Iのみであった。ただし2019年3月22日付第2改訂での第1巻レベル2項目2.10「内分泌攪乱性」にはまだ内分泌攪乱性評価用の別表Iは盛り込まれておらず、その存在も示されていなかった。

EFSAの事務的ガイダンスでは承認更新で提出の新しい試験の試験成績概要と同じ水準に古い試験の試験

Table 11 Templates provided as appendices to the EFSA Administrative Guidance on submission of dossiers and assessment reports (original version, 2019)

| Corresponding Appendix | Purpose of the template |
|------------------------|---|
| Appendix D | Template for the overview table for analytical methods used for risk assessment |
| Appendix E | Template for presenting individual study summaries |
| Appendix F | Template for presentation of results in tabular format for mammalian toxicology studies |
| Appendix G | Template for presenting metabolism residues trials |
| Appendix H | Template for presentation of kinetic fitting |
| Appendix I | Template for presentation of assessment of endocrine disrupting properties |
| Appendix J | Template for presentation of assessment for the equivalence of batches |

Table 12 Comparison of required information in Tier II and reference list in the EFSA Administrative Guidance (2019) and the OECD Dossier Guidance

| EFSA Administrative guidance (2019) Appendix E | Reference list (2019) *:not included OECD | OECD Dossier Guidance Tier II | OECD Dossier Guidance: Document L - Tier I quality check (**All the important information previously contained in the Tier I quality check is included either in the Tier II or the reference list) |
|---|---|--|---|
| 1.Information on the study | | | |
| Data point | Data point | Report (Data point) | 1.1 the data point addressed** 1.2 a description of the type of test or study 2 reference point (location) of the report in the dossier |
| Report author | Author(s) | Report (Report author) | 3.1 the names of the authors** |
| Report year | Year | Report (Report year) | (year is indicated in 3.1 the names of the authors) |
| Report title | Title | Report (Report title) | 3.2 the title of the test or study report** |
| | Owner | Report (Report owner) | 3.3 the owner of the report** |
| Report No | Report No | Report (Report No) | 3.5 the report number** 3.6 the date of the report (year is indicated in 3.1 the names of the authors) |
| | Source (where different from company) | Testing Laboratory and dates (Testing Laboratory) | 4.1 the name and address of the testing facility** |
| Document No | Document No. | | 4.2 the laboratory report/project number |
| | | Testing Laboratory and dates (Dates) | 5 the dates of commencement and completion of experimental work |
| | Published or not | | 3.4 an indication as to whether it is a published or unpublished report |
| | Vertebrate study* | | |
| | Data protection claimed | | |
| | Justification if data protection is claimed* | | |
| Guidelines followed in study | | Guideline | 7.1 the identity of the test guideline used** 7.2 where test guidelines provide choice as to the method to be used, a reasoned justification for the method used |
| Deviations from current test guideline | | Guideline (Deviation) | 7.3 where deviations from the test guidelines specified are employed, a description of and reasoned justification for the deviations** |
| Previous evaluation | Previously used* | | |
| GLP/Officially recognised testing facilities | GLP/ Officially recognised testing facilities | GLP (GLP/Officially recognised testing facilities) | 8 confirmation that the principles of GLP or GEP**, as appropriate, were complied with – in the event of non-compliance a description of the degree of non-compliance and a justification for non-compliance. |
| | | Executive Summary | |
| Acceptability/Reliability | | | |
| 2. Full summary of the study according to OECD format | | | |
| Materials and methods | I. Materials and methods | | 6.1 the identity of the test substance or material (ISO common name, batch number and degree of purity)** 6.2 an explicit reference to the relevant specification of composition of the test substance or material |
| Results | II. Results and discussion | | |
| 3. Assessment and conclusion | | | |
| Assessment and conclusion by applicant | III. Conclusions | | |
| Assessment and conclusion by RMS | | | |

成績概要の情報を更新することや、古い試験を現行のガイドラインやデータ要求で評価したものと補足ドシエの一部として提出することも明記されていた。効率性を理由として、RMSがその部分に合意すれば評価報告書のある部分は申請者のドシエから取り込んで良いことやRMSの見解と結論は申請者の見解と区別するよう明確に認識しやすく報告することが示されていた。

別表Eの個々の試験成績概要を提示するテンプレート

は、以下のTable 12に示すように試験に関する情報としOECDの文書M(階層II)にも示されているような試験報告書、試験方法や優良試験所基準(Good Laboratory Practice: GLP)に関して必要な共通情報(著者、報告年、表題、報告書番号、文書番号、試験ガイドライン、ガイドラインからの逸脱、GLP適合、等)に加えて、以前の評価や試験の適合性(Acceptability)/信頼性(Reliability)が必要となった。試料と方法、結果の部

分はOECD様式で記載となっていたが、評価と結論は申請者用とRMS用があった。別表Eのテンプレートはドシエにも評価報告書にも使用するが、ドシエではRMSの評価と結論の部分は使用しない。

EFSAの事務的ガイダンスによりドシエと評価報告書での記載に関するガイダンスが増加したとともにドシエと評価報告書でテンプレートや記載内容が一致する部分が増加した。ドシエと評価報告書に関わるEUでのこれらの変更も現時点ではOECDドシエガイダンスに反映されていない。しかしながらこれらの改善は後述のIUCLIDを使用して作成のドシエへの移行に役立つことになった。

IUCLIDを使用した承認/承認更新ドシエ提出に伴い、ドシエ作成のガイダンス文書SANCO/10181/2013は2021年3月24日付第6改訂⁶⁰⁾により更新され、微生物AS用ドシエ作成のガイダンス文書SANCO/12545/2014は2021年3月付第3改訂⁶¹⁾により更新された。これらのガイダンスの更新により、従来のドシエ作成のガイダンスはIUCLIDを使用して作成のドシエには適用されないことがガイダンス中に示された。

基本物質に関してもIUCLIDを使用した提出となった。しかしながら基本物質に関してはIUCLIDを使用した提出に先立って2014年3月21日付文書SANCO/10363/2012第9改訂附属書Iに示されていたテンプレートが更新され、2021年1月25日付第10改訂⁶²⁾附属書IIに示された。

参照リスト作成のガイダンス文書SANCO/12580/2012に関しては、参照リストはASの承認/承認更新以外でも使用されるため、2019年3月22日付第4改訂が今も存続している。

評価報告書とCLH提案報告書共通テンプレートSANCO/12592/2012の2019年3月22日付第2改訂はIUCLIDソフトウェアを使用したドシエの提出開始後もしばらく存続した。2024年3月22日付第3改訂⁶³⁾によって更新されたが、更新されたのは第1巻のテンプレートのみでこれは2023年3月31日にOJ公表されたCLP規則1272/2008への修正規則2023/707⁶⁴⁾により新しい有害性分類が導入されたことで分類表示に関わる部分の更新が必要になったことが主な理由であった。新しい有害性分類が導入されたことで第1巻レベル2での「内分泌攪乱性」は項目2.10から項目2.12に変更された。項目2.12には内分泌攪乱性評価用の別表Iで示されたテンプレートが盛り込まれた。

IUCLIDドシエ

2019年9月6日にOJ公表された食物連鎖でのEUリスク評価の透明性と持続可能性に関する規則 (Regulation on the transparency and sustainability of the EU

risk assessment in the food chain: Transparency Regulation) 2019/1381⁶⁵⁾によりPPP規則1107/2009の一部の条文が修正された。この修正によりASの承認（含、承認条件修正）もしくは承認更新の申請は標準データ様式 (standard data formats) に従って提出することになった（規則2019/1381第7条(1)(a)(3)、規則1107/2009第7条(1)、第15条(1)）。修正前では機密扱いが要求される部分を除いてEFSAにより公表されるのはAS承認や承認更新で提出された概要ドシエであった。しかしながら、修正により概要ドシエと完全ドシエの区別はなくなり、機密扱いが要求される部分以外は申請者から提出された追加情報を含めたドシエ全体が公表されることになった（規則2019/1381第7条(2)(4)、規則1107/2009第10条、第16条）。つまりこれまで概要ドシエに含まれていなかった試験報告書等についても機密扱いが要求される部分以外は公表されることになった。透明性規則2019/1381は、OJ公表日2019年9月6日の20日後の2019年9月26日に発効した。一部の条文を除いて、適用日は2021年3月27日と規定された（規則2019/1381第11条）。

2020年11月23日にOJ公表された承認更新手順規則2020/1740⁶⁶⁾には透明性規則2019/1381を反映した更新が盛り込まれた。承認更新手順規則2020/1740はOJ公表日2020年11月23日の20日後の2020年12月13日に発効した。適用日は透明性規則2019/1381と同じ2021年3月27日と規定された（規則2020/1740第18条）。

承認更新手順規則844/2012は承認更新手順規則2020/1740により無効化された（規則2020/1740第17条）が、経過措置が適用されたASの承認更新には承認更新手順規則844/2012が引き続いて適用されることになった（規則2020/1740第17条）。

透明性規則2019/1381により承認更新の申請は標準データ様式に従って提出となったことで、承認更新手順規則2020/1740が適用されるASの承認更新ドシエはIUCLIDソフトウェアを使用して提出と規定された（規則2020/1740第2条、第7条）。承認更新申請で提出されたドシエはコメント収集のため公表される（規則2020/1740第10条）。ドシエ中に含まれる機密扱い情報に関してはIUCLIDの機能の使用（規則2020/1740第7条(4)）や提出する情報が機密扱い版および非機密扱い版になるかを特定（規則2020/1740第6条(7)）して申請者は機密扱いを要請できる。

承認ドシエに関しては2021年3月11日にOJ公表されたAS承認/承認条件修正申請提出の標準データフォーマット採択規則2021/428⁶⁷⁾によりIUCLIDソフトウェアに基づいたものが承認もしくは承認条件修正申請ドシエ提出の標準データフォーマットとして採択され、2021年3月27日以降提出のドシエに適用となった（規則2021/428第1条、第2条）。

透明性規則2019/1381により一般食品法 (General Food Law: GFL) 規則178/2002⁶⁸⁾に第32b条として追加された試験通知 (Notification of Studies: NoS) に関する規定 (規則2019/1381第1条(6)、規則178/2002第32b条) はEFSAによる評価結論や意見書の作成が規定されている申請や通知のために委託、実施される試験についてEFSAへの通知とその手順を示したものである。承認更新手順規則2020/1740ではこのNoSに関する情報が承認更新ドシエに含めるものとして新たに加えられた (規則2020/1740第6条(2)(o))。

PPPの認可申請に関しては、加盟国が属する区域 (zone) での区域審査国 (zonal Rapporteur Member State: zRMS) が審査を実施し (規則1107/2009第35条、第36条)、区域の他の関係加盟国はzRMSの評価報告書と認可書の写し受領から120日以内に決定する (規則1107/2009第37条(4)) ので、原則としてEFSAによる審査を介さない。そのため現時点では認可申請の目的だけの試験はNoSの対象になっておらず、認可申請ドシエもIUCLID申請の対象にはなっていない。

しかしながら農薬のMRLの設定や改訂に関わるMRL申請はEFSAによる評価結論や意見書の作成が規定されている申請であるため、NoSが必要となった。これに伴い、MRL申請もIUCLIDで提出されることになった。MRL規則396/2005⁶⁹⁾で規定のMRL申請書の要求事項 (規則396/2005第7条) には申請書の様式に関わる記載はないため、MRL規則に関してはIUCLID申請に伴う修正規則は作成されていない。

ドシエやMRL申請書がIUCLIDで提出となつたため、EFSA事務的ガイダンスはMRL申請も含めるよう改訂され、表題を「農薬活性物質の相互評価のためのドシエと評価報告書の提出および残留基準値申請に関する事務的ガイダンス」と変更した2021年2月11日採択改訂版⁷⁰⁾が2021年3月3日に公表された。2021年2月23日付文書SANTE/10182/2021⁷¹⁾によりこの事務的ガイダンス2021年改訂版は、2021年3月27日以降に提出のドシエに適用され、その日以降に提出予定のドシエの作成に使用されるものとなった。評価報告書に関しては2021年3月27日以降に提出のドシエに関係した評価報告書に適用されることとなった。なお、経過措置が適用されるASの承認更新は承認更新手順規則844/2012が引き続いで適用される。そのため承認更新手順規則844/2012下ではIUCLIDを使用しない補足ドシエの提出となるので2021年3月27日以降にドシエが提出されても事務的ガイダンス2021年改訂版は適用されなかった。

事務的ガイダンス2021年改訂版が適用されるAS承認 (承認条件修正も含む) もしくは承認更新ドシエは、IUCLIDを使用して作成される。事務的ガイダンス初版の別表として提示のテンプレートの多くがIUCLIDに盛り込まれた。この2021年改訂版では、初版の別表のテンプレートのうち、データをどのように提示するかのテンプレートはドシエのデータ様式の詳細と説明とともにIUCLIDユーザーマニュアル中に示された。従って改訂版の別表には初版の別表のテンプレートの多くが含まれていない。

IUCLIDユーザーマニュアルは、AS申請用には化学物質AS申請用、微生物AS申請用と基本物質申請用の3種、これに加えてMRL申請用が作成されたが、公表は透明性規則2019/1381の適用日である2021年3月27日より後になった。

化学物質AS申請用のIUCLID申請マニュアル第1版「IUCLID 活性物質申請マニュアル」⁷²⁾は2021年7月14日に、微生物AS申請用のIUCLID申請マニュアル第1版「IUCLID 微生物活性物質申請マニュアル」⁷³⁾は2021年5月19日に、基本物質申請用のIUCLID申請マニュアル第1版「IUCLID 基本物質申請マニュアル」⁷⁴⁾は2021年8月9日に、MRL申請用のIUCLID申請マニュアル第1版「MRL申請マニュアル」⁷⁵⁾は2021年3月23日に公表された。なお化学物質AS申請用のIUCLID申請マニュアルに関しては第2版「IUCLID 活性物質申請マニュアル IUCLID 6.6.X版」⁷⁶⁾が同じ2021年7月14日に公表されており、第2版には第1版にはなかった説明が追加されていた。

2020年12月9日にOJ公表された規則2020/2007⁷⁷⁾により承認ASリスト規則540/2011⁷⁸⁾への修正がなされ、いくつかのASの承認期限が延長された。この修正により最初のIUCLID申請となる承認更新ASに関してはドシエ提出期限が延長され、1番早い提出期限が2021年7月31日になった。2021年9月30日付「EFSA農薬運営ネットワークサブグループ: IUCLIDハイパーケアプログラム」⁷⁹⁾にはこのプログラムは2021年7月から8月の間にドシエ提出期限が延長されたASの承認更新で最初のIUCLIDでの提出と評価に関わる申請者と加盟国への支援を目的にしたことが記されていた。この文書の附属書には支援の対象となったASと申請者およびRMSと副RMS (Co-RMS) の一覧表が掲載されていた。承認更新ASに関しては 2020年10月29日にEFSAは申請者と加盟国に連絡を取った。2020年11月末に発足ミーティングが開催され、このプログラムは2020年12月から2021年12月までの12ヶ月の予定で実施されることとなった。

2019年3月27日採択のEFSA事務的ガイダンス初版の別表のテンプレートは2021年7月14日公表の第2版「IUCLID 活性物質申請マニュアル (IUCLID 6.6.X版)」によると以下のTable 13に示すようにIUCLIDに盛り込まれた。またこれまでのドシエで文書A-Jとして提出されていた支援証拠書類の一部は以下のTable 14に示すようにIUCLIDに盛り込まれたことにより提出不要となった。なお、IUCLID 化学物質AS申請マニュアル

Table 13 Templates provided as appendices to the EFSA Administrative Guidance (original version, 2019) and the corresponding templates used in IUCLID

| Appendix to EFSA administrative guidance (2019) | Corresponding template in IUCLID |
|--|--|
| Appendix D (Template for the overview table for analytical methods used for risk assessment) | Template 4.1 (Template for the overview table for analytical methods for risk assessment) |
| Appendix E (Template for presenting individual study summaries) | (Dismissed, The Report generator will generate a report shaped on structure of the Appendix E) |
| Appendix F (Template for presentation of results in tabular format for mammalian toxicology studies) | Template 5.1 (Template for presentation of results in tabular format for mammalian toxicology studies) |
| Appendix G (Template for presenting metabolism and residue trial) | Template 6.2 (Template for reporting metabolism studies, optional) |
| | Template 6.3 (Template for reporting trials on magnitude of residues in primary crops and rotational crops) |
| Appendix H (Template for presentation of kinetic fitting) | Template 7.1 (Template for presentation of kinetic fitting) |
| Appendix I (Template for presentation of assessment of endocrine disrupting properties) | (Dismissed, A specific document (I1.4 - Endocrine Disrupting properties) has been included in IUCLID shaped on the Appendix I) |
| Appendix J (Template for presentation the assessment for the equivalence of batches) | Template 1.1 (Template for presentation the assessment for the equivalence of batches) |

Table 14 Supporting documentation (Documents A-J) to be attached in IUCLID

| Supporting documentation | Location in IUCLID |
|---|--|
| Document A Purpose | (Dismissed, Information on the application submission are included in the 'Dossier header' document) |
| Document B Task force information | Attached to the "Reports and administrative information" field in 13. Summary and evaluation of mixture dataset ^{*1} |
| Document C Labels and leaflets | Attached to the "Reports and administrative information" field in 13. Summary and evaluation of mixture dataset and 11.2 Other reports of active substance dataset |
| Document D-I Supported uses | Attached to the "Reports and administrative information" field in 11.2 Other reports of active substance dataset ^{*2} |
| Document D-2 Registered uses | Attached to the "Reports and administrative information" field in 11.2 Other reports of active substance dataset ^{*2} |
| Document D-3 Supported uses in exporting countries | Attached to the "Reports and administrative information" field in 11.2 Other reports of active substance dataset ^{*2} |
| Document E-1 Existing MRLs | (Dismissed, data to be included in 11.1 Assessment from other authorities of active substance dataset) |
| Document E-2 MRLs in exporting countries | (Dismissed, data to be included in 11.1 Assessment from other authorities of active substance dataset) |
| Document F Statements of intention to submit a dossier | (Dismissed) |
| Document G Regulatory position for formulants | Attached to the "Reports and administrative information" field in 13. Summary and evaluation of mixture dataset and 11.2 Other reports of active substance dataset |
| Document H Safety data sheets for formulants | Attached to "Other references field" in 13. Summary and evaluation of mixture dataset and 11.2 Other reports of active substance dataset |
| Document I Other available toxicological data on formulants | Attached to "Other references field" in 13. Summary and evaluation of mixture dataset and 11.2 Other reports of active substance dataset |
| Document J Confidential information | Attached to 18 Method of manufacture (synthesis pathway) of the active substance of active substance dataset ^{*3} |

*1: Information to be included in the 'Dossier header', as specified in, 'Crosswalks IUCLID 6 v8 EU PPP Active substance application (product) to KCA&KCP' version v5 (2024.06.04)

*2: Information to be included in subsection '3.1 Use of the plant protection product (GAP) of mixture data set' and subsection '3.1 Use of the active substance (GAP)', as specified in 'Crosswalks IUCLID 6 v8 EU PPP Active substance application (product) to KCA&KCP' version v5 (2024.06.04)

*3: Work is on-going to ensure that all information can be reported in the IUCLID documents and as from April 2025, the PDF Document J will no longer be accepted.

