

平成 28 年度 補 助 事 業 成 果 報 告 書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 創薬基盤推進研究事業  
(英語) Research on Development of New Drugs

補助事業課題名： (日本語) 医薬品等の品質・安全性確保のための評価法の戦略的開発  
(英語) Strategic developmental research on evaluation methods that assure quality and safety of pharmaceutical products

補助事業担当者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所薬品部 部長 合田幸広  
所属 役職 氏名： (英語) Yukihiro GODA, Head, Division of Drugs, National Institute of Health Sciences

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

(1) 分担研究 (日本語) リポソーム製剤の薬効・安全性に関わる品質特性評価研究  
分担課題名： (英語) Study on the evaluation method of quality attributes of liposomal drug products

補助事業分担者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 室長 加藤くみ子  
所属 役職 氏名： (英語) Kumiko Sakai-Kato, Section chief, Division of Drugs, National Institute of Health Sciences

(2) 分担研究 (日本語) 医薬品・製剤添加物の体内動態支配要因の解析  
分担課題名： (英語) Analysis of the factors for pharmacokinetics of drugs and excipients

補助事業分担者 (日本語) 東京大学大学院 薬学系研究科 教授 楠原洋之  
所属 役職 氏名： (英語) Hiroyuki Kusuhara, Professor, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, the University of Tokyo

(3) 分担研究 (日本語) ポリマー精密設計に基づくナノ医薬品の機能最適化  
分担課題名： (英語) Optimization of the functionalities of nanomedicine based on fine-tuning of the constituent polymers

補助事業分担者 (日本語) 東京工業大学 科学技術創成研究院化学生命化学研究所 教授 西山伸宏  
所属 役職 氏名 : (英 語) Nobuhiro Nishiyama , Professor, Laboratory for Chemistry and Life  
Science, Institute of Innovative Research, Tokyo Institute of Technology

(4)分担研究 (日本語) ナノ化技術を用いたタンパク製剤の効率的な封入方法とその評価法に関する研究

分担課題名 : (英 語) Quality by Design for Nano Formulation: Efficient Entrapment of Protein Drugs

補助事業分担者 (日本語) 興和株式会社富士研究所 経口製剤研究部 主席研究員 小崎雅人  
所属 役職 氏名 : (英 語) Masato Kozaki, Deputy Director, Oral Formulation Research Dept.,  
Fuji Research Laboratories, Kowa Company, Ltd.

(5)分担研究 (日本語) 先端的分析評価法を用いた製剤開発及び製造工程管理に関する研究

分担課題名 : (英 語) Study for quality evaluation method for pharmaceutical development,  
manufacturing process control using innovative and advanced analytical  
techniques

補助事業分担者 (日本語) 坂本 知昭 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 室長  
所属 役職 氏名 : (英 語) Tomoaki Sakamoto, Section Chief, Division of Drugs, National Institute  
of Health Sciences

(6)原薬及び製品の品質に影響する物性評価法の開発

分担研究 (日本語) 原薬及び製品の品質に影響する物性評価法の開発

分担課題名 : (英 語) Development of evaluation procedure of physicochemical property  
of an active pharmaceutical ingredient (API) and pharmaceutical product

補助事業分担者 (日本語) 寺田 勝英 高崎健康福祉大学 薬学部 教授  
所属 役職 氏名 : (英 語) Katsuhide Terada, Professor, Takasaki University of Health and Welfare

(7)分担研究 (日本語) 難水溶性薬物製剤の製剤特性評価技術の開発

分担課題名 : (英 語) Development of analytical methods for the formulation properties of  
poorly water soluble pharmaceuticals

補助事業分担者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 室長 阿曾幸男  
所属 役職 氏名 : (英 語) Yukio Aso, Section Chief, National Institute of Health Sciences,

(8)分担研究 (日本語) 難溶性薬物の過飽和溶解と安定化メカニズムの評価

分担課題名 : (英 語) Evaluation and stabilization mechanism of super-saturation of poorly  
water soluble drugs

補助事業分担者 (日本語) 千葉大学大学院薬学研究院 教授 森部久仁一  
所属 役職 氏名 : (英 語) Kunikazu Moribe, Professor, Graduate School and Faculty of  
Pharmaceutical Sciences, Chiba University

(9) 分担研究 (日本語) 共非晶質医薬品の構造安定性に及ぼす物理化学的因子に関する研究

分担課題名: (英語) Study on physico-chemical factors and structural stability of co-amorphous pharmaceuticals

補助事業分担者 (日本語) 塩野義製薬株式会社 CMC 技術研究所製剤研究センター主席研究員 村主教幸  
所属 役職 氏名: (英語) Noriyuki Muranushi, Principal researcher, CMC Development Laboratories, Shionogi & Co., LTD.

(10) 分担研究 (日本語) 非晶質製剤の安定性評価技術の開発

分担課題名: (英語) Development of stability evaluation methods for amorphous pharmaceuticals  
補助事業分担者 (日本語) 第一三共株式会社製薬技術本部分析評価研究所 所長 大原 求

所属 役職 氏名: (英語) Motomu Ohara, General Manager, Analytical & Quality Evaluation Research Laboratories, Pharmaceutical Technology Division, Daiichi Sankyo Co., LTD.

(11) 分担研究 (日本語) コアモルファス製剤の保存安定性と製剤の熱力学的パラメーターの研究

分担課題名: (英語) Study on stability of co-amorphous pharmaceuticals and its relation to the thermodynamic parameter of the pharmaceuticals

補助事業分担者 (日本語) 武田薬品工業株式会社 ファーマシューティカル・リサーチ リサーチマネージャー池田幸弘

所属 役職 氏名: (英語) Yukihiro Ikeda, Research Manager, Pharmaceutical Research, Takeda Pharmaceutical Co. LTD.,

(12) 分担研究 (日本語) 生体内環境を反映した製剤機能の評価法と製剤技術に関する研究

分担課題名: (英語) Study on bio-relevant evaluation of pharmaceutical formulations and their preparation technologies

補助事業分担者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所薬品部室長 伊豆津健一,

所属 役職 氏名: (英語) Ken-ichi Izutsu, Section Chief, National Institute of Health Sciences

(13) 分担研究 (日本語) 製剤の微小構造評価法と機能特性に関する研究

分担課題名: (英語) Analysis of microstructure and functional property of pharmaceutical formulations

補助事業分担者 (日本語) 星薬科大学教授 米持悦生

所属 役職 氏名: (英語) Etsuo Yonemochi, Professor, Hoshi University,

(14) 分担研究 (日本語) 成果発表会開催等の成果の活用

分担課題名: (英語) Practical use of research results by holding results presentation

補助事業分担者 (日本語) 公益社団法人ヒューマンサイエンス振興財団 理事長 高柳輝夫

所属 役職 氏名: (英語) Teruo Takayanagi, Director-General, Japan Health Sciences Foundation,

## II. 成果の概要（総括研究報告）

本研究班は、A 医薬品製剤、B バイオ医薬品、C 核酸医薬品、D 天然物医薬品の 4 研究グループに分かれ、各グループが、品質・安全性確保のための評価法について、最新の科学的知見を取り入れ、日本の承認審査システムをよく理解した上で戦略的に開発する。以下に 3 年間の成果につきグループ毎に記載する。

〈A 医薬品製剤〉A1：先端的 DDS 製剤の組成や化学構造の最適化研究を進め、リガンド標的性や細胞内取り込み等の製剤機能評価手法を構築した。また、薬物トランスポーター等の医薬品の体内動態に重要な生体内因子を明らかにし、その機能評価系を構築した。Quality by Design 手法により、高分子キャリア DDS 製剤の重要品質特性と重要物質特性の特定、重要プロセスパラメータの精査を行った。A2：食餌の影響を考慮した In-vitro 溶出評価システムの構築、点眼剤中のサブミクロンサイズの微粒子の測定手法の開発、連続製造工程中の水分および薬物含量の計測手法の開発及び連続生産における管理戦略の策定手法の開発、分光イメージングによる製剤均質性の評価法の開発を行った。製剤工程中の塩化合物の脱塩・フリー化のメカニズム、ならびにテラヘルツ分光法を用いた口腔内崩壊 (OD) 錠の添加剤と吸湿特性の関連性を明らかとした。A3：近年開発される多くの医薬品候補化合物は難水溶性であり、溶解性をはじめとする薬物の物理化学的特性の問題が製剤開発の大きなハードルとなっている。本研究においてはコアモルファスにする方法や共結晶のナノ微粒子化法などの溶解性の改善のための新規手法を用いて製造した製剤に適用可能な製剤特性評価法の確立を目的とし、分子運動性や分子間相互作用等の分析評価技術を開発した。A4：医薬品の生体内挙動に対応した、製剤評価法の整備を目的に、腸溶性の経口固形製剤の評価における炭酸緩衝液の有用性を示すとともに、フロースルー溶出試験法の変動要因を明らかにした。吸入剤の空気力学的粒子径評価における湿度影響の重要性を見出し、製剤組成や微小構造と組合せた評価の重要性を確認した。A5：ヒト iPS 細胞由来樹状細胞を用いた発熱性物質検出法の開発を目的として、単球、未成熟樹状細胞及び成熟樹状細胞のエンドトキシン反応性を調べた。リムルス試験で検証し、単核球から誘導したいずれの細胞でも炎症性サイトカインの産生を確認してエンドトキシンの検出が可能であった。

〈B 先端的バイオ医薬品〉B1：CMC 関係評価法の開発と標準化を目的として以下の研究を行った。カルバミン酸アンモニウムを用いた非還元的アルカリ β 脱離並びに 2-アミノベンザミド誘導体化及び親水性相互作用クロマトグラフィー／蛍光検出法を用いた O-結合型糖鎖分析法の標準化；現行法より試料を低容量化した不溶性微粒子試験法の確立と日局「タンパク質医薬品注射剤の不溶性微粒子試験」原案の作成、ならび不溶性微粒子の新規評価法としてのフローイメージング法の有用性評価；バイオ医薬品に特有の試験法のシステム適合性設定法の記載例作成；Tg カイコ由来バイオ医薬品の不純物試験法開発と品質確保要件の明示。B2：バイオアナリシスの標準化を目的として以下の研究を行った。LC/MS を用いた抗体医薬品の血中濃度測定法に関し、アフィニティー精製方法、酵素消化方法、及び、ペプチド精製方法等の前処理工程の最適化による汎用的分析手法の開発；抗薬物抗体分析法における陽性判定基準設定に関する留意事項の明示。B：ウイルス安全性評価法の開発を目的として以下の研究を行った。CHO 細胞において内在性レトロウイルス粒子産生に関わる遺伝子の特定、内在性レトロウイルス粒子量評価法の開発、内在性レトロウイルス遺伝子欠損 CHO 細胞株樹立のための評価系確立。

〈C 核酸医薬品〉当研究では核酸医薬（オリゴ核酸）に特有の毒性発現機構に着目し、その評価法確立に向けた解析を行った。RNA と結合し、立体阻害のメカニズムで作用するオリゴ核酸の遺伝子発現等に与える影響を検討した結果、エクソンアレイを用いることで標的外 RNA に対する影響を評価しうることを見いだした。また、自然免疫活性化の評価手法に関する検討では、オリゴ核酸による自然免疫活性化はオリゴ核

酸に糖部修飾型核酸を導入することで抑制できることを示した。

<D 天然物医薬品>D1: 単味生薬製剤及び西洋ハーブの品質・安全性確保に資する評価法開発では、煎出剤とエキス剤の同等性を評価する手法について検討し、平成 27 年 12 月 25 日に発出された「生薬のエキス製剤の製造販売承認申請に係るガイダンスについて（薬食審査 1225 第 6 号）」の原案を作成した。また、赤ブドウ葉エキスなどの西洋ハーブ製品の品質評価を行った。さらに、葉類生薬であるハッカについて中国産地での現地調査を行い、採取したサンプルの基原種について遺伝子レベルで検討した。D2: 漢方製剤の薬効を担保する品質評価手法等に関する研究では、アルカロイド除去麻黄エキスについて、薬理学的特性解析、安全性評価、品質評価に資する指標成分の単離構造決定を行った。D3: 原料生薬の品質確保に資する評価法開発では、テンナンショウ及びボウフウにおける遺伝子配列を利用した純度試験の開発、ジンギョウの基原種に関する遺伝子レベルでの検討を行った。

(英文)

This research project is divided into 4 group, pharmaceutical products (A), innovative biopharmaceuticals (B), oligonucleotide therapeutics (C), natural-product-derived medicines (D). Each group developed evaluation methods that assure quality and safety of pharmaceutical products by utilizing new scientific knowledge with considering drug approval process in Japan. The research results for last 3 years are as follows.

