

# 薬事研究所のあゆみ

(平成 14—25 年度)

## 薬剤薬理研究課

### 1. 製剤部門での主要研究課題

#### (1) 打錠時の圧縮圧力と錠剤物性の関係（平成13-14年度）

試作した錠剤について、加速試験中における崩壊性及び溶出性の経時変化について検討を行った。結合剤としてヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン及びゼラチンの3種類を使用して製錠し、加速試験（40℃, 75%RH）を行って崩壊性及び溶出性に及ぼす影響を検討した。その結果、特に結合剤にゼラチンを使用した錠剤では崩壊性及び溶出性に顕著な影響（経時変化）が認められた。また、溶出試験への影響については、打錠圧によって異なり、適正荷重域内の打錠圧で製錠した場合に最も溶出性の低下率が小さかった。

#### 出典

- 1) 嶋 智子：打錠時の圧縮圧力と錠剤物性の関係（Ⅱ）－加速試験中における崩壊性及び溶出性の経時変化－，富山県薬事研究所年報，30，18-25，2003

#### (2) 通常製造による口腔内崩壊錠の検討（平成15-17年度）

口腔内崩壊錠は水なしで素早く溶解することから、小児や嚥下障害を持つ高齢者に服用しやすい錠剤である。しかしながら、その製法には、凍結乾燥機や湿式打錠機等の特殊な設備が必要である。このため、通常の一般的な錠剤の打錠方法（直打法）を用いて、各種崩壊剤を配合することにより、口腔内崩壊錠の試作を行った。

崩壊剤の種類としては、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、クロスボビドンが優れていた。

#### 出典

- 1) 川幡 映二：速崩壊錠における各種崩壊剤の比較検討，富山県薬事研究所年報，31，41-44，2004
- 2) 川幡 映二：ロータリー打錠機で打錠した崩壊剤入錠剤の崩壊特性，富山県薬事研究所年報，32，55-59，2005
- 3) 津野 敏紀：通常製造による口腔内速崩壊錠の検討－各種崩壊剤の評価－，富山県薬事研究所年報，33，39-47，2006

#### (3) 口腔内崩壊錠の製剤設計 —漢方エキス含有錠剤の設計に関する研究—

（平成24-25年度）

漢方エキスを主薬とする飲みやすい製剤の製造条件について検討するため、一般的な固形製剤の製造装置を用いて、添加剤の組み合わせを中心とした検討を行った。

漢方エキスを流動化剤とともに流動層造粒機で造粒することで、崩壊性に優れた顆粒剤を得ることができた。さらに、この顆粒剤に崩壊剤を添加し、打錠することで、崩壊性に優れた漢方エキス含有錠剤を製錠した。本手法を用いてさらに崩壊性を改善することにより、口腔内崩

壊錠やチュアブル錠の開発が可能になると考えられる。

## 出典

- 1) 永井秀昌, 明官勇雄: 漢方エキス含有錠剤の設計に関する研究, 富山県薬事研究所年報, 41, 33-35, 2014

## 2. 製剤部門の活性化に向けた取り組み

当所では試作用製剤機械を備え、県内製薬企業の利用に供しているところであるが、平成17年度から19年度までの3カ年の利用件数は、少ない年で6件、多い年でも31件となっていた。また、製剤部門の担当者が数年毎に異動したことも重なり、製剤部門は沈滞化していた。

そこで、平成20年度から製剤技術アドバイザー（嘱託）及び専任職員を配置することにより、県内企業からの技術相談に対応できる体制を整えた。また、製剤技術の進歩に対応した新しい製剤機械の充実を図るため、電源立地地域対策交付金等を活用し、製剤機械の導入を進めた。

その結果、当所において固形製剤の製造工程に沿って、錠剤の一貫製造が可能となったことから、年々その利用件数は増加し、平成25年度の利用件数は200件と飛躍的に増加した。平成26年度は当所に「製剤開発・創薬研究支援ラボ」を設置し、レーザー回折式粒子径分布測定装置と味覚試験装置を導入予定にしており、今後、さらに利用件数が増加することが期待される。

また、平成20年度からは富山県薬業連合会と連携し、富山県製剤技術研修会や製剤技術実習を実施することによって、県内製薬企業に従事する若手技術者の資質向上を図ってきた。平成24年度からは、富山大学薬学部及び工学部の学部生を対象とした製剤実習を当所で実施しており、創薬マインドを持った人材の育成にも貢献している。

今後もラボを活用したさらなる支援を継続していきたいと考えている。



富山大学薬学部生を対象とした製剤実習

## 3. 薬理部門での主要研究課題

### (1) 植物精油からの抗喘息作用物質の探索（平成14－18年度）

植物精油成分は、森林浴やアロマセラピーなどにおいて、気道を通して体内に入り、呼吸器系の機能を改善することが期待されるが、この効果には抗菌作用のほか気管平滑筋弛緩を介した気管支狭窄の緩解も一部関与している可能性が考えられる。各種の精油成分を用いて気管平

滑筋に対する作用を検討したところ、顕著な気管弛緩活性や、精油成分によって異なる薬理学的特性がみられた。また、県内企業との共同研究で応用化についても一部検討した。

特許庁のホームページにおいて、「平成18年度 標準技術集「香料」」が公表されており、審査官の審査資料や事前調査資料として利用されている。その中に、薬事研究所年報に掲載した「気管平滑筋に対する作用」に関するデータも掲載されている。

#### 出典

- 1) 川筋 透, 松原利行, 鈴木英世: テルペンアルコールBisabolol及びMentholの気管平滑筋に対する作用, 富山県薬事研究所年報, 32, 1-10, 2005

#### 関連発表

- 1) 川筋 透, 松原利行, 鈴木英世: テルペンアルコールBisabolol及びMentholの気管平滑筋に対する作用, 第78回日本薬理学会年会 (平成17年, 横浜)

### (2) 胆汁酸類の鎮痙作用機序の検討 (平成20年度)

富山のくすりに配合される動物性生薬である熊胆には、主たるタウリン抱合型胆汁酸としてタウロウルソデオキシコール酸が存在している。一般に胆汁酸類は非特異的な鎮痙作用を有すると考えられていたが、タウロウルソデオキシコール酸は、コリン作動性の平滑筋収縮に対する選択的な弛緩活性を示したことから、熊胆は牛胆など他の動物胆とは鎮痙作用が異なるものと考えられた。

#### 出典

- 1) 川筋 透, 松永孝之, 松原利行: タウロウルソデオキシコール酸及び関連胆汁酸のラットの気管及び血管平滑筋における弛緩作用, 富山県薬事研究所年報, 36, 32-40, 2009

#### 関連発表

- 1) 川筋 透, 松永孝之, 松原利行: タウロウルソデオキシコール酸及び関連胆汁酸のラット気管及び血管平滑筋における弛緩作用, 第82回日本薬理学会年会 (平成21年, 横浜)

## バイオテクノロジー・和漢薬研究課

### 1. とやま医薬バイオクラスター事業（知的クラスター創成事業 第I期、平成16-19年度）

本事業は、富山に集積する医薬・バイオの技術などを生かして富山独自の創薬による地域の新産業の創出を目指してスタートした。当所では、平成16年4月より2カ年にわたり、分担研究として「脳卒中発症及び後遺症に対する各種漢方方剤の有用性の評価研究」を担当し、釣藤散などの有用性を検証するとともに脳卒中発症の診断マーカーとなる血中タンパクの探索を行い、候補タンパクを絞り込んだ。

また、平成18年4月からは富山県立大学の伊藤教授が研究代表者となっている「植物・食品由来新規機能性化合物の合成プロセス研究」に参画し、緑茶カテキンの酵素処理により高効率で生産される紅茶カテキンの生活習慣病に対する有用性（抗酸化作用、中性脂肪吸収抑制作用、糖分解抑制作用、癌転移抑制作用）を検証した。平成20年3月に本事業が終了した後、引き続き実用化に向けた事業である「地域イノベーション創出研究開発事業」（中部経済産業局）に採択され、「エピテアフラガリン類の生産技術開発および高機能性食品への応用」（研究代表者：大久保勉、太陽化学株）として、当所では酵素処理緑茶エキスの有用性を、動物を用いて検証した。

さらに、平成19年度の1カ年、「自然免疫シグナルを制御する天然物・和漢薬の探索と創薬への応用」の研究課題について、富山大学大学院医学薬学研究部免疫バイオ・創薬探索研究講座の協力を得ながら実施し、培養細胞を用いた免疫機能への評価系を構築し、生薬成分の有用性を検証した。

