

<p><b>【A.2 反復投与試験】</b>          臨床で単回投与を必要とするワクチンは、通常1種の動物での反復投与試験が要求される。個別に適切な動物種の選択を慎重に検討するべき</p>	<p><b>WHO-4.1.2</b>          供給源、動物種および動物飼育方法を記録          個別飼育、outbred 推定、健康な動物          一般的に臨床試験開始には適切な1種類の動物種による毒性試験で十分だが、場合によっては2あるいはそれ以上の動物種を使用する状況を示唆          - ワクチン抗原に免疫反応を生じる動物種。可能な場合、ワクチンの生物学的作用に感受性のある動物種。理想としては、病原微生物または毒素に感受性のある動物種。          - ワクチンにより誘導される防御メカニズムが十分に理解されていない場合には、製品を特徴付けるために2種類以上の動物種が必要になることがある          - 製品の薬力学に関し、種特異的または系統特異的な差が認められる場合は、複数の安全性試験において複数の動物モデルを用い、製品の非臨床安全性を検討する必要がある          - げっ歯類では、約10匹/性別/群で実施。霊長類は、げっ歯類の試験での数より少ない試験になる          試験開始週齢は、げっ歯類で6~8週齢、ウサギで3~4ヶ月齢</p>	<p><b>(21-22) Dose</b>          - ROA          - N plus 1          - Maximum human dose  <b>(23-24) Parameters monitored</b>  <b>(25-26) Animal model</b></p>
<p>臨床で単回投与のみの場合さえも、反復投与毒性試験の実施は適切かもしれない。          計画に際しては、動物とヒト間の反応時間の違いを考慮するべき：ヒトで1回/月でも動物でも動物で1回/月で同じ反応が得られると限らない。          投与経路と投与計画は臨床適応を反映する。</p>	<p><b>WHO-4.1.3</b>          誘導される免疫反応を最大にする用量で実施。          用量反応評価、及び致死量は不要          - 使用動物モデルで最高の抗体生成を誘導する用量を決めるために、用量反応の予備試験を実施          - 可能なならば、臨床試験で使用する最高用量（絶対値）を評価          - 単回投与で投与でききる総容量は、動物の福祉に関するガイドラインに従う；複数の部位への投与可能          - ヒトと動物間差を正当とする理由を示し、mg/kgでのヒト用量を超える用量、または動物モデルで免疫反応を誘導する量も可能          投与回数、ヒトで申請する投与回数以上          - 連日投与ではなく、間歇投与          - 投与間隔は、動物モデルで観察される一次および二次の抗体反応の状態に基づいて、申請臨床投与間隔より短縮することが可能          投与経路は臨床で使用予定の経路と一致          ネガ/ポジオン設定          有害作用の回復性、遅延毒性評価のために、回復群を設定する</p>	

<p>検査項目は通常の非臨床試験項目（体重、摂餌量、臨床病理、剖検及び病理組織学的検査）を含めるよう反復投与免疫原性試験を拡大することにより、有用な情報を得ることができ、また、ワクチン全ての主要成分に対する抗体反応を同時に測定することにより（免疫原性試験）、その価値が高まる。これらの試験のデザインに安全薬理エンドポイントを組み込むことを検討すべき（\$F.2.も参照）</p>	<p><b>WHO-4.1.4</b> 検査項目は、詳細ではあるが膨大な項目が設定されている - 全身毒性および免疫系に対する作用、局所炎症反応 - 毎日の臨床観察、週毎の体重/摂餌量 - 初回及び最終投与の1-3日以内、回復期間終了時の血液学的検査（相対絶対白血球分類）及び血液生化学的検査（A/G比、酵素、電解質） - 凝固パラメータ、尿試料、血清免疫グロブリン・クラススの評価も有用 - 動物モデルが適切であったことの確認のため、ワクチンにより誘導された免疫反応を評価 - 肉眼病変と臓器重量を含む剖検と組織採取（添付資料） - 免疫器官（リンパ節、胸腺、脾臓、骨髄、バイエル板、BALT、特殊な投与経路により影響を受ける器官）、重要臓器（脳、腎臓、肝臓、生殖臓器）及びワクチン投与部位の病理組織評価 - その他検討する組織は、それまでの非臨床および臨床試験で得られた知識と経験により決まるが、新規ワクチンの病理組織検査は全採取器官で実施</p>	
<p>以下を case-by-case で考慮すること - 必要に応じて、免疫学的側面からの毒性評価（免疫機能に影響を与えない免疫複合体形成や免疫機能分子・サイトカイン分泌等）を検討すべき - 新たな方法（新無毒化法、抗原-担体複合体または微量の不純物の存在による方法）で修飾された抗原（毒素）、または添加剤（アジュバント/賦形剤/保存剤）によって、抗原自体により誘発される過敏反応が増加することがある（特に、複数回注射用のワクチンに対して） 稀なケースとして、抗原性物質がヒト組織と交差反応を生じて有害作用を起こす抗体を誘導する可能性のあるため、この問題を解決するための動物モデルの利用を考慮すべき <b>【B 生殖毒性試験】</b> 繁殖能への影響は通常必要ない。 毒性試験における生殖器の病理組織検査により十分な情報が得られるだろう。</p>	<p><b>WHO-4.2.1</b> 免疫反応評価の結果が、免疫毒性を示す場合、メカニズム検討のための追加試験を実施 - 免疫複合体の沈殿 - 宿主の抗原決定基の類似性に対する体液または細胞性免疫反応（自己免疫疾患） - 疾患の悪化（不活化麻疹ワクチン） 抗原、アジュバント、賦形剤および保存剤により誘発される過敏反応が懸念される場合は、追加検討が必要</p>	<p>特に記載がない</p>

