

令和3年度

富山県薬事総合研究開発センター一年報

(第49号)

ANNUAL REPORT
OF
TOYAMA PREFECTURAL INSTITUTE
FOR
PHARMACEUTICAL RESEARCH

No. 49 2022



富山県薬事総合研究開発センター

はじめに

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）が富山県で最初に見つかったのは令和2年3月末でした。令和3年に入り新型コロナウイルスの感染・重症化を抑制するワクチンが開発され多くの県民に接種されました。そのお陰で県内の感染者数は8月をピークに減少しました。県の新型コロナ対策の推進のため、富山県薬事総合研究開発センター（以下、薬総研と略す）から衛生研究所に検査要員として1名、県内の厚生センターに患者対応要員として2名を兼務で派遣し、協力しました。

薬総研は「くすりに関する試験研究や技術指導と研究推進を通じて、医薬品の品質・有効性および安全性の確保と県民の保健衛生の維持向上、薬業振興への貢献」を目指し、所員一同精進しています。薬総研は新型コロナウイルスの蔓延のもと、感染症対策を実施しながら令和3年度も業務を行いました。通常業務の停滞を余儀なくされ、各種行事の延期や中止が相次ぎました。県外からの訪問者も激減しました。所員が関与する研究会やトレーニングコースの多くがWEB開催となりました。県内大学生を対象とした製剤実習と薬業科の高校生を対象とした製剤・分析実習は例年と異なるスケジュールで実施しました。また、「くすりのシリコンバレー TOYAMA」創造コンソーシアム事業（以下、コンソ事業と略す）のサマースクールで担当している製剤・分析実習は動画配信で実施しました。新型コロナウイルス感染症拡大のため、施設利用を休止した時期があり、感染が拡大している地域からの利用を制限したため県外企業の製剤機器の利用が例年と比較して減少しました。県内企業の試験機器の利用に大きな減少はありませんでした。薬総研が事務局を担当している「富山県薬事研究会」の部会活動は通常通り活発でした。一部の事業はリモートで実施しました。対面での情報・意見交換の大切さを痛感しました。

コンソ事業で導入した造粒乾燥連続装置の使用説明会を通じて、令和3年度は県内製薬企業の若手と連続生産装置のメリットとデメリットの理解、利用に必要な技術習得と周知活動を行いました。参加者の強い関心とインパクトを感じています。将来は県内企業でも「錠剤の連続生産」が必要不可欠になることが予測されます。連続生産プロセス技術に詳しい専門人材の登用と人材育成の推進に貢献できるよう、人員配置要求も含め県にお願いしています。

「創薬研究開発センター」は開所4年を過ぎました。最新の質量分析機器類や細胞自動分離解析装置などを設置し、創薬・育薬研究や技術支援をしています。高度分析機器を利用したバイオ医薬品の生物活性や安定性に影響する糖鎖解析を推進し、一部実験法のマニュアルを公開しています。令和4年度は県内企業の研究ニーズの把握、薬総研に期待することや共同研究実施の可能性を調べる取り組みを開始する予定です。

薬用植物指導センターでは、富山ブランドシャクヤク「春の粧」の栽培を推進し、高品質化に向けた加工調製法の最適化法を確立しました。生産農家への「春の粧」種苗の供給と実生産依頼（4年目）も滞りなく終了しました。令和4年度はいよいよシャクヤク根の初めての収穫を迎えます。品質の良いものをメーカーに提供出来るものと大いに期待しています。事業の継続と販路拡大に向け、体制の構築と強化に尽力する予定です。

薬総研の研究事業は毎年外部評価委員により「事前評価」、「中間評価」、「事後評価」を受けます。令和3年度も評価委員会を開催し、内部評価で選んだ4課題の評価をお願いしました。それぞれの課題に高い評価を頂きました。その中で、医薬品の品質管理に関する2課題は薬総研の「成果発表会」で紹介し、県内関係者と情報を共有しました。

薬総研は通常業務に加えて、コンソ事業のプロジェクトを推進しています。コンソ事務局のご支援を頂き、薬総研は3つの研究課題に取り組んできました。「免疫調節医薬品の開発と有効性評価：超高齢化社会に向けて感染・代謝老化を予防する治療薬の創出」を目指し、創薬研究開発センターを主体として、(a) 経鼻投与型の次世代インフルエンザワクチンの開発：経鼻投与ワクチンの実用化とウイルス感染の予防に向けた研究（研究リーダー・相川幸彦センター長）、(b) 免疫代謝の調節による生活習慣病の予防研究：甘草成分イソリクイリチゲニンと関連物質による糖尿病予防効果（研究リーダー・富山県立大学 長井良憲教授、サブリーダー・本田裕恵副主幹研究員）を推進しています。「製剤・DDS」に関し、製剤開発支援センターを主体に、(c) 高精度で機能性の高いミニタブレット用の杵臼の開発（研究リーダー・永井秀昌主任研究員）を担当しています。

(a) 「経鼻投与ワクチンの実用化に向けた研究」において、ワクチン効果を増強する新規アジュバント候補化合物の選抜、新規合成、アジュバント活性の確認が終わり、投与の最適化の検討を進めるなど、プロジェクトは実用化に必要な事項の最終検討段階に入っています。(b) 「イソリクイリチゲニン関連物質によるインフラマソーム阻害効果と機能性食品としての応用研究」は多面的な検索を推進し、目標達成に向けて順調に進展しています。(c) 「ミニタブレット用の杵・臼の開発」は計画が順調に進展し、目標をほぼ達成しました。事務局の判断で課題は令和3年度で収束しました。県の製剤開発推進において、地味でも継続性のある製剤開発の研究課題は極めて重要であり、通常業務として取り組む必要性を感じています。令和4年度は、コンソ事業の5年目（最終年度）です。それぞれのプロジェクトはいずれも事業化が求められていますので、その推進と令和5年以降の自走化に向けて事業計画を熟慮する必要があります。県の方針、コンソ事業責任者や事務局関係者の意向も踏まえ協議していくつもりです。薬総研の通常業務の方向性、将来計画との関連も所内で協議を進めています。

コンソ事業に加えて、学術振興会や国研等の競争的研究資金を活用した研究（8課題）にも取り組んでいます。その詳細は次長と各センター長の報告に譲りますが、コロナ禍ながら

課題担当所員は最終目標に向かって尽力し、一定の成果を得ています。いずれの課題も薬総研のプロジェクトと関連していますが、将来は薬総研のプロジェクトとして大きく発展することを期待しています。

永年にわたる薬総研の研究継続の成果として、令和3年度に3報の欧文原著論文を発表しました。それらはベツリンに関する論文、イソリクイリチゲニンに関する研究、ICP-MSを利用した微量元素の解析に関する論文です。論文評価は専門家に譲るとして、いずれの論文も力作で、多くの方の参考になるものと期待しています。

令和3年3月の県内ジェネリック医薬品メーカーへの行政処分をきっかけに、全国的にジェネリック医薬品の自主回収が繰り返され、ジェネリック医薬品の供給不足が続いています。国の承認がない工程で医薬品を製造するなどの再発防止のため、法令順守や品質管理の徹底が求められています。薬総研は、県薬業連合会と連携し、医薬品の品質管理に携わる技術者の分析技術の維持向上を目的とし初任者研修支援、外部精度管理事業（分析データ信頼性確保事業）を実施してきました。今後もそれらの事業推進に一層力を傾注し、若手技術者の育成にも協力します。富山の医薬品産業の信頼が揺らぐなか、薬総研は業界や医療関係者と共に、信頼回復に取り組んでいきます。試験研究機関としてどのような支援ができるか、支援すべきか模索しつつ、今後も可能な限り協力していきます。「くすりのことなら富山へ」の実現に向け、薬総研が拠点となって産官学の連携強化、医薬品産業のさらなる発展と振興に貢献できるよう、邁進する所存です。忌憚のないご意見をいただけたら幸甚です。

「令和3年度富山県薬事総合研究開発センター年報」をとりまとめました。ご高覧頂きご助言を賜りますれば幸甚に思います。常に温かいご理解とご支援を頂いています。富山県薬業連合会の関係各位に厚くお礼を申し上げます。また、日頃暖かい激励とご助言を賜ります「外部評価委員」の皆様にもお礼を申し上げます。皆様方の一層のご支援、ご鞭撻を宜しくお願い申し上げます。

令和4年9月

富山県薬事総合研究開発センター・所長

高 津 聖 志

目 次

組織・運営

I 総 括

A. 薬事総合研究開発センター

| | |
|------------------------------|---|
| 1. 沿 革 | 1 |
| 2. 位置・交通 | 1 |
| 3. 土 地 | 1 |
| 4. 建 物 | 1 |
| 5. 組織・業務（薬用植物指導センターを含む）..... | 2 |
| 6. 職 員（薬用植物指導センターを含む）..... | 2 |
| 7. 予算・決算（薬用植物指導センターを含む）..... | 3 |
| 8. 備 品 | 5 |

B. 薬用植物指導センター

| | |
|----------------|---|
| 1. 沿 革 | 7 |
| 2. 位置・交通 | 7 |
| 3. 土 地 | 7 |
| 4. 建 物 | 7 |
| 5. 主要備品 | 8 |

II 薬事総合研究開発センターこの一年

| | |
|----------------------------|----|
| 1. 薬事総合研究開発センターの取り組み | 9 |
| 2. 各センターの取り組み | 10 |
| 3. 視察・取材等 | 14 |

III 研究活動

| | |
|---|----|
| 1. 競争的外部資金等を活用した研究課題 | 15 |
| 2. 「くすりのシリコンバレー TOYAMA」創造コンソーシアム 研究開発事業 | 16 |
| 3. 上記以外の研究課題 | 17 |

研究業績

IV 研究報告

| | |
|---|----|
| • 2軸スクリー型造粒を行った際の乾燥機構の違いによる物性比較永井秀昌, 宮本朋美, 明官勇雄, 薬事研究会製剤部会..... | 19 |
| • バイオ医薬品の品質特性解析と類似性比較小島理恵子, 小木曾英夫, 本田裕恵, 宮本朋美, 薬事研究会生物部会..... | 25 |
| • 質量分析計を活用した医薬品中のニトロソアミン不純物の分析（第2報）米田哲也, 高山信幸, 小木曾英夫, 小笠原勝, 薬事研究会分析部会..... | 35 |

- ICP-MSによる元素不純物試験法と重金属試験法，及びヒ素試験法との比較検討
 ……高山信幸，米田哲也，小木曾英夫，小笠原勝，薬事研究会分析部会…… 42

V 資料

- 「令和3年度分析データ信頼性確保事業」事業報告
 ……小笠原勝，米田哲也，竹林憲司…… 51

VI 講演・学会発表など

1. 講演・学会発表・誌上発表・共同研究論文 …… 57
2. 知的所有権 …… 60

指導業務など

VII 指導

A 創薬研究開発センター・製剤開発支援センター

1. 講演会 …… 61
2. 分析技術講習会 …… 61
3. 開放試験室，試験機器の利用 …… 62
4. 製剤機器の利用 …… 62
5. 相談者に対する指導 …… 63
6. 講習会等 …… 63
7. 報告
 薬事総合研究開発センターにおける施設利用状況について …… 65

B 薬用植物指導センター

1. 栽培技術指導 …… 70
2. 種苗の供給状況 …… 70
3. 薬草教室 …… 70
4. 講習会等 …… 70
5. 生薬調製機械の利用 …… 71
6. 生薬標本，鉢植等の貸出 …… 71
7. 見学者数 …… 71
8. 相談 …… 71

VIII 試験

1. 一般依頼試験 …… 72
2. 行政依頼試験 …… 72
3. 後発医薬品品質情報提供等推進事業 …… 72
4. 登録試験検査機関における外部精度管理試験 …… 72

| | |
|--------|----|
| IX 審 査 | 73 |
|--------|----|

X その他

| | |
|---------------|----|
| 1. 客員研究員招へい事業 | 73 |
| 2. 外部評価委員会の開催 | 73 |

<参考資料>

| | |
|----------|----|
| 1. 条例・規則 | 74 |
|----------|----|

組織・運営

I 総 括

A. 薬事総合研究開発センター

1. 沿 革

- 昭和4年10月 富山県売薬同業組合立売薬試験場が設置される（富山市千石町）
昭和7年4月 富山県に移管され富山県売薬試験場となる
昭和10年9月 富山県庁内に移転（富山市新総曲輪1）
昭和19年4月 富山県薬業指導所と改称
昭和22年11月 富山県薬務課試験室と改称
昭和27年8月 富山県薬事研究所と改称され移転新築（富山市千歳町1-4）
昭和40年4月 庶務課，製剤研究課，医薬品試験課の3課を設置
昭和55年4月 薬草園が付設となる（中新川郡上市町広野）
昭和58年4月 薬草園が薬用植物指導センターと改称
昭和60年10月 新庁舎が完成し移転（射水郡小杉町（現 射水市）中太閤山17-1）
昭和60年10月 庶務課，薬剤薬理研究課，バイオテクノロジー・和漢薬研究課，医薬品試験課の4課制となる
平成4年4月 庶務課が総務課と改称
平成16年4月 総務課が衛生研究所及び環境科学センターと事務統合
平成27年3月 製剤開発・創薬研究支援ラボ開設
平成28年4月 国立医薬品食品衛生研究所の共同研究拠点の設置
平成30年4月 薬事総合研究開発センターに改称し，創薬研究開発センター，製剤開発支援センター，薬用植物指導センターの3センター体制となる
平成30年5月 創薬研究開発センター開所
平成31年4月 研究協力課の設置

2. 位置・交通

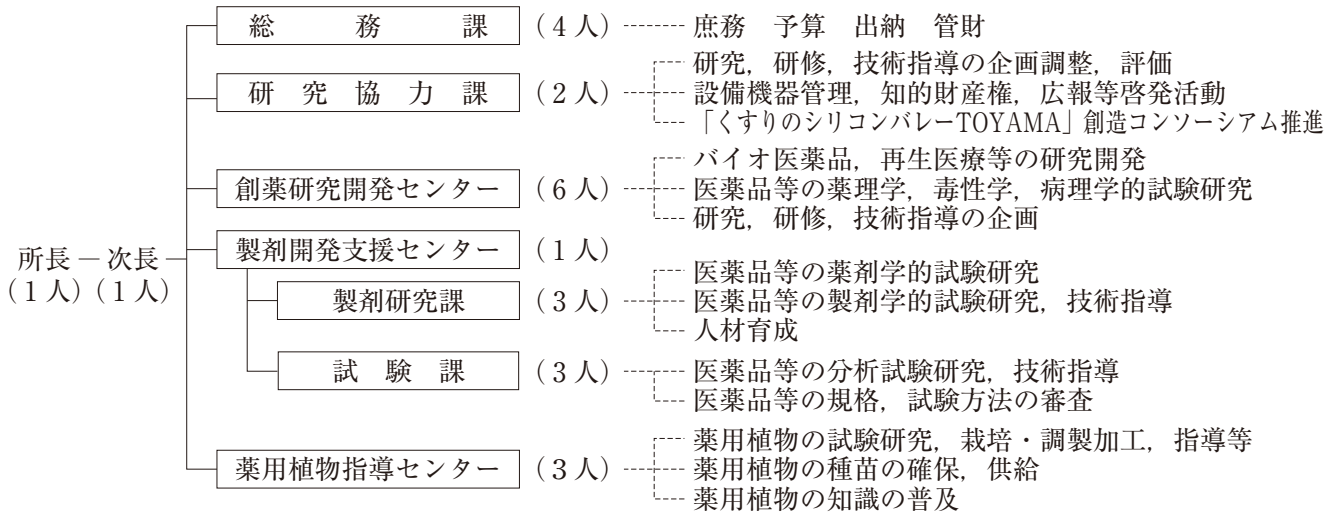
- 富山県射水市中太閤山17-1
あいの風とやま鉄道小杉駅より3km
北陸自動車道小杉インターチェンジより約3km

3. 土 地 敷地面積 30,464.33 m²

4. 建 物

| | | |
|-------------|--------------|-------------------------|
| 研 究 棟 | 鉄筋コンクリート造2階建 | 1,969.88 m ² |
| 動物実験棟 | 鉄筋コンクリート造平屋建 | 293.81 m ² |
| 創薬研究開発センター棟 | 鉄骨造 | 1,287.15 m ² |
| そ の 他 | | 333.49 m ² |
| | 計 | 3,884.33 m ² |

5. 組織・業務(令和3年4月1日現在)



6. 職員

(令和3年4月1日)

所長 高津 聖志
次長 長谷川 千佳

総務課
課長 鈴木 義治*
副主任 京角 ゆかり*
主任 狩野 佳永子*
主事 野島 留美*

研究協力課
課長 森田 明史
主任研究員 竹林 憲司

創薬研究開発センター
センター長 相川 幸彦
副主任研究員 本田 裕恵
主任研究員 柳橋 努
主任研究員 渡邊 康春
主任研究員 小島 理恵子
研究員 南谷 武春

製剤開発支援センター
センター長 小笠原 勝

製剤研究課
課長 宮本 朋美
主任研究員 永井 秀昌
技術指導員 明官 勇雄

試験課
課長(兼) 小笠原 勝
副主任研究員 小木曾 英夫
主任研究員 米田 哲也※
研究員 高山 信幸

薬用植物指導センター
センター長 渡会 三千代
主任研究員 田村 隆幸
技術指導員 東 一彦

* 衛生研究所、環境科学センターを兼務

(令和4年4月1日)

所長 高津 聖志
次長 長谷川 千佳

総務課
課長 鈴木 義治*
副主任 中島 範子*
主任 狩野 佳永子*
主事 野島 留美*

研究協力課
課長 森田 明史
主任研究員 小林 直人

創薬研究開発センター
センター長 相川 幸彦
主任研究員 南谷 武春
主任研究員 柳橋 努
主任研究員 渡邊 康春
主任研究員 小島 理恵子
(兼務) 本田 裕恵

製剤開発支援センター
センター長 小笠原 勝

製剤研究課
課長 本田 裕恵
主任研究員 永井 秀昌
技術指導員 林 正幸
(兼務) 小林 直人

試験課
課長(兼) 小笠原 勝
副主任研究員 小木曾 英夫
主任研究員 米田 哲也※
研究員 高山 信幸

薬用植物指導センター
センター長 渡会 三千代
主任研究員 田村 隆幸
技術指導員 東 一彦

※衛生研究所を兼務

7. 予算・決算

(1) 令和3年度事業別予算

| 事業名 | 予算額 | 財源内訳 | | 備考 |
|--------------------|---------|--------|--------|--|
| | | 手数料等 | 一般財源 | |
| 薬事研究推進事業費 | 27,212 | 1,400 | 25,812 | ※ [薬事研究推進事業費] は、薬事研究所費、薬用植物指導センター費及び薬理毒性研究費の一部並びに医薬品等試験研究費、和漢薬研究費を一事業に統合したもの |
| 薬事総合研究開発センター費 | 10,969 | 4,700 | 6,269 | |
| 創薬研究開発センター費 | 12,072 | 3,435 | 8,637 | |
| 薬用植物指導センター費 | 11,549 | 1,067 | 10,482 | |
| 薬理毒性研究費 | 3,415 | | 3,415 | |
| バイオテクノロジー研究費 | 2,366 | | 2,366 | |
| 医薬品開発共同研究費 | 200 | 200 | 0 | |
| 免疫応用医薬品探索研究費 | 2,587 | | 2,587 | |
| 富山シヤクヤクのブランド化推進事業費 | 2,800 | 20 | 2,780 | |
| 科研費等間接経費 | 960 | 960 | 0 | |
| 医薬品品質評価研究費 | 33,187 | 3,950 | 29,237 | |
| 薬用植物生産技術開発研究費 | 1,365 | 1,365 | 0 | |
| 医薬品製造専門人材育成事業費 | 1,300 | 700 | 600 | |
| 計 | 109,982 | 17,797 | 92,185 | |

(2) 令和3年度歳入決算

| 款項目節 | 予算額 | 決算額 | 増減額 | 備考 |
|-------------|------------|------------|-------------|----|
| 使用料及び手数料 | 9,605,650 | 7,290,350 | △ 2,315,300 | |
| 使用料 | 8,555,650 | 6,759,230 | △ 1,796,420 | |
| 衛生使用料 | 8,547,000 | 6,750,580 | △ 1,796,420 | |
| 薬事総合研究開発セ費 | 8,547,000 | 6,750,580 | △ 1,796,420 | |
| 薬事総合研究開発セ費 | 4,700,000 | 2,897,030 | △ 1,802,970 | |
| 薬事研究推進事業費 | 1,400,000 | 1,027,790 | △ 372,210 | |
| 薬用植物指導センター費 | 62,000 | 7,790 | △ 54,210 | |
| 創薬研究開発センター費 | 2,385,000 | 2,817,970 | 432,970 | |
| その他使用料 | 8,650 | 8,650 | 0 | |
| その他使用料 | 8,650 | 8,650 | 0 | |
| 手数料 | 1,050,000 | 531,120 | △ 518,880 | |
| 衛生手数料 | 1,050,000 | 531,120 | △ 518,880 | |
| 医薬品試験 | 1,050,000 | 531,120 | △ 518,880 | |
| 財産収入 | 1,025,000 | 1,142,045 | 117,045 | |
| 財産運用収入 | 0 | 28,600 | 28,600 | |
| 財産貸付収入 | 0 | 28,600 | 28,600 | |
| 建物貸付料 | 0 | 28,600 | 28,600 | |
| 財産売払収入 | 1,025,000 | 1,113,445 | 88,445 | |
| 生産物売払収入 | 1,025,000 | 1,113,445 | 88,445 | |
| 試験開発研究費 | 20,000 | 0 | △ 20,000 | |
| 薬用植物指導センター | 1,005,000 | 1,113,445 | 108,445 | |
| 諸収入 | 2,407,000 | 2,534,443 | 127,443 | |
| 雑入 | 2,407,000 | 2,534,443 | 127,443 | |
| 雑入 | 2,407,000 | 2,534,443 | 127,443 | |
| 納付金 | 0 | 47,452 | 47,452 | |
| 雑入 | 2,407,000 | 2,486,991 | 79,991 | |
| 計 | 13,037,650 | 10,966,838 | △ 2,070,812 | |

(3) 令和3年度歳出決算

| 款 | 項 | 目 | 節 | 決算額 | 備考 |
|-----|-------|---------------|------------|-------------|----|
| 総務費 | | | | 138,150 | |
| | 総務管理費 | | | 138,150 | |
| | | 人事管理費 | | 67,240 | |
| | | | 旅費 | 67,240 | |
| | | 財産管理費 | | 70,910 | |
| | | | 役務費 | 70,910 | |
| 民生費 | | | | 74,844 | |
| | 社会福祉費 | | | 74,844 | |
| | | 障害者福祉費 | | 74,844 | |
| | | | 委託料 | 74,844 | |
| 衛生費 | | | | 171,502,170 | |
| | 薬務費 | | | 171,502,170 | |
| | | 薬品取締費 | | 10,053,888 | |
| | | | 報酬 | 2,024,092 | |
| | | | 職員手当等 | 384,702 | |
| | | | 共済費 | 23,754 | |
| | | | 旅費 | 144,000 | |
| | | | 需用費 | 3,675,000 | |
| | | | 役務費 | 2,043,000 | |
| | | | 委託料 | 1,161,380 | |
| | | | 使用料及び賃借料 | 597,960 | |
| | | 薬業振興費 | | 66,303,541 | |
| | | | 旅費 | 434,530 | |
| | | | 需用費 | 27,256,809 | |
| | | | 役務費 | 1,264,655 | |
| | | | 委託料 | 34,545,325 | |
| | | | 使用料及び賃借料 | 295,900 | |
| | | | 備品購入費 | 2,467,322 | |
| | | | 負担金補助及び交付金 | 39,000 | |
| | | 薬事総合研究開発センター費 | | 95,144,741 | |
| | | | 報酬 | 12,393,992 | |
| | | | 職員手当等 | 2,706,789 | |
| | | | 共済費 | 908,875 | |
| | | | 報償費 | 60,000 | |
| | | | 旅費 | 373,012 | |
| | | | 需用費 | 33,338,554 | |
| | | | 諸費 | 15,057 | |
| | | | 役務費 | 6,753,877 | |
| | | | 委託料 | 37,576,492 | |
| | | | 使用料及び賃借料 | 190,185 | |
| | | | 原材料費 | 185,320 | |
| | | | 備品購入費 | 564,630 | |

| 款 | 項 | 目 | 節 | 決算額 | 備 | 考 |
|--------|---|---|------------|-------------|-----------|---|
| | | | 負担金補助及び交付金 | 69,150 | | |
| | | | 補償、補填及び賠償金 | 8 | | |
| | | | 公課費 | 8,800 | | |
| 農林水産業費 | | | | 300,000 | | |
| | 農 | 業 | 費 | 300,000 | | |
| | | | 園芸特産対策費 | 300,000 | | |
| | | | 需用費 | 300,000 | | |
| 商工費 | | | | 3,179,403 | | |
| | 工 | 鉦 | 業 | 費 | 3,179,403 | |
| | | | 工鉦業総務費 | 3,179,403 | | |
| | | | 報償費 | 110,000 | | |
| | | | 旅費 | 49,403 | | |
| | | | 需用費 | 1,520,000 | | |
| | | | 委託料 | 1,500,000 | | |
| | 合 | | 計 | 175,194,567 | | |

8. 備 品

(最近15年・取得価格100万円以上)

| 品 | 名 | 取得年月日 | 数量 | 型 | 式 |
|---------------------|---|----------|----|----------------------|-----------------------------|
| カールフィッシャー水分計 | | 19.10.17 | 1 | 三菱化学ダイアインスツルメンツ | KF-200 |
| 紫外可視分光光度計 | | 21. 2.10 | 1 | 日本分光 | V-650DS |
| 手動溶出試験機 | | 21. 2.18 | 1 | 富山産業 | NTR-6200A |
| 画像解析装置システム | | 21.10.30 | 1 | バイオ・ラッド | GelDoc XR Plus |
| 攪拌造粒機 | | 21.12.10 | 1 | 深江パウテック | ハイスピードミキサー FS-GS-5 |
| ロータリー式打錠機 | | 22. 3.24 | 1 | 菊水製作所 | 小型回転式錠剤機 VELA5 |
| 整粒機 | | 22. 3.26 | 1 | 深江パウテック | 解砕整粒機 TC-Lab |
| 超高压液体クロマトグラフ | | 22.10.29 | 1 | 日本ウォーターズ | ACQUITY UPLC H-CLASS |
| ガスクロマトグラフ用ワークステーション | | 23. 6. 6 | 1 | 島津製作所 | GC solution |
| 自動細胞分析装置 | | 23. 7.14 | 1 | 日本ベクトンディッキンソン | BD FACSCanto™ II フローサイトメーター |
| 試作用錠剤フィルムコーティング装置 | | 24. 1.30 | 1 | フロイント産業 | ハイコーターラボHC-LABO |
| 口腔内崩壊錠試験器 | | 24.11.21 | 1 | 富山産業 | ODT-101 |
| 乾式造粒機 | | 26. 2.13 | 1 | フロイント産業 | ローラーコンパクター TF-LABO |
| レーザー回折式粒子径分布測定装置 | | 27. 2.18 | 1 | 島津製作所 | SALD-2300 |
| 味覚試験装置 | | 27. 2.20 | 1 | インテリジェント・センサー・テクノロジー | TS-5000Z |
| In vivoイメージング装置 | | 27. 2.24 | 1 | パーキンエルマー | IVIS Lnminia III |
| 共焦点レーザー顕微鏡 | | 27. 2.26 | 1 | ニコン | C2+ |
| ガスクロマトグラフ | | 27. 2.26 | 1 | 島津製作所 | GC-2014AF/SPL |

| 品名 | 取得年月日 | 数量 | 型式 |
|---|----------|----|--|
| ヘッドスペース分析システム | 27. 2.26 | 1 | 島津製作所 GC-2010Plus HS-20 |
| 分子間相互作用解析装置 | 27. 6.29 | 1 | GEヘルスケア・ジャパン Biacore T200 |
| 半自動型PTP包装機 | 27. 7.31 | 1 | 大和化成工業 K-200KS-DK |
| 高速液体クロマトグラフタンデム四重極質量分析計 | 28. 2.15 | 1 | 日本ウォーターズ Quattro micro API |
| 施光計 | 28. 3.18 | 1 | 日本分光 P-2200 |
| 原子吸光分光光度計 | 28. 3.29 | 1 | 島津製作所 AA-7000 フレーム/ファーネス フルシステム |
| スクリュウ型押出造粒機 | 28.10.28 | 1 | ダルトン マルチグランMG-55型 |
| マルチチップ杵及び臼 | 28.10.31 | 1 | ファーマシン |
| 複合型流動層造粒コーティング装置 | 28.12.16 | 1 | パウレック マルチプレックスFD-MP-01型 |
| 多機能超高速液体クロマトグラフシステム | 29. 3.10 | 1 | ウォーターズACQUITY UPLC H-CLASS Bioシステム |
| 真空凍結乾燥機 | 29. 8.22 | 1 | 朝日ライフサイエンス FZ-18/STD型 |
| 高速細胞ソーター | 29. 9.15 | 1 | 日本ベクトン・ディッキソン BD FACSAriaTMⅢセルソーター |
| CCDカメラタイプ画像解析装置 | 30. 2.15 | 1 | エムエス機器 FUSION-FX 7, EDGE |
| 液体クロマトグラフタンデム四重極質量分析計 (LC-MS / MS) | 30. 3.16 | 1 | 日本ウォーターズ Xevo TQ-XS |
| 安全キャビネット | 30. 3.16 | 1 | ESCO WY-ESC-AC2-6N7 |
| マイクロ天秤 | 30. 3.19 | 1 | メトラー・トレド XPR6UD5V |
| 大型オートクレーブ | 30. 3.22 | 1 | ウドノ医機 UH68-U10H-D-M |
| 飛行時間型質量分析計ハイブリッド型液体クロマトグラフ高分解性能質量分析システム | 30. 3.22 | 1 | ブルカー・ダルトニクス MAXIS |
| 誘導結合プラズマ質量分析計 (ICP-MS) | 30. 3.22 | 1 | アジレント・テクノロジー Agilent 7900/ Multiwave PRO |
| マイクロ冷却遠心機 | 30. 3.22 | 1 | トミー精工 MX-307 |
| セミマイクロ天秤 | 30. 7.26 | 1 | ザルトリウス・ジャパン MSA225S-000-DI |
| 自動融点測定装置 | 30. 8.22 | 1 | スタンフォードリサーチシステムズ MPA-100 |
| キャピラリー電気泳動システム | 30. 8.23 | 1 | エービー・サイエックス PA800 plus |
| 顕微赤外分光光度計システム | 30.10.19 | 1 | 日本分光 FT / IR-6600, IRT-5200 |
| 超遠心分離機 | 31. 1.11 | 1 | ベックマン・コールター OptimaMAX-XP |
| 卓上型電子顕微鏡 | 31. 3.15 | 1 | 日立テクノロジーズ TM4000plus |
| 圧縮特性評価装置 | 31. 3.27 | 1 | 日本バリデーションテクノロジーズ GTP-2 |
| 比表面積測定装置 | 31. 3.27 | 1 | マイクロトラック・ベル BELSORP-miniX-SP |
| 貼付剤試作機 | 31. 3.28 | 1 | コスメディ製薬 TransCoat SM15 |
| 試作用真空乳化機 | 31. 3.29 | 1 | プライミクス アジホモミクサー2M-2/5 |
| 容器回転式混合機 | 31. 3.29 | 1 | 徳寿工作所 容器着脱式回転混合機TCV-5 |
| プロテオーム解析用高精度質量分析システム | 1. 9.19 | 1 | サーモフィッシャーサイエンティフィック |
| LC-MS専用ナノHPLC | 1. 9.19 | 1 | エーエムアール |
| 卓上型粉砕機 | 2. 1.30 | 1 | ホソカワミクロン MA013006305-007-1 |
| 個別換気飼育システム | 2. 3. 9 | 1 | 77180AWR / KN-734-X1 |
| 固形連続生産システム | 2. 3.12 | 1 | フロイント産業 GF-labo |
| 超低温冷凍庫 | 2. 7.20 | 1 | 日本フリーザー CLN-70CW |
| 液体クロマトグラフ | 3. 3.17 | 1 | 日本ウォーターズ Alliance HPLC Systems |
| サンプル密閉式超音波破碎装置 | 3. 9. 8 | 1 | ソニック・バイオ BR2012A |
| エンドトキシン測定器 | 4. 1. 6 | 1 | チャールス・リバー CES-PTS150NW0400K |

B. 薬用植物指導センター

1. 沿革

- 昭和42年4月 富山県薬草園が設置される（中新川郡上市町広野）
昭和42年10月 庁舎が建設される
昭和45年10月 調製加工棟が建設される
昭和55年4月 富山県薬事研究所の付設機関となる
昭和58年4月 富山県薬用植物指導センターに改称される
昭和62年3月 本館とガラスハウスが建設される
昭和63年10月 薬草標本園が整備される
平成8年3月 薬草標本園の見学路の拡充およびボタン園の排水工事を完了する
平成10年3月 駐車場の新設およびハーブ園の移設ならびに案内看板の設置
平成11年6月 温室の新設
平成14年3月 薬草標本園見学路の舗装
平成22年3月 シャクヤク園通路の木タイル舗装
平成30年4月 薬事総合研究開発センター薬用植物指導センターの体制となる
平成31年3月 栽培技術，生薬生産技術，座学の3研修エリアを備えた新研修棟の整備

2. 位置・交通

富山県中新川郡上市町広野2732
北緯 36° 43′ 東経 137° 23′ 標高 62 m
富山地方鉄道本線上市駅から3.5 km
北陸自動車道立山I.C.から7.5 km，滑川I.C.から4.5 km

3. 土地 敷地面積 43,050 m²

4. 建物

| | | |
|------------|-------|------------------------|
| 庁舎（管理・研修棟） | 鉄筋造平屋 | 899.33 m ² |
| 育苗ガラスハウス | 鉄筋造平屋 | 132.30 m ² |
| 温室 | 鉄筋造平屋 | 213.37 m ² |
| ボイラー室 | 鉄筋造平屋 | 15.94 m ² |
| | 計 | 1,260.94m ² |

