

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

米澤 淳,* 梶原望渡, 南 いく子, 大村友博, 中川俊作, 松原和夫

The Contribution of GMP-grade Hospital Preparation to Translational Research

Atsushi Yonezawa,* Moto Kajiwar, Ikuko Minami, Tomohiro Omura,
Shunsaku Nakagawa, and Kazuo MatsubaraDepartment of Clinical Pharmacology & Therapeutics, Kyoto University Hospital;
Kawahara-cho 54, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan.

(Received April 8, 2015)

Translational research is important for applying the outcomes of basic research studies to practical medical treatments. In exploratory early-phase clinical trials for an innovative therapy, researchers should generally manufacture investigational agents by themselves. To provide investigational agents with safety and high quality in clinical studies, appropriate production management and quality control are essential. In the Department of Pharmacy of Kyoto University Hospital, a manufacturing facility for sterile drugs was established, independent of existing manufacturing facilities. Manuals on production management and quality control were developed according to Good Manufacturing Practices (GMP) for Investigational New Drugs (INDs). Advanced clinical research has been carried out using investigational agents manufactured in our facility. These achievements contribute to both the safety of patients and the reliability of clinical studies. In addition, we are able to do licensing-out of our technique for the manufacture of investigational drugs. In this symposium, we will introduce our GMP grade manufacturing facility for sterile drugs and discuss the role of GMP grade hospital preparation in translational research.

Key words—translational research; good manufacturing practice; hospital preparation; investigational new drug

1. はじめに

わが国のライフサイエンス分野の基礎研究成果は国際的にも高い評価を受けている。しかしながら、臨床研究への橋渡しを支援する体制の基盤が十分整備されていないため、基礎研究成果が医療・製薬等の臨床現場に届いておらず、国民に成果が還元されていないと指摘されている。第3期科学技術基本計画に基づき、平成19年度より基礎研究成果を効率的に臨床へ橋渡しするための基盤整備を目的とした文部科学省橋渡し研究支援推進プログラムが開始された。医療としての実用化が見込まれる有望な基礎研究成果を効率的に開発し実用化するためには、シーズの開発戦略策定や、薬事法に基づく試験物製造のような橋渡し研究の支援を行う機関を整備し、トランスレーショナルリサーチを推進していくこと

が重要である。

2. 治験薬 Good Manufacturing Practice (GMP) 特殊無菌製剤室の重要性

京都大学医学部附属病院は、文部科学省「橋渡し研究支援推進プログラム」「橋渡し研究加速ネットワークプログラム」の橋渡し研究支援推進機関として採択され、創薬・新規医療開発のアカデミア拠点形成を目指している。基礎研究成果を基に臨床研究を実施するにあたり、試験薬の供給は障壁の1つとなる。特に、細胞製剤を始めとする革新的な試験物を用いる場合、研究者が自ら製造する必要が生じる。治験を実施する際に製薬企業等で製造される治験薬の製造管理、品質管理については、「治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬 GMP）」が定められている。他方、臨床試験で用いる試験薬を院内で製造する場合、院内製剤製造に係る「院内製剤の調製及び使用に関する指針」が発出されているが、臨床試験用試験薬の製造管理、品質管理については明確な基準はない。しかし、被験者の安全と試験結果の信頼性を確保するためには、適

京都大学医学部附属病院薬剤部（〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54）

*e-mail: ayone@kuhp.kyoto-u.ac.jp

本総説は、日本薬学会第134年会シンポジウム S31 で発表した内容を中心に記述したものである。

切な製造管理、品質管理の下で製造された高品質な試験薬が必要と考えられる。

臨床試験で用いる試験薬を院内で製造する場合の製造管理、品質管理については明確な基準はなかった。平成20年7月9日に、マイクロドーズ臨床試験を含めた早期探索的臨床試験など、開発早期に用いる試験薬への治験薬 GMP 適用の観点から、開発段階に応じて柔軟に運用できるよう治験薬 GMP が改正された。いくつかの大学病院では、細胞製剤の調製を目的とする cell processing center (CPC) やマイクロドーズ臨床試験等で用いる positron emission tomography (PET) プローブを製造する施設が設置され、治験薬 GMP に基づいた管理が行われている。したがって、臨床試験で院内製剤を用いる場合にも、被験者保護と臨床試験の信頼性確保のために、治験薬 GMP レベルでの品質保証が望ましいと考えられる。

