

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、治験薬 GMP 管理の適合性について外部評価を受け、適合するとの判定を受けたが、より適切かつ信頼度の高い製造を行うために、外部評価の際に指摘された事項にもとづき、製造施設の改善および手順書の改訂を行った。また、次年度製造予定のゼラチンハイドロゲル製造における教育訓練を行った。

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。

昨年度、治験薬 GMP 管理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」と評価を受けたが、自立化に向けた研究支援基盤の確立のため、外部評価の際に指摘された「軽度の不備事項」について検討・改善し、治験薬 GMP 対応製造施設としてのさらなる充実を図る。また、日本薬局方改訂に伴う手順書を改訂する。さらに次年度の製造に向けて、教育訓練を行う。

B. 研究方法

1. 元 PMDA・GMP エキスパート（査察官）による治験薬 GMP 調査の監査報告書（図 1）において、「軽度の不備事項」として指摘された部分について、修正可能か否か検討を行い、製造施設（ハード）の整備

や手順書（ソフト）の改訂を適宜行った。

また日本薬局方改正に伴い、衛生管理手順書についても改訂した。
2. 次年度、ゼラチンハイドロゲルを使用した新たな臨床試験が予定されているため、ゼラチンハイドロゲル使用量に応じたエンドトキシン規格値の設定や、製造のための教育訓練などを行った。

（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

治験薬 GMP 調査の監査報告書（図 1）において、ハード面で指摘されたのは 4 点であった。それぞれ、図 2 のような対応をすることとし、 に関しては手順書を改訂した。また、ソフト面で指摘された 5 点であり、それぞれ図 2 のような対応をすることとし、 と に関してはそれぞれ手順書を改訂した。

さらに日本薬局方第 16 改正にもとづき、区分別評価方法の記載等を修正し、衛生管理手順書第 5 版を発行した。

また次年度の製造に向けて、ゼラチンハ

イドロゲルの教育訓練を3回行った(プロセスバリデーション含む)。また、ゼラチンハイドロゲル使用量に応じたエンドトキシン規格値や無菌試験についても、日本薬局方第16改正にもとづいて設定し、SOPを作成した。

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)
宮本 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。

1. 一般事項

1. 目的
貴京都大学医学部付属病院薬剤部が進めている治験薬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。

2. 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5-4

3. 調査実施日
2014年2月3日(月) 12:40~17:30

4. 主たる対応者等(敬称略)
対応者：米澤 洋
大村 友博
主な対応者：梶原 望義
南 いく子

5. 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

II. 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。

1. 重度の不備事項(Critical)
なし

2. 中程度の不備事項(Major)
なし

3. 軽度の不備事項(Minor)

<ハード>

①無菌試験室内の天秤(メトラ一製)に貼付する校正シールを業者より発行してもらうこと。
●対応：次回のバリデーションから、発行を依頼することとした。

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。
●対応：「清掃状態の確認」をチェックすることを文書及び機器使用記録書を手順書に加え、分析天びん(XP205DRV)及びBT-P42プリンタ(BT-P42)の取扱及び保守・点検に関する手順書を改訂した。

③掲示している着換え手順には責任者の日付とサインをすること。
●対応：「いつの、どこの手順書からの抜粋かが不明」というのが意図であり、必ずしも日付とサインをする必要がないと判断した。なお、手順書の出典がわかるよう、手順書名と版数がヘッダーに入ったものに「写」の判子を押して掲示し直した。

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)
●対応：取り扱い説明書名と「写」の判子を押して掲示し直した。(③と理由は同じ)

<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。
●対応：次回の製造(教育訓練)から記録者(製造部門)がすることとした。

②「治験薬製造品質試験記録書」の試験成績書(無菌試験、エンドトキシン)に確認者の日付とサインをすること。
●対応：次回の治験薬製造で品質試験を行った際に、試験成績書が発行されてから確認者(品質部門)がすることとした。また、治験薬品質管理手順書を改訂し、試験成績書に確認日を記入し署名する手順を加えた。

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。
●対応：手順書に出荷の可否を判定する文書を加え、出荷判定手順書を改訂した。

④「逸脱管理手順書」にフローチャート図を添付すること。
●対応：文書のみで説明可能と判断し、添付しないこととした。

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。PIC/S GMPを参考にしてください。
●対応：治験薬GMPの範疇ではチェック内容は網羅しており、改訂不要と判断し改訂しないこととした。

<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期待する。

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。

3) 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の監査で主に会いと説明をしていただきました梶原望義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。

軽度の不備事項に対する対応

2014年0月18日

<ハード>

①無菌試験室内の天秤(メトラ一製)に貼付する校正シールを業者より発行してもらうこと。
●対応：次回のバリデーションから、発行を依頼することとした。

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。
●対応：「清掃状態の確認」をチェックすることを文書及び機器使用記録書を手順書に加え、分析天びん(XP205DRV)及びBT-P42プリンタ(BT-P42)の取扱及び保守・点検に関する手順書を改訂した。

③掲示している着換え手順には責任者の日付とサインをすること。
●対応：「いつの、どこの手順書からの抜粋かが不明」というのが意図であり、必ずしも日付とサインをする必要がないと判断した。なお、手順書の出典がわかるよう、手順書名と版数がヘッダーに入ったものに「写」の判子を押して掲示し直した。

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)
●対応：取り扱い説明書名と「写」の判子を押して掲示し直した。(③と理由は同じ)

<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。
●対応：次回の製造(教育訓練)から記録者(製造部門)がすることとした。

②「治験薬製造品質試験記録書」の試験成績書(無菌試験、エンドトキシン)に確認者の日付とサインをすること。
●対応：次回の治験薬製造で品質試験を行った際に、試験成績書が発行されてから確認者(品質部門)がすることとした。また、治験薬品質管理手順書を改訂し、試験成績書に確認日を記入し署名する手順を加えた。

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。
●対応：手順書に出荷の可否を判定する文書を加え、出荷判定手順書を改訂した。

④「逸脱管理手順書」にフローチャート図を添付すること。
●対応：文書のみで説明可能と判断し、添付しないこととした。

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。PIC/S GMPを参考にしてください。
●対応：治験薬GMPの範疇ではチェック内容は網羅しており、改訂不要と判断し改訂しないこととした。

図1. 監査報告書
図2. 指摘事項に対する対応

D. 考察

昨年度、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。しかしながら、治験薬GMP管理の製造施設としての更なる充実を図るために、「軽度の不備事項」として指摘された部分についても適宜修正・改善し、手順書も3通改訂した。さらに、日本薬局方第16改正にもとづいた衛生管理手順書も改訂した。これにより、治験薬GMP管理にもとづく院内製造施設としてより充実させることができ、自立化に向けた研究支援基盤を確立できたと考えられる。また、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。

次年度の製造に向けて、ゼラチンハイドロゲルの教育訓練を3回行い、またエンド

トキシン規格値や無菌試験の SOP を作成することで製造の準備も完了しており、次年度はより早期に製造することが可能となったと考えられる。

E. 結論

本施設の治験薬 GMP への適合性がより強固となり、研究成果の信頼性が確保された。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。

F. 研究発表

なし

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