

ICH Considerations

ICH 見解

General Principles to Address Virus and Vector Shedding

ウイルスとベクターの排出に関する基本的な考え方

June 2009

1.0 序

本 ICH 見解文書において、排出 (shedding) とはウイルス/ベクターが患者の分泌物や排泄物を介して拡散することと定義する。ウイルス/ベクターの排出を、生体内分布 (例えば、患者の投与部位から全身への広がり) と混同してはならない¹。ウイルス/ベクター²には遺伝子治療用ベクター³や腫瘍溶解性ウイルスが含まれる。

ウイルス排出の評価は、第三者への伝播 (transmission) のリスクと環境へのリスクを把握するために利用することができる。環境問題に関わるウイルス排出は各地域で規制が異なるため、本文書の対象としない。

本文書では、非臨床及び臨床での排出試験*1 の実施が適切とされる場合に、推奨されるデザインを提示することに焦点をあてている*2。特に、検出に用いる分析法と、非臨床及び臨床試験におけるサンプル採取及びサンプリング・スケジュールに関する事項に重点を置いている。非臨床データの解釈と臨床試験計画の立案への活用、さらにはウイルス/ベクター伝播試験の必要性の評価における臨床データの解釈も本文書の範囲である。

2.0 ウイルス/ベクターの生物学的特性

対象となるウイルス/ベクターが由来する野生型株の既知の特性に関する情報は、排出試験計画を立案するための基本的要件である。

増殖能は考慮すべき重要な特性である。増殖性ウイルス/ベクターは患者体内に長期間存続するおそれがあり、量も増える可能性がある。従って、排出の可能性は増殖性ウイルス/ベクターでより高く、伝播の可能性もより大きいことになる。増殖性ウイルス/ベクターでは、分子変異体の分析も重要であり、分子変異体が出現した場合はウイルス/ベクターの排出に影響を与える可能性がある⁴。

実際には、現在開発中のウイルス/ベクター製品のほとんどは非増殖性あるいは制限増殖性である。このような場合、由来する野生型の感染によって起こる排出と比較して、ウイルス/ベクターの排出ははるかに短期間となり、また投与経路によっては、野生型とは異なる排出プロファイルを示すことが見込まれる。一方、野生型株の既知の伝播経路に関する情報は、排出試験のデータの解釈と伝播の可能性の推定に役立つであろう。非増殖性のウイルス/ベクター製品の製造工程で生じる可能性のある増殖性組換え体の解析を行うことが、製品の品質の観点からも、また排出の考察を行うに当たっても重要である。

排出試験を計画する上で考慮すべき増殖性ウイルス/ベクターのその他の特性として、予測される感染期間が短期間なのか長期間なのかということがある。ウイルス/ベクターが野生型株とは

¹生体内分布試験の結果は、手術や外傷などで血液を介した排出を評価する場合に利用することができる。

²本文書には記載されていないが、基本的な考え方はがん治療に用いられる増殖性細菌にも適用できる。

³ウイルス/ベクターが顕在化するリスクがある場合を除き、遺伝子組換えを行った動物細胞は除外する。

⁴腫瘍溶解性ウイルスに関する ICH 見解

45 異なる細胞/組織指向性を示すように遺伝子組換えがなされているか、患者の免疫状態がウイルス/
46 バクターの排出に影響を与えるかどうかなどを考慮する必要がある。例えば、ウイルス/バク
47 ターに対する免疫応答がより強い場合には、ウイルス/バクターのクリアランスがより迅速になり、
48 その結果、ウイルス/バクターの排出の期間と程度を低下させる場合がある。

49
50

51 3.0 分析法に関する考慮事項

52 排出試験の実施には、適格な分析法を用いることが非常に重要である。分析法は、特異性、十分
53 な感度、再現性を示すものである必要がある。伝播の可能性を定量的に推定できるように、定量
54 的な分析法を用いることが望ましい。生体試料マトリクスによる測定妨害の評価が重要であり、
55 過度の妨害を避けるためには分析前にサンプルを希釈することが適切であろう。

