

- 新複合ワクチンに含めるために検討している添加剤について毒性データがないか十分でない場合、添加剤のみに関する毒性試験を実施することが望ましい。
- 適切な動物モデルが利用可能な場合、免疫反応に対するアジュバント作用も評価するようにこれらの前臨床試験をデザインすることが推奨される。



The European Agency for the Evaluation of Medicinal
Products
Human Medicines Evaluation Unit

London, 17 December 1997
CPMP/SWP/465/95

**COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS
(CPMP)**

**NOTE FOR GUIDANCE ON
PRECLINICAL PHARMACOLOGICAL AND TOXICOLOGICAL
TESTING OF VACCINES**

DISCUSSION IN THE SAFETY WORKING PARTY (in co-operation with the Biotechnology Working Party)	November 1995 - February 1997
TRANSMISSION TO THE CPMP	February 1997
TRANSMISSION TO INTERESTED PARTIES	February 1997
DEADLINE FOR COMMENTS	August 1997
DISCUSSION IN THE SAFETY WORKING PARTY (in co-operation with the Biotechnology Working Party)	November 1997
FINAL APPROVAL BY THE CPMP	December 1997
DATE FOR COMING INTO OPERATION	June 1998

PRECLINICAL PHARMACOLOGICAL AND TOXICOLOGICAL TESTING OF VACCINES

INTRODUCTION

Vaccines for human use are preparations that contain antigenic substances capable of inducing a specific and active immunity against the infecting agent or the toxin or the antigen produced by it.

Vaccines for human use may contain:

- organisms which have been inactivated by chemical or physical means and maintain adequate immunogenic properties
- living organisms that are naturally avirulent or that have been treated to attenuate their virulence whilst retaining adequate immunogenic properties
- antigens extracted from organisms, secreted by them, or produced by recombinant DNA technology.

Antigens may be used in their native state or may be detoxified by chemical or physical means and may be aggregated, polymerised or conjugated to a carrier to increase their immunogenicity.

As vaccines represent a heterogeneous class of agents, preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines may be adapted for the product in question as pointed out in Directive 75/318, as amended. The final programme should be described and justified in the pharmacological-toxicological expert report.

SCOPE OF THE NOTE FOR GUIDANCE

This Note for Guidance is intended to cover all vaccines as defined above. It focuses on the preclinical evaluation of new vaccine products including combined vaccines. Within the context of this Note for Guidance, new vaccines are those containing antigens not yet described in the European Pharmacopoeia monographs or in WHO requirements, or using a new conjugate for a known antigen, or any new combination of known and/or new antigens. This Note for Guidance does not describe test procedures for the yearly update of influenza vaccines.

New routes of administration and / or modes of delivery may necessitate studies focusing on specific safety concerns.

When a major change in the manufacture of a vaccine is being made, the need for preclinical testing should be reconsidered.

The present Note for Guidance applies also to development of new vaccine products containing live organisms. It is presented to replace the chapter (3.4) of the former EU guideline 1988 "Preclinical safety testing of medicinal products derived from biotechnology".

Monoclonal antibodies may also be used as immunogens, i.e. anti-idiotypic vaccines and should be considered to fall within the scope of CPMP/ICH/302/95: ICH S6 'Note for Guidance on Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-derived Pharmaceuticals'. Similarly, recombinant DNA protein vaccines are addressed in the same Note for Guidance.

DNA-vaccines, gene therapy or genetically altered somatic cell therapy are not addressed in this Note for Guidance.

GENERAL REMARKS

It is recognised that suitable animal models are not always available and responses in such models are not always predictive of human responses. Therefore, selection of animal species should be made on a case by case basis.

Potential safety concerns associated with vaccines include general systemic toxicity, (paradoxical) enhancement of the intended disease, induction of local toxicity, pyrogenicity, adverse immunologic effects such as autoimmunity or sensitisation, and in some cases teratogenic/reproductive effects.

Historically, serious neurological events have been associated with the use of some vaccines. The availability of animal models to address these issues should be considered in the development of a new vaccine.

For new vaccine products (see above), preclinical safety tests should always be part of the testing programme, even though it is recognized that full testing may not be necessary to the extent requested for conventional medicinal products. However, in the case of combined vaccines containing known antigens, preclinical toxicity testing may not always be necessary. Immunogenicity testing is still recommended (see § F.1.).

The route of administration should be as close as possible to the proposed clinical route. If this is for practical reasons not possible, another route of administration may be acceptable but this should be justified. Studies to address specific safety concerns (e.g. neurovirulence, testing for complete detoxification of toxins) will often need other routes of administration. It should be considered if methods described in relevant pharmacopoeial monographs are applicable.

Attention should be paid to additives including adjuvants, preservatives, and excipients (see § R).

PRECLINICAL TESTING

When preparing the preclinical documentation (PART III) for “vaccines” as defined above, the following issues have to be taken into account:

A.1 Single dose toxicity

Single dose toxicity data from at least one animal species should be performed with a dose providing an adequate safety margin in relation to the human dose. However, if toxic findings are seen in this study, the dose response relationship should be further characterised. These data may be part of animal immunogenicity studies (see § F.1. Primary Pharmacodynamics) or of safety pharmacology studies (see § F.2. Safety Pharmacology), provided that histopathology of important organs is included.

For the routine production testing of abnormal toxicity or of a pyrogenicity test, see § Q of this Note for Guidance.

