

こと、医薬品の品質に係わる当局の各部局を統合し、協調的に運営することである。

② cGMPのための品質システムガイダンスの採用:

「Guidance for Industry Quality Systems Approach to Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practice Regulations (cGMP 規制のための産業界における品質システムに関するガイダンス)」案を作成した。

上記ガイダンスが発行された後は、包括的な品質システムに基づいてFDA 当局の cGMP の要求事項に対応することが必要となるとともに、上記ガイドラインは ONDC (Office of New Drug Chemistry の略、CDER 内の組織の一つ)により構築される新たなリスクベースの品質評価システムと共同して、機能することとなる。

③ リスクベースの管理計画の実行:

リスクに基づく方針決定は本 cGMP イニシアチブの最も主要な原則であると FDA は認識している。リスクベースの原則を採用する前提として、以下の計画、ガイダンスが策定された。

- 1) FDA 当局の戦略的計画
- 2) 査察監視のためのリスクに基づいたモデル
- 3) 継続中のデータ分析
- 4) Part11 ガイダンス
- 5) 無菌工程ガイダンス
- 6) ONDC 医薬品品質評価システム

④ 製品品質の科学的な規制:

医薬品製造は熟練した技能から科学と工学に基づく活動へと転換しつつある。規制当局の意志決定、規格設定、製造工程評価の各分野で科学的かつ工学的な知識がより広く適用され、産業界及び規制当局の意志決定が有効および効率なものに変革されるべきである。米国が採用する科学的枠組みは、医薬品製造法の継続的改善と改革を促進しつつ、リスクを軽減する方策を見出すものであり、その枠組みの構築は主要な公衆衛生の達成目標である。

ONDC で実施している cGMP から新たなリスクベースの医薬品品質評価システムへのシフトはその一例である。

品質と製造性には共通の要素—変動性の減少—がある。変動性を減少させることは企業にとっても公衆衛生にとっても共に利益がある。

C.10.2.2.2 医薬品製造に関する規制の将来像とその実現

本項では医薬品産業界における製造行為の現状が分析されている。即ち、

FDA は継続して高品質な医薬品の供給を保証するために、医薬品製造業を管理指導してきた。過去には、医薬品製造には不確実な面があるために、医薬品製造のあらゆる局面において厳しい管理を課してきた。そのため、製薬会社はしばしば、想定される(あるいは現実の)規制のハードルの高さのために、製造工程や製造施設を変更することを好まなくなった。しかし最近では製造科学、品質管理システム、リスク管理方法に大きな

進歩があり、製造品質を保証することのできる現代的な製造ツールが生まれた。それらのツールを用いることにより、製造業者は製造工程を検査し、分析し、正しく修正し、継続的な改善が可能になった。

現代的なツールの使用促進のための規制の枠組みの構築が本報告書の目的であり、その枠組み構築により、高品質の医薬品を信頼性高く製造可能であり、かつ継続的な改善が可能な頑健な製造工程の実現が促進される。

新しく構築される枠組みには以下に列挙する多数の要素が存在する。

(1) リスクに基づいた方法

審査、コンプライアンス、査察の各要素にリスクベースの方法を取り入れる。

査察頻度は当該医薬品や工程理解の程度、工程管理を実施している品質システムの頑健性等の幾つかの要素と関連づけられる。例えば、複雑な製造工程から製造される複雑な医薬品(タンパク質医薬品、天然由来医薬品)はより規制当局の査察が必要であり、変更の際にも追加データの提出が要求されよう。しかし、工程が良く理解されている場合の製造方法の変更は会社の変更管理プロトコールに基づき管理することでよいと思われる。

2004 年秋より、特定の医薬品に関してリスクベースで製造所査察の優先順位付けを実施する。

CMC 審査システムの変更を意図している。即ち、重要な製剤の品質特性に審査を集中させるとともに製造業者の製造工程、工程管理、品質システムの理解度を反映した審査を行う。

(2) 品質システムの採用

品質管理方法は GMP が最後に更新された 1978 年以降著しい進歩を遂げ、医薬品産業以外のハイテク産業分野で実践されてきた。FDA は医薬品産業分野で同様の取り組みを促進するために、新しいドラフトガイダンス案 Guidance for Industry Quality Systems Approach to Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practice Regulations を作成した。このガイダンスは、包括的品質システムを採用した企業が cGMP を遵守していることを如何に保証するかを解説しており、1978 年の規制と現代の品質システムをつなぐ橋としての機能が期待されている。

(3) 国内的な規制制度の調整

高度な教育訓練を受けた医薬品査察官 (Pharmaceutical Inspector) を Office of Regulatory (ORA) 内に設立する。医薬品査察官は処方箋薬その他複雑かつハイリスクな医薬品並びに承認前査察も担当し、継続的に最新の科学及び製造工学に関する教育訓練を受けることとなる。審査部門、コンプライアンス部門、GMP 査察部門の人材の共同作業により、一貫性がより向上し、判断の際の科学的な基礎が築かれる。

(4) 国際共同

医薬品品質の基準や要求事項は最大限可能な限り国際的にハーモナイズされるべきである。

FDAは他国の規制当局と一層協同する。さらにICH、VICH (International Cooperation on Harmonization of Technical Requirement for Registration of Veterinary Medicinal Products)等とも連携を図る。

Pharmaceutical Inspection Scheme (PIS/C)のメンバーとなることを強く希望する。このメンバーとなることにより、他の加盟国と情報交換の機会獲得、相互信頼関係の構築、査察官の相互訓練、及びGMP及び関連分野における情報交換の促進が期待される。

(5) cGMP 要求事項の分析

2003年に品質システムを含め、国内外のGMPを分析するため、cGMP 調和分析作業グループを組織した。EUの規則と米国の規則との比較した結果、多くの点で違いよりむしろ一致が認められ、差異は特定の製品の性質によって説明されることが判明した。

ICHおよびPIC/Sとの協調を図りつつ、連邦規則集パート210、211の修整のために追加的措置を講じる。

1996 Proposed Rule: Current Good Manufacturing Practice: Amendment of Certain Requirements for Finished Pharmaceuticals を撤回し、科学ベース、新しい技術革新の観点からそのルールの記事の見直しを行う。

1996年 Proposed Rule に規定されるプロセスバリデーションの明確化を行い、既に Process Validation Requirements for Drug Products and Active Pharmaceutical Ingredients Subject to Pre-Market Approval (CPG 7132c.08, Sec.490.100)の改訂版を作成した。

C.10.2.3 米国における医薬品品質に関わる規制・制度の改革に関する考察

FDAは医薬品品質管理において四半世紀にわたって実施し、成功してきたcGMPを含め、医薬品品質に関する規制制度を改める方向へ大きく舵を切った。その理由は、医薬品製造における不確定な要素を危惧する余り、その製造方法の変更に高いハードルを引き、他のハイテク産業で実践されている現代的な製造・品質管理手法が医薬品産業に導入されにくい状況となり、高コストな生産になっているという認識にある。また、規制当局の承認審査・査察システムも、対象品目の増加や高度化・複雑化に対応するため、従来から変革し、新たな品質システムモデルが必要であるとの認識もその理由の一つである。

FDAは活動の一環として2004年1月にFDA Staff Manual Guides, FDA Quality System Framework for Internal Activitiesを公表した。この中でFDAは高品質な成果やサービスを提供するために用いるプロセスを管理し、保証し、改善するために品質システムを使用するとして、品質システムにおいて用いられる要素を特定している。ここで、「品質」とは顧客の要求を満足させる成果物又はサービスの程度と定義されている。また「品質システム」は経営責任を特定した、正式に承認された経営慣行と定義され、そこでは、成果物・サービス

の要求事項、顧客満足、継続的改善を満たすために必要な組織上の構成、プロセス、人的資源に対する経営責任が特定される。従って、FDAが想定する品質システムは極めて広範に亘り、規制当局および製薬企業の体制全体が対象とされる。

FDAのリスクベースの考え方に基づく、審査・査察の効率化は米国を市場とする製薬企業に大きな影響を与える。米国を主要な市場としている我が国の製薬企業も、次に述べるICHの動きとも相まってリスク管理手法が積極的に導入されることとなる。

現在、ICHの化学薬品の品質分野では2つのガイドライン、即ち「製剤開発」および「品質リスク管理」がそれぞれQ8およびQ9として検討され、Q8は2004年11月に、Q9は2005年3月にステップ2に達した。

Q8ガイドラインは医薬品開発時に実施して、当局に提示すべき製剤開発研究内容を明らかにするものである。一方で、製剤開発研究の一般原則についても検討し、製剤開発研究にリスク管理の手法を取り入れ、さらに柔軟な審査・査察が可能となることを意図している。一方、Q9(C.6項参照)は医薬品品質のあらゆる局面において適用可能なリスク管理の手法の原則と応用例を提示することを目的としている全てを対象としており、開発、製造、流通、審査、査察が含まれる。

これらのICHの活動は2002年以降の米国が医薬品品質(製造行為も含む)において採用しようとしている品質管理システムの方向と完全に一致する。また、FDAはこれら新しい品質ガイドラインの作成に貢献するとともに米国の品質システムの構築にこれらのガイドラインを活用することになる。

C. 11 国際的動向を踏まえた日本薬局方の国際化

我が国のみならず欧米諸国のような先進国においては、薬局方は、その国の医薬品品質確保の基本とされているものであるため、国際的動向を踏まえた医薬品等の品質確保をはかるには、外国薬局方との調和動向を的確に反映した日本薬局方の国際化を図ることが必要不可欠である。

日米欧三薬局方の国際調和は、ICHによる薬事規制調和の動きに先立ち、1990年に日本薬局方(JP)、欧州薬局方(EP)及びアメリカ薬局方(USP)の自主的な活動として、薬局方検討会議(Pharmacopoeial Discussion Group, PDG)の名の下に開始され、一般試験法(理化学試験法、製剤試験法、微生物関連試験法、物性試験法及びバイオ医薬品関連試験法)及び医薬品添加剤各条について、15年余りにわたり努力が積み重ねられている。

本項では、PDGによる薬局方国際調和の最新動向及び日本薬局方のPDGへの対応を調査、整理した。

C.11.1 薬局方国際調和の概要

薬局方調和は、日米欧の薬局方が1990年2月に薬局方検討会議(Pharmacopoeial Discussion Group, PDG)を組織して以来、ほぼ半年毎に会合を持ち、薬局方調和の方針、手順、調和項目の選定等薬局方調和の推進に必要な事項を協議するとともに、調和項目

別の調和進捗状況を確認し、より効率的な薬局方調和の推進を図っているものである。なお、近年の PDG による薬局方国際調和の進展に伴い、日米欧三薬局方が調和に合意し、その内容を各地域の薬局方改正に反映した他地域薬局方を規制当局が相互に受け入れる「日米欧三極の薬事規制における薬局方互換性 (Regulatory interchangeability)」の確立が ICH の枠組みにより進展してきているため、Regulatory interchangeability 確立の促進に対応しうる薬局方国際調和とするために必要な協議、調整も PDG の任務となってきた。

薬局方調和は、医薬品添加物各条の調和から始まったが、その後原薬及び製剤の試験に用いられる一般試験法を対象を拡大し、微生物試験法、理化学試験法、製剤試験法、物性試験法、生物薬品関連試験法の調和が進められている。一般試験法のうちの ICH 品質規格ガイドライン (Q6A Guideline) 策定に関連して医薬品業界団体から調和要請があった試験法のうち規制当局の関与が不可欠な事項については、ICH 品質専門家会合 (Q6A) に組織されたタスクフォースとの協調の下に調和が検討された。

薬局方国際調和の当初の約 10 年間は、各薬局方の歴史、環境や編纂方針の相違を克服するための試行錯誤の繰り返しのため、目に見える調和成果をほとんどあげることなく経過したが、2000 年頃から徐々に薬局方利用者からの評価も得られるようになった。

薬局方国際調和の進展には、当初目指した各条及び試験法の全体調和へのこだわりから、調和が困難な部分を明示的に除外した部分的調和 (Harmonization by attribute) への路線修正が果たした役割も小さくないが、薬局方国際調和から Regulatory interchangeability への展開に伴い、PDG が当初棚上げにした非調和部分の調和を再検討が求められる傾向にあり、薬局方国際調和は新たな局面にあるとも考えられる。

なお、薬局方の調和作業は、PDG において合意された手順に沿って、原則として専門家の会合によることなく、薬局方間の文書による意見交換により進められることとされており、定期的開催される PDG 会合において、調和作業の進捗状況を確認し、調和の推進に必要な措置をとることとしているが、局方間の見解に大きな乖離がある場合には、文書交換による調整には限界があり、必要に応じた専門家会合の開催が必要となる。

PDG による薬局方国際調和の方針、手順及び現況、並びに PDG により調和された他地域薬局方の日米欧三極の規制当局による相互受け入れ (Regulatory interchangeability) の動向は、次のとおりである。

C.11.2 薬局方国際調和の方針

1990 年に組織された PDG は、薬局方調和の方針を内外に示すために 1994 年に「薬局方国際調和の方針 (Statement of harmonization policy)」をまとめ、公表した (日本薬局方フォーラム 4 巻 4 号、65 頁、1995)。これには、PDG による調和の最終目的は、各薬局方の考え方、試験方法、判定基準、医薬品各条を一致させ

ることであり、その重要性は認識するが、一致が困難な現実を踏まえ「調和 (harmony) であり、必ずしも一致 (unison) ではない」とし、一致に到達できない場合には、客観的な同等性 (objective comparability) と薬局方間の差異を明確にして調和するとされている。正論であり、理念的には受け入れられたものの、この精神を薬局方国際調和作業の現場で具現するにはやや具体性に欠けることも否めず、三薬局方間の調和作業の方針としてはやや不満の残る面を残したものと思われる。

2000 年に始まった、従来の「全体調和」とともに必要に応じて「部分的調和」をはかることとした薬局方国際調和の方針の修正をはじめとする PDG、各薬局方及びそれらの環境の様々な変化を踏まえ、薬局方国際調和の方針をよりの確に、具体的にすべく、2002 年に見直しを開始された。

見直しの中心は、「客観的な同等性」の理解に幅があり、規制当局による、薬局方国際調和成果を反映した他地域薬局方の相互受け入れ (Regulatory interchangeability) に問題を生じかねないことから「医薬品の適否判定に差異を生じない試験結果が得られること」を判断基準とし、これを「薬局方調和の定義」として明記するとともに、PDG が主体として進める薬局方国際調和 (Pharmacopoeial harmonization) と、その成果を受けて規制当局が保証する調和済薬局方の行政的互換性 (Regulatory interchangeability) の切り分けを明確にすることであった。

