

# 生体内吸収性高分子担体と細胞増殖因子を用いた 難治性虚血性疾患に対する新しい再生医療の開発： オーダーメイド医療の実現に向けた検討

所 属 京都大学医学部附属病院  
研究分担者 松原 和夫

## 研究要旨

治験薬 GMP に準拠してゼラチンハイドロゲルの製造方法を確立してきた。昨年度までに制定した製造手順書に基づき、本年度はイヌにおける薬効試験のための製造を行った。また、治験薬 GMP 管理の適合性について外部評価を受け「医療機関での治験薬（試験薬）製造という特殊性を考慮して、PMDAによる治験薬GMP基準では今回の判定は適合に相当する」と評価を受けた。

## A. 研究目的

これまでに研究代表者及び分担者のグループでは、下肢虚血性疾患に対して、生体吸収性高分子担体（細粒）を用いた高度医療を実施してきた。虚血性心疾患へ生体吸収性高分子担体を用いた臨床研究を実施するにあたり、生体吸収性高分子担体（シート）の製造方法を確立し、安全性を担保することが必要である。

本年度は、イヌにおける薬効試験のための凍結乾燥ゼラチンハイドロゲルシートの製造を行う。さらに、治験薬 GMP 管理について外部評価を実施する。

## B. 研究方法

1. 製造指図・記録書に基づき凍結乾燥ゼラチンハイドロゲルシートを作製し、品質試験を実施した。製造は臨床試験用試験薬と同様に治験薬 GMP 管理を行う特殊無菌製剤室で製造部門担当者ならびに品質部門担当者によって行った。
2. 元PMDA GMPエキスパート（査察官）宮木晃氏に治験薬 GMP 調査を依頼した。手順書ならびに施設の整備状況について監査を受けた。

（倫理面への配慮）

分担者松原の実施した研究において、倫理面で問題となる内容は含まれていない。

## C. 研究結果

以前の臨床試験時に制定した治験薬に関する文書に従い、凍結乾燥ゼラチンハイドロゲルシートを3ロット作製した（図1）。無菌試験、エンドトキシン試験等の安全性



図1.凍結乾燥ゼラチンハイドロゲルシート

試験を実施し、陰性が確認された。また、分担研究者田畑らによって品質試験が、分担研究者丸井によりイヌを用いた本製剤の非臨床有効性試験を実施された。以上より、GMP 基準で製造したゼラチンハイドロゲルシートを用い非臨床試験が完了した。

治験薬 GMP への適格性について外部監査を実施した(図2)。「重度の不備事項」「中程度の不備事項」に該当する箇所はなかった。試験結果の導出に「軽度の不備事項」についての指摘を受けたが、「校正証明のシールがない」「サインがない」など修正が可能なものだけであった。

## D. 考察

今年度の結果より凍結乾燥ゼラチンハイドロゲルシートの製造方法が確定した。これに基づき、来年度は計画中の臨床試験用試験薬に関する「治験薬に関する文書(臨床試験用)」を作成する。プロトコルの作成を平行して行い、臨床試験実施へ準備を進める。

本 GMP 特殊無菌製剤室は平成 21 年 2 月より GMP 運用を開始してきた。治験薬 GMP では治験の監査等以外では当局によるチェック機構は存在しない。今年度は GMP に関する専門家に調査を依頼し、GMP 体制の監査を受けた。不備事項は認められなかったことから本手順書ならびに本施設での運用が妥当であると判断された。また、「製薬会社の試験検査区域(QC)と同等である」とコメントを受けたことから、本研究成果を今後起業等へ導出する際に、試験結果だけでなく製造方法のノウハウを含めた契約締結も可能であると考えられる。

## E. 結論

本製造の凍結乾燥ゼラチンハイドロゲルシートの安全性・有効性が非臨床試験で証明された。今後、臨床試験用試験薬の製造方法を確定し、臨床試験を実施していく。さらに、本施設の治験薬 GMP への適合性が認められ、研究成果の信頼性が確保された。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 米澤淳 トランスレーショナルリサーチへの薬剤師の新たなかわり 治験薬 GMP 基準の特殊無菌製剤室の設置 *ファルマシア* 49(2): 103-105, 2013

2014年2月24日

京都大学医学部付属病院薬剤部御中

元 PMDA GMP エキスパート(査察官)  
宮木 晃

治験薬GMP調査の確認結果報告書

さて先般、実施しました貴京都大学医学部付属病院薬剤部における試験薬製造施設のハード及びソフト面の確認につきまして、下記の通り報告申し上げます。なお、半日の監査の中でいくつか気がついた点を講評事項として報告させていただきますので、対応等の検討をお願い申し上げます。