A.2 Repeated dose toxicity

A study on repeated dose toxicity in one animal species is normally requested for vaccines that will require multiple doses in the clinical setting. Even in cases where only single doses will be administered in clinical use, a repeated dose toxicity study may nevertheless be appropriate. The selection of an appropriate animal species should be carefully evaluated on a case by case basis.

The route and dosing regimen should reflect the intended clinical use. Its design should take into account potential differences in response time between animals and humans (e.g. repeated doses at monthly intervals in humans may not give the same response as repeated doses at monthly intervals in animals).

Valuable information can be obtained by expanding multiple-dose immunogenicity studies to include measurements normally conducted in preclinical toxicity studies (i.e. body weight, food consumption, clinical pathology, gross necropsy and histopathology). The value of the protocol would normally be enhanced by concurrent measurement of the antibody response to all important components of the vaccine (immunogenicity studies).

Incorporation of safety pharmacology endpoints in the design of these studies should be considered (see also § F.2.).

The applicant should consider the following points on a case by case basis:

- Where appropriate, specific consideration should be given to immunological aspects of toxicity, such as production of complexes with host immunoglobulins (e.g. antibody-dependent enhancement of disease) or release of immunofunctional molecules, (e.g. cytokines) affecting functions of the immune system.
- Hypersensitivity reactions, induced by the antigen itself, by antigens (toxins) modified in new ways (new detoxification procedure, by antigen-carrier complex or presence of minute amounts of impurities) or by additives (adjuvants/excipients/preservatives) may be increased (especially for vaccines proposed to be injected more than once).
- In some rare cases, antigenic substances can induce antibodies that can cross-react with human tissue resulting in possible adverse effects and the availability of an animal model to address these issues should be considered.

B. Examination of reproductive function.

Data on reproductive function (fertility) are usually not necessary. Histopathology in toxicity studies may provide sufficient information concerning the integrity of reproductive organs.

C. Embryo/foetal and perinatal toxicity

In most cases, vaccination of humans occurs during childhood. Therefore, embryo/foetal and perinatal toxicity studies are usually not necessary. Only if a vaccine is intended for use in women of child bearing age or during pregnancy may such studies become necessary.

Some existing vaccines, although safe for use in women who are not pregnant, may cause foetal infection resulting in malformations or abortions in women who are pregnant. Documentation on clinical and/or epidemiological data on exposure to the infectious agent or related vaccines during pregnancy should be provided, and may be sufficient to evaluate the risk. In other cases, the availability of appropriate animal models should be considered.

D./E. Mutagenic and Carcinogenic potential

Genotoxicity and carcinogenicity studies are normally not needed.

F. Pharmacodynamics

F.1 Primary pharmacodynamics (Immunogenicity and protection)

Primary pharmacodynamic studies with respect to the 'antigen-protective response' should be carried out in a relevant species. The endpoint in these kind of studies should preferably be the protection against a challenge from the pathogenic organism where there is an animal model reflecting the infections in humans. Therefore, quantification of the immunological response only, is in most cases not a sufficient indication of protection.

Studies that evaluate immune function should involve the evaluation of expected immunogenicity (level of antibody production, class and subclass of the antibody produced, cell-mediated immunity, and duration of immune response). In addition, the formation of neutralising antibodies, immune complex formation, interactions with immune cells to cause dysfunction, and release of other molecules that affect the immune system should also be investigated. It is preferable to study new combined vaccines in comparison with the individual antigens in animals to determine if any augmentation or diminution of response occurs.

Interactions between a particular vaccine and other vaccines may result in reciprocal antagonism. This is seen in certain cases following co-administration of two or more vaccines e.g. between cholera and yellow fever vaccines, and between measles vaccine and meningococcal A&C vaccine.

F.2 Secondary Pharmacodynamics (Safety pharmacology).

The potential for undesirable pharmacological activities e.g. on the circulatory and respiratory systems should be considered for new vaccines (as defined in the Scope) and investigated in appropriate animal models. Where necessary, particular monitoring of these activities might be incorporated in the design of toxicity and/or clinical studies. Effects on CNS parameters as well as on those organs associated with wild type organism pathology may also be included.

Repeated dose studies bearing in mind the proposed administration schedules (see § A.2) may reveal significant effects better than a single administration.

G. Pharmacokinetics

Pharmacokinetic studies (e.g. determining serum concentrations of antigens) are normally not needed. The need for specific studies should be considered on a case by case basis and may include considerations such as local deposition studies which would assess the retention at the site of injection and its further distribution; histopathological studies of the draining lymph nodes (near the injection site) which might illustrate depot characteristics of the vaccine; and viral shedding of live vaccines. Distribution studies should be considered in case of new formulations, novel adjuvants or when alternative routes of administration are intended to be used (e.g. oral or intranasal).

H. Local tolerance

As vaccines will in most cases be administered intramuscularly, subcutaneously or intracutaneously, local tolerance should be evaluated. Ideally, the formulation intended for

clinical use should be tested. In some cases, the potential local effects of the product can be evaluated in single or repeated dose toxicity studies thus obviating the need for separate local tolerance studies.

Q. Other aspects

1. Abnormal toxicity testing is part of the quality control and does not belong to the pharmacological-toxicological development programme of a vaccine. For several vaccines, abnormal toxicity testing of the finished product is no longer requested in the European Pharmacopoeia.
2. Vaccines (either single or combined) may contain substances causing pyrogenic effects, e.g. lipopolysaccharides, endotoxins and other cellular components like glycoproteins, teichoic acid. Therefore, generally pyrogenicity or endotoxin tests should be performed for each product on a batch-to-batch basis to detect these potential contaminations or to confirm that levels are acceptable.

