

第3回「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」専門部会

日時 令和5年10月5日(木)
10:00～
場所 医療品医療機器総合機構 会議室1
開催形式 ハイブリッド会議

<開会>

○事務局（緒方科学委員会・先端科学統括課長） お時間になりましたので、第3回「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」専門部会を開催させていただきます。本日はお忙しい中、御出席を賜りましてありがとうございます。

<出席状況及び配布資料確認等>

○事務局（緒方科学委員会・先端科学統括課長） まず、事務局から委員の出席状況の御報告をさせていただきたいと思っております。本日は9名の委員全員が御出席の予定となっており、全ての委員の御出席が確認できております。全委員の過半数を超えていますので、専門部会規程第7条に基づき、本委員会の成立を御報告申し上げます。今回は対面及びWebのハイブリッド型の開催となっております。会議室にて2名、Webにて7名の委員に御出席いただいております。

続きまして、配布資料の確認をさせていただきます。資料は10月2日に事務局よりメールにてお送りしております。不足の資料がございましたら、事務局までお知らせください。資料は、議事次第、資料1、資料2、資料3、資料4、参考資料1となっております。資料の取扱いにつきまして、資料1の保仙教授の御講演資料、資料3の部会長メモ、資料4のIn vivo GT部会報告書素案につきましては「取扱注意」とさせていただきますので、コピー等の複製又は第三者への提供は御遠慮いただきますよう、よろしくお願いいたします。

また、Webから参加の先生方におかれましては、ハウリング防止のためにマイクはミュートにさせていただきまして、発言する際にミュートの解除をよろしくお願いいたします。また、発言が終わりましたら、再度ミュートに戻していただきますようお願いいたします。また、いつもの御案内で恐縮ですが、今回もWeb録音から文字起こしをして議事録を作成いたします。速記業者の録音ではないため、議事録作成の際には先生方に御協力いただきますこと、どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、久米部会長、議事の進行をよろしくお願いいたします。

<はじめに>

○久米部会長 皆様おはようございます。それでは議事に移ります。本日は、外部有識者として、大阪大学大学院医学系研究科、血液・腫瘍内

科学、保仙直毅教授にご参加いただいております。専門部会の議論に先立ち、「CAR-T細胞製剤の評価」について、ご講演を頂きます。保仙先生、よろしく願いいたします。

<議題 1. 「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」に関する御講演と意見交換

「CAR-T細胞製剤の評価」（大阪大学大学院医学系研究科 保仙直毅教授）>

○保仙教授 皆様おはようございます。本日は貴重な機会をいただきまして、久米先生並びに関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。では早速始めさせていただきたいと思っております。

大阪大学血液腫瘍内科の保仙と申します。資料をお送りした時点では、十分この会の意図を理解しておらず、お送りした資料と今日のスライドの内容が少しずれていますけれども、今回は in vivo の標的指向性を持ったベクターを使って、体の中で細胞を作るという技術をどういうふうに評価していくかということが、皆さんのトピックだと最近理解して、できるだけそれに沿うようにスライドを少し直しましたので、いづれ皆さんのお役に立てばよいかなと思っております。専門委員の先生方のお名前を昨日拝見して、それで慌ててスライドを直した面もあるのですが。皆さんエキスパートの先生ばかりですので、CAR-T細胞とは何かとか、そんな話をするのは失礼なのですが、他にもたくさんのお聴講者の方おられるということをお聞きしましたので、最初は CAR-T細胞の現状と伺いますか、今の ex vivo の CAR-T細胞の現状をお話しして、そして、in vivo の CAR-T細胞に関しては私は、こういうのをやりたいとずっと思って、位高先生にもご相談差し上げていますが、なかなか実際にはまだ動けてないのですが。世界の現状というか、どういう感じかというのをお話して、そして、おそらくこの会の目的は in vivo CAR-T細胞の評価をどうするかということだと思っておりますけれども、私は経験がありませんので、ex vivo の普通の CAR-T細胞の医師主導治験などはやっておりますので、評価はどういうふうになっているかということ、ご存知の方も多いたと思いますけれどもお話しして、そこから in vivo の CAR-T細胞についてはどういうところが違うのかということ、少しお話できたらと思っております。

これはほとんどの先生方にとっては釈迦に説法ですが、まずここから始めさせていただきまして、CAR-T細胞とはどういうものかということですが、がん結合する抗体、モノクローナル

抗体がありますと、抗体がどうしてもがん特異的抗原に結合するかというのを決めているのは、抗原認識部位可変部のアミノ酸の配列でありますから、それをクローニングいたしまして、それと T 細胞を活性化する分子である、Co-signal molecules あるいは T 細胞受容体の一部を直列に融合したもの、これを抗体と T 細胞受容体の合の子だからキメラ、といいまして、キメラ抗原受容体と呼ぶわけですが、略して CAR といいますが、それを今のところ多くの場合はレトロウイルスあるいはレンチウイルスを用いて患者さんの T 細胞に入れますと、CAR-T 細胞ができるわけですが、この部分は、がん特異的抗体由来の抗原認識部位でできていますから、当然がん抗原を特異的に認識して、そして細胞の中は、T 細胞を活性化する分子でできておりますから、活性化シグナルが入りまして、活性化した CAR-T 細胞ががん細胞を殺す。しかもこれは細胞でありますから生き物ですので、活性化シグナル入りますと非常な勢いで増殖する。従って CAR-T 細胞はがん特異的抗原を見つけて、そして活性化のシグナルを受けてがんを殺すだけでなく、凄まじい勢いで増殖して、がん抗原を持っている限りそれを絶滅させることができるということで、非常に強い抗腫瘍効果があるがゆえに、非常に注目を浴びています。実際我々の血液腫瘍内科の分野ではもう、一般的な診療として広まってきているわけです。

実際我々がどのようにやっているかといいますと、我々の施設ですと患者さんから輸血部でアフエレーシスしてリンパ球を集めまして、そのリンパ球を製薬企業に送りますと、製薬企業が CAR の遺伝子を導入して、そしてそれをサイトカインの入った培地で増幅培養をして、そしてそれを凍らせて病院に送り返してくると。送り返されてきたものを我々は溶かして輸注するだけですから、医療としては、我々としてはそんな大変なことはないわけです。ただ 3500 万円かかりますけれど。

私は 2020 年に今のポジションに着任しまして、CAR-T 細胞の臨床というのは非常に力を入れて大阪大学でやっております、この時期は 50 例ですが、今はもう 60 例を超えてやっておりますけれども、実際 CD19 に対する CAR-T 細胞をリンパ腫に対して、我々の施設でやった結果、治験と同じように、大体 7 割の人が長期性の人、この患者さんたちは、2019 年の CAR-T 細胞の保険承認までは既存の治療では治療できませんからという、治らない患者さんたちなわけですが、やはり CAR-T 細胞が非常に有効であると