薬局方国際調和は、“A pharmacopoeial general chapter or other pharmacopoeial document is harmonised when a substance or preparation tested by the harmonised procedure yields the same result and the same accept/reject decision is reached.”とされ、Interchangeability に関しては、薬局方国際調和は他地域の調和済薬局方の規制当局による受け入れの根拠を提供するもの (provides a basis for interchangeability) であるとされている。

改定調和の方針は、2003 年 11 月の PDG 会議における三薬局方の合意署名を経て確定し、我が国の薬局方利用者への周知をはかるため日本薬局方フォーラムに掲載されている (13 巻 1 号、166 頁、2004)。

C.11.3 薬局方国際調和の手順

薬局方の国際調和作業は、前項に記した方針に沿い、ほとんどの場合文書交換により進められるが、PDG 会合において合意した手順書が、Working procedures of the Pharmacopoeial Discussion Group である。本手順書は、PDG 設立当初に検討が始まり、合意された手順は、その後改定が重ねられ、最新版は 2003 年 11 月の PDG 会議において三薬局方が合意署名した 2003 年 7 月版 (日本薬局方フォーラム 13 巻 1 号、170 頁、2004) である。なお、最近の ICH における Regulatory interchangeability の確立に向けた動き呼応した薬局方国際調和手順の修正も必要とされているが、未だ具体的な議論には至っていない。

2003 年 7 月版の調和手順は、① 薬局方調和手順、及び② 調和後の改定手順からなり、それらの概要は次のとおりであるが、総論的事項として、薬局方既収載

事項のみならず、未掲載事項についても調和をすること、日米欧三薬局方は、合意した調和手順尊重し、所定の意見陳述期間遵守すべきこと、各薬局方は、調和案に対するパブリックコメントを各薬局方の手順により求める等、調和の公開性を確保するとともに、各薬局方委員会の決定に基づいて調和を進めること、調和困難な事項の解決については専門家会合を開催することも規定されている。

(1) 薬局方調和手順

薬局方調和は、7段階(Stage)からなり、PDGが調和項目毎に指定する担当薬局方(Coordinating Pharmacopoeia, CP)が調和案の作成、調整の中心となり、進められるが、PDGが関与するのは試験法あるいは各条の調和文書に合意署名するStage 5迄であり、調和内容を各薬局方改正に反映するStage 6以降は、各薬局方がそれぞれの薬局方所定の改正手順により進めることとされている。

各Stageの概要は次のとおりである。

・Stage 1, Identification: 薬局方調和項目の選定

PDGは、薬局方国際調和項目を選定し、CPを指定する。なお、CPは、三薬局方間のバランスを考慮し、薬局方の合意により、指定することとされている。

・Stage 2, Investigation: Proposal Draft (Stage 3 Draft) の作成

CPは、担当項目につき、日米欧の薬局方を比較検討の上、必要な調査・研究を実施し、国際調和第一次案であるProposal Draft (Stage 3 Draft)を作成し、その設定根拠等の説明を付して他の薬局方事務局に送付する。

・Stage 3, Proposal for Expert Committee Review: Official Inquiry Draft (Stage 4 Draft) の作成

各薬局方事務局は、それぞれの専門家集団にStage 3 Draft及びその付属文書を回付し、検討を依頼する。事務局は、2~4ヶ月以内に専門家の意見を収集し、その後2ヶ月以内に当該薬局方内の意見を集約したコメントを、CPに送付する。(薬局方事務局がStage 3 Draftを受領してからコメントを提出するまでの期間は最大6ヶ月である)

CPは、各薬局方から提出されたコメントを検討し、第二次案であるOfficial Inquiry Draft (Stage 4 Draft)を作成し、各薬局方からのコメントへの対応を解説した文書を付し、他の薬局方事務局に送付する。

なお、Stage 4 Draftの記載様式(Style)は、できるだけCP固有の記載様式を排除した"global style"とすることとされている。

・Stage 4, Official Inquiry: Draft Harmonized Document (Stage 5A Draft) の作成

各薬局方事務局はCPから送付されたStage 4 Draft及びその解説文書の全てをそれぞれの薬局方機関誌(EP: Pharmeuropa, JP: 日本薬局方フォーラム(JPF)、USP: Pharmacopeial Forum。以下「フォーラム」という)の直近号に掲載し、薬局方利用者にコメントを求める(コメント期間:4~6ヶ月)。なお、Stage 4 Draftの掲載に当たっては薬局方利用者の便を図るための翻訳を付加や各薬局方独自の表記スタイルへの編集をしたも

のを掲載することができることとされている。

各薬局方事務局は、薬局方利用者からのコメントを分析、整理し、集約したコメントをコメント期間満了後2ヶ月以内に、CPに送付する。(Stage 4 Draftをフォーラムに掲載してからコメントを提出するまでの期間は最大8ヶ月である)

CPは、各薬局方のコメントを検討し、必要な修正を加えた調和文書案Draft Harmonized Document (Stage 5A Draft)を作成し、各薬局方からのコメントへの対応を解説した文書を付し、他の薬局方事務局に送付する。

・Stage 5, Consensus: 調和合意

本Stageは、PDGによる調和の最終作業となる三薬局方の調和合意文書署名に至る段階であるが、最終合意文書の作成に至るStage 5Aと合意署名のStage 5Bに分割されている。

・Stage 5A, Provisional: Consensus Document (Stage 5B document) の作成

各薬局方事務局はCPから送付されたStage 5A Draftを、調和合意に向けての最善の考慮を払いつつ検討し、その受け入れ可否、及び必要がある場合には修正意見を、4ヶ月以内にCPに報告する。

三薬局方の合意に至らない場合には、CPは修正意見を考慮した改定調和文書案(Stage 5A/2 Draft)を作成し、各薬局方に送付する。各薬局方事務局は受け入れ可否を2ヶ月以内にCPに報告する。この調和文書改定作業を三薬局方の合意が得られるまで繰り返す。

この段階でCPが全面的な調和が困難であると判断した場合には、部分的な調和(Harmonization by attribute)を採用することができる。Harmonization by attributeによる調和合意の場合には、調和署名文書には調和した事項(Harmonized attributes/provisions)のみを記載し、非調和事項(Non-harmonized attributes)及び特定の薬局方のみが規定する事項(Local attributes)は記載しないこととされ、また調和署名文書の表紙には、調和合意の状況を表形式で記載する所定の書式を用いることとされている。

・Stage 5B, Draft sign-off: Consensus Document (Stage 5B document) の合意署名

Stage 5Aの合意を受け、直近のPDG会議開催時に調和合意署名することとなるが、最終合意署名文書の事前確認のため、CPは最終文書案となるStage 5B DocumentをPDG会合の4週間前までに各薬局方に送付する。

PDG会議における三薬局方による合意署名によりPDGによる調和作業は終結し、調和合意結果を反映した薬局方改正と施行は各薬局方に委ねられることとなる。

・Stage 6, Regional adoption and implementation: 各薬局方の改正と施行

本Stageは、各薬局方は、それぞれの所定手順に従い、調和合意文書の内容を直近の改正または追補に反映し、施行する段階であり、改正作業段階であるStage 6Aと改正薬局方の施行段階であるStage 6Bに分割されている。

・Stage 6A, Adoption:各薬局方における薬局方改正
各薬局方は、それぞれの所定手順に従い、調和合意文書の内容を反映した薬局方改正を実施し、改正した試験法または医薬品各条を、改正薬局方またはその追補に収載し、出版する。

各薬局方の事情により必要な場合には、当該薬局方に固有の条項(Local attribute)を付加するなどにより調和合意文書の内容を一部改変して薬局方に収載することができるが、調和合意署名文書に明記されていない一部改変を実施した場合には、それを PDG に報告することとされている。

・Stage 6B, Implementation:各薬局方における改正薬局方の施行

各薬局方は、自域における調和内容を反映した薬局方の施行日を他域薬局方に通報する。

PDG による薬局方国際調和は、三薬局方の全てにおいて調和内容を反映した薬局方が施行されることにより達成にされる。

・Stage 7, Inter-regional implementation: Regulatory interchangeability の基盤が整備された調和

PDG による調和合意日米欧3薬局方の全てに PDG 合意内容が反映された状態であり、各薬局方の本文には、国際調和した部分が明示され、Regulatory interchangeability の基盤が整備された状態となる。

(2) 調和後の改定手順

調和手順により合意した後に、ある薬局方が調和内容の修正が必要となり、独自に調和内容とは異なる内容の薬局方改正を実施したために新たな不調和が生じることとなった経験から、調和後の改定手順について定め、この手順によらない調和合意後の混乱を避けることが合意されている。

調和改定の提案は、PDG に改定理由と改定内容を提案し、PDG の合意と CP の指名により、調和手順の Stage 2(Stage 3 Document の作成)から開始することとされている。なお、緊急を要する場合などには、PDG の合意により手順が簡略化できることとされている。

改定提案が認められる場合として次のような場合が挙げられている。

- ・公衆衛生または安全性に係る理由がある場合
- ・現行規格に適合する製品の入手が困難となった場合
- ・試薬の入手が不可能な場合
- ・新規の製造法による製品が現行規格に適合しなくなる場合
- ・より優れた試験方法に変更する場合

C.11.4 薬局方国際調和の現況

薬局方調和は、既収載項目の調和(Retrospective harmonization)と未収載項目の調和(Prospective harmonization)の両面にわたって進められている。前者には医薬品添加物各条及び一般試験法の調和があり、後者は生物製品関連試験法及び医薬品添加物関連の物性試験法がある。

医薬品添加物各条の調和は、医薬品製剤の国際的流通の円滑化に資するとの考え方により薬局方調和の

最優先課題として PDG が当初に採り上げたものであり、約 50 品目について調和が進められた。各薬局方の各条制定方針の相違もあり、当初は調和が難航したが Harmonization by attribute の採用により、2004 年 11 月までに 29 品目が調和合意された。調和の進捗を踏まえ、2003 年 2 月に、関連業界団体の意見も聴取の上、10 品目を新規調和項目として選定し、調和対象品目総数は 62 となった。

一般試験法は、医薬品添加剤各条の調和作業の過程において調和の必要性が認識され、調和項目に採択されたものである。対象分野は、理化学試験、微生物関連試験、製剤試験、物性試験、生物製品関連試験法にわたり、約 30 の試験法について調和が進められている。ICH による Q6A ガイドライン策定に伴い 11 の試験法の調和が PDG に付託され、このうちの 5 試験法(Dissolution, Disintegration, Microbial contamination, Uniformity of content, Uniformity of Mass)の判定基準に関する部分は ICH 品質分科会タスクフォースによる調和合意事項が PDG に提供されている。2004 年 11 月現在 20 試験法(Q6A 関連の 8 項目を含む)が調和合意されている。Q6A ガイドライン関連試験法のうちの Colour/clarity については、これまでの検討から、古典的な目視法を調和することが極めて困難であることが明らかとなり、機器による測定法の Prospective harmonization がより現実的であるとの考えから、これを Q6A リストから削除することを ICH に提案し、了承されている。

生物製品関連試験法は、薬局方既収載項目の調和とは異なり、未収載項目の調和に該当するものである。各薬局方に収載された後の調和には既収載であるが故の種々の困難が経験されたことから、収載前に調和をはかることにより効率的な薬局方調和を期待し、採択されたものである。

(1) PDG による作業を終了した調和項目

2004 年 11 月現在の調和合意署名に至ったものは、下記のとおりである。(末尾は署名年月である)

試験法(20)

- ・Sodium Dodecyl Sulphate Polyacrylamide Gel Electrophoresis (SDS-PAGE):1999 年 10 月
- ・Bacterial Endotoxin Test:2000 年 1 月
- ・Test for Extractable Volume of Parenteral Preparations:2000 年 7 月、改定:2004 年 10 月
- ・Test for Particulate Contamination: Sub-visible Particles:2001 年 5 月、改定:2004 年 10 月
- ・Residue on Ignition/Sulphated Ash Test:2000 年 11 月、改定:2002 年 9 月、2004 年 10 月
- ・Sterility test:2002 年 9 月
- ・Amino acid determination:2002 年 9 月
- ・Capillary electrophoresis:2002 年 9 月
- ・Isoelectric focusing:2002 年 9 月
- ・Protein determination:2002 年 9 月
- ・Peptide mapping:2002 年 9 月
- ・Specific Surface Area:2003 年 11 月
- ・Uniformity of Content:2004 年 2 月(調和文書は、

- Uniformity of Mass と併合した”Uniformity of Dosage Units”である)
- Uniformity of Mass:2004 年 2 月(調和文書は、Uniformity of Content と併合した”Uniformity of Dosage Units”である)
 - Friability of tablets:2004 年 3 月
 - Dissolution:2004 年 6 月
 - Disintegration:2004 年 6 月
 - Analytical sieving:2004 年 6 月
 - Flowability:2004 年 6 月
 - Optical microscopy:2004 年 6 月

医薬品添加剤各条(29)

- Benzyl Alcohol:2000 年 7 月
- Citric Acid, Anhydrous:2001 年 5 月、改定:2003 年 11 月
- Citric Acid, Monohydrate:2001 年 5 月、改定:2003 年 11 月
- Sodium Chloride:2001 年 5 月、改定:2001 年 10 月、2003 年 11 月
- Starch, Corn:2001 年 10 月、改定:2004 年 2 月
- Starch, Potato:2001 年 10 月
- Starch, Wheat:2001 年 10 月
- Ethanol, Anhydrous:2001 年 10 月、改定:2002 年 9 月
- Ethanol (95):2001 年 10 月、改定:2002 年 9 月
- Carboxymethylcellulose Calcium:2001 年 10 月、改定:2003 年 7 月
- Cellulose Acetate Phthalate:2001 年 10 月
- Croscarmellose Sodium:2001 年 10 月
- Cellulose Acetate:2001 年 10 月、改定:2003 年 2 月
- Ethylcellulose:2002 年 2 月
- Lactose, Anhydrous:2002 年 9 月、改定:2003 年 2 月、再改定中
- Lactose, Monohydrate:2002 年 9 月
- Saccharin:2003 年 2 月
- Saccharin Calcium:2003 年 2 月(JP:非収載)
- Saccharin Sodium:2003 年 2 月、改定:2004 年 2 月
- Hydroxypropylmethylcellulose:2003 年 11 月
- Methylcellulose:2003 年 11 月
- Sodium Starch Glycolate:2003 年 11 月、改定中
- Talc:2003 年 11 月
- Methyl Paraben:2004 年 2 月
- Ethyl Paraben:2004 年 2 月
- Propyl Paraben:2004 年 2 月
- Butyl Paraben:2004 年 2 月
- Cellulose, Microcrystalline:2004 年 2 月
- Cellulose, Powdered:2004 年 2 月

