

第35回科学委員会

日時 令和元年12月10日(火)

14:00～

場所 PMDA会議室21～24(14階)

<開会>

○井上委員長 定刻となりましたので、第 35 回科学委員会を開催いたします。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。まずは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、現時点で 16 名にご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ご報告いたします(最終的な出席者数は 18 名)。

次に、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が 1~3 の 3 種類あります。不足等がありましたら事務局までお願いいたします。次に資料取扱区分表をご覧ください。本日の配布資料は、全て「その他」に該当しておりますので、委員各自で適切に保管・管理・廃棄をお願いいたします。事務局からは以上です。

<ゲノム編集専門部会報告書(案)について>

○井上委員長 本日の議事ですが、2 つあります。ゲノム編集専門部会で報告書案が出来上がったということです。その検討を行い、その後、次の新たな検討テーマについて議論することを考えております。まずゲノム編集専門部会の報告書案について議論いたします。本専門部会は、平成 30 年 7 月の第 29 回科学委員会で設置が決定され、11 月より議論が始まり、約 1 年で報告書案を取りまとめでいただきました。それでは山口部会長よりご説明をお願いしたいと思います。よろしく申し上げます。

○山口委員 井上先生、ありがとうございます。それでは説明させていただきます。初めにお断りしたいのですけれども、左側のスクリーンに、資料 1 に沿った形でスライドを作成させていただいております。右側のスクリーンに、参考になるデータということで、文字ばかりではなく、図でご説明させていただいたほうが分かりやすいかと思ひまして、論文等の中からも引用させていただいております。適宜ご参照いただければと思います。では資料 1 と資料 2 を同時に見ていただきながら、資料 2 のほうはスライドで出しますので、そちらを参照いただければと思います。このゲノム編集専門部会は、私が部会長で、小澤敬也先生に副部会長をしていただき、遺伝子治療の専門家とゲノム編集の専門家にご参集いただきまして、1 年余りにわたる活発な議論をしていただきました。今日ここにまとめた資料 1 に書いたような成文を案として、提出させていただいております。

これが検討経過で、1年余りにわたって議論をしたということを示しております。本部会の目的ですが、活発に開発が進んでいるゲノム編集技術についてオーバービューするとともに、品質及び安全性の評価で、特に非臨床での安全性評価、臨床に入った後の長期のフォローアップ等について科学的観点から取りまとめるということになっております。報告書の構成としては、序論から、特にゲノム編集技術に関する課題等、いろいろご存じの方も多いかとは思いますが、様々なオフターゲット作用などの問題を注意深く議論させていただきました。

1. 序論です。従来の遺伝子治療技術はノックイン型の遺伝子治療と言われておりました。そのノックイン型の遺伝子治療とゲノム編集技術の違いということで、ゲノム編集技術は、目的とする遺伝子、ターゲットとする遺伝子を基本的には double strand break (DSB) を引き起こして、細胞の持つ修復機能を利用して、その修復過程において変異が入る。そのことによって遺伝子がノックアウトされてしまうということになります。

一方、ただノックアウトするだけではなくて、ドナーとなる DNA を同時に導入することにより homologous recombination、さらに homologous recombination も特定の配列に指向しての homologous recombination ということで、homology-directed repair は HDR というふうに略されますけれども、この2つの方法がゲノム編集の主な目的です。したがって、異常遺伝子を正常遺伝子に変える可能性があるということで、出た当初は究極の遺伝子治療になるのではないかとわれておりましたけれども、今かなりいろいろな問題が明らかになってきております。この辺を報告書の中に記載させていただいております。

海外では臨床試験が実施されていて、これは右にスライドで示しておりますけれども、今年の6月ぐらいまでで ClinicalTrials.gov で、50以上のクリニカルトライアルのプロトコールが承認されております。日本も、そのうちにゲノム編集技術を用いた臨床試験が始まるであろうことは十分に考えられておりますし、京都大学 iPS 細胞研究所 (CiRA) などでもゲノム編集によって HLA をノックアウトするとか、様々な技術が今、利用されてきていると思います。

