

第6回マイクロバイオーーム専門部会

日時 令和3年7月28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、ただいまより「第 6 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） まず、委員の出席状況について御報告いたします。本日は笹川委員より欠席との御連絡を頂いております。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。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。

次に、配付資料の確認をさせていただきます。画面に表示しておりますが、議事次第・資料目録、資料取扱区分表、資料 1 から資料 6 まで、それから参考資料 1 となっております。事前にメールで送付させていただいておりますが、資料に不足などがございましたら、事務局までお申し付けください。

次に、資料取扱区分表を御覧ください。資料は内容に応じ、取扱いとして「厳重管理」「取扱注意」「その他」に分類して、それに応じた対応をとることとしております。本日の配付資料の参考資料 1 はその他ですので、委員各自で適切に保管・管理・廃棄をお願いいたします。資料 1 から資料 6 については、取扱注意ですので、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るようお願いいたします。

今回も Web 会議です。マイクに関しては、御発言のときに有効としていただき、それ以外ときにはミュートの状態にしていただきますようお願いいたします。

録音から文字おこしをして議事録を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、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。

<米国とオーストラリアの糞便移植規制について>

○山口部会長 早速、議題に入ります。今年 1 月開催の第 3 回専門部会のときに、順天堂大学の石川先生より、糞便移植(FMT)について御講演を頂きました。FMT は治療行為としても、また腸内細菌創薬の発見の

糸口、これからマイクロバイオームを作っていくスターティングポイントとして極めて重要な意義を持っていると考えられます。特に、様々な海外の規制等がどうなっているかということも議論になりました。本日は、特に米国とオーストラリアの FMT 規制状況について、科学委員会の事務局に調査をしていただいたことを含め、皆様と共有させていただければと思います。

スライドをお願いします。これは、オーストラリアの規制当局である TGA と FDA の FMT 規制について、様々な公表文献あるいは FDA の審査官が出しているレビューなどを基に、それをまとめて整理をさせていただきました。整理に当たっては、第 1 章を担当していただいている金先生とも相談しながら進めさせていただきました。次のスライドをお願いします。

これは、オーストラリアの TGA の Biologicals 規制、この Biologicals を日本語に訳してしまうと、一般的には生物医薬品というように医薬品になるのですが、必ずしも生物医薬品ということではなくて、生物に関する、ヒトに投与されるようなもの全てが含まれているような概念かと思います。この中には、もちろん生物医薬品もありますけれども、生物医薬品以外にも、例えば院内調剤で作られているものとか様々なものが含まれていると考えてよろしいかと思います。

その中で3つの区分がされております。1つ目は、一番左側の例としては、TGA のレギュレーションを介していない。これはどういうことかということ、日本でも移植医療とか、造血幹細胞移植医療は規制当局、いわゆる医薬品の規制から外れており、そういうものと非常に類似した規制をやっています。すなわち、造血幹細胞移植医療については一番左端になるかと思います。それから真ん中は、いわゆる生物医薬品と言われるようなもので、ワクチンも含まれますし、血液製剤も含まれますし、そのようなものが含まれてきます。一番右端ですが、日本では再生医療等製品もこの中に入っています。それと生物医薬品が分かれた形になっています。この中には、ティッシュエンジニアリングにあるようなコンビネーションプロダクトも含まれております。

これ以外に、いわゆる承認を得ている製品と、承認を得ていない製品、いわゆる先ほどの承認を得ていないというのは、院内だけで使われるような院内調剤みたいなものが少しはあるということが記載されております。次のスライドをお願いします。この中に、いわゆる biological medicines と赤字で書いてあります。こ

の biological medicines は、規制当局が承認をして広く治療として用いられるものです。それ以外に、FMT に関しては Biologicals と書いてあるのですけれども、この場合の biologicals というのはおそらく医薬品という意味ではなくて、院内調剤として使われるような概念だと考えられます。基本的に Class 1 という意味は、Class 4 が一番リスクが高いというクラス分類がされていますが、クラス分類としては一番低いだろうけれども、その病院内だけで製造されて、患者に直接投与されるようなものが FMT に相当するという概念だと思われまます。FMT ではないのですけれども、今回我々が議論しているようなマイクロバイオーム製剤、幾つかの腸内細菌を用いて、単体あるいはカクテルとして投与されるものは biological medicines としての、medicines としての評価を受ける。ですから、FMT とマイクロバイオームは違うような規制をしているというのが TGA の考え方であろうと思われまます。その TGA の Biologicals 規制、特に院内 FMT に関しては、次のスライドをお願いします。

いわゆる、オーストラリアの規制当局には登録をしておくこと。ただし、その院内調剤であるということから、これを院内調剤と言い切っているのかどうか分からないのですけれども、一般的に広く使えるような医薬品ではないということから、広告を禁止されています。副作用などがあれば規制当局に報告することを求められておりますので、この辺は、FMT が一般的な医薬品とは考えられていないということは重要なポイントかと思われまます。次のスライドをお願いします。

これは、FDA の考え方です。FDA は、全ての FMT に関して IND、要するに治験で行われていて、臨床試験として行われているものであって、まだ承認品はないというようなスタンスです。C. difficile の治療に際しても、それは治験であって、そのために認定医療従事者は、患者から治験であるということの同意を得て、投与することが求められております。それから現時点では、FMT 製品は便バンク、要するに中央バンクから得たものでないことを求めているそうです。特にどういうことが重要になってくるかということ、安全性の観点から、感染性因子の評価とか、そういうものをきちんとして IND としての要件を満たした上で、その治験を行っていくというような考え方になっているようです。次のスライドをお願いします。

この中で、特に FDA が気にしているのは、御存じのように FMT 治

療によって重篤な死亡事故があったことを受けて、感染因子の試験をきちんとやるべきだというようなことです。特に、この中の4つ目のカラムにあります。ドナーの血液と便の検査をきちんとやって、その上で患者に投与していくということを求めています。例えば、この中で FMT 製品は、一定の間隔できちんと隔離をする。この隔離をするというのは、Quarantine といって血液製剤などでよく行われていますが、検査のすり抜けが起きないように、そのための隔離保管をした上で、ウインドウ期を排除した上で投与を行っていくというようなことを考えているようです。このような安全性対策をきちんとすることによって、将来的にはバンクシステムが、どこまでそれに適応できるか分からないのですが、そういうものの安全性対策にも利用できるだろうというのが FDA の考え方です。次のスライドをお願いします。

FMT に関して、どのような検査をするべきかということです。これは、FDA の審査官がレビューの中に書いているのですが、ウイルスに関しては、その小さなカラムに書いてあるように、HAV、HBV、HCV の検査や、サイトメガロウイルス等の検査をすること。それと、細菌の中の検査としては、ここの左に大きく書かれているような検査が求められております。もし日本でやるとしたら、多分、この中でウイルス検査としては HEV などが追加で求められるようなことになるのではないかと思います。最後のスライドをお願いします。

この2つの調査から考えられることは、オーストラリアも米国も、FMT 製品の規制をどのように考えているかということ、スクリーニングによる安全性の確保というのは、この両国ともどうしても必要だろうと考えているということです。FMT 製品に関して、今のところ FMT 製品の承認をされているものはない。あくまでも院内調剤として、特定の場所だけでやっているか、それとも承認を得るためには、その安全性を確保した上で IND の臨床研究をきちんとした上で、承認申請をしていかなければいけないのだろうと思われれます。私からは以上です。ありがとうございました。

どちらの当局も、安全性を確保した上で、国民のアクセスを確保しているというように考えられます。今ほど述べたようなまとめに関して、もし御意見、御質問等がありましたらお願いいたします。

○山下委員

神戸大学の山下です。便バンクから得たものでないことというのは、ちょっとイメージとして理解が難しい点がありますので伺

いたいと思います。アメリカのオープンバイオームというのは治療なのか、それが便バンクという言葉で、その意味がちょっと分からないのです。そこで得た便バンクの糞便を糞便移植に使うことは駄目ということになっているということですか。

○山口部会長 多分、これは駄目というよりも、将来的にはそのオープンバイオームも、このような考え方で進めていけばということなのだろうと思います。オープンバイオームに関するリスクとしては、全ての製品が個別に検査をされていないのではないかと、非常に非常に懸念を抱いているのではないかと、私自身は懸念を抱いていました。これは、正確なところは分かりませんが、先ほどのウイルス検査のところでも英文を読むと、bookendのような形で検査をしと書いてあります。どういうことかと言うと、1人のドナーからもらったとしても、一定期間ごとに、例えば2週間に1回ずつ検査をしておく。そうすると、全てのものが、Quarantineも含めてですけれども、多分すべての検査で陰性を確保できるだろうと。

オープンバイオームの形でやったときに、全ての製品について検査をするというのはかなり難しいのだろうと。だから、その辺を個別のヒトの、個々のドナーで安全性を確保するような体制ができれば、オープンバイオームは多分行けるのではないかと、私自身は割と個人的には思いました。ただ、一個一個をばらばらにして検査をするというのは大変なことです。それ自体はなかなか難しいのだろうと。だから、個別に分けて、その個別のラインのところでは全て陰性が確認されているような対策というのが、多分FDAが求めているところかというように、逆に思いました。