<p><b>【C 胎胎児及び周産期毒性】</b>          多くのヒトに対するワクチン接種は、小児期に行われるので、通常、胎胎児及び周産期毒性試験は必要ない。妊娠可能性のある女性、あるいは妊娠中の女性に対する使用が予想される場合は必要になってくる。          非妊娠女性に対して安全ないくつものワクチンも、妊娠中に奇形や流産を生じさせざる胎児感染を起こす可能性がある。妊娠中の感染物質や関連ワクチンへの曝露に関する臨床および/または疫学データに関する記録を提供することで当該危険性を評価するのに、十分に考えられる。しかしながら、これらの記録で十分でない場合には、適切な動物モデルの利用可能性を検討すべきである。</p>	<p><b>WHO-4.2.2</b>          小児期適応ワクチンは、一般的に不要だが、妊婦および妊娠可能な女性が含まれる場合は、科学のおよび臨床的に信頼できる証明がない限り、発生毒性試験を考慮          発育中の胎胎児/新生児に対する潜在的な有害作用が懸念されるので、生殖毒性評価は出生前後の発生試験が必要          受胎能評価と離乳後評価の必要性は、個別に検討</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 使用動物はワクチンに対して免疫反応を生じること（血清抗体）</li> <li>- 臍帯血または胎児血中のワクチン誘導抗体を測定による母体の抗体移行を評価（母体抗体の胎児への曝露を検証）</li> <li>- 投与経路は臨床投与経路；ヒトでの最高用量の投与が理想的だが、総容体投与の制限、母体に対するストレスを生じる局所毒性が認められる場合は、mg/kg でヒト用量を超える用量で、動物で免疫反応を誘導できる量を投与              器官形成期の評価</li> <li>- ICHSS の C、D および E 段階（着床から硬口蓋閉鎖、及び妊娠終了までの期間）に妊娠動物をワクチンに曝露</li> <li>- 動物モデルの妊娠期間は比較的短いので、ワクチンにより誘導される免疫反応に対する胎胎児の曝露を確実に最高にするために、交配前投与が必要なが多い</li> <li>- 投与回数は、反応開始と反応持続期間により決める</li> <li>- 妊娠期間中に高レベルの抗体を維持するため、発生中の胎児をワクチン製剤に曝露させるため、妊娠期間のある時期に追加接種が必要ながある</li> <li>- エンドポイントは、生存性、吸収、流産、胎児重量および形態など（限定されない）</li> <li>- 出生から離乳までの児動物の出生後フォローアップを組み込んで、正常発育、体重増加、哺乳活動および生存性を評価することを推奨；群構成注意</li> </ul>	<p>(28) Developmental Tox Study</p>
<p><b>【D/E 変異原性及びがん原性】</b>          通常必要としない</p>	<p><b>WHO-4.2.3</b>          遺伝毒性試験及びがん原性試験は、最終ワクチン剤形には不要だが、新アジュバントや添加剤など特定のワクチン成分には必要な場合がある          必要に応じて、phase I までに、突然変異および染色体障害を評価するための <i>in vitro</i> 試験を実施          遺伝毒性に対する一連の試験は、臨床試験と平行して実施可</p>	<p>(29)</p>

<p><b>【F1 一次薬理試験 (免疫原性及び防御)】</b>          抗原防御反応に関する一次薬力学試験を適切な動物種により実施する。ヒトでの感染を反映する動物モデルが存在する場合は、こうした試験におけるエンドポイントには病原微生物の攻撃に対する防御とすべきである。ほとんどの場合で免疫反応の定量的みでは防御の十分な指標とはならない。          免疫能を評価する試験には、予想される免疫原性の評価 (抗体生成レベル、生成された抗体のクラスおよびサブクラス、細胞媒介性免疫および免疫反応持続期間) を含めるべきである。加えて、機能障害をおこす中和抗体の形成、免疫複合体形成、免疫細胞との相互作用、および免疫系に影響を及ぼす他の分子の放出も検討すべきである。動物で個別の抗原と比較して新複合ワクチンを検討して、反応の増強または減弱が生じるかどうかを明らかにすることが望ましい。          特定のワクチンと他のワクチンの相互作用から、相互拮抗が生じることがある。2種類以上のワクチンの同時投与後に一部の場合に、例えばコレラワクチンと黄熱病ワクチン、麻疹ワクチンと髄膜炎菌 A+C ワクチン間で認められる。</p>	<p><b>WHO-3</b>          適切な動物モデルでの免疫原性試験を実施          - 製品の免疫学的特徴を確認するのに有用          - 臨床試験で評価するべき用量、スケジュールおよび投与経路          を選択する上で役立つ          ただし、動物モデルが、しばしばヒトでの免疫原性と有効性を予測できないことを認識すべき          非臨床免疫原性試験          - ワクチン接種動物で誘導される免疫反応 (液性/細胞性) の評価          - セロコンバージョン率、抗体力価の幾何平均または細胞性免疫の評価          - 可能な場合、防御をもたらず機能的免疫反応 (例えば、中和抗体、オプソニン活性など) を含めた関連免疫反応を評価          - 抗原あるいは生ウイルス間の干渉を検討できるデザイン          - 複数の確定抗原 (defined antigen) から構成されるワクチンの場合は、各抗原に対する反応を評価          必要に応じて、動物モデルの適性を確認するために対応する感染物質を用いて攻撃/防御試験を実施</p>	<p><b>WHO-4.2.4</b>          非臨床あるいはヒト臨床試験のデータから、ワクチン (例えば、特定のトキシノイドに基づくもの) が免疫系以外の生理的機能 (中枢神経、呼吸、心血管、腎機能) に影響をおよぼす可能性がある場合は、毒性評価に安全性薬理試験を組み込む</p>	<p>(29)</p>
<p><b>【F2 二次薬理試験 (安全性薬理)】</b>          新規ワクチンについては、例えば、循環系および呼吸系に対する望ましくない薬理活性の可能性を考慮に入れて、適切な動物モデルで検討すべきである。必要に応じて、毒性あるいは臨床試験のデザインに、これら活性のモニタリングを組み入れてもよい。CNSパラメータならびに野性型微生物病理と関係する器官に対する影響も含める。          投与スケジュールを考慮した反復投与試験からは、単回投与試験以上の有意な影響が示される可能性がある。  <b>【G 薬物動態】</b>          血漿中の抗原濃度測定などの薬物動態試験は、通常必要ない。          個別に必要な試験を検討し、注射部位への滞留およびその後の分布を評価する局所沈着 (deposition) 試験; ワクチンの貯留 (depon) 特性を示しうる排出リンパ節 (注射部位付近) の組織病理試験; および生ワクチンのウイルス排出などの検討を含めることができる。          新製剤、新アジュバントの場合、または代替投与経路 (例えば、経口または鼻腔内) を使用する意図のある場合は、分布試験を考慮すること。</p>	<p><b>WHO-4.2.5</b>          通常、薬物動態試験 (ワクチン成分の血清または組織中濃度の測定) は不要          必要性は個別に検討する          - 新アジュバント          - 代替投与経路          - 注射部位へのワクチン成分の滞留とその後の分布; 局所沈着試験          - 新製剤、新アジュバントまたは代替投与経路を使用する予定の場合は (例えば、経口または鼻腔)、分布試験を考慮する。</p>	<p>(29)</p>	<p>(29)</p>

