

第5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6年2月8日(木) 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

<開会の挨拶>

○緒方科学委員会・先端科学統括課長 定刻となりましたので、第5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」専門部会を開催いたします。

<出席状況及び配布資料確認等>

○緒方科学委員会・先端科学統括課長 現在の出席状況ですが、本日は9名の委員全員ご参加の予定となっております。現時点で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条に基づきまして、本委員会の成立をご報告申し上げます。本日も対面及びウェブのハイブリッドで開催させていただいております。本日は会議室にて2名、ウェブにて7名の委員にご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。昨日、前日になりまして大変恐縮ですけれども、資料の差し替えがございましたので、ご確認をお願いいたします。資料2といたしまして、報告書の概要骨子を記載したものを追加させていただいております。それに伴いまして元々の資料2を資料3に繰り下げ、番号を修正させていただいております。合わせまして、議事次第・資料目録、それから資料1,2,3、参考資料1となっております。資料の過不足等につきまして、ご確認をお願いいたします。

またウェブから参加の皆様におかれましては、いつものご案内となりますけれども、ご発言まではマイクのミュートをお願いいたします。また、発言が終わりましたら再度ミュートとしていただきますようお願いいたします。

本日も議事録の作成を予定しております。速記業者は入っておりません。この録音から文字起こしをいたします。先生方にご確認のお願いをさせていただきますので、ご協力のほどよろしくお願いいたします。

それでは久米部会長、よろしくお願いいたします。

<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」に関する意見交換>

○久米部会長 おはようございます。それでは議事に移ります。1月11日に実施した第4回のワーキンググループ(WG)での議論を踏まえまして、本日の資料1~3を作成いたしました。資料1は、WGのことをかいつまんで書いてあるんですけれども、報告書の論点や項立てについて検討を行いました。特に4章について、安全性に関する議論

となっていましたけれども、品質、非臨床、臨床的な観点から、この章のタイトルを臨床試験開始時に留意すべき事項という形で、少し広く、品質に関して安全性だけでなく薬理的効果も含めて、そういうタイトルでどうかということになりました。

品質、非臨床については PMDA 櫻井さんと真木さんに書いてもらいまして、あと私が若干臨床の経験から、CAR-T の事例について経験をまとめたものを追加したものが資料 3 になっております。ここに委員の山口先生から若干追記してもらったものです。これを本日全部まとめてさらっていくのは難しいので、これを踏まえて、WG の時に話題になったのですが、これからこの部会、さらに親委員会での報告書の説明をしていくために、全部読んでもらうのはなかなか難しいかもしれないので、概要の骨子、議論のポイントみたいなものをまとめたスライドを作ってはどうかという話がありましたので、それを作成したものが資料 2 です。

本日は資料 2 を見つつ、委員の先生方には、この報告書の方向性がこれでいいのか、あるいは修正した方がいいのか、といったご意見を伺いたいと考えております。

まず背景として、繰り返しになりますが、遺伝子導入を利用した医療製品の承認品目が増えてまいりまして、著名な効果を示すものがでてきました。特に代表的な in vivo 遺伝子治療としては、SMA-I 治療用 AAV、それから ex vivo 遺伝子治療に対しては CAR-T といわれるもの。これはいくつも製品が出ています。特に CAR-T は承認されてから多少時間が経って、世界中で確か数万人に適用されているのではないかと思います。非常に有効ですけれども、普及には問題点があります。高度な施設や人員を要して、患者さんから細胞をいただいて施設に送って、培養、加工して返すのに時間がかかる、結果的に非常に高価になってしまう。さらに、これを適用できる場所が限られるため、どこでもというわけにはいかない。

というようなことがありまして、CAR-T 療法を in vivo 遺伝子導入で行う動きが活発化してきております。これはいろいろなベクター、モダリティで行われていまして、非臨床の POC はほぼ示されていると思います。臨床試験の開始も目前に迫った状況かと思っております。この辺は科学委員会のホライズンスキニングでの予想から、まさにそのようになっているわけなんですけれども。CAR-T を含めて、類似製品の開発に、規制側あるいは開発支援側としても備える必要があるという背景があります。