(2) PDG による調和途上にある項目

PDG により調和項目として採択され、調和作業が進められている試験法及び医薬品添加物各条を、分野別に分類して示す。[]内は Coordinating Pharmacopoeia であり、行末の調和 Stage は 2004 年 11 月現在の状況である。

ICH Q6A ガイドライン関連試験法の調和進捗状況

- Microbial contamination [EP], Stage 5A
- 理化学試験法
- Colour/clarity [EP], Stage 2
- Conductivity [EP], Stage 2
- Heavy metals [USP], Stage 3
- 製剤試験法
- Inhalation [EP] Stage 4
- 物性試験法
- Bulk density/Tapped density [EP], Stage 4
- Density of solids[EP], Stage 4
- Powder fineness [USP], Stage 4
- Mercury intrusion porosimetry [EP], Stage 4(JP:調和参画辞退)
- Laser diffraction measurement of particle size [EP], Stage 3
- X-ray powder diffraction [EP], Stage 3
- Gravimetric water sorption of powders [EP], Stage 2
- Thermal behaviour of powders [EP], Stage 2
- 医薬品添加剤各条
- Calcium disodium edetate [JP], Stage 5A
- Calcium phosphate, dibasic [JP], Stage 5A
- Calcium phosphate, dibasic, anhydrous [JP], Stage 5A
- Carboxymethylcellulose sodium [USP], Stage 4
- Crospovidone [EP], Stage 4
- Hydroxyethylcellulose [EP], Stage 4
- Hydroxypropylcellulose [USP], Stage 4
- Hydroxypropylcellulose, low-substituted [USP], Stage 4
- Hydroxypropylmethylcellulose phthalate [USP], Stage 5A
- Magnesium stearate [USP], Stage 4
- Petrolatum [USP], Stage 4
- Petrolatum, white [USP], Stage 4
- Polyethylene glycols [USP], Stage 4
- Polysorbate [EP], Stage 3
- Povidone [JP], Stage 5A
- Silicon dioxide [JP], Stage 4
- Silicon dioxide, colloidal[JP], Stage 4
- Starch, rice [EP], Stage 5A
- Stearic acid [EP], Stage 4
- Sucrose [EP], Stage 4
- Titanium dioxide [JP], Stage 5
- Glycerol [USP], Stage 3
- Carmellose [JP], Stage 3
- Calcium Carbonate [USP], Stage 2
- Copovidone [JP], Stage 3
- Gelatin [EP], Stage 2
- Glucose/Dextrose [EP], Stage 2
- Glyceryl monostearate [USP], Stage 2
- Mannitol [EP], Stage 2
- Propylene Glycol [EP], Stage 3
- Sodium lauryl sulphate [USP], Stage 3
- Starch pregelatinized [JP], Stage 2

C.11.5 PDGにより調和された他地域薬局方の日米欧三極の規制当局による相互受け入れ (Regulatory interchangeability)

薬局方は、医薬品品質評価の薬事規制上の基準となるものであり、日米欧三極の規制当局は、それぞれの地域の薬局方に基づいて薬事行政を進めている。PDGによる薬局方調和は、地域による規制の差異に起因するさまざまな障害を克服すること目的としたものである。PDGによる調和成果を反映した他の地域の薬局方が当該地域の薬局方と同等と見なされて始めてその意義を発揮するものである。

薬局方国際調和の進展に伴い、PDGは、薬局方利用者である日米欧三極の製薬企業団体からの、薬局方国際調和の成果が各域の薬事規制の国際調和に結びつかない事態を改善し、Regulatory interchangeabilityを確立することの要請を受けるに至った。

PDGは、薬局方編纂と薬事規制との関係の地域間差を踏まえ、薬局方に収載される試験法及び医薬品添加物各条の国際調和 (Pharmacopoeial harmonization)を推進するものであるが、その成果である調和した他の地域の薬局方の規制当局による相互受け入れ (Regulatory interchangeability)を確立することへの関与は薬局方組織の域を超えるものであり、「Pharmacopoeial harmonization」と「Regulatory interchangeability」とは切り分けて考える必要があるとの認識の下に、「Regulatory interchangeabilityは、規制当局が参画しているICHの枠組みの下で確立すべきものである」との見解をICH運営委員会に表明した。

これを受けて、ICH運営委員会は専門家会合 (Q4B EWG)を組織して対応することとなり、2004年6月のICH専門家会合において第1回のQ4B EWG会合が開催され、調和されたQ6A関連試験法について、PDGが提供する資料に基づく認定作業が開始され、2004年11月に開催された第2回会合において、Test for Extractable Volume of Parenteral Preparations (注射剤の採取容量試験法)のRegulatory Acceptance of Pharmacopoeial Interchangeability (RAPI)が確認された。

このように、Regulatory interchangeabilityに関する道筋が明確になったので、Q4B EWGによる認定が円滑に進み、実効を伴った薬局方国際調和が実現することが期待される。

C.8.6 考察

日本薬局方の国際化は、我が国における医薬品の品質確保の国際的な整合性向上に寄与するものであるが、単に欧米の薬局方編纂組織との調和作業のみによって完結しうるものではなく、規制当局の参画の下にRegulatory interchangeabilityが確立されて始めて実現するものであるとの認識がようやく定着し始めたので、これをさらに発展させ、国際的動向を踏まえた日本薬局方の国際化を推進するために、我が国の薬局方関

係者が考慮すべき事項について考察する。

(1) PDGによる薬局方国際調和への日本薬局方の対応

日本薬局方の調和対応は、PDG関連調整会議 (現、国際調和検討委員会)の設置により、国際調和に関与する薬局方委員会の共通理解形成が進み、委員会間の調和案への対応の食い違いも少なくなり、調和案の審議及び審議結果に基づくコメント提出等の対応にかなりの改善が見られているが、調和合意内容を反映した日本薬局方改正案の作成段階で、調和案検討時に見逃していたRegulatory interchangeability確立上問題になりうる事項への対処に困難が生じることが少なくない。これは、合意に至る調和案の担当委員会における審議が、薬局方改正、施行の過程で生じうる問題まで考慮していなかったためである。

調和案の審議においては、薬局方国際調和は、組織、伝統、文化の異なる欧米の薬局方との、相互理解と協調の精神が求められる共同作業であることを認識しつつ、日本薬局方の本質を曲げることない調和成果が得られるよう、慎重に検討し、必要な時にはキツパリとコメントすることが必要である。

PDG開始当初から継続していた混沌状態を脱し、成果を十分に挙げ得る状態になり、調和が定常的に進む状況となり、薬局方利用者の関心は、PDGによる調和作業の進捗に加え、各薬局方による調和内容の薬局方改正への反映状況にも及びつつある。日本薬局方の国際調和推進には、調和案の薬局方委員会における審議の促進とともに、調和事項を反映した日本薬局方改正を迅速に進めることが求められる。

(2) Regulatory Acceptance of Pharmacopoeial Interchangeability 確認への対応

ICH Q4B EWGによるPDG調和成果のRegulatory Acceptance of Pharmacopoeial Interchangeability確認が開始され、日本薬局方もこれへの対応を進めることが求められている。

Q4Bによる認定を受けるには、調和成果を反映した各地域の薬局方改正案の提示が必須であるが、調和合意からその成果を反映した日本薬局方改正までかなりの期間を要しており、合意署名から日本薬局方改正までに5年を超えるものさえあるのが実態である。このため、迅速な薬局方改正を実現するのが急務ではあるが、目先にとらわれた拙速な対応は避けるべきであり、我が国の医薬品品質規制の基本である日本薬局方の本質を損なうようなことのないよう、広い視野に立った、思慮深い対応が望まれる。

また、これまで、調和合意署名後に日本薬局方への反映に支障を生じる問題点が議論にのぼることが少なくなかったが、調和合意に至る過程における調和案の検討に際しては、日本薬局方改正までを充分に見通した対処を心がけるべきであることを、先ず日本薬局方事務局が充分に理解し、調和案審議を担当する薬局方委員会が道を外すことのないよう議事運営に意を用いることが必要である。

(3) 日本薬局方事務局機能の整備強化

日本薬局方事務局の大半の業務が、平成 16 年度に、厚生労働省医薬安全局審査管理課から独立行政法人医薬品医療機器総合機構品質管理部基準課に移行したことに伴い、薬局方担当職員数も増え、事務局体制が整備された。新事務局の精力的な活動により、日本薬局方改正作業が進捗するとともに、薬局方国際調和への対応においても、事務局が主体的に関与する本来の対応へと改善される方向に向かっていることは特筆すべきことである。しかし、従来に比べて改善されたとはいえ、数及び質の両面にわたり、米国薬局方や欧州薬局方の事務局に肩を並べるにはほど遠い状況であることに変わりはない実態を十分に踏まえて、薬局方国際調和に取り組むことが必要である。

「国際調和の推進」は日本薬局方改正の5本柱のひとつに掲げられていることから、さらなる事務局機能の充実が必要と考えられる。事務局の質的、量的充実により、事務局事項は事務局内で自立的に対処しうる体制を整え、専門家集団たる薬局方委員会は科学的な判断に専念できる環境を整えることが、「国際調和の推進」を具現するために必要と考えられる。

薬局方国際調和は、多数の調和項目について、同時並行的に、他の薬局方と歩調を合わせ進める共同作業である。このような息の長い活動に円滑かつ効率的に対応するには、事務局の継続性が必要不可欠であるということに関して、関係方面の十分な理解が得られるよう努める必要がある。

D. 結論

D. 1 バイオテクノロジー医薬品の製造法の変更時の品質確保の考え方—バイオ医薬品の同等性／同質性評価法の動向—

(1) 製造工程の変更をうけた生物製品の同等性・同質性評価の基本原則および評価にあたって考慮すべき要件については、ICH-Q5E 国際調和ガイドラインとしてまとめられ、我が国においても国内通知された。今後このガイドラインが、同等性・同質性評価にあたっての基準となる。しかし、このガイドラインの内容は品質評価の観点に重きをおいた基本原則であり、今後個別のケースについては Q&A 等によって補う必要があるかもしれない。

(2) 米国では、同等性・同質性評価に関する評価プロトコール制度が定着しつつある。

(3) ICH-Q5E ガイドラインの適用対象から外されたバイオ後発品の同等性・同質性評価についての基本原則についても、ICH-Q5E ガイドラインの原則が適用されると考えられる。しかし非臨床・臨床データが必要とされるケースが多くなることが予想されることから、今後非臨床・臨床試験による同等性・同質性評価について、議論を深める必要がある。

D. 2 生物製品の特性・品質解析、品質評価法の検討

国際的重要課題となっている糖タンパク質性医薬品の糖鎖部分の構造特性解析、品質評価、並びに同等性・同質性、バイオジェネリック評価に応用することを目

的として、液体クロマトグラフィー／質量分析法(LC/MS)を用いた糖鎖プロファイリング法の改良と、その応用可能性の検証を行い、以下の成果を得た。

(1) 安定同位体標識標準単糖と LC/MS を組み合わせることによって、糖鎖プロファイリング法の定量性・再現性を向上させることに成功した。

(2) 精密質量測定及び多段階質量分析が可能な GCC-LC/liner ITMS-FT ICRMS を用いて、よりインフォーマティブな糖鎖プロファイリング法を開発することに成功した。

(3) 糖鎖プロファイリング法、並びに LC/MS とデータベース検索を組み合わせた糖ペプチド解析法の糖タンパク質性医薬品特性解析における応用可能性を確認し、糖タンパク質性医薬品の糖鎖に関する迅速・簡便な構造特性解析のための戦略を確立した。

D. 3 新規医薬品・治療法の現状と展望

(1) 抗体医薬品の現状と問題点を検討した。作成法の違いによる各種抗体医薬品の有用性と問題点を明らかにするとともに、抗体医薬品の作用機序、抗体療法の実現と展望および今後の課題についても明らかにした。

(2) 肝幹細胞を用いた肝疾患に対する細胞治療の現状と問題点を検討した。肝幹細胞の由来や肝細胞への分化誘導法についてのこれまでの研究の進展を明らかにすると共に、肝幹細胞を用いた細胞治療などによる肝疾患への臨床応用の可能性と今後の展望、検討課題を明らかにした。

(3) 血管新生療法の実現と展望として、タンパク質、遺伝子治療、細胞治療を用いた血管新生療法に関する現在の状況や今後の課題を明らかにするとともに、血管新生療法の戦略を立てる場合に基礎となる血管成長の生物学的プロセスに関する最近の知見について明らかにした。

D. 4 改変型タンパク質医薬品開発の国際的動向と品質・安全性確保に関する研究

タンパク質医薬品の有効性・安全性向上、あるいは新たな作用機構を有する医薬品の創出を目指して開発が進められている、改変型タンパク質医薬品の開発の国際的動向として、日米 EU 三極における承認の状況と、各品目の特性を明らかにした。また、タンパク質医薬品の品質・安全性確保における改変型タンパク質に特有の課題として、化学修飾工程を有する場合の特性解析、生物学的性質と免疫原性の評価の重要性を考察した。

D. 5 細胞組織利用医薬品の品質や安全性確保のための試験法や基準についての国際動向の研究

(1) FDA の細胞治療新薬治験申請 (IND) に関するガイドライン案を検討した。本案には細胞治療薬(細胞組織加工医薬品)の新薬治験申請に当たって、治験開始あるいは治験最終段階までに整備されるべきデータや規格試験法の設定などが含まれており、日本における細胞治療薬(細胞組織加工医薬品)の IND 審査のあり方に非常に参考になると考えら

れる。

(2) 欧州医薬品庁 (EMA) の異種細胞治療薬の品質・安全性・有効性確保のための留意事項等について検討した。異種細胞治療薬の安全性確保上最も重要な点は、感染性因子の伝播を如何に防止、あるいは潜在的な感染を含めて検出するかである。本文書には、異種細胞治療薬の基礎から前臨床開発、臨床開発、さらには市販後を含めたサーベイランスの広範囲の事項について、基本的考え方が述べられており、我が国での異種細胞治療薬の品質・安全性・有効性確保のための指針作成に非常に有用な情報を与えるものであることを明らかにした。