R. Additives (Adjuvants/Excipients/Preservatives)

In formulated vaccines, different additives such as preservatives (substances used in parental medicinal products), excipients (inactive components including stabilisers) and/or adjuvants (substances aimed at increasing the immunogenic response) can be added to the immunogenic entity. If use of a preservative is appropriate, the safety of the preservative has to be documented and discussed. When a new preservative is to be used, documentation should be provided to support the safety and it should be treated as a new pharmaceutical excipient. Safety of new additives can be appraised by using 'mock' vaccines (i.e. total vaccine formulation without antigen and having followed established production processes). For a new adjuvant, it is particularly recommended to evaluate immuno-toxicological effects (e.g. such as hypersensitivity).

If a given additive has not caused important systemic or local reactions in an existing vaccine, this does not exclude the possibility that the same additive may cause serious side effects when used with other antigens. Additives should always comply with the guidance for such substances (See EEC 75/318, part III, p.5).

Vaccines may be adsorbed to different compounds as described in the European Pharmacopoeia. Although local reactions occur with vaccines containing adsorbents, the safety of vaccines containing adsorbents has in general been demonstrated with extensive preclinical and clinical use. Several adjuvants that are not currently components of licensed vaccines have recently been investigated in preclinical studies with the goal of developing more effective immune stimulants. In this case, appropriate preclinical studies should be developed on a case by case basis. The following points should be considered:

- Potential safety concerns for investigational adjuvants should include injection site reactions, fever, other systemic effects including immune mediated events (e.g. anaphylaxis), teratogenicity and genotoxicity.
- In addition, preclinical studies to evaluate the safety profile of the additive/combined vaccine should be performed. It is recommended that the intended additive/antigen combination and the intended clinical route of administration be used where possible and to compare with adjuvant alone or a vaccine formulation without adjuvant.

- If there are limited or no toxicology data for the additive being considered for inclusion in a new combined vaccine, it is advisable to perform toxicity studies on the additive alone.
- It is recommended that these preclinical studies are also designed to evaluate the adjuvant effects on the immune response when a relevant animal model is available.

1 感染症適応症の予防および治療用ワクチンに対する 発生毒性試験に関する検討

[本文書 PDF 版]

指針草案

本指針文書の配布はコメントを求める場合に限る。

指針草案の提供を発表した通知の連邦官報に記載した日付までに、本草案文書に関するコメントおよび意見を提出すること。コメントは、Dockets management Branch (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, rm.1061 に送付する。全てのコメントは、連邦官報に発表された提供に関する通知に示したドケット番号で識別すること。本指針草案の追加コピーは、Office of Communication, Training and Manufacturers Assistance (HFM-40), 1401 Rockville Pike, Rockville, MD 20852-1488 から、あるいは 1-800-835-4709 または 301-827-1800 に電話することにより、あるいはインターネットの <http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm> から入手できる。

本文書草案の内容に関する質問については、Marion F. Gruber, Ph.D. (301) 827-3070 に問い合わせること。

米国保健福祉省

食品医薬品局

生物製剤評価研究センター

2003年8月

目次

I.	緒言	2
II.	定義	3
A.	ワクチン	3
B.	生殖毒性	3
C.	発生毒性	4

¹ ¹ 本指針は、食品医薬品局の生物製剤評価研究センターの母体免疫作業部会 (Maternal Immunization Working Group) により、作成された。2000年9月8日に FR Vol. 65:54534 に指針草案の提供が発表された。ドケット管理部 (Docket Management Branch) に提出されたコメントおよび 2002年12月2日～3日にバージニア州アーリントンで開催され、ワクチンに関する発生毒性評価に対するアプローチを討議した「Non-clinical Safety Evaluation of Preventive Vaccines: Recent Advances and Regulatory Considerations」(予防ワクチンの非臨床安全性評価：最近の進展と規制上の検討) という表題のワークショップで行われた専門家パネルによる勧告に基づいて、本草案を改訂した。本指針文書は、感染症に対する予防および治療ワクチンの発生毒性の可能性に関する本機関の最新の考えを示すものである。本文書は誰に対してもなんらの権利を創出または付与せず、FDA または国民を拘束するよう機能しない。適用できる法律、規則または双方の要件を満たすならば、代替アプローチを利用できる。

