

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）  
分担研究報告書

再生医療等製品における工程由来不純物の安全性評価にかかる基本的考え方

研究分担者

近畿大学 薬学総合研究所 所長・特任教授

早川堯夫

大阪大学臨床医工学融合研究教育センター 招聘教授

松山晃文

研究要旨

再生医療等製品の製造工程では、さまざまな薬剤等が使用されており、洗浄工程を適切に運用しても、製造工程で使用したすべての薬剤等は、最終製品に全く含有されていないとは言えず、その安全性を評価されなければならない。本研究では、それら工程由来不純物の安全性評価及び管理に適用される実用的な枠組みを示した。

A．研究目的

再生医療等製品の製造工程では、反応性化学物質、試薬、溶媒、触媒、その他の助剤（以下、薬剤等）が使用されており、洗浄工程を適切に運用しても、すべての細胞原薬及び製品中には工程由来不純物が存在している。製造工程で使用したすべての薬剤等は、最終製品に全く含有されていないとは言えず、その安全性を評価されなければならない。本研究では、特に再生医療等製品に残留する不純物による潜在的発がんリスクの低減を目的として、それら工程由来不純物の安全性評価及び管理に適用される実用的な枠組みを示すことを目的とする。

B．研究方法

本研究班の早川堯夫研究代表者らが策定した平成24年5指針を基盤として、再生医

療等製品における工程由来不純物の安全性評価にかかる基本的考え方を議論する。

（倫理面への配慮）

1. 非臨床試験（研究）において遺伝子改変動物、プラスミドDNA あるいは遺伝子導入ウイルス等を用いる場合は、使用に際して遺伝子組み換え生物などの使用等の規制による生物多様性の確保に関する法律、カルタヘナ条約等各種法令・告示・通知に基づき研究を実施する。
2. 動物操作に当たっては、（独）医薬基盤研究所の動物実験規定に従って行なう。
3. 臨床試研究の実施にあつては、計画書（プロトコール）に関して医学倫理委員会での承認を受け、本人の書面による informed consent を取得した患者のみを対象とする。

## C. 研究結果

再生医療等製品の製造工程では、反応性化学物質、試薬、溶媒、触媒、その他の助剤（以下、薬剤等）が使用されており、洗浄工程を適切に運用しても、すべての細胞原薬及び製品中には工程由来不純物が存在している。製造工程で使用したすべての薬剤等は、最終製品に全く含有されていないとは言えず、その安全性を評価されなければならない。ただし、単体で評価する必要がない場合は、その限りではない。

工程由来不純物の安全性確認及び管理については、最終製品に含有される総投与量あるいは製造工程での総使用量が算出でき、かつ当該用量がヒトでの使用前例や知見の蓄積がある場合であれば、当該前例などに基づいて、工程由来不純物の安全性評価が行われうる。しかしながら、すべての薬剤等にそれら使用前例や知見蓄積があるわけではない。これら使用前例や知見蓄積の不十分な薬剤等にあっても、これまでICH Q3A (R2)：「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン」及びQ3B (R2)：「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン」（1、2）で与えられていた考え方を援用して議論可能であった。最も閾値が低いDNA反応性不純物についての指針である「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性（変異原性）不純物の評価及び管理」（ICH M7）が発出されることにより、発がんのリスクまで網羅する工程由来不純物の安全性評価が可能となる。ICH M7の考え方は、再生医療等製品で安全性の懸念事項として議論される造腫瘍性に関する、製造工程での議論でも有用かもしれない。

本文書では、再生医療等製品に残留する不純物による潜在的発がんリスクの低減を

目的として、それら工程由来不純物の安全性評価及び管理に適用される実用的な枠組みを示すものである。

## 適用範囲

本文書は、臨床開発段階及びその後に製造販売承認申請される再生医療等製品について指針を示すことを目的としている。本文書は、また新規の製造販売承認申請及び市販製品の承認後申請に対し、以下の場合にのみ適用される：

- a. 細胞原薬の製造法が変更された結果、新規薬剤等を使用する、又は既使用の薬剤等の残留量が従来よりも高くなる場合
- b. 工程由来不純物の許容レベルに著しい影響を与える適応症又は投与方法の変更がある場合

