

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

ワクチンや抗がん剤など特殊な成分の医薬品における
非臨床安全性試験の実施手法等に関する研究

平成16年度～18年度 総合研究報告書

主任研究者

井 上 達

平成19（2007）年3月

厚生労働科学研究費補助金研究報告書目次

目 次

I. 総合研究報告書

ワクチンや抗がん剤など特殊な成分の医薬品における非臨床安全性試験の実施手法等に関する研究	1
井上 達	

資 料

- 1) ワクチンの非臨床安全性試験の実施手法等に関する研究 関係資料
 1. ワクチンの非臨床安全性試験に関するガイドライン案
 2. Guideline on non-clinical safety studies for vaccines(Draft)
 3. ワクチンの非臨床安全性試験に関するガイドライン案に対するQ&A

- 2) 抗がん剤の非臨床安全性試験の実施手法等に関する研究 関係資料
 4. 抗悪性腫瘍薬の非臨床における安全性評価に関するガイドライン (最終)
 5. Guideline on the Non-Clinical Safety Evaluation of Anticancer Drugs (Draft, 6th Edition)
 6. 抗悪性腫瘍薬の非臨床における安全性評価に関するガイドライン (案) に対するQ&A

I. 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

ワクチンや抗がん剤など特殊な成分の医薬品における
非臨床安全性試験の実施手法等に関する研究

平成 16 年度～18 年度 総合研究報告書

主任研究者 井上 達

国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター・センター長

研究要旨

ワクチンや抗がん剤などここで扱う特殊な成分の医薬品は、現在のガイドラインによる評価スキームにのせることの困難な医薬品に属し、前者にあつては安全性を保証する絶対的な科学的方策が存在しないこと、また後者にあつては臨床上的緊要性のなかで狭い選択条件で限局的に用いられることが少なくないこと等、用法上の新たな安全性の確保のための方策が求められている。そこで本研究ではワクチンと抗がん剤の安全性評価システムについてそれぞれ別々に、平成 16 年度より 3 年間にわたって、医薬品評価の専門家による改善のために可能な検討を行うとともに、欧米におけるガイドラインを参照しつつ、本邦での適応を念頭においた論点を挙げ、ガイドライン作成のための要件を整理した。3 年間を通じた検討の要旨は以下の通りである。要旨は以下のとおりである。

1. ワクチンの非臨床安全性試験の実施手法等に関する研究 医薬品の承認申請のための非臨床安全性試験は、ICH ガイドラインに準拠した試験が行われているが、ワクチンについては、これらのガイドラインに基づく手法により、十分な安全性評価が得られるとは言い難い。また、ワクチンは健常人や乳幼児を対象とするため、その安全性を厳格に評価する必要があることから、十分な非臨床安全性の評価が可能となるガイドラインが望まれるところであるが、諸外国では当該ガイドラインが作成されているものの、我が国では確立されていないのが現状である。このような現状に鑑み、本研究では、WHO、CPMP 及び FDA (CBER) におけるガイドライン等に関する情報を収集、比較し、それらに基づき、我が国におけるガイドライン作成のための骨子案の策定を計画した。研究は、平成 16 年度より 3 年間の計画で推進し、この程、その第 3 年度を終了し、検討作業全般にわたっての結論に達した。最終案は本研究の成果として機能させるべく、邦文と英文との原稿を作成し、これを出版する準備も整え、資料として本報告書に添付した。

