

2012/600/A

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

気管・喉頭再生治療法の実用化推進研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大森 孝一

平成25（2013）年 3月

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

気管・喉頭再生治療法の実用化推進研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大森 孝一

平成25（2013）年 3月

班 員 名 簿

| 区 分 | 氏 名 | 所 属 | 職 名 |
|-------|-------|----------------------|-------|
| 研究代表者 | 大森 孝一 | 福島県立医科大学医学部耳鼻咽喉科 | 教 授 |
| 分担研究者 | 中村 達雄 | 京都大学再生医科学研究所臓器再建応用分野 | 准 教 授 |
| | 川上 浩司 | 京都大学大学院医学研究科薬剤疫学 | 教 授 |
| 研究協力者 | 多田 靖宏 | 福島県立医科大学医学部耳鼻咽喉科 | 講 師 |
| | 野本 幸男 | 福島県立医科大学医学部耳鼻咽喉科 | 助 教 |
| | 岡野 涉 | 福島県立医科大学医学部耳鼻咽喉科 | 助 教 |
| | 鈴木 亮 | 福島県立医科大学医学部耳鼻咽喉科 | 助 手 |
| | 仲江川雄太 | 福島県立医科大学医学部耳鼻咽喉科 | 大学院生 |

目 次

| | |
|--|----------------|
| I. 総括研究報告 | |
| 気管・喉頭再生治療法の実用化推進研究 | 大森 孝一 …………… 1 |
| II. 分担研究報告 | |
| 1. 人工気管の設計と製造に関する研究 | 大森 孝一 …………… 8 |
| 2. 人工気管の非臨床試験に向けた医療機器製造クリーンルーム構築に関する研究 | 中村 達雄 …………… 13 |
| 3. 実用化に向けての非臨床試験に関する研究 | 大森 孝一 …………… 26 |
| 4. 医療機器開発薬事戦略に関する研究 | 川上 浩司 …………… 36 |
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表 | 38 |
| IV. 研究成果の刊行物・別刷 | 39 |

気管・喉頭再生治療法の実用化推進研究

研究代表者 大森 孝一（福島県立医科大学医学部）

研究要旨

われわれはポリプロピレンメッシュとブタコラーゲンスポンジからなる材料を用いた気管・喉頭の再生治療法を開発し動物実験で最長5年間の観察で安全性、有効性を検証し、施設内倫理委員会の承認のもと成人10例の気管・喉頭再建に使用し良好な成績を上げてきた。われわれは既に人工気管の製造技術を有しており、本研究ではこれを実用化するためにGMP/QMS準拠にて製造するプロトコルを作成し、常に画一された医療機器が生産できるように製造作業標準・製造記録を準備した。医療機器製造クリーンルームと製造ラインの構築を開始した。医療機器の安全性を確認するために必要な試験が医療機器ガイドラインにより定められており、人工気管の性質を考慮し、今後必要とされる非臨床試験の種類とその内容について検討を行った。医療機器の開発についての薬事制度、臨床研究の実施にかかる最近の動向について調査検討した。新規の医療機器開発にあたっては、これらの制度や潮流をよく理解する必要がある。

A. 研究目的

気管や喉頭は呼吸、発声、嚥下という生命維持に重要な機能を担っている。甲状腺癌進行例などの悪性腫瘍や狭窄症などの炎症性疾患で気管や喉頭を切除されると重大な機能障害を来し、生活の質（Quality of Life: QOL）が著しく低下する。

わが国の甲状腺癌の年間推定罹患数は約8,000例で死亡数は約1,500例である。福島県では原子力発電所の過酷事故により放射性ヨウ素などが飛散した。チェルノブイリ周辺では百万人に一人という稀な小児甲状腺癌が激増し、25年間で6,000例近く発症し手術を受けた（山下俊一：日本原子力学会誌2011）。福島県では甲状腺癌の増加が懸念されており、進行例の治療法を準備しておく必要がある。

本研究の目的は、気管・喉頭病変に対して、QOLの低下を来さない質の高い治療法を確立し、実用化につなげることにある。これにより日本発の医療を世界に提供できる。

われわれは既に、ポリプロピレンメッシュとブタコラーゲンスポンジを用いた気管・喉頭の再生治療法を開発した（Nakamura: Int J Artif Organs 2000, Omori: Ann Otol Rhinol Laryngol 2004）。動物実験で最長5年間の観察で安全性、有効性を検証し、施設内倫理委員会の承認のもと成人10例の気管・喉頭再建に使用した。最長6年の経過観察で再狭窄は認めておらず良好な結

果を得ている。本研究ではこの治療法の実用化を推進する。なお、既にPMDAの薬事戦略相談を受けている。

われわれの治療法は細胞を使わずに足場のみで自己組織の再生を誘導する特色があり、気道の枠組みと内腔粘膜を同時に再生させる点で独創的である。この技術をもとにして、課題を解決して臨床研究や治験に橋渡しし、その後に実用化まで進めていく。更にこれらの人工材料をGMP/QMSに準じて製造する方法を確立する。

施設内にクリーンルームを設置し、その中で上記の材料の製造工程を円滑に進めることができるように生産ラインを構築する。クリーンルームは空気清浄度を保ち、製造管理および品質管理を実施する。医療機器の販売においてその医療機器としての用途を考慮して必要な非臨床試験について検討する。

医療機器開発についての薬事制度、臨床研究の実施にかかる最近の動向について調査検討する。

B. 研究方法

われわれは既にポリプロピレンメッシュとブタコラーゲンスポンジからなる材料を用いた気管・喉頭の再生治療法を開発し、動物実験で最長5年間の観察で安全性、有効性を検証している。さらに施設内倫理委員会の承認のもと成人10例の気管・喉頭再建に使用し、最長6年の経過観察で再狭窄は認めておらず、良好な結果を得ている。本研究ではこの治療法の実用化を推

進し、医療機器として認可を受けることで施設を選ばず治療が選択されることを目標としている。

人工気管の実用化のためにはGMP/QMS準拠して製造することが必要であり、常に画一された医療機器を生産できるようプロトコルを作成する。この際に浮間化学研究所と連携する。

人工気管製造のスペースを大学施設内に確保してGMP規格に準拠したクリーンルームを設計した。この設計にもとづき入札を行う。人工気管製造に要するクリーンルームの仕様は分担研究報告2に記載した。

平成24年3月1日に通知された「医療機器の製造販売承認申請等について必要な生物学的安全性評価の基本的考え方について」(薬食機発 0301第20号) (以下、医療機器ガイドライン) に準じて医療機器の安全性を確認するために必要な試験が選択される。人工気管の生体への接触部位及び接触期間を考慮し、一般的な非臨床試験の内容を確認し、必要と考えられる試験を開始する。この際に新日本科学と連携する。

医療機器の種別、開発にかかる臨床試験制度と、臨床研究の実施にかかる各種文書を検討する。

(倫理面への配慮)

該当なし。

C. 研究結果

人工気管の製造

それぞれの工程内容を確認し、画一した人工気管が製造される上で、各工程に必要なチェックポイントを設け、人工気管 製造作業標準・製造記録を作成した。詳細は分担研究報告1に記載した。

クリーンルームについては、GMP準拠の条件で建築業者を選定して施行を発注して平成24年度内に施設の完成を予定している。工事日程は平成25年2月1日の現地調査を開始し平成25年3月22日に完成、3月28日、29日にサンテーションを完成する予定である。

