

2023 年度実施方針

材料・ナノテクノロジー部

1. 件 名：機能性化学品の連続精密生産プロセス技術の開発

2. 根拠法

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一五条第一号二及び九号

3. 背景及び目的・目標

3. 1 研究開発の背景・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℃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。

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。加えて 2022 年 4 月には経済産業省製造産業局より「新・素材産業ビジョン (中間整理)」が公表され、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、フロー合成技術等の革新的製造プロセスの技術開発や普及も進めていく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 CO₂ 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、連続合成を高効率で実現し、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

また世界の動きとしては、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 CO₂ 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・サステイナブル・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、大量の廃棄物を伴って行わ

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、多品種少量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。

機能性化学品の合成プロセスの設計は、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等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等の課題を持つ。このため、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。

3. 2 研究開発目標

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。

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

合理的な指針に基づき連続精密生産に適した触媒反応を開発する。具体的には、共生成物が少なく転化率及び選択率が高い不均一系触媒を開発し、その反応条件の最適化を行う。

【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）】

- ・ 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

連続精密生産プロセスに適した各種反応器モジュールを開発する。また併せて、迅速に生成物の組成変化がモニタリング可能となる技術の開発を行う。

【中間目標（2021 年度末）】

- ・ 少生産量市場向け反応器モジュール（一相系反应用、二相系反应用、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（一相系反应用、二相系反应用、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」

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。

【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）】

- ・ 反応器モジュールにて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」

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た技術の開発を行う。

【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。

4. 実施内容及び進捗（達成）状況

プロジェクトマネージャー（PMgr）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の企画・管理を担当させ、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た。

学校法人中部大学 山本 尚教授をプロジェクトリーダーとし、以下の研究開発を実施した。

4. 1 2022年度事業内容

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(実施体制:国立研究開発法人産業技術総合研究所(以下、産総研)、東和薬品株式会社(以下、東和薬品)、富士フイルム株式会社(以下、富士フイルム)、国立大学法人東京大学(以下、東京大学)、クミアイ化学工業株式会社(以下、クミアイ化学)(共同実施)、田辺三菱製薬株式会社(以下、田辺三菱製薬)(共同実施)、岐阜薬科大学(再委託)、学校法人中部大学 中部大学(以下、中部大学)(再委託))

(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、可能な限り共生成物が生じな

い（あるいは小分子のみが共生成物となる）連続精密生産に適した触媒反応の開発を目指し、基幹 5 反応の開発という指針のもと研究を行った。2021 年度に引き続き、基幹 5 反応の中でも使用頻度の高い反応について検討を行った。その結果、アルケンからエポキシドへの酸化反応、アルコールからアルデヒドへの酸化反応、ニトリルから 1~3 級アミンへの選択的変換反応、アミドからニトリルへの変換反応、ペプチド合成反応等において、収率 90%以上で進行する反応を代表的な基質で開発した。ペプチド合成反応では、20 種類以上のトリペプチドの合成に適用することができた。さらに、システムを延長することでテトラペプチド合成にも成功している。また、重要な含窒素化合物合成法である芳香族ニトロ化反応、Heck 反応等を開発した。これらは、WHSV=2~4 h⁻¹ 条件で高収率を実現、重量基準の触媒回転数は 20~60 に達した。

（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った。具体的には、アルケンからエポキシドへの酸化反応、アルコールからアルデヒドへの酸化反応、ニトロ基の接触水素化反応等において 150 時間を超える連続運転を達成した。市販品に比べ高い活性を示す強塩基性樹脂、これを基盤とした Pd ナノ粒子触媒、Roskamp 反応に高機能を示すスズ担持シリカメソ多孔体、安定かつ高活性を示すニトロ化用固体酸等を開発した。また、ホスフィン修飾担体に Pd を固定化した不均一系触媒を新たに開発し、ピアリアルへの変換反応と、アリアルアルケンへの変換反応で 72 時間以上の連続運転を達成した。

II. 高効率反応器モジュールの開発（実施体制：産総研、東京理化学株式会社（以下、東京理化学）、三井化学株式会社（以下、三井化学）（共同実施）、国立大学法人京都大学（以下、京都大学）（再委託）、学校法人早稲田大学（以下、早稲田大学）（再委託）、国立大学法人北海道大学（以下、北海道大学）（再委託））

