

令和4年度富山県薬事総合研究開発センター研究課題外部評価結果について

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

令和4年度に、外部評価委員会に諮った研究課題の評価結果等は次のとおりです。

1 開催日時

令和4年10月27日（木）13時15分～15時20分

2 開催場所

富山県薬事総合研究開発センター 大会議室

3 外部評価委員（○：委員長、50音順、敬称略）

委員名	役職
國澤 純	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 ワクチン・アジュバント研究センター長
合田 幸広	国立医薬品食品衛生研究所長
小嶋 善彦	株式会社池田模範堂 取締役研究所長
○酒井 秀紀	国立大学法人富山大学 薬学部長
中島 範行	公立大学法人富山県立大学 副学長

4 評価方法

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

<個別評価項目>

評価区分	評価項目
事前評価	○必要性 ○新規性・創造性 ○目標達成の可能性 ○研究内容（計画・方法）の妥当性 ○有用性（期待される効果）
中間評価	○計画の進捗状況 ○目標達成の可能性 ○有用性（期待される効果）
事後評価	○目標の達成度 ○成果の有用性 ○活用の可能性
評価基準	a：極めて高い（極めて適切である） b：高い（適切である） c：ある（概ね適切である） d：低い（改善の余地がある） e：極めて低い（全面的な見直しを要する）

<総合評価>

評価区分	評価
事前評価	A：計画どおり実施可 B：一部修正して計画どおり実施 C：修正して実施 D：実施不可
中間評価	A：計画どおり継続可 B：一部修正して計画どおり継続 C：修正して継続 D：次年度以降、継続不可
事後評価	A：計計画を上回る研究成果が得られている B：計画どおりの研究成果が得られている C：概ね計画どおりの研究成果が得られている D：計画した研究成果が得られていない
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	中間	Orbitrap Fusion Lumos Tribid 質量分析装置を用いたプロテオーム解析手法の構築	B (3.8)
2	中間	抗体医薬品の血中濃度測定法の検討	A (4.0)
3	中間	ICP-MS を活用した医薬品中の元素不純物分析	A (4.2)
4	中間	県内医薬品製造業者の分析データ信頼性確保事業 －医薬品産業の品質管理技術力向上に向けて－	A (4.2)

6 今後の対応

中間評価で、総合評価がBとなった番号1の研究課題について、次のとおり対応いたします。

<番号1>

- ・プロテオーム解析を、創薬標的やバイオマーカー探索だけでなく、医薬品の安全性や品質を評価するための試験法へ応用することも検討していきたいと思います。
- ・コストパフォーマンスを上げるため、標識試薬を使わずに定量する方法も検討していきたいと思います。

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

令和4年度 研究課題外部評価報告書（中間）

研究課題	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					
研究期間	令和3年度～令和4年度					
研究概要	<p>本研究は、「くすりのシリコンバレーTOYAMA」創造コンソーシアム事業の一環として、質量分析装置「Orbitrap Fusion Lumos Tribrid」を用いたプロテオミクス技術を薬総研内で構築することにより、富山県内企業や大学における創薬研究開発並びに研究者／技術者の人材育成に活用することを目的とする。令和3年度には、実験環境及び解析環境を整備するとともに、国立医薬基盤・健康・栄養研究所からの技術的支援を受け、安定同位体標識試薬を用いた相対定量プロテオーム解析法及び結合タンパク質解析法を修得した。今年度は、これらの手法についてサンプル調製からデータ解析までの一連の操作の習熟度を上げるとともに、学術的な発見を目的とした新規タンパク質の同定を試みている。また、富山県内企業を対象として無償で相対定量プロテオーム解析を行う事業を立ち上げ、応募があった企業のサンプルを現在解析中である。さらに、プロテオーム解析に関して所外から寄せられた相談や要望をもとに、これまで薬総研では経験のなかったマウス腎臓等の複数の動物組織からのサンプル調製方法や、リン酸化プロテオームの解析方法を検討した。適応サンプルの種類や解析手法を拡大することにより、技術向上が期待でき、県内の創薬/育薬分野の活性化へ繋がると考える。</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	a1 b3 c1	a1 b1 c3	a1 b2 c2			3.8
委員コメント	<ul style="list-style-type: none"> ・技術導入を進め、信頼性の高いデータを示すことができるようになったことは、高く評価できる。 ・研究ベースではなく、企業の方に使用してもらうためには、適用方法の拡張や具体例の提示などの工夫が必要だと思われる。 ・創薬シーズ化合物をターゲットにするという事だが、出口のスピードを考えると、創薬ターゲットを見つけるという目的より安全性にフォーカスをおいた方が、企業と共同で研究をしやすい。 ・コストがかかる分析法なので、コストパフォーマンスも考える必要がある。 ・スピード感を持って研究体制が確立されたことは、高く評価する。 ・安全性評価など、出口の見える目的に振ってもいいと思う。 ・技術的には、企業単独ではやりにくいので、ぜひ継続してほしい。 ・どういう評価・分析に使えるかのアピールも、県内企業にしてもらえると、興味ある企業が増えると思う。 ・プロテオミクス技術を薬総研内で構築し、広く外部への活用を提供するものであり、非常に意義が大きい。 ・相互作用タンパク質の同定で、 の結合タンパク質として が検出されたことから、システム系がしっかり確立されていることがうかがえる。 ・プロテオーム解析に関する外部との各種共同研究が着実に進行している。 ・創薬につながる今後の新たな研究の展開が期待できる。 ・解析技術を取得し、手法の構築が始まったばかりとの印象を受けた。 ・今後の展開について、「くすりのシリコンバレーTOYAMA」創造コンソーシアム事業の進め方ともからめて、所内でよく検討してほしい。できれば、今後の研究所の研究の柱の一つになればと思う。 					

