

フロー式反応装置の作製とそれを用いた合成に関する研究(第2報) 自作・改良が可能な積層流路ミキサーの作製と評価

中居 直浩*
NAKAI Naohiro*

滋賀県工業技術総合センターでは、県内事業者がマイクロリアクタについて、相談・装置試作・実験ができる環境を整えるべく、ノウハウ蓄積を進めてきた。多様なニーズに対応できる装置として、汎用的な切削技術を用いてユーザーによる作製・改良が可能な積層流路ミキサー（Stack Layer Mixer, SLMixer）を作製した。SLMixerを用いることで、攪拌槽型反応器（CSTR）のマイクロリアクタが作製できることが明らかとなった。作製したSLMixerの攪拌性能をVilleraux-Dushman反応を用いて評価したところ、バッチ式以上となることが分かった。さらに、流体解析を行ったところ、Villeraux-Dushman反応を予測できる可能性があることが分かった。加えて、SLMixerを用いて benzyl acetate 合成、1-methyl-3-*p*-tolyltriazene 合成のフロー化ができることが分かった。

1 はじめに

化学反応装置には、回分式（バッチ式）と連続式（フロー式）があり、双方が化学製品の生産に利用されている。合成法としてバッチ法とフロー式を比較すると、環境負荷、効率、安全性で、フロー式が優れており、『持続可能な社会』に向けて、フロー式を用いる有機合成が次世代の合成の担い手として注目を集めている¹⁾。フロー式リアクタには、管型反応器（PFR）と攪拌槽型反応器（CSTR）の2種類の方式があり、用途に応じて使い分けられている（図1）。

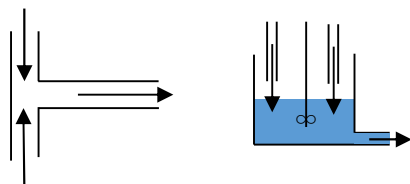


図1 PFR（左）とCSTR（右）の模式図

小型のフロー式反応装置をマイクロリアクタと呼ばれている。マイクロリアクタは、小型という構造上、攪拌性能、熱伝導性能に優れているとされる。加えて、生産・開発の省力化、省スペース化、安全性の向上、柔軟な生産量、バッチ生産よりも高精度な反応時間・反応温度の制御による高収率化、高純度化が期待される次世代の合成装置であり、製薬メーカー、化学メーカーを中心に欧米中で積極的な導入が計られている。

一方で、国内メーカーへの導入は、一部の企業を除いて、これからという状況であり、県内企業の競争力強化のため、マイクロリアクタが普及しやすい環境を整備する必要がある。

そこで、本報告では、従来から知られている複数の板材を積層して作製できるプレートリアクタ²⁾を参考に、汎用的な切削技術を用いてユーザーによる作製・改良が可能な積層流路ミキサー（Stack Layer Mixer, SLMixer）を作製し、評価と合成を行った。流路の方式は比較的閉塞しにくいとされるCSTRとして、汎用的なマイクロリアクタの作製を

目指した。なお、流路を閉塞させてしまっても分解洗浄ができる構造とした。

2 フロー式反応装置SLMixerの作製

本稿で作製するSLMixerのイメージを図2に示す。また、各部の材料や機能を表1に示す。SLMixerの作製は、フリス盤（平岡工業株式会社製、MS-SCV）、ボール盤（株式会社吉田鉄工所製、YD2-55）を用いて行った。前述のハウジングとレイヤーをネジで圧着することで、SLMixerを作製した（図3）。

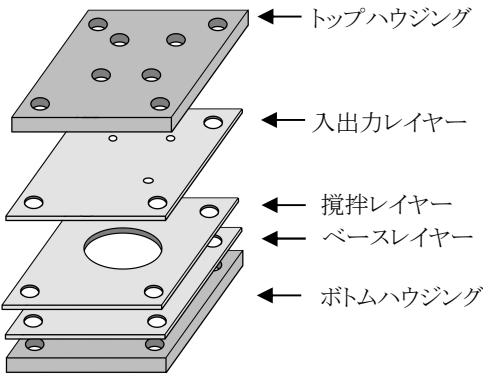


図2 積層することで流路を形成するSLMixerの設計概念

表1 SLMixerの各部の材料と機能

部位名称	材料	機能
トップハウジング	A6061 Al合金	レイヤーの圧着、 フィッティングの固定
入出力レイヤー	PTFEシート	入出力の数、 位置を指定
攪拌レイヤー	PTFEシート	流体の攪拌
ベースレイヤー	PTFEシート	ボトムハウジングの保護
ボトムハウジング	A6061 Al合金	レイヤーの圧着、 加熱・冷却部位

