

- 12:366(1575):2198-207. Review.
49. OMaekawa M, Yamaguchi K, Nakamura T, Shibukawa R, Kodanaka I, Ichisaka T, Kawamura Y, Mochizuki H, Goshima N, Yamanaka S. Direct reprogramming of somatic cells is promoted by maternal transcription factor Glis1. *Nature*. 2011 Jun 8;474(7350):225-9.
  50. OIwabuchi K, Yamakawa T, Sato Y, Ichisaka T, Takahashi K, Okita K, Yamanaka S. ECAT11/L1td1 is enriched in ESCs and rapidly activated during iPSC generation, but it is dispensable for the maintenance and induction of pluripotency. *PLoS One*. 2011;6(5):e20461.
  51. OOkita K, Matsumura Y, Sato Y, Okada A, Morizane A, Okamoto S, Hong H, Nakagawa M, Tanabe K, Tezuka K, Shibata T, Kunisada T, Takahashi M, Takahashi J, Saji H, Yamanaka S. A more efficient method to generate integration-free human iPS cells. *Nat Methods*. 2011 May;8(5):409-12.
  52. OInoue H, Yamanaka S. The use of induced pluripotent stem cells in drug development. *Clin Pharmacol Ther*. 2011 May;89(5):655-61.
  53. Fujiwara M, Yan P, Otsuji TG, Narazaki G, Uosaki H, Fukushima H, Kuwahara K, Harada M, Matsuda H, Matsuoka S, Okita K, Takahashi K, Nakagawa M, Ikeda T, Sakata R, Mummery CL, Nakatsuji N, Yamanaka S, Nakao K, Yamashita JK. Induction and enhancement of cardiac cell differentiation from mouse and human induced pluripotent stem cells with cyclosporin-A. *PLoS One*. 2011 Feb 22;6(2):e16734.
  54. Yamanaka S. Genome-sequencing anniversary. Of mice and humans. *Science*. 2011 Feb 18;331(6019):873.
  55. Ohta S, Imaizumi Y, Okada Y, Akamatsu W, Kuwahara R, Ohyama M, Amagai M, Matsuzaki Y, Yamanaka S, Okano H, Kawakami Y. Generation of human melanocytes from induced pluripotent stem cells. *PLoS One*. 2011 Jan 13;6(1):e16182.
  56. OYoshida Y, Yamanaka S. iPS cells: a source of cardiac regeneration. *J Mol Cell Cardiol*. 2011 Feb;50(2):327-32.
  57. Ogura M, Urabe M, Akimoto T, Onishi A, Ito C, Ito T, Tsukahara T, Mizukami H, Kume A, Muto S, Kusano E, Ozawa K. Interleukin-10 expression induced by adeno-associated virus vector suppresses proteinuria in Zucker obese rats. *Gene Ther*. 2011 Nov 24. [Epub ahead of print]
  58. Yagi H, Sanechika S, Ichinose H, Sumi-Ichinose C, Mizukami H, Urabe M, Ozawa K, Kume A. Recovery of neurogenic amines in phenylketonuria mice after liver-targeted gene therapy. *Neuroreport*. 2012 Jan 4;23(1):30-4.
  59. Yoshida K, Nagai T, Ohmine K, Uesawa M, Sripayap P, Ishida Y, Ozawa K. Vincristine potentiates the anti-proliferative effect of an aurora kinase inhibitor, VE-465, in myeloid leukemia cells. *Biochem Pharmacol*. 2011 Dec 15;82(12):1884-90.
  60. Takahashi K, Saga Y, Mizukami

- H, Takei Y, Urabe M, Kume A, Suzuki M, Ozawa K.  
Development of a mouse model for lymph node metastasis with endometrial cancer. *Cancer Sci.* 2011 Dec;102(12):2272-7.
61. Meguro A, Ozaki K, Sato K, Oh I, Fujiwara S, Hosonuma R, Sasazaki M, Kikuchi Y, Hirata Y, Yamamoto C, Uesawa M, Kobayashi H, Matsu H, Okabe H, Uehara E, Nishikawa A, Tataru R, Hatano K, Yamamoto C, Matsuyama T, Toshima M, Ueda M, Ohmine K, Suzuki T, Mori M, Nagai T, Muroi K, Ozawa K. Rituximab plus 70% cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone for Japanese patients with diffuse large B-cell lymphoma aged 70 years and older. *Leuk Lymphoma.* 2011 Aug 24. [Epub ahead of print]
62. Hirata Y, Kishino K, Onozaki F, Nakaki Y, Fujiwara S, Yamamoto C, Sato K, Matsuyama T, Ozaki K, Mori M, Ozawa K, Muroi K. Use of cryoprotectant-depleted allogeneic peripheral blood stem cells for transplantation. *Hematology.* 2011 Jul;16(4):221-4.
63. Sato K, Ozawa K. [The role of *Helicobacter pylori* infection in hematological diseases - a review]. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2011 Mar;38(3):358-61. Review.
64. Yagi H, Ogura T, Mizukami H, Urabe M, Hamada H, Yoshikawa H, Ozawa K, Kume A. Complete restoration of phenylalanine oxidation in phenylketonuria mouse by a self-complementary adeno-associated virus vector. *J Gene Med.* 2011 Feb;13(2):114-22.
65. Meguro A, Ozaki K, Hatanaka K, Oh I, Sudo K, Ohmori T, Matsu H, Tataru R, Sato K, Sakata Y, Nakae S, Leonard WJ, Ozawa K. Lack of IL-21 signal attenuates graft-versus-leukemia effect in the absence of CD8 T-cells. *Bone Marrow Transplant.* 2011 Dec;46(12):1557-65.
66. Tataru R, Ozaki K, Kikuchi Y, Hatanaka K, Oh I, Meguro A, Matsu H, Sato K, Ozawa K. Mesenchymal stromal cells inhibit Th17 but not regulatory T-cell differentiation. *Cytotherapy.* 2011 Jul;13(6):686-94.
67. Williams C, Xie A, Emani S, Yamato M, Okano T, Emani SM, Wong J. A comparison of human smooth muscle and mesenchymal stem cells as potential cell sources for tissue engineered vascular patches. *Tissue Eng Part A.* 2011 Dec 6. [Epub ahead of print]
68. Saito T, Ohashi K, Utoh R, Shimizu H, Ise K, Suzuki H, Yamato M, Okano T, Gotoh M. Reversal of diabetes by the creation of neo-islet tissues into a subcutaneous site using islet cell sheets. *Transplantation.* 2011 Dec 15;92(11):1231-6.
69. Takahashi H, Matsuzaka N, Nakayama M, Kikuchi A, Yamato M, Okano T. Terminally Functionalized Thermoresponsive Polymer Brushes for Simultaneously Promoting Cell Adhesion and Cell Sheet Harvest. *Biomacromolecules.* 2011 Dec 6. [Epub ahead of print]
70. Takagi R, Yamato M, Murakami

