

た。また5指針全文の英文版を作成し、国際社会に発表すべく完成度を高めつつある。

さらに24年度から25年度にかけて、5指針の普及及び製品の開発や評価をケースバイケースの原則に従い効率的、効果的、合理的に促進させるために、全ての製品共通に最低限必要とされる技術的要件や評価基準（ミニマムコンセンサスパッケージ）の策定及び各製品の由来、種類、対象疾患、開発段階等を踏まえた適切な要件、基準に関する研究を行い、また、わが国が独自のシーズの実用化を世界に先駆けて促進するため、新規の細胞基材や製造関連資材、製造方法等に対する規制からみた留意事項作成等に関する研究を行うことを計画しているが、24年度はそれらの研究の一部に着手した。

なお、これらいずれの指針案についても、これを解釈し、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、国益に叶い、国際益にもなる。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。

E. 健康危機情報

なし

F. 参考文献及び資料

1. 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)
2. 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)
3. 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）
4. 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）
 5. 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）
 6. 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）
 7. 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）
 8. 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）
- 【研究課題の実施を通じた政策提言（寄与した指針）】**
- 従前**
1. 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）
 2. 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）
- 今回**
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ついて（平成24年9月7日薬食発0907第2号）
 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ついて（平成24年9月7日薬食発0907第3号）
 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ついて（平成24年9月7日薬食発0907第4号）
 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ついて（平成24年9月7日薬食発0907第5号）

- 保について
 7. (平成24年9月7日薬食発0907第5号) ヒトES細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について
 8. (平成24年9月7日薬食発0907第6号)

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Moriyama M, Moriyama H, Ueda A, Nishibata Y, Okura H, Ichinose A, Matsuyama A, Hayakawa T. Human adipose tissue-derived multilineage progenitor cells exposed to oxidative stress induce neurite outgrowth in PC12 cells through p38 MAPK signaling. *BMC Cell Biol.* 2012 Aug 7;13:21.
2. Mitsui Y, Yamada K, Hara S, Kinoshita M, Hayakawa T, Kakehi K. Comparative studies on glycoproteins expressing polylactosamine-type N-glycans in cancer cells. *J Pharm Biomed Anal.* 2012 Nov;70:718-26.
3. Takayama K, Inamura M, Kawabata K, Sugawara M, Kikuchi K, Higuchi M, Nagamoto Y, Watanabe H, Tashiro K, Sakurai F, Hayakawa T, Furue MK, Mizuguchi H. Generation of metabolically functioning hepatocytes from human pluripotent stem cells by FOXA2 and HNF1 α transduction. *J Hepatol.* 2012 Sep;57(3):628-36.
4. Nagamoto Y, Tashiro K, Takayama K, Ohashi K, Kawabata K, Sakurai F, Tachibana M, Hayakawa T, Furue MK, Mizuguchi H. The promotion of hepatic maturation of human pluripotent stem cells in 3D co-culture using type I collagen and Swiss 3T3 cell sheets. *Biomaterials.* 2012 Jun;33(18):4526-34.
5. Fukushima E, Yagi Y, Yamamoto S, Nakatani Y, Kakehi K, Hayakawa T, Suzuki S. Partial filling affinity capillary electrophoresis using large-volume sample stacking with an electroosmotic flow pump for sensitive profiling of glycoprotein-derived oligosaccharides. *J Chromatogr A.* 2012 Jul 13;1246:84-9.
6. Maeda E, Kita S, Kinoshita M, Urakami K, Hayakawa T, Kakehi K. Analysis of nonhuman N-glycans as the minor constituents in recombinant monoclonal antibody pharmaceuticals. *Anal Chem.* 2012 Mar 6;84(5):2373-9.
7. Yuki Yagi, Kazuaki Kakehi, Takao Hayakawa, Yukihito Ohyama, Shigeo Suzuki Specific detection of N-glycolylneuraminic acid and Gal α 1-3Gal epitopes of therapeutic antibodies by partial-filling capillary electrophoresis Original Research Article Analytical Biochemistry, Volume 431, Issue 2, 15 December 2012, Pages 120-126
8. 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.*, 2012 Mar;8(2):300-11. Epub 2011 Sep 16. PMID: 22000550 [PubMed - indexed for MEDLINE]
9. Takayama K, Inamura M., Kawabata K., Katayama K., Higuchi M., Tashiro K., Nonaka A., Sakurai F., Hayakawa T., Furue MK., Mizuguchi H.: Efficient Generation of Functional Hepatocytes from Human Embryonic Stem Cells and Induced Pluripotent Stem Cells by

