

平成30年度富山県薬事総合研究開発センター研究課題外部評価結果について

薬事総合研究開発センターでは、平成16年度から「薬事総合研究開発センター研究評価実施要領」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30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30年10月30日（金）13:30～15:10

2 開催場所 富山県薬事総合研究開発センター 大会議室

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(株) 執行役員 生産本部 西本郷工場 製造管理者・品質部長
合田 幸広	国立医薬品食品衛生研究所 副所長
須田 貴司	金沢大学がん進展制御研究所 教授
中島 範行	富山県立大学工学部医薬品工学科 教授
松井 竹史	テイカ製薬(株) 代表取締役社長

4 評価方法

薬事総合研究開発センター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）
中間評価	計画の進捗状況、目標達成の可能性、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）

評価区分	評 価 項 目
事後評価	目標の達成度、成果の有用性、活用の可能性
評価基準	a：極めて高い b：高い c：ある d：低い e：極めて低い

<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
中間評価	A：計画どおり継続可 B：一部修正して計画どおり継続 C：修正して継続 D：次年度以降、継続不可
事後評価	A：計画を上回る研究成果が得られている。 B：計画どおりの研究成果が得られている。 C：概ね計画どおりの研究成果が得られている。 D：計画した研究成果が得られていない。
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	NLRP3 インフラマソーム阻害剤 Isoliquiritigenin の作用機序の解明と機能性表示食品としての有用性の検討	A
2	中間	ワクチン用新規アジュバント開発のための基盤研究 実用化に向けた検討、抗体価等の評価方法の検討	A
3	中間	富山シャクヤクのブランド化推進事業 ー成分分析ー	A
4	中間	高度分析機器を活用した医薬品の品質管理への応用（その2）～液体カマトグラフ・飛行時間型質量分析装置を利用した生薬等低分子化合物分析～	A
5	事後	ビタミンAによる大腸IgA産生誘導機構の解析	A

6 今後の対応

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30年度 研究課題外部評価報告書(事前)

研究課題	NLRP3インフラマソーム阻害剤Isoliquiritigeninの作用機序の解明と機能性表示食品としての有用性の検討					
研究期間	平成30年度～32年度					
研究概要	<p>インフラマソームは自然免疫センサーであるNOD-like receptor (NLR)ファミリーのNLRP1, NLRP3, NLRC4や、AIM2、IFI16といった分子によって構成されるタンパク複合体である。活性化時にはこれらのセンサー分子はアダプタータンパクであるASCやCaspase-1と結合し、多量体化してインフラマソームを形成する。このことによりCaspase-1は活性化体となり、炎症性サイトカインであるIL-1βやIL-18の産生を誘導する。これらのインフラマソームの中でNLRP3インフラマソームは病原体成分のみならず、環境中物質や宿主由来の多様な物質によって活性化することが知られている。</p> <p>これまでに我々は生薬甘草の成分イソリクイリチゲニン(ILG)がNLRP3インフラマソームの活性化を阻害し、ILG混餌投与は高脂肪食投与マウスの内臓脂肪組織でのIL-1β産生を減少させ、体重増加やインスリン抵抗性を改善する作用を示すことを見出した。また、別の糖尿病モデルであるdb/dbマウスにおいては、膵臓の損傷が抑制されることを示唆するデータを得ている。</p> <p>本研究ではこれらの研究を更に発展させ、①ILGがNLRP3インフラマソーム活性化を阻害する分子機序を解明すること、②db/dbマウスでのILGの抗糖尿病効果の機序を明らかにすること、③ILG高含有甘草エキスの健康食品素材としての有用性を検討すること、を主目的とする。以上より、ILGの新規薬理作用を解析し、慢性炎症状態の緩和という新しいコンセプトの糖尿病の予防法・治療法の開発を目指す。</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	a4b1	a1b4	a1b4	a1b3c1	4.4
委員コメント	<ul style="list-style-type: none"> ・標的分子の特定からILGの活性本体の理解が進んで、よりよいILGアナログから創薬候補が現れることを期待したい。 ・食品用途の場合、コストの要素も加味して商品としての価値を考慮する必要がある。J Leukocyte Biol, Sci Rep の続報を期待します。 ・早くヒト試験に行くことが重要である。具体的にどのような臨床試験を行なうことを考えて逆算してエキスを選択する等タイムスケジュールを考えて実施してほしい。 ・分析法、抽出方法等の検討も薬事総合研究開発センターで担当できるのではないかな。 ・新規性、創造性は高い。 ・他の研究グループからもILGのNLRP3の阻害作用が追試されており、信頼性の高い成果である。ILGの作用機序については他の研究グループからも論文がでており、それらの検証が必要である。 ・糖尿病モデルでの有効性が示されており、有用性は高い。NLRP3インフラマソームはその他にも多くの疾患とのかかわりが報告されており、有用性がさらに広がると期待できる。 ・生薬エキスの他成分の関与を解明しておきたい。早く成果があがることを期待します。 ・興味深い化合物と言える。実用化に向けて迅速な取り組みを進めて欲しい。 ・ILGの代謝を検討する必要があるのではないかな。 					

