

第5回マイクロバイオー姆専門部会

日時 令和3年5月12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5回マイクロバイオー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） 委員の出席状況を申し上げます。当専門部会の12名の委員のうち、現在11名に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。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。

次に、配付資料の説明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～資料4、参考資料1と参考資料2を事前にメールで配付させていただきました。資料に不足等がありましたら事務局までお知らせください。

資料取扱区分表を御覧ください。資料は内容に応じた取扱いとして、「厳重管理」「取扱注意」「その他」に分類し、それぞれに応じた対応をさせていただくことにしております。本日の配付資料のうち参考資料1は「その他」、資料1～4及び参考資料2は「取扱注意」となっています。参考資料1は委員各自で適切に保管・管理・廃棄をお願いいたします。また、資料1～4及び参考資料2は厳重に保管していただき、コピー等の複製、第三者への開示は御遠慮くださいますようお願いいたします。

今回の議事録作成については、録音したものから文字おこしをして作成いたしますので、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。この点は先にお詫び申し上げます。よろしくをお願いいたします。

以降の議事進行は山口部会長をお願いいたします。

<マイクロバイオーーム研究に関するご講演と意見交換>

「新規治療モダリティとして注目されるマイクロバイオーーム治療（LBPs）の現状と将来展望」

株式会社バイオパレット シニアディレクター 中村 光昭 氏

株式会社バイオパレット 研究開発マネージャー 田宮 大雅 氏>

○山口部会長 議題に入ります。本日は、第4回専門部会で大野先生から御提案を頂きましたように、常在菌のゲノム編集で新しい治療法の開発を進めておられるバイオパレット社からの御講演を頂きます。バイオパレット社から、中村様と田宮様に御参加いただいております。

ます。講演内容としては、米国における遺伝子組換え LBP の開発と規制の状況に加えて、EU 各国の状況、例えば治験前は各国が GMO の環境影響を評価するというようなことも含めて世界の現状を紹介していただきます。それでは中村様、発表時間は 20 分程度で御説明いただくと有り難いと思います。よろしく願いいたします。

○株式会社バイオレット 中村シニアディレクター 本日は、お時間を頂きまして誠にありがとうございます。私は、株式会社バイオレットのシニアディレクターを務めております中村光昭と申します。本日は、研究担当の田宮大雅が同席しております。

世界でマイクロバイオーム治療が活発に開発されている中、日本での開発は少し遅れを取っている状況です。そのような中で、日本でも当社を含めて LBP の積極的な取組が始まっているという現状をお伝えできればということでお時間を頂戴いたしました。スライドは、世界的な LBP 開発の現状を中心に作成いたしました。当社の技術については最後に述べますが、内容の不十分な点については、発表後の質疑応答で対応させていただきます。題目は、新規治療モダリティとして注目されるマイクロバイオーム治療 (LBP) の現状と将来展望となります。

LBP に関する世界的な状況と将来展望についてまとめさせていただきました。まず現状ですが、最初にマイクロバイオーム治療の潮流を御説明いたします。欧米において、LBP 開発は野生型細菌だけではなく、遺伝子組換え細菌を用いた LBP が開発されてきております。そんな中、野生型のものに関しては、本年度中の承認の可能性も高くなっております。

2 番目は、マイクロバイオーム治療に取り組むベンチャー企業を御紹介いたします。開発が先行している欧米では、治療目的のベンチャー企業が数多くあり、その 8 割が消化管領域です。日本においても、ベンチャー企業が複数存在しておりますが、主立ったサービスはまだ解析・検査となっております。

現状の最後として、遺伝子組換え LBP 開発と法規制について御説明いたします。法規制に関しては、ゲノム編集技術を中心に御紹介いたします。以上 3 点が現状説明となります。

現状説明の後に、将来展望ということで今後予想される展望として、遺伝子改変細菌を用いる次世代 LBP の開発が活発化されていくのではないかと。それに伴い規制の構築が進んでいくのではないかと考えております。そこで、次世代 LBP の開発例として、弊

社の行っているゲノム編集技術を用いたマイクロバイオーム治療の研究内容について御説明させていただきます。次のスライドから、これら5項目に関して詳しく説明させていただきます。

まず、マイクロバイオーム治療の潮流ですが、10年以上前から野生型細菌を用いたマイクロバイオーム治療が欧米を中心に進められております。一番先行しているものでフェーズ3試験が実施されており、昨年、良好な結果が得られているということで、早ければ本年度中に承認になるのではないかという予測がされています。

野生型細菌だけではなく、遺伝子組換えを用いた細菌のマイクロバイオーム治療が欧米を中心に開発されております。我々は第二世代LBPと云っているのですが、こちらに関しては遺伝子組換えに関する規制対応の下での開発がなされてきました。

そして近年、ゲノム編集技術の登場があります。このゲノム編集技術を用いた細菌治療が考えられるようになって、こちらは弊社バイオレットが行っている研究ですが、第三世代と呼んでおります。

以上お示したとおり、マイクロバイオーム治療の潮流はこのように第一世代、第二世代、第三世代という感じで進んできております。

次に、マイクロバイオーム治療の研究に取り組むベンチャー企業の御紹介をいたします。ここに、主立った治療を中心とした研究開発をしているベンチャー企業53社を挙げております。このうち約8割の41社が消化管領域をターゲットにしています。次いで多いのが皮膚領域で9社、口腔領域で2社、膣領域で1社。このように開発が先行している企業は、割と消化管領域をターゲットにした企業が多く存在しております。

次に、マイクロバイオーム治療に取り組む企業のアプローチの方法を4分類いたしました。左上は低分子・ペプチドの投与によるマイクロバイオームの調節を行うような形で研究開発をしている企業が20社以上になります。左下にお示ししたのが、ファージ等を用いて生体内で細菌の改変を行うような形で開発をしている会社が数社あります。

