

## **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.

## 業界への指針

### 感染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

本指針の追加コピーは、Office of Communication, Training and Manufacturers Assistance (HFM-40), 1401 Rockville Pike, suite 200N, 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。

本指針の内容に関する質問については、CBER Division of Vaccines and Related Products Applications (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  
2006年2月

目次

I.	<u>緒言</u> .....	1
II.	<u>背景</u> .....	2
III.	<u>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</u> .....	3
IV.	<u>発生毒性試験のデザイン</u> .....	4
	A. <u>一般的検討および勧告</u> .....	4
	B. <u>特別の検討</u> .....	7
V.	<u>参考文献</u> .....	14

## 業界への指針<sup>1</sup>

### 感染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

本指針は、上記主題に関する食品医薬品局 (FDA) の最新の考えを示すものである。本指針は、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。代替アプローチについて相談を希望する場合、適切な FDA のスタッフに連絡すること。適切な FDA のスタッフが特定できない場合、本指針の表紙に示した該当する番号に電話すること。

#### I. 緒言

本指針は、治験用予防および治療ワクチンに対する発生毒性試験<sup>2</sup>の実施に対する推奨事項を治験依頼者に提供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<sup>3</sup>。本指針は、前向きに治験用ワクチン、すなわち新薬治験許可申請 (IND) の対象となるワクチンおよび新規生物製剤承認申請 (BLA) の対象となるワクチンに適用される。追加 IND の対象となるもの以外、本指針は既承認ワクチンに対して遡って適用されない。本指針文書は、2000 年 8 月付けの「業界への指針：感染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」と題する草案 (65 FR 54534 ; 2000 年 9 月 8 日) を最終的に取りまとめたものである。

本指針を含む FDA の指針文書は、法的強制力のある義務を課すものではなく、指針は特定の主題に関する FDA の最新の考えを説明するものであり、具体的な規制上または法的な要件に言及されていない限り、単に勧告と考えるべきである。FDA の指針において、「べき、必要である (should)」という語句が用いられる場

<sup>1</sup>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。本文書は、ドケット管理部 (Division of Dockets Management) に提出された 2000 年 8 月付けの指針草案に関するパブリックコメント、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改訂された。

<sup>2</sup>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 (参考文献 1)。

<sup>3</sup>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。

合、何かが示唆され、あるいは推奨されることを意味し、要求されるという意味ではない。

## II. 背景

生物製剤評価研究センター（CBER）は、感染症の予防および治療を目的とし、青年および成人の免疫に適用される治験用ワクチンの広範囲の申請を審査する。したがって、ワクチンの標的集団には、ワクチン接種の期間中に妊娠する可能性のある女性が含まれることが多い。母親から胎児への受動抗体の伝達により、妊婦および／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に多くのワクチンが臨床開発段階にある。ワクチンが母体免疫に特に適用されない限り、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ないほとんどのワクチンの臨床開発時には、妊婦は臨床試験への参加に不適格とされる。妊娠が試験中に生じた場合、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毒性を検討した臨床データはほとんどない。

臨床試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、ワクチンのリスク対ベネフィットに関する情報が提供される前に、胚／胎児の意図しない曝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、保健政策立案者によって妊婦への使用に推奨される可能性がある（参考文献2）。加えて、妊娠可能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曝露が生じる可能性がある。米国では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を避けることができるとは考えにくい（参考文献3）。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、FDA は、IND 試験中に動物モデルを用いた発生毒性試験を実施することにより、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リスク対ベネフィットを評価することを推奨する。出生前免疫プログラムに関与する潜在的なリスクには、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と思われる（参考文献 4 および 5）。

通常、妊婦は臨床試験から除外されるので、動物モデルでの発生毒性試験のデータは、潜在的な発生有害性を選別するための 1 つのアプローチを提供する。動物モデルでの試験は、米国連邦規則集（CFR）のタイトル 21-セクション 201.57(f)(6)に基づいて要求される製品のラベル表示に含めるべき発生リスク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、感染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のおよび特別の検討点を本指針で概説する。

### 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

本文書では、ワクチンは、予防用あるいは治療用医薬品であり、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の誘導を目的としたものとする。ワクチンは、細菌、ウイルスまたは寄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 cell）、宿主細胞における組み換え DNA（デオキシリボ核酸）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（参考文献 6）。

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か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ることが推奨される。

現在のところ、臨床試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、以下のような差がある。

**母体免疫：**妊婦の免疫に特に適用される製品については、妊婦が参加する臨床試験を開始する前に、利用可能な非臨床発生毒性試験のデータを取得しておくことが推奨される。



**妊娠の可能性のある女性**：妊娠の可能性のある女性に適用されるワクチンについては、これらの試験に参加する被験者が妊娠中のワクチン接種を回避するために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、被験者を臨床試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（BLA）資料（セクション 601.2）に含めることが推奨される。