D. 6 遺伝子治療用医薬品の品質・安全性確保に関する研究

(1) 遺伝子治療に用いるウイルスベクターの品質・安全性確保に関する欧米の最新の動向について検討し、レンチウイルスベクターの品質・安全性確保において考慮すべき点を明らかにした。

(2) レトロウイルスベクターを用いた X-SCID 遺伝子治療の副作用としての白血病発症の機構と安全性確保のための方策について明らかにした。

(3) 腫瘍溶解性ウイルスを用いた癌治療に関する欧米および日本の最新の動向と今後の展望、腫瘍溶解性ウイルスの品質、安全性確保のあり方について明らかにした。

(4) 米国 FDA の「遺伝子治療薬の新薬治験申請 (IND) に必要な化学、製造及び品質管理 (CMC) 情報に関するガイダンス案」を基に、遺伝子治療薬の新薬治験申請段階での品質、安全性確保で考慮すべき点を明らかにした。

(5) 遺伝子治療薬の生殖細胞への意図しない移行リスクを最小にするための方策として、生殖細胞への移行リスクを評価するためのスキームを含めた非臨床試験の方法、臨床試験の実施の判断、臨床試験の実施に当たっての対応等について考慮すべき点を明らかにした。

以上の結果は今後、わが国における遺伝子治療薬の品質・安全性確保に非常に有用と考えられる。

D. 7 わが国におけるマスターファイル制度のあり方に関する考察

平成 15 年の薬事法改正により導入された原薬等登録原簿 (マスターファイル) 制度について検討した。原薬などの製造業者が、製造方法などに関するノウハウを含む情報を製剤の承認申請者に開示することなく規制当局の審査に提供できるようにするためのわが国における制度の運用のあり方を提示した。承認審査等の効率化に資するものとなることが期待される。

D. 8 薬局方製剤試験の判定基準の標準化に関する研究

薬局方試験の国際調和で特に難しいのが試験法の判定基準が統一されていない含量均一性試験、溶出試験等の製剤試験である。本研究では、両試験法の

調和の課題である、含量均一性試験の代替として質量偏差試験を適用できる基準及び国際調和案の判定基準の実用性を検討し、主薬濃度の相対標準偏差が 2% 以内であれば、含量が 5% 程度変動しても、含量均一性、質量偏差の両試験の消費者危険はほぼ等しく、質量偏差試験を適用できることを明らかにした。基本的には主薬濃度の均一性のデータを基に、主薬濃度の相対標準偏差 2% 以内の製剤に質量偏差試験を適用するべきであるが、既承認の全製剤についてその手法を適用することは難しく、閾値を設定し、適用基準を簡易化することも必要と思われる。主薬濃度の変動の実態を考えると、25 mg/25 % の閾値は一つの候補になりうる。

D. 9 製剤開発・製造プロセス開発の妥当性検証に関する国際動向

医薬品品質リスクマネジメントに関する考え方の国際的動向を説明した。製剤開発から製造管理における適用例、製剤均一性の保証を事例としてとりあげ、リスクマネジメントの技術開発への適用、一般的方針への適用が有益であることを解説した。国際的専門家の有志により、多岐にわたる分野の品質リスクマネジメントの教育資料が作成される。それらも参考にしつつ、医薬品品質保証領域において企業、行政を問わず、リスクマネジメントの概念・手法が今後有効に使われることが期待される。また、品質システムに関する国際的議論の経過と包括的品質システムのあり方を考察した。医薬品品質保証のあるべき未来を提示することが期待される。一方こうした国際的動向は日本の既存製品に対する規制に好影響を与えるが、包括的品質システムと従来のシステムの 2 重運営を強いるような状況を生じさせかねないとの懸念があり、品質システムの効果・影響を初期段階から覚悟して進める必要がある。医薬品の品質保証体制は PAT に代表される技術革新を取り込みつつ品質システムに関する議論を通じ大きく変化を遂げようとしている。わが国においては改正薬事法施行を好機と捉え、企業・行政とも競争力をつけることが必須である。

D. 10 医薬品等の品質・安全性評価

(1) 欧州の原薬に関する CTD 品質分野の取組みについて最近発表されたガイドラインを基に調査した。欧州が原薬について申請資料に要求している内容とわが国のそれとはガイドラインを分析する限り極端な違いは認められないものの、重要工程のとらえ方等に関して差異が示唆された。

(2) 米国が 2002 年以来実施している医薬品品質に関わる規制・制度の改革を公表された 2 通の報告書より分析した。米国はリスクベースの規制に大きく方針転換するとともに、米国規制当局の品質システムも変更することを計画している。この流れは最近の ICH の化学薬品ガイドラインにも反映し、今後国際的な規制の枠組みもリスクベースのものとなることが強く想定される。

D. 11 国際的動向を踏まえた日本薬局方の国際化

薬局方は、医薬品品質評価の薬事規制上の基準となるものであり、薬局方国際調和を反映した薬局方の国際化は、国際的動向を踏まえた医薬品品質確保に重要な役割を果たすものである。近年成果をあげ始めている薬局方国際調和とそれをとりまく環境の現状を調査し、最近の動向を踏まえた薬局方国際調和とその結果を反映した日本薬局方の国際化の推進に必要な事項を整理し、考察した。

E. 健康危機情報

なし

F. 参考文献

- 1) 冨塚一磨、黒岩義巳 ヒト人工染色体ベクターの開発とその利用 細胞 34:554-557 (2002)
- 2) 飛内賢正 モノクローナル抗体を用いたがんの治療 最新医学 56:609-618 (2001)
- 3) 石田 功 ヒト抗体作成の最新技術 実験医学 20:846-851 (2002)
- 4) 黒岩義巳、冨塚一磨、石田 功:ヒトポリクローナル抗体産生ウシ、バイオサイエンスとインダストリー 61:39-40 (2003)
- 5) 柴田徹一 22.抗体医薬品の位置付けとその現状 あいみつく 22:27-34 (2001)
- 6) 飛内賢正 抗 CD20 抗体(リツキシマブ) Molecular Medicine 40:1176-1181 (2003)
- 7) 竹下明裕 造血器腫瘍に対する抗体療法 Molecular Medicine 40:1206-1213 (2003)
- 8) 杉村和久、橋口周平、伊東祐二 ファージディスプレイ法 Molecular Medicine 40:1150-1158 (2003)
- 9) 富岡佳久、後藤順一 超抗体としての抗体医薬品 医薬品相互作用研究 26:57-62 (2002)
- 10) 片山政彦 ヒト型モノクローナル抗体:抗体治療への戦略 血液・腫瘍科 35:474-482 (1997)
- 11) 伊東祐二、田中孝一、橋口周平、杉村和久、BIO INDUSTRY 20:34-42 (2003)
- 12) 上田龍三 21 世紀の抗体療法 Molecular Medicine 40:1140-1143 (2003)
- 13) 飛内賢正 造血器腫瘍の抗体療法 医学のあゆみ 194:1243-1247 (2000)
- 14) 小崎丈太郎、久保田 文 抗体医薬バージョンアップ大作戦 日経ビジネス 05:36-53 (2003)
- 15) 阿知和宏行、佐藤滋樹、上田龍三 モノクローナル抗体を利用した癌治療 癌と化学療法 29:495-501 (2002)
- 16) 黒井克昌、戸井雅和 Herceptin 医学の歩み 194:989-990 (2000)
- 17) 湊健二郎 インフリマキシブ 医薬ジャーナル 40:295-301 (2004)
- 18) 冨塚一磨、黒岩義巳、石田 功 ヒト染色体導入マウス(TC マウス)を利用したヒト抗体医薬開発 BIO INDUSTRY 20:43-51 (2003)
- 19) 吉田 均、冨塚一磨、石田 功 ヒト抗体産生マウス(KM マウスと HAC マウス)Molecular Medicine 40:1160-1165 (2003)
- 20) 石田 功 ヒト型抗体医薬 バイオサイエンスとインダストリー 60:296-301 (2002)
- 21) 浅野竜太郎、津本浩平、熊谷 泉 組換え型抗体の現状と展望 BIO INDUSTRY 20:6-14 (2003)
- 22) 設楽研也 遺伝子組換え抗体 Molecular Medicine 40:1144-1148 (2003)
- 23) 佐藤光男、内田和久、設楽研也 抗体の糖鎖構造とエフェクター活性 Molecular Medicine 40:1024-1032 (2003)
- 24) 石田 功 ①わかりやすい抗体医薬の基礎知識 日病薬誌 38:963-966 (2002)
- 25) 石田 功 ②抗体医薬の変遷 日病薬誌 38:1121-1124 (2002)
- 26) 石田 功 ③抗体医薬の臨床応用 日病薬誌 38:1235-1237 (2002)
- 27) 石田 功 ④抗体医薬の HAMA,HACA,HAHA 反応 日病薬誌 38:1385-1388 (2002)
- 28) 佐々木 茂、今井浩三 モノクローナル抗体による癌細胞のアポトーシス誘導 60:451-456 (2002)
- 29) 中山一郎、佐々木茂、今井浩三 固形癌に対する抗体療法 Molecular Medicine 40:1200-1205 (2003)
- 30) 高田正泰、戸井雅和、坂東裕子、堀口慎一郎、佐治重衡 抗 HER2 モノクローナル抗体 (トラスツズマブ) Molecular Medicine 40:1166-1174 (2003)
- 31) 小林幸夫 CD20 を標的とした抗体治療 Biotherapy 13:1047-1053 (1999)
- 32) 竹内 勤 自己免疫疾患のモノクローナル抗体治療 Medical Science Digest 28:330-333 (2002)
- 33) 珠玖 洋 抗体療法の実際と可能性 実験医学 20:841-845 (2002)
- 34) 杉村和久 ヒト抗体エンジニアリング BIO ベンチャー 2:31-36 (2002)
- 35) 花井陳夫 抗体医薬改良の戦略 BIO ベンチャー 2:37-43 (2002)
- 36) 石田 功、冨塚一磨、吉田 均 ヒト抗体遺伝子トランスジェニックマウス、BIO ベンチャー、2:44-50 (2002)
- 37) 伊東祐二 ファージディスプレイライブラリー法 BIO ベンチャー 2:51-58 (2002)
- 38) 中島敏博 ヒト抗体ファージライブラリー作成の実際 BIO ベンチャー 2:59-66 (2002)
- 39) 吉崎和幸、奥畑聡子、中原英子、荻原圭佑、西本憲弘 慢性関節リウマチに対する抗体療法 BIO ベンチャー 2:67-74 (2002)
- 40) 井原征治 抗体医薬によるウイルス感染症の予防と治療 BIO ベンチャー 2:75-80 (2002)
- 41) 土屋政幸 抗体ビジネスの現状と展望 BIO ベンチャー 2:81-88 (2002)
- 42) インフリキシマブ(遺伝子組換え)最近の新薬 2003 薬事日報社 p. 37-44 (2003)
- 43) バリビズマブ(遺伝子組換え)最近の新薬 2003 薬事日報社 p. 120-124 (2003)
- 44) バシリキシマブ(遺伝子組換え)最近の新薬 2003 薬事日報社 p. 125-130 (2003)

