

令和7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7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7年10月29日（水）13時10分～15時08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 副所長 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 取締役研究開発部長
○酒井 秀紀	国立大学法人富山大学 理事・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	事前	mRNA を用いた医療モダリティの品質評価及び管理に関する研究 ーキャピラリーゲル電気泳動法を用いた mRNA の安定性に関する 検証ー	A (4.8)
2	中間	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 新規粘膜アジュバントの作用機序解析	A (4.6)
3	中間	Isoliquiritigenin 高含有甘草エキスの機能性表示食品素材と しての有用性の検討	A (4.4)
4	中間	質量分析計を用いたニトロソアミン原薬関連不純物の分析	A (4.6)

6 今後の対応

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。

令和7年度 研究課題外部評価報告書（事前）

研究課題	mRNAを用いた医療モダリティの品質評価及び管理に関する研究 ーキャピラリーゲル電気泳動法を用いた mRNA の安定性に関する検証ー					
研究期間	令和7年度～令和8年度					
研究概要	<p>本県医薬品産業は、平成17年の薬事法改正以降、後発医薬品の受託製造の伸びを背景に順調に成長してきた。しかし、薬価のマイナス改定に直面し、今後は同様の成長を見込むのが難しくなっている。薬業界全体が徹底的なコスト削減や新たな成長分野への参入を迫られている。その中で、一部の企業が新たな成長分野である mRNA 医薬の開発製造受託の方向性を選択し整備を進めている。</p> <p>mRNA 医薬の品質評価には、mRNA の全長の評価、塩基配列の確認、CAP 構造付加率やポリ A 長の評価等が必要である。しかし、現時点では mRNA の取り扱いや分析操作の留意点等も含めて、標準化された品質評価法は確立されておらず、各社が個別に試行錯誤している。</p> <p>この状況を鑑み、国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部 井上部長を代表とする AMED 研究班「研究課題名：mRNA を用いた医療モダリティの品質評価及び管理に関する研究」（R6 年度～R8 年度）は、mRNA 医薬に関する分析技術の現状と限界を把握し、分析手法の標準化を目的として先導的研究を進めている。</p> <p>本研究は、当該 AMED 研究班に参画し、mRNA の全長含有率の評価に不可欠なキャピラリーゲル電気泳動法の分析技術を習得するとともに、mRNA 原薬の取り扱いに関する留意点を蓄積し、得られた技術や知見を研究開発製造や人材育成の支援に活用することを目的とした。この目的を達成するため、本研究では(1) mRNA の品質に及ぼす各種ストレス（凍結融解、保存条件、物理的衝撃等）の影響についてキャピラリーゲル電気泳動法により検討するとともに、(2) 多機関共同研究による一斉分析に参画する。本研究は、新たな医薬モダリティにおける研究開発・人材育成を、レギュラトリーサイエンスを通じて支援するものである。</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 (計画・方法) の妥当性	有用性 (期待される 効果)	総合評価
評価結果	a2 b3	a2 b1 c2	a5	a3 b2	a3 b2	4.8
	<ul style="list-style-type: none"> ・ 品質評価の基盤技術に関する研究 ・ 得られたデータの妥当性について他機関との比較ができるようになると良いと思われる ・ mRNA 医薬は限られたメーカーでしか行わないと思いますが、富山県の医薬産業発展には新しい分野が必要だと思います ・ 横展開するにあたっては分析法バリエーションの重要項目の順位付けも必要かと思えます ・ これから必要性の高まる分析法であり、有意義な取り組みである ・ 各種ストレスの影響については、独自データとして外部にも公表できることを期待する ・ キャピラリー電気泳動のサンプル調製のノウハウについても、技術の普及を図る上で重要と考えられるため、丁寧な検討が引き続き行われることを期待する ・ mRNA 医薬の品質評価の標準化に向けた研究で重要性、必要性が高いテーマである ・ mRNA の安定性に及ぼす各種ストレスの影響を検討するために評価系の構築を行い成功した ・ 評価系のバラツキについても慎重に検討している ・ 今後、各種ストレスの効果を実際に調べていただきたい ・ 今後、本テーマは人材育成の支援にも役立つと思われる ・ 現在標準化された方法が確立されていない mRNA の品質評価において、全国の 					

