

201408013B

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業

気管・喉頭再生治療法の実用化推進研究

平成24年度～平成26年度 総合研究報告書

研究代表者 大森 孝一

平成27（2015）年 3月

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業

気管・喉頭再生治療法の実用化推進研究

平成24年度～平成26年度 総合研究報告書

研究代表者 大森 孝一

平成27（2015）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
研究分担者	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	講 師
	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	助 手
	浜 田 将 太	京都大学大学院医学研究科薬剤疫学	助 教

目 次

総合研究報告書

I. 総括研究報告書

気管・喉頭再生治療法の実用化推進研究	大森 孝一 …………… 1
--------------------	---------------

II. 分担研究報告書

1. 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 …………… 8
--	---------------

2. 人工気管の生物学的安全性試験に関する研究	大森 孝一 ……………10
-------------------------	---------------

3. GMP / QMS 準拠での人工気管製造に関する文書管理及び運営準備に関する研究	大森 孝一 ……………14
---	---------------

4. 治験実施計画に関する研究	大森 孝一 ……………17
-----------------	---------------

5. 医療機器開発薬事戦略に関する研究	川上 浩司 ……………55
---------------------	---------------

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

IV. 研究成果の刊行物・別刷

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いる。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準拠にて製品標準書や品質マニュアルをはじめ各種文書の作成を行った。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いるが、PMDAとの事前面談、対面助言の結果、人工気管の性質を考慮し、クリーンルーム内で作製した試験検体を使用し試験を行った。また、治験実施にむけて治験実施計画書の内容について検討・作成した。

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5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。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、その後に実用化まで進めていくことが目的である。

B. 研究方法

本研究ではこの人工気管の実用化を推進し、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。

そのためには薬事承認、保健収載が必要となる。薬事の承認、申請には様々な文書や試験等が必要であり安住の担保のためにも治験実施が必要となる。まず治験実施を念頭に準備をすすめる。代表的な書類としては、治験概要、説明書、同意書などが挙げられる。治験計画の確定に向けて医薬品医療機器総合機構との事前面談・対面助言を実施し治験計画書を作成する。

生物学的安全性試験については平成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、PMDAとの事前面談、対面助言を踏まえ各種試験について実施する。各種試験での試験検体は京都大学再生医学研究所内に設置された医療機器クリーンルーム内で、作製された物を使用する。

また、医療機器としての薬事申請を行うには、大学

では困難であり、製造販売業許可を有する企業への技術移転が必要である。技術の導出先であり、協力してくれる企業が決定し、治験に向けた体制の準備を進める。その一環としてGMP / QMS準拠した製造や管理に関する文書作成が必要と考えられ、各種文書の作成を行う。

また、医療機器の開発についての薬事制度の調査、国内の臨床研究の実施環境についても調査検討を行う。

C. 研究結果

非臨床実験について

京都大学内に人工気管製造のための、医療機器クリーンルームをGMP / QMSに準拠して設計・設置した。必要な機器を導入し、生産ラインを構築した。クリーンルームはサニテーション、バリデーションが施行され清浄度が担保されている。

医療機器クリーンルームでは、人工気管および後に述べる生物学的安全性試験を行う上で必要な試験検体の作製を行った。試験検体の形態や作製方法をPMDAと協議し決定した。

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）に該当し、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。

作製した試験検体を用いて復帰突然変異試験、染色体異常試験、皮膚感作性試験、皮内反応試験、急性全身毒性試験、埋植検討予備試験を実施した。

対面助言にて、ブタ由来コラーゲンを使用しているため、発熱性試験、エンドトキシン試験の2試験も追

加で行われ、いずれの試験でも安全性が確認された。

GMP / QMS文書について

GMP / QMSに準拠すべく各種文書の作成も行った。

人工気管の医療機器としての性質を考慮しながら医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理および品質管理の基準に関する省令第2章医療機器等の製造管理および品質管理の係わる基本的要求事項に基づき、品質マニュアル、製品標準書（人工気管）、製造管理基準書、衛生管理基準書、品質管理基準書、自己点検に関する手順書、教育訓練に関する手順書出荷判定に関する手順書、バリデーションに関する手順書、逸脱管理に関する手順書、変更管理に関する手順書、苦情回収処理に関する手順書、文書管理に関する手順書、試験委託に関する手順書、手順書作成に関する手順書、用語集、リスクマネジメントに関する手順書、マネジメントレビューに関する手順書など各種文書を作成した。

医療機器のクラス分類について

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、有効性およ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。

医療機器の臨床研究

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。）、および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。）を发出し、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。

一方で、医療機器を用いた臨床研究における専門家の不足も重要な課題である。医療機器の開発においては、広範な領域横断的な知識が求められる。医療機器開発を担う人材を養成することも急務である。

治験実施について

臨床試験を実施するに当たり必要な項目は多岐にわたり、それに応じた書類も多数必要になる。まず必要な書類としては、臨床試験概要、説明書、同意書などが挙げられる。PMDAとの事前面談、対面助言を実施した後人工気管の性質を考慮し、治験実施計画書を作成した。書類作成から実際に治験を行う上で、医師主導治験であっても、実際に医師だけが他施設を管理し書類を作成することは困難である。文書などの作成に並行し、治験実施施設やコーディネーターやCROなど様々な職種とのネットワーク構築が必要と考える。

