

で GTAC が照会を受ける場合もありうる。

C-4-3-7 その他

Exemption の枠組みの中では、製造者は ATMP の個別品目についての宣伝行為を行ってはならない。提供するサービス（例えば、ATMP の特定のカテゴリーの製造行為）を宣伝することは許容されるが、特定の品目の ATMP の宣伝は許されない。ただし、医療製品としての表記がないならば、品目と料金のリストを配布することは妨げられない。

C-4-4 仏国のコンパッショネート・ユース (ATU)

慢性的もしくは重度の衰弱をもたらす疾患や生命に関わると考えられる疾患を持ち、かつ既に承認済みの医療製品では十分な治療ができない患者に対し、未承認薬 (ATMP に限らない) を入手・使用する制度である Compassionate Use 制度は、フランスでは ATU (臨時使用承認, Autorisations Temporaires d'Utilisation) と呼ばれている。ATU は患者個人ベースの Nominative ATU と、特定の医療機関で複数の患者に実施される Cohort ATU とがある。(Nominative ATU に相当する制度は EU 加盟各国に存在するが、Cohort ATU に相当する制度はフランスを含む 10 カ国のみで、イギリスおよびドイツには存在しない)。Nominative ATU であれ Cohort ATU であれ、AFSSAPS の許可が必要となる。また、患者のインフォームド・コンセントも必要となる。許可された未承認薬は政府より患者ないし申請者に無償で提供される。Nominative ATU の場合には、医療機関の医師および薬剤師

の連帯責任の下での未承認薬の入手・使用等が許可される。許可申請の際には、患者情報とリスク／ベネフィット評価を提出する必要がある。Cohort ATU は、特定の患者群向けに販売承認申請を前提とした治験薬を入手・使用する制度で、実施には①適用法、②投与関連書類 (治療プロトコールその他、推定国内患者数、AFSSAPS ないし EMA から過去に受けた科学的助言、オーファン医薬品指定の有無、海外での Compassionate Use の状況等)、③製品関連書類 (CTD (Common Technical Document) 形式で、品質、前臨床試験、臨床試験の概要) の 3 点の提出が必要となる。また、許可された期間中は臨床データをモニタリングし、定期的に AFSSAPS に報告しなければならない。なお、いずれの ATU においてもファーマコビジランス (有害反応監視) が要求され、重大または予期せぬ有害反応については、地域のファーマコビジランス・センター (CRPV) 等、指定された施設を通じて AFSSAPS に報告しなければならない。

C-4-5 独国のコンパッショネート・ユース

ドイツでは第 14 回改訂薬事法 (AMG) でコンパッショネート・ユースの条項が盛り込まれ、2009 年 7 月の第 15 回改訂により修正が施された。第 15 回改訂 AMG のセクション 21(2) No. 6 によれば「重度の障害をもたらす疾患を持つか生命に関わる疾患に罹った患者で、かつ既に承認済みの医療製品では十分な治療ができない患者に対し、無料で使用する目的で作られた医療製品については、Regulation (EC) No 726/2004 Article 83 に基づき、販売承認を要さない

こととする。なお、施行規則についてはセクション 80 に従って定める。」とある。ただし、セクション 80 に従った施行規則には重大有害事象の国内規制当局への報告義務等が盛り込まれると考えられるが最終的な制定がなされていない等の理由により、2009 年現在、ドイツ規制当局はコンパッション・ユースに関する決定を下すことができない状態にある。

C-5 品質・非臨床データの最低要件

C-5-1 欧州医薬品局先端医療委員会 (EMA/CAT) ドラフト版『先端医療製品の暫定認証に要する最低限の品質および非臨床データに関する科学的指針』 (EMEA/CAT/486831/2008/corr) の主旨

EMEA/CAT/486831/2008/corr は 2009 年 8 月 19 日に公開され、2009 年 10 月 31 日までパブリックコメントが募集された。本ガイドラインは、先端医療製品 (ATMP) を開発する中小企業 (SME) が、規制 (EC) No 1394/2007 の第 18 条に基づき、品質または品質および非臨床試験について EMEA の暫定認証書を求める際、科学的評価のために提出すべき、最低限の品質および非臨床試験データセットを述べたものである。

暫定認証手続きは、規制 (EC) No 1394/2007 中およびその実施細則である規制 (EC) No 668/2009 に述べられているように、SME が ATMP を開発するための動機づけとなる。本制度は、対象となる範囲において、提出された品質データ、および可能ならば非臨床データも科学的に評価し、それに基づいて暫定認証を行うものである。

法的な意味合いからすれば、SME の申請者は ATMP の暫定認証を開発のどの段階で

あっても申請することができる。暫定認証を成功させるためには、申請書提出前に最低限のレベルの製品開発が行われていることが要求される。ATMP の使用目的や初期の製造データや試験データのない、構想段階にある製品 (例えば、基盤技術、新規アッセイ法や、セルバンクのみのような中間製品) に対する暫定認証は出来ない。従って、書類には目的とする細胞/開発する最終医療製品と同時に、臨床上的使用目的/適用および投与経路が明記されている必要がある。

ATMP の開発の上で、申請者は漸次、品質データ (モジュール 3) および非臨床データ (モジュール 4) を完成させることが可能になってくるはずである。データは、指令 2001/83/EC の別添 I、すなわちコモン・テクニカル・ドキュメント (EU-CTD) のモジュール 3 およびモジュール 4 に分けて示すこと。暫定認証申請書類の情報の範囲は、当該 ATMP の開発のステージによるものと考えられる。

暫定認証システムは、SME に ATMP を開発する動機づけを与えることになり、販売承認申請とは独立したものではあるが、将来、同じデータに基づいて臨床試験や販売承認の申請が行われる際には審査を促進させるものとなりうる。

C-5-2 暫定認証制度の対象

暫定認証制度は ATMP を開発する SME を対象としている。

EMEA/CAT/486831/2008/corr は、品質および非臨床データの暫定認証申請の科学的な内容について述べたものであり、特に、暫定認証申請書類 (モジュール 3 および可

能な範囲でモジュール 4 に関するもの) のための最低限のデータの内容について定めることを意図したものである。

暫定認証申請書類の情報の範囲は、当該 ATMP の開発のステージによるものと考えられる。

C-5-3 暫定認証制度の法的根拠

SME への品質および非臨床データの暫定認証を法的根拠については詳説 25 に説明されており、規制 (EC) No 1394/2007 の第 18 条に示されている。

この類いのデータを評価し暫定認証を行うことに関する規定は EC の規制 (EC) No 668/2009 にあり、特に第 2 条第 1(e)および (f)項には、暫定認証申請に必須の最低限の品質および非臨床データが規定されている。同規制の第 5 条には、ATMP の暫定認証に求められる最低限の品質および非臨床データに関する科学的ガイドラインの整備の任務を EMEA が負うと定められている。

EMEA/CAT/486831/2008/corr は、「先端医療製品を開発する中小企業のための品質および非臨床データの暫定認証についての手続きに関するアドバイス」(EMEA/CAT/418458/2008) ならびにその他参考文献の項に挙げた文書と併せて読む必要があるとされている。特に、指令 2001/83/EC と指令 2004/23/EC およびその実施細則指令に注意を払うことが求められている。