いうことはリアルワールドで実感しているわけです。ただし、先ほど申しましたけれども、非常に高いという問題点はあります。

一つ例を示しますと、この患者さんは64歳でB細胞性の悪性リンパ腫で、第2再発といたしますと、普通の化学療法をしてもだめで、自家移植というのをやったのですけれども、それも後に再発して、2019年まではそうなりますと、サードラインの治療というのはエビデンスのあるものがありませんから、治りませんけれどもやりますか、それとも家に帰って家族と幸せな時間を少しでも過ごしますかという話をするようなフェーズになりますが、今はもうCAR-T細胞がありますから、まずは抗癌剤で少し小さくして、確かに小さくなりますが、もしここで終わったらまたすぐ戻るわけですけども。CAR-T細胞をやりますと、微少に残存した腫瘍もすべて消えて、2年以上にわたって、これ少し古いスライドですからもう3年になっていると思いますけれども、寛解を維持しているところで治ったというふうに思われるわけです。ということで確実に今まで治せなかった人を治せるようになるというのを実感しております。

さらに血液内科の分野ではCAR-T細胞はどんどん身近なものになっていっております、これはもうご存知の方も多いと思いますけれども、Axi-CelというCD19に対するCAR-T細胞を二次治療としてやるのか、あるいは、二次医療として今までと同じように自家移植をやるのかというのを比べた試験ですが、圧倒的にCAR-T細胞が勝ってしまっていますね。こうなりますと患者さんはこちらをやって欲しいに決まっているわけで、今はこれが承認されて、もう二次治療をやるとなると、リンパ腫の患者さんは大体、一次治療で治る人は半分ちょっとくらいですので、リンパ腫の半分の方はCAR-T細胞をやらなくてはいけなくなるというような状況が今生じております。

これは別の専門の方もおられると思いますので一応公平に、先ほどはCD28のCARでしたけれど、4-1BBを使ったCARでも同じように、こちらがCAR-T細胞を二次治療としてやった人で、こちらが二次治療で自家移植をやった人ですけども、圧勝と。近頃の臨床試験はほとんど、差があるかないかわからないものも多いですが、これだけ差がありますと、患者さんはこちらをやってほしいに決まっているということになってくるわけです。

さらに、CAR-T細胞はずっと固形がんには効かないというのがメジャーになりきれない一つの理由なのですけれども、十分ではもち

子を導入して、そしてこの場合ですと CAR の遺伝子を導入することによって、T 細胞を CAR-T 細胞に変えてしまう。ex vivo で行っているこの作業を体の中でやるということで、非常に理論的には素晴らしいわけです。

どのようなベクターを使うのかというのは、もちろん前臨床ですけれども今のところやっているのはレンチ、あるいは AAV、それからもう一つはリピッドナノパーティクル (LNP) のようなナノキャリア。レンチの場合は当然、ゲノムに導入した遺伝子を取り込まれます。説明する必要はもちろんないとは思いますが、AAV の場合はそういうことはないですし、多くやられてるのは、今回ノーベル賞をもらいましたので特に流行ると思いますけど、mRNA を LNP に入れて投与すると。そうしますと mRNA ですからタンパクは作られますけれども、当然ながらゲノムに入ることはないということで、いずれもランダムにいろいろな細胞に入りますから、標的指向性を持たせるための様々な技術が開発中であると。

皆さんご存知だと思いますけれども、例を少しお示ししますと、そういうことはこの三つに共通しているのですが、ゲノムに入るか入らないかというのはものすごく大きな違いで、ゲノムに入るレンチなどの方法は、なかなか私個人的には難しいと思いますけれども、そういう努力をされてる方もたくさんおられるので、何とも言えませんが、やはり今一番ホットなのは、LNP を使った mRNA の導入と。そして、今回のノーベル賞でさらにこれは盛り上がるのではないかとということが想像されるわけで。私もこういうことを 1 年以上前にやりたいと思って、いろいろ相談しているのですけれども、なかなか今のところはそこまで手が回ってない。同じことを考えている人は世界中に山のようにいらっしゃいますし、ASGCT に行った時もこのような話はたくさんありました。

in vivo CAR-T 細胞の例を二つほど示します。一つは 2017 年に報告された、マウスモデルを用いたがん治療の前臨床試験で、この LNP はどういうものかというのが私は十分詳しくないのですけれども、要するに、標的指向性を持たせるために CD3 に結合するものが、細胞表面にたくさん埋め込まれているわけです。従って、LNP は体の中に入りますと、T 細胞に向かって、T 細胞に結合し、T 細胞の中に取り込まれて機能を発揮します。中に CD19 CAR-T 細胞と、transposase というゲノムに integrate させるための酵素が入っている LNP をこの時点ではマウスに投与します。マウスに CD19 が発現している腫瘍細胞を打ち、腫瘍が光るようにしておくと、

何もしない場合、腫瘍がどんどん増殖して、関係ない CAR-T 細胞と、transposase を入れた場合も全く効きませんから、同じように腫瘍が増殖する。一つこの論文のポイントは、LNP の中に CD19 に対する CAR だけを入れた場合はやっぱり効かないですね。それはどうしてかという、やはり T 細胞がどんどん分裂しますから、入れたものは分裂しませんので、どんどん薄まってずっと発現してくれないわけですね。ですから、transposase と一緒に入れて、T 細胞にこの CAR の遺伝子を integrate しないと効かない。逆に integrate さえすればこんなに効くわけです。T 細胞の中に CAR の遺伝子が入るだけではなくて、それを transposase でゲノムの中に取り込ませて、分裂した小さいものもすべて CAR が発現するようにしてやれば、十分効く。どのくらい効くかという、普通の CAR-T 細胞を投与したときと同じくらい効くということで、これはかなり驚異的なわけですが。逆に言うと、やはりゲノムに入れてやらないといけないということになるわけです。

これは単に CD19 の CAR を入れただけでは、この場合は integrate 起こらないので、CAR も分裂するたびに消えていって、すぐ消えてしまう。ところが transposase と一緒に入れてゲノムに取り込ませると、効果が持続して先ほどお示したような、これは CAR が導入された T 細胞を光らせているわけですが、発現が持続して先ほど見たように抗腫瘍効果が持続されるということになります。

