

富山県立大学
サマースクール 2019
〈バイオ医薬品コース〉
報 告 書

2019年8月19日（月）～8月30日（金）

公立大学法人 富山県立大学

ご挨拶

公立大学法人 富山県立大学生物工学科教授
富山県立大学サマースクール実行委員長
五十嵐 康弘

前年度に引き続き、二回目となる富山県立大学サマースクール<バイオ医薬品コース>を8月19日から8月30日までの日程で開講しました。

本県の平成28年の医薬品生産金額は6218億4500万円で、都道府県別では2年連続で1位となりました。平成29年には全国2位となりましたが、生産金額は6540億円と着実に伸びております。また、本学において全国初となる医薬品工学科を平成29年度に開設したほか、県においては、医薬基盤・健康・栄養研究所など複数の政府関係機関と連携協定を結んでおり、また全国唯一の都道府県立の薬事専門研究所である薬事総合研究開発センターを設立していることなど、本県には、医薬品分野の研究開発や人材育成の基盤が整備されています。

このような特徴を活かして、平成30年度、産学官連携により「くすりのシリコンバレーTOYAMA」創造コンソーシアムを立ち上げ、本県の中核産業である医薬品分野において、1兆円産業への成長を目指して、製剤・DDS、製薬、創薬等の研究開発プロジェクトを進めており、平成30年10月19日には国の「地方大学・地域産業創生交付金事業」に採択されました。

本学のサマースクールは、この事業における人材育成の一環として東京圏の学生を対象に開講されました。受講生の学生諸君には、自分たちの大学では受けたことのない講義や実験、インターンシップを通じて、バイオ医薬品の基礎から最先端の製剤技術まで幅広く修得していただきました。本事業への参加が、これまで富山県の医薬品産業とは縁遠かった県外の学生諸君にとって、バイオ医薬品産業における本県の意気込みを感じていただき、未来の医薬品産業を担う人材を志す契機となれば、主催者側としてこれ以上の喜びはありません。

この報告書は、講義・実験の内容と受講生の感想を中心にまとめたものであり、作成にあたり多くの方々にご協力いただきました。受講生の学生諸君を初めとする、本サマースクールに関わった皆様からのご意見を参考に、本事業を見直し、今後の活動に活かしていきたいと思っております。

最後に、開講にあたり、お忙しい中、ご協力いただいた関係各位に心よりお礼申し上げます。

目 次

・富山県立大学サマースクール 2019<バイオ医薬品コース> 概要	1
・富山県立大学サマースクール 2019<バイオ医薬品コース> 時間割	3
・1日目 入校式	5
・1日目 講義1【富山のくすり学：伝統の継承と創薬・育薬を目指して】	6
・1日目 講義2【バイオ医薬品概説～過去から未来へ】	9
・1日目 講義3【バイオ医薬品の分子設計と製造】	13
・1日目 交流会	14
・2日目 講義4【バイオ医薬品における品質保証の概略】	15
・2日目 特別実習【くすりの富山 バスツアー】	17
・3日目 講義5【質量分析を用いたバイオ医薬品（原薬）の試験法1】	26
・3日目 講義6【質量分析を用いたバイオ医薬品（原薬）の試験法2】	29
・3日目 講義7【バイオ医薬品の製造工程の開発】	30
・4日目/5日目 バイオ医薬品実習1【バイオ医薬品（原薬）の試験法1】	35
・4日目/5日目 バイオ医薬品実習2【質量分析法による糖鎖構造解析実験1】	38
・4日目/5日目 バイオ医薬品実習3【質量分析法による糖鎖構造解析実験2】	
・4日目/5日目 バイオ医薬品実習4、5、6【生体分子間相互作用解析実験1、2、3】	41
・6日目/7日目 製剤実習1【製剤の役割と薬物送達】	45
・6日目/7日目 製剤実習2【製剤（顆粒剤、錠剤等）の基礎知識と実践】	48
・6日目/7日目 医薬品分析実習1【医薬品の分析技術】	51
・6日目/7日目 医薬品分析実習2	
【医薬品の品質試験と評価-溶出試験による品質の評価-】	54
・8日目/9日目 インターンシップ【富士フイルム富山化学株式会社】	57
・8日目/9日目 インターンシップ【日医工株式会社】	60
・8日目/9日目 インターンシップ【株式会社陽進堂】	62
・10日目 特別講義【Immune Cell Activation and the Control of Pathogenic stimuli】	65
・10日目 【総合討論まとめ①】	68
・10日目 【総合討論まとめ②】	70
・10日目 修了証交付式・交流会	72
・受講生の声～アンケートより～	74
・富山県立大学サマースクール 2019<バイオ医薬品コース> 受講生募集案内	87
・実行委員名簿	91

富山県立大学サマースクール 2019<バイオ医薬品コース>概要

1. 開講の目的

東京圏の学生を対象に産学官の連携による魅力的なプログラムを提供することにより、医薬品産業を支える人材の育成・確保を図る。

2. 開講期間・場所

期間：2019年8月19日（月）～8月30日（金）の2週間（10日間）

場所：富山県立大学、富山県薬事総合研究開発センター

富山国際会議場（富山市大手町1-2）ほか

3. 応募基準対象

原則、東京都（23区）の大学に在学する理系学部4年生以上

4. プログラムの内容（詳細は別紙のとおり）

講義：バイオ医薬品概説

バイオ医薬品の分子設計と製造

バイオ医薬品における品質保証の概略

実習：バイオ医薬品（原薬）の試験法

質量分析法による糖鎖構造解析実験

生体分子間相互作用解析実験

富山県薬事総合研究開発センターでの製剤・分析実習

特別講義：バーゼル大学 Jean Pieters 教授

インターンシップ：富士フイルム富山化学(株) 日医工(株) (株)陽進堂

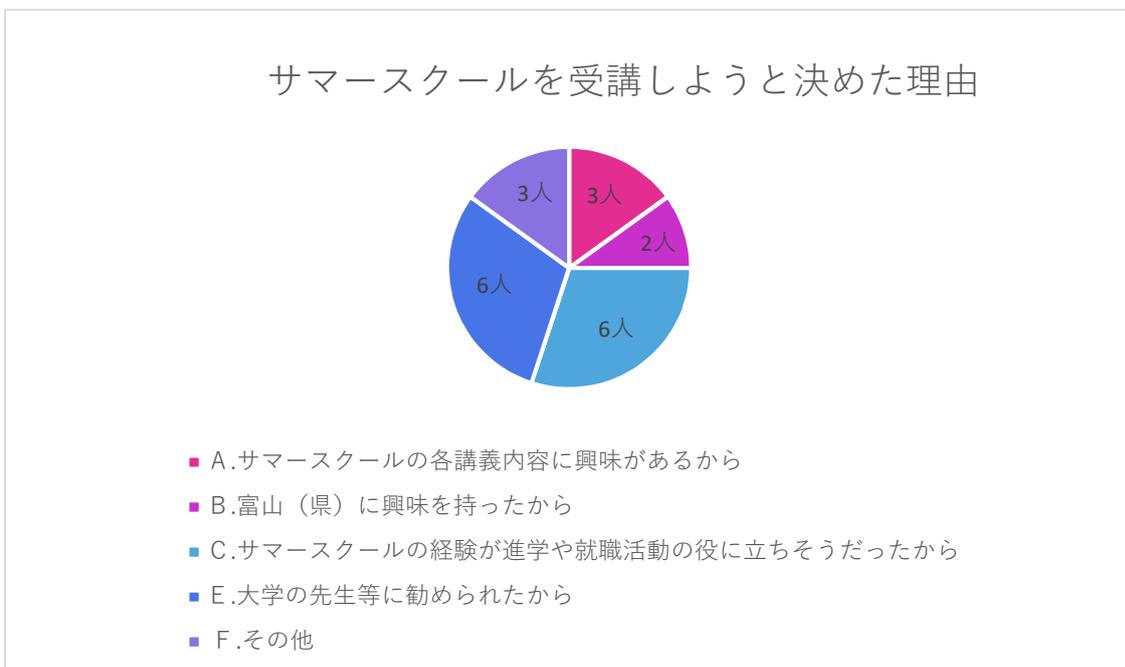
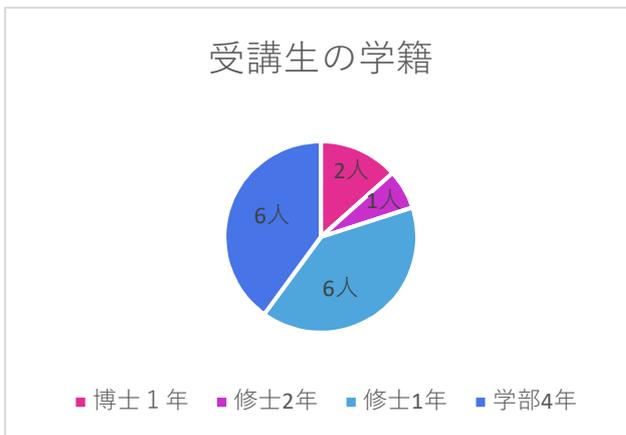
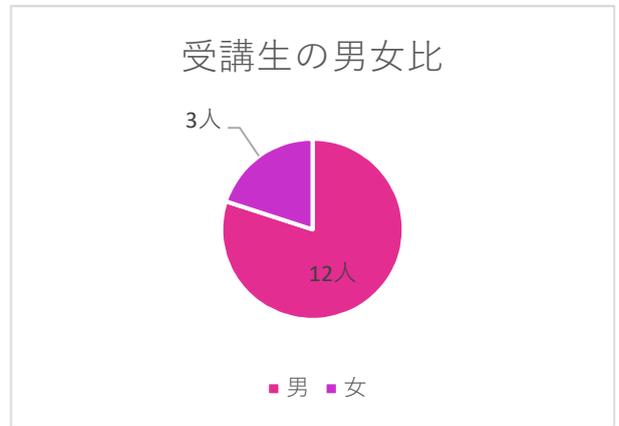
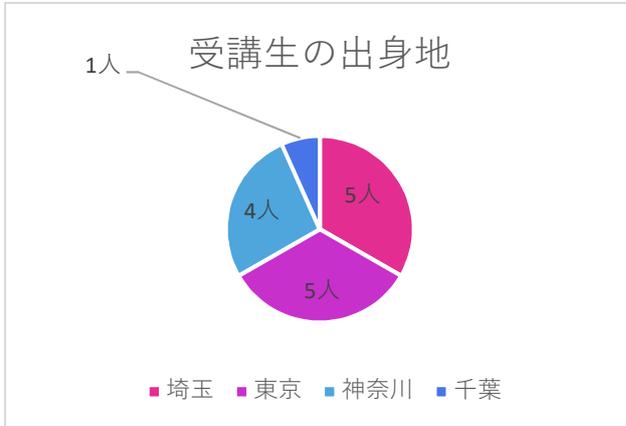
5. 主催

富山県

公立大学法人 富山県立大学

6. その他（東京圏受講生 15名の概況）

東京圏等の大学 10 校から 15 名の応募があり、実行委員会で厳正に 15 名を選考した。



富山県立大学サマースクール2019 <バイオ医薬品コース> 時間割

	9:20~9:40	9:45~11:15	11:25~11:45	13:00~14:30	14:45~16:15	16:20~18:00
8/19(月) 県立大	入校式	講義1 富山のくすり学: 伝統の継承と創薬・育薬を目指して 薬総研 高津所長	オリエンテーション	講義2 バイオ医薬品概説～過去から未来へ 県立大生物 牧野講師	講義3 バイオ医薬品の分子設計と製造 県立大医薬品 米田教授/磯貝教授	交流会
	8:50~9:20	9:30~11:00			12:00~17:25	
8/20(火) 富山国際会議場	オリエンテーション	講義4 バイオ医薬品における品質保証の概略 PMDAワクチン等審査部部長 紀平哲也氏		特別実習 「くすりの富山」バスツアー 日東メディック(株)→(株)広貫堂 呉羽工場→薬種商の館 金岡邸		
	9:20~10:50		11:00~12:30	13:45~16:30	16:30~17:00	
8/21(水) 県立大	講義5 質量分析を用いたバイオ医薬品(原薬)の試験法1 県立大生物 浅野教授/日比准教授 県立大医薬品 大坂准教授	講義6 質量分析を用いたバイオ医薬品(原薬)の試験法2 県立大生物 浅野教授/日比准教授 県立大医薬品 大坂准教授	講義7 バイオ医薬品の製造工程の開発 BORET 和田和洋氏	オリエンテーション		
	9:20~16:30					
8/22(木) A班 県立大	【A班】バイオ医薬品実習1 バイオ医薬品(原薬)の試験法1 県立大生物 日比准教授/浅野教授 県立大医薬品 大坂准教授		【A班】バイオ医薬品実習2 質量分析法による糖鎖構造解析実験1 県立大生物 日比准教授/浅野教授 県立大医薬品 大坂准教授		【A班】バイオ医薬品実習3 質量分析法による糖鎖構造解析実験2 県立大生物 日比准教授/浅野教授 県立大医薬品 大坂准教授	
B班 薬総研	【B班】バイオ医薬品実習4 生体分子間相互作用解析実験1 県立大医薬品 長井教授/河西講師		【B班】バイオ医薬品実習5 生体分子間相互作用解析実験2 県立大医薬品 長井教授/河西講師		【B班】バイオ医薬品実習6 生体分子間相互作用解析実験3 県立大医薬品 長井教授/河西講師	
8/23(金) A班 薬総研	【A班】バイオ医薬品実習4 生体分子間相互作用解析実験1 県立大医薬品 長井教授/河西講師		【A班】バイオ医薬品実習5 生体分子間相互作用解析実験2 県立大医薬品 長井教授/河西講師		【A班】バイオ医薬品実習6 生体分子間相互作用解析実験3 県立大医薬品 長井教授/河西講師	
B班 県立大	【B班】バイオ医薬品実習1 バイオ医薬品(原薬)の試験法1 県立大生物 日比准教授/浅野教授 県立大医薬品 大坂准教授		【B班】バイオ医薬品実習2 質量分析法による糖鎖構造解析実験1 県立大生物 日比准教授/浅野教授 県立大医薬品 大坂准教授		【B班】バイオ医薬品実習3 質量分析法による糖鎖構造解析実験2 県立大生物 日比准教授/浅野教授 県立大医薬品 大坂准教授	
8/26(月) 薬総研	【A班】製剤実習1 講義: 製剤の役割と薬物送達 県立大医薬品 村上教授		【A班】製剤実習2 製剤(顆粒剤、錠剤等)の基礎知識と実践 薬総研 永井主任研究員、明官技術アドバイザー			
	【B班】医薬品分析実習1 講義: 医薬品の分析技術 県立大医薬品 中島教授		【B班】医薬品分析実習2 医薬品の品質試験と評価 - 溶出試験による品質の評価- 薬総研 竹林主任			
8/27(火) 薬総研	【A班】医薬品分析実習1 講義: 医薬品の分析技術 県立大医薬品 中島教授		【A班】医薬品分析実習2 医薬品の品質試験と評価 - 溶出試験による品質の評価- 薬総研 竹林主任			
	【B班】製剤実習1 講義: 製剤の役割と薬物送達 県立大医薬品 村上教授		【B班】製剤実習2 製剤(顆粒剤、錠剤等)の基礎知識と実践 薬総研 永井主任研究員、明官技術アドバイザー			
8/28(水)	県内製薬企業におけるインターンシップ型実習(6~7名1班で、各企業2日間の実習を行う)					
8/29(木)	日医工(株)、富士フィルム 富山化学(株)、(株)陽進堂					
	9:00~10:30	10:40~12:30	13:30~15:20	15:30~17:00		
8/30(金) 県立大	特別講義 パーゼル大学Prof.Jean Pieters	総合討論まとめ①	総合討論まとめ②	修了証交付式・交流会		

1 日 目

2019.8.19

【入校式】

富山県立大学合同棟会議室 L205

【次第】

1. 開会の挨拶
2. 富山県立大学学長 下山 勲 挨拶
3. 富山県厚生部部長 市村 仁志 挨拶
4. 受講生 15 名紹介
5. 閉会の挨拶

いよいよ富山県立大学サマースクール 2019<バイオ医薬品コース>が開講いたしました。
初日ということで受講生の期待や不安、緊張感が漂っていました。



学長挨拶



受講生紹介

1 日 目

2019.8.19

講義 1

【富山のくすり学：伝統の継承と創薬・育薬を目指して】

富山県薬事総合研究開発センター・所長 高津 聖志先生

【講師プロフィール】

富山大学薬学部、大阪大学大学院医学研究科修了後、米国ジョンス・ホプキンス大学医学部基礎免疫部門博士研究員、大阪大学医学部助教授、東京大学医科学研究所教授、同副所長などを経て、平成 19 年から現職。東京大学名誉教授、富山大学大学院医学薬学研究部客員教授、富山県立大学客員教授。

免疫学、細胞生物学において世界的に知られる第一人者であり、2018 年度、ぜんそくに対する抗体医薬品の開発に携わった業績がたたえられ、一般財団法人バイオインダストリー協会の「バイオインダストリー大賞」を受賞。

【授業の内容】

- 「富山のくすり」の伝統：
 - 富山売薬のこころ、地場産業の発達、農商工連携、人材育成
 - 富山県内の医薬品産業の強みとユニークさ
- 富山県薬事総合研究開発センターにおける製剤支援と創薬開発
 - ・天然物由来の創薬シーズの研究と将来展望
 - ・バイオ医薬品開発支援の施策
- 高付加価値医薬品の生産に向けた産官学連携
- 抗体医薬開発の開発で経験したこと
 - IL-5 とレセプターの発見と難治喘息の治療抗体の開発

【受講生の感想】

○17 世紀以降、富山県（藩）が医薬品産業により成り立ってきたことを知った。また、最初に本プログラムの意向を知ったことで参加への意欲が向上した。免疫学に関しては基礎的な知識が不足しているため、十分には理解できなかった。

○薬事総合研究開発センターでの取り組みについては以前から知っていましたが、新しく設置された創薬研究開発センターについてはほとんど知らなかったので、お話が聞けて良かったです。

○インターロイキン、インフラマソーム阻害など抗体医薬の基礎的かつ先端の話を聞くことができ非常に有意義だった。

○富山県は創薬に関する研究を十分に行うことができる環境にあることがわかった。それも長い歴史があった上で成り立った環境であるとわかった。

○炎症の発現機序が興味深かった。

○富山は歴史的に医薬品の製造に深く携わり、現在でも行政の支援や研究機関と企業の連携によって創薬・製薬を推し進めている。

○ILG はインフラマソームを不活化することによって抗炎症作用を誘導することが出来るが、作用機序については解明されていない。

○薬事総合研究開発センター、製剤開発支援センター、県内医薬品業界との連携など「くすりのシリコンバレーTOYAMA」創造計画における医薬品産業の復興に向けた取り組みについて。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について。一般的な喘息ではなく重症喘息または難治性喘息とも呼ばれる喘息に用いられる。

○富山の薬の歴史がよくわかりました。

○薬都とやまの歴史を学んだ。富山の歴史を学んだ。

○富山のくすりについて深く知ることができて、よかったです。講義の内容もとても理解しやすかったです。



○富山県が行なっている創薬事業への取り組みを知った。

○I learn the reason why Toyama prefecture is a pharmaceutical hub in Japan.