- D, Kondo M, Ohki T, Sasaki R, Nishida K, Namiki H, Yamamoto M, Okano T. Fabrication and validation of autologous human oral mucosal epithelial cell sheets to prevent stenosis after esophageal endoscopic submucosal dissection. *Pathobiology*. 2011;78(6):311-9.
71. Umemoto T, Yamato M, Ishihara J, Shiratsuchi Y, Utsumi M, Morita Y, Tsukui H, Terasawa M, Shibata T, Nishida K, Kobayashi Y, Petrich BG, Nakauchi H, Eto K, Okano T. Integrin  $\alpha\beta3$  regulates thrombopoietin-mediated maintenance of hematopoietic stem cells. *Blood*. 2011 Nov 16. [Epub ahead of print]
72. Haraguchi Y, Shimizu T, Yamato M, Okano T. Regenerative therapies using cell sheet-based tissue engineering for cardiac disease. *Cardiol Res Pract*. 2011;2011:845170.
73. Sasaki R, Aoki S, Yamato M, Uchiyama H, Wada K, Ogiuchi H, Okano T, Ando T. PLGA artificial nerve conduits with dental pulp cells promote facial nerve regeneration. *J Tissue Eng Regen Med*. 2011 Nov;5(10):823-30.
74. Sekine H, Shimizu T, Dobashi I, Matsuura K, Hagiwara N, Takahashi M, Kobayashi E, Yamato M, Okano T. Cardiac Cell Sheet Transplantation Improves Damaged Heart Function via Superior Cell Survival in Comparison with Dissociated Cell Injection. *Tissue Eng Part A*. 2011 Dec;17(23-24):2973-80.
75. Takahashi H, Nakayama M, Shimizu T, Yamato M, Okano T. Anisotropic cell sheets for constructing three-dimensional tissue with well-organized cell orientation. *Biomaterials*. 2011 Dec;32(34):8830-8.
76. Takagi R, Yamato M, Murakami D, Sugiyama H, Okano T. Low calcium culture condition induces mesenchymal cell-like phenotype in normal human epidermal keratinocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011 Aug 26;412(2):226-31.
77. Obokata H, Yamato M, Tsuneda S, Okano T. Reproducible subcutaneous transplantation of cell sheets into recipient mice. *Nat Protoc*. 2011 Jun 30;6(7):1053-9.
78. Tanaka Y, Shi D, Kubota A, Takano Y, Fuse N, Yamato M, Okano T, Nishida K. Irreversible optical clearing of rabbit dermis for autogenic corneal stroma transplantation. *Biomaterials*. 2011 Oct;32(28):6764-72.
79. Tsumanuma Y, Iwata T, Washio K, Yoshida T, Yamada A, Takagi R, Ohno T, Lin K, Yamato M, Ishikawa I, Okano T, Izumi Y. Comparison of different tissue-derived stem cell sheets for periodontal regeneration in a canine 1-wall defect model. *Biomaterials*. 2011 Sep;32(25):5819-25.
80. Williams C, Xie AW, Yamato M, Okano T, Wong JY. Stacking of aligned cell sheets for layer-by-layer control of complex tissue structure. *Biomaterials*. 2011 Aug;32(24):5625-32.
81. Takahashi H, Nakayama M, Itoga K, Yamato M, Okano T. Micropatterned thermoresponsive polymer brush surfaces for fabricating cell