5. 主要備品

| 品名 | 取得年月日 | 数量 | 型式 |
|----------|-----------|----|-----------------------|
| 薬草洗浄機 | H 1.10.31 | 1 | 住吉工業 |
| トラクター | H 3. 5.29 | 1 | ヤンマー F395D |
| 管理機 | H 5. 6.20 | 1 | ヤンマー PST60V |
| 蒸留水製造装置 | H 8. 6.11 | 1 | 岩城硝子ASK-2DS |
| 温度勾配恒温器 | H11. 7. 1 | 1 | 日本医化器械TG-100ADCT |
| 試料粉碎機 | H11. 7. 1 | 1 | アクタックサイクロテック-1093 |
| 冷凍庫 | H24. 9. 6 | 1 | ホシザキ電機HF-120ZT3 |
| 分光色差計 | H27. 6.16 | 1 | 日本電色工業NF555 |
| トラクター | H28. 3.18 | 1 | クボタSL41CQMANWF8C |
| 温湯処理機 | H28. 7.21 | 1 | タイガーカワシマYS-501M |
| 管理機 | H31. 1.15 | 1 | ヤンマー YK750RK-LM4・HK |
| 生薬原料洗浄機 | H31. 3.14 | 1 | タニザキ鉄工 |
| 掘り取り機 | H31. 3.15 | 1 | 川辺農研産業製 バイブロスーパーリイラー |
| 平型乾燥機 | H31. 3.19 | 1 | 大紀産業 平型乾燥機HK-200-3.3C |
| 減圧乾燥機 | H31. 3.22 | 1 | 日本バイオコン 減圧乾燥機IBS-1223 |
| 自走式動力噴霧機 | R 1. 7.26 | 1 | やまびこ 共立キャリー動噴 VSC457 |
| クローラ運搬車 | R 2. 2. 4 | 1 | やまびこ NKCG150D-LBV |

Ⅱ 薬事総合研究開発センターこの一年

1. 薬事総合研究開発センターの取り組み

次長 長谷川 千佳

令和3年度も、前年度から引き続き新型コロナの感染症対策を実施しながらの業務となりました。そのような中、令和3年3月の県内のジェネリック医薬品メーカーへの行政処分をきっかけに、全国的にジェネリック医薬品の自主回収が繰り返され、今もなおジェネリック医薬品の供給不足が続いています。また、品質問題は県内のOTCメーカーにも波及し、富山の医薬品産業の信頼が揺らぐなか、業界や医療関係者と共に、県も信頼回復に取り組んでいるところです。

医薬品の品質問題により、年度の途中でGMPや規格試験に長けている職員が、薬事総合研究開発センター（以下、薬総研）から本庁に異動し、査察に参戦することとなりました。また、県の新型コロナ対策のため、薬総研から衛生研究所に検査要員として1名、県内の厚生センターに患者対応要員として2名、兼務という形で協力しています。

新型コロナウイルス感染症拡大の影響で、施設利用を休止した時期や、感染が拡大している地域からの利用を制限した時期がありました。そのため、県外企業の製剤機器の利用が例年と比較して減少してしまいましたが、県内企業の試験機器（特にカールフィッシャー水分計、電位差滴定装置、HPLC、ICP/MS等）の利用は増加しています。

研究や事業の通常業務に加え、「くすりのシリコンバレー TOYAMA」創造コンソーシアム（以下、コンソ事業）の研究開発事業でのテーマとして3課題、競争的研究資金を活用した研究8課題（令和4年3月現在）について、別に取り組んでいます。詳細については、「各センターの取り組み」で紹介します。

9月に第6回富山-バーゼルジョイントシンポジウムがオンラインで開催されました。バーゼルとは大変友好的に、かつ活発に意見交換がなされました。薬総研からも渡邊主任研究員が講演し、高山研究員がポスター発表を行いました。

11月には研究成果発表会を開催し、医薬品の品質管理に関する2課題について発表しました。また特別講演として、国立医薬品食品衛生研究所の合田幸広所長から、「第十八改正日本薬局方の概要と局方に関する最近の話題」を講演いただきました。多数の方に参加いただき、質問や意見が次々と出され、医薬品の品質管理に真剣に取り組んでいただいていることが伺われました。

薬総研が中心となり運営している「富山県薬事研究会」の活動は、部会活動以外リモートで実施しており、会員の方々が会同する機会が未だ設けられていません。早く皆様にお会いできるよう、祈念しております。

最後に令和4年度は、コンソ事業の5年目であり、研究の推進と自走計画の具体化に邁進していく所存です。また、県の医薬品産業の信頼回復に向け、薬総研で出来る支援を構想しています。忌憚のないご意見をいただけたら幸甚です。

2. 各センターの取り組み

創薬研究開発センター

センター長 相川 幸彦

当センターでは、*in vitro*～*in vivo*まで、様々な研究目的、研究手法に対応できる機器、環境を有し、創薬・育薬研究並びに技術支援を行っている。また、「くすりのシリコンバレー TOYAMA」創造コンソーシアム事業において、引き続き、2つのプロジェクトを精力的に推進している。

【創薬・育薬研究】

令和3年度は、下記のテーマに取り組んだ。特に、コンソーシアムプロジェクトとして実施している2つのテーマは実用化を目指した展開を進めている。

1) 「くすりのシリコンバレー TOYAMA」創造コンソーシアム事業プロジェクト

- 経鼻投与ワクチンの実用化とウイルス感染の予防に向けた研究～高齢者に有効なワクチンの開発：粘膜免疫応答に有効な新規アジュバント（免疫賦活剤）候補化合物の実用化に向けた研究・開発を継続して実施している。先行出願「自然免疫を活性化する粘膜ワクチン用アジュバント」が特許査定となった。
- 免疫代謝の調節による生活習慣病予防研究（イソリクイリチゲニンと関連物質による糖尿病予防効果）：2型糖尿病等の生活習慣病の発症に係るインフラマソームの活性化を抑制する甘草成分について、作用機序の解析と関連疾患に対する効果検証に取り組んでいる。また、企業と甘草エキスの機能性表示食品としての実用化に取り組み、特許出願を行った。
- Orbitrap Fusion Lumos Tribrid質量分析装置を用いたプロテオーム解析手法の構築：TMT（Tandem Mass Tag）解析技術、リン酸化タンパク質の定量解析法の習得を実施している。

2) 科研費等の外部資金による課題（6テーマ）：各研究において、新たな研究技術並びに知見の習得に取り組む、研究スキルの向上を図っている。

3) 研究交流活動、等

- 6th Toyama-Basel Joint Symposium 2021（9月オンライン開催）では、渡邊主任研究員が一般講演の一枠（Title: Crosstalk between Neutrophils and Adipocytes exacerbates Adipose Tissue Inflammation in the Progression of Type 2 Diabetes）を担当した。
- インド・アンドラプラデシュ州 大学生（アンドラ大、アチャラナガージュナ大、シュリパドマヴァティ女子大、スリベンカテシュワール大）とのオンライン交流 Sakura Science Exchange Program（11月）においては、2つの研究を紹介した（Investigation on analytical methods of biopharmaceutical products 小島主任研究員、The role of free fatty acids and neutrophils in adipose tissue inflammation progression of type 2 diabetes 渡邊主任研究員）。

【技術支援業務など】

- 1) 生物製剤の品質評価に関わる研究手法の検討：生物部会では、キャピラリー電気泳動を用いた抗体の遊離糖鎖解析とG-CSF製剤を対象とした品質特性解析を行った。確立してきた解析手法がバイオ医薬品製品を対象とした場合においても有用であることを確認できた。
- 2) バイオ医薬品専門人材育成研修（BCRET）第4回（詳細編②）分析コース：センターに設置のバイオ医薬品分析機器の見学、紹介を担当した。

製剤開発支援センター

センター長 小笠原 勝

◆製剤・分析技術支援

当センターでは、県内製薬メーカーにおける製剤開発や医薬品の品質評価・規制対応に関する技術支援を行っている。今年度、製剤機器は、年間511件、延べ1,045時間ご利用いただいた。利用頻度はロータリー式打錠機が最も多く（54件、118時間）、その他、錠剤硬度計（47件、99時間）、攪拌造粒機（40件、93時間）、流動層造粒コーティング装置（36件、97時間）、味認識装置（35件、105時間）、錠剤フィルムコーティング装置（32件、151時間）、比表面積測定装置（27件、128時間）、圧縮特性評価装置（26件、96時間）も多くの方々にご利用いただいた。また、製剤開発の世界的な将来動向を見据え導入した造粒乾燥連続装置については、富山県薬事研究会製剤部会において県内製薬メーカー8社11名と「連続生産方式による医薬品製造法の検討－装置特性の把握とPATの活用－」をテーマに共同研究に取り組んだ。今後、富山県薬業連合会とも連携しながら製剤技術者の知識・経験の蓄積に取り組んで参りたい。

医薬品の品質評価・規制対応に関する支援においては、令和元年度から誘導結合プラズマ質量分析計による元素不純物分析について本格的に技術支援を開始し（利用件数7件／令和元年）、昨年度は22件、56時間、今年度は48件、110時間ご利用いただいた。令和3年6月に告示された第18改正日本薬局方において、医薬品中の元素不純物管理が通則に収載されたことから、今後36ヶ月間の猶予期間を経た後、日本薬局方の製剤は原則として一般試験法の<2.66>元素不純物に係る規定に従い適切な管理が求められる。今後も継続して支援を進めて参りたい。

また、医薬品へのニトロソアミン混入の世界的問題を鑑み、これまでに6種類のニトロソアミン類についてLC-MS/MS用いた定量分析法を構築した。一方、令和3年10月8日付で厚労省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知「医薬品におけるニトロソアミン類の混入リスクに関する自主点検について」が発出され、製造販売業者は化学合成された医療用医薬品、要指導医薬品、及び一般用医薬品について、ニトロソアミン類の混入リスクを令和5年4月30日までに評価することが義務付けられた。今後、他のニトロソアミン類についても分析法を構築し、県内製薬メーカーの方々に活用していただけるよう早急に準備を進めて参りたい。

◆専門人材の育成

くすりの富山エキスパート支援事業において、製剤及び医薬品分析に関する実習を行った（滑川高校薬業科40名及び富山北部高校くすり・バイオ科78名参加）。富山北部高校くすり・バイオ科については、今年度から同科の定員増に伴い参加者数が約2倍となった。富山大学との連携事業として、薬学部生及び工学部生を対象に製剤実習あるいは製剤講義を行った（薬学部：講義1回、約50名参加；工学部：実習4回、延べ約55名参加）。また、工学部大学院生のファーマ・メディカルエンジニア養成プログラムにおいて製剤実習及び講義を実施した（実習1回、約15名参加；講義1回、約60名参加）。さらに、企業人を対象とした次世代スーパーエンジニア養成コースにおいて製剤講義を実施した（講義1回、約20名参加）。令和元年度より富山県立大学とも製剤に関する連携事業を開始し、令和3年度も医薬品工学科の学生を対象に製剤実習を実施した（実習3回、

延べ約40名参加)。今後も引き続き専門人材の育成に尽力して参りたい。

富山県薬業連合会と連携し、製剤技術研修会を実施した(8回実施, 延べ1,131名参加)。また、医薬品の品質管理に携わる技術者の分析技術の維持向上を目指した外部精度管理事業(分析データ信頼性確保事業)を実施した(5種の試験項目, 延べ144施設参加)。当センター職員が講師となり、県内製薬メーカーの分析技術者を対象に初任者研修事業を行った(HPLCコース: 5名/回, 6回実施; 電位差滴定装置・水分計コース: 5名/回, 6回実施)。また、HPLCのメンテナンス・トラブル対応をテーマにHPLC装置メーカーによる研修会を企画実施した(島津製作所製HPLCコース: 5名/回, 2回実施; Waters社製HPLCコース: 5名/回, 2回実施; アジレント社製HPLCコース: 5名/回, 2回実施)。いずれの研修会も大変好評をいただいた。今後も継続して実施して参りたい。その他、今年度は各種分析技術講習会を実施した(5回実施, 延べ114名参加)。とりわけ、第十九改正日本薬局方作成基本方針(案)に取り上げられた「最小秤量値と使用されるべき天秤の考え方の整理」に関する意見交換会には多数のご参加をいただいた。次年度以降も、WEB配信方式等、コロナ禍においても聴講していただけるように工夫し、要望に沿った講習会等を企画して参りたい。

◆研究業務

「くすりのシリコンバレー TOYAMA」創造コンソーシアム事業などを通じて、昨年度までにミニタブレット用杵臼を作製し、海外製杵臼と比較した際の機能的優位性を明らかにしてきた。また、開発した杵臼を用いて、小児用製剤の開発が切望される医薬品について直径3mmのミニタブレット製剤を作製し、その含量均一性が局方の判定基準に適合し溶出挙動が標準製剤と同等であることを確認した。今後は、この杵臼を用いた実施例を蓄積し情報発信するとともに、県内製薬メーカーとの共同開発に繋げて参りたい。

連続生産方式による医薬品製造技術に関する研究及び医薬品中の元素不純物分析に関する研究について、富山県薬業連合会から事業費補助を受け、富山県薬事研究会製剤部会及び分析部会と共同で昨年度に引き続き実施した。連続生産技術に関する研究では、バッチ式造粒機を用いた場合との物性比較やメーカー機種別での物性比較を実施し、装置の特性について理解を深めた。元素不純物分析に関する研究では、従来の重金属試験法及びヒ素試験法による評価法とマイクロ波酸分解及び誘導結合プラズマ質量分析計(ICP-MS)を用いた元素不純物試験法による評価法を比較検討し、元素不純物試験法の精度について理解を深めた。また、ICP-MSによるオスmium(Os)分析法について、Chem. Pharm. Bull.及びPHARM TECH JAPANに高山研究員の研究成果が掲載された。

その他、医薬品中のニトロソアミンの分析法構築に向け、富山県薬事研究会分析部会と共同研究を実施し、6種のニトロソアミン類について分析法を構築した。単味生薬に関する公的規格原案の策定に向けた共同研究を、国立医薬品食品衛生研究所生薬部等と実施した。厚生労働省からの委託を受け、後発医薬品品質確保対策事業を実施した。

薬用植物指導センター

センター長 渡会 三千代

◆研究活動

富山シャクヤクブランド化推進事業では、令和4年秋の「春の粧」の農家での初収穫にむけて、これまでに確立された機械乾燥による乾燥調製法のほかに、よりコストを抑え実生産に近づけた方法である自然乾燥との併用や、自然乾燥の時期についての検討を重ねている。また、農家の高齢化や農作業の繁忙期との作業時期の重なり等も考慮し、農福連携（農業事業体と福祉事業体との連携）を活用し、一部作業を福祉事業体に委託可能であるかの検証など出荷に向けての準備を進めている。

さらに、切り花で農家の収入を増やすため、切り花が根の収量及び品質に与える影響についても研究を始めているが、今後は農林水産部局とも連携し、センター内圃場のみならず、農家の実生産圃場においても検証を行う予定である。

上記の研究等を進めながら、薬総研として有効成分含量の定量等局法試験を実施し、富山ブランドシャクヤク出荷を品質の上でバックアップする体制の構築に努めている。

農研機構イノベーション創出強化研究事業には、平成30年度から参画し、農研機構で育成された新しいハトムギ品種について薬用を目的とした栽培に向けての研究を継続している。薬用栽培においては、野生のジュズダマ等との交配により日本薬局方ヨクイニンの規格に不適合となる可能性があることから、交配を回避するために必要な隔離距離に関する栽培試験を実施している。

トウキ栽培については、令和2年度までの農林水産省委託プロジェクト研究による成果を令和3年度に生産現場で実証し、生産量が増加した。さらに、省力化の検討として、従来の追肥2回を省略するための肥効調節型肥料の有用性を検討した。

◆薬用植物の栽培並びに知識の普及の取組み

PMDA漢方セミナーではプログラムを受け持ち、海外の薬事行政官に対しセンターの概要及び研究内容をオンラインで講義した。

富山大学の学生や（公社）日本薬剤師会研修センターの研修受講者への講義のみならず、高校生に対しては、県のきらめきエンジニア事業として高等学校薬業科で実習を行った。

その他、JA婦人部等農業関係者にシャクヤクの魅力や栽培方法等の講習会を行うことによって、栽培農家を増やすための働きかけを行っている。

◆その他

新型コロナウイルス感染症の感染拡大防止に配慮しながらの業務体制が続いているが、栽培農家への指導や研修においても、対象を少人数をとり複数回実施するなど実施に向けて工夫を重ねた。

施設設備面では、令和3年1月の豪雪で、ビニールハウスが損傷したが、その改修工事が行われた。また、新棟建設工事の最後として、駐車場に白線を引く工事が完了し、駐車可能台数が大幅に増えて63台となった。

3. 視察・取材等

A. 創薬研究開発センター・製剤開発支援センター

| | | |
|--------|-------------------------------------|----|
| 4月15日 | 富山県知事 | |
| 8月20日 | 公衆衛生薬剤師（富山県職員）1day見学会（オンライン） | 8名 |
| 8月25日 | 〃 | 6名 |
| 10月27日 | 「くすりのシリコンバレー TOYAMA」創造コンソーシアムPR動画撮影 | |
| 11月 4日 | 北日本放送「こんにちは富山県です」取材 | |

B. 薬用植物指導センター

| | | |
|--------|-------------|-----|
| 4月10日 | 上市町観光協会 | 13名 |
| 4月28日 | 上市高校 | 9名 |
| 5月14日 | ナチュラルリスト同好会 | 18名 |
| 5月14日 | チューリップテレビ取材 | |
| 5月15日 | 上市町観光協会 | 8名 |
| 5月18日 | 富山新聞取材 | |
| 5月20日 | 朝日新聞取材 | |
| 5月26日 | 上市町ふるさと町民学園 | 28名 |
| 5月27日 | 〃 | 44名 |
| 5月28日 | 〃 | 23名 |
| 7月 9日 | J Aなのはな女性部 | 24名 |
| 8月 3日 | 奈良県 | 3名 |
| 8月13日 | J Aアルプス | 25名 |
| 10月 7日 | 奈良県 | 3名 |

Ⅲ 研 究 活 動

1. 競争的外部資金等を活用した研究課題

(1) 科学研究費補助金（文部科学省）

| 研 究 課 題 | 研 究 者 名 |
|---|---------|
| 抗NLRP3インフラマソーム・抗線維化作用を併せ持つ天然物を活用した薬剤開発 (学術研究助成基金助成金) (基盤C, 代表者) | 本田裕恵 |
| 自然免疫シグナルTRIF経路を介した視床下部炎症による摂食調節異常機構の解析 (学術研究助成基金助成金) (基盤C, 代表者) | 渡邊康春 |
| オルガネラコンタクトの破綻およびストレス応答にともなうリポドームの変動解析 (学術研究助成基金助成金) (若手研究, 代表者) | 小島理恵子 |
| IL-5産生細胞を中心とした腸内細菌の恒常性維持機構の解析 (学術研究助成基金助成金) (基盤C, 代表者) | 柳橋 努 |
| AAV中和抗体を回避する試み：脳内への遺伝子導入を繰り返し可能にする技術の開発 (学術研究助成基金助成金) (基盤C, 分担者) | 渡邊康春 |
| IL-5を起点とした非IgE依存性アレルギー性鼻炎発症機序の解明 (学術研究助成基金助成金) (基盤C, 分担者) | 柳橋 努 |

(2) その他の研究補助金

| 研 究 課 題 | 研 究 者 名 |
|--|---|
| バイオ医薬時代に向けた革新型シート製剤の研究開発－革新型バイオメディカル活性シート剤の基礎研究－ (富山県 フロンティア研究推進事業) | 宮本朋美, 永井秀昌, 明官勇雄 (富山大学との共同研究) |
| 薬用にも使える高品質ハトムギの品種開発とウルチ性遺伝資源の混入対策の実証 (農研機構 イノベーション創出強化研究推進事業) | 田村隆幸, 渡会三千代, 東 一彦 (農研機構, 愛媛大学, いなば農業協同組合, 氷見市農業協同組合等 との共同研究) |

2. 「くすりのシリコンバレー TOYAMA」 創造コンソーシアム 研究開発事業

| 研 究 課 題 | 研 究 者 名 |
|--|--|
| 小児や高齢者が服用しやすいミニタブレット製剤の開発 (高精度でかつ機能性の高いミニタブレット用杵臼の開発) | 高津聖志, 長谷川千佳, 宮本朋美, 永井秀昌, 明官勇雄, 竹林憲司, 小林直人 (企業との共同研究) |
| 経鼻投与ワクチンの実用化とウイルス感染予防に向けた研究 (高齢者に有効なワクチンの開発) | 高津聖志, 長谷川千佳, 相川幸彦, 渡邊康春, 柳橋 努, 南谷武春, 本田裕恵, 小島理恵子, 宮本朋美, 小林直人 (企業, 富山県立大学 との共同研究) |
| 免疫代謝の調節による生活習慣病の予防研究 (イソリクイリチゲニンと関連物質による糖尿病予防効果) | 高津聖志, 相川幸彦, 本田裕恵 (企業, 富山県立大学 との共同研究) |

3. 上記以外の研究課題

| 研 究 課 題 | 研 究 者 名 |
|--|---|
| 富山シャクヤクのブランド化推進事業 | 高津聖志, 長谷川千佳, 渡会三千代, 小木曾英夫, 田村隆幸, 高山信幸, 東一彦 |
| 生物製剤の品質評価に関わる研究手法の検討 | 小島理恵子, 本田裕恵, 小木曾英夫, 宮本朋美 |
| タンパク質製剤開発のための品質評価技法－高分解能質量分析計を用いた抗体医薬品の品質特性解析－ | 小木曾英夫, 小島理恵子 (薬事研究会生物部会) |
| 製剤開発に関する研究 1. 飲みやすい小児用ミニタブレットの開発 2. 連続生産方式による医薬品製造法の検討 | 永井秀昌, 明官勇雄, 宮本朋美 |
| 医薬品の品質評価等に関する研究 1. 後発医薬品の品質評価事業 (厚生労働省委託事業) 2. 県内医薬品製造業者の分析データ信頼性確保事業 3. ICP-MSを活用した医薬品の品質管理への応用 4. 質量分析計を活用した医薬品中のニトロソアミン不純物の分析 | 米田哲也, 高山信幸, 竹林憲司, 小笠原勝 |
| 改訂単味生薬製剤承認基準及び公的規格の原案策定による新製品開発支援について | 竹林憲司, 米田哲也, 小笠原勝 (国立医薬品食品衛生 研究所との共同研究) |
| 抗体の生化学的な評価方法に関わる技術構築 | 柳橋 努, 本田裕恵, 渡邊康春, 小島理恵子, 南谷武春, 相川幸彦, 宮本朋美 |

研 究 業 績

IV 研究報告

2軸スクリー型造粒を行った際の乾燥機構の違いによる物性比較

永井 秀昌, 宮本 朋美, 明官 勇雄, 薬事研究会製剤部会

Comparison of Physical Properties by Different Drying Mechanisms in Continuous Granulation

Hidemasa NAGAI, Tomomi MIYAMOTO, Isao MYOKAN,
The Drug Formulation Study Group in Toyama Pharmaceutical Research Association

要 約

連続生産は従来のバッチ生産で行われていた製造工程毎に区切りながら生産する方法とは異なり、工程間を切れ目無く連続的に生産する方法であり、世界中で導入が進められている。当センターに設置された連続造粒装置では2軸スクリー型造粒と气流乾燥法が採用されており、従来のバッチ生産で汎用されている流動層造粒法とは異なる造粒機構である。今後連続生産の製剤開発法やプロセス解析工学 (PAT) を用いた品質管理法を習得していく上で、連続生産で用いられる造粒・乾燥方法と従来の方法との間の相違点を認識し、連続生産に特徴的な処方特性やパラメーターを明らかにすることが必要である。

そこで今回は、造粒乾燥連続装置の2軸スクリーを用いて造粒を行い、2種類の乾燥方法での顆粒および錠剤物性の比較を行った。その結果、气流乾燥では乾燥時の解砕作用により、流動層乾燥に比べて粗大粒の割合が減少すること、气流乾燥と流動層乾燥では打圧と崩壊時間の相関性が異なることが明らかとなった。また、造粒時の2軸スクリー回転数の違いによる顆粒および錠剤物性への影響は加水割合に比べて小さいことも確認された。

Summary

Continuous manufacturing is a method of continuously producing without a break between the processes, unlike batch manufacturing, and is being introduced around the world. The continuous granulation system installed in our institute uses a twin-screw type granulation and an spiral drying system, which is a different granulation mechanism from the fluidized-bed granulation method that is commonly used in conventional batch manufacturing. In order to master formulation development methods for continuous production and quality control methods using Process Analytical Technology (PAT) in the future, it is necessary to recognize the differences between granulation / drying methods used in continuous manufacturing and conventional methods, and to clarify formulation characteristics and parameters characteristic of continuous production.

In the present study, granulation was performed using a twin-screw in a laboratory-scale continuous granulator to compare the characteristics of granules and tablets in two different drying methods. The results showed that the percentage of coarse granules decreased in spiral drying compared to fluidized-bed drying due to the crushing action during drying step, and that the correlation between compaction pressure and disintegration time differed between spiral and fluidized-bed drying. It was also confirmed that the effect of the difference in twin-screw rotation speed during granulation on granule and tablet properties was smaller than that of water addition.

キーワード：連続生産；2軸スクリー；顆粒物性；錠剤物性；气流乾燥；流動層乾燥

Key words：Continuous manufacturing；Twin-screw；Granule properties；Tablet properties；Spiral drying；fluidized-bed drying

緒 言

連続生産は従来のバッチ生産で行われていた製造工程毎に区切りながら生産する方法とは異なり、工程間を切れ目無く連続的に生産する方法である。近年、連続生産はPMDAやFDAを含め、規制当局が導入を積

極的にサポートしており¹⁾、医薬品の製造・流通の仕組みに革新を起こす技術であることから、将来的には医薬品製造のスタンダードになると考えられる。今後、国内・海外大手製薬企業が連続生産技術を導入した場合、県内企業が連続生産での製造を受託するためには、導入の促進や技術習得を実施しておくことが重

要である。

連続生産の造粒部分で多く用いられる2軸スクリーは、これまでのバッチ生産で用いられている造粒法とは異なる新たな造粒機構であり、乾燥機構には特殊な気流乾燥が採用されている場合もある²⁾。このため、従来の造粒法や乾燥法との相違点を確認し、連続生産に特徴的な処方特性やパラメーターを明らかにすることが今後の連続生産への移行に必要となる。



当センターに新規導入した造粒乾燥連続装置は、連続生産に特徴的な機構（2軸スクリーによる造粒と

気流乾燥）を採用しており、今後当装置を用いて製剤開発法やプロセス解析工学（PAT）を用いた品質管理法の習得を目指している。これまでに、モデル処方による各種パラメーターの影響を比較するとともに、バッチ式造粒機との顆粒物性の比較を行ったことを報告している³⁾。今回は造粒乾燥連続装置（試作機）の2軸スクリーを用いて造粒を行い、気流乾燥と流動層乾燥による顆粒および錠剤物性に与える影響を中心に検討を行った。



実験方法

1. 装置





1) 造粒乾燥機

| a) 造粒乾燥連続装置（連続生産機） | b) 複合型流動層造粒コーティング装置 |
|--|---|
|  |  |
| Gf-105（フロイント産業㈱） | FD-MP-01D（㈱パウレック） |

2) 混合機及び打錠機

| a) 容器着脱式回転混合機 | b) ロータリー式打錠機 |
|---|--|
|  |  |
| TCV-5（㈱徳寿工作所） | VELA5（㈱菊水製作所） |

3) 物性測定機器

| a) レーザー回折式粒子径分布測定装置 | b) 卓上型電子顕微鏡 |
|---|--|
|  |  |
| SALD-2300（㈱島津製作所） | TM4000plus（㈱日立ハイテクノロジーズ） |
| c) 錠剤硬度計 | d) 崩壊試験器 |
|  |  |
| PC-30（岡田精工㈱） | NT-2HS（富山産業㈱） |

2. モデル処方 (アセトアミノフェン60%処方顆粒) および滴下水量

(モデル処方)

| | |
|---------------------------------------|---------|
| アセトアミノフェン (微粉, 八代製薬(株)) | 60% |
| 乳糖水和物 (200M, DFE Pharma) | 21% |
| トウモロコシデンプン (日澱化学(株)) | 9% |
| 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (LH-21, 信越化学工業(株)) | 10% |
| ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-SSL, 日本曹達(株)) | 外添加3.5% |

(滴下水量)

滴下水量は加水割合20, 25, 30%の3条件とした

3. 実験手順

1) 篩過・混合

モデル処方 4 kg を秤量し, 原薬, ヒドロキシプロピルセルロース, コーンスターチ, 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース, 乳糖の順で篩過用ふるい (ϕ 300 mm, 目開き 500 μ m) を用いて篩過した. 次に篩過した原料を混合機 (TCV-5, 缶体 MM 型) に仕込み, 30 分間混合を行った後, 混合品を目開き 1,000 μ m 篩を用いて再度篩過を行い, 造粒用混合品とした.

2) 造粒乾燥連続装置による造粒実験

篩過品を造粒乾燥連続装置に投入し, 以下の条件で造粒を行った. また, 造粒物は目開き 1,000 μ m のふるいで篩過し, 顆粒剤とした.

粉体供給速度: 2 kg/hr (33 g/min), 2 軸スクリー回転数: 50, 100, 150, 200 rpm,
水滴下速度 (3 条件): 7 ml/min, 8 ml/min,
10 ml/min (加水割合 20%, 25%, 30%)
サンプリング時間: 気流乾燥 5 分間 (約 165 g),
流動層乾燥 10 分間 (約 330 g),
条件変更後の切り替え時間: 5 分間

3) 乾燥

① 気流乾燥: 造粒乾燥連続装置の気流乾燥ユニットを用いて以下の条件で乾燥を行った.

風量: 1.1 m³/min, 給気温度: 120°C (排気温度: 70-80°C)

② 流動層乾燥: 複合型流動層造粒コーティング装置を用いて以下の条件で乾燥を行った

仕込み量: 330 g, 風量: 0.75 m³/min, 給気温度: 80°C,

バグフィルタ: 通常フィルタ, 払い落とし圧力: 0.2 MPa, 払い落とし時間 0.4 sec,

払い落としインターバル: 4 sec, 乾燥終点: 排気温度 40°C 到達時

①, ② それぞれにおける乾燥後の造粒物は収量を測定した後, 試験用篩 (ϕ 300 mm, 目開き 1,000 μ m) にて篩過し, 顆粒剤とした. また, 加熱乾燥式水分計 (MX-50, (株) エー・アンド・デイ) を用いて水分量の測定を行った (設定条件: 105°C, <0.05%/min).

4) 顆粒物性評価

1 mm 篩上品重量, かさ密度, 安息角, 平均粒子径を測定するとともに電子顕微鏡 (SEM) 画像を撮影した.

5) 打錠実験

① 打錠処方 (錠剤 1 錠あたり)

| | |
|-------------------|---------------------|
| アセトアミノフェン60%処方顆粒剤 | 345 mg/tab (99%) |
| ステアリン酸マグネシウム | 3.5 mg/tab (1%) |
| 合計 | 348.5 mg/tab (100%) |

② 打錠

造粒品を打錠処方の通り 100 g 分秤量し, ポリ袋にて 3 分間混合した. 次に, ロータリー式打錠機を用いて以下の条件で打錠を行った.

錠剤径 ϕ 10 mm, 杵臼 3 本立, 1 錠 348.5 mg, 硬度 50 N 程度, 打圧: 5 kN, 10 kN, 15 kN の 3 条件, 回転盤回転数 10 rpm, オープンフィードシュー使用

6) 打錠物性評価

錠剤硬度計を用いて硬度を測定するとともに崩壊試験器を用いて崩壊時間を測定した.

実験結果

1. 気流乾燥と流動層乾燥の違いによる顆粒物性の比較

乾燥機構の違いによる顆粒物性を比較した結果, 流動層乾燥では気流乾燥に比べて, 1 mm 篩上品重量の割合が顕著に増加し, その量は加水割合と相関した (Fig. 1). また平均粒子径についても, 流動層乾燥では気流乾燥より増加し, 加水割合と相関する結果が得られた. かさ密度については気流乾燥の方が流動層乾燥に比べて値が有意に大きくなった. 安息角については気流乾燥と流動層乾燥で大きな変化は認められなかった. また, かさ密度と安息角はともに加水割合の増加によって減少した.

