

- antibodies. Cellular immunology. 200(1), 16-26, 2000
- 58) Orthclone OKT3 prescribing information. [cited; Available from: http://www.orthobiotech.com/common/prescribing_information/OKT3/PDF/OKT3_PI.pdf]
- 59) Chatenoud L, Ferran C, Legendre C, Thouard I, Merite S, Reuter A, Gevaert Y, Kreis H, Franchimont P, Bach JF. In vivo cell activation following OKT3 administration. Systemic cytokine release and modulation by corticosteroids. Transplantation. 49(4), 697-702, 1990
- 60) Wing MG, Moreau T, Greenwood J, Smith RM, Hale G, Isaacs J, Waldmann H, Lachmann PJ, Compston A. Mechanism of first-dose cytokine-release syndrome by CAMPATH 1-H: involvement of CD16 (FcγRIII) and CD11a/CD18 (LFA-1) on NK cells. The Journal of clinical investigation. 98(12), 2819-26, 1996
- 61) Winkler U, Jensen M, Manzke O, Schulz H, Diehl V, Engert A. Cytokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab, IDEC-C2B8). Blood. 94(7), 2217-24, 1999
- 62) リツキシマブ（遺伝子組換え）添付文書。 [cited; Available from: http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291407A1027_2_07/]
- 63) Label for Alemtuzumab. [cited; Available from: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/103948s5065lbl.pdf>]
- 64) Hsu DH, Shi JD, Homola M, Rowell TJ, Moran J, Levitt D, Druilhet B, Chinn J, Bullock C, Klingbeil C. A humanized anti-CD3 antibody, HuM291, with low mitogenic activity, mediates complete and reversible T-cell depletion in chimpanzees. Transplantation. 68(4), 545-54, 1999
- 65) TGN1412; Investigational Medicinal Product Dossier. [cited; Available from: http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS.GET_PAGE&ssDocName=CON2023515&ssTargetNodeId=389]
- 66) Suntharalingam G, Panoskaltsis N. TGN1412: What happened? (Presentation in EMEA workshop on the Guideline for the first-in-man clinical trials for potential high-risk medicinal products). [cited; Available from: http://www.emea.europa.eu/pdfs/conference/flyers/first_in_man/01-G_Suntharalingam&N_Panoskaltsis.pdf]
- 67) Stebbings R, Findlay L, Edwards C, Eastwood D, Bird C, North D, Mistry Y, Dilger P, Liefoghe E, Cludts I, Fox B, Tarrant G, Robinson J, Meager T, Dolman C, Thorpe SJ, Bristow A, Wadhwa M, Thorpe R, Poole S. "Cytokine Storm" in the Phase I Trial of

- Monoclonal Antibody TGN1412: Better Understanding the Causes to Improve PreClinical Testing of Immunotherapeutics. *J Immunol.* 179(5), 3325-31, 2007
- 68) Manger B, Weiss A, Imboden J, Laing T, Stobo JD. The role of protein kinase C in transmembrane signaling by the T cell antigen receptor complex. Effects of stimulation with soluble or immobilized CD3 antibodies. *J Immunol.* 139(8), 2755-60, 1987
- 69) Mori A, Kaminuma O, Miyazawa K, Ogawa K, Okudaira H, Akiyama K. p38 mitogen-activated protein kinase regulates human T cell IL-5 synthesis. *J Immunol.* 163(9), 4763-71, 1999
- 70) Nguyen DH, Hurtado-Ziola N, Gagneux P, Varki A. Loss of Siglec expression on T lymphocytes during human evolution. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 103(20), 7765-70, 2006
- 71) Bour-Jordan H, Blueston JA. CD28 function: a balance of costimulatory and regulatory signals. *Journal of clinical immunology.* 22(1), 1-7, 2002
- 72) Garber K. Make or break for costimulatory blockers. *Nature biotechnology.* 22(2), 145-7, 2004
- 73) Early stage clinical trial taskforce: Joint ABPI/BIA report. [cited; Available from: http://www.abpi.org.uk/information/pdfs/BIAABPI_taskforce2.pdf
- 74) Guideline on requirements for first-in-man clinical trials for potential high-risk medicinal products. [cited; Available from: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/swp/2836707en.pdf>
- 75) Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products. [cited; Available from: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/swp/2836707enfin.pdf>
- 76) Luhder F, Huang Y, Dennehy KM, Guntermann C, Muller I, Winkler E, Kerkau T, Ikemizu S, Davis SJ, Hanke T, Hunig T. Topological requirements and signaling properties of T cell-activating, anti-CD28 antibody superagonists. *The Journal of experimental medicine.* 197(8), 955-66, 2003
- 77) Tanaka Y. [Biologics: current therapeutic strategies for rheumatoid arthritis]. *Nippon rinsho.* 65(7), 1179-84, 2007
- 78) Chapman K, Pullen N, Graham M, Ragan I. Preclinical safety testing of monoclonal antibodies: the significance of species relevance. *Nature reviews.* 6(2), 120-6, 2007
- 79) Schenk-Braat, EAM et al: An inventory of shedding data from clinical gene therapy trials, *J. Gene Med.*, 9, 910-921 (2007)
- 80) バイオセーフティクリアリングハウス (J-BCH) ホームページ <http://www.bch.biodic.go.jp/>
- 81) ICH GTDG: Communication Paper,

Gene Therapy Discussion Group
Meeting, Rotterdam, Oct 30-Nov 1
(2007)

<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA4360.pdf>

- 82) ICH Considerations : General Principles to Address the Risk of Inadvertent Germline Integration of Gene Therapy Vectors (ICH 見解 : 生殖細胞への遺伝子治療用ベクターの意図しない組み込みリスクに対応するための基本的な考え方), 25 October (2006)

<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA3363.pdf>

http://www.pmda.go.jp/ich/w/gtdg07_04_06.pdf

G. 研究発表

1. 論文発表

- [1] Ito, T., Watanabe, Y., Nagatomo, S., Seki, T., Niimi, S., Ariga, T. Annexin A3-expressing cellular phenotypes emerge from the necrotic lesion at pericentral area in 2-acetylaminofluoren/carbon tetrachloride-treated rat livers. *Biosci Biotechnol Biochem.*, **71**, 3082-3089 (2007)
- [2] Niimi, S., Harashima, M., Hyuga, M., Yamaguchi, T. Study of hepatocytes using RNA interference. *Journal of Organ Dysfunction.* **3**, 164-182 (2007)
- [3] Harashima, M., Harada, K., Ito, Y., Hyuga, M., Seki, T., Ariga, T., Yamaguchi, T., Niimi, S. Annexin A3 Expression Increases in Hepatocytes and is Regulated by Hepatocyte Growth

Factor in Rat Liver Regeneration. *J Biochem* (2008) 印刷中

- [4] 新見伸吾 抗体医薬品の特性・品質等の評価 バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保 株式会社 エル・アイ・シー 346-355 (2007)
- [5] Sugita-Konishi, Y., Niimi, S., Sugiyama, K. An inter-laboratory study to validate quantitative and qualitative immunoassay kits for screening test of aflatoxin B₁ in corn. *Mycotoxins.* **57**, 75-80 (2007)
- [6] 新見伸吾, 原島 瑞, 日向昌司, 山口照英, 早川堯夫 癌に対する抗血管新生療法の現状と展望 その1 医薬品研究 **39**, 1-37 (2008)
- [7] 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における初代培養ラット肝細胞のスフェロイド形成と維持 高分子論文集 (Kobunshi Ronbunshu) (2008) 印刷中
- [8] Sakurai F., Akitomo K., Kawabata K., Hayakawa T., Mizuguchi H. : Downregulation of human CD46 by adenovirus serotype 35 vectors, *Gene Ther.*, **14** (11):912-9. (2007)
- [9] 早川堯夫 : 細胞基材の品質・安全性評価、バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修, pp.51-67 (2007), エル・アイ・シー, 東京
- [10] 早川堯夫、福永悟史 : 感染性物質概論、バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修, pp.125-150 (2007), エル・アイ・シー, 東京
- [11] 早川堯夫 : 生物由来製品の指定、バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫

- 監修, pp.249-261 (2007), エル・アイ・シー, 東京
- [12] 早川堯夫: 製品の特性解析・品質規格及び安定性、バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修, pp.265-284 (2007), エル・アイ・シー, 東京
- [13] 川崎ナナ、早川堯夫: 糖鎖構造解析, バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修, pp. 308-329 (2007), エル・アイ・シー, 東京
- [14] 堤康央、石井明子、早川堯夫: 機能性人工タンパク質 バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修, pp.369-378 (2007), エル・アイ・シー, 東京
- [15] 早川堯夫: コンパラビリティ及び後続品の評価<概論>、バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修, pp.381-399 (2007), エル・アイ・シー, 東京
- [16] 永田龍二、早川堯夫: 非臨床における安全性評価ガイドライン、バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修, pp.403-422 (2007), エル・アイ・シー, 東京
- [17] 早川堯夫、安藤 剛: 細胞・組織利用医薬品等の品質及び安全性の確保、バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修, pp.445-478 (2007), エル・アイ・シー, 東京
- [18] 早川堯夫、前田大輔、水口裕之: 遺伝子治療用医薬品の品質、安全性等の確保、バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修, pp.551-562 (2007), エル・アイ・シー, 東京
- [19] 水口裕之、早川堯夫: アデノウイルスベクター バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修, pp.563-577 (2007), エル・アイ・シー, 東京
- [20] 石井明子、鈴木琢雄、川西 徹、山口照英、早川堯夫: 植物を用いた医薬品の現状と品質・安全性の確保、バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修, pp.702-718 (2007), エル・アイ・シー, 東京
- [21] Xin H, Kanehira M, Mizuguchi H, Hayakawa T, Kikuchi T, Nukiwa T, Saijo Y. : Targeted-Delivery of CX3CL1 to Multiple Lung Tumors by Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cells*, 25(7):1618-26 (2007)
- [22] Kawabata K., Tashiro K., Sakurai F., Osada N., Kusuda J., Hayakawa T., Yamanishi K., Mizuguchi H. : Positive and negative regulation of adenovirus infection by CAR-like soluble protein, CLSP, *Gene Ther.*, in press.
- [23] 早川堯夫: 品質に関するトピックの動向 (Quality Strategy Discussion) . 医薬品研究, 14, 1199-1207 (2007)
- [24] 早川堯夫: バイオロジクス開発に関する規制と今後の動向. *PHARMASTAGE*, 7, 1-4 (2007)
- [25] Moriuchi A, Yamasaki H, Shimamura M, Kita A, Kuwahara H, Fujishima K, Satoh T, Fukushima K, Fukushima T, Hayakawa T, Mizuguchi H, Nagayama Y, Abiru N, Kawasaki E, Eguchi K. : Induction of human adiponectin gene transcription by telmisartan, angiotensin receptor blocker, independently on PPAR-gamma

- activation. *Biochem Biophys Res Commun.*, **356**(4):1024-30. (2007)
- [26] Murakami S., Sakurai F., Kawabata K., Okada N., Fujita T., Yamamoto A., Hayakawa T., Mizuguchi H.: Interaction of penton base Arg-Gly-Asp motifs with integrins is crucial for adenovirus serotype 35 vector transduction in human hematopoietic cells. *Gene Ther.*, **14**, 1525-1533 (2007)
- [27] Kanehira M., Xin H., Hoshino K., Maemondo M., Mizuguchi H., Hayakawa T., Matsumoto K., Nakamura T., Nukiwa T., Saijo Y. Targeted delivery of NK4 to multiple lung tumors by bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Cancer Gene Ther.*, **14**(11), 894-903(2007)
- [28] Fuminori Sakurai, Shin-ichiro Nakamura, Kimiyo Akitomo, Hiroaki Shibata, Keiji Terao, Kenji Kawabata, Takao Hayakawa, Hiroyuki Mizuguchi: Transduction properties of adenovirus serotype 35 vectors after intravenous administration in nonhuman primates, *Mol. Ther.*, (in press)
- [29] Shibata H, Yoshioka Y, Ohkawa A, Minowa K, Mukai Y, Abe Y, Taniai M, Nomura T, Kayamuro H, Nabeshi H, Sugita T, Imai S, Nagano K, Yoshikawa T, Fujita T, Nakagawa S, Yamamoto A, Ohta T, Hayakawa T, Mayumi T, Vandenberg P, Aggarwal BB, Nakamura T, Yamagata Y, Tsunoda SI, Kamada H, Tsutsumi Y.: Creation and X-ray structure analysis of the tumor necrosis factor receptor-1 selective mutant of a TNF alpha antagonist, *J. Biol. Chem.*, (in press)
- [30] 早川堯夫:想像力と創造力、*Drug Delivery System*, **22**, 617 (2007)
- [31] 早川堯夫:バイオ医薬品等をめぐる最近の動向と話題、*ヒューマンサイエンス*, **19**, 32-37 (2008)
- [32] Tanaka, H., Shimada, H., Namekata, I., Kawanishi, T., Iida-Tanaka, N., Shigenobu, K.: Involvement of the Na⁺/Ca²⁺ exchanger in ouabain-induced inotropy and arrhythmogenesis in guinea-pig myocardium as revealed by SEA0400, *J Pharmacol Sci.*, **103**, 241-246 (2007)
- [33] Yoshioka, S., Miyazaki, T., Aso, Y., Kawanishi, T.: Significance of Local Mobility in Aggregation of Galactosidase Lyophilized with Trehalose, Sucrose or Stachyose, *Pharm Res.*, **24**, 1660-1667 (2007)
- [34] Miyazaki, T., Yoshioka, S., Aso, Y., Kawanishi, T.: Crystallization rate of amorphous nifedipine analogues unrelated to the glass transition temperature, *Int J Pharm*, **336**, 191-195 (2007)
- [35] Iida-Tanaka, N., Namekata, I., Kaneko, M., Tamura, M., Kawanishi, T., Nakamura, R., Shigenobu, K., Tanaka, H.: Involvement of intracellular Ca²⁺ in the regulatory volume decrease after hyposmotic swelling in MDCK cells, *J. Pharmacol., Sci.*, **104**, 397-401 (2007)
- [36] Aso, Y., Yoshioka, S., Miyazaki, T.,

