

「機能性化学品の連続精密生産プロセス 技術の開発」(中間評価)

(2019年度～2025年度 7年間)

プロジェクトの概要 (公開)

国立研究開発法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)

材料・ナノテクノロジー部

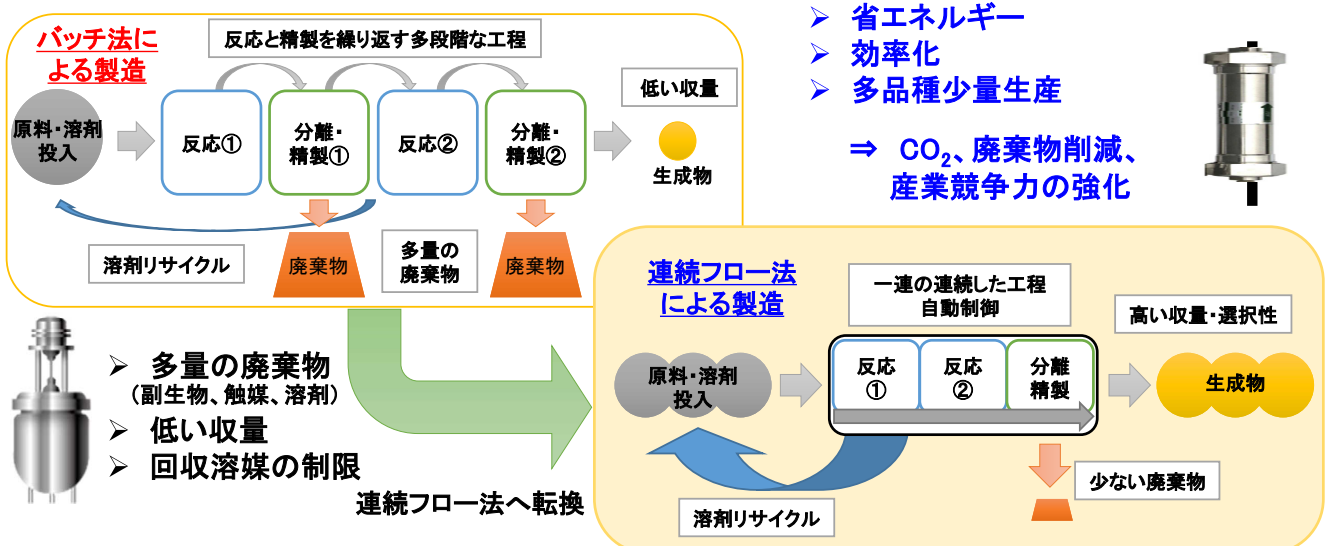
2021年9月14日

1. 事業の位置付け・必要性 (1)事業の目的の妥当性

公開

◆事業実施の背景

- 現在、機能性化学品の生産の主流は**バッチ法**であり、1反応工程毎に分離・精製を行うなど効率が悪く、製造に多大なエネルギーを要し、大量の廃棄物を排出するなどの課題がある。
- これに対し、**連続フロー法**による機能性化学品の製造では、1反応工程毎の分離・精製を必要としないなど、エネルギー、廃棄物量の大幅削減が可能な高効率プロセスである。