- HNF4 α Transduction. *Mol. Ther.*, 20(1) 127-137 (2012).
10. Yamada K, Mitsui Y, Kakoi N, Kinoshita M, Hayakawa T, Kakehi 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 2011 Dec 14. PMID: 22212498 [PubMed - indexed for MEDLINE]
 11. ○ Takayama K, Kawabata K, Nagamoto Y, Kishimoto K, Tashiro K, Sakurai F, Tachibana M, Kanda K, Hayakawa T, Furue MK, Mizuguchi H. : 3D spheroid culture of hESC/hiPSC-derived hepatocyte-like cells for drug toxicity testing. *Biomaterials.* 2013 Feb;34(7):1781-9. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.11.029. Epub 2012 Dec 8. PMID: 23228427 [PubMed - in process]
 12. Yokoi T, Seko Y, Yokoi T, Makino H, Hatou S, Yamada M, Kiyono T, Umezawa A, Nishina H, Azuma N. Establishment of functioning human corneal endothelial cell line with high growth potential. *PLoS One.* 2012;7(1):e29677. doi: 10.1371/journal.pone.0029677. Epub 2012 Jan 19.
 13. 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. β -catenin is a molecular switch that regulates transition of cell-cell adhesion to fusion. *Sci Rep.* 2011;1:68. doi: 10.1038/srep00068. Epub 2011 Aug 19.
 14. ○Nakamura N, Saeki K, Mitsumoto M, Matsuyama S, Nishio M, Saeki K, Hasegawa M, Miyagawa Y, Ohkita H, Kiyokawa N, Toyoda M, Akutsu H, Umezawa A, Yuo A. Feeder-free and serum-free production of hepatocytes, cholangiocytes, and their proliferating progenitors from human pluripotent stem cells: application to liver-specific functional and cytotoxic assays. *Cell Reprogram.* 2012 Apr;14(2):171-85.
 15. 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.
 16. Seko Y, Azuma N, Kaneda M, Nakatani K, Miyagawa Y, Noshiro Y, Kurokawa R, Okano H, Umezawa A. Derivation of human differential photoreceptor-like cells from the iris by defined combinations of CRX, RX and NEUROD. *PLoS One.* 2012;7(4):e35611.
 17. ○Higuchi A, Ling QD, Hsu ST, Umezawa A. Biomimetic cell culture proteins asextracellular matrices for stem cell differentiation. *Chem Rev.* 2012 Aug 8;112(8):4507-40.
 18. Ukai T, Sato M, Akutsu H, Umezawa A, Mochida J. MicroRNA-199a-3p, microRNA-193b, and microRNA-320c are correlated to aging and regulate human cartilage metabolism. *J Orthop Res.* 2012 Dec;30(12):1915-22.
 19. ○Nishijima Y, Toyoda M, Yamazaki-Inoue M, Sugiyama T, Miyazawa M, Muramatsu T, Nakamura K, Narimatsu H, Umezawa A, Mikami M. Glycan profiling of endometrial cancers using lectin microarray. *Genes Cells.* 2012 Oct;17(10):826-36.
 20. Ohnami N, Nakamura A, Miyado M,

- Sato M, Kawano N, Yoshida K, Harada Y, Takezawa Y, Kanai S, Ono C, Takahashi Y, Kimura K, Shida T, Miyado K, Umezawa A. CD81 and CD9 work independently as extracellular components upon fusion of sperm and oocyte. *Biol Open*. 2012 Jul 15;1(7):640-7. 1)
21. ○Kajiwara, M., Aoi, T., Okita, K., Takahashi, R., Inoue, H., Takayama, N., Endo, H., Eto, K., Toguchida, J., Uemoto, S., and ○Yamanaka, S. Donor-dependent variations in hepatic differentiation from human-induced pluripotent stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. in press.
 22. ○Nakamura, T., Nakagawa, M., Ichisaka, T., Shiota, A., and ○Yamanaka, S. Essential roles of ECAT15-2/Dppa2 in functional lung development. *Mol Cell Biol*. in press.
 23. ○Maekawa, M., Yamaguchi, K., Nakamura, T., Shibukawa, R., Kodanaka, I., Ichisaka, T., Kawamura, Y., Mochizuki, H., Goshima, N., and Yamanaka, S. Direct reprogramming of somatic cells is promoted by maternal transcription factor Glis1. *Nature* 474, 225-229.
 24. ○Iwabuchi, K., Yamakawa, T., Sato, Y., Ichisaka, T., Takahashi, K., Okita, K., and ○Yamanaka, S. ECAT11/L1td1 is enriched in ESCs and rapidly activated during iPSC generation, but it is dispensable for the pluripotency. *PLoS ONE* 6, e20461.
 25. ○Okita, 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., and ○Yamanaka, S. A more efficient method to generate integration-free human iPSC cells. *Nature Method* 8, 409-412.
 26. ○Ozawa K. [Gene therapy]. *Nihon Rinsho*. 2012 Apr;70 Suppl 2:236-40. Japanese. PubMed PMID: 23133960
 27. ○Uchibori R, Tsukahara T, Mizuguchi H, Saga Y, Urabe M, Mizukami H, Kume A, Ozawa K. NF- κ B activity regulates mesenchymal stem cell accumulation at tumor sites. *Cancer Res*. 2012 Oct 12.
 28. Yuasa M, Fujiwara S, Oh I, Yamaguchi T, Fukushima N, Morimoto A, Ozawa K. Rapidly progressing fatal adult multi-organ langerhans cell histiocytosis complicated with fatty liver disease. *J Clin Exp Hematop*. 2012;52(2):121-6.
 29. Sato N, Saga Y, Mizukami H, Wang D, Takahashi S, Nonaka H, Fujiwara H, Takei Y, Machida S, Takikawa O, Ozawa K, Suzuki M. Downregulation of indoleamine-2,3-dioxygenase in cervical cancer cells suppresses tumor growth by promoting natural killer cell accumulation. *Oncol Rep*. 2012 Nov;28(5):1574-8.
 30. ○Ozawa K, Hangaishi A, Yamazaki H, Okutomi K, Sugimoto M. [Discussion meeting on the treatment of intractable anemia (bone marrow failure syndromes)]. *Nihon Naika Gakkai Zasshi*. 2012 Jul 10;101(7):2016-33.
 31. Suzuki T, Ozawa K. [Bone marrow failure syndrome (idiopathic hematopoietic disorders): progress in diagnosis and treatment. Topics: III.

