

201006013A

別添1

厚生労働科学研究費補助金

再生医療実用化研究事業

「3次元再生軟骨・骨組織における安全性と有効性の確立」に関する研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 高戸 毅

平成23（2011）年 5月

目 次

I. 総括研究報告		
「3次元再生軟骨・骨組織における安全性と有効性の確立」に関する研究	-----	1
高戸 毅		
II. 分担研究報告		
1. 「臨床試験の企画・支援」に関する研究	-----	5
荒川 義弘		
2. 「3次元骨の製造およびデータ収集」に関する研究	-----	7
鄭 雄一		
3. 「3次元皮下軟骨の製造およびデータ収集」に関する研究	-----	9
星 和人		
4. 「3次元関節軟骨の臨床支援」に関する研究	-----	11
吉川 秀樹		
5. 「3次元関節軟骨の製造およびデータ収集」に関する研究	-----	13
中村 憲正		
6. 「再生組織の製造管理・支援」に関する研究	-----	15
名井 陽		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	16
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	19

厚生労働科学研究費補助金（再生医療実用化研究事業）  
 (総括・分担) 研究報告書

<p>「3次元再生軟骨・骨組織における安全性と有効性」に関する研究</p> <p>研究代表者 高戸 毅 東京大学大学院医学系研究科 教授</p>	
	<p>研究要旨 本研究は、3次元再生軟骨、TEC再生関節軟骨、PRP複合3次元骨の医師主導治験を実施し、この再生組織を産業化することを最終目標として、治験開始に必要な品質および安全性の確認（厚生労働省への確認申請）を行い、確認申請承認を受けることを目的としている。そのため平成22年度には、確認申請準備と医師主導治験実施体制の構築を行った。</p> <p>3次元再生軟骨では、確認申請に必要であった追加資料については、足場素材のほ乳類細胞を用いる染色体異常試験、モルモットを用いる皮膚感作性試験を行い、安全性を確認した。製造された再生軟骨製品の安全性を裏付けるデータとして、マウスおよびビーグルを用いた再生組織移植実験を行い、移植後6ヶ月で腫瘍発生、周囲組織の反応は見られず、安全性が支持された。さらに、臨床研究プロトコルを確立し、患者調査票ならびに症例報告書書式を作成し、東京大学医学部附属病院臨床研究支援センターと連携することにより実施体制を確立した。</p> <p>TEC再生関節軟骨では、間葉系幹細胞による軟骨再生治療における年齢のあたえる影響に関し検討し、移植する細胞の増殖能および軟骨分化能、ホストの軟骨修復能に年齢差は見られなかった。</p> <p>PRP複合3次元骨に関しては、大動物における安全性・有効性を評価するために、テトラポッド型顆粒状人工骨をビーグル犬から調製したPRP (platelet rich plasma) とを混合し、PRP複合3次元骨を作製した。PRPを得た同一個体に人工骨を埋植し、安全性を確認した。さらに、テトラポッド型人工骨の生体移植後の強度解析を実施し、既存人工骨に対して有意に強度が上昇することを見出した。</p>
<p><b>研究分担者氏名・所属研究機関名・職名</b></p> <p>荒川 義弘・東京大学・准教授              鄭 雄一・東京大学・教授              星 和人・東京大学・特任准教授              吉川 秀樹・大阪大学・教授              中村 憲正・大阪大学・招聘教授              名井 陽・大阪大学・准教授</p> <p><b>A. 研究目的</b>              本研究は、3次元再生軟骨、TEC再生関節軟骨、PRP複合3次元骨の医師主導治験を実施し、この再生組織を産業化することを最終目標として、治験開始に必要な品質および安全性の確認（厚生労働省への確認申請）を行い、確認申請承認を受けることを目的としている。平成22年度の目標は、確認申請準備と医師主導治験実施体制の構築である。</p> <p><b>B. 研究方法</b>              3次元再生皮下軟骨の医師主導治験を実施するために必要な安全性試験のうち、期間が十分ではなかったために昨年度に行えなかった足場素材に対する安全性試験を行った。</p>	<p>まず、足場素材（ポリ乳酸多孔体、PLLA）をプロトコルにしたがい製造し、ほ乳類細胞を用いる染色体異常試験、モルモットを用いる皮膚感作性試験を行った。製造された再生軟骨組織の安全性を補完するため、マウスおよびビーグルを用いた再生組織移植の実験を行い、軟骨の再生、周囲組織への影響、生体内3次元形状や生体内力学強度などを評価した。また、治験の実施に不可欠な臨床研究プロトコルを検討し、その実施体制を検討した。</p> <p>TEC再生関節軟骨では、幼若および成熟ブタ膝関節荷重部に軟骨欠損を作製し、同種ブタより作成した滑膜MSC由来3次元人工組織(TEC)を移植し、術後6ヶ月の修復組織の組織像、力学特性を評価した。</p> <p>PRP複合3次元骨では、テトラポッド型顆粒状人工骨(TB: Tetrabone)に5%トレハロースとクエン酸での表面処理を行い、ビーグル犬(雄, 1.5歳)から採取し定法によって調製したPRP (platelet rich plasma, 血小板濃縮率: 4.1~7.8倍)と人工骨とを混合した。PRPの活性化(脱顆粒)には同一個体から得た血清を1/4量加えることにより行った。PRPを採取した同一個体の橈骨に骨欠損(幅2 cm)を作製し、この人工骨を埋植した。</p>

人工骨の固定は、ステンレスプレート (MIZUHO社) とポリプロピレンメッシュ (Bard Mesh, BARD社) の併用によって行った。埋植後、2週間、4週間の時点でX線撮影を行い、4週間後に安楽殺し非脱灰切片を作製した。組織切片のピラヌエバ染色を行って、人工骨部分に新生した類骨 (赤紫色)、石灰化 (骨薄茶色) を特異的に染色した。

麻酔下でビーグル犬 (雄, 1~2歳) の大腿骨に円筒状貫通欠損 (直径1cm) を作製し、テトラポッド型人工骨、既存  $\beta$ -TCP製顆粒状人工骨 ( $\beta$ -TCP granules) を埋植した。コントロールとして、人工骨を埋植しない個体も準備した。8週後、 $\mu$ -CT撮影をした後採材し、レオメーター (Physica MCR-301, Anton-Paar社) を用いて強度解析を行い、初期弾性率を求めた。

(倫理面への配慮)

