

第37回科学委員会

日時 令和2年9月1日(火)
14:00～
場所 ウェブ会議

<開会>

○事務局（澁岡先端技術評価業務調整役） 定刻となりましたので、第37回科学委員会を開催いたします。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。今回は、通算では第37回目に当たる科学委員会ですが、第五期の第1回は書面開催でしたので、皆様がコミュニケーションできる形では初めての委員会でありまして、本年4月に第五期目の科学委員会委員として、全メンバーを新たに委嘱させていただいております。

まず、理事長から御挨拶を申し上げます。

<理事長挨拶>

○藤原理事長 本日は、第五期として最初の科学委員会となりますので、一言御挨拶申し上げます。遠藤委員長をはじめ委員の方々には、心よりお礼を申し上げたいと思います。

PMDAの業務の基本は、理念にありますように「有効性、安全性について科学的視点での確な判断を行う」ということでございます。この科学的な判断のために、科学委員会は非常に重要な役割を果たしております。

最近、様々な新しい革新的な技術が医療製品に活用されてきております。このような新しい技術に対して、第一線で活躍されている委員の先生方による科学的な議論というものは、タイムリーに適切な対応が求められるPMDAにとって、大変貴重なものとなっております。

第四期科学委員会では「薬剤耐性菌感染症治療薬の臨床評価」と「ゲノム編集技術を応用した医薬品等のリスク評価の考え方」について報告書をおまとめいただきました。ゲノム編集技術の報告書については、厚生労働省から事務連絡として通知され、更にHuman Gene Therapy誌に投稿した結果、査読を踏まえて採択され、つい先日オンライン掲載がされたところでございます。

これらのテーマは、PMDAのみならず世界の規制当局にとっても対応が求められているもので、非常にタイムリーに考え方を外部に示すことができたと考えています。

今期の科学委員会では「コンピューターシミュレーションを活用した医療機器」や「マイクロバイオーム研究に基づいた細菌製剤」について検討することとしております。これらについても第四期と同様に最先端の科学的な知見が盛り込まれた貴重な成果が出されることを期待しております。

PMDA は、今後、ホライズン・スキヤニングを体系的に進め、対応の必要なテーマについて、いち早く評価の考え方などを発信していき、世界から信頼される規制当局となることを目指して努力していきたいと思っております。

新たに委員をお願いした先生方、また、引き続き委員をお願いしております先生方におかれましても、一層の御支援のほど、よろしくをお願いいたします。ありがとうございました。

<委員出席状況報告及び配付資料確認>

○事務局（瀧岡先端技術評価業務調整役） それではまず、事務局から委員の出席状況の報告と資料の確認をいたします。委員の出席状況を申し上げます。親委員会は20名の委員のうち19名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、科学委員会設置規程第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。小澤正吾委員が御欠席です。

次に、配付資料の確認をさせていただきます。議事次第・資料目録、資料取扱区分表、資料1（PMDAにおける科学委員会およびホライズン・スキヤニングの取組との関わりについて）、資料2（コンピューターシミュレーション専門部会活動報告）、資料3（マイクロバイオーム専門部会活動報告）です。また、参考資料として7つの資料がございます。科学委員会、専門部会の設置規程や議事録及び資料の取扱いの規程等の資料となっております。不足の資料があれば事務局までお願いします。

次に、資料取扱区分表を御覧ください。本日の配付資料のうち、資料2は「取扱注意」です。資料1、3は「その他」に該当しておりますので、それぞれ取り扱いにつきましてはよろしくお願いいたします。

今回はウェブ会議ですが、通信状況によってはビデオ送信の停止をお願いする可能性がございます。その際には御協力をお願いいたします。また、ハウリングを防ぐため、マイクに関しては、無効（ミュート）の状態としていただき、発言する際に有効としてください。発言が終わりましたら再度無効（ミュート）に戻していただきますようお願いいたします。

また今回はウェブ録音から文字を起こして議事録を作成します。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御協力をいただく部分があるかと存じます。この点、先にお詫びいたします。よろしくお願いいたします。事務局からは以上です。

それでは遠藤先生、議事の進行をお願いします。

<第五期科学委員会委員の紹介>

○遠藤委員長 本委員会の委員長を務めさせていただきます遠藤です。この委員会の運営に尽くしてまいりたいと思いますので、どうぞよろしくをお願いいたします。

本日は、第五期科学委員会のウェブで初めての委員会ですので、先生方の自己紹介をお願いできればと存じます。大変恐縮ですが、第五期科学委員会の名簿の上からということで、青井先生から順にお願いいたします。

○青井委員 神戸大学科学技術イノベーション研究科に現在勤務しております青井と申します。バックグラウンドは消化器内科の内科医で、臨床医をしていた後、研究を始めました。主に、iPS細胞をはじめとする肝細胞、再生医療、それから癌に関するテーマに取り組んでおります。どうぞよろしくをお願いいたします。

○遠藤委員長 次に、井関先生、お願いします。

○井関委員 東京医科歯科大学の井関祥子と申します。私は形態形成、特に頭蓋顎顔面の形態形成を研究しております。それに伴いまして、再生医療、先天異常、奇形学といったことを研究しております。どうぞよろしくをお願いいたします。

○遠藤委員長 岩田委員、お願いします。

○岩田委員 岩田敏と申します。国立がん研究センター中央病院で、現在、感染症部長を務めております。ベースは小児科医なのですが、その後、感染症学のほうに進み、主に抗菌薬、抗微生物薬の開発等にも関わっております。専門は細菌感染症です。よろしくをお願いいたします。

○遠藤委員長 小澤敬也先生、お願いします。

○小澤(敬)委員 自治医科大学の小澤と申します。専門は、血液内科学と遺伝子治療、細胞治療です。よろしくをお願いいたします。

○遠藤委員長 次の小澤正吾先生は本日、御欠席です。堅田先生、お願いします。

○堅田委員 武蔵野大学薬学部の堅田と申します。3年ほど前に、東京大学薬学部を定年退職しております。専門は生化学で、細胞の情報伝達系をやっております。どうぞよろしくをお願いいたします。

○遠藤委員長 門田先生、お願いします。

○門田委員 門田淳一と申します。長崎市立病院機構長崎みなとメディカルセンター副理事長兼院長を務めております。本年3月まで、大分

大学医学部附属病院で病院長を務めておりました。3月で定年となり、現在この職に就いております。第四期には、岩田先生と、薬剤耐性菌に対する提言等を取りまとめさせていただきました。また続けて、科学委員会の委員ということで、どうぞよろしく願いいたします。

○遠藤委員長 佐久間先生、お願いします。

○佐久間委員 東京大学の佐久間と申します。工学系研究科に所属しております。専門は生体医工学で、低侵襲治療デバイスとか、コンピューター外科、それから心房細動維持機構の可視化ということをやっています。また、この科学委員会は最初の段階から当時の審査センターの副審査センター長を仰せつかっており、そのときから関与させていただきました。第五期より科学委員会委員ということで参加させていただいております。よろしく願いいたします。

○遠藤委員長 佐谷先生、お願いします。

○佐谷委員 慶應義塾大学医学部の佐谷秀行と申します。がんの研究を行っております。また慶應病院のほうでは、臨床研究推進センターのセンター長を務めておまして、トランスレーショナルリサーチの支援を行っております。よろしく願いいたします。

○遠藤委員長 大門先生、お願いします。大門先生、聞こえますか。大門先生、私のほうには聞こえていないのですけれども。事務局で、何か分かりますか。

○事務局（澁岡先端技術評価業務調整役） マイクは使っているようですが、こちらでも聞こえておりません。

○遠藤委員長 事務局で対応して、連絡を取ってもらえますか。大門先生を飛ばして、高倉先生に進みたいと思います。高倉先生、お願いします。

○高倉委員 京都大学薬学研究科の高倉と申します。専門は生物薬剤学で、ドラッグデリバリーシステム（DDS）の研究をしております。昔から遺伝子・核酸医薬、最近ではエクソソームと呼ばれる細胞外小胞の研究に興味を持ってやっております。どうぞよろしく願いいたします。