これが一つの例なのですけれども、非常に注目されているのはこの論文が出てきてからではないかなと思います。これは少し違うモデルで、Fibroblast、心臓が線維化するという病態があり、心臓が収縮できなくなって心不全になります。その時に悪さをしているのが活性化した線維芽細胞で、その線維芽細胞には FAP という細胞表面分子が出ています。ですから、この FAP をターゲットにすれば、CAR-T 細胞で心不全を治せるという論文がこの何年前に出ています。それを in vivo CAR でやろうというのがこの 2020 年の論文で、非常に epoch-making な論文になりますけれども、これは LNP の表面に CD5 に対する抗体のようなものがついていて、T 細胞に CD5 が出ていますから、T 細胞に接着し、エンドサイトーシスされて、mRNA を放出して、この T 細胞は FAP に対する CAR-T 細胞に生まれ変わるわけです。この CAR-T 細胞がこの Fibroblast をやっつけてくれると。これはマウスに Fibroblast を起こしているモデルで、LNP を投与しない場合はこのように心臓の

fibrosis が進んできて、これは心エコーの図でなかなか難しいかもしれないけれど、この黒く見えてるところが心臓の腔ですので、心臓が収縮しなくなって心臓が大きくなっているということです。この CAR の mRNA を内包した LNP を打ちますと、fibrosis がなくなって、心臓もよく収縮して、内腔が狭くなって正常になっているということで、非常によく効くということモデルで示して、非常に全世界的に衝撃を与えたわけです。

ただ、重要なところは、先ほどは integrate させないとだめだったんですけども、今回は mRNA を入れるだけでなぜ良いのかというと、fibrosis が完全になくならなくてもある程度なくなってくれば当然線維化は改善しますから、心臓の機能というのは元に戻る。これは良性疾患のいいところで、これがもしがんですと少し残っていると、またそれが増えてすぐがんが再発しますから、この程度の効きではがんの場合はあんまり意味ないわけです。やはり良性疾患というのは全然、疾患の成り立ちが違いますので、このような in vivo CAR というのは非常に出番があるんじゃないかというふうに考えられていて、これは確か Pennsylvania で臨床試験が進んでいるはずですよ。

がん、良性疾患ともに Proof of concept は OK なんですけども、がんに対する CAR の場合は私が知ってる限りではやはり integrate させないで、十分な抗腫瘍効果が得られているというのは見たことがないです。臨床が今現在進行中で、本当に人でどれぐらい意味があるか、私が知ってる限りではね、皆さんももっとよくご存知の方も多いのかもしれませんが、臨床で十分示したというのは、今のところ私は知らないです。

いろいろなベクターがありますが、私が知っている限り、LNP に mRNA を内包したものが一歩リードしているし、今回ノーベル賞のおかげでまたここに参入してくる人が増えるのではないかという気がします。ただ、そういうものを使った in vivo の場合は、off target への導入はある程度逃れられないので、当然 LNP として肝臓とかいろんなものに取り込まれますから、そこが T 細胞だけに遺伝子を入れて体に戻すという、いわゆる ex vivo の CAR-T 治療とは大きく違います。ですから、ゲノムに integration しないのであれば、少しくらい例えばマクロファージに CAR が入ったとしても、あるいは肝臓に CAR が入ったとしても、そのうちなくなりますから、あまり大きなことが起こるようには思われないうんですけども、これを証明するのは結構大変なことだと思います。永続

する副作用というのもあまり大きな懸念がないというふうには思います。この辺はもう私見ですけれども。

そして、ゲノムに integrate するものとしらないものは同じ in vivo といっても全然違うものであるというふうに考えられますので、おそらく今回の議論はその integrate しないものを扱っているのではないかというふうに想像しています。

最後、ex vivo の CAR の品質試験と in vivo 試験、これは私がお話しするよりも皆さんの方がお詳しいんだと思いますが、今日はこれがテーマとなっていますので最後に少しだけお話ししたいと。ウイルスベクターの品質試験は、型どおりですけども、微生物が混入していない、要するに感染性の微生物がないかということ、きちんと CAR-T 細胞を作る能力があるかということ、それから変異が起こっていないというようなことを確認するのですけれども、LNP の場合、LNP でなくてもナノキャリアの場合は全然試験項目が違うと思いますので、これはあまり参考にならないかなと。

それから CAR-T 細胞の特性解析は、in vivo になった場合でも、mRNA を入れることによってどういう機能を持った細胞ができてくるかということは同じようにできると。インターフェロンの放出や殺細胞作用など、細胞がどういう形質を持っているかは、試験できると思います。

それから非臨床試験ですけども、PMDA の方がよくご存知だと思うんですけども、要するに CAR-T 細胞の場合は今までいろいろな試験だけでなく臨床使用されていますので、造腫瘍性というのは、我々はまず細胞から増殖性の物が出てこないかとか、Oncogene の近傍にウイルスの挿入が起きてないことを LAM-PCR でモニタリングするというようなことで造腫瘍性を評価しております、一般に行われるようなマウスに接種して、造腫瘍試験を行うということは行われてないと、お聞きしていますし、我々もそういうふうには計画しています。実際ヒトの T 細胞による GVHD は起こりますので、あまり何を見ているのかよくわからないという試験になりますので、これは行われていなくて、先にお話したような、増殖性のウイルスが出てこないことをきちんと確認するというようなことで確認していると思います。ただこれが in vivo になった時、ここをどう考えるのか私にはわかりません、というのは無責任ですけども実際わからなくて。

先ほどの LNP でもヒトの CD5 とか、ヒトの FAP に対する標的指向性ですので、一番問題なのは多分、全然関係ない細胞にもきつ

と入るので、それをどうするのかということだと思いますが、そもそもマウスでそれがテストできるのかということもよく知りませんし、今の CAR-T 細胞の場合と全然違うかなというふうに思います。

あまり何も参考になることが言えなくて申し訳ないですが、最後に、臨床試験ですけれども、ex vivo の CAR-T 細胞の場合はいろんなものが確立してきておりまして、リンパ球除去療法の後に CAR-T 細胞を投与すると、homeostatic expansion が起こって T 細胞がどんどん増えていくというので、大概の試験はこういう方法でやられておりますが、当然 in vivo の CAR-T 細胞でリンパ球除去してしまいますと、何もなくなりますから、ここはリンパ球除去療法はなし、ということ間違いはないだろうと思います。

用量をどうするかということも CAR-T 細胞の場合は、今までのたくさん蓄積があって、承認されている CAR-T 細胞もありますので、例えば一つの例ですが、 1×10^6 /kg くらいをスタートのドーズに、3+3 でテストする、という大体これでやっていると思います。そういう漸増することはもちろん同じだと思うのですが、First in human の投与量をどう決めるのか、というのがよくわからないというのが私の感想で、最後のパートはあまり皆さんの参考にならないところだったと思います。

