

令和4年度

富山県薬事総合研究開発センター一年報

(第50号)

ANNUAL REPORT
OF
TOYAMA PREFECTURAL INSTITUTE
FOR
PHARMACEUTICAL RESEARCH

No. 50 2023



富山県薬事総合研究開発センター

はじめに

富山県の医薬品産業は高い技術力と伝統に支えられ、全国トップの医薬品生産拠点を形成しています。これは富山県、県薬業連合会、県薬剤師会等の手厚い支援に加え、県内医薬品産業に関与する皆様の長年にわたる尽力の賜物です。深く敬意を表します。近年富山県の医薬品生産を取り巻く環境が厳しさを増してきています。医薬品生産の「フロントランナー」である本県が令和の時代も持続可能な医薬品生産を推進するには新機軸が必要となります。薬事総合研究開発センター（以下、薬総研と略す）は「医薬品の有効性、安全性の確保、薬業振興と保健衛生の維持向上に貢献する」ことを使命とし、試験研究、技術指導、製剤研究及びくすりの品質評価の業務に従事しています。薬総研は「くすりの富山」計画の将来構想と連携し、役割を果たす所存です。

薬総研は平成30年に抜本的に改組され、「製剤開発支援センター」、「創薬研究開発センター」、「薬用植物指導センター」の3センターとなり、平成31年には業務の総括的な推進をする研究協力課を設置しました。新型コロナウイルス感染症対策を実施しながら、令和4年度も予定通り業務を進めることができました。製薬試作機や解放試験室の利用者数もコロナ禍前に戻り始めました。薬総研が事務局を担当している「富山県薬事研究会」の部会活動も対面で実施でき、活発になりました。

県薬業連合会と連携して実施している、医薬品の品質管理に携わる技術者の分析技術の維持向上、初任者研修支援、外部精度管理事業（分析データ信頼性確保事業）は工夫を凝らしながら継続・実施しました。医薬品の安全性と信頼回復に取り組むには必須の事業であり、医薬品業界の関係者と手を携えて進めています。試験研究機関として支援できる事業を模索しながら、「くすりのことなら富山へ」の実現に向け、薬総研が拠点となって産官学の連携強化、医薬品産業の発展と振興に尽力する所存です。

「製剤開発支援センター」に設置されている、原薬から製剤、包装までの試作が可能な各種機器は多くの皆様にご利用いただいています。富山大学や富山県立大学の学生や高校生の製剤実習にも利用しています。「くすりのシリコンバレー TOYAMA」創造コンソーシアム事業（以下、コンソ事業と略す）の「製剤・DDS」に関し、「高精度で機能性の高いミニタブレット用の杵臼の開発（研究リーダー・永井秀昌主任研究員）」を担当し、「ミニタブレット用の杵・臼の開発」を達成しました。富山で開発した杵・臼が国内外で一層利用されることを期待しています。コンソ事業で導入した造粒乾燥連続生産の試作機は、県内企業の技術者とともに必要な技術習得とモデル処方に基づく試作に力を注ぎました。この事業は他に例をみない先駆的な取り組みであり、県内企業でも「錠剤の連続生産」が一般的になる際の有用なデータを提供すると期待しています。連続生産プロセス工学と技術に詳しい専門人材の登用が重要であることを実感していますが、これからはアカデミアの協力をいただいて、AI技術を組み入れた製剤技術手法の開拓を推進していくことが大切であると思います。富山県

の製剤開発の推進において、地味でも持続性のある製剤開発は極めて重要です。県くすり振興課の政策方針も踏まえ、将来構想を協議していくつもりです。

「創薬研究開発センター」には高度質量分析機器や高速細胞分離機等を導入し、薬事研究会の分析部会や生物部会のテーマの推進に利用しています。部会のテーマもバイオ医薬品の品質評価に関する新規性のあるものを加え、活動の幅を拡げています。最新の高度質量分析機器を利用したバイオ医薬品の生物活性や安定性に影響する糖鎖の解析、患者に投与した抗体医薬品の血中濃度測定に資するペプチドマップ解析を推進し、一部実験法のマニュアルを公開しました。令和4年度は高度質量分析法を応用する県内企業の研究ニーズの把握し、共同研究の実施に向けての取り組みを開始しました。センターでは、コンソ事業において「経鼻投与ワクチンの作用を強めるアジュバントの開発研究」も進めています。新しいアジュバントを見出し、投与の最適化法も見出し、特許を出願しました。通常業務の推進と開発事業への取り組みを両輪で進めるのは試験研究機関として重荷になることもありますが、試行錯誤しながら対応して欲しいと思います。

「薬用植物指導センター」は薬用植物の栽培試験研究及び栽培技術指導をするとともに種苗の供給を通じて、薬用植物の普及啓発を図っています。この流れの中で、平成24年度から「富山シャクヤクのブランド化推進事業」に取り組んで参りました。センターで栽培しているシャクヤク230種の中から（1）薬効成分、（2）薬効評価、（3）成分収量が高く、（4）病虫害に対する抵抗性、（5）育てやすさ、（6）花の美しさにすぐれ、本県の栽培に適した「春の粧」を選定しました。「薬用作物」の栽培促進のために整備した「新研修棟」を使用し、シャクヤク根の調整加工法を工夫し、付加価値を高めることに成功しました。生産農家への「春の粧」種苗の供給と実生産依頼（4年目）も滞りなく終了しました。

薬用植物指導センターは生産農家に「春の粧」の生根（薬用部分）の苗を、4年間栽培して頂きました。平成30年に生産農家に供給した「春の粧」の生根（薬用部分）を令和4年秋初収穫しました。乾燥具合や成分量などの最終チェックをすませ、本年6月8日に医薬品原料として養命酒製造株式会社に初出荷しました。職員の尽力に加え、県くすり政策課の支援、生産農家の熱意と地道な努力、ご協力の賜物です。この事業がスタートして15年以上の年月を要しましたので、事業の成功には大変感激しています。薬事研～薬総研に受け継がれたプロジェクトのサクセス・ストーリーです。今後も農家さんに供給する「春の粧」の苗の生産効率の向上、栽培技術の改善等、生産振興と販路の拡大支援に努めたいと考えています。

薬総研は通常業務に加え、内閣府の支援を得て富山県が主導して推進している「くすりのシリコンバレー TOYAMA創造コンソーシアム事業」に参加しています。最終年度にあたる令和4年度も、薬総研は「免疫調節医薬品の開発と有効性評価：超高齢化社会に向けて感染・代謝老化を予防する治療薬の創出」を目指し、2つの研究プロジェクトを推進しました。創薬研究開発センターを主体として、(a) 経鼻投与ワクチンの実用化とウイルス感染の予防に向けた研究（高齢者に有効なワクチンの開発）(研究リーダー・相川幸彦センター長)、(b) 免疫代謝の調節による生活習慣病の予防研究：甘草成分イソリクイリチゲニン（ILG）と関連物質による糖尿病予防効果（研究リーダー・富山県立大学 長井良憲教授、サブリー

ダー・本田裕恵製剤研究課長)を推進しました。政府による支援は令和5年3月末に終了しました。薬総研が担当した研究プロジェクトは概ね目標を達成したと評価しています。詳細は「コンソ事業」のホームページに譲りますが、薬総研のメンバーは「産学官」の連携による「新規医薬品開発に貢献できる事業の推進」と「人材育成」に協力しました。試験研究機関として、通常業務に加え開発事業を推進する難しさは予想を超えるものでしたが、コンソ事業の推進により最新の機器が導入・整備され、所員は過去に経験のなかった開発に関する実務を体験するなど貴重な経験をしたと思います。コンソ事務局と関係者の尽力と支援に感謝します。特筆事項を残したいと思います。

(a)「経鼻投与ワクチンの実用化とウイルス感染の予防に向けた研究」では、経鼻投与型のインフルエンザワクチンHA抗原の有効性を高める新規アジュバント(免疫賦活剤)の実用化に向けた研究を推進しました。HA抗原の経鼻投与により鼻腔洗浄中のHA特異的なIgA産生ならびに血液中のIgG産生を増加し、インフルエンザウイルス感染を抑制するアジュバントの開発候補を1つに絞り込み、そのアジュバントを新規合成しアジュバント活性を確認しました。さらに、アジュバント投与の最適化の検討を進め、「粘膜アジュバント」の特許を出願しました。プロジェクトは実用化に向けて必要事項の最終検討段階に入っています。画期的な成果です。(b)「イソリクイリチゲニン関連物質によるインフラマソーム阻害効果と機能性食品としての応用研究」は企業の協力のもと、ILG高含有甘草エキスの機能性表示食品素材としての有用性を検討し、作用機序を解析しました。

コンソ事業に加えて、日本学術振興会や国立研究開発法人等の競争的研究資金を活用した研究(5課題)にも取り組んでいます。その詳細は次長と各センター長の報告に譲りますが、コロナ禍ながら課題担当所員は最終目標に向かって尽力し、一定の成果を得ています。いずれの課題も薬総研のプロジェクトと関連していますが、将来は薬総研のプロジェクトとして大きく発展することを期待しています。

「令和4年度富山県薬事総合研究開発センター年報」をとりまとめました。ご高覧頂きご助言を賜りますれば幸甚に思います。常に温かいご理解とご支援を頂いています。富山県薬業連合会の関係各位、日頃暖かい激励とご助言を賜ります「外部評価委員」の皆様は厚くお礼を申し上げます。皆様方の一層のご支援、ご鞭撻を宜しくお願い申し上げます。

令和5年9月

富山県薬事総合研究開発センター・所長

高 津 聖 志

目 次

組織・運営

I 総 括

A. 薬事総合研究開発センター

1. 沿 革 1
2. 位置・交通 1
3. 土 地 1
4. 建 物 1
5. 組織・業務（薬用植物指導センターを含む）..... 2
6. 職 員（薬用植物指導センターを含む）..... 2
7. 予算・決算（薬用植物指導センターを含む）..... 3
8. 備 品 5

B. 薬用植物指導センター

1. 沿 革 7
2. 位置・交通 7
3. 土 地 7
4. 建 物 7
5. 主 要 備 品 8

II 薬事総合研究開発センターこの一年

1. 薬事総合研究開発センターの取り組み 9
2. 各センターの取り組み 10
3. 視察・取材等 14

III 研究活動

1. 競争的外部資金等を活用した研究課題 15
2. 「くすりのシリコンバレー TOYAMA」創造コンソーシアム 研究開発事業 16
3. 上記以外の研究課題 17

研究業績

IV 研究報告

- 2 軸スクリー型造粒におけるデザインスペースの構築
.....永井秀昌, 本田裕恵, 林正幸, 薬事研究会製剤部会..... 19
- LC-MS/MS を用いた抗体医薬品の血中濃度分析
.....南谷武春, 本田裕恵, 柳橋努, 渡邊康春, 小島理恵子, 相川幸彦,
薬事研究会生物部会..... 25

- 質量分析計を活用した医薬品中のニトロソアミン不純物の分析（第3報）
 ……米田哲也，高山信幸，小笠原勝，薬事研究会分析部会 33
- ICP-MSによる経皮吸収製剤の元素不純物試験
 ……高山信幸，米田哲也，小笠原勝，薬事研究会分析部会…… 38
- 富山県における最適なトウキ栽培法の検討
 ……田村隆幸，東一彦，大江勇，寺崎さち子，川部眞登，杉山洋行，
 西村麻実，八重樫元，甲村浩之，五十嵐元子，菱田敦之，渕野裕之，
 大潟直樹，川嶋浩樹…… 43

V 資料

- 「令和4年度分析データ信頼性確保事業」事業報告
 ……小笠原勝，米田哲也，高山信幸…… 51
- 富山シャクヤクのブランド化推進事業報告 これまでの歩みと成果
 ……渡会三千代，田村隆幸，東一彦，高山信幸，米田哲也，小笠原勝，
 本田裕恵，宮本朋美，小木曾英夫，竹林憲司，寺崎さち子，川筋透，
 大江勇，横田洋一，松永孝之，高津聖志…… 58
- 粘膜ワクチンアジュバントの研究開発事業報告 -part 1:これまでの取り組み-
 ……相川幸彦，南谷武春，柳橋努，渡邊康春，小島理恵子，本田裕恵，
 小林直人，森田明史，長谷川千佳，高津 聖志 …… 66

VI 講演・学会発表など

1. 講演・学会発表・誌上发表・共同研究論文 …… 71
2. 知的所有権 …… 73

指導業務など

VII 指導

A 創薬研究開発センター・製剤開発支援センター

1. 講演会 …… 75
2. 分析技術講習会 …… 75
3. 開放試験室，試験機器の利用 …… 76
4. 製剤機器の利用 …… 76
5. 相談者に対する指導 …… 77
6. 講習会等 …… 77

B 薬用植物指導センター

1. 栽培技術指導 …… 79
2. 種苗の供給状況 …… 79
3. 薬草教室 …… 79
4. 講習会等 …… 79

5. 生薬調製機械の利用	80
6. 見学者数	80
7. 相 談	80
VIII 試 験	
1. 一般依頼試験	81
2. 行政依頼試験	81
3. 後発医薬品品質情報提供等推進事業	81
4. 登録試験検査機関における外部精度管理試験	81
IX 審 査.....	82
X その 他	
1. 客員研究員招へい事業	82
2. 外部評価委員会の開催	82
<参考資料>	
1. 条例・規則	83

組織・運営

I 総 括

A. 薬事総合研究開発センター

1. 沿 革

- 昭和4年10月 富山県売薬同業組合立売薬試験場が設置される（富山市千石町）
昭和7年4月 富山県に移管され富山県売薬試験場となる
昭和10年9月 富山県庁内に移転（富山市新総曲輪1）
昭和19年4月 富山県薬業指導所と改称
昭和22年11月 富山県薬務課試験室と改称
昭和27年8月 富山県薬事研究所と改称され移転新築（富山市千歳町1-4）
昭和40年4月 庶務課，製剤研究課，医薬品試験課の3課を設置
昭和55年4月 薬草園が付設となる（中新川郡上市町広野）
昭和58年4月 薬草園が薬用植物指導センターと改称
昭和60年10月 新庁舎が完成し移転（射水郡小杉町（現 射水市）中太閤山17-1）
昭和60年10月 庶務課，薬剤薬理研究課，バイオテクノロジー・和漢薬研究課，医薬品試験課の4課制となる
平成4年4月 庶務課が総務課と改称
平成16年4月 総務課が衛生研究所及び環境科学センターと事務統合
平成27年3月 製剤開発・創薬研究支援ラボ開設
平成28年4月 国立医薬品食品衛生研究所の共同研究拠点の設置
平成30年4月 薬事総合研究開発センターに改称し，創薬研究開発センター，製剤開発支援センター，薬用植物指導センターの3センター体制となる
平成30年5月 創薬研究開発センター開所
平成31年4月 研究協力課の設置

2. 位置・交通

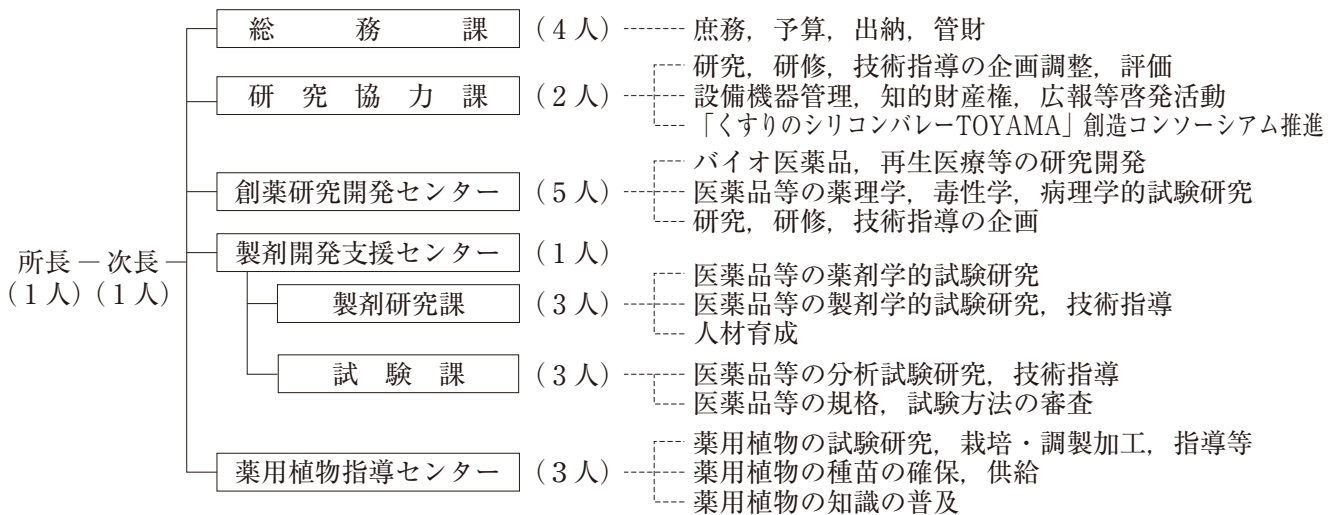
- 富山県射水市中太閤山17-1
あいの風とやま鉄道小杉駅より3km
北陸自動車道小杉インターチェンジより約3km

3. 土 地 敷地面積 30,464.33 m²

4. 建 物

研 究 棟	鉄筋コンクリート造2階建	1,969.88 m ²
動物実験棟	鉄筋コンクリート造平屋建	293.81 m ²
創薬研究開発センター棟	鉄骨造	1,287.15 m ²
そ の 他		333.49 m ²
	計	3,884.33 m ²

5. 組織・業務(令和4年4月1日現在)



6. 職員

(令和4年4月1日)

所次	長	高津	聖	志
	長	長谷川	千	佳
総務課				
課長	長	鈴木	木	義
副主	幹	中島	島	範
主	任	狩野	野	佳
主	事	野	島	留
				治*
				子**
				永子**
				美*
研究協力課				
課長	長	森	田	明
主任研究員		小	林	直
創薬研究開発センター				
センター長	長	相	川	幸
主任研究員		南	谷	武
主任研究員		柳	橋	努
主任研究員		渡	邊	康
主任研究員		小	島	理
(兼務)		本	田	裕
				恵子
製剤開発支援センター				
センター長	長	小笠原		勝
製剤研究課				
課長	長	本	田	裕
主任研究員		永	井	秀
技術指導員		林	正	幸
(兼務)		小	林	直
試験課				
課長(兼)	長	小笠原		勝
副主幹研究員		小木曾	英	夫
主任研究員		米	田	哲
研究員		高	山	信
				幸
薬用植物指導センター				
センター長	長	渡	会	三
主任研究員		田	村	千
技術指導員		東	一	代
				幸
				彦

*衛生研究所, 環境科学センターを兼務

(令和5年6月1日)

所次	長	高津	聖	志
	長	長谷川	千	佳
総務課				
課長	長	京	部	公
係	長	狩	野	佳
主	任	国	奥	永
主	事	関	井	美
主	事	野	島	留
				俊*
				子**
				希**
				代**
				美*
研究協力課				
課長	長	森	田	明
主任研究員		小	林	直
創薬研究開発センター				
センター長	長	相	川	幸
副主幹研究員		南	谷	武
主任研究員		柳	橋	努
主任研究員		渡	邊	康
主任研究員		小	島	理
(兼務)		本	田	裕
				恵子
製剤開発支援センター				
センター長	長	小笠原		勝
製剤研究課				
課長	長	本	田	裕
主任研究員		永	井	秀
技術指導員		林	正	幸
(兼務)		小	林	直
試験課				
課長(兼)	長	小笠原		勝
主任研究員		米	田	哲
主任研究員		高	山	信
研究員		柚	木	
				也*
				幸
				芳
薬用植物指導センター				
センター長	長	渡	会	三
副主幹研究員		宮	崎	有
主任研究員		田	村	千
技術指導員		東	一	代
				弘
				幸
				彦

※衛生研究所を兼務

7. 予算・決算

(1) 令和4年度事業別予算

事業名	予算額	財源内訳		備考
		手数料等	一般財源	
薬事研究推進事業費	27,377	1,395	25,982	※[薬事研究推進事業費]は、薬事研究所費、薬用植物指導センター費及び薬理毒性研究費の一部並びに医薬品等試験研究費、和漢薬研究費を一事業に統合したもの
薬事総合研究開発センター費	31,907	19,700	12,207	
創薬研究開発センター費	12,072	3,435	8,637	
薬用植物指導センター費	11,549	1,067	10,482	
薬理毒性研究費	3,415		3,415	
バイオテクノロジー研究費	2,366		2,366	
免疫応用医薬品探索研究費	2,587		2,587	
富山シャクヤクのブランド化推進事業費	9,280	0	9,280	
科研費等間接経費	645	645	0	
医薬品品質評価研究費	33,187	3,950	29,237	
薬用植物生産技術開発研究費	1,300	1,300	0	
医薬品製造専門人材育成事業費	565	332	233	
計	136,250	31,824	104,426	

(2) 令和4年度歳入決算

款項目節	予算額	決算額	増減額	備考
使用料及び手数料	9,706,000	7,032,370	△ 2,673,630	
使用料	8,656,000	6,969,340	△ 1,686,660	
衛生使用料	8,656,000	6,958,960	△ 1,697,040	
薬事総合研究開発セ	8,656,000	6,958,960	△ 1,697,040	
薬事総合研究開発セ	4,700,000	4,158,200	△ 541,800	
薬事研究推進事業費	1,395,000	1,060,080	△ 334,920	
薬用植物指導センター	176,000	65,340	△ 110,660	
創薬研究開発センター	2,385,000	1,675,340	△ 709,660	
その他使用料	0	10,380	10,380	
その他使用料	0	10,380	10,380	
手数料	1,050,000	63,030	△ 986,970	
衛生手数料	1,050,000	63,030	△ 986,970	
医薬品試験	1,050,000	63,030	△ 986,970	
財産収入	891,000	1,002,435	111,435	
財産運用収入	0	28,600	28,600	
財産貸付収入	0	28,600	28,600	
建物貸付料	0	28,600	28,600	
財産売払収入	891,000	973,835	82,835	
生産物売払収入	891,000	973,835	82,835	
薬用植物指導センター	891,000	973,835	82,835	
諸収入	2,682,000	2,826,733	144,733	
受託事業収入	615,000	2,560,000	1,945,000	
薬事研究所受託収入	615,000	2,560,000	1,945,000	
薬事研究所受託事業	615,000	2,560,000	1,945,000	
雑入	2,067,000	266,733	△ 1,800,267	
雑入	2,067,000	266,733	△ 1,800,267	
納付金	0	64,511	64,511	
雑入	2,067,000	202,222	△ 1,864,778	
計	13,279,000	10,861,538	△ 2,417,462	

(3) 令和4年度歳出決算

款	項	目	節	決算額	備考
総務費				524,630	
	総務管理費			524,630	
		人事管理費		62,940	
			旅費	62,940	
		財産管理費		461,690	
			需用費	353,000	
			役務費	108,690	
衛生費				169,248,427	
	薬務費			169,248,427	
		薬品取締費		11,114,209	
			報酬	2,036,082	
			職員手当等	362,606	
			共済費	24,551	
			旅費	160,630	
			需用費	4,728,000	
			役務費	2,043,000	
			委託料	1,161,380	
			使用料及び賃借料	597,960	
		薬業振興費		54,661,514	
			旅費	336,300	
			需用費	23,146,982	
			役務費	1,471,888	
			委託料	27,136,344	
			備品購入費	2,475,000	
			負担金補助及び交付金	95,000	
		薬事総合研究開発センター費		103,472,704	
			報酬	16,608,057	
			職員手当等	2,491,448	
			共済費	917,347	
			報償費	46,000	
			旅費	1,288,773	
			需用費	34,743,722	
			諸費	8,074	
			役務費	6,296,675	
			委託料	38,254,978	
			使用料及び賃借料	541,680	
			原材料費	90,000	
			備品購入費	2,096,600	
			負担金補助及び交付金	80,550	
			公課費	8,800	
農林水産業費				412,780	
	農業費			412,780	

款 項 目 節	決算額	備 考
園芸特産対策費	412,780	
旅費	112,780	
需用費	300,000	
商 工 費	116,673	
工 鉱 業 費	116,673	
工鉱業総務費	116,673	
報償費	48,000	
旅費	58,223	
需用費	10,450	
合 計	170,302,510	

8. 備 品

(最近15年・取得価格100万円以上)

品 名	取得年月日	数量	型 式
紫外可視分光光度計	21. 2.10	1	日本分光 V-650DS
手動溶出試験機	21. 2.18	1	富山産業 NTR-6200A
画像解析装置システム	21.10.30	1	バイオ・ラッド GelDoc XR Plus
攪拌造粒機	21.12.10	1	深江パウテック ハイスピードミキサー FS-GS-5
ロータリー式打錠機	22. 3.24	1	菊水製作所 小型回転式錠剤機 VELA5
整粒機	22. 3.26	1	深江パウテック 解砕整粒機 TC-Lab
超高压液体クロマトグラフ	22.10.29	1	日本ウォーターズ ACQUITY UPLC H-CLASS
ガスクロマトグラフ用ワークステーション	23. 6. 6	1	島津製作所 GC solution
自動細胞分析装置	23. 7.14	1	日本ベクトンディッキンソン BD FACSCanto™ II フローサイトメーター
試作用錠剤フィルムコーティング装置	24. 1.30	1	フロイント産業 ハイコーターラボHC-LABO
口腔内崩壊錠試験器	24.11.21	1	富山産業 ODT-101
乾式造粒機	26. 2.13	1	フロイント産業 ローラーコンパクター TF-LABO
レーザー回折式粒子径分布測定装置	27. 2.18	1	島津製作所 SALD-2300
味覚試験装置	27. 2.20	1	インテリジェント・センサー・テクノロジー TS-5000Z
In vivoイメージング装置	27. 2.24	1	パーキンエルマー IVIS Lnminia III
共焦点レーザー顕微鏡	27. 2.26	1	ニコン C2+
ガスクロマトグラフ	27. 2.26	1	島津製作所 GC-2014AF/SPL
ヘッドスペース分析システム	27. 2.26	1	島津製作所 GC-2010Plus HS-20
分子間相互作用解析装置	27. 6.29	1	GEヘルスケア・ジャパン Biacore T200
半自動型PTP包装機	27. 7.31	1	大和化成工業 K-200KS-DK
高速液体クロマトグラフタンデム四重極質量分析計	28. 2.15	1	日本ウォーターズ Quattro micro API

品名	取得年月日	数量	型式
施光計	28. 3.18	1	日本分光 P-2200
原子吸光分光光度計	28. 3.29	1	島津製作所 AA-7000 フレーム/ファーネス フルシステム
スクリー型押出造粒機	28.10.28	1	ダルトン マルチグランMG-55型
マルチチップ杵及び臼	28.10.31	1	ファーマシン
複合型流動層造粒コーティング装置	28.12.16	1	パウレック マルチプレックスFD-MP-01型
多機能超高速液体クロマトグラフシステム	29. 3.10	1	ウォーターズACQUITY UPLC H-CLASS Bioシステム
真空凍結乾燥機	29. 8.22	1	朝日ライフサイエンス FZ-18/STD型
高速細胞ソーター	29. 9.15	1	日本ベクトン・ディッキソン BD FACSAriaTMIIIセルソーター
CCDカメラタイプ画像解析装置	30. 2.15	1	エムエス機器 FUSION-FX 7, EDGE
液体クロマトグラフタンデム四重極質量分析計 (LC-MS / MS)	30. 3.16	1	日本ウォーターズ Xevo TQ-XS
安全キャビネット	30. 3.16	1	ESCO WY-ESC-AC2-6N7
マイクロ天秤	30. 3.19	1	メトラー・トレド XPR6UD5V
大型オートクレーブ	30. 3.22	1	ウドノ医機 UH68-U10H-D-M
飛行時間型質量分析計ハイブリッド型液体クロマトグラフ高分解性能質量分析システム	30. 3.22	1	ブルカー・ダルトニクス MAXIS
誘導結合プラズマ質量分析計 (ICP-MS)	30. 3.22	1	アジレント・テクノロジー Agilent 7900/ Multiwave PRO
マイクロ冷却遠心機	30. 3.22	1	トミー精工 MX-307
セミマイクロ天秤	30. 7.26	1	ザルトリウス・ジャパン MSA225S-000-DI
自動融点測定装置	30. 8.22	1	スタンフォードリサーチシステムズ MPA-100
キャピラリー電気泳動システム	30. 8.23	1	エービー・サイエックス PA800 plus
顕微赤外分光光度計システム	30.10.19	1	日本分光 FT / IR-6600, IRT-5200
超遠心分離機	31. 1.11	1	ベックマン・コールター OptimaMAX-XP
卓上型電子顕微鏡	31. 3.15	1	日立テクノロジーズ TM4000plus
圧縮特性評価装置	31. 3.27	1	日本バリデーションテクノロジーズ GTP-2
比表面積測定装置	31. 3.27	1	マイクロトラック・ベル BELSORP-miniX-SP
貼付剤試作機	31. 3.28	1	コスメディ製薬 TransCoat SM15
試作用真空乳化機	31. 3.29	1	プライミクス アジホモミクサー2M-2/5
容器回転式混合機	31. 3.29	1	徳寿工作所 容器着脱式回転混合機TCV-5
プロテオーム解析用高精度質量分析システム	1. 9.19	1	サーモフィッシャーサイエンティフィック
LC-MS専用ナノHPLC	1. 9.19	1	エーエムアール
卓上型粉砕機	2. 1.30	1	ホソカワミクロン MA013006305-007-1
個別換気飼育システム	2. 3. 9	1	77180AWR / KN-734-X1
固形連続生産システム	2. 3.12	1	フロイント産業 GF-labo
超低温冷凍庫	2. 7.20	1	日本フリーザー CLN-70CW
液体クロマトグラフ	3. 3.17	1	日本ウォーターズ Alliance HPLC Systems
サンプル密閉式超音波破碎装置	3. 9. 8	1	ソニック・バイオ BR2012A
エンドトキシン測定器	4. 1. 6	1	チャールス・リバー CES-PTS150NW0400K
プレートリーダー	4.11.18	1	サーモフィッシャー Multiskan SkyHigh TD
リアルタイムPCRシステム	5. 1.10	1	バイオ・ラッド リアルタイムPCRシステム

B. 薬用植物指導センター

1. 沿革

- 昭和42年4月 富山県薬草園が設置される（中新川郡上市町広野）
昭和42年10月 庁舎が建設される
昭和45年10月 調製加工棟が建設される
昭和55年4月 富山県薬事研究所の付設機関となる
昭和58年4月 富山県薬用植物指導センターに改称される
昭和62年3月 本館とガラスハウスが建設される
昭和63年10月 薬草標本園が整備される
平成8年3月 薬草標本園の見学路の拡充およびボタン園の排水工事を完了する
平成10年3月 駐車場の新設およびハーブ園の移設ならびに案内看板の設置
平成11年6月 温室の新設
平成14年3月 薬草標本園見学路の舗装
平成22年3月 シャクヤク園通路の木タイル舗装
平成30年4月 薬事総合研究開発センター薬用植物指導センターの体制となる
平成31年3月 栽培技術，生薬生産技術，座学の3研修エリアを備えた新研修棟の整備

2. 位置・交通

- 富山県中新川郡上市町広野2732
北緯 36° 43′ 東経 137° 23′ 標高 62 m
富山地方鉄道本線上市駅から3.5 km
北陸自動車道立山I.C.から7.5 km，滑川I.C.から4.5 km

3. 土地 敷地面積 43,050 m²

4. 建物

庁舎（管理・研修棟）	鉄筋造平屋	899.33 m ²
育苗ガラスハウス	鉄筋造平屋	132.30 m ²
温室	鉄筋造平屋	213.37 m ²
ボイラー室	鉄筋造平屋	15.94 m ²
	計	1,260.94m ²

5. 主要備品

品名	取得年月日	数量	型式
薬草洗浄機	H 1.10.31	1	住吉工業
トラクター	H 3. 5.29	1	ヤンマー F395D
管理機	H 5. 6.20	1	ヤンマー PST60V
蒸留水製造装置	H 8. 6.11	1	岩城硝子ASK-2DS
温度勾配恒温器	H11. 7. 1	1	日本医化器械TG-100ADCT
試料粉碎機	H11. 7. 1	1	アクタックサイクロテック-1093
冷凍庫	H24. 9. 6	1	ホシザキ電機HF-120ZT3
分光色差計	H27. 6.16	1	日本電色工業NF555
トラクター	H28. 3.18	1	クボタSL41CQMANWF8C
温湯処理機	H28. 7.21	1	タイガーカワシマYS-501M
管理機	H31. 1.15	1	ヤンマー YK750RK-LM4・HK
生薬原料洗浄機	H31. 3.14	1	タニザキ鉄工
掘り取り機	H31. 3.15	1	川辺農研産業製 バイブロスーパーリイラー
平型乾燥機	H31. 3.19	1	大紀産業 平型乾燥機HK-200-3.3C
減圧乾燥機	H31. 3.22	1	日本バイオコン 減圧乾燥機IBS-1223
自走式動力噴霧機	R 1. 7.26	1	やまびこ 共立キャリー動噴 VSC457
クローラ運搬車	R 2. 2. 4	1	やまびこ NKCG150D-LBV
定寸切り機	R 4. 8. 5	1	共栄エンジニアリング KKS-520エアークンプレッサー

Ⅱ 薬事総合研究開発センターこの一年

1. 薬事総合研究開発センターの取り組み

次長 長谷川 千佳

令和4年度も、引き続き新型コロナの感染症対策を実施しながらの業務となりました。そのような中、特に令和4年3月の第6波、同7月の第7波では、薬総研の薬剤師も厚生センター（保健所）の新型コロナ患者の対応に取り組みました。研究員の経験しかない職員においては、貴重な体験ができたのではないかと思います。一方、新型コロナ対策規制も徐々に緩和され、対面での業務や訪問も可能になりました。そこで今後の薬事総合研究開発センター（薬総研）の支援業務の参考とするため、県内企業の研究部門を10社ほど訪ねました。御協力いただいた企業に感謝いたします。訪問してみて感じたのは、企業の力を入れている分野・将来目指している方向は本当に様々で、一概に「この方向」と断言するのはかなり難しく、今後色々な分野に精通していなくては、と感じました。施設利用に関しては、おかげさまで、令和4年度はコロナ前と同程度に回復いたしました。益々のご利用をお願いいたします。また、他県からの視察、海外からの訪問など、令和5年度より行事はほぼ復活しております。

富山ブランドシャクヤク事業では、この春、農家が栽培した「春の粧」を始めて出荷いたしました。この事業の経緯については、「研究業績 V 資料」をご覧ください。薬用植物指導センターでは農業系の研究員も補充され、さらなる栽培の安定化に取り組んでゆく所存です。

11月には研究成果発表会を開催し、「小児や高齢者が服用しやすいミニタブレット製剤の開発」、「質量分析計を活用したニトロソアミン不純物の分析」の2課題について発表しました。また特別講演として、国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所の國澤純先生から、「腸内環境を基盤にしたワクチン・アジュバント開発とヘルスケアへの展開」をご講演いただきました。腸内環境が様々な疾患に関与していることやそれを標的にした創薬の可能性についてお話いただきました。

薬総研が中心となり運営している「富山県薬事研究会」の活動は、部会活動以外はリモートで実施しました。令和4年度の講演・研修は品質管理に関するテーマを中心に行いました。多数の方に参加いただき、質問や意見が次々と出され、医薬品の品質管理に真剣に取り組んでいただいていることが伺われました。