C-5-4 科学的データ

C-5-4-1 通則

すべてのデータは、NTA (Notice to Applicants) の Volume 2B による EU-CTD

の対応する見出しに従って提出する必要がある。

品質(Q)データについては、本形式の申請には、少なくとも一般的な情報と、出発原料および原材料、目的とする細胞製品の製造工程、目的とする細胞製品の特性に関するデータ (目的とする細胞製品を十分に説明するために必要なデータに限る)、原薬 (原材料となる細胞) の管理、および最終的な医療製品の解説と構成についての情報が含まれている必要がある。

申請者は既にいくらかの非臨床(NC)薬理試験(proof-of-concept 試験)を実施している可能性がある。そのような研究が品質データを支持するものとなる場合は、そのデータを含め、結果を非臨床の概要の項に要約しても構わない。そのような場合には、非臨床データは参考事項としてのみの扱いとなり、正式な暫定認証の対象とはならない。

非臨床試験データについては、本形式の申請には少なくとも、意図する臨床使用の正当化に資する第一次薬力学 (薬効薬理学) データに加え、第一次薬力学 (薬効薬理学) データの立証に関連するならば薬物動態学的な体内分布データ、および少なくとも一つの毒性試験データが含まれている必要がある。

申請者が GLP 準拠の安全性試験を実施している場合には、品質暫定認証 (Q 暫定認証) に求められている以上に製品開発および特性解析が進んでいる場合が考えられる。

もしも当該 ATMP の臨床経験がある場合には、臨床で見られた事項について要旨を申請書に入れてもよいとされる。そのデータは暫定認証の対象とはならないが、非臨

床で見られた事項のヒトに向けた意味を理解するのに役立つ可能性があると考えられている。

＜暫定認証申請のフォローアップ＞

製造工程の開発が更に進んだ場合、製品開発は、例えば製造工程の再現性が示されたり、原薬／医療製品の特性解析が実施されたりするなど、一定の改良がなされ、暫定規格が設定された段階に進むことになる。そのような時点においては、Q または Q+NC 暫定認証のフォローアップを提出することができる。

Q または Q+NC 暫定認証済みの製品についてのフォローアップ暫定認証には、一定の追加データ、例えば新しい非臨床試験あるいは改良された品質データが含まれていると期待される。申請者は、追加情報の意義の妥当性と、最初の申請と比較した場合の差の詳細について示す必要がある。

EMEA/CAT/486831/2008/corr は、ATMP の開発、製造、および品質管理、ならびに非臨床および臨床開発の細かい科学的ガイダンスを示すものではない。これらについては別途個別のガイダンスが EMA からいくつか発出されている。

近い将来、先端医療委員会 (CAT) が経験を積むにつれ、ATMP に関するガイドラインの更新の必要性が何度もあるだろうと考えられる。従って本ガイドラインの利用者は、以下の論点が更に具体化されているような新ガイドラインが公表されていないかを、常にチェックすること。

C-5-4-2 モジュール 2 の内容

SME の申請者は緒言ならびに暫定認証

用意提出するデータに関する品質面での概略と非臨床に関する概要（後者は適宜）を示す必要がある。

緒言(セクション 2.2)には、目的とする細胞／開発する医療製品を明瞭に解説し、臨床上的使用目的／適用および想定する投与経路の解説を記載する必要がある。

品質面での概略と非臨床に関する概要は、「申請者への通知 (NTA)」 volume 2B に従って構成されている必要がある。

非臨床に関する概要では、暫定認証を受ける非臨床データと適切な追加補助データを、進行中の ATMP 開発における位置づけを踏まえつつ示す。指令 2001/83/EC 別添 I に述べられている原則を参照する。ただし、ATMP の開発ステージによってはこれらの原則の一部しか適用できないこともありうる。開発ステージの問題により原則に従うことができない場合には、その点を考察する。

非臨床開発の正当性を考察し、その妥当性を示す。また、非臨床開発の正当性の根拠を、指令 2001/83/EC 別添 I の第 IV 章に詳述されているリスク分析に求めてもよいとされている。

リスクベースアプローチ（指令 2001/83/EC 別添 I による）を用いた予備的な分析の結果は、その方法も含め、モジュール 2 のセクション 2.2 に示す。リスク分析は、当該製品種についての既存の知識とその使用目的をもとに実施する。リスク分析の実践は非常に重要である。その理由は、申請者に非常に初期からの工程を通してイメージし、採るべき手段や製品開発の上で実施すべき試験を予め考えるための助けとなるからである。リスク分析において、申

請者は当該 ATMP の開発の次なるステップや実施すべき試験を同定し、その内容を明らかにすることにもなる。

また、申請者は可能であれば、製品と関連する臨床経験をすべてモジュール 2 に要約する。その情報は暫定認証の対象とはならないが、製品開発のステージや製品の使用目的を定めるために有用となると考えられる。

C-5-4-3 モジュール 3 の内容

本セクションの目的は、細胞利用医療製品（体細胞治療医療製品および組織加工製品）および遺伝子治療医療製品の暫定認証申請のための品質データの内容を詳述することにある。

ATMP によっては、出発原料、原材料および最終製品が非常に近縁であったり、ほとんど同一であったりすることがある。そのような製品については、例えば最終的な医療製品の製造または検査に関する情報を、活性成分に関するセクションに含めることもできる。

付記：

書類要件はすべての ATMP に関して適用される。細胞利用医療製品（CBMP）のみに適用される要件または遺伝子治療医療製品（GTMP）のみに適用される要件は本文では明瞭に区別している（GTMP のみに適用される要件はイタリックで表記）。

セクション C-4-3 の中では、CTD のセクション番号を使用し、“CTDx.x.x”と表記する。

CTD 3.1 モジュール 3 の内容の表

CTD 3.2 データ本体

CTD 3.2.S 原薬（原材料となる細胞）

CTD 3.2.S.1 一般情報

CTD 3.2.S.1.1 名称

原薬（原材料となる細胞）には名称を付与する。多くの場合は申請者によって賦与された名称となる。

CTD 3.2.S.1.2 構造

原薬（原材料となる細胞）の物理的および生物学的特性（由来、表現型、細胞のマーカー等）についての要約であり、生理活性分子（増殖因子等）や構造成分（足場、医療機器等）のようなその他の原材料が原薬（原材料となる細胞）の必須成分である場合には、これらすべてに関する解説も含む。これらその他の原材料を加える目的を説明する。

構造成分（例えば医療機器、足場、マトリクス等）に関する情報は、CTD のセクション 3.2.R に記載する。

GTMP 関連：導入する遺伝子の主要な機能要素を図解する。

CTD 3.2.S.1.3 一般特性

生物学的特性、および適宜、物理化学的特性およびその他の特性のリストを示すこと。可能ならば、生物学的活性（力価）の解説を含める。

CTD 3.2.S.2 製造

CTD 3.2.S.2.1 製造業者

開発に関わる製造者および拠点すべて

(契約先も含む)の名称、住所および責任および、製造と検査に関与する予定の各生産拠点の名称、住所および責任を提示する。

CTD 3.2.S.2.2 製造工程および工程管理の解説

製造工程の概要について、生体液／組織／器官の受入れまたはセルバンクから始まり、各段階における出発原料と中間製品(例えば中間細胞バッチ) および使用する試薬類を含んだ工程全体のフローチャートを提示する。工程管理が実施されるのであれば、実施される段階と一緒に示す。

