

- (2007).
- 38) Zhang, Y. H., Wang, C., Pang, B. S., Zhai, Z. G. and Weng, X. Z.: *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, **86**(11), 749-52 (2006).
 - 39) Niwa, H., Wentzel, A. L., Li, M., Gooding, W. E., Lui, V. W. and Grandis, J. R.: *Clin Cancer Res*, **9**(13), 5028-35 (2003).
 - 40) Shi, W. and Siemann, D. W.: *Br J Cancer*, **87**(1), 119-26 (2002).
 - 41) Kamiyama, M., Ichikawa, Y., Ishikawa, T., Chishima, T., Hasegawa, S., Hamaguchi, Y., Nagashima, Y., Miyagi, Y., Mitsuhashi, M., Hyndman, D., Hoffman, R. M., Ohki, S. and Shimada, H.: *Cancer Gene Ther*, **9**(2), 197-201 (2002).
 - 42) Kendall, R. L., Wang, G. and Thomas, K. A.: *Biochem Biophys Res Commun*, **226**(2), 324-8 (1996).
 - 43) Hasumi, Y., Mizukami, H., Urabe, M., Kohno, T., Takeuchi, K., Kume, A., Momoeda, M., Yoshikawa, H., Tsuruo, T., Shibuya, M., Taketani, Y. and Ozawa, K.: *Cancer Res*, **62**(7), 2019-23 (2002).
 - 44) Mahasreshti, P. J., Navarro, J. G., Kataram, M., Wang, M. H., Carey, D., Siegal, G. P., Barnes, M. N., Nettelbeck, D. M., Alvarez, R. D., Hemminki, A. and Curiel, D. T.: *Clin Cancer Res*, **7**(7), 2057-66 (2001).
 - 45) Kuo, C. J., Farnebo, F., Yu, E. Y., Christofferson, R., Swearingen, R. A., Carter, R., von Recum, H. A., Yuan, J., Kamihara, J., Flynn, E., D'Amato, R., Folkman, J. and Mulligan, R. C.: *Proc Natl Acad Sci U S A*, **98**(8), 4605-10 (2001).
 - 46) Takei, Y., Mizukami, H., Saga, Y., Yoshimura, I., Hasumi, Y., Takayama, T., Kohno, T., Matsushita, T., Okada, T., Kume, A., Suzuki, M. and Ozawa, K.: *Int J Cancer*, **120**(2), 278-84 (2007).
 - 47) Mahendra, G., Kumar, S., Isayeva, T., Mahasreshti, P. J., Curiel, D. T., Stockardt, C. R., Grizzle, W. E., Alapati, V., Singh, R., Siegal, G. P., Meleth, S. and Ponnazhagan, S.: *Cancer Gene Ther*, **12**(1), 26-34 (2005).
 - 48) Kim, W. J., Yockman, J. W., Jeong, J. H., Christensen, L. V., Lee, M., Kim, Y. H. and Kim, S. W.: *J Control Release*, **114**(3), 381-8 (2006).
 - 49) Liu, J., Li, J., Su, C., Huang, B. and Luo, S.: *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, **39**(7), 499-506 (2007).
 - 50) Millauer, B., Shawver, L. K., Plate, K. H., Risau, W. and Ullrich, A.: *Nature*, **367**(6463), 576-9 (1994).
 - 51) Kou, B., Li, Y., Zhang, L., Zhu, G., Wang, X., Li, Y., Xia, J. and Shi, Y.: *Exp Mol Pathol*, **76**(2), 129-37 (2004).
 - 52) Kou, B., Li, Y., Shi, Y., Xia, J., Wang, X. and Wu, S.: *Oncol Res*, **15**(5), 239-47 (2005).
 - 53) Wu, Y., Li, Z. Y., Zhao, X., Kan, B. and Wei, Y. Q.: *Hum Gene Ther*, **17**(9), 941-8 (2006).
 - 54) Minakuchi, Y., Takeshita, F., Kosaka, N., Sasaki, H., Yamamoto, Y., Kouno, M., Honma, K., Nagahara, S., Hanai, K., Sano, A., Kato, T., Terada, M. and Ochiya, T.: *Nucleic Acids Res*, **32**(13), e109 (2004).
 - 55) Newman, P. J.: *J Clin Invest*, **99**(1), 3-8 (1997).
 - 56) Santel, A., Aleku, M., Keil, O., Endruschat, J., Esche, V., Durieux, B., Löffler, K., Fechtner, M., Rohl, T., Fisch, G., Dames, S., Arnold, W., Giese, K., Klippel, A. and Kaufmann, J.: *Gene Ther*, **13**(18), 1360-70 (2006).
 - 57) Xu, M., Kumar, D., Stass, S. A. and Mixson, A. J.: *Mol Genet Metab*, **63**(2), 103-9 (1998).
 - 58) Streit, M., Velasco, P., Brown, L. F., Skobe, M., Richard, L., Riccardi, L., Lawler, J. and Detmar, M.: *Am J Pathol*, **155**(2), 441-52 (1999).
 - 59) Jin, R. J., Kwak, C., Lee, S. G., Lee, C. H., Soo, C. G., Park, M. S., Lee, E. and Lee, S. E.: *Cancer Gene Ther*, **7**(12), 1537-42 (2000).
 - 60) Streit, M., Stephen, A. E., Hawighorst, T., Matsuda, K., Lange-Asschenfeldt, B., Brown, L. F., Vacanti, J. P. and Detmar, M.: *Cancer Res*, **62**(7), 2004-12 (2002).
 - 61) Kragh, M., Quistorff, B., Tenan, M., Van Meir, E. G. and Kristjansen, P. E.: *Cancer Res*, **62**(4), 1191-5 (2002).
 - 62) Liu, P., Wang, Y., Yang, R. C., Cai, Y. L. and Han, Z. C.: *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, **83**(6), 485-8 (2003).
 - 63) Liu, P., Wang, Y., Li, Y. H., Yang, C., Zhou, Y. L., Li, B., Lu, S. H., Yang, R. C., Cai, Y. L., Tobelem, G., Caen, J. and Han, Z. C.: *Leuk Res*, **27**(8), 701-8 (2003).
 - 64) Hahn, W., Ho, S. H., Jeong, J. G., Hahn, E. Y., Kim, S., Yu, S. S., Kim, S. and Kim, J. M.: *Gene Ther*, **11**(9), 739-45 (2004).
 - 65) Lee, C. H., Wu, C. L. and Shiau, A. L.:

- Cancer Gene Ther*, 12(2), 175-84 (2005).
- 66) Zhang, M., Maass, N., Magit, D. and Sager, R.: *Cell Growth Differ*, 8(2), 179-86 (1997).
- 67) Watanabe, M., Nasu, Y., Kashiwakura, Y., Kusumi, N., Tamayose, K., Nagai, A., Sasano, T., Shimada, T., Daida, H. and Kumon, H.: *Hum Gene Ther*, 16(6), 699-710 (2005).
- 68) Zou, Z., Anisowicz, A., Hendrix, M. J., Thor, A., Neveu, M., Sheng, S., Rafidi, K., Seftor, E. and Sager, R.: *Science*, 263(5146), 526-9 (1994).
- 69) Shi, H. Y., Liang, R., Templeton, N. S. and Zhang, M.: *Mol Ther*, 5(6), 755-61 (2002).
- 70) Fu, P., Chen, J., Tian, Y., Watkins, T., Cui, X. and Zhao, B.: *Cancer Gene Ther*, 12(3), 268-75 (2005).
- 71) Kurachi, K., Davie, E. W., Strydom, D. J., Riordan, J. F. and Vallee, B. L.: *Biochemistry*, 24(20), 5494-9 (1985).
- 72) Chen, J. X., Gao, Y., Liu, J. W., Tian, Y. X., Zhao, J. and Cui, X. Y.: *Int J Biochem Cell Biol*, 37(6), 1219-31 (2005).
- 73) Wang, T., Yang, M., Chen, J., Watkins, T. and Xiuyun, C.: *Angiogenesis*, 8(1), 73-81 (2005).
- 74) Botella-Estrada, R., Malet, G., Revert, F., Dasi, F., Crespo, A., Sanmartin, O., Guillen, C. and Alino, S. F.: *Cancer Gene Ther*, 8(4), 278-84 (2001).
- 75) Ambrosini, G., Adida, C. and Altieri, D. C.: *Nat Med*, 3(8), 917-21 (1997).
- 76) O'Connor, D. S., Schechner, J. S., Adida, C., Mesri, M., Rothermel, A. L., Li, F., Nath, A. K., Pober, J. S. and Altieri, D. C.: *Am J Pathol*, 156(2), 393-8 (2000).
- 77) Tu, S. P., Cui, J. T., Liston, P., Huajiang, X., Xu, R., Lin, M. C., Zhu, Y. B., Zou, B., Ng, S. S., Jiang, S. H., Xia, H. H., Wong, W. M., Chan, A. O., Yuen, M. F., Lam, S. K., et al.: *Gastroenterology*, 128(2), 361-75 (2005).
- 78) Jiang, G., Li, J., Zeng, Z. and Xian, L.: *Cancer Biol Ther*, 5(4), 435-40 (2006).
- 79) Hou, J. Q., He, J., Wang, X. L., Wen, D. G. and Chen, Z. X.: *Chin Med J (Engl)*, 119(20), 1734-9 (2006).
- 80) Sun, Y., Lin, R., Dai, J., Jin, D. and Wang, S. Q.: *Oligonucleotides*, 16(4), 365-74 (2006).
- 81) Zhu, D. E., Hoti, N., Song, Z., Jin, L., Wu, Z., Wu, Q. and Wu, M.: *Cancer Gene Ther*, 13(8), 762-70 (2006).
- 82) Caldas, H., Holloway, M. P., Hall, B. M., Qualman, S. J. and Altura, R. A.: *J Med Genet*, 43(2), 119-28 (2006).
- 83) Folkman, J.: *Apmis*, 112(7-8), 496-507 (2004).
- 84) Albini, A., Marchisone, C., Del Grosso, F., Benelli, R., Masiello, L., Tacchetti, C., Bono, M., Ferrantini, M., Rozera, C., Truini, M., Belardelli, F., Santi, L. and Noonan, D. M.: *Am J Pathol*, 156(4), 1381-93 (2000).
- 85) Santodonato, L., Ferrantini, M., Palombo, F., Aurisicchio, L., Delmastro, P., La Monica, N., Di Marco, S., Ciliberto, G., Du, M. X., Taylor, M. W. and Belardelli, F.: *Cancer Gene Ther*, 8(1), 63-72 (2001).
- 86) Indraccolo, S., Habeler, W., Tisato, V., Stievano, L., Piovon, E., Tosello, V., Esposito, G., Wagner, R., Uberla, K., Chieco-Bianchi, L. and Amadori, A.: *Cancer Res*, 62(21), 6099-107 (2002).
- 87) Indraccolo, S., Tisato, V., Tosello, V., Habeler, W., Esposito, G., Moserle, L., Stievano, L., Persano, L., Chieco-Bianchi, L. and Amadori, A.: *Hum Gene Ther*, 16(8), 957-70 (2005).
- 88) Indraccolo, S., Moserle, L., Tisato, V., Gola, E., Minuzzo, S., Roni, V., Persano, L., Chieco-Bianchi, L. and Amadori, A.: *Gene Ther*, 13(12), 953-65 (2006).
- 89) Hara, H., Kobayashi, A., Yoshida, K., Ohashi, M., Ohnami, S., Uchida, E., Higashihara, E., Yoshida, T. and Aoki, K.: *Cancer Sci*, 98(3), 455-63 (2007).
- 90) Qin, X. Q., Tao, N., Dergay, A., Moy, P., Fawell, S., Davis, A., Wilson, J. M. and Barsoum, J.: *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(24), 14411-6 (1998).
- 91) Dong, Z., Greene, G., Pettaway, C., Dinney, C. P., Eue, I., Lu, W., Bucana, C. D., Balbay, M. D., Bielenberg, D. and Fidler, I. J.: *Cancer Res*, 59(4), 872-9 (1999).
- 92) Cao, G., Su, J., Lu, W., Zhang, F., Zhao, G., Marteralli, D. and Dong, Z.: *Cancer Gene Ther*, 8(7), 497-505 (2001).
- 93) Tada, H., Maron, D. J., Choi, E. A., Barsoum, J., Lei, H., Xie, Q., Liu, W., Ellis, L., Moscioni, A. D., Tazelaar, J., Fawell, S., Qin, X., Propert, K. J., Davis, A., Fraker, D. L., et al.: *J Clin Invest*, 108(1), 83-95 (2001).

- 94) Izawa, J. I., Sweeney, P., Perrotte, P., Kedar, D., Dong, Z., Slaton, J. W., Karashima, T., Inoue, K., Benedict, W. F. and Dinney, C. P.: *Clin Cancer Res*, 8(4), 1258-70 (2002).
- 95) Streck, C. J., Zhang, Y., Miyamoto, R., Zhou, J., Ng, C. Y., Nathwani, A. C. and Davidoff, A. M.: *Surgery*, 136(2), 183-9 (2004).
- 96) Choi, E. A., Lei, H., Maron, D. J., Mick, R., Barsoum, J., Yu, Q. C., Fraker, D. L., Wilson, J. M. and Spitz, F. R.: *Clin Cancer Res*, 10(4), 1535-44 (2004).
- 97) Streck, C. J., Dickson, P. V., Ng, C. Y., Zhou, J., Gray, J. T., Nathwani, A. C. and Davidoff, A. M.: *Clin Cancer Res*, 11(16), 6020-9 (2005).
- 98) Streck, C. J., Dickson, P. V., Ng, C. Y., Zhou, J., Hall, M. M., Gray, J. T., Nathwani, A. C. and Davidoff, A. M.: *Cancer Gene Ther*, 13(1), 99-106 (2006).
- 99) Saleh, M., Jonas, N. K., Wiegman, A. and Styli, S. S.: *Gene Ther*, 7(20), 1715-24 (2000).
- 100) ten Hagen, T. L. and Eggermont, A. M.: *Technol Cancer Res Treat*, 2(3), 195-203 (2003).
- 101) Lopez, C. A., Kimchi, E. T., Mauceri, H. J., Park, J. O., Mehta, N., Murphy, K. T., Beckett, M. A., Hellman, S., Posner, M. C., Kufe, D. W. and Weichselbaum, R. R.: *Mol Cancer Ther*, 3(9), 1167-75 (2004).
- 102) Voest, E. E., Kenyon, B. M., O'Reilly, M. S., Truitt, G., D'Amato, R. J. and Folkman, J.: *J Natl Cancer Inst*, 87(8), 581-6 (1995).
- 103) Brunda, M. J., Luistro, L., Warriar, R. R., Wright, R. B., Hubbard, B. R., Murphy, M., Wolf, S. F. and Gately, M. K.: *J Exp Med*, 178(4), 1223-30 (1993).
- 104) Asselin-Paturel, C., Lassau, N., Guinebretiere, J. M., Zhang, J., Gay, F., Bex, F., Hallez, S., Leclere, J., Peronneau, P., Mami-Chouaib, F. and Chouaib, S.: *Gene Ther*, 6(4), 606-15 (1999).
- 105) Gyorffy, S., Palmer, K., Podor, T. J., Hitt, M. and Gaudie, J.: *J Immunol*, 166(10), 6212-7 (2001).
- 106) Barajas, M., Mazzolini, G., Genove, G., Bilbao, R., Narvaiza, I., Schmitz, V., Sangro, B., Melero, I., Qian, C. and Prieto, J.: *Hepatology*, 33(1), 52-61 (2001).
- 107) Morini, M., Albini, A., Lorusso, G., Moelling, K., Lu, B., Cilli, M., Ferrini, S. and Noonan, D. M.: *Gene Ther*, 11(3), 284-91 (2004).
- 108) Li, P. Y., Lin, J. S., Feng, Z. H., He, Y. F., Zhou, H. J., Ma, X., Cai, X. K. and Tian, D. A.: *World J Gastroenterol*, 10(15), 2195-200 (2004).
- 109) Harada, N., Shimada, M., Okano, S., Suehiro, T., Soejima, Y., Tomita, Y. and Maehara, Y.: *J Immunol*, 173(11), 6635-44 (2004).
- 110) Imagawa, Y., Satake, K., Kato, Y., Tahara, H. and Tsukuda, M.: *Auris Nasus Larynx*, 31(3), 239-45 (2004).
- 111) Keke, F., Hongyang, Z., Hui, Q., Jixiao, L. and Jian, C.: *Cancer Biother Radiopharm*, 19(5), 649-57 (2004).
- 112) Shibata, M. A., Ito, Y., Morimoto, J., Kusakabe, K., Yoshinaka, R. and Otsuki, Y.: *J Gene Med*, 8(3), 335-52 (2006).
- 113) Jiang, Y., Goldberg, I. D. and Shi, Y. E.: *Oncogene*, 21(14), 2245-52 (2002).
- 114) Moses, M. A., Sudhalter, J. and Langer, R.: *Science*, 248(4961), 1408-10 (1990).
- 115) Moses, M. A. and Langer, R.: *J Cell Biochem*, 47(3), 230-5 (1991).
- 116) Moses, M. A.: *Stem Cells*, 15(3), 180-9 (1997).
- 117) Imren, S., Kohn, D. B., Shimada, H., Blavier, L. and DeClerck, Y. A.: *Cancer Res*, 56(13), 2891-5 (1996).
- 118) Rigg, A. S. and Lemoine, N. R.: *Cancer Gene Ther*, 8(11), 869-78 (2001).
- 119) Bloomston, M., Shafiq, A., Zervos, E. E. and Rosemurgy, A. S.: *J Surg Res*, 102(1), 39-44 (2002).
- 120) Lee, Y. K., So, I. S., Lee, S. C., Lee, J. H., Lee, C. W., Kim, W. M., Park, M. K., Lee, S. T., Park, D. Y., Shin, D. Y., Park, C. U. and Kim, Y. S.: *J Gene Med*, 7(2), 145-57 (2005).
- 121) Yu, X. F., Yang, C., Liang, L. H., Liu, B., Zhou, B., Li, B. and Han, Z. C.: *Leukemia*, 20(1), 1-8 (2006).
- 122) Zacchigna, S., Zentilin, L., Morini, M., Dell'Eva, R., Noonan, D. M., Albini, A. and Giacca, M.: *Cancer Gene Ther*, 11(1), 73-80 (2004).
- 123) Maione, T. E., Gray, G. S., Petro, J., Hunt, A. J., Donner, A. L., Bauer, S. I., Carson, H. F. and Sharpe, R. J.: *Science*, 247(4938), 77-9 (1990).
- 124) Sharpe, R. J., Byers, H. R., Scott, C. F.,

- Bauer, S. I. and Maione, T. E.: *J Natl Cancer Inst*, 82(10), 848-53 (1990).
- 125) Kolber, D. L., Knisely, T. L. and Maione, T. E.: *J Natl Cancer Inst*, 87(4), 304-9 (1995).
- 126) Tanaka, T., Manome, Y., Wen, P., Kufe, D. W. and Fine, H. A.: *Nat Med*, 3(4), 437-42 (1997).
- 127) Li, Y., Liu, Y., Jin, Y., Zhou, Y., Cai, Y., Chen, H., Zhang, L. and Han, Z.: *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 82(1), 35-8 (2002).
- 128) Li, Y., Jin, Y., Chen, H., Jie, G., Tobelem, G., Caen, J. P. and Han, Z. C.: *Cancer Biother Radiopharm*, 18(5), 829-40 (2003).
- 129) Wu, L. H., Song, G. L., Diao, S. Y., Cai, Y. L., Li, Y. H., Li, S. Z., Yang, R. C. and Han, Z. C.: *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 24(8), 426-9 (2003).
- 130) Neville, L. F., Mathiak, G. and Bagasra, O.: *Cytokine Growth Factor Rev*, 8(3), 207-19 (1997).
- 131) Sun, Y., Finger, C., Alvarez-Vallina, L., Cichutek, K. and Buchholz, C. J.: *Cancer Gene Ther*, 12(11), 900-12 (2005).
- 132) Regulier, E., Paul, S., Marigliano, M., Kintz, J., Poitevin, Y., Ledoux, C., Roecklin, D., Cauet, G., Calenda, V. and Homann, H. E.: *Cancer Gene Ther*, 8(1), 45-54 (2001).
- 133) Feldman, A. L., Friedl, J., Lans, T. E., Libutti, S. K., Lorang, D., Miller, M. S., Turner, E. M., Hewitt, S. M. and Alexander, H. R.: *Int J Cancer*, 99(1), 149-53 (2002).
- 134) Clapp, C., Martial, J. A., Guzman, R. C., Rentier-Delure, F. and Weiner, R. I.: *Endocrinology*, 133(3), 1292-9 (1993).
- 135) Kim, J., Luo, W., Chen, D. T., Earley, K., Tunstead, J., Yu-Lee, L. Y. and Lin, S. H.: *Cancer Res*, 63(2), 386-93 (2003).
- 136) Kalluri, R.: *Nat Rev Cancer*, 3(6), 422-33 (2003).
- 137) Maeshima, Y., Colorado, P. C. and Kalluri, R.: *J Biol Chem*, 275(31), 23745-50 (2000).
- 138) Maeshima, Y., Colorado, P. C., Torre, A., Holthaus, K. A., Grunkemeyer, J. A., Erickson, M. B., Hopfer, H., Xiao, Y., Stillman, I. E. and Kalluri, R.: *J Biol Chem*, 275(28), 21340-8 (2000).
- 139) Maeshima, Y., Manfredi, M., Reimer, C., Holthaus, K. A., Hopfer, H., Chandamuri, B. R., Kharbanda, S. and Kalluri, R.: *J Biol Chem*, 276(18), 15240-8 (2001).
- 140) Pasco, S., Ramont, L., Venteo, L., Pluot, M., Maquart, F. X. and Monboisse, J. C.: *Exp Cell Res*, 301(2), 251-65 (2004).
- 141) Yao, B., He, Q. M., Tian, L., Xiao, F., Jiang, Y., Zhang, R., Li, G., Zhang, L., Hou, J. M., Wang, L., Cheng, X. C., Wen, Y. J., Kan, B., Li, J., Zhao, X., et al.: *Hum Gene Ther*, 16(9), 1075-86 (2005).
- 142) Miyoshi, T., Hirohata, S., Ogawa, H., Doi, M., Obika, M., Yonezawa, T., Sado, Y., Kusachi, S., Kyo, S., Kondo, S., Shiratori, Y., Hudson, B. G. and Ninomiya, Y.: *Faseb J*, 20(11), 1904-6 (2006).
- 143) Kamphaus, G. D., Colorado, P. C., Panka, D. J., Hopfer, H., Ramchandran, R., Torre, A., Maeshima, Y., Mier, J. W., Sukhatme, V. P. and Kalluri, R.: *J Biol Chem*, 275(2), 1209-15 (2000).
- 144) Li, Y. Y., Qian, G. S., Huang, G. J., Chen, F., Qian, P., Yu, S. C., Wang, C. Z., Li, Q., Wang, J. C. and Wu, G. M.: *Cancer J*, 12(2), 136-46 (2006).
- 145) Frau, E., Magnon, C., Opolon, P., Connault, E., Opolon, D., Beermann, F., Abitbol, M., Perricaudet, M. and Bouquet, C.: *Cancer Gene Ther*, 14(3), 251-61 (2007).
- 146) Pike, S. E., Yao, L., Jones, K. D., Cherney, B., Appella, E., Sakaguchi, K., Nakhasi, H., Teruya-Feldstein, J., Wirth, P., Gupta, G. and Tosato, G.: *J Exp Med*, 188(12), 2349-56 (1998).
- 147) Xiao, F., Wei, Y., Yang, L., Zhao, X., Tian, L., Ding, Z., Yuan, S., Lou, Y., Liu, F., Wen, Y., Li, J., Deng, H., Kang, B., Mao, Y., Lei, S., et al.: *Gene Ther*, 9(18), 1207-13 (2002).
- 148) Jazowiecka-Rakus, J., Jarosz, M. and Szala, S.: *Acta Biochim Pol*, 53(1), 199-202 (2006).
- 149) Li, L., Yuan, Y. Z., Lu, J., Xia, L., Zhu, Y., Zhang, Y. P. and Qiao, M. M.: *Gut*, 55(2), 259-65 (2006).
- 150) Ma, L., Luo, L., Qiao, H., Dong, X., Pan, S., Jiang, H., Krissansen, G. W. and Sun, X.: *J Hepatol*, 46(1), 98-106 (2007).
- 151) O'Reilly, M. S., Holmgren, L., Shing, Y., Chen, C., Rosenthal, R. A., Cao, Y., Moses, M., Lane, W. S., Sage, E. H. and Folkman, J.: *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 59, 471-82 (1994).
- 152) O'Reilly, M. S., Holmgren, L., Shing, Y., Chen, C., Rosenthal, R. A., Moses, M., Lane,

- W. S., Cao, Y., Sage, E. H. and Folkman, J.: *Cell*, **79**(2), 315-28 (1994).
- 153) O'Reilly, M. S., Holmgren, L., Chen, C. and Folkman, J.: *Nat Med*, **2**(6), 689-92 (1996).
- 154) Griscelli, F., Li, H., Bennaceur-Griscelli, A., Soria, J., Opolon, P., Soria, C., Perricaudet, M., Yeh, P. and Lu, H.: *Proc Natl Acad Sci U S A*, **95**(11), 6367-72 (1998).
- 155) Gyorffy, S., Palmer, K. and Gaudie, J.: *Am J Pathol*, **159**(3), 1137-47 (2001).
- 156) Matsumoto, G., Ohmi, Y. and Shindo, J.: *Oral Oncol*, **37**(4), 369-78 (2001).
- 157) Fukumori, T., Nishitani, M., Naroda, T., Onishi, T., Oka, N., Kanayama, H. and Kagawa, S.: *Urology*, **59**(6), 973-7 (2002).
- 158) Ma, H. I., Guo, P., Li, J., Lin, S. Z., Chiang, Y. H., Xiao, X. and Cheng, S. Y.: *Cancer Res*, **62**(3), 756-63 (2002).
- 159) Xu, R., Sun, X., Tse, L. Y., Li, H., Chan, P. C., Xu, S., Xiao, W., Kung, H. F., Krissansen, G. W. and Fan, S. T.: *Hepatology*, **37**(6), 1451-60 (2003).
- 160) Uesato, M., Gunji, Y., Tomonaga, T., Miyazaki, S., Shiratori, T., Matsubara, H., Kouzu, T., Shimada, H., Nomura, F. and Ochiai, T.: *Cancer Gene Ther*, **11**(9), 625-32 (2004).
- 161) Schmitz, V., Wang, L., Barajas, M., Gomar, C., Prieto, J. and Qian, C.: *Gut*, **53**(4), 561-7 (2004).
- 162) Raikwar, S. P., Temm, C. J., Raikwar, N. S., Kao, C., Molitoris, B. A. and Gardner, T. A.: *Mol Ther*, **12**(6), 1091-100 (2005).
- 163) Ohlfest, J. R., Demorest, Z. L., Motooka, Y., Vengco, L., Oh, S., Chen, E., Scappaticci, F. A., Saplis, R. J., Ekker, S. C., Low, W. C., Freese, A. B. and Largaespada, D. A.: *Mol Ther*, **12**(5), 778-88 (2005).
- 164) Kim, K. S., Kim, D. S., Chung, K. H. and Park, Y. S.: *Cancer Gene Ther*, **13**(6), 563-71 (2006).
- 165) Joseph, J. M., Bouquet, C., Opolon, P., Morizet, J., Aubert, G., Rossler, J., Gross, N., Griscelli, F., Perricaudet, M. and Vassal, G.: *Cancer Gene Ther*, **10**(11), 859-66 (2003).
- 166) O'Reilly, M. S., Boehm, T., Shing, Y., Fukai, N., Vasios, G., Lane, W. S., Flynn, E., Birkhead, J. R., Olsen, B. R. and Folkman, J.: *Cell*, **88**(2), 277-85 (1997).
- 167) Bergers, G., Javaherian, K., Lo, K. M., Folkman, J. and Hanahan, D.: *Science*, **284**(5415), 808-12 (1999).
- 168) Sauter, B. V., Martinet, O., Zhang, W. J., Mändeli, J. and Woo, S. L.: *Proc Natl Acad Sci U S A*, **97**(9), 4802-7 (2000).
- 169) Chen, C. T., Lin, J., Li, Q., Phipps, S. S., Jakubczak, J. L., Stewart, D. A., Skripchenko, Y., Forry-Schaudies, S., Wood, J., Schnell, C. and Hallenbeck, P. L.: *Hum Gene Ther*, **11**(14), 1983-96 (2000).
- 170) Feldman, A. L., Restifo, N. P., Alexander, H. R., Bartlett, D. L., Hwu, P., Seth, P. and Libutti, S. K.: *Cancer Res*, **60**(6), 1503-6 (2000).
- 171) Yamanaka, R., Zullo, S. A., Ramsey, J., Onodera, M., Tanaka, R., Blaese, M. and Xanthopoulos, K. G.: *Cancer Gene Ther*, **8**(10), 796-802 (2001).
- 172) Feldman, A. L., Alexander, H. R., Hewitt, S. M., Lorang, D., Thiruvathukul, C. E., Turner, E. M. and Libutti, S. K.: *J Natl Cancer Inst*, **93**(13), 1014-20 (2001).
- 173) Indraccolo, S., Gola, E., Rosato, A., Minuzzo, S., Habeler, W., Tisato, V., Roni, V., Esposito, G., Morini, M., Albin, A., Noonan, D. M., Ferrantini, M., Amadori, A. and Chieco-Bianchi, L.: *Gene Ther*, **9**(13), 867-78 (2002).
- 174) Calvo, A., Feldman, A. L., Libutti, S. K. and Green, J. E.: *Cancer Res*, **62**(14), 3934-8 (2002).
- 175) Ling, C. H., Ji, C., Chen, Y. B., Fu, J. X., Zhou, J. Y., Chen, W. C., Yang, J. C. and Su, L. Y.: *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, **27**(10), 683-6 (2004).
- 176) Mullen, J. T., Donahue, J. M., Chandrasekhar, S., Yoon, S. S., Liu, W., Ellis, L. M., Nakamura, H., Kasuya, H., Pawlik, T. M. and Tanabe, K. K.: *Cancer*, **101**(4), 869-77 (2004).
- 177) Wu, Y., Zhao, M., Yang, L., Liu, J., Wei, Y. Q. and Zhao, X.: *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, **35**(3), 316-9 (2004).
- 178) Li, X. H., Peng, Y., Li, X. P., Liu, X. and Li, G.: *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*, **40**(12), 881-6 (2005).
- 179) Fukumoto, S., Morifuji, M., Katakura, Y., Ohishi, M. and Nakamura, S.: *Clin Exp Metastasis*, **22**(1), 31-8 (2005).
- 180) Subramanian, I. V., Bui Nguyen, T. M.,

- Truskinovsky, A. M., Tolar, J., Blazar, B. R. and Ramakrishnan, S.: *Cancer Res*, **66**(8), 4319-28 (2006).
- 181) Li, L., Liu, R. Y., Huang, J. L., Liu, Q. C., Li, Y., Wu, P. H., Zeng, Y. X. and Huang, W.: *Int J Cancer*, **118**(8), 2064-71 (2006).
- 182) Pawliuk, R., Bachelot, T., Zurkiya, O., Eriksson, A., Cao, Y. and Leboulch, P.: *Mol Ther*, **5**(4), 345-51 (2002).
- 183) Gupta, P., Su, Z. Z., Lebedeva, I. V., Sarkar, D., Sauane, M., Emdad, L., Bachelor, M. A., Grant, S., Curiel, D. T., Dent, P. and Fisher, P. B.: *Pharmacol Ther*, **111**(3), 596-628 (2006).
- 184) Inoue, S., Shanker, M., Miyahara, R., Gopalan, B., Patel, S., Oida, Y., Branch, C. D., Munshi, A., Meyn, R. E., Andreeff, M., Tanaka, F., Mhashilkar, A. M., Chada, S. and Ramesh, R.: *Curr Gene Ther*, **6**(1), 73-91 (2006).
- 185) Saeki, T., Mhashilkar, A., Swanson, X., Zou-Yang, X. H., Sieger, K., Kawabe, S., Branch, C. D., Zumstein, L., Meyn, R. E., Roth, J. A., Chada, S. and Ramesh, R.: *Oncogene*, **21**(29), 4558-66 (2002).
- 186) Nishikawa, T., Ramesh, R., Munshi, A., Chada, S. and Meyn, R. E.: *Mol Ther*, **9**(6), 818-28 (2004).
- 187) Ramesh, R., Ito, I., Saito, Y., Wu, Z., Mhashilkar, A. M., Wilson, D. R., Branch, C. D., Roth, J. A. and Chada, S.: *DNA Cell Biol*, **23**(12), 850-7 (2004).
- 188) Oida, Y., Gopalan, B., Miyahara, R., Inoue, S., Branch, C. D., Mhashilkar, A. M., Lin, E., Bekele, B. N., Roth, J. A., Chada, S. and Ramesh, R.: *Mol Cancer Ther*, **4**(2), 291-304 (2005).
- 189) Chada, S., Mhashilkar, A. M., Liu, Y., Nishikawa, T., Bocangel, D., Zheng, M., Vorburgher, S. A., Pataer, A., Swisher, S. G., Ramesh, R., Kawase, K., Meyn, R. E. and Hunt, K. K.: *Cancer Gene Ther*, **13**(5), 490-502 (2006).
- 190) Inoue, S., Hartman, A., Branch, C. D., Bucana, C. D., Bekele, B. N., Stephens, L. C., Chada, S. and Ramesh, R.: *Mol Ther*, **15**(2), 287-94 (2007).
- 191) Tahara, I., Miyake, K., Hanawa, H., Kurai, T., Hirai, Y., Ishizaki, M., Uchida, E., Tajiri, T. and Shimada, T.: *Mol Ther*, **15**(10), 1805-1811 (2007).
- 192) Matsumoto, K. and Nakamura, T.: *Cancer Sci*, **94**(4), 321-7 (2003).
- 193) Matsumoto, K. and Nakamura, T.: *Biochem Biophys Res Commun*, **333**(2), 316-27 (2005).
- 194) Fujiwara, H., Kubota, T., Amaike, H., Inada, S., Takashima, K., Atsui, K., Yoshimura, M., Maemondo, M., Narumi, K., Nukiwa, T., Matsumoto, K., Nakamura, T., Hagiwara, A. and Yamagishi, H.: *Cancer Gene Ther*, **12**(2), 206-16 (2005).
- 195) Murakami, M., Nagai, E., Mizumoto, K., Saimura, M., Ohuchida, K., Inadome, N., Matsumoto, K., Nakamura, T., Maemondo, M., Nukiwa, T. and Tanaka, M.: *Int J Cancer*, **117**(1), 160-5 (2005).
- 196) Ogura, Y., Mizumoto, K., Nagai, E., Murakami, M., Inadome, N., Saimura, M., Matsumoto, K., Nakamura, T., Maemondo, M., Nukiwa, T. and Tanaka, M.: *Cancer Gene Ther*, **13**(5), 520-9 (2006).
- 197) Son, G., Hirano, T., Seki, E., Iimuro, Y., Nukiwa, T., Matsumoto, K., Nakamura, T. and Fujimoto, J.: *J Hepatol*, **45**(5), 688-95 (2006).
- 198) Jo, J., Yamamoto, M., Matsumoto, K., Nakamura, T. and Tabata, Y.: *J Nanosci Nanotechnol*, **6**(9-10), 2853-9 (2006).
- 199) Jie, J. Z., Wang, J. W., Qu, J. G. and Hung, T.: *World J Gastroenterol*, **13**(13), 1938-46 (2007).
- 200) Kanehira, M., Xin, H., Hoshino, K., Maemondo, M., Mizuguchi, H., Hayakawa, T., Matsumoto, K., Nakamura, T., Nukiwa, T. and Saijo, Y.: *Cancer Gene Ther*, **14**(11), 894-903 (2007).
- 201) Greco, O. and Dachs, G. U.: *J Cell Physiol*, **187**(1), 22-36 (2001).
- 202) Yazawa, K., Fisher, W. E. and Brunicaudi, F. C.: *World J Surg*, **26**(7), 783-9 (2002).
- 203) Fillat, C., Carrio, M., Cascante, A. and Sangro, B.: *Curr Gene Ther*, **3**(1), 13-26 (2003).
- 204) Palmer, D. H., Mautner, V., Mirza, D., Oliff, S., Gerritsen, W., van der Sijp, J. R., Hubscher, S., Reynolds, G., Bonney, S., Rajaratnam, R., Hull, D., Horne, M., Ellis, J., Moun-tain, A., Hill, S., et al.: *J Clin Oncol*, **22**(9), 1546-52 (2004).
- 205) Lechanteur, C., Delvenne, P., Princen, F., Lopez, M., Fillet, G., Gielen, J., Merville, M.

- P. and Bours, V.: *Gut*, 47(3), 343-8 (2000).
- 206) Hall, S. J., Canfield, S. E., Yan, Y., Hassen, W., Selleck, W. A. and Chen, S. H.: *Gene Ther*, 9(8), 511-7 (2002).
- 207) Warren, P., Song, W., Holle, E., Holmes, L., Wei, Y., Li, J., Wagner, T. and Yu, X.: *Anticancer Res*, 22(2A), 599-604 (2002).
- 208) Pulkkanen, K. J., Laukkanen, J. M., Fuxe, J., Kettunen, M. I., Rehn, M., Kannasto, J. M., Parkkinen, J. J., Kauppinen, R. A., Pettersson, R. F. and Yla-Herttuala, S.: *Cancer Gene Ther*, 9(11), 908-16 (2002).
- 209) Goto, T., Nishi, T., Kobayashi, O., Tamura, T., Dev, S. B., Takeshima, H., Kochi, M., Kuratsu, J., Sakata, T. and Ushio, Y.: *Mol Ther*, 10(5), 929-37 (2004).
- 210) Mavria, G., Harrington, K. J., Marshall, C. J. and Porter, C. D.: *J Gene Med*, 7(3), 263-75 (2005).
- 211) Koshikawa, N., Takenaga, K., Tagawa, M. and Sakiyama, S.: *Cancer Res*, 60(11), 2936-41 (2000).
- 212) Dancer, A., Julien, S., Bouillot, S., Pointu, H., Vernet, M. and Huber, P.: *Gene Ther*, 10(14), 1170-8 (2003).
- 213) Binley, K., Askham, Z., Martin, L., Spearman, H., Day, D., Kingsman, S. and Naylor, S.: *Gene Ther*, 10(7), 540-9 (2003).
- 214) Sandberg, J. A., Parker, V. P., Blanchard, K. S., Sweedler, D., Powell, J. A., Kachensky, A., Bellon, L., Usman, N., Rossing, T., Borden, E. and Blatt, L. M.: *J Clin Pharmacol*, 40(12 Pt 2), 1462-9 (2000).
- 215) Weng, D. E., Masci, P. A., Radka, S. F., Jackson, T. E., Weiss, P. A., Ganapathi, R., Elson, P. J., Capra, W. B., Parker, V. P., Lockridge, J. A., Cowens, J. W., Usman, N. and Borden, E. C.: *Mol Cancer Ther*, 4(6), 948-55 (2005).
- 216) Kobayashi, H., Eckhardt, S. G., Lockridge, J. A., Rothenberg, M. L., Sandler, A. B., O' Bryant, C. L., Cooper, W., Holden, S. N., Aitchison, R. D., Usman, N., Wolin, M. and Basche, M. L.: *Cancer Chemother Pharmacol*, 56(4), 329-36 (2005).
- 217) Mazzolini, G., Prieto, J. and Melero, I.: *Curr Pharm Des*, 9(24), 1981-91 (2003).
- 218) Sangro, B., Melero, I., Qian, C. and Prieto, J.: *Curr Gene Ther*, 5(6), 573-81 (2005).
- 219) Sangro, B., Mazzolini, G., Ruiz, J., Herraiz, M., Quiroga, J., Herrero, I., Benito, A., Larrache, J., Pueyo, J., Subtil, J. C., Olague, C., Sola, J., Sadaba, B., Lacasa, C., Melero, I., et al.: *J Clin Oncol*, 22(8), 1389-97 (2004).
- 220) Heinzlerling, L., Burg, G., Dummer, R., Maier, T., Oberholzer, P. A., Schultz, J., Elzaouk, L., Pavlovic, J. and Moelling, K.: *Hum Gene Ther*, 16(1), 35-48 (2005).
- 221) Tong, A. W., Nemunaitis, J., Su, D., Zhang, Y., Cunningham, C., Senzer, N., Netto, G., Rich, D., Mhashikar, A., Parker, K., Coffee, K., Ramesh, R., Ekmekcioglu, S., Grimm, E. A., van Wart Hood, J., et al.: *Mol Ther*, 11(1), 160-72 (2005).
- 222) Shand, N., Weber, F., Mariani, L., Bernstein, M., Gianella-Borradori, A., Long, Z., Sorensen, A. G. and Barbier, N.: *Hum Gene Ther*, 10(14), 2325-35 (1999).
- 223) Rainov, N. G., Kramm, C. M., Banning, U., Riemann, D., Holzhausen, H. J., Heidecke, V., Burger, K. J., Burkert, W. and Korholz, D.: *Gene Ther*, 7(21), 1853-8 (2000).
- 224) Shalev, M., Kadmon, D., Teh, B. S., Butler, E. B., Aguilar-Cordova, E., Thompson, T. C., Herman, J. R., Adler, H. L., Scardino, P. T. and Miles, B. J.: *J Urol*, 163(6), 1747-50 (2000).
- 225) Trask, T. W., Trask, R. P., Aguilar-Cordova, E., Shine, H. D., Wyde, P. R., Goodman, J. C., Hamilton, W. J., Rojas-Martinez, A., Chen, S. H., Woo, S. L. and Grossman, R. G.: *Mol Ther*, 1(2), 195-203 (2000).
- 226) Alvarez, R. D., Gomez-Navarro, J., Wang, M., Barnes, M. N., Strong, T. V., Arani, R. B., Arafat, W., Hughes, J. V., Siegal, G. P. and Curiel, D. T.: *Mol Ther*, 2(5), 524-30 (2000).
- 227) Sandmair, A. M., Loimas, S., Puranen, P., Immonen, A., Kossila, M., Puranen, M., Hurskainen, H., Tyynela, K., Turunen, M., Vanninen, R., Lehtolainen, P., Paljarvi, L., Johansson, R., Vapalahti, M. and Yla-Herttuala, S.: *Hum Gene Ther*, 11(16), 2197-205 (2000).
- 228) Rainov, N. G.: *Hum Gene Ther*, 11(17), 2389-401 (2000).
- 229) Singh, S., Cunningham, C., Buchanan, A., Jolly, D. J. and Nemunaitis, J.: *Mol Ther*, 4(2), 157-60 (2001).
- 230) Miles, B. J., Shalev, M., Aguilar-Cordova,

- E., Timme, T. L., Lee, H. M., Yang, G., Adler, H. L., Kernen, K., Pramudji, C. K., Satoh, T., Gdor, Y., Ren, C., Ayala, G., Wheeler, T. M., Butler, E. B., et al.: *Hum Gene Ther*, 12(16), 1955-67 (2001).
- 231) Floeth, F. W., Shand, N., Bojar, H., Prisack, H. B., Felsberg, J., Neuen-Jacob, E., Aulich, A., Burger, K. J., Bock, W. J. and Weber, F.: *Cancer Gene Ther*, 8(11), 843-51 (2001).
- 232) Kubo, H., Gardner, T. A., Wada, Y., Koeneman, K. S., Gotoh, A., Yang, L., Kao, C., Lim, S. D., Amin, M. B., Yang, H., Black, M. E., Matsubara, S., Nakagawa, M., Gillenwater, J. Y., Zhau, H. E., et al.: *Hum Gene Ther*, 14(3), 227-41 (2003).
- 233) Germano, I. M., Fable, J., Gultekin, S. H. and Silvers, A.: *J Neurooncol*, 65(3), 279-89 (2003).
- 234) Colombo, F., Barzon, L., Franchin, E., Pacenti, M., Pinna, V., Danieli, D., Zanusso, M. and Palu, G.: *Cancer Gene Ther*, 12(10), 835-48 (2005).
- 235) Ayala, G., Satoh, T., Li, R., Shalev, M., Gdor, Y., Aguilar-Cordova, E., Frolov, A., Wheeler, T. M., Miles, B. J., Rauen, K., Teh, B. S., Butler, E. B., Thompson, T. C. and Kadmon, D.: *Mol Ther*, 13(4), 716-28 (2006).
- 236) Nasu, Y., Saika, T., Ebara, S., Kusaka, N., Kaku, H., Abarzua, F., Manabe, D., Thompson, T. C. and Kumon, H.: *Mol Ther*, 15(4), 834-40 (2007).
- 237) Hallahan, D. E., Mauceri, H. J., Seung, L. P., Dunphy, E. J., Wayne, J. D., Hanna, N. N., Toledano, A., Hellman, S., Kufe, D. W. and Weichselbaum, R. R.: *Nat Med*, 1(8), 786-91 (1995).
- 238) Mauceri, H. J., Hanna, N. N., Wayne, J. D., Hallahan, D. E., Hellman, S. and Weichselbaum, R. R.: *Cancer Res*, 56(19), 4311-4 (1996).
- 239) Staba, M. J., Mauceri, H. J., Kufe, D. W., Hallahan, D. E. and Weichselbaum, R. R.: *Gene Ther*, 5(3), 293-300 (1998).
- 240) Chung, T. D., Mauceri, H. J., Hallahan, D. E., Yu, J. J., Chung, S., Grdina, W. L., Yajnik, S., Kufe, D. W. and Weichselbaum, R. R.: *Cancer Gene Ther*, 5(6), 344-9 (1998).
- 241) MacGill, R. S., Davis, T. A., Macko, J., Mauceri, H. J., Weichselbaum, R. R. and King, C. R.: *Clin Exp Metastasis*, 24(7), 521-31 (2007).
- 242) Senzer, N., Mani, S., Rosemurgy, A., Nemunaitis, J., Cunningham, C., Guha, C., Bayol, N., Gillen, M., Chu, K., Rasmussen, C., Rasmussen, H., Kufe, D., Weichselbaum, R. and Hanna, N.: *J Clin Oncol*, 22(4), 592-601 (2004).
- 243) Mundt, A. J., Vijayakumar, S., Nemunaitis, J., Sandler, A., Schwartz, H., Hanna, N., Peabody, T., Senzer, N., Chu, K., Rasmussen, C. S., Kessler, P. D., Rasmussen, H. S., Warso, M., Kufe, D. W., Gupta, T. D., et al.: *Clin Cancer Res*, 10(17), 5747-53 (2004).
- 244) McLoughlin, J. M., McCarty, T. M., Cunningham, C., Clark, V., Senzer, N., Nemunaitis, J. and Kuhn, J. A.: *Ann Surg Oncol*, 12(10), 825-30 (2005).
- 245) Levine, A. M., Tulpule, A., Quinn, D. I., Gorospe, G., 3rd, Smith, D. L., Hornor, L., Boswell, W. D., Espina, B. M., Groshen, S. G., Masood, R. and Gill, P. S.: *J Clin Oncol*, 24(11), 1712-9 (2006).
- 246) Lin, X., Huang, H., Li, S., Li, H., Li, Y., Cao, Y., Zhang, D., Xia, Y., Guo, Y., Huang, W. and Jiang, W.: *Cancer Biol Ther*, 6(5), 648-53 (2007).
- 247) Lyons, M., Onion, D., Green, N. K., Aslan, K., Rajaratnam, R., Bazan-Peregrino, M., Phipps, S., Hale, S., Mautner, V., Seymour, L. W. and Fisher, K. D.: *Mol Ther*, 14(1), 118-28 (2006).
- 248) Green, N. K., Herbert, C. W., Hale, S. J., Hale, A. B., Mautner, V., Harkins, R., Hermiston, T., Ulbrich, K., Fisher, K. D. and Seymour, L. W.: *Gene Ther*, 11(16), 1256-63 (2004).
- 249) Schiedner, G., Hertel, S., Johnston, M., Dries, V., van Rooijen, N. and Kochanek, S.: *Mol Ther*, 7(1), 35-43 (2003).
- 250) Tao, N., Gao, G. P., Parr, M., Johnston, J., Baradet, T., Wilson, J. M., Barsoum, J. and Fawell, S. E.: *Mol Ther*, 3(1), 28-35 (2001).
- 251) Mahasreshti, P. J., Kataram, M., Wang, M. H., Stockard, C. R., Grizzle, W. E., Carey, D., Siegal, G. P., Haisma, H. J., Alvarez, R. D. and Curiel, D. T.: *Clin Cancer Res*, 9(7), 2701-10 (2003).
- 252) Akiyama, M., Thorne, S., Kirn, D., Roelvink, P. W., Einfeld, D. A., King, C. R. and Wickham, T. J.: *Mol Ther*, 9(2), 218-30 (2004).

- 253) Smith, T., Idamakanti, N., Kylefjord, H., Rollence, M., King, L., Kaloss, M., Kaleko, M. and Stevenson, S. C.: *Mol Ther*, 5(6), 770-9 (2002).
- 254) Nagel, H., Maag, S., Tassis, A., Nestle, F. O., Greber, U. F. and Hemmi, S.: *Gene Ther*, 10(19), 1643-53 (2003).
- 255) Work, L. M., Reynolds, P. N. and Baker, A. H.: *Genet Vaccines Ther*, 2(1), 14 (2004).
- 256) Biermann, V., Volpers, C., Hussmann, S., Stock, A., Kewes, H., Schiedner, G., Herrmann, A. and Kochanek, S.: *Hum Gene Ther*, 12(14), 1757-69 (2001).
- 257) Shi, W. and Bartlett, J. S.: *Mol Ther*, 7(4), 515-25 (2003).
- 258) Hajitou, A., Trepel, M., Lilley, C. E., Soghomonyan, S., Alauddin, M. M., Marini, F. C., 3rd, Restel, B. H., Ozawa, M. G., Moya, C. A., Rangel, R., Sun, Y., Zaoui, K., Schmidt, M., von Kalle, C., Weitzman, M. D., et al.: *Cell*, 125(2), 385-98 (2006).
- 259) White, S. J., Nicklin, S. A., Buning, H., Brosnan, M. J., Leike, K., Papadakis, E. D., Hallek, M. and Baker, A. H.: *Circulation*, 109(4), 513-9 (2004).
- 260) Nicklin, S. A., Von Seggern, D. J., Work, L. M., Pek, D. C., Dominiczak, A. F., Nemerow, G. R. and Baker, A. H.: *Mol Ther*, 4(6), 534-42 (2001).
- 261) O'Riordan, C. R., Lachapelle, A., Delgado, C., Parkes, V., Wadsworth, S. C., Smith, A. E. and Francis, G. E.: *Hum Gene Ther*, 10(8), 1349-58 (1999).
- 262) Romanczuk, H., Galer, C. E., Zabner, J., Barsomian, G., Wadsworth, S. C. and O'Riordan, C. R.: *Hum Gene Ther*, 10(16), 2615-26 (1999).
- 263) Fisher, K. D., Stallwood, Y., Green, N. K., Ulbrich, K., Mautner, V. and Seymour, L. W.: *Gene Ther*, 8(5), 341-8 (2001).
- 264) Parker, A. L., Fisher, K. D., Oupicky, D., Read, M. L., Nicklin, S. A., Baker, A. H. and Seymour, L. W.: *J Drug Target*, 13(1), 39-51 (2005).
- 265) Schiffelers, R. M., Ansari, A., Xu, J., Zhou, Q., Tang, Q., Storm, G., Molema, G., Lu, P. Y., Scaria, P. V. and Woodle, M. C.: *Nucleic Acids Res*, 32(19), e149 (2004).
- 266) Dasgupta, P., Sun, J., Wang, S., Fusaro, G., Betts, V., Padmanabhan, J., Sebti, S. M. and Chellappan, S. P.: *Mol Cell Biol*, 24(21), 9527-41 (2004).
- 267) Hood, J. D., Bednarski, M., Frausto, R., Guccione, S., Reisfeld, R. A., Xiang, R. and Cheresch, D. A.: *Science*, 296(5577), 2404-7 (2002).
- 268) Ogawara, K., Rots, M. G., Kok, R. J., Moorlag, H. E., Van Loenen, A. M., Meijer, D. K., Haisma, H. J. and Molema, G.: *Hum Gene Ther*, 15(5), 433-43 (2004).
- 269) Rabinowitz, J. E., Rolling, F., Li, C., Conrath, H., Xiao, W., Xiao, X. and Samulski, R. J.: *J Virol*, 76(2), 791-801 (2002).
- 270) Dishart, K. L., Denby, L., George, S. J., Nicklin, S. A., Yendluri, S., Tuerk, M. J., Kelley, M. P., Donahue, B. A., Newby, A. C., Harding, T. and Baker, A. H.: *J Mol Cell Cardiol*, 35(7), 739-48 (2003).
- 271) Gaggar, A., Shayakhmetov, D. M. and Lieber, A.: *Nat Med*, 9(11), 1408-12 (2003).
- 272) Havenga, M. J., Lemckert, A. A., Grimbergen, J. M., Vogels, R., Huisman, L. G., Valerio, D., Bout, A. and Quax, P. H.: *J Virol*, 75(7), 3335-42 (2001).
- 273) Stone, D., Ni, S., Li, Z. Y., Gaggar, A., DiPaolo, N., Feng, Q., Sandig, V. and Lieber, A.: *J Virol*, 79(8), 5090-104 (2005).
- 274) Verhoeven, E. and Cosset, F. L.: *J Gene Med*, 6, Suppl 1, S83-94 (2004).
- 275) Shichinohe, T., Bochner, B. H., Mizutani, K., Nishida, M., Hegerich-Gilliam, S., Naldini, L. and Kasahara, N.: *Cancer Gene Ther*, 8(11), 879-89 (2001).
- 276) Nettelbeck, D. M., Miller, D. W., Jerome, V., Zuzarte, M., Watkins, S. J., Hawkins, R. E., Muller, R. and Kontermann, R. E.: *Mol Ther*, 3(6), 882-91 (2001).
- 277) Masood, R., Gordon, E. M., Whitley, M. D., Wu, B. W., Cannon, P., Evans, L., Anderson, W. F., Gill, P. and Hall, F. L.: *Int J Mol Med*, 8(4), 335-43 (2001).
- 278) Shibata, T., Akiyama, N., Noda, M., Sasai, K. and Hiraoka, M.: *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 42(4), 913-6 (1998).
- 279) Richardson, T. B., Kaspers, J. and Porter, C. D.: *Gene Ther*, 11(9), 775-83 (2004).
- 280) Greenberger, S., Shaish, A., Varda-Bloom, N., Levanon, K., Breitbart, E., Goldberg, I., Barshack, I., Hodish, I., Yaacov, N., Bangio, L., Goncharov, T., Wallach, D. and Harats,

- D.: *J Clin Invest*, 113(7), 1017-24 (2004).
- 281) Jaggar, R. T., Chan, H. Y., Harris, A. L. and Bicknell, R.: *Hum Gene Ther*, 8(18), 2239-47 (1997).
- 282) Song, W., Sun, Q., Dong, Z., Spencer, D. M., Nunez, G. and Nor, J. E.: *Gene Ther*, 12(4), 320-9 (2005).
- 283) Maxwell, I. H., Kaletta, C., Naujoks, K. and Maxwell, F.: *Angiogenesis*, 6(1), 31-8 (2003).
- 284) Pin, R. H., Reinblatt, M., Bowers, W. J., Federoff, H. J. and Fong, Y.: *J Gastrointest Surg*, 8(7), 812-22; discussion 822-3 (2004).
- 285) Savontaus, M. J., Sauter, B. V., Huang, T. G. and Woo, S. L.: *Gene Ther*, 9(14), 972-9 (2002).
- 286) Cuevas, Y., Hernandez-Alcoceba, R., Aragonés, J., Naranjo-Suarez, S., Castellanos, M. C., Esteban, M. A., Martin-Puig, S., Landazuri, M. O. and del Peso, L.: *Cancer Res*, 63(20), 6877-84 (2003).
- 287) Post, D. E. and Van Meir, E. G.: *Oncogene*, 22(14), 2065-72 (2003).
- 288) Work, L. M., Ritchie, N., Nicklin, S. A., Reynolds, P. N. and Baker, A. H.: *Gene Ther*, 11(16), 1296-300 (2004).
- 289) Ponnazhagan, S., Mahendra, G., Kumar, S., Shaw, D. R., Stockard, C. R., Grizzle, W. E. and Meleth, S.: *Cancer Res*, 64(5), 1781-7 (2004).
- 290) Davidoff, A. M., Nathwani, A. C., Spurbeck, W. W., Ng, C. Y., Zhou, J. and Vanin, E. F.: *Cancer Res*, 62(11), 3077-83 (2002).
- 291) Kikuchi, E., Menendez, S., Otori, M., Cordon-Cardo, C., Kasahara, N. and Bochner, B. H.: *Clin Cancer Res*, 10(5), 1835-42 (2004).
- 292) Pfeifer, A., Kessler, T., Silletti, S., Cheresch, D. A. and Verma, I. M.: *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97(22), 12227-32 (2000).
- 293) Ahonen, M., Ala-Aho, R., Baker, A. H., George, S. J., Grenman, R., Saarialho-Kere, U. and Kahari, V. M.: *Mol Ther*, 5(6), 705-15 (2002).
- 294) Hampl, M., Tanaka, T., Albert, P. S., Lee, J., Ferrari, N. and Fine, H. A.: *Hum Gene Ther*, 12(14), 1713-29 (2001).
- 295) Kong, H. L., Hecht, D., Song, W., Kovesdi, I., Hackett, N. R., Yayon, A. and Crystal, R. G.: *Hum Gene Ther*, 9(6), 823-33 (1998).
- 296) Compagni, A., Wilgenbus, P., Impagnatiello, M. A., Cotten, M. and Christofori, G.: *Cancer Res*, 60(24), 7163-9 (2000).
- 297) Schuch, G., Machluf, M., Bartsch, G., Jr., Nomi, M., Richard, H., Atala, A. and Soker, S.: *Blood*, 100(13), 4622-8 (2002).
- 298) Popkov, M., Jendreyko, N., McGavern, D. B., Rader, C. and Barbas, C. F., 3rd: *Cancer Res*, 65(3), 972-81 (2005).
- 299) Sacco, M. G., Cato, E. M., Ceruti, R., Soldati, S., Indraccolo, S., Caniatti, M., Scanziani, E. and Vezzoni, P.: *Gene Ther*, 8(1), 67-70 (2001).
- 300) Kim, S. I., Kim, K. S., Kim, H. S., Kim, D. S., Jang, Y., Chung, K. H. and Park, Y. S.: *Cancer Res*, 63(19), 6458-62 (2003).
- 301) Asahara, T., Murohara, T., Sullivan, A., Silver, M., van der Zee, R., Li, T., Witzenbichler, B., Schatteman, G. and Isner, J. M.: *Science*, 275(5302), 964-7 (1997).
- 302) Shi, Q., Rafii, S., Wu, M. H., Wijelath, E. S., Yu, C., Ishida, A., Fujita, Y., Kothari, S., Mohle, R., Sauvage, L. R., Moore, M. A., Storb, R. F. and Hammond, W. P.: *Blood*, 92(2), 362-7 (1998).
- 303) Lyden, D., Hattori, K., Dias, S., Costa, C., Blaikie, P., Butros, L., Chadburn, A., Heisig, B., Marks, W., Witte, L., Wu, Y., Hicklin, D., Zhu, Z., Hackett, N. R., Crystal, R. G., et al.: *Nat Med*, 7(11), 1194-201 (2001).
- 304) De Palma, M., Venneri, M. A., Roca, C. and Naldini, L.: *Nat Med*, 9(6), 789-95 (2003).
- 305) Ferrari, N., Glod, J., Lee, J., Kobiler, D. and Fine, H. A.: *Gene Ther*, 10(8), 647-56 (2003).
- 306) Wei, J., Blum, S., Unger, M., Jarmy, G., Lamparter, M., Geishauser, A., Vlastos, G. A., Chan, G., Fischer, K. D., Rattat, D., Debatin, K. M., Hatzopoulos, A. K. and Beltinger, C.: *Cancer Cell*, 5(5), 477-88 (2004).
- 307) Arap, W. and Pasqualini, R.: *Cancer Cell*, 5(5), 406-8 (2004).
- 308) Davidoff, A. M., Ng, C. Y., Brown, P., Leary, M. A., Spurbeck, W. W., Zhou, J., Horwitz, E., Vanin, E. F. and Nienhuis, A. W.: *Clin Cancer Res*, 7(9), 2870-9 (2001).
- 309) Kim, S. K., Cargioli, T. G., Machluf, M., Yang, W., Sun, Y., Al-Hashem, R., Kim, S. U., Black, P. M. and Carroll, R. S.: *Clin Cancer Res*, 11(16), 5965-70 (2005).

医薬品の品質管理について



(独)医薬品医療機器総合機構

顧問 早川 堯夫

只今ご紹介に預かりました早川でございます。本日は医薬品の品質管理についてお話をさせて頂きたいと思っております。

スライド1をご覧ください。

本日の話題としては、医薬品の品質問題の本質、医薬品の品質確保に関する日本型ビジネスモデルの構築、承認書申請記載事項に関連した私見を述べ責務を果たしたいと思っております。あくまで個人的見解ということで、議論の種にして頂ければ幸いです。

スライド2をご覧ください。

まず、医薬品の品質問題の本質ということですが、ここでは四つの事項について話を進めてまいりたいと思っております。

スライド1

本日の話題(1)

- 医薬品の品質問題の本質
- 医薬品の品質確保に関する日本型ビジネスモデルの構築
- 承認書申請記載事項
(個人的見解)

スライド2

医薬品の品質問題の本質

- 化学物質と医薬品の違いは何か
- 医薬品にとっての品質とは
- 医薬品品質確保全体方策
- 医薬品の品質確保で規制側、企業側が医薬品のライフサイクルの各段階で果たすべき課題

スライド3

化学物質と医薬品の違いは何か

- ◆品質ではない
- ◆適応症に対する有効性と安全性が評価されたという属性を有するのが医薬品

スライド4

医薬品にとっての品質とは

- 有効性及び安全性が評価された製品の物質的属性
- 医薬品の品質確保(管理)の目的は最終製品の有効性及び安全性の物質面からの恒常性確保
- 確保すべき品質は、有効性及び安全性が認められた製品の品質特性と製造方法関連要素に基づき定められる

スライド3をご覧ください。

まず、化学物質と医薬品の違いはどこにあるのかというところから始めたいと思います。その違いは一言で言えば、品質や純度等の違いではないということです。品質だけのことで言えば、例えば、滴定分析用試薬といった化学物質の標準物質などは非常に高純度でなければいけないわけですが、医薬品はそういう意味では品質がほぼ100%の純度でなければならないとか、高純度であれば医薬品になれるというわけではありません。

結論的に申しますと、その医薬品が目指している適応症に対する有効性と安全性が評価された物質という、そういう特徴・属性を有するのが医薬品ということです。

スライド4をご覧ください。

言い換えますと、医薬品にとっての品質は、有効性及び安全性が評価された製品の物質的な特徴・属性ということであると思います。

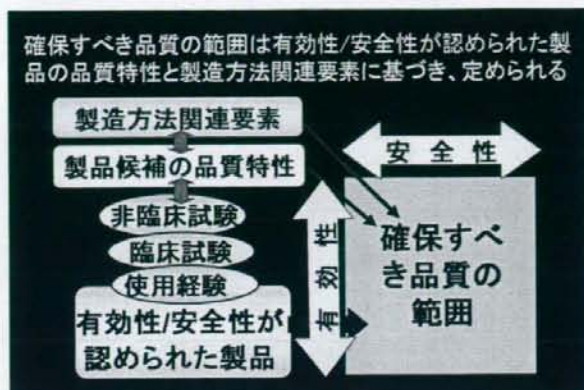
従いまして、医薬品の品質確保、管理の目的は、最終製品の有効性及び安全性の物質面からの恒常性確保ということであるといえるかと思えます。

そして、確保すべき品質は、有効性・安全性が認められた製品の品質特性と製造方法関連要素に基づき定められるということになります。

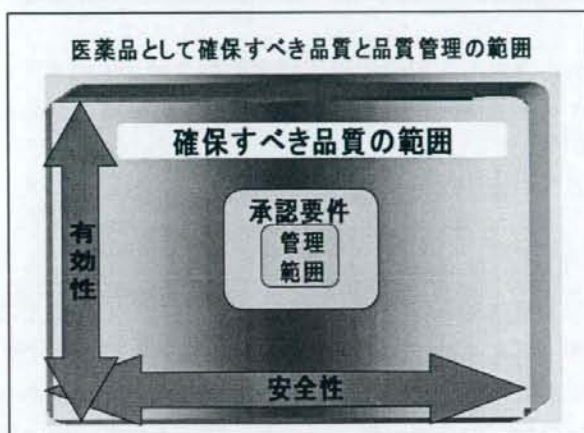
スライド5をご覧ください。

野球に例えますと、ホームベース上に製品、つまりボールの最終判定基準があるとすれば、製造方法はピッチャーがボールを投げたところからホームベースに至る過程のようなものである。ボールは刻々状態を変化しながらホームベースに向かってくる訳です。それではストライクゾーンは何によって規定されているか（いるべきか）が、まず問題です。規定するのは有効性と安全性です。例えばこの図では有効性を高低の幅で、安全性を横の幅で示しておりますが、有効性すなわち高低と安全性すなわち横幅で規定された枠内を充たす範囲がストライクゾーン、確保すべき品質の範囲ということになります。この枠内にある製品の品質特性がストライクということになります。逆に言えば、ボールの状態が、ホームベース上で有効性と安全性で規定されたストライクゾーンに入っていればよいということです。ストラ

スライド5



スライド6



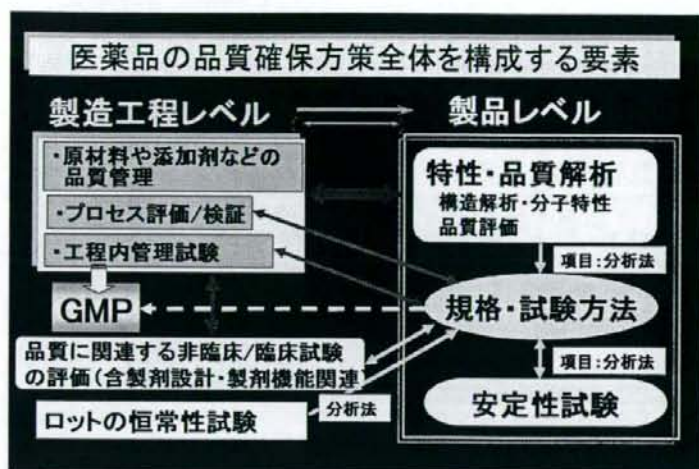
イクになるかどうかは例えば投げ方や球筋のコントロールにもよりますし、実際のホームベース上でのボールの状態、品質そのものの特性にもよることです。

実際にはある製造方法で、ある品質特性を持った製品をつくり、それを非臨床試験、臨床試験にかけて、その有効性・安全性が評価され、認められたとします。そうすると、その製品の品質特性（およびその変動範囲）、中でも有効性・安全性に影響を及ぼすものと、或いはその品質特性をもたらす製法で有効性・安全性に影響を及ぼす要素（およびその変動範囲）が確保すべき品質の範囲（ストライクゾーン）を定めるということになると思います。

スライド6をご覧ください。

このスライドには、医薬品として確保すべき品質と品質管理の範囲を示していますが、先程申しましたような確保すべき品質の範囲（縦の有効性、横の安全性というストライクゾーン）の中で、実際に承認要件となっているのはもっと狭い範囲です。ストライクゾーンよりもさらに狭められた範囲、厳しい基準のものであるということです。また、実際に管理している範囲というのは、おそらくさらに狭い。全体のストライクゾーンよりは、かなり狭い範

スライド7



困の的に向かって管理をしようとしているのが実態であろうかと思えます。後にも詳しく述べますように、承認要件というのは、製品要素と製造要素で規定される品質と恒常性確保のコア要素で構成され、規定されている枠ということになります。もちろん、承認要件を守れば、自ずと確保すべき品質の範囲は充たされているということになります。

スライド7をご覧下さい。

このスライドは医薬品の品質確保方策全体を構成する要素を示しております。最終製品レベル、つまりホームページ上での判定ですが、ここでは特性・品質解析ですとか、規格・試験方法でありますとか、安定性、或いはロットの恒常性といった要素があります。製造工程レベルでは、原材料や添加剤などの品質管理、プロセス評価/検証、或いは工程内管理試験といった要素があります。

これらの要素をベースにして、それぞれの製品毎の状況を勘案し、適宜、相互補完的に組合せて、全体として品質確保が科学的な合理性を持ち、効率よく、効果的に達成されることを工夫していくことが重要です。

ここで例えば、規格及び試験方法1つとっても、製品レベルでの他の要素、製造工程レベルでの様々な要素、さらには非臨床・臨床試験の評価など様々な要素との関連付けの中で定められるべきことに留意する必要があります。品質確保に製造方法が果たす役割も、こうした様々な要素との相互補完関係の中で考えるべきものであることはいまでもありません。

一方で、おおまかな話をしますと、どのようなボールの投げ方であれ、ボールの軌道であれ、ホームページ上の判定であれ、トータルとしてストライクに入ればよいということです。GMPというのはこういったことに加え更に、① 人為的な誤りを最小限にする、② 汚染及び品質低下の防止、③ より高度な品質を保証するシステムの設計などを基本要件として、原料の受け入れから最終製品の出荷に至る全行程について、必要な製造管理及び品質管理に関する要件をまとめたもので、より綿密に製品レベルの要素、製造工程レベルの要素を適切に組み合わせて必ずその製品がストライクゾーンに入るようにするための方策です。

スライド8

医薬品の品質確保で規制側及び企業側が開発時、承認審査時、市販後の各段階でそれぞれ果たすべき課題

- 開発段階：製品開発及び製品の品質確保を最も合理的・効果的に行うために開発段階でどのような考え方、アプローチで、品質、製造方法を設定していけばよいか（承認のための評価に直接関係する重要事項や背景データ以外は主に企業側の課題）
- 承認審査段階：有効性・安全性との関係において承認条件として確保すべき品質の範囲を①製品の品質特性面、②製造方法面、③製品面と製法面の相互補完関係から、いかに合理的・効果的に定めていくか（適切な資料提供と評価に関する企業側と審査側の共通認識と理解が必要：双方の課題）
- 市販後：承認条件として確保すべきとされた品質（特性）の製品を恒常的に生産するための製造現場における製造管理及び品質管理の基準（主に企業側の課題）
- 製法変更：コンパラビリティ問題又はGMPの変更管理問題

スライド8をご覧ください。

次に医薬品の品質確保で規制側、企業側が医薬品のライフサイクルの各段階でそれぞれ果たすべき課題について述べておきたいと思います。

これはよく整理しておくべきことですが、規制側が主な課題として非常に力を入れなければいけないことと、企業側が力を入れないといけないこと、それと医薬品のライフサイクルの各段階との関係、つまり開発から市販後まで、或いはその製品がなくなるまでであるわけですが、それぞれの段階でそれぞれの立場で果たすべき役割のウエイトというものがあります。

まず、開発段階ですが、これは当然のことながら製品開発及び製品の品質確保を最も合理的・効果的に行うために開発段階でどういう考え方、アプローチで、品質、製造方法を設定していけばよいか。これは企業側の課題です。ただ、そうは言っても承認のための評価に直接関係する重要事項や背景データは当然のことながら承認審査の段階で問題になりますので、審査側の問題でもあるわけです。