56

57 排出されたウイルス/バクターの検出には、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）と感染性試験の2つ
58 の方法が通常用いられる。ウイルス/バクターの遺伝子配列の検出には定量的 PCR（qPCR）に基
59 づく分析法の使用が推奨される。qPCR 法の利点は、高感度、再現性、迅速性である。qPCR に
60 基づく分析法の主な欠点は、感染性のあるインタクト（intact）なウイルス/バクターと非感染性
61 又は分解したウイルス/バクターとを区別できないことである。感染性試験には、排出物と増殖
62 許容性細胞株を *in vitro* で培養した後、高感度なエンドポイント検出（細胞内で増幅したウイル
63 ス/バクターの高感度検出）により測定することが含まれる。

64

65 感染性試験は、インタクトで感染性のあるウイルス/バクターのみを検出するという利点がある。
66 非増殖性ウイルス/バクターの場合、感染性試験には *in vitro* 培養系での形質導入と導入遺伝子の
67 検出が含まれる。感染性試験の主な欠点は、PCR に基づく分析法と比べて本質的に感度が低いこ
68 とである。サンプル分析の第一選択としては、ウイルス/バクター製品に特異的な核酸断片の定
69 量的検出に基づく方法が適切であろう。免疫アッセイやサザンブロットなどの他の分析法も用
70 いられるが、PCR 法と同様、主な欠点はインタクトなウイルス/バクターと非感染性又は分解し
71 たウイルス/バクターとの区別ができないことである。どのような分析法を選択するにしても、
72 その妥当性を示す必要がある。

73

74 しかしながら、「排出物」による伝播の可能性を正確に評価するには感染性試験を用いることが
75 重要と考えられる。感染性試験によって、「排出物」の性質（例えばインタクトなウイルス/バ
76 クターなのかウイルス/バクターの断片なのか）の正確な評価が可能だからである。感染性試験
77 は排出された増殖性ウイルス/バクターを検出する基本的な試験として通例用いられる。ウイル
78 ス/バクターが非増殖性の場合に、「排出物」が非増殖性のウイルス/バクターなのか、増殖性
79 を持つ組換え体なのかを確定することにおいても感染性試験は有益であろう。これはウイル
80 ス増殖を相補する遺伝子を持つ細胞株と持たない細胞株を用いることで実施できる。例えば
81 アデノウイルスバクターの場合、「排出物」の特性解析にはアデノウイルスバクターの増殖
82 を相補する E1a 領域を持たない A549 細胞と、同領域を持つ HEK293 細胞を用いることがで
83 きる。HEK293 細胞の培養では陽性、A549 細胞の培養では陰性の場合、「排出物」は欠損型
84 のウイルス/バクターであり、増殖性の組換え体ではないと考えられる。陽性の場合、検出物
85 の同定には分子レベルの解析が適切であろう。

86

87 qPCR で検出された「排出物」の量が感染性試験の検出限界以下の場合、試験感度の制約から、
88 感染性試験による「排出物」の更なる分析を実施しない、という選択も可能であろう。

89

90

91 4.0 非臨床での考慮事項

92 非臨床の排出試験データは臨床での排出試験を計画するのに役立つ。非臨床の排出試験の目
93 的は、ウイルス/バクターの分泌/排泄（による排出）のプロファイルを決定することである。
94 これらの非臨床試験から得られる情報はヒトでの排出の起こりやすさとその程度の推定に用
95 いることができる。非臨床の排出試験は他の非臨床試験計画に組み込むことができる（独立

102 した試験でなくてもよい)。非臨床の排出試験の実施に先立ち、類似した性質を示すウイルス/ベクター製品（同じウイルス株又は同じウイルス/ベクターでマーカー遺伝子を発現するものなど）を用いて実施した試験の結果を参考とすることができる。