本研究の動物実験プロトコールに関しては、国の「動物の保護及び管理に関する法律」及び東京大学、大阪大学の大学動物実験実施規則、動物実験実施マニュアルに従い、動物愛護の観点に十分留意して行った。

### C. 研究結果

3次元再生皮下軟骨では、足場素材 (ポリ乳酸多孔体, PLLA) に関しては、ほ乳類細胞を用いる染色体異常試験、モルモットを用いる皮膚感作性試験をGLP準拠で行い、染色体異常試験では染色体異常誘発性が5%未満であり、また皮膚感作性試験では皮膚反応が見られず安全性を確認した。製造された再生軟骨製品の安全性を裏付けるデータとしては、特にビーグルを用いた自家再生組織移植実験の結果が参考になると思われた。移植後観察期間6ヶ月において、腫瘍の発生は見られず、また、移植された個体においても、露出、穿孔、感染などの周囲皮膚組織の激しい反応は見られなかった。全身状態に関しても、実験中、いずれの個体においても食欲や運動性の著変はなかった。したがって、ビーグルを用いた研究においても、本再生軟骨組織の安全生が支持された。

治験の実施に不可欠な臨床研究プロトコールを検討し、対象患者の安全性、有効性を評価するために必要な患者調査票ならびに症例報告書を、CROの協力をうけながら作成した。さらに、治験実施にあたっては、そのモニタリングと監査の実施方法と検討し、東京大学医学部附属病院臨床研究支援センターと連携する体制を確立した。なお、これらの治験を実施するにあたり、製造の安全性を高めるため、分析天秤と恒温振とう機を購入するとともに、細胞プロセッシングセンターにおけるバリデーションを行い、治験実施に適う治験薬GMP準拠となるよう設備、体制を整備した。

なお、これらのデータに関しては独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) からの参加もあるスーパー特区薬事等相談会において相談し、助言をいただいた。

TEC再生関節軟骨では、欠損のみの群では、関節破壊が進行していたが、TEC移植群では、年齢に関係なく硝子軟骨による良好な軟骨修復像が得られた。またTEC移植群では力学特性でも同様に、年齢の別なく、正常軟骨と同等の粘弾性特性を有していた。

PRP複合3次元骨では、PRPと併用することで、感染や炎症などの問題が生じることは無く、PRPの調製や併用に関して、安全性が確認された。ビーグル犬橈骨骨欠損モデルを用いた解析によると、テトラポッド型顆粒状人工骨 (TB:Tetrab one) とPRPを併用した条件では、組織切片上での人工骨のテトラポッド形状が崩れる傾向があった。即ち、PRPによって、骨吸収が促進されることが示唆された。さらに、画像解析によって、人工骨を除いた正味の新生骨領域を計算したところ、PRPと併用することによって、わずかではあるが新生骨が増加する傾向があることがわかった。

次に、前年度に確立したビーグル犬大腿骨円筒状欠損モデルを作製し、人工骨を埋植して8週後の人工骨の強度解析を行った。テトラポッド型人工骨を埋植した個体では、弾性率の有意な上昇が確認された。また、この弾性率の増加は、既存人工骨 ( $\beta$ -TCP granules) を埋植するよりも顕著に大きかった。8週経過時での $\mu$ CT撮影によると、本人工骨は緊密に充填されていることがわかったが、一方で既存人工骨の中心部は既に消失している部分があることが明らかとなった。

本人工骨における治験事前全相談を、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) と行った。治験においては、市販されている既存人工骨と比較して本人工骨が非劣勢であることを証明することを目的とすることを確認した。また、既存人工骨において過去に行われた試験の結果をhistrial controlとして用いることが提案された。主要評価項目は、術後と術後6カ月時での単純X線による画像解析とX線CT画像での評価が提案された。その他の時点 (3, 9, 12カ月など) では、X線CTを撮影し、それらは副次評価項目とすべきとの意見もあった。しかしながら、単純X線とX線CTを同日に撮影することは、患者にとって大きな負担となることが予想されるため、検討が必要と考えられる。また、既存人工骨における治験では、単純X線で骨癒合を評価したものがほとんどであり、X線CT画像で評価したものは無いため、更なるエビデンスの取得のために動物実験における解析の継続が必要であると考えられた。

### D. 考察

われわれは、3次元再生軟骨の医師主導治験を実施し、この再生組織を産業化することを最終目標としている。そのため、同再生組織の安全性・有効性のエビデンス (GLP準拠) および製造体制 (GMP準拠) を確立し、治験開始に必要な品質および安全性の確認 (厚生労働省への確認申請) を行い、確認申請承認を受けること

を目指している。幸いなことに、平成23年3月18日、同一プロトコルで実施するヒト幹細胞臨床研究「口唇口蓋裂における鼻変形に対するインプラント型再生軟骨の開発」が、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」にもとづく審議を経て実施許可を受けた。また、平成22年11月1日に通知された「細胞・組織を利用した医療機器又は医薬品の品質及び安全性の確保について」の一部改正（薬食発1101第3号）により、同一内容の治験であれば確認申請を要しないこととなった。そのため、本研究で進めている再生医療製品の臨床研究プロトコルは、確認申請を終えたステージと同等になったため、本年度の目標は達成されたと思われる。今後、医師主導治験を実施し、3次元再生軟骨組織の安全性・信頼性を証明して行く所存である。

TEC再生関節軟骨では、MSCを用いた軟骨修復では、年齢は修復反応に影響しないことが明らかとなった。この結果は、本治療手法が広い年齢層に適応がある可能性を示唆し、さらに軟骨再生研究における幼若大動物モデル使用の妥当性を示している。

PRP複合3次元骨では、PRPとテトラポッド型人工骨の併用では、骨吸収の促進や骨新生の増進が確認された。PRP中に含まれる成長因子等が、人工骨表面に吸着されずに機能していることを示唆している。しかしながら、PRPの効果はそれほど大きくなく、調製時に活性が低下した可能性が考えられた。今後は、PRPの活性を低下させないような検討を行う必要があると思われる。また、強度解析により、埋植後のテトラポッド型人工骨が既存人工骨と比べて、有意に高い強度を有することが示された。この結果は、埋植後に骨新生が促進されたことによって、各人工骨間の豊富な連結がなされたことを示唆している。一方で、既存人工骨では骨新生が起きる前に人工骨の急速な吸収が起きたために、強度上昇の程度が低かったことが示唆された。

#### E. 結論

本研究と同一のプロトコルで実施するヒト幹細胞臨床研究「口唇口蓋裂における鼻変形に対するインプラント型再生軟骨の開発」が「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」にもとづく審議を経て実施許可を受けたことから、本年度の目標であった確認申請準備と医師主導治験実施体制の構築は完了したと判断された。

