

## 「機能性化学品の連続精密生産プロセス技術の開発」基本計画

材料・ナノテクノロジー部

## 1. 研究開発の目的・目標・内容

## (1) 研究開発の目的

## ①政策的な重要性

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CO<sub>2</sub>排出削減を実現していくことが謳われている。

また、「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)では目標として、機能性化学品の製造方法の省エネ化・コスト低減の実現に向けたフロー法による連続精密生産技術の確立が記述されている。さらに、「マテリアル革新力強化戦略」(2021年4月 統合イノベーション戦略推進会議決定)ではプロセスインフォマティクス(PI)・計算科学等の活用による目的化学品の最適製造経路設計、及び、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)の技術開発を実施することが記述されている。

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、省エネで効率的な連結フロー法に置き換えるとともに、プロセス情報、反応データ等を用いた合成プロセス設計技術の開発を行う。これら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CO<sub>2</sub>排出量削減と経済性向上を実現でき、上記課題に資することが期待される。

## ②我が国の状況

論文発表件数（連続精密生産技術）における国別のシェアでは、欧州が約半数を占め、次いで米国、中国、日本と続いている。一方、東京大学では機能性化学品の一つである医薬原体（ロリプラム）の合成において、連続合成を高収率で実現し、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。そのような状況下、我が国では革新的生産プロセスの実現に向け産官学が一体となった動きが活発化している。

また、機能性化学品の材料合成プロセスでは、大学、研究機関等においてプロセス条件の情報取得や、データ科学、機械学習システムを適用して反応予測する技術の開発等が行われている。NEDO 先導研究においては、知識データベース及び量子化学計算結果を活用した合成経路探索システムと微細空間反応での高速検証、さらにはこれらのデータを活用したシミュレーションツールとを組み合わせた機能性化学品の合成経路開発に関する研究が行われている。

### ③世界の取組状況

1990 年代に、米国 Yale 大の P. T. Anastas 教授がグリーンケミストリーを提唱して以来、欧米を中心に、化学品製造における廃棄物削減や CO<sub>2</sub> 削減に関する研究が活発に行われるようになった。2000 年には、国内でもグリーン・サステナブル・ケミストリー（GSC）ネットワークが設立され、廃棄物が少なく、省エネルギーを実現する製品と製造プロセスの研究が行われるようになった。なかでも高性能な触媒や省エネルギーな分離精製法に関する研究が活発に行われるようになり、バッチ法を連結フロー法に置き換える革新的な研究開発が日・欧・米を中心に活発化してきた。また、国際学会組織 Flow Chemistry Society が 2010 年に発足し、以後、欧州、米国、インドで国際学会が毎年開催されている。近年、文献ビッグデータ解析による合成経路探索や、微細空間反応による多数の候補物質の平行合成の検討は、欧米を中心に行われている。

### ④本事業のねらい

本プロジェクトでは、これまでエネルギーの多消費とともに、大量の廃棄物をともなって行われてきたバッチ法による機能性化学品の製造プロセスを、より省エネで廃棄物の排出が少ない触媒反応を鍵とした連結フロー法による革新的製造プロセス（＝連続精密生産プロセス）へ、分離精製技術も含め置き換えることを主眼にする。また、プロセス開発を行う上では、分散型生産、少量多品種生産にも対応可能にするため、モジュールを組み替えることで「必要なものを、必要なときに、必要な場所で、必要な量だけ」生産することが可能なオンデマンド性を持たせる。それらにより、機能性化学品の製造に伴う消費エネルギーや廃棄物の削減、及び生産効率を飛躍的に向上させることが可能な基盤技術の開発を行ない、産業力強化に資することを目的とする。具体的には、単なる省エネ、廃棄物削減の効果による低コスト生産のみならず、海外に依存している機能性化学品生産の国内回帰や類似構造の機能性化学品類が同じ連続精密生産プロセスで生産可能となることによる更なる低コスト

生産等が期待される。これに、欧米の文献のみに依存しない合成プロセス設計技術を導入することにより、連続精密生産プロセスによる新規機能性化学品の開発・上市に至る期間の大幅な短縮が期待される。

