

## 平成26年度富山県薬事研究所研究課題外部評価結果について

薬事研究所では、平成16年度から「薬事研究所研究評価実施要領」に基づき、重要な研究課題について、評価の客観性・透明性を確保するため、外部の専門家からなる外部評価委員会を開催しています。

平成26年度に、外部評価委員会に諮った研究課題の評価結果等は次のとおりです。

1 開催日時 平成26年10月29日(水) 12:50~15:40

2 開催場所 射水市小杉文化ホール(ラポール) 研修室

3 外部評価委員(○:委員長 五十音順)

委員名	役 職
牛島 豊彦	東亜薬品㈱執行役員 生産本部 西本郷工場 品質管理部長
○倉石 泰	富山大学大学院医学薬学研究部
合田 幸広	国立医薬品食品衛生研究所薬品部長
須田 貴司	金沢大学がん進展制御研究所 教授
松井 竹史	テイカ製薬㈱ 代表取締役社長

4 評価方法

薬事研究所研究評価実施要領に基づき、各委員には、評価区分ごとに定められた個別評価項目の評価結果を踏まえ、総合評価を5段階で評価していただき、その平均点から総合評価を決定しました。

### <個別評価項目>

評価区分	評 価 項 目
事前評価	必要性、新規性・創造性、目標達成の可能性、研究内容(計画・方法)の妥当性、有用性(期待される効果)
評価基準	a: 極めて高い(極めて適切である) b: 高い(適切である) c: ある(概ね適切である) d: 低い(改善の余地がある) e: 極めて低い(全面的な見直しを要する)

### <総合評価>

評価区分	評 価
事前評価	A: 計画どおり実施可 B: 一部修正して計画どおり実施 C: 修正して実施 D: 実施不可
評価基準	A: 平均点が4点以上の場合 B: 平均点が3点以上4点未満の場合 C: 平均点が2点以上3点未満の場合 D: 平均点が2点未満の場合

## 5 評価結果

今年度は、次の研究課題について外部評価を行いました。

詳細につきましては、各個票をご覧ください。

番号	評価区分	研究課題	総合評価
1	事前	ワクチン用新規アジュバント開発のための基盤研究プロジェクト －B型インフルエンザに対する検討－	A
2	事前	バイオ医薬品製剤研究 －ワクチン及びアジュバントの薬効発現増強に向けた製剤化技術に関する研究－	B
3	事前	経口服用が可能な低粘性水溶性β-グルカン抗がん剤の開発 －動物実験による低粘性水溶性β-グルカンの抗がん作用の評価－	B
4	中間	ベツリン誘導体のがん免疫抑制解除作用に基づく創薬研究	A
5	中間	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に向けて－	A

## 6 今後の対応

事前評価で、総合評価がBとなった番号2及び3の研究課題について、次のとおり対応いたします。

### <番号2>

- ・ アジュバントを配合した経鼻ワクチンの投与剤形に関しては、液剤を中心に検討してまいります。また、粉剤については液剤にない長所（ワクチンの安定化など）も有していることから、合わせて検討したいと考えています。
- ・ 粘稠剤の効果に関しては、最初にマウスを用いた評価を実施いたしますが、他の研究機関、企業の協力も得ながらサル及びヒトでの有用性の検証へと進めたいと考えています。
- ・ 抗原（ワクチンなど）の微細化に関しては、同技術の情報、経験を有する県内製薬企業の協力も得ながら実施したいと考えています。
- ・ 経鼻投与に用いるデバイスについては、既存のデバイスを用いる方向で考えています。なお、種々改良などが必要な場合は、県内製薬企業、医療用容器メーカーの協力も得ながら取り組むたいと考えています。

### <番号3>

- ・ レンチナンはマウスへの経口投与で抗腫瘍効果が認められません。その原因としては、レンチナンが高分子であり腸管での吸収率が低いことが挙げられています。低粘性水溶性β-グルカンは、レンチナン等の既存のβ-グルカンに比べ低分子化されていることから、経口投与による腸管免疫系の活性化及び抗腫瘍効果を発揮する可能性が十分に期待されると考えております。この点において、レンチナンとの差別化を視野に入れ、今後マウスへ経口投与した際の抗腫瘍効果について検討してまいります。
- ・ 本研究で使用する低粘性水溶性β-グルカンの安全性については、共同研究者と協力し、検討してまいります。
- ・ 低粘性水溶性β-グルカンと他の食品成分についての自然免疫の活性化については、今後十分に検討してまいります。
- ・ 近年、β-グルカンに腸内細菌叢の改善効果、経鼻投与型ワクチンアジュバントのキャリアーとしての効果等の報告がされております。今後、抗腫瘍効果のみにとらわれずに用途を検討してまいります。