サンテーション完了で、清浄度に関するバリデーションを行う段階に至っている。GMP基準のクリーンルームを作製しサンテーションを行ったのち、同室で人工気管製造に用いる装置として下記のことを調達して生産ラインを構築した。クリーンベンチ、超低温フリーザー、凍結乾燥機、自動公転ミキサー、角型真空乾燥機、ホモジナイザー、強力スターラーなどである。

この他予備実験として行うビーグル犬頸部気管への埋込み手術の準備を行った。

非臨床試験

医療機器の安全性を確認するために必要な試験の種類については、平成24年3月1日に通知された「医療機器の製造販売承認申請等について必要な生物学的安全性評価の基本的考え方について」(薬食機発 0301第20号) (以下、医療機器ガイドライン) に準じて試験の選択を行う必要がある。医療機器ガイドラインでは、医療機器の市販前の安全性評価の一環として、生物学的有害作用(毒性ハザード)のリスク評価を行うための生物学的安全性評価に関する基本的考え方示したものであり、評価すべき試験の選択については医療機器ガイドライン中に示されている。医療機器ガイドライン中では医療機器の接触部位及び接触期間による分類に応じて試験が選択され、評価を行う必要がある。本研究事業である、人工気管は、分類として体内植込み機器・組織/骨に、接触期間としては長期的接触(30日を越える)に該当する。この分類では生物学的安全性評価項目として細胞毒性、感作性、刺激性/皮内反応、急性全身毒性、亜急性全身毒性、遺伝毒性、埋植についての評価が必要とされる。

以下にそれぞれの試験について概略を述べる。

◇細胞毒性試験

医療機器又は原材料の細胞毒性をほ乳類培養細胞を用いて評価するための試験。試験材料(最終製品又は原材料)の試験液(抽出液)又は試験材料そのものと細胞を接触させて培養することにより、試験材料から溶出する物質の細胞毒性を確認するための試験。

◇感作性試験

医療機器又は原材料が遅延型アレルギー反応の一つである感作性を引き起こす可能性を評価するための試験。

◇刺激性/皮内反応試験

試験材料(医療機器又は原材料)の抽出液による組織傷害性、刺激性を評価するもの。試験材料から抽出した抽出液を皮内投与し、組織傷害性や炎症誘発性の有無を確認するための試験。

◇急性、亜急性、亜慢性、慢性全身毒性試験

医療機器又は原材料の全身毒性を評価するための試験。

急性毒性とは試験検体の単回、又は継続的暴露後24時間以内に生じる毒性を言う。

亜急性毒性とは試験検体の反復又は継続的暴露後24時間以降、28日間までの時期に生じる毒性作用を言う。

亜慢性毒性とは寿命の一部の期間、試験検体を反復又は継続的に暴露することにより生じる毒性作用を言

う。

慢性毒性とは寿命の過半の期間（通常10%を超える期間）にわたり、試験検体を反復又は継続的に暴露することより生じる毒性作用を言う。

急性毒性試験は試験試料（最終製品又は原材料）から抽出した抽出液中に、急性全身毒性を有する物質が存在しないことを確認するための試験。反復投与による全身毒性試験（亜急性、亜慢性、慢性全身毒性試験）は試験試料（最終製品又は原材料）から抽出した抽出液中に、亜急性（亜慢性）全身毒性を有する物質が存在しないことを確認するための試験。

◇遺伝毒性試験

医療機器又は原材料の遺伝毒性評価を目的としている。1個の細胞に生じたDNA傷害から派生して、細胞や個体レベルで遺伝子突然変異や染色体異常を誘発する遺伝毒性物質の検出を目的とする試験。

◇埋植試験

体内植込み機器又は原材料の局所への影響を動物試験により評価するもの。埋植材料の材質、表面性状、又は分解過程などによって、周囲組織に引き起こされる組織反応の種類と程度を評価する試験。

人工気管の性質を考慮すると、上記7種の試験が必要と考えられる。その中で急性、亜急性、亜慢性、慢性全身毒性試験についてであるが、人工気管は移植術後、終生使用される医療機器であることを考慮すると、亜慢性毒性試験もしくは慢性毒性試験が選択される。これらの試験を行う上で抽出条件の検討が必要となるため、今年度は人工気管の抽出条件検討予備試験を行った。

医療機器のクラス分類

薬事法等で定義されている医療機器は、開腹手術に用いられるハサミ、メス等の鋼製小物、在宅用医療機器、心電計、脳波計などの生体情報の検査装置、X線、CT、MRI、超音波、内視鏡などの画像診断装置から、リニアックなどの放射線治療装置、ペースメーカーなどの体内埋込機器、補助人工心臓に至るまで、医薬品とは異なり多種多様な形態で存在する。また、これらは改良・改善を繰返すことで性能が大きく向上してきた。

この多様性のため、既存の医療機器は、その機器の人体等に及ぼす危険度に応じて、クラス分類が行われている。不具合が生じた場合でも、人体へのリスクが極めて低いと考えられるクラスⅠから、人体への侵襲度が高く、不具合が生じた場合、生命の危険に直結するおそれがあるクラスⅣまであり、薬事法は、医療機

器の品質、有効性及び安全性の確保のために、これらに対して種々の規制を設けている。

クラスⅠは製造販売の「届出」を行うことで商品として販売することができる。また、クラスⅡで適合性認証基準がある品目については、第三者の民間登録認証機関による「認証」となるが、クラスⅡの一部、クラスⅢ、クラスⅣは薬事法に基づく「承認」が必要となる。このため、製造販売の「承認」、「認証」、又は「届出」が行われていない医療機器は全て「未承認医療機器」となる。また、承認等が得られた医療機器であっても、承認範囲外の目的で使用される場合（オフラベルユース）や形状・仕様等を変更した場合は未承認医療機器となり、これらは薬事法の規制によりその製造販売が厳しく制限されている。

クラス分類とは別に、保守管理に特別の技術が必要とされる医療機器は「特定保守管理医療機器」、「特定保守管理医療機器」の中で、設置に特別の技術等が必要とされる医療機器は「設置管理医療機器」として告知され、適正な管理が行われなければ疾病の診断、治療又は予防に重大な影響を与えるおそれがあるものとされている。

医療機器の臨床試験制度

医療機器は、新規性の程度による製造販売の承認申請区分によって、「新医療機器」、「改良医療機器」、又は「後発医療機器」に分類される。この中で、原則として既承認医療機器との実質的同等性が認められる「後発医療機器」、並びに臨床的な有効性及び安全性が、性能試験、動物試験等の非臨床試験成績又は既存の文献等によって評価が可能な一部の「改良医療機器」等を除いては、医療機器は臨床試験の試験成績を添付して有効性と安全性を示すことが求められる。

この添付資料の収集を目的とした臨床試験が「治験」であり、「治験」の枠組みの中では、企業は「承認」・「認証」を受けてない医療機器を製造し、医療機関に治験機器として提供することができる。

一方で、「新医療機器」、「改良医療機器」、「後発医療機器」を問わず、より良い医療機器を実用化し、広く社会に還元するため、開発の過程、及び製造販売後においても、医療現場において改良改善が行われている。これにより、医療機器は性能向上のみならず、より患者にやさしい、また、操作性に優れたものとなる。EUでは、誤使用等のリスクを防止するために「ユーザビリティ」という規格を定めている。こうした未承認医療機器の臨床評価は、薬事法上の承認を目的とす