なお、製品の包装に関連する溶出物は、本ガイドラインの適用対象ではないが、本ガイドラインで示す安全性評価の原則は、必要に応じて適用可能である。

## 一般原則

再生医療等製品の製造工程において、ヒトでの使用前例や知見の蓄積がある薬剤等を可能な範囲で選択することは、安全性の観点から検討すべきである。しかしながら、より有効な再生医療等製品を開発するためには、使用前例や知見蓄積が乏しい薬剤等を使用することはありうる。

それら安全性上の知見が乏しい化学物質に関して、発がん性又は他の毒性を示さない許容摂取量を規定するために毒性学的懸念の閾値（TTC：threshold of toxicological concern）の概念が提唱されている。再生医療等製品において、TTCを適用して工程由来不純物の許容限度値を評価することも許容され、「潜在的発がんリスクを低減するため

の医薬品中DNA反応性（変異原性）不純物の評価及び管理」（ICH M7）に示された理論上の生涯過剰発がんリスク $10^{-5}$ に相当する値 $1.5 \mu\text{g}/\text{day}$ をもって閾値と考えることができる。

なお、工程由来不純物の残留が、本ガイドラインの活用により安全性上の懸念は低いとの結論が得られても、工程内不純物により適切に洗浄され減量されることは、安全性上のリスク管理として重要であり、絶え間ない安全性の向上に臨まれない。

### 工程由来不純物の安全性評価

再生医療等製品における工程由来不純物の安全性を評価するためには、次の4つの方法が可能である。

#### オプション1

工程由来不純物の総投与量の算出が可能である場合、用法が製造販売承認をうけた用法と同等とみなされ、当該総投与量が単回投与許容量を下回っている場合、当該工程由来不純物に関し、安全性上の懸念は低いと想定される。

#### オプション2

工程由来不純物の総投与量の算出できない場合であって、再生医療等製品の製造工程で使用された総量（総使用量）が算出可能である場合には、用法が製造販売承認をうけた用法と同等とみなされ、当該総量が単回投与許容量を下回っている場合、当該工程由来不純物に関し、安全性上の懸念は低いと想定される。

#### オプション3

工程由来不純物の総投与量あるいは総使用量の算出が可能であって、「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性（変異原性）不純物の評価及び管理」の提示するLTLを下回っている場合、当該工程由来不純物に関し、安全性上の懸念は低い

と想定される。

#### オプション4

最終製品における工程由来不純物の残留量測定が可能である場合、当該残留量を代表ロットにおいて測定し、残留が安定しない場合で変動要因が不明または管理できない場合は、工程変更や洗浄工程を再検討するとともに、統計学的にworst caseを想定して潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性（変異原性）不純物の評価及び管理」を参考に許容用量であるか検討を加えることは許容される。

#### D. 考察

再生医療等製品における工程由来不純物の安全性評価フローチャートの書き下し

1. 工程由来不純物の総投与量の算出が可能である場合、用法が製造販売承認をうけた用法と同等とみなされ、当該総投与量が単回投与許容量を下回っている場合、当該工程由来不純物に関し、安全性上の懸念は低いと想定される。臨床的許容用量を超える場合、「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性（変異原性）不純物の評価及び管理」（ICH M7）を参考に許容用量であるか検討を加える。
2. 工程由来不純物の総投与量の算出できない場合であって、再生医療等製品の製造工程で使用された総量（総使用量）が算出可能である場合には、使用された当該不純物が一切洗浄されずに最終製品に残存したと仮定（worst case）して「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性（変異原性）

) 不純物の評価及び管理」を参考に許容用量であるか検討を加える。

3. 総投与量ないし総使用量が算出できない場合であって、最終製品における残留量を代表ロットにおいて測定し、残留測定値が安定している場合や安定しない場合でもその変動要因が明らかでかつ管理できる場合には、「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性 (変異原性) 不純物の評価及び管理」を参考に許容用量であるか検討を加える。
4. 総投与量ないし総使用量が算出できない場合であって、最終製品における残留量を代表ロットにおいて測定し、残留が安定しない場合で変動要因が不明または管理できない場合は、工程変更や洗浄工程を再検討するとともに、統計学的に worst case を想定して潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性 (変異原性) 不純物の評価及び管理」を参考に許容用量であるか検討を加える。なお、残留量の測定が不可能な場合は、残留量測定技術を確立すること。

#### E . 結論

#### F . 健康危険情報

該当なし

#### G . 研究発表

##### 1 . 論文発表

- 1) **Hayakawa T**, Aoi T, Umezawa A, Ozawa K, Sato Y, Sawa Y, Matsuyama A, Yamanaka S, and Yamato M. Study on Ensuring the Quality and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived

from the Processing of Autologous Human Somatic Stem Cells. Regenerative Therapy 2015 in press.

