

2016/07/25 ver. 1.0

実践に基づくウイルス療法開発のガイドライン策定と人材育成

がん治療用ウイルス製造及び非臨床試験に関するガイドライン

補遺① 単純ヘルペスウイルス (HSV) 編

ドラフト

東京大学医科学研究所

## 目次

1 本補遺の対象 .....	3
HSV の特性 .....	3
1.1.3 ウイルスの分子変異の確認 HSV での留意点 .....	4
2.1.4 外来性病原体（ウイルス）試験 HSV での留意点 .....	4
2.5 外来遺伝子を組み込む場合 HSV での留意点 .....	4
3.6 安全性試験 HSV での留意点 .....	4

## 1 本補遺の対象

本補遺①においては、単純ヘルペスウイルス（Herpes simplex virus: HSV）を用いたウイルス療法の臨床開発にあたり、品質及び安全性等の確保等のために治験開始までに解析しておくべき事項および製造に関する留意点を示す。臨床試験に関するガイドラインは別に定める。

項目立ては、「総論編」と対応させており、本補遺版としての通し番号にはなっていない。

### HSV の特性

HSV はエンベロープを有する二重鎖 DNA ウイルスであり、1 型と 2 型に分類され、がん治療用ウイルスとしては主に 1 型が用いられている。がん治療用の遺伝子組換え HSV-1 のうち多くのものは正常細胞にも感染するが、正常細胞では複製できないようにウイルスゲノムに遺伝子操作が加えられている<sup>3), 4)</sup>。また、HSV-1 が用いられる理由としては下記が挙げられる。

- ① ヒトのほとんどの種類の細胞に感染可能であり、さまざまな腫瘍に適用できる。
- ② 比較的低い multiplicity of infection (MOI, 細胞数に対する感染ウイルス投与量比) で細胞を死滅させることができる。
- ③ 脳炎などの病原性を呈するのに必要なウイルス遺伝子が解明されており、遺伝子操作を加えることにより病原性を除去することができる。
- ④ HSV-1 に感受性を示すマウスが存在するために、動物モデルで安全性や有効性の評価を行うことができる。
- ⑤ HSV-1 に対する抗ウイルス薬が存在するために、臨床応用時に治療を中断することが可能である。
- ⑥ ウイルス自体の免疫原性が比較的低く、ウイルス投与に伴う強い炎症反応などの懸念が少ない。
- ⑦ 血中抗 HSV-1 抗体が細胞間ウイルス伝播に影響しないため、血中抗体を有する患者における投与や、繰り返し投与において治療効果が低下する可能性が低い。
- ⑧ ウイルス DNA が宿主細胞のゲノムに組み込まれない。
- ⑨ ヒトを宿主とし、宿主から離れると環境中では速やかに死滅し、環境への影響の懸念が少ない。
- ⑩ Lipid virus であり、消毒薬（70%イソプロパノール、70-90%エタノール等）に対する感受性が高く、不活化が必要な際には対応が容易である。

### 1.1.3 ウイルスの分子変異の確認 HSV での留意点

HSV は繰り返し配列が多く、全ゲノムの塩基配列解析は困難である。

### 2.1.4 外来性病原体（ウイルス）試験 HSV での留意点

HSVについては特異的かつ完全に感染価を中和できる抗体を得ることが困難であるため、製造工程で理論的に混入しうる外来性病原体を想定し、それらについて可能な限りの検出試験を実施する。

### 2.5 外来遺伝子を組み込む場合 HSV での留意点

HSV-1 はゲノムサイズが比較的大きいため、複製能に大きく影響を及ぼさずに外来遺伝子を組み込むことができる特徴を有する。開発にあたっては、外来遺伝子の組み込みの有無を想定しておく。

### 3.6 安全性試験 HSV での留意点

HSV は、染色体への組み込みのリスクが無く、中枢神経系への指向性が特に高い性質がある。また、神経細胞における潜伏性と再活性化の可能性を有しており、これらの点が特に安全性への問題とならないか検討する必要がある。そのため、非臨床試験にて中枢神経系での複製、細胞障害、残存については経時的に検討を加えることが望ましい。