

第3回マイクロバイオーーム専門部会

日時 令和3年1月13日(水)

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3回マイクロバイオーム専門部会を開催させていただきます。本日は、お忙しい中お集まりいただきまして、ありがとうございます。

<出席状況報告及び配付資料確認等>

○事務局（澁岡先端技術評価業務調整役） PMDA からの出席者を御紹介いたします。鈴木レギュラトリーサイエンスセンター長、井本執行役員（次世代評価手法推進・医療情報活用等部門担当）、林執行役員（再生医療製品・ワクチン等審査部門担当）、本田再生医療製品等審査部長、澁岡でございます。

次に、委員の出席状況を申し上げます。本専門部会の委員は12名で構成されておまして、そのうち現在10名の先生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、本専門部会の成立を御報告いたします。欠席の御連絡を頂いているのは笹川委員、今お見えになっていないのは山下委員であります。また、本日は有識者として御講演いただくため、順天堂大学消化器内科の石川大先生に御参加いただいております。

配付資料の確認をさせていただきます。メールでお送りさせていただいておりますが、議事次第・資料目録、資料取扱区分表、資料1として石川先生の講演資料、資料2は報告書の各項目の素案、参考資料として委員名簿です。資料に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、資料取扱区分表を御覧ください。資料は内容に応じて、取扱いとして「厳重管理」、「取扱注意」、「その他」に分類しまして、それに応じた対応を取ることとしております。本日の配付資料は、資料1及び資料2については「取扱注意」としていただきますので、厳重に保管頂きまして、コピー等の複製、第三者への開示は御遠慮下さるようお願い致します。

本日もウェブ会議ですが、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。その際には御協力お願いいたします。また、ハウリングを防止するため、マイクに関しましては通常ではミュート、無効の状態としていただきまして、発言する際に有効としていただくようお願いいたします。発言が終わりましたら、再度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いたします。その関係で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頂く部分があるかと存じます。この点につきまして先にお詫び申し上げます。よろしくお願いたします。

それでは、山口部会長に議事の進行をお願いいたします。

<マイクロバイオームに関するご講演と意見交換：>

「FMTの現状と今後の展開～社会実装に向けたルール作り～」

(順天堂大学医学部附属順天堂医院 消化器内科 石川 大 准教授) >

○山口部会長 皆様、本日はお忙しい中ありがとうございます。それでは、議題に入りたいと思います。先ほど事務局から御紹介がありました。本日は順天堂大学消化器内科の石川先生に御講演を頂く予定です。石川先生は、個別化腸内細菌療法に取り組んでおられまして、臨床研究として「潰瘍性大腸炎に対する抗生剤併用便移植療法」、FMTの長期経過を検証しておられます。その結果、潰瘍性大腸炎患者とFMTのドナーとの関係が治療の効果に関連すること、すなわち患者とドナーの関係が兄弟であること、あるいは年齢差が10歳以内であること、同世代ということだと思っておりますが、それがFMT移植療法の長期療養効果を高めるということを明らかにされており、本邦での便移植療法の分野についてリードされております。最後に、石川先生には御講演と関連する分野について、幾つか御質問させていただき、議論に加わっていただければと思っております。それでは先生、よろしくお願いたします。

○石川准教授 順天堂大学消化器内科の石川と申します。今日はよろしくお願いたします。FMTの現状と今後の展開ということで発表させていただきますが、トピックとしましては、FMTの臨床的意義、FMTの日本と海外での現状、そして今後進めていくべき方向性という私の考え方についても発表させていただきたいと思っております。

FMTの臨床的意義ということですが、本当にシンプルなので、方法としてはすごく簡単というか、あまりにも簡単すぎるのかもしれませんが、便ドナーといわれる健康な方、論文では「上位数パーセント」となっているのですが、問診やスクリーニングを行い、便を採取し、それを溶かして投与します。投与方法とすると、内視鏡や注腸、それからカプセルなども使用しながらFMTは行われていることとなります。大きく分けると3つの疾患、偽膜性腸炎 (*Clostridium difficile* infection (CDI))、IBD、その他の疾患ということになると思っております。それぞれについて説明

していきたいと思えます。

CDIは抗菌剤で発症する、先生方は御存じだと思いますが、医原性の疾患ということになります。リカレンスを繰り返す rCDI に対しての FMT の治療効果というのは、2013 年の 1 月にオランダから報告され、従来の抗菌剤の治療と比べましても、大幅に上回る治療効果が得られたということで、一躍注目を浴びました。それを受けまして、2014 年から FDA、それからイギリスのほうでもガイドラインを通じて FMT を実施することを許可という形で、実臨床のほうに利用できるようになりました。オランダやオーストラリアも同じような流れになっています。日本では、2020 年 4 月からですが、滋賀医大の安藤先生が中心となり、こちらに記載の 4 つの大学で先進医療 B として、rCDI に対しての FMT が開始になっています。この状況とコロナのパンデミックがぶつかってしまったということもあって、症例数がなかなか難しいところでもありますが、これがいよいよ 2020 年に日本における臨床の表舞台に立ってきたということだと思います。

次は、IBD という潰瘍性大腸炎に対してということですが。研究レベルではかなり昔から行われていて、大規模な RCT の報告からさせていただきますと、これはオランダからの論文なのですが、このオランダのやり方、FMT では有意差が出なかった、治療効果は十分に出なかったと。これも 2015 年ではありますが、カナダの報告では有意差が出たということです。ただ、ドナーによって、随分治療経過が変わるのだということで、ドナーDの人が治療効果が高かったという、こういったような考察がなされていたわけです。2017 年に治療効果という意味では決着が付いたのですが、オーストラリアの Paramsothy が出した論文 (LANCET) では、40 回繰り返す、週に 5 回、8 週間ということで、かなり繰り返すのですが、1 回目のも加えると 41 回になるわけで、41 回繰り返すと治療効果が非常に高かったという報告になります。

続いて出ていたのが、2019 年の Costello で、8 回でも十分効くということです。ただ、ドナー便の作成のときに嫌気下でやりましょうと。嫌気下でやることによって、41 回だったのが 8 回で十分に効くようになりました。しかも、ロングタームの治療効果も十分、維持効果もあったというような報告が出たわけです。かつて、この Costello のデザインも、プラセボは非常に FMT は難しいわけですが、色付き、匂い付きの水ではなくて、自己便を出してもらって、それをプラセボに使って見ているという、デザインの

にも非常にクオリティの高いクリニカルスタディで、治療効果が証明されたということになります。

これは、昨年の Immunological Investigations の論文を引用したのですが、メタアナリシスがバイオ医薬と FMT の比較ということで論文が出ていたので御紹介させていただきます。FMT、Infliximab、Adalimumab、もちろんですがプラセボに対しては治療効果が高く、オッズ比が高いわけですが、FMT と他剤を比べてみても遜色ないということです。Adalimumab には上回っているというようなことにはなりますが、かつての RCT で出たデータを全部利用して出たメタアナリシス、これ以外にも 1 個出ておりますが、同じ結果になっています。FMT はほかのバイオ医薬と比べても、遜色のない治療効果が認められるようになったということになります。

当院、当学における潰瘍性大腸炎の研究の報告をさせていただきたいのですが、2014 年の 6 月から開始しておりまして、今日御出席の金井教授、本邦では金井先生の慶應義塾大学が始められて、その後、我々も潰瘍性大腸炎に対する抗菌剤併用便移植療法という形で始めました。

これはどういうことかといいますと、始めた段階の 2014 年のときは、治療効果があるかないかというのが非常に微妙でしたので、ただ便を移植するだけでは効率的な腸内環境の改変はできなだろうと考えまして、まず乱れた腸内環境に対して、抗生物質 3 種類、アモキシシリン、ホスホマイシン、メトロニダゾールを 2 週間飲んでもらって、腸内環境をリセットして、その後、健康な 1 人のドナーから取ったドナー便を移植します。これは内視鏡で移植するという方法です。しかも、回数は 1 回としました。この方法とメソッド、治療効果、メカニズムについて、アメリカの炎症性腸疾患学会の学会誌に掲載されました。

2 週間の抗生物質の治療をしていただいて、その後に FMT をするというメソッドになります。ですので、このコントロールとして、抗生物質だけの治療と比較してみました。FMT を足すのと足さないのとで、どうなるのかというところを見てみたというわけです。そもそも、この AFM セラピーという抗菌剤療法というのは、2010 年に American Journal of Gastroenterology に掲載されていますが、3 つの抗生物質を潰瘍性大腸炎の人に投与します。この時はテトラサイクリンがホスホマイシンの代わりに入っていましたが、これでも潰瘍性大腸炎の患者さんに、ある程度治療効果が

あるということが言われています。その知見も拝借して、こういうようなスタディを組んだわけです。

まず、これもファイラム（門）レベルですのでざっくりなのですが、赤が *Bacteroidetes* です。緑が *Firmicutes*、黄色が *Proteobacteria* です。これがドナーで、これが患者さんです。あまりここに有意差はありません。ただ、2週間抗生物質を飲みますと、このように変わります。赤がほとんどなくなって、緑と黄色のみが残ります。緑と黄色が増えたというわけではなくて、プロポーションですので相当の数が減っていますが、赤はほとんどなくなっています。そしてFMTをした後、4週間後にどうなったかというところ、赤が戻ってきます。つまり、*Bacteroidetes* がリカバリーしてきます。戻ってこないのもいましたということで、そこに注目すると、A-FMT (Antibiotics-FMT) と FMT のコンビネーションセラピーについては、一旦抗生物質で赤の *Bacteroidetes* がほぼなくなり、そして FMT によってリカバリーしていると。この傾向が見られたものに関しては、治療効果が出ました。

一方、効かなかったノンレスポンドの患者さんについては、FMTをした後も赤の *Bacteroidetes* が戻ってこなかったということが分かったということです。この方はもともと *Bacteroidetes* もいませんで、ドナーはこれだけ含んでいるのですが、FMT以降の4週間では回復がないというわけです。