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、PMDAとの対面助言をもとに試験が行われた。

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と考える。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GMP/QMSに準拠した各種文書を作成した。

クリーンルームのサニテーション、バリデーションを施行し清浄度を担保した。生物学的安全性試験で使用する試験検体の作製を行った。

治験実施に向け薬事制度や治験にかかる最近の動向について調査すると共に計画書を作成した。

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、バリデーションを行い清浄度を担保した。その上で生物学的安全性試験に使用する検体の作製を行った。

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」に準じて試験を実施した。

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、医療機器の開発についての薬事制度の調査、国内の臨床研究の実施環境について調査検討した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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. *日本の未来を拓く医療*. 井村裕夫編集. 診断と治療社. 東京. pp107-115, 2012.
- 7) 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.

- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) Sato S, Miyake M, Hazama A, Omori K. Povidone-iodine-induced cell death in cultured human epithelial HeLa cells and rat oral mucosal tissue. *Drug and Chemical Toxicology*. (Epub ahead of print), 2013.
- 14) Tani A, Tada Y, Takezawa T, Wada I, Imaizumi M, Nomoto Y, Nomoto M, Omori K. Regenerative process of tracheal epithelium using a collagen vitrigel sponge scaffold. *Laryngoscope*. 123(6) : 1469-1473, 2013.
- 15) Nomoto M, Nomoto Y, Tada Y, Tani A, Otsuki K, Suzuki R, Nakamura T, Omori K. Bioengineered trachea using autologous chondrocytes for regeneration of tracheal cartilage in a rabbit model. *Laryngoscope*. 123 (9) : 2195-2201, 2013.
- 16) Imaizumi M, Nomoto Y, Sugino T, Otsuki K, Omori K. Implantation site-dependent differences for tracheal regeneration with induced pluripotent stem cells (iPS cells). *Acta Oto-Laryngologica*. 133(4) : 405-411, 2013.
- 17) Nakamura T, Kojima F, Sato T, Hamaji M, Kaneko M, Kanemaru S, Nakada A, Omori K, Shigeno K, Wakatsuki M, Endo K. Novel tracheal prosthesis using in situ Tissue Engineering. *Int J Artif Organs*. 36(8) : 585, 2013.
- 18) Wakatsuki M, Kaneko M, Nakada A, Shigeno K, Nakamura T. Promotion of bone repairing by use of collagen scaffold incorporating recombinant human FGF-2 in rabbit skull defect model. *Int J Artif Organs*. 36(8) : 551, 2013.
- 19) Machiguchi T, Nakamura T. Cellular interactions via conditioned media induce *in vivo* nephron generation from tubular epithelial cells or mesenchymal stem cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 435 : 327-333, 2013.
- 20) Nakada A, Shigeno K, Sato T, Kobayashi T, Wakatsuki M, Uji M, Nakamura T. Manufacture of a weakly denatured collagen fiber scaffold with excellent biocompatibility and space maintenance ability. *Biomedical Materials*. 8 : DOI 045010, 2013.
- 21) Uji M, Nakada A, Nakamura T. Intravenous administration of adipose-derived stromal cells does not ameliorate bleomycin-induced lung injury in rats. *Open Journal of Regenerative Medicine*. 2(2) : 39-45, 2013.
- 22) Ohara K, Kohno M, Horibe T, Kawakami K. Local drug delivery to a human pancreatic tumor via a newly designed multiple injectable needle. *Molecular and clinical Oncology*. 1 : 231-234, 2013.
- 23) Yamauchi Y, Kawashima Y, Urushihara H, Kita F, Kobayashi Y, Hinotsu S, Nakagawa M, Kawakami K. A Survey to physicians' understanding of the regulatory system for clinical trials in Japan. *General Medicine*. 14(2), 92-103, 2013.
- 24) Takabayashi N, Urushihara H, Kawakami K. Biased safety reporting in blinded randomized clinical trials: meta-analysis of angiotensin receptor blocker trials. *PLoS ONE*. 8(9) : C75027, 2013.
- 25) 今泉光雅, 大森孝一. iPS細胞を用いた喉頭・気管の再生医学研究. *喉頭*. 25(2) : 30-35, 2013.
- 26) 野本美香, 多田靖宏, 大森孝一. 喉頭外傷における気道確保の方針と実際. *JOHNS* 29(10) : 1766-1770, 2013.
- 27) 大森孝一. 喉頭手術. *JOHNS* 29(7) : 1171-1174, 2013.
- 28) 大森孝一. V. のど〈呼吸困難・喘鳴〉急性喉頭蓋炎はどう対処するか？耳鼻咽喉科診療 私のミニマム・エッセンシャル. 本庄 巖, 市川銀一郎 編集. 全日本病院出版会. 東京. pp204-206, 2013.
- 29) 大森孝一. V. のど〈呼吸困難・喘鳴〉外来で可能な気道確保の方法は？耳鼻咽喉科診療 私のミニマム・エッセンシャル. 本庄 巖, 市川銀一郎 編集. 全日本病院出版会. 東京. pp207-209, 2013.