提言に関して初めに、この定義をしました。どういうことかと言いますと、今までのゲノム編集遺伝子治療技術というのはウイルスベクターやプラスミドベクターで遺伝子を導入するノックイン型ですけれども、このゲノム編集の改変技術の中では、要するに mRNA でゲノム編集をする酵素を発現させる、あるいはゲノム編集をするヌクレアーゼですけれども、ヌクレアーゼそのもののタンパクを入れるという、もちろん CRISPR/Cas

の場合にはガイド RNA と同時にコンプレックスを作らないといけないのですけれども、そういう技術として、それぞれ従来のタイプ、mRNA を使うタイプ、蛋白質を使う場合、あるいは蛋白質 RNA コンプレックスを使うタイプ、これは *in vivo* でこういう技術は使うし、それを細胞の中で改変技術として、このような技術を用いて改変された細胞を投与するという意味での *ex vivo* ゲノム編集製品というのは分類ができるであろうと考えております。

ゲノム編集技術の中でいくつかの課題があるということで、先ほど申しましたようにオフターゲット作用、オフターゲット作用ばかりでなくて、ターゲット部位に対しても染色体の大規模欠損や切断、それから場合によっては大きなゲノムの挿入などがあることが最近分かってきております。そのほかに、オフターゲット作用の中では特にどういう問題が出てくるかと言えば、直接がんの遺伝子の活性化や抑制因子の不活化によって、がん化のリスク、あるいは X 染色体にヒットをすればその時点で、やはりゲノムにアブノーマルな遺伝子変異が顕在化してくるというリスクもあります。

もう1つは、*in vivo* ゲノム編集技術の場合で特に問題になるのは、ゲノム編集をした細胞は生じてても、*in vivo* の場合はそれを取り除くことができない。しかし、*ex vivo* の場合は選択ということもできますけれども、*in vivo* の場合はそれができないということと、特に小児でゲノム編集技術でやる場合に、特に先天性疾患の場合には小児が対象になる可能性があるから生殖可能年齢の患者を対象とするような *in vivo* ゲノム編集では生殖細胞への影響、しかもゲノム編集技術の場合は次世代にわたり影響するということで、その辺の懸念というのは非常に大きな問題であるだろうと考えております。そのことについても記載させていただきました。

あとは、ゲノム編集技術について分類をしました。要するに、どういう技術があるかということです。ご存じのようにメインは3つあります。一番古いのは Zinc-finger nuclease (ZFN) で、そのほかに TALEN あるいは CRISPR/Cas があります。右側にそれぞれ3つ書いてありますけれども、後で説明しますが、ZFN と TALEN は目的とする DSB を入れるところの上流下流の両方の遺伝子にヒットしないと、DSB が起きません。要するに、片鎖しか切らないので。そのためにオフターゲットの変異が少し少ないのではないかと考えております。

CRISPR/Cas に関しては、ガイド RNA だけを設計することによっても、後の CRISPR/Cas そのものは同じものを使えるので、非常に簡単にゲノム

編集ができるという特徴があります。CRISPR/Cas に関しては今、開発が進んでいるわけですがけれども、標的となる DNA 配列、総合的なこういうガイド RNA を作るだけでその設計ができるために、今言われているのは例えば 5、6 万円ぐらいでもほとんどゲノム編集ができてしまう。特に *ex vivo* の場合は、そういうことが言われています。

CRISPR/Cas がものすごく簡単にできるという一方で、オフターゲット作用に関する論文が非常に数多くありますけれども、その評価、特に少数の細胞で起こる低頻度のオフターゲット作用を正確に評価するのは難しいであろうとされています。このオフターゲット作用の解析は様々な技術が提唱されています。今年も新しい技術が報告されていますし、そういうオフターゲット作用について、どこまで記載するかというのも 1 つの議論のポイントでした。

それ以外に、ゲノム切断を行わないゲノム編集も開発が進んでいます。これに関しては、そういう開発をしておられる専門家にも来ていただいて議論をしました。場合によっては Dead Cas、要するに Cas の機能の double strand を切らないという Dead Cas とか、一塩基変異を行う、要するにシチジンデアミナーゼを使ったり、そういうことをすることによって、C から T の変換をするような、そういう改変を目的としています。