それでは、勝手に戻ったのではないかということで、抗生物質を飲んだだけで、FMTをしなかったら、4週間後はどうなったのかというものも見てみました。AFM単独グループ、抗菌剤療法のみの場合、ほとんど戻ってきません。戻ってくるものもありますが、20%ぐらいのプロポーションであって、あまり戻っていません。8週間たっても、抗生物質を飲んだ方は、FMTをしない限り戻ってこないということです。

こういうフィギュアができました。モノセラピー、抗菌剤療法のみと、FMTを加えた群ですが、1か月後にFMTをして、*Bacteroidetes* がリカバリーしてきた患者さんは治療効果が出て、戻ってこないものは治療効果がなかった。AFMの場合はほとんどが戻ってこなかったということになります。ここがポイントにはなってくるのですが、endoscopic sum score といって、全大腸に炎症がある、いわゆる広範囲に炎症が強くある疾患がどんどん点数が高くなるわけですが、こういう疾患の場合は、FMTをしても *Bacteroidetes* が戻ってきませんでした。要は、治療効果があまり

出ませんでした。逆にいうと、5点以下、限局して炎症があるような潰瘍性大腸炎の場合は、A-FMTの治療をすると治療効果が出たということが分かりました。これはやはり、健康な粘膜、ある程度粘膜がしっかりして、移植したときにきちんと移植できたかどうかという差なのではないかということが予想されたわけです。

そして、2020年の論文になりますが、長期的にはどうだったのかということで、短期の治療効果のほうから見ますと、A-FMTと抗菌剤療法のみで見ると、これはPPSですが67.3%です。今まで、全部合わせて見ても、我々のほうだと70%弱ぐらいの短期治療効果を認めています。

これを長期経過で見ていきましたということになるのですが、治療効果があった方を100として、その後ずっと2年間どういう経過をたどったのかを見てみました。繰り返すようですが、これは治療は1回だけです。FMTは1回だけです。何度もやりたいというものはあるのですが、なかなかリソースの部分が間に合いませんので、1回だけやって、どうなっているのかを見ています。そうすると、抗菌剤療法のグループと比べて、この半年以内のところですごく差が出ます。AFM、抗菌剤療法の場合は、ぐっと一旦良くなるのですが、半年ぐらいたつと半分以上の方が再燃してしまっています。潰瘍性大腸炎の場合は、一旦治療が効けばいいというものではなくて、その後、長く寛解を維持することが重要です。ですので、治療効果が長く寛解を維持できるかどうかということの評価したわけですが、こう考えると、FMTを1回するだけで、再燃はしますが、何とかここを持ちこたえていて、そして2年間を見ていくとしっかりと有意差が出てきます。1年間でも有意差がありました。

これはどういったものが影響しているのかどうか、ドナーと患者さんの要素に絞ってみました。すると、ドナーと患者さんの関係性が兄弟であると非常に長続きしていることが分かりました。これは長期の治療効果では関連してはいますが、短期の治療効果では全く関係ありませんでした。長期の場合はこのような結果です。

これが論文に出したデータですが、brothers&sistersの場合は治療効果が長く続きました。そして、低いのは親子関係です。親からもらったパターン、子からもらったパターンが、1年もたずに再燃するのがかなり多かったことが分かりました。さらに年齢差がどうかということで、brothers&sistersも年齢が近いので、似た経過にはなりますが、10歳以内のところまで切ってみると、10歳

以内、つまりドナーと患者さんの年齢が10歳以内であれば、治療効果が長続きし、寛解維持に寄与できると。逆に、11歳より離れていくと、これだけの差があるということで、夫婦、親子間のFMTよりも、brothers&sisters、同世代間のFMTのほうが長期的な効果が高いと。これが移植しやすく、マッチングがいいのだろうというようなことを報告させていただいたわけです。

1例、兄弟間のA-FMTの症例を出させていただきます。この方は30歳の男性で、メサラジンを飲んだけれども改善しませんで、漢方などをやっていたということですが、あまり決まった治療はされていないという方です。この方が、弟さんがドナーで治療に臨みました。治療前は、このように潰瘍がすごくあって出血していました。粘膜もすごくただれている状態です。粘膜は残っているような所に見えるだけで、これはもう潰瘍になります。全部が潰瘍ということです。これが2か月後で、潰瘍が治ってきていて、半年後はここまできれいになっています。そして2年後、1回の治療だけで2年後、しかもこの人が分かりやすいのは、このA-FMT治療以外は受けなかったということです。しかも、継続している内服薬もないので、そのまま治療効果が維持できているということが明白になっています。チャンピオンデータでもありますが、この方は非常に効果があったと思います。ただ、残念ながら、この後に、2年後の後に再燃します。そして、もう1回移植します。この場合は、弟ではないドナーを使って移植したのですが、それは長く続きませんでした。それで、もう1回移植しているということで、この方の長期データはあるのですが、決してA-FMTを1回やれば完璧に病態がコントロールできているわけではなく、やはり定期的にやらなければいけないということはあるかもしれませんが、かなり長期的には治療効果が保てるということが、この症例で分かりました。

そして、有効菌種ということで、移植全体ではなくて、何かポイントの菌種はないかどうかを探しているわけです。例えば健康な方というのは、これは *Bacteroidetes* の菌種になりますが、これを種分類で見ると、*Bacteroidetes* の中に幾つもの菌種が多く存在し、多様度が保たれているのが分かります。14番のドナーです。14番の患者さんは4~5種類ぐらいしか存在しません。これが移植すると、このように、ここにある菌種がこちらに移ってきます。これで治療効果が出ている状態です。非常にドナーと似ているような状態です。注目すべきは、このように健常者の方に

は多く含まれている菌種が、潰瘍性大腸炎の方にはいないものあることです。つまり、失われていっているかもしれないわけで、FMTをすることで移植することができるかもしれないということです。

これを多様度で見ると、健康な人のドナーが、潰瘍性大腸炎の低い多様度に対し移植後、FMT後、同じレベルの *Bacteroidetes* の多様度を繰り返していることが分かります。これも2018年に報告しています。

例えば、先ほどの患者さんはどうだったかという、このように治療前はほとんど、この *Parabacteroides distasonis* に、*Bacteroidetes* の門の中で見てみると、このような感じになっています。ドナーの方はこのように多様度に富んでいます。治療後2週間、ほぼドナーと同じような組成になっています。4週間、8週間、1年、2年と見ていきますが、再燃するまでは、弟とほぼ同じような腸内細菌組成が移植され、継続できていることが分かります。

そして、FMTの研究の場合は、有効なドナーというのが明白ですので、有効なドナーから菌種を多く単離しまして、そこで動物実験、腸炎誘発モデルなどを使って、IL-10 誘導とかの Treg のファンクションにも注目し、どういう菌種が、どういう菌株が有効であるのかを特定し、昨年、特許出願を完了しております。このように、菌種によって、非常に抗炎症効果の強い菌種もいるということが、この FMT の臨床研究を通して分かってきたということもあります。

FMT の更なる展開としましては、2019年の SCIENTIFIC REPORTS ですが、自閉症について治療効果が出てきているであるとか、CNS 分野において、パーキンソン病、多発性硬化症といったような疾患についての応用が可能ではないかという形で、臨床研究が進んでおります。アレルギーについても、これは2020年、今年の Cell 誌ですが、生まれたときにお母さんの便を薄めたものを FMT をし、そうやって帝王切開で生まれた子供たちのアレルギー予防ができないかと。帝王切開で生まれる子供たちというのは、経膾分娩よりも多様度が下がっていくことが分かっています。そして、疫学的にはアレルギーの発症が高いことが分かっているので、早めに FMT をしたらどうかということで、これはヘルシンキ大学ですが、こういった臨床研究も進んでいます。

さらに、免疫チェックポイント阻害薬で発生するような IBD 様

の難治性の大腸炎に対して、これは Nature Medicine 誌ですけれども、これも FMT が利用されています。そして、これはアジュバントとしての利用という意味では非常に有効だと思いますが、PD-1 の治療効果は腸内環境が影響していることが分かっておりました。*Akkermansia muciniphila* であつたり *Enterococcus hirae* であつたりという菌が含まれることによって治療効果があるということであれば、治療前に FMT をして、その PD-1 阻害の抗がん剤の治療効果を上げてあげるといようなことをアジュバントとして、FMT を利用する方法も進んでおります。

FMT の臨床的意義についてまとめます。CDI に対しては、米国、英国、ヨーロッパ、オーストラリアで標準的に利用されています。IBD に対しては多くの臨床研究が行われ、バイオ医薬との比較検討がなされています。ここもポイントかもしれませんが、高い経済的メリットという、要はバイオ医薬の場合は 1 回使うと今は中止基準がない状況ですので、長く長く使っていくことで、非常に医療経済的にも負担になるということです。そして、中枢系、アレルギー系の疾患に対するエビデンスが次々と報告されているという状況です。

これは後に触れますが、Microbiome 創薬の基軸としての FMT ということで、FMT をベースに生菌製剤や、他のモダリティが開発されている海外の動向です。そして、有効菌種や菌株の発見は重要だと思ふのですが、従来の有効菌種の見つけ方ということになりますと、健常者と疾患のある患者を比較して、そして失われている又は多いものに注目して、その菌種について調べていくという方法です。かつ、その菌種が見つかったとしても、それを動物実験でバイオリジーを突き詰めて、例えば Treg がとか、IL-22 がというのが、大体 IBD のパターンだと思うのですが、それでは非常に直接的ではないということなのです。この FMT の場合は、実際に治療をして効果があったという段階から探することができるので、そういう意味では有効菌種であつたり、生菌製剤の入口になり得るといふこと、あるいは基軸として FMT を利用していくということが、海外ではなされています。私も同じような発想を持っています。