の最近版である2024年11月20日公表の第7版「IUCLID 6.8 活性物質申請マニュアル」⁸⁰⁾によると全ての情報がIUCLIDで確実に報告できるようにする作業が進行中で2025年4月からは文書Jのpdf文書は受け付けないことが予定されている。文書J以外の支援証拠書類の添付も減っており、2024年6月4日公表の「IUCLID 6.8 EU PPP活性物質申請（製品）とKCAとKCPの対照表（crosswalks）」第5版⁸¹⁾では、文書B、文書D1-3はIUCLIDに盛り込まれ、添付して提出できるのは文書C

と文書G-Iと示されていた。

その1で2003年11月21日付「PPP ドシエ/モノグラフと既存化学物質規則 (Existing Substances Regulation: ESR) ドシエ/リスク評価報告書をバイオサイド製品 (Biocidal Product: 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」⁸²⁾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/製品型式 (Product type: PT) 承認を評価する加盟国のCAが作成する評価報告書であるモノグ

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を概説した。

BP指令98/8/EC⁸³⁾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だけでなく既存化学物質評価に関する規則793/93⁸⁴⁾下で評価される物質もあった。既存化学物質では試験の概要はIUCLIDソフトウェアに入力されたためBPドシエではIUCLIDの形式も考慮されたことも記した。PPPドシエでの支援証拠書類に相当する文書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の添付文書にした。可能な限りIUCLIDに盛り込むことでPPPドシエでも文書A-Jとして添付する文書の数を削減することができたと言える。

前章で記載したようにED特定のガイダンス文書で概要ドシエに含める試験成績の報告にはOHTの使用が強く推奨されていた。IUCLIDではOHTが使用されており、要求項目ごとに入力用のフォーマットが提供されていた。IUCLIDユーザーマニュアルにはIUCLIDに盛り込まれているテンプレートの構造がデータ要求ごとに示されており、そのためかなりのページ数の文書になった。

IUCLIDを使用しての承認更新ドシエの作成は過去の承認申請や承認更新申請ドシエに含まれていた試験成績の概要をOHTに合わせて入力し直すことを必要とした。

IUCLID様式による農薬ドシエの概念実証は、IUCLID申請マニュアルやIUCLIDハイパーケアプログラムに先立って実施され、2020年3月27日発行「IUCLID様式での農薬ドシエの概念実証の最終報告書」⁸⁵⁾および、2020年7月24日発行「IUCLID様式での微生物農薬ドシエの概念実証の最終報告書」⁸⁶⁾の2件の報告書が作成、公表された。これらの概念実証はPPPのASのIUCLID様式でのドシ工作成のパイロット試験の一部でもあった。IUCLIDの長所や短所もリストされており、主な短所としてあげられたのはPPPのASに必要なOHTがその時点でのIUCLIDになかったこと、農業生産工程管理（Good Agricultural Practices : GAP）表や文献データ調査報告用のテンプレートがないこと、およびドシ工作成において代謝物や不純物で実施の試験の提示の問題であった。これらの改善のための勧告もこの報告書中には示された。EFSA事務的ガイダンス初版の別表のテンプレートに関してIUCLIDにどのように盛り込むかもこの報告書で検討された。

ある化学物質ASの承認更新ドシエの作成に元のドシエから試験報告書を移行するだけでも多くの時間を要し、作成には総計で840時間かかったことが報告されている。

IUCLIDをドシ工作成に使用することでの大きな可

能性も紹介されていた。化学物質の登録、評価、認可および制限 (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals: REACH) 規則1907/2006⁸⁷⁾における化学品安全報告書 (Chemical Safety Report: CSR) はPPPのASの評価報告書と同等の文書であるが、この文書はIUCLIDから自動で作成可能で約4時間でフォーマットできると記載されていた。この報告書作成 (report generator) 機能はバイオサイドドシエのIUCLIDではまだ組み込まれていなかったが、機能を開発し、プログラムすることは可能と記されていた。

BPのAS/PTの承認申請に関してはIUCLIDでのドシエ提出がBP規則528/2012⁸⁸⁾で実施されていることはその1で記したが、IUCLIDはREACHおよびCLP規則1272/2008でも使用されていたので、REACHの対象となる化学物質では、試験成績の報告に既にOHTが使用されていた。

PPPのASの承認/承認更新にIUCLIDが使用される以前から、REACH等での使用があったので、IUCLIDに関する調査報告書が存在し、いろいろな提言がなされている。

2022年1月18日付「有害性評価でのロバスト試験成績概要の役割に関する研究」⁸⁹⁾にはRSSであるIUCLID様式を使用する前にPPP関係で使用されていた試験成績概要是品質に問題があり、標準化が欠けていたとの指摘があった。RSS作成者へのインタビューで試験報告書全文から結果をRSSに書き写すのはエンドポイントによることと、経験豊富な専門家もしくは科学者により作成される必要があることが強調された。これはRSSの作成者には試験とそのパラメータの理解が必要だからである。試験を実施した研究機関がRSSを作成するのが着実との提案も出された。何人かのRSS作成者はIUCLIDのフィールドに入力する際に同じ試験ガイドラインを使用して実施された試験のRSSを例として参照すれば役立つと言及した。REACH等でこれまで長年使用されていたにもかかわらず、今後のために改善が必要な点がRSS作成者からいろいろ指摘されていた。

IUCLID申請マニュアルにはIUCLIDに盛り込まれているテンプレートの構造がデータ要求ごとに示されており、そのためかなりのページ数の文書になっている。しかしながら、具体的な入力例はあまり示されておらず、特に試験成績概要部分の入力例がほとんど示されていない。

EFSAが2022年6月28日に公表した調達(procurement)募集「植物保護製品関連のIUCLID実例(demonstration)ドシエ」⁹⁰⁾では、先の概念実証でIUCLIDを使用して作成した2種のドシエでは網羅できなかったタイプがあったことが記されていた。

正確に完全に作成され、機密扱いすべきデータを非表示処理した(sanitised)ドシエがトレーニング資

料作成の支援、システムのテストと最適化やドシエ完成を促進するためのさらなる改善点の特定に必要であることがこの調達募集を公表したサイトに記されていた。受託者（contractor）には、EFSAから提供の資料等を使用してドシエ14件の作成と直面した問題の分析と改善の提案が求められていた。作成された実例ドシエのいくつかは試験/トレーニング用に役立つようにと2024年6月4日公表の「IUCLID 6.7 test dossiers」⁹¹⁾のサイトに掲示された。

IUCLIDでは報告書作成機能でドシエの文書Lの参考リスト、文書M階層II概要が作成可能である。さらに最近では評価報告書も報告書作成機能で作成可能にする作業が進行中であることが2024年11月21日開催EFSA PSN IUCLIDサブグループ第11回ミーティングの議事録⁹²⁾で報告された。この議事録にはEFSAが文書Mは別の名称にし、改良、もしくは評価報告書の各巻に合わせた新しい版で置き換えの予定を説明したことと記されていた。IUCLIDの使用によりOECDドシエガイドで示されたドシエ様式とEUのドシエ様式との相違点が一層増加したと言える。

EFSA PSN IUCLIDサブグループ第11回ミーティングの議事録には、IUCLIDでの構造化されたデータで科学的評価の速度向上の機会が提供されたとEFSAが強調したと記されていた。現在IUCLIDでのデータの再利用は主にIUCLID中のデータの可視化と報告書作成機能使用によるドシエからの報告書作成に限定されている。全データベースにわたってIUCLIDドシエ中の情報を特定し使用することを促進し、それにより

リスク評価の能率を高めるデータ分析サービス（data analytics service）を設定することに焦点を当てたIUCLIDデータの再使用の展望が明確に示された。

IUCLIDドシエの今後の活用

農薬用のOECDドシエガイドに関しては2005年5月付第2改訂が20年近く改訂されていない。その間にEUそしてEU以外のOECD加盟国で農薬に関するデータ要求の変更や追加が生じていた。2019年12月付OECD化学物質の安全性、生物学的安全性進捗報告書（Chemical Safety and Biosafety Progress Report）第39号⁹³⁾によると加盟国から提供されたデータ要求の追加に基づいてASに関して新しいOECDデータ要求項目番号を導入する文書の改訂版が2019年6月の農薬作業グループ（Working Group on Pesticides: WGP）ミーティングで作成されたとある。しかしながら新しいOECDデータ要求項目番号の文書は現時点では公表されていない。OECDドシエガイドは各加盟国のデータ要求の追加に対応できていないと言える。

加えてOECDドシエガイドでは試験成績の報告のテンプレートの構成はOHTほど詳細に具体的に示されてはいない。

前章で記したようにEUではドシエ様式の改訂を経て透明性規則2019/1381の適用により、PPPのASに関わる申請はIUCLIDを使用しての提出になった。以下のTable 15に示すように現在のOECD加盟国38カ国中22カ国がEU加盟国である。すなわちOECD加盟国

Table 15 The OECD's 38 Member countries

| EU Member States - 22 countries | USMCA - 3 countries | Other - 13 countries |
|---------------------------------|----------------------|-----------------------|
| Austria (1961) | Canada (1961) | Australia (1971) |
| Belgium (1961) | Mexico (1994) | Chile (2010) |
| Czechia (1995) | United States (1961) | Colombia (2020) |
| Denmark (1961) | | Costa Rica (2021) |
| Estonia (2010) | | Iceland (1961) |
| Finland (1969) | | Israel (2010) |
| France (1961) | | Japan (1964) |
| Germany (1961) | | Korea (1996) |
| Greece (1961) | | New Zealand (1973) |
| Hungary (1996) | | Norway (1961) |
| Ireland (1961) | | Switzerland (1961) |
| Italy (1961) | | Türkiye (1961) |
| Latvia (2016) | | United Kingdom (1961) |
| Lithuania (2018) | | |
| Luxembourg (1961) | | |
| Netherlands (1961) | | |
| Poland (1996) | | |
| Portugal (1961) | | |
| Slovak Republic (2000) | | |
| Slovenia (2010) | | |
| Spain (1961) | | |
| Sweden (1961) | | |

半分以上の加盟国でOHTに従った試験成績概要が提出され、評価されているともいえる。

EUは他のOECD加盟国に比べてデータ要求が多いため申請提出が後になります。しかしながらOECDドシエ様式で作成しEU以外のOECD加盟国に先に提出したドシエが存在してもEUでの申請にはそのドシエに含まれる情報をIUCLIDへ移行しなければならない。

PPPのASに関して現時点ではOHTでの試験成績の報告がEU以外のOECD加盟国の全てで要求されているわけではない。しかしながら化学物質と同様にOHTをシステムに盛り込む国は今後考えられる。試験成績の報告のフォーマットに特に詳細な規定や特別なテンプレートを設定していないOECD加盟国への申請ではOHTに従って階層II試験成績概要を作成し、ドシエに含めて提出することは手間がかかるかもしれないが現時点でも可能である。

OECDドシエガイダンスで具体的な記載例がない試験に関しても前章に記したEFSAが調査募集したIUCLIDドシエが公表されているので、EU以外のOECD加盟国でもOHTを使用した試験成績概要の記載例として利用可能である。

他のOECD加盟国への申請用に試験成績概要がOHTで作成してあればEU向けに書き換えてIUCLIDに移行する際に必要な労力と手間がある程度削減可能である。

OHTは特定のエンドポイントに関する試験報告書や文献に含まれているデータを要約するための標準的な様式としての使用を目的としている。大部分のOHTはOECDのテストガイドライン (Test Guidelines: TGs) もしくはガイダンスが存在する試験ではそのガイダンスを考慮して作成されている。EUでのPPPのASの申請にIUCLIDが使用されるようになってから、REACH下の化学物質でのデータ要求になかった試験に使用するOHTを新たに作成するとともにPPPのASのIUCLIDドシエにも使用できるように既存OHTの改訂が実施された。

米国では化学物質AS用の試験プロファイルテンプレート (Study Profile Templates) が試験プロファイルテンプレートのサイト⁹⁴⁾で、微生物AS用のOECDデータ評価記録 (Data Evaluation Record: DER) テンプレートがOECDデータ評価記録テンプレートのサイト⁹⁵⁾に掲示されている。試験プロファイルテンプレートに掲示のテンプレートにはDERとの記載があるものも含まれている。2011年11月18日付「OECD DERテンプレートの使用方法の実例」⁹⁶⁾はOECD DERテンプレート作成の過程と使用方法の実例を示した文書である。この文書では微生物AS用のOECD DERテンプレートの歴史やどのように使用するかに加えて、デー

タ要求の一部での実例が表示されている。またDERがOECDドシエ様式での文書Mである階層IIに該当し、文書Kが個々の試験報告書であることが図示されている。文書Lの階層I品質報告書については示されていないので米国では階層I品質報告書は使用されていないと思われる。これらのOECDドシエガイダンスでの階層II概要に相当するテンプレートに関しては、米国環境保護局 (United States Environmental Protection Agency: US EPA) の試験ガイドラインが存在するものについては試験ガイドラインに従った様式で作成されている。その1で記したように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、当時の北米自由貿易協定 (North American Free Trade Agreement: NAFTA) での農薬登録に提出された科学的試験審査のDERテンプレートも含まれていたので、米国のテンプレートとOHTの間にはある程度の類似性があるものと思われる。

OECDの2019年の文書「化学物質管理でのコスト削減：OECDはどのようにして社会への利益を確実にしたか」⁹⁷⁾では、化学物質ではOECDが作成したOHTを情報システムに盛り込む国が増加し異なる国の評価に異なるデータセットを準備するコストが削減されたと記されていた。企業においてもOHTにより化学物質試験成績概要を1つのデータベースに収集し保管することでデータの再入力や再構成なしに同じ情報を異なる官庁に提出可能となったとも記されていた。

言語の障壁に関しても2023年11月22日開催EFSA PSN IUCLIDサブグループ第8回ミーティングでの「OECD IUCLID 専門グループでの優先順位の高い活動：アクティビティ3：管轄区域を超えたデータ使用の枠組」⁹⁸⁾と題した発表資料で自動翻訳は申請者によるチェックを基本とするが、中央保管 (central repository) は英語でも要請に応じた自動翻訳もしくは報告書作成が言語の壁への実施可能な解決方法として提案された。これは同じ文書で複数言語版を管理する複雑さを回避し得る方策である。

また複数言語でのデータ入力が可能であることは2021年6月10日公表のOECD試験と評価シリーズ (Series on Testing and Assessment) 297「化学品データ管理のためのIUCLIDのカスタマイズの機会」第2版⁹⁹⁾に既に記載されている。

IUCLIDに関しては近年更新がほぼ毎年実施されており、OHTも更新、追加が実施されている。しかしながらOHTが更新された場合、古いOHTから新しいOHTへのデータ移行が必要となり得る。データ移行の問題は前述のEFSA PSN IUCLIDサブグループ第11回ミーティングの議事録にも記されており、IUCLIDのライフサイクル管理の必要性が記されている。

データ移行の問題が今後解決されれば、OHTを使用

した試験成績概要を1つのデータベースに収集、保管し、異なる国の異なる官庁が要求するデータや形式に合わせて出力することでEUおよびEU以外の国への申請提出の労力と手間が将来的に削減可能と思われる。

OECD加盟国だけでなく、国際機関でもOHTの使用が拡大すれば、OHTを使用した試験成績概要是国際機関の評価にも使用可能になり得る。

データ報告形式の標準化は、国際連合食糧農業機関（Food and Agriculture Organization of the United Nation: FAO）/世界保健機関（World Health Organization: WHO）合同食品添加物専門家会議（Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues: JMPR）やコーデックス残留農薬部会（Codex Committee on Pesticides Residues: CCPR）でも、JMPRでの評価に提出されるドシエや評価報告書の作成作業の効率化として討議されている。CCPR第54セッションの文書として作成された2023年4月付「CCPRとJMPRの運用手続きの向上 – 機会、挑戦、次の段階への勧告」¹⁰⁰⁾には、データ標準化、デジタルテンプレートと情報技術（Information Technology: IT）があげられている。また各国での評価（National Reviews）やデータのJMPRでの使用も考えられている。