- Diagnosis and treatments; 8. Iron overload by blood transfusion]. *Nihon Naika Gakkai Zasshi*. 2012 Jul 10;101(7):1986-93. Japanese.
32. Kashiwakura Y, Ohmori T, Mimuro J, Yasumoto A, Ishiwata A, Sakata A, Madoiwa S, Inoue M, Hasegawa M, Ozawa K, Sakata Y. Intra-articular injection of mesenchymal stem cells expressing coagulation factor ameliorates hemophilic arthropathy in factor VIII-deficient mice. *J Thromb Haemost*. 2012 Sep;10(9):1802-13.
 33. Sato K, Nagai T, Izumi T, Ohmine K, Ozaki K, Muroi K, Ozawa K. Rituximab-induced interstitial pneumonia due to CD8-positive T cell infiltration. *Acta Haematol*. 2012;128(2):107-9. doi: 10.1159/000338259. Epub 2012 Jun 29.
 34. Hosonuma R, Fujiwara S, Sasazaki M, Hirata Y, Yamamoto C, Uesawa M, Oh I, Matsuyama T, Mori M, Ozawa K, Muroi K. [Usefulness of a slow-release tacrolimus for a patient with tacrolimus-induced renal injury after hemopoietic stem cell transplantation]. *Rinsho Ketsueki*. 2012 Apr;53(4):469-71. Japanese.
 35. Sato N, Saga Y, Mizukami H, Wang D, Fujiwara H, Takei Y, Machida S, Ozawa K, Suzuki M. Cetuximab inhibits the growth of mucinous ovarian carcinoma tumor cells lacking KRAS gene mutations. *Oncol Rep*. 2012 May;27(5):1336-40. doi: 10.3892/or.2012.1626.
 36. Wang D, Saga Y, Mizukami H, Sato N, Nonaka H, Fujiwara H, Takei Y, Machida S, Takikawa O, Ozawa K, Suzuki M. Indoleamine-2,3-dioxygenase, an immunosuppressive enzyme that inhibits natural killer cell function, as a useful target for ovarian cancer therapy. *Int J Oncol*. 2012 Apr;40(4):929-34.
 37. 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*. 2012 May;19(5):476-82.
 38. 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.
 39. Nakajima R, Kobayashi T, Moriya N, Mizutani M, Kan K, Nozaki T, Saitoh K, Yamato M, Okano T, Takeda S. A novel closed cell culture device for fabrication of corneal epithelial cell sheets. *J Tissue Eng Regen Med*. 2012 Dec 14.
 40. Haraguchi Y, Shimizu T, Yamato M, Okano T. Concise review: cell therapy and tissue engineering for cardiovascular disease. *Stem Cells Transl Med*. 2012 Feb;1(2):136-41.
 41. Hamahashi K, Sato M, Yamato M, Kokubo M, Mitani G, Ito S, Nagai T, Ebihara G, Kutsuna T, Okano T, Mochida J. Studies of the humoral factors produced by layered chondrocyte sheets. *J Tissue Eng Regen Med*. 2012 Nov 19.
 42. Sasaki R, Matsumine H, Matsumoto N, Watanabe Y, Yamato M, Okano T, Ando T. Spontaneous fibrosarcoma

- in an experimental aged Lewis rat. *Lab Anim.* 2012 Oct;46(4):352-5.
43. Takagi R, Yamato M, Kanai N, Murakami D, Kondo M, Ishii T, Ohki T, Namiki H, Yamamoto M, Okano T. Cell sheet technology for regeneration of esophageal mucosa. *World J Gastroenterol.* 2012 Oct 7;18(37):5145-50.
 44. Yoshida T, Kumashiro Y, Iwata T, Ishihara J, Umemoto T, Shiratsuchi Y, Kawashima N, Sugiyama T, Yamato M, Okano T. Requirement of Integrin3 for Iron Transportation during Enamel Formation. *J Dent Res.* 2012 Dec;91(12):1154-9.
 45. ○ Kanai N, Yamato M, Ohki T, Yamamoto M, Okano T. [Regenerative medicine using cell-sheet engineering]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi.* 2012 Sep;113(5):435-40. Japanese.
 46. Kondo M, Yamato M, Takagi R, Namiki H, Okano T. The regulation of epithelial cell proliferation and growth by IL-1 receptor antagonist. *Biomaterials.* 2013 Jan;34(1):121-9.
 47. Yamada M, Utoh R, Ohashi K, Tatsumi K, Yamato M, Okano T, Seki M. Controlled formation of heterotypic hepatic micro-organoids in anisotropic hydrogel microfibers for long-term preservation of liver-specific functions. *Biomaterials.* 2012 Nov;33(33):8304-15.
 48. Akiyama Y, Yamato M, Higashimori T, Okano T, Sakurai H. Development of eczematous symptoms by the implanted breast prosthesis. *Aesthetic Plast Surg.* 2012 Oct;36(5):1155-9.
 49. Kanai N, Yamato M, Ohki T, Yamamoto M, Okano T. Fabricated autologous epidermal cell sheets for the prevention of esophageal stricture after circumferential ESD in a porcine model. *Gastrointest Endosc.* 2012 Oct;76(4):873-81.
 50. Matsuura K, Wada M, Shimizu T, Haraguchi Y, Sato F, Sugiyama K, Konishi K, Shiba Y, Ichikawa H, Tachibana A, Ikeda U, Yamato M, Hagiwara N, Okano T. Creation of human cardiac cell sheets using pluripotent stem cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012 Aug 24;425(2):321-7.
 51. ○ Tang Z, Akiyama Y, Itoga K, Kobayashi J, Yamato M, Okano T. Shear stress-dependent cell detachment from temperature-responsive cell culture surfaces in a microfluidic device. *Biomaterials.* 2012 Oct;33(30):7405-11.
 52. Tamura A, Kobayashi J, Yamato M, Okano T. Thermally responsive microcarriers with optimal poly(N-isopropylacrylamide) grafted density for facilitating cell adhesion/detachment in suspension culture. *Acta Biomater.* 2012 Nov;8(11):3904-13.
 53. Takagi R, Yamato M, Kushida A, Nishida K, Okano T. Profiling of Extracellular Matrix and Cadherin Family Gene Expression in Mouse Feeder Layer Cells: Type VI Collagen Is a Candidate Molecule Inducing the Colony Formation of Epithelial Cells. *Tissue Eng Part A.* 2012 Dec;18(23-24):2539-48.
 54. ○ Matsumine H, Sasaki R, Yamato M,

