

平成 24 年度富山県薬事研究所研究課題外部評価結果について

薬事研究所では、平成 16 年度から「薬事研究所研究評価実施要領」に基づき、重要な研究課題について、評価の客観性・透明性を確保するため、外部の専門家からなる外部評価委員会を開催しています。

平成 24 年度に、外部評価委員会に諮った研究課題の評価結果等は次のとおりです。

1 開催日時 平成 24 年 9 月 7 日（金）13:00～16:00

2 開催場所 富山県薬事研究所研修室

3 外部評価委員（○：委員長 五十音順）

委員名	役 職
牛島 豊彦	東亜薬品㈱執行役員 研究開発本部長兼分析代謝研究部長
○倉石 泰	富山大学医学薬学研究部 教授
合田 幸広	国立医薬品食品衛生研究所生薬部長
須田 貴司	金沢大学がん進展制御研究所 教授
松井 竹史	テイカ製薬㈱ 代表取締役社長

4 評価方法

薬事研究所研究評価実施要領に基づき、各委員には、評価区分ごとに定められた個別評価項目の評価結果を踏まえ、総合評価を 5 段階で評価していただき、その平均点から総合評価を決定しました。

<個別評価項目>

評価区分	評 価 項 目
事前評価	必要性、新規性・創造性、目標達成の可能性、研究内容（計画・方法）の妥当性、有用性（期待される効果）
評価基準	a：極めて高い（極めて適切である） b：高い（適切である） c：ある（概ね適切である） d：低い（改善の余地がある） e：極めて低い（全面的な見直しを要する）

<総合評価>

評価区分	評 価
事前評価	A：計画どおり実施可 B：一部修正して計画どおり実施 C：修正して実施 D：実施不可
評価基準	A：平均点が 4 点以上の場合 B：平均点が 3 点以上 4 点未満の場合 C：平均点が 2 点以上 3 点未満の場合 D：平均点が 2 点未満の場合

5 評価結果

今年度は、次の研究課題について外部評価を行いました。

詳細につきましては、各個票をご覧ください。

番号	評価区分	研究課題	総合評価
1	事前	富山シャクヤクのブランド化推進事業 - 動物実験による有用性評価と優良品種の選抜 -	A
2	事前	口腔内崩壊錠の製剤設計	A
3	事前	ワクチン用新規アジュバント開発のための基盤研究プロジェクト - B細胞のIgA産生を誘導あるいは増強する天然物の探索 -	A
4	事前	ワクチン用新規アジュバント開発のための基盤研究プロジェクト - 樹状細胞を活性化し、IgA産生を誘導・増強する物質の探索 -	A
5	事前	ワクチン用新規アジュバント開発のための基盤研究プロジェクト - 新規TLRリガンド及びインフラマソームを活性化する物質の探索 -	A
6	事前	がん細胞による免疫抑制を克服する天然薬物の探索 - LC/MSを用いたベツリンの体内動態解析のための基礎的研究 -	B

6 今後の対応

総合評価がBとなった番号6の研究課題について、細胞へのベツリンの取込み量については、検討した測定条件で定量します。また、体内動態解析については、動物での薬効評価と並行して測定条件を検討を進めます。

また、上記以外の研究課題に対していただいた意見を今後の研究に活かし、研究目的の達成に向けて努力していきたいと考えております。

平成24年度 研究課題外部評価報告書(事前)