評価方法は国や機関によって異なるが、標準化された試験成績報告テンプレートの使用が増加すれば、OECD加盟国だけでなく国際機関の評価においても時間と手間の削減が可能になると思われる。

IUCLIDによる電子提出などはまだ受け入れ態勢が整備できていない国も存在するが、過去のEUのドシエや評価報告書用のテンプレートのようにMS WordでのテンプレートがOHTの形式を反映した形で提供されていれば、そのテンプレートで作成の試験成績概要是将来的にIUCLID等の電子提出用システムへのデータ移行の際に役立つと思われる。

2025年3月3日に採択のEFSA外部委託科学報告書（External Scientific Report）「EFSA農薬遺伝毒性データベースの拡張」¹⁰¹⁾では承認申請で提出されたデータから抽出してEFSAが作成した遺伝毒性のデータベースが遺伝毒性の予想に使用されていたが、ドイツ連邦リスクアセスメント研究所（German Federal Institute for Risk Assessment、原語Das Bundesinstitut für Risikobewertung: BfR）が元の試験報告書からデータを抽出して内部データベースを独自に作成したことが報告されている。試験報告書のデータのIUCLID様式への移行作業や作成したデータベースの評価からいくつかの提言がされた。IUCLID/OHTテンプレートへのデータ移行実施の過程でOHT 70（*in vitro*での遺伝毒性）の構造にいくつかの変更を行えば有用性の向上になることが認識された。非IUCLIDデータ構造と様式のデータをIUCLID様式に移

行するサービスの提供が要望された。効率的な情報移行には現在EFSA等で使用されているデータ用のテンプレートのデータ構造と様式をIUCLID/OHTのテンプレートに合わせる必要が提言された。この報告書はIUCLIDがドシエ作成だけでなくデータベースとして使用可能なことを示し、そのためにOHTにさらなる改良を加えることでデータベースとして使用する際の有用性が向上し得ることを示唆している。

IUCLIDへの入力は時間と手間がかかる。しかしながら、複数国向けドシエ作成に利用し得ることに加え、データベースとして使用できることを考えればIUCLIDに入力された情報を有用に活用することが望まれる。IUCLIDドシエのデータを審査結果情報と合わせて分析すればドシエ提出予定ASの試験で得られた所見にどのような判定がされるかの予想にも役立つと考えられる。

おわりに

OECD様式がPPPのAS承認/承認更新に提出するドシエやドシエに基づいて作成する評価報告書の様式としてEUに導入された後でもEUではドシエや評価報告書の様式に何度も改訂や追加が生じた。改訂の一部はEU独自の要求事項の盛り込みであったが、OECD様式のさらなる改良を目指した改訂も多く盛り込まれた。IUCLIDを使用してのドシエ提出はOHTに基づいた試験成績概要テンプレートなどデータ入力様式の標準化を促進した。

OHTがいろいろな試験に関して作成されてきていることやIUCLIDなどのデータベースシステムの発展により、入力したデータをOECD各加盟国のデータ要求に合わせた申請書として出力することも可能になってきている。

これにより今後は提出済み試験報告書に関してはOHTの更新に伴う試験成績概要等の更新を逐次実施し、新しいデータ要求に対応する試験とそのデータを入力し、リスク評価を更新していくことで承認更新ドシエの提出期限前にドシエ作成にかける時間の短縮が可能と思われる。

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) 原田 浩子ほか, 住友化学, 2024, 45 (2024).
https://www.sumitomo-chem.co.jp/rd/report/files/docs/2024J_5.pdf (参照2025/3/17).
- 2) EC, "Directive 91/414/EEC (OJ 1991.08.19)",
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:31991L0414> (参照2025/3/17).
- 3) 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)".
- 4) 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第2改訂だが本文(Main document)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2025/3/17).
- 5) European Commission, "Forms for use in checking dossiers for completeness - Part 3: Evaluation Form 3: Annex II A: Test and Study Reports", 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2004.09.27付第4改訂、2005.04.15付第5改訂も存在
- 6) European Commission, "Forms for use in checking dossiers for completeness - Part 4: Evaluation Form 4: Annex III A: Test and Study Reports", 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2004.10.15付第4改訂、2005.04.15付第5改訂も存在
- 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 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)", 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2004年2月版、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2025/3/17).
 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2025/3/17).
- 9) 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2025/3/17).
- 10) European Commission, "Forms for use in checking dossiers for completeness - Part 3: Evaluation Form 3: Annex II B: Test and Study Reports", 最初に公表されたのはおそらく2005.06.29付第3改訂
- 11) European Commission, "Forms for use in checking dossiers for completeness - Part 4: Evaluation Form 4: Annex II B: Test and Study Reports", 最初に公表されたのはおそらく2005.06.29付第3改訂
- 12) EC, "Regulation 1107/2009 (OJ 2009.11.24)",
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009R1107> (参照2025/3/17).
- 13) EU, "Regulation 544/2011 (OJ 2011.06.11)", <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32011R0544> (参照2025/3/17).
- 14) EU, "Regulation 545/2011 (OJ 2011.06.11)", <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32011R0545> (参照2025/3/17).
- 15) European Commission, "Working Document on the procedure for application of basic substances to be approved in compliance with Article 23 of Regulation (EC) No 1107/2009, SANCO/10363/2012 rev.7 (2013.04.03)", 更新版で置き換えられたため、この文書につながるリンクなし
- 16) European Commission, "Working Document on the procedure for application of basic substances to be approved in compliance with Article 23 of Regulation (EC) No 1107/2009, SANCO/10363/2012 rev.9 (2014.03.21)", 更新版で置き換えられたため、この文書につながるリンクなし

- 17) 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)".
- 18) 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)".
- 19) EFSA, "Submission of scientific peer-reviewed open literature for the approval of pesticide active substances under Regulation (EC) No 1107/2009, EFSA Journal 2011;9(2):2092 (2011.02.24)", <https://efsajournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2011.2092> 本文
<https://efsajournal.onlinelibrary.wiley.com/action/downloadSupplement?doi=10.2903%2Fj.efsajournal.2011.2092&file=efs22092-sup-0001-Appendix.pdf> 附属書 (参照2025/3/17).
- 20) EC, "Regulation 1141/2010 (OJ 2010.12.08)", <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32010R1141> (参照2025/3/17).
- 21) European Commission, "Guidance Document on the renewal of active substances included in Annex I of Council Directive 91/414/EEC to be assessed in compliance with Regulation 1141/2010 (the renewal regulation), SANCO/10387/2010 rev. 8 (2010.10.28)", https://food.ec.europa.eu/system/files/2016-10/pesticides_ppp_app-proc_air-2_guide-renewal.pdf (参照2025/3/17).
- 22) 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/10518/2005 rev.5 (2005.06.27)".
- 23) EC, "Regulation 1490/2002 (OJ 2002.08.21)", <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32002R1490> (参照2025/3/17).
- 24) EC, "Regulation 451/2000(OJ 2000.02.29)", <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0451> (参照2025/3/17).
- 25) EC, "Regulation 2229/2004(OJ 2004.12.24)", <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004R2229> (参照2025/3/17).
- 26) European Commission, "Template to be used for Assessment Reports regarding Level 3 of Volume 1, SANCO/11114/2012 -rev. 0 (2012.06.01)", https://food.ec.europa.eu/system/files/2016-10/pesticides_ppp_app-proc_guide_doss_temp-assess-rprts_lv1-v1.pdf (参照2025/3/17).
- 27) 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)".
- 28) OECD, "OECD Guidance for Country Data Review Reports on Plant Protection Products and their Active Substances (Monograph Guidance)", 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付第3改訂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2025/3/17).
- 29) OECD, "OECD Guidance for Country Data Review Reports on Microbial Pest Control Products and their Microbial Pest Control Agents (Monograph Guidance)", 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2025/3/17).
別表が複数ファイルに分割されて掲示されたサイトへのリンクが現在消失している
本文と別表の一部は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/2012-06-14/11531343464397.pdf> (参照2025/3/17).
- 30) EU, "Regulation 283/2013 (OJ 2013.04.03)", <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013R0283> (参照2025/3/17).
- 31) EU, "Regulation 284/2013 (OJ 2013.04.03)", <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013R0284> (参照2025/3/17).
- 32) EU, "Regulation 686/2012 (OJ 2012.07.27)", <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/>

- PDF/?uri=CELEX:32012R0686 (参照2025/3/17).
- 33) EU, "Regulation 844/2012 (OJ 2012.09.19)", <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32012R0844> (参照2025/3/17).
- 34) European Commission, "Draft Working Document- AIRIII Renewal Programme, SANCO/2012/11284", 何度か更新版で置き換えられている、最新の更新版は2018.12付第22改訂で以下のリンク https://food.ec.europa.eu/document/download/3ff7eef9-1dac-4f92-baaa-ddc8949c219f_en?filename=pesticides_ppp_app-proc_air-3_sanco-2012-11284.pdf (参照2025/3/17).
- 35) European Commission, "Guidance Document for Applicants on preparing Dossiers for the Approval of a Chemical New Active Substance and for the Renewal of Approval of a Chemical Active Substance according to Regulation (EU) No 283/2013 and Regulation (EU) No 284/2013, SANCO/10181/2013- rev. 2.1 (2013.05.13)", 最初に公表されたのはおそらく2013.03.15付第1改訂だが、第1改訂は規則283/2013および規則284/2013のOJ公表より前に作成のため表題が若干異なる
- 36) European Commission, "Guidance Document on preparing lists of test and study reports according to Article 60 of Regulation (EC) No 1107/2009, SANCO/12580/2012- rev. 3.1 (2013.05.17)", 最初に公表されたのはおそらく2013.03.15付第3改訂、第3改訂では2013年5月1日以降に提出の申請に適用とされていたが、2013.05.17付第3.1改訂で2014年1月1日以降に提出の申請に適用と修正された。
- 37) European Commission, "Template to be used for Assessment Reports, SANCO/12592/2012 -rev. 0 (2012.11)", 2017.10.06付第1.2改訂により評価報告書とCLH提案の報告書を連携する更新がなされため、この文書につながるリンクなし。
- 38) European Commission, "Guidance Document on Data Requirements on Efficacy for the Dossier to be submitted for the Approval of New Active Substances contained in Plant Protection Products, SANCO/10054/2013 - rev. 3 (2013.07.11)", 最初に公表されたのはおそらく2013.07.11付第3改訂だが、これより前の版と思われる版が2013.07.11より早い日付の文書でSANCO E3作業文書として若干異なる表題で参照されている。https://food.ec.europa.eu/system/files/2016-10/pesticides_ppp_app-proc_guide_efficacy_nas.pdf (参照2025/3/17).
- 39) European Commission, "Guidance Document on the renewal of approval of active substances to be assessed in compliance with Regulation (EU) No 844/2012 (the Renewal Regulation), SANCO/2012/11251 rev. 1.2 (2012.07)", 更新版で置き換えられたため、この文書につながるリンクなし。
- 40) EFSA, "Administrative guidance on submission of dossiers and assessment reports for the peer-review of pesticide active substances. EFSA Supporting publication 2019:EN-1612 (approved: 2019.03.27)", <https://efsaj.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/sp.efsaj.2019.EN-1612> (参照2025/3/17).
附属書は以下のリンクより入手可能 <https://efsaj.onlinelibrary.wiley.com/action/downloadSupplement?doi=10.2903%2Fsp.efsaj.2019.EN-1612&file=efs31612e-sup-0001-SupInfo.zip> (参照2025/3/17).
- 41) European Commission, "Guidance Document for Applicants on preparing Dossiers for the Approval of a Chemical New Active Substance and for the Renewal of Approval of a Chemical Active Substance according to Regulation (EU) No 283/2013 and Regulation (EU) No 284/2013, SANCO/10181/2013- rev. 3 (2014.12.12)",
更新版で置き換えられたため、この文書につながるリンクなし。
- 42) European Commission, "Guidance Document for Applicants on preparing Dossiers for the Approval or Renewal of Approval of a Micro-organisms including viruses according to Regulation (EU) No 283/2013 and Regulation (EU) No 284/2013, SANCO/12545/2014- rev. 1 (2014.12.12)".
更新版で置き換えられたため、この文書につながるリンクなし。
- 43) European Commission, "Guidance Document for Applicants on preparing Dossiers for the Approval or Renewal of Approval of a Micro-organisms including viruses according to Regulation (EU) No 283/2013 and Regulation (EU) No 284/2013, SANCO/12545/2014- rev. 2 (2016.03)".
更新版で置き換えられたため、この文書につながるリンクなし。
- 44) European Commission, "Guidance Document on Rules for Revision of Assessment Reports, SANCO/10180/2013- rev. 1 (2013.03)", 2017.10.06付第2改訂により更新がなされため、この文書につながるリンクなし。
- 45) OECD, "A Vision for the Future - A Global

- Approach to the Regulation of Agricultural Pesticides”, <https://web-archive.oecd.org/fr/2012-06-15/155114-33854658.pdf> (参照2025/3/17).
- 46) EC, “Regulation 1272/2008 (OJ 2008.12.31)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32008R1272> (参照2025/3/17).
- 47) European Commission, “Combined Template to be used for Assessment Reports according to Regulation (EC) No 1107/2009 and Proposals for Harmonised Classification and Labelling according to Regulation (EC) No 1272/2008, SANCO/12592/2012 -rev. 1.2 (2017.10.06)”, 更新版で置き換えられたため、この文書につながるリンクなし
- 48) EU, “Regulation 2017/1432 (OJ 2017.08.08)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R1432> (参照2025/3/17).
- 49) EU, “Regulation 2018/605 (OJ 2018.04.20)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018R0605> (参照2025/3/17). Corrigendum to Regulation 2018/605 (OJ 2018.05.02) [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018R0605R\(01\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018R0605R(01)) (参照2025/3/17).
- 50) ECHA/EFSA, “Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC)No 1107/2009, EFSA Journal 2018;16(6):5311, 2018.06.05”, <https://efsajournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2018.5311> (参照2025/3/17).
- 51) EFSA, “Network on Pesticide Steering Minutes of the 20th meeting held on 14-15 June 2016, Parma (Agreed on 2016.08.17)”, <https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/event/160614b-m.pdf> (参照2025/3/17).
- 52) EFSA, “Network on Pesticide Steering meeting Minutes of the 21st meeting held on 14-15 February 2017, Parma (Agreed on 2017.04.18)”, https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/event/170214-m_0.pdf (参照2025/3/17).
- 53) European Commission, “Guidance Document on the renewal of approval of active substances to be assessed in compliance with Regulation (EU) No 844/2012 (the Renewal Regulation), SANCO/2012/11251 rev. 4 (2014.12.12)”, 更新版で置き換えられたため、この文書につながるリンクなし
- 54) European Commission, “Guidance Document on the renewal of approval of active substances to be assessed in compliance with Regulation (EU) No 844/2012 (the Renewal Regulation), SANCO/2012/11251 rev. 5 (2019.03.22)”, https://food.ec.europa.eu/system/files/2019-03/pesticides_ppp_app-proc_guide_pai_11251.pdf (参照2025/3/17).
- 55) EFSA, “Network on Pesticide Steering meeting Minutes of the 23rd meeting Held on 12-13 June 2018, Parma (Agreed on 2018.07.11)”, https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/event/180612-m_0.pdf (参照2025/3/17).
- 56) European Commission, “Guidance Document on preparing lists of test and study reports according to Article 60 of Regulation (EC) No 1107/2009, SANCO/12580/2012- rev. 4 (2019.03.22)”, https://food.ec.europa.eu/system/files/2019-03/pesticides_ppp_app-proc_guide_doss_12580.pdf (参照2025/3/17).
- 57) European Commission, “Combined Template to be used for Assessment Reports according to Regulation (EC) No 1107/2009 and Proposals for Harmonised Classification and Labelling according to Regulation (EC) No 1272/2008, SANCO/12592/2012 -rev. 2 (2019.03.22)”, 更新版で置き換えられたため、この文書につながるリンクなし
- 58) European Commission, “Guidance Document for Applicants on preparing Dossiers for the Approval of a Chemical New Active Substance and for the Renewal of Approval of a Chemical Active Substance according to Regulation (EU) No 283/2013 and Regulation (EU) No 284/2013, SANCO/10181/2013- rev. 4 (2019.03.22)”
更新版で置き換えられたため、この文書につながるリンクなし。
- 59) European Commission, “Implementation schedule - Administrative guidance on submission of dossiers and assessment reports for the peer-review of pesticide active substances, SANTE-10914-2019 rev. 0 (2019.03.22)”
事務的ガイダンス2021年改訂版の採択と適用により、2019年版に関する導入スケジュールに関する文書は2021年改訂版用の文書で置き換えられたため、2019年版に関する文書につながるリンクなし。
- 60) European Commission, “Guidance Document for Applicants on preparing Dossiers for the Approval of a Chemical New Active Substance and for the Renewal of Approval of a Chemical

