

# 富山県薬事総合研究開発センターのあゆみ

(平成 26—令和5 年度)

## 薬事総合研究開発センターの10年（H26～R5年度）

### 「製剤開発・創薬研究支援ラボ」の設置

平成27年3月に、製剤技術・製剤開発研究や創薬研究の強化や人材育成の支援を目的として「製剤開発・創薬研究ラボ」を設置しました。

試験室の整備と共に、製剤研究や創薬研究に必要な機器を整備しました。その結果、機器の利用者が大きく増加し、また県内の大学生・高校生の実習に役立てられています。

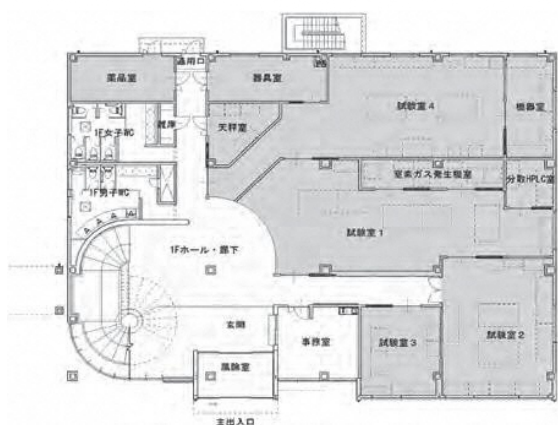
### 「創薬研究開発センターの開設」設置の経緯と概要

平成28年度の「産業支援機関の機能向上に関する検討会」において、当時の薬事研究所に「先端的かつ高度な機器を集約した分析センターの設置と専属研究員の配置が必要」と結論付けられ、「創薬研究開発センターの開設」が決定しました。H29年度に国の地方創生推進交付金及び地方創生拠点整備交付金を活用し、総事業費は9億4200万円（うち建物建設費が5億8000万円、機器整備費3億6000万円）でした。最新式の質量分析機器類や細胞自動分析装置等の機器を整備し、県内企業によるバイオ医薬品等の高付加価値医薬品の研究開発の促進と質量分析による微量分析に活用しています。

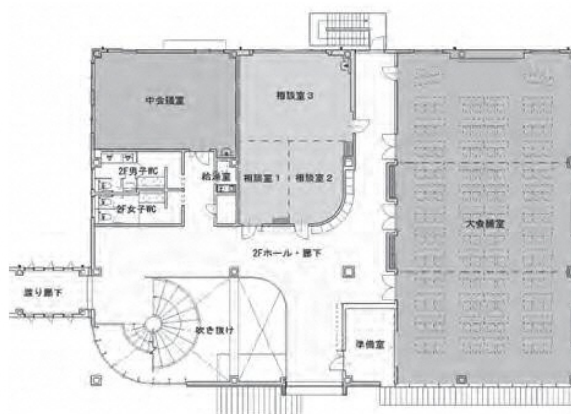


創薬研究開発センター

### 1階



### 2階



## 創薬研究開発センター開設時に整備した共用機器



液体クロマトグラフ  
飛行時間型質量分析計  
(LC-TOF/MS)



液体クロマトグラフ  
タンデム四重極型質量分  
析計 (LC-MS/MS)



誘導結合プラズマ  
質量分析計  
(ICP-MS)



多機能超高速  
液体クロマトグラフ  
(UHPLC)



セルソーター



ケミルミ  
イメージングシステム



キャピラリー  
電気泳動装置



顕微赤外  
分光光度計

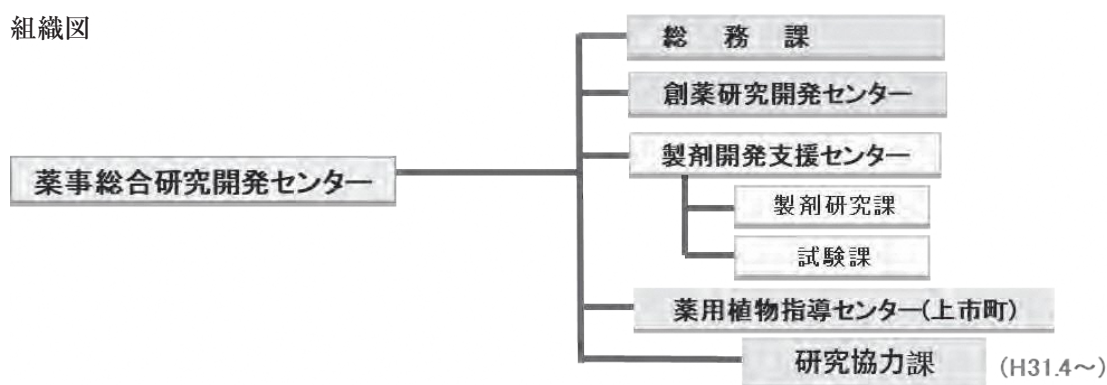
### 機構改革 「薬事総合研究開発センター」へ

薬事研究所の機能強化のため、創薬研究開発センターの開設と併行して組織を改編しました。平成30年4月1日から、「富山県薬事研究所」は「富山県薬事総合研究開発センター」（通称：薬総研）と改称し、「創薬研究開発センター」、「製剤開発支援センター」、「薬用植物指導センター」及び「総務課」の3センター+1課の体制となりました。

### 研究協力課の設置

平成31年4月に研究協力課が新設されました。課長と研究員の2名の体制ですが、薬総研内の研究企画・研究評価、他の研究機関との共同研究における契約、外部資金の事務手続き、所内委員会の調整、くすりコンソーシアムに係る連絡調整など、薬総研の研究環境の整備に貢献しています。

## 組織図



## くすりのシリコンバレー「TOYAMA」創造コンソーシアムへの参画

平成30年、富山県は、「くすりのシリコンバレーTOYAMA」創造コンソーシアム（以下、コンソーシアム事業）を富山県内の産学官連携により6月に設立し、同年10月に国の「地方大学・地域産業創生事業」に採択されました。医薬品分野における研究開発や人材育成等を通じて、富山県の医薬品産業の振興や「くすりの富山」を支える専門人材の育成確保に取り組んで行くものです。

薬総研では以下の事業に参画しました。

### 【研究開発事業】

- ・経鼻投与ワクチンの実用化とウイルス感染の予防に向けた研究：次世代ワクチンとして期待される経鼻投与型ワクチンに必要な効果増強物質（アジュバント）の開発
- ・免疫代謝の調節による生活習慣病の予防研究：ILG高含有エキスの機能性表示食品素材としての開発（富山県立大学との共同研究）
- ・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

### 【人材育成事業への協力】

富山大学・富山県立大学が実施する「サマースクール」での講義・実習

## コンソーシアム事業で整備した主な共用機器



連続生産システム  
（造粒乾燥連続装置）



卓上型粉碎機



真空乳化分散装置



貼付剤試作機



卓上型電子顕微鏡



比表面積測定装置



容器着脱式  
回転混合機



圧縮特性評価装置



超遠心分離機



個別換気  
飼育システム



ナノ液体クロマトグ  
ラフイオントラップ  
型質量分析計

### 薬用植物指導センターの整備

富山シャクヤク品種の県内への栽培を促進し、農家への普及を図るため、国の地方創生拠点整備交付金を活用して新研修棟の整備を進めました。新研修棟には「栽培技術研修エリア」、「生薬技術研修エリア」と「座学研修エリア」を整備し、平成31年4月に開設しました。また、施設内にはシャクヤクの根などを調製加工するための機器として、洗浄機や乾燥機等を整備しました。センターでの研修により、品質の高い生薬生産が可能になり、農家所得の向上や販路の確保・拡大を含め、薬用作物の更なる生産拡大を促進しています。

# 薬用植物指導センター



生薬原料洗浄機



平型乾燥機



減圧乾燥機

## 薬事総合研究開発センターの施設利用状況について

薬事総合研究開発センターでは、平成27年3月に製剤開発・創薬研究支援ラボの開設、平成30年5月に創薬研究開発センターの開設等があり、この10年間で多くの機器が共用のため整備された。（共用機器数：平成26年4月時点：36機器→令和6年4月時点：78機器）

ここでは薬事総合研究開発センターに整備された機器を製剤機械と試験機器に分類し、利用状況について解説する。

### 1. 製剤機械

- ・製剤開発・創薬研究支援ラボの開設により、利用件数が増加した。（平成26年度 193件→令和5年度 541件）
- ・富山県内外の製薬企業が製剤試作等のため利用している他、県内大学・高校の実習で利用されている。
- ・利用件数が最も多いのは、錠剤機（ロータリー式）で令和5年度には83件の利用があった、次点で錠剤硬度計 68件、攪拌造粒機 36件と続く。
- ・また、医薬品の新たな製造方法として注目されている連続生産に注目し、令和2年度に共用を開始した造粒乾燥連続装置（連続生産機）は、主に研修等に利用されており、県内薬業界に連続生産の導入に向け技術指導等を実施している。

### 2. 試験機器

- ・創薬研究開発センターの開設等により、液体クロマトグラフ飛行時間型質量分析計等の高度な分析機器を整備したことにより、利用件数が増加している。（平成29年度 356件→令和5年度 541件）
- ・富山県内の製薬企業が主な利用者であるが、近年は大学等研究機関の利用件数も増加している。
- ・令和5年度の利用件数が最も多かったのは、セミミクロ天秤で95件の利用があった、次点でICP質量分析計 46件、旋光計 39件と続く。
- ・また、近年は液体クロマトグラフタンデム四重極型質量分析計の利用も多く、令和5年には30件の利用があった。
- ・近年導入したナノ液体クロマトグラフィオントラップ型質量分析計はプロテオーム解析に特化した仕様となっており、県内外企業、大学等研究機関からの利用、相談があり、今後、県内製薬企業等の研究開発に寄与することを期待する。

## バイオテクノロジー・和漢薬研究課（～H29年度） 創薬研究開発センター（H30年度～）

### 【プロジェクト研究】

#### 1. 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（ベツリンProject）

（平成20～令和2年度）

がん免疫抑制に対する解除作用を有するベツリンの研究に関しては、ベツリン誘導体について、がん移植マウスモデルを用い、投与経路の検討や細胞毒性の評価、作用機序の解析、体内動態や細胞内挙動の解析を所内プロジェクトとして取り組んだ。ベツリンについては、がん免疫抑制解除に有効な量のベツリンを成分とし、がん免疫治療剤と一緒に用いられるがん免疫抑制解除剤として、「がん免疫抑制解除剤及びがん免疫治療用組成物」（特許第5548874号）が登録され（H26.5.30）、ベツリン誘導体については、ベツリン誘導体を有効成分とする抗腫瘍剤として、「抗腫瘍剤」（特許第6596624号）が登録されている（R1.10.30）。また、研究成果を論文投稿した（Biol Pharm Bull. 2022;45 (3) :339–353）。また、ベツリンの作用機序解析として、シグナル伝達系への影響を検討した。

### 出 典

- 1) 小笠原 勝、松永 孝之、長井 良憲、高津 聖志：がん移植マウスモデルにおけるベツリンの抗腫瘍メカニズムの解析、富山県薬事研究所年報、42, 17–22（2014/H26）
- 2) 小笠原 勝、松永 孝之、大戸 幹也、川筋 透、長井 良憲、高津 聖志：ベツリン誘導体の抗腫瘍効果の検討、富山県薬事研究所年報、43, 17–22（2015/H27）
- 3) 小笠原 勝、松永 孝之、大戸 幹也、川筋 透、長井 良憲、高津 聖志：アミノ酸付加ベツリン誘導体の抗腫瘍効果の検討、富山県薬事研究所年報、44, 17–20（2016/H28）
- 4) 小笠原 勝、梶崎 浩亮、濱田 昌弘、藤本 亮太、斎藤 真冬、松永 孝之、大戸 幹也、川筋 透、中島 範行、長井 良憲、高津 聖志：EG7 Tリンパ腫皮下移植マウスモデルを用いたベツリン誘導体と抗PD-1抗体との併用効果の検討、富山県薬事総合研究開発センター年報、45, 32–37（2017/H29）
- 5) Ogasawara M, Yamasaki-Yashiki S, Hamada M, Yamaguchi-Miyamoto T, Kawasuji T, Honda H, Yanagibashi T, Ikutani M, Watanabe Y, Fujimoto R, Matsunaga T, Nakajima N, Nagai Y, Takatsu K: Betulin Attenuates TGF- $\beta$  1- and PGE2-Mediated Inhibition of NK Cell Activity to Suppress Tumor Progression and Metastasis in Mice. Biol Pharm Bull. 2022; 45 (3) : 339–353.