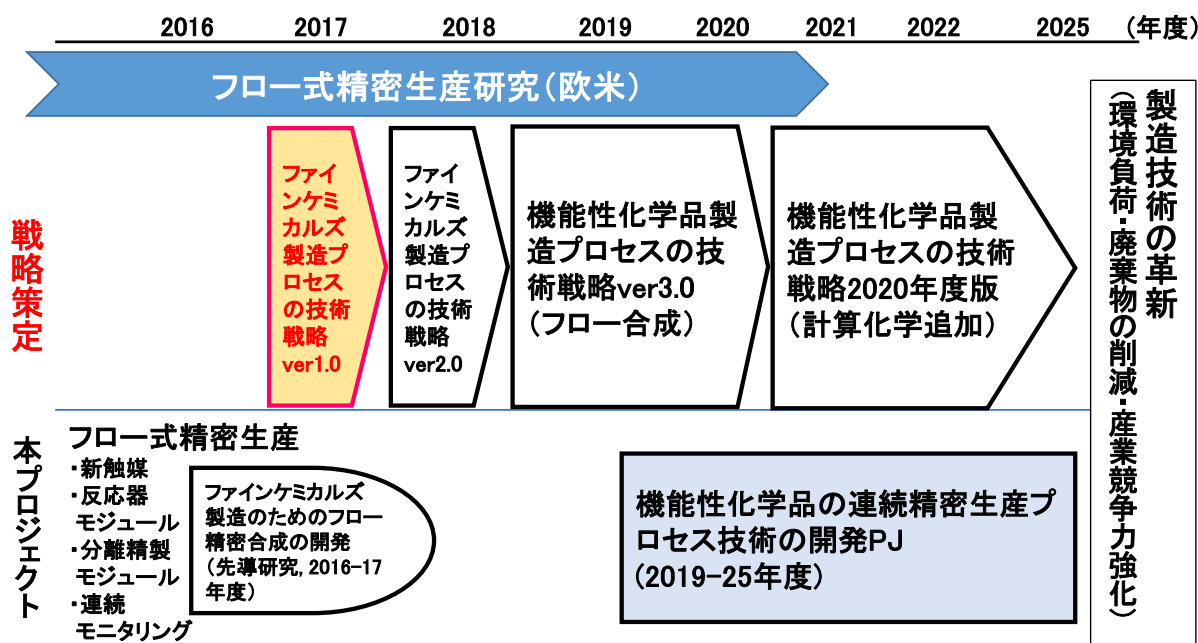


◆政策上の位置付け

- 「エネルギー・環境イノベーション戦略」(2016年4月 総合科学技術・イノベーション会議策定)
 - CO₂の大幅削減が期待される有望5分野の1つが「省エネルギー分野」
 - 当該分野中「革新的生産プロセス」として、従来と異なる生産プロセス・イノベーション創出による各化学品製造プロセスのエネルギー多消費型からの脱却を記述。
- 「革新的環境イノベーション戦略」(2020年1月 統合イノベーション戦略推進会議決定) (「パリ協定に基づく成長戦略としての長期戦略」(2019年6月閣議決定)に基づき策定)
 - 「CO₂削減量が大きく日本の技術力による大きな貢献が可能」な39テーマの1つが「製造技術革新(炭素再資源化)による機能性化学品製造の実現」が設定
 - 目標として、機能性化学品の製造方法の省エネ化・コスト低減に向けたフロー法による連続精密生産技術の確立を記述
- 「マテリアル革新力強化戦略」(2021年4月27日 統合イノベーション戦略推進会議決定) 高速・高効率なオンデマンド生産に向けた製造プロセス技術の開発
 - 化学品製造の環境負荷低減(省エネ・省廃棄物)と高速・高効率なオンデマンド生産を可能とする革新的製造プロセス(フロー合成技術等)の技術開発を実施

◆技術戦略上の位置付け

市場状況、政策上の位置付け、内外の技術動向に鑑み、バッチ法に依存しない機能性化学品の連続精密生産プロセスについての戦略を2017年度にNEDOにおいて策定(ファインケミカルズ製造プロセスの技術戦略ver1.0)。その後もバージョンアップを行っている。



◆他事業との比較

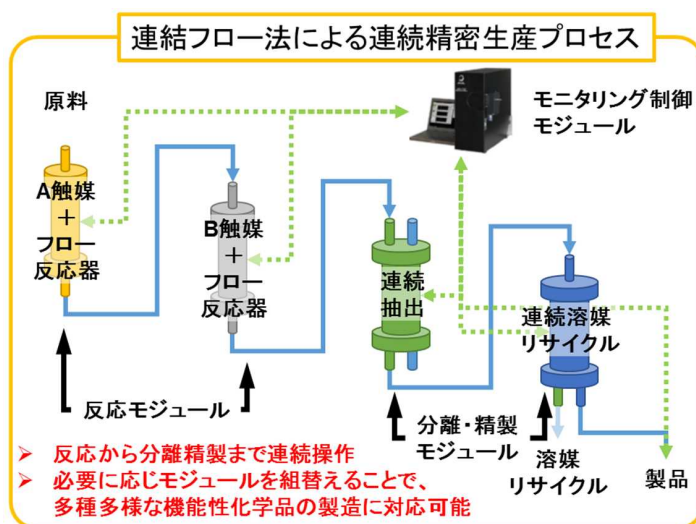
有機合成に関連する事業としては、「再構成可能なモジュール型単位操作の相互接続に基づいた医薬品製造用iFactoryの開発」(NEDO)が挙げられる。

	iFactory	本プロジェクト
テーマ名	再構成可能なモジュール型単位操作の相互接続に基づいた医薬品製造用iFactoryの開発	機能性化学品の連続精密生産プロセス技術の開発
目的	医薬品製造における省エネルギー化・生産と資源の効率化に貢献する生産設備の構築と実用化	機能性化学品の製造に伴う消費エネルギー、廃棄物の削減、及び生産効率の向上
事業期間	2018年度～2022年度	2019年度～2025年度
対象	医薬品	機能性化学品
手法	連続合成法*とバッチ式製造法を組み合わせたバッチ連続生産方式	不均一系触媒による連結フロー法

* 出発原料を連続的に投入し、生成物を他端から連続的に得る生産手法

◆事業の概要

連結フロー法による連続精密生産プロセスの構築を目指し、機能性化学品合成のルートにおいて頻出する上位5種類の反応を基幹5反応と位置付け、研究開発項目①「高効率反応技術の開発」、研究開発項目②「連続分離精製技術の開発」の技術開発を行う。