機関が参加し検証が行われることは意義深いことである

- ・ 県内の製薬企業において mRNA 医薬に関わる企業は多くはないが、研究の基盤を確立することは重要である 研究結果が広く共有できることを望む

令和7年度 研究課題外部評価報告書（中間）

研究課題	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 新規粘膜アジュバント TY001S の作用機序解析					
研究期間	令和6年度～令和7年度					
研究概要	<p>本テーマでは、経鼻ワクチン用新規粘膜アジュバントとして、自然免疫センサー Toll 様受容体 2 (TLR2) と TLR7 のアゴニスト構造を有する化合物 TY001S を見出し、TY001S の粘膜アジュバントとしての有用性を示してきた。一方、どのように経鼻粘膜免疫を活性化するのか、その特徴と詳細な作用機序は明らかにできていない。</p> <p>本研究の目的は、粘膜アジュバント TY001S を実用化することであり、TY001S の作用機序・作用態度を解析し、他アジュバントと TY001S の差別化並びに作用機序に基づいて、ヒトにおける有効性、安全性を推察し、開発企業への導出を促進することを目指す。</p> <p>中間報告となるこれまでの成果として、1) より実用化に近い4価のインフルエンザHAワクチン抗原を用いたTY001S添加経鼻ワクチンをマウスに経鼻投与した場合においても、鼻腔組織中IgA、血清IgG並びにHI価が1価と同様に誘導されること、2) TY001S併用インフルエンザHAワクチンを経鼻投与したマウスから採取し、脾細胞並びに鼻咽頭関連リンパ組織(NALT)の細胞を培養し、HA添加3日後の培養上清中にIFN-γ の産生誘導が確認できたことから、細胞性免疫も誘導され得ること。また、免疫応答局所となるNALTでのIFN-γ の誘導が本化合物をアジュバントとした場合に特徴的にみられたこと、3) TLR2並びにTLR7欠損マウスにおけるアジュバント効果から、TY001Sを併用したインフルエンザHA経鼻ワクチンによる抗体誘導能は、TLR2に依存がみられるが、TLR7に強く依存すること、4) TLR2及びTLR7リガンド化合物とTY001Sの作用態度の比較により、TY001Sは、既知のTLR7リガンドとは異なる作用態度を示すこと、5) マウス骨髄誘導樹状細胞(BMDC)並びにpDC (Flt3誘導樹状細胞)培養系において、TY001Sは樹状細胞を持続的に活性化する傾向を示し、既知のTLR7リガンドとは異なる作用を持つこと、などを明らかにしてきた。</p> <p>今後、TY001S に特徴的にみられる作用に注目するとともに、焦点を絞ってデータを取得し、まとめていく予定。</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	a2 b3	a3 b2	—	—	4.6
委員コメント	<ul style="list-style-type: none"> ・新規粘膜アジュバント「TY001S」を作成し抗体誘導、感染防御能を既に確認している ・「TY001S」の作用機序を解析、優位性の検討を行い、実用化を目指しており重要なテーマである ・「TY001S」は TLR 2/7 依存的に樹状細胞を活性化することを推定している ・「TY001S」の細胞性免疫誘導効果を解明している ・KO マウスの実験により「TY001S」の効果発現が TLR 7 に強く依存することを見出した。しかし TLR 2 の効果も併せて重要である ・総合的に順調に研究が進捗していると考えられるが、実用化の観点についても 					

	<p>進めていただきたい</p> <ul style="list-style-type: none"> • 作用機序の解明について、シングルアゴニストの組み合わせとの比較も行われており順調に進んでいる • デュアルアゴニストであることに起因する有効性、安全性上の特徴がより明確になることを期待する • 実用化のため、開発企業との意見交換に基づいて重要度の高いポイントを優先してデータ取得を進められるとよい • 成果については原著論文としても公表されることを期待する <p>• 目的としている実用化に向けて何が課題でそこにどのようにアプローチしていくのかという形で成果を示していただけるとより分かりやすいと思われま</p> <ul style="list-style-type: none"> • 経鼻投与の新規アジュバンドは応用範囲も広いと思われま • 事業化に向けて研究を進めてほしいと思いま • 有効性もさることながら実用的安全性も情報がほしいと思いま <p>• 事業化の観点からどの程度まで作用機序の解析が必要なのか分かると良い</p> <ul style="list-style-type: none"> • 他のアジュバンドとの差別化が必要と考えられるが、この点はどこまで進んでいるのか知りたい
--	--

