

最初に、審査管理官がヒト体細胞治療薬の新薬治験申請の「化学、製造及び品質管理」審査に当たっての求められる事項や、審査報告書への記載事項、申請者に明らかにさせるべき事項や対応の期限等申請者へ通知しておくべき事項等を明らかにしておくことが細胞治療 IND ガイドラインの目的であることが記載されている。細胞治療 IND ガイドラインは、基本的には現在まで FDA から出されている細胞治療薬や IND に関するガイドライン(1-6)を参照することとされており、細胞治療薬特有の問題点等を抽出したものといえる。さらに、細胞治療 IND ガイドラインには審査報告書に記載すべき行政上の必要事項についても述べられている。

II. 製造工程及び製品に関する情報

審査官は調査報告書の中に細胞治療用医薬品をどこでどのように製造するかについて記載しておく必要があるとされている。また、用いる細胞、細胞バンクシステム、試薬、添加剤等の細胞治療用医薬品の製造に用いられる全ての要素や試薬等についても記録も必要とされている。さらに、製造における全ての工程の記載やその妥当性を評価しておく必要性が述べられている。製造工程欄には、細胞や組織をどのように採取し加工するのか、細胞の純化法や調製法、さらには最終製品での製剤化も含まれる。審査に当たっては、「ヒト体細胞治療及び遺伝子治療に関する指針」(1)、「新薬の第1相治験申請の内容とその書式」(2)、「バイオテクノロジー応用医薬品を含む新薬の第2相及び第3相治験申請；化学、製造方法、および治験コントロールの内容と書式」(3)の通知案を参照することとされている。さら

に、審査報告書を提出する前に、FDA が発出している全ての関連通知や基準を参考にすべきとされている。

III-1. 製造工程—原料や試薬等

審査官は細胞組織利用医薬品の製造に用いる全ての細胞や試薬等について審査報告書に記載することが求められている。また、細胞や試薬をどのような原材料から得たのかについて記載するとともに、細胞や試薬等の受け入れ試験についても概要を作成しておくことが求められている。

III-1.1. 細胞

a. 細胞の由来としての同種や自己の違い

審査報告書には以下の点について記載しておく必要があるとされている。

- 細胞原料：組織や細胞の種類（例えば、結腸細胞、血液細胞、神経細胞、T細胞）。
- 細胞誘導の方法：in vivo でドナー細胞を誘導したり、活性化するような方法を用いているかどうか。
- 細胞の採取方法：細胞を採取する方法（手術を行うのか白血球分取（可能であれば用いる機器についても）などの方法を用いるのか）や採取を行う施設の名前と所在地。
- ドナースクリーニングの方法：ドナースクリーニング法の十分な安全性を担保できるか評価するとともにまたその試験方法について記載すべきとされている。FDA ではこれに関連して、「クラスII 特別規制ガイダンス文書：ヒト硬膜」(4)、「クロイツフェルトヤコブ病及び「ヒト細胞組織由来製品における変異型クロイツフェルトヤコブ病のリスク低減化のための防御手段」(5)、そして「ヒト細胞組織利用医薬品のドナー適正」(6)についてのガイドライン案がすでに出さ

れており、これらを参照することが求められている。最終的にドナースクリーニング法を設定する場合には、INDに記載されたドナーの品質基準が新しいこれらのガイドンスに適合しているかあるいはその要求されている点に答えられているかを評価することが求められている。

①自己由来細胞を用いる場合

ドナーが特別な感染因子（例えばヒト免疫不全ウイルス、サイトメガロウイルス）の検査やドナースクリーニングが行われていない場合、製品を製造に用いられる培養工程が、治療を受ける患者以外の人に対してウイルスあるいは他の感染因子の増幅や拡散を引き起こさないか考察するべきとされている。

②同種細胞を用いる場合

HIV-1、HIV-2、HBV（表面抗原及びコア抗原に対して）、HCV、ヒトT細胞白血病ウイルス1型及び2型（HTLV-1、HTLV-2）、CMV、EBV、あるいは適切な他のウイルス等の感染性因子に関するドナースクリーニングと試験についての関連情報についての記載が求められている。これらの試験においては、FDAが承認あるいは許可した試験試薬キットを用いて行うべきとされている。またドナーに関する血清学的あるいは診断履歴、医療履歴（病歴）等についても報告書に記載するべきとされている。必要に応じて遺伝的多型性や主要組織適応抗原の一致についてデータを求めることも考慮すべきとされている。臍帯血や他の分娩由来原料を用いる場合はドナーの母親での試験を行うことが求められている。ドナー細胞の臨床履歴や試験に関連する全ての事項について臨床審査官と議論をすべ

きとされている。

b. 細胞バンクシステム

フィーダー細胞として動物由来細胞を用いる場合には、異種移植に関する2つのガイドライン(9・10)を参考にするように要請されている。

審査官は製品の製造に用いる細胞バンクシステムについて、その履歴、どのような原料から得たのか、どのような誘導法を用いたのか、特性解析結果、各 MCV や WCB の試験法と試験のタイミング等に関する情報を明らかにしておくべきとされている。これらの審査に当たっての情報として、「生物薬品の製造に用いられる細胞ラインの特性解析に当たって考慮すべきこと」(7)や ICH の Q5D 文書「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」(8)についても参考にすべきとしている。自己由来細胞製品などのように細胞バンクを用いない場合には、次のような試験の適用は難しいかもしれないとしている。

① マスターセルバンク

審査官は安全性、同一性、純度、安定性を確保するための試験法を含む MCB の特性解析についてその妥当性を評価するべきとされている。また次のような事項について試験が適切に行われているかについて明らかにさせるべきとされている。

(ア)製品の微生物汚染についての事項、この中には無菌性やマイコプラズマや *in vivo*、*in vitro* ウイルス試験も含まれる。

(イ)特定の感染因子の汚染がないことの確認。自己細胞以外のヒト由来細胞は CMV、HIV-1 と 2、HTLV-1 と 2、RBV、HBV、HCV などについて試験を行うべきである。

牛やブタ由来の添加因子（血清やトリプシン等の血清由来成分）による牛やブタ由来の感染因子が細胞に汚染されていないか試験を行い、試験結果に基づいて評価。

(ウ)細胞の生理的あるいは生化学的特性解析を通した目的細胞の同定のための試験方法を含めた細胞の同一性確認試験。

(エ)バンク細胞の純度:これには混入している目的外細胞の同定や混入比率も含まれる。

(オ)細胞の活性（活性化リンパ球、ドーパミン分泌能、インスリン分泌能など）や細胞の機能成熟（網状細胞など）。

(カ)審査官は、可能であれば製品の安全性において重要な他の工程についても記載しておくこと。これには、次のような項目が含まれる。

② 全ての培地の詳細や製造に用いる試薬や添加剤を含めた培養条件。また試薬等の保証書のコピーを含めて。

③ 細胞濃度、保存したバイアル数、保存温度、細胞バンクを保存している施設の所在など、関連する情報を含めた MCB の凍結方法、保存方法、解凍方法。

④ 凍結保存後の継代数を重ねた時の MCB の遺伝的あるいは表現形質の安定性や細胞の生存率に関する情報。

II-1.2.試薬

審査官は製造に用いる全ての試薬をリストアップし記載しておくことが求められている。FDA の細胞治療 IND ガイドライン案では、リストアップすべき試薬としてあげられるのは、細胞の増幅、分化、選択、精製、さらには他の重要な製造工程において必須に要素が含まれるが、最終製品には含まれないものとされている。例えば、胎