<p><b>【H 局所刺激性】</b>                  多くの場合、筋注、皮下注あるいは皮内注なので、局所耐性を評価すべきである。臨床使用用の剤形を試験することが望ましい。局所への影響を単回あるいは反復投与において評価することにより、別個に局所忍容性試験を行う必要を回避することができる。</p>	<p><b>WHO-4.1.5</b>                  反復投与毒性試験の一部、あるいは単独試験として実施投与方法の結果としてワクチン抗原と接触する部位、およびワクチンに偶発的に曝露される部位（眼の曝露）でも、忍容性を求める異常が認められる場合、毒性作用のメカニズムを評価する追加試験実施</p>	
<p><b>【Q 他の側面】</b>                  1. 異常毒性試験はワクチンの品質管理の一部であるので、薬理-毒性開発プログラムに属さない。いくつかのワクチンについては、欧州薬局方では最終製品の異常毒性試験はもはや要求されない。                  2. ワクチン（単独または複合のいずれか）は発熱性作用を引き起こす物質、例えば、リボ多糖体、エンドトキシンおよび糖蛋白質やテイコ酸など、を含有することがある。従って、一般的に、バッチごとに各製品について発熱試験またはエンドトキシン試験を行って、潜在的な汚染の検出や許容できるレベルを確認すべきである。</p>		

