

第38回科学委員会

日時	令和3年3月24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） それでは、定刻となりましたので、第38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。

<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） 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。最初に委員の出席状況を申し上げます。この委員会は20名の委員で構成されておりまして、うち18名に、現在御出席いただいておりますので、全委員の過半数に達しておりますので、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。

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から資料5があります。事前にメールで送付差し上げていますけれども、資料の不足などありましたら、事務局までお願いいたします。また、参考資料1として、委員名簿を付けさせていただきます。

次に、資料取扱区分表を御覧ください。本日の配付資料は、資料1と資料2、資料5については、「取扱注意」です。資料3と資料4は「その他」に該当しておりますので、それぞれ取扱いにつきましてはよろしくをお願いいたします。

本日はWeb会議ですが、ハウリングを防止するために、マイクに関しては、通常ではミュートの状態としていただきまして、発言する場合には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Web録音から文字を起こして議事録を作成いたしますので、速記業者の録音ではない都合上、議事録を確認する際に先生方の御協力をいただくことになるかと存じます。その点、先におわび申し上げます。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、遠藤委員長、以後の議事の進行をお願いいたします。

<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 遠藤です。こんにちは。今日は、どうぞよろしくお願いいたします。それでは、オンラインでの議事進行ということで、御協力のほどよろしくお願いいたします。

本日の議事は3つ用意してあります。専門部会の報告ですが、

最初に、コンピューターシミュレーション専門部会での報告書案が出来上がったということですので、その検討を行います。その次に、マイクロバイオーム専門部会の進捗報告、最後に、次の新たな検討テーマについて検討したいと思います。

それでは、まず、コンピューターシミュレーション専門部会の報告書案について議論したいと思います。本専門部会は、2019年8月の第32回科学委員会で設置が決定され、2019年12月より議論が始まり、途中、新型コロナウイルス感染拡大による緊急事態宣言により開催が中断となりましたが、今年1月までに合計7回の専門部会を開催し、報告書案を取りまとめていただきました。それでは、鎮西部会長より御説明をお願いしたいと思います。鎮西先生、よろしくお願いいたします。

○鎮西委員

遠藤委員長、ありがとうございます。コンピューターシミュレーション専門部会の鎮西が発表いたします。大体目安としては、15分ぐらいで説明するようにしたいと思います。

資料1をシェアするようにいただけますでしょうか。資料1は、コンピューターシミュレーション専門部会報告書の概要、資料2は、その専門部会報告書となっておりますが、今日は、専門部会報告書の概要を見て説明してまいりたいと思います。

まず2ページ、この専門部会の構成ですが、13名の委員で構成されています。先ほど話がありましたように、全部で7回開催いたしました。

3ページ、この報告書ですが、1章、2章、3章までは、現在の状況について説明するという、4章から以降が専門部会として、こういったことにこう考えるべきではないかという提言ですとか、そういったことをまとめるという構成となっております。

4ページ、まず、このレポートで何を我々は議論したかということですが、数値シミュレーションを医療機器開発に使うときに2つの使い方があります。本当は3つあるのですが、まず、1つ目が、数値シミュレーションを医療機器の主要な機能に用いる場合、2つ目が、数値シミュレーションを医療機器の評価に使う場合。3つ目は、数値シミュレーションを設計支援に使うやり方もあるわけですが、そこについては、今回扱っておりません。

5ページ、ものすごくベーシックな話から言いますと、計算結果が出てきたときに我々がやるべきこと、V&V (verification & validation) と呼んでいます。これを簡単に言いますと、verification というのは、計算式を解いた結果が正しい答えにな

っているかを確認すること。validation が立てた計算式が正しく現象を表現しているかということです。この2つをやって初めて計算結果が適切に医療機器の開発に利用できるということになります。

6ページ、第2章では、既に数値シミュレーションを医療機器の開発に用いている例として、まず、主要な機能に用いている例ですが、例えば冠動脈病変に対する血流シミュレーションを行っているものに関しては、既に国内でも承認事例が出ています。また、数値シミュレーションを医療機器評価に用いる例としては、血流シミュレーション、いわゆる流体シミュレーションあるいはインプラントの応力集中を計算することで、金属材料の強度安全率を適切に設定するといった扱われ方がされております。

7ページ、今回、我々がこのレポートの中で一番ベーシックな考え方としては、先ほど出てきた V&V に関しては、アメリカ機械学会(ASME)が、「ASME V&V40-2018」というのを公表しております。V&V シリーズの4番目ということなのですが、これが医療機器に特にフォーカスした形で V&V に関して言及しているレポートになります。数値シミュレーションを活用するときに V&V、それから、数値シミュレーションの credibility assessment を行うことで、認可の根拠資料にするためにどういうことを考えるべきかというレポートになっています。我々はこれが出ているということで、これをベースとして、更にどのように考えていくかといった形で議論を進めてまいりました。

次ページ、今、出てきました credibility assessment というのがありますが、数値シミュレーションは不可避免的に曖昧さとか、不確かさといったものを持っております。これをどう扱っていくかということで、曖昧さの影響も含めて数値計算の結果を評価していかなければならないということです。特にここで考慮すべき点としては、数値計算を解くときにいろいろな物理パラメーター、生物学的なパラメーター等を設定するわけですが、これを何かの方法で測ってあるいは推測して当てはめているわけですが、そこに含まれる不確かさあるいは誤差があるということで、それが計算結果にどのように伝播していくのか。統計的なモデルとか、あるいは構成則、演繹的に導かれたモデルの評価、更に数値計算には当然誤差が付いてまいりますので、そういった誤差ですとか、あるいはパラメーターが最終的に結果にどれぐらい効いてくるのかという確率的な評価を行いましょうということで、これが従来

から言われていたことです。

9 ページ、第3章では、そういうベースを基に医療機器の応用という観点で、数値シミュレーションを大体3つぐらいに分けてみたらどうでしょうかということ、まず、1番目が古典的な物理シミュレーション。これは基本になる方程式が物理法則から導かれたものという形で表現されているものです。2番目が、システムズバイオロジーあるいは生理学的現象の数値シミュレーションという形で用いられているものです。例えばですが、心臓の高次機能、その下に心筋があり、さらにそれを司るところの神経ネットワークがあり、といったところから最後は細胞のレベルまでトップダウンか、ボトムで分けていく、あるいは逆の方向から次へ見ていくということです。それらのレイヤーをつないでいくことで心臓の例だけではなく、生命そのものをシステムとして理解していこうということ、システムズバイオロジーとして確立しております。3番目に、ヒューリスティックなモデルを含む数値シミュレーション。ここで言うヒューリスティックというのは、発見的に構築されたモデルということで、血流シミュレーションを行いながら得られた血流動態から、今度は仮想的に FFR_{CT} 値を計算していくといったもの、最近では、それが更に機械学習と結びつく形になっていたりするということです。

10 ページ、ここからが専門部会としてのいろいろな取りまとめと申しますか、こういうところにこういう考え方をしていけばいいのではないかと出てきました。まず、計算出力の曖昧さの定量化ということに関しては、シミュレーションの結果というのはある部分ランダムな要素があるのですが、基本的には再現性があります。ただし、パラメーターの不確かさですとか、あるいはモンテカルロシミュレーションといったような確率的なシミュレーションの場合には、偶発的なイベントによる揺らぎというのが出てきます。絶対的なものではありませんということです。そのため、Uncertainty Quantification: UQ というものを評価することが必要になってきます。

さらに、数値計算をやりっ放しということはありませんので、実験で確認していく、定量的な比較を行うわけですが、そのときにはシミュレーション結果について、確率密度分布を踏まえた上で実験したものの比較を行ってくださいということです。当然実験側にも不確かさがあります。数値計算側にも不確かさがあります。また、生体シミュレーションを行うときに、どういう使われ

方をする医療機器なのか、使用する環境とか、その状況を想定した上でどういう不確かさがインプットに入ってくるのかということ踏まえた上で、異常値が出るか出ないかといったことを吟味しているということになります。