児牛血清、トリプシン、成長因子、サイトカイン、モノクローナル抗体、抗生物質、細胞分離装置、培地、さらには培地成分があげられている。これらの試薬は、最終製品の安全性、力価、純度に影響するものであり、特に感染性因子の迷入には特段の注意を払う必要があると考えられている。

a.製造に用いる試薬の一覧

審査報告書の中には培養液に添加するものを含め製品の製造中に用いる全ての試薬をリストアップすることが求められている。用いる試薬について以下の点を明らかにしておく必要があるとされている。

① 試薬の用いる際の濃度。

② 試薬供給業者／生産者。

③ 試薬の原料:用いる試薬の原料がヒト由来である場合には、製品の製造や調製に用いる全てのロットの安全性が保証できるような適切な方策がとられているかを明らかにしておく必要がある。全ての動物由来試薬に関しては、由来となる生物の種類、その供給者／生産者、それらを得た国、どのような製法で作られているのかについてのデータベースを提出することを求めるべきとされている。ブタ由来試薬を用いる場合は、ブタ原料での試験結果に基づいて化学、製造及び品質管理基準に則りブタパルボウイルスの混入がないことを明らかにすべきとされている。反芻動物由来原料を用いる場合は、BSE 発生国あるいは BSE リスクの高い国由来のものでないことを明らかにしておくことが必要とされている。もし、申請者が BSE リスクの高い国由来の原材料を用いようとしている場合には、他の原材料由来のものを用いることを求めるべき

とされている。BSE 問題に関する臨床審査官の意見や、FDA の BSE に関するページを参照すべきとされている。

④ 試薬の品質：それぞれ用いる試薬等は FDA が承認したものであるかどうか審査報告書で明らかにするよう求めている。もし試薬等が生物薬品、医薬品あるいは医療用具として規制を受けるものである場合には、専門の審査官との相談審査を行う必要性を考慮すべきとされている。相談審査の手続きに関しては、「細胞組織利用医薬品と同時に用いるもの」項に関する項を参考にすべきとしている。また、「ヒト治療用モノクローナル抗体の製造と試験法における考慮事項」(11)に関する指針を参考にすることも必要とされている。

⑤ 「化学、製造及び品質管理」あるいは「相互参照文書」：もし申請者が製造工程一部で、FDA で承認されていない研究用レベルの試薬を使用しようとしている場合は、その試薬の使用に当たってその原材料の品質や安全性に関する情報を「化学、製造及び品質管理文書」として提出する必要があるとされている。あるいは、試薬製造業者規制ファイルが FDA に提出されている場合には、申請者からの「相互参照文章」を治験申請として提出することも可能とされている。

「化学、製造及び品質管理文書」の作成では、行われた試験が妥当かどうか、また試薬に関する試験に不十分な点がないかを評価しておくことが求められている。「相互参照文書」の作成では、規制ファイルコードが含まれている必要があり、また何らかの安全上において問題になる点や特別な配慮を払うべき点がないかについて相談審査を行っておく必要性も考慮すべきとしている。

b.品質管理プログラム

用いる試薬が FDA の承認を得ていないものである場合には、試薬の安全性や品質確保のための追加試験が必要となるであろう。安全性試験（無菌性、エンドトキシン、マイコプラズマ、ウイルス等）、機能解析、純度、有害物質（残存溶媒試験）の否定試験を含む品質管理プログラムを適切に行われているかを審査報告書に明記すべきとされている。どの程度の試験を行うべきかについては製造工程において対象となる試薬がどこで使用するかによるとされている。

c.最終製品における試薬の残存性の確認

審査報告書には最終製品への試薬等の残存量を検出する規格試験を記載すべきとしている。用いる試薬に既知の毒性が知られている場合には、治験に当たって、最終製品でその試薬が十分に除去されていることを示すデータが申請者から提出されているかを明毎核にさせることが必要とされている。

d. 他の問題点

ペーテラクタム系の抗生物質（例えば、ペニシリン、セファロスポリンやこれらの誘導体）が製造に用いられている場合には、適切な除去基準の設定や投与する患者への間診も含めて、臨床審査官と相談することが必要とされている。あるいは、他の抗生物質に変更を要求することも考慮すべきとされている。

II-1.3.複合製品

この審査官向け指針の目的とする複合製品とは、ヒト体細胞利用医薬品と CBER の所管するところの医薬品や医療用具とを組み合わせた最終製品を指すとされている。組

み合わせる医薬品や医療用具は FDA の市販の承認を受けたもののあるかもしれないし（新薬承認申請（NDA）、市販前承認申請（PMA）、あるいは一定の要件を満たした医療用具の市販の届け（510(k)、治験中（新薬治験申請（IND）、医療用具治験届け（IDE））のものや、初めてヒトへの治験を行うことになるものも想定される。審査官は、審査管理官ないしは申請者と協議して使用される医薬品や医療用具が承認申請上どの段階に当たるものなのかを分類しておくことが求められている。もし当該当該医薬品や医療用具が承認されているものである場合には、審査報告書にそのことを記載しておくべきとされている。殆どのケースで、CDER や医療用具・放射線医薬品審査センター（CDRH）との相談あるいは共同審査が必要となると考えられている。そのようなケースでは、すでに承認を受けている医薬品や医療用具を用いる場合でも同様のことが必要とされている。なぜならば、当該製品にこれらの医薬品や医療用具を用いる場合、新たな目的、新たな用量、あるいは異なる投与方法であるとか、医療用具の場合には新たな使用方法、使用目的となるなど、承認されていない目的に用いることが多いと想定されているためである。審査官は申請された製品が協議審査あるいは共同審査が必要かどうか不明の時は、上司と協議するべきとされている。

もし、複合製品の医薬品成分や医療用具の部品が FDA にすでに承認申請が出されている場合には（例えば、治験申請、医療用具治験届けあるいはマスターファイルとして）、複合製品の申請者は相互参照ファイ

ルを提出することができる。相互参照ファイルは、複合製品の成分あるいは部品として医薬品や医療用具を用いる時の安全性を担保するために、「化学、製造及び品質管理基準」に従って、使用される成分や部品の審査する CBER の許可を与えるものである。審査官は審査報告書の中に当該製品のなかの医薬品成分あるいは医療用具の部品に関する相互参照ファイルが存在することを明記し、そのファイルに含まれるべき必要な情報の妥当性を明らかにしておくことが必要とされている。また、審査官は、協議審査官あるいは共同審査官に、その審査に役立つ相互参照ファイルに書かれている情報を提供するが求められている。