#### 出典

- 1) 永井秀昌, 高橋敏, 松原利行: プロテオーム解析による脳卒中発症診断マーカーの探索, 富山県薬事研究所年報, 33, 13-17, 2006
- 2) 小笠原勝, 松永孝之, 伊藤伸哉, 勝部祐至, 吉田賢三郎: 紅茶ポリフェノールのがん転移抑制効果, 富山県薬事研究所年報, 34, 24-28, 2007
- 3) 松永孝之, 小笠原勝, 伊藤伸哉, 勝部祐至, 山本恵一, 吉田賢三郎: 紅茶ポリフェノールのグリケーション及び消化酵素の阻害活性, 富山県薬事研究所年報, 35, 15-20, 2008
- 4) 小笠原勝, 松永孝之, 伊藤伸哉, 勝部祐至, 山本恵一: 歯周病に対する紅茶ポリフェノールの有用性の評価, 富山県薬事研究所年報, 35, 21-28, 2008
- 5) 松永孝之, 小笠原勝, 伊藤伸哉, 勝部祐至, 山本恵一, 大窪俊樹, 大久保勉: 糖質及び脂質負荷後のマウス血糖値及び血中トリグリセライド値に及ぼす茶エキスの効果, 富山県薬事研究所年報, 37, 15-20, 2010
- 6) 小笠原勝, 松永孝之, 伊藤伸哉, 勝部祐至, 山本恵一, 大久保勉: 紅茶微量成分エピテアフラガリン類の消化管吸収の評価, 富山県薬事研究所年報, 37, 21-26, 2010

#### 関連発表

- 1) 永井秀昌, 高橋敏, 松原利行: SHRSPを用いた血漿プロテオーム解析による脳卒中発症診断マーカーの探索, 日本薬学会第127年会（平成19年3月, 富山）

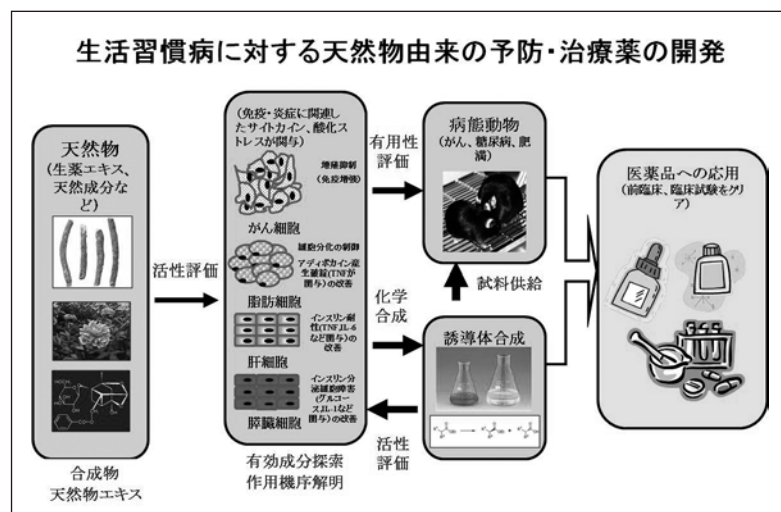
- 2) 永井秀昌, 松原利行: SHRSPを用いた血漿プロテオーム解析による脳卒中発症診断マーカーの探索, 日本薬学会第128年会 (平成20年3月, 横浜)
- 3) 小笠原勝: 歯周病憎悪因子に対する紅茶ポリフェノールの抑制効果, 第10回富山薬学会 (平成20年10月, 富山)
- 4) 勝部祐至, 山本恵一, 小笠原勝, 松永孝之, 伊藤伸哉: ラッカーゼ処理による緑茶エキスからのエピテアフラガリン類の生産とその機能性について, 日本農芸化学会2009年度大会 (平成21年3月, 福岡)
- 5) 松永孝之, 小笠原勝, 大久保勉, 佐藤俊成, 勝部祐至, 黒川純司, 伊藤伸哉, 高津聖志: 糖質吸収に対するラッカーゼ処理緑茶エキスの効果, 日本薬学会第131年会 (平成23年3月, 静岡)

### 特 許

1. 食後血中中性脂肪上昇抑制剤及び飲食品 (特許第4815421号)
2. 抗齲菌性口腔用組成物及び飲食品 (特開2009-221191)
3. 抗歯周病性口腔用組成物及び飲食品 (特開2009-219484)
4. 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 (特開2013-179849)

## 2. ほくりく健康創造クラスター事業 (知的クラスター創成事業 第Ⅱ期、平成20-22年度、地域イノベーション戦略支援プログラム富山・石川地域、平成23-24年度)

知的クラスター創成事業 (第Ⅰ期) として、富山・石川地域において実施した「とやま医薬バイオクラスター」、「石川ハイテク・センシング・クラスター」の事業成果を踏まえてクラスターとしての発展を加速させることを目指し、平成20年度より新たに知的クラスター創成事業 (第Ⅱ期) として「ほくりく健康創造クラスター」事業がスタートした。当所では、「天然薬物の免疫制御を活用した医薬品シーズの開発」の研究課題に関して、富山大学大学院医学薬学研究部免疫バイオ・創薬探索研究講座と連携して取り組んだ。本研究では、天然薬物ライブラリーを活用し、免疫系の制御や代謝異常を予防する化合物を探索し、アレルギーやリウマチなどの免疫疾患や代謝異常の克服に有効な医薬品や健康食品素材の発掘と製品化を目指すとともに、分子レベルで天然薬物の薬理作用を解析し、免疫病や代謝異常症などに対する新規治療法の開発を探索することを目的に実施した。当所では、生活習慣病やがんに対する有用な天然薬物を探索するため、培養細胞を用いた4種の評価系を構築し、約750種の天然化合物の効果を比較検討した。その結果、4種の天然物の有用性を見出したが、この内、がんを標的にした天然



薬物の探索において有効であった白樺樹皮成分ベツリンが医薬素材として有望であると考え、研究をさらに実施している。また、富山大学において見出された生活習慣病に有効な天然物に関しても、病態動物を用いた評価系で有用性を検証し、新規医薬品などへの応用化に向けて研究を継続している。

本事業は実施期間5カ年の計画でスタートしたが、平成22年の「事業仕分け」において、知的クラスター創成事業第Ⅱ期を含む「地域科学技術振興・産学官連携」関係の事業が一旦廃止の評価を受けた。その際、他省庁においても同様の目的の事業が実施されていることが指摘されたため、その後、省庁間の連携のもとで地域選定・事業の見直しが行われた。その結果、文部科学省では「地域イノベーション戦略支援プログラム」として事業継続し、本事業の「グローバル型（第Ⅱ期）富山・石川地域」として、さらに2カ年継続して実施した。

#### 出典

- 1) 本田裕恵, 高津聖志: 自然免疫に影響を及ぼす天然物の探索, 富山県薬事研究所年報, 35, 35-39, 2008
- 2) 本田裕恵, 高津聖志: カンゾウエキス及びその成分であるグリチルリチンはTLR4を介した自然免疫の活性化を抑制する, 富山県薬事研究所年報, 36, 26-31, 2009
- 3) 本田裕恵, 高津聖志: カンゾウの自然免疫抑制機構の解析 – イソリクイチゲニンはTLR4を介したシグナルを抑制する –, 富山県薬事研究所年報, 37, 32-36, 2010
- 4) 本田裕恵, 長井良憲, 高津聖志: カンゾウの自然免疫抑制機構の解析, 家庭薬研究, 30, 58-64, 2011
- 5) 松永孝之, 小笠原勝, 高津聖志: 膵臓 $\beta$ 細胞のリボース誘発細胞死に対する保護効果を有する天然物の探索, 富山県薬事研究所年報, 39, 17-20, 2012
- 6) Honda H., Nagai Y., Matsunaga T., Saitoh S., Akashi-Takamura S., Hayashi H., Fujii I., Miyake K., Muraguchi A., Takatsu K.: Glycyrrhizin and isoliquiritigenin suppress the LPS sensor Toll-like receptor 4/MD-2 complex signaling in a different manner, *J. Leukoc. Biol.*, 91, 967-976, 2012.
- 7) 本田裕恵, 長井良憲, 高津聖志: 甘草の自然免疫抑制機構の解析 – グリチルリチンとイソリクイチゲニンはLPSセンサーであるTLR4/MD-2複合体のシグナルを異なった方法で抑制する –, 富山県薬事研究所年報, 39, 26-33, 2012
- 8) 松永孝之, 小笠原勝, 高津聖志: 膵臓 $\beta$ 細胞の高血糖誘発細胞死に対する保護効果を有する天然物の探索, 家庭薬研究, 31, 84-88, 2012
- 9) Honda H., Nagai Y., Matsunaga T., Okamoto N., Watanabe Y., Tsuneyama K., Hayashi H., Fujii I., Ikutani M., Hirai Y., Muraguchi A., Takatsu K.: Isoliquiritigenin is a potent inhibitor of NLRP3 inflammasome activation and diet-induced adipose tissue inflammation, *J. Leukoc. Biol.*, 96, 1087-1100, 2014.
- 10) 本田裕恵, 長井良憲, 高津聖志: 第6章 3 植物由来成分によるTLR4/MD-2シグナルの抑制, エンドトキシン・自然免疫研究17, 谷徹, 横地高志編集, 80-85, 医学図書出版株式会社, 東京, 2014.