<A: Pharmaceutical products> A1: We developed the evaluation methods for ligand-targeting and intracellular uptake of advanced DDS drug products, along with the optimization study of the formulations. We also clarified the in vivo factors which affect the pharmacokinetics of the drug products, and established the evaluation method of the factors. Furthermore, we applied the quality by design method to the identification of the critical quality attributes or critical material attributes and to the examination of the critical process parameters of DDS drug products. A2: The prototype of in-vitro dissolution system considered with influence of diet, analytical procedure of sub-micron particle in eyedrop medicines, in-line analysis approach of water and an active pharmaceutical ingredient (API) content during a continuous manufacturing process, and approach of a control strategy for a continuous manufacturing process, and an evaluation approach about content uniformity using spectroscopic imaging were developed. Desalinization mechanism of salty compounds during a manufacturing process, and relationship between medical additives and moisture absorption property of an orally disintegrating (OD) tablets were clarified. A3: Most drug candidates are poorly water soluble compound and their low water solubility interferes the development of such drug candidates. Formation of co-amorphous form and nano-particle formation of co-crystal of such candidates attracts attention. Analytical methods for molecular mobility and interaction of drug candidates were developed and feasibility of these methods to co-amorphous formulations and nano-particle formulations were clarified. A4: Several bio-relevant formulation evaluation methods, including dissolution test using bicarbonate buffer, flow-through dissolution test method, and particle size evaluation of inhalation products, were studied. Results suggested relevance of applying the bio-relevant evaluation methods and analysis of fine structure in the development of novel non-oral and/or controlled release oral products. A5: To detect

bacterial endotoxins that stimulate human iPS cell derived dendritic cells to produce pro-inflammatory cytokines, the dendritic cell activation test using monocytes, immature dendritic cells or mature dendritic cells were performed. According to the LAL-test to ensure that endotoxin concentration, it was able to detect the cytokine-production in monocytes or dendritic cells from a peripheral blood mononuclear cell.

<B: Innovative biopharmaceuticals>B1(Quality issues): Standardization of analysis procedures for non-reductive alkali  $\beta$ -elimination by ammonium carbamate, 2-AB derivatization and HILIC/FL as a representative O-glycan test; Establishment of a low-volume test of “Insoluble particle matter test for protein injections”, and submission as a new general test for Japanese Pharmacopoeia as well as evaluation of precision and reproducibility of light obscuration and flow imaging methods as impurity tests; Preparation of instructions for setting the system suitability test in specifications; Establishment of points to consider for ensuring the quality of biopharmaceuticals produced by transgenic silkworm, and development of the impurity test. B2 (Bioanalytical method): Development of versatile bioanalytical method for therapeutic antibodies using LC/MS by optimizing the sample preparation processes; Establishment of points to consider for cut-point setting of anti-drug antibody analyses. B3 (Viral safety): Identification of genes encoding endogenous retrovirus in CHO cells; Establishment of assay for the retrovirus particles; Establishment of evaluation method for the deleted genes in CHO cells for the purpose of developing the retrovirus-free cell line

<C: Oligonucleotide therapeutics> We obtained experimental data for development of the evaluation methods that assure safety of oligonucleotide therapeutics. In this study, we examined how oligonucleotide therapeutics affect the expression of unintended RNAs. We also evaluated the innate immune activity of oligonucleotide therapeutics to assess the effects of modification of oligonucleotides.

<D: Natural-product-derived medicines>D1: In the “Development of evaluation methods for quality and safety assurance of crude drug products consisting of single herb and Western herbal products”, we studied on the evaluation method of equivalence between decoctions and their extracts and prepared the draft of “Guidance for the application of marketing approval of single crude drug extract products” (*Yakushokushinsa* Notification No. 1225-6 of December 25, 2015). We also evaluated the quality of western herbs such as red vine leaf extracts. After a field trip on *Menthae Herba* in China, DNA sequences of collected samples were analyzed for confirmation of their species. D2: In the “Study on evaluation methods that secure efficacy of Kampo products”, we performed the pharmacological analysis and safety evaluation of ephedrine alkaloids-free Ephedra Herb extract (EFE) and identified quantitative markers for quality control of EFE. D3: In the “Development of evaluation method for the quality assurance of crude drug materials”, we designed the purity tests for *Saposhnikovia* root and *Arisaema* tuber and investigated the authentication method of botanical origin for *Gentiana macrophylla* root and *Drynaria* rhizome using the nucleotide sequence analysis.

### Ⅲ. 成果の外部への発表

平成 28 年度

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (英文 19 件, 和文 13 件)

- 1) Hattori Y, Arai S, Kikuchi T, Ozaki K, Kawano K, Yonemochi E.: Therapeutic effect for liver-metastasized tumor by sequential intravenous injection of anionic polymer and cationic lipoplex of siRNA., J Drug Target. 24: 309-17 (2016).
- 2) Yoshida, H., Kuwana, A., Shibata, H., Izutsu, K., Goda, Y.: Comparison of aerodynamic particle size distribution between a Next Generation Impactor and a cascade impactor at a range of flow rates. AAPS PharmSciTech, E-published (2016)
- 3) Izutsu, K., Kusano, R., Arai, R., Yoshida, H., Ito, M., Shibata, H., Sugano, K., Goda, Y., Terada, K.: Effect of Co-solutes and Process Variables on Crystallinity and the Crystal Form of Freeze-dried *myo*-inositol, Int. J. Pharm., 509: 368-74 (2016)
- 4) Karashima, M., Kimoto, K., Yamamoto, K., Kojima, T., Ikeda, Y., A novel solubilization technique for poorly soluble drugs through the integration of nanocrystal and cocrystal technologies, Eur. J. Pharm. Sci. 107: 142-150 (2016).
- 5) Hamada, Y., Ono, M., Ohara, M., Yonemochi, E., The effect of structurally related impurities on crystallinity reduction of sulfamethazine by grinding, Int. J. Pharm. 515: 416-421 (2016).
- 6) Ueda K, Higashi K, Moribe K. Application of solid-state NMR relaxometry for characterization and formulation optimization of grinding-induced drug nanoparticle. Mol. Pharm. 13: 852-862 (2016).
- 7) Mi, P., Kokuryo, D., Cabral, H., Wu, H., Terada, Y., Saga, T., Aoki, I., Nishiyama, N., Kataoka, K. A pH-activatable nanoparticle with signal-amplification capabilities for non-invasive imaging of tumour malignancy. Nat. Nanotechnol. 11: 724-730 (2016).
- 8) Kinoh, H., Miura, Y., Chida, T., Liu, X., Mizuno, K., Fukushima, S., Morodomi, Y., Nishiyama, N., Cabral, H., Kataoka, K., Nanomedicines eradicating cancer stem-like cells in vivo by pH-triggered intracellular cooperative action of loaded drugs. ACS Nano 10: 5643-5655 (2016).
- 9) Matsumoto Y, Miyamoto Y, Cabral H, Matsumoto Y, Nagasaka K, Nakagawa S, Yano T, Maeda D, Oda K, Kawana K, Nishiyama N, Kataoka K, Fujii T, Enhanced efficacy against cervical carcinomas through polymeric micelles physically incorporating the proteasome inhibitor MG132. Cancer Sci. 107: 773-781 (2016).
- 10) Wang, M., Miura, Y., Tsuchihashi, K., Miyano, K., Nagano, O., Yoshikawa, M., Tanabe, A., Makino, J., Mochida, Y., Nishiyama, N., Saya, H., Cabral, H., Kataoka, K., Eradication of CD44-variant positive population in head and neck tumors through controlled intracellular navigation of cisplatin-loaded nanomedicines. J. Control. Release 230: 26-33 (2016).
- 11) Nomoto, T., Fukushima, S., Kumagai, M., Miyazaki, K., Inoue, A., Mi, P., Maeda, Y., Toh,

- K., Matsumoto, Y., Morimoto, Y., Kishimura, A., Nishiyama, N., Kataoka, K., Calcium phosphate-based organic-inorganic hybrid nanocarriers with pH-responsive on/off switch for photodynamic therapy. *Biomater. Sci.* 4: 826-838 (2016).
- 12) Dewi, N., Mi, P., Yanagie, H., Sakurai, Y., Morishita, Y., Yanagawa, M., Nakagawa, T., Shinohara, A., Matsukawa, T., Yokoyama, K., Cabral, H., Suzuki, M., Sakurai, Y., Tanaka, H., Ono, K., Nishiyama, N., Kataoka, K., Takahashi, H. In vivo evaluation of neutron capture therapy effectivity using calcium phosphate-based nanoparticles as Gd-DTPA delivery agent. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 142 :767-775 (2016).
- 13) Hayashi, K., Chaya, H., Fukushima, S., Watanabe, S., Takemoto, H. Osada, K., Nishiyama, N., Miyata, K., Kataoka, K. Influence of RNA strand rigidity on polyion complex formation with block cationomers. *Macromol. Rapid Commun.* 37: 486-493 (2016).
- 14) Nishida, H., Matsumoto, Y., Kawana, K., Christie, R. J., Naito, M., Kim, B. -S., Toh, K., Min, H. -S., Yi, Y., Matsumoto, Y., Kim, H. -J., Miyata, K., Taguchi, A., Tomio, K., Yamashita, A., Inoue, T., Nakamura, H., Fujimoto, A., Sato, M., Yoshida, M., Adachi, K., Arimoto, T., Wada-Hiraike, O., Oda, K., Nagamatsu, T., Nishiyama, N., Kataoka, K., Osuga, Y., Fujii, T. Systemic delivery of siRNA by actively targeted polyion complex micelles for silencing the E6 and E7 human papillomavirus oncogenes. *J. Control. Release* 231(10): 29-37 (2016).
- 15) Che Harun, N. F., Takemoto, H., Nomoto, T., Tomoda, K., Matsui, M., Nishiyama, N. Artificial control of gene silencing activity based on siRNA conjugation with polymeric molecule having Coil-Globule transition behavior. *Bioconjugate Chem.* 27(9): 1961-1964 (2016).
- 16) Izutsu, K., Koide, T., Takata, N., Ikeda, Y., Ono, M., Inoue, M., Fukami, T., Yonemochi, E. : Characterization and quality control of pharmaceutical cocrystals, *Chem. Pharm. Bull.* 64: 1421-1430 (2016)
- 18) Ito M, Nambu K, Sakon A, Uekusa H, Yonemochi E, Noguchi S, Terada K. Mechanisms for improved hygroscopicity of L-arginine valproate revealed by X-Ray single crystal structure analysis. *J Pharm Sci.* 106: 859-865 (2017).
- 19) Hamada Y, Ono M, Ohara M, Yonemochi E, Molecular dynamics of amorphous sulfamethazine with structurally related sulfonamide impurities evaluated using thermal analysis. *J. Pharm. Sci.*, 106: 1062-1068 (2017)

## 和文

- 1) 柴田寛子：注射剤の不溶性微粒子試験法に関する検討 -現状と課題：Flow imaging 法について-, *医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス*, 47: 538-546 (2016)
- 2) 伊豆津健一, 浅原初木, 梅村雄太, 加藤三典, 小山靖人, 佐々木淳子, 和田雅昭：早期承認に向けた先駆け審査指定制度等における CMC や GMP の課題と提言：3 極における制度の紹介と CMC, GMP 対応の重要性について, *PHARM TECH JAPAN*, 32: 150-155 (2016)
- 3) 浅原初木, 伊豆津健一, 小山靖人, 佐々木淳子, 加藤三典, 梅村雄太, 和田雅昭：早期承認制度における CMC/GMP の課題と提言, *PHARM TECH JAPAN*, 32: 156-163 (2016)



- 4) 小山靖人, 浅原初木, 伊豆津健一, 梅村雄太, 加藤三典, 佐々木淳子, 和田雅昭, 早期承認制度におけるプロセスバリデーション実施の課題と提言, 商用化への戦略, PHARM TECH JAPAN, 32: 164-167 (2016)
- 5) 伊豆津健一, 共結晶医薬品の開発と評価, 85-96, 川上亘作 (監修) 難水溶性薬物の経口製剤化技術最前線, シーエムシー出版 (2016)
- 6) 坂本知昭, 閑林直人, 赤尾賢一, 福田晋一郎, 医薬品開発, 品質・製造工程管理における分光測定 赤外分光法 その1 透過測定, PharmTech Japan, 32 (10), 55-58 (2016)
- 7) 坂本知昭, 伊藤雅隆, 菊地恵理, 寺田勝英, 香取典子, 合田幸広, 医薬品の定性分析へのテラヘルツ/遠赤外分光法の導入・標準化に関する研究, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 47 (9), 662-670 (2016)
- 8) 坂本知昭, 閑林直人, 赤尾賢一, 福田晋一郎, 医薬品開発, 品質・製造工程管理における分光測定 第2回, 赤外分光法 その2 透過測定 (ペースト法他), PharmTech Japan, 32 (12), 45-48 (2016)
- 9) 坂本知昭, 閑林直人, 福田晋一郎, 赤尾賢一, 医薬品開発, 品質・製造工程管理における分光測定 第3回, 赤外分光法 その3 反射測定 (減衰全反射測定 (ATR) 法), PharmTech Japan, 32 (13), 63-66 (2016)
- 10) 坂本知昭, 閑林直人, 福田晋一郎, 赤尾賢一, 医薬品開発, 品質・製造工程管理における分光測定 第4回, 赤外分光法 その4 反射測定 (減衰全反射測定 (ATR) 法), PharmTech Japan, 32 (14), 33-36 (2016)
- 11) 閑林直人, 坂本知昭, 福田晋一郎, 赤尾賢一, 医薬品開発, 品質・製造工程管理における分光測定 第5回, 赤外分光法 その5 透過測定 (KBr・KCl プレート法), PharmTech Japan, 33 (1), 43-47 (2017)
- 12) 坂本知昭, 赤尾賢一, 副島武夫, 福田晋一郎, 合田幸広, 医薬品開発, 品質・製造工程管理における分光測定 第6回, ラマン分光法 その1, PharmTech Japan, 33 (2), 127-131 (2017)
- 13) 坂本知昭, 赤尾賢一, 副島武夫, 福田晋一郎, 合田幸広, 医薬品開発, 品質・製造工程管理における分光測定 第7回, ラマン分光法 その2, PharmTech Japan, 33 (3), 99-102 (2017)