研究課題	富山シャクヤクのブランド化推進事業 －動物実験による有用性評価と優良品種の選抜－					
研究期間	平成24～26年度					
研究概要	<p>薬用植物指導センターでは、シャクヤク、トウキ等21品目の薬用植物について本県の気候・風土に適した栽培法を確立している。現在、シャクヤクについては約230品種を栽培し、生育調査、局法試験等を行っている。当センターでは、シャクヤク中のペオニフロリン、アルビフロリンの含量が、品種間で大きく異なっていることを確認している。</p> <p>一方、シャクヤクについて種々の薬理試験が行われているが、品種間の薬理作用の差異について検討された事例はない。</p> <p>そこで、平成22年度から、62品種について鎮痛作用等について試験管内評価系を用いてスクリーニングを実施するとともに、ペオニフロリン等10成分の定量を行い、昨年度末に富山ブランド芍薬として栽培を奨励する候補品種を6品種に絞り込んだところ。</p> <p>今年度から3カ年計画で、上記6品種について、動物を用いた薬理試験及び他成分の定量等を行い、26年度末までに栽培性、収量等も考慮し、2、3品種を選定することになっている。そして、当該品種の県内での栽培普及を図り、将来的には、県内の製薬企業に医薬品原料として使用してもらうことを考えている。</p>					
評価項目	必要性	新規性・創造性	目標達成の	研究内容の	有用性	総合評価
評価結果	a3b1c1	a2b2c1	a1b2c2	a1b4	a2b2c1	A(4.2)
委員コメント	<ul style="list-style-type: none"> ・これまでのin vitroの実験で選ばれたシャクヤク品種のエキスについて、in vivo実験などでさらに選定を進める点はプロジェクトの進め方として大変良いと思う。 ・とりあえず売ればよいということではなく、本当によいものを作りたいという熱意が感じられる。 ・優良品種選抜の条件として、「指標成分ペオニフロリン含量の栽培時期による変動の小さいこと」を入れて頂きたいと思います。 ・大半を中国からの輸入に依存していることから、原料生薬の安定供給の点からも重要なテーマだと思えます。 ・取得できる効能効果と生理活性との連動を図って研究を行うべき。 ・出口までには時間がかかるが、魅力的な重要な研究です。(2人) ・25年秋に掘り取ったシャクヤクと品質、有効性を比較されるとのことであるが、その際、施肥状況、栽培場所の土質、日照時間及び気温についても検討してほしい。 ・シャクヤクの市場規模、経済性に関する説明が不十分である。(2人) 					

平成24年度 研究課題外部評価報告書(事前)

研究課題	口腔内崩壊錠の製剤設計					
研究期間	平成24～26年度					
研究概要	<p>口の中でさっと溶け、水なしで飲める口腔内崩壊錠(OD錠)は、飲みやすく、また、服薬アドヒアランスの改善が期待できることから、近年、積極的に開発が進められている。</p> <p>しかし、生薬エキス製剤のOD錠化には、①崩壊性、②錠剤硬度、③苦味マスキングといった克服すべき課題が多いことから製品化には至っていない。</p> <p>そこで、これまでに行った崩壊剤の組合せと空隙率を指標としたOD錠化に関する検討及び造粒方法の検討結果を踏まえ、今年度から、通常の製造設備で実施可能な速崩壊化条件を検討する。そして、最終的に生薬エキスを高含量配合する和漢薬製剤のOD錠化技術の確立を目的とする。</p>					
評価項目	必要性	新規性・創造性	目標達成の	研究内容の	有用性	総合評価
評価結果	a2b3	b4c1	a2b2d1	a1b4	a1b3c1	A(4.2)
委員コメント	<ul style="list-style-type: none"> ・最初に、「生薬エキスのOD錠化について県内製薬業界の要望がどの程度あるのか？」などの調査を行ってから、プロジェクトを立ち上げるべきではないか？ ・生薬には速崩壊性の障害となる糊化、吸湿性を有している。また、生薬エキス粉末と崩壊剤の配合比率の設定など製剤のOD錠化には解決すべき課題がある。目標を達成できれば素晴らしい。 ・苦味マスキングの方法によって崩壊に影響を及ぼす度合が異なることが考えられるので、初期の段階から検討された方がよいと思います。(2人) ・生薬のOD錠化はあまり進んでいないと思います。富山の特性も考えてどんどん進めて欲しいと思います。 ・県のニーズを考えたよい研究である。もし、生薬エキスのOD錠化ができればよい商品となる可能性が高い。 ・苦みの問題は生薬の品種と連動して研究してはどうか。 ・富山の薬業会へ貢献するものとして期待している。 					

平成24年度 研究課題外部評価報告書(事前)