- 45) 渡辺 亨、勝俣範之、藤原康弘、他 抗体治療の現況 癌治療と宿主 14:2002-2007 (2002)
- 46) M. R. Alison, M. Golding, and C. E. Sarraf, Liver stem cells: when the going gets tough they get going, *Int J Exp Pathol* 78:365-381 (1997)
- 47) M. Alison, and C. Sarraf, Hepatic stem cells, *J Hepatol* 29:676-682 (1998)
- 48) M. Alison, Liver stem cells: a two compartment system, *Curr Opin Cell Biol* 10: 710-715 (1998)
- 49) M. R. Alison, R. Poulson, and S. J. Forbes, Update on hepatic stem cells, *Liver* 21:367-373 (2001)
- 50) R. A. Faris, T. Konkin, and G. Halpert, Liver stem cells: a potential source of hepatocytes for the treatment of human liver disease, *Artif Organs* 25: 513-521 (2001)
- 51) G. Feldmann, Liver transplantation of hepatic stem cells: potential use for treating liver diseases, *Cell Biol Toxicol* 17:77-85 (2001)
- 52) S. Forbes, P. Vig, R. Poulson, H. Thomas, and M. Alison, Hepatic stem cells, *J Pathol* 197: 510-518 (2002)
- 53) Z. P. He, Y. F. Tang, Y. B. Liu, and M. F. Feng, Advances in studies on hepatic stem cells, *Prog Nat Sci* 13:166-172 (2003)
- 54) A. D. Min, and N. D. Theise, Prospects for cell-based therapies for liver disease, *Panminerva Med* 46: 43-48 (2004)
- 55) T. Mitaka, Hepatic stem cells: from bone marrow cells to hepatocytes, *Biochem Biophys Res Commun* 281:1-5 (2001)
- 56) S. H. Oh, H. M. Hatch, and B. E. Petersen, Hepatic oval 'stem' cell in liver regeneration, *Semin Cell Dev Biol* 13:405-409 (2002)
- 57) B. E. Petersen, Hepatic "stem" cells: coming full circle, *Blood Cells Mol Dis* 27: 590-600 (2001)
- 58) S. Sell, The role of progenitor cells in repair of liver injury and in liver transplantation, *Wound Repair Regen* 9:467-482 (2001)
- 59) D. A. Shafritz, and M. D. Dabeva, Liver stem cells and model systems for liver repopulation, *J Hepatol* 36:552-564 (2002)
- 60) A. J. Strain, and H. A. Crosby, Hepatic stem cells, *Gut* 46:743-745 (2000)
- 61) R. Susick, N. Moss, H. Kubota, E. Lecluyse, G. Hamilton, T. Luntz, J. Ludlow, J. Fair, D. Gerber, K. Bergstrand, J. White, A. Bruce, O. Drury, S. Gupta, and L. M. Reid, Hepatic progenitors and strategies for liver cell therapies, *Ann NY Acad Sci* 944:398-419 (2001)
- 62) C. J. Vessey, and P. M. de la Hall, Hepatic stem cells: a review, *Pathology* 33: 130-141 (2001)
- 63) 立野知世、吉里勝利:肝幹細胞、蛋白質核酸酵素、45:2085-2091 (2000)
- 64) A. Medvinsky, and A. Smith, *Nature* 422:823-825 (2003)
- 65) 立野知世、吉里勝利 肝臓と膵臓 実験医学 23:193-197 (2005)
- 66) B. H. Annex, and M. Simons, Growth factor-induced therapeutic angiogenesis in the heart: protein therapy, *Cardiovasc Res* 65:649-655 (2005)
- 67) D. Tirziu, and M. Simons, Angiogenesis in the human heart: Gene and cell therapy, *Angiogenesis* 8:241-251 (2005)
- 68) Y. Cao, A. Hong, H. Schulten, and M. J. Post, Update on therapeutic neovascularization, *Cardiovasc Res* 65:639-648 (2005)
- 69) J. E. Markkanen, T. T. Rissanen, and S. Yla-Herttuala, Growth factor- induced therapeutic angiogenesis in the heart-gene therapy, *Cardiovasc Res* 65:656-664 (2005)
- 70) Hayakawa, T., and Ishii, A. (2002). Trends and perspectives in development of Biologics produced by new technology (in Japanese). *IYAKUHIN KENKYU* 33: 693-729.
- 71) Walsh, G. (2004). Second-generation biopharmaceuticals. *Eur J Pharm Biopharm* 58: 185-196.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takuo Suzuki, Tomoko Nishimaki-Mogami, Hiroshi Kawai, Tetsu Kobayashi, Youichi Shinozaki, Yoji Sato, Toshihiro Hashimoto, Yoshinori Asakawa, Kazuhide Inoue, Yasuo Ohno, Takao Hayakawa, and Toru Kawanishi: Screening of novel nuclear receptor agonists by a convenient reporter gene assay system using GFP derivatives, *Phytomedicine* (in press)
- 2) T. Kawanishi, Regulatory perspectives from Japan - Comparability of biopharmaceuticals, *Biologicals*, 34, 65-68 (2006)
- 3) Hiroshi. Kawai, Takuo Suzuki, Tetsu Kobayashi, Haruna Sakurai, Hisayuki Ohata, Kazuo Honda, Kazutaka Momose, I Namekata, Hikaru Tanaka, Koki Shigenobu, Ryu. Nakamura, Takao Hayakawa, and Toru Kawanishi; Simultaneous real-time detection of initiator- and effector-caspase activation by double FRET analysis. *J. Pharmacol.Sci.* 97: 361-368 (2005)
- 4) T. Kobayashi, H. Kawai, T. Suzuki, T. Kawanishi, and T. Hayakawa, Improved sensitivity of insulin in matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry by premixing α -cyano-4-hydroxy- cinnamic acid with transferrin, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 18, 1156-1160 (2004)
- 5) Nana KAWASAKI, Satsuki ITOH and Toru KAWANISHI: LC/MS strategies in the characterization of glycoproteins, *Encyclopedia of mass spectrometry*, Vol. 8, Elsevier, in press
- 6) Satsuki Itoh, Nana Kawasaki, Noritake Hashii, Akira Harazono, Yukari Matsuishi, Toru Kawanishi, Takao Hayakawa: N-linked oligosaccharide analysis of rat brain Thy-1 by liquid chromatography with graphitized carbon column/ion trap-Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry in positive and negative ion modes, *J. Chromatogr A*, 1103, 296-305 (2006)
- 7) Akira HARAZONO, Nana KAWASAKI, Satsuki ITOH, Noritaka HASHII, Akiko ISHII-WATABE Toru KAWANISHI, and Takao HAYAKAWA:

- Site-specific N-glycosylation analysis of human plasma ceruloplasmin using liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Anal. Biochem.*, 348, 259-268 (2006)
- 8) J. Yuan, N. Hashii, N. Kawasaki, S. Itoh, T. Kawanishi, and T. Hayakawa: Isotope tag method for quantitative analysis of carbohydrates by liquid chromatography/mass spectrometry. *J. Chromatogr. A*, 1067, 145-152 (2005)
 - 9) Akira Harazono, Nana Kawanishi, Satsuki Itoh, Noritake Hashii, Akiko Ishii-watabe, Toru KAWANISHI, and Takao Hayakawa: Site-specific N-glycosylation analysis of human plasma ceruloplasmin using liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry, *Anal. Biochem.*, 348, 259-268 (2005)
 - 10) Akira HARAZONO, Nana KAWASAKI, Toru KAWANISHI, and Takao HAYAKAWA: Site-specific glycosylation analysis of human apolipoprotein B100 using high-performance liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry, *Glycobiology*. 15, 447-462 (2005)
 - 11) Satsuki Itoh, Nana Kawasaki, Akira Harazono, Noritake Hashii, Yukari Matsuishi, Toru Kawanishi, Takao Hayakawa: Characterization of a gel-separated unknown glycoprotein by liquid chromatography/multiple tandem mass spectrometry. Analysis of rat brain Thy-1 separated by sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis, *J. Chromatogr. A*, 1094, 105-117 (2005)
 - 12) Noritake Hashii, Nana Kawasaki, Satsuki Itoh, Akira Harazono, Yukari Matsuishi, Takao Hayakawa and Toru Kawanishi: Specific detection of Lewis x-carbohydrates in biological samples using liquid chromatography/multiple-stage tandem mass spectrometry, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 19, 3315-3321 (2005)
 - 13) Noritake Hashii, Nana Kawasaki Satsuki Itoh, Masashi Hyuga, Toru Kawanishi and Takao Hayakawa: Glycomic/glycoproteomic analysis by LC/MS: Analysis of glycan structure alteration in the cells. *Proteomics*, 5, 4665-4672 (2005)
 - 14) Nana KAWASAKI, Satsuki ITOH, Akira HARAZONO, Noritake HASHII, Yukari MATSUIISHI, Takao HAYAKAWA, and Toru KAWANISHI: Mass spectrometry of glycoproteins, *Trends in Glycosci. Glycotech.* 17, 193-203 (2005)
 - 15) Kayoko TAKAGI, Reiko TESHIMA, Haruyo OKUNUKI, Satsuki ITOH, Nana KAWASAKI, Toru KAWANISHI, Takao HAYAKAWA, Yuichi KOHNO, Atsuo URISU, and Jun-ichi SAWADA: Kinetic analysis of peptide digestion of chicken egg white ovomucoid and allergenic potential pepsin fragments, *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 136, 23-32 (2005)
 - 16) Hideki TAGAWA, Yasuhiko KIZUKA, Tomoko IKEDA, Satsuki ITOH, Nana KAWASAKI, Hidetake KURIHARA, Maristela Lika ONOZATO, Akihiro TOJO, Tasuo SAKAI, Toshiyuki KAWASAKI Shogo OKA, and: A non-sulfated form of the HNK-1 carbohydrate is specifically expressed in mouse kidney, *J. Biol. Chem.*, 280, 23876-23883 (2005)
 - 17) Makoto HIRANO, Bruce Yong MA, Nana KAWASAKI, Kazumichi OKIMURA, Makoto BABA, Tomoaki NAKAGAWA, Keiko MIWA, Nobuko KAWASAKI, Shogo OKA, Toshiyuki KAWASAKI: Mannan-binding protein blocks the activation of metalloproteases meprin α and β , *J. Immunol.*, 175, 3177-3185 (2005)
 - 18) N. Kawasaki, N. Hashii, S. Itoh, M. Hhyuga, T. Kawanishi, T. Hayakawa: Glycome analysis by oligosaccharide profiling using liquid chromatography/mass spectrometry, *J. Electrophoresis*, 48, 5-10 (2004) (Japanese)
 - 19) S. Itoh, A. Harazono, N. Kawasaki, N. Hashii, Y. Matsuishi, T. Kawanishi, and T. Hayakawa: Glucosylation analysis of glycoproteins by LC/MS/MS: analysis of glycosylation sites and of site-specific heterogeneity, *J. Electrophoresis*, 48, 163-168 (2004) (Japanese)
 - 20) Satoru KAMADA, Chie NOMURA, Mitsuhiro KINOSHITA, Saori NISHIURA, Rika ISHIKAWA, Kazuaki KAKEHI, Nana KAWASAKI, and Takao HAYAKAWA: Profiling analysis of oligosaccharides in antibody pharmaceuticals by capillary electrophoresis, *J. Chromatogr. A*, 48, 163-168 (2004)
 - 21) Masashi HYUGA, Sumiko HYUGA, Nana KAWASAKI, Miyako OHTA, Satsuki ITOH, Shingo NIIMI, Toru KAWANISHI, and Takao HAYAKAWA: Enhancement of hepatocyte growth factor-induced cell scattering in N-acetylglucosaminyltransferase III-transfected HepG2 cells, *Biol. Pharm. Bull.* 27, 781-785 (2004)
 - 22) Masashi HYUGA, Satsuki ITOH, Nana KAWASAKI, Miyako OHTA, Akiko ISHII, Sumiko HYUGA, and Takao HAYAKAWA: Analysis of site-specific glycosylation in recombinant human follistatin expressed in Chinese hamster ovary cells, *Biologicals*, 32, 70-77 (2004)
 - 23) Nana KAWASAKI, Miyako OHTA, Satsuki ITOH, and Takao HAYAKAWA: Analyses of glycoproteins and glycopeptides by liquid chromatography/mass spectrometry, and liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Methods Molecular Biology*, 251, HPLC of Peptides and Proteins, Edited by M. I. Aguilar, 263-274 (2003)
 - 24) Niimi, S., Harashima, M., Takayama, K., Hara, M., Hyuga, M., Seki, T., Ariga, T., Kawanishi, T., Hayakawa, T. Thrombomodulin enhances the invasive activity of mouse mammary tumor cells. *J. Biochem (Tokyo)* 137, 579-586 (2005)
 - 25) Niimi, S., Harashima, M., Gamou, M., Hyuga, M., Seki, T., Ariga, T., Kawanishi, T., Hayakawa, T. Expression of annexin A3 in primary cultured parenchymal rat hepatocytes and inhibition of DNA synthesis by suppression of annexin A3 using RNA interference. *Biol. Pharm. Bull.* 28, 424-428 (2005)

- 26) Gotoh Y, Niimi S, Hayakawa T, Miyashita T, Preparation of lactose-silk fibroin conjugates and their application as a scaffold for hepatocytes attachment. *Biomaterilas* 25, 1131-1140 (2004)
- 27) Niimi, S., Hyuga, M., Harashima, M., Seki, T., Ariga, T., Kawanishi, T., Hayakawa, T. Isolated small hepatocytes express both annexin III and terminally differentiated hepatocyte markers, tyrosine aminotransferase and tryptophan oxygenase at the mRNA level. *Biol. Phram. Bull.* 27, 1864-1866 (2004)
- 28) Niimi, S., Oshizawa, T., Yamaguchi, T., Harashima, M., Seki, T., Ariga, T., Kawanishi, T., Hayakawa, T.: Specific expression of annexin III in rat-small-hepatocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commm.*, 300, 770-774 (2003)
- 29) Fuminori Sakurai, Kenji Kawabata, Naoya Koizumi, Naokazu Inoue, Masaru Okabe, Teruhide Yamaguchi, Takao Hayakawa, and Hiroyuki Mizuguchi: Adenovirus serotype 35 vector-mediated transduction into human CD46-transgenic mice. *Gene Therapy*. in press (2006)
- 30) Kanayasu-Toyoda T, Fujino T, Oshizawa,T., Suzuki,T., Nishimaki-Mogami,T., Sato,Y., Sawada,J., Inoue,K., Shudo,K., Ohno,Y., Yamaguchi T: HX531, a retinoid X receptor antagonist, inhibited the 9-cis retinoic acid-induced binding with steroid receptor coactivator-1 as detected by surface plasmon resonance. *J. Steroid Biochem Mol.* 94, 303-309 (2005)
- 31) Iwata,A. Sato,K., Yamaguchi,T., Yoshiake,N., Tomoda,A.: Suppression of proliferation of poliovirus and porcine parvovirus by novel phenoxazine, 2-amino-4,4a-dihydro-4a-7-dimethyl-3H-phenoxazine and 3-amino-1,4a-dihydro-4a-8-dimethyl-2H-phenoxazine-2-one. *Biol. Pharm. Bull.* 28, 905-907 (2005)
- 32) Hosono T, Mizuguchi H, Katayama K, Koizumi N, Kawabata K, Yamaguchi T, Nakagawa S, Watanabe Y, Mayumi T, Hayakawa T.; RNA interference of PPARgamma using fiber-modified adenovirus vector efficiently suppresses preadipocyte- to-adipocyte differentiation in 3T3-L1 cells. *Gene* 348, 157-165. (2005)
- 33) Xu ZL, Mizuguchi H, Sakurai F, Koizumi N, Hosono T, Kawabata K, Watanabe Y, Yamaguchi T, Hayakawa T.; Approaches to improving the kinetics of adenovirus-delivered genes and gene products. *Adv Drug Deliv Rev*, 57, 781-802. (2005)
- 34) Yamamoto,Y., Akita,Y., Tai,S., Fukasaku,S., Yamaguchi,T., Oshizawa,T., Yamaoka,K., Shimamura,M., Hazato,T.; Two-dimensional electrophoresis of disease-associated proteins in human cerebrospinal fluid from patients with rheumatoid arthritis. *J. Electrophoresis*, 49, 23-27 (2005)
- 35) Kawabata K., Sakurai F., Yamaguchi T., Hayakawa T., Mizuguchi H. Efficient gene transfer into mouse embryonic stem cells with adenovirus vectors. *Mol. Therapy*. 12, 547-554 (2005)
- 36) Sakurai F., Kawabata K., Yamaguchi T., Hayakawa T., Mizuguchi H. Optimization of adenovirus serotype 35 vectors for efficient transduction in human hematopoietic progenitors: comparison of promoter activities. *Gene Ther.*, 12, 1424-1433 (2005)
- 37) Mizuguchi H., Xu Z-L., Sakurai F., Kawabata K., Yamaguchi T., Hayakawa T. Efficient regulation of gene expression using self-contained fiber-modified adenovirus vectors containing the tet-off system. *J. Contl. Release.*, 110, 202-211 (2005)
- 38) Yoji Sato, Ryo Nakamura, Mitsutoshi Satoh, Kayoko Fujishita, Satoko Mori, Helen Kiriazis Seiichi Ishida, Teruhide Yamaguchi, Kazuhide Inoue, Taku Nagao and Yasuo Ohno: Thyroid Hormone Targets Matrix Gla Protein Gene Associated with Vascular Smooth Muscle Calcification. *Circulation Res.* 97, 550-557 (2005)
- 39) Hosono T., Mizuguchi H., Katayama K., Xu Z.L., Sakurai F., Ishii-Watabe A., Kawabata K., Yamaguchi T., Nakagawa S., Mayumi T., Hayakawa T. Adenovirus vector-mediated doxycycline-inducible RNA interference. *Hum. Gene Ther.*, 15, 813-819 (2004)
- 40) Uchida,E., Sato,K., Iwata,A., Ishii-Watabe,A., Mizuguchi,H., Hikata,M., Murata,M., Yamaguchi,T., Hayakawa,T.: An improved method for detection of replication competent retrovirus in retrovirus vector products, *Biologicals*, 32, 139-146 (2004)
- 41) Kusui,K., Sasaki,H., Adachi,R., Matsui,S., Yamamoto,K., Yamaguchi,T., Kasahara,T., Suzuki,K.; Ribosomal protein S18 identified as a cofilin-binding protein by using phage display library. *Mol. Cell Biochem.*, 262, 187-193 (2004)
- 42) Ishii-Watabe, A., Uchida, E., Iwata, A., Nagata, R., Satoh, K., Fan, K., Murata, M., Mizuguchi, H., Kawasaki, N., Kawanishi,T., Yamaguchi, T., Hayakawa, T.; Detection of Replication-Competent Adenoviruses Spiked into Recombinant Adenovirus Vector Products by Infectivity-PCR Combined with Glass Beads-Based DNA Extraction. *Mol. Therapy*, 8, 1009-1016 (2003)
- 43) Kanayasu-Toyoda T, Yamaguchi T, Oshizawa T, Uchida E, Hayakawa T: The role of c-Myc on granulocyte colony-stimulating factor-dependent neutrophilic proliferation and differentiation of HL-60 cells. *Biochem. Pharmacol.* 66:133-140, (2003)
- 44) Iwata, A., Satoh,K.,Murata,M., Hikata,M., Hayakawa,T., Yamaguchi,T.; Virus concentration using sulfonated magnetic beads to improve sensitivity in nucleic acid amplification tests. *Biol. Pharm. Bull.* 26, 1065-1069 (2003)
- 45) Kanayasu-Toyoda T, Yamaguchi T, Oshizawa T, Hayakawa T: CD31 (PECAM-1)-bright cells derived from AC133-positive cells in human