## (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

- 1) 西山伸宏, “高分子ミセル型ナノマシンが拓く未来医療”, 第63回日本実験動物学会総会, ミューザ川崎シンフォニーホール, 川崎市, 平成28年5月19日 (招待講演)
- 2) 西山伸宏, “高分子ミセル型ナノ医薬品の開発-アカデミアからの取り組み-”, 第32回日本DDS学会学術大会, グランシップ, 静岡市 平成28年7月1日 (シンポジスト)
- 3) 西山伸宏, “高分子ナノテクノロジーを基盤とする革新的がん診断・治療システムの創出”, 第51回天然物化学談話会, 湯沢東映ホテル, 新潟県南魚沼郡, 平成28年7月6日 (特別講演)
- 4) 西山伸宏, “高分子ナノテクノロジーを基盤とした革新的ナノ診断・治療システムの開発”, 日本薬物動態学会, キッセイ文化ホール, 松本市, 平成28年10月15日 (招待講演)
- 5) 西山伸宏, “ナノテクノロジーが拓く未来医療 -体内病院の実現を目指して-”, 第11回四大学連合文化講演会, 一橋講堂 学術総合センター, 東京都, 平成28年10月28日 (招待講演)
- 6) N. Nishiyama, “Development of supramolecular nanodevices for cancer diagnostics and therapy”, The Korean Academy of Science and Technology (KAST) Symposium for Young

Scientists in Drug Delivery: Redirecting the Research Field, KIST, Korea, Dec 8, 2016  
(Invited Lecture)

- 7) 西山伸宏, “高分子ナノテクノロジーを基盤とするがん診断・治療システムの創製”, 第2回神奈川県ヘルスケア・ニューフロティア講座 次世代医療に向けた医理工学融合研究とその産業応用, 東京工業大学大岡山キャンパス, 2016年12月13日 (招待講演)
- 8) 西山伸宏, 宮田完二郎, 片岡一則, “DDSによる核酸医薬の有効性向上・毒性低減に向けて”, 第2回革新的バイオ研究開発シンポジウム, 千里ライフサイエンスセンター, 豊中市, 2016年1月20日 (金) (招待講演)
- 9) N. Nishiyama, “Development of smart polymers and nanodevices for innovative medicine”, International Symposium on Materials for Chemistry and Engineering (IMCE2017), Chikushi Hall (C-CUBE), Kyushu University, Fukuoka, Feb. 3, 2017 (Invited Lecture)
- 10) N. Nishiyama, “Development of smart nanomachines for cancer imaging and minimally invasive treatment”, 11th Annual Symposium on Nanobiotechnology 2017, Kawasaki City Industrial Promotion Hall, February 28, 2017 (Oral)
- 11) Application of thermal analysis in the field of drug discovery: Stability assessment of amorphous drugs by DSC and IMC, 口頭, Miyazaki T, Aso Y, Goda Y, Calorimetry Conference 2016, Hawaii, USA, 2016/7/31-8/4, 国外.
- 12) Temperature and relative humidity dependence of the polymorphic transformation rate of sulfathiazole form I to form IV, ポスター, Miyazaki T, Aso Y, Goda Y, 2016 American Association of Pharmaceutical Sciences Annual Meeting & Exposition, Denver, USA, 2016/11/13-17, 国外.
- 13) 未開封状態での測定による経皮吸収型製剤中の薬物の結晶性評価, ポスター, 宮崎玉樹, 阿曾幸男, 合田幸広, 日本薬学会第137年会, 仙台, 2017/3/25-27, 国内.
- 14) Mechanistic study of drug crystallization inhibition by HPMC-AS using solution-state NMR measurements, ポスター, Ueda K, Higashi K, Moribe K, 51st AAPS Arden Conference: Contemporary Perspectives on Developing Amorphous Pharmaceuticals, Baltimore, USA, 2016/4/18-20, 国外
- 15) 固体NMRによる混合粉砕物中の薬物ナノ結晶サイズ評価, ポスター, 植田圭祐, 東頭二郎, 森部久仁一, 日本薬剤学会第31年会, 岐阜, 2016/5/19-21, 国内.
- 16) 固体NMRによる混合粉砕過程における薬物ナノ結晶及び非晶質形成評価, 口頭, 植田圭祐, 東頭二郎, 森部久仁一, 第33回製剤と粒子設計シンポジウム, 長野, 2016/10/27-28, 国内.
- 17) Characterization and formulation optimization of grinding-induced drug nanoparticle using solid-state NMR relaxometry, ポスター, K. Ueda, K. Higashi, K. Moribe, 2016 American Association of Pharmaceutical Sciences Annual Meeting & Exposition, Denver, USA, 2016/11/13-17, 国外
- 18) Molecular dynamics of amorphous sulfamethazine with structurally related sulfonamide impurities evaluated using thermal analysis, 口頭, Hamada Y, Ono M, Ohara M, Yonemochi E, Calorimetry Conference 2016, Hawaii, USA, 2016/7/31-8/4, 国外.
- 19) 堀田和希, 秋山高一郎, 坂本知昭, テラヘルツ波減衰全反射分光法による点眼剤・注射剤の計測評価, 日本分析化学会第65年会, 2016/09/15, 国内
- 20) テラヘルツ時間領域分光法を用いたOD錠の吸湿性評価, ポスター, 秦 欣森, 伊藤 雅隆, 坂本 知昭,

菅野 清彦, 寺田 勝英, 野口 修治, 日本薬学会第 137 年会, 2017/03/27, 国内

21) 医薬品品質評価を目指した THz-ATR 計測による溶液中での結晶化モニタリング, 口頭, 秋山高一郎, 堀田和希, 坂本知昭, 高橋宏典, 合田幸広, 日本薬学会第 137 年会, 2017/03/27, 国内

22) 薬品の品質評価技術としてのラマン分光法の活用～顕微ラマンイメージングを用いた原薬結晶多形の空間分布評価～, ポスター, 副島武夫, 湯元政昭, 赤尾賢一, 永森浩司, 坂本知昭, 日本薬学会第 137 年会, 2017/03/27, 国内

### (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

霞ヶ関の全日通労働組合会議室にて, 平成 29 年 2 月 1 日に「医薬品・医療機器の実用化促進のための官民共同研究の進捗と展望」創薬基盤推進研究事業研究成果発表会(本研究課題及び「医薬品・医療機器の実用化促進のための評価技術手法の戦略的開発」と合同)を, 無料公開で開催した。

以下に発表会のプログラムを記す

13:00～13:05 開会挨拶 (公財) ヒューマンサイエンス振興財団 理事長 高柳 輝夫【研究開発代表者による研究班紹介】

13:05～13:10 医薬品等の品質・安全性確保のための評価法の戦略的研究 研究班

国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 部長 合田 幸広

13:10～13:15 医薬品・医療機器の実用化促進のための評価技術手法の戦略的開発 研究班

国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 部長 斎藤 嘉朗

第 1 部 : 13:15～15:00 【全 19 課題の口頭発表】 各 5 分講演

(合田班)

#### I 医薬品製剤

1. 先端的 DDS 製剤の製剤機能評価研究

薬品部 室長 加藤くみ子

2. 先端的分析評価法を用いた製剤開発及び製造工程管理に関する研究

薬品部 室長 坂本 知昭

3. 難水溶性薬物製剤の製剤特性評価技術の開発

薬品部 室長 阿曾 幸男

4. 医薬品品質管理手法の高度化に対応した医薬品製剤の評価技術の開発

薬品部 室長 伊豆津 健一

5. iPS 細胞等由来樹状細胞を用いたエンドトキシン 等発熱性物質検出法の開発

衛生微生物部 室長 菊池 裕

#### II 先端的バイオ医薬品

1. バイオ医薬品の凝集体／不溶性微粒子評価法に関する研究

生物薬品部 室長 柴田 寛子

2. O-結合型糖鎖試験法の標準的試験方法に関する研究

生物薬品部 主任研究官 原園 景

3. 質量分析を用いたバイオ医薬品の血中濃度測定手法に関する研究

生物薬品部 室長 橋井 則貴

4. バイオ医薬品の新規ウイルス安全性評価系の開発

再生・細胞医療製品部 室長 遊佐 敬介

Ⅲ核酸医薬品

核酸医薬品の安全性確保のための評価技術開発

遺伝子医薬部 研究員 吉田 徳幸

Ⅳ天然物医薬品

1. 単味生薬製剤及び西洋ハーブの品質・安全性確保に資する評価手法に関する研究

生薬部 部長 袴塚 高志

2. 成分及びゲノム解析による原料生薬の品質評価法の開発

生薬部 室長 丸山 卓郎

3. 漢方製剤の薬効を担保する品質評価手法に関する研究

生物薬品部 主任研究官 日向 昌司

(斎藤班)

1. 新規低分子安全性バイオマーカー探索における標準的評価法の構築

医薬安全科学部 室長 前川 京子

2. リスク評価のための信頼性の高い in vivo 遺伝毒性評価スキームの確立

変異遺伝部 室長 山田 雅巳

3. 新規培養細胞株を用いたインフュージョン反応惹起性評価法の開発

医薬安全科学部 室長 中村 亮介

4. 分子標的薬のオフターゲット効果の評価法構築

遺伝子医薬部 部長 内藤 幹彦(代理) 室長 大岡 伸通

5. 新規培養基材やキメラ動物技術を用いた肝薬物代謝・動態・毒性評価系の開発

薬理部 室長 石田 誠一

6. プラスチック製医療機器の化学物質影響評価法2種の開発

医療機器部 部長 靱島 由二

15:00～15:15 休 憩

第2部：15:15～16:30 【全19課題のポスター発表】

第3部：16:30～17:00 【まとめ】

16:30～16:40 本官民共同研究から生まれた主な研究成果

薬品部 部長 合田 幸広

16:40～16:50 本官民共同研究から生まれた主な研究成果

医薬安全科学部 部長 斎藤 嘉朗

16:50～17:00 まとめ

国立医薬品食品衛生研究所 所長 川西 徹

(4) 特許出願

平成28年度分担研究(1) - (14) ではなし

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 創薬基盤推進研究事業  
(英語) Research on Development of New Drugs

研究開発課題名： (日本語) 医薬品等の品質・安全性確保のための評価法の評価法の戦略的開発  
(英語) Strategic developmental research on evaluation methods that assure quality and safety of pharmaceutical products

研究開発担当者 (日本語) 徳島大学大学院医歯薬学研究部 教授 伊藤 孝司  
所属 役職 氏名： (英語) Kohji Itoh, Professor, Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima University

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) 組換えカイコによるリソソーム病治療薬の開発  
開発課題名： (英語) Drug discovery for lysosomal diseases by utilizing recombinant transgenic silkworms

研究開発分担者 (日本語) 徳島大学大学院医歯薬学研究部 教授 伊藤 孝司  
所属 役職 氏名： (英語) Kohji Itoh, Professor, Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima University

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者： 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 合田幸広 総括研究報告を参照。

### III. 成果の外部への発表

#### (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 1 件)

1. Itoh K, Kobayashi I, Nishioka S-I, Sezutsu H, Machii H, Tamura T. Recent progress in development of transgenic silkworms overexpressing recombinant human proteins with therapeutic potential in silk glands. *Drug Discovery & Therapeutics*. 10, 34-39, 2016.

#### (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. TG カイコ由来ヒトリソソーム酵素の糖鎖リモデリングと治療への応用, 西岡宗一郎, 小林功, 原園景, 久保勇樹, 松崎祐二, 真板宣夫, 日高朋, 辻大輔, 瀬筒秀樹, 町井博明, 石井明子, 川崎ナナ, 伊藤孝司, 第 57 回日本生化学会中国・四国支部例会, 2016/5/21, 国内.
2. トランスジェニックカイコ由来ヒトカタレプシン A の機能及び有効性の評価, 日高朋, 西岡宗一郎, 月本準, 近藤まり, 小林功, 笠嶋めぐみ, 辻大輔, 瀬筒秀樹, 伊藤孝司, 第 57 回日本生化学会中国・四国支部例会, 2016/5/21, 国内.
3. オーガナイザー, 伊藤孝司, 第2回ENGase研究会, 2016/8/31, 国内.
4. エンドグリコシダーゼを用いるグライコエンジニアリングの進展と課題, ワークショップA3-W1, オーガナイザー, 山本憲二, 伊藤孝司, 第35回日本糖質学会年会, 2016/9/3, 国内.
5. エンドグリコシダーゼを用いるネオグライコ酵素の創製とリソソーム病治療薬開発への応用, 口頭, 伊藤孝司, 第35回日本糖質学会年会, 2016/9/3, 国内.
6. TGカイコ由来ヒトリソソーム酵素の糖鎖リモデリングと治療への応用, 口頭, 西岡宗一郎, 小林功, 原園景, 久保勇樹, 松崎祐二, 真板宣夫, 日高朋, 辻大輔, 瀬筒秀樹, 町井博明, 石井明子, 川崎ナナ, 伊藤孝司. 第35回日本糖質学会年会, 2016/9/3, 国内.
7. 中枢神経症状を伴うライソゾーム病の治療法開発を目指して, 口頭 (招待講演), 伊藤孝司, 日本ムコ多糖症研究会・日本ムコ多糖症患者家族の会設立30周年記念合同シンポジウム, 2016/9/17, 国内
8. In vivo結晶化 — 細胞内環境変動に対する応答解析と応用, オーガナイザー, 伊藤孝司, 湯本史明. 日本生化学会フォーラム3F10, 2016/9/27, 国内.
9. ヒトリソソーム性シアリダーゼ (NEU1) の *in vivo*結晶化と細胞応答及び応用, 口頭, 伊藤孝司, 月本準, 東哲也, 辻大輔, 真板宣夫. 日本生化学会フォーラム3F10, 2016/9/27, 国内.
10. A transgenic silkworm overexpressing human lysosomal enzyme as a novel resource for producing recombinant glycobiotics and its application to development of enzyme replacement therapy for lysosomal storage diseases, Platform presentation (口頭とポスター), Kohji Itoh, Isao Kobayashi, So-ichiro Nishioka, Tomo Hidaka, Daisuke Tsuji, Hideki Sezutsu. 13<sup>TH</sup> Annual WORLD *Symposium* 2017<sup>TM</sup>, 2017/2/14, 国外.
11. カイコ創薬プラットフォーム構築から新蚕業革命へ, オーガナイザー, 関水久 伊藤孝司, 日本薬学会第137年会一般シンポジウム 2017/3/27, 国内.