## (2) 研究開発の目標

### ①アウトプット目標

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。また、連続精密生産プロセスの開発期間の短縮に資する合成経路候補創出等が可能な合成プロセス設計技術を構築する。

### ②アウトカム目標

機能性化学品の製造において連続精密生産プロセスが確立した際の獲得市場規模、CO<sub>2</sub>削減効果及び廃棄物削減効果は以下のとおりである。

#### 【獲得市場規模】

1.6 兆円（2015 年） ⇒ 3.6 兆円（2028 年）

\*機能性化学品分野、国内メーカーシェア 10%想定

【CO<sub>2</sub>削減効果】 491 万トン/年（2028 年） 1,170 万トン/年（2044 年）

（技術適用なしの場合の CO<sub>2</sub> 排出量）

2,275 万トン/年（2030 年） 2,696 万トン/年（2050 年）

#### 【廃棄物削減効果】

144 万トン/年（2028 年）、289 万トン/年（2044 年）

\*化学工業における産業廃棄物の排出量 1,190 万トン/年（2014 年）「平成 28 年度事業  
産業廃棄物排出・処理状況調査報告書 平成 26 年度 実績（概要版）」

### ③アウトカム目標達成に向けての取り組み

研究開発終了後、研究開発を行う拠点を整備し、研究開発成果を国内企業に対して普及させていくことを計画している。

## (3) 研究開発の内容

上記目標を達成するために、以下の研究開発項目について、別紙 1 の研究開発計画及び別紙 2 の研究開発スケジュールに基づき、委託事業として本研究開発を実施する。

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」

研究開発項目③「合成プロセス設計技術の開発」

## 2. 研究開発の実施方式

### (1) 研究開発の実施体制

プロジェクトマネージャー（以下、「PM」という。）にNEDO 材料・ナノテクノロジー部 関野 雅史専門調査員を任命して、プロジェクトの進行全体を企画・管理や、そのプロジェクトに求められる技術的成果及び政策的効果を最大化させる。

NEDO は、公募により研究開発実施者を選定する。研究開発実施者は、企業や大学等の研究機関等（以下、「団体」という。）のうち、原則として日本国内に研究開発拠点を有するものを対象とし、単独又は複数で研究開発に参加するものとする。ただし、国外の団体の特別な研究開発能力や研究施設等の活用又は国際標準獲得の観点から必要な場合は、当該の研究開発等に限り国外の団体と連携して実施することができるものとする。

なお、各実施者の研究開発能力を最大限に活用し、効率的かつ効果的に研究開発を推進する観点から、NEDO は研究開発責任者（プロジェクトリーダー（以下、「PL」という。)) を選定し、各実施者はPL の下で研究開発を実施する。

### (2) 研究開発の運営管理

NEDO は、研究開発全体の管理、執行に責任を負い、研究開発の進捗のほか、外部環境の変化等を適時に把握し、必要な措置を講じるものとする。運営管理は、効率的かつ効果的な方法を取り入れることとし、次に掲げる事項を実施する。

#### ①研究開発の進捗把握・管理

PM は、PL や研究開発実施者と緊密に連携し、研究開発の進捗状況を把握する。また、外部有識者で構成する技術推進委員会を組織し、定期的に技術的評価を受け、目標達成の見通しを常に把握することに努める。

#### ②技術分野における動向の把握・分析

PM は、プロジェクトで取り組む技術分野について、必要に応じて内外の技術開発動向、政策動向、市場動向等について調査し技術の普及方策を分析、検討する。なお、調査の効率化の観点から、本プロジェクトにおいて委託事業として実施する。

### (3) その他

本プロジェクトは非連続ナショナルプロジェクトとして取扱う。

### 3. 研究開発の実施期間

2019年度～2025年度までの7年間とする。

### 4. 評価に関する事項

NEDOは、技術評価実施規程に基づき、技術的及び政策的観点から研究開発の意義、目標達成度、成果の技術的意義並びに将来の産業への波及効果等について、プロジェクト評価を実施する。