ただ切らないからといってオフターゲットがなくなるわけではないことは非常によく知られていて、最近では例えばターゲット部位でも目的としている一塩基変異の近傍も変わってしまうのではないかとということが、いろいろなデータから分かってきております。また、ツールを用いて遺伝子改変した細胞における留意事項ということですが。従来の遺伝子治療と同様に、ウイルスベクターを使う場合、プラスミドベクターを使う導入方法と先ほど申しましたけれども、導入方法として従来型を使う場合には従来の遺伝子治療と同様の評価、セルバンクシステムの構築とか、ベクターの設計製造、その辺に関しては同様の評価が適用できるだろうと。

それでウイルスベクターを用いる場合には、目的以外の特に *in vivo* でやる場合は課題となる場合が多いかと思えますけれども、感染性や細胞指向性の観点から、目的以外の細胞での変異ということも大きな課題となるかと思っています。

先ほど申し上げましたように、今までの遺伝子治療はプラスミドあるいはウイルスベクターだったわけですがけれども、実際にゲノム編集で最初の頃は mRNA を用いた試験もけっこう使われています。その mRNA で一過性に発現すれば良いわけで、長く発現してほしくない場合には、むしろ

mRNA というのは非常に都合がいいわけです。Cas、TALEN、ZFN の最初の頃、mRNA を用いた細胞導入もけっこうたくさん報告されています。

ただ、課題ですが、現時点で製造販売承認された mRNA 製品は今のところはありません。ですから mRNA の評価というものは、これからも課題となってくるであろうということです。その場合、mRNA そのものの評価としては、従来型の mRNA を使う場合と、例えば mRNA の効率を上げる、要するに非常に発現率を上げるために、例えばメチル化 Cap 等、ポリ A を付加させるとか、そういう改変、ポリ A の場合は、TALEN 型と一緒にすけれども、改変をした場合には、その改変に伴う評価が 1 つ大きな課題になるであろうと考えられるわけです。

もう 1 つは蛋白質。例えば CRISPR/Cas とガイド RNA を想定して書いていますけれども、蛋白質とガイド RNA のコンプレックスを作って導入する。これは非常にやり方としては簡単にできるというところがあります。もう 1 つ、ZFN、TALEN の場合には蛋白質だけで遺伝子改変ができますので、この場合には評価としては蛋白質を細胞内に導入するというところが従来と違うだけで、この品質評価に当たっては、おそらくバイオ医薬品の ICH ガイドラインが参考になるだろうと考えられるわけです。ただし、品質管理に関してはそうであるわけで、安全性に関しては全くまた別のサマリーが必要になるだろうと考えられます。

CRISPR/Cas の場合には、ガイド RNA の品質評価に関しては、「核酸医薬品の品質の担保と評価において考慮すべき事項について」というものが参考になるだろうと。天然型を使う場合、もちろんリスクというのはそれほど高いわけではありませんけれども、もし改変したものを使う場合には、プラスアルファの評価が必要になるだろうと考えられます。

4) ゲノム編集ツールを用いて加工したヒト細胞加工製品です。これは従来で言えば、遺伝子改変された細胞製品ということになるわけですがけれども、遺伝子改変された細胞製品に関しては、ゲノム編集製品であっても、従来型の遺伝子導入細胞からなるヒト細胞加工製品と同様の非臨床安全性評価が適用できるのではないかと考えられます。用いるベクターに関しては、もちろんセルバンクシステムということ構築するのであれば、その評価もプラスアルファとして必要になるということになります。

(3) ゲノム編集の目的による分類です。先ほど言いましたけれども、主にゲノム編集では最初の頃は遺伝子のノックアウトと homologous recombination(相同組換え)ということがありました。あとは先ほど申しましたように、切らないゲノム編集というものがいくつか出てきていま

す。脱アミノ化をする、あるいはリコンビナーゼを使う、あるいは目的遺伝子の部分を脱メチル化するあるいは DNA をメチル化するというような発現制御タイプもあります。

この辺に関しても遺伝子治療として考えるべきではないかということで、これは大臣告示である「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」がこのように規定していて、これは治験にも適用されるということで、その辺がこの部分に適用できるのだろうと考えられるわけです。