研究課題	ワクチン用新規アジュバント開発のための基盤研究プロジェクト - B細胞の IgA産生を誘導あるいは増強する天然物の探索 -					
研究期間	平成24・25年度					
研究概要	<p>本プロジェクトは、ワクチンメーカー3社及び富山大学大学院医学薬学研究部(医学)免疫バイオ・創薬探索研究講座と共同で行うもので、次のことを目指している。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新しい作用機序をもつワクチンアジュバントの開発 ・経鼻投与型粘膜ワクチン開発に資する安全なアジュバントの開発 <p>本研究は、上記プロジェクト研究の一つで、B細胞から産生される IgA抗体が粘膜免疫応答で重要な役割を果たしていることから、B細胞に直接作用し、IgA産生を誘導又は増強する天然物のスクリーニングを次の手順で行うこととしている。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. B-2細胞の IgA産生を指標としたスクリーニング系の確立 2. スクリーニング系を用いた天然物の IgA産生誘導作用の評価 3. アジュバント候補物質のB-1細胞における自然抗体(IgM, IgA)産生誘導の評価 4. <i>in vivo</i>でのアジュバント候補物質の有効性評価 					
評価項目	必要性	新規性・創造性	目標達成の	研究内容の	有用性	総合評価
評価結果	a4b1	a3b2	b3c2	a3b2	a2b3	A(4. 4)
委員コメント	<ul style="list-style-type: none"> ・ IgA産生を促進するアジュバントをスクリーニングするという明確な目的があり、研究計画も詳細に立てられている。 ・ B-1細胞由来の IgAは、交叉反応性が高く、有効性高いとのことだが、自己反応性は問題にならないか検討が必要と思われる。 ・ライブラリの追加(毒性の低いもの)を検討して欲しい。 ・化合物ライブラリの選択が重要 ・研究としての新規性は高いと思います。 ・最終的な出口である自然免疫型ワクチンについて魅力的な word があつた方が全体のプロジェクトを説明しやすいと思う。 ・プロジェクト全体として大いに期待しています。 ・発想は非常に面白い。 ・事前評価調書9. 研究の新規性、独創性に関する説明は、有用性の説明になっており、適切ではない。 					

平成24年度 研究課題外部評価報告書(事前)

研究課題	ワクチン用新規ジュバント開発のための基盤研究プロジェクト - 樹状細胞を活性化し、IgA産生を誘導・増強する物質の探索 -					
研究期間	平成24・25年度					
研究概要	<p>本プロジェクトは、ワクチンメーカー3社及び富山大学大学院医学薬学研究部(医学)免疫バイオ・創薬探索研究講座と共同で行うもので、次のことを目指している。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新しい作用機序をもつワクチンアジュバントの開発 ・経鼻投与型粘膜ワクチン開発に資する安全なアジュバントの開発 <p>本研究は、上記プロジェクト研究の一つで、粘膜免疫応答で重要な役割を果たしているIgA抗体を産生するB細胞が、抗原提示細胞である樹状細胞によって活性化されることから、樹状細胞を活性化し、B細胞のIgA産生を誘導・増強する天然物のスクリーニングを次の手順で行うこととしている。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. スクリーニング系の確立 2. スクリーニング系を用いた天然物の樹状細胞活性化の評価 4. <i>in vivo</i>でのアジュバント候補物質の有効性評価 					
評価項目	必要性	新規性・創造性	目標達成の	研究内容の	有用性	総合評価
評価結果	a4b1	a3b1c1	a1b3c1	a3b2	a3b2	A(4.4)
委員コメント	<ul style="list-style-type: none"> ・樹状細胞から分泌されるサイトカインの発現で評価するスクリーニング系になっているが、IgAの産生で評価した方がよいのではないか。 ・樹状細胞とB細胞の共培養の系での検討も必要かと思います。 ・ライブラリの追加(毒性の低いもの)を検討して欲しい。 ・化合物ライブラリの選択が重要 ・研究としての新規性は高いと思います。 ・最終的な出口である自然免疫型ワクチンについて魅力的な word があった方が説明しやすいと思う。 ・プロジェクト全体として大いに期待しています。 ・プロジェクトの中でも重要な位置づけかと思います。 ・課題3と関連の深い内容で、まとめて説明してもらった方がよかった。 					