- ・ 医薬品以外の健康食品や特定保健用食品への応用も考慮した研究についても、当所の使命の一環である県民の保健衛生の維持向上に貢献するとの趣旨に適合すると考えております。

また、上記以外の研究課題に対していただいた意見を今後の研究に活かし、研究目的の達成に向けて努力していきたいと考えております。

## 平成26年度 研究課題外部評価報告書(事前)

研究課題	ワクチン用新規アジュバント開発のための基盤研究プロジェクト -B型インフルエンザに対する検討-					
研究期間	平成26～27年度(全体プロジェクトは平成26～28年度)					
研究概要	<p>「ワクチン用新規アジュバント開発のための基盤研究プロジェクト」は、ワクチンメーカーと共同で、自然抗体およびTLRなど自然免疫に着目し、粘膜投与型ワクチンによる分泌型IgA抗体の産生を増強する新規アジュバントを開発することを目的としている。</p> <p>これまでの研究において、9つの免疫評価系で<i>in vitro</i>のスクリーニングを行い、自然抗体産生を増強あるいは自然免疫系を活性化するアジュバント候補物質7つを見出した。また、これらの化合物についてインフルエンザ不活化ワクチン(HA抗原)との経鼻投与により<i>in vivo</i>での有効性を評価してきた。これらの成果を踏まえ、今後は、候補化合物について、新規アジュバントの開発につなげるため、動物を用いたインフルエンザウイルス感染実験による有用性の検討と、抗体産生に関わる詳細な作用機序の解析等の研究を実施する。</p> <p>このうち、本研究では、ヒト(特に小児において)で抗体が誘導されにくいといわれるB型HA抗原について、これまで見出したアジュバント候補化合物の有用性を検討する。</p>					
評価項目	必要性	新規性・創造性	目標達成の可能性	研究内容の妥当性	有用性	総合評価
評価結果	a4b1	a4c1	a1b2c2	a1b4	a2b2c1	4.2
委員コメント	<ul style="list-style-type: none"> <li>・研究の目的、必要性については理解できる。(2人)</li> <li>・本研究により有効なアジュバントが見出されることで、抗原量が少なくて効果が得られることから何れ必要な研究であると考える。</li> <li>・経鼻のB型インフルエンザへの適用は新しい研究である。</li> <li>・B型インフルエンザについての知見が得られれば早期に論文化すべき(評価系も含めて)である。(2人)</li> <li>・実用性の高いインフルエンザワクチンで新規アジュバントの効果を実証する試みで必要性の高い研究である。(2人)</li> <li>・研究の新規性については、化合物レベルでの結果が出てから判断できると考える。</li> <li>・IgEレベルに影響しないことの確認が必要であると考える。</li> <li>・アジュバント候補物質7個は決定されているので、今後の研究計画が促進されることが期待される。</li> <li>・ヒト(細胞)を対象とした研究を早期に実施する方が良いと考える。(3人)</li> <li>・研究としての新規性・創造性の最も重要な点は、薬事研究所で発見した物質でワクチン効果の増強効果を検証する点であると考える。</li> <li>・経鼻投与時の鼻の状態をいかに均一にして評価するかが課題と考える。</li> <li>・アジュバントの作用機序の解明が必要である。</li> <li>・B型インフルエンザ用のアジュバント候補を多く見つけ、組み合わせの結果として有用なものが見出され、研究成果があがる事を期待する。</li> </ul>					

