

2024 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°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。

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

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」

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 2023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。2022 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、アルコールからカルボン酸への酸化反応、アルケンからエポキシドへの酸化反応、ニトリルから 2 級アミンへの選択的変換反応、トリ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。特に、連続トリペプチド合成では適用範囲を大きく拡大し、またこれまで大きな課題として挙げていた溶解性の問題を TAG の使用により改善できることを明らかにし、ペンタペプチド合成を達成した。さらに、芳香族ニトロ化合物のアミンへの水素化反応とエポキシド開環の連結反応等を開発した。

(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、アルコールからカルボン酸への酸化反応、アルケニルアリールへの変換反応、ビアリールへの変換反応等において150 時間を超える連続運転を達成した。3-フェニルプロペン類のエポキシ化反応では、芳香環上の置換位置に連動して収率と原料転化率が変化することがわかった。また、芳香族ニトロ化、脱水的アミド化、エポキシドのアミンによる開環反応に有効な6属元素修飾型複合金属酸化物触媒を開発した。さらに、各種の炭素-炭素結合生成反応に適用できるカチオン錯体固定化ヘテロポリ酸/シリカ複合体触媒を開発した。さらに、新たな白金族の固体担持前駆体 Pd-80 の開発に成功し、Pd-80 を利用して Cordierite 担持触媒を開発した。

Ⅱ. 高効率反応器モジュールの開発(実施体制:産総研、東京理化学器械株式会社(以下、東京理化学器械)、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

無し。

(2) 二相系反応器モジュールの開発

2023 年度はこれまで開発してきたフロー反応を用い、少生産量市場向け反応器にて反応の連結をすべく、連結における課題を明らかにし解決してきた。一相系反応であるアルドール反応と1,4-付加反応を連結する場合、前段のアルドール反応で必須のアルコール系溶媒(エタノール)が後段の1,4-付加反応を阻害してしまうため、反応間にアルコールを除去する機構(ミキサー&セトラ)を導入した。その結果、後段の1,4-付加反応が問題なく進行し、連結反応において10 g/h以上の生産量を見込めることがわかった。現在、一相系反応のニトリル化と二相系反応である水添反応の連結による1級アミン合成を試みている。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した。また、提案した手法について実験的な検証を行い、構築モデルの妥当性を確認した。

(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した。その結果、運転条件を変化させ、反応系内で生成した副生成物(水あるいはアルコール)の除去率を制御することで、膜反応器における収率及び空時収量を制御可能であることを示した。反応分離用炭素膜の開発においては、少生産量市場向け反応分離用反応器モジュールとして、

100 本以上の中空系炭素膜を充填した大型化膜デバイスを試作し、エステル化反応への適用を検討した。2022 年度までに得られた知見を活かして膜反応条件等を最適化することにより、効率良く反応系中から脱水を行い、目的とする生産量の達成が可能であることを確認した。

(4) モニタリング技術の開発

反応関与物質のモニタリング技術については、三次元励起蛍光スペクトルの差異を基に原料物質等を判別する方法を開発した。また、高蛍光強度の反応関与物質の濃度測定に不可欠な試料希釈を広範囲・高精度に行える小型希釈装置を開発し、連続モニタリング技術を確立した。反応制御に関与する残留触媒などの金属不純物のモニタリング技術は、連続測定のための試料導入部の開発を行い、レーザーアブレーション法による気化導入法に適した反応液の連続導入の原理装置を試作し、また、微小液滴導入法の液量を低減するなどして安定化し、さらに、質量分析計の検出信号取得の欠落を防ぐ技術を開発した。また、これまで開発した分析技術及び知見を基に、チタン触媒のフロー反応系での触媒溶出挙動を定量的に明らかにした。

(5) スケールアップ検討

反応器モジュールを並列化する「ナンバリングアップ」により、生産量を増加するスケールアップ方法について検討している。本年度は、正常時に等流量分配を達成し、異常時にその検出性能を最大化するように、流体分配装置の流路抵抗及びセンサー位置を導出する設計を支援するアプリを開発した。さらに、連結フロー反応プロセスをナンバリングアップするため、開発したアプリを用いて流体分配装置を設計し、分配装置の製作に着手した。