数値シミュレーションや評価実験にも限界があります。数値シミュレーションというのは *in vitro* 実験あるいは動物実験の補完ですとか、あるいは診断指標を提示する医療機器そのものとして活用されるわけですが、そもそも実験で検証しようとしても、例えば、人間の患者さんの群で行うことが困難な実験、あるいは侵襲性が多くて倫理的な問題が生じるといった、むしろそのほうが多いわけなので、必ずしも望む形での正確さ、あるいは精密さで結果が得られない、あるいは評価できないということが、むしろそのほうが普通であるということです。

次 11 ページ、さらに、モデルそのものも金科玉条ではないという以上、そもそもモデルの導かれ方が基本原理を基に演繹的に導かれているのか、あるいは観察を基にして帰納的に当てはめてあるのかといったことによっても違ってくるとのことです。根本的な違いが生じてきます。先ほど来申し上げているパラメーターの設定、ここには初期条件もあれば、物性のパラメーターとかそういったものもありますし、その分布をどう見積もるのかといったことも入ってきます。その分布を決めるのに使う、例えば医用画像そのものもある程度の誤差が入ってくるし、医用画像そのものの解釈にもある種の抽象化が入ってきます。そこにもある種の単純化、切り捨てが入ってくるということになります。

それから、このレポートの中では、実験結果、我々はよく内挿・外挿ということを使うわけですが、一番単純な話ですと、中学校の数学で習ったような内分・外分というのがあるのですが、我々がレギュラトリーサイエンスの中で内挿・外挿という言い方をする場合というのは割と抽象的で、説明しにくい概念ではあるのですが、このレポートの中では 1 つの定義をすることで、内挿と外挿の問題についても解説を加えています。

最後に、実験結果の妥当性の考察を数値計算結果で行う時の考え方です。これは通常と考え方が逆でして、普通は数値計算結果を実験結果で考察するというのをやるわけですが、実験結果について、数値計算から、逆に考察していくこともできます。例えば、前から行われている例としては、治験のばらつきがどのくらい出るのかというのを、数値計算で少しずつパラメーターを変え

て計算してみて、どのパラメーターが一番効いてくるかということの評価します。前から行われています。それだけではなく、今回のレポートの中では、本質的に実験ができないで、あるいは実験が間接的で、いわゆる外挿に当たる場合、むしろ数値計算のほうが直接的で精密な結果が得られるといったケースが出てきています。そういったことについても言及しています。

12 ページ、第 5 章では、数値シミュレーションを行う上で皆さんに知っておいていただきたい、特に、数値計算を専門とされていないメディカルの人々ですとか、一般の方々に、どういう形で理解していただくかということについて議論いたしました。まず、その上で、1つ御理解いただきたいというのが、数値計算は、やはり曖昧さがあるということです。物理的なモデルと生物学的なモデル、物理的だと正確だというわけでは実は必ずしもありません。物理モデルの中でも幾らでも帰納的に作られた実験式に拠っているものというのはたくさんあるわけです。物理だから正確という意味ではないのですが、やはりどうしても生物学的モデルは、基本的に実験事実の上に立つ実験式から立っているものが多いというところはあるのではないかと思います。あとは、先ほど来出ている誤差があります。UQ (Uncertainty Quantification) があるのですが、受容できる誤差範囲というのはあると思うので、それと見合ったレベルの数値計算をやりましょう、そうではないと、無駄に計算機を持つことになってしまうということです。開発をする人は、受容される誤差範囲というのをあらかじめ見積もった上で数値計算、それから、それに必要な実験的な検証といったものを考えてくださいということを行っています。また、ユーザーにおいても数値計算の適用範囲と限界がありますということで、それを踏まえて利用していただけるということが開発側からの願いということになります。

13 ページ、第 6 章では、医療機器のバリデーション、医療機器として最終的に適切な計算を行い、かつ、その計算式が適切に現象を表象しているといったことについての検討、それを支えるエビデンス、ロジックの強度といった話をしています。その中で、まずモデルには先ほど来言っている 2 種類あります。演繹的なモデルというのと、実験式的なモデル、それから、エビデンスにも直接対象とする医療機器の治療目的等に合った患者群でデータが得られる場合と、そうではない場合、間接的な場合があります。間接的な場合というのは、往々にして患者さんではできないので、

健常者から患者さんの状態を推定する、あるいは人間ではできないので動物から人間のことを推定するものです。cadaverから生体あるいはin vitroからin vivoといった外挿を行うということが大変多いのですが、そういったときにモデルが持つ演繹性と、あるいは実験式であるかといったことの組合せでそれぞれ得られる結果がどれくらい確からしいか、信じられるかといったことが変わってきます。又は、どれくらい外挿ができるかということも変わってくるということで、この絵、4象限の絵の中で言いますと、左上の演繹的なモデルに対して、直接的なエビデンスを当てる例というのは、最も信じられるケースとなってくるというか、この場合にはエビデンス例数を減らしていくとか、そういったことも可能です。逆に、右下の実験式的なモデル、かつ、間接的なエビデンスを使ってという例になってくると、なかなかこれだけだと医療機器バリデーションが十分できるかどうかというのは、個別の事例に依存してくるのではないかということになりました。

次14ページ、今までは数値シミュレーションが直接医療機器の機能そのものである例だったのですが、数値シミュレーションを医療機器の評価に使う場合も同じように考えられます。例えば、実験式的なモデルで直接的なエビデンスが積んである場合というのは、これは積み重ねていくことでモデルそのものの信憑性というのが高くなっていきます。そのようにして実績を積んでいくと、実験式的なモデルなのだけれども信頼性の高いモデルということで、結果そのものを信頼できるものが期待できるわけです。逆に、実験式的なモデルで、かつ、エビデンスが間接的ということになってくると、このレベルの数値計算を医療機器のバリデーションに使うとなると、やや難しいのではないかというのが我々の現在の考え方です。

15ページ、大体まとめに入りたいと思います。第7章は、エクゼクティブサマリーとして共通的に皆様に読んでいただきたい部分として「意図する評価」、あるいは「意図する性能」の実現のために十分で信じるに足る再現性能があるかという観点で、数値シミュレーションについて議論する必要があるということです。ここにあるA)からF)の事項というのがレポートの中で出てきています。また、このレポートの中では、数値シミュレーションを、例えば生理現象と物理現象の組合せ、マルチフィジックスモデルとかそういった形で、複合的に使われるケースというのはこれから出てくるのではないのでしょうかということを行っています。

16 ページは、読む人別に、こういう点について是非このレポートを読んでほしいということで、企業、大学等の開発者向けとしては、UQ というのはプロセスがあるということ、あるいは数値シミュレーションによって実験を補完したケースというのもありますから、こういう手法というのもこれから出てくるでしょうということです。

17 ページ、医療機器の審査関係者あるいは倫理審査委員会の先生方というのも似た立場だと思います。医療機器の妥当性評価等に必要なエビデンスとそのロジック、これが一方方向ではなくて、スパイラルと言いますか、そういう構造をなしているわけですが、それが演繹的であるか、それとも実験式的であるか、あるいは直接的な実験や治験から得られたエビデンスなのか、あるいは間接的なものなのかということ論じています。

ベリフィケーションの答え合わせは、これは大前提なのですが、解析コードが対象とする数値モデルを必要な精度で解くことができることを確認するという妥当性確認も実際の応用、アプリケーションでは必要と言いますか、重要であるということも指摘しています。海外でどういう扱いになっていくかということにも言及しておりますので、参考にしていただければと思います。

最後 18 ページは、ユーザーとしてのドクター及び医学・生物学の専門家の皆さんに向けてということで、数値シミュレーションには曖昧さがあるということ、数値誤差といったものもあるということ。最終的に臨床で受け入れるときにどうするかということで、それは数値シミュレーションの目的によって判断されます。それから、临床上使用されている指標の誤差範囲と必ずしも同じとはならないということで、そこは個別のケースで判断していただきます。

また、今後、数値シミュレーションで *in vitro* 実験や動物実験を補完するといったことも出てくると思いますので、そういった場合の考え方ですとか、数値シミュレーションと実験結果の当てはめを主観的にやると落とし穴がありますといったことについても、幾つか事例を挙げて説明しています。