2. 抗がん剤の非臨床安全性試験の実施手法等に関する研究 抗がん剤を必要とする対象疾病である“がん”は、しばしばその終焉が致死的であり、それらはさらに死亡率の上位を占めている。それゆえ有効で安全な抗がん剤の開発は世界的に切望されている。細胞毒性型の抗がん剤では、ガイドラインに準拠した非臨床試験の実施困難な場合や、結果のヒトへの外挿が難しい場合に遭遇する。また本邦で初めて抗がん剤を投与する場合、ヒトに対する安全性について必要な非臨床試験に関するガイドラインは作成されていない。しかも世界的に共通の、抗がん剤に対するガイドラインは存在しないが、他方、米国ではこれに対応するものとしてかつてFDAに所属していたDeGeorgeが専門誌に投稿した論文が参考にされており、ヨーロッパではEU医薬品委員会がガイダンスとしていずれも1998年に発行している。ひるがえって本邦でも抗がん剤の非臨床試験ガイドライン作成への要望は強い。そこで本研究では基礎資料および既承認抗がん剤での非臨床試験を収集し、ガイドライン作成などの基礎資料とした。本年度をもって第3年度が終了のはこびとなったので、過去3年間の研究の進展経緯をまとめ、ガイドライン案作成のための資料を完成し、邦文と英文とに整理して、出版する準備を整えた。

分担研究者 (ワクチン研究班)	菅木 修 (独)医薬品医療機器総合機構 審査専門員
三瀬勝利 (独)医薬品医療機器総合機構 顧問	小野寺博志 (独)医薬品医療機器総合機構 主任専門員
佐藤洋一 (独)医薬品医療機器総合機構 主任専門員	協力研究者
皆葉清美 (独)医薬品医療機器総合機構 主任専門員	浦野 勉 (独)医薬品医療機器総合機構 審査役
協力研究者	込山則之 (独)医薬品医療機器総合機構 審査専門員
佐神文郎 エーザイ株式会社 部長	佐神文郎 エーザイ株式会社 部長
松井 元 化学及血清療法研究所 主任研究員	甲斐修一 ブリストル・マイヤーズ株式会社 室長
山崎秀樹 武田薬品工業株式会社 主任研究員	西村千尋 日本化薬株式会社 グループ長
藤巻由紀夫 萬有製薬株式会社 主任研究員	

A. 研究目的

分担研究者 (抗悪性腫瘍剤研究班)
 中江 大 東京都健康安全研究センター 参事研究員

当研究班は、平成16年度より3年間にわたって、「ワクチンの非臨床安全性試験

の実施手法等に関する研究」と「抗がん剤の非臨床安全性試験の実施手法等に関する研究」とに分かれて、それぞれ分班体制をとって研究を進めた。実施した研究目的の概要はそれぞれ以下のとおりである。

1. ワクチンの非臨床安全性試験の実施手法等に関する研究

我が国におけるワクチンの非臨床安全性の評価手法のガイドラインを確立するため、諸外国の情報収集を行い、これらを参照しつつ本邦における実情を勘案しつつ、ガイドラインに必要な要件と案の骨子を作成し、最終案をまとめることとした。

ワクチンは疾病予防を目的とて健康な国民に投与され、時として乳幼児を対象とする場合もある特殊な医薬品であり、どの医薬品よりも高い安全性が期待されている。しかし、欧米をはじめとする諸外国で、非臨床試験において安全性を評価する方法が確立し、ガイドラインも作成されているものの、わが国では、非臨床試験における安全性の評価方法が現時点では確立されていない。こうした現状に鑑み、本研究では、わが国でのワクチンの非臨床安全性試験の実施の現状と問題点について情報を収集し、諸外国との比較を行って、試験法ガイドライン案のための基礎的資料を作成することとし、以って国民に安心できるワクチンを供給可能とするための予備資料を完成させることを目標とした。

2. 抗がん剤の非臨床安全性試験の実施手法等に関する研究

我が国における抗がん剤の非臨床安全性の評価手法のガイドラインを確立するため、諸外国の情報収集を行い、3年間の研究機関を以って、骨子案の討論を進め、成案資料を完成させることを目的とした。

現在、新薬の臨床試験実施や承認申請に必要な非臨床試験については、「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」に従って実施されている。しかしながら、抗悪性腫瘍剤については、がん治療の特殊性を考慮し、臨床試験の実施時期または非臨床試験実施の必要性について通常の医薬品と異なった非臨床試験パッケージで行われているのが実情である。現在、基準となるべき指針やガイドラインはなく、結果として臨床開発導入の遅延や安全性評価の遅延要因ともなっている。抗悪性腫瘍剤について評価に有用な非臨床試験法を提言し、有効な抗がん剤の開発を促進させる適格な基礎資料を完成させることとした。