○遠藤委員長 竹田先生、お願いします。

○竹田委員 大阪大学医学系研究科の竹田潔と申します。現在、免疫学フロンティア研究センターの拠点長も務めており、専門は免疫学の基礎研究になります。今年からこの会に参加させていただきます。どうぞよろしく願いいたします。

○遠藤委員長 鎮西先生、お願いします。

- 鎮西委員 産業技術総合研究所の鎮西と申します。工学系の人間です。専門としては、医工学、生体力学、あるいはMRIを中心とする画像を活用したシステムとか、手術ロボットの研究。また、最近ではレギュラトリーサイエンスと言っていますが、2004年にPMDAが創設されたときに1年間、医療機器審査部に在籍しておりました。よろしくお願ひいたします。
- 遠藤委員長 中村先生、お願ひします。中村先生、聞こえますか。事務局で、何か分かりますか。
- 事務局（澁岡先端技術評価業務調整役） 先ほど参加者の中には入っていたのですが、今は中村先生がログアウトされてしまっているような状況です。ですので、先に進めていただければと思います。
- 遠藤委員長 では、中村先生は飛ばします。お入りになったら、また後でということ。
- では西田先生、よろしくお願ひします。
- 西田委員 九州大学大学院薬学研究院の西田と申します。専門は薬理学と生理学で、岡崎の生理学研究所の心循環シグナル研究部門という所で、循環器の研究も兼任しております。最近では薬学ということで、既承認薬の適応拡大、ドラッグ・リポジショニング研究も進めており、こうしたPMDAに絡んだ仕事にも携わっております。今年から着任いたしましたので、是非この機会に勉強させていただければと思います。どうぞよろしくお願ひいたします。
- 遠藤委員長 平林先生、お願ひします。
- 平林委員 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター長を務めております平林容子と申します。背景としては、病理学、血液学になります。現在は、主に医薬品や化学物質の安全性に係る試験研究に従事しております。今年度から参加させていただくことになりました。よろしくお願ひいたします。
- 遠藤委員長 古矢先生、お願ひします。
- 古矢委員 古矢と申します。私は岡山大学の研究担当副理事をしております。約8年前までは、武田薬品で、がんの研究をしておりました。岡山大学に移ってからは、現在は中性子医療研究センターに所属しており、ホウ素中性子捕捉療法というものに関わっております。どうぞよろしくお願ひいたします。
- 遠藤委員長 山口先生、お願ひします。
- 山口委員 日本薬科大学の山口です。私は、以前、国立医薬品食品衛生研究所で遺伝子治療、再生医療、バイオ医薬品の担当をしておりました。その関係もありまして、この前の期では、ゲノム編集の報

告書の作成に携わらせていただきました。今回は竹田先生とともに、マイクロバイオームの報告書作成に当たりたいと思っております。よろしくお願いたします。

○遠藤委員長 渡邊先生、お願いします。

○渡邊委員 浜松医大の渡邊です。現在は浜松医科大学の理事、副学長を務めております。専門は臨床薬理学で、個別化薬物治療の推進や、臨床試験の体制整備などに取り組んでまいりました。昨年まで、岩田先生や門田先生と、薬剤耐性菌治療薬のPMDAの研究でも御一緒させていただいております。どうぞよろしくお願いたします。

○遠藤委員長 中村先生が入られたということで、中村先生、お願いします。

○中村委員 失礼いたしました。富山大学の学術研究部工学系の教授をしております、中村と申します。ベースは、臨床で小児科をずっとやっていたのですが、人工心臓が必要だということで、人工心臓の研究をやり出しました。大阪の国立循環器病センター、さらに東京医科歯科大学生体材料工学研究所へ行って、人工心臓の研究を行っていたのですが、生きた細胞から人工心臓を作りたい、人工臓器を作りたいということで、再生医療のほうに入ってきました。機械の手で臓器を作ってやろうということで、今は3Dバイオプリンターが世界中でも使われるようになったのですが、バイオプリンティングという研究の、はしりを始めてきております。いろいろな工学技術を使って、生きた臓器を作りたいということで研究を進めております。日本生体医工学会という学会で、佐久間先生たちと一緒に活動もさせていただいております。よろしくお願いたします。

○遠藤委員長 大門先生、いかがでしょうか。

○大門委員 大変失礼いたしました。兵庫医科大学医療統計学の大門です。私の専門は生物統計学でして、主に臨床研究のデザインと統計解析に関する研究開発を行っております。どうぞよろしくお願いたします。

○遠藤委員長 これで全員うまく接続できましたので、先生方、どうもありがとうございました。

<副委員長の選出>

○遠藤委員長 それでは議事に入りますが、よろしいですか。今日は小澤(正)先生のみ欠席ということで、議事を始めます。まず、副委員長の選任を行います。副委員長は、設置規程第5条第3項に基づき、委員長が指名することになっておりますので、私のほうから指名

させていただきます。副委員長は、渡邊裕司先生にお願いしたいと思っております。渡邊先生、よろしくお願ひいたします。一言御挨拶をお願いいたします。

○渡邊副委員長 ただいま遠藤委員長から御指名にあずかりました渡邊です。微力ですが、謹んでお引き受けさせていただきます。皆様、どうぞよろしくお願ひいたします。

○遠藤委員長 よろしくお願ひいたします。

<科学委員会とホライゾン・スキャニングについて>

○遠藤委員長 本日は、科学委員会に参加されるのが初めての方がいらっしゃると思いますので、科学委員会について、またそれに付随してホライゾン・スキャニングについて、事務局から御説明いただこうと思っております。それでは淵岡さん、よろしくお願ひいたします。

○事務局（淵岡先端技術評価業務調整役） それでは、資料の説明をさせていただきます。事務局の淵岡です。資料1に基づきまして、科学委員会とホライゾン・スキャニングに関して御説明申し上げます。

まず、最初にPMDAの御紹介からはじめます。PMDAは、医薬品の副作用や生物由来製品を介した感染等による健康被害の救済、医薬品・医療機器・再生医療等製品などの品質、有効性及び安全性についての承認審査、市販後の安全対策を行っている独立行政法人です。私どもは、この3つの業務によって国民の安全を守るシステムを持っておりまして、これをセイフティ・トライアングルと呼んでいます。

4ページはPMDAの理念になります。先ほど御説明しました3つの業務に当たっては、この理念のもと行っています。科学委員会は、3番目、最新の専門知識と叡智をもった人材を育みながら、その力を結集して、有効性、安全性について科学的視点での確かな判断を行うというところが関連の深い所です。先生方のお力を借りて、テーマごとに検討をお願いしているところです。

科学委員会について御説明します。科学委員会ができた背景ですが、先端科学技術を利用した医薬品、医療機器などの審査や相談業務を行うためには、審査員たちが最先端の研究内容を理解しておく必要があります。そのために、加速する技術革新をキャッチアップして、審査員の継続的な育成が必要となるということで、アカデミアとの密接な連携を行うために平成24年に科学委員会を設置することとなりました。

今、申し上げたように科学委員会は、アカデミアや医療現場と

の連携・コミュニケーションを強化して、先端科学技術応用製品へのよりの確な対応を図ることを目的として設置されているものです。医薬品や医療機器の審査業務等の科学的側面に関する事項を審議するという位置付けの PMDA の業務から独立した機関となります。具体的な役割としては、「各審査項目の科学的評価にあたっての留意事項」の取りまとめなどが期待されています。個別品目の承認審査に関わるわけではありません。

また科学委員会は、親委員会と専門部会から成り立っています。それぞれの役割ですが、親委員会は議論するテーマを決定して、トピックごとに専門部会を設置し、専門部会委員の選定、それから専門部会において作成された報告書(案)の確認を行います。また、先生方の専門分野についての御講演を頂いて、情報提供を頂くことを予定しており、対面の会議の際に個別にお願いさせていただきたいと思っています。一方、専門部会の役割ですが、親委員会で決定されたトピックについて議論を行い、報告書(案)をまとめるという役割になっています。

8 ページは第五期に検討することになっているテーマです。2つのテーマで検討が進められています。後ほど、それぞれの部会長から進捗などについて御報告を頂きます。これら以外の検討テーマについては、後ほど御説明するホライゾン・スキャニング活動を通じて提案していきたいと考えています。