「くすりのシリコンバレー TOYAMA創造コンソーシアム」（以下、コンソ事業）は5年が経過し、薬総研では研究開発事業で3課題について取り組んできました。そのうちの1課題であるワクチンアジュバントの研究につきましては、「研究業績 V 資料」に概要を紹介しています。また、この事業で整備いたしました「ナノ液体クロマトグラフィオントラップ型質量分析計」を、令和5年度より共用化しております。プロテオーム解析に是非ご利用ください。その他詳細については、「各センターの取り組み」で紹介します。

最後に、高津所長が令和5年春の褒章（紫綬褒章）を受章しました。所長のご功績に敬意を表しますと同時に、受章にあたりご尽力いただきました方々に深謝いたします。

2. 各センターの取り組み

創薬研究開発センター

センター長 相川 幸彦

当センターでは、*in vitro*から*in vivo*まで、様々な研究目的、研究手法に対応できる機器や技術／経験を駆使し、創薬・育薬研究並びに技術支援を行っている。「くすりのシリコンバレー TOYAMA」創造コンソーシアム事業においては、2つのプロジェクトを精力的に推進すると共に、プロテオーム解析技術による支援テーマを引き継ぎ展開している。

【創薬・育薬研究】

令和4年度は、下記のテーマに取り組んだ。特に、コンソーシアムプロジェクトとして実施している2つのテーマは実用化を目指し進めている。

1) 「くすりのシリコンバレー TOYAMA」創造コンソーシアム事業プロジェクト

- 経鼻ワクチンの実用化とウイルス感染の予防に向けた研究～高齢者に有効なワクチンの開発：粘膜免疫応答に有効な新規アジュバント（免疫賦活剤）候補化合物の実用化に向けた研究・開発を継続して実施している。開発候補化合物を1つに絞り込み、特許出願「粘膜アジュバント」に至っている。
- 免疫代謝の調節による生活習慣病予防研究（イソリクイリチゲニン（ILG）と関連物質による糖尿病予防効果）：企業協力のもと、ラットを用いた反復投与毒性試験を実施する等、ILG高含有甘草エキスの機能性表示食品素材としての有用性の検討並びに作用機序解析を実施した。
- Orbitrap Fusion Lumos Tribrid質量分析装置を用いたプロテオーム解析手法の構築：TMT（Tandem Mass Tag）解析技術、リン酸化タンパク質の定量解析法の修得を実施すると共に、本解析法の有用性を紹介すべく、プロテオーム解析に関する講習会並びに解析トライアル事業を実施した。加えて、公的研究機関との共同研究も行い、技術利用の幅を広げた。令和5年度からは、新規に「創薬研究技術サポート事業」として展開していく。

2) 科研費等の外部資金による課題（5テーマ）：各研究において、新たな研究技術並びに知見の修得に取り組んでいる。

3) 研究交流活動、等

- 富山大学サマースクール（創薬・製剤コース）において、講義（オンデマンド）を担当した（免疫制御と創薬：感染・非感染症の免疫機構と創薬／渡邊主任研究員、免疫制御と創薬：慢性炎症と生活習慣病／本田製剤研究課長）。
- インド・アンドラプラデシュ州 大学生（アンドラ大学、シュリー・パドマーワティ大学、アーチャーリヤ・ナガージュナ大学）との交流（さくらサイエンスプログラム）（1月）においては、研究紹介を担当した（新規粘膜アジュバント及び経鼻投与インフルエンザワクチンの開発相川）。

【技術支援業務など】

- 生物製剤の品質評価に関わる研究手法の検討：生物部会では、抗体医薬品の血中濃度測定法に注目し、LC-MS/MSによりサロゲートペプチドを測定する選択反応モニタリング（Selected Reaction Monitoring, SRM）分析法を修得し、その有用性を検証した。

製剤開発支援センター

センター長 小笠原 勝

◆製剤・分析技術支援

当センターでは、県内製薬メーカーにおける製剤開発や医薬品の品質評価・規制対応に関する技術支援を行っている。今年度、製剤機器は、年間535件、延べ1715時間ご利用いただいた。利用頻度はロータリー式打錠機が最も多く（70件、176時間）、その他、攪拌造粒機（61件、249時間）、錠剤フィルムコーティング装置（50件、233時間）、錠剤硬度計（48件、137時間）、レーザー回折式粒子径分布測定装置（36件、76時間）、流動層造粒コーティング装置（35件、96時間）、卓上走査型電子顕微鏡（27件、78時間）も多くの方々にご利用いただいた。また、製剤開発の世界的な将来動向を見据え導入した造粒乾燥連続装置については、富山県薬事研究会製剤部会において県内製薬メーカー12社14名と「連続生産方式による医薬品製造法の検討－PATの活用と管理戦略の構築－」をテーマに共同研究に取り組んだ。今後、富山県薬業連合会とも連携しながら引き続き製剤技術者の知識・経験の蓄積に取り組むこととしている。

医薬品の品質評価・規制対応に関する支援においては、令和元年度から誘導結合プラズマ質量分析計による元素不純物分析について本格的に技術支援を開始し（令和元年度：7件、令和2年度：22件、令和3年度：48件）、今年度は41件、112時間ご利用いただいた。令和3年6月に告示された第18改正日本薬局方において、医薬品中の元素不純物管理が通則に収載されたことから、令和6年6月には日本薬局方の製剤は原則として一般試験法の<2.66>元素不純物に係る規定に従い適切な管理が求められる。今後も継続して支援を進めていく。

また、医薬品へのニトロソアミン混入の世界的問題を鑑み、昨年度までに6種類のニトロソアミン類についてLC-MS/MS用いた定量分析法を構築した。今年度、国内及び欧州で規制されている4種を加え、10種類のニトロソアミン類についての一斉分析法を構築した。構築した分析法について当センターの研究発表会等を通じて情報発信したところ、ニトロソアミン類の分析法について多数の問い合わせをいただいた。引き続き県内製薬メーカーの方々に活用していただけるよう取り組んでいく。

◆専門人材の育成

くすりの富山エキスパート支援事業において、製剤及び医薬品分析に関する実習を行った（滑川高校薬業科39名及び富山北部高校くすり・バイオ科78名参加）。また薬剤師のお仕事体験学習において、中学生及び高校生を対象に製剤及び医薬品分析に関する実習を行った（中学生：製剤実習14名、分析実習10名参加；高校生：製剤実習15名、分析実習9名参加）。

富山大学との連携事業として、薬学部生及び工学部生を対象に製剤実習あるいは製剤講義を行った（薬学部：講義1回、約50名参加、実習4回、延べ約55名参加；工学部：実習4回、延べ約55名参加）。また、工学部大学院生のファーマ・メディカルエンジニア養成プログラムにおいて製剤実習及び講義を実施した（実習1回、約10名参加；講義1回、約85名参加）。さらに、企業人を対象とした次世代スーパーエンジニア養成コースにおいて製剤講義を実施した（講義1回、約25名参加）。富山県立大学との連携事業として、医薬品工学科の学生を対象に製剤実習を実施した

(実習3回, 延べ約35名参加)。また, バイオ人材育成トレーニング製剤実習を実施した(実習1回, 13名参加)。

その他として, 小矢部園芸高校からの依頼で高校農業教育に関わる教職員を対象にリカレント教育の目的で分析実習を実施した(実習1回, 8名参加)。今後も引き続き専門人材の育成に尽力していく。

富山県薬業連合会と連携し, 製剤技術研修会を実施した(8回実施, 延べ1,807名参加)。また, 医薬品の品質管理に携わる技術者の分析技術の維持向上を目指した外部精度管理事業(分析データ信頼性確保事業)を実施した(6種の試験項目, 延べ164施設参加)。当センター職員が講師となり, 県内製薬メーカーの分析技術者を対象に初任者研修事業を行った(HPLCコース: 5名/回, 6回実施; 電位差滴定装置・水分計コース: 5名/回, 6回実施)。また, HPLCのメンテナンス・トラブル対応をテーマにHPLC装置メーカーによる研修会を昨年度に引き続き企画実施した(島津製作所製HPLCコース: 7名/回, 2回実施; Waters社製HPLCコース: 7名/回, 2回実施; アジレント社製HPLCコース: 7名/回, 2回実施)。いずれの研修会も大変好評をいただいた。今後も継続して実施して参りたい。その他, 今年度は各種分析技術講習会を実施した(6回実施, 延べ236名参加)。とりわけ, ガスクロマトグラフィーの基礎に関する講習会には多数のご参加をいただいた。次年度以降も, WEB配信方式等も引き続き取り入れ, 多くの方々にご参加いただけるように工夫し, 要望に沿った講習会等を企画していくこととしている。

◆研究業務

「くすりのシリコンバレー TOYAMA」創造コンソーシアム事業などを通じて, 昨年度までに海外製よりも機能的に優れた国産のミニタブレット用杵臼を開発し製品化した。この杵臼を用いて小児用製剤の開発が切望される医薬品について直径3 mmのミニタブレット製剤を作製し, その含量均一性が局方の判定基準に適合し, 溶出挙動が標準製剤と同等であることを確認した。今年度は, 連続造粒機によりミニタブレット用顆粒が製造できることを実証し, さらにこれまでのバッチ式造粒機と遜色ない含量均一性を担保できる製造条件を見出した。今後は高齢者用ミニタブレット製剤の開発を進め, 県内製薬メーカーとの共同開発に繋げていくことを検討しています。

連続生産方式による医薬品製造技術に関する研究及び医薬品中の元素不純物分析に関する研究について, 富山県薬業連合会から事業費補助を受け, 富山県薬事研究会製剤部会及び分析部会と共同で昨年度に引き続き実施した。連続生産技術に関する研究では, 実験計画法により目標とする重要品質特性(錠剤硬度, 崩壊時間等)の管理幅を満たすデザインスペースを作成し, その妥当性を検証した。元素不純物分析に関する研究では, パップ剤及びテープ剤などの貼付剤について元素不純物分析法を確立した。

その他, 医薬品中のニトロソアミンの分析法構築に向け, 富山県薬事研究会分析部会と共同研究を実施し, 10種のニトロソアミン類について一斉分析法を構築した。単味生薬に関する公的規格原案の策定に向けた共同研究を国立医薬品食品衛生研究所生薬部等と引き続き実施した。厚生労働省からの委託を受け, 後発医薬品品質確保対策事業を実施した。

薬用植物指導センター

センター長 渡会 三千代

◆研究活動

<富山シャクヤクブランド化推進事業>

平成24年度から始まった富山シャクヤクブランド化推進事業は、ちょうど10年が経過した令和4年秋に、栽培農家での「春の粧」の初収穫をむかえることができた。その後、これまでに研究を重ね確立した平型乾燥機を利用した乾燥により、乾燥根として出荷するための調製加工作業が行われた。その後、出荷先へのサンプル送付、規格に適合した場合は出荷という過程を進んだ。

10年以上にわたる事業が、関係者の多大なるご尽力により生薬の出荷という形で実を結んだ。長く携わっていただいた栽培農家、製薬会社、協議会関係者に深謝するとともに、農家への栽培指導や種苗の提供体制の整備などを担っていただいた農林水産部関係部署との連携の成果であると考えている。

しかし、実際の出荷までの過程を通して、これまで想像してこなかった新たな課題がいくつも見つかったことも事実であり、今後はその解決のためにさらに研究を進めていくつもりである。

また、「春の粧」は切花としても出荷が可能であるために富山ブランドとして選定されていることから、今回の初出荷を受けて、切花としての利用についても期待が高まっている。今後は、切花利用の条件についてもさらに研究を重ね、「春の粧」の富山ブランドとしての知名度を高めるためにセンターを挙げて取り組んでいきたい。

さらには、このブランド事業の経験を活かし、シャクヤク以外の品目についても関係者等の要望を踏まえながら取り組んでいく予定である。

<農研機構イノベーション創出強化研究事業>

農研機構で育成された新しいハトムギ品種の薬用を目的とした栽培に向けての研究には、平成30年度から参画しており、令和4年度に最終年度を迎えた。新品種として開発すべき有望系統の選定、品種の登録申請、産地のウルチ性ハトムギの混入リスク評価、新品種のモチ性維持栽培実証等、当初の計画を全て達成することができ、栽培マニュアルも完成させた。この成果をもとに、今後は県内農家での新品種の栽培および漢方薬メーカーとのマッチングを支援していきたい。

◆薬用植物の栽培並びに知識の普及の取組み

定例となっている、PMDA漢方セミナーや海外の薬事行政官に対してのセンターの概要及び研究内容等の講義をオンラインで実施した。

その他、富山大学の学生、(公社)日本薬剤師会研修センターの研修受講者及び県のきらめきエンジニア事業での高校生への実地の講義を行った。

◆その他

令和2年度から、コロナ禍の影響を受け一般及び団体見学者数が減っていたが、令和4年度は、見学者数、団体数ともコロナ禍前の水準にまでに回復した。

3. 視察・取材等

A. 創薬研究開発センター・製剤開発支援センター

4月25日	富山県経営管理部財政課 視察
5月11日	北日本新聞取材
6月29日	読売新聞取材
8月2日	富山県経営管理部長 視察
8月8日	北日本新聞取材
8月9日	富山県厚生部長 視察
8月10日	富山県高岡厚生センター 視察
9月16日	高岡工芸高等学校 施設見学 12名
10月27日	富山県薬事総合研究開発センター外部評価委員 施設見学 5名
11月9日	神奈川県議会厚生常任委員会 視察 12名
11月10日	奈良県議会厚生委員会 視察 11名

B. 薬用植物指導センター

5月16日	北日本新聞取材
5月17日	富山北部高等学校 5名
5月17日	ケーブルテレビNet3 取材
5月17日	朝日新聞取材
5月18日	富山テレビ取材
5月24日	J Aアルプス 3名
5月26日	読売新聞取材
5月31日	小杉ボランティア協議会 30名
7月5日	(株)ウチダ和漢薬 2名
7月11日	(株)ローソンエンタテイメント 11名
9月28日	上市町観光協会 3名
10月12日	富山北部高等学校 5名
11月9日	神奈川県議会厚生常任委員会 12名
1月12日	山形県庄内総合支庁産業経済部農業技術普及課 1名

Ⅲ 研 究 活 動

1. 競争的外部資金等を活用した研究課題

(1) 科学研究費補助金（文部科学省）

研 究 課 題	研 究 者 名
NLRP3 インフラマソーム阻害作用を持つ天然物を活用した創薬研究への展開 (学術研究助成基金助成金) (基盤C, 代表者)	本田裕恵
視床下部炎症を誘導する自然免疫シグナル経路の解析：摂食調節異常機構の解明 (学術研究助成基金助成金) (基盤C, 代表者)	渡邊康春
オルガネラコンタクトの破綻およびストレス応答にともなうリピドームの変動解析 (学術研究助成基金助成金) (若手研究, 代表者)	小島理恵子
IL-5 産生細胞を中心とした腸内細菌の恒常性維持機構の解析 (学術研究助成基金助成金) (基盤C, 代表者)	柳橋 努
IL-5 を起点とした非IgE依存性アレルギー性鼻炎発症機序の解明 (学術研究助成基金助成金) (基盤C, 分担者)	柳橋 努

(2) その他の研究補助金

研 究 課 題	研 究 者 名
県産ハトムギの薬用利用に向けた品質確保に関する調査 (農研機構 イノベーション創出強化研究推進事業)	田村隆幸, 渡会三千代, 東一彦 (農研機構, いなば農業協同組合, 氷見市農業協同組合, 太陽食品株式会社, 等との共同研究)

2. 「くすりのシリコンバレー TOYAMA」創造コンソーシアム 研究開発事業

研 究 課 題	研 究 者 名
経鼻投与ワクチンの実用化とウイルス感染予防に向けた研究 (高齢者に有効なワクチンの開発)	高津聖志, 長谷川千佳, 相川幸彦, 渡邊康春, 柳橋 努, 南谷武春, 本田裕恵, 小島理恵子, 小林直人 (企業, 富山 県立大学との共同研究)
免疫代謝の調節による生活習慣病の予防研究 (イソリクイリチゲニンと関連物質による糖尿病予防効果)	高津聖志, 相川幸彦, 本田裕恵 (企業, 富山県立大学 との共同研究)
Orbitrap Fusion Lumos Tribid質量分析装置を用いたプロテオーム解析手 法の構築	高津聖志, 長谷川千佳, 相川幸彦, 小島理恵子, 渡邊康春, 小林直人

3. 上記以外の研究課題

研 究 課 題	研 究 者 名
富山シャクヤクのブランド化推進事業	高津聖志, 長谷川千佳, 渡会三千代, 小木曾英夫, 田村隆幸, 高山信幸, 東一彦
LC/MSを用いた抗体医薬品の血中濃度分析	南谷武春, 本田裕恵, 柳橋努, 渡邊康春, 小島理恵子, 相川幸彦 (薬事研究会生物部会)
製剤開発に関する研究 1. 飲みやすい小児用ミニタブレットの開発 2. 連続生産方式による医薬品製造法の検討	永井秀昌, 林正幸, 本田裕恵, 小林直人
医薬品の品質評価等に関する研究 1. 後発医薬品の品質評価事業 (厚生労働省委託事業) 2. 県内医薬品製造業者の分析データ信頼性確保事業 3. ICP-MSを活用した医薬品の品質管理への応用 4. 質量分析計を活用した医薬品中のニトロソアミン不純物の分析	米田哲也, 高山信幸, 小笠原勝
改訂単味生薬製剤承認基準及び公的規格の原案策定による新製品開発支援について	米田哲也, 小笠原勝 (国立医薬品食品衛生 研究所との共同研究)
抗体の生化学的な評価方法に関わる技術構築	柳橋努, 本田裕恵, 渡邊康春, 小島理恵子, 南谷武春, 相川幸彦

研 究 業 績

IV 研究報告

2軸スクリー型造粒におけるデザインスペースの構築

永井 秀昌, 本田 裕恵, 林 正幸, 薬事研究会製剤部会

Development of Design Space in Twin-screw Type Granulation

Hidemasa NAGAI, Hiroe HONDA, Masayuki HAYASHI,
The Drug Formulation Study Group in Toyama Pharmaceutical Research Association

要 約

連続生産は従来のバッチ生産で行われていた製造工程毎に区切りながら生産する方法とは異なり、工程間を切れ目無く連続的に生産する方法であり、世界中で導入が進められている。当センターに設置された連続造粒装置では2軸スクリー型造粒と気流乾燥法が採用されており、従来のバッチ生産で汎用されている流動層造粒法とは異なる造粒機構である。今後連続生産の製剤開発法やプロセス解析工学 (PAT) を用いた品質管理法を習得していく上で、連続生産で用いられる造粒・乾燥方法と従来の方法との間の相違点を認識し、連続生産に特徴的な処方特性やパラメータを明らかにすることが必要である。

そこで今回は、造粒乾燥連続装置の2軸スクリーを用いた造粒工程におけるデザインスペースの構築を検討した。2種類の乾燥方式におけるデザインスペースを作成した結果、気流と流動層乾燥では錠剤物性の応答曲面や製造パラメータの影響度が異なることが明らかとなった。また、検証実験を行うことにより、目標値を満たすアセトアミノフェン錠が設計可能なデザインスペースが構築された。

Summary

Continuous manufacturing is a method of continuously producing without a break between the processes, unlike batch manufacturing, and is being introduced around the world. The continuous granulation system installed in our institute uses a twin-screw type granulation and a spiral drying system, which is a different granulation mechanism from the fluidized-bed granulation method that is commonly used in conventional batch manufacturing. To master formulation development methods for continuous production and quality control methods using Process Analytical Technology (PAT) in the future, it is necessary to recognize the differences between granulation/drying methods used in continuous manufacturing and conventional methods and to clarify formulation characteristics and parameters characteristic of continuous production.

In the present study, we investigated the development of a design space for the granulation process using a twin-screw in a continuous granulation-drying system. As a result of creating design spaces for two types of drying methods, it became clear that the response surface of tablet properties and the degree of influence of manufacturing parameters were different between spiral and fluidized bed drying. The validation experiments also established a design space in which acetaminophen tablets that meet the target values can be designed.

キーワード：連続生産；2軸スクリー；気流乾燥；流動層乾燥；デザインスペース

Key words：Continuous manufacturing；Twin-screw；Spiral drying；Fluidized-bed drying；
Design space

緒 言

連続生産は従来のバッチ生産で行われていた製造工程毎に区切りながら生産する方法とは異なり、工程間を切れ目無く連続的に生産する方法である。近年、連続生産はPMDAやFDAを含め、規制当局が導入を積極的にサポートしており¹⁾、医薬品の製造・流通の仕組みに革新を起こす技術であることから、将来的には医薬品製造のスタンダードになると考えられる。今

後、国内・海外大手製薬企業が連続生産技術を導入した場合は、県内企業が連続生産での製造を受託するためには、導入の促進や技術習得を実施しておくことが重要である。

連続生産の造粒部分で多く用いられる2軸スクリーは、これまでのバッチ生産で用いられている造粒法とは異なる新たな造粒機構であり、乾燥機構には特殊な気流乾燥が採用されている場合もある²⁾。このため、従来の造粒法や乾燥法との相違点を確認し、連

続生産に特徴的な処方特性やパラメータを明らかにすることが今後の連続生産への移行に必要となる。



当センターに新規導入した造粒乾燥連続装置は、連続生産に特徴的な機構（2軸スクリーによる造粒と気流乾燥）を採用しており、今後当装置を用いて製剤開発法やプロセス解析工学（PAT）を用いた品質管理法の習得を目指している。これまでに、モデル処

方による各種パラメータの影響を比較するとともに、バッチ式造粒機や乾燥機構別での顆粒・錠剤物性の比較結果を報告している^{3,4)}。今回は連続生産の管理戦略の構築に必要なデザインスペースを作成するため、製造パラメータであるスクリー回転数、加水割合、打錠圧の3因子が錠剤物性に与える影響を解析したので報告する。



実験方法

1. 装置

1) 造粒乾燥機

a) 造粒乾燥連続装置（連続生産機）	b) 複合型流動層造粒コーティング装置
	
型式：Gf-105（フロイント産業株）	型式：FD-MP-01D（株パウレック）

2) 混合機及び打錠機

a) 容器着脱式回転混合機	b) ロータリー式打錠機
	
型式：TCV-5（株徳寿工作所）	型式：VELA5（株菊水製作所）

3) 物性測定機器

a) 錠剤硬度計	b) 崩壊試験器
	
型式：PC-30（岡田精工株）	型式：NT-2HS（富山産業株）

2. モデル処方（アセトアミノフェン60%処方顆粒） および滴下水量 （モデル処方）

アセトアミノフェン（微粉，八代製薬株）	60%
乳糖水和物（200M，DFE Pharma）	21%
トウモロコシデンプン（日澱化学株）	9%

低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (LH-21, 信越化学工業株) 10%
ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-SSL, 日本曹達株) 外添加3.5%
(滴下水量)
滴下水量は加水割合20, 25, 30%の3条件とした

3. 実験手順

1) 篩過・混合

モデル処方4kgを秤量し, アセトアミノフェン, ヒドロキシプロピルセルロース, トウモロコシデンプン, 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース, 乳糖水和物の順で篩過用ふるい (ϕ 300 mm, 目開き500 μ m) を用いて篩過した. 次に篩過した原料を混合機 (TCV-5, 缶体MM型) に仕込み, 30分間混合を行った後, 混合品を目開き1,000 μ m篩を用いて再度篩過を行い, 造粒用混合品とした.

2) 造粒乾燥連続装置による造粒実験

篩過品を造粒乾燥連続装置に投入し, 以下の条件で造粒を行った. また, 造粒物は目開き1,000 μ mのふるいで篩過し, 顆粒剤とした.

粉体供給速度: 2 kg/hr (33 g/min), 2軸スクリー回転数 (3水準): 50, 100, 150 rpm,
水滴下速度 (3水準): 7 ml/min, 8 ml/min,
10 ml/min (加水割合20%, 25%, 30%)
サンプリング時間: 気流乾燥5分間 (約165 g),
流動層乾燥10分間 (約330 g),
条件変更後の切り替え時間: 5分間

3) 乾燥

①気流乾燥: 造粒乾燥連続装置の気流乾燥ユニットを用いて以下の条件で乾燥を行った.

風量: 1.1 m³/min, 給気温度: 120°C (排気温度: 70-80°C)

②流動層乾燥: 複合型流動層造粒コーティング装置を用いて以下の条件で乾燥を行った

仕込み量: 330 g, 風量: 0.75 m³/min, 給気温度: 80°C,

バグフィルタ: 通常フィルタ, 払い落とし圧力: 0.2MPa, 払い落とし時間0.4 sec,

払い落としインターバル: 4 sec, 乾燥終点: 排気温度40°C到達時

①, ②それぞれにおける乾燥後の造粒物は収量を測定した後, 試験用篩 (ϕ 300 mm, 目開き1,000 μ m) にて篩過し, 顆粒剤とした. また, 加熱乾燥式水分計 (MX-50, (株)エー・アンド・デイ) を用いて水分量の測定を行った (設定条件: 105°C, 終点0.05%/min).

4) 打錠実験

①打錠処方 (錠剤1錠あたり)

アセトアミノフェン60%処方顆粒剤	345 mg/tab (99%)
ステアリン酸マグネシウム	3.5 mg/tab (1%)
合計	348.5 mg/tab (100%)

②打錠

造粒品を打錠処方の通り100 g分秤量し, ポリ袋にて3分間混合した. 次に, ロータリー式打錠機を用いて以下の条件で打錠を行った.

錠剤径 ϕ 10 mm, 杵臼3本立, 1錠 348.5 mg, 硬度50 N程度, 打圧 (3水準): 5 kN, 10kN, 15 kN, 回転盤回転数10 rpm, オープンフィードシュー使用

5) 錠剤物性評価

錠剤硬度計 (PC-30, 岡田精工株) を用いて硬度を測定 (n = 20) するとともに, 崩壊試験器 (NT-2 HS, 富山産業株) を用いて崩壊時間を測定した (n = 6).

6) 実験計画法

実験計画は中心複合計画を用い, JMP17® (SAS Institute) を使用してデータ解析を行った.

実験結果

1. 実験計画法による実験計画の作成

デザインスペースの構築にあたり, 目標とするアセトアミノフェン錠の製品品質の目標値を錠剤硬度40N以上, 崩壊時間60秒以内に設定した. また製造パラメータとして, 連続造粒時の2軸スクリー回転数, 加水割合, 打錠時の打錠圧の3因子に対して各3水準を設定し実験を行った. これらの因子と水準を割り付けた表と測定した錠剤特性値 (錠剤硬度および崩壊時間) の結果をTable 1に示す.

2. 応答曲面図の比較

錠剤硬度と崩壊時間の応答曲面図 (3次元プロット) をJMPにより作成し, 気流乾燥と流動層乾燥の場合で比較した (Fig. 1). その結果, 気流乾燥と流動層乾燥において異なる曲面性が示され, 各製造パラメータの影響度も異なることが明らかとなった. 錠剤硬度については, 打錠圧と加水割合が両乾燥方式で共に有意に影響を与えるが, スクリー回転数については気流乾燥でのみ有意なパラメータとなった. 一方, 崩壊時間に関しては加水割合と打錠圧, スクリー回転数が両乾燥方式で有意に影響を与えるが, 気流乾燥

Table 1. 気流乾燥と流動層乾燥における実験計画（中心複合計画）と測定データ

気流乾燥					流動層乾燥				
製造パラメータ			錠剤物性		製造パラメータ			錠剤物性	
スクリー回転数 (rpm)	加水割合 (%)	打錠圧 (kN)	錠剤硬度 (N)	崩壊時間 (sec)	スクリー回転数 (rpm)	加水割合 (%)	打錠圧 (kN)	錠剤硬度 (N)	崩壊時間 (sec)
50	30	5	39.80	58.75	100	25	5	18.40	47.85
150	30	5	23.10	53.45	50	20	15	47.05	36.34
100	25	5	21.80	58.54	150	25	10	42.40	40.88
150	25	10	39.95	43.87	150	30	5	26.75	52.11
150	30	15	66.45	84.00	150	20	5	15.40	53.81
50	25	10	50.00	54.56	100	25	15	54.60	38.62
150	20	15	49.70	45.08	50	25	10	41.05	47.17
100	20	10	36.25	48.02	150	30	15	67.95	42.89
100	25	10	45.00	51.02	50	20	5	16.60	60.12
150	20	5	15.25	51.62	150	20	15	49.25	36.85
100	25	10	53.25	46.70	50	30	15	70.35	46.00
50	20	5	15.25	52.53	100	25	10	39.55	39.14
50	20	15	51.30	47.97	100	25	10	46.10	35.50
100	25	15	65.50	69.65	100	30	10	52.45	46.74
50	30	15	86.55	95.27	100	20	10	33.40	36.81
100	30	10	64.35	68.88	50	30	5	28.00	91.06

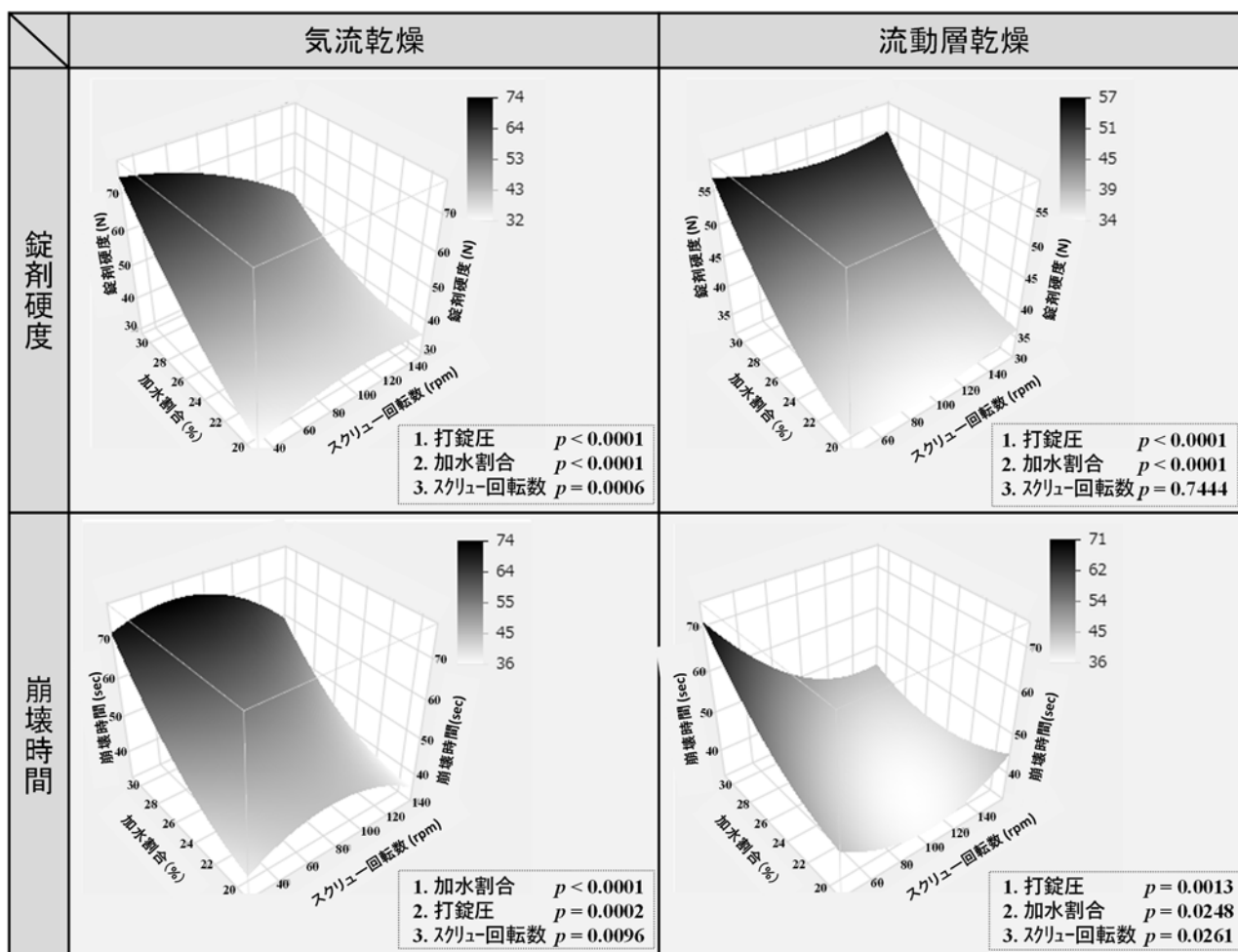


Fig. 1 気流乾燥と流動層乾燥による応答曲面図

では加水割合の影響度が最も大きかったのに対し、流動層乾燥では打錠圧の影響度が最も大きい結果が示された。

3. デザインスペースの作成と比較

錠剤硬度と崩壊時間について、打圧10kN時におけるデザインスペースをJMPにより作成した (Fig. 2)。グラフ中において濃いグレーの領域が錠剤硬度40N以上かつ崩壊時間60秒以内を満たしており、今回設定した目標値を満たすデザインスペースを示している。その結果、気流乾燥と流動層乾燥において目標値（錠剤硬度40N、崩壊時間60秒以内）を満たすデザインスペースが異なることが示された。

4. 構築したデザインスペースの検証

次に構築したデザインスペースの妥当性を検証するため、Fig. 3に★で示した各4点について、目標値を満たすことを確認する検証実験を実施した。気流乾燥ではa, b, c, dに示す4条件、流動層乾燥ではe, f, g, hに示す4条件で実験方法に従って錠剤を試作し、錠剤物性を評価した。この結果、各4点全てについて目標値を満たす錠剤が試作できていることが確認され、デザインスペースの妥当性が示された (Table 2)。なお結果には記載していないが、初回の検証実験では、乾燥時の排気温度の影響によって顆粒水分量がデザインスペース構築時のデータと異なっていたため、一部の点が目標値を満たさなかった。このため、乾燥時の

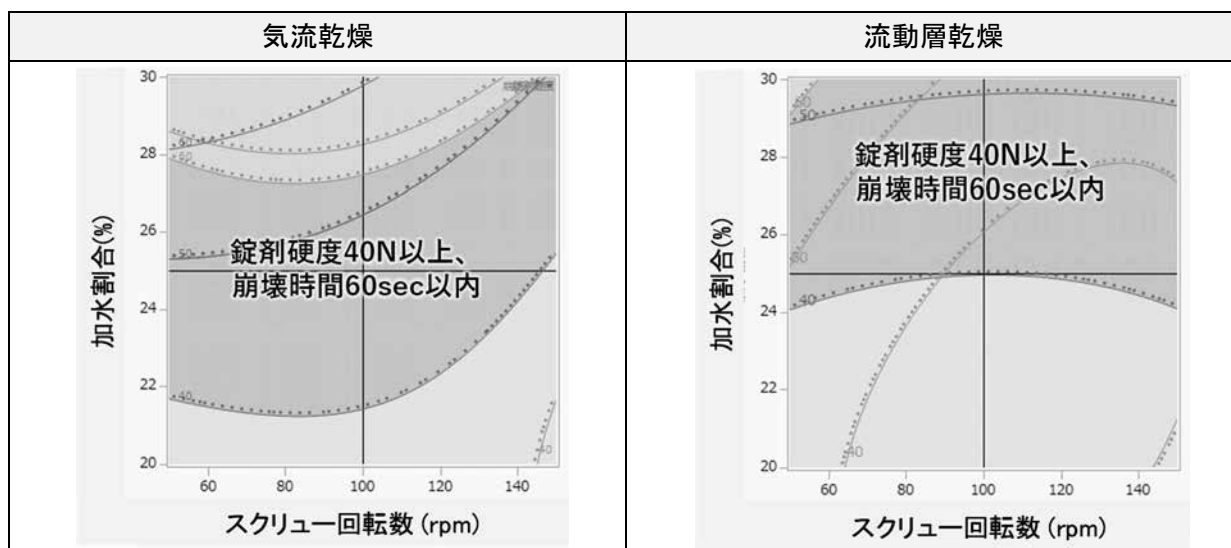


Fig. 2 気流乾燥と流動層乾燥のデザインスペース (打圧10kN条件)