TEC再生関節軟骨に関しては、MSCによる軟骨再生治療において年齢による影響は認められなかった。

PRP複合3次元骨では、大動物試験により、PRPとテトラポッド型人工骨の併用に関する有効性と安全性が確認された。また、テトラポッド型人工骨の生体埋植後の大幅な強度上昇を確認した。しかしながら、PRPの調製法の更なる検討も必要であることが示唆された。

#### F. 健康危機情報

特記事項なし。

#### G. 研究発表

<論文発表>

1. Fujihara Y, Takato T, Hoshi K. (2010). Immunological response to tissue-engineered cartilage derived from auricular chondrocytes and a PLLA scaffold in transgenic mice. *Biomaterials* 31(6): 1227-1234.
2. Liu G, Hoshi K et al. (2010). Selection of highly osteogenic and chondrogenic cells from bone marrow stromal cells in biocompatible polymer-coated plates. *J Biomed Mater Res A* 92(4): 1265-1272.
3. Tanaka Y, Hoshi K et al. (2010). The optimization of porous polymeric scaffolds for chondrocyte/atelocollagen based tissue-engineered cartilage. *Biomaterials* 31(16): 4506-4516.
4. Yonenaga K, Hoshi K et al. (2010). The optimal conditions of chondrocyte isolation and its seeding in the preparation for cartilage tissue engineering. *Tissue Eng Part C Methods* 16(6): 1461-1469.
5. Hojo H, Ohba S, Yano F, Chung U et al. (2010). Coordination of chondrogenesis and osteogenesis by hypertrophic chondrocytes in endochondral bone development. *J. Bone Miner Metabol* 28(5): 489-502.
6. Saito T, Fukai A, Mabuchi A, Ikeda T, Yano F, Ohba S, Nishida N, Akune T, Yoshimura N, Nakagawa T, Nakamura K, Tokunaga K, Chung U, Kawaguchi H. (2010). Transcriptional regulation of endochondral ossification by HIF2A during skeletal growth and osteoarthritis development. *Nat Med* 16(6): 678-686.

7. Hojo H, Yano F, Ohba S, Igawa K, Nakajima K, Komiyama Y, Kan A, Ikeda T, Yonezawa T, Woo J, Takato T, Nakamura K, Kawaguchi H, Chung U. (2010) Identification of oxytetracycline as a chondrogenic compound using a cell-based screening system. J Bone Miner Metabol 28(6) 627-633.

8. Shimomura K, Ando W, Tateishi K, Nansai R, Fujie H, Hart DA, Kohda H, Kita K, Kanamoto T, Mae T, Nakata K, Shino K, Yoshikawa H, Nakamura N. (2010) The influence of skeletal maturity on allogenic synovial mesenchymal stem cell-based repair of cartilage in a large animal model. Biomaterials 31(31):8004-11.

<シンポジウム・招待講演>

1. 高戸 毅：3次元複合再生組織製品の開発を目指したスーパー特区の取り組み 第10回日本再生医療学会総会 2011年3月2日 東京
2. 高戸 毅：頭蓋顎顔面領域における骨・軟骨再生医療の展開 第10回日本再生医療学会総会 2011年3月2日 東京
3. 高戸 毅：Dental Innovation and the Future of Oral Science. 口腔医学国際シンポジウムGrand Design for Future Dentistry 2010年12月4日 福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
特に無し
2. 実用新案登録  
特に無し
3. その他  
特に無し

厚生労働科学研究費補助金（再生医療実用化研究事業）  
（総括・分担）研究報告書

「臨床試験の企画・支援」に関する研究

研究分担者 荒川 義弘 東京大学医学部附属病院准教授

研究要旨 本研究は、3次元再生組織の医師主導治験を実施し、この再生組織を産業化することを最終目標として、治験開始に必要な品質および安全性の確認（厚生労働省への確認申請）を行い、確認申請承認を受けることを目的としている。そのため平成22年度には、3次元再生組織の医師主導治験を実施するにあたり、医師主導治験実施体制の構築の支援を行った。

A. 研究目的

本研究は、3次元再生軟骨の医師主導治験を実施し、この再生組織を産業化することを最終目標として、治験開始に必要な品質および安全性の確認（厚生労働省への確認申請）を行い、確認申請承認を受けることを目的としている。

B. 研究方法

3次元再生組織の医師主導治験を実施するにあたり、医師主導治験実施体制の構築支援を行った。

C. 研究結果

平成22年度までに、3次元再生皮下再軟骨、TEC再生関節軟骨、PRP複合3次元骨に関して、それぞれ安全性・有効性のデータ収集を行うと共に、治験実施体制の構築を図ってきた。また、3次元再生皮下再軟骨、TEC再生関節軟骨では、ヒト幹指針にもとづいた自主臨床研究の申請手続きを行い、治験に先行して自主臨床試験を行う準備を進めた。PRP複合3次元骨に関しては、治験により臨床導入を行うことを想定しているため、PMDAとの相談を進めつつ、確認申請書類の作成を行っている。

これらの3次元再生組織の治験実施に関しては、そのモニタリングと監査の実施が必要である。分担者は、その方法をコーディネートし、モニタリングは東京大学医学部附属病院臨床研究支援センターとの連携を確立し、また監査に関しては、NPO法人への委託が妥当であることを検討し、委託先を選定した。

D. 考察

平成22年11月1日付のヒト幹指針の改正により（平成22年厚生労働省告示 第380号）、ヒト幹指針に基づき実施が許可された臨床研究に関しては、治験に移行する際に確認申請を要しないこととなった。自主臨床研究を先行させている3次元再生皮下再軟骨とTEC再生関節軟骨に関しては、厚生労働省からの自主臨床研究申請の承認後は、自主臨床研究を進めつつ、医師主導治験の治験届けの提出を目指し、PRP複合3次元骨に関しは、医師主導治験を行うための確認申請と治験届けの提出するのが妥当かと思われる。医師主導治験を実施するためには、臨床試験のモニタリングと監査が不可欠である。分担者は、これまでの臨床試験のコーディネート経験を生かし、再生医療という特殊な治療体系においても適応できるようなモニタリングと監査の方法を検討し、東京大学医学部附属病院臨床研究支援センターと連携することによりその体制を確立した。今後は、臨床試験実施の側面から引き続き、企画、支援を行う。