作製したSLMixerは4つの入出力、1.7 mm直径の温度プローブ用の貫通孔を備える。内部に直径16 mmの攪拌

*有機材料係

レイヤーを有するCSTR方式とした(図4)。攪拌レイヤーの積層枚数を変更することで、内部体積の変更ができる。

入出力の接続は株式会社ワイエムシ製のコネクタ1/16インチPEEK製(YMC-P-0002)、フェラル1/16インチPTFE製・GF(YMC-P-0012)、PTFEチューブ(外径1/16インチ・内径0.5mm、YMC-P-0025)を用いて行った。作製したSLMixerにエタノールを室温で通液したところ、リークは確認できなかった。また、攪拌レイヤーに攪拌子を設置することで、マグネチックスターラーを用いて1700 rpmでの攪拌が可能であった。

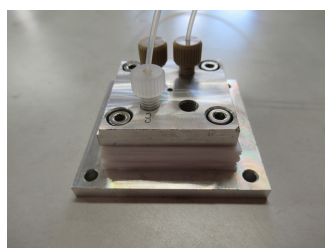


図3 SLMixerの外観

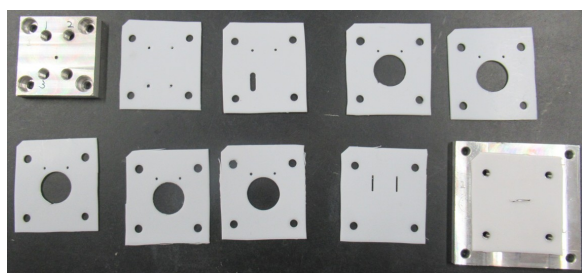


図4 分解したCSTR方式のレイヤーを備えたSLMixer

3 実験

3.1 作製したフロー式反応装置の性能評価

作製したSLMixer 2.0の性能評価を行った。攪拌性能の評価は、Villermux-Dushman反応(VD反応)を利用した手法⁵⁾と流体解析にて行った。

3.1.1 VD反応を用いた攪拌性能評価

2液の混合性能を評価する手法として、Commenceらにより提案されたVD反応を用いる手法が知られている³⁾。本手法は、プロトンイオンを含む水溶液(A液)と過ヨウ素酸イオンとヨウ化物イオンを含むホウ酸緩衝液(B液)を用いて行われる。同体積のA液とB液を混合すると、図5に示す反応が起こるとされる。図5aが高速な中和反応で、図5bは中和反応より遅い酸化還元反応である。適切に濃度調整がなされたA液とB液を混合すると、プロトンイオンが中和反応で消費され、残ったプロトンイオンが図5bの酸化還元反応で消費される。発生したヨウ素分子により図5cの付加反応により353 nmに吸収を有するI₃が生成され分光光度計で検出・定量がなされる。このとき、2液の混合が早いほど、中和によるプロトンイオンの消費が多くなり、着色が少

なくなるため、吸光度から攪拌性能を推定することができる。

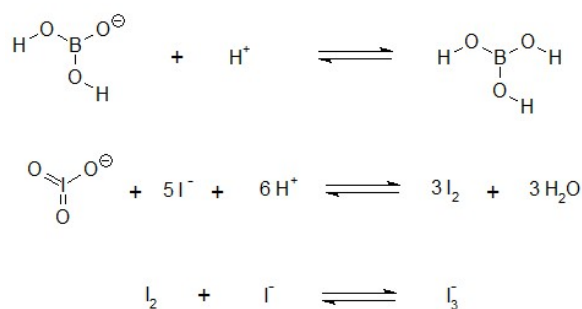


図5 VD反応を用いた攪拌性能評価における化学反応

本稿では、Commenceらが提案した濃度条件³⁾を参考にA液:[H⁺] = 0.02 mol/L, B液:[KI] = 0.016 mol/L, [KIO₃] = 0.003 mol/L, [NaOH] = 0.045 mol/L, [H₃BO₃] = 0.045 mol/Lの溶液にて、評価を行った。

図6に装置の構成を示す。2台のシリンジポンプ(株式会社ワイエムシ製、YSP-101)をSLMixerに接続し実験を行った(図6)。反応液は双方とも1.0 mL/minにて送液しマグネチックスターラーの回転数を変化させて実験を行った。SLMixerの攪拌レイヤーの積層数は2, 3, 5枚とした(攪拌槽の体積は、それぞれ0.4 mL, 0.6 mL, 1 mL)。得られた液を分光光度計(株式会社島津製作所製、UV-3100PC)にてスリットを2 nm, 走査範囲を300-400 nmとして測定した。得られた353 nmにおける吸光度を用いて評価を行った。攪拌性能の指標となる攪拌時間(mixing time) t_mは、式(1)から算出を行った³⁾。