評価の時期は、中間評価を2021年度及び2023年度、事後評価を2026年度とし、当該研究開発に係る技術動向、政策動向や当該研究開発の進捗状況等に応じて、前倒しするなど、適宜見直すものとする。

また、中間評価結果を踏まえ必要に応じて研究開発の加速・縮小・中止等の見直しを迅速に行う。

### 5. その他重要事項

#### (1) 研究開発成果の取扱い

##### ①成果の普及

研究開発実施者は、研究成果を広範に普及するよう努めるものとする。NEDOは、研究開発実施者による研究成果の広範な普及を促進する。

##### ②標準化施策等との連携

本研究開発で得られた成果については、標準化等との連携を図るため、標準案の提案等を必要に応じて実施する。

##### ③知的財産権の帰属、管理等取り扱いについての方針

研究開発成果に関わる知的財産権については、「国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 新エネルギー・産業技術業務方法書」第25条の規定等に基づき、原則として、全て委託先に帰属させることとする。なお、プロジェクトの初期段階から、事業化を見据えた知財戦略を構築し、適切な知財管理を実施する。また得られた知財に関してはオープン/クローズ戦略に基づき、適切に対応していく。

##### ④知財マネジメントに係る運用

本プロジェクトは、「NEDOプロジェクトにおける知財マネジメント基本方針」を適用する。

#### ⑤データマネジメントに係る運用

本プロジェクトは、「NEDOプロジェクトにおけるデータマネジメント基本方針（委託者指定データを指定しない場合）」を適用する。

#### （2）基本計画の変更

PM は、当該研究開発の進捗状況及びその評価結果、社会・経済的状況、国内外の研究開発動向、政策動向、研究開発費の確保状況等、プロジェクト内外の情勢変化を総合的に勘案し、必要に応じて目標達成に向けた改善策を検討し、達成目標、実施期間、実施体制等、プロジェクト基本計画を見直すなどの対応を行う。

#### （3）根拠法

本プロジェクトは、国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構法第 15 条第 1 号ニ及び第 9 号に基づき実施する。

### 6. 基本計画の改訂履歴

（1）2019 年 2 月、制定。

2021 年 2 月、改訂。

2021 年 12 月、改訂。

## (別紙1) 研究開発計画

### 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

##### 1. 研究開発の必要性

これまでの機能性化学品の生産を指向した連続精密生産法は、原料を混合加熱するだけで進行する反応や、バッチ法でも用いられる均一系触媒と原料を混合して流すといった、バッチ法の延長線上で反応開発が行われてきた。そのため、用いることが可能な反応が限定される、反応後に触媒の分離が必要となる等の問題点があった。機能性化学品を合成するための反応は多岐にわたり、かつその生産には多段階の反応を必要とするため、触媒・反応の系統的な開発とともに、いくつかの反応を連結した場合でも後段の反応が円滑に進行するよう反応を設計することが重要である。これを実現するためには、連続生産に適した反応の開発と、連続精密生産に適した不均一系触媒の開発が求められている。

##### 2. 具体的研究内容

###### (1) 連続生産に適した反応の開発

多段階反応の後段反応に影響を及ぼさないようにするため、共生成物が生じない(あるいは小分子のみが共生成物となる)付加反応や脱水反応など連続精密生産に適した触媒反応の開発を合理的な指針を設け検討する。

###### (2) 連続精密生産に適した不均一系触媒の開発

多段階反応の後段反応に影響を及ぼさないようにするため、共生成物が少なく、選択率及び転化率が高い連続精密生産に適した不均一系触媒の開発を行う。

##### 3. 達成目標

###### 【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)】

- ・ 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。

## 研究開発項目①「高効率反応技術の開発」

### Ⅱ. 高効率反応器モジュールの開発

#### 1. 研究開発の必要性

オンデマンド型プロセスの実現には装置の小型化と組み替えが必要である。連続精密生産プロセスは連続操作による運転であることから、従来よりもコンパクトかつシンプルな生産プロセスが実現できる。反応器モジュールとしては、生産量が増大しても反応器モジュール容積当たりの生産性が変わらないか向上する反応器モジュール設計技術、発熱を伴う反応系の温度を精密に制御可能な反応器モジュール構造や、混合系での流体の動きを制御可能な反応器モジュール構造、及び化学反応の平衡制約を打破できる反応器モジュール等の開発に取り組む。