主な対象読者としては、遺伝子治療用製品の開発者、企業ですね。それからベクター等の開発研究者、企業やアカデミアですけれども、特にアカデミアの場合には直接すぐというわけではなく、これから先、開発を進めるにあたって、あるいはシーズ、実際にどのような薬事のトラックに乗せていくかを考える上で参考になればというところです。あとは規制当局者に対して。

主な目的としては、特に、従来の ex vivo 遺伝子導入を in vivo に置き換えるにあたって、臨床試験開始のための留意事項を整理しておく必要があると。従来の in vivo 遺伝子治療でもいろいろな指針やガイドラインが出ていますが、それ以上の特異性が求められるのはどういう局面かを考えた場合、特に永続的な変化や次世代への影響が懸念される場合ではないかということが考えられます。これは組み込み型ベクターを使う場合ですとか、ゲノム編集など、結果として遺伝子改変が永続的な影響を与える場合です。そういう場合には、多分、これまでの in vivo 遺伝子治療以上の標的特異性がベクターによっては求められるであろうということで、その評価について共通認識を持っておく必要がある。特に安全性の観点から、どういうところを考えれば、臨床試験が始められるかということの共通認識を、開発側と規制側で持つておく必要があるだろうと考えております。

報告書の構成といたしましては、背景や目的、読者を総論で述べて、現在、いろんな論文や学会報告がされているようなベクター、モダリティごとの標的特異性をどのように付与していくかという戦略について。使うベクターとしては、レンチウイルス、AAV、アデノウイルス、mRNA が考えられると思いますが、そういったものについて、どういった標的特異性付与戦略が検討されているかということ述べて、その上で実際に CAR-T、再生医療、抗悪性腫瘍、造血幹細胞、ゲノム編集などでこれまでの in vivo 遺伝子治療を超えた、in vivo 遺伝子導入が検討されている例を拾っていきましょうということになりました。

ここまでが現状の報告になります。それを踏まえて、これから臨床試験を開始するにあたりどのようなことに留意すべきかということに関しては、特性解析と品質、非臨床、臨床試験計画策定にあたっての留意事項、そのような章立てにしています。これらを少しずつ詳しく見ていくと、執筆をお願いした先生方に書いていただいたものですが、基本的にベクターは違っても標的特異性付与戦略は概ね共通してるんじゃないかと思えます。すなわ

ち、標的特異性にはいろいろな段階が考えられますが、大前提は組織や細胞の指向性を上げることです。これは、DDS ということになると思いますが、その重要性が最大だと思います。これまでもされてきたことですが、ウイルスのエンベロープと、カプシドの新規探索によって、標的指向性を高めていこうということはいろいろされていますが、求められる標的指向性のためには、もう一つあるいは二つ、別のことも考えなくてはいけないのではないか、ということが出てきているのが、抗体の特異性やそれから DARPin などと言われていますが、細胞表面の受容体を認識する蛋白。そういったものを、ウイルスのエンベロープあるいはカプシドに組み合わせて、特異性を高めていく。そのような動きが出てきています。

それから、一旦標的細胞に到達した後、これまでもウイルスベクターではされていたことですが、組織特異的なプロモーターやエンハンサーといったものを使って、転写制御の段階で特異性を高める。それから、ウイルスベクターだけではなく、例えば mRNA で利用できる技術としまして、RNA 干渉を使ったり、あるいは位高先生たちが研究されています、ナノボディを使って細胞内で翻訳制御をしたり、といったことも研究されております。こういった何段階かのやり方も紹介していく。

注目事例、ここでは in vivo CAR-T が多数例出ているので、スライドにはそれしか出しておりません。見た限り、現在使われているほぼ全てのベクターを用いて非臨床 POC が得られているのではないかと思います。すなわちレンチウイルス、AAV、mRNA。こういったものについて特異性の付与には、T 細胞表面の抗原はよく研究されていますので、それを認識する抗体の使用例が多い。例えば CD3、CD4、CD8、これらに結合する抗体をエンベロープやカプシドに組み込む、あるいは mRNA を使う場合には、組み合わせる DDS としての LNP やリポソームに包含するといった戦略がとられています。