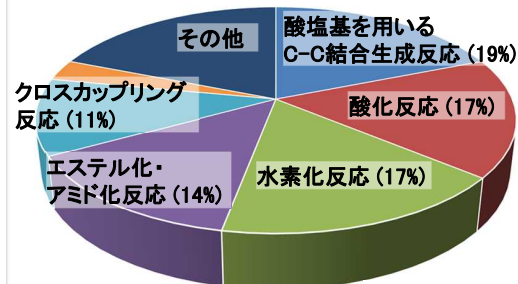
研究開発項目

研究開発項目①「高効率反応技術の開発」

- I. 反応・新触媒の開発
- II. 高効率反応器モジュールの開発

研究開発項目②「連続分離精製技術の開発」

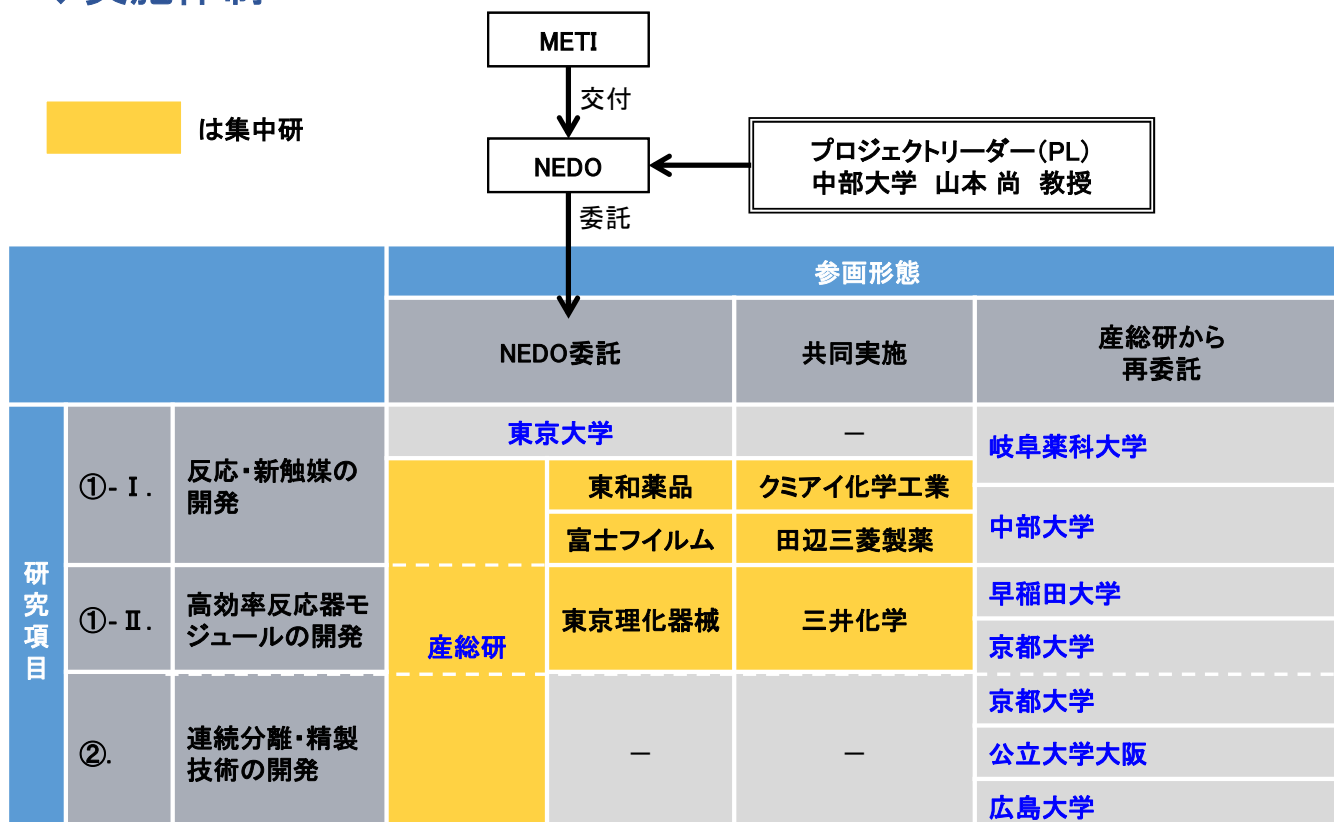
5種の反応で化学変換の8割弱が可能



出所: FlowST*提供資料

*FlowST: フロー合成にかかわる技術を、いち早く実生産に結びつけるため、産学官の連携の場を提供、共同研究を推進し、日本の「ものづくり」の新たな力へと発展させることを目的とするコンソーシアム。フロー合成に関連した技術の情報交換・提供等を行っている。法人会員100社以上。 (<https://flowst.cons.aist.go.jp/>)

◆実施体制



◆プロジェクト費用

(億円)

2019年度 (実績額)	2020年度 (実績額)	2021年度 (予算額)	合計	
2.89 (加速費 0.89含む)	4.25 (加速費 1.57含む)	6.32 (加速費 1.37含む)	13.46	<ul style="list-style-type: none"> ・2022～2025年度は各7億円(=28億円)を予定。 ・全事業期間(7年間)での総NEDO負担額は約41億円(予定、2021年度時点)。

◆研究開発のスケジュール

年度		2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
①高効率 反応技術の 開発	①-I. 反応・新触媒 の開発	【不均一触媒開発】 ○ 収率80%以上の反応を 20種以上 ○ 70時間以上連続運転可能な 不均一系 触媒を10種以上			【不均一触媒開発】 ○ 150時間以上の連続運転、 収率90%以上、10種類以上 ○ 70時間以上の連続反応、 20種以上 ○ 連続反応を二つ連結		○ 連続運転150時間以上 ○ 収率90%以上 ○ 触媒20種類以上	
	①-II. 高効率反応 器モジュール の開発	○ 少生産用反応器モジュール 3種を設計 1. 一相系反応用 2. 二相系反応用 3. 反応分離用			○ 少生産用反応器 モジュールの試作 と機能検証。 ○ モニタリング技術 開発		○ モジュール用光学分析 技術開発、不純物検出 技術開発(G-lab) ○ 反応器モジュールの要 素技術の抽出(K-lab) ○ ターゲット化合物の 連続精密生産の実証	
②連続分離 精製技術の 開発	ターゲット化合物の分離精製過 程において使用する少生産用の 分離精製モジュールを設計する。			○ 少生産用分離 精製モジュールを 試作と機能検証		○ 目的物質の回収率85% 以上、溶媒・ガスを回収・ 再利用するモジュール 開発 (G-lab) ○ 分離精製モジュールの 要素技術の抽出(K-lab) ○ ターゲット化合物の 連続精密生産の実証		
		PJ開始		中間評価		中間評価		PJ終了

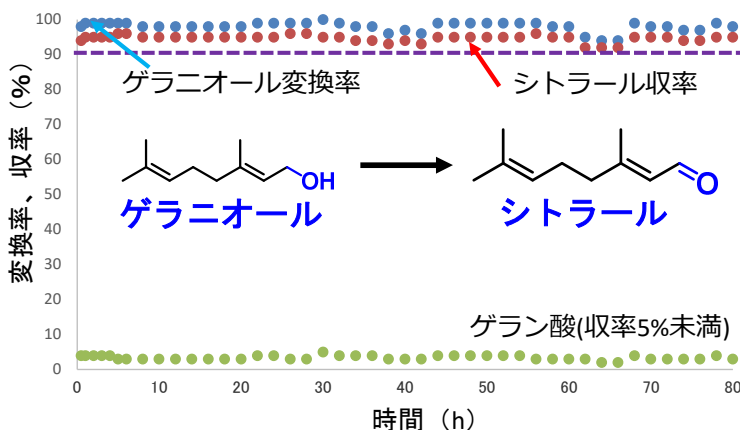
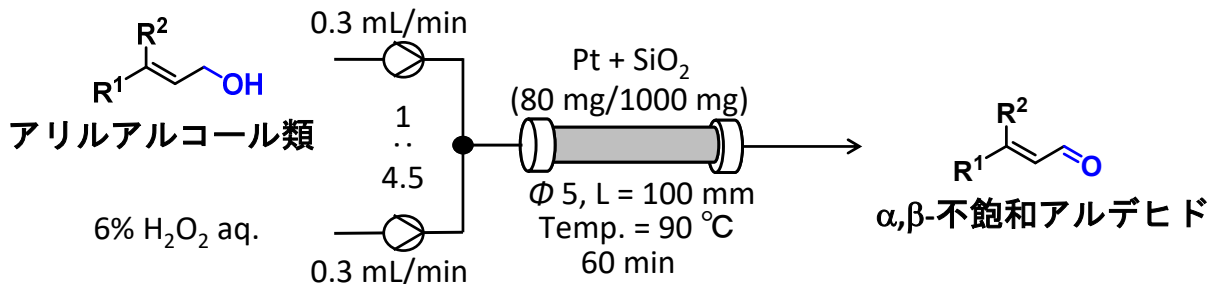
3. 研究開発成果 (1) 研究開発目標の達成度及び研究開発成果の意義

