

3.5.3 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、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については、臨床での適応及び接種対象者によりその必要性が判断される。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試験の投与計画を考慮して決定する。

3.5.4 遺伝毒性試験

通常、ワクチンでは遺伝毒性試験を必要としない。

3.5.5 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。

3.5.6 局所刺激性試験

本試験は単独の試験として実施するか、あるいは単回/反復投与毒性試験の一部として評価することも可能である。

3.5.7 安全性薬理試験

ワクチンが生理機能（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。

3.5.8 トキシコキネティクス

通常、ワクチンでは全身暴露量の評価を必要としない。

4. 薬力学試験

4.1 免疫原性の評価

ワクチンの免疫原性を検討する試験には関連性が高いと予想される抗体産生レベル、産生された抗体クラスおよびサブクラス、細胞性免疫及び免疫系に及ぼすその他の分子の放出などの評価が含まれる。

4.2 感染防御能の評価

ヒトでの感染・疾病を反映する実験動物モデルが存在する場合には、ワクチンが対象とする病原微生物による感染（発症）の防御を評価項目（エンドポイント）とするのが望まれる。

5. 特別な留意事項

5.1 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の組み合わせ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。

5.2 添加剤（アジュバントを除く）

アジュバント以外のワクチンの添加剤（安定剤、溶解補助剤、防腐剤、pH補正剤など）が加えられる場合については、添加剤自体の安全性の評価に加え、ワクチンの主成分との干渉により免疫原性、安全性に及ぼす影響を把握／評価できる試験系を設定する必要がある。

5.3 混合ワクチン

新規混合ワクチンについては、例えば、麻しんワクチンとA型・C型髄膜炎菌ワクチンを同時に接種した場合のように、特定のワクチンとその他のワクチンとの相互作用により、相互拮抗作用が生じる可能性があるため、混合に伴う免疫反応（薬力学及び安全性）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。

Guidance for Industry

Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials

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 the Division of Vaccines and Related Products Applications, Office of Vaccines Research and Review at 301-827-3070.

**U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Biologics Evaluation and Research
September 2007**

Contains Nonbinding Recommendations

Table of Contents

- I. INTRODUCTION
- II. BACKGROUND
- III. TOXICITY GRADING SCALE TABLES
 - A. Tables for Clinical Abnormalities
 - B. Tables for Laboratory Abnormalities
- IV. REFERENCES

Guidance for Industry

Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials

This guidance represents the Food and Drug Administration's (FDA's) current thinking on this topic. It does not create or confer any rights for or on any person and does not operate to bind FDA or the public. You can use an alternative approach if the approach satisfies the requirements of the applicable statutes and regulations. If you want to discuss an alternative approach, contact the appropriate FDA staff. If you cannot identify the appropriate FDA staff, call the appropriate number listed on the title page of this guidance.

I. INTRODUCTION

Preventive vaccines are usually developed to prevent disease in a healthy population. The Office of Vaccines Research and Review, Center for Biologics Evaluation and Research, regulates preventive vaccines under authority of section 351 of the Public Health Service Act (42 U.S.C. 262), as well as specific sections of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, and reviews investigational new drug applications (INDs) and biologics license applications (BLAs). (See, for example, Title 21 Code of Federal Regulations (CFR) Parts 312, 600, and 601). Most of the clinical trials of preventive vaccines conducted to support INDs and BLAs enroll healthy volunteers in all phases of vaccine testing. The enrollment of healthy volunteers warrants a very low tolerance for risk in those clinical trials.

This guidance provides you, sponsors, monitors, and investigators of vaccine trials, with recommendations on assessing the severity of clinical and laboratory abnormalities in healthy adult and adolescent volunteers enrolled in clinical trials. The grading system described in the table can also be useful in defining a particular study's stopping rules (e.g., a certain number of adverse events, as defined in the table, may call for stopping the study). Less extreme observations (e.g., mild) may not require discontinuing the study vaccine but can still contribute to evaluating safety by identifying parameters to focus upon in subsequent product development. Uniform criteria for categorizing toxicities in healthy volunteers can improve comparisons of safety data among groups within the same study and also between different studies. We, FDA, recommend using toxicity grading scale tables, provided below, as a guideline for selecting the assessment criteria to be used in a clinical trial of a preventive vaccine. We recommend incorporation of such appropriate, uniform, criteria into the investigational plan, case report forms, and study reports and correspondence with FDA, sponsors, monitors, investigators, and IRBs.

This guidance finalizes the draft guidance of the same title dated April 2005 (70 FR 22664, May 2, 2005).

Contains Nonbinding Recommendations

FDA's guidance documents, including this guidance, do not establish legally enforceable responsibilities. Instead, guidances describe FDA's current thinking on a topic and should be viewed only as recommendations, unless specific regulatory or statutory requirements are cited. The use of the word *should* in FDA's guidances means that something is suggested or recommended, but not required.