B. 方法

1. ワクチンの非臨床安全性試験の実施手法等に関する研究

平成16昨年度ならびに17年度報告資料に掲げたような諸外国のガイドラインを収集し、翻訳後、比較表を作成し、それらに基づいて骨子案の作成をすすめ、成案の完成を目指すものとした。

特に欧米を始めとする諸外国における非臨床試験評価方法の諸状況については、ひきつづき情報収集した。

またこれらのケースにおける国内外の留意すべき事例について、学識経験者の意見収集のため分担研究者の海外派遣による情報収集を進めるなど、情報交流に努めた。

2. 抗がん剤の非臨床安全性試験の実施手法等に関する研究

平成16年に翻訳した米国の実質的な指針として運用されているDeGeorgeの論文とEMAのガイダンスを参考にして、本邦案の草案作成を行った。これに前後して、国内での既承認抗がん剤を作用別に分類し提出された非臨床試験をひきつづき検討し問題点を抽出することとした。

臨床試験実施機関、製造業界関連、専門家等からの広意見を収集し、同時に各国の現状について情報を収集し問題点の抽出を図った。

C. 結果

1. ワクチンの非臨床安全性試験の実施手法等に関する研究

平成16年度は、ワクチンの非臨床評価に関するWHOガイドライン、ワクチンの前臨床薬理および毒性試験に関する指針に対する注釈ガイドライン、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、諸外国のガイドライン比較表、ワクチンの非臨床試験に関するガイドライン骨子案等の作成にあたった。

つづいて平成17年度はこのもの内容的な検討をすすめ、更に18年度にかけて、ワクチンの非臨床評価に関するWHOガイドライン、ワクチンの前臨床薬理お

よび毒性試験に関する指針に対する注釈ガイドライン、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、諸外国のガイドライン比較表、ワクチンの非臨床試験に関するガイドライン骨子案などを参照した。最終年度はこのものの成案化にむけて内容的な検討をすすめた。(なお過去の各年次毎の資料についてはそれぞれの年度報告書を参照のこと)

2. 抗がん剤の非臨床安全性試験の実施手法等に関する研究

平成16年度は、Cancer Chemother Pharmacol(1998)のDeGeorgeの論文の翻訳、およびEMAのガイダンスの翻訳を行った。DeGeorge論文は非臨床での最小限必要と思われる試験に関し記述されており、本邦でのガイドライン作成に非常に参考となる箇所が多かった。EMAのガイダンスは必要項目の記載はあるが、詳細な説明は少なく概念に重きをおいていた。

平成17年度は収集した資料をもとにガイドラインの構成について検討を行いそれらをもとにガイドライン骨子のたたき台を作成し、案として提案した。

また最終年度は、前年度までに収集した資料をもとにガイドラインの構成について検討を行いそれらをもとに、ガイドライン骨子のたたき台を作成し、成案として完成した。資料を本報告書の末尾に添付した。(資料4)

D. 考察

1. ワクチンの非臨床安全性試験の実施

手法等に関する研究

今般3年間に収集した諸外国の資料、及び、今回完成させた成案は、既存のICHガイドラインよりもさらに詳細な検討がなされている。今後策定される我が国におけるガイドラインに先だって、実用的に試行運用されることとなるものと考えられる。

2. 抗がん剤の非臨床安全性試験の実施手法等に関する研究

抗がん剤は高い有効性および緊急性が求められている。しかし、その必要性の優先ゆえに安全性の確認を不十分のままヒトに投与することは科学的、倫理的に許容しがたい。抗がん剤においても通常の医薬品ガイドラインに沿った非臨床試験を行い安全性を確認することが必要である。こうした考え方に沿ってこれまでの研究が実施されてきた。しかし、細胞毒性を主な薬効とする抗がん剤や抗体薬などは、投与量をはるかに少なくするか適切な動物を選択することによってかろうじて指標が得られる。その場合も非臨床試験で得られた結果がヒトへ外挿出来なければ目的は達しない。