- 30) 中村達雄, 萩原明於, 稲田有史, 金丸眞一. 末梢神経の再生医療. 岡野栄之, 出澤真理 編集. 朝倉書店. 東京. 再生医療叢書7 神経系. pp138-153, 2013.
- 31) 川上浩司. アメリカにおける薬事規制の動向. 再生医療における臨床研究と製品開発. 技術情報協会. 東京. pp311-314, 2013.
- 32) 川上浩司. 薬事から見た再生医療周辺技術とバイオマテリアル. 幹細胞医療の実用化技術と産業展望. 江上美芽, 水谷 学 編集. シーエムシー出版. 東京. pp11-15, 2013.
- 33) 川上浩司. わが国の臨床研究の現状と未来. 医学のあゆみ. 244(13):1093-1097, 2013.
- 34) 川上浩司. 医療イノベーションにおける創薬の出口戦略. 医薬ジャーナル増刊号「新薬展望2013」49(s-1):25-29, 2013.
- 35) Hamada S, Yamauchi Y, Miyake O, Nakayama M, Yamamoto H, Kawakami K. Current environment for conducting clinical researches with medical devices in hospitals in Japan. *Journal of Clinical Trials*. 4(1): DOI 1000153, 2014.
- 36) Otsuki K, Imaizumi M, Nomoto Y, Nomoto M, Wada I, Miyake M, Omori K. Effective embryoid body formation from induced pluripotent stem cells for regeneration of respiratory epithelium. *Laryngoscope*. 124(1): E8-14, 2014.
- 37) Kojima F, Sato T, Takahata H, Okada M, Sugiura T, Oshiro O, Date H, Nakamura T. A novel surgical marking system for small peripheral lung nodules based on radio frequency identification technology: Feasibility study in a canine model. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 147(4), 1384-1389, 2014.
- 38) 大森孝一, 多田靖宏, 野本幸男, 谷 亜希子, 仲江川雄太, 金丸眞一, 中村達雄. 生体内組織再生誘導型の人工気管. *Surgery Frontier*. 21(1):31-35, 2014.
- 39) Sato S, Miyake M, Hazama A, Omori K. Povidone-iodine-induced cell death in cultured human epithelial HeLa cells and rat oral mucosal tissue. *Drug Chem Toxicol* 37 (3) : 268-275, 2014.
- 40) 湯田孝之, 多田靖宏, 谷 亜希子, 鈴木政博, 松塚 崇, 大森孝一: 食道癌術後気管壊死をきたし気道管理に難渋した1例. 日本気管食道科学会会報. 65 (4) : 341-349, 2014.
- 41) 多田靖宏, 谷 亜希子, 大森孝一. 〈特集 音声外科 Update〉局所麻酔下の喉頭内視鏡手術. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科. 86 (4) : 348-353, 2014.
- 42) Hamaji M, Kojima F, Koyasu S, Tsuruyama T, Komatsu T, Ikuno T, Date H, Nakamura T. Development of a composite and vascularized tracheal scaffold in the omentum for in situ tissue engineering: a canine model. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 19 : 357-362, 2014.
- 43) Mizuta M, Hirano S, Ohno S, Kanemaru S, Nakamura T, Ito J. Restoration of scarred vocal folds using 5 amino acid-deleted type hepatocyte growth factor. *Laryngoscope*. 124 : E81-86, 2014.
- 44) 村田京子, 川上浩司: 分子標的薬・コンパニオン診断薬の医療技術評価の現状と課題 (登壇企画: コンパニオン診断-診断薬開発から承認審査、臨床応用へ-) .医学のあゆみ. 248 (11) : 857-860, 2014.
- 45) 大森孝一: 生体内組織再生誘導型人工気管の実用化と次世代型研究開発. 日本耳鼻咽喉科学会会報. 117 (4) : 355-356, 2014.
- 46) Kojima F, Sato T, Takahata H, Okada M, Sugiura T, Oshiro O, Date H, Nakamura T. A novel surgical marking system for small peripheral lung nodules based on radio frequency identification technology: Feasibility study in a canine model. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 147 : 1384-9, 2014.
- 47) Yoshie S, Ikeda M, Imaizumi M, Otsuki K, Nomoto M, Wada I, Omori K. Visualization of mouse induced pluripotent stem cells for evaluation of tracheal regeneration. *Acta Oto-Laryngologica* 135(in press), 2015.
- 48) 仲江川雄太, 多田靖宏, 中村達雄, 大森孝一, 医療機器としての人工気管: 実用化への課題, 日本気管食道科学会会報, 66 (掲載予定) 2015.
2. 学会発表
- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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生. 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.
- 13) 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.
- 14) 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. 人工材料及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.
- 15) 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.
- 16) Omori K. 〈Keynote Lecture〉 Regenerative medicine of the larynx and trachea. 20th IFOS World Congress ; 2013 06 01-05; Seoul, Korea.
- 17) Otsuki K, Imaizumi M, Nomoto Y, Wada I, Miyake M, Omori K. Effective embryoid body formation from induced pluripotent stem (iPS) cells for regeneration of respiratory epithelium. 134th American Laryngological Association; 2013 04 10-11; Orlando, USA. Abstracts. 54.
- 18) 大槻好史, 今泉光雅, 野本幸男, 野本美香, 谷 亜希子, 多田靖宏, 大森孝一. iPS 細胞を用いた気管上皮組織再生. 第65回日本気管食道科学会; 2013 10 31-11 01; 東京. 予稿集. 76.
- 19) 野本美香, 野本幸男, 大森孝一. 〈Research Forum III〉 自家軟骨細胞付加工気管を用いた気管再生. 第61回日本耳鼻咽喉科学会東北地方部会連合学術講演会; 2013 07 20-21; 弘前. 抄録集. 20.
- 20) 野本幸男, 野本美香, 岡野 渉, 今泉光雅, 谷 亜希子, 大槻好史, 鈴木 亮, 仲江川雄太, 大森孝一. 培養細胞を付加した人工材料による気道再生. 第34回日本炎症・再生医学会; 2013 07 02-03; 京都. 予稿集. 165.
- 21) 今泉光雅, 大森孝一. *in vitro*におけるヒトiPS細胞を用いた声帯上皮の組織再生. 第26回日本喉頭科学会; 2014 03 06-07; 那覇. 予稿集. 90.
- 22) 多田靖宏, 仲江川雄太, 谷 亜希子, 野本美香, 今泉光雅, 大森孝一. コラーゲンビトリゲルを用い

