

II. 委託業務成果報告（業務項目）

厚生労働科学研究委託費（難治性疾患実用化研究事業）

委託業務成果報告（業務項目）

特発性大腿骨頭壊死症における bFGF 含有ゼラチンハイドロゲルによる 壊死骨再生治療の開発

治験薬の製造に関する研究

業務担当責任者 秋山 治彦 岐阜大学大学院医学系研究科整形外科学 教授
黒田 隆 京都大学大学院医学研究科整形外科 特定助教
浅田 隆太 名古屋医療センター臨床研究センター 室長

研究要旨 実臨床における手術時の投与方法・利便性等を踏まえた治験薬の形態及び調製方法の検討、bFGF 凍結乾燥品の試作製造・予備的安定性試験・治験薬 GMP に準拠した製造、ゼラチンハイドロゲル凍結乾燥品の製造方法の検討を行った結果、治験薬 GMP に準拠した bFGF 凍結乾燥品の製造を行うことができた。ゼラチンハイドロゲル凍結乾燥品の製造方法の問題点、改善すべき点等が明らかとなった。

A. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症を対象に bFGF 含有ゼラチンハイドロゲルを用いた壊死骨再生治療の開発において、現在、計画している医師主導治験を実施するためには、無菌製造された治験薬として、塩基性線維芽細胞増殖因子（以下、bFGF）凍結乾燥品、ゼラチンハイドロゲル凍結乾燥品が必要となる。

治験薬の製造においては、治験薬 GMP に準拠して、製造可能な設備及び体制が整った施設が必要である。

これらの条件を満たす国内 CMO に、治験薬（無菌製剤）の製造を委託し、治験薬を準備することが本研究の目的である。

B. 研究方法

治験薬として、bFGF 凍結乾燥品、ゼラチンハイドロゲル凍結乾燥品の無菌製剤を、治験薬 GMP に準拠して製造するために、国内

CMO に製造委託を行う。治験薬の製造を進める上で、以下の内容について、検討を行う。

- ・ 実臨床における手術時の投与方法、利便性等を踏まえた治験薬の形態、調製方法の検討
- ・ bFGF 凍結乾燥品の試作製造、予備的安定性試験
- ・ bFGF 凍結乾燥品の治験薬 GMP に準拠した製造
- ・ ゼラチンハイドロゲル凍結乾燥品の製造方法の検討

（倫理面での配慮）

本研究では、ヒト及び動物を用いないことから、倫理面の問題はない。

C. 研究結果

実臨床における手術時の投与方法、利便性等を踏まえた治験薬の形態、調製方法の検討種々の検討を行った結果、投与前にシリン

ジ内に詰めたゼラチンハイドロゲルに bFGF 溶液を含浸させ、シリンジに装着した長い針から bFGF ゼラチンハイドロゲルを押し出す投与方法とする予定とした。

ゼラチンハイドロゲルについて、ピンセット等でつかむことが可能な形状とすることにした。

bFGF 凍結乾燥品の試作製造、予備的安定性試験

国内 CMO において、bFGF 凍結乾燥品の試作製造を行った。また、製造された bFGF 凍結乾燥品の品質検査を行った。

なお、bFGF 凍結乾燥品の製造には、フィブラストスプレーとして科研製薬より褥瘡・皮膚潰瘍治療薬の外用剤として本邦で製造販売されている（欧米：承認なし）製剤の原薬であるトラフェルミン（遺伝子組換え）が、科研製薬より提供された。

bFGF 凍結乾燥品の治験薬 GMP に準拠した製造

治験薬 GMP に準拠した製造体制の確保を行った。国内 CMO において、bFGF 凍結乾燥品の治験薬 GMP に準拠した製造を行った。

ゼラチンハイドロゲル凍結乾燥品の製造方法の検討

ゼラチンハイドロゲル凍結乾燥品について、国内 CMO において、ラボスケールでの製造を行った。その結果を踏まえて、製造方法の検討を行った。

D . 考察

治験薬の投与方法について、ゼラチンハイドロゲルをシリンジに充填させ、そこに bFGF 溶液を含浸させた後、シリンジに装着した長い針から押し出す方法により、bFGF ゼラチンハイドロゲルが投与に必要な形状

（ゲル状）となることが確認できた。

bFGF 凍結乾燥品の試作製造において、製造された bFGF 凍結乾燥品の品質、製造方法に問題がないことが確認できた。また、予備的安定性試験において、現時点で得られているデータから、安定性に問題がないことも確認できた。これらの結果から、治験薬 GMP に準拠した bFGF 凍結乾燥品の製造を開始することが可能となった。

ゼラチンハイドロゲル凍結乾燥品について、ラボスケールでの製造を行った結果、製造方法の問題点、改善すべき点等が明らかとなった。

E . 結論

bFGF 凍結乾燥品の試作製造、品質試験、予備的安定性試験の結果を踏まえて、治験薬 GMP に準拠した bFGF 凍結乾燥品の製造を行うことができた。

ゼラチンハイドロゲル凍結乾燥品の製造方法の問題点、改善すべき点等が明らかとなった。

今後、ゼラチンハイドロゲル凍結乾燥品の GMP に準拠した製造を行い、医師主導治験開始までに、治験薬を準備する予定である。

F . 研究発表

1. 論文発表

現時点で該当情報はない。

2. 学会発表

現時点で該当情報はない。

G . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許申請

現時点で該当情報はない。

2. 実用新案登録

現時点で該当情報はない。

3. その他

現時点で該当情報はない。

