

令和5年度

富山県薬事総合研究開発センター年報

(第 51号)

ANNUAL REPORT
OF
TOYAMA PREFECTURAL INSTITUTE
FOR
PHARMACEUTICAL RESEARCH

No. 51 2024



富山県薬事総合研究開発センター

はじめに

私は、令和6年4月より、前高津所長から所長の任を引き継ぎ、富山県薬事総合研究開発センター（薬総研）の運営・管理に携わることになりました合田幸広です。専門は、医薬品と天然物のレギュラトリーサイエンスです。どうぞよろしく御願います。

薬総研は、都道府県立で唯一の薬事に関する研究機関であり、「薬事に関する研究開発、試験、分析、技術指導と医薬品等の品質、有効性及び安全性の確保を図り、県内の薬業振興と県民の保健衛生の維持向上に資するための業務」を主な使命としています。

平成30年に、薬事研究所から薬総研へ改名するとともに、「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センター制とし、次年には研究協力課を新設、機能強化が図られました。同時期に「産学官の強力な連携による産業振興、人材育成と地方大学の活性化」を目指した「くすりのシリコンバレー TOYAMA」創造コンソーシアムの事業計画が国の「地方大学・地域産業創生事業」に採択、その主要事業である、事業化を目指した研究開発事業に薬総研も取り組んできました。現在、「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」については研究成果の企業への導出、「天然薬物による免疫代謝の調節による生活習慣病予防研究」については最終製品化、「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」については開発した杵臼の販売促進を図っているところです。

薬用植物指導センターでは、栽培しているシャクヤク品種の中から、優れた薬理効果を有し、病害虫に強く育てやすい富山ブランドシャクヤク品種「春の粧」を発掘しました。平成24年度から「春の粧」の栽培方法や実生産規模の乾燥調製法を検討しながら栽培普及を目指したところ、令和5年の春に栽培農家の圃場から収穫された生薬が初めて出荷されました。この功績により、薬用植物指導センターが富山県職員の「団体表彰」を受けました。ご協力いただいた農家の皆様、関係者の皆様にお礼申し上げます。今後も栽培普及・生産拡大のため研究や栽培指導を邁進してゆく所存です。

また、薬総研が事務局を務めております、「富山県薬事研究会」は、今年発足70周年を迎えます。会員の皆様の益々のご活躍・ご発展のため、出来る限りご支援させていただきますので、ご協力の程、よろしくお願いいたします。

新任ではございますが、薬総研につきましては、ここ10年ほど外部評価委員を務めておりました。今後は所長として、薬総研の更なる発展のために微力ながら尽力したいと考えています。また、県民の皆様から信頼される薬総研となるよう、所員・スタッフ一同、より一層業務に邁進する所存ですので、ご支援のほど、宜しく願い申し上げます。

ここに、「令和5年度富山県薬事総合研究開発センター年報」をまとめましたので、ご高覧いただき、ご助言・ご意見をお寄せいただければ幸いです。

令和6年9月

富山県薬事総合研究開発センター・所長

合 田 幸 広

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. 各センターの取り組み	9
2. 視察・取材等	13

III 研究活動

1. 競争的外部資金等を活用した研究課題	14
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	15
3. 上記以外の研究課題	16

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（第2報）永井秀昌，本田裕恵，林正幸，薬事研究会製剤部会.....	18
• 薬物代謝酵素の発現が異なる消化管上皮細胞を用いた薬物の膜透過性比較柳橋努，柚木芳，南谷武春，渡邊康春，小島理恵子，相川幸彦， 薬事研究会生物部会.....	23
• ICP-MSを用いた元素不純物分析の基礎的検討（第3報）高山信幸，柚木芳，米田哲也，小笠原勝，薬事研究会分析部会.....	31

・富山シャクヤクのブランド化推進事業 –切花採取による影響調査– 渡会三千代，田村隆幸，東一彦，高山信幸，米田哲也，小笠原勝， 寺崎さち子，大江勇，小木曾英夫，竹林憲司	37
--	----

V 資 料

・「令和5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，柚木芳 ・粘膜ワクチンアジュバントの研究開発事業報告 –part 2:新規粘膜アジュバンド– 相川幸彦，南谷武春，柳橋努，渡邊康春，小島理恵子，本田裕恵，柚木芳， 小林直人，森田明史，長谷川千佳，高津聖志	42 50
--	----------

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	55
2. 知的所有権	59

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	60
2. 分析技術講習会	60
3. 開放試験室，試験機器の利用	61
4. 製剤機器の利用	61
5. 相談者に対する指導	62
6. 講習会等	62

B 薬用植物指導センター

1. 栽培技術指導	63
2. 種苗の供給状況	63
3. 薬草教室	63
4. 講習会等	64
5. 生薬調製機械の利用	64
6. 見学者数	65
7. 相 談	65

VIII 試 験

1. 一般依頼試験	66
2. 行政依頼試験	66
3. 後発医薬品品質情報提供等推進事業	66
4. 登録試験検査機関における外部精度管理試験	66

IX 審 査	67
--------	----

X そ の 他

1. 客員研究員招へい事業	67
2. 外部評価委員会の開催	67

<参考資料>

1. 条例・規則	68
----------	----

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

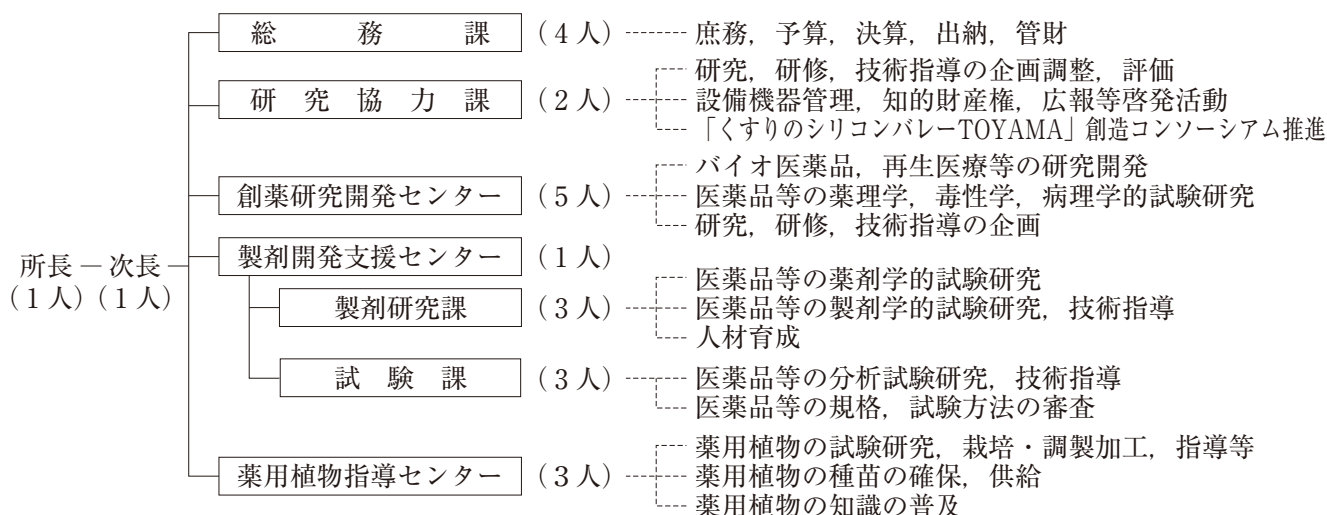
富山県射水市中太閤山17-1
あいの風とやま鉄道小杉駅より3km
北陸自動車道小杉インターチェンジより約3km

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5年4月1日現在)



6. 職員

(令和5年6月1日)

所次	長	高長	津谷川	聖千	志佳
総務課					
課長	京	部	公	俊*	
係長	狩	野	佳永*	子*	
主任	国	奥	美久*	希*	
主事	関	井	久留	代美*	
主事	野	島			
研究協力課					
課長	森	田	明	史	
主任研究員	小	林	直	人	
創薬研究開発センター					
センター長	相	川	幸	彦	
副主任研究員	南	谷	武	春	
主任研究員	柳	橋	努	努	
主任研究員	渡	邊	康	春	
主任研究員	小	島	理	恵子	
(兼務)	本	田	裕	恵	
製剤開発支援センター					
センター長	小笠原		勝		
製剤研究課					
課長	本	田	裕	恵	
主任研究員	永	井	秀	昌	
技術指導員	林		正	幸	
(兼務)	小	林	直	人	
試験課					
課長(兼)	小笠原		勝		
主任研究員	米	田	哲也※		
主任研究員	高山	信	幸		
研究員	柚木		芳		
薬用植物指導センター					
センター長	渡	会	三千代		
副主任研究員	宮	崎	有弘		
主任研究員	田	村	隆幸		
技術指導員	東		一彦		

*衛生研究所, 環境科学センターを兼務

(令和6年4月1日)

所次	長	合長	田谷川	幸千	広佳
総務課					
課長	京	部	公	俊*	
係長	昇	野	陽子*	子*	
主任	狩	奥	佳永*	希*	
主事	関	井	美久*	代美*	
主事					
研究協力課					
課長	浅	井	直	子	
主任研究員	小	林	直	人	
創薬研究開発センター					
センター長	相	川	幸	彦	
副主任研究員	南	谷	武	春	
主任研究員	柳	橋	努	努	
主任研究員	渡	邊	康	春	
主任研究員	小	島	理	恵子	
(兼務)	本	田	裕	恵	
製剤開発支援センター					
センター長	小笠原		勝		
製剤研究課					
課長	本	田	裕	恵	
主任研究員	永	井	秀	昌	
技術指導員	林		正	幸	
(兼務)	小	林	直	人	
試験課					
課長(兼)	小笠原		勝		
主任研究員	米	田	哲也※		
主任研究員	高山	信	幸		
研究員	柚木		芳		
薬用植物指導センター					
センター長	渡	会	三千代		
副主任研究員	宮	崎	有弘		
主任研究員	田	村	隆幸		
技術指導員	東		一彦		

※衛生研究所を兼務

7. 予算・決算

(1) 令和5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	千円 27,895	千円 1,395	千円 26,500	※「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	16,757	4,700	12,057	
創薬研究開発センター費	12,245	3,435	8,810	
薬用植物指導センター費	11,853	1,277	10,576	
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	2,600		2,600	
富山シャクヤクのブランド化推進事業費	3,502		3,502	
科研費等間接経費	960	960		
医薬品品質評価研究費	34,797	3,950	30,847	
医薬品製造専門人材育成事業費	9,671	7,068	2,603	
試験研究機器整備費	3,144		3,144	
計	129,205	22,785	106,420	

(2) 令和5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	円 11,889,000	円 8,830,950	円 △ 3,058,050	
使用料	10,798,000	8,659,130	△ 2,138,870	
衛生使用料	10,798,000	8,648,750	△ 2,149,250	
薬事総合研究開発セ費	10,798,000	8,648,750	△ 2,149,250	
薬事総合研究開発セ費	4,700,000	3,944,880	△ 755,120	
試験開発研究費	2,142,000	749,700	△ 1,392,300	
薬事研究推進事業費	1,395,000	1,079,000	△ 316,000	
薬用植物指導センター費	176,000	17,480	△ 158,520	
創薬研究開発センター費	2,385,000	2,857,690	472,690	
その他使用料		10,380	10,380	
一般財源事業		10,380	10,380	
手数料	1,091,000	171,820	△ 919,180	
衛生手数料	1,091,000	171,820	△ 919,180	
医薬品試験	1,091,000	171,820	△ 919,180	
試験開発研究費	41,000	31,050	△ 9,950	
創薬研究開発センター費	1,050,000	140,770	△ 909,230	
財産収入	1,101,000	1,283,815	182,815	
財産運用収入		34,430	34,430	
財産貸付収入		34,430	34,430	
一般財源事業		34,430	34,430	
財産売払収入	1,101,000	1,249,385	148,385	
生産物売払収入	1,101,000	1,249,385	148,385	
薬用植物指導センター	1,101,000	1,249,385	148,385	
薬用植物指導センター費	1,101,000	1,249,385	148,385	
諸収入	1,060,000	3,695,467	2,635,467	
受託事業収入	960,000	2,736,000	1,776,000	
薬事研究所受託収入	960,000	2,736,000	1,776,000	
薬事研究所受託事業	960,000	2,736,000	1,776,000	
試験開発研究費	960,000	2,736,000	1,776,000	
雑入	100,000	959,467	859,467	
雑入	100,000	959,467	859,467	
納付金		106,152	106,152	
一般財源事業		106,152	106,152	
雑入	100,000	853,315	753,315	
試験開発研究費	100,000	145,000	45,000	
一般財源事業		708,315	708,315	
計	14,050,000	13,810,232	△ 239,768	

(3) 令和5年度歳出決算

款 項 目 節			決算額	備 考
総 務 費			円 230,600	
	総務管理費		230,600	
	人事管理費		83,060	
		報償費	40,000	
		旅費	43,060	
	財産管理費		147,540	
		役務費	147,540	
衛 生 費			152,289,618	
	薬 務 費		151,456,918	
	薬品取締費		11,350,045	
		報酬	2,215,104	
		職員手当等	408,360	
		共済費	32,711	
		旅費	159,530	
		需用費	4,732,000	
		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		25,904,235	
		旅費	290,440	
		需用費	15,045,665	
		役務費	1,863,909	
		委託料	7,962,690	
		使用料及び賃借料	327,125	
		備品購入費	373,406	
		負担金補助及び交付金	41,000	
	薬事総合研究開発センター費		114,202,638	
		報酬	17,452,112	
		職員手当等	2,957,159	
		共済費	977,781	
		報償費	22,000	
		旅費	1,957,394	
		需用費	35,681,064	
		諸費	13,230	
		役務費	7,324,396	
		委託料	46,340,532	
		使用料及び賃借料	559,250	
		原材料費	24,750	
		備品購入費	774,950	
		負担金補助及び交付金	109,220	
		公課費	8,800	
	公害防止費		832,700	

款 項 目 節	決算額	備 考
環境保全推進費	832,700	
役務費	832,700	
農林水産業費	264,140	
農 業 費	264,140	
園芸特産対策費	264,140	
旅費	114,140	
需用費	150,000	
商 工 費	119,383	
工 鉱 業 費	119,383	
工鉱業総務費	119,383	
報償費	48,000	
旅費	49,923	
需用費	21,460	
合 計	152,903,741	

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
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
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/ファーンレスフルシステム
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

品名	取得年月日	数量	型 式
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-AC 2-6 N7
ミクロ天秤	30. 3.19	1	メトラー・トレド XPR 6 UD 5 V
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
セミミクロ天秤	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	ブライミクス 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
卓上型粉碎機	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
溶出試験器	5.10.26	1	富山産業 NTR-6600A
凍結切片作製装置	5.10.27	1	ライカマイクロシステムズ CM1860UV

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 バイブロスーパードライヤー
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エアーコンプレッサー
フリーザー	R 5. 2. 8	1	日本フリーザー(株) GS-5210HC

Ⅱ 薬事総合研究開発センターこの一年

1. 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、環境ならびに技術／経験を駆使し、創薬・育薬研究ならびに技術支援を行っている。くすりコンソ事業においては、2つのプロジェクトを推進し、プロテオーム解析技術の展開も図っている。

【創薬・育薬研究】令和5年度は、下記のテーマに取り組んだ。

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：粘膜免疫応答に有効な新規アジュバント（免疫賦活剤）の実用化に向けた研究・開発を継続している。BioJapan2023、関西バイオビジネスマッチング2023にて紹介するなど、渉外活動を行った。
- 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）：企業協力のもと、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の評価を進め、BioJapan2023にて研究紹介を行った。また、作用機序解析に繋がる標的分子の探索などを実施した。

2) プロテオーム解析基盤の構築：創薬研究開発の県内振興を目指して

Orbitrap Fusion Lumos Tribrid質量分析装置を用いたプロテオーム解析の構築と利用促進に努めた。セミナー、企業利用への技術支援、共同実施などを行い、特に、解析対象の幅を広げるべく、難溶性試料の調製法に注力した。また、抗体医薬品NISTmAbを材料に宿主細胞由来タンパク質（HCP）の解析など、バイオ医薬品の品質特性分析技術の構築も継続している。

3) バイオ医薬品の創出に係る新規技術の構築：抗原特異的抗体産生細胞の同定

抗体医薬品の開発に繋がる抗体取得技術について検討した。生体内で産生される抗原特異的な抗体ならびにその塩基配列情報を取得する新規な方法として、抗原特異性を利用してB細胞抗原受容体を発現していない細胞を分離するなどの試みを行った。

4) 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、新たな研究技術ならびに知見の習得に取り組み、研究スキルの向上を図っている。

5) 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、引き続き、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）。

【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：薬事研究会生物部会では、薬物代謝酵素の発現が異なる消化管上皮細胞株を用いた薬物の膜透過性試験を検討した。ヒト結腸癌細胞由来細胞株Caco-2細胞およびヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞について、単層膜への分化誘導条件、薬物代謝酵素および腸管上皮細胞マーカーの発現を比較した。さらに、脂質膜を用いた人工膜透過性評価法（PAMPA）も加え、実際に薬物の透過性評価を経験し、3者の特性を理解した。

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541件、延べ1632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（83件、137時間）、その他、錠剤硬度計（68件、109時間）、錠剤フィルムコーティング装置（37件、80時間）、攪拌造粒機（36件、29時間）、レーザー回折式粒子径分布測定装置（36件、66時間）、卓上走査型電子顕微鏡（32件、61時間）、流動層造粒コーティング装置（27件、33時間）、圧縮特性評価装置（22件、58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9社10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2－」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製剤技術者の知識・経験の蓄積に取り組んでいくこととしている。

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、令和4年度：41件）、今年度は46件、120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。

◆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31名及び富山北部高校くすり・バイオ科77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15名、分析実習10名参加；高校生：製剤実習14名、分析実習10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90名参加、実習6回、延べ約90名参加；工学部：実習4回、延べ約60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講義を実施した（講義1回、約70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20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40名参加）。その他として、高岡工芸高校の施設見学を受け入れた（12名参加）。今後も引き続き専門人材の育成に取り組んでいく。

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1,679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180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，4回実施；Waters社製HPLCコース：14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。今後も継続していくこととしている。その他，今年度も各種分析技術講習会を実施した（4回実施，延べ123名参加）。とりわけ，日局における質量測定要件の改正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。

◆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。また，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確立した。今年度は高齢者用ミニタブレット製剤の開発を進め，ミニタブレットのコーティングに最適な装置と基剤を選抜した。さらに実験計画法と統計解析により最適なコーティング処方を見出した。今後，県内製薬メーカーとの共同開発に繋がれるよう引き続き検討を進める予定である。

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，造粒物の水分量及び粒子径分布についてPAT機器による高精度予測法を確立した。加えて，モデル処方を用いた連続造粒時の測定データから，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も構築した。これによりPAT機器を用いた製品品質の保証と製造スケール変更時のデザインスペース利用の実施例を示し得た。

元素不純物分析に関する研究では，これまで汎用的な分解メソッドでは分解できなかった製剤について，完全分解を可能とする処理条件を見出した。また，試料溶液中に存在する有機物や塩などの共存物質による測定時の感度変化について検討し，これら共存物質の濃度と与える影響の関連性を明らかにした。第十八改正日本薬局方における元素不純物試験法の設定と評価について，PHARM STAGEに高山主任研究員の研究成果が掲載された。その他，核酸医薬品の分析法構築に向け，液体クロマトグラフ飛行時間型質量分析計（LC-TOF/MS）を整備した。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。

◆行政関連業務

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にて溶出試験を実施した。国立医薬品食品衛生研究所の製剤ワーキンググループに参画し，後発医薬品品質情報提供等推進事業を推進した。一般用医薬品の定量試験を実施した。医薬品等の地方委任品目の製造販売承認申請書の規格及び試験法の審査を実施した。

薬用植物指導センター

センター長 渡会 三千代

◆研究活動

<富山シャクヤクのブランド化推進事業：県費>

令和5年6月に農家産「春の粧」のシャクヤク根の初出荷を果たすことができ、薬総研が総力を挙げて取り組んできた「富山シャクヤクのブランド化推進事業」の成果を形にすることができた。初出荷の様子は、県内マスコミ各社に大きく取り上げていただき、その後、「春の粧」をはじめとする薬用植物栽培への問い合わせも増えている。ブランドシャクヤク事業を、一過性のものではなく持続可能な事業とするため、安定供給体制を確立すべく種々の研究を進めている。

<栽培化に向けたシナマオウ優良株の選抜：県費>

センターの運営・研究については、これまでも多くの研究者の方々からのご助言・協力さらに種苗提供等をいただきながら実施してきているが、令和5年度からその中のひとつであるマオウの研究を始めた。国産化が難しいとされるマオウについて、センター内圃場にて優良株を選抜するため試験を開始した。

<トウキ栽培の省力化に向けた播種機及び肥効調節型肥料の活用：日本医療研究開発機構（AMED）創薬基盤推進研究事業>

県内において、トウキはシャクヤクに次いで栽培農家数が多いが、最近の気象条件の変化等により栽培が難しい場合があり、また、栽培作業の省力化への要望が高い。このたび、AMEDの研究事業の研究開発分担者として、播種機を利用することによる省力化の効果等について実証する。

<持続可能な薬用植物の生産基盤技術開発及び産地形成に関する研究：AMED創薬基盤推進研究事業 ※研究参加者として参加>

・基盤研作製シャクヤク培養苗の圃場栽培

交配、採種実験、定植後の生育調査、4年、5年栽培後の根の生育調査と試料提供を実施した。

・センブリ組織培養－圃場ハイブリッド栽培と早期抽苔法の確立

圃場提供と定植後の管理

◆薬用植物の栽培並びに知識の普及の取組み

コロナ禍の3年間、オンライン開催が続いていた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説明・講義が、実地で再開された。

その他、富山大学の学生や（公社）日本薬剤師会研修センターの研修受講者並びに、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。

またシャクヤク園は、3月に暖かい日が続き、その後5月の開花時期には比較的涼しい好天が続くなど気象条件に恵まれたこともあり、大勢の見学者で賑わった。

2 . 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

7月20日	徳島県議会 視察
8月23日	衆議院厚生労働委員会調査室 視察
8月24日	香港特別行政区政府駐東京経済貿易代表部 視察
9月22日	高岡工芸高等学校 施設見学
10月25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
12月20日	中国医薬前途匯集團関連企業 視察

B. 薬用植物指導センター

5月9日	北日本新聞取材
5月9日	朝日新聞取材
5月10日	チューリップテレビ取材
5月10日	厚生部次長視察
5月12日	読売新聞取材
5月15日	松原建設視察
5月16日	富山新聞取材
5月17日	ケーブルテレビNet 3取材
6月2日	小矢部園芸高等学校視察 40名
6月23日	黒瀬谷地域活性化協議会視察 2名
7月4日	南砺市民大学視察 30名
7月20日	徳島県議会視察 12名
9月21日	上市町地域おこし協力隊視察
11月6日	富山市農業委員会視察 26名
11月30日	全農とやま視察 2名
2月13日	山形大学学生視察

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
新規のパーキンソン病モデル酵母を用いた病因遺伝子の機能解析と創薬への応用 (学術研究助成基金助成金) (基盤C, 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

(2) その他の研究補助金

研 究 課 題	研 究 者 名
分担課題：栽培技術の基盤整備（トウキ栽培の体系化） { 日本医療研究開発機構（AMED）創薬基盤推進研究事業 薬用植物の産地拡大に向けた生産技術の開発研究 研究開発代表者：菱田敦之	田村隆幸，宮崎有弘， 渡会三千代，東一彦 （東京農業大学等との 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, 柚木芳, 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)

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, 宮崎有弘, 田村隆幸, 高山信幸, 小笠原勝, 東一彦
薬物代謝酵素の発現が異なる消化管上皮細胞を用いた薬物透過性の比較	柳橋努, 柚木芳, 南谷武春, 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. 核酸医薬品の分析を見据えた、LC-TOF/MSの分析手法の構築 5. 質量分析による医薬品中金属の化学形態同定法の構築	米田哲也, 高山信幸, 柚木芳, 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)
栽培化に向けたシナマオウ優良株の選抜	田村隆幸, 高山信幸, 宮崎有弘, 渡会三千代, 東一彦, 小笠原勝
プロテオーム解析基盤の構築：創薬研究開発の県内振興を目指して	小島理恵子, 渡邊康春, 南谷武春, 相川幸彦
バイオ医薬品の創出に係る新規技術の構築 —抗原特異的抗体産生細胞の同定—	南谷武春, 柳橋努, 渡邊康春, 小島理恵子, 本田裕恵, 相川幸彦

IV 研 究 報 告

研 究 業 績

2軸スクリー型造粒におけるデザインスペースの構築（第2報）

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 (Second Report)

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。その結果、重要物質特性を用いたデザインスペースを作成し、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。今回作成したデザインスペースを使用することで、重要物質特性をPATツールによりモニタリングすることにより、目標とする品質の錠剤を連続生産できる可能性が示された。

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, a design space was created using the Critical Material Attribute (CMA), and by conducting validation experiments, a design space was constructed in which acetaminophen tablets meeting the target values could be designed. By using the design space created in this study, the possibility of continuous production of tablets with the target quality was demonstrated by monitoring the CMA with the PAT tool.

キーワード：連続生産；2軸スクリー；デザインスペース；重要物質特性

Key words：Continuous manufacturing；Twin-screw；Design Space；Critical Material Attribute

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、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軸スクリュ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、連続生産の管理戦略の構築に必須となるデザインスペースについて、昨年度作成した工程パラメータに加え、連続造粒中にモニタリング可能な水分量と平均粒子径を用いた作成を試みた。

実験方法

1. 装置

1) 造粒乾燥機

造粒乾燥連続装置（連続生産機）

型式：Gf-105（フロイント産業㈱）

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) レーザー回折式粒子径分布測定装置	b) 加熱乾燥式水分計
	
SALD-2300（(株)島津製作所）	MX-50（(株)エー・アンド・デイ）
c) 錠剤硬度計	b) 崩壊試験器
	
PC-30（岡田精工㈱）	NT-2HS（富山産業㈱）

2. モデル処方（アセトアミノフェン60%処方）および滴下水量

（モデル処方）

アセトアミノフェン（微粉，八代製薬株式会社） 60%
乳糖水和物（200M，DFE Pharma） 21%
トウモロコシデンプン（日澱化学株式会社） 9%
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（LH-2L，信越化学工業株式会社） 10%
ヒドロキシプロピルセルロース（HPC-L，日本曹達株式会社） 外添加3.5%
（滴下水量）

滴下水量は加水割合20-30%の任意の値とした

3. 実験手順

1) 混合

モデル処方 3 kgを秤量し，混合機（TCV-5，缶体MM型）に仕込み，30分間混合を行い，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 μm のふるいで篩過し，顆粒剤とした。

粉体供給速度：3 kg/hr (50 g/min)，2軸スク
リュー回転数：100 rpm，

水滴下速度：10-15 mL/min（加水割合20-30%）

サンプリング時間：8分間（約400 g），条件変更
後の切り替え時間：5分間，

風量：1.1 m^3/min ，給気温度：120℃（排気温度：
60-70℃）

3) 顆粒物性評価

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 μm ）にて篩過し，顆粒剤とした。また，加熱乾燥式水分計（MX-50，株式会社エー・アンド・デイ）を用いて水分量の測定を行う（設定条件：105℃，終点0.05%/min）とともに，レーザー回折式粒子径分布測定装置（SALD-2300，株式会社島津製作所）を用いて平均粒子径を測定した。

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：10 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，岡田精工株式会社）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，富山産業株式会社）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，JMP®17（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秒以下に設定した。また，連続造粒時の水分量と平均粒子径の2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。

Table 1. 連続造粒時における実験計画（中心複合計画）と測定データ

平均粒子径 (μm)	水分量 (%)	錠剤硬度 (N)	崩壊時間 (sec)
200	1.75	43.55	48.33
150	1.75	34.05	39.50
200	1.00	39.60	54.00
250	1.00	52.40	62.50
200	2.50	72.70	50.50
150	2.50	45.00	45.33
150	1.00	34.30	44.50
250	2.50	72.25	52.33
200	1.75	42.50	45.50
200	1.75	57.40	52.17
200	1.75	41.85	43.17
250	1.75	64.00	50.67

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により作成した（Fig. 1）。その結果，錠剤硬度には平均粒子径と水分量の両因子が影響するのに対し，崩壊時間には平均粒子径のみが影響するこ

とが明らかとなった。また、錠剤硬度および崩壊時間ともに平均粒子径が最も強く影響する因子であること

も明らかとなった。なお、崩壊時間については応答曲面図の大部分の領域で目標値を満たしていた。

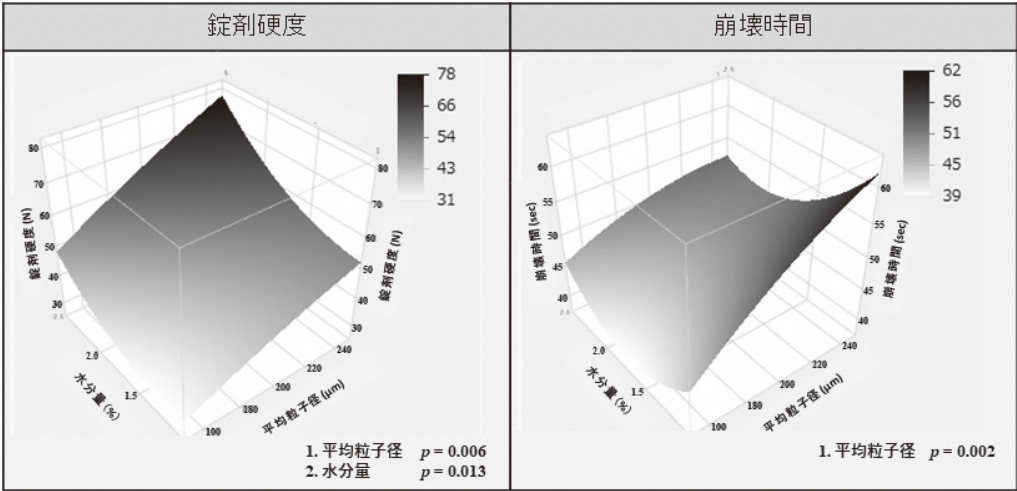


Fig. 1 錠剤硬度と崩壊時間の応答曲面図

3. デザインスペースの作成

錠剤硬度と崩壊時間について、平均粒子径と水分量によ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で示した領域が今回設定した目標値 (錠剤硬度40N、崩壊時間60秒以下) を満たすデザインスペースを示している。

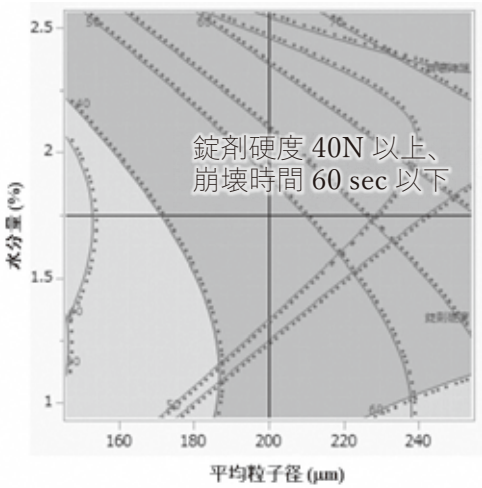


Fig. 2 連続造粒時のデザインスペース

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。a, b, c, dに示す4条件について実験方法に従って、設定した水分量および平均粒子径の顆粒を造粒し、得られた顆粒を用いて打錠した後、錠剤物性を評価した。この結果、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)。

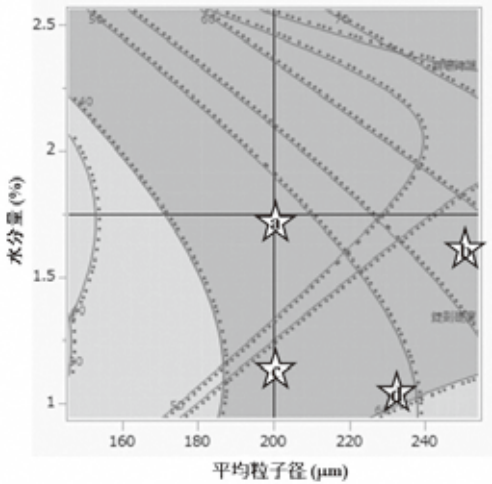


Fig. 3 デザインスペースの検証

Table 2. デザインスペースの検証結果

	錠剤硬度 (N)	崩壊時間 (sec)
目標値	40N以上	60 sec以下
a	48.4	40.7
b	59.1	54.1
c	40.3	34.1
d	49.3	52.8

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³⁻⁵⁾。

今回、連続生産の管理戦略の構築に必須となるデザインスペースについて、昨年度作成した工程パラメータに加え、連続造粒中にモニタリング可能な水分量と平均粒子径を用いたデザインスペースを作成した。これによって実際の製造では、重要物質特性（CMA）をPATツールによりモニタリングし、フィードバック制御等を行うことにより、目標とする品質の錠剤を恒常的に製造可能となる。

実験計画法に基づきデータを取得し解析を行った結果、錠剤硬度および崩壊時間ともに平均粒子径が最も強く影響することが明らかとなり、平均粒子径がCMAであることが明らかとなった。さらにデザインスペースの検証結果から、目標値を満たす錠剤を得るための平均粒子径の範囲は200 μm 以上250 μm 以下と推測された。これにより、実際の製造時にはPAT機器としてインライン粒子径測定装置を用い、CMAである平均粒子径をモニタリングすることにより、目標とする品質の錠剤を連続生産できる可能性が示された。

今後はスケールアップを想定し、造粒処理速度を変えた条件での検討を実施するとともに、引き続きプロセス解析工学（PAT）を用いた精度の良い測定法の確立を目指し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 (2021)
- 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)
- 5) 永井秀昌ら, 2軸スクリー型造粒におけるデザ

インスペースの構築, 令和4年度富山県薬事総合研究開発センター年報, 50, 19-24 (2023)

薬物代謝酵素の発現が異なる消化管上皮細胞を用いた薬物の膜透過性比較

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

Comparison of drug-membrane permeability using intestinal epithelial cells with different expressions of drug-metabolizing enzymes

Tsutomu YANAGIBASHI, Kaori YUNOKI, Takeharu MINAMITANI,
Yasuharu WATANABE, Rieko KOJIMA, Yukihiro AIKAWA
and the Biological Analysis Group in Toyama Pharmaceutical Research Association

要 約

経口薬の膜透過性評価には、ヒトや実験動物を用いた*in vivo*試験、および腸管上皮細胞を用いた*in vitro*試験がある。*In vitro*試験においては、従来から広く使用されているCaco-2細胞に加え、ヒト腸管上皮細胞により近い性質を有すヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞や、ハイスループットな評価系である人工脂質膜を用いたPAMPAも利用されている。本研究では、Caco-2細胞とヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞の遺伝子発現プロファイルを比較し、Caco-2細胞ではCYP3A4が発現していないことを確認した。また、Caco-2細胞、ヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞、およびPAMPAを用いて、Propranolol Hydrochloride, Furosemide, Hydrochlorothiazide, Atenololの膜透過性を評価し、Biopharmaceutics Classification Systemの透過性分類と一致することを確認した。さらに、上記薬物の膜透過性試験の結果にCYP3A4に代謝される薬物であるMidazolamの膜透過性試験の結果を加え、ヒト試験の文献値と相関性を比較したところ、PAMPAやCaco-2細胞よりもヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞の方が高い相関性を示した。この研究により、特定の薬物についてはPAMPAやCaco-2細胞では正確に評価できない場合があることが確認された。本研究の結果から、薬物の膜透過性評価における適切な試験系の選択の重要性が示された。

Summary

Membrane permeability evaluation of oral drugs includes *in vivo* studies in humans and laboratory animals and *in vitro* studies in intestinal epithelial cells. In addition to Caco-2 cells, human iPS cell-derived intestinal epithelial cells, which more closely resemble human intestinal epithelial cells, and PAMPA, a high-throughput artificial lipid membrane assay system, were used for membrane permeability studies. In this study, we compared the gene expression profiles of Caco-2 cells and human iPS cell-derived intestinal epithelial cells and confirmed that Caco-2 cells do not express CYP3A4. The permeability of propranolol hydrochloride, furosemide, hydrochlorothiazide, and atenolol was also evaluated using Caco-2 cells, human iPS cell-derived intestinal epithelial cells, and PAMPA. The permeability results of these drugs were consistent with the Biopharmaceutics Classification System guidelines. Furthermore, a comparison with previously reported human permeability data showed that the results of permeability studies using human iPS cell-derived intestinal epithelial cells had a higher correlation than those using Caco-2 cells or PAMPA. This study clarified the characteristics of each evaluation system and confirmed that certain drugs may not be accurately evaluated in PAMPA or Caco-2 cells. This demonstrates the importance of selecting an appropriate test system when evaluating the membrane permeability of drugs.

緒 言

経口薬の膜透過性評価は、ヒト薬物動態試験や実験動物を利用した*in vivo*試験に加え、消化管上皮細胞株等を用いた*in vitro*試験による評価が可能である。ヒト結腸癌細胞由来細胞株Caco-2細胞は薬物の膜透過性評価に広く利用される細胞株であるが、一部の薬物代謝酵素発現が低下しているため、ヒトや実験動物を用いた試験と薬物の代謝が異なり、薬物によっては正確に評価できないことがある。一方、近年開発が進め

られているヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞は、Caco-2細胞では発現が低下している薬物代謝酵素についてもヒト腸管組織と同程度の発現が認められるため、Caco-2細胞ではヒトデータと相関性の低い薬物の膜透過性評価への利用が期待されている。また、脂質膜を用いた人工膜透過性評価法（PAMPA）もハイスループットな評価系として広く利用される。令和5年度の生物部会では、Caco-2細胞、ヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞、およびPAMPAを用いた膜透過性評価を通じ、各薬物の透過性の特徴について理解を深めるこ

とを目的とした。

方法及び結果

1. Caco-2 細胞およびヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞の単層膜への分化誘導方法の検討

(1)Caco-2 細胞の培養

本研究に使用するCaco-2細胞は、理化学研究所バイオリソースセンターより入手し（細胞番号：RBC0988）、薬事総合研究開発センターにて凍結保存した45継代目の細胞を使用した。Caco-2細胞は、20% Fetal Calf Serum (FCS, NICHIREI), 0.1 mmol/L Non-Essential Amino Acids Solution (Gibco) を含むMinimum Essential Medium Eagle With Earle's salts (Merck) を用いてフラスコで培養し、2回継代した後に、37,500細胞/ウェルになるようトランスウェル 6.5 mm Transwell® with 0.4 µm Pore Polycarbonate Membrane Insert (Corning) に播種した。トランスウェルでの培養は、10% FCS, 100 units/mLペニシリン・0.01% ストレプトマイシン (Nacalai Tesque) を含むDulbecco's Modified Eagle Medium培地 (high glucose, GlutaMAX Supplement, HEPES) (Gibco) を用い、インサートは300 µL、アクセプターは1 mLの容量で培養した。1日置きにインサート 200 µL、アクセプター1 mLの培地を交換した。

(2)ヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞の培養

ヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞は、富士フイルム和光純薬株式会社より購入したF-hiSIECを使用した。Matrigel Matrix Growth Factor Reduced (Corning) をコーティングしたトランスウェルに100,000個/ウェルで播種した（培養0日目）。培養0日目から1日目はF-hiSIEC Seeding Medium（富士フイルム和光純薬）、培養1日目以降はF-hiSIEC Culture Medium（富士フイルム和光純薬）を用い、インサートは150 µL、アクセプターは600 µLの容量で培養した。1または2日置きに培地を全量交換し、培養9日目以降に実験に供した。

(3)経上皮電気抵抗値（TEER）測定による単層化評価

膜透過性を評価するためには、細胞が単層に培養され、細胞間にタイトジャンクションを形成し、細胞間から評価化合物が漏出しないことを確認する必要がある。細胞の単層化を評価す

るため、抵抗値測定システムミリセルERS-2 (Millipore) を用い、トランスウェルのインサートとアクセプターの電位差を測定してTEERを下記の通り算出した。

$$TEER (\Omega \cdot \text{cm}^2) = (R_m - R_b) \times A$$

R_m: 細胞単層膜を形成したインサートの抵抗値 (Ω), R_b: 細胞の無いインサートの抵抗値 (Ω), A: インサートメンブレンの面積 (0.33 cm²).