る治験（企業治験及び医師主導治験）とは異なるため、医師が責任主体となる臨床研究として、薬事法とは別の枠組みで実施される。

この医師主体の臨床研究に未承認医療機器を提供するにあたっては、「未承認医療機器提供に関する通知（H22薬食発0331第7号）」、及び「未承認医療機器提供に関するQ & A（H23薬食監麻発0331第7号）」を参照する必要がある。この通知の中で、「未承認医療機器」の提供等が薬事法に抵触しない場合の妥当な臨床研究として、「臨床研究に関する倫理指針」などの従来から適用されている指針を遵守して実施されるものであること」や、「医師又は歯科医師が主体的に実施する臨床研究であること」などが示されている。

したがって、薬事法上の承認を目的とした治験には薬事法及び医療機器GCP省令を含む法令が適用されるが、治験以外の医師が責任主体となる臨床研究についてはこれらの法令は適用されず、「倫理指針」が適用されることになる。このため、臨床研究の結果は薬事申請の際の添付資料にはならない。

医療機器の臨床研究

これまで、未承認医療機器の臨床研究への提供が薬事法違反になるかどうかの基準が明確ではなかったため、医療機器産業界は未承認医療機器の提供に関しては慎重であった。一方、厚生労働省は2010年3月31日に医薬食品局長通知「臨床研究において用いられる未承認医療機器の提供等に係る薬事法の適用について（薬食発0331第7号）」（以下「未承認医療機器提供に関する通知（H22薬食発0331第7号）」という。）、及び2011年3月31日に薬食監麻発0331第7号「臨床研究において用いられる未承認医療機器の提供等に係る薬事法の適用について」に関する質疑応答集（Q & A）について」（以下「未承認医療機器提供に関するQ & A（H23薬食監麻発0331第7号）」という。）を発出し、未承認医療機器の提供等に係る薬事法適用の基本的な考え方を示した。これらの通知により、未承認医療機器を用いた臨床研究の実施要件が明確になりつつある。

これらの産学官の動きを受けて、日本医療機器産業連合が事務局を務める第4期医療技術産業戦略コンソーシアム（METIS）の戦略会議Ⅲ「未承認医療機器による臨床研究」では、「臨床研究に関する倫理指針（平成20年7月31日全部改正）」、及び上記の2つの通知に準拠した「未承認医療機器を用いた臨床研究実施の手引き」が策定された。

D. 考 察

医療機器はその種類・性質毎に生体との接触部位や接触期間が異なる。「医療機器の製造販売承認申請等について必要な生物学的安全性評価の基本的考え方について」に準じると医療機器の接触部位による分類では非接触機器、表面接触機器、体内と体外とを連結する機器、体内植込み機器に分類され、接触期間による分類では一時的接触、短・中期的接触、長期的接触に分類される。医療機器の性質に応じて分類し必要な試験が考慮される。分類のいずれも該当しない医療機器を評価する場合は、最も近いと思われる分類を選択する。人工気管は気管軟骨の代用として頸部皮下・気管前面に移植され、移植後は半永久的に組織との接触が必要になる。よって人工気管は分類として体内植込み機器・組織／骨に、接触期間としては長期的接触（30日を越える）に該当し、必要な試験が細胞毒性、感作性、刺激性／皮内反応、急性全身毒性、亜急性全身毒性、遺伝毒性、埋植試験である。

上記以外の試験として発熱性物質試験、血液適合性試験があげられ、発熱性物質試験は、医療機器又は原材料中に存在する発熱性物質（エンドトキシン及び非エンドトキシン姓発熱性物質）の有無を調べる試験であり、血液適合性試験は血液に接触する医療機器又は原材料の血液適合性を評価するための試験である。

今年度は抽出条件検討予備試験を行い、その結果を考慮すると、遺伝毒性試験及び感作性試験用抽出条件の検討については、抽出率が高かった2種類の有機溶媒（メタノール、アセトン）を用いた検討を、皮内反応試験及び急性全身毒性試験用抽出条件の検討については、被験物質に変化がみられなかった $121 \pm 2^\circ\text{C}$ 、 1 ± 0.1 時間の抽出条件で検討することが適当と考えられた。

医療機器を製造販売するには臨床試験、非臨床試験等クリアしなければならない試験が多く存在する。それらをクリアするためにも画一された医療機器の生産は必要不可欠な条件である。今回、われわれが有するポリプロピレンメッシュとブタコラーゲンスポンジからなる人工材料について、設計と製造の面から検討を行い、常に画一された医療機器が生産できるよう人工気管 製造作業標準・製造記録を作成した。人工気管 製造作業標準・製造記録に準じて作製を行えば常に画一の人工気管が作製できると考える。

当初の計画に添って人工気管の生産ラインの構築を行い、動物における頸部気管再建（人工気管による置

換) 実験の準備を当初の予定通りに行っている。

わが国の制度上、医療機器開発にあたっては臨床研究と治験の2つの臨床試験が制度上存在する。治験の場合には企業と大学との契約によって実施されるが、クラス分類の低い低侵襲の医療機器の改良や改善を行う場合には治験とはならず臨床研究を実施することになる。この場合においては、「未承認医療機器を用いた臨床研究実施の手引き」などを活用して臨床試験を実施することが望ましい。

E. 結 論

医療機器の安全性を確認するために必要な試験の種類については、「医療機器の製造販売承認申請等について必要な生物学的安全性評価の基本的考え方について」に準じて試験の選択を行う必要がある。人工気管の性質から、細胞毒性、感作性、刺激性/皮内反応、急性全身毒性、亜急性全身毒性、遺伝毒性、埋植試験が必要と考える。人工気管の抽出条件検討予備試験では良好な抽出結果が得られた。

人工材料の製造において、常に画一された医療機器の製造が重要である。それをクリアするためにも人工気管製造の人工気管 製造作業標準・製造記録を作成し、それに準じた製造を行う予定である。

GMP基準に適合した人工気管作製のためのクリーンルームを作製しサニテーションを行った。ビーグル犬を用いた予備実験にも着手している。2013年度には人工気管の試作を開始し、安全性・有効性に関して評価をすすめる計画である。

今年度は、人工喉頭や人工気管などの医用材料の医療機器開発を念頭に、その薬事戦略の立案のための制度や動向を調査検討した。

F. 健康危険情報

該当無し

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Otsuki K, Imaizumi M, Nomoto Y, Wada I, Miyake M, Sugino T, Omori K. Potential for respiratory epithelium regeneration from induced pluripotent stem cells. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. 122 (1) : 25-32, 2013.
- 2) Imaizumi M, Nomoto Y, Sato Y, Sugino T, Miyake M, Wada I, Nakamura T, Omori K. Evaluation of the use of induced pluripotent stem cells (iPSCs) for the

regeneration of tracheal cartilage. *Cell Transplantation*. 22 (2) :341-353, 2013.