GTMP 関連:細胞／シードのロット・システムの構築を考慮・解説する。

工程は開発の相によって改良されるかもしれないが、工程を定義し、常に定義のまま適用する。

マトリクス／機器／足場または医療機器が製造工程中ないしATMPの必須要素として使用されることがある。そのような製品が原薬(原材料となる細胞)の加工において使用される、あるいは含まれる場合には、原薬(原材料となる細胞)のフローチャートに、どのステップでその製品が加えられるのかを示す。医療製品を得るためにそのような製品を原薬(原材料となる細胞)に加える場合には、医療製品製造のセクションを参照する。

製造工程中で加える原材料の解説、および適宜、これらの原材料の除去に関する説明を加える。これらの原材料の工程中での除去の程度の評価までは期待できないかもしれない。しかし、Q+NC 暫定認証を求め

るのならば、これらの原材料がNCの結果に及ぼす影響について、明らかにしておく必要がある可能性がある。

製造のスケールに関する情報を示す。原薬(原材料となる細胞)のバッチのサイズが定義できない場合は、一定量の原薬(原材料となる細胞)を製造するのに必要な出発原料の量に関する情報を示す。可能であれば、記載された工程で暫定認証申請時に製造されたロット数を示す。

CTD 3.2.S.2.3 製造関連物質の管理

原薬(原材料となる細胞)の製造に使用する物質(例えば、生の原料、出発原料、試薬)をリスト化し、由来、品質およびこれらの物質の管理に関する情報を提示する。指令 2004/23/EC および 2006/17/EC における提供、採取および検査の具体的要件、および規制(EC) No 1394/2007 で要求されているトレーサビリティ・システムについては、ATMPの開発の出来るだけ早いうちに考慮しておく。

ヒトまたは動物の組織／細胞に由来して生じる恐れのあるばらつきが製造工程および製品に及ぼす影響について、簡潔な考察を提示する。

細胞に必須な部分を形成する付随関連物質(足場、マトリクス、機器、生物由来材料、生物由来分子、その他の構成成分)がある場合には、その品質管理について申請者は述べる。

CBMP 関連:不純物のリスト(例えば残存ウシ血清、フィーダー細胞、目的とする作用を示さないその他の細胞集団、死細胞)

を入れておく。

GTMP 関連：不純物のリスト（例えば残存ウシ血清、パッケージング細胞、残存ホストまたはプラスミド DNA）を入れておく。

リスク分析実施の際には、動物由来の原材料、試薬、出発原料を含む残存不純物の存在について考察すること。本リスク分析はウイルス検出およびウイルス不活化／除去の戦略に追加する。

GTMP 関連：

細胞バンクおよびウイルスシードバンク：マスターセルバンク／マスターウイルスバンクが樹立されることが想定される。

由来、経歴および作製について簡潔な解説を示す。この解説には、細胞バンクおよび／またはウイルスバンクのサイズに関する情報とともに、バンク樹立の過程で使用される生の原料および出発原料すべてについての情報を出す。特性解析および想定される規格を表形式の概要説明にして示す。

i) セルバンクの最低要件：生産細胞の特徴、細胞数および生存率、純度、無菌性（細菌およびカビ）、マイコプラズマ、外来性ウイルスおよび増殖特性を規格化する。

ii) ウイルスシードバンクの最低要件：特徴、ウイルス濃度、導入核酸中の機能部位の核酸配列およびその発現を確認する。これらの要件に加えて、遺伝子型／表現型上の性格、生物学的活性、無菌性（細菌およびカビ）、マイコプラズマ、外来性ウイルスおよび増殖可能ウイルス（製品が増殖不能の場合）が存在しないことを示す。

iii) 細菌バンクの最低要件：生存率試験、細菌株の特性解析、遺伝子型／表現型解析、およびプラスミド構造の確認（例えば制限酵素を用いた確認）が要求される。外来性ウイルスおよび内在性ウイルスの試験を実施する。

CTD 3.2.S.2.4 重要ステップおよび中間産物の管理

製造における重要なステップを特定し、研究する。

CTD 3.2.S.2.5 工程の検証／評価

暫定認証申請の最低要件の適用外

CTD 3.2.S.2.6 製造工程開発

本セクションは暫定認証の対象にはなりにくいと考えられている。ただし、製造作業を最適化するための開発努力がなされているならば、それについて述べる。

CBMP 関連：取得すべき細胞集団の点から工程の妥当性を示し、また各工程の寄与を説明する。

CTD 3.2.S.3 特性解析：

CTD 3.2.S.3.1 構造その他の特性の説明

特性解析試験は目的とする細胞製品を十分に説明するに足るものである必要がある。特性解析は存在する全ての構成成分を網羅する必要がある。純度については、製品および工程における不純物混入に関する情報（微生物（細菌およびカビ）および外来性ウイルスについての安全性を含む）を提供する目的で試験を実施する。

CBMP 関連：確認試験には、細胞特性の確認（最低でも表現型と関連マーカーを述べる）および非細胞成分の特性の確認を含む必要がある。各成分の特性は最終製品での機能に基づいている必要がある。細胞成分の特性解析には生存率が含まれる必要がある。純度の面から見た細胞集団の適格性については、使用目的に沿って述べる。

GTMP 関連：目的とする遺伝子およびベクターの特性を決定する。増殖不能ウイルスの場合には、増殖可能ウイルスを検出する試験が含まれている必要がある。

これらの特性指標が暫定パラメーターセットとなり、製品開発中において再現性および規格が徐々に改良されることになる。

CTD 3.2.S.3.2 不純物

開発初期の段階にある製品では、製品関連不純物の特性解析ができないことがある。こうした製品関連不純物を特定し解析するプラン、およびその影響について述べる。

CBMP 関連：少なくとも、望ましくない細胞種および死細胞の割合に関する情報については明らかにしておく。非細胞成分由来の製品関連不純物（例えば構造成分由来の分解産物）が特定された場合には、その特性と細胞への影響について述べる。生理活性物質またはフィーダー細胞のような製造工程関連不純物について考察する。

CTD 3.2.S.4 原薬（原材料となる細胞）の管理：

CTD 3.2.S.4.1 規格

科学的評価・暫定認証のためには正式な規格は必要ない。ただし、解析において確立される一連の品質特性は、販売承認申請時の規格設定の基盤となることになる。予備的な規格があればできるだけ提出する。

CTD 3.2.S.4.2 分析手法

原薬（原材料となる細胞）の検査に用いる分析方法を述べる。

分析手順の詳細を述べる必要はないが、提出書類には、用いられるアッセイとそれがどのように管理されているかが明瞭に理解できるように、試薬、アッセイコントロール、検査手順を含める。

CTD 3.2.S.4.3 分析手法のバリデーション

少なくとも使用する分析手法の適格性ないし正当性について示す。可能ならばバリデーションのデータを提出する。

CTD 3.2.S.4.4 バッチ分析

現行の工程で製造されたすべての製品に関するデータを、表形式で提出する。

このデータには、バッチ数、バッチサイズ、製造場所、製造日、管理方法、許容水準、試験結果を適宜、含める。

製造スケールはともかく、3.2.S.2.2 で述べられた装置と方法を用いて製造された 1 バッチからの結果を少なくとも提示する。適宜、過去の製造工程によって得られたデータを提出しても構わない。