◆各個別テーマの成果と意義

●研究開発項目①-I. 反応・新触媒の開発

Synfactに
Highlightされる

例：アルコールからアルデヒドへの酸化反応



90%超の収率で72時
間以上連続運転可能

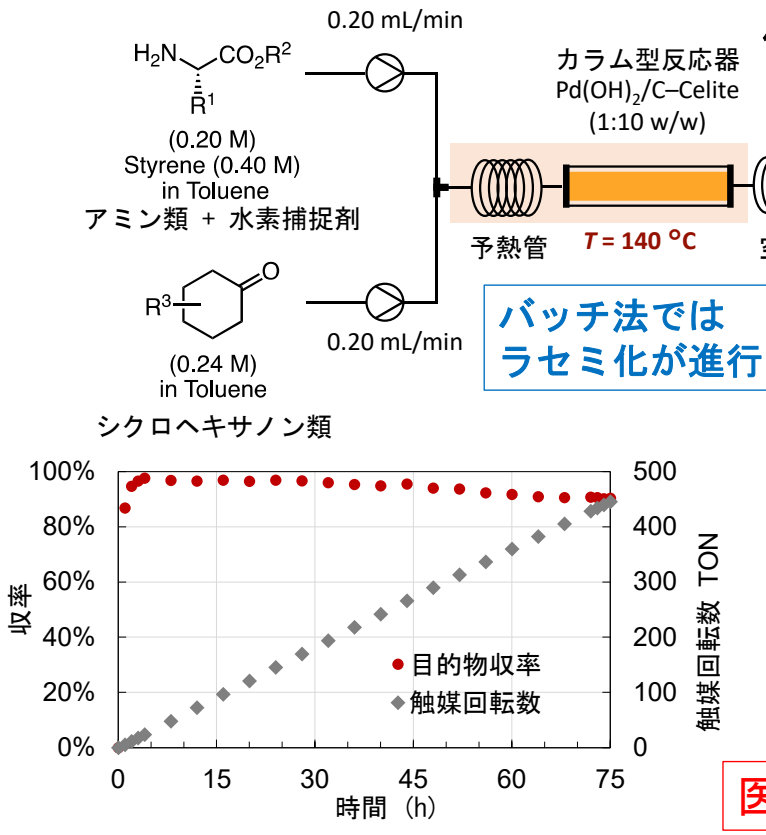
香料・医薬品原料の
生産に特に有用

◆各個別テーマの成果と意義

SynfactとOPR&Dに Highlightされる

●研究開発項目①－Ⅰ. 反応・新触媒の開発

例：アリールアミンへの変換反応



【反応条件】
 ・カラム：Φ10 x 100 mm
 ・総流量：0.40 mL/min
 【反応成績】

収量 41.9 g (72 h)
 収率 95% (96% ee)
 TOF = 5.9 h⁻¹
 STY = 74.1 g L⁻¹ h⁻¹

N-アリールアミノ酸エステルの
 立体保持型での連続合成を達成
 90%超の収率で72時間以上の連続
 運転が可能

医薬中間体などの生産に応用

◆研究開発項目毎の目標と達成状況

◆成果の最終目標の達成可能性

●研究開発項目①－Ⅱ 高効率反応器モジュールの開発

目標	成果	達成度	最終目標に対する進捗
少生産量市場向け反応器モジュール（一相系反应用、二相系反应用、反応分離用）を設計する。	反応器の内部温度を一定に制御可能な少量生産用反応器モジュールを設計した。液一相系反応においては、実際に作製した反応器により、シームレスなスケールアップが可能であることを実証し、二相系反应用、反応分離用の設計は完了しており、それぞれ実際の反応による実証段階となっている。	○	○

「○」は100%、「◎」は120%程度達成。

上記のとおり、各種反応器モジュールの設計はすでに完了しており、実際の製作や実証についても着々と進行している。また、モニタリング技術の開発も予定通り開始しており、スケールアップ検討も順調に進んでいることから、最終目標の達成は可能と考える。