協議審査官あるいは共同審査官への要請は、「審査センター間での協議審査及び共同審査手順」（12）に書かれている標準審査手順及びその考え方に書かれていることに従って行われるべきとされている。要請に際しては、問い合わせたい治験申請の当該箇所を明らかにしたうえで答えを得るまでのスケジュールを明示して、相手の審査官に相談することが求められている。相談したい審査結果を受け取りたい日程は、法律で定められている審査のデッドライン、相談したい審査の重要度、さらにはその相談された審査の内容がどの程度の時間を必要としているかに依存するとされている。上司の審査管理官は、決められた標準審査手順及び必要な様式に従って書類をもって、適切と考えられるセンターあるいは審査部門へ相談審査あるいは共同審査の要求することになる。IND 審査では厳格な時間的制約があるため、時間内に審査を終了させるた

めには相談すべき審査官を決めるための種類を送る前に審査管理官と相談し、担当センターないしは部局とコンタクトをとることが重要とされている。また依頼した審査の進行状況を適切に把握していくために、「標準審査手順及びその考え方」に従って複合製品を審査するオフィスにどのようなことを相談し、また何を共同で審査したいのかを書いたコピーを送っておくべきとされている。担当審査官ないしは審査管理官は基本的な関連する文書が相談審査の要請書とともに相手にわたっているか確認するために複合製品の審査オフィスと緊密に連絡をとることが求められている。もし相談審査中に審査スケジュールに影響を与えるような問題が起こった場合には、審査官は上司に複合製品審査オフィスとその点についてどのような報告をしておくべきか議論すべきとされている。この複合製品審査オフィスはセンター間の相談審査や共同審査に関して責任を持つ部署であり、審査のモニターやその効率を管理すべき部署である。

a. 医療用具の審査

審査官は医療用具・放射線医薬品センターの審査官に医療用具材料が複合製品の中でどのように使われているのか、適切な生物学的同等性あるいは一般的な医療用具としての試験が充分に行われているか、用いる基材やその基材を動かすためのソフトウェアの試験が適切に行われているかについて意見を求めるべきとされている。審査官は、医療用具・放射線医薬品センターの医療用具材料に関する審査結果を提出する報告書に沿って、特に重要な問題点を申請者

に伝えなければならないとされている。審査官は、複合製品の医療用具材料に関する情報として医療用具の名前、製造者やどこから得たか、使用目的、どのような申請段階にある製品か、さらには簡単な医療用具の説明を記載しておくことが求められている。

b. 医薬品成分

医薬品成分が含まれる製品の相談審査や共同審査では、審査官はその複合製品の中で医薬品成分がどのように使われているのか、また申請書のどこに情報があるかを伝える必要があるとされている。用いられている医薬品成分が承認されているか申請中のものでも、新規の投与方法で用いていたか、異なる用量、あるいは新しい薬効を目指している場合がある。審査官は医薬品審査センターの相談担当審査官にどのようにその医薬品成分が最終製品の中で使われるのか、製造方法の評価、医薬品原液あるいは製剤として適切な試験結果が得られているかを確認してもらうようにすべきとされている。医薬品成分に関連する審査官の基本的情報についても審査報告書に記載することが求められている。このような情報には、医薬品の名前、製造者やどこから得たか、使用目的、どのような申請段階にある製品か、さらには簡単な医薬品成分に関連する申請の内容についての説明が求められている。審査官は、医薬品審査センターでの医薬品成分に関する審査結果を提出する報告書に沿って、特に重要な問題点を申請者に伝える必要があるとされている。

II-1.4. 必要事項の要約

製品成分の審査において問題となった箇所について要約の作成が求められている。問題となる箇所については申請者との議論やレターでの通知することが必要とされている。

II-2.製品製造—製造工程

審査報告書の「製造工程」の項には、細胞治療薬製品の製造と精製を通じて用いられる全ての工程についての詳細な情報が含まれていなければならない。製造及び精製工程や製造工程管理試験や製品での試験に関する概略図を添付することは非常に有用である。そのような概略図が申請者から提出されていれば審査報告書にそれを添付するべきである。

II-2.1.自己または非自己ヒト由来細胞の調製

審査官は調査報告書に以下の点について記載することが求められている。

a.細胞の採取／加工方法及び培養条件

調査報告書には採取した細胞浮遊液の量と細胞数の記載が必要とされている。また、採取に当たっての機械的、酵素的な処理方法や細胞採取に用いる機器や用具について記載も必要とされている。これらには、細胞を分離するための密度勾配遠心法や磁気ビーズ、あるいは蛍光励起細胞分離装置（FACS）の情報が入る。また、プラスチック培養やバック培養などの細胞培養系について用いる培養系が閉鎖系になっているのか開放形なのかについての情報も含まれる。また、全ての工程管理試験について記載が求められている。

b.細胞の投与前照射

自己あるいは非自己ヒト由来細胞を投与まえに放射線照射するのであれば、細胞の増殖能が喪失させられていることを示す申請書のデータを記載しておくが必要とされている。また、放射線照射後も細胞の治療目的とされる機能が維持されていることを示す証拠について十分に審査し、その結果の記載が求められている。細胞放射線照射装置の照射線量の校正に関する情報も必要とされている。

c.工程スケジュールと中間製品での保管

審査官は細胞の採取からハーベストまでの各ステップで必要な時間経過の記載が求められている。必要に応じて、各ステップでどのような試験がいつまでに行われなければならないかを明らかにしておく必要があるとされている。また人に投与するまでに凍結保存するのであれば、その前後での安定性のデータの記載も求められている。細胞の採取からハーベストまでの間に細胞を保存するタイミングやその保存条件の記載も同様である。保存に当たってバルクハーベストの安定性を担保するために十分な方策がとられているかを明確にすることが求められている。

II-2.2.最終ハーベスト

最終ハーベストの段階で細胞を製剤化するために遠心操作を行うかどうかについての記載も必要とされている。またこれには遠心操作における細胞の洗浄条件や用いる洗浄液についても含まれる。細胞は製剤化ご凍結保存されるのかあるいはすぐに患者に投与されるのかについて明らかにする必要があるとされている。最終ハーベスト細

胞を保存するのであれば、保存方法、保存期間の記載が必要とされている。

II-2.3.製剤化

審査報告書の中に製剤化の詳細についての記載が求められている。また、製剤化する際に成長因子やヒト血清アルブミン等の添加剤が含まれているかについて、またそれをどのような原料から得たのかについても明らかにすることが必要とされている。これにはタンパク質成分をどの供給者から得ているのか、用いている濃度が含まれる。さらに、最終製品での細胞密度等についての記録が必要とされている。また、投与の行われる医療機関に凍結して送付される場合は、どのような条件で輸送されるのか、一定した解凍条件を保証するデータがあるかについて審査報告書に記載する必要があるとされている。

II-2.4.記載しておく必要がある製品の製造に当たっての注意事項

審査官は最終製品の製造工程に関する審査において特に重要と思われる箇所についての要約の作成が必要とされている。重要と思われる箇所については申請者と議論するかレターでの通知等が求められている。

III. 製品の試験

細胞治療薬の製剤の試験には安全性確保の観点から微生物試験（無菌試験、マイコプラズマ試験、迷入ウイルス試験）や確認試験、純度試験（エンドトキシンを含む）、生存率試験、力価等の製品の特性を評価するための試験が必要とされている。またこれ以外の試験が必要になることも想定され