### 関連発表

- 1) 「白樺成分ベツリンによるがん免疫の効果増強」小笠原 勝 平成27年度富山県薬事研究所研究成果発表会、2016.2.16, 富山
- 2) 「Betulin restores TGF- $\beta$ 3-and PGE2-induced immunosuppression in vitro and suppresses tumor growth of B16 melanoma in mice」Ogasawara M, Matsunaga T, Ohto M, Kawasuji T, Nagai Y, Takatsu K. Joint Symposium on Pharmaceutical Research and Drug Development, 2016.8.26, Basel.

## 特 許

- 1) 高津 聖志、松永 孝之、小笠原 勝「がん免疫抑制解除剤及びがん免疫治療用組成物」特許第5548874号
- 2) 高津 聖志、松永 孝之、小笠原 勝、中島 範行、濱田 昌弘「抗腫瘍剤」特許第6596624号

## 2. 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（ワクチンProject）

（平成26～30年度）

ワクチンメーカー団体／企業との共同研究として、H24年度より開始した「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」は、H26年度からは、2者との共同研究を継続した（一部の研究課題は、富山大学 免疫バイオ・創薬探索研究講座に委託）。In vitro評価系において活性を認めた化合物については、鼻腔の粘膜免疫に重要なIgA産生を指標としたin vivo評価を行い、有用なアジュバント候補化合物の選抜を進めた。感染実験に向け、免疫条件の最適化（抗原・アジュバントの投与間隔、経鼻投与回数、抗体量の持続 等）を検討し、選択した候補3化合物については、経鼻投与型ワクチンがマウスを用いたインフルエンザウイルス感染実験において感染防御効果を示し、うち2化合物については、カニクイザルにおいても感染防御効果が確認できた。研究成果の一部を先行出願し、特許登録された（特許第6977206号「自然免疫を活性化する粘膜ワクチン用アジュバント」）。

## 出 典

- 1) 相川 幸彦、南谷 武春、柳橋 努、渡邊 康春、小島 理恵子、本田 裕恵、小林 直人、森田 明史、長谷川 千佳、高津 聖志：粘膜ワクチンアジュバントの研究開発事業報告 —part 1: これまでの取り組み—、富山県薬事総合研究開発センター年報、50, 65–69（2022/R4）

## 関連発表

- 1) 「経鼻粘膜投与型インフルエンザワクチン用アジュバント開発のための基盤研究」宮本（山口）朋美、柳橋 努、本田 裕恵、小林 紗綾香、松永 孝之、山崎 輝美、渡邊 康春、長井 良憲、高津 聖志 第10回次世代アジュバント研究会 千里ライフサイエンスセンター、2017.1.23, 大阪
- 2) 「ワクチン用新規アジュバント開発のための基盤研究」宮本 朋美、平成28年度富山県薬事研究所 研究成果発表会、2017.2.13, 富山
- 3) 「経鼻インフルエンザワクチンのためのアジュバント開発」宮本 朋美、フォーラム富山創薬 第48回研究会、2018.10.9, 富山
- 4) 「Development of adjuvant: Approach to improve the efficacy of intranasal influenza vaccine／経鼻インフルエンザワクチンのためのアジュバント開発」高津 聖志、第12回次世代アジュバント研究会、2019.1.22, 大阪

## 特 許

- 1) 高津 聖志、松永 孝之、宮本 朋美、本田 裕恵、柳橋 努、長井 良憲、生谷 尚士、渡邊 康春、刈 米 アイ「自然免疫を活性化する粘膜ワクチン用アジュバント」特許第6977206号

### 3. 「くすりのシリコンバレーTOYAMA」創造コンソーシアム事業プロジェクト：経鼻ワクチンの実用化とウイルス感染の予防に向けた研究: 粘膜免疫応答に有効な新規アジュバント（免疫賦活剤）の実用化に向けた研究・開発（令和元年～）

R1年度からは、富山県が推進する産学官連携プラットフォーム事業「くすりのシリコンバレーTOYAMA創造コンソーシアム」事業における研究開発テーマとして、「経鼻投与型インフルエンザワクチン用のアジュバント（免疫賦活剤）の研究開発」プロジェクトを実施した。先行研究において見出した候補3化合物について、実用化に向けより有効な化合物を見極めることに加え、安全性及び製剤学的検討、作用機序解析を中心に進め、1化合物を選択し、まずは、経鼻投与型インフルエンザワクチンでの事業化を目指すこととした。

HA抗原とアジュバント化合物を経鼻投与したマウスの鼻腔内にインフルエンザウイルスを接種した感染実験においては、アジュバント候補化合物をHA抗原と共に投与した群では、鼻腔内にウイルスは検出されず、経鼻投与ワクチンによる鼻腔粘膜への抗原特異的なIgA抗体の誘導は、ウイルス感染を抑止することが検証できた。更に、粘膜アジュバント利用の適応拡大の一環として、新型コロナウイルスの抗原を用いたアジュバント性能も確認できており、詳細な検討を加えた。これらの成果をもとに特許を出願しプレスリリースした（特願2023-057218「粘膜アジュバント」）。特許出願した新規粘膜アジュバントについて、BioJapan並びに関西バイオビジネスマッチングにて紹介するなど、渉外活動を実施中。

### 出 典

- 1) 相川 幸彦、南谷 武春、柳橋 努、渡邊 康春、小島 理恵子、本田 裕恵、小林 直人、森田 明史、長谷川 千佳、高津 聖志：粘膜ワクチンアジュバントの研究開発事業報告 —part 1: これまでの取り組み—、富山県薬事総合研究開発センター年報、50、65－69（2022/R4）
- 2) 相川 幸彦、南谷 武春、柳橋 努、渡邊 康春、小島 理恵子、本田 裕恵、柚木 芳、小林 直人、森田 明史、長谷川 千佳、高津 聖志：粘膜ワクチンアジュバントの研究開発事業報告 —part 2: 新規粘膜アジュバント—、富山県薬事総合研究開発センター年報、51、50－53（2023/R5）

### 関連発表

- 1) 「経鼻投与ワクチンの実用化とウイルス感染予防に向けた研究」相川幸彦、令和5年度富山県薬事総合研究開発センター研究成果発表会、2024.2.27、富山&オンライン

### 特 許

- 1) 高津 聖志、相川 幸彦、渡邊 康春、柳橋 努、南谷 武春、本田 裕恵、宮本 朋美、長井 良憲「粘膜アジュバント」特願2023-057218

### 4. 「くすりのシリコンバレーTOYAMA」創造コンソーシアム事業プロジェクト：免疫代謝の調節による生活習慣病の予防研究（イソリクイリチゲニンと関連物質による糖尿病予防効果）（令和元年～）

平成24年度まで参画した「ほくりく健康創造クラスター事業」の分担研究「天然薬物の免疫制御を

活用した医薬品シーズの開発」で見出した医薬品シーズの1つである甘草成分イソリクイリチゲニン (ILG) に関し、高脂肪食摂餌による肥満マウスを用いて有用性を評価し、肥満や糖尿病を予防する効果があることを見出した。また、作用機序に関する検討を行い、ILGは内臓脂肪組織のNLRP3インフラマソーム活性化を抑制し慢性的な炎症を抑制すること、さらに、内臓脂肪組織の線維化を抑制することを明らかにした。応用研究を進め、R1年よりILGをリード化合物とした構造最適化研究（新規インフラマソーム阻害薬の開発）及びILG高含有甘草エキスをを用いた機能性表示食品素材の開発についてコンソーシアムテーマとして進めることとなった（富山県立大学との共同研究）。構造最適化研究においては、97個の誘導体合成を行い、ILGよりもNLRP3インフラマソーム活性化抑制作用の強い化合物を見出した。しかし、化合物構造中に  $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和カルボニル基構造を有するため、標的タンパクとの共有結合が懸念された。企業とのILG高含有甘草エキスの機能性表示食品としての実用化に向けた研究に関しては、抗肥満効果・抗糖尿病効果といった有用性の評価を行い、特許出願を行った。さらに、ラットを用いた急性毒性試験及び反復投与毒性試験やAMES試験においてエキスの安全性を確認し、エキスのNLRP3インフラマソーム活性化抑制効果や腸内細菌叢に対する影響を検討し、作用機序解析を進めている。BioJapanや関西バイオビジネスマッチング等において研究紹介活動も実施中である。

## 出典

- 1) Honda H, Nagai Y, Matsunaga T, Okamoto N, Watanabe Y, Tsuneyama K, Hayashi H, Fujii I, Ikutani M, Hirai Y, Muraguchi A, Takatsu K: Isoliquiritigenin is a potent inhibitor of NLRP3 inflammasome activation and diet-induced adipose tissue inflammation. *J. Leukoc. Biol.*, 96 (6) 1087–1100 (2014)
- 2) Nagai Y, Honda H, Watanabe Y, Takatsu K : Chapter 30 Potential therapeutic natural products for the treatment of obesity-associated inflammation by targeting TLRs and inflammasomes. In “Chronic Inflammation –Mechanisms and Regulation–” (ed. M. Miyasaka and K. Takatsu) , Springer Japan, Tokyo, 2016, pp. 379–397 (ISBN 978-4-431-56068-5)
- 3) Watanabe Y, Nagai Y, Honda H, Okamoto N, Yamamoto S, Hamashima T, Ishii Y, Tanaka M, Suganami T, Sasahara M, Miyake, K, Takatsu K: Isoliquiritigenin attenuates adipose tissue inflammation in vitro and adipose tissue fibrosis through inhibition of innate immune responses in mice. *Sci. Rep.*, 6, 23097; doi: 10.1038/srep23097 (2016)
- 4) Nagai Y, Watanabe Y, Honda H, Takatsu K: Chapter 8 Isoliquiritigenin: A unique licorice component that attenuates adipose tissue inflammation and fibrosis by targeting the innate immune sensors. In “Biological activities and action mechanisms of licorice ingredients” (ed. H. Sakagami) , InTech, Zagreb, pp. 121–134 (ISBN 978-953-51-3119-9) (2017)
- 5) Ishibashi R, Furusawa Y, Honda H, Watanabe Y, Fujisaka S, Nishikawa M, Ikushiro S, Kurihara S, Tabuchi Y, Tobe K, Takatsu K, Nagai Y: Isoliquiritigenin Attenuates Adipose Tissue Inflammation and Metabolic Syndrome by Modifying Gut Bacteria Composition in Mice. *Mol. Nutr. Food Res.*, 66 (10) : e2101119 (2022)
- 6) Usui-Kawanishi F, Kani K, Karasawa T, Honda H, Takayama N, Takahashi M, Takatsu K,

Nagai Y: Isoliquiritigenin inhibits NLRP3 inflammasome activation with CAPS mutations by suppressing caspase-1 activation and mutated NLRP3 aggregation. *Genes Cells*, 29(5) 423–431 (2024)