E. 結論

本年度の目標であった確認申請準備と医師主導治験実施体制の構築にむけ、モニタリングと監査の実施をコーディネートし、その方法を確立した。引き続き、臨床研究の側面から、企画、支援を行う。

F. 健康危機情報

総括研究報告書参照。

G. 研究発表

<著書>

荒川義弘 臨床試験の進め方：概論および最近の方法論 創薬科学の魅力 - 東京大学大学院薬学系研究科からの発信 - 廣川書店 (2010) 433-439

<論文発表>

1. Ando K, Ohtsu H, Arakawa Y, Kubota K, Yamaguchi T, Nagase M, Yamada A, Fujita T. Rationale and Design of the Eplerenone Combination Versus Conventional Agents to Lower Blood Pressure on Urinary Antialbuminuric Treatment Effect (EVALUATE) Trial: A Double-Blinded Randomized Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Antialbuminuric Effects of an Aldosterone Blocker in Hypertensive Patients with Albuminuria. Hypertension Research 2010;33:616-21.

2. 荒川義弘. 治験環境の変化と活性化策ー治験の国際化への対応、未承認薬問題、アカデミアによる開発ー 医薬ジャーナル増刊号『新薬展望 2011』2011;47:233-41.

3. 荒川義弘. 東大病院における研究者主導臨床試験の支援体制整備 日本臨床試験研究会雑誌 2010;38:S36-S40.

4. 荒川義弘. 治験と臨床試験、臨床研究 理学療法ジャーナル 2010;44:393.

5. 荒川義弘. ハイレベルの臨床研究基盤構築を目指して 医薬ジャーナル 2010;46:71-72.

6. 野崎浩二、渡部歌織、荒川義弘. 欧州における国際連携の現状と臨床試験の推進策 医薬ジャーナル 46:73-79.

7. 荒川義弘. 医療機器の治験の課題：荒川義弘氏に聞く The Yakuji Nippo Medical:2011/2/18

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特に無し

2. 実用新案登録

特に無し

3. その他

特に無し



「3次元骨の製造およびデータ収集」に関する研究

研究分担者 鄭 雄一 東京大学大学院工学系研究科 教授

研究要旨 大動物における安全性・有効性を評価するために、テトラポッド型顆粒状人工骨をビーグル犬から調製したPRP (platelet rich plasma) とを混合し、PRP複合3次元骨を作製した。PRPを得た同一個体に人工骨を埋植し、安全性を確認した。さらに、テトラポッド型人工骨の生体移植後の強度解析を実施し、既存人工骨に対して有意に強度が上昇することを見出した。

A. 研究目的

PRP3次元骨の有効性・安全性に関するエビデンスを揃え、製造体制を確立することを目的とする。

B. 研究方法

テトラポッド型顆粒状人工骨(TB: Tetrabone)に5%トレハロースとクエン酸での表面処理を行い、ビーグル犬(雄, 1.5歳)から採取し定法によって調製したPRP (platelet rich plasma, 血小板濃縮率: 4.1~7.8倍)と人工骨とを混合した。PRPの活性化(脱顆粒)には同一個体から得た血清を1/4量加えることにより行った。PRPを採取した同一個体の橈骨に骨欠損(幅2 cm)を作製し、この人工骨を埋植した。人工骨の固定は、ステンレスプレート(MIZUHO社)とポリプロピレンメッシュ(Bard Mesh, Bard社)の併用によって行った。埋植後、2週間、4週間の時点でX線撮影を行い、4週間後に安楽殺し非脱灰切片を作製した。組織切片のピラヌエバ染色を行って、人工骨部分に新生した類骨(赤紫色)、石灰化(骨薄茶色)を特異的に染色した。

麻酔下でビーグル犬(雄, 1~2歳)の大腿骨に円筒状貫通欠損(直径1cm)を作製し、テトラポッド型人工骨、既存 $\beta$ -TCP製顆粒状人工骨( $\beta$ -TCP granules)を埋植した。コントロールとして、人工骨を埋植しない個体も準備した。8週後、 $\mu$ -CT撮影をした後採材し、レオメーター(Physica MCR-301, Anton-Paar社)を用いて強度解析を行い、初期弾性率を求めた。

(倫理面への配慮)

本研究の動物実験プロトコールに関しては、国の「動物の保護及び管理に関する法律」及び東京大学動物実験実施規則、東京大学動物実験実施マニュアルに従い、動物愛護の観点に十分留意して行った。

C. 研究結果

PRPと併用することで、感染や炎症などの問題が生じることは無く、PRPの調製や併用に関して、安全性が確認された。ビーグル犬橈骨骨欠損モデルを用いた解析によると、テトラポッド型顆粒状人工骨(TB:Tetrabone)とPRPを併用した条件では、組織切片上での人工骨のテトラポッド形状が崩れる傾向があった(図1)。即ち、PRPによって、骨吸収が促進されることが示唆された。さらに、画像解析によって、人工骨を除いた正味の新生骨領域を計算したところ、PRPと併用することによって、わずかではあるが新生骨が増加する傾向があることがわかった(図2)。

次に、前年度に確立したビーグル犬大腿骨円筒状欠損モデルを作製し、人工骨を埋植して8週後の人工骨の強度解析を行った(図3)。テトラポッド型人工骨を埋植した個体では、弾性率の有意な上昇が確認された。また、この弾性率の増加は、既存人工骨( $\beta$ -TCP granules)を埋植するよりも顕著に大きかった。8週経過時の $\mu$ CT撮影によると、本人工骨は緊密に充填されていることがわかったが、一方で既存人工骨の中心部は既に消失している部分があることが明らかとなった(図4)。

本人工骨における治験事前全相談を、医薬品医療機器総合機構(PMDA)と行った。治験においては、市販されている既存人工骨と比較して本人工骨が非劣勢であることを証明することを目的とすることを確認した。また、既存人工骨において過去に行われた試験の結果をhistrial controlとして用いることが提案された。主要評価項目は、術後と術後6カ月時での単純X線による画像解析とX線CT画像での評価が提案された。その他の時点(3, 9, 12カ月など)では、X線CTを撮影し、それらは副次評価項目とすべきとの意見もあった。しかしながら、単純X線とX線CTを同日に撮影することは、患者にとって大きな

負担となることが予想されるため、検討が必要と考えられる。また、既存人工骨における治験では、単純X線で骨癒合を評価したものがほとんどであり、X線CT画像で評価したものは無いため、更なるエビデンスの取得のために動物実験における解析の継続が必要であると考えられた。