## 平成26年度 研究課題外部評価報告書(事前)

研究課題	バイオ医薬品製剤研究 -ワクチン及びアジュバントの薬効発現増強に向けた製剤化に関する研究-					
研究期間	平成26～28年度					
研究概要	当所で開催している「ワクチン用新規アジュバント開発のための基盤研究プロジェクト」で研究してきたインフルエンザワクチン及びアジュバントを例として、有効な配合剤の組み合わせ及び投与方法などを研究し、経鼻投与時の薬効増強のための製剤技術の向上を図る。					
評価項目	必要性	新規性・創造性	目標達成の可能性	研究内容の妥当性	有用性	総合評価
評価結果	a1b4	b3c2	a2b1c2	b2c3	b4c1	3.8
委員コメント	<ul style="list-style-type: none"> <li>・粘膜アジュバントの効果増強につながりうる研究であり、必要性が高い。</li> <li>・経鼻ワクチンのためには、製剤化技術の開発も必須の研究である。</li> <li>・剤形の研究方向として、液剤、固形剤の両方を目指すのは、難しいと思われる。</li> <li>・剤形として、液剤か粉剤か選択は早め実施すべきである。</li> <li>・当面は、インフルエンザワクチンを対象とした研究であることは理解したが、他の吸収を目的とした製剤では戦略は異なるか検討すべき。</li> <li>・粘稠剤によるワクチン滞留効果を画像解析で数値化する試みは興味深い研究である。</li> <li>・粘稠性と滞留効果の解析には、マウスを用いた実験よりもヒト鼻腔の型を用いた方が良いのではないか。</li> <li>・研究期間は、もう少し短縮して実施できるのではないか。</li> <li>・蛋白分解酵素耐性に関してはマウスでもよいが、粘稠性の研究については、マウスを用いた研究ではヒトに有効なデータを得ることは難しいのではないか。</li> <li>・動物とヒトでは、主薬と添加剤の比率が異なることから最終製剤に至るには種々の課題があると思われる。</li> <li>・抗原の微細化について、標準化されていることをどの様に測定するかについて課題がある。</li> <li>・アジュバントと考えてよいものの粘膜吸収を高める条件として、次の項目を評価する必要がある。1粒子径(例えば適当な粒子径)、2界面活性剤(表面変化)</li> <li>・経鼻投与の場合は、粘膜の湿度により滞留性が変化すると考えられる。</li> <li>・投与方法として、デバイスを検討する必要がある。</li> <li>・早くヒトに近い形での実験を実施することが必要である。(投与量、賦形剤など)</li> <li>・実験としては興味深いですが、実際の医薬品(ワクチン)の評価系での実験は何時ごろ実施するのか。</li> </ul>					

## 平成26年度 研究課題外部評価報告書(事前)

研究課題	経口服用が可能な低粘性水溶性β-グルカン抗がん剤の開発 -動物実験による低粘性水溶性β-グルカンの抗がん作用の評価-					
研究期間	平成25～27年度					
研究概要	経口服用が可能な低粘性水溶性β-グルカンの抗がん剤の開発するため、マウスを用いて抗がん作用を評価する。					
評価項目	必要性	新規性・ 創造性	目標達成の 可能性	研究内容の 妥当性	有用性	総合評価
評価結果	c5	c5	a1b2c1d1	a1c4	c5	3.2
委員コメント	<ul style="list-style-type: none"> <li>・抗がん剤として開発する場合は、必要性についての説明がさらに必要である。</li> <li>・低粘性及び水溶性を特徴とする場合の説明が必要である。</li> <li>・類似薬であるレンチナンよりも有用性や安全性が高いということでなければ、必要性が高い研究とはいえない。(2人)</li> <li>・当該β-グルカンを抗がん剤として開発することを最終目的とするならば、類似薬であるレンチナンとの徹底した作用比較を行い、優位性についてまず示す必要がある。</li> <li>・類似薬であるレンチナンとの差別化のデータを取る事が重要である。</li> <li>・低粘性・水溶性β-グルカンと既存のβ-グルカンの物性の差で免疫活性化作用に差異があるかについての説明が必要である。</li> <li>・メカニズムの研究としては、妥当である。</li> <li>・用途について再検討が必要である。</li> <li>・水溶性新規β-グルカンがレンチナンなどの既存のβ-グルカンに比べどれほど有効かという点に焦点をあてた方がよい。</li> <li>・研究の結果は、すべて予想された結果と考えられる。</li> <li>・カビ(有害菌の可能性があり)由来のものと考えられるが、その場合の安全性の担保が重要となる。</li> <li>・自然免疫を高める食品(メカブ、フコイダン、アガリクス及びブロッコリーなど)は多数あり、その効果を競っている。その中で、抜きん出た効果が認められることを期待する。</li> <li>・健康食品への開発も視野に入れる場合、薬事研究所の研究テーマとしての妥当性に問題があるのではないか。</li> </ul>					