本発表で報告する野生型細菌を投与する第一世代LBPが20社以上あります。遺伝子組換え細菌を用いた第二世代LBPを開発する会社が数社存在しております。ただ、まだそう多くはないです。

次に、国内の状況です。日本のマイクロバイオーム関連のベン

チャー企業は6社あります。これは、設立年から並べております。サービスは検査・解析がメインとなっております。治療を目指しているのは、メタジェン社と弊社バイオパレットとなっております。

次に、第一世代の野生型のLBPの開発の状況をお示しいたします。領域としては、消化管領域、皮膚領域とありますけれども、企業はこの4D pharmaがUKなのですけれども、それ以外は米国となっております。そしてLBPなのですけれども、便由来生菌製剤から単菌まで幅広くあります。フェーズ3として一番先行しているものは便由来生菌製剤となって、RebiotixとSeresです。共に、昨年フェーズ3の結果が良好だという情報を入手しております。Seresに関しては、申請準備中という情報もあります。ブレイクスルーセラピーの指定を受けていますので、早くても本年度、遅くても来年度くらいには承認となるのではないかと予想しております。

こちらのスライドは第二世代の遺伝子組換えLBPの開発状況について示しております。第一世代同様、欧米を中心に開発が進められております。遺伝子組換え細菌を用いて、細菌を宿主として、ペプチドやたんぱく質などを発現するような遺伝子組換え、こういった細菌治療となっております。対象疾患に関してはバラエティに富んだ疾患を狙っております。領域としては、消化管、口腔、皮膚、その他全身など、こちらもいろいろな所の部位を狙った治療が進んでいます。

企業としては、ほとんどが米国企業ですけれども、Symvivoに関してはカナダの企業です。ただ、こちらは治験に関してはオーストラリアだということです。上のPrecigenとVAXIMMに関しては、欧州でも治験を進めているという情報がありましたので、こちらは後ほど御説明いたします。一番進んでいるものでフェーズ2段階にあります。

こちらは、遺伝子組換え細菌を使用した治療法で、どのような拡散防止策が講じられるかが非常に重要な点となっておりますので、代表的な例を御説明いたします。細菌自体の封じ込めを目的として、拡散防止としては、外界で生存できないような細菌に改変してあります。細菌自体の封じ込めとして、栄養要求性の応用ということで、チミジン合成酵素欠損株によって、チミジン存在下でのみ生存できるような菌に変える。又は人工遺伝子回路を設計して、特定の分子がないと死んでしまうような設計がなされた細菌があります。これらが、細菌自体を封じ込める手法です。

遺伝子の水平伝播の防止としては、たんぱく質翻訳システムの改変、例えば人工アミノ酸に対応するような tRNA を組み込んだ細菌。又は人工塩基を用いた設計ということで、人工ポリメラーゼを用いて、人工塩基で細菌遺伝子再構成を狙うような仕組みを用いたものがあります。

次に、ヨーロッパにおける遺伝子組換え細菌の臨床試験の情報開示について、Precigen 社の AG019 の例を御説明させていただきます。この化合物は 1 型糖尿病を適応疾患としてプロインスリンと IL10 を発現する経口乳酸菌の製剤です。欧州委員会では遺伝子変異については全て GMO 扱いになってきます。欧州委員会の Web サイトに行くと情報が公開されていて、AG019 に関して以下のような情報が開示されていました。

まず、菌に関する情報です。この菌は食品に用いられていて安全であり病原性がない。また、拡散防止策ですけれども、前のスライドで御説明いたしました栄養要求性の仕組みを取り入れています。この右の図にあるように、チミジル酸シンターゼ (thyA) と IL10 の遺伝子を相同組換えで入れていて、チミジンを潰し、IL10 が発現するような遺伝子組換え細菌となっています。

そして、遺伝子の安定性なのですけれども、62 世代目においても、AG019 特有の性質を維持して、挿入遺伝子の維持、増殖能の変化などはありませんというような情報が載っていました。

関連データとして、同社で同じような手法を用いた遺伝子組換え細菌の実験データで、便中での生菌数の減少を確認しておりますので、チミジン非存在下においてはこの菌は生存できないというようなことが証明されております。

そしてその他としまして、重要なポイントとして、臨床試験は Contained use ではなく、開放系での実施が許可されていることが分かりました。

今までは遺伝子組換え細菌についてお示ししてきておりましたけれども、ここからはゲノム編集技術についてお示ししていきます。まず、ゲノム編集についてどのような種類があるかを示したのがこのスライドです。ゲノム編集技術に関しては、SDN-1、2、3 と分類されております。SDN は Site-Directed Nuclease の略です。SDN-1 は切断部位における修復エラーによって 1 から数塩基の欠損、挿入、置換が生じるもの。SDN-2 は 1 から数塩基の欠失、挿入、置換を含んだフラグメントを相同組換えによって切断部位へ組み込むもの。この SDN-1、2 による結果物は自然突然変異でも生じ得る

ものです。SDN-3 に関しては外部の遺伝子を挿入するものですので、自然突然変異では起こり得ないものとなっております。以上のように SDN-1、2、3 という種類がございます。

次に細菌治療の話から、ここからは少し幅を広げまして農作物を含めた育種生物、それもゲノム編集を用いた育種生物についてのお話を進めたいと思います。その規制対応については当然ですが、各国違いがございます。日本においては農産物でカルタヘナ対象外となった事例がございます。詳細は次のスライドでご説明致します。次に米国に関しては農作物のゲノム編集に関して、外来遺伝子の存在が認められない場合は規制対象外となっており、情報提供は開発者の判断に委ねられております。届けられた情報はウェブサイトを示されております。