もう1つ目的による分類ということで、基本的には二本鎖切断が従来のゲノム編集ですけれども、遺伝子改変の効率を上げるために2か所以上DSBを入れるという改変も行われています。ただ、その場合には、2か所入れることによって染色体の転座や欠失という大きな染色体の変異が起こることも知られています。もちろん起こった細胞はほとんどの場合は死滅していくのですけれども、たまたま BCR-ABL というような遺伝子ができてしまうと、リスクとしては十分高いものが出てきてしまうということになると思います。

先ほど言いました Dead Cas9 や base-editing については、ほとんど先ほど説明したとおりです。右側にどういうメカニズムでやるかということで、デアミナーゼすることによって別の変異に変える。この場合でもオフターゲット変異の場合は配列が似ている別の部分ということなのですけれども、その部分以外にもオンターゲットの近くの部分でやはり変異が起きてしまうというリスクもあります。

5. 安全性評価に関して、今までは解析がよく進んでいるといえますか、解析技術が非常にたくさん作られているということでは、オフターゲット作用についての評価というのは非常にたくさんされてきています。全ゲノムシーケンスやコンピューター予測、あるいは細胞内での解析とか、様々な技術が適用されていますけれども、基本的には *in silico* 解析をして、その後、例えば目的とする細胞から DNA を抽出して、それを *in vitro* の中でゲノム編集を適用する。あるいは *ex vivo* で細胞の中に適用して、その解析をするというようなこともされています。ただし、この場合に課題となるのは、*in silico* の解析と実験的な手法でのオフターゲットの評価というのが非常に重要で、おそらく *in silico* だけでは十分な評価ができないというのがコンセンサスです。

その上で、ホールゲノムシーケンス等を用いて、どれだけ変異が起きるかというのを解析するわけですけれども、少なくとも 0.1% 以下の頻度で起きるオフターゲット作用についての検出は困難というのが、今のところ一般的なコンセンサスです。それを右のほうで書いてありますけれ

ども、流れとしてはこういう実験になるということです。

このように解析方法としてはたくさんあるわけですが、特にオフターゲットの発生頻度やその配列などは、解析がやはり必要である。特にどういう観点からの必要性かということになりますけれども、1つは特性解析の結果からその細胞でのがん化のリスク、この中で、我々はがん遺伝子の変異というのはどこまで起きたときにリスクになるかという議論をしました。がん遺伝子にヒットがあったからといって、すぐにがん化するわけではないのですけれども、それぞれどういう変異が起きたかということと、どこまで検出できているかということも、その解析の1つの重要なポイントになるかと思えます。

ただ問題は、特に *in vivo* ゲノム編集の場合なのですけれども、株化細胞ではなくて初代細胞を用いた解析が望ましいのですけれども、必ずしもそれが適用できるわけではないということです。例えば、iPS細胞やES細胞由来の目的細胞を分化させて、そういうものを適用して評価するというのも1つの方法だろうと提案しています。

それからゲノムの大きな欠失、これはオンターゲットでの部位の話ですが、ゲノムの大きな欠失・目的配列の挿入ということで、そのようなオンターゲットの部位で様々な変化が起きる。場合によっては、アデノ随伴ウイルスのゲノムがオンターゲット部位に挿入された場合などは、本文中には書いていないのですけれども、オンターゲット変異ということも言えるかとも思っています。

もう1つは、染色体の様々な変化です。先ほど申しましたように、転座することによって、がんキメラ遺伝子ができる可能性も指摘されています。実際に実験的にあえてそういう部分にDSBを入れることによって、がん遺伝子のキメラ遺伝子を作ることができるという報告もあります。そういう観点からの評価ということから、染色体解析というのはおそらく、必須の技術になるだろうと考えられるわけです。

それからもう1つ、homologous recombinationのときに特に課題となるのが、もうこれは2年ほど前の論文なのですけれども、ゲノム編集でゲノムのhomologous recombinationの修復をしたときに、がん抑制遺伝子であるp53の変異が起きる比率がものすごく高くなる。逆にp53に変異を入れてノックアウトしたりすると、homologous recombinationが非常に高率に起こることが報告されています。これはおそらく、この変異によって、遺伝子をノックアウトした細胞では、むしろ変異が修復されずにそのまま出てきて顕在化しているためだと考えられていて、homologous recombinationをやるときには、がん抑制遺伝子の変異がな