#### D. 考察

PRPとテトラポッド型人工骨の併用では、骨吸収の促進や骨新生の増進が確認された。PRP中に含まれる成長因子等が、人工骨表面に吸着されずに機能していることを示唆している。しかしながら、PRPの効果はそれほど大きくなく、調製時に活性が低下した可能性が考えられた。今後は、PRPの活性を低下させないような検討を行う必要があると思われる。また、強度解析により、埋植後のテトラポッド型人工骨が既存人工骨と比べて、有意に高い強度を有することが示された。この結果は、埋植後に骨新生が促進されたことによって、各人工骨間の豊富な連結がなされたことを示唆している。一方で、既存人工骨では骨新生が起きる前に人工骨の急速な吸収が起きたため、強度上昇の程度が低かったことが示唆された。

#### E. 結論

大動物試験により、PRPとテトラポッド型人工骨の併用に関する有効性と安全性が確認された。また、テトラポッド型人工骨の生体埋植後の大幅な強度上昇を確認した。しかしながら、PRPの調製法の更なる検討も必要であることが示唆された。

#### F. 健康危機情報

総括研究報告書参照。

#### G. 研究発表

1. H. Hojo, S. Ohba, F. Yano, U. Chung, Coordination of chondrogenesis and osteogenesis by hypertrophic chondrocytes in endochondral bone development, *J. Bone and Miner. Metabol.* 28 (5) 489-502 (2010)

2. T. Saito, A. Fukai, A. Mabuchi, T. Ikeda, F. Yano, S. Ohba, N. Nishida, T. Akune, N. Yoshimura, T. Nakagawa, K. Nakamura, K. Tokunaga, U. Chung, H. Kawaguchi, Transcriptional regulation of endochondral ossification by HIF2A during skeletal growth and osteoarthritis development, *Nat. Med.* 16 (6) 678-686 (2010)

3. H. Hojo, F. Yano, S. Ohba, K. Igawa, K. Nakajima, Y. Komiyama, A. Kan, T. Ikeda, T. Yonezawa, J. Woo, T. Takato, K. Nakamura, H. Kawaguchi, U. Chung, Identification of oxytetracycline as a chondrogenic compound using a cell-based screening system, *J. Bone Miner. Metabol.* 28 (6) 627-633 (2010)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 特に無し

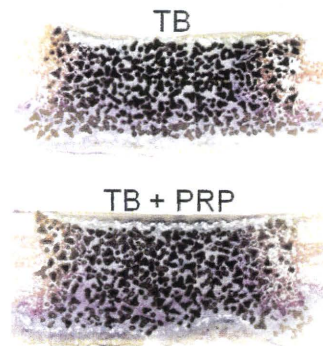


図1 非脱灰組織切片 (ビラスエバ染色)

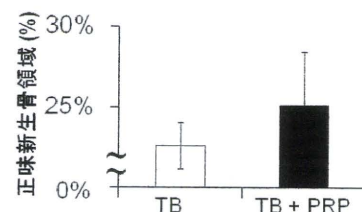


図2 正味新生骨領域 (%)

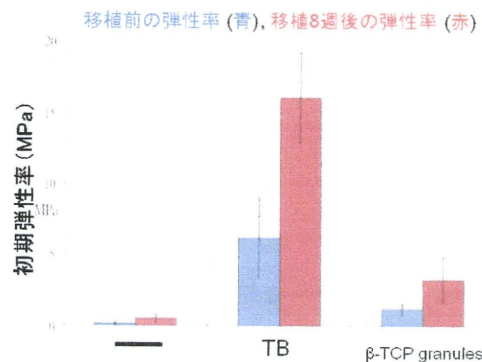


図3 移植前及び移植8週後の初期弾性率

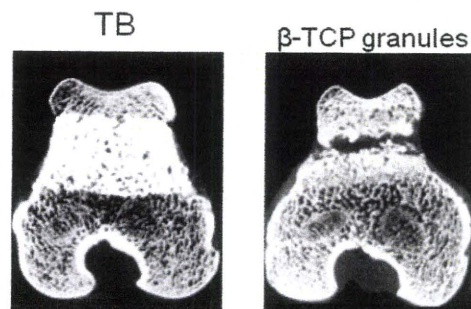


図4 大腿骨骨欠損部 (8週後,  $\mu$ -CT画像)

「3次元皮下軟骨の製造およびデータ収集」に関する研究

研究分担者 星 和人 東京大学大学院医学系研究科 特任准教授

**研究要旨** 本研究は、3次元再生軟骨の医師主導治験を実施し、この再生組織を産業化することを最終目標として、治験開始に必要な品質および安全性の確認（厚生労働省への確認申請）を行い、確認申請承認を受けることを目的としている。そのため平成22年度には、確認申請準備と医師主導治験実施体制の構築を行った。確認申請に必要であった追加資料については、足場素材のほ乳類細胞を用いる染色体異常試験、モルモットを用いる皮膚感作性試験を行い、安全性を確認した。製造された再生軟骨製品の安全性を裏付けるデータとして、マウスおよびビーグルを用いた再生組織移植実験を行い、移植後6ヶ月で腫瘍発生、周囲組織の反応は見られず、安全性が支持された。さらに、臨床研究プロトコルを確立し、患者調査票ならびに症例報告書書式を作成し、東京大学医学部附属病院臨床研究支援センターと連携することにより実施体制を確立した。

**A. 研究目的**

本研究は、3次元再生軟骨の医師主導治験を実施し、この再生組織を産業化することを最終目標として、治験開始に必要な品質および安全性の確認（厚生労働省への確認申請）を行い、確認申請承認を受けることを目的としている。平成22年度の目標は、確認申請準備と医師主導治験実施体制の構築である。

**B. 研究方法**

3次元再生皮下軟骨の医師主導治験を実施するために必要な安全性試験のうち、期間が十分ではなかったために昨年度に行えなかった足場素材に対する安全性試験を行った。まず、足場素材（ポリ乳酸多孔体、PLLA）をプロトコルにしたがい製造し、ほ乳類細胞を用いる染色体異常試験、モルモットを用いる皮膚感作性試験を行った。製造された再生軟骨組織の安全性を補完するため、マウスおよびビーグルを用いた再生組織移植の実験を行い、軟骨の再生、周囲組織への影響、生体内3次元形状や生体内力学強度などを評価した。また、治験の実施に不可欠な臨床研究プロトコルを検討し、その実施体制を検討した。（倫理面への配慮）