<p><b>[R 添加剤]</b></p> <p>製品化されたワクチンには、異なる添加物として保存剤、賦形剤、アジュバントなどが免疫原性を持つ構成要素として加えられる。保存剤の使用が適切な場合は、保存剤の安全性を文書化して、考察する。新しい保存剤が使用される場合、安全性を裏付ける記録を提出し、新保存剤を新しい医薬品賦形剤として扱うべきである。新しい添加物の安全性は模造ワクチン（すなわち、抗原を含まない、確立された製造工程に使った総ワクチン製剤）を使用することによって評価できる。新しいアジュバントについては、過敏性反応などの免疫・毒性作用を評価することが特に推奨される。もし与えられた添加物が重要な全身性あるいは局所反応を引き起こさなかつた場合でも、他の抗原とともに使用した場合は重要な副作用発生が同じ添加物で生じる可能性を除外できるわけではない。添加剤は常にこうした物質に対する指針に適合しなければならぬ（<i>IEC75/318,partIII,p.5</i>）。</p> <p>欧州薬局方に記載のように、ワクチンは異なる化合物に吸着される可能性がある。吸収剤を含むワクチンにより局所反応が生じるが、一般的に吸着剤を含むワクチンの安全性は広範な前臨床および臨床使用で証明されている。最近、今あるワクチンに含まれないいくつかのアジュバントが、より効果的な免疫促進剤を開発する目的で前臨床試験において検討されてきた。このような場合、ケースバイケースで適切な前臨床試験を行うべきである。以下の点を考慮すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 研究中のアジュバントに対する安全性評価には、局所反応、発熱、免疫を介した対象も含む全身的な影響（アナフィラキシーなど）、催奇形性、遺伝毒性などを含むべきである。</li> <li>- 添加剤あるいは混合ワクチンの安全性プロファイルを評価する前臨床試験が実施されるべきである。可能な場合は、意図した添加剤と抗原の組み合わせ、臨床投与ルートを用いて、アジュバントのみ、あるいはアジュバントなしのワクチン製剤と比較することが推奨される。</li> <li>- 新規混合ワクチンに含める添加剤に対する毒性データが限られる/ない場合、添加物単体の毒性試験を実施することが望ましい。</li> <li>- これらの前臨床試験は、適切な動物モデルが使用できる場合には、免疫反応に対するアジュバント作用も評価するようにデザインすることが推奨される。</li> </ul>	<p><b>WHO-5.1：アジュバント</b></p> <p>使用するアジュバントが当該地域の薬局方要件に適合し、受け入れたい毒性を引き起こさないことが重要な特定の抗原/アジュバント製剤で得られた免疫反応を他の抗原に外挿できない、投与経路もアジュバントの有効性と安全性に影響を及ぼす重要な素</p> <p>前臨床免疫原性試験で、アジュバントの作用を証明する      新アジュバントに毒性的データが存在しない場合は、アジュバントのみの毒性試験を最初に実施：新化学物質に対し要求されるとおりの評価      抗原/アジュバントの組み合わせが個々の成分と比較して動物モデルに相乗的有害作用を起こすかどうかを評価      新アジュバントとして種特異的な蛋白質を用いる場合は（例えば、サイトカイン）、種特異的な反応の問題を考慮      評価には、臨床使用に申請する製剤を使用      ワクチン中に存在する全抗原成分とアジュバントの適合性を評価（免疫干渉の欠如）。該当する場合、ワクチン中に存在する全抗原成分の吸着がロット間の一貫性を示す      製品の免疫原性が十分に毒性的プロファイルにも影響を与えない可能性があるため、製品の有効期間中における抗原の潜在的な脱着の検討を安定性試験の一部として実施し、報告し、規格を定める</p>	<p>(27) Adjuvants</p>
<p><b>WHO-5.2：添加剤</b></p> <p>毒性的データが存在しない場合、新化学物質に対するガイドラインにしたがって、添加剤のみの毒性試験を最初に実施、文書化動物モデルでの特定の最終ワクチン剤形の毒性的プロファイルだけでなく、全てのワクチン抗原と新添加剤の適合性を報告</p>	<p><b>WHO-5.3：ワクチン製剤およびデリバリーデバイス</b></p> <p>動物安全性試験で試験されたデリバリーデバイスとワクチン製剤が、臨床的に使用予定のものと同じであること      臨床用のデリバリーデバイスを使用できる動物モデルが利用可能でない場合は、適切な動物モデルを開発するために、パイロット試験を実施して動物モデルにおける薬物デリバリー条件を定め、最適化し、製品の前臨床安全性の評価に使用できるようにする必要がある</p>	

<p>(6) Vaccine Regulatory Requirements 21 CFR 312 - IND regulations - 312.23 (a)(7) - Chemistry/Composition, manufacturing and Control Information Assure proper identification, quality, purity and strength of product - 312.23(a)(8) - Pharmacologic and Toxicologic studies  (8) Definition of Pre/Non (10) Goals (13) Challenges (14) Guidance for Tox study (16-18) General Principles (30) Timing</p>	<p><b>WHO (&gt;EMEA) ガイドライン記載項目</b></p> <p><b>WHO-緒言</b> ワクチンにおける前臨床試験の重要性：非臨床評価は、ワクチン候補の開発全般において中心的な役割を担い、候補ワクチンが実験室から臨床へ移行するために必須</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 製品の特徴付け</li> <li>・ 薬効の証明/免疫原性試験</li> <li>・ 製品をヒトに導入する前に実施する動物での安全性試験</li> </ul> <p>実施が必要な条件について記載</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 製造工程または製品処方の変更される場合；</li> <li>・ 第 I と II 相試験から生じた安全上の懸念を評価</li> <li>・ 同様の製品に関する文献中に記載されていた潜在的な安全上の懸念</li> </ul> <p>ワクチンに対する潜在的な安全上の懸念として；</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 製品固有の毒性</li> <li>・ 不純物と混入物質の毒性</li> <li>・ 製剤中に存在する成分の相互作用</li> <li>・ ワクチンにより誘導された免疫反応から、望ましくない有害な副作用</li> </ul> <p>実施は、実験動物の保護に関する国内および国際法、バイオセーフティに関する要件、ならびに医薬品の安全性試験の実施に関する基準 (GLP) に従って実施すること。ただし、試験 (の一部) が GLP にしたがって実施されなかった場合は、遵守されていない箇所を明確にし、正当な理由の陳述を行う。</p> <p>製品が複雑かつ新規性を有するため、科学および規制上の問題あり...現時点で利用可能な最良の科学に基づき、製品の非臨床評価の種類と範囲に関する決定を行うべき</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ ヒトにおける安全性及び有効性を反映する上での動物試験の限界を認識すべき</li> <li>・ 動物試験時に明らかになった潜在的な安全上の懸念は必ずしもヒトで問題を示すわけではないが、非臨床毒性試験で観察されたあらゆる兆候をヒト臨床試験で注意深く検討する必要があるが、追加の非臨床試験が必要ないことがある</li> <li>・ 検出可能な毒性がないことが、必ずしもヒトで安全であるという意味するわけではない</li> </ul> <p>代替としての <i>in vitro</i> 試験の開発とその後のバリデーションを奨励</p> <p>検討対象の製品によって非臨床試験の必要性と範囲が決まる：例として技術移管の場合</p>
--	--