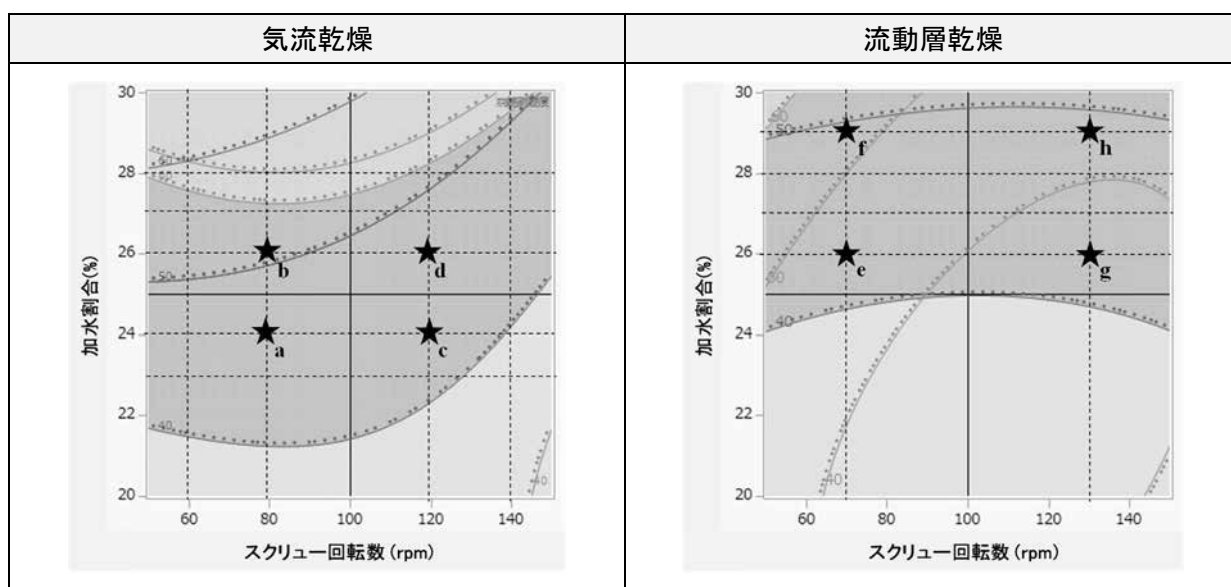


Fig. 3 デザインスペースの検証

排気温度を調整し、顆粒水分量を一致させて再試験を行うことにより、目標値を満たす結果が得られた。

Table 2. デザインスペースの検証実験結果

	錠剤硬度(N)	崩壊時間(sec)
目標値	40N以上	60 sec以下
a	48.1	46.7
b	49.3	50.5
c	46.8	45.0
d	49.3	57.7
e	43.3	43.5
f	43.6	51.5
g	43.1	49.0
h	50.4	42.1

考 察

薬事研究会製剤部会では県内での連続生産技術の導入を促進し、医薬品産業の活性化を図ることを目的として連続生産技術を用いた製剤開発に関する検討を実施している^{3, 4)}。今回、連続生産機の特性を比較するために、同一処方 airflow および流動層乾燥でそれぞれ試作し、顆粒および錠剤物性を比較評価する実験を行い、管理戦略を構築する上で必要となるデザインスペースの構築を試みた。

実験計画法に基づきデータを取得し解析を行った結果、air flow と流動層乾燥では錠剤物性の応答曲面や製造パラメータの影響度が異なることが明らかとなった。具体的には、①air flow 乾燥においてのみスクリー回転数が錠剤硬度に影響し、②崩壊時間ではair flow と流動層乾燥で打圧と加水割合の影響度が逆転する結果が得られた。①の理由として、air flow 乾燥ではスクリー回転数が小さい条件ほど顆粒水分量が高い結果が得られていたため、スクリー回転数の低下に伴い硬度の上昇が認められた。しかしながら顆粒水分量が増加した原因として、乾燥時の排気温度低下による影響が考えられることから、追加の再試験が必要と考えられる。また、②の理由としてはair flow と流動層乾燥において、打圧と崩壊時間の相関が異なっていたことに起因すると考えられる。これらの結果から、両乾燥方式において作成したデザインスペースは異なる領域を示した。なお、検証実験を行うことにより、目標値を満たすアセトアミノフェン錠が設計可能なデザインスペースが構築された。

一方でデザインスペースの検証実験を行う際、初回の実験では顆粒水分量の値が異なり、一部の点で目標値を満たさない結果が得られていた。実際の運転時

は顆粒水分量や粒子径をプロセス解析工学 (PAT) ツールによってモニタリングしながら管理するため、最終的には顆粒物性を用いたデザインスペースの構築が必要になると考えられる。このため、今後は運転パラメータ以外に物質特性を用いたデザインスペースの構築を検討するとともに、PATを用いた物性評価法について検討を行っていく予定である。

文 献

- 1) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 革新的製造技術WG, 日本における連続生産の最新情報, 製剤機械技術学会誌, <https://www.pmda.go.jp/files/000239490.pdf> (2021)
- 2) 磯部重実, 連続造粒装置Granuformerを用いた安定生産に対する取り組み, 製剤機械技術学会誌, 27, 2, 136-141 (2018)
- 3) 永井秀昌ら, 連続式造粒法とバッチ式造粒法との顆粒物性の比較, 令和2年度富山県薬事総合研究開発センター年報, 48, 37-42 (2020)
- 4) 永井秀昌ら, 2軸スクリー型造粒を行った際の乾燥機構の違いによる物性比較, 令和3年度富山県薬事総合研究開発センター年報, 49, 19-24 (2022)

LC-MS/MS を用いた抗体医薬品の血中濃度分析

南谷 武春, 本田 裕恵, 柳橋 努, 渡邊 康春, 小島 理恵子, 相川 幸彦, 薬事研究会生物部会

Analysis of blood concentrations of antibody drugs using LC-MS/MS

Takeharu MINAMITANI, Hiroe HONDA, Tsutomu YANAGIBASHI, Yasuharu WATANABE,
Rieko KOJIMA, Yukihiko AIKAWA and the Biological Analysis Group in Toyama
Pharmaceutical Research Association

要 約

近年, 様々な疾患における治療, 予防のためにバイオ医薬品の研究開発が進んでいる. バイオ医薬品やバイオシミラーの開発において, 血中濃度を正確に定量し, 生体内での動態を把握することは重要であり, これまでは, 主にリガンド結合 (RBA) 法により測定されてきた. 一方で, RBA法に比べ選択性が高く, ダイナミックレンジが広いなどの理由から, 三連四重極質量分析計 (LC-MS/MS) を用いた選択反応モニタリング (Selected reaction monitoring, SRM) 法の有用性が注目されている. そこで, 令和4年度の生物部会では, LC-MS/MSを用いた抗体医薬品の血中濃度測定技術の習得を目指し, 活動を行ったので報告する. 測定ターゲットとするペプチド (サロゲートペプチド) の設定や検体の前処理法, 測定条件の詳細な検討を行い, 測定法確立の手順を学んだ. 以上より, バイオ医薬品の研究開発に重要となる血中濃度測定についての知識と経験を深める事ができたと考えており, 本研究の中で得られた技術や経験は, 富山県内企業などの支援に活用していきたい.

Summary

In recent years, research and development of biopharmaceuticals for the treatment and prevention of various diseases has advanced. In the development of biopharmaceuticals and biosimilars, it is important to accurately quantify blood concentrations and understand their in-vivo kinetics, and until now, these have been measured mainly by ligand binding assay (RBA) techniques. On the other hand, the selective reaction monitoring (SRM) method using a triple quadrupole mass spectrometer (LC-MS/MS) has been attracting attention because of its greater selectivity and larger dynamic range than the RBA approach. Therefore, in this paper, we report on the activities of the Biological Analysis Group in Toyama Pharmaceutical Research Association in 2022 aimed at acquiring techniques for measuring blood concentrations of antibody drugs using LC-MS/MS. We learned the procedures for establishing the measurement method by selecting the target peptides (surrogate peptides) to be measured, preparation methods for the samples, and detailed examination of the measurement conditions. We believe that these studies help us gain a deeper understanding of blood concentration measurement, which is crucial for the study and development of biopharmaceuticals, and we would like to utilize the techniques and experience acquired through this research to support companies in Toyama Prefecture.

緒 言

近年, 感染症, がん, 自己免疫疾患など, 様々な疾患における治療や予防に向け, 抗体医薬品などのバイオ医薬品の研究開発が進んでいる. バイオ医薬品やバイオシミラーの開発においても, 低分子医薬品と同様に, 有効性・安全性の評価を行うために, 血中濃度を正確に定量し, 生体内での動態を把握することは重要である.

抗体医薬品の血中濃度は, 酵素結合免疫吸着法 (ELISA) 等のリガンド結合 (LBA) 法により測定されることが多い. しかしながら, 抗イディオタイプ抗体などの特異性の高い試薬が必要であることや, ダイナミックレンジが狭く, 測定する血清試料を最適に

希釈する必要がある点などが欠点としてあげられる. そこで, LBA 法を補完する目的で, 1. 選択性が高い, 2. ダイナミックレンジが広い, 3. 短期間での測定法開発が可能, 4. 抗体の複数のドメインに由来するペプチドを同時に検出・定量できる, などの理由から, 抗体医薬品の血中濃度測定法として, 三連四重極質量分析計 (LC-MS/MS) を用いた選択反応モニタリング (Selected reaction monitoring, SRM) 法の有用性が注目されている (1).

そこで, 令和4年度の生物部会では LC-MS/MSを用いた抗体医薬品の血中濃度測定技術の習得を目指した. 具体的には, 代表的な抗体医薬品を試料として, マウス血清およびヒト血清を用いて検量線を作成し, 抗体医薬品を投与したマウスの血中濃度の推移につい

て調べたので報告する。本定量法では、測定ターゲットとする抗体由来のペプチド（サロゲートペプチド）の設定が重要となるため、その方法論についても議論した。

以上により、バイオ医薬品の研究開発に重要となる血中濃度測定についての知識と経験を深める事ができたと考えている。

方法及び結果

1. 使用した抗体医薬品

本研究では、抗体医薬品の例として、リツキシマブの点滴静注液を使用した。リツキシマブは、ヒト B 細胞表面に存在する CD20 に結合する抗ヒト CD20 抗体であり、CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫や免疫抑制状態下の CD20 陽性 B 細胞性リンパ増殖性疾患等に適用される。また、この抗体はマウス由来であるが、定常領域をヒトの IgG1（重鎖）、Igk（軽鎖）と置換したヒト・マウスキメラ抗体であり、この領域はヒト由来であることが特徴である。

2. LC-MS/MS 用サンプルの測定前処理

リツキシマブをマウス、またはヒト血清と混合し、内部標準物質である安定同位体元素ラベル抗体（SIL-Ab）（PROMISE Advanced Proteomics）を 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ になるように加え、リツキシマブの終濃

度が 0, 0.05, 0.2, 0.5, 1.0, 5.0, 10.0, 25.0, 50.0, 75.0, 100.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ になるように調製した（血清は 10 倍希釈で測定するため、検量線も 10 倍希釈で作成）。次に、国立医薬品食品衛生研究所（国衛研）を含むグループからの引用文献（2）にある条件に従って、8.1 mmol/L Tris (2-carboxyethyl) phosphine hydrochloride (TCEP) 水溶液で 60 $^{\circ}\text{C}$ 、30 分間還元処理を行い、19.4 mmol/L Iodoacetamide (IAM) 水溶液で遮光下、37 $^{\circ}\text{C}$ 、30 分間アルキル化処理を行った。その後、31.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ トリプシン水溶液にて 37 $^{\circ}\text{C}$ 、4 時間消化処理を行い、Oasis HLB $\mu\text{Elution}$ plate (Waters) を用いてペプチド精製を行った（図 1）。その後、マウス血清サンプルについては、0.1% ギ酸 (FA) : 0.1% FA/100% アセトニトリル (CAN) = 3:1 の溶媒を、ヒト血清サンプルについては、0.1% FA : 0.1% FA/100% ACN=95:1 の溶媒を用いて、溶媒置換を行った。

本研究では、内部標準物質として、安定同位体ラベルされたリツキシマブ (SIL-Ab) を用いた。リツキシマブは市販された抗体医薬品であるため、SIL-Ab が安価で入手可能であるが、抗体医薬品の開発初期段階においては、SIL-Ab の新規作製コストが大きくなることが課題である。この対策として、酵素消化等の前処理段階の効率等が補正できない点に注意が必要となるが、サロゲートペプチドを安定同位体ラベルして合成し (SIL-peptide)、内部標準物質として使用することも考えられる。

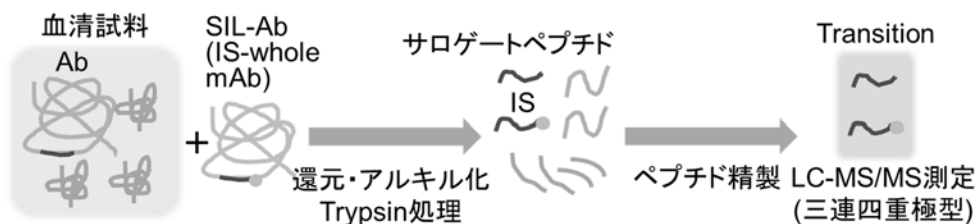


図1. LC-MS/MS用サンプルの測定前処理

3. サロゲートペプチド候補の設定

LC-MS/MS を用いた抗体濃度測定では、SRM 法において、分析対象に特徴的な配列を有し、定量値を算出するために測定ターゲットとする、トリプシンで切断されたペプチドであるサロゲートペプチドの設定が必要である。まず、マウス血清試料の場合は、リツキシマブの定常領域はヒト IgG1（重鎖）、Igk（軽鎖）であるため、この領域に設定可能である。一方で、ヒト血清試料の場合は、定常領域では血清中の抗

体との区別がつかなくなるため、より特異性の高い配列を設定することが必要となる。このため、多くの場合、可変領域の相補性決定部位 (Complementarity-determining regions; CDR) のペプチドを選択することが望ましいと考えられる。サロゲートペプチドは下記の手順に従い設定した (1)。

- ① 抗体の重鎖と軽鎖のアミノ酸配列から CDR 領域などの特徴を調べた後に (IMGT web site; <https://www.imgt.org/>)、サンプル前処理での

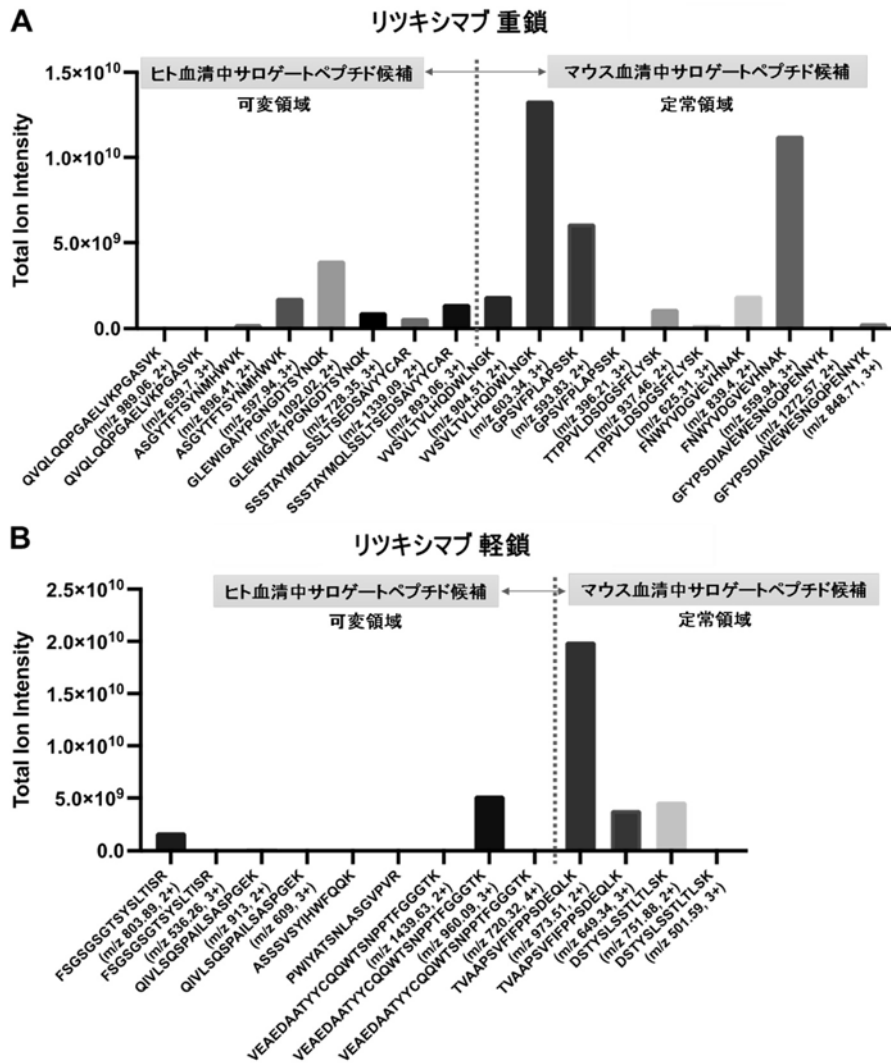


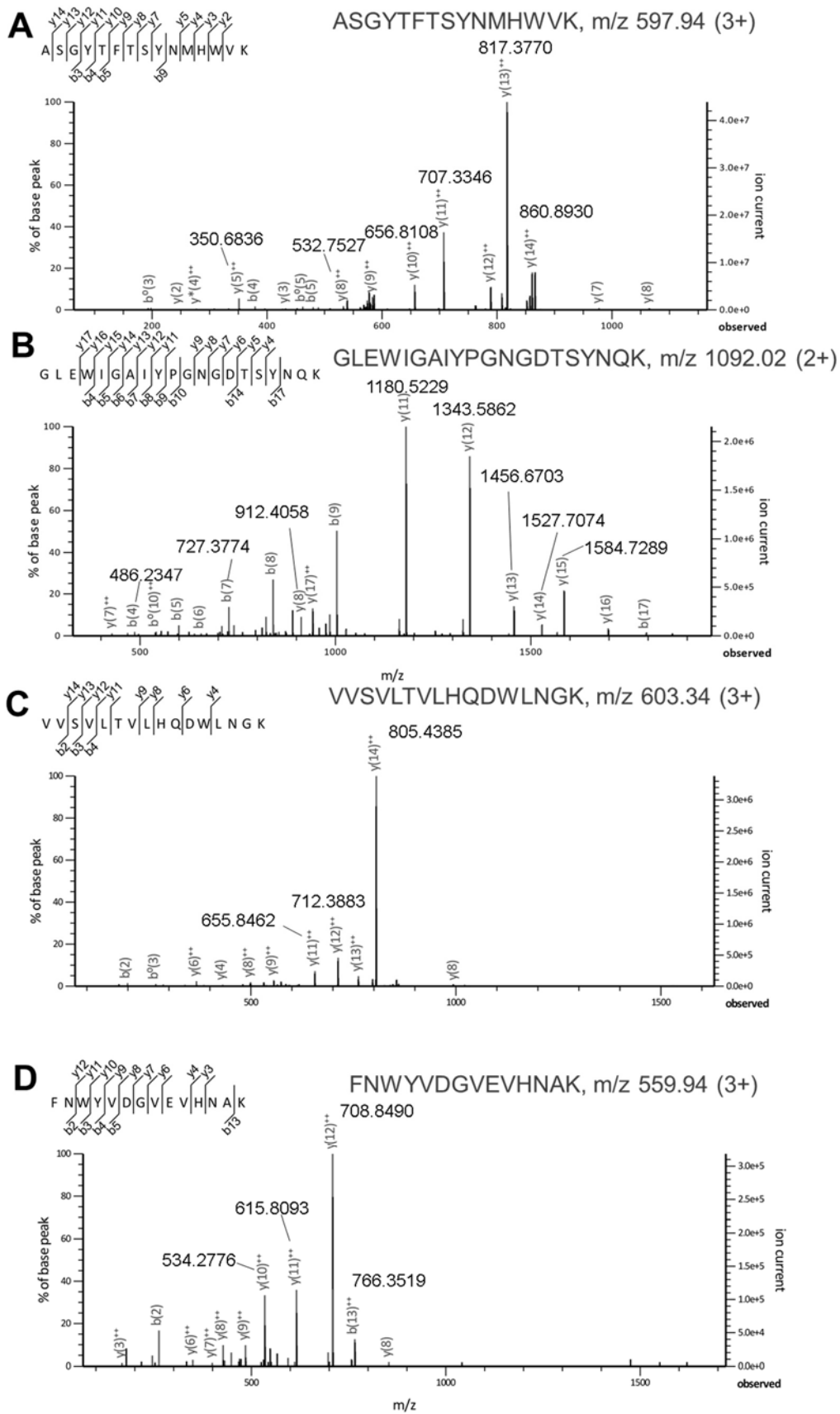
図2. リツキシマブ重鎖 (A) と軽鎖 (B) のプリカーサーイオンのTotal Ion Intensity

トリプシン消化によって生成するペプチド断片をin silicoで予想する (ExPASy PeptideMass web site; https://web.expasy.org/peptide_mass/).

- ② LC-MS/MS でのフルスキャン解析からピーク強度やフラグメンテーションパターン等 (MASCOT software (Matrix Science)) を基準に候補を設定する。
- ③ 実際に SRM 法による解析を行ってマトリックス成分から検出されないことなどを基準にサロゲートペプチドを設定する。

まず、アミノ酸のピークやフラグメンテーションの情報を網羅的に得るために、LC-MS/MS (オービトラップ型質量分析計 (nanoLC (AMR) - Orbitrap Fusion Lumos Tribrid 質量分析計 (Thermo Fisher Scientific)) を用いてフルスキャ

ンデータの取得と解析を行い、重鎖のプリカーサーイオンの Total Ion Intensity のグラフを示した (図 2A)。ヒト血清中サロゲートペプチド候補となる可変領域では、m/z 597.94: 3 個のペプチド ASGYTFTSYNMHWVK (pASG) や m/z 1092.02: 2 個のペプチド GLEWIGAIYPNGDTSYNQK (pGLE) が比較的高い Total Ion Intensity を示し、マウス血清中のサロゲートペプチド候補となる定常領域では、m/z 603.34: 3 個のペプチド VVSVLTVLHQDWLNGK (pVVS) や m/z 559.94: 3 個のペプチド FNWYVDGVEVHNAK (pFNW) が比較的高い値を示した。一方、図 2B に示すように、軽鎖においては、ヒト血清中のサロゲートペプチド候補となる可変領域では、m/z 803.89: 2 個のペプチド FSGSGSGTYSYLISR (pFSG) や m/z 960.09: 3 個のペプチド VEAEDAATYYCQWTSNPPTFGGGTK



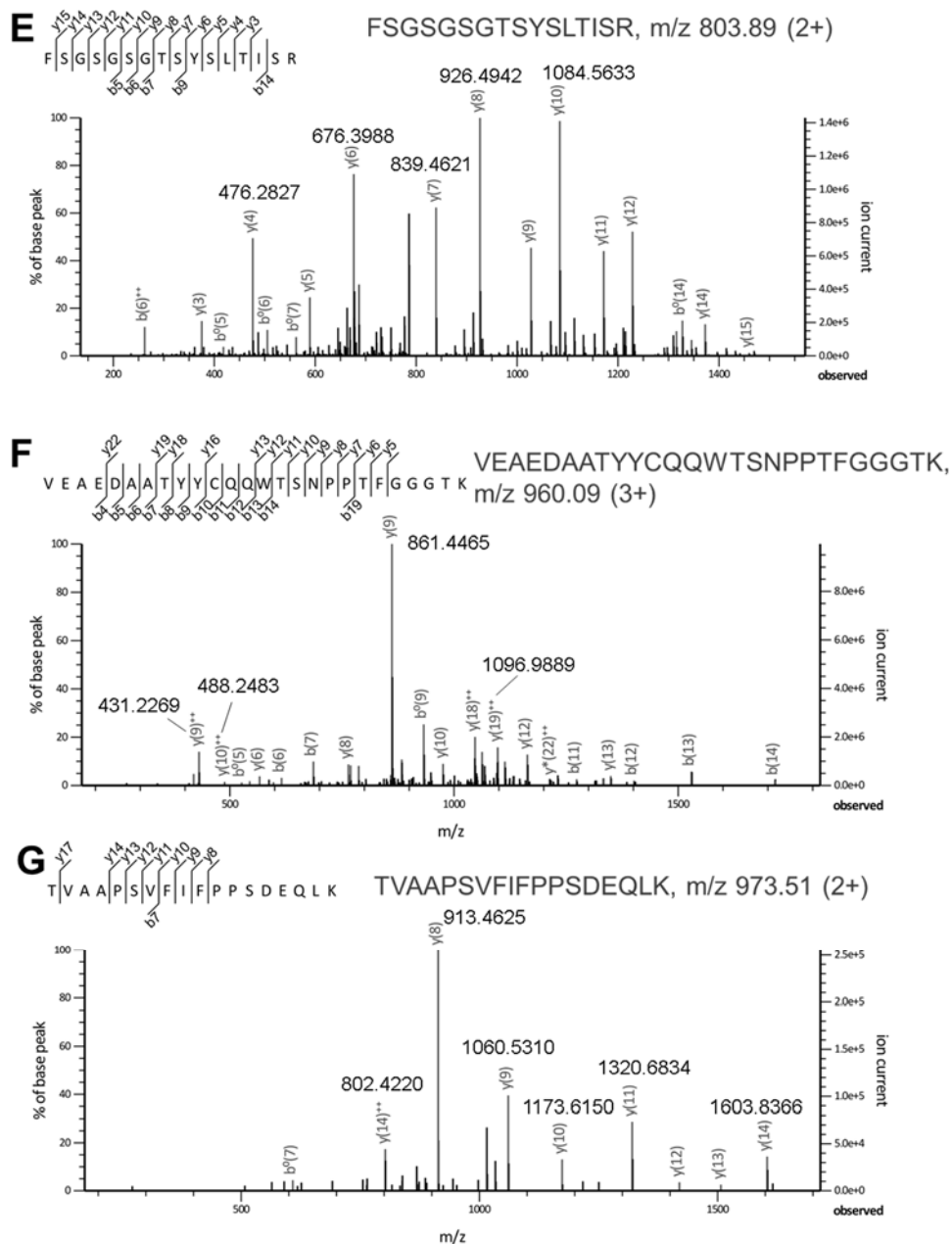


図3. サロゲートペプチド候補のプロダクトイオンのピーク

(pVEA) が比較的高い Total Ion Intensity を示し、マウス血清中のサロゲートペプチド候補となる定常領域では、 m/z 973.51:2 価のペプチド TVAAPSVFIFPPSDEQLK (pTVA) が比較的高い値を示した。次に、これらのプリカーサーイオンの MS/MS フラグメンテーション後のプロダクトイオンのピークデータを図 3 A-G に示した。① 特定のフラグメントイオンが強く検出されていること、② ペプチド数が 10 前後であることの 2 点を指標 (1) に解析したところ、図 3 A の pASG と図 3 C

の pVVS が該当したため、マウス血清中リツキシマブの測定では pVVS (VVSVLTVLHQDWLNGK)、ヒト血清中リツキシマブの測定では pASG (ASGYTFTSYNMHWVK) をサロゲートペプチド候補として設定した (図 4)。

4. LC, および MS の測定条件の検討

LC-MS/MS (三連四重極質量分析計 (Xevo TQ-XS, ACQUITY UPLC H-Class (Waters))) を用いて条件検討を行い、サロゲートペプチドと測定条件の組み合

>Rituximab heavy chain chimeric	
可変領域 (マウス由来)	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCK ASGYTF SYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNG KFKGKATLTADKSSSTAYMQLSST SEDSAVYYCAR STYYGGDWYFNV
定常領域 (ヒト由来)	WGAGTTVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKAEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYR VVSVLT VLHQDWLNGK KEY KCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSMVHFEALHNHYTQKSLSPGK
>Rituximab light chain chimeric	
可変領域 (マウス由来)	QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASS VS YIHWFQQKPGSSPKPW WIAT SNLASGVPVRFSGS GSGTYSLTISR VEADAATY CCQ WTSNPPTFGGGTKLEIK
定常領域 (ヒト由来)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFY P REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYLSSTLTLLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

CDR 領域

- マウス血清中濃度測定用 (pVVS 定常領域)
- ヒト血清中濃度測定用 (pASG 可変領域)

図 4. リツキシマブの amino 酸配列とサロゲートペプチド候補

LC装置: ACQUITY UPLC H-Class (Waters)
 カラム: ACQUITY UPLC Peptide BEH C18 Column, 1.7µm,
 300Å (1 mm x 150 mm) (Waters)
 MS装置: Xeno TQ-XS (Waters)

マウス測定条件 (pVVS)

<p>◆ LC条件</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 移動相A: 0.1% FA ・ 移動相B: 0.1% FA/100% ACN ・ グラジエント 0-8 min: 25-40%B 8-8.5 min: 40-90% B 8.5-10 min: 90% B 10-10.5 min: 90-25% B 10.5-15 min: 25% B ・ 流速: 100 µL/min ・ カラム温度: 55 °C ・ 注入量: 10 uL 	<p>◆ MS条件</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Splay voltage: 3 kV <p><u>Transition 1: pVVS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Cone voltage: 30 V ・ Collision energy: 16V ・ Transitions: Q1(m/z)>Q3(m/z) 603.3>805.4 <p><u>Transition 2: IS—whole mAb</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Cone voltage: 30V ・ Collision energy: 16V ・ Transitions: Q1(m/z)>Q3(m/z) 606>809.4
--	--

ヒト測定条件 (pASG)

<p>◆ LC条件</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 移動相A: 0.1% FA ・ 移動相B: 0.1% FA/100% ACN ・ グラジエント 0-8 min: 15-40%B 8-8.5 min: 40-90% B 8.5-10 min: 90% B 10-10.5 min: 90-15% B 10.5-15 min: 15% B ・ 流速: 100 µL/min ・ カラム温度: 55 °C ・ 注入量: 40 uL 	<p>◆ MS条件</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Splay voltage: 3 kV <p><u>Transition 1: ASG peptide</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Cone voltage: 30 V ・ Collision energy: 16V ・ Transitions: Q1(m/z)>Q3(m/z) 598.3>817.9 <p><u>Transition 2: IS—whole mAb</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Cone voltage: 30 V ・ Collision energy: 16 V ・ Transitions: Q1(m/z)>Q3(m/z) 601>821.9
--	---

図 5. LC-MS/MSによる血中リツキシマブ濃度測定の測定条件

わせを決定した (図 5). 測定にマトリックス成分が影響しないことを確認し, サロゲートペプチドを図 4 で示したペプチドに決定した.

サロゲートペプチドの選定について, 本研究ではフルスキャン解析結果から選定したが, 引用文献 (2), (3) と同一のペプチドが選定された.

5. マウス血清, およびヒト血清を用いた検量線の作成

設定したサロゲートペプチドを用いてマウス (図 6 A) およびヒト (図 6 B) 血清中のリツキシマブ濃度測定用の検量線を 0.5, 1.0, 5.0, 10.0, 50.0, 100.0, 250.0, 500.0, 750.0 および 1000.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で作成した. マウス血清では 0.5-1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$, ヒト血清では 1.0-1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲で $1/X^2$ の重みづけで $r > 0.99$ の検量線を作成でき, 各々のプロットの真度が $\pm 20\%$ 以内であった. このことから, 血清 1 μL を用いて, マウスでは 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, ヒトでは 1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の定量下限 (LLOQ) で濃度測定が可能であった.

本研究では, 富山県薬事総合研究開発センターに設置された装置を用いて, LC-MS/MS の測定条件を検討し, 最適化を行った. この条件は, 引用文献 (2), (3)

の条件と一致するものではなく, 使用する機器において最適化を行う必要があることが確認された. また, ヒト血清中のリツキシマブの測定について, 引用文献 (3) においては Peptide Adsorption-Controlled (PAC)-LC の系を用いた測定系を用いることで, サンプルの測定機器等へのペプチドの吸着を防ぎ測定系の感度を向上させることに成功している. 本研究で我々はインフラの関係からこの系を採用できなかったが, サンプルを溶媒置換操作と LC のグラジエント開始時のアセトニトリル濃度を最適化することで, 目標とした LLOQ をクリアする感度を得ることに成功した. しかしながら, 条件検討には時間を要したことから, 今後は PAC-LC システムの導入についても検討していきたい.

6. LC-MS/MS, および ELISA を用いたリツキシマブ投与マウスの血中濃度測定

マウスの尾静脈より, リツキシマブを 50 または 150 μg 投与し, 0, 2, 5, 24, 72 および 192 時間後に約 20 μL を尾採血し (図 7 A), 血清中リツキシマブ濃度を LC-MS/MS を用いて測定した (図 7 B). ま

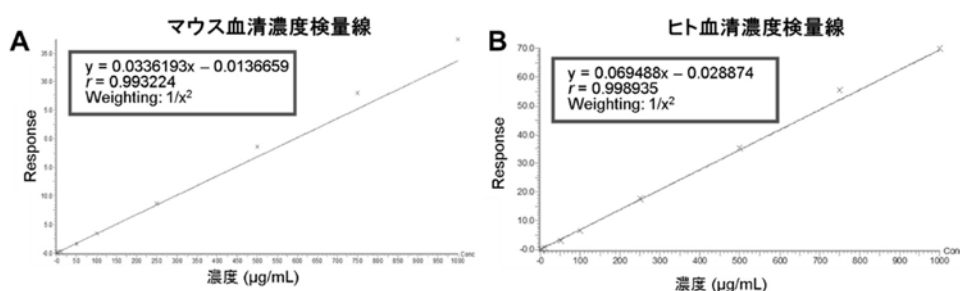


図 6. リツキシマブ血清濃度の検量線

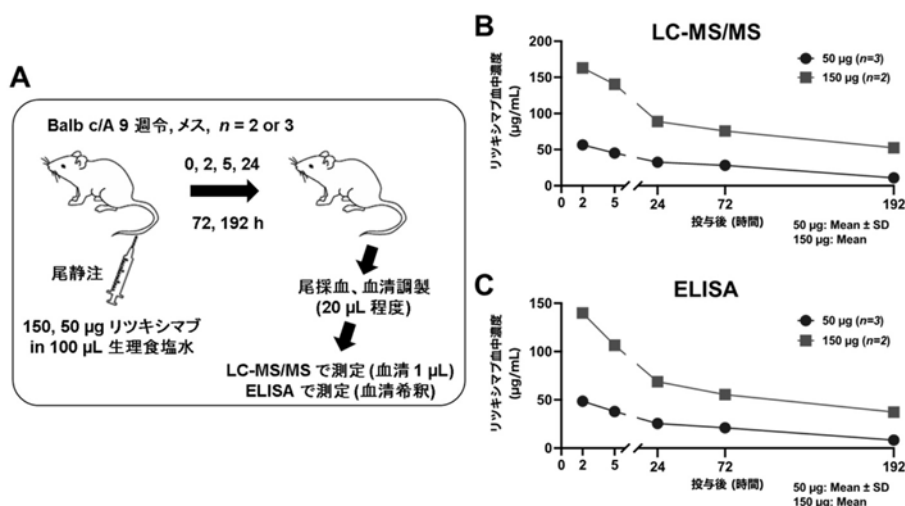


図 7. マウスのリツキシマブ血中濃度推移

た、抗イデオタイプ抗体を用いた市販 ELISA kit (Aybay ImmunoGuide Rituximab ELISA (mAb-based)) により、血清中リツキシマブ濃度を測定し (図7C)、結果を比較検討した。その結果、血清中リツキシマブの濃度推移は同様の傾向が認められた。このことから、本研究で確立した LC-MS/MS を用いたリツキシマブ濃度測定法の妥当性を示すことができたと考えている。

本研究では、LC-MS/MS での測定結果は、ELISA での測定結果と同様の血中濃度推移を示しただけでなく、血中濃度値も類似の値であった。しかしながら、LC-MS/MS での測定は、サロゲートペプチドの濃度測定系であり、ELISA での測定は、抗イデオタイプ抗体が結合する部位のペプチドだけでなく、二次抗体が認識する定常領域までを含む抗体分子のみを検出する系であることから、測定値に違いが生じる可能性があることに注意が必要であると考えられる。

まとめ

抗体医薬品は、タンパク質であるが故に生体内において非自己として分解されやすかったり、また、逆に自己として保護され、分解されにくかったりする。このことから、開発段階などにおいて有効性・安全性の評価を行うために、血中濃度を正確に定量し、生体内での動態を把握することは非常に重要である。令和4年度の生物部会では、血中濃度測定についての知識と経験を深める事ができた。今後、本研究の中で得られた技術的知識や情報を積極的に活用し、抗体医薬品だけでなく、タンパク質製剤やペプチド医薬品の濃度測定に関する相談に対応し、富山県内企業等の支援に繋がりたいと考えている。

参考文献

- 1) 橋井則貴, 鶴藤雅裕, 大津善明, 加藤 望, 合田 竜弥, 後藤理恵子, 他, 液体クロマトグラフィー/質量分析を利用した抗体医薬品の血中薬物濃度測定. CHROMATOGRAPHY. クロマトグラフィー科学会; 2018 Feb 20;39(1): 7-19.
- 2) Hashii N, Tousaka Y, Arai K, Goda R, Inoue N, Murata K, et al. Generic MS-based method for the bioanalysis of therapeutic monoclonal antibodies in nonclinical studies. Bioanalysis; 2020 Feb;12(4):231-43.
- 3) Hashii N, Tousaka Y, Arai K, Enoki Y, Fukuda S, Goda R, et al. Bioanalysis of

therapeutic monoclonal antibody by peptide adsorption-controlled LC-MS. Bioanalysis; 2021 Feb;13(4):265-76.