3. 治験薬 GMP 基準の特殊無菌製剤室の設置

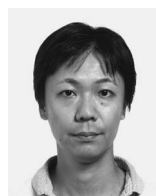
3-1. 製造施設の構造設備 既存の無菌製剤室とは独立して、資材置き場、無塵衣の脱着を行う前室、器具の洗浄・滅菌を行う洗浄室、環境モニタリング装置を設置した無菌室からなる特殊無菌製剤室(1ユニット)を新たに配置した。無菌室には環境モニタリング装置を有するクリーンベンチを設置した。また、洗浄室及び前室には精製水を供給する流しを設置した。治験薬製造施設の基準として「治験薬の製造施設の構造設備基準」が定められており、この基準に従って評価したところ、いくつかの逸脱点を確認されたが、概ね基準を満たしていた。¹⁾

治験薬 GMP では開発初期からかならずしもすべての構造設備の要求を満たすことを求めている。すなわち、開発に伴う段階的な状況やリスクを考慮して、適切だと判断される要件については柔軟に運用することとされている。特に製造施設の構造設備については、治験薬 GMP 「3.4」において、治験薬の製造スケール等、開発とともに大きく変更されることが必然であり、開発段階に応じた適切な管理が求められるという観点から、「医薬品の製造販売承認の要件及び医薬品の製造業許可の要件として求められる製造所の構造設備を認識した上で、必要な対応を図ること」と述べられている。¹⁾したがって、本施設においても、「治験薬の製造施設の構造設備基準」をすべて満たすものではないが、初期の段階

においては個々の試験薬製造に適したバリデーション、バリフィケーション、試験薬の安定性試験を実施することで、早期探索的臨床試験に応じた適切な管理の下で製造された試験薬の提供が可能であると考えられる。¹⁾

3-2. 手順書・記録書の制定 治験薬 GMP に基づいて、原料や治験薬の保管管理、製造工程や構造設備の管理、治験薬の製造指図を示した文書の運用等を規定した「治験薬製造管理手順書」、試験検査の実施手順、外部試験検査機関利用手順等を規定した「治験薬品質管理手順書」、作業服装管理基準、作業室入退室手順、作業室物品搬入手順、清浄度評価基準、表面付着微生物や浮遊菌の測定手順等を規定した「衛生管理手順書」を含む15冊の手順書の作成を行った (Fig. 1)。¹⁾

治験薬 GMP の「3. 基本的考え方」として、¹⁾ 治験薬の製造管理及び品質管理に係るすべての記録について、後日の確認がとれるように保管すること、開発段階におけるすべての変更を管理・文書化し、記録として保存することが挙げられている。今回、治験薬 GMP で求められる手順書を作成し、製造管理、品質管理の各段階においてすべての情報に関する文書を作成することにより、確実に記録を残すことができる体制を構築した。このことにより、臨床試験で得られた成果や試験薬の安全性に関する信頼性が担保されと考えられる。さらに、アカデミアで実施した臨床試験の後、治験の実施等、承認を目指した開発のために臨床試験の成果を企業にライセンスアウトする。治験薬 GMP に従って製造管理、品質管理、変更等に関する記録が保管されていることで、知財権だけでなく製造に関するノウハウを含めて導出が可能となった。したがって、アカデミアにおける臨床試験成果が、論文作成の情報となるだけでなく、今後の開発において有用な資料になり得る。