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の動作確認を実施し、改良すべき点を明らかにした。また、様々なマイクロ混合デバイス・抽出時間で抽出試験を行い、混合状態の制御により、1 秒程度の短時間で抽出が完結することを明らかにした。「非相溶の液体間で短時間で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デバイスを組み込んだ少生産量市場向けモジュールを試作し、フロー反応と連結した抽出・分離に成功した。また、各種パラメータをインライン方式で実測し、物質移動容量係数の決定と線速度の影響を明らかにした。「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、昨年度試作したモジュールとフロー反応との連続化により、反応収率 90%以上、抽出率 95%を達成した。

(2)連続濃縮分離技術の開発

ゼオライト膜については、2022 年度試作した多管膜分離デバイスを組み込んだ膜分離モジュールを試作した。また、抽出工程からの排出液に即した濃縮分離の検討を開始した。シリカ膜については、金属配位オルガノシリカ膜及び架橋型オルガノシリカ膜の細孔径制御技術、化学的処理による親和性制御によりメタノール透過率 7×10^{-7} mol/(m² s Pa)、分離係数 >4000 以上を得た。さらに、メタノール系有機溶媒混合系の浸透気化分離特性が、溶解拡散モデルで予測可能であることを明らかにした。各種デバイスを改良し、連続運転が可能なコンパクトな蒸留モジュールを試作、連続運転を実施した。連続抽出技術の開発で用いている混合溶媒を対象に、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のエネルギー消費量への影響をプロセスシミュレーションにより明らかにした。

(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の情報を取り入れ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い、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、抽出溶液のみから溶媒を回収する条件と抽出溶液と抽残液から溶媒を回収する条件、さらに、混合溶媒からの溶媒の分離・回収の順番を変えた条件が、エネルギー消費量、コスト、二酸化炭素排出量に及ぼす影響をシミュレーションにより評価し、プロセス全体で効率化が図れる条件を明らかにした。また、連続抽出技術の開発で用いてい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溶液に即した濃縮・分離を検討し、高圧下で二酸化炭素が 65%から 95%へ濃縮・分離され、その二酸化炭素中に被抽出化合物がほとんど残存していないことを明らかにした。

(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コンパクトな蒸留装置での分離を対象に、中生産量市場向けスケールの処理量に対応するための必要なモジュール数を明らかにした。

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)、Pharmira 株式会社(以下、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

合成経路探索技術の開発では、創出された合成経路の遷移状態自動探索・自動計算システム構築を進めた。また、遷移状態計算データベース(TSDB)から合成経路創出用の Transform を作

成するためのエディタに加え、順反応 Transform を自動作成する機能の開発を進め、合成経路創出技術とデジタルスクリーニング技術の連携強化に成功した。さらに、設計された合成経路を実験によって 1 次検証を実施するための自動合成装置を導入し、デジタルスクリーニング結果に基づいて自動合成装置を駆動させるシステムの構築に成功した。

(2) 触媒最適化設計技術の開発

触媒最適化設計技術の開発では、DX 支援型不均一系触媒設計に向けたデータベース CATRDB を設計し、インターフェイス開発や不均一系触媒データの追加など、データベースの機能拡張を図った。設計された不均一系触媒を実験による評価、触媒探索・最適化を効率化するためのハイスループット触媒検証装置を導入し、触媒活性評価の実施と計算化学との連携を進めた。さらに、DX 支援によって設計された不均一系触媒を、化学合成によって実現する触媒合成技術の開発に取り組み、均質な触媒活性部位を有する新規メソポーラス有機シリカの合成に成功した。

(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

合成経路候補の高速検証技術の開発では、昨年度開発した反応・分析一体型のスクリーニング装置を用いて、基幹 5 反応の一つの反応速度パラメータを取得し、計算化学によるデータとの検証比較を行った。開発した装置に過渡流量法を適用して、反応速度検証の高速化が可能であることを示した。さらに、これまで手動で行われていたドロップレット発生を自動で実行するドロップレット自動発生装置を新規開発し、ドロップレットのインライン IR 分析による定量評価技術の開発にも成功した。