本実験で使用する各細胞の電気抵抗値は、Caco-2細胞は参考文献の値を基に280–500 Ω・cm² (1), ヒトiPS細胞についてはデータシートに記載された情報を基に300 Ω・cm²以上に設定した。Caco-2細胞については培養21日目のTEER, ヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞については培養11日目のTEERの値を示す（表1）。

(4)ルシファーイエロー漏出割合の測定による単層化評価

Caco-2細胞およびヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞の単層化を評価するため、TEER (Ω・cm²) の計測に加え、蛍光試薬ルシファーイエローがアクセプターに漏出しないことを確認した。Caco-2細胞を培養しているトランスウェルのインサートに300 µmol/Lルシファーイエロー（富士フイルム和光純薬）を300 µL添加した。ヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞では110 µmol/L ルシファーイエローを100 µL添加した。それぞれ37℃で60分間培養後アクセプターのルシファーイエロー蛍光値（励起波長 450 nm, 蛍光波長538 nm）をSynergy HTプレートリーダー（BioTek）で測定し、アクセプターに漏出したルシファーイエローの割合（LY Flux）を算出した。

$$LY \text{ Flux } (\%) = \frac{(LY_A \times Vol_A)}{(LY_D \times Vol_D)} \times 100$$

LY_A: アクセプターのルシファーイエロー濃度 (µmol/L), Vol_A: アクセプターの容量 (cm³), LY_D: ドナーのルシファーイエロー濃度 (µmol/L), Vol_D: ドナーの容量 (cm³).

LY Fluxが0.3%–2%の基準値内となったウェルを使用可能なウェルとして判断した (2). Caco-2細胞では9ウェル中8ウェル（表2）、ヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞では試験した4ウェル全てで基準をクリアした（表3）。ルシファーイエローおよびTEERの結果から、本実験で使用するCaco-2細胞およびヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞の培養方法により、膜透過性試験に使用可能な状態に分化誘導可能であることが示された。

表1 Caco-2細胞とヒトiPS由来腸管上皮細胞のTEER

	Caco-2細胞	ヒトiPS細胞 由来腸管上皮細胞
TEER ($\Omega \cdot \text{cm}^2$)	355.85 $\pm$ 87.66	1213.28 $\pm$ 512.40
基準をクリアーしたウェル	21/23	9/10

Mean $\pm$ SD

表2 Caco-2細胞のルシファーイエロー漏出割合

Well No.	LY_D ($\mu\text{mol/L}$)	LY_A ($\mu\text{mol/L}$)	Vol_D (cm^3)	Vol_A (cm^3)	$LY_A \times Vol_A$ A	$LY_D \times Vol_D$ B	% LY_{Flux} $100 \times A/B$
Blank 1	300	22.749	0.3	1	22.749	90	25.28
Blank 2	300	26.223	0.3	1	26.223	90	29.14
Blank 3	300	25.511	0.3	1	25.511	90	28.35
1	300	0	0.3	1	0	90	0.00
2	300	0	0.3	1	0	90	0.00
3	300	3.442	0.3	1	3.442	90	3.82 *
4	300	0	0.3	1	0	90	0.00
5	300	0	0.3	1	0	90	0.00
6	300	0	0.3	1	0	90	0.00
7	300	0	0.3	1	0	90	0.00
8	300	1.438	0.3	1	1.438	90	1.60
9	300	0	0.3	1	0	90	0.00

*基準をクリアーしなかったウェル

表3 ヒトiPS由来腸管上皮細胞のルシファーイエロー漏出割合

Well No.	LY_D ($\mu\text{mol/L}$)	LY_A ($\mu\text{mol/L}$)	Vol_D (cm^3)	Vol_A (cm^3)	$LY_A \times Vol_A$ A	$LY_D \times Vol_D$ B	% LY_{Flux} $100 \times A/B$
Blank 1	110	6.659	0.10	0.6	4.00	11	36.32
Blank 2	110	8.279	0.10	0.6	4.97	11	45.16
1	110	0.000	0.10	0.6	0.00	11	0.00
2	110	0.000	0.10	0.6	0.00	11	0.00
3	110	0.000	0.10	0.6	0.00	11	0.00
4	110	0.000	0.10	0.6	0.00	11	0.00

2. Caco-2細胞, ヒトiPS由来腸管上皮細胞, およびヒト成人正常小腸上皮細胞の薬物代謝酵素および腸管上皮細胞マーカーの発現比較

(1) RNA調製

薬物の膜透過性評価の結果を正しく理解する上で、使用する細胞の薬物代謝酵素発現を理解することは必要不可欠である。また、腸管上皮細胞には複数の細胞種が存在することから、膜透過性評価に使用する細胞にどのような腸管上皮細胞が含まれるのかも結果に影響する可能性がある。そこで、Caco-2細胞およびヒトiPS細胞由来腸管上

皮細胞に発現する薬物代謝酵素、腸管上皮細胞マーカーの遺伝子発現量を定量PCRで評価した。Caco-2細胞は21日間、ヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞は9日間、それぞれトランスウェルで培養した細胞を使用した。それぞれの細胞にQIAzol Lysis Reagent (QIAGEN) を200 μL 添加して細胞溶解液を回収後、QIAzol懸濁液にクロロホルム 40 μL を添加した後に室温で3分間静置した。4 $^{\circ}\text{C}$, 12,000 $\times g$, 10分間遠心分離後に水相画分を回収し、RNeasy Mini Kit (QIAGEN) を用いてトータルRNAを抽出した。ヒト成人正常小腸

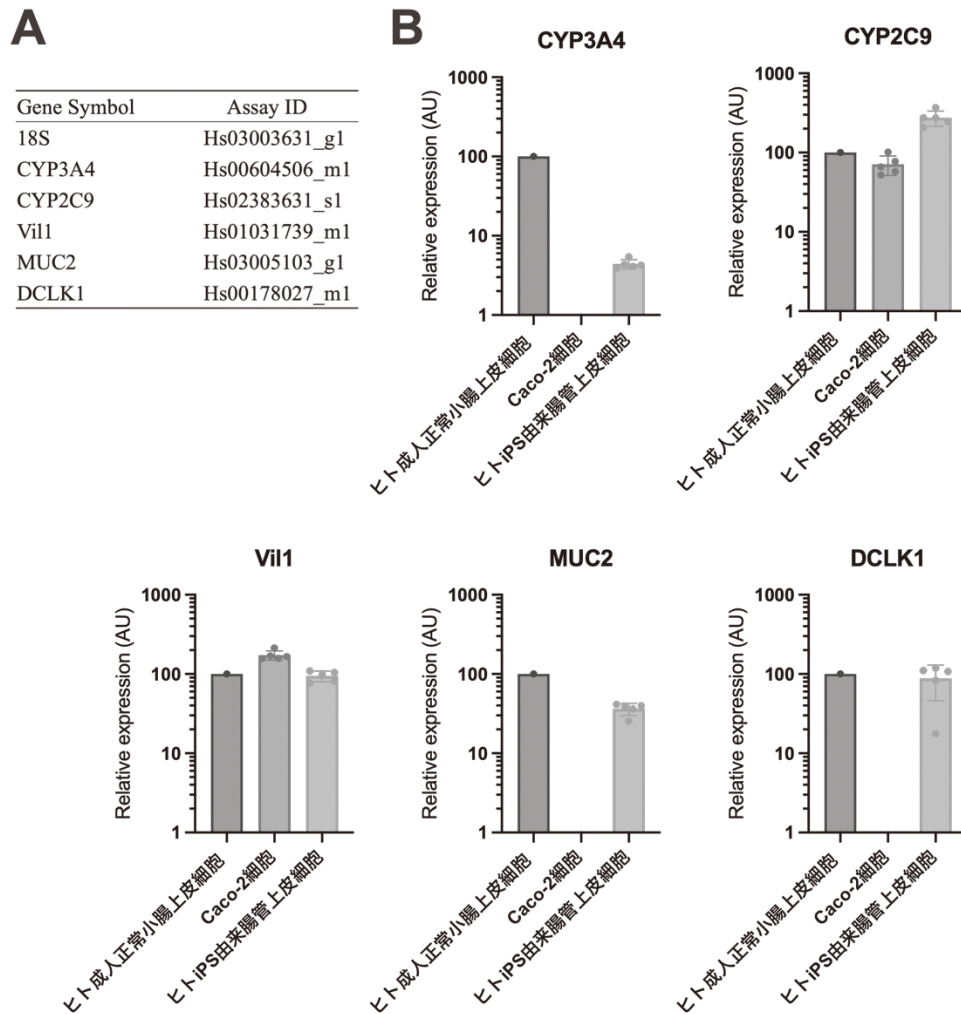


図 1 Caco-2 細胞, ヒトiPS由来腸管上皮細胞, およびヒト成人正常小腸上皮細胞の薬物代謝酵素および腸管上皮細胞マーカーの発現比較

上皮細胞のトータルRNAにはTotal RNA-Human Adult Normal Tissue 5 (BioChain) を使用した。

(2)リアルタイムPCR

Caco-2細胞およびヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞から調製したトータルRNA, ヒト成人正常小腸上皮細胞トータルRNAから, Prime Script RT Master Mix (TaKaRa) を用いcDNAを合成した。このcDNAをテンプレートとし, FastStart Universal Probe Master (ROX) (Roche) およびTaqMan Probe (Thermo Scientific) (図 1 A) を用い, CYP3A4, CYP2C9, Vil1, MUC2, DCLK1 のmRNA 発現をCFX Opus 96 リアルタイムPCRシステム (Bio-Rad) を用いた定量PCRにより解析した。

内部標準としては, 18S RNAを用い, 各遺伝子の発現は18Sの発現量で補正した値を算出した。CYP3A4はヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞, およびヒト成人正常小腸上皮細胞mRNAで発現が認められたが, Caco-2細胞で発現が認められなかった。また, CYP2C9は全てのサンプルで発現が認められた。Caco-2細胞では, 小腸上皮細胞マーカー Vil1 の発現を認めたが, 杯細胞マーカー MUC2, タフト細胞マーカー DCLK1 の発現は認めなかったことから, Caco-2細胞は単一細胞種である可能性が高いことを確認した。一方, ヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞では, ヒト成人小腸上皮細胞と同様に, Vil1, MUC2, DCLK1 全てを発現していた (図 1 B)。

3. 膜透過性評価

(1)膜透過性試験

Caco-2細胞, ヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞, およびPAMPA (BD Gentest Pre-coated PAMPA Plate System, BD Biosciences) を用いて膜透過性試験を実施した. 評価化合物には, Biopharmaceutics Classification System (BCS) に基づくバイオウェーバーガイドラインにおい

て中等度膜透過性に分類されているFurosemide (Merck), Atenolol (富士フイルム和光純薬), Hydrochlorothiazide (Merck) および高膜透過性に分類されているPropranolol Hydrochloride (Merck), さらにCYP 3 A 4 依存性薬物であるMidazolam (富士フイルム和光純薬) を用いた (表4).

表4 膜透過性試験に供した化合物

試薬名	分子量	透過性	Human P_e (cm/s)	試験濃度 ($\mu\text{mol/L}$)
Propranolol Hydrochloride	295.80	高	0.0002900 (3)	100
Furosemide	330.74	中等度	0.0000050 (3)	100
Hydrochlorothiazide	297.74	中等度	0.0000040 (3)	100
Atenolol	266.34	中等度	0.0000200 (3)	100
Midazolam	325.77	高	0.00007901 (4)	100

Caco-2細胞は21日間, ヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞は11日間トランスウェルで培養し, それぞれTEERが基準を満たしたウェルを使用した. インサートおよびアクセプターの培地を1% DMSO-Hank's Balanced Salt Solution (HBSS) (Gibco) に置換し37℃で1時間静置した. 1% DMSO-HBSSを除去した後, 100 $\mu\text{mol/L}$ /1% DMSO-HBSSとなるよう調製した各化合物 (t0溶液) をインサートに添加した. アクセプターには1% DMSO-HBSSを添加した. Caco-2細胞, ヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞共に37℃で静置し, 1時間後にアクセプター中の溶液を回収した (t60溶液). PAMPAでは, レシーバープレートにドナーとして1% DMSO-HBSSで100 $\mu\text{mol/L}$ に調製した各化

合物 (t0溶液) を300 μL , フィルタープレートにアクセプターとして1% DMSO-HBSS を200 μL 添加した. 37℃で5時間静置した後にアクセプターから溶液を回収した (t300溶液).

(2)LC-MS/MS測定サンプルの調製

膜透過係数 (P_{app}) および有効膜透過係数 (P_e) を算出するため, t0溶液, t60溶液およびt300溶液中の化合物濃度をLC-MS/MS (Xevo TQ-XS, ACQUITY UHPLC H-Class Waters) で測定した. それぞれの溶液は表5に示す希釈倍率に従い1% DMSO-HBSSで希釈した.

表5 膜透過性試験サンプルの希釈倍率

化合物	Caco-2細胞		ヒトiPS細胞由来腸管 上皮細胞		PAMPA	
	t0	t60	t0	t60	t0	t300
Propranolol Hydrochloride	1000	100	1000	100	1000	100
Furosemide	1000	10	1000	100	1000	10
Hydrochlorothiazide	1000	10	1000	10	1000	10
Atenolol	1000	10	1000	10	1000	10
Midazolam	1000	100	1000	100	1000	100

LC条件

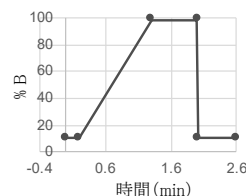
装置	Waters ACQUITY UPLC H-Class
注入量	1 μ L
カラム	ACQUITY UPLC BEH C18 1.7 μ m, 2.1 x 50mm
カラム温度	50°C
移動相	A: 0.1% ギ酸水溶液 B: 0.1% ギ酸メタノール溶液

MS条件

装置	Waters Xevo TQ-XS
イオン化モード	ESIポジティブ
キャピラリー電圧	0.5 kV
脱溶媒ガス	1200 L/hr, 500°C

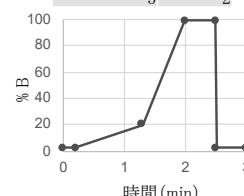
グラジエント①

時間 (min)	B(%)
0	10
0.2	10
1.3	99
2	99
2.01	10
2.6	10



グラジエント②

時間 (min)	B(%)
0	2
0.2	2
1.3	20
2	99
2.5	99
2.51	2
3	2



化合物	グラジエント	測定イオン
Propranolol	①	260.2 > 116.1
Furosemide	①	329.0 > 205.0
Hydrochlorothiazide	②	296.0 > 269.0
Atenolol	②	267.1 > 144.8
Midazolam	①	325.8 > 290.9

図 2 LC-MS/MS測定条件

希釈した溶液と30 nmol/L Diclofenac-Methanol溶液を1 : 2で混和し, 20°C, 20,400 $\times$ g, 5分間, 遠心分離した. 遠心分離後の上清と0.1% ギ酸を1 : 2で混和し, これをLC-MS/MS測定サンプルとした. LC-MS/MSの測定条件を図2 A-Cに示す.

(3) P_{app} , P_e の算出

下記計算式を基に, LC-MS/MSより得られたResponseの値から有効膜透過係数 P_e および膜透過係数 P_{app} を算出した.

$$P_{app} \text{ (cm/sec)} = (dQ/dt) / (C_0 \times S)$$

dQ : アクセプターの化合物濃度, dt : 培養時間 (秒), C_0 : ドナーの化合物初濃度 (μ mol/L), S : インサートメンブレンの面積 (0.33 cm^2)

$$P_e \text{ (cm/sec)} = [1 - C_A(t) / C_{eq}] / [A \times (1/V_D + 1/V_A) \times t]$$

A: インサートメンブレンの面積 (0.3 cm^2), V_D : ドナー容量 (0.3 mL), V_A : アクセプター容量 (0.2 mL), t : 培養時間 (秒), $C_A(t)$ = アクセプターの化合物濃度, $C_D(t)$ = ドナーの化合物濃度, $C_{eq} = [C_D(t) \times V_D + C_A(t) \times V_A] / (V_D + V_A)$

ヒト P_e については参考文献の値を使用した (表4) (3, 4). PAMPA, Caco-2細胞, ヒトiPS

細胞由来腸管上皮細胞のいずれにおいても, 中等度膜透過性化合物Furosemide, Atenolol, Hydrochlorothiazideに比べ, 高透過性化合物Propranolol Hydrochlorideは高い膜透過性を示し, BCSに基づくバイオウェーバーガイドラインに記載された分類に一致する結果が得られた (図3 A). さらに上記化合物にMidazolamを加えた5化合物について, PAMPA, Caco-2細胞, ヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞それぞれの P_e または P_{app} と, ヒト試験から得られた P_e の文献値との相関性を比較した (3, 4) (図3 B). Caco-2細胞の P_{app} とヒト試験の P_e では $R^2 = 0.7155$ と正の相関を認めた. ヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞 P_{app} とヒト試験の P_e では $R^2 = 0.7724$ となり, Caco-2細胞よりも高い正の相関性を示した. PAMPAとヒト試験の相関性は $R^2 = 0.2624$ とCaco-2細胞やヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞よりも低い値となった.

考 察

本研究で実施したCaco-2細胞, ヒトiPS由来腸管上皮細胞, およびヒト成人正常小腸上皮細胞の遺伝子発現比較では, 腸管上皮細胞マーカーや薬物代謝酵素について, ヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞とヒト成人正常小腸上皮細胞で類似した発現プロファイル

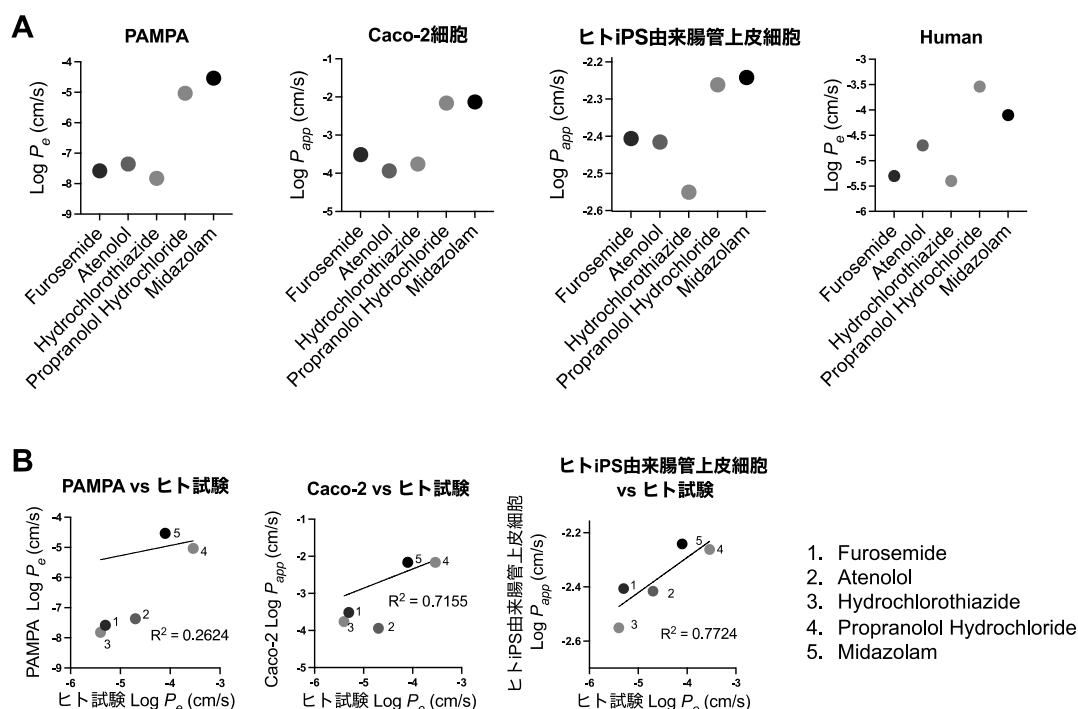


図3 PAMPA, Caco-2細胞, ヒトiPS由来腸管上皮細胞の P_e または P_{app} とヒト試験 P_e との相関性

を得た (図1B)。一方、過去に示された論文の通り、Caco-2細胞ではVil1の発現は認められるものの他の腸管上皮細胞の分子マーカーやCYP3A4の発現が認められなかったことから、Caco-2細胞は腸管上皮細胞中でも一部の細胞についての特徴を模倣した評価系であることが確認された (図1B) (5)。ヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞に比べ、Caco-2細胞でヒト P_e との相関性が低い結果になったことは、Caco-2細胞ではCYP3A4を発現していないため、CYP3A4依存性の薬物であるMidazolamの透過性がヒト P_e よりも高い値として検出されたことに起因すると推察された (図3B)。従って、薬物代謝酵素により代謝される化合物の評価においては、ヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞がCaco-2細胞やPAMPAに対し優位性があると考えられた。

PAMPAの P_e はヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞やCaco-2細胞に比べヒト P_e との相関性が低かったが、中等度膜透過性よりも高膜透過性の方が高い膜透過性を示したことから (図3A), *in vitro*の膜透過性評価系に利用可能であることを再確認した。PAMPAはハイスループットな実験系であり、創薬探索の初期スクリーニングにおいて強力なツールとなり得る。Caco-2細胞はヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞に比べ、ヒト P_e との相関性が劣ったが、これまでに蓄積され

たデータの豊富さや、通常のバイオセーフティーレベルで実験が可能なおことから、ヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞に対しアドバンテージがあると考えられる。それぞれの評価系にメリットとデメリットがあることから、例えばPAMPAを一次スクリーニングとして利用し、Caco-2細胞やヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞で二次スクリーニングを行うことなど、特性を理解した上で各評価系を使い分けることにより*in vitro*で効果的なスクリーニングが実施可能であると考えられた (表6)。

参考文献

- 1) Lee JB, Zgair A, Taha DA, *et al.* Quantitative analysis of lab-to-lab variability in Caco-2 permeability assays. *Eur J Pharm Biopharm* 2017;114:38-42.
- 2) Drug Transport Assay for Falcon® 24-Multiwell Inserts Protocol
- 3) Alsenz J and Haenel E. Development of a 7-day, 96-well Caco-2 permeability assay with high-throughput direct UV compound analysis. *Pharm Res* 2003;20:1961-9.
- 4) Karlsson FH, Bouchene S, Hilgendorf C, *et al.*

表 6 PAMPA, Caco-2 細胞, ヒトiPS腸管上皮細胞を用いた膜透過性試験のメリットとデメリット

	メリット	デメリット
PAMPA	- 膜透過性をハイスループットで評価可能 - 再現性が良い	トランスポーターを介する化合物や、脂質親和性の高い化合物の透過性を正しく評価できない
Caco-2細胞	- 生体内環境に近い透過性評価が可能 - 自己増殖能を有す	- 一部の化合物代謝酵素やトランスポーターの発現が低い - 単層膜の形成までに約3週間を要す
ヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞	Caco-2で発現が認められない化合物代謝酵素やトランスポーターも発現している	- コストが高い - 市販細胞は自己増殖能なし - BSL2実験施設が必要

Utility of in vitro systems and preclinical data for the prediction of human intestinal first-pass metabolism during drug discovery and preclinical development. *Drug Metab Dispos* 2013;41:2033-46.

- 5) Kabeya T, Mima S, Imakura Y, *et al.* Pharmacokinetic functions of human induced pluripotent stem cell-derived small intestinal epithelial cells. *Drug Metab Pharmacokinet* 2020;35:374-82.

ICP-MSを用いた元素不純物分析の基礎的検討（第3報）

高山 信幸, 柚木 芳, 米田 哲也, 小笠原 勝, 薬事研究会分析部会

A basic study on the analysis of elemental impurities using inductivity coupled plasma mass spectrometry (the Third report)

TAKAYAMA N, YUNOI K, YONEDA T, OGASAWARA M,

The Chemical Analysis Study Group in Toyama Pharmaceutical Research Association

要 約

令和3年6月公示の第十八改正日本薬局方には、一般試験法の元素不純物試験法<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た。今後、国内で販売される医薬品は一部の例外を除き、元素不純物試験法<2.66>に準拠した管理が必要となる。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ケースが考えられ、これらの潜在的元素不純物の評価は重要な課題となる。

元素不純物分析では製剤をマイクロ波分解により、溶液中に完全分解することが重要であり、硝酸・塩酸を用いた標準的な分解方法を確立した。また、無機物質を多く含む製剤については、フッ化水素酸を添加することで分解できることを見出した。しかしながら、最も分解が困難な製剤の場合、助酸化剤である過酸化水素を添加することや、分解時間を長めに設定するなどの特殊な分解メソッドが必要となる。非ステロイド性消炎・鎮痛薬であるセレコキシブ錠は標準的なメソッド及び、フッ化水素酸を用いたメソッドでも分解できない。そのため、新規の分解メソッドを構築した。また、これまで未検討であったカプセル剤のケトチフェンカプセルを用いて元素不純物試験法の限度試験を実施したので、これについて報告する。

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>. After this announcement, except for a few cases, the drugs in the market will be required to be managed under the Elemental Impurity Test Method <2.66>. Elemental impurities may be contaminated in drug substances, additives, catalysts during synthesis, reaction vessels, etc., and the evaluation of these potential elemental impurities is an important issue.

In the elemental impurity test, it is important to completely decompose the drugs into a solution by microwave decomposition method. We have established the standard decomposition method using nitric acid and hydrochloric acid in the previous studies. We also found that hydrofluoric acid was useful to decompose the drugs that contained a large amount of inorganic substances.

However, in the most difficult situation to decompose the drugs, it is necessary to establish the special decomposition method such as adding hydrogen peroxide, which is an auxiliary oxidizing agent, or setting a long decomposition time. The celecoxib tablets, that are nonsteroidal anti-inflammatory and analgesic drugs, cannot be decomposed by standard methods or using hydrofluoric acid method. Therefore, a new decomposition method was established. In addition, we report the elemental impurity test method using ketotifen capsule tablets, that have not been studied so far.

キーワード：医薬品, 元素不純物, 誘導結合プラズマ質量分析計, マイクロ波分解

Key words：drug, impurity element, inductivity coupled plasma mass spectrometry, microwave decomposition

緒 言

令和3年6月公示の第十八改正日本薬局方（以下、日局18）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た¹⁾。36か月間の猶予期間を経た後、一部の例

外を除き、従来の重金属試験やヒ素試験による管理は認められず、元素不純物試験法に一本化される。

これまでの検討において、試薬調製方法や測定精度、試料の分解条件などの最適化を行い、元素不純物試験法に則った試験法を構築してきた²⁻⁵⁾。元素不純物分析では、製剤をマイクロ波分解により、溶液中に

完全分解することが重要であり，硝酸・塩酸を用いた標準的な分解方法を確立した．しかし，軽質無水ケイ酸やタルクなどの無機材料を多く含む製剤などでは，これまで行ってきた標準的な手法では分解ができないため，フッ化水素酸を添加する必要がある．さらに分解が困難な製剤の場合は，硝酸の助酸化剤である過酸化水素を加えるなどの特殊な分解メソッドの構築が必要となる⁶⁾．本研究では，セレコキシブ錠を用い，特殊な分解メソッドの構築を行った．また，これまで未検討であったカプセル剤について，ケトチフェンカプセルを例に限度試験を実施したので，これについても報告する

1 セレコキシブ錠の元素不純物分析

1. 1 セレコキシブ錠のマイクロ波分解の設定

本検討で使用したセレコキシブ錠の容量，含有成分を表1に示す．セレコキシブ錠を硝酸・塩酸を用いた

標準的な手法とフッ化水素酸を用いた手法との両方でマイクロ波分解を試みたところ，分解後の処理液に未分解物が確認された（図1）．未分解物を乾燥させて取り出し，エタノールを加えることで溶解したことから，有機化合物が残留していると考えられた．有機化合物が完全に分解しなかった場合の対処法としては，分解温度を高くし，分解時間を長くすることが挙げられる．また，硝酸の助酸化剤である過酸化水素を添加することも効果的である⁷⁾．続く検討では，マイクロ波分解時間を標準的なメソッドから，分解時間が長いメソッドに変更した．マイクロ波分解における条件を図2に示す．本検討では，図2（右）の条件で実施した．マイクロ波分解時における温度の影響を評価するため，最高温度を180℃と240℃に設定し，それぞれマイクロ波分解を実施した．分解液は，超純水3.0 mL，35 %塩酸1.0 mL，70 %硝酸3.0 mL，30%過酸化水素 2.0 mLとした．

表1. セレコキシブ錠の重量，含有成分

重量	0.36 g
含有成分	セレコキシブ 200 mg
	乳糖水和物
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース
	ラウリル硫酸ナトリウム
	ヒドロキシプロピルセルロース
	ステアリン酸マグネシウム
	その他

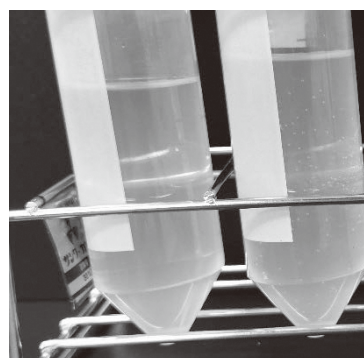
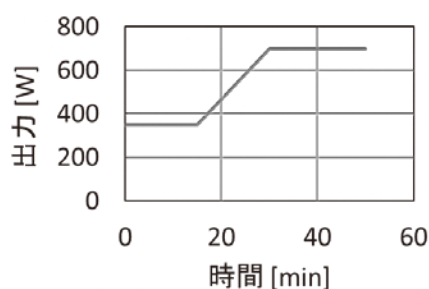
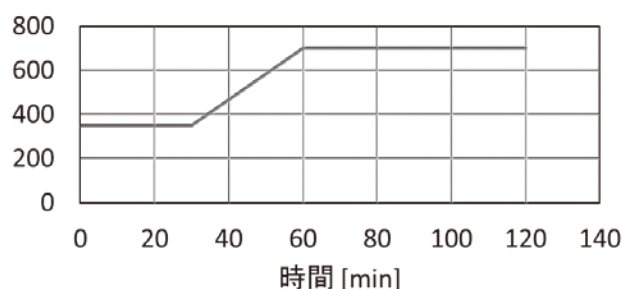


図1. セレコキシブ錠のマイクロ波分解
フッ化水素酸なし（左），フッ化水素酸あり（右）



350W 15分キープ
700W 15分かけて増加
700W 20分キープ
→50℃まで冷却(約30分間)



350W 30分キープ
700W 30分かけて増加
700W 60分キープ
→50℃まで冷却(約30分間)

図2. マイクロ波分解条件
標準的なメソッド（左），分解時間を長くしたメソッド（右）

1. 2 セレコキシブ錠のマイクロ波分解の結果

新規のマイクロ波分解メソッドでセレコキシブ錠の分解を行った結果を図3に示す。図3が示すように、分解時の最高温度が180℃までしか上昇しない設定では、分解後に未分解物が確認された。これに対し、最高温度を240℃に設定した場合は、未分解物が確認されず澄明な処理液となっており、セレコキシブ錠を分解することができた。この液を50 mLメスフラスコで定容し、試料溶液とした。また、測定精度の評価として添加回収試験を実施するため、添加回収試験用の試料溶液も同様に調製した。硝酸、塩酸、過酸化水素の最終濃度はそれぞれ4.2 %、0.7 %、1.2 %とした。

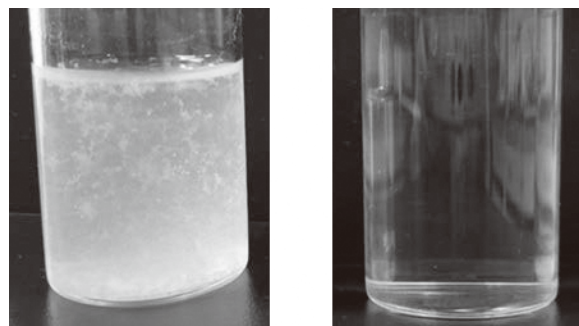


図3. セレコキシブ錠のマイクロ波分解結果
分解時最高温度180℃（左）、240℃（右）

1. 3 セレコキシブ錠の元素不純物試験の設定

1. 3. 1 標準溶液の調製

本検討では、日局18の元素不純物試験に記載されている経口製剤の許容一日曝露量（PDE）を基に、試験条件を設定した。1日投与量を10 g以下、試験に用いる試料量を0.36 g、マイクロ波分解後の処理液の最終体積を50 mLとした場合の希釈効率を考慮して、目標

限度値（J）を算出した。標準原液（表2）を各元素の最終濃度が0 J（レベル1）、0.5J（レベル2）、1 J（レベル3）、1.5J（レベル4）の4点となるように調製し、検量線を作成した（表3）。セレコキシブ錠のマイクロ波分解後の試料溶液と同濃度の酸組成及び濃度となるように硝酸、塩酸、過酸化水素を添加した。最終濃度はそれぞれ4.2 %、0.7 %、1.2 %とした。

表2. 標準原液

使用標準原液（アジレント製）	含有元素
ICH/USP Oral Target Elements Standard A	Cd, Pb: 5 ppm, As: 15 ppm, Hg: 30 ppm
ICH/USP Oral Target Elements Standard B	Tl: 8 ppm, Co: 50 ppm, V: 100 ppm, Ag, Se: 150 ppm, Ni: 200 ppm

表3. 標準溶液の濃度

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	5.4	10.8	16.2
	Cd	0	1.8	3.6	5.4
	Hg	0	10.8	21.6	32.4
	Pb	0	1.8	3.6	5.4
2A	V	0	36.0	72.0	108.0
	Co	0	18.0	36.0	54.0
	Ni	0	72.0	144.0	216.0

1. 3. 2 内標準溶液の調製

内標準原液（表4）を超純水で100倍希釈し、硝酸、塩酸、過酸化水素を添加した。最終濃度はそれぞれ4.2 %、0.7 %、1.2 %とした。

表4. 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

表 5. セレコキシブ錠の元素不純物分析結果

	V	Co	Ni	As	Cd	Hg	Pb
セレコキシブ錠分解液中の金属濃度 (ng/mL)	0.00	0.01	0.35	0.01	0.01	0.12	0.05
セレコキシブ錠中の金属濃度 (ng/g)	0.00	1.39	48.61	1.39	1.39	16.67	6.94
許容濃度 (ng/g)	10,000	5,000	20,000	1,500	500	3,000	500
添加回収試験用試料測定結果 (ng/mL)	80.20	38.71	156.09	12.65	3.79	23.96	3.94
添加回収試験設定値 (ng/mL)	72.00	36.00	144.00	10.80	3.60	21.60	3.60
回収率 (%)	111	108	108	117	105	110	108

1. 4 結果と考察

セレコキシブ錠の元素不純物分析結果を表5に示す。測定結果は、セレコキシブ錠の分解液中の濃度であるため、希釈体積50 mL及び試料量0.36 gの値を用い、セレコキシブ錠中の金属濃度に変換を行った。セレコキシブ錠中の金属濃度は、許容濃度を下回っていることが確認された。添加回収試験の結果では、すべての元素で適合基準である70-150 %の範囲内で測定をすることができた。新規のマイクロ波分解メソッドにより、セレコキシブ錠の分解が達成され、元素不純物試験法に則った試験を実施することができた。

2 ケトチフェンカプセルの元素不純物分析

カプセル剤は、粉末、液体、顆粒などの医薬品成分をカプセルに充填して製造されている。カプセル本体には、ゼラチンやヒドロキシプロピルメチルセルロースなどが用いられている。カプセルそのものは無色透明であるため、酸化チタンや着色剤を添加し、不透明にすることがある。カプセル本体に多量の無機材料が使用されている場合、汎用的な分解方法では分解できない可能性がある。そこで本検討では、ケトチフェンカプセルを用い、カプセル剤のマイクロ波分解方法を構築し、元素不純物試験を実施した。ケトチフェンカプセルの重量、含有成分を表6に示す。本検討では、日局18の元素不純物試験法に記載されている限度試験を実施した。限度試験の手順は、「分析対象元素の濃度がそれぞれ1J, 0.8Jとなるように調製した添加試料溶液を調製し、添加回収試験を行う。適合基準は、添加試料溶液1（1Jで調製された試料溶液）の繰り返し測定3回の平均値が、標準溶液の繰り返し測定で得られた平均値の±15%以内である。また、添加試料溶液2（0.8Jで調製された試料溶液）の繰り返し測定の平均値は、標準溶液のシグナル強度又は値より小さな値を示す。」となっている。

表 6. ケトチフェンカプセルの重量、含有成分

重量	0.17 g
含有成分	ケトチフェンフマル酸塩 1.38 mg (ケトチフェンとして1 mg) を含有する。
	軽質無水ケイ酸
	結晶セルロース
	ステアリン酸マグネシウム
	トウモロコシデンプン乳糖 (カプセル本体)
	酸化チタン
	ゼラチン
	ラウリル硫酸ナトリウム

2. 1 ケトチフェンカプセルのマイクロ波分解の設定

マイクロ波分解容器に製剤1カプセル加え、超純水6.0 mL, 35 %塩酸1.0 mL, 70 %硝酸3.0 mL, フッ化水素酸 0.1 mLを加え、標準的なメソッド(図2 左)でマイクロ波分解を実施した。冷却後、超純水で希釈し、50 mLとした。硝酸、塩酸、フッ化水素酸の最終濃度は、それぞれ4.2 %, 0.7 %, 0.1 %となっている。また、フッ化水素酸の効果を確認するため、比較としてフッ化水素酸を加えずにマイクロ波分解も行った。限度試験用の試料溶液である添加試料溶液1と添加試料溶液2も同様の手法により、マイクロ波分解を行った。

2. 2 標準溶液の調製

本検討では、日局18の元素不純物試験に記載されている経口製剤の許容一日曝露量(PDE)を基に、試験条件を設定した。1日投与量を10 g以下、試験に用いる試料量を0.17 g、マイクロ波分解後の処理液の最終体積を50 mLとした場合の希釈効率を考慮して、目標限度値(J)を算出した。標準原液(表2)を各元素の最終濃度が0J(レベル1), 0.5J(レベル2), 1J(レベル3), 1.5J(レベル4)の4点となるように調製し、検量線を作成した(表7)。ケトチフェンカプセルのマイクロ波分解後の試料溶液と同濃度の酸組成及び濃度となるように硝酸、塩酸、フッ化水素酸を添加した。最終濃度はそれぞれ4.2 %, 0.7 %, 0.1 %とした。

2. 3 内標準溶液の調製

内標準原液（表4）を超純水で100倍希釈し、硝酸、塩酸、フッ化水素酸を添加した。最終濃度はそれぞれ4.2 %、0.7 %、0.1 %とした。

2. 4 結果と考察

マイクロ波分解後の処理液の様子を図4に示す。フッ化水素酸を加えなかった条件では、処理液中に未分解物が確認されたが、フッ化水素酸を加えた分解条件では、澄明な処理液が得られた。よって、ケトチ

フェンカプセルのマイクロ波分解では、フッ化水素酸を用いることが効果的であるとわかった。

限度試験の結果を表8に示す。標準溶液1Jの3回測定の実値は、添加試料溶液1（1Jで調製された試料溶液）の3回測定の実値と比較して、測定結果のずれが15%以内となっている。また、添加試料溶液2（0.8Jで調製された試料溶液）の繰り返し測定の実値は、標準溶液の値より小さな値を示しており、限度試験の適合基準を満たすことができた。

表7. 標準溶液の濃度

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	2.55	5.1	7.65
	Cd	0	0.85	1.7	2.55
	Hg	0	5.1	10.2	15.3
	Pb	0	0.85	1.7	2.55
2A	V	0	17	34	51
	Co	0	8.5	17	25.5
	Ni	0	34	68	102