令和4年度 研究課題外部評価報告書（中間）

研究課題	抗体医薬品の血中濃度測定法の検討					
研究期間	令和3年度～令和4年度					
研究概要	<p>抗体医薬品の開発においては抗体の生体内動態の把握が重要である。抗体の血中濃度定量のためにはリガンド結合法がよく用いられるが、一方で、より選択性が高く、ダイナミックレンジが広いなどの理由から、三連四重極質量分析計を用いた選択反応モニタリング法の補完的な使用が注目されている。したがって、本研究は、創薬研究開発センターに整備された LC-MS/MS を活用して、抗体医薬品の評価手法を検討し、新しい技術導入・構築を図ることを目的とする。</p> <p>本研究では抗体医薬品としてリツキシマブを取り上げ、非臨床試験対応のためにはマウス血清を、臨床試験対応のためにはヒト血清を用いて、前処理法や測定法を検討した。その結果、マウスでは0.5-1000 $\mu\text{g/mL}$、ヒトでは1-1000 $\mu\text{g/mL}$ で検量線を作成できた。また検量線を用いて、マウスにリツキシマブを投与した際の血中濃度を測定し、推移を観察することができた。今後はリガンド結合法での測定も行い、その結果と比較検討して妥当性を検証する予定である。</p> <p>これらの技術により、今後盛んに行われると予想される、バイオシミラーの研究開発などの際に、県内企業からの、①抗体医薬品を含むタンパク質製剤の血中濃度測定に関する相談や、②ペプチドへの応用が可能であるので、ペプチド医薬品の濃度測定に関する相談に対応可能となり、県内の医薬品業界発展に貢献できるものと考えている。</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	a2 b2 c1	a1 b3 c1	a1 b3 c1			4.0
委員コメント	<ul style="list-style-type: none"> ・計画通り進捗し目標を達成していることは、高く評価できる。 ・情報がすでにある抗体での系なので、今後バイオシミラーを含めた新しい抗体での適用例が示されると、確度が高くなり、さらに良くなると期待される。 ・企業ニーズに合わせるとき、MS と LC の組合せによるデータ差をどう乗り越えるのか、頭に置いておいた方が良い。 ・バイオシミラーに展開するとすれば、糖鎖分析も今後の課題になろう。 ・今後行われる予定の生体からの抽出、評価に期待している。 ・企業目線では、委託試験という選択肢があると、使いやすいと思う。 ・抗体医薬品の有効性・安全性の評価のための血中濃度測定を目的としており、極めて重要である。 ・サロゲートペプチドの設定に成功し、リツキシマブのマウス血中濃度の定量法を確立している。 ・今後、多くの抗体医薬品の定量法の確立を目指してほしい。 ・ヒト血中濃度測定への展開に期待する。 ・抗体の血中濃度を正確に定量することは、非常に重要であり、ELISA と相補的に用いることで活用を図ってほしい。 ・そのために、各種の抗体に対応できるよう技術を向上させてほしい。 					

令和4年度 研究課題外部評価報告書（中間）

研究課題	ICP-MS を活用した医薬品中の元素不純物分析					
研究期間	令和3年度～令和4年度					
研究概要	<p>第十八改正日本薬局方の一般試験法に記載された「元素不純物試験法」では、揮発性不純物の損失を最小限に抑えるため、密閉容器内での分解が推奨されている。マイクロ波分解装置は、密閉容器内で試料を分解することが出来るため、ほとんどの試料の前処理に適用される。また、分析手順では、誘導結合プラズマ質量分析法(ICP-MS)による検出が適していると記載されている。さらに、元素不純物試験法による管理を行った場合、重金属試験及びヒ素試験による管理を必要としないとの記載もある。本研究では、従来の重金属試験法及びヒ素試験法と新たに導入された誘導結合プラズマ質量分析計による元素不純物試験法を比較検討することで、試験方法の違いが試験結果にどのような影響を与えるのかを明らかにし、元素不純物分析法に関する知見の蓄積を図る。また、新たに元素不純物試験法の適用製剤となった経皮吸収製剤においても分析条件の確立を図る。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・経皮吸収製剤の分析 テープ剤やパップ剤などの貼付剤は、製剤を支持体に塗布して製造されているため、マイクロ波分解時に支持体も含めて分解する必要がある。支持体は高分子繊維などの不織布であるため、通常の製剤を分解するメソッドでは分解できないことが多い。そのため、マイクロ波分解で確実に分解できるメソッドを構築し、ICP-MS を用いての分析条件の確立を目指す。 ・マイクロ波分解の精査 試料がマイクロ波分解できたかの確認は、目視のみで行っており、分解後の水溶液が無色透明であり、浮遊物がないことを分解完了の指標としている。しかし、可溶性の有機物は、分解されずに水溶液に溶解している可能性もあり、溶存有機物が ICP-MS の感度変化をもたらし、正確な測定を妨げることが懸念される。全有機炭素計を用いて、試料溶液中の溶存有機物を測定し、マイクロ波分解によって有機物が完全に分解しているのか精査を行う。 					
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	a1 b4	a2 b3	a1 b3 c1			4.2
委員コメント	<ul style="list-style-type: none"> ・ICP-MS を用いた品質管理技術について、経皮吸収製剤で確立できていることは、高く評価できる。 ・今後、経験の少ない企業の方に使用していただくために、SOPを作ることが出来れば、さらに良いと思われる。 ・経皮吸収製剤を最終製品で分析するニーズがどれくらいあるのか。ニーズがあるなら、必要性の高い研究。 ・リスクアセスメントを教えて、解決できる部分も多いのではないかと。 ・天然物原料の場合、サンプリングの問題もあるので、そこにターゲットを絞って分析データを積み上げていってはどうだろうか。 ・元素不純物の分析・管理は、県内企業にとって新たな負担となっているので、ぜひ進めてほしい研究。 ・できれば、委託業務に拡げる検討もお願いしたいと思う。 ・経皮吸収製剤における元素分析を行っており、富山県の製薬企業に貢献できる技術である。 ・マイクロ波分解の精査もしっかり行われている。 ・今後、経皮吸収製剤以外への応用が期待できる。 ・近年、元素不純物の管理が厳しくなっており、正確に分析が可能な ICP-MS による試験法の確立が望まれ、経皮吸収剤を多く扱う県内メーカーにとっても有益と思われる。 					

令和4年度 研究課題外部評価報告書（中間）

研究課題	県内医薬品製造業者の分析データ信頼性確保事業 －医薬品産業の品質管理技術力向上に向けて－					
研究期間	平成21年度～					
研究概要	<p>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。信頼回復のためには、今後県内薬業界をあげて今まで以上に品質管理体制を強化する必要がある。本研究事業は、県内製薬企業の品質管理部門を対象に外部精度管理手法を用いることにより、試験検査の技術力を強化し、県内医薬品産業の信頼回復及び更なる活性化に資することを目的とする。</p> <p>具体的には、外部精度管理手法に基づき、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もらい、当センターで結果をとりまとめて解析し各社に試験結果を通知する。これにより、自社の試験検査能力の実態を把握してもらうとともに、結果報告会において参加者間での情報共有を行い各社の試験検査業務の維持向上に繋げてもらう。また、期待する結果が得られなかった企業に対しては、原因調査及び技術指導を実施することにより、当該企業の試験検査技術力の向上を図ることとした。</p> <p>本研究事業は平成21年度より開始し、毎回45施設前後の参加を得ながら実施している。令和4年度は、昨年度の参加者を対象に行ったアンケート調査の結果をもとに要望の多い試験項目を中心に設定した。特に、過去に実施したことがない試験項目にも取り組むこととした。原因調査及び技術指導については、期待どおりの結果が得られなかった参加者に対しては実地指導を強化することとした。さらに、分析業務初任者の知識・技術の向上に資する講習会も併せて実施することとした。</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	a2 b3	a1 b4	a2 b3			4.2
委員コメント	<ul style="list-style-type: none"> ・企業の方の意識向上のための大変良いシステムだと思う。 ・注意が必要な企業へのフォローアップなどがあると、さらに良くなると思う。 ・薬の品質管理のために、非常に重要な事業である。 ・局方のはかり及び分銅の項が改正されるので、今後、その点も留意されたい。 ・県内企業の品質管理レベルの維持向上のためには、大事な取り組みだと思う。 ・技術レベルの高いレベルでの平準化に力をかしていただける事業だと思うので、継続して取り組んでいただきたい。 ・平成21年度から、長年にわたり本事業が行われてきており、県内企業への貢献度が極めて高い。 ・参加企業数が多く、参加者の満足度も高い点が評価できる。 ・県内製薬企業の品質管理技術力のさらなる向上と「くすりの富山」の信頼回復のために、本事業にますます貢献していただきたい。 ・試験検査の信頼性を担保する取り組みとして、技術力の強化の観点から重要である。 ・特定の個人の技術力の向上にとどまらず、企業や職場全体の技術や信頼性の向上に結びつくよう、知恵をしばって継続してほしい。 					