- peripheral blood as endothelial-precursor cells. *J Cell. Physiol.* 195:119-129, (2003)
- 46) Iwata,A., Satoh,K., Yamaguchi,T., Tomoda,A.; Antiviral activity of 2-amino-4,4a-dihydro-4a-7-dimethyl-3H-phenoxazine-3-one on polyiovirus. *Tohoku J. Exp. Med.* 200, 161-165, (2003)
 - 47) Akiko IWATA, K., SATOH, M., MURATA, M., HIKATA, Takao HAYAKAWA, Teruhide YAMAGUCHI; Virus Concentration Using Sulfated Magnetic Beads to improve Sensitivity in Nucleic Acid Amplification Tests. *Biol. Pharm. Bull.*, 26, 1065-1069 (2003)
 - 48) Oshizawa, T., Yamaguchi,T., Suzuki,K., Yamamoto,Y., Hayakawa,T.; Possible Involvement of Optimally Phosphorylated L-plastin in Activation of Superoxide Generating NADPH Oxidase. *J. Biochem.*, 134, 827-834 (2003)
 - 49) Sakurai F., Mizuguchi H., Yamaguchi T., Hayakawa T. Characterization of in vitro and in vivo gene transfer properties of adenovirus serotype 35 vector. *Mol. Ther.*, 8, 813-821 (2003).
 - 50) Koizumi,N., Mizuguchi,H., Sakurai,F., Yamaguchi,T., Watanabe,Y., Hayakawa,T.; Reduction of natural adenovirus tropism to mice liver by fiber-shaft exchange in combination with both CAR- and v integrin-binding ablation. *J Virol.* 77, 13062-13072 (2003)
 - 51) Satoh, K., Iwata,A., Murata,M., Hikata,M., Hayakawa,T., Yamaguchi,T.; Virus Concentration Using Polyethyleneimine-conjugated Magnetic Beads for Improvement of Sensitivity in Nucleic Acid Amplification Tests. *J Virol, Methods*, 114, 11-19, (2003)
 - 52) Tomofumi Fujino, Yoji Sato, Mizuho Une, Toshie Kanayasu-Toyoda, Teruhide Yamaguchi, Koichi Shudo, Kazuhide Inoue, and Tomoko Nishimaki-Mogami; In vitro farnesoid X receptor ligand sensor assay using surface plasmon resonance and based on ligand-induced coactivator association. *J Steroid. Biochem. Molec. Biol.* 87, 247-252 (2003)
 - 53) Yukio Hiyama, "Changes in Japanese Pharmaceutical Affair Law and Quality Regulations", *Industrial Pharmacy, Issue 2*, 19-20 (2004)
 - 54) 早川 堯夫: ICH 品質に関するトピックの動向 -Q5E-, 医薬品研究 (印刷中)
 - 55) 早川 堯夫、永田龍二: 安全性評価の国内規制と技術商品化のための規制、医薬品、「遺伝子組換え体安全性評価システムガイドブック」、矢木修身、日野明寛、田部井豊編、pp.309-330(2005) (株)エヌ・ティー・エス、東京
 - 56) 早川 堯夫、石井明子: スタンダード薬学シリーズ、第 8 巻 医薬品の開発と生産、第 13 章 組換え医薬品 (SBO28 組換え医薬品の特色と有用性を説明できる、SBO29 代表的な組換え医薬品を列挙できる、SBO30 組換え医薬品の安全性を概説できる)、日本薬学会編、東京化学同人、pp.98-103 (2005)
 - 57) 早川 堯夫、永田龍二: バイオロジクスの品質と安全性評価、薬の安全性 (長尾 拓編)、南山堂、pp.33-51 (2004) 東京
 - 58) 早川 堯夫、永田 龍二: 再生医療分野における指針・ガイドライン: 再生医療の適正かつ効果的な推進を目指して、*再生医療* 3(3): 1195-1197 (2004)
 - 59) 早川 堯夫 : バイオロジクスの将来展望と課題、バイオロジクス: 生体由来物質を用いた製品開発、(社)高分子学会編、pp.5-42 (2004), (株)エヌ・ティー・エス、東京
 - 60) 早川 堯夫、石井明子: バイオ医薬品の現状と将来、*J.Integrated Med.*, 14(2)、142-143 (2004)
 - 61) 早川 堯夫 : バイオ創薬の新たな展開と効果的な推進に向けて、*Drug Delivery System*, 19(2), 18 (2004)
 - 62) 早川 堯夫: 米国における新薬開発の動向、大阪医薬品協会会報、662, 1-18 (2004)
 - 63) 早川 堯夫 : バイオロジクスの将来展望と課題、バイオロジクス: 生体由来物質を用いた製品開発、(社)高分子学会編、pp.5-42 (2004), (株)エヌ・ティー・エス、東京
 - 64) 早川 堯夫: バイオ創薬におけるレギュラトリーサイエンスの新展開、衛研報告、121, 128-143 (2003)
 - 65) 早川 堯夫 : バイオテクノロジー応用医薬品、臨床試験、内藤周幸編、pp.155-179 (2003)、薬事日報社、東京
 - 66) 早川 堯夫、永田龍二: 細胞・組織加工医薬品・医療機器の品質管理、*Clinical Neuroscience (in Japanese)* 21(10), 1195-1197 (2003)
 - 67) 早川 堯夫: 我が国発のゲノム創薬基盤研究への期待、ヒューマンサイエンス、14, 3 (2003), (財) ヒューマンサイエンス振興財団、東京
 - 68) 早川 堯夫: 品質 (Quality) 分野 [バイオ]、ICH6 最前線 -国際調和の新潮流-、日刊薬業別冊、特別企画、pp.137-144(2003), (株)じほう、東京
 - 69) 早川 堯夫: バイオ医薬品の新展開と課題、ICH6 最前線 -国際調和の新潮流-、日刊薬業別冊、特別企画、pp.109-111(2003), (株)じほう、東京
 - 70) 水口裕之、早川 堯夫; ウイルスベクター: *Drug Delivery System*, 20,158-159 (2005)
 - 71) 水口裕之、早川 堯夫; カプシドタンパク質を改変した改良型アデノウイルスベクターによる高効率遺伝子導入、*BIO INDUSTRY*, 22(5) , 16-21, (2005))
 - 72) 水口裕之・川端健二・櫻井文教・早川 堯夫; 改良型アデノウイルスベクターを用いた造血幹細胞、間葉系幹細胞、ES 細胞への高効率遺伝子導入、*炎症・再生 (日本炎症・再生医学学会学会誌)* 25、447-451 (2005)
 - 73) 水口裕之、早川 堯夫; アデノウイルスベクター: *Mebio*, 21(4), 8-16 (2004)
 - 74) 水口裕之、早川 堯夫: 遺伝子機能解析のための遺伝子導入ベクター -ウイルスベクターを中心として-, *蛋白質核酸酵素*, 48, 1653-1662 (2003)
 - 75) 水口裕之、早川 堯夫: アデノウイルスベクター: 最

(2005)

- 81) 新見伸吾、原島 瑞、川西 徹、日向昌司、野間誠司、川西 徹、早川堯夫、肝幹細胞に関する研究の現状と肝疾患の細胞治療への応用の展望、*医薬品研究*、36、481-496 (2005)
 - 82) 後藤洋子、新見伸吾、ラクトース修飾絹フィブロイン基材上の初代培養ラット肝細胞の形態および機能におよぼすインスリンとデキサメタゾンの作用、*高分子論文集 (Kobunshi Ronbunshu)*、62、326-330 (2005)
 - 83) 山口照英: 医薬品各条の改正点一生物薬品。薬局、(印刷中)
 - 84) 山口照英: ICH 遺伝子治療専門家会議シカゴミーティングと今後の展望。 *ファルマシア*、42、357-360 (2006)
 - 85) 水沢左衛子、岡田義昭、堀内善信、田中建志、佐藤功栄、金子健二、佐々木祐子、田中利明、伴野丞計、友水健雄、速水照一、土方美奈子、平子一郎、真弓忠、三上貢一、三代俊治、宮本誠二、牟田健吾、Thomas Weimer、Todd Gierman、小室勝利、山口照英: C型肝炎ウイルスRNAの遺伝子検査法のための第一次国内標準品の作製。 *輸血学会雑誌*、51(5)、515-519 (2005)
 - 86) 宮田直樹、中野達也、川崎ナナ、内田恵理子、瀧明子、長谷川式子、山本美智子: 平成15年度「日本薬局方の試験法に関する研究」研究報告一日本薬局方収載医薬品などの名称、構造式、化学名の国際調和に関する研究(第3報)一、*医薬品研究*、35(12) 627-637 (2004)
 - 87) 山口照英、内田恵理子: 生物薬品のウイルス安全性を目的とした核酸増幅検査(NAT)のフィージビリティースタディ。 *医薬品研究*、34、763-769 (2003)
 - 88) 小嶋 茂雄: 原薬等登録原簿(マスターファイル)制度について、*PHARMA TECH JAPAN*、21、505-522 (2005)
 - 89) 檜山行雄 品質に関するトピックの動向 平成17年6月21日 第12回ICH即時報告会、*医薬品研究* 37、131-139(2006)
 - 90) 檜山 行雄 “医薬品の品質管理のグローバル化とリスク管理の取り込み” *PHARMA TECH JAPAN*、20、2336-2339(2004)
 - 91) 檜山行雄 “行政・業界の各トピック有識者インタビュー 品質(Quality)分野[化学物質]”ICH-6最前線 国際調和の新潮流、*じほう* pp131-135 (2003)
2. 学会発表
- 1) 早川堯夫: バイオ医薬品における製造法変更の諸問題、*第9回動物細胞工学シンポジウム*、日本細胞動物工学会、2003年4月22日、東京工大、東京
 - 2) 早川堯夫: 生物由来製品、*第41回JAPIC講演会*、(財)日本医薬情報センター(JAPIC)、2003年7月28日、薬学会館、東京
 - 3) 早川堯夫: バイオロジクスのトランスレーショナルリサーチにおける基本的要素、*創薬薬理フォーラム第11回シンポジウム*、2003年9月4日、東京
 - 4) 早川堯夫: 創薬研究に役立つ改良型アデノウイルスベクター、*創薬薬理フォーラム第11回シンポジウム*、2003年9月5日、東京
 - 5) 早川堯夫: 米国における新薬開発の動向、*第3回創薬基盤技術の開発に関するシンポジウム*、大阪府/大阪医薬品協会、2003年11月18日、大阪
 - 6) Takao Hayakawa: New Challenging Areas of Biologicals and Related Issues, The 6th International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (2003年11月、大阪)
 - 7) Toru Kawanishi: “The Key Role of Characterization and Analytical Results in Comparability”, The 6th International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (2003年11月、大阪)
 - 8) 川崎ナナ、早川堯夫: LC/MS を用いた糖鎖のプロファイリングと構造解析。第53回電気泳動学会シンポジウム (2003年、大阪)
 - 9) 川崎ナナ、伊藤さつき、蜂須賀暁子、橋井則貴、澤田純一、川西 徹、早川堯夫: 2次元電気泳動及び LC/MS を用いたグライコーム解析。科学研究費補助金特定領域研究「糖鎖によるタンパク質と分子複合体の機能調節」第一回夏期シンポジウム (2003年、浜松)
 - 10) 川崎ナナ: 糖タンパク質の質量分析。横浜バイオテクノロジー懇談会平成15年度第1回リカレント講座「マススペクトロメトリーとプロテオミクスー蛋白質研究の最前線」(2003年、横浜)
 - 11) Nana Kawasaki, Noritaka Hashii, Jin Yuan, Satsuki Itoh, Akira Harazono, Akiko Ishii, Toru Kawanishi, Takao Hayakawa: Isotope tag method for quantitative oligosaccharide analyses by LC/MS. 第76回日本生化学会大会 (2003年、横浜)
 - 12) Noritaka Hashii, Nana Kawasaki, Satsuki Itoh, Masashi Hyuga, Toru Mawanishi, Takao Hayakawa: Oligosaccharide profiling of cell membrane by LC/MS. 第76回日本生化学会大会 (2003年、横浜)
 - 13) Satsuki Itoh, Nana Kawasaki, Akiko Hachisuka, Reiko Teshima, Jun-ichi Sawada, Toru Kawanishi, Takao Hayakawa: Analysis of IgLON family protein in rat brain by gel electrophoresis and capillary LC/MS. 第76回日本生化学会大会 (2003年、横浜)
 - 14) Kayoko Takagi, Reiko Teshima, Haruyo Okunuki, Satsuki Itoh, Nana Kawasaki, Toru Kawanishi, Takao Hayakawa, Jun-ichi Sawada: Digestive stability and allergenic potential of chicken egg white ovomucoid and their pepsin-fragments. 第76回日本生化学会大会 (2003年、横浜)