- Active Substance according to Regulation (EU) No 283/2013 and Regulation (EU) No 284/2013, SANCO/10181/2013- rev. 6 (2021.03.24)", https://ec.europa.eu/food/system/files/2021-03/pesticides_ppp_app-proc_guide_doss_10181.pdf (参照2025/3/17).
- 61) European Commission, "Guidance Document for Applicants on preparing Dossiers for the Approval or Renewal of Approval of a Micro-organisms including viruses according to Regulation (EU) No 283/2013 and Regulation (EU) No 284/2013, SANCO/12545/2014- rev. 3 (2021.03)", https://food.ec.europa.eu/system/files/2021-03/pesticides_ppp_app-proc_guide_applicants-microbial_en.pdf (参照2025/3/17).
- 62) European Commission, "Working Document on the procedure for application of basic substances to be approved in compliance with Article 23 of Regulation (EC) No 1107/2009, SANCO/10363/2012 rev.10 (2021.01.25)", 更新版で置き換えられたため、この文書につながるリンクなし
- 63) European Commission, "Combined Template to be used for Assessment Reports according to Regulation (EC) No 1107/2009 and Proposals for Harmonised Classification and Labelling according to Regulation (EC) No 1272/2008, SANCO/12592/2012 -rev. 3 (2024.03.22)", https://food.ec.europa.eu/system/files/2024-04/pesticides_ppp_app-proc_guide_doss_12592-2012.pdf (参照2025/3/17).
別表のテンプレートは以下のリンクより入手可能
https://food.ec.europa.eu/system/files/2024-04/pesticides_ppp_app-proc_guide_doss_12592-2012.zip (参照2025/3/17).
- 64) EU, "Regulation 2023/707 (OJ 2023.03.31)", <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32023R0707> (参照2025/3/17).
- 65) EU, "Regulation 2019/1381 (OJ 2019.09.06)", <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32019R1381> (参照2025/3/17).
- 66) EU, "Regulation 2020/1740 (OJ 2020.11.23)", <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32020R1740> (参照2025/3/17).
- 67) EU, "Regulation 2021/428 (OJ 2021.03.11)", <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32021R0428> (参照2025/3/17).
- 68) EC, "Regulation 178/2002 (OJ 2002.02.01)", <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32002R0178> (参照2025/3/17).
- 69) EC, "Regulation 396/2005 (OJ 2005.03.16)", <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32005R0396> (参照2025/3/17).
- 70) EFSA, "Administrative guidance on submission of dossiers and assessment reports for the peer-review of pesticide active substances and on the maximum residue level (MRL) application procedure. EFSA Supporting publication 2021:EN-6464 (approved: 2021.02.11)", 以下のリンク先にあるのは2024.06.03付更新版で更新部分を灰色のハイライトで表示 <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/sp.efsa.2021.EN-6464> (参照2025/3/17).
以下のリンク先にあるのは2024.06.03付更新版の附属書Aで2021年版からの変更のリストを掲載。
<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/action/downloadSupplement?doi=10.2903%2Fsp.efsa.2021.EN-6464&file=efs36464e-sup-0004-Annex-A.pdf> (参照2025/3/17).
- 71) European Commission, "Administrative guidance on submission of dossiers and assessment reports for the peer-review of pesticide active substances and on the MRL application procedure, SANTE/10182/2021 (2021.02.23)", https://food.ec.europa.eu/system/files/2021-03/pesticides_ppp_app-proc_guide_peer-review-active-subs_en.pdf (参照2025/3/17).
- 72) EFSA, "IUCLID Active Substance application Manual, Version 1 (2021.07.14)", <https://zenodo.org/records/5091464> (参照2025/3/17).
- 73) EFSA, "IUCLID Microbial Active Substances Manual, Version 1 (2021.05.19)", <https://zenodo.org/records/4773527> (参照2025/3/17).
- 74) EFSA, "IUCLID Basic Substance application Manual, Version 1 (2021.08.09)", <https://zenodo.org/records/5172131> (参照2025/3/17).
- 75) EFSA, "MRL Applications Manual, Version 1 (2021.03.23)", <https://zenodo.org/records/4630194> (参照2025/3/17).
- 76) EFSA, "IUCLID Active Substance application Manual (IUCLID 6 VERSION 6.X), Version 2(2021.07.14)", <https://zenodo.org/records/5864849> (参照2025/3/17).
- 77) EU, "Regulation 2020/2007 (OJ 2020.12.09)", <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32020R2007> (参照2025/3/17).
- 78) EU, "Regulation 540/2011 (OJ 2011.06.11)", <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32011R0540> (参照2025/3/17).
- 79) EFSA, "EFSA Pesticide Steering Network sub-

- group - IUCLID HYPERCARE Programme (2021.09.30)", <https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/documents/IUCLID-hypercare-terms-reference.pdf> (参照2025/3/17).
- 80) EFSA, "IUCLID 6.8 Active Substance Application Manual, Version 7 (2024.11.20)", <https://zenodo.org/records/14185538> (参照2025/3/17).
- 81) EFSA, "Crosswalks IUCLID 6 v8 EU PPP Active substance application (product) to KCA&KCP, Version 5 (2024.06.04)", <https://zenodo.org/records/11402548> (参照2025/3/17).
- 82) 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2025/3/17).
- 83) EC, "Directive 98/8/EC (OJ 1998.04.24)", <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:31998L0008> (参照2025/3/17).
- 84) EC, "Regulation 793/93 (OJ 1993.04.05)", <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:31993R0793> (参照2025/3/17).
- 85) knoell Germany GmbH, "Final report: Proof of concept pesticides dossier in IUCLID format. Version 1.0 (2020.03.27)", <https://zenodo.org/records/3937381> (参照2025/3/17).
- 86) knoell Germany GmbH, "Final report: Proof of concept pesticides dossier for micro-organism in IUCLID format. Version 1.0 (2020.07.24)", <https://zenodo.org/records/4040679> (参照2025/3/17).
- 87) EC, "Regulation 1907/2006 (OJ 2006.12.30)", <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1907> (参照2025/3/17). Corrigendum to Regulation 1907/2006 (OJ 2007.05.29) [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1907R\(01\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1907R(01)) (参照2025/3/17).
- 88) EU, "Regulation 528/2012 (OJ 2012.06.27)", <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32012R0528> (参照2025/3/17).
- 89) ECHA, "Study on the role of Robust Study Summaries in hazard assessment - Survey and interviews report (2022.01.18)", https://echa.europa.eu/documents/10162/17069/study_rss_hazard_assessment_surveys_en.pdf (参照2025/3/17).
- 90) EFSA, "IUCLID demonstration dossiers for pesticides (2022.06.28)", <https://www.efsa.europa.eu/en/call/iuclid-demonstration-dossiers-pesticides> (参照2025/3/17).
- 91) EFSA, "IUCLID 6.7 test dossiers, Version 1 (2024.06.04)", <https://zenodo.org/records/11471659> (参照2025/3/17).
- 92) EFSA, "Pesticide Steering Network - IUCLID Subgroup 11th meeting - 21 November 2024 09:30-17:30 (agreed on 2024.12.11)", https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/2024-12/Meeting%20minutes_11th%20PSN%20IUCLID_Network_final.pdf (参照2025/3/17).
- 93) OECD, "Chemical Safety and Biosafety Progress Report, No.39 (2019.12)", <https://web-archive.oecd.org/2019-12-12/538938-progress-report-on-chemical-safety-and-biosafety-november-2019.pdf> (参照2025/3/17).
- 94) US EPA, "Study Profile Templates (last updated on 2024.08.15)", <https://www.epa.gov/pesticide-registration/study-profile-templates> (参照2025/3/17).
- 95) US EPA, "OECD Data Evaluation Record Templates (last updated on 2024.09.16)", <https://www.epa.gov/pesticide-registration/oecd-data-evaluation-record-templates> (参照2025/3/17).
- 96) US EPA, "How To" Demonstration on using OECD DER templates (2011.11.18)", <https://www.epa.gov/sites/default/files/documents/how-to-on-oecd-der.pdf> (参照2025/3/17).
- 97) OECD, "Saving Costs in Chemicals Management: How the OECD Ensures Benefits to Society (2019)", https://www.oecd-ilibrary.org/environment/saving-costs-in-chemicals-management_9789264311718-en (参照2025/3/17).
- 98) Teiwes, Marc, "OECD IUCLID Expert Group - Prioritised activities: Activity 3 - A Framework for Cross-Jurisdictional Data Usage (2023.11.22)", https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/2024-01/13-activity-3-oecd-iuclid-expert-group_0.pdf (参照2025/3/17).
- 99) OECD, "Customisation Opportunities of IUCLID for the Management of Chemical Data - 2nd edition, Series on Testing and : Assessment No. 297, ENV/JM/MONO(2019)6/REV1 (2021.06.10)", [https://one.oecd.org/document/ENV/JM/MONO\(2019\)6/REV1/en/pdf](https://one.oecd.org/document/ENV/JM/MONO(2019)6/REV1/en/pdf) (参照2025/3/17).
- 100)CCPR, "Enhancement of the operational procedures of CCPR and JMPR: Opportunities, challenges, and recommendations on next steps,

CX/PR 23/54/15 (2023.04)", https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/jp/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FMeetings%252FCX-718-54%252FWDs%252Fpr54_15e.pdf (参照2025/3/17).

101) EFSA/BfR, "Extension of the EFSA Pesticides Genotoxicity Database. EFSA Supporting publication 2025:EN-9311 (approved: 2025.03.03)", <https://efsaj.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/sp.efsa.2025.EN-9311> (参照2025/3/17).

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
主査



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

農薬の安全性評価における 生理学的速度論（PBPK）モデルの活用



住友化学株式会社

生物環境科学研究所

平澤 康太*
安部 潤

はじめに

農薬は、登録および販売に先立ってヒトに対する安全性を担保する必要があるが、医薬品と異なり臨床試験による安全性評価が認められていない。そのため農薬では、実験動物を用いた試験にて取得された無毒性用量に対し、化学物質の種類によらず一義的に設定された安全係数を適用してヒトにおける安全用量を算出している。具体的には、実験動物で認められた毒性に関して、毒性の原因となる化学物質への曝露量（Toxicokinetics、TK）および感受性（Toxicodynamics、TD）の種差および個体差をカバーする100倍の安全係数を設定し、無毒性用量をこの安全係数で割ることで安全用量を算出している^{1), 2)}。一方で、この方法ではリスクを過大または過小評価する可能性が否めないとして問題視する意見もあり^{3), 4)}、科学的なアプローチによりこの係数の妥当性を担保することが望まれている。上記安全係数のうちTKの種差に関しては、ヒトの方が実験動物より高曝露となる可能性を考慮して3倍程度の係数が設定されているが、その妥当性を担保し、TKの種差を科学的に考察する手法として、近年、生理学的速度論（Physiologically-Based Pharmacokinetics、PBPK）モデルによって農薬のヒトにおける体内動態をシミュレーションして評価する試みが注目されている⁵⁾。しかし、農薬の安全性評価にPBPKモデルを活用することには依然技術的な課題がある。一般に、化学物質のヒトにおけるTKをPBPKモデルで予測するためには、体内動態に関する膨大な数のパラメータを取得しモデルに入力しなければならない。医薬品ではヒトに投与して得た臨床データからこれらのパラメータを取得可能であるのに対し、農薬ではこれができないため、ヒト *in vivo* 試験の代替として、ヒト由来の試料を用いた *in vitro* 試験法を開発・実施し、TK予測に必要な全てのパラメータを精緻に取得することが求められる。さらに、モデル

から最終的に出力されたヒトTKデータの精度等を臨床データとの比較で確認することができないため、予測結果の信頼性について十分に検証することが困難という問題もある^{5), 6)}。本稿では、PBPKモデルによるTK予測技術の概要について紹介するとともに、安全性評価で実用に耐え得るヒトPBPKモデルの新しい開発・検証戦略を提示する。そして、一般的な農薬よりも複雑な体内動態を示すためモデリングの難易度が高い新規除草剤ラビディシル（一般名：エピリフェナシル。以下、本稿では一般名を使用する。）を例に、本剤のTKに関する種差の不確実性に対してPBPKモデルにより安全係数の妥当性を検証した事例について報告する^{7), 8)}。

PBPKモデルによるTK予測技術

PBPKモデルとは、化学物質の生体内での動きを定量的かつ動的に表した数学モデルである。より具体的には、コンパートメントと呼ばれる区画を各臓器および血液に対して定義し、臓器重量および血流速度等の生理学的パラメータや、吸収、分布、代謝および排泄等の生体内で起こるさまざまな反応の速度に関するパラメータ（以下、体内動態パラメータ）等を入力することによって、コンピューター上に生物個体の仮想モデルを再構築したものである。本技術を用いることで、化学物質投与後の各臓器または血液における濃度推移、すなわち体内動態のシミュレーションが可能となる（Fig. 1）。

本技術を活用したTKの種差評価は、以下の3ステップで実施することが一般的である。初めに、（1）実験動物のデータを基に、予測対象の化学物質が示す体内動態を適切に反映したPBPKモデルを構築し、TKの予測精度を実験動物で確認する。次に、（2）ヒト体内動態をシミュレーションするために入力が必要なパラメータを取得し、実験動物のパラメータをヒトのパラメータに置き換える形でモデルに入力する。そして、（3）ヒトにおけるTKを予測し、実験動物におけるTKの実測値と比較することで、ヒト-実験動物間のTKに関する種差を評価する^{7), 8)}。

*現所属：バイオサイエンス研究所

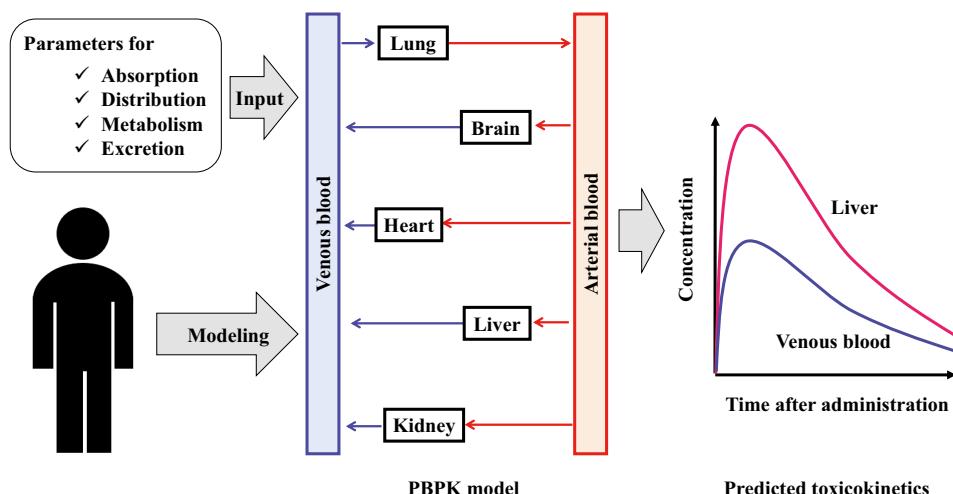


Fig. 1 Prediction of toxicokinetics using PBPK model

PBPKモデルを活用したエピリフェナシル肝毒性のヒト安全性評価

1. エピリフェナシルとその肝毒性

エピリフェナシル (Epyrifenacil, 開発コード: S-3100) は、植物のプロトポルフィリノーゲンオキシダーゼ (Protoporphyrinogen Oxidase, PPO) 阻害を殺草機序とする。哺乳動物もPPOをヘム生合成酵素の一つとして体内に有しており、これが阻害された場合には主な毒性として肝臓等で細胞障害が生じることが報告されている^{9), 10)}。マウスを用いた毒性試験では、エピリフェナシルは哺乳動物体内で、カルボン酸 (carboxylic acid) を有する代謝物S-3100-CAへと迅速に代謝され、これが毒性本体として肝臓に取り込まれた後に、毒性標的分子であるPPOを阻害し肝毒性を引き起こすことが確認されている^{11), 12)}。

そこで当社では、エピリフェナシルの安全性評価における種差の不確実性を評価するため、TDおよびTKの両面について多くの知見を蓄積してきた。TDについては、ターゲットであるPPOに対する*in vitro*阻害試験を実施し、マウスPPOがヒトPPOよりもS-3100-CAによって14倍低濃度から阻害されることを確認した¹¹⁾。またTKについては、初代肝細胞を用いた*in vitro*取り込み試験を実施し、マウス肝細胞におけるS-3100-CAの取り込み速度がヒト肝細胞よりも13倍大きいことを確認した¹¹⁾。この結果は、*in vivo*においてもマウスの肝臓がヒトの肝臓よりもS-3100-CAに高濃度で曝露されるであろうことを示唆するものであるが、*in vivo*におけるTKをより正確に評価するには、吸収、分布、代謝および排泄等を考慮した全身レベルでの動態評価が必要である。そこで、ヒトがエピリフェナシルを経口

摂取した後に代謝物として体内に生じたS-3100-CAの肝臓中濃度推移をPBPKモデルで予測することによって、ヒト-マウス間のTKに関する種差についてより精緻に評価することを試みた^{7), 8)}。

2. PBPKモデルの構築および実験動物におけるTK予測精度の検証

経口投与されたエピリフェナシルは、消化管から体内に吸収された後、血中および肝臓中で速やかにS-3100-CAへと代謝される。生じたS-3100-CAは、トランスポーターと呼ばれる輸送タンパク質を介して肝細胞内へ能動的に取り込まれ、主に肝代謝および胆汁中排泄により体内から消失する¹²⁾。エピリフェナシルの毒性本体が代謝物のS-3100-CAであることに加えて、トランスポーターによる肝臓への能動輸送および胆汁中排泄といった複雑な体内動態をS-3100-CAが示すことから、エピリフェナシルおよびS-3100-CAの両方の体内動態をモデルに反映するために、一般的な農薬のPBPKモデルよりも構造が特殊で規模の大きいモデルを構築する必要があった。また、構築したPBPKモデルを用いてマウスにおける体内動態をシミュレーションするために、種々のマウスのパラメータを取得する必要があったが、エピリフェナシルの体内動態において、トランスポーターによる肝臓へのS-3100-CAの取り込み速度およびS-3100-CAの胆汁中排泄速度の2点は特に重要なパラメータであったことから、これらのパラメータは静脈投与試験により実測した。取得了したパラメータをモデルに入力し、エピリフェナシルをマウスに経口投与した際のS-3100-CAの肝臓および血漿中濃度推移について予測値と実測値を比較した