○江戸時代の出来事から今の富山の薬につながったのは知らなかった。そういった経緯があって富山では薬が盛んだということを理解した。

○富山の薬の歴史、薬による発展の経緯、薬に対する現在の取り組み、免疫の仕組みとその薬の効果・作用機序の説明、IL-5の研究の経緯 免疫学を履修した経験はないが説明が分かりやすく理解しやすかった。

○富山は江戸時代から伝統的に売薬が盛ん。先用後利をモットーとした、使用した分だけ代金を徴収するという形のビジネスモデルであった。全国で唯一の薬事総合研究開発センターを持ち、創薬開発だけでなく、製剤試験などの支援も行っている。様々なものに学び、目標を明確にし、自分のデータを信じるのが大事。天、地、人を味方につけることが成功には必須。

○富山のくすりは、かつての江戸城・大名腹痛事件で一躍有名になり、産業として発達してきた背景があると知った。それに伴い、発電所や銀行といった機関も発展したことから、富山は、くすりと共に歩んできたということも学んだ。医薬品の生産高や、薬総研の設備の充実度から、医薬品の創造に注力していると感じた。

○富山の薬の歴史についてよくわかった。研究は長いものだからあきらめないことが大事。

○医薬品開発の難しさについて知った。医薬品開発職を希望しているが、現実的に難しいのかなと思った。

1 日 目

2019.8.19

講義 2

【バイオ医薬品概説～過去から未来へ～】

富山県立大学生物工学科 講師 牧野 祥嗣 先生

【授業の内容】

バイオ医薬品の利用は、年々増加の一途をたどっている。全世界でのバイオ医薬品の売上高を見ると、2015年には1,840億ドルであったものが2022年には3,370億ドルに達すると予測されている(EvaluatePharma August 2016)。また、医薬品のトップ100シェアについても、2022年にはバイオ医薬品が50%を占めると予測されている。これに伴って、医療関係者、薬剤師、製薬企業、研究者等、多くの分野でますます多様な知識および技能が求められる時代となってきた。本講義では、このような背景の下、バイオ医薬品のこれまで、そして現在、さらには将来を概観することで、我々の置かれている現状と将来の方向性について論ずる。

まず、これまで利用されてきたバイオ医薬品の履歴を見ていく。インシュリンなど、バイオテクノロジーを利用して大量に生産された体内因子などのいわゆる第一世代バイオ医薬品の具体例について紹介する。次に、最近利用が目覚ましい抗体医薬等のいわゆる第二世代バイオ医薬品について、その具体例と作用機作などを紹介する。さらに、今後利用が大いに期待されるいわゆる第三世代バイオ医薬品について、上市されている、または現在開発中の医薬品（シーズ）の例を紹介する。

これと併せて、バイオ医薬品の問題点、今後のバイオシミラーの展開等についても概説する。また、時間があれば、細胞を用いた治療、ワクチン、DDS等バイオ医薬の周辺領域についても紹介したい。

【受講生の感想】

○90分の授業でスライドが153枚もあり、どのスライドが重要なのか分かりにくかった。高価なバイオ医薬品の売上額の割合が高くなっているため、各社バイオ医薬品の研究開発に力を入れてきている。抗体医薬品の製造コスト削減や核酸医薬品の開発が今後行われる。

○医薬品の売上ランキングについて、一つ一つ薬効などを説明して頂きましたが、そこは大まかでも良かったのではないかと思います。時間が無く核酸などのお話は聞けませんでした。分かりやすい資料だったので、自分で読んで勉強しようと思いました。

○第一世代と第二世代の医薬品について分別がつくようになった。バイオ医薬品の研究における歩みの概要について非常に網羅的に聞くことができた。

○これからの時代には、化学合成した分子による創薬だけでなく、生命科学的な技術を用いたバイオ医薬品の創薬が重要になることがよくわかった。バイオ医薬品は低分子薬と異なり、副作用などの安全面に優れている反面、免疫原性を持ったり製造コストがかかったりするといった難点があり、今後研究の余地が十分にあると感じた。

○抗体医薬品を取り巻く社会医療的側面がよくわかった。

○バイオ医薬品は近年売り上げを急速に伸ばしている非常にホットな分野であり、遺伝子組み換えや細胞培養などによって合成される。特に抗体医薬品は高い標的特異性と低い副作用、高い開発効率などがメリットであるが、同時に非常に高額であるというデメリットも抱える。

○抗体医薬は抗原に結合し、抗原を不活化することも出来るが、ADCCのように標的細胞に結合し NK 細胞や好中球、マクロファージを活性化させ標的細胞を傷害することが可能である。

○2010年と比較して2012年、2016年現在を通して、バイオ医薬品の世界売り上げが上位を占めている。バイオ医薬とは、広義として生物が作り出すもの。狭義としては遺伝子組み換えなどのバイオ技術を活用する医薬。

抗体医薬

免疫系で機能している抗体を活用した医薬であり、もともと人体にある蛋白質なので安全性が担保されている。主に、IgGのモノクローナル抗体。

例:アクテムラ(関節リウマチ薬)、ハーセプチン(HER2の発現量が多い癌に対する薬)

メリット→副作用が少ない。開発効率が良い。売り上げが期待できる。

デメリット→高価である。量が必要。根治に繋がらない。

最近の話題

オプジーボ:抗PD-1抗体。免疫細胞と結合することで正常細胞だと誤認し攻撃せず。その結合をブロックする薬。

○バイオ医薬品の過去から現状までについて学びました。

○バイオ医薬品の特徴や性質を学んだ。

○最後の方で、時間が足りなくなり、省略した部分があり、興味がある内容だったので少し残念でした。

○バイオ医薬品が現代の社会でどれだけ使われているのかを知った。

○This is my first time to know about the drug history and the drug development trend in the future.

○バイオ医薬品は年々売り上げが良くなり、近年ではTOP10のうち7品目をバイオ医薬品が占めるようになってきている。全世界の処方箋薬は2020年には3割をバイオ医薬品が占めると予測されている。

第一世代バイオ医薬品は遺伝子組み換え技術、細胞融合技術、細胞培養などのバイオテクノロジー技術を応用して生産されたものであり、第二世代は標的性、材料等がより高度になったものであり、第三世代は第二世代にさらに改変・改良をし、バイオペター、核酸医薬、DDSと連携などさせた、革新的次世代バイオ医薬品である。

抗体医薬は第二世代に含まれており、免疫系で機能している「抗体」を活用し、もともと人体にある蛋白質なので安全性が担保された医薬である。主に使用されるのはIgGのモノクローナル抗体である。

また、2007年には国内では12商品が承認されていたが、2019.5.1時点では83品目も承認されている。さらに売り上げの上位にも入ってきているため、無視できない存在となってきた。作用機序としては中和作用やエフェクター細胞の活性化、受容体アゴニスト作用、コンジュゲートとして働いている。利点としては副作用が少なく、開発効率がよいことから売り上げが期待できることであり、その反面、欠点として高価であり、蛋白質性医薬品特有の問題点、がんなどの場合は根治へ直接的にはつながらないといったことがあげられる。



○用意された資料に対して解説の時間が短すぎた。医薬品の具体例が多く様々な薬について知れたのは良かったが、最後の方の抗体医薬の説明がすべて省かれたのは非常に残念だった。この授業の以前に授業についてどれだけの情報が講師の方に伝わっていたのかは知らないが、時間に対し適切な量の資料を作成できるよう、また、進行を考えるようにしてほしかった。

○医薬品売り上げ推移の中で、抗体医薬品は近年売り上げを急激に伸ばしている。バイオ医薬品には3つの世代があり、比較的低分子を扱う世代、抗体医薬や核酸医薬を扱う世代、その世代にさらに修飾、改良を施した世代である。抗体医薬は比較的开发コストが安価で、かつ高額で売れるため、各社が揃って後発品あるいはバイオシミラーの開発を続けると考えられている。

○現在では、抗体医薬品をはじめとするバイオ医薬品が、医薬品の主流となっていることを知った。特に、もともと人体にあるタンパク質で、特異性が高い抗体を使用した抗体医薬品は、数多く製造されており、今年5月時点で83品目まで増えている。一方で、抗体医薬品は、非常に高価であるため、安価に作製することが今後の課題であることも学んだ。

○バイオ医薬品の現状についてわかった。

○進化してゆく、バイオ医薬品と製造技術について学んだ。

1 日 目

2019.8.19

講義 3

【バイオ医薬品の分子設計と製造】

富山県立大学医薬品工学科 教授 米田 英伸 先生
教授 磯貝 泰弘 先生

【授業の内容】

バイオ医薬品とは、遺伝子組換え技術や細胞培養技術等のバイオテクノロジーを応用して製造される医薬品であり、その製造は生産のための細胞を培養して有効成分を大量に得る培養工程と、得られた培養液から不純物を分離除去する精製工程からなるという点で従来型の化学合成薬と大きく異なっている。また、製造のための原料等に生物由来の成分が使用されていることやバイオ医薬品の多くは複雑な高分子量物質であるタンパク質を本体としていることから、高品質な製品を安定的に生産するための様々な方策が必要となっている。本講義の前半では、バイオ医薬品の製造方法、およびバイオ医薬品製造における品質管理や品質保証について、現状と課題を解説する。後半では、創薬の観点から、例を挙げてバイオ医薬品の成り立ちを解説し、バイオ医薬品が「効くしくみ」について理解を促す。

【受講生の感想】

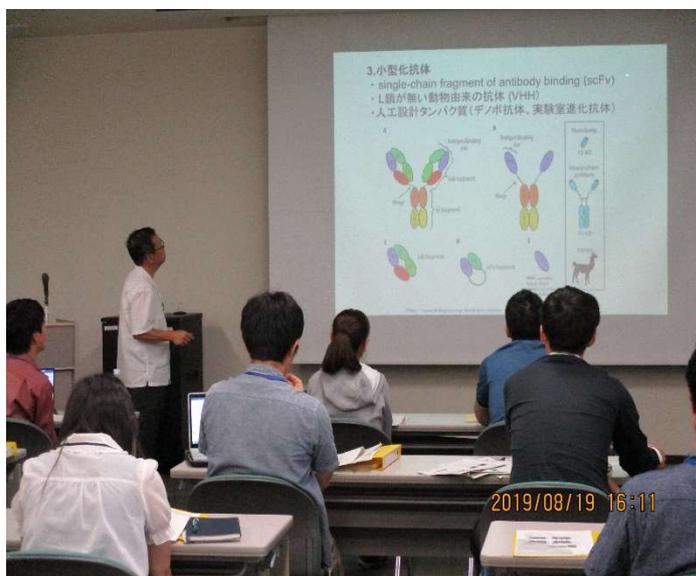
○糖鎖修飾の異なる抗体を生産する際、細胞基材となる大腸菌や酵母、昆虫、動物細胞の長所・短所を考慮する必要があることを知った。また、高い純度が求められるバイオ医薬品の製造プロセスでは、細胞の状態や培養条件が極めて重要である。

化学合成と比較し、バイオ医薬品は製造期間に対して生産量が少なく高価になってしまうため、今後は高品質を保ちつつ製造コストを下げる必要がある。

○大学院の講義等で数回聞いたことがあったので、復習になりました。製造コストの削減対策等、初めて聞く話もあって良かったです。①、②と内容や資料が被るところも見られました。オブジーボの作用については全講義で説明を聞いた気がします。

○主に抗体医薬について、標的性を高めたバイオ医薬品の分子設計について概説を受けた。

○私はコンピュータシミュレーションによって、タンパク質とリガンドの結合を予測する研究に携わっているが、製剤にこのような研究が役に立つのではないのかと感じた。



○バイオ医薬品製造における細胞種選択の重要性、また抗体医薬品の作用機序が単なる中和のみではないことがわかった。

○バイオ医薬品に使用される細胞基材は大腸菌からヒト細胞まで多岐にわたり、それぞれに特徴がある。バイオ医薬品製造は細胞株の構築・培養プロセス・精製プロセスに分けられる。

○バイオ医薬品製造には昆虫細胞基材から作られているものがあり、様々な細胞に特徴があるため製剤毎に適した基剤が使われる。

○細胞基材として CHO(チャイニーズハムスター卵巣)細胞がよく使われているのは

- ① 大量培養法が技術的に進展している
- ② ウイルス安全性に関する知見が集積している
- ③ 高発現株開発技術が進展している
- ④ 糖タンパク質に、ヒト由来と類似の糖鎖が付加されている
- ⑤ 浮遊化しやすい
- ⑥ 無血清化しやすい
- ⑦ タンパク質成分が不要な一般的な培地で増殖できる

など様々な利点があるからである。

化学合成品とタンパク質医薬品の特性の違い

化学合成品：分子量が数十～数千と小さく構造も単純。有効成分の均一性は、単一の物質で高純度であり、熱や有機溶媒に安定である。

タンパク質医薬品：分子量が数千～数十万と大きく、構造は複雑である。有効成分は不均一であり、熱・有機溶媒により変性し、活性を失う。

○バイオ医薬品の製造工程や、効く仕組みについて理解できた。

○糖鎖修飾などバイオ医薬品特有の機能を学んだ。

○①と②の講義と少し重複しているところがあったので、他の講義と変わった話を聞きたかったです。

○抗体医薬がどのように薬効を示すのかを学んだ。

○I learn some useful compound in drug production, and hopefully I can apply it to my research for example synthesize the drug substances by biocatalyst.

○日本で承認されたバイオ医薬品には遺伝子組換えされたものが多い。

細胞基材としてCHOがもっとも多く使用される理由としてはヒト由来に類似していることが大きいと考えられるが、コストも高く、可変部を変えれば売り上げランキングでバイオ医薬品が上位に来るのは、売れているからではなくて薬価が高いためである。

従来のステンレス製固定型培養装置はたしかにコストがかかり、シングルユース型抗体原薬製造設備は確かにコストとしては良いが環境に悪く感じた。

製造のプロセスとして、セルバンクの誘解などをした後に、拡大培養をし、細胞と培養上清を分離して、培養液を回収しプロテイン A クロマトグラフィーなどを行い、凍結乾燥をする。

今までは低分子を作ってどのタンパク質に効くかを考えていたが、今はタンパク質の構造からどういった低分子を作るかを決めている。また、計算科学によってある構造には効いて、ある構造には効かないような低分子を予想できる。

○早速以前の講義で出てきたことが重複して出てきた。講義の中で他の講義の復習ができるのは非常にありがたい。

○バイオ医薬品の生産に使われる細胞基材には様々な生物種の細胞が使われる。主に使われるのはCHO細胞である。抗体医薬品の製造にはマウス抗体やキメラ抗体、ヒト化抗体などを作る技術がある。薬の標的はタンパク質であり、その標的にちょうど入り込むようなものでないと活性を示さない。その入り込み方をコンピュータシミュレーションによって試算し、遺伝子工学によって構造を変化させる、などの開発方法がとられている。



抗体医薬はこれらの技術が使えるほか、高い分子認識能力を持つという点で有効である。

○効率的な薬剤の設計方法として、コンピューターを利用した SBDD が盛んに行われていることを学んだ。また、抗体医薬品は、発現プラスミドの構築→宿主細胞への導入→培養→精製といったプロセスで製造され、医薬品として使われるのは、多くの場合ヒト化モノクローナル抗体であり、ハイブリドーマの構築やファージディスプレイ法などによって作製されることを学んだ。

○バイオ医薬品の精製工程がわかった。

○タンパク質の鍵穴に鍵となる薬剤が入り込むことで薬効を示す。ゆえに、タンパク質の活性部位を明確にし、活性部位にはまり込む鍵の設計を行うことで薬は創薬される。

1 日 目

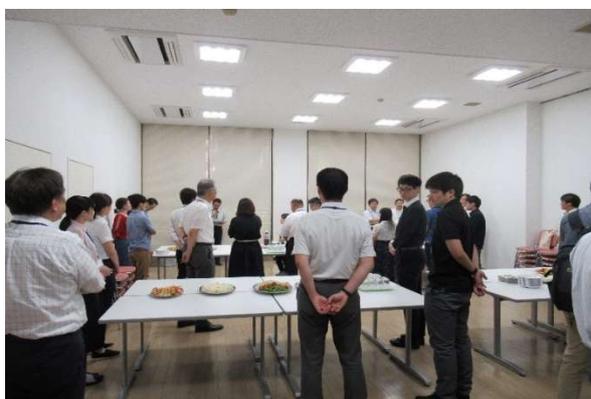
2019.8.19

【交流会】

富山県立大学生協

【交流会】

1. 開会の挨拶
2. 乾杯 富山県立大学 中島 範行 副学長・工学部長
3. 歓談
4. 五十嵐 康弘 サマースクール実行委員長 挨拶
5. 閉会の挨拶



2 日 目

2019.8.20

講義 4

【バイオ医薬品における品質保証の概略】

PMDA ワクチン等審査部部長 紀平 哲也 先生

【授業の内容】

医薬品の品質の確保は、有効性・安全性を担保する上で前提となるものであり、品質における問題から薬害等につながった事例は国内外で経験されている。

医薬品の中でもバイオ医薬品は、本質的に分子構造上不均一なものが産生される可能性があるため、医薬品としての有効性や安全性に影響を及ぼすことがないように、医薬品ごとに特性を考慮して品質を確保する必要がある。また、バイオ医薬品は製造過程で動物由来の原料が利用されることが多いため、ヒトに対して感染性や病原性を示すウイルス、微生物等に対する安全性も確保する必要がある。

このような観点から、バイオ医薬品において品質や安全性を確保するためには、製造に使用する原材料の管理や製造工程の管理に加えて、製造された原薬や製剤に対して試験を実施し、適切な管理値を設定して管理すること（原薬や製剤に対する規格及び試験方法という）が重要となる。

規格及び試験方法は恒常的な品質保証の要素の一つであり、規格及び試験方法の設定にあたっては、構造や物理的・化学的性質に関する項目以外にも、免疫学的性質、生物学的性質等の項目について、特性解析結果の他、非臨床・臨床試験に用いたロット分析結果、安定性試験結果等を踏まえて適切な管理値が設定される。

本講義では、バイオ医薬品を中心に、医薬品の品質と安全性を保証するための考え方と、規格及び試験方法の設定方法に関する考え方について説明する。

【受講生の感想】

○シラバスに紹介されていた「生物製品の規格及び試験方法の設定について」を事前に読んでいたため理解しやすかった。授業内容は上記資料の内容よりも易しいため、物足りない感じがした。

○前日からの話の流れが良く、理解しやすかった。バイオ医薬品の品質管理における特徴的な部分や重要性を、項目ごとに詳しく教えて頂けた。

○バイオ医薬品がこれまでの医薬品と比べ品質管理においても特殊であるということを理解した。ヒューマンエラーや汚染を防ぐことの重要性や、薬害を防ぐための規格試験について学んだ。

○学部時代に酵素の精製と機能解析、立体構造の解明に取り組んでいた。このような手法が製薬の現場でも用いられていると知って興味深かった。学部時代の研究は封入体によって苦労させられたので、やはり製薬現場でも封入体の問題があるのだと知った。

○バイオ医薬品と一般医薬品の承認や審査における差異が理解できた。



○このときはまだ医薬品の品質管理の実態などがわかっていなかったため、理解度は低かったと思う。

○医薬品には副作用がつきものであり、PMDAにより安全対策が行われている。

○PMDAにおけるバイオ医薬品の審査：3つの業務による総合的なリスクマネジメント、セイフティ・トライアングルによって管理している。リスクの抑制を目的とした審査、継続的リスクの最小化を目的とした安全、発生した被害の救済を目的とした救済の3つで成り立っている。バイオ医薬品とは、遺伝子、たんぱく質、細胞や組織など生体由来の物質、あるいは生物の機能を利用して製造した製品。そのなかでもバイオテクノロジー応用医薬品とは、遺伝子組み換え技術や細胞培養技術等を用いて製造されるペプチド、たんぱく質、それらの誘導体。例として、遺伝子組み換え抗体製剤、遺伝子組み換え酵素製剤、サイトカイン類、ホルモン類がある。医薬品の製造後、適切な包装形態、保存条件、有効期間など、患者の手に渡るまでの品質を確保する目的がある安定性試験の種類には、長期保存試験や加速試験、苛酷試験がある。

○品質が厳しく管理されてることがよくわかりました。

○品質管理や保証について学んだ。

○バイオ医薬品にとって、品質保証がとても重要であることがわかりました。

○バイオ医薬品ならではの品質管理の方法を学んだ。

○I learn the criteria for drug quality control, which is a new knowledge for me.

