

## 第31回科学委員会

日時 平成31年1月8日(火)

14:00～

場所 PMDA会議室1～5(6階)

<開会>

○井上委員長 定刻となりましたので「第 31 回科学委員会」を開催いたします。皆さま、明けましておめでとうございます。今年は年号が変わるということで記憶に残る年になるかと思えます。活発な議論をお願いしたいと思います。

本日はお忙しい中を御出席いただきありがとうございます。まず、事務局から委員の出席状況の報告と資料の確認をお願いいたします。

<委員の出席状況と資料確認>

○事務局(下川) 委員の出席状況を申し上げます。22 名の委員のうち、19 名に御出席いただいております。過半数に達しておりますので、本委員会の成立を御報告いたします。

配布資料の確認をさせていただきます。座席表、議事次第、資料取扱区分表のほかに、資料として資料 1、2 の 2 つがございます。不足の資料があれば事務局までお願いいたします。

次に資料取扱区分表を御覧ください。資料の内容に応じて「嚴重管理」、「取扱注意」、「その他」に分類しておりますけれども、本日の配布資料は資料 1、資料 2 とともに「取扱注意」に該当し、委員各自で適切に保管・管理・廃棄をお願いいたします。なお、本委員会後に各専門部会に確認いたしまして、公表できる部分に限定した上で公表する予定を考慮しております。

それでは井上委員長、議事の進行をお願いいたします。

<第 4 期科学委員会の振り返り>

○井上委員長 前回の科学委員会からもう半年過ぎてしまいました。少し時間が経っておりますので、最初にこれまでの科学委員会の流れについて御説明したいと思います。

第 4 期科学委員会が昨年 4 月に開始し、平成 30 年 4 月 23 日開催の委員会で、薬剤耐性菌感染症治療薬の臨床評価についての専門部会の設置が決定され、岩田敏委員が部会長、門田淳一委員が副部会長に選任されています。

また、7 月 3 日開催の委員会で、ゲノム編集技術を応用した医薬品等のリスク評価の考え方についての専門部会の設置が決定され、山口照英委員が部会長、小澤敬也委員が副部会長に選任されております。

両部会の委員については、その後、それぞれ 6 月、9 月に科学委員会を书面開催させていただき、承認いただきました。どうもありがとうございます。

いました。

このように、今期は現時点で2つのテーマが決定しています。1つ目のテーマである薬剤耐性菌感染症治療薬の臨床評価については、8月からAMR専門部会で議論が開始され、2つ目のテーマであるゲノム編集技術を応用した医薬品等のリスク評価の考え方については、11月からゲノム編集専門部会において議論が開始されております。

本日は、各専門部会の活動状況について各部長より御報告いただきます。まずは、AMR専門部会について、部長の岩田委員から御説明いただき、その後皆様から御意見をいただきたいと思います。それでは、岩田部長、活動状況の御報告をお願いいたします。

#### <専門部会活動報告：AMR専門部会>

○岩田委員      それでは、薬剤耐性菌感染症治療薬の臨床評価に関する専門部会（AMR専門部会）の現在までの検討状況について御報告させていただきます。

資料1です。まず、専門部会の委員はここにお示ししたメンバー、副部長には大分大学の門田淳一先生をお願いしております。

本専門部会の目的です。薬剤耐性菌による感染症というのは非常に問題にはなっていますが、実際、特に日本では発生が稀ということで、そういった稀な感染症への治療薬の有効性及び安全性に関することを、開発段階から製造販売後までの情報収集とその評価方法についての問題点・留意点等を科学的に取りまとめて、今後の承認審査や治験相談に活用していただくということが目的でございます。

検討の基本的な方針です。取りまとめのイメージとしては、発生が稀な耐性菌による感染症の治療薬の承認時、製造販売後の評価について科学的な考え方を提示するということが、データ収集や評価方法について、開発段階と製造販売後に大きく分けて検討していくことにいたしました。

少し細かいのですが、開発段階に関しては、臨床研究ネットワークの活用、Modeling & Simulationの活用、Master Protocolの作成、小児を対象とした臨床開発という、この4つの点について検討を進めていくことにいたしました。

臨床研究ネットワークの活用ですが、なかなか症例が少なく、症例登録を効率化するということが、例えば海外に既に存在しているような臨床研究ネットワークを少し参考にして、日本でもそういったネットワークを構築することが可能かどうかということを検討しております。

Modeling & Simulationに関しては、後で少し説明しますが、いわゆるPK/PD解析を非常に有効に使うことで用法・用量を推定していく、ある

いは耐性菌選択の少ないような使い方を見つけていくとかいったことを、*in vitro* のモデルで活用できないかということを検討しております。

Master Protocol に関しては、こういった症例数の少ない臨床試験は国際共同治験が基本になっていることから、有効性のエンドポイントや症例のエントリーなどの基準が国によって違うと問題になるということで、EMA、FDA、PMDA の間で有効性の評価のエンドポイントとか評価時期といったことについて調和を図っているところですので、その調和提案を日本から発信するというところで進めています。

小児に関しては、こちらも成人以上に症例が少ないので、こういった形で開発していけば一番うまくいくかということを検討しています。こちらは後でまた御説明させていただきます。

製造販売後に関しては、やはり情報収集ということが非常に重要になりますので、いろいろな関連学会と連携して情報収集をどのようにしたらいいかということを検討しています。あと、これはなかなか難しいのですが、海外の学会等と連携して情報収集できないかというようなところは検討しています。実際には、今挙げた6つの問題点に関してワーキンググループ(WG)を設置いたしまして、細かい議論はそれぞれのWGの中で検討していただくということにしました。WGの種類と分担は、スライドにお示ししたとおりです。

これまでの検討の経過についてです。第1回の専門部会とWGの会合を8月10日に持ちました。そこでは基本的な、今お話したような検討方針あるいはスケジュールを決めまして、まず臨床研究ネットワークの活用について渡邊委員から御説明いただきました。

10月11日の第2回専門部会では、これは実際に開発する企業からのヒアリングということで、AMR感染症に対する治療薬の開発での課題ということを、Meiji Seikaファルマの高橋義三郎氏に来ていただいてお話を伺いました。また、同日の第2回WGではModeling & Simulationのお話をしていただき、12月7日の第3回WGでは他の問題点について話し合いを行いました。

各検討項目の検討状況ということで、1から7の順に御説明をさせていただきますと思います。まず1、薬剤耐性(AMR)感染症治療薬の臨床開発における現状と課題です。これはメーカーの方からのヒアリングの結果も含めて御説明します。最初にお話したように、AMR感染症は非常に発生が稀で患者数が少ない、特に日本では少ないと思われれます。必ずしも原因菌が分かってから治療をするのではなく、原因菌確定前に治療を始めなくてはならない場合が多いということ、その一方で一度発生すると死

に至る可能性のある重篤な急性疾患であるということ、いろいろな基礎疾患を持った症例が少なくないということで、こういった課題を踏まえて、有望な新規治療薬を早く現場に投入するにはどうしたらいいかということが一番大きな課題になります。

