

標的特異性を有する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の開発など *

専門部会長 久米 晃啓

* 第1回専門部会における検討の結果、「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」より、名称変更を行った。

標的特異性を有する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

専門委員名簿

- 位高 啓史 東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 教授
大阪大学 感染症総合教育研究拠点 教授
- 内田 恵理子 国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部 主任研究官
- 内田 直也 米国国立衛生研究所 心肺血液部門 細胞分子治療分野 遺伝子治療グループリーダー
- 小澤 敬也 自治医科大学 医学部 名誉教授/客員教授
- 小野寺 雅史 国立研究開発法人国立成育医療研究センター 遺伝子細胞治療推進センター センター長
- ◎ 久米 晃啓 自治医科大学 付属病院 臨床研究センター 教授
- 水口 裕之 大阪大学 大学院薬学研究科 分子生物学分野 教授
- 三谷 幸之介 埼玉医科大学 医学部 ゲノム応用医学 教授
- 山口 照英 金沢工業大学 加齢医工学先端技術研究所 所長/特任教授

◎部会長、○副部会長
(五十音順)

専門部会設置の背景と目的

背景と意図

- 従来の生体外作製ex vivo CAR T製品は、製造所における拡大培養、遺伝子導入等の工程に時間とリソースを要し、投与対象が限定される。
その課題に対応するため、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。
- ex vivo遺伝子導入の対象とされている細胞に向け、生体内で遺伝子を送達するためには、標的特異性の制御が重要となる。
- 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、レンチウイルスなど)と、非ウイルスベクター(脂質ナノ粒子、合成ポリマーなど)がある。
- 非臨床では、これらのベクターを用いて、抗腫瘍効果等の活性のあるCAR導入T細胞のin vivoでの作製が報告されている。
- その実用化の可能性について、事例を挙げ(CAR T等)、プラスの側面とマイナスの側面を明らかにし、実現へのステップを整理することで、開発および審査に資することが期待される。

本専門部会の目的

標的特異性を有するin vivo遺伝子治療用製品に用いられる各種ベクター*を臨床使用する上で予見されるリスクの考え方を整理することにより、

- より安全な開発の促進
- 審査員への最新情報の提供

に資することを目的とする。

*「ベクター」とは、遺伝子発現構成体を細胞に導入する際に使用されるものをいう。

検討のイメージ(案)

検討の方向性

- 開発中の標的特異性を有するin vivo遺伝子治療用製品ベクターの技術を俯瞰、臨床の到達度で分類し、その特性を整理する。
(例: ウイルスベクターと核酸／(化成品)キャリア複合体)
- 従来はex vivo遺伝子導入の対象とされている細胞について、CAR T、ゲノム編集などの注目領域から具体例を挙げ、実用化の可能性を論じる。
 - ✓ ヒトへの投与を許容する品質・非臨床の評価事項
(既存のガイダンスに追加する留意点があるかの検討)
 - ✓ 臨床投与での安全性データ等に基づくリスクの考察
 - ウイルスベクター・核酸／キャリア複合体の使用経験から
 - ex vivo CAR T製品等の使用経験から

報告書目次(案)

1. イントロダクション
 - 1.1 背景
 - 1.2 本課題を整理する意義・適時性・適切性
 - 1.3 報告書のscope
 - 1.4 用語の定義
2. ウイルスベクターの開発動向
 - 2.1 組み込み型ウイルスベクター
 - 2.1.1 レンチ
 - 2.1.2 他レトロなど
 - 2.2 非組み込み型ウイルスベクター
 - 2.2.1 AAV
 - 2.2.2 他アデノなど
3. 非ウイルスベクターの開発動向
 - 3.1 RNA
 - 3.2 DNA
 - 3.3 タンパク質

- ・ 細胞・組織指向性(特異性)を付与するための戦略やその評価のありかた
- ・ 各モダリティの品質(組織細胞指向性を含めて)等について

報告書目次(案)

4. 注目事例:開発動向と品質・非臨床の留意点

(2と3を受けて、実際に開発されているトレンドとその特徴を2と3に合わせる形で記載する)

4.1 CAR-T

4.2 再生医療(軟骨など)

4.3 ゲノム編集

4.4 抗悪性腫瘍(CAR-T以外)

4.5 造血幹細胞遺伝子治療

5. 安全性に関する議論

5.1 in vivo 投与に伴う一般的リスク

5.1.1 Biodistribution

5.1.2 生殖細胞改変リスク

5.2 クラスエフェクト候補のまとめ

5.2.1 CAR-Tの臨床使用経験

5.2.2 その他 ex vivo の臨床使用経験

5.2.3 AAV全身投与の臨床経験

5.2.4 その他 in vivo の臨床使用経験

報告書目次(案)

5.3 予想される(考慮に入れるべき)ハザードと対応(解析法開発の必要性も?)

5.3.1 自然免疫活性化

5.3.2 肝毒性

5.3.3 神経毒性

5.3.4 目的外細胞が改変される可能性と、それが起きた場合の安全性評価

6. 総括

7. 参考文献

専門部会の進め方(案)

検討方法

- 専門部会において、委員又は委員以外の専門家より、検討に資する内容について講演いただき、意見交換を行い、報告書案をまとめる。
- 専門部会の下にワーキンググループ(WG)を設置し、専門部会での議論を踏まえ、報告書素案の検討を行う。
 - ✓ WGでは、文献を収集し、最新の知見を報告書素案に反映させる。
 - ✓ WGメンバーは、委員の一部とし、第1回専門部会後に、部会長、副部会長で相談の上、メンバー案を作成し、専門部会委員の了解を得る。
- WGで作成した報告書素案について、専門部会で検討を行う。
特に議論が必要な点があれば、専門部会の場でWGから報告し、議論する。
- 専門部会での検討をふまえ、WGで必要な修正を行い、最終的に専門部会で報告書案を確認し、完成させる。

【スケジュール】

	開催日	内容
第1回専門部会	2023年 6月 1日(木)	趣旨説明、進め方の検討、講演(内田直也委員)
第1回WG	7月24日(月)	
科学委員会	7月26日(水)	部会長報告
第2回専門部会	8月10日(木)	WGの検討状況についての報告、講演(位高委員)
第2回WG	9月14日(木)	
第3回専門部会	10月 5日(木)	WGの検討状況についての報告、講演
科学委員会	11月 8日(水)	部会長報告
第3回WG	11月16日(木)	
第4回専門部会	12月 6日(水)	WGの検討状況についての報告、報告書案の検討
第4回WG	2024年 1月11日(木)	
科学委員会	1月19日(金)	部会長報告
第5回専門部会	2月 8日(木)	報告書案の検討
第5回WG	3月 1日(金)	
科学委員会	3月13日(水)	部会長報告
第6回専門部会	4月11日(木)	報告書案最終調整