- sheets with well-controlled orientational structures. *Biomacromolecules*. 2011 May 9;12(5):1414-8.
82. Watanabe E, Yamato M, Shiroyanagi Y, Tanabe K, Okano T. Bladder augmentation using tissue-engineered autologous oral mucosal epithelial cell sheets grafted on demucosalized gastric flaps. *Transplantation*. 2011 Apr 15;91(7):700-6.
  83. Tanaka Y, Baba K, Duncan TJ, Kubota A, Asahi T, Quantock AJ, Yamato M, Okano T, Nishida K. Transparent, tough collagen laminates prepared by oriented flow casting, multi-cyclic vitrification and chemical cross-linking. *Biomaterials*. 2011 May;32(13):3358-66.
  84. Sekiya S, Shimizu T, Yamato M, Okano T. "Deep-media culture condition" promoted lumen formation of endothelial cells within engineered three-dimensional tissues in vitro. *J Artif Organs*. 2011 Mar;14(1):43-51.
  85. Pirraco RP, Obokata H, Iwata T, Marques AP, Tsuneda S, Yamato M, Reis RL, Okano T. Development of osteogenic cell sheets for bone tissue engineering applications. *Tissue Eng Part A*. 2011 Jun;17(11-12):1507-15.
  86. Sasaki R, Aoki S, Yamato M, Uchiyama H, Wada K, Ogiuchi H, Okano T, Ando T. PLGA artificial nerve conduits with dental pulp cells promote facial nerve regeneration. *J Tissue Eng Regen Med*. 2011 Jan 17.
  87. Nagase K, Watanabe M, Kikuchi A, Yamato M, Okano T. Thermo-responsive polymer brushes as intelligent biointerfaces: preparation via ATRP and characterization. *Macromol Biosci*. 2011 Mar 10;11(3):400-9.
  88. Tanaka Y, Kubota A, Yamato M, Okano T, Nishida K. Irreversible optical clearing of sclera by dehydration and cross-linking. *Biomaterials*. 2011 Feb;32(4):1080-90.
  89. Obokata H, Kojima K, Westerman K, Yamato M, Okano T, Tsuneda S, Vacanti CA. The potential of stem cells in adult tissues representative of the three germ layers. *Tissue Eng Part A*. 2011 Mar;17(5-6):607-15.
  90. Takagi R, Yamato M, Murakami D, Kondo M, Yang J, Ohki T, Nishida K, Kohno C, Okano T. Preparation of keratinocyte culture medium for the clinical applications of regenerative medicine. *J Tissue Eng Regen Med*. 2011 Apr;5(4):e63-73.
  91. Uchiyama H, Yamato M, Sasaki R, Sekine H, Yang J, Ogiuchi H, Ando T, Okano T. In vivo 3D analysis with micro-computed tomography of rat calvaria bone regeneration using periosteal cell sheets fabricated on temperature-responsive culture dishes. *J Tissue Eng Regen Med*. 2011 Jun;5(6):483-90.
  92. Haraguchi Y, Shimizu T, Yamato M, Okano T. "Regenerative Therapies using Cell Sheet-based Tissue Engineering for Cardiac Disease", *Cardiol Res Pract.*, 2011, (2011).
  93. Haraguchi Y, Shimizu T, Yamato M, Hunter R, Okano T.

- "Cell Sheet Nanotechnology: Engineering and Applications to Cardiology", *Nanomedicine and the Cardiovascular System*, 25-44(2011).
94. OM. Yamato, S. Sjöqvist, "Chapter 8 Basic Considerations with Cell Sheets", *Tissue Engineering in Regenerative Medicine*, Harold S. Bernstein Editor, Humana Press, 143-159(2011)
95. Yuasa-Kawase M, Masuda D, Yamashita T, Kawase R, Nakaoka H, Inagaki M, Nakatani K, Tsubakio-Yamamoto K, Ohama T, Matsuyama A, Nishida M, Ishigami M, Kawamoto T, Komuro I, Yamashita S. Patients with CD36 Deficiency Are Associated with Enhanced Atherosclerotic Cardiovascular Diseases. *J Atheroscler Thromb*. 2011 Nov 10. [Epub ahead of print]
96. Masuda D, Sakai N, Sugimoto T, Kitazume-Taneike R, Yamashita T, Kawase R, Nakaoka H, Inagaki M, Nakatani K, Yuasa-Kawase M, Tsubakio-Yamamoto K, Ohama T, Nakagawa-Toyama Y, Nishida M, Ishigami M, Masuda Y, Matsuyama A, Komuro I, Yamashita S. Fasting Serum Apolipoprotein B-48 Can be a Marker of Postprandial Hyperlipidemia. *J Atheroscler Thromb*. 2011 Sep 24. [Epub ahead of print]
97. 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*. 2011 Aug 19;412(1):50-4
98. 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*. 2011 Feb;17(2):145-54.
99. 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.
100. 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.
101. Kitajima N, Watanabe K, Morimoto S, Sato Y, Kiyonaka S, Hoshijima M, Ikeda Y, Nakaya M, Ide T, Mori Y, Kurose H, Nishida

- M. 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 May 27;409(1):108-13
102. Yoshioka D, Sakaguchi T, Saito S, Miyagawa S, Nishi H, Yoshikawa Y, Fukushima S, Ueno T, Kuratani T, Sawa Y. Initial Experience of Conversion of Toyobo Paracorporeal Left Ventricular Assist Device to DuraHeart Left Ventricular Assist Device. *Circ J.* 2011 Nov 27.
103. Sawa Y. [Surgical treatment for ischemic cardiomyopathy]. *Kyobu Geka.* 2011 Oct;64(11):1014-21.
104. Takeda K, Sakaguchi T, Miyagawa S, Shudo Y, Kainuma S, Masai T, Taniguchi K, Sawa Y. The extent of early left ventricular reverse remodelling is related to midterm outcomes after restrictive mitral annuloplasty in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy and functional mitral regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011 Oct 18. [Epub ahead of print]
105. Kainuma S, Taniguchi K, Daimon T, Sakaguchi T, Funatsu T, Kondoh H, Miyagawa S, Takeda K, Shudo Y, Masai T, Fujita S, Nishino M, Sawa Y; Osaka Cardiovascular Surgery Research (OSCAR) Group. Does stringent restrictive annuloplasty for functional mitral regurgitation cause functional mitral stenosis and pulmonary hypertension? *Circulation.* 2011 Sep 13;124
106. Imanishi Y, Miyagawa S, Maeda N, Fukushima S, Kitagawa-Sakakida S, Daimon T, Hirata A, Shimizu T, Okano T, Shimomura I, Sawa Y. Induced adipocyte cell-sheet ameliorates cardiac dysfunction in a mouse myocardial infarction model: a novel drug delivery system for heart failure. *Circulation.* 2011 Sep 13;124
107. Kainuma S, Sakaguchi T, Saito S, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Yamauchi T, Sakata Y, Takahashi A, Uehata T, Kuratani T, Sawa Y. Implantation of a Jarvik 2000 left ventricular assist device as a bridge to eligibility for refractory heart failure with renal dysfunction. *J Artif Organs.* 2011 Sep 18. [Epub ahead of print]
108. Shudo Y, Miyagawa S, Fukushima S, Saito A, Shimizu T, Okano T, Sawa Y. Novel regenerative therapy using cell-sheet covered with omentum flap delivers a huge number of cells in a porcine myocardial infarction model. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011 Nov;142(5):1188-96.
109. Kawamura M, Sakaguchi T, Miyagawa S, Nishi H, Yoshikawa Y, Fukushima S, Saito S, Ueno T, Kuratani T, Sawa Y. Exchange of DuraHeart left ventricular assist device via a subcostal approach. *J Artif Organs.* 2011 Sep 16. [Epub ahead of print]
110. Fujita T, Sakaguchi T, Miyagawa S, Saito A, Sekiya N, Izutani H, Sawa Y. Clinical impact of combined transplantation of autologous skeletal myoblasts and bone marrow mononuclear

