

第7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5月23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

<1.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7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たいと思っております。本日はお忙しい中、ご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>

○緒方科学委員会・先端科学統括課長 まず事務局より出席状況をご報告申し上げます。9名の委員全員のご出席が確認できており、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。対面及びウェブのハイブリッド型会議となります。会議室にて3名、ウェブにて6名の委員にご出席いただいております。

続きまして資料の確認をさせていただきます。5月21日に事務局よりメールで送付し、一部資料の差し替えが発生しておりますので、そちらも含めてご確認のほどお願いいたします。議事次第、資料1(WG報告書)、資料2(報告書案)、参考資料1(スケジュール案)となっております。資料の取り扱いにつきましては、資料2が取扱注意のため、コピー等の複製、第三者への開示はご遠慮いただきますようお願いいたします。

それでは早速ではございますけれども、久米部会長、議事の進行をよろしくお願いいたします。

<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。専門部会開始から1年ということで、皆様の多大なご協力を得まして、報告書の取りまとめに入ることができました。

4月25日に実施したワーキンググループの議論およびメンバーの皆様とのメールのやりとりを踏まえまして、資料1,2を作成しました。

資料1につきましては、ワーキンググループで、特に3章「注目事例の開発動向」、4章「臨床試験開始における留意事項」について、第6回専門部会の議論を踏まえまして修正案について検討しました。

それを踏まえて、資料2としてお配りしております報告書案を作成しました。ご覧になってお気づきになった点等あればご指摘

をお願いいたします。

私は参加できなかったのですが、連休前後に米国遺伝子細胞治療学会（ASGCT）があり、抄録などを見ますと、in vivo 遺伝子治療が出ていました。ご参加された先生方で、こういうこともあったということがあれば情報を入れていただければと思います。

○内田(直)委員 今年の学会では、去年から大きく方向性は変わっていない印象を受けましたが、全体的に in vivo 遺伝子デリバリーに関して大きく進んだと思いました。In vivo CAR-T に関して進んでおり、一つの企業がクリニカルトライアルを目指していると説明していました。

○久米部会長 すなわち、例えば臨床試験が始まってこんな結果になりました、というところまではまだ発表されていないということですね。

○内田(直)委員 はい。サルの実験を終えて、クリニカルトライアルを目指している演題が見受けられました。去年は主に二つの会社でしたが、今年はより多くの会社から in vivo 遺伝子デリバリーに関する演題が出ていました。T 細胞だけでなく、造血幹細胞に対してもデータが出てきていました。

アデノウイルスベクターで造血幹細胞へデリバリーする研究も進められていましたが、レンチウイルスベクターを使って CAR-T の in vivo 遺伝子治療をする方法が先行して進んでいる印象でした。以前と比べて、LNP の演題がたくさん出てきていましたが、遺伝子治療のエリアですから LNP に関しては予備的なデータが多かったです。ただ、企業に関しては、LNP を使って in vivo 遺伝子デリバリーを説明している演題がいくつも見受けられました。

○久米部会長 どうもありがとうございました。今内田先生からお話のあったアデノを使った造血幹細胞遺伝子治療、その辺も含めて、三谷先生から文献のアップデートをいただいたと思うのですが、三谷先生いかがでしょうか。

○三谷委員 そうですね。全般的な印象としては内田先生がおっしゃった通りで、in vivo、特に造血幹細胞へのデリバリーが非常に多かったと思います。LNP の開発など、いろんなところから話が出ていますが、我々にはその詳細はわからないので、聞くしかないのが現状だと思います。

アデノに関しては、主にやっているのはワシントン大学のグループだと思いますが、技術的には、35 型の改編したファイバーより、3 型のファイバーを改編したものが効率がよい。サルではそっちの方がいいという話をされていて、ゲノム編集を含めた in vivo の

造血幹細胞のデリバリーをかなり精力的に進めているような印象を受けました。

学会全体がさらに大きくなって、なかなか人にも会えないような状況で驚かされました。

○久米部会長 どうもありがとうございます。報告書案につきまして修正意見等ございませんでしょうか。

○内田(恵)委員 本当に記載ぶりだけですが、455 行目の最後のところです。「(ゲノム編集など永続的影響を残すものについては) RV /LV ベクター並みの長期追跡が必要になるであろう」と書かれています。かなり客観的な記載と感じました。他のところは「対策を講じる必要がある」などと書かれていて、ゲノム編集の報告書の方でも、長期フォローアップが「必要である」と書かれていたと思います。少なくとも、「必要である」、もしくは「考慮する必要がある」といった書きの方が良いと思いました。ここだけ、他と並んで見たときに突き放したような感じがあるので、修正した方がよいと思いました。以上です。

○久米部会長 その下のセクションでは、必要がある、と言い切っていますので。

○内田(恵)委員 はい。他は大体「必要がある」と書いていると思うのですが、ここだけ少しニュアンスが違う感じがあります。

○久米部会長 例えば、長期追跡が求められる、などではいかがでしょうか。

○内田(恵)委員 そうですね。

○小澤委員 今内田先生が指摘されたところの一つ上の行ですが、「AAV や mRNA についてはそれほど長期のフォローアップは求められてこなかった」と書いてありますが、AAV の対象疾患は遺伝性疾患が大半ですから、それなりに長期のフォローアップが求められてきたと思うのですけれども、書きぶりはこれでよろしいでしょうか。

○久米部会長 5 年以上を FDA が求めていましたか。企業が自発的にやっているものでは 15 年などやっていますが、規制側から求められていたものでしたか。

○小澤委員 しっかり確認はしていないのですが、そうだったような気がします。

○小野寺委員 確か FDA が発出したロングタームフォローアップのガイダンスで、インテグレーション型のベクターが 15 年で、AAV ベクターは発現によって考慮はされますが 5 年だったと思います。

○小澤委員 流れとして長期フォローアップは要求されてきていますので、求められてこなかったと記載してしまうのはどうかと。

○山口委員 確かに小澤先生おっしゃるように、重篤な患者に対するロングタームフォローアップは必要なのかもしれません。ICH で FDA とガイドラインを作った時は、ベクターの特性に応じてどのくらいの期間やるか、という議論をされており、そのような経緯を踏まえてベクターの特性という観点で書かれているかなと思っております。

レンチとレトロに関しては、5年間の緻密な検査と、それ以降も15年にわたってフォローアップをするということにしている、AAV などゲノム改編を基本的に挿入しないものについては、それほどベクターの特性としては長期のフォローアップを求めていなかったということだったと思います。

ここに書かれているように、永続的影響を残す、ということがベクターの特徴として書かれているので、その場合にはレトロレンチ並みのフォローアップが必要になる、ということで良いのではないかと思いました。

○位高副部長 細かいことを申し上げますと、AAV については理解できたのですが、mRNA についてはそもそも求められてこなかった、そういう事例はなかった、というのが率直なところです。そのため並べて書くのが妥当かどうか微妙には思います。

○久米部会長 ただ求められてこなかったことは事実です。

○位高副部長 はい。そのような解釈をすることであれば了解です。

マイナーなところで申し訳ないですが、最後のまとめの 495 行のところ、遺伝子治療の均てん化、となっていますが、「均てん化」という言葉は私よく知らないのですけれども、どういう意味なのでしょう。

○久米部会長 広くあまねく使われるようになる。そういう意味かと思っています。「てん」という字は難しく、常用漢字に入っていない。時々お役所の文書に出てくることあって、「てん」はひらがなです。あまり良い言葉ではないと思っています。普及に向けて、だけでいいような気はしています。

○山口委員 お役所文書としては問題ないのですが、一般の研究者を考えたときに、普及、実装化といった方がわかりやすいのかなとは思いました。

○久米部会長 実装化、という言葉はいいですね。

○位高副部長 そうすると実装、ですかね。

○久米部会長 「均てん化」はさまざまなバックグラウンドがあるところでも使えるように、という意味で、ただ広くなるのではなく、深みと

いったところも含めて使われている言葉のような印象があって、使っていました。

- 位高副部長 多分単純な事例を増やすということではなくて、いろいろなフィールドで使われるようになる、というニュアンスですね。
- 久米部会長 田舎でも都会でも、というかんじです。実装、の方がよりニュートラルな気がします。
- 小澤委員 ロングタームフォローアップのところで、AAV ベクターと mRNA を並列してまとめて書いてしまうのは少し気になります。同じ文章の中で両方書くのは難しいと思います。
- 位高副部長 ここで mRNA を書く必要はないのではないですか。AAV はそれほど長期のフォローアップは求められてこなかった、というのはそのままでもいいですが、急にここで mRNA に言及する必要はないのではないのでしょうか。
- 久米部会長 ただ mRNA はゲノム編集のところでは使われるので、どこかで言及しなくてはいけない。
- 位高副部長 ここはがん化のリスク、という項目ですよ。mRNA がどうか、というところまでまだそれほど議論が熟していないところもありますし、実際ほとんど事例がないので、同じ土俵で書くのは難しいのかなと。
- 久米部会長 mRNA も含めて、と後に持ってくるのはどうでしょうか。AAV についてはそれほど長期のフォローアップは求められてこなかったが、ゲノム編集など永続的影響を残すものについては、mRNA も含めて、非組み込み型ベクターについても、と。
- 位高副部長 少しそこを丁寧に書いた方がいいかもしれませんね。それならわかりやすいと思います。
- 久米部会長 長期のフォローアップが求められてこなかったというのは事実だとして、これからは何らか見なくてはいけない、というところには含めないといけないと思います。
- 位高副部長 ゲノム編集が目的であれば、そこは一般的に求められると思います。
- 久米部会長 では後に持ってきて少し書きぶりを考えます。
- 小澤委員 このがん化のリスクのところで、トランスポゾンが入っていないですが、オーストラリアの方で 10 例中 2 例リンパ腫が発生している問題があったと思います。オーストラリアのグループの方は条件がかなり問題だったようですので、そのあたりを考慮すれば、それほどがん化のリスクは高くはないと思うのですが、そういう報告があったことは、簡単でも記載はしておいたほうがいいので