そして、アジュバントとしての利用です。生菌製剤とのコンビネーションや PD-1 抗体の薬効を高めるということです。これは、生菌製剤のみで定着できるかといふのは、理想は生菌製剤、カクテル製剤で、できるだけ安定して均一なもの、そして安全性を担

保したものであるということになると思いますけれども、定着するかどうかはなかなか難しいところもあると思います。そういう意味では、FMTはまだ完全なものではないかもしれませんが、これと有効菌種を組み合わせるようなことで定着を促したりするようなこと、FINCHとかの会社で行われていることですが、こういう方法もあります。

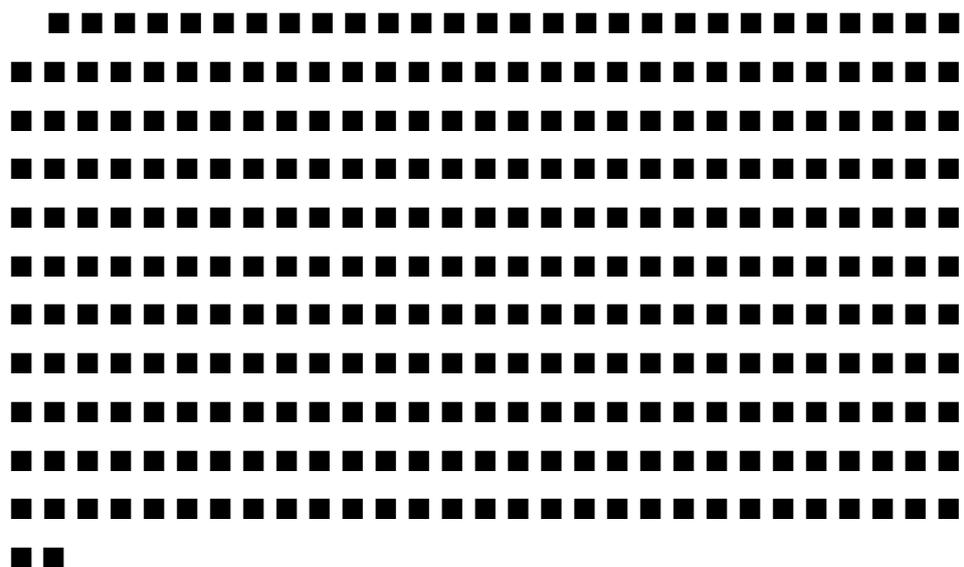
FMTの基礎研究はどんどん進んでいます。ドナーと患者の年齢や関係性ということもありますが、更に進んで、マッチングアルゴリズム、どういう菌種を持っていれば、どういうものがマッチングがいいのかというようなことも進めています。そして、投与方法や処理の方法で治療効果が大きく変わることも分かっています。例えば我々のデータでは、抗菌剤療法をうまく使うことで治療効果がかなり高まると言えると思います。これについては、嫌気下で処理する便であれば治療効果は高いです。様々なことで、やはり治療効果の出方が違うということも分かっています。

今回重要と思われる FMT の安全性に対してまとめてきました。とかく FMT に死亡例が出た、大変だということで、そこに注目されているところだったのですが、よく調べてまいりました。これは 2019 年 3 月なのですが、マサチューセッツのジェネラルホスピタル、MGH で、大学病院の施設内で準備された FMT のカプセルを使ったということです。この 2 例が ESBL の感染なのですが、1 症例目は 69 歳の男性で、肝性脳症の治療のために臨床研究で使いました。2 症例目の 73 歳の男性は、残念ながらお亡くなりになったのですが、これは非常に重篤な骨髄異形成症候群で、貧血と免疫系が落ちている状況のときに、造血幹細胞移植をしました。そのときにシクロフォスファミドを使っておりまして、その中で FMT をしたという非常にリスクの高いような状況だったと思います。ただでさえ、こういう状況であれば、感染症が起きると命取りになると思いますが、このときの FMT に ESBL 菌が混入しており、これで敗血症を起こし亡くなったということで、これを受けまして、2019 年の 6 月に FDA からアラートが出たということです。

しかし、この OpenBiome という会社は、アメリカで便ジュースを供給している所になるわけなのですが、55,000 以上の FMT 用の便、それをリサーチユース、CDI のクリニカルユースでどんどん供給していています。こういうような件数というのは、ほとんどなかったわけなのですが、この MGH の報告は、まさに個人の所でやっちゃっているということで、OpenBiome という大きな所で何

が起きているのかといいますと、ほとんど安全に運用できていたと。ただ、Shiga Toxin と EPEC の感染症については報告がされています。4 例と 2 例で、6 例ございます。これに関しては、PCR をして見つかってきているということで、OpenBiome 自体は、EPEC とかチェックは行っていなかったということなので、FDA はそれに対しての PCR 検査項目の追加ということを警告して、それを受けて改善しているということです。流れを言いますと、死亡例のアラートが出た、ESBL の検査追加で FMT が再開していると、滞りなく再開したということです。そして今回、有害事象に関する FDA の対応としては、COVID のときにどうするのだということで、これに対しては、ドナーのチェックのときに COVID のチェックをしっかりとしましょうというようなことが勧告されています。これを受けて、OpenBiome のほうでも、それに対してのスクリーニング項目を加えて、FMT の便ジュースの供給も継続されているということがあります。確かに、リスクはある程度あるのはありますが、OpenBiome のような多くを扱っている所でも、しっかりとスクリーニングが可能であれば防げる状況だと思います。

当院では、このような OpenBiome の基準も含めまして、さらに日本人に多いような結核であるとか、いろいろ含めて、スクリーニングをセットしております。そして、寄生虫スクリーニングについては、なかなか日本と海外で見合わない部分がありますが、寄生虫学教室と共同研究で、PCR 法を作りながら寄生虫の除外もしているということで、今まで行った 6 年半では重大有害事象は起きておりません。



安全性の確保は極めて重要な 이슈であり、2019 年に発症し

た死亡例により、より厳しい安全対策が求められています。ただ、FMT の患者へのベネフィットから、COVID-19 パンデミック下でも FMT は継続して行われています。そして、民間療法としての危うさ、自分でできてしまう、感染症の伝播の懸念というのはあると思います。やはり安定的に供給されて、便ジュースが治療オプションとして利用可能になることが望ましいということになります。

ここで海外の FMT の現状を見ていきたいと思います。FMT 規制のフレームワークということで、調べると非常に深いというか、本当に迷うところなのだなと思います。一番簡単な所に日本が入っているのですが、医師の裁量ということで、使える人は使っているということだから、東京都内のクリニックでも、大阪、神戸、いろいろな所で行われています。これは自費診療、自由診療という形でどんどん行われており、規制がないという状態です。厳格という所になると、アメリカが入ってきます。アメリカでは法律上、FMT もほかのバイオロジクスと同じく、IND の申請が必要であるとしているのですが、rCDI に対しては特例ガイドラインに従えば OK というようないびつな法規制になっています。FMT 自体を従来のもものに当てはめるとするのは非常に難しいので、特例扱いということですが、オーストラリアが非常に参考になると思うのですが、オーストラリアは去年に 1.2 万 FMT をやっているということになっております。かなり回数はやっていて、IBD の治療にも使われていて、リサーチの部分でもどんどん進めています。2020 年までは先進医療としての扱いになっていましたが、これが 2021 年からはバイオ医薬品ということに、オーストラリアでは法の規制が変わるということです。

米国における OpenBiome の話ですが、便ジュースサプライヤーという OpenBiome がいて、それを売ってドナースクリーニングが確実に行われ、それをジュースとして 1,600 ドルぐらいで全米の 1,000 クリニックぐらいに卸しています。そして、そこで CDI の治療やリサーチユースで使っているということになります。ここで創薬の FINCH などともコラボレーションしているということです。

この中でどういう動きがあったかということ、FDA は IND 申請は必須だと初めに言っていたのですが、rCDI 向けの FMT は、もうエビデンスがあるし治療効果はあるのではないかという医師・患者団体・研究者の要望があり、それに応える形で rCDI のみは FMT 利用可能と変じました。そして、品質管理は FMT 実施の医師の責任で、ただ、便ジュースの安全な安定的な供給というのは、便バンク方

式のほうがより効果的であるという要望を受け、便バンク方式も OK といった流れです。公聴会も開かれていて、FDA、バイオベンチャー企業も参加して意見交換が行われ、それによって安全面でのモニタリングとか、意見交換がなされています。

確かに、これは非常に難しく、従来の既存の Biologics や Human cell or tissue というヒト由来組織移植のカテゴリーなのかというと、これはヒト由来ではないので当てはまらず、かつ Biologics でもなく、ここがなかなかうまくフィットしていません。ところが、これをうまく実装させたものとして、OpenBiome に委任して、そこで例外として行っている、例外規定で運用されているという背景があるわけです。この FMT 基盤がどのように利用されているかということ、便由来製剤として、FMT から FINCH Therapeutics というバイオベンチャーが、rCDI などに対する治療薬を作ってきているということになります。

オーストラリアが結構参考になるのではないかと考えているのですが、CAR-T のような非常にリスクの高い治療はクラス 4 に分類し、FMT はクラス 1 として分類するという、このように、オーストラリアが FMT をかなりリードしてきているということになります。製造施設に関しては、GMP 認可が必要であることが望ましいが必須ではないという形で、FMT の活用を促しています。厳しすぎると全然進まないというところでもあるし、その中でローリスクに分類し、そして、しっかり規制すべきところ、安全性の部分に関しては、しっかりとチェックしていくという形で、オーストラリアは、2021 年から、FMT・便由来製剤について、さらにブーストを掛けて引っ張っていくというような形になっています。