動物実験は、国の「動物の保護及び管理に関する法律」及び東京大学動物実験実施規則、東京大学動物実験実施マニュアルに従い、動物愛護の観点に十分留意して行った。

**C. 研究結果**

足場素材（ポリ乳酸多孔体、PLLA）に関しては、ほ乳類細胞を用いる染色体異常試験、モルモットを用いる皮膚感作性試験をGLP準拠で行い、染色体異常試験では染色体異常誘発性が5%未満であり、また皮膚感作性試験では皮膚反応が見られず安全性を確認した。

製造された再生軟骨製品の安全性を裏付けるデータとしては、特にビーグルを用いた自家再生組織移植実験の結果が参考になると思われた。移植後観察期間6ヶ月において、腫瘍の発生は見られず、また、移植された個体においても、露出、穿孔、感染などの周囲皮膚組織の激しい反応は見られなかった。全身状態に関しても、実験中、いずれの個体においても食欲や運動性の著変はなかった。したがって、ビーグルを用いた研究においても、本再生軟骨組織の安全性が支持された。

治験の実施に不可欠な臨床研究プロトコルを検討し、対象患者の安全性、有効性を評価するために必要な患者調査票ならびに症例報告書を、CROの協力をうけながら作成した。さらに、治験実施にあたっては、そのモニタリングと監査の実施方法と検討し、東京大学医学部附属病院臨床研究支援センターと連携する体制を確立した。なお、これらの治験を実施するにあたり、製造の安全性を高めるため、分析天秤と恒温振とう機を購入するとともに、細胞プロセッシングセンターにおけるバリデーションを行い、治験実施に適う治験薬GMP準拠となるよう設備、体制を整備した。

なお、これらのデータに関しては独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）からの参加もあるスーパー特区薬事等相談会において相談し、助言をいただいた。

**D. 考察**

われわれは、3次元再生軟骨の医師主導治験を実施し、この再生組織を産業化することを最終目標としている。そのため、同再生組織の安全性・有効性のエビデンス（GLP準拠）および製造体制（GMP準拠）を確立し、治験開

始に必要な品質および安全性の確認（厚生労働省への確認申請）を行い、確認申請承認を受けることを目指している。幸いなことに、平成23年3月18日、同一プロトコルで実施するヒト幹細胞臨床研究「口唇口蓋裂における鼻変形に対するインプラント型再生軟骨の開発」が、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」にもとづく審議を経て実施許可を受けた。また、平成22年11月1日に通知された「細胞・組織を利用した医療機器又は医薬品の品質及び安全性の確保について」の一部改正（薬食発1101第3号）により、同一内容の治験であれば確認申請を要しないこととなった。そのため、本研究で進めている再生医療製品の臨床研究プロトコルは、確認申請を終えたステージと同等になったため、本年度の目標は達成されたと思われる。今後、医師主導治験を実施し、3次元再生軟骨組織の安全性・信頼性を証明して行く所存である。

#### E. 結論

本研究と同一のプロトコルで実施するヒト幹細胞臨床研究「口唇口蓋裂における鼻変形に対するインプラント型再生軟骨の開発」が「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」にもとづく審議を経て実施許可を受けたことから、本年度の目標であった確認申請準備と医師主導治験実施体制の構築は完了したと判断された。

#### F. 健康危機情報

総括研究報告書参照。

#### G. 研究発表

<論文発表>

1. Fujihara, Takato, et al. (2010). "Immunological response to tissue-engineered cartilage derived from auricular chondrocytes and a PLLA scaffold in transgenic mice." *Biomaterials* 31(6): 1227-1234.
2. Liu, Hoshi et al. (2010). "Selection of highly osteogenic and chondrogenic cells from bone marrow stromal cells in biocompatible polymer-coated plates." *J Biomed Mater Res A* 92(4): 1265-1272.
3. Tanaka, Hoshi et al. (2010). "The optimization of porous polymeric scaffolds for chondrocyte/atelocollagen based tissue-engineered cartilage." *Biomaterials* 31(16): 4506-4516.
4. Yonenaga, Hoshi et al. (2010). "The optimal conditions of chondrocyte isolation and its seeding in the preparation for cartilage tissue engineering." *Tissue Eng Part C Methods* 16(6): 1461-1469.

<学会発表>

1. Kazuto Hoshi Human cultured chondrocytes and tissue stem cells for tissue engineering of permanent cartilage ICERS 2010 Stem Cells for Cartilage Repair 2010, 9, 27 Barcelona, Spain Session 7.0 Plenary
2. 星 和人 自家軟骨細胞移植の現状と足場素材導入による新しい展開 第7回 Advanced Anti-Aging 研究会 2011年1月11日 東京都渋谷区
3. 星 和人 インプラント型再生軟骨の臨床導入 スーパー特区:「医工連携による先進医療機器の実用化プロジェクト」第三回シンポジウム 文部科学省 橋渡し研究支援推進プログラム:「先端医療の開発支援拠点形成と実践」第五回シンポジウム
4. 星 和人 自家軟骨細胞移植の現状と足場素材導入による新しい展開 つくば再生医療研究会 2011年2月15日 つくば市

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

出願番号 特願2011-009253

出願日 2011年1月19日

発明の名称 再生軟骨の軟骨特性を評価する方法

出願人 国立大学法人東京大学、富士ソフト株式会社

##### 2. 実用新案登録

特に無し

##### 3. その他

特に無し

「3次元関節軟骨の臨床支援」に関する研究

研究分担者 吉川 秀樹 大阪大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨 間葉系幹細胞を用いた軟骨再生治療の臨床応用に向け、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針へのプロトコルの作成をおこなった。

A. 研究目的

滑膜間葉系幹細胞由来人工組織(TEC)の臨床応用へ向け、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針へのプロトコルの作成をおこなうことである。

B. 研究方法

培養に使用する培地、血清、試薬の安全性の確認、データ収集をおこなった

C. 研究結果

培養で使用する培地や試薬は、動物由来の化合物を含まず、既知の化合物のみで構成されるものを選定した。また血清は、安全性が高いとされるオーストラリア産、ニュージーランド産のものを使用することとした。以上の培地、血清、試薬を使用しての、細胞培養やTECの作成には問題は見られなかった。

D. 考察

今回得られたデータより臨床応用を想定した安全性の高いプロトコルの作成が可能であった。今後、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針へのプロトコルの提出をおこない、臨床応用を進めていく予定である。

E. 結論

TECの臨床応用のためのヒト幹指針プロトコル作成をおこなった。

F. 健康危機情報

総括研究報告書参照。

G. 研究発表

<論文発表>

1. Shimomura K, Ando W, Tateishi K, Nansai R, Fujie H, Hart DA, Kohda H, Kita K, Kanamoto T, Mae T, Nakata K, Shino K, Yoshikawa H, Nakamura N. The influence of skeletal maturity on allogenic synovial mesenchymal stem cell-based repair of cartilage in a large animal model. *Biomaterials*. 2010 Nov;31(31):8004-11.