9 ページは第4期に取り扱ったテーマです。3番目のコンピューターシミュレーションの考え方については、第五期に継続して検討が行われているものになります。

10 ページは、これまで科学委員会の成果としてつくられた報告書の一覧です。これらは PMDA の Web サイトに掲載されるだけでなく、内容によっては論文としてまとめていただいて、科学委員会の成果を国際的にアピールすることも行っています。

その直近の例として、第4期科学委員会の成果として取りまとめられました、ゲノム編集技術を応用した医薬品等のリスク評価の考え方に関する報告書の内容が、部会長の山口先生をはじめとした先生方の御尽力により論文化されていまして、Human Gene Therapy 誌に採択されています。

科学委員会でまとめられた報告書は、PMDA の Web サイトで公開されています。現在、第4期までにまとめられた成果は、12 ページのようなイメージで掲載されています。

次に PMDA のホライゾン・スキャニングの取組みについて御説明

します。まず概略ですが、ホライゾン・スキャニングとは、未来洞察の1つの方法です。将来、登場するであろう技術を予測しようとする場合、現時点の技術から開発が線形的に進むと捉えて予測をしようとするわけですが、このような方法では、それまでなかった画期的な技術というのは、技術の線形的な進展とは外れたところで表われるものですから、予測が困難になります。ホライゾン・スキャニングは、未来に起こりうる変化を大量の情報の中から多様に検討して、画期的な技術の萌芽をつかみ取ろうという方法です。

最初に同定ステップは、新たに出現した技術の端緒をつかむという段階になっています。学術論文やステークホルダーから得た情報によって、ごく僅かな発展の兆しを見いだすということです。スキャニングと言うとおり、多くの情報を幅広く収集するということをここで行います。優先順位付けのステップで、見いだした新規技術等のうち、PMDAとして対応が必要な情報について優先順位付けをします。次の評価ステップでは、PMDAにとって優先度が高い技術について規制の影響や対処の必要性を評価し、報告書をまとめていきます。最後に、必要な対応というところで、新規技術等に対する報告書に基づいて、必要な対応が行われるということになります。例えば、ガイドラインの作成などが行われるということです。

こういったことに取り組むことについては、PMDAの中期計画にも含まれているところです。効率的・効果的なホライゾン・スキャニングの手法を確立するとか、新たな対応が必要な技術等について、科学委員会を積極的に活用し、先端技術応用製品へのよりの確な対応を図るといったようなことが書かれています。

16ページはPMDAのホライゾン・スキャニングに対する具体的な取組の内容を挙げたものになります。昨年9月に実施要領を制定し、PMDAの行う手順を規定しています。これを受けまして、現在は試行的な作業を進めているところです。また中期計画にありました効率的な手法の確立に向けまして、AMEDの研究費で行われている研究班にも協力しています。国際的にも各国が連携した取組が行われており、我が国としてもそれに協力しているところです。

17ページはPMDAでの取組の流れを示したものになります。事務局が様々な情報源から情報を収集し、PMDAが対処すべきと考えるものをふるい分けし、PMDA内で評価して、その結果を踏まえて、課題にふさわしい枠組みで総合検討を行うということとしていま

す。今後、ホライゾン・スキヤニングによって選定されたトピックも、科学委員会で検討する課題としてお諮りすることもあると思われまますので、よろしくお願ひいたします。

ただいま説明しました PMDA の取組は、Clinical Pharmacology and Therapeutics 誌に投稿し、PERSPECTIVE に掲載され、世界に情報発信をしているところです。説明は以上です。

○遠藤委員長 ありがとうございます。ただいま御説明いただきましたが、何か委員の先生方から御質問等がありましたらお願ひします。ビデオをオフにしている先生方が多いので、ダイレクトで構いませんので、ミュートを解除して発言いただければと思います。よろしくお願ひします。

○鎮西委員 鎮西です。1つだけ質問をさせていただきます。これは日本の取組ということで、大変先進的な取組をされているかと思ひます。諸外国で同じようなところ、例えば FDA はかなりアクティブに行っているかと思ひますが、その他の国との間で、こういう内容について、いろいろどこかで意見交換したり、そういったことにはなっているのでしょうか。これは PMDA の方に情報があればということですが。

○事務局（澁岡先端技術評価業務調整役） 事務局です。取組としては、まだ始まったばかりではありますが、薬事規制当局国際連携組織、ICMRA と言っていますが、そちらで各国が協力してホライゾン・スキヤニングをやっているということ、今、幾つかのテーマについて検討を行っているところです。日本としても、今、ゲノム編集に関しての報告書を取りまとめているところに協力をしているところです。

○鎮西委員 これは何か分担を決めてやるタイプなのか、それともそれぞれ皆さん考えて意見を持ち寄るタイプなのか、どちらですか。

○事務局（澁岡先端技術評価業務調整役） 後者です。意見を持ち寄って報告をまとめていくという形です。

○鎮西委員 今、ちょっとコロナだからということもあるかと思ひますが、これからだんだんそういう活動は行われるわけですね。ありがとうございます。

○遠藤委員長 ほかの先生方はいかがでしょう。よろしいですか。

<専門部会活動報告 ①コンピューターシミュレーション>

○遠藤委員長 それでは、次の議題に移ります。はじめに第五期のテーマの1つであるコンピューターシミュレーション専門部会についての活

動状況報告、次にマイクロバイオーム専門部会についての説明を頂きたいと思います。

まず、最初にコンピューターシミュレーション専門部会の活動報告をお願いします。本専門部会は、昨年8月の科学委員会で設置が決定され、昨年12月より議論が始まりました。今回が初めての活動報告になります。鎮西部会長、よろしくお願いいたします。

○鎮西委員

コンピューターシミュレーション専門部会の部会長を仰せつかっています、鎮西と申します。よろしくお願いいたします。

この部会は、今ありましたように昨年12月に設置され、今までのところで都合4回開催しています。資料2の2ページに掲載している先生方にお集まりいただいています。いつもの科学委員会、専門部会とは少しメンバーの構成が独特かと思います。

これまでに4回、会議を開催しています。目標としては、今年の暮れに報告書を作成するというので、あと2回を予定しています。

この専門部会の目的ですが、生体现象を対象とする計算シミュレーション技術の現状を調査し、これを医療機器に応用する場合に注意すべき点を整理・検討することとしています。背景としては、いろいろなシミュレーションの応用が始まってきているということ。特に医療機器の設計や評価、あるいは直接患者さんでは計測できない、侵襲性が高かったり、希少疾病だったりしてなかなか計測できないといった場合に、診断上有用な情報を計算で補うことはできないだろうか、そういったいろいろなことが考えられる。そういった応用については、次のスライドで、もう少し見ていきます。

5ページはFDAの方が作ったスライドです。ざっと、いろいろな応用があるということで、実際に直接計算が医療の道具として使われるケースもあれば、医療機器の設計や、薬剤の設計や評価に使われるケース、今はその引用として使われるケース、いろいろなケースがあります。それもまた後で見ていこうと思います。

現在までのところ、6ページに記載しているような目次構成を考えています。まず1章と2章までで、目的、あるいは背景として、この分野でどういうことが既に行われているか、あるいは海外で何が行われているのかといったような話。3章からは、先生方の意見も交えつつ、医療機器の応用という側面で想定される数値シミュレーションについて、いろいろな分類を試みる。また、4章では最近の話題、5章では数値計算を使う方に何を伝えていくべきかと

いう意味でのユーザーコミュニケーション、最後にバリデーションに用いるデータやAIのバリデーションというのは大変ホットな話題なわけですが、数値計算に関してもどういったデータを使うべきかといったところで、少しAI専門部会のとくとは違う議論になっているということです。

この報告書のスコープとして、我々が今考えているのは7ページのとおりです。数値シミュレーションをその主要な機能の実現に用いた医療機器又は数値シミュレーションを医療機器の評価に適用する際、この2つのケースについて、数値シミュレーションの適用の仕方又はその限界に関する基本的な考え方を、現時点でのホットな話題として論点を紹介するものです。数値シミュレーションを医療機器に応用するというと、設計の最適化、それから評価に使う、あるいは数値計算そのものを医療機器のアウトプットにする。この3つがあるわけですが、一番上の設計の最適化はこの報告書では扱いません。