12. 組換えカイコ繭由来ライソゾーム病治療薬の開発, 口頭, 伊藤孝司, 日本薬学会第137年会一般シンポジウム 2017/3/27, 国内.
13. トランスジェニックカイコ繭由来CTSAの有効性の検討, 口頭, 日高朋, 西岡宗一郎, 月本準, 田中優希, 近藤まり, 小林功, 笠嶋めぐみ, 辻大輔, 瀬筒秀樹, 伊藤孝司, 日本薬学会第137年会, 2017/3/27, 国内.
14. ヒトノイラミニダーゼ4 の発現と分子特性解析, 月本準, 伊藤孝司, 日本薬学会第137年会, 2017/3/27, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 徳島大学/academist 学術系クラウドファンディングチャレンジ  
「組換えカイコでリソゾーム病の治療薬をつくりたい!」, 伊藤孝司, 2016/8/25~10/25, 国内.
2. 同上, Facebook/Twitter での情報配信, 伊藤孝司, 2016/9/8, 国内.
3. 同上, academist Newsletter の配信, 伊藤孝司, 2016/9/9, 国内.
4. 薬事日報取材, 【研究戦略】クラウドファンディングに挑戦 - リソゾーム病の治療薬開発を目指す, 伊藤孝司, 2016/9/12, 国内.
5. 薬事日報記事掲載 (<http://www.yakuji.co.jp/entry53417.html>), 伊藤孝司, 2016/9/16, 国内.
6. 徳島大学/academist 学術系クラウドファンディングチャレンジ  
「組換えカイコでリソゾーム病の治療薬をつくりたい!」, academist インタビュー, 伊藤孝司, 2016/9/17, 国内.
7. 同上 academist インタビュー記事掲載 (<https://academist-cf.com/journal/?p=2055>), 伊藤孝司, 2016/10/3, 国内.
8. 同上 CF チャレンジ成功・Facebook/Twitter での情報配信, 伊藤孝司, 2016/10/25, 国内.
9. イタリア・ミラノ大学医工学部滞在・大学院講義「組換えカイコの新産業への応用」, 伊藤孝司, 2017/1/10~1/27, 国外.
10. 日本薬学会第 137 年会一般シンポジウム「カイコ創薬プラットフォーム構築から新蚕業革命へ」薬事日報記事掲載 4 面 (日本薬学会第 137 年会ハイライト  
<http://www.yakuji.co.jp/entry57245.html>), 伊藤孝司, 2017/3/31, 国内.

(4) 特許出願

該当なし

平成 28 年度 補助事業 成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 創薬基盤推進研究事業  
(英語) Research on Development of New Drugs

補助事業課題名： (日本語) 医薬品等の品質・安全性確保のための評価法の戦略的開発  
(英語) Strategic developmental research on evaluation methods that assure quality and safety of pharmaceutical products

補助事業担当者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部 研究員 吉田徳幸  
所属 役職 氏名： (英語) Division of Molecular Target and Gene Therapy Products, National Institute of Health Sciences, Researcher, Tokuyuki Yoshida

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 核酸医薬品の安全性確保のための評価技術開発  
分担課題名： (英語) Developmental research on evaluation methods that assure safety of oligonucleotide therapeutics

補助事業分担者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部 研究員 吉田徳幸  
所属 役職 氏名： (英語) Division of Molecular Target and Gene Therapy Products, National Institute of Health Sciences, Researcher, Tokuyuki Yoshida

分担研究 (日本語) 核酸医薬品の安全性確保のための評価技術開発  
分担課題名： (英語) Developmental research on evaluation methods that assure safety of oligonucleotide therapeutics

補助事業分担者 (日本語) 扶桑薬品工業株式会社研究開発センター バイオテック研究部門 主任研究員 山本 誠司  
所属 役職 氏名： (英語) Fuso Pharmaceutical Industries, Ltd. Research & Development Center. Biotechnology Dept. Senior Reseacher, Seiji Yamamoto



## II. 成果の概要（総括研究報告）

補助事業代表者：国立医薬品食品衛生研究所 薬品部長 合田幸広 総括研究報告を参照。

## III. 成果の外部への発表

### (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌1件、国際誌1件）

1. 吉田徳幸, 井上貴雄. 核酸医薬の国内外の規制動向. PharmStage. 2016, 16, 11-18.
2. Yamamoto S, Hagiwara T, Horiuchi Y, Okui A, Wani S, Yoshida T, Inoue T, Tanaka A, Ito T, Hirose Y, and Ohkuma Y. Mediator Cyclin-dependent kinases upregulate transcription of inflammatory genes in cooperation with NF- $\kappa$ B and C/EBP $\beta$  on stimulation of Toll-like receptor 9. Genes to Cells. 2017, 3, 265-276.

### (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 自然免疫活性化に関わる Neutrophil Extracellular Traps (NETs) の基礎的研究, ポスター, 堀内 祥行, 山本誠司, 吉田徳幸, 井上貴雄, 奥井文, 松久明生, 第43回日本毒性学会学術年会, 2016/6/30, 名古屋.
2. Gapmer 型アンチセンスの相補結合依存的オフターゲット効果に関する研究, ポスター, 吉田徳幸, 内藤雄樹, 佐々木澄美, 内田恵理子, 小比賀聡, 内藤幹彦, 井上貴雄, 第43回日本毒性学会学術年会, 2016/6/30, 名古屋.
3. アンチセンス医薬品による相補配列依存的オフターゲット効果に関する研究, ポスター, 吉田徳幸, 内藤雄樹, 佐々木澄美, 内田恵理子, 小比賀聡, 内藤幹彦, 井上貴雄, 第8回日本RNAi研究会, 2016/8/31, 広島.
4. アンチセンス医薬品の細胞内動態に関連する分子の探索, ポスター, 佐々木 澄美, 吉田徳幸, 内田恵理子, 内藤幹彦, 佐藤陽治, 小比賀聡, 井上貴雄, 第10回バイオ関連化学シンポジウム, 2016/9/7, 金沢.
5. 修飾核酸搭載アンチセンスによる自然免疫活性化の評価に関する研究, ポスター, 山本誠司, 堀内祥行, 萩原衆子, 吉田徳幸, 佐々木澄美, 小泉誠, 内藤幹彦, 小比賀聡, 植村英俊, 井上貴雄, 日本核酸医薬学会第2回年会, 2016/11/16, 東京.
6. TLR9 活性化の際のメディエーターキナーゼによる転写制御の解析, ポスター, 山本誠司, 萩原衆子, 堀内祥行, 奥井文, 吉田徳幸, 井上貴雄, 田中亜紀, 松久明生, 廣瀬豊, 大熊芳明, 第39回日本分子生物学会年会, 2016/11/30, 横浜.
7. 開発中止品目の整理と考察-毒性発現の観点から-, 吉田徳幸, 井上貴雄, 第7回核酸医薬レギュラトリーサイエンスシンポジウム, 2017/3/15, 東京.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 核酸医薬における基礎と開発の現状, 吉田徳幸, R&D 支援センター主催セミナー, 2016/9/15, 東京.
2. 核酸医薬品の安全性確保のための評価技術開発, 吉田徳幸, 創薬基盤推進研究事業 研究成果発表会, 2017/2/1, 東京.

(4) 特許出願

なし

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

## I. 基本情報

- 事業名：(日本語) 創薬基盤推進研究事業  
(英語) Research on Development of New Drugs
- 研究開発課題名：(日本語) 医薬品等の品質・安全性確保のための評価法の戦略的開発  
(英語) Strategic developmental research on evaluation methods that assure quality and safety of pharmaceutical products
- 研究開発担当者 (日本語) 北里大学 東洋医学総合研究所 部長・北里大学 医学部 教授 花輪 壽彦
- 所属 役職 氏名：(英語) Oriental Medicine Research Center and School of Medicine, Kitasato University Head and Professor Toshihiko Hanawa
- 実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) 漢方製剤の薬効を担保する品質評価手法に関する研究  
開発課題名：(英語) Study on evaluation methods that secure efficacy of Kampo products
- 研究開発分担者 (日本語) 北里大学 東洋医学総合研究所 部長・北里大学 医学部 教授 花輪 壽彦
- 所属 役職 氏名：(英語) Oriental Medicine Research Center and School of Medicine, Kitasato University Head and Professor Toshihiko Hanawa

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者：国立医薬品食品衛生研究所・薬品部・合田幸広 総括研究報告を参照。

1)これまで麻黄の鎮痛作用はプソイドエフェドリンの抗炎症作用によると考えられてきたが、本研究結果はこの通説を覆すもので、麻黄の鎮痛作用は 2 つの異なる作用 (侵害受容性疼痛に対する即効性鎮痛作用と炎症性疼痛に対する遅効性鎮痛作用) から成り、即効性の作用はエフェドリンに由来し、遅効性の作用はエフェドリンアルカロイド以外の成分に由来することが明らかになった。

2)申請者らは、麻黄から副作用成分であるエフェドリンアルカロイドを除去した麻黄エキス (EFE) を開発し、医薬品化に向けた検討を行っている。今年度は、麻黄の有する副作用が EFE において軽減あるいは消失しているかどうかを行動薬理的解析により検証した。その結果、EFE は副作用が消失しており、安全性の高い医薬品になるものと期待された。

1) In this study, we found for the first time that Ephedra Herb extract possesses two different analgesic action of the instantaneous effect on nociceptive pain and the slow-acting effect on inflammatory pain, and that the instantaneous effect and the slow-acting effect is derived from ephedrine and unknown constituents, respectively.

2) We have developed ephedrine alkaloids-free Ephedra Herb extract (EFE) to eliminate the adverse effects of Ephedra Herb extract (EHE). In this study, we confirmed using the behavioral pharmacological analysis that EFE had no side effects like EHE. EFE is expected to become a safer drug than EHE.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 14 件、国際誌 5 件)

1. Hyuga, S., Hyuga, M., Oshima, N., Maruyama, T., Kamakura, H., Yamashita, T., Yoshimura, M., Amakura, Y., Hakamatsuka, T., Odaguchi, H., Goda, Y., Hanawa, T. Ephedrine alkaloids free Ephedra Herb extract: A safer alternative to ephedra with comparable analgesic, anticancer and anti-influenza activities. *J. Nat. Med.*, 2016, 70, 571-583.
2. Oshima, N., Yamashita, T., Hyuga, S., Hyuga, M., Kamakura, H., Yoshimura, M., Maruyama, T., Hakamatsuka, T., Amakura, Y., Hanawa, T., Goda, Y. Efficiently prepared ephedrine alkaloids-free Ephedra Herb extract: a putative marker and antiproliferative effects. *J. Nat. Med.*, 2016, 70, 554-562.
3. Nishimura, Y., Hyuga, S., Takiguchi, S., Hyuga, M., Itoh, K., Hanawa, T. Ephedrae herba stimulates hepatocyte growth factor-induced MET endocytosis and downregulation via early/late endocytic pathways in gefitinib-resistant human lung cancer cells. *Int. J. Oncol.*, 2016, 48, 1895-1906.
4. Ito, N., Nagai, T., Hirose, E., Kiyohara, H., Oikawa, T., Yamada, H., Hanawa, T., Antidepressive-like effect of volatile components of kososan in a mouse model of stress-induced depression. *Traditional & Kampo Medicine*, 2016, 3, 87-93.
5. Nakamori, S., Takahashi, J., Hyuga, S., Kagawa, S., Jinno, H., Hyuga, M., Hakamatsuka, T., Odaguchi, H., Goda, Y., Hanawa, T., Kobayashi, Y. Ephedra Herb extract activates/desensitizes TRPV1 and reduces capsaicin-induced pain. *J. Nat. Med.* 2017, 71, 105-113.
6. 穂積 桜, 星野卓之, 及川哲郎, 花輪壽彦. 良枳湯有効例の検討. *日本東洋医学雑誌*, 2016, 67, 45-49.
7. 星野卓之, 小田口 浩, 花輪壽彦. 背部の冷えに清湿化痰湯が奏効した 1 例. *漢方の臨床*, 2016, 63, 121-125.