<p><b>WHO-2</b> で、ワクチンの製造有効性/安定性/ガイドライン/パンパッチ標準品についての記載（詳細は原稿、和訳参照）</p> <p><b>2.1</b> ワクチン製造</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- シードロット・システムの確立が不可欠</li> <li>- 製造工程の厳密な管理が必要</li> <li>- 原料（原材料およびシード）の純度と品質の証明</li> <li>- 工程内管理試験</li> <li>- 工程添加剤と工程中間産物の試験</li> <li>- ロット出荷試験の確立</li> <li>- 生物学的測定法による生物学的特徴付けによる物理・化学的な製剤の特徴付け（含適切な実験室法の開発）</li> <li>- 生産の一貫性が重要</li> </ul> <p>各生産バッチが、臨床試験で防抑性が証明されたバッチと同じ防抑有効性を有することを確認しなければならない</p> <p>前臨床試験に使用するワクチンのロットは、臨床試験用の製剤と同様のもの（理想的には同じロット）、あるいは物理化学的データ、安定性、製剤（formulation）などに関して同等であること</p> <p>ワクチン開発時の製造工程の変更を注意深く検討し、ワクチンの品質、安全性および有効性に対する影響および追加の非臨床および臨床検討の必要性を評価すること。</p> <p>製品承認後の製造方法の変更またはスケールアップには、追加の製品特徴付けを行って、製品の安全性と有効性を証明するために用いた原ロットとの同等性を証明すること</p>	<p><b>(5)</b> Vaccine Regulatory Requirements</p> <p>Lot release</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Potency</li> <li>- General Safety/Abnormal Toxicity</li> <li>- Sterility/Bioburden</li> <li>- Purity - moisture, pyrogenicity</li> <li>- Identity</li> <li>- Constituent Materials</li> </ul> <p><b>(7)</b> Key Components in Non-clinical Assessment</p> <p>Product characterization</p> <p>Manufacturing process</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Starting materials</li> <li>- In-process controls for intermediates</li> <li>- Validated process procedures</li> <li>- Consistency in manufacture</li> <li>- Lot release</li> <li>- Adequate specifications</li> <li>- Purity, potency, identity</li> <li>- Stability</li> </ul>
<p><b>2.2</b> 効力</p> <p>ワクチンの生物学的活性を測定：製造工程の一貫性を検証するために使用される。ただし、必ずしもヒトでの防抑機序を反映するわけではない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 被験ワクチンで免疫した動物における古典的な攻撃試験（ジフテリア、破傷風トキソイド、全菌体百日咳）</li> <li>- 適切な動物チャレンジモデルが存在しない場合、効力は免疫反応の測定、通常は血清学的反応の測定に基づく（インフルエンザ、B型肺炎ワクチン）</li> <li>- 生物学的活性を測定することができない場合の抗原量、抗原のサイズ、蛋白含量または他の物理化学的パラメータなどの物理化学的特徴付け（組み換え DNA 技術、高度に精製された製品；必ずしもワクチンの効力の指標として利用できるわけではない）</li> <li>- 細胞培養またはニワトリ胚での最低感染用量の測定（通常の生ウイルスワクチン；代用マーカー）</li> <li>- 微生物の数（弱毒生細菌、BCG、腸チフスワクチン）</li> </ul> <p>挿入物の発現の定量またはベクターワクチンの有効量（ED<sub>50</sub>）の評価（ベクターワクチン；コロニー形成単位（CFU）または感染価を測定では十分でない）</p>	
<p><b>2.3</b> 安定性</p> <p>生物学的活性に基づく効力試験、及び物理化学的な製剤の特徴付け</p> <p><b>2.4</b> ガイドライン</p> <p>WHO</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ワクチンおよび他の重要な生物学的製剤の製造と管理に関する勧告およびガイドライン</li> <li>- ワクチンを製造する施設に関するガイドライン</li> <li>- ワクチンの製造および管理に対する基本原則（WHO TRS）</li> <li>- 特定のワクチンに対する個別のガイドライン</li> </ul> <p>EMEA : <a href="http://www.emea.eu.int">www.emea.eu.int</a></p> <p>CBER : <a href="http://www.fda.gov/cber">www.fda.gov/cber</a></p> <p><b>2.5</b> パッチリリースと独立検査率による評価</p> <p><b>2.6</b> 標準品および参照品</p>	



	<p><b>5.4 代替投与経路</b>  代替投与経路（例えば、経鼻、経口、経皮、直腸、経膈経路）で投与するワクチン製剤を使用する場合、その効力、至適免疫原性、忍容性、毒性および長期安全性は、非経口経路で投与される製品と異なる可能性があると想定できる。したがって、異なる投与経路を申請する場合は、適切な動物モデルで、ワクチン製剤あるいはアジュバント単独を用いて非臨床安全性試験を実施</p> <p><b>5.4.1 動物モデル</b>  選択された特定の動物モデルにおけるワクチン投与部位の解剖と生理、ならびにその試験物質投与に対する可触性を考慮  特定の投与経路に関する懸念レベルによって、または候補ワクチンに対する動物の感受性に関して種特異的な差が存在する場合は、複数の安全性試験で、複数の動物モデルで製品の臨床安全性を検討することが必要</p> <p><b>5.4.2 用量</b>  非経口投与を用いた試験から求めた至適用量は、代替投与経路に対し使用する用量とは異なる可能性があるため、特定の投与経路について用量設定試験を実施する必要がある</p> <p>投与する試験物質の総容量は安全性試験の転帰に影響を与える可能性があるため、総容量を検討すること</p> <p><b>5.4.3 エンドポイント</b>  経路、特定の経路に伴う特別の問題および標的器官により追加検討事項を含める</p> <p><b>5.4.4 免疫原性評価</b>  血清学的測定だけでは粘膜ワクチンに対する関連免疫反応を反映しないことがあるため、粘膜免疫反応を測定する適切な測定法の開発が、粘膜免疫原として機能すると予想されるワクチンに重要</p> <p>血清学的反応の測定に加え、T細胞反応、抗体分泌細胞およびサイトカイン生成を評価することが必要</p> <p>ワクチンの抗原投与から遠位の部位における局所および全身反応の誘発を評価するために、測定法を開発する必要</p>
--	---