EU においては遺伝子変異を伴う生物は全て GMO という判断になっております。ただし、これが非常に厳しすぎるのではないかと、昨年、欧州食品安全機関において、外来 DNA が存在しない場合、SDN-1、2 と ODM（オリゴヌクレオチド指向突然変異）を介して作出された植物に関しては、GMO の規制対象外とするという科学的な意見書が発表されてパブコメが実施されました。

同様に UK においても、EU 離脱とともに、ゲノム編集と遺伝子組換えは分けたほうがいいのではないかとというようなことがあり、ゲノム編集食物に関しては規制緩和の方向に欧州は向かっているというような状況です。

先ほど、日本においてカルタヘナ対象外と言及した食物に関しての実例をお示し致します。GABA 高蓄積トマトですが、ゲノム編集作物として、カルタヘナ対象外というような判断がなされました。育種の産物は、様々な手法で編集して品種改良がされていることはご存知かと思いますが、ゲノム編集を用いた育種においても、通常の育種と同様な扱いとみなされます。今までは何代にもわたって時間をかけて育種されてきましたけれども、ゲノム編集を用いることで効率的な育種、時間短縮でやっています。よくご存知だと思いますけれども、細胞外で加工された核酸を移入した生物であっても、核酸複製物が存在しないということが確認された場合にはカルタヘナ法に該当しない。更にこの農作物ですけれども、開放系で栽培しておりますので、この場合は情報提供が必要です。その情報提供に関しては、農水省、環境省、食品なので厚労省を含めて確認届け出制度というものがあって、受理されたことによって製品として世に出せることとなります。

この、GABA 高蓄積トマトに関しては、最近、一般誌などでも取り上げられているので気づいた方もおられると思いますけれども、一般消費者向けの食品になりますので、消費者に向けるアウトリーチ活動なども各省庁が活発にしており、一般に分かりやすい公開説明会やユーチューブなどで情報が提供されている状況です。

ここに、カルタヘナ法における遺伝子組換えとゲノム編集の違いをまとめてみました。遺伝子組換えとゲノム編集ともに米国はカルタヘナを批准しておりませんので非締約国となっております。欧州においては、日本よりも作物に関しては厳しくて、遺伝子組換えという形になっております。ただし、先ほども述べたとおり、SDN-1、SDN-2、ODM に関しては除外していくという情報が出されています。

ここで日本の状況ですけれども、先ほど GABA 高蓄積トマトで、SDN-1 に関しては除外という事例があります。ただし、ゲノム編集を用いた医薬品という形になりますと、まだ事例がありませんので、どうなるか我々も知りたいところです。

ゲノム編集技術の進展について御紹介いたします。ゲノム編集には、切るゲノム編集と切らないゲノム編集というものがあります。切らないゲノム編集に関しては、弊社バイオパレットが保有している技術です。切らないゲノム編集は、デアミナーゼ（塩基変換酵素）によって、1本鎖にある DNA の塩基だけを変えるというやり方です。従来の CRISPR/Cas9 は切るゲノム編集で、この切るゲノム編集というのは、一定の不確実性のもとでのゲノム編集になりますので、細菌においては非常にダメージが大きくて、細菌の育種には向いていない、不向きではないかと考えております。一方、切らないゲノム編集に関しては、精密・正確なゲノム編集が行えますので、細胞毒性が非常に低く細菌の育種に向いております。

切らないゲノム編集が可能にすることということですのでけれども、より精密に編集できる切らないゲノム編集になったことで、ここで規制の整備が整えば、日本でもゲノム編集治療の実現化に一步近づくと考えております。

実際に、どのようなことが可能になるかをお示しいたします。塩基編集を利用することで、遺伝子断片の挿入がない、細菌の効率的な育種が可能になります。このようにバイオパレットでは、細菌を育種することで医薬品への応用を考えております。従来の LBP とは違うコンセプトの LBP を目指しております。従来のマイ

委員会でのいろいろな規制よりも以前に各国で要するに Contained use するか、Deliberate release するかという、そこのところも決まると思うのです。その辺についてはどのようにになっているのか。多分、これは海外ではカルタヘナというよりも、環境影響評価でやっていると思うのです。その辺についてはどのように考えるのか。FDA も環境影響評価は治験に入る前にやっているはずなのです。特に増殖性の生物を使う場合は環境影響評価を専門に審査する方がいると思うのですけれども、その辺の状況について御存知の範囲で御説明いただけますか。

○中村シニアディレクター 今述べられたとおり、欧州においては各国の違いがかなりあります。ドイツでは開放型で行うことが可能です。イギリスでは、Contained use でないと駄目だというような事例があります。食物に関しても、各国栽培していいかいけないかということところはオプトアウト制度というものがあって、国によってばらばらになっています。食物でも栽培できる国としてはスペインとポルトガルぐらいしか今はありません。治験に関してもそういう状況ですので、各国の対応がまだばらばらという状況です。

○山口部会長 ありがとうございます。もう一点質問させていただきます。このように組換え生物を、しかも腸内に投与すると、腸内に野生型の生物がいるので、いわゆる伝達性試験というのを、昔、我々は組換え医薬品の製造工程を審査する組換え DNA 調査委員会で求めておりましたが、そういう試験が治験が始まる前に求められたりはしていないのでしょうか。

○株式会社バイオパレット 田宮研究開発マネージャー バイオパレットの田宮です。そちらに関しては、先ほどお話をさせていただきました Precigen Actobio の件についてお話をさせていただきます。AG019 の株に関しては、安全な菌ということと、更に実験で用いられている菌ということで、野生に存続するような増殖能が低いということで、それで安全ではないかということを行っているのが 1 つです。あとは、遺伝子の水平伝播に関しては、ゲノムに組み込まれているので、その点でプラスミドで入れるよりも伝播は少ないということで、その論理で報告をして OK を頂いておりました。

