

平成29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29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29年9月8日（金）13:00～15:30

2 開催場所 富山県薬事研究所 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(株)執行役員 生産本部 西本郷工場 製造管理者・品質管理部長
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
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）
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	バイオ医薬品の品質評価－バイオ後続品の同等性/同質性の検討－	A
2	事前	医薬品品質評価研究－天然物医薬品について－	B
3	中間	飲みやすい小児用製剤の剤形の検討 －ミニタブレットの製造条件の検討－	A
4	中間	NLRP3 インフラマソーム活性化を阻害する甘草成分の作用解明と創薬研究への展開	A
5	事後	バイオ医薬品の品質評価（生物活性試験）	B

6 今後の対応

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

<番号2>

- ・サイコについて、現在の指標とされているものは、日局のサイコサポニン a 及び d の総含量のみであり、今後、それ以外の成分、例えば市場価値につながる匂い成分など、調製加工法を工夫することで、富山県の独自性を出せる可能性があると考えています。
- ・現在、サイコの単味生薬エキスとしての出口は考えておらず、国産生薬維持のための研究であると考えています。単味生薬エキスについては、既に市販実績のある別の生薬 A を予定しております。また、薬効研究については薬剤薬理研究課等と連携をとって評価を行う予定と

しております。

- ・新規性・創造性については、今回お示ししたデータは、予試験として行ったもので、主に既報告を追試したものです。今後は未来創薬開発支援分析センター（仮称）に設置される高度な分析機器を未知成分の検討などに使用し、新たな品質評価法を作成したいと考えています。
- ・天然物のターゲットとして生薬 A を考えております。最近、中年期以降の物忘れの改善を効能とした単味生薬エキス製剤が、続々と市販されるようになっていきます。従って、今後当該エキスの使用量増大に伴い、生薬 A の需要の増大が予想されます。
- ・富山でサイコを扱う利点は以下のとおりです。
 - ① 昭和 40 年代から薬用植物指導センターでミシマサイコの採種を繰り返し、継代栽培していることから、現在保有している種子集団は、自然選抜により富山県の気候に適合した系統です。農家へ栽培普及するうえで、当該種子を有していることは大きな利点です。また、平成 24 年度までは小規模ながら当該種子を用いた生産、出荷実績があり、現在は富山薬草生産組合（富山市婦中町）において試験栽培されております。
 - ② 他県の生薬問屋から栽培の要望があるが、採算面で課題があり、「富山県薬用作物生産振興方針」では導入検討品目となっております。採算面の課題解決には、収量増や省力化が不可欠です。

平成 28 年度から富山県が参画している農林水産省委託プロジェクト研究である「本州以南におけるミシマサイコの栽培適性の解明と持続的栽培技術の開発」においては、5 年計画の最終目標として、各栽培試験地域における採算性を確保した栽培技術の確立が掲げられていることから、県内農家への栽培普及体制が確保されることが期待されます。
- ・10 県でのサンプルが入手可能であれば、これらを最先端の分析法で比較するなど研究面での優位性を出せるよう工夫してまいります。
- ・成分含量を測定することにより、栽培条件を設定することの他、市場価値につながる匂い成分など調製加工法についても、GC/MS などの機器分析を行う予定です。
- ・品質評価により国産生薬の優位性を示し、その使用促進により国内農家、ひいては県内農家の支援を目的と考えております。

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29年度 研究課題外部評価報告書(事前)

研究課題	バイオ医薬品の品質評価ーバイオ後続品の同等性/同質性の検討ー					
研究期間	平成29年度 ～ 31年度					
研究概要	<p>平成29年度から建設を進めている高度な機器を整備した「未来創薬開発支援分析センター」(仮称)を活用し、各企業からのニーズに対応した医薬品の品質、有効性及び安全性に関する評価研究により県内製薬企業の品質管理の向上と研究開発の推進を支援する。</p> <p>本研究では、がんや免疫性疾患等の様々な疾患治療に対し劇的な効果をあげ、新たな医薬品開発の進展と実用化に大きな期待が寄せられているバイオテクノロジーを応用した医薬品(バイオ医薬品)と高騰する医療費抑制が期待されるバイオ後続品について、日本薬局方収載医薬品のエポエチンアルファを一例にとりあげ、高度な知識や技術、高額な分析機器類を必要とする品質評価法についての研究を実施する。</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	b1c3d1	a3b2	a1b3c1	a1b3c1	4.2
委員コメント	<ul style="list-style-type: none"> ・エリスロポエチンは構造、機能が十分理解されていて情報も多いのでモデルとして適切と考える。(2) ・エリスロポエチンは糖鎖に富むことが特徴なので、糖鎖プロファイル解析の充実に期待する。 ・県内企業のニーズに合った研究である。 ・薬事研の立ち位置をよく考えた研究である。 ・本研究の推進のためには、糖鎖解析のプロフェッショナルが必要であり、人材確保が重要である。 ・薬事研の業務としては大変重要な取組である。 ・研究内容は既存技術の確認にとどまっており、新規性・創造性は高くない。既存技術の問題点などを抽出し、それを解決するような取組も検討してほしい。 ・研究的な面を強調できる様に工夫していただきたい。 ・今後増大するであろうバイオ医薬品の新薬、ジェネリックの分析技術の習得に必要な研究である。 ・今後期待する。 					