（1）一相系反応器モジュールの開発

シミュレーションにより触媒充填層内の反応液滞留時間分布について検討し、文献の通り、単純立方格子状→体心立方格子状→面心立方格子状と充填率が密になるほど滞留時間分布が小さくなることを明らかにした。この結果は 2019 年度から 2020 年度に検討した反応器内の温度分布と充填方法の関係と等しく、充填率を密にするほど反応時間や反応温度を精密に制御できることを示唆した。また、2021 年度までに開発した反応器内の温度変化を所定の値以内に制御する手法について、東京理化学にて今年度に製作した 3.7 cm(直径)×50 cm(高さ)のスケールアップした筒形反応器へ適用し、所定の範囲に温度変化を抑制できることを確認した。

（2）二相系反応器モジュールの開発

気液混合機構として高価なマイクロミキサーの代わりに、新たに安価で汎用性のある分散機構を開発した。当該分散機構を用いてケイ皮酸エチルの水素化反応を検討した結果、水素ガスを余すことなく使用できることがわかり、少生産量市場向け反応器モジュールにおいて、水素化反応での水素ガス使用削減に成功した。過酸化水素水を用いたアルコールの酸化反応（液液二相系反応）において、3.7 cm(直径)×30 cm(高さ)のカラムを用いて生産量 10.4 g h⁻¹を達成し、実験室レベル（数十～数百 mg h⁻¹）の生産から少生産量市場向け機能性化学品製造へのシームレスなスケールアップを実現した。一相系反応器モジュールの開発において昨年度までに開発した反応器内の温度変化を所定の値以内に抑制する手法が二相系反応器モジュールの設計にも適用可能かを検討した。その結果、二相系においても温度変化を十分に抑制できることをシミュレーション及び実験から明らかにした。また、少量スケールでの反応器モジュール連結化検討を開始し、前段反応副生成物の除去における課題が見いだされた。

（３）反応分離用モジュールの開発

反応分離用ゼオライト膜の開発では、エステル交換反応について AEI 型ゼオライトを用いたフロー型の膜反応器の構築を行った。酢酸メチルとイソプロピルアルコールあるいはイソブチルアルコールとのエステル交換反応において、試作した膜反応器を用いることで熱力学的平衡を超える収率を得ることに成功した。また、ゼオライト膜を触媒反応器の内部に設置できる構造の設計・試作を行い、G-lab モジュールに搭載した。反応分離用炭素膜の開発では、エステル化反応についてフロー型の膜反応器開発に取り組み、少生産量市場向け反応分離用モジュールの試作に向けたスケールアップの検討として膜の長尺化、膜本数を最大 10 倍まで増加させたモジュールを作製し、膜反応条件等を最適化することで炭素膜の脱水性能を向上させ、より少ない膜面積で反応転化率を平衡転化率より向上させることに成功した。

（４）モニタリング技術の開発

2021 年度に確立したモニタリングの原理技術の高精度化のため、三次元励起蛍光スペクトル法による反応関与物質測定は、有機溶媒による測定影響を低減した定量条件を見出し、試料液に混在する 2 種類の蛍光活性物質のスペクトル分別法及びオンライン測定原理を確立した。反応制御に関与する残留触媒等の金属不純物の測定は、レーザー照射 ICP 質量分析法では、吸収体を利用して反応液中の金属不純物を分離濃縮し、レーザー照射で気化して ICP 質量分析装置に導入することで、反応液中の白金族元素を ppb (10⁻⁹ g ml⁻¹) レベルの測定を数分以内に行える高感度・迅速測定法を確立し、実際のフロー反応の ppb レベルの極微量の溶出触媒の白金を定量可能にした。また、極微小液滴化 ICP 質量分析法では、有機溶媒試料液をドロップレット法により 10 ピコリットルレベルの極微小液滴化することで ICP 質量分析装置へ直接導入を可能とし、この極少量液中の 1 フェムトグラムレベルの極微量の白金を測定可能にした。