このような内容で構成しております。大体こういう内容ですけれども、御審議いただければと思います。

○遠藤委員長 鎮西先生、丁寧な御説明をどうもありがとうございました。それでは、本報告書案についての御質問やコメント等をお願いいたします。お名前を発した後で御質問あるいはコメントをお願いい

たします。いかがでしょうか。

○古矢委員

岡山大学の古矢と申します。御説明ありがとうございました。医療機器に対するコンピューターシミュレーションということで少し違うのかもしれない、3番目になるかもしれませんが、私はコンピューターシミュレーションというと分子動力学シミュレーションというのを真っ先に思い浮かべます。それで、先生もシステムズバイオロジーについてコメントいただいているかと思いますが、いわゆる MD 計算というのは相当世界では進んでおりまして、日本でも京(けい)でしょうか、これは少しそれ用の装置ではないのですが、今、富岳が何とか世界に追い付き追い越そうとされていると理解しております。そういう中で富岳が例えば使えるようになる、本当の *in silico* 創薬あるいは PMDA にとっては薬剤の構造式が分かるとどういう作用、あるいは副作用があるかということも計算で出てくる可能性も出てくるということで、今回おまとめいただいている中に、こういった MD 計算についての見解が見当たらなかったように思ったのですが、その辺り、先生はどうお考えなのでしょうか。

○鎮西委員

ありがとうございます。医療機器を中心としてまとめた報告書ということなので、化学的な要素というのがあまり出てきていないところはあるかと思えます。ただ、この報告書の中で、発展的な V&V ということで、具体的に報告書の章立てで言いますと、4.1.4 という章になるのですが、ここの中でマルチスケール問題という、やや発展的な話について言及しています。医療機器の場合、恐らく MD がそのまま医療機器となる、あるいは医療機器の評価に生きてくるというケースは、やや考えにくいわけですが、ただ、MD というレベル、分子のレベルでその挙動を評価する。更にそこから 1 つ上がって、例えば細胞のレベルでどのように挙動するといったマルチスケールの問題に置き換えていくことで、細胞、更に組織の挙動をシミュレーションするといった話が実際に、今、少しずつ出てきているところだと思います。

解くに当たって、かなり大規模の計算になりますので、デスクトップのコンピューターでというと、ちょっと難しいものはあるので、言及されておられましたような富岳ですとか、ああいう大きな計算機を使う話になってくると思いますので、これからそういうマルチスケールで問題を解いていく。あるいはマルチフィジックス、液体と固体と両方混じった状態でのモデル化といった話は、医療機器の世界ではこれから徐々に出てくるのではないかな

ということで、その辺りも踏まえて、やや先を読んだ形でのレポートになっていると考えています。

○古矢委員 御説明ありがとうございました。開発するほうも大型コンピューターなどを使って MD 計算を基に開発を進めていると思いますし、審査される側も、当然それに備えていかれる必要があるのだろうと思ひましてコメントさせていただきました。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。

○遠藤委員長 ほかの先生方はいかがでしょうか。

○佐久間委員 佐久間ですが、今の MD のことで、副会長として少し思ったことを申し上げさせていただきます。恐らく MD の計算においても、モデルそのものは量子力学的な問題、それから、熱力学的なもの、統計力学的なもの、そういう物理学としてしっかりしたものから立脚していると。一方で、このレポートで言っているところで、では、そこに対する、例えば個々の物性値とかそういうものを当てはめていくといったときに、それが本当に演繹的に出てくるというものであればいいのだけれども、例えばその中に実験値が入ってきた形で何かやるといったことになってくると、その部分の測定の精度というのがどのぐらい後に効いてくるのかということ議論する。その辺りが計算の不確かさと言っている部分の議論になるのだと思います。ですので、その観点では、少し抽象的な概念になりますけれども、いわゆる、非常に物理学的に、理論的に構築されたものであっても、そこで使うパラメーターの中に不確かさが入ってくると、多分、結果が変わる可能性がある。そういうことも考慮してやるべきだということを、このレポートで少し申し上げたかったというのがポイントになるかと思ひます。

○遠藤委員長 佐久間先生、どうもありがとうございました。ほかの先生方はいかがでしょうか。私は素人ですけれども、V&V ということがありましたが、2011年に始まって、今は2018年版でしたか、そういう改訂が行われることによって、この報告書が何か影響を受けるとか、そういうことはあるのでしょうか。素人的な質問で、すみませんが、お願いいたします。

○鎮西委員 鎮西です。遠藤先生、ありがとうございます。実は、アメリカ機械学会の V&V シリーズも、最初に出てきた 10 というのは、確か 2000 年代だったと思ひます。V&V40 に関しては、かなり時間が掛かっていたみたいで、どこに時間が掛かったのか私は存じ上げないのですが、実はその取りまとめを行った FDA の方というのが、

いといけないのですが、例えば数値計算を医療機器の評価に用いる場合、部分的な評価にしか使えないという可能性もあるだろうし、数値計算で往々にして生じる特異値、値が発散してしまったり、あるいは誤差が大きくなってきて信憑性が落ちる領域というのが、どうしても存在する。その領域に近いところを外した形で評価をしていって、なおかつ、その状態でも受け入れることができる、最終的にそのロジックを受け入れることができるかどうかという形で判断していく、そういった形になっていくのだと思います。ですので、臨床家から見たときには、基本的には医療機器として設定されている使用目的、その使用目的に使える医療機器とするのに足るだけの、受容できる誤差範囲というのは臨床の観点から決まってくる、そこに向けて数値シミュレーションのエンジニアたちがどこまで近づいていけるかという扱いになるのだと思います。佐久間先生、大体こういうところでいかがですか。

○佐久間委員 佐久間ですけれども、多分、ポイントは医療機器として評価したいものがある値が出てきたときに、先ほどそれが不確かさがあると。それが不確かさがあつたときに、これが目的とする医療機器の性能を評価する上で、評価に値しないほど不確かであれば、それは駄目だということなのだろうと思います。ですので、何か決まった値があるというよりは、その目的として対象としているシミュレーション、それが扱う現象を目的に合わせてどのぐらいの精度で確定していかなければいけないというのが、その利用の目的によって決まってくると、多分、そういうことではないかと思っています。ですから、例えばある計算をするときに、非常に悪い状態が確実に見つけられればいいということであれば、あるいは悪いということが示唆されるものが確実に見つけられるということが分かるということであれば、たとえ良いものが悪くなったとしても、false positive ということでもいいわけですが、それがあまり多くなつてはいけないわけですが、その辺りが、多分、受容できる誤差ということを決めてくるものではないのかなと思っています。以上です。

○遠藤委員長 鎮西先生、佐久間先生、御丁寧で分かりやすい説明を、どうもありがとうございました。ほかの先生方は、御質問、コメントはありますかでしょうか。

○中村委員 富山大学の中村です。資料を読ませていただいて、コンピューターシミュレーションが非常によくまとまっていて、すっきりと理解できるような良い資料だなと思って読ませていただきました。

どうもありがとうございます。

その上で、御質問ですけれども、シミュレーションを本体とするような医療機器が出てきているということも教えていただきまして、すごく進んでいる世の中、というか、臨床にそういうシミュレーション機器が応用され始めているということで、大変勉強になったのですが、例えば、最近、血圧の正常値が140から130に引き下げられたような話が出てきていますよね。例えば、これがこの装置によってシミュレーションをすると、血圧の140は駄目で、130ではないと駄目だというようなシミュレーション装置が出てきたとしたら、あるいは130ではなくて、120ではないと駄目だというようなシミュレーション装置が出てきたとしたら、そのシミュレーション装置が本当に正しいのですかということ、PMDAのほうとしてはそれを確認しないといけないですよ。そういうことが果たしてできるのかと。そのような新しい装置を評価することがこれから要求されてくるのではないかということ、をふと思ったのです。

それで、例えばアメリカから、このシミュレーション装置を是非入れてくださいと、1台5億円ですと、このような話があったときに、そのシミュレーション装置が、果たして本当に正しいのかどうかということ、PMDAは評価しないと認定などはできないですよ。だから、こういう評価ができるようにならなければならないというのが、こういう装置がどんどん発展してきたときのPMDAとしての認可のやり方なのではないのかと。そうしたときに、世界一のコンピューターである富岳を使って、逆にそれを評価してやろうというようなことが、果たしてできるのかどうかということです。そういう点について、何か対策とか立てられるものなのでしょうか。そういうことが心配になったので、聞かせていただきたいと思いました。