- 2) **Hayakawa T**, Aoi T, Umezawa A, Ozawa K, Sato Y, Sawa Y, Matsuyama A, Yamanaka S, and Yamato M. Study on Ensuring the Quality and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from the Processing of Allogenic Human Somatic Stem Cells. Regenerative Therapy 2015 in press.
- 3) **Hayakawa T**, Aoi T, Umezawa A, Ozawa K, Sato Y, Sawa Y, Matsuyama A, Yamanaka S, and Yamato M. Study on Ensuring the Quality and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from Processing of Autologous Human Induced Pluripotent Stem Cell (-Like Cells). Regenerative Therapy 2015 in press.
- 4) **Hayakawa T**, Aoi T, Umezawa A, Ozawa K, Sato Y, Sawa Y, Matsuyama A, Yamanaka S, and Yamato M. Study on Ensuring the Quality and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from Processing of Allogenic Human Induced Pluripotent Stem Cell (-Like Cells). Regenerative Therapy 2015 in press.
- 5) **Hayakawa T**, Aoi T, Umezawa A, Ozawa K, Sato Y, Sawa Y, Matsuyama A, Yamanaka S, and Yamato M. Study on Ensuring the Safety and Quality of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from the Processing of Human Embryonic Stem Cells. Regenerative Therapy 2015 in press.
- 6) Moriyama H, Moriyama M, Isshi H, Ishihara S, Okura H, Ichinose A, Ozawa T, Matsuyama A, **Hayakawa T**. Role of notch signaling in the maintenance of human mesenchymal stem cells under hypoxic conditions. Stem Cells Dev. 2014 Sep15;23(18):2211-24.
- 7) Moriyama M, Moriyama H, Uda J, Matsuyama A, Osawa M, **Hayakawa T**. BNIP3 plays crucial roles in the differentiation and maintenance of epidermal keratinocytes. J Invest Dermatol. 2014 Jun;134(6):1627-35.
- 8) Takayama K, Kawabata K, Nagamoto Y, Inamura M, Ohashi K, Okuno H, Yamaguchi T, Tashiro K, Sakurai F, **Hayakawa T**, Okano T, Furue MK, Mizuguchi H. CCAAT/enhancer binding protein-mediated regulation of TGFβ receptor 2 expression determines the hepatoblast fate decision. Development. 2014 Jan;141(1):91-100.
- 9) Yagi Y, Kakehi K, **Hayakawa T**, Suzuki S.

Application of microchip electrophoresis sodium dodecyl sulfate for the evaluation of change of degradation species of therapeutic antibodies in stability testing. *Anal Sci.* 2014;30(4):483-8.

- 10) Morikawa T, Ninomiya K, Imura K, Yamaguchi T, Akagi Y, Yoshikawa M, **Hayakawa T**, Muraoka O, Hepatoprotective triterpenes from traditional Tibetan medicine *Potentilla anserina*. *Phytochemistry*, **102**, 169—181 (2014).
- 11) Morikawa T, Nakanishi Y, Ninomiya K, Matsuda H, Nakashima S, Miki H, Miyashita Y, Yoshikawa M, **Hayakawa T**, Muraoka O, Dimeric pyrrolidinoindoline-type alkaloids with melanogenesis inhibitory activity in flower buds of *Chimonanthus praecox*. *J. Nat. Med.*, **68**, 539—549 (2014).