- 3) 大森孝一, 多田靖宏, 野本幸男, 谷 亜希子, 金丸眞一, 中村達雄. 〈患者まで届いている再生医療〉生体内組織再生誘導型の人工気管を用いた気道再建. *再生医療*. 12 (1) : 57-63, 2013.
 - 4) Tada Y, Takezawa T, Tani A, Nakamura T, Omori K. Collagen vitrigel scaffold for regenerative medicine of the trachea: experimental study and quantitative evaluation. *Acta Oto-Laryngologica*. 132 (4) : 447-452, 2012.
 - 5) Tani A, Tada Y, Takezawa T, Imaizumi M, Nomoto Y, Nakamura T, Omori K. Regeneration of tracheal epithelium using a collagen vitrigel - sponge scaffold containing basic fibroblast growth factor. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. 121 (4) : 261-268, 2012.
 - 6) Nomoto Y, Okano W, Imaizumi M, Tani A, Nomoto M, Omori K. Bioengineered prosthesis with allogenic heterotopic fibroblasts for cricoid regeneration. *The Laryngoscope*. 122 (4) : 805-809, 2012.
 - 7) 大森孝一, 多田靖宏, 野本幸男, 谷 亜希子, 金丸眞一, 中村達雄. 声門・声門下・気管狭窄の外来治療: 喉頭気管溝形成と気道再建を中心に. *日本気管食道科学会会報*. 63 (2) : 124-129, 2012.
 - 8) 中村達雄. 肺に対する再生医療応用の可能性. 侵襲と免疫. 21 : 7-21, 2012.
 - 9) 川上浩司. 医療政策, 医療技術評価, リテラシー: 先制医療の視点から. 日本未来を拓く医療. 井村裕夫編集. 診断と治療社. 東京. pp107-115, 2012.
 - 10) 川上浩司. 創薬/創医療機器: なぜ私は海外に活路を求めるのか, なぜ私は日本に活路を見いだすのか-京都大学における開発型臨床試験と環境整備-. 慶應義塾大学シンポジウム. *臨床医薬*. 28 (8) : 665-678, 2012.
 - 11) 川上浩司. 医薬品・医療機器の開発: 現状と日本の問題点. *日本眼内レンズ屈折手術学会誌 (IOL & RS)*. 26 (1) 107-110, 2012.
 - 12) 川上浩司. 未承認医療機器を用いた臨床研究. *薬理と治療*. 40 : S23-S24, 2012.
- ### 2. 学会発表
- 1) 野本幸男, 野本美香, 岡野 渉, 今泉光雅, 大槻好史, 谷 亜希子, 大森孝一. 人工材料と培養

- 細胞を組み合わせた気道の再生. 第12回日本再生医療学会; 2013 03 21-23; 横浜. 再生医療. 12 (Suppl.): 222.
- 2) 野本美香, 野本幸男, 大槻好史, 大森孝一. 自家軟骨細胞付加工気管を用いた気管軟骨の再生. 第12回日本再生医療学会; 2013 03 21-23; 横浜. 再生医療. 12 (Suppl.): 223.
- 3) Otsuki K, Imaizumi M, Nomoto Y, Wada I, Miyake M, Sugino T, Omori K. Regeneration of respiratory epithelium-like tissue from induced pluripotent stem cells. 92nd The American Broncho-Esophagological Association; 2012 04 18-19; San Diego (USA) . Abstracts. 63.
- 4) Tani A, Tada Y, Takezawa T, Imaizumi M, Nomoto Y, Nomoto M, Omori K. Effect of basic fibroblast growth factor for regeneration of tracheal epithelium using a collagen vitrigel sponge. 133rd American Laryngological Association; 2012 04 18-19; San Diego (USA) . Abstracts. 18.
- 5) Nomoto M, Nomoto Y, Omori K. Bio-engineered trachea using autologous chondrocytes for regeneration of tracheal cartilage in a rabbit model. 133rd American Laryngological Association; 2012 04 18-19; San Diego (USA) . Abstracts. 22.
- 6) Omori K, Imaizumi M, Nomoto Y, Otsuki K, Nakamura T. Potential of induced pluripotent stem cells for regeneration of the tracheal wall. COLLEGIUM Oto - Rhino - Laryngologicum Amicitiae Sacrum; 2012 08 26-29; Roma (Italy) . Abstracts. 147-148.
- 7) Otsuki K, Imaizumi M, Nomoto Y, Wada I, Miyake M, Sugino T, Omori K. Potential of induced pluripotent stem cells for regeneration of respiratory epithelium : preliminary study. The 14th Japan-Korea Joint Meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery; 2012 04 12-14; Kyoto. Abstracts. 114.
- 8) 野本幸男, 岡野 渉, 今泉光雅, 野本美香, 谷 亜希子, 大槻好史, 大森孝一. 人工材料及び線維芽細胞を用いた喉頭の再生. 第11回日本再生医療学会; 2012 06 12-14; 横浜. 再生医療. 11 (Suppl): 169.
- 9) 谷 亜希子, 多田靖宏, 竹澤俊明, 大森孝一. コラーゲンビトリゲルスポンジを用いた気管粘膜の再生過程. 第11回日本再生医療学会; 2012 06 12-14; 横浜. 再生医療. 11 (Suppl): 273.
- 10) 鈴木政博, 野本幸男, 大森孝一. ノードラット
- の頸部皮膚欠損部に対するヒト脂肪由来幹細胞の創傷治癒効果. 第11回日本再生医療学会; 2012 06 12-14; 横浜. 再生医療. 11 (Suppl): 279.
- 11) 大槻好史, 今泉光雅, 野本幸男, 三宅将生, 杉野 隆, 大森孝一. マウス iPS 細胞から気管上皮様組織への分化誘導の試み. 第11回日本再生医療学会; 2012 06 12-14; 横浜. 再生医療. 11 (Suppl): 281.
- 12) 野本美香, 野本幸男, 大森孝一. 自家軟骨細胞を導入した新規人工気管の開発. 第113回日本耳鼻咽喉科学会; 2012 05 10-12; 新潟. 日本耳鼻咽喉科学会会報. 115 (4): 506.
- 13) 大槻好史, 今泉光雅, 野本幸男, 谷 亜希子, 野本美香, 多田靖宏, 大森孝一. マウス iPS 細胞を用いた気管上皮組織再生. 第113回日本耳鼻咽喉科学会; 2012 05 10-12; 新潟. 日本耳鼻咽喉科学会会報. 115 (4): 506.
- 14) 谷 亜希子, 多田靖宏, 大森孝一. 〈Research Forum II〉 コラーゲンビトリゲルと線維芽細胞増殖因子を用いた気管再建. 第60回日本耳鼻咽喉科学会東北地方部会連合学術講演会; 2012 07 21-22; 仙台. 抄録. 19.
- 15) 大森孝一. 〈招待講演〉気管の再生医療. 日本臨床麻酔学会第32回大会; 2012 11 01-03; 郡山. 日本臨床麻酔学会誌. 32 (6): S117.

3. 報道

- 1) 大槻好史, 大森孝一. 〈放送〉ノーベル賞受賞で大注目の“iPS細胞”県内でも有効活用研究. 福島テレビ「スーパーニュース」出演; 2012 12 11 (放送日).