² ² 本文書は、雄性生殖毒性および雌雄受胎能試験に関する問題を取り上げない。

III.	ワクチン標的集団および非臨床発生毒性試験のタイミング	4
IV.	発生毒性試験のデザイン	4
	A. 一般的検討	4
	B. 特別の検討	7
V.	妊娠登録簿の作成	11
VI.	参考文献	11

業界への指針¹ 感染症適応症の予防および治療用ワクチンに対する 発生毒性試験に関する検討

草案－非実施用

1. 緒言

本文書は治験用予防および治療ワクチンに対する発生毒性試験の実施に対する指針を治験依頼者に提供すること、およびこれらの製品に対する臨床妊娠登録簿の作成を検討することを目的とする。本文書で説明する推奨は、妊娠可能な女性および妊婦に適応される感染症に対する予防および治療ワクチンの発生毒性能の評価に関係する²。本指針は、前向きに治験用ワクチンに適用される。さらに追加 IND 試験を実施する以外、本指針は既承認ワクチンに対して遡って適用されない。生物製剤評価研究センター（CBER）は、青年および成人の免疫に適応される感染症の予防および治療用の広範囲の治験用ワクチンを審査する。したがって、ワクチンに対する標的集団には、ワクチン接種の時間枠中に妊娠する可能性のある生殖期間（reproductive years）の女性が含まれることが多い。加えて、母親から胎児への抗体の受動伝達によりワクチン接種を受けた人および／または新生児における感染症を予防するという目的で、特に特定の母体免疫適応症用に臨床開発段階にある多くのワクチンがある。現在のところ、ワクチンが母体免疫に特に適応されない限り、製品承認前に妊婦におけるワクチンの安全性に関する試験は行われていない。妊娠中の使用を意図したほとんどのワクチンの臨床開発時には、妊婦は臨床治験への参加から積極的に除外される。加えて、妊娠が試験中に生じる場合には、一般に投与は中止され、女性は追加免疫を受けない。結果として、製品承認時には、妊婦または妊娠可能な女性におけるワクチンの発生危険性を検討した臨床データはほとんどない。しかし、臨床治験に妊娠可能な女性の参加が増加し、青年および成人用に予防および治療ワクチンの開発が増加するにつれ、ワクチンの危険性対有用性に関する情報が提供される前に、胚／胎児の意図しない暴露が生じる懸念が増加している。さらに、承認後、妊娠中の使用に適応されないワクチンが、妊婦への使用に推奨される可能性がある（1）。加えて、妊娠可能な女性における承認済みワクチンの使用から、妊婦およびその胎児のワクチンに対する偶発的な暴露が生じる可能性がある。半数を超える妊娠が意図しないものであることを考慮すると、臨床的に認識される前にこれらの妊娠中のワクチン曝露は避けられそうもない（2）。こうし

た状況で、臨床データがない場合には、妊婦の免疫が適切である状況であっても、医師がインフォームド・リスクアセスメント (informed risk assessment) を行うのは難しい。

最近まで、ヒトでの使用前に、動物で発生毒性について試験された承認ワクチンはほとんどなかった。しかし、上記の理由から、製品の市販前段階で検討すべき妊婦および／または妊娠可能な女性に対する免疫プログラムの危険性対有用性を評価する必要がある。出生前免疫プログラムに關与する潜在的な危険性には、ワクチン抗原およびワクチン製品の成分（例えば、アジュバント、保存剤、安定剤）の固有の生物学的活性により引き起こされる発生有害作用が含まれる。加えて、妊娠状態および／または発生中の胚／胎児に対する潜在的な有害作用は、母体の免疫修飾の結果であるかもしれない（3、4）。

通常、妊婦は臨床治験から除外されるので、動物モデルでの発生毒性試験由来のデータが潜在的な発生有害性を選別するためのアプローチを提供し、21 CFR 201.57(f)(6)に基づいて要求される製品ラベルに含めるべき発生危険性に関する結論を引き出すために利用できる唯一の情報を提供できることが多い。ワクチン製品に対する動物発生毒性試験に関する科学文献は実質的に存在しないので、本指針で感染症適応症の予防および治療ワクチンに対する発生毒性評価で考慮すべき一般的小および特別の検討点を記載する。

[目次へ]

II. 定 義

A. ワクチン

本文書の目的において、ワクチンは予防用、あるいは治療用医薬品の混成クラスであり、その投与は、1つまたは複数の感染症を予防および／またはその重症度を減少できる免疫反応を誘導するものである。ワクチンは、細菌、ウイルスまたは寄生生物の生弱毒化調製物、不活化（死滅化）全生物、照射生細胞（living irradiated cells）、宿主細胞における組み換え DNA に由来するものを含めた粗分画または精製免疫原、成分の共有結合で形成された共役体、合成抗原、ポリヌクレオチド（プラスミド DNA ワクチンなど）、特定の異種免疫原を発現する生ベクター細胞、または免疫原を適用された細胞である。上記のワクチンの複合体の場合もある。抗原はそのまま提供されるか、他の抗原、アジュバント、添加剤および他の賦形剤と組み合わせて提供される。非感染症用の治療用ワクチンおよび免疫原として使用されるモノクローナル抗体はここでは検討しない（5）。

B. 生殖毒性

生殖毒性は「生殖に対する外来物質の有害作用の発生、原因、症状発現および後遺症に関する研究」である（6）。

C. 発生毒性

発生毒性は、成人に達する前に誘発される有害作用である。これには、胚または胎児期間に誘発されるか発現する作用および生後に誘発されるか発現する作用が含まれる(7)。

[\[目次へ\]](#)

III. ワクチン標的集団および非臨床発生毒性試験のタイミング

通常、発生毒性試験は小児期の免疫に適応されるワクチンには必要ない。しかし、青年および成人に適応されるワクチンおよび妊婦の免疫に適応される可能性があるワクチンについては、発生毒性試験を検討すべきである。

現在のところ、臨床治験に妊婦または妊娠の可能性のある女性のいずれかを含めることを支持するためのこれらの試験のタイミングには差がある。

母体免疫:妊婦の免疫に特に適応される製品については、妊婦が参加する臨床治験を開始する前に、非臨床発生毒性試験のデータが利用可能であること。

妊娠の可能性のある女性:妊娠の可能性のある女性に適応されるワクチンについては、妊娠検査や避妊の利用など適切な予防措置を講じる場合、非臨床発生毒性試験を行っていなくても被験者を臨床治験に含めることができる。以前に治験用新薬許可申請(IND)に提出したかどうかにかかわらず、これらの製品については発生毒性試験のデータを最初の生物製剤承認申請資料に含めること。