8. 小田口浩, 花輪壽彦. 全身痛に附子湯が有効であった一例. 漢方の臨床, 2016, 63, 285-288.
9. 風戸陽子, 小田口 浩, 花輪壽彦. 不眠症・社会不安障害・月経前症候群に大柴胡湯が奏功した 1 例. 漢方の臨床, 2016, 63, 431-435.
10. 堀田広満, 小田口 浩, 花輪壽彦. 独活寄生湯が有効であった冷え症の 1 例. 漢方の臨床, 2016, 63, 604-607.
11. 伊藤 剛, 小田口 浩, 花輪壽彦. 独活寄生湯にて下肢の冷えが改善した下半身型冷え症の 2 症例. 漢方の臨床, 2016, 63, 757-764.
12. 森 裕紀子, 小田口 浩, 花輪壽彦. 北里東医研診療録から (148) 脱毛に葛根湯が有効だった 1 例. 漢方の臨床, 2016, 63, 877-881.
13. 森 裕紀子, 五野由佳理, 及川哲郎, 小田口 浩, 花輪壽彦. 群発頭痛に対して選奇湯の頓用が著効した 1 例. 日本東洋医学雑誌, 2016, 67, 274-279.
14. 及川哲郎, 小田口 浩, 花輪壽彦. 会陰部痛を訴え慢性前立腺炎と考えられた 3 症例. 漢方の臨床, 2016, 63, 1005-1009.
15. 花輪壽彦. 肺癌再発に対して漢方薬が有効と思われた 1 例, 漢方の臨床, 63, 1117-1122, 2016
16. 川鍋伊晃, 森 裕紀子, 小田口 浩, 花輪壽彦. 乳癌術後のホルモン療法の導入に伴って出現した外陰部痛に温経湯が有効であった一例. 漢方の臨床, 2016, 63, 1273-1277.
17. 五野由佳理, 小田口浩, 花輪壽彦. 北里東医研診療録から(152) 四肢から体幹におよぶ有痛性筋痙攣に対して当帰四逆加呉茱萸生姜湯が有効であった一症例. 漢方の臨床, 2016, 63, 1397-1402.
18. 青木ゆかり, 及川哲郎, 小田口 浩, 花輪壽彦. 八味丸料でうつ状態が改善した一例. 漢方の臨床, 2016, 63, 1527-1531.
19. 齋藤絵美, 森 裕紀子, 小田口 浩, 花輪壽彦. 正気天香湯が有効であった月経困難症の 3 症例. 漢方の臨床, 2016, 63, 1615-1619.

## (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. エフェドリンアルカロイド除去麻黄エキス (EFE) の MET 阻害を介したがん細胞の運動能抑制作用, ポスター発表, 日向須美子, 日向昌司, 大嶋直浩, 丸山卓郎, 鎌倉浩之, 山下忠俊, 天倉吉章, 袴塚高志, 小田口浩, 合田幸広, 花輪壽彦, 第 33 回和漢医薬学会学術大会, 2016/8/27, 国内.
2. エフェドリンアルカロイド除去麻黄エキス(EFE)の品質管理のための指標成分の同定及び定量法について, ポスター発表, 大嶋直浩, 山下忠俊, 丸山卓郎, 内山奈穂子, 日向須美子, 日向昌司, 天倉吉章, 袴塚高志, 小田口浩, 花輪壽彦, 小林義典, 合田幸広, 第 33 回和漢医薬学会学術大会, 2016/8/27, 国内.
3. エフェドリンアルカロイド除去麻黄エキスと麻黄エキスを用いた麻黄の副作用の比較検討, ポスター発表, 竹元裕明, 高橋純, 日向須美子, 山下忠俊, 大嶋直浩, 丸山卓郎, 日向昌司, 天倉吉章, 袴塚高志, 小田口浩, 合田幸広, 花輪壽彦, 小林義典, 第 33 回和漢医薬学会学術大会, 2016/8/27, 国内.
4. The combined effect of Ephedra Herb and Erlotinib on growth of Met-overexpressed non-small cell lung cancer, H1993 cells, ポスター発表, Sumiko Hyuga, Masashi Hyuga, Yukio Nishimura, Kazuyuki Itoh,

Hiroshi Odaguchi, Toshihiko Hanawa, 75th Annual Meeting of Japanese Cancer Association, 2016/10/7, 国内.

5. 麻黄による TRPV1 活性化と脱感作及び Capsaicin 誘発疼痛の抑制, ポスター発表, 中森俊輔, 高橋純, 小林義典, 日向須美子, 小田口浩, 花輪壽彦, 香川(田中)聡子, 神野透人, 日向昌司, 袴塚高志, 合田幸広, 第 37 回白金シンポジウム, 2016/12/20, 国内
6. エフェドリンアルカロイド除去麻黄エキス(EFE)製剤の安定性に関する研究(1), ポスター発表, 内山奈穂子, 細江潤子, 大嶋直浩, 丸山卓郎, 山下忠俊, 浅間宏志, 天倉吉章, 日向須美子, 日向昌司, 竹元裕明, 袴塚高志, 小林義典, 小田口浩, 花輪壽彦, 合田幸広, 日本薬学会第 137 年会, 2017/3/26, 国内.
6. 麻黄によるマウス強制水泳試験の不動時間短縮におけるエフェドリンアルカロイドの作用様式, ポスター発表, 竹元裕明, 片岡柚香理, 高山真奈, 萩原正和, 日向須美子, 山下忠俊, 内山菜穂子, 丸山卓郎, 日向昌司, 大嶋直浩, 天倉吉章, 袴塚高志, 合田幸広, 小田口浩, 花輪壽彦, 小林義典, 日本薬学会第 137 年会, 2017/3/26, 国内.
7. Formalin 誘発性疼痛に対する麻黄、EFE、ephedrine、pseudoephedrine の鎮痛作用の解析, ポスター発表, 中森俊輔, 高橋純, 日向須美子, 竹元裕明, 山下忠俊, 内山奈穂子, 丸山卓郎, 日向昌司, 大嶋直浩, 天倉吉章, 袴塚高志, 合田幸広, 小田口浩, 花輪壽彦, 小林義典, 日本薬学会第 137 年会, 2017/3/26, 国内.
8. 麻黄による EGFR-TKI 耐性肺がん細胞における Met 発現のダウンレギュレーション, ポスター発表, 日向須美子, 日向昌司, 西村行生, 伊藤和幸, 山下忠俊, 袴塚高志, 合田幸広, 小田口浩, 花輪壽彦, 日本薬学会第 137 年会, 2017/3/26, 国内.

### (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 漢方概論 I (漢方の理論), 花輪壽彦, 平成 28 年度漢方薬・生薬研修会, 2016/4/17, 国内.
2. 安全性高い麻黄エキス剤開発一國衛研、北里大が医師主導試験—エフェドリン除去しても薬効, 薬事日報 第 11708 号, 2016/4/11, 国内.
3. 高齢者の健康と漢方, 花輪壽彦, 白菊会懇談会, 2016/4/20, 国内.
4. 東洋医学の特質, 花輪壽彦, 第 38 回医学生・臨床医のための東洋医学セミナー, 2016/7/25, 国内.
5. 五味子の臨床応用, 花輪壽彦, 日本生薬学会関東支部第 32 回生薬に関する懇談会, 2016/12/3, 国内.
6. 漢方診療の諸注意とまとめ, 花輪壽彦, 平成 28 年度漢方薬・生薬研修会, 2016/12/11, 国内.

### (4) 特許出願

なし

平成 28 年度 補 助 事 業 成 果 報 告 書

I. 基本情報

事 業 名 : 創薬基盤推進研究事業  
Research on Development of New Drugs.

補助事業課題名 : 医薬品等の品質・安全性確保のための評価法の戦略的開発  
Strategic developmental research on evaluation methods that assure quality and safety of pharmaceutical products.

補助事業担当者 国立医薬品食品衛生研究所 衛生微生物部・第一室長・菊池裕  
所属 役職 氏名 : Yutaka Kikuchi, Section Chief, Division of Microbiology, National Institute of Health Sciences

実 施 期 間 : 平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 リムルス試験による樹状細胞等を用いたエンドトキシン測定法の検証に関する研究  
分担課題名 : Study on evaluation method for dendritic cell activation test to detect bacterial endotoxins by utilizing LAL test.

補助事業分担者 国立医薬品食品衛生研究所 衛生微生物部・第一室長・菊池裕  
所属 役職 氏名 : Yutaka Kikuchi, Section Chief, Division of Microbiology, National Institute of Health Sciences

## II. 成果の概要（総括研報告）

補助事業代表者： 国立医薬品食品衛生研究所・薬品部・合田幸広 総括研究報告を参照。

## III. 成果の外部への発表

### (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 1 件）

1. Kanayasu-Toyoda, T., Tanaka, T., Kikuchi, Y., Uchida, E., Matsuyama, A., Yamaguchi, T.: Cell-Surface MMP-9 Protein Is a Novel Functional Marker to Identify and Separate Proangiogenic Cells from Early Endothelial Progenitor Cells Derived from CD133(+). *Stem Cells*. 2016, **34**, 1251-1262.

### (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表（国内 2 件 国際 0 件）

1. 日局 17 微生物試験法, 口頭, 菊池裕, 日本防菌防黴学会第 43 回年次大会, 2016.9, 国内.
2. オゾン/過酸化水素混合ガス暴露による材料への影響, ポスター, 櫻井美栄, 藤巻日出夫, 山村隼志, 大村綾子, 斉藤麻紀子, 松尾健一, 福井千恵, 齋島由二, 菊池裕, 日本防菌防黴学会第 43 回年次大会, 2016.9, 国内.

### (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 医薬品等の品質・安全性確保のための評価法の戦略的開発, 合田幸広, 平成 28 年度日本医療研究開発機構研究費創薬基盤推進研究事業研究成果発表会, 2017/2/1, 国内
2. iPS 細胞等由来樹状細胞を用いたエンドトキシン等発熱性物質検出法の開発ーオゾン過酸化水素混合ガス滅菌法とエンドトキシン等発熱性物質不活化に関する研究ー, 菊池裕, 平成 28 年度日本医療研究開発機構研究費創薬基盤推進研究事業研究成果発表会, 2017/2/1, 国内

### (4) 特許出願

なし



平成 28 年度 補助事業 成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 創薬基盤推進研究事業  
(英語) Research on Development of New Drugs

補助事業課題名： (日本語) 医薬品等の品質・安全性確保のための評価法の戦略的開発  
(英語) Strategic developmental research on evaluation methods  
that assure quality and safety of pharmaceutical products

補助事業担当者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部長 袴塚高志  
所属 役職 氏名： (英語) Division of Pharmacognosy, Phytochemistry and Narcotics,  
National Institute of Health Sciences  
Head, Takashi Hakamatsuka

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 単味生薬製剤及び西洋ハーブの品質・安全性確保に資する評価手法に関する研究

分担課題名： (英語) Studies on evaluation methods for quality and safety assurance of  
crude drug products consisting of single herb and Western herbal  
products

補助事業分担者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部長 袴塚高志  
所属 役職 氏名： (英語) Division of Pharmacognosy, Phytochemistry and Narcotics,  
National Institute of Health Sciences  
Head, Takashi Hakamatsuka

## II. 成果の概要（総括研究報告）

補助事業代表者：国立医薬品食品衛生研究所・薬品部・合田幸広 総括研究報告を参照。

## III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 3 件、国際誌 6 件）

1. Masada S, Takahashi Y, Goda Y, Hakamatsuka T. Qualitative and Quantitative Evaluation of Drug and Health Food Products Containing Red Vine Leaf Extracts on the Japanese Market. *Chem Pharm Bull.* 2016, 64(9), 1275-80.
2. 佐藤(増本)直子, 糸田幸恵, 内山奈穂子, 袴塚高志. 薄層クロマトグラフィー及び高速液体クロマトグラフィーを用いた単味生薬エキス製剤の品質確保に資する評価法—平成 27 年薬生審査 1225 第 6 号通知「生薬のエキス製剤の製造販売承認申請に係るガイダンスについて」の適用例について—. *医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス*, 2017, 48(3), 186-94.
3. Masada S. Authentication of the botanical origin of Western herbal products using *Cimicifuga* and *Vitex* products as examples. *J Nat Med.*, 2016, 70(3), 361-75.
4. Hakamatsuka T, Marketing Approval of Ethical Kampo Medicines(医療用漢方製剤の承認申請について). *Yakugaku zasshi*, 2017, 137(2), 163-165
5. Kawahara Y, Hoshino T, Morimoto H, Shimizu T, Narukawa Y, Fuchino H, Kawahara N, Kiuchi F. LC-MS Based Quantification Method for *Achyranthes* Root Saponins. *J. Natural Medicines.* 2016, 70, 102-106.
6. Oshima N. Efficient preparation of Ephedrine alkaloids-free Ephedra Herb extract (EFE) and its antitumor effect and putative marker compounds. *Yakugaku zasshi* 2017, 137, 173-177
7. Oshima N, Yamashita T, Hyuga S, Hyuga M, Kamakura H, Yoshimura M, Maruyama T, Hakamatsuka T, Amakura Y, Hanawa T, Goda Y. Efficiently prepared ephedrine alkaloids-free Ephedra Herb extract: a putative marker and antiproliferative effects. *J Nat Med* 2016, 70, 554-562
8. Hyuga S, Hyuga M, Oshima N, Maruyama T, Kamakura H, Yamashita T, Yoshimura M, Amakura Y, Hakamatsuka T, Odaguchi H, Goda Y, Hanawa T. Ephedrine alkaloids-free Ephedra Herb extract: a safer alternative to ephedra with comparable analgesic, anticancer and anti-influenza activities. *J Nat Med*, 70, 571-583
9. Yoshitomi T, Oshima N, Goto Y, Nakamori S, Wakana D, Anjiki N, Sugimura K, Kawano N, Fuchino H, Iida O, Kagawa T, Jinno H, Kawahara N, Kobayashi Y, Maruyama T, Construction of prediction models for the Transient Receptor Potential Vanilloid Subtype 1 (TRPV1)-stimulating activity of ginger and processed ginger based on LC-HRMS data and PLS regression analyses, *J. Agric. Food. Chem.*, in press, DOI: 10.1021/acs.jafc.7b00577