<学会発表>

1. Shimomura K, Kita K, Kanamoto T, Nakamura N, Kohda H, Kuroda S, Matsuo T, Ota K, Mae T, Yoshikawa H, Nakata K. Cyclic Mechanical Stress on 3-D Tissue of Human Synovium-derived Cells Induced Prostaglandin E2 Production via COX-2 and mPGES-1 Expression. 57th Orthopaedic Research Society. Long Beach, USA, 2011/1/13-16.

2. Shimomura K, Kanamoto T, Nakamura N, Mae T, Take Y, Kohda H, Kuroda S, Akamine Y, Ota K, Yoshikawa H, Nakata K. Prostaglandin E2 up-regulation by cyclic compressive loading on 3-D tissue of human synovium-derived stem cells and inhibitory effects of Cox2 selective inhibitor or dexamethasone. 9th International Cartilage Repair Society. Sitges, Spain. 2010/9/26-29.

3. Shimomura K, Ando W, Tateishi K, Nansai R, Fujie H, Hart DA, Kanamoto T, Mae T, Nakata K, Shino K, Yoshikawa H, Nakamura N. Skeletal maturity does not affect the healing response of articular cartilage using scaffold-free tissue-engineered construct (TEC) derived from allogenic synovial mesenchymal stem cells. -A large animal study-. 9th International Cartilage Repair Society. Society. Sitges, Spain. 2010/9/26-29.

4. 下村和範、安藤渉、立石耕介、南斉亮佑、片貝大輔、藤江裕道、金本隆司、中田研、史野根生、吉川秀樹、中村憲正. 骨成熟度はスキャフォールドフリー滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織による軟骨修復反応に影響を及ぼさない -大動物モデルを用いた検討-. 第 25 回日本整形外科基礎学術集会. (京都, 2010 年 10 月 14-15 日)

5. 下村和範、金本隆司、中村憲正、前達雄、武靖浩、神田秀之、黒田早苗、赤峯勇哲、太田啓介、吉川秀樹、中田研. ヒト滑膜由来間葉系幹細胞三次元培養・力学負荷によるプロスタグランジン E2 産生と mechanotransduction の解析. 第 25 回日本整形外科基礎学術集会. (京都, 2010 年 10 月 14-15 日)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
特に無し
2. 実用新案登録  
特に無し
3. その他  
特に無し

「3次元関節軟骨の製造およびデータ収集」に関する研究

研究分担者 中村 憲正 大阪大学床医工学融合研究教育センター 招聘教授

研究要旨 間葉系幹細胞による軟骨再生治療における年齢のあたえる影響に関し検討し、移植する細胞の増殖能および軟骨分化能、ホストの軟骨修復能に年齢差は見られなかった。

A. 研究目的

過去に間葉系幹細胞(MSC)を用いた軟骨修復の年齢による影響を調べた研究はない。本研究では、ブタ軟骨欠損モデルを用いて軟骨修復能の年齢の影響を検討した。

B. 研究方法

幼若および成熟ブタ膝関節荷重部に軟骨欠損を作製し、同種ブタより作成した滑膜MSC由来三次元人工組織(TEC)を移植し、術後6ヶ月の修復組織の組織像、力学特性を評価した。

(倫理面への配慮)

大阪大学動物実験規定に基づき実験を実施

C. 研究結果

欠損のみの群では、関節破壊が進行していたが、TEC移植群では、年齢に関係なく硝子軟骨による良好な軟骨修復像が得られた。またTEC移植群では力学特性でも同様に、年齢の別なく、正常軟骨と同等の粘弾性特性を有していた。

D. 考察

本研究によりMSCを用いた軟骨修復では、年齢は修復反応に影響しないことが明らかとなった。この結果は、本治療手法が広い年齢層に適応がある可能性を示唆し、さらに軟骨再生研究における幼若大動物モデル使用の妥当性を示している。

E. 結論

MSCによる軟骨再生治療において年齢による影響は認められなかった。

F. 健康危機情報

総括研究報告書参照。

G. 研究発表

<論文発表>

1. Shimomura K, Ando W, Tateishi K, Nansai R, Fujie H, Hart DA, Kohda H, Kita K, Kanamoto T, Mae T, Nakata K, Shino K, Yoshikawa H, Nakamura N. The influence of skeletal maturity on allogenic synovial mesenchymal stem cell-based repair of cartilage in a large animal model. *Biomaterials*. 2010 Nov;31(31):8004-11.

<学会発表>

1. Shimomura K, Kita K, Kanamoto T, Nakamura N, Kohda H, Kuroda S, Matsuo T, Ota K, Mae T, Yoshikawa H, Nakata K. Cyclic Mechanical Stress on 3-D Tissue of Human Synovium-derived Cells Induced Prostaglandin E2 Production via COX-2 and mPGES-1 Expression. 57th Orthopaedic Research Society. Long Beach, USA, 2011/1/13-16.

2. Nakamura N. Skeletal maturity and the quality of mesenchymal stem cell (MSC)-based cartilage repair -A large animal study-. 9th International Cartilage Repair Society. Sitges, Spain. 2010/9/26-29.

3. Nakamura N. Can drug affect cartilage repair? 9th International Cartilage Repair Society. Sitges, Spain. 2010/9/26-29.

4. Shimomura K, Kanamoto T, Nakamura N, Mae T, Take Y, Kohda H, Kuroda S, Akamine Y, Ota K, Yoshikawa H, Nakata K. Prostaglandin E2 up-regulation by cyclic compressive loading on 3-D tissue of human synovium-derived stem cells and inhibitory effects of Cox2 selective inhibitor or dexamethasone. 9th International Cartilage Repair Society. Sitges, Spain. 2010/9/26-29.

5. Shimomura K, Ando W, Tateishi K, Nansai R, Fujie H, Hart DA, Kanamoto T, Mae T, Nakata K, Shino K, Yoshikawa H, Nakamura N. Skeletal maturity does not affect the healing response of articular cartilage using scaffold-free tissue-engineered construct (TEC) derived from allogenic synovial mesenchymal stem cells. -A large animal study-. 9th International Cartilage Repair Society. Society. Sitges, Spain. 2010/9/26-29.

