

的ステップで適用すべきと考えられる。

#### 1) ATMP のリスク同定

ATMP の販売承認を申請する者には、その ATMP の品質、安全性、有効性に関するリスクの同定と評価を行うための体系的プロセスを考案することが求められる。製品のリスクは上に例示したような個別のリスク要因に基づいていなければならない。リスク評価の結論については、各リスク要因を実証する科学的データに基づき、徹底的にその妥当性を示す必要がある。

#### 2) 販売申請書類中のデータの程度についての評価

ATMP のリスクの同定と評価に基づき、販売承認申請で必要となる品質、非臨床および臨床データの程度の妥当性を示す必要がある。また販売申請書類において、その手段に関する概要の説明がなされる必要がある。データの程度については、Dir. 2001/83/EC Annex I Part IV に記載されている ATMP の技術要件を考慮しなければならない。製品のリスクによっては必要に応じ、特定の章について強調したり追加データにより補完したりすることもあり得るし、製品のリスクに基づいて適切に妥当性が示されれば限られた範囲を示すだけで済むこともあり得る。

これらのリスクを処理するには、最小化活動と製品ライフサイクルの中での実施措置（監視）が必要である。

EMA/CHMP/CPWP/708420/2009 が構想するガイドラインにあるアプローチ方法によって申請者は、工程管理、規格設定、非臨床データおよび臨床データの必要条件などに関し、十分な ATMP 開発戦略を立てることが可能となると考えられる。これに関しては、様々なリスクプロファイ

ルを持った幾つかの製品の実例での説明もなされる予定だとのことである。

販売承認申請書類では、リスクベースアプローチは、品質、非臨床及び臨床に関する情報の概要に関する補足文書として、コモン・テクニカル・ドキュメント (CTD) のモジュール 2 に挿入することになる。EMA/CHMP/CPWP/708420/2009 が構想するガイドラインでは、リスクベースアプローチに関する章の記述方法に関するガイダンスを申請者向けに用意することになっている。

#### C-15-2-4-3 ガイドラインの準備状況

コンセプトペーパーである EMA/CHMP/CPWP/708420/2009 のパブリックコメント募集は 2010 年 3 月に終了している。本コンセプトペーパーの最終版は未だ発出されていないが、発出後 12-18 カ月でガイドラインのドラフト版が公表されることになっている。その後 6 カ月のパブリックコメント募集期間を経てガイドライン最終版は更なる 6 カ月後に発出される予定である。

ATMP に関するリスクベースアプローチのガイドラインの策定は EMA の CHMP (ヒト用医薬品委員会 Committee for Human Medicinal Products) において、CPWP (細胞由来製品ワーキングパーティー-Cell-based Products Working Party) と GTWP (遺伝子治療ワーキングパーティー-Gene Therapy Working Party) とが主導し、CAT (先端医療委員会 Committee for Advanced Therapy) の指導に従って行われる予定である。BWP (生物製剤ワーキングパーティー-Biologics Working Party) は品質面、SWP (安全性ワーキングパーティー-Safety Working Party) が非臨床の側面、PhVWP (ファーマコビジランスワーキングパーティー-Pharmacovigilance Working Party) がリスクベースアプローチとリスク分析・リスクマネ

ージメントシステムとの相補性について協力する予定となっている。必要に応じてその他の、PDCO（小児科委員会 Paediatric Committee）や CHMP などの関連ワーキングパーティー・関連委員会、および外部団体とも協議することになると考えられる。

### C-15-3 欧米における細胞・組織加工製品規制の原則

米国では早くも 1997 年の段階で HCT/P に対する規制の方法としてのリスクベースアプローチが提唱されており、製品の特性や適用などの多様性が高い HCT/P に対して合理的かつ包括的な枠組みが整備されている。プリンシプルに基づいた論理的・合理的な規制の枠組みをいち早く整備したことは、先端的な HCT/P の実用化において米国が世界をリードしている今日の状況を作り出した大きな原因の一つではないかと考えられる。

EU では 2008 年末から ATMP の新たな規制の枠組みが敷かれるようになったと同時にリスクベースアプローチの具体的運用に関する議論が活発化し、EMA は現在そのガイドラインの策定の動きを見せている。リスクベースアプローチの細胞・組織利用製品への適用に関するガイドラインを策定することにより、製品の販売承認申請に必要なデータの要件を決定する過程、すなわちリスクの同定・分析法、検証法、妥当性・合理性の説明方法等について、開発者（製薬企業、大学等）や関連団体（学会、患者団体等）の理解が促進されると期待される。開発者においては、科学的合理性のある開発戦略を立てることが可能となることにより、開発の合理化・能率化が期待される。また、ガイドラインは規制当局者の販売承認申請審査過程にも役立つと考えられ、開発者と規制当局者とがガイド

ラインを共有することにより、効率的な販売承認につながることも期待される。

### D. 考察

細胞・組織加工製品等による再生医療は、ヒトの臓器や組織の確保が難しいわが国の医療状況下において強く期待されており、研究の進歩に伴う技術的な実現可能性の高まりとともに、医療としての実用化を望む声がますます強くなっている。また、2007 年 11 月の総合科学技術会議において、人工多能性幹細胞について意見交換が行われ、再生医療臨床研究の加速のための支援のあり方等を検討することが必要とされるなど、臨床研究やそれに繋がる産業開発研究を円滑に進めるため速やかな対応が期待されている。

本研究プロジェクトは、ヒト幹細胞臨床研究の推進から薬事上の品質・安全性評価や治験申請、製造販売承認への切れ目のない展開を効率的、効果的、合理的に行い、再生医療実用化を加速する方策を策定することを目的とする。

そのためには、現行の各種規制環境の中で個別に設定されている科学的方策や基準を共通のプラットフォームで取り扱えるようにすることがきわめて重要である。具体的には、ヒト幹細胞臨床研究であれ、産業開発であれ、例えば製造施設、製造工程、製品評価、製品管理面、倫理面、臨床適用面での留意事項、関連する評価基準、評価技術等について産・学・官が共通に参照でき、活用できる評価基準ミニマム・コンセンサス・パッケージ（MCP）を策定することである。また、再生医療では、多種多様で固有の特性を有するヒト幹細胞加工製品及び多様な疾患や患者が対象となるので、実用化加速方策には、ミニマム・コンセンサス・パッケージに加え、個別製品や治療毎に最も適切な評価方策を共通

化、標準化し、上乘せすべきものとして提示する必要がある。この上乘せすべき要素、留意事項や基準を臨床開発のステージに応じて提示することも重要なポイントとなる。

さらに技術的視点とは別に、関係者間の認識、解釈、運用の共有化も MCP の活用にあたってはきわめて重要な要素である。

本研究では、MCP の対象及び認識を共有すべき主な事項として、1) 一般原則、2) GTP (Good Tissue Practice)、3) 製品の製造方法&品質(試験・評価・管理)、4) 非臨床安全性試験、5) 非臨床有効性 (POC) 試験、6) 臨床試験、7) 細胞種別、8) 細胞バンクの概念と技術要件、9) 普遍的に利用可能な新規細胞特性解析手法及び品質評価手法、10) ウイルス安全性、11) 造腫瘍性試験、12) 抗原性、13) リスク評価によるケース・バイ・ケースアプローチなどについて逐次取り上げ検討した。

これらの検討を行うにあたって、事項毎に我が国すでに公表されている指針のもとになっている科学的原則や概念及び技術的要素などを比較検討して、共通事項を抽出し、MCP となるべきもの、及び上乘せ方策となるべきものを同定していった。場合によっては欧米での指針や専門家のコメントを参考にした。

この中で最も重要な概念は、当該対象項目に関して、何が目的であり、何が手段であるか、手段の中でも目的に対して必須のものであるか、会っても良いものであるか、科学的学術的には重要なものであっても本来の趣旨目的と照らしたとき副次的なものであるか、必ずしも必要としないものであるかを見極めることであった。既存の概念や技術的要素、アプローチ法に適切なものが存在しない場合には、これらを創造あるいは開発に務めた。その結果、シーズから臨床に至る一定限の MCP や上乘せ方策に

関する基本骨格を構築できたと考えている。しかし、細部についてはなお検討を要する部分も多く、今後の課題としたい。最終的には Common Technical Document 再生医療製品版およびその技術解説が作成できればと考えている。