平成30年度 研究課題外部評価報告書(中間)

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 実用化に向けた検討、抗体価等の評価方法の検討					
研究期間	平成29年度 ~ 平成30年度					
研究概要	<p>本研究は、ワクチンメーカーと共同で日本独自のワクチン開発に有用なアジュバントを見出すことを目指し、自然抗体及び自然免疫レセプターであるToll like receptor (TLR)の活性化に着目し、経鼻等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。</p> <p>これまでの研究成果を基に、平成29-30年度の第3期アジュバントプロジェクト共同研究では、候補化合物を3つに絞り、安全性の評価と製剤学的検討から実用化に向けた研究を推進する。また、抗体産生に関わる詳細な作用機序の解析の研究を継続して実施し、論文等で公表できるようにまとめる。</p> <p><薬事総合研究開発センターの担当項目></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 実用化に向けた検討 <ol style="list-style-type: none"> 1) 製剤学的検討 2. 作用機序の解析 3. 抗体価等の評価方法の検討 					
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	の価値を考慮	a3b1c1	a2b3			4.40
委員コメント	<ul style="list-style-type: none"> ・候補化合物の用途について知的財産権利化を検討してほしい。 ・マーケット規模を考慮すべきである。 ・出口戦略がまだ明確になっていない。特許確保が重要である。 ・経鼻ワクチンの有効性がサル動物実験で示されており、計画は順調に進んでいる。 ・アジュバントの抗体産生作用を解明できたことは評価できる。 ・最終年度にしっかりまとめを行ってください。 					

平成30年度 研究課題外部評価報告書(中間)

研究課題	富山シャクヤクのブランド化推進事業 -成分分析-					
研究期間	平成22年度 ~ 32年度					
研究概要	<p>ブランド候補品種の富山シャクヤクは、ペオニフロリンを多く含む良好な品質であることをこれまで確認してきたが、安定した品質及び量の乾燥根が供給されることを販売先から求められている。</p> <p>これまでの研究により、調製加工の乾燥工程が成分含量及びエキス収率に大きく影響することが明らかとなっているが、その一方、乾燥工程は長期間を要することから、より効率的な乾燥方法の確立が求められている。その効率的な方法の一つとして、一定の長さにかットすることにより乾燥期間を短縮化することが考えられる。</p> <p>平成30年度においては、乾燥工程のさらなる効率化を図るため、乾燥時のカットが成分含量に及ぼす影響について検討する。また、ブランド品種が今後市場へ流通していく予定であることから、日局品としての品質についても確認する。さらに、創薬研究開発センターに新規導入されたLC-TOF/MSを用いて高度な成分分析を行う。これらの検討により、ブランド化の推進、栽培及び販売の促進を図る。</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	a1b3c1	a1b3c1	a1b4			4.2
委員コメント	<p>・TOF/MSの分析結果によって、指標成分の高含量だけではない、富山ブランドシャクヤクの特長が見つかることに期待したい。</p> <p>・ブランド化という観点からは、競合品との差別化の基準を明確にする必要があると思うが、どのような点で競合品よりすぐれているのか。</p> <p>・競合品にくらべ有効性が高いという結果が出ているということであるので、その理由(成分)を明確に出来るとよいと思う。</p> <p>・カット条件、乾燥の最適条件として何をメルクマルにするのか、大切なことはコストをどうするかではないか。</p> <p>・栽培面積を拡大してほしい。</p> <p>・すでに富山ブランドシャクヤクの栽培等にすすんでいることは頼もしく感じる。</p> <p>・カット品までの調整でよいのか、製薬企業に販売していくためにはエキス化も検討する必要があるのではないか。</p> <p>・ペオニフロリン高含量のメリット(薬効等)を打ち出してほしい。</p> <p>・粉碎の仕方により内容物の構造等が変化する可能性があるので検討してみてはどうか。</p>					