#### 関連発表

- 1) 「Isoliquiritigenin Is a Potent Inhibitor of NLRP 3 Inflammasome Activation and Diet-induced Adipose Tissue Inflammation」 Hiroe Honda, Yoshinori Nagai, Kiyoshi Takatsu 第43回日本免疫学会学術集会、2014.12.10, 京都
- 2) 「甘草成分イソリクイリチゲニンはNLRP3インフラマソーム活性化を阻害し、2型糖尿病の慢性炎症を改善する」本田 裕恵、長井 良憲、松永 孝之、岡本 直樹、渡邊 康春、常山 幸一、林 宏明、藤井 勲、平井 嘉勝、高津 聖志 日本薬学会第136年会、2016.3.29, 横浜
- 3) 「甘草成分イソリクイリチゲニンは内臓脂肪組織の炎症・線維化を抑制する」 本田 裕恵、渡邊 康春、長井 良憲、松永 孝之、岡本 直樹、平井 嘉勝、高津 聖志 日本生薬学会第63回年会、2016.9.25, 富山
- 4) 「天然薬物イソリクイリチゲニンは自然免疫系に作用し、内臓脂肪組織の線維化を抑制する」 渡邊 康春、長井 良憲、本田 裕恵、高津 聖志 第37回日本肥満学会、2016.10.8, 東京
- 5) 「糖尿病モデルマウスの内臓脂肪組織に対するイソリクイリチゲニンの抗炎症・抗線維化作用の解析」 本田 裕恵、渡邊 康春、長井 良憲、松永 孝之、岡本 直樹、平井 嘉勝、高津 聖志 日本薬学会第138年会、2018.3.26, 金沢
- 6) 「Analysis of Inhibitory Effect of Isoliquiritigenin on NLRP3 Inflammasome Activation」 本田 裕恵、第5回富山・バーゼル医薬品研究開発シンポジウム、2018.8.24, 富山
- 7) 「A licorice-derived ingredient ameliorates metabolic syndrome through the alteration of gut microbiota」 Riko Ishibashi, Yukihiro Furusawa, Hiroe Honda, Yoshinori Nagai, 第50回日本免疫学会学術集会 2021.12.9, 奈良（ハイブリッド開催）
- 8) 「イソリクイリチゲニンによる腸内細菌叢の変動を介したメタボリックシンドロームの改善」 石橋 璃子、古澤 之裕、本田 裕恵、渡邊 康春、藤坂 志帆、戸邊 一之、高津 聖志、栗原 新、田淵 圭章、長井 良憲 日本農芸化学会2022年度大会 2022.3.18, オンライン開催
- 9) 「イソリクイリチゲニンによる腸内細菌叢の変動を介したメタボリックシンドロームの改善」 石橋 璃子、古澤 之裕、本田 裕恵、渡邊 康春、藤坂 志帆、戸邊 一之、高津 聖志、栗原 新、田淵 圭章、長井 良憲 日本薬学会第142年会、2022.3.28, オンライン開催
- 10) 「イソリクイリチゲニンによる腸内細菌叢の変動を介したメタボリックシンドロームの改善」 石橋 璃子、古澤 之裕、本田 裕恵、渡邊 康春、藤坂 志帆、戸邊 一之、高津 聖志、栗原 新、田淵 圭章、長井 良憲 第43回日本炎症・再生医学会、2022.7.6–7, 兵庫&オンライン

#### 特 許

- 1) 高津 聖志、平井 嘉勝、長井 良憲、本田 裕恵、松永 孝之「インフラマソーム活性制御剤」特許第6036193号
- 2) 長井 良憲、古澤 之裕、高津 聖志、本田 裕恵、木村 宜仁、酒井 裕介、矢尻 喜栄 「カンゾウエキス及びその製造方法、並びに、腸内細菌調整用組成物、腸管バリア機能増強組成物、抗肥満用

組成物、抗糖尿病用組成物、及びLRP3インフラマソーム活性制御用組成物」特願2021-178401号

## 5. 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（令和3～4年度） プロテオーム解析基盤の構築：創薬研究開発の県内振興を目指して（令和5年度～）

コンソーシアム事業において実施されたテーマを機に薬総研に設置された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を目指し、TMT（Tandem Mass Tag）解析技術、リン酸化タンパク質の定量解析法の習得を実施すると共に、本解析法の有用性を紹介すべく、プロテオーム解析に関する講習会並びに解析トライアル事業を実施した。加えて、公的研究機関との共同研究も行い、技術利用の幅を広げた。R5年度からは、新規に「創薬研究技術サポート事業」として展開した。セミナー、企業利用への技術支援、共同実施などを行い、特に、解析対象の幅を広げるべく、難溶性サンプルの調製法の検討に注力した。また、抗体医薬品NISTmAbを材料に宿主細胞由来タンパク質（HCP）の解析など、バイオ医薬品の品質特性分析技術の構築も継続した。

開催セミナー：サーモフィッシャーサイエンティフィック(株)による質量分析計セミナー ～ Orbitrap型MSを用いたプロテオーム解析の紹介～（2022.7.29 薬事総合研究開発センター大会議室）

### 【技術支援研究など】

#### 1. バイオ医薬品の品質評価 – バイオ後続品の同等性／同質性の検討 –：宮本 朋美、松永 孝之、本田 裕恵、柳橋 努、小笠原 勝、高山 信幸、相川 幸彦、川尻 千賀子、薬事研究会生物部会、富山県薬事総合研究開発センター年報、46、24–27（2018/H30）

バイオ医薬品の品質評価 – バイオ後続品の同等性／同質性の検討（活動3年間のまとめ） –：宮本 朋美、本田 裕恵、柳橋 努、小島 理恵子、小笠原 勝、高山 信幸、相川 幸彦、川尻 千賀子、薬事研究会生物部会、富山県薬事総合研究開発センター年報、47、26–33（2019/R1）

バイオ後続品の先行バイオ医薬品との比較試験：①構造解析や物理的・化学的性質、②生物活性、等により、先行バイオ医薬品との同等性／同質性を検討する品質評価法を取得した。エリスロポエチン製剤（先行バイオ医薬品、バイオ後続品、バイオベター品及び局方標準品）を題材に、比較試験として品質に係る物理的・化学的特性解析や有効性に係わる生物活性試験を実施した。LC-TOF/MSを使用したタンパク質のペプチドマッピングなど、高度分析機器による品質特性の評価を行い、バイオ医薬品の特徴を理解すると共に、品質評価法の習得と効率的な評価系の検討を実施した。

#### 2. バイオ医薬品の品質特性解析法の検討 – 液体クロマトグラフ・飛行時間型質量分析装置を利用したNISTモノクローナル抗体標準品の解析 –：小島 理恵子、小木曾 英夫、富山県薬事総合開発センター年報、47、45–49（2019/R1）

本研究では、LC-TOF/MSを用いたNISTmAb（モノクローナル抗体の標準品）の解析法を検討し、一連の基本的な解析手法を確立した。

#### 3. 高度分析機器を用いたバイオ医薬品の特性解析法の検討：小島 理恵子、富山県薬事総合開発センター年報、48、31–36（2020/R2）

バイオ医薬品の解析技術の確立を目的に、モノクローナル抗体の標準品となるNISTmAbを対象として特性解析法の検討を行い、LC-TOF/MSを使ったインタクト解析、サブユニット解析、ペプチドマッピング等の特性解析技術を確認した。更に、①バイオ医薬品の生物活性や安定性に影響を及ぼす糖鎖について、キャピラリー電気泳動による解析法（②バイオ医薬品（G-CSF製剤）を対象とした解析法を検討した。

開催セミナー：(株)エービー・サイエックスによる講習会「キャピラリー電気泳動法」（2022.12.1 薬事総合研究開発センター大会議室&オンライン）。

4. タンパク質製剤開発のための品質評価技法－高分解能質量分析計を用いた抗体医薬の品質特性解析－：小木曾 英夫、小島 理恵子、薬事研究会生物部会、富山県薬事総合開発センター年報、48、43－51（2020/R2）

本研究は、LC-TOF/MSによる標準抗体NISTmAbの品質特性解析を行い、本センターが提示する種々の解析プロトコルをブラッシュアップし、新たに、宿主細胞由来タンパク質の解析のためのプロトコルを作成した。これら分析手法を確認することを通して、タンパク質製剤の品質特性解析における質量分析装置の有用性を確認した。

5. バイオ医薬品の品質特性解析と類似性比較：小島 理恵子、小木曾 英夫、本田 裕恵、宮本 朋美、薬事研究会生物部会、富山県薬事総合開発センター年報、49、25－34（2021/R3）

キャピラリー電気泳動を用いた抗体の遊離糖鎖解析とバイオ医薬品として、G-CSF製剤を解析対象とした品質特性解析を行った。G-CSF製剤の解析では、我々が確立してきた解析手法が実用のバイオ医薬品製剤を対象とした解析においても有用であることに加えて、先発品とバイオシミラーの間での高い類似性を確認することができた。

6. LC-MS/MSを用いた抗体医薬品の血中濃度分析：南谷 武春、本田 裕恵、柳橋 努、渡邊 康春、小島 理恵子、相川 幸彦、薬事研究会生物部会、富山県薬事総合開発センター年報、50、25-32（2022/R4）

抗体医薬品の血中濃度を定量し、動態を把握することは重要であり、主にリガンド結合（RBA）法により測定されてきたが、近年、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、注目されているLC-MS/MSを用いた選択反応モニタリング（SRM）による血中濃度測定技術を検討した。測定ターゲットとするペプチド（サロゲートペプチド）の設定や検体の前処理法、測定条件の詳細な検討を行い、測定法確立の手順を学んだ。バイオ医薬品の研究開発に重要となる血中濃度測定についての知識と経験を深めた。

関連発表：「質量分析計を用いた抗体医薬品の血中濃度測定法の検討」南谷 武春、本田 裕恵、平川 悠斗、井田 健太、黒崎 千栄、杉原 裕美、田中 悠一、新美 晋一郎、間越 祐貴、山川 達也、柳橋 努、小島 理恵子、渡邊 康春、相川 幸彦 第25回富山県薬学会年会、2024.2.10、富山&オンライン

7. 薬物代謝酵素の発現が異なる消化管上皮細胞を用いた薬物の膜透過性比較：柳橋 努、柚木 芳、南谷 武春、渡邊 康春、小島 理恵子、相川 幸彦、薬事研究会生物部会、富山県薬事総合開発センター年報、51, 23-30 (2023/R5)

薬物代謝酵素の発現が異なる消化管上皮細胞株を用いた薬物の膜透過性試験を検討した。ヒト結腸癌細胞由来細胞株Caco-2細胞およびヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞について、単層膜への分化誘導条件、薬物代謝酵素および腸管上皮細胞マーカーの発現を比較した。更に、脂質膜を用いた人工膜透過性評価法（PAMPA）も加え、実際に薬物の透過性評価を経験し、3者の特性を理解した。

開催セミナー：「ヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞の基本性能および消化管吸収モデル等への活用」 富士フィルム(株)、2023.12.22 薬事総合研究開発センター大会議室

#### 【外部資金研究など】

#### 論文

- 1) Yanagibashi T, Nagai Y, Watanabe Y, Ikutani M, Hirai Y, and Takatsu K: Differential Requirements of MyD88 and TRIF Pathways in TLR4-mediated Immune Responses in Murine B Cells. Immunol. Letters.,163:22-31, 2015.
- 2) Yanagibashi T, Satoh M, Nagai Y, Koike M, Takatsu K: Allergic diseases: From bench to clinic – Contribution of the discovery of interleukin-5. Cytokine, 98:59-70, 2017.
- 3) Watanabe Y, Nagai Y, Honda H, Okamoto N, Yanagibashi T, Ogasawara M, Yamamoto S, Imamura R, Takasaki I, Hara H, Sasahara M, Arita M, Hida S, Taniguchi S, Suda T, Takatsu K: Bidirectional crosstalk between neutrophils and adipocytes promotes adipose tissue inflammation. FASEB J. 2019 Nov;33 (11) :11821-11835.