## 2. 学会発表

- 1) Moriyama H, Moriyama M, Matsuyama A, **Hayakawa T**. 低酸素暴露を介する脂肪由来間葉系幹細胞のドパミン産生細胞分化誘導. Mar, 4-6, 2014. 第 13 回日本再生医療学会総会. 京都.
- 2) Moriyama M, Uda J, Moriyama H, Matsuyama A, Osawa M, **Hayakawa T**. オートファジー関連分子 BNIP3 は、表皮分化ならびに表皮形態維持に重要な働きをする. Mar 4-6, 2014. 第 13 回日本再生医療学会総会. 京都.
- 3) 森山麻里子, 宇田純輝, 松山晃文, **早川勇夫**, 森山博由. オートファジーと皮膚構築. 皮膚の会 (総会), Mar 15-16, 2014. 松山.
- 4) 森山博由. 再生医療を照らす脂肪由来幹細胞の製造法と派生效果. 5/14~5/16, 2014, BIO tech 2014 -国際バイオテクノロジー展/技術会議-アカデミックフォーラム. 東京
- 5) Moriyama H, Moriyama M, Ueda A, Nishibata Y, Okura H, Matsuyama A, **Hayakawa T**. ROLE OF NOTCH SIGNALING IN THE MAINTENANCE OF HUMAN MESENCHYMAL STEM CELLS UNDER HYPOXIC CONDITIONS. June 18 - 21, 2014, 12<sup>th</sup> ISSCR at Vancouver, CANADA.
- 6) Uda J, Moriyama M, Moriyama H, Osawa M, **Hayakawa T**. BNIP3 PLAYS CRUCIAL ROLES IN THE DIFFERENTIATION AND MAINTENANCE OF EPIDERMAL KERATINOCYTES. June 18 - 21, 2014, 12<sup>th</sup> ISSCR at Vancouver, CANADA.
- 7) Moriyama M, Moriyama H, Sawaragi K, Okura H, Matsuyama A, **Hayakawa T**. 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. June 18 - 21, 2014, 12<sup>th</sup> ISSCR at Vancouver, CANADA.
- 8) Ohmori S, Taniguchi Y, Moriyama M, Moriyama H, **Hayakawa T**. DIFFERENTIATION OF DOPAMINERGIC NEURONAL CELLS FROM HUMAN ADIPOSE-DERIVED MULTILINEAGE PROGENITOR CELLS. June 18 - 21, 2014, 12<sup>th</sup> ISSCR at Vancouver, CANADA.
- 9) 大森重成、森山麻里子、谷口祐紀、深瀬堯哉、松山晃文、**早川勇夫**、森山博由. ヒト脂肪組織由来多系統前駆細胞 (hADMPC)を用いたドパミン産生細胞への誘導法の確立. 2014年8月28~29日, 生体機能と創薬シンポジウム 2014. 東大阪.
- 10) 河野真有香、森山麻里子、中北和樹、**早川勇夫**、森山博由. 幹細胞資材におけるウイルス混入及び残存試験法確立を目的とした高感度・高精度な新規核酸増幅基盤技術開発. 2014年8月28~29日, 生体機能と創薬シンポジウム 2014. 東大阪.
- 11) 谷口祐紀、森山麻里子、大森重成、**早川勇夫**、森山博由. キンドラー症候群患者由来ヒト脂肪組織由来多系統前駆細胞 (hADMPC)より樹立した iPS 細胞の皮膚ケラチノサイトへの分化誘導法確立. 2014年8月28~29日生体機能と創薬シンポジウム 2014. 東大阪.
- 12) 山田 翼, 森山麻里子, 宇田純輝, 森山博由, **早川勇夫**. BCL-2 ファミリー分子 BNIP3 が表皮分化および表皮形態維持に及ぼす影響. 2014年8月28~29日, 生体機能と創薬シンポジウム 2014. 東大阪.
- 13) 百合祐樹, 森山麻里子, 森山博由, **早川勇夫**. 新規ヒト脂肪組織由来多能性前駆細胞に存在する OCT4 陽性細胞は真の多能性幹細胞たりうるのか?. 2014年8月28~29日, 生体機能と創薬シンポジウム 2014. 東大阪.
- 14) 石原慎、森山麻里子、阪口公一、石濱里穂、大倉華雪、松山晃文、**早川勇夫**、森山博由. 低酸素状態における Notch シグナルと解糖系の関係. 2014年8月28~29日, 生体機能と創薬シンポジウム 2014. 東大阪.