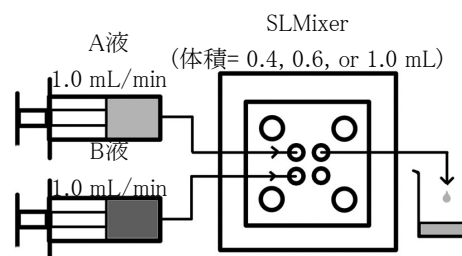


図6 VD反応を用いたSLMixerの攪拌性能評価

$$t_m = 0.33 \frac{A}{I} [\text{H}^+]^{-4.55} [\text{KI}]^{-1.5} [\text{KIO}_3]^{5.8} [\text{NaOH}]^{-2} [\text{H}_3\text{BO}_3]^{-2} \quad (1)$$

バッチ式の攪拌性能は、同一体積のA液とB液を使用して行った。ビーカー(100 mL)に直径2.5 mm、長さ7 mmの攪拌子を加え、A液を加えた。500 rpmで回転させながら、加えたA液と同体積の同体積のB液を一度に加えて得られた液を分光光度計にて同様に評価した。

3.1.2 流体解析を用いたSLMixerの攪拌性能の評価

OpenFoam 9のinterMixingFoamソルバを用いてSLMixerのシミュレーションを行った。高さ2 mm、直径16 mmの円柱に2つのインレット、1つのアウトレットをつけたモデルを用いた(図7)。モデルにおいて、2つのインレットから水をそれぞれ1 mL/minで導入し、1つのアウトレットから吐出する

シミュレーションを行った。2種類の流体は表示上、赤と青の色をつけ、攪拌の様子が確認できるようにした。なお、インレット1（青）から導入される水の濃度を0、インレット2から導入される水の濃度を1（赤）と表現し、両者が均等に混ざると0.5（灰色）となるようパラメータを設定した。なお、拡散定数を0として液の力学的な運動による混合のみを考慮した。中心から直径10 mm、底面から1 mmの円柱領域をMultiple Reference Frameによる回転領域として定義した。直径12 mm、高さ1 mmの領域は、メッシュを細分化して実施した。

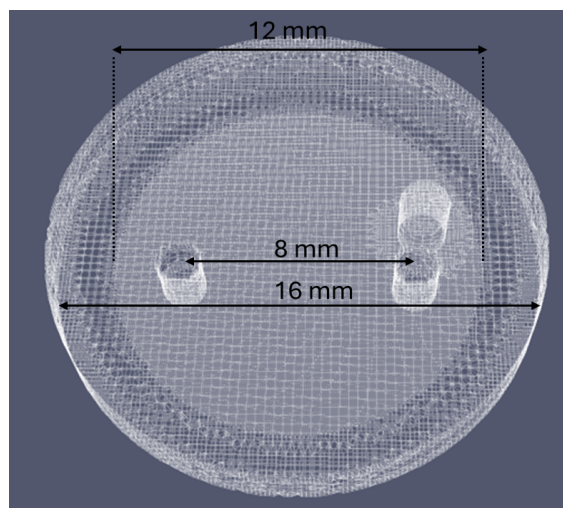


図7 CSTR方式のSLMixer 1.0評価用モデル

3.2 SLMixerを用いた合成反応

エステル (benzyl acetate) 合成とトリアゼン(1-methyl-3-*p*-tolyltriazene)合成を行い、SLMixerの適用範囲の評価を行った。

3.2.1 Benzyl acetate 合成

図8に装置の構成を示す。攪拌槽の体積が1.0 mLのSLMixerをホットスターラー上に設置し、熱電対を差し込んだ。SLMixerに2つのシリンジポンプを接続し、2つのシリンジポンプにacetic anhydride (和光純薬工業株式会社製、特級) とbenzyl alcohol (和光純薬工業株式会社製、特級) をそれぞれ充填した。送液前にホットスターラーを加温し、300 rpmにて攪拌した。熱電対で一定温度のなったのを確認後、試薬の送液を同時に開始した。試薬は、benzyl alcoholとacetic anhydrideを各0.5 mL/min、または、各0.1 mL/minにて送液した。

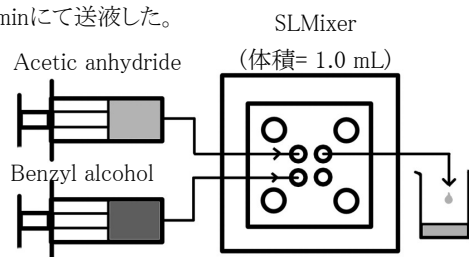


図7 SLMixerを用いたエステル合成

SLMixerから流出した反応液は、5 mLごとに試験管に分取し、メスフラスコ (10 mL) にて希釈した。得られた希釈液 (100 μ L) をメスフラスコ (10 mL) にてエタノールで希釈して、液体クロマトグラフ (HPLC) に供した。