今般以上の背景に鑑みて必要な試験の骨子を探索し抗がん剤の非臨床試験ガイドライン案の最終案を成案とした。今後はこれらを出版し、試行的に利用してゆく中で、案のさらなる改善に努力してゆくことが必要である。

E. 結 論

1. ワクチンの非臨床安全性試験の実施手法等に関する研究

ワクチンの非臨床安全性試験の実施手法等に関し、3年間に収集した資料に基づいて当該ガイドライン資料としての成案を完成させた。

2. 抗がん剤の非臨床安全性試験の実施手法等に関する研究

収集した海外での抗がん剤指針に関する情報や、本邦での既承認抗がん剤で実施された試験結果を参照し、有用な情報を可能な限り得ることの出来るガイドラインなどの骨子を作成した。完成させた成案は、公表のための出版についても必要な準備を終了した。

F. 健康危機情報

1. ワクチンの非臨床安全性試験の実施手法等に関する研究

該当しない

2. 抗がん剤の非臨床安全性試験の実施手法等に関する研究

該当しない

G. 研究発表

1. ワクチンの非臨床安全性試験の実施手法等に関する研究

1. 論文発表 準備中
2. 学会発表 準備中

2. 抗がん剤の非臨床安全性試験の実施手法等に関する研究

1. 論文発表 準備中
2. 学会発表 準備中

H. 知的財産所有権の取得状況

1. ワクチンの非臨床安全性試験の実 施手法等に関する研究

1. 特許取得 該当しない
2. 実用新案登録 該当しない
3. その他（データベース等）
 該当しない

2. 抗がん剤の非臨床安全性試験の実 施手法等に関する研究

1. 特許取得 該当しない
2. 実用新案登録 該当しない
3. その他（データベース等）
 該当しない

資 料

- 1) ワクチンの非臨床安全性試験の
実施手法等に関する研究関係資料
- 2) 抗がん剤の非臨床安全性試験の
実施手法等に関する研究関係資料

1) ワクチンの非臨床安全性試験の実施手法等に関する研究 関係資料

【資料1】 ワクチンの非臨床安全性試験に関するガイドライン案

【資料2】 Guideline on non-clinical safety studies for
vaccines(Draft)

【資料3】 ワクチンの非臨床安全性試験に関するガイドライン案に対するQ&A

ワクチンの非臨床安全性試験に関するガイドライン案

目次

1. 緒言	2
1.1 背景.....	2
1.2 目的.....	2
1.3 適用範囲	2
2. 非臨床安全性試験.....	3
2.1 一般的な考え方	3
2.1.1 試験デザイン	3
2.1.2 動物種/モデルの選択	3
2.1.3 被験物質	4
2.1.4 投与経路	4
2.2 基本的な非臨床安全性評価：個別留意事項	4
2.2.1 単回投与毒性試験.....	4
2.2.2 反復投与毒性試験.....	4
2.2.3 生殖発生毒性試験.....	4
2.2.4 遺伝毒性試験	5
2.2.5 がん原性試験	5
2.2.6 局所刺激性試験	5
2.2.7 安全性薬理試験	5
2.2.8 トキシコキネティクス	5
2.3 特別な留意事項	5
2.3.1 アジュバント	5
2.3.2 添加剤（アジュバントを除く）	5

1. 緒言

1.1 背景

バイオテクノロジーと免疫学の進歩により、新規ワクチンの開発が広範囲に行われるとともに既承認ワクチンに対する改良も検討されている。しかしながら、ワクチンはその多様性及び種特異性のため、安全性に対する一定の評価基準が存在するわけではない。そのため、新規ワクチンの毒性作用を明らかにするためには、現時点で利用可能な最良の科学に基づき、非臨床評価の種類と内容を決定する必要がある。