以上で、今日の話をもとめると、ex vivo CAR-T 細胞の評価法はほぼ確立しつつあって、今、その評価法自体はあまり議論になることはないと思います。今日のお話のテーマである in vivo CAR-T 細胞についてはがん、良性疾患とも小動物での POC は OK で、ただし私が知っている限りでは、がんに対する CAR の場合は持続的な CAR の発現が必要であって、そうするとゲノムに取り込ませないといけないので、それは結構難しいというのが個人的な感想です。私の知っている限りでは、LNP を使った研究が多く行われているのではないかと思います。

それから、やはり評価という意味ではゲノムに入るものと入らないものは全然違うので、そこは同じように議論するのは無理かと思います。ゲノムに integration しないのであれば、CAR のようなもの場合は、少く入ってもそんなに大きく困ったことが起こるようには思われないので、何かに反応して、T 細胞を活性化させるシグナルが伝わるだけの分子ですので、あまり大きな心配はないかなという気がします。

また、mRNA であれば消えてしまいますので、永続的な副作用は

大きな懸念ではないと。実際臨床に移るときに、非臨床でどうやって評価するかというところが多分皆さんのテーマだと思うのですが、最後に少しお話しましたが、結局あまり何も言えてないというのが、実際のところですよ。以上です。どうもご清聴ありがとうございました。

○久米部会長 ありがとうございました。保仙先生が何度もおっしゃっていた、特に integration されるかされないかというところが大きな違いだということは私たちも議論しているところなのですが、そういったところも含めて、ただいまのご講演につきまして、部会委員の先生方からご意見、ご質問をお願いいたします。

○内田(直)委員 とても興味深いご講演ありがとうございました。CAR-T細胞の投与量が治療効果と関連するというお話をされていましたが、CAR-T細胞は患者さんの体内の中で、どのくらい生存して、どのくらい増殖して働くことが想定されているのでしょうか。永続的に体内に生存し、効率よく刺激によって増殖するのであれば、初期投与量は治療効果と関係ないのではないかと思います。実際には、CAR-T細胞が長期生存しないという話も聞きますので、先生からご意見いただけると、参考になります。

○保仙教授 ありがとうございます。どのくらい expand して、どのくらい persist するかというのは、もうすでに臨床のデータがかなりあります。我々も薬物動態を測ってますけども、100倍とか1000倍とか最初の1週間ぐらいに増えまして、もっと増えることもありますが、それは製剤によって違います。確かに、ターゲットが多いときは、少し投与してもものすごく expand しますし、腫瘍量が少ない時は、たくさん投与しないとあまり expand しないので、要するに、iterationによります。ただそんな試験は組めないんで、腫瘍量がこれだけの時はこれだけ投与しようとかいうのはできないので、非常に少ない量からスタートして漸増して、実際に臨床投与量はもっと多い量になります。実際はできてくる細胞の量に depend するので、先ほどお示しした初期投与量よりは多い量になります。

それが expand の方で、persist に関しては、それもたくさんデータがあって、10年経っても体の中に残っていると。投与したもののごく一部だと思いますけども、メモリー化して体の中に残るというデータはあって、よく効いている人では残っているというデータがあるという、そういうことになりますね。

○内田(直)委員 全ての患者さんで、CAR-T細胞が10年間、体内に残るわけでは

なくて、途中で消えてしまう人もたくさんいるということでしょうか。

○保仙教授　　そういう方が圧倒的に多いと思いますけれど、我々も 60 例くらいに投与して、長く残っている人が 8 人か 9 人くらいいますけれど、必ずしも全員残るわけではないです。それを予知はできないので、大体皆決まった量で投与して、むしろ危なくない量で投与しているというのが現状だと思います。

○位高副部会長　　貴重なご講演ありがとうございました。先生がおっしゃるゲノムへの integration の必要について、腫瘍の場合は、integration されていることが必要だけれども、良性疾患ではその必要はないという点が、目から鱗でした。非常にいい考え方だなと思いました。実は我々の方でも、標的指向というのが、標的のところに物を運びたいのではなくて、むしろ、標的でないところに行かないようにしたいということなのかがまだ議論が定まってないところがあるのですけれども、CAR-T の導入する遺伝子は一般的にいろいろな細胞に入ってしまった時、そんな問題はないと考えていいですか。

○保仙教授　　これは私見になりますけれども、分子の性質として、細胞外ドメインは抗体由来ですよ。細胞内は、co-stimulatory molecule という、免疫細胞に刺激を伝えるものとそれから T 細胞も同じで ITAM などを持っている、要するに活性化を伝える分子なので、そういうものが、一時的に発現したとして、あくまでこれ全然 scientific じゃないですが、ある程度免疫細胞では growth を促進するわけですから、大したことは起こらないだろうというイメージはあります。

逆に、標的指向性とは言っても、LNP などはいろいろなところに入りますので、大丈夫ですよと証明するのはほとんど無理じゃないかなというふうに思います。ですから一応そういう分子を扱っているものの感覚としては、それで活性化してくれるなら苦労しない、という感じの印象です。

○位高副部会長　　論文の話で聞き漏らしたのですが、心筋の治療の時には LNP に標的指向性が加味されているというものがあつた気がするのですけれど。あの話だと LNP に何か仕掛けがあつたのですか。

○保仙教授　　私も詳しくは知らないのですが、そこがミソだと思います。ここの技術は、LNP の表面に CD5 を認識する、抗体のようなものが埋め込んであるはずですが、どうやって埋め込むのか私は知らなくて、位高先生の方がお詳しいと思います。もし単に LNP を

打っただけだったら、LNP が入りやすいところばかりに行くので T 細胞にはいかないと思います。

○位高副部長 これは基本的には DDS の技術ということですね。

○保仙教授 そうですね。ただそれがどこまで本当に、T 細胞ばかりに行っているのかどうかというのは、どこまで検証されていたかはわからないのですけれど。

○位高副部長 おそらく、T 細胞以外に行っていないということはないと思います。証明しようがないのはおそらく、今後ほぼ永遠にそういう状況だと思います。考え方を決めなくてはいけないというのが、個人的な問題意識ですけれども。先生がおっしゃるように、他のところへ行った時に何か問題が起きないですかって言われて、答えられる人なんて多分出てこない。