**男性**：現在は非臨床雄性受精能試験がない場合でも、男性を第 I、II および III 相臨床試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ものと思われる。

#### IV. 発生毒性試験のデザイン

##### A. 一般的検討および勧告

発生毒性試験の実施が必要かどうかの決定は、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、個別に行うべきである。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が推奨される。しかし、発生毒性試験の予測値を最大化する努力にかかわらず、潜在的なリスクの評価や検出、あるいはリスクの不確実性を減少することには限界があると思われる。また、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リスクがないことを意味するわけではない。リスク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が、これらに限定されるわけではない。それにもかかわらず、動物モデルでの発生毒性試験が、製品のヒトにおける有害な発生作用を検出するための現在利用可能な最良の非臨床の方法である。動物データからの発生リスクに関する情報が、製品承認時に利用可能な唯一の情報であることが多い。承認申請を支持するための、あるいは支持することを意図した実験室での非臨床試験には、21 CFR パート 58 の医薬品の安全性試験の実施に関する基準（GLP）が適用される。

##### 1. 以前の臨床経験

動物における発生毒性試験のデザインに関するあらゆる潜在的な適用について、妊婦での利用可能な全ての臨床経験を検討すべきである。妊婦の免疫に由来する臨床経験が、子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であると考えられる。そ

うした情報は、適切な非臨床試験のデザイン／モニタリング、および製品のラベル表示にも役立つものである。

しかし一般に、非 IND 試験（例えば、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作用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ことが推奨される。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

非臨床発生毒性試験は、臨床試験に使用されるロットと同一の製剤を使用して実施することが推奨される。これが実行可能でない場合は、非臨床試験用ロットは臨床試験用ロットと物理化学的データ、安定性および剤型に関して同等であり、かつ該当する現行 GMP

（cGMP）に従って製造されたものであることが推奨される。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、製剤の至適化は製品販売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が、ワクチンの市販製剤に適用可能であるかは、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が推奨される。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 I 相および第 II 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ると思われる。最も有望な製品製剤を妊婦が参加する試験に使用する根拠として、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ワクチンが、多数臨床開発中である。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についてFDAが個別に検討する。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に関して、FDAは発生毒性の評価をさらに実施することを推奨しないことがある。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、あるい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が増加する可能性がある場合は、FDAは追加の発生毒性評価を推奨する。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ことを推奨する。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、治験製品のリスクを評価するのに十分であり、それらの記録が治験依頼者によって提供され、FDAが動物モデルでの発生毒性試験の必要性を決定するために考慮することがある。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推奨される。

## 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、生殖サイクルを段階A～Fと規定するいくつかのセグメントに分けている（参考文献1を参照）。ICH S5A 指針には、生殖サイクルの種々のセグメントを検討するために様々な試験を実施できることが示唆されている。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／胎児と出生児の発生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、FDAは追加試験を要求することがある。

FDA 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 S5A 指針を一般的な判断基準として利用することを推奨する。しかし、ここではワクチンに関する区別可能な因子について強調したい。ワクチンを他の医薬品と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、ワクチンは通常、投与と投与の間に数ヶ月または数年間の間隔をおいて、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、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るよう、FDA が治験依頼者に推奨する特別の考慮点を、以下に示す。また、FDA は、治験依頼者が 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を推奨する。

## B. 特別の検討

### 1. 動物モデル

FDA は、治験依頼者が IND の申請資料提出において動物モデルを選択した根拠を示すことを推奨する。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、申請資料には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含めることが必要である。背景データの利用の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。ヒト以外の霊長類のみが適切な免疫反応を示す場合もある。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することが推奨される。

妊婦における免疫反応を証明することに加えて、母体抗体に対する胎児の曝露を検証することが推奨される。すなわち、霊長類、非げっ歯類およびげっ歯類間には母体から胎児への抗体移行のタイミングに関して差異があるので、母体抗体に対する児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。加えて、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が必要である。

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れば十分である。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必要がある。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、1群あたり40匹以上の動物について評価できるよう、各群に適切な数の動物を割り当てることが推奨される。これらの動物は、さらに帝王切開と自然分娩の各20匹の動物を用いたサブグループに配分することができる。

## 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であると思われる。

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可能性が認識されている。

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現在使用されている。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るものであれば、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後期まで、雌がワクチンの曝露を受けることが推奨される。出生児は離乳まで追跡し、正常な成長と発達について観察する必要がある。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の1つを帝王切開検査に供し、もう1つのサブグループは、離乳までの出生児の生後発達を観察するために、出産させ産児を育てさせることが推奨される。

### 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）を投与することが推奨される。ヒトでの最高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；妊娠に影響を及ぼす投与による局所の毒性等）、mg/kgでのヒト用量を超え、動物でなお免疫反応を誘導できる用量を投与することが推奨される。

