

1
2
3 **ICH 見解**
4 **腫瘍溶解性ウイルス**
5 (2008年11月13日)
6

7 **1. 緒言**

8 腫瘍溶解性ウイルスは、悪性腫瘍患者の初期臨床研究においてウイルス感染又は生ウイルスワク
9 チン接種に伴い悪性腫瘍の退縮が認められたことにより初めて見出された。これらの初期の報告
10 以来、腫瘍溶解性ウイルスの研究は、個別のウイルス感染の経験や意図的に感染させた事例から、
11 がん治療のために特別に選択したウイルスや遺伝子改変を施したウイルスを使用するものへと進
12 歩している。腫瘍溶解性ウイルスは、正常組織に過度の損傷を与えることなく腫瘍組織内で選択
13 的に増殖、拡散し、腫瘍組織を破壊することを目的としている。

14
15 腫瘍溶解性ウイルスには、がん細胞で選択的に複製しこれを溶解させる特有の性質を持つ野
16 生型ウイルスや弱毒化ウイルスがある。加えて、がん細胞で選択的に複製し、細胞を溶解さ
17 せるよう遺伝子改変されたウイルスもある。ウイルスの改変には、1) 正常細胞でのウイル
18 ス複製に不可欠のウイルス遺伝子の変異、2) 腫瘍特異的プロモーターの使用による初期遺
19 伝子発現の制御、3) ウイルスの組織指向性(トロピズム)や細胞内への侵入過程の改変、4)
20 ウイルスゲノムへの目的遺伝子の組み込みなどがある。腫瘍溶解性ウイルスには、アデノウ
21 ウイルス、麻疹ウイルス、水疱性口内炎ウイルス(VSV)、レオウイルス、ニューキャッスル病
22 ウイルス、単純ヘルペスウイルス(HSV)、ポックスウイルス、センダイウイルスなどがある。

23
24 ICHに参加している規制当局は、腫瘍溶解性ウイルスの治療上の有用性と複製能を有するウイル
25 スを使用することによるリスクとのバランスが重要である、ということで合意している。本文書
26 では、各極における規制上の分類に関わらず、腫瘍溶解性ウイルスの臨床開発のための一般的原
27 則を示す。

28
29
30 **2. 腫瘍溶解性ウイルスの特性解析**

31
32 腫瘍溶解性ウイルスの製造及び特性解析は、各極のガイドラインでカバーされている生物薬品等、
33 より具体的には遺伝子治療薬に対する現行の規制の原則に従う。ただし、腫瘍溶解性ウイルスは
34 複製能を有するため、外来性病原体試験や特性解析の実施においては、特有の技術的な困難さを
35 伴っている。

36
37 **2.1 選択性**

38 腫瘍選択性に関して分子レベルで十分に理解することが重要である。臨床試験前に腫瘍細胞への
39 選択性を示すために、腫瘍溶解性ウイルスの細胞傷害性/細胞溶解性や複製に関して増殖許容性
40 (permissive)の腫瘍細胞株及び非許容性の正常細胞株を用いた *in vitro* アッセイを実施するべ
41 きである。ヒト正常組織由来及びヒト腫瘍組織由来の初代移植片培養(初代細胞培養)も使用す
42 ることができる。

43
44 腫瘍細胞に対する選択性は、腫瘍溶解性ウイルスの力価の直接的な指標ではない。力価の出荷試
45 験では、腫瘍溶解性ウイルスの生物活性(腫瘍細胞の溶解性など)を直接測定するか、それと相
46 関するような指標を測定するべきである。

47
48 **2.2 分子変異体**

49 腫瘍溶解性ウイルスの特性解析には、目的とするウイルスの分子変異体の存在の有無の確認を含
50 める。複製における選択性又は腫瘍溶解性プロファイルが変化している可能性のある変異体に焦
51 点を当てた試験を実施すべきである。分子変異体の試験法は、変異体の特性と存在量の両方を反

52 映しうるものである必要があろう。腫瘍溶解性ウイルスの由来や起源、選別の方法を記載しておくことは、遺伝的な安定性を証明し、評価することの助けとなる。

54 55 **2.3 外来性病原体試験**

56 腫瘍溶解性ウイルスは、外来性病原体試験で常用される培養系において複製可能であり偽陽性の
57 結果を示すことがあるため、外来性病原体試験は特に技術的な困難さを伴うことがある。これを
58 克服する一つの方策としては、*in vivo* 及び *in vitro* 外来性病原体試験を実施する際に腫瘍溶
59 解性ウイルスに対する中和抗体を使用することが挙げられる。もし中和抗体が利用できない場合、
60 ウイルスを接種することなく、ウイルスの生産培養と同時並行的に培養した細胞を検体として外
61 来性病原体試験を実施することでも許容できる場合があり、これは生ウイルスワクチンの試験で
62 実施されている手法と同様の手法である。