- cells in patients with severely deteriorated ischemic cardiomyopathy. *Surg Today*. 2011 Aug;41(8):1029-36.
111. Teramoto N, Koshino K, Yokoyama I, Miyagawa S, Zeniya T, Hirano Y, Fukuda H, Enmi J, Sawa Y, Knuuti J, Iida H. Experimental pig model of old myocardial infarction with long survival leading to chronic left ventricular dysfunction and remodeling as evaluated by PET. *J Nucl Med*. 2011 May;52(5):761-8.
112. Saito S, Sakaguchi T, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Yamauchi T, Ueno T, Kuratani T, Sawa Y. Biventricular support using implantable continuous-flow ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant*. 2011 Apr;30(4):475-8.
113. Kainuma S, Masai T, Yoshitatsu M, Miyagawa S, Yamauchi T, Takeda K, Morii E, Sawa Y. Advanced left-atrial fibrosis is associated with unsuccessful maze operation for valvular atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011 Jul;40(1):61-9.
114. Imanishi Y, Miyagawa S, Saito A, Kitagawa-Sakakida S, Sawa Y. Allogenic skeletal myoblast transplantation in acute myocardial infarction model rats. *Transplantation*. 2011 Feb 27;91(4):425-31.
115. Miyagawa S, Roth M, Saito A, Sawa Y, Kostin S. Tissue-engineered cardiac constructs for cardiac repair. *Ann Thorac Surg*. 2011 Jan;91(1):320-9. Review.
- (論文：和文)
116. 早川堯夫、水口裕之：iPS細胞と創薬、*Brain and Nerve* 64、47-57 (2012)
117. 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)
118. 早川堯夫：ICHについて. *Drug Delivery System*, 26(5), 515-520 (2011)
119. 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)
120. 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)
121. 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)
122. 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)
123. 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)
124. 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)
125. 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)
126. 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)
127. 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)
128. 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.
129. 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)
130. 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)
131. 高木亮、大木岳志、大和雅之、山本雅一、岡野光夫. 培養上皮細胞シートによる食道粘膜の再生, 細胞. 43(8), 299-302 (2011)
132. 〇梅本晃正、大和雅之、江藤浩之、西田幸二、中内啓光、岡野光夫. 組織幹細胞マーカー, レギュレーターとしての Integrin  $\alpha\beta 3$ , *Cytometry Research*. 21(1), 19-23 (2011)
133. 〇大和雅之、岡野光夫. 特集: 幹細胞治療 幹細胞研究・臨床応用の歴史・現況, 日本臨牀. 69(12), 2103-2108 (2011)
134. 大和雅之. 治癒効果が高い再生医

- 療 2050年にはメジャーな治療法に!?, 医療タイムス, 2003), 8-9 (2011)
135. 大和雅之. インテリジェント表面を用いた細胞および細胞シートマニピュレーション技術の開発とその臨床応用に関する集学的研究, バイオマテリアル-生体材料-. 29(1), 27-34 (2011)
136. ○大和雅之. 再生医療本格化のための細胞シート工学, 日本気管食道学会会報. 62(2), 83 (2011)
137. ○大和雅之. 再生医療の最前線:制度的枠組みとヒト臨床応用, JST 中国化学技術月報 中国・日本化学最前線. 501-504 (2011)
138. ○大和雅之. 温度応答性培養表面を用いた再生医療本格化のための細胞シート工学, 表面科学. 32(9), 563-568 (2011)
139. 大和雅之. 絶滅危機品種であるヒト細胞生物学者の再生医療における存在意義, 日本再生医療学会雑誌. 10(4), 11 (2011)
140. ○大和雅之. 再生医療法の立法化に向けて, 医薬ジャーナル. 47(10), 65-68 (2011)
141. 大和雅之. 図説:組織工学と再生医療の現状と展望, 日本臨牀. 69(12), 2098-2101 (2011)
142. 大木岳志, 大和雅之, 岡野光夫, 山本雅一. 食道内視鏡治療のための食道上皮の再生医療, Medical Science Digest. 37(8), 23-26 (2011)
143. 近藤誠, 大和雅之, 高木亮, 村上大輔, 大木岳志, 金井信雄, 太田正穂, 並木秀男, 山本雅一, 岡野光夫. 細胞シート工学による粘膜再生, 治療. 93(4), 689-695 (2011)
144. ○大和雅之, "再生医療の最前線:制度的枠組みとヒト臨床応用", 中国・日本科学最前線 -研究の現場から-, 独立行政法人 科学技術振興機構 中国総合研究センター, 501-504(2011), ISBN978-4-88890-310-3
145. 大和雅之, "第II章 2-3 細胞シート工学", 臨床工学ライブラリーシリーズ5 新版 ヴィジュアルでわかるバイオマテリアル, 秀潤社, 102-102(2011), ISBN978-4-7809-0845-9
146. 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)
147. 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)
148. 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)
149. 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. 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)
2. 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)
  3. 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)
  4. 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)
  5. 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)
  6. 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)
  7. 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)
  8. 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)

9. 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)
10. Hayakawa T: Biosimilar Products: Scientific Principles, Challenges, Opportunities Rapid Pharmaceutical Product Development. CMC Strategy Forum 2012, San Francisco, CA , USA (2012.1.22)
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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
17. 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
18. 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)
19. 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)
20. 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)
21. 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)