また、機能性化学品の連続精密生産プロセスにおいては、再現性が高く連続生産される生成物の品質管理も重要である。そのため、触媒の劣化等に起因する生成物の組成変化などを迅速にモニタリングし、温度、圧力、流速等の条件設定などに反映できる技術開発が必要である。

#### 2. 具体的研究内容

##### (1) 一相系反応器モジュールの開発

生産量増加に対するシームレスなスケールアップが可能であり、反応器の温度を一定にする反応器モジュールの開発を行う。

##### (2) 二相系反応器モジュールの開発

流体の制御に関して、有機相と水相、有機相と気相の効率的混合が可能であり、それら混合系について流体の動きの制御が可能な反応器モジュールの開発を行う。

##### (3) 反応分離用モジュールの開発

反応系に含まれる化学物質や温度範囲で耐性のある、連続生産に適した素材から構成され、平衡反応系から水等の共生成物を選択的に連続除去する分離技術を併用することで、平衡を移動させることにより反応を促進させる「反応と分離が一体化した」反応器モジュールの開発を行う。

##### (4) モニタリング技術の開発

成分分析に有力な分析手法（光学分析、質量分析等）の組合せで、操作性と同時性を兼ね備えた迅速かつ高感度な分析技術を開発する。

##### (5) スケールアップ検討

中生産量市場向け装置の設計に必要な要素技術を抽出・整理する。

#### 3. 達成目標



#### 【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」

#### 1. 研究開発の必要性

機能性化学品を原料から目的製品まで一気通貫で連続的に生産するプロセスの構築には、複数の合成段階において投入される反応試剤、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の開発が必須である。分離精製の単位操作としては、抽出（物質移動）、分離（液-液、固-液）、濃縮、晶析（再結晶、再沈殿）、乾燥等が挙げられるが、本連続精密生産プロセスにおける技術開発では、「連続抽出技術」、「連続濃縮分離技術」、「溶媒・ガス類の連続再生技術」の各技術に関して優先的に取り組む。なお、ここで開発する技術は、種々の反応系に対して最適な分離精製手法を提供し、種々の機能性化学品を連続的に生産するプロセスにおいて共通・横断的に活用可能なものとする。

#### 2. 具体的研究内容

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よう以下の技術開発を行い、これら技術を単独又は複合化した各種分離精製モジュールの開発を行う。

##### （1）連続抽出技術の開発

非相溶の液体間で短時間での連続的な物質移動を促進するための混合や流動状態を制御する技術、相制御による均一相と二相分離を利用することで物質移動と分離を連続的に可能とする技術の開発を行うとともに、関連モジュールの開発を行う。

##### （2）連続濃縮分離技術の開発

分子ふるいの機能や表面・界面の親和性を利用して目的物質や溶媒・ガス類の高濃度濃縮、分離が可能であり、反応で使用する原料、生成物、溶媒及び触媒等への耐久性を有する膜濃

縮分離技術や連続精密生産プロセスに適用可能となる連続かつコンパクトな蒸留による濃縮分離技術の開発を行うとともに、関連モジュールの開発を行う。

#### (3) 溶媒・ガス類の連続再生技術の開発

機能性化学品生産時の廃棄物を削減するため、反応及び抽出に使用した溶媒あるいはガス類を連続的に回収・再利用を可能とする溶媒・ガス類の連続再生技術を上記2.(1)、(2)の技術も活用しつつ開発するとともに、関連モジュールの開発を行う。