男性:現在では雄性受精能試験がない場合にでも、男性を第I、IIおよびIII臨床治験に含めることができるが、将来はこうした試験が一部の製品に対して推奨される。

[\[目次へ\]](#)

IV. 発生毒性試験のデザイン

A. 一般的検討

歴史的な使用、製品の特性、意図した標的集団および意図した臨床用途を考慮して、個別に各ワクチンを評価する必要がある。ワクチン製剤中に存在する成分により誘発される潜在的な発生有害作用を検出するように、発生毒性試験をデザインすること。しかし、発生毒性試験の予測値を最大化したとしても、潜在的な危険性の評価や検出、あるいは危険性の不確実性を減少することには限界があることを認識すべきである。動物試験で胚/胎児の発生に対する有害作用がないことは、必ずしもヒトに対する危険性が

ないことを意味するわけではないことにも留意すべきである。危険性予測を制限しうる要素には免疫反応の種特異的な差、異なる発生時系列、胎盤形成の差異などが含まれる。それにもかかわらず、動物モデルでの発生毒性試験が、製品の有害な発生作用について選別するための現在利用可能な最良の方法であり、動物データからの発生危険性に関する情報が、製品承認時に利用可能な唯一の情報であることが多い。

1. 以前の臨床経験

動物における生殖毒性試験のデザインに関して、あらゆる潜在的な適用において、妊婦での全ての利用可能な臨床経験を検討すること。妊婦の免疫に由来する臨床経験が、子孫の生存性と発生に対する有害な転帰の可能性を評価するのに有用だろう。そうした情報は、適切な前臨床試験のデザイン／モニタリング、および製品表示にも役立つものである。

しかし、非IND試験（例えば、治験ワクチンまたは関連製品の接種）に参加した少数の妊婦から得られた臨床データがあることで動物での発生毒性試験の必要性がなくなることはない。

2. 以前の非臨床経験

発生毒性試験で現れる有害な発生作用、すなわち母体毒性による胎児毒性の解釈に貢献できるかどうかについて、以前に実施した急性または反復投与非臨床毒性試験から得られたデータ全てを検討する。また、以前に実施した非臨床試験のデータは、発生毒性試験で用いる動物モデルとワクチン用量の選択の根拠となることが多い。

3. ワクチン製剤

臨床治験材料のための医薬品の製造管理および品質管理に対する基準の条件にしたがって、臨床治験用のワクチン製剤を製造する（8）。また、非臨床ロットは、臨床治験用製剤と同様のものであり、理想的には臨床治験に申請するのと同じロットで非臨床試験を実施することが望ましい。これが実行可能でない場合は、非臨床ロットは物理化学的データ、安定性、剤形等が同等であること。また、中軸臨床試験は意図した最終製剤で実施されることが多いが、製剤の至適化が製品製造前に実施されることが多い。こうした場合には、ワクチンの早期の臨床製剤で実施した非臨床試験のワクチンの市販製剤への適用可能性は個別に検討する。特に母体免疫用の製品については、妊婦が参加する臨床試験を進める前に、非臨床発生毒性試験を実施すること。これらの場合には、開発中に複数の発生毒性試験を実施するのを避けるために、非妊娠被験者で第1および第2相試験を実施することが治験依頼者にとっても有用であろう。最も有望な製品製剤を妊婦が参加する試験に進めるための根拠として、これらの試験の結果を利用できる。

4. ワクチン製品クラス

発生毒性試験が実施されている可能性のある治験製品または既承認製品と同様であるか、同じ製品クラスである臨床開発中のワクチンがいくつかある。これらの場合には、

検討中の製品に対する追加発生毒性試験の必要性は個別に検討する。個々の成分が承認されていて、それに対する発生毒性評価が実施されている臨床開発中の複合ワクチンは、発生毒性評価に対する要件は課せられないことがある。しかし、複合ワクチンが新アジュバント、新保存剤と共に製剤化されている場合、または個々の製品またはその製造に有意な変更がなされた場合および／または個々に承認された製品の複合により毒性能が増加する可能性がある場合は、追加発生試験が必要な可能性がある。同様に、個々の既承認または未承認の成分に対して発生毒性試験が実施されていない場合は、発生毒性試験を実施する必要がある。場合によっては、臨床および疫学データに関する記録、例えば、妊娠中の感染物質への曝露または関連既承認ワクチンの使用が、治験製品の危険性を評価するのに十分なことがあり、また動物モデルでの発生毒性試験の必要性を決定するのに提供されて、検討されることがある。これらの場合は、治験依頼者は FDA と相談して、その特定製品に対する追加発生毒性試験の必要性に関して合意に達することが望ましい。