22. 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)
23. 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)
24. 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)
25. 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)
26. 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)
27. 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)

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

## II. 分担研究報告

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作成

梅 澤 明 弘

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作成

小 澤 敬 也

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作成

山 中 伸 弥

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作成

大 和 雅 之

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作成

澤 芳 樹

6. ヒト体性幹細胞、iPS 細胞及び ES 細胞加工医薬品等の最終製品の品質管理及び安定性

佐 藤 陽 治

7. ヒト体性幹細胞、iPS 細胞及び ES 細胞加工医薬品等の非臨床試験及び臨床試験

松 山 晃 文

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）  
再生医療実用化加速に資するヒト幹細胞由来製品及び関連要素の品質及び安全性  
確保に関する総合的研究

分担研究報告書

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－

研究分担者 国立成育医療センター再生医療センター長 梅 澤 明 弘

平成 20 年度の研究結果から、ヒト間葉系幹細胞等を中心とする体性幹細胞、iPS 細胞、ES 細胞などに由来する製品の薬事法下での臨床応用に向けて、研究・開発、確認申請、評価等を効率的、効果的、合理的に行う上で、必要と思われる技術、製造方法、特性解析方法、品質管理方法及び安定性評価に関する具体的留意事項、並びに安全性及び有効性に関する各種データとしてどのようなものがあるかに関しては、これらの 3 種類の原料細胞それぞれに特化した形でまとめる方向性が打ち出された。この方向性と科学的原則の一貫性という観点から、本分担研究では、平成 20 年に通知されたヒト自己由来細胞・組織加工医薬品等全般に関する指針「ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針（薬食発第 0208003 号）」をベースとして、さらに、学問/技術の進歩、欧米の規制担当者や国内外の研究者への聞き取りなども含めて深く掘り下げて調査・研究し、ヒト（自己）体性幹細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針案作成のもととなる、総則、並びに製造方法のうち、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まとめた。この結果を他の研究分担者の報告と併せてヒト（自己）体性幹細胞・組織加工医薬品等に関する指針案（中間報告）とした。この中間報告について、現時点で広く関係者に公開し、ことの推移を周知のものとするとともに、コメントを頂く機会とすることは非常に意義があると考え、公表した（再生医療，9(1) 116-127, 2010）。その後さらに詳細な検討を行った結果を公表した（再生医療，10(3), 91-98 (2011)）

A. 研究目的

本研究は、ヒト幹細胞の細胞・組織加工医薬品等への利用に関連した学問・技術の進歩、倫理上の重要ポイント、各種規制、国際動向等を調査・研究し、適切な安全性評価基準の作成や規制のあり方を検討することにより、ヒト幹細胞由来製品の実用化の推進を図ることを目的とする。

B. 研究方法

わが国の再生医療を適正な規制のもと推進していくために平成 18・19 年度の厚生労働科学研究事業で急速に発展する学問・技術、倫理上の観点、国際的

動向等を反映した安全性評価基準の作成など規制のあり方について検討し、通知の改定案を作成した。この案を基に、平成 20 年 2 月に「ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針（薬食発第 0208003 号）」及び平成 20 年 9 月に「ヒト（同種）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針（薬食発第 0912006 号）」がそれぞれ通知された。これらの改定案は治療に使用される細胞・組織加工医薬品等全般に関するものである。ヒト間葉系幹細胞、ヒト iPS 細胞等のヒト幹細胞をより早期に実用化するためには、これらに特化した留意事

項についてさらに深く検討する必要がある。そのため、平成 20 年度の研究成果から、ヒト間葉系幹細胞等を中心とする体性幹細胞、iPS 細胞、ES 細胞などに由来する製品の薬事法下での臨床応用に向けて、研究・開発、確認申請、評価等を効率的、効果的、合理的に行う上で、必要と思われる技術、製造方法、特性解析方法、品質管理方法及び安定性評価に関する具体的留意事項、並びに安全性及び有効性に関する各種データとしてどのようなものがあるかに関しては、これらの 3 種類の原料細胞それぞれに特化した形でまとめる方向性が打ち出された。

この方向性と科学的原則の一貫性という観点から、平成 20 年に通知されたヒト自己由来細胞・組織加工医薬品等全般に関する指針「ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針（薬食発第 0208003 号）」をベースとして、さらに、学問/技術の進歩、欧米の規制担当者や国内外の研究者への聞き取りなども含めて深く掘り下げて調査・研究し、ヒト（自己）体性幹細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針案作成のもととなる、総則、並びに製造方法のうち、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まとめた。

### C. 研究結果

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－

本研究の経緯については、前報<sup>1)</sup>において詳細に述べた。本稿ではそのうちヒト（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連の深い事項、特に総則、並びに製造方法のうち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その要約を述べる。

厚生労働省は平成 20 年度からヒト幹

細胞の細胞・組織加工医薬品等への利用に関連した学問・技術の進歩、倫理上の重要ポイント、各種規制、国際動向等を調査・研究し、適切な安全性評価基準の作成や規制のあり方を検討することにより、ヒト幹細胞由来製品の実用化の推進を図ることを目的として厚生労働科学研究事業「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班（研究代表者：早川堯夫）」を立ち上げ、検討を行うこととした。

20 年度中における研究結果から、ヒト間葉系幹細胞等を中心とする体性幹細胞、iPS 細胞、ES 細胞などに由来する製品の薬事法下での臨床応用に向けて、研究・開発、確認申請（治験開始（First-in-Man）、評価等を効率的、効果的、合理的に行う上で、必要と思われる技術、製造方法、特性解析方法、品質管理方法及び安定性評価に関する具体的留意事項、安全性及び有効性に関する各種データとしてどのようなものがあるかに関しては、これらの 3 種類の原料細胞それぞれに特化した形でまとめる方向性が打ち出された。

