

## 平成 25 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 25 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 25 年 9 月 26 日 (木) 13:00～15:50

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	富山大学大学院医学薬学研究部 教授
合田 幸広	国立医薬品食品衛生研究所薬品部長
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	ペーパーポットを用いたトウキの育苗法の確立について	A
2	中間	口腔内崩壊錠の製剤設計	A
3	中間	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	中間	天然薬物の免疫制御を活用した医薬品シーズの開発 - 自然免疫に影響を及ぼす天然物の探索 -	A
5	中間	ベツリン誘導体のがん免疫抑制解除作用に基づく創薬研究	B

## 6 今後の対応

中間評価で、総合評価がBとなった番号5の研究課題について、次のとおり対応いたします。

<番号5>

- ・ 本研究では、がん免疫療法の効果増強剤の開発を目的とし、その方法論として、がん免疫抑制の解除に着目致しました。現時点において、ベツリンは免疫賦活作用を顕著に増強することで抑制された免疫活性をもとに戻していると考えておりますが、その作用機序は十分に明らかになっておりません。今後、ベツリンの作用機序の解析をさらに進め、明らかにしてまいります。
- ・ ベツリンの作用機序の解析にあたっては、既存のがん治療薬とどのような点で異なるのか、また、優位性が考えられるのかを検討してまいります。
- ・ 動物実験においては、非特異的な免疫増強だけでなく、腫瘍特異的な免疫を増強できるかについても検討してまいります。
- ・ 誘導体開発においては、腸管からの吸収と細胞内への取り込みが増加するように構造変換を行ってまいります。また、インビトロでの細胞毒性やインビボでの体重変化等を指標に、毒性には十分に留意して進めてまいります。
- ・ がん治療薬以外の医薬品、あるいは健康食品や特定保健用食品への応用も考慮して研究を進めてまいります。

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

## 平成25年度 研究課題外部評価報告書(事前)

研究課題	ペーパーポットを用いたトウキの育苗法の確立について					
研究期間	平成26～28年度					
研究概要	<p>圃場でトウキの育苗を行う場合の問題点である虫害や干害の対策として、ペーパーポットを用いた育苗法について調査・研究を行い、生存率が高く、かつ効率的な育苗法の確立を目指す。</p> <p>育苗に最適なペーパーポットのサイズ、播種時期及び追肥量を検討し、生薬の品質(エキス含量等)や収穫量を調査研究する。</p>					
評価項目	必要性	新規性・創造性	目標達成の可能性	研究内容の妥当性	有用性	総合評価
評価結果	a4b1	a2b1c2	b5	b5	a4b1	A(4.4)
委員コメント	<ul style="list-style-type: none"> <li>・防虫対策が万全であれば減農薬にもつながる有用な研究である。</li> <li>・防虫モニタリングをする必要がある。</li> <li>・害虫の影響が大きいようであるが、この対策をしっかりと実施することが必要である。</li> <li>・トウキの育苗には、ネキリムシの防虫がポイントである。</li> <li>・ネットの種類も研究対象になる。</li> <li>・複数の栽培条件(リスクヘッジ)を設定して研究を実施する必要がある。(2人)</li> <li>・コストを安くする研究もする必要がある。</li> <li>・ペーパーポットによる育苗は、経済的効果もあると思われる。</li> <li>・研究計画は、予備試験を基に十分に練られていると考えられる。</li> <li>・業界の要望に基づいた研究で、必要性が明確である。</li> <li>・県のニーズにあった研究である。</li> <li>・ペーパーポットによる育苗は、着想が良い。</li> <li>・研究内容に新規性や独創性を持たせる必要がある。</li> <li>・国内生薬の栽培・育成は今後も他の生薬で必要になる。</li> <li>・薬用植物指導センターの努力を賞賛する。</li> </ul>					