HPLC分析は、HPLC装置 (株式会社島津製作所製、LC-10AT) を用いて行った。分離カラム (株式会社島津製作所製、STR-ODS, 150 x 4.0) を用いて、MeOH/H₂O = 1/9 (v/v) とMeOHをそれぞれ50 %としたアイソクラティックモードにて分析した。全流量は0.8 mL/minで注入量は10 μ Lとした。検出はUV検出器で波長254 nmにて行った。定量は、酢酸ベンジル (和光純薬工業株式会社、特級) を標準品として、多点検量線法(5点)にて実施した。

3.2.2 1-methyl-3-*p*-tolyltriazeneの合成

文献⁴⁾を参考に合成を行った。*p*-toluidine (0.50 g, 4.7 mmol, 東京化成工業株式会社製) をコニカルビーカー (100 mL) に加え、1 M HCl (13 mL, 富士フィルム和光純薬株式会社製) を加え透明溶液とした。NaNO₂ (0.39 g, 5.6 mmol, 和光純薬工業株式会社製) をビーカー (50 mL) に加え、水 (3 mL) と氷 (13 g) を加え、溶解させた。氷冷下、*p*-toluidine HCl溶液にNaNO₂水溶液を滴下した。得られた黄色液にNaHCO₃飽和水溶液 (3.5 mL) を加え溶液をpH 7とした。得られたジアゾニウム塩溶液をメスシリンダーに加え、58 mLとなるよう水で希釈し反応に供した。MeNH₂ (40%) 水溶液 (25 mL, 東京化成工業株式会社製) に氷 (25 g) を加え、MeNH₂ (20%) 水溶液とした。

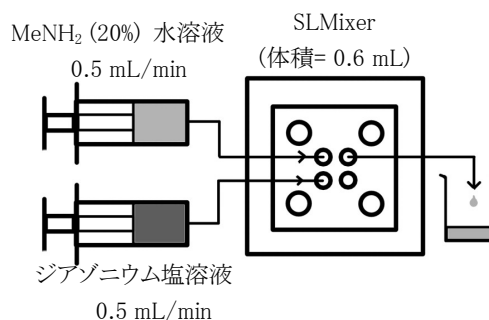


図9 SLMixerを用いたトリアゼン合成

バッチ反応では、ジアゾニウム塩溶液をフラスコに加え、アイスバスで冷却しながら、MeNH₂ (20%) 水溶液を滴下し合成した。得られた黄色固体を含む懸濁液を減圧留去し、固体を得た。

フロー合成では、図9の装置構成にて、攪拌槽の体積が0.6 mLのSLMixerへ各0.50 mL/minを送液して合成した。なお、マグネチックスターラーの回転数は1000 rpmとした。

有機溶媒で生成物を抽出しながら合成する場合は、図10の装置構成にて、氷冷下のSLMixerへ注入しMeNH₂ (20%, 0.5 mL/min) 水溶液と混合した。なお、マグネチックスターラーの回転数は1000 rpmとした。20分以上送液し吐出液を回収した。得られた液体を減圧留去したところ、黄色固体が得られた。

黄色固体 (5 mg) をメスフラスコ (25 mL) に加え、EtOHにて溶解させた。得られた溶液をホールピペット (1 mL) にてメスフラスコ (10 mL) に加え、EtOHで希釈し、得られた溶液を分光光度計 (株式会社島津製作所製、UV-3100PC) にてスリット幅を2 nm、測定範囲を190–800 nmとして測定した。1-methyl-3-*p*-tolyltriazeneは、275 nmに吸光度のピークを有しており、副生成物の1,5-di-*p*-loly-3-methyl-1,4-pentazadieneは、275, 369 nmにピークを有していた。そこで、369 nmのピーク強度から、1,5-di-*p*-loly-3-methyl-1,4-pentazadieneの濃度を定量し、それに相当する275 nmのピーク強度を差し引き1-methyl-3-*p*-tolyltriazeneの定量に用いた。