103 非臨床の排出試験の計画と解釈に当たっては以下の点を考慮すべきである：

104 4.1 動物種

105 ウイルス/ベクター製品を非臨床試験で調べる際の問題点の一つは、動物種の妥当性である。臨床評価が行われているウイルス/ベクター製品の多くは、ヒト以外の動物種では容易に感染せず、ほとんど増殖しない親株に由来する。非臨床動物試験で得られたデータを解釈する上で、動物におけるウイルス増殖許容性の重要性は明らかである。例えば、ウイルス受容体の発現と組織分布に違いがある動物種では、ウイルス/ベクターの排出プロファイルが異なることがある。従って、細胞や組織での局在が異なる可能性があるため、動物からの排出プロファイルがヒトの場合とは直接関連しないこともありうる。排出の最良の評価には、疾患の状態を模倣した動物モデルの使用が役立つ可能性がある。例えば、腫瘍溶解性ウイルス製品を増殖させるためには、担がんモデルの使用が適切であろう。ウイルス/ベクターのクリアランス速度とひいては排出に影響する可能性があるため、ウイルス/ベクターに対する免疫の影響も考慮に入れるべきである。サンプリングに関する 4.3 項及び 4.4 項も参照のこと。

115 4.2 投与量と投与経路

116 非臨床での排出試験における投与量と投与経路は、可能な限り臨床で予定されている投与量、投与経路を反映すべきである。非臨床試験計画は、選択した臨床の投与経路と投与量を考慮して、最大の暴露となるように設定するべきである。例えば、非臨床試験でのウイルス/ベクターの排出の評価においては、予定される臨床投与量の範囲をカバーするような投与量設定を考慮することもできる。

122 4.3 サンプリングの頻度と試験期間

123 野生型株の既知の生物学的特性は、ウイルス/ベクターを投与した後のサンプリング頻度の決定に利用することができる。一般的に、投与後の最初の数日間は、一過性の排出プロファイルを検出するためにより高い頻度でサンプルを採取することが適切であろう。サンプルの数と頻度は排泄物や分泌物の種類に応じて、現実性を配慮し決定するべきである。

128 試験期間の決定には考慮すべきいくつかの要素がある。これには親ウイルスの感染の自然経過、既存の免疫及び目的とするウイルス/ベクターの増殖能などが含まれる。

131 野生型株の自然感染の経過は、排出期間の予想の目安となる。目的とするウイルス/ベクターの増殖性は特に重要である。すなわち増殖性を持つ場合、ウイルス/ベクターの複製を示唆するウイルス/ベクターの第二ピークの検出に十分な試験期間をとることが必要である。もしもウイルス/ベクターが特定の組織、すなわち腎臓、肺、血中などに長期間存続する場合、排出試験を行う期間も同様のタイムコースに設定することが推奨される。しかし、複数回連続して陰性が観察された場合は、試験期間を短縮することも適切であると考えられる。潜伏感染や再活性化が懸念されるウイルス/ベクター製品の場合、あらかじめ設定した期間に陰性の試験結果が得られても、後の時点でのウイルス/ベクター排出を正確に捉えられない可能性があることに注意しなければならない。再活性化は、必ずしも非臨床試験でモデル化できるとは限らないとされている。また、免疫応答によりウイルス/ベクターが循環系から除去され、排出の期間が短縮されることも予想される。

143 4.4 サンプルの採取

144 ウイルス/ベクターの特性、投与経路、及び動物種を考慮して、採取するサンプルを決定す
145 べきであろう。最も一般的に採取されるサンプルの例は尿と糞便であるが、他に口腔スワブ
146 (ぬぐい液)、鼻腔スワブ、唾液、気管支洗浄液などのサンプルも含めることができる。
147