ている。申請者が、セルバンクの作製や製造工程そのもの評価、さらには各製品のロットごとの品質や製品の一定性を確保するために、製造工程を通じて適切な試験を設定しようとしているかを明らかにするように求めている。製造工程が適切にコントロールできていない場合には、各ロットごとの製品の恒常性を担保することは困難である。このような場合は、目的とする臨床効果を得るための製造における重要なパラメータを設定することも困難になるとされている。審査官は「バイオテクノロジー医薬品を含むヒト生物由来製品の同一性、同質性を離礁するためのFDA指針」(13)を参考にすべきとされている。新薬治験審査に当たっては、中間製品や最終製品の基準に用いられている規格を明記させることが必要とされている。この規格には製品の品質や製造に用いる原料の確認を含めた品質基準（すなわち試験法、工程管理、受け入れ試験）が含まれる。受け入れ基準は、採用しようとしている試験の限度値やその幅、あるいは他の規格値が含まれる。審査官は申請者から提出された試験結果に基づいて採用されている受け入れ基準が適切かどうかを評価すべきとされている。また、開発段階でのデータに基づいて申請者が採用しようとしている規格の適切性についても評価すべきとされている。なぜならば、出荷基準は製品の承認に向けた製品の開発過程で確立していく必要のあるものであるかに他ならない。出荷基準と規格には次のようなものが含まれるとされている。

III-1.微生物試験

申請者が、微生物試験を細胞バンク、中

間工程、最終製品の各段階で適切に実施しようとしているかを評価することが必要とされている。

III・1.1.無菌性試験（細菌及びカビの試験）

無菌試験に関して次のような情報が提供されているかどうか。

a.試験方法

申請者が最終製品で無菌試験を実施しようとしていることの確認。適切な試験法としてはFDAの生物製剤基準21CFR610.12に記載されている試験法や米国薬局方に記載されている試験法(14)があげられている。もし申請者が他の方法を採用している場合には21CFR610.12に記載されている方法との同等性を評価しておくか、「試験や工程の同等性」に関する生物学的製剤基準21CFR610.9に従った承認が必要とされている。もし、製造に抗生物質を用いている場合には試験に先立って抗生物質が除去されていなければならない。抗生物質の除去が不可能な場合には米薬局方に従って静菌作用や静カビ作用についてあらかじめ評価しておくことが求められている。このような評価により、製品の中に含まれる残存抗生物質が無菌試験の結果に及ぼす妨害作用がないことを担保することができる。

b.試験のタイミング

申請者は製造の重要なポイントで無菌試験を実施することが多い。例えば、培養期間を超えて培養した検体を用いたり、細胞の活性化や他の加工を施したりするような製造の重要なポイントの後でルーチンに無菌試験を行ったりしている。審査官は工程

管理試験として無菌試験が行われているかどうかについて審査報告書に記載することが求められている。採用されようとしている工程管理の無菌試験が妥当であるか評価し、あるいは必要に応じて申請者と議論することが求められている。どのような工程管理無菌試験を採用するかについては申請者の責任において判断すべきとされている。

無菌試験は最終製品の必須の規格として設定し、製品は無菌試験に合格していなければならない。最終製品を使用前に凍結する場合には、申請者は凍結前に無菌試験を行い患者に投与する前にその結果を得ておく必要がある。しかしながら、解凍後に洗浄や培養といった閉鎖系でない操作を行う場合には解凍後に無菌試験を繰り返すことが必要とされている。細胞を14日間の無菌試験の結果が出る前に患者に投与する必要がある場合には、最終原液のハーベストの48-72時間前に試料を採取するか、培養の最終メディアウム交換時の後に試験を行い、製品の出荷の前に結果を得ておくべきだとされている。この場合、患者に投与された後でも14日間試験を継続して結果を得るようにしなければならない。14日間の無菌試験の結果が、患者に投与する前に得られない場合には、申請者に最終製品についてグラム陰性試験と最終無菌試験を行わせるように求めるべきとされている。この試験を行うことにより、48-72時間の菌の増殖ないこと、及びグラム染色がないことを出荷試験として担保させるべきである。治療開始後に製品に菌の混入が見いだされた場合の対処方法についてその適

切性を評価しておく必要がある。そのような菌が混入された医薬品が患者に投与された場合には重大なリスクが発生する可能性が高いことより重大な副作用発生の報告基準 21CFR312.32©に従って FDA 及び治験に参加している全ての研究者に情報を提供する手続きも含まれている必要があるとされている。

III-1.2. マイコプラズマ

培養した細胞を集めて洗浄する前等のマイコプラズマ検出のもっとも適したタイミングで試験が行われているか確認しておくことが求められている。試験は細胞と培養液の両方の検出を行っているかを明らかにしておくことが必要とされている。マイコプラズマの混入するルートとしてはいくつかの汚染源が考えられる。そのうち、培養に用いる動物血清及び非閉鎖系での培養系を採用している場合の環境からの混入がもっとも大きな汚染源となりやすい。長期にわたる培養では工程内管理試験としてマイコプラズマ試験を行っているかを明らかにしておくことが求められている。細胞治療薬は寿命が限られているために、出荷試験として一般的に推奨されている細胞培養法を採用することが困難な場合が多い(7)。このような場合には、製剤の試験としてマイコプラズマの検出に PCR 法を採用することも受け入れられている。製品の承認の前に、審査官は、申請者と採用しようとしている PCR 法が十分な感度と特異性を持っているかについて議論をしておくことが求められている。

III-1.3. 迷入感染因子 (ウイルス)

迷入感染因子 (ウイルス) の規制に関する多くの情報は、ICH-Q5A ガイドライン「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」(15)及び Ref7 を参照することが望ましいとされている。

a.in vitro ウイルス試験

ライン化された細胞を用いる場合は、in vitro ウイルス試験を MCB 及び製造に用いた培養を終了した細胞について行うことが求められている。このアッセイでは試験検体を種々の感受性のある細胞に添加し行う。細胞の選択は、製品をどのような原材料から得たかによる。試験では製品を製造に用いた原材料と同じ種や組織からえた単層培養細胞を用いる系が必要とされている。またヒトウイルスを検出する場合にはヒトやヒト以外の霊長類から得られた細胞を用いることが必要とされている。さらに、細胞傷害性ウイルス及び血球凝集性ウイルスの両方を検出できるような試験法を採用することが必要とされている。審査報告書には用いる細胞の種類が記載されている。

b.in vivo ウイルス試験

ライン化された細胞を用いる場合、in vivo ウイルス試験が MCB で行われているか記載することが必要とされている。これらの試験では、被検液を大人及び乳飲みマウス、さらには発育鶏卵などへの接種が行われる。ある場合には、モルモット、ウサギ、猿などの動物への投与も必要に応じて行われる。これらの試験では、被検動物に何らの病的異常が認められてはいけな。審査官は、審査報告書に申請者が用いている被検動物について記載しておかなければ