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

該当なし

医療技術実用化総合研究事業
(被災地域の復興に向けた医薬品・医療機器の実用化支援研究事業)
気管・喉頭再生治療法の実用化推進研究

第1回班会議

場所：京都大学医学部G棟3階 薬剤疫学研究室（京都市）

日時：平成24年8月20日(月) 14：00～15：00

次第

1. 研究の開始にあたって
 - ・概要説明と情報共有
2. 平成24年度の研究事業運営
 - ・備品の設置 クリーンルームの清浄度
 - ・運用方法 GMP/QMS 準拠
 - ・被災地企業の参加（連携企業、委託）
 - ・前臨床試験 GLP 準拠（連携企業、委託）
 - ・プログラムオフィサーへの対応
3. その他
 - ・各評価委員のコメントの確認と対応
 - ・平成25年度の研究計画書 クリーンルームなど

第2回班会議の準備会議と非臨床試験の打ち合せ

場所：株式会社新日本科学安全性研究所（鹿児島市）

日時：平成25年1月24日(木) 16：00～18：00

次第

1. 研究の開始にあたって
 - ・概要説明と情報共有
2. 平成24年度の研究事業運営
 - ・前臨床試験を検討 抽出検討試験、細胞毒性試験、復帰突然変異試験
 - ・GLP 準拠
3. 平成25年度の研究事業運営
 - ・前臨床試験について討議
埋植予備検討試験、感作性試験、皮内反応試験、急性全身毒性試験、遺伝毒性試験、亜慢性毒性試験、埋植試験

第2回班会議

場所：京都大学再生医科学研究所東館、1階、小会議室（京都市）

日時：平成25年2月4日(月) 9：30～11：30

次第

1. 研究の概要説明
2. 平成24年度の研究事業運営
 - (1) 医療機器クリーンルーム
 - (2) 医療機器開発薬事戦略
 - (3) 前臨床試験の準備
 - ① 予備実験 大型動物
 - ② 前臨床試験の準備 抽出検討試験、埋植予備検討試験
 - ③ 前臨床試験（GLP 準拠）の検討
細胞毒性試験、復帰突然変異試験、感作性試験、皮内反応試験、急性全身毒性試験、遺伝毒性試験
（慢性毒性試験、埋植試験）
3. 平成25年度の研究事業運営
4. その他

人工気管の設計と製造に関する研究

研究代表者 大森 孝一（福島県立医科大学医学部）

研究要旨

われわれは既に人工気管の製造技術を有している。本研究では人工気管を実用化するために GMP / QMS 準拠にて製造するプロトコルを作成し、常に画一された医療機器が生産できるように製造作業標準・製造記録を準備した。

A. 研究目的

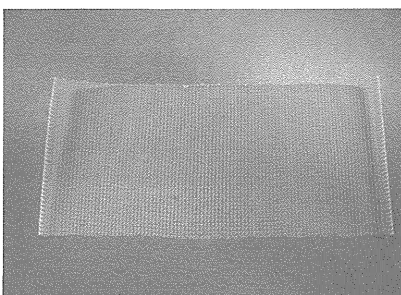
われわれは既にポリプロピレンメッシュとブタコラーゲンスポンジからなる材料を用いた気管・喉頭の再生治療法を開発している。人工材料の実用化推進のために設計製造の工程の確立について検討する。

B. 研究方法

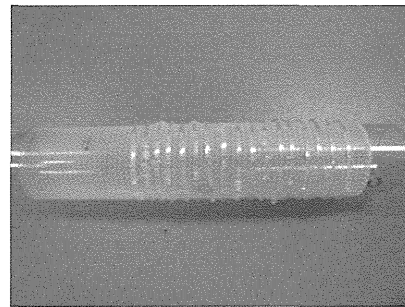
われわれは既にポリプロピレンメッシュとブタコラーゲンスポンジからなる材料を用いた気管・喉頭の再生治療法を開発し、動物実験で最長5年間の観察で安全性、有効性を検証している。さらに施設内倫理委員会の承認のもと成人10例の気管・喉頭再建に使用し、最長6年の経過観察で再狭窄は認めておらず、良好な結果を得ている。本研究ではこの治療法の実用化を推進し、医療機器として認可を受けることで施設を選ばず治療が選択されることを目標としている。医療機器として認可されるためには安全基準を満たし安定した供給が必要と考えられるが、そのためには設計製造の工程の確立が必要であろう。

われわれは以下の手順により人工気管を作製する技術を有している。

1. ポリプロピレンメッシュを規定のサイズに切り取る。

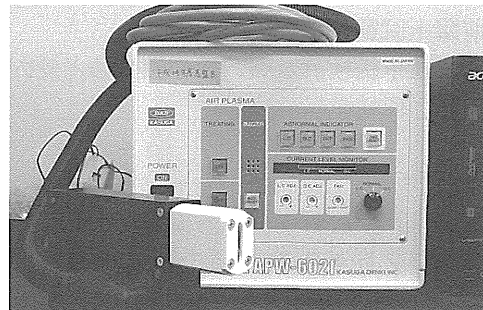


2. ポリプロピレンメッシュでチューブを作製する。
3. ポリプロピレンフィラメント糸を巻きつけ固定する。



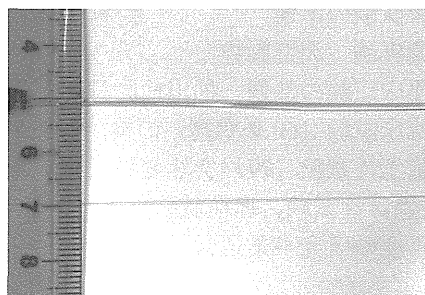
ガラス管にメッシュを巻きハンダゴテでチューブ状に固定し、ポリプロピレンフィラメント（直径0.994mm）を4mm間隔で巻きつけハンダゴテで固定する

4. チューブにエアープラズマ処理機でプラズマ放電し、コラーゲンの付着を促す。



エアープラズマ放電機

5. チューブに巻き付けたポリプロピレンフィラメントを補強目的にポリプロピレン糸（直径 0.065mm）



上がポリプロピレンフィラメント（直径0.994mm）、下がポリプロピレン糸（直径0.065mm）

でさらに縫合固定する。

6. 自転公転方式スーパーミキサーでブタコラーゲン液を作製しチューブに塗布する。

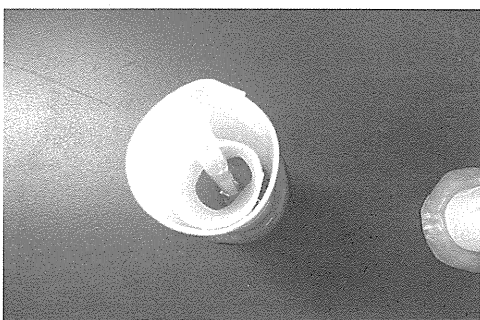


自転公転方式スーパーミキサーで1%コラーゲン溶液を作製し、チューブに20回くらい塗る

7. 人工材料型にエースホモジナイザーで作製したブタコラーゲン液を流し入れ、-80℃で凍結後、凍結乾燥させる。



1%コラーゲン溶液をエースホモジナイザーで8000回転15分攪拌する



人工材料型に作製したチューブを中心に攪拌したコラーゲン溶液を流し込む



凍結乾燥型で人工材料型を付けて3~5日、はずして2日ぐらい乾燥する

8. 角形真空低温乾燥器で熱架橋したのちにエチレンガス滅菌する。



角形真空定温乾燥器で140℃、24時間熱架橋する

上記のようなプロセスで行うが、いずれの工程も手作業で行うため作業実施者により、ばらつきが生じやすい。そのため、各工程においてプロトコルを作成し、一定の基準を満たす製品を製造することを目的とした。この際に浮間化学研究所を連携企業として実施する。

C. 研究成果

福島県立医科大学医学部耳鼻咽喉科学講座において、主任研究者、研究協力者および浮間化学研究所の技術者が、人工気管の製造プロトコルについて協議を行った（平成24年11月14日、11月28日、12月6日）。

それぞれの工程内容を確認し、画一した人工気管が製造される上で、各工程に必要なチェックポイントを設け、人工気管の製造作業標準・製造記録を作成した（添付資料1）。

D. 考察

医療機器を製造販売するには臨床試験、非臨床試験等クリアしなければならない試験が多く存在する。それらをクリアするためにも画一された医療機器の生産は必要不可欠な条件である。今回、われわれが有するポリプロピレンメッシュとブタコラーゲンスポンジからなる人工材料について、設計と製造の面から検討を行い、常に画一された医療機器が生産できるよう人工気管の製造作業標準・製造記録を作成した。人工気管の製造作業標準・製造記録に準じて作製を行えば常に画一の人工気管が作製できると考える。

E. 結論

人工材料の製造において、常に画一された医療機器の製造が重要である。それをクリアするためにも人工

気管の製造作業標準・製造記録を作成し、それに準じた製造を行う予定である。

福島県立医科大学耳鼻咽喉科学講座では、これまでポリプロピレンメッシュとブタコラーゲンスポンジからなる足場材料に線維芽細胞やiPS細胞から誘導した軟骨細胞などを導入し、気管の上皮や軟骨再生への有用性を示してきた。

また、気管上皮再生の促進する方法やiPS細胞から上皮へ分化させる方法についても開発している。

将来的には、足場に細胞を付加する方法や様々な技術開発により効果的な組織再生が図られると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Otsuki K, Imaizumi M, Nomoto Y, Wada I, Miyake M, Sugino T, Omori K. Potential for respiratory epithelium regeneration from induced pluripotent stem cells. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 122 (1) : 25-32, 2013.
- 2) Imaizumi M, Nomoto Y, Sato Y, Sugino T, Miyake M, Wada I, Nakamura T, Omori K. Evaluation of the use of induced pluripotent stem cells (iPSCs) for the regeneration of tracheal cartilage. *Cell Transplantation*. 22 (2) :341-353, 2013.
- 3) 大森孝一, 多田靖宏, 野本幸男, 谷 亜希子, 金丸眞一, 中村達雄. 〈患者まで届いている再生医療〉生体内組織再生誘導型の人工気管を用いた気道再建. *再生医療*. 12 (1) : 57-63, 2013.
- 4) Tada Y, Takezawa T, Tani A, Nakamura T, Omori K. Collagen vitrigel scaffold for regenerative medicine of the trachea: experimental study and quantitative evaluation. *Acta Oto-Laryngologica*. 132 (4) : 447-452, 2012.
- 5) Tani A, Tada Y, Takezawa T, Imaizumi M, Nomoto Y, Nakamura T, Omori K. Regeneration of tracheal epithelium using a collagen vitrigel - sponge scaffold containing basic fibroblast growth factor. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 121 (4) : 261-268, 2012.
- 6) Nomoto Y, Okano W, Imaizumi M, Tani A, Nomoto M, Omori K. Bioengineered prosthesis with allogenic

heterotopic fibroblasts for cricoid regeneration. *The Laryngoscope*. 122 (4) : 805-809, 2012.

7) 大森孝一, 多田靖宏, 野本幸男, 谷 亜希子, 金丸眞一, 中村達雄. 声門・声門下・気管狭窄の外来治療: 喉頭気管溝形成と気道再建を中心に. *日本気管食道科学会会報*. 63 (2) : 124-129, 2012.

2. 学会発表

- 1) 野本幸男, 野本美香, 岡野 渉, 今泉光雅, 大槻好史, 谷 亜希子, 大森孝一. 人工材料と培養細胞を組み合わせた気道の再生. 第12回日本再生医療学会; 2013 03 21-23; 横浜. *再生医療*. 12 (Suppl.) : 222.
- 2) 野本美香, 野本幸男, 大槻好史, 大森孝一. 自家軟骨細胞付加人工気管を用いた気管軟骨の再生. 第12回日本再生医療学会; 2013 03 21-23; 横浜. *再生医療*. 12 (Suppl.) : 223.
- 3) Otsuki K, Imaizumi M, Nomoto Y, Wada I, Miyake M, Sugino T, Omori K. Regeneration of respiratory epithelium-like tissue from induced pluripotent stem cells. 92nd The American Broncho-Esophagological Association; 2012 04 18-19; San Diego (USA) . Abstracts. 63.
- 4) Tani A, Tada Y, Takezawa T, Imaizumi M, Nomoto Y, Nomoto M, Omori K. Effect of basic fibroblast growth factor for regeneration of tracheal epithelium using a collagen vitrigel sponge. 133rd American Laryngological Association; 2012 04 18-19; San Diego (USA) . Abstracts. 18.
- 5) Nomoto M, Nomoto Y, Omori K. Bio-engineered trachea using autologous chondrocytes for regeneration of tracheal cartilage in a rabbit model. 133rd American Laryngological Association; 2012 04 18-19; San Diego (USA) . Abstracts. 22.
- 6) Omori K, Imaizumi M, Nomoto Y, Otsuki K, Nakamura T. Potential of induced pluripotent stem cells for regeneration of the tracheal wall. *COLLEGIUM Oto - Rhino - Laryngologicum Amicitiae Sacrum*; 2012 08 26-29; Roma (Italy) . Abstracts. 147-148.
- 7) Otsuki K, Imaizumi M, Nomoto Y, Wada I, Miyake M, Sugino T, Omori K. Potential of induced pluripotent stem cells for regeneration of respiratory epithelium : preliminary study. The 14th Japan-Korea Joint Meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery; 2012 04 12-14; Kyoto. Abstracts. 114.

- 8) 野本幸男, 岡野 渉, 今泉光雅, 野本美香, 谷 亜希子, 大槻好史, 大森孝一. 人工材料及び線維芽細胞を用いた喉頭の再生. 第11回日本再生医療学会; 2012 06 12-14; 横浜. 再生医療. 11 (Suppl): 169.
- 9) 谷 亜希子, 多田靖宏, 竹澤俊明, 大森孝一. コラーゲンビトリゲルスポンジを用いた気管粘膜の再生過程. 第11回日本再生医療学会; 2012 06 12-14; 横浜. 再生医療. 11 (Suppl): 273.
- 10) 鈴木政博, 野本幸男, 大森孝一. スードラットの頸部皮膚欠損部に対するヒト脂肪由来幹細胞の創傷治癒効果. 第11回日本再生医療学会; 2012 06 12-14; 横浜. 再生医療. 11 (Suppl): 279.
- 11) 大槻好史, 今泉光雅, 野本幸男, 三宅将生, 杉野 隆, 大森孝一. マウス iPS 細胞から気管上皮様組織への分化誘導の試み. 第11回日本再生医療学会; 2012 06 12-14; 横浜. 再生医療. 11 (Suppl): 281.
- 12) 野本美香, 野本幸男, 大森孝一. 自家軟骨細胞を導入した新規人工気管の開発. 第113回日本耳鼻咽喉科学会; 2012 05 10-12; 新潟. 日本耳鼻咽喉科学会会報. 115 (4): 506.
- 13) 大槻好史, 今泉光雅, 野本幸男, 谷 亜希子, 野本美香, 多田靖宏, 大森孝一. マウス iPS 細胞を用いた気管上皮組織再生. 第113回日本耳鼻咽喉科学会; 2012 05 10-12; 新潟. 日本耳鼻咽喉科学会会報. 115 (4): 506.
- 14) 谷 亜希子, 多田靖宏, 大森孝一. 〈Research Forum II〉 コラーゲンビトリゲルと線維芽細胞増殖因子を用いた気管再建. 第60回日本耳鼻咽喉科学会東北地方部会連合学術講演会; 2012 07 21-22; 仙台. 抄録. 19.
- 15) 大森孝一. 〈招待講演〉気管の再生医療. 日本臨床麻酔学会第32回大会; 2012 11 01-03; 郡山. 日本臨床麻酔学会誌. 32 (6): S117.