(5) スケールアップ検討

ナンバリングアップによるスケールアップ検討を行った。並列モジュール数の増加（10 器以上）に備えて、2021 年度までに検討したナンバリングアップ構造を 2 次元から 3 次元に拡張した。1 入力 3 出力あるいは 1 入力 4 出力の基本流路構造を繰り返す装置の最適設計問題を定式化し、ケーススタディを通してその有用性を確認した。また、ナンバリングアップ手法の実証に向けて反応系を選定した。以上により年度目標を達成した。

研究開発項目②「連続分離・精製技術の開発」

（実施体制：産総研、公立大学法人大阪 大阪公立大学（以下、大阪公立大学）（再委託）、京都大学（再委託）、国立大学法人広島大学（以下、広島大学）（再委託））

(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技術の開発」においては、反応器モジュールとの連結に必要なデバイスを試作し、自動制御可能なことを確認した。「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流動状態を制御する技術の開発」においては、これまでに開発した動的制御方式のデバイスと、連続液-液分離デバイスを連結した抽出試験を行い、液-液分離率 98%以上を達成した。また、動的制御方式のデバイスを用いることにより、流動状態を表す主要なパラメーターの内の 2 つが、その値の増大に対して、物質移動容量係数に極大点を与えることを見出した。「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」においては、少生産量市場向けモジュールの試作と各種デバイスのデータ取得と制御を可能とするソフトウェアを作成した。

(2) 連続濃縮分離技術の開発

ゼオライト膜については、試作した膜分離デバイスを用いて、温度 110~130℃、液流量 1 mL min⁻¹ 以下で、99%以上への溶剤の濃縮を達成した。これらの基礎データを基盤として、多管膜分離デバイスを設計・試作した。シリカ膜については、金属配位オルガノシリカ膜及びオルガノシリカ膜の細孔径制御技術と膜構造の最適化を図り、透過流束 8 kg m⁻² h⁻¹、分離係数 10,000 のメタノール選択透過膜を開発した。さらに、気体透過特性及び有機溶剤の分離特性を評価し、分離膜の細孔径評価法を開発した。連続抽出技術の開発で用いている混合溶媒を対象に、蒸留分離に求められる設計条件や運転条件をシミュレーションにより明らかにした。コンパクトな蒸留装置の設計指針を得るために、装置からのサンプル取得箇所を増やし、分離性能に関するデータを 2021 年度に引き続いて取得した。また、連続運転に必要なデバイスの設計を行った。

(3) 溶媒・ガス類の連続再生技術の開発

膜分離とコンパクトな蒸留装置による蒸留分離を組み合わせた連続再生プロセスのシミュレーションモデルを用いて、連続抽出技術の開発で用いている複数の混合溶媒を対象に、分離再生に必要なエネルギー消費量と回収率を評価し、混合溶媒種を変えることでエネルギー消費量が低減化できる可能性を明らかにした。また、有機溶媒が溶解した高圧二酸化炭素流体を対象に、2021年度までに開発した二酸化炭素分離デバイスを用いることで、65%から95%へ二酸化炭素が濃縮・分離可能な条件を見出した。

(4) スケールアップ検討

連続抽出技術の開発で用いている混合溶媒の膜分離デバイスによる濃縮を対象に、中生産量市場向けスケールに対応可能な膜面積をシミュレーションにより明らかにした。

研究開発項目③「合成プロセス設計技術の開発」

(実施体制:産総研、株式会社 Transition State Technology (以下、TS テクノロジー)、シオノギファーマ株式会社 (以下、シオノギファーマ)、三井化学、出光興産株式会社 (以下、出光興産)、エヌ・イー ケムキャット株式会社 (エヌ・イー ケムキャット)、東京応化工業株式会社 (以下、東京応化工業)、日本農薬株式会社 (以下、日本農薬)、株式会社日本触媒 (以下、日本触媒)、国立大学法人奈良先端科学技術大学院大学 (以下、奈良先端大学)、大阪公立大学、国立大学法人山口大学 (以下、山口大学)、国立大学法人東京工業大学 (以下、東京工業大学)、京都大学、岐阜薬科大学、中部大学、国立大学法人神戸大学 (以下、神戸大学))