ならない。申請者に、行った試験結果の評価についても提供させる必要があるとされており、またそれらの結果の要約が審査報告書に記載されるべきとされている。

c. 迷入ウイルスの特異的検出試験

細胞バンクや最終製品などの製造の異なるステージ、特定のウイルス検出試験が行われているかについてその試験法も含めて記載することが求められている。その際に、FDA が認可／承認／審理中のキットが使われているかどうか記載されるべきとしている。治療にはヒト細胞が用いられることから、ヒトで病原性を持つウイルスの試験がなされているかが明らかにするよう求められている。ヒト感染性ウイルスに関しては PCR 反応を用いた試験を採用することができる。CMV、HIV-1 及び-2、HTLV-1 及び 2、EBV、HBV、HCV や他のヒトへの感染性のあるウイルスを対象とすることが求められている。

III-2. 確認試験

MCB や最終製品が目的とする製品であること、また製造施設で製造されている他の製品と明確に区別できるような確認試験の設定とその有用性を支持するデータがあるかを明らかにするよう求められている。最終製品が一種類か複数の細胞から構成されている場合には、複数のセルラインを区別できる試験法となっているかを評価することが求められている。MCB の確認試験では、各々の細胞ラインを区別できる手法でなければならない。これらの試験法としては、細胞表面マーカーや遺伝的多型性などが含まれている (1)。最終製品の確認試験では、ラベルのされたバイアルの内容が正し

いかを確認できるような試験となっていることが求められている。

III-3. 純度

製品の純度とは、製造における不可避免的なものを除いた異物の混入がないことと規定できる (生物学的製剤基準、純度)。純度試験には、発熱性物質／エンドトキシン、細胞の活性化や加工に用いたタンパク質やペプチドの混入、製造に用いたサイトカイン、成長因子、抗生物質、血清などの試薬や成分、さらには目的外の形質を持つ細胞も含まれる。

III-3.1. 残存している混入成分

審査官は、細胞治療薬の純度試験に関して製造に用いたタンパク質やペプチド、さらにはサイトカイン、成長因子、抗生物質、血清などの試薬や成分の試験が設定されているかを記載しておく必要がある。またこれに加えて、目的外の形質を持つ細胞や細胞残査も含まれるべきだとされている。また、ICHQ3 ガイドライン「医薬品の残留溶媒ガイドラインについて」(16)を参考にすることが求められている。

III-3.2. 発熱性物質／エンドトキシン

リムルス試験によるエンドトキシン測定は、治験の早い段階で用いられる代表的な発熱試験の代わる試験である (生物学的製剤基準、純度)。申請者がリムルスエンドトキシン試験を採用しようとしている場合には、審査官は採用しようとしているエンドトキシン試験が「生物学的製剤基準、純度」に書かれた発熱性物質試験と同等であることを「生物学的製剤基準、同等性・同質性」

に書かれていることに従って説明できるデータを求めるべきとされている。随腔内投与されるような医薬品を除いて、全ての静注薬のエンドトキシン上限値としては1回の投与で、kg 体重あたり 5EU 以下にすることが推奨されている。随腔内投与されるような医薬品では1回の投与で、kg 体重あたり 0.2EU 以下にすることとなっている。しかしながら、実際の規格値は申請者の提出したデータに基づくべきだとされている。この点に関しては、「ヒト及び動物静注医薬品、生物薬品、医療用具の最終製品でのエンドトキシン検出のためのリムルス試験の評価」(17)に関するガイドラインの参照が求められている。審査報告書では、エンドトキシン試験の規格について記載するとともに、最終製品での試験が設定され、医薬品の出荷前に結果が分かることができているか評価しておくべきとされている。

III-4.力価

製品の生物活性を適切に反映する力価の規格を設定するよう求められている。力価測定に用いられている全ての試験法について評価を行い、その評価結果の記載が求められている。これらの力価試験法は定量性を持っている必要があるが、定性的な側面を持つ場合もある。治験の第2相の終了時までに、申請者は *in vivo*、*in vitro* 試験法を含めて適切な力価試験法を設定しておくことが必要とされている。また設定した力価試験法は医薬品の生物活性を適切に反映するものでなければならない。その試験法は承認規格となることが必要とされている。

III-5.その他

III-5.1.一般安全性試験

細胞治療薬は 21CFR610.11(g)(1)「一般安全性試験」を免除されている。

III-5.2.生存性

生存性に関する下限値の規格が必要とされている。体細胞治療薬では、生存性の下限値の規格としては一般的に少なくとも70%は必要である。この下限値の設定が難しくより低い下限値の設定を行う時は、申請者に死細胞や細胞の破片等が投与された医薬品の安全性や治療目的に影響しないことを示すデータの提出を求めるべきとされている。この点についての詳細は、「ヒト細胞治療及び遺伝子治療に関するガイドライン」(1)の参照が有効とされている。

III-5.3.胞数/投与量

製品の試験及び出荷基準として、製品のバイアルへ充填される細胞数及び目的機能を持つ細胞数の下限値の規格を設定させることが必要とされている。また投与される細胞数の上限値が設定されているかを記載するとともに、設定されている場合にはどのような根拠に基づいて設定されているのかを明らかにさせるべきとしている。

IV. 最終製品の出荷規格

最終製品とは患者へ投与するために製剤化された製品と規定できる。治験審査報告書には、申請者が提案している試験項目、試験方法、その出荷基準等に関する規格の要約が含まれていなければならない。また必要に応じて最終製品の試験法の感度や特異性に関する事項も必要とされている。試験には製品の安全性、純度、力価、確認試験

が含まれていなければならないとされている。最終製品の出荷基準に関する試験は、製造の各ロットごとに行われているか確認しておくことが求められている。場合によっては、各々製品が製造プロセスによっては1ずつのロットを構成している場合もある。最終製品の出荷基準の試験結果は、患者の投与前に得られていなければならない。また投与前には判定ができない最終製品に関する追加的に結果が分かる試験にどのようなものがあるのか明確にしておくとともに、その規格値も明記することが求められている。さらに、このような試験で結果が受け入れ基準に合格しなかったときの対処法についても明らかにしておくことが必要とされている。

V. 製品の安定性

製品が治験を行う期間にわたってその品質が保たれていることを保証するために、治験の早い段階で安定性試験として行うべき項目を明らかにしておく必要とされている (IND の内容と書式)。治験の後期においては、最初に設定した安定性についてより多くの情報が必要であり、また最終的な製品の製剤化や安定性の保証期間を設定するために多くの情報が必要なことを申請者に伝えることが求められている。IND 審査においては、行われている治験のステージに応じてどれほどの安定性に関するデータが必要かについては、製品の開発計画に基づいて評価しなければならないとされている。安定性に関する試験は、それぞれの最終製品ごとに異なる基準で設定されなければならないが、製品の安定性を十分に示すようなものでなければならないとされてい

る。治験第1相の段階で、どのような安定性に関する対策がとられているか明らかにしておくことが求められている。さらなる情報については ICHQ5C ガイドライン「生物薬品 (バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品) の安定性試験について」(18)、「新薬の安定性修正ガイドライン」(19)、Q1A ガイドライン「安定性試験法ガイドラインについて」(20)、Q1E ガイドライン「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(21) を参照するべきとされている。