ヨーロッパも調べたのですが、本当にばらばらでした。Human tissue としての移植片として扱われている国と、メディカルプロダクトとして扱われている所、Biologics として扱われている所、そして、先進医療とか Practice of medicine といったようなことは何もされていない所があるということで、ヨーロッパの場合は、一度こういう形で統一して見解を持っていこうとしたのですが、なかなかうまくいかなかったということで、EU としてのルールができないので各国に委ねるということで、EU のほうでは一挙にこういう研究が進んだりとか、実装化が進んでいるという状況ではなくて、リサーチの部分で非常に多くの症例を重ねておりますが、アメリカ、オーストラリアよりは、まだ FMT は進んでいない状況です。

最後になりますが、海外の場合、国と医療間での綱引きみたいなことがどの国でも起きていまして、調べれば調べるほど、同じことが起きているなというところなのですが、既存の体系で対応しようとする、医薬品とするには不均一すぎるし、移植用の組織ではないだろうと、ヒト由来ではないというのではなかなか収まりが悪いということだけれども、いろいろな研究報告が続いて、治療効果が証明されている中、やはり FMT のアクセスが欲しいという患者団体や医療側の意見があります。安全性や FMT へのアクセス、ここら辺はバランスを取らなければいけないだろうと思います。安全性を重視しすぎると、コストが高くなるし、全然広がっていきません。アクセスを重視しすぎると、DIY FMT みたいなものが横行して、もちろん感染症の懸念も出てくるということになるということで、私個人の意見としては、オーストラリアの例は割と成功事例かなと思っています。初期では先進医療として、実施機関を絞って安全性を担保しつつ、症例をどんどん広げていき、安定したら、新カテゴリーで安全性や安定性を高めた FMT を普及できるということで、それぞれの施設だけでやっているのではなくて、OpenBiome のような形のもので進めることができれば、より良いのではないかなと思います。

FMT を起点としたイノベーションですが、FMT の適応疾患の拡大が CDI や IBD とどんどん広がっています。これはがんであったりアレルギーであったり、どんどんバイオベンチャーで進んでいます。加えて、FMT に捉われず、生菌製剤、中分子、低分子と、ほかのモダリティへの展開ということで、あっという間に FMT 基軸で一挙に広がってきているということが言えます。もちろん、生菌製剤というのは理想でありまして、生菌製剤のカクテルで安定した供給ができるのが理想なのですが、そういう意味では、そこにいくまでの期間でも、FMT というのは非常に有効であると思いますし、この FMT があることで、両輪で生菌製剤の開発も進んでいくのではないかと思います。

まとめてみますと、ある程度明確な作用機序を持った製剤が生菌製剤であり、デメリットとすれば、宿主への定着はどうなのだろうとか、製造管理の越えるべき壁がかなり大きいということです。FMT の場合は、既に臨床効果が見えているものもあり、さらに FMT をすることによって、我々のように、そこで新たな菌種であるとかバイオロジーが分かってくることはあり得ると思います。デメリットは、先ほど言った安全性のようなもので、これは

非常に重要だと思います。FMTの規格化、ガイドラインの制定によって、過渡的技術としての臨床応用、FMTがゴールというより、FMTは過渡的な技術かもしれないけれども、今のものとしては非常に有効であろうということが言えると思います。こういう治療効果、メカニズムの解明ができることによって、新規マイクロバイオーム創薬につながっていくのではないかと思います。生菌製剤 vs FMT というより、FMTもあるべきで、生菌製剤は狙うべきところだけれども、なかなかそこばかり狙っていても難しいところで、そこだけで取って見ても、定着の部分では難しいし、動物実験で確かめたことが、そのまま人に応用できるかということも難しい壁が幾つもあるというところなので、FMTという器で、モダリティの中で、それがアジュバントとして利用できて、ほかの生菌製剤と合わせていくであるとか、そういう方法はいろいろと考えられるかなと思います。

FMTのステップということになると、学会や第三者機関においての品質管理、そして臨床研究などで進めていき、安全性を担保しつつアクセスできるようにしていくということで、御提案とすると、FMTの要件に関して提言する場・学会を作っていくことも重要なかなと思いますし、FMTの活用に関して議論する場も必要になってくるかなと思います。

これは順天堂のメンバーで、このような賞を受けています。こういったヨーロッパの学会などでも、去年ですが賞を受けました。御清聴ありがとうございました。

○山口部会長 石川先生、ありがとうございました。非常に貴重なお話、しかも広範囲にわたってお話をさせていただいてありがとうございます。それでは、委員の先生方から、石川先生に御質問等がございましたら、よろしく願いいたします。挙手機能でお願いします。

○大野委員 理化学研究所の大野です。大変有益な御発表をありがとうございました。兄弟だからよいという話でしたが、これは家族だからというか、年齢的に近ければ、他人でもいいのかどうか。やられていないかもしれないのですが、その辺りはどうなのでしょう。

○石川准教授 兄弟の場合、ものすごく治療効果が高かったのですが、まず兄弟の場合は生まれた環境が似ていて、腸内環境が確立する3歳ぐらいまでの生育環境とか、母親も同じですので食環境も似ていたとすると、非常に近いマイクロバイオームの環境があったのだと思います。片方が発症して腸内環境が乱れていたけれども、健康

な腸内環境を反映して持っていたのが兄弟で、だから、うまくマッチしたのだという仮説があると思います。

あと、他人でのということなのですが、これは家族だけのデータを今回出しましたが、他人ドナーを採用した研究を進めておりまして、全てトータルして見ても、15歳以内というところで、かなり有意差が出てきます。やはり、年齢、世代によって必要な腸内環境というものがあって、これは光岡先生の時代から、年齢によって随分と必要な腸内環境は変わってくるというところがあると思いますけれども、そのように、世代によって必要なものがあるとなれば、元気で20歳の腸内環境が誰にでもいいかというのと、そうではなくて、世代によって健康なものが層別にあるのではないかという予想をしております。

○大野委員 データでも、親子間のほうが他人よりは近いですし、60歳ぐらいまではそんなに変わらないと、一度定着して5歳、6歳、10歳ぐらいからと菌叢解析では言われているにもかかわらず、先生のものだと世代ごとに若干違っていてということになるということですよ。

○石川准教授 はい。患者さんに対して「私の便を使ってください」という感じで、親御さんが来られたり、子供さんが来られたりすると、うまく効いてほしいと思って見ていたのですが、治療効果でいうと、長期では、ぐぐっと落ちてしまうということになると、年齢差によって随分と定着には大きな影響があるのだと思います。

○大野委員 あと、先ほどの例で、ほぼ *Parabacteroides* みたいな感じになっていましたが、再燃時には、やはりそれに戻ってしまうのですか。

○石川准教授 本当にそのような感じになるのかなと思っていたのですが、かなり近い状態にはなるのですが、全く同じような状況ではないのです。ダイバーシティはものすごく下がって、ドメスティックに出てくる菌種はそれぞれ違うものです。*Parabacteroides* が目立ったというのは、一発目のときでした。

○大野委員 なるほど、ダイバーシティを保つことが重要で、もちろんダイバーシティが保たれているということは、いろいろな機能が、細菌叢としてのホメオスタシスとかいろいろな機能が保たれているということだと思っておりますが、そういうことなのでしょうか。

○石川准教授 おっしゃるとおりで、全部見ても、この菌種だけがなくなっていたらどうこうというのが、なかなか理屈が合わなくて、やはり個人によってバランスが、ものすごくマジョリティになってしま

う菌種がばらばらになっていたもので、均一に保たれているということが、どの菌種なのかというのを当てにいきながら研究していきまして、ほかの症例だと全く違っていたりして迷ったりもしたのですが、押しなべて言うと、平均化して何かいろいろなものが存在しているという状態プラス何かという感じが、一番じっくりくる答えなのかなと思いました。

○大野委員 それと菌叢だけで、メタボロームなどはされていないのですか。

○石川准教授 予算の問題もあつたりしたのですが、実際にお見せできるほどのデータは整っておりませんで、潰瘍性大腸炎の患者さんの場合、下痢がひどくなったりすると、メタボロームの測定にも随分と幅が出たりもしてしまひまして。

○大野委員 FMTをやった後に効く人とか、効かないとか、定着しないとか、定着するというときの状況でいいと思うのですが。

○石川准教授 正に今やっております。

○大野委員 なるほど。もう1つですが、そのFMT後の菌叢で、AFMとFMTというので、AFM後に *Bacteroidetes* だけがというところなのですが、実際、3種混合なので、ほかの菌にも効くはずのような気がするのですが、これはパーセントになっていますから、やった患者とか、あれを全部それぞれ100%として見たときの比ですよ。

○石川准教授 そうです。

○大野委員 では、菌数はどうなのですか。

○石川准教授 菌数を取りまして、あのように見えているのですが、取り掛かりのときに早かったのは、赤がバンとなくなっていたので、ここからのリカバリーを見やすかったのが *Bacteroidetes* とか *Actinobacteria* も同じような動きをしたのです。逆に、*Firmicutes* と *Proteobacteria* の場合は、ほとんどなくなっているのですが、やはり解析になると残っている菌種が幾つかあって、それに引っ張られているので、同じようなことが *Bacteroidetes* 以外にも起きている。

○大野委員 なるほど。なくなっているけれども、その中を見ると、*Firmicutes* 優勢になっているということですよ。

○石川准教授 そのとおりです。

○大野委員 ありがとうございます。

○山口部会長 今の御質問に関連するので確認だけさせていただきたいのですが、兄弟がよく効くというのと、年齢差は10歳以内ぐらいが一番いいというお話かと思うのですが、この場合に、兄弟だから食事療法が合わせてあるということではありますでしょうか。食事の

影響というのは、そんなに大きくなかったのかどうかという点を確認したいのですが、いかがでしょうか。

○石川准教授 それについては面白いなと私も思いまして、その兄弟の方に細かく食生活とかを聞いて、似ているのではないかということもアンケートで取りました。確かに、生まれたときの食生活と、その人が好んで食べるものというのは、兄弟はとても似ているので、すごく異なっていないというぐらい似ていたもので、そういうものも今回の兄弟間でうまくいった原因の1つではないかということも考えております。