○山口部会長 分かりました。ありがとうございます。他の先生から御質問はありますか。金先生お願いいたします。

○金委員 この、ゲノム編集細菌の優位性についてお聞きします。例えば、腸内細菌の機能を向上させるという意味では、腸内細菌の単菌ではなくて、腸内細菌カクテルで使用したり、あるいはある特定の

スペシフィックな成分を発現させるという意味では、遺伝子組換えの細菌でいいような気がするのです。こういった腸内細菌カクテル、あるいは遺伝子組換えの細菌と比べて、ゲノム編集細菌がどれだけ優位性を持つかというところをお聞きしたいと思います。

○中村シニアディレクター 遺伝子組換え LBP_s に関しては、カクテルではなくて単菌で取り組まれています。遺伝子組換え LBP_s では、遺伝子治療で行われている酵素補充療法のような治療を、遺伝子治療と違う形で取り組んでいるものが今は数多くあります。ゲノム編集 LBP_s の優位性に関しては、遺伝子組換え LBP_s とは開発の方向性が異なると考えています。答えになっているでしょうか。

○金委員 ありがとうございます。

○山口部会長 他の先生方からありますか。金先生の御質問に関連するのですけれども、体内にいる菌をそのまま増殖して入れる場合には、体内でのある程度の安全性が推定できるところがあるかと思うのですけれども、例えば、生理活性物質を大量に作るような組換えをした場合に、それは逆に言うとそれに関する特別なと言うか、その点に関連した、例えば非臨床安全性試験というようなものが必要になるとお考えでしょうか。

○中村シニアディレクター 安全性の試験に関しては、すみませんが、情報不足です。組換え細菌においても特別なことはやられていないと考えております。

○山口部会長 分かりました。他の先生方からありますか。

○中村シニアディレクター バイオパレットの研究内容についてでも、あれば答えられる範囲でお答えします。

○山口部会長 平山先生どうぞ。

○平山委員 安全性というか、体外に出たときに増殖できないようにしているという制約を取っていると聞かせていただきました。例えば、体内にあるうちに、アレルギー反応だとか何か好ましくない反応が起こったときに、投与した菌を速やかに除菌するような制約というのは取られているのでしょうか。

○田宮研究開発マネージャー AG019 に関しては、抗生物質に感受性がありますので、抗生物質によって除くというような手段が取られています。

○中村シニアディレクター 遺伝子組換え細菌を用いたもので、体内でいろいろな酵素を出しているようなものに関しては、やはりその懸念というものは述べられている部分があります。具体的なその内容についてはちょっと控えさせていただきます。

○山口部会長 ほかの先生はよろしいでしょうか。金井先生どうぞ。

- 金井委員 この遺伝子組換えの細菌 LBP のコンセプトとしては、様々な有名どころのプロバイオティクスみたいなものを基盤に遺伝子組換えしているようですけれども、ヒトの大腸に定着するという目的で遺伝子組換えをする細菌の敷居と、通過菌で遺伝子組換えをするという細菌の敷居というか、要するに審査というか、そういうものの度合いというのは違うのでしょうか。
- 田宮研究開発マネージャー その辺りは同じであると考えられておりますけれども、やはり体外に出たときに細菌が生きていられるかどうかというのを主に審査しているというか、評価しているというような形になっていると思います。
- 金井委員 体外に出してしまえば生きていけないというほうが、今の基準としては非常に重要で、定着しようが通過菌であろうが、どうせ糞便にある一定量は出ていってしまうので、それに関して体外でばらまかれないということが重要ということですね。
- 田宮研究開発マネージャー はい、おっしゃるとおりです。先ほどお示しました株については、チミジン合成酵素が欠損していますので、それについては糞便の状態では既に菌数が少なくなっています。このような結果で進めている状況になります。
- 金井委員 定着するということが自体も、何か危険性を帯びる 1 つのファクターであるからこそ、ヨーグルトなどは安全ですよと言っているような気がするのです。それはそれでまた別の議論が必要という理解でいいのですか。
- 田宮研究開発マネージャー そうであると思っています。と言いますのも、今スライドで上げているような菌というのは、定着を考えていなくて、通過するという方向で考えているので、また別の議論が必要になってくるかと考えています。
- 金井委員 分かりました。
- 山口部会長 金井先生の御質問にちょっと関連するのですが、例えば、チミジン合成酵素の欠損株とか、あるいは特定の分子がないとという、特殊な栄養要求性がある菌を作成して、体外では生きられないようにした場合に、体内に投与した後もそのような、特に腸管ではチミジンとか、そういう栄養要求性のものに関して、例えば食事で摂るということはするのですか、それとも、そういうことさえもしない、要するに、体内に入った時点ではそのような要求性はあるけれども、その要求性を満たすような食事療法とかはしないということでしょうか。
- 田宮研究開発マネージャー どちらも可能性はあると思っています。先ほどの