○薬の決まり事は数年ごとに変えられていることを知った。

○今までの薬効の作用機序や免疫などの薬の基礎知識を学ぶ講義と異なり、製造の部分の話だった。バイオ医薬品は不安定なものであるため、汚染が起きないように、より留意していることが分かった。今回の講義のような知識も製薬には必要になってくるのだと思った。

○バイオ医薬品は、複雑な構造を持つ高分子が多く、その品質保証が重要になってくる。バイオ医薬品に限らず、医薬品の品質は製造方法と規格試験によって担保されており、そうしたガイドラインが国際会議によって決められている。製造工程がGMPに適合しているかどうか、不純物が入っていないか、安定した生物活性を示すか、医薬品そのものの安定性はどうか、など、様々な項目にわたる。また、分析法が試験の目的にふさわしいかどうかとも考慮することが大事。

○バイオ医薬品（特に抗体医薬品）は、低分子医薬品とは異なり、どうしても不均一な構造のものが産生される可能性が高いため、有効性や安全性に関する試験をより詳細に実施する必要があることを学んだ。

○最終的に産業に使用されることまで考えて研究を行いたいと思った。

○医薬品の品質保証がとても大事であることがわかった。

○薬学部向けの授業内容であったので分からないところが多くあったので、授業後復習する。

2 日 目

特別実習

2018.8.27

【くすりの富山 バスツアー】

日東メディック（株） → （株） 広貫堂呉羽工場 → 薬種商の館 金岡邸

【見学先の概要】

○日東メディック(株) (〒939-2366 富山市八尾町保内 1-14-1 TEL 076-455-3451)

【会社概要】

点眼剤を中心とした医薬品製造販売事業

【見学工場の特徴】

点眼剤製造ライン見学を通じ、医薬品製造品質がいかに高いかを実感いただくことはもちろん、点眼剤という「無菌」の製剤を製造するに当たり、環境中に億単位で存在する菌や微生物を「1つも入れない」で製造するための技術や設備を見学していただく。CMなどで有名な目薬が実は富山の会社で作られているということも知っていただく。

○(株)広貫堂 呉羽工場 (〒930-0158 富山市池多 1602-1 TEL 076-405-6180 (代))

【会社概要】

医薬品の製造

【見学工場の特徴】

近年の受託生産量の増大と、更なるグローバル展開を目指し建築。大ロット生産に強みのある固形剤工場。「グローバル受託企業 No.1」を目指し、3極のレギュレーションに対応した固形剤専用工場として 2010 年に建築。2015 年に顆粒剤製造棟を増設する。

○薬種商の館 金岡邸 (〒930-0992 富山市新庄町 1-5-24 TEL 076-433-1684)

江戸末期より薬種商を営み、歴代薬種商時代の資本を基に、富山県の経済界に、力強い足跡と業績を残した金岡家の歴史や”売薬王国とやま”の成り立ち、発展の秘密、展示されている 180 種類の生薬など、300 年の歴史を学ぶ。

【受講生の感想】

○生産ラインが止まっていたことは残念だったが、医薬品が製造されている場所に行き、直



接見学できたことは貴重な経験だった。また、富山県（藩）が医薬品産業により成り立ち、今日に至っているという歴史を知った。

○金岡邸は初めて訪れましたが、くすりの歴史を感じられ、とても良かったです。くすりの製造工程の施設を実際に見られたのは良かったです。バイオ医薬品とは異なりまして、製造のみの見学だったのが残念でした。

○日東メディック、廣貫堂の見学を通して医薬品メーカーの雰囲気をつかむことができた。金岡邸での漢方についての解説付きの訪問は非常に面白いものだった。

○富山県がいかに医薬品産業で盛んな都市であるかを実感できた。製造から出荷の過程で、厳密に環境が整備されていることがわかった。また、富山県で医薬品産業が栄えた歴史は興味深かった。一人の大名を富山県の藩主が救ったことでなぜここまで有名になったのかが気になった。

○医薬品や容器の製造における衛生管理を具体的かつ感覚的に理解できた。

○ここで製薬の現場を実際に目にできたことで以降の授業が理解しやすかった。

○医薬品製造において無菌状態での管理はきちんと行い異物混入などは数台のカメラにより感知することで品質管理を行う。

○日東メディック、廣貫堂、金岡邸の順で見学。日東メディックでは医療用、一般用目薬の製造から搬送までの工程を見学させていただいた。一般用の目薬の約3分の1は日東メディックさんが製造していると聞き、よく見ようと思いました。廣貫堂さんでは、錠剤、顆粒剤、散剤を製造しており、工場内の見学をした。チョコラBBを製造している数少ない？唯一？の工場だそうです。金岡邸では薬都富山の歴史や様々な生薬、昔の配置薬のパッケージなど様々な歴史を見ることができた。



○企業で製造現場を実際に見ることができたため、どのように製造されているかがよくわかってよかった。



○医薬品産業の在り方や仕組みについて工場見学を通して学んだ。

○いろんな企業を見ることができて良い経験になりましたが、質疑応答の時間が短かったのが少し残念でした。

○企業の中身を多く見ることができて、とても面白かった。

○This activity is very helpful to see the image of the drug production and drug history. I enjoyed it.

○日東メディックでは隅々まで説明して下さったので貴重な体験、学力を得ることができた。二つ目に行った場所はパワーポイントが見つらいことと、小さな窓から覗く見学であったため印象に残らなかった。最後の薬の歴史館は個人的には必要はないと感じた。

○いい経験になった。日東メディックさんは特にわかりやすく製造工程を教えてくれ、質問にも適切に対応して頂いたので非常に良かった。薬種商の館も面白い展示だったので、もう少し回る時間が欲しかった。広貫堂さんは製造工場だったので仕方ないが、見学する場所も説明も資料も、知りたいところと少しずつずれていて、どれも上手とは言えず微妙だった。

○日東メディックでは、非常に高い無菌性が求められる点眼薬の製造工程を見学し、「無菌」の確保に細心の注意を払って工程が組まれていることを実感した。広貫堂では、グローバルな受託生産を行う企業として、そうした技術の開発や生産ラインの維持を学んだ。金岡邸見学では、くすりの富山の原点である薬種商の見学によって、昔どのような製薬が行われていたのか、どのような生活を営んでいたのか、どのような原料が薬になるのか、などを具体的に知ることができた。

○日東メディックと広貫堂の医薬品製造現場を見学させて頂き、高品質な医薬品を製造するために、人と物の動線の区別、部屋の区別、防虫、部屋と廊下の空気の流れの考慮、といった工夫がなされていることを知った。また、金岡邸を見学し、展示物やガイドの解説を通して、富山のくすりの歴史を学んだ。

○進路を決める参考になる。学内の学生も行ったほうが良いと思った。質問をたくさん出しておられて雰囲気が良かった。一方で、大学の名前を背負って行っているのももう少し礼儀正しくしたほうが良いと思う場面もあった。

○富山の製薬会社がどのようなことを行っているかよくわかった。

○点眼薬に特化した日東メディックと幅広い分野の製造を行っている廣貫堂は、両社ともにクリーン環境設備が充実しており、機械化も進んでいた。

3 日 目

2019.8.21

講義 5,6

【質量分析を用いたバイオ医薬品(原薬)の試験法 1、2】

富山県立大学生物工学科 教授 浅野 泰久 先生
准教授 日比 慎 先生
富山県立大学医薬品工学科 准教授 大坂 一生 先生

【授業の内容】

質量分析はバイオ医薬品の開発や品質管理において、近年活躍の場を広げている。タンパク質のペプチドマッピングや糖鎖解析において、質量分析は特に非常に強力な分析手法であり、バイオ医薬品の不均質性を確認する目的などに利用されている。本講義では質量分析による「タンパク質解析」に関して以下の内容を解説する。

- タンパク質、酵素
 - ・バイオ医薬品のシーズであるタンパク質、酵素について
- 質量分析計の基礎
 - ・質量分析計の種類や特長、原理 等について
- 質量分析計を用いたバイオ医薬品の分析 I～ペプチドマッピング～
- 質量分析計を用いたバイオ医薬品の分析 II～糖鎖解析～
 - ・ペプチドマッピングや糖鎖解析について方法や具体例について

【受講生の感想】

○バイオ医薬品は分子量1万を超える高分子であることから、微量で分析できる質量分析法は極めて有用であることが分かった。また、抗体医薬品の6割は糖鎖修飾され抗体の活性や安定性に寄与しているため、その配列を解析する手法は品質を評価する上で重要だと学んだ。

○バイオ医薬品としての質量分析の利用法だけでなく、その歴史や別用途についても教わることで、その重要性を理解できました。

○自身の専門分野であるタンパク質の解析と医薬品解析の分野を結びつけることができた。

○バイオ医薬品の試験には、試料の物理化学的な性質を用いた質量分析法による測定が重要であることがわかった。学部生のころ、タンパク質の封入体によって研究が思うように進まなかったが、一度できた封入体を可溶化する技術があると知ったのは驚いた。



○バイオ医薬品の分析の実態が理解できた。ただ、あまり慣れ親しんだ分野ではなかったのもやや難しかった。

○糖鎖についてあまり考慮に入れて実験を行ってこなかったのも、現在自分の研究で扱っているタンパク質についても調べてみようと思った。分析方法から基礎知識が得られてよかった。

○蛋白質の一次構造解析はアミノ酸の種類と配列を決定する必要がある。しかし、プロテインシーケンサは種類と配列を解析することはできるが50残基程度しか測定できないためペプチドマッピングによって測定する。

○血液中のタンパク質の多くは糖タンパク質であり、糖鎖は抗体の活性化、安定化を調節する役割をもっている。バイオ後続品をつくるために、先行品の糖鎖情報は公開されていないことから、安全性、品質、有効性に影響を及ぼす糖鎖の特徴を特定し、臨床試験により影響がないことを確認することが一般的である。

質量分析法が用いられる。

NMRなどは前準備が大変、一方で質量分析法はオンラインで分析でき、前準備も楽である。

LC/MS(液体クロマトグラフィー質量分析法)

液体で使用するので液体のイオン化できる物質に用いる。分離後、エレクトロスプレーイオン化(ESI)法を用いて温かい窒素ガスによる脱溶媒し、大気圧イオン化する。しかしこれだけでは多価イオンが生成され、構造まではわからない。→タンデム質量分析(MS/MS)で構造解析する。

リン酸基が多いと感度が悪くなる。→濃縮して検出する。

マトリックス支援レーザー脱離イオン化(MALDI)法

試料分子にマトリックスを混ぜることにより、レーザー光を共鳴吸収し、光イオン化と急速加熱による気化、脱離がおき、試料を脱離でき電荷移動による試料のイオン化ができる。

タンパク質の特性解析手法としてペプチドマッピングがある。→タンパク質を部位特異的

なプロテアーゼで分解し、電気泳動法やクロマトグラフィーで分離する。ペプチド断片の分布パターンを比較することにより、タンパク質の一次構造比較を行う。

全配列を決定するのに時間や費用がかかったが質量分析によるペプチドマッピングが開発されたことにより改善された。

○様々な MASS について知ることができた。

○質量分析は医薬品業界でどのように用いられるかを学んだ。質量分析機器の原理や使用方法について学んだ。

○質量分析は普段使用することがないので、新しいことが詳しく知れてよかったです。

○質量分析の手法や機器の構造がよく分かった。

○I learn the drug substance testing method. The principle and technique might be beneficial to my research in the future.

○糖鎖不均一性の変化は安全性などに影響をもたらすため、解析が必要。また、糖には異性体があるため、解明が難しい。製造に使えるものは何代培養しても大丈夫なものがある。

大腸菌はすぐに生えるので、ちょっとした解析などには使いやすい。

つまり、糖鎖解析とは品質管理のことである。また、糖鎖は抗体の活性・安定性を調節し、血中のタンパク質の 2 割が糖タンパク質であるため、無視できないものとなっている。

解析を今までやってきていないので、原理や条件についてはあやふやだったが大まかのことは理解することができた。また、ラベル法は解析に欠かせない一つの手法であることがわかった。

糖には異性体があるため、どこにヒドロキシ基があるかなどの判断が難しい。そのため、解析が必要となってくる。

日本で市販されているエリスロポエチンのグリコフォームの質量分析による比較でもそうであったが、一つの製品でもその中に混合物が含まれている。それほど異性体があるということ。





○タンパク質の構造を理解するためには非常に多くの項目を測定する必要があり、それぞれの項目に対応した機器も多様であることがわかった。次の日からの実験に必要な情報が入っていて、講義をするタイミングとしてとてもよかったと思う

○バイオ医薬品の特徴として、糖鎖構造が不均一である、ということが挙げられる。そのような不均一性はたんぱく質のフォールディングなど、医薬品の品質に関与してくるため、詳細な分析が必要である。糖鎖を分離、ラベリングして質量分析計に供することで、どのような糖鎖が修飾されているのかを知ることができる。質量分析装置は、イオン化法、分離法、検出法などで様々な種類があり、それぞれの特徴を知ることが大事。

○糖鎖は、抗体の活性・安定性を調節するなど様々な機能があり、生物種や濃度、温度によって付き方が異なることを学んだ。そのため、糖タンパク質を作った時には、糖鎖解析を実施する必要があり、代表的な分析法として、MS、NMR、XRD があることを知った。特にMSは、気体・液体・固体全ての状態の試料を分析可能であり、サンプル量がごく微量でよいという利点がある。

○糖鎖の可能性についての話は夢があって魅了された。

○質量分析はバイオ医薬品の開発や品質管理にとっても大事ということがわかった。

○実際にタンパク質精製や化合物の精製を行っているので、カラム等の原理を勉強し、今後の研究に役立てたい。

3 日 目

講義 7

2019.8.21

【バイオ医薬品の製造工程の開発】

一般社団法人 バイオロジクス研究・トレーニングセンター
和田 和洋先生

【授業の内容】

バイオ医薬品はバイオテクノロジーを用いて製造される医薬品で、一般的には遺伝子組換え技術や細胞培養技術により生産されるタンパク質を高度に精製した医薬品を意味する。本講義では、バイオ医薬品の製造における培養工程から精製工程に利用される技術背景について抗体医薬を中心に概説する。

細胞構築、培養技術に関して、細胞株の選定・セルバンクの作製・培養条件の設定・スケールアップについて、精製技術に関しては、抗体医薬の精製に用いられる代表的なクロマトグラフィー工程・ウイルスクリアランス・スケールアップについて、実製造における重要ポイント・留意点を示しながら解説する。

【受講生の感想】

○バイオ医薬品の製造法から品質管理について、詳細に説明していただき理解が深まった。バイオ医薬品を高品質で維持し、継続して生産するためにはセルバンクが極めて重要であることが分かった。

○3日間で教わったことのまとめのような感覚で聞けたので良かったです。また、受講生が受けた講義のレジメに目を通されて、重複しすぎるところは軽く説明をして下さったので、聞きやすかったです。ご自身の経歴も絡めて医薬品開発のプロセスや業務をお話して下さったので、今後の就職活動やキャリア形成を考えさせられ、貴重な講義でありました。

○これまでの復習的な内容を聞くことができた。

○卒業研究で行った酵素の精製と似た方法で行っているように思えた。ただ、薬剤精製において、宿主からタンパク質を取り出すにはどのような手法を使っているのか（超音波破碎な

ど、ニッケルカラムやブチルカラムは使えないのかが気になった。

製造過程で不純物を排除するための綿密な工程があることがわかった。

○バイオ医薬品製造における各段階の要点や行程を詳しく理解できた。進行の速さが適切で聞きやすかった。

○知識自体は事前にあったことが多かったのと、説明の仕方がわかりやすかったので全体として理解しやすかった。スライドの文字が多かったのももう少し見やすくしてもらえるといいなと思った。



○バイオ医薬品製造における培養工程から製造における技術や品質管理について

○CHO 細胞がバイオ医薬品産業に多用されている理由には、主な理由として無血清培地への馴化が容易、人感染ウイルスの混入リスクが低い、翻訳後糖修飾が可能、などがあげられる。

抗体医薬品の製造工程。ホスト細胞系の確立をし、遺伝子導入し生産細胞株の樹立をする。細胞バンキングにおいて種培養し拡大培養、生産培養と規模を大きくしていく。細胞分離にかけ精製工程に入る。原薬を調製し製材化工程を経て製剤となる。

○培養工程や精製工程などで気を付けなければならない点がよく分かった。これは、もし企業に入って製造工程の開発を行う立場になったら役に立つと思った。

○バイオ医薬品の基礎知識を学んだ。

○バイオ医薬品の製造工程だけでなく、医薬品企業の仕事について詳しく知ることができてよかったです。

○抗体医薬品を実際に作る際のセルバンク作製やスケールアップについて学んだ。

○I might be able to use these knowledge, if I have some collaboration or working with pharmaceutical production company in the future.