6. 下村和範、安藤渉、立石耕介、南斉亮佑、片貝大輔、藤江裕道、金本隆司、中田研、史野根生、吉川秀樹、中村憲正. 骨成熟度はスキャフォールドフリー滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織による軟骨修復反応に影響を及ぼさない -大動物モデルを用いた検討-. 第 25 回日本整形外科基礎学術集会. (京都, 2010 年 10 月 14-15 日)

7. 下村和範、金本隆司、中村憲正、前達雄、武靖浩、神田秀之、黒田早苗、赤峯勇哲、太田啓介、吉川秀樹、中田研. ヒト滑膜由来間葉系幹細胞三次元培養・力学負荷によるプロスタグランジン E2 産生と mechanotransduction の解析. 第 25 回日本整形外科基礎学術集会. (京都, 2010 年 10 月 14-15 日)



「再生組織の製造管理・支援」に関する研究

名井 陽 大阪大学医学部附属病院未来医療センター 准教授

研究要旨 間葉系幹細胞を用いた軟骨再生治療の臨床応用に向け、標準業務手順書(SOP)、コンピューター支援システムの作成をおこなった。

A. 研究目的

滑膜間葉系幹細胞由来人工組織(TEC)の臨床応用へ向け、大阪大学病院附属未来医療センター内細胞培養センター(CPC)で使用する標準業務手順書(SOP)、コンピューター支援システムの作成をおこなうことである。

B. 研究方法

過去に得られたデータを元に、SOPの作成、コンピューター支援システムの作成をおこない、本番を想定し、CPC内でシステムの検証をおこなった。

C. 研究結果

作製したシステムによりCPC内での細胞培養、TECの作成は、問題なかった。薬品の調製や一部のコンピューターシステムで不具合が見られたが、修正することシステムの完成を得た。

D. 考察

TEC は軟骨修復に優れた移植ツールである。今回臨床応用へ向けた、システム作りにより、TEC 作成の標準化が可能であり、今後の臨床応用が期待出来る。

E. 結論

TECの臨床応用のためのSOP、コンピューター支援システムの作成をおこなった。

F. 健康危機情報

総括研究報告書参照。

G. 研究発表

<論文発表>

<学会発表>

特に無し

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特に無し

2. 実用新案登録

特に無し

3. その他

特に無し

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
荒川義弘	臨床試験の進め方:概論および最近の方法論	杉山雄一、柴崎正勝、長野哲雄、松木則夫	創薬科学の魅力 - 東京大学大学院薬学系研究科からの発信-	廣川書店	東京	2010	433-439

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Fujihara Y Takato T Hoshi Y	Immuno- logical response to tissue-engineered cartilage derived from auricular chondrocytes and a PLLA scaffold in transgenic mice.	Biomaterials	31	1227-1234	2010
Liu G, Iwata K Ogasawara T Watanabe J Fukazawa K Ishihara K Asawa Y Fujihara Y Chung UL Moro T Takatori Y Takato T Nakamura K Kawaguchi H Hoshi K	Selection of highly osteogenic and chondrogenic cells from bone marrow stromal cells in biocompatible polymer-coated plates.	Biomed Mater Res A	92	1265-1272	2010
Tanaka Y Yamaoka H Nishizawa S Nagata S Ogasawara T Asawa Y Fujihara Y Takato T, Hoshi K	The optimization of porous polymeric scaffolds for chondrocyte/atelocollagen based tissue-engineered cartilage.	Biomaterials	31	4506-4516	2010
Yonenaga K Nishizawa S Fujihara Y Asawa Y Sanshiro K Nagata S Takato T Hoshi K	The optimal conditions of chondrocyte isolation and its seeding in the preparation for cartilage tissue engineering.	Tissue Eng Part C Methods	16	1461-1469	2010

Hojo H Ohba S Yano F Chung U	Coordination of chondrogenesis and osteogenesis by hypertrophic chondrocytes in endochondral bone development	J. Bone and Miner. Metabol	28	489-502	2010
Saito T Fukai A Mabuchi A Ikeda T Yano F Ohba S Nishida N Akune T Yoshimura N, Nakagawa T, Nakamura K, Tokunaga K Chung U Kawaguchi H	Transcriptional regulation of endochondral ossification by HIF2A during skeletal growth and osteoarthritis development	Nat. Med	16	678-686	2010
Hojo H Yano F Ohba S Igawa K Nakajima K Komiyama Y Kan A Ikeda T Yonezawa T Woo J Takato T Nakamura K Kawaguchi H Chung U	Identification of oxytetracycline as a chondrogenic compound using a cell-based screening system	J. Bone Miner. Metabol	28	627-633	2010
Shimomura K, Ando W, Tateishi K, Nansai R, Fujie H, Hart DA, Kohda H, Kita K, Kanamoto T, Mae T, Nakata K, Shino K, Yoshikawa H, Nakamura N	The influence of skeletal maturity on allogenic synovial mesenchymal stem cell-based repair of cartilage in a large animal model	Biomaterials	81	8004-11	2010

Ando K Ohtsu H Arakawa Y Kubota K Yamaguchi T Nagase M Yamada A Fujita T	Rationale and Design of the Eplerenone Combination Versus Conventional Agents to Lower Blood Pressure on Urinary Antialbuminuric Treatment Effect (EVALUATE) Trial: A Double-Blinded Randomized Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Antialbuminuric Effects of an Aldosterone Blocker in Hypertensive Patients with Albuminuria	Hypertension Research	33	616-621	2010
荒川義弘	治験環境の変化と活性化策～治験の国際化への対応、未承認薬問題、アカデミアによる開発～	医薬ジャーナル増刊号『新薬展望 2011』	47 (S-1)	233-241	2011
荒川義弘	東大病院における研究者主導臨床試験の支援体制整備	日本臨床試験研究会雑誌	38	S36-S40	2010
荒川義弘	治験と臨床試験、臨床研究	理学療法ジャーナル	44	393	2010
荒川義弘	ハイレベルの臨床研究基盤構築を目指して	医薬ジャーナル	46	71-72	2010
野崎浩二 渡部歌織 荒川義弘	欧州における国際連携の現状と臨床試験の推進策	医薬ジャーナル	46	73-79	2010
荒川義弘	医療機器の治験の課題：荒川義弘氏に聞く	The Yakuji Nippo Medical	2月18日		2011