質量分析計を活用した医薬品中のニトロソアミン不純物の分析（第3報）

米田 哲也, 高山 信幸, 小笠原 勝, 薬事研究会分析部会

An LC-MS/MS Method for Quantitative Determination of ten nitrosoamines in pharmaceutical compounds.

Tetsuya YONEDA, Nobuyuki TAKAYAMA, Masaru OGASAWARA,
The Chemical Analysis Study Group in Toyama Pharmaceutical Research Association

要 約

ニトロソアミン類は、高い発がん性を有すると考えられている。近年、医薬品中に許容摂取限度量以上のニトロソアミン類が検出される事例が相次ぎ、世界中で医薬品の自主回収が行われた。医薬品中のニトロソアミン類の定量分析方法を確立することは、医薬品の安全性を確保するために非常に重要である。

本研究では、LC-MS/MSを用いて10種類のニトロソアミン類の一斉分析法の構築を目指し検討を行った。その結果、0.5～10 ng/mLの濃度範囲において、決定係数 (R^2) > 0.998の良好な直線性が得られた。また、12種類の医薬品関連化合物について、ニトロソアミン類が検出されないか分析を行った。本分析においては、規制対象のニトロソアミン類は検出されなかった。

Summary

Nitrosoamines are considered to have high carcinogenic potency, and several medications have been subject to recall worldwide due to the presence of these impurities. To ensure the safety of pharmaceutical products, it is important to establish an analytical method for the quantitative detection of nitrosoamines.

In this study, an LC-MS/MS method was validated for the quantitative detection of ten nitrosoamines. Good linearity with a correlation coefficient (R^2) > 0.998 was achieved at the concentration range of 0.5–10 ng/mL.

By this method, we analyzed twelve kinds of commercially available chemical reagents, which are also used for pharmaceutical compounds, but nitrosamines were not detected.

キーワード：医薬品, ニトロソアミン, 液体クロマトグラフ質量分析計

Key words : drug, Nitrosoamine, Liquid Chromatograph - Mass Spectrometry

緒 言

ニトロソアミン類はアミンにニトロソ基をもつ化合物の総称であり、古くから発がん性を有していることが知られている¹⁾。医薬品中の変異原性不純物の評価及び管理を定めたICH-M7では、クラス1（既知の変異原性発がん物質）に分類されている²⁾。

2018年6月にバルサルタン原薬において、ニトロソアミン類の1種である*N*-ニトロソジメチルアミン（以下NDMA）が検出されたことを皮切りに、ラニチジンやメトホルミンなど様々な製剤からもニトロソアミン類が検出され、世界的に医薬品の回収が行われた³⁻¹¹⁾。現在、ニトロソアミン類は製剤中に混入しないように厳格な管理が求められており、その許容摂取量は、令和3年10月8日付の厚労省からの通知で表1のとおり示されている¹²⁾。

昨年度は、当センターのLC-MS/MSを用いて、6種類のニトロソアミン類（NDMA, NDEA, NMBA,

NDBA, NEIPA, NDIPA）の一斉分析の分析条件の構築を行った¹³⁾。今年度は、昨年度構築した方法に4種類のニトロソアミン類（NMPA, MeNP, NMOR, NDPA）を追加し、10種類のニトロソアミン類の一斉分析法の検討を行った。さらに、12種類の医薬品関連化合物について、ニトロソアミン類が含まれていないか分析を行ったので、以下にその内容を報告する。

表1. ニトロソアミン類の一日当たりの許容摂取量

ニトロソアミン類	許容摂取量 (ng/日)
NDMA	96.0
NDEA	26.5
NMBA	96.0
NMPA	34.3
NEIPA	26.5
NDIPA	26.5
MeNP	26.5
NDBA	26.5
NMOR	127

試験方法及び結果

① ニトロソアミン類の分析条件の最適化 (MRM条件の最適化)

ニトロソアミン類の分析を行う上で最適なMRM条件の検討 (最適な「cone」及び「collision energy」の決定) を行った。「cone」及び「collision energy」の値を変更し、より感度が高く分析できる値の組み合わせを決定した。

組み合わせの決定方法は、検出されたニトロソアミン類のピーク高さが最も大きいものが感度がよいと考え、ピーク高さが最も高くなる「cone」及び「collision energy」の組み合わせとした。また、今回一斉分析の対象とするニトロソアミン類は、日本やEMAが規制している9種類にNDPAを追加して計10種類とした。

ニトロソアミン類の標準品

10種ニトロアミン類混合標準液 (2 µg/mL Methanol Solution) 【富士フイルム和光純薬】

標準溶液の調製

10種ニトロアミン類混合標準液 (2 µg/mL) を1 mLと精製水1 mLを混合し標準原液を作成 (1 µg/mL)。この標準原液を精製水で希釈し、標準溶液を調製した。

今回構築した分析条件は下記のとおり。図1のように10種類のニトロソアミン類すべてが分離することを確認した。

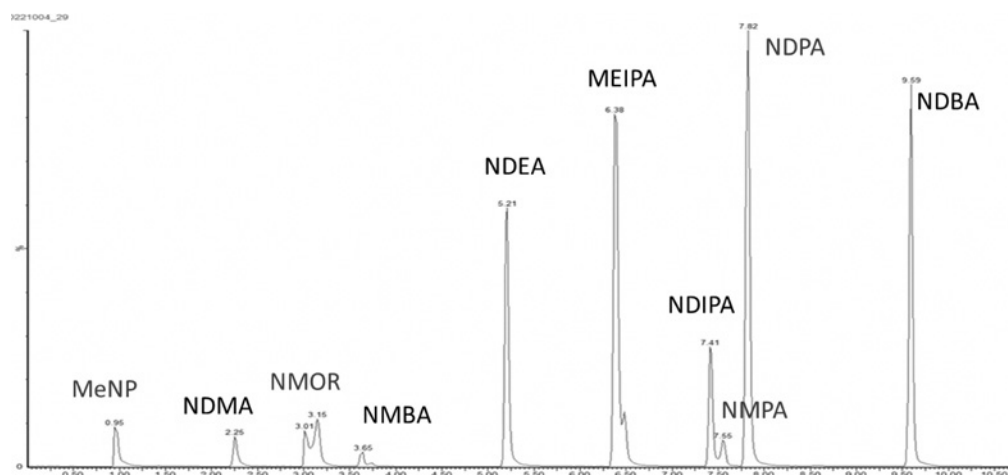


図1. ニトロソアミン類 (10種類) のTICクロマトグラム

LC-MS/MS分析条件

LC条件

装置: ACQUITY UPLC H-Class PLUS システム
カラム: ACQUITY UPLC HSS T 3, 1.8 µm, 3.0 × 100 mm
カラム温度: 40 °C
注入量: 10 µL
流量: 0.5 mL/min
移動相A: 0.1 %ギ酸水溶液
移動相B: 0.1 %ギ酸メタノール
グラジエント条件:
0 ~ 0.5分 (A) 95 % (B) 5 %
0.5 ~ 10分 (A) 95 % → 5 % (B) 5 % → 95 %

MS条件

装置: Xevo TQ-XSタンデム四重極型質量分析計
イオン化モード: APCI
Voltages
mode: current
corona: 1.0 [uA]
cone: 25 [V]
Gas Flow
desolvation: 800 [L/hr]
cone: 150 [L/hr]
nebulizer: 4.0 [Bar]
APCI probe temp: 450°C

表2. MRM条件

sample	R.T (min)	m/z		Cone (V)	Collision (eV)
MeNP	1.0	130.1	57.7	10	15
NDMA	2.2	75.1	58.0	30	10
NMOR	3.1	117.1	86.3	30	10
NMBA	3.6	147.1	117.1	10	5
NDEA	5.1	103.2	74.9	30	10
NEIPA	6.3	117.2	74.9	20	10
NDIPA	7.3	131.2	89.1	20	20
NMPA	7.5	137.1	66.1	30	10
NDPA	7.8	131.1	89.2	30	10
NDBA	9.5	159.2	57.1	30	10

② 直線性の確認

10種ニトロアミン類混合標準液を5点(0.5, 1, 2.5, 5, 10 ng/mL)調製し, 分析条件の直線性を確認した.

表3. ニトロソアミン類(10種類)の直線性(0.5 ng/mL ~ 10 ng/mL)

sample	決定係数
MeNP	$R^2 = 1.0000$
NDMA	$R^2 = 0.9986$
NMOR	$R^2 = 0.9995$
NMBA	$R^2 = 0.9985$
NDEA	$R^2 = 1.0000$
NEIPA	$R^2 = 0.9999$
NDIPA	$R^2 = 1.0000$
NMPA	$R^2 = 0.9999$
NDPA	$R^2 = 0.9998$
NDBA	$R^2 = 0.9999$

結果

0.5~10 ng/mLの濃度の10種類のニトロソアミン標準溶液において, すべての成分で決定係数 $R^2 = 0.998$ 以上の良好な直線性が得られた(表3). 従って, 0.5~10 ng/mLの濃度において10種類のニトロソアミンは, 一斉分析により定量が可能である.

③ 医薬品関連化合物についての分析

分析部会の参加者へ今回構築した上記の分析条件を用いて, 分析を検討したい医薬品関連化合物のアンケートを行った. その結果をもとに, 試薬として購入が可能である医薬品関連化合物12種類を選び(表4), ニトロソアミン類が含まれていないか検討を行った.

表4. 分析を行った医薬品関連化合物一覧

化合物名(純度)	
No.1	メトホルミン (>98.0%)
No.2	イルベサルタン (>98.0%)
No.3	クロルヘキシジン二塩酸塩 (>96.0%)
No.4	エバスチン (>98.0%)
No.5	レボセチリジン (>98.0%)
No.6	フェキソフェナジン塩酸塩 (>98.0%)
No.7	カルビノキサミン (>98.0%)
No.8	クロルフェニラミンマレイン酸塩 (>99.0%)
No.9	トリメブチンマレイン酸塩 (>98.0%)
No.10	トロキシピド (>98.0%)
No.11	ヒドロキシプロピルセルロース
No.12	ヒドロキシエチルセルロース

試料調製方法①

試料を約 300 mg量り, メタノール 1 mL, 精製水 9 mLを入れ, 超音波処理を30分行う. この液を, エッペンチューブに入れて, 12,000 rpmで遠心分離を行う. この上清をフィルターろ過し, 試料溶液とした(30 mg/mL).

No.11(ヒドロキシプロピルセルロース)及びNo.12(ヒドロキシエチルセルロース)については, 精製水を加えるとゲル状に固まる性質がみられた. 従って, 試料からニトロソアミン類を抽出することが困難であったため, 下記の調製方法②に変更した.

試料調製方法②

試料約 1.5 g を量り, メタノール 10 mLを入れ, 超音波処理を30分行う. この液を 4,000 rpmで遠心分離を行う. この上清 1 mLを正確に量り, 精製水 9 mLを入れて希釈. この液をフィルターろ過し, 試料溶液とした(15 mg/mL).

本分析では, 測定対象の試料濃度(15及び30 mg/mL)と試料に含まれる可能性があるニトロソアミン類の濃度(数ng/mL)が大きく異なることから, 事前にHPLCを用いて溶出時間の確認を行った. その結果をもとに, 試料溶液中の主成分とニトロソアミン類の溶出時間が近いものについては, 質量分析計の感度に影響を与えることから, 分析は行わなかった(表5, 表6).

表5. ニトロソアミン類と医薬品関連化合物の溶出時間

	MeNP	NDMA	NMOR	NMBA	NDEA	NIPEA	NDIPA	NMPA	NDPA	NDBA
1	1.06	2.2	3.0	3.6	5.1	6.3	7.3	7.5	7.8	9.5
2	0.95	2.2	3.0	3.6	5.1	6.3	7.3	7.5	7.8	9.2
3	0.95	2.2	3.0	3.6	5.1	6.3	7.0			9.5
4	0.95	2.2	3.0	3.6	5.1	6.3	7.3	7.5	7.8	9.6
5	0.95	2.2	3.0	3.6	5.1	6.3	7.3	7.5	7.8	8.7
6	0.95	2.2	3.0	3.6	5.1	6.3	7.3			9.5
7	0.95	2.2	3.0	3.6	5.4		7.3	7.5	7.8	9.5
8	0.95	2.2	3.0	3.6	5.4		7.3	7.5	7.8	9.5
9	0.95	2.2	3.0	3.6	5.1	6.3	6.8			9.5
10	0.95	2.2	3.0	3.6	4.4	6.3	7.3	7.5	7.8	9.5
11	0.95	2.2	3.0	3.6	5.1	6.3	7.3	7.5	7.8	9.5
12	0.95	2.2	3.0	3.6	5.1	6.3	7.3	7.5	7.8	9.5

表6. 分析を行ったニトロソアミン類一覧 (○：測定可，×：測定不可)

	MeNP	NDMA	NMOR	NMBA	NDEA	NIPEA	NDIPA	NMPA	NDPA	NDBA	測定を行ったニトロソアミンの数
1	×	○	○	○	○	○	○	○	○	○	9
2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	9
3	○	○	○	○	○	○	×	×	×	○	7
4	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	9
5	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	9
6	○	○	○	○	○	○	×	×	×	○	7
7	○	○	○	○	×	×	○	○	○	○	8
8	○	○	○	○	×	×	○	○	○	○	8
9	○	○	○	○	○	○	×	×	×	○	7
10	○	○	○	○	×	○	○	○	○	○	9
11	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	10
12	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	10

結果

10種類のニトロソアミン類を一斉分析できたのは、No.11, No.12であった。しかしながら、少なくとも7種類のニトロソアミン類について、一斉分析が可能であった。分析の結果、今回測定を行った12種類の医薬品関連化合物からは、規制対象のニトロソアミン類は検出されなかった。

まとめ

当センターのLC-MS/MSを用いて、10種類のニトロソアミン類の一斉分析方法の検討を行った。その結果、良好な直線性 (0.5~10 ng/mL) が得られ10種類のニトロソアミン類の一斉分析が可能となった。さらに分析部会の参加者からアンケートを行い、12種類の医薬

品関連化合物を選定し、今回構築した分析条件で分析を行った。本分析においては、規制対象のニトロソアミン類は検出されなかった。

参考文献

- 1) <https://www.uspharmacist.com/article/fda-update-on-recent-voluntary-arb-drug-recalls>.
- 2) ICH M7 Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk, International Conference on Harmonization, March 2018.
- 3) <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-reviewing-medicines-containing-valsartan>.

- zhejiang-huahai-following-detection-impurity.
- 4) <https://www.mhlw.go.jp/content/11126000/000308146.pdf>
 - 5) <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-announces-voluntary-recall-several-medicines-containing-valsartan-following-detection-impurity>.
 - 6) <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-new-testing-results-including-low-levels-impurities-ranitidine-drugs>.
 - 7) https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ranitidine-article-31-referralema-review-ranitidine-medicines-following-detection-ndma_en.pdf
 - 8) <https://www.pmda.go.jp/files/000231528.pdf>
 - 9) <https://www.hsa.gov.sg/announcements/news/hsa-recalls-three-out-of-46-metformin-medicines>
 - 10) <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-alerts-patients-and-health-care-professionals-nitrosamine-impurity-findings-certain-metformin>.
 - 11) <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-update-metformin-diabetes-medicines>.
 - 12) 「医薬品におけるニトロソアミン類の混入リスクに関する自主点検について」(令和3年10月8日付薬生薬審発1008第1号,薬生安発1008第1号,薬生監麻発1008第1号)
 - 13) 米田哲也, 高山信幸, 小木曾英夫, 小笠原勝, 薬事研究会分析部会, 質量分析計を活用した医薬品中のニトロソアミン不純物の分析(第2報), 富山県薬事総合研究開発センター年報, 49, 35-41 (2022)

ICP-MSによる経皮吸収製剤の元素不純物試験

高山 信幸, 米田 哲也, 小笠原 勝, 薬事研究会分析部会

The tests of elemental impurities for cutaneous drugs using inductivity coupled plasma mass spectrometry

Nobuyuki TAKAYAMA, Tetsuya YONEDA, Masaru OGASAWARA,
The Chemical Analysis Study Group in Toyama Pharmaceutical Research Association

要 約

第十八改正日本薬局方には、元素不純物試験法<2.66>に係る規定に従って適切に製剤を管理する旨の記載が通則に盛り込まれている。2022年4月26日、医薬品規制調和国际会議(ICH)において、経皮吸収製剤における元素不純物の限度値等が設定された。わが国では、2024年2月1日以降に申請される新医薬品に対して、元素不純物試験法が適用されることとなった。本検討では、経皮吸収製剤として軟膏剤及び貼付剤を用い、元素不純物試験法に則った分析が実施できるよう試験条件の構築を行った。軟膏剤は、経口製剤の汎用的なメソッド同様の手法で分析することが可能であった。貼付剤は、不織布等の支持体に製剤を塗布する方法で製造されており、支持体には多くの無機物質が含まれているため、フッ化水素酸を用いた分解方法についても検討を行った。貼付剤における添加回収試験では、回収率が95~107%となり、適合基準である70~150%を十分に満たすことが確認できた。フッ化水素酸を用いる実験系では、耐フッ化水素酸性にICP-MSのパーツを交換する必要があり、フッ化水素酸導入系では、通常系と比べて測定感度が低下することが知られている。そのため、通常系およびフッ化水素酸導入系における感度変化の差異についても報告する。

Summary

The Japanese Pharmacopoeia 18th edition has contained the general rules that drugs should be appropriately controlled within the acceptable limits in accordance with the elemental impurity test method<2.66>. At the International Council for Harmonization for Pharmaceuticals (ICH), the elemental impurity limits for cutaneous drugs were established. In Japan, new drugs which are applied for sell after February 1, 2024, are required to pass the elemental impurity tests. In this study, the ointments and patches were used as cutaneous drugs, and test methods were constructed so that the analysis can be performed in accordance with the elemental impurity test methods. The ointments could be analyzed by general methods such as oral preparations. Since the patch is manufactured by applying formulation to supports such as a nonwoven fabric, and the supports contain many inorganic substances, a decomposition method using hydrofluoric acid was also investigated. In the spike recovery tests of the patch, the recovery rate was 95~107%, it met the criteria of 70~150%. In the experimental systems using hydrofluoric acid, it is necessary to replace the ICP-MS parts for hydrofluoric acid resistance, and it is known that the measurement sensitivity of the hydrofluoric acid introduction system is lower than that of the normal system. Therefore, we also report the difference in the sensitivity change in the normal system and the hydrofluoric acid introduction system.

キーワード：経皮吸収製剤, 元素不純物, 誘導結合プラズマ質量分析計,

Key words : Cutaneous drugs , impurity elements, inductivity coupled plasma mass spectrometry,

緒 言

製剤中には、原薬や添加剤、合成時の触媒や反応容器などから元素不純物が混入する可能性がある。安全安心な医薬品が求められていることから、これらの潜在的な不純物の評価は、製薬業界にとって重要な課題となっている。本検討では、2022年4月26日、医薬品規制調和国际会議にて、新たに経皮吸収製剤においても

許容被曝量：PDE値($\mu\text{g}/\text{day}$)が設定されたことを受け(表1)¹⁾、軟膏剤や貼付剤などの経皮吸収製剤も分析対象として検討した。

なお、貼付剤においては、支持体として不織布や織布等の、無機物質を多く含む原料が使用されている。これまでの検討において確立した分析方法では、試料の分解において、塩酸・硝酸系の分解液を標準的手法として用いたが、無機物質を多く含む製剤について

は、標準的手法では分解できず、分解液へのフッ化水素酸の添加が必要であることが分かっている。本研究では、フッ化水素酸を用いた貼付剤の分析方法を確立した。

また、貼付剤のみならず、フッ化水素酸を用いた分析方法の利便性は高く、製薬業界における必要性も高

いが、フッ化水素酸の取り扱いには細心の注意が必要であり、また装置の一部を耐フッ化水素酸製の部品に交換するなど、フッ化水素酸に対応した適切な分析メソッドの構築が必要である。本検討では、これらの特殊な管理や操作を要する分析方法についても報告する。

表1. 各製剤の投与経路における元素不純物許容被曝量 単位 (µg/day)

クラス	元素	経口製剤	注射剤	吸入剤	経皮吸収製剤
1	Cd	5	2	3	20
	Pb	5	5	5	50
	As	15	15	2	30
	Hg	30	3	1	30
2A	Co	50	5	3	50
	V	100	10	1	100
	Ni	200	20	6	200

1. 測定試料

今回の検討に使用した試料について下記に示す(表2)。なお、貼付剤は、支持体と有効成分を含有する製剤で構成されるが、このうち、皮膚に接し、人体に吸収されるのは製剤部分のみである。このため、本検討においては、製剤中の元素不純物濃度を評価するこ

ととした。一方、貼付剤から製剤部分のみを単離して測定することは困難であるため、貼付剤(支持体+製剤)と支持体だけの試料を別々に測定し、貼付剤の濃度から支持体の濃度を減算して算出する手法を取った(図1)。

表2. 測定試料

剤型	種類
軟膏	ワセリン
軟膏	市販軟膏①(鎮痒消炎剤)
軟膏	市販軟膏②(化膿性皮膚疾患治療薬)
軟膏	市販軟膏③(鎮痒消炎剤)
貼付剤	支持体
貼付剤	支持体+製剤
貼付剤	支持体+製剤 添加回収試験

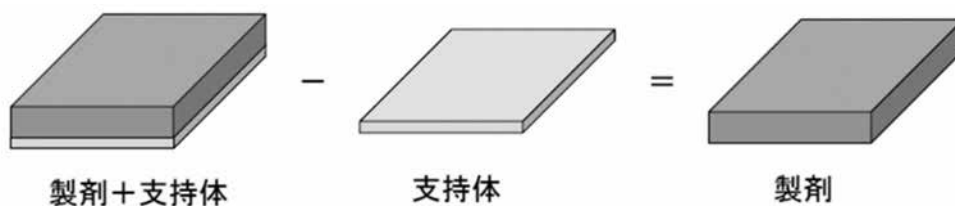


図1. 貼付剤の分析アプローチ

2. 標準溶液の調製

経皮吸収剤のPDE値に基づいて調製された標準原液（表. 3）を用いて、経皮吸収剤中の許容濃度から換算したJ値を基準とし、0J（レベル1）、0.5J（レ

ベル2）、1J（レベル3）、1.5J（レベル4）を含む4点の濃度となるように設定し（表. 4）、希釈を行った。酸の最終濃度は、硝酸8.4%、塩酸1.4%となるように調製した。

表3. 標準原液の金属組成

使用標準原液(SPEX製)	含有元素 (μg/mL = ppm)		
XSTC-4210 (MATRIX: 5% HNO3)	クラス1	As	30
		Cd	20
		Hg	30
		Pb	50
	クラス2A	V	100
		Co	50
		Ni	200

表4. 標準溶液の金属濃度

クラス	元素	検量線レベル 単位 (ng/mL = ppb)			
		0J(レベル1)	0.5J(レベル2)	1.0J(レベル3)	1.5J(レベル4)
1	As	0	3	6	9
	Cd	0	2	4	6
	Hg	0	3	6	9
	Pb	0	5	10	15
2A	V	0	10	20	30
	Co	0	5	10	15
	Ni	0	20	40	60

3. 測定試料の前処理（マイクロ波分解法）

3-1. 軟膏剤

マイクロ波分解容器に試料を各0.1 g量りとり、超純水12.0 mL、35%塩酸2.0 mL、70%硝酸6.0 mLを加え、下記の条件でマイクロ波分解をした。冷却後、超純水で希釈し、50 mLとした。

○マイクロ波分解の条件

1. 350 Wで15分間マイクロ波照射
2. 15分間で700 Wまでマイクロ波の出力上昇
3. 700 Wで20分間マイクロ波照射
4. 50℃まで冷却（約30分間）

3-2. 貼付剤

マイクロ波分解容器に貼付剤0.1 g、支持体0.07 gを各容器に量りとり、超純水12.0 mL、35%塩酸2.0 mL、70%硝酸6.0 mL、50%フッ化水素酸0.5 mLを加

え、軟膏剤と同一条件でマイクロ波分解をした。冷却後、超純水で希釈し、50 mLとした。また、添加回収試験として、貼付剤0.1 gに最終濃度が1.0 Jとなるように10倍希釈した標準原液を100 μL加え、同様に調製を行った。

4. 内標準溶液の調製

内標準原液（表5）を超純水で100倍希釈し、酸の最終濃度が硝酸8.4%、塩酸1.4%となるように調製した。

表5. 内標準原液の金属組成

金属元素	濃度 (ppb)
Te	25,000
Sc	10,000
Ge, In, Lu, Bi	5,000

5. 結果と考察

今回の分解条件において、軟膏剤、貼付剤ともに、澄明な分解液を得ることができ、完全に試料を分解できた。軟膏剤、貼付剤に含まれる元素不純物は表6.7に示した通りである。

貼付剤においては、前述の通り、貼付剤の濃度から支持体の濃度を差し引くことで、製剤における濃度を評価している。今回測定に用いた貼付剤は、本来、1枚当たり11.47gであり、そのうち製剤は10.07g（貼付剤に対して88%）、支持体は1.4g（貼付剤に対して12%）である。本検討では、まず貼付剤1gあたりの金属元素含有量から、支持体0.12g（貼付剤1gに対して12%）あたりの金属元素濃度を減算した。この値は、製剤0.88g（貼付剤1gに対して88%）あたりの

金属元素濃度を表すため、続いて、製剤1gあたりの金属元素濃度となるよう換算処理を行った。

この結果、貼付剤及び支持体ではCoが多く検出されたが、製剤中の濃度は極めて低いことが示唆された。Coは、支持体に用いられる化学合成繊維を製造する際の触媒として広く利用される金属元素であり、多くの貼付剤で多量のCoが検出される可能性がある。本検討にて用いた解析手法は、このような支持体由来の金属元素が検出された場合も、製剤中の金属元素濃度を評価できる点において、貼付剤の元素不純物分析に有用である。

また添加回収試験の結果（表8）についても、各金属元素の回収率は100%前後であり、本検討により、軟膏剤、貼付剤に適した分析方法を確立できた。

表6. 軟膏剤の測定結果 単位 (ppb = ng/g)

元素	V	Co	Ni	As	Cd	Hg	Pb
ワセリン	47	0	7	6	0	26	5
市販軟膏剤①	97	0	60	16	0	15	16
市販軟膏剤②	50	0	31	18	0	8	10
市販軟膏剤③	93	0	91	22	1	2	18
許容量	100,000	5,000	20,000	3,000	2,000	3,000	5,000

表7. 貼付剤の測定結果 単位 (ppb = ng/g)

元素	V	Co	Ni	As	Cd	Hg	Pb
支持体	2.4	27538.4	0.5	70.5	2.0	1.5	144.6
貼付剤	0	3005.7	11.4	16.8	1.4	0.0	29.6
製剤(支持体部分の金属減算)	-0.3	-355.6	11.4	8.2	1.2	-0.2	11.9
製剤(1gに換算)	-0.3	-405.0	13.0	9.4	1.3	-0.2	13.6
許容量	100,000	5,000	20,000	3,000	2,000	3,000	5,000

表8. 添加回収試験結果

元素	V	Co	Ni	As	Cd	Hg	Pb
測定結果	19.5	10.5	37.9	6.4	4.1	6.1	10.4
設定値	20.	10.0	40.0	6.0	4.0	6.0	10.0
回収率 (%)	97	105	95	107	102	101	104

6. フッ化水素酸導入系の検討

本検討において、軟膏剤は汎用的な硝酸・塩酸系、貼付剤は硝酸・塩酸にフッ化水素酸を加えたフッ化水素酸導入系の分析条件にて測定を行った。両条件にて得られる結果の差を比較するため、標準溶液（レベル

3:1.0J)の測定結果を比較したところ、硝酸・塩酸系と比較して、フッ化水素酸導入系でICP-MSの測定感度の低下が見られた（図2）。

ICP-MSは、試料溶液をネブライザーでエアロゾルとし、これを分析装置へと導入する機構となってお

り、測定感度は噴霧効率に大きく影響されることが知られている。フッ化水素酸導入系の分析条件においては、フッ化水素酸がガラス器具を腐食するため、ICP-MSの試料導入部を石英製のものから耐フッ化水素酸製（樹脂製）のものに変更する必要がある。しかしながら、耐フッ化水素酸製のネプライザーは石英製と比較して噴霧効率が悪く、これにより測定感度が低下したものと考えられる。

なお、塩酸・硝酸系と比較して測定感度は低下したものの、フッ化水素酸導入系で測定した場合の各元素の絶対的な検出量としては、測定対象元素で15,000～360,000 cps、内標準として用いる元素で6,800～270,000 cpsと十分量検出できている。このため、本検討においては、貼付剤をフッ化水素酸導入系で測定したが、測定感度の低下による測定結果への影響はないと考えられる。

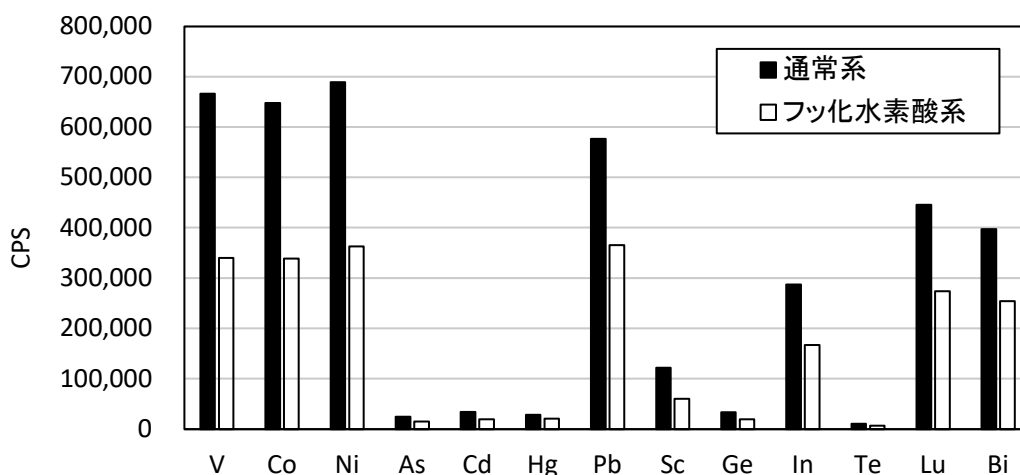


図2. レベル3 (1.0J)標準溶液における通常系とフッ化水素酸導入系の測定感度

まとめ

本検討では、経皮吸収製剤の軟膏剤と貼付剤について、分析方法を確立した。試料の前処理（マイクロ波分解）においては、軟膏剤は硝酸・塩酸系の分解溶液、貼付剤は硝酸・塩酸にフッ化水素酸を加えた分解溶液を用いることで、試料を完全に分解することができた。測定結果は軟膏剤と貼付剤のいずれも良好であり、併せて実施した貼付剤の添加回収試験でも95%～107%と各元素で良好な結果であったことから、本分析方法は適切であったと考えられた。

貼付剤はその製剤特性から、支持体と製剤を完全に分離することは難しいため、貼付剤の測定結果から支持体みの測定結果を減算することで、製剤中の金属元素濃度を算出するアプローチをとった。この手法により、支持体に用いられる繊維を合成する際の触媒等の、支持体由来の金属元素を除外して、製剤中の金属元素濃度を算出することができた。

フッ化水素酸導入系においては、汎用的な塩酸・硝酸系に対して、測定感度の低下が見られた。これは

ICP-MSの試料導入部を耐フッ化水素酸製の器具に変えたことが影響している可能性が考えられた。なお、検出感度の低下は見られたが、検出量としては十分量であり、貼付剤の測定結果に影響はないものと考えられた。

参考文献

- 1) 厚生労働省: 薬生薬審発0120第1号., 2023

富山県における最適なトウキ栽培法の検討

田村 隆幸¹⁾, 東 一彦¹⁾, 大江 勇¹⁾, 寺崎 さち子¹⁾, 川部 眞登²⁾, 杉山 洋行²⁾, 西村 麻実²⁾, 八重樫 元²⁾, 甲村 浩之³⁾, 五十嵐 元子⁴⁾, 菱田 敦之⁴⁾, 瀧野 裕之⁴⁾, 大潟 直樹⁵⁾, 川嶋 浩樹⁵⁾

1) 富山県薬総研, 2) 富山県農総セ, 3) 県立広島大, 4) 医薬健康研薬植セ, 5) 農研機構

Optimization of cultivation method for *Angelica acutiloba* Kitagawa in Toyama Prefecture

Takayuki TAMURA, Kazuhiko AZUMA, Isamu OE, Sachiko TERASAKI, Masato KAWABE, Hiroyuki SUGIYAMA, Mami NISHIMURA, Hajime YAEGASHI, Hiroyuki KOHMURA, Motoko IGARASHI, Atsuyuki HISHIDA, Hiroyuki FUCHINO, Naoki OGATA, Hiroki KAWASHIMA

要 約

本県におけるトウキ栽培は、生産者や栽培年次の違いにより単収が不安定であり、その原因として生育特性情報の不足が挙げられる。そこで、本県において3ヶ年（H28～H30）の栽培試験による生育特性を調査した結果、苗の定植時期とその後の十分な降水量等が根の大きさと重量に影響することが示唆された。また、本県に適した苗の定植時期及び収穫時期を確認するため比較試験を3ヶ年（H30～R2）実施した結果、苗の定植時期は11月、収穫時期は翌年の11月下旬が最も多収量であった。この結果を掲載した栽培マニュアルにより、県内のトウキ生産者が持続的に多収量を得られるよう支援する。

Summary

In Toyama Prefecture, the cultivation of *Angelica acutiloba* has been unstable in terms of yield due to differences in growers and years of cultivation, which is attributed to the lack of information on growth characteristics. Therefore, we investigated growth characteristics for three years in this prefecture. The results suggest that the planting time of seedlings and sufficient rainfall after planting affect root size and weight. In addition, comparative tests have been carried out for three years to confirm the planting time of the seedlings and the harvesting time of the roots that are suitable for this prefecture. The results showed that the highest yields were obtained when the seedlings were planted in November and when the roots were harvested in late November of the following year. By using the cultivation manual containing the results of this study, we aim to help *A. acutiloba* farmers in this prefecture to achieve high yields on a sustainable basis.