(1) 合成経路探索技術の開発

連続精密生産プロセスに適した合成経路を設計するために、合成経路設計ソフトウェアの基幹5反応への対応を目指すため、反応部位特定のためのルーチンや、トランスフォーム変換スクリプトを開発した。また、合成経路設計ソフトウェアと連携する計算データベースのデータ蓄積、データ拡充のための自動計算システム基盤開発、社会実装を目指したユーザインターフェースの開発を実施した。さらに合成プロセス設計に向けて、各要素技術の駆動に必要なインプット情報と、駆動の結果として出力されるアウトプット情報を取りまとめて整理した。

(2) 触媒最適化設計技術の開発

不均一系触媒設計のためのデータベース構築に向けて、データベーススキーマ及びシステムの設計を完了し、また、プロトタイプ用のユーザインターフェースの開発を実施した。一部の触媒反応機構データの計算を実施し、それらの結果を収録した。さらに、機能性化学品製造用固体触媒の1つについて、触媒劣化要因を触媒評価実験によって明らかにした。触媒探索・最適化を効率的に実施するための高速分注システムの検討も開始した。

(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

探索・提案された合成反応経路候補を高速に検証するために、反応・分析一体型のスクリーニング装置を開発し、実際に提案された合成経路の検証が実施できることを明らかにした。また、高速検証及び反応条件最適化のためのソフトセンサー構築技術の検討・整備を実施した。

(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

反応速度論シミュレーションによる反応装置の概念設計技術の開発に取り組み、機械学習基盤の構築を完了した。また、機械学習のための計算-実験データ検証と、プロセスシミュレーション結果の検証により、バッチ実験との検証比較において反応回数における良好な結果を取得した。さらに、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を決定するために、反応器内の触媒充填方式と流体操作方式の相違がプロセス全体の性能に及ぼす影響について検討した。

4. 2 外部評価結果

①中間評価 (2021 年度)

中村正治京都大学教授を会長として分科会 (2021 年 9 月 14 日) が実施され、第 67 回研究評価委員会 (2022 年 1 月 26 日) にて以下の通り評価結果が報告された。

評価項目 平均値 素点 (各 3 点満点)

・ 事業の位置付け・必要性について	3.0
・ 研究開発マネジメントについて	2.6
・ 研究開発成果について	3.0
・ 成果の実用化に向けた取組及び見通しについて	2.6

総合評価

本プロジェクトで取り組むフロー合成は、触媒や反応開発に加え、反応装置や分析技術、分離精製の開発までを含めたシステムとするもので、日本の技術的な強みも生かせ、SDGs の観点からも社会的に大きなインパクトがある技術といえる。また本プロジェクトで、ハイレベルに具体的な数値を設定した開発目標は、想定以上の成果が得られており、研究も計画以上に進んでいる。また、研究体制は優秀な研究開発者を集め、実行性の高い研究グループが組織され、集中研でアカデミアと複数の企業が協働する体制ができている点も評価できる。

今後は、対外的なアピールの為に、NEDO 内外のプロジェクトとの連携や情報の発信等の強化を図るとともに、反応・分離精製を組み合わせた一貫通貫の技術デモンストレーション等にも工夫頂き、技術で勝ってビジネスで負けることのないよう、これまで以上に強固な産学官の連携体制を図っていくことを期待する。

4. 3 実績推移

	2019 年度	2020 年度	2021 年度	2022 年度
需給会計（百万円）	289	425	632	1,200
特許出願件数（件）	1	2	6	2
論文発表数（件）	6	8	13	8
学会・フォーラム等（件）	17	13	10	15

2022 年度実績は年度末見込み。

5. 事業内容

プロジェクトマネージャー（PMgr）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の企画・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。

また、学校法人中部大学 山本 尚教授をプロジェクトリーダーとして、以下の研究開発を実施する。

5. 1 2023 年度事業内容

研究開発項目①「高効率反応技術の開発」

本研究開発項目では、機能性化学品の連続生産に必要な反応を行うための反応・触媒開発と反応器モジュールの開発を行う。

I. 反応・新触媒の開発（実施体制：産総研、東和薬品、富士フイルム、東京大学、クミアイ化学工業（共同実施）、田辺三菱製薬（共同実施）、岐阜薬科大学（再委託）、中部大学（再委託））

（1）連続生産に適した反応の開発

2022 年度までの検討をもとに、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、可能な限り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）連続精密生産に適した触媒反応の開発を継続して行う。具体的には、これまでに開発した触媒反応の基質適応範囲を広げると共に、収率 90%に満たない反応の改良を行う。また、芳香族ニトロ化反応等を含めた連結反応、アリーラルケン合成反応の展開として酸化的条件でのクロスカップリング反応等を検討する。さらに、ターゲット化合物を用いた、多段階の連結反応の検討を行う。