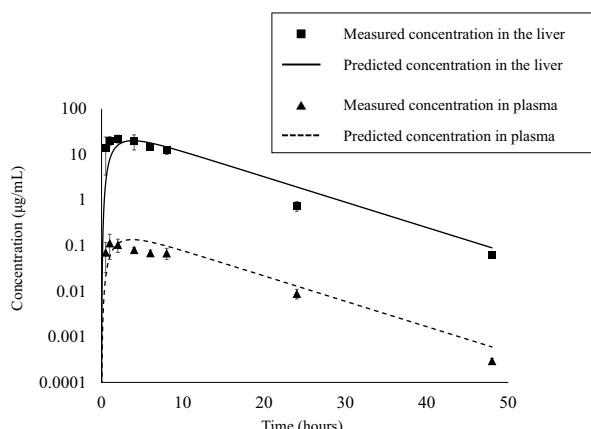


Fig. 2 S-3100-CA concentration (measured and predicted) in plasma and the liver from mice orally dosed with epyrifenacil at 3 mg/kg

ところ、肝臓で予測値は実測値の0.9倍、血漿で予測値は実測値の1.2倍であり、構築したモデルの優れた予測精度を確認できた (Fig. 2)⁷⁾。

3. ヒト体内動態パラメータの取得

マウスのTK予測では、入力が必要なパラメータのうち、エピリフェナシルの動態に関して特に重要な2点のパラメータ、すなわち肝臓への取り込み速度および胆汁中排泄速度は動物実験を実施することで精緻な値を実測することが可能であった。一方で、ヒトのパラメータは *in vivo* 試験で実測することはできないため、代替となる *in vitro* 試験でこれらのパラメータを取得する必要がある。しかし、これら主要パラメータのうち肝臓への取り込み速度については、*in vitro* 試験における測定値と生体内における実際の値の間に数十～数百倍の大きな隔たりがあることが一般的に知られており、*in vitro* 試験で測定したパラメータ値をそのままモデルに入力することはできない¹³⁾。また胆汁中排泄速度については、*in vivo* 試験の代替となる試験系がいくつか研究されてはいるものの、実用性および堅牢性が十分に確認された *in vitro* 技術としてまだ確立されていない^{13), 14)}。そこで、1点目のヒトにおける肝臓への取り込み速度については、ヒトの初代肝細胞を用いた取り込み試験で測定した *in vitro* 値を *in vitro* - *in vivo* extrapolation (IVIVE) 法により *in vivo* 値へ補正することで算出した。具体的には、まずマウスの初代肝細胞を用いた取り込み試験で測定した *in vitro* 値と静脈投与試験により実測した *in vivo* 値の間の乖離を定量的に評価し、次にこの評価結果に基づいてヒトの *in vitro* 値

を *in vivo* 値へと補正した^{7), 13)}。また、2点目の胆汁中排泄速度についてはヒト肝キメラマウスを用いて取得した。ヒト肝キメラマウスとは、肝臓の大部分がヒト肝細胞へと置換されたマウスであり、化学物質のヒト肝臓における代謝・動態や毒性を予測するためのモデル動物として有用性が認められ、活用例が増えつつある^{15), 16)}。このヒト肝キメラマウスにエピリフェナシルを投与し、得られたデータから胆汁中排泄速度を算出してモデルに入力した⁷⁾。

4. ヒト体内動態パラメータ取得法の検証

PBPKモデルに入力したヒト体内動態パラメータの取得法の妥当性は、医薬品であれば予測結果をヒト TK の実測値と比較し予測精度を確認することで検証できる。しかし、ヒト TK の実測データが存在しない農薬の場合には、この手順で予測精度を確認できない。パラメータ取得法の検証は、PBPKモデルによる予測結果の信頼性を保証する上で極めて重要である反面、上記の理由により、実際に効果的な検証を施した農薬のPBPK研究はこれまで報告がなかった。本研究では、エピリフェナシルのヒト TK 予測に際し、肝細胞を用いたIVIVE法およびキメラ動物を用いた手法によりキーとなるパラメータを取得した。この手法の予測精度を評価するには、同様のアプローチを実験動物に適用し得た予測結果を実測値と比較し精度を確認することが有用であり、すなわち検証のためには予測対象とする動物種の肝細胞および対象動物の肝臓を有するキメラマウスが必要となる。検討の結果、肝細胞は多くの実験動物種にて入手可能であり、またモデル動物として肝臓の大部分がラット肝細胞へと置換されたマウス（ラット肝キメラマウス）が入手可能であった。そこで本研究では、ラットを対象動物として精度を検証した。具体的には、ラットにおける肝臓への取り込み速度についてはヒトと同様、ラットの初代肝細胞を用いた取り込み試験で測定した *in vitro* 値を IVIVE 法により *in vivo* 値へ補正する形で算出した。また、肝臓からの胆汁中排泄速度についても、ヒト肝キメラマウスを用いた手法と同様にラット肝キメラマウスを用いて実測し、この値をラット胆汁排泄速度としてモデルに入力した。結果、エピリフェナシルをラットに経口投与した際の S-3100-CA の肝臓および血漿中濃度推移を予測し、検証用に別途実測したラット TK を予測したラット TK を比較したところ、良好な予測精度（肝臓、血漿ともに、予測値は実測値の2.2倍）を確認した (Fig. 3)。このように、ラットを用いた動物試験でパラメータを取得することなくラット TK を予測でき

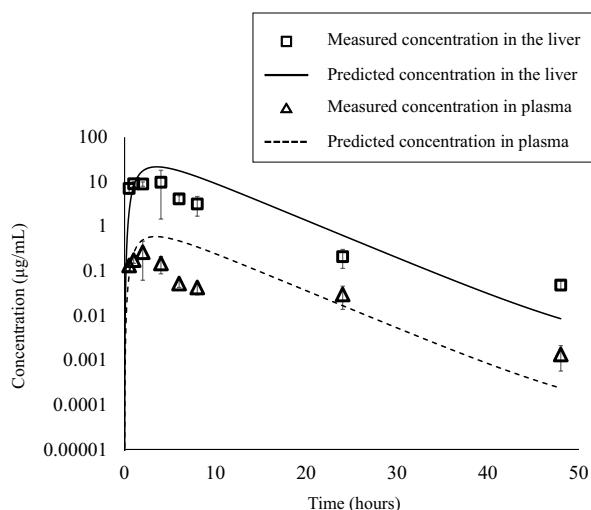


Fig. 3 S-3100-CA concentration (measured and predicted) in plasma and the liver from rats orally dosed with epyrifenacil at 3 mg/kg

したことから、同様の手法を適用して確立した前述のヒトTK予測モデルの正確性が裏付けられた⁸⁾。

5. ヒトの肝臓におけるTK予測およびマウスの実測値との比較

エピリフェナシルの毒性本体はS-3100-CAであり、毒性の標的臓器が肝臓であることから、本剤をヒトが経口摂取後に体内で生じたS-3100-CAの肝臓中濃度推移を予測し、マウスにおける実測値と比較した。その結果、ヒトとマウスのTKに明確な量的種差（マウスはヒトの4倍）が存在することが確認できた（Fig. 4）⁷⁾。PBPKモデルによって予測されたTKの種差および先行実施したin vitro試験によって示されたTD、TKの種差¹¹⁾

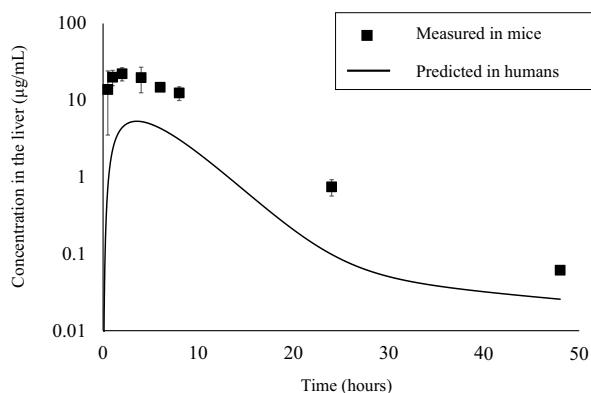


Fig. 4 Measured S-3100-CA concentration in the liver from mice and predicted S-3100-CA concentration in the liver from humans orally dosed with epyrifenacil at 3 mg/kg

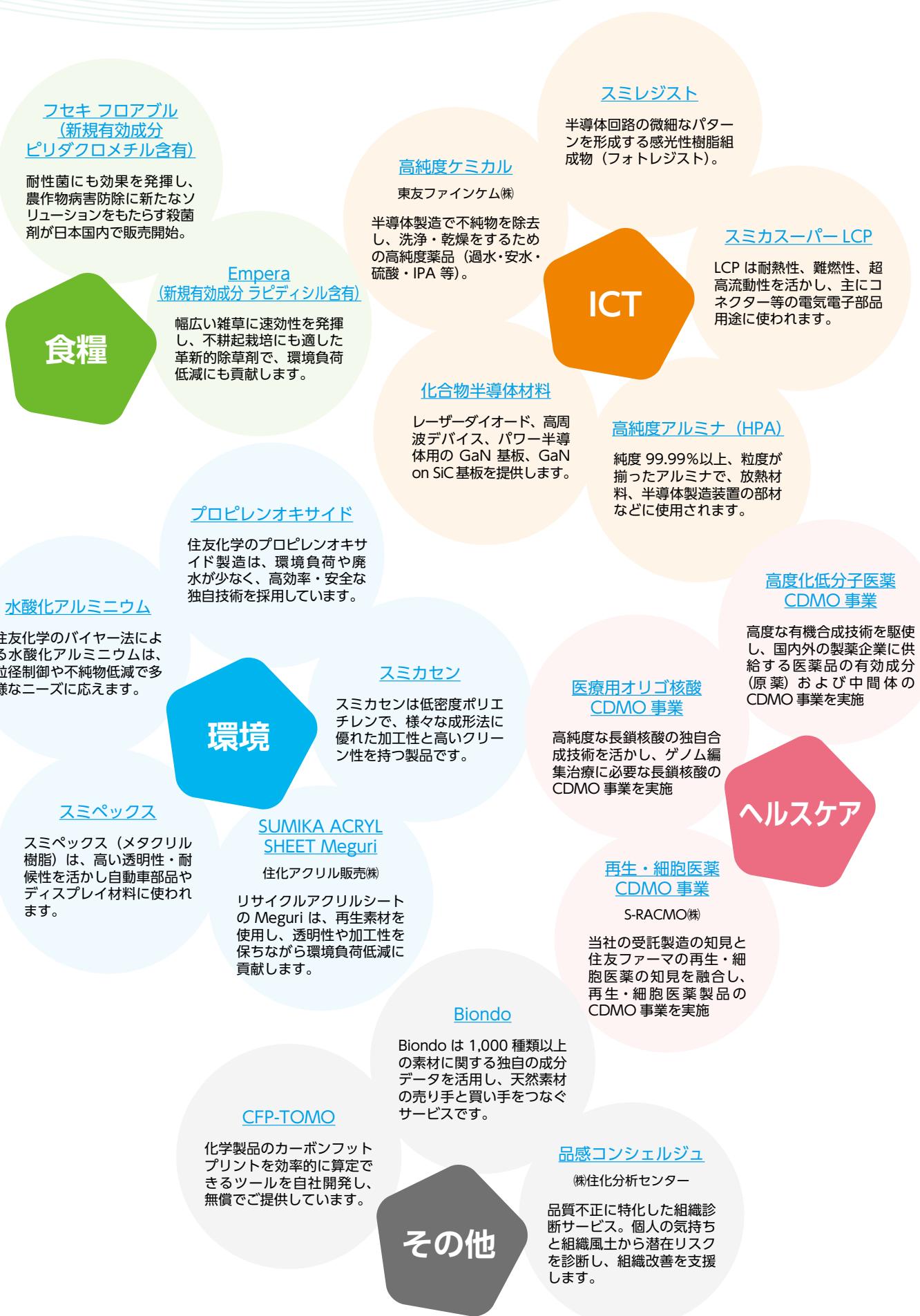
を含めた総合的な考察により、エピリフェナシルのヒトに対する安全性は安全係数の適用により十分保守的に担保されると結論付けた。

おわりに

エピリフェナシルの毒性本体であるS-3100-CAについて、ヒトにおけるTKをPBPKモデルによって予測し、本剤のヒトでの安全性を評価した。本技術は、優れた予測精度と信頼性が保証された堅固なPBPKモデルによりヒトでの安全性評価するための新しい戦略を提示するものである。エピリフェナシルに限らず幅広い化学物質に適用可能な技術であることから、今後もさまざまな化学物質に対して本技術を活用し、科学的に妥当性の高いアプローチによりヒト安全性評価を実施したいと考える。

引用文献

- 1) A. R. Boobis *et al.*, Crit. Rev. Toxicol., 36(10), 781 (2006).
- 2) A. R. Boobis *et al.*, Crit. Rev. Toxicol., 38(2), 87 (2008).
- 3) O. V. Martin *et al.*, Environ. Health, 12, 53 (2013).
- 4) A. G. Renwick, Food Addit. Contam., 10(3), 275 (1993).
- 5) Y. Tan *et al.*, Regul. Toxicol. Pharmacol., 115, 104691 (2020).
- 6) Syngenta White Paper, EPA Scientific Advisory Panel., (2017).
- 7) K. Hirasawa *et al.*, Toxicol. Appl. Pharmacol., 439, 115912 (2022).
- 8) K. Hirasawa *et al.*, Toxicol. Appl. Pharmacol., 465, 116439 (2023).
- 9) European Food Safety Authority, EFSA J., 13 (2015).
- 10) United States Environmental Protection Agency, Memorandum from USEPA, July (2003).
- 11) K. Matsunaga *et al.*, J. Pestic. Sci., 46(4), 333 (2021).
- 12) K. Sakurai *et al.*, J. Agric Food Chem., 69(44), 13190 (2021).
- 13) T. Watanabe *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 328 (2), 652 (2009).
- 14) H. Fukuda *et al.*, Drug Metab. Dispos., 36(7), 1275 (2008).
- 15) S. Sanoh and S. Ohta, Biopharm. Drug Dispos., 35 (2), 71 (2014).
- 16) T. Yamada, J. Toxicol. Pathol., 34(4), 283 (2021).



| 日付 | トピックス |
|-------------|---|
| 2024年4月9日 | 自動車リサイクルにおける再生材利用拡大を目指し、自動車部品解体プロセス等の技術実証を開始～自動車産業におけるサーキュラーエコノミー実現に貢献～ |
| 2024年4月12日 | スタージュエリーと住友化学がサステナブルなアクリル素材でコラボレーション～「スマペックスMeguri」で新たな価値の創造へ～ |
| 2024年4月24日 | 韓国で半導体関連材料の生産・研究開発体制を強化～半導体用ケミカルのリーディングカンパニーとして、グローバル展開を加速～ |
| 2024年4月25日 | 住友化学とKBR、低環境負荷型プロピレンオキサイド技術のライセンスで提携 |
| 2024年5月20日 | コイズミ照明とアクリル樹脂のリサイクルでコラボレーション～「Meguri」で新たな価値の創造へ～ |
| 2024年5月21日 | 「世界の酷暑に日本発の冷感技術で挑む！」リベルタ・住友化学・ユタックスが新製品を共同開発～世界初、温調繊維×冷感プリントを用いたウェアを発表～ |
| 2024年5月22日 | 独自のPMMAケミカルリサイクル技術の社会実装をグローバルに加速～米大手技術ライセンサーのルーマス社と協業～ |
| 2024年5月23日 | 住友化学と東京工業大学、強相関電子材料で次世代環境技術創出を推進～産学連携プロジェクト開始初年で2件の革新的成果を発表～ |
| 2024年5月27日 | 殺菌剤「フセキフロアブル」、日本国内で販売開始～新規の作用性を有し、既存薬剤の耐性菌にも効果を發揮～ |
| 2024年6月27日 | 千葉地区新研究棟「Innovation Center MEGURU」の稼働を開始～環境負荷低減技術の開発拠点を集約、新たな価値創造を加速～ |
| 2024年7月11日 | 農業分野の新たなポイントサービスが誕生～もっと便利に、もっとお得に、「つなあぐポイントサービス」～ |
| 2024年7月16日 | Hondaと住友化学が魅せるサステナブル素材でコラボレーション～「ノーブレンMeguri」で新たな価値の創造へ～ |
| 2024年7月18日 | 成分分析を介して天然素材の新たな価値が見つかる、「売りたい」と「買いたい」がつながる新デジタル・プラットフォーム「Biondo」始動 |
| 2024年7月25日 | アルゼンチンで新規除草剤「ラビディシル」の農薬登録を取得～リジェネラティブ農業に貢献する大型製品への展開を始動～ |
| 2024年8月5日 | ISCC PLUS認証(国際持続可能性カーボン認証)の取得について |
| 2024年8月8日 | 「Sumika Sustainable Solutions」に10製品・技術を新たに認定 |
| 2024年8月9日 | カイラリティと電気トロイダルモーメントの結合に基づく 新しい強誘電性発現機構を提案・実証～新しい磁性・導電性強誘電体開発の加速に期待～ |
| 2024年8月27日 | 非線形熱電効果の実証に成功～新たな熱電技術創成に期待～ |
| 2024年9月5日 | 次世代透明ディスプレイで、新たなデジタル屋外広告を実現～微細加工技術を応用し、製品ラインアップを拡充～ |
| 2024年10月1日 | 俳優の小林涼子さんが、天然物由来製品「Natural Products」のアンバサダーに就任 |
| 2024年11月1日 | 製品カーボンフットプリント算定ツール「CFP-TOMO」クリックオン契約への移行についてのお知らせ |
| 2024年11月11日 | 住友化学によるペプチスター社の第三者割当増資の引受けについて～当社が強みとする長鎖高純度gRNAの供給体制を拡充～ |