II. BACKGROUND

Standardized toxicity assessment scales have been widely used to evaluate products treating specific diseases. For example, the National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria Scale and the Division of AIDS' Toxicity Grading Scale standardize the evaluation of adverse events among patients with cancer and HIV/AIDS, respectively (Refs. 1, 2). The defined toxicity parameters in those scales are designed for patients who may already experience mild, moderate, or severe adverse clinical or laboratory events due to the disease process, and may not be appropriate for healthy volunteers.

In the development of the toxicity grading scales for healthy volunteers, we chose parameter limit values based on published information, when such values were available (Refs. 1-6). For example, the Brighton Collaboration has developed case definitions and guidelines to evaluate some adverse events associated with administering vaccines (Ref. 3). In some cases, parameter limit values were based on clinical experience and experience reviewing vaccine clinical trials that enroll normal healthy subjects.

Toxicity grading scales for laboratory abnormalities should consider the local laboratory reference values when the parameter limit values are defined. The characterization of laboratory parameters among some populations of healthy adults and adolescents may require the exercise of clinical judgment, for example, consideration of the potential for ethnic differences in white blood cell (WBC) counts or gender differences in creatine phosphokinase (CPK) values.

III. TOXICITY GRADING SCALE TABLES

Adverse events in a clinical trial of an investigational vaccine must be recorded and monitored and, when appropriate, reported to FDA and others involved in an investigation (sponsors, IRBs, and investigators). (See, for example, 21 CFR 312.32, 312.33, 312.50, 312.55, 312.56, 312.60, 312.62, 312.64, 312.66). Although the use of a toxicity grading scale for adverse events would not replace these regulatory requirements, using a scale to categorize adverse events observed during a clinical trial may assist you in monitoring safety and making required reports. Nonetheless, we believe that categorization or grading of data as outlined in this document is supplementary to and should not replace full and complete data analysis.

These guidelines for toxicity grading scales are primarily intended for healthy adult and adolescent volunteers. The parameters in the tables below are not necessarily applicable to every clinical trial of healthy volunteers. The parameters monitored should be appropriate for the specific study vaccine. For some preventive vaccines under development, it may be appropriate

Contains Nonbinding Recommendations

to include additional parameters to be monitored during a clinical trial or to alter the choice of values in the toxicity table. For example, additional parameters might be added based on one or more of the following: safety signals observed in pre-clinical toxicology studies, the biological plausibility of the occurrence of certain adverse events, or previous experience with a similar licensed product.

As discussed above, the tables do not represent a recommendation to monitor all the listed parameters in all clinical trials of healthy volunteers, nor do the tables represent all possible parameters to be monitored. In addition, these tables do not represent study inclusion or exclusion criteria. We recommend that the parameters monitored be appropriate for the study vaccine administered to healthy volunteers participating in the clinical trial.

A. Tables for Clinical Abnormalities

Local Reaction to Injectable Product	Mild (Grade 1)	Moderate(Grade 2)	Severe (Grade 3)	Potentially Life Threatening (Grade 4)
Pain	Does not interfere with activity	Repeated use of non-narcotic pain reliever > 24 hours or interferes with activity	Any use of narcotic pain reliever or prevents daily activity	Emergency room (ER) visit or hospitalization
Tenderness	Mild discomfort to touch	Discomfort with movement	Significant discomfort at rest	ER visit or hospitalization
Erythema/Redness *	2.5 – 5 cm	5.1 – 10 cm	> 10 cm	Necrosis or exfoliative dermatitis
Induration/Swelling **	2.5 – 5 cm and does not interfere with activity	5.1 – 10 cm or interferes with activity	> 10 cm or prevents daily activity	Necrosis

* In addition to grading the measured local reaction at the greatest single diameter, the measurement should be recorded as a continuous variable.

** Induration/Swelling should be evaluated and graded using the functional scale as well as the actual measurement.

Contains Nonbinding Recommendations

Vital Signs *	Mild (Grade 1)	Moderate(Grade 2)	Severe (Grade 3)	Potentially Life Threatening (Grade 4)
Fever (°C) ** (°F) **	38.0 – 38.4 100.4 – 101.1	38.5 – 38.9 101.2 – 102.0	39.0 – 40 102.1 – 104	> 40 > 104
Tachycardia - beats per minute	101 – 115	116 – 130	> 130	ER visit or hospitalization for arrhythmia
Bradycardia - beats per minute***	50 – 54	45 – 49	< 45	ER visit or hospitalization for arrhythmia
Hypertension (systolic) - mm Hg	141 – 150	151 – 155	> 155	ER visit or hospitalization for malignant hypertension
Hypertension (diastolic) - mm Hg	91 – 95	96 – 100	> 100	ER visit or hospitalization for malignant hypertension
Hypotension (systolic) – mm Hg	85 – 89	80 – 84	< 80	ER visit or hospitalization for hypotensive shock
Respiratory Rate – breaths per minute	17 – 20	21 – 25	> 25	Intubation

* Subject should be at rest for all vital sign measurements.