実は科学委員会では、2016年に整形外科インプラントの強度評価への数値解析使用に関する報告書をまとめています。これは整形外科用のインプラントの強度解析に数値シミュレーションを適用する際に留意すべき点、あるいは材料力学や有限要素解析の数値計算的なポイント、強度評価に適用する際の留意点、限界といったようなことをまとめています。これに対して、現在まとめている報告書では、材料力学的なシミュレーション以外の多様な数値シミュレーション、または今まで扱ってこなかったタイプのいろいろな現象、生理現象を含むシミュレーションといったことを扱っていく方針です。一方、個別の品目に直接適用可能な個別の議論は行いません。

いろいろな側面があるわけですが、まず幾つか分類してみましようということで、今は9ページに記載の分類を考えています。完全に4分類というわけではなく、いろいろとオーバーラップはあるのですが、まず古典的な物理シミュレーション、例えば力学の式、あるいは拡散方程式や質量保存則に関する式、そういった式をもとにして熱、超音波、光、あるいは電流、電磁界といったものについて、直接医療機器に適用できるもの、あるいはそれを使ってシミュレーションを行うものは常にいろいろ行われているのです。2番目に、システムズバイオロジー、より上のレベルの生理学、病態モデルなど、そういったものを含めてモデル化していくものが、既にいろいろ出ています。3番目に、ヒューリスティッ

クな方法。ヒューリスティックというのは、英語で発見的などといったような意味なのです。統計学、あるいはデータに基づいてといったような、そのような方法です。今、話題の機械学習やディープラーニングというように、計算との融合といったようなものも出てきています。また、我々の医療機器応用という側面を考えていった場合に、これらの中で物理的なシミュレーション、あるいは生理学的なシミュレーション、さらにそのもう1つ外側に臨床的にそれはいいのかという妥当性といったものが考えられるわけです。それぞれのレベルの妥当性といったものもあるだろうといったような議論をしてまいりました。

数値計算科学は、そういうサイエンスの1分野があるということで、その活用ということで言うと、例えば「曖昧さの定量化」。数値計算は一定の答えが出るわけですが、数値的な誤差もありますし、あるいは初期設定の単純化といったようなことに一因するいろいろな曖昧さを含んでいるので、それを実験を用いて検証していくという、いわゆる計算と実験の組合せをやるわけですが、それをいかにして効率化できるだろうかということです。逆に、実験がゴールドスタンダードかということ、必ずしもそうとも言えないという側面もあるということで、逆に数値計算が実験を補っていくという考えも、いろいろなものが出てきている。またシミュレーションの医療機器における課題として、数値計算、数値シミュレーションそのものが医療機器になる場合、あるいは性能評価にも使う場合、例えば動物実験で代替する場合、実験結果、動物での結果をいかにして人間の結果に適用できるかという内挿・外挿の考え方。また実験結果の妥当性の考察などをどのように進めていくか。特に人間でのデータがどうしても不足しているケースをどのように考えるか。こういったことを課題として設定しています。

その上で、特に最終的に医療機器をお使いいただく医療従事者の皆様というのは、必ずしも数値計算のエキスパートではないということで、ユーザーの皆様は何を知っていただくかということです。トレーニングというのは、あまりいい言葉ではないのですが、そういう普及のために知識をどのようにして伝えていくか。例えば、計算誤差とは何ですかなど、ある程度の計算誤差がある中で臨床的な有用性を保証できる計算精度、そういったものが考えられるわけです。技術的に今、精度保証付き計算というものが出来、受容できる誤差範囲を特定した上で、その誤差の範囲内に

収まっていることを確認する方法、それに見合った数値計算をやる方法もある。そういったようなことを扱っていくことになっています。

バリデーションに用いるデータということで、我々の経験上、バリデーション用のデータを集める作業には、計算をやる時間よりもはるかに大変な時間がかかるし、いろいろな苦痛を伴う。その中で、数値計算に特有のどのようなバリデーションのデータを集めるべきか。こういう点で考えていくと、機械学習のケースとはまた少し違うということが見えてくるということです。そういったようなことについて、扱っていく予定です。

これが大体、今、我々が考えている報告書の現時点での流れです。ただ、まだこれからいろいろな編集をしていった上で、大きく構成が変わる可能性もあることを、お含みおきいただければと思います。ここに至るまでに、この専門部会でどういった検討をしてきたかということについて、幾つか紹介をしていきたいと思っています。

まず、こういった数値シミュレーション、モデリングに関する基本のドキュメント類ということで、3つのものを紹介しようと思います。

まず ASME の V&V40。ASME というのは The American Society of Mechanical Engineers という学会で、ASME V&V40 が 2018 年に出ています。14 ページに記載の英語のタイトルが付いた文書です。

ASME では、航空機、あるいは原子力その他、様々な応用の分野での数値シミュレーション、ファンクションの文書を出しています。数値シミュレーションに対する credibility の確保といったようなことで、バリデーションとベリフィケーションをいかに行うかという文書を作ってきています。

V&V40 が、正に Computational Modeling of Medical Devices で、我々の対象の分野です。実は、この座長をやっている方が、FDA の方です。対象としては、ステント、人工心臓弁、人工関節などそういったものですが、この V&V40 に関して彼らが明言しているのは、これが FDA の許認可プロセスにシミュレーションを組み込むための文書であるということを言っています。これをまとめた方は、FDA の Dr. Tina Morrison という方です。

17 ページですが、この方は、FDA の Division of Applied Mechanics, Office of Science and Engineering Laboratories で、Center for Devices and Radiological Health の中の研究の側に

いらっしゃる方なのですが、大変な量の発信をされています。また、FDA では 2016 年に、この左上に載っているガイダンス文書を出しています。このガイダンス文書も実は彼女が中心になって作っている。正に FDA のこの分野のキーパーソンです。FDA では、こういった内容について非常に多くの発信をしています。大体、7～8 年前ぐらいから FDA の中で、恐らく彼女が中心になってこういったことを発表している。一番ストレートなメッセージとしては、動物実験から人間に外挿するとき、その外挿は本当に適切ですか、そんないい加減な外挿をするぐらいだったら、計算でやったほうがもっとちゃんとしたことが見られるのではないのでしょうか、というメッセージを最初に出しておられます。

また国内では、数値計算評価を含む次世代医療機器、再生医療等製品の評価指標、また医療機器等の開発ガイドラインで、18 ページに記載の 4 通(①～④)が日本語で発表されています。

ここからは、専門部会の中で先生方に御発表いただいた、実際にどのように使われているかという実例を幾つか見ていこうと思います。

まず、京都府立医科大学の板谷先生から、心臓血管血流解析学講座で血流シミュレーションはどのようにして臨床で使っているかというお話を頂きました。

血流シミュレーションというのは、流体力学のシミュレーションも含むものですが、むしろ、21 ページの絵で示しているのは血管の形を MRI、あるいはアンジオ等で溶出した後、形状をもとにして、それぞれ冠動脈の副反応をもとにして特性インピーダンスの伝送でしている。これがちょうど電気でいうところの電気抵抗と電流、電圧の関係と少し似ているのです。インピーダンスがない、細くて流れにくい血管には、なかなか流れないだろうということで、大体どれぐらいの血流が期待できるかということ計算できる。

22 ページでは、4D flow MRI で、バリデーションをしていくということを行ったようです。

さらに板谷先生は、例えば人工血管でバイパスしたときに、どういったことが起こるか、血流をどれぐらい確保できるかといったようなことを、シミュレーション等で行われています。

こういういろいろな計算をやることによって、非解剖的な血行再建を要するような症例、あるいは複数の術式が考えられて、どれが一番いいだろうかという検討を行うときに、こういう計算が

大変有用であるというお話を頂きました。

次は、大阪大学運動器医工学治療学、整形外科の菅野先生に、コンピューターシミュレーションで骨関節手術の計画をやっているということなので、その紹介をして頂きました。

対象としては、変形性の関節症です。例えば、27 ページのケースでは、右の大腿のカップ部分がだんだん悪くなっているのので、この写真の中で赤っぽく塗ってあるカップの所を切り出してきて、角度を変えて付け直すことでカップの機能を再建する。そういう手術をやるときに、実際にそれでいいのだろうか、圧力分布はどうなっているのかということシミュレーションで計算するとクリアできます。圧力分布がどれくらいいくか、あるいは足を動かしたときにどうなるか、歩行時にどうなるか、そういったシミュレーションをした上で、ではどこまでカップの位置を変えていくといいのかといったようなことが計算でできる。