CTD 3.2.S.4.5 規格の妥当性評価

予備的な規格がある場合には、その妥当性を簡潔に示す。

CTD 3.2.S.5 標準品または標準物質：

どんなアッセイでも標準品/標準物質が用いられるものについては、その特徴に関するデータを提示する。原薬（製剤原料となる細胞）のバッチの特性解析は、適宜、標準品/標準物質を確立して開始する。自家標準品/標準物質を確立する際、国際標準品がある場合には国際標準品を用いる。

CTD 3.2.S.6 容器施栓系：

原薬（製剤原料となる細胞）に接する包装物に関する情報を提示する。

CTD 3.2.S.7 安定性

原薬（製剤原料となる細胞）が即座に医療製品へと加工されるのではない場合は、最低限、保存条件および保存期間について妥当性を示す。

CTD 3.2.P 製剤

CTD 3.2.P.1 医療製品の解説と組成

最終的な医療製品の組成について定性的および定量的に述べる。

製品の実体の解説、細胞数および生存率を提示する。可能であれば、純度の基準と生物学的活性/力価も提示する。

GTMP 関連：増殖不能ウイルスを用いた場合で、原薬について増殖可能ウイルス (RCV) の検出試験を実施していない場合には、この段階で実施する。

CTD 3.2.P.2.3 製剤開発

製剤の開発についての短い解説を提示する。なお、新規の剤形ないし添加剤がある

場合はその妥当性も含む。申請者は、医療製品の必須部位にマトリクス/足場/機器または医療機器が用いられるならば、適宜その選択の妥当性を提示する必要がある。

CTD 3.2.P.3 製造工程開発

暫定認証申請の最低要件の適用外

CTD 3.2.P.3 製造

CTD 3.2.P.3.1 製造者

開発に関わる製造者および拠点すべて（契約先も含む）の名称、住所および責任および、製造と検査に関与する予定の各生産拠点の名称、住所および責任を提示する。医療製品の製造に寄与する製造者が複数の場合には、それぞれ責任を明確に述べる必要がある。

CTD 3.2.P.3.2 バッチの形式

適宜、バッチのサイズの適切な範囲を示す。

CTD 3.2.P.3.3 製造工程および工程管理の解説

原薬（製剤原料となる細胞）の保存から最終的な医療製品までの段階的なステップのフローチャートを提示する。フローチャートには、各ステップで用いられる要素を明示し、工程管理も含む。また、製造過程の解説も含む。原薬（製剤原料となる細胞）にマトリクス/足場/機器または医療機器のような要素が付加される場合には、そのステップの実体を説明する。

製品の微生物学的品質の確保のために採用する基準について詳細に説明する。

CTD 3.2.P.3.4 重要ステップおよび中間産物の管理

製造における重要なステップの場合には、その実体の説明および管理戦略を簡潔に要約する。

CTD 3.2.P.3.5 工程のバリデーションおよび/または評価

暫定認証申請の最低要件の適用外

CTD3.2.P.4 添加剤の管理

CTD3.2.P.4.1 規格

適宜、Ph.Eur (EU 加盟国薬局方)、USP (米国薬局方) または JP (日本薬局方) の参照箇所を示す。

CTD3.2.P.4.2 分析手法

3.2.P.4.1 に示された局方に記載がなく参照できない場合には、分析手法を述べる。

CTD3.2.P.4.3 分析手法の検証

暫定認証申請の最低要件の適用外

CTD3.2.P.4.4 規格の妥当性

暫定認証申請の最低要件の適用外

CTD3.2.P.4.5 動物またはヒト組織の添加剤

セクション 3.A.2 参照

CTD3.2.P.4.6 新規添加剤

用いる添加剤の情報を示す。また、可能性に応じて、添加剤と細胞/組織との間の相互作用について考察する。

製品の必須部位として用いられる構造成

分についての情報は、セクション 3.2.R に記載する。

CTD3.2.P.5 医療製品の管理

CTD3.2.P.5.1 規格

可能ならば、予備的な規格を示す。

CTD3.2.P.5.2 分析手法

予備的な規格に含まれるすべての試験について、その分析手法を適宜述べる。

CTD3.2.P.5.3 分析手法の検証

少なくとも、使用される分析手法の適格性と性能について言及する。可能ならば検証データを提出する。

CTD3.2.P.5.4 バッチ分析

適宜、バッチ数、バッチサイズ、製造場所、製造日、管理方法、許容水準、試験結果をリストにする。

CTD 3.2.P.5.5 不純物の特性

セクション 3.2.S.3.2 に含まれていない更なる不純物が製品中に見られる場合にはそれを特定する。

CTD 3.2.P.5.6 規格の妥当性

予備的な規格が提案されている場合には、簡潔にその妥当性を示す。

CTD 3.2.P.6 標準品または標準物質

標準品/標準物質の特性解析に用いるパラメーターを適宜提出する。セクション 3.2.S.5-標準品または標準物質-を適宜参照する。

CTD 3.2.P.7 容器施栓系

製品に接する容器施栓系に関する情報を提示する。

CTD 3.2.P.8 安定性

医療製品の安定性に重要であるとされているパラメーターがあれば、それらを特定し、表形式に要約する。安定性試験の計画について示す。

CTD 3.2.A その他

CTD 3.2.A.1 施設および設備

施設および設備について簡潔に解説する。

CTD 3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価

ヒトまたは動物由来のもので、原薬や医療製品（出発原料、添加剤および試薬）の製造工程で使用されるものすべて、またはその他に製造工程で原薬ないし医療製品と接触するもの、について特定するとともに製造時の用途を述べる。

最低限、予備的なリスク分析を実施する。重要なのは、出発原料、添加剤、および試薬の適切な選択と管理である。

リスク分析を行う際には、外来性感染性物質の試験および製造時のウイルス除去工程の方策について考察する。

TSE に関連するリスクがある場合には、表形式にして示し、リスク分析を行う際に言及する。

その他の、例えば細菌、マイコプラズマおよびカビといった外来性感染性物質に関する詳細な情報については、申請書類の適切なセクションに示す。出発原料の適切な

入手および採取によって微生物汚染を最小限にするための基準を、リスク分析を行う際に言及する。

CTD 3.2.A.3 添加剤

セクション 3.2.P.4.6 を参照

CTD 3.2.R 各極の要求資料

複合 ATMP 中の医療機器に関する情報は本セクションに記載する。

認証機関が機器の箇所を審査済みの場合には、本セクションに評価結果を記載する。

その他の構造成分、生物材料、足場またはマトリクスに関する情報も本セクションに記載する。

CTD 3.3—参考文献

関連するものがあれば記載してもよい。

C-4-4-4 モジュール 4 の内容

暫定認証申請で提出される非臨床データは、ATMP の概念確認／原理確認（proof of concept/principle）に寄与し、ATMP の予備的な安全性評価に利用できるような、適切なものである必要がある。データの程度は開発段階に相関するものと考えられる。