○予習してきた通りだったので、方法に独自性がなくわかりやすかった。

○他の講義と重複する部分は多かったが、実際の製薬の現場の目線から詳しく説明して頂き、実際の現場について知識として学べるいい機会だった。

○バイオ医薬品は、宿主細胞によって作られる。その製造工程として、生産細胞の構築、細胞培養、精製というステップがある。生産細胞の選択にあたっては、糖鎖修飾の違いや生産の安定性に留意する必要がある。その後の培養も、培地の選択からスケールアップ、生産物質の変化などに気をつける。精製時はクロマトグラフィーやフィルター滅菌、ウイルス除去濾過などを行い、不純物の効率的な除去に努める。また、その品質管理においては、大きく分けて製造工程管理と品質試験が行われる。

○抗体医薬品を製造するために必要な細胞構築、培養、精製の原理と技術背景について学んだ。特に、抗体医薬品製造プロセスにおける精製工程は、複数の精製法を組み合わせた多段階方式であり、実験室レベルとは異なる高い純度が求められていることを知った。

○バイオ医薬品の工程を全部知っている人材がなかなかいないという話をされた。工程の大方が分かれば社会に出て競争できそうだと思った。

○バイオ医薬品の製造工程の開発に必要な技術背景を学ぶことができた。

○バイオ医薬品の製造方法と使用される細胞株、培養細胞の取り扱いについて学んだ。

4日目(A班)

5日目(B班)

2019.8.22~23

バイオ医薬品実習1

【バイオ医薬品(原薬)の試験法1】

富山県立大学生物工学科 教授 浅野 泰久 先生
准教授 日比 慎 先生
富山県立大学医薬品工学科 准教授 大坂 一生 先生

【授業の内容】

質量分析によるペプチドマッピングはタンパク質のアミノ酸配列を解析するために有効な手法である。本実習では以下の「ペプチドマッピング」のための実験操作と解析を行う。

➤ ペプチドマッピング

・モデルタンパク質をサンプルとし、ペプチドマッピングの一連の流れ(プロテアーゼ処理、LC/MS/MS分析、解析)の実習を行う。ナノ流量UPLC直交型高分解能飛行時間型質量分析計を用い、微量サンプルの分析法、解析法の実習を行う。

【受講生の感想】

○バイオ医薬品の多くはタンパク質でありその立体構造を決定する配列を明らかにすることは極めて重要である。実習を通して実際に解析をしたことで、配列を解析する手法について学ぶことができた。

○今回行った操作法だけでなく、より安価な方法などの説明も併せて教わることでより理解が深まりました。

○LC-MS/MSによって検出されたピークをもとに主成分の一次構造解析を体験できる機会はなかなか無いので非常に興味深かった。



○タンパク質のアミノ酸を同定するために、測定で得られたスペクトルのピークの差から一つ一つアミノ酸を決定していくのが大変だと感じた。これを、計算科学的にアルゴリズムを組んで同定できたらよいと思った。

○自分があまり扱ってこなかった物理的な内容が多かったため理解しにくかった。MSの種類や使い分けなどはあまり考慮してこなかったため、分析の際にはどういう原理のものを使用しているのか気を付けようと思った。

○ペプチドマッピングは目的蛋白を還元アルキル化し数種類の酵素分解することでプロテインシーケンサによって測定できるようにし、酵素毎の分解ペプチドを照らし合わせることで目的蛋白を解析する。

○糖タンパク質は承認されたタンパク質バイオ医薬品の6割を占め、またこれらの糖鎖構造と薬効の密接な関係が明らかにされていることから、高度な特性解析技術が必要とされている。その手段として質量分析法が用いられる。



○実習前に質量分析についての講義があったため、次の実習がより理解できた。

○バイオ医薬品が機能を有しているかなどの試験法を学んだ。

○今まで使ったことのない機械だったので、棋界の分析結果を自分で分析することが少し難しかったです。先生に直接質問すること

で理解することができましたが、講義の時に分析の仕方をもう少し詳しく教えて頂きたかったです。

○MALDIの使い方を学んだ。

○I learn the simple method for the biopharmaceutical analysis. It might be useful in my future research.

○普段はオープンカラムで使用される一般的なものを使いカラム精製を行っていたが、今回は実験でも研究室でも様々なカラムを見て、自分の研究室では見ないカラムを見れた。そのカラムでは、上から圧をかけるのではなく、下から真空装置を使って中の液を除く方法

があることを学んだ。

遊離させた糖をどのようにして測定するかをこの授業で理解することができた。

○次の実習と境目があいまいなので⑨で書きます

○糖鎖修飾の内容やたんぱく質の一次配列を調べる試験として LC/MS/MS を活用することができる。タンパク質をある程度細かく分け、LC/MS/MS に供することで、フラグメントイオンの情報から分解されたペプチドのアミノ酸配列情報を手に入れることができる。また、糖鎖解析においては、ラベリングした糖鎖を LC/MS に供することでその構造を解析することができる。

○モデル蛋白質としてフェチュインをトリプシン消化し、消化物を LC-MS/MS で解析することで、ペプチドマッピングの手法を学んだ。MS/MS 分析では、ペプチド内のアミド結合が優先的に切断され、複数のペプチド断片が生じる。このフラグメントイオンの分子量情報から、ペプチドのアミノ酸配列を決定した。

○タンパク質の糖鎖の解析を、数値を見ながら行ったが、未知のものを分析するときはどれほど大変なものなのだろう。

○バイオ医薬品の品質管理に必要な分析技術の基本についてよくわかった。

○フェチュインをモデルタンパク質として用いたペプチドマッピングおよび LC/MS/MS 分析によるタンパク質のアミノ酸配列のデータ解析方法について学んだ。今後、タンパク質を精製し、遺伝子解析を行う予定であるため、データの分析方法の学びを活かしたい。



4日目(A班)

5日目(B班)

2019.8.22～23

バイオ医薬品実習2

【質量分析法による糖鎖構造解析実験1、2】

富山県立大学生物工学科 教授 浅野 泰久 先生
准教授 日比 慎 先生
富山県立大学医薬品工学科 准教授 大坂 一生 先生

【授業の内容】

質量分析によりタンパク質に結合した糖鎖構造を解析することができる。本実習では以下の「糖鎖解析」のための実験操作と解析を行う。

➤ 糖鎖解析

・糖鎖解析の基本である遊離糖鎖の一連の流れ(脱糖鎖反応(酵素法)、遊離糖鎖のラベル化、遊離糖鎖の精製、LC/MS分析、解析)の実習を行う。今回は、簡便でかつ迅速な脱糖鎖、ラベル化反応を用いることで、即日に解析できる方法で実習を行う。

【受講生の感想】

○バイオ医薬品である抗体医薬品の6割は糖鎖の修飾がされていることから、糖鎖の位置や配列を解析する手法について知ることはあらゆるタンパク質の機能を評価する上で重要だと学んだ。未知のサンプルを解析する場合は非常に大変なのだったと思った。

○質量分析などを自分で解析することで理解が深まりました。

○糖鎖修飾についての知識がこれ以前ではほとんどなかったので、基礎的な部分で良い勉強になった。

○糖鎖を決定する他の方法でNMR測定があるが、これと比較して質量分析法にはどのようなメリットがあるのかが気になった。糖鎖の結合様式などの多様性がバイオ医薬品の効能に大きく関わっていることを学んだ。

○精密な質量分析器を用いることにより、ペプチドのアミノ酸組成や結合する糖鎖の種類を特定できる。アミノ酸配列の特定は検出されるピークごとの m/z の差から特定することができ、アミノ酸それぞれに固有の値があるが、構造異性体であるイソロイシンとロイシンは判別できない。糖鎖解析では、得られた MS の分子量を標品と比較することで特定する。一から構造を決定することは難しい。



○糖鎖解析においてラベル化を行う理由としては、次に超高速液体クロマトグラムにより遊離糖鎖の分離を行うため、ラベル化により遊離糖鎖の極性を下げ分離しやすく出来る。

○今回はバイオ医薬品の分析として、ペプチドマッピングによるタンパク質のアミノ酸配列の解析、また、単糖組成分析・オリゴ糖分析・グリコフォーム分析によるタンパク質の糖鎖構造を解析した。

TOF/MS/MS によって検出したピークの差を読むことでアミノ酸の組成を同定することができる。ただしロイシンとイソロイシンのような構造異性体を区別することは困難である。プロリンのような環状構造ではピークが正しくでないことがある。



○実際に解析することによって、解析の仕方について学ぶことができ、今後同じような測定をしたときに役に立つと思いました。

○質量分析により出たピークから、糖鎖分析を行った。

○今まで使ったことのない機械だったので、機械の分析結果を自分で分析

することが少し難しかったです。先生に直接質問することで理解することができましたが、講義の時に分析の仕方をもう少し詳しく教えて頂きたかったです。

○マスペクトル解析の大変さを感じた。

○The experiment was simple and easy to understand. I had a chance to analyze the data and got some idea to read the data.

○基本的に機械の原理を別として理解できなかったことはないが、今日学んだことを次に自分の知識として生かせることはおそらくできない。

○実習内容は一番楽しかった。なにより大坂先生がとても楽しそうに分析機器について話すのが強く印象に残った。とても簡単な実習だったが、情報量が多く良かった

○ペプチドマッピングにはフェチュイン、糖鎖解析にはヒト血清由来 IgG を用いて解析を行った。ペプチドマッピングはプロテアーゼ処理を行ってから LC/MS に供した。糖鎖解析は、タンパク質からの脱糖鎖、ラベリング、糖鎖の精製を行ってから LC/MS に供した。また、MALDI-MSD を用いたアミノ酸配列決定も行った。

○ヒト血清由来の IgG をモデルタンパク質サンプルとして、脱糖鎖反応、遊離糖鎖の蛍光ラベル、ラベル化遊離糖鎖の精製を行った。さらに、LC 分析で確認できたピークを MS で分子量測定し、サンプルに結合していた糖鎖の構造を解析した。これらの実験操作を通して、糖鎖解析の手法を学んだ。



○物質の密度を測定することで、分子量を推定していた。他にも、視点を変えることで新たな分析手法が生まれるかもしれない。

○質量分析を用いたペプチドマッピングについて理解を深めれた。

○ヒト血清由来 IgG をモデルタンパク質として用いた糖鎖の精製および LC/MS 分析とそのデータ解析について学んだ。

4日目(B班)

バイオ医薬品実習 4,5,6

5日目(A班)

【生体分子間相互作用解析実験 1、2、3】

2019.8.22～23

富山県立大学医薬品工学科 教授 長井 良憲 先生
講師 河西 文武 先生

【授業の内容】

遺伝子組み換え技術を応用して製造されるバイオ医薬品では、遺伝子配列により目的物質のアミノ酸配列が規定されているため、特性解析の際には理化学的手法による構造確認・構造解析に主眼が置かれる。しかし、化学合成医薬品と異なりバイオ医薬品においては、目的物質が複雑な構造を持つ高分子であるため、目的とする高次構造が形成されていることの推定を含め、完全な特性解析プロファイルを得る上で、生物学的性質の評価が必要不可欠である。また、目的物質が抗体の場合は、抗原と抗体の結合性を示す免疫化学的性質を十分に解析する必要がある。

Biacore はタンパク質、ペプチド、核酸、脂質、低分子化合物や細胞などの相互作用(結合・解離)を表面プラズモン共鳴法により非標識でリアルタイムにモニターできる装置である。免疫応答・シグナル伝達、タンパク質・核酸など様々な物質間の相互作用の研究に幅広く利用可能であり、バイオ医薬品の物性評価・品質管理、免疫原性試験などで実際に活用されている。

本実習ではこの Biacore を用いて造血因子製剤であるエリスロポイエチンの先行バイオ医薬品とバイオ後続品を用いて、どのような違いがあるかを解析する。なお実際の実習スケジュールは以下を予定している。

9:20～10:00 オリエンテーション、実習内容の説明

10:00～12:00 サンプル調整、アプライ

機器の説明

創薬研究開発センターラボツアー

12:00～13:00 休憩

13:00～15:00 講義

15:00～16:30 データ解析、まとめ

【受講生の感想】

○実習では簡単なサンプル調整後、実際に装置を見ながら使用法、原理などを学ぶことができた。一方で講義は、講師の方が来れなくて非常に残念だった。映像はぶれていて見てもらえなかった。講義資料よりも HP の情報の方が理解しやすいと思った。

○GE ヘルスケアの方の説明が分かりやすかったです。また、班に一つ以上パソコンが必要でしたが、シラバスには記載されていなかったのが困りました。実際の自分の生データを貰えるなら頂きたかったです。

○ビアコアを用いたリアルタイムでの分子間相互作用を観察する手法は初めて見聞きしたものであったので非常に興味深かった。原理や有用性についても説明がわかりやすく理解できた。



○生体分子の相互作用(結合や解離)を質量変化に伴う屈折率で測定するという原理が面白いと思った。

○測定原理やその意義、特性を実際の測定手順に触れながら詳しく理解できた。

○可能であればセンサーチップへのキャプチャー分子の結合もやってみたかった。

○Biacore は表面プラズモン共鳴によりタンパク質、ペプチド、核酸、脂質、低分子化合物、細胞などの相互作用を測定することが出来る。

○Biacore:分子間相互作用解析

タンパク質、ペプチド、核酸、脂質、低分子化合物や細胞などの相互作用(結合・解離)を表面プラズモン共鳴法により非標識でリアルタイムにモニターできる装置である。

kinetics 解析による速度論的相互作用解析により、結合速度定数 $k_a(k_{on})$ 、解離速度定数 $k_d(k_{off})$ 、解離定数 k_{KD} を求めることができる。

操作手順

①固定化

ガラス上に金膜があり、そこに様々なセンサーチップを修飾している。15 種類ほど種類があり、用途に合わせてチップをかえる。

②サンプルの添加

③再生

実習では、チップに抗 h IgG-fc 抗体を用いて、リガンドに hEPOR-fc キメラを修飾する。アナライトにエポエチン製剤を用い、先発品(エスポー)、後発品(エポエチンアルファ BS)、改良品(ネスブ)の結合親和性、血中半減期、分子量の違いから同定した。

○Biacore で結合定数などを測定した後に、どれがどの医薬品なのか考える実習となっていたため、考えることによってより理解できた。

○ペプチドマッピングによりアミノ酸配列解析を行った。

○実際に機械を使うだけでなく、機械について詳しく教えていただいたので、今まで使ったことのない機械でしたが、理解しやすかったです。



○Biacore のすごさを体感することができた。

○ The contents were difficult, but I think it would be okay if I study more about this.

○センサーチップはカルボキシメチルデキストラン層 NHS と EDC を加え、活性化することでエステル化し、それをリガンドとカップリングさせ目的のセンサーチップを作る。

分子量が大きいと屈折率でみているのでレスポンスが大きくなるといった関係がある。1990 年代ごろエリスロポエチンの副作用をして抗エリスロポエチン抗体出来てしまった。理由としては、界面活性剤が入ってしまっていて、そこに免疫機能を強めるものが入っていたためである。

キャプチャー法を使えば、リガンドを付け替えればいろいろなものを測るのに利用できる。

○操作自体は非常に少なかったが Biacore について詳しく教えてもらったり他の場所を見せてもらって面白かった。Biacore について、自分の今後の研究でも非常に使えるような機械でほしいと思った。分析の機構まで詳しく説明して頂いた

○バイオ医薬品であるエリスロポエチン、その後発品、およびそのバイオシミラーを用いて受容体との結合親和性の評価を行った。Biacore は表面プラズモン共鳴を利用した結合親和

性測定装置で、生物活性に必要な、薬と受容体の結合の強さを測定することができる。

○ターゲットに対する結合能は、バイオ医薬品の管理項目において重要な指標の一つであることを学んだ。生体分子間相互作用解析装置 Biacore は、蛋白質、ペプチド、核酸などの相互作用を表面プラズモン共鳴法によりリアルタイムにモニター可能であり、製薬業界においては、作製したバイオ医薬品の結合能などを測定する目的で汎用されていることを知った。

○5種類の濃度の試料が1つのグラフに出てきて驚いた。グラフの数が少ないほうが早く測定が終わるといわれた。分析の結果を早く得るためにデータの出し方が変わってくるかもしれない。

○B i a c o r e の原理、特性を理解することができた。

○Biacore の原理、エリスロポエチン製剤3種をアナライトとした Biacore による分析とデータ解析方法について学んだ。

6日目 (A 班)

製剤実習 1

7日目 (B 班)

【製剤の役割と薬物送達】

2019.8.26～27

富山県立大学医薬品工学科 教授 村上 達也 先生

【授業の内容】

製剤とは、有効成分（薬物）に添加物を加え、加工などにより投与形態（剤形）を整えた医薬品を指します。これらの医薬品は、剤形に応じて経口投与、経皮投与、血管内投与などさまざまな投与経路から体内に投与されます。現在の医薬品の多くについては、剤形の選択およびその適用に関する方法論が確立・体系化されています。一方で、近年、薬理活性が非常に強い薬物など投与に注意が必要な薬物が数多く開発され、新たな概念の元に剤形を最適化する必要性が出てきました。具体的には、選択的かつ望ましい濃度推移で薬物を薬効発現部位に送達する、ということです。これを達成するための投与形態は、薬物送達システム（Drug Delivery System, DDS）と呼ばれます。

本講義では、上記のような薬物の中でもバイオ医薬品に注目し、それらに適用される DDS の設計概念を、化学に基づいて説明します。

【受講生の感想】

○バイオ医薬品におけるドラッグデリバリーシステム（DDS）の方法について、剤形の工夫や化学修飾などを学んだ。インスリンの会合体を形成させたり、タンパク質を構成するリシン残基と N 末端の反応を制御して化学修飾（アルキル鎖修飾や PEG 修飾）を行ったりすることで、安定性や血中滞留性を向上させることができることを学んだ。

○製剤の重要性やその技術についてよく理解出来ました。

○小胞による DDS しか学んだことがなかったため、PEG、ADC、Depo など性質や役割について分けた説明は基礎知識の薄い自分にとってもとてもわかりやすいものだった。

○有効成分に対するさまざまな化学修飾により、薬効が大きく変わることを学んだ。また、タンパク工学的な技術が多く使われていることを感じた。

○医薬品設計における修飾様式選択の重要性、立体構造維持の必要性がよく分かった。また、抗原性が低いと思っていた PEG が IgM を誘導することが興味深かった。

○造粒法は大きく湿式造粒法と乾式造粒法に分けられ、湿式造粒法には流動性造粒と攪拌造粒、押出造粒、球形造粒がある。打錠では粉末や顆粒の薬剤を圧力によってさまざまな形状の錠剤を作成する。作成された錠剤は PTP 包装される。

○ADC は抗体に対し、抗がん剤や放射性元素などの毒性の高い物質を結合させ、特定の細胞に送達する技術である。薬物の結合は水溶性を低下させる為限界がある。その為低量で強い活性を持つ薬物を結合させる。抗体の Fab 部分のシステインに薬物を結合させる事が出来る。



○製剤:有効成分に添加物を加え、加工などにより投与形態を整えた医薬品。医薬品が生体に適用される最終的な投与形態。薬物送達システム(DDS)

- 1.薬物の体内での濃度を制御する。
- 2.薬物を疾患部位に届ける。
- 3.薬物の吸収を改善する。

PEG 修飾

PEG の性質、

- ①親水性が高い
 - ②高い運動性のため、流体力学半径が大きい
 - ③毒性がほとんどない
 - ④代謝されることなく体外排出される。
- ③に関して PEG の末端に疎水性の物質がついていると ABC 現象がおきる。初回投与で IgM 抗体がつくられ、2 回目以降の PEG を無効化してしまう。しかし抗がん剤が含まれているとそれらも殺してしまうため問題ない。

○実習前に、打錠、造粒などについての知識を学ぶことによってより理解できた。

○ドラッグデリバリーシステムとその生体内意義の関連について学んだ。

○最初は少し難しい感じもありましたが、製剤の役割と薬物送達について深く学ぶことができました。

○ODDS の大切さを学んだ。

○I think if my future work is related to pharmaceutical development, I can use this knowledge to help in the drug quality examination.