64 **3. 非臨床試験**

65 非臨床試験は臨床試験に用いる腫瘍溶解性ウイルス構成体を用いて実施するべきである。非臨床
66 試験を開始する前に、開発中の腫瘍溶解性ウイルスに類似したウイルスを用いて実施された試験
67 結果を参考にすることは有用と考えられる。

69 **3.1 選択性の評価**

70 動物モデルを使用する前に、正常細胞及び腫瘍細胞における選択性を解析する *in vitro* 試験に
71 よって、選択的な遺伝子発現、細胞傷害性及びウイルス複製について検討するべきである
72 (Section 2.1 参照)。

74 適用可能であれば、*in vivo* モデルにおいてもウイルス複製の選択性について検討するべきであ
75 る (Section 3.3-3.6 参照)。

77 **3.2 動物モデルの選択とその限界**

78 動物モデルの選択においては、試験の目的に加えて、腫瘍溶解性ウイルスのトロピズム、感染性、
79 複製能、細胞障害活性、及び抗腫瘍効果を考慮する必要がある。非担がん動物及び異種移植又は
80 同種移植担がん動物モデルのいずれも非臨床試験で有用であるが、ウイルスの感染及び複製に対
81 する種の感受性の差異や免疫応答のすべての面を備えたモデルになり得ないなどの限界がある。

82 腫瘍溶解性ウイルスの親ウイルスに対する動物種の増殖許容性を考慮する必要がある。非臨床試
83 験において通常用いられる標準的な動物種は適切でない可能性があることから、別の動物種を考
84 慮する必要がある(例: コットンラット、シリアンハムスター)。使用する動物種は、理想的
85 には、ウイルス感染に感受性があり、腫瘍溶解性ウイルスによって引き起こされる感染が病理学
86 的に類似した結果を示すことが望ましい。遺伝子改変又は細胞/組織移植によってヒトの標的受
87 容体を発現する「ヒト化」げっ歯動物が使用できる場合がある。

89 担がんモデルは、プルーフ・オブ・コンセプト(POC)*、薬物動態学、薬力学、ウイルス排出及び
90 安全性を調べるために用いることができる。理想的には、異種移植又は同種移植モデルは、動物
91 モデルで観察された治療効果を臨床における有効性の指標として外挿しうる程度に、対象患者集
92 団の腫瘍の生物学的及び病理学的側面を反映していることが望ましい。モデル動物の選択に当た
93 っては、担がんモデル動物でのウイルスの生体内分布や持続性は非担がん動物のそれとは著しく
94 異なるため、腫瘍溶解性ウイルスの安全性を評価するときにも腫瘍の生物学的及び病理学的側面
95 を考慮すべきである。

97 98 しかし、担がんモデルは対象とする患者集団における腫瘍の生物学的及び病理学的側面の一部し
99 か反映していない。例えば、異種移植担がんモデルを用いた場合、マウス組織ではアデノウイル
100 スは増殖することができないため、ウイルス増殖を評価するには限界がある。さらに、がん組織
101 の移植に汎用されるマウスの系統は免疫不全であり、そのため、腫瘍溶解性ウイルスに対する免
102 疫応答を調べることに適していない。その他、担がんモデルを用いることの不利な点として、

103 腫瘍増殖によって動物の生存期間が短いことがある。従って、長期安全性を調べるには適してい
104 ないであろう。

105
106 非担がんの生物学的に感受性のある動物種は、担がんモデルから得られた情報を補完するものと
107 して腫瘍溶解性ウイルスの安全性を評価するために用いることができる。

108
109 腫瘍溶解性ウイルスに目的遺伝子が組み込まれている場合、発現されるタンパク質に対して動物
110 種が薬理的に反応性を有していることが重要である。遺伝子産物とその動物種で活性がない場
111 合(例えば、ヒト GM-CSF はマウスにおいて活性がない)、種特異的な相同遺伝子を発現するよう
112 に腫瘍溶解性ウイルスを設計し、それを非臨床試験において活性及び安全性の両方を評価するた
113 めに使用することができる。このような場合、臨床使用を目指す腫瘍溶解性ウイルスとの同等性
114 (例えば目的遺伝子の発現レベル)を適切に評価するために、動物に投与された腫瘍溶解性ウイ
115 ルスの特性解析の実施を考慮するべきである。

116
117 動物種の選択においては、腫瘍溶解性ウイルスの臨床での投与方法を考慮することが重要である。
118 もし投与経路が肝動脈注射のように標準的なものでない場合、大動物種が必要になることがある。