- Kawanishi, T., Tanaka, K., Kitamura, S., Takakura, A., Hayashi, T., Muranushi, N.: Miscibility of nifedipine and hydrophilic polymers as measured by $(1)H$ -NMR spin-lattice relaxation, *Chem Pharm Bull*, **55**, 1227-1231 (2007)
- [37] 川西徹: 平成 17 年度「日本薬局方の試験法に関する研究」研究報告—バイオ医薬品の日局収載環境の整備に関する研究—医薬品研究, **38**, 381-390 (2007)
- [38] Yoshioka, S., Aso, Y., Osako, T., Kawanishi, T.: Wide-ranging molecular mobilities of water in active pharmaceutical ingredient (API) hydrates as determined by NMR relaxation times, *J Pharm Sci* (in press)
- [39] 川西徹: 抗体医薬の現状と展望, *日薬理誌*, **131**, 102-108 (2008)
- [40] Noritaka Hashii, Nana Kawasaki, Yukari Matsuishi, Masashi Toyoda, Yoko Katagiri, Satsuki Itoh, Akira Harazono, Akihiro Umezawa, Teruhide Yamaguchi: Study on the quality control of cell therapy product: Determination of N-glycolylneuraminic acid incorporated into human cells by nano-flow liquid chromatography/Furrier transformation ion cyclotron resonance mass spectrometry. *J. Chromatogr. A*, **1160**, 263-269 (2007)
- [41] Satsuki Itoh, Daisuke Takakura, Nana Kawasaki, Teruhide Yamaguchi: Glycosylation analysis using LC/MS and LC/MSn. Site-specific glycosylation analysis if a glycoprotein. The protein Protocols Hand-book. Third Edition. Published by Humana Press, USA. Edited by John Walker. In press
- [42] Yasuhiko Kizuka, Kyoko Kobayashi, Shinako Kakuda, Nakajima Yukari, Nana Kawasaki, Shougo Oka: Laminin-1 is a novel carrier glycoprotein of non-sulfated HNK-1 epitope in mouse kidney, *Glycobiology*, in press
- [43] Nana Kawasaki, Satsuki Itoh, and Teruhide Yamaguchi: LC/MS of oligosaccharides. *Glycoscience Lab. Manual.*, Ed. Naoyuki Taniguchi, in press
- [44] Nana Kawasaki, Satsuki Itoh, Noritaka Hashii, Akira Harazono, Daisuke Takakura, Teruhide Yamaguchi: Mass spectrometry for analysis of carbohydrate heterogeneity in characterization and evaluation of glycoprotein products. *Trends in Glycosci. Glycotech.* In press
- [45] 川崎ナナ, 伊藤さつき, 原園 景, 橋井則貴, 山口照英: 液体クロマトグラフィー/質量分析法を用いた糖タンパク質構造解析. *実験医学増刊号*, **25**, 1127-1136 (2007)
- [46] 川崎ナナ, 伊藤さつき, 山口照英: 抗体の LC/MS. 「抗体医薬品の最前線」105-115, 植田充美監修, シーエムシー (東京) 2007
- [47] 川崎ナナ, 内田恵理子, 宮田直樹: 薬の名前. ステムを知れば薬がわかる. 第 9 回, *Pharm. Tech. Japan*, **23**, 101-109 (2007)
- [48] 川崎ナナ, 内田恵理子, 宮田直樹: 薬の名前. ステムを知れば薬がわかる. 第 12 回,

- Pharm. Tech. Japan*, **23**, 1603-1611 (2007)
- [49] 内田恵理子, 川崎ナナ, 宮田直樹: 薬の名前. ステムを知れば薬がわかる. 第15回, *Pharm. Tech. Japan*, **23**, 2187-2194 (2007)
- [50] 川崎ナナ, 内田恵理子, 宮田直樹: 薬の名前. ステムを知れば薬がわかる. 第18回, *Pharm. Tech. Japan*, **24**, 101-105 (2008)
- [51] 川崎ナナ, 内田恵理子, 宮田直樹: 薬の名前. ステムを知れば薬がわかる. 第21回, *Pharm. Tech. Japan*, **24**, 印刷中
- [52] 川崎ナナ, 橋井則貴, 山口照英: 文部科学省特定領域研究「糖鎖によるタンパク質と分子複合体の機能解析」(Functional GLycomics)研究成果公開発表シンポジウム「第3の生命鎖: 糖鎖の謎が今, 解る」(監修: 古川鋼一) 印刷中
- [53] 川崎ナナ, 橋井則貴, 山口照英: 糖鎖異常の網羅的解析. 蛋白質核酸酵素増刊号「糖鎖情報の独自性と普遍性. 印刷中
- [54] 川崎ナナ, 石井明子, 山口照英: 糖鎖と生物薬品. *Journal Applied Glycoscience*. 印刷中
- [55] Nana Mukai, Taichi Akahori, Motohiro Komaki, Qin Li, Toshie Kanayasu-Toyoda, Akiko Ishii-Watabe, Akiko Kobayashi, Teruhide Yamaguchi, Mayumi Abe, Teruo Amagasa, Ikuo Morita: A comparison of the tube forming potentials of early and late endothelial progenitor cells. *Exp Cell Res*. **314**, 430-440 (2008)
- [56] Toshie Kanayasu-Toyoda, Akiko Ishii-Watabe, Takayoshi Suzuki, Tadashi Oshizawa, and Teruhide Yamaguchi: A new role of thrombopoietin enhancing ex vivo expansion of endothelial precursor cells derived from AC133 positive cells. *J. Biol. Chem.* **282**, 33507-14 (2007)
- [57] 山口照英, 石井明子 細胞・組織加工医薬品の品質と安全性確保への提言 *PHARMSTAGE* (印刷中)
- [58] 山口照英, 石井明子 次世代バイオ医薬品の開発にあたっての非臨床・臨床試験について -TGN1412 が薬の開発に与えたインパクト- 毒性質問箱 第10号 p.1-p.33 サイエンティスト社, 2007
- [59] 内田恵理子, 石井明子, 山口照英 遺伝子治療薬及び細胞治療薬のウイルス安全性確保 臨床とウイルス学会誌 **35**, 278-290, 2007
- [60] 山口照英: ヒト細胞治療薬の品質と安全性確保について. *Bio Clinica*, **27**, 67-74 (2007)
- [61] N. Kawasaki, S. Itoh, T. Yamaguchi: LC/MSn for glycoproteome analysis: Glycosylation analysis and peptide sequencing of glycopeptides, *Methods in Molecular Biology*, (in press)
- [62] 山口照英, 内田恵理子: 日米 EU 医薬品規制調和国際会議遺伝子治療専門家会議の活動と遺伝子治療薬の規制に於ける国際動向. *Drug Delivery System* **22**, 651-659 (2007)
- [63] 山口照英: ICH 遺伝子専門家会議. 医薬品研究 **38**, 277-285 (2007)
- [64] 山口照英, 土屋利江: 細胞組織利用医薬品・医療機器の安全性とその有用性評価. *YAKUGAKU ZASSHI* **127**, 839-840 (2007)

- [65] Uchida E, Kogi M, Oshizawa T, Furuta B, Satoh K, Iwata A, Murata M, Hikata M, Yamaguchi T. Optimization of the virus concentration method using polyethyleneimine-conjugated magnetic beads and its application to the detection of human hepatitis A, B and C viruses. *J Virol Methods*. Jul;143(1):95-103. (2007)
- [66] 川崎ナナ, 橋井則貴, 伊藤さつき; 山口照英: 細胞治療薬の品質・安全性評価における糖鎖解析の重要性と LC/MS の応用可能性. News Letter 糖鎖フラッシュ号, *Functional Glycomics*, **9**, 35-41 (2007)
- [67] 山口照英: Gene Therapy Discussion Group の動向について. 医薬品研究, **38**, 50-59, (2007)
- ## 2. 学会発表
- [1] 原島 瑞、新見伸吾、原田佳呼、日向昌司、関 泰一郎、有賀豊彦、山口照英: 肝細胞増殖因子は肝再生時に肝細胞におけるアネキシン A3 発現を促進する. 第 30 回日本分子生物学会第 80 回日本生化学学会大会 合同大会 (2007.12.11-15) 横浜
- [2] 内山麻衣子、新見伸吾、岩佐祐輔、原島 瑞、日向昌司、関 泰一郎、有賀豊彦、山口照英: アネキシン A3 は四塩化炭素肝傷害ラット肝再生モデルにおいて約 70kDa のタンパク質に結合する. 第 30 回日本分子生物学会第 80 回日本生化学学会大会 合同大会 (2007.12.11-15) 横浜
- [3] 原島 瑞、新見伸吾、原田佳呼、日向昌司、関 泰一郎、有賀豊彦、山口照英: ラット肝再生モデルにおいてアネキシン A3 が増加する. 第 14 回肝細胞研究会 (2007. 6. 22-23) 鹿児島
- [4] 喜多俊行、西田 華、新垣尚捷、柴田洋文、樋口富彦: 脂肪細胞分化における細胞膜 ATP 合成酵素の役割. 第 30 回日本分子生物学会第 80 回日本生化学学会大会 合同大会 (2007.12.11-15) 横浜
- [5] 後藤洋子、石塚保行、松浦知和、新見伸吾: 絹フィブリンコート基材におけるヒト肝細胞モデル FLC-4 細胞の二次元培養. 日本蚕糸学会第 78 回大会 (2007.3.20-21) 名古屋
- [6] 後藤洋子、石塚保行、松浦知和、新見伸吾: 種々の絹フィブリンスポンジにおけるヒト肝癌細胞株 FLC-4 細胞のスフェロイド形成. 第 56 回高分子討論会 (2007.9.19-21) 名古屋
- [7] Harashima, M., Niimi, S., Harada, K., Hyuga, M., Seki, T., Ariga, T., Yamaguchi, T. Expression of annexin A3 increases in rat liver regeneration. 4th International Conference on Annexins (2007, September 30-October 4) California
- [8] 日向昌司、日向須美子、原島 瑞、山口照英、新見伸吾: アネキシン A3 のノックダウンはヒト肝癌細胞 HuH7 の増殖を抑制する. 日本薬学会第 128 回年会 (2008.3.26-28) 横浜
- [9] Hayakawa T: Evaluation of Subsequent-entry Protein Products –A View from Japan, Biosimilar 2007, Washington DC, USA (2007.9)
- [10] Hayakawa T: Current Topics in Japan with Respect to Evaluation and Control of Biotechnology Products, PMDA:2nd International Symposium on Biologics,