3. 報 道

- 1) 大槻好史, 大森孝一. 〈放送〉ノーベル賞受賞で大注目の“iPS 細胞”県内でも有効活用研究. 福島テレビ「スーパーニュース」出演; 2012 12 11 (放送日).








H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

添付資料 1






人工気管 製作用業標準・製造記録(前半)

作業日:平成 年 月 日

| 工程名 | 標準作業 | チェックポイント | | 作業開始時間 | 作業終了時間 | 備考 | 担当者サイン | 監督者サイン |
|--------------------------------|--|--|----------------------------|--------------------------|--------|----|--------|--------|
| | | 1 | 2 | | | | | |
| 第1工程 Bardメッシュ切り取り | Bardメッシュを(気管の長さ)×(試験管の太さ+のりしろ)に切る |  | 1 ハサミは滅菌処理したか? | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | | | 2 長さの確認を行ったか? | <input type="checkbox"/> | | | | |
| 第2工程 Bardメッシュ巻きつけ | 試験管にBardメッシュを巻きつけ、ハンダゴテ(42℃±α)で端をつけチューブにする |  | 1 正しい巻き付け方か? | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | | | 2 ハンダゴテの温度の確認は? | <input type="checkbox"/> | | | | |
| 第3工程 ポリプロピレン フィラメント糸巻きつけ | ポリプロピレンフィラメント糸(試験管に巻きつけて、乾燥滅菌器70℃ 20分で型をつけておく)をBardメッシュチューブに3~5mm間隔で巻きつけハンダゴテで固定する |   | 1 ポリプロピレンフィラメント糸の長さは確認したか? | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | | | 2 試験管への巻きつけ方は正しいか? | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | | | 3 乾燥滅菌器の温度設定は確認したか? | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | | | 4 乾燥滅菌器時間を確認したか? | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | | | 5 Bardメッシュへの巻きつけ間隔は正しいか? | <input type="checkbox"/> | | | | |
| 第4工程 プラズマ放電処理 | アルミホイルを敷き、チューブの中にアルミホイルの棒を入れて置きエアープラズマ処理機でプラズマ放電する |   | 1 アルミホイルを正しく敷いたか? | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | | | 2 アルミホイルの棒を正しくチューブへ入れたか? | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | | | 3 エアープラズマ処理機を正しく装着したか? | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | | | 4 プラズマ放電時間の確認を行ったか? | <input type="checkbox"/> | | | | |
| 第5工程 青い糸縫いつけ固定 製品保管 | 青い糸(ポリプロピレン)を針でチューブのフィラメント糸に縫いつけさらに固定する。(糸結びは始めと終わり各5回) |  | 1 針は滅菌処理済みか? | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | | | 2 縫いつけ箇所間違いないか? | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | | | 3 始めと終わりで5回ずつ結んだか? | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | | | 4 製品を指定の場所へ保管したか? | <input type="checkbox"/> | | | | |

人工気管 製作用業標準・製造記録(後半)

作業日:平成 年 月 日

| 工程名 | 標準作業 | チェックポイント | | 作業開始時間 | 作業終了時間 | 備考 | 担当者サイン | 監督者サイン |
|-------------------|---|---|-----------------------|--------------------------|--------|----|--------|--------|
| | | 1 | 2 | | | | | |
| 第6工程 コラーゲン塗布 | 自転公転方式スーパーマキナーで1%コラーゲン溶液を作製し、チューブに20回くらい塗る |  | 1 機械の設定は間違いないか? | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | | | 2 チューブに20回塗布したか? | <input type="checkbox"/> | | | | |
| 第7工程 コラーゲン重層塗布 | 人工材料型にエースホモジナイザーで作製したフタコラーゲン液を流し入れ、-80℃フリーザーで凍結後、凍結乾燥させる。 |    | 1 機械の設定は間違いないか? | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | | | 2 攪拌を15分行ったか? | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | | | 3 チューブを人工材料型の中心においたか? | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | | | 4 流し込むコラーゲン量は一定か? | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | | | 5 凍結乾燥機で十分乾燥させたか? | <input type="checkbox"/> | | | | |
| 第8工程 熱架橋 | 角形真空低温乾燥器で熱架橋したのちにエチレンガス滅菌する。 |  | 1 機械の設定は間違いないか? | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | | | 2 24時間熱架橋を行ったか? | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | | | 3 エチレンガス滅菌は確実に行われたか? | <input type="checkbox"/> | | | | |

人工気管の非臨床試験に向けた 医療機器製造クリーンルーム構築に関する研究

研究分担者 中村 達雄（京都大学再生医科学研究所）

研究要旨

京都大学再生医科学研究では既にポリプロピレンメッシュとブタコラーゲンスポンジからなる材料を用いた気管・喉頭の再生治療法を開発し動物実験で最長5年間の観察で安全性、有効性を検証し、施設内倫理委員会の承認のもと成人10例の気管・喉頭再建に使用し良好な成績を上げている。本研究では今年度（平成24年度）この技術をもとにして、人工気管の非臨床試験に向けたクリーンルームと製造ラインの構築を開始した。

A. 研究目的

われわれは既にポリプロピレンメッシュとブタコラーゲンスポンジからなる材料を用いた気管・喉頭の再生治療法を開発した。動物実験で最長5年間の観察で安全性、有効性を検証し、施設内倫理委員会の承認のもと成人10例の気管・喉頭再建に使用した。最長6年の経過観察で再狭窄はなく良好な結果を得ている。本研究ではこの治療法の実用化を推進する。なおPMDAの薬事戦略相談を受けている。われわれの治療法は細胞を使わずに足場のみで自己組織の再生を誘導する特色があり、気道の枠組みと内腔粘膜を同時に再生させる点で独創的である。この技術を基盤にして、課題を解決して臨床研究や治験に橋渡しし、その後実用化まで進めていく。

施設内にクリーンルームを設置し、その中で上記の材料の製造工程を円滑に進めることができるように生産ラインを構築する。更にこれらの人工材料をGMP/QMSに準じて製造する方法を確立する。クリーンルームは空気清浄度を保ち、製造管理および品質管理を実施する。

B. 研究方法

人工気管製造のスペースを大学施設内に確保して（添付資料1）GMP規格に合致したクリーンルームを設計した。この設計にもとづき入札を行った。人工気管作成に要するクリーンルームの仕様は医療用具製造にかかわるGMPの3原則に準じることとした。すなわち①人為的ミスの防止、②汚染防止、③高い品質保証システムである。具体的には

- ① 動線管理（モノ動線、ヒト動線分離）
 - ② ゾーニング管理、ガウニングテクニック、サンテーション環境評価
 - ③ 組織体制の確立、GMP文書の確立
- ということが案件としてあげられる。

GMP省令で求めている構造設備としては
清掃・保守が（手順書に基づいて）適切に行われている衛生的な設備であること。

有毒ガスを扱う施設では、その処理に必要な設備を有すること。

作業室は、製品の種類や剤形、製造工程に応じて埃や微生物の汚染を防ぐ施設であること。

行う作業の内容によって部屋を区別すること。（秤量作業、調製作業、充填作業、閉そく作業）

他の部屋に行くための廊下代わりにならないようにする。

作用の強い一部の医薬品は、作業の部屋を区別したり空調を他と別系統にしたりすること。

医薬品の製造に十分な水（質・量）を確保すること。があげられているが、本設備はこれに合致したものでなければならない。（添付資料2-6）

C. 研究結果

この条件で建築業者を選定して施行を発注して平成24年度内に施設の完成を予定している。工事日程は平成25年2月1日の現地調査を開始し平成25年3月22日に完成、3月28日、29日にサンテーションを完成する予定である。（添付資料7）

