

C. 7. 1. 8 2008年6月ポートランド専門家会議

昨今起きた原材料流通の問題は合法内の活動において引き起こされたものではないが、合法内で運営される企業活動のシステム、すなわち品質システムの弱さを反映したものであるとの結論に達した。この結論に基づき、外部委託作業及び購入原材料の管理に対し以下の原則および手順を経営陣の責任の章に盛り込むこととなった。

①医薬品品質システムは、あらゆる外部委託作業及び購入原材料の質の監督及びレビューにまで及ぶ。

②外部委託の運用及び原材料供給者の決定に先立ち、相手方が業務を遂行するまたは規定されたサプライチェーンを用いて原材料を供給する適性及び能力についても審査すること；

(a) 関与する当事者の品質関連活動に対する責任及び情報伝達プロセスを規定すること。外部委託作業については、このことは委託者と受託者間の契約書に含まれること；

(b) 受託者の業務遂行能力または供給者からの原材料の品質をモニタリング及びレビューすること、またあらゆる必要とされる改善を特定及び実施すること；

(c) 入荷した成分及び原材料について、それらが合意されたサプライチェーンを用い、承認された供給源からのものであることを確実にするためにモニタリングを実施すること。

又、ガイドラインの構造を大きく把握してもら

うために付属書2にはICHQ10 医薬品品質システムモデルの図解を示し、文章をもって図解を説明することとなった。

このような議論を通じ Q10 は最終合意文書であるステップ4に到達した。

C. 7. 1. 9 日本国内の対応

日本において Q10 ガイドラインの導入に際し課題となるのが「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令」(GQP 省令)との関係である。この省令は医薬品工場ごとのGMPでは包含されていない、製薬企業(製造販売業者)へ対する品質管理基準であり、以前から認識されていた(C. 7. 1. 2 各行政の立場を参照)ように、Q10 ガイドラインの少なくない部分と重複がある。

従って、Q10の1.1にある原則のひとつ：

「ICH Q10 は、現行の規制要件を越えて新たな期待を創出する意図はない。従って、現行のGMP要件に付加的なICH Q10の内容は任意である。(ICH Q10 is not intended to create any new expectations beyond current regulatory requirements. Consequently, the content of ICH Q10 that is additional to current regional GMP requirements is optional.)」は「ICH Q10 は、現行の規制要件を越えて新たな期待を創出する意図はない。従って、現行のGMP要件および医薬品GQPに付加的なICH Q10の内容は任意である。」と読みかえねばならない。

主なところでは

GQP 省令第13条の「自己点検」はQ10のマネジメントレビューと解釈できる。

マネジメントレビュー

- 上級経営陣は、医薬品品質システムの継続する適切性及び実効性を確実にす

る、マネジメントレビューを通じ統括管理に責任を有しなければならない。

- 経営陣は、3章及び4章に記載されているように、定期的なプロセス及び製品品質、並びに医薬品品質システムレビューの結果を評価しなければならない。

又、Q10 2.7 「外部委託作業及び購入原材料の管理」における「関与する当事者の品質関連活動に対する責任及び情報伝達プロセスを規定すること。外部委託作業については、このことは委託者と受託者間の契約書に含まれること」という事項はGQP省令第7条の「取り決め」の要件と同義である。

さらに、欧米では枠組みのない製薬企業本社機能（製造販売業者）に対する品質管理関連の査察（GQP調査）権を日本では行政側が保有している。

これらの国内問題は国内内外講演の講演（において言及されている。

以上の導入に際する国内問題を整理した上でQ10は通知されることが期待される。

C.7.2 IWG などその他の議論

C.7.2.1 ICH 品質サテライト円卓会議

2007年9月27日、28日、米国 Maryland Rockville FDAにおいて

日・米・欧の規制当局・産業界のバイオおよび化学薬品の専門家が参加して円卓会議が開催された。下記の過程を踏み、化成品、バイオ両方を適用範囲とする原薬プロセスガイドライン作成の道筋がつけられた。

27日

- ・ Q8~Q9のハイレベルな原則の総括
- ・ 化学薬品及び生物薬品に関する開発及び製造プロセスのレビュー

- ・ 生物薬品および化学薬品の専門家が均等に含まれるように配慮し、3分科会に分かれて生物薬品と化学薬品の相違点を検討（分科会毎に個別のテーマを設定したのではない）

- ・ 分科会の座長がそれぞれの検討結果を報告

- 生物薬品の特質として、本質的に多様性があること、特性解析の困難さ、変更の影響評価の困難さ、製造環境が工程に与えるsensitivityが大きいこと、開発過程における製造されるバッチの数などの問題が指摘された。

28日

- ・ 前日の総括

- Q8~Q10の原則は適用可能である
- ただし、生物薬品が有する原薬の複雑性がQ8の原則のimplementationに影響を与える。
- 従来手法であれ新しいパラダイムの手法であれ、適切な開発手法がCTD文書に記載される必要がある
- 今後作成される原薬GLは品質保証する工程を促進することに焦点を当て、用語の問題からは距離を置く

- ・ 今後のICH活動

- コアメンバー（各極化学薬品1名、生物薬品1名）を組織し、コンセプトパーーパービジネスプランを起草することをSCに提案
- 進め方（ガイドラインの構成—1ガイドライン、2ガイドライン、あるいは1上位ガイドラインの下に2サブガイドライン—等）はコアメンバーの議論で決定

C. 7. 2. 2 2007年10月28日横浜における Q8, Q9, Q10 Implementation 予備会合

ICH 専門家会議内外において Q8 から Q10 の実践に関わる議論が活発になっている。この中で、ICH 自体が各ガイドラインの実践に関して、Q&A を作成するなどして積極的な関与をすべきであるとの議論が1-2年されてきた。これを踏まえ、この会合では各極から問題提起が行われ、ICH による活動に関する提案が作成された。これにより、以下が基本合意された。①Q8-Q10 は相互に関連するため、Q8、Q9、Q10 に対応する個別の作業グループを結成するのではなく、一つの作業グループを結成する。②ガイドラインの導入・実践を推進するためには、ICH 外部からの事例研究を引用し、又、ICH の作業グループで Q&A を作成する。③2008年6月の専門家会合で第一回目の正式 Implementation group 会合を開催する。

C. 7. 2. 3 2008年6月ポートランド IWG 会議

電話会議などを通じ集められていた Q8, Q9, Q10 に関連する課題をリスト化し、およそ Knowledge management, Quality by Design, Quality system の3つの大きな領域にわたる作業をまず行った。さらに分科会に分かれ、議論を深めた。この過程において Criticality を単独の課題としては採用しないコンセンサスが形成された。

IWG の成果物として、簡単な Q&A は出来るだけ早く公表(2008年秋か2009年春)することが合意された。引用する論文・事例などはグローバルに貢献できるものという条件も採択された。2008年秋のブリュッセル会議までに Knowledge management, Quality by Design, Quality system の3つの領域に關す

る Q&A 案を、日本、アメリカ、欧州の地域を作成担当としてたたき台を作成することとなった。この後、電話会議などを通じ、Q&A 案は集計、修正をされ、ブリュッセル専門家会議で調整されることとなった。

C. 7. 2. 4 2008年11月ブリュッセル IWG 会議

合計42の Q&A 案が集められ、議論され多くが仮採択(参考資料3)された。

Q&A 案の中からリアルタイムリリース(RTR)をとりあげ、説明を試みる。RTR とは、端的に言えば、製品品試験結果に代え、工程試験(リアルタイムリリース試験: RTRT)結果を基に出荷判断をすることである。Q&A 案(3.2 Q03, 3.2 Q04)では RTRT を設定した上でも最終の製品の規格および試験法の設定は必須であるという原則を示し、RTRT が何らかの理由で RTRT が使えない場合(逸脱)の逸脱管理についても Q&A 案(3.2 Q08, 3.2 Q09)により注意喚起している。