- Okano T, Sakurai H. A polylactic acid non-woven nerve conduit for facial nerve regeneration in rats. *J Tissue Eng Regen Med.* 2012 Jun 11.
55. Sasaki R, Yamato M, Takagi R, Ohki T, Matsumine H, Okano T, Ando T. Punch and spindle-shaped biopsies for collecting oral mucosal tissue for the fabrication of transplantable autologous epithelial cell sheets. *J Biomed Mater Res A.* 2012 Oct;100(10):2849-54.
 56. Tamura A, Nishi M, Kobayashi J, Nagase K, Yajima H, Yamato M, Okano T. Simultaneous enhancement of cell proliferation and thermally induced harvest efficiency based on temperature-responsive cationic copolymer-grafted microcarriers. *Biomacromolecules.* 2012 Jun 11;13(6):1765-73.
 57. Ohki T, Yamato M, Ota M, Takagi R, Murakami D, Kondo M, Sasaki R, Namiki H, Okano T, Yamamoto M. Prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection using tissue-engineered cell sheets. *Gastroenterology.* 2012 Sep;143(3):582-8. e1-2.
 58. Ito S, Sato M, Yamato M, Mitani G, Kutsuna T, Nagai T, Ukai T, Kobayashi M, Kokubo M, Okano T, Mochida J. Repair of articular cartilage defect with layered chondrocyte sheets and cultured synovial cells. *Biomaterials.* 2012 Jul;33(21):5278-86.
 59. Nakayama M, Yamada N, Kumashiro Y, Kanazawa H, Yamato M, Okano T. Thermoresponsive poly(N-isopropylacrylamide)-based block copolymer coating for optimizing cell sheet fabrication. *Macromol Biosci.* 2012 Jun;12(6):751-60.
 60. Tanaka Y, Kubota A, Yokokura S, Uematsu M, Shi D, Yamato M, Okano T, Quantock AJ, Nishida K. Optical mechanical refinement of human amniotic membrane by dehydration and cross-linking. *J Tissue Eng Regen Med.* 2012 Apr 4.
 61. Haraguchi Y, Shimizu T, Sasagawa T, Sekine H, Sakaguchi K, Kikuchi T, Sekine W, Sekiya S, Yamato M, Umezumi M, Okano T. Fabrication of functional three-dimensional tissues by stacking cell sheets in vitro. *Nat Protoc.* 2012 Apr 5;7(5):850-8.
 62. Ebihara G, Sato M, Yamato M, Mitani G, Kutsuna T, Nagai T, Ito S, Ukai T, Kobayashi M, Kokubo M, Okano T, Mochida J. Cartilage repair in transplanted scaffold-free chondrocyte sheets using a minipig model. *Biomaterials.* 2012 May;33(15):3846-51.
 63. Tamura A, Kobayashi J, Yamato M, Okano T. Temperature-responsive poly(N-isopropylacrylamide)-grafted microcarriers for large-scale non-invasive harvest of anchorage-dependent cells. *Biomaterials.* 2012 May;33(15):3803-12.
 64. Kanzaki M, Yamato M, Takagi R, Kikkawa T, Isaka T, Okano T, Onuki T. Controlled collagen crosslinking process in tissue-engineered fibroblast sheets for preventing scar contracture on the surface of lungs. *J Tissue Eng Regen Med.* 2012 Feb 2.
 65. Matsuyama A. [Regulatory

- aspect of regenerative medicine/cell therapy: focused on non-clinical studies]. *Rinsho Ketsueki*. 2012 Oct;53(10):1801-7. Japanese.
66. ○ Okura H, Saga A, Soeda M, Miyagawa S, Sawa Y, Daimon T, Ichinose A, Matsuyama A. Intracoronary artery transplantation of cardiomyoblast-like cells from human adipose tissue-derived multi-lineage progenitor cells improve left ventricular dysfunction and survival in a swine model of chronic myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012 Sep 7;425(4):859-65.
 67. ○Moriyama M, Moriyama H, Ueda A, Nishibata Y, Okura H, Ichinose A, Matsuyama A, Hayakawa T. Human adipose tissue-derived multilineage progenitor cells exposed to oxidative stress induce neurite outgrowth in PC12 cells through p38 MAPK signaling. *BMC Cell Biol*. 2012 Aug 7;13:21.
 68. ○Kuroda T, Yasuda S, Sato Y. Tumorigenicity studies for human pluripotent stem cell-derived products *Biol. Pharm. Bull.* (in press)
 69. ○佐藤陽治, 村岡ひとみ 再生医療分野の関連規制: FDAの動向 「稀少疾患/難病の診断・治療と製品開発」(編集:技術情報協会)pp330-335 (2012), 技術情報協会, 東京
 70. Nakaya M, Chikura S, Watari K, Mizuno N, Mochinaga K, Mangmool S, Koyanagi S, Ohdo S, Sato Y, Ide T, Nishida M, Kurose H. Induction of cardiac fibrosis by β -blocker in G protein-independent and GRK5/ β -arrestin2-dependent signaling pathways. *J Biol Chem*. 2012 2012; 287:35669-77.
 71. ○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」(編集:堀友繁) pp206-214 (2012), 一般財団法人バイオインダストリー協会, 東京
 72. ○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;30(10):1702-1707.
 73. ○Kuroda T, Yasuda S, Kusakawa S, Hirata N, Kanda Y, Suzuki K, Takahashi M, Nishikawa S, Kawamata S, Sato Y. Highly sensitive in vitro methods for detection of residual undifferentiated cells in retinal pigment epithelial cells derived from human iPS cells. *PLoS One*. 2012;7(5):e37342.
 74. ○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」(編集:岩田博夫, 岸田晶夫, 松岡厚子, 株式会社シーエムシー出版, 東京) 2012, 20-27.
 75. Sakaguchi T, Nishi H, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Fukushima S, Yoshioka D, Ueno T, Sawa Y. The one-knot technique: a simple modification of the loop technique for mitral valve repair. *Surg Today*. 2012 Dec 13. [Epub ahead of print]
 76. Miki K, Uenaka H, Saito A, Miyagawa S, Sakaguchi T, Higuchi T, Shimizu T, Okano T, Yamanaka S, Sawa Y. Bioengineered myocardium derived from induced pluripotent stem cells improves cardiac function and attenuates cardiac remodeling following chronic myocardial infarction in rats. *Stem Cells Transl Med*. 2012