平成24年度 研究課題外部評価報告書(事前)

研究課題	ワクチン用新規アジュバント開発のための基盤研究プロジェクト - 新規TLRリガンド及びインフラマソームを活性化する物質の探索 -					
研究期間	平成24・25年度					
研究概要	<p>本プロジェクトは、ワクチンメーカー3社及び富山大学大学院医学薬学研究部(医学)免疫バイオ・創薬探索研究講座と共同で行うもので、次のことを目指している。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新しい作用機序をもつワクチンアジュバントの開発 ・経鼻投与型粘膜ワクチン開発に資する安全なアジュバントの開発 <p>既知の皮下投与型ワクチンアジュバントの中には、自然免疫系の病原体センサーであるToll様受容体(TLR)を介して抗原提示細胞を活性化させたり、Nod様受容体等を介してインフラマソームを活性化することが知られている。</p> <p>そこで、本研究では、TLRやインフラマソームを活性化する物質を探索するため、まず、既に確立している<i>in vitro</i>での評価系は用いてスクリーニングを行い、得られた候補物質について<i>in vivo</i>での有効性評価を行うこととしている。</p>					
評価項目	必要性	新規性・創造性	目標達成の	研究内容の	有用性	総合評価
評価結果	a3c2	b2c3	a2b2c1	a2b3	a2b2c1	A(4.2)
委員コメント	<ul style="list-style-type: none"> ・TLRやインフラマソームを活性化する物質のスクリーニングについては、かなり多くの先行研究があり、どのような新しい物質ライブラリを使えるかがキーになると思われる。 ・TLRを活性化する物質の探索にあたって、これまで活性が認められた物質について構造活性的な検討も必要か？ ・天然物からTLRを活性化する物質を探索する研究は広く行われているのではないか。そこで、既に判明している天然物の構造からターゲットを絞るという考え方もある。 ・安全性の高いアジュバント候補物質を見出すことは容易ではありませんが、アラムに代わるより良いアジュバントの発見を期待します。 ・三つの系を並行して進めることにより、何らかの成果が得られ、最終目標への達成可能性は高くなると思われます。 					

平成24年度 研究課題外部評価報告書(事前)

研究課題	がん細胞による免疫抑制を克服する天然薬物の探索 —LC/MSを用いたベツリンの体内動態解析のための基礎的研究—					
研究期間	平成24年度					
研究概要	<p>がん患者では、がん細胞から分泌される免疫抑制因子により、がん細胞に対する免疫機能が低下しているため、がん免疫療法の効果増強には免疫抑制状態の克服が必須となっている。これまでに、白樺の樹皮に含まれるベツリンが免疫抑制因子の活性を阻害することを見出し、現在、細胞レベルでのベツリンの作用機序の解明に取り組んでいる。</p> <p>ベツリンの体内動態を解明するためには、ベツリンが細胞に取り込まれる量を明らかにする必要があるが、これまでに報告がなされていない。</p> <p>そこで、LC/MS/MSを用いて数ppbレベルまでの微量定量が可能な測定条件の検討を行っている。測定条件が確立され次第、脾臓細胞を用いた細胞障害活性の評価系を用いて、脾臓細胞内に取り込まれたベツリンの量を測定することとしている。</p>					
評価項目	必要性	新規性・創造性	目標達成の	研究内容の	有用性	総合評価
評価結果	a2b2c1	a1c4	a3b2	a1b3c1	a1b1c3	B(3.6)
委員コメント	<ul style="list-style-type: none"> ・ベツリンの薬剤としての有用性に関する説明が不十分である。 ・ベツリンのLC/MS/MS微量定量法については早く validate して論文化された方がいいと思います。 ・この研究が進展してベツリンの subcellular の分布状態が解明されることを期待します。 ・ベツリンの医薬品としての可能性と研究の成果の意義がリンクする研究である。 ・ベツリンの体内動態の解析には必要な研究である。本研究の目標を達成するためには、検量線の精度の確保、感度がポイントとなる。 ・免疫抑制解除のメカニズムを解明するうえで、体内動態解析のための微量定量法の検討は不可欠である。 					