平成29年度 研究課題外部評価報告書(事前)

研究課題	医薬品品質評価研究－天然物医薬品について－					
研究期間	平成29年度 ～ 31年度					
研究概要	<p>県内栽培農家や製薬企業の振興など地方創生に資することを目的として、サイコなど、富山県薬用作物生産振興方針における推進品目として栽培普及の可能性のあるもの、あるいは単味生薬エキスとして商品開発が望まれる生薬について、栽培研究を行うとともに、新たに未来創薬開発支援分析センター(仮称)に設置される高度な分析機器を使用し、有効成分に加え市場価値に関連する成分についても多角的な品質評価を行うこととする。</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	a2b2c1	b2c3	b3c2	b2c3	a2b2c1	3.2
委員コメント	<ul style="list-style-type: none"> ・今後、理化学分析のサポニン以外の生理活性を指標とした富山サイコの差別化ができれば展望が持てる。 ・国産生薬維持のためには重要な研究である。 ・サイコは国産の重要な生薬であるが、多くの県で栽培に取り組んでおり富山の独自性が打出せないがそれでよいか。 ・サイコの薬効を考えた時、単味での効能をどうとるのだろうか。また、漢方処方での様な新規性を考えているだろうか。成分と薬効の関係が明確ならその面で出口があるが、現行では不明である。 ・他の薬用植物の選択の可能性はないか。国のプロジェクトに乗ってやるという話であれば可。 ・富山シャクヤクのブランド化事業で確立したノウハウを応用した新たな取組とし適切な研究計画である。 ・研究内容は既存技術の確認にとどまっており、新規性・創造性は高くない。既存技術の問題点などを抽出し、それを解決するような取組も検討してはどうか。 ・新設される分析センターを活用する研究計画で大きな成果が期待される。 ・天然物のターゲットとしてサイコ以外に何を考えているのか。 ・富山でサイコを扱う利点は何か。 ・10県でのサンプルを最先端の分析法で比較するなど研究面での優位性を出せる様工夫されてはいかがか。 ・シャクヤクに続きサイコについて評価する試みとして理解したい。国産と中国産の相違は理解した。 ・成分含量を測定し、栽培条件を見つかることが目的か。・機器を使って品質を探り、良いものを育てていきたい。 ・品質評価によってその後何を目標として発展しようとしているのか。今後に期待する。 					

平成29年度 研究課題外部評価報告書(中間)

研究課題	飲みやすい小児用製剤の剤形の検討 —ミニタブレットの製造条件の検討—				
研究期間	平成28年度 ～ 30年度				
研究概要	<p>日本では、小児に使用される医薬品のうち、6割以上が添付文書に小児の用法・用量が記載されていないことから、医師の裁量でやむを得ず適用外使用されている。このため、小児患者に剤形や味・におい、製剤の粉碎などの剤形変更を選択できる余地はほとんどなく、患者家族や医療従事者への負担が大きい。その上、小児用医薬品開発は、製剤の開発コストが予想される市場規模よりも高い場合が多く、採算性の確保が困難なため、製薬会社において開発を見送るケースが多い。</p> <p>しかしながら、欧州では2007年に成人での開発を行う品目について、小児での開発が義務化されており、今後日本でも小児製剤の開発が法制化されれば、開発が加速すると期待される。開発にあたっては、小児に飲みやすい剤形に設計するための高度な製剤技術(苦味マスキング・剤形工夫)が求められている。</p> <p>小児にも服用しやすい剤形としてミニタブレットが注目されている。しかしながら、ミニタブレットを打錠する際に用いる「マルチチップ杵」には打錠障害や重量バラツキなど、多くの課題がある。このため、マルチチップ杵を用いたミニタブレットの最適な製造条件を確立することにより、小児用剤形の選択肢を広げ、小児の服薬コンプライアンス向上に貢献する。</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	b4c1	a1c4	a3b2		4
委員コメント	<ul style="list-style-type: none"> ・臨床に供することを考えた場合、苦味マスキング対策とともに予製や一包化対応を考慮して、フィルムコートまで行ってきたので評価があれば更によかった。 ・確実な動作性のマルチチップ杵が完成すれば、有用度は極めて高い。 ・重要な研究である。 ・薬事研の立ち位置をよく考えた研究である。 ・富山ブランド品を作り易いので目標が定め易い研究である。 ・アセトアミノフェンをAPIとして使用していますが、小児薬として要求度が高いAPIは何か病院薬剤師やMDから情報を得て研究を進めることがさらなる発展につながると考える。 ・有用性の高い技術開発で成果が期待される。 ・研究期間として3年間は適切か。もっと短縮できないか。 ・高精度とは具体的にはどのようなことか。 ・国内製と海外製の違いを詳しく検討すれば、研究として興味深くなるのではないか。 ・臨床で用いられる薬剤への応用がいつ頃可能なのか興味を持たれる。できるだけ早く実用につなげてほしい。 ・小児用製剤の開発は今後大切になると考える。 ・本研究は着実に進んでいる。 ・直径を1～4mmにするときの原料粉末の粉体研究が大切。分級、重量偏差をいかに小さくするか、流動性、キャッピング防止等。顆粒の大きさと充填性は検討が必要。 ・ミニタブレットは直打法、速崩壊錠はスクリー型押出で検討とあるが、両者の関係も付けてほしい。 ・今後の研究に期待する。 				