(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

生産装置設計技術の開発においては、デジタルスクリーニングより得られた経路情報を用いる反応速度論シミュレータを開発し、エネルギーダイアグラムだけでは評価困難であった反応時間と生成物比率の定量的なデータの可視化に成功した。また、固体触媒を用いた水素化反応における気液固系触媒反応器の概念設計を実施し、反応器形状の相違や同じ振動 Reynolds 数条件下でプロセス性能を比較する技術の開発にも成功した。

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気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。

②中間評価(2023 年度)

林 雄二郎東北大学教授を会長として分科会(2023 年 6 月 30 日)が実施され、第 74 回研究評価委員会(2023 年 8 月 8 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)

1. 意義・アウトカム(社会実装)達成までの道筋
 - (1) 本事業の位置づけ・意義 2.7
 - (2) アウトカム達成までの道筋 3.0
 - (3) 知的財産・標準化戦略 2.6
2. 目標及び達成状況
 - (1) アウトカム目標及び達成見込み 2.4
 - (2) アウトプット目標及び達成状況 2.9
3. マネジメント
 - (1) 実施体制 2.7
 - (2) 受益者負担の考え方 2.9
 - (3) 研究開発計画 2.9

4.3 実績推移

	2019年度	2020年度	2021年度	2022年度	2023年度
需給会計(百万円)	289	425	632	1,200	1,283
特許出願件数(件)	1	2	6	2	4
論文発表数(件)	6	8	13	8	8
学会・フォーラム等(件)	17	13	10	15	18

2023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 2024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、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

2023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、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。具体的には、アルケンからジオールへの変換反応、アルデヒドからエステルへの変換反応、固定化光触媒による環化反応等を検討する。さらに、医薬品や農薬、有機電子材料等をターゲット化合物に用い、研究開発項目①-Ⅱ、②とも連携し多段階連結反応の実証を開始する。

(2)連続精密生産に適した不均一系触媒の開発

2023年度までに引き続き、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)し、150時間以上連続運転可能な触媒の開発を行う。また、ビアリールへの変換反応、アルキニルアリールへの変換反応等では、触媒を改良し基質適応範囲の拡大を行う。さらにオリゴ

ペプチド合成では、N-末端が保護されたエステル化用不均一系触媒を検討する。さらに、これまでに開発した連続合成用不均一系触媒のサンプル提供を行い、連続合成の適用範囲拡大を図る。

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

2023年度の反応連結の検討をもとに、二相系反応を含む種々の連結反応を検討し、少生産量市場向け反応器モジュールを連結することで、連結反応においても10 g/h以上の生産量を達成することを目標とする。また、実際の医薬品をターゲットとして、少生産量市場向け反応器モジュールを用い10 g/h以上の生産量を目標として、二相系反応を含む連結反応の検討を行う。2023年度までに提案した二相系反応器設計モデルは温度を数Kの範囲で厳密に制御することを前提に設計してきた。2024年度はそのモデルを拡張し、より大きな温度変化(≥ 10 K)が許容できる系についての設計手法を確立し、有用性を検証する。さらに、二相系反応器の上市に向け、市場調査を開始する。

(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、エステル交換についての膜反応器設計論を構築する。また、これまでに開発した複数種類のゼオライト膜を用いて、新たな反応系の開拓を進める。反応分離用炭素膜の開発においては、エステル化反応の生産量の増加に向けて、複数の反応分離用炭素膜モジュールを連結した多段型の膜反応器の試作を行い、膜反応器の運転条件が収率等に与える影響について検討を行う。

(4)モニタリング技術の開発

2023年度までに開発した連続モニタリング技術を基に定量性の向上を図る。反応関与物質のモニタリングについては、希釈等も含む試料導入部及び三次元励起蛍光スペクトル解析技術を高精度化するなどして、測定妨害の低減及び成分判定性能の向上を図る。反応制御に関与する残留触媒などの金属不純物のモニタリングについては、反応液の連続導入装置の安定性及び反応液の導入効率の向上を図り、金属不純物の測定性能の向上を図る。

(5)スケールアップ検討

2023年度に引き続き、製作した流体分配装置を用いて連結フロー反応プロセスをナンバリングアップしたシステムを構築し、提案する手法の少生産量市場向け反応器モジュールへの適用可能性を検証する。さらに、単一のみならず複数のモジュールで閉塞等の異常が発生する場合のモジ