◆研究開発項目毎の目標と達成状況

◆成果の最終目標の達成可能性

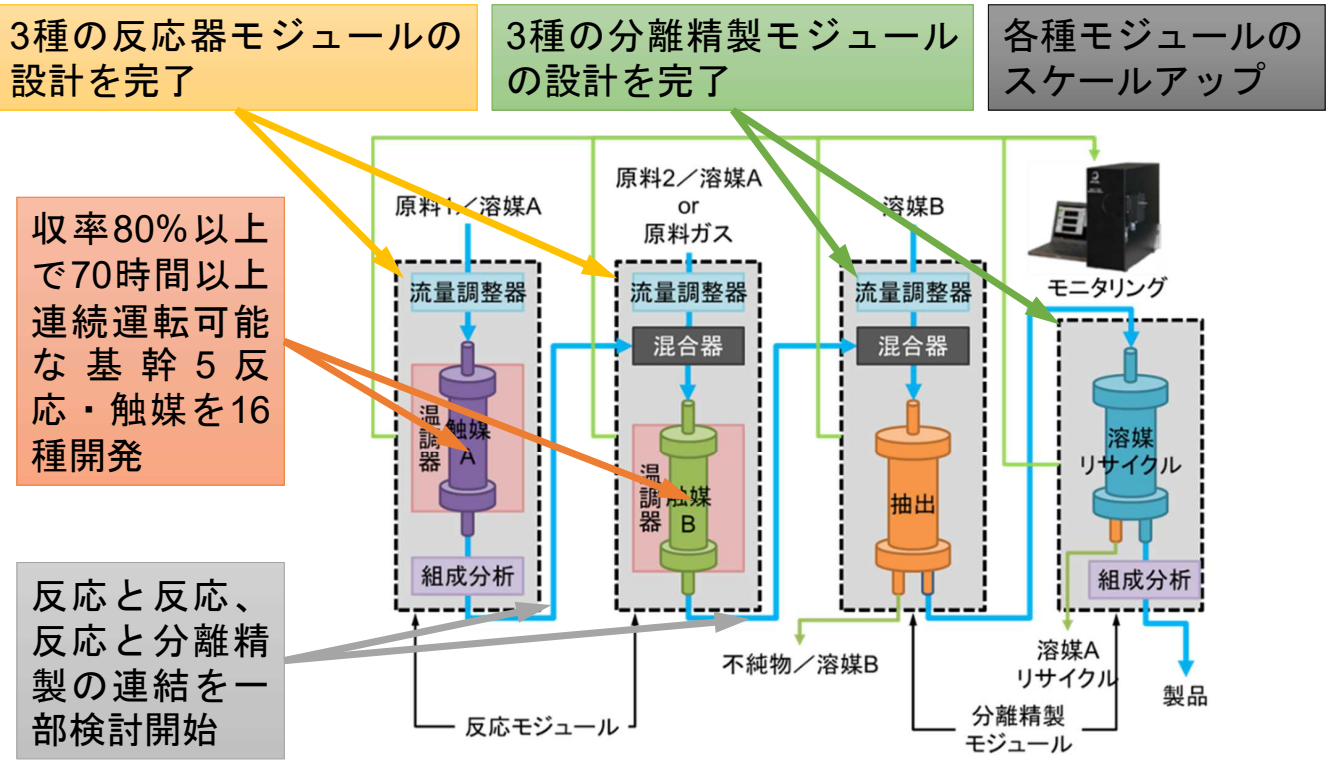
●研究開発項目②「連続分離精製技術の開発」

目標	成果	達成度	最終目標に対する進捗
各種基盤技術検討を行い、ターゲット化合物の分離精製過程において使用する少量市場向け各種分離精製モジュールを設計する	モジュール設計のための各種基盤技術を開発。クロスカップリング反応で得られるビアリール化合物、C-C結合形成反応と酸化反応で得られるバニリンについて、連続抽出・分離を検討、抽出率85%以上を達成。連続反応-抽出・分離を達成。分離膜の組成、細孔径等の制御技術を確立して、各種有機溶媒中からの水、メタノールの分離に成功。膜分離デバイスの試作を実施。G-labスケールに対応可能な攪拌型連続蒸留装置を開発。装置、操作条件の最適化を実施。連続蒸留に成功。	◎	○

「○」は100%、「◎」は120%程度達成。

上述のとおり**各種分離精製モジュールの開発は順調に進行している**。限定された反応についてはあるが、抽出・分離の最終目標値を達成している。また、スケールアップ検討に関しても順調に進んでおり、**最終目標の達成は可能**と考える。

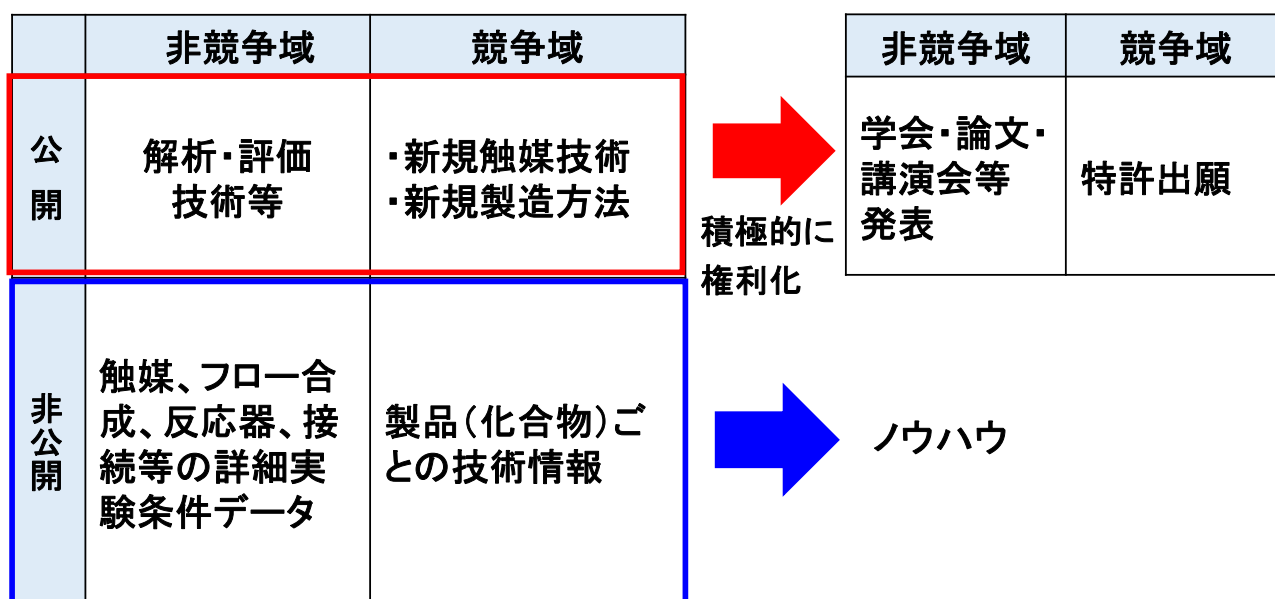
◆プロジェクトとしての達成状況と成果の意義



連続精密生産プロセス（オンデマンド型プロセス）の
 基盤技術の一括提供が可能

◆ 知的財産等に関する戦略

プロジェクト成果のオープン／クローズ戦略



◆ 成果の普及

	研究発表・講演	論文	特許 (国内出願)
2019年度	17件	6報	1件
2020年度	43件	21報	3件
2021年度	0件	8報	5件
計	60件	35報	9件