## 関連発表

- 1) Honda H., Nagai Y., Miyake K., Takatsu K.: Search for a natural product that regulates innate immunity via TLRs, 第38回日本免疫学会総会・学術集会（平成20年12月, 京都）
- 2) Honda H., Nagai Y., Miyake K., Takatsu K.: Natural plant products modulate innate immunity via TLRs, The 9th World Congress on Inflammation（第9回国際炎症学会）（平成21年7月, 東京）
- 3) Honda H., Nagai Y., Miyake K., Takatsu K.: Molecular basis of regulatory effect of medicinal plant components on the innate immune response through TLR4 signaling, The 97th Annual Meeting of the American Association of Immunologists.（平成22年5月, ボルチモア）
- 4) 高津聖志：天然薬物の免疫制御を活用した医薬品シーズの探索－TGF- $\beta$ の活性制御物質の探索－, 第9回国際バイオEXPO（平成22年7月, 東京）
- 5) 高津聖志：天然薬物の免疫制御を活用した医薬品シーズの探索, ほくりく健康創造クラスター成果発表会（平成22年9月, 金沢）
- 6) 本田裕恵, 長井良憲, 高津聖志：カンゾウの自然免疫抑制機構の解析, 第30回家庭薬開発研究シンポジウム（平成23年2月, 富山）
- 7) Honda H., Nagai Y., Miyake K., Takatsu K.: 甘草及びその成分はTLR4を介した免疫応答を直接制御する Glycyrrhizae Radix and its components directly regulate TLR4-mediated immune responses,（第40回日本免疫学会学術集会）（平成23年11月, 幕張）
- 8) 松永孝之, 小笠原勝, 高津聖志：膵臓 $\beta$ 細胞の高血糖誘発細胞死に対する保護効果を有する天然物の探索, 第31回家庭薬開発研究シンポジウム（平成24年2月, 富山）
- 9) 本田裕恵：自然免疫を制御する天然物の探索, ほくりく健康創造クラスター「若手研究者交流会」（平成24年8月, 金沢）
- 10) Honda H. : Molecular basis of regulatory effect of natural products on innate immunity, BioVally Science Day / Basel Toyama Symposium,（平成24年9月, バーゼル）
- 11) Honda H., Nagai Y., Takatsu K.: Isoliquiritigenin and glycyrrhizin, representative components of *Glycyrrhiza uralensis*, inhibit activation of NALP3 inflammasome, 第41回日本免疫学会学術集会（平成24年12月, 神戸）
- 12) 高津聖志, 松永孝之：ほくりく健康創造クラスター最終成果発表会（平成25年2月, 富山）
- 13) Honda H., Nagai Y., Takatsu K.: Isoliquiritigenin and glycyrrhizin inhibit the inflammasome activation in a different manner, The 100th Annual Meeting of The American Association of Immunologists（第100回アメリカ免疫学会）（平成25年5月, ホノルル）
- 14) 本田裕恵, 長井良憲, 高村（赤司）祥子, 齋藤伸一郎, 三宅健介, 高津聖志：甘草成分はTLR4及びNLRP3インフラマソーム活性化を阻害する, 第19回日本エンドトキシン・自然免疫研究会（平成25年12月, 滋賀）
- 15) Honda H., Nagai Y., Takatsu K.: Isoliquiritigenin Is a Potent Inhibitor of NLRP3 Inflammasome Activation and Diet-induced Adipose Tissue Inflammation, 第43回日本免



特 許

- 1) インフラマソーム活性制御剤（特開2014-094917）
- 2) IL-1及びTNF活性阻害剤（特願2013-271897）

**3. 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（平成24-25年度）**

平成24 - 25年度の2年間、新規事業「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」をワクチンメーカー団体・企業（一般財団法人化学及血清療法研究所、デンカ生研株式会社、一般財団法人阪大微生物病研究会）との共同研究として実施した。共同研究事業の主たる研究は薬事研究所で実施し、一部の研究課題を富山大学大学院医学薬学研究部（医学）免疫バイオ・創薬探索研究講座（寄附講座）に委託した。また、技術アドバイザーとして県衛生研究所の佐多徹太郎所長に加わっていただいた。

経鼻投与等の粘膜ワクチンは、全身性の免疫のみならず粘膜面で感染を防御する免疫機構を誘導することができ、従来の皮下注射ワクチンの発症予防と重篤化の予防に加え、感染そのものを予防できると期待されている。しかし、粘膜ワクチンは抗原を単独で投与しても十分な免疫を誘導することができず、免疫応答増強剤（アジュバント）との併用投与が必要不可欠である。そこで、本プロジェクトでは、自然抗体及び自然免疫レセプターであるTLRの活性化に着目し、粘膜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研究を行った。

平成24年度は、*in vitro*（試験管レベル）でアジュバント候補化合物の探索を行うため、①新たなスクリーニング系の確立と②これまでに保有する免疫評価系及び新規に確立した免疫評価系を用いて、市販の天然物ライブラリー等の化合物についてスクリーニングを開始した。

平成25年度はスクリーニングの継続と、マウスを用いて*in vivo*（動物レベル）で有効性を評価する系を確立し、得られた7つの候補化合物についてインフルエンザ不活化ワクチン（HA抗原）とアジュバント候補化合物の経鼻投与による鼻腔洗浄液中のIgA産生を指標に有効性を評価した。

これらの成果を踏まえ、現在は、デンカ生研株式会社及び一般財団法人阪大微生物病研究会との共同研究を継続し、平成26年度から3年間の予定で新規アジュバント開発に向けて研究に取り組んでいる。また、特許申請に向けて検討中である。

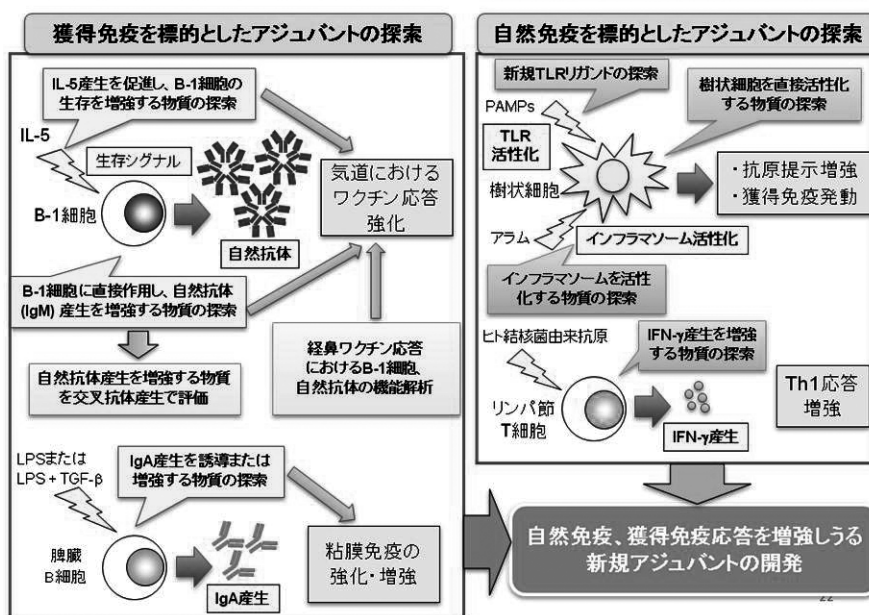
出 典

- 1) 山崎（屋敷）思乃，宮本（山口）朋美，柳橋努，田部井美樹，松永孝之，高津聖志：マウス脾臓B細胞のIgA産生を指標とした粘膜アジュバントとしての天然化合物の探索，富山県薬事研究所年報，41，21-25，2014
- 2) Yanagibashi T., Nagai Y., Watanabe Y., Ikutani M., Hirai Y., Takatsu K.: Differential Requirements of MyD88 And TRIF Pathways in TLR4-mediated Immune Responses in Murine B Cells. *Immunol. Letters.*,163, 22-31, 2015.

関連発表

- 1) 高津聖志：ワクチン用新規アジュバント開発のための基盤研究，第7回次世代アジュバント研究会（平成26年1月，豊中）
- 2) 山崎思乃, 宮本朋美, 田部井美樹, 柳橋努, 本田裕恵, 松永孝之, 長井良憲, 高津聖志：粘膜アジュバント開発のための評価系の確立—自然抗体産生を指標としたアプローチ，第7回次世代アジュバント研究会（平成26年1月，豊中）

ワクチンアジュバント共同研究と期待される成果



## 医薬品試験課

### 1. 未承認医薬品等の試験検査業務（平成14年度－）

平成14年度から17年度にかけて全国的に中国製ダイエット用健康食品（未承認医薬品）による健康被害が相次ぎ、本県においても健康被害が出たため、収去試験依頼を受けた。その結果、フェンフルラミン、N-ニトロソフェンフルラミン、シブトラミンなど9成分を検出した。その中のシブトラミン類似物質である脱N-ジメチルシブトラミンは、全国で初めての検出である。

平成21年度には、県内で使用された海外製無承認無許可医薬品9製品から、かぜ薬成分など11成分を検出したため、平成22年度には医薬品成分及び指定薬物等約70成分についてLC/MS、LC-PDAを用いた迅速スクリーニング法の開発を行った。