○製剤とは有効成分に添加物を加え、加工などにより投与形態を整えた医薬品であり、医薬品が生体に適用される最終的な投与形態のことである。また、医薬品は有効成分と添加物でできており、ほとんどが添加物である。ジェネリック医薬品はこの添加物を変えて、先行品と同等、もしくはそれ以上のものを作っている。

インスリンは単体で6量体を形成し、亜鉛イオンがこの6量体を形成させ、フェノールが

これを安定化させる機能があるため、添加物として入れている。

体内に一番多く存在するタンパク質であるアルブミンは疎水ポケットをもっており、ここに結合しやすい。また、分子量 100-600 の疎水性有機アニオンは最も強く HAS に結合し、メリットとしてヒト血清アルブミンの血中半減期は 19 日と長いため、これが持効性につながる。

Stapled peptides は α ヘリックスを 2 か所で修飾し安定化をすることでターゲット結合性向上やタンパク質分解耐性をつけたりする。

PEG 化すると牛由来のタンパク質であってもウサギに投与しても問題がないことがわかった。PEG の性質としては親水性が高い、高い運動性のため流体力学半径が大きく、毒性がほとんどなく、代謝されることなく体外排出される。

○資料が背景青色に白文字だったため、メモ書きがしづらかった。化学系の話があったので他の講義に比べ難しく感じたが、たくさんのことを学ぶことができた。スライドだけ、もう少しわかりやすく作ってもらえると復習がしやすいと感じた

○活性を持つ化合物やタンパク質を適切に患部に届けるには、有効成分に対する適切な修飾が必要である。DDS を向上させることで、薬剤の適切な送達や、体内濃度の調整などができる。その方法としてはアルキル鎖、PEG の修飾、ADC の活用、長期徐放性製剤、リポ

たんぱく質の活用が考えられる。

○製剤とは、有効成分に添加物を加え、加工などにより投与形態を整えた医薬品の事であると学んだ。また、DDS は、薬学と医学の境界分野であり、その目的は、薬物を体内での濃度を抑制すること、薬物を疾患部位に届けること、薬物の吸収を改善することの三つであることも学んだ。

○医薬品の多くは添加物が占めている。医薬品の輸送の工夫だけでなく、新たな投与方法が生まれてくるだろう。

○製剤化技術のしくみを理解することができた。

○医薬品における添加剤の役割と持続性、即効性のメカニズムについて学んだ。

6日目(A班)

7日目(B班)

2019.8.26～8.27

製剤実習 2

【製剤（顆粒剤、錠剤等）の基礎知識と実践】

富山県薬事総合研究開発センター 製剤開発支援センター

主任研究員 永井 秀昌 先生

技術アドバイザー 明官 勇雄 先生

【授業の内容】

固形製剤の製造工程に沿って製剤機械を用いて錠剤を試作し、得られた顆粒剤、錠剤の物性を測定する。本実習を通じて、医薬品の製造プロセスならびに製剤機械の特性を理解する。

<実習内容>

製剤実習Ⅰ—各種製剤機械を用いた製剤試作—

- I-1 流動層造粒機を用いた顆粒剤の試作
- I-2 攪拌造粒機を用いた顆粒剤の試作
- I-3 押出造粒機を用いた顆粒剤の試作
- I-4 球形造粒機を用いた球形顆粒の試作
- I-5 ロータリー式打錠機を用いた錠剤の試作
- I-6 PTP包装機を用いたPTPシートの試作
- I-7 貼付剤試作機を用いた口腔内フィルム製剤の試作

製剤実習Ⅱ—各種物性測定機器を用いた物性評価—

- Ⅱ-1 顆粒剤の物性測定(かさ密度、粒子径分布、安息角)
- Ⅱ-2 錠剤の物性測定(錠剤硬度、崩壊時間)

実習のまとめ及び考察

【受講生の感想】

○製剤実習では製剤機器（流動層造粒機、押し出し造粒機、マルメライザー、ロータリー打錠機）を用いた試作を通して、固形製剤の製造工程（混合、造粒、乾燥、打錠）について学んだ。また、日本薬局法に記載されている崩壊試験法や錠剤硬度、粒子径分布、かさ密度、安息角を測定することで固形製剤の物性評価法を知った。救急薬品のフィルム剤を体験できたのは印象的だった。



○普段は見られない機械や操作を教わることができて良かったです。また、富山県の製薬会社との実際の関わりなどについてもお話を聞くことが出来ました。

○造粒から打錠、その評価方法まで、非常に工業的な内容への理解が深まる内容だった。平行して薬局方の理解も深めることができた。

○製剤で用いたさまざまな機械は食品産業でも使えるのではないのかと思った。

○複数の造粒手段を実際に体験しつつ仕組みを理解できた。また、混合・造粒・打錠と物性試験について順を追って体験することで医薬品製造の流れが感覚的に理解できた。

○流動層造粒機は賦形剤を機内で送風し、バインダーをスプレーすることで造粒する。できる錠剤は様々な形状があるが、混合から乾燥までの作業を通して行えるため、異物混入のリスクが少ない。攪拌造粒機は混合から造粒までしかできないが、操作が非常に簡便であり、時間も短時間でできる。できる粒子は丸くて重質なものになるため、流動層造粒機でできるものよりも重量当たりの体積が小さくなる

○医薬品の製造工程は混合、造粒、乾燥および整粒をして顆粒を形成する。その顆粒からカプセル剤、顆粒剤、ドライシロップ、錠剤を作ることができる。

○顆粒剤の物性測定

①見かけ密度(かさ密度)

100mL のステンレスカップを用いて測定する。溢れさせた状態でヘラをたててすりきりする。

g/mL を見かけ密度とする。

②安息角

安息角測定器で測定。直径 50mm の円板上にあふれ出るまで流下する。円錐状の堆積体を形成し、円錐の高さを測定し、安息角を求める。

③粒子径分布

ふるい分け法とレーザー回析法があるが今回はメインにふるい分け法を使用。

ふるい(目開き 850、500、355、150、75 μm)を 75 が一番下になるように重ね、測定試料

10gを3分間水平に揺り動かしながら、時々叩く。

各ふるいの重さを測定し、粒度分布、累計を計算し、平均粒子径と幾何標準偏差を求める。

④錠剤硬度

40～70N程度の硬度が必要とされている。錠剤硬度計を用いて測定し、破断した時の応力を硬度としている。

⑤崩壊試験

定められた条件で規定時間内に崩壊するかどうかを確認する試験法。崩壊試験装置で測定。温水($37 \pm 2^\circ\text{C}$)や人口胃液(pH1、2)、人口腸液(pH6、74)などが用いられる。



○打錠、造粒など製剤を実際に行うことで、製剤の流れがよく理解できた。

○製剤を行い、錠剤や顆粒剤などの特性を学んだ。

○実際に機械を使い、製剤を体験することができたので、理解しやすかったです。

○錠剤の製造過程を一通り見ることで楽しかった。

○This experiment is easy to understand. I learn the basic concept of drug formation, and might use it if my work is related to drug production/ formation.



○スイッチ OTC とは医療用医薬品から安全性が高いということで一般医薬品となったものである。ジェネリック医薬品は使えば使うだけ医療費の削減につながるため 2020 年には 80%を占めることを目標としている。富山の薬品生産額が 2 位になってしまったのは富山が落ちたのではなく、静岡県のおブジーボの生産額

が伸びたためである。

固形製剤の製造工程として途中でフィルムコーティングという作業がある。これは苦味を

遮閉したり、強度を上げたりする意味がある。

造粒のメリットとして流動性の改善や溶解性の改善、ままこの防止をする。

造粒法の種類として大きくわけて 2 種類あり、一つは水を使う湿式造粒法、もう一つが乾式造粒法でありこちらは漢方など水がないほうが作りやすいものを作る際に使う。

流動層造粒気では、混合、造粒、乾燥を 40m~1h くらいで同じ装置内で行えるためコンタミがしづらい反面で初心者には扱うのが難しい。攪拌造粒機では混合、造粒を行い乾燥はここでは行っていないためそのぶんコンタミしやすい。



○見学だけでなく実際に機械を使って体験できるポイントが多く、とても楽しかった。自分の研究に生かすのは難しいが経験としていいものが得られた。

○固体制剤の方法は、混合、造粒、乾燥、打錠などから成る。造粒の方法として流動層、攪拌、押出、球形の 4 種の造粒を実習し、ロータリー打錠機を使って打錠、PTP 包装までの工程を体験した。その後、

造粒法の違いによる物性の違いを安息角や粒子径分布を計測することで、また、打錠時の圧力による崩壊性の違いを、崩壊試験を行って確認した。

○錠剤は、容量が正確で、苦みの遮蔽や大量生産が可能、また、包装・輸送・保存に便利という理由から、最もよく使われていることを知った。錠剤は、原薬の混合、造粒、乾燥・整粒、打錠、フィルムコーティングを経て作られており、特に造粒は、流動性の改善・定量化、飛散性の防止、溶解性の改善、ままこの防止といった理由から重要な工程であることを学んだ。

○医薬品を形成する機械にはたくさんの種類があった。形成に工夫を加えたり、効率化するために多くの機械が出てくるだろう。

○造粒のメカニズムや各種造粒機の特徴についてよくわかった。

○押出造粒、球形造粒による錠剤の物性の違いについて学んだ。



6日目(B班)

7日目(A班)

2019.8.26~8.27

医薬品分析実習 1

【医薬品の分析技術】

富山県立大学医薬品工学科 教授 中島 範行 先生

【授業の内容】

『日本薬局方』は、薬事法によって医薬品の性状及び品質の適正を図るために、厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて定めた医薬品の規格基準書として、通則、製剤総則、一般試験法及び医薬品各条からなり、繁用されている医薬品が収載されている。薬剤師にとっては、バイブルのようなもので、必要不可欠な医薬品の情報が記された公的規範書といえる。日本薬局方には100年有余の歴史があり、初版は明治19年6月に公布され、今日に至るまで医薬品の開発、試験技術の向上に伴って改訂が重ねられてきた。現在は、第十七改正日本薬局方(平成28年4月施行)が公示されている。

本講義では、日本薬局方の特徴(役割と性格、作成方針、収載方針、通則、章句総則、製剤総則や一般試験法、具体的な方策等)を述べ、試験法、特に医薬品分析に係る医薬品の一般試験法を解説する。

【受講生の感想】

○日本薬局方には、化学物質である医薬品の取り扱い方や注意点など様々な情報が記載されている。化学的試験法や物理的試験法、生物学的試験法、製剤試験法など様々な医薬品の試験方法により品質を担保することは極めて重要である。また、医薬品の性質をバラつかせる因子を調べ、その特定した因子をコントロールすることで品質の向上につながる。

○薬学部の学生さんに向けた質問や話がよく出てきて、普段は勉強しないことだったので、面白い話が聞けて良かったです。

○薬剤師の視点で医薬品の評価をする上での基本的な考え方に触れることができた。

○製薬業界がいかに公的な規約によって縛られているのかがわかった。国民医療費により財政が圧迫している中、薬価を下げるなどシビアな施策がとられていることを学んだ。日本

の製薬産業が国際競争で生存することが難しいと聞いて、かなり厳しい世界にいることがわかった。

薬局方は国民の遺伝や体質をもとに、国や地域ごとに制定されているという事実が面白いと思った。

○薬局方の歴史、剤形の重要性がよくわかった。

○法律に関する話は今までなかったために興味深かったのだが、同時に分野が違うためか理解がしにくかった。

○第十七改正日本薬局方の改訂方針は医薬品製造および流通のグローバル化と、品質管理の多様化に向けた対応の必要性を重視して改訂された。

○薬とは、化学物質のこと。体から吸収され全身を循環する。筋肉や脳などの特定の部位には受容体があり、この受容体に薬の成分がついたり、本来受容体につくべき物質を阻害したりすることで作用を表す。薬の種類は3つの分類に分けることができ、内服薬、外用剤、注射剤に分かれている。それぞれ特徴があり、注射剤には速効性が必要な場合に利用される。



医薬品研究開発(薬機法)

GXP(Good X Practice)

GLP-Laboratory

医薬品・医療機器の非臨床試験の実施基準。

GCP-Clinical

医薬品・医療機器の臨床試験の実施基準

GMP-Manufacturing

医薬品・医療部外品の製造管理・品質管理の基準

GQP-Quality

医薬品・医療部外品(薬用化粧品)化粧品及び医療機器の品質管理の基準

GVP-Vigilance

医薬品・医療部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準

GPSP-Post marketing Study

製造販売後の調査・試験の実施基準

○溶出試験の結果がどのように使われるかなどが分かった。

○医薬品がどのような性質を持つかを広く学んだ。

○自分たちの身近なところから講義を始めてくださったので、理解しやすかったです。

○薬局方に試験法が定められていることを知った。

○Even there were a lot of details, the main idea of contents were presented. The instructure point out the book as well as sources to access the pharmaceutical analysis technology information.

○モルヒネは肺の呼吸を弱くすることによって肺が動かなくなり、死に至るような副作用があるため、薬は両刃の剣である。

アンパンマンの薬は子供に効く。飲み薬は基本苦く子供は飲まないが、アンパンマンがバイキンマンをやっつけるよと言うと飲んでくれるようになるため、効き目だけではなく、誰が飲むかといった工夫も必要。

薬といった注射剤は直接入れることによって即効性がある。効くまで待つことができないため。

散剤は、アメリカ人は飲めない。アメリカではシロップ剤として売られている。理由はアメリカ人がラーメンをすすれないのと同じで、アメリカ人には飲めないらしい。

医薬品から外れて誰でも扱えるようになり、食品として出る物もある。また、結局今は薬局方によってジェネリックもお金がかかるため、ジェネリックの企業は得していることはない。

○講義のタイトルと内容があまり一致していないように感じました。実際は分析技術でなく、日本薬局方について学ぶのがほとんどでした。薬についての法律を学ぶことは大切ですが、如何せんあまり興味が湧かず難しい話に感じました

○薬は化学物質であるために、毒にもなりうる。そのため、その品質管理や品質確保のために薬機法が制定されている。そのうち、日本薬局方では医薬品の溶出試験などの使用機器や試験方法などを収載している薬品ごとに定めており、定期的に改正されている。最近ではバイオ医薬品を念頭におくほか、国際化への対応を強く意識した改正が行われている。

○薬事法により医薬品の性状および品質の適性を図るために定めた医薬品の規格基準書として日本薬局方があり、その構成と基礎情報について学んだ。また、一般試験法の内容につ

いても学んだ。

○日本薬局方はもともと方法を記したもので、法律ではなかった。時代の流れとともに、日本薬局方の見方が変わってくるかもしれない。

○日本薬局方についてよく理解することができた。

○NMR や MS などの定量分析のものから微生物学的試験などの定性分析まで医薬品製造のためには必要となることを学んだ。

6日目(B班)

7日目(A班)

2019.8.26 ~

医薬品分析実習2

【医薬品の品質試験と評価

—溶出試験による品質の評価—】

富山県薬事総合研究開発センター製剤開発支援センター
主任 竹林 憲司

【授業の内容】

医薬品の品質を確認する代表的な試験の一つとして、溶出試験が挙げられる。

溶出試験は、試験液に溶出した薬物の量を測定する試験であり、溶出速度は薬効や安全性に大きく影響することから、後発医薬品等の品質確認において重要となる試験である。

本実習では、実際に溶出試験を体験するとともに、試験に影響する様々な要因を考察する。また、後発医薬品使用促進に向けた取組みや全自動化された最先端の溶出試験機などについても説明する。

<実習内容>

- ・アラセプリル錠の溶出試験の実施
- ・試験結果の解析及び評価
- ・実習のまとめ及び考察

【受講生の感想】

○医薬品の薬効を得るために、有効成分の血中有効濃度を把握することは重要である。即ち薬物が消化管から血中に移行する過程で、消化管内での溶解が鍵となるため、実習では錠剤の精製水への物理的性質を評価する手法について学んだ。

○器具の取り扱いについても詳しく教えてくださり、よく理解できました。

○ジェネリック医薬品の品質評価の手法について体験することができた。

○サンプリングの時間の誤差、パドルの位置、容器の傾きなども詳細に薬局方で定められていることがわかった。溶出度に大きな誤差を残さないため、薬局方に決められた細かい条件のもとで医薬品の品質試験が行われているということを学んだ。



○溶出試験における様々な条件が結果に及ぼす影響と先発、後発問わず溶出試験が重要である理由がよく分かった。

○溶出時間は薬の薬効や品質において重要な性質のひとつであるため、溶出試験は重要である。また薬効成分の違いによっては溶媒の精製水の脱気が必要である。

○溶出試験は一般試験法の一つであり、経口固形製剤に適用される。医薬品の溶ける速さは薬効や、副作用にも大きく関わってくる為、製品になるためには必要とされている試験法である。

○溶出試験は、医薬品の品質を評価するための試験の一つ。主に医療用の経口固形製剤に適用されます。規定量の試験液の中へ製剤を投入して攪拌を続け、規定時間経過後にその試験液をサンプリングし、試験液へ溶出した有効成分の量を測定し、溶出率を算出して判定する。試験液は、第1~4槽は45°C 2時間以上加温脱気済の精製水使用→製剤の品目によっては、試験液の脱気の有無で大きく影響を受けることがある。一般的には45°C 2時間で加温脱気を行うことが多い。薬局方でやり方が決まっているわけではない。

溶出試験の注意点は、装置の機械的校正→回転軸の垂直度及び振れ、バスケットの振れ、ベッセルの中心度及び垂直度、バスケット及びパドルの深さ、回転速度などについて、日局参考情報に従い、定期的に装置の機械的校正を実施することが望ましい。



フィルターの選択

測定成分が濾過時のフィルター等に吸着するおそれがあるので、あらかじめフィルター等への吸着量を確認し、最適なフィルター等を選択して試験することが望ましい。

全自動溶出試験機は、5min、10min、15min

と連続で試験を行うことができ、溶出曲線を測定する時に用いられる。

○実際にやってみて溶出試験の工程がよく分かった。

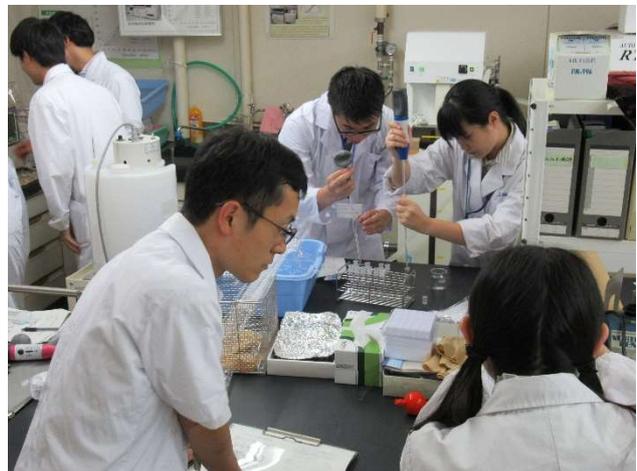
○溶出試験により、医薬品の性質検査を行った。

○実際に機械を使い、溶出試験を体験することができたので、理解しやすかったです。

○溶出試験の方法や気をつけることについて学んだ。

○The experiment was easy to process and understand. I can use this knowledge if I have opportunity to work in pharmaceutical development area.