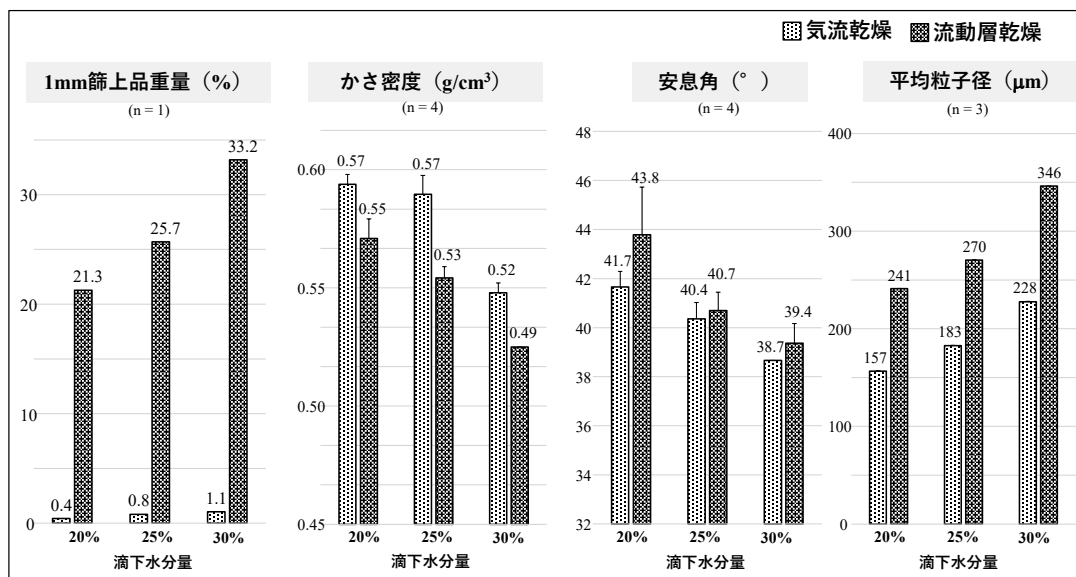


Fig. 1 乾燥機構の違いによる顆粒物性の比較 (スクリー100 rpm条件)

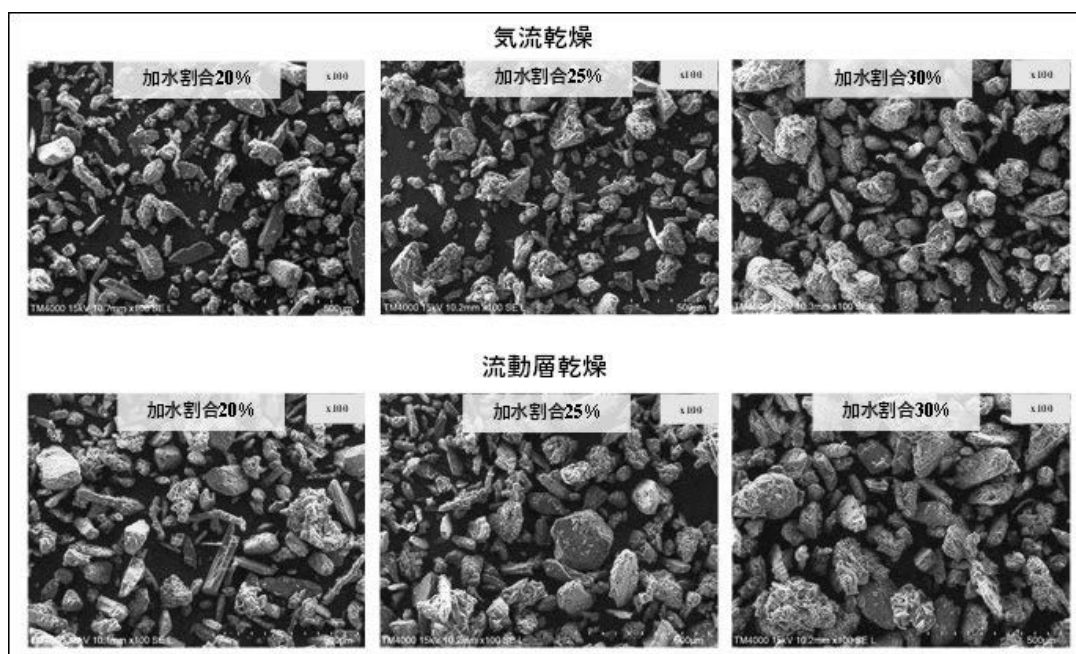


Fig. 2 乾燥機構の違いによる顆粒形状の比較 (スクリー50 rpm条件)

また、顆粒の電子顕微鏡 (SEM) 画像を撮影し、比較した結果、加水割合の増加に伴って粒子径が大きくなる傾向が認められたが、乾燥機構の違いによる粒子形状への違いは認められなかった (Fig. 2)。

2. 気流乾燥と流動層乾燥の違いによる錠剤物性の比較

顆粒を打錠してアセトアミノフェン錠とし、錠剤の物性を比較した。なお、顆粒剤の試作の際、乾燥温度を調整することにより、気流および流動層乾燥において顆粒水分量が一致するように造粒した。この結果、いずれの乾燥方式でも打錠圧と錠剤硬度との関係性に

顕著な違いは認められなかった (Fig. 3)。

一方、錠剤の崩壊時間を測定した結果、気流乾燥では打錠圧の増加に伴い、崩壊時間が遅延する結果が得られたが、流動層乾燥では逆に崩壊時間が短縮する結果となった。この結果はスクリー回転数150, 200 rpmの条件、加水割合20, 25, 30%のいずれの条件においても同様の傾向が認められた (Fig. 4)。

考 察

薬事研究会製剤部会では県内での連続生産技術の導

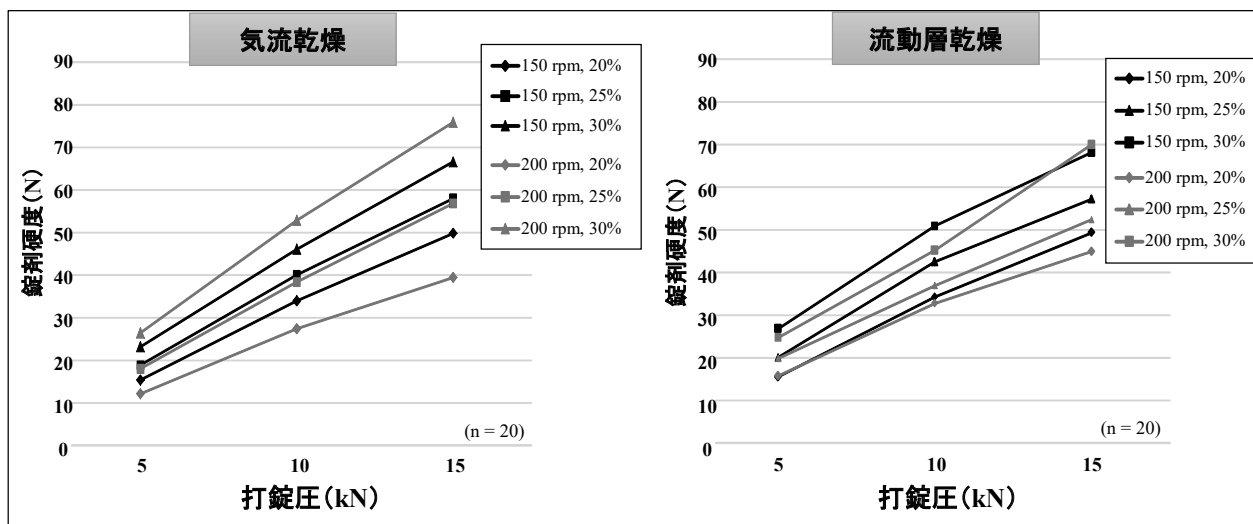


Fig. 3 乾燥機構の違いによる錠剤硬度の比較

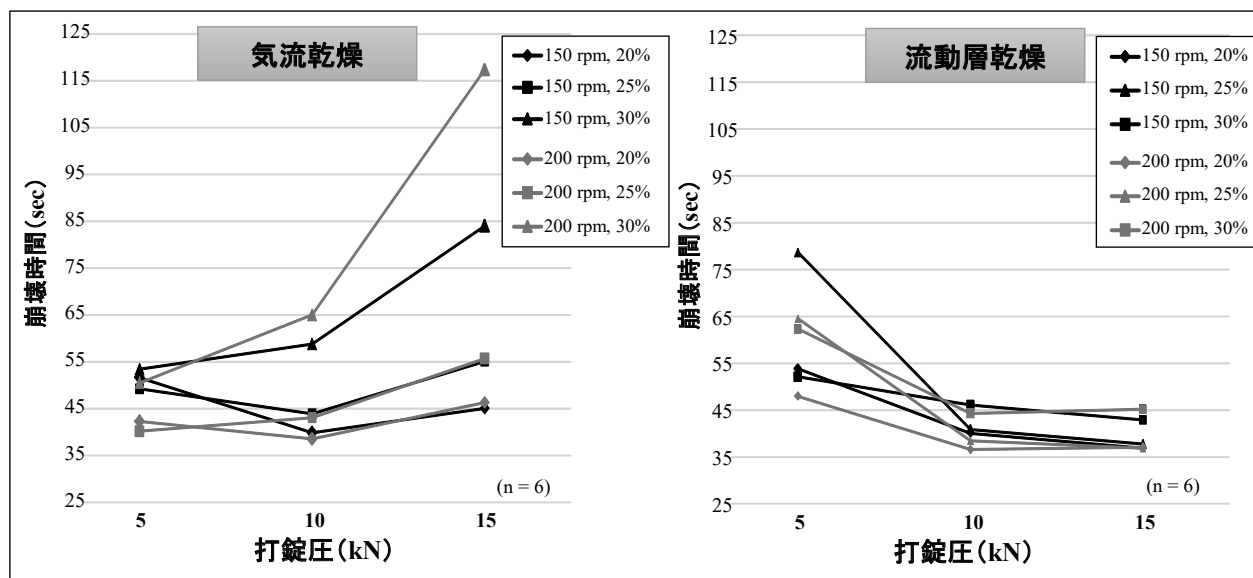


Fig. 4 乾燥機構の違いによる錠剤崩壊時間の比較

入を促進し、医薬品産業の活性化を図ることを目的として連続生産技術を用いた製剤開発に関する検討を実施している³⁾。今回、連続生産機の乾燥方式に採用されている気流乾燥と流動層乾燥について、その特性を比較するために、2軸スクリーで造粒した同一処方気流および流動層乾燥でそれぞれ乾燥し、顆粒および錠剤物性を比較評価する実験を行った。

その結果、気流乾燥では流動層乾燥に比べて粗大粒の割合が減少し、平均粒子径も減少した。気流乾燥では高速の気流で配管を通過させることにより乾燥が進むが、この際の解砕作用によって粗大粒が減少すると考えられる。なお、一般的な連続造粒機は造粒後に整粒機構が備えられていることから、粗大粒の影響は少ないと考えられる。

また、錠剤の物性を比較した結果、硬度に差異は認

められなかったものの、崩壊時間では打圧との相関が気流と流動層乾燥で異なっていた。原因は不明であるが、流動層乾燥では高い打圧で打錠した硬度の高い錠剤でも崩壊時間が短縮し、崩壊剤の効果が維持されていることが確認された。

なお、結果には記載していないが、造粒時の2軸スクリー回転数を変化させて顆粒および錠剤物性を比較した結果、回転数の違いによる顆粒および錠剤物性への影響は加水割合と比較して小さいことが確認された。2軸スクリーによる連続式造粒では、スクリー回転数よりも加水割合の方が物性に与える影響は大きいと考えられる。今後はプロセス解析工学(PAT)を用いた物性評価や管理戦略の構築方法についても検討を行っていく予定である。

文 献

- 1) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 革新的製造技術WG, 日本における連続生産の最新情報, 製剤機械技術学会誌, <https://www.pmda.go.jp/files/000239490.pdf> (2021)
- 2) 磯部重実, 連続造粒装置Granuformerを用いた安定生産に対する取り組み, 製剤機械技術学会誌, 27, 2, 136-141 (2018)
- 3) 永井秀昌ら, 連続式造粒法とバッチ式造粒法との顆粒物性の比較, 令和2年度富山県薬事総合研究開発センター年報, 48, 37-42 (2020)

バイオ医薬品の品質特性解析と類似性比較

小島 理恵子, 小木曾 英夫, 本田 裕恵, 宮本 朋美, 薬事研究会生物部会

Characterization and similarity comparison of biopharmaceuticals

Rieko KOJIMA, Hideo OGISO, Hiroe HONDA, Tomomi MIYAMOTO,
The Biological Analysis Group in Toyama Pharmaceutical Research Association

要 約

近年のバイオ医薬品およびバイオシミラー開発の活発化を受け、薬事総合研究開発センターではこれまでに液体クロマトグラフ・飛行時間型質量分析装置 (LC-TOF/MS) を用いた抗体医薬品の品質特性解析法の検討を行い、プロトコルの作成と公開を実施してきた。今年度は、薬事研究会生物部会において、キャピラリー電気泳動を用いた抗体の遊離糖鎖解析と、バイオ医薬品としてG-CSF製剤を解析対象とした品質特性解析を行ったので報告する。G-CSF製剤の解析では、我々が確立してきた解析手法が実用のバイオ医薬品製剤を対象とした解析においても有用であることに加えて、先発品とバイオシミラーの間で高い類似性を確認することができた。本研究の中で得られた技術的知識や情報は、富山県内企業ならびに大学等の支援に活用していきたい。

Summary

In response to the development of biopharmaceuticals and biosimilars, we have established the analytical methods of antibody drugs using a liquid chromatograph time-of-flight mass spectrometer (LC-TOF/MS), and published protocols. Here we analyzed the glycosylation profile of antibodies using capillary electrophoresis and performed characteristics analysis of G-CSF formulations using LC-TOF/MS in the activities of Biological Analysis Group in Toyama Pharmaceutical Research Association. In the analysis of G-CSF formulations, we confirmed high similarity between the original drug and the biosimilars in each method. We aim to support companies and universities in Toyama Prefecture using technical knowledge and experience gained in this research in the future.

緒 言

近年国内外で抗体医薬品などバイオ医薬品の研究開発が急速に進む中、富山県内の製薬企業においてもバイオ医薬品およびバイオ後続品 (バイオシミラー) が開発されていくことが期待されている。バイオ医薬品は糖鎖修飾など翻訳後修飾に伴う不均一性を持つことから、品質評価や管理において化学合成医薬品よりも多角的で複雑な品質特性解析が求められる。

薬事総合研究開発センターでは、これまでに液体クロマトグラフ・飛行時間型質量分析装置 (LC-TOF/MS) を用いた抗体医薬品の品質特性解析法の検討を行い、プロトコルの作成と公開を実施してきた。令和2年度生物部会では、この「抗体医薬品の品質特性解析法」を県内製薬企業と共有することを目的として、NISTmAb (モノクローナル抗体の標準品 RM8671) を解析対象とした特性解析をトレーニング形式で実施した。今年度の生物部会では、1. キャピラリー電気泳動を用いたNISTmAb遊離糖鎖解析、2. G-CSF製剤の特性解析法の検討および先発品とバイオシミラーの類似性比較を実施したので報告する。2年間の部会活動

を通して、バイオ医薬品の品質特性解析について知識と経験を深めることができたと考える。

方法及び結果

1. キャピラリー電気泳動を用いたNISTmAb遊離糖鎖解析

糖鎖修飾はタンパク質の生物活性や安定性に関わるが、なかでも抗体医薬品の糖鎖修飾はADCC (Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity: 抗体依存性細胞障害) 活性およびCDC (Complement Dependent Cytotoxicity: 補体依存性細胞障害) 活性に影響を与えることが知られているため、糖鎖解析は重要な品質評価項目として位置付けられている (1, 2)。

糖鎖解析には複数の手法があるが、遊離糖鎖解析は、グリコシダーゼ処理や化学的な方法によりタンパク質から遊離させた糖鎖を直接または還元末端を標識し、糖鎖の種類や割合を解析する手法であり、糖鎖の不均一性を評価するために有用である。糖鎖の分離にはキャピラリー電気泳動 (CE) やHPLCが用いら

れ、各ピーク成分を蛍光検出や質量分析装置（MS）により解析する。本研究ではNISTmAbを解析対象とし、遊離糖鎖の調製から測定、解析までの一連の操作を迅速にかつ高感度に行うことが可能であり、実生産の場での品質管理にも使用されることが多いCEを用いた遊離糖鎖解析を行った。遊離糖鎖の標識および精製は、Fast Glycan Labeling and Analysis Kit（SCIEX社）を使用し、SCIEX社のマニュアルに従って行った。NISTmAbには50種類近いN型糖鎖が修飾されることが報告されており（3, 4）、G0F、G1F、G2F^{a)}の3種類のメジャーな糖鎖成分と、その他のマイナーな糖鎖成分から構成される。CEの結果、メジャーな糖鎖に加えて、G2FにN-アセチルノイラミン

酸（Neu5Ac）が付加したG2FS1とG0FにN-アセチルガラクトサミン（GlcNAc）が付加したG0FBの2つのマイナーな糖鎖が検出された（図1、表1）。現段階では検出できる糖鎖の種類が少ないため、実使用に向けては、試料調製法や測定・解析条件の検討を行い、糖鎖の同定数を上げる必要がある。

a) ガラクトースを含まないN型糖鎖をG0、1つあるいは2つのガラクトースを含むものをそれぞれ、G1、G2とし、さらにフコースが付加されたものをG0F、G1F、G2Fと表す。

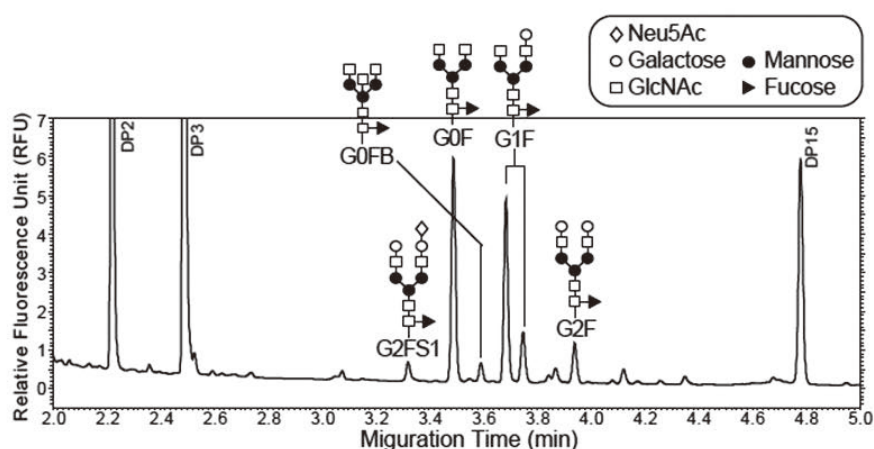


図1 キャピラリー電気泳動によるNISTmAb遊離糖鎖

NISTmAb遊離糖鎖のキャピラリー電気泳動チャート（左）とSCIEX社のキャピラリー電気泳動装置PA800Plusの写真（右）。NISTmAbから遊離糖鎖をFast Glycan Labeling and Analysis Kit（SCIE社）を用いて調整し、キャピラリー電気泳動を行った。使用キャピラリー：50 μ m I.D., 全長300 mm, 検出：LIF（Laser-induced Fluorescence）Excitation：488 nm / Emission：520 nm, 注入：1.0 kV, 5.0 sec, 分離：30.0 kV, 5.25 min, DP2, DP3, DP15は糖鎖標準品

表1 キャピラリー電気泳動で検出されたNISTmAb遊離糖鎖

| Glycan Name | Migration Time (min) | Abundance (%) | GU値* |
|-----------------|----------------------|---------------|--------|
| DP2 | 2.229 | — | 2.000 |
| DP3 | 2.497 | — | 3.000 |
| G2FS1 | 3.329 | 3.9 | 6.848 |
| G0F | 3.498 | 40.8 | 7.781 |
| G0FB | 3.600 | 3.0 | 8.338 |
| G1F (FA2(6)G1) | 3.693 | 31.6 | 8.867 |
| G1F' (FA2(3)G1) | 3.756 | 8.6 | 9.205 |
| G2F | 3.949 | 6.5 | 10.269 |
| DP15 | 4.790 | — | 15.000 |

*GU値：グルコースユニット値。試料の溶出時間をグルコースの重合度に換算した値。

2. G-CSF製剤の特性解析法の検討および先発品とバイオシミラー品の類似性比較

これまでNISTmAbを対象とした解析法を検討し、プロトコルの作成と公開を行ってきた(5)が、実使用においてはバイオ医薬品の製剤そのもの(製品形態)や抗体以外の種々のタンパク質も解析対象となる。そこで今年度は実使用を想定して、バイオ医薬品の中から複数のバイオシミラーが承認されているG-CSF (granulocyte-colony stimulating factor, 顆粒球コロニー形成刺激因子) 製剤・製品を解析対象とし、LC-TOF/MSを用いた特性解析法を検討するとともに、先発品とバイオシミラーの類似性比較を行った。G-CSFは骨髄中の好中球前駆細胞に存在するG-CSF受容体に結合し、好中球前駆細胞から好中球への分化を促進して末梢血中の好中球数を増加させる働きを持つことから、がん化学療法による好中球減少、再生不良性貧血などの治療に用いられる(6)。本研究では、大腸菌から産生されるフィルグラスチムとそのバイオシミラー (BS) 2 製剤並びにチャイニーズハムスター

卵巣 (CHO) 細胞から産生されるレノグラスチムを解析対象とした(表2)。G-CSFは174または175個のアミノ酸残基から構成される比較的小さなタンパク質で、2つのジスルフィド結合をもつ(図2)。またレノグラスチムには、一箇所のO結合型糖鎖が修飾される(図2)。いずれも剤型は注射剤で、添加剤として界面活性剤(ポリソルベート)や等張化剤(D-マンニトール)、pH調節剤等を含有している。フィルグラスチムおよび2つのフィルグラスチムBSはG-CSF A, B, Cとし、レノグラスチムはG-CSF Dとして以降の解析を行った。

1) G-CSF製剤のインタクト解析

注射剤原液をそのままLC-TOF/MSに注入し(インタクト解析b)を行った場合、添加剤成分由来の夾雑ピークが検出され解析に影響を与えることが懸念された。そこで製剤中の添加剤成分を除去するため、前処理としてアセトン沈殿を行い、インタクト解析に供した。G-CSFの分子量は抗体のサブユニット^{o)}約25

表2 解析に用いたG-CSF製剤

| | フィルグラスチム 先行品 | フィルグラスチムBS① 後続品(バイオシミラー) | フィルグラスチムBS② 後続品(バイオシミラー) | レノグラスチム 先行品 |
|-------------|--|---|---|--------------------------------|
| 宿主細胞 | 大腸菌 | | | CHO細胞 |
| アミノ酸数 | 175 | | | 174 |
| 組成式 | C845H1339N223O243S9 | | | C840H1330N222O242S8 (糖鎖を除く) |
| 精密質量 | 18,786.6761 Da | | | 18,655.6356 Da (糖鎖を除く) |
| 糖鎖修飾 | なし | | | あり |
| 開封前の剤形 | 注射剤(溶解液) | | | 凍結乾燥注射剤 +注射用水(1 mL) |
| 溶解液のG-CSF濃度 | 300 µg/0.7 mL (0.43 mg/mL) | | | 250 µg/mL (1 mLに溶解時) |
| 添加物 | ポリソルベート80 0.028 mg D-マンニトール 30 mg pH 調節剤 | ポリソルベート80 0.028 mg D-マンニトール 30 mg 酢酸ナトリウム水和物 適量 氷酢酸 適量 | ポリソルベート20 0.1 mg D-マンニトール 25 mg L-アルギニン 10 mg L-フェニルアラニン 10 mg L-メチオニン 1 mg 希塩酸 適量 | |
| pH | 3.7~4.3 | | | 6.0~7.5 |
| 保存温度 | 10℃以下 | | | 室温 |

G-CSF A, B, C
G-CSF D

【フィルグラスチム, フィルグラスチムBS】

1 MIPPLGPASSLPQSFLKCLEQVRKIQQDGA 30
 31 ALQEKLQATYKLCHEPELVLLGHSLGIPWA 60
 61 PLSSCPQALQLAGCLSQIHSGLFLYQGLL 90
 91 QALEGLSPELGPPLDFTLQLDVADFATTIWQ 120
 121 QMEELGMAPALQPTQQGAMPAFASAFQRRAG 150
 151 GVLVASHLQSFLEVSYSRVLRLHAQP 175

【レノグラスチム】

1 TPLGPASSLPQSFLKCLEQVRKIQQDGA 30
 31 LQEKLQATYKLCHEPELVLLGHSLGIPWAP 60
 61 LSSCPQALQLAGCLSQIHSGLFLYQGLLQ 90
 91 ALEGISPELGPPLDFTLQLDVADFATTIWQQ 120
 121 MEELGMAPALQPTQQGAMPAFASAFQRRAGG 150
 161 VLVASHLQSFLEVSYSRVLRLHAQP 174

— :ジスルフィド結合
 * :糖鎖付加アミノ酸

図2 G-CSFのアミノ酸配列

kDaよりも小さく、約20 kDaであることから、モノアイソトピック質量^{d)}の測定が可能であるため、LC条件および測定条件は薬事総合研究開発センターの実験マニュアル「【バイオ医薬品の分析】抗体のサブユニット解析編」(5)に従った。G-CSF A-Dはいずれも9 min付近に1本のピークとして溶出され、+10から+25価程度の多価イオンとして検出された(図3)。フィルグラスチムおよびフィルグラスチムBS (G-CSF A, B, C) のデコンボリューション^{e)}後の質量スペクトルからは約10成分がピークとして観測され、そのうち存在比80%以上を占めるNative (未修飾)のG-CSFの質量スペクトルは理論上の質量スペクトルと良く一致し、1.5 ppm以下の質量精度によりモノアイソトピック質量を測定できることが確認できた(図4)。また、フィルグラスチムおよびフィルグラスチムBS (G-CSF A, B, C) は非常に類似性の高い分子種のパターンを示し、Native G-CSFに対するメチオニン酸化体の割合はA,B,Cの順に10.0%, 8.7%, 8.3%と同等であった。一方、レノグラスチム (G-CSF D) は約20成分がピークとして観測され、3種類の異なるO結合型糖鎖が付加したG-CSFならびに糖鎖が付加していないNativeの

G-CSFが同定された(図5)。このうちメジャー成分は、O-GalNAc^{f)}に1分子のガラクトース (Gal) と1分子のN-アセチルノイラミン酸 (Neu5Ac) が修飾されたもの (49.8%) ならびにO-GalNAcに1分子のGalと2分子のNeu5Acが修飾されたもの (47.6%) の2つで、それぞれのメチオニン酸化体の割合は9.3%, 11.3%であった。

- b) インタクト解析: タンパク質をそのままの状態での質量分析計により解析する方法。タンパク質全体の分子量に加え、翻訳後修飾 (糖鎖やアミノ酸修飾等) の一部についておおまかな情報を得られ、ある程度の不均一性を評価できる。
- c) 抗体のサブユニット: 抗体特異的プロテアーゼ処理等により生成する抗体の断片。還元処理とIdeS消化を組み合わせることにより、約25 kDaの3つのサブユニット (Fc/2, Fd, LC) が生成する。
- d) モノアイソトピック質量: 分子を構成する各元素のうち、最も存在比の高い同位体のみから構成される精密質量。
- e) デコンボリューション: 価数の異なる複数の質量スペクトルから0価に相当する質量に変換する処理。
- f) O-GalNAc: 主なO結合型糖鎖のコア構造の1つ。セリンまたはスレオニン残基にN-アセチルガラクトサミン (GalNAc) が結合したもの。このコア構造にガラクトース (Gal) やN-アセチルノイラミン酸 (Neu5Ac) が付加し、糖鎖が伸長する。

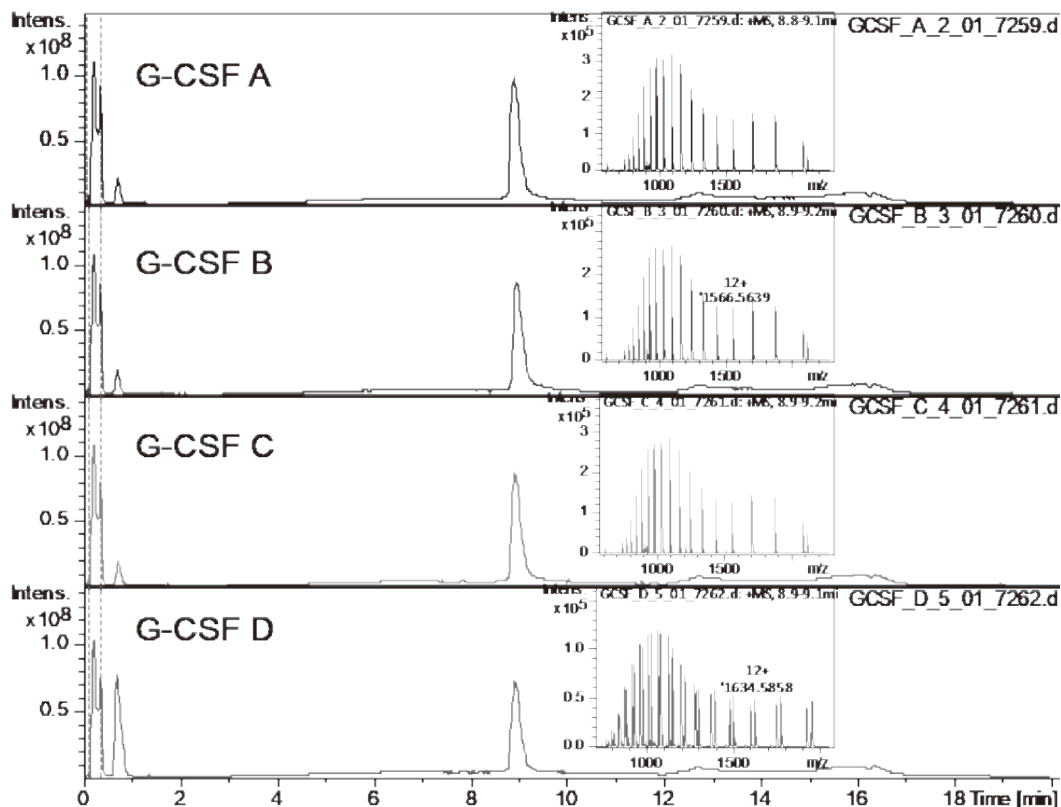


図3 G-CSF製剤のトータルイオンクロマトグラム

G-CSF A-D のトータルイオンクロマトグラム。注射剤原液をアセトン沈殿により精製し、0.1 μ g相当量のG-CSFをインジェクトし、リニアグラジエント溶出を行った。9 min付近に溶出されるG-CSFのピークをグレーでハイライト表示し、その質量スペクトルを隣に示した。使用カラム: BioResolve RP mAb Polyphenyl 2.1 \times 150mm (Waters社), 移動相A: 0.1% ギ酸, 移動相B: 0.1% ギ酸/アセトニトリル。

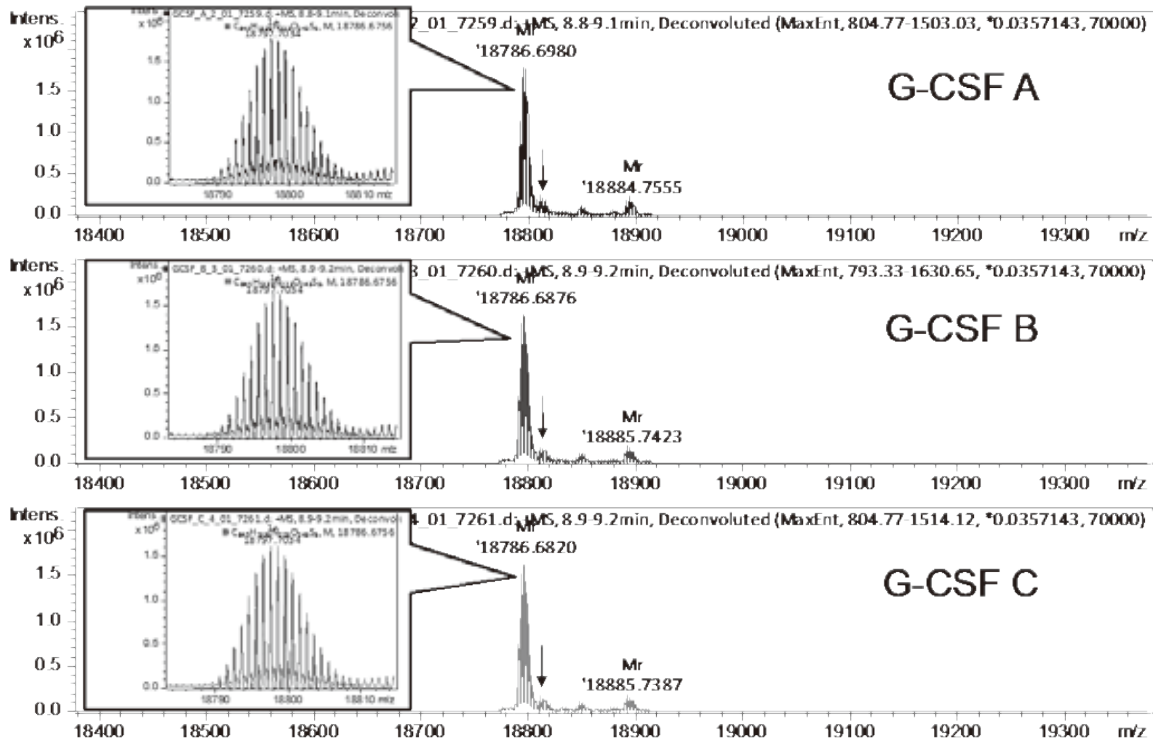


図4 フィルグラスチム、フィルグラスチムBSのデコンボリューション後の質量スペクトル

デコンボリューション処理したG-CSF A, B, Cの質量スペクトル, NativeのG-CSFの質量スペクトル (分子量 18786.7) について, 隣に拡大した質量スペクトルを示した. Native G-CSFのモノアイソトピック質量 (理論値) は 18786.6757Da. メチオニン酸化体と推測されるピークを矢印で示す.

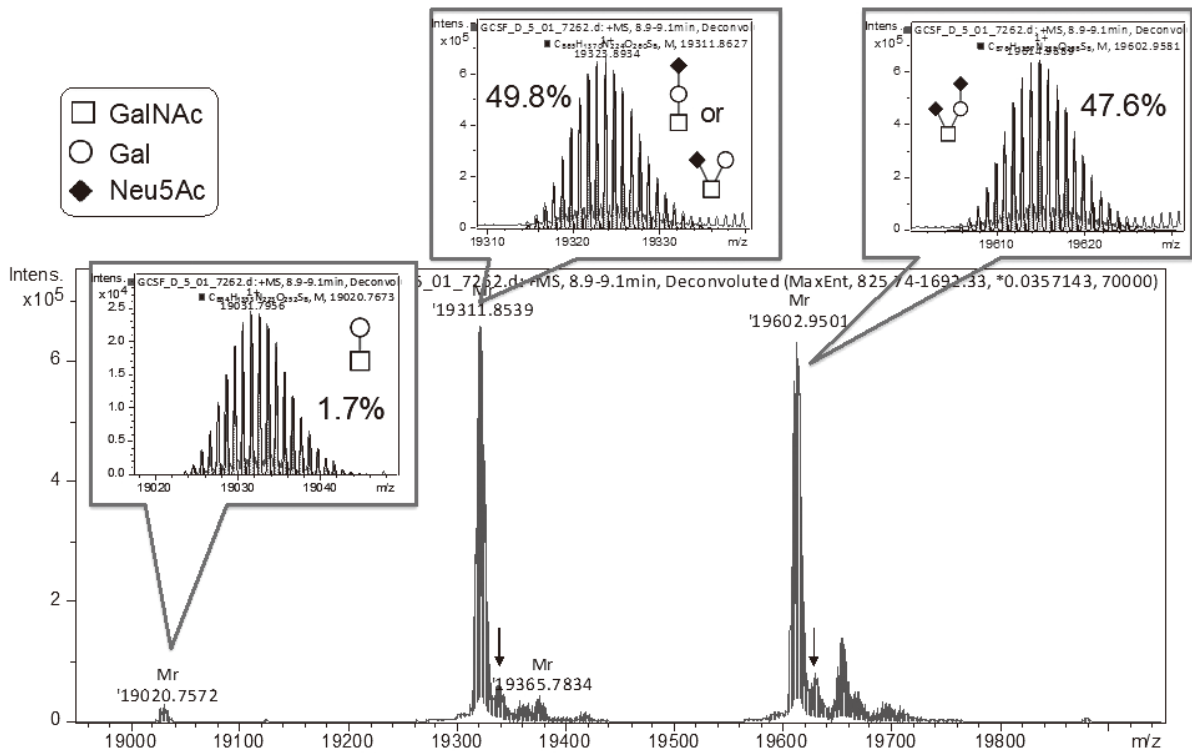


図5 レチノグラスチムのデコンボリューション後の質量スペクトル

デコンボリューション処理したG-CSF Dの質量スペクトル. 3種類のO-GlcNAcが修飾されたG-CSFについて, それぞれの拡大した質量スペクトルと存在比を上にした. メチオニン酸化体と推測されるピークを矢印で示す.