| 日付 | トピックス |
|-------------|---|
| 2024年11月20日 | パワーエレクトロニクス用大口径GaN on GaNウエハの開発を加速 ～NEDOプログラムに採択、6インチ量産技術の早期確立へ～ |
| 2024年12月16日 | ケミカルリサイクルMMAモノマーに関するISCC PLUS認証(国際持続可能性カーボン認証)の取得について |
| 2024年12月17日 | 再生・細胞医薬事業の合弁会社設立について |
| 2024年12月19日 | 大阪・関西万博「住友館」アテンダントユニフォーム素材に当社の温調樹脂「コンフォーマ」が採用 |
| 2025年1月30日 | 欧州農薬事業のさらなる拡大に向け、再編・M&Aも視野に農薬販売2社を完全子会社化 |
| 2025年2月10日 | 欧州・化学大手サイエンスコ社のLCP(液晶ポリマー)事業を買収～事業拡大に向けて、製品・技術ラインアップを拡充～ |
| 2025年2月19日 | 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 |
| 2025年2月26日 | 大阪工場で先端半導体用フォトレジストの評価設備を拡充 ～前工程・後工程向けの開発・量産評価体制を強化～ |
| 2025年3月6日 | 大手電機・自動車会社向けにアクリル樹脂のケミカルリサイクル品を販売開始 ～業界に先駆けて、量産設備でポリマーを製造販売～ |
| 2025年3月18日 | フィルムアンテナ事業拡大に向け、韓国の無線通信モジュール企業を買収 |

| 日付 | 展示会 |
|-------------|---|
| 2024年4月9日 | 世界最大規模のプラスチック・ゴム展「Chinaplas2024」出展のお知らせ |
| 2024年5月17日 | 「人とくるまのテクノロジー展2024」出展のお知らせ |
| 2024年6月3日 | パワーエレクトロニクスに関連する、世界最大級の展示会「PCIM Europe 2024」出展のお知らせ |
| 2024年6月11日 | 自動車プラスチックに関連する、世界最大級のカンファレンス「PIAE2024」参加のお知らせ |
| 2024年9月25日 | 日本最大の農業資材総合展「農業WEEK (J-AGRI)」出展のお知らせ～天然物由来製品 "Natural Products"を紹介～ |
| 2024年10月9日 | 「食品開発展2024」におけるBiondo展示のお知らせ～天然素材探索に関する講演および来場者キャンペーンを実施～ |
| 2024年10月22日 | 「サステナブル マテリアル展」出展のお知らせ |
| 2024年11月15日 | 「ケミカルマテリアルJapan2024」出展のお知らせ |
| 2025年1月8日 | 第17回 オートモーティブワールド - クルマの先端技術展 - 出展のお知らせ |
| 2025年1月10日 | 世界最大級の光学・フォトニクス展示会「SPIE Photonics West 2025」出展および招待講演のお知らせ |
| 2025年2月12日 | 「健康博覧会」におけるBiondo展示のお知らせ |
| 2025年3月11日 | 北米最大級のパワーエレクトロニクスに関連する展示会「APEC 2025 Exposition」出展のお知らせ |
| 2025年3月12日 | 自動車プラスチックに関連する、世界最大級のカンファレンス「PIAE2025」参加のお知らせ |

Sumika Innovation Day & DX Repository 2025

新しい繋がりを。共創で未来を切り拓こう。

2025年6月初旬に千葉地区にある研究棟「Innovation Center MEGURU」で、住友化学グループ内の交流を活性化させ、事業開発を加速させることを目的としたイベント「Sumika Innovation Day & DX Repository 2025」を開催しました。当日は、国内外から住友化学グループの社員が集い、現地参加とオンライン参加を合わせて1,200名以上が参加しました。

100件のポスターセッション（現地・オンライン両方）や、事業化や市場開拓について考える参加型のオープンセッションなど、多彩なセッションが行われ、参加者同士が分野を超えて活発に議論を交わしました。会場内は熱気に溢れ、新たな視点やつながりを生み出す場となりました。



住友化学グループは、これからも「共創」を大切にし、イノベーティブな技術を通じて、社会課題の解決にソリューションを提供し続けてまいります。持続可能な社会の実現に向けた私たちの挑戦に、ぜひこれからもご注目ください！

天然素材の新たな価値発見 Biondo(ビオンド)

Biondo

Biondoは、天然素材の可能性を広げるための3つのサービス（成分網羅分析、データベース、取引先開拓）を提供しています。



1. 成分網羅分析サービス

特長：200種類を超える成分（化合物）情報を蓄積

非常に短期間で一斉に定量成分分析が可能（スピーディーな報告）

お客様への価値提供：

- ・想定外の成分や新たな機能性の発見により、素材の新しい価値創出をサポートします。
- ・分析結果はデータベースに掲載し、幅広い業界からの新たな引き合いにつながります。

2. データベースサービス

特長：詳細な成分情報を収載した1,300件以上の素材を収載（50素材/月以上のペースで増加中）

複数素材の成分プロファイル比較も可能

お客様への価値提供：

- ・成分名や機能性、キーワードなど多彩な検索により、素材探索が可能です。

3. 取引先開拓サービス

お客様への価値提供：

- ・データベースで見つけた気になる素材は、そのまま担当者とスムーズにコンタクト。
- ・サンプル入手や商談が進み、新たなビジネスのきっかけにつながる可能性があります。

ご利用シーン

農業法人・食品メーカーの営業、企画部門の皆様

商品や残渣の新規価値提案や販路拡大に！

食品・化粧品・香料のメーカー・OEM/ODM、化学メーカーの研究開発・企画部門の皆様

新素材探索や製品開発に！

▶ 詳細はBiondoサイトをご覧ください



<https://www.biondo-sumika.com>

● 2025年11月現在、Biondoは無料で会員登録いただけます。

この機会にぜひBiondoにアクセスし、素材の新たな可能性を体感してください。

問合せフォーム <https://www.biondo-sumika.com/user/inquiry>

CFP-TOMOを海外にもアピール

— ACS GCI主催会議（米国）で発表 —

住友化学（技術・研究企画部、レスポンシブルケア部、DX推進室）が開発した化学産業向け製品カーボンフットプリント（CFP）算定ツール「CFP-TOMO」は、その開発および普及に向けた取り組みが高く評価され、国内において数々の賞を受賞しています。

- | | |
|---------|---|
| 2023年6月 | ● レスponsible・ケア大賞（一般社団法人日本化学工業協会） |
| 2024年1月 | ● 経済産業省 産業技術環境局長賞（LCA日本フォーラム） |
| 2024年6月 | ● 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」 ダブル受賞（新化学技術推進協会（JACI）） |



2025年6月23日～26日に米国ピッツバーグで開催されたAmerican Chemical Society Green Chemistry Institute主催 29th Annual Green Chemistry & Engineering Conferenceでは、新化学技術推進協会（JACI）が担当したセッションにおいて、技術・研究企画部の当麻が

“Development and Dissemination of CFP-TOMO, a Carbon Footprint Calculation Tool for Chemical Products”

と題した発表を行いました。米国およびその他各国からの参加者に対し、住友化学が、一般に難しいとされる化学製品のCFP算定を問題なく効率的に行えるCFP-TOMOを自社開発し、それを他社に無償提供している取組みを紹介しました。

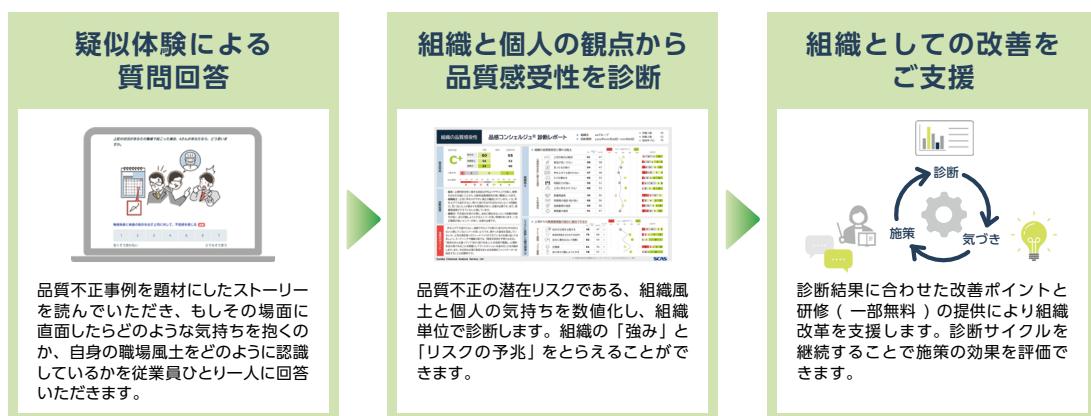
今秋にはインドでの発表も予定しており、海外でも反響を呼んでいる本ツールのさらなる展開を通じて、グローバルなカーボンニュートラル社会の実現に引き続き貢献してまいります。

製品カーボンフットプリント（CFP）算定ツール CFP-TOMO | 資料室 | 住友化学株式会社



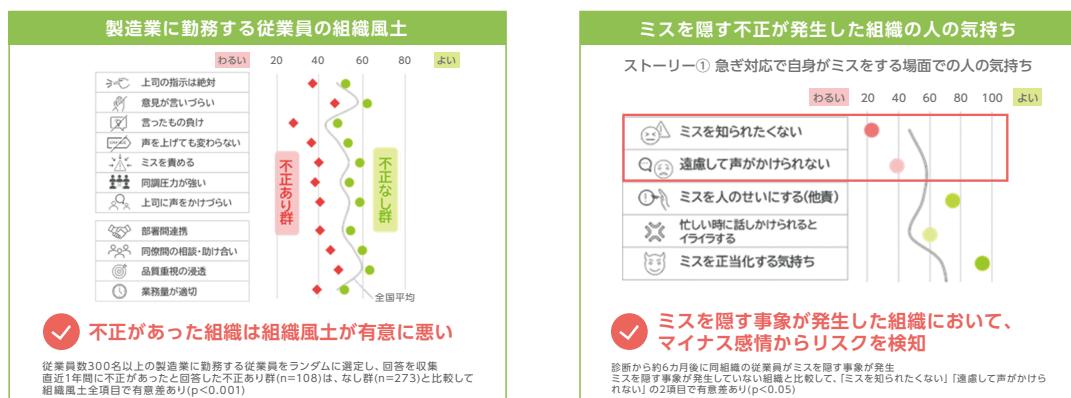
品感コンシェルジュとは

品感コンシェルジュは、株式会社住化分析センターが提供する**品質不正リスクに特化した組織診断サービス**です。2015年以降、50社以上で品質不正が発生し社会問題となっていますが、不正を防止するには組織の従業員一人ひとりの品質への感受性を高め、良好な組織風土を醸成することが重要です。そこで、感性工学の技術を応用して、個人の気持ちと組織風土を測る質問と診断方法を開発しました。本サービスにより、**潜在的な品質不正リスクを把握し、適切な対策を講じることにより、不正防止に繋げることができます。**



診断事例

実際に**不正があった組織**は、不正がなかった組織より組織風土と人の気持ちの診断スコアが有意に低いことがわかっています。



このようなお悩みを感じられたことはありませんか？

品質不正はないと信じたいが
正直なところ不安

品質重視と教育しているが
一人ひとりの心の中まではわからない

「品質を最優先としているか」の問いに
ほとんどの人が「はい」と答えているが
本当のところはどうなのだろう

潜在リスクを見る化し組織で共有することで、健全な危機感をもって効果的に組織改革を行うことを支援します

詳細は下記Webサイトをご覧ください。ぜひお気軽にお問合せください。

▶品感コンシェルジュWebサイト

<https://www.scas.co.jp/services/lifescience/kansei/kansei/HinkanConcierge.html>



▶メールでのお問い合わせ

E-mail : hinkanconcierge@scas.co.jp

外部表彰受賞紹介

■ 令和7年度日本農薬学会業績賞（技術）

アグロ&ライフソリューション研究所
(現所属:アドバンストメディアソリューション信頼性保証室)

伊藤 舞衣



アグロ&ライフソリューション研究所

野倉 吉彦

アグロ&ライフソリューション研究所
(現所属:労働組合本部)

高橋 政樹

アグロ&ライフソリューション研究所

亀崎 将司

アグロ&ライフソリューション研究所

坂本 えみ子

アグロ&ライフソリューション研究所

西村 慎哉



Mai ITO



Yoshihiko NOKURA



Masaki TAKAHASHI

業 績

殺虫剤「オキサゾスルフィル」の開発

アグロ&ライフソリューション研究所が保有する化合物ライブラリーから、ユニークな縮合環構造を有するリード化合物を発見した。化合物の最適化を詳細に行った結果、エチルスルホニル基を有することを特徴とする独自のケミカルクラス“スルフィル系”を見出した。殺虫スペクトル、効力、安全性、工業的製造等を考慮して開発化合物オキサゾスルフィルを選抜した。本化合物を含有する製品は「アレス箱粒剤」等の名称で農薬登録・上市されている。



Masashi KAMEZAKI



Emiko SAKAMOTO



Shinya NISHIMURA

■ 第24回（2024年秋季）応用物理学会 Poster Award

ICT&モビリティソリューション研究所

金木 奨太



業 績

QF-HVPEによる4インチGaN on GaNエピウェハ

HVPE法によるGaN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。

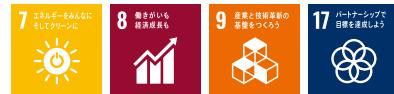
これまで炉体に石英を使用しないQuartz-Free HVPE法を開発し、GaN結晶の高純度化の報告を行っている。

今回、この高純度化技術を利用した量産炉を新たに開発し、GaN on GaNエピウェハの大口径化を可能にすると共に、成長炉構造の最適化によってさらなる不純物濃度の低減を達成した。



Shota KANEKI

■ The 31st International Display Workshops (IDW '24) IDW '24 Outstanding Poster Paper Award



先端材料開発研究所

山内 掌吾

先端材料開発研究所

小廣 健司

先端材料開発研究所

佐藤 貴広

先端材料開発研究所

赤堀 周平

先端材料開発研究所

吉岡 茉由

先端材料開発研究所

津幡 義昭



Shohgo YAMAUCHI



Kenji KOHIRO



Takahiro SATO

業績

Polymer Color Conversion Materials for Display Panels

色変換膜を用いた高色域ディスプレイの研究開発が進展している。われわれは長年の発光性ポリマー材料研究の成果を元に『ポリマー色変換材料』を提案した。従来の色変換材料である量子ドットに対して、ポリマー色変換材料は色変換膜の膜厚を1/10以下に薄膜化することが可能である。開発した材料が十分な発光特性と発光安定性を有していることを実証した。



Shuhei AKAHORI



Mayu YOSHIOKA



Yoshiaki TSUBATA

■ 第19回 日化協RC賞 RC審査員特別賞



住友化学株式会社

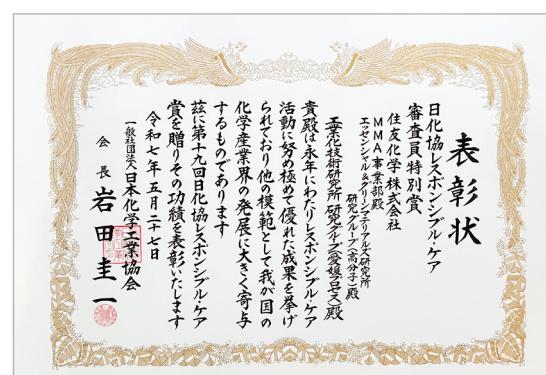
業績

アクリル飛沫防止板地域内資源循環プロジェクト

MICANプロジェクト

～(M)みんなで(I)いっしょに(C)サーキュラー(A)アクション
(N)にいはま～

一般社団法人日本化学工業協会より、「アクリル飛沫防止板地域内資源循環プロジェクト」をテーマに第19回RC賞の「RC審査員特別賞」を受賞した。当社は、ケミカルリサイクル技術を活用し、コロナ禍で使用されたアクリル製飛沫防止板を選別による課題を解決しながら再利用する資源循環の仕組みを構築した。地方自治体や他企業と連携して効率的な回収体制を確立し、環境負荷低減を実現するとともに、地域社会への貢献も評価された。



■ 第6回 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 銅賞

住友化学株式会社



業績 事業を通じた社会課題解決への貢献と自らの成長の実現

環境省主催の第6回ESGファイナンス・アワード・ジャパンにおいて環境サステナブル企業部門銅賞を受賞した。

当社は、カーボンニュートラル対応に広義の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る。独自の社内認証制度Sumika Sustainable Solutionsを継続的に運用し、気候変動や環境負荷低減、資源有効利用に貢献する当社グループの製品・技術を毎年認定し、その取り組みや貢献度を公開している。これらが総合的に評価され、今回の受賞に至った。



■ 第14回 クラリベイト Top 100 グローバル・イノベーター 2025

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が、独自の特許関連データおよび評価基準に基づき、世界の革新的企業・機関トップ100社に授与するものであり、当社は2022年以降4年連続の受賞となる。

今回の受賞は、当社独自のコア技術や基盤技術と異分野技術とのシナジーを追求するオープンイノベーションを積極的に活用することにより、ハイブリッドな技術成果を生み出した研究開発活動と、この技術成果から有用な発明を捉えてグローバルに出願・権利化することにより、強固な特許ポートフォリオを形成した知的財産活動が、客観的に評価されたものと考えている。



主な投稿論文・口頭発表

有機・高分子材料機能設計

Machine learning prediction of the mechanical properties of injection-molded polypropylene through X-ray diffraction analysis