	<p><b>6.1 生弱毒化ワクチン</b>          弱毒化の程度の評価および弱毒表現型の安定性が、重要な検討点          弱毒化の実験室マーカーが有用：マーカーは弱毒化ワクチンと病原性が完全な野性型を区別でき、理想的には完全病原性への部分復帰を検出できることが望ましい          弱毒表現型の安定性を評価するには、製造に使用する最高継代数を超えて製造条件下でワクチンを継代ワクチン製造に使用する条件下以外での継代で、弱毒化の安定性も評価可能（温度を上昇低下による毒性復帰に対する選択圧力を与える）          弱毒化マーカーを用いて、新ワクチンシード調製物の適格性を評価し、弱毒表現型の製造条件での有意な変更の影響を監視可能          野性型微生物に神経親和性がある、あるいは、ウイルスワクチンの弱毒化に神経組織による継代が使用された場合は、少なくとももワクチンシードのレベルで神経病原性に対する試験を実施。ただし、神経病原性試験は必ずしも全ての生弱毒化ワクチンに必要なものではない          小動物モデルでの神経病原性試験は許可される          生弱毒化ワクチンが遺伝子組み換え微生物に基づく場合、前臨床評価の一部として環境リスクアセスメントが必要なことがある：ワクチン微生物排泄の可能性に関する検討          全ての生弱毒ワクチンについては、非ワクチン株との遺伝情報交換の可能性に関する情報が必要とされることがあり、この目的のためのデータを提供できる適切な非臨床試験をデザインする</p> <p><b>6.2 混合ワクチン</b>          動物モデルで、製剤により、あるいは抗原または血清型の再構成時に生産される新複合物を適切な免疫原性について検討          複合抗原を適当な物理化学的方法で検討して、アルミニウム・アジュバントに対する吸着の程度などの複合による抗原特性の変化の可能性ならびに複合の安定性を評価          反応の質、潜在的な干渉および複合抗原間の不適合を含めて、ワクチン中の各抗原に対する免疫反応を評価する。動物で個々の抗原と比較して新複合ワクチンを試験して、反応の増強または減少が生じるかどうかを判定するのが望ましい：特に複合する抗原あるいはアジュバントが毒性問題を引き起こす懸念がある場合は（例えば新アジュバント）、個別に新複合ワクチンの安全性を動物モデルで評価する          既に承認された複合ワクチンから新候補成分ワクチンを開発する場合も（一価 OPV 対三価 OPV）、非臨床試験に関する同様の検討を適用する。</p> <p>その他：添付資料 1：反復投与毒性試験で採取する組織一覧、添付資料 2：用語解説、添付資料 3：参考文献</p>
--	--

資 料 一 Ⅱ

## 資 料 一 II 目 次

- (資料 6) 抗がん剤の臨床試験実施及び承認申請のために実施される毒性試験に関するQ&Aについて

抗がん剤併用療法等に係る適正使用の推進について

医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドラインの改正について

本邦の抗悪性腫瘍剤承認状況について

- (資料 7) C14 タスクフォース 抗がん剤の非臨床安全性試験ガイドライン検討

- (資料 8) EU医薬品委員会 抗がん剤の非臨床評価に関する指針に対する通達、仮訳

NOTE FOR GUIDANCE ON THE PRE-CLINICAL EVALUATION OF ANTICANCER MEDICINAL PRODUCTS

- (資料 9) 抗がん剤の非臨床開発の規制に関する考察、仮訳

DeGeorge JJ, Ahn C-H, Andrews PA, Brower ME, Giorgio DW, Goheer MA, Lee-Ham DY, McGuinn WD, Schmidt W, Sun CJ, Tripathi SC.: Regulatory considerations for preclinical development of anticancer drugs. Cancer Chemother. Pharmacol. 41: 173-185, 1998.



事 務 連 絡

平成16年8月9日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 御中

厚生労働省医薬食品局審査管理課

抗がん剤の臨床試験実施及び承認申請のために実施される  
毒性試験に関するQ&Aについて

標記について、平成16年8月9日事務連絡をもって、別添写しのとおり、各都道府県衛生主管部（局）薬務主管課宛て連絡したので、ご了知のほど願います。





事 務 連 絡  
平成16年8月9日

各都道府県衛生主管部（局）御中

厚生労働省医薬食品局審査管理課

抗がん剤の臨床試験実施及び承認申請のために実施される  
毒性試験に関するQ&Aについて

医薬品の製造又は輸入の承認申請における毒性試験等の取扱いについては、平成元年9月11日薬審1第24号「医薬品の製造（輸入）承認申請に必要な毒性試験のガイドラインについて」、平成9年4月14日薬審第315号「医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイダンスについて」、平成9年4月14日薬審第316号「医薬品の生殖発生毒性試験に係るガイドラインの改定について」、平成10年11月13日薬審第1019号「医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドラインについて」、平成11年11月1日薬審第1604号「医薬品の遺伝毒性試験に関するガイドラインについて」、平成11年11月1日薬審第1607号「医薬品のがん原性試験に関するガイドラインについて」及び平成13年6月21日薬審第902号「安全性薬理試験ガイドラインについて」等により示しているところである。