製薬企業の方の意見としては、特に日本での開発ということ考えた場合、創薬開発はしたいのだけれども、開発した後どれくらい薬が売れていくのかとか、どのくらい使われるのかといった予見性が非常に難しいということ、従来の抗菌薬の開発パッケージや臓器別の症例収集、治験施設、今は医療機関の1診療科と契約して治験をしていますけれども、そういった形では症例の蓄積が難しいのではないかとということ、国際共同治験でやっていくということでは、日米欧3極で若干レギュレーションに違いがあるというようなところが問題点として挙げられていました。

それに対する対策としては、例えば非臨床のPK/PDデータを活用することで、用法・用量設定などのところで臨床試験のスリム化ができないか。それから、これは後で簡単に説明しますが、例えば Hollow Fiber Infection Model というようなモデルを使って有効性や耐性菌制御の試験ができないか。開発を申請するときコンパクトな臨床パッケージで申請できないかどうか。そういうようなところが問題点として挙げられるかと思えます。

次に2、Master Protocolの作成についてです。これはやはり、どうしても国際共同治験で開発を進めなくてはいけないというところで、そのための日米欧の評価項目のハーモナイゼーションということが必要になってくると思います。ICHで随分昔からハーモナイゼーションは進められているとは思いますが、実際には、細かいところでなかなか擦り合わせができていないところもあって、そういうようなところは日本からも提案していこうということがございます。

例えば、これは複雑性尿路感染症の場合です。複雑性尿路感染症というのは、いろいろ基礎疾患があって治りにくい尿路感染症のことですが、疾患定義や選択基準、効果の判定といったところで日米欧で少し違いがあります。例えば、疾患の定義に関しては、欧米では何かカテーテルが入っているとか、尿道にいろいろな障害があるといったことが基本的にはないと複雑性尿路感染症にならないのですが、それだとなかなか症例も少ないだろうということで、例えば成人男性の場合、なかなか尿路感染症になりにくいのですが、男性ということも基礎疾患に加えていいのではないかと、あるいは免疫抑制剤を使っているような方も入れてもいいのではないかとすることは、日本から発信しようかと話しております。

それから、効果判定で尿中の菌数がどのぐらいになったら有効かということに関しても、日米欧で少し菌数に差があるのですが、少なめの  $10^3$  未満で細菌学的効果として有効なところへ持っていこうかということ、こちらは欧米に合わせて日本のほうが改定しようかということでも話されています。

次のスライドは、今お話した複雑性尿路感染症に関して書かれています。FDA や EMA では基本的にカテーテル留置症例、あるいは尿道、尿流に異常があるものしか複雑性と取らないのだけれども、日本からは、例えば男性ということ、あるいは糖尿病や免疫抑制剤などを基礎疾患で持っている者も複雑性尿路感染症に入れていいのではないかと提議しようと言っています。一番右のほうに日本化学療法学会で作ったガイドラインがあるのですが、その中ではこういったものを含めているので、そういった条件を提案していこうということを話しています。

3、Modeling & Simulation の活用です。これは実際に、ヒトでの臨床試験をある程度スキップできるようなモデルやシミュレーションをしようということになります。モデリングというのは御説明するまでもないですが、血中濃度や薬理効果などの背景になっている薬物のばく露状態、あるいは体内での挙動といったことをヒトに当てはめて見られるようなモデルを作成するという事です。それを使っているいろいろなシミュレーションを行って、用法・用量を推定していくことで、実際の臨床試験を少しスキップができるのではないかと考えるかと思えます。そのためには、PK/PD モデルによる用法・用量の推定や Monte Carlo Simulation、Hollow Fiber Simulation といったものを使ったりすることで、有効性の最大化や耐性菌が選択されるのをいかに少なくするかを見ていくことができるのではないかとことです。

ただ、どうしても *in vitro* のデータなので、ヒトの免疫能などが入ってこないですし、安全性などについては分からないので、どうしても活用可能な範囲には限界があるのですが、至適用法・用量を決めていくところでは非常に有用ではないかと考えられます。

このスライドは Hollow Fiber System について示したものです。この右下にあるような透析のカートリッジみたいなものを回路に組み入れて、これを断面で見ると中空糸というものがあって、ここを薬剤を含んだ培地が通っていくようにするのですが、カートリッジの中空糸とカートリッジの間のスペースに菌を入れて、ヒトで考えられるような血中濃度の推移をうまくシミュレーションして作って、それをこの中空糸の中に流していくとここから薬剤がしみ出ていってこの菌を殺すわけです。それ

を経時的にサンプリングしていったらどうなっていくかを見るという、ざっくり言うとそのようなシステムです。

これは2週間とか、長い期間回すことができるので、実際のヒトで治療していくときの状態をシミュレーションして見ていくことができます。そうすると、もちろん有効性も見られるのですが、例えば耐性菌が選択されて出てきやすいような投与方法というのはどういうものか、あるいは耐性菌が選択されにくい投与方法はどういうものかということまで、可能性としては見ていくことができるかもしれないというシステムです。

ただ、これを行うにはPK/PDパラメータの設定とか、実際の有効性が期待される薬物量、PK/PDのターゲット値といったものを決めておいて、それをモデルに適用して見ていくということになるので、PK/PDパラメータとターゲット値の決定というのは、あらかじめちゃんとやっておく必要があるということです。先ほどお話したように、耐性菌が出にくいような治療法なども検討できる可能性があるということで、これから非常に期待されるModeling & Simulationの1つの方法です。

ただ、やはり先ほどお話したようないろいろな制限がございますので、そういったことをよく考えて使うということと、実際、東邦大学の石井先生たちが使ってみてお話されていたのですが、いろいろな人がいろいろな場所でやると、データがバラバラになってしまう可能性があって、モデルの標準化や精度管理というのは今後の課題だということにおっしゃっていました。

ということで、Modeling & Simulationの活用は、臨床試験をスリム化するという点で非常に有用だと思われまして、耐性菌を選択しにくい用法・用量なども検討できるのですが、完全に臨床試験の代用になるものではないということをよく理解することが必要ではあります。例えば、短期間で病態が変化するような敗血症などでは、薬物動態自体も経時的に変わっていく可能性があるもので、そういったことはなかなかシミュレーションではうまくいかなかったり、血中では抗菌薬がタンパク質、アルブミンなどと結合していて、結合していないフリーのものが効果を発揮するのですが、そういったところの適応はこのシミュレーションではうまくいかないかもしれないです。それから、先ほどお話したような標準化というようなところは1つの課題ということになると思います。

4、臨床研究ネットワークの活用です。これは症例の登録の効率化を狙ったところなんです。イギリスの民間の医学研究支援団体でウェルカム・トラストという所の報告書が紹介されたのですが、抗菌薬の開発のための治験ネットワークということで報告されています。臨床試験で非