荷重やひずみ、あるいは可動域の検討といったことを計算で行えるようになる。今、先生方は、自分の所で計算していて、検討しているということが、これを販売すれば、これが医療機器になりうるということです。

最後に、滋賀医科大学の芦原先生、循環器内科の先生です。芦原先生は昔から心臓生理学、心臓電気生理学に関する先駆的な研究を多数なさっておられます。

芦原先生から、in silico の計算をするときに考えておくべきということで、計算には必ず不確実性が入っている、あるいは、in silico というのは結局、プログラムを書いた人間の意図が必ず込められている、モデルを決めたときには、そのモデルを決めた人の意図が入っているといったようなことで、あくまでもこれは人間が作ったものであるということを忘れてはならないということをおっしゃっています。

さらに、計算がまず合っていないといけない。その上で、更にそれが物理的に妥当であるか、すなわち計測した結果と適合するかどうか、あるいは物理的な原理原則をきちんと踏まえたものか。さらにその上で、システムとしてきちんと動いているかどうか。さらに、それが臨床的な整合性を備えているか。それぞれの点から見ていかないと、結局、計算というのは一見もっともらしいことを言うわけですが、嘘をつくことがある。これをきちんと踏まえていかないといけないということで、芦原先生がおっしゃっている3つの妥当性レベルがあります。

まず、物理的な妥当性、裏付けがあるモデリング。機構的な妥当性、ただ単に一瞬を切り取っただけではなくシステムとして正しい挙動をしているか。さらに臨床的な妥当性、臨床とフィットするかどうか。そういった3つのレベルが考えられるのではないかとということで、それぞれのどういうところまでモデルを含めているかということで考えていく必要があるのではないかとというのが芦原先生の試案になっています。

大体、こういった説明を頂いた後、今日、紹介しなかったほかにもいろいろな先生方に事例の紹介等を頂いています。

今後、専門部会の進め方としては、予定では10月、11月にそれぞれ1回ずつ開く予定です。10月の段階で、原稿を全部集めて、つなげてみて整合性のチェックといったようなことを考えています。12月17日に、この委員会がもう一度開かれるときに、報告書案として提出できるようにということを目指して、今、検討を進めているところです。以上です。

○遠藤委員長 鎮西先生、どうもありがとうございました。専門部会で活発な議論をしていただいているようで、大変感謝を申し上げます。

それでは、ただいまの御報告について御質問、あるいは御意見等がありましたらお願いします。

鎮西先生、私からよろしいでしょうか。途中でFDAの話が出てきたのですが、例えばヨーロッパの各国やEUの動きというのは、どのような感じなのでしょう。

○鎮西委員 実はEUに関しては、規制当局が何かリードしているということはあまり私どもも知らないのですが、EUに関しては、研究レベルでIn silico clinical trialsという取り組みをしているグループがあります。EUの中で予算を取ってきて、あるいは企業をたくさん募ってきてアライアンスを組んでという活動は行われています。これは、医療機器だけではなく薬理や投薬など、そういう非常に広い分野も含めて、計算シミュレーションをいかにクリニカル、あるいは動物の試験の代わりに活用していくかという活動を行っています。EECの研究予算を取って、それを元にして人を集めてきて、企業を集めてきて、最終的にはコンサルテーションをやって、その仕組みをずっと維持している。そういう活動をやっている方がいらっしゃるということです。

○遠藤委員長 どうもありがとうございました。私は全くの門外漢なのですがけれども、コンピューターという単語が出ると、我々素人はスパコンを使うとどうかということが頭に浮かびます。例えばスパコン

を使うとどういうことが早くできるとか、こういう情報が得られるとか、などメリットがあるのでしょうか。それとも、メリットはこの場合にはないとか、もし教えていただければと思いますので、お願いします。

○鎮西委員　例えば、21枚目のスライドで、血流計算の話が出てきておりますが、実はもう今はなくなっていますけれども、理研の「京」コンピュータを用いて血流計算を行うといったようなことが行われていました。当時はスーパーコンピュータを使わないとできなかった計算が、今ではその場所までいかななくても、自分の机の横に置いておけるレベルでも何とかなるというレベルにだんだん変わってきています。ですから、マキシ型の大きな計算機を使ってやるメリットというのは、それが日本全国の患者さんのためのツールにすぐになるかというよりは、むしろ、あれがプラットフォームと言いますか、開拓者のためのプラットフォームとして、まず、あのような形で実現できることを示し、それが何年かするとデスクサイドまで小型化して普及してくるというプロセスになっているのではないかなと、私は個人的に考えています。

○遠藤委員長　ありがとうございます。ほかの先生方はございますか。どうぞお名前に引き続き御発言ください。

○古矢委員　岡山大学の古矢と申します。鎮西先生、1つ質問させていただいてよろしいでしょうか。御説明ありがとうございました。私に関わっているホウ素中性子捕捉療法、ここは加速器型の中性子発生装置を作り出すという医療機器だと思うのですが、そのときにどの程度の中性子線が出るかをコンピュータでシミュレーションされているのです。そういうときに、シミュレーションがこれであまくいったということで御説明になるのですけれども、私ども生物を扱っている者からすると、コンピュータでこういうシミュレーションであまくいくのだという御説明になっても、実際に装置を組み立てておられるわけではないので、その辺りのどこまでやって、シミュレーションを評価するかという、その辺りの何と申しますか、実証というのですか、検証というのですか、これはどのようにお考えなのでしょう。

○鎮西委員　我々の検討の中で言いますと、9、10ページ辺りです。物理的なシミュレーションで非常にうまくモデル化できて計算も正しく合うケースと、現実を含めて全てモデリングできているかどうかという話は、少し違うレベルです。正に中性子を、どのように分布になるかというのは、もう正に物理的な問題であって、そこだけ

があれば生体の話は全く噛んでこないわけですが、現実には、例えば周りに何があるのか、あるいは線源の付近、そういったものも効いてくるので、そこをどうモデル化するかは、次の10ページを御覧ください。

実験の中で出来ること、実験の条件の中でどういうところが効いてくるかというのを評価する必要がある。またここには全く書いていないのですが、例えば実験条件の中の何が結果に一番極端に効いてくるかということ、数値検査を使って予め作り変えていく。逆に、考え方で数値検査の結果が一番信用できるところと、あるいはちょっとパラメーターを変えただけで、がばっと結果が変わってしまうような、そういうところを実験を使って確認していくという、その両輪の考え方で、実験と計算が、どの範囲だったらそれぞれ当てになるかということを確認しながら進めていくというのが、多くのケースではないかと思っています。この我々の報告書の中では、お互いに確かめ合いながら、だんだん信じてよい領域を定めていくといったやり方についても言及していく予定です。これで答えになっていますでしょうか。

○古矢委員

ありがとうございました。よく分かりました。

○佐久間委員

佐久間でございます。今の部会長の鎮西先生のお話を伺っていて、1つだけ御紹介しておく議論をお出しいたします。実は、実験とシミュレーションは、やはり実験が真実だと考えることが多分、一番基本的な考え方になると思うのです。一方で、これは流体力学をやられている先生からの御指摘だったのですが、実験といっても、例えば現実の現象と条件を同じにすることができるわけではなくて、ある種のモデルとして実験するわけです。ある種の流体现象に関して言うと、実験の示している推定よりも、計算のほうが高いということが、ある意味では明らかになっていることもある。そんな時代にもなっているということがありますので、先ほどの鎮西部会長からも、この辺りをどのようにまとめていくかが非常に重要だと御指摘いただいたと思うのですが、その辺りも含めて専門部会の中で少し研究できればなということ議論しているということかと思えます。以上です。

○中村委員

富山大学の中村です。私は人工心臓の研究をやっていた経緯から、かなりデバイスの中でいろいろな数値シミュレーションをやって、そして最適化して、いいデバイスを開発すると。これはずっとやってきているのをずっと見てまいりました。理論に基づいてやっているの、物理学的にはかなりいいものができるのでは