2) G-CSF製剤のペプチドマッピング

ペプチドマッピング⁸⁾には数mg/mLの濃度のタンパク質溶液が必要となるが、製剤に含まれるG-CSF濃度は0.43 mg/mLのため、濃度を上げる前処理が必要となる。インタクト解析の前処理として用いたアセトン沈殿では、添加剤成分のD-マンニトール（水溶性）が除去できず、濃縮により析出してしまうため、ペプチドマッピングでは水溶性成分の除去が可能なクロホルム・メタノール法により前処理を行い、G-CSFの濃度を4.3 mg/mLに調製後、プロテアーゼ処理を行った。ペプチドマッピングでは、塩基性アミノ酸（Lys, Arg）のカルボキシル基側ペプチド結合を切断するトリプシンがプロテアーゼとして一般的に用いられるが、G-CSFには塩基性アミノ酸の数が少なく、かつ配列上偏って存在しているため、適切な長さのペプチドが調製できないことが懸念された。そこで、比較的均等にG-CSFを切断できるプロテアーゼとして、

主に芳香族アミノ酸（Tyr, Phe, Trp）のカルボキシル基側を切断するキモトリプシンを選択した。サンプル調製および測定・解析は、薬事総合研究開発センターの実験マニュアル「【バイオ医薬品の分析】抗体のペプチドマッピング基礎編」（5）に準じて行った。その結果、G-CSF A, B, Cのマスキロマトグラムは、G-CSF Bに関して前半のピークの保持時間がわずかに前にシフトしたが、全体的に類似性の高いピークパターンを示した（図6）。また、全てのG-CSFが95%を超える良好なシーケンスカバー率^{h)}、フラグメントカバー率ⁱ⁾を示した（表3）。

次に、翻訳後修飾の1つであるメチオニン（Met）の酸化について解析を行った。G-CSF AのペプチドマッピングではMet1, Met122, Met138が酸化されたペプチドが観測され、Met 1, Met138, Met127の順に高い酸化率を示した（図7）。これは同順に酸化されやすいという報告（7）やMet 1が酸化されている

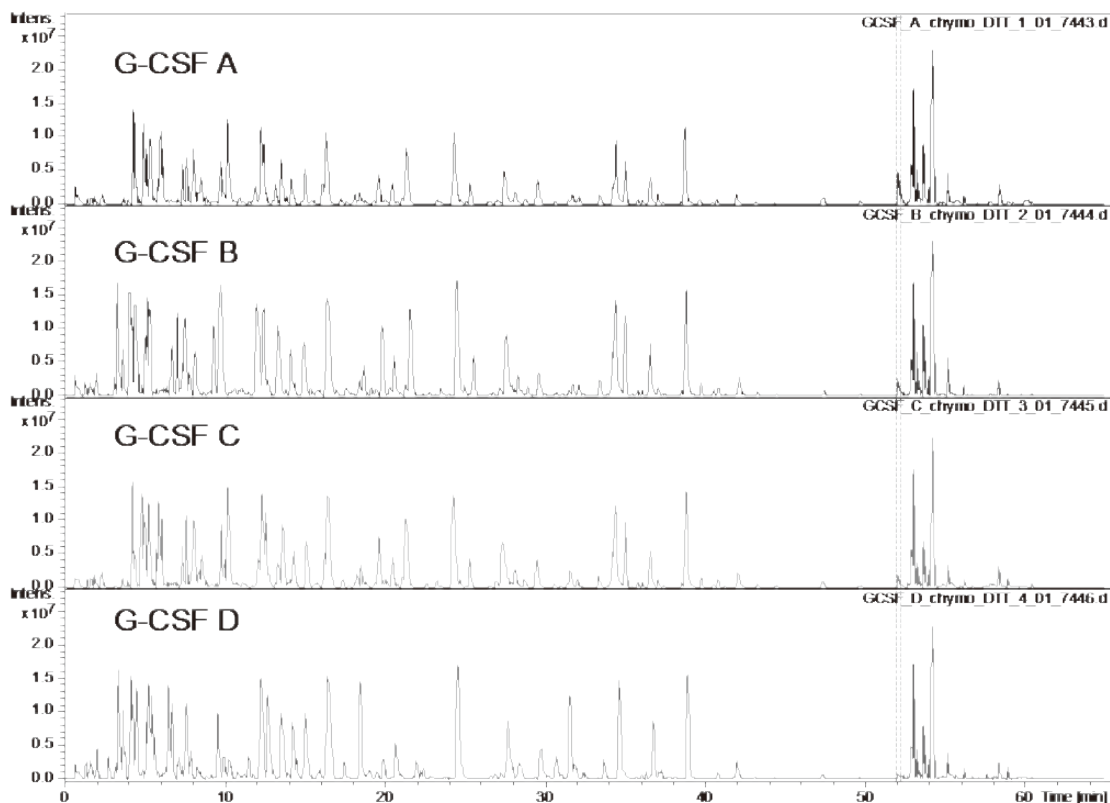


図6 キモトリプシン処理したG-CSF製剤のベースピーククロマトグラム

表3 Peptide MappingによるG-CSF製剤のカバー率

| | G-CSF A | G-CSF B | G-CSF C | G-CSF D |
|----------------|---------|---------|---------|---------|
| シーケンスカバー率 (%) | 100.0 | 98.3 | 98.3 | 98.3 |
| フラグメントカバー率 (%) | 96.0 | 96.0 | 96.6 | 97.1 |

という報告 (8) と一致した。また、G-CSF B, CについてG-CSF Aと同様の酸化率を示した (表4) ことから、フィルグラスチムおよびフィルグラスチムBSの間でMet酸化率の類似性が確認できた。一方、G-CSF DについてはMet121が酸化されたペプチドが0.1%観測されたが、他のMetが酸化されたペプチドは観測されなかった。またG-CSF Dのペプチドマッピングでは、インタクト解析で観測された3種類のO結合型糖鎖修飾を含む2価と3価の糖ペプチドが観測された。(図8)。さらに、インタクト解析 (図5) とペプチドマッピングから算出した糖鎖修飾の割合は同程度であり (図9)、異なる解析法を用いて同様のGlycoform¹⁾を持つことが確認できた。メチオニンの酸化および糖鎖修飾以外の翻訳後修飾 (アスパラギンの脱アミド化、

リジンのアセチル化等) は、いずれのG-CSF製剤においても観測されなかった。

- g) ペプチドマッピング：タンパク質をプロテアーゼ処理によりペプチドに分解し、アミノ酸配列の確認やアミノ酸修飾の有無および割合を解析する手法。
- h) シーケンスカバー率：MS測定で検出したペプチドの分子量から確認できたアミノ酸配列の割合。
- i) フラグメントカバー率：MS/MS測定で検出したフラグメントイオンから確認できたアミノ酸配列の割合。
- j) Glycoform：糖鎖修飾の不均一性。

3) G-CSF製剤のジスルフィド結合解析

タンパク質の立体構造形成および維持に重要であるジスルフィド結合は、タンパク質の機能や活性にも重要であるため、バイオ医薬品の特性解析においても評価すべき項目とされている (1, 2)。ジスルフィド

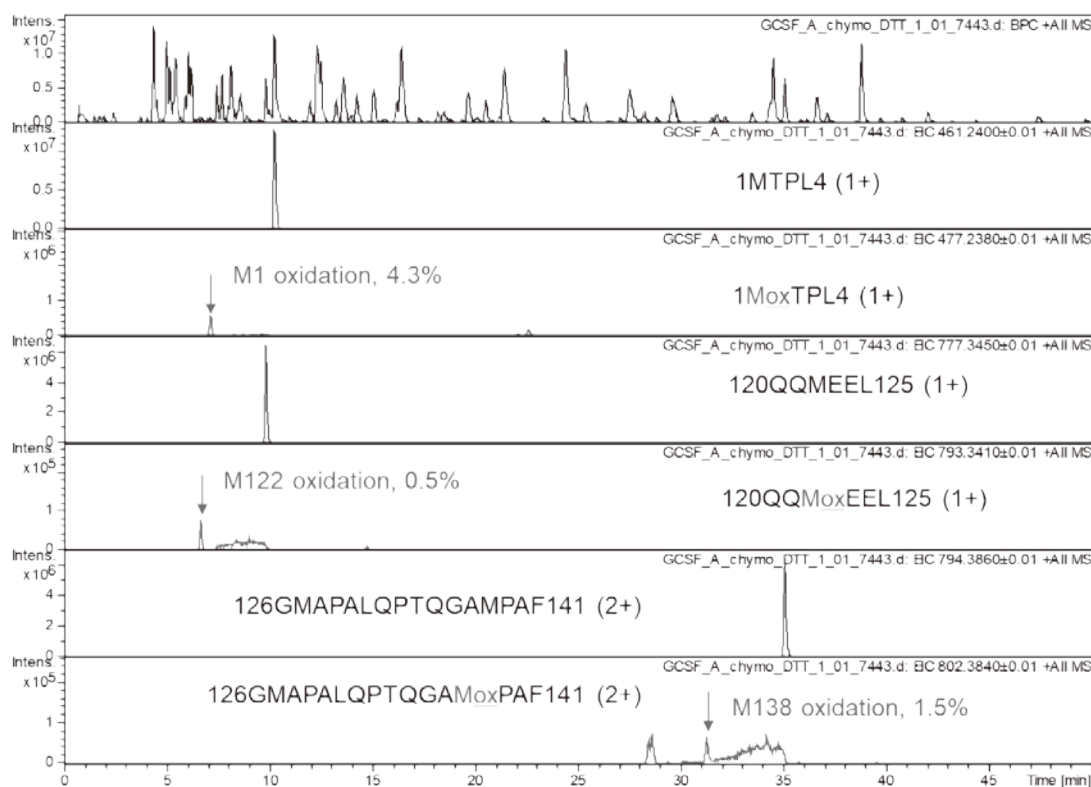


図7 参加メチオニンを含むペプチドの検出

最上段にキモトリプシン処理したG-CSF Aのベースピーククロマトグラムを示し、下段に未修飾メチオニン (M) または酸化メチオニン (Mox) を含むペプチドの抽出イオンクロマトグラムを示した。アミノ酸配列の隣の括弧内の数字はイオン価数を示し、酸化メチオニンを含むペプチドのピークを矢印で示した。また未修飾メチオニン含有ペプチドに対する酸化メチオニン含有ペプチドの存在比を%で示した。

表4 フィルグラスチム、フィルグラスチムBSのMet酸化率

| | G-CSF A | G-CSF B | G-CSF C |
|---------------|---------|---------|---------|
| Met1の酸化率(%) | 4.3 | 5.8 | 4.6 |
| Met122の酸化率(%) | 0.5 | 0.2 | 0.2 |
| Met138の酸化率(%) | 1.5 | 1.9 | 1.0 |

結合は、ペプチドマッピングの応用編として、非還元条件下でプロテアーゼ消化を行い、ジスルフィド結合を保った状態のペプチドを生成させ、LC-TOF/MS解析を行うことにより解析が可能である。G-CSF製剤のジスルフィド結合解析には、ペプチドマッピングと同様にクロロホルム・メタノール法を用いて前処理を行い、非還元条件下でキモトリプシン消化を行ってサンプルを調製した。サンプル測定は、「【バイオ医薬品の分析】抗体のペプチドマッピング基礎編」(5)に準じて行い、解析はBruker社のBiotools^{k)}ソフトウェアを用いて行った。その結果、全てのG-CSF製剤において3種類のジスルフィド結合が架橋されたジペプチドが検出され(図10)、いずれもG-CSFに含まれる2つのジスルフィド結合(図2)を保持したものであった。また、全てのG-CSF製剤において、3つのジペプチドがReferenceペプチドに対して同様の強度比で観測された(図11)ことから、フィルグラスチムおよびフィルグラスチムBSの間でジスルフィド結合についても類似性が確認できたと考える。

k) Biotools: 目的のタンパク質のアミノ酸配列情報をもとに各種プロテアーゼ処理により生成するペプチドのアミノ酸配列を計算し、質量スペクトルと一致するペプチドを検索するソフトウェア。タンパク質に含まれるジスルフィド結合をあらかじめ設定することでジスルフィド結合が架橋されたペプチドの検索にも対応している。

まとめ

バイオ医薬品は、時間を要する培養工程に加えて、多くの精製工程を経て製造されるため、各工程におけるタンパク質の状態を正確に把握することが重要である。また、ロット間における品質も適正に評価しなければならない。CEを用いた遊離糖鎖解析では、LC-TOF/MSを用いた解析法と比較して、高感度かつ短時間で糖鎖の検出および解析が可能であり、多検体解析も比較的簡便に行えることから、バイオ医薬品の糖鎖の品質評価に適している。また、G-CSF製剤であるフィルグラスチムを対象としたLC-TOF/MS解析から、前処理としてアセトン沈殿が適していること、LC条件や適切な酵素選択等については至適条件の調整が必要ではあるが、抗体分析に準じた方法により一連の解析が可能であることが分かった。一方、R1年度までに薬事研究会生物部会の中で研究対象としていたエリスロポエチン製剤(8)のインタクト解析において、エリスロポエチンは、通常、タンパク質の分離に用いるC2、C4ベースの疎水性の低いカラムでは分析できず、ペプチド等の比較的低分子の分析に用いる疎水性の高いC18カラムを用いて分析する必要があることが分かった(データ未掲載)。これは、エリスロ

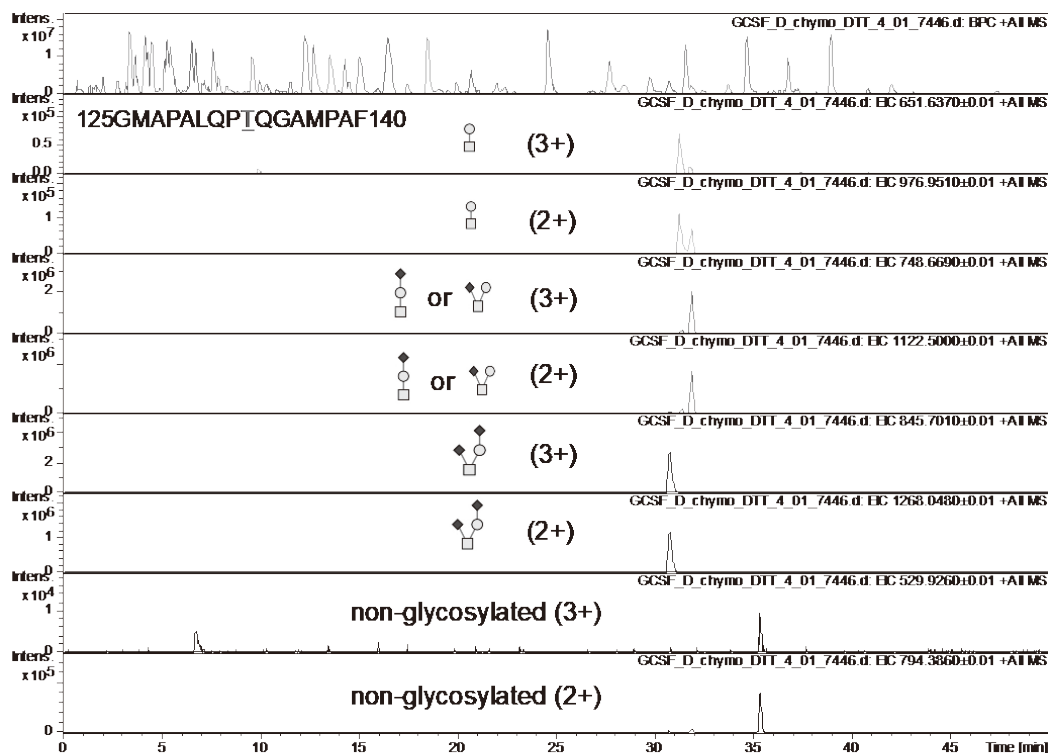


図8 レチノグラスチムに含まれる糖ペプチドの検出

最上段にキモトリプシン処理したG-CSF Aのベースピーククロマトグラムを示し、下段に未修飾あるいは糖鎖修飾されたペプチド(G126-F140, O結合型糖鎖修飾アミノ酸であるT133を含む)の抽出イオンクロマトグラムを示した。括弧内の数字はイオン価数を示す。

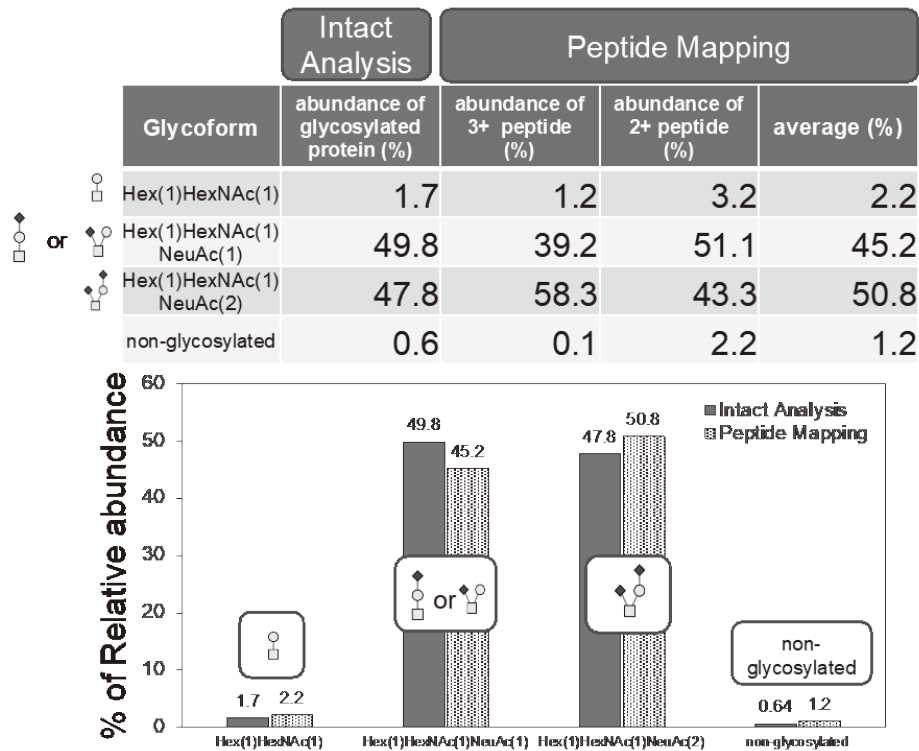


図9 インタクト解析とPeptide MappingによるレノグラスチムのGlycoform比較

インタクト解析またはペプチドマッピングの結果から算出したG-CSF DのO結合型糖鎖修飾の割合（上）とその値をグラフにしたもの（下）。ペプチドマッピングでは2価と3価のペプチドが観測された（図8）ため、その平均値（average）を最終的な存在比（abundance）とした。

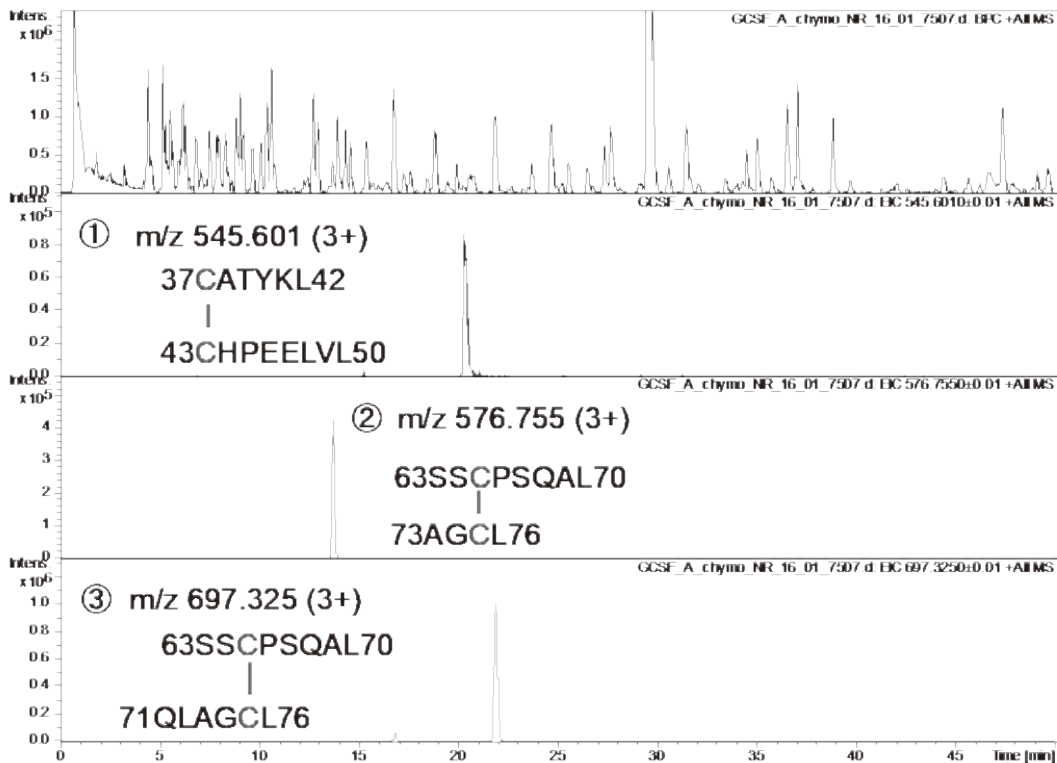


図10 ジスルフィド結合を含むジペプチドの検出

非還元下でキモトリプシン処理したG-CSF Aのベースピーククロマトグラム（最上段）と、ジスルフィド結合を含む3つのジペプチドの抽出イオンクロマトグラム（①-③）。①はC37-C43、②③はC65-C75のジスルフィド結合を保持している。

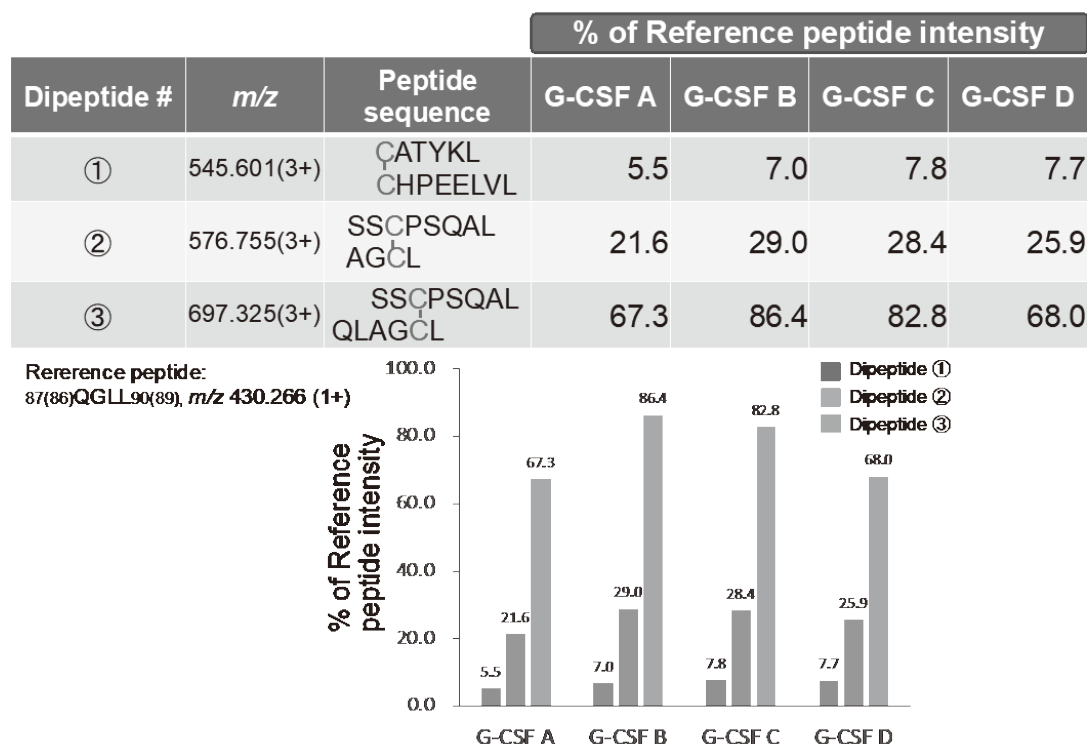


図11 G-CSF製剤中のジスルフィド結合を含むジペプチドの強度比

G-CSF製剤において検出された3つのジスルフィド結合を含むジペプチド (①-③) のReferenceペプチドに対するイオン強度比 (上) とその値をグラフにしたもの (下), ペプチドマッピングの結果, G-CSF A-Dに共通して最もイオン強度の高かったペプチドをReferenceペプチドとした。

ポエチンが複雑な糖鎖修飾 (親水性) を受けることによりタンパク質全体の疎水性が下がり, C2やC4カラムに結合しないためと考えられる。これらのことからバイオ医薬品の特性解析では, 個々のバイオ医薬品の性質を見極め, 最適な分析法をその都度検討する必要があることが分かる。今後, 本研究の中で得られた技術的知識や情報, ノウハウ等を積極的に活用し, 富山県内企業ならびに大学等の支援につなげたいと考える。

文 献

- 1) 生物薬品 (バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品) の規格及び試験方法の設定 (ICH, Q6B).
- 2) 「抗体医薬品の品質評価のためのガイダンス」について (薬食審査発1214第1号).
- 3) , et al. NIST Interlaboratory Study on Glycosylation Analysis of Monoclonal Antibodies: Comparison of Results from Diverse Analytical Methods. *Mol Cell Proteomics*. 2020;19:11-30.
- 4) Zhao J, et al. Analysis of NIST Monoclonal Antibody Reference Material Glycosylation Using the LC-MS/MS-Based Glycoproteomic Approach. *J Proteome Res*. 2021;20:818-830.
- 5) 富山県薬事総合研究開発センター ホームページ, 実験マニュアル (バイオ医薬品の分析) <https://www.pref.toyama.jp/1285/kurashi/kenkou/iryuu/1285/research/manual.html>
- 6) 高橋ら, G-CSF製剤の歴史, *Drug Delivery System*, 2017, 32-2.
- 7) Lu HS, et al. Chemical modification and site-directed mutagenesis of methionine residues in recombinant human granulocyte colony-stimulating factor: effect on stability and biological activity. *Arch Biochem Biophys*. 1999;362: 1-11.
- 8) Ahmed KE, et al. Complete sequencing of the recombinant granulocyte-colony stimulating factor (filgrastim) and detection of biotinylation by mass spectrometry. *Amino Acids*. 2010;38:1043-9.

質量分析計を活用した医薬品中のニトロソアミン不純物の分析（第2報）

米田 哲也, 高山 信幸, 小木曾 英夫, 小笠原 勝, 薬事研究会分析部会

An LC-MS/MS Method for Quantitative Determination of six nitrosoamines in pharmaceutical compounds.

Tetsuya YONEDA, Nobuyuki TAKAYAMA, Hideo OGISO, Masaru OGASAWARA,
The Chemical Analysis Study Group in Toyama Pharmaceutical Research Association

要 約

ニトロソアミン類は、高い発がん性を有すると考えられている。近年、医薬品中に許容摂取限度量以上のニトロソアミン類が検出される事例が相次ぎ、世界中で医薬品の自主回収が行われた。医薬品中のニトロソアミン類の定量分析方法を確立することは、医薬品の安全性を確保するために非常に重要である。

本研究では、LC-MS/MSを用いて6種類のニトロソアミン類の一斉分析法の構築を目指し検討を行った。その結果、0.1~1000 ng/mLの濃度範囲において、決定係数 (R^2) >0.998の良好な直線性が得られた。また、10種類の医薬品化合物（純度：>98.0%）について、ニトロソアミン類が検出されないか分析を行いロサルタンからNMBAとNDEAが検出された。

Summary

Nitrosoamines are considered to have high carcinogenic potency, and several medications have been subject to recall worldwide due to the presence of these impurities. To ensure the safety of pharmaceutical products, it is important to establish an analytical method for the quantitative detection of nitrosoamines.

In this study, an LC-MS/MS method was validated for the quantitative detection of six nitrosoamines. Good linearity with a correlation coefficient (R^2) >0.998 was achieved at the concentration range of 0.1-1000 ng/mL.

By this method, we analyzed ten kinds of commercially available chemical reagents, which are also used for pharmaceutical compounds, and detected NMBA and NDEA in losartan.

キーワード：医薬品, ニトロソアミン, 液体クロマトグラフ質量分析計

Key words : drug, Nitrosoamine, Liquid Chromatograph - Mass Spectrometry

緒 言

ニトロソアミン類はアミンにニトロソ基をもつ化合物の総称であり、古くから発がん性を有していることが知られている¹。医薬品中の変異原性不純物の評価及び管理を定めたICH-M7では、クラス1（既知の変異原性発がん物質）に分類されている²。

2018年6月にバルサルタン原薬において、ニトロソアミン類の1種である*N*-ニトロソジメチルアミン（以下NDMA）が検出されたことを皮切りに、ラニチジンやメトホルミンなど様々な製剤からもニトロソアミン類が検出され、世界的に医薬品の回収が行われた³⁻¹¹。現在、ニトロソアミン類は製剤中に混入しないように厳格な管理が求められており、その許容摂取量は、令和3年10月8日付の厚労省からの通知で表1のとおり示されている¹²。

昨年度は、当センターのLC-MS/MSを用いて、

NDMAの分析方法について報告を行った¹³。今年度は、6種類のニトロソアミン類の一斉分析の分析条件の構築を行った。さらに、10種類の医薬品化合物（純度：>98.0%）について、今回構築した分析方法を用いてニトロソアミン類が含まれていないか分析を行ったので、以下にその内容を報告する。

表1 ニトロソアミン類の一日当たりの許容摂取量

| ニトロソアミン類 | 許容摂取量 (ng/日) |
|---------------|--------------|
| NDMA | 96.0 |
| NDEA | 26.5 |
| NMBA | 96.0 |
| NMPA | 34.3 |
| NIPEA (NEIPA) | 26.5 |
| NDIPA | 26.5 |
| MeNP | 26.5 |
| NDBA | 26.5 |
| NMOR | 127 |

試験方法及び結果

①ニトロソアミン類の分析条件の最適化 (MRM条件の最適化)

昨年度構築したNDMAの分析条件を参考に、ニトロソアミン類の分析を行う上で最適なMRM条件の検討 (最適な「cone」及び「collision energy」の決定) を行った。「cone」及び「collision energy」の値を変更し、より感度が高く分析できる値の組み合わせを決定した。

組み合わせの決定方法は、検出されたニトロソアミン類のピーク高さが最も大きいものが感度がよいと考え、ピーク高さが最も高くなる「cone」及び「collision energy」の組み合わせとした。また、今回一斉分析の対象とするニトロソアミン類は、FDAが規制している6種類 (NDMA, NDEA, NDBA, NMBA, NEIPA, NDIPA) とした。

標準溶液の調製

ニトロソアミン類の標準品を10 mg量り、10 mLのメスフラスコに入れメタノールでメスアップし標準原液を作成 (1 mg/mL)。この標準原液を精製水で希釈し、標準溶液を調製した。

今回構築した分析条件は下記のとおり。LC条件で、図1のように6成分のニトロソアミン類すべてが分離することを確認した。なお、NMBA及びNEIPAは、ピークが2本に割れることが確認された。これは既報¹⁴と一致する結果であり、異性体の影響によると思われる。

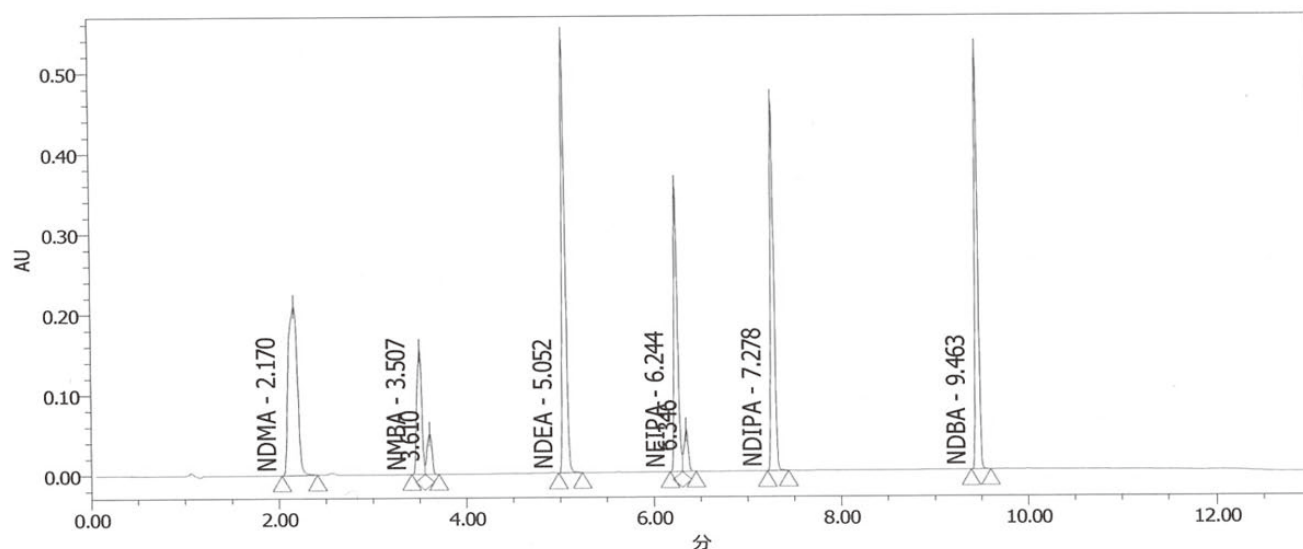


図1 LC条件によるクロマトグラム (254nm)

LC-MS/MS分析条件

LC条件

装置：ACQUITY UPLC H-Class PLUS システム
カラム：ACQUITY UPLC HSS T3, 1.8 μ m, 3.0 \times 100 mm
カラム温度：40 $^{\circ}$ C
注入量：10 μ L
流量：0.5 mL/min
移動相A：0.1%ギ酸水溶液
移動相B：0.1%ギ酸メタノール
グラジエント条件：
0~0.5分 (A) 95% (B) 5%
0.5~10分 (A) 95 \rightarrow 5% (B) 5% \rightarrow 95%