1.2 目的

ワクチンの非臨床試験には、製品の *in vitro* 及び *in vivo* における性状、薬効の証明及び安全性評価を含んでおり、開発中のワクチンが非臨床から臨床へ移行するために必須である。本ガイドラインは、ワクチンの非臨床安全性試験の実施における計画立案のための一般的な原則を提供し、その原則に従うことにより、ワクチンの開発に必要な非臨床安全性試験成績の質及び整合性の向上を図ることを目指すものである。

非臨床安全性評価の主な目的は、

- 1) ヒトに適用される投与量の安全性を評価すること
 - 2) 毒性の標的となる恐れのある臓器を特定すること
 - 3) 発現した毒性が可逆的なものであるかを検討すること
 - 4) 臨床でのモニタリングを実施する際の安全性の評価項目を見出すこと
- である。

また、動物での非臨床安全性試験により開発中のワクチンの有する潜在的な危険性を特定することは、その後のヒトでの臨床試験のプロトコル検討に有用である。

1.3 適用範囲

ワクチンは、感染物質または毒素あるいはそれらにより生成された抗原に対し、特異的で能動的な免疫を誘導できる抗原物質を含有する医薬品である。それらには、化学的あるいは物理的手段により不活化され、適切な免疫原性を保持した微生物、免疫原性を保持したまま無毒化あるいは弱毒化された生微生物、有機体から抽出/分泌された抗原、あるいは組換え DNA 技術により産生された抗原が含まれる。また、それら抗原は、その免疫原性を増強するために、凝集化、重合化、または担体と結合させることがある。これらほとんどのワクチンは、感染前及び感染後発症予防のために開発されているが、場合によっては、感染症治療（例えば HIV、HPV など）に対するワクチンに適用されることがある。

本ガイドラインは、新規微生物、抗原あるいは毒素を含む日本において未承認の新規ワクチン、既存抗原による新規混合ワクチン、新規投与経路によるワクチン及び新規アジュバントを含むワクチンについて適用される。

一方、非感染症用の治療ワクチン、ICH S6「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床安

全性評価」の範囲に含めることができる抗イディオタイプ抗体あるいは組換え DNA ワクチン並びに遺伝子治療のためのワクチンあるいはベクターワクチンについては、可能な範囲で本ガイドラインを準用できるが、各製剤の特殊性により必要な試験を考慮する必要がある。

2. 非臨床安全性試験

2.1 一般的な考え方

ワクチンに関連する潜在的な安全上の問題として、一般的な全身毒性、対象疾患の発症、過剰な局所反応の誘発、自己免疫または感作などの有害な免疫反応、及び場合によっては催奇形性/生殖毒性が含まれる。また、それらワクチン製品固有の潜在的な毒性に加え、不純物と混入物質の毒性及び製剤中に存在する成分の相互作用による安全上の懸念が含まれる。そのため、新規ワクチンについては、非臨床安全性試験は常に実施すべきである。また、新規アジュバント及び新規添加剤が含まれる場合には、これらの添加物質の毒性についても考慮すべきである。しかしながら、既存抗原による新規混合ワクチンの場合、あるいは、臨床的に広く使用されているワクチンと組成及び薬理学的に同等などの科学的に正当な理由がある場合には、新規ワクチンと同じ非臨床安全性試験は必ずしも必要としない。

2.1.1 試験デザイン

ワクチンは、その多様性及び種特異性ゆえに、ヒトでの反応を予測可能な適切なモデルが常に利用できるとは限らない。そのため、利用可能な科学的根拠に基づき、非臨床安全性試験の必要性、試験の種類、動物種の選択、試験デザインを個別に考える必要がある。

非臨床安全性試験を実施する際には「医薬品の安全性試験の実施に関する基準（以下、GLP）」に適合して実施されることが求められる。しかし、完全には GLP 適合で実施できない状況も想定される。このような場合は、GLP に適合していない部分を明確にし、安全性評価に対する影響について評価しなければならない。