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. TLC及びHPLCを用いた単味生薬エキス製剤の品質確保に資する評価法—平成27年薬生審査1225第6号通知の適用例について—, ポスター, 佐藤(増本)直子, 糸田幸恵, 内山奈穂子, 合田幸広, 袴塚高志, 第2回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム2016/9/17, 国内
2. Authentication of the botanical origin of western herbal products: as the examples on Cimicifuga and Vitex products, 口頭, Masada S, 9th CSP-KSP-JSP Joint Symposium on Pharmacognosy 2016/5/29, 国外
3. LC-MSによるゴシツサポニン成分の分析 3, ポスター, 河瀬聡, 成川佑次, 木内 文之, 湊野裕之, 川原信夫, 日本生薬学会第63回年会, 2016/9/25, 国内
4. エフェドリンアルカロイド除去麻黄エキス(EFE)製剤の安定性に関する研究(1). 内山奈穂子, 細江純子, 大嶋直浩, 丸山卓郎, 山下忠俊, 浅間宏志, 天倉吉章, 日向須美子, 日向昌司, 竹元裕明, 袴塚高志, 小林義典, 小田口浩, 花輪壽彦, 合田幸広. 日本薬学会第137年会, 2017/03/25, 国内
5. 麻黄によるマウス強制水泳試験の不動時間短縮におけるエフェドリンアルカロイドの作用様式. ポスター, 竹元裕明, 片岡柚香里, 高山真奈, 萩原正和, 日向須美子, 山下忠俊, 内山奈穂子, 丸山卓郎, 日向昌司, 大嶋直浩, 天倉吉章, 袴塚高志, 合田幸広, 小田口浩, 花輪壽彦, 小林義典. 日本薬学会第137年会, 2017/03/25, 国内
6. Formalin 誘発性疼痛に対する麻黄, EFE, エフェドリン, プソイドエフェドリンの鎮痛作用の解析. ポスター, 中森俊輔, 高橋純, 日向須美子, 竹元裕明, 山下忠俊, 丸山卓郎, 日向昌司, 大嶋直浩, 天倉吉章, 袴塚高志, 合田幸広, 小田口浩, 花輪壽彦, 小林義典. 日本薬学会第137年会, 2017/03/25, 国内
7. エフェドリンアルカロイド除去麻黄エキス(EFE)の品質管理のための指標成分の同定及び定量法について, ポスター, 大嶋直浩, 山下忠俊, 丸山卓郎, 内山奈穂子, 日向須美子, 日向昌司, 天倉吉章, 袴塚高志, 小田口浩, 花輪壽彦, 小林義典, 合田幸広. 和漢医薬学学術大会第33回, 2016/08/27, 国内
8. エフェドリンアルカロイド除去麻黄エキスと麻黄エキスを用いた麻黄の副作用の比較検討, ポスター, 竹元裕明, 高橋純, 日向須美子, 山下忠俊, 大嶋直浩, 丸山卓郎, 日向昌司, 天倉吉章, 袴塚高志, 小田口浩, 合田幸広, 花輪壽彦, 小林義典. 和漢医薬学学術大会第33回, 2016/08/27, 国内
9. エフェドリンアルカロイド除去麻黄エキス(EFE)のMET阻害を介したがん細胞の運動能抑制作用, ポスター, 日向須美子, 日向昌司, 大嶋直浩, 丸山卓郎, 鎌倉浩之, 山下忠俊, 天倉吉章, 袴塚高志, 小田口浩, 合田幸広, 花輪壽彦. 和漢医薬学学術大会第33回, 2016/08/27, 国内
10. 1H-NMRを用いたショウキョウ, カンキョウの品質の多様性評価について, 吉富太一, 内山奈穂子, 白畑辰弥, 若菜大悟, 安食菜穂子, 杉村康司, 湊野裕之, 飯田修, 袴塚高志, 川原信夫, 小林義典, 丸山卓郎, 日本薬学会第137年会, 2017/03/25, 国内
11. 遺伝子解析とNMRメタボロームを用いた晋耆(シンギ)の多様性解析について, 丸山卓郎, 若菜大悟, 神谷洋, 川崎武志, 成暁, 司馬真央, 山路弘樹, 横倉胤夫, 山本豊, 小松かつ子, 合田幸広, 日本生薬学会第63回年会, 2016/9/25, 国内

12. ショウキョウ及びカンキョウの TRPV1 賦活活性予測モデル式の構築と構造活性相関について、吉富太一，後藤佑斗，袴塚高志，丸山卓郎，大嶋直浩，中森俊輔，小林義典，安食菜穂子，杉村康司，瀧野裕之，飯田修，川原信夫，神野透人，香川聡子，若菜大悟，日本食品化学学会第 22 回総会・学術大会，2016/6/2，国内
13. 吉富太一，大嶋直浩，後藤佑斗，丸山卓郎，ショウキョウ及びカンキョウの TRPV1 賦活活性予測モデル式の構築と構造活性相関について，生薬若手懇話会第 16 回勉強会，2016/8/26，国内
14. 小松かつ子，朱 姝，富田有紀，呉 曉婷，何 毓敏，丸山卓郎，袴塚高志，合田幸広，Batkhui J，蔡 少青：Gentiana 属生薬の基原と品質に関する研究（6）— 秦艽の基原の同定と成分的多様性の解析．日本生薬学会第 63 回年会，2016/9/25，国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 天然物医薬品の品質確保に資する公定規格と承認基準・ガイドラインについて、袴塚高志、第 36 回家庭薬開発研究シンポジウム、2017/2/13、国内
2. 生薬・漢方製剤に関する最近の話題、袴塚高志、第 45 回生薬分析シンポジウム、2016/11/18、国内

(4) 特許出願

該当なし

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名 : (日本語) 創薬基盤推進研究事業  
(英語) Research on Development of New Drugs

研究開発課題名 : (日本語) 医薬品等の品質・安全性確保のための評価法の戦略的開発  
(英語) Strategic developmental research on evaluation methods that assure quality and safety of pharmaceutical products

研究開発担当者 (日本語) 日本新薬株式会社 東部創薬研究所 所長 北川英俊  
所属 役職 氏名 : (英語) Nippon Shinyaku Co., Ltd., Discovery Research Laboratories in Tsukuba, General Manager, Hidetoshi Kitagawa

実施期間 : 平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 核酸医薬品の安全性確保のための評価技術開発  
開発課題名 : (英語) Developmental research on evaluation methods that assure quality safety of oligonucleotide therapeutics

研究開発分担者 (日本語) 日本新薬株式会社 東部創薬研究所 所長 北川英俊  
所属 役職 氏名 : (英語) Nippon Shinyaku Co., Ltd., Discovery Research Laboratories in Tsukuba, General Manager, Hidetoshi Kitagawa

## II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：国立医薬品食品衛生研究所 薬品部長 合田幸広 総括研究報告を参照。

## III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）

なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

なし

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

なし

(4) 特許出願

なし

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 創薬基盤推進研究事業  
(英語) Research on Development of New Drugs
- 研究開発課題名： (日本語) 医薬品等の品質・安全性確保のための評価法の戦略的開発  
(英語) Strategic developmental research on evaluation methods that assure quality and safety of pharmaceutical products
- 研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構  
生物機能利用研究部門 新産業開拓研究領域 ユニット長 瀬筒秀樹
- 所属 役職 氏名： (英語) Hideki Sezutsu, Leader, Institute of Agrobiological Sciences,  
Transgenic Silkworm Research Unit, National Agriculture and Food  
Research Organization
- 実施期間： 平成 28年 4月 1日 ～ 平成 29年 3月 31日
- 分担研究 (日本語) トランスジェニック動物(カイコ)による先端的バイオ医薬品の品質・安  
全性確保のための研究
- 開発課題名： (英語) Research for ensuring the quality and safety of advanced biological  
medicine produced by transgenic animal (transgenic silkworm)
- 研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構  
生物機能利用研究部門 新産業開拓研究領域 ユニット長 瀬筒秀樹
- 所属 役職 氏名： (英語) Hideki Sezutsu, Leader, Institute of Agrobiological Sciences,  
Transgenic Silkworm Research Unit, National Agriculture and Food  
Research Organization

## II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者： 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 合田幸広 総括研究報告を参照。

## III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 0件）

なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 蚕業革命を支える組換えカイコ基盤技術の開発と展望, 瀬筒秀樹, 口頭, 農研機構シンポジウム「第1回カイコ・シルク産業の未来～蚕業革命による新産業創出に向けて～」, 2017/1/19, 国内
2. 遺伝子組換えカイコによる医薬品開発プラットフォームの構築, 口頭, 瀬筒秀樹, 日本薬学会シンポジウム, 2017/3/27, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 光るシルクと新産業創出, 瀬筒秀樹, 農研機構市民講座, 2016/7/9, 国内
2. 遺伝子組換えカイコによる医療用有用タンパク質の生産技術等の開発, 瀬筒秀樹, 徳島大学大学院医歯薬学研究部共通講義「ゲノム創薬特論」, 2016/7/15, 国内
3. カイコの遺伝子組換え利用・昆虫利用の新展開 -, 瀬筒秀樹, 平成 28 年度 知の市場公開講座 NIAS オープンカレッジ, 2016/10/12, 国内
4. カイコの蛋白質生産系としての可能性, 瀬筒秀樹, 平成 28 年度 JBA 政策情報セミナー, 2016/11/28, 国内
5. 光るカイコとシルクの可能性, 瀬筒秀樹, 愛国学園市民講座, 2017/1/10, 国内
6. 蚕業革命！光るカイコがつくる新産業, 瀬筒秀樹, 第 73 回サイエンスカフェ伊丹, 2017/2/4, 国内

(4) 特許出願

なし



平成 28 年度 補 助 事 業 成 果 報 告 書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 創薬基盤推進研究事業  
(英語) Research on Development of New Drugs

補助事業課題名： (日本語) 医薬品等の品質・安全性確保のための評価法の戦略的開発  
(英語) Strategic developmental research on evaluation methods that assure quality and safety of pharmaceutical products

補助事業担当者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 部長 石井明子  
所属 役職 氏名： (英語) Akiko Ishii-Watabe,  
Director, Division of Biological Chemistry and Biologicals,  
National Institute of Health Sciences

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

(補助事業担当者)

分担研究 (日本語) 先端的バイオ医薬品の品質・安全性確保のための評価法の開発  
分担課題名： (英語) Development of evaluation methods to ensure the quality and safety of innovative biopharmaceuticals

補助事業分担者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 部長 石井明子  
所属 役職 氏名： (英語) Akiko Ishii-Watabe,  
Director, Division of Biological Chemistry and Biologicals,  
National Institute of Health Sciences

(以下、分担者情報)

(1)

分担研究 (日本語) バイオ医薬品の品質・安全性確保のための解析・評価技術の開発に関する研究  
分担課題名： (英語) Study on development of analytical method for biopharmaceutical quality and safety assurance

補助事業分担者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 第一室長 橋井則貴  
所属 役職 氏名 : (英 語) Noritaka Hashii,  
Section chief, Division of Biological Chemistry and Biologicals,  
National Institute of Health Sciences

(2)

分担研究 (日本語) バイオ医薬品の品質試験法の開発と標準化  
分担課題名 : (英 語) Development and standardization of analytical methods for  
biopharmaceutical quality test

補助事業分担者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 主任研究官 原園 景  
所属 役職 氏名 : (英 語) Akira Harazono,  
Senior researcher, Division of Biological Chemistry and Biologicals,  
National Institute of Health Sciences

(3)

分担研究 (日本語) バイオ医薬品の化学修飾と機能評価に関する研究  
分担課題名 : (英 語) Studies on chemical modification and functional analysis of  
biopharmaceuticals

補助事業分担者 (日本語) アステラス製薬株式会社 バイオ技術研究所 プレクス第二研究室長  
松浦光高  
所属 役職 氏名 : (英 語) Mitsutaka Matsuura, Astellas Pharma

(4)

分担研究 (日本語) バイオ医薬品の品質試験に関する研究方法  
分担課題名 : (英 語) Studies on analytical method for biopharmaceuticals

補助事業分担者 (日本語) 株式会社島津製作所 分析計測事業部 主任 中家修一  
所属 役職 氏名 : (英 語) Shuuichi Nakaya, Shimadzu

(5)

分担研究 (日本語) バイオ医薬品の品質評価法について  
分担課題名 : (英 語) Studies on analytical method for biopharmaceuticals

補助事業分担者 (日本語) 武田薬品工業株式会社 CMC 研究センター 研究所員 鳥巢哲生  
所属 役職 氏名 : (英 語) Tetsuo Torisu, Takeda Pharmaceutical

(6)