○鎮西委員

私では十分に答えきれないので、フォローいただければと思います。

まず、シミュレーションには必ず仮定がありますので、この仮定でいいのですかというのが、審査のときに見ていくポイントになると思います。その仮定を裏付ける材料として、例えば治験をやっていただく。治験だけでなく、その他、このシミュレーションがどういう挙動をするのかということ、を説明していただいた上で、では、これが現実に照らして適切かどうか、これを入れて日本の医療に不必要な混乱を起こさないかどうか。こういったよう

ないいろいろな点を見て、審査の方が評価をされているのだと思います。

シミュレーションが正しいかどうかという、数値計算が適切かどうかというのが、その中で1つの側面でしかない。恐らく必要条件ではあるのですが、十分条件ではないということで、では、十分条件ではない部分をどうしていくのかというのは、恐らくその品目ごとでいろいろな観点で見ていかなければいけないので、これは何とも言えないのです。

数値計算をやってみて、例えば10の例に対して6の例で、ほかのドクターが直感で思ったことと合いましたという結果を、どうやって受け入れていくかというのはかなり難しい問題になってくると思うので、今後、そういった数値計算と何を比較していくのかということの議論になっていくのではないかと考えています。

人工知能の話は、どうしても数値計算の話と対比されてしまうのですが、人工知能で、どんどん人間が今までやってこなかった形の診断の指標とか、そういったものを出してくることが行われてくるようになってきます。あちらの世界もやはり、では何と比較するかというところがとても難しい問いになってくるのかなという具合に考えております。ちゃんとした答えにはならないのですが、何と比較しますかという質問は、そういうものを考える上で、一番根本の質問になっていくのではないかと考えます。

○佐久間委員 佐久間です。今の議論を聞いていて、専門部会の中で議論したことで、ここで評価することはシミュレーションが正しいかどうかではないという非常に象徴的な議論をしているのですが、これが先ほどの受容されるぐらいの誤差でできるかどうか。すなわち、今の血圧が高くなるかどうかというのは、これは実はどこまで高ければというのは、シミュレーションで出てくるわけでは全くなくて、その設定は出てくるわけで、こういう条件の方でこういう血圧が出るということが、どこまで許容される範囲で推定できるかということが問題であって、シミュレーションが正しいかどうかという、どこまでが正しいかどうかという議論をしてしまうと、そこが問題だというところで、そういうことを言ったことがあります。

ここで何か確定した方式というのは、実はまだないのではないかと考えています。一方で、ここで書いてある、13ページ、14ページにあるマトリックスが、ある意味で1つ重要な考えるところの道標になるのではないかとということを専門部会では議論したと

ということだと思います。

先ほどの MD の議論もありましたが、非常に物理学的あるいは物理化学的にしっかりした演繹的なモデルになってくると、それはそれほど間違える確率はないだろう。ただし、そこに入ってくる計算の不確かさを持ち込むような要因として何があるのか。これは、そこに出てくるパラメーターの曖昧さであるというようなことを言っているわけです。少し大胆に言っています。

一方で、演繹的なモデル、実験式的なモデル、経験論的なモデルというのは、あくまでも、その経験の中でのものですから、そういったところがあったときに、これは実際のある患者群で評価されたものが、それをほかの患者群で一般的なモデルでどこまでいけるかというのは、ここがまた議論のポイントになるだろうと。そういうことを、そのモデルの立脚する理論、それが作られてきた過程を見ていくときに、ここで考えてきたような分類の仕方、整理の仕方が、少し道標になるのではないかと、専門部会の報告書の位置付けはあるのではないかと考えております。

○中村委員

どうもありがとうございます。非常に難しいところだと思うのですが、そういうシミュレーションを売りにした装置が出てきているということでもあるので、PMDA として何かそういうものを評価する、判定する基準のようなものを今後ディスカッションして決めていかないといけないのかなという問題提起でもあると思うのですが、思ったことを言わせていただきました。どうもありがとうございます。

○遠藤委員長

中村先生、どうもありがとうございました。これからの PMDA の課題の1つかなと感じました。ありがとうございました。

それでは先生方、今、鎮西先生にお話していただいたコンピューターシミュレーション専門部会で取り上げた報告書について、科学委員会として了承ということによろしいでしょうか。

特に異議がないということで、了承ということにしたいと思います。ありがとうございました。

今日の科学委員会終了後、報告書の公表までの間に、「てにをは」など体裁の修正がある場合には、私が委員長として内容に変更がないことを確認させていただきますので、御一任いただければと思います。鎮西先生、どうもありがとうございました。

委員の了承を頂きましたので、本報告書を科学委員会として PMDA 理事長に提出したいと思います。PMDA におかれましては、今

後の業務に是非活用していただければと思います。また、鎮西先生におかれましては、コロナ禍に、部会長として専門部会を運営し、報告書の取りまとめを頂き、大変ありがとうございました。改めて御礼を申し上げます。

<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、次に専門部会活動の進捗状況の報告に進みたいと思います。マイクロバイオームについては、昨年8月より専門部会が始まり、これまでに4回の専門部会が開催されています。山口先生、専門部会の活動報告の御説明をお願いします。

○山口委員　山口です。現在の進捗状況を説明させていただきます。次のスライドをお願いします。これがマイクロバイオーム専門部会の委員の名簿で、竹田先生のほうはマイクロバイオームについては御専門なのですが、私はたまたま医薬品規制に詳しいということで部会長をしております。そのほか、日本を代表するようなマイクロバイオームの専門家に御参集いただき、初めの数回に関しては、外部の専門家を呼んで議論をするブレインストーミングからスタートしております。今年に入ってから、実際に御担当の部分に関して、執筆を開始させていただいているところです。

次のスライドをお願いします。専門部会の活動状況ということで、全体については、今、エディティングと言いますか、執筆が始まったところです。したがって特に、マイクロバイオーム特有に議論をしなければいけなかったところを中心に、説明させていただければと思います。

どういう項目にするかというのは、以前にちょっとお話しさせていただいておりますが、全般に関しては、まずは臨床応用、どういう目的があるかということ、非臨床の考え方、POCの考え方、ここに書いている3章に当たる新要素、情報学的観点ということで、マイクロバイオーム特有に、どういう解析をしないといけない部分があるか、従来の医薬品とどこが違うのかというポイントがございますので、その部分についての議論。この部分というのが、非臨床のところは飛ばしまして、製法開発や特性解析、規格設定とも密接に関連するというところで、実際に議論をスタートした後、この3章を担当していただいている黒川先生、関口先生、5章を担当していただいている坂本先生、関口先生、この先生方と私も交えまして、様々な議論をスタートしております。これは専門部会の中に、更にこういうところのワーキンググループという形で、

どのように書いていくかを中心に議論をしております。

ここで、特に新要素、情報学的視点と申しますのは、マイクロバイオームを実際に製剤化していこうとするときは、今、中心に考えているのは、いわゆる糞便移植というよりも、マイクロバイオームとして有用性の考えられる菌種を選び出してきて、それを1種類、あるいはカクテルにして投与されるもののほうが医薬品として整理しやすいから、それを中心に書いていこうということになっております。

その場合に、マイクロバイオームの特性として、従来の医薬品ではない、要するに生きた細菌であるというところの解析ということで、ゲノム解析等の解析がございます。これに関しては、どのぐらいのゲノム解析をするかということと、実際に今度は解析されたデータを製法開発、あるいは特に規格設定とか、そういうところにどのように利用していくか。規格設定において、そういうゲノム解析までやるわけではないので、規格設定のところというのは、むしろロットリリーステストになりますので、場合によっては、その一部を利用してそういう試験を設定するというところで、3章、5章はタイアップしながら書いていくということにしております。

対象としては、今申しましたように、カクテル製剤を中心に議論をしております。ただし、先ほど申しましたように FMT (Fecal microbiota transplantation) の議論もしております。FMT の専門家にも講演いただきまして、議論をさせていただいております。

もう一つは、この報告書が出来上がったときに、開発に関与されているような先生は当然この中に入っていると思うのですが、実際には医薬品となるか製品となるか、その辺は薬機法上、どのように枠組みするかというのは、ここの専門部会の範疇外かもしれませんが、承認を受けて市販されるような開発企業も視野に入れて考えます。そうすると、開発企業というのは、医薬品としてどういうことが少なくとも必要なのだということを想定されて、こういうものを読まれるだろうと。そういう観点からも、こういう方を対象に考えられるような製品文にしておこうと。

もう一つは、医薬品の定義としては、ここに書いてあるように、既知原核微生物を構成する製剤で、この中にちょっと赤字で書いておりますが、海外では組換えマイクロバイオームの開発も行われております。ただし、組換えマイクロバイオームに関しては、

海外ではもちろんされているのですが、組換え体に対する環境影響評価、我が国では第一種使用になりますので、第一種使用をどのように評価していけばいいのか。ただし、この中で全て書けるかというところ、ちょっと難しいところがあるかなと思っています。

あとは、最近のバイオのガイダンス等を参考にしながら、例えば先ほど言いましたように、マイクロバイオームの対象としているのは、例えばカクテルになっているようなマイクロバイオーム製剤となると、それぞれのマイクロバイオームをバンク化する、要するに細胞バンクとして製造して、しかも拡大培養、製品化するということになりますので、幾つかのバイオ医薬品のガイダンスというのは非常に引用できるし、それを参考に作ることでもできるだろうと。この辺に関しては、海外の規制当局のガイドラインとして正確に倣っているものはないのですが、同じような考え方をしているのではないかと理解しております。

次のスライドをお願いします。今のことを少しここで詳しく述べております。3章は従来の生菌製剤、従来の生菌製剤というのは、ビフィズス菌とか、そういうような整腸剤として使われているような製品の意味ですが、そういうものとどう違うのかを明確にする、しかも、新たに例えば免疫制御に役立つような製剤にして開発していくときに、どのようにゲノム解析などをしていくべきかという話が出てくると思います。

5章は先ほど言いましたように、いわゆる品質特性解析で、規制当局的な言い方をしますと、CMC (Chemistry, Manufacturing and Control) というところが中心になる課題ですが、そこに3章で得られた話をどこまで書き込んでいくか。

その他、幾つか課題になるポイントをその他に書いております。例えば死菌でも有効性があると考えられています。ただ、死菌でやる場合と生菌でやる場合は、かなり使い方、あるいは投与方法も違ってきますので、その辺は全てを含めるのか、それとも基本的に生菌についての考え方で報告書をまとめるのですが、幾つかは死菌についても適用できますね、という書きぶりになるのかもしれないと思っています。

それから投与経路、複合系の場合、カクテルの場合にはその組成の評価とか、ここには書いておりませんが、例えば安定性を評価するときも、非常に大きな難しい課題になるということを議論しております。製造、セルバンクについては、先ほど申しましたように、従来のガイドラインを参考にできる部分が非常に多いと

考えております。

次のスライドをお願いします。こういう考えられる論点を整理して、今、少し詳しく書いているのが、これです。先ほどの3というのは、いわゆる *in silico* での微生物の分類とか同定を分子レベルでやっていくことになると思いますが、そういうデータに基づいて、例えば安全性評価に *in silico* で評価することもできるかもしれないと。そういうことについて、今、記載させていただいているところで、オンゴーイングで議論しております。

あと、5章に関しては、いわゆる原薬の製造から特性解析までは、いわゆる製造というところになって、原薬が出来上がりますと、原薬の品質管理、特性解析、製剤というようになっていくわけですが、この辺のところは、かなりいわゆるバイオ医薬品の考え方、整理の仕方をここに持ち込むような形で整理する形で議論をしています。

次のスライドをお願いします。今まではこういう議論をしているというところで、特にありましたのは3章と5章の話なのですが、専門部会での議論として、海外はどういう状況になっているのか、その情報については提供してほしいということで事務局にお願いしまして、海外のガイダンスの状況等を調べて整理したものが、これから2つのスライドで出てきます。

次のスライドをお願いします。これはFDAのガイダンスで、Early Clinical Trialsということで、これは基本的には治験に入るというように理解して読めばいいのかなと思います。治験に入るときに、どの程度まで評価しておかなければならないのか。性状について、これは先ほどの2つ前のスライドと非常に近いところが書かれていると思います。やはり原薬と製剤という分け方で書いています。というのも、1種類の菌であれば、特に生きている医薬品になるかと思しますので、製剤と原薬は非常に一致してくる可能性があるのですが、例えば製剤になってくれば、カクテルにして、しかもカプセル化する、しかも胃で溶けないで腸まで到達するような、DDSを持たせた場合には、どういう評価をしないといけないかとか、そういうことも含めてこういう議論をされているのだと思います。非臨床、臨床に関して、具体的な情報はあまりないのですが、この辺については、今はエディティングの最中でございます。

次のスライドをお願いいたします。ヨーロッパはガイダンス的なものはないのですが、これは産学が共同で、どういう考え方で

マイクロバイーム製品を開発していくべきかということをもとめていただいております。論文として発表されているのですが、イギリスの MHRA が論文をレビューしています。この中でも、特にどういう点について安全性を確保していくべきかというところを中心にまとめられておりました、特に、細菌製剤におけるリスクは、どういうリスクがあって、そのリスクを回避するためにどういうことをしなければならないか。そういうことがまとめられております。この辺についても、参考になる部分はもちろん多くありますので、その辺で取り込める部分は取り込んだほうがいいだろうという議論はしております。

この中で、細菌製剤投与に関するリスクの評価ということで、幾つか非常に興味深い論文も引用されておりました、例えば *C. elegans* や *Drosophila* を用いて、その中に目的とする細菌を生着させていろいろなことを解析する。ただし、このような割と新しい技術を用いた場合に、それをどこまで人への外挿性があるかというところに関しての課題というの、やはり挙げられています。ただ、ほかにも論文を幾つか集めていただいているのですが、その辺の、こういう新しい技術がどこまで有効かというところと、そういうものを必ずやらないといけないものであるのか、それとも 1 つの参考値として考えるべきなのかというの、今議論させていただいているところでございます。

次のスライドをお願いいたします。先ほど FDA に関しては、治験に入る前、言わば IND ガイドラインとよく呼ばれる、そういうものになっております。そういう意味では、この報告書をどういうようにまとめていくかというところで、どういうステージを想定して書いていくかというところがございます。

次のスライドをお願いいたします。いわゆる FDA のガイドラインは、日本では品質特性解析や非臨床を経て、実際に POC が確立された後、第 I 相から入っていくわけですけれども、FDA は治験登録ではなくて IND 申請なのですが、治験登録のときに、どこまでの評価をしておかなければならないかというところになるかと思っております。ただし、その時点で、いわゆる後のほうの承認申請と大きく異なってくる点が幾つかあります。もちろん、人に投与するわけで、First in Human で、少なくとも、ある程度の品質特性解析をやっておいて、しかも規格設定というのもあります。ただし、この規格設定に関しては、この時点で決められるものではなくて、むしろ特に第 III 相に入るときなどには、ほぼその承認申請の規格

設定で第Ⅲ相が一般的に行われると思いますので、治験届のときの CMC と、規格設定と、第Ⅲ相、あるいは実際には承認申請のパッケージとして使われるような、そういうところとは違うであろうと。

ただし、こういうマイクロバイーム製剤は生きた細菌ですので、その細菌の力価とか、そういうものをどう設定して、最終的にどのような承認申請時にこういう設定をすればいいのではないかというような考え方を提示するとしたら、IND申請よりも、むしろ承認申請のところを見据えた形で書いたほうがいいのではないかというところについては、議論をさせていただいております。