動物を用いた非臨床安全性試験をデザインする際に考慮すべき事項は、適切な動物種/系統、投与スケジュール及び投与方法、並びにエンドポイントの評価（例えば、臨床化学、剖検など）のタイミングである。臨床投与方法を考慮して、投与用量、投与頻度、投与期間、投与経路及び観察期間を決定する必要がある。

2.1.2 動物種/モデルの選択

ワクチンの非臨床安全性試験において、適切な動物モデルが必ずしも利用可能とは限らないが、ワクチンごとに動物種の選択を行うべきである。

理想的には、病原微生物または毒素に感受性のある動物種を使用すべきであるが、少なくとも、ワクチンの生物学的作用に感受性がある動物種、例えばワクチン抗原に対して免疫反応を生じる動物種を用いて安全性プロフィールを検討する。

一般的に、臨床試験を開始するためには、毒性試験は1種類の妥当な動物種で実施されるが、ヒト以外の霊長類による試験は必ずしも必要とは限らない。動物は通常雌雄両性が用いられる。一方を省略する場合には、その妥当性を示さなければならない。

2.1.3 被験物質

ワクチンの非臨床安全性試験で用いる被験物質は、剤形及び組成が臨床試験用の製剤と同等のものをを用いる。

2.1.4 投与経路

投与経路は臨床試験で使用する経路に一致させる。実際的な理由から、臨床試験と同一経路での投与ができない場合は、別の投与経路も容認される場合があるが、その妥当性を示す必要がある。

2.2 基本的な非臨床安全性評価：個別留意事項

2.2.1 単回投与毒性試験

ヒトの臨床用量に対して適切な安全域を考慮した1用量で、通常1種の動物を用いて実施する。なお、反復投与毒性試験の初回投与後の評価で可能な場合もある。

2.2.2 反復投与毒性試験

通常1種の動物を用いて実施する。投与期間及び投与頻度は臨床の投与計画を考慮して間歇投与とし、動物の抗体反応など誘導される免疫反応を考慮し、臨床の投与回数以上の投与を行う。用量の設定は、ヒトの臨床での1回投与量と同じ用量(/body)を目安とするが、使用する動物種によっては、投与用量を適宜設定する必要がある。すなわち、げっ歯類において、ヒトと同じ用量(/body)の投与が物理的に困難な場合は、体重換算によるmg/kg(またはmL/kg)を基準にして、ヒトの用量を超える投与用量を選択することが可能である。また、非げっ歯類において、ヒトの臨床での1回投与量と同じ用量(/body)では適切な安全域が確保できないと考えられる場合は、ヒトの臨床での1回投与量の数倍の投与用量を選択することが可能である。実施した用量で毒性所見が認められた場合は、低用量での検討を考慮する。一般状態観察では投与局所の状態及び過敏反応などにも留意する。病理検査では必要に応じて免疫器官や投与部位近傍のリンパ節への影響にも留意する。また、毒性変化が認められた場合には、その回復性を検討する。なお、遅発性の副作用が懸念される場合には、必要に応じて追加群を設ける。

2.2.3 生殖発生毒性試験

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する評価は、反復投与毒性試験における病理組織学的検査で生殖器官への影響が懸念される場合に必要である。胚・胎児発生に関する評価は、妊婦あるいは妊娠可能な女性に接種されるワクチンについて、安全性を担保するための科学的に妥当な根拠がない場合に必要である。出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する評価は、妊婦もしくは授乳婦への接種を意図したワクチンについて、安全性を担保するための科学的に妥当な根拠がない場合に必要である。通常1種の動物を用いて試験を実施し、投与間隔及び投与頻度は臨床の投与計画を考慮して決定する。