- た喉頭気管の再生. 第26回日本喉頭科学会; 2014 03 06-07; 那覇. 予稿集. 92.
- 23) 谷 亜希子, 多田靖宏, 松塚 崇, 柳川明弘, 鈴木 亮, 今泉光雅, 大森孝一. 救急外来を受診した喉頭・気管疾患. 第26回日本喉頭科学会; 2014 03 06-07; 那覇. 予稿集. 155.
- 24) 大槻好史, 今泉光雅, 野本幸男, 野本美香, 大森孝一. iPS細胞を用いた気管上皮組織再生の可能性. 第13回日本再生医療学会; 2014 03 04-06; 京都. 再生医療. 13(Suppl): 260.
- 25) 野本幸男, 野本美香, 岡野 渉, 仲江川雄太, 鈴木 亮, 大槻好史, 谷 亜希子, 今泉光雅, 大森孝一. 組織再生誘導型人工材料に培養細胞を付加した新規気道再建材料の開発. 第13回日本再生医療学会; 2014 03 04-06; 京都. 再生医療. 13(Suppl): 325.
- 26) Omori K. 〈Joint Symposium 4: Regenerative medicine for the trachea and esophagus〉 Regenerative medicine of the trachea and cricoid cartilage. 18th WCBIP/WCBE, 2014 04 15, Kyoto.
- 27) Omori K. 〈Keynote Speaker〉 Regenerative medicine of the trachea and larynx. Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society-2014 Asia Pacific Meeting (TERMIS-AP 2014), 2014 09 26, Daegu, Korea.
- 28) Tani A, Tada Y, Nomoto M, Imaizumi M, Nomoto Y, Omori K. Tracheal regeneration using a collagen vitrigel sponge scaffold containing basic fibroblast growth factor. 18th WCBIP/WCBE, 2014 04 16, Kyoto.
- 29) Nomoto M, Nomoto Y, Tada Y, Tani A, Omori K. Regeneration of tracheal cartilage using bioengineered trachea with autologous chondrocytes. 18th WCBIP/WCBE, 2014 04 16, Kyoto.
- 30) 仲江川雄太, 多田靖宏, 大森孝一. 〈シンポジウム 1 気管食道科から発信する新規医療〉 医療機器としての人工気管: 実用化への課題. 第66回日本気管食道科学会, 2014 11 13, 高知. 予稿集. 55.
- 31) 野本美香, 多田靖宏, 野本幸男, 柳川明弘, 大森孝一. 遅発性に気道狭窄を来した閉鎖性喉頭外傷の1例. 第115回日本耳鼻咽喉科学会, 2014 05 16, 福岡. 予稿集. 523.
- 32) 野本幸男, 鈴木 亮, 柳川明弘, 西條 聡, 松塚 崇, 大森孝一. 気管カニューレの不適合症例に対するオーダーメイド気管カニューレの使用経験. 第76回耳鼻咽喉科臨床学会, 2014 06 26, 盛岡. 要旨集. 77.
- 33) 湯田孝之, 多田靖宏, 谷 亜希子, 鈴木政博, 松塚 崇, 大森孝一. 食道癌術後気管壊死をきたし気道管理に難渋した1例. 第66回日本気管食道科学会, 2014 11 13, 高知. 抄録. 341.
- 34) 大森孝一. 〈特別講演〉 頸部気管・輪状軟骨の再生医療. 第12回熊本甲状腺疾患懇話会, 2014 08 08, 熊本.
- 35) Omori K, Otsuki K, Yoshie S, Imaizumi M, Nomoto Y, Nakamura T. Generation of ciliated epithelium derived from mouse induced pluripotent stem cells. The 61th CORLAS Meeting, Istanbul Turkey: 2014 08 24, Collegium. Abstract Book. 86.
- 36) Nakaegawa Y, Tada Y, Nakamura T, Omori K. The way to the practical use of artificial trachea as medical equipment on the basis of Japanese regulations. The 9th East Asian Conference on Phonosurgery: 2014 11 29, Taipei, Taiwan.
- 37) 大森孝一. 〈シンポジウム〉 生体内組織再生誘導型人工気管の実用化と次世代型研究開発. 第115回日本耳鼻咽喉科学会総会: 2014 05 15-17, 福岡. 日本耳鼻咽喉科学会会報. 117 (4): 355-356, 2014.
- 38) 多田靖宏, 谷 亜希子, 今泉光雅, 仲江川雄太, 野本美香, 大森孝一. 〈パネルディスカッション 2 気管の外科手術〉 人工気管による頸部気管・輪状軟骨の再建. 第25回日本気管食道科学会認定気管食道科専門医大会, 2015 02 22, 宇都宮. 抄録. 112-114.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