使われるという観点では望ましいと思います。バイオパレットさんはこの辺はどのようにお考えでしょうか。

○中村シニアディレクター 我々は、細菌の育種という方向で医薬品開発を進めておりますので、できれば除外で、カルタヘナの対象外で進められればと考えています。

○関口委員 分かりました。ありがとうございました。

○山口部会長 ほかにはよろしいでしょうか。よろしいようですね。中村様、田宮様、本日は貴重な御講演をありがとうございました。

○中村シニアディレクター・田宮研究開発マネージャー ありがとうございました。

○山口部会長 ただいま、バイオパレット社から説明をしていただきましたけれども、本日の御講演を踏まえた上で、このマイクロバイオームの報告書の中に、遺伝子組換え LBP の開発の報告も含めて追加する必要があるかどうかをできましたら御議論いただきたいと思います。御意見を頂ければ有り難いです。遺伝子組換えの話をしてしまうと、どうしてもカルタヘナになってしまいます。カルタヘナというよりも、海外はカルタヘナで環境影響評価をやっているわけではなくて、環境影響評価とカルタヘナと両方あって、主に組換え生物は環境影響評価で見えています。我が国は、カルタヘナの中に逆に環境影響評価を取り込んでしまって規制をしてしまっています。その辺の枠組みにちょっと違いがあるので、いつも誤解が生まれてしまいます。ただ、少なくともこういう組換え生物を使って治療をする場合には、環境影響評価と第一種使用、特に開放系で使用しますので、第一種使用等の規制というのは当然避けては通れないところになってくるかと思います。

その辺のことについて、いろいろ書くのは正直言って無理だろうとは思っています。少なくとも組換え LBP は、どのようなところを考慮して開発をしないといけないかというのを書くかどうか。それは、逆に言うと、組換えについてはこの報告書の中では触れないということも選択肢の 1 つかと思っています。忌憚のない御意見を頂ければ有り難いです。大野先生お願いいたします。

○大野委員 私はそんなに詳しくないのですがけれども、一般論として考えた場合に、全く触れないでというと、何か避けて通るという感じになってしまって進歩がないと思うのです。今いろいろ問題になっていて、我が国では今おっしゃったように、例えばカルタヘナ法が上にあって、環境影響評価はその下にあるから諸外国と違うということのを是正していかないと、日本はますます進歩が遅れてし

まう。今、コロナでもすごく日本が駄目だ駄目だと言われてしまっているわけです。

提言としてでも何か触れておかないと、全く先に進まないのだと思うのです。ここで強く何も言えないのですけれども、組換え体のことは考慮に入れる。組換え体の別の専門部会があるところの前おっしゃっていましたが、そういう所への提言というか、最低でもそういうことは必要ではないかと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○山口部会長 大野先生から御意見を頂きましたように、カルタヘナ対応も含めて、組換え LBP を開発する場合には、その辺の対応をしておかないといけないということ。それから、カルタヘナは法律ですので、法に沿った第一種使用規程とか環境影響評価をしないといけないということも踏まえて、その中身を細かく書くことは大変な業務になってしまうと思うのですが、その点は言及しておくということも 1 つの考えだと私も思っております。他の先生方はいかがでしょう。関口先生どうぞ。

○関口委員 先ほど質問したのですけれども、議論のポイントというか、まだ明確な判断が出ていない点は、医薬品においてノックアウト型のゲノム編集を遺伝子組換えとみなすかどうかという判断なのかと思っています。それ以外の遺伝子組換えに関わる課題は、既存の制度上の枠組みの中で全部対応できるのかと思っています。そこは、この専門部会の中で専門家の意見として、ノックアウト型のゲノム編集は組換えとみなすべきではないのではないのかとか、そういう s 踏み込んだ提言をするかしないかというところが論点なのかと思いました。

○山口部会長 組換え LBP を使うとなると、今申しました環境影響評価と第一種使用規程を作って申請しないといけないのは間違いのない話です。本日は、ゲノム編集だけでしたけれども、従来型の遺伝子をエンハンスするような、プロモーターを変えてしまうというのももちろんありなわけです。そういうものを含めて組換え細菌を使う場合の考慮事項を言及しておく、というのは 1 つあり得るのかなと思います。関口先生、そういう感じでいかがでしょうか。

○関口委員 先ほど御紹介のあったような、切らないゲノム編集みたいなものは、カルタヘナの組換え生物に該当しないという判断もあり得るということだと思っております。その場合、遺伝子組換え生物と同等の評価は不要、という判断になると思うので、この点を主張としてどこまで踏み込むかは、この専門部会の判断のポイントなの

ではないかと思った次第でした。

○山口部会長 環境省が出された SDN の 1、2、3 というのが、もう枠組みとしては 5 省庁全部関わってくる話ですので、これはこれで成立しているという話です。ただ、これの厳密な考え方というか、切らないからといって、今オフターゲット効果がないというのはある程度言われています。ただし、細菌の場合にはクローニングできますので、シーケンスによっては本当に 1 か所だけアデニンがシチジンに変わったようなものも作れるかもしれないと思うのです。その辺が、この SDN の枠組みの中では科学的にこういうことの説明ができればというふうな気がしております。

○関口委員 ありがとうございます。

○山口部会長 他の先生方はいかがでしょう。お二人の先生から御意見を頂きました。多くを言及するまではできないかもしれないのですが、少なくともこういう開発が進んでいることを考えれば、組換え LBP を用いたときの開発についての注意点というか、その必要な対応としてちゃんと申請しないといけないし、あるいはこういう場合にはカルタヘナの対象外になる、いわゆるナチュラルオカレンスになるというか、そのようなこともここで決めるわけではないので、もしそういう申請に関わる場合には、例えば規制当局へ、そういうところの該当性について相談しておくというようなことになるのかなと私自身は思いました。

少なくとも、お二人の先生方の御意見からすると、組換え LBP について言及しておくことが望ましいのではないかとしたいと思います。そういう意味では、組換え LBP について言及するところの部分は、私はカルタヘナの委員をやっていますので、私のほうで執筆するということがよろしいでしょうか。関口先生どうぞ。

○関口委員 私のほうでサポートするべきところがあれば、おっしゃっていただければ対応致します。

○山口部会長 皆様から御異議がなければ、そのように相談しながら対応させていただきたいと思います。よろしくお願いたします。ありがとうございました。本日は、バイオパレット社の講演と、それに対応する遺伝子組換え LBP の項に関する対応というのは、先ほどのような形で進めさせていただければと思います。