次のスライドをお願いいたします。ここでは、可能であれば追記する事項として、どういったことが考えられるか。特に先ほど申しましたように、いわゆる普通の医薬品であれば生物活性、その活性を持っている、その活性が臨床的に有効性にコミットしているものであれば、それが Potency Assay になれるのですが、こういうマイクロバイーム製剤というのは生きた細菌が分泌物、あるいはその腸内でのポピュレーションとか、そういうところに影響することによって、様々な影響を及ぼす、効果を及ぼすというように考えられますので、場合によっては、むしろ再生医療等製品で、再生医療等製品というのは生物活性で表すよりも、その細胞を持っている細胞の特性を踏まえて、例えば CD34 陽性細胞の数というのが Potency として代替するという考え方がよく使われます。そういうのが、非常にマイクロバイーム製剤には適しているのではないかという議論もさせていただいています。もちろん、それは最終的にそうするという話ではございません。

それから、臨床試験を通じて確認された製剤の有効性を担保するということが品質管理に求められることなので、製造工程上の設定ということも必要になってくると。どのような作用機序で、それが効果を発揮しているかという、この辺の投与後に設定する機能と製造後の品質管理の設定というのは非常に重要なところでございますので、この辺についての論点を議論しているところです。

次のスライドをお願いします。今後のスケジュールです。本日が3月24日で、本来は6月に報告書の最終案の議論をしようかと思っていたのですが、FMTを開発している、しかもゲノム編集したマイクロバイームを開発しているようなところがございます。先ほど申しましたように、組換え体を用いるケースも海外では開

発されておりますので、そういうケースについても議論をしたほうがいいということで、これを予定に1つ加えまして、ちょっとずつずらしまして、第7回の専門部会を最終報告書のゴールとして、今は考えております。本日の親委員会の、科学委員会に関しては、12月に最終報告案を御提案できればというように考えております。以上です。よろしく願いいたします。

○遠藤委員長　山口先生、御検討を進めていただき、その成果を御報告いただきまして、ありがとうございました。ただいまの御報告について、委員のほうから御質問、御意見があればお願いいたします。最初にお名前を名乗っていただいて、その後にコメント、質問をお願いいたします。いかがでしょうか。

○中村委員　富山大学の中村です。前回のときに、遺伝子組換えとかいう話を出したのを受けて、今回、「組換えを含む」というのを入れてくださったのかなと思ったのですが、また、今のお話の中に、海外では組換えをもうやっているところがあるというようなお話がありました。

それで、FDAとか、そういう所の基準の中に、遺伝子組換えした菌に対する対策のようなものは、何か出ていたりしているのでしょうか。大学で遺伝子組換え実験を行うときには、施設と実験方法を遺伝子組換え実験評価委員会に届け出を出して、許可を得て初めて実験ができます。施設の届け出が必要な理由は、遺伝子改変生物が自然界に出ないように封じ込める必要があるからです。遺伝子組換え菌を治療に使う場合、自然界への拡散への対策が必要ではないかと思いました。

○山口委員　ご質問ありがとうございます。まず、FDAも、あえて取り上げて、組換え体の場合はこういうことをやらねばならないというところを、先ほど2つ御紹介いたしました。そのように記載されているわけではございません。ただし、FDAに関して言えば、いわゆる環境影響評価というのを、アメリカでは連邦法、ヨーロッパではEuropean Parliamentの法律で、両方とも医薬品全般にわたってそういうことをきちんと評価するべきとなっています。

その点から考えたときに、遺伝子治療を踏まえての話なのですが、いわゆる環境影響がほとんどない、あるいは無視できるようなケースに関しては、特にアメリカなどはかなり組換え体を広く使っているところですので、そういう意味では、今後は微生物への環境影響は主になるかもしれませんが、そういうようなところはきちんと評価をしないといけないのだろうとっております。

それは、実際にこういうのは FDA の中に環境影響専門のレビューワーがいらっしゃいます。レビューワーが IND の申請のときも見ますし、承認申請のときも環境影響のリスクについて報告を出さないといけませんので、そこで見ることになると思います。

ただ、EU の場合は少し異なっていて、治験に入る前に、各国でどのような環境影響への封じ込め政策をするかとか、その辺を含めて各国で議論をしているようです。GMO に関する評価をした、これまでのリストが公開されていて、そういうところに、こういうマイクロバイオームについては、私はまだ見たことはないのですが、組換え体で実際に治験に入っているケースに関しては見たことがないのですが、ほかの植物、医薬品、遺伝子治療製剤など、全て各国で審査をしているようです。

ですから、同じように組換えマイクロバイオームを使った場合には、ヨーロッパではそういうところで審査をした上で、各国が、その使用に関する許可を出すというところになると思います。

○中村委員 日本にも入ってくることを想定していかないといけないかなと思ったので、質問させていただきました。ありがとうございました。

○遠藤委員長 ほかの先生方はいかがでしょうか。

○井関委員 井関と申します。素人の本当に単純な質問なのですが、このマイクロバイオーム製剤というのは、基本は、病院の中で投与されるという認識でよろしいのでしょうか。

○山口委員 まず、今まで国内では、こういう菌体だけバンク化したというのはスタートしていないと思っています。今まで国内で臨床研究としてやられているのが、いわゆる糞便移植という形でやられているものはございます。それこそが、井関先生がおっしゃったように、例えば造血幹細胞移植などで GVHD を発症したときの研究としてやられています。ただし、このマイクロバイオーム専門部会として取り上げようとしているのは、糞便移植もひよっとしたら医薬品になるかもしれませんが、取り上げようとしているのは、そういう有効な菌体があったときに、それを選び出してきてバンク化して、しかも、それをカクテルで投与するようなケースを想定して、どのような開発をすればいいかを報告としてまとめようというのが主でございます。

今おっしゃったような FMT のような、糞便移植のところについても、議論はしているのですが、書いたほうがいいかもしれませんが、もしそこまでやるとすると、このスケジュールでは

入りきらないかなと。

○井関委員　私が思ったことは、生菌を使うことがあるかもしれないといったときに、いわゆる医薬品として開発した後に、その安定性とか、そういったものが重要になってくるのかなと思いましたが、その先にどこで生菌を投与するのかということもある程度考えた上での開発をしなければいけないのかなという気持ちになったので、質問させていただきました。

○山口委員　ありがとうございます。その辺も議論になっております。例えば1種類の菌であれば、例えば安定性試験として、その菌をマイナス80℃に置いておいて、3年間あるいは5年間というのは安定的に保存できるということであれば、そういう安定性期間を評価した上で、いわゆるほかの医薬品のような形で、ウイルスベクターなどもそういうことになりますので。そのような投与方法、あるいはなかなかそれが難しいのは、複数の混合された菌を安定して保管できて、しかも、その安定性試験が非常に難しいだろうという議論をしております。その辺のところは、非常に課題になるのだろうなと思っております。

○井関委員　ありがとうございます。

○西田委員　九州大学の西田と申します。薬学的な視点からですので、頓珍漢な質問になってしまうかもしれませんが、特に、このマイクロバイオーム製剤を薬物として捉えた際に、実際に菌が消化管の中に滞留し続けるかどうかをモニターする必要も出てくるかなと思います。それを複数回投与する必要が生じてくるか、あるいは体内でどのぐらいの安定性を持っているかということも評価していく必要があるかなと、お聞きして思った次第です。この辺りをモニターする方法、ストラテジーに関しては、どのようにお考えでしょうか。

○山口委員　ありがとうございます。その辺については、非臨床と臨床を分けて議論しております。難しいのは、非臨床であればモデル動物を sacrifice して、投与したか、腸管の中のどこの部分でよく増殖しているかという話も議論しないといけません。いわゆる Biodistribution みたいな形の評価も当然必要になってくると思います。ただ、今度は人に適用した場合には、そういう試験はほとんどできないだろうと思っております。

ただし、投与された人の糞便を回収しながら、どのように生着があるかという推定はある程度できるかもしれませんが、こういう腸内細菌というのは、ほとんど嫌気性でございますので、酸素

にばく露されると、実際にそれぞれどの程度存在していたかという評価が非常に難しい、難しいからやらないというのではなくて、その辺を考えた上で評価をするということになってくるのかなと思っております。それは臨床の先生で、治験の中でどのようにその辺を評価するかというところについて、今議論していただいているところです。