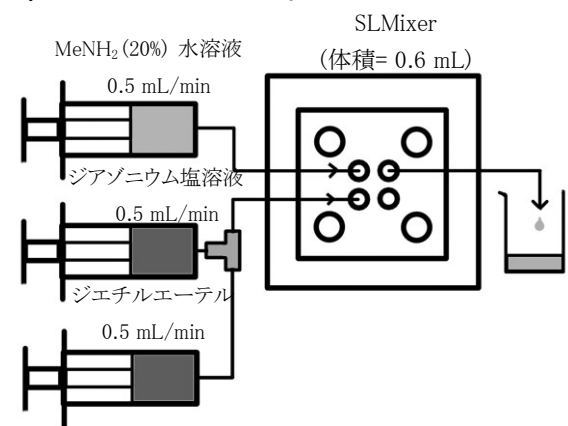


図10 MeNH₂水溶液、ジアゾニウム塩溶液、ジエチルエーテルの3液を用いたトリアゼン合成

4 結果と考察

4.1 SLMixerの攪拌性能評価

作製したフロー式反応装置SLMixerの攪拌性能をVD反応にて評価を行った。加えて、SLMixerについて、流体解析を用いた性能評価を行った。

4.1.1 VD反応を用いた攪拌性能評価

VD反応を用いて評価を行った。まず、指標となるバッチ式反応器の攪拌時間 t_m を評価した (図11)。その結果、2 mLのマイクロバッチであっても、30秒程度の t_m 、60 mLのバッチだと200秒以上の t_m であることが分かった。これらを指標として、SLMixerの攪拌性能を評価することとした。

SLMixerの t_m を評価した (図12)。まず、マイクロバッチ相当の2 mL体積のバッチ反応との比較を行った。その結果、500 rpmではバッチ (2 mL) よりSLMixerの t_m が長かったが、回転数を750 rpm以上になると、 t_m が20秒以下となりバッチ (2 mL) と同等の攪拌性能となった。さらに、1750 rpmにおける t_m が10秒程度とバッチ (2 mL) 以上の攪拌性能となった。続いて、実験室スケールのバッチ (60 mL) と比較すると、SLMixerは、250 rpm以上の回転数において、バッチ (60 mL) 以上の攪拌性能を有していることが分かった。以上から、SLMixerは、マイクロバッチ (2 mL) と比較すると同等程度かやや優れた攪拌性能を有しており、

実験室スケールのバッチ (60 mL) と比較すると、250 rpm以上の回転数において、優れた攪拌性能を有することが分かった。

一方、SLMixerの体積に注目すると、体積が大きい方が t_m が短くなった。一般に、エネルギー散逸 ε が大きいほど、攪拌に要する攪拌時間 t_m が低下することが知られている⁵⁾。 ε は、流速 Q 、圧損 Δp 、密度 ρ 、体積 v で式 (2) のように表現される。体積が大きくなることで、 ε が低下することから、攪拌性能は低下すると考えられる。

$$\varepsilon = \frac{Q \cdot \Delta p}{\rho \cdot v} \quad (2)$$

よって体積が大きくなるにつれ、 t_m が短くなったことは、一般的な攪拌性能とセルの体積の関係と矛盾する。これは、十分な体積がない場合、攪拌子がセルに干渉して十分に攪拌できていなかったためか、前報で指摘した希釈による影響⁶⁾と考えられる。

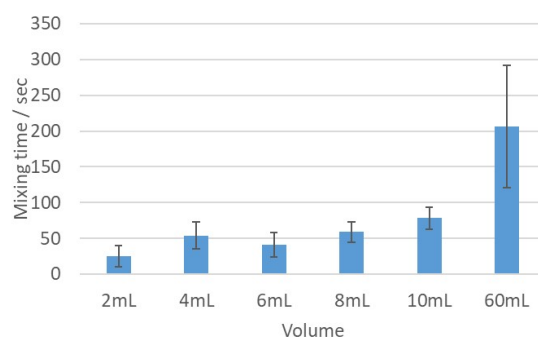


図11 バッチ式反応器の体積と攪拌時間の関係

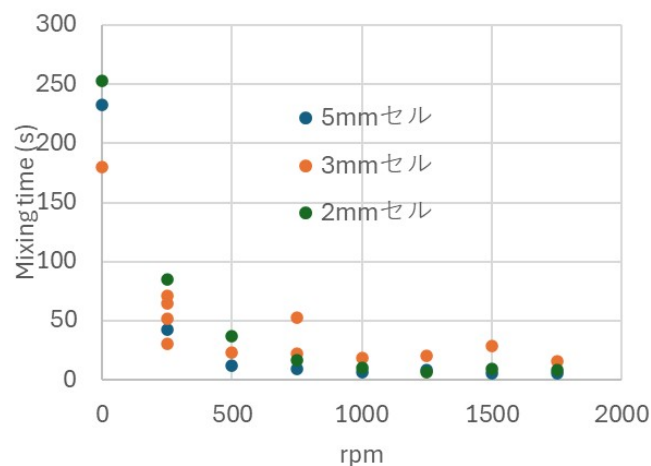


図12 SLMixerの攪拌性能の評価

4.1.2 流体解析を用いた攪拌性能の評価

流体解析をopenFoam 9にて行ったところ、回転数が大きくなるほど、全体が均一になっていくのが確認できた (図13)。より詳細に確認するため、モデルの中心線 (図14) に沿った濃度分布を解析した (図15)。その結果、回転数0では濃度分布の差が激しいことが分かった。回転数が高くなると、濃度は0.5に近づいていった。図14中の線分上