○保仙教授 そうですよ。実際感覚的にゲノムに integrate する場合は、どこに入るかわかりませんが、それは全然問題変わってくるのですが、mRNA で一過性に発現しているだけだったら、例えばマウスでこういうものを打ち込んで、大したことが起こらないということを実証したらそれを受け入れて、ヒトでやってみるしかないというのが、アメリカではもうこの治験をしていると思いますので、そういう形で進んでいるとしか思えないですけれども。

○位高副部長 わが身のこととしては、その主張をしたいところなんですけれども、なかなかいろいろ難しい状況があります。参考になりました。ありがとうございました。

○小澤委員 どうもご説明ありがとうございました。実際この in vivo CAR-T therapy に関して、この会議のテーマとしては、どういうふうに品質を評価するか、あるいは安全性を評価するかということがメインになってくるとは思いますけれども。それについては、投与方法が決まらなくなかなか議論できないところだと思いますが、最終的には、導入効率がどうであるとか、標的細胞、T 細胞とか T 細胞以外の造血系とか、非造血系とか、そういったところを評価する必要があるでしょうけれども、特に T 細胞のサブセット、どういうところに入っているかというのは、評価の重要なところだと思います。

増殖性とか持続性について、さっき議論ありましたけれども、こういったところを評価していくのは、重要になると思います。どういう方法で、遺伝子導入するかということに関しては、まだまだいろんなアプローチがありますから、議論を厳密にすることは難しいと思いますけれども、一つは、実際 ex vivo CAR-T で行

っているように、遺伝子導入するときに、T細胞の刺激を入れておくかどうか。ex vivo だと刺激しながら遺伝子導入するわけですがけれども、in vivo の時には、どういうサイトカインで刺激するのが有効なのかどうか、その辺も議論していく必要があるかなと思います。

特に、標的が T 細胞ということであれば、immature なサブセットに導入することが非常に重要になってきますから、そういった観点から、どんな刺激が in vivo で安全に行われて、immature などところに、例えばステムセルメモリーの T 細胞によく入るかとかです、その辺の検討がされてくるのではないかなと思います。

それからもう一つ先生は、前処置はいらないだろうと。T細胞をなくしたら、標的がなくなるから、前処置はいらないと言われても、リンパ球を除去する前処置の、意味合いの中で一番大きいのは、Treg を取り除くことですよね。Treg が結構残っていると、CAR-T 細胞の働きを抑えてしまいますから、Treg を抑える前処置が非常に重要ですから、in vivo の場合でも、全部の T 細胞を叩くのではなくて、Treg だけを特異的に抑え込むということは、非常に重要かなというふうに聞いていました。気がついたところをコメントさせていただきました。

○保仙教授

ありがとうございます。特に先生が最後におっしゃった Treg を除くということは、Treg もそうですし、僕が簡単にリンパ球除去はいらないと言ったのですが、確かに先生がおっしゃるように、ex vivo CAR-T の場合は、homeostatic expansion をやるようになってから非常によく効くようになりました。だから、必要であるという考え方もあると思いますし、全く同じようにやらなくても、Treg を選択的に除けるような工夫が何かあってもいいのかもしれないと思いながら、お聞きしておりました。ありがとうございます。

○内田(直)委員 先ほどの議論の続きなのですが、CAR分子を遺伝子導入した後に、毒性があるのかどうか質問させて下さい。T細胞にCAR分子が導入され、そこに刺激が入った後に増殖するのは分かるのですが、他の細胞にCAR分子が遺伝子導入されたことで、逆に毒性を発することは想定されますか。

○保仙教授

審査される側の方が、一番言われるのはおそらくそのことじゃないかなと思って、細胞膜にアンカリングして、細胞外に抗体みたいなものを出して、それがくっつくと、CD28 と CD3ζ のリン酸化が行えるような、キナーゼがその細胞にあるかどうか知らない

ですが、生体内で起こらないことなので、誰も研究したことはないのですけれど。もし、何かシグナルが入ると例えば何かの細胞が死んでしまうことが起こりえないかと言われたら、起こるかもしれない。私は委員ではないので勝手なこと言えないのですけれど、例えばマウスに入れたときにいろんなところに異常が起こらないということで、それを担保するぐらいしかできないことではないかなという。実際にヒトの細胞すべてにそれをやるというのは、現実的でないのです。

ただ、理論的には、同じようなレセプターを持った、血液細胞ができあがると思うので、その何かのシグナルが入ることはありえます。何かでテストすることは絶対必要だと思っていて、マウスでいいのではないかと僕は思うのですけれど。

○小澤委員

今の内田先生のお話ですけれども、有名なのは、ex vivo の時に、腫瘍性 B 細胞に入ってしまうと CD19 抗原の発現が抑えられて、体の中では、そのような細胞に対して CD19 特異的 CAR-T が効かなくなります。稀な現象ですが抵抗性の一つのメカニズムになります。体外で CAR-T を製造するときには、IL-2 などを使って T 細胞の系統を選択的に増やしていきますから、仮に B 細胞に最初に遺伝子導入が生じたとしても、体外培養をしているうちに消えて行きます。ですから大きな問題はないと考えられています。in vivo の CAR-T の場合には、T 細胞のラインに入った population だけを選択的に増やすような工夫、ex vivo は IL-2 などで T 細胞を選択的に増やしていた訳ですが（遺伝子導入されなかった T 細胞も一緒に増えます）、in vivo 法では、投与してから、狙いの T 細胞の少し若いところに入った population を選択的に増やすような機序を入れておかないと、有効性がいまいちだと思えます。そういった研究ももちろん進んでいるわけですけれども。

○久米部会長

先ほど位高先生がおっしゃった、integration されるかされないかということは、ターゲットの疾患が悪性疾患なのか良性疾患なのかで大きく違っているのが一つ。

それからもう一つ、実は integration されるかされないかというのはベクターについてのみ今まで考えていたのですが、先生がおっしゃるように、そのもの自体は integration されない mRNA でも transposase などと入れると、結果的に全体として integration される、あるいはそれが必要かもしれないというようなところ、そこは考えなくてはいけないかなという気がしました。

○保仙教授

integration するものに関しては、どうやって安全性を調べるか

というのは僕にはアイデアがないです。難しそうですね。いろんな細胞に絶対入りますよね。

○久米部会長 前臨床の段階で、ヒトの治験に入る前の安全性を完全に担保することは無理だと思うので、先生方のおっしゃっているように、薬理的にマウスの系でやってみて、サロゲートですけれど。それでやってみて、ほぼ大丈夫というところで、いくしかないんじゃないかなという気はします。