** Oral temperature; no recent hot or cold beverages or smoking.

*** When resting heart rate is between 60 – 100 beats per minute. Use clinical judgement when characterizing bradycardia among some healthy subject populations, for example, conditioned athletes.

Systemic (General)	Mild (Grade 1)	Moderate(Grade 2)	Severe (Grade 3)	Potentially Life Threatening (Grade 4)
Nausea/vomiting	No interference with activity or 1 – 2 episodes/24 hours	Some interference with activity or > 2 episodes/24 hours	Prevents daily activity, requires outpatient IV hydration	ER visit or hospitalization for hypotensive shock
Diarrhea	2 – 3 loose stools or < 400 gms/24 hours	4 – 5 stools or 400 – 800 gms/24 hours	6 or more watery stools or > 800gms/24 hours or requires outpatient IV hydration	ER visit or hospitalization
Headache	No interference with activity	Repeated use of non-narcotic pain reliever > 24 hours or some interference with activity	Significant; any use of narcotic pain reliever or prevents daily activity	ER visit or hospitalization
Fatigue	No interference with activity	Some interference with activity	Significant; prevents daily activity	ER visit or hospitalization
Myalgia	No interference with activity	Some interference with activity	Significant; prevents daily activity	ER visit or hospitalization

Contains Nonbinding Recommendations

Systemic Illnes	Mild (Grade 1)	(Moderate(Grade 2)	Severe (Grade 3)	Potentially Life Threatening (Grade 4)
Illness or clinical adverse event (as defined according to applicable regulations)	No interference with activity	Some interference with activity not requiring medical intervention	Prevents daily activity and requires medical intervention	ER visit or hospitalization

Contains Nonbinding Recommendations

B. Tables for Laboratory Abnormalities

The laboratory values provided in the tables below serve as guidelines and are dependent upon institutional normal parameters. Institutional normal reference ranges should be provided to demonstrate that they are appropriate.

Serum *	Mild (Grade 1)	Moderate (Grade 2)	Severe (Grade 3)	Potentially Life Threatening (Grade 4)**
Sodium – Hyponatremia mEq/L	132 – 134	130 – 131	125 – 129	< 125
Sodium – Hypernatremia mEq/L	144 – 145	146 – 147	148 – 150	> 150
Potassium – Hyperkalemia mEq/L	5.1 – 5.2	5.3 – 5.4	5.5 – 5.6	> 5.6
Potassium – Hypokalemia mEq/L	3.5 – 3.6	3.3 – 3.4	3.1 – 3.2	< 3.1
Glucose – Hypoglycemia mg/dL	65 – 69	55 – 64	45 – 54	< 45
Glucose – Hyperglycemia				
Fasting – mg/dL	100 – 110	111 – 125	>125	Insulin requirements or hyperosmolar coma
Random – mg/dL	110 – 125	126 – 200	>200	
Blood Urea Nitrogen BUN mg/dL	23 – 26	27 – 31	> 31	Requires dialysis
Creatinine – mg/dL	1.5 – 1.7	1.8 – 2.0	2.1 – 2.5	> 2.5 or requires dialysis
Calcium – hypocalcemia mg/dL	8.0 – 8.4	7.5 – 7.9	7.0 – 7.4	< 7.0
Calcium – hypercalcemia mg/dL	10.5 – 11.0	11.1 – 11.5	11.6 – 12.0	> 12.0
Magnesium – hypomagnesemia mg/dL	1.3 – 1.5	1.1 – 1.2	0.9 – 1.0	< 0.9
Phosphorous – hypophosphatemia mg/dL	2.3 – 2.5	2.0 – 2.2	1.6 – 1.9	< 1.6
CPK – mg/dL	1.25 – 1.5 x ULN***	1.6 – 3.0 x ULN	3.1 – 10 x ULN	> 10 x ULN
Albumin – Hypoalbuminemia g/dL	2.8 – 3.1	2.5 – 2.7	< 2.5	--
Total Protein – Hypoproteinemia g/dL	5.5 – 6.0	5.0 – 5.4	< 5.0	--
Alkaline phosphate – increase by factor	1.1 – 2.0 x ULN	2.1 – 3.0 x ULN	3.1 – 10 x ULN	> 10 x ULN
Liver Function Tests – ALT, AST increase by factor	1.1 – 2.5 x ULN	2.6 – 5.0 x ULN	5.1 – 10 x ULN	> 10 x ULN
Bilirubin – when accompanied by any increase in Liver Function Test increase by factor	1.1 – 1.25 x ULN	1.26 – 1.5 x ULN	1.51 – 1.75 x ULN	> 1.75 x ULN
Bilirubin – when Liver Function Test is normal; increase by factor	1.1 – 1.5 x ULN	1.6 – 2.0 x ULN	2.0 – 3.0 x ULN	> 3.0 x ULN
Cholesterol	201 – 210	211 – 225	> 226	---
Pancreatic enzymes – amylase, lipase	1.1 – 1.5 x ULN	1.6 – 2.0 x ULN	2.1 – 5.0 x ULN	> 5.0 x ULN