の平均濃度と標準偏差を計算したところ、表2のようになった。回転数が上昇するごとに平均値は0.5へ、標準偏差は0へ近づいていくことが分かった。この標準偏差と回転数の関係をプロットして近似曲線を描き、実験データの近似曲線との差の二乗和が最小になるように曲線の拡大（ $A=888$ 倍）と移動（ $B=15.1$ を加算）をしたところ、VD反応の攪拌時間 t_m と類似の結果になることが分かった（図16）。以上から、openFoam 9を用いることで、VD反応の結果を推定できる可能性があることが分かった。

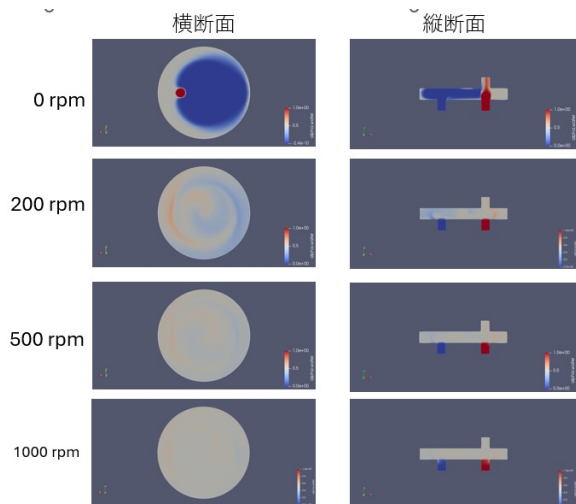


図13 回転数による液の分布変化

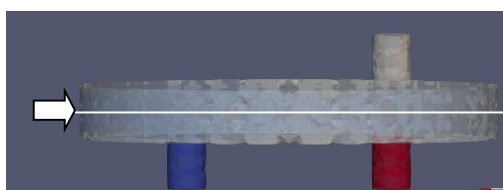


図14 濃度の標準偏差を評価した線分

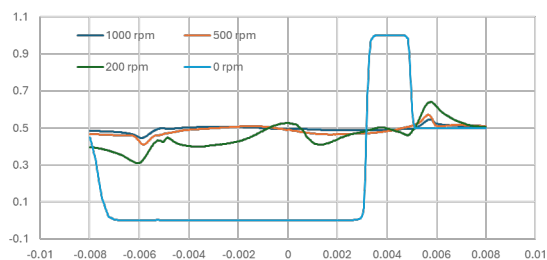


図15 シミュレーションによって得られた線分上の濃度分布

表2 図14線分上の濃度分布の平均、標準偏差の回転速度の関係性

rpm	平均	標準偏差
1000	0.495	0.0155
500	0.487	0.0260
200	0.457	0.0692
0	0.217	0.3330

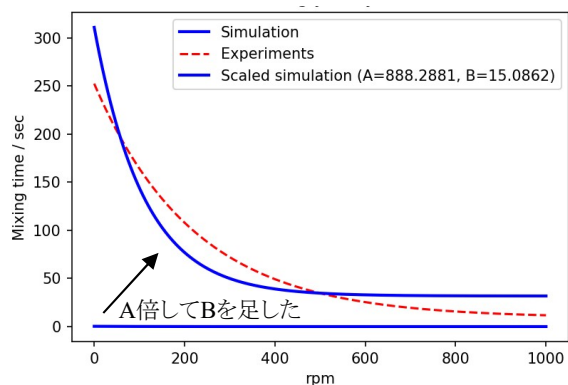


図16 シミュレーションとVD実験における回転数と濃度の平均、標準偏差の関係

4.2 SLMixerを用いた合成反応

本節では、SLMixerを用いてフロー合成の検討を行った。フロー合成の検討を行う前に各条件をバッチにて実施し、条件の決定を行った後、フロー化の検討を行った。

4.2.1 Benzyl acetateの合成

図17にbenzyl acetateの反応式を示す。バッチにて100°Cのオイルバスで1時間反応させたところ、収率は90%であった。図8に示す装置構成にてSLMixerを用いてフロー合成を行ったところ、高温であるほど、反応時間（滞留時間）が長いほど、収率が高くなった（表3）。