5. ICH 指針文書 S5A の適用

“Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal products” (医薬品についての生殖毒性の検出) という表題の ICH S5A 指針文書は、主に生殖に対する毒性を検出するための試験のデザインを検討しており、生殖周期を段階 A～F と規定するいくつかのセグメントに分けている (7)。生殖サイクルの異なるセグメントを検討するために、異なる試験を実施できる。感染症の予防および治療ワクチンについては、主な懸念は、胚と胎児の発生および成長に対する被験物質の潜在的な有害作用である。したがって、主要な焦点は、着床から妊娠終了時までの母親の曝露後および離乳時までの出生児のフォローアップ期間における妊婦／授乳婦および胚／胎児に対する有害作用を検出するための発生毒性試験におかれる。これらの段階は、ICH S5a 文書で段階 C、D および E と規定される。製品によっては、個別に生殖サイクルの他のセグメントを検討するために、追加試験が必要なことがある。CBER は、発生毒性試験の一般的なデザインおよびエンドポイントの評価を助けるために、ICH 5SA ガイドラインを一般的な判断基準として利用することを推奨している。しかし、ワクチンと医薬品または他の生物製剤を区別する最も重要な特徴は、意図したワクチン誘導性免疫反応である。さらに、通常、投与と投与の間に数ヶ月または数年間の間隔をおいて、ワクチンは限定された散発的な用量で投与される。ワクチンには、生弱毒化、不活化、組み換え、ポリヌクレオチド、多糖類ならびに蛋白抗原、ベクターワクチンおよびコンジュゲートワクチンなどの幅広い製品カテゴリーが含まれる。これらは、アジュバント化されるか、または異なるワクチン抗原の複合から構成されることがある。このように、これらの問題が複雑であることを考慮すると、ICH S5A 文書に示す非臨床試験戦略はワクチンに直接的に適用できない可能性があるため、ICH S5A に示された試験デザインは被験ワクチン製品に合わせて調整する必要がある。ワクチンに対する発生毒性試験をデザインする際に検討すべき特別の考慮点を、以下に示す。治験依頼者は CBER と早期に話し合いを持って、試験を実施する前に試験エンドポイントを含めて特定のプロトコルについて合意に達することが推奨される。

B. 特別の検討

1. 動物モデル

動物モデルで誘発される反応が、必ずしもヒトでの反応を予想できないことが認められている。治験依頼者は動物モデルを選択した根拠を示すこと。動物種間には免疫反応に定量的、定性的な差が存在する可能性があるが、当該動物種がワクチン抗原に対する免疫反応を生じうることの証明をこれに含めること。背景データの利用可能性および歴史的経験に基づいて発生毒性試験に最もよく使用される実験動物種は、ラット、ウサギおよびマウスである。ほとんどのヒトワクチンはげっ歯類またはウサギに対して免疫原性を有している。場合によっては、ヒト以外の霊長類のみが適切な免疫反応を示すことができる。しかし、発生毒性試験にヒト以外の霊長類を使用するには技術的およびロジスティック上の困難さがあるため、代替モデルが利用可能でない場合のみに、これらの動物を検討できる。妊婦における免疫反応を証明することに加えて、抗体に対する胎児の曝露を検証すること。霊長類、非げっ歯類およびげっ歯類間には胎児への母体からの抗体移行のタイミングに関して差異があるので、母体抗体に対する子孫の出生前および出生後曝露を、最も適切な実験モデルを選択するための基準として評価することが推奨される。選択した動物種は胎児および生後検査に従順であること。

適切な動物モデルの不在が免疫反応の評価を妨げる場合でも、発生毒性試験は、ワクチン成分/製剤の潜在的な胚/胎児毒性作用および妊娠動物における製品の安全性に関する重要情報をなお提供できる。

ほとんどの場合、1種類の動物種を用いて発生毒性試験を実施することで十分である。したがって、2種類の動物種、すなわちげっ歯類1種類と非げっ歯類1種類を常に使用する要件はない。

1群あたりの動物数は、データの意味のある解釈を可能にするのに十分なものとする。例えば、ラットまたはウサギを用いた発生毒性試験に対しては、各群に40匹を割り当てることが推奨される。それによって、各20匹の動物を用いた帝王切開と出産サブグループにさらに動物を配分できる。

2. 薬力学

パイロット試験で抗体反応の開始および持続時間に関する情報を得ることが推奨される。適切な動物種、試験デザインおよび投与スケジュールを選択するのに役立つ可能性があるからである。最初の情報は非妊娠動物由来でよい。しかし、抗体形成が妊娠動物と非妊娠動物で異なる可能性があるという証拠がある場合には、これらのパイロット試験を小群の妊娠動物で実施して、試験物質曝露と経胎盤抗体移行に関して抗体形成を評価することも必要だろう。抗体誘導はワクチンにより誘導される総免疫反応の一面にすぎないこと、およびサイトカイン、細胞傷害性T細胞の誘導などの他の免疫学的パラメータも同等に重要であることが認識されている。しかし、これらのパラメータの誘導を評価するためのバリデーション済み測定法が比較的少ないことを考慮して、これらの試験では抗体評価がワクチン誘導作用に対するマーカーとして使用されている。これは、

個別に他の免疫学的パラメータを評価することを排除しない。

例えば、ワクチン抗原が特定のサイトカイン反応を誘導することを示すデータが存在する場合は、特にサイトカインが妊娠に影響を与えうるものである場合は、各サイトカイン測定を含めることができる。

3. 実験方法

妊娠動物／授乳動物および胚／胎児と出生児の発達と成長に対する有害作用を検出するために、着床から、硬口蓋閉鎖を経て妊娠終了までの期間、雌を曝露させる。出生児は離乳まで追跡し、成長と発達について観察する。通常の子宮および胎児検査のために、妊娠終了時に妊娠動物のサブグループを帝王切開検査に供することが推奨される。離乳までの出生児の生後発達を観察するために、もう 1 つのサブグループは出産させ、産児を育てさせる。

4. 投与量

動物モデルで免疫反応を誘導できる単回投与量を評価することが推奨される。可能な場合は、体重にかかわらず、動物にヒト最高用量（例えば、1 ヒト用量=1 ウサギ用量）を投与する。最高ヒト用量を投与することが実行可能でない場合は（例えば、投与できる総容量の制限；投与誘発性の妊娠に影響を及ぼす局所毒性等）、mg/kg でのヒト用量を超えるが、動物でなお免疫反応を誘導できる用量を投与すること。