* The laboratory values provided in the tables serve as guidelines and are dependent upon institutional normal parameters. Institutional normal reference ranges should be provided to demonstrate that they are appropriate.

** The clinical signs or symptoms associated with laboratory abnormalities might result in characterization of the laboratory abnormalities as Potentially Life Threatening (Grade 4). For example, a low sodium value that falls within a grade 3 parameter (125-129 mEq/L) should be recorded as a grade 4 hyponatremia event if the subject had a new seizure associated with the low sodium value.

***ULNⁿ is the upper limit of the normal range.

Contains Nonbinding Recommendations

Hematology *	Mild (Grade 1)	Moderate (Grade 2)	Severe (Grade 3)	Potentially Life Threatening (Grade 4)
Hemoglobin (Female) - gm/dL	11.0 – 12.0	9.5 – 10.9	8.0 – 9.4	< 8.0
Hemoglobin (Female) change from baseline value - gm/dL	Any decrease – 1.5	1.6 – 2.0	2.1 – 5.0	> 5.0
Hemoglobin (Male) - gm/dL	12.5 – 13.5	10.5 – 12.4	8.5 – 10.4	< 8.5
Hemoglobin (Male) change from baseline value – gm/dL	Any decrease – 1.5	1.6 – 2.0	2.1 – 5.0	> 5.0
WBC Increase - cell/mm ³	10,800 – 15,000	15,001 – 20,000	20,001 – 25,000	> 25,000
WBC Decrease - cell/mm ³	2,500 – 3,500	1,500 – 2,499	1,000 – 1,499	< 1,000
Lymphocytes Decrease - cell/mm ³	750 – 1,000	500 – 749	250 – 499	< 250
Neutrophils Decrease - cell/mm ³	1,500 – 2,000	1,000 – 1,499	500 – 999	< 500
Eosinophils - cell/mm ³	650 – 1500	1501 - 5000	> 5000	Hypereosinophilic
Platelets Decreased - cell/mm ³	125,000 – 140,000	100,000 – 124,000	25,000 – 99,000	< 25,000
PT – increase by factor (prothrombin time)	1.0 – 1.10 x ULN**	1.11 – 1.20 x ULN	1.21 – 1.25 x ULN	> 1.25 ULN
PTT – increase by factor (partial thromboplastin time)	1.0 – 1.2 x ULN	1.21 – 1.4 x ULN	1.41 – 1.5 x ULN	> 1.5 x ULN
Fibrinogen increase - mg/dL	400 – 500	501 – 600	> 600	--
Fibrinogen decrease - mg/dL	150 – 200	125 – 149	100 – 124	< 100 or associated with gross bleeding or disseminated intravascular coagulation (DIC)

* The laboratory values provided in the tables serve as guidelines and are dependent upon institutional normal parameters. Institutional normal reference ranges should be provided to demonstrate that they are appropriate.

** "ULN" is the upper limit of the normal range.

Urine *	Mild (Grade 1)	Moderate (Grade 2)	Severe (Grade 3)	Potentially Life Threatening (Grade 4)
Protein	Trace	1+	2+	Hospitalization or dialysis
Glucose	Trace	1+	2+	Hospitalization for hyperglycemia
Blood (microscopic) – red blood cells per high power field (rbc/hpf)	1 - 10	11 – 50	> 50 and/or gross blood	Hospitalization or packed red blood cells (PRBC) transfusion

* The laboratory values provided in the tables serve as guidelines and are dependent upon institutional normal parameters. Institutional normal reference ranges should be provided to demonstrate that they are appropriate.

Contains Nonbinding Recommendations

IV. REFERENCES

1. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, April 30, 1999. (<http://ctep.cancer.gov/reporting/CTC-3.html>)
2. Division of AIDS Table for Grading Severity of Adult Adverse Experiences; August 1992. (http://rcc.tech-res-intl.com/tox_tables.htm)
3. The Brighton Collaboration. Finalized Case Definitions and Guidelines. (http://brightoncollaboration.org/internet/en/index/definition___guidelines.html)
4. HIV Vaccine Trials Network Table for Grading Severity of Adverse Experiences; September 18, 2002. (http://rcc.tech-res-intl.com/tox_tables.htm)
5. Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events, December 2004. (<http://www3.niaid.nih.gov/research/resources/DAIDSClinRsrch/PDF/Safety/DAIDSAEGratingTable.pdf>)
6. Kratz A, Ferraro M, Sluss PM, Lewandrowski KB. Laboratory Reference Values. *New England Journal of Medicine*. 2004;351:1548-1563.