C. 7. 2. 5 意見募集および2009年3月 IWG 電話会議

仮採択した Q&A 案は各極内で非公式の意見募集を行った(参考資料4)。これらの意見には、処方に対するデザインスペース、Process Validation に関する Q&A の要望も含まれた。2009年3月には電話会議が開催され、寄せられた意見も考慮しながら、約20の Q&A が最終合意された。2009年4月に再度電話会議を開催し、2009年6月開催の横浜専門家会議を含めた IWG の今後の活動計画が調整される。

C. 7. 3 学会などにおける関連する議論

C. 7. 3. 1 2007年9月 APEC ソウル開催された ICH 教育プログラム

APEC 主催による ICH に関するワークショップ

ブが韓国ソウルで開催された。

テーマは ICH Q8 から Q10 のガイドラインの概説およびガイドラインを用いての展望を日米欧の企業、行政代表が講演した(参考資料 5)。筆者は日本の薬事法改正の諸規則構築と ICH ガイドラインの関連を述べた。(参考資料 6)

C. 7. 3. 2 2007 年 9 月 米国 PDA・FDA 合同会議

この会議では ICHQ8 を基礎におく製造法開発の発表が多くあった。この中で日本 PDA 製薬学会の QAQC 委員会が ICHQ10 関する課題について発表した。これには『経営者』の品質システムへの関わり方など日本企業から見た、ICHQ10 実践の課題が表現されている。

C. 7. 3. 3 2007 年 12 月 製剤機械技術研究会・医薬品品質フォーラム合同シンポジウム

当シンポジウムは Q8(製剤開発)と Q9(品質リスクマネジメント)の二つをとりあげたものの、製剤開発におけるリスクマネジメントの応用が議論の中心となり、二つのガイドラインの同時的な実践の重要性が認識された。

C. 7. 3. 4 2008 年 1 月—2 月 添加剤セミナー (大阪、東京)、粉体工学会 (横浜) における ICHQ8-Q10 に関する講演

筆者は ICHQ8、Q9、Q10 のガイドラインの概要と実践の展望について、講演した。参加者から『個別に説明に受けるより、同時に説明を受けた方がそれぞれのガイドラインの意図がわかりやすい。ただ、3つのガイドラインの総合的な理解を推進するためには、教育活動が必要である。』とのコメントを受けた。

C. 7. 3. 5 20 年度研究期間内において、

ICHQ8-Q10 の導入に関して欧州、米国、中国で講演の機会に恵まれ、日本国内においても 5 回を超える発表・講演を行った。

海外における発表では日本の薬事制度の説明にほぼ半分の時間を割き、理解を求めた。欧米間では相互理解が日本に対する理解に比較し、桁違いに進んでいる。承認書という枠組みが現在のところ欧米に存在しないこともあり、Quality by Design に基づいた新薬申請については製造方法の記載を承認申請書にいかさまとめるべきかという課題に多くの質問が寄せられた。

日本の講演では ICHQ8、Q9、Q10 それぞれの関連を強調した。質問は製剤開発、リスクマネジメント、品質システムの中の詳細なものが多く、全体像に関するものは少なかった。

C. 7. 3. 6 2008 年 12 月 ICH ワークショップ 北京

APEC 主催による ICH に関するワークショップが中国北京で開催された。

テーマは ICH Q8 から Q10 のガイドラインの概説およびガイドラインを用いての展望を日米欧の企業、行政代表が講演した。筆者は日本の薬事法改正の諸規則構築と ICH ガイドラインの関連を述べた。中国からの参加者は日本が ICH ガイドライン導入をしつつ製造販売制度(Market Authorization)に移行した点に特に興味を示した。

C. 7. 4 考察

Q10 ガイドライン作成開始時に合意されたスコープ: 製品ライフサイクルを通じた包括的品質システム (Comprehensive quality system for product life cycle)の具体的な上位概念には、

1. 現在の GMP を補完するシステム。
(complements existing cGMPs or GMPs)
2. ICH の Q ガイドラインの要点を適用したシステム。(focuses on those elements that facilitate application of ICH Quality Guidelines (e.g. ICH(Q8))
3. 継続的改善を推進するシステム。
(facilitates continuous improvement in pharmaceutical manufacturing)

の3つが含まれた。

このガイドラインを作成する手法としては

- ①現在の GMP を補完するために、ISO9000 の基準を出発点にする。
- ②医薬品の品質システムとして説明・解析する。
- ③製品ライフサイクルを通じた継続的改善および包括的品質システムの必要性ならびに機会を強調するために、科学を基礎とした要素を特定し充実させる。
：としてきた。

又、2005年当時 ICH 会議内外で聞こえた海外企業・行政の本音・認識はおおよそ以下のようであった。

欧米大企業 (EFPIA, PhRMA) : 一部の行政が行っている、査察、審査は官民ともに資源を浪費させている。特に EU の変更手続きの現状は継続的改善を妨げる最大要因である。

米国行政 (FDA) : ICH の議論・成果を 21 世紀 GMP など、自らの業務改革に ICH の議論を利用したい。又、大企業であっても、研究機関から工場への知識移転は不十分で問題は多い。従来の GMP などのシステムには科学性の欠如している部分がある。

欧州行政 (EU) : 企業が ISO をベースにした品質システムを持つのは EUGMP にあるよ

うに当然である。EUGMP にあるようなシステムを ICH で採用すれば、査察相互受け入れもスムーズに行くはずだ。一方、EU では製造法の変更手続きが問題視されているが、法的なもので改正手続きには時間がかかる。ICH の議論に過大な期待をされても困る。巨大企業の研究開発レベルは確かに高いが製造となると世界中に展開されている事業所の管理は必ずしも良好とは言えない。

さて、以上に記述したスコープ、作成の上位概念、本音・認識を総合すると、「合意する“品質システム”の下に、官側は企業に明確な経営者責任 (ISO 要素)、製品ライフサイクルを通じた科学 (ICH Q ガイドライン Q1-Q8) とリスクマネジメント (Q9) をもって適切な品質保証を求める。一方、企業側は当該“品質システム”を適切に運営すれば、変更手続きの軽減化を含めた継続的改善の機会が与えられる」との構図が浮かびあがる。この構図に沿って、Q10 が着実に作成され、医薬品品質保証のあるべき未来図になるようなガイドラインになることが期待された。

最終合意に達したガイドラインではこれらのスコープは十分満たされているだろうか？ 原薬プロセス開発のガイドライン(Q11)が完成すれば技術的ガイドラインは網羅されることとなり、Q10 に基づく品質管理監督システムを構築し、運営していくための基礎は出来たのではないだろうか。

一方、Q10 ガイドラインは、あくまで業務の流れを示すシステムに対するものであり、品質基準そのもの、あるいは基準評価のためのプロトコル集ではない。いうまでもなく、システムを運営するためには、基準 (例えば ICH の Q ガイドライン、薬局方) が必要である。今後、いまだに基準が示されていない原薬開発

などの領域にも国際調和ガイドラインが必要と考えられる。又、現在、わが国においては新薬に対する基準と既存製品に対する基準は必ずしも同一ではない。例えば、原薬の不純物の基準が新薬であれば、ICHQ3A が基準であるが、既存品であれば薬局方の基準となる。時間をかけてこれらの基準を統一していくことが品質システムの運営上に必要であろう。