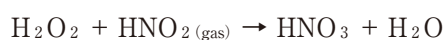
図4. ケトチフェンカプセルのマイクロ波分解
フッ化水素酸なし（左）、フッ化水素酸あり（右）

表8. ケトチフェンカプセルの限度試験結果

	V	Co	Ni	As	Cd	Hg	Pb
設定値 1J (ng/mL)	34.00	17.00	68.00	5.10	1.70	10.20	1.70
標準溶液 1J 3回測定の実値 (ng/mL)	32.40	16.20	65.26	5.15	1.67	10.28	1.69
添加試料溶液 1J 3回測定の実値 (ng/mL)	32.38	16.21	65.71	5.44	1.70	10.45	1.71
標準液との比較割合 (%)	100	100	101	106	101	102	101
設定値 0.8 J (ng/mL)	27.20	13.60	54.40	4.08	1.36	8.16	1.36
添加試料溶液 0.8J 3回測定の実値 (ng/mL)	26.69	13.50	54.10	4.29	1.35	8.59	1.36
標準液との比較割合 (%)	82	83	83	83	81	84	81

3 まとめ

セレコキシブ錠の元素不純物試験においては、汎用的なマイクロ波分解のメソッド、およびフッ化水素酸を用いた分解メソッドの両方で分解を試みたが、ともに分解することができなかった。本検討で行っていたマイクロ波分解の設定では最大温度もしくは最大圧力 60 barに達すると、マイクロ波の出力が弱くなる。過去の検討では最大温度に達する前に圧力が最大に達しており、最大温度までは上がらなかった。温度を高くするためには、圧力を低く抑える必要がある。分解液である硝酸は、分解が進むと一部が亜硝酸ガスとなり、容器内の圧力が高くなっていく。そこで、過酸化水素を加えることで、亜硝酸ガスを硝酸に戻すことができる。



過酸化水素を加えたことにより、圧力の上昇が抑制されるため、最高温度を高くすることができ、かつ長い分解時間を設定することでセレコキシブ錠が分解できたと思われる。

分解時における最高温度の影響を評価するため、最高温度を180℃と設定した場合では、過酸化水素を加え、分解時間を長くしたメソッドでもセレコキシブ錠を分解することができなかった。よって、有機化合物の分解には、温度を高くし、分解時間を長くすることが効果的であると分かった。マイクロ波分解を行ったセレコキシブ錠を用いて、元素不純物試験と添加回収試験を実施し、良好な結果を得ることができた。

硬カプセルであるケトチフェンカプセルを用いた検討では、フッ化水素酸を用いることで、マイクロ波分解が可能となった。その他の硬カプセル剤であるフルコナゾールカプセル（重量 0.2 g）とアンピロキシカムカプセル（重量0.2 g）を用いて、マイクロ波分解の検討を行ったところ、同様にフッ化水素酸を添加しないと分解できなかった。一方、軟カプセル剤であるアルファカシドールカプセル（重量 0.18 g）は、フッ化水素酸を添加せずに分解することができた。硬カプセル剤は、カプセル本体に酸化チタンが使用されることが多いため、フッ化水素酸を添加しないと分解できなかったと推察される。

日局18の元素不純物試験法に記載されている限度試験を実施したところ、標準溶液 1 Jの3回測定の前平均値と、添加試料溶液 1 の3回測定の前平均値とのずれが、ほとんどなかったことから、試料中の金属分析が正確にできているとわかった。また、添加試料溶液 2（0.8 Jで調製された試料溶液）の繰り返し測定の前平均値は、標準溶液 1 Jの3回測定の前平均値の約80%となっており、良好な試験結果を得ることができた。

参考文献

- 1) 厚生労働省: 第十八改正日本薬局方, 2021
- 2) 高山信幸, 米田哲也, 竹林憲司, 小笠原勝, 薬事研究会分析部会: ICP-MSを用いた元素不純物分析の基礎的検討, 富山県薬事総合研究開発センター年報, 47 34-38 2020
- 3) 高山信幸, 米田哲也, 竹林憲司, 小笠原勝, 薬事研究会分析部会: ICP-MSを用いた元素不純物分析の基礎的検討(第2報), 富山県薬事総合研究開発センター年報, 48 57-64 2021
- 4) 高山信幸, 米田哲也, 小木曾英夫, 小笠原勝, 薬事研究会分析部会: ICP-MSによる元素不純物試験法と重金属試験法, 及びヒ素試験法との比較検討, 富山県薬事総合研究開発センター年報, 49 42-49 2022
- 5) 高山信幸, 米田哲也, 小笠原勝, 薬事研究会分析部会: ICP-MSによる経皮吸収製剤の元素不純物試験, 富山県薬事総合研究開発センター年報, 50 38-42 2023
- 6) 高山信幸, 柚木 芳, 高津 聖志: 第十八改正日本薬局方における元素不純物試験法の設定と評価, Pharmstage, 23 55-60 2023
- 7) Muller E.I, Souza J.P, Muller C.C, Muller A.L.H, Mello P.A., Bizzi C.A: Microwave-assisted wet digestion with H_2O_2 at high temperature and pressure using single reaction chamber for elemental determination in milk powder by ICP-OES and ICP-MS., Talanta, 156, 232-238 2016

富山シャクヤクのブランド化推進事業 — 一切花採取による影響調査 —

渡会三千代, 田村 隆幸, 東 一彦, 高山 信幸, 米田 哲也,
小笠原 勝, 寺崎 さち子, 大江 勇, 小木曾 英夫, 竹林 憲司

Toyama Peony Branding Promotion Project — Research on the effects of cut flowers —

Michiyo WATARAI, Takayuki TAMURA, Kazuhiko AZUMA, Nobuyuki TAKAYAMA,
Tetsuya YONEDA, Masaru OGASAWARA, Sachiko TERASAKI, Isamu OE, Hideo OGISO,
Kenji TAKEBAYASHI

要 約

これまでに、「富山シャクヤク」としてブランド化を図る品種「春の粧」を選定し栽培普及を図ってきたが、生薬原料としての出荷だけでなく切花生産についても推奨するため、採花条件についての検討を実施した。その結果、根を収穫する栽培4年目だけでなく、前年の3年目においてもそれぞれ3本までの採花であれば、根の収量及び有効成分含量に大きく影響しないことがわかった。

Summary

So far, we have selected the cultivar "Haru no Yosooi" to be branded as "Toyama Peony" and have been promoting its cultivation, but in order to promote its production for cut flowers as well as for shipping as a raw material for herbal medicine, we have conducted a study on the flower harvesting conditions. As a result, we found that the root yield and active ingredient content are not significantly affected if up to three flowers are harvested not only in the fourth year of cultivation when the roots are harvested, but also in the previous third year.

キーワード：シャクヤク, 採花, 高品質

Key words: Peony root, Cut flower, High quality

我々は、薬用植物指導センターで保有する約230のシャクヤク園芸品種の中から、薬用として高品質でかつ切花生産も可能な品種を選定し、「富山ブランドシャクヤク」として栽培普及と利用促進を進めてきた。平成22年度から関連する研究を開始し、平成26年度までに、品種別の薬理試験及び成分分析、並びに栽培試験での生育及び病害調査の結果から総合的に評価して優良な品種「春の粧」を選抜し¹⁻²⁾、平成30年度からは、生産者による栽培が開始されている。また、令和5年度からは生薬としての出荷も開始された。

しかし、「春の粧」を切花利用すると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ている。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立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。

実験方法

1 令和2年度調査

(1) 栽培4年目採花の影響

令和2年5月、薬用植物センター内にて株分け栽培4年目の「春の粧」を用い、平均茎数を均等とした3試験群（6株／群、平均茎数13本）を設定した。試験群は「無採花」（全く採花しない）、「1本採花」、「3本採花」とした。

2 令和3年度調査

(1) 栽培4年目採花の影響

センター内圃場における栽培試験は気温や降水量の影響等によりデータのばらつきが大きいため、令和3年5月、再度株分け栽培4年目の「春の粧」を用い、平均茎数を均等とした2試験群（12株／群、平均茎数16本）を設定し、採花の影響試験を行った。試験群は「無採花」「3本採花」とした。

(2) 栽培3年目及び4年目の連続採花の影響

シャクヤク根を収穫する栽培4年目単年だけでなく、その前年の栽培3年目と4年目に連続採花した場合の影響について検討した。調査前年の令和2年5月、株分け栽培3年目の「春の粧」8株を用い、6本ずつ採花し、栽培4年目の令和3年5月にさらに3本採花した。

3 令和4年度調査

(1) 4年目採花の影響及び栽培3年目及び4年目の連続採花の影響（再試験）

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「無採花」「3本採花」「6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「無採花」「3本採花」の条件を追加した（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）

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、10月に掘り上げ根の収量を調査し、乾燥調製した生薬中の有効成分を日本薬局方に準じてHPLCにより定量した。

	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	
薬用シャクヤク の生育		茎葉形成＝貯蔵養分の蓄積						新根発生			
	●	●				●			●		
	萌芽		開花			茎葉黄化			休眠		
植付け年									植付		
1～2年			摘蕾								
3年目			採花								
4年目			採花					収穫			

図1 薬用シャクヤク栽培暦

試験群	栽培3年目	栽培4年目
0-0本調査	無採花(n=12 平均茎数13本)	無採花(n=6 平均茎数17本)
0-3本調査		3本採花(n=6 平均茎数17本)
3-0本調査	3本採花(n=12 平均茎数13本)	無採花(n=6 平均茎数18本)
3-3本調査		3本採花(n=6 平均茎数18本)
6-0本調査	6本採花(n=12 平均茎数13本)	無採花(n=6 平均茎数13本)
6-3本調査		3本採花(n=6 平均茎数13本)



図2 令和4年度調査方法

結 果

1 令和2年度調査

(1) 栽培4年目採花の影響

「無採花」,「1本採花」,「3本採花」の生根収量の平均値を図3に示す。収量は「1本採花」,「3本採花」「無採花群」の順で多かったが有意差はなかった。また、有効成分であるペオニフロリン及びアルビフロリン含量にも有意差はなかった。

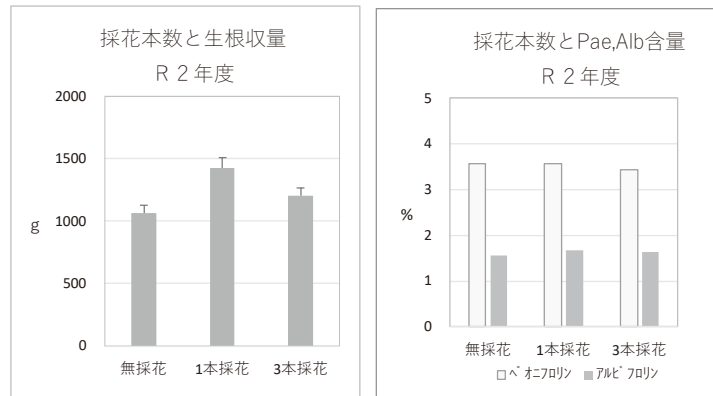


図3 令和2年度調査結果

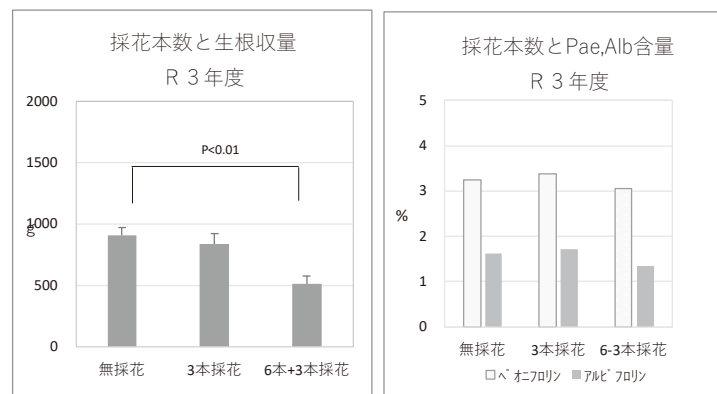


図4 令和3年度調査結果

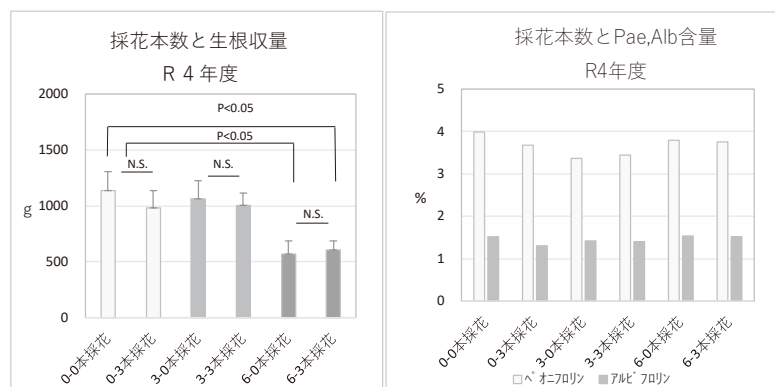


図5 令和4年度調査結果

2 令和3年度調査

(1) 栽培4年目採花の影響

令和3年度実施の栽培4年目株の3本採花による影響は、生根収量及び有効成分含量ともに見られなかった。一方、前年の栽培3年目に6本と4年目に3本と連続採花した場合は、採花しなかった群に比べて生根収量の減少がみられた。有効成分アルビフロリンについては連続採花群では減少傾向がみられたが有意差はなかった。

3 令和4年度調査

(1) 4年目採花の影響及び栽培3年目及び4年目の連続採花の影響（再試験）

令和4年度実施の栽培4年目3本採花は、生根収量及び有効成分含量に影響を与えなかった。また、栽培3年目に3本採花した群では4年目にさらに3本の採花を行った場合、行わなかった場合のどちらでも採花の影響は見られなかった。一方、栽培3年目に6本の採花を実施した群では4年目に3本の採花をしてもしなくても生根収量が有意に減少したが、有効成分含量への影響はなかった。

考 察

センターではこれまでに、「春の粧」とは別品種の4年以上栽培したシャクヤク株で切花試験を実施し、茎数を8本以上温存した採花は根収量等に影響を与えないことを報告^{3, 4)}していたが、ブランドシャクヤク「春の粧」で、実際に栽培4年目秋に掘り上げる根での採花の影響を確認することが必要であった。

その結果、3年間を通して、センター内では再現性のある結果が得られ、栽培3年目及び4年目それぞれ単年の3本までの採花では、生根収量に影響しないことが分かった。また、栽培3年目4年目に連続で3本ずつ採花した場合も同様であった。一方栽培3年目に6本、4年目に3本と連続で採花した場合及び3年目に6本採花後4年目は採花しなかった場合でも、生根収量が有意に減少した。有効成分含量については今回の採花条件において顕著な影響は見られていない。

令和4年度調査群は前年栽培3年目で茎数がすべての群で平均13本であったが、採花しなかったものは4年目に平均で茎数が17本、3本採花したものは平均で18本であったが、3年目に6本採花したものは、4年目の平均茎数が13本にとどまった。これは、前述の研究の「1株に8本の茎を残して採花」の条件を満たさなかったことが原因の一つであると推定される。切り花として出荷する場合は地際で茎を切り取る必要があり、それにより光合成ができる枝葉が減り、成長が妨げられる。センターは栽培農家への種苗提供の役割を担っていることから、センターでは栽培農家へ出荷後の比較的小さい苗を植える傾向にある。各農家の栽培方法や土壌等の違いにより生薬品質は同一にはならないと思われるが、比較的小苗を用いての今回の研究結果を今後の栽培農家での切花出荷の参考としていただきたい。

農家栽培の令和4、5年度産「春の粧」はようやく医薬品原料として出荷が始まったところである。栽培

農家数、栽培株数もまだまだ多くないが、最大の特徴である美しい花も楽しめる薬用シャクヤクのさらなる生産振興とブランド化推進のため、今後はこれらの成果を活用し、データを蓄積し、安定供給体制を確立していきたいと考えている。

文 献

- 1) 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 (2015)
- 2) 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: 富山シャクヤクのブランド化推進事業 これまでの歩みと成果, 富山県薬事総合研究開発センター年報, 50, 58-65 (2023)
- 3) 村上守一: 富山の薬草栽培, 和漢薬, 658 7-11 (2008);
- 4) 田村隆幸, 朱妹*, 白川愛扇*, 小松かつ子*, 吉松嘉代** (*富山大・和漢研, **医薬健栄研): 生薬及び切花の安定生産を目指したシャクヤク園芸品種の採花方法の検討, 日本生薬学会第63回年会富山要旨集, 216 (2016)

V 資 料

「令和5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 2023

小笠原 勝, 米田 哲也, 高山 信幸, 柚木 芳

Masaru OGASAWARA, Tetsuya YONEDA, Nobuyuki TAKAYAMA, Kaori YUNOKI

2021年に県内医薬品メーカーによるGMP違反が相次いで発覚して以降、本県医薬品産業への信頼が大きく損なわれている。本県における2022年の医薬品生産金額は前年に引き続き全国5位ではあったが、前年比2.0%減の6,078億円となり、3年連続の減少となった。信頼回復のためには、県内薬業界をあげて今まで以上に品質管理技術力の強化を進める必要がある。

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)・11)}。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5年度は、要望の多い試験項目を中心に、定量（HPLC法）、pH測定、水分測定（容量滴定法）、水分測定（電量滴定法）、確認（赤外吸収スペクトル測定法、KBr錠剤法）、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、ナフトピジルの定量（HPLC法）、L-アラニンのpH測定、グアヤコールスルホン酸カリウムの水分測定（容量滴定法）、葉酸の水分測定（電量滴定法）、L-トリプトファンの確認（IR法、KBr錠剤法）、アセタゾラミドの定量（UV法）とした（表1）。いずれも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）	試料A 日局ナフトピジル錠 (フリバスOD錠60 mg)	高速液体クロマトグラフ (カラムオープンは25℃設定 が可能であること)	30
原薬 試験	pH測定	試料B (L-アラニン)	pH計	37
	水分測定 (容量滴定法)	試料C (グアヤコールスルホン酸カリウム)	カールフィッシャー水分計 (容量滴定法, 直接滴定)	29
	水分測定 (電量滴定法)	試料D (葉酸)	カールフィッシャー水分計 (電量滴定法)	15
	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E (L-トリプトファン)	フーリエ変換赤外分光光度 計、錠剤成型器	30
	定量 (UV)	試料F (アセタゾラミド)	分光光度計	39

(2) スケジュール

令和5年5月から新型コロナウイルス感染症が5類感染症に変更されたが、参加者の負担減の観点から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5年10月16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5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6年3月15日に実施し、併せて外部講師による講習会（株堀場アドバンステクノ、「pH測定の基礎」）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

(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) 日局ナフトピジル錠の定量試験（HPLC）

今回、初めて口腔内速崩壊錠を取り上げた。試験結果は、参加30施設のうち、「疑わしい」と判定された施設が4施設認められた。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（以下、①及び②）は、全体の値と比較して含量値がやや低値であった。また、「疑わしい」と判定された別の2施設（以下、③及び④）は、全体の値と比較してやや高値であった（図1～3）。試料がやや溶けにくかったためか、 $n=3$ のバラつき（標準偏差）が大きい施設が認められた。

①の施設では、試料20錠の質量を精密に量る操作で、試料一個一個を精密に量り20個の合計で求めていたため、20錠をまとめて秤量した場合との秤量誤差が影響した可能性が考えられた。再試験では、この点及びメスアップなどの基本操作に留意して実施していただいた。②の施設では、試料溶液調製時のロスが原因である可能性が考えられた。具体的には、試料調製時、メスアップ前に転倒混和したことにより、試料溶液が蓋に付着