いかという解析も重要なポイントになると思っております。

標的細胞です。今までいろいろなリスクを挙げてきましたが、このリスクは細胞全般に全て同じリスクかということ、おそらくそうではないだろうという議論をしてきました。すなわち、今までの遺伝子治療、ノックイン型の遺伝子治療でも、がん化が起きたのは造血幹細胞において3つの遺伝子治療をやった場合のみに、がん化が起きています。

ということは、遺伝子変異が起きても、がん化にまで結びつくのは特定の細胞、あるいは変異が起きやすいという細胞に限られているのではないかということが、今までの遺伝子治療の経験から言えるわけです。そういうことで、染色体異常や、がん化のリスクは細胞ごとに変わるのでないかということを議論してきました。特に、iPS や ES 細胞や造血幹細胞では、体細胞等に比べてリスクは高いのではないかという考え方を挙げています。

あと、5)免疫原性があります。これはゲノム編集酵素そのものが、もともと細菌由来の酵素であり、*ex vivo* で導入した細胞を投与してもゲノム編集酵素に対する抗体ができたという報告もあります。ということは、やはり異種タンパクを導入しているということから、*in vivo* の場合は特に強く出る可能性は高いわけですが、*ex vivo* においても抗原性の評価というのが非常に重要なポイントで、効果の減弱もありますけれども、場合によっては免疫毒性が生じるリスクについても評価が必要ではないかとまとめています。

ここまでわりと *ex vivo* を中心に述べましたけれども、*in vivo* ゲノム編集の場合には標的遺伝子の改変に伴う安全性評価ということで、ゲノム編集で課題となるのは、*in vivo* ゲノム編集の場合には非臨床では普通動物を用いて解析をするわけですが、遺伝子が全く違う動物を用いてもゲノム編集の評価は全くできないであろうという観点から、*in vivo* ゲノム編集におけるモデル動物を用いた実験というのは、ほとんど有用な情報は得られないのではないかという考え方を示しました。

ただし、ゲノム編集で POC を取る実験においてターゲットとなる動物での homologous な遺伝子をノックアウトしたときの POC の実験の中で様々な有害事象を評価できる部分もあるのではないかと。そういうところは、むしろ参考として、評価として使ったらいのではないかということを書いております。

ゲノム編集酵素のターゲティングと、*in vivo* の場合の改変効率です。もともとゲノム編集技術そのものがそれほど効率的ではなかったというところがあります。したがって、*ex vivo* が先行していて、*ex vivo* で様

々な細胞を改変して、その中からセクションして戻していたということがあります。ただし、技術的にも様々な改良技術を用いられています。in vivo ゲノム編集では、脳内で HITI 法という方法を使うことによって効率的にゲノム編集ができるような技術も開発されてきています。ただし、そういう場合には、どうしてもゲノム編集酵素を長期にわたって発現させるという必要があって、そういう場合にはオフターゲットあるいはオンターゲットもそうですけれども、目的外の改変が起きてしまうリスクも当然高くなってしまいます。もし起きてしまった場合、in vivo の場合には起きてしまった細胞を除去することもできませんし、そういうことでのリスクの高さを大きく考えておく必要があるだろうということです。

その他として、ゲノム編集酵素は、先ほど言いましたように動物を用いた実験ではあまり意味がないだろうと。一方、in silico 解析や in vitro の解析で検討された結果というのは、一定の意義ある情報が得られる可能性があるので、これは必ずやるべきではないかと、特に開発初期において、そういう評価をしておく必要があるだろうと。in vivo ゲノム編集では、先ほど言ったいくつかのリスクがあるのですけれども、適用疾患での期待される効果等も踏まえて慎重に進めればいいのではないかと、その他の結論の中に記載しています。