「Q10 “品質システム”の下に、適切に運営すれば、変更手続きの軽減化を含めた継続的改善の機会が与えられる」との構図を広げていくためには、深い知識と適切なシステムをもって運営する企業に対しては手続きなどの軽減化が現実に示されることも必要であろう。

ICH 内外からは Q8、Q9、Q10 を包括的に説明、教育することに対する強い要望があり、それに応えるためには、今後 IWG の活動を通じ、ガイドラインの基本的理解を推進し、協同作業により実践例を増やし共有することが必要である。

Q8、Q9、Q10 の実践に関して事例研究が世界的に活発に行われている。厚生労働科学研究班による製剤開発申請資料モック [51] を参照しながらリアルタイムの品質管理の意義を考察した。リアルタイムの品質管理を行うためには、製品の規格の項目に対して、どのような品質特性が寄与しているかの理解と、それらを製造工程中においてリアルタイムに評価できること、さらに、工程条件の調整により品質特性が管理できることが条件となる。リアルタイムの品質管理の意義は、品質管理のレベル向上並びに実績データの積み上げによる将来の変更・改善を容易にすることにあると考えられる。又、リアルタイムの品質管理はいままでのバリデーションのパラダイムを大きく変えていく可能性を秘めている。

D. 結論

D. 1 新規医薬品の品質基準の評価、特性・品質基準等に関する研究

・抗血管新生治療法及び RNAi を用いた医薬品開発の現状と展望の現状と展望

D. 1. 1 抗血管新生治療法の現状と展望

腫瘍の成長と進行において血管新生が重要な役割を果たしていることはよく知られている。それに基づいて抗血管新生治療に関する多くの非臨床および臨床研究が行われてきた。その一つの戦略は腫瘍血管の機能を改善し、酸素および薬の腫瘍細胞に対するデリバリーを改善するというものである。ペパシズマブと化学療法との組み合わせによる結腸直腸癌患者の生存の延長はその戦略を用いた治療における典型的な成功例である。また、その他の血管新生阻害剤についても一部は臨床上有効性が認められており、非臨床研究から多くの血管新生阻害剤が見つかった。これら血管新生阻害剤は薬剤抵抗性をほとんど誘導しないで一般的に低毒性であることから、抗血管新生治療は長期にわたる治療法として理想的な候補であると考えられる。一方、血管新生に関与する分子特に VEGFR および EGFR を標的とした低分子化合物の治療薬の開発も進んでいる。一部の薬剤については既に承認されており、さらに単剤あるいは化学療法等との組み合わせで他の疾患に対する臨床試験が行われている。また、承認には至っていないが臨床試験において良好な結果が得られている分子標的薬剤もある。一方、非臨床試験においては有効性を示すことができたが、臨床試験においては重篤な有害事象の発現と有効性を示すことができなかったため開発が中止されたものも多い。今後の課題としては、異なった血管新生の阻害剤およびアプ

ローチを組み合わせた治療法の確立、有効性が示される可能性の高い患者の選択、適切な投与量および投与スケジュールの設定、適切なエンドポイントの設定などがあげられる。これらの点が解決されれば、癌を末期の病期というよりは慢性の病気と考えることも可能になると思われる。今後の抗血管新生治療のさらなる発展に期待したい。

D. 1. 2 RNAi を用いた医薬品開発の現状と展望

siRNA のデリバリーにおいては様々な方法が考案され有効性が示されている。さらに、これらの方法を用いた臨床試験でも一定の成果が得られている。また、ウイルスベクターを用いた shRNA などのデリバリーについても様々な技術が開発されており期待できる。今後もこのような RNAi 技術は進歩をとげることが予想されるが、そのポイントになるものは臨床適応症、用いる投与ルート、標的とする細胞に着目したデリバリーのアプローチと考えられる。一方、RNAi に関連した飽和、競合、免疫反応の惹起を含めた毒性については不明の点が多く、今後も地道な基礎研究が必要と思われる。これら有効性および安全性に関する課題を克服し RNAi を用いた治療法がさらに発展して革新的な治療法となることを期待したい。

D. 2 医薬品の製造方法の評価に関する国際動向研究

バイオテクノロジー応用医薬品開発への QbD アプローチの具体的な検討は米国を中心に開始されている。製造工程でいえば、生産培養工程、および精製工程のカラムクロマトグラフィーなどについては、具体的な成果もでてい

るものと思われる。

しかし、バイオテク応用医薬品の場合、品質解析手法の限界、分子多様性の存在、解析すべきパラメーターの多様性、非臨床試験による安全性予想の限界等のため、品質特性の変化のヒトにおける安全性、有効性への影響予測は、化学合成医薬品に比べると格段に難しい。したがってデザインスペースの適用は限られたものになる可能性が高い。

D. 3 生物薬品の特性・品質評価解析、品質評価法の開発に関する研究

E. 3. I INN には同一アミノ酸配列で異なるグリコフォームを持つ6種類の糖タンパク質が収載されており、基原及び糖鎖構造等が明らかに異なるものと、糖鎖構造の違いが明確ではないものがあることが確認された。

D. 3. II. 1 同一アミノ酸配列で糖鎖構造が異なる糖タンパク質の例として、フォリトロピン アルファ及びベータの糖鎖プロファイルを比較し、両者はよく似ていることが明らかになった。

D. 3. II. 2 HPAEC-PAD は、同一 JAN を持つ低分子量ヘパリンの類似性確認、異なる JAN を持つ低分子量ヘパリンの識別、ヘパリンに構造的によく似た不純物の評価に利用できることが示唆された。

D. 3. III バイオ医薬品の本質、アミノ酸配列、糖鎖構造等、及び分子式及び分子量を記載するにあたって考慮すべき事項や要素について考察し、記載例を作成した。

D. 4 トランスジェニック植物により製造されるタンパク質性医薬品の品質評価等に関する研究

最初のバイオ医薬品である組換えインスリンが上市されてから四半世紀を経た現在、トランスジェニック動物で生産された製品やバイオ後続品が欧米で承認されるなど、バイオ医薬品の歴史の中でマイルストーンとなる出来事があり、バイオ医薬品をめぐる環境は大きな転換期を迎えている。新世代バイオ医薬品の一角をなすものとして、トランスジェニック植物を用いて生産された組換えタンパク質性医薬品についても、品質・安全性確保のための方策を確立していく必要がある。

D. 5 バイオ医薬品の品質・安全性評価に関する研究

D. 5.1 EMEA でのバイオ治療薬のウイルス安全性評価指針についての研究

EMEA の「開発バイオ治療薬のウイルス安全性評価指針」(案)は、臨床開発段階の製品についてウイルス安全性確保の要件を明らかにしようとしたものであるが、ウイルス安全性のデータの取り扱いや、新たなウイルス安全性試験の活用など、承認申請での評価においても有用な情報が含まれている。我が国における、バイオ医薬品のウイルス安全性評価においても貴重な情報が得られた。

D. 5.2 抗体医薬品等の先端バイオ医薬品の安全確保に関する研究

TGN1412 の事故を教訓に、今後、主として医薬品の開発側には、臨床試験の安全性を担保するための新たな試験法の開発や、非臨床試験系の妥当性に関するより確実な検証が求めら

れ、規制側には、被験者の安全を確保しつつ、新薬創出の妨げとならならないよう、非臨床・臨床試験に求められる要件を整理していくことが望まれる。その際には、非臨床試験で全てを明らかにすることは困難であること、医薬品のヒトにおける有効性・安全性は臨床試験を経て明らかにされるものであり、市販後調査なども含めた総合的な対応が必要であると考えられる。