- Tokyo, Japan (2008.1)
- [11] Hayakawa T: Regulation of Biopharmaceutical Products from a Japanese Perspective including Subsequent-Entry Protein Products, WCBP 2008: Symposium on the Interface of Regulatory and Analytical Sciences for Biotechnology Health Products, Washington DC, USA (2008.1)
- [12] Hayakawa T: Observations in GMP Inspections on Biologics Manufacturing Sites by PMDA, WCBP 2008: Symposium on the Interface of Regulatory and Analytical Sciences for Biotechnology Health Products, Washington DC, USA (2008.1)
- [13] Hayakawa T: A View from Japan Regarding Evaluation and Control of Subsequent-Entry Protein Products, Biogenerics 2008, Boston, USA, (2008.3)
- [14] 早川堯夫: バイオロジクス、特にバイオ医薬品の安全性評価について、第23回日本実験動物学会 (2007.5)
- [15] 早川堯夫: バイオ医薬品をめぐる最近の動向、第129回薬事研究会、東京 (2007.12)
- [16] 早川堯夫: 医薬開発の進展に必要な要素、近畿大学薬学総合研究所・大学院薬学研究科ハイテクリサーチセンター第1回シンポジウム、大阪、(2007.12)
- [17] 早川堯夫: 医薬品の品質管理について、平成19年度医薬品総括製造販売責任者講座、大阪 (2007.12)
- [18] 早川堯夫: 細胞・組織加工医薬品等をめぐる最近の話題～ヒト細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性評価指針1314号改正案、バイオロジクスフォーラム第5回学術集会 (2008.1)
- [19] 早川堯夫: ヒト細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針の改訂、第7回日本再生医療学会総会、名古屋 (2008.3)
- [20] 川崎ナナ, 高倉大輔, 中島 紫, 橋井則貴, 伊藤さつき, 原園 景, 山口照英: LC/MSⁿを用いた糖鎖抗原付加タンパク質の同定. 日本プロテオーム機構第5回大会 (2007. 7. 30-31) 東京
- [21] 片桐洋子, 佐藤 伴, 川崎ナナ, 伊藤さつき, 鈴木佑典, 中島英規, 大喜多肇, 藤本純一郎, 清河信敬: ヒト B 前駆細胞株に発現する CD10 の糖鎖の多様性. 第27回日本糖質学会 (2007. 8. 1-3) 福岡
- [22] 橋井則貴, 川崎ナナ, 伊藤さつき, 中島 紫, 原園 景, 山口照英: LC/MSⁿによる目的部分糖鎖構造を持つ糖タンパク質の特異的同定. 第27回日本糖質学会 (2007. 8. 1-3) 福岡
- [23] 佐野 琴音, 旭美穂, 浅沼公恵, 伊藤さつき, 橋井則貴, 川崎ナナ, 安川然太, 佐藤ちひろ, 北島健, 小川温子: 組織再生に関わるマトリクス糖タンパク質の活性調節と修復過程における糖鎖変化. 第27回日本糖質学会 (2007. 8. 1-3) 福岡
- [24] 楽 娜, 伊原友紀, 松下及川浩子, 中村公亮, 川崎ナナ, 小川温子: ブタ膵臓 α -アミラーゼに対する十二指腸刷子縁膜糖タンパク質レセプターの探索. 第27回日本糖質学会 (2007. 8. 1-3) 福岡
- [25] 野村和子, 林 康宏, 村田大輔, 永石貴之, 水口惣平, 出嶋克史, 福嶋宏史, 松石 紫, 川崎ナナ, 安藤恵子, 三谷昌平, 伊藤 信, 平林義雄, 野村一也: 線虫におけるセラミドグルコシル転移酵素の機能解明. 第27

- 回日本糖質学会 (2007. 8. 1-3) 福岡
- [26] 井上理抄, Kay-Hooi Khoo, 川崎ナナ, Bruce Young MA, 川寄敏祐, 川寄伸子, : ヒト結腸ガン細胞上に発現するマンナン結合タンパク質 (MBP) の内在性糖鎖リガンド. 第 27 回日本糖質学会 (2007. 8. 1-3) 福岡
- [27] 川崎ナナ, 伊藤さつき, 山口照英: 糖鎖と医薬品. 日本応用糖質科学会平成 19 年度大会(2007. 8. 30) 平塚
- [28] 伊藤さつき, 川崎ナナ, 橋井則貴, 原園 景, 中島 紫, 高倉大輔, 内田恵理子, 押澤 正, 山口照英: ヒトミエロペルオキシダーゼの部位特異的糖鎖構造解析. 第 30 回日本分子生物学会年会第 80 回日本生化学会大会合同大会 (2007. 12, 11-15) 横浜
- [29] 片桐洋子, 佐藤 伴, 川崎ナナ, 伊藤さつき, 鈴木佑典, 中島英規, 大喜多肇, 藤本純一郎, 清河信敬: ヒト B 前駆細胞株に発現する CD10 の糖鎖の多様性と endopeptidase 活性. 第 30 回日本分子生物学会年会第 80 回日本生化学会大会合同大会 (2007. 12, 11-15) 横浜
- [30] 中村里香, 手島玲子, 佐藤里絵, 中島 紫, 川崎ナナ, 山口照英, 澤田純一, 名古屋博之: GM 遺伝子組換えアマゴの安全性研究 - アレルゲン性について. 第 30 回日本分子生物学会年会第 80 回日本生化学会大会合同大会 (2007. 12, 11-15) 横浜
- [31] 楽 娜, 伊原友紀, 松下 及川浩子, 中村公亮, 川崎ナナ, 白川 剛, 小川温子: 膵臓 α -アミラーゼに対する内在性レセプターの同定と糖鎖結合部位の予測. 第 30 回日本分子生物学会年会第 80 回日本生化学会大会合同大会 (2007. 12, 11-15) 横浜
- [32] Kotone Sano, Miho Asahi, Kimie Asanuma, Maiko Yanagibashi, Satsuki Itoh, Noritaka Hashii, Nana Kawasaki, Zenta Yasakawa, Chihiro Sata, Ken Kitajima, Haruko Ogawa: Mechanism of tissue remodeling regulation by the change in glycosylation and biological activity if extracellular matrix glycosylation. 第 30 回日本分子生物学会年会第 80 回日本生化学会大会合同大会 (2007. 12, 11-15) 横浜
- [33] 森田 一平, 角田 品子, 山本 修平, 鮫島健彦, 川崎 ナナ, 川寄 敏祐, 岡 昌吾: 樹状突起スパイン形成における HNK-1 糖鎖機能に関する研究 第 30 回日本分子生物学会年会第 80 回日本生化学会大会合同大会 (2007. 12, 11-15) 横浜
- [34] 小林 恭子, 木塚 康彦, 川崎 ナナ, 角田 品子, 岡 昌吾: マウスの腎臓における非硫酸化型 HNK-1 糖鎖を発現する新規タンパク質の同定とその機能に関する研究 第 30 回日本分子生物学会年会第 80 回日本生化学会大会合同大会 (2007. 12, 11-15) 横浜
- [35] 水口 惣平, 野村 和子, 出嶋 克史, 泉川友美, 江草 徳幸, 谷口 史恭, 田村 純一, 中島 紫, 伊藤 さつき, 川崎 ナナ, 安藤 恵子, 三谷 昌平, 北川 裕之, 菅原 一幸, 野村 一也: モデル生物 *C. elegans* を用いたヘパラン硫酸とコンドロイチンプロテオグリカンの生体内機能解析 第 30 回日本分子生物学会年会第 80 回日本生化学会大会合同大会 (2007. 12, 11-15) 横浜
- [36] 村田 大輔, 野村 和子, 水口 惣平, 出嶋 克史, 安藤 恵子, 三谷 昌平, 福島 慶子, 山下 克子, 中島 紫, 伊藤 さつき, 川崎 ナナ, 野村 一也: 線虫 *C. elegans* におけ