分担研究 (日本語) 生物活性試験法の開発及び標準化  
分担課題名 : (英 語) Studies on potency assays for biopharmaceuticals

補助事業分担者 (日本語) 第一三共株式会社 研究開発本部 グループ長 小林直樹

所属 役職 氏名 : (英語) Naoki Kobayashi, Daiichi Sankyo

(7)

分担研究 (日本語) バイオ医薬品の品質試験におけるシステム適合性に関する研究

分担課題名 : (英語) Studies on system suitability tests in specifications for  
biopharmaceuticals

補助事業分担者 (日本語) 中外製薬工業株式会社 品質評価部 プロセス評価 2G 研究員 齋藤 智

所属 役職 氏名 : (英語) Satoshi Saito, Chugai Pharma Manufacturing

(8)

分担研究 (日本語) バイオ医薬品の糖鎖試験法に関する研究

分担課題名 : (英語) Studies on glycosylation analysis of biopharmaceuticals

補助事業分担者 (日本語) 株式会社東レリサーチセンター 医薬信頼性保証室 マイスター 水野保子

所属 役職 氏名 : (英語) Yasuko Mizuno, Toray Research Center

(9)

分担研究 (日本語) バイオ医薬品の糖鎖・不純物の評価法について

分担課題名 : (英語) Studies on analytical methods for glycan and impurities of  
biopharmaceuticals

補助事業分担者 (日本語) 一般社団法人日本血液製剤機構 中央研究所 蛋白化学研究室長 横山 毅

所属 役職 氏名 : (英語) Takeshi Yokoyama, Japan Blood Product Organization

(10)

分担研究 (日本語) TG カイコ繭生産タンパク質における不純物の評価に関する研究

分担課題名 : (英語) Studies on impurity test for biopharmaceuticals produced by transgenic  
silkworm

補助事業分担者 (日本語) 株式会社免疫生物研究所 遺伝子組換えカイコ事業部 部長 富田正浩

所属 役職 氏名 : (英語) Masahiro Tomita, Immuno-Biological Laboratories

(11)

分担研究 (日本語) バイオ医薬品の凝集体分析法に関する検討

分担課題名 : (英語) Studies on aggregation analysis of biopharmaceuticals

補助事業分担者 (日本語) 持田製薬株式会社 製剤研究所 副部長 大庭澄明

所属 役職 氏名 : (英語) Sumiaki Ooba, Mochida Pharmaceutical

(12)

分担研究 (日本語) 特性に応じた凝集体の評価手法の開発と標準化  
分担課題名: (英語) Studies on aggregation analysis of biopharmaceuticals

補助事業分担者 (日本語) 株式会社ユー・メディコ 取締役 内山 進  
所属 役職 氏名: (英語) Susumu Uchiyama, U-medico

(13)

分担研究 (日本語) バイオ医薬品の O-結合型糖鎖分析法の開発  
分担課題名: (英語) Development of analytical method for O-linked saccharide

補助事業分担者 (日本語) 住友ベークライト株式会社 S-バイオ事業部研究部 部長研究員 船岡創平  
所属 役職 氏名: (英語) Sohei Funaoka, Sumitomo Bakelite

(14)

分担研究 (日本語) バイオ医薬品の糖鎖解析・評価手法の開発に関する研究  
分担課題名: (英語) Studies on glycosylation analysis of biopharmaceuticals

補助事業分担者 (日本語) 株式会社アクロスケール 経営管理部長 坂本 泉  
所属 役職 氏名: (英語) Izumi Sakamoto, Acroscale

(15)

分担研究 (日本語) LC/MS によるバイオ医薬品の血中濃度測定技術の開発  
分担課題名: (英語) Development bioanalytical method for biopharmaceuticals using LC/MS

補助事業分担者 (日本語) 東和薬品株式会社 研究開発本部 課長 立木秀尚  
所属 役職 氏名: (英語) Hidehisa Tachiki, Towa Pharmaceutical

(16)

分担研究 (日本語) 免疫原性評価法標準化に向けての科学的根拠に基づく評価技術の開発  
分担課題名: (英語) Development and standardization of immunogenicity assay using LBA

補助事業分担者 (日本語) 株式会社 Ig-M 研究開発部 マネージャー 秦 信子  
所属 役職 氏名: (英語) Shinko Hata, Ig-M

(17)

分担研究 (日本語) バイオ医薬品の血中濃度測定技術に関する研究  
分担課題名: (英語) Development bioanalytical method for biopharmaceuticals using LC/MS

補助事業分担者 (日本語) 味の素株式会社 バイオフィン研究所 グループ長 菊池慶実  
所属 役職 氏名 : (英語) Yoshimi Kikuchi, Ajinomoto

(18)

分担研究 (日本語) リガンド結合法によるバイオ医薬品の免疫原性評価法について  
分担課題名 : (英語) Development and standardization of immunogenicity assay using LBA

補助事業分担者 (日本語) 株式会社新日本科学 安全性研究所 研究統括部 部長 中村隆広  
所属 役職 氏名 : (英語) Takahiro Nakamura, Shin Nippon Biomedical Laboratories

(19)

分担研究 (日本語) 液体クロマトグラフィー/質量分析 (LC/MS)によるバイオ医薬品の評価法の開発  
分担課題名 : (英語) Development bioanalytical method for biopharmaceuticals using LC/MS

補助事業分担者 (日本語) シミックファーマサイエンス株式会社 Bioanalysis 事業部  
シニアグループリーダー 寺村俊夫  
所属 役職 氏名 : (英語) Toshio Teramura, Cimic Pharma Science

(20)

分担研究 (日本語) リガンド結合法によるバイオ医薬品の免疫原性評価法の開発と標準化  
分担課題名 : (英語) Development and standardization of immunogenicity assay using LBA

補助事業分担者 (日本語) 株式会社 LSI メディエンス メディカルソリューション本部 グループリーダー 若林弘樹  
所属 役職 氏名 : (英語) Hiroki Wakabayashi, LSI Medience

補助事業協力者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 室長 柴田寛子  
所属 役職 氏名 : (英語) Hiroko Shibata,  
Section chief, Division of Biological Chemistry and Biologicals,  
National Institute of Health Sciences

補助事業協力者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 非常勤職員 西村和子  
所属 役職 氏名 : (英語) Kazuko Nishimura,  
Division of Biological Chemistry and Biologicals,  
National Institute of Health Sciences

## II. 成果の概要（総括研究報告）

補助事業代表者：国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 合田幸広 総括研究報告を参照。

## III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 4件、国際誌 4件）

1. 原園 景. バイオ医薬品の品質特性解析における質量分析. *J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.*, 2016, 64(3):93-96
2. 小林 哲, 村山一茂, 太田悠葵, 川崎ナナ, 豊島 聡, 石井明子. 関節リウマチを主な適用疾患とするバイオ医薬品における有害事象プロファイルの比較. *薬剤疫学*. 2016, 21, 43-76
3. 原園 景. (研修会プロシーディング) 第十七改正日本薬局方において新たに設けられる生物試験法(糖鎖試験法等)の一般試験法及び参考情報について. *医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス*. 2017, 48(2), 120-136
4. Ito, H., Kaji, H., Togayachi, A., Azadi, P., Ishihara, M., Geyer, R., Galuska, C., Geyer, H., Kakehi, K., Kinoshita, M., Karlsson, NG., Jin, C., Kato, K., Yagi, H., Kondo, S., Kawasaki, N., Hashii, N., Kolarich, D., Stavenhagen, K., Packer, NH., Thaysen-Andersen, M., Nakano, M., Taniguchi, N., Kurimoto, A., Wada, Y., Tajiri, M., Yang, P., Cao, W., Li, H., Rudd, PM., Narimatsu, H. Comparison of analytical methods for profiling N- and O-linked glycans from cultured cell lines : HUPO Human Disease Glycomics/Proteome Initiative multi-institutional study. *Glycoconj J.* 2016, 33(3), 405-15
5. Richards, S., (他 22名), Ishii-Watabe, A., (他 29名). 2016 White Paper on recent issues in bioanalysis: focus on biomarker assay validation (BAV): (Part 3 - LBA, biomarkers and immunogenicity), *Bioanalysis*. 2016, 8, 23, 2475-2496
6. Song, A., (他 16名), Ishii-Watabe, A., (他 19名). 2016 White Paper on recent issues in bioanalysis: focus on biomarker assay validation (BAV): (Part 2 - Hybrid LBA/LCMS and input from regulatory agencies), *Bioanalysis*. 2016, 8, 23, 2457-2474
7. Kamada, I., Saitou, Y., Simizu, T., Asakawa, K., Masuoka, K., Kobayashi, T., Ishii-Watabe, A., Toyoshima, S. Evaluation of the clinical benefit of a G-CSF biosimilar, *Regulatory Science of Medical Products*. 2017, 7(1), 3-15
8. Kobayashi, T., Kamada, I., Komura, J., Toyoshima, S., Ishii-Watabe, A. Comparative study of the number of report and time-to-onset of the reported adverse event between the biosimilars and the originator of filgrastim, *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* (in press.)

<その他>

1. 日本薬局方 生物薬品委員会へ「タンパク質注射剤の不溶性微粒子試験」案 提出

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Current Situation in Immunogenicity Assessment of Therapeutic Proteins in Japan, 口頭, Ishii-Watabe A, 10<sup>th</sup> WRIB, 2016/5, 国外.
2. 第 17 改正日本薬局方とクロマトグラフィーの国際調和, 口頭, 原園 景: 第 23 回クロマトグラフィーシンポジウム, 2016/5, 国内.
3. TG カイコ由来ヒトリソソーム酵素の糖鎖リモデリングと治療への応用, 口頭, 西岡宗一郎, 小林 功, 原園 景, 久保勇樹, 松崎祐二, 真板宣夫, 日高 朋, 辻 大輔, 瀬筒秀樹, 町井博明, 石井明子, 川崎ナナ, 伊藤孝司, 第 57 回日本生化学会中国・四国支部例会, 2016/5, 国内.
4. 定量レーザ回折・散乱法 (qLD 法) によるタンパク質の凝集性評価, 口頭, 前田裕貴, 洲本高志: 粉体工学会 第 51 回技術討論会, 2016/6, 国内.
5. 最新技術を駆使した糖タンパク質の構造解析, 口頭, 水野保子, 第 300 回記念液体クロマトグラフィー研究懇談会, 2016/6, 国内.
6. バイオ医薬品(組換えタンパク質医薬品)の品質と免疫原性, 口頭, 石井明子, 蛋白質科学会ワークショップ, 2016/6, 国内.
7. バイオ医薬品の不純物評価・管理の概要, 口頭, 石井明子, 毒性学会シンポジウム, 2016/6, 国内.
8. Analysis of O-linked Glycan released from Biopharmaceuticals by using a chemical reaction and ASDF-incorporated Curved Field Reflectron, ポスター, Nakaya S, Yamazaki Y, 64th ASMS Conference, 2016/6, 国外.
9. バイオシミラー開発に関する国際的動向と品質安全性確保の課題, 口頭, 石井明子, ジェネリック医薬品学会シンポジウム, 2016/7, 国内.
10. 抗体の定量分析のための安定同位体標識 Fab の発現と構造解析, 口頭, 山田尚之, 日本分析化学会第 301 回 液体クロマトグラフィー懇談会, 2016/7, 国内.
11. Recombinant protein production using transgenic silkworms, Tomita M, The 24th International Congress on Sericulture and Silk Industry, 2016/8, 国外.
12. PMP 誘導体化及び汎用質量分析計を用いた O-グリコシド結合型糖鎖結合位置の解析, ポスター, 太田里子, 森脇有加, 斉藤 恵, 野口隆典, 水野保子, 第 35 回日本糖質学会年会, 2016/9, 国内.
13. 超百寿者血漿タンパク質の N-結合型糖鎖シアル酸結合様式の解析, ポスター, 津元裕樹, 西風隆司, 橋井則貴, 三浦ゆり, 阿部由紀子, 新井康通, 岩本慎一, 石井明子, 広瀬信義, 田中耕一, 遠藤玉夫, 第 35 回日本糖質学会年会, 2016/9, 国内.
14. グライコシンターゼによる TG カイコ由来ヒトリソソーム酵素の N 型糖鎖リモデリング, 口頭, 西岡宗一郎, 小林 功, 原園 景, 久保勇樹, 松崎祐二, 真板宣夫, 日高 朋, 辻 大輔, 瀬筒秀樹, 町井博明, 石井明子, 川崎ナナ, 伊藤孝司, 第 35 回日本糖質学会年会, 2016/9, 国内.
15. バイオ後続品の概要, 口頭, 石井明子, 第 6 回レギュラトリーサイエンス学会学術大会シンポジウム, 2016/9, 国内.
16. ヒト血清試料中の抗体医薬品を対象としたバイオアナリシスの標準的前処理手法の開発, 口頭, 橋井則貴, 第 29 回バイオメディカル分析科学シンポジウム, 2016/9, 国内.
17. バイオ医薬品の非臨床・臨床試験における抗薬物抗体の標準的評価スキームに関する研究, ポ