<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、これまでの第 4 回までに議論してきた中での、他の

項目の議題のほうに移ります。第4回専門部会でお伝えしましたように、報告書の素案について専門部会で意見交換を行う必要があります。それが、我々の一番の使命になっております。今回更新されましたのは、品質部分と非臨床部分です。本日はその案を御提出いただいた委員から追加のコメント等を簡単に御説明いただいて、項目の充足性、外部有識者の講演を設定する必要性などについて検討させていただきます。まず、資料2と3を順番に検討させていただきます。事前に執筆者から御提出いただいた素案のアップデートになります。新たに御提出いただいたそれぞれの執筆委員の先生方から、どのような内容を追加したのか、概略をコンセプトとして述べていただければと思います。

まず、品質と新しい技術については、黒川先生、関口先生、坂本先生に分担して書いていただいております。黒川先生から順番に、5分程度ずつ御説明いただければと思います。

○黒川委員

遺伝研の黒川です。2章、4章の今見えているところは、関口先生が中心となって、まず章立てを含めて全て1から検討していただきました。本当にありがとうございました。私は、それに則って各部を書き進めるという作業をしているところです。ただ、残念ながら、まだ完全なる記載ができておりませんので、本日はほとんど説明することはできませんが、少しだけ説明させていただきますと、これは関口先生から御説明いただいたほうがいいのかもかもしれませんが、まずは新しい技術の動向ということで、技術に関しての記載から始めています。この技術に関する記述は、報告書の他の部分からも引用できるような形で記載を進めています。

下のほうへずっと行くと、微生物分類から始まり、これは先生方には釈迦に説法ですけれども、昨今のいろいろな技術に関する解説を記述しています。マイクロバイオームの解析のみならず、バクテリアゲノムの解析方法であるとか、あとは水平伝播遺伝子の特定の方法であるとか、そういうところも含めて記載しようとしています。非常に簡単ではありますが、私からの説明はとりあえず以上です。

○山口部会長

黒川先生、ありがとうございました。ここの部分は、関口先生と坂本先生と黒川先生の3人で相談しながらされておりますので、できましたらこの3つとも全て報告していただいた後に議論させていただければと思います。次に、関口先生から御説明いただけますか。

○関口委員

先ほど黒川先生からもお話がありましたとおり、この2章と4章

に関しては、山口先生をはじめとして、ここに書いてある3名で対応させていただいております。2回ぐらいWeb会議を実施し、内容を議論しながら中身を詰めているところです。まだ完全に出来上がっているわけではありませんが、網羅すべきであろうと思われる論点は、私たちが思いつく部分は全て網羅させていただいているのかと思っています。それら課題を文章化しているというのが現時点の状態です。ここからは他の委員の皆様からも御意見を頂きつつ、内容を更に詰めていければと考えております。

内容に関しては、先ほど黒川先生からお話があったとおりで、前回共有させていただいた資料の中身を文章化したものになっております。内容はできれば御覧いただければと思います。御相談したかったところが何点かあります。1.4の*in vitro*での安全性評価というところがあります。ここは技術課題のところですが、安全性評価も含めて、既存の昔からある生菌製剤の評価から技術的に変化があった部分を網羅して書いていく方針で、提示している項目を書いています。特に、*in vitro*のオルガノイドのところは、黒川先生をはじめ執筆をご検討いただいているところではありますが、金井先生は本項目の技術にお詳しく、最先端の研究をされておりますので、よろしければ本項目について金井先生に御協力いただければ幸いです。

○金井委員 関口先生の今の発言をされる前に、私はここを書こうと思っていましたので、もちろん御協力させていただきます。

○関口委員 心強いお言葉をありがとうございます。他の先生にもご協力頂きたい類似ポイントは下にもたくさんありますので、是非この論点はこうではないかと、どんどんご指摘いただけると大変有り難いです。私からは以上です。

○山口部会長 ありがとうございます。2章に関しては、最後に、特に坂本先生には品質を担当していただきましたのでその辺の御説明と、どういうところを議論したほうがいいのか、そのような感じで御説明いただけると有り難いと思います。

○坂本委員 理研の坂本です。関口先生と黒川先生がお話しされましたので、私は特に言うまでもないのですけれども、山口先生を含めて4人で2回議論させていただき、少しずつアップデートしております。ただ、まだまだ我々4人の中でも煮詰めていけないところもあると思いますので、ほかの先生方に御覧いただいて、ここはこうしたほうがいいのかというところがあれば、適宜教えていただけるとより良いものになるのではないかと考えています。

簡単ですけれども以上です。

○山口部会長 ありがとうございます。新しい技術と CMC に当たるところ、製法あるいは特性解析に当たるところを 3 人の先生方に書いていただきました。この辺については、既に金井先生からコメントを頂きましたけれども、他に御質問あるいはこういう点を書いたほうが良いというようなどころがありましたら御意見を頂けないでしょうか。加藤先生よろしくお願ひいたします。

○加藤委員 すみません、ちょっと教えていただきたいのです。1.3 の小見出しのように、1.3.1 から 1.3.5 とあり、1.3.3 で抗生物質耐性遺伝子の推定というのがあります。これは、わざわざ抗生物質というふうにされたのは何か意味があるのでしょうか。例えば、キノロンなどは抗生物質に入らないと思うのです。

○関口委員 御指摘ありがとうございます。生菌製剤の評価の際、抗生物質耐性プロファイルは少なくとも取得が必要との認識で記載しました。専門用語の使い方を含め、この書き方が正当かは私自身正確に把握しながら記載していない部分もあります。不適切な記載については是非修正のコメントなどいただけますと大変有り難いです。