これらが他の関連指針とともに活用され、わが国の再生医療実用化の水先案内、牽引力、推進力となることを期待したい。

## E. 結論

本研究により以下の成果を得た。1) 一般原則として5項目を提示した。2) MCP としてのGTPを提示した。3) 製品の製造方法&品質(試験・評価・管理) MCP 項目として、①原材料となる細胞・組織とその特性解析、特性指標の把握、適格性、②その他の原材料、製造関連物質の適格性と品質管理(特に生物由来物質、複合製品の非細胞・組織成分等)、③微生物、とくにウイルス安全性、④製造工程の妥当性、一定性、⑤最終製品の品質管理、⑥安定性(貯法・有効期限設定、凍結/解凍、運搬する場合等)、⑦製品レベルと製法レベルでの適切な組合せによる品質管理を挙げ、それぞれについてさらに詳細な留意事項や技術要素を提示した。4) 非臨床安全性試験についてはケース・バイ・ケースが原則であるものの、概念として関係者が共有すべき MCP として4項目、技術的な観点で関係者が共有すべき MCP あるいは留意点として6項目を提示した。5) 非臨床有効性 (POC) 試験に関しては必然的にケース・バイ・ケースが原則であるものの、概念として関係者が共有すべき MCP として3項目を提示した。6) 臨床試験については、個々の製品に関する臨床試験の技術要件自体は、まさにケース・バイ・ケースで扱われるべきものであるが、先端医療である再生医療を適正に推進するための臨床試験の入り口に至

るまでと開始に至る隘路を解消し、科学的合理性、倫理的妥当性、社会的理解、認知をいかに得るかについて検討した。検討内容は、①臨床試験開始の決定に際してのリスク分析の留意点と倫理、②先端医療としての再生医療のリスク・ベネフィット概念、③先端医療としての再生医療のリスク・ベネフィット概念などであった。7) 細胞種別 MCP と上乗せ方策については、「自己又は同種体性幹細胞」、「自己又は同種 iPS (様) 細胞」、「ES 細胞」すべての細胞種間に通底し適用されるべき MCP とカテゴリーを同じくする細胞種内での MCP あるいは上乗せ分について検討した。8) 細胞バンクの概念と技術要件 MCP を提示した。9) 個別細胞特性解析、品質評価・管理、未分化細胞等混在細胞検出、目的細胞精製 (又は目的外細胞除去) 技術等、品質・安全性確保等すべてに渡って分析法が必須であり、産・学・官が共通に参照でき活用できる評価技術としてのコンセンサス・パッケージを策定することの意義、重要性に鑑み、普遍的な新規細胞解析技術開発例として網羅的糖鎖プロファイリング法を開発し、その有用性と適用可能性について検討した。10) ウイルス安全性 MCP として5項目を提示した。11) 造腫瘍性問題を、「品質：細胞特性問題」及び「安全性問題」面から、「安全性問題」には品質面 (*in vitro*) からのアプローチと生物学的な面 (*in vivo*) からのアプローチがあると整理して、MCP と上乗せにかかわるコンセプト及び評価技術要素を提示した。12) 抗原性に対処する MCP は製造関連物質から極力ヒトへの抗原性を示す可能性のある物質を用いないか、あるいは製造工程中で懸念ある物質を可能な限り除去すること、そのモニターを確実にするべきことを論考した。13) リスク評価によるケース・バイ・ケースアプローチでケース別/開発段階別上乗せ評価方

策を例示的に策定し、提示した。14) 関連指針の相互比較からみたヒト細胞・組織加工製品 (ヒト細胞調製品) の臨床研究と薬事開発に共通して参照可能な品質・安全性確保の技術要件の抽出・同定およびリスク・ベース・アプローチに基づいたケース別上乗せ評価方策に関する考察を行った。15) 再生医療製品にかかわる国際動向を調査研究し、MCP 等策定のための参考とした。

## F. 参考資料

1. 「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」(平成18年7月3日、全部改正平成22年11月1日、厚生労働省告示第380号)
2. 細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び使用に関する基本的考え方(厚生省医薬安全局長通知平成12年12月26日医薬発第1314号別添1、一部改訂平成19年3月30日薬食発0330030号)
3. 「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の製造管理・品質管理の考え方について」(厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知 薬食監麻発 0327025号, 平成20年3月27日)
4. 「ヒト(自己)由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」(厚生労働省医薬食品局長通知 薬食発第0208003号, 平成20年2月8日)(以下<自己指針>と略す)
5. 「ヒト(同種)由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」(厚生労働省医薬食品局長通知 薬食発第0912006号, 平成20年9月12日)(以下<同種指針>と略す)
6. 「ヒト組織を利用する医療行為の倫理的

問題に関するガイドライン」(日本組織移植学会, 平成 20 年 8 月 23 日 改訂) (以下<組織移植学会 GL>と略す)

7. 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(厚生労働省令第 68 号, 平成 21 年 3 月 31 日改正) (以下<GCP 省令>と略す)
1. 「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の製造管理・品質管理の考え方について」(厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知 薬食監麻発 0327025 号, 平成 20 年 3 月 27 日) (以下<自己 GMP>と略す)

## G. 健康危険情報

特記事項なし

## H. 研究発表

### 1. 論文発表

(著書)

1. Takao Hayakawa: Perspectives on the Regulation of biodrug 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)
2. 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.
3. 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.
4. Hayakawa T, Ishii-Watabe A: Japanese Regulatory Perspective on Immunogenicity. *Detection and Quantification of Antibodies to*

*Biopharmaceuticals : Practical and Applied Considerations* (ed. by Michael G. Tovey), pp.57-72 (2011) John Wiley & Sons, Inc., New Jersey, USA

5. 早川堯夫: バイオ医薬品開発の主流を占める糖タンパク質. バイオ医薬品開発における糖鎖技術 (早川堯夫, 掛樋一晃, 平林 淳 監修), pp.00 (2011)、シーエムシー出版、東京.
6. 早川堯夫: 後続タンパク質性バイオ医薬品の CMC のポイント. バイオシミラー・バイオベターの開発・事業化 支援マニュアル, pp.47-81 (2011)、技術情報協会、東京.
7. 早川堯夫: タンパク質性バイオ医薬品開発の現状とこれから. バイオ医薬品の処方設計と開発技術 (森下真莉子 監修), pp.1-14 (2011)、シーエムシー出版、東京.
8. 早川堯夫: 医薬品等の製造とウイルス安全性確認の基本的考え方. 医薬品の品質管理とウイルス安全性 (日本医薬品等ウイルス安全性研究会編), pp.30-41 (2011)、文光堂、東京.
9. 宮崎隆道、末盛博文 ヒト ES 細胞の維持培養方法 細胞工学別冊「細胞培養プロトコール」学研メディカル秀潤社編, 学研メディカル秀潤社 2012 (印刷中)

(論文: 英文)

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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 *tgf-Beta* signaling replaces *sox2* in reprogramming by inducing *nanog*. *Cell Stem Cell*. 2009; 5(5):491-503.
  5. 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.
  6. Kakoi N, Kinoshita M, Kawasaki N, Yamaguchi T, Hayakawa T, Takehi K. Capillary electrophoresis analysis of contaminants in heparin sodium for the Japanese pharmacopoeia purity test. *Yakugaku Zasshi*. 2009, 129(10), 1255-1264.
  7. Yamada K, Watanabe S, Kita S, Kinoshita M, Hayakawa T, Takehi K. Determination of Tn antigen released from cultured cancer cells by capillary electrophoresis. *Anal Biochem*. 2010, 396(1), 161-163.
  8. Kinoshita M, Ohta H, Higaki K, Kojima Y, Urashima T, Nakajima K, Suzuki M, Kovacs KM, Lydersen C, Hayakawa T, Takehi 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.
  9. Yamada K, Kinoshita M, Hayakawa T, Nakaya S, Takehi K. Comparative studies on the structural features of O-glycans between leukemia and epithelial cell lines. *J Proteome Res*. 8(2):521-537 (2009)
  10. 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).
  11. 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)
  12. 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)
  13. Ohgushi M, Matsumura M, Eiraku M, Murakami K, Aramaki T, Nishiyama A, Muguruma K, Nakano T, Suga H, Ueno M, Ishizaki T, Suemori H, Narumiya S, Niwa H, Sasai Y. : Molecular pathway and cell state responsible for dissociation-induced apoptosis in human pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell*. 2010 Aug 6;7(2):225-39.
  14. Adachi K, Suemori H, Yasuda SY, Nakatsuji N, Kawase E.: Role of SOX2 in maintaining pluripotency of human embryonic stem cells. *Genes Cells*. 2010 May;15(5):455-70. Epub 2010 Apr 9. PubMed PMID: 20384793
  15. International Stem Cell Initiative Consortium, Akopian V, Andrews PW, Beil S, Benvenisty N, Brehm J, Christie M, Ford A, Fox V, Gokhale PJ, Healy L, Holm F, Hovatta O, Knowles BB, Ludwig TE, McKay RD, Miyazaki T, Nakatsuji N, Oh SK, Pera MF, Rossant J, Stacey GN, Suemori H.: Comparison of defined culture systems for feeder cell free propagation of human embryonic stem cells. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 2010 Apr;46(3-4):247-58.
  16. Chowdhury MM, Katsuda T, Montagne K, Kimura H, Kojima N, Akutsu H, Ochiya T, Fujii T, Sakai Y. Enhanced