- る GPI アンカーの機能解析 第 30 回日本分子生物学会年会第 80 回日本生化学会大会合同大会 (2007. 12, 11-15) 横浜
- [37] 野村 和子, 林 康広, 村田 大輔, 永石 貴之, 水口 惣平, 出嶋 克史, 福嶋 宏史, 安藤 恵子, 三谷 昌平, 中島 紫, 川崎 ナナ, 伊東 信, 平林 義雄, 野村 一也: 線虫におけるセラミドグルコシル転移酵素の機能解明 第 30 回日本分子生物学会年会第 80 回日本生化学会大会合同大会 (2007. 12, 11-15) 横浜
- [38] 平野 真, Bruce Y. Ma, 川崎 ナナ, 川寄伸子, 川寄 敏祐: Binding of MBP to Meprins Results in the Inhibition of the Proteolytic Activity of Meprins and the Initiation of the Complement Activation 第 30 回日本分子生物学会年会第 80 回日本生化学会大会合同大会 (2007. 12, 11-15) 横浜
- [39] 川寄 伸子, 井上 理抄, Kay-Hooi Khoo, 川崎 ナナ, Bruce Yong MA, 川寄 敏祐: ヒト結腸がん細胞より単離されたマンナン結合タンパク質リガンド糖タンパク質の性質 第 30 回日本分子生物学会年会第 80 回日本生化学会大会合同大会 (2007. 12, 11-15) 横浜
- [40] 橋井則貴, 川崎ナナ: シュードプロテオグリカンの検定と構造解析. 平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金政策創薬総合研究推進事業研究成果発表会「糖鎖の機能解明と医療への応用」お茶の水女子大学糖鎖科学研究教育センターシンポジウム(2007. 11. 21) 東京
- [41] 川崎ナナ: LC/MSⁿを用いた糖蛋白質の特性解析大阪大学蛋白質研究所セミナー「蛋白質翻訳後修飾」吹田市(2008. 1. 10,11)
- [42] 川崎ナナ: 文部科学省特定領域研究「糖鎖によるタンパク質と分子複合体の機能解析」(Functional GLycomics)研究成果公開発表シンポジウム「第 3 の生命鎖: 糖鎖の謎が今, 解る」有楽町 (2008. 1. 25, 26)
- [43] 川崎ナナ: LC/MS を用いた糖鎖の微量かつ網羅的解析と創薬への応用. 日本薬学会第 128 年会一般シンポジウム「グライコサイエンスから創薬へ」. 横浜 (2008. 3. 26-28)
- [44] 橋井則貴, 川崎ナナ, 原園 景, 伊藤さつき, 中島 紫, 高倉大輔, 山口照英: 質量分析法を用いたグリコサミノグリカンの構造特性解析. 日本薬学会第 128 年会, 横浜 (2008. 3. 26-28)
- [45] 原園 景, 川崎ナナ, 伊藤さつき, 石川リカ, 高井俊紀, 古賀明子, 岡本寿美子, 山口秀人, 濱詰康樹, 佐藤貴之, 窪田雅之, 掛樋一晃, 木下充弘, 山口照英: ペプチド及びタンパク質医薬品の質量分析試験の標準化に関する研究. 日本薬学会第 128 年会, 横浜 (2008. 3. 26-28 予定)
- [46] 伊藤さつき, 川崎ナナ, 橋井則貴, 山口照英: LC/MS を用いた抗体医薬品の特性解析, 日本薬学会第 128 年会, 横浜 (2008. 3. 26-28)
- [47] 平野 真, Bruce Y. Ma, 川崎ナナ, 川寄伸子, 川寄敏祐: マンナン結合タンパク質による meprin のプロテアーゼ活性調節. 日本薬学会第 128 年会, 横浜 (2008. 3. 26-28)
- [48] 豊田淑江, 石井明子, 山口照英: トロンボポエチンの血管内皮前駆細胞増幅作用における新しい役割 第 7 回 日本再生医療学会総会 2008 年 3 月

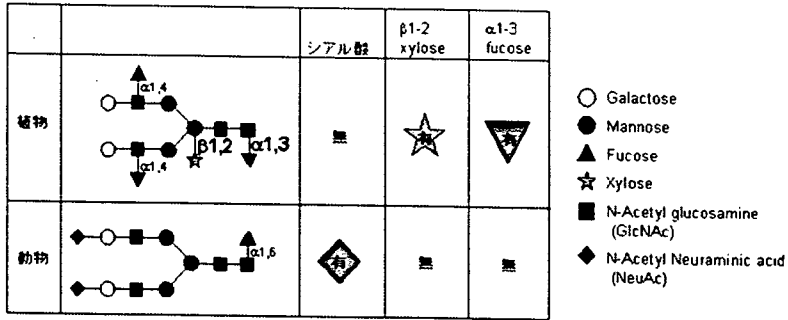
- [49] 鈴木浩子、石井明子、豊田淑江、田村悦臣、山口照英：ヒト臍帯血単核球由来 Outgrowth Endothelial Cell の誘導法確立と特性解析 日本薬学会 第 128 年会 2008 年 3 月 横浜
- [50] 豊田 淑江、石井 明子、鈴木 孝昌、押澤 正、山口 照英：トロンボポエチンによる、in vitro での血管内皮前駆細胞の増幅作用 第 80 回日本生化学会大会 2007 年 12 月 横浜
- [51] 石井明子、豊田淑江、鈴木琢雄、小林 哲、山口照英：細胞組織利用医薬品としての血管内皮前駆細胞の誘導法確立と特性解析 第 51 回日本薬学会関東支部大会 2007 年 10 月
- [52] 鈴木琢雄、櫻井教美、石井明子、小林 哲、大幡久之、本田一男、川西 徹、山口照英：カスパーゼ 3,9(8)活性化の単一細胞内同時測定による小胞体ストレスと TNF- α 誘導アポトーシスの比較 バイオイメーキング学会 2007 年 10 月
- [53] 豊田淑江、石井明子、鈴木孝昌、押澤正、山口照英：トロンボポエチンによる in vitro での血管内皮前駆細胞の増幅作用 第 28 回日本炎症・再生医学会 2007 年 8 月
- [54] 山口照英：先端技術応用医薬品のウイルス等の安全性確保. 第 47 回日本臨床ウイルス学会、特別講演 (2007.6.3.) 東京
- [55] 山口照英：バイオ医薬品の新しい潮流. 第 1 回医薬品評価フォーラム (2007.8.10.) 東京
- [56] 山口照英：核酸増幅法(NAT)によるウイルス検出とそのバリデーション—HEV 検出への NAT 法開発にあたっての留意点— 酪農学園大学ハイテクリサーチセンター プロジェクト公開シンポジウム (2007.9.3.) 江別
- [57] 豊田淑江、石井明子、鈴木孝昌、押澤正、山口照英. トロンボポエチン(TPO)による、in vitro での血管内皮前駆細胞(EPC)の増幅作用. 第 80 回日本生化学会大会 (2007.12.) 横浜
- [58] 内田恵理子、山口照英：バイオ医薬品／生物医薬品のウイルス安全性に関する国際動向. 第 6 回医薬品等ウイルス安全性シンポジウム (2007.12.1.) 東京
- [59] 山口照英：細胞の品質管理の立場から. 第 30 回日本造血細胞移植学会総会 (2008.2.29-3.1) 大阪
- [60] 内田恵理子、小木美恵子、村田充弘、日方幹雄、佐藤功栄、岩田明子、鈴木和博、山口照英：医薬品のウイルス安全性確保のためのヒト肝炎ウイルスの濃縮・高感度検出法の開発 . 日本薬学会第 128 年会 (2008. 3. 26-28) 横浜

