

## 令和5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5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5年10月25日（水）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 五十音順）

委員名	役職
石井 明子	国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部長
國澤 純	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 ヘルス・メディカル微生物研究センター長
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 副学長 学術研究部薬学・和漢系教授
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：概ね認められる(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：計画を一部修正して実施可 C：計画を改訂して実施可 D：実施不可
中間評価	A：計画どおり継続可 B：計画を一部修正して継続可 C：計画を改訂して継続可 D：次年度以降、継続不可
事後評価	A：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	NLRP3 インフラマソーム阻害剤 Isoliquiritigenin を利用した生活習慣病の予防研究	A (4.8)
2	中間	視床下部炎症を誘導する自然免疫シグナル経路の解析：摂食調節異常機構の解明	A (4.6)
3	中間	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	A (5.0)
4	事後	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 (5.0)

6 今後の対応

研究課題に対していただいたご意見を今後の研究に活かし、研究目的の達成に向けて取り組んでいきたいと考えております。

## 令和5年度 研究課題外部評価報告書（中間）

研究課題	NLRP3 インフラマソーム阻害剤 Isoliquiritigenin を利用した生活習慣病の予防研究					
研究期間	令和4年度～令和6年度					
研究概要	<p>近年、糖尿病や肥満等の生活習慣病は、免疫系の破綻に伴う慢性の持続性炎症を基盤として発症・進展することが明らかになっている。我々は以前に生薬甘草の成分イソリクイリチゲニン（ILG）が強力なNLRP3 インフラマソーム活性化抑制作用を持ち、高脂肪食摂餌糖尿病マウスにおいて内臓脂肪組織の慢性炎症を改善することでインスリン抵抗性を改善すること、また内臓脂肪組織線維化を抑制することを明らかにした。本研究ではこれらの研究を更に発展させ、(1) ILG がNLRP3 インフラマソーム活性化を阻害する分子機序を解明すること、(2) NASH（非アルコール性脂肪性肝炎）に対するILGの有用性を検証すること、を主目的とし検討を行う。</p> <p>(1) (2)を明らかにすることにより、ILGをシーズとした、標的分子が明確な、NLRP3 インフラマソーム関連疾患の予防法や治療法の開発を目指す。</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	a4 b1	a3 b2	a2 b3			4.8
委員コメント	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ILGのターゲットのひとつ【特定のタンパク質のアミノ酸部位】が見い出された点は評価できる。これに基づく作用機序の解明ができるとよい。</li> <li>・ ILGの【特定の反応】について、特異性があるのか、解析が必要。</li> <li>・ 【特定の反応】後のターンオーバーについてもデータが得られるとよい。</li> <li>・ 2012、2014、2016に論文が出ているが、その後、間があいているようなので、本成果の論文化を期待する。</li> <li>・ 生体レベルでの効果を確認しており、今回、分子レベルでの作用メカニズムを明らかにしている。今後、得られた知見をもとにした研究の発展が期待される。</li> <li>・ 甘草の応用が拡大する可能性がある。</li> <li>・ 甘草内のILGは微量とのことで、生薬の活用ではなさそうであるが、新しいアプローチの生活習慣病の予防に期待ができる研究と思う。</li> <li>・ 腸内細菌叢への影響も気になった。</li> <li>・ NLRP3 インフラマソーム活性化抑制作用をもつイソリクイリチゲニンの作用機序等の解析ならびにNASHモデルへの有効性の検証を目指す重要な研究である。</li> <li>・ イソリクイリチゲニンによるIL-1<math>\beta</math>産生の抑制効果が、【特定の反応】によることを示唆する結果を得ており、非常に興味深い。</li> <li>・ NASHモデルにおいても、有効なことを示す結果を得ている点が素晴らしい。今後の肝臓におけるイソリクイリチゲニンの作用メカニズムの確証が期待できる。</li> <li>・ 学術的な貢献の高い研究と位置づけられ、ILGの標的部位の特定と作用機序の解明が期待される。</li> </ul>					