平成29年度 研究課題外部評価報告書(中間)

研究課題	NLRP3インフラマソーム活性化を阻害する甘草成分の作用解明と創薬研究への展開					
研究期間	平成27-29年度 (平成21-26年度「自然免疫を制御する物質の探索」からの継続)					
研究概要	<p>近年、糖尿病や肥満等の生活習慣病は免疫系の破綻に伴う慢性の持続性炎症を基盤として発症・進展することが明らかになりつつある。以前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強力に阻害し、高脂肪食投与マウスにおいて体重増加やインスリン抵抗性を改善する作用を持つことを見出した。</p> <p>本研究ではこれらの研究を更に発展させ、①別の糖尿病モデルであるdb/dbマウスでのILGの有効性を検証すること、②ILG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、③ILG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、を主目的とする。以上より、ILGの新規薬理作用を解析し、ILGのNLRP3インフラマソーム活性化阻害機序の解明と糖尿病を標的とした慢性炎症状態の緩和という新しいコンセプトの予防法・治療法の開発を目指す。</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	a3b2	b5	a3b2			4.6
委員コメント	<ul style="list-style-type: none"> ・ILG研究は最近3年間で研究報告が相次いでおり、ホットな領域となっているので、少しでも新しい知見がえられたら発表してほしい。 ・ILGがSTZラット(ストレプトゾトシン誘発糖尿病)のdiabetic neuropathy(糖尿病性神経障害)を改善するという報告が今年出たので、糖尿病を対象とすることは適切と考える。 ・甘草は非医薬品なので、あるところでまず、機能性食品として臨床研究に入ることが重要である。 ・臨床エビデンスが出れば、ILGを工程管理の指標成分とした一般薬のスキームに乗せる事も可能と思われる。GA(グリチルリチン)が少なくILGが多い甘草ソースを見つける研究をしてはどうか。(一般薬としては、少なくとも局方規格を満たす必要はある。) ・NLRP3インフラマソームを介したIL-β産生は、食後の血糖調節に働いているとの報告があり、長期投与の際の副作用についても検討が必要である。 ・ILGの標的分子の同定が重要であるが、今後取り組む予定とのことで成果が期待される。 ・メカニズムがどこまでわかっているのか興味がある。 ・効果は非常に興味深いのでぜひ出口として薬あるいは食品につなげてほしい。 ・炎症性疾患の発症の基となるインフラマソーム活性化を阻害する成分として甘草成分ILGを見出したことは大変な成果である。 ・ILGの含有量と甘草の用量との関係について研究が進むことも期待する。 ・ILGの人体での用量も解明されることが期待される。 ・ILG高含有量甘草エキスの作り方はあるか。 					

平成29年度 研究課題外部評価報告書(事後)

研究課題	バイオ医薬品の品質評価(生物活性試験)			
研究期間	平成27年度 ~ 28年度			
研究概要	<p>近年、生理活性タンパク質や抗体医薬品などのバイオ医薬品が増加している。さらに、特許期間の満了したバイオ医薬品の後続品であるバイオシミュラーも年々増加していくことが見込まれている。バイオ医薬品の品質試験では、理化学試験に加えて生物活性試験が必要とされる。主な生物活性試験としては、リガンド結合活性試験や細胞応答性試験があり、品質評価試験にはそれぞれの医薬品の作用機構や特性解析結果を踏まえた試験の設定を要する。</p> <p>そこで本研究では、平成27年度から平成28年度にかけて、バイオ医薬品の特徴を理解するとともに、その生物活性評価法の知識及び手技を習得することを目的として共同研究を実施した。</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	a1b4	a1b3c1	a3b1d1	3.8
委員コメント	<ul style="list-style-type: none"> ・従来バイオ医薬品とは無縁の県内会員企業に、これまで使用したことのない機器を用いたバイオ医薬品の品質評価法の一部を紹介し、啓蒙普及を行った。生物部会参加者も増え、各企業への普及効果大と考える。 ・目標とした成果をあげていると考える。このような試験が県レベルで出来る様になったことは誇って良いと考える。 ・新規な部分について論文化することが重要である。 ・品質評価でも新規性はある。 ・検査技術の導入を行ったものだが、技術的にはそれ程新規性が高くない。 ・県内製薬企業の支援には有用な技術になると期待される。 ・薬事研での評価を各々が企業に持ち帰って、再現性が保たれているのか検証する必要があるのではないか。 ・何らかの形で研究成果として残してほしい。(できれば論文に) ・バイオ医薬品の品質試験の技術を習得できた。 ・支援ラボでリガンド結合性及び細胞応答性が評価できるようになり、研究所の大きな役割指導内容の充実につながった。 ・今後とも支援ラボの一層の発展を祈る。 			