#### 関連発表

- 1) 「Role of IL-5-producing ILC2s in T cell independent-IgA production in the large intestine」 Yanagibashi T, Ikutani M, Nagai Y, Takatsu K. 第44回日本免疫学会学術集会、2015.11.18, 札幌
- 2) 「IL-5-producing ILC2s regulate T cell-independent IgA production in the large intestine」 Yanagibashi T, Ikutani M, Nagai Y, Takatsu K. Joint Symposium on Pharmaceutical Research and Drug Development、2016.8.25-26, Basel
- 3) 「IL-5-producing ILC2s in the large intestine contribute to T cell-independent IgA production through the regulation of eosinophil homeostasis」 Yanagibashi T, Ikutani M, Nagai Y, Takatsu K. 第46回日本免疫学会学術集会、2017.12.14, 宮城
- 4) 「The role of IL-5-producing group 2 innate lymphoid cells in the large intestine」 Yanagibashi T, Ikutani M, Nagai Y, Aikawa Y, Takatsu K. 第5回富山・バーゼル医薬品研究開発シンポジウム、2018.8.23, 富山
- 5) 「Vitamin A-dependent IL-33 production maintains IL-5-producing ILC2s in the large intestine」 Yanagibashi T, Ikutani M, Nagai Y, Takatsu K. 第48回日本免疫学会学術集会、2019.12.11-13, 静岡

- 6) 「Crosstalk between neutrophils and adipocytes exacerbates adipose tissue inflammation in progression of type 2 diabetes」 渡邊 康春 第6回富山バーゼルジョイントシンポジウム、2021.9.15-17, WEB開催
- 7) 「神経変性疾患原因遺伝子CHCHD 2 酵母オルソログの機能解析」 小島 理恵子, 田村 康, 高津 聖志, 第96回日本生化学会大会、2023.10.31, 福岡

#### 【研究交流など】

- バイオ医薬品専門人材育成研修 (BCRET) 第4回 (詳細編②) 分析コース：センターに設置のバイオ医薬品分析機器の見学、紹介を担当 宮本 朋美、小島 理恵子、高山 信幸 (2020/10/26、2021/10/25)
- さくらオンラインプログラム (インド・アンドラプラデシュ州、アンドラ大学, アチャラナガー・ジュナ大学, シュリー・パドマーワティ大学)：研究紹介  
「Investigation on analytical methods of biopharmaceutical products」 小島 理恵子 (2021/11/16)、「The role of free fatty acids and neutrophils in adipose tissue inflammation: progression of type 2 diabetes」 渡邊 康春 (2021/11/16)、「新規粘膜アジュバント及び経鼻投与インフルエンザワクチンの開発」 (くすりのシリコンバレーTOYAMA創造コンソーシアム研究開発事業) 相川 幸彦 (2022/1/25)
- 富山大学サマースクール (創薬・製剤コース)：講義 (オンデマンド) を担当  
免疫制御と創薬：免疫の制御機構とワクチン開発 高津 聖志 (2021 9/6～12/25)、免疫制御と創薬：慢性炎症と生活習慣病 本田 裕恵 (2021 9/6～12/25、2022 9/5～12/13)、免疫制御と創薬：感染・非感染性の免疫機構と創薬 渡邊 康春 (2022 9/5～12/13)
- ネクストファーマ・エンジニア養成コース：講義 オンデマンド配信 (2023 9/4～10/31)  
免疫制御と創薬：慢性炎症と生活習慣病 本田 裕恵、免疫制御と創薬：感染・非感染性の免疫機構と創薬 渡邊 康春



## 薬剤薬理研究課（～H29年度）

## 製剤開発支援センター製剤研究課（H30年度～）

### 1 乾式造粒法における圧縮・整粒条件が顆粒物性に与える影響の検討（平成26年度）

乾式造粒法における最適な圧縮・整粒条件を確立することを目的として、乾式造粒機および2種類の整粒機で実験を行った。フレーク強度に及ぼすロールおよびスクリー回転数の影響を検討した結果、ロール回転数を減少しスクリー回転数を増加させるとフレーク厚および強度が増加することを確認した。これはロール回転数を減らすことにより単位時間あたりの圧縮力が増加するとともに、スクリー回転数を増やすことで圧縮する粉体の供給量が増加し、厚く硬いフレークが成形されることが考えられる。また、顆粒物性に及ぼすフレーク物性の影響を検討した結果、フレーク強度が増加するとかさ密度が増加し、流動性が良い顆粒が得られることが確認された。整粒方法が顆粒物性に与える影響を検討した結果、オシレーター式に比べて解砕式の方がシャープな粒子径分布を持つ顆粒が得られ、平均粒子径のバラツキも小さいことが明らかになった。今回の実験により標準処方を用いた乾式造粒法では、①硬いフレークを成形（条件：ロール回転数 2 rpm, スクリー回転数30 rpm）し、②解砕式整粒機を使用する条件で、流動性の良い粒ぞろいな顆粒が製造できることを確認した。特に乾式造粒においては、フレーク強度と整粒機の種類が顆粒物性に大きな影響を与えられた。

#### 出典

- 1) 重倉 好博、二谷 章大、山下 成彬、杉窪 克哉、吉田 朗、生川 雄一、渡辺 雅彦、霜鳥 武司、栗山 武大、斉藤 充広、八島 淳、八木 清、福田 大輔、西野 諭、池田 久尚、宮田 慶亮、明官 勇雄、永井 秀昌：乾式造粒法における圧縮・整粒条件が顆粒物性に与える影響の検討，家庭薬研究, 34, 73-77, 2015

#### 関連発表

- 1) 「乾式造粒法における圧縮・整粒条件が顆粒物性に与える影響の検討」 重倉好博、二谷章大、山下 成彬、杉窪 克哉、吉田 朗、生川 雄一、渡辺 雅彦、霜鳥 武司、栗山 武大、 斉藤 充広、八島 淳、八木 清、福田 大輔、西野 諭、池田 久尚、宮田 慶亮、明官 勇雄、永井 秀昌 第34回家庭薬開発シンポジウム、2015.2.13, 富山市

#### 特許

- 1) 乾式造粒物及び該乾式造粒物を含有する固形製剤並びにそれらの製造方法, 特許第 6931884号, 特許第 7194951号

### 2 シクロデキストリンを用いた苦味マスキング法の検討と評価（平成27年度）

口腔内崩壊錠の製剤設計に活用できる効果的な苦味マスキング法の確立を目的として、マスキング法の一つである化学的マスキング法について、最適なマスキング剤や配合量を検討し、味を数値化できる味認識装置を用いて評価を行った。苦味薬物にクロルフェニラミンマレイン酸塩及びアセトアミノフェン、マスキング剤として、包接化により苦味を軽減させるシクロデキストリン (CyD)を用い、CyDの種類 ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  等) や配合量を変化させた場合の苦味強度を味覚センサで測定し評価した。その結果、クロルフェニラミンマレイン酸塩の苦味マスキングには、 $\alpha$ -CyDに顕著なマスキング効果が認められ、薬物の4倍モル濃度での包接化が有効であると考えられた。また、アセトアミノ

フェンの苦味マスキングには $\beta$ とHP- $\beta$ -CyDに強い抑制作用が認められていたが、アセトアミノフェンの1回当たりの服用量が多く、等モル量のCyDで包接するには添加量が多くなることから、溶解度の高いHP- $\beta$ -CyDが有効であると考えられた。

今回の実験により、各種CyDによるマスキング効果を評価することができ、その最適濃度についても評価が可能であった。このため、今後新たな口腔内崩壊錠を設計する上で、マスキング効果を評価する際に有用な手段であると考えられた。

#### 出典

- 1) 向 勝臣、森下 佳典、杉窪 克哉、牧島 央和、上西 篤志、霜鳥 武司、梶原 隆介、栗山 武大、朝野 裕貴、八木 清、安住 新吾、明官 勇雄、永井 秀昌（富山県薬事研究会製剤部会）：シクロデキストリンを用いた苦味マスキング法の検討と評価、家庭薬研究, 35, 29-38, 2016
- 2) 菅原 崇、早苗 秀敏、杉窪 克哉、西村 友快、布目 基倫、奥谷 和寛、山田 篤志、霜鳥 武司、横山 慎、澤田 裕史、廣谷 武史、向 勝臣、八木 清、安住 新吾、明官 勇雄、永井 秀昌（富山県薬事研究会製剤部会）：シクロデキストリンを用いた苦味マスキング法の検討と評価（第2報）、家庭薬研究, 36, 42-48, 2017

#### 関連発表

- 1) 「シクロデキストリンを用いた苦味マスキング法の検討と評価」 向勝 臣、森下 佳典、杉窪 克哉、牧島 央和、上西 篤志、霜鳥 武司、梶原 隆介、栗山 武大、朝野 裕貴、八木 清、安住 新吾、明官 勇雄、永井 秀昌 第35回家庭薬開発シンポジウム、2016.2.16, 富山市

### 3 乾式造粒法による漢方エキス含有チュアブル錠に関する製剤設計（平成28年度）

漢方エキスを主薬とする飲みやすい製剤の製造条件について検討するため、抑肝散を主薬としたモデル処方において、添加剤の組み合わせを中心とした検討を行った。その結果、乾式造粒部分（内核）を構成する添加物の種類ならびに配合比率を変更させることによって、製剤化が可能な添加剤の組み合わせとその配合比率が明らかとなった。本手法を用いてさらに検討を重ねることにより、飲みやすい漢方エキス含有チュアブル錠の開発が可能になると考えられた。

#### 出典

- 1) 永井 秀昌、明官 勇雄、伊東 宏子、島谷 隆夫：乾式造粒法による漢方エキスチュアブル錠に関する製剤設計、富山県薬事研究所年報、44, 32-36, 2017

#### 関連発表

- 1) 「乾式造粒による漢方エキス含有チュアブル錠に関する製剤設計 一芍薬甘草湯エキスをモデル薬物として一」 伊東 宏子、島谷 隆夫、佐藤 洋子、和田 直久、上西 篤志、木村 隆仁、明官 勇雄、永井 秀昌 第35回家庭薬開発シンポジウム、2016.2.16, 富山市
- 2) 「小児を対象とした、服用性に優れた漢方エキス含有口腔内崩壊錠の製剤設計に関する研究」 島谷 隆夫、伊東 宏子、木村 隆仁、永井 秀昌、明官 勇雄 日本生薬学会第63回年会、2016.9.25, 富山市
- 3) 「芍薬甘草湯エキスをを用いた漢方エキス含有チュアブル錠の製剤化に関する研究」 島谷 隆夫、伊東 宏子、永井 秀昌、明官 勇雄 日本生薬学会第 64回年会、2017.9.9, 千葉
- 4) 「Initiatives for paediatric medicine development in Toyama Prefecture, Japan's top

pharmaceutical production base -Unique collaboration between regional government, academia and industries」 Tomonori SHIOKAWA, Hidemasa NAGAI, 9th EUPFI, 2017.9.20, ポーランド

- 5) 「飲みやすさに重点を置いた製剤研究－小児用製剤の剤形検討と漢方チュアブル錠の開発について－」 永井 秀昌 平成29年度富山県薬事研究所研究成果発表会, 2017.2.13, 富山市