- May;1(5):430-7.
77. Maeda K, Kuratani T, Torikai K, Shimamura K, Sawa Y. On-pump Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients with Poor Left Ventricular Function. *J Card Surg.* 2012 Nov;27(6):686-8.
 78. Sawa Y. Current status of myocardial regeneration therapy. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2012 Nov 7. [Epub ahead of print]
 79. Nagamori E, Ngo TX, Takezawa Y, Saito A, Sawa Y, Shimizu T, Okano T, Taya M, Kino-Oka M. Network formation through active migration of human vascular endothelial cells in a multilayered skeletal myoblast sheet. *Biomaterials.* 2013 Jan;34(3):662-8.
 80. Saito S, Sakaguchi T, Miyagawa S, Nishi H, Yoshikawa Y, Fukushima S, Yoshioka D, Ueno T, Kuratani T, Sawa Y. Jarvik 2000 biventricular assist device conversion from old pin-shaped bearing pumps to new conical bearing pumps. *J Artif Organs.* 2012 Oct 26.
 81. Nishi H, Sakaguchi T, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Fukushima S, Saito S, Ueno T, Kuratani T, Sawa Y. Atrial fibrillation occurring early after cardiovascular surgery: impact of the surgical procedure. *Surg Today.* 2012 Oct 25.
 82. Maeda K, Kuratani T, Mizote I, Shimamura K, Takeda Y, Torikai K, Nakatani S, Nanto S, Sawa Y. Early Experiences of Transcatheter Aortic Valve Replacement in Japan. *Circ J.* 2012 Oct 13. [Epub ahead of print]
 83. Taniguchi K, Sawa Y. Contemporary reviews by surgeon: timing of operation for chronic aortic regurgitation. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2012 Nov;60(11):735-43.
 84. Kawamura M, Miyagawa S, Miki K, Saito A, Fukushima S, Higuchi T, Kawamura T, Kuratani T, Daimon T, Shimizu T, Okano T, Sawa Y. Feasibility, safety, and therapeutic efficacy of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocyte sheets in a porcine ischemic cardiomyopathy model. *Circulation.* 2012 Sep 11;126(11 Suppl 1):S29-37.
 85. Kainuma S, Taniguchi K, Daimon T, Sakaguchi T, Funatsu T, Miyagawa S, Kondoh H, Takeda K, Shudo Y, Masai T, Ohishi M, Sawa Y. Mitral valve repair for medically refractory functional mitral regurgitation in patients with end-stage renal disease and advanced heart failure. *Circulation.* 2012 Sep 11;126(11 Suppl1):S205-13.
 86. Kubota Y, Sakaguchi T, Miyagawa S, Nishi H, Yoshikawa Y, Fukushima S, Saito S, Sawa Y. Successful management of complex open heart surgery in a patient with Child-Pugh class C liver cirrhosis: report of a case. *Surg Today.* 2012 Sep 14. [Epub ahead of print]
 87. Maehata Y, Miyagawa S, Sawa Y. Activated protein C has a protective effect against myocardial I/R injury by improvement of endothelial function and activation of AKT1. *PLoS One.* 2012;7(8):e38738.
 89. Minamino T, Toba K, Higo S, Nakatani D, Hikoso S, Umegaki M, Yamamoto K, Sawa Y, Aizawa Y,

- Komuro I; EPO-AMI-II study investigators. Design and rationale of low-dose erythropoietin in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (EPO-AMI-II study): a randomized controlled clinical trial. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2012 Oct;26(5):409-16.
90. Makino H, Aoki M, Hashiya N, Yamasaki K, Azuma J, Sawa Y, Kaneda Y, Ogiwara T, Morishita R. Long-term follow-up evaluation of results from clinical trial using hepatocyte growth factor gene to treat severe peripheral arterial disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012 Oct;32(10):2503-9.
 91. Okura H, Saga A, Soeda M, Miyagawa S, Sawa Y, Daimon T, Ichinose A, Matsuyama A. Intracoronary artery transplantation of cardiomyoblast-like cells from human adipose tissue-derived multi-lineage progenitor cells improve left ventricular dysfunction and survival in a swine model of chronic myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012 Sep 7;425(4):859-65.
 92. Kawamura T, Sakaguchi T, Nishi H, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Yamauchi T, Fukushima S, Saito S, Sawa Y. Successful treatment of a large primary cardiac lymphoma by surgical resection combined with chemotherapy: report of a case. *Surg Today.* 2012 Aug 14. [Epub ahead of print]
 93. Maeda K, Kuratani T, Torikai K, Shimamura K, Sawa Y. Transcatheter aortic valve replacement using DynaCT. *J Card Surg.* 2012 Sep;27(5):551-3.
 94. Nishi H, Sakaguchi T, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Fukushima S, Sumitsuji S, Sawa Y. Failed depiction of patent bypass graft due to presence of large lateral costal artery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;18(3):275-7.
 95. Uchinaka A, Kawaguchi N, Hamada Y, Miyagawa S, Saito A, Mori S, Sawa Y, Matsuura N. Transplantation of elastin-secreting myoblast sheets improves cardiac function in infarcted rat heart. *Mol Cell Biochem.* 2012 Sep;368(1-2):203-14.
 96. Yoshioka D, Sakaguchi T, Yamauchi T, Okazaki S, Miyagawa S, Nishi H, Yoshikawa Y, Fukushima S, Saito S, Sawa Y. Impact of early surgical treatment on postoperative neurologic outcome for active infective endocarditis complicated by cerebral infarction. *Ann Thorac Surg.* 2012 Aug;94(2):489-95; discussion 496.
 97. Saito S, Matsumiya G, Sakaguchi T, Ueno T, Kuratani T, Sawa Y. Less invasive radial artery harvesting without endoscopy. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2012 Jun 15. [Epub ahead of print]
 98. Minamiguchi H, Mizuno H, Masuda M, Sakata Y, Saito S, Nanto S, Sawa Y, Komuro I. Catheter ablation of focal atrial tachycardia originating from a donor heart after bicaval orthotopic heart transplantation guided by a noncontact mapping system. *Int Heart J.* 2012;53(2):146-8.
 99. Nishi H, Sakaguchi T, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Fukushima S, Saito S, Ueno T, Kuratani T, Sawa Y. Efficacy of landiolol