科学的評価・暫定認証に要求される非臨床データの最低限のセットは以下の通り：

1. 概念確認／原理確認（一次薬力学、薬効薬理）

非臨床薬力学的な「概念確認／原理確認」（*in vitro* 試験を含み、また可能ならば、臨床上的使用目的を反映する適切な *in vivo* 動物モデルにおける試験を少なくとも 1 つ含む）

2. 体内分布（薬物動態）データ

体内分布（薬物動態）データは ATMP（例えば加工幹細胞または遺伝子改変細胞）の薬物動態学および安全性を裏付けるためには通常必須である。同時に提出される非臨床データの評価を裏付けるために、適切なデータを記載する。これらのデータは体内分布評価を目的とした独自の試験によるものでもよいし、他の試験、例えば「概念確認」試験または毒性試験の結果を総合することによるものでもよい。体内分布データがない場合にはその妥当性を説明する。

3. 安全性（毒性試験／安全性薬理試験）

最低 1 つは安全性試験（毒性試験および／または安全性薬理試験）を提示する。これらの試験は適切な質と信頼性を持ち、適切な関連ガイドラインに従うべきものである。これらが GLP 試験であることは要求されないが、GLP の原則と標準に沿って実施すべきである。ただし、(NC 暫定認証用ではなく実際の) 医療製品の開発については、臨床試験を目的とした非臨床安全性試験は GLP 準拠でなければならない。

科学性の高い場合には、安全性に関する適切なエンドポイントを含む概念確認試験（例えば病態モデルでの試験）も毒性試験と見なされ得る。

科学的評価・暫定認証では最終報告のみが受理される。

暫定認証申請に含まれる試験は、適宜 CTD モジュール 4 の見出しに従って示す。

補助データがある場合には、暫定認証のために提出された非臨床試験報告書と補助データとの区別を申請書内で明示する。

D. 考察

D-1 ヒト多能性幹細胞の臨床応用における課題(1)

ES/iPS 細胞のいずれの場合にも、比較的長期間にわたる培養増殖が想定される。そのため培養期間を通じて感染性物質の混入などを排除するシステムの構築が不可欠である。一方品質管理水準の高い無血清培地等生物由来成分を使用しない培地を用いた場合に、若干の細胞の性質の変化も認められる。このことは、通常用いられる培地成分を、より品質管理されたものに置き換えることにより ES 細胞に何らかの影響を及ぼす可能性を示唆するものと考えられる。性質の変化が細胞の安全性とどの程度関連しているかは今後の研究の進展を待つことになるが、厳格な品質管理を要求することで、逆に安全性を損ねる可能性もあることを認識する必要があるだろう。

D-2 ヒト多能性幹細胞の臨床応用における課題(2)

ヒト ES/iPS 細胞を用いた細胞治療における細胞及び細胞調製工程で考慮すべき点としては大きく 2 つに分けられる。一つは、他の体性幹細胞を用いる場合のように細胞の調製・加工工程や移植・投与工程等に係る多くの細胞治療が含有するリスクであり、もう一つは ES/iPS 細胞の性質に起因する事象である。前者については、体性幹細胞を用いた臨床研究において細胞・組織を製品化する際の取扱いに関する基準として細胞組織由来製品の採取、調製、出荷において、感染、試料取違いや異物混入等の予防策をまとめた GTP が整備される必要があ

る。細胞の調製・加工工程や移植・投与工程等に係る安全性を担保するために、細菌、真菌、ウイルス等に汚染されていない原料の使用、調製工程中における汚染の防止等を図ることは当然ながらヒト ES/iPS 細胞を用いた細胞治療にも必須である。ヒト ES 細胞は樹立の段階からその一定性が考慮されることが望ましく、臨床研究に用いるマスターES 細胞株の整備が考慮される必要がある。しかし、実際には ES 細胞由来分化細胞株を原材料とし位置づけ整備した方が現実的な場合も多い。次に、臨床応用に際し考慮する事項として ES 細胞の性質がある。ヒト ES 細胞は正常染色体核型をもつ高多能性幹細胞であり、適切な培養条件の下、高度な多分化能性を保持したまま無限に増殖できる細胞である。しかし、通常の細胞治療では多能性を保持した細胞状態で投与することはなく、目的とする機能を有する細胞への分化を行い治療に用いることになる。安全性上の関心事としては、1) 異所性の分化、組織形成や目的としない細胞への分化、2) 腫瘍形成(奇形種)やがん化、3) 他家移植に起因する GVHD の発生、4) 免疫抑制剤等の服用による影響などが考えられる。具体的には ES 細胞そのものではなく標的分化途上の幹細胞あるいは前駆細胞が評価・移植の対象となる。腫瘍化の危険性に関しては、これまでのマウスやヒト ES 細胞研究において癌化した報告は一例もない。細胞治療における腫瘍形成のリスクの主なものは奇形種(良性腫瘍)の形成であり、万が一奇形種が形成されたら移植する場所により解剖学的、組織学的、機能的な障害を引き起こす可能性がある。分化誘導した細胞の腫瘍形成能を否定する

可能な品質評価解析をおこないつつ、完全にその可能性を排除できない点も考慮し ES 細胞株由来細胞の製造工程や工程管理を先端の知見と技術を応用しより安全性の高い最終製品を提供することが重要であり、当然ながら移植後の被投与患者のフォローアップは一定年数行うべきである。Geron 社の治験は、ヒト ES 細胞から Oligodendrocyte 前駆細胞を分化誘導し (GRNOPC1 細胞)、脊髄損傷発症(胸椎 T3-T10) から 7-14 日目の患者さんに移植するストラテジーで行われる。他家移植になるため、免疫抑制剤の使用のもと細胞が移植され、移植後 10 年は被検者のフォローアップをする計画となっている。細胞自体 (GRNOPC1) のモデル動物を使用した安全性に関する検討では、異所性分化や奇形種形成は観察されず(移植後 1 年)、移植によって生じる健康をそこなう可能性に関しても検証を行っている。細胞治療による想定内のリスクを検証し、少なくともそのリスクが発生しないことを確認できる条件で治療が行われるが、想定外のリスクに関しては今後行われるヒト ES 細胞の実際の治療を注視する必要がある。

D-3 新規細胞特性評価法の検討

本研究では、培養細胞の O-結合型糖鎖であるムチン型糖鎖とグリコサミノグリカン (GAG) 鎖を一斉に比較解析する糖鎖プロファイリング技術を開発し、これをヒト培養細胞に適用し、新規細胞特性解析技術としての有用性について検討した。また、迅速な細胞糖鎖解析技術を目指して、キャピラリー電気泳動法を用いた細胞糖鎖解析手法について検討し、アスパラギン結合型糖鎖の比較糖鎖プロファイリングを行い、糖

鎖を指標とする細胞特性解析技術としての適用可能性および細胞表面糖鎖マーカーの有用性と限界等について検討した。

O-結合型糖鎖の解析についてはセロトニンアフィニティークロマトグラフィーを用いることで、培養癌細胞由来のO-結合型糖鎖群からムチン型糖鎖とGAGsを簡便に分画し、各分画についてNP-HPLC、MALDI-TOF MS、CEおよび各種酵素消化を組み合わせて解析する手法を開発できた。開発した手法は培養癌細胞中のムチン型糖鎖とGAGの両方を含むO-結合型糖鎖混合物を一挙に定量的かつ網羅的に解析できる新規細胞特性解析技術として有用性が高いと言える。