- effects of secreted soluble factor preserve better pluripotent state of embryonic stem cell culture in a membrane-based compartmentalized micro-bioreactor. *Biomed Microdevices*. 2010; 12(6):1097-1105.
17. Sasaki N, Hirano T, Kobayashi K, Toyoda M, Miyakawa Y, Okita H, Kiyokawa N, Akutsu H, Umezawa A, Nishihara S. Chemical inhibition of sulfation accelerates neural differentiation of mouse embryonic stem cells and human induced pluripotent stem cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010; 401(3):480-486.
  18. Nishino K, Toyoda M, Yamazaki-Inoue M, Makino H, Fukawatase Y, Chikazawa E, Takahashi Y, Miyagawa Y, Okita H, Kiyokawa N, Akutsu H, Umezawa A. Defining hypo-methylated regions of stem cell-specific promoters in human iPS cells derived from extra-embryonic amnions and lung fibroblasts. *PLoS One*. 2010; 5(9):e13017.
  19. Adachi T, Wang X, Murata T, Obara M, Akutsu H, Machida M, Umezawa A, Tomita M. Production of a non-triple helical collagen alpha chain in transgenic silkworms and its evaluation as a gelatin substitute for cell culture. *Biotechnol Bioeng*. 2010; 106(6):860-870.
  20. Stadtfeld M, Apostolou E, Akutsu H, Fukuda A, Follett P, Natesan S, Kono T, Shioda T, Hochedlinger K. Aberrant silencing of imprinted genes on chromosome 12qF1 in mouse induced pluripotent stem cells. *Nature*. 2010; 465(7295): 175-181.
  21. Yamada K, Hyodo S, Kinoshita M, Hayakawa T, Takehi K : Hyphenated technique for releasing and MALDI MS analysis of O-glycans in mucin-type glycoprotein samples. *Anal Chem*. 2010 82(17):7436-7443.
  22. Okura H, Saga A, Fumimoto Y, Soeda M, Moriyama M, Moriyama H, Nagai K, Lee CM, Yamashita S, Ichinose A, Hayakawa T, Matsuyama A: Transplantation of human adipose tissue-derived multilineage progenitor cells reduces serum cholesterol in hyperlipidemic Watanabe rabbits. *Tissue Eng Part C Methods*. 2010 Aug 10. [Epub ahead of print].
  23. Tashiro K., Kawabata K., Inamura M., Takayama K., Furukawa N., Sakurai F., Katayama K., Hayakawa T., Furue-Kusuda M., Mizuguchi H.: Adenovirus vector-mediated efficient transduction into human embryonic and induced pluripotent stem cells. *Cell Reprogram.*, 12(5): 501-7 (2010)
  24. Sakurai, F., Nakashima, K., Yamaguchi, T., Ichinose, T., Kawabata, K., Hayakawa T., Mizuguchi, H.: Adenovirus serotype 35 vector-induced innate immune responses in dendritic cells derived from wild-type and human CD46-transgenic mice: comparison with a fiber-substituted Ad vector containing fiber proteins of Ad serotype 35. *J. Controlled Release*, 2010 Aug 25. [Epub ahead of print] PMID: 20800630 [PubMed - as supplied by publisher]
  25. Sugio K, Sakurai F, Katayama K, Tashiro K, Ma H, Kawabata K, Kawase A, Iwaki M, Hayakawa T, Fujiwara T, Mizuguchi H: Enhanced safety profiles of the telomerase-specific replication-competent adenovirus by incorporation of normal cell-specific microRNA-targeted sequences. *Clinical Canc. Res.*, 2011 Feb 23. [Epub ahead of print] PMID: 21346145
  26. Nishida M, Ogushi M, Suda R, Toyotaka M, Saiki S, Kitajima N, Nakaya M, Kim KM, Ide T, Sato Y, Inoue K, Kurose H. Heterologous down-regulation of angiotensin type 1 receptors by purinergic P2Y2 receptor stimulation through S-nitrosylation of NF-κB. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011. 108(16):6662-7.
  27. DNA microarray profiling identified a new role of growth hormone in vascular remodeling of rat ductus arteriosus. Jin MH, Yokoyama U, Sato Y, Shioda A, Jiao Q, Ishikawa Y, Minamisawa S. *J Physiol Sci*. 2011 61(3):167-79
  28. Nishida M, Suda R, Nagamatsu Y, Tanabe S, Onohara N, Nakaya M, Kanaho Y, Shibata T, Uchida K, Sumimoto H, Sato Y, Kurose H.

- Pertussis toxin upregulates angiotensin type 1 receptors through Toll-like receptor 4-mediated Rac activation. *J Biol Chem* 2010;285:15268-77.
29. Sakamoto K, Hiraiwa M, Saito M, Nakahara T, Sato Y, Nagao T, Ishii K. Protective effect of all-trans retinoic acid on NMDA-induced neuronal cell death in rat retina. *Eur J Pharmacol.* 2010;635:56-61.
  30. Nishida M, Watanabe K, Sato Y, Nakaya M, Kitajima N, Ide T, Inoue R, Kurose H. Phosphorylation of TRPC6 channels at Thr69 is required for anti-hypertrophic effects of phosphodiesterase 5 inhibition. *J Biol Chem* 2010;285:13244-53.
  31. Yagi Y, Yamamoto S, Takehi K, Hayakawa T, Ohyama Y, Suzuki S. Application of partial-filling capillary electrophoresis using lectins and glycosidases for the characterization of oligosaccharides in a therapeutic antibody. *Electrophoresis.* 32(21):2979-85 (2011)
  32. Yamada K, Mitsui Y, Kakoi N, Kinoshita M, Hayakawa T, Takehi K:One-pot characterization of cancer cells by the analysis of mucin-type glycans and glycosaminoglycans. *Anal. Biochem.*, 2011 Dec 14. [Epub ahead of print], PMID: 22212498 [PubMed - as supplied by publisher]
  33. Takayama K, Inamura M, Kawabata K, Katayama K, Higuchi M, Tashiro K, Nonaka A, Sakurai F, Hayakawa T, Kusuda Furue M, Mizuguchi H. Efficient Generation of Functional Hepatocytes From Human Embryonic Stem Cells and Induced Pluripotent Stem Cells by HNF4 $\alpha$  Transduction. *Mol Ther.* 20(1) 127-137 (2012)
  34. Tashiro K, Kawabata K, Omori M, Yamaguchi T, Sakurai F, Katayama K, Hayakawa T, Mizuguchi H. Promotion of hematopoietic differentiation from mouse induced pluripotent stem cells by transient HoxB4 transduction. *Stem Cell Res.* 2011 Sep 16. [Epub ahead of print]
  35. Oyama T, Yodohsi M, Yamane A, Takehi K, Hayakawa T, Suzuki S. Rapid and sensitive analyses of glycoprotein-derived oligosaccharides by liquid chromatography and laser-induced fluorometric detection capillary electrophoresis. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.*, 879(27), 2928-34 (2011)
  36. Saga A, Okura H, Soeda M, Tani J, Fumimoto Y, Komoda H, Moriyama M, Moriyama H, Yamashita S, Ichinose A, Daimon T, Hayakawa T, Matsuyama A. HMG-CoA reductase inhibitor augments the serum total cholesterol-lowering effect of human adipose tissue-derived multilineage progenitor cells in hyperlipidemic homozygous Watanabe rabbits. *Biochem Biophys Res Commun.* 412(1), 50-4 (2011)
  37. Takayama K, Inamura M, Kawabata K, Tashiro K, Katayama K, Sakurai F, Hayakawa T, Furue MK, Mizuguchi H. Efficient and directive generation of two distinct endoderm lineages from human ESCs and iPSCs by differentiation stage-specific SOX17 transduction. *PLoS One.* 2011, 6(7):e21780.
  38. Yamamoto S, Shinohara C, Fukushima E, Takehi K, Hayakawa T, Suzuki S. Partial-filling affinity capillary electrophoresis of glycoprotein oligosaccharides derivatized with 8-aminopyrene-1,3,6-trisulfonic acid. *J Chromatogr A.*, 218(29):, 4772-8 (2011)
  39. Yasuda S, Hasegawa T, Hosono T, Satoh M, Watanabe K, Ono K, Shimizu S, Hayakawa T, Yamaguchi T, Suzuki K, Sato Y: AW551984: a novel regulator of cardiomyogenesis from pluripotent embryonic cells. *Biochem J.*,437(2), 345-55(2011)
  40. Yodoshi M, Oyama T, Masaki K, Takehi K, Hayakawa T, Suzuki S.: Affinity entrapment of oligosaccharides and glycopeptides using free lectin solution. *Anal Sci.* , 2011;27(4):395.
  41. Suzuki T, Sasaki T, Yano K, Sakurai F, Kawabata K, Kondoh M, Hayakawa T, Yagi K, Mizuguchi H. Development of a recombinant adenovirus vector production system free of replication-competent adenovirus by utilizing a packaging size limit of the viral genome. *Virus Res.*,158(1-2),154-60