常に多くの施設が必要になって、それぞれの施設でプロトコルをきちんと理解していただいて臨床試験をやっていただかなくてはならないということで、非常に多額のコストと長期間が必要になってくるということ。しかも、急性疾患なのでいつ症例が出てくるか分からないということ。それから、診断してから投与まであまりゆっくりできないということ。そういう課題に対して、例えば世界の中からスポンサーがすぐに患者さんへ薬を投与できるような優良医療機関と言いますか、そういった治験に長けた医療機関を見つけて、ネットワークを組んで、広く網を張っておくと、こういった急性感染症でも症例がうまく登録できるのではないかとということです。

あとは、少し広く臨床試験を捉えて、例えば複数の臨床試験で対象群を共有するというような形も必要なのではないかとすることでして、こういったものを導入すると、2、3割ほど治験に掛かるコストを減らせるということが報告されていたようです。

ということで、こういった臨床試験のネットワークの構築、例えば国内では国立病院機構などが1つの臨床試験のネットワークを作っていますが、あのような形のものをもう少し広く展開して、こういったAMRの治療薬の試験に応用できないかとか、いくつかの臨床試験をまとめた形に広く捉えて、例えば対象群を共有するといったことも必要なのではないかという提案がありました。ただ、たくさん医療機関で同じことをするには、各医療機関に対して臨床試験の精度を良くするため、臨床試験についてそれぞれによく理解していただくということが大切なので、そういった努力も必要だということをもとめられていました。

次に、小児を対象とした臨床開発です。小児は成人よりもずっと症例数が少ないですし、特に耐性菌の感染症はやはりすごく少ないのです。しかも小児の場合、どこまで小児と捉えるかは国によって若干異なりますけれども、いろいろな年齢層、新生児から幼児、学童、思春期といろいろな年齢層があるわけですし、年齢ごとに症例を集めるのも非常に難しいというところで、小児では今、ICHのガイドラインの中でも言われていますけれども、小児用医薬品開発における外挿(Pediatric Extrapolation)といったものを取り入れていかないといけないと思っています。例えば、国内の成人のデータを外挿するとか、国内の小児の他の年齢層のデータもほかの年齢層に外挿するとかで、症例数が少なくても適応を取れる可能性が考えられます。あるいは、海外では成人の医薬品開発時に小児の開発を義務付けられているので、日本よりは海外のほうが新しく開発された薬の承認のデータが多いということで、海外小児データを外挿する



ということも可能です。この外挿をもっと積極的に行っていくことで、国内でも小児を対象とした開発が進むのではないかというスキームです。

もう1つは、外挿とPK/PDを活用するということです。これは先ほど Modeling & Simulation のところでもお話しましたが、例えば従来の小児治験というのは成人の有効性、安全性データが出たところで、成人の体重換算とかといったところから小児用法・用量をある程度推定して、いくつかの用法・用量で使って、症例をたくさん集めて有効性、安全性を評価していたのですが、PK/PD をうまく活用すれば、成人の治験のときの PK/PD 解析データを用いて、体重換算だけでなく、PK/PD データと小児由来臨床分離株での感受性分布、小児での PK の予測を使ってシミュレーションを行って、ある程度小児に適切な用法・用量を推定して当てはめると、用法・用量を細かくふり、たくさんの症例を集めてということは要らなくなって、あとは適切であると推定された用法・用量での実証、検証をするということではいけないかということになります。実際、オラペネムというカルバペネム系の経口薬でこういった治験をやって、だいぶスリム化されたという経験がございます。そういうことで、小児の場合、Pediatric Extrapolation (外挿) と Modeling & Simulation を最大限に活用して臨床開発をしていくことが必要です。例えば、病態が成人と同様である感染症については、成人で確認されたデータに基づいて外挿して、極端な話、安全性は製造販売後にしてしまうとか、臨床試験なしで Modeling & Simulation だけで算出した用法・用量で承認してしまい、製造販売後にデータを集めていくというような思い切った形も可能性の1つとしてはあるのではないかと思います。もちろん、そういう場合には十分な IC が必要になりますが、そういったことを議論しました。

次に、関連学会と連携した情報の収集についてです。これに関しては、例えば臨床分離株を活用した PK/PD の検討のためには、実際どのような株が分離されているのか、分離株の薬剤感受性はどうかとか、そういったデータがないとできないので、サーベイランスがとても重要になってきます。例えば、日本感染症学会と日本化学療法学会、日本臨床微生物学会の3学会合同で、臨床分離株の薬剤感受性サーベイランスをだいぶ前から始めています。いろいろな領域で、こういったサーベイランスを行うことで、各種疾患から分離された菌の種類とか薬剤感受性が分かりますので、こういったデータを用いて PK/PD 解析をすると、どのぐらいその薬が効果を発揮できるかが推定できるわけです。そのためのベースのデータとして、こういったサーベイランスも非常に重要だということになります。

7、海外学会との連携の可能性についてです。これに関しては、今現在、十分に進んでいるというところではありません。日本感染症学会を中心に、欧米の感染症学会と連携して、まず交流を図るという企画が進んでいます。あと、もし抗菌薬を開発する場合には、その評価基準についてFDAとかEMA、PMDAの間でも調整はしているわけですが、そこに学会のほうも一緒に入って調整をしていくということが必要になるかと思いません。

それから、国際共同治験というのは、AMRの治療薬の場合、どうしても必須ということになるので、こういった海外医学界とのいろいろな意味での連携というのは、これから必要になってくるかということでございます。

これから報告書を作っていく予定ですが、その骨子(案)としては、まず検討の背景を書かせていただいて、その後開発面では、薬剤耐性菌感染症治験の特殊性、国際共同治験の活用と課題、活用可能な代替となる開発方法、これは先ほどお話した Modeling & Simulation、治験のネットワークの活用といったことが含まれてきます。小児の開発では、外挿とかPK/PD解析を組み合わせた記載方法や戦略といったところを書かせていただく予定でございます。

市販後の情報収集に関しては、十分な症例が集まらずに承認していただく形にならざるを得ないというところもあるので、どうしても市販後、製造販売後の情報収集が大事になるということで、例えば学会のネットワークを使って情報収集をすとか、国際共同治験で開発されたものに関しては、市販後の情報収集も国際的に実施すとか、開発段階のデータと市販後のデータを一緒に集めて評価するような方法といったことを考えております。

サーベイランスに関しては、先ほどお話したように、PK/PDを使った開発をするにしても、そのときの国内の分離菌の状況などといったことが分からないといけないので、こういった学会等が行っているサーベイランスを継続しながら、そういったデータをどんどん活用していくというようなことは書かせていただこうと思っています。

今後の予定ですが、WGでは、今日御報告させていただいたような内容で報告書(案)を作らせていただいて、その後いろいろと修正をして、8月頃にはこの親委員会で報告書(案)を出させていただければと考えております。以上です。

○井上委員長      ありがとうございます。私も一度参加させていただいたのですがけれども、活発な議論が行われていて、ありがたく思います。それでは、ただいま

の御報告について、委員の先生方から何か御質問や御意見がございますでしょうか。

○鎮西委員　　すごく基本的なことを教えてください。これで対象になりそうな医薬品というのは、既承認の医薬品の適用拡大なのか、それともこれ専用になんて新薬を開発するイメージなのか、どちらなのでしょう。