米澤 淳

2002年に京都大学薬学部を卒業し、2007年に薬学研究科博士後期課程を修了して博士(薬学)を取得した。直ちに京都大学医学部附属病院薬剤部の助教として入職し、2013年に講師に昇任して、現在に至る。医療薬学、薬物動態学を専門とし、基礎研究、臨床研究、トランスレーショナルリサーチを実施している。

- Manufacturing
- Quality Control
- Equipment Cleaning
- Quality Audit
- Validation and verification
- Alteration
- Deviation
- Quality Information and Defective Processing
- Retrieving
- Self-check
- Training
- Documentation
- General
- Enactment and Abolishment
- Outsourcing



Fig. 1. SOP in Manufacturing Facility for Sterile Drug

3-3. 人員体制の確立 担当人員について、治験薬 GMP 標準業務手順書に治験薬製造、品質管理に携わる責任者及び担当者を任命するための手順を規定し、治験薬 GMP で要求される人員配置を行った (Fig. 2).¹⁾ なお、本施設においては治験薬の品質管理に係る部門 (治験薬品質部門) の担当者が製剤部門責任者を除く責任者を兼務することにより、4 名の人員配置を行った。製剤部門責任者の下に治験薬毎に治験薬製造部門と治験薬品質部門を互いに独立して設置した。

4. 治験薬 GMP 基準の院内製剤 (試験薬) を用いた臨床試験

本施設において、治験薬 GMP 基準を満たして製造を行った試験薬を用いた臨床試験が、第 3 項先進医療 (高度医療、現在は先進医療 B に該当) 「生体内吸収性高分子担体を用いた塩基性線維芽細胞増殖因子による血管新生療法 慢性閉塞性動脈硬化症又はバジャー病」として承認された (UMIN000002671)。本臨床試験は、院内製剤を用いた初めての高度医療である。本学再生医科学研究所田畑教授らが開発した生体内吸収性高分子担体を本施設で GMP に基づいて製造し臨床試験に用いた。このような新しい基材は、製薬会社等での委託製造は難しい。質を担保しながら、臨床試験を加速するためには、大学病院における本施設のようなサポート体制が有用であると考えられる。

治験薬 GMP 基準の手順書整備には、2 名の常勤薬剤師が 2 年間に要した。また、一連の製造工程において 400 通を超える書類を発行した (Table 1)。手間とコストがかかる治験薬 GMP 管理であるが、被験者の安全と試験の信頼性を確保した質の高い臨床試験への貢献は大きい。また、知財権だけでなく製造に関するノウハウが正確に企業へ導出できることから、革新的医薬品の開発促進につながると期待する。

ほかにも、「急性高度難聴に対する内耳 IGF1 投与治療のランダム化対照臨床試験 (UMIN000004366)」,²⁾ を実施した。本臨床試験では、京都大学医学部附属病院内において製造した DDS 基材を、臨床試験を実施する他施設に配布し、多施設臨床試験として行った。他施設への院内製剤の交付にあたり、厚生労働省に対して「スーパー特区における臨床研究を目的とする未承認医薬品・医療機器の提供に係る特別個別相談」を実施し、薬事法に抵触しないよう助言を頂き、交付を行った。

加えて、「全身性強皮症消化管障害に対するグレルリンの臨床効果 (UMIN000003739)」,³⁾ 「bFGF 含有ゼラチンハイドロゲルによる特発性大腿骨頭壊死症に対する安全性に関する臨床試験 (UMIN000009250)」も実施し、現在までに 4 つの試験を無事に完了し、成果を上げている。