○西田委員 ありがとうございました。

○小澤(敬)委員 既に予定されていらっしゃるかも知れませんが、今日の御説明は、細菌製剤そのものについて詳細に計画をお話いただきましたけれども、その背景として、例えばマイクロバイオームと腸管免疫とか、最新の理解を背景のところできれいにまとめておいていただけると、関連して理解しやすくなると思いますが、御予定はいかがでしょうか。

○山口委員 ありがとうございます。今日はその話はしなかったのですが、今、主な適応疾患に関して、5つぐらいを取り上げまして、どのような開発が進んでいるかということと、もう一つは、今、西田先生がおっしゃったように、適応疾患においては、その評価というものが、例えば潰瘍性大腸炎だったりすると、かなり評価そのものが簡単にできない所もあるのですが、例えばいわゆる PD マーカーになるような代替マーカー、どのような免疫制御、極端に言えば Treg がどれだけ上がってくるかとか、そういう代替マーカーの利用も含めて、POCを確立するとき、そのような評価方法があり得るのではないかという議論は、今、させていただいております。その辺については、取り込んでいくような、是非お願いするような形にしております。

○小澤(敬)委員 分かりました。ありがとうございました。

○遠藤委員長 ほかの先生、よろしいでしょうか。

○鎮西委員 1つだけよろしいでしょうか。鎮西です。

○遠藤委員長 どうぞ、先生。

○鎮西委員 例えばマイクロバイオームで、同等性あるいは同一性というのは難しいのかもしれませんが、同等性を定義するとしたらどういう感じになるのでしょうか。例えば菌種のカクテル比率が同じだから、それで同等性と言っていいですとは何となく言えないような気もするのですが、そもそもそういう概念を持ち込むべきでないのかといったところなのですが。

○山口委員 ありがとうございます。これは非常にキーポイントになる所かと思っております。例えば先ほどちょっとゲノム解析というよう

なお話もさせていただきましたけれども、実際には、例えば抗生物質耐性とか様々なことを解析するというのはまず求められるかと思えます。そういうものも例えばバンクを作ったときにこういうふうな特性であることが分かったとしても、それを拡大培養していわゆる End of Production Cell あるいはそれを越えたような拡大培養をしてくると、特性が変わってくる可能性があります。鎮西先生が御指摘のように、そのとき最初に想定してバンク化した細胞と、最後に作り出したものが同等でないといけないところ、これは、絶対確保しないといけないところかと思えます。

これは ICH の製法変更のところの考え方を利用するのが、私自身はそれが一番やりやすいのかと。いわゆる少なくとも有効性・安全性に関しては同じものがある。これは全くゲノム的に同一でないといけないという話には多分できないのだろうと思うのです。やはりそれぞれ変異はしていく可能性があります。ポイントとしては今申しましたように有効性・安全性に影響の及ばない程度の変異である場合は、コンパビリティがあるというような考え方を持ち込むのだろうと思っております。ただ、その方法を、この評価をすればいいのだというのはまだ答えがないところかと思えます。以上です。

- 鎮西委員 ありがとうございます。
 - 青井委員 すみません、青井ですけれども、よろしいですか。
 - 遠藤委員長 では先生、簡単をお願いします。
 - 青井委員 全体的なこととして、割と何と言うか厳格な規制、かなり旧来の薬に近いようなイメージの規制を検討されているという大枠の方向性のように、今日のお話を聞くと感じました。しかし、一方で難しいのは突き詰めて作用機序とか、この分子がこうでこうで効いているということを言い出すと、例えばこのバクテリアマイクロバイオームでこのメタボライトが効いているというところまでの答えを出すと、このメタボライトだけの製剤をしたらよりピュアに効くし、動態も追い掛けられるしという話になってしまいそうな気がします。
- 例えば、参考でこの専門部会に呼ばれた本田賢也先生などはいろいろなすばらしいお仕事をされていて、ジャームフリーマウスで1個1個を物質レベルで同定するというすばらしいお仕事をされたわけです。一方で、マイクロバイオーム製剤というコンセプトでいくということは、複数のものを混ぜた状態だという話もあって、そうなるとう必ず菌種同士のインタラクションもそこには

何かあるだろうという概念が前提にあるわけですね。

そうするとヒトの場合、もちろんマイクロバイオーム製剤を投与する前に腸管内殺菌をしてから投与することはあまり、そういうケースもあるかもしれませんが、腸管内殺菌でもジャムフリーまではいきませんし。一方で、しかし多くの医薬品などと違って、もともと誰かは持っている、あるいは患者さん、投与される御本人も割合は違うけれど持っているものですから、安全性上の懸念は相当小さいと直感的には考えられるわけです。

そうするとつきつめてのメタボライトあるいはこの1種の菌というところではなく、糞便移植で行われているこのゾーンでやる場所は、多分なるべく早くそういうことをやって臨床のデータをどんどん取って行って、実際の患者さんの体の中で、そしてホスト側の遺伝的な要因等も含めて、どういう方が効くのかあるいはどうやって効いているのかというのを推定していく、医学的に考察してくような、そこまで早くたどりつけることが、このゾーンの想定していることを考える上で最も重要なことのような気がするのです。この辺の相場感というか、ちょっとやや厳しいほうに寄っているのかなという気がしたのですが、いかがでしょうか、その辺り。

○山口委員

ありがとうございます。今おっしゃられたように Mode of Action が確実に明らかになっていないと使えないのかと、多分それではないだろうと思うのです。今先生がおっしゃったみたいに、もともと糞便移植の場合には健康な人に持っている菌をそのまま投与する場合は、かなりリスクは低いというのは考えられるわけですね。同じ菌種であっても。ただ、今回まとめようとしているのは、そのことももちろん FMT 製品も視野には入れてはいるのですけれども、海外での開発状況の報告から、FMT を用いた有用な成果を基盤として、その細菌叢の解析結果から特定の菌種が重要だという結果が出されております。その成果に基づいて、特定の菌種を選択し、このような選別したマイクロバイオームカクテルを用いて、FMT で得られるような効果を期待した開発が進められております。

その場合、言わば全て Mode of Action が分子レベルで全部解明されないといけないという話ではもちろん私はないと思っているのです。そういう製剤の場合には、特定の菌種を高濃度に投与するということになりますね。ですから、そういうことも含めると、そういうものをどう評価するかという、いわゆる評価の視点は特

性解析です。それは多分医薬品的にはその視点を持ち込めるのだろうと思います。

ただ糞便移植の場合にはなかなか難しく、医薬品レベル的に、要するに恒常的に同じものを作れるというのが、やはり医薬品の重要なポイントだと思うのです。多分こういうふうにカクテル化したり、あるいは特定の菌種を選び出すというのは、恒常的に同じものを、全く同じものではないかもしれないけれども、少なくともあるストライクゾーンに入っているものを投与できるようになるということは、非常に重要なポイントかなと。ただそここのところを FMT まで全部広げる必要はもちろんないわけです。

ですから、まずこういう菌種に関してはこういう考え方、但し途中の例えば非臨床の安全性試験のところ、いわゆるバイオ医薬品の S6 とか、そういうのを全て持ち込まないといけないかという、そこが多分違うのだろうと。その辺については PMDA の非臨床担当の先生方とも少し議論しながら、うまく整理できるような形にできればいいなと思っています。以上です。

○青井委員 ありがとうございます。

○遠藤委員長 それでは先生方、御議論どうもありがとうございました。山口先生、引き続き、取りまとめに向けて議論、検討を進めてくださるようによろしく願いいたします。

○山口委員 ありがとうございます、よろしく願いいたします。

<新たな検討テーマについて>

○遠藤委員長 それでは本日 3 つ目の議題に移りたいと思います。先ほど御議論いただきましたが、コンピューターシミュレーション専門部会の報告書を御了承いただきましたので、本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思います。PMDA では令和元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、先端科学技術の情報を、国内・国外から広く積極的に収集するホライゾン・スキャニングの取組を開始しています。その詳細については前回の科学委員会で事務局より説明いただき、科学委員会で御了承いただいたとおりです。このスキームに従い次のテーマを決めることでよろしいでしょうか。