○岩田委員　　基本的には、AMR 治療薬の新しい薬を開発するというのをイメージとして考えています。もちろん先生がおっしゃるように、既存の薬でこういう使い方をすれば耐性菌にも有効だということがあって、かつ、それに臨床試験が必要だということになれば、そういったことへの対応にもなると考えていいかとは思いますが、今のところ新薬の開発というところを中心に考えています。

○鎮西委員　　多分、既承認だろうと新薬だろうと、結局は治験が必要になってプロトコルを誰か考えなくてはいけないし、そんなに簡単に患者は集まらないという、その事情は同じだと思えばいいのでしょうか。

○岩田委員　　そうです。おっしゃるとおりだと思います。

○井上委員長　　ほかにございますか。

○後藤委員　　スライドの 11 に、有望な新規治療薬を早期に臨床現場へ投入するにはというところがありました。今の御質問と関連するのですが、既にある程度、創薬が進んで臨床に持っていきそうな薬物候補があって、その臨床試験を少ない患者の中でどうやって早期承認に結び付けるかという議論と、製薬企業の意見のように、AMR 抗菌剤の開発は予見性の観点やその他の何点かの難しいところがあるので、創薬そのものに対する意欲が今一つというような意見と2つあると思うのです。後者の場合ですと、薬価の面と臨床開発の最適化、少ないパッケージでの臨床開発なりのインセンティブが与えられるので、企業の創薬へのモチベーションを高めるとの議論もあるかと思えます。2つの方向性につき、どちらを今は課題の解決策として打ち出そうとしておられるのでしょうか。

○岩田委員　　そうですね。1つ、開発していくという面では、いわゆるプッシュのほうのインセンティブ、これは国内でもようやく最近、AMED 等にも御協力いただいて、全く新しい創薬という観点ではプッシュのインセンティブは動いているかと思うのですけれども、恐らく製薬企業のほうでは、開発した後のプルインセンティブというところがないと開発を進めにくいというところはあるかと思うのです。今、あまりプルインセンティブのことに關しては、この専門部会の中で大きく取り上げてはいないのですが、そういったこともあれば、報告書には入れたいと思います。一応、今回は開発主体というところで、例えば治験をスリム化して、承認のと

きにパッケージとして実際に集めやすい形はどうかというところのほうで、むしろ中心に議論がされていると認識しています。

○後藤委員      ということは、既にある程度、形として見えているものをいかにスピードアップさせるかというような観点ですので、何らかのタマがあるというのが前提なのですけれども、前回も話したのですが、そこら辺はどうかのですか。

○岩田委員      実際には、いろいろな形で創薬も進められていますし、海外では開発が進んで、まだ国内に導入されていないものもありますので、そういう候補になるものはいくつかございます。

○井上委員長      ほかにございますか。

○楠原委員      最初のところで、菌種の同定ができないままに治療を開始しなければいけないという所があったのですけれども、これから開発されるべき AMR の治療薬というのは、それぞれ抗菌薬、スペクトラムが違う、特性を持っていないようなものを開発中、あるいはこれから出てくる余地があると考えられるのか。あるいは、コンビネーションドラッグのようにして、多様なスペクトラムを持っているものを、モデリングシミュレーション等で適当な量と投与間隔を設定したものを投与して、何でも対応できるようにしていこうという形で開発を進めていくというふうに考えるのでしょうか。あるいはもっと根本的なところで、なるべく迅速にウイルスを同定できるような新規技術開発のほうを促していくという考えもあるかと思いますが。

○岩田委員      御質問ありがとうございます。正に先生のおっしゃるとおりで、感染症は菌が分かって、感受性が分かってから治療を始めるわけではないので、ある程度そこを予測して始めざるを得ないわけです。そういうことで、臨床試験をやるときも、エントリーのところがすごく難しくなるわけです。例えば、耐性菌に効く薬でも、耐性菌ではない感性菌にも同じように効くものであれば、ある程度エンピリックに使うことは可能だと思うのです。もし、ものすごくスペクトルが狭いようなものを治療をするときには、多分いろいろなやり方があると思うのですけれども、菌が同定されないうちに始めるのであれば、ほかもカバーするものと一緒に併用して始めるという形も必要になるかと思います。あと、もう一方で、いろいろな耐性遺伝子の検索とかいったものも、だいぶ簡便にできるようになってきていますので、そういう耐性菌を迅速に検出する方法というものも開発して、検体から直接検出できるような方法がうまくできれば、そういった方法を活用するということが将来的には大事なことかなと思います。その辺は1つではなくて、いろいろなパターンを考えながら治療

を進めていくということではないかと思います。

- 楠原委員 先ほどの Hollow Fiber の培養法等もそうだと思うのですが、臨床で問題になり得る AMR というのは、例えば単離して、こういう形で培養型に持っていける菌がほとんどなのでしょうか。
- 岩田委員 そうですね。一般細菌であれば、普通の培養法でこのシミュレーションに乗せることは可能だと思います。もちろん、嫌気性菌とか、抗酸菌とか、特種な菌はちょっと今のシステムでは無理だと思うのですが、一般細菌であれば大丈夫だと思います。
- 楠原委員 ありがとうございます。
- 井上委員長 ほかにございますか。ちょっと今のことに関連してなのですがけれども、私は全く素人なので、そのモデリングシステムというのがどのくらい有効なのかと、今、お聞きした限りだと、vivo な状態と違うような感じを少し受けるのです。この Hollow Fiber システムは有名なシステムなのかと思うのですが、例えばこのシステムのバリデーションというのは、ほかの臨床試験ができるような患者さんがいる菌とか、そういうのでバリデーションができていますのですか。要は有効性というのは、どのくらいあるのかをどうやって決めたらいいのかちょっと分からないのです。例えば、患者さんが少ない分をこういう実験をしてスキップしようというのは、一体どういう観点からできるのかということなのですが。
- 岩田委員 先生がおっしゃるように、この Hollow Fiber だと、ヒトの免疫機能などは全く入ってこなくて、純粹に in vitro での実験ということになるので、必ずしもそれがヒトで同じようにいくというようにはならないと思うのです。そこは1つの制限、リミテーションだと思うのです。このシステムに入れる前に、ヒトである程度の薬剤に関してのデータを取って、その PK/PD データとか、体内動態がどうなっているのかとか、投与量、何がある有効性と関係する PK/PD パラメータになるのかとか、どのくらいのターゲットにしたら実際に菌が消えるのかとかといったところは、ある程度推定をしておいて、それを代入してシミュレーションを行っていくという形になると思うのです。ですから、PK/PD の解析から出てきたデータを検証するような形のシステムだと思っております。
- あとは、どのくらい濃度を高くしたら耐性菌が出にくいとか、これより濃度が低いと耐性菌が選択されてしまうとか、そういったこともうまくすれば分かるのかなと思うので、それを参考に、その後はヒトで実際に試験することになると思うのです。最初よく分からないところから、ヒトではこのくらいの投与量でやってみようか、こういう投与方法でやろ