業界向けガイダンス

世界的感染症を防御するためのワクチン開発の一般原則

このガイダンスは即時に実施するためのものである。

FDAは21 CFR 10.115(g)(4)(i)に従って即時実施のために本ガイダンスを発行する。本ガイダンスについて書面でコメントする場合は必ずDivision of Dockets Management (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, Rm, 1061, Rockville, MD 20852に提出すること。インターネットによりコメントする場合は、<http://www.regulations.gov>に提出すること。コメントをする場合は必ず、このガイダンスのタイトルを明示すべきである。

このガイダンスの追加部数は、Office of Communication, Training and Manufacturers Assistance (OCTMA) (HFM-40), 1401 Rockville Pike, Suite 200N, Rockville, MD 20852-1448から入手できる。また、電話 (1-800-835-4709あるいは301-827-1800) あるいはインターネット (<http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>) により入手することも可能である。

本ガイダンスの内容について質問がある場合は、連絡・教育訓練・製造支援室 (OCTMA) (上述の電話番号) に問い合わせのこと。

2008年9月

米国保健福祉省

食品医薬品局

生物学的製剤評価研究センター

目次

- I. はじめに
- II. 背景
- III. 適用される規制ならびに法令
- IV. 世界的感染症から防御するためのワクチンの開発
 - A. 海外での臨床試験
 - B. ヒトによるチャレンジ試験
 - C. 小児用ワクチンの開発

V. よくある質問

VI. 参考文献

拘束力のない勧告を含む

業界向けガイダンス

世界的感染症から防御するためのワクチン開発の一般原則

本ガイダンスは上記トピックに関する米国食品医薬品局（FDA）の最新の考えを示すものである。本ガイダンスは人に対する権利を発生もしくは付与するものではなく、またFDAもしくは公衆を拘束するために機能するものでもない。代替アプローチが適用可能な法令や規制の要求事項を満たすものであれば、企業はそのアプローチを使用することができる。代替アプローチについて話し合いたい場合は、FDAの適切なスタッフに連絡すること。FDAの担当スタッフを特定できない場合は、本ガイダンスのタイトル頁に記載する適切な電話番号に電話すること。

I. はじめに

本ガイダンスでは私たち、即ち、FDAは世界で見られる感染症から防御するためのワクチンを開発するスポンサーの助けとなる情報を提供する。本ガイダンスは米国外の地域特有の感染症または感染条件からの防御を目的としたワクチンの開発、ならびに許可交付に焦点を当てたものである。さらに本ガイダンスではこれらの製品開発に適用される規制、法令、ガイダンスを明確にする。

FDAのガイダンス文書は本ガイダンスを含め、責任を定め、その責任遂行に対して法的な強制力を持つものではない。ガイダンスは或るトピックに関するFDAの現在の考えを説明するものであり、具体的な規制要求事項や法令要求事項が引用されていない限り、勧告としてのみ受け取られるべきものである。FDAのガイダンスで「～すべきである（should）」という語が使用されている場合、それは何かを提案または勧告しているのであって、何かを要求／規定しているのではない。

II. 背景

世界的感染症（結核、マラリア、ヒト免疫不全ウイルス／後天性免疫不全症候群

(AIDS) など) ならびに腸疾患から防御するための安全で有効なワクチンを開発することは、公衆衛生にとっての最重要課題である。特にこれらの感染症による影響を多大に受ける発展途上国向けにこうしたワクチンが開発され利用できるということは、米国のみならず世界の健康に恩恵をもたらすことになる。

本ガイダンスでは米国の承認許可を受けるために、世界的感染症防御ワクチン開発で踏むべき規制上の手続きに関する一般的な勧告を提示し、適用される規制を明確に示す¹。また、米国の規制要求事項に関連して世界的感染症防御ワクチンの開発に伴ういくつかの誤解を解き、正解を示す。こうした明確化は、a) 米国特有のものではない感染症や感染条件から防御するためのワクチンをFDAが承認許可することがあり、b) 米国特有のものではない感染症から防御するためのワクチン開発に対する米国の許可を得るための規制上の手続きは、米国特有の疾患から防御するためのワクチンの場合と同じであり、c) 製品が許可を得る資格があることを裏付けるために、スポンサーは米国外で実施された臨床試験からのデータを提出できることを、潜在的なスポンサーならびにワクチン製造業者に確実に理解させることを目的としている。