- (2011)
42. Sugio K, Sakurai F, Katayama K, Tashiro K, Ma H, Kawabata K, Kawase A, Iwaki M, Hayakawa T, Fujiwara T, Mizuguchi H. Enhanced safety profiles of the telomerase-specific replication-competent adenovirus by incorporation of normal cell-specific microRNA-targeted sequences. *Clin Cancer Res.*, 17(9), 2807-18(2011)
  43. Kinoshita M, Kakoi N, Matsuno YK, Hayakawa T, Takechi K. Determination of sulfate ester content in sulfated oligo- and poly-saccharides by capillary electrophoresis with indirect UV detection. *Biomed Chromatogr.* 2011. 25(5):588-93
  44. Inamura M, Kawabata K, Takayama K, Tashiro K, Sakurai F, Katayama K, Toyoda M, Akutsu H, Miyagawa Y, Okita H, Kiyokawa N, Umezawa A, Hayakawa T, Furue MK, Mizuguchi H. Efficient generation of hepatoblasts from human ES cells and iPS cells by transient overexpression of homeobox gene HEX. *Mol. Ther.*, 19(2), 400-7(2011)
  45. Okura H, Saga A, Fumimoto Y, Soeda M, Moriyama M, Moriyama H, Nagai K, Lee CM, Yamashita S, Ichinose A, Hayakawa T, Matsuyama A. Transplantation of human adipose tissue-derived multilineage progenitor cells reduces serum cholesterol in hyperlipidemic Watanabe rabbits. *Tissue Eng Part C Methods.*, 17(2), 145-54(2011)
  46. Nagamoto Y., Tashiro K., Takayama K., Ohashi K., Kawabata K., Sakurai F., Tachibana M., Hayakawa T, Hayakawa H., Furue MK., Mizuguchi H. Promotion of hepatic maturation of human pluripotent stem cells in 3D co-culture using Type I collagen and Swiss 3T3 cell sheets. *Biomaterials*, (in press).
  47. Egli D, Akutsu H. Aging of the Female Reproductive System. *J Mamm Ova Res* 2011; 28: 118-125.
  48. Takezawa Y, Yoshida K, Miyado K, Sato M, Nakamura A, Kawano N, Sakakibara K, Kondo T, Harada Y, Ohnami N, Kanai S, Miyado M, Saito H, Takahashi Y, Akutsu H, Umezawa A. Beta-catenin is a molecular switch that regulates transition of cell-cell adhesion to fusion. *Scientific Reports* 2011; Article number: 68.
  49. Gokoh M, Nishio M, Nakamura N, Matsuyama S, Nakahara M, Suzuki S, Mitsumoto M, Akutsu H, Umezawa A, Yasuda K, Yuo A, Saeki K. Early senescence is not an inevitable fate of human-induced pluripotent stem-derived cells. *Cell Reprogram.* 2011;13(4):361-370.
  50. Tateno H, Toyota M, Saito S, Onuma Y, Ito Y, Hiemori K, Fukumura M, Matsushima A, Nakanishi M, Ohnuma K, Akutsu H, Umezawa A, Horimoto K, Hirabayashi J, Asashima M. Glycome diagnosis of human induced pluripotent stem cells using lectin microarray. *J Biol Chem.* 2011; 286(23):20345-20353.
  51. Nishino K, Toyoda M, Yamazaki-Inoue M, Fukawatase Y, Chikazawa E, Sakaguchi H, Akutsu H, Umezawa A. DNA methylation dynamics in human induced pluripotent stem cells over time. *PLoS Genet.* 2011; 7(5):e1002085.
  52. Sato B, Katagiri YU, Miyado K, Okino N, Ito M, Akutsu H, Okita H, Umezawa A, Fujimoto J, Toshimori K, Kiyokawa N. Lipid rafts enriched in monosialylGb5Cer carrying the stage-specific embryonic antigen-4 epitope are involved in development of mouse preimplantation embryos at cleavage stage. *BMC Dev Biol.* 2011;11:22.
  53. Nishi M, Akutsu H, Masui S, Kondo A, Nagashima Y, Kimura H, Perrem K, Shigeri Y, Toyoda M, Okayama A, Hirano H, Umezawa A, Yamamoto N, Lee SW, Ryo A. A distinct role for Pin1 in the induction and maintenance of pluripotency. *J Biol Chem.* 2011; 286(13):11593-11603.
  54. Sugawara T, Nishino K, Umezawa A, Akutsu H. Investigating cellular identity and manipulating cell fate using induced pluripotent stem cells. *Stem Cell Res Ther.* 2012 Mar 8;3(2):8.
  55. Yamada K, Mitsui Y, Kakoi N, Kinoshita M, Hayakawa T, Takechi K. One-pot characterization of cancer cells by the