MS条件

装置：Xevo TQ-XSタンデム四重極型質量分析計
イオン化モード：APCI

Voltages

mode : current
corona : 1.0 [uA]
cone : 25 [V]

Gas Flow

desolvation : 800 [L/hr]
cone : 150 [L/hr]
nebulizer : 4.0 [Bar]

APCI probe temp : 450 $^{\circ}$ C

表2 MRM条件

| sample | m/z | | Cone (V) | Collision (eV) |
|--------|-------|-------|----------|----------------|
| NDMA | 75.1 | 43 | 25 | 10 |
| | | 58 | | |
| NDEA | 103.2 | 46.9 | 30 | 15 |
| | | 74.9 | | 10 |
| NDBA | 159.2 | 57.1 | 30 | 16 |
| | | 103.2 | | 12 |
| NMBA | 147.1 | 44 | 20 | 11 |
| | | 117.1 | | 4 |
| NEIPA | 117.2 | 43.1 | 20 | 17 |
| | | 74.9 | | 11 |
| NDIPA | 131.2 | 47.1 | 15 | 12 |
| | | 89.1 | | 8 |

②直線性の確認

6種類のニトロソアミン類が入った標準溶液を5点(0.1, 1, 10, 100, 1000 ng/mL)調製し、今回構築した上記の分析条件の直線性(0.1 ng/mL ~ 1000 ng/mL)を確認した。

表3 6種類のニトロソアミン類の直線性
(0.1 ng/mL ~ 1000 ng/mL)

| sample | m/z | | 決定係数 |
|--------|-------|-------|----------------|
| NDMA | 75.1 | 43 | $R^2 = 0.9997$ |
| | | 58 | $R^2 = 0.9996$ |
| NDEA | 103.2 | 46.9 | $R^2 = 0.9998$ |
| | | 74.9 | $R^2 = 0.9998$ |
| NDBA | 159.2 | 57.1 | $R^2 = 0.9999$ |
| | | 103.2 | $R^2 = 0.9999$ |
| NMBA | 147.1 | 44 | $R^2 = 0.9987$ |
| | | 117.1 | $R^2 = 0.9989$ |
| NEIPA | 117.2 | 43.1 | $R^2 = 1.0000$ |
| | | 74.9 | $R^2 = 1.0000$ |
| NDIPA | 131.2 | 47.1 | $R^2 = 0.9999$ |
| | | 89.1 | $R^2 = 0.9999$ |

結果

0.1~1000 ng/mLの濃度の6種類のニトロソアミン標準溶液において、すべての成分で決定係数 $R^2 = 0.998$ 以上の良好な直線性が得られた(表3)。従って、0.1~1000 ng/mLの濃度において6種類のニトロソアミンは、一斉分析により定量が可能となった。

③医薬品化合物についての分析

分析部会の参加者へ今回構築した上記の分析条件を用いて、分析を検討したい医薬品化合物のアンケートを行った。その結果をもとに、試薬として購入が可能である医薬品化合物10種類を選び(表4)、ニトロソアミン類が含まれていないか検討を行った。

表4 分析化合物一覧(試薬メーカーより購入)

| | |
|------------------|--------------------|
| テトラゾール基 | |
| セファゾリン | シロスタゾール |
| グアニジノ基 | |
| クロニジン | チザニジン |
| サルタン系 | |
| ロサルタン | |
| その他 | |
| 2-イソニトロソプロピオフェノン | 2-アミノ4,6-ジメチルピリミジン |
| クロラムフェニコール | ジフェンヒドラミン |
| リファンピシン | |

試料調製方法

試料を約500 mg量り遠沈管に入れた。この遠沈管にメタノール1 mL, 精製水4 mLを入れ、その後振り混ぜて超音波処理を15分間行った。この液を12,000 rpmで5分間遠心分離し、上清をフィルター過し試料とした(100 mg/mL)。

本分析条件では、ニトロソアミン類のピークが検出される時間のみを流路を変えて質量分析計へ入れて分析しているため、分析条件における医薬品化合物とニトロソアミン類の溶出時間を調べた。その結果、医薬品化合物とニトロソアミン類の溶出時間が近いものについては、医薬品化合物も同時に質量分析計に入ること、質量分析計を汚して感度が低下する恐れがあるため分析は行わなかった。分析を行ったニトロソアミン類の種類は表5のとおり(○:測定可, ×:測定不可)。

表5 分析を行ったニトロソアミン類の一覧

| | NDMA | NMBA | NDEA | NEIPA | NDIPA | NDBA | 測定を行ったニトロソアミンの数 |
|-------------------------|------|------|------|-------|-------|------|-----------------|
| セファゾリン | ○ | ○ | ○ | × | × | ○ | 4 |
| シロスタゾール | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | × | 5 |
| クロニジン | ○ | ○ | × | × | ○ | ○ | 4 |
| チザニジン | ○ | ○ | × | × | ○ | ○ | 4 |
| ロサルタン | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | × | 5 |
| 2-イソニトロソプロピ オフェノン | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | × | 5 |
| 2-アミノ-4,6-ジメチル ピリミジン | × | × | ○ | ○ | ○ | ○ | 4 |
| クロラムフェニコール | ○ | ○ | ○ | ○ | × | × | 4 |
| ジフェンヒドラミン | ○ | ○ | ○ | ○ | × | × | 4 |
| リファンピシン | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | × | 5 |

結 果

医薬品化合物とニトロソアミン類の溶出時間が近く、6種類を同時に分析することはできなかった。しかしながら、4～5種類のニトロソアミン類については一斉分析が可能であった。分析の結果、ロサルタンからNDEAとNMBAが検出された。それ以外の試料からは、ニトロソアミン類は検出されなかった。ロサルタンについては、過去にアメリカで許容摂取量以上のNMBAが検出され、自主回収を行った事例がある¹⁵。

④ロサルタンの試薬から検出されたNDEAとNMBAの定量

ロサルタンの試薬からNDEAとNMBAが検出されたことから、その含量について測定を行った (n = 3)。検量線 (0.1~50 ng/mL) による定量及び添加回収試験 (n = 3) も併せて行った。

NDEA及びNMBAについて、0.1~50 ng/mLの濃度において良好な直線性が得られた (図2)。この検量線をもとにNDEA及びNMBAの定量を行った。

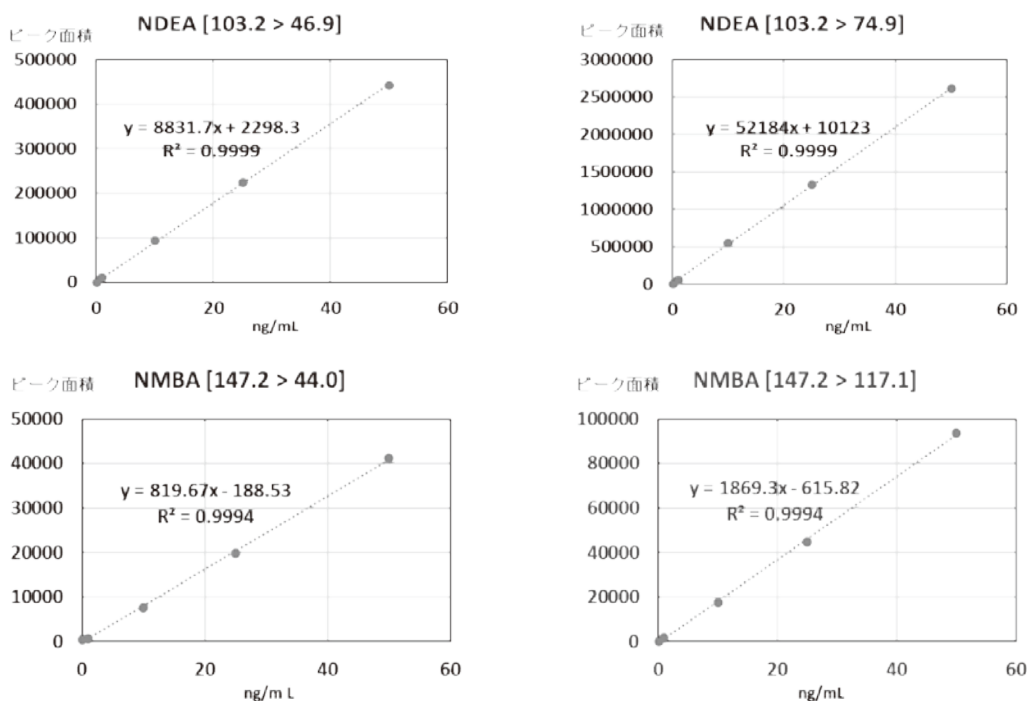


図2 検量線

試料調製方法

ロサルタンを約500 mg量り遠沈管に入れた。この遠沈管にメタノールを2 mL入れ、添加回収試験を行う試料にはNDEA及びNMBA標準溶液を加え（添加濃度10 ng/mL）、全量が10 mLとなるように

精製水を加えた。その後、振り混ぜて超音波処理を15分間行った。この液を12,000 rpmで5分間遠心分離し、上清をフィルターを過し、試料とした（50 mg/mL）。

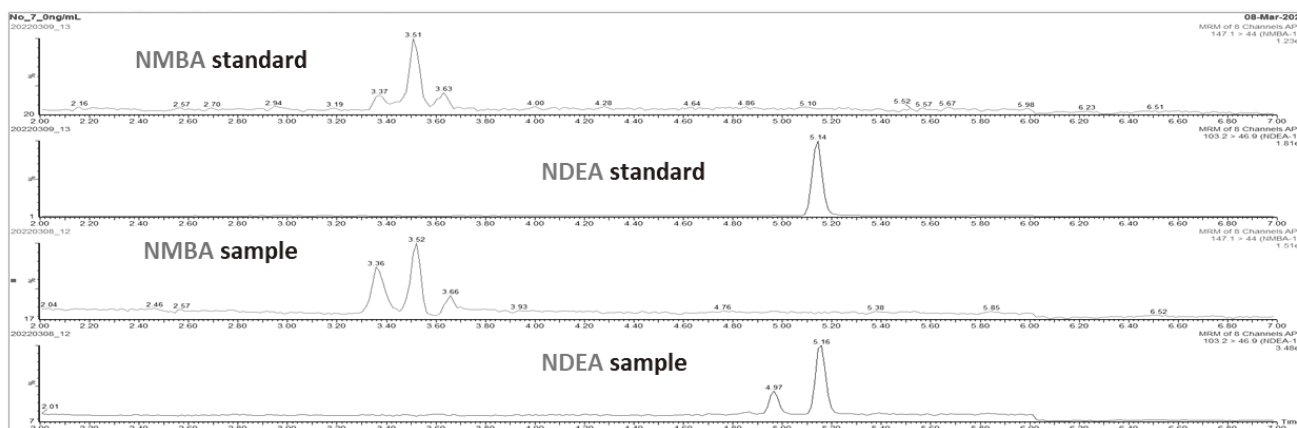


図3 LC-MS/MSのクロマトチャート (standard, sample)

結果

図3のクロマトチャートの標準溶液と試料溶液を比較すると、同じm/zとRTにピークが確認された。

表6 ロサルタン中のNDEAの定量

NDEA [103.2 > 46.9]

| ロサルタン | 全量 | ピーク面積 | 定量濃度 ng/mL | 添加濃度 ng/mL | 平均回収率 | 許容摂濃度 ng/mL |
|-----------|-------|--------|---------------|---------------|-------|----------------|
| ①498.6 mg | 10 mL | 14454 | 1.38 | 0 | 97.4% | 13.2 |
| ②499.5 mg | | 12707 | 1.18 | | | |
| ③500.6 mg | | 13063 | 1.22 | | | |
| ①501.5 mg | | 100475 | 11.12 | 10 | | |
| ②500.6 mg | | 100145 | 11.08 | | | |
| ③501.3 mg | | 97651 | 10.80 | | | |

NDEA [103.2 > 74.9]

| ロサルタン | 全量 | ピーク面積 | 定量濃度 ng/mL | 添加濃度 ng/mL | 平均回収率 | 許容摂濃度 ng/mL |
|-----------|-------|--------|---------------|---------------|-------|----------------|
| ①498.6 mg | 10 mL | 85884 | 1.45 | 0 | 98.6% | 13.2 |
| ②499.5 mg | | 74288 | 1.23 | | | |
| ③500.6 mg | | 76091 | 1.26 | | | |
| ①501.5 mg | | 606482 | 11.43 | 10 | | |
| ②500.6 mg | | 584078 | 11.00 | | | |
| ③501.3 mg | | 589426 | 11.10 | | | |

結 果

NDEAの添加回収試験を行った結果、回収率が約98%と良好な回収率が得られ、問題なく定量できること

が確認された。ロサルタンより検出されたNDEAは、約1.3 ng/mLであった(表6)。ロサルタンの許容摂取濃度を計算し比較すると、許容摂取濃度よりも低く約10分の1の濃度であった。

表7 ロサルタン中のNMBAの定量

NMBA [147.2 > 44.0]

| ロサルタン | 全量 | ピーク面積 | 定量濃度 ng/mL | 添加濃度 ng/mL | 平均回収率 | 許容摂取濃度 ng/mL |
|-----------|-------|-------|---------------|---------------|-------|-----------------|
| ①498.6 mg | 10 mL | 11910 | 14.76 | 0 | 45.8% | 48 |
| ②499.5 mg | | 7659 | 9.57 | | | |
| ③500.6 mg | | 8546 | 10.66 | | | |
| ①501.5 mg | | 15437 | 19.06 | 10 | | |
| ②500.6 mg | | 11144 | 13.83 | | | |
| ③501.3 mg | | 12793 | 15.84 | | | |
| ①0 mg | | 9341 | 11.63 | | | |
| | | | | | | |

NMBA [147.2 > 117.1]

| ロサルタン | 全量 | ピーク面積 | 定量濃度 ng/mL | 添加濃度 ng/mL | 平均回収率 | 許容摂取濃度 ng/mL |
|-----------|-------|-------|---------------|---------------|-------|-----------------|
| ①498.6 mg | 10 mL | 27563 | 15.07 | 0 | 48.6% | 48 |
| ②499.5 mg | | 19125 | 10.56 | | | |
| ③500.6 mg | | 23285 | 12.79 | | | |
| ①501.5 mg | | 37722 | 20.51 | 10 | | |
| ②500.6 mg | | 27864 | 15.24 | | | |
| ③501.3 mg | | 31609 | 17.24 | | | |
| ①0 mg | | 21098 | 11.62 | | | |
| | | | | | | |

結 果

ロサルタンから約12 ng/mLの濃度のNMBAが検出された。しかしながら、NMBAの添加回収試験の結果は、回収率が約47%と悪かった(表7)。ブランク溶液からは、116%の添加回収率が得られているため、試料が原因でNMBAの回収率が低下したのではないかと考えられる。また、定量したNMBAの濃度のバラツキが大きかった。その要因として、試料を採取する試薬瓶内の位置によりNMBAの濃度が異なるのではないかと考えている。このことについては、試料を秤量する前に試薬瓶内の試料を均一に混和して分析を行うなどの検討が必要であると思われる。

ま と め

当センターのLC-MS/MSを用いて、6種類のニトロソアミン類の一斉分析方法の検討を行った。その結果、良好な直線性(0.1~1000 ng/mL)が得られ6種類のニトロソアミン類の一斉分析が可能となった。さ

らに分析部会の参加者にアンケートを行い、その結果をもとに10種類の医薬品化合物を選定し、今回構築した分析条件で分析を行った。その結果、ロサルタンからNDEA及びNMBAが検出された。定量濃度としては、NDEAは、約1.3 ng/mL、NMBAは、約12 ng/mLであった。ロサルタンにおける、NDEA及びNMBAの許容摂取濃度と比較すると許容摂取濃度以下であった。

参考文献

- 1) <https://www.uspharmacist.com/article/fda-update-on-recent-voluntary-arb-drug-recalls>.
- 2) ICH M7 Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk, International Conference on Harmonization, March 2018.
- 3) <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-reviewing-medicines-containing-valsartan>.

- zhejiang-huahai-following-detection-impurity.
- 4) <https://www.mhlw.go.jp/content/11126000/000308146.pdf>
 - 5) <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-announces-voluntary-recall-several-medicines-containing-valsartan-following-detection-impurity>.
 - 6) <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-new-testing-results-including-low-levels-impurities-ranitidine-drugs>.
 - 7) https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ranitidine-article-31-referralema-review-ranitidine-medicines-following-detection-ndma_en.pdf
 - 8) <https://www.pmda.go.jp/files/000231528.pdf>
 - 9) <https://www.hsa.gov.sg/announcements/news/hsa-recalls-three-out-of-46-metformin-medicines>
 - 10) <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-alerts-patients-and-health-care-professionals-nitrosamine-impurity-findings-certain-metformin>.
 - 11) <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-update-metformin-diabetes-medicines>.
 - 12) 「医薬品におけるニトロソアミン類の混入リスクに関する自主点検について」（令和3年10月8日付薬生薬審発1008第1号，薬生安発1008第1号，薬生監麻発1008第1号）
 - 13) 米田哲也，高山信幸，竹林憲司，小笠原勝，薬事研究会分析部会，質量分析計を活用した医薬品中のニトロソアミン不純物の分析，富山県薬事総合研究開発センター年報，48，52-56（2021）
 - 14) 「UPLC-MS/MS を用いたサルタンおよびラニチジン原薬中のニトロソアミン不純物の高感度で頑健な定量分析」（Waters社，technology brier）
 - 15) <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/teva-pharmaceuticals-usa-inc-issues-voluntary-nationwide-recall-losartan-potassium-25-mg-and-100-mg>

ICP-MSによる元素不純物試験法と重金属試験法、 及びヒ素試験法との比較検討

高山 信幸, 米田 哲也, 小木曾 英夫, 小笠原 勝, 薬事研究会分析部会

The comparative study of ICP-MS elemental impurity test method, heavy metal test method, and arsenic test method

Nobuyuki TAKAYAMA, Tetsuya YONEDA, Hideo OGISO, Masaru OGASAWARA,
The Chemical Analysis Study Group in Toyama Pharmaceutical Research Association

要 約

第十八改正日本薬局方には、元素不純物試験法<2.66>に係る規定に従って適切に製剤を管理する旨の記載が通則に盛り込まれている。本検討では、元素不純物試験法がこれまで用いてきた重金属試験及び、ヒ素試験法と比較して、測定結果にどの程度の差異があるのか検討を行った。

添加回収試験において、銀 (Ag)、オスミウム (Os)、鉛 (Pb) の回収率が過大に評価された。Osは酸の存在下でマイクロ波を照射すると酸化して、揮発性の四酸化オスミウムを生成する。四酸化オスミウムがスプレーチャンバー内で気化し過剰に装置に導入されることが、過大評価の原因である。そのため、安定化剤を添加する検討を行った。安定化剤として、チオ尿素、アスコルビン酸、亜硫酸ナトリウム、あるいは、メタ重亜硫酸カリウムを用いたところ、Osの添加回率は規定の範囲内となった。Ag及びPbの過大評価に関しては、標準液中のAg及びPbが塩化銀 (AgCl) や塩化鉛 (PbCl₂) などに変化し沈殿した結果、標準液中のAg及びPb濃度が低下したことが原因であると分かった。これら沈殿物は、標準原液を調製後一定時間保管した場合に認められ、標準液中の塩酸と反応して生成したものと考えられた。

Summary

The Japanese Pharmacopoeia 18th edition has contained the general rules that drugs should be appropriately controlled within acceptable limits in accordance with the elemental impurity test method<2.66>. In this study, we examined the difference in measurement results in the elemental impurity test method, compared with the heavy metal test and arsenic test method that have been used so far.

In the process of spike recovery test, the recovery rates of silver (Ag), osmium (Os), and lead (Pb) were overestimated. Os can be oxidized by microwave irradiation under acidic conditions, then it forms osmium tetroxide, which is a volatile species. Under such conditions, osmium tetroxide is volatile in the spray chamber and gets introduced into the ICP-MS system in large excess. Because of this, the amount of osmium can be overestimated. So, we investigated the effects of stabilizers. As stabilizers, thiourea, ascorbic acid, sodium sulfite, potassium metabisulfite were used. Regarding the overestimation of silver and lead, lowered concentrations of Ag and Pb in standard solution due to occurring to precipitate such as AgCl and PbCl₂ were revealed to be the cause of the overestimation. These precipitates were generated in a certain period after preparing the standard solution probably by reacting with standard solution-derived hydrochloric acid.

キーワード：医薬品, 元素不純物, 誘導結合プラズマ質量分析計, マイクロ波分解

Key words：drug, impurity element, inductivity coupled plasma mass spectrometry, microwave decomposition

緒 言

厚生労働省医薬品局より発行された「医薬品の元素不純物ガイドラインについて」では、平成29年4月1日以降に承認申請される新医薬品に対してICHで検討された元素不純物ガイドラインICH-Q3Dが適用されることとなり、元素不純物の各成分の一日の許容曝露

量 (PDE値) が設定されている (表1)¹⁾。令和3年6月公示の第十八改正日本薬局方には、日本薬局方の製剤は、一般試験法の元素不純物試験法<2.66>に従って管理する旨の記載が通則に盛り込まれており、経過措置期間内に元素不純物試験法を運用する必要がある²⁾。

富山県薬事総合研究開発センターが所有する誘導結

合プラズマ質量分析計（7900 ICP-MS, アジレント社製）はppbレベルでの微量元素成分を測定することができる。本報告書では、元素不純物分析の包括的な理解を深めることを目的とし、ICH-Q3Dにおけるオプ

ション1が選択された場合を例（表1）とした。元素不純物試験法に基づく管理が、従来の重金属試験法<1.07>やヒ素試験法<1.11>と比較し、試験結果に及ぼす影響を確認したため、その結果を報告する。

表1 オプション1のための元素不純物許容濃度。

一日投与量が10 g以下の製剤中の元素不純物の評価をするためにオプション1が選択された場合。

| 元素 | クラス | 経口製剤の濃度 µg/g | 注射剤の濃度 µg/g | 吸入剤の濃度 µg/g |
|----|-----|-----------------|----------------|----------------|
| Cd | 1 | 0.5 | 0.2 | 0.2 |
| Pb | 1 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| As | 1 | 1.5 | 1.5 | 0.2 |
| Hg | 1 | 3 | 0.3 | 0.1 |
| Co | 2A | 5 | 0.5 | 0.3 |
| V | 2A | 10 | 1 | 0.1 |
| Ni | 2A | 20 | 2 | 0.5 |
| Tl | 2B | 0.8 | 0.8 | 0.8 |
| Au | 2B | 10 | 10 | 0.1 |
| Pd | 2B | 10 | 1 | 0.1 |
| Ir | 2B | 10 | 1 | 0.1 |
| Os | 2B | 10 | 1 | 0.1 |
| Rh | 2B | 10 | 1 | 0.1 |
| Ru | 2B | 10 | 1 | 0.1 |
| Se | 2B | 15 | 8 | 13 |
| Ag | 2B | 15 | 1 | 0.7 |
| Pt | 2B | 10 | 1 | 0.1 |
| Li | 3 | 55 | 25 | 2.5 |
| Sb | 3 | 120 | 9 | 2 |
| Ba | 3 | 140 | 70 | 30 |
| Mo | 3 | 300 | 150 | 1 |
| Cu | 3 | 300 | 30 | 3 |
| Sn | 3 | 600 | 60 | 6 |
| Cr | 3 | 1100 | 110 | 0.3 |

試験方法及び結果

① 重金属試験法と元素不純物試験法での比較検討

本検討では、ICH-Q3DのJ値に相当する量の金属を添加した製剤を、重金属試験法 <1.07> 第3法と元素不純物試験法 <2.66> でそれぞれ検液を調製し、各試験を実施して結果を比較した。加えて、各検液中の元素濃度を測定し、添加回収率を評価した。

金属添加製剤の作製

表2で示される標準原液を用いて、経口製剤中の許容濃度から換算したJ値となるように金属を製剤に添加した。使用した製剤の含有成分と外観を表3に示す。

表2 標準原液の組成

| 使用標準原液（アジレント製） | 含有元素 |
|---|---|
| ICH/USP Oral Target Elements Standard A | 5 ppm : Cd, Pb 15 ppm : As 30 ppm : Hg |
| ICH/USP Oral Target Elements Standard B | 8 ppm : Tl 50 ppm : Co 100 ppm : V 150 ppm : Ag, Se 200 ppm : Ni |
| ICH/USP Oral Target Elements Standard C | 100 ppm : Au, Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Ru |
| ICH/USP Oral Target Elements Standard D | 550 ppm : Li 1,200 ppm : Sb 1,400 ppm : Ba 3,000 ppm : Cu, Mo 6,000 ppm : Sn 11,000 ppm : Cr |

表3 検討①で使用した錠剤サンプルの成分組成（1錠あたり 約0.3g）

| 成分名 | 成分比率（%） | 外観 |
|----------------|---------|---|
| D-マンニトール | 77 |  |
| 結晶セルロース | 10 | |
| コーンスターチ | 7 | |
| アスコルビン酸 | 3 | |
| スクラロース | 0.07 | |
| 黄色4号 | 0.003 | |
| ヒドロキシプロピルセルロース | 3 | |

重金属試験法（灰化法）²⁾

金属添加製剤1錠を石英製又は磁製のるつぼに入れ、初めは注意して弱く加熱した後、500℃～600℃で強熱し、灰化した。冷後、王水1 mLを加え、水浴上で蒸発乾固し、残留物を塩酸3滴で潤し、熱湯10 mLを加えて2分間加温した。次にフェノールフタレイン試液1滴を加え、アンモニア試液を液が微赤色となるまで滴下し、希酢酸2 mLを加え、検液のみろ過し、水10 mLで洗い、ろ液及び洗液をネスラー管に入れ、水を加えて50 mLとし、検液（金属添加試料）とした。比較液（鉛添加試料）は王水1 mLを水浴上で蒸発乾固し、以下検液の調製法と同様に操作し、鉛標準液10 ppmを0.3 mL加え、水を加えて50 mLとした。ブランク溶液は空のるつぼを検液の調製法と同様に操作し調製した。検液、比較液、及びブランク溶液に硫化ナトリウム試液1滴ずつを加えて混和し、5分間放置した後、白色の背景を用い、上方または側方から観察して液の色を比較した。

* 比色後、これら3つの溶液を重金属試験試料としてICP-MSにて測定した。

元素不純物試験法（マイクロ波分解法）

マイクロ波分解容器に製剤を投入し、超純水6 mL、35%塩酸1 mL、70%硝酸3 mLを加え、以下に示した条件でマイクロ波分解した。冷却後、超純水で希釈し、50 mLとした。また、ブランク溶液及び添加回収試験溶液も同様の方法で調製した。

マイクロ波分解の条件

1. 350 Wで15分間マイクロ波照射
2. 15分間で700 Wまでマイクロ波の出力上昇
3. 700 Wで20分間マイクロ波照射
4. 50℃まで冷却（約30分間）

標準溶液の調製

表2に示した標準原液を用いて、経口製剤中の許容濃度から換算したJ値を基準とし、0J, 0.5J, 1J, 1.5Jを含む4点の濃度となるように設定し（表4）、希釈を行った。酸の最終濃度が硝酸4.2%、塩酸0.7%となるように調製した。

表4 標準溶液の元素濃度

| 元素 | レベル 単位 [ppm] | | | |
|----|--------------|---------------|-------------|---------------|
| | 0J レベル 1 | 0.5J レベル 2 | 1J レベル 3 | 1.5J レベル 4 |
| Cd | 0 | 0.0015 | 0.003 | 0.0045 |
| Pb | 0 | 0.0015 | 0.003 | 0.0045 |
| As | 0 | 0.0045 | 0.009 | 0.0135 |
| Hg | 0 | 0.009 | 0.018 | 0.027 |
| Co | 0 | 0.015 | 0.03 | 0.045 |
| V | 0 | 0.03 | 0.06 | 0.09 |
| Ni | 0 | 0.06 | 0.12 | 0.18 |
| Tl | 0 | 0.0024 | 0.0048 | 0.0072 |
| Au | 0 | 0.03 | 0.06 | 0.09 |
| Pd | 0 | 0.03 | 0.06 | 0.09 |
| Ir | 0 | 0.03 | 0.06 | 0.09 |
| Os | 0 | 0.03 | 0.06 | 0.09 |
| Rh | 0 | 0.03 | 0.06 | 0.09 |
| Ru | 0 | 0.03 | 0.06 | 0.09 |
| Se | 0 | 0.045 | 0.09 | 0.135 |
| Ag | 0 | 0.045 | 0.09 | 0.135 |
| Pt | 0 | 0.03 | 0.06 | 0.09 |
| Li | 0 | 0.165 | 0.33 | 0.495 |
| Sb | 0 | 0.36 | 0.72 | 1.08 |
| Ba | 0 | 0.42 | 0.84 | 1.26 |
| Mo | 0 | 0.9 | 1.8 | 2.7 |
| Cu | 0 | 0.9 | 1.8 | 2.7 |
| Sn | 0 | 1.8 | 3.6 | 5.4 |
| Cr | 0 | 3.3 | 6.6 | 9.9 |

内標準溶液の調製

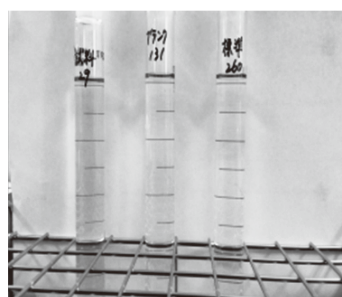
内標準原液（表5）を超純水で100倍希釈し、酸の最終濃度が硝酸4.2%、塩酸0.7%となるように調製した。

表5 内標準原液の組成

| 使用標準原液（アジレント製） | 含有元素 |
|----------------------------|----------------------------|
| Pharma Internal Standard 1 | 25,000 ppb : Te |
| | 10,000 ppb : Sc |
| | 5,000 ppb : Ge, In, Lu, Bi |

結果

重金属試験法では、添加した金属の総量が比較標準液の金属量より多いため、金属添加試料は、比較液よりも明らかに濃い色を呈した（図1 左）。ICP-MSを用いての添加回収試験の結果（図1 右）、重金属試験法の検液では多くの元素で添加回収率が低く、灰化時に揮散したと考えられた。一方で、Ag, Os, Pbについては回収率が過大評価されていた。Osは、マイクロ波を照射することで、揮発性の高い四酸化オスミウムを生じることが報告されている。マイクロ波分解の過程で四酸化オスミウムが生成し、試料導入時の噴霧部において四酸化オスミウムが気化したため、装置への導入量が多くなり、添加回収率が高く算出されたと考えられた。Ag, Pbの過大評価に関しては、検討④にて追加検証を行うこととした。



左から、金属添加試料、ブランク、鉛標準液

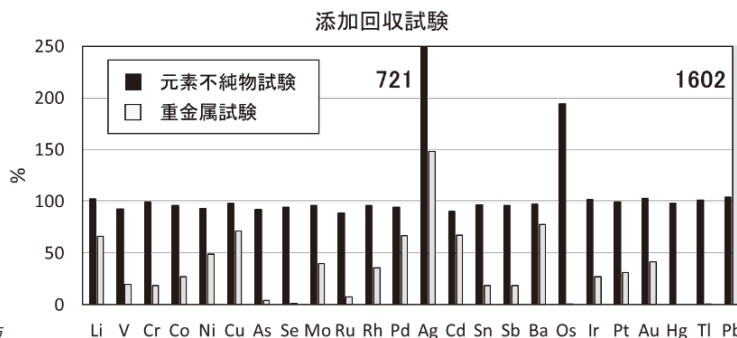


図1 重金属試験による比色法（左）とICP-MSによる測定結果（右）

表6 検討②で使用した錠剤サンプルの成分組成（1錠あたり 約0.3g）

| 成分名 | 成分比率 (%) | 外観 |
|----------------|----------|----|
| 乳糖 | 82.7 | |
| 結晶セルロース | 9.7 | |
| コーンスターチ | 4.7 | |
| ヒドロキシプロピルセルロース | 2.9 | |
| 赤色106号 | 少量 | |

② ヒ素試験法と元素不純物試験法での比較検討

本検討では、ICH-Q3DのJ値に相当する量の金属を添加した製剤を、ヒ素試験法 <I.11> 第4法と元素不純物試験法 <2.66> でそれぞれ検液を調製し、各試験を実施して結果を比較した。加えて、各検液中の元素濃度を測定し、添加回収率を評価した。

金属添加製剤の作製

表2で示される標準原液を用いて、経口製剤中の許容濃度から換算したJ値となるように金属を製剤に添加した。使用した製剤の含有成分と外観を表6に示す。

ヒ素試験法²⁾

金属添加製剤1錠を白金製、石英製又は磁製のつぼに入れ、硝酸マグネシウム六水和物のエタノール(95)溶液(1→10)10 mLを加え、エタノールに点火して燃焼させた後、徐々に加熱し、強熱して灰化した。冷後、残留物に塩酸3 mLを加え、水浴上で加温して溶かし、検液(金属添加試料)とした。ブランク溶液は空のつぼを検液の調製法と同様に操作し調製した。

ヒ素試験装置の発生瓶に検液をとり、少量の水で洗いこんだ後、メチルオレンジ試液1滴を加え、アンモニア試液又は希塩酸を用いて中和した。中和後、薄めた塩酸(1→2)5 mLおよびヨウ化カリウム試液5 mLを加え、2～3分間放置した後、更に酸性塩化スズ(Ⅱ)試液5 mLを加え、室温で10分間放置した。次に水を加えて40 mLとし、ヒ素分析用亜鉛2 gを加え、直ちに排気管とガラス管を連結したゴム栓を発生瓶につけた。

標準色の調製は、発生瓶にヒ素標準液2 mLを正確に加え、更に薄めた塩酸(1→2)5 mL及びヨウ化カリウム試液5 mLを加えて2～3分間放置した後、酸性塩化スズ(Ⅱ)試液5 mLを加え、室温で10分間放置した。以下、上記試料と同様に操作して得た吸収液の呈色を標準色とした。

*検液をメスフラスコに移し、超純水で希釈し、

100 mLに定容した。酸の最終濃度は硝酸2.1%、塩酸0.35%となるように調製した。これをヒ素試験試料としてICP-MSにて測定した。

元素不純物試験法(マイクロ波分解法)

上述の「①重金属試験法と元素不純物試験法での比較検討」の時と同様に調製を行った。冷却後、超純水で希釈し、100 mLとした。

標準溶液の調製

表2に示した標準原液を用いて、経口製剤中の許容濃度から換算したJ値を基準とし、0J、0.5J、1J、1.5Jを含む4点の濃度となるように設定し、希釈を行った。酸の最終濃度が硝酸2.1%、塩酸0.35%となるように調製した。