安定性試験プロトコール

安定性試験プロトコールは、中間工程製品及び最終細胞治療製品の両方に適用するはずである。申請者の提案している安定性試験プロトコールには、製品の無菌性、確認試験、純度、品質及び力価の測定法が含まれている必要があるとされている。その各試験法に関して試験方法や検体のサンプリングのタイミング (試験開始前の検体も含まれる必要がある)、試験を行う温度、さらには製品の安定性を十分に立証できる試験となっているかを示す他の情報についても評価し、その結果を審査報告書に記載することが求められている。安定性試験のプログラムには治験プロトコールや開発計画に対応するような保存期間にわたって上記のようなパラメーターに関するデータが得られるように設計されていることが求められている。また、申請に当たって予備的な検討結果についても審査報告書に含まれるようにしなければならないとされている。

① 中間工程製品の安定性試験

もし細胞を凍結保存するのであれば、上

記に示したようなパラメーターを測定することにより製品を凍結している間の安定性を担保するような試験プロトコールになっていることが求められている。比較方法としては凍結前と保存後の解凍後の検体を試験することになる。また凍結保存のように工程を一時止めるようなステップが存在する場合に安定性試験が設定されているかを記載することが求められている。申請者が提案している試験タイミングの適切性についても評価することが必要とされている。

②最終製品の安定性試験

最終製品に関して製品の製剤化や患者への投与までの有効期間にわたって安定に保たれていることを示すデータを評価しその結果を記載しておくことが求められている。また申請者が安定性試験を適切な温度で行っているか、また想定される保存期間にわたって適切なポイントで試験を行っているかを評価するように求められている。治験第3相までの間に加速条件を用いて、安定性試験のバリデーションを行っておく必要があることを申請者に伝えることが必要とされている。製品が製造場所から医療機関にまで輸送される場合には輸送時間や輸送条件（梱包方法、温度等）が設定されていることを確認しておく必要とされている。安定性試験プロトコールが、提案されている輸送条件で製品の品質、無菌性、力価等を十分に保証するものになっているかを評価も必要とされている。必要に応じて、第3相治験の開始まで、あるいは生物製品としての承認申請までに安定性試験のバリデーションデータが必要になることを申請者に伝えておくべきとされている。

VI. 他の問題

VI-1.製品のトラッキング

自己及びオーダーメイド細胞治療薬では、申請者は治療薬の採取から投与までをトラッキングする計画を適切に立てるとともに、インキュベータやフード、あるいは凍結保存中に他の製品と厳密に区別できる方法を確立しておくことが求められている。申請者が提案している製品のトラッキングシステムや隔離方法の妥当性を審査報告書中に記載しておく必要があるとされている。

VI-2.表示

審査官は、もし複数の医療機関で製品が使用される場合には確実に目的とする医療機関に届けられるような表示を製品に施すことが必要とされている。さらに、製造全工程を通じた適切な表示がなされているかを審査報告書に記載することとされている。提案されている表示には、少なくとも製品製造の時期、保存方法、有効期間と使用時期、製品名及び患者を特定できるナンバリング等が含まれていることが必要とされている。自己由来製品の場合には、取り違えを避けるために患者を特定できる2種類のナンバリングをすることが重要とされている。「治験薬の表示」基準に従って、治験用製品の表示には次のように記載が必要である；「注意：新薬一連邦法に基づき治験にのみ使用すること」。また、自己由来製品で患者の感染性因子のスクリーニングや試験を行っていない場合、あるいは製品での感染性物質の試験が行われていない場合は、ラベルに「バイオハザードについては試験されていない」との警告をラベルしておくこ

とが望ましいとされている。「ヒト細胞組織利用医薬品のドナー適正」規則に則った追加の情報についても記載することが求められている。承認に当たっては、最終製品の容器、包装の表示は「生物学的製剤基準の容器／包装」基準に従ったものであることが求められている。

VI-3. 容器／蓋

IND 審査報告書にはどのような容器や蓋が用いられているのか明記しておくことが必要とされている。用いられている容器が製品の特性に合ったものであるか記録も含まれる。さらなる情報としては、「ヒト体細胞治療及び遺伝子治療ガイドライン」(2)及び「十分に特性解析されたバイオテクノロジー医薬品の第1相治験申請の内容と申請様式」(3)を参考にすることが必要とされている。

VI-4. 環境への影響

申請者は、「生物製剤基準」に従って環境への影響を評価するか、「例外規定」に従って問題ないことを明らかにすることが求められている。ヒト等の環境への影響が特に問題となる例外的な場合を除いて、通常はこの例外規定が適用されると考えられている。例外的な状況としては、環境への非常に有害な事象を引き起こす可能性があったり、特別な防御をしなければ環境に危険を及ぼしたり、居住環境に問題を起こすような場合が特別な考慮が必要とされると考えられている。環境への特別な考慮が必要ないか審査報告書に記載しておく必要がある。「ヒト医薬品や生物薬品の投与における環境への影響評価」(22)についてのガイドラ

インを参照することが求められている。

VI-5. 製造工程や製造施設のバリデーション及び品質評価

体細胞治療薬の製造においては往々にして複数の異なる原材料や試薬を用いることが必要になり、その結果としてウイルス等の感染因子の混入の危険性が増加することが想定される。製造における一定性のモニタリングや製品の品質確保のための適切な精度管理を行うことと同様に、試薬や原材料の品質管理は、製品を使用する患者の安全や治療の恒常性、有効性の確保された製品を提供することにつながると考えられる。従って、治験薬ロットを製造し、臨床試験の開始する前に最新のGMP規制(cGMP)に基づいた「品質管理責任基準」に書かれているように適切な製造管理が行なわれるようになっていることが必須とされている。これには、品質保証や品質管理のためのプログラムや作業責任者の指名やその役割を指定も含まれている。審査報告書には、治験申請者の品質管理プログラムを記載しておくとともにその妥当性を評価しその結果についても記載しておくことが求められている。また、製品の品質管理や目的としている機能が保持していること、さらには感染性因子の伝播を防ぐ対策など含めて製造工程の評価が必要とされている。

治験申請書に記載された製造の切り替え工程の概略を記載するとともに、その際、個々の患者の製品の取り違いや他の製品との取り違いを防止する手段についても記載することが求められている。これらの工程には、治験第1相までには完成させておく必要があり、原則的には作業エリアの洗浄

方法、洗浄や消毒にどのような試薬を用いるのか、また使用する試薬の選択の妥当性や効力についても記載することが求められている。また無菌工程の妥当性について十分に評価することが必要とされている。最終製品で殺菌工程を導入することが困難なため、殆どの細胞治療薬の製造は無菌工程で行われる。この無菌工程の恒常性を担保するために、これらの全ての無菌工程から培養液をサンプリングし、その無菌性を確認する試験を行うことが必要とされている。審査官は、申請者から提出されたデータについて医薬品製造及び品質管理部門の相談審査を行うべきとされている。さらに詳しい情報に関しては、「無菌工程で製造される無菌製品に関する指針」(23)も参考にするように求められている。承認の前に製造に用いられる全ての工程や施設についてバリデーションされているべきであり、そのことを申請者に伝えておく必要とされている。