- analysis of mucin-type glycans and glycosaminoglycans. *Anal Biochem.* 2012 Feb 15;421(2):595-606. Epub 201
56. Nishioka K, Nishida M, Ariyoshi M, Jian Z, Saiki S, Hirano M, Nakaya M, Sato Y, Kita S, Iwamoto T, Hirano K, Inoue R, Kurose H. Cilostazol Suppresses Angiotensin II-induced Vasoconstriction via Protein Kinase A-mediated phosphorylation of TRPC6 channel. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011; 31:2278-86.
  57. Nishida M, Kitajima N, Watanabe K, Morimoto S, Sato Y, Kiyonaka S, Hoshijima M, Ikeda Y, Nakaya M, Ide T, Mori Y, Kurose H. TRPC3-mediated Ca<sup>2+</sup> influx contributes to Rac1-mediated production of reactive oxygen species in MLP-deficient mouse hearts. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011;409:108-13.
  58. Nagae G, Isagawa T, Shiraki N, Fujita T, Yamamoto S, Tsutsumi S, Nonaka A, Yoshiba S, Matsusaka K, Midorikawa Y, Ishikawa S, Soejima H, Fukayama M, Suemori H, Nakatsuji N, Kume S, Aburatani H. Tissue-specific demethylation in CpG-poor promoters during cellular differentiation. *Hum Mol Genet.* 2011 Jul 15;20(14):2710-21.
  59. International Stem Cell Initiative, Suemori H, et al., Screening ethnically diverse human embryonic stem cells identifies a chromosome 20 minimal amplicon conferring growth advantage. *Nat Biotechnol.* 2011 Nov 27;29(12):1132-1144.
  60. Niwa A, Heike T, Umeda K, Oshima K, Kato I, Sakai H, Suemori H, Nakahata T, Saito MK. A novel serum-free monolayer culture for orderly hematopoietic differentiation of human pluripotent cells via mesodermal progenitors. *PLoS One.* 2011;6(7):e22261
- (論文：和文)
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：「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.
  4. 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.
  5. Tanabe S, Sato Y, Suzuki K. Characteristics of stem cells cased on expression profile of molecular markers. *Res. Adv. in Biochemistry.* 2009:1-8.
  6. 佐藤陽治 ヒト細胞・組織加工医薬品などの安全性確保 *医学のあゆみ* 2009;229:893-896.
  7. 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)
  8. 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)
  9. 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)
  10. 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)
  11. 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(5), 378-387 (2010)
  12. 早川堯夫：日本における現状と今後の展望. 第5 6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)
  13. 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：ヒト幹細胞を用いた細胞・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)
  14. 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：ヒト幹細胞を用いた細胞・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)
15. 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: ヒト幹細胞を用いた細胞・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)
  16. 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: ヒト幹細胞を用いた細胞・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)
  17. 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: ヒト幹細胞を用いた細胞・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)
  18. 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)
  19. 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)
  20. 前田瑛起, 北荘一郎, 中世古みなみ, 木下充弘, 田邊豊重, 大庭澄明, 早川堯夫, 掛樋一晃: 日本薬局方一般試験法収載へ向けた SDS-PAGE 法及びキャピラリー電気泳動法に関する研究. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 41, 477-489 (2010)
  21. 佐藤陽治 再生医療・細胞治療の規制等に関する欧米の動向—臨床応用に関する規制当局の支援の比較— ヒューマンサイエンス 2011 (in press)
  22. 佐藤陽治 再生医療・細胞治療の規制に関する国際動向 月刊ファームステージ 2011年3月号 PHARMSTAGE 2011;10(12):1-2.
  23. 佐藤陽治, 鈴木和博, 早川堯夫 EUにおける細胞・組織加工製品の規制動向 医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス 2011;42:142-8.
  24. 西田基宏, 齋木翔太, 北島直幸, 仲矢道雄, 佐藤陽治, 黒瀬等 TRPC チャンネルのリン酸化による心血管機能制御 YAKUGAKU ZASSHI 2010;130:1427-33.
  25. 早川堯夫, 水口裕之: iPS細胞と創薬, *Brain and Nerve* 64, 47-57 (2012)
  26. 早川堯夫: ヒト 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2つの指針案. 医学のあゆみ, 239(14), 1466-1473 (2011)
  27. 早川堯夫: ICH について. *Drug Delivery System*, 26(5), 515-520 (2011)
  28. 早川堯夫: 再生医療推進のための規制環境の整備. 医薬ジャーナル, 10 (2011)
  29. 早川堯夫, 青井貴之, 梅澤明弘, 山中伸弥, 小澤敬也, 大和雅之, 澤 芳樹, 松山晃文, 佐藤陽治: ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究(その1) ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する指針整備と主なポイント. 再生医療, 10(3), 86-90 (2011)
  30. 早川堯夫, 青井貴之, 梅澤明弘, 小澤敬也, 佐藤陽治, 澤 芳樹, 松山晃文, 大和雅之, 山中伸弥: ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究(その2) 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) —総則, 原材料及び製造関連物質, 製造工程に関する留意事項について—. 再生医療, 10(3), 91-98 (2011)
  31. 早川堯夫, 青井貴之, 梅澤明弘, 小澤敬也, 佐藤陽治, 澤 芳樹, 松山晃文, 大和雅之, 山中伸弥: ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究(その3) 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) —総則, 原材料及び製造関連物質, 製造工程に関する留意事項について—. 再生医療, 10(3), 99-106 (2011)
  32. 早川堯夫, 青井貴之, 梅澤明弘, 小澤敬也, 佐藤陽治, 澤 芳樹, 松山晃文, 大和雅之, 山中伸弥: ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究(その4) 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) —総則, 原材料及び

- 製造関連物質、製造工程に関する留意事項について－. 再生医療、10(3), 107-117 (2011)
33. 早川堯夫、青井貴之、梅澤明弘、小澤敬也、佐藤陽治、澤 芳樹、松山晃文、大和雅之、山中伸弥：ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究（その5）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）－総則、原材料及び製造関連物質、製造工程に関する留意事項について－. 再生医療、10(3), 118-128 (2011)
  34. 早川堯夫、青井貴之、梅澤明弘、小澤敬也、佐藤陽治、澤 芳樹、松山晃文、大和雅之、山中伸弥：ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究（その6）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）－総則、原材料及び製造関連物質、製造工程に関する留意事項について－. 再生医療、10(3), 129-140 (2011)
  35. 早川堯夫、青井貴之、梅澤明弘、小澤敬也、佐藤陽治、澤 芳樹、松山晃文、大和雅之、山中伸弥：ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究（その7）ヒト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）－ヒト体性幹細胞、iPS（様）細胞又はES細胞を加工して製造される医薬品等（ヒト幹細胞加工医薬品等）の最終製品の品質管理－. 再生医療、10(3), 141-146 (2011)
  36. 早川堯夫、青井貴之、梅澤明弘、小澤敬也、佐藤陽治、澤 芳樹、松山晃文、大和雅之、山中伸弥：ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究（その8）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）－ヒト体性幹細胞、iPS（様）細胞又はES細胞を加工して製造される医薬品等（ヒト幹細胞加工医薬品等）の非臨床試験及び臨床試験について. 再生医療、10(3), 147-152 (2011)
  37. 早川堯夫：第十六改正日本薬局方について. 日本薬局方試験法ガイド（医薬品医療機器レギュラトリー財団編）、pp. 3-13 (2011)、じほう、東京.
  38. 早川堯夫：後続タンパク質性医薬品の課題と展望. 透析療法ネクスト XI 巻 95-107 (2011)
  39. 早川堯夫：第十六改正日本薬局方について. *Phar. Tech. Japan.*, 27(8)、7-14(2011)
  40. 佐藤陽治、鈴木和博、早川堯夫：EUにおける細胞・組織加工製品の規制動向、医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス. 42、142-8 (2011)
  41. 阿久津英憲、草川森士、梅澤明弘：「ヒトES細胞を用いた臨床試験」感染・炎症・免疫, 41(4):68-72, 2011.
  42. 阿久津英憲、佐藤星子：「ヒトES細胞, iPS細胞」生命の誕生に向けて（第二版）編集；日本哺乳類動物卵子学会：268-272, 2011.
  43. 三浦巧、阿久津英憲：「目で見える生殖と再生iPS細胞（図説）」HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY, 18(3):232-236, 2011.
  44. 安田智、佐藤陽治 再生医療に対する規制・制度等について：欧米の動向 幹細胞技術の標準化－再生医療への期待（一般財団法人バイオインダストリー協会 堀友繁 監修）2012（印刷中）
  45. 草川森士、佐藤陽治 再生医療・細胞治療の規制と開発支援に関する国際比較 「再生医療製品の許認可と組織工学の新しい試み」（株式会社シーエムシー出版、編集：岩田博夫、岸田晶夫、松岡厚子）2012（印刷中）
  46. 草川森士、佐藤陽治 再生医療における細胞・組織加工製品の治験とレギュレーション *実験医学増刊* 2012（印刷中）  
佐藤陽治、黒田拓也 ヒト多能性幹細胞を使った再生医療・細胞治療における造腫瘍性試験の現状 *医学のあゆみ* 2011；239:1460-5.

## 2. 学会発表

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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