○山下委員 ありがとうございます。

<マイクロバイオーム報告書執筆分担委員からの報告>

○山口部会長 他にはよろしいでしょうか。よろしければ、本日の、もう1つの議論に移ります。この前の専門部会で議論させていただきましたように、報告書の素案についてメール等で回覧していただき、できる限り多くの委員のインプットを頂きながら詳細を詰めてきました。場合によっては、何回かのWGでのWeb会議を開催し、その文章を詰めさせていただきました。専門部会で、これらを含めて修正案を頂いております。今回、特に大きく更新されたのは、臨床部分、品質部分と非臨床部分です。この辺について、御担当いただいた先生から追加のコンセプトを簡単に御説明いただいて、項目の充足性や全体のバランスについて御検討いただければと思

います。それでは、順番に資料 2、資料 3、資料 4、資料 5 を御覧いただきながら、各執筆いただいた先生から、素案のアップデートについて御説明を頂きます。初めに、臨床部分について、何度か御相談させていただきました金先生に文案を更新していただいています。どの部分を更新して変更したかについて簡単に御説明いただきたいと思います。金先生、よろしいでしょうか。

○金委員

慶應の金です。こちらは、山下先生と御一緒に執筆させていただきました。以前シェアさせていただいたものと大きく構成的に変わったものはないです。以前は、FMT の部分がかかなり冗長だったことがありました。FMT の部分は少しボリュームを減らしました。先ほど山口先生からお話があったように、アメリカとオーストラリアの規制の違いや、FMT のプロダクトの安全性についても記載しております。

もう 1 つは、それぞれの疾患領域の LBP の開発要件について、具体的な企業の名前を表にまとめて示したところです。私のほうからは以上ですが、山下先生から何かありますか。

○山口部会長

金先生、ありがとうございます。最初のほうで難しいお願いをさせていただきました。できるだけこのような表で分かりやすくしていただけると有難いということで、それをまとめていただいてありがとうございます。

それでは、他の先生から、金先生にまとめていただいた修正案についてのコメント、あるいは御質問等がありましたらお願いいたします。

金先生、この部分というのは、ある意味マイクロバイオーム製品のイントロダクション、全体の使い方も含めてですけれども、イントロダクティブな部分で、これを報告書に書くときには、このところからスタートしますので、様々なこういう表に載っているところは非常に参考になるかと思います。

もう 1 つは、今御説明いただきましたが、FMT のデータということが、逆に言うとマイクロバイオーム開発の中で、このデータからどのようなものが選択されてくるかということになってくるかと思います。そういう理解での文章ということでよろしいでしょうか。

○金委員

はい、そのように書きました。

○山口部会長

ありがとうございます。他の先生はよろしいでしょうか。何か御質問等はありませんか。最後に、また全体を含めて議論させていただきます。金先生、ありがとうございます。

- 加藤委員 国立感染研の加藤です。単語のことなのですけれども、くどいようですみません。偽膜性大腸炎という言葉が出てきています。
- 金委員 まだ入っていましたか。すみません、全て修正させていただきます。
- 加藤委員 何度も申し上げますけれども、よく知らない方に出される公的な文章に、あまり正しくない言葉が出てると、それが正しいと思われてしまいますのはよくないかなと思います。ここは、*Clostridioides difficile* 感染症か、CDI などに変えたほうが良いと思います。
- 金委員 一部変えさせていただいたのですが、全て修正しきれていない部分がありましたね。
- 加藤委員 私が気付いただけでも3か所ぐらい残っています。それから、1.1の上から4行目ぐらいに「抗生剤」という言葉があります。「抗生剤の投与により腸内細菌叢の」とあるのですが、まず抗生剤という言い方よりは、「抗菌薬」のほうが良いと思うのです。また、抗菌薬の使用によってだけ起こるわけではないので、「抗菌薬の投与などにより」にしたほうが分かりやすいかと思います。
- 金委員 承知しました。以前にも御指摘いただいたのですがすけれども、直しきれていない部分がありました。申し訳ありませんでした。
- 加藤委員 それから、割と後半のほうに、rCDI、再発性CDIが突然略語で出てきます。ここは、最初は日本語にしたほうが良いと思います。一度、日本語で説明されれば、あとはrCDIが良いと思います。
- 金委員 承知しました。すみません、ありがとうございます。
- 加藤委員 以上です。偽膜性大腸炎だけは、皆さん一般に間違っている人がすごく多いと思いますので、よろしくお願いします。
- 金委員 ありがとうございます。
- 山口部会長 加藤先生、ありがとうございます。金先生、事務局でも修正できるかと思うので、それを確認していただけますか。
- 金委員 はい、承知しました。
- 山口部会長 よろしく申し上げます。他にはよろしいでしょうか。よろしければ、次の課題に移ります。
- 次に、品質部分の最初の新しい技術についてということで、黒川先生に文案を更新していただきました。黒川先生、どのような部分を更新していただいたのかを簡単に御説明いただけますか。
- 黒川委員 こんにちは、国立遺伝学研究所の黒川です。この章ですけれども、産総研の関口先生に先導していただき、あとは理研の坂本先生とともに記述を進めてまいりました。また、金井先生には突然ではありましたがすけれども、オルガノイドのところを、お忙しい中、

御執筆いただきまして誠にありがとうございました。この場で御礼申し上げます。また、山口先生がおっしゃっていましたが、個別の打合せを開催させていただきました。どのように進めていけばよいかという構成そのものは、関口先生にも御提案いただきながら、こちらのほうの記述を進めました。

前回からの進展部分ですけれども、主に *in silico* での安全性評価のところを中心として、前は記載できませんでしたので、その部分の記載を進めさせていただきました。記載に当たっては、非常に具体的な手法とか、現時点で求められるような形の技術をここに記載するような形にしております。今、画面で見えている *in silico* での安全性評価であるとか、遺伝子の推定方法であるとか、その後は病原性因子の推定とか、薬剤耐性遺伝子の推定、プラスミドなど移動因子の推定方法、あとは増殖速度の推定の辺りも面白い技術がありますので、こういったところも書いています。

また、腸管デバイスについては山下先生がおられますけれども、腸管デバイスに関しても執筆させていただきました。また、感染研の加藤先生には、細かい文言のアドバイス等を頂きましてありがとうございました。簡単ですけれども、以上です。

○山口部会長 黒川先生、ありがとうございました。黒川先生には、間際になって、こういう新しい技術の文献も追加していただいて申し訳ございませんでした。

○黒川委員 文献ですけれども、山口先生からも御指摘いただいていますように、今は DOI を掲載するにとどめております。文献の掲載フォーマットがよく分からなかったのも、こういう形で書いております。その辺は最後の編集段階でフォーマットを変えることはできますので、御指示を頂ければと思います。

○山口部会長 ありがとうございます。その辺は是非そのときに教えていただければと思います。よろしく願いいたします。今、黒川先生に御説明いただきましたけれども、オルガノイドについては、御専門の金井先生にも一緒に記載をしていただいております。黒川先生から、金井先生にお願いしていただきましたので、その部分について金井先生のほうから簡単に説明を頂いて、その上で、黒川先生と金井先生の部分について、皆さんで議論できればと思います。金井先生、簡単で結構ですので、記載していただいたオルガノイドについて御説明いただけますか。

○金井委員 オルガノイドという上皮細胞を二次元に展開するという技術が既に報告されています。その培養液中に腸内細菌を添加して、そ

のインタラクションを見ることによって、安全性評価などにこういったデバイスが、これまでの Cell Line Caco-2 を使っていた系に比べて、より生体に近い方式としてオルガノイド技術が使えるのではないかということ、我田引水ですが、私たちの論文を中心に追加させていただきました。実際に、上皮細胞に毒性のあるような腸内細菌などを評価するためには、こういった正常な腸管の上皮細胞をオルガノイドという技術で用いることは有用なのではないかということ、を述べさせていただきました。

最後にもう1つ、佐々木先生の Gastroenterology ですが、基本的に嫌気性細菌を評価する際に、上皮細胞は酸素が必要で、嫌気性菌は酸素が嫌いという、こういった二次元の培養をする際に、上層を嫌気性に、そして下層の上皮細胞が培養されているところは酸素があるような、そういうデバイスも構築することに成功しております。そういう方法を用いれば、嫌気性菌の評価にも使えるのではないかと。まだまだ研究レベルですが、こういう方法も Bacteriotherapy の際の評価になり得るのではないかと、参考程度に書いておきました。以上です。

○山口部会長 金井先生、ありがとうございます。金井先生と黒川先生に御説明いただきました新技術、いわゆるマイクロバイオーーム評価における新技術のところというのは、実際の技術要件も含めて様々記載していただきました。この点について、皆様から御質問等がありますか。いかがでしょうか。

○加藤委員 感染研の加藤です。少しコメントさせていただいたのですが、virus とか、真菌についてですが、マイクロバイオーーム製剤を構成するマイクロバイオーームについて、全てにおいて細菌株ということで話が進んでいます。例えば、すごく昔からプロバイオティクスで用いている *Saccharomyces boulardii* というのがあります。フェージ・セラピーのようなウイルスに関する論文であるとか、あるいは FMT の論文でも、ドナーの中に、*Candida* 属が多いと駄目だけれども、*Aspergillus* 属が多いとレシピエントへの定着がいいという論文もあったと思います。そうすると、ここで細菌に絞ってしまっているのかなと少し思います。どうでしょうか。