内標準溶液の調製

上述の「①重金属試験法と元素不純物試験法での比較検討」の時と同様に調製を行った。

結 果

今回実施のヒ素試験法において、比較液であるヒ素標準液の濃度は50 ppb、検液は11.25 ppbとなっているため、金属添加試料は標準液よりも薄い色を呈する。試験結果では、金属添加試料は標準色よりも薄い色を呈した(図2左)。元素不純物試験法とヒ素試験法での比較においては、検証①の重金属試験法と同様にAg、Os、Pdの回収率が大幅に高かった(図2右)。ヒ素試験法では灰化する前に、硝酸マグネシウム六水和物のエタノールを用いて、試料を燃焼することにより、各金属は不揮発性となり、灰化時における揮散を防ぐことができる。試料の灰化前に硝酸マグネシウム六水和物エタノールを添加した場合と添加しなかった場合とで比較した結果を図3に示す。硝酸マグネシウム六水和物エタノールを添加した場合、Hg、Tl以外の元素の回収率は上がっており、灰化時の揮散が抑制されていると考えられる。

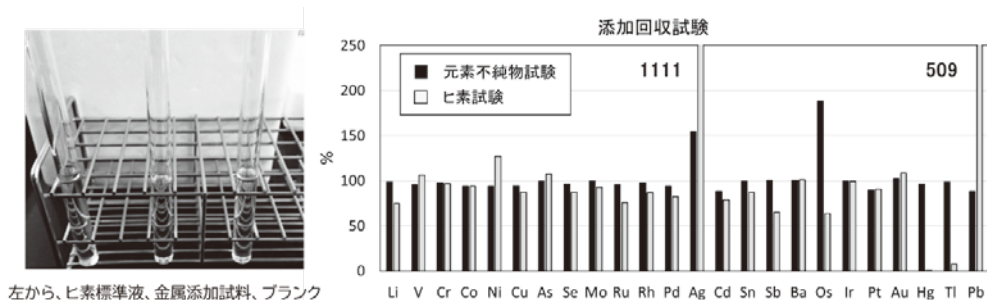


図2 ヒ素試験による比色法(左)とICP-MSによる測定結果(右)

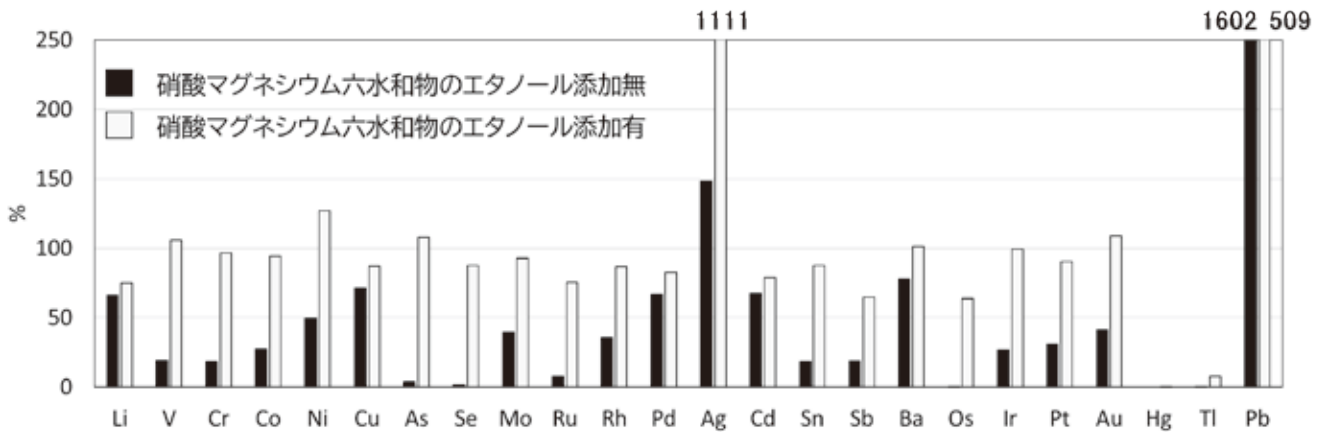


図3 硝酸マグネシウム六水和物エタノールの添加効果

③ オスミウムの高感度分析の検討

検討①②ではオスミウム (Os) が過大評価された。これはマイクロ波照射により揮発性の高い四酸化オスミウムが生じ、スプレーチャンバー内でOsが豊富な状態となり、ICP-MSに過剰に導入されたことが原因と考えられた³⁻⁵⁾。Osの安定化にはチオ尿酸・亜硫酸ナトリウム・アスコルビン酸・メタ重亜硫酸カリウムが効果的であると報告されている⁶⁾。検討③では、チオ尿酸・亜硫酸ナトリウム・アスコルビン酸・メタ重亜硫酸カリウムをそれぞれ、マイクロ波分解後の検体に添加し、オスミウムの過大評価を抑えることができるか、検討を行った。

検証①②の元素不純物試験法と同様に、金属を製剤に添加しマイクロ波照射による試料前処理を行った。マイクロ波分解後の処理液に安定化剤としてチ

オ尿酸 1 g/L, アスコルビン酸 2 g/L, 亜硫酸ナトリウム 7.5 g/L, メタ重亜硫酸カリウム 7.5 g/Lとなるようにそれぞれ添加した。

結 果

チオ尿酸の添加では71%, アスコルビン酸の添加では110%, 亜硫酸ナトリウムの添加では67%, メタ重亜硫酸カリウムの添加では73%の回収率でオスミウムを測定することができた(図4)。上記の結果から、オスミウムの測定において、一定量の安定化剤の添加が過大評価の抑制に有効であることを確認した。一方で、亜硫酸ナトリウム添加時では適合基準の70%を下回っているため、最適な添加量の検討が必要である。

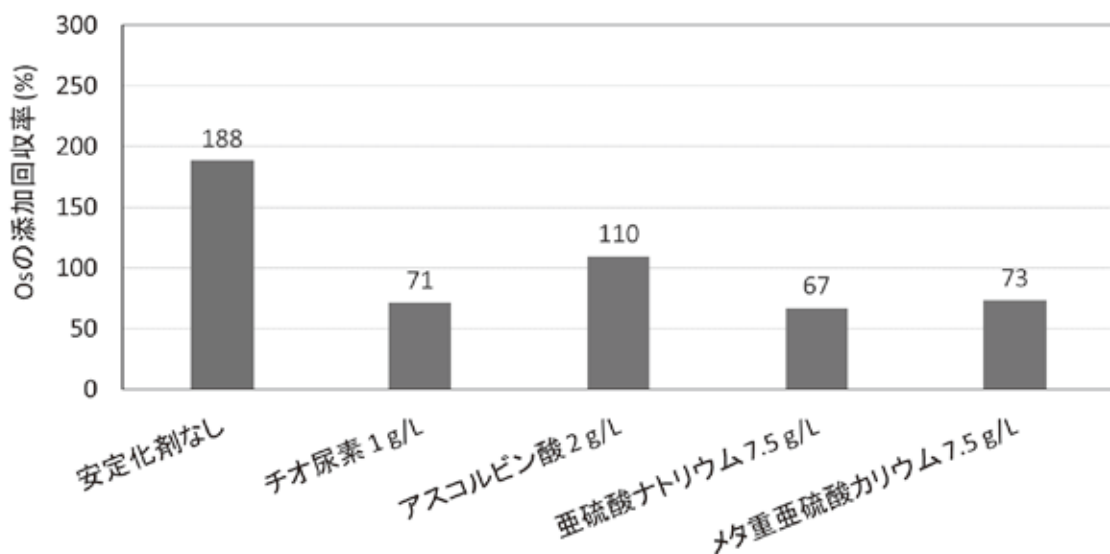


図4 オスミウムの添加回収率

④ 標準液の保存安定性に関する検討

元素不純物試験法で金属濃度の管理が義務付けられている金属は24元素である。これらの元素を同時に分析するためには、各元素の標準液を混合する必要がある。標準液には金属を水溶液中で安定化させるため、硝酸や塩酸などが添加されている。例えば、金 (Au) の標準液には塩酸が添加されているため、銀 (Ag) や鉛 (Pb) と混合すると、塩酸と

反応し塩化銀 (AgCl) や塩化鉛 (PbCl₂) などの沈殿物を生成することがある。このような沈殿物は、試薬を混合した際には確認されなくても、時間が経過することで形成することもある。ICP-MSにおける混合標準液の保存安定性については、明確な指標は存在しないため、本項目で検討した。通常の手順通りに調製した混合標準液を1週間冷所に保存し、添加回収試験を実施してその影響を評価した。

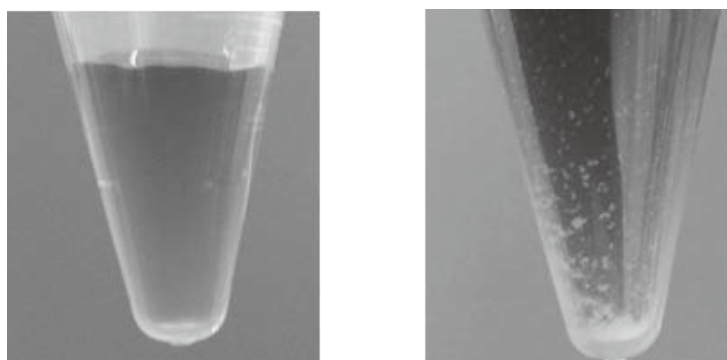


図5 調製直後の標準液 (左) と調製1週間後の標準液 (右)

結 果

図5から分かるように、調製後1週間経過した標準液では白い沈殿物が確認できる。これは、銀 (Ag) や鉛 (Pb) が塩酸と反応し塩化銀 (AgCl) や塩化鉛 (PbCl₂) が生成したためであると考えられる。これら標準液を使用して添加回収試験を実施したところ、表7が示す結果となった。調製直後の標準液を使用した場合、回収率は良好な値であるのに対し、調製1週間後の標準液では、回収率が非常に高い値となっている。これは標準液を製剤に添加する際、白い沈殿物も添加したためであると考えられる。よって標準液は用事調製とすることが望ましい。

表7 標準液の違いによる添加回収率

| 回収率 | 銀(Ag) | 鉛(Pb) |
|------------|-------|-------|
| 調製直後の標準液 | 106% | 101% |
| 調製1週間後の標準液 | 1459% | 271% |

ま と め

本報告では、元素不純物試験法 <2.66> と、従来法の重金属試験法 <1.07> やヒ素試験法 <1.11> を比較し、試験法の違いが試験結果に及ぼす影響を確認した。重金属試験法及びヒ素試験法で採用される灰化法と、元素不純物試験法で採用されるマイクロ波分解法

のそれぞれで添加回収試験を実施した。灰化法では揮散の影響によりほとんどの元素の回収率が低くなった。ヒ素試験法における灰化では、硝酸マグネシウム六水和物のエタノール溶液を添加することで、Hg, Tl以外の元素の揮散が抑えられることを確認した。マイクロ波分解法ではAg, Os, Pb以外の元素の回収率が適合基準内となった。

Osの酸化による過大評価については各種安定化剤を添加することで解決した。Osは製剤に意図的に添加された場合にのみ評価対象となり、安定化剤の添加量について検討が必要となる。Ag, Pbの添加回収率における過大評価は、標準液を調製後に生成したAgClやPbCl₂が原因であると判明した。24元素分析用の標準液の調製は、用事調製とすることが重要である。

参考文献

- 1) 厚生労働省：合意ガイドライン 元素不純物ガイドラインQ3D., 4版 2014
- 2) 厚生労働省：第十八改正日本薬局方., 2021
- 3) 高山信幸, 米田哲也, 竹林憲司, 小笠原勝, 薬事研究会分析部会：ICP-MSを用いた元素不純物分析の基礎的検討., 富山県薬事総合研究開発センター年報., 47 34-38 2020
- 4) 高山信幸, 米田哲也, 竹林憲司, 小笠原勝, 薬事研究会分析部会：ICP-MSを用いた元素不純物分析の基礎的検討 (第2報) ., 富山県薬事総合研

究開発センター年報., 48 57-64 2021

- 5) Cornel Venzago, Maximilian Popp, Jessica Kovaca, Andrea Kunkel: Pharmacopeial requirements for elemental impurities: a novel approach to the trace determination of osmium by oxidative pressure vessel sample digestion and measurement using inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) after complexation and stabilization., J. Anal. At. Spectrom., 28 1125-1129 2013
- 6) Nobuyuki Takayama, Tetsuya Yoneda, Kenji Takebayashi, Masaru Ogasawara, Kiyoshi Takatsu: Pharmacopeial requirements for elemental impurities: Stabilizers for osmium isotopes in microwave-irradiated acid digestion and inductively coupled plasma mass spectrometry analysis., Chem. Pharm. Bull., 68 1034-1048 2020

V 資 料

「令和3年度分析データ信頼性確保事業」事業報告

External quality control for laboratories of pharmaceutical companies in 2021

小笠原 勝, 米田 哲也, 竹林 憲司

Masaru OGASAWARA, Tetsuya YONEDA, Kenji TAKEBAYASHI

富山県における2020年の医薬品生産金額は2年連続の全国4位であったものの、前年比4.7%減の6,608億円となった。また、県内医薬品メーカーによるGMP違反が相次いで発覚し、自主回収が頻発した。本県医薬品産業への信頼が大きく損なわれる要因となった。信頼を取り戻すためには、今後、県内薬業界を挙げて今まで以上に品質管理体制を強化する必要があると言われている。

本研究は、平成21年度より一般社団法人富山県薬業連合会と共同で、県内製薬企業の品質管理部門を対象に外部精度管理を実施し、試験検査の技術力の強化及び県内医薬品産業の更なる活性化を目的として取り組んでいる¹⁻⁹⁾。具体的には、参加企業に同一の試料を配布し、同一の試験方法で分析を実施していただき、その結果をとりまとめて解析する。この結果を各社にフィードバックするとともに、期待する結果が得られなかった参加企業に対しては原因調査及び技術指導を行う。これにより、県内製薬企業の試験検査技術力の向上及びその水準の維持に寄与するものである。令和3年度は、要望の多い試験項目を中心に、定量（HPLC法）、pH測定、水分測定（容量滴定法）、水分測定（電量滴定法）、定量（UV法）について実施し、結果解析、原因調査、及び改善指導を行ったので、その概要について報告する。

1. 実施方法

(1) 試験項目及び試験方法

試験項目は、プロブコールの定量（HPLC法）、L-システインのpH測定、クエン酸水和物の水分測定（容量滴定法）、チアミン塩化物塩酸塩の水分測定（電量滴定法）、カルバマゼピンの定量（UV法）とした（表1）。なお、pH測定、水分測定（容量滴定法）、水分測定（電量滴定法）、定量（UV法）については、市販試薬を対象品目として用い、参加施設に対象品目名を知らせなかった。すべての試験は、日本薬局方に準じた試験方法とした。

表1 試験項目及び参加施設数等について

| | 試験項目 | 対象品目 | 主な使用機器 | 参加企業数 |
|----------|-----------------|----------------------------------|--------------------------|-------|
| 製剤 試験 | 定量 (HPLC) | 試料A 日局プロブコール錠 (ロレロ錠250 mg) | 高速液体クロマトグラフ、 減圧乾燥機 | 25 |
| 原薬 試験 | pH測定 | 試料B (L-システイン) | pH計 | 33 |
| | 水分測定 (容量滴定法) | 試料C (クエン酸水和物) | カールフィッシャー水分計 (容量滴定装置) | 32 |
| | 水分測定 (電量滴定法) | 試料D (チアミン塩化物塩酸塩) | カールフィッシャー水分計 (電量滴定装置) | 18 |
| | 定量 (UV) | 試料E (カルバマゼピン) | 分光光度計、乾燥機 | 36 |

(2) スケジュール

新型コロナウイルスの感染拡大防止の観点から今年度も実施説明会については取り止めたが、参加者からの要望を踏まえ、結果報告会はオンライン形式で実施した。実施方法の説明資料等については、試験手順説明資料は電子メールにより、また試験試料は宅配便により参加者宛に配布した。配布時期は昨年度よりも1か月程

度早くし（令和3年10月5日発送），各社ができるだけ試験に参加し易くなるよう努めた。当センターへの試験結果報告期限は令和3年12月28日とした。報告内容を取りまとめて下記（3）の方法により評価し，その評価結果に応じて原因調査，改善指導，及び再試験依頼等を実施した。結果報告会は令和4年3月23日に実施し，併せて外部講師による講習会（水分測定に関するセミナー）も実施した。

(3) 評価方法

危険率1%でGrubbsの方法により検定を行い，異常値と判断されたデータを棄却した後，ISO/IEC Guide 43（JIS Q 0043）に従い，ロバスト法の第1四分位数Q1，第3四分位数Q3及びメジアン Q2から次のようにZスコアを求めて判定した。

$$Z = (X_i - Q_2) / \{(Q_3 - Q_1) \times 0.7413\}$$

|Z| ≤ 2 満足

2 < |Z| ≤ 3 疑わしい

|Z| > 3 不満足

※Xi：各参加施設の報告値

ただし，水分測定試験は「平均値±0.5%以内」の場合，Zスコアの値に関わらず「満足」と判定することとした。

(4) 評価結果に基づく対応

「不満足」及び「疑わしい」の施設に対しては，原因調査（聞き取り調査等）及び改善指導を実施するとともに，再試験を依頼した。さらに，再試験を実施した「不満足」及び「疑わしい」の施設から，再試験結果の報告を受け，初回試験のQ1，Q2及びQ3を用いてZスコアを算出し，再度評価した。

2. 結果及び考察

(1) 日局プロブコール錠（ロレルコ錠250 mg）の定量試験（HPLC法）

25施設のうち「不満足」が1施設，「疑わしい」が3施設であった。不満足と判定された1施設では，全体の値と比較して，含量値が①低値であった。また，疑わしいと判定された3施設では，②やや低値（2施設）あるいは③やや高値（1施設）であった（図1～3）。

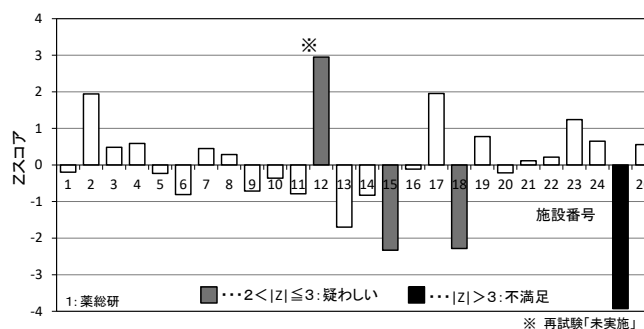
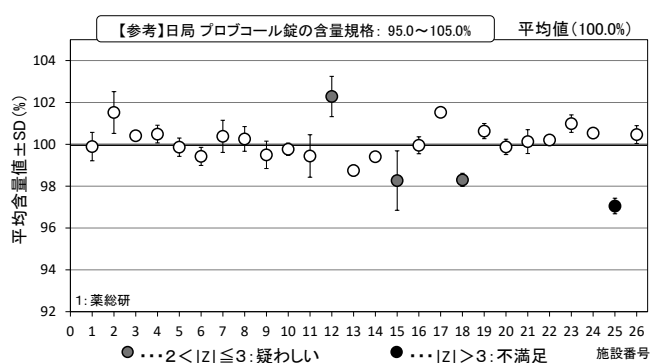


図1 日局プロブコール錠の定量試験（HPLC法）の報告値

図2 日局プロブコール錠の定量試験（HPLC法）のZスコア

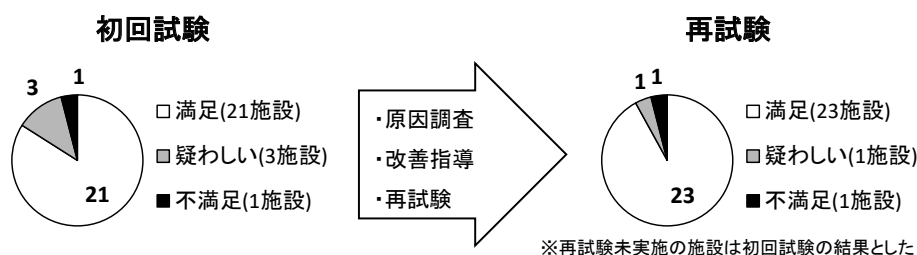


図3 日局プロブコール錠の定量試験（HPLC法）の評価結果

原因調査の結果、①の施設では標準溶液あるいは試料溶液の調製に何らかの問題があった可能性が考えられた。とくに標準溶液と試料溶液におけるプロブコールの内標比が大きく異なっていたことから、ホールピペット操作など、基本操作が原因である可能性が考えられた。②の施設では、標準溶液あるいは試料溶液の調製に何らかの問題があった可能性が考えられた。とくに2施設の内の1施設では、標準溶液と試料溶液で内標準物質の面積値にバラツキがあったことから、ホールピペット操作など、基本操作が原因である可能性が考えられた。別の1施設では、試料溶液の液温上昇による体積膨張と、それに伴う試料濃度の低下が主な原因であると考えられた。

(2) L-システインのpH測定試験

33施設のうち「不満足」が4施設、「疑わしい」が2施設であった。不満足と判定された4施設では、全体の値と比較して、pH測定値が①高値（1施設）あるいは②低値（3施設）であった。また、疑わしいと判定された2施設では、③やや低値（2施設）であった（図4～6）。

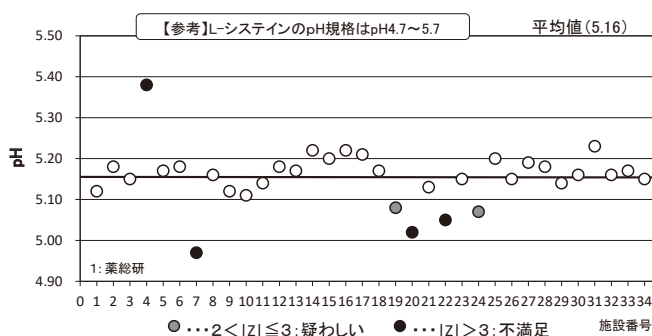


図4 L-システインのpH測定試験の報告値

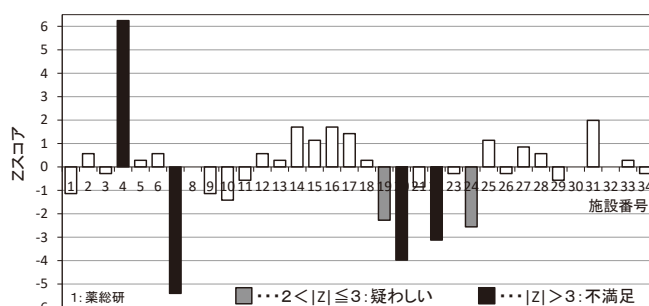


図5 L-システインのpH測定試験のZスコア



図6 L-システインのpH測定試験の評価結果

原因調査の結果、①の施設では校正に使用したpH標準液に何らかの問題があった可能性が考えられた。②の3施設では電極の応答性に何らかの問題があった可能性が考えられた。③の2施設では、電極内部液の劣化あるいは基本操作が主な原因であると考えられた。

(3) クエン酸水和物の水分測定試験（容量滴定法）

第18改正日本薬局方の水分測定において、「測定の適合性」に関する検証を実施することが新たに追加された（令和3年6月告示）。そこで、当該試験においても測定の適合性に関する検証を取り入れた。その結果、32施設のうち1施設が測定の適合性の検証をクリアできなかった（当該施設は初回試験結果なし）。また、32施設のうち棄却検定により外れ値と判定された施設が1施設認められた。この1施設を統計処理から除外し統計解析を行ったところ、残り30施設はすべて「満足」と判定された（図7及び8）。

外れ値と判定された1施設について原因調査を実施したところ、測定条件の設定に誤りがあったことが判明した。この点を踏まえ、当該施設に再試験を実施していただいたところ、「満足」と判定される結果が得られた（図8）。測定の適合性の検証をクリアできなかった施設については、試験者に当センターまでお越しいただき、試験操作を一つ一つ確認させてもらい、改善点などを伝えた。自社に戻り改善点を踏まえて再試験を実施していただいたところ、「満足」と判定される結果が得られた（図8）。

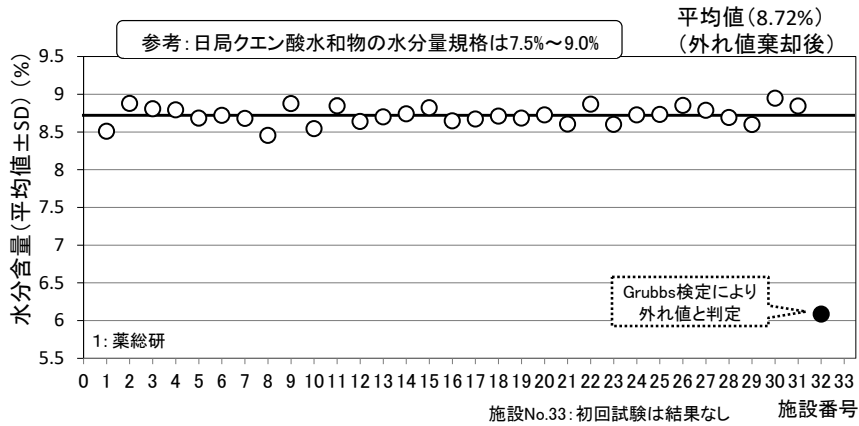


図7 クエン酸水和物の水分測定試験（容量滴定法）の報告値

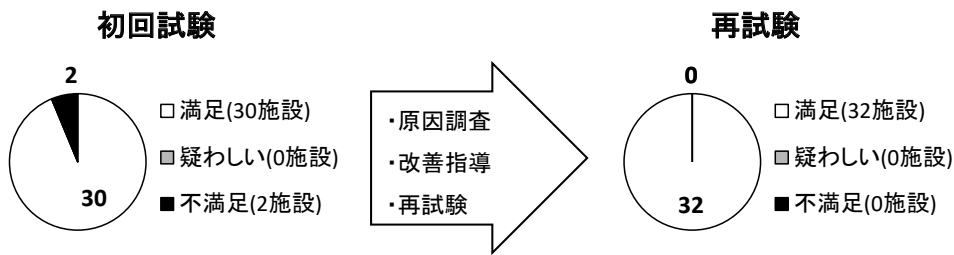


図8 クエン酸水和物の水分測定試験（容量滴定法）の評価結果

(4) チアミン塩化物塩酸塩の水分測定試験（電量滴定法）

水分測定（容量滴定法）と同様に，水分測定（電量滴定法）においても「測定の適合性」に関する検証を実施することが新たに追加された。そこで，当該試験においても測定の適合性に関する検証を取り入れた。その結果，参加施設（18施設）のすべてが測定の適合性の検証をクリアした。水分含量について統計解析を実施したところ，18施設のうち2施設が「不満足」と判定された。「疑わしい」と判定された施設は認められなかった。不満足と判定された2施設では，全体の値と比較して，含量値が①高値，あるいは，②低値であった（図9～11）。

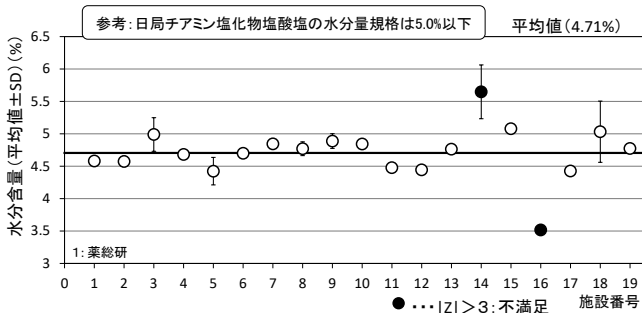


図9 チアミン塩化物塩酸塩の水分測定試験（電量滴定法）の報告値

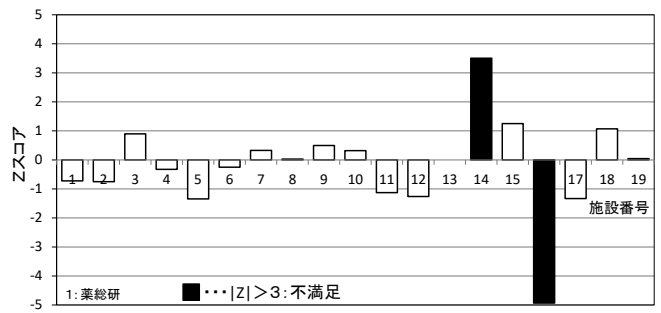


図10 チアミン塩化物塩酸塩の水分測定試験（電量滴定法）のZスコア

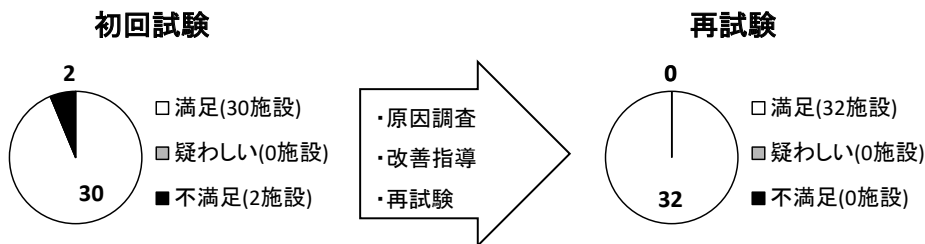


図11 チアミン塩化物塩酸塩の水分測定試験（電量滴定法）の評価結果

原因調査の結果、①の施設では水分測定が正しく行われていなかった可能性が考えられた。とくに電解セル内の陽極液量が少なく電極が十分に浸かっていなかった可能性が考えられた。また、セプタムの劣化も原因の一つであると考えられた。②の施設においては、報告を受けた時点で考えられる原因はいずれも当てはまらなかった。そこで、改めて基本操作に留意していただき、再試験を実施していただいたところ、「満足」と判定される結果が得られた。なお、後日、水分計メーカーに原因について問い合わせたところ、バックグラウンド補正等に何らかの問題があった可能性があるとして指摘された。当該可能性については、結果報告会において参加者と情報共有した。

(5) カルバマゼピンの定量試験 (UV法)

36施設のうち「不満足」が2施設、「疑わしい」が3施設であった。不満足と判定された2施設では、全体の値と比較して、含量値が①低値 (1施設)、②高値 (1施設)、であった。また疑わしいと判定された3施設では、全体の値と比較して、含量値が③やや低値 (1施設)、④やや高値 (2施設)、であった (図12~14)。

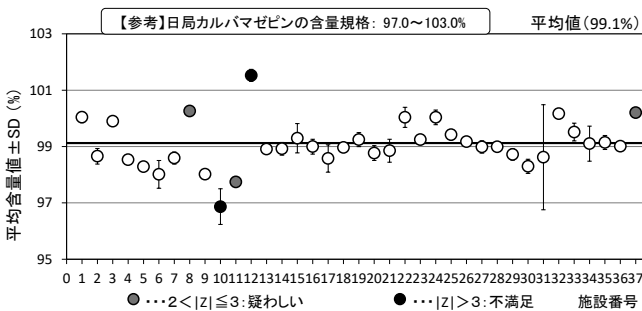


図12 カルバマゼピンの定量試験 (UV法) の報告値

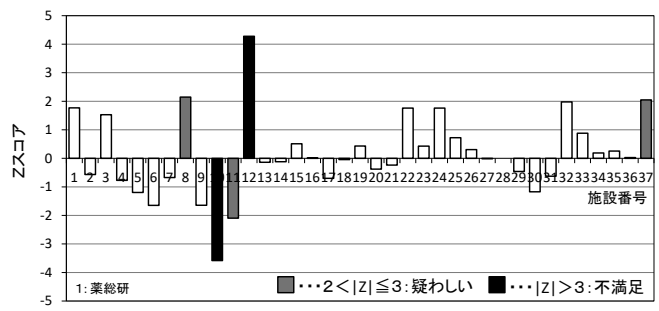


図13 カルバマゼピンの定量試験 (UV法) のZスコア

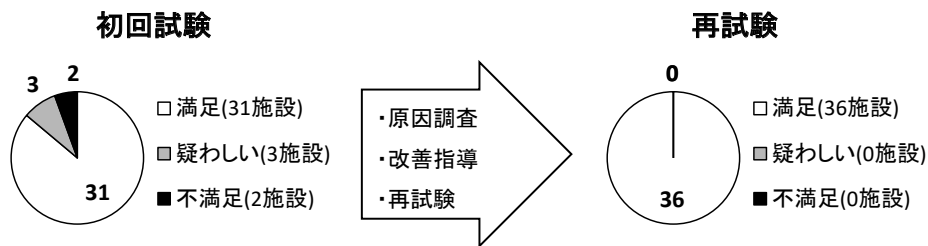


図14 カルバマゼピンの定量試験 (UV法) の評価結果

原因調査の結果、①の施設ではセルの汚れが主な原因であった可能性が考えられた。②の施設ではブランク補正の仕方に問題があったことが判明した。③の施設では、試料溶液の液温上昇により体積が膨張し、その結果、試料濃度が低下したことが、主な原因であると考えられた。④の2施設は試料調製過程において何らかの問題があった可能性が考えられた。とくに試料の温度変化に伴う体積変化により、試料濃度が変化したことが主な原因であると考えられた。

3. まとめ

今年度5項目の試験について実施したところ、全体として「不満足」と判定されなかった施設の割合は92% (のべ144施設中133施設) であり、前年度の96% (のべ118施設中113施設) よりも低い値となった。この理由は、他の試験項目に比較して、pH測定試験及び水分測定試験 (電量滴定法) において不満足と判定された割合がやや高かったことによる。

pH測定試験において測定値に与える主な要因としては、校正時に使用したpH標準液の劣化、pH値が十分に安定する前に値を読み取った可能性 (特に自動判定の場合)、電極内部液の劣化や電極の汚れなどの電極の問題が考えられる。校正に使用するpH標準液や内部液、電極は定期的に交換しているものと思われるが、使用状況に

よっては交換期限に達する前に電極感度が低下する場合もあり得る。pH値の安定化までに要する時間変化に留意されるとともに、装置を2台以上所有している場合には、装置間での測定値の比較を定期的を実施されることが望ましいと考える。水分測定試験（電量滴定法）については、不満足と判定された1施設においては測定条件の設定ミスに気付くことができたことから原因を特定できたが、別の施設では原因の推定が困難であった。装置メーカーからのコメントも踏まえ、この点については今後の検討課題としたい。