○山口部会長 ありがとうございます。

○金委員 慶應の金です。貴重な話をありがとうございました。2点お伺いしたいのですが、先生のお話をお伺いして、やはり特定の機能を持つLBTの開発と同時に、FMTの活用も両輪で行う必要があるかなと思ったのですが、その際に先生がおっしゃったように、FMTの安全性とアクセスのしやすさという、そのバランスが非常に大事になるかと思うのですが、その安全性とアクセスの仕方のところで1点ずつお聞きしたいのです。

まず、アクセスのしやすさというところで、法整備について、具体的に日本でどのような法整備をしていったらいいのかというところを、例えばアメリカのOpenBiomeみたいな便バンク、安全な糞便サンプルを供給する会社を作ったり、オーストラリアのように、基本的にはGMP基準に沿った糞便サンプルを供給する必要があるかと思うのですが、それを必須にしないですとか、具体的に日本でそういうFMTをよりアクセスしやすくするための法整備の辺りで1つお聞きしたいと思います。

もう1つは安全性のところ、カクテルのようなLBTというのは、各株ごとに抗菌剤の感受性を基本的には調べて、どの抗生剤に対して感受性を持つかをあらかじめ調べておいて、何か有害事象が出たときに、抗生剤でそれぞれの株をエリミネートできるようなことで安全性を担保している部分があるのですが、FMTの場合には抗生剤で全ての入れた菌を除去するのは難しいかと思うのですが、例えばMACsのような、コロナイゼーション・レジスタンスを強めるようなものを同時に入れることで、先ほど出たようなEPECですとか、そういう菌の増殖を抑えたりというようなことも含めて、安全性の面と法整備の辺りを具体的にお話をお伺いしたいと思います。

○石川准教授 本当に核心的なところで、やはり安全性とアクセスのところ、

金先生がポイントだと思われるところは本当にそうだと思います。FMTのアクセスが安全性を重視していくということになると、アクセスがかなり悪くなってしまいますので、安全性をどう担保していくかということになると思うのですが、OpenBiomeやオーストラリアの実証を見る限りは、セントラルでしっかりと管轄して、OpenBiomeのような形がベストだと思いますが、きちんとしたクライテリアを使ってドナースクリーニングをしっかりとする。そして、恐らくCOVIDのようなことというのは前は想定できていなくて、また作らなければいけないということで、何かそれに対してすぐにレスポンスできるような形で、OpenBiomeとFDAのように、常に意見交換をしながら正しいFMTの供給ができれば、アクセスしやすく安全性が担保できるということは可能なのだと思うのです。そういう方法も、今すごく模索しているところで、可能だと思います。これもアジアでは中国、香港、それからオーストラリアのほうでも、OpenBiomeのような形で立ち上げていくという話も聞いておりますし、こういう形になってくる可能性というのは十分にあり得ると思います。

先生がおっしゃるような何か起きたときに抗生物質で消せるかということが、安全面で問題になるということは私も聞き及んでいましたので、FMTの場合にどうかといいますと、この我々のAFM、AntibioticsとFMTを組み合わせる方法であると、AFMというのがほとんどの菌種をうまく除菌できているということが分かっています。かつ、それが潰瘍性大腸炎には有効であるということも分かっていますので、もしそういうようなことが起きた場合においては、AFM療法など、抗生物質の治療によってFMTの影響を抑えることができるのではないかと、こういうような対策も1つありつつ、FMTのものも進めていくべきだと思います。

それから、先生が言われた法規制のところだと思いますが、振り返ってみななければいけないところは、従来のもので、米国で扱われているような形で進めてきたときに、合わないからということで、既存のフレームが合わないと何も進まないという状況にはせず、FMTに対しては例外規定という形で、うまく実現させて、それが運用できるようになり、リサーチでもクリニカルでもうまく進んでいる。そして、オーストラリアはどうかといいますと、ローリスクのところを持っていき、管理しながらも研究分野や新規先進医療についてはどんどん進めていくという形で、うまくバランスを保っているような気がします。GMPの認可については、望

ましいが必須でないという形にしてあります。という、これは必須になってしまうと、安定したもの以外はない、つまり FMT は無理ということになるので、ここら辺のバランスを、オーストラリア、アメリカは法規制とのバランスをうまく取れたのだろうと思います。私はこういうものがモデルになると考えます。

○金委員 ありがとうございました。

○山口部会長 ほかに御質問はございますでしょうか。

○金井委員 慶應の金井です。私は、最近ヒトの FMT は離れてしまって、主にマウスの FMT しかやっていないのですが、すごく up-to-date なお話をお聞きして本当に勉強になりました。

 便移植のときに、今流行りつつあるファージ、あるいは真菌、フンガスといったものとの、腸内細菌とインタラクションというのも、最近ちょっと話題になってきていると思うのですが、今の up-to-date の研究などで、FMT をやるときにファージのメタジェノミクスと、フンガスのメタジェノミクスと関連して、FMT が効く効かないというような研究はされているのですか。

○石川准教授 先駆者であられる金井先生のご質問は光栄に思いますが、先生には学会でいろいろと報告させていただきましたとおり、基本的には腸内細菌の解析を中心にやってきたのですが、今はメタボローム解析、ファージについてはすごく注目してしまして、今お出ししたデザインのものだと、ドナーと患者さんがそれぞれ違うものなので、ばらばらなのです。かなり解析するのに困ってしまう状況なので、1人のドナーに対して多くの患者さんを行ったというデザインを一度しました。それによって、このドナーによって、どの患者さんだったらうまくいくのかということについて、パラメータを絞ってファージを解析したり、マッチングを解析するということを行っています。

 ただ、今のところ、まだ公表できるような、これだというものはないかなんか見つからないのですが、ファージであるとか、フンガスということも含めまして、FMT では、やはり菌だけではなくて、そこの中に入っているメタボロームもそうでしょうし、ファージも含んで、もしかするとマッチングも関係してくるということで、生菌製剤よりは複雑ですが、生菌製剤、カクテル、理想のところの前の状況かもしれませんが、こういうものがバイオロジーとして分かってくるということは、更に次のものにつながるのではないかという感触を得ております。

○金井委員 先生も御存じだと思いますが、確か 5 年ぐらい前にドイツのシ

ユライバーのグループが、健康人の便を1回溶解して、それをフィルターを通して、3回フィルターを通して、菌がない汁を投与したら、*Clostridium difficile*のあれが、5例中5例うまくいったというのが出ましたよね。あの後、それを追従する論文というのはあるかどうか御存じですか。

○石川准教授　それを調べたのですが、私もあれを見たときに、結局菌ではなかったのかと、メタボライトだったのかと思って、CDIだったのでよりびっくりしてしまったのですが、そこから追従するものは出ていないのです。むしろ、washed microbiota transplantation といって、中国でやられているのですが、あれを全部洗い流してしまっただけにして、それを投与するという、安全性を重視したほうで FMT をしたほうが治療効果が高いという論文が出ていました。要は、逆のことをやっているわけなのですが、バクテリアのほうを移植することのほうが治療効果が高いという形だったので、このところには更に私も読み込まなければいけないかなと思っていたのですが、今のところ、そういった傾向で、代謝産物だけで CDI にというのは、その先がまだ聞こえてきていないのです。

○金井委員　いや、代謝産物ではなくて、ファージはフィルターを通すので、汁の中にはメタボライトとファージが。もしかしたら、ファージが効いているのではないかという可能性なのです。

○石川准教授　了解しました。私もしっかり調べてみます。ありがとうございます。

○山口部会長　ありがとうございました。1時間たってしまったので、申し訳ございません。御質問はあるかと思うのですが、また機会がありましたら御質問させていただきたいと思います。ありがとうございました。

<マイクロバイオーーム報告書執筆分担委員からの報告>

○山口部会長　それでは、次の議題に移らせていただきます。本日は第1回専門部会でお伝えしましたように、今回以降は報告書の素案について専門部会で意見交換を行う予定です。第2回専門部会で一部の先生方に分担いただいた項目について素案を作成していただきました。これは、既に配付していただいておりますし、今、画面上にそれぞれ皆さんから頂いた素案を合わせたものを掲載させていただいております。これから、各素案のコンセプトについて、それぞれ担当された先生方にどういうふうなコンセプトで書いておられるかということをお紹介いただいて、その上で、今後の執筆

に当たってどういうことをまとめていけばいいかということを経験させていたいただきたいと思います。

本日は、平山先生が早めに御退出されるということで、先に平山先生が御担当の非臨床試験での有効性、安全性について、どのようなコンセプトで書いていただいているか簡単に御説明いただくと有り難いのですが、よろしくお願いします。

○平山委員

平山です。よろしくお願いします。今、画面に出していただいているのですが、実は私はどちらかというと実験的なことばかりやっていて、非臨床試験という意味では、それに直結するような研究はしてこなかったもので、最初にお話を頂いたときに少し焦点のずれたような原稿を出してしまったのですが、私の書ける範囲で書いたということと言いますと、開発段階で動物実験を行う際に、無菌動物あるいはノトバイオーム動物を利用できるだろうということ、それから、そういう動物については、通常の動物と違うところが多々ありますので、そういうことに気を付けなければいけないということに注意喚起ということでお示ししています。

後ろの部分の非臨床試験に関しては、私も専門外というところもありまして、ほかの先生方の御助言を頂いて、そのような内容を使わせていただいているということもありますので、ちょっと至らないところがあるかと思いますが、非臨床試験の部分に関しては、例えば投与をするときに、胃酸や胆汁の抗菌作用で死んでしまうことがないように、生きてまま腸内に届かせるためにどういうことを考えなければいけないかということ、それから、動物や投与方法、経路などに関しても、実際の応用のことを考えた上で行っていかなければいけないということを、注意喚起というか、話題提供のような形になってしまいましたが書かせていただいています。御専門の方とか臨床の先生方から見ますと、少しもの足りないところがあると思いますので、御指摘いただければと思います。