平成23年度には、本法を用いてNHK富山放送局から依頼のあったED治療薬のインターネット流通品の成分分析を行い、その品質には大きな問題があることを明らかにした。

#### 出典

- 1) 横田洋一，津野敏紀，寺崎さち子，鈴木英世：富山県における脱N-ジメチルシブトラミンの検出の経緯について，第41回全国衛生化学技術協議会年会講演集，158-159，2004
- 2) 津野敏紀，寺崎さち子，横田洋一：「天天素」の検査結果について，第42回全国薬事指導協議会資料，94-96，2005
- 3) 横田洋一，高橋 敏，寺崎さち子，田村隆幸：医薬品成分及び指定薬物の迅速検出方法の開発について（第1報），富山県薬事研究所年報，38，35-41，2011
- 4) 高橋 敏，寺崎さち子，横田洋一，依頼されたED治療薬の品質について，第48回全国衛生化学技術協議会年会講演集，288-289，2011

#### 関連情報

- 1) 2011.5.20放送「ナビゲーションーその薬本物ですか 個人輸入に潜む偽造薬のわなー」

### 2. ジェネリック医薬品の品質評価（平成18年度－）

平成18年度に国委託の「医療用医薬品再評価品質規格策定事業」が薬剤薬理研究課より当課に移管され、19年度まで公的溶出試験規格の策定に携わった。これらの結果は、日本薬局方外医薬品規格第三部（日本版オレンジブック）の医療用医薬品品質情報集に収載されている。

平成19年度からは、「後発医薬品品質情報提供等推進事業」に参画し、現在に至っている。本事業は、国立医薬品食品衛生研究所（厚生労働省）に設置された「ジェネリック医薬品品質情報検討会」において、後発医薬品に関する各種情報を収集し、専門家による学術的な観点から検討を行うものである。品質に係る懸念に関しては、必要に応じて本県を含む10都府県の地方衛生研究所等と共同で溶出曲線作成等の品質試験を行い、試験結果は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページで公開されている。

平成19年度からは当所においても、「ジェネリック医薬品の品質確認制度」により、県内ジェネリック医薬品製造企業から依頼された内服固形剤の公的溶出試験を行うことで、企業の溶出試験

結果の再確認を行うこととした。

#### 出典

- 1) 寺崎さち子, 細野美香, 渡会三千代, 柚木悦子, 嶋 智子, 植田陽子: 医療用後発医薬品再評価品質規格策定事業, 富山県薬事研究所年報, 34, 48-50, 2007
- 2) 寺崎さち子, 高橋 敏, 横田洋一, 田村隆幸, ジェネリック医薬品の品質確認制度について, 第45回全国薬事指導協議会総会資料, 101-102, 2008

#### 関連情報

- 1) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構HPジェネリック医薬品品質情報検討会  
[http://www.info.pmda.go.jp/generic/generic\\_index.html](http://www.info.pmda.go.jp/generic/generic_index.html)

### **3. 分析データ信頼性確保事業（平成21年度－）**

平成21年度より、毎年、県内製薬企業に対する外部精度管理試験を富山県薬業連合会と連携し実施している。本事業は製薬企業の試験検査能力の実態を把握するとともに、その維持・向上を図り、医薬品製造の委受託の増加等による県内医薬品産業の活性化に資することを目的としている。当課では、試験項目及び試験法の設定やZスコアによる結果の解析を行い、問題がある企業には原因究明や改善指導を行っている。

これまで製剤の有効成分のHPLCによる定量試験、溶出試験、原薬のTLCによる定性試験、融点、分光光度計による定量試験、水分測定試験、pH測定試験などについて実施しており、平成25年度は90%以上の製薬企業のZスコアは3以下と良好な結果であった。

#### 出典

- 1) 寺崎さち子, 高橋敏, 横田洋一, 出町幸男, 薄層クロマトグラフィーのRf値の変動要因について, 第48回全国薬事指導協議会総会資料, 88-90, 2011
- 2) 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, 48-50, 2012
- 3) 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報告, 富山県薬事研究所年報, 41, 41-47, 2014

### **4. PIC/S加盟に備えた医薬品試験検査に関する品質管理監督システムの構築（平成24年度－）**

PIC/SはEU参加各国を中心とした医薬品査察協定及び医薬品査察共同スキームの略名で、参加各国のGMP基準及びGMP査察レベルの国際的水準の調和を図ることを目的としており、全ての公的試験を行う試験研究機関において、同様の水準が求められる。我が国の平成24年度末の加盟申請に合わせ、当所においてもPIC/Sの定める水準に合わせた医薬品試験検査に関する規定の作成が必要となった。

そこで、国立医薬品食品衛生研究所による「公的試験検査機関における手順書モデル作成分科会」に参加するとともに、当所の品質管理監督システムにおける組織の構築や品質マニュアル等の

作成を行った。その結果、平成25年2月には本県の薬務主管課のくすり政策課より公的認定試験検査機関として認定され、同年3月にはPMDAの確認を受けた。なお、我が国は平成26年7月にPIC/S加盟が認められた。

#### 関連情報

- 1) 富山県薬事研究所医薬品試験検査品質管理監督システムにおける品質マニュアル

### **5. 製薬企業支援業務等（平成14年度－）**

平成13-15年度及び平成21年度には「富山県オリジナルブランド医薬品」の開発について、規格及び試験法の作成等について支援及び助言を行った。

平成16年度からは、富山県薬事研究会参加企業の品質管理担当者等が行う、TLC等に使用する有害試薬の代替やHPLCの移動相溶媒削減及び分析時間削減等に関する共同研究について、助言や技術講演会等の支援を行っている。

平成18年度からはHPLCについて、富山県薬事研究会参加企業の品質管理担当者等の初任者向けの技術講習会を開始した。

#### 出典

- 1) 津野敏紀, 寺崎さち子：産学官共同研究による「富山県オリジナルブランド医薬品の開発」の取組状況について, 第40回全国衛生化学技術協議会年会講演集, 184-185, 2003

### **6. 全国薬事指導協議会総会等の開催（平成20年度）**

平成20年10月23日及び24日に富山県で開催された第58回配置薬生産県薬事指導所長会議及び第45回全国薬事指導協議会総会に事務局として携わった。配置薬生産県薬事指導所長会議では、富山、奈良、滋賀及び佐賀の4県により薬業振興に関することや各県の懸案事項等が協議された。全国薬事指導協議会総会にはこの4県の他に東京、神奈川、静岡、愛知、三重、京都、大阪、和歌山、広島、徳島及びオプザーバーの埼玉を含む15都府県の衛生研究所等の薬事担当者により、医薬品製造販売承認書の規格及び試験法や医薬品試験に関する問題点等が協議され、6都府県から研究発表が行われた。さらに厚生労働省及び国立医薬品食品衛生研究所の担当官による特別講演が行われた。

#### 出典

- 1) 第45回全国薬事指導協議会総会資料, 2008



第45回全国薬事指導協議会総会  
(富山県民会館)

## 薬用植物指導センター

### 1. トウキの育種試験 —難抽苔種の選抜— (平成14-25年度)

トウキは多年生草本であるが、抽苔（花茎をあげること）すると根はやせ細り、生薬としての価値はなくなる。一般的な1年生苗の春季移植栽培においては、抽苔は苗の根の太さに関連があり、根頭部の直径が5~8 mmの苗を定植することで、当年11月下旬の収穫までほとんどの株を抽苔させずに栽培できる。しかしながら、選別した苗を用いても5~10%は抽苔し、気象条件等によっては20%程度が抽苔する年もある。また、苗の選別にも労力を要する。そこで、抽苔しにくく、かつ生薬の品質にも優れた特性を有する品種を育成するため試験を開始した。

平成13年度から、根の収量やエキス含量等を指標に優良系統の選抜を実施しており、この選抜株と難抽苔の特性を持つ株との交配を特性が安定するまで繰り返すことにより、育成を目指している。優良系統はこれまで3回の選抜を実施して種子を得ている。これとは別に、苗を定植した2年目（播種から3年目）でも抽苔しない株からも種子を得ている。今後は、これらの種子から栽培し、交配、特性調査、選抜を繰り返し、特性が安定したところで種苗登録する予定である。

#### 出典

- 1) 村上守一, 田中彰雄: トウキの栽培研究(1)—優良種の選抜と単年栽培, 富山県薬事研究所年報, 31, 45-48, 2004

### 2. ペーパーポットを用いたトウキ育苗法の確立 (平成25年度-)

富山県において、生存率が高く、かつ効率的なトウキの育苗法を確立することを目的に、ペーパーポットを用いた育苗法を検討した。8月に播種し、追肥を行わずに育苗した結果、発芽後の防虫ネット被覆で虫害を防ぐことにより、生存率は99%であった。翌年の定植時には目的の太さには生育していなかったものの、定植後の生育は良好で、総合的な収量では従来法での苗を上回ったことから、有用な育苗法として期待できる。

#### 出典

- 1) 田村隆幸, 高田正明, 大江勇: ペーパーポットを用いたトウキの試験栽培, 富山県薬事研究所年報, 41, 36-40, 2014

## シャクヤク研究

(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, 薬用植物指導センター)