119 120 **3.3 薬理学/ POC**

121 POC や予測される作用機序などの生物学的活性は、*in vitro* 及び *in vivo* の両方のモデルを使
122 用して示すことができる。腫瘍溶解性ウイルスが生体内で目的とする生物学的効果をもたらす能
123 力があることを示すためには、腫瘍溶解性ウイルスの生物活性及び薬理学的プロファイルを調べ
124 ることが重要である。これらの試験は、ウイルス複製の選択性や抗腫瘍活性を含め、標的となる
125 がんに腫瘍溶解性ウイルスが生物学的に有効な作用を示すかを調べることで、特定の対象患者集
126 団に腫瘍溶解性ウイルスを投与することの科学的妥当性の確立に寄与するはずである。さらに非
127 臨床試験は、1) 薬理的活性を示す用量範囲の決定と至適投与量や最小有効投与量の確立、2)
128 最適な投与経路の決定、3) 初期臨床試験のための投与スケジュールの決定に役立つ。

129 130 **3.4 生体内分布**

131 動物での生体内分布試験は、標的及び非標的臓器における腫瘍溶解性ウイルスの分布を調べるた
132 めの試験である。腫瘍溶解性ウイルスの分布や推移はウイルスゲノムを検出することにより測定
133 することができる。動物の臓器又は組織における腫瘍溶解性ウイルスの配列の存在を調べるには、
134 定量的PCRのような高感度分析法を少なくとも一種類用いることが望ましい。

135
136 腫瘍溶解性ウイルスの生体内分布プロファイルの評価と平行して、腫瘍溶解性ウイルスの感染性
137 を評価するべきである。腫瘍溶解性ウイルスは複製能があり、正常組織において感染及び増殖す
138 る可能性があるため、ウイルス力価及びウイルス核酸の量を測定するべきである。非標的組織で
139 ウイルスのゲノム配列又は目的遺伝子の発現が明らかに認められた場合は、組織/体液のさらな
140 る分析を実施すべきである。これらのデータと毒性試験における臨床病理学的及び病理組織学的
141 検査成績とあわせて考察することにより、ウイルスの存在や遺伝子発現が動物における副作用の
142 所見と相関しているかどうかは明らかになるであろう。

143 144 **3.5 ウイルス排出に関する考慮事項**

145 本 ICH 見解において、ウイルス排出とは患者の排泄物を介した腫瘍溶解性ウイルスの伝播と定義
146 される。

147
148 腫瘍溶解性ウイルスを用いるにあたっての懸念のひとつは患者以外への暴露の可能性である。動
149 物を用いたウイルス排出の評価は、臨床モニタリング計画のデザインに役立つと考えられる。腫
150 瘍溶解性ウイルスの排出に関する情報は、非臨床及び臨床試験における長期有害事象のモニタリ
151 ングに有用である。

152 153 **3.6 毒性試験及び安全性試験**

154 毒性試験における観察期間及び剖検の間隔は、腫瘍溶解性ウイルスの生体内分布及び持続性のプ
155 ロファイル、並びに目的遺伝子を保持している場合はその発現プロファイルから設定されることが
156 多い。腫瘍溶解性ウイルスの毒性評価では、投与後に起こりうる局所及び全身性の毒性の識別、
157 解析、定量化ができるような幅広い検討を行うべきである。POC 試験で確立された動物種、投与
158 経路及び投与手順、想定される治療上の用量域及び投与スケジュールから、毒性試験をデザイン
159 すべきである。腫瘍溶解性ウイルスの毒性は投与経路に依存することから、投与経路及び投与
160 スケジュールは想定している臨床試験を出来るかぎり忠実に反映すべきである。評価結果には、
161 急性及び慢性毒性、毒性の可逆性、遅発性毒性及び用量反応性を含める。ICH S6 ガイドライン
162 「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」の科学的原則には適用可能な部
163 分もあるが、毒性試験は、正常細胞/組織におけるウイルス複製及び感染の可能性、並びにウイ
164 ルスや発現した目的遺伝子への望ましくない免疫反応などを含む腫瘍溶解性ウイルスの生物学的
165 特性を反映する必要があるだろう。

166 3.7 医薬品安全性試験実施基準 (GLP) 試験

168 安全性の評価指標は、担がん動物を使用して実施された試験によって収集されることがあり、動
169 物の管理においても特別な配慮が必要となる可能性がある。したがって、各極の法律で要求され
170 ている GLP の全面遵守は、困難を伴うことがある。バイオセーフティーの要件も、GLP に適合し
171 た腫瘍溶解性ウイルスの非臨床試験の実施可能性に影響を与えることがある。そのため、非 GLP
172 試験であっても、当該試験があらかじめデザインされた試験計画に従って実施され、そのデータ
173 が提案された臨床試験をサポートするのに十分な質と完全性（整合性）を備えている限り、受け
174 入れることは可能であろう。