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

承認年	1985	1990	1995	2000	2005
大薬種	インスリン インターフェロンアルファ2b インターフェロンアルファ2b ソマトロピン	フィルグラスチム インターフェロンアルファ2b インターフェロンアルファ2b ソマトロピン セキモロイキン テセロイキン インターフェロンガンマ	ナットグラスチ マセキミン カクベリキ グルカゴン	インターフェロンベータ インスリンリズプロ インターフェロンアルファオン トラフェキミン インスリングラルギ	
原形	B型肝炎ワクチン インスリン			インスリンアスパルト インスリンチタミル 人血アルブミン	
動物細胞		エボエチンアルファ エボエチンベータ アルテプラゼ レノグラスチム ソマトロピン オクトコグアルファ ネリオオクトコグアルファ	パミテプラゼ モンテプラゼ イミグルセラール エフタコグアル ネリオオクトコグアルファ リクシマブ トラスツスマ パリヒスマブ インフリキシマ ハシリキシマブ	アガルクトサゼベータ ラロニダー アルグルエンダーゼアルファ フォトリロピンベータ ネオロピンアル インターフェロンベータ トシリスマブ グムツスマブ オンロマイシ エタキルセプト ペバツスマブ	タルベボエチンアル
ヒト細胞			B型肝炎ワクチン		アガルクトサゼアルファ イデュルスチン

Fig. 1 我が国における組換えタンパク質医薬品の生産宿主別承認年

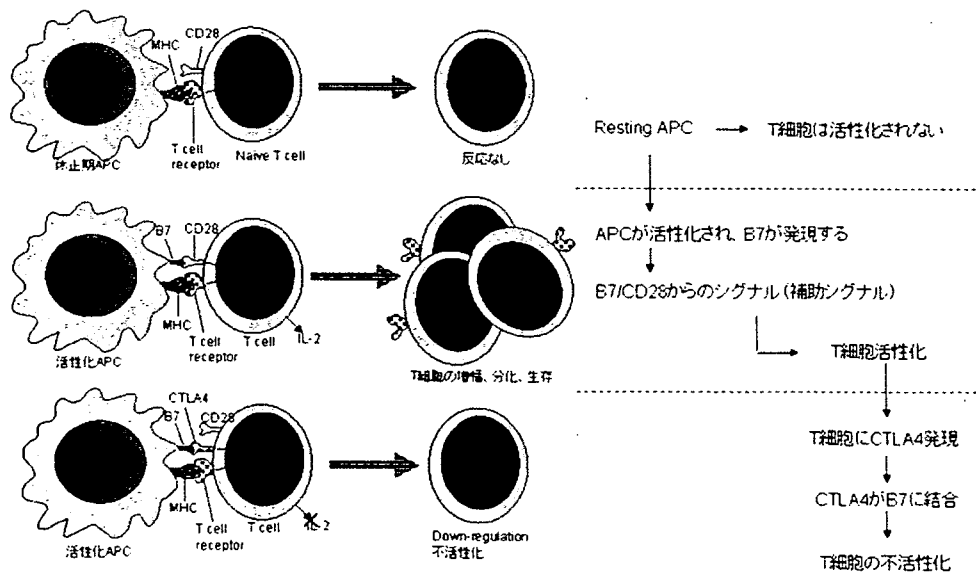


Gomord V et al. Plant Biotech J 2, 83, 2004
 Hueter CM et al. Plant Biol 7, 292, 2005 を元に作成
 表記方法は、Symbol and Text Nomenclature for Representation of Glycan Structure
 Nomenclature Committee Consortium for Functional Glycomics
 (http://glycomics.scripps.edu/CFOomenclature.pdf) を参考にした。

Fig. 2 植物由来N結合複合型糖鎖の特徴

製品関連の因子	患者関連の因子
タンパク質の構造 目的物質由来不純物 e.g. 凝集体 分解物	遺伝的要素 e.g. 遺伝子欠損 HLAタイプ
製造工程由来不純物 e.g. 宿主細胞由来タンパク質 滲出物	年齢
添加剤	疾患関連因子
剤形	併用療法
保存方法	同様のタンパク質の使用履歴
投与経路	内因性タンパク質の濃度
タンパク質の免疫制御能	投与頻度と投与量
	治療期間

Fig. 3 タンパク質性医薬品の免疫原性に影響を与える因子



< Arlene Het al New Eng J Med 355, 973, 2006より改変 >

Fig. 4 CD28：T細胞活性化に必要な補助シグナルを送る分子

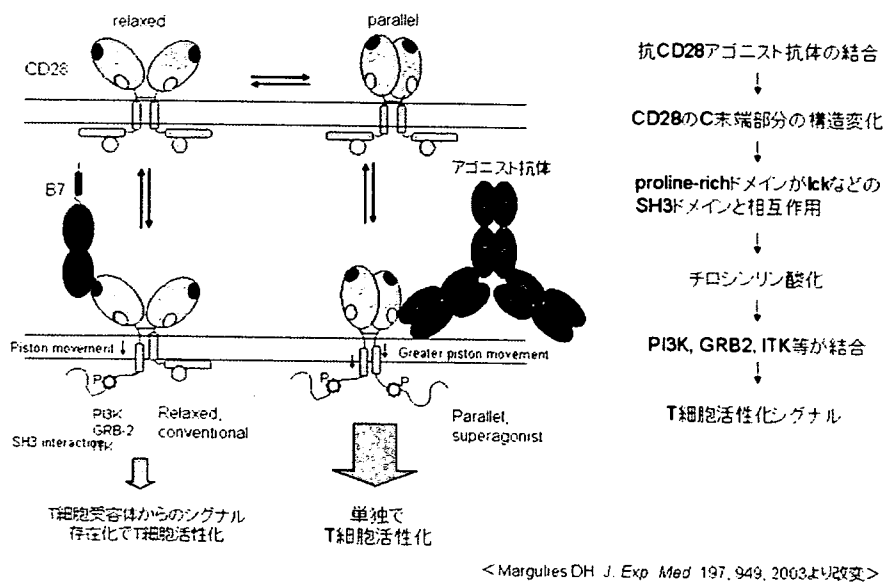
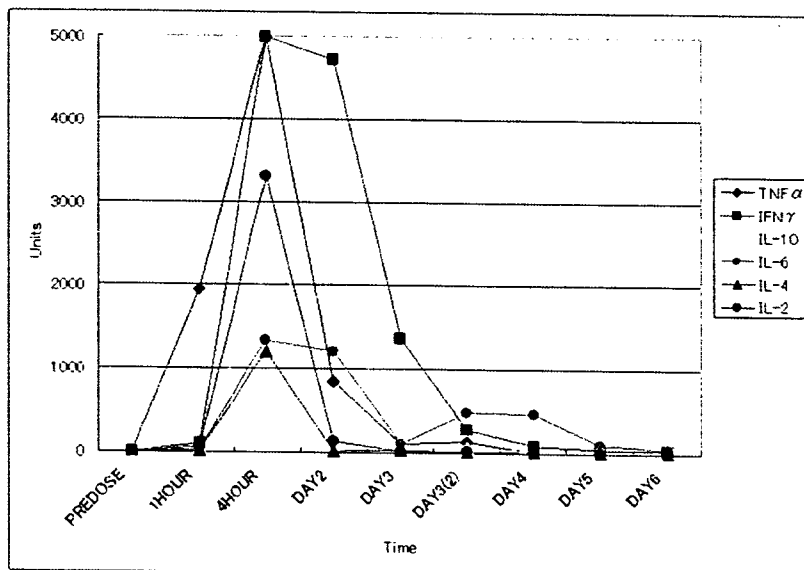