- 15) 新見伸吾、押澤 正、山口照英、原島 瑞、関泰一郎、有賀豊彦、川西 徹、早川堯夫: ラット肝細胞におけるアネキシンⅢの特異的な発現 第 10 回 肝細胞研究会 (2003 年 7 月)
- 16) 原島 瑞、新見伸吾、長岡陽子、関泰一郎、有賀豊彦、川西 徹、早川堯夫: 初代培養ラット肝細胞においてプロテアソーム特異的阻害剤であるラクタシスチンはグルコシルコイド依存的なチロシンアミノトランスフェラーゼの誘導を阻害する第 10 回 肝細胞研究会 (2003 年 7 月)
- 17) Niimi S, Oshizawa T, Yamaguchi T, Harashima M, Seki T, Ariga T, Kawanishi T, Hayakawa T: Specific expression of annexin III in rat small hepatocytes. 第 76 回 日本生化学会大会 (2003 年 10 月)
- 18) Harashima M, Nagaoka Y, Niimi S, Seki T, Ariga T, Kawanishi T, Hayakawa T: The mechanism of inhibition of dexamethasone-dependent induction of tyrosine aminotransferase activity by lactacystin, a proteasome specific inhibitor. 第 76 回日本生化学会大会(2003 年 10 月)
- 19) Akiko Ishii-Watabe, Edwin Chang, Nana Kawasaki, Toru Kawanishi, Takao Hayakawa, John Cooke: Transcriptional profiling in nicotine-treated human microvascular endothelial cells. 第 76 回日本生化学会大会 (2003 年, 横浜)
- 20) Akiko Ishii-Watabe, Eriko Uchida, Akiko Iwata, Kouei Sato, Kejun Fan, Mitsuhiko Murata, Hiroyuki Mizuguchi, Nana Kawasaki, Toru Kawanishi, Teruhide Yamaguchi, Takao Hayakawa: Detection of Replication- Competent Adenoviruses Spiked in Recombinant Adenovirus Vector Products by Infectivity-PCR Combined with Glass Beads-Based DNA Extraction. 第 9 回 遺伝子治療学会; 2003 年 7 月
- 21) Teruhide Yamaguchi: Update of gene therapy in Japan. The 6th International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Osaka, (2003 年 11 月)
- 22) 山口照英: ウイルス検出に関する NAT ガイドライン. 第 3 回日本医薬品等ウイルス安全性研究会シンポジウム(2003 年 12 月)
- 23) 内田恵理子: 遺伝子治療薬に混入する可能性のある増殖性ウイルスの迅速・高感度検出法の開発. 第 3 回日本医薬品等ウイルス安全性研究会シンポジウム(2003 年 12 月)
- 24) 早川堯夫: バイオロジクスのウイルス安全性、第 18 回ヒューマンサイエンス総合研究セミナー、HS 財団、2004 年 1 月、東京
- 25) 早川堯夫: 国際化時代におけるバイオ創薬の推進とレギュラトリーサイエンス、第 123 回日本薬学会年会、2004 年 3 月、大阪
- 26) 早川堯夫: バイオロジクスの進展に向けて: バイオロジクスフォーラム第 1 回学術集会(2004 年 2 月)
- 27) 川西 徹: ICH-Q5E-国際調和ステップ 2 ガイドライン、バイオロジクスフォーラム第 1 回学術集会 (2004 年 2 月)
- 28) 川崎ナナ: 糖鎖関連医薬品の現状と課題. 第 3 回糖鎖科学名古屋拠点研究会(2004 年, 名古屋)
- 29) 川崎ナナ: 糖タンパク質性医薬品の質量分析. 日本薬学会第 124 年会(2004 年 3 月大阪)
- 30) 橋井則貴、川崎ナナ、伊藤さつき、日向昌司、川西 徹、早川堯夫: 糖鎖プロファイリングを用いた差異解析に基づくグリコーム解析. 日本薬学会第 124 年会(2004 年 3 月大阪)
- 31) 伊藤さつき、川崎ナナ、橋井則貴、蜂須賀暁子、手島玲子、澤田純一、川西 徹、早川堯夫: 2 次元電気泳動と LC/MS を用いたラット脳内 GPI アンカー型タンパク質の解析. 日本薬学会第 124 年会(2004 年 3 月大阪)
- 32) 原園 景、川崎ナナ、川西 徹、早川堯夫: LC/MS/MS による apolipoprotein B100 の部位特異的糖鎖構造解析. 日本薬学会第 124 年会 (2004 年 3 月)
- 33) 石井明子、内田恵理子、岩田明子、永田龍二、佐藤功栄、Kejun Fan, 村田充弘、水口裕之、川崎ナナ、川西徹、山口照英、早川堯夫: アデノウイルスベクターに混入する増殖性アデノウイルスの迅速高感度検出法の開発. 日本薬学会第 124 年会(2004 年 3 月)
- 34) Nana Kawasaki, Akira Harazono, Noritaka Hashii, Satsuki Itoh, Toru Kawanishi, And Takao Hayakawa: Glycosylation analysis of glycoproteins by LC/MS. 第 2 回ヒトプロテオーム学会 (2004 年, 東京)
- 35) 川崎ナナ: 糖タンパク質の質量分析. 第 54 回日本電気泳動学会シンポジウム(2004 年, 横浜)
- 36) 川崎ナナ: LC/MS による糖タンパク質の糖鎖解析. シンポジウムゲノムと生物機能 (2004 年, 札幌)
- 37) Nana Kawasaki, Noritaka Hashii, Satsuki Itoh, Akira Harazono, Yukari Matsuishi, Toru Kawanishi, and Takao Hayakawa: Isotope tag method for quantitative glycome analysis by LC/MS. 1st Workshop for human disease glycomics/proteome initiative of HUPO. (2004, Osaka)
- 38) 川崎ナナ、伊藤さつき、原園 景、橋井則貴、松石 紫、川西 徹、早川堯夫: LC/MS を用いたグル内糖タンパク質の糖鎖解析. 科学研究費補助金特定領域研究「糖鎖によるタンパク質と分子複合体の機能調節」第 2 回夏期シンポジウム (2004 年, かずさ)
- 39) Moroki Terada, Risa Inoue, Naoko Kadowaki, Kay-Hooi Khoo, Nana Kawasaki, Toshisuke Kawasaki, Nobuko Kawasaki: Characterization of mannose-binding protein ligands expressed on human colon cancer cells. 第 77 回日本生化学会大会 (2004 年, 横浜)
- 40) Akira Harazono, Nana Kawasaki, Toru Kawanishi, and Takao Hayakawa: Site-specific glycosylation analysis of glycoproteins by LC/MS/MS: Identification of glycopeptides on the basis of product ion spectra. 第 77 回日本生化学会大会 (2004 年, 横浜)

- 41) Noritaka Hashii, Nana Kawasaki, Satsuki Itoh, Toru Kawanishi, and Takao Hayakawa: Profiling of N-glycans in kidney of mice by GCC-LC/MS. 第77回日本生化学会大会 (2004年, 横浜)
- 42) Yayoi Takehara, Nana Kawasaki, Noritaka Hashii, Toru Kawanishi, Koh Nomura, Hiroko Matsushita-Oikawa, and Haruko Ogawa: Characterization of the glycans of bovine erythrocyte membrane glycoprotein. 第77回日本生化学会大会 (2004年, 横浜)
- 43) Satsuki Itoh, Nana Kawasaki, Noritaka Hashii, Toru Kawanishi, and Takao Hayakawa: N-glycosylation analysis of glycoprotein in polyacrylamide gel by LC/MS. 第77回日本生化学会大会 (2004年, 横浜)
- 44) Shingo Niimi, Mizuho Harashima, Youko Nagaoka, Chieko Saito, Taiichiro Seki, Toyohiko Ariga, Toru Kawanishi, Takao Hayakawa: Mechanism of inhibition of dexamethasone-dependent induction of tyrosine aminotransferase activity by the proteasome inhibitor lactacystin. 第77回日本生化学会 (2004年)
- 45) Mizuho Harashima, Shingo Niimi, Masaru Gamou, Masashi Hyuga, Taiichiro Seki, Toyohiko Ariga, Toru Kawanishi, Takao Hayakawa: Expression of annexin III in primary cultured rat hepatocytes and its role on DNA synthesis. 第77回日本生化学会 (2004年)
- 46) Kanayasu-Toyoda, T., Oshizawa, T., Suzuki, T., Uchida, E., Hayakawa, T. and Yamaguchi, T Effect of siRNA of PKC ϵ on G-CSF signaling pathway in differentiating HL-60 cells into neutrophils. 第77回日本生化学会 (2004. 10. 14, 横浜)
- 47) Akira Harazono, Nana Kawasaki, Toru Kawanishi, and Takao Hayakawa: Site-specific N-glycosylation analysis of human apolipoprotein B100 using LC/ESI/MS/MS. Join meeting of the Japanese and American consortia for glycomics. (2004, Hawaii)
- 48) 野村和子, 水口惣平, 安藤恵子, 三谷昌平, 平林義雄, 松石 紫, 川崎ナナ, 出嶋克史, 野村一也: 二次元電気泳動を用いた線虫 Acetyl CoA トランスポーターの解析. 第27回日本分子生物学会年会 (2004年, 神戸)
- 49) 川崎ナナ, 原園 景, 伊藤さつき, 橋井則貴, 松石 紫, 川西 徹, 早川堯夫: 抗体の LC/MS. バイオロジクスフォーラム第2回学術集会「新しいバイオロジクスの開発動向と規制」(2004年, 東京)
- 50) 高 智彦, 奥村暢章, 鈴木崇文, 妹尾ありさ, 渡邊豪, 長谷部祐一, 関 泰一郎, 有賀豊彦, 新見伸吾, 川西 徹: 肝障害、肝再生モデルラットにおける TAFI 発現の変動と生理的役割について 第27回日本血栓止血学会学術集会(奈良)、日本血栓止血学会誌、15(5), 441, 2004
- 51) 小林哲、河合洋、鈴木琢雄、石井明子、早川堯夫、川西 徹: MALDI-TOF MS におけるタンパク質シグナルの増強 Part 2 質量分析総合討論会 2005年5月 埼玉
- 52) 鈴木琢雄、桜井教美、河合 洋、石井明子、小林哲、大幡久之、本田一男、川西 徹: 小胞体ストレスによるカスパーゼ活性化のイメージング: 第14回 日本バイオイメージング学会 2005年10月 東京
- 53) 川崎ナナ: 糖鎖結合部位と糖鎖の解析. 蛋白質研究所セミナー「翻訳後修飾のプロテオミクス」(2005年, 大阪)
- 54) 原園 景, 川崎ナナ, 伊藤さつき, 橋井則貴, 松石 紫, 川西 徹, 早川堯夫: LC/ESI/MS/MS によるヒト Ceruloplasmin の部位特異的糖鎖解析. 日本薬学会第125年会(2005年, 東京)
- 55) 川村義彦, 石井明子, 川崎ナナ, 浦野四郎, 川西 徹, 奥田晴宏, 福原 潔: 平面型カテキンの細胞増殖阻害作用. 日本薬学会第125年会 (2005年, 東京)
- 56) 伊藤さつき, 川崎ナナ, 橋井則貴, 原園 景, 松石 紫, 川西 徹, 早川堯夫: リニアイオントラップ型 MS を用いたゲル内糖タンパク質の部位特異的糖鎖解析. 第53回質量分析総合討論会 (2005年, 大宮)
- 57) 橋井則貴, 伊藤さつき, 川崎ナナ, 原園 景, 松石 紫, 川西 徹, 早川堯夫: multiple-stage tandem mass spectrometry (MSⁿ)による Lewis^x の特異的解析. 第53回質量分析総合討論会 (2005年, 大宮)
- 58) 福原 潔, 石井明子, 川崎ナナ, 川西 徹, 宮田直樹, 奥田晴宏: 脂溶性平面型カテキンの抗酸化作用とがん細胞増殖阻害効果. 第64回日本癌学会学術総会 (2005年, 札幌)
- 59) 原園 景, 川崎ナナ, 伊藤さつき, 橋井則貴, 松石 紫, 川西 徹: LC/ESI/MS/MS によるタンパク質混合物中のヒト血漿ビトロネクチンの部位特異的糖鎖解析. 第25回日本糖質学会 (2005年, 大津)
- 60) 佐野琴音, 宮本泰則, 川崎ナナ, 伊藤さつき, 玉井幸恵, 加藤恵己, 赤松 暢, 内堀・岩城はるひ, 浅沼公恵, 鈴木理沙, 小川温子: 肝再生時のビトロネクチン糖鎖がマトリックスリガンド結合と細胞伸展活性に与える影響. 第25回日本糖質学会 (2005年, 大津)
- 61) 川崎ナナ, 橋井則貴, 松石 紫, 伊藤さつき, 原園 景, 川西 徹: LC/MSⁿ による糖鎖の構造特異的検出. 日本プロテオーム機構第3回大会 (2005年, 横浜)
- 62) 永石貴之, 野村和子, 水口惣平, 出嶋克史, 川崎ナナ, 松石 紫, 野村一也: 線虫の糖鎖付加タンパク質の決定. 日本プロテオーム機構第3回大会 (2005年, 横浜)
- 63) 野村和子, 水口惣平, 永石貴之, 安藤恵子, 三谷昌平, 平林義雄, 松石 紫, 川崎ナナ, 野村一也: *C. elegans* を用いた糖鎖の網羅的機能解析—二次元電気泳動(2D-DIGE)による定量解析. 日本プロテオーム機構第3回大会 (2005年, 横浜)
- 64) Satsuki ITOH, Nana KAWASAKI, Noritaka HASHII, Akira HARAZONO, Yukari

