

令和元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。

令和元年度に、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：令和元年 10 月 8 日(火) 13:25～15:05
- 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
合田 幸広	国立医薬品食品衛生研究所副所長
○酒井 秀紀	富山大学薬学部長 大学院医学薬学研究部長
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 副学長
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)

<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
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	粘膜免疫を調節する新規剤形医薬品の開発	A
2	事前	生薬の利用促進を目的とした新規応用研究 ～芍薬に含まれるリソボスファチジン酸の研究～	B
3	中間	口腔内崩壊錠の製剤設計－微粒子コーティング法を用いた苦みマスキング法の検討と味覚センサを用いた味の評価－	A
4	中間	富山シャクヤクのブランド化推進事業（第3期） －ブランド品種に適した栽培法の検討－	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の研究課題について、次のとおり対応いたします。

〈番号2〉

- ・芍薬を使用するメリットを見出すことを最重要課題として取り組み、調製加工法や保存方法の影響が成分含量に及ぼす影響についても検討していきたいと考えています。
- ・本年度については、アレルギー等副作用の可能性に留意しながら、分子量2000以上のものを除いたものについて、皮膚外用薬としての利用を出口として位置付け、検討を進めたいと考えています。
- ・抑制成分の特定についても検討項目に含めたいと考えています。

また、上記以外の研究課題に対していただいた意見につきましても、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。

令和元年度 研究課題外部評価報告書(事前)

研究課題	粘膜免疫を調節する新規剤形医薬品の開発					
研究期間	令和元年度 ～ 令和4年度					
研究概要	<p>本研究ではこれまでの鼻腔粘膜ワクチンの研究成果を基に、口腔粘膜に着目して研究を実施する。粘膜ワクチンは自然感染と同じ経路で投与することが効果的と考えられており、ロタウイルス、ノロウイルス、A型肝炎ウイルス、ポリオウイルス等は経口感染、ムンプス、麻疹、水痘、風疹等は気道粘膜感染する。現状、これらのワクチンは弱毒化生ワクチンか未だ効果的なワクチンがなく、新規ワクチンの開発が切望されている。従来の注射剤や弱毒化生ワクチンにかわり口腔粘膜を活性化する新規ワクチンの開発につなげるための基礎研究を実施する。</p> <p>一方、口腔粘膜は、経口免疫寛容にも関与する。スギ花粉症やダニアレルギー性鼻炎について舌下免疫療法が行われている。また、食物アレルギーについても入院による急速経口減感作療法と外来での減感作維持療法による治療が試みられている。これらの療法では症状にあわせて用いる抗原の量を調節する必要があり、また長期にわたる。新規剤形は抗原量の調節が容易でかつ投与の簡便さから、これら療法に適した剤形と考えられる。従って、本研究では経口免疫寛容を利用した免疫療法の新規製剤開発につなげるための基礎研究もあわせて実施する。</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	a4 b1	a2 b3	b2 c3	a1 b2 c2	a1 b4	4.2
委員コメント	<ul style="list-style-type: none"> ・ワクチン接種に新規剤形を応用するというアイデアは秀逸。 ・容易に量を調節できるという点をメリットにするなら製剤の均一性について早めに検討した方が良い。 ・どのタンパクやアレルゲンを対象にするかで製剤の作り方がかなり変わると考えられるので、早めに具体的な対象を考えるべき。 ・タイムスケジュールを明確に。 ・独創性の高い研究である。 ・社会的貢献度も大きいと考えられる。 ・今後、製品化に向けた具体的なスケジュールが出され、順調に研究が進むことを期待する。 ・アジュバントの種類や組み合わせについて、検討してみると良いと思う。 ・免疫寛容については、制御性T細胞の活性化など少しメカニズム的な面も考えると研究の深みが出ると思う。 ・Th2⇒Th1スイッチを狙うという考え方もあると思う。 ・最終的な適応ターゲットを想定して剤形等の計画も並行して計画を立て実験を進めて欲しい。 ・口腔内の特性を生かした薬剤の開発につなげて欲しい。 ・経鼻投与ワクチンと口腔粘膜ワクチンの特長、長短を整理してください。 ・新規剤形の貼付部位、溶出、血中濃度等のデータ比較。 ・各部位毎での粘膜面産生分泌型IgA産生能力の比較。 ・気道粘膜感染と口腔内粘膜感染での分泌型IgAの産生能力の差。 					

令和元年度 研究課題外部評価報告書(事前)

研究課題	生薬の利用促進を目的とした新規応用研究 ～芍薬に含まれるリゾホスファチジン酸の研究～					
研究期間	令和元年度					
研究概要	<p>芍薬には比較的多量のリゾホスファチジン酸(LPA)が含まれていることが知られており、芍薬の薬効への関与が研究されている。LPAはGタンパク質共役受容体(GPCR)のリガンドであり、創傷治癒、細胞の運動性、癌の転移、受精卵の生育、神経障害性疼痛等の種々の生命現象に関わる生理活性物質である。これまでに我々は、GPCR活性化の結果起こる細胞内セカンドメッセンジャーの変動を定量測定する系を立ち上げ、このアッセイ系を用いて、芍薬抽出液にはGPCR活性化の作用があること、その本体がLPA(16:0)であることを明らかにした。</p> <p>本研究では芍薬のLPAが示す生理活性に着目して、これまで利用されていない芍薬の新規薬効を医薬等へ応用することを目指す。</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	b5	a1 b3 c1	a1 b2 c2	a1 b2 c2	b4 c1	3.8
委員コメント	<ul style="list-style-type: none"> ・一次代謝のリゾホスファチジン酸を薬効の指標とするなら、対象疾患が胃内等に限られるのではないか。 ・LPA受容体のアンタゴニストが医薬品になった例はがんの転移抑制で、注射剤では？ ・皮膚バリア機能の強化なら芍薬を使用する必要性は低い(アレルギー性の問題はある)。 ・基礎研究としては面白い。出口をはっきり説明できる方が良い。 ・調加工法の影響についても精査した方が良い(出口を考えるなら)。 ・興味深い研究内容である。 ・芍薬に含まれるLPAの安定性や分解物の影響など、実用化に向けて不明な点がある。 ・薬総研の強み(ブランド芍薬)が生かせることを期待できるテーマである。 ・芍薬抽出液中にフィラグリン蛋白誘導を抑制するものが含まれている可能性がありそうなので、その物質を特定して除去する方法を考えてはどうか。 ・LPA (16:0)がcAMP誘導能が強いのであれば、その活性を利用した応用を考えた方が良いと思う。 ・濃度が高くなると活性が低くなってしまうのは、不純物が含まれているためなのか。とすると、不純物を除くことは効果が上昇することにならないか。その検討をすべきでは。 ・芍薬の栽培価値を高めて下さい。 ・LPAの含量を減らさない保存法の確立が望まれる。 					