5. 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
6. 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
7. 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、中家修一、早川堯夫、掛樋一晃 第 29 回日本糖質学会年会
8. エボラウイルス表面糖タンパク質中の N-及び O-結合型糖鎖解析 山田佳太、宇佐美克明、早川堯夫、掛樋一晃、入村達郎 第 29 回日本糖質学会年会
9. 加齢に伴うラット血清糖タンパク質糖鎖の変化-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 29 回日本糖質学会年会
10. ヒト組織球性リンパ腫細胞に発現する Polylactosamine-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 59 回日本薬学会近畿支部大会
11. 加齢により変動する血清糖タンパク質糖鎖の解析と加齢マーカーとしての可能性の検証 木下充弘、能登啓介、奥田茜、渡部沙木絵、早川堯夫、掛樋一晃 第 59 回日本薬学会近畿支部大会
12. キャピラリー電気泳動を用いたヒト組織球性リンパ腫細胞に発現する Polylactosamine-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 82 回日本生化学会大会
13. フコシル化を回復させた HCT116 細胞上に観察される糖タンパク質糖鎖 梶直孝、山田佳太、田中佑樹、岩本竜昇、木下充弘、三善英知、森脇健太、早川堯夫、掛樋一晃 第 82 回日本生化学会大会
14. 加齢に伴うラット血清糖タンパク質糖鎖の変化 能登啓介、奥田茜、渡部沙木絵、木下充弘、早川堯夫、掛樋一晃 第 82 回日本生化学会大会
15. 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、第 3 回日本薬局方に関する説明会、東京、大阪 (2009. 8, 2009. 9)
16. 早川堯夫：第十六改正日本薬局方の方針、それから。第 6 回医薬品 RS フォーラムシンポジウム、東京 (2009. 12)
17. 早川堯夫：再生医療の現状と課題。私立大学戦略的研究基盤形成事業第一回講演会、大阪 (2009. 5)
18. 早川堯夫：再生医療：レギュラトリーサイエンス四方山話。CS スーパー特区第 1 回分科会、東京女子医大 (2009. 7)
19. 早川堯夫：幹細胞臨床研究における GTP/(治験薬) GMP の考え方。ヒト幹細胞臨床研究指針見直し検討会、東京 (2009. 7)
20. Hayakawa T.: Japanese Regulations about Cell & Tissue Therapy. Italy in Japan 2009, Tokyo (2009. 10)
21. 早川堯夫：再生医療実用化をにらんだ有効性・安全性・品質の考え方。第 2 回ライフサイエンスセミナー、東京 (2009. 11)
22. 早川堯夫：再生医療実用化をにらんだ有効性・安全性・品質の考え方。BTJ プロフェッショナルセミナー iPS 細胞実用化への課題、東京 (2009. 12)
23. 早川堯夫：再生医療製品の審査と指針について。「学術振興会再生医療の実用化」に関する研究開発専門委員会第 3 回委員会、東京 (2010. 1)
24. Hayakawa T: Current Topics in Japan with Respect to Evaluation and Control of Biotechnology Products, WCBP 2010: Symposium on the Interface of Regulatory and Analytical Sciences for Biotechnology Health Products, Washington DC, USA (2010. 1)
25. 早川堯夫：これからの細胞治療・再生医療。バイオロジクスフォーラム第 7 回学術集会、東京 (2010. 3)
26. 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
27. 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.
28. 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.
29. 鈴木 孝昌, Suresh Thirupathi, 押澤 正, Ramesh Doss, 田邊 思帆里, 佐藤 陽治, 鈴木 和博 細胞・組織加工医薬品の品質評価および標準化に向けたプロテオーム解析技術の利用 日本ヒトプロテオーム機構 (JHUPO) 第 7 回大会 (平成 21 年 7 月 27-28

- 日、東京)
30. 三ツ井洋輔、山田佳太、梶直孝、木下充弘、早川堯夫、掛樋一晃: グライコムイクスによる癌細胞の個性解析とグライコプロテオミクスへの展開第 11 回関西グライコサイエンスフォーラム、平成 22 年 5 月 15 日、大阪市立大学 (大阪)
  31. Y. Mitsui, Y. Tanaka, K. Yamada, S. Hara, M. Kinoshita, T. Hayakawa, K. Kakehi: Targeted glycoproteomics of polylectosamine-carrier proteins expressed on human histocytic lymphoma cells、The 25th International Carbohydrate Symposium、平成 22 年 8 月 4 日、幕張メッセ (千葉)
  32. K. Yamada, K. Kamisue, S. Watanabe, M. Kinoshita, T. Hayakawa, K. Kakehi: A considerable amount of free glycans derived from glycoproteins are present in sera、The 25th International Carbohydrate Symposium、平成 22 年 8 月 4 日、幕張メッセ (千葉)
  33. A. Nakanishi, M. Sato, M. Kinoshita, K. Kakehi, T. Hayakawa: Analysis of Characteristics of Cells using Glycans as Marker Molecules、The 25th International Carbohydrate Symposium、平成 22 年 8 月 4 日、幕張メッセ (千葉)
  34. 仲西暁良、佐藤葵、木下充弘、森山博由、早川堯夫、掛樋一晃: キャピラリー電気泳動を用いる糖鎖を指標とする細胞評価法 - 再生医療実用化に向けた基礎検討 - 第 30 回 キャピラリー電気泳動シンポジウム平成 22 年 11 月 17 日、長良川国際会議場 (岐阜)
  35. 仲西暁良、佐藤葵、木下充弘、早川堯夫、掛樋一晃: 糖鎖を指標とする細胞の個性解析、第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会合同大会、平成 22 年 12 月 9 日、神戸ポートアイランド (兵庫)
  36. 三ツ井洋輔、山田佳太、梶直孝、田中佑樹、木下充弘、早川堯夫、掛樋一晃: グライコプロテオミクスによるポリラクトサミン型糖鎖キャリアータンパク質の解析、学会名: 第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会合同大会、平成 22 年 12 月 9 日、神戸ポートアイランド (兵庫)
  37. 三ツ井洋輔、山田佳太、田中佑樹、梶直孝、木下充弘、早川堯夫、掛樋一晃: 癌特異的糖タンパク質のグライコプロテオーム解析、日本薬学会 第 131 年会、平成 23 年 3 月、ツインメッセ静岡 (静岡)
  38. 三ツ井洋輔、原沙弥香、山田佳太、木下充弘、早川堯夫、掛樋一晃: ヒト胃癌細胞中の高フコシル化糖タンパク質の探索、日本薬学会 第 131 年会、平成 23 年 3 月、ツインメッセ静岡 (静岡)
  39. Hayakawa T.: Regulation of Biologics in Japan: Some Aspects of Development, Evaluation and Control of Biologics in Japan. 2010 International Regulatory Workshop on Biotechnology Products, TFDA & PITDC Taipei, Taiwan (2010.12.27)
  40. Hayakawa T.: Evaluation and Control of Biotechnology Protein Products and Cell/Tissue-based Products in Japan. 2010 International Regulatory Workshop on Biotechnology Products, TFDA & PITDC Taipei, Taiwan (2010.12.27)
  41. 早川堯夫: わが国の再生医療の現状と将来展望、薬物動態談話会 2011 年 1 月例会、平成 23 年 1 月 21 日、東京ガーデンパレス (東京)
  42. 早川堯夫: 日本のバイオ医薬品の現状と将来展望、バイオ医薬品シンポジウム 2011、2011 年 2 月 22 日、千里ライフサイエンスセンター (大阪)
  43. 早川堯夫: 再生医療研究および治験の推進のための方策とその基本的考え方について、シンポジウム: 再生医療の臨床応用とその展開、第 10 回日本再生医療学会総会、平成 23 年 3 月 1 日、京王プラザホテル (東京)
  44. H Akutsu. “Xeno-Free Growth and Expansion of Human Pluripotent Stem Cells”, Commercial Tutorial Directory; ISSCR 8<sup>th</sup> annual meeting, San Francisco, CA USA. 18<sup>th</sup> Jun, 2010.
  45. 阿久津英憲: 「臨床グレード幹細胞樹立の試み」第 28 回日本ヒト細胞学会学術集会シンポジウム、つくば市、8 月 23 日、2010 年.
  46. H Akutsu. “xeno-free growth and expansion of human pluripotent stem cells”, Symposium 7; The 23rd Annual and International Meeting of the Japanese Association for Animal Cell Technology, Sapporo, 1<sup>st</sup>-4<sup>th</sup> Sep, 2010.
  47. 「ヒト ES/iPS 細胞の特性から見たその医療応用での問題点」、未盛博文: 第 6 回 Chiba Neuroresearch Meeting 特別講