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。本研究では平成26年度にこの技術を基盤にして、人工気管の非臨床試験（生物学的安全性試験）の試料作製を行った。

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した。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した。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

大学施設内に確保した人工気管作製のスペースにおいて、GMP規格に合致したクリーンルームを設計した。人工気管作製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原則に準じている。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、サニ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ている。

大学施設内に確保したスペースにGMP企画に適合するクリーンルームを作った。本設備は医療機器作製条件に合致しており、これに関しては、学習会を開催し、GMP基準について認識を深めた。

C. 研究結果

医療機器クリーンルーム設置のため、平成24年度には、建築業者を選定して施行を発注し施設の完成を目指した。現地調査の後、設置を行った。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、同室で人工気管作製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た。

サニテーション完了後、清浄度に関するバリデーションを行い、フィルターリークの確認、清浄度の確認、空圧の確認、換気回数の確認、制御盤の確認、パスボックスの確認を行い、総合判定で全て合格となった。生産ラインの稼働を開始し、入退室に関する勉強会などを行った後、この施設において生物学的安全試験用のサンプルと平成25年12月より開始し、Lot1を平成26年1月23日に完成、以来サンプルの作製を続けた。

平成26年度には、大学施設内に完成したGMP規格に適合した人工気管作製スペースにおいて、生物学的安全試験用のサンプルの作製を続けた。

この施設において生物学的安全試験用のサンプル作製を平成25年12月より開始しているが、これに続いて、Lot2を平成26年1月30日に、Lot3を平成26年2月12日に、Lot4を平成26年2月14日に、Lot5を平成26年2月28日に、Lot6を平成26年3月8日に、Lot7を平成26年3月20日に、Lot8を平成26年3月31日に、Lot9を平成26年4月7日に、Lot10を平成26年6月30日に、Lot11を平成26年10月30日に、Lot12を平成26年11月12日に作製した。これらは、生物学的安全試験に供した。

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。埋込んだ人工気管の評価に用いる気管超音波装置（東芝メディカルViamo Limited）を調達し、再建気管内腔径の計測手技を確立した。

D. 考 察

本研究では予定通りに計画を遂行し、当初の計画に添って人工気管の生産ラインの構築を完成した。この生産ラインで生物学的安全試験のサンプルを作製して円滑に生産ラインが稼働するかを確かめた。人間の気管と同じサイズの実験棟物としてビーグル成犬に動物における頸部気管再建（人工気管による置換）実験をめざして、そ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完了し、その内における生産ラインを完成させた。人工気管を用いた気管再建のためのビーグル犬における予備実験にも着手している。平成27年度には人工気管の試作をすすめ、安全性・有効性に関して評価をすすめたいと考えている。

F. 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) 中村達雄, 萩原明於, 稲田有史, 金丸眞一. 神経系. 末梢神経の再生医療. 138-153, 2013.

3) Nakada A, Shigeno K, Sato T, Kobayashi T, Wakatsuki M, Uji M, Nakamura T. Manufacture of a

weakly denatured collagen fiber scaffold with excellent biocompatibility and space maintenance ability. Biomed Mater 8 : 45010-45019, 2013.

4) Uji M, Nakada A, Nakamura T. Intravenous administration of adipose-derived stromal cells does not ameliorate bleomycin-induced lung injury in rats. Open J Regen Med. 2 : 39-45, 2013.

5) Kojima F, Sato T, Takahata H, Okada M, Sugiura T, Oshiro O, Date H, Nakamura T. A novel surgical marking system for small peripheral lung nodules based on radio frequency identification technology : Feasibility study in a canine model. J Thorac Cardiovasc Surg 147 : 1384-9, 2014.

6) Hamaji M, Kojima F, Koyasu S, Tsuruyama T, Komatsu T, Ikuno T, Date H, Nakamura T. Development of a composite and vascularized tracheal scaffold in the omentum for in situ tissue engineering : a canine model. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 19 : 357-62, 2014.

7) Mizuta M, Hirano S, Ohno S, Kanemaru S, Nakamura T, Ito J. Restoration of scarred vocal folds using 5 amino acid-deleted type hepatocyte growth factor. Laryngoscope. 124 (3) : E81-6, 2014.