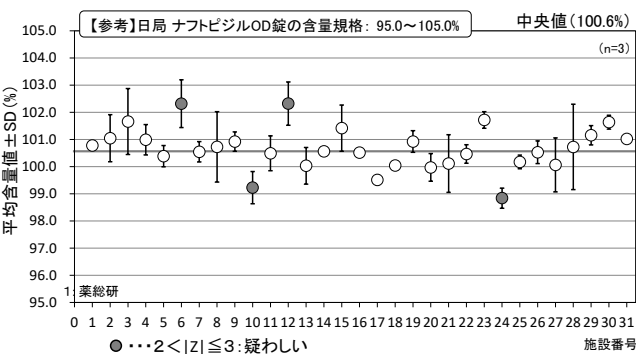


図1 日局ナフトピジルOD錠の定量試験（HPLC法）の報告値

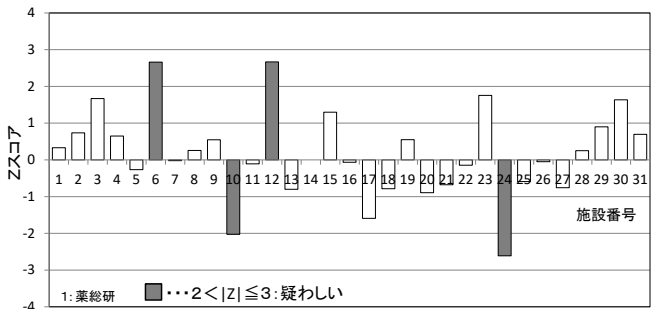


図2 日局ナフトピジルOD錠の定量試験（HPLC法）のZスコア



図3 日局ナフトピジルOD錠の定量試験（HPLC法）の評価結果

し、メスアップの際にロスした可能性が高いと考えられた。再試験では、この点を是正（左右振り混ぜに変更）して実施していただいた。③の施設では、標準溶液の調製及び試料の均一化操作に問題があった可能性が考えられた。再試験では、定量用標準品の溶解操作及び乳鉢を用いた試料の粉碎均一化操作に留意して実施していただいた。④の施設では、秤量操作に問題があった可能性が考えられた。再試験では、試料及び標準品の秤量操作を慎重に実施していただいた。上記の点に各々留意して再試験を実施していただいた結果、いずれも「満足」と判定される結果が得られた。

(2) L-アラニンのpH測定試験

参加37施設のうち、2施設（以下、①及び②）が棄却検定により外れ値（pH値が低値）と判定された。この2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（以下、③、④及び⑤）が「不満足」と判定された。疑わしいと判定された施設はなかった（図4～6）。

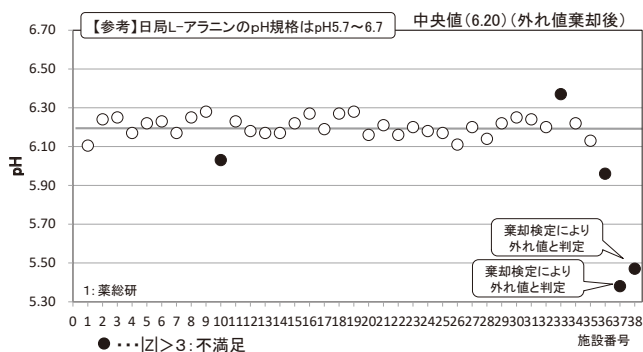


図4 L-アラニンのpH測定試験の報告値

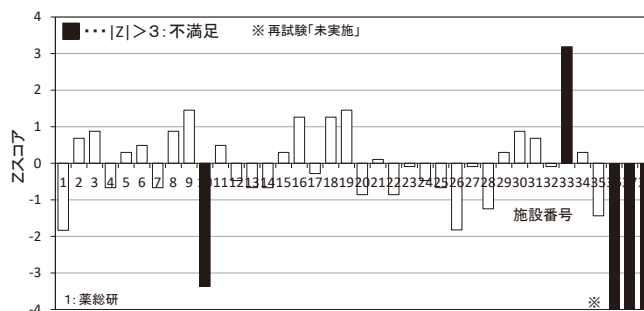


図5 L-アラニンのpH測定試験のZスコア



図6 L-アラニンのpH測定試験の評価結果

①の施設について原因調査を実施したところ、電極が試料溶液に十分に浸っていなかったことに因ると推定された。しかし、この点を踏まえて再試験を実施していただいたが、「疑わしい」との判定になった。そこで更に電極洗浄及び内部液交換を行い、再々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。原因は電極の汚れ、あるいは内部液の劣化と考えられた。②の施設については、試料溶液の攪拌有無の検討から電極の劣化の可能性が考えられた。具体的には、再試験時、試料溶液を攪拌するとpH値が低下していき安定化までに時間を要したが、攪拌しない状態ではすぐに安定した。このことから電極に軽度の劣化が生じていると推定した。再試験では「満足」と判定される結果が得られた。③の施設については、原因調査において内部液投入口の詰まりが認められたことから、このことが原因であると考えられた。再試験に際しては、電極洗浄及び内部液交換を予め実施いただいた。また、④の施設については、電極の汚れ及び校正後から試料測定までの時間が長すぎたことが原因と考えられた。上記の点を踏まえて再試験を実施していただいたところ、いずれも「満足」と判定される結果が得られた。なお、⑤の施設は、業務多忙のため再試験を実施できなかった。

今回、③の施設から、試料のpH値が攪拌操作により影響を受けたことについて問い合わせがあった。当該施設からは別途実施した測定データも提供されたことから、結果報告会の前にpH測定セミナーの講師から問い合わせ内容について予めコメントをいただいた。その結果、当該ケースでは電極の劣化が疑われることが判明した。この劣化状態は、標準液のような緩衝液では検出されないが、緩衝作用のない試料溶液では検出される程度の比較的軽度の劣化とのことであった。同様の事例は他の参加施設においても発生し得ると判断し、当該提供データ及びセミナー講師のコメントに加えて、当センターでの検証結果等を結果報告会にて参加施設間で情報共有した。

(3) グアヤコールスルホン酸カリウムの水分測定試験（容量滴定法）

令和3年6月告示の第18改正日本薬局方の水分測定において、「測定の適合性」に関する検証が追加され、さらに18ヵ月の猶予期間が終了したことから、各施設での対応状況の確認も踏まえ試験を実施した。参加29施設のうち1施設から測定の適合性の検証に関する問い合わせがあったが、他の施設からは問い合わせはなかった（当該施設は、その後、適合性の検証を問題なくクリアした）。参加施設から報告された検証結果にも問題は認められなかったことから、当該検証項目には十分に対応できていると考えられた。

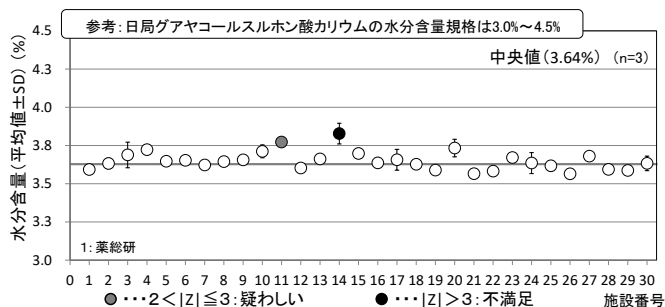


図7 グアヤコールスルホン酸カリウムの水分測定試験（容量滴定法）の報告値

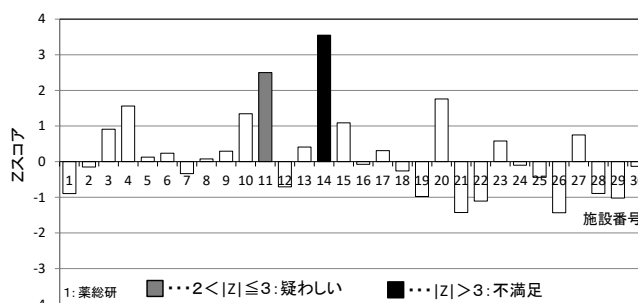


図8 グアヤコールスルホン酸カリウムの水分測定試験（容量滴定法）のZスコア

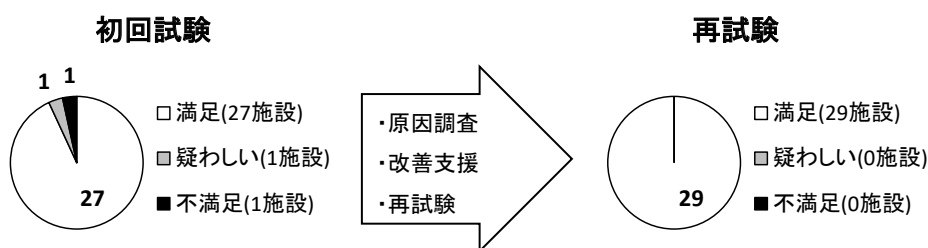


図9 グアヤコールスルホン酸カリウムの水分測定試験（容量滴定法）の評価結果

試料の水分測定試験の結果については、「疑わしい」と「不満足」が各1施設認められた（図7～9）。これら施設は、全体の値と比較していずれも水分含量値が高値であった。疑わしいと判定された施設については、再試験時、予めフラスコを洗浄するとともに試験室の湿度に留意して実施いただいたところ、「満足」と判定される結果が得られた。このことから、原因はフラスコの汚れ及び試験室の湿気と考えられた。不満足と判定された施設については、原因調査の結果、装置の不具合の可能性（ブランク値が不安定）が認められた。再試験において満足と判定される結果が得られたが、今後装置の点検を実施していただくようお願いした。

(4) 葉酸の水分測定試験（電量滴定法）

水分測定（容量滴定法）と同様に、水分測定（電量滴定法）においても「測定の適合性」に関する検証が追加されたことから、対応状況の把握も踏まえ同様に試験を実施した。その結果、参加した15施設から適合性の検証に関する問い合わせはなく、報告されたデータについても問題は認められなかった。このことから、当該検証項目には既に対応済みと考えられた。

試料の水分測定試験の結果については、1施設（以下、①）が棄却検定により外れ値（水分含量が高値）と判定された。この施設を除外した後、改めて統計解析を実施したところ、1施設（以下、②）が「不満足」、1施設が「疑わしい」（以下、③）と判定された。②の施設では全体の値と比較して水分含量値が高値であり、③の施設では低値であった（図10～12）。①の施設では、再試験時、装置内部を十分に洗浄するとともに未開封の試薬を用いて実施いただいたところ、「満足」と判定される結果が得られた。このことから、装置の汚れあるいは試薬の劣化が原因であると考えられた。②及び③の施設では業務多忙のため再試験を実施できなかったが、以下のとおり原因について考察いただいた。②の施設では、基本操作に問題はなかったが、試料が吸湿したために水分含量が高値となった。③の施設では、試料の溶け残りがあったために水分含量が低値となった。これら考えられる原因及び改善点を結果報告会にて参加施設間で情報共有した。

(5) L-トリプトファンの確認試験（IR、KB r 錠剤法）

試料のIRスペクトルのうち特徴的な2カ所の強度比を評価指標値として、報告されたデータを統計処理した。その結果、参加30施設のうち、「疑わしい」と「不満足」が各々1施設認められた（図13～15）。不満足と判定された施設では、スペクトル形状が高波数側に向けて曲がっていたことから、試料及びKB r の粉碎が不

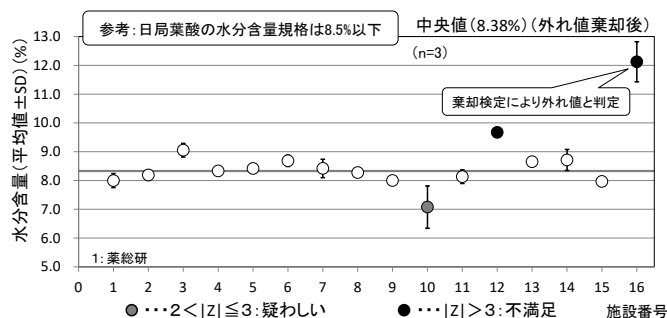


図10 葉酸の水分測定試験（電量滴定法）の報告値

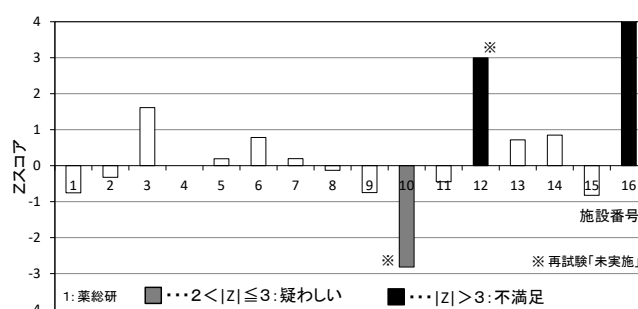


図11 葉酸の水分測定試験（電量滴定法）のZスコア

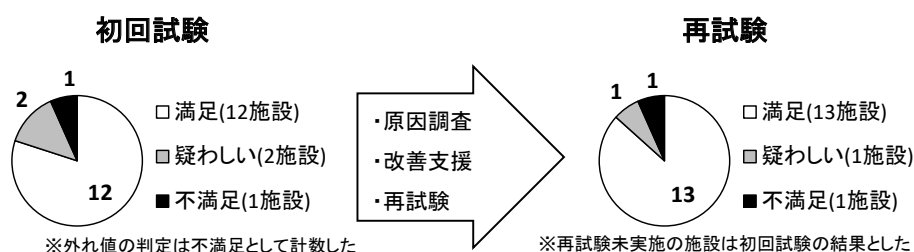


図12 葉酸の水分測定試験（電量滴定法）の評価結果

十分であると考えられた。この点を踏まえて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るとともに、スペクトル形状も改善した。疑わしいと判定された施設は、業務多忙により再試験を実施できなかったが、試料錠剤の作製過程で問題があった可能性について考察をいただいた。スペクトル形状の改善状況としては、透過率の規定上限を超えるケース（1件）、スペクトル形状が極端に曲がっているケース（2件）、全領域で透過率が低いケース（1件）であり、昨年度から改善していることを確認できた。また結果報告会では、バランスの良いスペクトルを得る上でのポイントとして、試料錠剤を作製する器具類にも留意が必要であることを当センターでの実施例も交えて示し参加施設間で情報共有した。

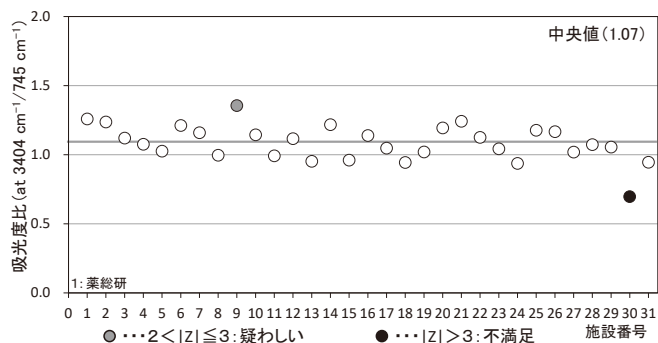


図13 L-トリプトファンの確認試験（IR, KBr 錠剤法）の報告値

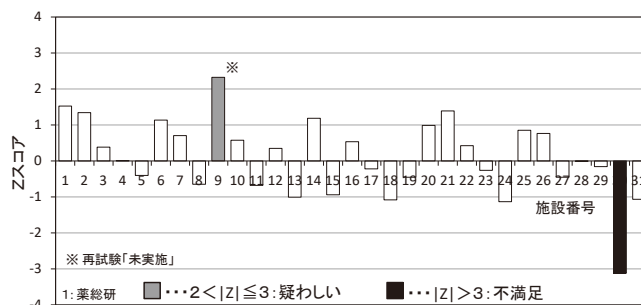


図14 L-トリプトファンの確認試験（IR, KBr 錠剤法）のZスコア



図15 L-トリプトファンの確認試験（IR, KBr 錠剤法）の評価結果

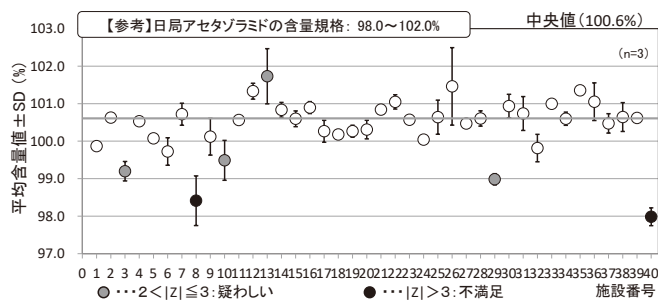


図16 アセタゾラミドの定量試験（UV法）の報告値

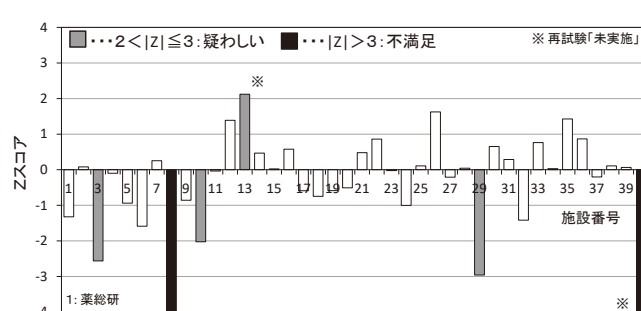


図17 アセタゾラミドの定量試験（UV法）のZスコア



図18 アセタゾラミドの定量試験（UV法）の評価結果

(6) アセタゾラミドの定量試験 (UV法)

参加39施設のうち、「疑わしい」が4施設 (以下, ①~④), 「不満足」が2施設 (以下, ⑤及び⑥) であった。疑わしいと判定された3施設 (①~③) 及び不満足と判定された2施設では, 全体の値と比較して含量値がいずれも低値であった。一方, ④の施設は, 含量値が高値であった (図16~18)。

原因調査の結果, ①の施設ではメスアップなど基本操作に問題があった可能性が考えられた。②の施設では, 試料の溶け残りがあった可能性, あるいはブランク測定と試料測定とで異なるセルを用いたことによるセル間誤差に起因している可能性が考えられた。③の施設では, 試料秤量時の静電気による秤量誤差の可能性が考えられた。上記の点を踏まえて再試験を実施していただいたところ, いずれも「満足」と判定される結果が得られた。一方, ⑥の施設では試料の秤量及び調製に留意して再試験を実施していただいたが, 「疑わしい」との判定になった。そこで再々試験を行うにあたり, 当該施設の担当者に試料調製操作や測定セルの汚れなどについて改めて原因調査を実施したが, 操作上の更なる是正点を見出せなかった。一方で再試験において疑わしいと判定されたものの, 全体の値からのズレは僅かであったことから, 当該担当者と相談の上, 再試験結果を最終結果とした。安易に試験を繰り返すのではなく, 是正点を明確にして行うことが重要であると判断し, 今回は上記の対応とした。当該参加施設には今後もUV定量試験に参加いただくことをお願いした。なお, ④及び⑤の施設については業務多忙により再試験は実施できなかったが, 以下のとおり考察いただいた。④の施設では, メスアップ時に加えた溶媒の温度差を原因とする体積誤差の可能性が考えられた。⑤の施設では, 試験担当者の経験が浅かったことから, 基本操作に問題があった可能性が考えられた。

今回の原因調査において, 全体の値から外れた原因として, ブランク測定と試料測定とで異なるセルを用いたことによるセル間誤差についての考察があった。セル間誤差をなくするためには, ブランクと試料は同一のセルで測定すべきであることから, 当該考察は参加施設に共通する留意点であると考えられた。当センターで検証実験を行い, その結果も踏まえて結果報告会にて情報共有した。

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94% (のべ180施設中170施設) であり, 前年度の98% (のべ164施設中161施設) よりもやや低値となった。原因は, pH測定試験において不満足の判定がやや多かったためと考える。不満足判定となった施設には原因を推定し報告いただいている。そこで, 報告された推定原因と再試験時の是正点が妥当であるのか, セミナー講師にコメントを求め, 一つ一つ考察した。セミナー講師からは, 推定原因の妥当性を支持するコメントがあった一方で, 原因とは考え難いとのコメントもあった。これらを結果報告会にて共有することで, 試験者に振り返りの機会を持っていただくとともに, 不満足判定となった原因と対処について参加施設全体で理解を深めることができた。また, 参加者からpH測定時の攪拌操作に関する疑問提示と資料データの提供があった。参加施設全体に共通する重要なポイントの例示であり, 測定値への攪拌操作の影響を考察する貴重な機会となった。