- 一般事項
  - 目的  
貴京都大学医学部付属病院薬剤部が準備している治験薬GMP基準に即した試験薬製造が治験薬GMP基準のハード・ソフト面を満たしているかどうかを調査した第三者監査である。
  - 調査対象施設  
名称&施設：京都大学医学部付属病院薬剤部  
所在地：京都市左京区聖護院川原町54
  - 調査実施日  
2014年2月3日(月) 12:40~17:30
  - 主たる対応者等(敬称略)  
対応者：米澤 淳  
大村 友博  
主な対応者：梶原 望渡  
南 いく子
  - 調査日程  
2月3日(月)  
12:40~13:00 自己紹介と出席者の紹介  
治験薬GMP体制の整備・試験薬製造等の概要説明  
13:00~15:00 ツアー・ハード(無菌試験室)  
15:00~17:10 書面(ソフト)調査  
17:10~17:30 ラップアップとQ&A

- 確認結果  
治験薬GMPに関するハード・ソフト状況を確認した結果、いくつかの軽度の不備事項が認められましたので、以下に示します。  
不備事項につきましてはできるだけ速やかに改善されることを希望致します。
- 重度の不備事項(Critical)  
なし
- 中程度の不備事項(Major)  
なし
- 軽度の不備事項(Minor)  
<ハード>  
①無菌試験室内の天秤(メトラ製)に貼付する校正シールを業者より発行してもらうこと。  
②天秤の日常点検を行っているチェックリストに「清掃状態の確認」を付け加えること。  
③掲示している替換え手順には責任者の日付とサインをすること。  
④製造用水区域には用水のフロー図を作成して貼付しておくこと。(日付とサインをすること)  
<ソフト>  
①「治験薬製造指図・記録書」の滅菌チャートと秤量記録紙に記録者の日付とサインをすること。  
②「治験薬製造品質試験記録書」のCOA(無菌試験、エンドキシン)に確認者の日付とサインをすること。  
③「出荷許可書」を「出荷可否判定書」に変更して様式を作成すること。  
なお「出荷判定手順書」に出荷の可否を判定するという文書を加えること。  
④「発給管理手順書」にフローチャート図を添付すること。  
⑤「自己点検手順書」のチェックリストを逐次改訂すること。  
P I C / S G M P を参考にしてください。
- 推奨事項(Recommend)  
①自己点検のチェックリストは将来的にはP I C / S G M P を参考にすることをお薦めする。  
②全ての手順書(SOP)を一覧にして、常にアップデートしておくことをお薦めする。
- ※非監査に良かった点  
<ハード>  
1) 無菌室の維持・管理を定期的かつ日常的に実施していた。製薬会社の試験検査区域(QC)と同等である。  
2) 消毒剤を2種類以上(ヒビタンとエタノール、ザルコニンとエタノール)を使用しているのはP I C / S G M P 基準(耐性菌の防止の観点から)に合っている。

<ソフト>  
1) 前もってお送りした「GMP事前査察スケジュール(案)」と「GMP事前査察に必要とする事前資料」の各項目に赤字で現況及び手順書名を記載していたので監査が速やかに進めることができた。

・総評  
1) 医療機関での治験薬(試験薬)製造という特殊性を考慮して、PMDAによる治験薬GMP基準では今回の判定は適合に相当する。  
今後は講評事項の細かい点を着実に改善されることを望むものである。  
2) ソフト面は予想以上に充実していた。今後さらなる向上を期待する。  
3) 治験薬GMPの観点から大きな問題となる点は見られなかった。  
4) ハード面・ソフト面でいくつかの改善点があるので、できるだけ早く完了することが望ましい。

・終わりに  
今回の治験薬GMPの監査で主に立会いと説明をしていただきました梶原望渡様と南いく子様そしてその他の皆様のご協力に対して深く感謝を申し上げます。

図2. 監査報告書

2. 学会発表

1. 米澤淳、梶原望渡、南いく子、大村友博、中川俊作、松原和夫；一般シンポジウム 31「薬物治療を支援する院内製剤 現状と課題」 治験薬 GMP 基準の院内製剤製造によるトランスレーショナルリサーチへの貢献、日本薬学会第134年会 2014年3月29日 熊本

**G. 知的財産権の出願・登録状況**

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし