

第4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12月6日(水)
10:00～
場所 医療品医療機器総合機構 会議室 21
開催形式 ハイブリッド会議

<1. 開会の挨拶>

○高橋 RS 統括部長 定刻となりましたので、第4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、御出席いただき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>

○高橋 RS 統括部長 事務局の方から、委員の出席状況の報告と資料の確認をさせていただきます。なお、本日は緒方課長が不在ですので、RS 統括部長高橋がご案内させていただきます。本日は、よろしく願いいたします。

まず、委員の出席状況ですが、本日は小野寺先生が御欠席で、8名の委員が御出席予定のところ、実際に8名の先生方全員に御出席いただいております。全委員の過半数に達しておりますので、専門部会規程第7条の規定に基づき、本委員会の成立を御報告いたします。

今回は、対面及び Web のハイブリッド型会議となります。会議室において3名の先生方、Webにおいて5名の先生方に御出席いただいております。

次に配布資料の確認をさせていただきます。12月4日に事務局よりメールにて送付させていただきます。ファイルは全部で5つです。議事次第、資料1(第3回WG報告書)、資料2(久米部会長 資料231201)、資料3(in vivo GT 部会報告書素案)、参考資料1(スケジュール案)。何か不足等がありましたら御発言等を頂ければと思います。資料の取扱いにつきまして、資料2及び資料3は「取扱注意」となっています。この議事次第の冒頭にもありますとおり、コピー等の複製、第三者への開示等は御遠慮くださるようお願いいたします。

Webからご参加の先生方におかれましては、ご発言の際にミュートを外していただき、ご発言が終わりましたら再度またミュートに戻していただくようお願いいたします。また、今回も録音から文字起こしをして、議事録を作成させていただく予定です。速記業者の録音ではないため、議事録確認の際に、先生方のご協力をいただくということがあるかと思いますが、ご協力、ご指導よろしくお願いいたします。資料等に問題なければ、久米部会長、議事の進行をお願いしてよろしいでしょうか。

<2. 「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」に関する意見交換>

○久米部会長 それでは議事に移ります。11月16日に実施いたしました第3回WGの議論を踏まえまして、資料1から3を作成いたしました。

資料1、簡単なものですが、5名の委員の参加を得まして、内田恵理子先生にご提出いただいた原稿をもとに、報告書の論点について検討しました。また、報告書を執筆するにあたり、何にフォーカスするかを引き続き専門部会で検討していくこととなりました。

これを具体化したものとして資料2を作りましたのでご説明いたします。WGでは、報告書素案第4章「安全性に関する議論」のうち、内田恵理子先生にお調べいただいたクラスエフェクト候補、特にAAV投与の臨床経験を中心に議論しました。

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ベクターとしては、先行しているキメラ抗原受容体発現T細胞(CAR-T)の例から、主にレトロウイルス/レンチウイルス、アデノ随伴ウイルス(AAV)、mRNA/キャリア複合体の3者がこれから出てくる製品として想定されると思います。いずれも、当初は ex vivo の遺伝子治療、局所投与から適用が始まり、レトロ/レンチと mRNA についてはこれまでヒトに全身投与された例はほとんどありません。すなわち臨床経験の蓄積がないわけです。唯一、AAVだけが脊髄性筋萎縮症(SMA)や筋ジストロフィー、血友病治療のために全身投与されていて、かなりの高用量、例えば 10e14/kg ないしそれ以上が投与されるようになり、有効性とともな肝毒性や血栓性微小血管症(TMA)などの重篤な有害事象も報告されております。

その発症機序は、AAVが主に肝臓に蓄積して細胞毒性を発揮する、あるいは AAV は他のウイルスに比べて免疫原性や毒性は少ないとされていますが、大量になりますと自然免疫系を過剰に活性化して、それに続発する全身反応が起こってしまいます。これらを予防するためには、第一に局所投与など全身曝露を避ける工夫をすべきです。ただし全身性筋疾患や血液系の細胞など、疾患の性状や対象となる細胞によっては、全身投与せざるを得ない場合が当然でてきます。これまでの臨床経験を踏まえると、AAV の場合 10e14/kg、安全性を考慮すれば 1桁下げたいというようなことになるかと思えます。その上で、それでも出てくるであろう既知の有害事象を予防・低減する措置をとりつつ、慎重に管理する必要

がでできます。このように投与量を減らして安全性を確保した上で、目的の効果を得られるかは、AAVのカプシド改変により細胞指向性がどこまで高められるかにかかっております。

レトロウイルス、レンチウイルスは今まであまり全身投与されていないのですが、特にレトロウイルスベクターのエンベロープは、血液中の補体により速やかに不活化されるため、全身投与されることはあまり考えられないのではないかという議論がありました。レンチウイルスのエンベロープは最初からシュードタイプ化されており、これに CD8 や CD3 抗体を埋め込んで、標的特異性を持たせ、CAR-T を体内製造する試みが報告されています。ただし、いずれのエンベロープにせよ、基本は脂質二重膜であるため非特異的に目的外の細胞に吸着したり肝臓に集積したりする割合も相当高いと予想されるため、それを避けるためにステルス化などの技術と組み合わせる必要があると思います。

それから最も新しいモダリティとして mRNA ですがけれども、mRNA 送達の効率と特異性は、組み合わせるキャリア、すなわち薬品送達システム (DDS) に依存しており、こちらは開発が始まったばかりです。レンチウイルスベクター同様、標的細胞の表面マーカーに結合する抗体を包埋するなどの試みが報告されていますが、開発が始まったばかりで自由度の高い DDS であり、今後の発展が期待されます。ただし、mRNA 自体もキャリアも昨今のコロナワクチンの例を見ましても、自然免疫系を刺激する可能性はありますので、特異性を高めて投与量を減らす努力は不可欠であると思います。

したがって、いずれのベクター系についても、ex vivo 遺伝子治療に代わって該当する遺伝子導入細胞を生体内で産生するためには、これまでの局所投与が主流であった in vivo 遺伝子治療に比べて飛躍的に高い標的指向性を実現する必要があるという前提の上で、報告書の中では現在の研究開発状況から近い将来臨床開発に進むことが予想される適応・製品の動向を取り上げ、ヒトに投与する前に考慮すべき安全性評価の考え方を提言することになると思います。なお、素案の中の 4.3 については「クラスエフェクト」というタイトルになっていたのですが、これはあまり適切ではないのではないかという議論がありまして、「臨床経験」としてこれまでわかっていることを書いて、「その他」は削除してもよいのではないかということです。有害事象の発症機序と予想されるハザードを 4.3 に含めるか 4.4 にもってくるかは考えな

くてはいけないところです。

ここまでのところ、先日の WG 議論をまとめた話ですが、これに関して、委員の先生方何かありましたらお願いいたします。

繰り返しになるんですけども、そういった議論を素案にまとめてみました。対象者、想定する読者として、遺伝子治療用製品の開発企業、ベクター等の開発研究者、規制当局。ベクター等の開発研究者、特にアカデミアに関しては直接対象になる読者というわけではないのですが、そういった方々が製品につながる研究をされているときに、どう考えたらいいか、というところをポイントとして挙げたいと考えています。

背景なんですけれども、近年、これまで有効な治療法がなかった難治性疾患に対して、遺伝子治療が目覚ましい効果をあげている現状があります。代表的な例に、CAR-T と、脊髄性筋萎縮症や血友病を根本的に治療するアデノ随伴ウイルスベクターがあります。AAV は直接患者に投与できまして、治療施設をそれほど選ばない。しかし、現状一定の有効性を示すにはかなり高用量のベクターを全身に投与する必要があります。一方、CAR-T はこれも効果が非常に目覚ましいものがあるのですけれど、体外で細胞に遺伝子導入して患者に輸注する ex vivo 遺伝子治療で行われていまして、高度な設備が必要であり普及が難しいという現状があります。

そこで、ex vivo 遺伝子治療で行われてきた CAR-T 療法などを in vivo 遺伝子治療で行おうとする動きがありまして、F. Collins の談話など、CAR-T の体内製造を目指した研究が発表されるようになってきたということがベースにあります。

オフターゲット事象の低減をどうするかが一番大きな課題となります。CAR-T 製造などが従来 ex vivo で行われてきたのは理由がありまして、分裂の盛んな血球細胞で長期の効果を得るためには染色体組み込み型ベクターであるレトロウイルスやレンチウイルスを用いる必要があったのですが、これらのウイルスベクターのエンベロープは感染域が広く、in vivo で投与すると大部分が目的外細胞に感染してしまう、オフターゲット事象の可能性が高く、また、特にレトロウイルスベクターは血液中で不活化されてしまう。そこでレトロウイルス／レンチウイルスベクターを用いる場合は、標的細胞への十分な遺伝子導入効率を得るため、T 細胞などの標的を選んで ex vivo で遺伝子導入されてきました。ゲノム編集でも、組み込み型と同じ効果が生じる。すなわちツールは消失しても結果として塩基配列が変わるため、特に懸念される永続的

な効果、生殖細胞に入ってしまった場合に世代を超えて影響を起こしてしまうという大きな懸念があります。

一方で、従来の in vivo 遺伝子治療でも、投与方法やカプシドの改変などによる標的化は行われてきました。目的は主に感染効率の改善で、腫瘍や肝・脳など実質的な臓器を主な標的としていました。しかしながら、SMAや血友病に対して承認用法として、あるいは筋ジストロフィーなどに対して試験的に AAV が大量に全身投与されるようになり、重篤な有害事象も報告されています。血友病の標的臓器は肝臓で、重篤な副作用として肝障害が起こるのですが、これはオフターゲット事象というよりオンターゲットの毒性なのかもしれません。

したがって、いずれのベクターを用いるにせよ、全身投与におけるオフターゲット事象や免疫系の過剰な活性化を避けるための用量の低減、そのための特異性の強化は、これまでの in vivo 遺伝子治療と同等以上のものを目指す必要があります。組み込み型ベクターを用いる場合や同じような効果を生むゲノム編集では一層高いレベルのものが求められるであろうというようなことを総論では述べないといけないと思います。

それを踏まえた上でどんなことを報告書に書くかということ考えたときに、現行の in vivo 遺伝子治療の範疇に含まれる適応については、それぞれの性質や投与方法の工夫を通じて、これまでに発出された指針や規制で対応できるものは詳しく述べることはせずに、必要に応じて引用するにとどめたいと思います。例えば ICH 見解「生殖細胞への遺伝子治療用ベクターの意図しない組み込みリスクに対応するための基本的な考え方」ですとか、「遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保に関する指針」、それから典型的な例としては、例えば腫瘍溶解性ウイルスについては ICH の見解など出ていますので、取り上げる必要はないであろうと。

一方で、永続的に影響が残る組み込み型ベクターやゲノム編集など、これまで主に ex vivo 遺伝子治療で行われてきたベクターやストラテジーを in vivo に適用するにあたっては、オフターゲット事象を防ぐために、さらに厳密に標的特異性が求められると想定し、開発にあたって考慮すべきことを示していきます。mRNA などの非ウイルスベクターについては、新たに発出されつつある指針などを参考に、一過性の発現にとどまるかゲノム改変を目的とするかなどを勘案しながら報告書に盛り込んでいきたいと思えます。

特に安全性に関しては、臨床使用の経験が蓄積してきた AAV ベクターや CAR-T 療法、ベクターそのものであったり、適用される疾患だつたりについては、現在わかっていることを整理したいと思います。

ヒトに全身投与された経験のない新規のベクターについては、first in human (FIH) 試験を開始するにあたっての基本的な考え方を示す。

各論については、次回の WG までにおおよその項目を網羅したいと考えております。

○山口委員 非常によくまとめていただいて、ありがとうございました。先月末、Molecular Therapy にアデノウイルスを使った、造血幹細胞改変の技術が載っていきまして、それを取り上げないといけないという話ではないんですけれども、ここで議論している以外にもどんどん新しい技術が出てくると思いますので、その辺はベクターについて幅広く考えないといけないのかなと思いました。

あとはゲノム編集の考えかたについても in vivo 遺伝子治療についていろいろ議論したと思いますが、それをどう引用するかというのも少しあってもいいかなと思いました。

○内田(直)委員 オフターゲットデリバリーの話は報告書でする必要があると思いますが、ほとんどデータがないので、どれぐらいオフターゲットデリバリーを抑えるべきか指標を決めるなど、具体的な議論は時期尚早だと思います。鎌状赤血球貧血症に対する ex vivo 遺伝子治療でどうしているかを考えてみると、赤血球に正常なベータグロビンを発現させるのが治療目標ですが、実際に遺伝子を付加しているのは造血幹細胞です。つまり、赤血球だけではなく他の血球にも遺伝子を付加していますが（オフターゲットデリバリー）、赤血球だけにタンパク質が発現するように制御しています。一方、オフターゲットの細胞に遺伝子導入しても、白血病などの副作用を起こさないようにすることも考慮すべきだと思います。そのため、以前から議論されている通り、目的の細胞以外に副作用が出ない形であれば、ある程度、オフターゲットデリバリーも許容できると考えていました。

生殖細胞に対するオフターゲットデリバリーは、次世代伝播の可能性があるので、分けて考慮すべきだと思うのですが、体細胞に関しては、どこまでオフターゲットデリバリーが許容されるのか、どうやって目的の細胞のみに効果を発現して、他の細胞の副作用をなくすかという話になってくると思います。

○久米部会長　そこは二段階あるような気がしています。まず、全身投与するという事になってしまいうときには、造血系以外はもっと広いオフターゲットになるかと思えます。それと造血系の細胞に入れたときにどうか、というその二段階になったときに、どれがどこまでということをお考えなくてはならないと、さらに難くなる気がしています。

造血系以外の血球系に入ったときに、あまり悪いことは起きないということはおベクター側の工夫によってある程度なされていますよね。組織特異的なエンハンサーを使うなど。書き直した総論の中には、標的指向性プラス、イントラセルラーな仕組みとして発現の特異性を高めたりすることによって、さらに特異性を高めるというようなことはされているということは必要なんです。

あと問題は、普通の薬のように 99%以上がオフターゲットになっているかもしれないものでも、実際に副作用として起こってなければ薬として認められるわけです。

それを実際問題として、ヒトに投与したとき、deliverはされているけれど発現しない、そういったことも含めて、あるいは発現しても問題ない、そのことを含めてどこまで容認というか、忍容性があるか、というようなことが実際示さなくてはならないところだと思います。

一転して審査する側としては、そこをどういうふうに表示するか。ボトムラインを示すとかはできないわけです。結局、開発者が安全だと思うのであれば、根拠はこうで、ここまでやって安全でした、というところを示してくださいと他の例でもとどまっていると思います。そういったことをどのように表示するかがかなり難しいですが、結局この報告書はもちろん、今後出てくるより詳しい指針でも、何パーセントとか言えないという気はしています。

○内田(直)委員　データが足りないので深い議論はできないと思いますが、「こういうことに関して考慮しなければいけない」という説明はできると思っています。

○久米部会長　そういう意味では例えば、内田恵理子先生に挙げていただいた、資料3の中のAAVの有害事象がかなりよく調べられていますので、実際にヒトに投与して、 $10e13/kg$ 、 $10e14/kg$ と上がってきて、起こってきたということをお踏まえて、現在考慮しなくてはならない、あるいは肝毒性に対してはステロイドの前投与とかになってきている。

そういう進め方というのは、例えばレトロ、レンチ、mRNA のアプローチの仕方は参考になるというか、同じように進めていくことになると思います。

かなり前臨床の段階で、どのぐらいやったら効果が得られて、どのような有害事象だったかということ、段々量を上げながら見ていくということと、かなり慎重にした上でヒトに進めなくてはいけないと思っています。

造血幹細胞に関しては、NIH やワシントン大学でサルに対する経験もかなり蓄積していますよね。

○内田(直)委員 今まで ex vivo 遺伝子導入に関する研究をしてきたので、in vivo 遺伝子治療のデータは詳しくは分かりませんが、レンチウイルスベクターの in vivo 遺伝子治療のデータは、まだ限定的だと思います。

○久米部会長 やはり基本的に審査する側としては、そういったデータのある程度の蓄積を求めざるをえないですね。

○内田(直)委員 もちろんです。これからたくさん出てくると思います。

○久米部会長 先達として AAV などの開発例を見ながら、そのように進めてください、というような大まかな考え方を示す以外ないのかな、という気がしています。

○内田(直)委員 あまり限定してしまうと、逆に開発者を縛ってしまうことになるので、大まかな考え方を示すのでいいと思います。

○久米部会長 ただ、必ずしもサルでやれというようなことは言わないけれども、マウスからいきなりヒトというのは危ないのではないかと考えているので。それなりにサイズの大きな動物で、ある程度ベクターの指向性も含めてよりヒトに近いものを考えつつ、別種の動物を挟む必要はあるのではないかと思います。

○内田(直)委員 そう思います。

○久米部会長 他に何かご意見ありましたらお願いします。

○位高副部会長 本当非常にわかりやすくまとめていただいて、大筋合意ですが、1点少し手前味噌ですが、mRNA について今表示されている Word ファイルの文言につきまして確認させてください。

一過性の発現にとどめる目的か、またはゲノム改変を目的とするかなどで変わる、というのは今のウイルスベクターの議論とは全然ステージの違う話で、ウイルスベクターのドーズの問題など議論されていたと思うのですが、mRNA は逆に言うとそれ自体ではなくて、目的が問題となります。投与のアプリケーションのところでどうこうという議論は、全然ステージが違うと思います。

そのあたりをどう整理すればよろしいか、確認させていただきたい。ウイルスベクターでも同じことはあると思うんですね。ただウイルスの場合はそれ以前の問題としてオフターゲット、要するに他の細胞に取り込まれないようにしたいという議論だとも思うんですけど。

○山口委員　　この部分はゲノム編集の際の議論を書いていたと理解しております。要するに mRNA を使ってゲノム編集をする場合は、もちろん遺伝子改変になりますので、位高先生がおっしゃったようにそういう意図の場合とは全然違う意図でも mRNA 投与がされますので、しかもアウトプットが大きく異なってきますので、そのあたりを区別して書いた方がわかりやすいかなとは思いました。

○久米部会長　　ありがとうございます。実際のところここはメモを作るにあたり、かなりつけ足し的に入れたところなので、他のところと平仄あっていないのは確かです。

○位高副部会長　　むしろそういう共通認識であれば、最後まとめる時にそこを留意するということで了解しております。

○山口委員　　その前の内田直也先生の議論のところで一応確認させていただきたいんですけども、ウイルスベクターを投与して目的外のところに発現したり、あるいは特定のステージだけ発現してもらわないといけないケースもあります。そういうところの話のかなりの部分は、従来の遺伝子治療の指針の中で読めるところかなというふうに思うんですね。懸念点があればそこを引用すればいい話であって、高い標的特異性を持っているものを対象とするという前提のもとで、書いていったほうがいいのかと思いました。

○久米部会長　　資料 3 ですが、これは今まで先生方からいただいていた原稿を差し込んできたものです。特に前回の WG で、内田恵理子先生から、AAV の全身投与の臨床経験を主に書いていただきました。この資料で初めて出てきたところで、先生方まだあまり見てらっしゃらないかなと思うんですけども。そのことについて、私のメモの中で、大体のことは書いてあるのですが。

AAV の有害事象について、特に AAV ではこれまでこういうことがわかっていて、入れとかなくはない、というようなところ。繰り返しあるいは重複してもかまいませんけれども、何かご示唆があればお願いいたします。

一番は肝障害、次に血栓性微小血管症、心毒性などいろいろ書いてあるのですが、こういったことはさらにカプシドが改変されて特異性が高まったとしても、全身投与するからには起こり得る

ことなのだから、ということで呼びかけることになるのでしょうか。

内田恵理子先生、何かお書きになったご本人として強調しておきたいことがあれば。

○内田(恵)委員 肝毒性に関しては、AAVのカプシドとゲノムの両方により自然免疫を活性化することで起こるといえることになると思います。血栓性微小血管症については補体の活性化が起こっており、AAVとの結合、オルタナティブパスウェイで活性化されているようです。DMDの場合は抗原がAAVではなく発現タンパク質です。

○久米部会長 そうなってくるといわゆるペイロードが患者にとってはネオアンチゲンなので、そういったことに対する免疫反応も、遺伝子治療の歴史の中でずっと議論されてきたことであって、当然考慮しなくてははいけない。疾患特異性を持って考えなくてははいけない。その前提を一言述べることにはなつたと思いますが、深入りする必要はないと思います。

○内田(恵)委員 ゲノム編集の酵素も微生物由来なので、免疫反応は気を付けたほうがいいのですが、そのことは科学委員会のゲノム編集の報告書にも書かれていると思います。標的特異性の報告書でも改めて記載してもいいかもしれません。

○久米部会長 そういった事柄をどの項目に当てはめるかを考えなくてははいけない。あと特に、筋ジストロフィー、全身性の筋疾患についてはSMAと違って年長の方が投与対象になる。それに従って、使われるベクターが膨大になることもあるでしょうし、それまでの病気それぞれの特徴、傾向によって、例えばもともと肝機能が良くないです、とかいろいろなことがあるのでそういったことを更に上乘せしなくてははいけないし考えなくてははいけない。

これも今までの指針で言われてきたことですが、あまり重複することなく、かつ注意喚起していくことになるかと思います。

ずっと議論になっているんですけど、AAVのがん化のリスク。FDAも特別なミーティング持たれたりしていますが、あまり特出して書く必要はないだろうと。

○内田(恵)委員 この部分は臨床経験ではないですが、AAVのリスクということで記載しました。

○久米部会長 非臨床の検討の中で出てくるリスクっていうのは、当然ヒトに移行した場合にも、今まで起こってなかったけれど起こる可能性があるものとして注意をしなくてははいけない。

○内田(直)委員 専門外で申し訳ないのですが、イヌにAAVベクターを全身投与

して長期経過した後、肝臓でモノクローナルな細胞増殖が認められ、AAV ゲノムが挿入されていたというデータがあったと思うので、それを入れたら分かりやすいと思いました。