5. 投与頻度および投与経路

ワクチン投与方法は、胚、胎児および早期出生後期間を通じて母体抗体力価を至適にするものとする。それによって、投与のタイミングおよび回数は、特定製品の免疫反応の開始と持続期間に依存する。連日投与方法は免疫耐性を生じうるワクチン抗原に対する過剰曝露をもたらす懸念があるため、連日投与ではなく妊娠動物への散発的投与が推奨される。加えて、散発的投与は感染症適応症用のほとんどの予防および治療ワクチンに対する臨床的に提案されている免疫スケジュールに似ているので、そのほうが関連性が高いと考えられる。最もよく使用される動物種の妊娠期間が短いことを考慮すると、妊娠の重要時期、すなわち器官形成期にピーク抗体生成を誘導するために、交配の数日または数週間前に動物に初回抗原刺激量（priming dose）を投与する必要があるかもしれない。着床前に投与すると、妊娠状態に影響を与える可能性があるストレス反応が動物で認められることがある。したがって、交配／受精前に動物に投与する場合は、評価に十分な動物が妊娠するのを確実にするために試験に動物を追加する必要があるかもしれない。ワクチン製剤の成分の潜在的な直接胚傷害作用を評価するために、そして残りの妊娠期間中に高濃度の抗体を維持するために、器官形成期（すなわち、着床から硬口蓋の閉鎖まで）に 1 回または数回の追加投与を行うことが推奨される。場合によっては、妊娠の時系列とワクチン投与を合わせるのが難しいことに留意して、ワクチンが選択的な毒物として作用するかどうかを評価するために、一定時点で投与する動物のサブグループを含めることができる。

投与は、臨床投与経路で実施すること。

6. 対照群

試験動物と同じ時間および頻度で、対照動物に溶媒を投与することが推奨される。ワクチン製剤中に存在する各成分の潜在的な毒性を評価すること。したがって、溶媒またはワクチン抗原以外の成分が作用を引き起こすか、試験物質の作用に影響を与える場合は、追加群を考慮する。加えて、ワクチンがアジュバントと共に製剤化されている場合は、特にアジュバントが新規である場合は、アジュバントのみの群を含めることを考慮すべきである。

7. エンドポイント

一般的に、試験エンドポイントには、ICH S5a 文書に記載されているとおり、母体出生機能を含めて出生前および出生後の発生に対する影響についての試験に推奨されたものを含めること（参考文献 7）。評価すべきエンドポイントを決定する際は、ワクチンの性質と当該製品に伴う特定の懸念を考慮すること。以下に示すパラメータは、評価すべきエンドポイントの基本パネルを示すことを目的とする。パネルは包括的なものではない。

7.1 交配前／受精前期間

外観および体重に関するデータを含めて、臨床観察を 1 週間に 1 回および試験物質投与日に行う。

7.2 妊娠期間

発病と死亡の兆候について、試験期間、母動物を観察する。外観および行動に関する臨床観察を記録すること。評価には、体重と体重変化、局所毒性の潜在的な兆候、摂餌量、妊娠期間、流産と早産および分娩（帝王切開の対象でない母動物について）を含める。

7.3 帝王切開群

7.3.1 母動物の観察

最終検査で帝王切開を受ける群については、剖検（肉眼検討）を行い、認められた肉眼所見の内、組織学的評価が必要とみなされるものについてはその母組織を保存する。例えば、器官対体重比に対する影響が観察された場合は、組織学的評価が必要とされる。黄体、着床部位、生存および非生存胎児ならびに早期および遅延性吸収の数と分布を記録すること。胎盤の肉眼評価を行うべきである。

7.3.2 胎児の検討

生存胎児の個々の体重を求める。各生存胎児について、肉眼的な外観、内臓および骨格変化について検討する。遅延性吸収および死亡胎児も、可能な程度まで肉眼的な外観変化について調べる。全胎児の内部を調べて、性別を判定する。

7.4 自然分娩群

7.4.1 母動物の観察

7.2 に示したパラメータに加えて、妊娠期間、および受胎率、妊娠率および出生率などのパラメータを求めること。離乳前期間の最後に、産児を出産した動物を屠殺する。胸部、腹部および骨盤内臓器の肉眼検査を行う。認められた異常ばかりでなく、着床部位の数と分布を記録する。死亡したか、瀕死状態、流産または早産のために屠殺された動物の死因を検討し、妊娠状態を記録する。可能な程度まで、流産した胎児および／または産児を調べること。

7.4.2 F1 世代

出産から離乳までの出生後フォローアップでは、正常発達の指標として、正常成長、体重増加および哺乳活動を検討することが推奨される。また、試験デザイン中に正常神経発達を調べる検査、例えば聴覚や視覚機能検査を含めることも推奨される。生存率と哺乳率を求め、個々の性別を記録すること。最終屠殺時に、剖検を実施し、異常を記録し、肉眼病変を組織学的検討用に保存する。検討前に死亡した産児は、出産時の生存状態を評価する。死亡が認められた産児は肉眼病変と死因について検討すること。