一方で、従来のいわゆる細胞毒性型抗がん剤は一般的に毒性が強く、通常の医薬品とは異なる毒性試験パッケージを整える場合が想定され、上記ガイドラインを一律に適用することが難しい場合があることなどから、今般、欧州製薬団体連合会、米国研究製薬工業協会及び日本製薬工業協会により別添のとおり標記Q&Aが作成された。

申請資料に添付すべき内容、資料等は個々の申請毎に相違しており、申請者において個別に判断する必要があるが、標記Q&Aは、抗がん剤の開発及び申請資料作成等に参考になると考えられるので、貴管内関係業者に対して周知方御配慮願いたい。

なお、抗がん剤の毒性試験ガイドラインについては、平成16年度厚生労働科学研究においても検討中であり、その検討結果により本Q&Aも適宜見直しが行われる予定である。

また、本事務連絡の写しを日本製薬団体連合会他関連団体あてに発出していることを申し添える。

別添： 抗がん剤の臨床試験実施及び承認申請のために実施される  
毒性試験に関する Q&A

がん治療の特殊性として、病態が進行性で致死的事であること、比較的強い毒性を有する薬剤を副作用が発現する用量で投薬すること、また、現在著効な抗がん剤は少なく、より有効な新薬の開発が強く望まれていること等があげられる。現在、新薬の臨床試験実施や承認申請に必要な毒性試験については、「臨床試験のための非臨床試験の実施時期についてのガイドライン」（以下 ICH M3 ガイドライン）等に従い整備することとされているが、抗がん剤についてはこのようながん治療の特殊性を考慮し、試験の実施時期や期間または実施の必要性について通常と異なる毒性試験パッケージを整えるケースが想定される。一方、抗がん剤には「細胞毒性型」に限らず、分子標的薬や内分泌・免疫作用薬などの「非細胞毒性型」に分類されるものが多種開発されている。また、その用法も「細胞毒性型」のように毒性用量を間歇投与する場合や分子標的薬のように安全域が比較的広く最大耐量（MTD）以下の量を連日長期間投与する場合がある。さらに対象とする患者背景にも相違がある。

本 Q&A は抗がん剤開発の特殊性から通常と異なる毒性試験パッケージを整備するケースのうち、製薬企業のみならず医療の現場や審査当局において既に多種の医薬品で相当の経験が蓄積され、比較的一般化することが可能と考えられる「細胞毒性型」抗がん剤を中心に解説したものである。分子標的薬などの「非細胞毒性型」抗がん剤については、「細胞毒性型」抗がん剤に比べて、現時点で十分な経験等の蓄積がされているとは言えず、従って、目指す用法や対象とする患者背景を考慮し、薬物ごとに必要な毒性試験をケースバイケースに計画するとともに、通常の毒性試験では検出されない副作用が臨床で認められた場合、非臨床試験に立ち戻って基礎検討を行うなど経験の蓄積と共有化が望まれる。また、本 Q&A は、有効な新薬をいかに早く患者に届けるかとの基本的な考えに基づき作成されたものであり、臨床開発の後期や市販後において、その有用性が広く確認されるとともに患者背景や投与期間が変化するような場合には、相応の非臨床試験を追加し適正使用のための情報提供に努めることも考慮すべきである。

なお、平成 16 年度厚生労働科学研究でも、抗がん剤の毒性試験ガイドラインの検討が開始される。本研究では「細胞毒性型」にとどまらず、分子標的薬など新しいタイプの抗がん剤についても毒性試験のあり方について検討が加えられる予定であり、それに伴い本 Q&A も適宜見直しを行っていくものである。

抗がん剤の臨床試験実施や承認申請に必要な非臨床データについて欧米では以下のガイドランスや論文が発表されている（付表 1 及び 2）。

欧州：CPMP, Note for guidance on the pre-clinical evaluation of anticancer medicinal products, EMEA, CPMP/SWP/997/96, 23 July 1998

米國 : J.J.DeGeorge et al., Regulatory considerations for preclinical development of anticancer drugs,  
Cancer Chemother Pharmacol, 1998, 41, 173-185



Q1：本邦の毒性試験法ガイドラインでは、投与頻度は原則として週7日となっているが、臨床で間歇投与される抗がん剤でも週7日で実施した反復投与毒性試験成績が必要か？

A1：臨床試験実施及び申請のための反復投与毒性試験の投与スケジュールは臨床予定投与スケジュールに準じ、臨床投与が間歇投与であれば、薬物動態等を考慮して間歇投与による反復投与試験を実施することも可能である。

#### <解説>

いわゆる「細胞毒性型」抗がん剤のように毒性が強い薬剤の場合、臨床においては安全性の観点から大用量を1回投与して、休薬期間をおいて再投与するような間歇投与スケジュールを設定することが多い。このような場合にはヒトでの副作用を予測する上で、動物の単回投与毒性試験の成績が参考になる事が少なくない。本邦の反復投与毒性試験ガイドラインでは、「投与は原則として週7日とする」となっているが、このような薬剤を毒性試験法ガイドラインに従い連日投与した場合、短期の反復投与試験であっても結果的に用量を低く設定せざるを得ず、得られる無毒性量は臨床用量と比較してかなり低くなることが多い(表1)。より長期の反復投与毒性試験を連日投与により実施するためには、さらに用量を低く設定する必要があるが、結果として薬剤の毒性プロファイルが把握されない可能性があり、ヒトにおける安全性を考察するうえで有用な情報を提供できるとは考えにくい。