D. 5.3 抗体医薬品の品質・安全性確保のための規制動向に関する研究

抗体医薬品の開発は今後も拡大していくと考えられ、また抗体作成技術を基盤とした多様な製品も開発されてくると想定される。これらの製品の品質や安全性評価に当たっても、従来のバイオ医薬品を適用することができると考えられる。一方で抗体という極めて共通する特性を有する医薬品であることから、開発における基盤技術の共通性ととも、承認申請を含めた評価においても共通のプラットフォームがあることを前提に、より効率的な開発や承認審査が可能になってくるのではないかと考えられる。

一方抗体薬品は、TGN1412 の開発における重大な有害事象発症やリツキサンによる肝炎ウイルスの再燃などこれまでのバイオ医薬品とは大きく異なる副作用も知られてきており、開発段階や承認後にも十分な配慮と注意が必要である[49, 50]。

D. 6 遺伝子治療用医薬品の品質・安全性評価に関する研究

D. 6.1 遺伝子治療による遅発性の有害事象に関する被爆者の長期フォローアップ観察に関する研究

遺伝子治療による遅発性の有害事象に関する被験者の長期フォローアップ観察についてFDAのガイダンスを基に検討した。遺伝子治療薬による遅発性有害事象のリスクの評価法と被験者の長期フォローアップ観察実施の判断、長期フォローアップ観察の実施において考慮すべき点などを明らかにした。

D. 6. 2 遺伝子治療用ウイルスベクターのshedding (体外排出) のリスク評価に関する研究

遺伝子治療用ウイルスベクターを投与した患者からのウイルスベクター排出試験の現状と、ウイルス排出のリスク評価について検討した。ベクターの種類や投与経路、投与量、投与計画により体内分布やウイルス排出は大きく異なること、ウイルス排出のアッセイ法はPCR法が頻用されているが、リスク評価には感染性粒子の排出データが重要であることを含め、ウイルス排出試験に関する非臨床試験計画や、臨床試験計画で考慮すべき事項及び問題点を明らかにした。

D. 6. 3 腫瘍溶解性ウイルスの品質・安全性確保に関する研究

腫瘍溶解性ウイルスの品質・安全性確保についてICH見解を基に検討した。特性解析では腫瘍細胞選択性や分子変異体の有無の確認が重要であること、非臨床試験では選択性、生物活性、安全性評価、生体内分布と感染性の評価、ウイルス排出の評価等が必要であり、臨床試験では血中ウイルス量やウイルスに対する免疫反応のモニタリング、ウイルス排出のモニタリングを含む患者以外への暴露のリスクを最小限にするためのバイオセーフティーに関する考慮が必要であること等、腫瘍溶解性ウイルス

の特性解析、非臨床試験、臨床試験で考慮すべき事項及び問題点を明らかにした。

D. 7 包括的な医薬品品質監督システムの国際動向に関する研究

ICH 医薬品品質システムガイドライン(Q10)作成の経過を精査し、Q8、Q9ガイドラインとともに導入に際しての課題がどのような構図を持つかを考察した。医薬品品質保証のあるべき未来をガイドラインとして示すことが期待される。一方、品質システムを円滑に運営していくために、事例研究を通じ、国際的にさらに品質の基準作成を進めることと国内においては基準の統一化が必要と考える。

E. 健康危機情報

なし

F. 参考文献

1. Spok A, Twyman RM, Fischer R, Ma JK, Sparrow PA. Evolution of a regulatory framework for pharmaceuticals derived from genetically modified plants. Trends in biotechnology. 26(9), 506-17, 2008
2. CaroRxTM. [cited; Available from: <http://www.planetbiotechnology.com/products.html>]
3. Locteron®. [cited; Available from: <http://www.biolex.com/locteron.htm>]
4. Insulin (SBS-1000). [cited; Available from: <http://micro.newswire.ca/release.cgi?release=1612036526&view=36078-0&Start=0>]
5. Gomord V, Faye L. Posttranslational

- modification of therapeutic proteins in plants. *Curr Opin Plant Biol.* 7(2), 171-81, 2004
6. Cabanes-Macheteau M, Fitchette-Laine AC, Loutelier-Bourhis C, Lange C, Vine ND, Ma JK, Lerouge P, Faye L. N-Glycosylation of a mouse IgG expressed in transgenic tobacco plants. *Glycobiology.* 9(4), 365-72, 1999
 7. Samyn-Petit B, Wajda Dubos JP, Chirat F, Coddeville B, Demaizieres G, Farrer S, Slomianny MC, Theisen M, Delannoy P. Comparative analysis of the site-specific N-glycosylation of human lactoferrin produced in maize and tobacco plants. *Eur J Biochem.* 270(15), 3235-542, 2003
 8. Karnoup AS, Turkelson V, Anderson WH. O-linked glycosylation in maize-expressed human IgA1. *Glycobiology.* 15(10), 965-81, 2005
 9. Altmann F. The role of protein glycosylation in allergy. *International archives of allergy and immunology.* 142(2), 99-115, 2007
 10. van Ree R, Cabanes-Macheteau M, Akkerdaas J, Milazzo JP, Loutelier-Bourhis C, Rayon C, Villalba M, Koppelman S, Aalberse R, Rodriguez R, Faye L, Lerouge P. Beta(1,2)-xylose and alpha(1,3)-fucose residues have a strong contribution in IgE binding to plant glycoallergens. *The Journal of biological chemistry.* 275(15), 11451-8, 2000
 11. Wilson IB, Harthill JE, Mullin NP, Ashford DA, Altmann F. Core alpha1,3-fucose is a key part of the epitope recognized by antibodies reacting against plant N-linked oligosaccharides and is present in a wide variety of plant extracts. *Glycobiology.* 8(7), 651-61, 1998
 12. Wilson IB, Zeleny R, Kolarich D, Staudacher E, Stroop CJ, Kamerling JP, Altmann F. Analysis of Asn-linked glycans from vegetable foodstuffs: widespread occurrence of Lewis a, core alpha1,3-linked fucose and xylose substitutions. *Glycobiology.* 11(4), 261-74, 2001
 13. Jin C, Hantusch B, Hemmer W, Stadlmann J, Altmann F. Affinity of IgE and IgG against cross-reactive carbohydrate determinants on plant and insect glycoproteins. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 121(1), 185-90 e2, 2008
 14. Strait RT, Morris SC, Finkelman FD. IgG-blocking antibodies inhibit IgE-mediated anaphylaxis in vivo through both antigen interception and Fc gamma RIIb cross-linking. *The Journal of clinical investigation.* 116(3), 833-41, 2006
 15. Jin C, Altmann F, Strasser R, Mach L, Schahs M, Kunert R, Rademacher T, Glossl J, Steinkellner H. A plant derived human monoclonal antibody induces an anti-carbohydrate immune response in rabbits. *Glycobiology.* 2008
 16. Bardor M, Faveeuw C, Fitchette AC,

- Gilbert D, Galas L, Trottein F, Faye L, Lerouge P. Immunoreactivity in mammals of two typical plant glyco-epitopes, core alpha (1,3)-fucose and core xylose. *Glycobiology*. 13(6), 427-34, 2003
17. 医薬審第 329 号「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」について (ICH ガイドライン Q5A) . http://www.pmda.go.jp/ich/q/q5a_00_2_22.pdf
18. 医薬審第 3 号「組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について」(ICH ガイドライン Q5B) . http://www.pmda.go.jp/ich/q/q5b_98_1_6.pdf
19. 医薬審第 873 号「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」について (ICH ガイドライン Q5D) . http://www.pmda.go.jp/ich/q/q5d_00_7_14.pdf
20. 薬食審査発第 0426001 号「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) の製造工程の変更にとまなう同等性/同質性評価について」(ICH ガイドライン Q5E) .
21. 生物由来原料基準; 厚生労働省告示第 210 号. 2003
22. Aalberse, RC. Schuurman, J.: IgG4 breaking the rules. *Immunology* 105, 9-19, (2002)
23. Natsume A, et al: Fucose removal from complex-type oligosaccharide enhances the antibody-dependent cellular cytotoxicity of single-gene-encoded bispecific antibody comprising of two single-chain antibodies linked to the antibody constant region. *J. Biochem.* 140, 359-368. (2006)
24. Greenwood J, Clark M, Waldmann H.: Structural motifs involved in human IgG antibody effector functions. *Eur J Immunol.* 23, 1098-1104. (1993)
25. Chung H. et al.: Cetuximab-Induced Anaphylaxis and IgE Specific for Galactose α 1,3-Galactose. *New Engl. J. Med.* 358, 1109-1117 (2008)
26. 医薬審発第 571 号「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) の規格及び試験方法の設定について」(ICH ガイドライン Q6B) . http://www.pmda.go.jp/ich/q/q6b_01_5_1.pdf
27. FDA Guidance for Industry: Supplemental Guidance on Testing for Replication Competent Retrovirus in Retroviral Vector Based Gene Therapy Products and During Follow-up of Patients in Clinical Trials Using Retroviral Vectors, November 2006 (<http://www.fda.gov/cber/gdlns/retrogt1000.pdf>).
28. Donahue, R.E., et al., Helper virus induced T cell lymphoma in nonhuman primates after retroviral mediated gene transfer. *Journal of Experimental Medicine* 1992; 176:1125-1135.
29. Nyberg, K., et al., Workshop on long-term follow-up of participants in human gene transfer research.

- Molecular Therapy 2004; 10(6):976-980.
30. FDA Guidance for Industry: Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy, March 1998 (<http://www.fda.gov/cber/gdlns/somgene.pdf>).
 31. Bauer, S., Current FDA approach for preclinical vector biodistribution studies, March 12, 1999: Recombinant DNA Advisory Committee Meeting (<http://www4.od.nih.gov/oba/rac/minutes/3-99RAC.htm#IX>).
 32. Shayakhmetov, D.M., et al., A high-capacity, capsid-modified hybrid adenovirus/adenovirus associated virus vector for stable transduction of human hematopoietic cells. *Journal of Virology* 2002; 76(3):1135-1143.
 33. Goncalves, M.A., et al., Stable transduction of large DNA by high-capacity adeno-associated virus/adenovirus hybrid vectors. *Virology* 2004; 321(2):287-96.
 34. Picard-Maureau, M., et al., Foamy virus-adenovirus hybrid vectors. *Gene Therapy* 2004; 11(8):722-28.
 35. Yant, S.R., et al., Transposition from a gutless adeno-transposon vector stabilizes transgene expression in vivo. *Nature Biotechnology* 2002; 20(10):999-1005.
 36. Wang, Z., et al., Detection of integration of plasmid DNA into host genomic DNA following intramuscular injection and electroporation. *Gene Therapy* 2004; 11(8):711-21.
 37. Li, Z., et al., Murine leukemia induced by retroviral gene marking. *Science* 2002; 296:497.
 38. Modlich, U., et al., Leukemias following retroviral transfer of multidrug resistance 1 (MDR1) are driven by combinatorial insertional mutagenesis. *Blood* 2005; 105 (11): 4235.
 39. Hacein-Bey-Abina, S., et al., LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1. *Science* 2003; 302(5644): 415-9.
 40. Couzin, J., Kaiser, J., As Gelsinger Case Ends, Gene Therapy Suffers Another Blow. *Science* 2005; 307:1028.
 41. Ott M.G., et al., Correction of X-linked chronic granulomatous disease by gene therapy, augmented by insertional activation of MDS1-EVI1, PRDM16 or SETBP1. *Nature Medicine* 2006; 12(4):401-9.
 42. Schmidt M., et al., Clonality analysis after retroviral-mediated gene transfer to CD34+ cells from the cord blood of ADA-deficient SCID neonates. *Nature Medicine* 2003; 9(4):463-68.
 43. Guidance for FDA review staff and sponsors: Content and review of chemistry, manufacturing, and control (CMC) information for human gene therapy investigational new drug applications (INDs), draft guidance, Nov. 2004
 44. Schenk-Braat, EAM et al: An

inventory of shedding data from clinical gene therapy trials, *J. Gene Med.*, 9, 910-921 (2007)

45. バイオセーフティクリアリングハウス (J-BCH) ホームページ <http://www.bch.biodic.go.jp/>
46. ICH GTDG: Communication Paper, Gene Therapy Discussion Group Meeting, Rotterdam, Oct 30-Nov 1(2007) <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA4360.pdf>
47. considerations: Oncolytic Viruses; <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA4929.pdf>
48. ICH Considerations : General Principles to Address the Risk of Inadvertent Germline Integration of Gene Therapy Vectors (ICH 見解: 生殖細胞への遺伝子治療用ベクターの意図しない組み込みリスクに対応するための基本的な考え方), 25 October (2006) <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA3363.pdf> http://www.pmda.go.jp/ich/w/gtdg_07_04_06.pdf
49. 山口照英、石井明子: 次世代バイオ医薬品の開発にあたっての非臨床試験・臨床試験について。-TGN1412 事故が医薬品開発に与えたインパクト。『毒性質問箱』1-32、2008
50. Perceau G, et al: Late lethal hepatitis B virus reactivation after rituximab treatment of low-grade cutaneous B-cell lymphoma. *Br J Dermatol.* 155, 1053-1056 (2006)
51. 平成 19 年、平成 20 年厚生労働科学研究分担研究報告書 “原薬・製剤開発研究に

基づいた製造・品質管理手法の研究—重要工程におけるデザインスペースの設定及び Control Strategy としての Real Time Release 等の研究” 檜山行雄

G. 研究発表

1. 論文発表

- [1] Wada Y., Azadi P., Costello C.E., Dell A., Geyer R., Kakehi K., Karlsson N.G., Kato K., Kawasaki N., Khoo K.-H., Kim S., Kondo A., Nakamura K., Narimatsu H., Novotny M.V., Packer N.H., Perreault H., Peter-Katalinic J., Pohlentz G., Reinhold V.N., Rudd P.M., Suzuki A., Taniguchi N.: Mass spectrometry of glycoprotein glycans: HUPO HGPI (Human Proteome Organization Human Disease Glycomics/Proteome Initiative) Multi-institutional study. *Glycobiology*, 17(4) 411-422 (2007)
- [2] Baba M., Yong Ma B., Nonaka M., Matsuishi Y., Hirano M., Nakamura N., Kawasaki N., Kawasaki N., Kawasaki T.: Glycosylation-dependent interaction of Jacalin with CD45 induces T lymphocyte activation and Th1/Th2 cytokine secretion. *J. Leukoc. Biol.*, 81(4) 1002-1011 (2007)
- [3] Kawasaki N., Itoh S., Yamaguchi T.: LC/MSn for glycoproteome analysis: Glycosylation analysis and peptide sequencing of glycopeptides, *Methods in Molecular Biology*, 534, 1-10 (2009)
- [4] Kawasaki N., Itoh S., Kawanishi T.: LC/MS strategies in the character-

- ization of glycoproteins, *Encyclopedia of mass spectrometry*, Vol. 8, Elsevier, in press.
- [5] Kawasaki N., Itoh S., Yamaguchi T.: LC/MS of oligosaccharides, *Glycoscience Lab. Manual.*, Ed. Naoyuki Taniguchi, in press
- [6] Zhao Y., Itoh S., Wang X., Isaji T., Miyoshi E., Kariya Y., Miyazaki K., Kawasaki N., Taniguchi N., Gu J.: Deletion of core fucosylation on $\alpha 3\text{B1}$ integrin down-regulates its functions, *J. Biol. Chem.*, 281, 38343-38350 (2006)
- [7] Zhao Y., Nakagawa Y., Itoh S., Inamori K., Isaji T., Kariya Y., Kondo A., Miyoshi E., Miyazaki K., Kawasaki N., Taniguchi N., Jianguo Gu: N-acetylglucosaminyl-transferase III antagonizes the effect of N-acetylglucosaminyltransferase V on $\alpha 3\text{B1}$ integrin-mediated cell migration. *J. Biol. Chem.*, 281, 32122-32130 (2006)
- [8] Ishii-Watabe A., Kanayasu-Toyoda T., Suzuki T., Kobayashi T., Yamaguchi T., Kawanishi T.: Influences of the recombinant artificial cell adhesive proteins on the behavior of human umbilical vein endothelial cells in serum-free culture. *Biologicals*, 35(4) 247-257 (2007)
- [9] Ng M.K., Wu J., Chang E., Wang B.Y., Katzenberg-Clark R., Ishii-Watabe A., Cooke J.P.: A central role for nicotinic cholinergic regulation of growth factor-induced endothelial cell migration. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 27, 106-112 (2007)
- [10] Harashima M., Niimi S., Koyanagi H., Hyuga M., Noma S., Seki T., Ariga T., Kawanishi T., Hayakawa T.: Change in Annexin A3 expression by regulatory factors of hepatocyte growth in primary cultured rat hepatocytes. *Biol. Pharm. Bull.*, 29, 1339-1343 (2006)
- [11] Kanayasu-Toyoda T., Suzuki T., Oshizawa T., Uchida E., Hayakawa T., Yamaguchi T.: Granulocyte colony-stimulating factor promotes the translocation of protein kinase C δ in neutrophilic differentiation cells. *J. Cell. Physiol.*, 211, 189-196 (2007)
- [12] Yamaguchi T., and Uchida E.: Regulatory aspects of oncolytic virus products. *Curr. Cancer Drug Target*, 7, 203-208 (2007)
- [13] Mizuguchi H., Funakoshi N., Hosono T., Sakurai F., Kawabata K., Yamaguchi T., Hayakawa T.: Rapid construction of small interfering RNA-expressing adenovirus vectors on the basis of direct cloning of short hairpin RNA-coding DNAs. *Hum. Gene Ther.*, 18, 74-80 (2007)
- [14] Koizumi N., Yamaguchi T., Kawabata K., Sakurai F., Sasaki T., Watanabe Y., Hayakawa T., and Mizuguchi H.: Fiber-modified adenovirus vectors decrease liver toxicity through reduced interleukin 6 production, *J. Immunol.*, 178, 1767-1773 (2007)
- [15] Sakurai F., Kawabata K., Koizumi N., Inoue N., Okabe M., Yamaguchi T.,

- Hayakawa T., and Mizuguchi H.: Adenovirus serotype 35 vector-mediated transduction into human CD46-transgenic mice. *Gene Ther.*, 13, 1118-1126 (2006)
- [16] Minamisawa S, Uemura N, Sato Y, Yokoyama U, Yamaguchi T, Inoue K, Nakagome M, Bai Y, Hori H, Shimizu M, Mochizuki S, and Ishikawa Y.: Post-transcriptional downregulation of sarcolipin mRNA by triiodothyronine in the atrial myocardium. *FEBS Lett.*, 580, 2247-2252 (2006)
- [17] Koizumi N., Yamaguchi T., Kawabata K., Sakurai F., Sasaki T., Watanabe Y., Hayakawa T., Mizuguchi H. Fiber-modified adenovirus vectors decrease liver toxicity through reduced interleukin 6 production, *J. Immunol.*, 178, 1767-1773 (2007)
- [18] Kurachi S., Koizumi N., Sakurai F., Kawabata K., Sakurai H., Nakagawa S., Hayakawa T., and Mizuguchi H.: Characterization of capsid-modified adenovirus vectors containing heterologous peptides in the fiber knob, protein IX, or hexon. *Gene Ther.*, 14, 266-274 (2007)
- [19] Sakurai F, Murakami S, Kawabata K, Okada N, Yamamoto A, Seya T, Hayakawa T, and Mizuguchi H.: The short consensus repeats 1 and 2, not the cytoplasmic domain, of human CD46 are crucial for infection of subgroup B adenovirus serotype 35. *J. Control Release*, 113, 271-278 (2006)
- [20] Nukiwa M, Andarini S, Zaini J, Xin H, Kanehira M, Suzuki T, Fukuhara T, Mizuguchi H, Hayakawa T, Saijo Y, Nukiwa T, and Kikuchi T.: Dendritic cells modified to express fractalkine/CX3CL1 in the treatment of preexisting tumors. *Eur J Immunol.*, 36, 1019-27 (2006)
- [21] Kida S, Maeda M, Hojo K, Eto Y, Gao JQ, Kurachi S, Mizuguchi H, Hayakawa T, Mayumi T, Nakagawa S, and Kawasaki K. : Design and synthesis of a Tat-related gene transporter: A tool for carrying the adenovirus vector into cells, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16, 743-745 (2006)
- [22] Hama S., Akita H., Ito R., Mizuguchi H., Hayakawa T., and Harashima H.: Quantitative comparison of intracellular trafficking and nuclear transcription between adenoviral and lipoplex systems. *Mol. Ther.*, 13, 786-794 (2006)
- [23] Koizumi N., Kawabata K., Sakurai F., Watanabe Y., Hayakawa T., and Mizuguchi H.: Modified adenoviral vectors ablated for coxsackievirus-adenovirus receptor, alphav integrin, and heparan sulfate binding reduce in vivo tissue transduction and toxicity. *Hum. Gene Ther.*, 17, 264-279 (2006)
- [24] Kawabata K., Sakurai F., Koizumi N., Hayakawa T., and Mizuguchi H.: Adenovirus vector-mediated gene transfer into stem cells. *Mol. Pharm.*, 3, 95-103 (2006)

- [25] Suzuki T., Mogami T., Kawai H., Kobayashi T., Shinozaki Y., Sato Y., Hashimoto T., Asakawa Y., Inoue K., Ohno Y., Hayakawa T. and Kawanishi T.: Screening of novel nuclear receptor agonists by a convenient reporter gene assay system using green fluorescent protein derivatives, *Phytomedicine*, 13, 401-411 (2006)
- [26] Kawanishi, T.: Regulatory perspectives from Japan - comparability of biopharmaceuticals. *Biologicals*, 34, 65-68 (2006)
- [27] Kawai, H., Suzuki, T., Kobayashi, T., Ishii-Watabe, A., Sakurai, H., Ohata, H., Honda, K., Momose, K., Hayakawa, T., and Kawanishi, T.: Caspase cascade proceeds rapidly after cytochrome c release from mitochondria in tumor necrosis factor-alpha-induced cell death. *J. Pharmacol. Sci.*, 103, 159-167 (2007)
- [28] 川崎ナナ、内田恵理子、宮田直樹：薬の名前。ステムをすれば薬がわかる 第7回、*Pharm Tech Japan* 23, 81-87 (2007)
- [29] 内田恵理子、川崎ナナ、宮田直樹：薬の名前ステムをすれば薬がわかる 第5回、*Pharm Tech Japan* 22, 91-99 (2006)
- [30] 新見伸吾：Follow-on Biologics ワークショップ (Follow-on たん白質製剤の類似性の評価における科学的な問題点)の報告 *医薬品研究* 37, 526-540 (2006)
- [31] 新見伸吾、原島 瑞、日向昌司、野間誠司、川西 徹、早川堯夫：血管新生療法の現状と展望 *医薬品研究* 37, 641-670 (2006)
- [32] 山口照英：ICH 遺伝子治療専門家会議シカゴミーティングと今後の展望 *ファルマシア* 42, 357-360 (2006)
- [33] 山口照英：医薬品各条の改正点—生物薬品薬局 57, 89-95 (2006)
- [34] 福永悟史、鹿野真弓、田中克平、早川堯夫：細胞組織利用製品の品質確保 再生医療 5, 27-32 (2006)
- [35] 早川堯夫：局方の国際調和と日本薬局方の今後の動向 *医薬品研究* 37, 676-696 (2006)
- [36] 早川堯夫：第十五改正日本薬局方の概要、医薬品各条 (生物薬品) 及び今後の動向 *医薬品研究* 37, 769-788 (2006)
- [37] 早川堯夫：第十四改正日本薬局方第二追補について *医薬品研究* 37, 27-41 (2006)
- [38] 檜山行雄：『品質リスクマネジメント』医薬品の品質確保、奥田、清原、小嶋編、エル・アイ・シー (2006)
- [39] 檜山行雄：『ICH Q9 品質リスクマネジメント—議論経過の解説—』PDA ジャーナル (2006)
- [40] 檜山行雄：『医薬品の品質のためのガイドライン ICHQ8 及び Q9 について』*ファルマシア* 4月 (2007)
- [41] 川西 徹：バイオロジクスのトランスレーションリサーチ(2) *日薬理誌* 127, 49 (2006)
- [42] 早川堯夫：Biotechnology (品質) に関するガイドラインの動向について *医薬品研究* 38, 14-23 (2007)
- [43] Ito, T., Watanabe, Y., Nagatomo, S., Seki, T., Niimi, S., Ariga, T. Annexin A3-expressing cellular phenotypes emerge from the necrotic lesion at pericentral area in 2-acetylaminofluoren/carbon tetrachloride-treated rat livers. *Biosci Biotechnol*

- Biochem., 71, 3082-3089 (2007)
- [44] Niimi, S., Harashima, M., Hyuga, M., Yamaguchi, T. Study of hepatocytes using RNA interference. *Journal of Organ Dysfunction*. 3, 164-182 (2007)
- [45] 新見伸吾 抗体医薬品の特性・品質等の評価 バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保 株式会社 エル・アイ・シー 346-355 (2007)
- [46] Sugita-Konishi, Y., Niimi, S., Sugiyama, K. An inter-laboratory study to validate quantitative and qualitative immunoassay kits for screening test of aflatoxin B1 in corn. *Mycotoxins*. 57, 75-80 (2007)
- [47] 新見伸吾, 原島 瑞, 日向昌司, 山口照英, 早川堯夫 癌に対する抗血管新生療法の現状と展望 その1 医薬品研究 39, 1-37 (2008)
- [48] Sakurai F., Akitomo K., Kawabata K., Hayakawa T., Mizuguchi H. : Down-regulation of human CD46 by adenovirus serotype 35 vectors, *Gene Ther.*, 14 (11): 912-9. (2007)
- [49] 早川堯夫 : 細胞基材の品質・安全性評価、バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修, pp.51-67 (2007), エル・アイ・シー, 東京
- [50] 早川堯夫, 福永悟史 : 感染性物質概論、バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修, pp.125-150 (2007), エル・アイ・シー, 東京
- [51] 早川堯夫 : 生物由来製品の指定、バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修, pp.249-261 (2007), エル・アイ・シー, 東京
- [52] 早川堯夫 : 製品の特性解析・品質規格及び安定性、バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修, pp.265-284 (2007), エル・アイ・シー, 東京
- [53] 川崎ナナ, 早川堯夫 : 糖鎖構造解析, バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修, pp. 308-329 (2007), エル・アイ・シー, 東京
- [54] 堤康央, 石井明子, 早川堯夫 : 機能性人工タンパク質 バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修, pp.369-378 (2007), エル・アイ・シー, 東京
- [55] 早川堯夫 : コンパラビリティ及び後続品の評価<概論>, バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修, pp.381-399 (2007), エル・アイ・シー, 東京
- [56] 永田龍二, 早川堯夫 : 非臨床における安全性評価ガイドライン、バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修, pp.403-422 (2007), エル・アイ・シー, 東京
- [57] 早川堯夫, 安藤 剛 : 細胞・組織利用医薬品等の品質及び安全性の確保、バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修, pp.445-478 (2007), エル・アイ・シー, 東京
- [58] 早川堯夫, 前田大輔, 水口裕之 : 遺伝子治療用医薬品の品質、安全性等の確保、バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修, pp.551-562 (2007), エル・アイ・シー, 東京
- [59] 水口裕之, 早川堯夫 : アデノウイルスベクター バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修, pp.563-577 (2007), エル・アイ・シー, 東京
- [60] 石井明子, 鈴木琢雄, 川西 徹, 山口照英,

早川堯夫:植物を用いた医薬品の現状と品質・安全性の確保、バイオ医薬品の開発と品質・安全性確保、早川堯夫監修, pp.702-718 (2007), エル・アイ・シー, 東京

[61] Xin H, Kanehira M, Mizuguchi H, Hayakawa T, Kikuchi T, Nukiwa T, Saijo Y.: Targeted-Delivery of CX3CL1 to Multiple Lung Tumors by Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cells*, 25(7):1618-26 (2007)

[62] Kawabata K., Tashiro K., Sakurai F., Osada N., Kusuda J., Hayakawa T., Yamanishi K., Mizuguchi H.: Positive and negative regulation of adenovirus infection by CAR-like soluble protein, CLSP. *Gene Ther.*, 14(16) 1199-1207 (2007)

[63] 早川堯夫:品質に関するトピックの動向 (Quality Strategy Discussion). 医薬品研究、14、1199-1207 (2007)

[64] 早川堯夫:バイオロジクス開発に関する規制と今後の動向. PHARMASTAGE、7、1-4 (2007)

[65] Moriuchi A, Yamasaki H, Shimamura M, Kita A, Kuwahara H, Fujishima K, Satoh T, Fukushima K, Fukushima T, Hayakawa T, Mizuguchi H, Nagayama Y, Abiru N, Kawasaki E, Eguchi K.: Induction of human adiponectin gene transcription by telmisartan, angiotensin receptor blocker, independently on PPAR-gamma activation. *Biochem Biophys Res Commun.*, 356(4):1024-30. (2007)

[66] Murakami S., Sakurai F., Kawabata K.,

Okada N., Fujita T., Yamamoto A., Hayakawa T., Mizuguchi H.: Interaction of penton base Arg-Gly-Asp motifs with integrins is crucial for adenovirus serotype 35 vector transduction in human hematopoietic cells. *Gene Ther.*, 14, 1525-1533 (2007)

[67] Kanehira M., Xin H., Hoshino K., Maemondo M., Mizuguchi H., Hayakawa T., Matsumoto K., Nakamura T., Nukiwa T., Saijo Y. Targeted delivery of NK4 to multiple lung tumors by bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Cancer Gene Ther.*, 14(11), 894-903(2007)

[68] Sakurai F., Nakamura S-I, Akitomo K., Shibata H., Terao K., Kawabata K., Hayakawa T., Mizuguchi H.: Transduction properties of adenovirus serotype 35 vectors after intravenous administration in nonhuman primates, *Mol. Ther.*, 16(4) 726-733 (2008)