- hydrochloride for atrial fibrillation after open heart surgery. Heart Vessels. 2012 Jun 3. [Epub ahead of print]
100. Nishi H, Sakaguchi T, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Fukushima S, Saito S, Ueno T, Kuratani T, Sawa Y. Frequency, risk factors and prognosis of postoperative hyperbilirubinemia after heart valve surgery. Cardiology. 2012;122(1):12-9.
101. Saito S, Sakaguchi T, Miyagawa S, Nishi H, Yoshikawa Y, Fukushima S, Daimon T, Sawa Y. Recovery of right heart function with temporary right ventricular assist using a centrifugal pump in patients with severe biventricular failure. J Heart Lung Transplant. 2012 Aug;31(8):858-64.
102. Ohkawara H, Kitagawa T, Fukushima N, Ito T, Sawa Y, Yoshimine T. A newly developed container for safe, easy, and cost-effective overnight transportation of tissues and organs by electrically keeping tissue or organ temperature at 3 to 6°C. Transplant Proc. 2012 May;44(4):855-8.
103. Saito S, Sawa Y. [Chronic heart failure: progress in diagnosis and treatment. Topics: III. Progress in prevention, control and treatment: 7. Surgical treatment, heart transplantation]. Nihon Naika Gakkai Zasshi. 2012 Feb 10;101(2):408-14. Japanese.
2. 学会発表
- 1) Hayakawa T.: Biosimilar Products: Scientific Principles, Challenges, Opportunities, FDA/CASSS CMC Strategy Forum (Invited Panelist), San Francisco, USA(2012.1.22)
- 2) 早川堯夫: バイオ医薬品としての糖タンパク質の我が国でのさらなる発展を目指して. 第5回先導技術交流会(基調講演), 東京(2012.1.16)
- 3) 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: 日本で考えるバイオ後続品開発の明日. 第14回ヒューマンサイエンス総合研究ワークショップ(基調講演), 東京(2012.1.25)
- 4) 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(基調講演), 神戸(2012.2.06)
- 5) 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(Invited Speaker), Seoul, Korea(2012.3.29)
- 6) 早川堯夫: ヒト幹細胞加工製品の品質及び安全性の確保について. 厚生労働省第18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(招聘講演), 東京(2012.5.09)
- 7) Hayakawa T.: Some Aspects of Development, Evaluation and Control of Cells/tissue-based Products in Japan. International Symposium on Regulatory Perspective on Cell/Tissue-based Products in a Global Framework: The 11th Congress of the Japanese Society for Regenerative Medicine(Invited Speaker and Chair Person), Yokohama(2012.6.14)
- 8) 早川堯夫: 再生医療の産業化に向けた課題. 再生医療イノベーションフォーラム(FIRM)セミナー(特別講演), 東京(2012.8.09)
- 9) Hayakawa T.: Some Aspects of

- Development, Evaluation and Control of Biologics in Japan. Japan-Canada Seminar 2012 for Development and Production of Biopharmaceutical(1), Tront, Canada(2012.9.10)
- 10) Hayakawa T.: Some Aspects of Development, Evaluation and Control of Biologics in Japan. Japan-Canada Seminar 2012 for Development and Production of Biopharmaceutical(2), Montreall, Canada(2012.9.11)
- 11) 早川堯夫: 再生医療の産業化に向けた課題. BIOJAPAN 2012 (特別講演), 東京(2012. 10. 12)
- 12) 早川堯夫: 日本における細胞培養技術応用医薬品の開発と評価. 創立 90 周年記念第 64 回日本生物工学会大会 (招待講演), 神戸(2012. 10. 24)
- 13) Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamanaka, Masayuki Yamato: Japanese Guidelines on Ensuring Quality and Safety of Products Derived from Engineered Human Stem Cells —after Public Consultation—. 3rd TERMIS Word Congress, Vienna, Austria(2012. 9. 5)
- 14) Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamanaka, Masayuki Yamato: The Final Version of Japanese Guidelines on Ensuring Quality and Safety of Products Derived from Processing of Various Human Stem Cells. World Stem Cell Summit 2012, West Palm Beach, USA(2012. 12. 3)
- 15) Moriyama Hiroyuki, Moriyama Mariko, Ueda Ayaka, Nishibata Yusuke, Okura Hanayuki, Matsuyama Akifumi, Hayakawa Takao. Transplantation of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells reduces serum cholesterol in hyperlipidemic watanabe rabbits. June 13 - 16, 2012, 10th ISSCR at Yokohama, Japan.
- 16) 一志春樹, 森山麻里子, 榎木 佳, 大倉華雪, 松山晃文, 森山博由, 早川堯夫. 低酸素下における Notch シグナルによる解糖系調節機構の解明. 第 6 2 回 日本薬学会近畿支部総会・大会
- 17) 宇田純輝, 森山麻里子, 北川 綾, 野村昇吾, 松山晃文, 森山博由, 早川堯夫. Bcl2 ファミリー分子 BNIP3 が表皮構築に及ぼす影響. 第 6 2 回 日本薬学会近畿支部総会・大会 (ポスター賞受賞)
- 18) 西端勇介, 森山麻里子, 西川彩菜, 深瀬堯哉, 福井承子, 本庄清貴, 上田彩加, 大倉華雪, 松山晃文, 森山博由, 早川堯夫. 酸化ストレスを負荷したヒト脂肪組織由来多系統前駆細胞を介する神経分化誘導メカニズムの解明. 第 6 2 回 日本薬学会近畿支部総会・大会
- 19) 田村暁識, 森山麻里子, 服部直穂, 日浦麻理衣, 細谷有希, 中北和樹, 曾根千晶, 大倉華雪, 松山晃文, 森山博由, 早川堯夫. ヒト脂肪組織由来幹細胞を用いた効率的なインスリン産生細胞への分化誘導系の構築. 第 6 2 回 日本薬学会近畿支部総会・大会
- 20) Mariko Moriyama, Junki Uda, Akifumi Matsuyama, Hiroyuki Moriyama, Takao Hayakawa. Indispensable roles of BNIP3, an inducer of autophagy, in both differentiation and maintenance of epidermal keratinocytes. 【Poster】 The 34th annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Okinawa, Japan.
- 21) Mariko Moriyama, Junki Uda, Akifumi Matsuyama, Hiroyuki Moriyama, Takao Hayakawa. Indispensable roles of BNIP3, an inducer of autophagy, in both differentiation and maintenance of epidermal keratinocytes. 【Oral presentation】 The 34th annual meeting of the Japanese