これはゲノム編集の臨床での考え方を示したのですが、先ほど言いましたように、どういうことを評価すべきかということです。先ほど述べました p53 のゲノム編集のリスクや、DSB によるリスク等を含めて長期フォローアップが必要である。おそらく長期フォローアップ期間に関しては、対象疾患やどんなゲノム編集を適用するかによって違ってくるし、もちろん対象とする細胞によっても異なってくるだろうと。

もう1つ、in vivo ゲノム編集では目的外の細胞・組織への導入リスクを考慮して、もし生殖細胞において改変するリスクがある場合には、適切な避妊期間を設定する等の対応が必要である。ただし、小児などの場合、どうしてもそういうリスクが避けられない場合にはインフォームドコンセントをきちんとやって、フォローアップ計画についても、そのことをやっていくべきではないかということです。

最後に、この文書の最初にも述べましたとおり、ゲノム編集を開発している専門家やゲノム遺伝子治療の専門家に参集していただきましたけれども、特に reader として想定しているのは、それらを開発されている企業や研究者、また、それらの審査を行っていただく審査官にも参考にしていただくことを期待しています。したがって、このエディティングの過程では、PMDA の再生医療製品等審査部にも見ていただきました。

もう1つ最後に書かせていただいたのですが、ゲノム編集技術の解析も含めて、新しい技術も急速に発展してきていますので、この時点での評価ということが5年後にはかなり変わってしまうことがあると考えられます。それに関しては考え方は新たな製品に対しても適用可能な部分もあると思われるけれども、むしろ適宜見直していくべきではないかという結論にしております。以上です。

○井上委員長 山口先生、どうもありがとうございました。数分間、資料を見ていただいて、少しお時間を取ってからご意見を伺いたいと思うのですが、本報告書(案)について、ご質問やコメント等がありましたらお願いいたします。

まず、私から簡単な質問です。p53の変異の影響というのが、2、3年ぐらい前に論文が出たと思うのですが、その後、フォローはされているのでしょうか。要するに、それが本当に確定した根拠となる論文なのか。その後の状況はどうなのでしょう。

○山口委員 あのときは2号続けてありました。ただし、それ以降、p53についてこのようなことがあるという、そのほかの報告は、今のところはされていないようです。ただ、p53をノックアウトすれば必ず効率が上がるようなので、もちろんあえてそうすれば、そういうこともできるのだらうとは思いますが。

○井上委員長 よろしいですか。小澤敬也先生、何かご意見や追加コメントはありますか。

○小澤(敬)委員 特にありません。

○井上委員長 よろしいですか。

○上田委員 きれいにまとめていただいて、我々にも非常に分かりやすいです。先ほどの注意事項とか問題点をきちんと整理していただいたのは、よく分かります。現在、既に世界では50トライアル以上が行われていますが、そのときのミニマムコンセンサスが何であって、国家間でどのくらいの違いがあって、日本もこれから臨床応用をする場合に、最低限、どこをミニマムリクワイアメントとして実施すべきかということが、少し聞き取れなかったのでお願いしたいと思います。

○山口委員 まず1つは、国内でも開発している方にも外部有識者として来ていただきました。例えば、東京大学の濡木先生などにも来ていただいて、その中で議論をさせていただきました。先ほども少し申しましたが、様々なDSBを入れないようなゲノム編集も、かなり開発されております。実際に先週、神戸でゲノム編集だけの国際シンポジウムがあって、その中でもいろいろな課題が報告されておりました。ただ、今回報告してい

る中では、わりと基本的な部分を述べているというようにご理解いただいたほうがいいのではないかと思います。新しい技術として言いますと、例えばシチジンデアミナーゼを使うところで、どういうリスクがあるかという個別のことに関しては、個別の判断をするということで、むしろ、それは PMDA であれば審査官に判断していただくことではないかと思いますが、そこまで細かくは記載していないというようにご理解いただければと思います。