#### 4 飲みやすい小児用製剤の剤形の検討－ミニタブレットの製造条件の検討－（平成29年度）

小児製剤は製薬企業にとって採算性の確保が困難な上、小児に飲みやすい剤形に設計するための高度な製剤技術が求められることから開発が進んでいない。近年、小児にも服用しやすい剤形として小型錠剤である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燕下でき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関心が高まっている。県内製薬企業の会員で構成する製剤部会において、ミニタブレットの最適な製造条件を検討するため、マルチチップ杵臼を用いて打錠可能な粉体特性や打錠時の含量バラツキについて検討を行った。

##### 出典

- 1) 永井 秀昌、明官 勇雄、薬事研究会製剤部会：飲みやすい小児用製剤の剤形の検討－ミニタブレットの製造条件の検討－、富山県薬事総合研究会開発センター年報、45, 29-31, 2018

##### 関連発表

- 1) 「飲みやすい小児製剤の剤形の検討－ミニタブレットの製造条件の検討－」 富山県薬事研究会製剤部会、明官 勇雄、永井 秀昌 第19回富山県薬学会年会、2017.10.21, 富山市  
2) 「ミニタブレットの開発研究」 永井 秀昌 第5回富山・バーゼル医薬品研究開発シンポジウム、講演、2018.8.23, 富山市

#### 5 微粒子コーティング法を用いた苦味マスキング法の検討と評価（平成30－令和2年度）

口腔内崩壊錠（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者の患者にも服用しやすく、服薬アドヒアランスの改善が期待できる剤形として近年急速に普及している。OD錠の製剤設計においては、口腔内で数十秒程度の間に崩壊させるための優れた崩壊性と苦味の遮蔽（マスキング）を施す必要がある。我々は簡便で効果的な苦味マスキング法を明らかにするため、微粒子コーティング法による最適条件の検討及び味覚センサによる評価を検討した。その結果、予備造粒法及びワースター法を用いた顆粒コーティングを行うことで、苦味薬物の簡便なマスキングが実施できることを明らかにした。

##### 出典

- 1) 永井 秀昌、明官 勇雄、薬事研究会製剤部会：微粒子コーティング法を用いた苦味マスキング法の検討と評価、富山県薬事総合研究会開発センター年報、家庭薬研究 37, 42-47, 2018  
2) 永井 秀昌、明官 勇雄、薬事研究会製剤部会：微粒子コーティング法を用いた苦味マスキング法の検討と評価（第2報）、富山県薬事総合研究会開発センター年報、46, 20-23, 2019  
3) 永井 秀昌、明官 勇雄、薬事研究会製剤部会：微粒子コーティング法を用いた苦味マスキング法の検討と評価（第3報）、富山県薬事総合研究会開発センター年報、47, 22-25, 2020

#### 6 連続生産方式による医薬品製造法の検討（令和2－5年度）

連続生産方式による医薬品製造技術に関する研究について、（一社）富山県薬業連合会から事業費補助を受け、富山県薬事研究会製剤部会にて実施した。連続生産技術に関する研究では、造粒物の水分量及び粒子径分布についてPAT機器による高精度予測法を確立した。加えて、モデル処方（アセトアミノフェン含有処方）を用いた連続造粒時の測定データから、重要品質特性（錠剤硬度、崩壊時間等）の管理幅を満たすデザインスペースも構築した。これによりPAT機器を用いた製品品質の保証と製造スケール変更時のデザインスペース利用の実施例を示し得た。

## 出 典

- 1) 永井 秀昌、宮本 朋美、明官 勇雄、薬事研究会製剤部会：連続式造粒法とバッチ式造粒法との顆粒物性の比較、富山県薬事総合研究開発センター年報、48, 37-42, 2021
- 2) 永井 秀昌、宮本 朋美、明官 勇雄、薬事研究会製剤部会：2軸スクリー型造粒を行った際の乾燥機構の違いによる物性比較、富山県薬事総合研究会開発センター年報、49, 19-24, 2022
- 3) 永井 秀昌、本田 裕恵、林 正幸、薬事研究会製剤部会：2軸スクリー型造粒におけるデザインスペースの構築、富山県薬事総合研究会開発センター年報、50, 19-24, 2023

## 関連発表

- 1) 「連続生産方式による医薬品製造法の検討」 永井 秀昌、沼田 和也、神澤 空流、若林 未来、室瀬 就博、庄野 昌志、後藤 仰、林 裕人、田中 司、岡田 佳祐、前島 敬一、小杉 竜、田中 智之、林 陽一、本田 裕恵、林 正幸（薬事研究会製剤部会） 第25回富山県薬学会年会 2024.2.10（富山市及びオンライン）

## 7. 専門人材の育成

くすりの富山エキスパート支援事業において、製剤及び医薬品分析に関する実習を行った（滑川高校薬業科、富山北部高校くすり・バイオ科）。また薬剤師のお仕事体験学習において、中学生及び高校生をそれぞれ対象に製剤に関する実習を行った。

富山大学との連携事業として、薬学部生及び工学部生を対象に製剤実習あるいは製剤講義を行った（薬学部：講義1回/年、実習3回/年、工学部：実習4回/年）。また、工学部大学院生のファーマ・メディカル・エンジニア養成プログラムにおいて製剤講義を実施した（講義1回/年）。さらに、企業人を対象とした次世代スーパーエンジニア養成コースにおいて製剤講義を実施した（講義1回/年）。富山県立大学との連携事業として、医薬品工学科の学生を対象に製剤実習を実施した（実習3回/年）。その他、高岡工芸高校の施設見学を受け入れた。また、（一社）富山県薬業連合会と連携し、製剤技術研修会を実施した（8回/年程度実施）。今後も引き続き専門人材の育成に取り組んでいく。

## 8. くすりのシリコンバレーTOYAMA」創造コンソーシアム事業における取り組み（平成30年度－）

### （1）研究

上記2を発展させ、「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」のテーマで実施した。

#### ①高機能ミニタブレット用杵臼の開発

重量バラツキが少なく、打錠障害の無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の開発に取り組んだ。有効な表面処理法を検討するにあたり、圧縮特性評価装

置を用いて、杵臼の表面処理性能を数値化することにより、表面処理性能を正確に評価し、有効性の高い処理の選抜を行った。その結果、高機能ミニタブレット用杵臼を開発することができ、製品化された。開発した杵臼は市販品よりもミニタブレットの重量バラツキが抑えられ、打錠障害を防止できることを確認した。

## ②小児及び高齢者用ミニタブレット製剤の開発

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種類の薬剤について、ミニタブレットの製剤化を検討した。検討に際し、含量均一性が担保でき、標準製剤と溶出挙動が同等な製剤が得られる製造条件を見出した。また、ミニタブレットは錠剤粉碎品や顆粒剤よりも口腔内での苦味発現を軽減できること、通常錠よりも簡易懸濁法（錠剤を温湯にそのまま崩壊懸濁させて経管投与する方法）での調製時間を短縮できる有利な剤形であることを明らかにした。

さらに小児用ミニタブレットの開発にあたり、新たな製造方式として導入が進みつつある連続生産技術を活用した手法も検討した。候補薬剤を用いて検討した結果、連続生産機（造粒-乾燥工程連続）を用いても含量均一性を担保したミニタブレット用顆粒の製造が可能である条件を見出すことができた。

### 関連発表

- 1) 「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～高精度でかつ機能性の高いミニタブレット用杵臼の開発～」 永井 秀昌、第56回研究会 フォーラム富山「創薬」、2022.11.8, 富山市及びオンライン

## (2) サマースクール等での実習・講義

### ①富山県立大学サマースクール「バイオ医薬品コース」(平成30年度-令和2年度)

平成30年度、令和元年度は製剤実習を実施した。令和2年度は、Webにて製剤実習講義「内服固形製剤の製造工程—錠剤・顆粒剤を中心に」を実施した。

### ②富山県立大学サマースクール「製薬工学コース」(令和3年度-令和4年度)

Webにて製剤実習講義「内服固形製剤の製造工程—錠剤・顆粒剤を中心に」を実施した。

### ③ネクスト・ファーマ・エンジニア養成コース(令和5年度)

Webにて製剤実習講義「内服固形製剤の製造工程—錠剤・顆粒剤を中心に」を実施した。

## (3) QbD実習研修会

医薬品の開発・製剤技術力の向上を目的とし、QbD（クオリティ・バイ・デザイン）に基づく製剤開発プロセスの基本的な考え方や手法をグループワーク形式で学ぶ実習研修会を（一社）富山県薬業連合会主催にて下記の通り開催した。

### ①第1回QbD実習研修会

開催日：令和5年12月5、6、7日（会場：薬事総合研究開発センター）

内 容：処方設計（プロセス）とリスク評価、実験計画法とデータ解析、  
管理戦略・バリデーション・製造承認書の記載について

参加者：31名（15社）

②第2回QbD実習研修会

開催日：令和6年2月28、29日（会場：パレブラン高志会館）

内 容：品質リスクマネジメントにおける主観性の最小化及びQbDに基づく後発医薬品開発のポイント（リスクアセスメントおよび信頼性の基準）、供給者管理の課題について

参加者：21名（13社）



第1回 QbD 実習研修会の様子



## 医薬品試験課（～H29年度）

## 製剤開発支援センター試験課（H30年度～）

### 1. 改訂単味生薬製剤承認基準及び公的規格の原案策定による新製品開発支援に関する共同研究 （平成28年度～令和5年度）

H28.4.1に薬総研が国立医薬品食品衛生研究所（国衛研）の連携協力拠点となったことにより開始。改訂単味生薬製剤承認基準及び公的規格の原案策定を図るために国衛研が立ち上げた単味生薬検討班（検討班）に加わり共同研究を実施した。本県には生薬を用いた医薬品を製造する企業が多数所在しているが、公的規格がないまたは承認前例を示せない生薬エキスをを用いる場合、新たな製品開発は進まない。その理由は、承認を受けることが困難であるためである。この現状を鑑み、国においては、新製品開発を促進するために検討班を立ち上げ、単味生薬エキスの試験方法等に関する承認申請及び審査のベースとなる改訂承認基準、並びに公的規格の原案策定を進めてきた。薬総研は、本研究において検討班の一員として共同研究に参画し、検討対象となった生薬エキスの成分分析、分析法バリデーション（室間再現性を含む）及び文献調査などを実施することにより、改訂承認基準及び公的規格の原案策定に寄与した。具体的な研究成果は以下のとおりである。

- 6種の生薬エキスについて、定量法案の作成（サンヤクエキス、ニクジュヨウエキス）及び、分析法バリデーション（室間再現性を含む）の実施（イカリソウエキス、ニンジンエキス、コウジンエキス、シャクヤクエキス、ニクジュヨウエキス）を担当した。その結果、イカリソウエキスの公的規格案が局外生規2018に収載され、ニンジンエキス、コウジンエキス、シャクヤクエキスの公的規格案が局外生規2022に収載された。またいずれも新規収載単味生薬エキスの規格設定に関する研究論文として生薬学雑誌に掲載された。
- ニクジュヨウエキスについて、検討班において公的規格案の作成まで完了した。今後、研究論文として纏める予定とされている。