品質に関して、ここで考えなくてはいけないこと、個人的なコメントも含めてですが、まずは効果を発揮するために目的とする細胞組織に届く必要量がある。その必要量を達成するためにどのくらい投与しなければいけないか、ということで、その比が標的特異性に相当するものではないかと思っております。投与したものが全部標的とする組織、細胞に行けば、それが一番いいですが、なかなかそうはいかない。高ければ高いほど、すなわち 1 であれ

ば、有効性・安全性が高い、とざっくり考えることができるかと思えます。そうして考えますと、標的特異性に関する品質特性というところがこの報告書の論点かと思えます。これがほぼ CQA (Critical Quality Attribute) に相当するのではないかと思えます。それをどう把握して管理していくか、どの程度提言できるかではありますが、そこがこの報告書としての論点なのではないかと思っています。

それから非臨床について、項目としては生体内分布、biodistribution。それから薬理効果、非臨床安全性評価となるわけですけれども、biodistributionについて言えば、この前のスライドで申し上げた、標的特異性を裏付ける、そういう評価資料になると思えます。非臨床の薬理評価が有効性判断の指標になると思えます。それらがあつた上で、安全性をどう評価するかについて、想定投与経路、これは多分大抵のものが、全身投与になると思うのですが、それや、必要な投与量を考慮した上で、オンターゲット毒性、オフターゲット毒性、遺伝子組み込み評価、特に生殖細胞に対する組み込み、こういったものをどう評価していくかが、非臨床安全性評価の観点だと思うのですが、いずれも種差を考慮した適切な動物種やモデルを選択しなければいけない。例えば、何が何でもサルでやる、ということにはならないと思えますので、どういったことを考えなくてはいけないのかを述べていくことになると思えます。

臨床試験の開始にあたって、どのようなことに留意しなくてはいけないか、ということですが、これまでの臨床経験が蓄積しているものとしては、CAR-TやAAV全身投与になると思えます。これらの臨床経験は少し性格が異なっておりまして、CAR-Tの場合には、今まで ex vivo で遺伝子導入されていましたので、ほとんどオフターゲットのことは考えていなかったと思えます。いろいろ出てきている有害事象、オンターゲット毒性については蓄積しております。サイトカイン放出症候群ですとか、ICANS、中枢神経毒性ですね。こういったことの知見はかなり蓄積されていると思えますが、翻ってオフターゲット毒性の報告例はわずかで、一つだけ、叩かなくてはいけない B 細胞腫瘍に CAR の遺伝子が入ってしまった、(CD19 を) マスクしてしまつた例が知られています。それに対して、AAV の全身投与では特に SMA1 型に対する AAV、あるいは筋疾患、全身投与の有害事象が多いんですけども、特に AAV の性質上、多くが肝臓に集積して臓器障害を起こすことが知られてい

ます。これが例えば対象の組織が神経系であったり、筋肉系であったりということであれば、オフターゲット毒性かもしれませんが、肝が標的であるならば、オンターゲット毒性の予測の参考になる。オフターゲット毒性としては、例えば自然免疫の異常活性化、あるいは補体、これも自然免疫と言っていいかもしれませんが、そういった活性化による全身毒性。あるいは血栓性微小血管症が知られています。それから、獲得免疫、これもウイルスですから、全身投与した場合カプシドに対して、かなり抗体ができてしまう。あるいは一部クロスプレゼンテーションによって細胞性免疫が惹起されてしまう。特に血友病など、遺伝子疾患について言えば、搭載遺伝子産物、本人に対しては新規のいわゆる非自己として認識されてしまった場合、獲得免疫（の標的）になってきてしまう。一方、これから使われるであろうと先ほど述べたレンチウイルスや、mRNA については、全身投与の経験はほとんどない。これをどのように考えていくかは、かなり難しいと思います。

例えば in vivo CAR-T を想定した場合、どういうことに留意していくかを考えますと、AAV で作る場合であれば、肝障害やその他のオフターゲット毒性の知見が参考になる。それから、できた CAR-T のオンターゲット毒性はサイトカイン放出症候群や ICANS を想定して対応していくことになる。前で述べたように、レンチウイルスや mRNA で CAR-T を作ろうとする場合、オフターゲット毒性の予測をどうするかというのが大きな課題になります。当然、新しいことをやろうというわけなので、まず非臨床の生体内分布は非常に大きな情報になると思いますが、これを人に対してどのくらい外挿できるかということも、また問題ではあります。ただ一つ、少なくとも考えなくてはいけないのは、組み込み型ベクター、レンチ、これが性腺に分布するかは少なくとも見なくてはならない。mRNA と組み合わされるであろうリピッドナノ脂質やリポソームなどは、基本的に脂質を成分としていますので、体中のいろいろな細胞にくっつきやすい。オフターゲットにまわる量は非常に大きくなると思われます。一方、これはもしかすると、種差をウイルスよりも小さいと考えられるかもしれない。その場合にこういった脂質に関しては、（非臨床の）biodistribution を臨床の評価（予測）に適用しやすいかもしれない。CAR-T は基本的には悪性腫瘍をターゲットにしていますが、ウイルスベクターを in vivo で使って、CAR-T を作らせようとする、ウイルスベクターには異種抗原なので抗体ができてしまって、2回目以降はほとんど効きませ

ん。試験の開始投与量をどのように考えるかは、試験デザインを考える上で悩ましい。基本的に患者さんに第 I 相から参加してもらうことになると思うので、化成品のように無効量から始めて徐々に上げていくことは非現実的なのではないか、ということが試験デザインを考えていく上でどうしても避けて通れない。

こちらの骨子につきまして、委員の先生方のご意見を賜りたいと思います。

○小澤委員

幾つかあるのですが、最初に背景のところで、CAR-T が非常に高価という文言が出てきますが、遺伝子治療全て高価ですから、それはそれで正しいんですけども、AAV ベクターの方も出てきますので、若干違和感があったのは、AAV ベクターになるともう 1 桁高くなります。1 人の治療費が高いものでは 5 億円くらいしますから、若干、CAR-T が非常に高価というのが、違和感がありました。対象患者数が多いか少ないかによって決まってくるので、AAV ベクターが稀な遺伝性疾患を対象にしますから、極めて高くなります。CAR-T はまだ比較的患者数が多い、B 細胞腫瘍などですから、数千万円で済んでいるという感じがあります。

標的特異性付与戦略のところで、転写制御のところでプロモーターと、言葉ではエンハンサーについて言われていましたけれども、プロモーター、エンハンサー、どちらも書かれていた方がいいような気がしました。

その次に、対象疾患との関連のことが入ってなかったような気がしますけれども、先ほどの価格のところでは言いましたように、遺伝性疾患みたいなものは高度の安全性が要求される。それに対して、がんなどは長期的な安全性より、とりあえず叩かないといけませんから、リスクアンドベネフィットの観点からの議論を少し入れておいた方がいいと思います。がんみたいなものは、リスクが多少あっても、ベネフィットの方が優先されることがありますから、その辺の議論。

レンチウイルスの関係で、まだ in vivo が行われていないといった説明があったような気がします。実際問題としては、ウマの方のレンチウイルスベクターでしたかね（ウマ伝染性貧血ウイルス由来のベクター）。パーキンソン病に対して in vivo 投与が、ドーパミン産生に関わる 3 つの酵素の遺伝子全て搭載したレンチウイルスベクターの線条体投与が行われていました。それから、SIV (simian immunodeficiency virus) ベクター、日本のディナベックで開発された SIV ベクター。これも実際に日本で使われて

いますので、そんな話。それから、マイナーではありますが、センダイウイルスベクターも、in vivo 投与が行われていますから、何も触れなくてもいいのかなというのが、気になりました。以上、気が付いたところをコメントしました。

○久米部会長 レンチとかセンダイは全身投与の経験ありましたか。

○小澤委員 あくまでも in vivo 投与の観点で。

○久米部会長 ここに書いている全身投与の経験がない、これは正しいですよ。ね。

○小澤委員 そうですね。すべて局所療法で。全身投与だけが問題ですか。

○久米部会長 例えばここに局所投与の経験しかない、ということを書くということですよ。

○小澤委員 そうですね。全身投与と局所投与に関する考え方の整理は必要かと思えます。

○久米部会長 骨子なので、すべてを網羅する必要はなく、これから肉付けが必要なものとして提示しているものですので、ご意見はご意見として賜りますけれども、この報告書の観点としては、すべてを網羅する必要はないのではないかと考えております。

それから、リスクアンドベネフィットは考えなくてはいけませんが、これは必ずしもこの報告書でなくても、すべてについて考えなくてはいけないことなので、そこはさらっと書いておくぐらいでいいのかなという気はしています。

○小澤委員 対象疾患が遺伝性疾患の場合は相当慎重にならないといけないですし、がんの in vivo CAR-T みたいな時にはある程度のリスクは許されますから、リスクアンドベネフィットという考え方は非常に重要ですから、さらっと入れておくことは、適切かと思えます。

○久米部会長 試験開始投与量の設定とか、そういったところでは考えてもいいかなと。すなわち、先ほど言ったのは CAR-T の場合、CAR-T はほとんど抗悪性腫瘍になると思いますが、ここで無効量から始めるのが現実的でないとしたのは、やっぱりある程度のリスクを踏まえて、効くのではないかと、という量から始めることが必要だろうということを言っております。それに対して、例えば遺伝性疾患とか、直接、差し当たっては、生命予後がそんなに短くないみたいな場合には、リスクを重めに見なくてはいけないということは、考慮すべきと思えます。

最初にご指摘いただいた CAR-T が非常に高価、というところ、確かに私も書く時に AAV の数億円というのをここで挙げないのは

片手落ちだと思いました。

○小澤委員 「非常に」を取って単に高価、としておく分には、in vivo 遺伝子治療が必要とされるのは、世界中のできるだけ多くの人に治療を施す必要があるということで、今の状況では高すぎるから、という議論ですよね。

○久米部会長 一つ考えたのは、AAVは今高価ですが、それは単に患者数が少ないからだけではなくて、まだ工業生産の要素が入っていないで、コストダウンの余地がまだかなりあると思います。それに対して、CAR-Tの場合には、人、設備、そういったマンパワーの要素があって、コストダウンの要素が、AAVなどベクターそのものを作るのと比べて、余地が小さいのではないかという意味もあって、このように書いたのですが、この辺のところはおっしゃるように片手落ちだったと思います。

○小澤委員 CAR-Tも今後ユニバーサルのCAR-Tの方向に変わっていくと、安くなっていくという方向性がありますので、その辺も頭の中に入れてながら、議論してもらえればいいと思います。

○久米部会長 それからエンハンサーについては、おっしゃる通りです。

○山口委員 先ほどの小澤先生のご指摘の製造費ですが、簡単に考えれば、ex vivoのものがin vivoになることによって、安くなることは事実なので、そこの部分を強調すればいいのかなと思いました。

標的特異性の裏付けということで、生体内分布のところはICH S12が想定され、S12に沿った評価は必要ですが、さらにその中での細胞というところまで特異性を解析する必要があるもので、全身投与される場合はそういった解析やと思います。標的特異性を謳ったときに、さらにプラス α 、例えば目的とする細胞に入っているか、そういった観点を少し付け加えて書いておくほうがいいのかなと思いました。

長期フォローアップのところ、in vivo 遺伝子治療でレトロレンチを使ったり、ゲノム編集などをしたりすると長期のフォローアップ、15年以上ぐらいの評価がどうしても必要になってくるということを、どこかで触れてもいいのかなと思いました。

○久米部会長 その点に関しては、気がついていませんでした。確かに今求められている、あるいは自主的にされている長期的フォローアップ、CAR-Tとかに比べてAAVでは長いですね。

○山口委員 はい。ですからそうなった時のことは少し考えていただくと。それから例えば生殖組織への分布は一応ICHの見解案が使えるかな、と思うので少し引用してもよいのかなと思いました。