[69] Shibata H, Yoshioka Y, Ohkawa A, Minowa K, Mukai Y, Abe Y, Taniai M, Nomura T, Kayamuro H, Nabeshi H, Sugita T, Imai S, Nagano K, Yoshikawa T, Fujita T, Nakagawa S, Yamamoto A, Ohta T, Hayakawa T, Mayumi T, Vandennebeele P, Aggarwal BB, Nakamura T, Yamagata Y, Tsunoda SI, Kamada H, Tsutsumi Y.: Creation and X-ray structure analysis of the tumor necrosis factor receptor-1 selective mutant of a TNF alpha antagonist, *J. Biol. Chem.*, 283(2) 998-1007 (2008)

[70] 早川堯夫:想像力と創造力、Drug Delivery

- System, 22, 617 (2007)
- [71] 早川堯夫: バイオ医薬品等をめぐる最近の動向と話題、ヒューマンサイエンス, 19, 32-37 (2008)
- [72] Tanaka, H., Shimada, H., Namekata, I., Kawanishi, T., Iida-Tanaka, N., Shigenobu, K.: Involvement of the Na⁺/Ca²⁺ exchanger in ouabain-induced inotropy and arrhythmogenesis in guinea-pig myocardium as revealed by SEA0400, J Pharmacol Sci., 103, 241-246 (2007)
- [73] Yoshioka, S., Miyazaki, T., Aso, Y., Kawanishi, T.: Significance of Local Mobility in Aggregation of Galactosidase Lyophilized with Trehalose, Sucrose or Stachyose, Pharm Res., 24, 1660-1667 (2007)
- [74] Miyazaki, T., Yoshioka, S., Aso, Y., Kawanishi, T.: Crystallization rate of amorphous nifedipine analogues unrelated to the glass transition temperature, Int J Pharm, 336, 191-195 (2007)
- [75] Iida-Tanaka, N., Namekata, I., Kaneko, M., Tamura, M., Kawanishi, T., Nakamura, R., Shigenobu, K., Tanaka, H.: Involvement of intracellular Ca²⁺ in the regulatory volume decrease after hyposmotic swelling in MDCK cells, J. Pharmacol., Sci., 104, 397-401 (2007)
- [76] Aso, Y., Yoshioka, S., Miyazaki, T., Kawanishi, T., Tanaka, K., Kitamura, S., Takakura, A., Hayashi, T., Muranushi, N.: Miscibility of nifedipine and hydrophilic polymers as measured by (1)H-NMR spin-lattice relaxation, Chem Pharm Bull, 55, 1227-1231 (2007)
- [77] 川西徹: 平成 17 年度「日本薬局方の試験法に関する研究」研究報告—バイオ医薬品の日局収載環境の整備に関する研究—医薬品研究, 38, 381-390 (2007)
- [78] Yoshioka, S., Aso, Y., Osako, T., Kawanishi, T.: Wide-ranging molecular mobilities of water in active pharmaceutical ingredient (API) hydrates as determined by NMR relaxation times, J Pharm Sci (in press)
- [79] 川西徹: 抗体医薬の現状と展望, 日薬理誌, 131, 102-108 (2008)
- [80] Hashii N., Kawasaki N., Matsuishi Y., Toyoda M., Katagiri Y., Itoh S., Harazono A., Umezawa A., Yamaguchi T.: Study on the quality control of cell therapy product: Determination of N-glycolylneuraminic acid incorporated into human cells by nano-flow liquid chromatography/Furrier transformation ion cyclotron resonance mass spectrometry. J. Chromatogr. A, 1160, 263-269 (2007)
- [81] Itoh S., Takakura D., Kawasaki N., Yamaguchi T.: Glycosylation analysis using LC/MS and LC/MSn. Site-specific glycosylation analysis of a glycoprotein. The protein Protocols Hand-book. Third Edition. Published by Humana Press, USA. Edited by John Walker. In press
- [82] Kizuka Y., Kobayashi K., Kakuda S., Nakajima Y., Kawasaki N., Oka S.: Laminin-1 is a novel carrier glycoprotein of non-sulfated HNK-1

- epitope in mouse kidney, *Glycobiology*, 18(4) 331-338 (2008)
- [83] 川崎ナナ, 伊藤さつき, 原園 景, 橋井則貴, 山口照英: 液体クロマトグラフィー/質量分析法を用いた糖タンパク質構造解析. *実験医学増刊号*, 25, 1127-1136 (2007)
- [84] 川崎ナナ, 伊藤さつき, 山口照英: 抗体の LC/MS. 「抗体医薬品の最前線」105-115, 植田充美監修, シーエムシー (東京) 2007
- [85] 川崎ナナ, 内田恵理子, 宮田直樹: 薬の名前. ステムを知られば薬がわかる. 第 9 回, *Pharm. Tech. Japan*, 23, 101-109 (2007)
- [86] 川崎ナナ, 内田恵理子, 宮田直樹: 薬の名前. ステムを知られば薬がわかる. 第 12 回, *Pharm. Tech. Japan*, 23, 1603-1611 (2007)
- [87] 内田恵理子, 川崎ナナ, 宮田直樹: 薬の名前. ステムを知られば薬がわかる. 第 15 回, *Pharm. Tech. Japan*, 23, 2187-2194 (2007)
- [88] 川崎ナナ, 内田恵理子, 宮田直樹: 薬の名前. ステムを知られば薬がわかる. 第 18 回, *Pharm. Tech. Japan*, 24, 101-105 (2008)
- [89] 川崎ナナ, 石井明子, 山口照英: 糖鎖と生物薬品. *Journal Applied Glycoscience*. 印刷中
- [90] Mukai N., Akahori T., Komaki M., Qin Li, Kanayasu-Toyoda T., Ishii-Watabe A., Kobayashi A., Yamaguchi T., Abe M., Amagasa T., Morita I.: A comparison of the tube forming potentials of early and late endothelial progenitor cells. *Exp Cell Res*. 314, 430-440 (2008)
- [91] Kanayasu-Toyoda T., Ishii-Watabe A., Suzuki T., Oshizawa T., and Yamaguchi T.: A new role of thrombo-poitin enhancing ex vivo expansion of endothelial precursor cells derived from AC133 positive cells. *J. Biol. Chem.* 282, 33507-14 (2007)
- [92] 山口照英, 石井明子 次世代バイオ医薬品の開発にあたっての非臨床・臨床試験について—TGN1412 が薬の開発に与えたインパクト—毒性質問箱 第 10 号 p.1-33, サイエンティスト社, 2007
- [93] 内田恵理子, 石井明子, 山口照英, 遺伝子治療薬及び細胞治療薬のウイルス安全性確保 臨床とウイルス学会誌 35, 278-290, 2007
- [94] 山口照英: ヒト細胞治療薬の品質と安全性確保について. *Bio Clinica*, 27, 67-74 (2007)
- [95] 山口照英, 内田恵理子: 日米 EU 医薬品規制調和国際会議遺伝子治療専門家会議の活動と遺伝子治療薬の規制に於ける国際動向. *Drug Delivery System* 22, 651-659 (2007)
- [96] 山口照英: ICH 遺伝子専門家会議. 医薬品研究 38, 277-285 (2007)
- [97] 山口照英, 土屋利江: 細胞組織利用医薬品・医療機器の安全性とその有用性評価. *YAKUGAKU ZASSHI* 127, 839-840 (2007)
- [98] Uchida E, Kogi M, Oshizawa T, Furuta B, Satoh K, Iwata A, Murata M, Hikata M, Yamaguchi T. Optimization of the virus concentration method using polyethyleneimine-conjugated magnetic beads and its application to the detection of human hepatitis A, B and C viruses. *J Virol Methods*. Jul; 143 (1): 95-103. (2007)