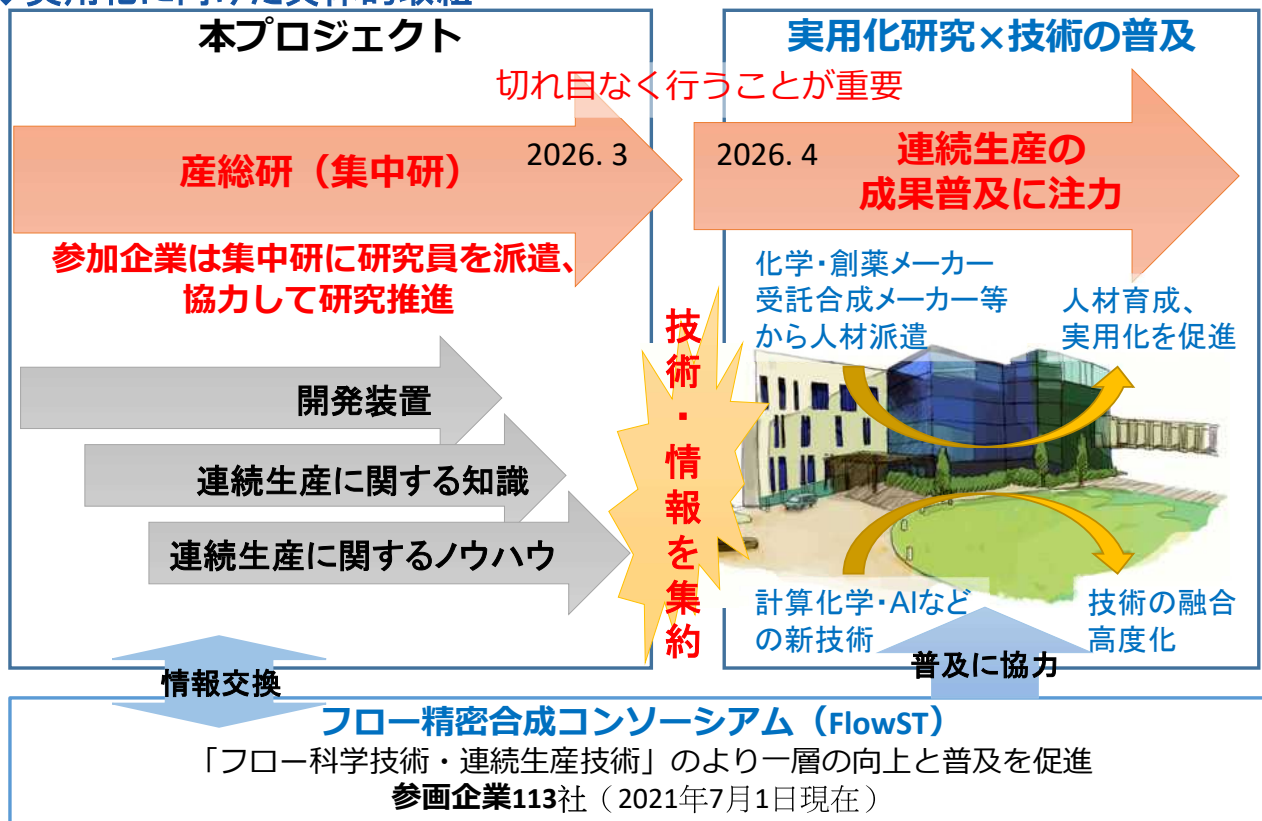
(2021年7月末現在)

外国出願の方針：

出願特許の中で重要な特許については、出願対象国の市場性・生産性（生産拠点になりそうか、生産能力の有無など）等を考慮し出願要否の判断を行う。

◆ 実用化に向けた戦略

◆ 実用化に向けた具体的取組



◆ 成果の実用化の見通し

- 本プロジェクト終了時、反応から分離精製までを含んだフロー法による生産プロセスの基盤技術を一括提供。製品毎に特有な反応条件や精製条件のチューニング等をへて実用化。
- 小生産量市場向け反応器モジュールの試作品等を可能な限り早期に提供開始。多段階合成のうち、フロー化が容易な部分から実生産へ移行。