ジュール間の流量分布を推定する手法を開発する。

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

前段の反応器モジュール、また後段の濃縮分離との連結に必要なデバイスの改良、運転条件の検討を行い、引き続き少生産量市場向け抽出・分離モジュールの改良を行う。さらに、技術の普及を加速するため、試作したスラグ発生デバイス、液-液分離デバイスに対しPJ内外での試用を開始する。

(2)連続濃縮分離技術の開発

ゼオライト膜については、試作した膜分離モジュールを用いて、抽出工程に即した排出溶液の濃縮分離について、操作条件の影響を明らかにする。シリカ膜については、分離層細孔径及び親和性制御、及び膜断面ナノ構造制御による膜透過特性の検討を行う。さらに、前年度に引き続き膜透過モデル化を検討する。コンパクトな連続蒸留モジュールの開発については、安定運転や連続抽出モジュールとの連続化を検討する。

(3)溶媒・ガス類の連続再生技術の開発

開発している膜分離やコンパクトな蒸留の情報を取り込み溶媒連続再生プロセスのシミュレーションモデルの改良・プロセス評価を行い、溶媒種がプロセス性能に及ぼす影響を明らかにする。高圧二酸化炭素の分離回収においては、引き続き抽出工程からの排出液に即した濃縮・分離の検討によりモジュールの試作・改良を行う。

(4)スケールアップ検討

シミュレーションを用いるなどして、中生産量市場向けスケールに向けた各種デバイスの設計を検討する。

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、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

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を可能とする生産プロセス設計システムの実現に向けて、合成経路創出と遷移状態探索・計算システムを連結した合成経路探索システムの開発を行う。また、製造プロセス開発を可能とするシステムを確立することを目指して、デジタル・実験の各要素技術の連結と部分的連動検証を進める。

さらに、複数の候補化合物に対して、合成経路創出・デジタルスクリーニングにより提案された合成経路について実験による検証も実施する。合成経路創出・デジタルスクリーニング技術の社会実装に向けて、PJ内外から開発技術の評価を実施するためのインターフェイスの構築を進める。

(2) 触媒最適化設計技術の開発

DX 支援型不均一系触媒設計に向けて、触媒データベース CATRDB の遷移状態基礎データを拡充させ、また計算化学と実験化学の連携による触媒設計技術の有用性を示す。さらに DX 支援によって設計された不均一系触媒を化学合成によって実現する触媒合成技術開発として、均質な活性部位を有する触媒ラインナップ拡充と、基幹5反応を中心に触媒活性評価を実施する。

(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

デジタルスクリーニングにより提案された合成経路の高速検証技術を実現するために、ソフトセンサー技術による反応検証技術の開発を進める。また、反応・分析一体型のスクリーニング装置を活用して、反応の検証事例を積み重ねる。

(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

導出した新規合成経路の有用性はプロセスシミュレータによって評価するが、そのためには事前に反応器シミュレーションが必須である。それをマイクロリアクターなどから得る反応速度データと反応速度論シミュレータによって実施し、合成経路創出・デジタルスクリーニングと統合した検討を行い、本プロジェクトの目的である設計の短納期化データの取得や、短納期化に向けて改善が望まれる設計ステップの洗い出しなど実施する。

5. 2 2024 年度事業規模

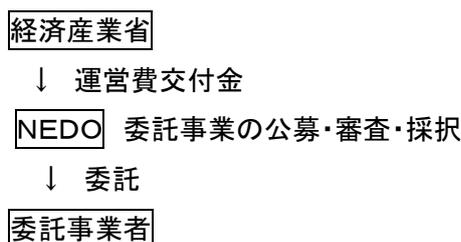
委託事業

需給勘定 1,180 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

6. 1 実施体制



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、終了時評価を 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 年度以降変更はなかったが、2022 年度に産総研の再委託先として北海道大学を加えた。また、2023 年度で東和薬品との契約は終了する。

研究開発項目③においては、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 年度にはシオノギファーマの再委託先としてファーミラを追加した。2024 年度はファーミラがシオノギファーマに吸収合併されるため、業務を移管する。

(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

2023年度に本研究開発に資するための、技術動向調査を実施した。

8. スケジュール

2024 年 7～12 月 技術推進委員会(予定)

9. 実施方針の改定履歴

2024 年 2 月 制定

(別紙)2024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。