○山口部会長

平山先生、ありがとうございます。最初に、それぞれ御担当の部分を発表していただいてから討論にさせていただきたいと思います。次に、イントロダクションとなる臨床応用に関して、主に免疫系の話も含めて、金先生から御紹介いただければと思います。

○金委員

慶應の金です。よろしくお願いいたします。私のほうでは、LBPの臨床応用ということで、主に免疫系と感染症領域における実際のLBPの開発についての執筆をさせていただきました。

具体的には、1章がLBPが開発が行われている主な疾患領域と現

状ということで、疾患としては、偽膜性大腸炎・多剤耐性菌感染、あるいは炎症性腸疾患、がん免疫（免疫チェックポイント阻害抗体との併用）、食物アレルギー、こういった疾患あるいはがん免疫評価に有効な LBP の開発を行っている実際の企業や、その企業がどのフェーズに入っているのかといったようなことを書かせていただきました。

2点目は、実際の LBP 開発における課題ということで、LBP の開発は菌株を選定して、その菌株ごとの特性を把握して製造あるいは非臨床試験、最終的に臨床試験と大別されていくのですが、それぞれのステップにおける問題点について、ざっくりとではあるのですが書かせていただいたという状況です。私からは以上です。

○山口部会長 ありがとうございました。次に免疫以外のところということで、山下先生から菌株由来の代謝物からの知見ということで、そういう代謝物に着目した開発についての御説明をお願いします。

○山下委員 神戸大学の山下です。私も、現在使われている微生物製剤というよりは、古典薬としてのビフィズス菌製剤がこういうふうに使われているというのを紹介して、臨床の中での捉え方としては、今回の微生物製剤というのは全く別物という認識ですということ、もう一回確認するような文書を入れました。代謝物、代謝疾患というところを意識して少し書いたつもりですが、これは金先生と少しお話したのですが、金先生の章の中に入れていただいてもいいのかなと思っています。

メカニズムは短鎖脂肪酸をはじめ、いろいろ分かってきたものを書こうかと思ったのですが、書けば書くほど、何か違う方向に行くというのがあって、実はあまり書いておりません。

1つ思ったことは、臨床応用という大きな流れで言いますと、今日の石川先生のお話で、FMT のことをもっと現実的に書いていかないといけないのかなと少し思いました。先ほど質問はできなかったのですが、これは製剤といたらどうしても口から入れるというイメージで捉えてしまうのですが、FMT がどうしても先行して臨床応用されているので、お尻から菌を入れるのだと。先ほど、菌移植のお話しとして出ていましたが、製剤として作って、口から投与するというよりは、糞便移植と同時、もしくは代わりにお尻から入れたらどうか、そういう議論に今後なっていく可能性のほうが高いように思います。そういうところも、FMT をもう少し内容に入れて展開したほうが、実際の臨床応用ということを意識し

て書けるのかなと思いました。私からは以上です。

○山口部会長 ありがとうございます。山下先生から御提案いただきました金先生と山下先生の部分は、臨床とそのイントロということで、1つの章としてまとめていただくということで、これも後で議論させていただければと思います。よろしく願いいたします。

次に、新要素、特に情報学的観点ということで、黒川先生と関口先生のお二人の先生に御説明いただけると有り難いです。よろしく願いします。

○黒川委員 遺伝研の黒川です。私が担当したところは、関口先生のところとオーバーラップがあるということで調整が必要とのことでした。確かに見させていただきますと、大幅にオーバーラップしています。また、私が書いた前半部分は、個別菌のことに関しても触れているのですが、こちらも実は坂本先生の御執筆担当のところ非常に詳細に書かれていますので、この辺もオーバーラップとして吸収できるかなと思っています。いずれにしても、個別菌の要素とマイクロバイオーム製剤をどう分析しているかを中心に書かせていただいております。これらオーバーラップに関しては、関口先生と坂本先生と御相談しながら詰めていくことができると考えております。

○関口委員 産総研の関口です。私のほうも、新要素と情報学的視点ということで記載させていただきまして、黒川先生の記載と大分オーバーラップするかなと思いつつ、論点を出すという意味で、思うところを前広に書かせていただきました。私のほうは主に、特にメタゲノム解析やアンプリコンの解析などでマイクロバイオームを解析するときの分析のバリデーションの基本的な考え方を記載させていただいたつもりです。基本的にこういうところを注意しながら、こういうところをバリデーションしていかないといけないのではないのでしょうかというような観点で、論点の大枠を提示しました。あとは、他の先生方が記載される内容の粒度などもよく分からなかったもので、この内容を取りあえず第1次案という形で提示させていただいた後に、適宜黒川先生とも相談しながら修正させていただければという形で、ざっとした概要をお示しさせていただいたというのが10ページまでの内容になります。

もう少し細かい分析妥当性の評価や精度管理については、本来は本章に書いていたのですが、下の章に移していただいたということかなと思います。以上です。

○山口部会長 ありがとうございます。多分、その辺は黒川先生もおっしゃっ

ていた互換する部分もあるかと思いますが、その辺は今後議論して詰めさせていただければと思いますので、よろしくお願いたします。

次に製法開発・特性解析・規格設定ということで、ここに関口先生が書いたものを入れさせていただいているのですが、そこは説明を頂いたので、あとは坂本先生からこの部分について御説明をお願いします。

○坂本委員 理化学研究所の坂本です。基本的には我々、カルチャーコレクション事業を行っている微生物の取扱いを念頭に置きながら、実際に最初のマスターセルバンクの菌株の選定から、それを使ったワーキングセルバンク等々の、どういうところをポイントとしてチェックをしていくか、実際にどういう形で最終的な製剤となし得ればいいのかというところを、簡単ですが、最終的に表を入れさせていただいた形で、お手元にあるような情報でまとめさせていただいた次第です。以上です。

○山口部会長 ありがとうございます。今の表の件は、坂本先生と議論させていただいて、医薬品などのバンクの管理をこんなふうに行われているので、その辺を参考に、坂本先生に入れていただきました。

それから、私が担当しているところで、力価というか、そのところを簡単に説明させていただきます。これは逆に言いますと、力価というのと、規格設定の中の力価をどういうふうに考えるかということで書かせていただいております。実際には臨床投与という、その部分との関連もありますので、この辺については、臨床の先生方からどういうふうに捉えたほうがいいのか、その力価の選定について、後でコメント等を頂ければ有り難いと思っております。

もう1つは、全体を通じての臨床適用に関するところがまだ書かれていないのですが、それは全部の議論が済んでから書いていくという形にさせていただければと思います。全体を通じて、これから議論をさせていただきたいのですが、まず私から幾つかの点、執筆していただいた先生方をお願いできればと思っております。

まず、金先生と山下先生のところ、先ほど議論していただきましたが、イントロダクション、臨床開発はどのようなものが開発されてくるかという全体をオーバービューする形で進めていく話ですので、まずこれを1つの章として書いて、それぞれその中にお二人の先生に分担しながら作っていただければと考えておりま

す。まず、それでよろしいかどうかということです。

もう1つですが、お二人の先生にお願いしたいことがあります。偽膜性大腸炎や炎症性腸疾患など、それぞれ疾患とどういものが投与されているのかという、テーブルみたいに作れないかと思っております。こういうテーブルを作っていただきますと、最終的に報告書にしたときに非常に読者に分かりやすいかなと、これは私の個人的な感想ですが、その辺について金先生、山下先生、いかがですか。

○金委員 私は大丈夫です。

○山下委員 山下です。私もそちらのほうがいいかなと思います。まとめて分かりやすい形で、テーブルも込みで提示させていただき、それでいいと思います。

○山口部会長 これはPMDAの中の報告書と、報告案を出すというか論文化するということも、できればあるといいかなと思いますので、そういうときにもテーブルで分かりやすく説明していただくと、読者にとって非常に有り難いのではないかなと思っております。その辺は、少し議論を進めながらやらせていただければと思います。今の金先生と山下先生のところに関して、ほかの先生方から何かコメント、御質問等ありましたらお願いします。

○加藤委員 感染研の加藤です。用語の問題なのですが、偽膜性大腸炎、炎症性腸疾患、食物アレルギー、がんと分けていらっしゃるんですが、偽膜性大腸炎と*C. difficile*感染症(CDI)はイコールではないのです。偽膜性大腸炎というのは病理組織学的な疾患名で、内視鏡とか外科手術、病理解剖で偽膜が認められれば偽膜性大腸炎になるので、ここは*Clostridioides difficile*感染症(CDI)としていただいたほうがいいのかなと思います。もっと言いますと、CDIの中でも、CDIが全てFMTならFMTの対象になるわけではないので、その辺はなかなか難しいとは思いますが、偽膜性大腸炎という言葉はやめていただいたほうがいいかなと思います。

○金委員 慶應の金です。承知しました。ありがとうございます。

○大野委員 大野ですが、今のことで加藤先生に質問なのですが、CDIは、CDI自体、必ずしももちろんCDIで全てエンドスコピックな所見があるかどうか分からないのですが、基本的には全て偽膜性大腸炎になると考えてもいいのですか。

○加藤委員 なりません。偽膜は大腸が多いのですが、認められれば、毒素検出とか培養検査とか細菌学的検査をしなくても、ほぼ100%CDIと診断できるというようなコンセンサスになっていると思います。

が、内視鏡をやらない症例も多いでしょうし、しなければ分かりませんし、あるいは、内視鏡検査をやって偽膜が認められなくても CDI であることは多いです。もちろん、偽膜形成を認める人は、どちらかと言いますと重症の人が多くは多いですが、非常に重篤であっても偽膜が認められないケースもあります。