○井上委員長 その点を日本ではどのようにしていくかということは、重要な観点かと思えます。

○山口委員 もう 1 つ追加しますと、昔は「オフターゲット効果(オフターゲットエフェクト)」と言ったのですけれども、最近のゲノム編集の中では、効果ではないので「作用」と言ったほうがいいのではないかと思います。最初にはオフターゲット作用のみの議論がわりと集中したのです。今はオンターゲットの変異のほうが、むしろ大きな問題ではないかということが言われてきております。その辺については記載させていただいておりますし、言いましたようにオンターゲット、オフターゲット、染色体の解析というの。例えばここに紹介しているのは、FDA の方が発表された図も持ってきているのですが、今回、我々がまとめた中でのコンセンサスの部分はわりと一致していると思っております。ですから先ほど言ったような、こういう評価をすべきというところは、海外の規制当局とミニマムコンセンサスとしては合っているのではないかと思います。

○井上委員長 ほかにありますか。よろしいですか。もし、なければ、ゲノム編集専門部会で取りまとめられた今回の報告書については、科学委員会として了承ということでよろしいでしょうか。それでは了承いただいたということでありがとうございます。山口専門部会長からは科学委員会終了後、報告書の公表までの間に、内容に関連した図の挿入や「てにをは」等の体裁を修正したいと伺っております。その場合は、私が委員長として内容の変更がないことを確認させていただきますのでご一任をいただければと思います。よろしくお願いいたします。

委員の了承をいただきましたので、先ほどの修正を行ったうえで本報告書を科学委員会として PMDA 理事長宛に提出したいと思えます。今後の業務に活用していただければと思います。また、山口委員におかれましては 1 年間、部会長として専門部会を運営し、この度、報告書の取りまとめをしていただきまして大変ありがとうございました。

＜新たな検討テーマについて＞

○井上委員長　それでは、次の議題に進みます。この度、ゲノム編集専門部会の報告書が出来上がりましたので、科学委員会では次の新たなテーマについて検討してはどうかと考えております。委員から何かご提案等がありますか。この委員会で専門部会を設けて、是非このようなことを議論してほしいというようなテーマ等がありますか。よろしいですか。

それでは事務局から提案がありますので、事務局から説明をお願いしたいと思います。

○事務局(下川)　PMDA では、今年度より既存の評価の考え方や規制では対応が困難な先端科学技術に対応するために、先端科学技術の情報を国内外から広く積極的に収集する、ホライゾン・スキヤニングの取組を開始しております。詳細は次回の科学委員会でご説明させていただきたいと思っておりますけれども、その取組の中で PMDA 内で、「マイクロバイオー姆研究に基づいた細菌製剤」というトピックが提案されております。また、ICMRA(薬事規制当局国際連携組織)という薬事規制当局のトップが集まる国際会議があり、そこで革新的技術に対する早期の規制対応を各国協調の下で促進するための取組が開始されております。この国際会議の間でも、マイクロバイオー姆は検討対象として多くの国から強い関心が寄せられているという状況にあります。

このような背景もあり、前回10月に開催した第34回科学委員会において、最近大きな注目を集めている研究領域として、マイクロバイオー姆についての研究動向を2名の外部有識者にご講演いただきました。このような経緯もあり、本日はマイクロバイオー姆を検討テーマとしてお諮りさせていただきたいと思っております。

それでは、資料3の②の概要をご覧ください。科学委員会で検討する内容として、菌の補填による菌交代又は菌による宿主免疫系の活性化等により疾病治療を行う領域の背景情報や開発状況、いわゆるマイクロバイオー姆研究の現状や成果を俯瞰した上で、マイクロバイオー姆研究に基づいた細菌製剤の審査における留意点をまとめてはどうかと考えております。

次に、背景と問題点をご覧ください。検討の背景としては前回の科学委員会で、竹田先生と大野先生からもご講演がありましたが、メタゲノム解析手法や、ノトバイオームなどの実験動物を使用することなどにより、最近、様々な全身的な疾患と腸内細菌叢の構造異常の関連性が示されており、注目を集めてきております。これらの成果を医薬品開発にいかすべく、実際にクロストリジウム・ディフィシル感染症の再発予防や潰瘍

性大腸炎、がん等の幅広い疾患を対象として単数又は複数の細菌からなる製剤を医薬品として開発する試みが行われております。アメリカでは、クロストリジウム・ディフィシル感染症の再発予防を目的として第Ⅲ相試験まで進んでいるという状況にあります。