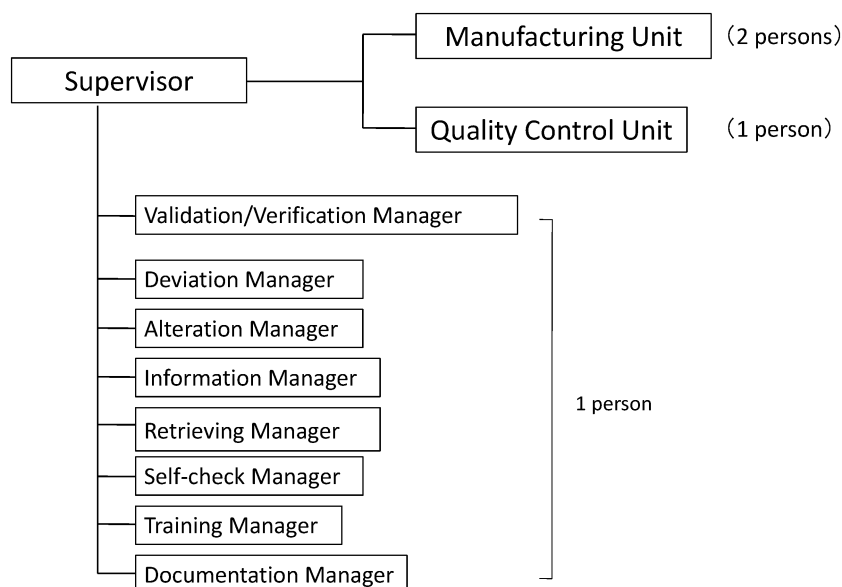


Fig. 2. Staff in Manufacturing Facility for Sterile Drug

Table 1. Number of Issues about GMP-grade Hospital Preparations

	SOP	Number of Docs	Sum
General		8	8
Manufacturing	Plan	77	198
	Materials management	71	
	Manufacturing record	10	
	Usage history	10	
	Instruments	30	
Quality Control	Materials	55	61
	Investigational drugs	6	
Quality Audit		12	12
Validation/ Verification	Plan	20	50
	Record	20	
	Summary	10	
Deviation	Reports	28	28
Self-check		1	1
Training	Plan, records	29	29
Documentation		17	17
Enactment and Abolishment		15	15

5. おわりに

トランスレーショナルリサーチの推進には、基礎研究者、プロジェクトマネージャー、医師、治験コーディネーター、生物統計家、製薬企業など種々の専門家が協力して行うことが最も大切である。完了したすべての試験は、探索医療センター（現臨床研究総合センター）を中心として、多くのメンバーが参画し研究を遂行したものである。

早期探索的臨床試験を実施するにあたり、試験薬の供給は1つの障壁になる。そのため、薬剤師が専門性を生かし、チームの一員として院内製剤製造を行うことは、トランスレーショナルリサーチの推進に大きく寄与することができる。今回、京都大学医学部附属病院薬剤部内に治験薬 GMP 基準を満たす臨床試験用特殊無菌製剤室を設置したことにより、高品質な試験薬の提供が可能となり、被験者の安全と試験の信頼性を確保した質の高い臨床試験に貢献できたものとする。

このような治験薬 GMP 基準の製剤室の設置や維持には莫大なコスト、時間、人員を必要とする。文部科学省「橋渡し研究加速ネットワークプログラム」では拠点となる施設の設置を進めており、今後は本施設が他施設の臨床試験の推進にも貢献していくことが重要であるとする。

謝辞 本研究は、文部科学省「橋渡し研究支援推進プログラム」「橋渡し研究加速ネットワークプログラム」による支援を受けて実施した。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) Oka M., Yonezawa A., Toyokuni H., Inui K., Katsura T., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **38**, 423–434 (2012).
- 2) Nakagawa T., Kumakawa K., Usami S., Hato

N., Tabuchi K., Takahashi M., Fujiwara K., Sasaki A., Komune S., Sakamoto T., Hiraumi H., Yamamoto N., Tanaka S., Tada H., Yamamoto M., Yonezawa A., Ito-Ihara T., Ikeda T., Shimizu A., Tabata Y., Ito J., *BMC Med.*, **12**, 219 (2014).

- 3) Ariyasu H., Iwakura H., Yukawa N., Murayama T., Yokode M., Tada H., Yoshimura K., Teramukai S., Ito T., Shimizu A., Yonezawa A., Kangawa K., Mimori T., Akamizu T., *Endocr. J.*, **61**, 735–742 (2014).