○大野委員 なるほど。その逆に、偽膜性大腸炎だった場合には、原因としては CDI が多いということですか。

○加藤委員 そうですね。多いというか、100%だと思います。MRSA 腸炎の報告が、20 年以上前になぜか日本だけから認められたこともありましたが、裏付けとなるデータがなく信頼できません。偽膜形成が認められれば CDI と診断できると思います。

○大野委員 事務局に向けてのコメントですが、この報告書は、内部資料だけど論文化もとおっしゃっていましたが、これはどういう人が見るのかによって、偽膜性大腸炎という言葉、今の定義に従って残すこともできると思いますが、あるいは CDI で統一して偽膜性大腸炎を除くとかというのは、事務局として、これらの論文の立ち位置によるかという気がいたしました。以上です。

○山口部会長 ありがとうございました。一応、これは報告書として PMDA のホームページに掲載されます。ですから、読んだ人にこういう成果として報告して、細菌製剤にしろ、こういう開発をする人たちに参考になるような報告書として掲載されるということになるかと思えます。先ほど、論文と言いましたが、PMDA のホームページ上だけではなくて、学会誌等に報告する場合もありまして、その場合にはこの中身を中心にしながら、どういうふうな議論をしたかということで、レポートを投稿して何らかの雑誌に掲載させていただく、そんな方向で考えております。

○大野委員 どうもありがとうございます。

○山口部会長 議論の中で、どういうふうな言葉遣いにするかとか、その辺も含めて、場合によっては言葉の定義を後で作ることも考えられますので、そういう中で整理をしていただけると有り難いと思いますが、金先生、山下先生、いかがですか。

○金委員 はい。

○山口部会長 そのようにさせていただければ、今すぐに決めなくても、定義まで含めて議論をしていただいて、最終的にこの中で最も望ましい形にさせていただければ結構かと思えます。よろしくお願ひします。

○金委員 1点御質問ですが、先ほど山下先生からもお話があったかと思ひ

ますが、FMTに関することも少しこの中に加えておいたほうがよろしいでしょうか。

○山口部会長 これについては、次のときに議論しようかなと思ったのですが、FMTまで全部入れて書いてしまうと、ケースによって医薬品開発というところ、いわゆる PMDA が所掌しているのは、これを医薬品と言うのか、製品と言うのか、承認されるものを想定して書きますので、そういうことが主になるので、場合によっては細菌製剤を中心に書いて、そして FMT をやるときにはそれを参考に考えていただく。本当は、データが FMT から出てくるのかもしれませんが、その辺の書きぶりについては今後議論をさせていただければと思いますが、いかがですか。

ですから、イントロの中で FMT のことについて議論して書いておかないといけないと思うのですが、こういう開発があって、どういうデータが得られているかという。ただ、後の品質規格とか、あの辺の話になったときに、必ずしも承認製品として FMT が出てこない可能性もあるという、いわゆる先進医療とか、そういうことでやられるとすると、PMDA の所掌から少し外れたものになってしまうので、それは要議論かなと思っております。

○金委員 承知しました。ありがとうございます。

○山口部会長 次は情報のところとして、黒川先生、関口先生に書いていただき、説明も頂きました。かなり重なっている部分もあるのですが、これについて、1つはそれぞれどういう書きぶりにするかということと、もう 1 つは、お二人の先生に是非お願いしたいことがあります。菌の同定とかそういうことでやっていく話と、実際に品質特性解析とか管理、いわゆる医薬品として管理していくときに使えるツールとして情報をどう取り扱うのかという、その場合に、ここでの情報学的視点を反映していろいろな特性解析が行われると思いますので、その辺を 2 つに分けて書いていただくと有り難いと思います。

もう 1 つ、お願いばかりで恐縮ですが、何か図解みたいな形ができませんでしょうか。要するに、次世代シーケンスをやったり、16S リボソームの解析とか、その辺をどういうふうに使っていくのかとか、そういうところをフローダイヤグラムみたいな形で、図式は難しいでしょうか。難しいお願いをしているのですが、いかがでしょうか。

○黒川委員 遺伝研の黒川です。それはもちろん可能です。私も、恐らく関口先生も、そのようなフローチャートとか、比較の表とか結構持

っていると思いますので、そういったものを御提案させていただくことは可能です。

○山口部会長 ありがとうございます。これをホームページに掲載させていただいたときに、読者としては非常に分かりやすいのかなと思っております。それでは、先ほど言いましたように、品質特性解析で使えるところ、例えばこういうところは品質特性解析で使えるということで、坂本先生と議論させていただければと思っておりますが、よろしいでしょうか。

○関口委員 産総研の関口ですが、コメントさせてください。先ほどの図に関しては、黒川先生といろいろ御協力させていただきながら書くというのは全く問題ないということです。

それから、先ほどおっしゃっていた情報のところで、品質の特性評価などにどう使えるかみたいなお話があったと思いますが、その部分は次の章にも結構書かれていまして、そのこの書きぶりの整理が必要かと思いますが、その辺が難しいなと思いましたが。前半は技術でまとまっていて、4の製剤開発や特性解析、規格を決めるところに関しては、どういう特性をどうの方法で見ることが出来るかみたいな記載を、私のほうでも考えられることはいろいろ記載させていただいたのですが、この章にも散らばってくるので、どういうふうにまとめていくのが一番分かりやすいのか、パッと思い付かなかったというところですね。以上、コメントです。

○山口部会長 ありがとうございました。その辺については、品質のほうを見ていただきまして、これからまだ変わっていく可能性はあるのと、こういうふうな特性解析方法が利用できるというふうにコメントを頂くということでもいいのかなと思っておりますが、いかがですか。

○黒川委員 例えば、今、関口先生がおっしゃったように、前半部分は、いわゆるインフォマティクスの技術的な要素、解析手法に特化して記載して、今は関口先生の文章が後半に回っていますが、後半は品質保全とか評価とか、そちらの方向に合わせたような記載にするという手はあるかなと思うのですが、関口先生、いかがですか。

○関口委員 そのやり方のほうがすっきりするかなと私も思います。

○山口部会長 分かりました。是非そのような形で、その辺で議論を今後続けさせていただければと思っておりますので、是非よろしく願いいたします。

○黒川委員 よろしく申し上げます。

○山口部会長 坂本先生には品質の部分に関して、これもお願いベースになる

かもしれませんが、製法とか品質、いわゆる品質特性解析、CMCになるところですが、この辺について、例えばテーブル等で整理するといったらおかしいですが、読者に分かりやすいような記載を追加するということがいかがですか。

○坂本委員 それはどういう形でイメージされているのでしょうか。

○山口部会長 確認試験とか、幾つかの試験があります。そういうものに関しても、それぞれ試験項目がテーブル化するというような、そういうことを想定して発言させていただいたのですが、いかがでしょうか。

○坂本委員 そうですね、少し考えてみます。

○山口部会長 はい、分かりました。どちらかと言いますと私は CMC の担当なので、その辺については、是非一緒に議論させていただきながら作っていただければいいかなと思っております。

○坂本委員 はい、分かりました。

○山口部会長 よろしくお願いたします。あとは臨床投与量というか力価のところに関して、特に臨床開発に詳しい先生方から、是非コメントをお願いしますということで、何かコメントを頂ければ、その部分については私のほうで更に修正していくような形で考えたいと思いますが、何かありますか。

この辺、投与量の設定では、一般医薬品のような視点から私はどうしても書いてしまっているのですが、マイクロバイオーーム製剤ではこういうふうには考えないといけないとか、こういうふうには設定するべきだということがありましたら、コメントを頂ければ有り難いと思います。今はなくても結構ですので、これから多分1~2週間ぐらいの間に、今回まとめていただいた表に関して、御担当のところだけではなくて、それ以外の部分に関してコメントを頂ければ有り難いと思います。

○山下委員 神戸大学の山下です。全く詳しいわけではないのですが、今日のお話をお伺いして、投与量というのは何のためかによって全く変わってくるように思いました。例えば、菌が産生するような代謝物を増やすことで何か病気を制御しようとするのであれば、この量というのは非常に大切かなと思いますが、今日の石川先生のお話のように、菌の生着とか、そういうものを考えたときに、たくさん入れればたくさん生着するかというと、今までのビフィズス菌製剤を含めて、ああいうものを考えると、全くそれは論点が外れているというか、少なくとも何か環境があって、そこに定着すればいいのであれば、この量というのは、普通の薬剤とは設定

が全く異なるのかなという印象を受けました。全く根拠があるわけではないのですが、この辺りは逆に慎重にしていかないと、最初に本当は効くのに、こういう条件でないと駄目ですという段階で、可能性がなくなってしまうというか、そういうように感じました。以上です。

○山口部会長 ありがとうございました。多分これは、医薬品として考えるときには、どれだけの量を投与するかというのが、投与量設定の基準のようなものから決められるのではなくて、開発した人たちが臨床試験等の結果に基づいて決めないといけないわけなのです。そうしますと、先生がおっしゃったような考え方で力価を設定されると思いますので、逆に言いますと、そういうことを書く必要があるのかなと、今お聞きしてそう思いました。

○山下委員 ありがとうございます。本当にコメントと言いますか、感じたことを申し上げるだけで、あまり専門ではないので申し上げるべきではなかったのかもしれませんが、御考慮いただければと思います。ありがとうございました。

○山口部会長 ですから、力価の設定の考え方ということで、いろいろ御意見を頂きながら修正していきたいと思っております。ありがとうございました。

○黒川委員 黒川です。今の山下先生のお話と関連してではないのですが、例えばマイクロバイオーーム製剤で個別の菌が入っていますが、それらの菌が持つ未知の遺伝子群等がありますが、そういったものをどこまで評価するのとかかというのは、どう考えればいいのですか。