ないかなと、私は期待を持ってずっと見てきております。一方で、そういった人工臓器を実際に体の中に入れたときに、患者さんの体の中に入ると患者さんのデータというのは、人それぞれまるっきり違うというような問題が多々あります。そうしたときに、そのシミュレーションがどの程度役に立つのかというよりは、むしろ患者さんごとのデータを含めたシミュレーションが、患者さんに埋め込む段階ではかなり必要になるだろうと思うのです。あとは、例えば人工関節とか、人工の骨ですね、インプラントもですが、そういったようなものにおいてもデバイス自体の数値シミュレーション、これは力学的にかなり正確なものが出ると思うのです。だけど、実際に患者さんに埋め込んだ場合は、デバイス内でポキッと折れるとかということよりも、むしろ体の中に入れた骨と骨との間で緩んできてしまう。こちらのほうが圧倒的に問題になるのです。とするならば、患者さんとの間、要するに生体との間の相互関係、そういったシミュレーションというか、理論というか、そういったようなシミュレーションが多分必要なのではないのかなと強く思うわけです。9ページ目に、古典的な物理シミュレーションというのが、いわゆるデバイスの中でのシミュレーションになってくるのだと思いますが、今度それを体の中に埋め込んだときに、生理学的な、これはそれぞれの患者さんのデータがここに入ってこないと、きちんとしたシミュレーションができないのだろうと思うのです。

先ほどのホウ素捕捉療法にしても、デバイスを開発する部分は物理シミュレーションなのだろうけれども、いざそれを患者さんに適用しようと思ったときに、患者さんごとに組織、臓器、体表、そういったところの形状は様々ですから、そういった要素をどんどんシミュレーションの中に入れていって、初めてシミュレーションが役に立つのではないのかなと思います。そしてまた私自身は、このシミュレーションというのは、あくまでも現在まだ起こってないことを予測するためのものだと思うのですけれども、そうした場合、やはり確率論になっていくのですが、その中で一番確率の高いものを選んでいくのが最適な医療だろうと思うので、何かそういう確率的な数字が何か出てきたら、判断する指標として非常にいい指標になるのではないのかなと思ったりしているのですけれども、是非、そういうところを何か入れていただけたら有難いのかなと思いました。

○鎮西委員

ありがとうございます。計算の中でエラーバー的にこれぐらい

の誤差があり得ますということは、これは昔から表示できていますが、そもそもエラーバーの過程となっている、入力は合っているのか合っていないのか、あるいはパラメーター、患者さんの体の各部分のパラメーターがそれでいいのか、あるいは不均一なのかどうか。そもそもその患者さんは、お元気でないから患者さんになれるので、正常な方のパラメーターをいくら計測しても、その患者さんのパラメーターになってないとか、いろいろなことが言われるわけです。今の計算の考え方としては、この計算は多少そういうパラメーターが動いても計算結果が結果的に変わらないのであれば、その辺りは目をつぶってもいいのではないかと。逆に言うと、singularity、特異点に近い部分で計算をすると、計算結果が非常に暴れることがある。そういう安定した計算を区別していくことができればよいと、計算科学の側からのアプローチとしては、そういうことです。あとは patient-specific、患者さんごとに計算を合わせていく考え方というのは、これから本当に臨床的に役に立つのかということが検討される時期に入ってくるのかなと思います。今回のレポートの中のその辺りまで、どこまで踏み込めるかということに対して、実は今の予定している原稿の中には、あまりその辺りはきちんと書けていないかもしれません。書けていない部分については、今回はここがうまくできませんでしたということで、最後のほうでまとめていくようなことも考えていきたいと。ですので、いろいろな御意見をいただけると大変有益ですので、是非、よろしく願いいたします。

○大門委員

兵庫医科大学の大門でございます。鎮西先生、ありがとうございます。非常に興味深く、拝聴いたしました。私自身、統計学を専門としておりまして、統計モデル及び数理モデルの構築をはじめ、統計的な枠組みでの予測モデルあるいは機械学習といったものを取り扱うことがあるのですが、先生のスライドの中でお示しいただきました、いわゆる V&V ですね。この定義に関しては、多分 IEEE、IEC、ISO、その他の領域によって定義が変わってくると思うのですが、先生のご説明の中での定義というものを教えていただけますでしょうか。

○鎮西委員

これも、何を目的にするかによって、バリデーションとベリフケーションというものの役割が次々に変わってくる。医療機器の中でバリデーション、最終的には医療の上で有益であるか否かということがバリデーションの目的になります。ただ、計算屋さんが、バリデーションと言ったときに、それが本業のところまで全

部を含めた上で意味のある計算になっていることを指しているかは、必ずしも明らかではない。と言うか、少しずつ目的とするところが違くと、自ずとバリデーションの目的も違うということで、その辺りについては今後、レポートの中で、例えば、医療機器の通常販売の中で使われているバリデーションやベリフィケーションという言葉と、数値計算の業界で使われているバリデーションやベリフィケーションという言葉とは少しずつ違うということ、このレポートの中で説明していきたいと考えています。

○大門委員

ありがとうございます。

○中村委員

中村です。何回もすみません。教えていただきたいのですが、生理学的な領域でのシミュレーション、あるいは化学的な、身体の中ではいろいろな生化学的な反応があると思うのですが、そういったところのシミュレーションは、どの程度進んでいるのかなと興味を持っているのですが、先生のお立場から、どのぐらい進んでいるのでしょうか。

また、先生方のチームの中で、そのようなことをなさっている先生はどのぐらいいらっしゃるのかと、少し教えて下さいますか。

○鎮西委員

先ほど少しご紹介しましたが、芦原先生が正に心臓電気生理学です。芦原先生は、近年では、心筋細胞を数個つなぎ合わせたレベルから組織の一部になるぐらいまでのところをモデル化してやっておられます。例えば、電気的な異常興奮は、どのように伝播するのかというモデル化とかもなさっておられます。部分、部分で専門の先生方が入っておられるというところです。ただ、全体としては、私の個人的な考えになりますが、生理学のモデリングというのは、まだまだ本当に緒に就いたばかりというレベルではないかと。例えば、結局、免疫反応のように、まだ全貌が生理学の中でも必ずしも分かっていない部分に関しては、まだモデル化というのは行われていないに等しい。本当は一番、免疫反応が数値モデルで計算できると素晴らしいのですが、なかなかそこまで達していない。モデリング、実際のバイオロジーに関しては、まずモデリングの前提となる生理学がどのぐらいきちんと分かっているのかというところに、かなり依存しているように思います。

先ほど、中村先生がおっしゃられたように、患者さんによって、いろいろなことが起こって全然違う反応をするというのも、少なからず免疫系の働き方が患者さんによって違うといったところも起因してくるところもあるのかと。なかなか本当にやりたいところが、まだまだモデリングされていないと、個人的には思ってお

ります。実は今回のレポートも、その辺りには殆ど触れていない、手づかずの領域になります。システムバイオロジーの専門家の方にもっと入っていただいてもいいのかもしれませんが。こういうことをみていくと、これも何年かのプロジェクトになってしまうのではないかと思っています。

○中村委員 ありがとうございます。是非、お願いします。

○遠藤委員長 どうも先生方、ありがとうございました。まだ、おありかと思いますが、そろそろ時間ですので、鎮西先生、どうもありがとうございました。

○鎮西委員 ありがとうございます。よろしくお願いいたします。

○遠藤委員長 引き続き御検討のほうをよろしくお願いいたします。ありがとうございました。

<専門部会活動報告 ②マイクロバイオーム>

○遠藤委員長 それでは、もう1つのテーマでありますマイクロバイオームについてに移ります。昨年10月に開催された本委員会で、2名の専門分野の有識者に講演いただき、12月に開催された科学委員会で専門部会の設置を決定いたしました。また、部会長は山口先生にお引き受けいただきました。それでは山口先生、活動報告の御説明をよろしくお願いいたします。

○山口委員 遠藤先生、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。今、遠藤先生から御説明いただきましたように、専門部会名はマイクロバイオーム専門部会とさせていただきます。