最後の抗原性のところ、どう書いていいのか、あまりアイデアはないんですけれども、初回投与量のところ久米先生おっしゃる通りなんですけれども、抗体を持っていると、再投与ができないとか、そういうことをあえて書いておく必要があるのか、あるいはそういうことを考慮する必要があるのか。新生児に投与する場合はほとんど抗体がないと思いますので、しかも免疫肝炎になる可能性もあるので、そういうところは少し別の観点があってもいいのかなと思います。以上です。

○久米部会長 そこに対して、あくまで in vivo CAR-T を想定した場合なので、それしか書いてないんですけれども、そういう意味では、適応についてもう少し分けて書く必要があるかなと思いました。

○小野寺委員 非常によくまとめられていて、かなり方向性が明確になってきたかなと思って聞いておりました。ただ、一番気になるのが免疫原性かと思います。なかなか難しいと思うのですが、非臨床のところ免疫原性について書いておいた方がいいと思いました。もちろん種差の問題がありますが、ある程度の抗体の産生などはわかりますので、非臨床試験の中に、一応免疫原性について動物種を考えながら入れていくのはあってもいいと思いました。

それから、最近、DMD で、必ずしもウイルスカプシドだけでなく生体に欠損したタンパクに対し CTL ができると言われています。要はカプシドのみならず、欠損したタンパクという意味で、非臨床のところ追加して、長期フォローアップ内で自然免疫、獲得免疫、抗体産生、CTL 等の免疫反応について深みを持たせた方がいいのかなと思いました。以上です。

○久米部会長 一応獲得免疫のところでは、液性免疫と細胞性免疫両方を含んだつもりですが、そういったことも考えなければいけないということですね。すでに、血友病などでも、最初の頃に問題になりましたし、ここは当然外してはいけないところだと思っています。

○内田（直）委員 NIH の内田です。確認させてください。自分の記憶が正しければ、アミロイドーシス患者に対してゲノム編集をしたクリニカルトライアルにて、LNP の全身投与が行われていたと思います。Word ファイルでの報告書では触れられていたので、大丈夫かと思いますが、間違いでしたらすみません。

○久米部会長 確かにそうかもしれません。transthyretin ですね。

○小野寺委員 最近、家族性高脂血症に対しても実施されています。なので、ナノパーティクルに関しては in vivo 全身投与は実施されていると思います。

- 久米部会長 その辺りのところはこういった報告があるか、もう少ししっかりスキャンしたいと思います（昨年の米国心臓学会で VERVE-101 の臨床試験中間報告がありました）。transthyretinの方は、ApoE がくっつくので肝臓に行きやすくて、みたいなストラテジーでしたか。
- 内田（直）委員 そうです。
- 久米部会長 そうなるとあれはうまくいってる例ですね。
- 内田（直）委員 肝臓ターゲットですね。
- 久米部会長 そういう意味でも少し特別な例かと思えますけれど、確かにその辺りが抜けていました。ありがとうございます。
- 内田（直）委員 先ほど小澤先生がご指摘されて議論していただきましたので、大きく触れなくていいと思いますが、COVID-19 ワクチンは LNP を筋注しているのです、副作用を予想するには役に立つのではないかと思います。
- 久米部会長 ありがとうございます。当然全身投与することになれば、量は増えるでしょうから、自然免疫の活性化が成分によってはかなり出ている、そういったところは検討したいと思います。
- 位高副部会長 今の、COVID-19 確かにおっしゃる通りですが、ほとんどの副反応は一過性のいわゆる炎症反応ですよね。それとここで議論するオンターゲット、オフターゲットは少しまた次元が違うというか、そこを整理されておいた方がいいかなと思います。
- 久米部会長 一過性の免疫反応とオンターゲットオフターゲット。広義で言えばオフターゲットになるのかなという気もしなくもないですが。その辺りの書きぶりは考えなくてはいけません。
- 真木上級スペシャリスト 非臨床に関するコメントありがとうございます。二つお伺いしたいことがあります。まず山口先生、biodistributionのところについてご指摘ありがとうございます。確かに S12 をベースに器官組織というレベルでの記載にとどまっていますが、先生のご指摘は、細胞レベルでの解析のところも重要ではないか、というご指摘かと思っております。先生のご指摘に関しましては、有効性の観点でしょうか。それとも、有効性も安全性も両方とも細胞レベルでの解析が必要だろうといった記載があった方がいいということでしょうか。
- 山口委員 ありがとうございます。メインは有効性だと思っています。有効性というのは、今まで、例えば 10^{14} 使わなくてはいけなかったものが、 10^{11} で済むということです。ただしそれは目的とする効果を 10^{11} で達成するには、その目的としている細胞にしっかり入

っているということを、実証した上で臨床に入っていくのかなというところですか。もちろん安全性の面も少しあると思いますが、有効性の観点から書いた方がいいかな、と思った次第です。

○真木上級スペシャリスト ありがとうございます。検討させていただきます。2点目小野寺先生に質問なのですが、免疫原性のところに関するご質問ありがとうございます。確認させていただきたいのですが、今回の報告書はどちらかというと、組織特異性に注目した考え方だと理解しています。今回私が書いたポイントは、組織特異性が付与されたことによる新たな安全性上の懸念というところで差分を書かせていただきました。基本的には既存の先生が中心になってお作りになりました、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に記載の通り、従来の遺伝子治療用製品にも免疫原性のリスクがあるのは理解しているところですが、今回標的特異性に着目して、新たに免疫原性に関する言及を加える必要があるということでしょうか。

○小野寺委員 この前のWGでディスカッションした内容でしたね。おっしゃる通り一般論としては免疫原性がありますが、今回は特異性を付与したときに、さらにそこに起こる免疫原性に関して記載する訳で、おっしゃる通り付加することでの新たな免疫原性があるかと言われればないかもしれませんが。真木さんのおっしゃる通り、特異性付与されたことによる新しい免疫原性への言及は特に必要ないかもしれません。

○山口委員 関連して質問させていただいてよろしいですか。先ほどセンダイウイルスの議論がありました。少し特殊な例かもしれませんが、FGFを搭載したセンダイウイルスの投与を行ったときには、ステロイドを使わないと、局所投与であってもすごく自然免疫を活性化していました。そういうものを全身投与するとき、気をつけることというのは additive になるのかなと思ったのですが、真木さんいかがでしょうか。

○真木上級スペシャリスト ありがとうございます。時代が進歩し、センダイウイルスみたいなものを全身投与することが出てきたのは理解しておりますし、そのリスクが俄然としてあることも理解していますが、それを非臨床のところでは言及する必要がありますでしょうか。

○山口委員 臨床のデザインですよ。そうすると。

○真木上級スペシャリスト はい。異論ありません。

○久米部会長 今までの議論を聞いていて思ったのですが、WGの中で新たにこれまで以上の標的特異性を付与した上で何が必要になるのか、と

いうことに報告書を絞ろうと議論してきましたが、この報告書単独で考えた場合、あるいは、このスライドのように抜粋したものを読んだときに、パッと見て、あれが足りないんじゃないかというようなことを感じられる方が多いとは思いますが。少なくとも基本的なところは、このガイドラインを見てください、と言うだけではなくて、文言として入れた方がいい気がしています。本当に基本的なところについて。

○小野寺委員 主な目的のところ、ex vivo から in vivo に変更すると、先ほど山口先生言われたように、新しいモダリティが局所での反応と全身での反応が違うとなれば、そこで得られる免疫原性が変わってくる可能性はあると思います。ex vivo から in vivo に変えた時に新たに出現する免疫原性をいかに評価するかというところは必要になってくると思うのですが、いかがでしょうか。

○真木上級スペシャリスト 小野寺先生ありがとうございます。ex vivo から in vivo に使われるようになる遺伝子治療用製品を想定して、免疫原性のところについて少し加筆しようと思うのですが、基本的には先生の作られた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の記載に近い文章を書く。つまり、今まで ex vivo の場合には特段の懸念がなかったけれど、遺伝子治療用製品が標的特異性を獲得したことで in vivo で使用されることになり、その結果、遺伝子治療用製品の指針に書かれたような免疫原性に起因する毒性が生じる懸念があることを加筆というイメージでよろしいでしょうか。