- 演 (7/24 千葉)
48. High content analysis (HCA) によるヒト ES 細胞の未分化維持因子の探索、熊谷英明、末盛博文、上杉志成、中辻憲夫、川瀬栄八郎 第 33 回日本分子生物学会年会 (12/7-10 神戸)
  49. ヒト ES 細胞からの原条形成過程におけるクロマチン修飾因子の発現解析、末盛博文：第 33 回日本分子生物学会年会 ワークショップ (12/7-10 神戸)
  50. 佐藤 陽治 再生医療・細胞治療の実用化に関する海外の規制 第 10 回日本再生医療学会総会 (平成 23 年 3 月 1 日、東京)
  51. 安田 智，長谷川 哲也，細野哲司，佐藤 光利，山口 照英，鈴木 和博，佐藤 陽治 マウス胚性癌細胞および胚性幹細胞における心筋分化マーカーの探索 第 10 回日本再生医療学会総会 (平成 23 年 3 月 1 日、東京)
  52. 吾月 遥，佐藤 光利，田邊 思帆里，山口 照英，早川 堯夫，鈴木 和博，佐藤 陽治 ヒト間葉系幹細胞 (hMSC) の虚血条件下における VEGF 分泌能予測因子に関する検討 第 10 回日本再生医療学会総会 (平成 23 年 3 月 2 日、東京)
  53. 佐藤 陽治 再生医療の国際動向から見たわが国の目指すべき道 バイオリジクスフォーラム第 8 回学術集会 (平成 23 年 2 月 2 日、東京)
  54. 佐藤 陽治 再生医療・細胞治療製品の規制に関する国際動向 アカデミアにおける臨床研究・治験に関する薬事の基本と実例講習会 (文部科学省 橋渡し研究支援推進プログラム) (平成 23 年 2 月 1 日、大阪)
  55. 吾月 遥，佐藤 光利，田邊 思帆里，山口 照英，早川 堯夫，鈴木 和博，佐藤 陽治 虚血条件下におけるヒト間葉系幹細胞のサイトカイン分泌プロファイリング第 31 回日本臨床薬理学会年会 (平成 22 年 12 月 12 月 1-3 日、京都)
  56. 佐藤 陽治 再生医療の実用化に向けた規制に関する国際比較 第 47 回全国衛生化学技術協議会年会 (平成 22 年 11 月 11-12 日、神戸)
  57. Tanabe S, Sato Y, Suzuki T, Yamaguchi T, Suzuki K. Gene expression profiling of human mesenchymal stem cells for identification of surrogate markers for *in vitro* culture stage. WorldPharma2010 (16th IUPHAR WorldCongress of Basis and Clinical Pharmacology), Copenhagen, Denmark (2010 年 7 月 17-23 日) *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2010;107(Suppl. 1):608.
  58. 佐藤 陽治 再生医療・細胞治療製品の規制に関する国際動向 第 12 回未来医療交流会／第 5 回未来医療市民公開シンポジウム (平成 22 年 6 月 23 日、大阪)
  59. Saga A, Okura H, Soeda M, Tani J, Moriyama M, Moriyama H, Yamashita S, Ichinose A, Tahara S, Hayakawa T and Matsuyama A: Transplantation of human adipose tissue-derived multi-lineage progenitor cells reduces serum cholesterol and the effects could be augmented by HMG-CoA reductase inhibitor in hyperlipidemic Watanabe rabbits. The 9th Annual Meeting of the International Society for Stem Cell Research, Tronto, Canada (2011.6.15-18)
  60. Soeda M, Okura H, Saga A, Tani J, Moriyama M, Moriyama H, Yamashita S, Ichinose A, Tahara S, Hayakawa T and Matsuyama A: Transplantation of human adipose tissue-derived multi-lineage progenitor cells but not adipose tissue-derived stromal/stem cells reduces serum cholesterol in hyperlipidemic Watanabe rabbits. The 9th Annual Meeting of the International Society for Stem Cell Research, Tronto, Canada (2011.6.15-18)
  61. Okura H, Saga A, Soeda M, Tani J, Moriyama M, Moriyama H, Miyagawa S, Sawa Y, Ichinose A, Tahara S, Hayakawa T and Matsuyama A: Cardiomyoblast-like cells differentiated from human adipose tissue-derived multilineage progenitor cells improve left ventricular dysfunction and survival in a swine chronic myocardial infarction model, The 9th Annual Meeting of the International Society for Stem Cell Research, Tronto, Canada (2011.6.15-18)
  62. Sato Y, Atsuki H, Satoh M, Tanabe S, Yamaguchi T, Hayakawa T, Suzuki K. Identification of genes that regulate cardiomyogenesis in mouse embryonic cells. The 9th Annual Meeting of the International Society for Stem Cell

- Research, Tronto, Canada (2011.6.15-18)
63. Hayakawa T, Aoi T, Umezawa A, Ozawa K, Sato Y, Sawa Y, Matsuyama A, Yamanaka S, Yamato M. Japanese draft guidelines on ensuring quality and safety of products derived from engineered human somatic stem cells. World Stem Cell Summit 2011, Pasadena, USA (2011.10.3-5)
  64. Hayakawa T, Aoi T, Umezawa A, Ozawa K, Sato Y, Sawa Y, Matsuyama A, Yamanaka S, Yamato M. Japanese draft guidelines on ensuring quality and safety of products derived from engineered human pluripotent stem cells. World Stem Cell Summit 2011, Pasadena, USA (2011.10.3-5)
  65. Hayakawa T, Aoi T, Umezawa A, Ozawa K, Sato Y, Sawa Y, Matsuyama A, Yamanaka S, Yamato M. Japanese draft guidelines on ensuring quality and safety of products derived from engineered human stem cells. World Conference on Regenerative Medicine, Leipzig, Germany (2011.11.2-4)
  66. Okura H, Saga A, Soeda M, Tani J, Moriyama M, Moriyama H, Yamashita S, Ichinose A, Tahara S, Hayakawa T and Matsuyama A: In situ stem cell therapy using human adipose tissue-derived multi-lineage progenitor cells combined with HMG-CoA reductase inhibitor synergistically reduce serum cholesterol level in hyperlipidemic Watanabe rabbits, 84th American Heart Association Scientific Sessions, Orlando, USA(2011.11.12-16)
  67. Okura H, Saga A, Soeda M, Tani J, Moriyama M, Moriyama H, Yamashita S, Ichinose A, Tahara S, Hayakawa T and Matsuyama A: Transplantation of adipose tissue-derived multi-lineage progenitor cells reduces serum cholesterol in hyperlipidemic Watanabe rabbits, 84th American Heart Association Scientific Sessions, Orlando, USA(2011.11.12-16)
  68. Hayakawa T: Biosimilar Products: Scientific Principles, Challenges, Opportunities Rapid Pharmaceutical Product Development. CMC Strategy Forum 2012, San Francisco, CA , USA (2012.1.22)
  69. 木下充弘、能登啓介、奥田茜、小南有加、早川堯夫、掛樋一晃. エイジングマーカーとしての糖鎖の可能性 第 30 回日本糖質学会年会、平成 23 年 7 月 11 日、長岡
  70. 橋本浩志、仲西暁良、木下充弘、鈴木匡、早川堯夫、掛樋一晃. 細胞外遊離 N-グリコシルノイラミン酸のヒト培養癌細胞への取り込み. 第 30 回日本糖質学会年会、平成 23 年 7 月 11 日、長岡
  71. 原沙弥香、山田佳太、三ツ井洋輔、木下充弘、早川堯夫、掛樋一晃. ヒト胃癌細胞中高フコシル化糖タンパク質のグライコプロテオーム解析. 第 30 回日本糖質学会年会、平成 23 年 7 月 11 日、長岡
  72. 神末和哉、大河原周平、山田佳太、岩塚欣也、木下充弘、早川堯夫、掛樋一晃. ヒト胃癌細胞 MKN45 細胞は糖タンパク質由来の遊離糖鎖を細胞外へ分泌する. 第 30 回日本糖質学会年会、平成 23 年 7 月 11 日、長岡
  73. 原沙弥香、山田佳太、三ツ井洋輔、木下充弘、早川堯夫、掛樋一晃. ヒト胃癌細胞中の高フコシル化糖タンパク質の探索. 第 61 回日本薬学会近畿支部、平成 23 年 10 月 22 日、神戸
  74. 神末和哉、大河原周平、山田佳太、岩塚欣也、木下充弘、早川堯夫、掛樋一晃. ヒト胃癌細胞 MKN45 による糖タンパク質由来遊離糖鎖の細胞外分泌. 第 61 回日本薬学会近畿支部、平成 23 年 10 月 22 日、神戸
  75. 中辻佑強、岸本昌太、木下充弘、早川堯夫、荒井昭博、中村伸、掛樋一晃. マイクチップ等電気泳動法によるタンパク質製剤の迅速解析技術の開発. 第 61 回日本薬学会近畿支部、平成 23 年 10 月 22 日、神戸
  76. 神末和哉、木下充弘、掛樋一晃. CESI-MS によるペプチド・タンパク質分析. 第 31 回キャピラリー電気泳動シンポジウム、平成 23 年 11 月 11 日、鶴岡
  77. 早川堯夫: 日本における後続タンパク質性医薬品の課題と展望. 第 14 回 ヒューマンサイエンス総合研究ワークショップ「日本で考えるバイオ後続品開発の明日」、東京 (平成 24 年 1 月 25 日)
  78. 早川堯夫: ミニマム・コンセンサス・パッケージ (MCP) 策定に向けて. 第 1 回ミニマム・コンセンサス・パッケージ (MCP) 策定会議: 第 1 回再生医療薬事講習会- 医

- 療革新のために Scientific Common Sense を -、神戸 (平成 24 年 2 月 6 日)
79. 早川堯夫: 政策形成における科学と政府の役割及び責任に係わる原則の策定について. 政策形成における科学と政府の役割及び責任のあり方に関するワークショップ、(独) 科学技術振興機構、研究開発戦略センター、東京 (平成 24 年 2 月 24 日)
  80. Hayakawa T: Some Aspects of Development, Evaluation and Control of Cell/Tissue-Based Products in Japan. International Forum on Challenges and Opportunities Posed by Biopharmaceuticals, KFDA, Seoul, Korea (2012.3.27-29)
  81. H Akutsu. "Development of xeno-free culture systems of human embryonic stem cells for cell therapy", JST/CIRM Workshop "Early translational research on stem cells", Kobe, 16<sup>th</sup> May, 2011.
  82. 阿久津英憲: 「特別講演 再生医療を見すえたヒト ES 細胞の樹立」日本組織培養学会 第 84 回大会, 東京, 5 月 28 日, 2011 年
  83. H Akutsu. "Human ES cell and iPS cell derivation: Clinical application and biological characterization", 16<sup>th</sup> World Congress on In Vitro Fertilization, Tokyo, 13<sup>th</sup> Sep, 2011.
  84. 阿久津英憲: 「臨床グレード ES 細胞の作製を目指して」理化学研究所筑波研究所, つくば, 11 月 7 日, 2011 年
  85. 阿久津英憲: 「新たなヒト胚作製技術の報告 (米国) について」第 64 回生命倫理専門調査会, 中央合同庁舎第 4 号館第 2 特別会議室, 1 月 17 日, 2012 年
  86. 阿久津英憲: 「臨床応用を目指すヒト ES 細胞研究の現状」第 15 回ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の見直しに関する専門委員会, 厚生労働省 17 階 専用第 18-20 会議室, 1 月 25 日, 2012 年
  87. 阿久津英憲: 「新たなヒト胚作成技術について～SCNT 法による 3 倍体 ES 細胞論文の背景～」科学技術・学術審議会 生命倫理・安全部会 特定胚及びヒト ES 細胞等研究専門委員会 (第 80 回), 文部科学省 16 階 特別会議室, 1 月 25 日, 2012 年
  88. 阿久津英憲: 「ヒト ES 細胞の臨床応用へ向けた取り組み」バイオリジクスフォーラム第 9 回学術集会, 東京 タワーホール 船堀, 2 月 22 日, 2012 年
  89. Fluorescent chemical probes for human stem cells Nao Hirata, Masato Nakagawa, Yuto Fujibayashi, Kaori Yamauchi, Asako Murata, Eihachiro Kawase, Shin-ichi Sato, Shin Ando, Young-Tae Chang, Hirofumi Suemori, Norio Nakatsuji, Kazumitsu Ueda, Shinya Yamanaka, Motonari Uesugi. 8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (11/29-12/2 Tokyo)
  90. SnoN represses mesendodermal genes in human ES cells. Norihiro Tsuneyoshi, Tomoyuki Sumi, Akila Sadasivam, Jennica Tan Ee Kim, Norio Nakatsuji, Hirofumi Suemori, Norris Ray Dunn. Stem Cell Society Singapore (SCSS) Symposium 2011 (11/17 - 18, Singapore)
  91. ヒト ES 細胞の未分化性維持因子の探索を目的とした high content analysis (HCA). 熊谷英明, 末盛博文, 上杉志成, 中辻憲夫, 川瀬栄八郎. 第 34 回日本分子生物学会年会 (12/13-16, 横浜)
  92. ヒト ES 細胞から definitive endoderm への高率な誘導方法の構築. 武内大輝, 中辻憲夫, 末盛博文. 第 34 回日本分子生物学会年会 (12/13-16, 横浜)
  93. Kuramochi T, Satoh M, Atsuki H, Yasuda S, Hayakawa T, Suzuki K, Sato Y. Modes of action of genes facilitating ischemia-induced VEGF secretion in human mesenchymal stem cells. 第 85 回日本薬理学会年会, 京都 (2012 年 3 月 14-16 日)
  94. 佐藤陽治 細胞治療・再生医療の規制の国際比較 第 12 回医薬品等ウイルス安全性シンポジウム, 東京 (2012 年 2 月 4 日)
  95. Sato Y. Update on the Regulation and Development of Cell/Tissue-Based Products in Japan. 2011 International Convention of the Pharmaceutical Society of Korea, 仁川, 韓国 (2011 年 11 月 8 日)
  96. 佐藤陽治 ヒト iPS (様) 細胞を加工して製造される分化細胞の品質 第 1 回レギュラトリーサイエンス学会学術大会, 東京 (2011 年 9 月 3 日)
  97. Sato Y, Atsuki H, Satoh M, Tanabe S, Yamaguchi T, Hayakawa T, Suzuki K. Identification of genes that regulate

cardiomyogenesis in mouse embryonic cells. The 10<sup>th</sup> Annual Meeting of the International Society for Stem Cell Research, Tronto, Canada (2011年6月15-18日)

98. Yasuda S, Hasegawa T, Hosono T, Satoh M, Yamaguchi T, Suzuki K, Sato Y. Genes associated with ischemia-induced VEGF secretion of human bone marrow mesenchymal stem cells. The 10<sup>th</sup> Annual Meeting of the International Society for Stem Cell Research, Tronto, Canada (2011年6月15-18日)

## I. 知的財産権の出願・登録状況

### I-1. 特許取得

なし

### I-2. 実用新案登録 なし

### I-3.その他 特記事項なし

<Table. 1>

## MCPの対象及び認識を共有すべき主な事項

- 一般原則
- GTP (Good Tissue Practice) MCP
- 製品の製造方法 & 品質 (試験・評価・管理) MCP
- 非臨床安全性試験 MCP
- 非臨床有効性 (POC) 試験 MCP
- 臨床試験 MCP
- 細胞種別 MCP
- 細胞バンクの概念と技術要件
- 普遍的細胞特性解析手法及び品質解析手法
- ウイルス安全性
- 造腫瘍性試験
- 抗原性
- リスク評価によるケースバイケースアプローチ

<Table. 2>

## 最終製品の規格及び試験方法例: MCP項目 (青字)

- (1) 細胞数並びに生存率 \* 暫定規格値
- (2) 確認試験: 重要細胞特性指標を選択
- (3) 細胞の純度試験 \* 暫定規格値
- (4) 細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験 \* 暫定規格値:  
安全性上の重大な影響を及ぼす可能性が明らかに想定される場合
- (5) 製造工程由来不純物試験 \* 暫定規格値: 存在する可能性があるもので、かつ、品質及び安全性の面からみて望ましくない物質
- (6) 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験
- (7) エンドトキシン試験
- (8) ウイルス試験
- (9) 効能試験 \* 暫定規格値
- (10) 力価試験 \* 暫定規格値: 特定の生理活性物質が効能又は効果の本質
- (11) 力学的適合性試験 \* 暫定規格値: 一定の力学的強度を必要とする製品

<Table. 3>

## 非臨床安全性試験MCP1

- 製品の特性及び適用法から評価が必要と考えられる安全性関連事項について、技術的に可能で、科学的合理性のある範囲で、適切な動物を用いた試験又は*in vitro*試験を実施
- 適切な製品モデル/疾患モデル動物の合理的活用
- 非細胞成分及び製造工程由来の不純物等については、可能な限り、動物を用いた試験ではなく理化学的分析法により評価
- 安全性評価は相対的なもの。細胞の種類・特性、適用法、適用量、適用部位、対象疾患、施術者の専門性、適切な安全性対策、有効性、臨床的意義等に依る

<Table. 4>

## 非臨床安全性評価の留意点(MCP2)

- 培養期間を超えて培養した細胞が目的外の形質転換や異常増殖を起こしていないことを明らかにする
- 必要に応じ、製品が産生する各種サイトカイン、成長因子等の生理活性物質の生体への影響を考察
- 製品の適用が患者の正常な細胞又は組織に影響を与える可能性、及びその安全性について検討、考察
- 製品の種類に応じて、異所性組織を形成する可能性、及びその安全性について検討、考察
- 望ましくない免疫反応が生じる可能性、及びその安全性について検討、考察
- 良性腫瘍を含む腫瘍形成及びがん化の可能性