脚注1：臨床試験計画書、臨床試験実施、エンドポイント、統計学的解析法は製品や効能に固有のものであるため、本ガイダンスではこれらのトピックの詳細については論じない。これらのトピックに関する一般的ガイダンスとして、FDAは関連するFDAガイダンス (<http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>を参照) ならびに日米EU医薬品規制調和国際会議 (ICH) の次のガイダンスを参照することを勧告する。

- ・E8：臨床試験のために一般に考慮すべき事項
- ・E9：臨床試験のための統計学的原則
- ・E10：臨床試験の場合の対照グループの選択ならびに関連する問題点 (参考文献1、2および3)

スポンサーはワクチン開発のこれらの側面について追加情報を得るために生物学的製剤評価研究センター (CBER) に問い合わせるべきである。

バイオテクノロジーの進歩により、世界的疾患から防御するための新ワクチンが現在開発されている (例えば、核酸 (DNA) ワクチン、ウィルスベクターワクチン、組換え融合タンパク質ワクチン、遺伝子組換え弱毒性生ワクチンなど)。これらのワクチンは頻繁に新しいアジュバントと組み合わせられて、新しい注入システム (無針注射器など) を使用して投与される。そのため、臨床開発を進める前に非臨床安全性評価を首尾よく実施することがワクチンを評価する場合の重要なステップである。この非臨床安全性評価については参考

文献4ならびに5で考察する。さらに承認許可を得るために必要な製造工場の化学、製造、管理、検査は生物製剤許可申請（BLA）のための非常に重要な側面であり、これについては「業界向けガイダンス：ワクチンまたは関連製剤に関する化学作用、製造、管理情報ならびに立証説明情報の内容とフォーマット」と題したFDAガイダンスで論じている（参考文献6）。FDAは、新薬治験許可申請手続きの過程で製品開発のこれらの点についてスポンサーがFDAと話し合うことを奨励する。

III. 適用される規制ならびに法令

ワクチンは現在、公衆衛生法（PHS法）（42 U.S.C. 262）の第351条ならびに連邦食品医薬品化粧品法（FFD&C法）の多くの条項によってその承認許可が規定され、規制が行なわれている。PHS法の第351条では、米国で確認される症状または疾患、あるいは主として他国特有の症状または疾患を治療、緩和、診断あるいは防御することを目的とした生物学的製剤の市販申請を認可する権限をFDAに与えている。第524条を追加することによって、FFD&C法の第V章の副章Aを改正した2007年食品医薬品局改正法（21 U.S.C. 351ならびにその後の条項）のなかで、議会は貧困層や社会の周縁に追いやられている人々に特に大きな影響を与える熱帯病を治療し予防する医薬品を持つことが重要であること、そうした医薬品のための実質的な市場が先進諸国にないことを認めている。この第524条により、FDAはFFD&C法の第505(b)(1)条に基づき、また結核、マラリア、コレラなど「先進諸国にそのための医薬品の実質的な市場がなく、貧困層や社会の周縁に追いやられている人々に特に大きな影響を与える感染症で、公衆衛生省長官が規制により指定するその他感染症」を含め、特定の熱帯病の治療と予防に関するPHS法の第351条に基づいて承認許可申請を優先的に審査することができる。

世界的感染症を防御するためのワクチンの承認許可交付に関する法律ならびに規制は、米国内特有の疾病だけでなく米国外の地域特有の疾病にも適用される。PHS法の第351条に基づき、その生物学的製剤が「安全で純粋で効能がある」こと、ならびにその生物学的医薬品が「安全で純粋で効能があり続ける」ように保証するために設定された基準を製造工場が満たしていることがデータから証明される場合、その生物学的製剤の承認許可申請（BLA）は認可される。1998年5月付けの「業界向けガイダンス：ヒト用医薬品および生物学的製剤の有効性の臨床的証拠提示」と題したFDAのガイダンス（参考文献7）（セクションII.A.）のなかでFDAは、力価は効能を含むと長い間、解釈されてきたと述べている（21 CFR 600.3(s)）。有効性の証明は一般に、新薬の「適切かつ十分に管理された」試験に関

する規定に定める、管理された臨床試験によって行なわれる（21 CFR 314.126を参照）。

連邦規則集タイトル21（21 CFR）に記載される規制要求事項は、適応症やターゲットとする集団に関係なく、米国で承認認可を受けた全てのワクチンに適用される。これらの規制はその生物学的製剤が安全であり、その製剤が持っていると主張する品質ならびに純度特性を満たすことを保証するために生物学的製剤の製造方法ならびに製造基準を設定している（21 CFRパート600～680）。これらの規制はまた、その製剤開発中に実施すべき臨床試験の種類についても規制している（例えば、21 CFRパート50、56、312）。

迅速承認は、重篤な疾患や生命にかかわる病気を治療するにあたりその生物学的製剤が安全で効果的であることが試験により保証されている製剤、既存の治療薬を上回る有意な治療的利点を患者に提供する製剤に対して与えられる（21 CFR パート601、サブパートE）。