令和7年度 研究課題外部評価報告書（中間）

研究課題	Isoliquiritigenin 高含有甘草エキスの機能性表示食品素材としての有用性の検討					
研究期間	平成30年度～令和9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肥満・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。</p> <p>これらの知見を踏まえ本研究では、ILGを高含有する甘草エキスをを用いて、富山発の新しいコンセプトの機能性表示食品素材の開発を目指すことを目標とし以下の研究を行った。①共同研究先でILG高含有甘草エキス調整法の検討を行い、グリチルリチン酸の含量が低くILGの含量を高めたエキスの調製法を確立した。またこのエキスについて <i>in vitro</i> 及び <i>in vivo</i> での活性を確認した。②エキス製造のスケールアップを行いエキス中のILG及びグリチルリチン酸の含量規格を定めたほか、スケールアップに伴って活性が損なわれないことを確認した。③エキスの安全性試験を確認するため、細菌を用いる復帰突然変異試験、ラット急性経口投与毒性試験、ラット90日間反復経口投与毒性試験を実施し、使用した量で安全性に問題がないことを確認した。また、R7年度は小規模なヒト安全性試験を実施予定である。</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	a1 b3 c1	a2 b3	—	—	4.4
委員コメント	<ul style="list-style-type: none"> ・ ILG 単品と比べてエキスをを用いる利点をもっと打ち出せると良いと思う ・ 用量を変化させた場合、用量依存性をうまく説明できない場合（実験）があるが、どう理解したら良いのか？ ・ ILG 単品と ILG 高含有甘草エキスの違いが示されればエキスを利用する有用性や必要性が明確になると思われる ・ エキス投与後の ILG 血中濃度推移に関するデータも考察に加えられると良いのではないか ・ 機能性表示食品素材に求められる検討を優先して実施していく計画が考えられている点は評価できる ・ 機能性表示食品素材としての有用性を対象としているので、その観点からのプレゼンだと評価しやすいと思います ・ 機能性表示食品として安心して使用できるエビデンスが取れば応用が広がっていけると思います ・ 県内産業の発展にも必要だと思います ・ 幅広く利用できるようになることを期待しています ・ イソリクイリチゲニン（ILG）は NLRP3 インフラマソームを阻害することを既に見出ししており、インスリン抵抗性、2型糖尿病にも着眼している ・ ILG を高含有する機能性表示食品素材の開発を目指している興味深いテーマである ・ マウスにおいて ILG 高含有エキス投与により、インスリン抵抗性の改善効果および血漿中インスリン濃度の低下および IL-1β 産生の抑制が見られることを確認しており興味深い ・ 研究は順調に進捗していると思われる ・ ヒトでの試験がうまくいくことを祈っています 					

令和7年度 研究課題外部評価報告書（中間）

研究課題	質量分析計を用いた、ニトロソアミン原薬関連不純物の分析					
研究期間	令和5年度～令和7年度					
研究概要	<p>2018年7月に、サルタン系医薬品であるバルサルタン原薬において、NDMA（N-ニトロソジメチルアミン）やNDEA（N-ニトロソジエチルアミン）が検出されたことをきっかけに、基準値以上のニトロソアミン類が検出された医薬品は、自主回収が行われた。このような騒ぎとなったニトロソアミン類だが、近年新たに、ニトロソアミン原薬関連不純物（NDSRI）と呼ばれるものについても問題となっている。このNDSRIについても、発がん性を示す可能性があると言われていたが、発がん性に関するデータが乏しく、分析を行おうと思っても標準品が入手できないと言った課題があり、NDMAやNDEAのようなニトロソアミン類以上に大きな問題となっている。</p> <p>そこで当センターが所有している質量分析計（LC-TOF/MS、LC-MS/MS）を用いて、NDSRIについて、その生成確認や定量法の構築ができないか、検討を行った。</p> <p>構造内に2級アミン構造を持つ医薬品化合物や医薬品化合物の合成経路で使用する反応試薬からNDSRIが生成するのか、LC-TOF/MSを使用して確認を行った。NDSRIが生成するかどうか確認したい化合物にニトロソ化反応をかけて、その反応液について、NDSRIの精密質量が検出されるかどうか調べた。さらには、MS/MSのフラグメント解析を行い、生成の有無の信頼性を担保した。また、アトモキセチンについては、LC-MS/MSを用いて、ニトロソアトモキセチンの定量法の構築を行った。</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	a4 b1	a3 b2	a4 b1	—	—	4.6
委員コメント	<ul style="list-style-type: none"> ・ニトロソアミン類のリスク管理は製薬メーカーの新たな負担の一つです ・県内では様々な規模のメーカーがあるので、薬総研が情報発信や技術指導をしていただけるととても助かります 					
	<ul style="list-style-type: none"> ・ニトロソアミン原薬関連不純物の分析法が確立できている 					
	<ul style="list-style-type: none"> ・ニトロソアミン原薬関連不純物（NDSRI）について、質量分析計を用いて生成確認や定量法の構築を目的とした研究で重要なテーマである ・7種の化合物についてMS/MSフラグメント解析を行い、5つについて予想したNDSRIが生成していると考えられる結果が得られている ・ニトロソアトモキセチンについては標準品を用いて測定を行い、薬総研で行った結果の正当性を実証した ・概ね順調に進んでいるが、このテーマのゴールをもっと具体的かつ明確にしていきたい 					
	<ul style="list-style-type: none"> ・一企業の問題ではないので薬総研が広く県内での研究および情報交換や情報提供のハブとしての機能を担っていただきたい ・ニトロソ体の合成を外部機関に委託して、標準品の入手を行うことで研究が進むのではないか 					
	<ul style="list-style-type: none"> ・N-ニトロソアトモキセチンについて標準品の調製や定量法の確立ができたこと、原薬の試験に利用できる感度を達成できたことについて高く評価できる ・成果を論文発表して県内のみでなく国内や海外にも貢献していただきたい 					