キーワード：トウキ, 栽培, 多収量

Key words: *Angelica acutiloba* Kitagawa, cultivation, high yield

緒 言

第十八改正日本薬局方¹⁾において、生薬「当帰（トウキ）」は「トウキ *Angelica acutiloba* Kitagawa 又はホッカイトウキ *Angelica acutiloba* Kitagawa var. *sugiyamae* Hikino の根を、通例、湯通ししたものである」と規定され、貧血、冷え症などの婦人科疾患に用いられる漢方処方をはじめとして、強壯、鎮静、鎮痛等の作用を期待して多くの処方に配合される。日本漢方生薬製剤協会（以下、「日漢協」）による令和元年度及び2年度の使用量調査²⁾においては、

当帰の年間使用量約916トンのうち国産品は約 238 トン（約26%）にすぎない（各年度の平均値）。また、平成24年度、日漢協の加盟会社が国内生産の拡大を望む品目として当帰が選定されており、それ以降、国内各地で生産量は増加したが、本県における生産量は平成22年度の930 kg から減少し、本研究に着手する直前の平成27年度には232 kg となっていた。その主な原因は、経験豊富な生産者の高齢化に伴う担い手不在に加え、経験の浅い生産者では目標単収が得られず定着に至らないケースが多いことが挙げられる。従来の栽培マニュアルでは多収量を得るための重要なポイン

トの記載が不十分で、実際の栽培比較試験データや写真の掲載により新規生産者でも分かりやすいマニュアルが必要である。

そこで、国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構（以下、「農研機構」）が代表機関となって平成28年度から開始された農林水産省委託プロジェクト研究「薬用作物の国内生産拡大に向けた技術の開発」に本県も参画し、課題名「本州以南におけるトウキの栽培適性の解明と持続的栽培技術の開発」の中で本県の気候に適した持続的な生産技術の確立に向けて5年間取り組んだ。本課題では、生薬の収量及び品質に影響を及ぼす生育特性情報や栽培上の問題点等を収集し、各地域の環境に応じた栽培技術を確立するため、本州以南の10地域で栽培試験が実施され、その成果として井上らにより「トウキ収穫適期推定プログラム」が開発された³⁾。

本報では本県で実施した試験の成績について報告する。なお、プロジェクト全体で設定されたトウキの目標単収は、250 kg/10 aである。

実験方法

1. 富山県における3ヶ年の栽培試験による生育特性

1-1 栽培試験地

薬用植物指導センター（中新川郡上市町広野）
標高：62 m
土質：洪積台地で黒色を帯びた壤土～埴壤土（黒ボク土）

1-2 植物材料

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所薬用植物資源研究センター（以下、「医薬健栄研」）北海道研究部で育苗された苗を用いた。平成28年及び29年度は圃場生産苗（慣行苗，根頭径：約 5 mm），平成30年度はペーパーポット苗（PP苗，根頭径：約 3 mm）。

1-3 栽培方法

(ア) 施肥

基肥として、IB化成S1号（10-10-10）100 kg/10 a，苦土石灰 100 kg/10 a を全層散布した。

(イ) 栽植密度

株間30 cm，条間70 cm，1条植え

(ウ) 苗の定植及び収穫

年度	苗の定植日	収穫日
H28	6/12	10/28
H29	5/9	10/31
H30	4/27	10/26

1-4 調査

各年度8月下旬に、生存株数及び地上部の生育（葉柄を含む最大葉長，葉数）を調査した。上記の収穫日に10～12株を収穫後、水で洗後し、地上部と地下部を切り分け、根長，根頭径（長径及び短径の平均（mm））を測定し、地下部重量（FW）及び地上部重量（FW）を計量した。計量後、それぞれ80℃で72時間又は恒量に達するまで乾燥し、地下部及び地上部の乾燥重量（DW）を求めた。

2. 富山県における定植時期及び収穫時期の検討

2-1 栽培試験地

前項「1-1 栽培試験地」と同様。

2-2 植物材料及び栽培方法

栽培年度ごとの概要は次のとおり。施肥については、「1-3 栽培方法」と同様。

年度	苗	定植	収穫	マルチ	栽植密度
H30	医薬健栄研PP苗 根頭径：約 3 mm	4/27	10/26	なし	1条，株間：30 cm，条間：70 cm
		4/27	12/11		
	当センター慣行苗 根頭径：約 6 mm	4/20	10/26		
		4/20	12/11		
R1	当センター慣行苗 根頭径：約 5 mm	H30	11/1	白黒	2条チドリ，株間：30 cm，条間：40 cm，畝間：170 cm
		11/20	11/26		
		4/12	11/1		
		4/23	11/26		
		5/9			
R2	当センター慣行苗 根頭径：約 6 mm	R1 11/18	10/31	黒	2条チドリ，株間：30 cm，条間：40 cm，畝間：170 cm
			12/2	白黒	
		4/7	10/31	白黒	
			12/2		
			10/31		
			12/2		
4/21	10/31	白黒			
5/8	12/2				

2-3 調査

「1-4 調査」と同様に各試験区から12株を収穫し、調査した。

3. 生薬トウキ（当帰）試作品の品質評価

3-1 生薬への調製加工

「2-2 植物材料及び栽培方法」における定植日が平成30年11月20日で、収穫日が令和元年11月

26日の試験区（白黒マルチ）の株（「2-3 調査」で収穫した株とは別の株）を収穫後、根を洗浄せず葉を付けたまま風通しの良い日陰でハサ掛け乾燥した。令和2年3月2日、葉及び葉柄基部を除去し、70℃の湯に30分浸漬し、湯もみ洗いを実施した後、自然乾燥した。

3-2 日本薬局方に基づく品質評価

得られた生薬について、医薬健栄研北海道研究部において、第十七改正日本薬局方⁴⁾（以下「日局17」）に従い、灰分、酸不溶性灰分、エキス含量及び乾燥減量の各試験を実施した。

3-3 性状評価

令和2年2月14日、医薬健栄研が開催した「当帰の品質に関する意見交換会」において、複数の生薬関連企業の専門家8名から形、色、香り等の性状について評価を受けた。各評価者の評価結果を、優：3、良：2、可：1、不可：0として点数化し、8名の平均値を評価点とした。

結果及び考察

1. 富山県における3ヶ年の栽培試験による生育特性 各年度の結果を表1に示す。

(1) 平成28年度

8月末調査（8/29）において、生存率が57%（30株のうち生存は17株）と低く、生存した株でも生育量（葉長及び葉数）は少なかった。10月末の収穫調査においても生育は悪く、単収は20 kg/10 aとなり、目標単収（250 kg/10 a）の8%であった。その原因として、プロジェクト開始時期の都合により苗の定植が6月12日となり、富山県で推奨している従来の定植適期（4月）から約2ヶ月遅れたため、正常に活着しなかったことと栽培日数が少なかったことが考えられた。

(2) 平成29年度

8月末調査（8/29）において、生存率が90%（40株のうち生存は36株、前年+33%）で、生育量（葉長及び葉数）は前年の2倍近くとなった。10月末の収穫調査においては、特に根頭径が43 mmで前年の2.7倍となり、地下部の重量は46 g/株で前年の10倍以上となり、単収は218 kg/10 aとなった。前年より生育量が増加した主な要因は、定植日が約1ヶ月早くなり、活着が良好で生育期間が確保できたことであると考えられた。

(3) 平成30年度

前年よりさらに生育及び収量の増加を期待して定植日を、前年より12日早い4月27日とした。しかし、8月末調査（8/31）において、生存率は76%（127株のうち生存は96株、前年-14%）で、葉長及び葉数も前年より減少した。10月末の収穫調査においては、根長は239 mmでやや減少し、根頭径は29 mmで、前年の67%に減少した。単収は77 kg/10 aと大きく減少した（前年の35%）。この原因としては、7月9日の梅雨明け以降まとまった雨が約1ヶ月降らず、平年より高い気温の日が続いたことが考えられた。5～10月の積算気温では前年よりやや高い程度であったが、「7～9月の日平均気温25℃以上の積算気温」は前年よりかなり高かったことから、夏期の高温が生育阻害の原因となることが推察された。また、苗が前年より小さかったことや、定植後から5日間無降雨による活着不良も考えられた（前年は定植の翌日及び翌々日に降雨あり）。

(4) 各年度の栽培日数と収量の関係について

3ヶ年の試験結果において10月末を収穫日として固定した時の、苗の定植時期（栽培日数）と収量の関係については、日数に比例して収量が増加することが予想されたが、そのような結果は得られなかった。その原因として、平成30年度の生育不良が影響したことが考えられた。

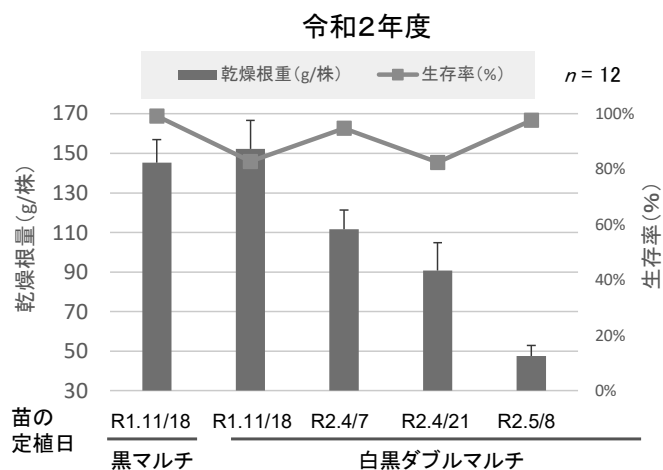
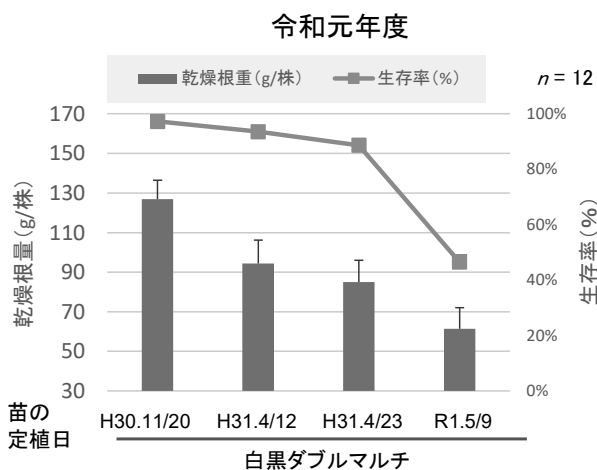
表1 平成28～30年度のトウキの収量及び積算気温等

年度	定植日	収穫日	栽培日数(日)	調査【8月下旬】			調査【10月下旬】					5～10月積算気温(°C)	7～9月の日平均気温25℃以上の積算(°C)
				生存率(%)	最大葉長(mm)	葉数(枚)	根長(mm)	根頭径(mm)	全草FW(g)	地下部DW(g/株)	乾物収量(kg/10 a)		
H28	6/12	10/28	138	57	144	8.3	141	16	31	4.2	20	4134	123
H29	5/9	10/31	175	90	281	15.2	273	43	349	46	218	4005	118
H30	4/27	10/26	182	76	228	6.2	239	29	138	16	77	4137	207

※生存率(%)：生存株数/苗の定植株数×100

※積算気温は、気象庁アメダスデータ（富山市石坂）を使用

※乾物収量は、4,762株/10aで算出した理論値



収穫日: R1年11/26

収穫日: R2年12/2

図1 苗の定植時期の違いによる根重及び生育株率の変化 (左: R1年度, 右: 令和2年度)

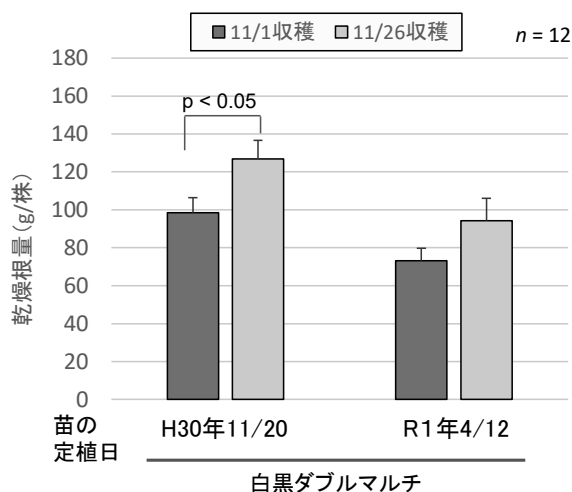
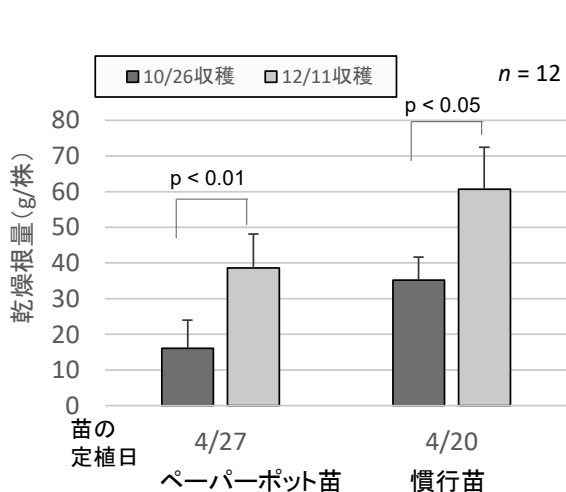


図2 収穫時期の違いによる根重の変化 (H30)

図3 収穫時期の違いによる根重の変化 (R1)

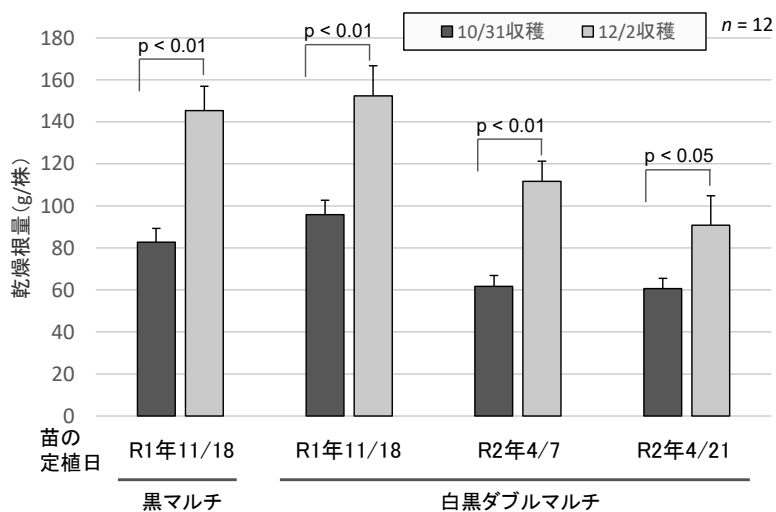


図4 収穫時期の違いによる根重の変化 (R2)

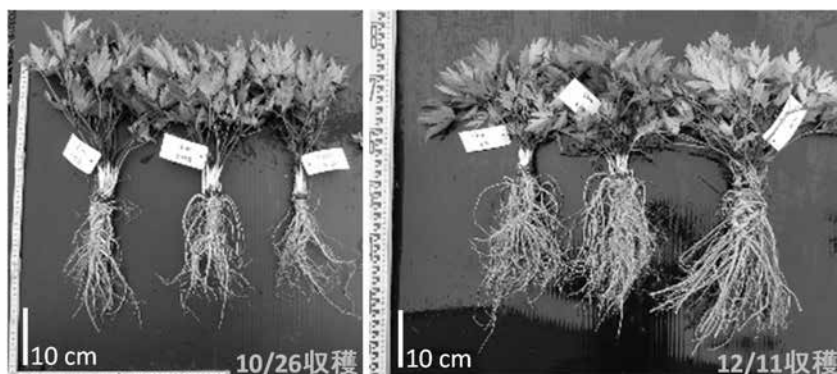


図5 異なる時期に収穫したトウキの生育 (H30)

※苗の定植日：H30年4/28

2. 富山県における定植時期及び収穫時期の検討

(1) 苗の定植時期の違いによる根重及び生存率の変化

令和元年度及び2年度に実施した比較試験の結果を図1に示す。令和元年度は、定植日を前年11月20日、当年4月12日、4月23日、5月9日と変化させ、収穫日を11月26日に固定したところ、定植日が遅くなるほど乾燥根重及び生存率が減少した。一方、令和2年度は、定植日が遅くなるにつれて乾燥根重が減少するという結果は前年度と同じであったが、前年度は生存率が激減した5月の定植でも生存率はほとんど減少しなかった。この理由は、5月の定植後の降水や7月の雨天が多かったことにより活着とその後の生育が良好となったためであると考えられた。

(2) 収穫時期の違いによる根重の変化

平成30～令和2年度までの3ヶ年の結果を図2～

4に示す。また、平成30年度に収穫したトウキの生育状況の写真を図5に示す。3ヶ年全てにおいて、どの時期に定植した試験区でも収穫時期を遅くすることにより乾燥根重が増加した。トウキの収穫は積雪前に行う必要があるが、できる限り遅い方が収量面では有利である。平年では12月上旬に積雪することが多いため、推奨する収穫時期は「平野部では11月下旬」が良いと考えられたが、産地の状況により調整する必要がある。

(3) 単収(理論値)に基づく最適な定植及び収穫時期

令和元年度及び2年度の各試験区について、生存率と乾燥根重から求めた理論上の単収(kg/10a)を図6に示す。2ヶ年の結果はいずれも同じ傾向が見られ、苗の定植時期は11月で、翌年の11月下旬に収穫する方法が最も多収量となった。この方法の試験区では単収が約500kg/10aで、目標単収(250

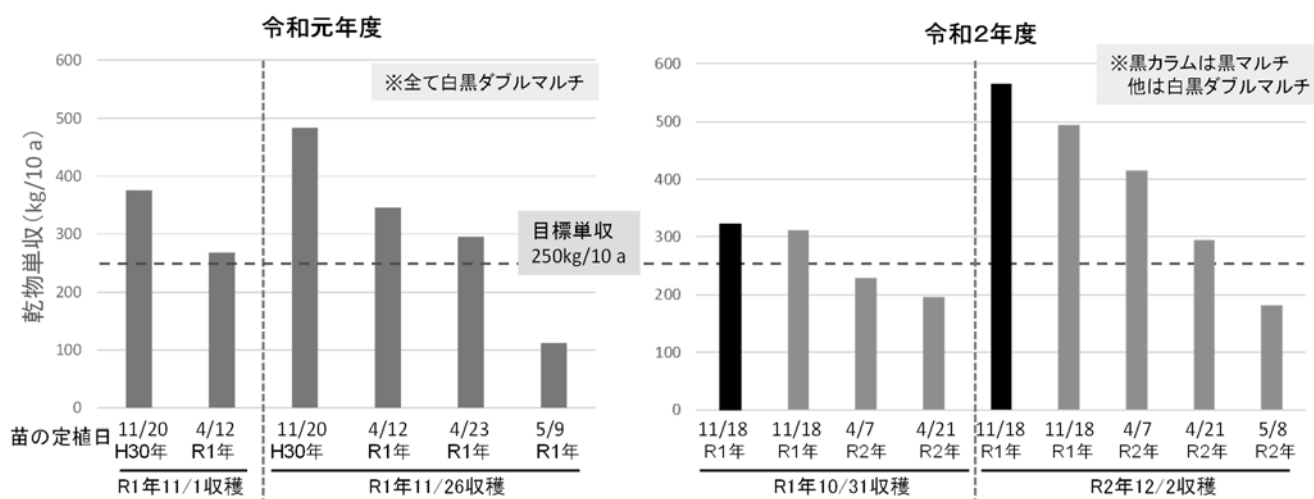


図6 定植時期及び収穫時期を変化させた各試験区の単収量 (R1, R2)

kg/10 a) の約2倍であった。4月に定植し、11月下旬に収穫する方法でも単収は約400 kg/10 aとなったが、定植が遅れるほど単収は減少した。11月に定植できない場合は遅くとも4月上旬に定植が完了できるように計画する必要があると考えられた。

また、マルチ資材については、生薬の形状に悪影響を及ぼすとの指摘もあるが、詳細は不明である。本県では雑草害による減収事例もあるため、夏期の高温障害対策にもなる白黒マルチの被覆を推奨している。しかし白黒マルチは黒マルチより高額である（黒マルチ：約1万円/10 a、白黒マルチ：約1.6万円/10 a）。苗を11月に定植した場合、翌年春の初期生育が良好で、夏期の暑くなる前に葉が畦を日陰にするほど繁茂するため、黒マルチでも高温障害が生じないことが期待できる。そこで令和2年度には、11月定植し、翌年12月2日に収穫する栽培において白黒マルチと黒マルチを比較した。その結果、黒マルチでも夏期の高温で枯死することなく、白黒マルチより多収量であった。

3. 生薬トウキ（当帰）試作品の品質評価

(1) 調製加工した生薬

得られた生薬トウキ試作品を図7に示す。

(2) 日本薬局方に基づく品質評価

各試験の結果は次のとおりであり、日局17の規格に適合した（日局17の医薬品各条「トウキ」には乾燥減量の規定なし）。



図7 調製加工した生薬トウキ

(苗の定植：H30年11/20、収穫：R1年11/26、湯通し：R2年3/2)

項目	結果	日局17の規格
灰分	5.7%	7.0%以下
酸不溶性灰分	0.3%	1.0%以下
エキス含量 (希エタノールエキス)	54.1%	35.0%以上
乾燥減量	12.5%	—

(3) 性状評価

評価点（8名の評価結果の平均値）は2.3であり、良好な生薬であると評価された。評価者のコメントとして、「主根が太い」、「質感・風味が優良」等のプラス評価が多かったが、一方で「香りや甘味が少し弱い」とのコメントもあり、栽培法及び調製加工法の検討や優良系統の選抜等により改善の余地があると考えられた。また、生薬の性状に対するマルチ栽培の悪影響が懸念されたが、白黒マルチを使用した本試作品は全く問題がなかったことから、品質面においてもマルチを使用した秋植え栽培が推奨できると考えられた。

まとめ

今回得られた結果は、農林水産省委託プロジェクト研究「薬用作物の国内生産拡大に向けた技術の開発」の成果として、栽培マニュアル2冊^{5)・6)}の作成に活用されている。本県としては、県及び（一社）富山県農業会議が共同発行した「中山間地域の特産農作物栽培の手引き⁷⁾」にトウキの栽培法を掲載した。令和3年度、産地（小矢部市）においても11月定植が導入された結果、4月植えで栽培された前年度は200 kg/10 aであった単収が、翌年度は秋植えにより244 kg/10 aに増加し、増収効果が実証された。今後はさらに普及活動に活かし、新規生産者も目標収量が安定して得られるよう生産振興に努めたい。

謝 辞

本研究は、農林水産省委託プロジェクト研究「薬用作物の国内生産拡大に向けた技術の開発」により実施したものであり、深謝いたします。当帰試作品の性状について評価していただきました、株式会社ウチダ和漢薬の白鳥誠氏、小林製薬株式会社の土田貴志博士、豊岡寛美氏及び山口能宏氏、株式会社ツムラの安部正太郎氏、株式会社栃本天海堂の山本豊博士、株式会社前忠の前忠吾氏並びに松浦薬業株式会社の樋口剛央氏に感謝申し上げます（所属・氏名の五十音順、所属は評価実施当時）。当プロジェクトの参画者として、本

研究の遂行に当たり御助言いただきました。秋田県農業試験場の横井直人氏、新潟県農業総合研究所の諸橋修一氏、長野県野菜花き試験場の由井秀紀氏、山口県農林総合技術センターの安永真氏、愛媛県農林水産研究所の白石豊氏、農研機構の井上聡博士、加藤晶子氏及び矢野孝喜氏並びに武田薬品工業株式会社京都薬用植物園の古平 栄一博士に感謝申し上げます（所属は研究参画当時）。

文 献

- 1) 厚生労働省；第十八改正日本薬局方，2007-2008（2021）
- 2) 山本豊，磯崎隆史，北牧侑樹，倉田清，平雅代，武田修己，山口能宏，佐々木博；日本における原料生薬の使用量に関する調査報告（3），生薬学雑誌，77（1），24-41（2023）
- 3) 井上聡，甲村浩之，五十嵐元子，横井直人，諸橋修一，野本英司，由井秀紀，田村隆幸，安永真，白石豊，加藤晶子，矢野孝喜，菱田敦之；薬用作物トウキの収穫適期推定プログラムの開発，生物と気象，21，21-25（2021）
- 4) 厚生労働省；第十七改正日本薬局方（2016）
- 5) 五十嵐元子，菱田敦之編著；国内生産拡大に向けた薬用作物の栽培技術2020，トウキ，農林水産省委託プロジェクト研究「薬用作物の国内生産拡大に向けた技術の開発」，連絡試験成果集（2016～2020年），国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所薬用植物資源研究センター（2020）
- 6) 薬用作物コンソーシアム；薬用作物栽培の手引き～薬用作物の国内生産拡大に向けて～ トウキ編（2021）
- 7) 富山県，（一社）富山県農業公社；中山間地域の特産農作物栽培の手引き，21-22（2021）

※田村隆幸 e-Red研究者番号：40508123

V 資 料

「令和4年度分析データ信頼性確保事業」事業報告

External quality control for laboratories of pharmaceutical companies in 2022

小笠原 勝, 米田 哲也, 高山 信幸

Masaru OGASAWARA, Tetsuya YONEDA, Nobuyuki TAKAYAMA

2021年、本県医薬品メーカーによるGMP違反が相次いで発覚し、以降、本県医薬品産業への信頼が大きく揺らいでいる。同年の本県医薬品生産金額は全国5位に後退し、前年比6.1%減の6,204億円となった。信頼回復が急務であり、今後県内薬業界をあげて今まで以上に品質管理体制を強化する必要がある。

本研究は、平成21年度より一般社団法人富山県薬業連合会と共同で、県内製薬企業の品質管理部門を対象に外部精度管理を実施し、試験検査の技術力の強化及び県内医薬品産業の更なる活性化を目的として取り組んでいる(1-10)。具体的には、参加企業に同一の試料を配布し、同一の試験方法で分析を実施していただき、その結果をとりまとめて解析する。この結果を各社にフィードバックするとともに、期待する結果が得られなかった参加企業に対しては原因調査及び改善支援を行う。これにより、県内製薬企業の試験検査技術力の向上及びその水準の維持に寄与するものである。令和4年度は、要望の多い試験項目を中心に、定量(HPLC法)、純度(HPLC法)、確認(赤外吸収スペクトル測定法、KB r 錠剤法)、定量(電位差滴定法)、定量(UV法)について実施し、結果解析、原因調査、及び改善支援を行ったので、その概要について報告する。

1. 実施方法

(1) 試験項目及び試験方法

試験項目は、フェルピナクの定量(HPLC法)、ピオグリタゾンの定量(HPLC法)、シプロフロキサシンの純度(HPLC法)、アセトアミノフェンの確認(IR法、KB r 錠剤法)、ウルソデオキシコール酸の定量(電位差滴定法)、没食子酸プロピルの定量(UV法)とした(表1)。なお、純度(HPLC法)、確認(IR法、KB r 錠剤法)、定量(電位差滴定法)、定量(UV法)については、市販試薬を対象品目として用いた。また、確認(IR法、KB r 錠剤法)、定量(電位差滴定法)、定量(UV法)については、参加施設に対象品目名を知らせなかった。定量(UV法)は医薬品添加物規格に準じ、それ以外は日本薬局方に準じた試験方法とした。

表1 試験項目及び参加施設数等について

	試験項目	対象品目	主な使用機器	参加企業数
製剤 試験	定量(HPLC) 1	試料A 日局フェルピナクテープ (フェルピナクテープ35 mg)	高速液体クロマトグラフ、 還流冷却器、乾燥機	15
	定量(HPLC) 2	試料B 日局ピオグリタゾン塩酸塩錠 (アクトス錠15)	高速液体クロマトグラフ (カラムオープンが25℃設定が 可能であること)	21
原薬 試験	純度(HPLC)	試料C (シプロフロキサシン)	高速液体クロマトグラフ、 pH計	27
	確認 (赤外吸収スペクトル 測定法の臭化カリウム 錠剤法)	試料D (アセトアミノフェン)	フーリエ変換赤外分光光度計、 錠剤成型器	38
	定量 (電位差滴定法)	試料E (ウルソデオキシコール酸)	電位差滴定装置、乾燥機	25
	定量 (UV)	試料F (没食子酸プロピル)	分光光度計、乾燥機	38

(2) スケジュール

新型コロナウイルスの感染拡大防止の観点から今年度も実施説明会については取り止めたが、参加者からの要望を踏まえ、結果報告会はオンライン形式で実施した。実施方法の説明資料等については、試験手順説明資料は電子メールにより、また試験試料は宅配便により参加者宛に配布した。配布時期は昨年度同様に例年よりも1か月程度早くし（令和4年10月12日発送）、各社ができるだけ試験に参加し易くなるよう努めた。当センターへの試験結果報告期限は令和4年12月28日とした。報告内容を取りまとめて下記（3）の方法により評価し、その評価結果に応じて原因調査、改善支援、及び再試験依頼等を実施した。結果報告会は令和5年3月22日に実施し、併せて外部講師による講習会（日本分光(株)及びジャスコエンジニアリング(株)、「KBr錠剤法の錠剤作成のコツと良質なデータの見極め方」）を実施した。

(3) 評価方法

危険率1%でGrubbsの方法により検定を行い、異常値と判断されたデータを棄却した後、ISO/IEC Guide 43(JIS Q 0043)に従い、ロバスト法の第1四分位数Q1、第3四分位数Q3及びメジアン Q2 から次のようにZスコアを求めて判定した。

$$Z = (X_i - Q_2) / \{(Q_3 - Q_1) \times 0.7413\}$$

$|Z| \leq 2$ 満足

$2 < |Z| \leq 3$ 疑わしい

$|Z| > 3$ 不満足

※Xi：各参加施設の報告値

ただし、定量（電位差滴定法）試験は「平均値±1.0%以内」の場合、Zスコアの値に関わらず「満足」と判定することとした。

(4) 評価結果に基づく対応

「不満足」及び「疑わしい」の施設に対しては、原因調査（聞き取り調査等）及び改善支援を実施するとともに、再試験を依頼した。さらに、再試験を実施した「不満足」及び「疑わしい」の施設から再試験結果の報告を受け、初回試験のQ1、Q2及びQ3を用いてZスコアを算出し、再度評価した。

2. 結果及び考察

(1) 日局フェルピナクテープ（フェルピナクテープ35 mg）の定量試験（HPLC法）

15施設のうち「疑わしい」が2施設であった。不満足と判定された施設はなかった。疑わしいと判定された2施設は、全体の値に比較していずれもやや低値であった（図1～3）。また、各施設でのn=3のバラつきは比較的小さかったが、施設間での値にややバラつきが認められた。

「疑わしい」と判定された1施設について原因調査を実施した結果、標準溶液中の内標のピーク面積値と試料溶液中の内標のピーク面積値はほぼ同等だが、標準溶液中のフェルピナクのピーク面積値に比べて、試料溶液中のフェルピナクのピーク面積値がやや小さかった。このことから、定量用フェルピナクの乾燥操作や秤取

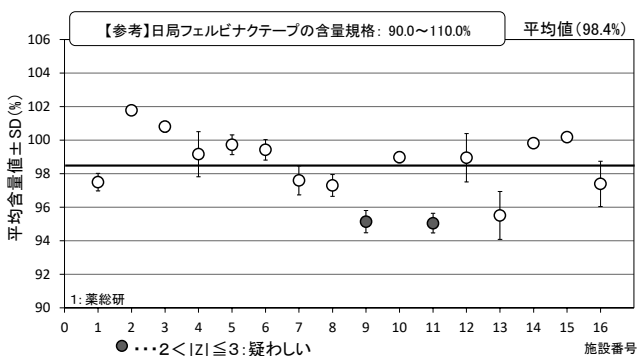


図1 日局フェルピナクテープの定量試験（HPLC法）の報告値

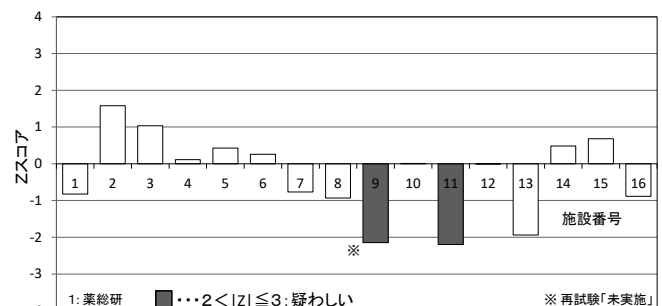


図2 日局フェルピナクテープの定量試験（HPLC法）のZスコア

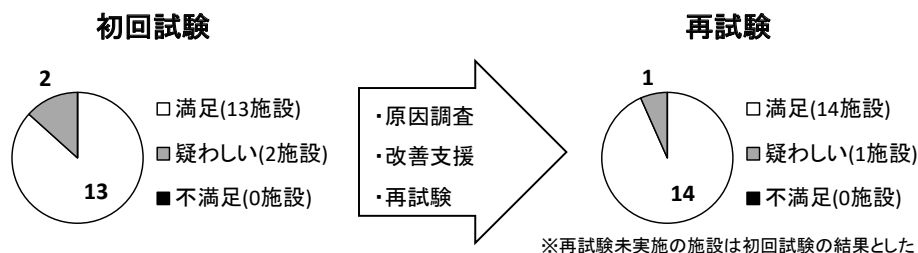


図3 日局フェルビナクテープの定量試験（HPLC法）の評価結果

または試料からのフェルビナクの抽出に何らかの問題があると考えられた。これらを踏まえて再試験を実施していただいたところ、定量用フェルビナクの秤取には問題がないことが確認された。そこで、試料からの抽出条件（時間、温度）に留意して試料調製を実施されたところ、満足と判定される結果が得られた。なお、他の1施設は再試験未実施であった。

(2) 日局ピオグリタゾン塩酸塩錠（アクトス錠15）の定量試験（HPLC法）

21施設のうち「疑わしい」が1施設であった。不満足と判定された施設はなかった。疑わしいと判定された1施設は、全体の値に比較してやや高値であった。また、 $n=3$ のバラつきが大きかった（図4～6）。