2. 学会発表

該当なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

人工気管の生物学的安全性試験に関する研究

研究代表者 大森 孝一（福島県立医科大学医学部）

研究協力者 仲江川雄太（福島県立医科大学医学部）

研究要旨

医療機器の製造販売においてそ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いる。平成24年度は本研究事業である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。平成25年度はPMDAとの事前面談を行い、助言内容を基に試験の実施方法、内容を確定し各種試験を開始した。平成26年度はPMDAと対面助言を行い試験の充足度を確認しつつ、未実施の試験について実施した。

A. 研究目的

医療機器として薬事申請・承認を受けるにあたり、種々の安全性試験が必要となる。研究対象の医療機器の性質を考慮し生物学的安全性試験を行う。

B. 研究方法

人工気管は気管軟骨の代替として体内に長期に埋め込まれての使用が想定される。人工気管の性質を考慮し「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）に準じて必要な試験、検体の準備方法、充足度等をPMDAとの事前面談・対面助言を受け、試験を実施する。

C. 研究成果

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評価に関する基本的考え方を示したものであり、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（復帰突然変異、染色体異常）、埋植についての評価が必要とされる。

平成24年度は抽出条件予備検討試験を行い、生物学的安全性試験を実施するため必要な人工気管の数を概算した。試験に必要な人工気管数をその重量から概算すると、およそ110本必要になることが計算された。人工気管の骨格となるメッシュの形成、リングの固定などは手作業で行うため、人工気管を1本作成するにも数週程度要する。以上を勘案すると本研究期間内に安全性試験に必要な数準備することは困難であるため、平成25年度PMDAと事前面談を行い以下の点について確認を行った。

最終製品ではなく、各原材料を使用しての試験は可能である。

各原材料の比率が同じであれば、最終製品と異なる形状（例えばシート状）で、試験を行うことも可能であり、最終製品と同じ清浄度で作製し、最終製品と同じ製造方法を模倣することが必要であること確認した。事前面談の内容を考慮し、最終製品と同じ比率としたものをクリーンルーム内で作製し（シート状など形状は選択可能）、生物学的安全性試験を実施している。平成25年度は細胞毒性試験、抽出条件検討試験がなされた。平成26年度は復帰突然変異試験、染色体異

常試験、皮膚感作性試験、皮内反応試験、急性全身毒性試験、埋植検討予備試験を実施し、良好な結果が得られている。また平成26年度には対面助言も実施し、試験の充足程度について確認した。

対面助言では、ブタ由来コラーゲンを使用しているため、発熱性試験、エンドトキシン試験の追加が必要であるとされた。2試験についても追加で試験を実施したが、安全性が確認されている。

D. 考 察

平成25、26年度にかけ各種の生物学的安全性試験が実施されたが、安全性が危惧される試験結果は認めなかった。試験結果を考慮すると人工気管の安全性が改めて示されたと考える。一方亜急性全身毒性試験と埋植試験については、施行困難であり、予算確保の上、今後の実施が必要であると考える。

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種々あるが、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られた。平成25年度は遺伝毒性試験と各種予備試験を実施し平成26年度は遺伝毒性（復帰突然変異、染色体異常）試験、皮膚感作性試験、急性毒性試験、皮内反応試験、皮下埋植予備試験を実施した。

またPMDAとの対面助言にてブタ由来コラーゲンを使用していることから発熱性試験、エンドトキシン試験が必要であるとされ、追加実施した。いずれの試験でも良好な結果が得られている。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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・気管狭窄の外來治療：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) 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.
- 3) Tani A, Tada Y, Takezawa T, Wada I, Imaizumi M, Nomoto Y, Nomoto M, Omori K. Regenerative process of tracheal epithelium using a collagen vitrigel sponge scaffold. *Laryngoscope*. 123(6): 1469-1473, 2013.