○脱気とは中に溶けている空気を追い出す為に行う。それを行わないと、空気が浮き輪の代わりとして粒子を浮かせてしまう。また、脱気は薬局方では定められてはいないが、製剤の品目によっては、試験液の脱気の有無で大きく影響を受けることがある。脱気をしなければ、溶出率が高くなってしまいう製剤があり、これを世に出してしまうと、効果のないものできてしまう可能性がある。



溶けるのが遅いとなかなか効果がでない、臓器の分解をする速度が速すぎてしまうと血中濃度が上がらず、効果が出ず、逆に分解速度が速いと血中濃度が上昇し副作用が起きる恐れがあるため、中間の濃度になるように調整しなければならない。

○実習内容に対して時間が長いと思いました。他の実習に比べて密度が薄かったです。でも、実際の薬に使っている品質評価法を体験できたのは良かったです

○医薬品の品質試験の1つに溶出試験がある。その溶出試験を、モデル物質であるアラセプリル錠を用いてその試験の方法や脱気の有無による試験結果への影響を、実習を通じて体験した。溶出試験は、厳密に「同じ」条件で溶出を行う必要があるため、ベッセルの傾きやフィルターへの成分の吸着などにも留意する必要がある。その溶出試験の方法についても日本薬局方に成分ごとに指定されている。

○溶出試験は、経口固形製剤の溶出のしやすさを規定することで、医薬品を評価するための試験の一つであることを学んだ。実際に、日本薬局方により規定されている試験液温度や攪

拌時間といった実験条件に従い、アラセプリル 25mg 錠の溶出試験を行い、溶出試験の目的や手法、結果に影響を及ぼす要因を学んだ。

○医薬品の溶出を検査するのも決まりがあった。これから決まりがもっと厳しくなって、部屋の温度や気圧なども決まるかもしれない。

○医薬品の品質試験の重要性、溶出試験の目的などがわかった。

○落下位置や脱気の有無、機械の不具合によって医薬品の溶解性が影響することを学んだ。

8 日 目

9 日 目

2019.8.28～8.29

【インターンシップ 日医工株式会社】

日医工株式会社 信頼性保証本部 島崎 博

【授業の内容】

ジェネリック医薬品は安価だが、いわゆる「廉価版」ではない。先発医薬品と同等もしくはそれ以上の効能・保存性・使いやすさを持たせるべく、剤型・製造法・包装形態・包装材料の見直しを図り、厳しい品質チェックを経て流通している。

本科目では、ジェネリック医薬品およびバイオ医薬品の製造現場である日医工株式会社富山第一工場において、実際に行われている品質保証体制、製品開発・製造、品質管理への取り組みについて学ぶ。

以下のスケジュールを予定している。

8月28日（水）

- 9：30～12：00 会社案内、品質保証体制について
- 12：00～13：00 昼食、休憩
- 13：00～15：00 ジェネリック医薬品の開発について
- 15：00～16：00 バイオ医薬品の包装工程などについて

8月29日（木）

- 9：30～12：00 富山第一工場（ハニカム棟、ペンタゴン棟）見学
- 12：00～13：00 昼食、休憩
- 13：00～16：00 医薬品の品質管理について

【実習を終えての感想、今後のキャリア形成にいかすこと など】

○ジェネリック医薬品の製造工程において、部屋分けや空圧調整による汚染防止、綿密な作業記録などが行われており、厳重な安全管理がなされていることを学んだ。どれにおいても

かなり細かいことであるが、人の命を守るという崇高な使命を背負った者でないとこのような製造に取り組むことは難しいだろうということを感じた。医薬品製造に携わる上で、高い倫理観を常に持ち続けることがいかに重要なのかを実感させられた。

ジェネリック医薬品は先発医薬品と比較し、安価で開発期間が短いとはいえ、有効成分との組み合わせを考えたり上記のような厳重な条件の



下で製造したりするため、かなり手間をかけられて作られたものだと思った。ジェネリック医薬品に否定的な意見は世間の中ではいまだに多いようだが、各患者の経済的負担や財政負担を軽減できるといったメリットがあるので、より多くの人に理解が深まるような啓蒙活動を行っていくべきだと思った。

日医工株式会社は、日本の各地方に工場を設けていることがわかった。都心だけでなく、地方ではたらく人たちがいることにより、医薬品の製造や流通がうまく立ち回っていることを感じた。今後のキャリア形成の中で、私も地方ではたらし、医薬品の製造に貢献することも視野に入れていきたいと思った。

○インターンシップ応募当初、ジェネリック医薬品の製造はどの会社でも同じような製剤を同じような工程でただ作っているだけだと考えていたが、日医工の企業説明と工場見学で大きく考えが変わった。ジェネリック医薬品は効果効能、作用時間こそ先発品と同じようにしなければならないが、それだけでは多くある後発品と先発品から選んでもらうことは難しい。今回のインターンシップでは日医工のジェネリック医薬品に対する姿勢と製剤の剤形、包装、印字に至るまでの細やかな工夫や差別化によるユーザビリティの向上を詳しく知ることができた。また、知識として知りつつも具体的に実感することの少ない実際の医薬品製造の現場を見学でき、医薬品製造の一連の流れの理解が深まった。基礎研究分野で仕事に就くことを考えてきたが、製造の現場での職も視野に入れることができ、見識がひろがった。

○薬学部在学中に在学しているため医薬品の製造や品質管理について座学により学習することは多かったが、今回の実習で実際に目の当たりにし学習できたことは大変光栄であり、非常にいい機会であったと考えている。また、今回インターンシップを行っていただいた日医工はジェネリック医薬品製造を主とした企業であり、患者が使用しやすいよう大変こだわった製剤の工夫をしている。このような企業の工夫は実際に生産現場を拝見させてもらわない限

り知り得ない事であったため、薬学を学ぶものとして今回のインターンは有意義なものであったと考える。



○これまで、私は先発品医薬品メーカーばかりに目を向けていて、あまりジェネリック医薬品メーカーを見ておらず、イメージがなかった。しかし、日医工を見たことによってジェネリック医薬品メーカーがどのように開発を行っているのかなどをなんとなくではあるがつかめるようになった。溶出実験は薬総研での実習と被ってしまったが、

企業が、企業という場で行うのはまた違うため、別にいいと思っはいた。しかし、前もってサマースクール運営側と企業間で連携をもう少しとるべきだと思った。ジェネリック医薬品は薬価が安いから、企業としては儲けが出ないが、国としては助かるため、国を支えるうえで重要な役割を果たしていると感じた。今後は先発品メーカーだけでなく、後発品メーカーも視野に入れて就職活動をしたいと考えている。

○品質管理について、より知識を付けたうえで再び見学と実験を行いたいと感じた。

○私は、一つの目的を持って、今回のインターンシップに参加させて頂きました。その目的とは、ジェネリック医薬品を製造する重要性を理解することです。そして、二日間のインターンシップを通して、私は、その重要性を十分に理解することが出来ました。以前、私のジェネリック医薬品に対する認識は、先発品と同じ薬効成分の薬を安く作り直したもの、という程度でした。しかし、ジェネリック医薬品には、薬を手にする人が使い易いような工夫が様々施されており、さらに、その開発や製造は、非常に厳しい管理体制の下で行われていることを目の当たりにしました。ジェネリック医薬品の開発は奥が深く、新薬開発とは違った面白さ、やりがいがあると感じました。高品質なジェネリック医薬品は、国の医療費削減のためだけでなく、患者の経済的あるいは身体的な負担を軽減するために、重要な存在であることを学ばせて頂きました。最後ではありますが、貴重な時間を割き、このような機会を設けて下さった社員の方々に感謝致します。

○製品を出荷するには常に同じ品質で供給する必要がある。既に添付文書の中に入っているものの量が記載されているためである。お客様からの信頼を得るために会社の建物をきれいにすることに最新の注意を払っていると話された。使ってもらう人がいて初めて商売

が成り立つ。人から商品を使いたいと思ってもらえるように行動することは大切だと感じた。

ジェネリック医薬品についてのお話を実際に取り扱っている企業の方々から聞くことができ良かった。日医工はジェネリック医薬品に絞って他の医薬品メーカーと戦っておられる。ジェネリックは市場の多くを占めているわけではないけど、他の会社と戦っていける産業なのだと感じる事ができた。

日医工の建物に入ったのは今回が初めてだった。お話を聞いたり、見学させてもらうだけでなく、社員食堂でお昼を食べさせてもらった。品質試験の合間に担当の社員さんに近い距離で質問することができた。部屋に全員が集まった状態での質問とは雰囲気が違って聞いてやすかった。社員食堂に行くとおしゃべりしながら食事している方もおられた。私たちが相手をしてもらうことになっていなかった社員さんをたくさん見ることで会社の雰囲気を少し感じる事ができたような気がした。

8 日 目

9 日 目

2019.8.28～8.29

【インターンシップ

富士フイルム富山化学株式会社】

富士フイルム富山化学株式会社 研究本部長 清都 太郎

【授業の内容】

- ・富士フイルムグループの一員である富士フイルム富山化学（株）は、富山県で1936年に会社設立された富山化学工業（株）の流れをくむ新薬メーカーである。本社は東京であるが、工場・研究所が富山にある
- ・本実習では、当社社内専門家による講義、施設見学、業務体験及び社員との交流等を通じて複合的に製薬企業の実際を学ぶ。
- ・「無菌、注射製剤を中心とした生産技術・品質保証、注射製剤バッグ開発事例」及び「感染症を中心とした新薬研究の取組み、新薬開発事例」等の当社が強みとする生産技術・研究活動を社内専門家から説明する。
- ・生産と研究の其々において、実習生に施設見学及び業務体験をしてもらう。生産関係では、最新の無菌生産施設見学と当社にて実際に行われている品質検査（模擬）を実施してもらい、企業における厳しい品質管理を体験する。研究においては、国内有数の感染症研究施設にて薬剤の評価試験を実施して頂き、企業研究のプロセスを体験する。
- ・社員がサポートしながら、2日間の講習・体験を自らまとめる機会を設ける。
- ・若手社員との交流会を設け、実習生の質問に社員が答え、製薬企業の実際を学ぶ。

【実習を終えての感想、今後のキャリア形成にいかすこと など】

- 今回のインターンシップでは、無菌製剤である注射剤とダブルバックの製造法について知ることができた。
- いずれも体内に液体を直接入れるものなので無菌であることが極めて重要であり、その製造においてアイソレータという無菌環境を可能とする装置が不可欠であることが分かった。

高品質を維持しそれを証明するために、アイソレータ内部の過酸化水素による滅菌が十分に行われていることをBI試験で確認する必要があることを知った。また、新規感染症治療薬の研究に関して、合成と薬理が分担して膨大な数のスクリーニングを行うため、研究者の努力が求められることを知った。その結果、あらゆる細菌に有効なファビピラビルを創出することができ、パンデミックやバイオテロの対策に用いられている。そして、今回が初めての企業へのインターンシップだったので、製薬企業の研究環境や研究の進め方などについても知ることができ、貴重な経験だった。



○自分が想像していた以上に、除菌、除染に対する対策が徹底しており、会社の名前を背負って何かを製造するということの重みを痛感しました。研究室における実験にも通ずるところがあると感じ、意識するだけでも違うと思うので今後の実験に活かしていけたらと思います。



こんな会社に入りたい、こんな実験を会社に入ってもしたいというのも大切だとは思いましたが、今行っている実験に真摯に取り組むことが何より大切なんだと社員の方々の話をお聞きして感じました。貴重な体験をさせていただきました。ありがとうございます。

○製薬企業の就職を考えていたが、本インターンシップを通して研究職や開発職に興味を持った。

富士フィルム富山化学工業株式会社について調査し、自分の就職先の候補として努力していきたい。

インターンシップを通して、いろんなことを学んだが、重要なことは目のまへのことであると感じた、自分が現在行っている研究をさらに熱心に取り組み、成長につなげていきたい





いと考えている。

○自分にとって初めてのインターンシップで、2日間を通して様々な座学や実習を行なうことができて、とても有意義な時間を過ごせた。特に、GMP 向上のために徹底的な滅菌や厳しい品質試験を行なう様子を間近で見ることができ、富山化学さんの企業努力を身にしみて感じることができた。今後も様々な企業を見ること

になると思うが、富山化学さんを基準として、他社の強みや弱みを見ていくことになると思うので、2日間で学んだことをよく復習し、今後につなげていきたいと思う。

○2日間でこれでもかというほどの内容を詰めていただき、私たちにいろんなことを体験してもらおうという思いがとても強く伝わってきました。感染試験の際、隣でものすごい数の培地に植菌している方がいて、企業のスケールの違いを感じました。実習中の社員の皆様の仲もよろしい感じで会社に対しとてもいい印象を持ちました。

○最後の討論で、今自分のやっていることが必ずしも会社で研究する内容と一致するわけではない、という話が印象に残った。今までいろいろな人から言われてきたが、自分が目指そうと考える分野で実際に働く方からそのような話を伺うことができたことがこのインターンでの最大の収穫であると思った。今自分がやっているものは、医薬品のリード化合物である、というだけで今回のインターンやサマースクールの内容とは少し離れているが、将来この分野に進むのだから…などと考えて色々目移りするよりは、今自分のやりたいこと、気になることを突き詰めていくのがいい、という確信を得ることができた。

○普段見ることができない実験の風景や、一緒に実験ができて良かったです。皆さんがどのようなモチベーションで仕事を行っているかなど、知れて良かったです。研究はすぐ結果がでるものではなくとても時間がかかるものなので、自分もあきらめずに研究を行おうと思いました。



8 日 目

9 日 目

2018.9.5～9.6

【インターンシップ 株式会社陽進堂】

株式会社陽進堂 経営企画部課長 南雲浩之

【授業の内容】

- ジェネリック医薬品の社会的役割
 - 社会保障
 - 国民皆保険制度
- 生物学的同等性試験
 - バイオアベイラビリティ
- バイオシミラーの特徴
 - ジェネリック医薬品との違い
 - バイオ医薬品の特性
- バイオ医薬品原薬の製造
 - 培養工程
 - 精製工程

経口剤、外用剤、原薬の工場見学

【実習を終えての感想、今後のキャリア形成にかすこと など】

○現在、天然物から酵素の精製と、性状解析を行っており、直接医薬品に関与する研究は行っていないが、いずれは、タンパク質を扱う仕事に就きたいと漠然と考えていたので、バイオ医薬品に興味を持ち、本実習に参加させて頂いた。普段の研究環境では見られない大スケールのオープンカラム、徹底した安全管理、一貫した医薬品製造の流れ等、普段見られないものを見て、知ることが出来た。今回参加させて頂くまでは、バイオシミラーの精製プロセスに関わる仕事がしたいと、一点だけを目指していたが、製剤グループ、品質検査、品質

保証、分析方法の確立などにも、興味を持てた。どの部門においても、体だけでなく、頭を使って考えることや、注意深く行動することが大切で、やりがいがあると思った。また、就職してから学んでほしいというスタイルであるというお話を聞き、実際に働いている方も、配属されてから勉強をして、任せられた仕事を上司の方とも相談しながら行っていたと言っておられたので、就職してからも受け身にならず、自分から吸収していける環境であることが分かりました。医薬品については勉強不足なところが多いと感じましたが、まずは現在行っている研究を企業ならばどこに気を付けるか、どう考えるか、などを意識して行いたいと感じました。研究そのものは生かせないかもしれませんが、取り組み方や考えを改めたいと感じました。



○国内ではまだバイオ医薬品の参入する製薬企業が少ない中、バイオ医薬品製造の現場を見学できたのは非常に貴重な機会だったと思う。医薬品業界の現状と雰囲気をおまかにつかむことができ、自身の就職活動やその後のキャリアについて考える上での判断材料を増やすことができる良い機会だった。レベル C クラスのクリーンルームに入ることができたのが一番印象的であった。とりわけ製造ラインに関わる仕事の現場を知れたということが一番大きかった。



○陽進堂さんは原薬製造から製剤まですべてを行っており、その工程とバイオ医薬品製造についても一通り見学できた。ただ二日目に実施した実習が薬総研で行った実習と重複している部分があったことは残念だった。また陽進堂さんのシラバスは日医工さんと富士フィルムさんより情報が少なく、選択者も限られてくるためもう少し詳細にした方がよいと思った。

○今回のインターンシップではバイオ医薬品だけでなく、ジェネリック医薬品についても学ぶことができました。2つの医薬品についての話を聞いたり、製造現場を見学させていただいたことで、それぞれの特徴を知ることができました。日本の社会事象においては、医療費の削減のため、低下価格のジェネリック医薬品が求められています。そのため、多くの企業同

士がジェネリック医薬品に注目していますが、他社の製品と差をつけるためには製剤の工夫や利便性などのさらなる工夫が必要となることがわかりました。また、世界の社会事象においては、バイオ医薬品が注目されています。バイオ医薬品は作用特異性が高いことから、海外の大手企業が注目していますが、薬価が高いことや設備が不十分なことから日本でバイオ



医薬品を扱っている企業は少ない状況です。しかし、他国の医薬品技術と競う為にもバイオ医薬品への挑戦はとても重要だと思います。バイオ医薬品ができたことで、様々な難病の医薬品が開発されています。今後もっと多くの患者さんを助ける為にも、日本も他国に負けず、医薬品の開発および製造技術を学ぶ必要があります。今回のインターンシップでは、話を聞くだけでなく、実際にジェネリック医薬品とバイオ医薬品の現場を見ることができ、医薬品業界の状況について深く知ることができました。安全で有効性が高いだけでなく、独自の医薬品の技術を創る為には、様々な製造技術やノウハウを吸収し、独創的な開発力が必要になると思います。現在大学で行なっている研究の中でも、独創的な考えを持つように常に意識をしながら取り組みたいと思いました。また、今後の進路を考える上では、世界や日本の社会事象に目を向けつつ、自分の学びたい技術や知識を身につけ、発揮できる場所を探したいと思います。

○Warm welcome from the company

The lecture was intense with the detail of several kinds of drug such as essential drug, generic drug, and biopharmaceutical

I can see the overview of the drug production of the company, and got some idea related with the pharmaceutical industries, which is a helpful information to decide my career in the future

○バイオ医薬品原薬の製造現場の見学や合成や OD 錠の製作など、様々なことを体験させていただきありがとうございました。私の研究は、植物細胞から化合物やタンパク質の精製です。研究生生活を過ごす中で、生物を使ったものづくりをしている企業に就職したいという思いになり、バイオ医薬品コースのサマースクールに参加しました。しかし、今回のインターンシップを通して、合成原薬の方にも興味が湧きました。今後はバイオ医薬品のための製造を行っている会社の方に焦点をあてるのではなく、幅広い分野の企業研究に努めたいと思っています。

10 日 目

2019.8.30

特別講義

**【Immune Cell Activation and the Control
of Pathogenic stimuli and metabolism】**

Jean Pieters, Ph.D. Biozentrum, University of Basel, Switzerland

【講師略歴】

Positions Held:

2002 – Present: Professor of Biochemistry, Biozentrum, University of Basel, Switzerland

1996 – 2002: Member and Permanent Member, Basel Institute for Immunology, Basel,
Switzerland

1992 – 1995: Independent Investigator, Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, the
Netherlands

1989 – 1992: Research associate, European Molecular Biology Laboratory, Heidelberg,
Germany.