細胞表面糖鎖の適用可能性について検討したところ、細胞の糖鎖の発現量は細胞ロットの違いなどによって変動せず、同一細胞の糖鎖発現パターンは細胞固有であることを明らかにすることができた。従って、本研究で用いた一連の技術により糖鎖を指標とした細胞特性解析を精度よく行えることがわかった。さらに、アスパラギン結合型糖鎖の比較糖鎖プロファイリングでは、細胞に発現する糖タンパク質糖鎖が、細胞種によって異なるだけでなく、同じ種類の癌細胞であっても、悪性度や分化度の違いなどにより発現する糖鎖パターンは大きく異なることがわかった。

本研究により、細胞に発現する糖鎖は細胞の個性解析を行う上で有益な情報を与えることがわかった。これらの結果は、糖鎖プロファイルという観点から、各細胞の特性解析、同定・確認、細胞間の差異、品質管理、細胞の機能と細胞を構成する糖タンパク質の関係など、きわめて広範囲に応用できる可能性を示している。

D-4 未承認製品の品質・安全性

我が国の再生医療研究はヒトiPS細胞の開発を始めとして世界のトップレベルにあると言われているが、日本の現状をみると、2007年に重症熱傷治療用の培養皮膚製品が再生医療・細胞治療製品として初めて薬事承認されたものの、その後の新規製品の承認は続いていない。こうした国内実用化・産業化の停滞の原因の一つとして、日本と海外との規制環境の違いが挙げられている。

欧米の細胞・組織加工製品に関する規制は、リスクベースアプローチを基本としており、使用が商業化目的であれ、非商業化目的であれ、原則的には同じ枠組みの中にあるが、これはとりもなおさず、臨床研究を治験とを同じ枠組み・同じパフォーマンスで規制するには、治験並みの資金・人材・インフラの投入が必要であり負担が大きくなるということを意味している。また、一律な規制を硬直的に適用すると、疾病の重篤度、治療の難易度、患者数、患者の希望など医療事情を反映した柔軟で適切な対応ができなくなり、患者のための先端的医療製品の開発という本来の医療目的の達成をかえって困難にする可能性もある。従って、支援体制の更なる充実を図るだけでなく、別の活路として未承認薬のコンパッションエート・ユースやホスピタル・イグゼンプションを再生医療・細胞治療製品の開発の初期段階に組み入れようとする動きを見せる英国のような例も現れ始めている。

わが国における「ヒト幹細胞を用いた臨床研究」の対象となる疾患の要件は、欧米において未承認の細胞・組織加工製品を欧米においてコンパッションエート・ユースな

いしホスピタル・イグゼンプションの枠組みで使用する際の要件と重なる部分が多い。従って、コンパッショネート・ユースないしホスピタル・イグゼンプションにおける未承認製品の品質・安全性の確保策は、わが国において「ヒト幹細胞臨床研究」のトラックから細胞・組織加工製品の開発を行う際の開発初期における品質・安全性の確保策として応用できる可能性がある。応用することが可能ならば、少なくとも当面は我が国の規制環境の現状を踏まえた上で、科学的合理性を踏まえて安全性を確保しつつ、社会的にも国際的にも受容可能な細胞・組織加工製品実現化ビジネスモデルを構築することができるかもしれない。例えば、細胞・組織加工製品の開発の初期段階において、コンパッショネート・ユースやホスピタル・イグゼンプションと同等な前提条件になるように、対象を重篤かつ代替法のないような疾患に絞り込んでから臨床研究を開始する、あるいは小規模・非反復的に製造・使用しつつフォローアップ体制を充実するといった方策が考えられる。

D-5 品質・非臨床データの最低要件

ATMPの品質・非臨床データの暫定認証制度は、EUにおけるATMPの規制の新しい要素である。EMAから発行される暫定認証書は法的な効力をもつものではないが、暫定認証制度自体には、将来同じデータに基づいて提出される臨床試験申請や販売承認申請の審査が効率化される期待が込められている。実際にどの程度の効率化がもたらされるかについては、2008年12月に制度が運用され始めてから間もないこともあり未知数ではある。ただし少なくとも

EMEA/CAT/ 486831/ 2008/corrのように品質・非臨床データの科学性を担保するために必要な最低要件に関するガイドラインを整備することによって、EUの中小企業は、この暫定認証制度に更にアクセスしやすくなると予想される。

中小企業が規制当局と開発の早い段階からデータの科学性に関して対話・議論をすることは、ATMPの実用化の早期実現ならびに開発コスト削減のためには重要と考えられる。しかし、この品質・非臨床データ暫定認証制度は、技術移転の促進には役立っても、製品の更なる開発の方向に関する科学的妥当性や臨床試験の開始に関する科学的妥当性を直接示すものではない点、注意を要する。つまり、暫定認証書自体は製品のリスク／ベネフィットの評価を示すものでも、評価を受けた品質・非臨床データが製品の臨床試験開始の妥当性を十分であると証明するものでもない。ただし、中小企業から技術移転を受けた企業（大企業）にとっては、少なくとも暫定認証を通過した品質・非臨床データに関して、科学性を吟味する手間とコスト、および科学性が不十分であると明らかになった場合に改めてデータを取得しなおす手間・コストの心配がなくなると考えられる。

わが国では病院・非営利研究機関でのヒト幹細胞臨床研究における非臨床・臨床データの質と、商品化を目指した細胞・組織加工製品の治験に関連する非臨床・臨床データの質との乖離、あるいは臨床研究トラックから治験トラックへ技術移転した際のデータの取り直しの手間・コストが問題視されている。従って、病院・非営利研究機関におけるヒト幹細胞臨床研究に対し、細

胞・組織加工製品の品質・非臨床データの科学性を担保するための最低要件に関するガイドラインを提供し、ヒト幹細胞臨床研究の段階から治験を視野に入れた、科学性を担保したデータの蓄積を促すことは非常に有用であると考えられる。その際には、暫定認証制度自体を設けるかどうかに関わらず、EU の EMEA/CAT/486831/2008/corr が非常に参考となる。またわが国では、EU のように対象を施設規模によって限定するのではなく、わが国特有の臨床研究のトラック全体をスコープにしたガイドラインにすることが重要と考えられる。

E. 結論

E-1 ヒト多能性幹細胞の臨床応用における課題(1)

ES/iPS細胞の臨床利用における技術上の諸問題の多くは解決されつつあるといえ、公的に一定の科学的合理性をもって評価基準を設定することはきわめて有用であると考えられる。一方で、ES細胞に関しては文科省指針等との整合性の確保を考慮することが、基礎研究から臨床応用までをシームレスに展開する上で重要になるだろう。

E-2 ヒト多能性幹細胞の臨床応用における課題(2)

細胞治療におけるあらたな開発要素としては、これまでの細胞製造・調製工程、動物実験や細胞治療プロトコルを再評価し、用いる細胞の特徴的な性質を理解したうえで、移植後の体内での長期的な細胞動態や機能そして腫瘍化等も含めた性質を十分に