21 CFR 601.41は迅速承認に関して次の要求事項を定めている。

- 1) 承認は、その生物学的製剤が疫学的証拠、治療的証拠、病態生理学的証拠、その他の証拠に基づいて、あるいは生存や不可逆的病態以外のクリニカルエンドポイントに対する効果に基づいて臨床的利点を予測することが妥当に可能であるサロゲートエンドポイントに対して効果があることを立証する、適切かつ十分に管理された試験に基づいて与えられる。
- 2) サロゲートエンドポイントと臨床的利点との関連性、あるいは観察された臨床的利点と最終結果との関連性が不確実である場合は、スポンサーがその生物学的製剤をさらに試験して、その臨床的利点を検証し説明することという要求事項が満たされることを条件として承認が与えられる。
- 3) 生物学的製剤の臨床的利点を検証するための市販後試験は通常、承認の時点で既に行なわれていることになる。こうした試験は適切かつ十分に管理され、妥当な注意を払って実施されなければならない。これらの試験のプロトコルはオリジナルのBLAと一緒に提出すべきである。21 CFR 601.41または601.42に基づいて承認された生物学的製剤の市販承認は例えば、その市販後の臨床試験で臨床的利点を検証できない場合、あるいはスポンサーが妥当な注意を払って規定の市販後試験を実施しない場合に撤回されることがある（21 CFR 601.43(a)(1)および(2)）。

2002年5月にFDAは、「新薬および生物学的製剤：ヒトに対する効能試験が倫理的でないか実行不可能である場合に新薬の効果を実証するために必要な証拠」と題した最終規則を発表した（参考文献8）。この規則により、FDAは化学物質、生物学的物質、放射性物質、核物質の毒性を低減または予防するために使用される新薬ならびに生物学的製剤の有効性の実質的証拠を示すために、特定の事例において適切な動物実験を認めるために新薬およ

び生物学的製剤に関する規制を改正した（21 CFRパート601、サブパートH）。この規則は、ヒトに対する効能を確認するための決定的な試験が倫理的でないか実行不可能である場合に適用される。こうした状況では重篤な状態または生命にかかわる状態を緩和するか予防することを目的とし、その安全性が立証された新薬ならびに生物学的製剤は、適切かつ十分に管理された動物実験から得られた有効性の証拠に基づいて市販してもよいという承認が与えられる。動物実験データが十分であるかどうかを評価する際に、FDAは他のデータを考慮に入れることがある。

IV. 世界の感染症から防御するためのワクチンの開発

FDAは、ワクチンの米国市場が限られており、そのワクチンの主なターゲット集団が発展途上国の人々であるとしても、世界的感染症から防御するために、新薬治験許可申請を提出することによって（21 CFR パート312）、そのワクチンを開発し、許可を得ることをスポンサーに奨励している。これらのワクチン開発に関心があるスポンサーはワクチン開発段階の早い時期に、新薬治験（IND）前ミーティングを開くなどしてFDAとの相互連絡を開始すべきである。CBERとのミーティング開催のための手続きと方針は「業界向けガイダンス：PDUFA製剤のスポンサーならびに申請者との正式ミーティング」と題したFDAガイダンス（参考文献9）に要約する。

世界的感染症から防御するためのワクチンの臨床開発の経路は、その適応症ならびにどのような人たちをターゲット集団とするかによって異なる。そのため、試験対象集団、非臨床的評価および臨床評価、試験計画書、選択するエンドポイントは具体的にその医薬品に合わせて調整される。一般にワクチンの臨床的免疫原性、安全性、有効性は21 CFR 312.21に定める新薬治験（IND）に基づいて実施される様々な試験段階で評価する。特にフェーズ3試験は、そのワクチンの有効性と承認許可取得に必要な安全性に関する重要な追加データを得ることができる非常に重要な段階である。したがって、フェーズ3試験を開始する前に、これらの試験が所定の目的を達成し、その製剤が承認許可を得る資格があることを裏付けるよう適切に設計されていることを確実にするため、試験開始に先立って試験実施に関連する詳細（予防または治療する疾患に関連する問題点、試験サイト、被験者の選択、対照グループの選択、試験計画、エンドポイント/症例定義や診断試験などのパラメータ、投与量と投与スケジュール、試験期間、併用するワクチン接種ならびに投薬、安全性評価など）について我々FDAと十分に話し合うことが望ましい。これらの試験は臨床試験に関する基準（GCP）の規定に基づいて実施すべきである。GCPならびに臨床試験に関連