田村 亮^{*2}, 永田 賢二^{*2}, 袖山 慶太郎^{*2}, 中村 健作^{*2,3}, 渡久平 俊樹^{*2,3}, 柴田 悟史^{*1,2}, 半村 和基^{*2,4}, 杉澤 宏樹^{*2,5}, 川村 昌也^{*2,5}, 釣本 輝希^{*2,5}, 内藤 昌信^{*2}, 出村 雅彦^{*2}, 中西 尚志^{*2} (*¹エッセンシャルケミカルズ研究所, *²(国研)産業技術総合研究所, *³三井化学(株), *⁴旭化成(株), *⁵三菱ケミカル(株))

Science and Technology of Advanced Materials, 25(1), (2024)

ポリオレフィンの革新的接着技術の開発

富永 武史, 下村 信一朗, 奥村 若葉, 古谷 洋介 (エッセンシャルケミカルズ研究所)

CREA第2回公開シンポジウム (東京), 2024年4月8日

カルボキシレート型SICポリマーとイオン液体を複合化した固体型リチウムイオン電池用高分子電解質

金 東昱*, 岡田 静香*, 中島 秀人, 猪口 大輔, 黄 珍光*, 山田 泉*, 安部 武志*, 大内 誠*, 松本 一彦*, 乾 直樹* (エネルギー・機能材料研究所, *京都大学)

第73回高分子年次大会 (宮城), 2024年6月5-7日

生活快適性に貢献する温調樹脂(高分子蓄熱材)の開発

山本 卓明 (エネルギー・機能材料研究所)

2024年繊維学会年次大会 (東京), 2024年6月12-14日

生活快適性・省エネに貢献する温調樹脂 (高分子蓄熱材)の開発

西田 竹徳 (エネルギー・機能材料研究所)

プラスチック成形加工学会 第35回年次大会 (東京), 2024年6月19-20日

寸法制約のある物件を対象としたペレット状潜熱蓄熱材による遮熱効果の検証

石島 大*, 高村 秀紀*, 西田 竹徳 (エネルギー・機能材料研究所, *信州大学)

2024年度日本建築学会 北陸支部大会 (富山), 2024年7月6-7日

2024年4月1日～2025年3月31日

寸法制約のある物件を対象としたペレット状潜熱蓄熱材による遮熱効果の検証

石島 大*, 高村 秀紀*, 西田 竹徳 (エネルギー・機能材料研究所, *信州大学)

2024年度日本建築学会大会 (関東) (東京), 2024年8月27-30日

寸法制約のある物件を対象としたペレット状潜熱蓄熱材による遮熱効果の検証

石島 大*, 高村 秀紀*, 西田 竹徳 (エネルギー・機能材料研究所, *信州大学)

令和6年度空気調和・衛生工学会大会 (佐賀), 2024年9月11-13日

無機材料機能設計

Alumina ceramic firing efficiency in the challenging energy cost Environment

川村 祐介 (エネルギー・機能材料研究所)

Ceramitec 2024 (ドイツ), 2024年4月9-12日

デバイス設計

Large Forward Current Operation of Vertical GaN p-n Junction Diodes Fabricated on Extra-Heavily Ge-doped GaN Substrates

三島 友義*, 太田 博*, 佐藤 隆, 成田 好伸, 北村 寿朗, 藤本 哲爾, 藤倉 序章 (情報電子化学品研究所, *法政大学)

12th International Workshop on Nitride Semiconductors (IWN 2024) (米国), 2024年11月3-8日

OVPE法用いたMgイオン注入GaN層の大気圧活性化手法の提案

宇佐美 茂佳^{*1}, 伊藤 佑太^{*2}, 横井 創吾^{*1}, 田中 敦之^{*2}, 滝野 淳一^{*3}, 隅 智亮^{*3}, 今西 正幸^{*1}, 伊藤 瞭太, 秦 雅彦^{*4}, 吉村 政志^{*1}, 岡山 芳央^{*3}, 本田 善央^{*2}, 天野 浩^{*2}, 森 勇介^{*1} (情報電子化学品研究所, *大阪大学, *²名古屋大学, *³パナソニックホールディングス(株), *⁴伊藤忠プラスチックス(株))

応用物理学会 (新潟), 2024年9月16-20日

生体メカニズム解析

Identification and characterization of a circular bacteriocin, garvicin SC, a novel garvicin ML variant, produced by *Lactococcus garvieae* ABG0038

小森 優美, 小澤 直也, 桑原 弘, 善藤 威史*, 青木 幹雄
(バイオサイエンス研究所, *九州大学)

Journal of Bioscience and Bioengineering, 139(2), 95 (2025)

有機合成

Synthesis and characterization of dicationic ionic liquids with the difluorophosphate anion

鎌田 健太郎*, 野上 敏材*, 中島 秀人, 乾 直樹*,
西本 昂平*, 黄 珍光*, 松本 一彦*(ICT&モビリティ
ソリューション研究所, *京都大学, *2鳥取大学)
PRIME 2024 (米国), 2024年10月6-11日

無機合成

Switching of major nonradiative recombination centers (NRCs) from carbon impurities to intrinsic NRCs in GaN crystals

佐野 昂志*, 藤倉 序章, 今野 泰一郎, 金木 瑞太, 市川
修平*, 小島 一信* (茨城工場, *大阪大学)
Applied Physics Letters, 124(23), 231101 (2024)

Recent progress in HVPE-based GaN and AlGaN growth

藤倉 序章, 今野 泰一郎, 藤本 哲爾, 金木 瑞太, 菊地
武志, 松田 華蓮, 成田 好伸, 奥山 清, 佐藤 隆 (情報電子
化学品研究所)
12th International Workshop on Nitride Semiconductors
(IWN 2024) (米国), 2024年11月3-8日

Evaluation of defect density in bulk gallium nitrides by photothermal deflection spectroscopy and steady-state photocapacitance methods

住谷 正友*, 藤倉 序章, 中野 由嵩*, 矢代 秀平*,
小出 康夫*, 本田 徹*(茨城工場, *1国研物質・材料
研究機構, *2中部大学, *3工学院大学)
Journal of Crystal Growth, 635, 127701 (2024)

Recent progress in HVPE-based GaN substrate fabrication

藤倉 序章, 今野 泰一郎, 金木 瑞太, 横山 正史, 藤本
哲爾, 佐藤 隆 (情報電子化学品研究所)

SPIE Photons West (米国), 2025年1月28-30日

分析・物性評価

Investigation of molecular weight dependency of Hansen solubility parameters for poly(methyl methacrylate) using inverse gas chromatography

中本 秀一*, 藤家 魁良*, 山本 秀樹* (*1ICT&モビ
リティソリューション研究所, *2関西大学)

Industrial & Engineering Chemistry Research 64(1),
81 (2025)

Development and validation of LC/MS/MS quantification method for plantaricins in culture supernatant

小森 優美, 桑原 弘, 青木 幹雄 (バイオサイエンス研究所)
Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis
Open, 4, 100043 (2024)

Structural and optical properties of epitaxial ScxAl1-xN coherently grown on GaN bulk substrates by sputtering method

前田 拓也*, 若本 裕介*, 金木 瑞太, 藤倉 序章, 小林 篤*
(情報電子化学品研究所, *1東京大学, *2東京理科大学)
Applied Physics Letters, 125, 022103 (2024)

Evaluation for in-plane distribution of quantum efficiency in low carbon concentration GaN wafer based on omnidirectional photoluminescence mapping measurements

佐野 昂志*, 藤倉 序章, 今野 泰一郎, 金木 瑞太, 市川
修平*, 小島 一信* (情報電子化学品研究所, *大阪大学)
12th International Workshop on Nitride Semiconductors
(IWN 2024) (米国), 2024年11月3-8日

食品廃棄物等の未利用資源における、成分の一斉分析
と機能性情報との紐づけ

山森 明弘, 小森 優美, 青木 幹雄 (バイオサイエンス研究所)
日本ポリフェノール学会 第17回学術集会 (福岡) 2024
年8月30日

高純度GaN結晶の内部量子効率マッピング測定

佐野 昂志*, 藤倉 序章, 今野 泰一郎, 金木 瑞太, 市川 修平*, 小島 一信* (情報電子化学品研究所, *大阪大学)
応用物理学会(新潟), 2024年9月16-20日

QF-HVPEによる4インチGaN on GaNエピウェハ

金木 瑞太, 今野 泰一郎, 森 久, 藤倉 序章 (情報電子化学品研究所)
応用物理学会(新潟), 2024年9月16-20日

**光熱偏向分光法による欠陥密度定量化に向けたGaNバ
ルク評価**

角谷 正友*, 藤倉 序章, 中野 由崇*, 小出 康夫*, 本田 徹*³ (情報電子化学品研究所, *¹(国研)物質・材料研究機構, *²中部大学, *³工学院大学)
応用物理学会(新潟), 2024年9月16-20日

高キャリア濃度OVPE-GaNの電気化学エッチングに関する特性

横井 創吾*, 宇佐美 茂佳*, 今西 正幸*, 隅 智亮*, 滝野 淳一*, 岡山 芳央*, 伊藤 瞼太, 秦 雅彦*, 田中 敦之*, 本田 善央*, 天野 浩*, 丸山 美帆子*, 吉村 政志*, 森 勇介* (情報電子化学品研究所, *¹大阪大学, *²パナソニックホールディングス(株), *³伊藤忠プラスチックス(株), *⁴名古屋大学)
応用物理学会(新潟), 2024年9月16-20日

乳剤中の有効成分の結晶析出リスク評価

中川 公太 (健康・農業関連事業研究所)
第43回農薬製剤・施用法シンポジウム(茨城), 2024年10月10-11日

**波長角度分解カソードルミネッセンス法による窒化ガ
リウム半導体の局所的発光特性評価**

宇佐美 翔太*, 赤瀬 善太郎*, 岩満 一功*, 横川 俊哉*, 藤倉 序章, 富谷 茂隆* (茨城工場, *奈良先端科学技術大学院大学)
応用物理学会(千葉), 2025年3月14-17日

**ベイズ推定を用いた窒化物半導体の時間分解フォトル
ミネッセンススペクトルの解析**

池辺 啓太*, 岩満 一功*, 金木 瑞太, 藤倉 序章, 赤瀬 善太郎*, 山口 敦史*, 富谷 茂隆* (茨城工場, *¹奈良先端科学技術大学院大学, *²金沢工業大学)
応用物理学会(千葉), 2025年3月14-17日

 **n^+ -GaNの電気化学エッチングによるエッチング形態
変化の調査**

横井 創吾*, 宇佐美 茂佳*, 今西 正幸*, 隅 智亮*, 滝野 淳一*, 岡山 芳央*, 伊藤 瞼太, 秦 雅彦*, 田中 敦之*, 本田 善央*, 天野 浩*, 丸山 美帆子*, 吉村 政志*, 森 勇介* (情報電子化学品研究所, *¹大阪大学, *²パナソニックホールディングス(株), *³伊藤忠プラスチックス(株), *⁴名古屋大学)

応用物理学会(千葉), 2025年3月14-17日

安全性評価**Comparative evaluation of trimethylated α -, β -, and γ -cyclodextrins as optimal dispersants for ready biodegradability testing of poorly water-soluble substances**

高野 能成*^{1,2}, 竹腰 沙紀*, 高野 光太郎*, 的場 好英*, 桜本 麻記子*, 宋和 慶盛*, 北隅 優希*, 白井 理*² (*¹生物環境科学研究所, *²京都大学)

Journal of Pesticide Science, 49(4), 210 (2024)

A suitable solvent for adsorption of poorly water-soluble substances onto silica gel in a ready biodegradability test

高野 能成*^{1,2}, 竹腰 沙紀*, 高野 光太郎*, 的場 好英*, 桜本 麻記子*, 宋和 慶盛*, 北隅 優希*, 白井 理*² (*¹生物環境科学研究所, *²京都大学)

Journal of Pesticide Science, 49(4), 271 (2024)

Perinatal maternal exposure to high-dose sodium phenobarbital in the modified comparative thyroid assay: no significant reduction in thyroid hormones in pups despite notable effects in dams

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

The Journal of Toxicological Sciences, 49(11), 509 (2024)

The effects of anemia on the timing of pubertal onset in female rats

島田 真理子, 細川 義典, 伊原 良*, 緒方 敬子, 岩下 勝将, 松山 良子, 浅野 敬之 (生物環境科学研究所, *生活環境事業部)

The Journal of Toxicological Sciences, 50(2), 83 (2025)

Optimal testing time for cerebral heterotopia formation in the rat comparative thyroid assay, a downstream indicator for perinatal thyroid hormone insufficiency

緒方 敬子, 須藤 英典, 佐藤 旭*, 前田 圭子, 南 健太, 富山 成人*, 小坂 忠司*, 北條 仁*, 高橋 尚史*, 青山 博昭*, 山田 智也 (生物環境科学研究所, *(-財)残留農薬研究所)

Journal of Toxicologic Pathology, 37(4), 173 (2024)

Suppression of the epithelial-mesenchymal transition and maintenance of the liver functions in primary hepatocytes through dispersion culture within a dome-shaped collagen matrix

外岡 芳野, 高久 朋之, 豊島 学, 高橋 康彦, 北本 幸子 (生物環境科学研究所)

Biological and Pharmaceutical Bulletin, 47(7), 1241 (2024)

Prenatal test cohort of a modified rat comparative thyroid assay adding brain thyroid hormone measurements and histology but lowering group size appears able to detect disruption by sodium phenobarbital

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

Current Research in Toxicology, 6, 100168 (2024)

Hepatic enzyme induction and its potential effect on thyroid hormone metabolism in the metamorphosing tadpole of *Xenopus laevis* (African clawed frog)

和田 浩平, 山口 尊史, 田中 仁詞, 藤澤 卓生 (生物環境科学研究所)

Journal of Applied Toxicology, 44(11), 1773 (2024)

農薬の規制評価における生物濃縮性試験代替法

松島 慶太 (生物環境科学研究所)

日本農薬学会誌, 49(2), 163 (2024)

Fugacity model incorporating computational fluid dynamics to predict the behavior of insecticide sprayed in a room

田中 沙由利, 的場 好英, 近藤 裕昭*, 井原 智彦*² (生物環境科学研究所, *¹(国研)産業技術総合研究所, *²東京大学) International Society of Indoor Air Quality and Climate, Indoor Air 2024 (米国), 2024年7月7-11日

Biotransformation assay using precision-cut tissue slice of common carp (*Cyprinus carpio*)

川口 大輔, 宮田 知代子, 藤澤 卓生 (生物環境科学研究所) SETAC North America 45th Annual Meeting (米国), 2024年10月20-24日

Mode of action analysis for mouse lung tumors induced by permethrin: Involvement of CYP2F2 enzyme and human relevancy

川本研介, 長谷川大, 緒方敬子, 福永賢輝, 浅野敬之 (生物環境科学研究所)

The SOT 64th Annual Meeting and ToxExpo (米国), 2025年3月16-20日

マイクロサンプリングを用いた野生型および CAR KO マウスにおけるフェノバルビ タールによる甲状腺ホルモン変動の検出

矢野 純司, 前田 圭子, 福永 賢輝, 浅野 敬之 (生物環境科学研究所)

第51回日本毒性学会学術年会 (福岡), 2024年7月3-5日

化学物質の甲状腺ホルモンかく乱作用による発達神経毒性の評価: 新たな評価法の開発に向けた取り組みの現状

山田 智也 (生物環境科学研究所)

第51回日本毒性学会学術年会 (福岡), 2024年7月3-5日

ライフインテリジェンスコンソーシアム (LINC) におけるAI駆動型画像解析/病理診断ツールの開発について
加藤 祐樹*¹, 尾原 涼*¹, 石井 裕也*¹, 下間 由佳子, 太田 恵津子*², 佐藤 拓馬*², 洞井 康*³, 赤塚 愛里*³, 齊藤 隆太*³, 保喜 みなみ*⁴, 太田 椿*⁵, 高野 尚亮*⁵, 田村 早希*⁵, 梶村 陽一*⁶, 萩野 芳彦*⁶, 前田 晃宏*⁶, 水野 忠快*⁷, 前田 和哉*⁸ (生物環境科学研究所, *¹塩野義製薬(株), *²エーザイ(株), *³田辺三菱製薬(株), *⁴日本農薬(株), *⁵(-財)材料科学技術振興財団, *⁶大日本印刷(株), *⁷東京大学, *⁸北里大学)

第51回日本毒性学会学術年会 (福岡), 2024年7月3-5日

初代肝細胞の上皮間葉転換を阻害し肝機能を維持することが可能なドーム型コラーゲン内の立体分散培養法の開発

外岡 芳野, 高久 朋之, 豊島 学, 高橋 康彦 (生物環境科学研究所)

日本動物実験代替法学会第37回大会 (栃木), 2024年11月29日 – 12月1日

皮膚感作性試験代替法 *α*-Sens のValidation研究 (Phase I)

前田 洋祐^{*1}, 佐藤 亜紗子^{*1}, 武吉 正博^{*1}, 立花 滋博^{*2}, 成田 和人^{*2}, 小林 謙太, 島田 真理子, Priyanka Mishra^{*3}, Rahul Date^{*3}, Abhay Deshpande^{*3}, Namhee Kang^{*4}, Miriam Jacobs^{*5}, 福山 朋希^{*6}, 松本 一彦^{*7}, 赤堀 有美^{*1}, 足利 太可雄^{*8}, 大野 彰子^{*8}, 小島 肇^{*8,9}, 小野 敦^{*10} (生物環境科学研究所, ^{*1}(一財)化学物質評価研究機構, ^{*2}(一財)食品薬品安全センター 秦野研究所, ^{*3}Jai Research Foundation, ^{*4}KoCVAM, Korea Ministry of the Food and Drug Safety, ^{*5}UK Health Security Agency, ^{*6}麻布大学, ^{*7}名古屋市立大学, ^{*8}JaCVAM, 国立医薬品食品衛生研究所, ^{*9}山陽小野田市立山口東京理科大学, ^{*10}岡山大学)