（2）連続精密生産に適した不均一系触媒の開発

2022 年度までに検討を行った反応の中で、収率 90%以上で進行することを見出した反応について触媒の改良を進め、高活性化（高い空間速度での高収率達成）、長寿命化（高い収率

を維持した状態での触媒回転数向上)を行い、150 時間以上連続運転可能な触媒の開発を 2022 年度までを含めて 10 種以上行う。

II. 高効率反応器モジュールの開発（実施体制：産総研、東京理化学器械、三井化学（共同実施）、京都大学（再委託）、早稲田大学（再委託）、北海道大学（再委託））

（1）一相系反応器モジュールの開発

無し。

（2）二相系反応器モジュールの開発

2022 年度までの検討をもとに、多段階反応におけるモジュール連結に関する課題を明らかにし、少生産量市場向けモジュールにおいて反応の連結化を確立し、様々な反応形式に対応可能なモジュール連結の実現を目指す。また、二相系における対流及び伝熱の促進を考慮した反応器モデルを構築し、精度の高い設計手法を提案する。その提案した手法について実験的な検証を行う。

（3）反応分離用モジュールの開発

反応分離用ゼオライト膜の開発においては、エステル化反応及びエステル交換反応について、膜反応器の運転条件（原料流速、反応温度、膜面積等）が収率及び空時収量に与える影響について検討を行う。また、分離膜反応器を搭載した G-lab モジュールの有用性を実証する。反応分離用炭素膜の開発においては、エステル化反応について少生産量市場向け反応分離用モジュールとして、炭素膜を搭載した大型化モジュールを試作し、脱水膜モジュールの機能や有用性を確認する。また、アミド化反応等の新たな反応系についても、エステル化反応で得られた知見を活かして、炭素膜を用いた反応転化率向上効果の検討を行う。

（4）モニタリング技術の開発

反応関与物質については、各物質の蛍光特性の差違を基にした判別法及び反応液試料導入部等を小型化した分析装置を開発し、三次元励起蛍光スペクトル法による連続モニタリング技術を確立する。反応制御に関与する残留触媒等の金属不純物については、反応液試料のオンライン導入及び金属検出の安定化を図り、ICP 質量分析法による反応液中の金属不純物の連続モニタリング技術を確立する。

（5）スケールアップ検討

開発したスケールアップ手法の有用性を評価するための連結フロー並列化システムを対象とした実証実験に取り組む。その際、同システムの設計を支援するソフトウェアのプロトタイプも開発する。また、並列化されたモジュールの流量分布を少数のセンサーの計測情報より推定する監視手法を開発する。

研究開発項目②「連続分離・精製技術の開発」

(実施体制：産総研、大阪公立大学(再委託)、京都大学(再委託)、広島大学(再委託))

本研究開発項目においては、「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」の各種基盤技術及び「スケールアップ技術」の開発を行う。

(1) 連続抽出技術の開発

反応器モジュールとの連結に必要なデバイス等の改良を行い、少生産量市場向け抽出・分離モジュールの試作、改良を行う

(2) 連続濃縮分離技術の開発

多管膜分離デバイスを組み込んだゼオライト膜分離モジュールを試作し、濃縮分離を検討する。シリカ膜の細孔径評価法をブラッシュアップし、有機溶剤分離膜の高性能化を図る。連続運転が可能なコンパクトな蒸留モジュールを試作し、連続運転を実施する。混合溶媒の流量や組成等の条件が変化した場合の蒸留分離への影響を明らかにする。

(3) 溶媒・ガス類の連続再生技術の開発

開発されるモジュール情報を取り込み連続再生プロセスのシミュレーションモデルの改良を行うとともに、モジュール性能を活かした連続再生プロセスの運転条件を明らかにする。高圧二酸化炭素の分離回収においては、抽出工程からの排出液に即した濃縮・分離を検討する。