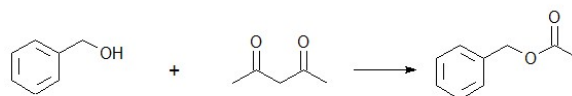


図17 Benzyl acetateの合成

表3 収率と温度、反応時間の関係

	反応温度	反応時間	収率	反応様式
1	100	60	90%	バッチ
2	80	1	2%	フロー
3	120	1	27-32%	フロー
4	120	5	74-77%	フロー

上記の結果から、各温度の反応時間における収率の推定を試みた。まず、無水酢酸とベンジルアルコールの反応が反応速度式 (3) に従い起こると仮定した。ここで C は、benzyl acetateの濃度、 v は反応速度、 k は反応速度定数、 $[A]$ はベンジルアルコールの濃度、 $[B]$ はacetic anhydrideの濃度である。

$$v = \frac{dC}{dt} = k [A][B] \quad (3)$$

式 (3) をオイラー法にて解析するため、式 (4) へ近似し C_n の漸化式を得た。なお、 $t_{n+1} = t_n + \Delta t$ 、 $C_0 = 0 \text{ mol/L}$ とした。

$$C_{n+1} = C_n + \Delta t \cdot v(t_n) \quad (4)$$

式 (4) を用いて、 $k = 0.01$ を初期値、 $\Delta t = 0.1 \text{ min}$ としてグラフを作成した。データの存在しない部分は、データ間を線分で補完し、実測データとの差の二乗和が最小になるよう、Python 3 の最適化モジュールである `scipy.optimize.minimize` を用いて k を最適化した。最適化された k の値で温度毎に収率をプロットすると、高温になるほど収率が高くなることが分かった (図18)。特に、反応初期において、温度による収率の差が大きいことが分かった。よって、短時間で高い収率を達成するために、フロー合成においても温度が重要なファクターであることが分かった。

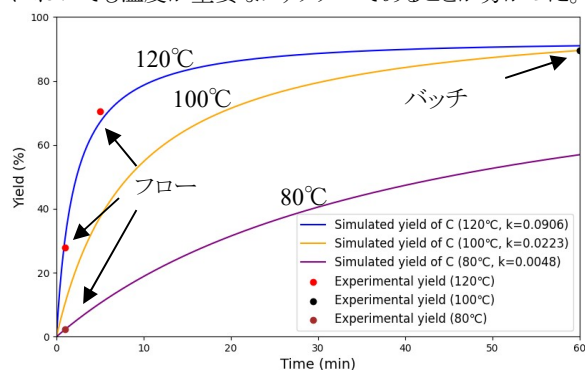


図18 実験とシミュレーションから算出した収率と反応時間

4.2.2 1-Methyl-3-*p*-tolyltriazeneの合成

1-methyl-3-*p*-tolyltriazeneの合成 (図19) について、バッチ合成にて MeNH_2 (20%) 水溶液滴下時のpHの影響を比較した。その結果、滴下時のpHが7の場合、目的化合物が収率82%で得られた。一方、pH 12では、副生成物の1,5-di-*p*-tolyl-3-methyl-1,4-pentazadieneが得られ、標的の1-methyl-3-*p*-tolyltriazeneは確認できなかった。また、pH 2では、反応が進行しなかった。よって、フロー合成の条件は、pH 7にて実施することとした。

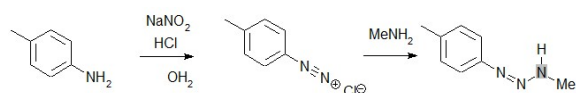


図19 1-methyl-3-*p*-tolyltriazeneの合成

バッチ合成の条件を基に、攪拌体積が0.6 mL SLMixer フロー合成を行った (図9)。その結果、20分の送液で閉塞はしないものの、攪拌槽内に生成物が残留することが判明した (図20)。残留した生成物に注目すると、黄色の粘性固体であり吐出させることが困難であった。以上から、固体を生成させない条件での検討を行う必要があると考えた。なお、SLMixer内部に残留した固体は、エタノールと水で洗浄を行うことで、洗浄・除去が可能であった。