○山口部会長 逆に言いますと、それを是非教えていただきたいと思っています。

○黒川委員 そうなりますと、今日のお話の中で金井先生も触れておられましたが、金井先生の場合はフリーのファージのお話だと思いますが、例えば菌が持っている中でファージがあつたりしますが、そういったものを徹底的にどこまで解析をするのとかか、解析をすればするほどいいのでしょうか、きりがなくなるわけです。そうしますと、やはりバランスが重要になってくると思うのです。そういったものを、どこまでこの報告書の中で書き切ればよいのかというのが、今ひとつよく分からないところなのです。

○山口部会長 例えば、単剤でやるとしますと、単剤の場合には、ひょっとしたら今のゲノム解析技術だと、ファージまで含めて全シークエンスを読める可能性はありますよね。

- 黒川委員 もちろんです。
- 山口部会長 例えば、10 個ぐらいの細菌をミックスするとしますと、それぞれについて、もしクローン化された細菌をミックスするということができれば、それぞれそのシーケンスはできてしまう可能性がある。可能性だけの話です。
- 黒川委員 いえいえ、完全にできます。訳が分からないというわけですね。
- 山口部会長 そこまで絶対にやらないといけないかどうかという話よりも、そうやるのが望ましいのか、いや、そこまでやらなくてもいいのかという、逆に言いますと、それを議論した上でここに記載したいなと思っております。
- 黒川委員 そうだと思います。したがって、この報告書の今現在の立ち位置というのは、あくまでも議論のための叩き台であると考えればいいのか。
- 山口部会長 そうです。ですから、最終的にはこれを出したら、これに従って医薬品を開発しなければいけないという話ではなくて、こういう考え方でマイクロバイオーム製剤は開発するのでいいのではないかなという、いわゆる提案的な形で考えていただいたほうがいいのかなと思います。いわゆるコンセプトをまず明確にする、ポイントを明確にするというところかなと私自身は理解しているつもりです。
- 黒川委員 そこはこの専門の先生方と議論を経て、最終的に報告書を出すという形を取っていただけるということですね。
- 山口部会長 そうです。ですから、この専門部会の先生方の議論のアウトプットが報告書になると思っただければと思います。
- 黒川委員 分かりました。ありがとうございます。
- 金井委員 慶應の金井ですが、よろしいですか。また煙たいことを申し上げますが、PMDA のこの企画というのは、いわゆる腸内細菌を用いた、これまでは健康食品だったり、例えばミヤ BM とか、医薬品になっているけれども、昔の基準でやっていたから、これからカクテルにしたりしたときに、どういうふうに医薬品として、日本としては規則を決めるかというお話だと思うのです。その中で、私たち専門家がそこまで詳しいところまでは知り得ないのです。疑問に思っていることは PMDA さんに何かお伝えすることはできても、例えば本田賢也先生が Vedanta と一緒にやって、Johnson & Johnson が潰瘍性大腸炎の 17 種類だか 10 種類のカクテルのものなどに関しても、FDA と会社がやり取りしながら、結局どういう基準でいきたいと思いますというのが決まっていて、今スムーズにいきかけ

ているわけでした、その情報を PMDA さんがしっかりゲットして、理解していただいて、逆に私たちにも教えていただいて作り上げていかないと、多分これは絵に描いた餅なのではないかという気がしてならないのです。

○山口部会長 御指摘をありがとうございます。例えば、ここの各報告書というのは、いわゆる指針やガイドラインという形で作り上げているというのは、科学委員会そのものがまだ十分に確立されていない分野に対して、先導的に報告書を作っていくものですから、今、金井先生がおっしゃったみたいに、まだ PMDA としても、こういうふうにやればいいのかという、こういうデータを出してくださいという話ではないと理解しております。

○金井委員 ですから、一方では PMDA さんが、FDA はどういうふうなプロセスでルールを決めているかというのを、ある意味模範回答を見せてもらって、それを私たちに投げかけていただいて、私たちも学ぶような形にしていかないと、ある意味で日本の素人が、専門家と言っているけれども私たちにとっては未知の世界なので、何かそういう共同作業をしない限り、一方的に私たちが専門家だからと言って、こういうレポートを作ってくださいと。これは多分、膨大な時間がかかって皆さん作っているのだと思うのですが、それを PMDA のホームページにポンと載せましたと言ったら、これは PMDA の業績にはなるけれども、書いている人たちは苦労ばかり多くて、本当なのか本当ではないのか、これはそういうようなレポートしかできないわけですよ。

○山口部会長 その辺に関する御懸念があるのは了解いたしました。ただ、今申しましたように、逆に PMDA がこうであるという答えを持っているわけではなくて、むしろ先導的にこういうものを専門家の英知を集めて書いていって、PMDA 自身が逆に学習しているところになるかと思えます。ですので、そういうことを御提案いただいて、PMDA の中の審査にも役立てさせていただくという、そして最終的には、先ほど御紹介したように、できればこういうものを PMDA のホームページだけではなくて、科学委員会としてのレポートとして出すということを考えたいと思っております。

○金井委員 例えば、この間、本田先生と立ち話をしたときに、FDA の審査はどのようなのですかと言いますと、いや、意外とややこしくなくて、非常にシンプルで、薬剤耐性の遺伝子が入っていないかどうかとか、何とかと何とかと何とかと何とかをクリアすれば医薬品として認められるのですよねと、そんな難しい話ではないようなこと

を言っていたのです。ですから、そういうノウハウを、PMDA さんも FDA と連携しているはずだから、もらえばいい話のことで、また堂々巡りになってしまいますが、皆さん、どうですか。

○山口部会長 多分 2 つありまして、もちろん FDA と交流はあるのですが、こういう開発途中のものについて FDA からデータをもらえるかどうかというのは、これは私は分かりません。多分、PMDA の中でそういう議論をしている部門もありますから、その辺は聞いてみないと分からないのですが、基本的にはなかなかそう出してくれないものではないかとは思っております。

○金井委員 しかし、例えば本田賢也先生がこの会に出てくれて、こういうふうに審査しているのですよと言って、ノウハウを私たちに教えてくれたとします。それはもしかしたら、情報を流しているような話になって、ちょっと怪しくなるではないですか。だから、PMDA がダイレクトに FDA にそういうプロセスを教えてもらえないと思います。

○山口部会長 多分、まだ FDA とこういうふうな議論ができるかどうかというのは、これは私自身が、もちろん今、担当にいるわけではないので、PMDA に所属している方に一応確認はしてみますが、それが必ずできるという話ではないと私は理解しております。

先生がおっしゃるように、この間お話を聞いていて思ったのは、IND のときに多分、本田先生はそういう議論をされたのだと思うのですが、承認審査のときはまた別の視点から FDA は言いますので、その話と少し違ってくる可能性はあるなと思っております。その辺についても、PMDA の方にも確認をさせていただきますが、そういうステップが二通りあるということ、IND の治験に入るところと承認審査というのはかなり大きく違っているというか、違っているというよりも、承認のときには全てのデータを見ますので、それと少し違うところがあるかと、私自身は理解しております。

○金井委員 辛口なコメントをしてしまいましたでしたが、私が PMDA へ行くときにはやさしくしてください。

○山口部会長 誠にありがとうございます。その辺も情報を頂ければ有り難いのですが、その努力ができるのであればさせていただければと思います。

○金井委員 了解です。

○関口委員 産総研の関口です。金井先生の議論の延長線上ですが、金井先生がおっしゃっていることはとても重要で、この文章で一番大事なところ、例えば、医薬品を審査する上では 4 番というか、製造

での規格をどう設定するかというのがとても大事ではないかと思っています。本章の担当は他に坂本先生がいらっしゃいますが、私と2人でこの規格部分を記載するのは重いのではないかということをおもっているのですが、本章でこういう評価が必要ではないかとか、ああいう評価はしたほうがいいのではないかということをおもっているのですが、黒川先生がおっしゃったとおり、それをやろうと思ったら無限にできるので、あまり無理に多くの評価項目を推奨するわけにもいかないと思っています。特に、他国では評価項目が少なく制約が緩いのに、日本でガイド文章の前身みたいな位置づけの本文章が結構きつい書き方になっていると、それに踏襲した形で審査を実施しなければいけなくなる恐れがあります。そうなりますと、国内の製薬会社などの産業のほうは、かなり厳しい制約を課されることになるので、そういう意味でFDAをはじめ海外との歩調合わせというのは、どこかのタイミングでやっていかないといけないとは私も思います。

そうは言っても、私たちのこの委員構成の中で、こういう規格は少なくとも安全性を担保する上で必要ではないかという課題出しを白紙の状態から議論するというのも、また別に重要な作業ではないかというのは一方では思っています。その両立が重要だと思います。以上です。

○山口部会長

ありがとうございます。その辺についてはよろしく願いいたします。皆様に非常に多くの時間を使って作成していただいているので、是非良いものに取りまとめて、最終的には指針とか、そういうものではないのですが、これをこんな考え方で開発できればいいのだという形で、読者に示すことができれば一番いいのかなと思っています。是非よろしく願いいたします。

ほとんど時間がなくなってしまったのですが、先ほど言いましたように、整理の仕方も含めて、私のほうからそれぞれコメントした内容、議事録を使って先生方をお願いした内容を確認するつもりで送らせていただければと思っています。それを見ていただきまして、何かコメント、あるいはこういうふうに変更したらどうかという御意見等を頂ければ有り難く思っております。

最後に、何か皆様からありますか。よろしければ、事務局のほうから何かありましたらお願いします。

<その他>

○事務局（澁岡先端技術評価業務調整役） 次回の専門部会は、令和3年3月8日

(月) 午後 2 時から 4 時までの開催を予定しております。詳細につきましては、追って御連絡をいたします。

< 閉会 >

○山口部会長 ありがとうございます。本日は本当にお忙しい中、多くいろいろ議論していただきまして有り難いと思っております。今後とも是非よろしく願いいたします。ありがとうございました。