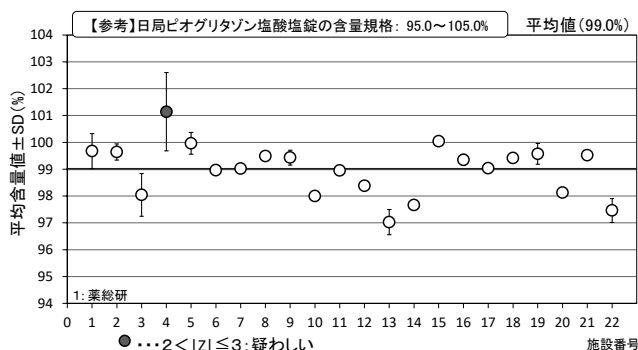


図4 日局ピオグリタゾン塩酸塩錠の定量試験（HPLC法）の報告値

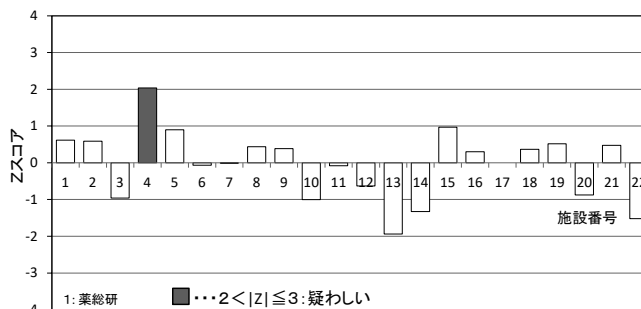


図5 日局ピオグリタゾン塩酸塩錠の定量試験（HPLC法）のZスコア

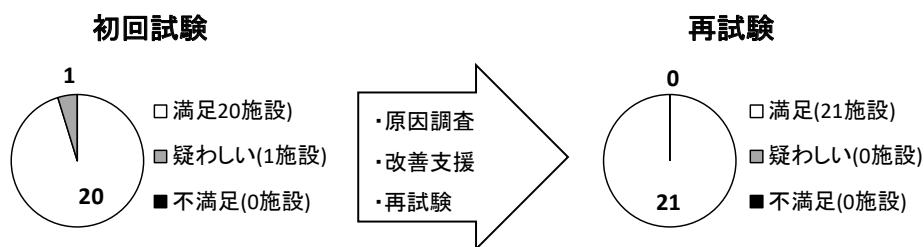


図6 日局ピオグリタゾン塩酸塩錠の定量試験（HPLC法）の評価結果

原因調査の結果、「疑わしい」と判定された1施設では、報告された計算結果の一部に誤りが認められた。報告された測定結果（生データのピーク面積値）をもとに当センターにて再計算を実施したところ、 $n=3$ のバラつきが大きく、含量値の平均値が参加施設全体に比較してやや高値となった。試料溶液の調製時において、試料の秤取、ホールピペット操作、メスアップ等、基本操作に問題があった可能性が考えられた。これら予想される主な原因を踏まえ、該当施設に再試験を実施していただいたところ、「満足」と判定される結果が得られた。

(3) シプロフロキサシンの純度試験 (HPLC法)

毎年度参加者を対象に実施しているアンケート調査において、純度試験 (HPLC法) に対する実施希望が高かったことから、今年度、本事業において初めて当該試験を取り上げた。試料の選定に際しては、日局収載品であること、標準的な分析条件の範囲で分析可能であること、試料のクロマトグラムや不純物情報などが開示されていることを基準とした。参加した27施設のうち、1施設が棄却検定により外れ値と判定された。この1施設を除外した後、改めて統計解析を実施したところ、3施設が「疑わしい」と判定された。

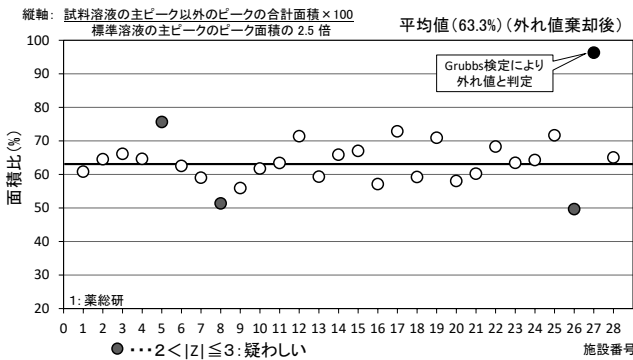


図7 シプロフロキサシンの純度試験 (HPLC法) の報告値

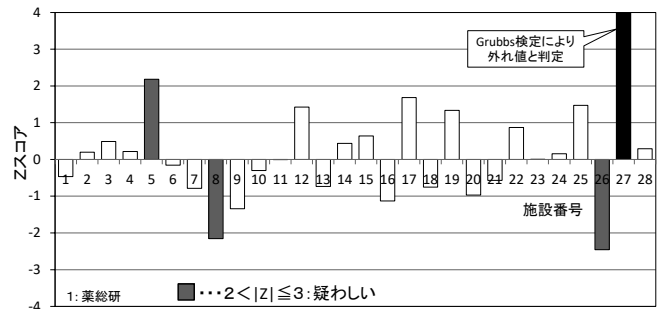


図8 シプロフロキサシンの純度試験 (HPLC法) のZスコア

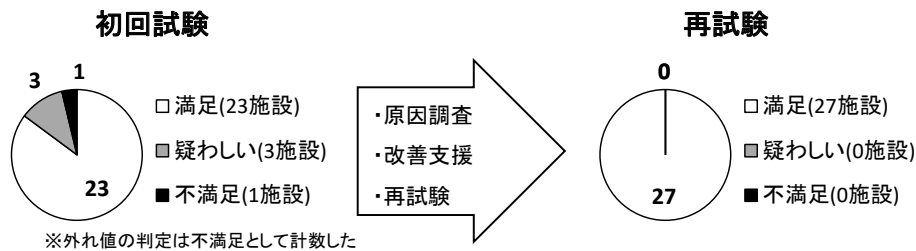


図9 シプロフロキサシンの純度試験 (HPLC法) の評価結果

外れ値と判定された1施設について原因調査を実施したところ、クロマトグラムの形状に問題があることが判明した。具体的には、クロマトグラムが主成分に合わせて取得されたため、微量しか存在しない不純物ピークの判別が困難であった (クロマトグラムはデジタルデータではなく印字出力方式であったため、再解析ができなかった)。この点を踏まえ、不純物ピークを明確に検出できるクロマトグラム取得条件にて再試験を実施していただいたところ、当センターにて取得したクロマトグラムと類似したクロマトグラムが得られ、さらに不純物ピークの評価指標も「満足」と判定される結果となった。

「疑わしい」と判定された3施設では、不純物ピークの面積値が全体よりもやや高値 (1施設)、やや低値 (2施設) であった。原因調査の結果、やや高値の施設では標準溶液の調製時に問題があった可能性が判明した。具体的には、透明メスフラスコをアルミホイルで覆ったものを用いて操作したため、遮光が不十分であった可能性や操作性が悪かった可能性が考えられた。一方で、試料溶液のクロマトグラムは当センターで取得したものと類似しており、分析条件や解析条件には問題がないと考えられた。このことから再試験は無しとした。やや低値となった2施設のうちの1施設では、試料溶液中に検出された不純物ピークの数明らかに少なかった (当該施設: 5, 参加施設全体の中央値: 15)。このことから、ピーク検出条件が全体と異なっていたことが主な原因と考えられた。この点を踏まえ再解析を実施していただいたところ、不純物ピーク数は12に増加し、評価指標は「満足」と判定された。やや低値となった別の1施設では、クロマトグラムの先端に検出された大きなピークを溶媒ピークとみなし、不純物解析から除いていたことが主な原因と考えられた。当該ケースでは溶媒ピークが不純物ピークを巻き込んだことにより、溶媒ピーク単独よりも大きなピークとなって検出されおり、このようなケースでは当該ピークを解析に含めるべきであった。先端ピークの取扱いに一考の余地

はあったが、クロマトグラムには大きな問題はなかったことから再試験は無しとした。

今回、参加施設から報告されたクロマトグラムを詳細に確認したところ、不純物ピークの切り方が大きく2通り（①不純物ピークをショルダーピークとみなし強制テーリング処理をしたケース、②垂直分割により処理をしたケース）に分かれた。大部分の施設は①のケースであり、一部が②の対応であった。そこで、②の対応を行った参加施設の一つからコメントを提供していただいた。コメントの概要は、今回は不純物試験であることから、不純物を最大値で見積もるためとの回答であった。また試験の目的に応じてピークの切り方を手順で定め、試験者によるバラつきを軽減しているとのことであった。当該コメントは参加者全体にとって有益であると判断し、結果報告会にて参加施設間で共有した。

(4) アセトアミノフェンの確認試験（IR法、KBr錠剤法）

毎年度参加者を対象に実施しているアンケート調査において、確認試験（IR法）に対する実施希望が高かったことから、今年度、10年ぶりに当該試験を取り上げた。試料の選定に際しては、日局収載品であること、標準的な物質であることとした。38施設のうち、「疑わしい」が1施設であった。不満足と判定された施設はなかった。

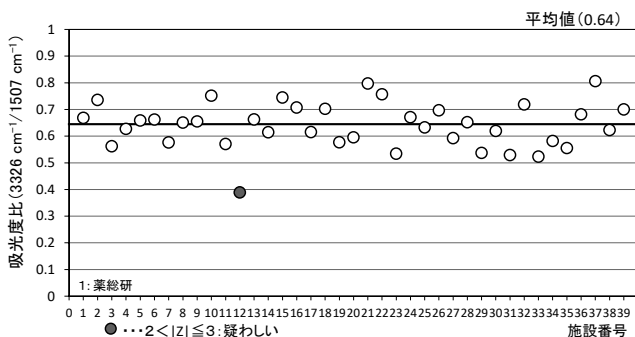


図10 アセトアミノフェンの確認試験（IR法、KBr錠剤法）の報告値

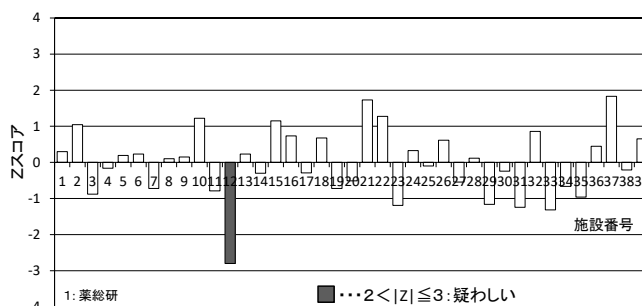


図11 アセトアミノフェンの確認試験（IR法、KBr錠剤法）のZスコア

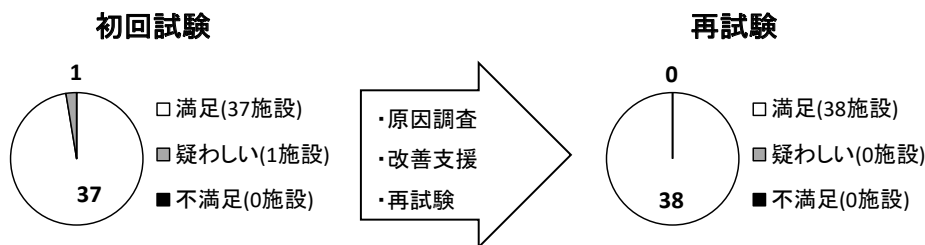


図12 アセトアミノフェンの確認試験（IR法、KBr錠剤法）の評価結果

原因調査の結果、「疑わしい」と判定された施設では、報告された吸光度の値が参加施設全体の中で最も低値であった。このことから、調製したKBr錠剤中の試料濃度が極端に低かったことが主な原因であると考えられた。ところが、再試験にあたり当該施設において試料の増量等、様々な検討がなされたが、吸光度値の改善がほとんど認められなかった。そこで、他に問題がないか検討していただいた結果、測定に用いるホルダが誤っていたことが判明した。正規の錠剤ホルダを使用したところ良好な吸光度値が得られ、評価指標は「満足」と判定される結果となった。

今回の試験ではIRスペクトルも参加施設から提出していただいた。スペクトルの形状について詳細に確認したところ、日本薬局方に示されているアセトアミノフェンのIRスペクトル形状とはやや異なるケースも散見された。具体的には、主な吸収帯の透過率が100%を超えるケースや5%を下回るケース、またスペクトル形状が左上がりや左下がりなど、大きく傾いているケースも認められた。これらについては各々別々の原因に起因する現象であり、日本薬局方に示されているアセトアミノフェンのIRスペクトル形状に類似したスペク

トルを得るには個々に改善が必要であると考えられた。この点については結果報告会での装置メーカーによるセミナーにて原因と対策に関して解説を加えていただき、参加施設間で情報共有した。今後も当該試験については繰り返し実施し、IRスペクトル形状の改善が認められるよう支援して行きたい。

(5) ウルソデオキシコール酸の定量試験（電位差滴定法）
25施設のすべてにおいて「満足」と判定される結果となった。

(6) 没食子酸プロピルの定量試験（UV法）
38施設のうち、「不満足」が2施設であった。「疑わしい」と判定された施設はなかった。不満足と判定された2施設では、全体の値と比較していずれも含量値が高値であった。

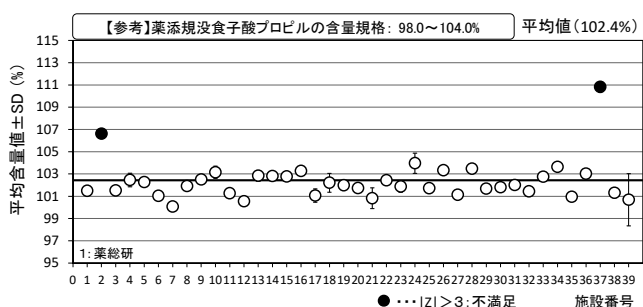


図13 没食子酸プロピルの定量試験（UV法）の報告値

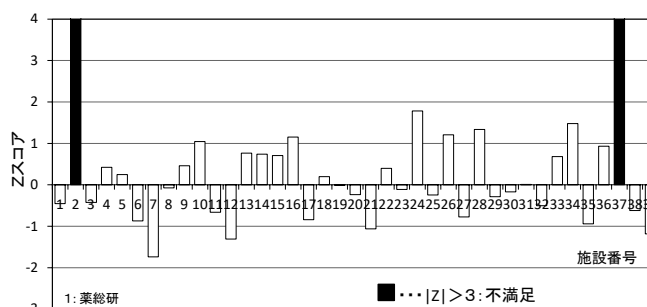


図14 没食子酸プロピルの定量試験（UV法）のZスコア

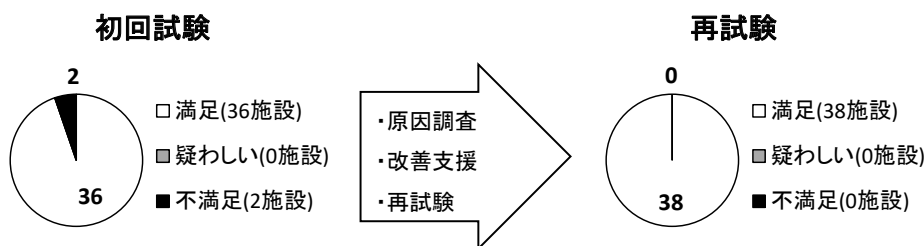


図15 没食子酸プロピルの定量試験（UV法）の評価結果

原因調査の結果、2施設のうちの1施設では、セルの汚れが主な原因であると考えられた。もう一方の施設では、石英セルの欠け及び試料秤量時の静電気による秤量誤差が主な原因であると考えられた。これら予想される主な原因を踏まえ、該当施設にて再試験を実施されたところ、いずれの施設においても「満足」と判定される結果が得られた。

3. まとめ

今年度6項目の試験について実施したところ、全体として「不満足」と判定されなかった施設の割合は98%（のべ164施設中161施設）であり、前年度の92%（のべ144施設中133施設）よりも高い値となった。前年度とは試験項目が異なるものの、本事業の継続が一助になっていれば幸いである。今回、参加者の要望を踏まえ、純度試験（HPLC法）及び確認試験（IR法）を実施した。純度試験（HPLC法）では概ね良好な結果が得られた一方で、不純物ピークの捉え方や切り方が参加施設間で異なるケースが認められた。この点に関して、参加施設から純度試験の趣旨を踏まえ不純物を最大値で見積もることとしているとの考え方をいただいた。大変貴重なコメントであったと考える。確認試験（IR法）では、評価指標としたピークの吸光度比は多くの参加施設で類似した値であったが、報告いただいたIRスペクトルは日本薬局方に示されている標準波形とやや異なるケースが散見された。この点に関して、装置メーカーに原因と対策の解説を加えていただいたことは有用であった。

本事業ではこのようなミス事例や考え方などを参加者間で共有することが個々のレベルアップに繋がると考え取り組んでいる。実際、本事業後の参加者へのアンケートでは、再試験を実施された参加施設の是正点とその考え方が大変参考になったとのコメントが多数見受けられた。普段の業務では気づき難い問題点について本事業を通じて参加者間で情報共有することにより、個々のレベルアップに繋がったものとする。「不満足」や「疑わしい」の判定結果が得られた施設は、改善に向けて原因調査や再試験等に積極的に取り組んでいただいた。また、是正箇所の詳細な報告、予備検討の実施、試験実施における懸念点についての問い合わせ、参考資料やコメントの提供など、参加企業全体の技術力のレベルアップに資する情報提供に積極的にご協力いただいた。本事業にご協力いただいたことあらためて感謝を申し上げますとともに、今後も県内製薬企業の試験技術力の向上とその水準の維持に寄与し、県内医薬品産業の更なる発展に繋げていきたい。

謝 辞

確認試験（IR法、KBr錠剤法）の企画及び評価方法の設定において、日本分光株式会社様及びジャスコエンジニアリング株式会社様にご協力をいただきました。御礼申し上げます。

文 献

- 1) 寺崎さち子, 横田洋一, 出町幸男, 製薬企業の品質管理部門を対象とした外部精度管理, 富山県薬事研究所年報, 39, 69-76 (2012)
- 2) 竹林憲司, 横田洋一, 大戸幹也, 「平成25年度分析データ信頼性確保事業」事業報告, 富山県薬事研究所年報, 41, 41-47 (2014)
- 3) 竹林憲司, 横田洋一, 大戸幹也, 「平成26年度分析データ信頼性確保事業」事業報告, 富山県薬事研究所年報, 42, 39-45 (2015)
- 4) 竹林憲司, 横田洋一, 大戸幹也, 「平成27年度分析データ信頼性確保事業」事業報告, 富山県薬事研究所年報, 43, 35-40 (2016)
- 5) 竹林憲司, 横田洋一, 大戸幹也, 「平成28年度分析データ信頼性確保事業」事業報告, 富山県薬事研究所年報, 44, 43-48 (2017)
- 6) 竹林憲司, 横田洋一, 大戸幹也, 「平成29年度分析データ信頼性確保事業」事業報告, 富山県薬事総合研究開発センター年報, 45, 39-44 (2018)
- 7) 竹林憲司, 横田洋一, 小笠原勝, 「平成30年度分析データ信頼性確保事業」事業報告, 富山県薬事総合研究開発センター年報, 46, 39-43 (2019)
- 8) 小笠原勝, 米田哲也, 竹林憲司, 「令和元年度分析データ信頼性確保事業」事業報告, 富山県薬事総合研究開発センター年報, 47, 51-55 (2020)
- 9) 小笠原勝, 米田哲也, 竹林憲司, 「令和2年度分析データ信頼性確保事業」事業報告, 富山県薬事総合研究開発センター年報, 48, 65-70 (2021)
- 10) 小笠原勝, 米田哲也, 竹林憲司, 「令和3年度分析データ信頼性確保事業」事業報告, 富山県薬事総合研究開発センター年報, 49, 51-56 (2022)

富山シャクヤクのブランド化推進事業報告

これまでの歩みと成果

Progress and achievements of Toyama Peony Brand Promotion Project

渡会 三千代, 田村 隆幸, 東 一彦, 高山 信幸, 米田 哲也, 小笠原 勝, 本田 裕恵, 宮本 朋美,
小木曾 英夫, 竹林 憲司, 寺崎 さち子, 川筋 透, 大江 勇, 横田 洋一, 松永 孝之, 高津 聖志

Michiyo WATARAI, Takayuki TAMURA, Kazuhiko AZUMA, Nobuyuki TAKAYAMA,
Tetsuya YONEDA, Masaru OGASAWARA, Hiroe HONDA, Tomomi MIYAMOTO,
Hideo OGISO, Kenji TAKEBAYASHI, Sachiko TERASAKI, Toru KAWASUJI,
Isamu OE, Yoichi YOKOTA, Takayuki MATSUNAGA, Kiyoshi TAKATSU

1. はじめに

生薬「シャクヤク（芍薬）」は、第18改正日本薬局方（以下「日局」）において「シャクヤク *Paeonia lactiflora* Pallas の根である」と規定され、鎮痛、鎮痙、活血等の作用を期待して漢方処方に配合されるほか、婦人薬や胃腸の鎮痛鎮痙薬等の製剤にも配合される。日本漢方生薬製剤協会による調査¹⁾では、国内でのシャクヤクの年間使用量1,628トンのうち国内生産量はわずか36トン（令和元年度及び2年度の平均値、自給率：約 2.2 %）で、ほとんどを輸入に依存している。シャクヤクのみならず他の原料生薬においても、経済成長を続ける中国での需要増で価格高騰が進み、また、最近のコロナ禍及び国際紛争等を受け入手が困難になるリスクが高まっている。

薬用植物指導センターでは昭和40年代から薬用植物の国産化による安定供給体制の確立及び耕作放棄地や休耕田の有効活用につながることを期待し、シャクヤク栽培に力を入れており、長年、大和シャクヤクの「梵天」の栽培普及を行ってきた。

一方、シャクヤクは花を観賞する目的でも栽培されることから多くの品種が作出されている。センターでは長年の研究で、切花用品種の中に薬用としても利用価値の高い品種が存在することを明らかにしてきた。平成24年度からは富山シャクヤクのブランド化推進事業を立ち上げ、薬用植物指導センターで栽培しているシャクヤクの中から、優れた品種を探し出し、「富山シャクヤク」としてブランド化（差別化）を図り、「富山のくすり」の原料となるシャクヤクの県内における栽培普及と利用促進を目指してきた²⁾。

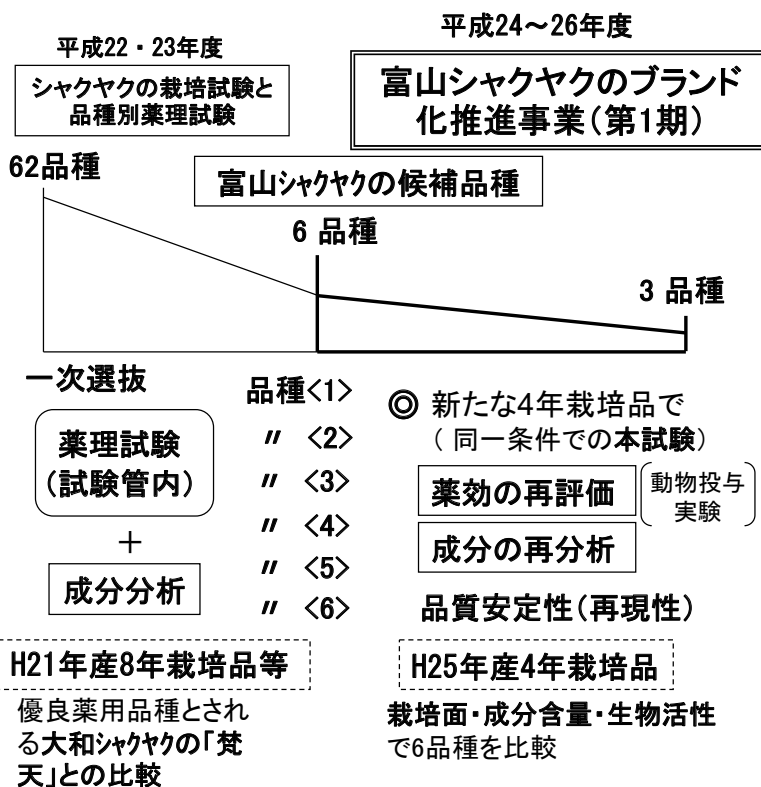
薬事総合研究開発センター（注意：平成29年度までは薬事研究所）はこれまで、全所をあげてこの事業に取り組み、薬効評価、成分分析及び栽培・調製加工研究³⁻⁶⁾等をそれぞれのセンターが担当し、さらに農家への栽培普及に向けては県農林水産部と連携し事業を進めてきた。

その結果として、事業開始から10年以上が経過した令和4年秋に、栽培農家の圃場からブランドシャクヤクが収穫され、これまでの研究により確立された乾燥調製法により生薬に加工され、令和5年春には初出荷をむかえることとなった。

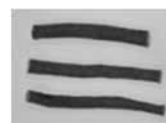
そこで、農家栽培「富山ブランドシャクヤク」の初出荷を機に、これまでの事業の歩みと長年の研究について振り返る。

2. ブランド品種の選抜（平成22－26年度）

薬用植物指導センターでは長年の研究で、センター所有のシャクヤク品種の中に切花として出荷可能で、かつ薬用品種としての利用価値の高い品種があることを報告してきた。これらをふまえ平成22・23年度の前事業では、まず62品種（8年栽培品等）についてエキスを調製し、試験管内レベルでの複数の薬理試験と成分分析を行い、その結果に基づいて、有効成分であるペオニフロリン含量が十分に高く、優良薬用品種とされる「梵天」よりも薬効が強い可能性のある6品種をブランド候補品種として一次選抜した。図1では、品種1から品種6までの番号で表している。



ブランド品種
「春の粧」

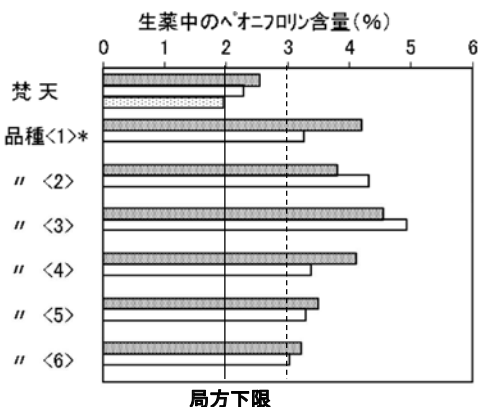


乾燥根

図1 富山シャクヤクのブランド化推進事業(平成22-26年度)の概要

ペオニフロリン含量

ペオニフロリン含量は、**安定して2.0%以上**が求められる。
(望ましくは2.5%以上)



ペオニフロリン含量が十分に高い品種が望ましい

富山シャクヤク候補6品種は、**ペオニフロリン含量3.0%以上**が期待される。

梵天は低値

□H25年産(4年)
□H21年産(8年;3年*)
□H21年産(4年)
*:H22年産(3年)

アルビフロリン含量が十分に高い品種が望ましい

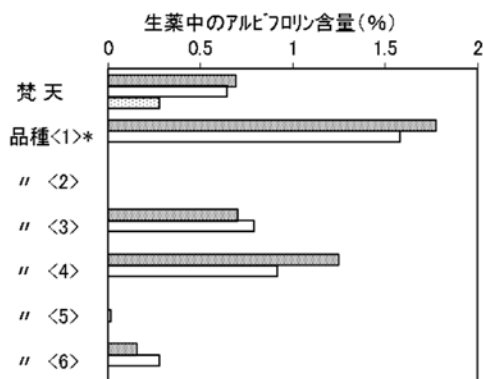
品種<1><3><4>

アルビフロリン不含の場合、漢方エキス原料としての利用範囲が狭くなる。
(流通性に問題)

アルビフロリン含量

アルビフロリン

日局「桂枝茯苓丸エキス」や「加味逍遙散エキス」の確認試験で用いられるシャクヤクの特異成分(ホタンビに不含)



□H25年産(4年)
□H21年産(8年;3年*)
□H21年産(4年)
*:H22年産(3年)

品種<2><5>

アルビフロリンほとんど不検出

品種<6>は低値

図2 ペオニフロリン・アルビフロリン含量の比較

平成24年度から平成26年度までの事業では、選抜された6品種の中から、生産性や商品性も良好で、高い薬効が期待できる品種をさらに絞り込むため、6品種を同じスタートラインに置き、同じ生育条件下で栽培の本試験を行い、新たに掘り取った4年栽培品（平成25年産）で、薬効の再評価・成分の再分析等を実施し、品質の安定性・再現性を検討した。

栽培面での有用性については、「梵天」と比較し、根の太さが十分にあり、根の病害虫や根の腐り・黒色化が少ないこと、根の取扱いやすさなどを点数付けて合計点で比較した。切花としての有用性については、販売実績等に基づき、梵天を1としたときに3点ないし2点として点数付けをして評価に加えた。合計点から、栽培面での順位は、品種1, 3, 2, 4, 6, 5の順となった。2品種（品種1と3）は、梵天とほぼ同等の収量があり、根の病虫害等が少なかった。

シャクヤクの薬効評価としては、電気刺激収縮抑制作用、血管弛緩作用、抗炎症作用、鎮痛作用、抗酸化作用について検討し、いずれも「梵天」と同レベルの結果が得られた。

有効成分であるペオニフロリン含量は安定して2.0%以上が求められるが、6品種はいずれも3.0%以上であり、ペオニフロリン含量が十分に高い品種であることが再確認された。一方、梵天のペオニフロリン含量は低値であった（成分分析は日局の定量法に準じる。以下の研究についても同様。）。また、ペオニフロリン以外では、アルビフロリンが、桂枝茯苓丸など、いくつかの漢方エキス製剤において、シャクヤクの特異的成分として確認試験に用いられている。そのため、品種の中にはアルビフロリンをほとんど含まない品種があり、それらの品種は、利用範囲が狭くなるので、広く流通させる品種としては望ましくない品種と考えられる。結果、アルビフロリン含量が十分に高いことが望ましく、アルビフロリンが十分に高い品種は、3品種（品種1, 3, 4）であった。これらの検討結果から、選抜品種1, 3, 4はいずれも、成分や生物活性の点から十分な薬効が期待できる品種であると考えられた（図2）。栽培面での有用性評価も加味し、このうち<品種1>「春の粧（よそおい）」を第一候補品種とし、この後の臨床試験、栽培法の検討、調製加工法の確立へと進んでいくことになった。

3. ブランド品種「春の粧」に適した栽培法の検討（平成26—31年度）

ブランド化を図る品種「春の粧」を生産者に普及する際には、高品質かつ多収量を実現する栽培マニュアルが必要となるが、当時の富山県作成のシャクヤク栽培マニュアルは「春の粧」の生育特性を考慮して最適化されたものではなかった。

そこで、「春の粧」に最適な植付時の苗重量及び株間を明らかにするための栽培試験を実施し、4年間栽培した単収及び労働報酬の試算、並びに乾燥調製した生薬の成分含量等により評価を行った。

当時の「梵天」用栽培マニュアルでは、植付時の苗重量は30g程度で、株間は50cm間隔であるが、「春の粧」では苗を大きくすること、あるいは株間を広げることによる増収効果を検討した。根が長く伸びるという「春の粧」の特性を活かして株当たり収量の増加が期待される一方で、株間を広げると面積当たりの株数が減少するため、増収効果は単収（10a当たり収量）及び時間当たり労働報酬を算出して評価した。

(1) 試験方法

栽培方法は既存「梵天」栽培マニュアルを基本とした。平成26年11月に植付し、4年間栽培後平成30年10月に振動式掘取機（松山機製 VD-1050A）を用いて地下部を掘り取った。

植付時の苗重量は30g区（30～40g）、50g区（50～60g）及び70g区（70～80g）の3種類で、株間は50cm及び60cmの2種類とし、それらの組み合わせで計6種類の試験群を設定した。

(2) 品質評価用の試料調製

上記の収量用に選別した根をポリプロピレン製ガラ袋に入れ、屋外の日陰となる土の上に置き、その上にビニールシートを被せて乾燥を防止し、3ヵ月間貯蔵した。その後、屋内で3ヵ月間の自然乾燥により生薬を調製した。生薬は試験群ごとにまとめ、粉碎機により粉末試料とし、品質評価（白色度及び成分分析）に供した。

白色度は各試料粉末の色彩を分光色差計（日本電色工業機製 NF 555）で測定し、得られた $L^*a^*b^*$ 値からハンター氏白色度を求めた。10回の測定値の平均を結果とした。

(3) 結果

1株当たりの生根収量は、苗重量が70g区で株間が60cmの試験群で最大値（1,463g/株）となった。苗重量の増加に伴い収量は増加傾向であった。30g区及び50g区においては、株間の違いによる収量への影響はなかったが、70g区においては株間60cmの方が収量が多い傾向であった（図3）。

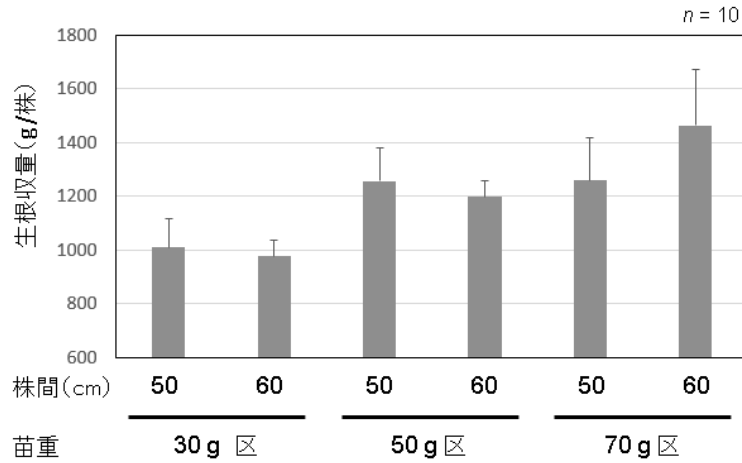


図3 栽培4年目の生根収量 (10月収穫)

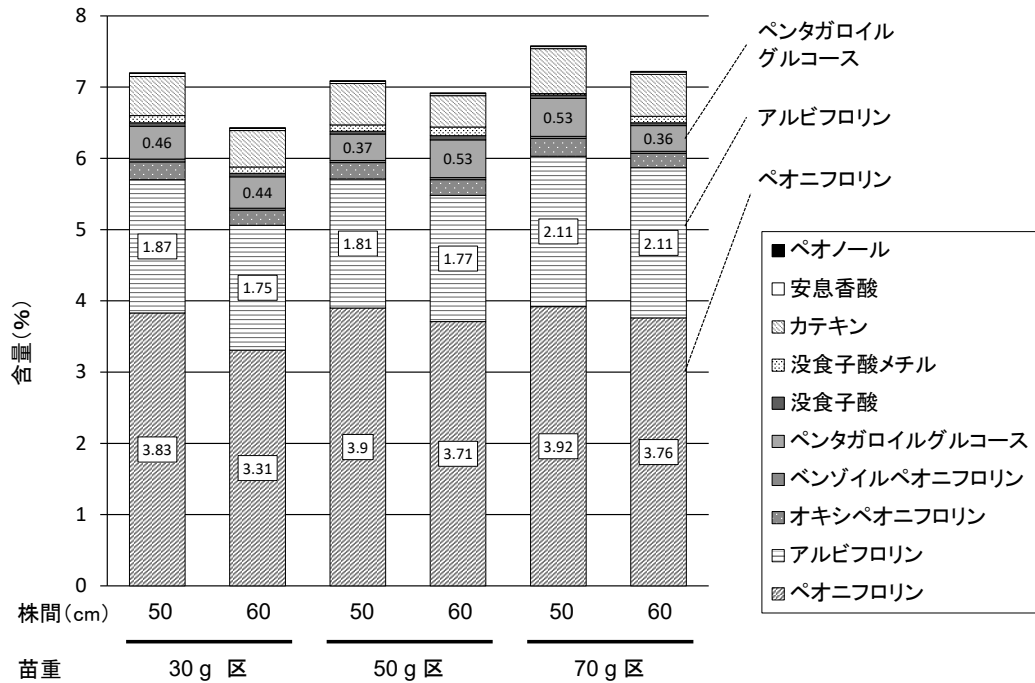


図4 各試験群から調製した生薬中の成分含量

表1 単収及び労働報酬の試算結果

栽培条件			試算値			
植付時の苗重量	株間 (cm)	10 a 当たり株数 ^{※1}	10 a 当たり生根収量 (kg)	所得 ^{※2} (粗収益-経費)	労働時間 ^{※2※3} (4年間)	時間当たり労働報酬
50 g 区	50	2,500 株	3,142	410,228円	420h	977円/h
	60	2,083 株	2,497	281,173円	410h	686円/h
70 g 区	50	2,500 株	3,149	411,428円	420h	980円/h
	60	2,083 株	3,048	391,128円	410h	954円/h