- MATSUISHI, Akiko HACHISUKA, Reiko TESHIMA, Jun-ichi SAWADA, Toru KAWANISHI, Takao HAYAKAWA: Glycosylation analysis of IgLON family glycoprotein in rat brain by LC/MSn. 第77回日本生化学会大会 (2005年, 神戸)
- 65) Noritaka HASHII, Nana KAWASAKI, Akira HARAZONO, Satsuki ITOH, Yukari MATSUIISHI, and Toru KAWANISHI: Decrease in alpha-glucosidase II expression in the kidney of a MRL/lps murine model of human systemic lupus erythematosus (SLE). 第77回日本生化学会大会 (2005年, 神戸)
- 66) Risa INOUE, Motoki TERADA, Kay-Hooi Khoo, Nana KAWASAKI, Bruce Y. MA, Shogo OKA, Toshiyuki KAWASAKI, Nobuko KAWASAKI: Isolation of glycoproteins carrying the characteristic MBP-ligands oligosaccharide from the human colon cancer cells. 第77回日本生化学会大会 (2005年, 神戸)
- 67) Miho ASAH, Kotone SANO, Noritaka HASHII, Satsuki ITOH, Nana KAWASAKI, Maiko YANAGIBASHI, Haruhi UCHIBORI-IWAKI, Haruko OGAWA: Characterization of glycan moieties of fibronectin and vitronectin during liver regeneration. 第77回日本生化学会大会 (2005年, 神戸)
- 68) 佐野琴音, 内堀一岩城はるひ, 浅沼公恵, 川崎ナナ, 伊藤さつき, 鈴木理沙, 玉井幸恵, 加藤恵己, 赤松 暢, 小川温子: 肝再生時ビトロネクチンの部位特異的糖鎖修飾ならびに糖鎖構造変化が多量体形成に与える影響. 文部科学省科学研究費補助金特定領域研究「糖鎖によるタンパク質と分子複合体の機能調節」第3回夏期シンポジウム (2005年, 浜松)
- 69) 福原 潔, 中西郁夫, 石井明子, 川崎ナナ, 川西徹, 浦野四郎, 小澤俊彦, 宮田直樹, 伊古田暢夫, 奥田晴宏: カテキンの立体構造固定による抗酸化効果の増強と生物作用. 第20回生体機能関連化学シンポジウム (2005年, 名古屋)
- 70) 川崎ナナ, 橋井則貴, 伊藤さつき, 原園 景, 松石 紫, 川西 徹: 自己免疫疾患モデルマウス腎臓における糖鎖異常. 第1回臨床プロテオーム研究会 (2005年, 東京)
- 71) 澤田 均, 澤 彩映子, 伊藤さつき, 川崎ナナ: マボヤ卵黄膜上の精子レセプターHrVC700の糖鎖構造. 日本動物学会第76回大会 (2005年, つくば)
- 72) Martin K Ng, Edwin Chang, Jenny Wu, Bing-yin Wang, Regina Katzenburg-Clark, Akiko Ishii-Watabe, John P Cooke: A Central Role for Nicotinic Cholinergic Regulation of Growth Factor-Induced Endothelial Cell Migration - Novel Insights into Angiogenesis. American Heart Association Scientific Sessions 2005 Nov. 13-16, 2005, Dallas
- 73) Shingo Niimi, Mizuho Harashima, Masaru Gamou, Masashi Hyuga, Taiichiro Seki, Toyohiko Ariga, Toru Kawanishi, Takao Hayakawa: Expression of annexin III in primary cultured rat hepatocytes and its role on DNA synthesis. 第3回アネキシン国際会議 (2005年, スイス)
- 74) Mizuho Harashima, Shingo Niimi, Hitomi Koyanagai, Masashi Hyuga, Taiichiro Seki, Toyohiko Ariga, Toru Kawanishi, Takao Hayakawa: Regulation of annexin A3 expression by growth regulatory factors in primary cultured rat hepatocytes. 第78回日本生化学会 (2005年)
- 75) Seij Noma, Shingo Niimi, Mizuho Harashima, Kazuko Takayama, Mayumi Hara, Masashi Hyuga, Taiichiro Seki, Toyohiko Ariga, Toru Kawanishi, Takao Hayakawa: Thrombomodulin enhances the invasive activity of mouse mammary tumor cells. 第78回日本生化学会 (2005年)
- 76) N. Okumura, T. Koh, Y. Hasebe, G. Watanabe, A. Yashiki, A. Seno, T. Suzuki, S. Niimi, T. Kawanishi, T. Hayakawa, T. Seki, T. Ariga: Regulation of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) gene expression in growth-promoted hepatocytes and role of TAFI in liver regeneration. The International Society on Thrombosis and Haemostasis XXth congress (ISTH2005) August 9, 2005 at the Sydney Convention and Exhibition Centre, Australia
- 77) 原島 瑞, 新見伸吾, 蒲生 優, 日向昌司, 関泰一郎, 有賀豊彦, 川西 徹, 早川堯夫, 初代培養ラット肝細胞における AnnexinA3 の発現と RNAI を用いた AnnexinA3 発現抑制に DNA 合成の阻害 第12回 肝細胞研究会 (2005年)
- 78) 伊東由真, 吉田麻衣子, 柳めぐみ, 長友俊介, 原島 瑞, 関泰一郎, 有賀豊彦, 新見伸吾, 川西徹, 早川堯夫, 2-AAF/CCl₄を用いた肝幹細胞分化誘導モデルラットにおける肝再生と AnnexinA3 の発現 第12回 肝細胞研究会 (2005年)
- 79) 伊東由真, 吉田麻衣子, 柳めぐみ, 安藤磨実, 関 泰一郎, 新見伸吾, 川西 徹, 有賀豊彦: 肝再生過程における Annexin III 発現の変動について 日本農芸化学会2005年度大会(札幌)/日本農芸化学会要旨集, p300
- 80) 山口照英, 早川堯夫: 細胞組織利用医薬品・医療用具の品質・安全性等の確保に関する基盤技術開発研究文部科学省再生医療の実現化プロジェクト成果発表会, (2005、2、19 東京)
- 81) 山口照英: 細胞組織利用医薬品・医療用具の品質・安全性等の確保に関する基盤技術開発研究. ゲノム再生医療成果発表会, (2005、2、25、東京)
- 82) 豊田淑江, 押澤正, 鈴木孝昌, 藤野智史, 最上知子, 井上和秀, 澤田純一, 山口照英: 表面プラズモン共鳴を用いた 9-シスレチノイン酸のレチノイド X 受容体との結合解析と HX531 のアンタゴニスト効果について. 第78回日本生化学会 (2005. 10. 14, 神戸)
- 83) 山口照英: 遺伝子治療用ベクターの安全性に関する最近の動向 (ICH 専門家会議). 第5回日本医薬品等ウイルス安全性研究会シンポジウム

(2005、12、16、東京)

- 84) 小木美恵子、押澤正、内田恵理子、永田龍二、早川堯夫、村田充弘、日方幹男、佐藤功栄、岩田明子、山口照英:医薬品の安全性確保のための高感度ウイルス検出法の開発ーポリエチレンイミン結合磁気ビーズを用いたウイルス濃縮機構の検討ー;日本薬学会第125年会2005年3月
- 85) 古田美玲、内田恵理子、押澤正、山口照英:造血支持能を持つフィーダー細胞の解析について;日本薬学会第125年会;2005年3月
- 86) 鈴木琢雄、桜井教美、河合 洋、石井明子、小林哲、大幡久之、本田一男、川西 徹:Bioimaging of caspase activation during ER stress-induced cell death. 第79回日本薬理学会年会 2006年3月 横浜
- 87) 川崎ナナ、伊藤さつき、橋井則貴、中島 紫、原園 景、川西 徹:LC/MS のグライコミクスへの応用. 文部科学省科学研究費補助金特定領域研究「糖鎖によるタンパク質と分子複合体の機能調節」第4回公開シンポジウム (2006年, 名古屋)
- 88) 石井明子、鈴木琢雄、小林 哲、山口照英、川西 徹:細胞接着活性を持つ組換え人工タンパク質の有用性評価 日本薬学会 第126年会 2006年3月 仙台
- 89) 小林 哲、鈴木琢雄、石井明子、川西 徹: MALDI-TOF MS におけるタンパク質のシグナル増強 Part3 日本薬学会 第126年会 2006年3月 仙台
- 90) 古田美玲、内田恵理子、押澤正、山口照英:造血支持能を持つフィーダー細胞の解析について. 第5回日本再生医療学会総会. (2006. 3. 8. 岡山)
- 91) 内田恵理子、小木美恵子、米須杏子、永田龍二、村田充弘、日方幹雄、佐藤功栄、岩田明子、山口照英:医薬品のウイルス安全性確保のための高感度ウイルス検出法の開発ーポリエチレンイミン結合磁気ビーズを用いたウイルス濃縮法のヒトウイルスへの適用ー;日本薬学会第126年会2006年3月

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

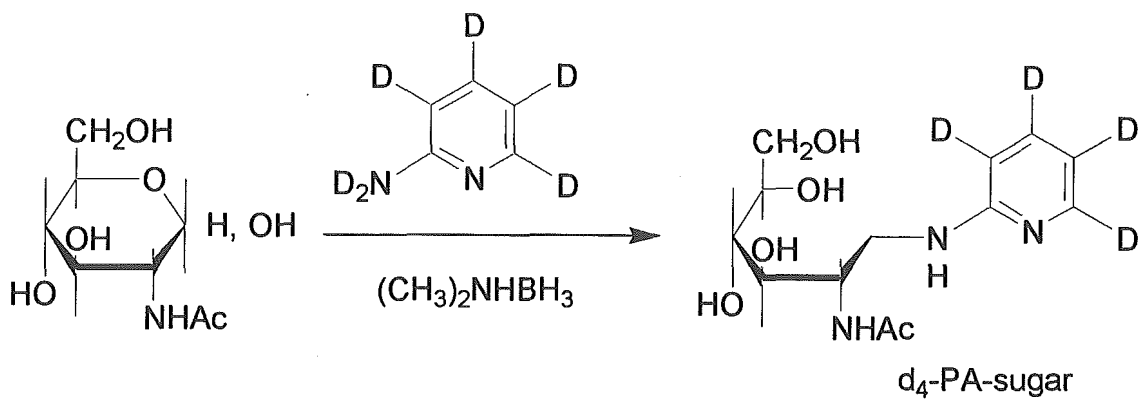


Fig. 1 糖鎖の安定同位体標識化

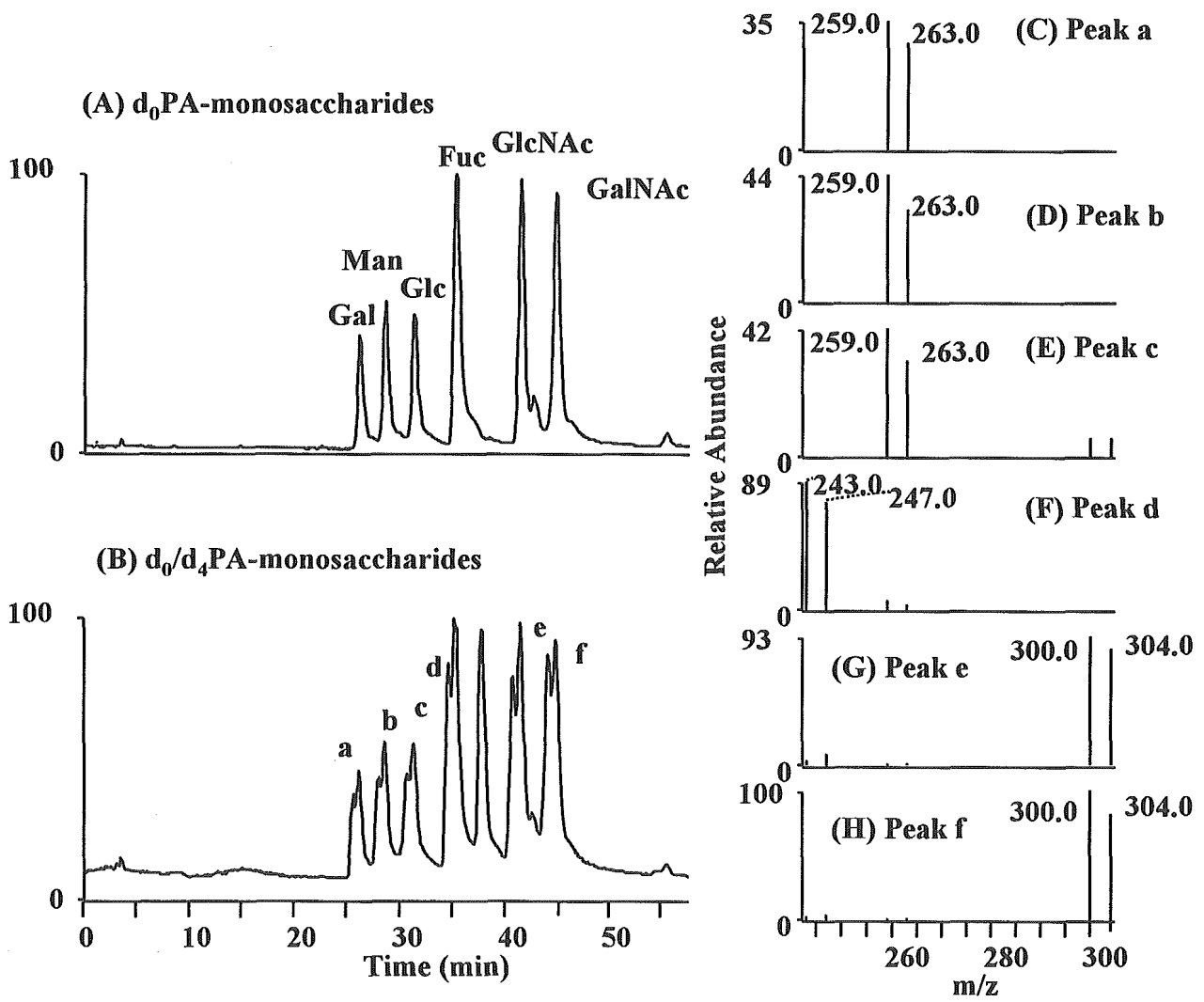


Fig. 2 GCC-LC/MSを用いた単糖分析

(A) d_0 PA-単糖のクロマトグラム、(B) d_0/d_4 PA-単糖のクロマトグラム、(C)-(H) ピークa-fのマススペクトル