考慮した試験方法と評価基準を検討していく必要がある。

ヒト ES 細胞を用いた臨床応用は大きく期待されている。期待されるが故に、社会に適切に認知、評価されることがこの細胞治療を効果的に推進するために必須であると考えられる。

E-3 新規細胞特性評価法の検討

再生医療の実用化においては、製品の品質、安全性を確保する上で、原材料としての細胞、中間製品としての細胞、最終製品としての特定の細胞、あるいは混在する可能性のある細胞の様々な特性を把握し、細胞の品質を管理することが重要である。細胞のアスパラギン結合型糖鎖プロファイルを分析する技術は、この目的を達成しうる可能性を持ち、再生医療実用化研究を推進するために細胞の糖鎖がマーカーとして有用であることは明らかである。今後、糖鎖を再生医療の実用化のために応用していくためには、様々な段階の細胞の発現糖鎖情報を蓄積しながら、糖鎖解析技術を共通のプラットフォームとし利用していくための方法論と評価基準の策定を進めていく必要がある。

E-4 未承認製品の品質・安全性

欧米の細胞・組織加工製品に関する規制は一見、包括的かつ堅牢だが、それでも製品・患者および適用時の事態の特異性などによっては、制度から逸脱する例外的事例の発生は免れない。ただし、我が国の保険適用外医療・個人輸入等とは異なり、各規制当局は公衆衛生の観点と論理的妥当性をもって、これら例外的事例を放置するのではなく、可能な限り監視・管理の対象とす

る努力のみならず、例外的事例の中での臨床経験臨床データを積極的に新薬開発に生かすための枠組み作りを進めている。「ヒト幹細胞を用いた臨床研究」のような我が国に固有のトラックを使いつつ、国際的に妥当性を主張できる細胞・組織加工製品開発を進めるビジネスモデルを構築しようとする際には、欧米の例外規定における各規制当局の原則および論理を参考とすることが有用と考えられる。

E-5 品質・非臨床データの最低要件

2008年12月よりEUでは、中小企業を対象に、ATMPの品質・非臨床データの科学性に関する暫定認証制度の運用が開始され、この制度による技術移転の促進・臨床試験申請／販売承認申請の審査の効率化が期待されている。先ごろ欧州医薬品局先端医療委員会(EMA/CAT)が公表したドラフト版『先端医療製品の暫定認証に要する最低限の品質および非臨床データに関する科学的指針』(EMEA/CAT/486831/2008/corr)は、ATMPの品質・非臨床データの科学性を担保するための最低要件を示したガイドラインであり、EUの中小企業は、この暫定認証制度にアクセスしやすくなると予想される。

わが国では病院・非営利研究機関でのヒト幹細胞臨床研究における非臨床・臨床データの質と、商品化を目指した細胞・組織加工製品の治験に関連する非臨床・臨床データの質との乖離、あるいは臨床研究トラックから治験トラックへ技術移転した際のデータの取り直しの手間・コストが課題となっており、ヒト幹細胞臨床研究において科学性を担保したデータの蓄積を促し、治

験へのシームレスな移行を実現するためには、EMEA/CAT/486831/2008/corrのような、試験データ・情報が公的審査で認知されるための技術要件を提示した(かつ対象を中小企業に限定しない)ガイドラインの策定を行うことが有用であると考えられる。

参考文献

1. 早川堯夫, 梅澤明弘, 山中伸弥, 小澤敬也, 大和雅之, 澤 芳樹, 山口照英, 松山晃文, 佐藤陽治, 中内啓光:組織加工医薬品等の品質及び安全性確保に関する研究(その1)ヒト(自己)体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針案(中間報告). 再生医療, 9(1), 116-127 (2010)
2. 早川堯夫, 梅澤明弘, 山中伸弥, 小澤敬也, 大和雅之, 澤 芳樹, 山口照英, 松山晃文, 佐藤陽治, 中内啓光:組織加工医薬品等の品質及び安全性確保に関する研究(その2)ヒト(同種)体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針案(中間報告). 再生医療, 9(1), 128-138 (2010)
3. 早川堯夫, 梅澤明弘, 山中伸弥, 小澤敬也, 大和雅之, 澤 芳樹, 山口照英, 松山晃文, 佐藤陽治, 中内啓光:組織加工医薬品等の品質及び安全性確保に関する研究(その3)ヒト(自己)iPS(様)細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針案(中間報告). 再生医療, 9(1), 139-151 (2010)
4. 早川堯夫, 梅澤明弘, 山中伸弥, 小澤敬也, 大和雅之, 澤 芳樹, 山口照英, 松山晃文, 佐藤陽治, 中内啓光:組織加工医薬品等の品質及び安全性確保に関する研究(そ

- の4) ヒト(同種)iPS(様)細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針案(中間報告). 再生医療, 9(1), 152-165 (2010)
5. 早川堯夫, 梅澤明弘, 山中伸弥, 小澤敬也, 大和雅之, 澤 芳樹, 山口照英, 松山晃文, 佐藤陽治, 中内啓光:組織加工医薬品等の品質及び安全性確保に関する研究 (その5) ヒトES細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針案(中間報告). 再生医療, 9(1), 166-180(2010)
- F. 健康危険情報**
特記事項なし
- G. 研究発表**
G-1 論文発表
1. 高田圭, 末盛博文 医療応用に適したES細胞培養システム 実験医学 2010;28:204-208.
 2. Mhendra Rao, (訳) 三浦巧, 阿久津英憲:「アメリカにおける細胞治療システムの課題」医学のあゆみ, 229(9):679-680, 2009.
 3. 阿久津英憲, 梅澤明弘: 第5章 細胞周辺環境のための培養技術 6.フィーダーレイヤー, 遺伝子医学 MOOK 別冊 ますます重要になる細胞周辺環境(細胞ニッチ)の最新科学技術, 田畑泰彦(編集)メディカルドゥ, 354-357, 2009.
 4. 阿久津英憲, 梅澤明弘: 第3章 病態解明 1. ES細胞の病態解明への応用, 幹細胞の分化誘導と応用-ES細胞・iPS細胞・体性幹細胞研究最前線-, エヌ・ティー・エス, 413-423, 2009.
 5. Makino H, Toyoda M, Matsumoto K, Saito H, Nishino K, Fukawatase Y, Machida M, Akutsu H, Uyama T, Miyagawa Y, Okita H, Kiyokawa N, Fujino T, Ishikawa Y, Nakamura T, Umezawa A. Mesenchymal to embryonic incomplete transition of human cells by chimeric OCT4/3 (POU5F1) with physiological co-activator EWS. *Exp Cell Res.* 2009; 315(16):2727-2740.
 6. Yamada M, Hamatani T, Akutsu H, Chikazawa N, Kuji N, Yoshimura Y, Umezawa A. Involvement of a novel preimplantation-specific gene encoding the high mobility group box protein Hmgpi in early embryonic development. *Hum Mol Genet.* 2009; 19(3):480-493.
 7. Nagata S, Toyoda M, Yamaguchi S, Hirano K, Makino H, Nishino K, Miyagawa Y, Okita H, Kiyokawa N, Nakagawa M, Yamanaka S, Akutsu H, Umezawa A, Tada T. Efficient reprogramming of human and mouse primary extra-embryonic cells to pluripotent stem cells. *Genes Cells.* 2009; 14(12):1395-404.
 8. Ichida JK, Blanchard J, Lam K, Son EY, Chung JE, Egli D, Loh KM, Carter AC, Di Giorgio FP, Koszka K, Huangfu D, Akutsu H, Liu DR, Rubin LL, Eggan K. A small-molecule inhibitor of tgfbeta signaling replaces sox2 in