### 1. シャクヤク切花用品種の生薬としての品質評価 (平成14-21年度)

昭和60年度から開始された本研究は、シャクヤク (*Paeonia lactiflora* Pallas) の園芸品種の根を薬用 (生薬) の観点から品質評価し、切花生産と生薬生産を兼用できる品種を探し出すことにより、収益性の高いシャクヤク栽培を提供することが目的である。

平成13年度までの研究では、園芸品種151品種 (研究当時には薬用として利用可能であった近縁植物を含む。) 及び同属 (*Paeonia*属) 植物9種を調査した結果、*P. lactiflora* の97品種 (第16改正日本薬局方の規定での再評価による品種数) が薬用としても活用できる可能性が示された。

平成14年度からも継続して調査し、さらに*P. lactiflora*の園芸品種74品種について成分含量 (ペオニフロリン及びアルビフロリン)、灰分及び乾燥歩留まりに基づいて評価した。その結果、72品種を新たに追加し、薬用利用可能な園芸品種の候補は合計169品種となった。

平成21年度までの成分分析の結果から、これら169品種は品種によって根の成分含量に大きな差が認められた。日本薬局方で2.0%以上含有することが規定されているペオニフロリンについては2.5%から6%と約3倍の差があり、アルビフロリンについては検出されないものから3.8%まで様々で、生薬の品質に大きく影響を及ぼすことが示唆された。(これらのデータは、園芸品種を用いて製薬企業等が農家と契約栽培する際の品種選定において重要となる。)

本研究では主に上記2成分を中心に分析してきたが、薬効に関与する他の成分についても品種間で差があると考えられたことから、薬効、成分及び栽培面で優れた園芸品種を「富山シャクヤク」としてブランド化を図る事業へと展開した。

#### 出典

- 1) 村上守一, 田中彰雄: シャクヤクの栽培研究 一切花用品種の品質について (第9報)  
一, 富山県薬事研究所年報, 32, 60-63, 2005
- 2) 村上守一, 田中彰雄: シャクヤクの栽培研究 一切花用品種の品質について (第10報)  
一, 富山県薬事研究所年報, 34, 39-42, 2007
- 3) 村上守一, 田中彰雄: シャクヤクの栽培研究 一切花用品種の品質について (第11報)  
一, 富山県薬事研究所年報, 36, 54-58, 2009
- 4) 田村隆幸, 田中彰雄, 内正人, 村上守一: シャクヤクの栽培研究 ー8年間栽培したシャクヤクの品質についてー, 富山県薬事研究所年報, 37, 57-61, 2010

### 2. シャクヤクのブランド化推進事業に係る生育調査 (平成22-25年度)

平成21年度、薬用植物指導センターで栽培していたシャクヤクの園芸品種230品種のうち、生育不良や明らかに耐病性の低い品種を除き、さらに上記1の結果等により選抜された62品種の8年生株から試料を作製し、薬事研究所内シャクヤクプロジェクトチームによる品種別薬理試験 (平成22-23年度) に使用した。この62品種については、再度同一条件下で栽培を開始し、薬用栽培で一般的な4年栽培における生育を調査した。また、この4年栽培株から作製した試料は、前述の8年栽培品

で得られた薬効や成分含量の結果と比較検討するために用いられた。

### 3. シャクヤクの栽培試験と品種別薬理試験（平成22－23年度）

薬用植物指導センターと薬事研究所が連携し、シャクヤクの栽培普及・利用促進を図るため、全所的なプロジェクト研究として「シャクヤクの栽培試験と品種別薬理試験」が平成22年度に開始された。センターで栽培されている切花兼用が可能な62品種のエキスを調製し、複数の薬理試験（試験管内）とペオニフロリンを含む10成分の分析試験が行われた。薬理試験では、血管弛緩作用、電気刺激収縮抑制作用、鎮痛作用、抗炎症作用及び抗酸化作用などの評価系を用いた。

日本薬局方で下限が設定されているペオニフロリン含量が十分に高く、優良薬用品種とされる大和シャクヤクの「梵天」よりも効力が強い可能性のある6品種がブランド候補品種として選抜された。

#### 出典

- 1) 松永孝之, 横田洋一, 田村隆幸, 田中彰雄: シャクヤクの品種別薬理試験(1) シャクヤクエキスにおける抗酸化作用, 富山薬研年報, 38, 17-20, 2011
- 2) 川筋透, 横田洋一, 田村隆幸, 松永孝之: シャクヤクの品種別薬理試験(2) シャクヤクエキスのラット血管平滑筋に対する作用: 富山県薬事研究所年報, 39, 40-50, 2012
- 3) 川筋透, 横田洋一, 田村隆幸, 松永孝之: シャクヤクの品種別薬理試験(3) マウス精管の電気刺激収縮に対するシャクヤクエキスの作用, 富山県薬事研究所年報, 39, 51-60, 2012
- 4) 横田洋一, 高橋敏, 寺崎さち子, 田村隆幸, 松永孝之: シャクヤクの品種別成分分析(I), 富山県薬事研究所年報, 39, 61-68, 2012
- 5) 宮本(山口)朋美, 本田裕恵, 田村隆幸, 横田洋一, 松永孝之: シャクヤクの品種別薬理試験(4) シャクヤクエキスのProstaglandinE2 (PGE2) 産生抑制作用, 富山県薬事研究所, 40, 33-38, 2013
- 6) 本田裕恵, 宮本(山口)朋美, 横田洋一, 田村隆幸, , 松永孝之: シャクヤクの品種別薬理試験(5) シャクヤクエキスのIL-6産生抑制効果に関する検討, 富山県薬事研究所, 40, 39-45, 2013
- 7) 横田洋一, 松永孝之, 高橋敏, 田村隆幸: 富山県薬用植物指導センター産シャクヤクの成分分析について: 家庭薬研究, 32, 55-61, 2013

#### 関連発表

- 1) 横田洋一, 松永孝之, 高橋敏, 田村隆幸: 富山県薬用植物指導センター産シャクヤクの成分分析について, 第32回家庭薬開発研究シンポジウム(平成25年2月, 富山)

### 4. 富山シャクヤクのブランド化推進事業（平成24－26年度）

平成22－23年度の前事業から継続し、平成24－26年度の「富山シャクヤクのブランド化推進事業」を現在実施中である。選抜された6品種の中から、生産性や商品性も良好で、高い薬効が期待される品種をさらに絞り込むために、新たに掘り取った4年栽培品を用いた薬効の再評価、成分の



再分析等を実施し、推奨品種として2-3品種を選抜する予定である。薬理試験では、試験管レベルのほか、動物に投与しての薬理試験を行っている。

成分や生物活性の点から、十分な薬効が期待でき、富山での栽培に適する品種を見出し、栽培・調製加工し、富山ブランド生薬して流通することを目指して研究を進めている。



薬用植物指導センターのシャクヤク園

# 白樺成分ベツリンの免疫抑制解除作用を活用した創薬研究

(バイオテクノロジー・和漢薬研究課, 薬剤薬理研究課, 医薬品試験課)

## 1. 研究の背景、及びベツリンに有効性を発見した経緯（平成20－24年度）

がんの免疫療法は、手術、放射線、抗がん剤に次ぐ第4の治療法として、近年、精力的に研究が進められ臨床応用されつつあるが、多くの場合で十分な治療成績は得られていないと報告されている。この主な原因は、がん細胞から分泌される様々な免疫抑制因子(TGF- $\beta$ 、PGE2等)が、免疫抑制環境を形成しているためであることがわかってきた。そのため、治療効果の向上には、これらの免疫抑制機構を解明し、抑制因子の作用を効果的に阻止(解除)する薬剤を開発することが不可欠であるとされている。そこで当所では、平成20年度よりほくりく健康創造クラスター事業において免疫抑制因子の働きを解除(阻止)する物質の探索研究に着手した。主要な免疫抑制因子であるTGF- $\beta$ 及びPGE2の抑制作用をいずれも解除できる化合物の取得を目指し、約800種の天然物をスクリーニングしたところ、白樺成分のベツリンに目的とする有効性を見出した。TGF- $\beta$ あるいはPGE2の阻害剤は多数報告されていたが、ベツリンのように両者の抑制作用を解除できる化合物についての報告はなかった。ベツリンは新しいタイプのがん免疫抑制解除剤になる可能性があると考え、平成22年3月に特許出願した。

## 2. ベツリン誘導体の開発の経緯（平成23年度）

ベツリンは水に非常に溶けにくい性質のため、マウス体内では消化管からの吸収や血液への移行性が極めて低く、その血中濃度が有効域に到達しないことが懸念された。このため、ほくりく健康創造クラスター事業と並行して住民生活に光をそそぐ交付金を活用するとともに県立大生物有機化学部門 中島教授らの協力を得て、水溶性を向上させたベツリン誘導体（以下「誘導体」と略す）の開発を行った。70種の誘導体を合成し有効性を試験管内において比較検討したところ、数種の誘導体にベツリンと同等の有効性を認めた。