うかとかいうところを、ある程度スキップできるのではないかなと思います。

○井上委員長　ほかにございますか。

○遠藤副委員長　詳細な御説明をありがとうございました。臨床研究ネットワーク関連でウェルカム・トラストの話がありましたが、指摘した課題に対する提言を財団として行ったと思います。その提言に対してイギリスは、国としての何か回答というか、何かアクションがあったのでしょうか。

○岩田委員　すみません。そこのところはちょっと、私は詳しくは存じ上げてないです。

○井上委員長　ほかにございますか。よろしいですか。では今、いただいた御意見等も踏まえて、引き続き、御議論いただければと思います。どうもありがとうございました。

○岩田委員　ありがとうございました。

< 専門部会活動報告：ゲノム編集専門部会 >

○井上委員長　次に、ゲノム編集専門部会について、部会長の山口委員から御説明いただき、こちら皆様から御意見をいただきたいと思います。それでは、山口先生よろしくお願います。

○山口委員　井上先生、御紹介ありがとうございます。ゲノム編集技術を応用した医薬品等のリスク評価の考え方に関する専門部会ということで、部会長をさせていただいております山口でございます。副部会長は小澤敬也先生で、委員のほとんどが遺伝子治療の専門家で構成されております。それ以外に、ゲノム編集を得意とされておられます何人かの先生に参加いただいております。

本部会の目的としては、ゲノム編集技術を利用した遺伝子治療用製品等におけるリスク評価の考え方を整理することで、より安全なゲノム編集技術の開発を促進するというコンセプトペーパーをあらかじめ出すことによって開発を促進することと、もう1つは、PMDAにおける審査のツールとして使っていただけるようなものにしたいということになっております。

報告書のまとめ方のイメージです。まず、用いられるゲノム編集技術とそれを導入するための技術を分類し、その特性を整理するということです。これはどういうことかと言いますと、今までの遺伝子治療は、ウイルスベクターやプラスミドを用いて遺伝子を導入していた。ところが、ゲノム編集技術では、mRNA、あるいは、例えば Cas9 そのものを導入するという、タンパクとして導入するという新しい遺伝子改変の方法があり

ますので、そういうところの整理をすることも非常に重要なポイントと  
いうことです。従来ですと、例えばタンパク質や mRNA を導入することだ  
けですと遺伝子治療に該当しないことになってしまいます。ですから、  
その辺をきちんと整理するところが重要なポイントかと思っております。

それからもう1つは、これらのゲノム編集技術の特性を踏まえた上で、  
その安全性についての考慮事項をまとめるということです。ゲノム編集  
技術と申しましても、最初の頃は目的遺伝子配列を切ることがメインだ  
ったわけですが、今は切らないゲノム編集技術、あるいは、エピジェネ  
ティックな変異をもたらすようなもの、様々な技術が開発されておしま  
すので、その辺も踏まえた考慮事項をまとめたいと考えております。

臨床試験段階でのゲノム編集特有の考慮事項について明らかにするとい  
うことですが、どういうリスクが予測されて、それをどのように評価し  
ていくかとか、場合によっては、長期フォローアップをどのように取り  
組んでいくかとか、そういうことを想定したコンセプトペーパーの作成  
を考えております。

この検討項目(案)で大体の素案の骨子を示しておりますが、実際は議論  
していきながら、少し修正をする必要があるかと思っております。ゲ  
ノム編集技術の手法としては、メインには、この①、②、③、特に③で  
ある CRISPR/Cas9 が非常によく知られております。ただ、この CRISPR  
/Cas も様々なバリエーションが出てきておしまして、より安全にするた  
めに、切らないゲノム編集というのもあります。2つ目は、ゲノム編集ツ  
ールによる分類です。この辺は品質による分類というか、品質特性によ  
る分類ということになるかもしれません。3つ目、ゲノム編集の目的によ  
る分類です。もともと、ゲノム編集は切ることがメインだったというこ  
とと、あとは、細胞の中の修復メカニズムを用いて新たに遺伝子をノッ  
クインをすることも行われております。究極的には、例えば変異のある  
遺伝子を、正常化した遺伝子に交換できるのではないかということで、  
もともと期待があったわけですが、その辺のそれぞれの編集目的による  
分類をまず明確にしておく必要があるだろうということです。

ですから、非臨床試験としては、ex vivo を含めてゲノム編集で大きく  
いくつか問題になっている点があります。例えば、オフターゲット効果、  
それから、想定外のゲノムの欠失や目的外の配列の挿入、それから、初  
めの頃はよく分からなかったのですが、染色体の転座や逆位とか様々な  
染色体レベルの変異も起こすこと可能性が指摘されております。それか  
ら、ゲノム編集細胞での、特に P53 変異の可能性です。P53 が変異してい  
る細胞ほどゲノム編集の遺伝子ノックインができてしまうので、ノック

インをしたものを調べてみると、むしろ P53 が変異をしてしまっているケースがあるという、この辺のリスク要因があります。

それから、in vivo ゲノム編集です。ex vivo ゲノム編集ですと、場合によっては、ゲノム編集した後の細胞を非常に詳細に解析することによって、望ましくないものを排除することもできるかもしれませんが、in vivo の場合はそういうわけにはいかないということがあります。実際に専門部会で議論をしていますが、in vivo の場合には、ターゲットの変異だけではなく、例えば、germ-line への変異を引き起こさないかという議論もしております。ですから、その辺の考え方も少し整理していく必要があるかとは思っております。

治験において留意する事項です。どのようなことをモニタリングすればいいか、場合によっては長期フォローアップをどのように組み込んでいくか、この辺をコンセプトペーパーの中に追記していくことが必要かと思っております。

専門部会の進め方です。専門部会では、委員又は有識者より、それぞれ専門の内容について御講演をいただいて、その講演を受けて、例えば第1回でも非常に様々な活発な議論を行ってきております。ですから、そういう議論を行った内容を、先ほどのコンセプトペーパーのコンストラクトの中にどのように取り込んでいくかという形で議論を進めております。あとは、実際にコンセプトペーパーをまとめるに当たって、専門部会の何人かの委員に集まっていただいて、そこでのエディティング、作文化をしようと考えております。その作文化をしたものを、専門部会で最終的には議論・確認し、この親委員会に上げていければと考えております。

検討経過です。第1回としては、真下委員と三谷委員に御講演いただきまして、最新技術として、三谷委員からは、安全性でどういうリスクが存在しているかについて紹介いただき、それに基づいた議論を行っております。第2回の専門部会では、ゲノム編集における安全性の確認、特に in vivo、動物を用いたりした系での評価とかについて高橋委員に御講演をいただきました。それから、ゲノム編集技術を用いた海外の動向、EMA と FDA の動向について、内田委員より御講演をいただいて、それについて議論をしております。

ここからは、これらの議論の中で生まれてきたゲノム編集について、ポイントとなる事項を御紹介したいと思っております。ゲノム編集というのは、ZFNs、TALENs、CRISPR と、それぞれ順番に開発がされてきたわけです。もともと全て、遺伝子を切ることをメインの機能でして、切って、例えば望ましくない遺伝子をノックアウトするのですが、その場合



