

令和2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2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2年10月27日(火) 13:15～15:10
- 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 五十音順)

委員名	役 職
合田 幸広	国立医薬品食品衛生研究所 所長
○酒井 秀紀	富山大学 薬学部長 学術研究部 薬学・和漢系 教授
須田 貴司	金沢大学 がん進展制御研究所 教授
中島 範行	富山県立大学 副学長
松井 竹史	テイカ製薬(株) 代表取締役社長

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)
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
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	神経変性疾患病因遺伝子 CHCHD2 の機能解明に向けた遺伝学的研究	B
2	事前	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	A
3	中間	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	A
4	中間	ICP-MS を活用した医薬品の品質管理への応用	A

6 今後の対応

事前評価で、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〉

- ・適切なタイミングでの論文化も1つの目標として、研究を進めていきます。
- ・実用化を見据えて創薬スクリーニング系への応用を念頭におき、学術的な成果においては ██████████ を解析することを優先して、研究を進めます。
- ・様々な生物種における CHCHD2 の機能の違いにも着目し、マウスを使った研究も視野に入れていきたいと考えています。

また、上記以外の研究課題に対していただいた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2年度 研究課題外部評価報告書（事前）

研究課題	神経変性疾患病因遺伝子 CHCHD2 の機能解明に向けた遺伝学的研究					
研究期間	令和2年度					
研究概要	<p>2015年に家族性パーキンソン病の新たな原因遺伝子として同定された CHCHD2 遺伝子は、アルツハイマー病を含む多くの神経変性疾患の病因遺伝子でもあることが最近明らかとなり、着目されている。CHCHD2 遺伝子はミトコンドリア局在型タンパク質をコードしているが、CHCHD2 を欠損したショウジョウバエや、CHCHD2 とその機能的パートナータンパク質である CHCHD10 を同時にノックアウトしたマウスでは、ミトコンドリア機能に重要なクリステ構造に異常をきたし、神経変性が起こることから、CHCHD2 の機能が直接的に病態に関わることが示唆された (Meng et al., <i>Nat Commun.</i>, 2017, Liu et al., <i>Hum Mol Genet.</i>, 2020)。長い間、神経変性疾患の発症原因の1つとしてミトコンドリアの機能不全が示唆されてきたことから、CHCHD2 は新たな創薬標的分子としても注目されている。一方、CHCHD2 がどのようにクリステ形成に関わっているのか分子メカニズムには不明な点が多い。そこで本研究では、最もシンプルな真核生物モデルである出芽酵母を用いて、遺伝学的・生化学的解析を行い、酵母 CHCHD2 (Mix17) の機能を明らかにすることにより、神経変性疾患の複雑な分子病態メカニズム解明に向けた糸口を見つけることを目的とする。</p> <p>本研究では、以下の3つを計画している。①酵母 CHCHD2 (Mix17) 遺伝子が [] に関わる遺伝子と遺伝的相互作用を示すか調べる。(Mix17 が [] に機能的に関連しているかを調べる。) ②酵母細胞に [] を発現させ、[] を起こすか調べる。[] の発現依存的に [] がみられた場合には、ドミナントネガティブ効果により Mix17 の機能あるいは Mix17 に関連した機能が阻害されたことによって [] が起こっていると考えられ、酵母細胞を使ったシステムが薬剤スクリーニング等に応用できる可能性が出てくる。③ [] を探索する。以上の研究計画を遂行することにより、Mix17 の機能解明と創薬へ応用を目指す。</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	a2 b3	a2 b3	b3 c2	b3 c2	a2 b1 c2	3.8
委員コメント	<ul style="list-style-type: none"> ・若手の研究としては十分に意義がある基礎研究である。 ・グループの規模にもよるがどこで論文化するかが重要である。 ・酵母 CHCHD2 (Mix17) と [] との関連が示されており興味深い。 ・ [] の研究は、さらに深まるよう（ポジティブな結果が得られるよう）進めていただきたい。 ・CHCHD2 の [] の研究は今後が期待できる。 ・本システムの創薬スクリーニングへの応用が期待できる。 ・総合的にチャレンジングで興味深い研究である。 ・神経変性疾患の原因解明や治療法の開発につながるのであれば、研究の必要性は認められる。 ・これまでに行われていない研究で、新規性は認められる。 ・研究そのものは一定の成果が得られると思うが、神経変性疾患の分子メカニズムや治療法の開発につながるかは疑問。 ・マウスとヒトの CHCHD2 の機能の違いに着目した研究の方向性も考えるとよいと思う。ヒトの疾患型の CHCHD2 をノックインしたマウスを作成してみてもどうか。 ・学術的観点から研究の必要性は高いと考えるが、実用的成果をどこにするのかが重要ではないか。 ・ [] と結合していることが分かった [] の解析が進むことを望む。 ・神経変性疾患の分子病態メカニズムの解明に取り組むことの意義は大きい。 ・確立している手法を別の生物モデルに応用することには新規性があるといえる。 ・ミトコンドリア内でのリン脂質輸送に関して新発見しており、関連試験として実施できると考える。 ・研究内容は適切である。 ・新たな知見の論文投稿を期待している。 					

令和2年度 研究課題外部評価報告書（事前）

研究課題	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					
研究期間	令和2年度 ～ 令和3年度					
研究概要	<p>最近3年間に、バルサルタン、ラニチジン、メトホルミン等の医薬品から基準値以上の発がん性物質（ニトロソアミン）が検出される事案が発生し、国内外の製薬会社が自主回収を行う事態となった。この中には、富山県の製薬会社も含まれていた。これにより、FDAやPMDAは、医薬品規制調和国際会議ガイドライン（ICH-M7）をもとにニトロソアミンの管理基準を設定し、製薬会社に製造工程における管理を求めている。また今後、他の医薬品からもニトロソアミンが検出される可能性があるため、ニトロソアミンの分析は重要なものと考えられる。</p> <p>このような背景から、当センターにおいて、バルサルタン、ラニチジン、メトホルミンの医薬品をモデル製剤としてニトロソアミンの分析方法を確立し、分析部会等を通じてニトロソアミンの分析技術の習得を行い、県内製薬会社の品質管理技術の向上を支援する。また、確立した分析方法を用いてニトロソアミンの生成メカニズムの解明に取り組んでいく。</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	a5	b1 c4	a3 b1 c1	a1 b2 c2	a2 b3	4.2
委員コメント	<ul style="list-style-type: none"> ・県の薬事研としては意義のある研究だが、分析体制の確立後、もう一步踏み込んだ研究がどう出来るかが重要である。 ・承認書での合成方法まで見据えた安全性を評価する研究ができないか。 ・生成メカニズムの解明というが、何をやるのかより、具体的な目標を立てる必要がある。 ・医薬品中の発がん性物質「ニトロソアミン」の分析を綿密に検討しており、意義深い。 ・本研究は県内製薬企業にとって重要な情報（結果）を提供でき、意義深い。 ・ニトロソアミンの生成メカニズムの解明や温度条件の検討など、今後の結果が楽しみである。 ・製薬企業に貢献できる重要な研究である。 ・県内製薬企業の要望に沿った研究であり、必要性は極めて高い。 ・NDMA以外のニトロソアミンも広く検出できるような方法を開発できると良いと思う。 ・例に挙げている薬剤からのニトロソアミンの発生は一様ではないので、薬剤にあった方法を開発してほしい。 ・どの段階（製造、製剤化、保存条件等）でニトロソアミンが発生しやすいのか、どう発生するのか、どの薬剤が発生しやすいのかなど、分析しなければならい項目が多くなると思うので、計画性をもって取り組んでほしい。 ・薬総研で質量分析計を用いてニトロソアミン不純物の分析体制を整備することは必要である。 ・既存の分析機器でも分析法の構築は創造性があると思う。 ・すでに予備試験をしており、分析法確立は可能であろう。 ・研究内容は適切である。 ・薬総研で分析体制ができれば、県内企業でも分析が可能となり、有用性は高いと思う。 					

令和2年度 研究課題外部評価報告書（中間）

研究課題	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					
研究期間	令和元年度 ～ 令和3年度					
研究概要	<p>メタボリック症候群の基盤病態である肥満は、脳の自律神経中枢である視床下部の炎症反応が、摂食抑制ホルモンであるレプチンのシグナルを障害し、過食になることが原因の1つとして注目されている。我々は、自然免疫センサーのシグナル伝達分子 TRIF が視床下部炎症に関与し、摂食調節異常を誘導して、過食性肥満の発症に深く関与することを見出した。TRIF シグナルを活性化する Toll 様受容体(TLR)として、TLR3 と TLR4 が知られている。しかし、R1 年度の研究成果として、TLR3/TLR4 は TRIF シグナルの活性化による摂食障害には関与しないことを明らかにした。従って、TLR 以外の自然免疫センサーが、視床下部炎症に関与すると考えられる。</p> <p>近年、TRIF シグナルを活性化する自然免疫センサーとして、XXXXXXXXXX (XXXXXXXXXX) が報告された (XXXXXXXXXX et al, XXXXXXXXXX, 2016)。実際に、XXXXXXXXXX 合成リガンドの脳室内投与により、TRIF 依存的に視床下部炎症が誘導され、レプチンシグナルを障害することを R1 年度に明らかにした。以上から、XXXXXXXXXX が TRIF シグナルを活性化し、視床下部炎症を惹起することによって摂食調節異常を誘導する新規機序を想定している。</p> <p>R2 年度以降は、上記仮説を検証するため、①TRIF シグナルに XXXXXXXXXX が関与するのか高脂肪食摂餌モデルマウスを用いて明らかにする。さらに、②視床下部における TRIF 発現細胞を同定する。</p> <p>以上から、摂食調節異常を誘導する TRIF を介した視床下部炎症の新規機序の解明を目指す。</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 b3 c1	a2 b3			4.4
委員コメント	<ul style="list-style-type: none"> ・若手の研究としては適切なテーマである。 ・基礎研究として評価する。 ・XXXXXXXXXX → XXXXXXXXXX → TRIF → 炎症の経路は独創的で大変に興味深い。 ・各種 KO マウスを使ったよく練られた研究である。 ・TRIF 経路を活性化する自然免疫センサーの同定や視床下部における TRIF 発現細胞の同定など、今後の研究成果が大いに期待できる。 ・当初の予想とは異なる結果になっているが、適切な仮説の修正を行い、より新規性の高い研究が行われている。 ・肥満による視床下部炎症に関与する新しい分子メカニズムの解明とメタボリックシンドロームに対する予防・治療薬の開発に資する成果が期待できる。 ・創薬の観点から、創薬にはどのようなアプローチで迫っていく計画なのか。 ・基礎研究としてのレベルは非常に高い。 ・過食の原因の一つとして視床下部の炎症反応があり、TLR とアダプター分子 TRIF が関与している。中でも XXXXXXXXXX 遺伝子が発していることを明らかにしたことから、計画の進捗は高いといえる。 ・次年度以降、TRIF シグナルに関する実験等を追加することから、目標達成の可能性は高いと考える。 ・TRIF シグナルによる視床下部炎症の誘導機序と過食性肥満の新たな分子機構解明を目指すことは、今後の研究、製品開発が期待される。 					

令和2年度 研究課題外部評価報告書（中間）

研究課題	ICP-MS を活用した医薬品の品質管理への応用					
研究期間	令和元年度 ～ 令和2年度					
研究概要	<p>製剤には、製造工程において、人体に有害な金属が混入するケースが考えられる。医薬品規制調和国際会議(ICH)にて、Q3D ガイドラインが制定され、一日の許容曝露量が設定されている。また、第十七改正日本薬局方第二追補の一般試験法に「元素不純物試験法」が収載され、今後、一定の猶予期間を設けた上、ICH-Q3D を踏まえた管理規定が第十八改正日本薬局方に措置される予定であることが示されている。</p> <p>製剤中の金属成分の分析には、誘導結合プラズマ質量分析計(ICP-MS)が広く用いられ、数種類の元素を同時にかつ、高感度に分析することができる。また、測定のための試料前処理には、マイクロ波分解が一般的である。しかし、マイクロ波分解が適さない製剤や、フッ化水素酸などの添加が必要なケースもあるため、前処理は各製剤において最適な方法で行う必要がある。そこで、ICP-MS における試料導入方法や、試料前処理方法の検討を行い、最適な分析方法の確立を図る。</p> <p>標準的な分解方法で分解することができない製剤は、ICP-MS で測定することができないため、下記の分析方法の検討を行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・有機溶媒を用いた分析条件の検討 <p>マイクロ波分解で用いる分解液は、硝酸や塩酸などの水系の溶媒であるため、極性の低い有機化合物は溶解せず、通常酸組成は適さないと考えられる。このような製剤は、有機溶媒に溶解させ、ICP-MS に直接導入することで、測定可能である。その際、有機溶媒の灰化により、プラズマが不安定となり、検出感度の低下が起きるため、最適な測定条件の検討を行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・フッ化水素酸を用いた分析条件の検討 <p>賦形剤の滑石や、止瀉薬の成分であるケイ酸アルミニウムは、硝酸や塩酸のみでは分解しがたいため、これらの分解には、フッ化水素酸を用いる必要がある。その場合、ICP-MS での測定には、耐フッ化水素酸性のテフロン製のパーツに換えて測定を行う。その際、テフロン製のパーツでは試料導入時における、噴霧化の効率が低いため、検出感度が低減する。そのため、フッ化水素酸導入系においても、正確に元素を定量できるよう、測定条件の検討を行う。</p> <p>上記の分析方法の確立により、ほとんどの製剤における不純物元素の分析が可能となる。</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	a3 b2	a3 b2	a4 c1			4.6
委員コメント	<ul style="list-style-type: none"> ・ 県の薬事研としては意義深い研究である。 ・ HP 上でのプロトコル公開は適切である。 ・ この次に何を研究テーマとするかが重要である。 ・ ████████ と ICP-MS 法との比較等も一案である。 ・ モデル製剤を用いた元素不純物分析が的確に行われている。 ・ 汎用的な元素不純物の分析方法を確立し、薬総研ウェブサイトで公開したことは大いに評価できる。 ・ 分析できない試料に対して、フッ化水素酸を添加することで分解可能としたことは興味深い。 ・ 製薬企業に貢献できる意義深い研究である。 ・ 計画通りに進捗している。 ・ 県内製薬企業の新薬承認に関わる有用性の高い研究である。 ・ 県の薬総研の取り組みとしては重要であり、製薬企業のレベルアップに寄与することになる。 ・ ICP-MS を用いた金属の分析は他分野で行われているので、良いところを手本にして積極的に取り入れてほしい。 ・ 日局追補の一般試験法に「元素不純物試験法」が収載された。 ・ ICP-MS を活用して不純物試験方法の確立、精度管理、前処理方法、そしてモデル製剤での測定が進んでいることから、目標達成の可能性は高いと考える。 ・ 製剤開発においても ICP-MS 利用での分析が可能になれば有用性は極めて高い。県内企業の ICP-MS の利用は多いと考える。 					