それでは、このスキームに従い事務局より提案いただき、委員の先生方の御意見を頂きたいと思います。それでは、まず事務局から御説明をお願いします。

○事務局（澁岡先端技術評価業務調整役） 事務局です。今回 PMDA のホライゾン

・スキヤニングの中で、「エクソソームを含む細胞外小胞を利用した治療用製剤」がトピックとして見いだされました。このようなことから、本日は次の科学委員会のテーマとしてこのエクソソームを利用した治療用製剤をお諮りしたいと考え、このテーマの概要と近年の開発状況などについて御説明したいと思います。

細胞外小胞と言いますのはこのスライドの左側にあるような種類がありますが、その内エクソソームと呼ばれるものは粒子径が40～150nmというようなもので、脂質二重膜構造を持つ小胞となっています。体液であるとか細胞培養液中にこれが見られるということであり、エクソソームをはじめとする細胞外小胞というのは由来する細胞の細胞膜を反映した膜表面を持っていて、免疫関連分子であるとか接着分子等のタンパク質であるとか、糖鎖がそこに存在しています。これらと膜を構成する脂質の組成によって、細胞であるとか組織への結合特異性や指向性が生じると考えられています。小胞の内部にはタンパク質や核酸、各種代謝物などが含まれていて、一部は由来細胞特異的なものとなっています。

細胞外小胞、ここではエクソソームを中心としたものをEVと呼ぶことにしますけれども、その生理作用としては細胞間の情報伝達、それから免疫系等の生体機能制御の一部を担っているということであるとか、がんなどの疾患進行にも関与する可能性が示されています。

医療への応用として、例えばがんの転移に関連するということで、治療の標的であるとか、エクソソームに含まれるマイクロRNAを利用したバイオマーカー、あるいはDDS素材としての利用、EV自体の治療用製剤としての開発が考えられています。このうち治療用製剤に関しては、現在の開発状況ですと海外では臨床試験が進行中で、国内でも関連の開発が進行中の状況であるということが、情報として得られました。

これに関しては疾患領域が多岐にわたっていることが分かっている、エクソソーム製剤ということなのですが、エクソソーム製剤に特化したガイドラインなどは現時点において国内外で公表されていないということがあります。

開発における留意点、開発が進んでいるという状況を踏まえると、開発における留意点とか評価について論点を整理して、基本的な考え方を検討する意義はあると考えています。仮に製剤としてEVを使おうとする場合は、想定される論点としてはその品質確保であるとか生産工程管理等が論点となるであろうということが

いう語でやってしまうと、もうそれで行ってしまうような気がしますので、ここには一応の目安の区別みたいなものが今のスライドに書かれていますが、厳密にはこれらのものを区別すること、あるいは内在性のウイルス由来の粒子が放出されるという状況も有り得るといふ議論もありますし、そういったものの区別が難しいですので、EV といふか extracellular vesicle、どういふ訳語、片仮名にするのかといふ議論はあるかと思ひますけれども、その辺りは学術的になるべく正確な用語、つまりそれらを含む EV といふことで議論を進めていくのがいいように思ひます。以上です。

○遠藤委員長 はい、先生ありがとうございます。事務局案でもエクソソームを含む細胞外小胞、EV の中にエクソソームといふ言葉遣いになっています。もし先生方の許可が頂ければ、専門部会を設置して、その点も含めて議論いただいたらどうかと私は思ひましたのですけれども、いかがでしょうか。

ありがとうございます。それではエクソソームを含む EV といふことで、専門部会を設置することにしたいと思ひます。その専門部会を立ち上げるには部会長の選任が必要となりますので、専門部会の規程では原則として本委員会の委員の中から選任することとされています。どなたか自薦、他薦でもよろしいのですけれどもいかがでしょうか。御意見があればお願いします。

○山口委員 山口ですけれどもよろしいでしょうか。

○遠藤委員長 はいどうぞ、先生お願いします。

○山口委員 ちょっと難しいのですが、EV にするのか、エクソソームか。EV については非常にお詳しい高倉先生にお願いすればと思うのですが、いかがでしょうか。

○遠藤委員長 先生、御意見ありがとうございます。高倉先生のお名前が挙がりましたが、高倉先生にお引き受けいただけるかどうか、伺ってよろしいでしょうか。先生、ネーミングも含めてちょっと難しいヘテロロジーニアスな領域ですけれども、もし可能でしたら先生に部会長をお願いしたいと思ひます。先生、いかがでしょうか。

○高倉委員 ありがとうございます。遠藤先生、山口先生御推薦ありがとうございます。私によければ喜んで引き受けさせていただきます。先ほど青井先生から指摘がありましたように、タイトルの検討が必要ですね。今スライドに出ていますけれどもこの3つの分類といふのはかなり古い総説からの引用でして、今はEVに関する国際学会 International Society for Extracellular Vesicles といふ所が、3年前に最新のガイドラインを出しています。また変わるか

もしれませんが、今、論文投稿でエクソソームという言葉を使うと、使ってはいけないと言われます。small extracellular vesicle (sEV) というターミノロジーを使うようになっています。

エクソソームは、厳密にはエンドソーム膜由来の vesicles と定義されていますが、現在ほとんど全ての研究者が超遠心法で培養上清から調製してきたものを取っていますので、そういう物理的な手法で分けてきた小胞はエンドソーム由来とは限りません。もちろん厳密に生物学的マーカーを調べて、エクソソームと呼んでもいいかもしれないものだということは確認しているのですが、取ってきたものは超遠心法で取れたある一定のポピュレーション、それも非常に不均一、ヘテロジェニアスなものですので、この手法で取ったものは sEV と称して研究をなささいというような指導が、必ずレフリーからやってきます。

このタイトルにある「エクソソームを含む細胞外小胞 (EV)」という言い方は、多分事務局でその辺りのことをかなり考えて選ばれた表現かとは思いますが、このエクソソームというキーワードはかなり一人歩きしていますので、その辺りも含めてこのターミノロジーのところからちゃんと議論する必要があると思います。国内には幸いいわゆる EV 研究者がかなりおられますので、そこから始めまして、先ほどありましたけれども特に間葉系幹細胞由来の EV を治療、特に抗炎症作用とかそういう抑制性を期待した応用に関して、主成分はマイクロ RNA と言われてはいますが、アメリカではかなりの数の臨床研究が始まっていますし、日本でもそのような動きがあるようですので、PMDA としてもこれが臨床応用される際の特性であるとか規格であるとか、どういう方法で調製するとかそういったことを議論しておくのは、非常にタイムリーだと思います。是非私のほうで専門部会を組ませていただいて検討させていただけたらと思います。よろしくお願ひします。

○遠藤委員長 高倉先生、どうもありがとうございました。それではどうぞよろしくお願ひいたします。本日の非常にホットな議論を踏まえ、専門部会名も含めまして部会長や事務局の皆さんと相談の上、専門部会のメンバーリストを作成し後日委員会の先生方のほうにお諮りしたいと思いますので、御審議のほどよろしくお願ひします。では高倉先生、どうぞよろしくお願ひいたします。

○高倉委員 こちらこそ、よろしくお願ひいたします。

○遠藤委員長 それでは、本日本日予定した議題は以上になりますが、事務局から

何かありますか。

<その他>

○事務局（澁岡先端技術評価業務調整役） 先生方、ありがとうございました。
本日御了承いただきましたコンピューターシミュレーション専門部会の報告書については、業務の参考にさせていただくほか、年度内に PMDA のウェブサイトで公表することにしたいと考えています。また次回以降の委員会の日程についてですが、年間開催スケジュールの資料も配付していますので、御確認いただければと思います。スケジュール調整に御協力いただきましてありがとうございました。また、日時の予定の確保を頂きたく存じます。事務局からは以上です。

○遠藤委員長 ありがとうございます。ただ今御案内いただきましたように、来年度は4回予定されています。もしも議題がないような場合には、早めに事務局より御連絡し、その回はスキップさせていただくということがあるかもしれませんが、よろしく願いいたします。

<閉会>

○事務局（澁岡先端技術評価業務調整役） 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。本年度は全て委員会がオンライン開催ということで、先生方に御協力いただきありがとうございました。それでは来年度もどうぞよろしくお願いいたします。これで今日の会議を終わります。皆様どうもありがとうございました。