

検討テーマの概要

① テーマ	標的指向性を有する in vivo 遺伝子治療用製品のベクターに関する評価の考え方—in vivo CAR T等の開発から
② 概要	Chimeric antigen receptor (CAR) 導入細胞療法をユニバーサルに適用可能な off the shelf 治療法へと発展させるために、患者の生体内で CAR 導入細胞を生成させる in vivo 遺伝子治療の開発が進められている。ベクターを患者に投与することにより生体内で効率的かつ安全に CAR-T 細胞等を作製する技術について近年の開発状況、及び生体内で特定の細胞に遺伝子導入を行う製品を開発する上で留意すべき点を整理し、審査に役立てる。
③ 背景と問題点	<p>従来の生体外作製 ex vivo CAR-T 製品は、製造所にて拡大培養、遺伝子導入等の操作に時間とリソースを要し投与対象が限定される。その課題を回避するため生体内で CAR 遺伝子を T 細胞に導入する遺伝子治療（生体内作製 in vivo CAR-T 製品）の開発が進められている。通常は ex vivo で遺伝子導入が行われる標的細胞へ生体内で遺伝子を送達するためには、標的指向性が課題となる。</p> <p>標的細胞への核酸の送達手段（ベクター）としては、ウイルスベクター（アデノ随伴ウイルス、レンチウイルス）を用いる方法と、ナノ粒子ベクター（合成ポリマー、脂質）を用いる方法がある。非臨床ではこれらの手法で、抗腫瘍効果等の活性のある CAR-T 細胞の in vivo での作製が報告され注目を集めている。</p> <p>ウイルスベクターや非ウイルスベクターを用いて、生体内で効率的かつ安全に CAR-T 細胞等を作製する技術について臨床試験の実施に向けた留意すべき点（非臨床、品質）はこれまでに整理されていない。一方で、ex vivo CAR-T 製品での臨床経験等から in vivo CAR-T 製品へ予見可能なリスクと管理手法を検討し、開発において参考となる情報を整理することは可能と考えられる。</p> <p>特に、非ウイルスベクターの脂質ナノ粒子については、標的特異性について課題があるものの、ウイルスベクターで認められる肝毒性等の有害事象を低減化できる可能性がある。これらベクター・キャリアの近年の実用化状況をふまえると、in vivo CAR-T 作製技術に関する創薬での実施可能性について、想定される製品のリスクを現在のエビデンスを参照して明確化し、実現へのステップを整理することは優先度が高いと考える。</p>