○山口部会長 黒川先生、その辺について何かコメントを頂けますか。全ての菌を書くとなかなか大変だと思うのです。

○黒川委員 いいえ、違います。私は、加藤先生から頂戴しているコメントに対しては、この word 上ではありますけれども一応、返信してい

る状態にあります。加藤先生がおっしゃるとおりの側面もあります。例えば、品質管理上、真菌とかウイルスの存在を認めるのか認めないのかということは、この箇所だけではなくて、この全体に関わる議論が必要になるのではないかと思います。したがって、他の箇所で、真菌のウイルスに関しての記載がないところで、この部分だけ真菌ウイルスの検出方法とか、何か推定の方法を事細かに書くと、ちょっとバランスが取れなくなってしまうのではないかと思います。いかがでしょうか。

○山口部会長 ありがとうございます。逆に言えば、全体としてそういうものをどう記載していくかということ、例えばイントロの部分などに書いてあって、これは最初のほうに議論したかと思うのですが、細菌を中心に書くけれども、*Aspergillus*とか、それ以外のものについても、評価の視点というのは適用できるという書き方というものもあるかなと思うのです。黒川先生、いかがでしょうか。

○黒川委員 一方で、*Aspergillus*とかの話もあるのですが、最近メジャーなジャーナルに、バイームというか、ヒトの腸内でのウイルスを対象に何か検出するような論文が幾つか出始めてはいます。ただ、まだ期待にとどまっていて、この専門部会の冒頭でも先生方がお話になっておられましたけれども、まだ何も分からない状態だと思うのです。それを、どこまで記載するのか。*Aspergillus*に関してのみ書くのか。結構難しいかなと、個人的には思っています。したがって、それよりはイントロダクションで、例えば細菌とかに割と限定して議論を進めているという形のほうがいいかなとは思っています。先生方の御意見をお伺いできればと思います。

○山口部会長 私も、黒川先生の御意見のほうで正直言って書きやすいというのはあると思います。特に、これは最初に書くものですから、あまり間口を広げてしまうと大変かと思います。加藤先生、いかがでしょうか。

○加藤委員 あまり最初から狭めてしまうといけないのですが、ここで広げてしまうと大変なので。おそらく先生方のおっしゃるとおり、イントロのところ少し述べておかないと、そもそも *Saccharomyces boulardii* みたいに、もう何十年も前から使われているプロバイオティクスもあります。細菌に特化していると言うと、何かあまりにも狭すぎるかなと思いますので、それでいいと思います。

○山口部会長 分かりました。この辺についてはイントロの部分ですので、全

体の議論が必要かと思えます。案文を私のほうで書かせていただいて、それを皆さんで見ていただくという形ではいかがでしょうか。それで、皆さんの意見を加えて、イントロの部分に、議論をさせていただいたようなことを記載していくような形ではいかがかと思えます。いかがでしょうか、よろしいでしょうか。それでは、黒川先生と金井先生に書いていただいている部分について、他の御意見はありますか。

よろしいようでしたら、もちろん最後のところで、もう一度議論していただけますので、次に移らせていただきます。次は、非臨床の安全性について、平山先生に追記していただいております。平山先生、追記の部分についてどのような視点でということ御説明いただけますか。

○平山委員

東京大学の平山です。文章自体はそれほど前回から変わってはいないのですが、ざっと流れを御説明いたします。まず、この章を私の名前で出しているのですが、山口先生をはじめ、何人かの先生に手伝っていただいています。できれば、手伝っていただいた先生方の連名にさせていただければと思えます。

頭の部分の薬理試験(薬効・薬理試験)ですが、これに対しては通常の医薬品と違って、最初のお話にあったように、FMTなどの場合には動物実験等で効果を証明するのはなかなか難しいかと思えます。いわゆる医薬品の薬理・薬効試験とは若干違うのかというところがあります。

次の薬物動態試験に関しても、多くのマイクロバイオーーム製品に関しては、体の中に入らない、腸管の中などで働くというものだと思います。薬物動態というのは通常の医薬品の概念は当てはまらないのかと思えます。

毒性に関しては、オンターゲット毒性・オフターゲット毒性という言葉で表現していただいています。オンターゲット毒性に関しては、これも FMT の話にもありましたように、なかなか毒性試験というのは難しいところかと思えますが、通常の医薬品のような毒性試験というのは全く必要ないのではないかと。本当は健康なヒトから採っているものというのが前提だと思いますので、やはり毒性試験というのは、通常の医薬品のように必要ないかと考えているというのが趣旨になっています。