148 定量的で適格性が確認された分析試験を実施するためには、採取すべきサンプルの種類と量
149 について考慮することが重要である。分泌物や排泄物の種類によっては、例えば尿のように、
150 十分な量のサンプルを採取することが困難なことがある。このような場合、同一量を同時に
151 投与された複数の動物から得られるサンプルをプールすることは、十分なサンプル量を得る
152 ための選択肢の一つとなるであろう。
153

154 4.5 非臨床データの解釈と伝播試験

155 留意すべき重要な点は、非臨床の排出試験で得られたデータは臨床での排出試験の計画、特
156 にサンプルの種類やサンプリングの頻度、試験期間の設定に有用であることである。
157

158 もしも非臨床試験で排出が検出され、それが伝播の可能性を示唆するものであった場合、臨
159 床試験でのヒトからヒトへの伝播の可能性を予測する上で、同居感染試験の実施が有用なこ
160 ともある。5.3も参照のこと。
161

162 非臨床の排出試験は、臨床での排出試験を代替するものと考えるべきではない。たとえ非臨
163 床試験で排出が認められなくても、臨床開発期間におけるウイルス/ベクターの排出の評価
164 を除外してよいことにはならない。
165
166

167 5.0 臨床での考慮事項

168 非臨床試験に関する上述の考慮事項は、臨床におけるウイルス/ベクターの排出試験の計画にも
169 当てはまる(すなわち投与経路、観察された排出の期間、採取すべきサンプルの種類と頻度)。
170 臨床での排出試験を計画する際に考慮すべき主要な要素は、親ウイルス/ベクターの既知の生物学
171 的特性、製品の増殖能、投与量、投与経路及び患者集団である。
172

173 ウイルス/ベクターの排出試験を実施する厳密な時期については、ウイルス/ベクター製品の性質
174 や患者集団に依存するものであり、規制当局と相談すべきである。排出に関する十分なデータが
175 初期の臨床試験において得られた場合、検証的な臨床試験での排出試験を省略することが妥当と
176 される場合がある。検証的臨床試験における追加の排出試験を実施する必要性を決める要素とし
177 ては、収集したデータの質と患者で見られる排出パターンの一貫性が挙げられる。排出の評価は
178 製造販売承認後においても継続することが適切な場合もある。
179

180 5.1 サンプリングの頻度と期間

181 非臨床試験及び関連する臨床試験で得られたデータは、サンプリングの期間と頻度の決定に
182 役立つ。非臨床の項で述べたように、サンプリングは、投与後の最初の数日間ではより高頻
183 度に行い、投与後の時間の経過につれて低頻度に行うことができる。また、目的とするウイ
184 ルス/ベクターの増殖能にも依存する。増殖性のウイルス/ベクターの場合、投与後に起こり
185 えるウイルス/ベクター排出の第二ピークの検出を考慮に入れて、サンプリング期間を設定
186 すべきである。患者集団の免疫状態はウイルス/ベクターのクリアランスに影響を与える
187 おそれがあり、排出試験において考慮すべき要因となる可能性がある。免疫抑制剤による治
188 療がウイルス/ベクターの排出に影響を与える可能性にも注意すべきである。
189

190 その他の留意事項として、排出されたウイルス/ベクターのサンプリングと分析の終了時期
191 の問題がある。サンプリングと分析は複数の連続したサンプルが陰性となるまで継続すべき
192 である。潜伏感染を示す野生型に由来するウイルス/ベクターの場合、再活性化の確認に必

193 要な期間にわたり、排出されたウイルス/ベクターのサンプリングを行うことは難しい。こ
194 のような場合、各規制当局に相談すべきである。

195

196 5.2 サンプルの採取

197 採取するサンプルの決定には、非臨床試験で得られたデータの活用に加えて、ウイルス/ベ
198 クターの特性と臨床試験で用いられる投与経路について考慮すべきである。頭頸部がんの腫
199 瘍内投与の例では、尿、糞便、唾液などの通常のサンプルに加えて、鼻咽頭の洗浄液又はス
200 ワブの採取が考えられるであろう。また、ウイルス/ベクターを皮内又は皮下投与する場合、
201 注射部位を拭き取ってサンプルとしてもよい。