- Society for Investigative Dermatology. Okinawa, Japan.
- 22) Hiroyuki Moriyama, Nomura, Chiaki Sone, Mariko Moriyama, Ayaka Ueda, Ryosuke Nishibata, Kouji Fukase, Hanayuki Okura, Akifumi Matsuyama, Takao Hayakawa. Human adipose tissue-derived multilineage progenitor cells exposed to oxidative stress induce neurite outgrowth in PC12 cells through p38 MAPK signaling. The 34th annual meeting of the molecular biology society of Japan. Fukuoka, Japan.
- 23) Haruki Isshi, Mariko Moriyama, Kei Sawaragi, Hanayuki Okura, Akifumi Matsuyama, Hiroyuki Moriyama, Takao Hayakawa. Role of Notch signaling in glycolysis regulation under hypoxic conditions. The 34th annual meeting of the molecular biology society of Japan. Fukuoka, Japan.
- 24) Junko Uda, Mariko Moriyama, Hanayuki Okura, Akifumi Matsuyama, Hiroyuki Moriyama, Takao Hayakawa. Indispensable roles of BNIP3, an inducer of autophagy, in both differentiation and maintenance of epidermal keratinocytes. The 34th annual meeting of the molecular biology society of Japan. Fukuoka, Japan.
- 25) Kei Sawaragi, Satoshi Tamura, Mariko Moriyama, Hanayuki Okura, Akifumi Matsuyama, Hiroyuki Moriyama, Takao Hayakawa. Development of a single tet-off lentiviral vector system with tightly regulated and homogeneous expression of target genes in human adipose-derived mesenchymal stem cells. The 34th annual meeting of the molecular biology society of Japan. Fukuoka, Japan.
- 26) Hiroyuki Moriyama, Mariko Moriyama, Haruki Isshi, Akifumi Matsuyama, Takao Hayakawa. Role of Notch signaling in the maintenance of human mesenchymal stem cells under hypoxic conditions. The 7th Notch meeting. National Institute of Genetics, Mishima, Japan
【Invited oral presentation】
- 27) Hiroyuki Moriyama, Mariko Moriyama, Haruki Isshi, Akifumi Matsuyama, Takao Hayakawa. Role of Notch signaling in the maintenance of human mesenchymal stem cells under hypoxic conditions. The 7th Notch meeting. National Institute of Genetics, Mishima, Japan
【Poster】
- 28) Hiroyuki Moriyama, Mariko Moriyama, Akifumi Matsuyama, Takao Hayakawa. 「脂肪組織由来体性幹細胞の製造方法」 関西 8 私大新技術開発説明会, JST 本部本館ホール, 東京
- 29) 再生医療実用化に向けた幹細胞の安全性評価における複合糖質糖鎖の利用. 保村佳孝、木下充弘、館山大揮、古江美保、森山博由、早川堯夫、掛樋一晃、日本薬学会第 132 年会 3 月、札幌
- 30) 消化器系癌細胞に発現する CEA 上の高フコシル化糖鎖の比較解析. 原沙弥香、三ツ井洋輔、山田佳太、木下充弘、早川堯夫、掛樋一晃、日本薬学会第 132 年会 3 月、札幌
- 31) ヒト胃癌由来 MKN45 細胞における糖タンパク質由来遊離糖鎖の細胞外分泌. 神末和哉、大河原周平、岩塚欣也、山田佳太、木下充弘、早川堯夫、掛樋一晃、日本薬学会第 132 年会 3 月、札幌
- 32) シースレス CE-ESI-TOF MS によるペプチド・タンパク質の分析. 神末和哉、木下充弘、早川堯夫、掛樋一晃、日本薬学会第 132 年会 3 月、札幌
- 33) PEG 修飾タンパク質の分子不均一性評価に関する研究. 岸本昌太、

- 前田瑛起、木下充弘、早川堯夫、掛樋一晃、日本薬学会第 132 年会 3 月、札幌
- 34) マイクロチップ等電点電気泳動によるタンパク質製剤の迅速解析技術の開発。中辻佑強、岸本昌太、木下充弘、荒井昭博、中村 伸、早川堯夫、掛樋一晃、日本薬学会第 132 年会 3 月、札幌
- 35) キャピラリー/マイクロチップ電気泳動のグライコバイオロジクスへの展開。木下充弘、中辻佑強、北莊一郎、荒井昭博、中村 伸、早川堯夫、掛樋一晃、第 31 回日本糖質学会年会 9 月、鹿児島
- 36) マイクロチップ等電点電気泳動によるタンパク質製剤の迅速解析。中辻佑強、岸本昌太、松村千恵美、木下充弘、荒井昭博、中村伸、早川堯夫、掛樋一晃、第 31 回日本糖質学会年会 9 月、鹿児島
- 37) マイクロチップ等電点電気泳動による糖タンパク質性バイオ医薬品の不均一性評価。中辻佑強、前田瑛起、岸本昌太、松村千恵美、木下充弘、早川堯夫、掛樋一晃、第 32 回キャピラリー電気泳動シンポジウム、11 月、大阪

H. 知的財産権の出願・登録状況

- 1) 発明の名称：「脂肪組織由来体性幹細胞の製造方法」発明人：森山 博由、森山 麻里子、松山 晃文、○早川 堯夫、平成 24 年 7 月 11 日登録（特願 2012-155584）出願人；近畿大学