一方、オフターゲット毒性ですが、予期しない毒性ということで、1つは、病原性の単なる菌であるとか、抗生物質耐性のようなものが混入してこないかということ。これをどのように評価する

かというのは難しいのですが、本日の最初のスライドでもお話が出ましたように、病原菌の、あるいは病原微生物の混入がないということを確認する。それから、FMTのような場合には難しいのだと思いますが、知られているような病原因子の遺伝子だとか、そういうものがないというのをチェックしていくという方法があるのかと思っています。

こちらの最後のほうに書いてありますが、予期しない微生物の混入などに関しては、製造過程による不純物の混入、最後の4、5行のところですが、製造工程において意図しない微生物の混入ということに関しては、こちらの毒性評価のところには入れていただいているのですが、実は個人的には、これは品質の管理のところに入るのではないかと。通常の医薬品でも、不純物の混入や雑菌の混入というのは、毒性という範疇には入らないのではないかと思いますので、その辺はちょっと議論していただければと思います。ざっとですが、そういうことでまとめさせていただきました。

○山口部会長 平山先生、非常に難しいところをまとめていただきましてありがとうございます。毒性担当のところにPMDAの御意見を頂いておりますので、もし何か議論が必要になりましたら、PMDAの毒性担当のメインの先生にも来ていただいておりますので、議論に加わっていただけるものと思います。平山先生の御説明について、何か御質問、御意見等がありますか。

○加藤委員 加藤です。用語の指摘ばかりで申し訳ないです。3.2の薬物動態試験のパラグラフの下のほうです。「独特な抗生物質耐性パターン」というのが出てきますが、薬剤耐性パターンでは駄目でしょうか。

○平山委員 これは、私が想定しているものが、例えば、今も使われているプロバイオティクスなどに使われているような製剤の場合に、同じ菌種の他の菌種株と区別するために、何かしらマーカのような抗生物質耐性パターンが付けてあったり、設けたりすることがあるので、その独特なパターンで、もともといた菌なのか、後から投与した菌なのかを区別するというつもりで書いたのです。もう少し適切な言葉のつかい方がありましたら教えていただけますか。

○加藤委員 抗生物質というのは、例えばフルオロキノロン系のような合成の抗菌薬は抗生物質の中には入らないと思うのです。それなので、正しい言葉のつかい方をすると、抗生物質耐性パターンというと、

正がされております。少しずつ文言を変えろという形で進めておりますけれども、まだまだ不十分な点がありましたら御指摘いただければと思います。簡単ですけれども、私からは以上です。

○山口部会長 関口先生から、追加の御説明等を頂けますか。

○関口委員 産総研の関口です。全て坂本先生から御説明いただいておりますので、私から特に御説明する点はありません。

○山口部会長 ありがとうございます。ここはかなり長い部分を書いていただきました。委員の先生方から何か御質問等がありますか。関口先生、坂本先生、多分この中で先ほど黒川先生が説明されていた新しい技術というのが、マイクロバイオーーム製剤特有に使われて、要するに、こういう特性解析にも使われるところだと思うのです。この辺を幾つか記載していただいているかと思うのです。その辺について何か追加でコメントを頂けますか。

○坂本委員 私のほうからは特にないのですが、関口先生から何かありますか。

○関口委員 新しい技術がどういう局面で使えるかという観点で、本章の内容も含め全体の文章がつながるようになるようにしたいと考えております。その観点で、追加すべきところがあれば新たに追加していきたいと思ひます。

○山口部会長 WG をしたときにも、もちろん黒川先生にも入っていただいておりますので、その辺は見ていただいているところかと思ひます。先生方には、そういう観点でも記載していただいているということを確認いただければと思ひます。

他の先生方から御質問等はよろしいですか。それでは、一応これで全体に前のところから変更、あるいは修正していただいた部分を順番に見させていただきます。このようなところを含めて、今後どのように最後の修正をしてまとめていくかというところになるかと思ひます。これだけ膨大な、ページ数にすると 30 ページ近くになるようなものをまとめていただきました。今回の議論を踏まえて、素案の修正にかかっただけければと思ひます。できましたら、8月27日(金)ぐらいまでに修正をしていただいたものを、事務局まで送っていただけないかと思ひています。もし不明な点がありましたら、私どもと事務局に連絡していただき、適宜これまでもやっておりますように WG 形式の打合せを活用しながら進めさせていただければと思ひております。