VI-6.生物統計学

「化学、製造及び品質管理」に基づいた新薬治験審査においては、試験法のバリデーションや規格設定、製品の力価の評価、製品の安定性の評価等、多岐にわたる重要な試験のデザイン、解析データが必要とされている。適切な統計デザインの立て方や治験結果の解析は、製品の品質、安全性、有効性を保証するための基本的要件とされている。審査官は、治験デザインや治験データの解析計画が妥当であるかについて生物統計学部門の「化学、製造及び品質管理」に関連する箇所について相談審査を依頼すべきとされている。可能であれば、生物統計学部門からのレポートを審査報告書に記載

しておくことが求められている。

VII. 前臨床試験

審査官は申請者から提出された治験計画の科学的妥当性を支持するための前臨床試験の情報を報告書に記載することが必要とされている。審査報告書のこの項には、製品の活性や有効性に関する動物や *in vitro* 実験から得られた前臨床試験の要約を記載することが求められている。

VIII. 臨床研究

「化学、製造及び品質管理」審査に従って次の項目について簡単に要約を書き添えておくことが求められている。

VIII-1.治験タイトル

VIII-2.登録患者数

VIII-3.投与経路

VIII-4.投与量

この中には投薬計画や投与量の増量があるかについて記載しておくことが求められている。投与幅やそれぞれの投与量でどれだけ患者を登録するのかについても記載されている必要があるとされている。一人の患者でどのような投与量の増量を行うのか、あるいは患者ごとにどれだけ増量された投与量の変化をつけるのか、また投与量の増量を行うとしたらその間隔の設定をどのように設定するのかについての記載も求められている。

VIII-5.投与間隔

ここでは、一回の投与サイクルで投与間

隔をどのように設定するのか、また何回投与するのかを明らかにしておくことが求められている。

VIII-6. 遺伝学的試験及び生化学的試験

臨床試験担当審査官と共同して患者の遺伝学的検査や製品に関連する生化学検査を行うことが適切かどうかを判断し、さらに臨床試験の間に適切かつバリデートされた試験が開発できるか判断することが求められている。また、生物活性を適切に反映している試験方法となっているかその感度や特異性を含めて評価し、その結果を審査報告書に記載しておくことが必要とされている。

IX. 勧告

新薬治験申請の審査官の審査に基づいて、追加の説明を求めるべき不完全あるいは不足している情報や他の事項に関して記載しておくべきとされている。また、「化学、製造及び品質管理」の観点から治験を進めてもよいかについて総合的な評価をすることが求められている。電話や Fax 等で申請者から得た追加の情報についても記載しておくことが必要とされている。そのような情報は、製品審査の記載用量の勧告欄に記載しておくか、あるいは審査報告書の添付文書として記載することが必要とされている。全てを記載後、著名、日付等を入れて上司の許可を得るように求められている。

X. 申請者へのコメント

審査過程で未解決の事項について審査終了後治験開始前に答えを出すべき事項や製品開発を進めて良い（治験の一時的停止を

行う必要がない）とするのかをコメント案として作成することが必要とされている。

「新薬治験申請における治験の一時的停止に関する通知」(SOPP8201)(24)を参考にすることが求められている。審査官は、まとめた審査報告書について上司の許可を得た後、コメントを審査管理官に申請者からの手紙も添えて、送付しなければならないとされている。

X-1. 治験の停止

FDA が治験の一時停止を設定した場合は、治験を進める前までに申請者は治験の一時停止を設定した事項について満足できるコメントを提出しなければならない。提出されるコメントは「新薬治験申請における一時停止に関する事項」にあげられる基準に合致していなければならない。

X-2. 治験停止の設定しないケース

製品の開発を進めながら回答だしてもよいコメントもある。ある場合には、申請者は製造の特別な問題について治験第3相の開始までに答えを提出する必要がある場合も想定される。どのような点がこのような分類に相当するのかを申請者に伝えておくことが求められている。

D. 結論

今回調査研究した FDA の細胞治療 IND ガイドライン案は、細胞治療薬（細胞組織加工医薬品）の新薬治験申請に当たって、どのようなデータを申請者に求め、さらに審査報告書に記載すべき事項や治験開始前までに確立しておくべき事項や他の審査官との協議すべき事項など、細胞治療薬 IND

を審査する審査官への手引き書の形をとっている。しかし、審査報告書への記載すべき事項としてまとめられている事項は、治験開始までに、あるいは治験最終段階までに整備されているべきデータや規格試験法の設定などが含まれており、IND 申請しよとする開発にとっても有用な情報が盛り込まれている。安全性面からは、BSE を含む感染因子の混入を防ぐ方策がどのようにとられているかを明らかにすることを求め、かつ製造に用いられる各種原材料からの混入防止策について明らかにされている。また、用いる抗生物質や製造に用いた原材料の製品への混入や生細胞率の最低基準を示すことも行われている。製品の品質や安定性面から、特性解析をどのように行うべきか、安定性試験のプロコールについても明らかにされている。治験によって明らかにすべき有効性をどのように立証していくかに関連して、製品の生物活性や力価を設定についても詳細に書かれている。これらについては IND のどの段階までに最終的な答えを出すべきかについてもふれられており、本ガイドライン案は日本における細胞治療薬（細胞組織加工医薬品）の IND 審査あり方に非常に参考になると考えられる。

E. 参考文献

1. Guidance for industry: guidance for human somatic cell therapy and gene therapy. March 198. <http://www.fda.gov/cber/gdlns/somgene.pdf>
2. Content and format of investigational new drug applications (INDs) for phase 1 studies of drug, including well-characterized, therapeutic, biotechnology-derived products. November 1995.

<http://www.fda.gov/cder/guidance/phase1.pdf>

3. Draft guidance for industry: INDs for phase 2 and 3 studies of drugs, including specified therapeutic biotechnology-derived products, chemistry manufacturing and controls content and format. February 1999. <http://www.fda.gov/cber/gdlns/indbiodft.pdf>

4. Class II special control guidance document: human dura matter; draft guidance for industry and FDA. October 22, 2002. <http://www.fda.gov/cdrh/ode/guidance/054.html>

5. Draft guidance for industry: Preventive measures to reduce the possible risk of transmission of Creutzfeldt-Jacob disease (CJD) and variant Creutzfeldt-Jacob disease (vCJD) by human cells, tissues, and cellular and tissue-based products (HCT/PS). June 2002.

<http://www.fda.gov/cber/gdlns/cjdvcjd0602.htm>

6. Proposed rule: suitability determination for donors of human cellular and tissue-based products. September 30, 1999. 64(FR53696).

<http://www.fda.gov/cber/rules/suitdonor.pdf>

7. Point to consider in the characterization for donors of human cell lines used to produce biologicals. July 12, 1993.

<http://www.fda.gov/cber/gdlns/ptccellines.pdf>

8. ICH guideline Q5D: derivation and characterization of cell substrates used for production of biotechnological/biological products. July 1997.