サンテーション完了で、清浄度に関するバリデーションを行う段落に至っている。GMP基準のクリー

ンルームを作製しサニテーションを行ったのち、同室で人工気管製造に用いる装置として下記のことを調達して生産ラインを構築した。クリーンベンチ、超低温フリーザー、凍結乾燥機、自動公転ミキサー、角型真空乾燥機、ホモジナイザー、強力スターラー。

この他予備実験として行うビーグル犬頸部気管への埋込み手術の準備を行っている。

D. 考 察

当初の計画に添って人工気管の生産ラインの構築を行ない、動物における頸部気管再建（人工気管による置換）実験の準備を当初の予定通りに行っている。

E. 結 論

GMP基準に適合した人工気管作製のためのクリーンルームを作製しサニテーションを行った。ビーグル犬をもちいた予備実験にも着手している。平成25年度には人工気管の試作を開始し、安全性・有効性に関して評価をすすめる計画である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

中村達雄. 肺に対する再生医療応用の可能性. 侵襲と免疫. 21 : 7-21, 2012

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

該当なし

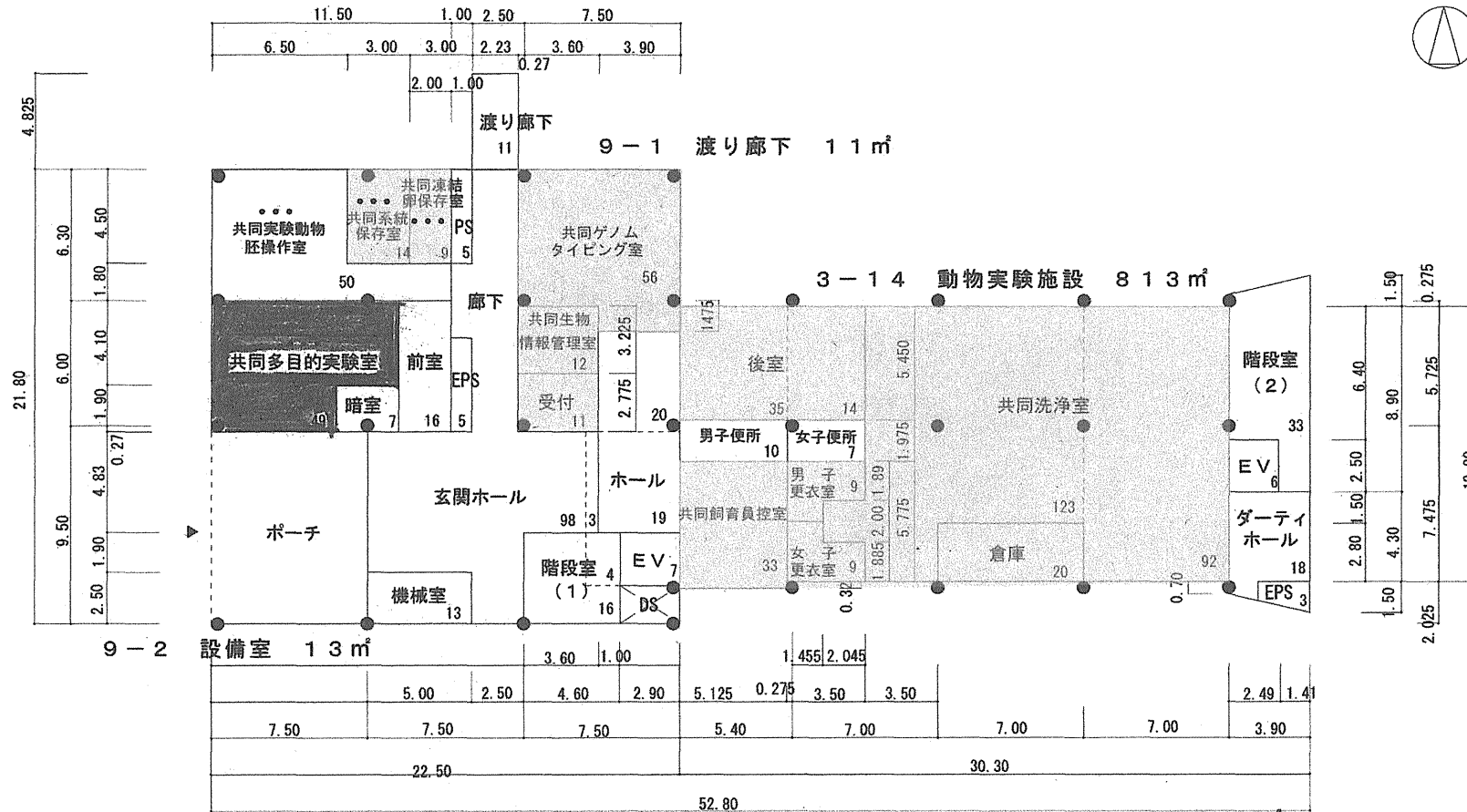
棟別平面図

| 学校番号 | 学校名 | 団地番号 | 団地名 | 棟番号 |
|------|------|------|------|-----|
| 0280 | 京都大学 | 003 | 南部団地 | 325 |

国立大学法人等施設実態調査 (様式7)

南部総合研究実験棟 (6の2)

平14 837 m²



■ クリーンルーム設置位置

1階平面図 S=1/300

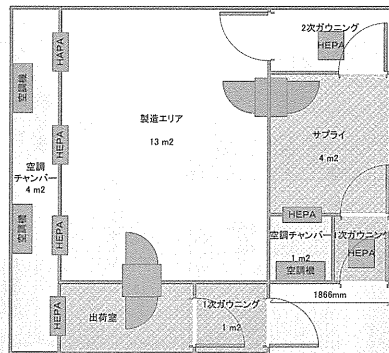
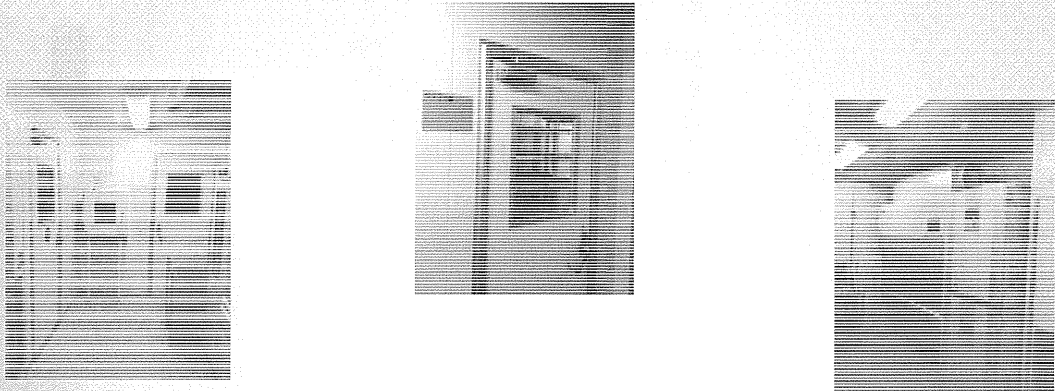
整理番号 7-325-2

Panasonic

ideas for life クリーンルーム MBCR-7500GMP

グレードB・クラス10,000清浄度環境

陽圧クリーンルーム



*エアタイトドアやレイアウト、観測窓・パスボックス等は、お客様のニーズに沿って対応可能

パナソニックヘルスケア株式会社 バイオメディカビジネスユニット