## 平成26年度 研究課題外部評価報告書(中間)

研究課題	ベツリン誘導体のがん免疫抑制解除作用に基づく創薬研究			
研究期間	平成20年度～27年度			
研究概要	<p>がん免疫療法の治療効果を増強するためには、がん細胞から分泌される免疫抑制因子の作用を阻害することが必要とされている。これまでに、白樺成分ベツリンが免疫抑制因子の活性を阻害することを見出すとともに、作用機序の一端を明らかにした。</p> <p>また、昨年度「担がんマウスモデルでの有効性の評価、作用メカニズムの解析、及び誘導体の開発を進めてきた。その結果、ベツリンはメラノーマ等を皮下移植したマウスモデルにおいて、抗がん剤＋免疫賦活剤の2者併用による抗腫瘍効果を有意に増強すること、および、作用メカニズムの一部に免疫賦活剤のNK活性亢進作用に対する増強効果が関与していることを明らかにした。また、ベツリンよりも水溶性に優れ、かつ、より高い血中ベツリン濃度を維持できる誘導体を開発した。今後は、誘導体の有効性を担がんマウスモデルにおいて検証するとともに、作用メカニズムの解析を進める。また、有効性の高い新規誘導体の開発も実施する。</p>			
評価項目	計画の 進捗状況	目標達成の可能性	有用性	総合評価
評価結果	a4b1	a2b2c1	a4b1	4.8
委員コメント	<ul style="list-style-type: none"> <li>・作用機序の単純化・明確化が望ましいと考える。 (臨床使用上も素性が明らかな薬剤の方がより使い易いと考えられるようになってきていることから)</li> <li>・今後の予定も妥当と考えられる。</li> <li>・DDSとの組み合わせによる展開も考えられる。</li> <li>・ベツリン誘導体単独の抗がん作用と好中球の関与は興味深い。</li> <li>・細胞毒性の少ない物は面白い。</li> <li>・5-FUに比べて抗腫瘍効果の高いベツリン誘導体 that 得られており、研究は順調に進展している。</li> <li>・免疫活性化作用の分子メカニズムの解明が望まれる。</li> <li>・安全性についての研究を早め to 実施する方が良い。</li> <li>・BDシリーズについて特許化することが重要である。また、その後の論文化も必要である。</li> <li>・ベツリンの単独作用を検討したことから、構造活性から誘導体の良い効果を発見されている。</li> <li>・好中球の増加能力をメルクマルとして、作用を溶解性とも関連づけられると良いと考える。</li> </ul>			

## 平成26年度 研究課題外部評価報告書(中間)

研究課題	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に向けて-			
研究期間	平成21年度～			
研究概要	県内製薬企業の品質管理部門を対象に外部精度管理手法を用いることにより、試験検査の技術力の強化し、県内医薬品産業のさらなる活性化につなげる。			
評価項目	計画の 進捗状況	目標達成の可能性	有用性	総合評価
評価結果	a3b2	a2b3	a3b2	4.6
委員コメント	<ul style="list-style-type: none"> <li>・薬事研究所ならではの重要な研究事業である。(2人)</li> <li>・県内製薬企業に重要な事業である。</li> <li>・PIC/S加入の背景もあり、品質マネジメントの基礎となるのは確実な自社データの把握であり、本事業は極めて重要と考えられる。</li> <li>・県内製薬企業の分析能力の底上げに資する大変すばらしい取り組みである。</li> <li>・毎年度約45社の参加を得られていることに敬意を表する。</li> <li>・経年的なデータの変化も示してほしい。</li> <li>・判定基準として、Zスコアは3以内は当然であり、2以内を目指すべきである。</li> <li>・表彰制度などを取り入れ、参加会社にインセンティブを与えることを検討すべきである。</li> <li>・参加各社の努力、試験方法、改善確立の経験をまとめて発表することも検討すべきである。</li> <li>・精度管理を追求した結果として、測定器の能力、メーカー別及び機種別に能力を示すことを検討すべきである。</li> <li>・実施方法について、さらに検討すべきである。 (例 ・実施1年目を予備試験とし、2年目から本試験を実施するなど)</li> <li>・参加企業に対し試験に使用する機器のメンテナンス(校正など)について指導すべきである。</li> </ul>			