この方向性と科学的原則の一貫性という観点から、平成 21 年度の研究活動では、平成 20 年 2 月及び 9 月に通知された自己細胞・組織加工医薬品等全般に関する指針「ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針（薬食発第 0208003 号）（ヒト自己親指針）」<sup>2)</sup>をベースとして、ヒト（自己）体性幹細胞及びヒト（自己）iPS（様）細胞加工医薬品等に関するそれぞれの指針案（中間報告）<sup>3, 4)</sup>を作成した（ヒト（自己）体性幹細胞関連：再生医療，9(1)，116-127、2010）。また、平成 20 年 9 月に通知された同種細胞・組織加工医薬品等全般に関する指針「ヒト（同種）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針（薬食発第 0912006 号）（ヒト同種親指針）」<sup>5)</sup>をベースとして、ヒト（同種）体性幹細胞、ヒト（同種）iPS 細胞及び ES 細胞加工医薬品等に関する

指針案（中間報告）を作成し、公表した<sup>6-8)</sup>。その後、これをベースにさらに諸外国での状況、その後の当該分野の進歩、さまざまな観点からの論議を踏まえて最終案を作成し、公表した（再生医療，10(3)，91-98（2011））。

以下に、ヒト（自己）体性幹細胞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のための基本的な技術要件に関する指針案作成のもととなる、総則、並びに製造方法のうち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提示した。本稿における提示と、他報における「最終製品の品質管理」<sup>9)</sup>及び「非臨床試験及び臨床試験関連留意事項」<sup>10)</sup>とを併せてヒト（自己）体性幹細胞・組織加工医薬品等に関する指針最終案となる。

多分化能を有し、かつ自己複製能力を維持している体性幹細胞から加工した製品は、加工内容や適用部位によっては、たとえ自己に由来するものであっても、元来の細胞そのものではなく、また、存在していた、あるいは存在すべきであった細胞環境とは異なる状態のものとして臨床上適用される可能性がある。これらの点に関する留意事項がベースとなった「ヒト自己親指針：薬食発第0208003号」に付加された部分である。

なお、本指針を解釈し、運用していくにあたって、前提と考えるべきことがある。本来の目的は再生医療という新たな医療によって病に苦しむ患者さんが救われる機会を提供することである。指針の役割は、最も効率的、効果的に所定の目標に達するための要素と方策の提示である。指針にはさまざまな事態、状況を想定して、網羅的に留意事項が記述されているが、これらは、細胞の特性や臨床目的、適用法等によって取捨選択されるべきものであり、また適用項目についても適切、柔軟に解釈・運用すべきものである。新たな治療法への可能性が期待できること（Proof of Concept: POC）、ヒトに初めて適用しても差し支えない程度に既存の知見の中で想定し得る安

全性上の問題がクリアされていること、倫理的妥当性の確保・堅持（ヘルシンキ宣言遵守、ドナー/患者に対する徹底的な説明と同意や自己決定権が前提）は当然であるが、手段である指針への遵守が主となり、他に代え難い患者さんへの医療機会の提供という目標が従になるような解釈や運用は本末転倒であり、避けなければならない。

再生医療実用化の推進が、国民の保健衛生の維持・向上のために重要課題であることは、自明の理である。革新的医薬品等や医療技術の開発は、国（民）益に叶い、国際益（公衆衛生益）にもなる。人類共通の遺産の創出という平和的な国際貢献に繋がるからである。ここにおける国の役割は、臨床研究や産業化推進のアシスト役であり、規制や指針はこうした共通のゴールに向かって科学的、合理的、効率的、効果的に進むための方策である。全関係者は同じピッチに立ち、共にゴールに向かうプレイヤーであり、英知を結集して、より早く患者さんのもとに画期的な細胞・組織加工医薬品等や革新的医療技術が届けられるよう、より高い達成度を目指して努力する必要がある。

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－

はじめに

1. 本指針は、ヒト由来の体性幹細胞のうち、自己由来体性幹細胞を加工した医薬品又は医療機器（以下「ヒト（自己）体性幹細胞加工医薬品等」という）の品質及び安全性の確保のための基本的な技術要件について定めるものである。

しかしながら、体性幹細胞加工医薬品等の種類や特性、臨床上の適用法は多種

多様であり、また、本分野における科学的進歩や経験の蓄積は日進月歩である。本指針を一律に適用したり、本指針の内容が必要事項すべてを包含しているとみなしたりすることが必ずしも適切でない場合もある。したがって、個々の医薬品等についての試験の実施や評価に際しては本指針の目的を踏まえ、その時点の学問の進歩を反映した合理的根拠に基づき、ケース・バイ・ケースで柔軟に対応することが必要であること。

2. 平成11年7月30日付け医薬発第906号厚生省医薬安全局長通知「細胞・組織を利用した医療用具又は医薬品の品質及び安全性の確保について」による確認申請時点における本指針への適合性の確認の趣旨は、当該ヒト体性幹細胞加工医薬品等の治験を開始する（First-in-Man）に当たって支障となる品質及び安全性上の問題が存在するか否かの確認にある。（薬事戦略相談等におけるヒト体性幹細胞加工医薬品等の治験を開始する（First-in-Man）に当たっての基本的留意点は、当該製品にヒトへの適用により支障となる品質及び安全性上の明らかな問題が存在するか否か、臨床で得られた知見との関係性を照合できる程度に品質特性が把握され、その一定範囲の恒常性が確保されているか否かを確認することにある。）その際、明らかに想定される製品のリスクを現在の学問・技術を駆使して排除し、その科学的妥当性を明らかにした上で、なお残る「未知のリスク」と、重篤で生命を脅かす疾患、身体の機能を著しく損なう疾患、身体の機能や形態を一定程度損なうことによりQOLを著しく損なう疾患などに罹患し、従来の治療法では限界があり、克服できない「患者が新たな治療機会を失うことにより被るかも知れないリスク」とのリスクの大小を勘案し、かつ、これらすべての情報を開示した上で患者の自己決定権に委ねるという視点を持つことも重要である。したがって、確認申請（治験開始（First-in-Man）