2.2.4 遺伝毒性試験

通常ワクチンについては遺伝毒性試験を必要としない。

2.2.5 がん原性試験

通常ワクチンでは投与回数が限定されているためがん原性試験を必要としない。

2.2.6 局所刺激性試験

本試験は単独の試験として、あるいは単回/反復投与毒性試験の一部として実施する。

2.2.7 安全性薬理試験

ワクチンが免疫系以外の生理機能（中枢神経系、呼吸器系、心血管系）に悪影響を及ぼす可能性が懸念される場合には実施する。

2.2.8 トキシコキネティクス

通常、全身暴露量の評価は必要ない。

2.3 特別な留意事項

2.3.1 アジュバント

新規アジュバントについては、それ自体の毒性評価が必要である。特に、反復投与による局所反応及び過敏反応などに留意する。新規アジュバントと抗原の組み合わせにより毒性反応に差を生じる可能性がある。このため、抗原の新規性の有無に係わらず、新規アジュバントと抗原の両方を含んだ製剤での毒性評価も必要である。また、既存のアジュバントと既存の抗原を組み合わせることによる新たな毒性が懸念される場合にも、局所反応などの毒性評価が必要である。

2.3.2 添加剤（アジュバントを除く）

新規添加剤については、それ自体の毒性評価が必要である。新規添加剤を含む製剤を用いた毒性評価の必要性については添加剤毎に判断する。

Guideline on non-clinical safety studies for vaccines (Draft)

Table of contents

1. Introduction	2
1.1 Background	2
1.2 Objectives	2
1.3 Scope	2
2. Non-clinical safety studies	3
2.1 General idea.....	3
2.1.1 Study design	3
2.1.2 Selection of animal species/model	4
2.1.3 Test material	4
2.1.4 Route of administration	4
2.2 Basic non-clinical safety evaluation: Specific considerations	4
2.2.1 Single dose toxicity studies	4
2.2.2 Repeated dose toxicity studies	4
2.2.3 Reproductive performance and developmental toxicity studies.....	4
2.2.4 Genotoxicity studies	5
2.2.5 Carcinogenicity studies	5
2.2.6 Local tolerance studies	5
2.2.7 Safety pharmacology studies.....	5
2.2.8 Toxicokinetics	5
2.3 Special considerations	6
2.3.1 Adjuvants.....	6
2.3.2 Excipients (excluding adjuvants)	6

1. Introduction

1.1 Background

With advances in biotechnology and immunology, novel vaccines have been developed extensively while improvements of approved vaccines have also been studied. However, there are no certain standards for safety evaluation of vaccines due to their diversity and species specificity. Therefore, in order to determine the toxic effects of novel vaccines, it is necessary to choose the type and content of non-clinical evaluation based on the best science currently available.

1.2 Objectives

Non-clinical studies for vaccines include *in vitro* and *in vivo* product characterization, proof of concept studies, and safety assessment, which are prerequisite for vaccines to move from non-clinical to clinical development. This guideline provides the general principles for designing non-clinical safety studies for vaccines and adherence to the principles is intended to improve the quality and consistency of the non-clinical safety data supporting the development of vaccines.

The primary goals of non-clinical safety evaluation are as follows:

- 1) To assess the safety of doses in humans;
- 2) To identify potential target organs for toxicity;
- 3) To study whether such toxicity is reversible; and
- 4) To identify safety parameters for clinical monitoring.

In addition, identifying potential risks associated with vaccines under development in non-clinical safety studies using animals is useful for considering the protocols of subsequent human clinical studies.

1.3 Scope

Vaccines are medicinal products containing antigenic substances capable of inducing specific and active immunity against an infectious pathogen or its toxin or an antigen produced from an infectious pathogen or its toxin. Vaccines include chemically or physically inactivated microorganisms that retain adequate immunogenicity, living avirulent or attenuated microorganisms that retain immunogenicity, antigens extracted/secreted from the organisms, and antigens produced by recombinant DNA technology. In addition, such antigens may be aggregated, polymerized or coupled to carriers in order to enhance their immunogenicity. Although most of these vaccines are developed for pre- and post-exposure prophylaxis of diseases, the guideline may also be applicable to some therapeutic vaccines against infectious diseases (e.g. HIV, HPV).

This guideline applies to novel vaccines unapproved in Japan that contain a novel

microorganism, antigen, or toxin, novel combined vaccines containing existing antigens, vaccines with a new route of administration, and vaccines containing novel adjuvants.