◆ 波及効果



概要

		最終更新日	2021年 8月 11日
プロジェクト名	機能性化学品の連続精密生産プロセス技術の開発		プロジェクト番号 P19004
担当推進部/ PMまたは 担当者	材料・ナノテクノロジー部 PM 氏名 伊藤 真治 2019年6月-2020年4月 PM 氏名 関野 雅史 2020年5月-現在 (2019年4月-2020年4月はサブPM) サブPM氏名 久保 公弘 2020年4月-現在		
0. 事業の概要	<p>2015年12月フランス・パリにて開催された国連気候変動枠組条約第21回締約国会議(COP21)において採択されたパリ協定では、世界共通の長期目標として気温上昇を産業革命前から2°C未満に抑えることが謳われているが、そのためには、世界全体で抜本的な排出削減を実現するイノベーションの創出が不可欠である。我が国においても、2016年4月、総合科学技術・イノベーション会議において、「エネルギー・環境イノベーション戦略(NESTI2050)」が策定され、温室効果ガスの抜本的削減を実現する革新技術の研究開発を強化する方向が打ち出されている。この戦略の省エネルギー分野においては、創エネルギー技術によって生み出されたエネルギーを社会の様々な局面に利用していく過程で、エネルギーロスを縮小する省エネルギー技術を開発するとし、その解決手段として「革新的生産プロセス」を重点的に開発すべき技術課題として挙げ、省エネ及びCO2排出削減を実現していくことが謳われている。</p> <p>本プロジェクトは、今後成長が期待される機能性化学品(高付加価値、多品種少量生産)の分野において、これまで行われてきたエネルギー多消費で多くの共生成物を排出するバッチ法を、日本が強みを有する不均一系触媒の技術を用いて、省エネで効率的なフロー法に置き換えるための研究開発を国内トップレベルの実施主体による産学連携研究体制で進め、従来と異なる生産プロセス・イノベーションを創出するものである。これにより、生産プロセスの大幅な省エネルギー化、及びCO2排出量削減と経済性向上を実現する。</p>		
1. 事業の位置付け・必要性について	<p>本事業は、2020年1月21日に内閣府の統合イノベーション戦略推進会議により決定された「革新的環境イノベーション戦略」のイノベーション・アクションプラン「Ⅲ. 産業 8. カーボンリサイクル技術によるCO2の原燃料化など」の「⑩ 製造技術革新・炭素再資源化による機能性化学品製造の実現」において「【目標】 2025年までに、機能性化学品の製造法の主流であるバッチ法^{*1}を革新し、フロー法による連続精密生産技術^{*2}を確立することで、機能性化学品の製造方法の大幅な省エネルギー化とコスト低減の実現を目指す。(*1 バッチ法: 1つの反応ごとに原料を入れて、その都度加熱・冷却して反応物を得る工程を独立して行う合成法、*2 フロー法による連続精密生産技術: 原料を連続して供給し、複数の反応を連続させ一連の工程で行う)」として位置づけられている。また、この中で「【技術開発】 連続精密生産に必要となる、副生物のできない新規触媒の開発、省エネ型の膜分離プロセス、溶媒リサイクル等の要素技術開発を進め、省エネルギーで廃棄物発生量の少ないプロセス技術を確立する。」「(実施体制) フロー法による連続精密生産技術に用いられる触媒開発は、大学、研究機関、化学メーカーが連携するナショナルプロジェクトで引き続き実施する。」と記載されている。</p> <p>現在、機能性化学品の生産の主流はバッチ法であり、1反応工程毎に分離・精製を行うなど効率が悪く、製造に多大なエネルギーを要し、大量の廃棄物を排出するなどの課題がある。これに対し、連続フロー法による機能性化学品の製造では、1反応工程毎の分離・精製を必要としないなど、エネルギー、廃棄物量の大幅削減が可能な高効率プロセスである。</p> <p>バッチ法の課題を解決するために連続フロー法の技術開発が進められている。海外の開発状況は、欧米を中心に連続フロー法を機能性化学品製造における革新的製造技術の一つとして研究開発が進められている。しかしながら、触媒、反応器、制御機器等の開発は行われているものの、不均一系触媒による連続フロー法(連続フロー法モジュールの組合せによる合成法)の開発には至っていない。日本では、東京大学の小林修教授を中心に連続フロー法に関連する触媒技術が蓄積され、論文引用数がトップクラス(不均一触媒による有機合成)であり、医薬原体(ロリプラム)を連続フロー法により連続精密合成することに成功し、Nature誌にも掲載され、世界的にも注目される技術が開発されている。本事業は、我が国の省エネルギー化、産業競争力強化を実現する社会的な必要性が高い事業である。</p>		
2. 研究開発マネジメントについて			
事業の目標	<p>本事業のアウトプット目標は以下の通りである。</p> <p>モジュールを組み替えることで種々の機能性化学品の生産に対応可能なオンデマンド型連続生産プロセスを構築するため、少生産量市場向け装置(生産性: 数g/h程度)を開発する。また、中生産量市場向け装置(生産性: 数kg/h)へのシームレスなスケールアップに必要な要素技術を抽出・整理する。なお、少生産量市場向け装置については、異なる用途の機能性化学品の中からいくつかをターゲット化合物として設定し、モジュールが連結された、それらの連続精密生産プロセスを構築(連続化)する。</p> <p>また、本事業の各研究開発項目における中間目標及び最終目標を以下に記載する。</p>		

研究開発項目①「高効率反応技術の開発」

I. 反応・新触媒の開発

基幹5反応『酸・塩基触媒を用いる炭素-炭素結合生成反応』、『酸化反応』、『水素化反応』、『エステル化・アミド化反応』、『クロスカップリング反応』の反応ごとに、反応・触媒開発を系統的に行う。

【中間目標（2021年度末）】

- ・ 収率80%以上の反応を20種以上開発する。
- ・ 70時間以上連続運転可能な不均一系触媒を10種以上開発する。

【中間目標（2023年度末）】

- ・ 150時間以上連続運転可能な不均一系触媒を用いて、収率90%以上となる反応を10種類以上開発する。
- ・ 70時間以上連続運転可能な不均一系触媒を20種以上開発する。
- ・ 上記の条件を満たす反応を二つ連結して連続合成が可能なことを複数種示す。

【最終目標（2025年度末）】

- ・ 150時間以上連続運転可能な不均一系触媒を用いて、収率90%以上となる反応を20種類以上開発する。
- ・ 複数のターゲット化合物について、ターゲット化合物の生成を確認して連続精密生産を実証する。

II. 高効率反応器モジュールの開発

I. で開発された反応・触媒に対応することができ、かつ、小型で組み換え可能な汎用性のある反応器モジュールを開発する。

【中間目標（2021年度末）】

- ・ 少生産量市場向け反応器モジュール（一相系反応用、二相系反応用、反応分離用）を設計する。

【中間目標（2023年度末）】

- ・ 少生産量市場向け反応器モジュール（一相系反応用、二相系反応用、反応分離用）を試作し、機能を確認する。
- ・ 小型光学分析装置と質量分析装置による反応モニタリング技術を開発する。