202

203 5.3 臨床での排出試験データの解釈

204 臨床の排出試験データの評価及び排出されたウイルス/ベクターの伝播リスクの評価に際しては、
205 考慮すべき多くの要素がある。考慮すべき重要な要素の一つは、「排出物」の同定及び特性解析
206 である。特に、インタクトなウイルス/ベクターと分解したあるいは非感染性のウイルス/ベク
207 ターとを区別しない分析法が用いられた場合、得られたデータは伝播のリスクに関しては参考に
208 ならないであろう。従って、qPCR などの分析法は感染性試験と組み合わせて用いられることが
209 ある。qPCR で検出された排出物の量が感染性試験の検出限界以下の場合、試験の感度の制約か
210 ら、感染性試験による排出物の更なる分析を実施しない、という選択も可能であろう。インタク
211 トなウイルス/ベクターと非感染性あるいは分解したウイルス/ベクターを区別しないアッセイ
212 法のみ reliant する場合、「排出物」は感染性があると見なすべきである。

213

214 ウイルス/ベクターがどのように排出されるかを明らかにすることは、伝播のリスクを評価する
215 上で重要な要素である。従って、野生型株の自然感染の経路を考慮すべきである。例えば、一部
216 のウイルスはエアロゾルを介して飛散するが、もしウイルス/ベクターが唾液から排出されたり
217 鼻咽頭スワブで検出された場合には、他の経路（尿等）からの排出と比較して、伝播の可能性は
218 より高いと考えられる。

219

220 また、排出される量と期間も考慮すべきである。増殖性ウイルス/ベクターは患者体内に長
221 期間存続し、量も増える可能性があり、結果的に伝播の可能性も高まる。

222

223 非病原性株に由来するウイルス/ベクターは病原性株に由来するものよりも排出時の懸念は
224 低いかもしれないが、これはウイルス/ベクターの他の生物学的特性、すなわち増殖性や弱
225 毒化の程度に依存する。遺伝子組換えにより、ウイルス/ベクターに導入遺伝子が組み込ま
226 れている場合、発現される導入遺伝子産物の安全性プロファイルを考慮すべきである。さら
227 に、導入遺伝子がウイルス/ベクターの表現型の特徴に及ぼす影響も考慮すべきである。最
228 最終的には安全性情報は臨床試験から得る必要がある。

229

230

231 6.0 第三者への伝播

232 場合によって、排出が観察されるときは、第三者への伝播の可能性を調査すべきである。このよ
233 うな調査には、ウイルス/ベクターの被投与者と濃厚に接触した人々（家族や医療従事者など）
234 への伝播の有無を評価することが含まれる。このような第三者（濃厚接触者）の免疫状態も考
235 慮すべきである。大部分の人々がそのウイルス/ベクターに対する免疫を既に獲得している場
236 合、大部分の人々では既存の免疫によりウイルスは効果的にクリアランスされるはずである。し
237 かし、接触した第三者の免疫状態が低下している可能性がある場合（例えば、高齢者や乳幼児で
238 は）、クリアランス機構が有効に働かない可能性がある。従って、このような人々では感染の結
239 果はより重大になる可能性がある。

240

241 患者及びその家族に対して、第三者への暴露を最小限にするための方法を指導することが適
242 切であろう。これには、特定の衛生管理の方法に関する助言も含まれる。

243
244
245
246
247
248
249
250
251
252

###

訳注

*1：ここで述べている試験とは、新たに試験設定を求めているわけではなく、他の試験の中に組み込んで実施することで対応可能な試験と考えて良い。

*2：本見解は、適切と認められるときに適宜参照されることを期待しており、規制的要件を述べたものではない。