○保仙教授 mRNA の場合は、僕はそれで感覚的な違和感はないですね。

○久米部会長 難治性のがんなどがターゲットになるということを考えて、そういったところが、例えば良性疾患などと比べると少しハードルが低くなるのかなと。

○保仙教授 がんの場合は、integrate しないといけないという、極端な言い方をしたんですけど、mRNA の場合は何回も投与するという手もあるので、多分方向としては、そちらの方に進むのではないかと思います。私が知っている限りでは、mRNA を使ってタンパクの発現を一過性にして、その代わりもっと安いものを使って何回も投与したらいいという方向に、行くと思っています。

○久米部会長 Half-life が短いということは逆に強みでもあるわけですよね。

○保仙教授 安全性を担保するという意味では絶対そちらの方がやりやすいと思います。

○三谷委員 技術的な質問で、transposase 使って integration するためには、ドナーの DNA が必要だと思います。Terminal Repeat を持った DNA に transposase が働いて integration すると思うのですが、先ほどお話になっていたがんの in vivo の CAR-T は、LNP の中に DNA として入っていたのですか。

○保仙教授 そうです。

○三谷委員 もう一つは off target の影響のところ、例えば CAR-T をレンチで造血幹細胞に発現したらどうなるかとか、もしくは AAV で全身に投与したら何が起きるかというの、ある意味変な実験なんですけれど、そんなことをして結局何も起きなかったというような論文とかは出ていないのでしょうか。

○保仙教授 論文は見たことないですけど、造血幹細胞に入れたらどんどん T 細胞ができてくるんじゃないかということ考えた人は昔いたような気がするんですけど。私は存じ上げないですけど、そういうことがなされると、一つの証明になりますね。CAR がいろいろな臓器で発現した時に、大したことは起こらないということの一つの証明にはなるので、開発される方はやられたらいいかも

しれない。そんなに難しい実験ではないと思います。

○水口委員 in vivo で T 細胞に遺伝子導入するというのはすごく難しいだろうと思われ、本当にわずかな細胞だけが遺伝子発現しているということではないかと思いますが、一方で、例えば ex vivo との中間みたいなアプローチになりますが、血液を 500mL か 1L 患者さんから抜いて、遺伝子導入を 1 時間だけ試験管でやって、そのまま戻すというようなアプローチというのは検討されていないのでしょうか。

○保仙教授 去年、位高先生とかに教えていただいて、一生懸命考えたのは、そういうことをやればいいのではないかということです。その方が安上がりだし、安全性も担保できると私は思います。ただ世の中の動きは、どうも mRNA を体の中に入れるというのが非常に流行っているというか、そういう方向にいつていますけれど、それを医療としてどうやって成立させるのかは結構まだ難しく、製薬企業は体の中に LNP を打ち込む方をやりたがると思うんですけど。

○水口委員 LNP で遺伝子導入して十分量の遺伝子発現を得るのは、かなり難しいのではないかと思います、お伺いしました。

○保仙教授 多分ルシフェラーゼみたいなメッセンジャーを放り込んで、打って体を光らせたなら多分 T 細胞だけではなくて、いくら CD5 の抗体が埋め込んであっても、全身光っていると思います。そういう figure はなかったと思いますけれど。

○久米部会長 保仙先生のご講演につきまして、ご議論ありがとうございました。このパートを終わります。ありがとうございました。

○保仙教授 どうもありがとうございました。

< 議題 2. 報告書の論点検討 >

○久米部会長 それでは次の議題に移ります。9 月 14 日に開かれた第 2 回のワーキンググループでの議論を踏まえまして、本日皆様にお配りしている資料の 2, 3, 4 を作成しました。

資料 2 は、ワーキンググループの報告で非常に簡単なものなんですけれど、資料 4 としてお配りした報告書素案の第 2 章、遺伝子導入ベクター/モダリティごとの標的特異性付与戦略、第 3 章の注目事例について、お願いした先生方からご提出いただきました原稿をもとに、報告書の論点について検討しました。さらに、残っているトピックにつきましては、原稿をお願いして出させていただいて、それらの中から、報告書の中で、特にフォーカスすべ

きところについて、引き続き専門部会で検討していくということになりました。

それをもとに作成したのが資料3、部会長メモとしてあるんですけど、この意図としましては、本日の部会で、報告書の最終的なイメージ、ゴール、それとそれに向けての道筋というか羅針盤を皆様と共有したいという意図で作ったものです。報告書の想定する主な読者は、遺伝子治療用製品の開発企業、産官学の規制担当者。それから、ここではベクター等の開発研究者と書いてあるんですけど、基礎のベクターの研究者は一応対象としてはあまり考えていなくて、ただし、将来的に臨床開発に進む場合に論点となりそうな項目を情報提供するというスタンスでいいかなと思っております。

それから、ガイドラインの対象になるものですね。それについては、標的特異性が有効性と安全性に大きな影響を与える可能性がある in vivo 遺伝子治療用製品ということに絞ってはどうかということなんです。そこを噛み砕いて言いますと、製品として主に取り上げるものとしては、これまで ex vivo でやられることが多かった組み込み型ベクター、レトロやレンチです。それからゲノム編集ツールになると思います。

ただし、今保仙先生のお話にもあったように、物として組み込まれれば一過性に消えてしまうであろう DNA にしても transposase と一緒にすることで組み込まれると。結果として永続的に影響を及ぼすというようなものはかなり気をつけて考えなくてはいけないということで、取り上げる対象に入ってくるかと思えます。これらはベクター自身あるいは、その作用の結果が終生存続しますし、off target がひどいということになると、場合によっては生殖細胞に入ってしまう可能性があるわけですが、そうすると次世代、世代を超えて影響を残すので、かなり厳密に考えなければいけないと考えています。

逆に、これまで in vivo 遺伝子治療については、投与方法や細胞指向性の工夫によって、現行の規制とかガイドラインで大体の部分は対応可能ではないかということで、そういったものについては必要に応じて引用することでいいと考えています。典型的なものとしては腫瘍溶解性ウイルスがありまして、これは作用機序そのものが、患者さんに局所、あるいは場合によっては全身的に投与しても、腫瘍特異的に感染して増殖することによってターゲットを殺すというモードオブアクションによるので、現行のガイ

ドラインで今のところ十分ではないかなと。

そのようなところが基本的な考え方ですけれども、これにつきまして、部会の先生方が、どのようにお考えかお伺いしたいのですが、いかがでしょうか。

基本的には報告書の対象と、それからどういうものを取り上げるか。そんなに広く、あれもこれもっていうことは必要なく、特に懸念があるものに絞って。

○山口委員

山口でございます。どうもありがとうございます。まとめていただいたところで結構だと思っていました。高い標的指向性を持ったものにフォーカスをするということが重要なポイントかなと。従来の遺伝子治療のガイドラインとか、指針とかで出ている範囲でカバーできる部分については、該当する ICH のガイドライン、国内のガイドラインも含めて出ていますので、そのような課題とは切り分けるということが、今回の考え方を示す上で重要かなというふうに思います。