- 久米部会長 確かにそのような話がありました。
- 内田(直)委員 血友病モデル犬に AAV 遺伝子治療をして、長期観察した際に、肝臓にモノクローナルな細胞増殖が多く見られ、様々の長さの AAV ゲノムが、ランダムに挿入されていたという話だったと思います。
- 久米部会長 ただ、AAV も基本的には組み込み能を失っているけれども、当然量を入れればそういう事象も起こり得る。
- 内田(直)委員 正常の細胞では検出されないが、AAV ゲノムが挿入された肝細胞が選択的に増殖したので、今まで分からなかったような小さい挿入イベントが認められたという話だったと思います。
- 内田(恵)委員 がん化というような書き方ではなくていいと思いました。血友病の AAV 遺伝子治療で、長期に有効性があるのは染色体に組み込まれたものが効いているという論文もあるので、組み込みがいけないというわけではない。がん化の懸念はあると思いますが。
- 久米部会長 どうもありがとうございます。他にこれも入れておいたほうがいいというようなことがあればお願いします。また何かありましたら、事務局の方にメール等にお知らせいただけましたら取り込みます。
- 山口委員 ありがとうございます。AAV の有害事象の話についてはよくまとめていただいていると思います。もともと当初は、肝臓でクロスプレゼンテーションが肝毒性に効いてるという議論が相当されたかと思うんですけれども、これだけいろいろ出てきたときに、これが共通して起きるかどうかというのは、まだわかっていないところのような気がします。AAV 全般に渡って起きるのか、特定の疾患ゆえのことかもしれないので、すべてを書いてはいけないうけではないですけれども、より一般化して書いて、こういうことも知られてるという程度であればいいと思うんですけれど。その辺の書きぶりを少し考えたほうがいいかなと思いました。
- あとがん化に関しては、AAV に関してつい最近動物だけではなく、Primate を使った実験までやられてまして、ただ、その結論はきちんと出ていないんです。結論出ていないところで、あんまり書きこむのはどうかなと思いました。
- 久米部会長 最初に AAV の肝臓に対する話がでてきたのは、hepatic artery に AAV 入れて、少し効いたかなと思ったら数週間して肝炎が起こって (FIX 活性が) 無くなった。調べたら AAV のカプシドに対する

CTLができていたというような話だったと思います。その時と現在の大量投与とは確かに話は違うのですが、ただ、クロスプレゼンテーションによる、細胞性免疫惹起というのは必ず起こり得ることなのでそれも考えなくてはいけないことかなと。免疫反応としてはクラシカルな例でセオリーになっている気がしています。

○山口委員

ありがとうございました。当初はB型肝炎による劇症肝炎のモデルと同じような感じで推察されていたと思うので、ウイルスが特に肝臓で発現する場合はクロスプレゼンテーションを起こしやすいです。これは多分コンセンサスが得られるかなと思っております。ただ他のものについては少し慎重であっていいかなという気がしました。

○久米部会長

承知しました。

○内田(恵)委員

AAVの全身投与の臨床経験として書いたのは、そのまま報告書に載せてほしいということではもちろんなくて、一応情報提供として、AAVの有害事象に関してこのようなことがわかっている、ということ結構詳しく書いているので、報告書にはほとんど不要かもしれません。

○久米部会長

こちらからお願いとして、全部盛り込むという話ではなくて、まとめていくときに考慮する内容として幅広に詳しく書いていただきたいとしていたので、他の項目に関しても詳しく書いていただいています。すべてを報告書に書くわけではないということをご承知おきいただきたいと思います。

<議題 2. その他>

○久米部会長

他にご意見などある先生いらっしゃいますか。予定より早いですが、資料1から3につきましては、この場でのご意見は大体出尽くしたかなと思います。こういったことを含めて、次の専門部会の前に1月11日に第4回WGを予定しております。

それまでの作業について、基本的に私の作業がほとんどですが、次のWGまでには大体今の項目の中から取捨選択して構成と項目立てをして、報告書の形になったものを作っていくとはいけません。WGまでにそこまで行くかどうか分からないんですが、WGで出したものをもとに、少なくともその次の専門部会では大体こんな感じで行きたいというようなところをもっていくための話し合いをWGとメールでしていくということになると思います。

個別にここを少し書いてくださいということ、こちらからお願いすることもあるかと思うんですけども、原稿を書いていた

だく際には事務局とそれから委員全員への CC という形でお寄せいただければと思います。

本日の議事は以上ですが、事務局から何かありますか。

- 高橋 RS 統括部長 今後の会合について、久米部会長から今ご紹介いただいた通りでございますが、第4回 WG が1月11日木曜日の10時から12時、そして、第5回の専門部会が2月8日木曜日の10時から12時の開催を予定しております。また詳細につきましては、追って事務局の方からご連絡させていただきます。

<閉会>

- 久米部会長 本日の専門部会は以上とさせていただきます。皆様、ありがとうございました。