「抗悪性腫瘍薬の第I相試験のガイドライン」<sup>1)</sup>においても、臨床における初回投与量は、通常実施しようとする第I相試験と同じ用法で確立された、mg/m<sup>2</sup>表示のMELD10(mouse equivalent 10% lethal dose)の1/10量である等の記載があり、臨床に応じた毒性試験の必要性が謳われている。

開発の過程で臨床の間歇投与スケジュールが変更される場合もあるが、先行する臨床試験成績から変更後の初回投与量が決定される場合が多い。この際には、実施された臨床試験成績及び毒性試験パッケージから、変更後の臨床投与スケジュールの安全性評価が可能であることを科学的に検証する。必要であれば毒性試験の追加も考慮するが、安全性に関して問題がなければ、必ずしも変更後の投与スケジュールに合わせた毒性試験は必要ではない。

<sup>1)</sup> 抗悪性腫瘍薬の第I相試験に関するガイドライン適正化研究班 抗悪性腫瘍薬の第I相試験のガイドライン、薬理と治療 26, (4) 9-22, 1998

表 1 シスプラチン、ネダプラチンの臨床用量と、連日反復投与毒性試験における無毒性量  
の関係について<sup>2</sup>

薬剤名	臨床用量	毒性試験の種類	無毒性量
シスプラチン	15-90 mg/m <sup>2</sup>	ラット1ヵ月 連日反復投与	<0.18 mg/kg (1.08 mg/m <sup>2</sup> )
ネダプラチン	80-100 mg/m <sup>2</sup>	ラット1ヵ月 連日反復投与	0.54 mg/kg (3.24 mg/m <sup>2</sup> )

海外では、CPMP のガイダンス或いは DeGeorge らの論文においても、投与スケジュールは臨床予定投与スケジュールと、できるだけ合わせる事が推奨されており（付表1）、臨床試験で間歇投与される薬剤では反復投与毒性試験も間歇投与で行うのが一般的である。本邦においても臨床試験で間歇投与される薬剤において、間歇投与による反復投与毒性試験を実施し、連日投与による反復投与毒性試験成績なしに臨床試験を開始している事例があり、このような考え方は既に受け入れられつつある。

<sup>2</sup> 村岡義博、新白金錯体 cis-Diammine(glycolato)platinum(254-S)のラットにおける1箇月静脈内投与による毒性試験、医薬品研究、1990, 21 (4), 803-841

Q2: 抗がん剤の Phase I 開始のための反復投与毒性試験の投与期間は、ICHM3 ガイドラインに準拠する必要があるか？

A2: 必ずしも ICHM3 ガイドラインに準拠する必要はない。毒性が強く、間歇投与される薬物の最大耐量 (MTD) を推定することを目的とする Phase I に際しては、臨床プロトコールの投与期間にかかわらず、短期の投与期間で実施された毒性試験で臨床試験の開始が可能な場合がある。

<解説>

ICHM3 ガイドラインは、本来一般的な薬物についての標準的な実施時期について述べたものであり、抗がん剤について必ずしも本ガイドラインに準拠する必要はない。抗がん剤にはさまざまなタイプの薬剤があるため、Phase I 開始のための反復投与毒性試験の投与期間について一般化し、どれだけの投与期間が必要かを定義するのは容易ではない。しかしながら、例えば「細胞毒性型」抗がん剤のように毒性が強い薬剤の Phase I は、最大耐量 (MTD) を推定することを目的とする場合が多く、そのような Phase I における毒性試験の役割は、初回投与量設定のために LD<sub>10</sub> や最小毒性量 (TDL) 等の毒性量に関する情報を提供すること、及び増量計画に際し予測される毒性の情報を提供することである<sup>3</sup>。これらの目的のためには、反復投与毒性試験の投与期間は 1~2 サイクル程度で足りる場合もあると考えられる。また、臨床で投与される頻度が間歇であれば、場合によっては、反復投与試験で検査する項目を網羅した単回投与毒性試験成績を用いて評価する方が臨床で留意すべき点を把握するためには有用な場合もあると考えられる。欧米でも、Phase I 開始までに求められる反復投与毒性試験は臨床の投与期間にかかわらず 2~4 週間あるいは、1~2 サイクルで行うことが多い (付表 1)。

患者によっては薬剤の効果が長期的に認められ Phase I プロトコールの投与期間を超えて継続投与される場合もある。そのような場合患者の特殊性を考慮し、長期の反復投与毒性試験成績は必ずしも必要とされない。それまでの非臨床及び国内外の臨床試験成績を基に、薬剤の蓄積性、有害性と、その回復性等を精査した上で、継続する臨床試験における留意点、注意深くモニターしてゆく項目を明らかにし、一方で患者には投与時点での安全性に関する情報に限りがあること、予想される好ましくない変化等のリスクを再度伝え、投与を継続するかどうかの判断の機会を患者或いは家族に与えた後、同意を取得することにより治験を継続することは可能と考える。これは、抗がん剤の Phase I 試験が標準療法のな

<sup>3</sup> 抗悪性腫瘍薬の第 I 相試験に関するガイドライン適正化研究班 抗悪性腫瘍薬の第 I 相試験のガイドライン、薬理と治療 26, (4) 9-22, 1998

い患者を対象としている<sup>4</sup>という特殊性を考慮したものである。

---

<sup>4</sup>抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン、薬新薬第9号、1991年2月4日