## 平成25年度 研究課題外部評価報告書(中間)

研究課題	口腔内崩壊錠の製剤設計			
研究期間	平成24～25年度			
研究概要	<p>近年、服薬アドヒアランスの改善が期待できる剤形として、口腔内崩壊錠(OD錠)のニーズが高まってきている。OD錠は、口に含んだ際に唾液や少量の水で容易に崩壊することから、錠剤を嚥下するのに困難な高齢の患者でも服用しやすく、年々品目数が増えてきている。しかし、吸湿性が高く、主薬の配合量の多い生薬エキス等の処方では、崩壊性が極端に悪化することから、速崩壊化技術は未だに確立させていない。</p> <p>本研究では、一般的な製剤機械を用い、崩壊性の良好な生薬エキス処方の製造条件を検討する。平成24年度は、芍薬甘草湯エキスを主薬とする処方について速崩壊化条件の検討の検討を行い、打錠用顆粒の造粒条件と配合する崩壊剤の種類について検討を行った。平成25年度は、商品化に向けたより崩壊性の良い処方及び製造条件について検討を行う。</p>			
評価項目	計画の 進捗状況	目標達成の可能 性	有用性	総合評価
評価結果	a2b2c1	a2b3	a3b2	A(4. 2)
委員コメント	<ul style="list-style-type: none"> <li>・崩壊性、マスキング性の評価に、速崩壊試験器、味覚センサー等で客観的評価をしてはどうか。</li> <li>・苦味のマスキングは、OD錠の重要な要素と思われるので、十分な検討が必要である。</li> <li>・適応症から考えると確実に需要のある分野である。</li> <li>・一般用医薬品の研究成果(出口)として、適切な研究である。</li> <li>・高齢者は、エキス剤を服用しづらいので、口腔内崩壊錠のニーズはあると思う。</li> <li>・薬事研究所の研究環境の整備を活用した研究である。</li> <li>・研究の進捗状況は良好と判断される。</li> <li>・県のニーズに合ったユニークな研究であると考えられる。</li> <li>・どの様な生薬エキスを用いるかで結果が変わると思われるので、初めから対象とするエキスをよく検討すること。</li> <li>・芍薬甘草湯は、確かに研究対象として一つの選択肢であるが、漢方薬が、水なしで服用するものでないことを考えると、他の非漢方生薬エキスも対象となると考えられる。</li> <li>・芍薬甘草湯は、甘草の配合量が多いので、副作用について考慮する必要がある。</li> <li>・24年度までの成果の欠点を修正し、製剤研究の基本である使用者の感覚を大切に研究を進めること。成果が挙がることを願っている。</li> <li>・生薬製剤への応用を考えたことは非常に評価できる。</li> </ul>			

## 平成25年度 研究課題外部評価報告書(中間)

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 ーB細胞のIgA産生を誘導あるいは増強する天然物の探索ー			
研究期間	平成24～25年度			
研究概要	<p>経鼻投与型インフルエンザワクチンに応用可能なアジュバントの開発を目標とし次の研究を行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ マウス免疫細胞による抗体産生能を指標とするスクリーニング系を構築し、化合物のスクリーニングを行う。</li> <li>・ 最終的に、マウスを用いた動物実験により、得られた候補化合物の粘膜アジュバントとしての有用性を検証する。</li> </ul>			
評価項目	計画の 進捗状況	目標達成の可能 性	有用性	総合評価
評価結果	a2b3	a2b3	a2b3	A(4. 2)
委員コメント	<ul style="list-style-type: none"> <li>・リサーチツール特許を成果として検討してはどうか。</li> <li>・リサーチツールとしての使用(売り出し)も重要である。</li> <li>・今後、ピボでの有効性を確認し、特許(方法論も含め)を防衛的に取得して欲しい。</li> <li>・実験系は、薬事研究所で技術を継承してほしい。それにより、ライブラリーを持っている会社等からのニーズがある可能性がある。</li> <li>・学術的にも新規性のある、しっかりした研究であり、迅速な論文化が望まれる。(2人)</li> <li>・気道感染症のワクチンは、粘膜接触が理論的にも理に適っており、期待は大きい。</li> <li>・研究計画はよく練られており、計画に従った進捗がなされている。</li> <li>・B細胞のタイプ、T細胞依存性など複数の経路を念頭において研究を進めていることが評価できる。</li> <li>・IgE産生のアジュバント活性のないことが望まれる。</li> <li>・ヒトとマウスの種差は大きいので、医薬品としての開発を目指すのであれば、早い段階でヒト細胞を使った検証を行う必要がある。</li> <li>・天然物を使用する場合、純度の問題が必ず生じるので、どこかでqNMR等で純度を測定する必要がある。</li> <li>・副作用など安全性に問題のある物質は、医薬品化は難しいと思われる。</li> </ul>			