Fig. 5 TGN1412によるCD28活性化機構

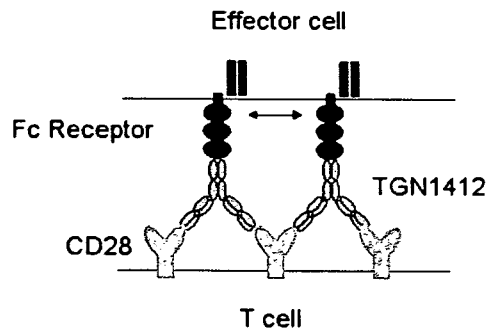
CD28を介したT細胞内のシグナルとしては、生理的リガンドであるB7の結合によりCD28の細胞内ドメインの構造が変化してプロリンリッチドメインが露出し、SH3ドメインを持つLckなどのkinaseによってCD28のチロシン残基のリン酸化が起こること、これによりPI3K、Grb-2、ItkなどがCD28に結合可能となり、続いて、それぞれの基質のリン酸化やアダプタータンパクとの結合によりシグナルが伝達され、NF- κ B、NFAT、AP-1などの転写因子の活性化が起こることが知られている(Sharpe AH and Freeman GJ. *Nat. Rev. Immunol.* 2, 116, 2002)。TGN1412は、B7と異なり、CD28の細胞膜貫通部位近隣のC-Dループに結合し、CD28をクロスリンクすることによりCD28を活性化することができるとされている(Beyersdorf N et al. *Ann. Rheum. Dis.* 64, iv91, 2005)。このときにおこるCD28の細胞内ドメインの構造変化がB7が結合したときよりも大きく、Lck以外のkinaseが働くなど、より多くの情報伝達関連タンパク質のアクセスが可能となることにより、TCRからのシグナルがなくてもT細胞を活性化することができると考えられている。



<Expert Scientific Group Final Report (P 36)をもとに作成>

Fig. 6 TGN1412を投与された被験者の血中サイトカイン濃度

Since F(ab)₂ fragments of agonistic anti-CD28 antibodies were not capable to induce a proliferative T cell response, an intact Fc-region appears to be required for TGN1412 biological activity. Experiments with highly purified T cells and Fc-receptor binding studies underlined the notion that cross-linking via Fc-receptor(s) is required for efficient TGN1412-mediated triggering of T cells.



< Investigational Medicinal Product Dossier (P 111)をもとに作成 >

Fig. 7 TGN1412の生物活性発現におけるFc領域の必要性

	TGN1412	Abatacept
適応疾患	関節リウマチ	関節リウマチ (2005年FDAより承認)
構造	抗CD28アゴニスト抗体	CTLA4-Ig
作用	<p>CD28シグナルON 調節性T細胞を増幅 免疫抑制</p>	<p>B7/CD28シグナルOFF T細胞活性抑制 免疫抑制</p>

Fig. 8 TGN1412とAbataceptの比較

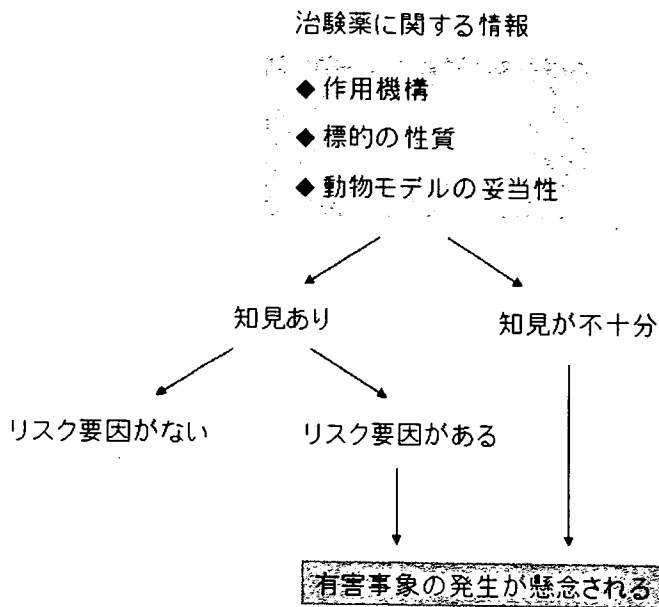
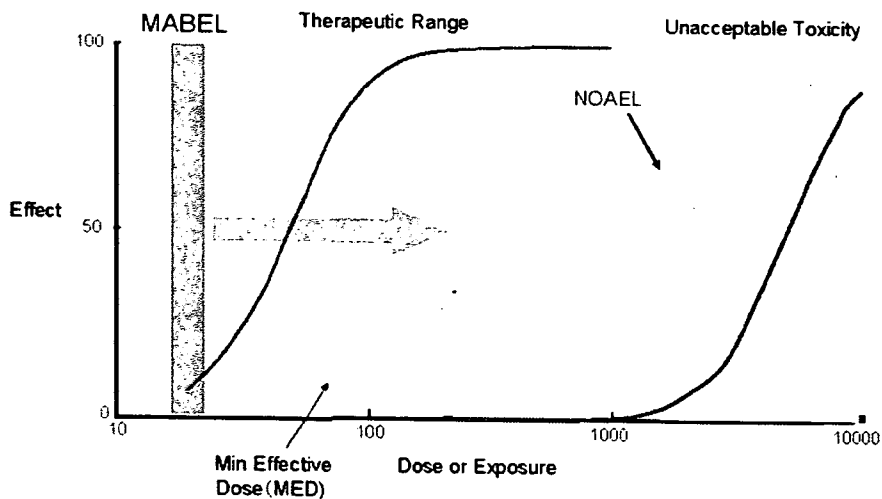


Fig. 9 ヒト初回投与試験で重篤な有害事象が生じるリスクの予測に関するEMAガイドラインの考え方



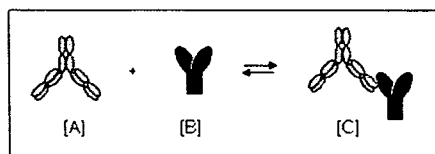
EMA Workshop on the Guideline for first-in-man clinical trials for potential high-risk medicinal products
 12 June 2007
 Dr J. Sims (Astra Zeneca) の発表スライドをもとに作成

Fig. 10 A safe starting dose in man should be driven by pharmacology & toxicology

Data

Dose TGN1412 = 0.1 mg/kg
 Body weight = 70 kg
 Molecular weight TGN1412 = 150,000
 Blood volume = 5L , Plasma volume = 2.5L
 T lymphocyte count at baseline (before dosing) = 1.3×10^9 cells per L blood
 CD28 receptors per T cell = 150,000 (Bryl et al. Immunol. 167, 3231, 2001)
 Kd = 1.88 nM (TeGenero, information in public domain)

Binding affinity (Kd) = $[A][B]/[C]$
 [A]=free mAb
 [B]=free ligand
 [C]=mAb-ligand complex
 AB/C=1.88



Calculation

Total TGN1412 concentration in plasma immediately post-dosing
 = $0.1 \times 70 / 150,000 / 2.5 \times 10^6 = 18.7 \text{ nM}$ (A + C)
 Total ligand (CD28) concentration exposed to plasma at baseline
 = $1.3 \times 10^9 \times 150,000 \text{ (receptors/cell)} \times 5 / N_A \times 1/2.5 \times 10^9 = 0.648 \text{ nM}$ (B + C)
 ⇨ Drug-ligand concentration (C) immediately post-dosing = 0.587 nM
 ⇨ Percentage CD28 receptors occupied by TGN1412 = 90.6%