#### (4) スケールアップ検討

中生産量市場向け装置の設計に必要な要素技術を抽出・整理する。

### 3. 達成目標

#### 【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。

### 研究開発項目③「合成プロセス設計技術の開発」

#### 1. 研究開発の必要性

機能性化学品の製造プロセスの設計は、研究者の経験と勘、そして試行錯誤に基づいて行われている。こうした中、近年、AI を用いた合成経路設計システムが実用化されているが、現在のシステムは、欧米が強みを持つ文献データに依存し、合成困難な前駆体を經由するなど反応の進行が保証されない複数の経路が提案されるため、実験による多くの検証を必要とするなどの課題を持つ。

このため、連続精密生産プロセスの開発期間を短縮し効率的かつ生産性の向上ができる生産プロセス設計の実現に向けて「合成経路探索技術の開発」、「触媒最適化設計技術の開発」、「合成経路候補の高速検証技術及び生産装置設計への適用技術の開発」、「プロセスシミュレーションと実験データの連携による生産装置設計技術の開発」に取り組む。

当該項目では、研究開発項目①、②で対象としている、機能性化学品の約 80%を製造可

能な基幹 5 反応\* を含めて、一貫性を持って技術開発を行うこととする。

\* 基幹 5 反応： C-C 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

## 2. 具体的研究内容

### (1) 合成経路探索技術の開発

合成経路の検討に要する時間を大幅に短縮するため、合成経路候補創出技術及び最適経路探索技術の開発を行う。

### (2) 触媒最適化設計技術の開発

連続精密生産に向けて、合成経路候補の生産性の向上に資する固体触媒および固定化触媒探索技術、触媒反応条件の最適化技術の開発を行う。

### (3) 合成経路候補の高速検証技術及び生産装置設計への適用技術の開発

連続精密生産装置設計に向けて、合成経路候補を高速で検証する技術、反応条件の最適化技術、連続精密生産の反応・分離装置の高度設計に資する実験データとシミュレーションデータの統合インターフェース技術の開発を行う。

### (4) プロセスシミュレーションと実験データの連携による生産装置設計技術の開発

上記 2. (3) の技術を活用しつつ連続精密生産装置の設計のため、検証データのフィードバックによる最適化機能を有するプロセスシミュレーション技術、機械学習などを用いた装置設計用データの精緻化技術並びにプロセスシミュレーション結果に基づく装置設計最適化指針の開発を行う。

## 3. 達成目標

### 【中間目標 (2023 年度末)】

- ・ 現行の 1/5 の期間 (3 ヶ月間程度) で製造プロセス開発を可能とするシステムに必要な要素技術を確立する。
- ・ 合成過程に基幹 5 反応が含まれる複数の標的化合物について、要素技術検証を実施する。

### 【最終目標 (2025 年度)】

- ・ 現行の 1/5 の期間 (3 ヶ月間程度) で 80%以上の収率を実現する少生産量市場向け連続精密生産装置での製造プロセス開発を可能とするシステムを確立する。
- ・ 合成過程に基幹 5 反応が含まれる 10 程度の標的化合物について、製造プロセスを確立

する。

	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	
①高効率反応技術の開発 Ⅰ 反応・新触媒の開発	不均一系触媒の開発		反応連続化の検討						
	反応器モジュールの開発		モニタリング技術の開発					スケールアップ検討	
①高効率反応技術の開発 Ⅱ 高効率反応器モジュールの開発	不均一系触媒の開発		モニタリング技術の開発					スケールアップ検討	
	反応器モジュールの開発		スケールアップ検討						
②連続分離精製技術の開発	分離精製モジュールの開発		スケールアップ検討						
	分離精製モジュールの開発		スケールアップ検討						
③合成プロセス設計技術の開発	合成経路探索技術の開発		触媒最適化設計技術の開発						
	触媒最適化設計技術の開発		合成経路候補の高速検証技術及び生産装置設計への適用技術の開発						
	合成経路探索技術の開発		プロセスシミュレーションと実験データの連携による生産装置設計技術の開発						
	触媒最適化設計技術の開発		合成経路候補の高速検証技術及び生産装置設計への適用技術の開発						
評価時期			中間評価		中間評価			事後評価	