※1 : 畦間160cm、2条チドリ植えて計算

※2 : 栽培マニュアル記載の梵天での経営試算を基に算出(研究実施時の単価を使用)

※3 : 栽培株数の違いによって、苗の植付、追肥、茎葉の刈取、摘蕾の労働時間を調整

生根収量が明らかに少なかった苗重量30 g 区を除く各試験群について、1 株当たりの生根収量の結果を基に算出した単収及び労働報酬の試算結果を表 1 に示す。

10アール当たりの収量及び労働報酬で評価した結果、最高となったのは苗重量が「50 g 区」又は「70 g 区」のいずれも株間が「50 cm」であり、このときの生根単収は約 3,150 kg /10 aで労働報酬は約 980 円 / h であった。

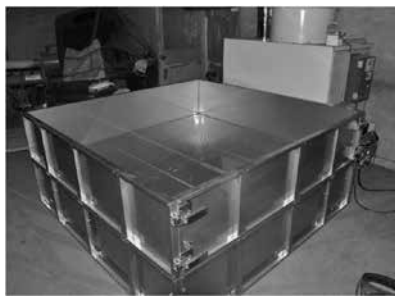
生薬シャクヤクは、市場では内部の色が白く充実したものが良品と評価されることから、ブランドイメージ形成のため、「富山シャクヤク」を白く仕上げることも目指し、白色度でも評価することとしたが、各試験群の粉末試料の白色度は、群間で差は認められず、また、どのサンプルでも良好な白色の生薬が得られた。

また生薬シャクヤク中のペオニフロリン含量は日局で 2.0 %以上であることが規定されているが、実需者からはさらに高含量の生薬が要望されているため、「富山シャクヤク」の基準値を 3.0 %以上としている。試験群のうち、苗重量が「30 g 区」の株間が「60 cm」の試験群ではペオニフロリン含量が3.31 %であり、他の試験群よりやや低かったが、その他の試験群では 3.71 % ~ 3.92 %の範囲で同等の含量であった(図 4)。

この結果をもとに、最適な栽培条件として苗重量は「70~80 g」、株間は「50 cm」と決定し、栽培農家に対して「春の粧」の栽培方法を示し、平成30年秋から実生産が開始された。

4. 実生産規模乾燥調製法の実証(平成27-29年度)

「春の粧」については、出荷先予定企業から乾燥した生薬としての出荷を求められたため、平成27年度からは、「春の粧」について高品質な生薬を安定して生産するための実生産規模の乾燥調製法の確立に向けて検討を開始した。



平型乾燥機で用いる容器

大紀産業(株)製 1坪型循環式平型乾燥機 HK-200-3.3C
乾燥槽は、幅1800 mm、奥行1800 mm、深さ500 mm(底板の位置調節を下段に設定)のサイズで、底板の多数の穴から温風が上方向に送風される。

図5 生産者が使用予定の乾燥機

【考案した乾燥方法】

底面が網目の容器(外寸 幅×奥行×深さ: 595×399×229 mm)に水洗済みのシャクヤク根を入れ、乾燥槽内に1段当たりの容器数を13個として2段に重ねて計26個の容器を入れた。各容器に入れるシャクヤク根の重量は15 kgとし、1回の乾燥で合計390 kgを乾燥できる設定とした。

乾燥槽内で無加温送風を16時間実施した後、乾燥機を下記の設定で稼働させた。基礎検討の結果から連続送風より断続送風で乾燥する方が有利であり、また、休止期間を利用して次ロットの乾燥も同時進行することを想定して、24時間の稼働につき同時間の休止を繰り返す断続送風乾燥とした。休止期間中は試料を乾燥機から取り出して室内で保管した。

○乾燥機の設定条件

- ・温度: 30℃又は40℃
- ・風量(インバーター設定値): 50 Hz
- ・循環機能(排気口ダンパー開閉度): 1(全開放)
- ・乾燥槽循環用の幌状シート: 設置

また、乾燥後のシャクヤク根の品質評価は白色度及びペオニフロリン等成分含量を測定した。

その結果、考案した断続送風での乾燥調製法で乾燥が可能であることを実証し、30℃では加温送風開始から15

日後（加温送風は8日間）、40℃では同13日後（同7日間）に乾燥が完了した。いずれの温度でも目標とする高品質な生薬を生産できたが、30℃での乾燥の方がペオニフロリン含量が高い傾向であった。

5. 実生産規模乾燥調製法の効率化に関する検討（平成30年度～）

栽培農家の実生産株を調製加工できる方法について実証したが、平成30年度からは、生産者による「春の粧」の栽培が開始されたことを契機に、乾燥期間の短縮やコスト削減が要望されるようになった。そこで、実生産規模乾燥調製法のさらなる効率化に取り組んだ。

(1) 根の切断による乾燥期間の短縮に係る検討

乾燥期間の短縮を目的として、根を長さ 3 cm又は 6 cmにカットし、乾燥期間及び生薬の品質をカットしない場合と比較した。なお、切断する長さについて、出荷先予定企業との事前の協議により 3 cm以上が要件であったが、切断面が褐変化する可能性及びカットする労力を考慮して 6 cmでのカットも実施した。乾燥は前述実証された実生産規模乾燥調製法（30℃）にて行った。その結果、根を長さ 3 cmにカットすることにより、生薬の品質（成分含量及び白色度）に影響なく乾燥効率を向上（乾燥期間は14日から12日に、乾燥機稼働日数は7日から6日に短縮）できることを明らかにした。

(2) 自然乾燥と機械乾燥を併用した乾燥

3 cm、6 cmにカットした根を網皿に広げ、薬用植物指導センター送風乾燥室又はビニールハウスで40日間乾燥後、平型乾燥機を用いて30℃で6時間の温風乾燥を2回実施し、乾燥を完了した。ただし、屋内自然乾燥の「カット無」については、前述の仕上げ乾燥でも完了しなかったため、その後、除湿機を稼働した室内に保管して乾燥を完了した。

その結果、得られた生薬中の主要成分含量は、いずれの乾燥方法でも対照とした平型乾燥機による乾燥品と同等であり、高品質生薬が生産可能であることを確認した。ただ、カットせずに乾燥した生薬粉末の白色度については、ビニールハウス乾燥では若干低下した。同じビニールハウス乾燥でも「3 cmカット」のサンプルでは低下しなかったことから、「カット無」では乾燥に時間がかかり根の内部に水分が多い状態で30℃以上となり変色に係る酵素反応が進行したこと、また風通しが比較的悪かったことが影響したものと考えられた。ビニールハウスで自然乾燥する場合には3 cmカットが推奨される。

これまでの検討結果を踏まえて、令和4年度秋の農家生産のシャクヤク根については、平型乾燥機で無加温送風15日ののち、仕上げ乾燥【30℃、7時間×4回】とすることとし、令和3年にはその実証試験も実施して、良好な結果を得ることができた（図6）。ただし、令和4年以降は毎年農家が「春の粧」を収穫し、自らが乾燥調製を行っていくことになっており、この調製法はそれぞれの生産者の設備等の実態に合った方法に改良されていくものと考えられる。センターでは、それらに備えて、毎年シャクヤクの乾燥調製方法等の研修会等を開催しており、各農家の要望を聞きながら、今後も研究を進めていくつもりである。

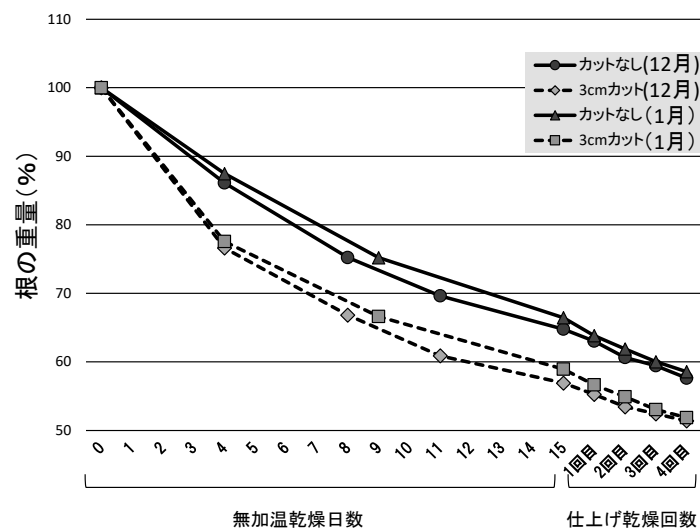


図6 シャクヤク根の重量変化
15日間無加温送風+仕上げ乾燥（30℃、7hr×4回）



洗浄機によるシャクヤク洗浄の実演、説明



平型乾燥機によるシャクヤク乾燥の説明

写真 県主催シャクヤク乾燥調製の研修会

6. 切り花採取による影響調査（令和2-4年度）

当事業においてブランド化を図るシャクヤク品種「春の粧」は薬用としての利用価値が高いだけでなく、切花としての利用価値も高い。そもそもシャクヤクは栽培に4年の歳月を要し、その間は農家の収入がないため、農家がシャクヤク栽培を継続できない要因となっている。そこで農家の収入の安定のために切花としての利用を促進することもこの事業の目的である。

しかし、「春の粧」を切花利用すると、地際で花を切り取るため、残される葉茎が少なくなり、以降の生育不良や生薬の品質が不安定になることが懸念される。そこで、生薬及び切花の双方で安定生産ができる採花方法を確認することを目的とし、採花による根の収量への影響及び生薬含有成分への影響を調査した。

採花は根を収穫する4年目とその前の年の3年目に可能と考えられるので、栽培3年目及び4年目の採花の影響を調べた。令和3年5月、株分け栽培3年目の「春の粧」を用い、平均茎数を均等とした3試験群（12株/群）を設定した。試験群は①無採花群②3本採花③6本採花とした。この3群を用い、栽培4年目の令和4年5月に①～③の各群をさらに平均茎数を均等として2群ずつに分け、さらに①無採花群②3本採花群を設定した。

（6株/群：0本-0本採花，0本-3本採花，3本-0本採花，3本-3本採花，6本-0本採花，6本-3本採花）

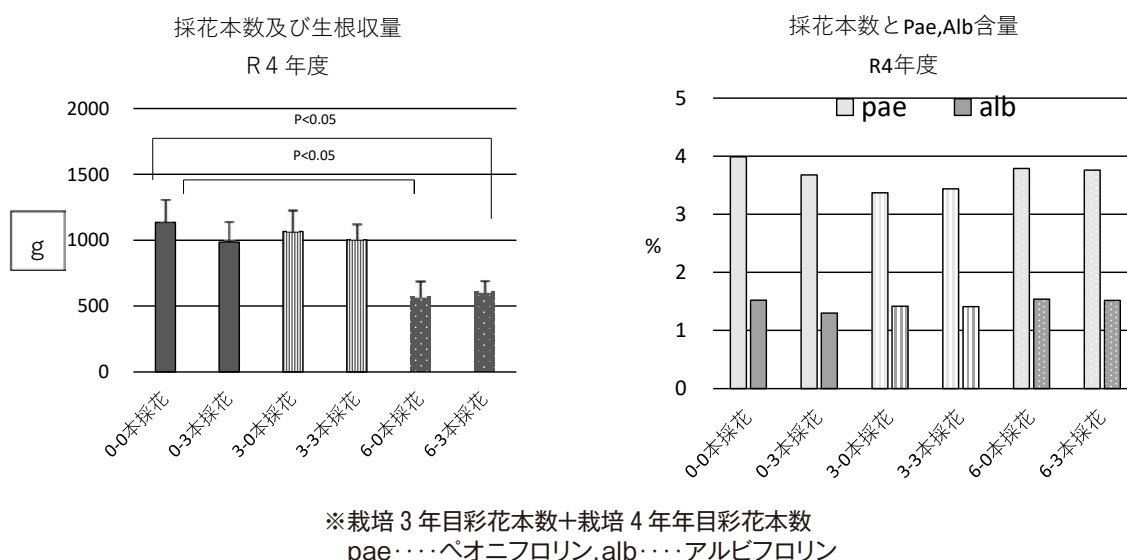


図7 栽培3,4年目「春の粧」の採花（5月）による生薬収量及び有効成分含量への影響

すべての群で採花は、開花時期の5月中旬に花茎を地際で切り取った。また、採花せずに残した花茎のつぼみは切除した。その後、令和4年10月に掘上げ根の収量を調査し、乾燥調製した生薬中の成分含量を定量した。

その結果、栽培3年目に3本採花した場合は、4年目に3本採花してもしなくても根収量及び成分含量ともに影響はなかった。一方、3年目に6本採花した場合は、4年目に3本採花してもしなくても根収量が有意に減少した。また、有効成分であるペオニフロリン含量はすべての群で3%を超えた。

7. まとめ

事業開始から10年以上の歳月を経て、令和5年春に栽培農家の実生産株を調製加工したシャクヤク根を出荷する運びとなった。栽培農家の皆様には平成30年からの4年間で毎年一定数の株を植え付けていただいております。令和7年度までは一定量の生薬としての出荷が見込まれている。また、令和4年秋の収穫時に調製した新たな「春の粧」の苗は、約3倍の株数となったが、その苗の植え付けも無事すまることができた。

しかし、事業の進展とともに新たな課題が見つかってきていることも事実であり、今後の事業継続にあたり、問題解決のために研究を進め、さらに栽培・調製法等の改良を重ねていきたいと考えている。また、生薬生産と切花出荷の併用についても実現していきたい。

最後に、このように事業を進めてこられたのは、4年間栽培を続けてくださった農家の皆様並びに各種研修会の開催等をはじめ、苗の安定供給体制の確立、農家への細やかな栽培指導を担っていただいた農林水産部の方々等、厚生部のみならず多くの方々のご尽力の賜物である。この場をお借りして深謝いたします。

文 献

- 1) 山本豊, 磯崎隆史, 北牧侑樹, 倉田清, 平雅代, 武田修己, 山口能宏, 佐々木博: 日本における原料生薬の使用量に関する調査報告(3), 生薬学雑誌, 77(1), 24-41(2023)
- 2) 川筋透, 田村隆幸, 横田洋一, 宮本(山口)朋美, 本田裕恵, 竹林憲司, 大江勇, 高田正明, 松永孝之: 富山シャクヤクのブランド化推進事業報告(平成24-26年度)選抜品種の特性比較, 富山県薬事研究所年報, 43, 29-34(2016)
- 3) 田村隆幸, 高田正明, 大江勇: 実生産規模でのシャクヤクの乾燥調製を目指した基礎検討, 富山県薬事研究所年報, 42, 33-38(2015)
- 4) 田村隆幸, 東一彦, 大江勇, 横田洋一, 竹林憲司: 富山シャクヤクのブランド化推進事業—実生産規模乾燥調製法の実証と調製加工における成分変動—, 富山県薬事総合研究開発センター年報, 46, 13-19(2019)
- 5) 田村隆幸, 東一彦, 大江勇, 寺崎さち子, 川筋透, 竹林憲司, 横田洋一, 米田哲也, 小笠原勝, 小木曾英夫: 富山シャクヤクのブランド化推進事業—ブランド品種「春の粧」に適した栽培法の検討—, 富山県薬事総合研究開発センター年報, 47, 17-21(2020)
- 6) 田村隆幸, 東一彦, 大江勇, 寺崎さち子, 川筋透, 竹林憲司, 高山信幸, 米田哲也, 小笠原勝, 小木曾英夫: 富山シャクヤクのブランド化推進事業—実生産規模乾燥調製法の効率化に関する検討—, 富山県薬事総合研究開発センター年報, 48, 19-30(2021)

粘膜ワクチンアジュバントの研究開発事業報告 — part 1: これまでの取り組み —

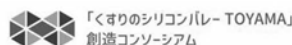
Progress and achievements of Mucosal Vaccine Adjuvant Project: part 1

相川 幸彦, 南谷 武春, 柳橋 努, 渡邊 康春, 小島 理恵子,
本田 裕恵, 小林直人, 森田明史, 長谷川千佳, 高津 聖志

Yukihiko AIKAWA, Takeharu MINAMITANI, Tsutomu YANAGIBASHI, Yasuharu WATANABE,
Rieko KOJIMA, Hiroe HONDA, Naoto KOBAYASHI, Akishi MORITA, Chika HASEGAWA
and Kiyoshi TAKATSU

1. はじめに

富山県が推進する産学官連携プラットフォーム事業「くすりのシリコンバレー TOYAMA創造コンソーシアム」の支援の下、実施しているテーマ「経鼻投与型インフルエンザワクチン用のアジュバント（免疫賦活剤）の研究開発」の成果を基に、本年3月末に特許を出願し（特願2023-057218「粘膜アジュバント」）、プレスリリースを行った（図1）。詳細なデータなどは先に公開の予定となるが、まずは、本稿にこれまでの取り組み（part 1）を報告する。



Press Release

2023年4月7日

報道関係者各位

富山県厚生部くすり振興課
くすりコンソーシアム推進班

経鼻投与型ワクチンに必要な新しい粘膜アジュバントとなる 化合物の発見と有効性を示す研究開発成果の特許出願について

- 富山県が運営する産学官共創事業のプラットフォーム「くすりのシリコンバレーTOYAMA」創造コンソーシアムにおいて、富山県薬事総合研究開発センターと富山県立大学の共同研究成果の特許出願
- 新しい経鼻投与型ワクチン用のアジュバント（免疫賦活剤）となる化合物の基本構造を見出し、粘膜アジュバントとして有効性を感染防御実験で確認
- 様々な感染症ワクチン開発に貢献できる経鼻投与型ワクチンのアジュバントとして、社会実装を目指す

図1 プレスリリース（抜粋）

2. 研究の背景

ワクチンは、病原体の感染や感染による症状の重症化を防ぐために最も有効な手段として世界中で用いられている。現行の注射型ワクチンでは、病原体を認識し、中和する免疫グロブリン（IgG）抗体が血液中に誘導されるものの、感染防御に重要な役割を果たす分泌型IgA抗体は、病原体の侵入部位となる鼻腔等の粘膜上に誘導されない。従って、注射型のワクチンは、感染重症化の予防効果は期待できるが、感染防御・予防効果は大きく期待できない。

外界と常に接する粘膜は、粘液線毛運動など物理的・化学的バリア機能により、異物や病原体を排除するために免疫機構が誘導されにくい

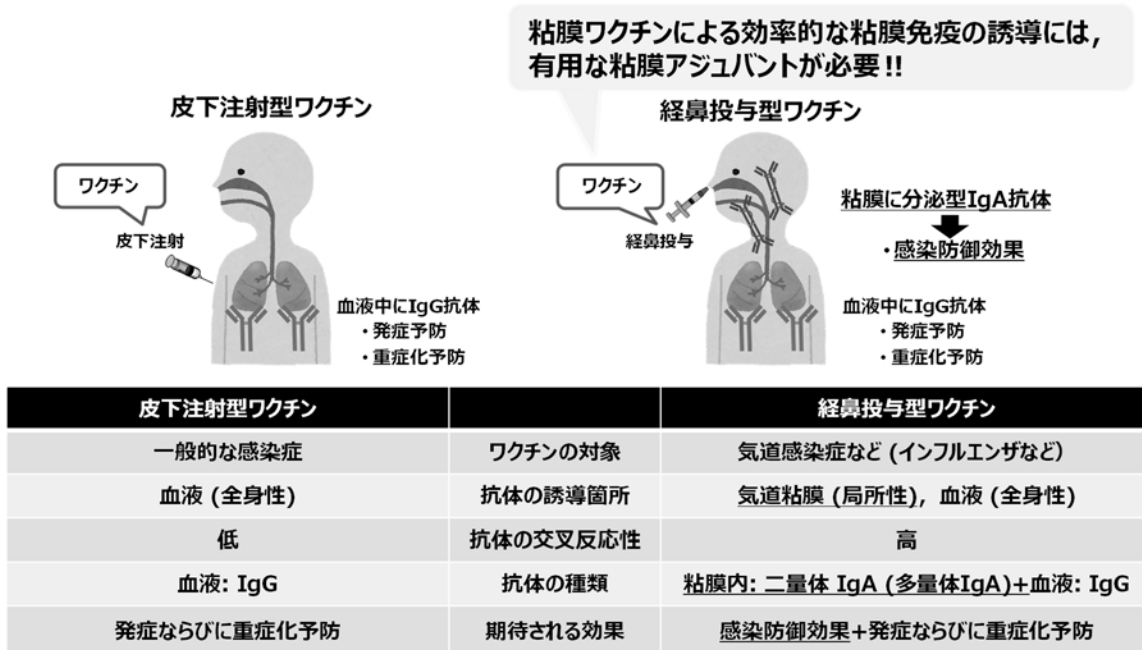


図2 研究背景 皮下注射型ワクチンと経鼻投与型ワクチン

一方、経鼻投与型ワクチンなどの粘膜投与型ワクチンは、粘膜免疫を利用することにより、粘膜に分泌型IgA抗体を誘導でき、血液中のIgG抗体も増加することから、感染局所での病原体の感染防御と重症化予防効果の両効果を兼ね備えている。加えて、分泌型IgA抗体は交叉反応性（免疫原とは異なる抗原と抗体との間の反応）が高く、ワクチン株と流行株との間に若干の変異が起きても流行株の感染を有効に防御できる（交叉防御能）と考えられていることから、粘膜投与型ワクチンは次世代型ワクチンとして、開発が期待されている（図2）。

欧米では既に経鼻投与型ワクチンとして、弱毒生インフルエンザウイルスを用いたフルミスト®が承認されていたが、本邦においても今年3月に承認された。フルミスト®は生ワクチンのため、成分由来のインフルエンザウイルスによる発症、伝播のリスクがあり、幼児、高齢者、免疫不全患者等には使用できない等の課題がある。本邦においても2歳以上19歳未満を対象とするインフルエンザ予防ワクチンとしての限定的な承認であった。

このように効果的であると考えられる粘膜投与型ワクチンであるが、常に外界と接する粘膜は、粘液線毛運動など物理的・化学的バリア機能により、異物や病原体を排除するため免疫機構が誘導され難い。効果的な粘膜免疫の誘導には、“アジュバント”（免疫賦活剤）が必須であり、安全で有効な新規粘膜アジュバントの開発が必要とされている。

以上のことから、当該グループでは、経鼻粘膜投与型ワクチンによる分泌型IgAの産生を安全かつ効果的に増強する新規アジュバントの開発を目的とし、研究開発を行ってきた。

3. ワクチン用新規アジュバント開発のための基盤研究プロジェクト

2012年度からワクチンメーカーおよび富山大学と病原体の認識に関わる自然免疫や自然免疫受容体のToll様受容体（Toll-like Receptor: TLR）に着目した「ワクチン用新規アジュバント開発のための基盤研究プロジェクト」を立ち上げ、共同研究を開始した（図3）。

はじめに、目的とする薬理作用が評価可能な*in vitro*評価系として、自然免疫系の活性化に着目した1) B-1細胞による自然抗体産生を増強する物質、2) B-2細胞のIgA産生を増強する物質、3) IL-5産生を増強する物質、4) 樹状細胞の活性化を介したIgA産生を増強する物質、5) TLR4, TLR7, およびTLR9を活性化する物質、6) インフラマソームを活性化する物質、7) IFN- γ 産生を増強する物質、等を選別できる評価系（表1）を構築し、約600化合物を始めとする*in vitro*スクリーニングを実施した。*In vitro*評価系において活性を認めた化合物については、鼻腔の粘膜免疫に重要なIgA産生を指標とした*in vivo*での評価を行い、有用なアジュバント候補化

目的：経鼻粘膜投与型ワクチンのため分泌型IgA抗体の産生を安全かつ効果的に増強する新規アジュバントを開発する

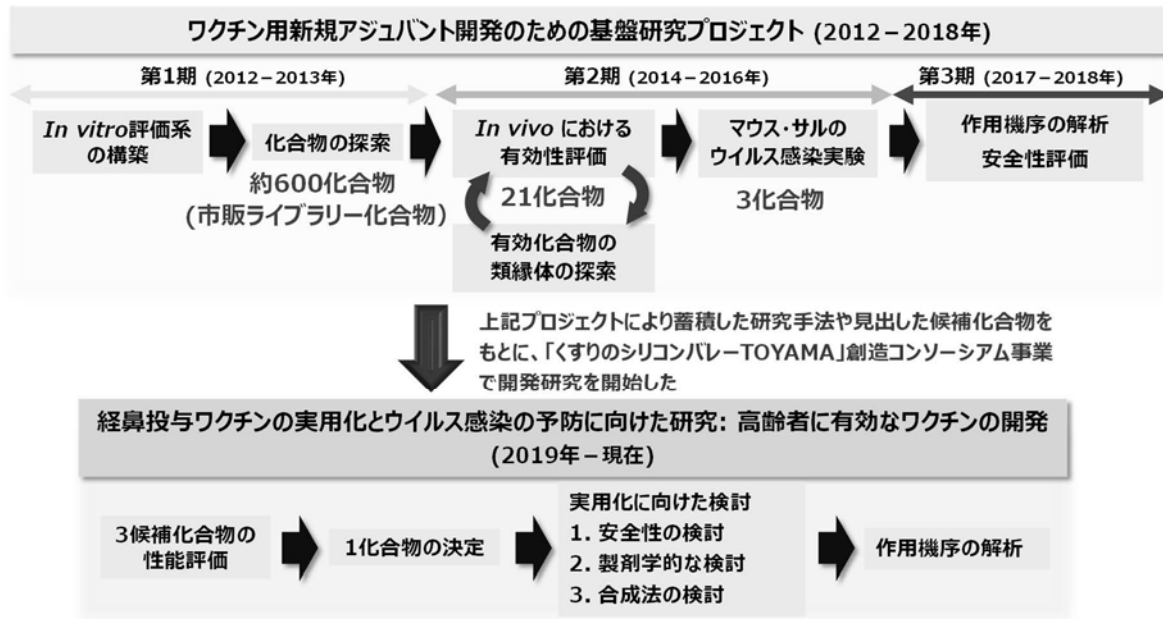


図3 新規粘膜アジュバント獲得に向けた研究開発戦略と歩み

表1 in vitroアジュバント評価系

評価系	使用細胞	評価指標
自然抗体産生増強	腹腔B-1細胞	IgM産生
	BCL1細胞	IgM産生
	IL-5産生自然リンパ球	IL-5産生
IgA産生増強	脾臓B-2細胞	IgM, IgA産生
樹状細胞活性化	骨髄由来樹状細胞	IgA産生(脾臓B-2細胞との共培養)
TLR活性化	TLR4, -7, -8 発現Ba/F3細胞	NF-κB活性
インフラマソーム活性化	骨髄由来マクロファージ	IL-1β産生
Th1応答増強	リンパ節T細胞	IFN-γ産生

化合物の選抜を進めた。基盤研究プロジェクトの後期には、3化合物を含む経鼻投与型ワクチンがマウスを用いたインフルエンザウイルス感染実験において感染防御効果を示し、うち2化合物については、カニクイザルを用いたパイロット実験においても感染防御効果が確認された。研究成果の一部を出願し、特許を取得している（特許第6977206号「自然免疫を活性化する粘膜ワクチン用アジュバント」）。

4. 「くすりのシリコンバレー TOYAMA創造コンソーシアム」事業 研究開発テーマとしての展開

2019年からは、富山県が開始した「くすりのシリコンバレー TOYAMA創造コンソーシアム」事業における研究開発テーマとして、「経鼻投与型インフルエンザワクチン用のアジュバント（免疫賦活剤）の研究開発」プロジェクトを開始した（図3）。

候補3化合物について、実用化に向けた性能評価を、すなわち、有効性面においてより有用な化合物を見極めることに加え、安全性および製剤学的検討、作用機序解析を中心に進め、1化合物を選択し、まずは、経鼻投与型インフルエンザワクチンでの事業化を目指すこととした。

アジュバント候補化合物は、インフルエンザウイルスのヘマグルチニン（HA）を抗原として、経鼻投与する

ことにより、抗原特異的なIgA抗体を鼻腔粘膜に誘導できるかを検証した。マウスにHA抗原を皮下投与すると、血液中の抗原特異的なIgG抗体の産生は顕著であったが、鼻腔粘膜での抗原特異的なIgA抗体の産生は殆どみられなかった。HA抗原を単独で経鼻投与しても、抗原特異的な血液中のIgG及び鼻腔粘膜のIgAは殆ど誘導されなかった。一方、HA抗原とアジュバント候補化合物を経鼻投与すると、これらの両方が誘導された。IgG抗体産生の程度はワクチンの皮下注射の場合と同程度の高い抗体価が誘導された。

HA抗原とアジュバント化合物を経鼻投与したマウスの鼻腔内にインフルエンザウイルスを接種した感染実験においては、アジュバント候補化合物をHA抗原と共に投与した群では、鼻腔内にウイルスは検出されず、経鼻投与ワクチンによる鼻腔粘膜への抗原特異的なIgA抗体の誘導は、ウイルス感染を抑止することが検証できている。

更に、粘膜アジュバント利用の適応拡大の一環として、新型コロナウイルスの抗原を用いたアジュバント性能も確認できており、詳細な検討を加えている。

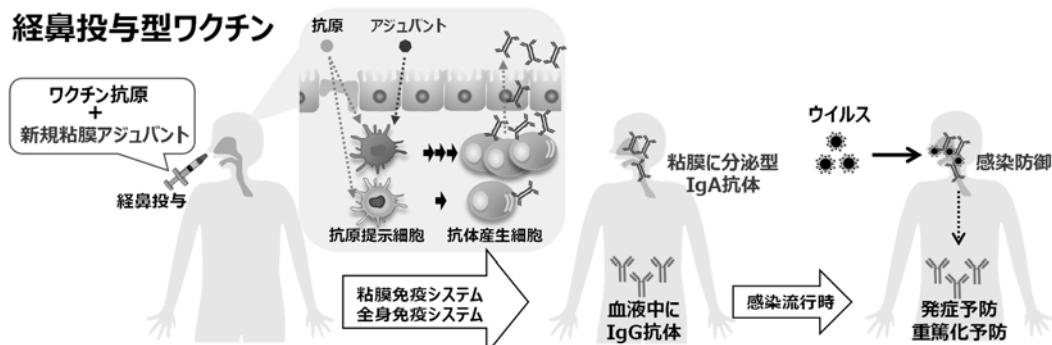


図4 経鼻投与型ワクチンにおける粘膜アジュバントの役割

5. まとめ

本研究開発において見出した粘膜ワクチン用アジュバント化合物を用いる粘膜投与型ワクチンは、粘膜上への分泌型IgA産生を増強し、ウイルスや病原菌などの病原体の感染を防御するものである。病原体の抗原との組み合わせにより、様々な粘膜ワクチンを提供することができる。化合物の安全性、製品化に必要な合成法などの基礎データの収集、実用化にむけた課題の抽出と解決策の検討を進めている。新規粘膜アジュバントにより、少ない抗原量で有効な経鼻投与型ワクチンが実用化できれば、感染そのものを防御できるワクチンを短期間に十分な量を製造し、医療現場に供給できることが期待される。今回の成果は、新型コロナウイルスの出現などにより、更にその重要性が高まっているパンデミック対策においても有益な手段になると考えている。今後、インフルエンザをはじめとする種々の感染症への有用性を示し、社会実装に向け、企業による開発へと繋げたい。

VI 講演・学会発表など

1. 講演・学会発表・誌上発表・共同研究論文

(講演)

「小児や高齢者が服用しやすいミニタブレット製剤の開発～高精度でかつ機能性の高いミニタブレット用杵臼の開発～」

永井秀昌

第56回研究会 フォーラム富山「創薬」, 2022.11.8, 富山市及びオンライン

小児製剤は国内では開発があまり進んでおらず、国を挙げて取り組むべき重要な課題となっている。小児製剤の開発が法制化されている欧州において、小児にも服用しやすい剤形としてミニタブレット（直径1～4 mm程度の錠剤）が注目されている。ミニタブレットは通常サイズ（7～10 mm程度）の錠剤を飲み込めない年齢の小児でも服用可能であることが報告されており、次世代の小児用剤形として医療関係者の関心が高まっている。しかしながら、ミニタブレットを打錠する際に用いる「ミニタブレット用杵臼」は精度の面等で課題があり、特に漢方エキス製剤などでは打錠障害や重量バラツキが発生し、製品化が困難となる場合がある。このため、高精度かつ機能性の高いミニタブレット用杵臼を開発するため、打錠シミュレーターを用いて有効な表面処理を選抜するなど、富山のものづくり技術を生かしてミニタブレット用杵臼を開発した。開発した杵臼は市販品よりもミニタブレットの重量バラツキを抑えられ、打錠障害を防止できることを確認し、製品化に至った。併せて、小児用医薬品の開発ニーズが高い薬剤2種について、小児用ミニタブレットの開発を試みた。開発にあたっては、コストを抑えるためにヒトでの生物学的同等性試験が免除される条件下でミニタブレットを試作し、その有用性を検証した。その結果、含量均一性は局方の規格に適合し、溶出挙動も標準製剤と同等であることを確認した。特筆すべきは、ミニタブレットは錠剤粉砕品や顆粒剤よりも口腔内での苦味発現を軽減できること、通常錠よりも簡易懸濁法（錠剤を温湯にそのまま崩壊懸濁させて経管投与する方法）での調製時間を短縮できる有利な剤形であることを明らかにできた点にある。さらに小児用ミニタブレットの開発にあたり、新たな製造方式として導入が進みつつある連続生産技術を活用した手法も検討した。候補製剤を用いて検討した結果、連続生産機（造粒-乾燥工程連続）を用いても含量均一性を担保したミニタブレット用顆粒の製造が可能である条件を見出すことができた。今後は、高齢者用として開発ニーズが高い薬剤についてミニタブレット化の検討を行い、ミニタブレット製剤の開発に向けた取り組みを継続していく予定である。また、開発した杵臼を用いた事例を蓄積して情報発信することにより、小児用製剤の開発促進に貢献したいと考えている。

(学会発表)

「イソリクイリチゲニンによる腸内細菌叢の変動を介したメタボリックシンドロームの改善」

石橋璃子, 古澤之裕, 本田裕恵, 渡邊康春, 藤坂志帆, 戸邊一之, 高津聖志, 栗原新, 田渕圭章, 長井良憲
第43回日本炎症・再生医学会, 2022.7.6-7, 兵庫県淡路市及びオンライン

「培養苗を利用したトウキ種苗生産システムの開発」

山本和彦, 由井秀紀, 河野徳昭, 樋山肇, 櫻井美希, 近藤健児, 田村隆幸, 吉松嘉代
第39回日本植物バイオテクノロジー学会(堺)大会, 2022.9.13, 大阪府堺市

(誌上発表)

Takatsu K.: The inflammasomes and immunometabolism: A small molecule inhibitor of the NLRP3 inflammasome.

Biochemical and Biophysical Research Communications, 633:84-87, 2022

The mammalian immune system consists of two arms, innate and acquired immunity. When I was nominated in 2003 as editorial board members of B.B.R.C., it was in line with the paradigm shift in trends of immunology in the way of thinking from acquired immunity represented by peptide recognition by T-cell receptor to innate immunity represented by the recognition of pathogen-derived molecular pattern including lipid and carbohydrate. In this short perspective, I will introduce hot-spot of recent researches of inflammation, particularly inflammasome and immunometabolism. Here, particular attention is given to small molecule inhibitors of NLRP3 inflammasome

activation.