本事業後の参加者へのアンケートでは、再試験を実施された参加施設の是正点とその考え方が大変参考になったとのコメントが多数あった。普段の業務では気づき難い問題点について本事業を通じて参加者間で情報共有することにより、個々のレベルアップに繋がったものとする。「不満足」や「疑わしい」の判定結果が得られた施設は、改善に向けて原因調査や再試験等に積極的に取り組んでいただいた。また、是正箇所の詳細な報告、予備検討の実施、試験実施における懸念点についての問い合わせ等、具体的な情報を多数お寄せいただいた。本事業にご協力いただいたことにあらためて感謝を申し上げますとともに、今後も県内製薬企業の試験技術力の向上とその水準の維持に寄与し、県内医薬品産業の更なる発展に繋げていきたい。

文 献

- 1) 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, 69-76 (2012)
- 2) 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」事業報告, 富山県薬事研究所年報, 41, 41-47 (2014)
- 3) 竹林憲司, 横田洋一, 大戸幹也, 「平成26年度分析データ信頼性確保事業」事業報告, 富山県薬事研究所年報, 42, 39-45 (2015)
- 4) 竹林憲司, 横田洋一, 大戸幹也, 「平成27年度分析データ信頼性確保事業」事業報告, 富山県薬事研究所年報, 43, 35-40 (2016)
- 5) 竹林憲司, 横田洋一, 大戸幹也, 「平成28年度分析データ信頼性確保事業」事業報告, 富山県薬事研究所年報, 44, 43-48 (2017)
- 6) 竹林憲司, 横田洋一, 大戸幹也, 「平成29年度分析データ信頼性確保事業」事業報告, 富山県薬事総合研究開発センター年報, 45, 39-44 (2018)
- 7) 竹林憲司, 横田洋一, 小笠原勝, 「平成30年度分析データ信頼性確保事業」事業報告, 富山県薬事総合研究開発センター年報, 46, 39-43 (2019)
- 8) 小笠原勝, 米田哲也, 竹林憲司, 「令和元年度分析データ信頼性確保事業」事業報告, 富山県薬事総合研究開発センター年報, 47, 51-55 (2020)
- 9) 小笠原勝, 米田哲也, 竹林憲司, 「令和2年度分析データ信頼性確保事業」事業報告, 富山県薬事総合研究開発センター年報, 48, 65-70 (2021)

VI 講演・学会発表など

1. 講演・学会発表・誌上发表・共同研究論文

(講演)

「Crosstalk between neutrophils and adipocytes exacerbates adipose tissue inflammation in progression of type 2 diabetes」

渡邊康春

第6回富山バーゼルジョイントシンポジウム, 2021.9.15-17, WEB開催

肥満に伴う脂肪組織の炎症は、2型糖尿病の病態形成に寄与する。これまで、脂肪組織においてIL-1 β による慢性炎症が代謝疾患に関与することが報告されている。しかし、IL-1 β の発現細胞および活性化のメカニズムは、十分に解明されていない。

我々は、やせ型マウスの内臓脂肪組織 (VAT) の好中球において、IL-1 β 前駆体が高発現し、その発現増加には脂肪細胞との相互作用によるNF- κ B経路の活性が重要であることを見出した。また、脂肪細胞の脂肪分解による遊離脂肪酸増加により、好中球がマクロファージより先だつてVATに浸潤し、インフラマソーム経路を介して多量のIL-1 β を産生することがわかった。さらに、脂肪分解によりVATからロイコトリエンB₄ (LTB₄) が産生され、好中球の浸潤に関与することもわかった。このLTB₄-インフラマソーム軸は、遊走因子の発現を誘導し、高脂肪食摂餌によるマクロファージのVAT浸潤に関与していた。以上から、我々は脂肪組織炎症の惹起について、これまで評価されなかった好中球の役割、すなわち、IL-1 β 産生とマクロファージ浸潤により慢性炎症が惹起・増悪することを見出した。

「バイオテクノロジーを活用した医薬品シーズの探索－薬事総合研究開発センターの研究体制－」

高津聖志

富山県バイオ産業振興協会 バイオテクノロジー講演会, 2022.1.28, WEB開催

天然物由来バイオシーズの免疫・炎症調節作用、生物製剤の探索法と遺伝子改変細胞や改変動物の有用性を紹介し、薬事総合研究開発センターの業務と研究体制について話題を提供した。

(学会発表)

「トウキ組織培養における培地条件の検討」

山本和彦, 河野徳昭, 樋山肇, 櫻井美希, 近藤健児, 田村隆幸, 吉松嘉代

日本生薬学会 第67回年会, 2021.9.19 オンライン (配信: 星薬科大学 (東京都))

「薬用植物の栽培適性の解明と持続的生産技術の開発 (7) 本州以南におけるトウキの生育と品質への気象および栽培条件の影響」

甲村浩之, 矢野孝喜, 横井直人, 諸橋修一, 田村隆幸, 由井秀紀, 安永真, 白石豊, 井上聡, 川嶋浩樹, 菱田敦之, 五十嵐元子, 瀧野裕之

日本生薬学会 第67回年会, 2021.9.19 オンライン (配信: 星薬科大学 (東京都))

「薬用植物の栽培適性の解明と持続的生産技術の開発 (8) 本州以内におけるミシマサイコの生育と品質への栽培条件の影響」

矢野孝喜, 甲村浩之, 横井直人, 諸橋修一, 田村隆幸, 由井秀紀, 安永真, 白石豊, 井上聡, 川嶋浩樹, 菱田敦之, 五十嵐元子, 瀧野裕之

日本生薬学会 第67回年会, 2021.9.19 オンライン (配信: 星薬科大学 (東京都))

「トウキとミシマサイコの種子発芽に及ぼす温度と光の影響」

古平栄一, 白畑辰弥, 東坂諒哉, 夏目洸, 石川寛, 田村隆幸, 渥美聡孝, 吉松嘉代, 河野徳昭, 小林義典

日本生薬学会 第67回年会, 2021.9.19 オンライン (配信: 星薬科大学 (東京都))

「センブリの人工水耕栽培法の開発と作出物の品質保証に関する研究 (1)」

川崎亮平, 福田寛美, 朱姝, 當銘一文, 吉松嘉代, 河野徳昭, 山本和彦, 田村隆幸, 村上守一, 小松かつ子
日本生薬学会 第67 回年会, 2021.9.20 オンライン (配信: 星薬科大学 (東京都))

「A licorice-derived ingredient ameliorates metabolic syndrome through the alteration of gut microbiota」

Riko Ishibashi, Yukihiko Furusawa, Hiroe Honda, Yoshinori Nagai
第50回日本免疫学会学術集会, 2021.12.9, 奈良春日野国際フォーラム 薨 (ハイブリッド開催)

「イソリクイリチゲニンによる腸内細菌叢の変動を介したメタボリックシンドロームの改善」

石橋璃子, 古澤之裕, 本田裕恵, 渡邊康春, 藤坂志帆, 戸邊一之, 高津聖志, 栗原新, 田渕圭章, 長井良憲
日本農芸学会2022年度大会, 2022.3.18, オンライン開催

「イソリクイリチゲニンによる腸内細菌叢の変動を介したメタボリックシンドロームの改善」

石橋璃子, 古澤之裕, 本田裕恵, 渡邊康春, 藤坂志帆, 戸邊一之, 高津聖志, 栗原新, 田渕圭章, 長井良憲
日本薬学会第142年会, 2022.3. 28, オンライン開催

(誌上発表)

「Stabilizers for Osmium Isotopes in Microwave-Irradiated Acid Digestion and Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry Analysis」

Nobuyuki Takayama, Tetsuya Yoneda, Kenji Takebayashi, Masaru Ogasawara, Kiyoshi Takatsu,
Chem. Pharm. Bull. 70, 57-65 (2022)

オスミウムは、医薬品規制調和国際会議 (ICH: International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) ガイドライン (ICH-Q3D) にて、マイクロ波分解装置と誘導結合プラズマ質量分析計 (ICP-MS: Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometry) を用いて測定することが規定されている。しかし、硝酸によるマイクロ波酸分解法は、オスミウムの測定感度を理論値よりも高くしてしまうことが知られている。その理由は、マイクロ波分解を行う際に硝酸とオスミウムが反応し、揮発性の高い四酸化オスミウムが生成している事が原因とされている。これまでに、オスミウムを安定化させる方法としてチオ尿素の添加が報告されているが、オスミウムの過剰な測定感度を是正できるかは明らかにはされていない。本研究では、チオ尿素、アスコルビン酸、亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸カリウムについてオスミウムの過剰な測定感度を是正できるか検討し、これらが是正できることを明らかにした。10 ng/mLのオスミウムに対する最小有効用量は、各々 1.0 g/L, 1.0 g/L, 2.5 g/L, 2.5 g/Lであった。また12回測定を繰り返した際の標準誤差は、各々3.3%、12.7%、9.0%、10.6%であった。さらに、チオ尿素、アスコルビン酸、亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸カリウムは、オスミウム以外のICH-Q3D該当元素の測定に一定の影響を与えた。以上から、オスミウムの適正な測定にこれら薬剤を使用する場合は、個別に測定する必要があることが分かった。

「Betulin Attenuates TGF- β 1- and PGE₂-Mediated Inhibition of NK Cell Activity to Suppress Tumor Progression and Metastasis in Mice」

Masaru Ogasawara, Shino Yamasaki-Yashiki, Masahiro Hamada, Tomomi Yamaguchi-Miyamoto, Toru Kawasuji, Hiroe Honda, Tsutomu Yanagibashi, Masashi Ikutani, Yasuharu Watanabe, Ryota Fujimoto, Takayuki Matsunaga, Noriyuki Nakajima, Yoshinori Nagai, Kiyoshi Takatsu,
Biol. Pharm. Bull. 45, 339-353 (2022)

TGF- β 1及びPGE₂は、メラノーマなど様々な癌の微小環境において抗腫瘍免疫応答の阻害に関与している。本研究では、ポリ (I:C) により亢進したマウス脾臓細胞の細胞傷害活性を指標として、TGF- β 1及びPGE₂による抑制を克服するための阻害物質の探索を行った。502種の天然化合物について検討した結果、植物成分のベツリンに有効性を認めた。ベツリンは、TGF- β 1及びPGE₂によるパーフォリン及びグランザイムB mRNAの発現抑制、NKG2D分子の発現抑制、及びCD69分子の発現抑制に対しても減弱作用を示した。各種免疫細胞の共培養実験等から、ベツ

リンの薬効発現には、NK細胞に加えて、樹状細胞、B細胞、及びT細胞が必要であることが分かった。ベツリンの構造活性相関に関する検討において、C3位及びC28位の2つの水酸基及びそれらのシス配位、並びに、C30位のメチル基がベツリンの薬効発現に重要であった。B16メラノーマのマウス皮下移植モデルにおいて、ベツリンを腫瘍内に投与したところ、腫瘍増殖は有意に抑制された。また、ベツリン投与群では、腫瘍局所でのCD69陽性NK細胞数が移植後初期において有意に増加した。これらのことから、ベツリンは癌微小環境における抗腫瘍免疫の応答抑制を減弱させることでNK細胞を活性化させ、B16メラノーマの増殖を阻害したと考えられる。

「第十八改正日本薬局方における2.66元素不純物試験法に基づいた分析方法」

高山信幸, 高津聖志, PHARM TECH JAPAN, 38 (1), 13-18 (2022)

第十八改正日本薬局方(日局18)が、2021年6月7日に公示され、医薬品規制調和国際会議(ICH: International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use)にて制定された。今後36か月の猶予期間を経た後、元素不純物試験法に一本化される。そのため、元素不純物の適切な管理方法を確立することは製薬業界にとって喫緊の課題となっている。本稿では経口製剤を例として、日局18の〈2.66〉元素不純物試験法に基づいた試験方法について報告する。元素不純物試験は、マイクロ波分解装置を用いて試料の前処理を行い、誘導結合プラズマ質量分析計(ICP-MS: Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometry)にて不純物元素の測定を行った。マイクロ波分解により調製した検液と標準溶液の酸濃度を統一することは、分析時における感度変化を起こさないために重要であった。添加回収試験においてQ3Dに該当する元素で課題となるのはオスミウムであるが、オスミウムの過剰検出については、安定化剤を添加することにより、適合基準内で添加回収試験を実施できることが分かった。しかし、安定化剤を添加することにより、ヒ素及びセレンは不適合となる可能性があるため、全元素の同時分析には十分な予備検討が必要であった。マイクロ波分解による検体の調製は、希釈作業を伴うため、希釈効率の影響も検討すべきである。ただし、元素不純物試験法における目標濃度J値は、希釈効率も考慮して決定するため、過剰な希釈は測定精度への懸念事項となる。以上のことから、元素不純物試験法の実施には様々な要因があるため、正確な分析を行うためには予備試験を実施し、適切な分析法バリデーションを実施することが求められる。

(共同研究論文)

Yoshie Y, Ando H, Tamura T, Fukuda K, Igarashi M, Hishida A, Kawahara N, Sasaki Y.: Polymorphism analysis of TCP gene region to intraspecific analysis of *Paeonia lactiflora*, and application for authentication of *Paeoniae Radix*. *Journal of Natural Medicines*, 75 (4) :985-993 (2021)

Ishibashi R, Furusawa Y, Honda H, Watanabe Y, Fujisaka S, Nishikawa M, Ikushiro S, Kurihara S, Tabuchi Y, Tobe K, Takatsu K, Nagai Y.: Isoliquiritigenin Attenuates Adipose Tissue Inflammation and Metabolic Syndrome by Modifying Gut Bacteria Composition in Mice. *Mol Nutr Food Res*, e2101119, 2022.

2. 知的所有権

(1) 特 許

| 発 明 の 名 称 | 登 録 番 号 |
|-----------------------------|---------------|
| 食後血中中性脂肪濃度上昇抑制剤及び飲食品 | 特許第 4815421 号 |
| 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 |
| インフラマソーム活性制御剤 | 特許第 6036193 号 |
| 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 | 特許第 6047813 号 |
| 抗腫瘍剤 【参考 ベツリン誘導体BD-23等】 | 特許第 6596624 号 |
| 自然免疫を活性化する粘膜ワクチン用アジュバント | 特許第 6977206 号 |

(2) 特許出願

| 名 称 | 出 願 ・ 公 開 番 号 |
|---|--|
| 抗齶蝕性口腔用組成物及び飲食品 | 特開2009-221191 |
| 抗歯周病性口腔用組成物及び飲食品 | 特開2009-219484 |
| IL-1 及びTNF活性阻害剤 | 特願2013-271897 PCT国際出願 (PCT/JP2014/084076) |
| 抗腫瘍剤 【参考 ベツリン誘導体BD-17】 | 特開2017-081915 |
| 乾式造粒物及び該乾式造粒物を含有する固形製剤並びにそれらの製造方法 | 特開2018-35132 |
| カンゾウエキス及びその製造方法、並びに、腸内細菌調整用組成物、腸管バリア機能増強組成物、抗肥満用組成物、抗糖尿病用組成物、及びNLRP3 インフラマソーム活性制御用組成物 | 特願2021-178401 |

指導業務など

<参考資料>

関係例規

Ⅶ 指 導

A. 創薬研究開発センター・製剤開発支援センター

1. 講演会

- (1) 令和3年6月30日(水) オンライン 参加者60名
「富山でクオリティーカルチャーを育てましょう！」
講師：「くすりのシリコンバレー TOYAMA」創造コンソーシアム
事業責任者 森 和彦 先生
- (2) 令和3年11月1日(月) 創薬研究開発センター大会議室及びオンライン 参加者67名
「第十八改正日本薬局方の概要と局方に関する最近の話題」
講師：国立医薬品食品衛生研究所長
合田 幸広 先生
- (3) 令和4年2月17日(木) 創薬研究開発センター大会議室及びオンライン 参加者50名
「生命科学におけるビッグデータとその活用」
講師：富山国際大学
学長 高木 利久 先生
「INPIT 知財総合支援窓口 活用のおススメ ～ご活用事例紹介～」
講師：INPIT 富山県知財総合支援窓口
林原 幹雄 先生

2. 分析技術講習会

- (1) 「製剤測定機器セミナー」
令和3年7月13日(火) 薬事総合研究開発センター 大会議室等 参加者5名
ホソカワミクロン株式会社
- (2) 「分析技術講習会」
令和3年7月21日(水) 薬事総合研究開発センター 大会議室及びオンライン 参加者22名
株式会社島津製作所
- (3) 「半固形製剤技術セミナー」
令和3年8月25日(水) オンライン 参加者22名
ニッコールグループ 日光ケミカルズ株式会社
- (4) 「HPLCメンテナンス・トラブル対応研修会」
①令和3年10月20日(水) 薬事総合研究開発センター大会議室 参加者5名
日本ウォーターズ株式会社
②令和3年10月22日(金) 薬事総合研究開発センター大会議室 参加者5名
日本ウォーターズ株式会社
③令和3年10月27日(水) 薬事総合研究開発センター大会議室 参加者5名
株式会社島津製作所

- ④令和3年10月28日（木） 薬事総合研究開発センター大会議室 参加者5名
株式会社島津製作所
- ⑤令和3年11月10日（水） 薬事総合研究開発センター大会議室 参加者5名
アジレント・テクノロジー株式会社
- ⑥令和3年11月11日（木） 薬事総合研究開発センター大会議室 参加者5名
アジレント・テクノロジー株式会社

- (5) 「質量測定要件に関する講習会兼意見交換会」
令和3年11月17日（水） オンライン 参加者35名
JAIMA質量測定分科会

- (6) 「分析技術講習会」
 - ①令和3年12月1日（水） 薬事総合研究開発センター大会議室 参加者15名
日本ウォーターズ株式会社
 - ②令和3年12月2日（木） 薬事総合研究開発センター大会議室 参加者17名
株式会社島津製作所
 - ③令和3年12月10日（金） 薬事総合研究開発センター大会議室 参加者26名
日本分光株式会社

- (7) 「半固形製剤技術実習」
令和4年3月10日（木） 薬事総合研究開発センター大会議室 参加者7名
ニッコールグループ 日光ケミカルズ株式会社

3. 開放試験室，試験機器の利用

| | |
|---------|---------|
| 件数 | 476件 |
| 時間数 | 1,796時間 |
| 試験機器の利用 | 611件 |

主な試験機器等：旋光度計，赤外分光光度計，分光光度計，高速液体クロマトグラフ，ヘッドスペースオートサンプラー付きガスクロマトグラフ，液体クロマトグラフタンデム四重極型質量分析計，ICP質量分析計など

4. 製剤機器の利用

| | |
|-----|---------|
| 件数 | 511件 |
| 時間数 | 1,351時間 |

主な製剤機器：流動層造粒コーティング装置，攪拌造粒機，錠剤機（ロータリー式），半自動PTP包装機など

5. 相談者に対する指導

| 相談項目 | 件数 |
|---------------------|------|
| 試験（方法、操作、機器等）に関すること | 259件 |
| 製剤（方法、操作、機械等）に関すること | 178件 |

6. 講習会等

| 開催日 | 事業名・依頼先 | 場所 | 演題等 | 担当 |
|------------------------------|---|-----------------|---|-----------------------|
| 4/26, 27,28 | 富山県立大学工学部医薬品工 学科製剤実習 | 薬総研 | 製剤実習「顆粒及び錠剤の製 造及びその物性評価」 | 製剤研究課 |
| 5/12 | 富山大学工学部PME養成プロ グラム講義 | オンライン | 「くすりの製造工程と製剤機 械」 | 永井秀昌 |
| 6/7,8,9, 10,11 | 富山県厚生部くすり政策課職 員1名 | 薬総研 | 新任GMP調査員教育訓練実習 プログラム | 製剤研究課 試験課 |
| 6/9,16 | 「くすりの富山」エキスパー ト支援事業（滑川高校） | 薬総研 | 分析試験、製剤試験による実 習 | 製剤研究課 試験課 |
| 6/22,29, 7/6,13,20,27 | 初任者分析技術レベルアップ 研修 | 薬総研 | HPLCコース | 試験課 |
| 6/24, 7/1,8,15,29, 8/5 | 初任者分析技術レベルアップ 研修 | 薬総研 | 水分計・電位差滴定装置コー ス | 試験課 |
| 9/6 | 富山県立大学サマースクール （製薬工学コース（分析・製剤 ・バイオ医薬）） | WEB配信 | 富山のくすり学：伝統の継承 と創薬・育薬を目指して | 高津聖志 長谷川千佳 |
| 9/6～ 12/25 | 富山大学サマースクール （創薬・製剤コース） | オンデマンド配 信 | 免疫制御と創薬：免疫の制御 機構とワクチン開発 | 高津聖志 |
| 9/6～ 12/25 | 富山大学サマースクール （創薬・製剤コース） | オンデマンド配 信 | 免疫制御と創薬：慢性炎症と 生活習慣病 | 本田裕恵 |
| 9/6～ 12/25 | 富山大学サマースクール （創薬・製剤コース） | オンデマンド配 信 | 製剤実習講義「内服固形製剤 の製剤工程－錠剤・顆粒剤を 中心に－」 | 製剤研究課 |
| 9/6～ 12/25 | 富山大学サマースクール （創薬・製剤コース） | オンデマンド配信 | 分析実習講義「医薬品の品質 試験と評価－溶出試験による 品質の評価－」 | 試験課 |
| 10/4 | 富山大学薬学部創薬科学科必 修科目「富山のくすり学」 | 富山大学 杉谷キャンパス | 「くすりの製造工程と製剤機 械」 | 永井秀昌 |
| 10/7,12, 13,14 | 富山大学薬学部創薬科学科 製剤実習 | 薬総研 | 製剤実習「顆粒及び錠剤の製 造及びその物性評価」 | 製剤研究課 |
| 10/25 | バイオ医薬品専門人材育成研 修（BCRET） | 薬総研 | 第4回（詳細編②）分析コー ス：バイオ医薬品分析機器紹 介 | 宮本朋美 小島理恵子 高山信幸 |
| 11/16 | さくらオンラインプログラム （インド・アンドラプラデ シュ州） | オンライン | 研究発表 「R&D for Mini-Tablets」 | 永井秀昌 |

| | | | | |
|----------------------------|---------------------------------------|-------|--|--------------|
| 11/16 | さくらオンラインプログラム (インド・アンドラプラデ シュ州) | オンライン | 研究発表 「Investigation on analytical methods of biopharmaceutical products」 | 小島理恵子 |
| 11/16 | さくらオンラインプログラム (インド・アンドラプラデ シュ州) | オンライン | 研究発表 「The role of free fatty acids and neutrophils in adipose tissue inflammation : progression of type 2 diabetes」 | 渡邊康春 |
| 12/6,7,8,9 | 「くすりの富山」エキスパー ト支援事業 (富山北部高校) | 薬総研 | 分析試験, 製剤試験による実 習 | 製剤研究課 試験課 |
| 12/8,16, 22,23, 1/12 | 富山県厚生部くすり政策課職 員 2 名 | 薬総研 | 新任GMP調査員教育訓練実習 プログラム | 製剤研究課 試験課 |
| 12/15,22 | 富山大学工学部PME養成プロ グラム製剤実習 | 薬総研 | 製剤実習「顆粒及び錠剤の製 造及びその物性評価Ⅱ」 | 製剤研究課 |
| 1/7,13, 14,28 | 富山大学工学部製剤実習 | 薬総研 | 製剤実習「顆粒及び錠剤の製 造及びその物性評価」 | 製剤研究課 |
| 2/12 | 次世代スーパーエンジニア養 成コース 製剤工学特論 | オンライン | 「内服固形製剤の製剤試験法」 | 永井秀昌 |

7. 報告

薬事総合研究開発センターにおける施設利用状況について

小林 直人

薬事総合研究開発センターでは、製薬企業等の付加価値の高い製品の研究開発の促進および医薬品試験への利用のため製剤機器・試験機器の開放を行っており、近年では富山県内外の企業等から年間1,000件を超える施設利用がある。

今般の新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の拡大では、富山県独自の警戒レベルに合わせ施設利用の自粛（ステージ1：制限なし、富山アラート（ステージ1から2への警戒期間）：緊急事態宣言、まん延防止等重点措置対象地域の機関からの利用自粛、ステージ2：富山県外機関の利用自粛、ステージ3：富山県内外機関の利用自粛）を依頼している。

本報告では、2019年度から2021年度までの当所の施設利用状況をまとめ、COVID-19拡大が施設利用に与える影響について検討したので報告する。また、近年の施設利用者の傾向についても併せて報告する。

1. 調査方法

(1) 使用データ

2019年4月1日から2022年3月31日までの薬事総合研究開発センターの施設利用データ（n=4665）を使用した。施設利用者名が未記入であったデータ（n=57）は施設利用者状況の検討では除外した。

(2) 調査方法

i. 年度ごとの施設利用件数

施設利用は利用施設別に製剤機器、試験機器、開放試験室等に分類し、それぞれの利用件数について集計を行った（機器の分類についてはTable 1のとおり）。また、施設利用者の所在地により富山県内、富山県外で分類し、それぞれの利用件数についても併せて集計した。

ii. COVID-19拡大防止期間の施設利用状況

施設利用件数の月次推移について、COVID-19拡大防止対策（緊急事態宣言、富山県独自の警戒レベルステージ1、富山アラート、ステージ2、ステージ3）期間での利用件数の推移を観察した。なお、COVID-19拡大防止対策期間については富山県ホームページ（<https://www.pref.toyama.jp/120507/kurashi/kenkou/kenkou/covid-19/kj00022038.html>）を参照した。

また、施設別の傾向を調べるため、総利用件数および製剤機器利用件数、試験機利用件数に分類し、COVID-19拡大防止対策期間の利用件数の推移について調査した。併せて施設利用の自粛依頼の対象は警戒レベルにより異なることから、富山県内、富山県外に分け解析を行った。

iii. 施設利用者状況

施設利用者の事業内容により、①製薬（医薬品／医薬部外品）、②原薬／中間体、③健康食品、④大学／研究機関（大学においては研究室ごとに

集計）、⑤材料（化学製品／半導体）、⑥包装、⑦その他に分類し集計した。

(3) 使用ソフト

Microsoft Excel 2019を使用し検討を行った。

2. 結果

(1) 年度ごとの利用件数

年度ごとの施設別の利用件数をTable 2に示す。富山県内機関の総利用件数および試験機器利用件数、開放試験室等利用件数の増加傾向が見られたが、県外機関からの利用はいずれの施設も減少傾向であった。

(2) COVID-19拡大防止期間の施設利用状況

施設利用件数の月次推移をFig.1に示す。総利用件数は全国に緊急事態宣言が発出された2020年4月から5月にかけて落ち込み、緊急事態宣言が解除されると増加することが観察され、また、その後も警戒レベルが引き上がるごとに利用件数が減少し、引き下げとともに利用件数が増加する傾向が見られた。製剤機器利用件数も総利用件数と同様の傾向が見られた。一方で試験機器利用件数については概ね警戒レベルとの相関がみられるが、緊急事態宣言期間中の2020年4月から5月やステージ3期間中の2021年8月から9月などでは利用件数の減少が観察されなかった。

次に、警戒レベルにより利用自粛の依頼の対象が異なるため、富山県内と富山県外に分け製剤機器および試験機器の月次推移について検討を行った（Fig 2, 3）ところ、製剤機器の利用件数は警戒レベルとの相関が富山県内、県外問わず傾向が見られた。

Table 1 薬事総合研究開発センター開放機器の分類

| | | | |
|----------|--|---|---------------------|
| 製剤 機器 | 口腔内崩壊錠試験器 | 試験 機器 | 原子吸光光度計 |
| | 多機能型粉体物性測定器 | | ICP質量分析計 |
| | 錠剤硬度計 | | 分光蛍光光度計 |
| | 味認識装置 | | 屈折計 |
| | レーザー回折式粒子径分布測定装置 | | 電位差滴定装置 |
| | 真空凍結乾燥機 | | カールフィッシャー水分計（容量滴定法） |
| | 超微粉碎機 | | カールフィッシャー水分計（電量滴定法） |
| | 卓上型粉碎機 | | 色差計 |
| | 振動ふるい機 | | 溶出試験器 |
| | 混合機（V型大型） | | キャピラリー電気泳動装置 |
| | 容器着脱式回転混合機 | | 融点測定装置 |
| | 押出造粒機（バスケット型） | | インビボイメージング装置 |
| | 押出造粒機（スクリュウ型） | | 共焦点レーザー顕微鏡 |
| | 攪拌造粒機 | | フローサイトメーター |
| | 整粒機 | | セルソーター |
| | 球形造粒機 | | ボックス型蛍光顕微鏡 |
| | 錠剤機（単発式） | | 凍結切片作製装置 |
| | 錠剤機（ロータリー） | | リアルタイムPCR装置 |
| | 流動層造粒コーティング装置 | | 分子間相互作用解析装置 |
| | 複合型流動層造粒コーティング装置 | | ケミルミイメージングシステム |
| | 錠剤フィルムコーティング装置 | | 大型オートクレーブ |
| | 練合機 | | オートクレーブ |
| | 乾式造粒機 | | 安全キャビネット |
| | 半自動PTP包装機 | | 微量高速冷却遠心機 |
| | 造粒乾燥連続装置 | | 超遠心機 |
| | 貼付剤試作機 | | マイクロ天秤 |
| | 圧縮特性評価装置 | | セミマイクロ天秤 |
| | 卓上走査型電子顕微鏡 | | 倒立型ルーチン顕微鏡 |
| | 真空乳化分散装置 | | セミドライプロットング装置 |
| | 比表面積測定装置 | | シーソーシェーカー |
| 試験 機器 | FID付きガスクロマトグラフ | 超高压液体クロマトグラフ | |
| | ECD及びFID付きガスクロマトグラフ 並びにガスクロマトグラフ質量分析計 | 蛍光検出器、紫外可視吸光光度検出器、示差屈折率 検出器、質量分析計、蒸発光散乱検出器及びフォト ダイオードアレイ検出器付き超高速液体クロマトグ ラフ | |
| | ヘッドスペースサンブラ、オートサンブラ 及びFID付きガスクロマトグラフ | 液体クロマトグラフ飛行時間型質量分析計 | |
| | 液体クロマトグラフ | 液体クロマトグラフタンデム四重極型質量分析計 | |
| | 恒温恒湿器 | 校正用光学フィルター | |
| | 赤外分光光度計 | 日本薬局方標準温度計 | |
| | 顕微赤外分光光度計 | パーティクルカウンター | |
| | 電気炉 | CO ₂ インキュベーター | |
| | 旋光計 | 開放試 | |
| | 分光光度計 | 験室等 | |
| | 開放試験室 | | |
| | マウス飼育ケージ | | |

Table 2 施設別利用件数

| 年度 | 総利用件数 | | | 製剤機器 | | | 試験機器 | | | 開放試験室等 | | |
|------|-------|-----|------|------|-----|------|------|----|------|--------|-----|------|
| | 県内 | 県外 | 計 | 県内 | 県外 | 計 | 県内 | 県外 | 計 | 県内 | 県外 | 計 |
| 2019 | 1156 | 309 | 1465 | 513 | 244 | 757 | 346 | 33 | 379 | 297 | 32 | 329 |
| 2020 | 1335 | 267 | 1602 | 460 | 196 | 656 | 504 | 19 | 523 | 371 | 52 | 423 |
| 2021 | 1462 | 136 | 1598 | 396 | 115 | 511 | 611 | 0 | 611 | 455 | 21 | 476 |
| 計 | 3953 | 712 | 4665 | 1369 | 555 | 1924 | 1461 | 52 | 1513 | 1123 | 105 | 1228 |

(単位：件)

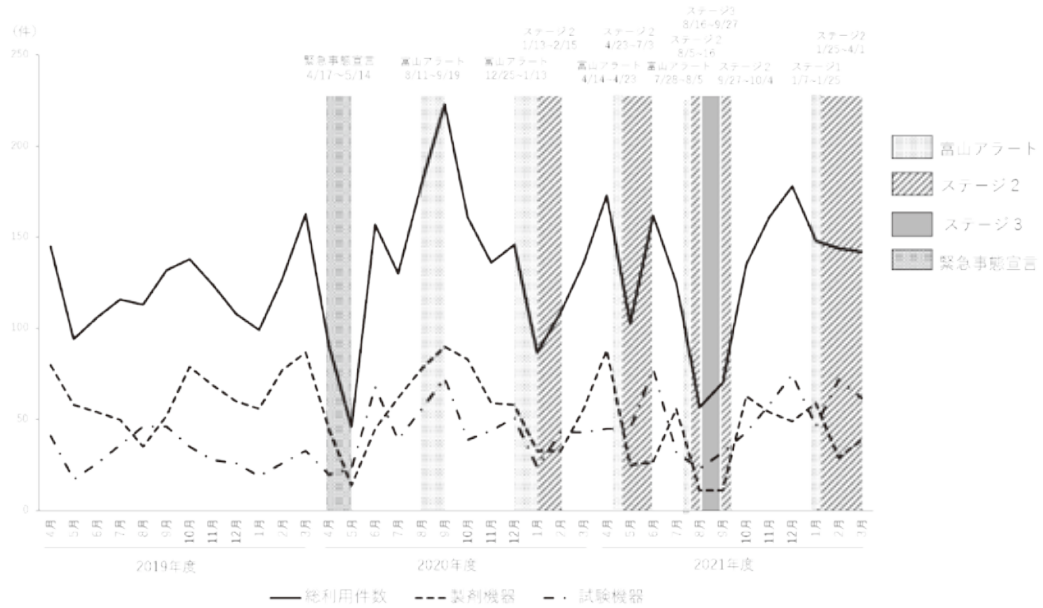


Fig.1 施設利用件数月次推移

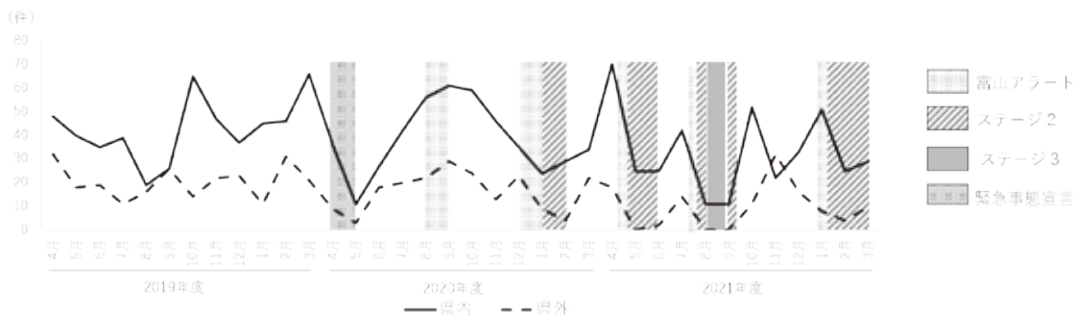


Fig.2 製剤機器利用件数月次推移

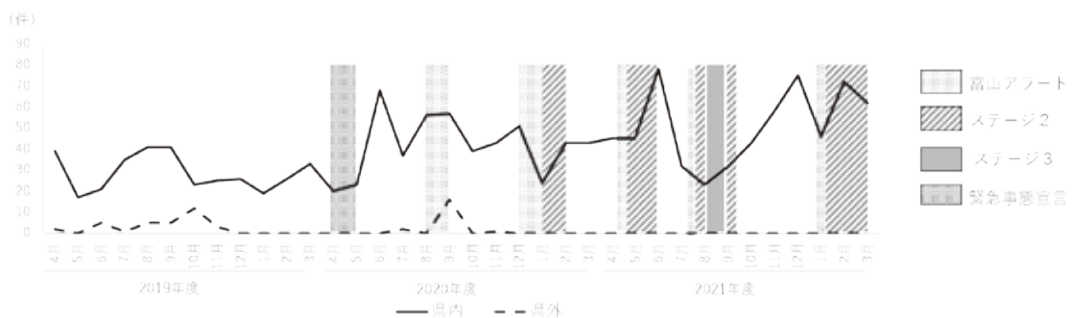


Fig.3 試験機器利用件数月次推移

(3) 施設利用者状況

年度ごとの施設利用者の内訳をTable 3に示す。薬事総合研究開発センターの主な利用者は製薬が多く、次いで大学／研究機関、原薬／中間体の順であった。また、大学／研究機関の利用者は増加傾向であった。