- 4) Nomoto M, Nomoto Y, Tada Y, Tani A, Otsuki K, Suzuki R, Nakamura T, Omori K. Bioengineered trachea using autologous chondrocytes for regeneration of tracheal cartilage in a rabbit model. *Laryngoscope*. 123(9): 2195-2201, 2013.
 - 5) Imaizumi M, Nomoto Y, Sugino T, Otsuki K, Omori K. Implantation site-dependent differences for tracheal regeneration with induced pluripotent stem cells (iPS cells). *Acta Oto-Laryngologica*. 133(4): 405-411, 2013.
 - 6) Sato S, Miyake M, Hazama A, Omori K. Povidone-iodine-induced cell death in cultured human epithelial HeLa cells and rat oral mucosal tissue. *Drug Chem Toxicol* 37 (3) : 268-275, 2014.
 - 7) Otsuki K, Imaizumi M, Nomoto Y, Nomoto M, Wada I, Miyake M, Omori K. Effective embryoid body formation from induced pluripotent stem cells for regeneration of respiratory epithelium. *Laryngoscope*. 124(1): E8-14, 2014.
 - 8) 大森孝一, 多田靖宏, 野本幸男, 谷 亜希子, 仲江川雄太, 金丸眞一, 中村達雄. 生体内組織再生誘導型の人工気管. *Surgery Frontier*. 21(1): 31-35, 2014.
 - 9) Yoshie S, Ikeda M, Imaizumi M, Otsuki K, Nomoto M, Wada I, Omori K. Visualization of mouse induced pluripotent stem cells for evaluation of tracheal regeneration. *Acta Oto-Laryngologica*, 135(in press), 2015.
- ### 2. 学会発表
- 1) Omori K, Otsuki K, Yoshie S, Imaizumi M, Nomoto Y, Nakamura T. Generation of ciliated epithelium derived from mouse induced pluripotent stem cells. The 61th CORLAS Meeting istanbul Turkey : 2014 08 24, Collegium. Abstract Book. 86.
 - 2) Nakaegawa Y, Tada Y, Nakamura T, Omori K. The way to the practical use of artificial trachea as medical equipment on the basis of Japanese regulations. The 9th East Asian Conference on Phonosurgery : 2014 11 29, Taipei, Taiwan.
 - 3) 大森孝一. 〈シンポジウム〉生体内組織再生誘導型人工気管の実用化と次世代型研究開発. 第115回日本耳鼻咽喉科学会総会 : 2014 05 15-17, 福岡. 日本耳鼻咽喉科学会会報. 117 (4) : 355-356, 2014.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

GMP / QMS準拠での人工気管製造に関する文書管理および 運営準備に関する研究

研究代表者 大森 孝一（福島県立医科大学耳鼻咽喉科）

研究協力者 仲江川雄太（福島県立医科大学耳鼻咽喉科）

研究要旨

本研究事業の目的である人工気管の医療機器薬事申請のためには、製造、販売承認を受ける必要がある。企業への技術移転に備え、GMP / QMSに関連した文書の作成を行った。

A. 研究目的

本研究事業の目的である人工気管の医療機器薬事申請のためには、製造、販売承認を受ける必要がある。

しかし、アカデミアでは医療機製造販売業許可を取得することができないので、ベンチャー企業の立ち上げもしくは企業への技術移転を行う必要がある。人工気管を広く使用するため企業との協力をすすめている。企業へ技術移転後、生産が開始可能となるようにGMP / QMSに関連した文書の作成を開始する。

B. 研究方法

人工気管の医療機器としての性質を考慮しながら医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理および品質管理の基準に関する省令第2章医療機器等の製造管理および品質管理の係わる基本的要求事項に基づき必要な文書について検討を行う。文書についての理解を深めるために、GMP / QMS勉強会を適算開催し理解に努め、人工気管の製造方法等をもとに各種文書を作成した。

C. 研究結果

医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理および品質管理の基準に関する省令（以下省令と称する）の第2章医療機器等の製造管理および品質管理の係わる基本的要求事項に基づき各種文書を作成した。また、平成24年度は人工気管の製造工程表を作成したが、平成26年度にはGMP / QMSに準拠すべく、製造に関する手順書を作成し、より製造作動がスムーズに進むように取り組んでいる。

品質マニュアル

省令4条等における品質管理監督システム基準書を品質マニュアルと読み替える。

品質マニュアルには、品質方針・目標・計画等の他、組織・責任体制および各種資源（設備・文書等）を記載している。

その他製造管理・品質管理・品質システム等に係る事項は、2次文書として作成した。

設計開発等に関しては、製品標準書および臨床研究開発などに反映されている。

以下に2次文書を記載する。

製品標準書（人工気管）：省令6条、61条等

製品実現のために開発の経緯、製造方法、工程内管理（試験）および品質試験方法、原材料管理、保管・輸送方法、容器・栓等を規定した製品標準書を作成した。

より詳細な手順書を3次文書として作成している。

製造管理基準書：省令26条等

製品実現に必要な製造エリア・製造機器等の管理、原材料の購買管理・受入管理、不適合品管理、作業員の作業管理、工程内管理、包装・ラベル管理等の製造管理を規定した製造管理基準書を作成した。

より詳細な手順書を3次文書として作成している。

衛生管理基準書：省令25条等

製品要求事項に基づき、作業環境の清浄性（無菌管理・清浄度管理）、清浄度維持、清浄性の記録、環境試験（微粒子管理、各種菌検査：浮遊菌・付着菌等）、作業員の衛生管理等を規定し衛生管理基準書を作成した。

より詳細な手順書を3次文書として作成している。

品質管理基準書：省令54条等

製品品質の安定のため、試験結果の判定方法、検体の採取方法、規定外試験結果への対応方法、再試験・再サンプリング方法、特別採用の管理、参考品管理、試験記録維持、試験設備管理、標準品管理等を規定し、品質管理基準書を作成した。

より詳細な手順書を3次文書として作成している。

自己点検に関する手順書：省令56条等

内部監査を自己点検と読み替える。

品質管理監督システムが適合しているかどうかを明確にするための手順（その計画立案方法、要員計画、実施時期、チェックリスト等）を規定し、自己点検手順書を作成した。

教育訓練に関する手順書：省令23条等

品質管理監督システムに係るすべての担当者に対し、製品の品質向上のために教育訓練を実施する。

その教育訓練の内容・実施方法等を規定し、教育訓練に関する手順書を作成した。

出荷判定に関する手順書：省令26条、28条等

製品の出荷には、所要の検証（製造管理、品質管理の検証および製品試験等）を行い、その製品の品質を指定された者（出荷判定者）が確認（出荷判定）して出荷を行わなければならない。