※【 】は、未発表のデータ・知見等を含むため、表現を加工しています。

## 令和5年度 研究課題外部評価報告書（中間）

研究課題	視床下部炎症を誘導する自然免疫シグナル経路の解析：摂食調節異常機構の解明					
研究期間	令和4年度～令和6年度					
研究概要	<p>生活指導を受けているメタボリック症候群の予備軍や糖尿病患者の多くが、食欲の自制に大きなストレスを感じ、医師や保健師・管理栄養士による食事療法が十分に実を結ばない場合が極めて多い。これは、摂食中枢である視床下部の炎症反応が、摂食抑制ホルモン(レプチン)のシグナルを障害し、食欲を抑制できないことが、要因の1つであることが明らかになってきた。</p> <p>我々は、Toll様受容体(TLR)のアダプター分子 TIR-domain-containing adapter-inducing interferon-beta (TRIF) が、TLR3 と TLR4 に非依存的に視床下部炎症を誘導し、レプチンシグナルを障害して過食性肥満の発症に深く関与することを見出している。近年、TRIFシグナルを活性化する自然免疫センサーとして、Stimulator of interferon (IFN) genes (STING)も報告されており、本研究では①TRIFシグナルにSTING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。また、②視床下部におけるTRIFとSTINGの発現細胞を同定する。</p> <p>以上により、TRIFシグナル依存的な視床下部炎症の誘導機序を明らかにし、過食性肥満の新たな分子機序の解明と、視床下部炎症を制御する創薬シーズの新規スクリーニング系の確立を目指す。</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	a3 b2	a2 b2 c1			4.6
委員コメント	<ul style="list-style-type: none"> <li>・視床下部炎症の in vivo 実験系を確立し、炎症を抑制する成分のスクリーニング系の提案が目標とある。ぜひ、県内外の大学や研究機関とも連携して、スクリーニング化合物（ターゲット）のダイバーシティを広げてほしい。</li> <li>・想定した仮説の検証が順調に進んでいる。</li> <li>・中枢のみならず、末梢にも共通するメカニズムの可能性が考えられ、創薬ターゲットに発展させるために、中枢特異的な反応経路を見い出せるとよいかもしれない。</li> <li>・見い出された経路が関与する慢性炎症は、カロリー摂取を減らすと抑制されるのか、それが可逆的なのかなどは、成果の実用化に向けてヒントになるかもしれない。</li> <li>・視床下部炎症に関わる学術的に興味深い知見となっている。</li> <li>・摂食調節や生活習慣病の予防コントロールを行う上で、有用な研究だと思う。</li> <li>・責任細胞の同定ができたことは、次の展望につながると思う。</li> <li>・スクリーニング系の確立に期待する。</li> <li>・TRIFとSTINGに着目し、視床下部炎症の誘導メカニズムを解明しようとするものであり、独創的である。</li> <li>・STING欠損マウス、TRIF欠損マウスにおける実験結果がクリアである。</li> <li>・STING-TRIF経路の責任細胞が、視床下部のマクログリア細胞であることを明らかにしている。</li> <li>・cGAS欠損マウスにおける今後のさらなる研究の進展が期待できる。</li> </ul>					

## 令和5年度 研究課題外部評価報告書（中間）

研究課題	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					
研究期間	令和元年度～令和6年度					
研究概要	<p>小児製剤は国内では開発があまり進んでおらず、国を挙げて取り組むべき重要な課題となっている。小児製剤の開発が法制化されている欧州において、小児にも服用しやすい剤形としてミニタブレットが注目されている。ミニタブレットは通常サイズの錠剤を飲み込めない年齢の小児でも服用可能であることが報告されており、次世代の小児用剤形として医療関係者の関心が高まっている。しかしながら、ミニタブレットを打錠する際に用いる「ミニタブレット用杵臼」は精度の面で課題が多く、製品化が困難となっている。このため、以下の2項目について検討を行い、新たな小児製剤の開発促進に貢献する。</p> <p>1. 高機能ミニタブレット用杵臼の開発</p> <p>打錠障害の起きやすいミニタブレットを製造するため、表面処理を施した高機能ミニタブレット用杵臼を開発する。有効な表面処理法を選定するにあたり、圧縮特性評価装置を用いて、杵臼の表面処理性能を圧縮特性の差として数値化することにより、有効な表面処理を正確に評価する。また、開発したミニタブレット用杵臼は市販の海外製品と性能を比較することにより、性能の差で差別化を図る。</p> <p>2. 小児及び高齢者用ミニタブレット製剤の開発</p> <p>小児用開発候補品として、小児製剤開発候補リストや病院・薬局薬剤師へのアンケート結果から選抜した2薬剤について、ミニタブレットの製剤化を検討する。検討に際し、含量均一性が担保でき、後発品と溶出挙動が同等な製剤が得られる製造条件を見出す。また、高齢者用開発候補品として、同様の手順にて選抜した1薬剤について、ミニタブレットの製剤化を検討する。なお、ミニタブレットの製剤化にあたっては、開発コストを抑えるため、ヒトでの生物学的同等性試験が免除される開発法を検討するとともに、新しい製造方式として注目されている連続生産技術を活用した手法も検討し、新たな製造技術の導入にも貢献する。</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	a3 b2	a5	a4 b1			5.0
委員コメント	<ul style="list-style-type: none"> <li>・小児等のためのミニタブレット製剤の開発を指向するもので、社会的貢献度が高い。</li> <li>・ミニタブレット用の杵と臼の製作を複数行い、開発品が従来の市販品よりも優れていることを示しており、素晴らしい成果である。</li> <li>・小児用候補品として、【薬剤A】と【薬剤B】を選定し、製剤を試作している。そして、苦味抑制や簡易懸濁法での優位性を実証している点で評価できる。</li> <li>・連続式造粒機がバッチ式と同様に含量均一性を担保することを確認しており、今後の連続生産への展開が期待できる。</li> <li>・今後の高齢者に対する有用なミニタブレットの開発が期待できる。</li> <li>・開発した杵、臼を企業に購入いただき、その効果等の検証を行ってほしい。</li> <li>・小児や高齢者を問わず、ミニタブレットの利点を打ち出して、その活用が図られることを希望する。</li> <li>・アカデミアや個別企業では取り組み難い課題であるが、共通基盤技術として価値が高く、薬総研のユニークな取り組みとして有用と考えられる。</li> <li>・まだ販売実績がないということは、市場ニーズとのギャップがあると思われるため、技術あるいは応用範囲などについて、ニーズにあわせた改良ができるのか、ご検討いただけるとよい。</li> <li>・高い製剤技術を活用できている。</li> <li>・製品化までできているので、優位性をアピールしていくことで実装化の加速が期</li> </ul>					