はないかなと思いました。

○久米部会長 そこを入れるかどうかは悩みました。ただ一つ言えるのは、あれが起こったのは ex vivo の遺伝子治療の話なので、これ以前の問題ですよ。PiggyBac そのものの問題なので、そこまでここでやる必要があるかということも含めて、まだ状況がよくわかっていないというところで割愛してしまったように思います。

○小澤委員 最初の方に CAR-T 治療で、T 細胞性悪性腫瘍の発生リスクについての話がでてきていますので、それを入れるのであれば piggyBac も同じことかと思いました。クリアに in vivo に限定するという形であればいいかなと思います。

○久米部会長 その辺のところをこの報告書を単独で読んだ方にどこまで伝えるか、というところについては書ききれていないかなという懸念はあります。

○小澤委員 そうであればこの CAR-T での T 細胞性悪性腫瘍発生のことは書く必要はないのですよね。

○久米部会長 In vivo で遺伝子治療が可能になったら、その先のことは製品ごとの特性について、今までの事例を参照しなくてはいけない。

○山口委員 確かに piggyBac を in vivo で使うと当然そうなると思うのですが、一つ考えられるのがこの文章で「ゲノム編集など」として、「など」でくくっているのだと思います。ゲノムに永続的影響を与えるものには当然 piggyBac も入るか。そのような解釈はできないでしょうか。

○久米部会長 ここでレンチやレトロというように名指しにしていることが良くないので、非組み込み型のベクターについても組み込み型のベクター並みの、としてしまえば、そこに piggyBac も入っています、とできるかなと思いました。

もう少し一般化してしまっ、結局ゲノムが変わってしまうようなものはすべて、長期フォローアップが必要になるというメッセージが伝わるのであればそれで良い気はしています。一つひとつ名指しで言うと混乱を招くことになるかもしれない。将来的に新しいものが出てきたときに入っていないということにもなりかねない。

○内田(直)委員 いいと思います。

○位高副部会長 別件で補足的なお話で、431 行からのセクションのことで、LNP/mRNA の全身投与に関しての文献が 75 と 76、となっていて、これはよろしいのですけれども、つい先月 Moderna から Nature にプロピオン酸血症の臨床試験第 II 相の途中経過が出ていました。

それがやはり、LNP 製剤の肝臓を標的にした薬効と安全性の議論がされていて、こんな症状があったなどいろいろ書いてあります。報告書で「参考になる」と記述されますが、4 月に出た Nature の話もまさにそれに当てはまることなので、急ですけれども、追加したほうがいいのではないかなと思いました。

○久米部会長　そこは追加するとして対処しましょう。

○位高副部会長　内容的には主な副反応としていろいろ挙げられているものは、前後の記載内容を逸脱するものではないので、全体の内容に変更はなくていいと思います。最近の話ということで。

○久米部会長　そのようなことが起こり得るので、これからのスケジュールのことも含めて確認させていただきます。内容については、皆様の意見は出尽くしたと考えてよろしいでしょうか。

文献のハードコピーを見て、フォントなども含めて訂正したものを今月中ぐらいに皆様に回覧してもらって、それを科学委員会に間に合うようにできればと思いますがよろしいでしょうか。

本日の議事は以上となりますが、何かございますか。

<3.その他>

○緒方科学委員会・先端科学統括課長　今後のスケジュールにつきまして、報告書に関しましては次の科学委員会にてご報告いただきましたら、掲載の準備を進めてまいりたいと思います。英訳につきましても、論文作成等のお話をさせていただいたところではございますが、できるだけ速やかに公表するというので、論文化と切り離して対応させていただきたいと考えております。日本語版が固まり次第、英訳を手配させていただきまして、大体 2~3 週間で戻ってまいりますので、委員の皆様にご確認をお願いいたします。論文化については別途ご検討をお願いできればと考えております。

事務局より一つお願いがございます。外注で英訳を手配する際に terminology のズレが生じないように、用語集など参考になる資料がございましたら、ぜひご推薦をお願いいたします。

○山口委員　ICH 見解や ICH S12 などが参考になるのではないのでしょうか。

○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。

<閉会>

○久米部会長　それでは他にご議論ございませんでしょうか。

今回をもちまして、専門部会を終了させていただきます。この場をもちまして、重ねて御礼申し上げます。ありがとうございます。

した。