## 出典

- 1) 内山 奈穂子、増本 直子、丸山 卓郎、合田 幸広、袴塚 高志、山本 豊、玉木 智生、中田 孝之、山田 修嗣、伊藤 雅文、若林 健一、武田 修己、小栗 志織、佐々木 隆宏、岡 秀樹、白鳥 誠、秋田 幸子、植村 清美、塩本 秀己、浅野 年紀、日向野 太郎、須藤 慶一、近藤 誠三、西川 加奈子、木内 文之、東田 千尋、竹林 憲司、中村 高敏、西尾 雅世、中川 和也、横倉 胤夫、神本 敏弘、田辺 章二、土屋 久美、高尾 正樹、高橋 喜久美、松本 和弘、嶋田 康男、佐々木 博、川原 信夫（生薬製剤承認基準原案研究班（単味生薬研究班）及び日本薬局方外生薬規格2018作成ワーキンググループ）：局外生規2018に新規収載された単味生薬エキスの確認試験及び定量法の設定について、生薬学雑誌、74(1)、20-34、2020
- 2) 内山 奈穂子、新井 玲子、田中 誠司、丸山 卓郎、伊藤 雅文、柴原 豪了、武田 修己、小栗 志織、佐々木 隆宏、岡 秀樹、白鳥 誠、曾原 喜一郎、浅野 年紀、日向野 太郎、杉本 智潮、近藤 誠三、吉田 雅昭、西川 加奈子、山田 修嗣、山本 豊、玉木 智生、木内 文之、東田 千尋、竹林 憲司、小笠原 勝、中村 高敏、中川 和也、横倉 胤夫、神本 敏弘、高尾 正樹、高橋 喜久美、高杉 泰弘、岡坂 衛、佐々木 博、井川 裕之、高谷 和広、川原 信夫、河野 徳昭、袴塚 高志：局

外生規 2022 新規収載単味生薬エキスの確認試験及び定量法の設定について、生薬学雑誌、77 (1), 7-23, 2023

## 2. 医薬品品質評価研究－国産サイコの有用性について－（平成29年度～令和元年度）

本研究は、地方創生事業の一環として、本県におけるミシマサイコの栽培活性化を図るべく、国産品（日本産ミシマサイコ）と輸入品（中国産ミシマサイコ）の品質について詳細な成分比較を行い、日本産ミシマサイコの有用性を明らかにすることを目的に取り組んだ。生薬の輸入依存度は年々増大し、国内での生産量は低下が著しい。その一方で、輸入価格の高騰や品質の確保などの問題も生じている。高品質な国産生薬の栽培普及は喫緊の課題となっており、農林水産省では平成28年度よりミシマサイコなどの生薬について持続的栽培技術の開発に取り組んでいる。また薬用植物指導センターにおいても、これまで本県の気候風土に適したミシマサイコの栽培技術の開発を進めてきた。本研究では、日本産サイコの成分研究を実施した。今後、論文化を予定している。

## 3. ICP-MSを活用した医薬品中の元素不純物分析（令和元年度～）

平成27年9月30日付厚生労働省医薬食品局より発行された医薬品の元素不純物ガイドライン（ICH-Q3D）に従い、平成29年4月1日以降に承認申請される新医薬品に対しては、元素不純物ガイドラインに準じた元素不純物の管理が必要になった。また、日本薬局方においては、第十七改正日本薬局方第二追補（令和元年6月28日告示）において、一般試験法に「2.66 元素不純物試験法」、参考情報に「製剤中の元素不純物の管理」がそれぞれ新規収載された。その後、第十八改正日本薬局方（令和3年6月7日告示）において通則34に元素不純物に関する規定が明示され、従来の重金属試験法・ヒ素試験法は、一部の例外を除き、36ヵ月の猶予期間を経て一般試験法「2.66 元素不純物」に代替されることとなった。本研究は、これら医薬品規制への本県製薬メーカーの対応を支援するため、誘導結合プラズマ質量分析計（ICP-MS）を用いた元素不純物の分析法の構築を行った。

本研究では、まず原薬や製剤中の元素不純物に関する標準的な分析法の構築を目指し、実験器具が分析結果に与える影響、検出下限値の検討、試料のマイクロ波分解処理条件の検討、分析法バリデーション、モデル製剤での分析など、試料調製及び分析条件の最適化について検討し標準的な分析法を構築した。その後、軽質無水ケイ酸やタルクなどの無機材料を多く含む製剤などは、構築した標準的な手法では分解できないことが判明したため、フッ化水素酸や過酸化水素を添加するなどの特殊な分解メソッドも構築した。さらに、従来の重金属試験法及びヒ素試験法とICP-MS元素不純物試験法の比較検討、原子吸光分光光度計による分析法との比較検討を実施し、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た。また、オスミウム（Os）について、これまでの報告からマイクロ波酸処理によって四酸化オスミウム（OsO<sub>4</sub>）が形成され、その結果、ICP-MSの測定感度が変化するという問題が示されていたが、本研究において、マイクロ波酸処理後に錯体形成剤や還元剤を添加することで、この問題を解決できることを明らかにした。これら一連の研究成果は、薬事研究会分析部会において参加企業に技術還元した。

### 出 典

- 1) 高山 信幸、米田 哲也、竹林 憲司、小笠原 勝、薬事研究会分析部会：ICP-MSを用いた元素不純物分析の基礎的検討、富山県薬事総合研究開発センター年報、47, 34-38, 2020

- 2) 高山 信幸、米田 哲也、竹林 憲司、小笠 原勝、薬事研究会分析部会：ICP-MSを用いた元素不純物分析の基礎的検討（第2報）、富山県薬事総合研究開発センター年報、48、57-64、2021
- 3) 高山 信幸、米田 哲也、小木曾 英夫、小笠 原勝、薬事研究会分析部会：ICP-MSによる元素不純物試験法と重金属試験法及びヒ素試験法との比較検討、富山県薬事総合研究開発センター年報、49、42-49、2022
- 4) Nobuyuki Takayama, Tetsuya Yoneda, Kenji Takebayashi, Masaru Ogasawara, Kiyoshi Takatsu, Chem. Pharm. Bull. : Stabilizers for Osmium Isotopes in Microwave-Irradiated Acid Digestion and Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry Analysis., 70(1), 57-65, 2022
- 5) 高山 信幸、高津 聖志：第十八改正日本薬局方における2.66元素不純物試験法に基づいた分析方法、PHARM TECH JAPAN、38(1)、13-18、2022
- 6) 高山 信幸、柚木 芳、高津 聖志：第十八改正日本薬局方における元素不純物試験法の設定と評価、Pharmstage, 23, 55-60, 2023
- 7) 高山 信幸、米田 哲也、小笠原 勝、薬事研究会分析部会：ICP-MSによる経皮吸収製剤の元素不純物試験、富山県薬事総合研究開発センター年報、50、38-42、2023
- 8) 富山県薬事総合研究開発センターホームページ、医薬品に含まれる元素不純物の分析方法（基礎編）、[https://www.pref.toyama.jp/documents/15986/manual201\\_2.pdf](https://www.pref.toyama.jp/documents/15986/manual201_2.pdf)
- 9) 富山県薬事総合研究開発センターホームページ、医薬品に含まれる元素不純物の分析方法（フッ化水素酸導入編）  
<https://www.pref.toyama.jp/documents/15986/manual202.pdf>

#### 4. 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（令和2年度～令和4年度）

平成30年から令和元年にかけて、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、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類の管理基準を設定し、製薬企業にニトロソアミン類の混入の可能性が否定できないものについては、製造工程における管理を求めた。また、厚労省は令和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」を発出した。この通知により、国内の製薬企業は、自社が製造販売するほぼすべての医薬品について、ニトロソアミン類の混入リスクを令和5年4月30日までに評価する必要があるが生じた。本研究は、当該医薬品規制への本県製薬メーカーの対応を支援するため、液体クロマトグラフ質量分析計（LC-MS/MS）を用いたニトロソアミン類の分析法の構築を行った。

本研究では、まずLC-MS/MSを用いてニトロソアミン類の分析条件の最適化を実施した。具体的には、最適なcone電圧及びcollision energyを決定し、この条件において10種類のニトロソアミン標準溶液（0.5～10 ng/mL）のすべてについて決定係数  $R^2 = 0.998$  以上の良好な直線性が得られることを確認し、一斉分析条件を構築した。これら一連の研究成果は、薬事研究会分析部会において参加企業に技術還元した。また、参加企業から希望があった医薬品関連化合物について、ニトロソアミン類の分析を実施した。なお、これら化合物からはニトロソアミン類は検出されなかった。

## 出典

- 1) 米田 哲也、高山 信幸、竹林 憲司、小笠原 勝、薬事研究会分析部会：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、富山県薬事総合研究開発センター年報、48, 52-56, 2021
- 2) 米田 哲也、高山 信幸、小木曾 英夫、小笠原 勝、薬事研究会分析部会：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（第2報）、富山県薬事総合研究開発センター年報、49, 35-41, 2022
- 3) 米田 哲也、高山 信幸、小笠原 勝、薬事研究会分析部会：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（第3報）、富山県薬事総合研究開発センター年報、50, 33-37, 2023

## 5. 初任者分析技術レベルアップ研修会（令和2年度～）

本県医薬品産業における人材育成を技術的側面から支援するため、R2年度より県内製薬企業の品質管理部門等の初任者を対象とした医薬品の品質管理技術の研修（HPLCコースと水分計・電位差滴定装置コースの2コース）を実施している。R2年度及び3年度は定員を大幅に上回る申し込みがあったことから、R4年度からは実施回数を年6回（5名/回、2コース）に増やして対応している。医薬品専門人材の育成は、本県医薬品産業における重要な課題であり、当該分析技術研修への参加により、医薬品分析操作の本質的な理解を深め、かつ分析機器の基本原理等に関する知識・技術を習得していただけるように取り組んでいる。今後も本県製薬メーカーを支援するため当該研修会を継続することとしている。

## 6. 分析データ信頼性確保事業（平成21年度～）

平成21年度より、毎年、県内製薬企業に対する外部精度管理試験を富山県薬業連合会と連携し実施している。本事業は製薬企業の試験検査能力の実態を把握するとともに、その維持・向上を図り、医薬品製造の委受託の増加等による県内医薬品産業の活性化に資することを目的としている。当課では、試験項目及び試験法の設定やZスコアによる結果の解析を行い、期待通りの結果が得られなかった企業には原因究明や改善支援を行っている。平成25年度までは、製剤の有効成分のHPLCによる定量、溶出試験、原薬のTLC、融点、UVによる定量、水分測定（容量滴定法）、pH測定を実施してきたが、平成26年以降は、HPLCによる純度試験、臭化カリウム錠剤法によるIR測定、水分測定（電量滴定法）などについても実施した。特に、製剤の有効成分のHPLCによる定量においては、裸錠だけでなく、フィルムコーティング錠、口腔内速崩壊錠、カプセル剤、糖衣錠など、様々な剤型にも取り組んだ。また、第十八改正日本薬局方において、一般試験法の水分測定に適合性の検証が追加されたことから、当該事業においても取り入れた。

平成26年度以降、毎年度4～7の試験項目に対して50社前後の参加があった。また1社で複数項目の試験に参加される場合が多いことから、延べ参加数は毎年度130～180社程度であった。不満足と判定されたケースは、全体の2～6%（令和3年度を除く）あり、原因調査・改善支援後の再試験では、ほぼすべてのケースにおいて満足と判定された。なお、不満足の判定は、報告された値と全体の中央値との間に判定値よりも大きな差があることを意味するものであり、全ての参加企業の試験結果は、試