するFDAの規制についてはFDAのウェブサイト(www.fda.gov/oc/gcp/regulations.html)を参照のこと。

A. 海外での臨床試験

世界的感染症から防御するためのワクチンの場合、関係する疾患の罹患率が米国では低い場合、海外での効能試験が必要となる可能性がある。さらにそのワクチンが主に米国外の市場向けに開発される場合もある。FDAは専ら、その疾患を風土病とする国で実施された試験から得られた効能データに基づいてワクチンの許可を交付してきた（例えば、腸チフスワクチン、A型肝炎ワクチン、日本脳炎ワクチン、いくつかの無細胞百日咳ワクチンなど）。

FDAの規制では、特定の条件を満たしている場合に限り、BLA承認を与える裏付けとして海外での臨床試験を容認することを認めている。新薬治験（IND）に基づいて海外で試験を実施する場合、21 CFRパート312の要求事項を満たしていなければならない。21 CFR 312.120に基づいてFDAは、GCPに従って試験が実施されること、独立した倫理委員会による審査と承認が行なわれることなど特定の条件が満たされる場合に限り、INDに基づいて実施されなくても海外で十分に計画され十分に実施された臨床試験を、INDを裏付けるもの、あるいは市販承認申請を裏付けるものとして受け入れる（参考文献10）。臨床試験の実施、遂行、管理の一般原則に関する詳細ガイダンスについては、ICH文書のE6：臨床試験に関する基準（GCP）：統合的ガイドライン（参考文献1）ならびにE8：臨床試験の場合に考慮すべき一般事項に関するガイダンス（参考文献11）を参照のこと。さらにワクチンの安全性と有効性に人種的要因が与える影響を評価することも重要である。これらの原則については、ICH文書のE5：海外の臨床データの容認可能性における人種的要因（参考文献12）で考察されている。

B. ヒトによるチャレンジ試験

開発の初期段階において、あるいは感染症流行地域で臨床試験の代わりにヒトを被験者としてチャレンジ試験を実施することが可能な場合がある。こうした試験は、臨床開発の初期にワクチン抗原の「ブルーフ・オブ・コンセプト」を実証するために行なわれる（例えば、過去においてマラリア関連の実験を受けたことのない米国の有志被験者の *Plasmodium falciparum*（熱帯熱マラリア原虫）の種虫チャレンジ試験ではマラリア用候補ワクチンを投与した）。ヒトによるチャレンジ試験はまた、そのワクチンの効能を実証するために行なわれることがある。例えば、1993年と1998年に、米国被験者において実施さ

れたヒトによるチャレンジ試験で得られたコレラワクチンの効能データは、コレラ流行地域に旅行し、コレラにかかるリスクが高い人たちにとって効能があることを十分に実証できるものであるかどうかを考察するために、FDAはワクチンならびに関連する生物学的製剤の諮問委員会会議を開催した。1998年に同委員会は、ヒトによるチャレンジ試験は、試験がGCPの規定に基づいて適切かつ十分に管理されて実施される場合に限り、コレラワクチンの効能を十分に実証できるものであることに合意した（参考文献13を参照）。効能を実証するためにチャレンジ試験を使用することと、適切な安全性データを要求することは相反しないことに注目すべきである。ヒトによるチャレンジ試験を行なう場合、特に考慮すべきことはあるため、スポンサーはブルーフ・オブ・コンセプトまたはワクチン効能のいずれかを実証するためにヒトによるチャレンジ試験を実施する場合、それを開始する前にCBERと開発計画について話し合うことが望ましい。

C. 小児用ワクチンの開発

ワクチン開発は一般に成人から子供に至るまで段階的に行なわれる。しかし、世界の多くの疾患（マラリアなど）の場合、成人は既に免疫を持っているため、小児の死亡率または罹患率は成人より高い。したがって、幼児もしくは子供用のワクチン開発を開始することが適切であり必要である。米国で小児を対象とした試験を実施する場合、研究開発が21 CFRパート50、サブパートDに適合するものであることを、制度化された審査委員会によって確認しなければならない。小児対象研究平等法（PREA）²では、小児用の医薬品開発について規定している。PREAではスポンサーがFDAから権利放棄あるいは据置きを得ていない限り、FFD&C法の第505条またはPHS法の第351条に基づいて提出された全ての申請に小児を対象とした評価を含むことを要求している。疾患の経過や医薬品の効果が成人患者と小児患者で十分に類似している場合、FDAは、免疫反応試験など小児被験者で得られた他の情報で通常は補足した上で、適切かつ十分に管理された成人での試験に基づいて小児への効果を推定することができるとの結論を下す（FFD&C法の第505B(a)(2)(B)条）。スポンサーは小児での使用を裏付けるために安全性に関する適切な情報も提出しなければならない。

脚注2：2007年食品医薬品局改正法のタイトルIVで再認可（公法110-85）。

V. よくある質問

1. 米国特有のものではない感染症から防御するためのワクチンについて米国の承認許可を得るためには、規制上どのような手続きが必要であるのか？