その出荷判定に関する基準を定め、出荷判定に関する手順書を作成した。

バリデーションに関する手順書：省令45条、46条等

施設の構造設備、製造および試験手順、その他製造管理および品質管理に関する事項が期待される結果通りであることを確認するためにバリデーション（クオリフィケーション、ペリフィケーションを含む）を行わなければならない。

その手順を規定し、バリデーションに関する手順書を作成した。

逸脱管理に関する手順書：省令62条～64条等

製造・試験等の逸脱を防止するため、原因究明→再発防止策の検討→是正措置→予防措置等の手順を定め、逸脱管理に関する手順書を作成した。

変更管理に関する手順書：省令8条等

承認された文書の変更に関する規定を定め、変更管理に関する手順書を作成した。

文書変更に伴う手順と承認フロー、工程・原材料

の変更に伴うリスク評価、試験の変更に伴う規定などを記載している。

苦情回収処理に関する手順書：省令19条、55条等

顧客および関連する部署・施設からの苦情への対応方法を規定し、苦情回収処理に関する手順書を作成した。

苦情の受付、情報の収集（施設内および顧客状況）、外部への報告、対処責任者、および製品回収の是非について規定している。

文書管理に関する手順書：省令6条～9条等

本施設・グループにおいて、作成した文書の管理方法を規定し文書管理に関する手順書を作成した。

文書の作成・承認フロー、記録の取り扱い、付番規定、変更の手順、管理方法、保管期間、廃棄の手順と廃棄文書の取り扱い、トレーサビリティの確保、文書管理責任者の業務等を記載している。

試験委託に関する手順書：省令65条、73条等

外部機関に試験を委託（一部または全部）する場合の規定を定め、試験委託に関する手順書を作成した。

手順書作成に関する手順書：省令8条等

見やすく、わかり易い手順書を作成するため、その作成方法を規定し手順書作成に関する手順書を作成した。

用語集

文章・用語の作成間違い、意味の把握の間違い等を防止するため、用語とその意味を記載した用語集を作成した。

リスクマネジメントに関する手順書：省令26条等

製造方法等の安全性・安定性、製品の品質の維持・向上、変更管理等のために、工程および製品のリスクマネジメントによる評価を行い、その安全性・安定性を確認しなければならない。

リスクマネジメントに関する手順書にFMEA（Failure Mode and Effects Analysis）法によるリスク評価の手順を規定し記載した。

マネジメントレビューに関する手順書：省令18条等

品質管理監督システムが管理監督者たちにより、妥当性がありかつ実効性が維持できていることを情報・記録等により定期的（年1回）に照査（レビュー）されていなければならない。

この管理監督者による照査（マネジメントレビュー）の手順を定め、マネジメントレビュー手順書を作成した。

D. 考 察

GMP / QMSに準拠するよう各種文書の作成を行った。実際に製造する企業の体制や製造の施設・規模により変更が予想されたため、現状での製造方法や管理方法を元に作成したが、適宜改訂を行う必要があると考えられる。その一環として平成24年度に作成した製造工程表をGMP / QMSに準拠するため各種工程毎の手順書として作成を行った。

E. 結 論

福島県立医科大学、京都大学での人工気管製造の方法をもとに各種文書を作成した。今後企業への技術移転の際に技術と共にスムーズ製造開始が可能となるように各種文書の準備を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

1) Omori K. 〈Joint Symposium 4: Regenerative medicine for the trachea and esophagus〉 Regenerative medicine of the trachea and cricoid cartilage. 18th WCBIP/WCBE, 2014 04 15, Kyoto.

2) Omori K. 〈Keynote Speaker〉 Regenerative medicine of the trachea and larynx. Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society-2014 Asia Pacific Meeting (TERMIS-AP 2014) , 2014 09 26, Daegu, Korea.

3) Nakaegawa Y, Tada Y, Nakamura T, Omori K. The way to the practical use of artificial trachea as medical equipment on the basis of Japanese regulations. The 9th East Asian Conference on Phonosurgery, 2014 11 29, Taipei, Taiwan.

4) 仲江川雄太, 多田靖宏, 大森孝一. 〈シンポジウム1 気管食道科から発信する新規医療〉医療機器としての人工気管：実用化への課題. 第66回日本気管食道科学会, 2014 11 13, 高知. 予稿集. 55.

5) 多田靖宏, 谷 亜希子, 今泉光雅, 仲江川雄太, 野本美香, 大森孝一. 〈パネルディスカッション 2 気管の外科手術〉人工気管による頸部気管・輪状軟骨の再建. 第25回日本気管食道科学会認定気管食道科専門医大会, 2015 02 22, 宇都宮. 抄録. 112-114.

6) 大森孝一. 〈特別講演〉頸部気管・輪状軟骨の再生医療. 第12回熊本甲状腺疾患懇話会, 2014 08 08, 熊本.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし