

法的拘束力のない指針を含む
ドラフト—実施用ではない

C. 純度

製品の純度は、製造上不可避なもの (21 CFR 610.13) を例外とする外来性材料を使用しないことで維持される。製品の検査には、発熱性/エンドトキシン (以下参照)、残留たん白質またはペプチド、パルス細胞、サイトカイン、成長因子、抗体、血清のような製造に使用された試薬/構成成分や意図されない表現型への解析が含まれる

1. 残留混入物

製造工程で使用されたペプチド、たん白質、試薬の残留物(サイトカイン、成長因子、抗体、血清)の解析を含む細胞治療薬の純度検査について記述すること。残留細胞表現型や細胞の壊死組織片の測定も含まれる。詳細は ICH Q3 の“不純物”(Ref.16)を参照のこと。

2. 発熱性/エンドトキシン

Limulus Amebocyte Lysate (LAL) 解析方法を使用したエンドトキシン検査は、早期の臨床試験で発熱性検査 (21 CFR 610.13(b)) の代わりに用いられる典型的な検査である。企業が LAL エンドトキシン検査を使用している場合、認可のためには、21 CFR 610.9 に示される LAL エンドトキシン検査と同様に、21 CFR 610.13(b)にある発熱性検査を実施する必要がある。髄腔内投与以外の非経口投与剤に対しては、FDA ガイダンスではエンドトキシンの上限値として 5EU/kg 体重/投与量が推奨されている。髄腔内投与される薬剤は、0.2EU/kg 体重/投与量というより低い制限である。しかしながら、規格は企業のデータに基づいて検討されるべきである。詳細は“Validation of the Limulus Amebocyte Lysate Test as an End-Product Endotoxin Test for Human and Animal Parental Drugs, Biological Products, and Medical Devices”(Ref.17)を参照のこと。エンドトキシン検査の詳細を明記すること。最終製品に対して行われた検査やその結果は、出荷前のものでして利用できる。

D. 力価

製品の相対的な生物学的機能を測定することで、適切な力価が分析される。力価測定に使用される全ての分析方法について記述し、評価すること。量的分析であると同時に定性的な生物学的分析も含まれる。第Ⅱ相臨床試験が終了するまでには、企業は適切な生物学的活性を測定する *in vivo* または *in vitro* 検査による力価解析を実施すること。この解析は認可の際に必要である。

E. その他

1. 一般的な安全性

細胞治療薬は 21 CFR 610.11(g)(1)のもと、General Safety Test(GST) は免除される。

2. 細胞活性

細胞活性に関する最低出荷基準が定められている必要がある。体細胞治療においては、許容される細胞活性の規格は、一般的に 70%に設定される。この基準に達しなければ、規格以下の細胞活性規格を支持するために、死細胞や壊死組織片が製品投与の安全性や治療効果に影響を与えないというデータを提出するように企業に通達すること。詳細は Ref.1 を参照のこと。

と。

3. 細胞数/投与量

製品検査や出荷の一部として、生存可能で機能しうる最小細胞数の規格を確認すること。投与される細胞の最大数/投与量が確立されているか、また、どのような根拠から成っているかについて明記すること。

IV. 最終製品の出荷規格試験

最終製品は、患者投与に使用される最終剤型製品として定義される。IND 審査には企業が提示した最終製品に対する検査の感受性、特異性を含む詳述（検査、検査方法、認可基準）の表も付け加えられているべきである。検査には、製品の安全性、純度、薬効、同一性（上記のⅢを参照）に関する解析を含む。製造工程によっては、各投与量が単一ロットとしてみなされる。最終製品の出荷基準検査の結果は投与前に得られるようにすること。検査結果が出荷前に得られない最終製品の追加検査について検査も含め、審査の中で明確に指摘するとともに、認可基準を満たしていない場合は、工程の通知を報告する文書を追加する。

V. 製品の安定性

臨床試験の初期段階における安定性検査の目的は、製品が研究期間に（21 CFR 312.23(a)(7)(ii)）安定であるか確認することである。臨床試験の後期段階では、企業に初期の安定性に関する情報を拡大し、最終製剤を開発するために必要な情報を収集し始めることと、安定性試験の期間の継続の必要性を通告しなくてはならない。臨床試験の最新段階では、安定性に関するデータの必要度を判断するために、IND 審査では製品開発計画を評価し、明記すること。製品の安定性の指標の妥当性を検討するために、最終製品の出荷基準検査方法とは別の指標も加味し、分析された安定性を評価する。Phase 1 試験のための安定性試験方法を記録すること。詳細は ICHQ5C：“Quality of Biotechnological Products: Stability Testing Biotechnological/Biological Products”(Ref.18)、ICH ガイドライン Q1A(R):“Stability Testing of New Drugs and Products”(改訂版)(Ref.19)、ICH ガイドライン Q1E:“Evaluation of Stability Data”(Ref.20)を参照し、“Stability Testing of Drug Substances and Drug Products”(Ref.21)のドラフトガイダンスが完結したときは、このガイドラインも参照すること。

安定性試験

安定性試験は、製造工程における材料および最終細胞製品の両方に適用される。提出された企業から提案された安定性試験計画には製品の特性、同一性、純度、品質、効力に関する測定項目が含まれていると思われる。企業から提案される各安定性試験については、試験方法、サンプリングのタイムポイント(ゼロタイムポイントが存在)、試験温度、そして製品の安定性試験成績の分析方法の妥当性を含むその他の適切な情報についても記述すること。安定性試験計画では、臨床試験実施計画書や開発計画で要求される保存期間に、上述の測定項目を取り入れること。提出さ

法的拘束力のない指針を含む
ドラフトー実施用ではない

れた予備データも審査に加えること。

1. 製造工程における安定性試験

細胞が低温保存されている場合、必要に応じて、上述の測定項目を用い製品が低温保存されている期間に安定していたことを確認する安定性試験計画プロトコールの存在を明記する。凍結前と解凍後を分析し、比較検討する。細胞の低温保存における待機段階の製品に対して実施される試験も明記する。企業が設定した試験期間の妥当性も評価する。

2. 最終製品の安定性試験

有効期限を定めるために、製品の製造時期から患者の投与期間までの製品の安定性データを記録すること。企業が予定している保存期間を担保するタイムポイントに適切な温度で試験が行なわれていることを確認すること。第Ⅲ相臨床試験期間中に、過酷条件を用いたバリデーション試験の開発の必要であることを企業に通知すること。製品が製造場所から治療施設へと輸送される場合、企業が搬送時間および条件（梱包、搬送温度）報告しているかを確認すること。また、安定性試験計画が、提案された輸送条件で製品の完全性、無菌性、効力を維持できるかを評価する。必要ならば、第Ⅲ相臨床試験までにバリデーション試験が開始され、生物学的製剤販売許可申請（BLA）の提出前に完結させることを企業に伝えること。

VI. その他の問題点

A. 製品の追跡

自己由来または患者由来の製品では、企業は製品の収集から投与まで、治療製品を追跡する計画を立て、培養器、フード、低温保存設備で他の製品から分離されていることを確認すること。企業の製品追跡や製品分離システムの妥当性を評価し、記述すること。

B. 表示

治療施設が一箇所以上のある場合は、製品が的確な治療施設に届けられるかを確認し、明確な表示であるかを記述すること。さらに、製造過程における製品の表示について記載されている文書が、必ず加えられているようにすること。すべての表示に製品の製造日、保存状態、有効期限および有効時間、製品名、患者識別番号が記載されていることを確認すること。自己由来細胞治療では、製品が混同する可能性を避けるために、同一の患者で2つの異なる識別番号が用いられるべきである。さらに、21 CFR 312.6にあるように、治験薬の表示には以下の一文が記載される必要がある：“Caution: New Drug –Limited by Federal law to investigational use.”（注意：新薬・連邦法に基づき治験用のみに制限される）。自己由来細胞治療では、ドナーが混入汚染物に対するスクリーニングや検査を受けていない場合や細胞製品に対して全く検査が実施されていない場合は、“Not Tested for Biohazards”（バイオハザード未検査）と警告する表示が推奨される。表示に関する詳細は、Ref.6 が認証された場合、参照すること。認可されるためには、最終製品の容器や梱包の表示が 21 CFR 610.60-65 に要求されている事項を満たさなければならない。

法的拘束力のない指針を含む
ドラフト—実施用ではない

C. 容器/蓋

使用されている容器と栓のタイプの説明を IND 審査に含むこと。容器が製剤に適したものであるかを明記すること。詳細については Ref.2 を、また Ref.3 (認証された場合) も参照のこと。

D. 環境への影響

21 CFR 312.23(a)(7)(iv)(e)に基づいて、企業は 21 CFR 25.30 又は 25.31 に基づく特別申請もしくは 21 CFR 25.40 に基づく環境評価のいずれかを提出しなければならない。ヒトの環境の質に大きな影響を与え得るような特異的な異常がない場合、除外規定が一般的に許容される。異常な環境とは、40 CFR 1508.27 に記載されているとおり、環境に深刻な障害を与える作用や絶滅の危機に瀕している種または切迫したものや保護指定を受けている種 (21 CFR 25.21)、さらに種の生態を脅かす作用を含む。すべての異常な環境に関する評価を記述すること。詳細は “Environmental Assessment of Human Drug and Biologics Application” (Ref.22) を参照すること。

E. 製造工程および施設のバリデーション・認可

体細胞治療薬の製造工程には、数多く複雑な試薬や由来材料の使用および変異性や混入汚染物の危険性がある。製造の一貫性と製品の品質をモニタリングするために、管理を徹底し、試薬及び由来材料を検定することは、患者に安全かつ一定した効力のある製品が提供される重要な要素となる。したがって、「医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準」(cGMP)の 21 CFR 211.22 に記載されている正確な製造管理を行えるように、臨床ロットの製造前および臨床試験の開始前に、予め手順が定められなければならない。薬剤製造の品質保証 (QA) や品質管理 (QC) の計画と責任者およびこれらの担当者の義務の確認をする必要がある。審査では、予防手段、検出手段や製品の同一性や機能を損なったり混入汚染物質を伝染させたりしうる欠損を矯正する手段を含む企業の品質管理計画の妥当性について記述し、評価する。

IND に示された転換手順を記述し、同一施設で製造された他の製品が、一人の患者の細胞と混同され汚染されることが決して起こらないように注意すること。これらの手順に限定はされないが、試験区画の浄化、試薬の浄化や汚染除去とその選択の原理、活性隔離は、少なくとも第 I 相臨床試験から実施されるべきである。さらに、無菌加工処理が確認されたことを記述すべきである。多くの細胞治療においては、患者への投与前の製品の最終無菌ろ過をしないため、無菌状態のもと製造工程が進められなければならない。製造工程において無菌性が保たれていることを証明するためにも、製品だけではなくすべての段階で無菌試験を行うべきだろう。企業から提出されたすべてのデータの評価については Division of Manufacturing and Product Quality からの諮問審査に助言を求めることが推奨される。さらに詳細は、“Guideline on Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing”(Ref.23)を参照のこと。認可前に、企業には製品の製造施設やすべての製造工程が確認されなければならないことを必ず伝えること。

F. 生物統計

CMC-IND 審査には、バリデーション試験、規格設定、効力や製品の安定性評価において、多くの

法的拘束力のない指針を含む
ドラフトー実施用ではない

有意な試験デザインや解析法がある。製品の安全性、純度、効力に関する信頼を保証する上で、適切な統計解析が必須である。提案された試験デザイン及び解析計画の妥当性を確認するために Division of Biostatistics から CMC 部分に関する諮問審査の見解を得るべきである。効力のあるものならば生物統計に関する諮問の推薦事項について記述すべきである。

VII. 前臨床試験

試験計画の科学的根拠を支持するために、企業から提供された情報について明記すること。本項目では、製品の活性や効力を評価するためにも *in vivo* もしくは *in vitro* のいずれかで検討された前臨床データに関する簡単な概要が必要である。

VIII. 臨床試験

CMC 審査において以下の事項に関して簡単に記述すること。

A. 実施計画の課題名

B. 患者集団

C. 投与経路

D. 投与量

投与計画や投与量の漸増を含むこと。また、投与量の範囲と各投与量に登録される患者数についても記述すること。同一患者での投与量の漸増であるか、患者間での投与量の漸増であるか、また投与量漸増する際の時間間隔/評価間隔について明記すること。

E. 投与頻度

治療サイクルごとの投与頻度と提案された投与サイクル数について明記すること。

F. 遺伝子検査および生物化学的検査

すべての遺伝子や製品特異的な生化学検査が適切に行われているか、その検査が臨床試験段階において適切に実施されたことを臨床審査官と協力し、評価しなければならない。生物活性の試験方法(免疫学的な解析、PCR)の感受性と特異性について評価し、記述すること。

IX. 推奨事項

IND 提出における審査に基づいて、欠如および不足しているすべての情報そして追記が必要なすべての事項について記述すること。臨床試験が進展するかの CMC の観点からの全体評価についても明記すること。電話での会話あるいはファックスから得られた企業からの追加情報についてもすべて記述すること。この記述は、製品審査書式にある推奨事項の欄にもれなく記載するか審

法的拘束力のない指針を含む
ドラフト—実施用ではない

査用紙に添付すること。審査の終了に際しては、署名と審査の日付を記入し、指導審査官の同意を得ること。

X. 企業へのコメント

(1)「臨床試験の差し止め」後に試験開始する前、(2)製品開発が進展するとともに（臨床試験の差し止めがない場合）取り組むべき未解決問題に関するコメントを以下のように列記すること。詳細は、SOPP 8201“*Issuance of and Response to Clinical Hold Letters for Investigational New Drug Applications*”(Ref.24)を参照のこと。審査に関して指導審査官から同意を得た後の企業への文書については、RPMにそのコメントを伝えること。

A. 臨床試験の差し止め（“Clinical Hold”）

FDAが“Clinical Hold”を課した後、臨床試験が進行する前に企業が取り組むべきコメントである。これらのコメントは§ 312.42(b)に記載されている基準を満たすこと。

B. 臨床試験以外の差し止め（“Non-Clinical Hold”）

製品開発が進展とともに企業が取り組むべきコメントである。場合によっては、第Ⅲ相臨床試験が開始される前などの臨床開発のある時点までに、企業が特定の問題に取り組まなければならないことが含まれる。コメントは、企業にそのような事柄を伝えるものである。

発行期日

署名された日付

付録

付録 A - 製品審査書式

付録 B - 最終製品出荷規格および安定性に設定における審査の留意点

付録 C - 関連する規制文書

付録 A - 製品審査書式

製剤審査テンプレート(体細胞治療)

製剤審査(体細胞)

監督者 同意/日付

IND XXXX 提出日 月 日 年
30日審査の期日 月 日 年
状態 未解決

日付 月 日 年

審査官

氏名
肩書き、OCTGT/DCGT/所属部署
所属部署長の氏名
所属部署長(肩書き)、OCTGT/DCGT/所属部署

企業

氏名
住所
肩書き
電話番号
FAX 番号

企業の代表連絡先

氏名
住所
肩書き
電話番号
FAX 番号

IND 課題名

予定される使用方法

審査チーム

臨床
Pharm-Tox
RPM
諮問(コンサルテーション)

製品説明

研究における PHASE

相互参照 INDs、治験医療機器に対する一部規則の適用免除 (IDEs)、マスターファイル (MFs)

キーワード

序文/理論的根拠

試験の目的

製品製造および特性

製品製造—構成成分

細胞

自己・同種由来細胞構成成分

細胞の由来

収集方法

ドナースクリーニング

説明

検査一覧

セルバンクシステム—適用される場合

マスターセルバンク (MCB)

説明

検査一覧

ワーキングセルバンク (WCB)

説明

検査一覧

試薬

製造過程に使用される試薬の一覧の作成

| 試薬/賦形剤 | 最終濃度 | 由来 | グレード | 販売業者 | COA |
|--------|------|----|------|------|-----|
|--------|------|----|------|------|-----|

証明計画

最終製剤からの試薬除去

複合製品—適用される場合

機器の審査—適用される場合

構成要素となる医薬品の審査

懸念事項の要約

製品製造—製造方法

自己由来または同種細胞の準備

細胞の収集方法/加工/培養条件

照射—適用される場合

加工のタイミングおよび中間体の保存

最終産物

投与タイミング/方法/洗浄手順

最終剤型

剤型/混入物・添加剤

細胞密度/最終生成物での濃度

使用前の貯蔵方法

製品の検査

製造工程での検査と基準

検査一覧の作成、製造段階、検査方法、検査の感受性・特異性と基準

| 検査 | 方法 | 詳述 | 感受性 | 特異性 |
|-------------|----|----|-----|-----|
| 無菌 | | | | |
| マイコプラズマ | | | | |
| 純度(エンドトキシン) | | | | |
| 純度(他の不純物) | | | | |
| アイデンティティ | | | | |
| 薬効 | | | | |
| その他(細胞ドーズ) | | | | |
| その他(細胞活性) | | | | |
| 検査方法の詳述 | | | | |

最終製品の出荷規格試験

最終製品の出荷規格試験、検査方法、検査感受性および特異性を含む詳述

| 検査 | 方法 | 詳述 | 感受性 | 特異性 |
|---------|----|----|-----|-----|
| 検査方法の詳述 | | | | |

製品の安定性

製造工程における安定性試験

低温保存細胞

法的拘束力のない指針を含む
ドラフトー実施用ではない

その他の保存期間

最終製品の安定性試験

患者投与のための製品調合

輸送条件

その他の問題点

製品の追跡

表示

製造過程における製品の表示

最終生成物の表示

容器/栓

環境への影響

製造工程および施設のバリデーション・認可

生物統計

前臨床試験

臨床試験

実施計画の課題名

患者集団

投与経路

投与量

投与頻度

遺伝子検査および生物化学的検査

推奨事項

企業へのコメント

臨床試験の差し止め（"Clinical Hold"）

臨床試験以外の差し止め（"Non-Clinical Hold"）

署名 _____

日付 _____

審査官氏名

法的拘束力のない指針を含む
ドラフトー実施用ではない

付録 B-最終製品出荷規格および安定性に設定における審査の留意点

下記は申請書類の審査の間、考慮に入れておくべき一般的な考察である。生成物の品質、および生成物の製造に用いられたその他の材料の品質を定める品質基準（検査・分析方法、認可規格）について詳述してある。認可規格は数値的な制約や範囲もしくは上述の検査の以外の基準である。詳細は ICH ガイドラインの Q6B “Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products”（参考文献 25）を参照すること。製品の安全性に関連するような特定のリリース規格は phase1 の臨床研究を始める前に設定されることが望ましい。製品開発が進行するに伴い、生成物の品質および製造の一貫性についての追加規格の設定がなされるべきである。製造品質の管理に関しての追加考察は Guidance for Industry: Guideline on the Preparation of Investigational New Drug Products（参考文献 26）と Guidance for Industry: IND Meetings for Human Drugs and Biologics; Chemistry, Manufacturing and Controls Information（参考文献 27）を参照すること。

- ・ 設定された規格は製品開発の段階に適したものか？
- ・ 製品開発における特定の段階での生成物の性質解析は適切か？

A. 最終製品の出荷規格

製剤開発を通して得られた科学的データと製造経験に基づき、企業が提案した最終製品の出荷規格について下記のように評価すべきである。

- ・ Phase1 - 全臨床研究で用いられたロットからのデータに基づいて評価
- ・ Phase2 - Phase1 の間得られたデータに基づき洗練され、厳しくされたものにより評価
- ・ Phase3 - 製品開発の間に収集された情報に基づいて評価
- ・ 認可 - 製品開発の間に認可検定を用いて集められた情報に基づいて評価

B. 認可基準分析手順

以下のことを考慮し、企業が提案した分析手順を評価すべきである。

- ・ Phase1 - 適切と判断される場合、一般的に連邦政府における法律(CFR)に基づいた方法もしくは代替方法により評価する。
- ・ Phase2 - 代替の CFR 方法が用いられた場合、企業が同等の感受性と特異性をもった代替手段による検証を始めようとしていることを証明するか、企業にその必要性を証明するよう助言する。
- ・ Phase3 - 臨床研究の間に得られたデータについての分析手続きの証明は、進行あるいは、完了し独立させる。
- ・ 認可 - 生成物の規格は、確認された検査法に基づき設計されるべきである。

特殊な分析手順に関する詳細はこの要綱の項目 III (“Product Testing”) を参照すること。

C. 安定性プロトコール

下記にあるような最終生成物の安定性を定義づける企業の計画も評価すべきである。

法的拘束力のない指針を含む
ドラフト→実施用ではない

- Phase1 ー 生成物の安定性に関する予備データが、生成物または成分が臨床試験の間安定であること表せるものかを判断すること。
- Phase2 ー 企業が安定性試験を開始しているのか、もしくは臨床試験の間安定性を保てることを示す追加情報を集積するために安全性試験計画の開始を指示されているのか、どちらであるかを判断すること。
- Phase3 ー 安定性試験のデータは使用期限、保管条件、輸送条件を決定する際に用いられるべきである。

安定性試験計画および安定性試験に関する詳細は、この要綱の項目V(“Product Stability”)を参照すること。

付録 C - 関連する規制文書

下記の文書のほとんどはwww.fda.gov/cber/guidelines.htm からダウンロードすることができる。

1. Guidance for Industry: Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy. March 1998. <http://www.fda.gov/cber/gdlns/somgene.pdf>
2. Content and Format of Investigational New Drug Applications (INDs) for Phase 1 Studies of Drugs, 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.htm>
4. Class II Special Controls Guidance Document: Human Dura Mater; 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-Jakob Disease (CJD) and Variant Creutzfeldt-Jakob Disease (vCJD) by Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps). June 2002. <http://www.fda.gov/cber/gdlns/cjdvcd0602.htm>
6. Proposed Rule: Suitability Determination for Donors of Human Cellular and Tissue-Based Products. September 30, 1999. 64 (FR 52696). <http://www.fda.gov/cber/rules/suitdonor.pdf>
7. Points to Consider in the Characterization of Cell Lines Used to Produce Biologicals. July 12, 1993. <http://www.fda.gov/cber/gdlns/ptccelllines.pdf>
8. ICH Guideline Q5D: Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products. July 1997. <http://www.ich.org/pdf/ICH/q5d.pdf>
9. Guidance for Industry: Source Animal, Product, Preclinical and Clinical Issues Concerning the Use of Xenotransplantation Products in Humans. April 2003. <http://www.fda.gov/cber/gdlns/clinxeno.htm>
10. PHS Guideline on Infectious Disease Issues in Xenotransplantation. January 19, 2001 <http://www.fda.gov/cber/gdlns/xenophs0101.htm>
11. Points 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/ombudsman/intercentersop.pdf>
13. FDA Guidance Concerning Demonstration of Comparability of Human Biological Product, Including Therapeutic Biotechnology-derived Products. April 1996. www.fda.gov/cber/gdlns/comptest.pdf
14. United States Pharmacopoeia (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://www.ich.org/pdf/ICH/q5a.pdf>
16. ICH Topic 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. Guideline 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. § Sections I-IV: <http://www.fda.gov/cber/gdlns/lal.pdf>
§ Section V: <http://www.fda.gov/cber/gdlns/lalsection5.pdf>
§ Appendix B, C and D: <http://www.fda.gov/cber/gdlns/lalappendb-d.pdf>
§ Appendix E, part I: http://www.fda.gov/cber/gdlns/lalappend_e.pdf
§ Appendix E, part 2: http://www.fda.gov/cber/gdlns/lalappend_e2.pdf
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 Guideline Q1E: Evaluation of Stability Data. February 2002. <http://www.ich.org/pdf/ICH/Q1Estep2.pdf>

法的拘束力のない指針を含む
ドラフト—実施用ではない

21. Draft Guidance for Industry, Stability Testing of Drug Substances and Drug Products. June 1998. www.fda.gov/cber/gdlns/stabdfn.pdf
22. Guidance for Industry: Environmental assessment of Human Drug and Biologics Applications. July 1998. www.fda.gov/cber/gdlns/envirn.pdf
23. Guideline 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>