専門部会の設置の目的と背景について最初に説明させていただきます。3枚目のスライドで簡単に今までの状況と、実際にマイクロバイオームについてどういう検討が行われているかということの作業について説明させていただきます。

まず、マイクロバイオームを取り上げるに至った大きな要因としては、様々な全身的な疾患と腸内細菌叢のマイクロバイオームの構造異常が関連するということが様々なデータから示されてきております。マイクロバイオームについても次世代シーケンサーによる統計解析技術の進展とか、情報統計学あるいはメタゲノムの解析法によって、マイクロバイオームの全体像が明らかに把握できるようになってきたことが大きな要因となっております。

さらに、こういうマイクロバイオームを医療適用する場合には、まず最初にモデル動物等で検討しないといけません、人と動物

の間には、もちろんそういう腸内細菌叢について大きな差異があるわけで、そのギャップを乗り越えるためにということで、ノトバイオトという新しい無菌動物を使って、デザインされた腸内細菌叢を作り上げて、その結果を基に、人への外挿を考えると、こういう手法が出てきております。こういう背景から、例えば感染症の再発予防、潰瘍性大腸炎、がん等の幅広い疾患を対象として、投与する細菌についても単数あるいは複数種のミックスカクテルした製剤（カクテル製剤）を医薬品として開発する試みが行われてきております。米国では、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フェーズⅢまで進んでいるものもあります。

4枚目のスライドです。これは、つい先々週だったと思いますが、朝日新聞に便の移植に関する記事が載っておりました。むしろ便の移植のほうが広く皆さんに一般的に知られているのですが、実際に医薬品等を開発する場合には、こういう手法ではないというところに至っております。その左側に少し書いてありますが、潰瘍性大腸炎に対する便移植とか、造血幹細胞移植のGVHDの発症時における便移植によるGVHD抑制など、様々な試みがされてきております。ただし、こういう便移植に関して、実際にこれが医薬品になるかと言われれば、かなりハードルが高いと考えております。実際に海外あるいは日本で幾つかの研究者が開発しているのは、こういう便移植ではありません。新たな技術として、マイクロバイオームの移植技術が開発されてきているということが大きな差異になってきているのだらうと思います。

5枚目のスライドです。従来のいわゆる細菌製剤といった場合には乳酸菌製剤等が考えられるのですが、現在、開発されているのは、特定の生理活性、例えばインターロイキン17を高産生する細胞のTregの特異的誘導とか、そういう特異的な効能、PDをマーカーにした形で開発が進められるということになっております。その場合に、これに関与する複数の菌はどのようなものがあるかというのを明らかにすることによって、その単数あるいは複数の菌カクテルを投与することによって、目的とする生理活性を誘導できるかというところが大きな目的となってきています。こういう場合に、菌は腸内では低酸素状態で生菌しているわけですから、それぞれ培養法や、製造方法の確立、その後、特性解析等が必要になってきます。そうすると、医薬品として作る場合には、最後のカラムにありますように、医薬品出発原材料としての菌のバン

ク化やバンク間の特性評価とか製法管理、製剤の品質等の評価なども含めて評価する必要があります。そういう場合に、こういうマイクロバイオームは、特にどういう点について評価しないといけないかとかということがまとめられれば、この報告の目的になるのではないかと考えております。

6枚目のスライドです。本専門部会の目的としては、マイクロバイオームを利用した細菌製剤をオーバービューして、それぞれ従来の技術と異なる新要素を特定して、どのような要素があり得るかということ整理し、そういうことを更に、医薬品として開発する場合にどういうことを、先ほど申しました製法管理とかそういうところについて、どういう点に注意すべきか、あるいはどういう点の評価すべきかということについて、開発者への情報提供あるいはPMDAにおける審査に資するような資料を報告書としてまとめることを目的としております。

8枚目のスライドです。検討のイメージとしては、以上の背景を踏まえて、まずマイクロバイオームの臨床適用はどのようなものがあるか。先ほど申しましたように、様々な臨床適用があります。例えば免疫制御とか、がんとか感染症、様々な臨床適用があるということをもとに特性に応じて整理して、その特性を踏まえた上で評価に対する考慮事項をまとめることを目指します。その上で、臨床段階に至ったときに、細菌製剤としての医薬品として開発するために必要な考慮事項についても明らかにすることを目的とします。このような整理を行うことによって、マイクロバイオーム研究を利用した細菌製剤のリスク評価の考え方を整理し、ひいては開発の促進あるいはレビューのときの参考資料となるような報告書をまとめることを目的としております。

9枚目のスライドです。実際の検討課題としては、上の3つが臨床適用はどのようなことを適用とすることかということです。代謝物からの観点、あるいは新たな要素、どういうものを要素として開発するか。下3つが医薬品として開発するために必要な要素と考えられます。先ほど言いました非臨床での動物モデルをどのように人へ外挿できるかという話で、製法開発・特性解析・規格設定をどのように考えるべきか。投与量の設定における、例えばフェーズ1、2の実施のあり方。投与方法についても、例えば腸内まで送達するためのDDSとか、そういうことを整理する必要があるかと思っております。もう1つは、2番に書いておりますように、治験において留意する事項、長期フォローアップ等の考え方を明確にして

いくというところでは。

11 枚目のスライドです。マイクロバイオーム専門部会での報告書骨子として、どういう書き方をしようかと考えており、この辺は竹田先生とも議論させていただいております。専門部会でも 1 回目の議論を行い、こういうような方向でということで議論しております。まず①に書いてあるような多様な臨床応用にはどういうものがあるかということについて、それぞれ整理しています。もちろん、海外の対応についても整理させていただこうと思っております。それから、②新要素としては、多くの種類の菌を使う場合にカクテル製剤をどのように整理するか。特定の生理活性を目的とする場合、その指標としては、どういう菌体の臨床応用があり得るか。③に書きましたように、開発・審査における留意点としては、複数の菌がそろって機能を示すことについて、人や動物内で腸内環境や腸内細菌の種類が異なるので、どういう組合せで、まずモデル動物でやって、更に人への外挿性があり得るか。だから、非臨床での POC の考え方で、さらに安全性についてどう評価していくかということ、こういう①、②、③といった形で整理し、報告書にまとめたいと思っております。

12 枚目のスライドです。検討方法としては、専門部会の先生方あるいは外部から、こういう開発をされている専門家を招待して、整理に当たるときに必要な情報をインプットさせていただきます。先ほど申しましたが、最初の専門部会では、慶應大学の金井先生に講演していただき、皆さんで議論をさせていただきました。第3回以降、第4回において専門部会での各要素についての意見をまとめるとともに、最終的には、13 枚目のスライドがタイムスケジュールですが、来年 1 月ぐらいに報告書案の検討に入らせていただくために、今年度中にエディティングに関する様々な文書を作成させていただいて、親委員会には来年 3 月に、部会長報告として提案させていただければと考えております。以上です。

○遠藤委員長 山口先生、どうもありがとうございました。大変活発に進めていただき、ありがとうございます。それでは、ただいまの御報告について御質問、御意見等がございましたらよろしく願いいたします。

○小澤(敬)委員 小澤ですが、質問いいですか。細菌製剤に関するお話があったと思いますが、内容的には含まれていると思いますが、最近は遺伝子改変バクテリアの研究がかなり活発になってきていると思いますので、そういう遺伝子改変という用語も入れておいていただ

いたほうがいい感じがしました。いかがでしょうか。

○山口委員 小澤先生、ありがとうございます。これについては、その検討も含めたいと思っております。ただ、このときに一番ややこしくなるのはカルタヘナのことです。GMOですので、どのようにカルタヘナとの整合性を取るかというところが、要検討課題かなと思っております。ありがとうございます。

○遠藤委員長 遠藤ですが、山口先生、どうもありがとうございました。先生も御指摘になっていた動物実験、動物モデルを人に外挿するということは、いろいろ問題点があるように感じます。それらの問題点はどのように克服するか、どうデータを取りそろえていくか、動物から人への外挿について、もう少し御説明いただけたらと思います。よろしくお願いいたします。