の場合、その申請に当たって添付すべき資料について本指針に示された要件や内容をすべて満たすことを必ずしも求めている訳ではない。製造販売承認申請時における品質及び安全性の確保のための資料は治験の進行とともに本指針に沿って充実整備されることを前提に、確認申請では、当該（治験開始（First-in-Man））時点でその趣旨に適合する条件を満たし、合理的に作成された適切な資料を提出すること。

また、確認（治験開始（First-in-Man））に必要とされる資料の範囲及び程度については、当該製品の由来、対象疾患、対象患者、適用部位、適用方法及び加工方法等により異なり、本指針では具体的に明らかなでないことも少なくないので、個別に独立行政法人医薬品医療機器総合機構に相談することが望ましい。

3. 本指針に記述された事項、試験方法、基準その他の技術要件は、それぞれの目的に適合する内容と程度をもとに考慮、選択、適用、及び評価されるべきことを意図しており、必ずしも常に同一（最高）水準での解釈、運用を求めている訳ではない。この趣旨を踏まえ、申請者は、考慮した背景、選択、適用、及び評価した内容と程度がそれぞれの目的に相応しく、科学的合理性からみて妥当であることを明らかにすること。

## 第1章 総則

### 第1 目的

本指針は、ヒト体性幹細胞のうち、自己由来体性幹細胞を加工した医薬品又は医療機器（以下「ヒト（自己）体性幹細胞加工医薬品等」という）の品質及び安全性の確保のための基本的な技術要件について定めるものである。

### 第2 定義

本指針における用語の定義は以下のとおりとする。

1 「ヒト体性幹細胞」とは、ヒトから

採取された細胞又は当該細胞の分裂により生ずる細胞であって、多分化能を有し、かつ自己複製能力を維持しているもの又はそれに類することが推定されるもの及びこれらに由来する細胞のうち、以下のものを指す。すなわち、組織幹細胞（例えば、造血幹細胞、神経幹細胞、間葉系幹細胞（骨髄間質幹細胞・脂肪組織由来幹細胞を含む。）、角膜上皮幹細胞、皮膚幹細胞、毛胞幹細胞、腸管幹細胞、肝幹細胞及び骨格筋幹細胞）及びこれを豊富に含む細胞集団（例えば、造血系幹細胞を含む全骨髄細胞）をいい、血管前駆細胞、臍帯血及び骨髄間質細胞を含む。また、体外でこれらの細胞を培養して得られた細胞を含む。ヒト胚性幹細胞（ES細胞）、ヒト人工多能性幹細胞（iPS細胞）、ヒト人工多能性幹細胞様細胞（iPS様細胞）、ヒト胚性生殖細胞（EG細胞）、ヒト多能性生殖系列幹細胞（mGS細胞）、ヒト単為発生幹細胞、ヒト核移植幹細胞、ヒトがん細胞、ヒトがん幹細胞、及びこれらに由来する細胞は含まない（注：ヒト胚性幹細胞（ES細胞）、ヒト人工多能性幹細胞（iPS細胞）、ヒト人工多能性幹細胞様細胞（iPS様細胞）の定義はそれぞれ「ヒトES細胞加工医薬品等の品質及び安全性確保に関する指針（案）」、「ヒト（同種/自己）iPS（様）細胞加工医薬品等の品質及び安全性確保に関する指針（案）」に従う）。

- 2 「細胞・組織の加工」とは、疾患の治療や組織の修復又は再建を目的として、細胞・組織の人為的な増殖・分化、細胞の株化、細胞の活性化等を目的とした薬剤処理、生物学的特性改変、非細胞成分との組み合わせ又は遺伝子工学的改変等を施すことをいう。

組織の分離、組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離、抗生物質による処理、洗浄、ガンマ線等による滅菌、冷凍、解凍等は加工とみなさ

ない。

- 3 「製造」とは、加工に加え、組織の分離、組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離、抗生物質による処理、洗浄、ガンマ線等による滅菌、冷凍、解凍等、当該細胞・組織の本来の性質を改変しない操作を含む行為で、最終製品であるヒト（自己）体性幹細胞加工医薬品等を出荷するまでに行う行為をいう。
- 4 「表現型」とは、ある一定の環境条件のもとで、ある遺伝子によって表現される形態学的及び生理学的な性質をいう。
- 5 「ドナー」とは、ヒト（自己）体性幹細胞加工医薬品等の原料となる細胞・組織を提供するヒトをいう。自己由来体性幹細胞加工医薬品等にあつては、患者はドナーでもある。（注：実際の治療においては患者がドナーとなる。開発段階等において、試験製造を行う場合には、患者以外のドナーから採取した細胞・組織を使用する場合も想定される。）
- 6 「遺伝子導入構成体」とは、目的遺伝子を標的細胞に導入するための運搬体、目的遺伝子及びその機能発現に必要な要素をコードする塩基配列等から構成されるものをいう。

## 第2章 製造方法

### 第1 原材料及び製造関連物質

#### 1 原材料となるヒト細胞・組織

- (1) 生物学的構造・機能の特徴と選択理由

原材料として用いられる細胞・組織について、その生物学的構造・機能の特徴を、例えば、形態学的特徴、増殖特性、生化学的指標、免疫学的指標、特徴的産生物質、その他適切な遺伝型又は表現型の指標から適宜選択して示し、当該細胞・組織を原料として選択した理由を説明すること。特に原材料となる体性幹細胞が有用な分化能を有することを明らか