○小野寺委員 それでいいと思います。局所投与の場合、最近では脳内にレンチウイルスベクターを投与した例もありますし、以前はレトロウイルスベクターを脳腫瘍に投与した例もあると思います。ただその時は免疫原性や抗体反応、CTLはできなかったと思いますが、それが全身投与になると免疫原性の反応が出てくると思います。ただその解析系はこれまでの指針に書かれているような内容を踏襲することでいいと思います。つまり ex vivo から in vivo に変わったときの、免疫原性の変化を評価する方法を、指針をもとに記載する感じかと思います。

○真木上級スペシャリスト はい。検討いたします。

○小澤委員 今回の話は、ex vivo から in vivo に切り替えるところが一番大きなテーマで、それで何が重要になるかということに関しては、遺伝子導入のステップの厳格さが要求されるようになる。ex vivo だったら標的細胞を選択してそこに入れればいいので、ある程度

技術レベルが低くてもできますが、in vivo で遺伝子導入するとなると、特異性の担保など厳密にできないといけませんので、その辺りのニュアンスがしっかり伝わればいいかなと思いました。

○三谷委員 スライドでは、LNP がほとんど mRNA のデリバリーと組み合わせて書かれてるところがありまして、報告書の方では書かれていたと思いますが、DNA をデリバリーする可能性もあるのではないかと。LNP はコロナのワクチンで使われていますし、参考になるとは思いますが、中に他のものを入れる可能性があるようなことも可能性としてどこかに入れておく、もしくは考慮しておくべき点として、書いておく必要があると思いました。

○久米部会長 報告書では入れたいと思います。

○小澤委員 これからゲノム編集治療においては、LNP を使っていくという方向性が相当重要になってくると思います。ですから、あまり mRNA にこだわらず、そういった観点からまとめていただけると良いかなと思いました。

○久米部会長 他に先生方からご質問等ありますでしょうか。ないようでしたら資料 1~3 のご説明はここまでということにして、今のご意見等踏まえて、次の専門部会の前に 3 月 1 日に第 5 回 WG を予定していますので、ここまでの間に報告書の文面そのものについても揉んだやりとりをした上で、WG をしたいと思います。多分その後もう 1 回、WG を開く必要はないのかもしれませんが、何人かで集まって話し合いをしなくてはいけないかなと思っています。少なくとも、特に WG の先生方につきましてはタイトな状況なんですけれども、活発なご参加をお願いいたします。一応 2 月中を目途にということになると思いますので、よろしくお願ひします。

< 議題 2. その他 >

○久米部会長 本日の議事は以上ですけれども、事務局から何かありますか。

○緒方科学委員会・先端科学統括課長 ありがとうございます。今後の会合につきまして事務局の方からご案内を申し上げたいと思います。今お話ございましたけれども、第 5 回の WG を 3 月 1 日 10 時から予定しております。また第 6 回の専門部会につきましては、4 月 11 日 10 時からを予定しております。詳細につきましては、関係者の皆様にご案内申し上げます。またこの専門部会は、全部で 6 回の会合を当初から予定しておりまして、次回第 6 回が最終回という形になります。

ご作成いただいております報告書につきましては、完成次第

PMDA のウェブサイトにて公表する予定です。公表時期は目安とい
たしましては初回の専門部会からおよそ 1 年後ということで、今
年の 6 月ごろが目安になるかと思っています。日本語の報告書が
でき次第、英語版の方も作成して公表する予定としておりますが、
英訳につきましては、論文投稿等のご予定がある場合には、公表
スケジュールの見直しをさせていただく場合もございますので、
先生方の投稿のご意向につきまして、事務局までお知らせいた
いただければと思います。事務局からのご案内は以上になります。

<閉会>

○緒方科学委員会・先端科学統括課長 本日の専門部会はここまでとさせていた
だきたいと思います。ご参加いただきまして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す。