## 3. 担がんマウスモデルを用いたベツリン誘導体の有効性の評価（平成25年度－）

開発した誘導体が動物モデルで有効性を示すのかを明らかにするため、フロンティア研究推進事業等において、試験管内での評価から見出した誘導体を中心に多数の誘導体について担がんマウスモデルを用いてがん抑制効果を比較評価した。その結果、数種の誘導体に強いがん抑制効果を確認することができた。また、これら誘導体のがん組織に投与すると、免疫細胞の高い集積が認められることを明らかにした。残された課題の一つは、これら誘導体がどのようにしてがん抑制効果を発揮しているのか、という点を明らかにすることである。現在はこの課題の解決に向け、とくに免疫系に焦点を絞り、富山大学免疫バイオ創薬探索研究講座 長井客員准教授らと共同で誘導体の作用機序の解明に取り組んでいる。また、誘導体の構造と活性の相関等を明らかにするため、富山県立大 中島教授らと共同で関連化合物の合成と薬効の評価も進めている。今後は臨床応用の可能性を模索するため、抗体医薬やがんワクチン等のがん免疫療法との併用効果についての検証も進め、製薬企業との共同研究開発を目指し有効性に関するデータを蓄積していく予定である。

## 出典

- 1) 小笠原勝, 生谷尚士, 刈米アイ, 長井良憲, 松永孝之: がん細胞による免疫抑制を克服する天然物の探索, 富山県薬事研究所年報, 38, 21-27, 2011
- 2) 小笠原勝, 屋敷(山崎) 思乃, 山口(宮本) 朋美, 長井良憲, 松永孝之: がん細胞による免疫抑制を克服する天然薬物の探索, 富山県薬事研究所年報, 39, 21-25, 2012
- 3) 小笠原勝, 屋敷(山崎) 思乃, 山口(宮本) 朋美, 生谷尚士, 長井良憲, 松永孝之: がん細胞による免疫抑制を克服する天然薬物の探索(2), 富山県薬事研究所年報, 40, 22-26, 2013
- 4) 山崎(屋敷) 思乃, 小笠原勝, 松永孝之, 高津聖志: マウス脾臓B細胞のIgA産生を抑制するベツリンの作用機序の解明, 富山県薬事研究所年報, 40, 27-32, 2013
- 5) 小笠原勝, 山口(宮本) 朋美, 松永孝之, 長井良憲, 高津聖志: がん移植マウスモデルにおけるベツリンの抗腫瘍効果に関する研究, 富山県薬事研究所年報, 41, 17-20, 2014

## 関連発表

- 1) 高津聖志: 天然薬物の免疫制御を活用した医薬品シーズの探索 - TGF- $\beta$  の活性制御物質の探索 -, 第9回国際バイオEXPO (平成22年7月, 東京)
- 2) Ogasawara M., Matsunaga T., Takatsu K.: Restorative effects of poly (I:C) plus loxoribine against TGF-beta-induced suppression of cytolytic activity of splenocytes, The 14th International Congress of Immunology (平成22年8月, 神戸)
- 3) 小笠原勝: 天然薬物の免疫制御を活用した医薬品シーズの探索 - がん免疫を増強する天然薬物の探索と医薬品への応用化研究, ほくりく健康創造クラスター「若手研究者交流会」(平成23年8月, 富山)
- 4) Ogasawara M., Ikutani M., Kariyone A., Nagai Y., Takatsu K.: 植物成分ベツリンはTGF-betaおよびPGE2によるナチュラルキラー活性の抑制を解除する A plant product betulin restores suppression of natural killer activity mediated by transforming growth factor-beta or prostaglandin E2, 第40回日本免疫学会学術集会 (平成23年11月, 幕張)

## 特許

- 1) 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)

## 競争的外部資金等

- 1) 平成16年度 富山県新世紀産業機構：新商品・新事業創出公募事業「海藻製品残渣の有効利用—生活習慣病予防を目指して—」研究分担者：松永孝之, 高橋敏, 小笠原勝 共同研究：富山大学
- 2) 平成16-17年度 文部科学省：知的クラスター創成事業（第Ⅰ期）富山医薬バイオクラスター研究「脳卒中易発症高血圧ラットを用いた脳卒中発症及び後遺症に対する漢方方剤の有用性の評価」研究代表者：松原利行
- 3) 平成18-19年度 文部科学省：知的クラスター創成事業（第Ⅰ期）富山医薬バイオクラスター研究「植物・食品由来新規機能性化合物の分析システムの構築と開発」研究分担者：松永孝之, 小笠原勝 共同研究：富山県立大学, クラシエ製薬株式会社
- 4) 平成18-19年度 富山県：大学連携先端研究推進事業「ポリフェノールおよびプロシアニジン類の新規機能性探索とその展開」研究代表者：松永孝之 共同研究：富山大学, 富山県立大学
- 5) 平成19年度 文部科学省：知的クラスター創成事業（第Ⅰ期）富山医薬バイオクラスター研究「自然免疫シグナルを制御する天然物・和漢薬の探索と創薬への応用」研究代表者：高津聖志 研究分担者：本田裕恵 共同研究：富山大学
- 6) 平成19-20年度 富山県：大学連携先端研究推進事業「自然免疫に影響を及ぼす天然生理活性物質の探索」研究代表者：高津聖志 研究分担者：宮本朋美, 本田裕恵 共同研究：富山大学
- 7) 平成20-21年度 経済産業省：地域イノベーション創出研究開発事業「紅茶微量成分エピテアフラガリン類のバイオプロセス生産による高機能性食品開発」研究分担者：松永孝之, 小笠原勝 共同研究：太陽化学株式会社, クラシエ製薬株式会社, 富山県立大学
- 8) 平成20-21年度 文部科学省：知的クラスター創成事業（第Ⅱ期）ほくりく健康創造クラスター「天然薬物の免疫制御を活用した医薬品シーズの開発」研究代表者：高津聖志 共同研究：富山大学
- 9) 平成21-22年度 富山県：大学連携先端研究推進事業「免疫調節作用を有する天然物の薬効解析に関する研究」研究代表者：松永孝之 研究分担者：宮本朋美, 本田裕恵 共同研究：富山大学
- 10) 平成21-22年度 富山県：フロンティア研究推進事業「脂肪蓄積抑制作用に優れた米の開発と機能性評価」研究分担者：永井秀昌, 出町幸男 共同研究：富山県
- 11) 平成22-24年度 文部科学省：地域イノベーションクラスタープログラム ほくりく健康創造クラスター「天然薬物の免疫制御を活用した医薬品シーズの開発」研究代表者：高津聖志 共同研究：富山大学
- 12) 平成22-24年度 文部科学省科研費「原始IL-5産生細胞による免疫と炎症の制御に関する研究」研究代表者：高津聖志, 研究分担者：小笠原勝 共同研究：富山大学
- 13) 平成23年度 富山県：大学連携先端研究推進事業「抗がん性微生物産物の有用性評価と作用機序の解明に関する研究」研究代表者：松永孝之 共同研究：富山県立大学
- 14) 平成23年度 富山県新世紀産業機構：新商品・新事業創出公募事業「ファインセラミックスを使用した打錠機用臼の開発」研究分担者：永井秀昌, 明長良 共同研究：株式会社ビー・エ

ム・プロダクツ

- 15) 平成23-24年度 文部科学省科研費「アレルギーおよび非感染性炎症の時空的制御と植物由来化合物による調節」研究代表者：高津聖志 研究分担者：松永孝之 共同研究：富山大学
- 16) 平成24-26年度 JSPS科研費「TGF- $\beta$ 及びPGE2による腫瘍免疫抑制を解除する植物成分ベツリンの作用機序解析」研究代表者：小笠原勝
- 17) 平成25年度 富山県新世紀産業機構：新商品・新事業創出公募事業「静電気を除去する機構を備えた作業効率の高い錠剤粉取機の開発」研究分担者：永井秀昌, 明官勇雄 共同研究：株式会社FASSE
- 18) 平成25年度 富山県新世紀産業機構：新商品・新事業創出公募事業「低粘性水溶性 $\beta$ -グルカンの免疫賦活作用による制がん剤の開発」研究分担者：本田裕恵, 柳橋努 共同研究：日本オリゴ株式会社
- 19) 平成25年度 中小企業庁：ものづくり中小企業・小規模事業者試作開発等支援補助金「金属に代わるファインセラミックス（YSZ）ジルコニアを使用した打錠杵の開発」研究分担者：永井秀昌, 明官勇雄 共同研究：株式会社ビー・エム・プロダクツ
- 20) 平成25-26年度 富山県：フロンティア研究推進事業「白樺成分ベツリンのがん免疫抑制解除作用に基づく創薬研究」研究代表者：小笠原勝 共同研究：富山大学, 富山県立大学