- 15) 曾根千晶, 森山麻里子, 大倉華雪, 松山晃文, **早川勇夫**, 森山博由. 新規ヒト脂肪組織由来多系統前駆細胞(hADMPC)を用いたインスリン産生細胞の作製. 2014年8月28~29日, 生体機能と創薬シンポジウム2014. 東大阪.
- 16) Michiyama T, Moriyama H, Moriyama M, **Hayakawa T**, Ninomiya K, Muraoka O, Chaipech S, Morikawa T. Inhibitory effects of oligostilbenoids from bark of *Shorea roxburghii* on malignant melanoma cell growth: implications for a candidate of novel topical anticancer agents. The 27th International Conference on Polyphenols (ICP2014), (Nagoya, Japan), 2014.9.
- 17) MORIYAMA M, UDA J, OSAWA M, **HAYAKAWA T**, MORIYAMA H. BNIP3 Plays Crucial Roles in the Differentiation and Maintenance of Epidermal Keratinocytes. Sept 11-15, 2014. European society for dermatological research (ESDR). Copenhagen, Denmark.
- 18) UDA J, MORIYAMA M, OSAWA M, **HAYAKAWA T**, MORIYAMA H. BNIP3 PLAYS CRUCIAL ROLES IN THE DIFFERENTIATION AND MAINTENANCE OF EPIDERMAL KERATINOCYTES. Sept 22-26, 2014. Austrarian society for Dermatology Research (ASDR). Sydney, Australia.
- 19) 宇田純輝, 森山麻里子, 北川綾弓, 野村昇吾, **早川勇夫**, 森山博由. Bcl-2 ファミリー分子 BNIP3 が表皮構築に及ぼす影響. 第64回 日本薬学会近畿支部総会・大会. [口頭発表] 10/11, 2011, 京都薬科大学, 京都.
- 20) 雨宮有佑, 北野亮介, 古谷圭史, 村上健太, 森山麻里子, **早川勇夫**, 森山博由. 日本の新薬承認格差の現状とその打開策についての検討. [ポスター発表] 第64回 日本薬学会近畿支部総会・大会. 10/11, 2011, 京都薬科大学, 京都.
- 21) 山田翼, 森山麻里子, 宇田純輝, **早川勇夫**, 森山博由. BCL-2 ファミリー分子 BNIP3 と表皮分化および形態維持機構との関連性. [ポスター発表] 第64回 日本薬学会近畿支部総会・大会. 10/11, 2011, 京都薬科大学, 京都.
- 22) 石原慎, 森山麻里子, 阪口公一, 上村充香, 大石実央, 大倉華雪, 松山晃文, **早川勇夫**, 森山博由. 低酸素状態における Notch シグナルと解糖系の相関性. [ポスター発表] 第64回 日本薬学会近畿支部総会・大会. 10/11, 2011, 京都薬科大学, 京都.
- 23) 石濱里穂, 森山麻里子, 鈴木格, **早川勇夫**, 森山博由. ヒト脂肪組織由来多系統前駆細胞(hADMPC)を用いたメラノサイトの作製. [ポスター発表] 第64回 日本薬学会近畿支部総会・大会. 10/11, 2011, 京都薬科大学, 京都.
- 24) 曾根千晶, 森山麻里子, 大倉華雪, 松山晃文, **早川勇夫**, 森山博由. 新規ヒト脂肪組織由来多系統前駆細胞 (hADMPC)を用いたインスリン産生細胞の作成. [ポスター発表] 第64回 日本薬学会近畿支部総会・大会. 10/11, 2011, 京都薬科大学, 京都.
- 25) 大森重成, 森山麻里子, 谷口祐紀, 深瀬堯哉, 松山晃文, **早川勇夫**, 森山博由. ヒト脂肪組織由来多系統前駆細胞 (hADMPC)を用いたドパミン産生細胞への誘導法の確立. [ポスター発表] 第64回 日本薬学会近畿支部総会・大会. 10/11, 2011, 京都薬科大学, 京都.
- 26) 道山 忠史, 森山 麻里子, 二宮 清文, Saowanee Chaipech, 村岡 修, 森川 敏生, **早川 勇夫**, 森山 博由. 悪性黒色腫細胞に対する *Shorea roxburghii* 由来オリゴスチルベノイドの影響. 第64回 日本薬学会近畿支部総会・大会. 10/11, 2011, 京都薬科大学, 京都.
- 27) 北野亮介, 雨宮有佑, 古谷圭史, 村上健太, 森山麻里子, **早川勇夫**, 森山博由. 再生医療製品実用化における規制制度の課題について. [ポスター発表] 第64回 日本薬学会近畿支部総会・大会. 10/11, 2011, 京都薬科大学, 京都.
- 28) 野村昇吾, 森山麻里子, 宇田純輝, **早川勇夫**, 森山博由. 表皮構築過程における Foxo3a の関与. [ポスター発表] 第64回 日本薬学会近畿支部総会・大会. 10/11, 2011, 京都薬科大学, 京都.
- 29) 森山 麻里子, 宇田 純輝, 石濱 里穂, 大森 重成, 石原 慎, 曾根 千晶, 谷口 祐紀, 百合 祐樹, **早川 勇夫**, 森山 博由. 「贅肉は贅沢!? ヒト脂肪組織由来多系統前駆細胞の魅力」【講演】Nov 23, 2014, 第5回生命機能研究会, 甲南大学ポートアイランドキャンパス, 神戸.
- 30) 宇田 純輝, 森山 麻里子, **早川 勇夫**, 森山 博由. オートファジー制御関連分子 BNIP3 は表皮分化ならびに表皮形態維持に重要な働きをする. [口頭発表] Nov 23, 2014, 第5回生命機能研究会, 甲南大学ポートアイランドキャンパス, 神戸. [最優秀口頭発表賞受賞]
- 31) 大森重成, 森山麻里子, 谷口祐紀, 深瀬堯哉, 松山晃文, **早川勇夫**, 森山博由.