- スター, 西村和子, 秦 信子, 橋本 勉, 森 民樹, 中村隆広, 野村達希, 齊藤 哲, 箕浦恭子, 青山宗夫, 細木 淳, 相馬雅子, 角辻賢太, 西宮一尋, 香取典子, 坂本典久, 石井明子, 第 6 回レギュラトリーサイエンス学会学術大会, 2016/9, 国内.
18. 抗 EPO 抗体国際標準パネルを用いた抗薬物抗体測定系の分析能比較, ポスター, 西村和子, 宮間ちづる, 多田 稔, 鈴木琢雄, 斎藤嘉朗, 石井明子, 第 23 回日本免疫毒性学会学術年会, 2016/9, 国内.
  19. 抗体医薬品バイオシミラー開発における同等性/同質性評価, 口頭, 石井明子, 日本薬物動態学会第 31 回年会シンポジウム, 2016/10, 国内.
  20. Collaborative study of methods for cut point determination in assay of anti-drug antibodies against biopharmaceuticals, ポスター, Nishimura K, Hata S, Hashimoto T, Mori T, Nakamura T, Nomura T, Saito T, Minoura K, Aoyama M, Hosogi J, Soma M, Kadotsuji K, Nishimiya K, Katori N, Sakamoto N, Ishii-Watabe A, 31th JSSX annual Meeting, 2016/10, 国内.
  21. Current Topics about Evaluation and Control of Host Cell Proteins (HCP) as Impurities Existing in Biopharmaceutical, 口頭, Hyuga M, Tada M, Hashii N, Harazono A, Ishii-Watabe A, 29th Annual and International Meeting of Japanese Association for Animal Cell Technology, 2016/11, 国内.
  22. Points to consider for the development of glycosylation analysis and peptide mapping procedures, 口頭, Harazono A, Ishii-Watabe A, 29th Annual and International Meeting of Japanese Association for Animal Cell Technology, 2016/11, 国内.
  23. バイオ医薬品の標準物質に期待される役割, 口頭, 原園 景, BMS 研究会講演会「抗体標準物質と標準化」, 2016/11, 国内.
  24. バイオ医薬品の品質に関する今後の展望 ~Q カルテット その次へ~, 口頭, 石井明子, レギュラトリーサイエンス エキスパート研修会, 専門コース医薬品の研究開発・製造・品質分野で働く人のためのエッセンシャル研修会, 2016/12, 国内.
  25. 遺伝子組換えカイコを用いたタンパク質生産: 医薬品製造への挑戦, 口頭, 富田正浩, LS-BT シンポジウム「ゲノムデザインがもたらす生物生産の可能性」, 2017/1, 国内.
  26. O-結合型糖鎖試験法の標準的試験方法に関する研究, 口頭, 原園 景, 平成 28 年度日本医療研究開発機構研究費 創薬基盤推進研究事業 研究成果発表会, 2017/2, 国内.
  27. 液体クロマトグラフィー/質量分析を用いたバイオ医薬品の生体試料中薬物濃度測定, 口頭, 橋井則貴, 第 8 回 JBF シンポジウム, 2017/2, 国内.
  28. バイオ医薬品の免疫原性評価に用いられる抗薬物抗体分析に関する技術的要件, 口頭, 石井明子, 第 8 回 JBF シンポジウム, 2017/2, 国内.
  29. 日局参考情報 単糖分析及びオリゴ糖分析/糖鎖プロファイル法への代表的な分析手順追記のための予備的検討, 原園 景, 木吉真人, 石井明子, ポスター, 日本薬学会第 137 年会, 2017/3, 国内.
  30. バイオ医薬品の免疫原性評価に用いられる抗薬物抗体分析に関する技術的要件, 西村和子, 秦 信子, 若林弘樹, 橋本 勉, 森 民樹, 中村隆広, 野村達希, 齊藤 哲, 箕浦恭子, 青山宗夫, 細木 淳, 相馬雅子, 角辻賢太, 西宮一尋, 柴田寛子, 斎藤嘉朗, 香取典子, 坂本典久, 石井明子, ポスター, 日本薬学会第 137 年会, 2017/3, 国内.



31. バイオ医薬品製造に向けた GMP 組換えカイコ大量飼育技術開発, 富田正浩, 口頭, 日本薬学会第 137 年会一般シンポジウム「カイコ創薬プラットフォーム構築から新蚕業革命へ」, 2017/3, 国内.
32. バイオ医薬品に含まれる凝集体の適切な分析に向けて, 内山 進, 口頭, 日本薬学会第 137 年会一般シンポジウム「バイオ医薬品の開発を支える分析技術の最新動向」, 2017/3, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 「バイオ医薬品」どんな薬? 何に効く? -インスリンから最新の抗体医薬品まで-, 石井明子, 国立医薬品食品衛生研究所 一般公開 衛研講座, 2016/7/23, 国内
2. 生物薬品部 HP に掲載している「バイオ医薬品情報箱」において, 日本で承認されたバイオ医薬品やバイオ後続品等に関する最新情報を提供している.
3. 日本薬学会第 137 年会 一般シンポジウム S58 「バイオ医薬品の開発を支える分析技術の最新動向」を企画 (オーガナイザー 石井明子, 内山進) (2017.3)

(4) 特許出願

該当なし

## I. 基本情報

事業名 : (日本語) 創薬基盤推進研究事業  
(英語) Research on Development of New Drugs

研究開発課題名 : (日本語) 医薬品等の品質・安全性確保のための評価法の戦略的開発  
(英語) Strategic developmental research on evaluation methods that assure quality and safety of pharmaceutical products

研究開発担当者 (日本語) 第一三共株式会社 研究開発本部 研究基盤統括部 モダリティ研究所  
主査 金澤 佳人

所属 役職 氏名 : (英語) DaiichiSankyo.Co.Ltd., R&D Division, Research Technology Function, Modality  
Research Laboratories, Associate Director, Yoshito Kanazawa

実施期間 : 平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 核酸医薬品の安全性確保のための評価技術開発  
開発課題名 : (英語) Developmental research on evaluation methods that assure quality safety of  
oligonucleotide therapeutics

研究開発分担者 (日本語) 第一三共株式会社 研究開発本部 研究基盤統括部 モダリティ研究所  
主査 金澤 佳人

所属 役職 氏名 : (英語) DaiichiSankyo.Co.Ltd., R&D Division, Research Technology Function,  
Modality Research Laboratories, Associate Director, Yoshito Kanazawa

## II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：国立医薬品食品衛生研究所 薬品部長 合田幸広 総括研究報告を参照。

## III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌0件、国際誌0件）

なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

なし

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

なし

(4) 特許出願

なし

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 創薬基盤推進研究事業  
(英語) Research on Development of New Drugs

研究開発課題名： (日本語) 医薬品等の品質・安全性確保のための評価法の評価法の戦略的開発  
(英語) Strategic developmental research on evaluation methods that assure quality and safety of pharmaceutical products

研究開発担当者 (日本語) 群馬大学 大学院理工学府 分子科学部門 教授 武田茂樹  
所属 役職 氏名： (英語) Shigeki TAKEDA, Professor, Graduate School of Science and Technology, GUNMA UNIVERSITY

実施期間： 平成 28年 4月 1日 ～ 平成 29年 3月 31日

分担研究 (日本語) トランスジェニックカイコを用いたバイオ医薬品の生産  
開発課題名： (英語) Applications of transgenic silkworms for production of protein preparations

研究開発分担者 (日本語) 群馬大学 大学院理工学府 分子科学部門 教授 武田茂樹  
所属 役職 氏名： (英語) Shigeki TAKEDA, Professor, Graduate School of Science and Technology, GUNMA UNIVERSITY

II. 成果の概要 (総括研究報告：公開)

研究開発代表者： 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 合田幸広 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表 (公開)

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 1 件、国際誌 1 件)

1. Y. Motokawa, M. Kokubo, N. Kuwabara, K. Tatematsu, H. Sezutsu, H. Takahashi, K.

Sakakura, K. Chikamatsu, S. Takeda, Production of the MAGE-A4 protein using transgenic silkworms and induction of MAGE-A4-specific immune responses. Exp. Ther. Med. in press

2. 武田茂樹、カイコの品種改良に関する新技術の現状と新しい可能性、TOMIOKA 世界遺産会議 BOOKLET8

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Yoko Motokawa, Michio Kokubo, Nobuo Kuwabara, Ken-ichiro Tatematsu, Hideki Sezutsu, Koichi Sakakura, Kazuaki Chikamatsu, Shigeki Takeda, Purification and characterization of the recombinant tumor antigen expressed in transgenic silkworm, 3rd International Symposium of Gunma University Medical Innovation (GUMI2016) (Kiryu), 2016年12月6日、国内
2. Shigeki Takeda, Nobuo Kuwabara, Ken-ichiro Tatematsu, Hideki Sezutsu, Noriyuki Koibuchi, Construction of transgenic silkworm expressing human thyroid hormone receptor, 3rd International Symposium of Gunma University Medical Innovation (GUMI2016) (Kiryu), 2016年12月6日、国内
3. 近松一朗、元川瑤子、高橋秀行、坂倉浩一、武田茂樹、トランスジェニックカイコによるがん抗原タンパクの作成とがんワクチン療法への応用、耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会(鳥羽) 2016年2月、国内
4. 近松一朗、元川瑤子、高橋秀行、坂倉浩一、武田茂樹、トランスジェニックカイコによるがん抗原タンパクの作成とがんワクチン療法への応用、日本耳鼻咽喉科学会総会(名古屋) 2016年5月、国内
5. 元川瑤子、近松一朗、桑原伸夫、瀬筒秀樹、立松謙一郎、武田茂樹、トランスジェニックカイコで発現させたがんワクチンの精製と活性測定、日本分子生物学会年会(横浜) 2016年11月30日、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 武田茂樹、第8回TOMIOKA世界遺産会議「カイコの品種改良に関する新技術の現状と新しい可能性」、2016年10月30日、国内
2. 武田茂樹、農研機構シンポジウム「第1回カイコ・シルク産業の未来～蚕業革命による新産業創出に向けて～」、2017年1月19日、国内
3. 武田茂樹、上毛新聞朝刊、「GMカイコで新産業創出」、2016年11月15日、新聞記事  
武田茂樹、TIA-TLSK ライフイノベーションワークショップ「GMカイコを何に使うかーさまざまなGMカイコの利用方法の提案ー」、2017年3月15日、国内

(4) 特許出願

なし

## I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 創薬基盤推進研究事業  
(英語) Research on Development of New Drugs
- 研究開発課題名： (日本語) 医薬品等の品質・安全性確保のための評価法の評価法の戦略的開発  
(英語) Strategic developmental research on evaluation methods that assure quality and safety of pharmaceutical products
- 研究開発担当者 (日本語) 学校法人武蔵野大学薬学部 特任教授 豊島 聡  
所属 役職 氏名： (英語) Satoshi Toyoshima, Specially appointed Professor, Faculty of Pharmacy, Musashino University
- 実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) バイオ医薬品の安全性の分析・評価法研究  
開発課題名： (英語) Studies of analysis and evaluation methods for safety of biological drugs
- 研究開発分担者 (日本語) 学校法人武蔵野大学薬学部 特任教授 豊島 聡  
所属 役職 氏名： (英語) Satoshi Toyoshima, Specially appointed Professor, Faculty of Pharmacy, Musashino University

## II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者： 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 合田幸広 総括研究報告を参照。

## III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 2件、国際誌 1件）

1. Kamada I, Saitou Y, Simizu T, Asakawa K, Masuoka K, Kobayashi T, Ishii-Watabe A, Toyoshima S. Evaluation of the clinical benefit of a G-CSF biosimilar. Regulatory Science of Medical Products. 2017, 7, 3-15.
2. 小林哲、村山一茂、太田悠希、川崎ナナ、豊島聰、石井明子. 関節リウマチを主な適用疾患とするバイオ医薬品における有害事象プロファイルの比較. 薬剤疫学 2016, 21, 43-76.
3. Kobayashi T, Kamada I, Komura J, Toyoshima S, Ishii-Watabe A. Comparative study of the number of report and time-to-onset of the reported adverse event between the biosimilars and the originator of filgrastim. Pharmacoepidemiol Drug Saf. In press.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

なし

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

なし

(4) 特許出願

なし

平成 28 年度 補 助 事 業 成 果 報 告 書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 創薬基盤推進研究事業  
(英語) Research on Development of New Drugs

補助事業課題名： (日本語) 医薬品等の品質・安全性確保のための評価法の戦略的開発  
(英語) Strategic developmental research on evaluation methods that assure quality and safety of pharmaceutical products

補助事業担当者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 室長 遊佐 敬介  
所属 役職 氏名： (英語) Keisuke Yusa, Section Chief, National Institute of Health Sciences

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

(補助事業担当者)

分担研究 (日本語) バイオ医薬品の新規ウイルス安全性評価系の開発  
分担課題名： (英語) Development of novel virus tests for biopharmaceuticals

補助事業分担者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 室長 遊佐 敬介  
所属 役職 氏名： (英語) Keisuke Yusa, Section Chief, National Institute of Health Sciences

(分担者情報)

分担研究 (日本語) バイオ工程評価におけるウイルス・ウイルス様粒子の解析と測定法の開発  
分担課題名： (英語) Development of analytical methods for virus/virus-like particles in bioprocess evaluation

補助事業分担者 (日本語) 一般社団法人日本血液製剤機構 中央研究所 課長 坂井 薫  
所属 役職 氏名： (英語) Kaoru Sakai, Section Manager, Japan Blood Products Organization



## II. 成果の概要（総括研究報告）

補助事業代表者：国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 合田幸広 総括研究報告を参照。

## III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）

なし

- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

なし

- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

なし

- (3) 特許出願

なし