それから、このマイクロバイオーーム専門部会は9月17日(金)が最後になってしまいます。今の状況を見ると、かなり高い質の報

報告書が出来上がると私も期待しております。報告書概要を論文として投稿してはどうかと考えております。通常、報告書というのは科学委員会のほうに和文でその報告書を作成し、その承認を頂くという形になります。先ほどの様々な新しい技術なども含め、かなり詳細な記載で、海外でも読まれるようなものになるのではないかと考えています。したがって、この辺をまとめた普通の和文の報告書だけではなく、その和文の報告書を基にして英文化するということまでを含めて考えられればと考えています。ですから、その辺を本日の最後に議論させていただければと思います。

この文章をそれぞれ議論させていただく中で、最終的に英語に直したときにどうなるかというような意味でも少し議論をさせていただいております。ですから、最終的な案文を、まずは日本語でまとめますけれども、それを英文化して、英文チェックも受けた上で専門誌に投稿するということも考えられるのではないかと考えています。これまで、全てのものが英文誌に投稿されてきているわけではないのですけれども、幾つか科学委員会でのまとめを英文誌に投稿させていただいております。場合によっては、特にレギュレーションの関わるということなので高い評価を頂いているものもあります。

したがって、もし皆様の御賛同が得られれば、これを英文にできるような形で最後はまとめていくようにできればと考えております。この辺については、皆様方の御意見を頂けると有り難いのですが、いかがでしょうか。どなたか御意見を頂けますか。

○大野委員 実際には英文にするとしたら、具体的にはどんなものになるのか、誰が、どうやって英文にするかということは、どうなるのですか。

○山口部会長 一番直近では、ゲノム編集について英文にして、欧州遺伝子治療学会など9つの国際学会の機関誌である Human Gene Therapy 誌に投稿しました。その場合には、まず和文の報告書を作成しました。それを皆様に議論しながら、基本的にはその報告書を土台にして、それにレビュー化できるような形で少しイントロを付け加えたりしました。例えば、金先生が書かれたところにあるような表などは、表として別にまとめるような形で遺伝子治療学会誌に論文として投稿しました。だから、考え方としては、科学委員会に出す報告書がベースになっているのですけれども、そこにちょっと付け加えて、レビューの形で投稿するというようなことを、私自身は考えております。先生方がこういう形のほうがいいということであれば、もちろんそれで結構だと思います。

- 大野委員 いや、私がお聞きしたいのは、日本語を書いた人が英語を書くということになるのですか。誰が英語を書くということになるのですか。
- 山口部会長 その辺は、前のときにはどうしたかということ、一応、科学委員会が幾つか予算を持っています。その予算で報告書を英文に翻訳していただきます。ただ、英文にしても、報告書というのはなかなか難しいところがあります。その辺については、私も含めてチェックをさせていただいて、レビューの形に持っていきました。ですから、英文にするところは外注して出しておりました。
- 大野委員 分かりました。
- 山口部会長 こういう形であれば、いかがでしょうか。もちろん、その間には先生方に、これでいいかどうかというのはチェックしていただく必要があります。こういう方向で進めるということではいかがでしょうか。
- 金井委員 慶應の金井です。英語にして、実績を世界に発信するというのは賛成なのですが、日本語がかなり膨大ですよ。
- 山口部会長 はい、そうです。
- 金井委員 そうすると、一般の Review Article だと、多分7個分ぐらいの分量の日本語の文章になるような気がするのです。ある特殊な、非常にページ数を許してくれるようなレビューに投稿するというイメージなのですか。
- 山口部会長 そのように考えております。場合によっては、こういう規制的な用件のものというのは、意外とページ数の制限なしに受け付けてくれる所もあります。もちろん、それを探さなければいけないのですけれども。例えば、AMED がお金を出して作ったトランスレーショナル・リサーチの国際誌がありますが、そういう所であれば、アクセプトしてくれる可能性があるかと思います。
- 金井委員 AMED はそうではないと思うのですが、ハゲタカジャーナルというようなジャンルのものではないのですよね。
- 山口部会長 私は正確に記憶していないのですが、『ネイチャー』からレギュラトリーサイエンスの雑誌を発刊しないかと AMED に提案があり、検討をされて、最終的には『ネイチャー』の傘下での発刊とはならなかったのですが、AMED の支援を受けて新たに Translational and Regulatory Sciences 誌が数年前に創刊されていたと思います。この雑誌は、規制用件にかかるものは、制限を設けないところがあるというところだと思います。また、アメリカの遺伝子治療学会などでも、場合によってはページ制限を設けない所もあるみた

いです。要するに、ガイドラインの説明とか、そういうのになると相当なページ数になりますので、そのようなことも想定できると思っております。

お二人の先生から、基本的には賛成なのだけれども大丈夫か、ということだと思しますので、逆に言えば、こういう所ならば、ということで調べさせていただきます。その上で、もしそういうことが可能であれば OK だということであれば進めさせていただければと思うのですが、いかがでしょうか。