Education:

1985 - 1989: Ph.D. from the Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, University of
Maastricht, the Netherlands.

1980 - 1985: Undergraduate studies in Biochemistry and Microbiology, University of Leuven,
Leuven, Belgium.

Honors:

2011 Elected corresponding member of the Royal Netherlands Academy of Arts and
Sciences

2008 Mueller-Eberhard Lecture, XIIth Int. Complement Workshop, CH

2008 Krampitz Lecture, Case Western University, Ohio USA

2002 Friedrich Miescher Award

2001 Pfizer Award

1999 Eppendorf Young Investigator Award

1989 Sanofi Prize for Young Investigators

【講演要旨】

Our laboratory is investigating the mechanisms that are involved in immune cell activation upon triggering by diverse stimuli. Among the contributions of the laboratory to a better understanding of immunity are the characterization of the intracellular events leading to antigen presentation, the identification of immune evasion mechanisms employed by the human pathogen *Mycobacterium tuberculosis* within macrophages and the discovery of a leukocyte specific signaling pathway essential for T cell survival. One long-standing interest has been to decipher the role of the immunoregulatory protein coronin 1 in T cell biology. Our recent work suggests that coronin 1 modulates cAMP-dependent signaling, and that targeting coronin 1 results in allograft-specific tolerance without compromising pathogen-specific immunity and in the absence of immunosuppression-associated comorbidities. In my seminar, I will discuss the background of these findings as well as our recent results and talk about potential implications of this work.

【受講生の感想】

○授業が英語で行われることや異分野であることから、資料があった方が理解しやすいと思った。

○内容自体は少し難しかったですが、聞き取りやすい英語で、丁寧な話が聞けたので、ある程度理解できました。

○Jean Pieters 先生の説明は基礎的な部分から専門性の高い分野まで流れるようにわかりやすくできていて驚くほどにすらすら理解できた。キャリア形成に関しても学べるものが多く、こうした講義を受けられてとても良かったと感じた。

○T cell による免疫応答には、coronin 1 という遺伝子が必要であることがわかった。そして、人間を含めた動物でも、病原体に特異的な免疫応答をするのにこの遺伝子が欠かせないということを知った。

○英語が不得手で所々聞き取れない部分があったが、結核菌の免疫回避の分子生物学的なメカニズムがわかった。ほかの微生物においても免疫回避を行うものがあると聞いたことがあるのでそれらのメカニズムについても調べてみようと思った。

○私の理解力の問題ですが、英語での授業に慣れていないため、事前に知識があるところまでは内容を理解していたと思うが、新しく聞いた内容は理解が浅かったと思う。

○coronin1-TACO がファゴソームに持続的に局在し、その後のリソソームとの融合が起こらず結核菌への細胞内寄生性を支持すると考えられている。



○Immune cell activation and the control of pathogenic stimuli

免疫には、人が生まれつき持っている先天性免疫、人が生まれた後感染や予防接種、抗血清の注射などにより獲得する後天性免疫があり、人とマウスの免疫システムはよく似ている。

マクロファージと結核菌病原体との相互作用。 ネイティブ T 細胞の恒常性に関する実験結果について胸腺内において、正の選択は、自己 MHC と相互作用できる T 細胞を選択する。負の選択では、MHC のコンテキストで「自己」ペプチドと強く結合できる胸腺細胞が除去される。

コロニン 1 は、マクロファージにおける結核菌の細胞内生存に不可欠な宿主因子である。コロニン 1 は、マウスおよび男性のナイーブ T 細胞の生存に不可欠である。 ナイーブ T 細胞が存在しない場合、微生物病原体に対する免疫は損なわれない。 コロニン 1 依存性ナイーブ T 細胞は、自己および同種免疫応答に重要だ。 コロニン 1 経路を標的とすることは、適切な抗菌免疫応答を維持しながら、自己免疫とアログラム拒絶を防ぐための手段かもしれない。

○内容は面白そうだったが私の英語力が不足していたためにあまり理解できなかった。自分の英語力を伸ばす必要があると感じました。

○英語による講義のため一部の理解となった。 T 細胞と関連する Coronin-1 について学んだ。

○自分と違う分野の研究でしたが、新しいことを知れて面白かったです。

○coronin 1 について学んだ。

○I impressed that Prof. Pieters talked about the career path, especially in academic field. He also inspired me to move forward to complete my first publication, as well as go on



with PhD program

○正直、個人の英語力と免疫学の知識がなかったためほとんどを理解することができなかったが、始めの方にマウスと人の免疫システムは似ていると言っていたが、逆に何が違うのか。それは研究する上で何も影響はしないのか。といったことは個人的に気になった。

○普段から英語の講義が学校でないことに加えそもそもの自分の英語力が低すぎるので正直研究内容に入った後はほとんどわかりませんでした。配布資料があったらいいなと思います

○Mycobacterium tuberculosis は、リソソームにおける異物分解系を阻害する物質を放出することで免疫応答を阻害する。Coronin1 はマクロファージ中にあるたんぱく質の1つで、これを欠損した株ではマクロファージの取り込みが阻害され、免疫抑制が誘導される。一方で coronin1 は T 細胞の免疫システムを稼働させるため、その生存には必要になっている。M.tuberculosis はこの coronin1 の生成系を乗っ取ることで免疫抑制を引き起こしていると考えられている。

○私は、なぜ現在の専攻分野で研究を行おうと考えたのか、なぜ博士課程に進学したのか、といった自己分析をしなければならなかったと感じた。

○研究は世界的に行われているので、外国語の勉強が必要なのだとわかった。

○最先端の免疫学を知ることができた。

○英語の意味が分からなかったため、質問も気づいたことも特にありません。

10 日 目

2019.8.30

【総合討論まとめ①】

富山県立大学工学部生物工学科 教授 五十嵐 康弘 先生
准教授 日比 慎 先生
富山県立大学工学部医薬品工学科 准教授 大坂 一生 先生

【授業の内容】

学んだこと・わからなかったことをミニツツペーパーを通じて明らかにし、特にわからなかったことについて、教員のアドバイスを得ながら受講生が互いに考え、理解を深める。

【受講生の感想】

○お忙しい中、一つ一つの質問について丁寧に解答していただいた先生方には感謝いたします。このような形で他の人の質問（わからなかったこと）を聞くことで異なる分野からの視点で、どのような疑問を抱くのかを知ることができて非常に意義があると感じた。恥ずかしさから個人名を出してほしくないという意見もあるが、誰の質問なのかも大事な情報だと思います。

○他の受講者の質問やまとめを読んで、どこに重点をおいて聞いていたか、どこまで考えているかなどが少し分かりました。他大学の知識量の多さや、視点の広さを感じ、今後もっと頑張ろうと思いました。

○日本では、抗体医薬の研究がバイオベンチャーやアカデミアも含めて、諸外国と比べて進んでいないと聞いて、少し危機感を覚えた。国民の健康保険が国の財政を圧迫していること、日本人の死因のほとんどが癌であることなどを考えると、やはり抗体医薬の研究にもっと注力するべきなのではないのかと感じた。

○自身で質問に書いたところはほとんど次の講義であったり、後日の考察で解決していたが、他の人の質問も見ることができ、着眼点がひろがった。

○総合討論ときいて参加者側が討論すると勘違いしていたが、教員方のディスカッション

があるとより深いところまで掘り下げられた内容が聞けたのがよかった。資料にまとめたただければ一人ひとりへの回答は十分な気はするので、これは重要だと思われる質問と回答だけ授業内でお話いただければよかったとは思った。



○糖鎖解析におけるラベル化を行う理由としては、次に超高速液体クロマトグラムにより遊離糖鎖の分離を行うため、ラベル化により遊離糖鎖の極性を下げ分離しやすく出来る。超高速液体クロマトグラム後、四重極型質量分析計により質量分析を行った後データ解析することができる。

○アンメットメディカルニーズに関して、今後開発が必要な疾患について、がんや中枢神経系、エイズの需要が高くなっている。

RNAi 薬のガイドラインについて。開発は DDS の壁に阻まれていて一旦頓挫していたが近年再び開発が加速している。(日本は乗り遅れ気味?)。ガイドラインに関しては、化学修飾された核酸分子が使われることが多く、オフターゲット効果の評価が欠かせないなど、いわゆる低分子医薬品と同等の評価も必要とされる。これに対応するものが存在しないため、ケースバイケースで対応せざるを得ない状況であるため。

○他の人の疑問点を知ることが出来てよかった。しかし、だれが質問したかはわからないシステムにしてほしかったと感じた。

○ミニッツペーパー質疑の結果を受け復習した。

○他の人が自分では気付かなかった所を質問していて、面白かったです。

○前半部で忘れていた知識を再確認できた。

○This is unexpected section for me that professor will answer all the question that students have. I think this section can make the program more complete, since this is a kind of discussion and set the student as center of learning. Students can access the correct information from this discussion.



○時間は限られていたが、個々のミニッツペーパーへの質問にアンサーを出してくれて非常に勉強になった。本来はわからないことは自分で調べるのが常識とされているなかでこういった機会を与えてくれるのは今現在のスタイルに合っていると感じたので、富山県立大学は堅苦しくなく臨機応変にシステムを変えられる教授がそろっているとわかった。

○ほぼすべての質問に対して答えていただけてよかったです。

○理解に関して自信のなかった項目が疑問点として（自分に限らず）挙げられ、理解を補強できた。

○これまでの講義、実習を通して学んだこと、分からなかったことを全体で共有した。特に、分からなかったことに関しては教員からのコメントやアドバイスを得た。

○糖鎖の分析については3人で行っていて、複数の方向から意見が聞けて面白かった。分野が異なる人との交流も大切だとわかった。

○自分が分からなかったところを知れてよかった。この知識を今後の研究に活かしたいと思った。

○わからなかったところを知ることができてよかった。基礎知識の習得のため、自分で復習しなければいけないことが多くあると思った。

10 日 目

2019.8.30

【総合討論まとめ②】

富山県立大学工学部医薬品工学科 教授 磯貝 泰弘 先生
講師 河西 文武 先生

【授業の内容】

学んだこと・わからなかったことをミニツツペーパーを通じて明らかにし、特にわからなかったことについて、教員のアドバイスを得ながら受講生が互いに考え、理解を深める。

【受講生の感想】

○お忙しい中、一つ一つの質問について丁寧に解答していただいた先生方には感謝いたします。このような形で他の人の質問（わからなかったこと）を聞くことで異なる分野からの視点で、どのような疑問を抱くのかを知ることができて非常に意義があると感じた。恥ずかしさから個人名を出してほしくないという意見もあるが、誰の質問なのかも大事な情報だと思います。

○自分で調べると書いていた質問まで丁寧に教えて頂けたり、補足をしていただけたりして、よく理解できました。

○ミニツツペーパーの質問に対しフィードバックをいただいたので良い機会だったと思う。先生方が細かく調べた上で答えてくださった質問もあり、とてもありがたいと思った。封入体のリフォールディングについて私が質問したことに対するフィードバックがあったが、一度形成された封入体を尿素などの変性剤で可溶化させた場合、活性に影響が出ないかという疑問が出てきた。

○自身で質問に書いたところはほとんど次の講義であったり、後日の考察で解決していたが、ほかの人の質問も見ることができ、着眼点がひろがった。

○総合討論ときいて参加者側が討論すると



勘違いしていたが、教員方のディスカッションがあるとより深いところまで掘り下げられた内容が聞けたのがよかった。資料にまとめていただければ一人ひとりへの回答は十分な気はするので、これは重要だと思われる質問と回答だけ授業内でお話いただければよかったとは思った。

○溶出試験とは異なるが貼付剤などの経皮吸収製剤における有効成分の放出性を調べる放出性試験は溶出試験と類似した手法で行われている。

○製剤の基礎知識と実践の範囲において、漢方チュアブル錠に関する内容。開発の経緯として、独特の味や匂いがあり、服用量が多く飲みにくい漢方薬を飲みやすい錠形にしてみたいというのがきっかけ。造粒がうまくいかず苦戦したがテイカ製薬(株)との共同研究により開発の課題を突破することができた。

バイオ医薬品の分子設計と製造において、バイスペシフィック抗体や小型化抗体が作られてこなかった問題としては、製造に関する技術的困難以外に、そもそも、血友病のように有効な疾病が限られていること。小型化抗体については、安定性が低いため体内での滞留時間が短くなる。また、微生物を利用して合成出来ても、封入体になりやすく、リフォールドさせて生産する場合残留する凝集体について、安全性が危惧されるため。



○他の人の疑問点を知ることが出来てよかった。しかし、だれが質問したかはわからないシステムにしてほしかったと感じた。

○ミニッツペーパーから質疑応答に対し、復習した。

○自分の理解不十分なところも深く知ることができてよかったです。

○今後も定期的に授業の復習をしたいと感じた。

○This is unexpected section for me that professor will answer all the question that students have. I think this section can make the program more complete, since this is a kind of discussion and set the student as center of learning. Students can access the correct information from this discussion.

○午前ではなるべく全員の質問について答えてくれた結果、配布資料が少なく全部を学び
きることはできない反面、午後では全員の質問には答えていないものの、全ての答えを配布
してくださりとて学びやすかった。そのぶん縦に深いものを学ぶことはできたが、横に広
いことは学ぶことはできなかった。ただ、不満はない。

○ほぼすべての質問に対して答えていただいてよかったです。

○理解に関して自信のなかった項目が疑問点として（自分に限らず）挙げられ、理解を補強
できた。

○講義内容を手短かにまとめてもらって、授業を思い起こすことができた。習った内容の理解
を深めることが大切だと感じた。

○自分が分からなかったところを知れてよかった。この知識を今後の研究に活かしたいと
思った。

○わからなかったところを知ることができてよかった。基礎知識の習得のため、自分で復習
しなければいけないことが多くあると思った。

10 日 目

2019.8.30

【修了式・写真撮影・交流会】

富山県立大学 A307(終了証交付式)、A306(写真撮影)、教職員コモン(交流会)

【式次第】

1. 開会のあいさつ
2. 修了証交付式
3. 富山県知事 挨拶
4. 閉会の挨拶
5. 写真撮影
6. 交流会

○修了式では 20 名の紹介のあと、富山県立大学 下山学長より代表者に修了証が手渡されました。また、石井富山県知事より富山県の医薬品産業の現状及び受講生にむけて今後への激励の言葉をいただいたあと、記念撮影を行いました。

その後場所を変えて行われた交流会では、食事を楽しみながら、受講生も教員も笑顔で 2 週間のいろいろな出来事をわかちあいました。2 週間で受講生の結束も強まったようで、何度も楽しそうに写真をとる様子が見られました。



下山学長より修了証が手渡されました。



富山県知事(代読)より受講生へメッセージをいただきました。



受講生・サマースクールにかかわられた先生方と笑顔で記念撮影！

～交流会～





交流会は下山学長の乾杯（ソフトドリンク）からはじまり、この2週間で親しくなった受講生と先生方とで和気藹々とすごしました。最後に五十嵐実行委員長からの挨拶とともに幕を閉じ名残惜しいお別れとなりました。

受講生の声 ～アンケートより～



サマースクールについて、運営に関することも含め、全体を通してお気付きのことがあれば記述してください。

○同じ大学の人同士で集まっている傾向があったので、なるべく異なる大学から参加があった方がいいと思った。

県立大や薬総研の先生方の都合もあるかもしれないが、もう少し遅くまで時間がかかるような実習をやってもいいと思った。

ミニツツペーパーという形式で、その日の授業の振り返りや分からないことを質問できるのはいいと思った。

○バイオ医薬品コースということで参加しましたが、日本国内のバイオ医薬品の現状の話はあるものの、実際に富山県内でのバイオ医薬品の取り組みや、関連する会社等の情報が少なく、富山県内でバイオ医薬品に携われる就職は困難なように感じました。例えばバイオ医薬品でなくても、富山の企業の魅力をもっと少し分かるような話があってもいいのではないかと思った。

○全て非常に満足な内容だったが、後半になるにつれてバイオの要素より工業的な低分子ジェネリック医薬品が主役になっていったように思う。富山のバイオ医薬品の製造、またはその今後のプランや千里悪についてもっと触れたかった。

○サマースクールを運営して下さった大学事務の方々、教授の先生方はとても懇切丁寧に接して下さったので、過ごしやすい期間だったと感じている。また、サマースクールの運営には大学だけでなく、富山県も関わっているということがわかった。富山県から東京都の大学生に呼びかける企画であり、都内の大学生に富山県に対してより興味を持ってもらうようにし、地方特有の問題(過疎化、財政など)の解消を図っていることが考えられた。

○バイオ医薬品、とくに抗体医薬品について製造から検査・分析手法など踏み込んだ内容が多く、大変興味深かった。一方、核酸医薬品などタンパクを主体としないバイオ医薬品についてはあまり触れられておらず、得るものが少なかったため、今後こういった発展途上のバイオ医薬品についても講義が拡充するとより充実したサマースクールになると思う。

○持ち物で、上は襟付きの服という記載があったと思うが、サマースクール開始前はこれが

何のためにあるのかわからず、どこまでのデザインであればよいのか非常に悩んだため、理由が一言あると個人的にはうれしかった。

インターン中の企業での実習がサマースクールでの実習と重複していたため、可能であれば違うことができればいいと思った。

○うち履きにスリッパ以外の靴を持ってくるよう指定されていたが薬総研内ではスリッパ可能であったため靴をもってくる必要はなかった。

○インターンの実習内容と薬総研での実習がかぶってしまっていたため、より連携を取った方がよかったと感じました。また、総合討論でミニツツペーパーの質問を共有する際に名前が出てしまっていたのですが、恥ずかしいという意見が多かったように感じたため、匿名で共有してもよかったと思います。

○先生の研究テーマに対する質疑応答など、学会の練習になるようなことがあると良いのかなと感じました。

○今回はバイオ医薬品について講義やインターンシップの体験を行いました。所々講義の中で重複している部分がある所が目立ちました。重複しているだけでなく、時間が足りず、最後は駆け込みで講義をしていることがあったので、重複箇所をなくすことができれば、満遍に講義を受けることができたのではないかと思います。

○In my opinion, the management and administration of the summer school were perfect. Everything moved smoothly along this 2 weeks.