本事業ではこのようなミス事例や対処法の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。今年度は年明け1月1日に能登半島地震が発生した。本事業の継続が懸念されたが, 多くの施設が引き続き試験に取り組まれ, 試験操作の改善に向けて原因調査や再試験等にも積極的に参加いただいた。加えて, 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も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にあらためて感謝を申し上げるとともに, 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がるよう本事業に取り組んでいく。

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)
- 11) 小笠原勝, 米田哲也, 高山信幸, 「令和4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, 50, 51-57 (2023)

粘膜ワクチンアジュバントの研究開発事業報告

－ part 2: 新規粘膜アジュバント －

Progress and achievements of Mucosal Vaccine Adjuvant Project: part 2

相川 幸彦, 南谷 武春, 柳橋 努, 渡邊 康春, 小島 理恵子,
本田 裕恵, 柚木 芳, 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,
Kaori YUNOKI, Naoto KOBAYASHI, Akishi MORITA,
Chika HASEGAWA and Kiyoshi TAKATSU

1. はじめに

先稿に続き、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」の支援の下に、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」の成果について報告する(特願2023-057218「粘膜アジュバント」)は公開前のため、限られた情報となる点をご容赦下さい。

2. これまでの研究成果

経鼻ワクチンは、感染の重篤化防止に寄与する全身の免疫グロブリン(Ig)G抗体に加え、飛沫や空気感染の侵入口である鼻腔や気道、肺などの粘膜にIgA抗体を誘導することから、病原体の感染そのものも防御できる(図1)。しかしながら、経鼻ワクチンの投与部位となる鼻腔粘膜は粘液や繊毛運動など、物理的・化学的バリア機能により異物や病原体を排除し、免疫が誘導され難いことが開発において大きな課題となり、有用な経鼻ワクチンには、粘膜免疫を効率的に誘導できるアジュバントを併用することが極めて有効な手段となる。

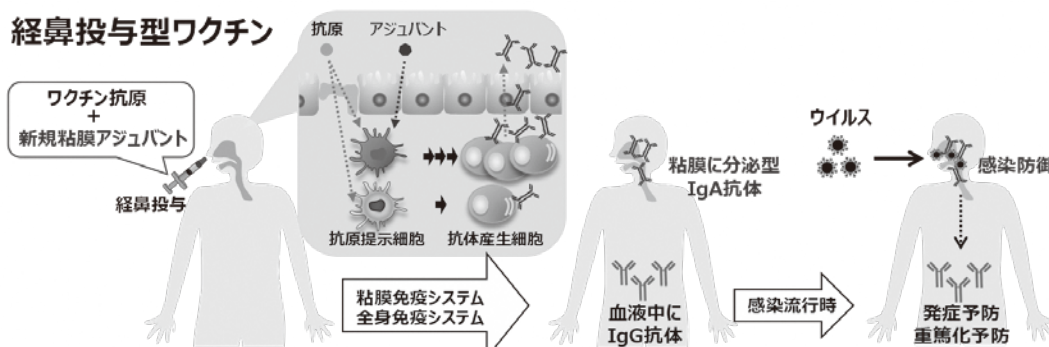


図1 経鼻投与型ワクチンの特長と粘膜アジュバントの役割

当センターでは、約600化合物を対象とした*in vitro*スクリーニングから研究を開始し、新規粘膜アジュバントとして選定した「化合物X」について実用化に向け、化合物、安全性、動態などについての情報収集を行ってきた(図2)。下記に有効性に関するデータを紹介します。

3. インフルエンザワクチンHA抗原を用いた粘膜アジュバント 化合物Xの経鼻投与におけるアジュバント効果

従来の注射型ワクチンの様にヘマグルチニン(HA)抗原のみを皮下投与したマウスでは、血清中の抗原特異的IgG抗体の誘導はみられたが、鼻腔洗浄液中に抗原特異的IgA抗体は検出されなかった。また、HA抗原のみを

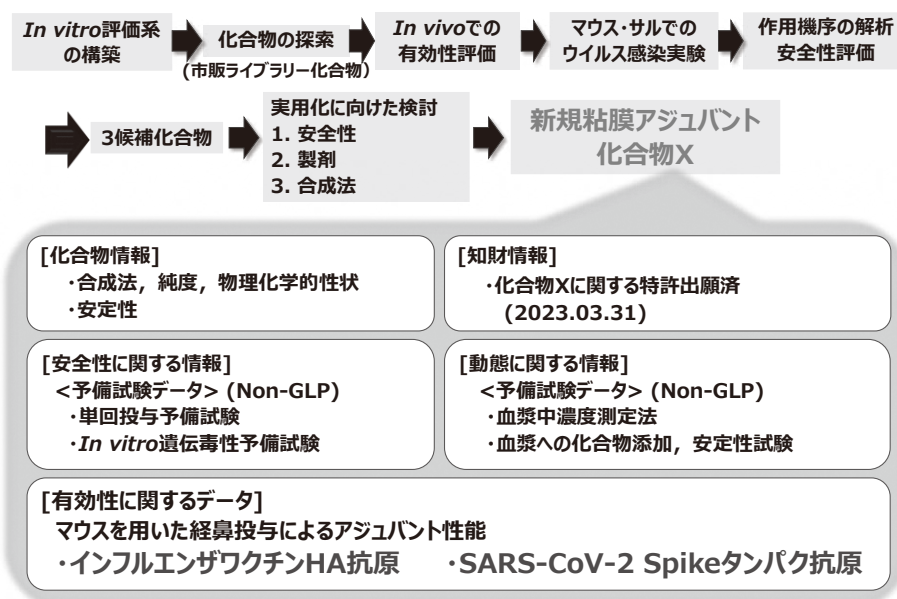


図2 開発の経緯

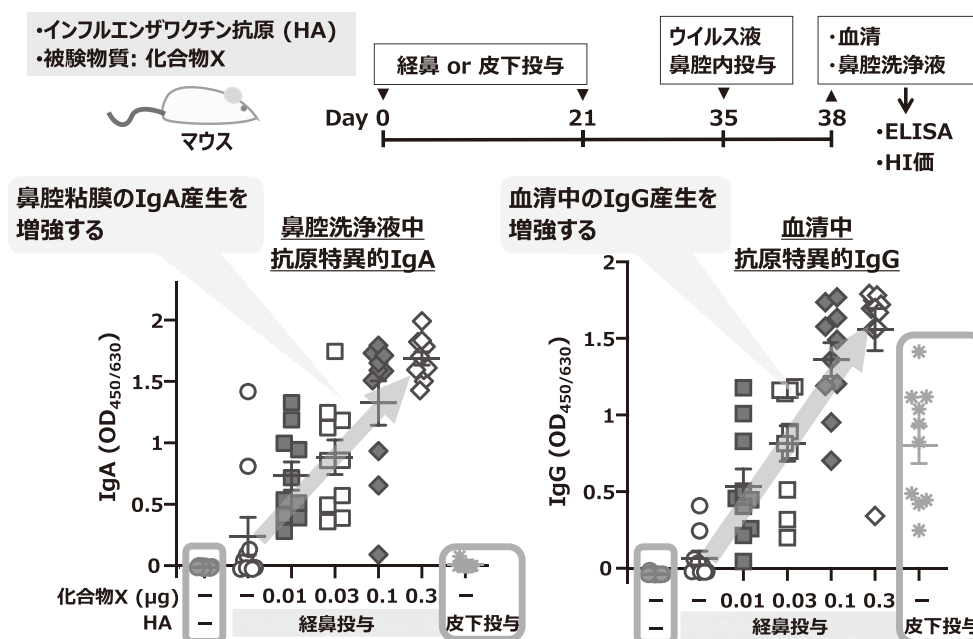


図3 マウスの鼻腔洗浄液中抗原特異的IgA抗体ならびに血清中抗原特異的IgG抗体

経鼻投与しただけでは, IgA抗体及びIgG抗体はほとんど誘導されなかった. これに対して, 化合物XをHA抗原と共に経鼻投与したマウスでは, 鼻腔洗浄液中の抗原特異的IgA抗体ならびに血清中の抗原特異的IgG抗体が化合物Xの用量に依存して増加した (図3).

更に, 血清中のHI価も併用した化合物Xの用量依存的に増加し, HA 0.1 µg + 化合物X 0.3 µgの経鼻投与では, HA抗原のみの皮下投与と同程度のHI価を示し, ヒトにおけるワクチン効果基準ではあるが, 欧州医薬品審査庁 (EMA) のインフルエンザワクチンの免疫原性評価基準をクリアしていた (図4).

2回目の経鼻ならびに皮下投与から2週間後のマウスの鼻腔内にインフルエンザウイルスを接種し, その3日後に鼻腔洗浄液を回収し, 感染ウイルス量をウイルス力価として測定した (図5). HA抗原のみ経鼻投与し

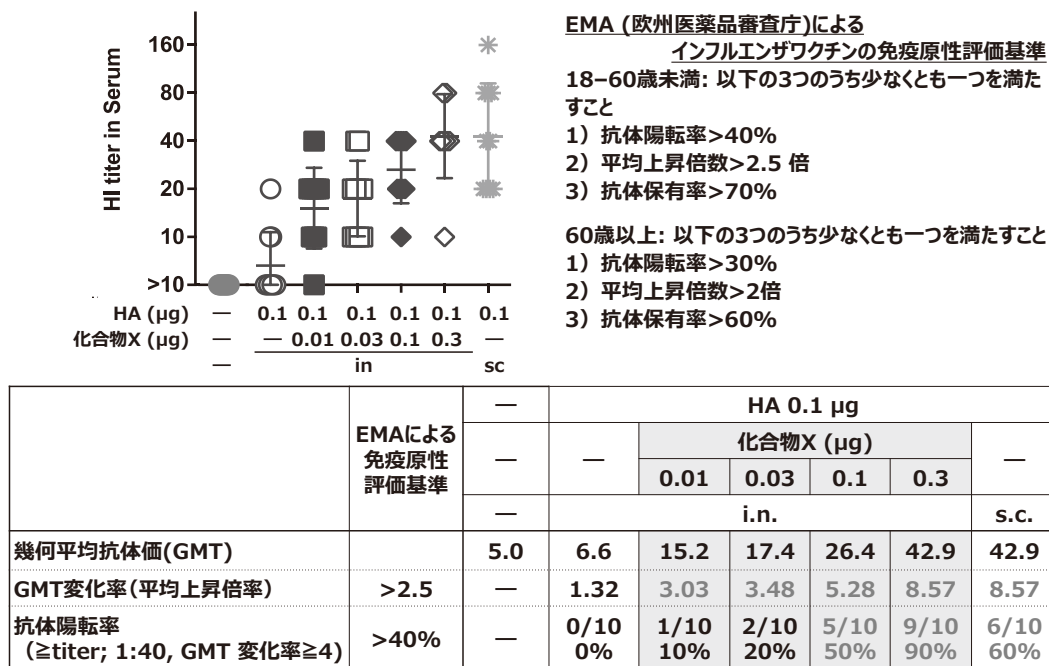


図4 マウスの血清HI価

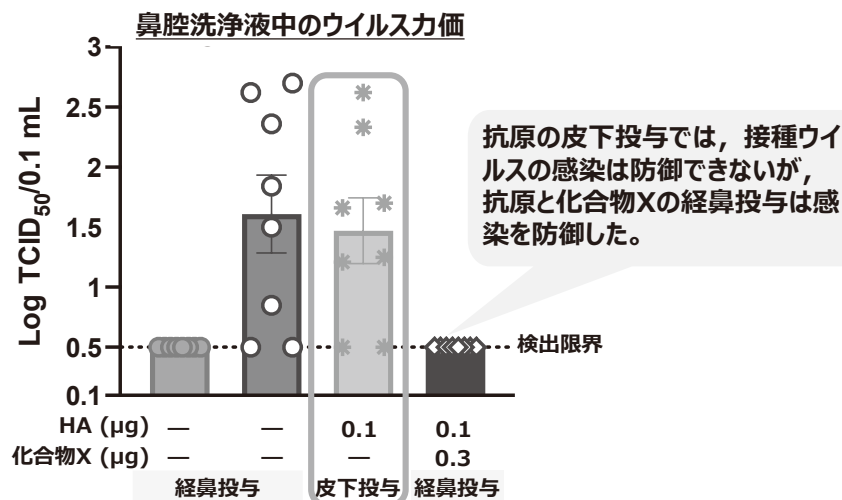


図5 マウスを用いたウイルス感染実験: 鼻腔洗浄液中のウイルス力価

た群ならびにHA抗原を皮下投与した群では鼻腔洗浄液のウイルス力価は高値となり、接種ウイルスの感染が認められた。これに対して、HA 0.1 μg+化合物X 0.3 μgの経鼻投与では、鼻腔洗浄液中にウイルスは検出されず、接種ウイルスの感染が完全に防御された。これらの結果から、経鼻投与により誘導される鼻腔粘膜の抗原特異的IgA抗体は、ウイルスの感染を防御することが確認できた。

4. 新型コロナウイルス SARS-CoV-2 Sタンパク質をワクチン抗原とした化合物Xの経鼻投与におけるアジュバント効果

粘膜アジュバントとしての性能とその利用拡大の可能性の確認として、インフルエンザワクチン以外での効

果を検証すべく、新型コロナ SARS-CoV-2 Sタンパク質を抗原として実験を行った。結果、SARS-CoV-2 Sタンパク質のみをマウスに経鼻投与しただけでは、抗原特異的IgA抗体ならびに抗原特異的IgG抗体の誘導はみられず、陽性対照としたSARS-CoV-2 Sタンパク質+水酸化アルミニウムゲル（Alum）の皮下投与では、血清中の抗原特異的IgG抗体が増加したが、鼻腔洗浄液中に抗原特異的IgA抗体は検出されなかった。これに対して、SARS-CoV-2 Sタンパク質+化合物X 0.3 μ gを経鼻投与したマウスでは、鼻腔粘膜の抗原特異的IgA抗体ならびに血清中の抗原特異的IgG抗体が増加し、IgG抗体は陽性対照を上回る誘導量であった。

こうした結果から、化合物Xは、様々な抗原においても粘膜アジュバント効果を発揮し、経鼻ワクチンの開発に有用であることが示唆された。

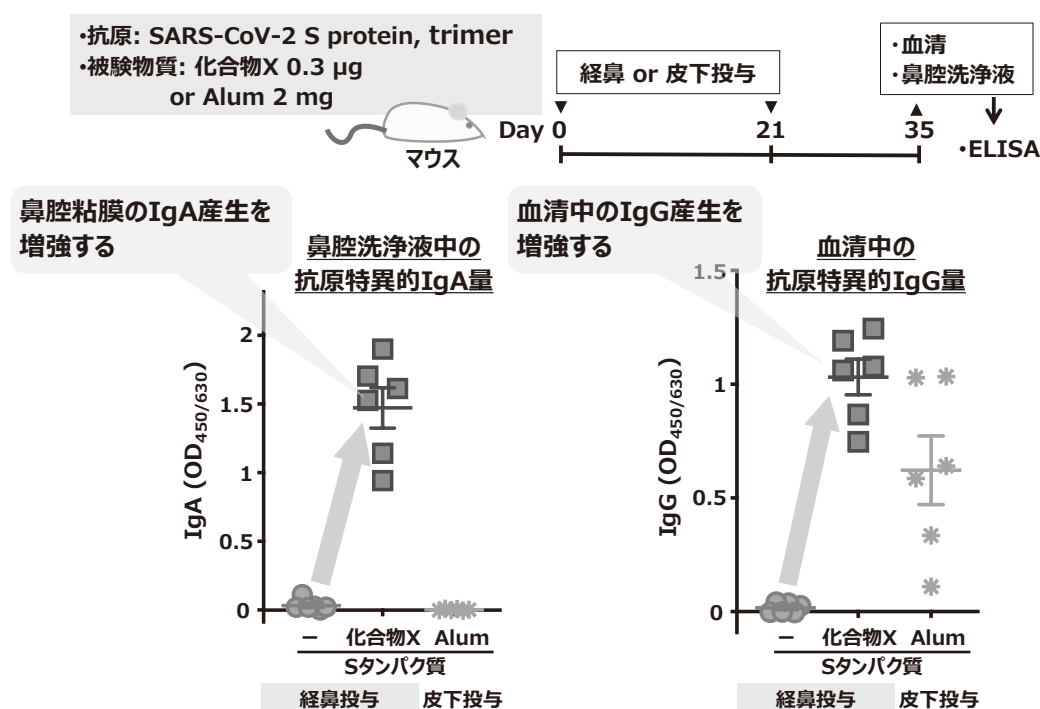


図6 SARS-CoV-2 Sタンパク質を抗原とした化合物Xの粘膜アジュバント効果

5. まとめ

本研究開発において粘膜アジュバントとして見出した化合物Xは、自然免疫を活性化するものであり、本アジュバントを用いる粘膜ワクチンは、粘膜上への分泌型IgA産生の誘導により、ウイルスまたは病原菌などの病原体による感染を防御し得ることが検証できた。抗原との組み合わせにより、様々な粘膜ワクチンを提供できる可能性を示した。また、新規粘膜アジュバントの使用により、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という点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に有効な経鼻投与型ワクチン用アジュバントとしての有用性を示し、社会実装に向け、企業による開発へと繋げたいと考えている。

Ⅵ 講演・学会発表など

1. 講演・学会等発表・誌上発表・共同研究論文

(学会等発表)

「富山県内医薬品製造業者の分析データ信頼性確保事業－医薬品産業の品質管理技術力向上を目指して－」

小笠原勝, 米田哲也, 高山信幸, 竹林憲司, 高津聖志

第63回北陸信越薬剤師大会及び第56回北陸信越薬剤師学術大会, 2023.10.9, 新潟市中央区及びオンライン

本事業は平成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試験検査の技術力の強化及び本県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。外部精度管理手法を活用して、参加企業間での試験検査技術力を比較検討した。具体的には、参加企業に同一の試料を配布し、同一の方法で試験を実施してもらい、その結果をとりまとめて解析した。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った。記録を確認できた平成25年度以降、毎年度4～7の試験項目に対して50社前後の参加があった。また1社で複数項目の試験に参加される場合が多いことから、延べ参加数は毎年度130～180社程度であった。不満足と判定されたケースは、平成25～27年度では全体の7%～9%とやや多かったが、その後は全体の2%～6%に減少した（令和3年度を除く）。原因調査・改善支援後の再試験では、ほぼすべてのケースにおいて満足と判定された。試験項目別では、HPLC定量、UV定量、及び水分測定は全体と類似の傾向を示した。一方、pH測定は実施年度により結果が異なった。なお、不満足の判定は、報告された値と全体の中央値との間に判定値よりも大きな差があることを意味するものであり、全ての参加企業の試験結果は、試験に用いた医薬品の規格値を十分に満たしていた。不満足と判定された主な原因は、多くの場合、基本操作における単純なミスと考えられた。本事業ではこのミス事例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。「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、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。今後も本県製薬企業の品質管理技術力の維持向上と医薬品産業の更なる発展に向けて取り組んでいくこととしている。【謝辞】本事業は一般社団法人富山県薬業連合会から協力依頼を受け実施した。

「富山県における実生産規模シャクヤク乾燥法の効率化に向けた検討」

田村隆幸, 高山信幸, 竹林憲司, 横田洋一, 小笠原勝, 東一彦, 渡会三千代

日本生薬学会 第69回年会, 2023.9.9 (宮城県仙台市)

【目的】富山県は多湿の日本海型気候で、自然乾燥するには不利であることから、県内で収穫されるシャクヤク *Paeonia lactiflora* (品種：梵天) の根は未乾燥で出荷されている。一方、これまでの研究¹⁾により、シャクヤクの園芸品種の中から薬効・成分・栽培の各評価で総合的に優れた品種として選定した「春の粧」は、実需者から乾燥品での出荷を求められた。そこで、「春の粧」を良質な生薬に乾燥できる体制整備のため、生産者が利用可能な乾燥機等を使用した乾燥法を実証し、さらに低コスト化及び効率化することを目的として乾燥試験を実施してきた^{2), 3)}。⁴⁾ 今回、新たな検討結果を中心に報告する。

【方法】株分けにより4年間栽培したシャクヤク品種「春の粧」の根を用い、3cmにカットする群とカットしない群を設定した。循環式平型乾燥機（大紀産業㈱製HK-200-3.3C）により下記の方法で乾燥した。下記④では乾燥時期の生薬品質への影響を確認するため、乾燥開始を12月及び1月とした。

①平成29年度：24時間ごとに30℃加熱送風と休止を繰り返す。

②令和元年度：7時間の30℃加熱送風、17時間の休止を繰り返す。

③令和2年度：無加温で連続送風する。

④令和3年度：無加温15日間連続送風の後、30℃加熱送風を4回実施。

得られた生薬中のペオニフロリン等をUPLCにより定量した。日本薬局方に規定される純度試験、乾燥減量、灰分及び酸不溶性灰分の各試験を実施した。生薬粉末の色彩を分光色差計で測定し、白色度を算出した。

【結果・考察】乾燥法①～④により得られた全ての生薬は日本薬局方の規格に適合し、粉末も良好な白色（白色度65以上）であった。乾燥法④は、乾燥法①と比較して灯油消費量が8割以上削減でき、コストと乾燥期間を総合的に評価すると、生産者が実施するには最適な乾燥法であると考えられた。

【文献】¹⁾ 川筋透ら、富山県薬事研究所年報, 43, 29-34 (2016)。

- 2) 田村隆幸ら, 富山県薬事研究所年報, 42, 33-38 (2015).
- 3) 田村隆幸ら, 富山県薬事総合研究開発センター年報, 46, 13-19 (2019).
- 4) 田村隆幸ら, 富山県薬事総合研究開発センター年報, 48, 19-30 (2021).