○山口委員 動物への外挿が、それぞれ製剤ごとに相当違ってくるかと思えます。それともう1つは、動物と人との元々の細菌叢が大きく違っているわけで、そのためにノトバイオームという新しい技術が使われるかと思っております。人に、いかに近い細菌叢を動物モデルの中で作っていくかということになってくるかと思っております。その辺の外挿性のある動物モデルについては、何人かの先生方に少し講演いただいた上で、外挿性をどのように評価したらいいか、外挿がどこまでできるかということについては、報告書の中でまとめさせていただければと思っております。

○遠藤委員長 ありがとうございます。竹田先生、もし追加等がありましたらお願いしたいのですが、いかがでしょうか。

○竹田委員 御指名ありがとうございます。この腸内細菌製剤というところは、個人的には、創薬というところがなかなか難しいのかなと思っている中で、まずは人の腸内から採ってきた腸内細菌に限った話なのであろうと、私の中では思っています。その中で、動物モデルで、いかに効かせるかというところが難しいところなのだと、この創薬というところを考えた場合には思っています。そういったところで、動物モデルで実際に何かフェノタイプが出たときに、人にどう外挿させていくかというハードルをいろいろ考えていかないといけないのだろうと個人的には思っているところです。よろしくお願いいたします。

○遠藤委員長 竹田先生、どうもありがとうございました。ほかに先生方、いかがですか。

○中村委員 富山大学の中村です。2つあるのですが、まず1つは、対象となる病気はどのような病気になりますか。

○山口委員　　これは、まだどの範囲でというように決めているわけではありません。むしろ多様な開発が行われているというところで、先ほどちょっと申しましたが、感染症もありますし、恐らく一番よく多くの方が見ているのは免疫制御という形で、潰瘍性大腸炎とか様々なものがあるかと思えます。そのほかにも、がんもありますし、逆に言うとこれだと決めずに、できるだけ多くの情報をインプットした上で整理させていただければと思っております。

○中村委員　　遺伝子を入れた細菌ということ考えたときに、例えばインスリンを作る遺伝子を入れた腸内細菌を入れてあげれば、糖尿病の患者さんはインスリン療法がかなり楽になるとか、そういう可能性なども出てくるかもしれないので、いろいろな可能性があるのかなと思うのですが、その場合は、やはり特定の遺伝子を入れるというような、そういう技術が必要になるのではないかなというのが、私なりに考えたことです。

○山口委員　　ありがとうございます。

○中村委員　　もう1点は、これは自分にも関係するのですが、少し尿酸値が高いと言われて、ただ私はヨーグルトが好きなので、スーパーのヨーグルト売り場に行くと、「尿酸値と戦う乳酸菌」というのが出ているのです。あるいは最近、シェイプアップしようと思ってネットを見ていると、「痩せ菌を供給する」と。こういうような、要するに医療の手前というか健康食品のレベルで、かなり腸内細菌のことが言われていると思うのです。今回の専門部会のテーマの場合は、完全に医療の治療方法として応用しようとするところだと思うのですが、その辺との線引きのようなのはどのように考えていらっしゃるのでしょうか。

○山口委員　　その辺については、やはり最初のほうで整理しないといけないと考えております。ただ、もう1つ、例えば腸内細菌というか、そういうものによる代謝物を利用するという、そういうケースにおいては少しグレーゾーン、いわゆる食品なのか医療なのか、その辺が微妙なところもあります。その辺については、少し議論をさせていただければと思っております。先ほど先生がおっしゃられた痩せ細菌というか、あるいは機能性食品として整理できるようなものは、逆に言うと機能性食品のほうで扱っていただければと考えております。これで答えになっておりますか。

○中村委員　　これはPMDAの会議なので、恐らくその辺の線引きを作るというのも今回の役割に入ってくるのかなと思ったので、ちょっと質問させていただきました。ありがとうございます。

- 山口委員 ありがとうございます。そのとおりです。
- 大門委員 兵庫医科大学の大門です。山口先生、ありがとうございました。先生のスライドの11枚目の右下に、「従来の臨床試験との違い」が言及されておられます。腸内細菌叢特有の臨床試験として、これまでの臨床試験のデザインや統計解析の違いが出てくると理解してよろしいでしょうか。例えば、プラセボの問題とか。
- 山口委員 これはまだ深い議論まではしていない所なのですが、実際に細菌製剤として投与しても、その細菌製剤と患者さんごとのレシピエントの腸内細菌叢の働きがかなり違っているということも考えられるわけで、それぞれの違いとの整理というのが必要になってくると思うのです。場合によっては、食事療法との兼ね合いというような、そういうのも出てくる可能性があると思っております。ですから、その辺は実際に臨床に行っているデータなどを逆に参考にさせていただきながら、いわゆる体内の注射薬というのとかなり違う臨床試験になる部分もあるのではないかと思っております。
- 大門委員 勉強になりました。ありがとうございます。
- 青井委員 青井ですが、よろしいでしょうか。山口先生、ありがとうございました。今、供覧されているスライドにも安全性についてという言葉が入ってはいるのですが、マイクロバイオーームで何か生理活性がありそうだということは多くの方が思っており、またそれがどういうふうに効くのかというところにサイエンスとしての興味が非常にあるし、それをレギュレーションとしてどのようにしていくのかというのは、正に先生の専門部会の中心的なテーマだと思うのです。一方で、安全性に対する懸念としては、何か具体的に想定されている、あるいはどういうところが議論の中心になっているかというのはいかがなのでしょうか。
- 山口委員 実は、安全性については、これはこういう細菌製剤として今回取り上げる形ではなくて、むしろ便移植のときに死者が出ているということで、FDAがアラートを出していることは御存知かと思っております。そういう形で、特定の菌によるものだろうと推定できるわけですが、そういうときの安全性の問題があります。それともう1つは、その投与している菌だけが働くわけではなくて、患者ごとにそれぞれ細菌叢を持っているわけです。そうすると、そこで投与されたものとのバランスが出てくるかもしれないので、先ほどの抗生物質使用時に起きることがあるクロストリジウム・ディフィシル腸炎の話にも関係するのですけれども、実際に抗生

物質で使うわけではないのですが、特定の細菌製剤によって、思わぬ副作用が出ないかというところは、やはりきちんと評価すべきポイントで、もしそれが非臨床の段階でも評価できるのであれば、そういうモデル動物を作るというのが非常に大事なところだと思います。

○青井委員 ありがとうございます。

○古矢委員 岡山大学の古矢です。質問をよろしいでしょうか。マイクロバイオームを薬にするということをあまり考えなかったのですが、薬の効き方に影響があるのかなという視点で質問させていただいたのですけれども、薬物代謝酵素の CYP というのはよく知られていて、いろいろなファミリーがあると。患者さんによって CYP の違いの影響を調べないといけないというのは、これはよく知られた事実だと思うのです。同じように、マイクロバイオームの状況によって、既存のお薬でも効き目に影響が出るということが、もしあるとすれば今後、その部分で相当、研究や検討をしていかなければならない可能性もあるのかなと思ってお聞きしていたのですが、先生はどのようにお考えになられているでしょうか。

○山口委員 非常に重要なポイントかと思います。投与するときというのは、本来、マイクロバイオームとしての複数あるいは単数の菌を投与するわけなのですが、もしそのときに特定の医薬品、特に経口製剤とかそういうものを投与されている場合に、その代謝がどう変わるかということも安全性の評価項目の 1 つだと考えております。

○遠藤委員長 それでは、先生方、どうも活発な御議論をありがとうございました。山口先生、引き続き御検討をよろしく願います。ありがとうございました。

○山口委員 ありがとうございます。

<その他>

○遠藤委員長 それでは、本日本日予定した議題は以上ですが、事務局から何かございますか。

○事務局（浜岡先端技術評価業務調整役） 次回以降の本委員会の日程については、メールで御案内差し上げているところですが、年間の開催スケジュールの日時の御予定の確保をお願いできればと思います。もし議題がないような場合には、早めに事務局より御連絡いたしまして、その会はスキップさせていただくという方針とさせていただければと思います。以上です。

<閉会>

○遠藤委員長　それでは、本日の科学委員会は初めての Web 開催でしたが、ほぼトラブルもなく開催することができました。皆様、どうもありがとうございました。それでは、これで終了といたします。