- ヒト脂肪組織由来多系統前駆細胞 (hADMPC)を用いたドパミン産生細胞への誘導法の確立. [ポスター発表] Nov 23, 2014, 第5回生命機能研究会, 甲南大学ポートアイランドキャンパス, 神戸.
- 32) 石濱里穂, 森山麻里子, 鈴木格, **早川勇夫**, 森山博由. ヒト脂肪組織由来多系統前駆細胞(hADMPC)を用いたメラノサイトの作製. [ポスター発表] Nov 23, 2014, 第5回生命機能研究会, 甲南大学ポートアイランドキャンパス, 神戸.
- 33) 百合祐樹, 森山麻里子, **早川勇夫**, 森山博由. 新規ヒト脂肪組織由来多能性前駆細胞に存在する OCT4 陽性細胞は真の多能性幹細胞たりうるのか? [ポスター発表] Nov 23, 2014, 第5回生命機能研究会, 甲南大学ポートアイランドキャンパス, 神戸.
- 34) Uda J, Moriyama M, Moriyama H, **Hayakawa T**. BNIP3 PLAYS CRUCIAL ROLES IN THE DIFFERENTIATION AND MAINTENANCE OF EPIDERMAL KERATINOCYTES. [Oral presentation] The 37<sup>th</sup> annual meeting of the molecular biology society of Japan. Nov 25-27, Pacifico-Yokohama, Yokohama, Japan.
- 35) Uda J, Moriyama M, Moriyama H, **Hayakawa T**. BNIP3 PLAYS CRUCIAL ROLES IN THE DIFFERENTIATION AND MAINTENANCE OF EPIDERMAL KERATINOCYTES. [Poster presentation] The 37<sup>th</sup> annual meeting of the molecular biology society of Japan. Nov 25-27, Pacifico-Yokohama, Yokohama, Japan.
- 36) Ishihara S, Moriyama M, Sakaguchi K, Okura H, Matsuyama A, **Hayakawa T**, Moriyama H. Role of Notch signaling in glycolysis regulation under hypoxic conditions. [Oral presentation] The 37<sup>th</sup> annual meeting of the molecular biology society of Japan. Nov 25-27, Pacifico-Yokohama, Yokohama, Japan.
- 37) Ishihara S, Moriyama M, Sakaguchi K, Okura H, Matsuyama A, **Hayakawa T**, Moriyama H. Role of Notch signaling in glycolysis regulation under hypoxic conditions. [Poster presentation] The 37<sup>th</sup> annual meeting of the molecular biology society of Japan. Nov 25-27, Pacifico-Yokohama, Yokohama, Japan.
- 38) Ishihara R, Michiyama T, Moriyama H, Moriyama M, **Hayakawa T**, Ninomiya K, Muraoka O, Chaipech S and Morikawa T. Inhibitory Effects of Oligostilbenoids from Bark of *Shorea roxburghii* on Malignant Melanoma Cell Growth: Implications for a Candidate of Novel Topical Anticancer Agents. [Poster presentation] The 37<sup>th</sup> annual meeting of the molecular biology society of Japan. Nov 25-27, Pacifico-Yokohama, Yokohama, Japan.
- 39) Sone C, Moriyama M, Okura H, Matsuyama A, **Hayakawa T**, Moriyama H. Transdifferentiation of human adipose tissue-derived multilineage progenitor cells into insulin-producing cells. [Poster presentation] The 37<sup>th</sup> annual meeting of the molecular biology society of Japan. Nov 25-27, Pacifico-Yokohama, Yokohama, Japan.
- 40) Uda J, Moriyama M, Moriyama H, **Hayakawa T**. BNIP3 PLAYS CRUCIAL ROLES IN THE DIFFERENTIATION AND MAINTENANCE OF EPIDERMAL KERATINOCYTES. [Oral presentation] The 39<sup>th</sup> annual meeting of the Japanese society for Investigative Dermatology. Dec 12-14, Expopark-Hankyu Osaka, Japan.
- 41) Moriyama M. BNIP3 Plays Crucial Roles in the Differentiation and Maintenance of Epidermal Keratinocytes. Looking to the future of Notch signaling. December 18th, 2014. Institute for Protein Research, Osaka University, Osaka, Japan.
- 42) Ninomiya K, Morikawa T, Matsumoto T, Sueyoshi M, Miyazawa S, Saeki S, Chaipech S, **Hayakawa T**, Muraoka O. Anti-inflammatory effects and mode of action of prenylcoumarins from Thai natural medicine *Mammea siamensis*. The 27th International Conference on Polyphenols (ICP2014), (Nagoya, Japan), 2014.9.
- 43) Morikawa T, Hachiman I, Ninomiya K, Matsuda H, Hata Y, Sugawara K, Sakata Y, Yoshikawa M, **Hayakawa T**, Muraoka O. Antiallergic principles from *Myristica fragrans*: inhibitors of degranulation and TNF- $\alpha$  release in RBL-2H3 cells. The 27th International Conference on Polyphenols (ICP2014), (Nagoya, Japan), 2014.9.
- 44) Michiyama T, Moriyama H, Moriyama M, **Hayakawa T**, Ninomiya K, Muraoka O, Chaipech S, Morikawa T. Inhibitory effects of oligostilbenoids from bark of *Shorea roxburghii* on malignant melanoma cell growth: implications for a candidate of novel topical anticancer agents. The 27th International Conference on Polyphenols (ICP2014), (Nagoya, Japan), 2014.9.
- 45) Ninomiya K, Minamino T, Ozeki K,