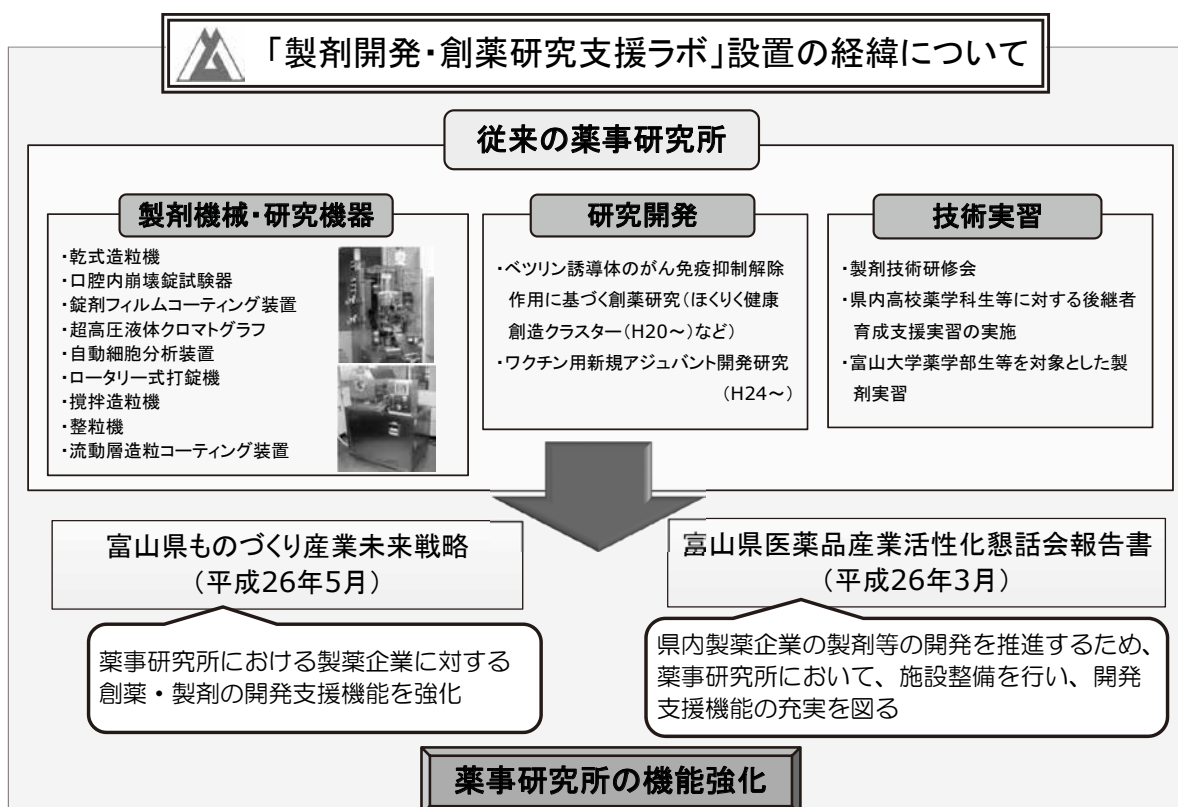
薬事研究所  
「製剤開発・創薬研究支援ラボ」  
設置について

# 薬事研究所製剤開発・創薬研究支援ラボ設置について

## 1. 「製剤開発・創薬研究支援ラボ」設置の経緯と概要

### 1) ラボ設置の経緯

ものづくり産業未来戦略会議と医薬品産業活性化懇話会での提言を受け、本県の医薬品産業の活性化に必要な創薬マインドの促進と製剤技術力の強化を目的として、製剤開発研究や創薬研究を実施するための研究支援ラボを設置することになった。予算額は133,500千円で、財源は国の「地域の元気臨時交付金（地域経済活性化・雇用創出臨時交付金）」を活用している。



### 2) 富山県医薬品産業活性化懇話会報告書の概要

#### ①経緯

平成21年度の報告書作成から、医薬品業界に新たな動き等が見られることから、これらを踏まえ、さらなる飛躍を目指すための新たな戦略の検討を実施することとなったもの

#### ②検討の概要

懇話会を再設置し、前回の富山県医薬品産業活性化懇話会報告書に記載された施策の検証と新たな戦略の検討を実施

ア. 委員                      座長：古澤 明治薬科大学教授    ほか    21名

イ. 報告書の概要    「くすりの富山」のさらなる飛躍に向けて（平成25年3月）

- a. 製造技術力等の強化と関連産業等との連携  
製造技術力の向上・改善、研究開発の促進、医薬品関連産業等との連携
- b. 情報発信と企業立地しやすい環境づくり  
企業情報等の発信、企業立地しやすい環境づくり
- c. 国際化の推進  
海外交流の推進、海外展開の推進
- d. 人材の確保・育成  
人材確保の強化・推進、人材育成

### 3) 富山県ものづくり産業未来戦略会議の概要

#### ①戦略策定の趣旨

日本再興戦略（H25. 6. 14策定）等の国の産業施策や国際的な技術動向や経済環境の変化、ものづくり産業の実情等を踏まえ、本県のものづくり産業発展のための競争力強化に向けた今後の施策のあり方を策定

#### ②委員 座長：橋本 東大大学院教授 ほか 26名

#### ③戦略の概要 （平成26年5月策定）<抜粋>

- ア. 新たな産業クラスター形成のための高度な技術基盤形成  
・ライフサイエンスクラスターの強化 等
- イ. 本県ものづくり企業の成長産業への参入  
・医薬、バイオ分野、医薬工連携分野等への県内企業の参入促進 等
- ウ. 本県ものづくり人材の育成・確保
- エ. デザイン活用等による高付加価値化
- オ. 北陸新幹線開業を活かした企業誘致による成長産業集積等



# 製剤開発・創薬研究支援ラボ設置

## 最新鋭機器4台導入 薬事研究所を改修

富山県は、平成二十六年の製剤開発・創薬研究支援ラボ改修工事を完了し、最新の機器を導入して、製剤開発・創薬研究の支援を強化する。改修工事は、製剤開発・創薬研究支援ラボの改修と、最新鋭機器4台の導入を主眼とする。改修工事は、製剤開発・創薬研究支援ラボの改修と、最新鋭機器4台の導入を主眼とする。改修工事は、製剤開発・創薬研究支援ラボの改修と、最新鋭機器4台の導入を主眼とする。

富山県は、平成二十六年の製剤開発・創薬研究支援ラボ改修工事を完了し、最新の機器を導入して、製剤開発・創薬研究の支援を強化する。改修工事は、製剤開発・創薬研究支援ラボの改修と、最新鋭機器4台の導入を主眼とする。改修工事は、製剤開発・創薬研究支援ラボの改修と、最新鋭機器4台の導入を主眼とする。改修工事は、製剤開発・創薬研究支援ラボの改修と、最新鋭機器4台の導入を主眼とする。

製剤開発・創薬研究支援ラボの改修工事は、製剤開発・創薬研究支援ラボの改修と、最新鋭機器4台の導入を主眼とする。改修工事は、製剤開発・創薬研究支援ラボの改修と、最新鋭機器4台の導入を主眼とする。改修工事は、製剤開発・創薬研究支援ラボの改修と、最新鋭機器4台の導入を主眼とする。

製剤開発・創薬研究支援ラボの改修工事は、製剤開発・創薬研究支援ラボの改修と、最新鋭機器4台の導入を主眼とする。改修工事は、製剤開発・創薬研究支援ラボの改修と、最新鋭機器4台の導入を主眼とする。改修工事は、製剤開発・創薬研究支援ラボの改修と、最新鋭機器4台の導入を主眼とする。

製剤開発・創薬研究支援ラボの改修工事は、製剤開発・創薬研究支援ラボの改修と、最新鋭機器4台の導入を主眼とする。改修工事は、製剤開発・創薬研究支援ラボの改修と、最新鋭機器4台の導入を主眼とする。改修工事は、製剤開発・創薬研究支援ラボの改修と、最新鋭機器4台の導入を主眼とする。

| 事業                                    | 25年度    | 26年度    |
|---------------------------------------|---------|---------|
| 医薬品産業活性化推進費                           | 14,300  | 21,550  |
| 1. 世界の薬品市場チャレンジ事業費                    | 12,500  | 16,550  |
| (1)富山県医薬品産業活性化検証事業(終了)                | 1,000   | 0       |
| (2)世界の薬品市場チャレンジ事業                     | 5,500   | 10,000  |
| ジョイントシンポジウム富山・パルゼール開催準備事業(終了)         | 2,100   | 0       |
| 【新規】富山・パルゼール医薬品シンポジウム開催事業             | 0       | 7,400   |
| 県内医薬品研究者等パルゼール大学派遣事業(企業派遣の場合は100万円定額) | 3,400   | 3,400   |
| (3)医薬品産業活性化推進事業費補助金                   | 6,000   | 5,750   |
| ・県内製薬企業等出張支援事業                        | 3,000   | 3,000   |
| ・製剤開発力向上支援事業                          | 500     | 450     |
| ・受託製造推進等事業                            | 500     | 400     |
| ・製造管理技術力向上支援事業                        | 1,500   | 900     |
| ・薬剤師等人材確保事業                           | 1,500   | 1,000   |
| 2. 医薬品海外交流支援事業費                       | 2,000   | 2,000   |
| 国際技術交流推進事業費補助金                        | 2,000   | 2,000   |
| 3. 【新規】国際化推進シンポジウム開催事業(3年に1回開催)       | 0       | 3,000   |
| 審査委員会取組費                              | 400,000 | 400,000 |
| 1. 審査委員取組費                            | 120,000 | 120,000 |
| 2. 和漢薬研究促進費                           | 50,000  | 50,000  |
| 3. 経路橋渡し資金                            | 160,000 | 160,000 |
| 4. 薬業基盤強化資金                           | 50,000  | 50,000  |
| 5. 東日本大震災特別資金                         | 20,000  | 20,000  |
| 買戻金対価費-販路拡大推進事業費                      | 3,926   | 3,926   |
| 1. 富山県医薬品振興(宣伝)事業費補助金                 | 900     | 900     |
| 2. 富山くすりフェア開催事業費補助金                   | 2,500   | 2,000   |
| 3. 「富山のくすり」販路拡大推進事業費補助金               | 1,026   | 1,026   |
| 販路拡大推進事業費                             | 3,988   | 3,158   |
| 1. 販路拡大推進事業費補助金                       | 1,148   | 1,158   |
| 2. 販路拡大推進事業費補助金                       | 2,730   | 2,000   |
| 販路拡大推進事業費(補助金)                        | 10,000  | 10,000  |
| 販路拡大推進事業費                             | 2,100   | 2,065   |
| 1. 「富山のくすり」販路拡大推進事業費補助金               | 1,300   | 1,265   |
| 2. 販路拡大推進事業費補助金                       | 800     | 800     |