### 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のが推奨される。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用のほとんどの予防および治療ワクチンに対して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と思われる。

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、評価に十分な数の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と思われる。

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、意図した臨床投与経路に準じた経路で実施することが推奨される。

## 6. 対照群

試験動物と同じ時間および頻度で、対照動物にプラセボ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必要があるため、ワクチン製剤に含まれるワクチン抗原以外の成分 (例えば、賦形剤や保存剤) 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、追加群を考慮することが推奨される。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対照群を含めることを考慮することが推奨される。

## 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

## 法的拘束力のない勧告を記載

する影響についての試験に推奨されているものを含める必要がある（参考文献 1 を参照）。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が推奨される。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。

### a. 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べきである。

### b. 妊娠期間

発病と死亡の兆候について、試験期間中母動物を観察し、外観および行動に関する臨床観察を記録することが推奨される。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）を含めることが推奨される。

### c. 帝王切開群

#### i. 母動物の観察

帝王切開を受ける群の試験終了時には剖検（肉眼的観察）を行い、認められた肉眼的所見のうち組織学的評価が必要とみなされるものについては、その母体の組織を保存することが推奨される。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であると思われる。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し、胎盤の肉眼評価を行うことが推奨される。

#### ii. 胎児の検討

生存胎児の個々の体重を求め、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ことが推奨さ



## 法的拘束力のない勧告を記載

れる。性別を判定するために、全胎児の内部を調べる必要がある。

### d. 自然分娩群

#### i. 母動物の観察

セクション IV.B.7.b (妊娠期間) に示したパラメータに加えて、妊娠期間、ならびに受胎率、妊娠率および出生率などのパラメータを求めることが推奨される。離乳前期間の最後に、産児を出産した動物を屠殺する必要がある。胸部、腹部および骨盤内臓器の肉眼検査を行い、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ことが推奨される。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必要がある。また、可能な程度まで、流産した胎児および/または産児についても調べることを推奨される。

#### ii. 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な神経の発達を調べる検査、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必要がある。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ことが推奨される。検討前に死亡した産児は、出産時の生存状態を評価し、死亡が認められた産児の肉眼病変と死因について検討することが推奨される。

## 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が推奨される。投与前および投与後のいくつかの時点で母動物から血清検体を収集して、抗体の産生を評価する必要がある。通常、試料採取は、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行う。

加えて、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、臍帯血を得ることが推奨される。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を評価して、誘導された母動物抗体に対する新生児の曝露を確認することも推奨される。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については個別に評価することができる。例えば、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すことを示す証拠が存在する場合には、各評価を含めることができる。

## 9. 他の評価

非臨床発生毒性試験から、妊娠／授乳動物、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を実施することが推奨される。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。

V. 参考文献

1. International Conference on Harmonization (ICH) Harmonized Tripartite Guideline for Industry (ICH-S5A) Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products, (59 FR 48746, September 22, 1994), <http://www.fda.gov/cder/guidance/s5a.pdf>.
2. Recommended adult immunization schedule-United States, 2002-2003, MMWR October 11, 2002, Vol. 51 (40); 904-908.
3. Colley, Gilbert B., Brantley, M.D., Larson, M.K., *Family Planning Practices and Pregnancy Intention, 1997*. Atlanta, GA: Division of Reproductive Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Centers for Disease Control and Prevention, 2000, [http://www.cdc.gov/reproductivehealth/prams/pdf/97/PRAMS\\_sr\\_97.pdf](http://www.cdc.gov/reproductivehealth/prams/pdf/97/PRAMS_sr_97.pdf).
4. Barrow, P.C., *Reproductive toxicology studies and immunotherapeutics*. Toxicology 185 (2003), 205-212.
5. Thellin, O., Heinen, E., *Pregnancy and the immune system: between tolerance and rejection*. Toxicology 185 (2003), 179-184.
6. Guidance for Industry: Content and Format of Chemistry, Manufacturing and Controls Information and Establishment Description Information for a Vaccine or Related Product (January 1999), <http://www.fda.gov/cber/gdlns/cmccvacc.pdf>.

# Guidance for Industry

## Considerations for Developmental Toxicity Studies for Preventive and Therapeutic Vaccines for Infectious Disease Indications

Additional copies of this guidance are available from the Office of Communication, Training and Manufacturers Assistance (HFM-40), 1401 Rockville Pike, suite 200N, Rockville, MD 20852-1448 or by calling 1-800-835-4709 or 301-827-1800, or from the Internet at <http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>.

For questions on the content of this guidance, contact CBER Division of Vaccines and Related Products Applications at (301) 827-3070.

**U.S. Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Center for Biologics Evaluation and Research  
February 2006**