- reprogramming by inducing nanog. *Cell Stem Cell*. 2009; 5(5):491-503.
9. Akutsu H, Miura T, Machida M, Birumachi J, Hamada A, Yamada M, Sullivan S, Miyado K, Umezawa A. Maintenance of pluripotency and self-renewal ability of mouse embryonic stem cells in the absence of tetraspanin CD9. *Differentiation*. 2009; 78(2-3):137-42.
 10. 阿久津英憲、梅澤明弘:「ヒト由来フィーダー細胞の確立」再生医療 日本再生医療学会雑誌, 8(2):57-62, 2009.
 11. Kakoi N, Kinoshita M, Kawasaki N, Yamaguchi T, Hayakawa T, Kakehi K. Capillary electrophoresis analysis of contaminants in heparin sodium for the Japanese pharmacopoeia purity test. *Yakugaku Zasshi*. 2009, 129(10), 1255-1264.
 12. Yamada K, Watanabe S, Kita S, Kinoshita M, Hayakawa T, Kakehi K. Determination of Tn antigen released from cultured cancer cells by capillary electrophoresis. *Anal Biochem*. 2010, 396(1), 161-163.
 13. Kinoshita M, Ohta H, Higaki K, Kojima Y, Urashima T, Nakajima K, Suzuki M, Kovacs KM, Lydersen C, Hayakawa T, Kakehi K. Structural characterization of multibranched oligosaccharides from seal milk by a combination of off-line high-performance liquid chromatography-matrix-assisted laser desorption / ionization-time-of-flight mass spectrometry and sequential exoglycosidase digestion. *Anal Biochem*. 2009, 388(2), 242-253.
 14. Yamada K, Kinoshita M, Hayakawa T, Nakaya S, Kakehi K. Comparative studies on the structural features of O-glycans between leukemia and epithelial cell lines. *J Proteome Res*. 8(2):521-537 (2009)
 15. 佐藤陽治 ヒト幹細胞からの肝細胞分化誘導とその創薬非臨床試験への応用 実験医学 (増刊) 2010;28:334-338.
 16. Tanabe S, Sato Y, Suzuki K. Characteristics of stem cells based on expression profile of molecular markers. *Res. Adv. in Biochemistry*. 2009:1-8.
 17. Sakurai, F., Nakamura, S-I., Akitomo, K., Shibata, H., Terao, K., Kawabata, K., Hayakawa T., Mizuguchi, H. Adenovirus serotype 35 vector-mediated transduction following direct administration into organs of nonhuman primates. *Gene Ther*. 16(2), 397-302 (2009).
 18. Tashiro K., Kondo A., Kawabata K., Sakurai H., Sakurai F., Yamanishi K., Hayakawa T., Mizuguchi H. Efficient osteoblast differentiation from mouse bone marrow stromal cells with polylysine-modified adenovirus vectors. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 379, 127-132 (2009)
 19. Tashiro K, Inamura M, Kawabata K, Sakurai F, Yamanishi K, Hayakawa T, Mizuguchi H.: Efficient Adipocyte and Osteoblast Differentiation From Mouse Induced Pluripotent Stem Cells By Adenoviral Transduction. *Stem Cells*,

- 27(8), 1802-11 (2009)
20. 嶽北 和宏, 廣瀬 志弘, 鹿野 真弓, 早川 堯夫. 薬事承認と病理-再生医療の早期実現化に向けた細胞・組織利用製品の審査-. 病理と臨床. 27(4), 386-391(2009)
 21. 早川 堯夫, 嶽北和宏: 再生医療実用化推進のための指針等の整備と運用, 医学のあゆみ, 第5土曜日特集 -細胞医療 Update-, 889-892(2009)
 22. Takao Hayakawa: Perspectives on the Regulation of biologic drug development. *BIODRUG DELIVERY SYSTEMS: FUNDAMENTALS, APPLICATIONS, AND CLINICAL DEVELOPMENT*, pp.357-369 (eds. by Mariko Morishita and Kinam Park), Informa Health Care USA, Inc., New York, USA (2009)
 23. 早川 堯夫: 日本薬局方におけるバイオ医薬品の現状と今後、ヒューマンサイエンス、21(1), 28-32 (2010)
 24. 川西 徹, 柘植英哉、早川 堯夫、寺尾 允男: 医薬品の品質確保における日本薬局方の役割と将来展望. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス、41(4), 246-261 (2010)
 25. 早川 堯夫: 最近の局方における生物薬品各条及び生物薬品関連試験法の改正について. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス、41, 378-387 (2010)
 26. 早川 堯夫: 日本における現状と今後の展望. 第56回薬事エキスパート研修会 日米欧におけるバイオ後続品(後続タンパク質性医薬品)の現状と今後の展望について、pp.1-18, じほう、東京、(2010)
- G-2 学会発表
1. 阿久津英憲: 「ヒト iPS 細胞遺伝子発現動態の多様性」 第8回日本再生医療学会総会シンポジウム 3月 5-6日, 2009年
 2. 阿久津英憲: 「難治性疾患克服に向けたヒト iPS 細胞の可能性」 日本人類遺伝学会第54回大会 ワークショップ 4, 9月 23~26日, 2009.
 3. 阿久津英憲: 「Human Embryonic stem cells and iPS Cells: Potential tool for Low temperature medical experiments」 第36回日本低温医学会総会・学術集会シンポジウム 2, 11月 27~29日, 2009.
 4. ヒト組織球性リンパ腫細胞に発現する Poly(lactosamine)-Carrier Protein のグライコプロテオーム解析 田中佑樹、三ツ井洋輔、木下充弘、早川 堯夫、掛樋一晃 第129回日本薬学会年会
 5. ヘパリンナトリウム純度試験へのキャピラリー電気泳動法の適用について 梶直孝、木下充弘、川崎ナナ、早川 堯夫、掛樋一晃 第129回日本薬学会年会
 6. アジアゾウミルク中の高分子中性オリゴ糖の構造解析 仲西暁良、木下充弘、浦島匡、早川 堯夫、掛樋一晃 第129回日本薬学会年会
 7. ヒト血清糖タンパク質糖鎖の疾患マーカーとしての可能性 山本晃裕、山田佳太、木下充弘、森嶋祥之、早川 堯夫、掛樋一晃 第129回日本薬学会年会
 8. 加齢マーカーとしての糖鎖の可能性 能登啓介、奥田茜、木下充弘、早川 堯夫、掛樋一晃 第129回日本薬学会年会
 9. 癌細胞上に発現する Tn 抗原の化学的分析法 山田佳太、渡辺沙木絵、木下充弘、中家修一、早川 堯夫、掛樋一晃 第129回日本薬学会年会
 10. 培養癌細胞中の O 結合型糖鎖の網羅解析 山田佳太、渡辺沙木絵、木下充弘、