(4) スケールアップ検討

中生産量市場向けスケールでの膜分離やコンパクトな蒸留装置の並列化や多段化の影響をシミュレーションにより明らかにする。

研究開発項目③「合成プロセス設計技術の開発」

(実施体制：産総研、TS テクノロジー、シオノギファーマ、Pharmira 株式会社(以下、ファーマラ)、三井化学、出光興産、エヌ・イー ケムキャット、東京応化工業、日本農薬、日本触媒、奈良先端大学、大阪公立大学、山口大学、東京工業大学、京都大学、岐阜薬科大学、中部大学、神戸大学)

当該項目では、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。実施の際は研究開発項目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

(1) 合成経路探索技術の開発

合成経路の設計に要する時間を現行の 1/5 の期間(3 ヶ月間程度)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や要素技術の検証を実施する。2022 年度に明確化した技術課題に対して、各機関が連携して課題解決に取り組みながら、各種計算手法の半自動プログラムの開発、基幹 5 反応、特にアミド化反応や水素化反応等を中心に計算データの蓄積、合成プロセス設計システムの構想・基本設計等を進める。

(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及び固定化触媒をデジタル技術の支援によって探索するための技術開発を推進する。具体的には、不均一系触媒設計のためのデータベース構築に向けて 2022 年度に実施したデータベーススキーマ及びシステムの設計をもとに、不均一系触媒反応の計算データの拡充や、触媒劣化要因を克服する触媒設計と実験による評価、触媒探索・最適化の効率化のためのハイスループット触媒検証技術の開発等を推進する。

(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関する要素技術確立に向けて、2022 年度に引き続き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。また、反応解析システムをモデル反応系に適用し、動作検証・評価を行うとともに問題点を明らかにし、装置の改造を進めるなど要素技術の検証を実施する。さらに、多様な反応系に対応するため複数システムの整備を進める。

(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

連続精密生産の設計のため、2022 年度に引き続き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、機械学習等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。生産装置設計における設計パラメーターの最適化技術、反応流体制御シミュレーションとの連携技術の開発及び流通式反応器の最適形状の探索手法を検討することで、要素技術の検証を実施する。

5. 2 2023 年度事業規模

委託事業

需給勘定

1,283 百万円（継続）

※事業規模については、変動があり得る

6. 事業の実施方式

研究開発項目③に関しては、2022 年度に公募を行い継続事業である研究開発項目①、②に追加した。2023 年度からシオノギファーマの再委託先としてファーマを追加する予定である。また、研究開発項目①-Ⅱに関しては、2022 年度に産総研の再委託先として北海道大学を追加した。

6. 1 実施体制

経済産業省

↓ 運営費交付金

NEDO 委託事業の公募・審査・採択

↓ 委託

委託事業者

6. 2 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。

7. その他重要事項

(1) 評価の方法

NEDO は、技術的及び産業技術政策的観点から、研究開発の意義、目標達成度、成果の技術的意義及び将来への波及効果等について、技術評価実施規程に基づき、プロジェクト評価を実施する。外部有識者による中間評価を 2023 年度、事後評価を 2026 年度に実施し、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、前倒しする等、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。

(2) 運営・管理

NEDO は、主としてプロジェクトリーダーを通して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。具体的には、プロジェクトリーダー、委託先機関等からのヒアリングにより、開発目標に対する成果状況等の報告を受け、運営管理に反映する。また、優れた研究成果を上げるために、研究加速についても弾力的に対処する等予算の効果的配分に努める。さらに、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。

(3) 複数年度契約の実施

委託先に対して複数年度の契約を行う。

(4) 継続事業に係る取扱いについて

研究開発項目①及び②の委託先は、2019年度以降変更はない。2022年度に産総研の再委託先として北海道大学を加えた。

(5) 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。

(6) 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。

(7) 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。

(8) 技術動向調査の実施検討

2023年度に本研究開発に資するための、技術動向調査の実施について検討する。

8. スケジュール

2023年3～8月 中間評価分科会、研究評価委員会（予定）

2023年7～12月 技術推進委員会（予定）

9. 実施方針の改定履歴

2023年2月 制定

(別紙) 2023 年度「機能性化学品の連続精密生産プロセス技術の開発」実施体制図
 研究開発項目③の追加公募により採択された実施者を加え、一体で運営する。