平成30年度 研究課題外部評価報告書(中間)

研究課題	高度分析機器を活用した医薬品の品質管理への応用(その2)～液体クロマトグラフ・飛行時間型質量分析装置を利用した生薬等低分子化合物分析～					
研究期間	平成29年度 ～ 平成31年度					
研究概要	<p>県内製薬企業においては、一部の企業を除き質量分析装置は所有していない。そのため本研究を通して、これらの高度分析機器を用いた医薬品分析研究を経験し、各社分析技術の向上を図る。被験薬物として、雑多な未知成分を含有する生薬(芍薬末)を用い、様々な分離条件、イオン化条件、検出条件を検討する。LC-TOF/MSを用いた一通りの低分子解析を経験することにより、生薬分析のみならず合成医薬品に含まれる未知不純物の構造推定にも応用可能な知識と技術が得られる。</p> <p>また、生薬成分分析を体系的に行い緻密な成分マップ&カタログを作成した研究例は少ない。本研究において、富山県が注力している芍薬について成分カタログを作成し基礎データを蓄えることにより、今後の品種比較や産地比較に加え、新規薬効成分の発見に繋げることができる。</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	a1b2c2	b3c2	a3b1c1			4
委員コメント	<p>・設置した装置の有効活用を図るため、①残留農薬分析、②不純物プロファイル、③異物混入解析、④飲料中アレルギーー斉分析などへの応用提案をして利用促進を行なってはどうか。</p> <p>・ガラクトソログリチルリチン酸の溶出位置の確認を行なっておくこと。</p> <p>・製薬・創薬に必要な高度成分分析技術が確立されて来ており、県内製薬企業の製薬、創薬の底上げに寄与する成果が上がっている。</p> <p>・測定機の使用は企業へも開放されている。</p> <p>・Massの有効性が発揮できるようなテーマをよく選択してください。</p> <p>・後半のテーマは、合成の専門家を加えて、研究組成を組んだ方が面白い結果がでると考える。</p>					

平成30年度 研究課題外部評価報告書(事後)

研究課題	ビタミンAによる大腸IgA産生誘導機構の解析			
研究期間	平成 27 年度 ～ 29 年度			
研究概要	<p>腸内細菌の構成バランスの破綻は、炎症、代謝、神経疾患等の発症の起因となるため、これら疾病の予防や治療では、腸内細菌叢を正常な状態に保つことが重要となる。腸内細菌のバランスを調節する因子の一つに免疫グロブリンA(IgA)が知られている。IgA産生経路にはT細胞依存性経路及びT細胞非依存性経路が存在し、腸内細菌に対するIgAは、主にT細胞依存性経路により産生される。</p> <p>本研究は、ビタミンAによる大腸IgA産生誘導機構を理解するため、①大腸でのIgA産生におけるIL-5産生ILC2の機能、②ビタミンAによる大腸IL-5産生ILC2の制御機構について解析した。本研究の推進は、ビタミンAによる腸管恒常性維持の一端を明らかにすることで、腸内細菌叢の破綻を起因とする疾病の治療・予防方法の開発に繋がると期待された。</p>			
評価項目	目標の達成度	成果の有用性	活用の可能性	総合評価
評価結果	a1b3c1	a2b3	a3b1c1	4.6
委員コメント	<ul style="list-style-type: none"> ・ビタミンAのT細胞非依存性IgA産生機構誘導に関するIL-5関与機構は新しい。IL-5研究の本家として更なる解明を期待したい。 ・論文化のスケジュールはどうか。そろそろ臨床試験と組み合わせて研究を行なうことが重要である。 ・基礎研究として独創的で大変面白い研究成果が得られている。 ・今後も更に研究を進めていただきたい。 ・論文はもちろんですが、実用化に向けた取り組みを加速化させていただきたい。 			