○久米部会長

少なくとも今日この段階におきましては、その方針で進めていくということでしょうか。これからどのように進めていくかですけれども、この専門部会が始まってから、専門部会が3回ありまして、途中のワーキンググループなども含めて、標的特異性の付与戦略、注目事例につきましてはそれぞれ専門の先生より情報をご提供していただきました。内容としては非常に多岐にわたり、細かく深い。これをそのまま全部盛り込むことは報告書として無理がある、今しがた述べた対象者や、基本的なメッセージがぼやけてしまうことがあると思っております。

これらの内容やこれから出していただく内容について、ワーキンググループ、それから PMDA の品質、非臨床の担当の方々と議論しながら、重みづけや表現の仕方を考えて、報告してまとめていくという作業の段階に入っていくことになると思います。この専門部会では、その作業の進捗をご報告して、方向性とか、あるいは内容の過不足などを議論していただく、というような進め方にしていこうと考えているのですがいかがでしょうか。

基本的にこの段階では、ゴールとそれに至る道筋としてこのように進めていく。もちろん専門部会でいろいろご意見をいただきながら、必要があれば軌道修正していくというかたちで進めていきたいと思っております。

資料4は、最初私が作った目次案に、先生方からいただいた原稿をそのまま貼り付けて、赤字にしてあるものです。こちらは参

考になるのですが、十分検討しきれていない。そういったところをワーキンググループ、あるいは部会長、PMDA 担当者レベルでいろいろ詰めていくということで、今回、これについて詳しく説明することはしないで、皆様に検討していただいて、ご意見を出していただくということでのよろしいでしょうか。すでに目を通していただいて、ご意見やご質問等がありましたら教えていただければありがたいです。

○小澤委員

AAV ベクターのところに関して、小野寺先生が非常に気合いの入ったまとめをされていて、特にカプシド改変の方法についていろいろ詳しくまとめられていますけれども、この会ではそういった改変した AAV ベクターの品質とか、安全性の評価を議論する必要があると思いますので、従来のもも含めて、新規の AAV ベクター、カプシド改変、そういったものを含めて特異性を in vivo で投与した時の特異性をどう評価するかということで、in vitro で検討、特にヒト細胞を使う必要があると思うんですね。AAV ベクターの場合には種特異性がありますから、マウスのデータがあまり参考にならない。ですから、ヒト細胞を使って in vitro で評価する。

それから、in vivo での評価は、臨床試験に入ってからでないデータがとれないように思いますけれども、その辺どういうふうを検討していくかというのをまとめる。

投与ルートにもよりますけれども、肝臓に遺伝子導入されるときが一番大きな問題を起こしているの、その辺の評価、生殖細胞系列への遺伝子導入の評価、それ以外の細胞への遺伝子導入の評価、そういったことについて、どういうふうの評価していくかということまとめる必要があるでしょうし、それから、免疫反応ですね。この辺、拾い読みなので自信がありませんけれども、免疫反応について十分書いてないかもしれませんので、中和抗体の問題、自然免疫の問題、AAV ベクターで遺伝子導入された、特に肝臓の細胞でしょうけれどもそれに対する CTL 反応。それから遺伝産物に対する免疫反応。そういった諸々の免疫反応をどう評価するかということ、記載する必要があるだろうと感じました。

○小野寺委員

小澤先生の言われる通りです。ここは、カプシド改変のみを記載しています。最初、実験動物での指向性や免疫反応も書こうと思いましたが、それを記載するとかなり長くなってしまうので動物実験などでの評価系や人での特異性とか、そのような評価系は改めて別枠で書いた方が良くないかと思ひ、記載していません。これ

に関しては別枠で一括して新規指向性に関する評価系の項で記載しても良いと思いました。

○久米部会長 実はお二人の先生からご指摘いただいたことは情報提供をお願いしたいなと思っていただるところでして、次の「その他」のところでおっしゃっていただんですけど、特に AAV の全身投与につきまちはいろいろと知見も出ているので、クラスエフェクトにつきまちは特に、内田恵理子先生に少し情報提供していただこうかなと考えている。次のワーキンググループまでに項目だけでも挙げていただけないかとこれからお願いしようかと思っていたところで、内田先生、よろしいですか。

○内田(恵)委員 全身投与の臨床経験は、すでに承認品目も複数出ておりますので、添付文書などでも安全性に関するデータは得られるのですが、論文レベルで必要という感じでしょうか。

○久米部会長 論文レベルでも良いですし、学会の抄録などわかるものがあれば。

○内田(恵)委員 分かりました。

○位高副部会長 細かいところですが、目次のところで、3番の注目事例、今現状ですと、CAR-T、再生医療、ゲノム編集、抗悪性腫瘍、造血幹細胞遺伝子治療となっていて、少しランダムな印象がありまして、先ほど久米先生が資料3で、ゲノムへの integration、永続的な効果ということで、組み込みベクターやゲノム編集など、永続的に影響の残るものについては特に議論が必要という、その軸で整理し直した方がわかりやすいのではないかと。

○久米部会長 実はそういうふうな方向性については、他の方にもご意見いただいています。確かにそうだと考えております。ありがとうございます。

○山口委員 先ほどいろいろ議論を聞かせていただいて、AAVのところは小澤先生と小野寺先生の議論が非常に参考になるかなというふうに思いました。その一方で、AAVは肝毒性が出ておりますし、死者も多く出てるというところがあるのですけれども、高い標的特異性を持つということのメリットとして、投与量が少なくできる可能性がある。要するにそういう肝毒性が少なくなることが予想される可能性があるわけですね。そういうメリットも含めて議論をしておく必要があるのかなと思いました。

それからもう一つは、AAVに関して島田先生とも議論したことがあるんですけども、厳密な標的特異性を示すということがかなり AAV の場合は難しいんじゃないかという議論もあるかと思うの

です。例えば AAV の特定のタンパクを使うとしても、標的特異性ではなくて、いろんな細胞に入ってくる。そこまでをカバーするのか、もっと高い標的特異性を考えるのかを今後議論していく必要があるのかなと思いました。