On the other hand, for therapeutic vaccines for non-infections, vaccines that may be covered by ICH S6 “Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals,” including anti-idiotypic antibodies or recombinant DNA vaccines, and vaccines or vector vaccines for gene therapy, although this guideline may be applied to the extent possible, it is necessary to consider studies required based on the peculiarity of each vaccine formulation.

2. Non-clinical safety studies

2.1 General idea

Potential safety concerns associated with vaccines include general systemic toxicity, the onset of the intended disease, the induction of excessive local reactions, adverse immune responses such as autoimmunity or sensitization and in some cases, teratogenicity/reproductive toxicity. In addition to those potential toxic effects inherent to vaccine products, safety concerns arise from the toxic effects of impurities or contaminants and interactions of components of the vaccine formulation. Therefore, novel vaccines must always undergo non-clinical safety studies. If vaccines contain a novel adjuvant or a novel excipient, the toxic effects of such additive should also be considered. However, in the case of novel combined vaccines containing existing antigens or if scientifically justified, e.g. vaccines are compositionally and pharmacologically comparable to a product for which there is wide experience in clinical practice, the non-clinical safety studies as required for a novel vaccine are not always needed.

2.1.1 Study design

Relevant models predictive of response in humans are not always available for vaccines due to their diversity and species specificity. Therefore, based on available scientific evidence, the need for non-clinical safety studies, types of studies, selection of the relevant animal species, and study design need to be considered on a case-by-case basis.

Non-clinical safety studies are expected to be performed in compliance with “Good Laboratory Practice (hereinafter referred to as GLP).” However, some studies may not be able to comply fully with GLP depending on the situation. In such case, areas of non-compliance should be identified and their significance should be evaluated relative to the overall safety assessment.

Considerations of designing non-clinical safety studies using animals are the relevant animal species/strains, the administration schedule and method, and the timing of endpoints (e.g. clinical chemistry, autopsy). It is necessary to choose dosage levels, the frequency of administration, the duration of administration, the route of administration,

and the observation period, in view of the administration method for clinical use.

2.1.2 Selection of animal species/model

Although relevant animal models are not always available for non-clinical safety studies for vaccines, animal species should be selected by vaccine.

Ideally, animal species sensitive to the pathogenic organism or toxin should be used. At least, animal species that are susceptible to the biological activity of the vaccine, e.g. animal species that develop an immune response to the vaccine antigen should be used to assess the safety profile.

Although toxicity studies are generally conducted in one relevant animal species before initiating clinical studies, studies using non-human primates are not always required. Both genders should normally be used or justification should be given for specific omissions.

2.1.3 Test material

The test material that is used in non-clinical safety studies for vaccines should be comparable to the vaccine formulation proposed for clinical studies in terms of the formulation and composition.

2.1.4 Route of administration

The route of administration should be the same as the intended route in clinical studies. If the use of the intended route in clinical studies is not feasible for practical reasons, an alternative route may be acceptable, but justification needs to be given.

2.2 Basic non-clinical safety evaluation: Specific considerations

2.2.1 Single dose toxicity studies

Single dose toxicity studies should be conducted usually in one animal species, using one dose, in terms of the appropriate safety margin over the human clinical dose. The single dose toxicity may be evaluated following the administration of the first dose in a repeated dose toxicity study.

2.2.2 Repeated dose toxicity studies

The repeated dose toxicity should be evaluated usually in one animal species. Concerning the duration and frequency of administration, intermittent administration should be used in view of the proposed schedule for the clinical studies and the frequency of administration should be increased compared to that for clinical use, taking account of the immune response induced such as the antibody response of the animal. The same dose as the human clinical dose per administration (/body) should be chosen. Depending on the animal species used, it is necessary to choose an appropriate dose. Namely, if it is physically difficult to administer the human dose (/body) in rodents, doses exceeding the human dose may be chosen based on mg/kg (or mL/kg) by weight adjustment. If adequate safety margins cannot be established using the human clinical dose per administration