とすること。この場合の分化能とは、多系統への分化能を指しているわけではなく、生体内での機能を期待する細胞への分化能を有することを示すことで良い。また、in vitroでの分化能の提示が望ましいが、合理的な説明がつけば in vivoでの分化で示すことは可能である。例えば、体性幹細胞の1つである心筋幹細胞を原材料とする場合には、心筋幹細胞が心筋細胞へと分化しうることを示すことで良い。

なお、確認申請時（治験開始（First-in-Man）前）には、試験的検体を用いた検討によっても良いが、これらの検討結果から患者の細胞に適用する際に選択すべき重要細胞特性指標を明らかにしておくこと。（注：試験的検体を用いた検討に際して、特異的マーカーに加えて、網羅的解析、例えば 1) CGH ゲノム、2) エピジェネティクス（DNAメチル化）、3) RNA、4) 糖鎖に関してアレイやチップ等を用いた解析が有用な場合もあるが、検体の量的制限や技術的境界もあり、可能な範囲で考慮すれば良い）。

## (2) ドナーに対する留意点

患者、製造従事者及び医療従事者の安全性を確保する観点等から、採取細胞・組織を介して感染する可能性がある各種感染症を考慮して感染症に関する検査項目を定め、その妥当性を明らかにすること。特にB型肝炎（HBV）、C型肝炎（HCV）、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症、成人T細胞白血病（HTLV）に留意すること。

また、病歴、健康状態等を考慮して適格性基準を定め、その妥当性を明らかにすること。ドナーのゲノム・遺伝子解析を行う場合は、平成16年12月28日全部改正文部科学省・厚生労働省・経済産業省「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫

理指針」に従うこと。

## (3) ドナーに関する記録

原材料となる細胞・組織について、安全性確保上必要な情報が確認できるよう、ドナーに関する記録が整備、保管されていること。また、その具体的方策を示すこと。なお、試験的検体のドナー及び患者のそれぞれについて、それぞれの細胞の使用目的に応じた情報の整備及び保管方策でよい。

## (4) 細胞・組織の採取・保存・運搬

### ① 採取者及び採取医療機関等の適格性

原材料となる細胞・組織の採取者及び採取医療機関等に求めるべき技術的要件について、明らかにすること。

### ② 採取部位及び採取方法の妥当性

細胞・組織の採取部位の選定基準及び採取方法を示し、これらが科学的及び倫理的に適切に選択されたものであることを明らかにすること。細胞・組織の採取方法については、用いられる器具及び薬剤、微生物汚染防止、取り違いやクロスコンタミネーション防止のための方策等を具体的に示すこと。

### ③ ドナーに対する説明及び同意

細胞・組織のドナーに対する説明及び同意の内容を規定すること。

### ④ ドナーの個人情報の保護

ドナーの個人情報の保護方策について具体的に規定すること

### ⑤ ドナーの安全性確保のための試験検査

細胞・組織採取時にドナーの安全性確保のために採取部位の状態の確認など試験検査を行わなければならない場合には、その内容、検査結果等に問題があった場合の対処法について具体的に規定すること。

### ⑥ 保存方法及び取り違い防止策

採取した細胞・組織を一定期間保

存する必要がある場合には、保存条件や保存期間及びその設定の妥当性について明らかにすること。また、取り違えを避けるための手段や手順等について具体的に説明すること。

#### ⑦ 運搬方法

採取した細胞・組織を運搬する必要がある場合には、運搬容器、運搬手順(温度管理等を含む。)を定め、その妥当性について明らかにすること。

#### ⑧ 記録の作成及び保管方法

①～⑦に関する事項について、実施の記録を文書で作成し、適切に保管する方法について明らかにすること。

### 2 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質

目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質を明らかにし、その適格性を示すとともに、必要に応じて規格を設定し、適切な品質管理を行うことが必要である。

なお、生物由来製品又は特定生物由来製品を原材料として使用する場合は、その使用量を必要最小限とし、「生物由来原料基準」(平成 15 年厚生労働省告示第 210 号)をはじめとする関連法令及び通知を遵守すること。特に、ウイルス不活化及び除去に関する情報を十分に評価する必要があるほか、遡及調査等を確保する方策についても明らかにすること。

#### (1) 細胞の培養を行う場合

① 培地、添加成分(血清、成長因子及び抗生物質等)及び細胞の処理に用いる試薬等のすべての成分等についてその適格性を明らかにし、必要に応じて規格を設定すること。各成分等の適格性の判定及び規格の設定に当たっては、最終製品の適用経路等を考慮すること。

② 培地成分については、以下の点に留意すること。

ア 培地に使用する成分及び水は、可能な範囲で医薬品又は医薬品原料に相当する基準で品質管理されている生物学的純度の高い品質のものを使用すること。

イ 培地に使用する成分は主成分のみでなく使用するすべての成分について明らかにし、選択理由及び必要に応じて品質管理法等を明確にすること。ただし、培地の構成成分が周知のもので、市販品等が一般的に使用されている DMEM、MCDB、HAM、RPMI のような培地は 1 つのものと考えてよい。

ウ すべての成分を含有した培地の最終品については、無菌性及び目的とした培養に適していることを判定するための性能試験を実施する必要がある。その他、工程管理上必要と思われる試験項目を規格として設定し、適切な品質管理を行う必要がある。

③ 異種血清及び異種もしくは同種の血清に由来する成分については、細胞活性化又は増殖等の加工に必須でなければ使用しないこと。特に繰り返し使用して使用可能な製品では可能な限り使用を避けるよう検討すること。血清等の使用が避けられない場合には、以下の点を考慮し、血清等からの細菌、真菌、ウイルス及び異常プリオン等の混入・伝播を防止するとともに、最終製品から可能な限り除去するよう処理方法等を検討すること。

ア 血清等の由来を明確にすること。

イ 牛海綿状脳症発生地域からの血清を極力避ける等感染症リスクの低減に努めること。

ウ 由来動物種に特異的なウイルスやマイコプラズマに関する適切な否定試験を行い、ウイルス等に汚染されていないことを確認し