令和元年度 研究課題外部評価報告書(中間)

研究課題	口腔内崩壊錠の製剤設計 －微粒子コーティング法を用いた苦味マスキング法の検討と味覚センサを用いた味の評価－					
研究期間	平成29年度 ～ 令和元年度					
研究概要	<p>一般的な物理的マスキング法として、錠剤のコーティングにより苦味を低減させる方法が使用されているが、口腔内崩壊錠では舌の上で錠剤が崩壊することから、粒子自体にコーティングを施す技術の必要性が高まっている。そこで本研究では、当センターに導入された複合型流動層造粒コーティング装置と味認識装置を用いることにより、微粒子コーティング法による簡便かつ効果的な苦味マスキング法の検討を試みる。</p> <p>本研究で得られた成果を県内製薬企業が活用することにより、味の良いOD錠の開発促進につながり、付加価値の高い一般用医薬品やジェネリックの開発に貢献できる。</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	a3 b2	a3 b2	a3 b2			4.6
委員コメント	<ul style="list-style-type: none"> ・実現可能性の高い、富山らしい研究。 ・特許の取得を目指しているか?また事前に既出特許を調べられているのか? ・主薬の性質を変えた系は行わないのか。 ・県内企業が利用したい主薬の希望を事前にとっておいて、それで検討した方が良いのでは。 ・顆粒のコーティングが試作を通して適切に検討されている。SPCユニット導入も素晴らしい。 ・「苦味」を味覚測定により適切に評価されている。 ・最終年度の計画(OD錠試作→評価)も適切である。 ・目的が明瞭で順調に成果が上がっている。 ・本法が他の原薬(薬剤)にも適応可能であるか検討してほしい(適応可能であることが望まれる)。 ・小児用など粒形の小さい剤形にも適応できると良いです。広がり期待しています。 ・口腔内崩壊錠の製剤設計に当たり、錠として目指す物性を明確にしておきましょう。 ・錠としては無味無臭が理想であると思われる(錠剤としても、口腔内崩壊時においても)。 					

令和元年度 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(第3期) —ブランド品種に適した栽培法の検討—					
研究期間	平成28年度 ~ 令和2年度					
研究概要	<p>「春の粧」について、植付け時の株分け苗の重量を3種類、株間を2種類の組合せで計6試験区として収穫までの4年間栽培する。 根の収量及び生薬の品質(外観、成分)の結果を基に、最適な苗の重量及び株間を総合的に評価する。 さらに、農林振興センターが県内2ヶ所の農家圃場で実施している試験栽培での4年生株について、生育調査(8月:草丈、茎数10月:根の収量、病害)及び生薬の品質を調査する。 上記の結果をまとめ、「春の粧」の生育特性に合わせた栽培マニュアルを作成する。</p> <p>【令和元年度の計画】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 平成30年度に4年生株から得た生薬サンプルの粉碎、外観評価(白色度測定) 2 農家圃場の栽培4年生株の生育調査(8月:草丈、茎数 10月:根の収量)及び生薬へ乾燥調製 3 収量性・品質評価結果を基に、「春の粧」栽培マニュアルを作成 					
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	a3 b1 c1	a4 b1	a3 b2			4.6
委員コメント	<ul style="list-style-type: none"> ・育種には時間がかかるが、よくここまでこぎ着けたと考える。 ・地道な研究が実を結んだ。 ・OTC化への具体的出口が重要で、県あげでの積極的PRが望まれる。 ・口腔内崩壊錠と組み合わせたシャクヤクカンゾウ湯製剤等、富山ブランドのOTC開発を望む。 ・切り花の出口も重要で、PRに積極的に利用すべき。 ・薬用植物指導センターの長年の経験を集大成させた素晴らしい課題である。 ・「春の粧」の有用性を国内外にさらにアピールされることを期待する。 ・指導センター整備により、さらに付加価値を高めた「根」が出荷されるものと考えられる。 ・計画通り順調に研究が進んでいる。 ・切り花と根の収益を合わせた時間当たり労働報酬も検討すると良いと思う。 ・検討は問題なく進んできたのではないか。 ・根以外の部分の活用についても興味を持たれるので、付加価値の高くなる活用を願う。 ・ブランド品の品質を最高に保つための栽培法を見出し、県内に御指導下さい。 ・県内には砂地のところ、粘土質のところ、田、畑、中山間地、平野、沿岸等様々な条件があります。 ・土中の微量成分も適切に管理することも大切かと思います。 ・日照、気温、灌水もデータを取って下さい。 					