製剤開発・創薬研究支援ラボの改修工事は、製剤開発・創薬研究支援ラボの改修と、最新鋭機器4台の導入を主眼とする。改修工事は、製剤開発・創薬研究支援ラボの改修と、最新鋭機器4台の導入を主眼とする。改修工事は、製剤開発・創薬研究支援ラボの改修と、最新鋭機器4台の導入を主眼とする。

(平成26年2月26日付 薬日新聞)

# 富山県26年度薬業振興予算案

## 8,735万円増の8億1,335万円

### 薬事研究所に「支援ラボ」新設

富山県は、平成二十六年の薬業振興予算案を公表した。平成二十六年の薬業振興予算案は、前年度に比べて八千七百三十六万七千円増の八億一千三百三十五万円となる。このうち、製剤開発・創薬研究支援ラボの新設が最大の増額要因となる。製剤開発・創薬研究支援ラボの新設は、製剤開発・創薬研究支援ラボの新設と、最新鋭機器4台の導入を主眼とする。製剤開発・創薬研究支援ラボの新設は、製剤開発・創薬研究支援ラボの新設と、最新鋭機器4台の導入を主眼とする。

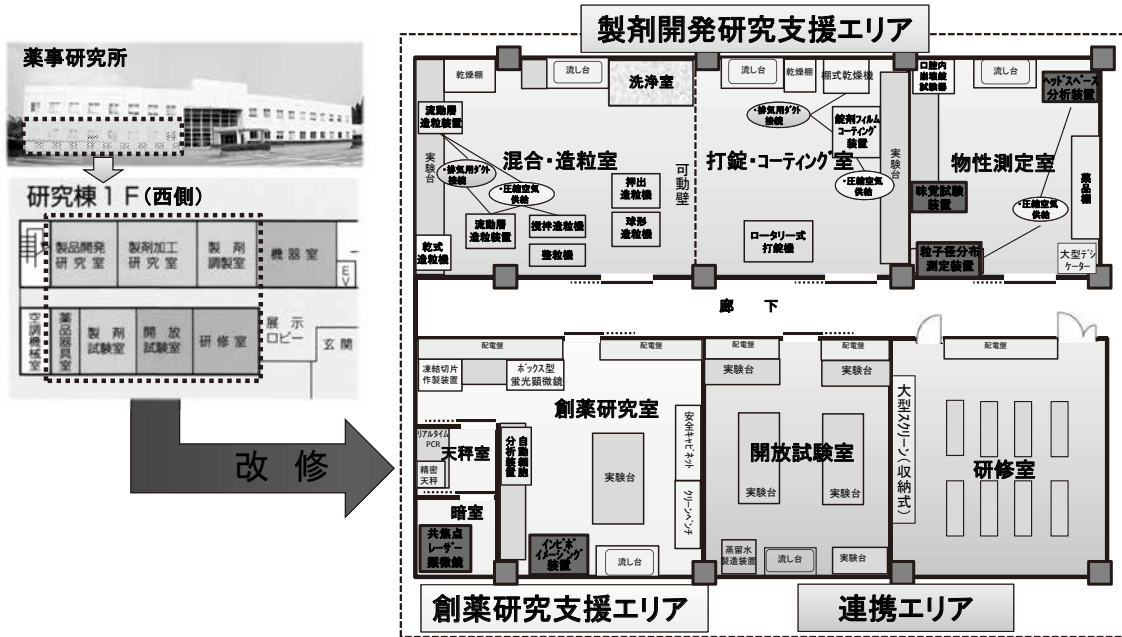
富山県は、平成二十六年の薬業振興予算案を公表した。平成二十六年の薬業振興予算案は、前年度に比べて八千七百三十六万七千円増の八億一千三百三十五万円となる。このうち、製剤開発・創薬研究支援ラボの新設が最大の増額要因となる。製剤開発・創薬研究支援ラボの新設は、製剤開発・創薬研究支援ラボの新設と、最新鋭機器4台の導入を主眼とする。製剤開発・創薬研究支援ラボの新設は、製剤開発・創薬研究支援ラボの新設と、最新鋭機器4台の導入を主眼とする。

(平成26年2月27日付 家庭薬新聞)

#### 4) 設置場所

研究棟1階西側の実験室エリアを改修し、大型洗浄設備や空調設備を完備した研究支援ラボを設置する。

ラボは①製剤開発研究支援エリア（混合・造粒室、打錠・コーティング室、物性測定室）、②創薬研究支援エリア（天秤室、暗室、創薬研究室）、③連携エリア（開放試験室、研修室）の3エリアで構成されている。



混合・造粒室／打錠・コーティング室



洗浄室



物性測定室



創薬研究室



開放試験室



研修室

5) 活用目的

本県の医薬品研究開発及び医薬品産業の活性化に必要な製剤技術力の強化、研究開発の促進、創薬マインドを有する人材の育成を目的としている。

1. 技術支援 (施設の利用や技術指導を実施し、製剤開発力の強化を図る)
2. 研究開発 (製剤開発研究や医薬品開発シーズの探索研究を推進する)
3. 人材育成 (学生や研究者、技術者に対する講義・実習を行い、創薬マインドを持った人材の確保につなげる)

2. 新しく導入する装置について

1) 創薬研究装置

| <b>共焦点レーザー顕微鏡</b>   | <b>インビボ イメージング装置</b>  |
|---|---|
|  <p>組織切片及び培養細胞中の目的分子を、蛍光標識された抗体等と反応させ可視化する装置。薬物を投与した際の生体内分子の局在変化や蛍光標識した薬剤の生体内局在変化が解析可能。</p> |  <p>生体内の微弱な発光や蛍光を、動物を殺傷することなく検出するための装置。蛍光標識した薬剤のマウス生体内での動態を経時的に解析可能。</p> |

2) 製剤開発研究装置

|   |   |
|---|---|
| <p style="text-align: center;"><b>味認識装置 (味覚センサー)</b></p>  <p>医薬品等の味をセンサーにより数値化し、解析する装置。苦味薬物のマスキング効果を客観的に評価することが可能で、ほかにも甘味・酸味・旨味・塩味などの数値化が可能。</p>     | <p style="text-align: center;"><b>レーザー回折式粒子径分布測定装置</b></p>  <p>医薬品原料や顆粒の粒子径を測定し、解析する装置。原料粉体や顆粒剤の物性を評価することが可能 (粒度分布、平均粒子径の測定に利用)</p>                 |
| <p style="text-align: center;"><b>ヘッドスペースオートサンプラー付き<br/>ガスクロマトグラフ</b></p>  <p>揮発性化合物をガスクロマトグラフに導入し、分析する装置。医薬品及びその原料中に含有する揮発性成分を分析し、製品開発・品質管理に活用。</p> | <p style="text-align: center;"><b>ECD, FID付きガスクロマトグラフ及び<br/>ガスクロマトグラフ質量分析計</b></p>  <p>ガス化した医薬品等化学物質を分離し、定性・定量する装置。医薬品分析、生薬中の残留農薬や危険ドラッグの分析に活用。</p> |

### 3. ラボ設置の効果

新規導入装置の利用や研修・セミナーを通じて、県内製薬企業の高付加価値製剤の開発研究に貢献し、医薬品生産額の増加が期待される。すでに平成26年度から「製剤開発・創薬研究実践研修」を実施し、県内製薬企業の技術者を連れ、装置の活用法を学ぶツアー研修を実施している。

また、新規導入装置を活用して、平成26年度より実施している「バイオ医薬品開発研究事業」と「ベツリン創薬研究事業」の研究が推進し、今後の研究の進展が期待される。

人材育成面では、平成24年度より実施している富山大学薬学部・工学部の学生実習をはじめ、高校生を対象としたエキスパート実習や製薬企業の若手技術者を対象とした実習を円滑に実施できる環境が整うことにより、製剤技術を習得した学生の増加が期待される。