I. 政策への提言

【ヒト幹細胞由来製品の品質及び安全性の確保に関する 5 つの指針】の草案作成

- 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ついて（平成 24 年 9 月 7 日薬食発 0907 第 2 号）
- 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ついて（平成 24 年 9 月 7 日薬食発 0907 第 3 号）
- 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ついて（平成 24 年 9 月 7 日薬食発 0907 第 4 号）
- 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ついて（平成 24 年 9 月 7 日薬食発 0907 第 5 号）
- 5) ヒト ES 細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について（平成 24 年 9 月 7 日薬食発 0907 第 6 号）
(URL)
<http://www.nihs.go.jp/cgtp/cgtp/sec2/sispsc/html/regulation.html>

【政策提言】

- 1) 厚生科学審議会ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する検討の見直しに関する専門委員会での提言
- 2) 厚生労働省医薬食品局「薬事法改正における再生医療製品の位置づけに関する意見交換会」での提言
- 3) 経済産業省「再生医療の実用化・産業化に関する研究会」での提言（最終報告書は 2 月公表）
- 4) 厚生科学審議会科学技術部会「再生医療の安全性確保と推進に関する専門委員会」での提言

<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

<Table. 5>

非臨床有効性評価の留意点	
■	技術的に可能で、科学的に合理的な範囲で、実験動物や細胞等を用いて、期待される効果や体内動態等を検討。POCを示す
■	適切な製品モデル/疾患モデル動物の合理的活用
■	当該製品の効力又は性能による治療が他の治療法と比較したときはるかに優れて期待できることが国内外の文献又は知見等により合理的に明らかにされている場合には、治験開始段階では、必ずしも詳細な実験的検討は必要とされない

<Table. 6 >

細胞種別MCPはその特性に基づき考慮	
•	自己と同種
•	体性幹細胞：生体内での機能を期待する細胞への分化能を有するが、多系統への分化能を指しているわけではない
•	iPS(様)細胞：ヒト体細胞を遺伝子導入・タンパク質導入・薬剤処理等により人為的に初期化(脱分化)して得られる細胞又は当該細胞の分裂により生ずる細胞であって、内胚葉、中胚葉及び外胚葉の細胞(少なくとも内胚葉、中胚葉又は外胚葉の一部の細胞)に分化する性質を有し、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能力を有することが推定されるものをいう
•	ES細胞：ヒト胚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、胚でないもののうち、多能性(内胚葉、中胚葉及び外胚葉の細胞に分化する性質をいう。)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能力を有することが推定されるものをいう

<Table. 7>

**相対的リスクと特徴から合理的試験の内容・程度・評価を考える
患者さんのリスク(疾患というリスク及び時間経過に伴い増大するリスク)**

VS

製品及び適用技術のリスク

[下記の各要素、特にリスク軽減要素・対策を総合的に勘案:リスクを相対化]

- 対象疾患(重篤度、緊急度、希少性、QOL損失度等)
 - 患者数(限定的であれば直接顔が見える治療となる。臨床研究・治験がそのまま治療)
 - ウイルス等感染性物質(原材料細胞は可及的上流で制御、脱動物資材の使用)
 - 原材料たる細胞の種類・特性(自己/同種、分化細胞/複機能性/多機能性)
 - 製品の種類・特性(自己/同種、未分化細胞の残存、生理活性物質分泌能、安定性)
 - 適用法、適用量、適用部位(局所/全身、細胞数、シート/構造物、腫瘍形成環境)
 - 採取・移植・治療施設と従事者の専門性(高度であるほどリスク軽減効果大)
 - 適用後の適切な安全性対策(副作用や健康被害への適切な対応策を前提に適用)
 - 有効性(顕著な有効性が大きくリスクを上回ることによる有用性)
 - ベネフィット(重篤・緊急・QOL損失の進行停止、治療の選択肢増大も臨床的意義あり)
- 評価試験等にかかる時間、労力、コスト、科学的意義からみた合理性も勘案

<Table. 8>

iPS細胞由来網膜色素上皮細胞の臨床応用におけるMCP+ケース別(細胞種・特性、製品の種類、適用法、適用疾患、開発段階別)上乘せ例

	一般MCP	臨床研究	治験	備考
製造・品質				
原材料の細胞特性・品質(ヒト自己由来線維芽細胞)	△/○	○	○/◎	自己が同種により異なる
iPS細胞樹立法		○	○	
製品加工法(RPE:網膜色素上皮細胞誘導)	○	○	○	
製品規格 中間体・最終製品	○	○	◎	製品の特性により項目異なる
製品の安定性	△	△	○	保存期間・運搬の有無による
製造バリデーション			△	自己の場合:製法の頑健性
非臨床安全性試験				
長期培養	○	○	○	目的外形質転換能、未分化細胞残存
生理活性物質産生試験	△(○)			細胞の種類・特性を勘案
免疫原性 (免疫細胞による反応)	△			可能性を考察:同種/異種由来
単回投与毒性試験 異常毒性、用量設定	△			急性毒性危害要因を別途排除
安全性薬理試験	○			
造腫瘍性試験 最終製品・中間体	△			多能性幹細胞;適用細胞数;部位
未分化細胞混入	△	○	○	qRT-PCR等
異所性腫瘍形成	△			多能性幹細胞;適用法;部位
軟寒天コロニー形成試験	△			in vivo試験を行うなら不要
核型分析	△	△	△	
細胞毒性				
遺伝毒性				
体内動態	○			
フィーダー細胞のバリデーション				使用しない場合不要
セルバンク作成				
ウイルス検査				
ベクター安全性				除去効率・残存しない場合不要
薬力学試験 non-clinical POC	○	○	○	
書類整備				
CPC書類(GMP図書)			○	
製品標準書	○	○	○	
三管理基準書			○	
共通の手順書			○	
製造SOP等	○	○	○	
施設関連書類	○	○	○	
試験物概要書	○	○	○	
臨床プロトコール	○	○	○	
同意説明文書	○	○	○	
症例報告書		○	○	
対象疾患				老人性加齢黄斑変性症