験に用いた医薬品の規格値を十分に満たしていた。

#### 出 典

- 1) 竹林 憲司、横田 洋一、大戸 幹也、「平成26年度分析データ信頼性確保事業」事業報告、富山県薬事研究所年報、42, 39-45 (2015)
- 2) 竹林 憲司、横田 洋一、大戸 幹也、「平成27年度分析データ信頼性確保事業」事業報告、富山県薬事研究所年報、43, 35-40 (2016)
- 3) 竹林 憲司、横田 洋一、大戸 幹也、「平成28年度分析データ信頼性確保事業」事業報告、富山県薬事研究所年報、44, 43-48 (2017)
- 4) 竹林 憲司、横田 洋一、大戸 幹也、「平成29年度分析データ信頼性確保事業」事業報告、富山県薬事総合研究開発センター年報、45, 39-44 (2018)
- 5) 竹林 憲司、横田 洋一、小笠原 勝、「平成30年度分析データ信頼性確保事業」事業報告、富山県薬事総合研究開発センター年報、46, 39-43 (2019)
- 6) 小笠原 勝、米田 哲也、竹林 憲司、「令和元年度分析データ信頼性確保事業」事業報告、富山県薬事総合研究開発センター年報、47, 51-55 (2020)
- 7) 小笠原 勝、米田 哲也、竹林 憲司、「令和2年度分析データ信頼性確保事業」事業報告、富山県薬事総合研究開発センター年報、48, 65-70 (2021)
- 8) 小笠原 勝、米田 哲也、竹林 憲司、「令和3年度分析データ信頼性確保事業」事業報告、富山県薬事総合研究開発センター年報、49, 51-56 (2022)
- 9) 小笠原 勝、米田 哲也、高山 信幸、「令和4年度分析データ信頼性確保事業」事業報告、富山県薬事総合研究開発センター年報、50, 51-57 (2023)



## 薬用植物指導センター

### 1. 富山シャクヤクのブランド化推進事業

(薬剤薬理研究課、バイオテクノロジー・和漢薬研究課、医薬品試験課  
(製剤開発支援センター試験課)、薬用植物指導センター)

#### (1) ブランド品種の選抜(薬効の再評価、成分の再分析等) (平成24-26年度)

富山ブランドシャクヤク候補として選抜された6品種の中から、生産性や商品性も良好で、高い薬効が期待できる品種をさらに絞り込むため、6品種を同じスタートラインに置き、同じ生育条件下で栽培の本試験を行い、新たに掘り取った4年栽培品(平成25年産)で、薬効の再評価・成分の再分析等を実施し、品質の安定性・再現性を検討した。

薬効評価としては、電気刺激収縮抑制作用、血管弛緩作用、抗炎症作用、鎮痛作用、抗酸化作用について検討し、いずれも従来品種「梵天」と同レベルの結果が得られた。

加えて、栽培面での有用性については、「梵天」と比較し、根の太さが十分にあり、根の病害虫や根の腐り・黒色化が少ないこと、根の取扱いやすさなどを点数付けして合計点で比較した。切花としての有用性については、販売実績等に基づき評価に加えた。

有効成分であるペオニフロリン含量は安定して2.0%以上が求められるが、6品種はいずれも3.0%以上であり、ペオニフロリン含量が十分に高い品種であることが再確認されたが、ペオニフロリン以外では、アルビフロリンが、桂枝茯苓丸など、いくつかの漢方エキス製剤において、シャクヤクの特異的成分として確認試験に用いられているため、6品種中からアルビフロリンが十分に高い3品種が候補として更に選抜された。

これら3品種の中から「春の粧(よそおい)」を第一候補品種とし、この後の臨床試験、栽培法の検討、調製加工法の確立へと進んでいくことになった。

#### (2) ブランド品種「春の粧」に適した栽培法の検討(平成26-31年度)

「春の粧」を生産者に普及する際には、高品質かつ多収量を実現する栽培マニュアルが必要となるが、当時の富山県作成のシャクヤク栽培マニュアルは「春の粧」の生育特性を考慮して最適化されたものではなかった。

そこで、「春の粧」に最適な植付時の苗重量及び株間を明らかにするための栽培試験を実施し、4年間栽培した単収及び労働報酬の試算、並びに乾燥調製した生薬の成分含量等により評価を行った。

その結果、ペオニフロリン含量や白色度等の品質にも影響を及ぼさない条件として、苗重量は「70~80 g」、株間を「50cm」と決定し、最適な栽培条件として栽培農家に示し、平成30年秋から実生産が開始された。

#### (3) 実生産規模乾燥調製法の実証(平成27-29年度)

「春の粧」については、出荷先予定企業から乾燥した生薬としての出荷を求められたため、平成27年度からは、「春の粧」について高品質な生薬を安定して生産するための実生産規模の乾燥調製法の確立に向けて検討を開始した。

底面が網目の容器（外寸 幅×奥行×深さ：595×399×229mm）に水洗済みのシャクヤク根を入れ、大紀産業㈱製平型乾燥機にセットし、一回の乾燥で合計390kgを乾燥できる設定とした。その結果、考案した断続送風での乾燥調製法で乾燥が可能であることを実証し、加温送風開始から15日後（加温送風は8日間）に乾燥が完了した。

#### ○乾燥機の設定条件

- ・温度及び送風条件：30℃で24時間の稼働につき同時間の休止を繰り返す断続送風
- ・風量（インバーター設定値）：50 Hz
- ・循環機能（排気口ダンパー開閉度）：1（全開放）
- ・乾燥槽循環用の幌状シート：設置

また、乾燥後のシャクヤク根の品質評価は白色度及びペオニフロリン等成分含量を測定することにより目標とする高品質な生薬を生産できた。

#### （４）実生産規模乾燥調製法の効率化に関する検討（平成30年度～令和5年度）

平成30年度から、生産者による「春の粧」の栽培が開始されたことを契機に、乾燥期間の短縮やコスト削減が要望されるようになった。そこで、実生産規模乾燥調製法のさらなる効率化に取り組んだ。

- ①根の切断による乾燥期間の短縮に係る検討では、根を長さ3 cmにカットすることにより、生薬の品質（成分含量及び白色度）に影響なく乾燥効率を向上できることを明らかにした。
- ②自然乾燥と機械乾燥を併用することにより、さらに低コスト化を実現した。すなわち、薬用植物指導センター送風乾燥室で40日間自然乾燥後、平型乾燥機を用いて30℃で6時間の温風機械乾燥を2回実施し、燃料消費を大きく抑えて乾燥を完了させることができた。

その結果、得られた生薬中の主要成分含量は、いずれの乾燥方法でも対照とした確立された平型乾燥機による乾燥品と同等であり、高品質生薬が生産可能であることを確認した。

これまでの検討結果を踏まえて、令和4年度秋の農家生産のシャクヤク根については、平型乾燥機で無加温送風15日ののち、仕上げ乾燥【30℃、7時間×4回】を行い乾燥調製し、令和5年6月に製薬メーカーに初出荷された。今後は毎年農家が「春の粧」を収穫し、自らが乾燥調製を行っていくことになっており、これら調製法に関する研究結果をそれぞれの生産者が実態に合った方法に改良していくこととなっている。センターでは、それらに備えて、毎年シャクヤクの乾燥調製方法等の研修会等を開催しており、各農家の要望を聞きながら、今後も研究を進めていくつもりである。

#### （５）切り花採取による影響調査（令和2 - 4年度）

当事業においてブランド化を図るシャクヤク品種「春の粧」は薬用としての利用価値が高いだけでなく、切花としての利用価値も高い。そもそもシャクヤクは栽培に4年の歳月を要し、その間は農家の収入がないため、農家がシャクヤク栽培を継続できない要因となっている。そこで農家の収入の安定のために切花としての利用を促進することもこの事業の目的である。

しかし、「春の粧」を切花利用すると、地際で花を切り取るため、残される葉茎が少なくなり、以降の生育不良や生薬の品質が不安定になることが懸念される。そこで、生薬及び切花の双方で安定生産ができる採花方法を確立することを目的とし、採花による根の収量への影響及び生薬含有成分への

影響を調査した。

その結果、栽培3年目に3本採花した場合は、4年目に3本採花してもしなくても根収量及び成分含量ともに影響はなかった。一方、3年目に6本採花した場合は、4年目に3本採花してもしなくても根収量が有意に減少した。また、有効成分であるペオニフロリン含量はすべての群で3%を超えた。

#### （6）安定生産に向けた肥培管理方法の検討（令和5年度～）

従来からの薬用品種「梵天」に加え、「春の粧」が富山シャクヤクのブランド品種として選定され出荷も開始されたが、両品種において収量と品質の高位安定を得られ、かつ作業の省力化が考慮された普及技術は確立されていない。

そこで、上記2品種の肥培管理方法を検討し、得られた成果を栽培マニュアルに反映させ、農業者に普及するための研究を開始した。

### 出典

- 1) 川筋 透、田村 隆幸、横田 洋一、宮本（山口）朋美、本田 裕恵、竹林 憲司、大江 勇、高田 正明、松永 孝之：富山シャクヤクのブランド化推進事業報告（平成24-26年度）選抜品種の特性比較、富山県薬事研究所年報、43, 29-34（2016）
- 2) 田村 隆幸、高田 正明、大江 勇：実生産規模でのシャクヤクの乾燥調製を目指した基礎検討、富山県薬事研究所年報、42, 33-38（2015）
- 3) 田村 隆幸、東 一彦、大江 勇、横田 洋一、竹林 憲司：富山シャクヤクのブランド化推進事業—実生産規模乾燥調製法の実証と調製加工における成分変動—、富山県薬事総合研究開発センター年報、46, 13-19（2019）
- 4) 田村 隆幸、東 一彦、大江 勇、寺崎 さち子、川筋 透、竹林 憲司、横田 洋一、米田 哲也、小笠原 勝、小木曾 英夫：富山シャクヤクのブランド化推進事業—ブランド品種「春の粧」に適した栽培法の検討—、富山県薬事総合研究開発センター年報、47, 17-21（2020）
- 5) 田村 隆幸、東 一彦、大江 勇、寺崎 さち子、川筋 透、竹林 憲司、高山 信幸、米田 哲也、小笠原 勝、小木曾 英夫：富山シャクヤクのブランド化推進事業—実生産規模乾燥調製法の効率化に関する検討—、富山県薬事総合研究開発センター年報、48, 19-30（2021）
- 6) 渡会 三千代、田村 隆幸、東 一彦、高山 信幸、米田 哲也、小笠原 勝、本田 裕恵、宮本 朋美、小木曾 英夫、竹林 憲司、寺崎 さち子、川筋 透、大江 勇、横田 洋一、松永 孝之、高津 聖志：富山シャクヤクのブランド化推進事業報告—これまでの歩みと成果—、富山県薬事総合研究開発センター年報、50, 58-65（2023）
- 7) 渡会 三千代、田村 隆幸、東 一彦、高山 信幸、米田 哲也、小笠原 勝、寺崎 さち子、大江 勇、小木曾 英夫、竹林 憲司：富山シャクヤクのブランド化推進事業—一切花採取による影響調査—、富山県薬事総合研究開発センター年報、51, 58-65（2024）

2. 本州以南におけるトウキ及びミシマサイコの栽培適性の解明と持続的栽培技術の開発（平成28～令和2年度）＜農林水産省、市場開拓に向けた取組を支える研究開発、

### 薬用作物の国内生産拡大に向けた技術の開発＞

トウキ及びミシマサイコについて、本州以南8地域において同一種苗で統一した方法で栽培試験し、結果を比較することにより、生薬の収量及び品質に影響を及ぼす栽培条件を見出し、栽培上の課題の解決策を実証することにより、最終的には各地域に最適で、かつ持続的な生産技術の確立とその定着を図ることを目的として研究を行った。

トウキについては、共同研究機関の栽培各地の気象データを解析した結果、平成29及び30年度の積算気温と収量に負の相関関係があることが示唆された。また、推奨する定植時期を「前年11月又は4月上中旬」、また収穫時期は「11月下旬」とし生産した生薬の日漢協の専門家による評価では、全試験地の中で最高点を得たことから、推奨できる栽培法が確立できた。

ミシマサイコは生育初期にネキリムシによる食害を受けると枯死する可能性が高くなることから、その対策が重要であることを明らかにした。さらに、1年生株については、2月に播種して作製したペーパーポット苗の移植による栽培が可能であることを実証できたが、直播栽培での1年栽培法の確立には至らなかった。根を肥大させるため播種日を早めることや、肥料を検討する必要があることが今後の課題となった。