次に、承認審査段階。これは有効性・安全性との関係において承認条件として確保すべき品質の範囲を、製品の品質特性面、製造方法面、製品と製法面の相互補完関係から、いかに合理的・効果的に定めていくかということが課題で、これは企業側及び審査側両方の課題です。この段階での適切な資料提供と評価に関しては、適切な資料をどうやって提出するのかと、どのようにそれを評価するのかという意味において、双方に共通認識と理解の必要なところでして、これは双方の課題ということです。

市販後ですが、これは承認条件として確保すべきとされた品質（特性）の製品を恒常的に生産するための製造現場における製造管理及び品質管理の基準が中心課題ということで、これは主に企業側の課題であると思います。

ここでもし製法変更するということになると、これはコンパラビリティ問題、又はGMPの変更管理問題となるわけです。

スライド9



スライド9をご覧ください。

以上を図にまとめたのがこのスライドです。

開発段階でのデータがCTDフォーマットに沿って申請されてきますが、今まで述べてきましたように、承認事項としての品質と恒常性確保要件とは、あくまで評価された製品の安全性と有効性を品質レベルで継続的に保証することを目的とした品質特性及び製造方法のエッセンスで構成されたもの、こういうものが承認審査の対象になると、そのようなコンセプトを持つことが非常に大事なことではないかと思えます。

承認審査の対象として考慮すべき要素の主なものには、製品の品質特性のエッセンスとでもいえる規格及び試験方法がありますし、製造方法面では原材料や添加物の品質、プロセス評価/検証、重要工程の一定性、プロセスコントロール、或いは工程内管理試験があります。

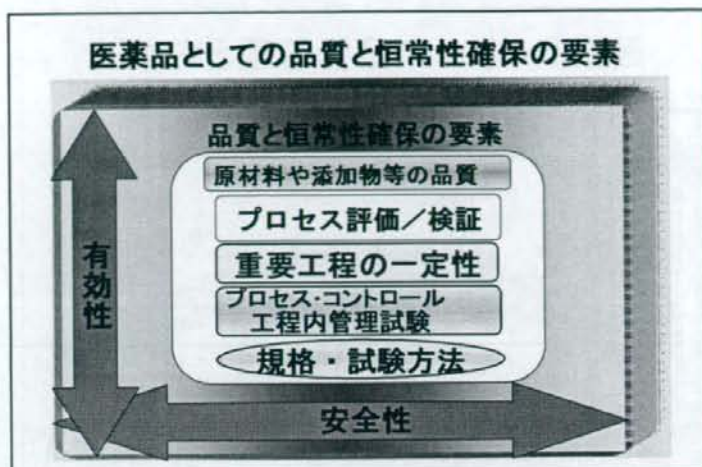
そういう要素から品質とその恒常性の保証にどうしても必要なものとして選択されたもの、つまり製造販売承認書に書かなければいけない要素ということですが、これを品質と恒常性確保のコア要件と呼んでおります。

このコア要件はあくまで安全性・有効性を保証するための品質確保という観点から見て、最小限必要な要素のエッセンスです。これらをいかにきちんと承認申請書に盛り込むのか、或いはその妥当性を説明するかが申請者の腕の見せどころです。また、これをいかに適正に評価して合理的な承認条件とするのかがレビュー側の腕の見せどころであるということです。

この承認要件は当然のことながらGMPにも直結しまして、必然的にGMP上で絶対守るべき製造管理、品質管理のコア要件となります。これは必ずクリアする必要があります。そうしなければ、承認要件からの逸脱となるわけです。

コア要件である製造方法の変更というのは一変の対象であって、これは例えばコンパラビ

スライド10



リテイ試験を行って、製法を変更してもこの製品は同等・同質であるということを証明し、その妥当性をレビューアから評価される必要があります。

一方、製造業者としてはこのコア基準、すなわちこの承認要件から逸脱がないように更に独自のGMP上の重要工程や管理基準等を設ける必要があります。これは自主的に定めたものでありますので、その変更は変更管理の対象となりますが、いかに合理的に変更管理を行って日々の改善に備えるかということを考える必要があります。もちろんこのレベルにも監視指導的なモニターが入っているということは言うまでもありません。

要するに承認そのものに関するコミットメントという話と、その後の管理をどうするかというコミットメントは、オーバーラップしている部分がありますが、完全に一体というわけではないということです。こここのところがいろいろコンフューズしているところもあるように思います。

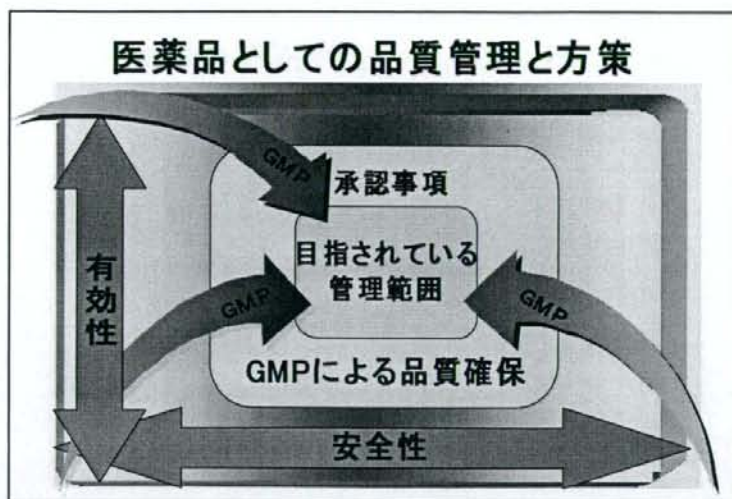
スライド10をご覧ください。

このスライドはもう一度、要するに医薬品としての品質と恒常性確保の要素というのは、有効性と安全性というストライクゾーンに必ずその製品が入るようにということで、その要素として規格・試験方法、その他製造工程レベルの要素を別の角度から書いたものです。これは必ずしもすべての要件が必要だというわけではありませんが、適切な選択と組み合わせによって有効性・安全性を担保するのが品質管理上の要点かと思えます。

スライド11をご覧ください。

繰り返しになりますが、実際の承認事項は、かなり有効性・安全性で許されたストライクゾーンよりも狭い範囲に設定されているというわけです。しかし、ここは逸脱しては具合が悪いので、周囲を固め、とにかくここに必ず確実にストライクが入るようにということをやっているのがGMPというわけです。

スライド11



スライド12

本日の話題(2)

- 医薬品の品質問題の本質
- 医薬品の品質確保に関する日本型ビジネスモデルの構築
- 承認書申請記載事項
(個人的見解)

スライド13

医薬品の品質確保に関する日本型ビジネスモデルの構築

- 欧米と同一でなければならないか
- 欧米と同一にできるか
- 我が国の現行モデルは科学的に、システム的に不合理か

スライド12、13をご覧ください。

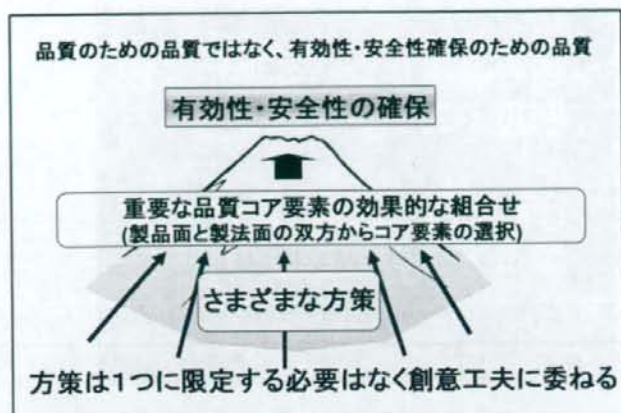
次に、医薬品の品質確保に関する日本型ビジネスモデルの構築ということについて少し話をしたいと思います。

日本型ビジネスモデルの構築を考える際、はたして欧米と同一でなければならないか、そうだとすると欧米と同一にできるか、あるいは我が国の現行モデルは科学的に、システム的に不合理か、という問いかけがあると思います。

スライド14をご覧ください。

結論を申し上げますと、もちろん欧米に申請したいという時には欧米のシステムのやり方に合わせなければならないわけですが、全体論として国内の問題も含めて考えますと、それは必ずしもそうではありません。先程申しましたように、医薬品の品質確保の最終目標というのは有効性・安全性の確保ということです。それに対して、品質からのアプローチの方策は一つに限定する必要はなく、いろいろな創意工夫、様々な方策でそれに到達すればよろしい

スライド14



スライド15

品質確保の方策は目的に叶えばよい

- 品質課題の最終目的は、有効性、安全性の確保にある。品質確保はその手段である。
- 品質確保にはさまざまな科学的方策があり、それぞれの状況（製品の特性、規制環境、企業の創意工夫など）に応じて適用され、目的を達することができればそれでよい。概念、方策、システムの一元化を図ることは必ずしも適切ではない（科学的創造活動と一元化はそもそも二律背反）。

ということだろうと思います。その際に、先程申しましたように製品面と製法面の双方からコア要素を選択し、これらの要素を効果的に組み合わせて目的を達成していく。そういうアプローチでいいのではないかとことです。

スライド15をご覧ください。

それを文章にしてまとめてあるのがこのスライドです。品質課題の最終目的は有効性・安全性の確保にある。品質確保は、その手段であるということです。その品質確保には様々な科学的方策があつて、それぞれの状況、つまり製品の特性でありますとか、規制環境であるとか、企業の創意工夫などにおいて適用され、目的を達することができればそれでよいことでして、概念、方策、システムの一元化を図るということは必ずしも適切ではないのではないかと考えております。

つまりは、どのように品質確保をしていくかは各企業の創意工夫でもありますので、創意工夫はあまり一元化して縛らないほうが良いと私は思います。これは一種の科学的な創造活動ですので、そうしたものと一元化というのはそもそも二律背反するだろうということです。

スライド16

- 同一線上にない各極の承認制度や方針を認識
- CTDM3, QOS, 承認書と製造方法の取扱いの整理

スライド17



スライド16をご覧ください。

それから、もう一つの切り口で見れば、同一線上にはない各極の承認制度や方針を認識しておく必要があるだろうと思います。また、現在CTDのモジュール3、或いは品質概括資料といいますかQOS、承認書における製造方法の取り扱いのことについて各国の取り扱いが違ってまいりますので、その点を整理しておく必要があるだろうということです。

スライド17をご覧ください。

これはCTDのよく出てくる図ですが、第1部のモジュール1が各極の行政情報ということで承認事項、承認申請書のあり方はこの1部に入っています。それから、第2部の3が品質に関する概括資料、QOSというわけで、第3部は品質に関する文書、生データというわけです。