<http://www.ich.org/pdh/ICH/q5d.pdf>

9. Guidance for industry: source animal, product, preclinical and clinical issues concerning the use of xenotransplantation products in human. April 2003.

<http://www.fda.gov/cber/gdlns/clinxeno.pdf>

10. PHS guideline on infectious disease

issues in xenotransplantation, January 19, 2001

<http://www.fda.gov/cber/gdlns/xenophs0101.htm>

11. Point to consider in the manufacture and testing of monoclonal antibody products for human use. February 28, 1997.

http://www.fda.gov/cber/gdlns/ptc_mab.pdf

12. Manual of standard operating procedures and policies: intercenter consultative/ collaborative review process. February 2003.

<http://www.fda.gov/oc/ombudman/intercentersop.pdf>

13. FDA guidance concerning demonstration of comparability of human biological product, including therapeutic biotechnology-derived products. April 1996.

<http://www.fda.gov/cber/gdlns/comptest.pdf>

14. United states pharmacopeia (USP), Chapter <71> sterility tests, 26th revision, 2003. www.usp.org

15. ICH guideline Q5A: guidance on viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin. March 1997.

<http://ich.org/pdf/ICH/q5a.pdf>

16. ICH topics Q3: impurities. (including guidelines on "impurities in new drug substances", "impurities in new drug products", and "impurities: residual solvents")

<http://www.ich.org/ich5Q.html#Impurity>

17. Guidance on validation of the Limulus Amebocyte Lysate test as an end-product endotoxin test for human and animal parenteral drugs, biological products and medical devices. 1987.

18. ICH guideline Q5C: quality of biotechnological products: stability testing of biotechnological/biological products. November 1995.

<http://www.ich.org/pdf/ICH/q5c.pdf>

19. ICH guideline Q1A(R): Stability testing of new drugs and products (revised guideline). November 2000.

<http://www.ich.org/pdf/ICH/q1arstep4.pdf>

20. ICH Q1E: evaluation of stability data.

February 2002.

<http://www.ich.org/pdf/ICH/q1estep2.pdf>

21. Draft guidance for industry: Stability testing of drug substances and drug products. June 1998.

<http://www.fda.gov/cber/gdlns/stabdft.pdf>

22. Guidance for industry: environmental assessment of human drug and biologics applications. July 1998.

<http://www.fda.gov/cber/gdlns/environ.pdf>

23. Guidance on sterile drug products produced by aseptic processing. June 1987.

<http://www.fda.gov/cder/guidance/old027fn.pdf>

24. Manual of standard operating procedures and policies (SOPP 8201); "Issuance of and response to clinical hold letters for investigational new drug applications. April 27, 1999.

<http://www.fda.gov/cber/regsopp/8201.htm>

25. ICH guideline Q6B: test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products. March 1999.

<http://www.ich.org/pdf/ICH/q6bstep4.pdf>

26. Guidance for industry: guideline on the preparation of investigational new drug products (human and animal). November 1992.

<http://www.fda.gov/cder/guidance/old042fn.pdf>

27. Guidance for industry: IND meetings for human drugs and biologics; chemistry, manufacturing and controls information. May 2001.

<http://www.fda.gov/cber/gdlns/ind052501.htm>

F. 業績

1.

1) Kanayasu-Toyoda T, Yamaguchi T, Oshizawa T, Uchida E, Hayakawa T: The role of c-Myc on granulocyte colony-stimulating factor-dependent neutrophilic proliferation and differentiation of HL-60 cells. *Biochem. Pharmacol.* 66:133-140, 2003

2) Iwata, A., Satoh, K., Murata, M., Hikata, M., Hayakawa, T., Yamaguchi, T.;

- Virus concentration using sulfonated magnetic beads to improve sensitivity in nucleic acid amplification tests. *Biol. Pharm. Bull.* 26, 1065-1069 (2003)
- 3) Kanayasu-Toyoda T, Yamaguchi T, Oshizawa T, Hayakawa T: CD31 (PECAM-1)-bright cells derived from AC133-positive cells in human peripheral blood as endothelial-precursor cells. *J Cell. Physiol.* 195:119-129, 2003.
 - 4) Niimi, S., Oshizawa, T., Yamaguchi, T., Harashima, M., Seki, T., Ariga, T., Kawanishi, T., Hayakawa, T.: Specific expression of annexin III in rat-small-hepatocytes. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 300, 770-774 (2003)
 - 5) Iwata,A., Satoh,K., Yamaguchi,T., Tomoda,A.; Antiviral activity of 2-amino-4,4a-dihydro-4a-7-dimethyl-3H-phenoxazine-3-one on polyiovirus. *Tohoku J. Exp. Med.* 200, 161-165, 2003
 - 6) Oshizawa,T., Yamaguchi T., Suzuki,K., Yamamoto,Y., Hayakawa,T.; Possible Involvement of Optimally Phosphorylated L-plastin in Activation of Superoxide Generating NADPH Oxidase. *J. Biochem.*, 134, 827-834 (2003)
 - 7) Sakurai F., Mizuguchi H., Yamaguchi T., Hayakawa T. Characterization of in vitro and in vivo gene transfer properties of adenovirus serotype 35 vector. *Mol. Ther.*, in press.
 - 8) Koizumi,N., Mizuguchi,H., Sakurai,F., Yamaguchi,T., Watanabe,Y., Hayakawa,T.; Reduction of natural adenovirus tropism to mice liver by fiber-shaft exchange in combination with both CAR- and v integrin-binding ablation. *J Virol.* in press
 - 9) Satoh,K., Iwata,A., Murata,M., Hikata,M., Hayakawa,T., Yamaguchi,T.; Virus Concentration Using Polyethyleneimine-conjugated Magnetic Beads for Improvement of Sensitivity in Nucleic Acid Amplification Tests. *J Virol, Methods*, 114, 11-19, 2003
 - 10) Ishii-Watabe1,A., Uchida,E., Iwata,A., Nagata,R., Satoh,K., Fan,K., Murata,M., Mizuguchi,H., Kawasaki,N., Kawanishi,T., Yamaguchi,T., Hayakawa,T.; Detection of Replication-Competent Adenoviruses Spiked into Recombinant Adenovirus Vector Products by Infectivity-PCR Combined with Glass Beads-Based DNA Extraction. *Mol. Therapy*, 8, 1009-1016 (2003)
 - 11) Tomofumi Fujino, Yoji Sato, Mizuho Une, Toshie Kanayasu-Toyoda, Teruhide Yamaguchi, Koichi Shudo, Kazuhide Inoue, and Tomoko Nishimaki-Mogami; In vitro farnesoid X receptor ligand sensor assay using surface plasmon resonance and based on ligand-induced coactivator association. *J Steroid Biochem. Molec. Biol.* In press
 - 12) Xu,Z., Mizuguchi,H., Sakurai,F., Koizumi,N., Hosono,T., Kawabata,K., Watanabe,Y., Yamaguchi,T., Hayakawa,T. : Approaches to Improving the kinetics of adnovirus-delivered genes and gene products. *Adv Drug Del Rev.* In press.