175 4. 臨床試験

177 腫瘍溶解性ウイルスの複雑性及び動物モデルの有用性に限界があることにより、初期臨床試験で
178 明らかにすべき多くの課題が残されている。このため、初期の投与レジメン及び投与経路に関
179 して注意が必要となるであろう。動物での投与情報からは十分な安全性情報が取得できていない
180 場合があることから、安全な開始用量を決定するためには、がん患者における用量設定試験を実
181 施する必要がある。適切な投与経路を決定する際には、腫瘍内投与から始め、部分又は局所投
182 与、そして全身投与へと段階的に実施する手法がしばしば用いられる。選択された投与経路の妥
183 当性を示すべきであり、非標的部位におけるウイルス複製の可能性も考慮すべきである。

184
185 可能であれば、腫瘍溶解性ウイルス又は分子変異体の望ましくない複製に対処するための抗ウイ
186 ルス療法を考慮すべきである。一例として、ガンシクロビルは、腫瘍溶解性 HSV の複製の制御に
187 有用である。

188 4.1 薬物動態、薬力学及び生物活性

190 腫瘍溶解性ウイルス量のモニタリングには、PCR 及び感染性試験の両者が使用されている。感染
191 組織でのウイルス複製を反映したウイルスの第二ピークを十分に検出することが可能な頻度と期
192 間にわたり、血中モニタリングを実施すべきである。腫瘍溶解性ウイルスのモニターには、ウイ
193 ルス遺伝子の指標又は目的遺伝子の発現レベルを調べるなどの別の手法を用いることもできる。

194
195 腫瘍内における腫瘍溶解性ウイルスの存在と分布を測定することは困難であると予想されるが、
196 腫瘍の切除又は生検が可能であれば腫瘍病理学の観点から有用な情報が得られる可能性がある。

197 4.2 免疫及び免疫反応

199 ウイルスに対する既存の免疫（体液性免疫や細胞性免疫）は、投与経路、投与レジメン及び連続
200 投与の効果に影響を及ぼす場合がある。腫瘍溶解性ウイルス（及び存在する場合は目的遺伝子産
201 物）に対する免疫反応をモニタリングすることは重要である。

202

203 しかし、抗ウイルス抗体の中和作用が有効性に及ぼす影響は現時点では明らかではない。この免
204 疫応答は、過度のウイルス血症に対する防御機構となる可能性がある一方で、ウイルスの遠隔が
205 ん組織への拡散という目的を妨げてしまう可能性もある。

206
207 目的とするがん細胞の溶解に伴う炎症反応の影響も考慮すべきである。
208

209 **4.3 バイオセーフティー**

210 腫瘍溶解性ウイルスを投与する際、感染性物質やバイオセーフティーに関する予防措置、バイオ
211 セーフティーやそれに関連するガイドラインに従うことが重要である。各医療施設、国、州、地
212 域の規制を遵守すべきである。一般にすべての規制当局は、臨床プロトコルの中で、基本的な予
213 防措置として臨床試験期間中の物理的な避妊を求めている。

214
215 非臨床におけるウイルス排出試験結果は、臨床試験の計画や検出方法の評価にも有用である。排
216 出ウイルスのモニタリングを臨床開発計画に組み込むことが望ましい。
217

218 腫瘍溶解性ウイルスの伝播が及ぼす影響は十分に解明されておらず、医療従事者、家族、患者と
219 接触するその他の人への暴露を最小限にするために予防措置を講ずるべきである。免疫抑制又は
220 免疫低下患者、同様に免疫機能の低い集団（乳児や高齢者等）への暴露を最小限にするための配
221 慮も必要である。
222

223 患者及びその家族に対して、外来投与後の公共移動や日常生活における第三者への暴露を最小限
224 にするための方法を指導することが適切であろう。これには特定の衛生管理に関する助言も含ま
225 れる。これらの考慮事項の多くは環境への放出/リスクとして取り扱う事項であり、詳細につい
226 ては各規制当局に相談すべきである。
227

228
229 注：以下の説明は和訳に当たって、理解を助ける目的で付したものである。

230 *：製品開発過程において、その開発コンセプトの妥当性を証明することの総称。ここでは開発段階
231 にある遺伝子治療薬について、非臨床試験で検討された有効性や安全性から、ヒトへの応用研究の妥
232 当性を確認することを意味する。
233