## 平成25年度 研究課題外部評価報告書(中間)

研究課題	天然薬物の免疫制御を活用した医薬品シーズの開発 ー自然免疫に影響を及ぼす天然物の探索ー			
研究期間	平成21年度～24年度、平成25年度～27年度			
研究概要	TLR4シグナルを抑制する天然物のスクリーニングを行い、抑制効果の認められる甘草エキスに着眼し、代表的な成分であるイソクイリチゲニン(ILG)及びグリチルリチン(GL)について、抑制機序の解析を行う。また、様々な慢性炎症疾患の原因物質と言われる炎症性サイトカインIL-1 $\beta$ の産生と関与が深いとされるインフラマソームの活性化に与える影響を検討する。			
評価項目	計画の 進捗状況	目標達成の可能 性	有用性	総合評価
評価結果	a3b2	a2b3	a1b3c1	A(4.4)
委員コメント	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ILGのaldose reductase inhibitorとしての作用は公知で糖尿病合併症についての期待があったが、より本質的に糖尿病の病態と関連している可能性が示されたことが興味深い。</li> <li>・医薬品シーズとしてILGは十分な対象となるかがポイントである。</li> <li>・医薬品としての効能効果の出口を考えて、次のステップに進むことを考えた方が良い。</li> <li>・県として健康食品を出口として考えて良いなら、それも一つの道である。</li> <li>・自然免疫にILG、GLの効果を認めたことで、病態モデルでの作用確認及び他薬との併用による増強に発展していけば良いと思う。</li> <li>・動物実験でも有効性が証明されており、有用性が期待できる。</li> <li>・研究としては、ストーリー性があり面白い。</li> <li>・論文化が重要である。(2人)</li> </ul>			

## 平成25年度 研究課題外部評価報告書(中間)

研究課題	ベツリン誘導体のがん免疫抑制解除作用に基づく創薬研究			
研究期間	平成20年度～27年度			
研究概要	<p>がん免疫療法の治療効果を増強するためには、がん細胞から分泌される免疫抑制因子の作用を阻害することが必要とされている。これまでに、白樺成分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、担がんマウスモデルでの有効性の評価、作用メカニズムの解析、及び誘導体の開発を進めてきた。その結果、ベツリンはメラノーマ等を皮下移植したマウスモデルにおいて、抗がん剤＋免疫賦活剤の2者併用による抗腫瘍効果を有意に増強すること、および、作用メカニズムの一部に免疫賦活剤のNK活性亢進作用に対する増強効果が関与していることを明らかにした。また、ベツリンよりも水溶性に優れ、かつ、より高い血中ベツリン濃度を維持できる誘導体を開発した。今後は、誘導体の有効性を担がんマウスモデルにおいて検証するとともに、作用メカニズムの解析を進める。また、有効性の高い新規誘導体の開発も実施する。</p>			
評価項目	計画の 進捗状況	目標達成の可能 性	有用性	総合評価
評価結果	a2b3	b3c2	a2b1c2	B(3.6)
委員コメント	<ul style="list-style-type: none"> <li>・当初の目論見のベツリンの作用様式から言って修飾化合物の全身毒性には留意する必要があると考える。</li> <li>・医薬品としての開発のハードルは高いが、どのようにクリアするかが問題である。(2人)</li> <li>・医薬品として新規化合物を誘導合成するとすると、ハードルが非常に高いが、出口は明確にされている。</li> <li>・がん治療薬を想定して開発を目指しているが、もう少し多様なアウトプットを想定した方が良い。</li> <li>・目指す方向として、健康食品も選択肢である。また、基本的な医薬品にすることも良い。</li> <li>・がん免疫抑制を解除する物質の探索という当初の目的から少し方向性が変わってきているのではないか。</li> <li>・腫瘍特異免疫を増強する効果があるのか検証する必要がある。</li> <li>・ベツリンを対象リード化合物として見出し、着実に研究を進めてきたことが評価される。</li> <li>・作用機序の解明の成果は大きい。</li> <li>・免疫機序でがんが抑制されれば、非常に重要な研究となる。</li> <li>・誘導体合成の目指す方向を明確にする必要がある。</li> </ul>			