「非破壊分析機器を用いた薬用植物トウキの優良種子選別方法開発」

綾部朋佳, 北添達樹, 白畑辰弥, 古平栄一, 丸山卓郎, 河野徳昭, 渕野裕之,
山本和彦, 田村隆幸, 川原信夫, 吉松嘉代, 小林義典
日本生薬学会 第69回, 2023.9.10 (宮城県仙台市)

「富山県におけるハトムギ「つやかぜ」の薬用栽培に向けた品質確保に関する調査」

田村隆幸, 東一彦, 渡会三千代, 寺崎さち子, 大江勇, 松井勝弘, 高田明子, 高田祐輔, 谷口浩輝,
谷内政俊, 加藤晶子, 大渦直樹
薬用植物栽培研究会 第5回研究総会, 2023.12.2 (鳥取県鳥取市)

【目的】国内最大のハトムギ産地である富山県(令和4年度の県内生産量:448 t, 国内シェア:35%)では, 生薬ヨクイニンの生産を検討している. ハトムギのデンプンはモチ性であるが, 近縁種のジュズダマが有するウルチ性が優性遺伝するため, 交雑種子はウルチ性となる. このウルチ性ハトムギは, 第十八改正日本薬局方(JP18)で規定される確認試験で不適となるため, 薬用栽培においては混入を防止しなければならない. そこで本研究では, 国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構が開発したハトムギ新品種「つやかぜ」の薬用栽培を目指し, 以下の調査を実施した.

【方法】(調査①)ウルチ性ハトムギの混入リスクが高い地域の特定:従来品種の穀実を栽培地域別に収集(2019年:32地域, 2020年:24地域, 2021年:38地域)し, JP18確認試験によりウルチ性混入率を求め, 地域の偏りを検討した.

(調査②)県内ハトムギ産地における「つやかぜ」のモチ性維持栽培の実証:生産者圃場(約26×30 m, 面積:約7.8 a)において実生産と同様の方法で栽培(播種:2022年6月9日, 収穫:10月12日)し, 圃場内の33地点から得た穀実をサンプルとしてJP18確認試験を実施した(各300粒).

【結果及び考察】(調査①):3ヶ年で収集した全サンプルのうち約8割で5%未満の混入があったが, 特段高い地域はなく, 播種サンプルも同等の混入率であったことから, ウルチ性混入リスクの高い地域はないと考えられた.

(調査②):全てのサンプルが確認試験に適合し, 「つやかぜ」のモチ性を維持した栽培が可能であることを確認した. 圃場から約5 kmの地点ではジュズダマが自生し, また圃場を中心とした半径600 m内にはウルチ性混入源となる可能性のあるハトムギが3ヶ所で栽培されていたが, 「つやかぜ」のモチ性維持に影響を及ぼさなかった.

【謝辞】本研究は生研支援センター「イノベーション創出強化研究推進事業」(JPJ007097)の支援を受けて行った.

「シャクヤクのバイオナーサリーシステムにおける培養条件と馴化条件の改良」

山本和彦, 乾貴幸, 河野徳昭, 田村隆幸, 櫻井美希, 神保智一, 吉松嘉代
日本薬学会第144年会, 2024.3.29 (神奈川県横浜市)

「富山シャクヤクのブランド化推進事業」

渡会三千代

令和5年度 研究成果発表会 2024.2.27 薬事総合研究開発センター大会議室及びオンライン

富山県薬事総合研究開発センターでは, 薬効, 成分等の研究により, シャクヤク園芸品種の中から薬用としても利用価値が高い品種を選定, ブランド化を目指し栽培, 加工研究を続けてきた. これら成果を活用し, 令和5年6月に農家産「富山シャクヤク 春の粧」が製薬メーカーに初出荷された.

「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」

相川幸彦

令和5年度 研究成果発表会 2024.2.27 薬事総合研究開発センター大会議室及びオンライン

自然免疫に着目した先行研究で見出した複数のアジュバント候補化合物を基に, コンソーシアム事業において,

粘膜アジュバント化合物の探索とその実用化に向けた性能評価，安全性及び製剤学的検討，詳細な作用機序の解析を進め，粘膜アジュバントとして有効な合成化合物の発見に至る。

「富山シャクヤクのブランド化推進事業」

田村隆幸

令和5年度富山県試験研究機関研究員交流集会 2024.10.31 富山県富山市

これまでに研究資源として保存してきた230以上の切り花生産用のシャクヤク園芸品種の中から，根も薬用として高品質な品種を「富山シャクヤク」としてブランド化（差別化）することにより，県内産業の発展に貢献することを目的とする。薬効，成分及び栽培面で総合的に優れた品種を選定し，さらに栽培法，乾燥法及び切り花採取について検討を進めた。農家で栽培されたブランド品種「春の粧（よそおい）」は，令和5年6月に製薬会社への初出荷を果たした。

「連続生産方式による医薬品製造法の検討」

永井秀昌，沼田和也，神澤空流，若林未来，室瀬就博，庄野昌志，後藤仰，林裕人，田中司，岡田佳祐，前島敬一，小杉竜，田中智之，林陽一，本田裕恵，林正幸（薬事研究会製剤部会）

第25回富山県薬学会年会 2024.2.10（富山県富山市及びオンライン）

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。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り，これまでの製剤部会において検討を行ってきた。今回，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。

「質量分析計を用いた抗体医薬品の血中濃度測定法の検討」

南谷武春，本田裕恵，平川悠斗，井田健太，黒崎千栄，杉原裕美，田中悠一，新美晋一郎，間越祐貴，山川達也，柳橋努，小島理恵子，渡邊康春，相川幸彦

第25回富山県薬学会年会 2024.2.10（富山県富山市及びオンライン）

近年，感染症，がん，自己免疫疾患，神経変性疾患など，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。バイオ医薬品や後発医薬品であるバイオシミラーの開発においても，一般的な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，通常，酵素結合免疫吸着（ELISA）法等のリガンド結合（Ligand binding assay, LBA）法により測定される。しかしながら，LBA法では，それぞれの抗体の結合部位である可変領域に特異的に結合する，抗イディオタイプ抗体などの作製が必要となり，測定系の構築に時間がかかる点や，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挙げられる。このため近年，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，などの理由から，三連四重極質量分析計（LC-MS/MS）を用いた測定法の有用性が注目されている。

そこで，我々は，国立医薬品食品衛生研究所のグループから報告された論文を参考にLC-MS/MSを用いた抗体医薬品の血中濃度測定系の構築を検討した。代表的な抗体医薬品であるリツキシマブを試料として用い，マウス血清，およびヒト血清への添加混合物を用いて前処理条件，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，および測定条件を検討した。その結果，目標とした定量下限である1.0 $\mu\text{g/mL}$ を満たす検量線を作成することができた。次に，リツキシマブを投与したマウスの血中濃度の推移について調べた。その結果，LC-MS/MSでの測定結果は，ELISAでの測定と同様の傾向が認められ，LC-MS/MSによる測定の妥当性が示された。

「神経変性疾患原因遺伝子CHCHD2酵母オルソログの機能解析」

小島理恵子，田村康，高津聖志

第96回日本生化学会大会，2023.10.31（福岡県福岡市）

(誌上発表)

「第十八改正日本薬局方における元素不純物試験法の設定と評価」

高山信幸, 柚木芳, 高津聖志, PHARMSTAGE, Vol.23, No.9, 55-60 (2023)

医薬品規制調和国際会議 (ICH) にて制定された元素不純物ガイドライン(Q3D)を踏まえた管理規定が, 令和3年6月公示の第十八改正日本薬局方(以下, 「日局18」)に措置された。日局18では, 新たに通則34を設け日本薬局方収載の医薬品製剤については, ICH-Q3Dを踏まえた元素不純物管理を求めることになっている。抗炎症薬であるセレコキシブ錠を用い, 日局18の元素不純物試験法の分析手順に則った試験を実施した。マイクロ波分解装置及び誘導結合プラズマ質量分析計を用い, 試料調製法からICP-MS測定までの一連の試験における注意点について報告した。

(共同研究論文)

Dong YZ, Toume K, Zhu S, Shi Y, Tamura T, Yoshimatsu K, Komatsu K : Metabolomics analysis of peony root using NMR spectroscopy and impact of the preprocessing method for NMR data in multivariate analysis. *Journal of Natural Medicines*, 77 (4) :792-816 (2023)

Matsui K, Tamura T, Nishizawa K, Ohara-Takada A : Estimation of pollen dispersal distance in Job's tears (*Coix lacryma-jobi* L.) by using red leaf sheath as a morphological marker. *Breeding Science*, 73 (4) :408-414 (2023)

Genge MG, Roy Chowdhury S, Dohnálek V, Yunoki K, Hirashima T, Endo T, Doležal P, Mokranjac D.: Two domains of Tim50 coordinate translocation of proteins across the two mitochondrial membranes. *Life Sci Alliance*, 6 (12) :e202302122, 2023

Usui-Kawanishi F, Kani K, Karasawa T, Honda H, Takayama N, Takahashi M, Takatsu K, Nagai Y: Isoliquiritigenin inhibits NLRP3 inflammasome activation with CAPS mutations by suppressing caspase-1 activation and mutated NLRP3 aggregation. *Genes Cells*, 29 (5) :423-431 (2024)

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
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NLRP 3 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5年6月28日（水） オンライン 参加者60名
「GMP監査マニュアルの解説」
講師：富山大学薬学部 医薬品品質保証・評価学講座 客員教授
鳴瀬 諒子 先生
- (2) 令和6年2月27日（火） 創薬研究開発センター大会議室及びオンライン 参加者66名
「バイオ医薬品・バイオシミラーの品質安全性確保と最近の話題」
講師：国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部長
石井 明子 氏
- (3) 令和6年3月12日（火） パレプラン高志会館 嘉月の間 参加者44名
「Quality by Designに基づく製剤設計に有用な多変量解析技術」
講師：富山大学薬学部 製剤設計学講座 客員教授
大貫 義則 先生
- 「JMP®の製剤設計・製剤研究への活用」
SAS Institute Japan(株) JMPジャパン事業部
宮田 英明 先生
- 「固形製剤製造における連続生産技術の動向」
(株)パウレック 研究開発本部
長門 琢也 先生

2. 分析技術講習会

- (1) 「プロテオーム解析セミナー」
令和5年10月13日（金） 薬事総合研究開発センター大会議室 参加者9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5年10月17日（火） 薬事総合研究開発センター大会議室 参加者11名
株式会社島津製作所
- ② 令和5年10月18日（水） 薬事総合研究開発センター大会議室 参加者13名
株式会社島津製作所
- ③ 令和5年11月7日（火） 薬事総合研究開発センター大会議室 参加者6名
アジレント・テクノロジー株式会社
- ④ 令和5年11月8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
- ⑤ 令和5年11月9日（火） 薬事総合研究開発センター大会議室 参加者15名
日本ウォーターズ株式会社
- ⑥ 令和5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14名

日本ウォーターズ株式会社

- (3)「連続生産導入支援研修会」主催：(一社) 富山県薬業連合会
令和6年2月16日(金) パレブラン高志会館 参加者39名

(4)「分析技術講習会」

- ①令和5年8月25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
「ガスクロマトグラフの操作ポイントとメンテナンスに関する講習会」
株式会社島津製作所 参加者10名
- ②令和5年9月29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
「密度測定法と振動式密度計の仕組み」京都電子工業株式会社 参加者13名
- ③令和5年10月24日(火) 薬事総合研究開発センター中会議室
「実習形式で学ぶ分析時のデータインテグリティ対応」
アジレント・テクノロジー株式会社 参加者12名
- ④令和5年12月6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
「日局における質量測定要件の改正の動向と対応案」
ザルトリウス・ジャパン株式会社 参加者88名

(5)「半固形製剤技術実習」

- 令和6年3月6日(水) 薬事総合研究開発センター大会議室 参加者7名
ニッコールグループ 日光ケミカルズ株式会社

(6)「ヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞の基本性能および消化管吸収モデル等への活用」

- 令和5年12月22日(金) 薬事総合研究開発センター大会議室 参加者15名
富士フイルム株式会社

3. 開放試験室、試験機器の利用

件数	415件
時間数	2,113時間
試験機器の利用	513件

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

4. 製剤機器の利用

件数	541件
時間数	1,632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	169件
製剤（方法，操作，機械等）に関すること	165件

6. 講習会等

開催日	事業名・依頼先	場 所	演 題 等	担 当
4/13, 17, 18	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
6/21	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
5/18, 19, 22, 23, 24	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
5/24,31	「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
6/13, 20, 27 7/4, 11, 18	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
6/8, 15, 29 7/6, 13, 20	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
8/2	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
8/3	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
8/26	次世代スーパーエンジニア養成コース 製剤工学特論	富山大学五福キャンパス	「内服固形製剤の製剤試験法」	永井秀昌
9/4	ネクストファーマ・エンジニア養成コース	WEB配信	富山のくすり（行政編）	長谷川千佳
9/5	ネクストファーマ・エンジニア養成コース	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
9/5	ネクストファーマ・エンジニア養成コース	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
9/4～10/31	ネクストファーマ・エンジニア養成コース	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
9/4～10/31	ネクストファーマ・エンジニア養成コース	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
10/6	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

10/10, 11, 17, 19	富山大学薬学部創薬科学科 3年生製剤実習	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
11/14, 15, 16	富山大学薬学部創薬科学科 2年生製剤実習	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
12/22, 1/5, 26, 2/2	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
12/8, 12, 13, 14	「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

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	6件
栽培者に対する現地指導	47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	10 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	469 株	350円／株
シャクヤク（その他）	苗	90 株	650円／株
シャクヤクポット苗	苗	746 株	500円／株
キハダ苗	苗	2 株	150円／株
アマチャ苗	苗	1 株	150円／株
トウキ	種子	0.8 リットル	4,500円／ リットル
トウキ	苗	25,710本	7円／本
ミシマサイコ	種子	1.1 リットル	5,000円／ リットル

3. 薬草教室

開催日	テ ー マ	参加人員	場 所
10/1	野外で薬草を観察する会	23名	立山町「グリーンパーク吉峰周辺」
11/30	客員研究員による薬用植物講演会	20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
4/19	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 宮崎有弘
4/19	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	宮崎有弘 東一彦
5/13	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
6/3, 9/2	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
6/4	石川漢方談話会	薬用植物指導センター	富山シャクヤクのブラン ド化の取組み	田村隆幸
6/6	古三老人会	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
7/11	商工企画課	県立富山北部高校	きらめきエンジニア授業	渡会三千代
7/21	一番町和老会	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
7/26	JICA訪問	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 宮崎有弘 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5年度薬用作物生産 拡大研修会	渡会三千代 宮崎有弘 田村隆幸
8/24	2023PMDA-ATC 漢方 セミナー	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 宮崎有弘 田村隆幸
10/11	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	宮崎有弘 田村隆幸
10/18	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	宮崎有弘 東一彦
11/2	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
11/9	薬用作物産地支援 協議会	群馬県（高崎白銀ビル）	富山県における薬用作物 の栽培支援体制	田村隆幸
12/6	薬用作物産地支援 協議会	長野県（松本商工会議所）	富山県におけるシャクヤ ク栽培の実際	田村隆幸
1/9	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 宮崎有弘 田村隆幸
2/21	生産農家	薬用植物指導センター	トウキ湯もみ研修会	宮崎有弘 田村隆幸

5. 生薬調製機械の利用

件 数	6 件
時 間 数	40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	353	9,936	74	20	63	81	180	161	30	31	54	68	11,051
団体 見学者	18 (2)	96 (9)	105 (6)	64 (6)	59 (3)	6 (4)	9 (2)	29 (3)	0 (0)	14 (1)	3 (2)	0 (0)	403 (38)
合 計													11,454

()：団体数

7. 相 談

相 談 項 目	件 数	備 考
種子、苗の供給、注文	157	希望者数：150名
育苗、追肥、病虫害対策、肥培管理（各論）	211	栽培農家への指導
薬用植物の栽培方法（総論）	8	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	16	見学者らの質問
薬用植物の調製加工、掘り取り、出荷法	3	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	6	
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）	6	
合 計	407	

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	22品目
試験項目数	22項目

内訳

検体品目	検体数
医療用医薬品	20
一般用医薬品	2
計	22

試験項目

試験項目	項目数
定量試験	2
溶出試験	20
計	22

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 9 品目（アルツハイマー型認知症治療剤）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：ウルソデオキシコール酸錠：定量法（HPLC法）

同 上 ：製剤均一性試験（HPLC法）

Ⅸ 審 査

地方承認品目	審査件数
計	23 (53)

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

和漢生薬 福田商店

代表 福田 浩三 先生

令和5年11月30日

講演（演題：「薬用作物栽培の現状と取り組み」）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5年10月25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ったとき，又は依頼された試験等ができなかったときは，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6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、試験等を行つ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
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
真空凍結乾燥機		2,130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		1,060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		600円
多機能型粉体物性測定器		1,250円
錠剤硬度計	1 台につき 1 時間	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		1,890円
リアルタイムPCR装置		1,070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
遠心濃縮機		540円
マイクロ天秤		220円
セミマイクロ天秤		150円
倒立型ルーチン顕微鏡		150円

セミドライプロット装置	1 台につき 1 時間	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。

(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

- 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

様式第1号(第2条関係)

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
	年	月	日	時	分まで		
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

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、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5年度 富山県薬事総合研究開発センター年報（第51号）」をお届けいたします。

さて、令和5年5月から新型コロナウイルス感染症の位置づけが5類感染症に移行し、感染症拡大防止に留意しつつも対面での会議や講習会が実施可能となりました。薬事総合研究開発センターにおいても例年開催しております様々な実習や講義に多数の参加をいただき、また多くの皆様に各種機器をご利用いただきました。

また、当センターの研究成果を製薬企業等の皆様、県民の方々に広くご紹介するため、毎年11月頃に研究成果発表会を開催しています。皆様にはこの機会に会場となります当センターに足をお運びいただき、ご参加いただきますようお願いいたします。

なお、薬事総合研究開発センターの取り組みなどについて、県のホームページでご紹介しています。こちらをご覧ください。

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。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いました皆様にこの場をお借りして心から感謝申し上げます。

浅井 直子

委員長	浅井 直子
副委員長	小笠原 勝
委員	長谷川 千佳
	狩野 佳永子
	小島 理恵子
	永井 秀昌
	柚木 芳
	田村 隆幸

富山県薬事総合研究開発センター年報

令和 5 年度
2024年 8 月30日

発 行 者 富山県薬事総合研究開発センター
所長 合 田 幸 広

〒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