【最終目標（2025年度末）】

- ・ 少生産量市場向け反応器モジュールを開発する。
- ・ 1%程度の精度で迅速に測定可能な光学分析装置による分析技術を開発する。
- ・ 特定不純物の発生を早期に検出可能な質量分析装置による高感度分析技術を開発する。
- ・ 中生産量市場向け反応器モジュールを開発するのに必要な要素技術を抽出・整理する。

研究開発項目②「連続分離精製技術の開発」

反応試剤、反応溶媒、共生成物と目的物質からなる複雑な混合物から、目的物質を高効率、高速かつ連続的に分離精製を行う各種分離精製モジュールを開発する。

【中間目標（2021年度末）】

- ・ 各種基盤技術検討を行い、ターゲット化合物の分離精製過程において使用する少生産量市場向け各種分離精製モジュールを設計する。

【中間目標（2023年度末）】

- ・ 少生産量市場向け各種分離精製モジュールを試作し、機能を確認する。

【最終目標（2025年度末）】

- ・ 反応器モジュールで生成する目的物質の85%以上を抽出・分離可能な少生産量市場向け分離精製モジュールを開発する。
- ・ 反応及び抽出に使用した溶媒あるいはガス類を回収・再利用可能な少生産量市場向け分離精製モジュールを開発する。
- ・ 中生産量市場向け各種分離精製モジュールを開発するのに必要な要素技術を抽出・整理する。

情勢変化への対応	<p>新型コロナ感染拡大に伴い、以下の対応を行った。</p> <p>(1) 輸入品の納入遅れを、予算執行の繰り越しで対応。</p> <p>(2) 技術推進委員会をフルオンラインで開催。</p> <p>(3) 各種検査において、必要に応じて対面から書面検査に変更。</p> <p>(4) 実施者とのコミュニケーションでのオンライン活用。</p> <p>(5) 毎月の新型コロナによる影響を実施者から NEDO に報告するように予算執行管理表の様式を変更。実施者は、計画通りに研究開発を進めるため、以下の対応をしている（対応例）。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実験者を優先した出勤体制により、計画的に実験が進むようにしている。 ・研究開発に関する詳細なディスカッションをオンラインで、遅れずに行っている。 ・プロジェクトに係る荷受け、組み立て作業等の業務は感染対策を行いながら遅れの無いように出社を調整し対応。装置運用は集中研へ遅れの無い最低限の期間、出向し対応。 <p>結果として遅れを少なくしながら、当初の計画通り進むように対応している。</p>						
	評価に関する事項	<table border="1"> <tr> <td>事前評価</td> <td>・平成 30 年度（2018 年度）事前評価結果 案件名「省エネ型化学品製造プロセス技術の開発事業」（添付資料②）</td> </tr> <tr> <td>中間評価</td> <td>・2021 年度 中間評価実施（2021 年 9 月 14 日） ・2023 年度 中間評価実施</td> </tr> <tr> <td>事後評価</td> <td>・2026 年度 事後評価実施</td> </tr> </table>	事前評価	・平成 30 年度（2018 年度）事前評価結果 案件名「省エネ型化学品製造プロセス技術の開発事業」（添付資料②）	中間評価	・2021 年度 中間評価実施（2021 年 9 月 14 日） ・2023 年度 中間評価実施	事後評価
事前評価	・平成 30 年度（2018 年度）事前評価結果 案件名「省エネ型化学品製造プロセス技術の開発事業」（添付資料②）						
中間評価	・2021 年度 中間評価実施（2021 年 9 月 14 日） ・2023 年度 中間評価実施						
事後評価	・2026 年度 事後評価実施						
3. 研究開発成果について	<p>本事業で研究開発を進める 2 つの研究開発項目について、現時点では以下の成果を得た。</p> <p>研究開発項目①「高効率反応技術の開発」</p> <ul style="list-style-type: none"> ・基幹 5 反応『酸・塩基触媒を用いる炭素-炭素結合生成反応』、『酸化反応』、『水素化反応』、『エステル化・アミド化反応』、『クロスカップリング反応』の反応ごとに、反応・触媒開発を系統的に行い、収率 80%以上の反応を 21 種、うち 70 時間以上の連続運転が可能な不均一系触媒を 16 種開発した。 ・連続精密生産プロセスに適した各種反応器モジュールの開発に取り組み、少生産量市場向け反応器モジュール（一相系反应用、二相系反应用、反応分離用）3 種の設計を当初の計画通りに実施し、さらに一相系反応器の試作も行った。 <p>研究開発項目②「連続分離精製技術の開発」</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ターゲット化合物の分離精製過程における使用に適合する技術（連続抽出技術、連続濃縮分離技術、溶剤・ガス類の連続再生技術）の開発と、これら技術を単独または複合化した各種分離精製モジュールの開発に取り組み、少生産量市場向け各種分離精製モジュールの設計を当初の計画通りに実施し、さらに一部の分離器の試作も行った。 						
	研究発表・講演	60 件					
	論文	35 件					
	特許（国内）	9 件					
4. 成果の実用化に向けた取組及び見通しについて	<p>産業技術総合研究所の中に集中研（東京理化学工業株式会社、東和薬品株式会社、富士フィルム株式会社、クミアイ化学工業株式会社、田辺三菱製薬株式会社、三井化学株式会社が参画）を設置し、連続精密生産にかかわる技術やノウハウの蓄積を図る。プロジェクト終了後、集中研のプラットフォーム化及びプラットフォームを拠点とした技術の普及を行う。</p> <p>また、本プロジェクトで開発された技術の一部を導入した少生産量市場向け反応器モジュールの試作品等を可能な限り早期に提供開始し、多段階にわたる機能性化学品の生産のうち、フロー化が容易な部分から実生産へ移行を促進する。</p>						
5. 基本計画に関する事項	作成時期	2019 年 2 月制定					
	変更履歴	2021 年 2 月、プロジェクトマネージャー変更及び西暦表記に統一する変更に伴う改訂。					