### 3. 薬用にも使える高品質ハトムギの品種開発とモチ性維持栽培法の実証（平成30～令和4年度）

＜農業・食品産業技術総合研究機構、イノベーション創出強化研究推進事業、

#### 薬用にも使える高品質ハトムギ品種の開発と高度利用＞

富山県での栽培に適し、薬用として利用できるモチ性ハトムギの新品種を開発し、さらに、県内ハトムギ産地において、医薬品として利用不可となるウルチ性ハトムギの混入実態を明らかにすることにより、医薬品用の品質を確保するためのモチ性維持栽培法を考案し、実証することを目的とし研究を実施した。

その結果、3年間の生育調査等により、大粒で多収性の有望系統「関東2号」を選定し、令和3年、育成者権を有する農研機構が「つやかぜ」として品種登録を申請した。また、ウルチ性ハトムギの混入実態調査については富山県内では特に混入リスクの高い地域はなかった。これらの結果をもとにモチ性維持栽培を行ったが33地点の全サンプル（各300粒）がモチ性であり、モチ性維持栽培を実証した大手漢方薬メーカーでの日局試験でも適合を確認した。

### 4. 栽培化に向けたシナマオウ優良株の選抜（令和5年度～）

薬用植物指導センターで種子から栽培しているシナマオウ120株の中から、日局の成分含量規格及び実需者ニーズを満たし、かつ栽培上有利な特性を持つ個体を選抜することを目的とし研究を開始した。将来的には新品種の開発につなげ、県内でのシナマオウ栽培化に活用する予定である。

## 競争的外部資金等一覧

| 年度         | 配分機関・団体          | 制度・事業名               | 研究課題・プロジェクト名                               | 研究代表者・分担者・共同研究者 |
|------------|------------------|----------------------|--------------------------------------------|-----------------|
| 平成27年度     | 富山県新世紀産業機構       | 新商品・新事業創出公募事業        | 飲みやすさに配慮した生薬・漢方製剤の開発研究                     | 研究代表者：永井 秀昌     |
|            | 富山県新世紀産業機構       | 新商品・新事業創出公募事業        | 粘稠剤カルボキシビニルポリマー（CVP）を含む経鼻投与型ワクチンの実用化に向けた研究 | 研究分担者：柳橋 努      |
| 平成27－28年度  | 富山県              | フロンティア研究推進事業         | 「慢性炎症」の改善をターゲットとした新規2型糖尿病治療薬の開発研究          | 研究代表者：本田 裕恵     |
| 平成27－29年度  | 日本学術振興会          | 科学研究費助成事業（基盤研究 C）    | NLRP3 インフラマソーム活性化を阻害する甘草成分の作用解明と創薬研究への展開   | 研究代表者：本田 裕恵     |
|            | 日本学術振興会          | 科学研究費助成事業（基盤研究 C）    | 植物成分ベツリンの免疫抑制解除作用を活用した抗腫瘍用免疫強化薬の開発研究       | 研究代表者：小笠原 勝     |
|            | 日本学術振興会          | 科学研究費助成事業（若手研究 B）    | ビタミン A による大腸 IgA 産生誘導機構の解析                 | 研究代表者：柳橋 努      |
| 平成28年度     | 公益財団法人田村科学技術振興財団 | 公益財団法人田村科学技術振興財団助成事業 | IL5 産生グループ 2 自然リンパ球（ILC2）による大腸恒常性維持機構の解析   | 研究代表者：柳橋 努      |
| 平成28－令和元年度 | 日本学術振興会          | 科学研究費助成事業（若手研究 B）    | ミトコンドリアー小胞体間の物理的結合を形成する ERMES 複合体の機能解明     | 研究代表者：小島 理恵子    |
| 平成28－令和2年度 | 農林水産省            | 市場開拓に向けた取組を支える研究開発   | 薬用作物の国内生産拡大に向けた技術の開発                       | 研究分担者：田村 隆幸     |
| 平成29年度     | 富山県新世紀産業機構       | 産学官連携推進事業            | 小児用小型錠剤（ミニタブレット）の製造に伴うマルチ打錠杵臼の開発           | 研究代表者：永井 秀昌     |
|            | 公益財団法人田村科学技術振興財団 | 公益財団法人田村科学技術振興財団助成事業 | 生薬に含まれるリゾリン脂質メディエータの分析化学的研究                | 研究代表者：小木曾 英夫    |
| 平成30年度     | 富山県              | フロンティア研究推進事業         | がん治療に有用なベツリン誘導体封入ナノ粒子製剤の創薬研究               | 研究代表者：小笠原 勝     |
|            | 富山県              | フロンティア研究推進事業         | 薬用植物「富山シャクヤク」における大量増殖法の開発と高品質化に関する研究       | 研究分担者：田村 隆幸     |
|            | 公益財団法人田村科学技術振興財団 | 公益財団法人田村科学技術振興財団助成事業 | 甘草成分の NLRP3 インフラマソーム活性化阻害機序の解明             | 研究代表者：本田 裕恵     |
| 平成30－令和2年度 | 日本学術振興会          | 科学研究費助成事業（基盤研究 C）    | 腸内細菌と IL-5 産生細胞のクロストークに着目した、大腸の恒常性獲得の解明    | 研究代表者：柳橋 努      |
|            | 日本学術振興会          | 科学研究費助成事業（基盤研究 C）    | 細胞膜由来小胞の作製とドラッグデリバリー担体としての利用               | 研究代表者：小木曾 英夫    |
| 平成30－令和4年度 | 農林水産省            | イノベーション創出強化研究推進事業    | 薬用にも使える高品質ハトムギ品種の開発と高度利用                   | 研究分担者：田村 隆幸     |

|         |                  |                      |                                                            |              |
|---------|------------------|----------------------|------------------------------------------------------------|--------------|
| 令和元年度   | 公益財団法人田村科学技術振興財団 | 公益財団法人田村科学技術振興財団助成事業 | 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                         | 研究代表者：小島 理恵子 |
|         | 公益財団法人田村科学技術振興財団 | 公益財団法人田村科学技術振興財団助成事業 | 視床下部炎症により摂食調節異常を誘導する免疫分子の同定                                | 研究代表者：渡邊 康春  |
| 令和元～3年度 | 日本学術振興会          | 科学研究費助成事業（基盤研究 C）    | 抗 NLRP3 インフラマソーム・抗線維化作用を併せ持つ天然物を活用した薬剤開発                   | 研究代表者：本田 裕恵  |
|         | 日本学術振興会          | 科学研究費助成事業（基盤研究 C）    | 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                   | 研究代表者：渡邊 康春  |
|         | 日本学術振興会          | 科学研究費助成事業（基盤研究 C）    | AAV 中和抗体を回避する試み：脳内への遺伝子導入を繰り返し可能にする技術の開発                   | 研究分担者：渡邊 康春  |
| 令和2～4年度 | 日本学術振興会          | 科学研究費助成事業（若手研究）      | オルガネラコンタクトの破綻およびストレス応答にともなうリポドームの変動解析                      | 研究代表者：小島 理恵子 |
|         | 日本学術振興会          | 科学研究費助成事業（基盤研究 C）    | IL-5 を起点とした非 IgE 依存的アレルギー性鼻炎炎症機序の解明                        | 研究分担者：柳橋 努   |
| 令和3年度   | 富山県              | フロンティア研究推進事業         | バイオ医薬時代に向けた革新型シート製剤の研究開発                                   | 研究代表者：宮本 朋美  |
| 令和3～5年度 | 日本学術振興会          | 科学研究費助成事業（基盤研究 C）    | IL-5 産生細胞を中心とした腸内細菌の恒常性維持機構の解析                             | 研究代表者：柳橋 努   |
| 令和4～6年度 | 日本学術振興会          | 科学研究費助成事業（基盤研究 C）    | NLRP3 インフラマソーム阻害作用を持つ天然物を活用した創薬研究への展開                      | 研究代表者：本田 裕恵  |
|         | 日本学術振興会          | 科学研究費助成事業（基盤研究 C）    | 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                       | 研究代表者：渡邊 康春  |
| 令和5～7年度 | 日本学術振興会          | 科学研究費助成事業（基盤研究 C）    | 新規のパーキンソン病モデル酵母を用いた病因遺伝子の機能解析と創薬への応用                       | 研究代表者：小島 理恵子 |
| 令和5～9年度 | 日本医療研究開発機構       | 創薬基盤推進研究事業           | 薬用植物の産地拡大に向けた生産技術の開発研究                                     | 研究分担者：田村 隆幸  |
| 令和6年度   | 公益財団法人田村科学技術振興財団 | 公益財団法人田村科学技術振興財団助成事業 | 医薬品の容器包装および製造器具由来の不純物：網羅的化合物解析と計算科学的安全性評価を紐づけたデータベースの構築と活用 | 研究代表者：柚木 芳   |
|         | 富山県              | フロンティア研究推進事業         | 新規粘膜アジュバント TY001S の作用機序解析                                  | 研究代表者：相川 幸彦  |
| 令和6～8年度 | 日本学術振興会          | 科学研究費助成事業（基盤研究 C）    | セリ科三生薬の生産に関する日本固有の知識・技術の検証と最適化                             | 研究分担者：田村 隆幸  |
|         | 日本学術振興会          | 科学研究費助成事業（基盤研究 B）    | 酪酸の標的である HDAC アイソザイムによる腸炎抑制機構の解明                           | 研究分担者：渡邊 康春  |

## 受賞等状況一覧

| 年度     | 主催団体               | 受賞名                  | 功 績                                              | 受賞者・団体     |
|--------|--------------------|----------------------|--------------------------------------------------|------------|
| 平成26年度 | 公益社団法人富山県薬剤師会      | 石坂久夫薬学奨励賞            | 薬学の学術向上への貢献                                      | 高津 聖志      |
| 平成30年度 | 公益社団法人富山県薬剤師会      | 石坂久夫薬学奨励賞            | ミニタブレットの開発研究および飲みやすさに配慮した生薬・漢方製剤の開発研究            | 永井 秀昌      |
|        | 一般財団法人バイオインダストリー協会 | 第2回バイオインダストリー大賞      | IL-5/IL-5 受容体の発見と喘息に対する抗体医薬品の創出                  | 高津 聖志      |
|        | 富山県                | 特別功労感謝状              | 富山県医薬品産業の発展に対する貢献                                | 高津 聖志      |
| 令和元年度  | 日本炎症・再生医学会         | 優秀演題賞                | TLR アダプター分子 TRIF を介した摂食調節異常・視床下部炎症の解析            | 渡邊 康春      |
| 令和2年度  | 文部科学省              | 文部科学大臣表彰 科学技術賞（研究部門） | インターロイキン5と受容体の同定による炎症制御法の研究                      | 高津 聖志      |
| 令和5年度  | 富山県                | 富山県優良団体表彰            | 富山シャクヤクのブランド化推進事業                                | 薬用植物指導センター |
|        | 内閣府                | 紫綬褒章                 | インターロイキン5と受容体の同定による新たな炎症制御法の開発                   | 高津 聖志      |
| 令和6年度  | 公益財団法人富山第一銀行奨学財団   | 公益財団法人富山第一銀行奨学財団努力賞  | 誘導結合プラズマ質量分析計を活用した医薬品中の元素不純物分析法の確立               | 高山 信幸      |
|        | 日本神経免疫学会           | 富山きときと賞              | 自然免疫分子 STING・TRIF を軸とした視床下部炎症：摂食調節の障害による過食性肥満の解析 | 渡邊 康春      |