<Expert Scientific Group Final Report (P.28)をもとに作成>

Fig. 11 TGN1412によるCD28占有率の算出

抗体の濃度が標的分子(受容体)の濃度より十分高いと考えられる場合は、用量と結合定数から、以下の式により標的占有率を概算することができる。

$$\text{Fractional ligand occupancy (Ro)} = 1 / (1 + \frac{\text{Kd [nM]}}{187 \text{ [nM/mg/kg]} \times \text{Dose [mg/kg]}})$$

Body weight = 70 kg
 Molecular weight = 150,000
 Blood volume = 5L , Plasma volume = 2.5L



$AB/C = Kd$

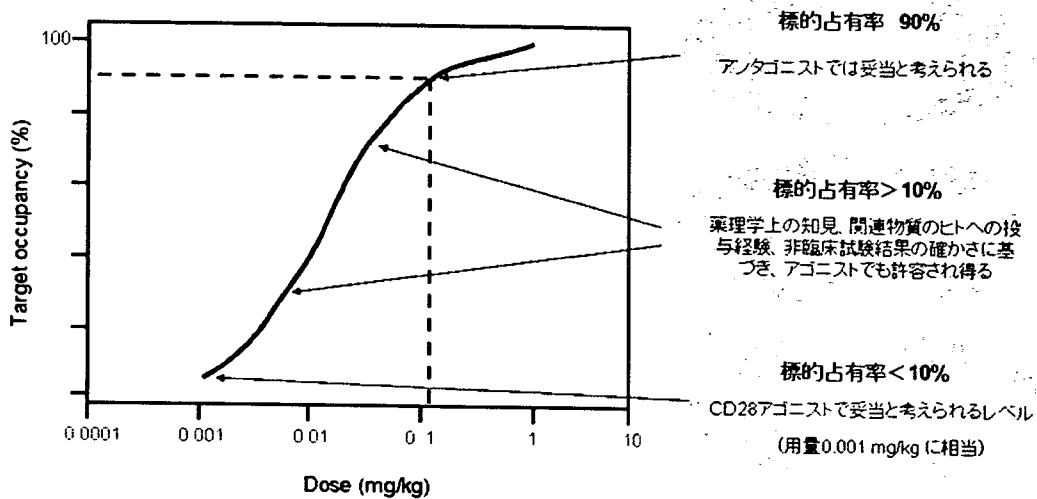
$A+C = \text{Dose [mg/kg]} \times 70 \text{ [kg]} / 150,000 / 2.5 \times 10^6$
 = $187 \text{ [nM/mg/kg]} \times \text{Dose [mg/kg]}$

$Ro = C / (C+B)$
 = $1 / (1+B/C)$
 = $1 / (1+Kd/A)$
 = $1 / (1+Kd/(A+C))$
 = $1 / (1+Kd/(187 \times \text{Dose}))$

A >> B のとき、A >> C と考えられるので、 $A \approx A+C$

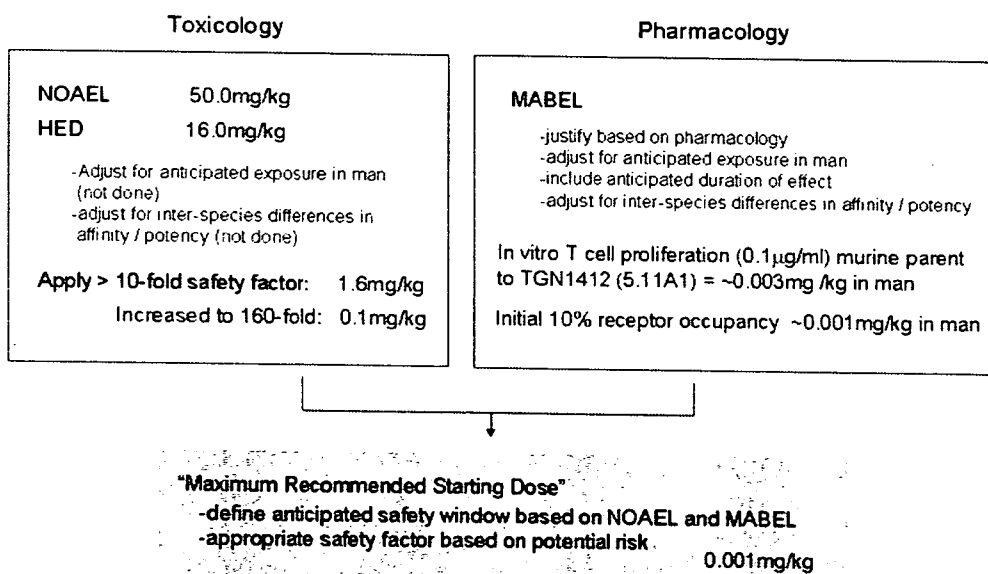
<Expert Scientific Group Final Report (P.30)をもとに作成>

Fig. 12 標的占有率の概算



EMA Workshop on the Guideline for first-in-man clinical trials for potential high-risk medicinal products. 12 June 2007
 Dr J. Sims (Astra Zeneca) の発表スライドをもとに作成

Fig. 13 許容される標的占有率



EMA Workshop on the Guideline for first-in-man clinical trials for potential high-risk medicinal products. 12 June 2007
 Dr J. Sims (Astra Zeneca) の発表スライドをもとに作成

Fig. 14 TGN1412: MABEL dose calculation

Table 1 ①～⑤ 記載例

	分類	記入例
①製造方法	a. 天然由来/培養細胞由来	ヒトリンパ芽球で産生される
	b. 合成	合成
	c. 遺伝子組換え	遺伝子組換え
②由来、及び型	a. 天然型	・ヒトエリスロポエチンで ・□□アーゼの多型の主要なバリエーションの一つで ・第 VIII 因子の主要なアイソフォームで
	b. 類縁型	・ヒト成長ホルモンの類縁体で ・ヒト組織プラスミノゲンアクチベータの類縁体で
	c. 融合型	・ヒト化モノクローナル抗体で ・融合タンパク質で
③改変、断片、修飾、及び/又は融合等の内容	a. 置換	・A鎖の5番目の Asn が Ser に、B鎖の8番目の Thr が Pro に置換されている
	b. 断片	・ヒト成長ホルモンの 101～191 番目のアミノ酸残基に相当する ・クリングル2ドメイン及びセリンプロテアーゼドメインからなる ・ヒト化モノクローナル抗体の Fab' 断片で
	c. 修飾	・平均2本のポリエチレングリコール(平均分子量 5,000)が共有結合している(主な結合部位:Lys5、Lys15)
	d. 融合	・マウス抗ヒトCD▲抗体の相補性決定部、並びに・鎖を含むヒトIgG1に由来するフレームワーク部及び定常部からなる ・マウス抗ヒト▼抗体の可変部、及び・鎖を含むヒトIgG1に由来する定常部からなる ・1～133番目はヒトCD28の細胞外領域、また134～356番目はヒトIgG1のFc領域からなる
④基材	a. ペプチド・タンパク質	(原則不要)
	b. 糖ペプチド・糖タンパク質	・チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される ・△酵母により産生される ・マウスミエローマ(NS0)細胞により産生される
⑤構造	a. 1本鎖	○個のアミノ酸残基からなるタンパク質
	b. 2量体以上(ホモ)	○個のアミノ酸残基からなるサブユニット2分子から構成される糖タンパク質(分子量:約 xxx,xxx)
	c. 2量体以上(ヘテロ)	○個のアミノ酸残基からなるA鎖2分子及び▽個のアミノ酸残基からなるB鎖2分子から構成される糖タンパク質(分子量:約 xxx,xxx)