○グループ学習でメンバーの固定化によって他のメンバーと親睦を深めることができない。初日に学校に到着した際に 20 分ほど正門で待たされたため誘導の徹底。

休憩の回数が少なすぎてお手洗いにいくタイミングがない。

薬総研の際に、昼ご飯が持参だったため、その分富山の食を知る機会を増やすことができなかった。

工場見学、インターンシップ、富山県立大学での講義、薬総研での実験は富山でしかできないことではあるが、富山に就職する・住む、のきっかけにはならない。

土日の自由時間を与えてもらえることはうれしかったが、魅力などは個々で調べなくてはいけなかった。富山を堪能できたかと問われたら、もしかしたらそうではないのかもしれない。(このために親睦会があった?)。

普段見れない機械を見ることはできたが、操作することはできない。

○全体的に資料が当日の講義前の配布だったので、予習できるよう前日等に資料をもらえればよかったなと思います。

○総合討論は匿名にしてほしい。

○サマースクールとインターンシップ（日医工）での実習内容が重複しており、記憶には定着したが、惜しく感じた。

参加者の学年を伏せれば、先入観を抱くことなく、より打ち解けやすくなるのではないか。

総合討論は、討論ではなく振り返りという表現の方が適切だと感じた。

○富山県に来てくださいと強く言って勧誘がしつこいとかんじられるよりも、快適に過ごしてもらうことを優先して良い印象を与えることを優先したほうが良いと思う。

○東京の方に、富山に来たならここに行った方が良いなど、富山の情報をもう少し教えてあげられれば良いと思います。



みなさまの後輩にサマースクールの受講を勧める場合、どのような内容があれば魅力的ですか。具体的な内容を記述してください。

○富山県内の製薬企業名・事業規模・特徴（独自の製造法・剤形）などを紹介する授業があれば、富山県の医薬品産業についてもっと知ることができたと思う。普段医薬品に馴染みがないので、実習で救急薬品のフィルム剤を体験できたことは印象的だった。また、インターンシップで行ったダブルバックでの薬液を混合する作業は、医療従事者でない限り二度と経験できないことだと思った。

授業では主に抗体に関するバイオ医薬品の説明だったが、核酸医薬品の製造や品質管理についても知りたい。

広貫堂はほとんどが自動化されているため、見学できる部分が限られており、工場にいた時間のほとんどが会議室でスライドを用いた説明を聞くだけだった。広貫堂の工場見学よりも、バイオ医薬品の製造をしている工場の見学の方が興味がある。もしくは特徴的な製剤を行っている企業の工場など。

○バイオ医薬品がメインではありましたが、薬事総合研究所での実習や、企業見学で、低分子等医薬品全体の話も多く聞けましたので、そこをアピールしてもいいのではないかと思います。

○今回のような高価な分析機器を扱える機会はなかなかないので、来年以降の参加者もぜひ同じような実習を行えると良いと思う。

○このままでも大丈夫だと思います。ただ、インターンシップに関しては座学が多かったので、もう少し実習に時間を割いていただくと次年度以降の受講生にとってもありがたいのではないかと思います。

○バイオ医薬品の製造工程、開発研究に関するより踏み込んだ講義

○現在の内容でも十分に魅力的であると思う。

○普段自分の研究分野ではないことを学習し、充実した施設を体験することができた。また様々な学校および学科の方々とともに二週間同様の内容を学習し、話し合えることで自分とは違った意見を聞くことが多々あった。そのような機会は滅多にないのでぜひ体験していただきたいと思います。

○普段の研究室生活では触れることのない範囲や実際に目で見て、手で触れて体験できる分、有意義な時間を過ごすことができる。また、金銭的な補助もあるため勉強に集中して取り組むことができる。

○内容自体は今のままで十分だと思いますが、実習がかぶらないように連携を取るなど細かいところを改善すればよりよくなると思います。

○今回のサマースクールの内容で十分に満足しているので、大きな変更は不要であると思います。

○普段の授業では詳しく触れられないバイオ医薬品について 2 週間みっちり勉強することができたので、とても充実できました。また、普段できない関東の大学生たちと交流することができて嬉しかったです。新しい繋がりを持つことができました。

○製剤実習など、大人がやっているのを後ろで見ているだけの実験が多かったので、もっと自分で手を動かして分析機器を使いたかった。

○I think the factory tour and internship in factory was the most attractive, because to see the actual place and work can make the student understand about pharmaceutical industrial easily. Also, this activity allowed the student to know whether working in drug factory is suitable with them or not.

○充分今のままでプログラムは豊富なので魅力的だと思いますが、富山での就職を考えてもらうためという観点からは富山県の観光があってもよかったのではと感じます。

○もう少し創薬や原薬の開発のことについて知れるといいのかな、と個人的には思います。

○既に魅力的な内容が充分にあると感じる。

○初日に空気をほぐすために全員でゲームを行えばいいと思う。

○普段行くことができない企業に行くことができること。

○講義が長い。実践に時間をもう少しとってほしい。



全体を通して、最も参考になった内容やもっと知りたいと思ったこと、ご意見ご感想等、ご自由に記述してください。

○BCRETの和田さんの講義内容は、その日までの講義内容と重複する部分もあったため内容が理解しやすく、情報量も丁度良かった。

ペプチドマッピングや糖鎖解析で使用する質量分析に関しては、自分自身の研究にも関連があるので原理などを学び理解が深まった。

バスツアーやインターンシップで工場見学をしたことで、座学(写真、動画)では知りえない工場内外の雰囲気や製造機器の大きさ、清潔さなどを感じることができて非常によかった。

今後、富山県での医薬品産業を発展させるにあたり、富山県の地理的な利点が分からなかった。国内外へ輸送しやすいのかどうか、空気・水などの環境がよく高い品質で生産しやすいのかどうか、工場を建設しやすい地盤なのかどうかなど。

○講義とは別ですが、富山県立大学の学生が来年も参加するのであれば、事前に富山駅付近の飲食店(富山特有のもの)や、休日におすすめの場所(立山、トロッコ、新湊、金沢)などをおすすめ出来るようにしておくと思いしました。

○医薬品に関するバックグラウンドの知識を身につけつつ医薬品メーカーをここまで網羅的に見れる機会は他にないと感じた。自身の将来を設計する上で非常に参考になった。また、普段自分が専門でない分野について理解を集中的に深められたことも良かった。

○短期間に集中して医薬品に関することを学ぶというとても密度の濃い時間を過ごせたと思う。実習や講義を通して医薬品についての知見を得ることができ、さらに工場見学やインターンシップによって医薬品製造現場の実態を知ることができたので、このような企画は今後とも存続してほしいと思う。また、富山県に実際に足を運んだことにより、富山県の歴史や文化についても興味深くなったほか、地方の過疎化による労働力不足や財政問題、都心部の一極集中などについても時折考えさせられた。そして、地方の再興を図るために自分ができることは何かについて意識すると、将来の一つの選択肢として地方に来てはたらくということが思い浮かべられた。

○このサマースクールのことを友人に伝えたところ、行きたかったと言っていた人が多かったので、もう少し周知していただければなと思った。

富山県に医薬品へ関わる人材を集めたいというのが本音だと思うので、医薬品に関する実

習・授業はとてもいいのだが、富山県そのもののいいところの紹介などもしていいのではないかと思った（電気料金の安さとか持ち家の多さとか、あれば行政サービスとか、富山そのものの住みよい点）

○核酸医薬品をもっと知りたいと思いました。教科書を読んでもわからない話がたくさん聞けたのですごく楽しかったです。

○製薬企業志望であるため、講義、実習を通して、製薬に関することをいろいろ知ることができてよかったと思います。また、ジェネリック医薬品の研究・開発がどのようなことをやるのかいまいちわかっていませんでしたが、インターンシップを通してジェネリック医薬品の研究開発の仕事が少しわかりました。

○最後にスライドを用いた発表があると、更なる成長ができると感じた。

○人数も少なかったので、実際に機械を使って学ぶことができたので理解しやすかったです。

○座学、実習、インターンシップがバランス良く組まれていて、最後まで楽しく受講することができました。2週間ありがとうございました。

○ I think the contents of the program were cover all the things regarding to pharmaceutical production (especially in Toyama). Not only the research field, but industrial field also. Even the schedule was tight, it was valuable to learn everything. I impress this internship program, and I think that this is very useful for my further research and my career path in the future.

○MALDI-TOF を今後の研究で使う予定なので仕組みを詳しく教えていただいたのが良かったです。概論が時間内に収まっていなかったのもう少しまとめるか時間を多くとるかしてほしいです。二週間が誘致にはちょうどいいくらいの期間であるとは思いますが、もう少しサマースクールの間を延ばしてもっとたくさんのことを学びたかったです。

○MSに関する講義と実習は、マニアックな内容も含まれていたが、大変参考になった。実際にMSを研究で使用している人にとっては、かなり有益な内容だったと思う。また、普段はあまり触れる機会がない品質管理に関するコンテンツが充実しており、勉強になった。全体としては、富山のくすりの歴史と産業の発達に関して知見を深めた上で、富山の医薬品産業の現状と薬の製造工程を体系的に学び、実習とインターンシップを通して座学で学んだ

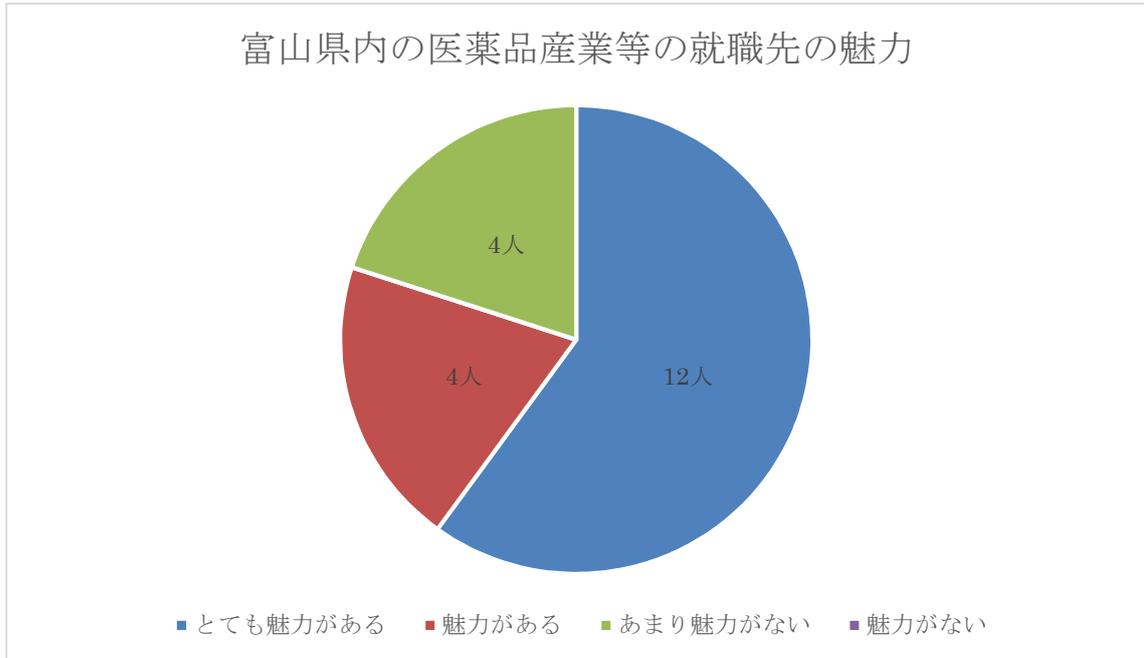
内容を体感するという流れになっており、記憶に残りやすい構成だった。要望としては、核酸医薬品とペプチド医薬品に関しても詳しく講義を受けたかった。

○知らなかった人と出会う機会になってよかった。

○バイオ医薬品には免疫学の知識がとても必要と思ったため、もっと免疫学について学ぼうと思った。



将来の就職を考えたとき、富山県内の医薬品産業等の就職先の魅力はどのくらいありますか。



○富山県は医薬品産業の歴史が長く、国内の医薬品生産額が1位であることから、今後も発展する素地があること。研究開発ならば富山県外の方がいいかもしれないが、医薬品製造に関わるならば富山県での就職がいい。

○自身が県内出身であること。

○将来的にどうなるかはわからないが、産学官がそれぞれ率先して医薬品業界を活発にさせていこうとしている現在の様子は非常に魅力的だった。

○医薬品産業に関して長年の歴史のある風土の中で仕事に携わることができること。

○医薬品製造において多くの関連工場とノウハウが集積している点。また、県外出身者への補助体制の充実などが特に魅力的だった。

○研究に適した環境と今後も医薬品製造が増加することが期待されるその将来性。

○都道府県別の医薬品売り上げにおいて富山県は近年上位にいることから力の入れ方が見て取れる。そのような環境で働くことが出来るのは大変光栄であると考えている。

○県全体で医薬品産業に取り組んでおり、高いモチベーションで働くことができやり甲斐を感じそうだったからです。

○ジェネリック医薬品の開発にも先発品開発と違う魅力を感じました。

○ジェネリック医薬品から新薬を扱っていて、工場も多く医薬品産業が発展している都市であると分かりました。

○I think the environment and the resource support us to work in research field effectively.

○地価も食料品も値段が安いと聞き、まず住むにはいい場所であると感じた。製薬会社が多く就職先として考えるのもいいと思った。しかしながら店やモノは少なく感じたし、他の県へのアクセスが悪いので悩む。

○製薬関連企業の選択肢が豊富。通勤・通学ラッシュが存在しない。食事が安くて美味しい。

○様々な製剤を作っており、様々な研究を行っているところ。

○地元であること、また、県内だと大学の知名度が高いこと。

「くすりのシリコンバレーTOYAMA」創造コンソーシアム

富山県立大学サマースクール2019

バイオ医薬品コース 受講者募集

実施期間 2019年8月19日(月)～8月30日(金)
2週間(10日間)

参加費 無料
(参加交通費・宿泊費補助あり・14万円程度)

定員 15名

※応募人数が多い場合は選考委員会にて決定します。

募集期間 2019年4月1日(月)から5月10日(金)まで

募集対象 原則、東京都(23区内)の大学に在学する
理系学部4年以上

開催場所 富山県立大学射水キャンパス、
富山県薬事総合研究開発センター等

富山県は、医薬品生産額が全国で第1位など、医薬品分野の研究開発や人材育成の基盤が整っています。この強みを活かして、2018年度から産学官連携による「くすりのシリコンバレーTOYAMA」創造コンソーシアムを立ち上げ、さらなる研究開発・人材育成の強化を図っています。

このサマースクールは、首都圏の学生を対象に、バイオ医薬品に関する基礎から最先端の技術の習得、そして医薬品企業でのインターンシップを含んだ教育プログラムとして実施するものです。

短期間でバイオ医薬品の製剤や分析等を集中的に学ぶことができる絶好の機会です。ご参加をお待ちしております。



富山県立大学は、生物工学研究センター(1992年～)を基盤に発展し、2011年には生物工学科の浅野教授の酵素活性化プロジェクトが ERATO に採択されるなど世界的な研究を展開しつつ、併せて産学連携研究を進め、地域及び社会に貢献しています。また、2017年4月には全国でも珍しい医薬品の製造・開発などを研究する医薬品工学科を開設しました。

主催：「くすりのシリコンバレーTOYAMA」創造コンソーシアム

富山県立大学でもサマースクール《創薬・製剤コース》(7/29～8/9)を実施します。

富山県立大学サマースクール 2019 概要

講義

場所: 富山県立大学

- バイオ医薬品の分子設計と製造
- 質量分析を用いたバイオ医薬品の試験法
- 製剤の役割と薬物送達、医薬品の分析技術
- 富山のくすり学

※このほか、パーゼル大学 Jean Pieters 教授、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構、一般社団法人 バイオロジクス 研究・トレーニングセンターの講義などを予定しています。

実習(2日間)

場所: 富山県立大学、
富山県薬事総合研究開発センター

- 質量分析法による糖鎖構造解析実験
- 生体分子間相互作用解析実験



富山県薬事総合研究開発センターにおける実習(2日間)

- 製剤実習: 錠剤等を製造して物性を評価
- 分析実習: 医薬品の品質試験と評価

県内製薬企業におけるインターンシップ(2日間)

医薬品の製造・研究開発現場において、
工場・研究所見学や研究員とのディスカッションなど

富山県立大学 サマースクール〔バイオ医薬品コース〕参加申込方法

以下の①から⑦の項目について、以下の **お問合せ・申込先** の E-mail アドレス (kusuri@pu-toyama.ac.jp) までお知らせください。参加決定のご案内は 5 月末頃までに原則 E-mail にてお伝えいたします。

- ① お名前 (ふりがな)
- ② 郵便番号、ご住所、電話番号
- ③ E-mail アドレス (諸連絡は、原則 E-mail にて行います。)
- ④ 大学名、専攻名 or 学部学科名、学年
- ⑤ 現在学んでいること (100 字以内)
- ⑥ 今後学びたいこと (100 字以内)
- ⑦ 富山県での就職の可能性 (100 字以内)

お問合せ・申込先

富山県立大学「くすりのシリコンバレーTOYAMA」事務室

〔TEL〕 0766-56-7500 〔FAX〕 0766-56-6182 〔E-mail〕 kusuri@pu-toyama.ac.jp

公立大学法人 富山県立大学



公立大学法人 富山県立大学
2019年富山県立大学サマースクール実行委員会
【くすりのシリコンバレーTOYAMA】
TEL 0766-56-7500 FAX 0766-56-6812
E-mail : kusuri@pu-toyama.ac.jp

令和元年 12月発行