には、もちろん生体内での修復を利用しております。もう1つは、切った後、homologous recombinationによって望ましい遺伝子を導入するという遺伝子ノックインの手法もあります。このような方法によって、2つの大きな流れがあることとなります。

課題としては、ノックアウトもノックインもそうなのですが、大きさが非常に課題になっております。この辺の大きさがどこまでゲノム編集でできるかについても、高橋委員や何人かの委員からも御紹介をいただいております。それから、ゲノム編集を導入するときの技術としても、これは特に ex vivo の場合ですが、どのように入れるかが課題となっております。

この受精卵エレクトロポレーションというのは、実際に臨床でやるというよりも、動物実験などでやる場合に、どのように実際入れているかという話です。その上で、どのぐらいの大きさのものが入るかというようなことを検討すると、ある程度大きさの制限はあるのですが、大きさが大きければ入りにくいという話ではないことを御紹介いただいております。ただし、ある程度以上の大きさになると、例えば、何十メガもの大きな遺伝子はなかなか入りにくいというのは分かってきております。

今後の課題としては、技術論として、非常に巨大な遺伝子を入れるということがあげられそうです。例えば、筋肉ジストロフィーの治療としてジストロフィン遺伝子を入れたい場合には、かなり homologous recombination の効率が悪くなってくることが知られております。もう1つは、CRISPR、TALENs、ZFNs に関しては、もともと切ることだけがメインである酵素の働きだったわけですが、切ってしまうと、どうしてもいろいろなオフターゲット以外にも、後で述べますが、例えば染色体の転座とか逆位とかの望ましくない効果もありますので、むしろ今は切らないゲノム編集技術が開発されています。例えば、dead Cas というのは、切断しないで特定の部位の修復を行うものです。これはいくつかのバリエーションがあります。例えば、光誘導型というのはまだそれほどやられているわけではないのですが、1塩基を改変する Base Editor という考え方で1本だけ変化させるということで、これを続けることによって複数の改変を行うことも可能だとなってきました。

もう1つ、ゲノム編集技術の安全性に関する課題についてです。従来の遺伝子治療でも、もちろん課題はあったわけですが、もともと従来の遺伝子治療では、ウイルスベクターを用いた場合はウイルスに対する免疫原性が出てくるために、繰り返し投与できないことがありました。ま

た、特にレトロやレンチというインテグラーゼを持っている染色体に遺伝子を組み込むケースにおいては、挿入変異による造腫瘍性、有名な話で白血病が起きたケースが3つの疾患で知られておりますが、そういうことがあります。従来の遺伝子はターゲッティングがなかなかできないという、そこがゲノム編集との大きな違いです。ただ、ターゲッティングはできるのですが、必ずそこに入るわけではないということがゲノム編集の場合にはあります。

それから、安全性の問題というよりは有効性の減弱という問題になるのですが、人工制限酵素そのものが細菌由来ですので、それに対する免疫原性があるということです。投与していると、その抗体が産生されることも知られてきております。もう1つは、目的でない所へゲノム編集をしてしまったり、あるいは、ある遺伝子を目的外の遺伝子をノックアウトしてしまうということ。さらに、染色体を切断する機能を持つために、特に2つの目的配列をターゲッティングしてゲノム編集をする場合においては、染色体の転座が非常に高い比率で起こることが知られております。先ほど申しましたような、ノックインの場合のP53の変異もあります。

問題その1として資料に書かれていますのは、人口制限酵素の免疫原性ということで、いくつかの報告があります。どの程度、CRISPR/Cas に対する、あるいは、そういうものに対する抗体ができやすいかについて、いくつかの論文が発表されております。ですから、例えば、*ex vivo* でやった場合には、しかも CRISPR/Cas が消失してしまえば免疫原性というのは起きないわけですが、*in vivo* でやった場合には、免疫原性は非常に重要なリスクファクターになってくるかと思えます。

オフターゲット効果としては、どのように確認をするかという2つの手法が紹介されております。1つは、あらかじめ *in silico* 解析という方法で、どのような所にオフターゲット効果が起きやすいかを調べておくということです。解析をどのようにやっていくかにとって、やはり *in silico* であらかじめ解析をしていくことが非常に重要です。実際に、実験によって、どこの部分に変異が起きたかということで、様々な手法が提案されております。これは、それぞれ後で簡単に述べますが、オールマイティの手法ではないことも、やはり念頭に置かないといけないのではないかと考えております。

オフターゲット効果で、まず *in silico* では、例えば CRISPR/Cas の場合には、ガイド RNA で用いて、そのガイド RNA にホモロジーのある遺伝子を切るところがありますので、どういう所が切れやすいか予測する必要があります。オフターゲットに関しては、ガイド RNA 配列に似た遺

伝子を持っている所が切れやすいだろうということで、そういう評価がされています。ただし、それを全ゲノムシーケンスでした場合に、どのぐらいの検出感度になるかということ、それほど高くないということも念頭に置く必要があるかと思っております。実際にどのように解析するかとなると、いくつかの方法があって、どれがどれということはありません。例えば、ノックインする場合であれば、ノックインするターゲットのシーケンスに対して、LAM-PCRのような形で実施します。すなわち、その配列とランダムなプライマー、2つのプライマーでもってPCRを掛けることによって、ある特定の部位への挿入が起きたというか、そういうことを検出するような手法もあります。様々な検出手法があるのですが、これもやはりオールマイティの方法ではないと考えていいかと思っております。

オフターゲットの効果ですが、どれほどの検出感度があるかが非常に問題になるわけです。1つは、DNAの修復エラーというところもあります。これはどういう問題が出てくるかということ、例えばiPSがここに書いてありますが、iPSを長期に培養していれば、当然インデルというゲノムの変異・欠失が起きてしまいます。オフターゲットを調べたときに、インデルと実際にゲノム編集で起きたところの区別がなかなか難しいという問題もあります。

実際には、このようなオフターゲットをゼロにする技術はなかなか難しいというか、ほぼ今の時点では無理だろうと考えております。ただし、変異が生じるということは、がん化に関係する変異かということについて言えば、必ずしもそうは言えないと思われれます。長年の遺伝子治療開発の経験から、先ほどのレトロとかレンチでゲノムへの挿入をいろいろやってきているわけですが、実際に、がん化が起きたのは3つの血液細胞への遺伝子治療だけなのです。それ以外のときには起きていません。遺伝子が挿入されればそういう挿入変異が起きるかということ、そうではなくて、むしろ細胞としては、選択圧で消えていくような変異が多いのだろうと想定はされております。ですから、変異が起きること自体、全て絶対起きてはいけないという話ではないと理解はしております。

問題その4、ゲノム編集で、染色体転座リスクということ。これも先ほど2つの切断が入ると起きやすいということ。ゲノム編集で切ってしまうと、これはmFISHで解析したデータですが、ここの右下を見ていただくと、mFISHで違う染色体がくっついていきます。転座をしていることが分かるということなのですが、結構高い頻度で起きてしまうのです。2つのカッティングを用いるとそういう変異が起きやすいと報告されてい