8. 免疫学的エンドポイント

潜在的な発生有害作用および妊娠動物に対する有害作用を評価することに加えて、ワクチン誘導性抗体反応の評価を含めて、母動物の抗体に対する胚／胎児の曝露を検証すること。投与前および投与後のいくつかの時点からの母動物の血清検体を収集して、抗体の産生を評価すること。試験物質投与前、帝王切開日（該当する場合）および離乳期間終了時に、通常試料採取を行う。また、帝王切開サブグループの動物の母動物抗体の経胎盤移行を評価するために、臍帯血も得ること。離乳期間の最後に代表的な数の産児／同腹児の抗体レベルも評価して、誘導された母動物抗体への新生児の曝露を確認することが推奨される。発生毒性試験における抗体評価は、潜在的な免疫毒性作用の評価とは対照的に試験動物種におけるワクチンの作用を検証する目的に役立つ。他の免疫パラメータを個別に評価できる。たとえば、ワクチン抗原または他のワクチン成分が妊娠に影響を与える可能性がある特定のサイトカイン放出を引き起こしうる場合は、各評価を含めることができる。

9. 他の評価

前臨床発生毒性試験から妊娠／哺乳動物、胚／胎児発生または出生児の発達のいずれかにワクチン誘発性有害作用が示される場合は、作用の原因を評価するために追加試験が必要である。こうした試験には広範囲の免疫学的評価、例えば、抗体沈着についての組織化学的分析ならびに神経学的評価などを含めることができる。

[目次へ]

V. 妊娠登録簿の作成

ワクチンが妊娠の可能性のある女性に投与されるか、特に妊娠時の免疫に適応される場合、ヒト妊娠における当該ワクチンの安全性を、さらに第 IV 相へのコミットメントにより系統的に評価する必要がある。あるいは、治験依頼者が製品ラベルを更新するために、妊婦におけるワクチンの使用に伴う潜在的な危険性に関するデータを既販売製品について得ることができる。したがって、ワクチン接種した妊婦および子の承認後経験を監視するために、妊娠登録簿を作成して、妊娠時のワクチン使用に伴う危険性を判定することが推奨される。妊娠登録簿の作成により、妊娠中の曝露を前向きに報告するよう医療提供者に奨励できる。これから良好な市販後データが得られ、有害事象報告でよく見られる後ろ向きに報告された症例よりも偏りの少ない資料が提供される。最終月経 (LMP) の初日からの製品への曝露と一般的に定義される妊娠中の医薬品曝露と対照的に、妊娠または LMP 前に行われたワクチン接種を、「妊娠中のワクチン曝露」の定義に含める必要があるかもしれない。LMP 前の期間は、検討対象の特定の製品によって決まる。妊娠登録簿を作成するという決定は個別に下すべきであり、非臨床および臨床試験から得られるデータの入手可能性と程度、ワクチンの種類、妊婦と胎児に対する野性型疾患の既知の有害作用などのいくつかのパラメータに依存する。本機関は、「Draft Guidance for Industry: Establishing Pregnancy Registries」(業界への指針草案：妊娠登録簿の作成)という表題の妊娠登録簿のデザインおよび推奨される結果に関する指針も発表している(参考文献 9)。

[目次へ]

VI. 参考文献

1. Recommended adult immunization schedule-United States, 2002-2003, MMWR October 11, 2002, Vol. 51 (40);904-908
2. Colley, G.B., M.D. Brantley, and M.K. Larson, 2000, *Family Planning Practices and Pregnancy Intention*, Atlanta, GA: Division of Reproductive Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Center for Disease Control and Prevention, 2000
3. Barrow, P.C., 2003: Reproductive toxicity studies and immunotherapeutics. *Toxicology*, 185, PII S0300-483X(02)00610-8
4. Thellin, O., Heinen, E., 2003. Pregnancy and the immune system: between tolerance and rejection. *Toxicology*, 185, PII S0300-483X 902)00607-8
5. Guidance for Industry: Content and Format of Chemistry, Manufacturing and Controls Information and Establishment Description Information for a Vaccine or Related Product (January 1999)

6. Ecobichon, Donald. "Reproductive Toxicology" in CRC Handbook of Toxicology, Derelanko M. and Hollinger M, Eds., CRC Press, 1995
7. International Conference on Harmonization (ICH) Harmonized Tripartite Guideline "Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products, (59 FR 48746, September 22, 1994)
8. GMP citation
9. Guidance for Industry: Establishing Pregnancy Exposure Registries (August 2002) , <http://www.fda.gov/cder/guidance/3626fml.doc>

[[目次へ](#)]

- ¹ 本指針は、食品医薬品局の生物製剤評価研究センターの母体免疫作業部会（Maternal Immunization Working Group）により作成された。2000年9月8日のFR Vol.65:54534に指針草案の提供が発表された。ドケット管理部（Docket Management Branch）に提出されたコメントおよび2002年12月2～3日にバージニア州アーリントンで開催され、ワクチンに関する発生毒性評価に対するアプローチを討議した「Non-clinical Safety Evaluation of Preventive Vaccines: Recent Advances and Regulatory Considerations」（予防ワクチンの非臨床安全性評価：最近の進展と規制上の検討）という表題のワークショップで行われた専門家パネルによる勧告に基づいて、本草案を改訂した。本指針文書は、感染症に対する予防および治療ワクチンの発生毒性の可能性に関する本機関の最新の考えを示すものである。本文書は誰に対してもなんらの権利を創出または付与せず、FDAまたは国民を拘束するよう機能しない。適用できる法律、規則または双方の要件を満たすならば、代替アプローチを利用できる。
- ² 本文書は雄性生殖毒性および雌雄受精能試験に関する問題を取り上げない。

[[目次へ](#)]

前回更新：2003年7月24日