待できる。

- ・技術が確立されており、今後の実用化に期待できる成果だと思う。
- ・苦味のコントロールが顆粒剤より容易だと思われるので、OTC 医薬品での活用も面白いと思う。

※【 】は、未発表のデータ・知見等を含むため、表現を加工しています。

## 令和5年度 研究課題外部評価報告書（事後）

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4年度					
研究概要	<p>近年、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（ニトロソアミン類）が検出される事案が発生し、国内外の製薬企業が自主回収を行う事態となった。これにより規制当局は、ニトロソアミン類の管理基準を設定し、製薬企業に厳格な管理を求めている。また、厚労省から令和3年10月8日付で、「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」が発出された。この通知により国内の製薬企業は、ニトロソアミン類の混入リスクを評価しなければならなくなった。しかしながら、ニトロソアミン類を分析するためには、微量な濃度を定量することができる高度な装置と技術が必要である。従って、県内製薬企業の支援を目的に、当センターがこの問題に取組み、その内容について情報発信を行うべく本研究を進めた。</p> <p>その結果、10種類のニトロソアミン類の一斉分析法を構築し、ニトロソアミン類の混入の可能性が考えられる医薬品化合物及び添加剤の分析を行った。また、薬事研究会分析部会や薬事研究会総会での成果報告、薬事総合研究開発センターでの研究成果発表会を通して、県内製薬企業へ情報発信を行った。</p> <p>情報発信を行って以降、県内製薬企業からニトロソアミン類に関する相談や当センターの装置を利用して分析を行いたいと言った要望が増加し、当センターの利用促進に繋がっている。</p>					
評価項目	目標の達成度	成果の有用性	活用の可能性			総合評価
評価結果	a2 b3	a5	a4 b1			5.0
委員コメント	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 県内企業にとって、負担の大きい業務で、薬総研でやっていただけるのは非常に助かっている。富山県だからできる仕事だと思う。規制への対応は、これに限らずバックアップをお願いしたい。</li> <li>・ 医薬品や原薬に含まれる不純物の問題は極めて重要で、その中でニトロソアミン類の分析法について確立するもので、意義が大きい。</li> <li>・ 研究により、10種類のニトロソアミン類を一斉に分析できる条件を構築した点は評価できる。</li> <li>・ ニトロソアミン類が混入しそうな化合物を用いた検討は、様々な条件を検討しており、粘り強い研究姿勢が評価できる。</li> <li>・ 県内の製薬企業に実際に分析法を提供しており、社会貢献度が高い。</li> <li>・ 本取組みが薬総研のテーマとなること、また成果が上がることは、意義のあることと評価できる。ぜひ、県内企業への指導やサポートをお願いしたい。</li> <li>・ 薬総研が分析法を確立し、各企業に活用して頂くことは、国内・県内のリソースを効率的に使う上で、重要な取り組みと考えられる。</li> <li>・ 事業は終了しているが、国内・国際動向をキャッチアップして、必要な対応・広報を継続していただきたい。必要に応じて、フォローアップのための予算の獲得もご検討頂く必要があるのではないかと。</li> <li>・ 目標としている評価系が構築できている。</li> <li>・ 多くの企業に技術や情報を提供できている。</li> <li>・ (薬事研究会分析部会に) 参加されていない企業への参加を促す仕組みがあると良い。</li> </ul>					