ます。実際に、もともと挿入変異が起きやすい、がん化しやすいと言われている造血幹細胞について、このような、あえてゲノム編集で変異が起きやすいことをすると、がん化に伴うことが起きることが知られています。ただそれは、あえて強制的にそのような融合タンパク質ができやすいゲノム編集を適用したケースであって、必ずそのようになるかという、そういう話ではないかと思えます。これは先ほど言いましたが、昨年、有名な『Nature』に発表されたもので、CRISPR/Cas でノックインすると、ノックインで修復されてきたときに、P53 が変異をされている細胞ほどノックインの効率が高かったのです。つまり、選択圧としては P53 がないほうがそういうものがうまく取れてくるということです。ですから逆に言えば、うまく遺伝子が挿入できたものは、P53 が変異してしまっている可能性があり、これも要するに1つのがん化リスクになってしまうという、その辺の問題があります。

従来の遺伝子治療とゲノム編集の比較ということですが、使うものとしては、品質的には、従来はウイルスベクターかプラスミドということになるわけですが、ゲノム編集は様々な導入方法があります。それぞれタンパクを使ったり mRNA を使ったりもします。ただ、挿入変異に関しては、必ずしもゲノム編集で、例えば目的外のオフターゲットに入ったから起きるといえる話ではないのではないかと考えております。少し議論を詰めて、最終的にはどのような書き方をするか考えたいと思っております。ただ、もう1つここで重要なポイントは、ゲノム編集でオフターゲットがどれだけあるかをどこまで解析できるかについてです。例えば、ホールゲノムシーケンスは重要な方法なのですが、ただし、ホールゲノムシーケンスに関しては、技術的に低頻度のオフターゲット効果を検出するのはまず困難だろうということ、もし困難な場合にどうするかという話なのですが、基本的には、レトロ、レンチでも、今までの遺伝子治療でも、必ずリスクをゼロにして評価をしているわけではなくて、一定のリスクがあっても有効性が十分期待されるものであれば臨床に進んでいました。潜在するリスクについてはロング・ターム・フォロー・アップという、最初に申しましたそういうところに委ねるという考え方があるかと思っております。

臨床に向けての現状についてです。全くリスクフリーの先端医療はないということですが、ただ、従来の遺伝子治療での苦い経験もやはりちゃんと活かす必要があって、ゲノム編集でない疾患を対象にしたほうが最初のうちはいいのではないかと考えております。ただし、ゲノム編集を行って、例えばオフターゲットを切れば、もちろんがん化とかに直接つなが

るわけではないことを念頭に置く必要があるのだらうと思います。臨床に近いプロトコールとしては、リスク・ベネフィットからすれば、がん、感染症というものがまず選択されるのでしょうが、最終的には、ゲノム編集の本来の目的であった1遺伝子の疾患を完全に修復できるのではないかということも期待されているわけで、その辺も開発が進むような取りまとめにしたいと思っております。

最後に、ゲノム編集技術を用いた海外の規制状況です。EMAの遺伝子治療ガイドラインでは、最近、ゲノム編集も考慮した改正が行われております。特に下に書きましたように、CAR-Tの開発が非常に進んでおります。ゲノム編集とCAR-Tを考慮した改正案が、このように提案されております。赤字で書いた所が、昨年、改正案で出された所です。すなわち、ゲノム編集という新しいツールができてきて、それに基づいて、今までと違うゲノムの遺伝子治療ができるようになったということです。

あと、品質・非臨床のガイドラインの改正案についてもこのような形で書かれておりますが、EUでは、*ex vivo*と*in vivo*のゲノム編集で少し整理をしまして、我々もそのように整理をしたいと思っております。*ex vivo*編集の場合には、ゲノム編集で、もし望ましくないものがあれば選別も可能ですが、細胞レベルで解析できるという点があるということで、多分、先行するのは*ex vivo*であろうと思います。*in vivo*に関しては、選別がかなり難しいのですが、使用するベクターの選択、発現するプロモータの選択が十分にできないと、リスクばかりが高い可能性も出てくるかと思っております。

それから、ゲノム編集技術の重要課題です。まず、設計の適切性、どのような所でどのぐらい発現させるかということところです。それから、安全性評価で、オンターゲット、オフターゲットの安全性、免疫原性やゲノム編集したときのクロナリティーの評価、特定の細胞のみが増えてくるようなクロナリティーがあった場合には、やはりリスクが高いと考えられるわけで、予想されるオフターゲット部位のこのような評価は非常に必要なわけですが、オフターゲットが全て検出できるわけではないという、手法的にはこのように書かれているわけですが、ガイドラインには、その手法については言及されておられません。

オフターゲットの解析です。ゲノム編集でのオフターゲットの変異と、もともと細胞培養しているときの変異が当然出てきますので、その辺の差をきちんと取る必要があることになっております。それから、染色体の転座や欠失の解析も、切るゲノム編集で、特に二か所のターゲットで切っている場合には非常に高いリスクになることを念頭に置くべきとな

っております。

規制要件の観点です。リスク・ベネフィットバランスの考慮においてキーとなることとして、品質及び非臨床、あるいは、臨床試験デザインとか治療モニタリングとかフォローアップ、特にフォローアップはFDAも同じなのですが、ゲノム編集の切るといふリスクの部分に対しては、やはりある程度長期フォローアップに委ねるところを考えているようです。

米国です。米国では、もともと遺伝子治療は、外来遺伝子を導入することを遺伝子治療にしておりました。ですから、ゲノム編集では、タンパクとかメッセージだけで入れるとどうしてもゲノム編集にならない、遺伝子治療という今までの定義に入らないのですが、その辺については、新しく考え方を導入して、ゲノム編集も遺伝子治療に入るよう、例えばタンパクを使おうが、メッセージを使おうが入るよという考え方にできております。ただ、FDAのガイドラインでゲノム編集について特に強調して書かれているわけですが、そのほかに、トランスポゾンなどを用いたことについても言及をされております。それから、特に最後の行に、「ゲノム編集技術を用いた場合は全て長期フォローアップ(LTFU)の観察を行う必要がある」と書いてありますが、これはゲノム編集のリスクに対して、恐らく、レトロ、レンチと同じように遺伝子改変のリスクと捉えていると考えていいと思います。

非臨床の考慮事項です。ゲノム編集による遅発性のリスク要因として、*in vivo*、*ex vivo* も含めて考えておく必要があります。その中には、先ほど言いましたように、挿入変異であったり、あるいは発現産物による免疫応答といったことも含めて評価をしていく必要があるとされております。

フォローアップに関しては、レトロ、レンチ、要するに、遺伝子を染色体に導入する遺伝子治療ベクターを用いた場合には、フォローアップ期間は15年を見るべきだと、もともとFDAの長期フォローアップガイドラインで書かれておまして、それと同じ考え方をゲノム編集については適応すべきだとされております。今のが海外の状況です。最初に申しましたように、海外の状況も我々が考えているところもそれほど大きく変わるわけではないかと思っております。

今後のゲノム編集の専門部会の予定です。今年の2月から7月にかけて、もう1回有識者からヒアリングを受け、最終的には7月に取りまとめをやりたいと思っております。この間に、ここには書いておりませんが、ワーキンググループ、要するに文章のエディティングをするグループを今月からスタートさせて、実際に作文に入りたいと考えております。以