○久米部会長 確かにエンベロープを持っているウイルスの場合には、シュードタイピングだけじゃなくて、いろいろな余地が結構あるかなと思うんですけども。エンベロープを持たないアデノとか AAV の場合、アデノは大きいからまだマシなんですけれど、AAV の場合コンパクトなカプシドで、実際のところあんまり大きな改変すると、ウイルスできなくなっちゃったりという現実的な問題があって、そこら辺どこまで私たちが踏み込むかということも含めて考えていく必要があると思います。

○小野寺委員 つい何日か前に血友病に対する遺伝子治療のフォーラムに行ってきました。そこで話題になっていたのは、血友病に対する遺伝子治療の肝毒性です。特に AST が上昇したときの対応です。つまり、血友病の方はどうしても肝炎等があるので、まず、criteria をどうするか。例えば B 型肝炎があった場合、どのような状態であれば inclusion criteria に入れるかです。治療を行ってこの程度の状態であれば inclusion criteria に入れて良いなど、詳しい条件設定を行っていました。また、AST が上がってきた時、かなり早期の段階から肝生検を推奨していました。つまり、肝生検のタイミングをどうするかは、結構、どのタイミングでステロイドを使うかに直結します。現在、当たり前のように最初からステロイドを使っており、それであれば病態は分からず、本来であれば病理学的所見から決めるべきとの議論です。日本では容易な肝生検の実施はなかなか馴染まないところかと思いますが、ベクターの安全性を考える時、受け手の患者側のことを考えておく必要があると思いました。

また、安全性を単なるベクターのみではなく、患者側の観点から肝臓専門医等の意見も入れたガイダンスができれば、企業の側が AAV の全身投与のプロトコルを作るときに、安全性の評価に役に立つと思いました。

○山口委員 小野寺先生の今のお話、非常に重要なポイントかなと思っていて、多くの C 型肝炎ウイルスは体内から除去できる確率が高いですが、B 型肝炎はウイルスの除去はできないですよね。そう考えたときに、ほとんどみんな B 型肝炎ウイルス感染している人を除外すると思うのですけれども、それはステロイドでカバーできると

いう発想なのでしょうか。

- 小野寺委員　　つまり、肝障害の原因がどちらであるかを決めてからステロイドを使用すべきとの意見とします。たとえば、もともとある（肝炎等）感染症が悪化した場合、ステロイドを使用せず、AAVに対する自然免疫であればステロイドを使うべきだと、その判断をどうするかを考えた時、ただ闇雲にステロイドの使用ではなく、まずは肝生検を行う等のフォローアップ体制を作りたいとのだと思いました。
- 山口委員　　わかりました。議論すべきだとは思いますが、難しいですね。
- 小野寺委員　　確かに、まだ、皆さんいろんな意見があって、肝臓の専門医も集まってきて、彼らの観点で意見を述べています。欧米はすでに血友病の遺伝子治療が承認されていますので、比較的経験値を持っている方が多く、中には肝生検を3例、4例を実施してその結果を報告した方もおりました。次の治療をどうするかを考えた時、どのような結果を持っているかが重要であり、闇雲にステロイドを使用すべきではないとの意見だったと思います。現時点でどこまで踏み込むかは難しいと思いますが、一概にベクター側のみで安全性は評価できないと思いました。
- 山口委員　　バイオプシーでやるというのはB型肝炎のDNA量を測定するということですか。
- 小野寺委員　　あとは病理所見での炎症細胞の浸潤等かと思いますが、これで100%病態を把握できる訳ではないですが、単に闇雲にステロイドを使用するのは止めようとの意見です。
- 久米部会長　　小野寺先生の出られたミーティングがどういう人たちなのかというイメージが掴めていない部分があるのですが。つまり血友病の場合には、製剤とか、バイスペシフィック抗体も含めて、いろんなモダリティがある中で、確かに遺伝子治療は長く効くということがあっても、肝炎があって、肝酵素上がっているという時に、前のめりに遺伝子治療に行く人たちなのかという疑問があったんですけどどうですか。
- 小野寺委員　　BioMarinが主催した血友病のフォーラムですが、発表者はBioMarin関係者もおりましたが、アカデミックで実際に遺伝子治療に関わっているヨーロッパの医療者が集まったフォーラムです。先生が言われたように肝機能が高い状態では遺伝子治療に参加できず、criteriaでは正常値の1.5倍以内かと思いますが、ですから肝炎の人でインターフェロン治療を行った場合でどのタイミング

なら遺伝子治療に参加しても良いのかの criteria 決めているみたいですよ。また、肝炎がある程度治まった状態で遺伝子治療を行った際、ASTが上がってきた時、もともとの肝炎が悪化していないかを調べておくようにという感じです。

○小澤委員 今の小野寺先生の患者サイドのことについても、いろいろ考え方をまとめる必要があるということに関連して。AAVベクターの場合には、成長に伴って発現レベルが変わっていきますから、その辺も少しまとめておいた方がいいかなと思います。小児例でやると、だんだん肝臓が大きくなっていきますから、発現レベルが下がっていくと。対象患者の年齢の問題、本当に小さいうちはそういうことを考えるとゲノム編集の方がいいとかそういう議論もありますので、その辺の成長に伴う変化の議論ですね。それからもう一つ先ほどカプシド改変の話ありましたが、従来、精力的にやられてきたカプシドの改変だけではなくて、そこにプラスアルファいろんな分子を付け加えるという形で、特異性を確保する研究も大分進んでいますから、簡単にその辺もコメントしておいた方がいいのかなと思いました。

○久米部会長 大体資料 2,3,4 に関する議論は、今日のところは一通り終わったということ。

次回の専門部会の前に、11月16日に第3回のワーキンググループを予定しているのですが、それまでの作業について、先ほどお願いしたのですが、内田恵理子先生に安全性に関わるクラスエフェクトについて情報提供していただけないかと。それを参考にしつつ、ワーキンググループではPMDAの櫻井さん真木さんに品質と非臨床安全性に関する考え方を伺いながら、項目を挙げていくというようなことにしたいのですが、いかがでしょうか。部会としてそれでよいということであればそれで進めさせていただきます。

<議題 3. その他>

○久米部会長 本日のご講演と議論につきまして予定した項目は終わったんですけれども、事務局から何かありますか。

○事務局（緒方科学委員会・先端科学統括課長）事務局より、今後の会合についてご案内申し上げます。第3回のワーキンググループは11月16日木曜日、10時から予定しております。また第4回の専門部会につきましては12月6日水曜日、同じく10時からの開催予定です。詳細につきましては、追ってご連絡をさせていただきます。

<閉会>

○久米部会長 それでは、本日の専門部会はここまでとさせていただきます。
皆様どうもありがとうございました。