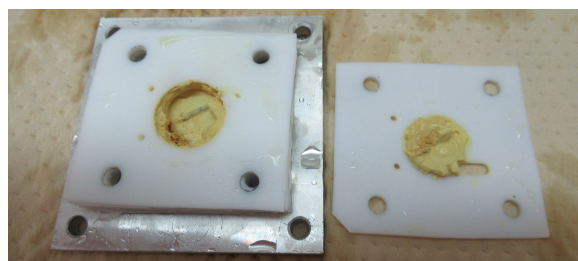


図20 固体が析出したCSTR方式SLMixerの攪拌槽

固体の残留への対策を検討するにあたり、生成物1-methyl-3-*p*-tolyltriazeneの溶解性に着目した。1-methyl-3-*p*-tolyltriazeneは、水にはほとんど溶解しないがジエチルエーテルやエタノールなどの有機溶媒にはよく溶けることが分かっている。そこで、反応と同時に有機溶媒で溶解させる手法を検討することにした (反応抽出法と呼ぶ)。エタノールを用いると、単相での反応となり単純ではあるが、前駆体であるジアゾニウム塩の溶解度を低下させる懸念がある。加えて、反応溶媒が変化することから、反応速度に影響を与える懸念がある。一方、ジエチルエーテルを用いれば、水と相分離するため、反応を水相で行い、得られた1-methyl-3-*p*-tolyltriazeneをジエチルエーテル相にて溶解させるというように固体の発生抑制が期待できる。加えて、水に溶け込むジエチルエーテルの水への溶解度が60.4 mg / mL⁷⁾ であることから、反応への影響も限定的と期待できる。

まず、バッチにて検討を行った。アイスバス中のビーカーに加えた MeNH_2 水溶液に、ジエチルエーテルとpH 7に調整したジアゾニウム塩をT字管で混合した後、滴下を行った。その結果、2相の黄色溶液が得られた。水で洗浄し、ジエチルエーテルで抽出し、減圧留去したところ、黄色固体が得られた (収率68%)。

続いて、攪拌体積が0.6 mLのSLMixerとT字管を接続し、図10に示す流路にてフロー合成を行った。その結果、25分の運転でも閉塞なく運転ができた。得られた2相の黄色溶液を水で洗浄し、ジエチルエーテルで抽出し、減圧留去したところ、黄色固体が得られた (収率70%)。SLMixerを分解したところ、固体の析出は確認できなかった (図21)。よって、ジエチルエーテルにて生成物が溶解され、析出が起きなかったと考えられる。以上から反応抽出法は、固体が生成する合成反応、例えば水溶液を用いたジアゾカップリング反応などに広く適用できる可能性がある。

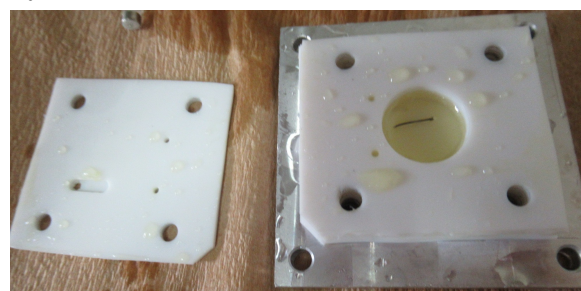


図21 ジエチルエーテルを加えたトリアゼンのフロー合成後の攪拌槽の様子

5 おわりに

本報告では、汎用的な切削技術を用いて作製・改良できる積層型流路ミキサー (Stack Layer Mixer, SLMixer) を作製し、攪拌性能の評価、合成の実施を行った。SLMixerは、攪拌槽型反応器 (CSTR) として作製した。攪拌性能の評価をVilleraux-Dushman (VD) 反応にて実施したところ、パッチ式よりも優れた攪拌性能を発揮した。流体解析で評価したところ、VD反応の結果を推定できる可能性があることが分かった。固体が析出しないbenzyl acetate合成のSLMixerを用いて行った。さらに、固体が析出するp-tolyl-3-methyl-1,4-pentazadiene合成も実施したところ、析出した固体がSLMixer内に残留することが分かった。そこで、ジエチルエーテルによる反応抽出法を採用することで、固体の析出なくフロー化が達成できた。

参考

1. F.Darvas, G. Dorman, V. Hessel編、小林 修、小野澤 俊也 監訳・編著; 有機合成のためのフロー化学(第1版)、東京化学同人, 2020.
2. 草壁克己、外輪健一郎; マイクロリアクタ入門、2008, 初版、米田出版、17-39.
3. J.M Commenge, L. Falk; Chemical Engineering and Processing 2011, 50, 979-990.
4. E. H. White, A. A. Baum, and D. E. Eitel; Organic Syntheses, Coll. 1973, Vol. 5, 797; 1968, Vol. 48, 102.
5. L. Falk. J.M. Commenge; Performance comparison of micromixers, Chem. Eng. Sci. 65, 2010, 405-411.
6. 中居直浩; 滋賀県工業技術総合センター2017年度業務報告、116-119.
7. <https://anzeninfo.mhlw.go.jp/anzen/gmsds/60-29-7.html>