○加藤委員 普通、例えば薬剤耐性遺伝子とかでもいいかと思ったのです。

○関口委員 ありがとうございます。修正致します。

○加藤委員 他の部分はまだ斜め読みなのですが、例えば抗菌薬を表すようなところは、抗菌薬だけではなく抗真菌薬みたいなものも含めるとすると、また表現を変えなければいけないです。抗生物質という言葉とか抗生剤という、割と全体にいろいろ多様な言葉が使われているのが全体的に気になりました。

○関口委員 御指摘ありがとうございます。まだ、ざっと論点を書き下しているところですので、専門的な視点で見るとまだおかしいところがあると思いますので、是非御指摘をお願いいたします。

○山口部会長 ありがとうございます。加藤先生、今のことを逆に言うと、例えば品質のほうで、今御指摘いただいたように、薬剤耐性遺伝子というのは、ここで一番適切かなと思ったのですが、もう 1 つは資化性というか、どのような糖鎖を受容できるかという、栄養要求性とかそういうのも書いたほうが良いのではないかとというように議論はしていました。その辺についてはいかがでしょうか。

○加藤委員 すみません、ちょっと聞き取れませんでした。

○山口部会長 今のお話は、薬剤耐性のほうのお話だったので、もう 1 つ菌の同定というところから見たときに、栄養の要求性とか、

そういうのは書いています。その辺について何か御意見はございますか。

○加藤委員 同定とか、そういうのはちゃんと書いてありますし、16S rRNA 遺伝子の話でも、細かいことを言えば 16S だけではなくて、16S による同定はあまり役に立たなくて、例えば *rpoB* 遺伝子のような他の遺伝子を標的にしたほうがいい場合もありますので、なかなか難しいところもあります。でも全体から言うと、16S はよく使われていますから、同定のところはそれで問題ないように私は思います。

○山口部会長 ありがとうございます。他の先生方の御意見はいかがでしょうか。黒川先生どうぞ。

○黒川委員 御意見ありがとうございます。私は、この部分はまだ手元に原稿を置いたままで書き進められていないです。御指摘いただいた抗生物質耐性遺伝子のところは御指摘のとおりです。薬剤耐性遺伝子 ARGs の推定においては、データベースの活用が重要で、CARD、ARDB とか MEGARes などいろいろあるのですけれども、そういうところを通して、どういった薬剤耐性遺伝子とか、抗生物質耐性遺伝子を推定していけばいいかという技術の部分を書き進めているところです。引き続き御指導をよろしく願いいたします。

○山口部会長 黒川先生、ありがとうございます。ほかの先生方はいかがでしょうか。よろしいでしょうか。先ほど、*in vitro* の安全性評価については、黒川先生が御相談させていただきたいということですので、金井先生、是非よろしく願いいたします。

○金井委員 承知いたしました。腸管デバイスはやらなくてもいいのですか。

○山口部会長 この 3 人の先生で議論させていただいたときには、挙げるのであればこの 2 つを挙げておいたほうがいいのではないかと、というのが御意見でした。金井先生のお考えも述べていただくと有り難いと思います。

○金井委員 腸管デバイスというのは、もしかして 2 年前か 1 年前ぐらいに出た、丸ごと腸管を培養するという Cell に出た、あのデバイスを使って安全性を評価する件もありかなという意味で挙げられたのでしょうか。

○黒川委員 すみません、金井先生ありがとうございます。ここは、是非とも先生方の御指導を頂けたらと思うところではあります。想定としては、金井先生におっしゃっていただいたような文言も含めて、もっとレガシーとして、私も全然詳しくなくて今回勉強しました。PolyFermS とか、TIM-2 とか、KUHIMM とか、SHIME とかいろいろと

これまでにデバイスが開発されているようです。それらを使って、幾つか研究が行われている事例がありますので、そういったところも、ここではとりあえず御紹介させていただこうと思っています。

○金井委員 分かりました。

○山口部会長 是非よろしくお願ひいたします。次の章に移ってもよろしいでしょうか。特に今回は1~2ページのところが多かったのですけれども、製法などの第4章の辺りはいかがでしょうか。よろしいですか。黒川先生、ここの部分は特に1.3、1.4のところに関しては少し文章化が残っているというところかと思うのです。それが完成すれば、2章に関しては大体出来上がってくるというように私は理解しているのですけれども、それでよろしいでしょうか。

○黒川委員 私もその理解です。ただ、先ほど来お願ひしているとおりで、1.4のオルガノイドのところは是非とも金井先生に御尽力いただきたいと思うところでもありますので、それも含めて完成ではないかと思っています。

○山口部会長 ありがとうございます。それでは、第4章は品質管理から製造品質管理のところなのですけれども、もしこの辺について御意見があまりないようでしたら、2章と4章についての議論はこれまでにしておきたいと思いますが、よろしいでしょうか。ありがとうございました。それでは、次の章に移ります。次の章は、この2章と4章の間の非臨床の項です。非臨床の項は、平山先生に書いていただきました。非臨床について、平山先生のほうから簡単に結構ですので概略等を御説明いただけますか。

○平山委員 東大の平山です。この非臨床試験の項で、私の名前を挙げていただいているのですが、実はほとんど山口先生を中心にして、ほかの先生方の御尽力で出来上がっているところが多いので、私から説明できるところは少ないです。

私の個人的な考え方も含めて簡単に御説明します。薬効・薬理の試験のところは大体いいと思うのです。安全性に関しては、こちらでオンターゲットとオフターゲットに分けて書いていただいているのですが、使用する菌そのものに関する安全性と、何かしらその菌に作らせるということを目的として開発されている場合には、その作られるものに関する安全性ということになると思います。ある菌株に、ある物質を作らせるようにする、あるいは大量に作るように改変するというようなことをした場合に、その物質そのものの安全性ということになると、これはもう菌の安全性とは別