日本動物実験代替法学会第37回大会 (栃木), 2024年11月29日 – 12月1日

小型化Ames試験 (Ames MPF assay) における細胞毒性の指標に関する検討

丸地 麻美, 松山 良子, 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53回大会 (岡山), 2024年12月7–8日

SDラットにおける自然発生性の肉芽腫形成を伴う皮膚原発の組織球性肉腫の1例

長谷川 大, 下間 由佳子, 高井 順子, 江口 あゆみ, 緒方 敬子, 串田 昌彦, 福永 賢輝, 浅野 敬之 (生物環境科学研究所)

第41回日本毒性病理学会総会及び学術集会 (静岡), 2025年1月30 – 31日

安全工学

水蒸気爆発の防止技術に関する研究

丸野 忍, 片岡 義浩, 江藤 功 (生産安全基盤センター) 第57回安全工学研究発表会 (富山), 2024年12月5–6日

設備材料技術

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

星加 貴久 (生産安全基盤センター)

第58回日本芳香族工業会大会 (福井), 2024年10月9–11日

計算機シミュレーション

水溶性高分子の親水性の分子論的解析

園部 芙史 (健康・農業関連事業研究所)

第26回理論化学討論会 (茨城), 2024年5月21–23日

オミックス技術

Assessing the impact of *Lactiplantibacillus plantarum* feed additive on *Vibrio parahaemolyticus* crosstalk and the gill and gut microbiota compositions in *Penaeus vannamei*

John Paul Matthew D. Guzman*, Samuel Mwakisha Mamburi*, 小西佳代*, 青木 幹雄, 桑原 弘, 味方 和樹, 小祝 敬一郎*, 近藤 秀裕*, 廣野 育生* (バイオサイエンス研究所, *東京海洋大学)

Aquaculture, 598, 742092 (2025)

Transcriptome analyses of mRNA and circular RNAs reveal dietary supplementation with freeze-dried *Lactiplantibacillus plantarum* primes immune memory of White leg shrimp (*Penaeus vannamei*) against pathogens

John Paul Matthew D. Guzman*, 野崎 玲子*, 青木 幹雄, 桑原 弘, 味方 和樹, 小祝 敬一郎*, 近藤 秀裕*, 廣野 育生* (バイオサイエンス研究所, *東京海洋大学) Fish & Shellfish Immunology, 157, 110091 (2025)

Feeding inactivated *Lactiplantibacillus plantarum* strain ABG0016 improves broiler performance under necrotic enteritis challenge

近藤 宏哉, 松井 大典^{*1}, Charles Hofacre^{*2}, Matthew Jones^{*2}, 飯野 史織, 福田 貴子, 塔ノ上 育^{*1}, 新里 出^{*1}, 青木 幹雄 (バイオサイエンス研究所, ^{*1}アニマルニュートリション事業部, ^{*2}Southern Poultry Research Group) Poultry Science Association 2024 Annual meeting (米国), 2024年7月15–18日

食糧分野

In vitro and in planta investigation of succinate dehydrogenase inhibitor resistance conferred by target-site amino acid substitution in *Puccinia horiana*, chrysanthemum white rust

松崎 雄一, 原田 俊幸, 岩橋 福松 (健康・農業関連事業研究所)

Pest Management Science, 80(6), 2874 (2024)

Resistance profile study of SU-resistant *Sagittaria trifolia* in a comparison of seedlings and tuber-derived plants

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)

Weed Biology and Management, 24(4), 144 (2024)

Connecting genes to whole plants in dilution effect of target-site ALS inhibitor resistance of

***Schoenoplectiella juncoides* (Roxb.) Lye (Cyperaceae)**
太田 健介^{*1,2}, 川又 栄美^{*1}, 堀 智明^{*1}, 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 203, 105984 (2024)

新規農業用殺菌剤メチルテトラプロールの創製

岩川 純也*, 倉橋 真, 岩橋 福松, 松崎 雄一 (健康・農業関連事業研究所, *アグロ事業部)

月刊ファインケミカル, 24(5), 10 (2024)

新規農業用殺菌剤ピリダクロメチルの創製

中野 孝明, 倉橋 真, 岩橋 福松, 松崎 雄一 (健康・農業関連事業研究所)

月刊ファインケミカル, 24(5), 18 (2024)

新規殺菌剤フェキフロアブルの特長

倉橋 真 (健康・農業関連事業研究所)

植物防疫, 78(9), 533 (2024)

Discovery of a novel anti-tubulin fungicide pyridachlometyl

山本 将起, 真鍋 明夫, 松崎 雄一, 原田 俊幸, 岩橋 福松 (健康・農業関連事業研究所)

ACS Fall 2024 (米国), 2024年8月18–22日

Effects of dietary S-abscisic acid (S-ABA) supplementation on the reproductive performances of sows

新里 出, 松井 大典, 平岡 徹也*, 塔ノ上 育 (アニマルニュートリション事業部, *Valent BioSciences LLC)
American Society of Animal Science 2025 Midwest Section Meeting (米国), 2025年3月9–12日

新規殺菌剤ピリダクロメチルの生物活性

倉橋 真 (健康・農業関連事業研究所)

日本農薬学会農薬生物活性研究会第41回シンポジウム (東京), 2024年4月26日

Pyrethrins act as feeding deterrents by irritating the insect oral taste organs through the intrinsic neurotoxic actions

小嶋 健, 大和 誠司 (健康・農業関連事業研究所)

第27回国際昆虫学会議(ICE2024) (京都), 2024年8月25–30日

新規PPO阻害剤Rapidicilの開発および抵抗性 *Amaranthus*類への効果とその展望

神 義伸 (健康・農業関連事業研究所)

除草剤抵抗性雑草研究会 (東京), 2024年9月11日

人工授精後の飼料へのアブシジン酸添加が、豚における着床期の子宮のアミノ酸代謝に与える影響

奥山 みなみ^{*1}, 鈴木 千恵^{*2}, 西浦 玲奈^{*2}, 古城 寛, 須田 智子^{*2,3}, 新里 出, 塔ノ上 育, 檜垣 彰吾^{*2}, 松井 大典, 吉岡 耕治^{*2} (アニマルニュートリション事業部, *¹大分大学, *²(国研)農業・食品産業技術総合研究機構, *³東京大学)
第117回日本繁殖生物学会大会 (愛知), 2024年9月22–25日

殺菌剤メチルテトラプロールの創製研究

有森 貞幸 (健康・農業関連事業研究所)

第18回関西創農薬研究会 (兵庫), 2024年10月11日

新規殺菌剤フェキフロアブルのダイズ紫斑病に対する防除効果

中野 孝明, 倉橋 真 (アグロ&ライフソリューション研究所)
第78回北日本病害虫研究発表会 (青森), 2025年2月20–21日

新規殺虫剤オキサゾスルフィルの作用機構

小嶋 健, 岩橋 福松 (アグロ&ライフソリューション研究所)
日本農薬学会第50回大会（東京）, 2025年3月11–13日

新規殺虫剤オキサゾスルフィルの作用機構：小胞アセチルコリントランスポーターに対する結合活性と中枢神経活動の抑制様式

小嶋 健, 岩橋 福松 (アグロ&ライフソリューション研究所)
第69回日本応用動物昆虫学会大会（千葉）, 2025年3月20–22日

ヘルスケア分野**Synthesis and structural confirmation of artemisidiyne A, a cytotoxic compound isolated from the white mugwort, *Artemisia lactiflora***

塙田 隆之, 岡村 仁則*, 小倉 由資*, 滝川 浩郷* (健康・農業関連事業研究所, *東京大学)
Tetrahedron, 165, 134190 (2024)

Synthesis of the proposed structure for artemisidiyne A, an antitumor compound isolated from *Artemisia lactiflora*, and proposal for its structural revision

塙田 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)

Tetrahedron Letters, 140, 155020 (2024)

Enhanced sensitivity of chimeric insect olfactory co-receptors for detecting odorant molecules

高久朋之, 外岡芳野, 高橋康彦, 北本幸子 (生物環境科学研究所)
Biochemical and Biophysical Research Communications, 726, 150273 (2024)

Capsaicin preferentially inhibits slow-inactivation sodium currents in insects

亀崎 将司, 西脇 寿* (健康・農業関連事業研究所, *愛媛大学)
Toxicon, 256, 108264 (2025)

HAA-based ion pair reversed phase HPLC method for more accurate gRNA purity test

加納 俊史, 柴田 将孝, 古川 大祐, 竹下 玲央, 伊藤 慧, 河合 隼人, 藤井 好美, 井原 秀樹, 安岡 順一 (健康・農業関連事業研究所)

American Society of Gene + Cell Therapy (米国), 2024年5月7–11日

Sumitomo's technology for highly pure long RNAs with chemical modifications

加納 俊史, 竹下 玲央, 伊藤 慧, 柴田 将孝, 古川 大祐, 河合 隼人, 井原 秀樹, 安岡 順一 (健康・農業関連事業研究所)

TIDES USA (米国), 2024年5月14–17日

Unveiling impurities of chemically synthesized gRNAs

河合 隼人 (健康・農業関連事業研究所)

TIDES USA (米国), 2024年5月14–17日

A Challenge to the chemical synthesis of ultra-long RNAs up to 200 mer

田中 雄樹 (アドバンスドメディカルソリューション研究所)
TIDES Europe 2024 (ドイツ), 2024年11月12–14日

Two TAL effector-directed nuclear base editing with a single-strand DNA-specific deaminase and a novel nicking enzyme

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, *¹京都大学, *²広島大学)
IAS Frontiers in Genome Engineering Conference (シンガポール), 2024年11月13–15日

Nuclear base editing with a novel nicking enzyme and a single-strand DNA-specific 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, *¹京都大学, *²広島大学)
17th International Symposium on Nanomedicine (愛知), 2024年12月2–4日

Development of precise and highly efficient gene knock-in technology using FirmCut Platinum TALE nickases

赤瀬 まりな*, 吉間 忠彦, 佐久間 哲史* (バイオサイエンス研究所, *京都大学)

17th International Symposium on Nanomedicine (愛知),
2024年12月2–4日

A novel system for nuclear base editing with a newly developed nicking enzyme and a single-strand DNA-specific 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, *京都大学, *広島大学)

KEYSTON PRECISION GENOME ENGINEERING
(アイルランド), 2025年3月3–6日

新規単分子ニッカーゼとデアミナーゼの協働による Cas9 非依存型核ゲノム塩基編集

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, *京都大学, *広島大学)

日本ゲノム編集学会第9回大会 (大阪), 2024年6月17–19日

FirmCut TALEニッカーゼを用いた遺伝子ノックイン技術の開発

赤瀬 まりな*, 吉間 忠彦, 佐久間 哲史* (バイオサイエンス研究所, *広島大学, *京都大学)

日本ゲノム編集学会第9回大会 (大阪), 2024年6月17–19日

Prime editingの特異性向上に資する逆転写酵素の改良
杉山 健*, 吉間 忠彦, 佐久間 哲史* (バイオサイエンス研究所, *京都大学)

日本ゲノム編集学会第9回大会 (大阪), 2024年6月17–19日

正確な遺伝子ノックインに向けたFirmCut Platinum TALEニッカーゼの開発

赤瀬 まりな*, 吉間 忠彦, 佐久間 哲史* (バイオサイエンス研究所, *京都大学)

第37回日本動物細胞工学会2024年度大会 (東京), 2024年7月23–24日

高効率・高正確な遺伝子ノックインに資するFirmCut TALEニッカーゼの開発

赤瀬 まりな*, 吉間 忠彦, 佐久間 哲史* (バイオサイエンス研究所, *広島大学, *京都大学)

第47回日本分子生物学会年会 (福岡), 2024年11月27–29日

ICT関連分野

Fabrication of free-standing GaN substrates using electrochemically formed porous separation layers

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

Applied Physics Express, 17(5), 055502 (2024)

Polymer color conversion materials for display panels

山内 掌吾, 小廣 健司, 佐藤 貴広, 赤堀 周平, 吉岡 茉由, 津幡 義昭 (先端材料開発研究所)

The 31st International Display Workshops (IDW '24)
(北海道), 2024年12月4–6日

GaN p-n ダイオードの順方向通電劣化の可逆性

岩田 大暉, 太田 博*, 成田 好伸, 佐藤 隆, 堀切 文正, 三島 友義*, 田中 丈士, 飯村 清寿, 藤倉 序章 (情報電子化学品研究所, *法政大学)

応用物理学会 (千葉), 2025年3月14–17日

カーボンニュートラル

Boosting lithium ion conduction of carboxylate-type single-ion conducting polymers through complexation with ionic liquids for lithium-ion batteries

金 東昱*, 中島 秀人, 猪口 大輔, 山田 泉*, 黄 珍光*, 安部 武志*, 松本 一彦*, 乾 直樹* (エネルギー・機能材料研究所, *京都大学)

Batteries & Supercaps 2024, 7, e202400270

化学製品カーボンフットプリント算定ツールCFP-TOMOの開発と普及

当麻 正明, 真鍋 沙希, 林 真弓 (技術・研究企画部)
化学工学, 88(6), 263 (2024)

Synthesis and characterization of dicationic ionic liquids with the difluorophosphate anion

鎌田 健太郎*, 野上 敏树*, 中島 秀人, 西本 昂平*, 乾 直樹*, 黄 珍光*, 松本 一彦* (ICT & モビリティソリューション研究所, *京都大学, *鳥取大学)

PRIME 2024 (米国), 2024年10月6–11日

Enhancement of electrochemical properties of carboxylate-based single-ion conducting polymers through complexation with ionic liquids for lithium-ion batteries

金 東昱*, 岡田 静香*, 中島 秀人, 猪口 大輔, 山田 泉*, 黄 珍光*, 安部 武志*, 大内 誠*, 松本 一彦*, 乾 直樹*
(ICT&モビリティソリューション研究所, *京都大学)
PRiME 2024 (米国), 2024年10月6–11日

Solidification of high-concentration electrolytes with a nanosized porous zeolite faujasite zeolite

シャント ハチャトリアン^{*1}, 中本 康介^{*2}, 山田 泉^{*2}, 柴原 一博, 猪口 大輔, 宮崎 晃平^{*1}, 安部 武志^{*1} (ICT&モビリティソリューション研究所, ^{*1}京都大学, ^{*2}住化-京大共同講座)

PRiME 2024 (米国), 2024年10月6–11日

Development of high-capacity black phosphorus carbon composite anode material with suppressed dendrite generation and its lithium-ion batteries

乾 直樹*, Nasara Ralph Nicolai*, 橋脇 弘樹, 猪口 大輔, 山田 泉*, 李 昌熹*, 宮原 雄人*, 宮崎 晃平*, 安部 武志*
(ICT&モビリティソリューション研究所, *京都大学)
PRiME 2024 (米国), 2024年10月6–11日

Enhancing the ion conductivity of carboxylate-based single-ion conducting polymers through complexation with ionic compounds for lithium-ion batteries

金 東昱*, 岡田 静香*, 中島 秀人, 猪口 大輔, 山田 泉*, 黄 珍光*, 安部 武志*, 大内 誠*, 松本 一彦*, 乾 直樹*
(エネルギー・機能材料研究所, *京都大学)

ACS Spring 2025 (米国), 2025年3月23–27日

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

当麻 正明, 真鍋 沙希, 大澤 宏規, 林 真弓 (技術・研究企画部)

第13回JACI/GSCシンポジウム (東京, オンライン開催), 2024年6月17–18日

Solidification of a high-concentration electrolyte with a nanosized porous faujasite zeolite

シャント ハチャトリアン^{*1}, 中本 康介^{*2}, 山田 泉^{*2}, 乾 直樹^{*2}, 柴原 一博, 猪口 大輔, 宮崎 晃平^{*1}, 安部 武志^{*1} (エネルギー・機能材料研究所, ^{*1}京都大学, ^{*2}住化-京大共同講座)

2024年度 第2回関西電気化学研究会 (福岡), 2024年9月5–6日

全固体リチウムイオン電池向けハライド系固体電解質の技術開発

堀 圭佑, 橋 信吾, 猪口 大輔, 山田 泉*, 陰山 洋*, 安部 武志* (エネルギー・機能材料研究所, *京都大学)
第65回電池討論会 (京都), 2024年11月20–22日

全固体リチウムイオン電池向けハライド系固体電解質の技術開発

堀 圭佑, 橋 信吾, 猪口 大輔, 山田 泉*, 陰山 洋*, 安部 武志* (ICT&モビリティソリューション研究所, *京都大学)

第65回電池討論会 (京都), 2024年11月20–22日



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 2025 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、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。

2025年11月

今後の企画・編集資料といたしますので、右記QRコードもしくは以下URLリンクからアンケートにお答えいただければ幸いです。
2026年1月31日までにご回答いただいた方の中から抽選で10名様に1,000円相当のデジタルギフトをプレゼントいたします。
当選された方へは電子メールにて事務局から直接ご連絡させていただきますのでご了承ください。
ご提供いただいた個人情報の取り扱いについては、厳正に管理し、第三者に提供することはありません。



▲アンケートに
答える

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 2025

発行 2025年11月11日

発行所 住友化学株式会社・編集兼発行人 辻 純平

Copyright © 2025 Sumitomo Chemical Co., Ltd. (禁無断転載)

住友化学



◆ 住友化学株式会社

技術・研究企画部

〒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

2025

技術誌