(共同研究論文)

Tada Y, Kasai K, Makiuchi N, Igarashi N, Kani K, Takano S, Honda H, Yanagibashi T, Watanabe Y, Usui-Kawanishi F, Furusawa Y, Ichimura-Shimizu M, Tabuchi Y, Takatsu K, Tsuneyama K, Nagai Y.: Roles of Macrophages in Advanced Liver Fibrosis, Identified Using a Newly Established Mouse Model of Diet-Induced Non-Alcoholic Steatohepatitis. *International Journal of Molecular Sciences*, 23 (21) :13251, 2022.

Yoshie Y, Ando H, Tamura T, Fukuda K, Igarashi M, Hishida A, Kawahara N, Sasaki Y.: Development of SCAR Markers to Identify Medicinal Cultivars of *Paeonia lactiflora*, *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 45 (3) :292-300, 2022

Kakimoto-Takeda Y*, Kojima R*, Shiino H, Shinmyo M, Kurokawa K, Nakano A, Endo T, Tamura Y.: Dissociation of ERMES clusters plays a key role in attenuating the endoplasmic reticulum stress. *iScience*, 25(11):105362, 2022 (*equally contributed)

Kasai K, Igarashi N, Tada Y, Kani K, Takano S, Yanagibashi T, Usui-Kawanishi F, Fujisaka S, Watanabe S, Ichimura-Shimizu M, Takatsu K, Tobe K, Tsuneyama K, Furusawa Y, Nagai Y.: Impact of Vancomycin Treatment and Gut Microbiota on Bile Acid Metabolism and the Development of Non-Alcoholic Steatohepatitis in Mice. *International Journal of Molecular Sciences*, 24 (4) :4050, 2023.

2. 知的所有権

(1) 特 許

発 明 の 名 称	登 録 番 号
食後血中中性脂肪濃度上昇抑制剤及び飲食品	特許第 4815421 号
がん免疫抑制解除剤及びがん免疫治療用組成物	特許第 5548874 号
インフラマソーム活性制御剤	特許第 6036193 号
ラッカーゼ及びそれを用いたエピテアフラガリン類の製造法	特許第 6047813 号
抗腫瘍剤【参考 ベツリン誘導体BD-23等】	特許第 6596624 号
乾式造粒物及び該乾式造粒物を含有する固形製剤並びにそれらの製造方法	特許第 6931884 号
自然免疫を活性化する粘膜ワクチン用アジュバント	特許第 6977206 号
乾式造粒物及び該乾式造粒物を含有する固形製剤並びにそれらの製造方法	特許第 7194951 号

(2) 特許出願

名 称	出 願 ・ 公 開 番 号
抗齶蝕性口腔用組成物及び飲食品	特開2009-221191
抗菌周病性口腔用組成物及び飲食品	特開2009-219484
IL-1及びTNF活性阻害剤	特願2013-271897 PCT国際出願 (PCT/JP2014/084076)
抗腫瘍剤【参考 ベツリン誘導体BD-17】	特開2017-081915
カンゾウエキス及びその製造方法、並びに、腸内細菌調整用組成物、腸管バリア機能増強組成物、抗肥満用組成物、抗糖尿病用組成物、及びNLRP3インフラマソーム活性制御用組成物	特開2023-067303
粘膜アジュバント	特願2023-057218

指導業務など

<参考資料>

関係例規

Ⅶ 指 導

A. 創薬研究開発センター・製剤開発支援センター

1. 講演会

- (1) 令和4年6月30日(水) オンライン 参加者60名
「品質文化(Quality Culture)と知識&体験から学びが品質を高める」
講師：(株)ミノファージェン製薬 顧問
協坂 盛雄 先生
- (2) 令和4年11月21日(月) 創薬研究開発センター大会議室及びオンライン 参加者53名
「腸内環境を基盤にしたワクチン・アジュバント開発とヘルスケアの展開」
講師：国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所
ワクチン・アジュバント研究センター所長 國澤 純 先生
- (3) 令和5年3月1日(水) オンライン 参加者355名
「医薬品製造におけるデータインテグリティの確保について」
講師：独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 医薬品品質管理部/調査専門員
宮田 悠 先生
- (4) 令和5年3月17日(金) オンライン 参加者285名
「データ完全性を保証する品質カルチャー」
講師：品質マネジメントアドバイザー
松村 行栄 先生

2. 分析技術講習会

- (1) 「質量分析計セミナー～Orbitrap型MSを用いたプロテオーム解析の紹介～」
令和4年7月29日(水) 薬事総合研究開発センター大会議室 参加者27名
サーモフィッシャーサイエンティフィック株式会社
- (2) 「HPLCメンテナンス・トラブル対応等講習会」
- ① 令和4年10月31日(月) 薬事総合研究開発センター大会議室 参加者14名
株式会社島津製作所
- ② 令和4年11月1日(火) 薬事総合研究開発センター大会議室 参加者7名
株式会社島津製作所
- ③ 令和4年11月8日(火) 薬事総合研究開発センター大会議室 参加者7名
日本ウォーターズ株式会社
- ④ 令和4年11月17日(木) 薬事総合研究開発センター大会議室 参加者7名
日本ウォーターズ株式会社
- ⑤ 令和4年11月9日(水) 薬事総合研究開発センター大会議室 参加者7名
アジレント・テクノロジー株式会社
- ⑥ 令和4年11月10日(木) 薬事総合研究開発センター大会議室 参加者7名
アジレント・テクノロジー株式会社
- (3) 「粉碎・乾式コーティング技術セミナー」

令和4年11月15日（火）、16日（水） 薬事総合研究開発センター大会議室 参加者13名
 ホソカワミクロン株式会社

(4) 「分析技術講習会」

- ①令和4年6月1日（水） 薬事総合研究開発センター大会議室及びオンライン
 「ガスクロマトグラフィーの基礎」株式会社島津製作所 参加者74名
- ②令和4年7月28日（木） 薬事総合研究開発センター大会議室及びオンライン
 「HPLCによる医薬品中の不純物分析」株式会社島津製作所 参加者59名
- ③令和4年9月30日（金） 薬事総合研究開発センター大会議室及びオンライン
 「中分子医薬品の特徴と分析法」株式会社島津製作所 参加者15名
- ④令和4年10月13日（木） 薬事総合研究開発センター大会議室及びオンライン
 「ガスクロマトグラフィーの基礎」アジレント・テクノロジー株式会社 参加者42名
- ⑤令和4年12月1日（木） 薬事総合研究開発センター大会議室及びオンライン
 「キャピラリー電気泳動法」株式会社エービー・サイエックス 参加者14名
- ⑥令和5年2月16日（木） 薬事総合研究開発センター大会議室及びオンライン
 「ヘッドスペースガスクロマトグラフ分析法の基礎」株式会社島津製作所 参加者36名

(5) 「半固形製剤技術実習」

令和5年3月16日（木） 薬事総合研究開発センター大会議室 参加者11名
 ニッコールグループ 日光ケミカルズ株式会社

3. 開放試験室，試験機器の利用

開放試験室利用件数	445件
開放試験室利用時間数	1,600時間
試験機器の利用	616件
試験機器利用時間数	2,024時間
試験機器利用日数*	502日

主な試験機器等：旋光度計，赤外分光光度計，分光光度計，高速液体クロマトグラフ，ヘッドスペースオートサンプラー付きガスクロマトグラフ，液体クロマトグラフタンデム四重極型質量分析計，ICP質量分析計など

※旧単位で利用されている試験機器（校正用光学フィルター，日本薬局方標準温度計など）

4. 製剤機器の利用

件数	534件
時間数	1,688時間

主な製剤機器：流動層造粒コーティング装置，攪拌造粒機，錠剤機（ロータリー式），半自動PTP包装機など

5. 相談者に対する指導

相談項目	件数
試験（方法，操作，機器等）に関すること	172件
製剤（方法，操作，機械等）に関すること	196件

6. 講習会等

開催日	事業名・依頼先	場所	演題等	担当
4/13, 14, 15	富山県立大学工学部医薬品工学科製剤実習	薬総研	製剤実習「顆粒及び錠剤の製造及びその物性評価」	製剤研究課
6/15	富山大学工学部PME養成プログラム講義	オンライン	「くすりの製造工程と製剤機械」	永井秀昌
6/22, 23, 7/4, 5, 6	富山県厚生部くすり政策課職員2名	薬総研	新任GMP調査員教育訓練実習プログラム	製剤研究課 試験課
6/8, 22	「くすりの富山」エキスパート支援事業（滑川高校）	薬総研	分析試験，製剤試験による実習	製剤研究課 試験課
5/31, 6/7, 14, 21, 7/5, 12	初任者分析技術レベルアップ研修	薬総研	HPLCコース	試験課
6/2, 9, 16, 23, 7/7, 14	初任者分析技術レベルアップ研修	薬総研	水分計・電位差滴定装置コース	試験課
8/3	薬剤師のお仕事体験学習（中学生）	薬総研	分析試験，製剤試験による実習	製剤研究課 試験課
8/5	薬剤師のお仕事体験学習（高校生）	薬総研	分析試験，製剤試験による実習	製剤研究課 試験課
9/5	富山県立大学サマースクール（製薬工学コース（分析・製剤・バイオ医薬））	WEB配信	富山のくすり（行政編）	長谷川千佳
9/6	富山県立大学サマースクール（製薬工学コース（分析・製剤・バイオ医薬））	WEB配信	医薬品の品質試験と評価－溶出試験による品質の評価－（ビデオ）	小笠原勝
9/6	富山県立大学サマースクール（製薬工学コース（分析・製剤・バイオ医薬））	WEB配信	内服固形製剤の製造工程－錠剤・顆粒剤を中心に－（ビデオ）	永井秀昌
9/6～9/11	富山大学サマースクール（創薬・製剤コース）	オンデマンド配信	富山のくすり（行政編）	長谷川千佳
9/5～12/13	富山大学サマースクール（創薬・製剤コース）	オンデマンド配信	免疫制御と創薬：慢性炎症と生活習慣病	本田裕恵
9/5～12/13	富山大学サマースクール（創薬・製剤コース）	オンデマンド配信	免疫制御と創薬：感染・非感染性の免疫機構と創薬	渡邊康春

9/5～ 12/13	富山大学サマースクール（創薬・製剤コース）	オンデマンド配信	製剤実習講義「内服固形製剤の製剤工程－錠剤・顆粒剤を中心に－」	永井秀昌
9/5～ 12/13	富山大学サマースクール（創薬・製剤コース）	オンデマンド配信	分析実習講義「医薬品の品質試験と評価－溶出試験による品質の評価－」	小笠原勝
9/15	富山県立大学バイオ人材育成トレーニング製剤実習	薬総研	顆粒剤・錠剤の試作と物性評価	永井秀昌
9/2	富山大学工学部PME養成プログラム製剤実習	薬総研	製剤実習「顆粒及び錠剤の製造及びその物性評価Ⅱ」	製剤研究課
10/3	富山大学薬学部創薬科学科必修科目「富山のくすり学」	富山大学 杉谷キャンパス	「くすりの製造工程と製剤機械」	永井秀昌
10/5, 6, 18, 19	富山大学薬学部創薬科学科製剤実習	薬総研	製剤実習「顆粒及び錠剤の製造及びその物性評価」	製剤研究課
11/25, 12/9, 1/6, 2/3	富山大学工学部生命工学コース製剤実習	薬総研	製剤実習「顆粒及び錠剤の製造及びその物性評価」	製剤研究課
12/13, 14, 15, 20	「くすりの富山」エキスパート支援事業（富山北部高校）	薬総研	分析試験，製剤試験による実習	製剤研究課 試験課
1/25	さくらオンラインプログラム（インド・アンドラプラデシュ州）	薬総研	研究発表「新規粘膜アジュバント及び経鼻投与インフルエンザワクチンの開発」（くすりのシリコンバレー TOYAMA 創造コンソーシアム研究開発事業）	相川幸彦
1/25	さくらオンラインプログラム（インド・アンドラプラデシュ州）	薬総研	研究発表「誘導結合プラズマ質量分析法を用いたICH-Q3Dの元素不純物分析に関する基礎的研究」	高山信幸
2/25	次世代スーパーエンジニア養成コース 製剤工学特論	オンライン	「内服固形製剤の製剤試験法」	永井秀昌

B. 薬用植物指導センター

1. 栽培技術指導

栽培者に対する研修会	12件
栽培者に対する現地指導	36件

2. 種苗の供給状況

品名	種苗別	供給量	価格
シャクヤク（薬用）	苗	1,110 株	40円／株
シャクヤク（ブランド）	苗	1,200 株	60円／株
シャクヤク（兼用）	苗	324 株	350円／株
シャクヤクポット苗	苗	377 株	500円／株
シャクヤクポット苗（その他）	苗	163 株	700円／株
トウキ	種子	0.7 ㍓	4,500円／㍓
トウキ	苗	14,230本	7円／本
ミシマサイコ	種子	1.2 ㍓	5,000円／㍓

3. 薬草教室

開催日	テーマ	参加人員	場所
10/2	野外で薬草を観察する会	33名	上市町「大岩山日石寺周辺」
11/25	客員研究員による薬用植物講演会	39名	富山県民会館

4. 講習会等

月日	依頼先等	場所	演題	派遣職員名
4/26	上市高校	薬用植物指導センター	薬用植物指導センターの取組み	渡会三千代
5/14	富山大学薬学部 和漢薬コース	薬用植物指導センター	薬用植物指導センターの取組み	田村隆幸
6/4, 9/3	日本薬剤師研修センター	薬用植物指導センター	漢方薬・生薬研修会 薬用植物園実習	田村隆幸
6/7	J A 女性学校	薬用植物指導センター	シャクヤク栽培について	渡会三千代
6/9	ハトムギの薬用出荷に向けた現地実証試験に係る播種研修会	上市町広野地内 農家ほ場借上	ハトムギの薬用栽培について	田村隆幸
7/22	農研機構	WEB会議	ハトムギの薬用出荷に向けて	田村隆幸
8/8	農林水産部農産食品課	薬用植物指導センター	令和4年度薬用作物生産 拡大研修会	渡会三千代 田村隆幸
8/23	2023PMDA-ATC 漢方 セミナー	WEB配信	薬用植物指導センターの取組み	渡会三千代 田村隆幸
9/27	J A 福井奥越花卉部会	薬用植物指導センター	シャクヤク栽培について	渡会三千代
10/2-7	上市中学校 (14歳の挑戦)	薬用植物指導センター	薬用植物の栽培体験	渡会三千代

10/7	農林水産部農産食品課	南砺市 栽培農家の農地	シャクヤク（薬用）収穫 調製研修会	田村隆幸
10/28	上市町産業課	薬用植物指導センター	シャクヤク栽培方法	東一彦
11/10	鷺見上野発展会	薬用植物指導センター	薬用植物指導センターの 取組み	渡会三千代
11/15	商工企画課	県立滑川高校	きらめきエンジニア授業	渡会三千代
1/6	農林水産部農産食品課	薬用植物指導センター	シャクヤク調製作業検討 会	渡会三千代 田村隆幸
1/18	漢方産業化推進研究会	WEB会議	富山県における薬用作物 生産振興について	田村隆幸
2/9	生産農家	薬用植物指導センター	トウキ湯もみ研修会	渡会三千代 田村隆幸
3/7	上市町産業課	薬用植物指導センター	シャクヤク栽培方法	東一彦

5. 生薬調製機械の利用

件数	27件
時間数	147時間

主な生薬調製機械：生薬原料洗浄機，減圧乾燥器，平型乾燥機，切断機

6. 見学者数

単位：人

	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月	合計
一般見学者	415	6864	204	63	82	162	165	211	36	33	20	61	8316
団体見学者	19 (2)	144 (8)	55 (4)	13 (2)	33 (1)	57 (4)	50 (4)	24 (3)	0 (0)	21 (2)	2 (1)	23 (2)	441 (33)
合計													8757

()：団体数

7. 相 談

相 談 項 目	件 数	備 考
種子，苗の供給，注文	110	希望者数：100名
育苗，追肥，病虫害対策，肥培管理（各論）	183	栽培農家への指導
薬用植物の栽培方法（総論）	25	シャクヤク，トウキなど
薬用植物，民間薬の薬効，利用法，副作用	19	見学者らの質問
薬用植物の調製加工，掘り取り，出荷法	9	栽培農家の出荷
転作・休耕田・耕作放棄田の対策としての薬用植物	5	
植物工場・水耕に関すること	0	
その他（機械化，鳥獣被害，販売価格など）	20	
合 計	371	

VIII 試 験

1. 一般依頼試験

検体品目数	0 品目
試験項目数	0 項目

試験項目内訳

試験項目	項目数
確認試験	0
定量試験	0
計	0

2. 行政依頼試験

検体品目数	27品目
試験項目数	27項目

内訳

検体品目	検体数
医療用医薬品	25
一般用医薬品	2
計	27

試験項目

試験項目	項目数
定量試験	2
溶出試験	25
計	27

3. 後発医薬品品質情報提供等推進事業

医療用固形製剤の溶出試験：富山県実施分 6 品目（癌治療剤）の 4 液性による溶出曲線の作成

4. 登録試験検査機関における外部精度管理試験

対象品目：カルベジロール錠：定量法（HPLC法）

同 上 ：純度試験（HPLC法）

Ⅸ 審 査

地方承認品目	審査件数
計	32 (81)

括弧内は再審査を含む件数

X そ の 他

1. 客員研究員招へい事業

愛媛県農林水産研究所 農業研究部 野菜育種栽培室

主任研究員 白石 豊 先生

令和4年11月25日

講演（演題：「愛媛県における薬用作物栽培の取り組みについて」）及び
薬用植物指導センター職員に対する薬用植物の栽培に関する技術指導・助言

2. 外部評価委員会の開催

開催日：令和4年10月27日

内 容：外部評価委員（5名委嘱）により4研究課題を評価

参 考 資 料

1. 条例・規則

(1) 富山県薬事総合研究開発センター条例（昭和60年 富山県条例第39号，最近改正 令和3年条例第33号） （趣旨）

第1条 この条例は、富山県薬事総合研究開発センターの設置及び管理に関し必要な事項を定めるものとする。（平30条例38・一部改正）

（設置等）

第2条 薬事に関する研究開発，試験，分析，技術指導その他これらに附帯する業務を行うことにより，医薬品等の品質，有効性及び安全性の確保を図り，もつて県内の薬業の振興と県民の保健衛生の維持向上に資するため，富山県薬事総合研究開発センター（以下「薬事総合研究開発センター」という。）を設置する。

2 薬事総合研究開発センターは，次の表の左欄に掲げる施設をもつて構成し，これらの施設の位置は，それぞれ同表の右欄に掲げるとおりとする。

富山県薬事総合研究開発センター創薬研究開発センター	射水市
富山県薬事総合研究開発センター製剤開発支援センター	
富山県薬事総合研究開発センター薬用植物指導センター	中新川郡上市町

（平30条例38・一部改正）

（利用又は依頼の承認）

第3条 薬事総合研究開発センターの施設を利用しようとする者又は薬事総合研究開発センターに試験，分析，検査，鑑定その他これらに類する行為（以下「試験等」という。）を依頼しようとする者は，あらかじめ，知事の承認を受けなければならない。

2 前項の承認には，薬事総合研究開発センターの管理上必要な条件を付することができる。

（平30条例38・旧第4条繰上・一部改正）

（使用料等）

第4条 前条第1項の承認を受けた者（以下「利用者」という。）は，別表に定める金額の範囲内において，施設又は試験等の所要経費を勘案して規則で定める額の使用料又は手数料を納めなければならない。

2 前項の規定にかかわらず，県内に住所又は事務所若しくは事業所を有する者以外の者に係る使用料又は手数料の額は，同項に定める額に100分の150を乗じて得た額（その額に10円未満の端数があるときは，これを切り捨てた額）とする。

（平30条例38・旧第5条繰上・一部改正）

（使用料等の徴収方法）

第5条 使用料及び手数料は，知事の発行する納入通知書により徴収する。ただし，これにより難しい場合においては，口頭又は掲示の方法により現金で徴収する。

（令3条例33・全改）

（使用料等の減免）

第6条 知事は，特別の理由があると認めるときは，使用料又は手数料を減免することができる。

（平30条例38・旧第7条繰上）

（使用料等の還付）

第7条 既に徴収した使用料又は手数料は，還付しない。ただし，知事は，災害その他特別の理由により利用者が薬事総合研究開発センターの施設を利用できなかつたとき，又は依頼された試験等ができなかつたときは，使用料又は手数料の全部又は一部を還付することができる。

（平30条例38・旧第8条繰上・一部改正）

（承認の取消し等）

第8条 知事は，次の各号のいずれかに該当する場合は，第3条第1項の承認を取り消し，又はその利用を制限することができる。

- (1) 利用者がこの条例又はこの条例に基づく規則の規定に違反したとき。
- (2) 利用者が第3条第2項の規定による承認の条件に違反したとき。
- (3) 利用者が正当な手続によらないで利用の目的，内容等を変更したとき。

- (4) その他知事が薬事総合研究開発センターの管理上特に必要があると認めるとき。
 (平30条例38・旧第9条繰上・一部改正)

(規則への委任)

第9条 この条例の施行に関し必要な事項は、規則で定める。

(平30条例38・旧第10条繰上)

別表(第4条関係)

1 使用料

種別	単位	金額	備考
製剤機械	1台につき1時間	200円以上 4,500円以下	1 利用時間が単位に満たない場合又は単位未満の端数がある場合は、当該単位まで切り上げる。 2 製剤機械、生薬調製機械及び試験機器の利用に係る消耗品費及び原材料費は、実費を徴収する。
生薬調製機械	1台につき1時間	300円以上 600円以下	
試験機器(試験等の性質上1日単位で使用する機器を除く。)	1台につき1時間	100円以上 17,200円以下	
試験機器(試験等の性質上1日単位で使用する機器に限る。)	1台につき1日	3,100円以下	
開放試験室	1時間	200円以下	
動物実験室	1ケージにつき1日	500円以下	

2 手数料

種別	単位	金額	備考
日本薬局方医薬品又は日本薬局方外医薬品の適否試験	1検体	6,900円以上 19,600円以下	
日本薬局方の一般試験法又はこれに準ずる試験(細胞を用いる試験を除く。)	1検体につき1項目	2,700円以上 5,200円以下	
定性又は定量試験(細胞を用いる試験を除く。)	1検体につき1成分	2,700円以上 5,200円以下	
製剤中の共存成分の影響試験	1検体につき1項目	8,200円以下	
細胞を用いる試験	1検体又は10試料	65,500円以上 67,200円以下	試料の数量が単位に満たない場合又は単位未満の端数がある場合は、当該単位まで切り上げる。
その他の試験(細胞を用いる試験を除く。)	1検体又は1検体につき1検査	900円以上 11,100円以下	
機器操作技術指導	1時間	4,200円以下	
製品の規格及び試験方法の作成	1件	8,700円以下	
試験成績書の謄本の交付	1通	900円以下	
文献複写	1枚	100円以下	

(2) 富山県薬事総合研究開発センター条例施行規則（昭和60年 富山県規則第47号、最近改正 令和5年規則第20号）

（趣旨）

第1条 この規則は、富山県薬事総合研究開発センター条例（昭和60年富山県条例第39号、以下「条例」という。）の施行に関し必要な事項を定めるものとする。

（平30規則13・一部改正）

（利用の承認申請等）

第2条 条例第3条第1項の規定により、富山県薬事総合研究開発センター（以下「薬事総合研究開発センター」という。）の施設の利用の承認を受けようとする者は施設利用申請書（様式第1号）を、薬事総合研究開発センターに試験、分析、検査、鑑定その他これらに類する行為（以下「試験等」という。）を依頼しようとする者は試験等依頼書（様式第2号）を知事に提出しなければならない。

（平30規則13・一部改正）

（利用の承認等に付する条件）

第3条 条例第3条第2項の規定により利用の承認に付する条件は、次の各号に掲げる事項とする。

- (1) 利用の目的以外に利用しないこと。
- (2) 施設の現状を変更しないこと。
- (3) 利用する権利を他人に譲渡しないこと。
- (4) その他薬事総合研究開発センター所長（以下「所長」という。）が指示した事項を守ること。

2 条例第3条第2項の規定により依頼の承認に付する条件は、次の各号に掲げる事項とする。

- (1) 検体は、その成分の組成に変化が生じないようにすること。
- (2) 検体は、試験等を行った後においても返還しないこと。ただし、所長が特別の理由があると認めるときは、この限りでない。

（平30規則13・一部改正）

（使用料等の額）

第4条 条例第4条第1項の規定による使用料及び手数料の額は、別表のとおりとする。ただし、同表に定める金額のうち範囲を定めたものについては、試験等の所要経費を基準として別に知事が定める。

（平30規則13・一部改正）

（試験等の結果の通知）

第5条 所長は、試験等を完了したときは、その結果を成績通知書により依頼者に通知するものとする。

（平30規則13・一部改正、令3規則20・旧第6条繰上）

（休所日及び利用時間）

第6条 薬事総合研究開発センターの休所日は、次に定めるとおりとする。ただし、知事は、特に必要があると認めるときは、これを変更し、又は臨時に休所日を定めることができる。

- (1) 日曜日及び土曜日
- (2) 国民の祝日に関する法律（昭和23年法律第178号）に規定する休日
- (3) 1月2日及び3日
- (4) 12月29日から同月31日までの日

2 薬事総合研究開発センターの利用時間は、午前9時から午後4時までとする。ただし、知事は、特に必要があると認めるときは、これを変更することができる。

（平元規則31・平4規則58・平30規則13・一部改正、令3規則20・旧7条繰上）

別表（第4条関係）

1 使用料

- (1) 製剤機械

種別	単位	金額
超微粉碎機	1台につき1時間	230円
卓上型粉碎機		4,120円
振動ふるい機		360円
混合機（V型大型）		230円

容器着脱式回転混合機	1台につき1時間	660円
押出造粒機（バスケット型）		370円
押出造粒機（スクリー型）		870円
かくはん 攪拌造粒機		970円
整粒機		520円
球型造粒機		360円
錠剤機（単発式）		230円
錠剤機（ロータリー式）		3,170円
流動層造粒コーティング装置		820円
複合型流動層造粒コーティング装置		4,420円
錠剤フィルムコーティング装置		2,700円
練合機		230円
乾式造粒機		1,860円
半自動PTP包装機		3,110円
造粒乾燥連続装置		4,330円
貼付剤試作機		2,670円
圧縮特性評価装置		2,000円
卓上走査型電子顕微鏡		1,400円
真空乳化分散装置		1,080円
比表面積測定装置	600円	

(2) 生薬調製機械

種別	単位	金額
生薬原料洗浄機	1台につき1時間	570円
減圧乾燥機		480円
平型乾燥機		380円
切断機		600円

(3) 試験機器

種別	単位	金額
屈折計	1台につき1時間	230円
分光蛍光光度計		230円
FID付きガスクロマトグラフ		230円
ECD及びFID付きガスクロマトグラフ並びにガスクロマトグラフ質量分析計		1,060円
ヘッドスペースサンプラ、オートサンプラ及びFID付きガスクロマトグラフ		500円
カールフィッシャー水分計（容量滴定法）		880円
カールフィッシャー水分計（電量滴定法）		670円
電位差滴定装置		970円
電気炉		360円
液体クロマトグラフ		1,130円

原子吸光光度計		1,050円
ICP質量分析計		4,990円
分取用液体クロマトグラフ		360円
真空凍結乾燥機		2,130円
色差計		470円
分光光度計		470円
赤外分光光度計		470円
顕微赤外分光光度計		2,210円
旋光計		1,260円
フォトダイオードアレイ検出器付き超高速液体クロマトグラフ		640円
蛍光検出器, 紫外可視吸光光度検出器, 示差屈折率検出器, 質量分析計, 蒸発光散乱検出器及びフォトダイオードアレイ検出器付き超高速液体クロマトグラフ		3,410円
液体クロマトグラフ飛行時間型質量分析計		17,180円
ナノ液体クロマトグラフイオントラップ型質量分析計		15,300円
液体クロマトグラフタンデム四重極型質量分析計		6,590円
溶出試験器		820円
キャピラリー電気泳動装置		1,670円
融点測定装置		830円
口腔内崩壊錠試験器	1台につき1時間	600円
多機能型粉体物性測定器		1,250円
錠剤硬度計		210円
インビボイメージング装置		3,080円
味認識装置		2,380円
共焦点レーザー顕微鏡		2,180円
フローサイトメーター		1,750円
セルソーター		6,230円
レーザー回折式粒子径分布測定装置		1,050円
ボックス型蛍光顕微鏡		800円
凍結切片作製装置		420円
リアルタイムPCR装置		360円
分子間相互作用解析装置		5,100円
ケミルミイメージングシステム		900円
大型オートクレーブ		550円
オートクレーブ		150円
安全キャビネット		260円
微量高速冷却遠心機		220円
超遠心機		3,690円
マイクロ天秤		220円

セミマイクロ天秤	1台につき1時間	150円
倒立型ルーチン顕微鏡		150円
セミドライプロットティング装置		130円
シーソーシェーカー		120円
恒温恒湿器	1台につき1日	120円
パーティクルカウンター		2,410円
校正用光学フィルター		780円
日本薬局方標準温度計		690円
CO ₂ インキュベーター		3,060円

(4) 開放試験室

種別	単位	金額
開放試験室	1時間	200円

(5) 動物実験室

種別	単位	金額
マウス飼育ケージ	1ケージにつき1日	430円

2 手数料

(1) 日本薬局方医薬品又は日本薬局方外医薬品の適否試験

種別	単位	金額
定量試験を含む日本薬局方又は日本薬局方外医薬品の適否試験	1検体	19,590円
定量試験を含まない日本薬局方又は日本薬局方外医薬品の適否試験		12,960円
定量試験を含まない生薬の日本薬局方又は日本薬局方外医薬品の適否試験		6,930円

(2) 日本薬局方の一般試験法又はこれに準ずる試験（細胞を用いる試験を除く。）

種別	単位	金額
特殊機械器具を使用する日本薬局方の一般試験法又はこれに準ずる試験	1検体につき1項目	5,110円
その他の日本薬局方の一般試験法又はこれに準ずる試験		2,700円

備考

特殊機械器具とは、液体クロマトグラフ、ガスクロマトグラフ、分光光度計、赤外分光光度計、顕微赤外分光光度計、分光蛍光光度計、原子吸光光度計、ICP質量分析計、色差計、電位差滴定装置、カールフイッシャー水分計、溶出試験器、旋光計、キャピラリー電気泳動装置及び融点測定装置をいう。

(3) 定性又は定量試験（細胞を用いる試験を除く。）

種別	単位	金額
特殊機械器具を使用する定性又は定量試験	1検体につき1成分	5,110円
その他の定性又は定量試験		2,700円

備考

- 1 特殊機械器具とは、液体クロマトグラフ、ガスクロマトグラフ、分光光度計、赤外分光光度計、顕微赤外分光光度計、分光蛍光光度計、原子吸光光度計、ICP質量分析計、色差計、電位差滴定装置、カールフィッシャー水分計、溶出試験器、旋光計、キャピラリー電気泳動装置及び融点測定装置をいう。
- 2 液体クロマトグラフ又はガスクロマトグラフを使用する1試験で、多成分を同時に確認又は定量できる場合は、1成分とする。

(4) 製剤中の共存成分の影響試験

種別	単位	金額
製剤中の共存成分の影響試験	1検体につき1項目	8,140円

備考

液体クロマトグラフ又はガスクロマトグラフを使用する1試験で、多成分を同時に確認又は定量できる場合は、1成分とする。

(5) 細胞を用いる試験

種別	単位	金額
細胞毒性試験	1検体	65,570円
細胞機能解析試験	10試料	67,170円

(6) その他の試験（細胞を用いる試験を除く。）

種別	単位	金額
生薬の鑑定	1検体	8,690円
容器又は包装材料の試験		8,550円
その他の試験	1検体につき1検査	980円以上 11,090円以下

(7) 機器操作技術指導

種別	単位	金額
機器操作技術指導	1時間	4,140円

(8) 製品の規格及び試験方法の作成

種別	単位	金額
製品の規格及び試験方法の作成	1件	8,690円

(9) 試験成績書の謄本の交付

種別	単位	金額
試験成績書の謄本の交付	1通	850円

(10) 文献複写

種別	単位	金額
文献複写	1枚	30円

施設利用申請書

年 月 日

富山県知事 殿

住 所
申請者
氏 名
(法人にあつては、その名称及び代表者の氏名)
電話番号

富山県薬事総合研究開発センター条例第3条第1項の規定により、薬事総合研究開発センターの施設を利用したいので、次のとおり申請します。

施設 の 名 称 (製剤機械、生薬調製機械若しくは試験機器の名称、開放試験室又は動物実験室)							
利用 の 期 間 及 び 時 間	年	月	日	時	分から	日	時間
利用 の 目 的							
県内の事務所 又は事業所	所在地						
	名 称						
	電話番号						
その他必要な事項							

備考 「県内の事務所又は事業所」欄は、県外の申請者が県内に事務所又は事業所を有する場合に記入すること。

様式第2号(第2条関係)

試験等依頼書

年 月 日

富山県知事 殿

申請者 住 所
氏 名
(法人にあつては、その名称及び代表者の氏名)
電話番号

富山県薬事総合研究開発センター条例第3条第1項の規定により、試験等を次のとおり依頼します。

検体の名称 (文献複写にあつては、文献名)		
検体数 (文献複写にあつては、記入を要しない。)		
依頼の内容 (文献複写にあつては、複写の箇所及び枚数)		
依頼の理由		
県内の事務所又は事業所	所在地	
	名称	
	電話番号	
その他必要な事項		

備考 「県内の事務所又は事業所」欄は、県外の申請者が県内に事務所又は事業所を有する場合に記入すること。

編集後記

「令和4年度 富山県薬事総合研究開発センター年報（第50号）」をお届けいたします。

さて、令和4年度も、昨年度に引き続き新型コロナウイルス感染症の影響を受けた1年でした。

新型コロナの影響により、世間ではオンラインでの会議や講演会が一般的となりました。薬事総合研究開発センターにおいても、研究成果を県民・製薬企業等の皆様に広くご紹介するため、毎年、研究成果発表会を開催していますが、近年は、オンラインでの同時配信をしています。皆様には、せっかくの機会ですので、ぜひご参加いただきますようお願いいたします。

また、薬事総合研究開発センターの取り組みなどについては、ホームページでもご紹介していますので、こちらもお覧いただけますと幸いです。

今後とも、より一層皆様のお役に立てるよう、当センターの職員一同取り組んでまいりますので、引き続きご指導、ご協力くださいますようお願い申し上げます。

終わりに、年報の制作に関わってくださった皆様に、この場をお借りして心から感謝いたします。

森田 明史

委員長	森田 明史
副委員長	小笠原 勝
委員	長谷川 千佳
	狩野 佳永子
	柳橋 努
	永井 秀昌
	高山 信幸
	田村 隆幸

富山県薬事総合研究開発センター年報

令和4年度
2023年10月13日

発行者 富山県薬事総合研究開発センター
所長 高津 聖志

〒939-0363 富山県射水市中太閤山17-1
TEL (0766) 56-6026
FAX (0766) 56-7285

<https://www.pref.toyama.jp/1285/kurashi/kenkou/iryuu/1285/index.html>

印刷 株式会社タニグチ印刷
〒933-0238 富山県射水市東明中町7-1
TEL (0766) 86-1376(代)
FAX (0766) 86-1578