- Matsuo N, Kawabata C, **Hayakawa T**, Morikawa T. Effects of constituents from hooks of *Uncaria rhynchophylla* on neurite outgrowth and TNF- $\alpha$ -induced cell damage. The 8th JSP-CCTCM-KSP Joint Symposium on Pharmacognosy, (Fukuoka, Japan), 2014.9.
- 46) 第四回ウィリアムハンコック賞 (4th William Hancock Award) 受賞 基調講演, On January 27-29, 2015 WCBP2015 (the CASSS Board). Mayflower Renaissance Hotel, Washington, DC.
- 47) 2015 IABS meeting [International Regulatory Endeavor towards Sound Development of Human Cell Therapy Products], Challenges for developing a minimum consensus package plus case by case approaches for evaluating cell therapy products. February 18-19th, 2015. Hitotsubashi Hall, Tokyo, Japan.
- 48) 2015 IABS meeting [International Regulatory Endeavor towards Sound Development of Human Cell Therapy Products], Specifications. February 18-19th, 2015. Hitotsubashi Hall, Tokyo, Japan.
- 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)
- 5) 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)
- 6) 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)
- 7) 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)
- 8) 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>
- 9) 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
- 10) 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

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得  
該当なし

2. 実用新案登録  
該当なし

3. その他

##### 【政策への提言】

- 1) 「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行令」及び「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則」の取扱いについて (平成 26 年 10 月 31 日医政研発 1031 第 1 号厚生労働省医政局研究開発振興課長通知)
- 2) 生物由来原料基準の一部を改正する件」 (平成 26 年厚生労働省告示第 375 号)
- 3) ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針 (平成 25 年厚生労働省告示第 317 号)
- 4) ヒト (自己) 体性幹細胞加工医薬品等の