上です。

○井上委員長      ありがとうございました。こちらの専門部会にも出席させていただいたのですが、非常に活発な御議論がされておりました。では、今の御報告について、御質問、御意見等ございますでしょうか。では、私が。これは、ex vivoとin vivoと先生は分けられていて、ex vivoは現実的な感じが少しするのです。というのは、ミスがあっても細胞を選べるからというような。でも、in vivoはもう選べないですね。

○山口委員          そうですね。

○井上委員長      ですから、もう決定的に違うような気がするのですが、そこで何か安全性が。

○山口委員          はい。

○井上委員長      そうすると、ex vivoについては、医療にどのぐらいの基準を設ければ承認できるのかというのはわりと具体的になりそうですが、in vivoのほうは、長期フォローアップしても、問題点に分かるだけではないかと少し思ってしまうのですが。in vivoについてどのように、お考えでしょうか。

○山口委員          確かに、in vivoで、例えばリスクの高い細胞、要するに遺伝子改変をする場合に、多分、改変する作業、どういう改変をするかということと、どういう細胞にするかの2つの組合せでリスクは出てくると思っております。ですから、これはゲノム編集ではなくて遺伝子治療もそうなのですが、例えば分裂しない細胞で、ゲノムに入れたとしてもそうリスクが上がるわけではないという考え方があります。肝臓の細胞とかに入れるのであればそれほど高くないのではないかと考えていいのではないかと思います。あるいは、これはヒトにまだ投与をやられているわけではありませんが、例えば脳内投与というケース、脳内の細胞は分裂しない、分裂する細胞もありますが、ターゲットにする細胞というのはかなりのものがほとんど分裂しない細胞で、それを効率よくゲノム編集できれば、パーキンソン病とかにも使える可能性はあるのだらうと思います。ただし、遺伝子をノックインする場合に、効率そのものが悪いので、長期にCas9とかを発現させないといけない可能性があります。むしろ、そのことのほうがリスクとなる可能性があるわけです。要するに、長期に発現させるとそれに対する免疫原性が出てくる可能性があるのです。

○井上委員長      そうですね。

○山口委員          はい。

○井上委員長      あと、長期のほうが多分、オフターゲットも増えるのではないのですか。

○山口委員          そうです。

- 井上委員長      ですから今、タンパクでみんなやろうとするということですよ。
- 山口委員         そうです。
- 井上委員長      そういう意味では、その辺がどうやってクリアされていくのかというのが、ちょっと分からなかったのですが。
- 山口委員         そこは、多分、先ほど動物実験のこともヒアリングさせていただきましたが、その辺についても検討しているところです。実際に動物試験をやるときに、むしろ怖いのは、システム的に全身投与してしまうと、germ-line に入ってしまうリスクがあります。そういうリスクはもう絶対に避けないといけないと思うので、その辺のところの書きぶりをどうするかということになるかと思います。
- 井上委員長      ほかにございますか。
- 矢守理事         このゲノム編集を適用するべき疾患として、先ほど、ゲノム編集以外に手がないう疾患が望ましいとのことでしたが、そういう疾患が、具体的にリストアップされて優先順位が付けられた状況にあるのでしょうか。
- 山口委員         まだ優先順位を付けているわけではありませんが、ちょっと問題になってはいますが、最初にゲノム編集をやられたのは、HIV に対する感染のリセプターをロックアウトしてしまうところからスタートしております。ただ、むしろ本当にゲノム編集を狙っている方は、どちらかというと先天性疾患もやはりやりたいのです。もともとは、異常のある遺伝子を完全にその部分を変えられるというストラテジーで開発が進んでいると思いますから、最初のうちは多分リスクの高いものからやっていくのだらうと思うのですが、最終的な目標は、先天性遺伝子疾患もやはり含めるようにできれば一番いいのだらうということだと思います。ただし、先ほど申しましたように、造血幹細胞に入れるのは結構高いリスクになってくるかとは思いますが、それ以外のケースだと、結構、可能性としてはあると思っております。
- 井上委員長      先生が今、言われたのは中国での報告の件ですね。
- 山口委員         はい。
- 井上委員長      動画で学会の様子を見ていると、質問は、本当にあれがアンメットニーズなのかという、ゲノム編集でやらなくても別にできるだろうみたいなこともけっこう言われていました。ですから今、矢守理事が言われたように、本当にゲノム編集でないといけない疾患なのかというのは結構大事なのかと少し思いました。
- 山口委員         そうですね。ただ、先ほど少し言いましたように、ゲノム編集が最初に適用されたのが HIV の感染を防ぐということです。そのこと自体は多分問題はなくて、あれを胚にやってしまったのが非常に問題なのです。あの



後、内閣府で胚に関するゲノム編集のことの議論をしておりますが、やはり胚に対して遺伝子治療を臨床的に適用するのは、もう禁止すべきだというのが今のところの流れです。アメリカでは、一部、完璧になれば適用してもいいのではないかという意見も出ておりますが、趨勢としては、やはり胚に対して、ゲノム編集も含めてですが、遺伝子治療を適用すべきではないというのがコンセンサスかと思っております。

○井上委員長      ほかにございますか。

○井関委員      今のお話を聞いていると、やはり germ-line、要するに次世代には絶対にとにかくもたらさないというのが原則かと思うのです。最終的に、先天性の疾患などで全身的に効いている影響がある場合に、どうしてもある程度血中に乗せなければいけないとかとう場合があると思います。そうしたときに、germ-line には絶対に作用させないようにする方法はありますでしょうか。

○山口委員      先ほど少しお話がありました、ICH で、2006 年ぐらいに germ-line テグレーションに関する ICH 見解をまとめ、PMDA のホームページに載っております。それをまとめました時は、やはり germ-line には絶対入れてはいけないと。それは、望むと望まないにかかわらず入れてはいけないということでした。ただそのリスク回避法として、ある程度試験はできるだろうと。ただし今、遺伝子治療を行う場合でも、ほとんどのケース、例えば、がんの末期の患者にやる場合は別ですが、そうでない場合には、その期間、遺伝子治療が十分効果を持っている期間に関しては物理的な避妊を絶対していただくという対策も取られております。ですから、そのような方法によって germ-line に入ることを避ける方法もあります。

○井関委員      ありがとうございます。

○井上委員長      ほかにございますか。よろしいですか。もしございませんでしたら、では、今のご意見ですね、特に germ-line などの点は大事なのかと思いますので、その辺も踏まえて御検討をお願いできればと思います。ありがとうございました。では、両専門部会の部会長、副部会長におかれましては、ここまで検討を進めていただき感謝を申し上げたいと思います。引き続き、専門部会において活発な議論をお願いしたいと思います。

本日の議事は以上ですが、事務局からほかに何かございますでしょうか。

<その他>

○事務局(下川)   事務局からは特にございません。

<閉会>

○井上委員長       では、本日の科学委員会はここまでとさせていただきます。皆様、ありがとうございました。