のことになりますので、その物質の安全性試験ということになって、マイクロバイオーーム製品に限らない話になるかと思えます。

ただ、菌が物質を作るということになると、薬のような形で与えられるのと違ってドーズのコントロールが難しくなりますので、大量にコントロールできない量が作られた場合の安全性ということを考慮しなければいけないのかと思えます。菌そのものの安全性に関しては、通常は、例えばプロバイオティクスに使われているような菌の場合だったら食経験があるとか、病巣からの分離の報告が無いといったようなことが基準になるかと思えます。あとは、既知の病原性因子が菌のゲノムあるいはプラスミドの情報の中に載っていないかというようなことは、やはり遺伝子配列情報からの推定が必要になるかと思えます。

一番最後の項に、混入細菌等についての記載をさせていただいています。私個人的には品質管理の問題であって、意図しない微生物の混入というのは、菌株を取り違えているようなことがなければ、あとは通常の製品の管理と一緒に、いわゆる雑菌の混入はないということと同じなので、もしかするとこの製剤の安全性を評価するというところとはまた別の話になるのかと思えます。それも合わせて御意見を頂ければと思えます。そうは言っても、私が全て書いたというわけではないので、私に対応できるかどうか分かりませんが、適正な修正を加えていきたいと思えます。よろしく願いいたします。

○山口部会長 平山先生、ありがとうございます。平山先生については、医薬試験、POCの試験と安全性の両方を書いていただきました。PMDAの非臨床の担当の先生にも少し御協力を頂いて御意見を頂きました。皆様から何か御質問、あるいは御指摘等がありますか。いかがでしょうか。よろしいでしょうか。平山先生にお願いがあります。先ほど、黒川先生、関口先生、坂本先生に御記載いただいたところで、Zoomで会議をしているときに、安全性に関するところとか、相互作用に関するところを少し記載していただいていた。これに関しては、むしろ非臨床のところにお送りしたほうがいいのではないかとということで少し預かっております。できましたら、その辺についてはお送りいたしますので、その辺についてもこの中に含まれるかを御検討いただけると有り難いと思っております。よろしいでしょうか。

○平山委員 私のできる範囲で努力いたします。

○山口部会長 ありがとうございます。よろしいでしょうか。本日改正バージョン

ョンを御提出いただいたのは以上の4人の先生から、2章、3章、4章にわたって御説明いただきました。また既に、金先生、山下先生等にも書いていただいております。あと最後に、私の方で臨床試験のところを少し書かせていただいております。全体を通して、今画面に映していただきますけれども、これがお送りしてある資料4です。これで、一応全体を通した形になっております。全体を通して、本日御提出いただいたものも含めて、全体的な素案の進め方について御意見等がありましたら頂けますか。よろしいでしょうか。本日、大体の文案が出てきております。項目だけになっているところも一部あるのですけれども、かなりのところの文章が出来上がってきております。こうやって集まって議論していただくばかりではなくて、この文章に関して、それぞれのところに、先週から送っていただいているかと思うのですけれども、新たに目を通していただいたところもたくさんあるかと思えます。それについては、この部分はこうしたほうが良いという御意見等を頂ければ、逆に幾つかはメールベースで議論できるところもあるのではないかと思います。

もちろん、関口先生、黒川先生、坂本先生のように、それぞれ担当の近い先生方でZoom等で議論していただいております。そのようなやり方でもよろしいのですけれども、できれば多くの先生からの御意見をリアルタイムで頂くほうが良いと思えます。メール等で結構ですので、事務局にこの部分はこうしたほうが良いというようなところがありましたら記載していただいております。その部分を取り込んで、それを定期的にアップデートさせていただきながら編集を進めていきたいと思えます。このような編集の仕方ではいかがでしょうか。

賛成ということですね、ありがとうございます。本日発表していただいた先生方も、そういう感じでいかがでしょうか。黒川先生、関口先生いかがでしょうか。

○関口委員 是非その形でお願いいたします。

○黒川委員 同意いたします。

○山口部会長 ありがとうございます。御異存がなければ、今のような形でできるだけ皆様の意見をこの文案の中に盛り込んでいただいて、できれば次のこういう会議のときには、皆さんの意見が含まれて修正したものを議論できれば、より議論が前へ進むのかと思えます。金井先生にもちょっと御迷惑をおかけいたしますけれども、よろしくお願いいたします。全体的には前から申しておりましたよう

に、竹田先生にレビューを時々していただけると有り難いかと思います。竹田先生、よろしくお願いいたします。

○竹田副部長 はい、了解いたしました。

○山口部会長 よろしいでしょうか。本日頂いた意見の中で、もう既にそのように修正したほうがいいですねという議論もあったかと思えます。その部分については修正していただいたものを、すぐに先生方に展開させていただきますので、それに対して御意見を頂ければ有り難いと思えます。ほかにないようでしたら、時間はまだ早いのですが、大きな議論は大体済んでしまったかと思えます。注意して見ていただく時間があまりなかったかと思えますので、先ほど申しましたような、こういうメール回覧の中で御意見を頂けると有り難いと思えます。よろしいでしょうか、ほかに全体を通して御質問等はございますか。

少し時間は早いのですけれども、本日の議事は以上ですので、事務局から何かありますか。

<その他>

○事務局（刈岡先端技術評価業務調整役） 御議論ありがとうございました。次回の専門部会は7月28日(水)14時から16時での開催を予定しております。詳細等については追って御連絡をさせていただきます。よろしくお願いいたします。

<閉会>

○山口部会長 どうもありがとうございました。先生方お忙しい中を活発な御議論を頂きましてありがとうございました。本日の専門部会はこちらまでとさせていただきます。ありがとうございました。