次に、施設利用者ごとの利用件数について検討を行った結果をTable 4～6に示す。総利用件数及び試験機器利用件数では、製薬および大学／研究機関の利用件数が増加傾向であったが、製剤機器利用件数は製薬の利用件数が減少傾向であった。

Table 3 施設利用者内訳

| 年度 | 製薬 | | 原薬／中間体 | | 健康食品 | | 大学／研究機関 | | 材料 | | 包装 | | その他 | |
|------|----|----|--------|----|------|----|---------|----|----|----|----|----|-----|----|
| | 県内 | 県外 | 県内 | 県外 | 県内 | 県外 | 県内 | 県外 | 県内 | 県外 | 県内 | 県外 | 県内 | 県外 |
| 2019 | 43 | 8 | 3 | 1 | 1 | 1 | 4 | 0 | 3 | 1 | 4 | 0 | 2 | 2 |
| 2020 | 45 | 7 | 6 | 1 | 1 | 1 | 7 | 0 | 4 | 1 | 3 | 0 | 2 | 3 |
| 2021 | 43 | 7 | 6 | 0 | 1 | 1 | 11 | 0 | 4 | 1 | 0 | 0 | 4 | 1 |

単位：機関

Table 4 施設利用者別総利用件数

| 年度 | 原薬／ | | | 大学／ | | 材料 | 包装 | その他 |
|------|------|-----|------|------|----|----|----|-----|
| | 製薬 | 中間体 | 健康食品 | 研究機関 | 材料 | | | |
| 2019 | 1030 | 109 | 31 | 121 | 36 | 17 | 64 | |
| 2020 | 1159 | 71 | 147 | 159 | 40 | 11 | 15 | |
| 2021 | 1229 | 36 | 42 | 237 | 39 | 0 | 15 | |

単位：件

Table 5 施設利用者別製剤機器利用件数

| 年度 | 原薬／ | | | 大学／ | | 材料 | 包装 | その他 |
|------|-----|-----|------|------|----|----|----|-----|
| | 製薬 | 中間体 | 健康食品 | 研究機関 | 材料 | | | |
| 2019 | 429 | 100 | 28 | 107 | 32 | 0 | 12 | |
| 2020 | 406 | 29 | 108 | 96 | 13 | 0 | 4 | |
| 2021 | 330 | 27 | 40 | 109 | 5 | 0 | 0 | |

単位：件

Table 6 施設利用者別試験機器利用件数

| 年度 | 原薬／ | | | 大学／ | | 材料 | 包装 | その他 |
|------|-----|-----|------|------|----|----|----|-----|
| | 製薬 | 中間体 | 健康食品 | 研究機関 | 材料 | | | |
| 2019 | 334 | 4 | 0 | 9 | 2 | 5 | 20 | |
| 2020 | 441 | 25 | 0 | 34 | 14 | 3 | 6 | |
| 2021 | 515 | 3 | 0 | 68 | 17 | 0 | 8 | |

単位：件

3. 考察

今回、薬事総合研究開発センターの施設利用状況におけるCOVID-19拡大の影響を明らかにするため、COVID-19拡大防止対策期間内の施設利用件数の推移を観察した。その結果、富山県独自の警戒レベルの

上下により大きく影響を受けることが分かった。これは、警戒レベルの引き上げにより利用自粛を依頼する対象機関が増えるためと推測されるが、製剤機器についてはステージ2（県内機関利用可能）の期間においても、富山県内機関の利用件数が減少する傾向がみら

れた。これはCOVID-19患者の増加による心理的な影響と考える。一方、試験機器は県外の利用が少ないことなどから警戒レベルの上下の影響が少なかったと推測される。

年度ごとの施設利用件数の比較において、製薬企業における製剤機器は減少傾向が見られた。これはCOVID-19拡大により警戒レベルが引き上げられた期間の長さ起因するものと考えられるが、近年の富山県医薬品産業界は薬価の引き下げ等により厳しい状況にあり、製品開発に充てる人員や予算が確保できていない可能性も否定できない。今後の製剤機器の利用状況を注視する必要があると考える。一方で試験機器は年度ごとに増加傾向であり、特にICP質量分析計、カールフィッシャー水分計（容量滴定法）、原子吸光度計などの利用件数が増加していた（データ省略）。これらは2021年6月7日に告示された第十八改正日本薬局方への対応のために利用が増加していると考えられる。また、液体クロマトグラフタンデムマス四重極型質量分析計、凍結切片作成装置、フローサイトメーター等の利用件数も増加傾向であった（データ省略）ことから、富山県内の企業や大学／研究機関が行う研究の一助になっているものとする。

4. まとめ

薬事総合研究開発センターにおける2019年4月1日から2022年3月31日までの施設利用データについて解析を行ったところ、COVID-19拡大防止対策の影響はあったものの、総利用件数および試験機器利用件数は増加傾向であったが、製剤機器利用件数は減少傾向が見られた。また、施設利用者は製薬企業が多く、大学／研究機関の利用が増加傾向であった。

今後も利用状況の解析を継続し、富山県内製薬企業の要望とともに医薬品市場の動向を踏まえながら、機器導入等の検討を行い、医薬品関連産業の支援をさらに充実させていきたいと考える。

B. 薬用植物指導センター

1. 栽培技術指導

| | |
|-------------|-----|
| 栽培者に対する研修会 | 6件 |
| 栽培者に対する現地指導 | 45件 |

2. 種苗の供給状況

| 品名 | 種苗別 | 供給量 | 価格 |
|----------------|-----|---------|----------|
| シャクヤク（薬用） | 苗 | 2,205 株 | 40円/株 |
| シャクヤク（ブランド） | 苗 | 500 株 | 60円/株 |
| シャクヤク（兼用） | 苗 | 609 株 | 350円/株 |
| シャクヤク（その他） | 苗 | 81 株 | 650円/株 |
| シャクヤクポット苗 | 苗 | 287 株 | 500円/株 |
| シャクヤクポット苗（その他） | 苗 | 233 株 | 700円/株 |
| トウキ | 種子 | 2.5 ㍓ | 4,500円/㍓ |
| トウキ | 苗 | 7,670 本 | 7円/本 |
| ホソバオケラ | 株 | 228 kg | 400円/kg |
| オウレン | 苗 | 30 株 | 6円/本 |
| オウレン | 種子 | 0.1 ㍓ | 500円/㍓ |
| キハダ | 苗 | 60 株 | 150円/株 |
| ハトムギ | 種子 | 0.1 ㍓ | 400円/㍓ |
| ミシマサイコ | 種子 | 0.1 ㍓ | 5,000円/㍓ |
| アマチャ | 苗 | 17 本 | 150円/本 |

3. 薬草教室

| 開催日 | テーマ | 参加人員 | 場所 |
|-------|-----------------|------|----------------|
| 10/3 | 野外で薬草を観察する会 | 20名 | 富山市「立山山麓自然遊歩道」 |
| 11/12 | 客員研究員による薬用植物講演会 | 25名 | 富山県民会館 |

4. 講習会等

| 月日 | 依頼先等 | 場所 | 演題 | 派遣職員名 |
|---------------|------------------------|------------|----------------------|-------|
| 5月から 配信 | 富山大学薬学部 和漢薬コース | オンデマンド配信 | 薬用植物指導センターの 取組み | 田村隆幸 |
| 6/5, 10/23 | 日本薬剤師研修センター | 薬用植物指導センター | 漢方薬・生薬研修会 薬用植物園実習 | 田村隆幸 |
| 6/22 | 2021PMDA-ATC 漢方セミナー | WEB配信 | 薬用植物指導センターの 取組み | 渡会三千代 |
| 8/11 | 農林水産部農産食品課 | 薬用植物指導センター | 令和3年度薬用作物生産 拡大研修会 | 田村隆幸 |
| 10/5 | 農林水産部農産食品課 | 南砺市栽培農家の農地 | シャクヤク（薬用）収穫 調製研修会 | 田村隆幸 |

| | | | | |
|----------|------------|------------|--------------|---------------|
| 11/9 | 商工企画課 | 県立滑川高校 | きらめきエンジニア授業 | 渡会三千代 |
| 12/2 | JAアルプス | JAアルプス立山支所 | シャクヤクについて | 渡会三千代 |
| 1/11 | 農林水産部農産食品課 | 薬用植物指導センター | シャクヤク調製作業検討会 | 田村隆幸 |
| 2/10, 15 | 生産農家 | 薬用植物指導センター | トウキ湯もみ研修会 | 渡会三千代 田村隆幸 |

5. 生薬調製機械の利用

| | |
|-----|------|
| 件数 | 3件 |
| 時間数 | 18時間 |

主な生薬調製機械：生薬原料洗浄機、減圧乾燥機、平型乾燥機

6. 生薬標本, 鉢植等の貸出

なし

7. 見学者数

単位：人

| | 4月 | 5月 | 6月 | 7月 | 8月 | 9月 | 10月 | 11月 | 12月 | 1月 | 2月 | 3月 | 合計 |
|-------|----------|------------|----------|-----------|-----------|----------|----------|----------|----------|-----------|----------|----------|-------------|
| 一般見学者 | 265 | 3056 | 151 | 108 | 53 | 72 | 118 | 110 | 22 | 13 | 10 | 61 | 4039 |
| 団体見学者 | 9 (1) | 128 (3) | 0 (0) | 24 (1) | 53 (2) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 21 (1) | 3 (3) | 0 (0) | 238 (11) |
| 合計 | | | | | | | | | | | | | 4277 |

()：団体数

8. 相 談

| 相 談 項 目 | 件 数 | 備 考 |
|--------------------------|-----|--------------|
| 種子, 苗の供給, 注文 | 112 | 希望者数：97名 |
| 育苗, 追肥, 病虫害対策, 肥培管理 (各論) | 107 | 栽培農家への指導 |
| 薬用植物の栽培方法 (総論) | 67 | シャクヤク, トウキなど |
| 薬用植物, 民間薬の薬効, 利用法, 副作用 | 23 | 見学者らの質問 |
| 薬用植物の調製加工, 掘り取り, 出荷法 | 15 | 栽培農家の出荷 |
| 転作・休耕地・耕作放棄田の対策としての薬用植物 | 5 | |
| 植物工場・水耕に関すること | 0 | |
| その他(機械化, 鳥獣被害, 販売価格など) | 7 | |
| 団体見学者の指導 | 9 | |
| 合 計 | 345 | |

VIII 試 験

1. 一般依頼試験

| | |
|-------|-----|
| 検体品目数 | 3品目 |
| 試験項目数 | 3項目 |

試験項目内訳

| 試験項目 | 項目数 |
|------|-----|
| 確認試験 | 1 |
| 定量試験 | 2 |
| 計 | 3 |

2. 行政依頼試験

| | |
|-------|------|
| 検体品目数 | 25品目 |
| 試験項目数 | 25項目 |

内訳

| 検体品目 | 検体数 |
|--------|-----|
| 医療用医薬品 | 23 |
| 一般用医薬品 | 2 |
| 計 | 25 |

試験項目

| 試験項目 | 項目数 |
|------|-----|
| 定量試験 | 2 |
| 溶出試験 | 23 |
| 計 | 25 |

3. 後発医薬品品質情報提供等推進事業

医療用固形剤の溶出試験：富山県実施分9品目（抗うつ剤）の4液性による溶出曲線の作成

4. 登録試験検査機関における外部精度管理試験

対象品目：クロラムフェニコール：定量法（紫外可視吸光度測定法）

同 上 : 確認試験（旋光度測定法）

同 上 : 確認試験（融点測定法）

IX 審 査

| 地方承認品目 | 審査件数 |
|--------|---------|
| 計 | 37 (78) |

括弧内は再審査を含む件数

X そ の 他

1. 客員研究員招へい事業

山口県農林総合技術センター

専門研究員 安永 真 先生

令和3年11月12日

講演（演題：「山口県における薬用作物栽培の取り組みについて」）及び
薬用植物指導センター職員に対する薬用植物の栽培に関する技術指導・助言

2. 外部評価委員会の開催

開催日：令和3年10月11日

内 容：外部評価委員（5名委嘱）により4研究課題を評価

参 考 資 料

1. 条例・規則

(1) 富山県薬事総合研究開発センター条例（昭和60年 富山県条例第39号，最近改正 令和3年条例第33号）
（趣旨）

第1条 この条例は、富山県薬事総合研究開発センターの設置及び管理に関し必要な事項を定めるものとする。（平30条例38・一部改正）

（設置等）

第2条 薬事に関する研究開発，試験，分析，技術指導その他これらに附帯する業務を行うことにより，医薬品等の品質，有効性及び安全性の確保を図り，もつて県内の薬業の振興と県民の保健衛生の維持向上に資するため，富山県薬事総合研究開発センター（以下「薬事総合研究開発センター」という。）を設置する。

2 薬事総合研究開発センターは，次の表の左欄に掲げる施設をもつて構成し，これらの施設の位置は，それぞれ同表の右欄に掲げるとおりとする。

| | |
|---------------------------|---------|
| 富山県薬事総合研究開発センター創薬研究開発センター | 射水市 |
| 富山県薬事総合研究開発センター製剤開発支援センター | |
| 富山県薬事総合研究開発センター薬用植物指導センター | 中新川郡上市町 |

（平30条例38・一部改正）

（利用又は依頼の承認）

第3条 薬事総合研究開発センターの施設を利用しようとする者又は薬事総合研究開発センターに試験，分析，検査，鑑定その他これらに類する行為（以下「試験等」という。）を依頼しようとする者は，あらかじめ，知事の承認を受けなければならない。

2 前項の承認には，薬事総合研究開発センターの管理上必要な条件を付することができる。

（平30条例38・旧第4条繰上・一部改正）

（使用料等）

第4条 前条第1項の承認を受けた者（以下「利用者」という。）は，別表に定める金額の範囲内において，施設又は試験等の所要経費を勘案して規則で定める額の使用料又は手数料を納めなければならない。

2 前項の規定にかかわらず，県内に住所又は事務所若しくは事業所を有する者以外の者に係る使用料又は手数料の額は，同項に定める額に100分の150を乗じて得た額（その額に10円未満の端数があるときは，これを切り捨てた額）とする。

（平30条例38・旧第5条繰上・一部改正）

（使用料等の徴収方法）

第5条 使用料及び手数料は，知事の発行する納入通知書により徴収する。ただし，これにより難しい場合においては，口頭又は掲示の方法により現金で徴収する。

（令3条例33・全改）

（使用料等の減免）

第6条 知事は，特別の理由があると認めるときは，使用料又は手数料を減免することができる。

（平30条例38・旧第7条繰上）

（使用料等の還付）

第7条 既に徴収した使用料又は手数料は，還付しない。ただし，知事は，災害その他特別の理由により利用者が薬事総合研究開発センターの施設を利用できなかつたとき，又は依頼された試験等ができなかつたときは，使用料又は手数料の全部又は一部を還付することができる。

（平30条例38・旧第8条繰上・一部改正）

（承認の取消し等）

第8条 知事は，次の各号のいずれかに該当する場合は，第3条第1項の承認を取り消し，又はその利用を制限することができる。

- (1) 利用者がこの条例又はこの条例に基づく規則の規定に違反したとき。
- (2) 利用者が第3条第2項の規定による承認の条件に違反したとき。
- (3) 利用者が正当な手続によらないで利用の目的，内容等を変更したとき。

(4) その他知事が薬事総合研究開発センターの管理上特に必要があると認めるとき。

(平30条例38・旧第9条繰上・一部改正)

(規則への委任)

第9条 この条例の施行に関し必要な事項は、規則で定める。

(平30条例38・旧第10条繰上)

別表(第4条関係)

1 使用料

| 種別 | 単位 | 金額 | 備考 |
|------------------------------|-----------|---------------------|---|
| 製剤機械 | 1台につき1時間 | 200円以上 4,500円以下 | 1 利用時間が単位に満たない場合又は単位未満の端数がある場合は、当該単位まで切り上げる。 2 製剤機械、生薬調製機械及び試験機器の利用に係る消耗品費及び原材料費は、実費を徴収する。 |
| 生薬調製機械 | 1台につき1時間 | 300円以上 600円以下 | |
| 試験機器(試験等の性質上1日単位で使用する機器を除く。) | 1台につき1時間 | 100円以上 17,200円以下 | |
| 試験機器(試験等の性質上1日単位で使用する機器に限る。) | 1台につき1日 | 3,100円以下 | |
| 開放試験室 | 1時間 | 200円以下 | |
| 動物実験室 | 1ケージにつき1日 | 500円以下 | |

2 手数料

| 種別 | 単位 | 金額 | 備考 |
|-------------------------------------|----------------|------------------------|---|
| 日本薬局方医薬品又は日本薬局方外医薬品の適否試験 | 1検体 | 6,900円以上 19,600円以下 | |
| 日本薬局方の一般試験法又はこれに準ずる試験(細胞を用いる試験を除く。) | 1検体につき1項目 | 2,700円以上 5,200円以下 | |
| 定性又は定量試験(細胞を用いる試験を除く。) | 1検体につき1成分 | 2,700円以上 5,200円以下 | |
| 製剤中の共存成分の影響試験 | 1検体につき1項目 | 8,200円以下 | |
| 細胞を用いる試験 | 1検体又は10試料 | 65,500円以上 67,200円以下 | 試料の数量が単位に満たない場合又は単位未満の端数がある場合は、当該単位まで切り上げる。 |
| その他の試験(細胞を用いる試験を除く。) | 1検体又は1検体につき1検査 | 900円以上 11,100円以下 | |
| 機器操作技術指導 | 1時間 | 4,200円以下 | |
| 製品の規格及び試験方法の作成 | 1件 | 8,700円以下 | |
| 試験成績書の謄本の交付 | 1通 | 900円以下 | |
| 文献複写 | 1枚 | 100円以下 | |

(2) 富山県薬事総合研究開発センター条例施行規則（昭和60年 富山県規則第47号，最近改正 令和3年規則第20号）

（趣旨）

第1条 この規則は，富山県薬事総合研究開発センター条例（昭和60年富山県条例第39号，以下「条例」という。）の施行に関し必要な事項を定めるものとする。

（平30規則13・一部改正）

（利用の承認申請等）

第2条 条例第3条第1項の規定により，富山県薬事総合研究開発センター（以下「薬事総合研究開発センター」という。）の施設の利用の承認を受けようとする者は施設利用申請書（様式第1号）を，薬事総合研究開発センターに試験，分析，検査，鑑定その他これらに類する行為（以下「試験等」という。）を依頼しようとする者は試験等依頼書（様式第2号）を知事に提出しなければならない。

（平30規則13・一部改正）

（利用の承認等に付する条件）

第3条 条例第3条第2項の規定により利用の承認に付する条件は，次の各号に掲げる事項とする。

- (1) 利用の目的以外に利用しないこと。
- (2) 施設の現状を変更しないこと。
- (3) 利用する権利を他人に譲渡しないこと。
- (4) その他薬事総合研究開発センター所長（以下「所長」という。）が指示した事項を守ること。

2 条例第3条第2項の規定により依頼の承認に付する条件は，次の各号に掲げる事項とする。

- (1) 検体は，その成分の組成に変化が生じないようにすること。
- (2) 検体は，試験等を行つた後においても返還しないこと。ただし，所長が特別の理由があると認めるときは，この限りでない。

（平30規則13・一部改正）

（使用料等の額）

第4条 条例第4条第1項の規定による使用料及び手数料の額は，別表のとおりとする。ただし，同表に定める金額のうち範囲を定めたものについては，試験等の所要経費を基準として別に知事が定める。

（平30規則13・一部改正）

（試験等の結果の通知）

第5条 所長は，試験等を完了したときは，その結果を成績通知書により依頼者に通知するものとする。

（平30規則13・一部改正，令3規則20・旧第6条繰上）

（休所日及び利用時間）

第6条 薬事総合研究開発センターの休所日は，次に定めるとおりとする。ただし，知事は，特に必要があると認めるときは，これを変更し，又は臨時に休所日を定めることができる。

- (1) 日曜日及び土曜日
- (2) 国民の祝日に関する法律（昭和23年法律第178号）に規定する休日
- (3) 1月2日及び3日
- (4) 12月29日から同月31日までの日

2 薬事総合研究開発センターの利用時間は，午前9時から午後4時までとする。ただし，知事は，特に必要があると認めるときは，これを変更することができる。

（平元規則31・平4規則58・平30規則13・一部改正，令3規則20・旧7条繰上）

別表（第4条関係）

1 使用料

(1) 製剤機械

| 種別 | 単位 | 金額 |
|-----------|----------|--------|
| 超微粉碎機 | 1台につき1時間 | 230円 |
| 卓上型粉碎機 | | 4,120円 |
| 振動ふるい機 | | 360円 |
| 混合機（V型大型） | | 230円 |

| | | |
|------------------|----------|--------|
| 容器着脱式回転混合機 | 1台につき1時間 | 660円 |
| 押出造粒機（バスケット型） | | 370円 |
| 押出造粒機（スクリー型） | | 870円 |
| かくはん 攪拌造粒機 | | 970円 |
| 整粒機 | | 520円 |
| 球型造粒機 | | 360円 |
| 錠剤機（単発式） | | 230円 |
| 錠剤機（ロータリー式） | | 3,170円 |
| 流動層造粒コーティング装置 | | 820円 |
| 複合型流動層造粒コーティング装置 | | 4,420円 |
| 錠剤フィルムコーティング装置 | | 2,700円 |
| 練合機 | | 230円 |
| 乾式造粒機 | | 1,860円 |
| 半自動PTP包装機 | | 3,110円 |
| 造粒乾燥連続装置 | | 4,330円 |
| 貼付剤試作機 | | 2,670円 |
| 圧縮特性評価装置 | | 2,000円 |
| 卓上走査型電子顕微鏡 | | 1,400円 |
| 真空乳化分散装置 | | 1,080円 |
| 比表面積測定装置 | 600円 | |

(2) 生薬調製機械

| 種別 | 単位 | 金額 |
|---------|----------|------|
| 生薬原料洗浄機 | 1台につき1時間 | 570円 |
| 減圧乾燥機 | | 480円 |
| 平型乾燥機 | | 380円 |

(3) 試験機器

| 種別 | 単位 | 金額 |
|--------------------------------------|----------|--------|
| 屈折計 | 1台につき1時間 | 230円 |
| 分光蛍光光度計 | | 230円 |
| FID付きガスクロマトグラフ | | 230円 |
| ECD及びFID付きガスクロマトグラフ並びにガスクロマトグラフ質量分析計 | | 1,060円 |
| ヘッドスペースサンプラ，オートサンプラ及びFID付きガスクロマトグラフ | | 500円 |
| カールフィッシャー水分計（容量滴定法） | | 880円 |
| カールフィッシャー水分計（電量滴定法） | | 670円 |
| 電位差滴定装置 | | 970円 |
| 電気炉 | | 360円 |
| 液体クロマトグラフ | | 1,130円 |
| 原子吸光光度計 | | 1,050円 |

| | | |
|---|----------|---------|
| ICP質量分析計 | | 4,990円 |
| 分取用液体クロマトグラフ | | 360円 |
| 真空凍結乾燥機 | | 2,130円 |
| 色差計 | | 470円 |
| 分光光度計 | | 470円 |
| 赤外分光光度計 | | 470円 |
| 顕微赤外分光光度計 | | 2,210円 |
| 旋光計 | | 1,260円 |
| フォトダイオードアレイ検出器付き超高速液体クロマトグラフ | | 640円 |
| 蛍光検出器, 紫外可視吸光光度検出器, 示差屈折率検出器, 質量分析計, 蒸発光散乱検出器及びフォトダイオードアレイ検出器付き超高速液体クロマトグラフ | | 3,410円 |
| 液体クロマトグラフ飛行時間型質量分析計 | | 17,180円 |
| 液体クロマトグラフタンデム四重極型質量分析計 | | 6,590円 |
| 溶出試験器 | | 820円 |
| キャピラリー電気泳動装置 | | 1,670円 |
| 融点測定装置 | | 830円 |
| 口腔内崩壊錠試験器 | | 600円 |
| 多機能型粉体物性測定器 | | 1,250円 |
| 錠剤硬度計 | 1台につき1時間 | 210円 |
| インビボイメージング装置 | | 3,080円 |
| 味認識装置 | | 2,380円 |
| 共焦点レーザー顕微鏡 | | 2,180円 |
| フローサイトメーター | | 1,750円 |
| セルソーター | | 6,230円 |
| レーザー回折式粒子径分布測定装置 | | 1,050円 |
| ボックス型蛍光顕微鏡 | | 800円 |
| 凍結切片作製装置 | | 420円 |
| リアルタイムPCR装置 | | 360円 |
| 分子間相互作用解析装置 | | 5,100円 |
| ケミルミイメージングシステム | | 900円 |
| 大型オートクレーブ | | 550円 |
| オートクレーブ | | 150円 |
| 安全キャビネット | | 260円 |
| 微量高速冷却遠心機 | | 220円 |
| 超遠心機 | | 3,690円 |
| マイクロ天秤 | | 220円 |
| セミマイクロ天秤 | | 150円 |
| 倒立型ルーチン顕微鏡 | | 150円 |
| セミドライプロッティング装置 | | 130円 |

| | | |
|--------------------------|----------|--------|
| シーソーシェーカー | 1台につき1時間 | 120円 |
| 恒温恒湿器 | 1台につき1日 | 120円 |
| パーティクルカウンター | | 2,410円 |
| 校正用光学フィルター | | 780円 |
| 日本薬局方標準温度計 | | 690円 |
| CO ₂ インキュベーター | | 3,060円 |

(4) 開放試験室

| 種別 | 単位 | 金額 |
|-------|-----|------|
| 開放試験室 | 1時間 | 200円 |

(5) 動物実験室

| 種別 | 単位 | 金額 |
|----------|-----------|------|
| マウス飼育ケージ | 1ケージにつき1日 | 430円 |

2 手数料

(1) 日本薬局方医薬品又は日本薬局方外医薬品の適否試験

| 種別 | 単位 | 金額 |
|-----------------------------------|-----|---------|
| 定量試験を含む日本薬局方又は日本薬局方外医薬品の適否試験 | 1検体 | 19,590円 |
| 定量試験を含まない日本薬局方又は日本薬局方外医薬品の適否試験 | | 12,960円 |
| 定量試験を含まない生薬の日本薬局方又は日本薬局方外医薬品の適否試験 | | 6,930円 |

(2) 日本薬局方の一般試験法又はこれに準ずる試験（細胞を用いる試験を除く.）

| 種別 | 単位 | 金額 |
|----------------------------------|-----------|--------|
| 特殊機械器具を使用する日本薬局方の一般試験法又はこれに準ずる試験 | 1検体につき1項目 | 5,110円 |
| その他の日本薬局方の一般試験法又はこれに準ずる試験 | | 2,700円 |

備考

特殊機械器具とは、液体クロマトグラフ、ガスクロマトグラフ、分光光度計、赤外分光光度計、顕微赤外分光光度計、分光蛍光光度計、原子吸光光度計、ICP質量分析計、色差計、電位差滴定装置、カールフィッシャー水分計、溶出試験器、旋光計、キャピラリー電気泳動装置及び融点測定装置をいう。

(3) 定性又は定量試験（細胞を用いる試験を除く.）

| 種別 | 単位 | 金額 |
|---------------------|-----------|--------|
| 特殊機械器具を使用する定性又は定量試験 | 1検体につき1成分 | 5,110円 |
| その他の定性又は定量試験 | | 2,700円 |

備考

- 特殊機械器具とは、液体クロマトグラフ、ガスクロマトグラフ、分光光度計、赤外分光光度計、顕微赤外分光光度計、分光蛍光光度計、原子吸光光度計、ICP質量分析計、色差計、電位差滴定装置、カールフィッシャー水分計、溶出試験器、旋光計、キャピラリー電気泳動装置及び融点測定装置をいう。

- 2 液体クロマトグラフ又はガスクロマトグラフを使用する1試験で、多成分を同時に確認又は定量できる場合は、1成分とする。

(4) 製剤中の共存成分の影響試験

| 種別 | 単位 | 金額 |
|---------------|-----------|--------|
| 製剤中の共存成分の影響試験 | 1検体につき1項目 | 8,140円 |

備考

液体クロマトグラフ又はガスクロマトグラフを使用する1試験で、多成分を同時に確認又は定量できる場合は、1成分とする。

(5) 細胞を用いる試験

| 種別 | 単位 | 金額 |
|----------|------|---------|
| 細胞毒性試験 | 1検体 | 65,570円 |
| 細胞機能解析試験 | 10試料 | 67,170円 |

(6) その他の試験（細胞を用いる試験を除く。）

| 種別 | 単位 | 金額 |
|-------------|-----------|---------------------|
| 生薬の鑑定 | 1検体 | 8,690円 |
| 容器又は包装材料の試験 | | 8,550円 |
| その他の試験 | 1検体につき1検査 | 980円以上 11,090円以下 |

(7) 機器操作技術指導

| 種別 | 単位 | 金額 |
|----------|-----|--------|
| 機器操作技術指導 | 1時間 | 4,140円 |

(8) 製品の規格及び試験方法の作成

| 種別 | 単位 | 金額 |
|----------------|----|--------|
| 製品の規格及び試験方法の作成 | 1件 | 8,690円 |

(9) 試験成績書の謄本の交付

| 種別 | 単位 | 金額 |
|-------------|----|------|
| 試験成績書の謄本の交付 | 1通 | 850円 |

(10) 文献複写

| 種別 | 単位 | 金額 |
|------|----|-----|
| 文献複写 | 1枚 | 30円 |

施設利用申請書

年 月 日

富山県知事 殿

住 所
 申請者
 氏 名
 (法人にあつては、その名称及び代表者の氏名)
 電話番号

富山県薬事総合研究開発センター条例第3条第1項の規定により、薬事総合研究開発センターの施設を利用したいので、次のとおり申請します。

| | | | | | | | |
|---|------|---|---|---|-----|---|----|
| 施設 の 名 称 (製剤機械、生薬調製機械若しくは試験機器の名称、開放試験室又は動物実験室) | | | | | | | |
| 利用 の 期 間 及 び 時 間 | 年 | 月 | 日 | 時 | 分から | 日 | 時間 |
| 利用 の 目 的 | | | | | | | |
| 県内の事務所 又は事業所 | 所在地 | | | | | | |
| | 名 称 | | | | | | |
| | 電話番号 | | | | | | |
| その他必要な事項 | | | | | | | |

備考 「県内の事務所又は事業所」欄は、県外の申請者が県内に事務所又は事業所を有する場合に記入すること。

様式第2号(第2条関係)

試験等依頼書

年 月 日

富山県知事 殿

申請者 住 所
氏 名
(法人にあつては、その名称及び代表者の氏名)
電話番号

富山県薬事総合研究開発センター条例第3条第1項の規定により、試験等を次のとおり依頼します。

| | | |
|--------------------------------|------|--|
| 検体の名称 (文献複写にあつては、文献名) | | |
| 検体数 (文献複写にあつては、記入を要しない。) | | |
| 依頼の内容 (文献複写にあつては、複写の箇所及び枚数) | | |
| 依頼の理由 | | |
| 県内の事務所又は事業所 | 所在地 | |
| | 名称 | |
| | 電話番号 | |
| その他必要な事項 | | |

備考 「県内の事務所又は事業所」欄は、県外の申請者が県内に事務所又は事業所を有する場合に記入すること。

編集後記

「令和3年度 富山県薬事総合研究開発センター年報（第49号）」をお届けいたします。

これまで、薬総研ホームページには、年報の一部（研究報告等）を掲載しておりましたが、今号からは年報の全文を掲載することといたしました。皆様には、こちらもご活用いただけますと幸いです。

さて、令和3年度も、昨年度に引き続き新型コロナウイルス感染症の影響を受けた1年でした。感染拡大の時期には、薬総研の機器・施設の利用を一時的に休止するなど、製薬企業等の皆様には大変ご不便をおかけいたしました。

ただ、このような状況のなかにあっても、多くの皆様に薬総研をご利用いただいたことは、薬総研が微力ながら皆様のお役に立つことができたのではないかと考えております。

今後とも、より一層皆様のお役に立てるよう、当センターの職員一同取り組んでまいりますので、引き続きご指導、ご協力くださいますようお願い申し上げます。

森田 明史

| | |
|------|--------|
| 委員長 | 森田 明史 |
| 副委員長 | 小笠原 勝 |
| 委員 | 長谷川 千佳 |
| | 狩野 佳永子 |
| | 渡邊 康春 |
| | 永井 秀昌 |
| | 米田 哲也 |
| | 田村 隆幸 |

富山県薬事総合研究開発センター年報

令和3年度
2022年9月29日

発行者 富山県薬事総合研究開発センター
所長 高津 聖志

〒939-0363 富山県射水市中太閤山17-1
TEL (0766) 56-6026
FAX (0766) 56-7285

<https://www.pref.toyama.jp/1285/kurashi/kenkou/iryuu/1285/index.html>

印刷 株式会社タニグチ印刷
〒933-0238 富山県射水市東明中町7-1
TEL (0766) 86-1376(代)
FAX (0766) 86-1578