これまで、細菌製剤としては乳酸菌製剤があります。ビフィズス菌を増やして整腸作用を表すといった作用を持つものがありますけれども、今回、テーマとして取り上げたいと考えているのは、例えば制御性 T 細胞を特異的に誘導するといった特定の生理活性を持つ菌を単離して医薬品を開発するもので、これまでのものとは異なっております。また、8 種類とか 10 種類とか、多くの種類の菌を混ぜて投与する場合もあるという点も異なっているかと思えます。そういった複数の菌が合わさって薬効を示すこと、ヒトとヒトの間、ヒトと動物との間で、腸内細菌や腸内細菌の種類は異なることなどを踏まえますと、論点としては製剤を構成する菌の種類や、その割合の妥当性をどのように非臨床試験で検証するかということが考えられるかと思えます。

そのほか、製剤の品質の評価方法も含めて、従来の細菌製剤と新しいマイクロバイオーム製剤とで評価の考え方がどの程度異なるのか、これまでのマイクロバイオーム研究を俯瞰した上で整理いただけたらと考えております。以上です。

○井上委員長

今、事務局からご提案がありましたけれども、前回の科学委員会で講演のあったマイクロバイオームを、次のトピックとして採択を行ってはどうかというご提案です。ご質問、ご意見等がありますか。マイクロバイオームの重要性については、前回の講演で皆さんも認識しておられると思います。いかがでしょうか。もし反対意見等がないようでしたら、マイクロバイオーム研究に基づいた細菌製剤についての専門部会を設置したいと思えます。皆さん、よろしいでしょうか。

それでは科学委員会として、設置するというにしたいと思えます。専門部会の場合、必ず部会長の選任が必要になります。専門部会規程では原則として、現時点で当委員会の委員の中から選任するという事になっております。部会長については、マイクロバイオーム医薬品が再生医療等製品のように、生きた細胞を扱い、化学合成された医薬品とは異なる性質を持つことから、この領域に造詣の深い山口委員にお願いしてはどうかという提案です。ゲノム編集専門部会と連続して大変申し訳ないので、なかなかお願いしにくいのですが、皆さん、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。ほかの委員の方も協力するという事で、是非お願いしたいと思えます。

ありがとうございます。本日、ゲノム編集専門部会の報告書を取りまとめていただいたばかりで誠に申し訳ないのですが、山口委員に当該専門部会の部会長をお願いしたいと思います。山口先生、一言ご挨拶をお願いいたします。

○山口委員 ご指名にあずかりました山口でございます。実は、もともと AMED の中のある移植医療のところ、マイクロバイオームを使った GVHD の抑制という研究をやっていて、そういう評価をさせていただいたことがあるのですが、なかなか難しいということはよく理解しております。今回は井上委員長がおっしゃったように、特定の菌だけを入れるという形になるかと思えます。その辺は是非、その専門家の方に入ってきて、議論を進めていただければと思っております。どうぞよろしく願いいたします。

○井上委員長 皆さん是非、ご協力をよろしく願いいたします。本日の議論を踏まえ、部会長や事務局と相談の上、専門部会の委員候補案を作成し、後日、本委員会にお諮りしたいと思っております。本日の議事は以上です。事務局から、ほかにありますか。

<その他>

○事務局(下川) 本日、「マイクロバイオーム研究に基づいた細菌製剤」についての専門部会を立ち上げることが決定いたしました。今、井上委員長がおっしゃいましたように、後日、専門部会の委員候補案を作成し、本委員会にお諮りしたいと考えております。また、8月の第32回科学委員会で設置が決定されました「コンピューターシミュレーションを活用した医療機器ソフトウェアの審査の考え方」についての専門部会は、来週の12月16日に第1回の専門部会が開催される運びとなっております。この2つの専門部会は、現在の第4期の科学委員会だけでなく、来年4月以降の第5期科学委員会においても、引き続き検討が行われることになるかと思えます。期をまたぐ関係で第5期が始まった後に、委員の見直し等を行う可能性がありますことを、あらかじめご了承いただければと思えます。

 次回の科学委員会は、令和2年3月10日(火)の15時からの開催を予定しております。詳細については、追ってご連絡いたします。

<閉会>

○井上委員長 それでは、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。