○金井委員 『ネイチャー』の広告の小冊子がありますよね。そういうのをイメージされているのだと思うのですが、あれは膨大なお金がかかると思うのです。たしか、600万円とか700万円という投稿料が必要でなかったですか。

○山口部会長 そうではなくて、『ネイチャー』が提案して、日本にトランスレーショナル・リサーチの雑誌を発刊しないかということで、AMED が予算を出して作っている雑誌があります。そこは、比較的ページ制限は、こういうレギュレーションのものについてはないというように私は理解しております。もちろん確認してみます。

○大野委員 金井先生が御心配されているのは、膨大な投稿料が取られるのではないかということですよ。先ほど、ハゲタカジャーナルという言葉がありましたけれども。だから、AMED がそういうことをしているということは、きちんとしているでしょうから、ハゲタカジャーナルのようなことはないということでしょう。

○山口部会長 はい。

○大野委員 『ネイチャー』誌でも数十万円ぐらい取るのはいっぱいあります。それは、しょうがないということかと思うのです。

○山口部会長 そうですね。この前のゲノム編集に関しては、多分55万円ぐらいかかってしまったと思います。そのぐらいはPMDAが出してくれそうなのです。

○金井委員 あれですよ、『ネイチャー』のレビュー誌ではなくて、『ネイチャー』が単発で出す特集がありますが、なんでしたっけ。

○山口部会長 一度、遺伝子治療の広告みたいな形で、大学等が掲載しているものがありました。それは、多分すごくお金がかかると聞きました。金井先生がおっしゃるのは、多分そっちですよ。

○金井委員 それではないのですね。

○山口部会長 はい、それではありません。

○金井委員 でも、私たちがお金を払うわけではないので、出してくれる分には賛成です。

○山口部会長 はい、分かりました。ありがとうございます。皆様にあまり正確な情報を伝えられていないので、正確な情報をちゃんと調べた上で、このような形でどうであろうか、ということを提案させていただければと思います。もしそんなのだったら駄目だよ、というのも、それで構いませんので、一応進める方向で考えさせていただければと思います。

もう1つ期待しているのは、こういうレギュレーションの話に関しては、開発企業が、もちろん日本の開発企業であれば当然、日本語で構わないのです。海外企業が日本に入ってくる場合には、どうしても英語で出しているということが非常に重要なポイントになってきます。我々も、FDAやEMAが出しているような総説というのは非常に参考になりますので、お互いに規制当局同士で、非常に有効なものになるのではないかと期待しております。

まだ、情報が不足している部分があるかと思しますので、後から情報を提供させていただきます。一応、今のところは進める形でやらせていただければと思います。追加した情報を見ていただきながら、最終的な判断をさせていただければと思います。ありがとうございます。それ以外に御質問はございますか。

○関口委員 全体の英語化を進めていくことについて、皆様が前向きであれば、私もできることはやらせていただこうと思います。技術的な話として、この専門部会自体は次回で閉じてしまうことになっています。その後も、各作業は続くというイメージなのでしょうか。それとも、開催自体が延長されるという形なのでしょうか。

○山口部会長 その点については最後に御説明しようと思っておりました。マイクロバイオーム専門部会の開催は9月17日で最後になりますが、専門部会の上に科学委員会がありますので、科学委員会の下で、この専門部会のフォローアップをメールベース、あるいはWG方式で続けていくことはできます。全体としてのマイクロバイオーム専門部会の開催は難しいのかもしれませんが、WG形式では開催できますので、例えば、黒川先生と一緒にとか、関口先生とか、金先生とか、坂本先生と議論させていただいたような形で、個別に議論して、報告書の文案そのものは全体で見るのではなくて、配付させていただいて、それにコメントを頂くような形で考えております。関口先生、それでよろしいでしょうか。

○関口委員 はい、理解いたしました。

○山口部会長 ありがとうございます。他に、何か御質問はございますか。

○山下委員 神戸大学の山下です。論文化のことはこれでいいわけですが、

質問したいのは、今回この報告書が出来上がって、それを PMDA のほうではどういう形で、更にガイドライン的なものをお作りになるのか、どういう展開になるのかをお伺いします。

○山口部会長 私に簡単に説明した上で、事務局のほうから最後に説明していただきますが、それでよろしいですか。

○山下委員 はい、結構です。

○山口部会長 今回の報告書は、あくまでも科学委員会の中の事業として作成された報告書です。ただし、科学委員会を選んでいるのは PMDA です。一応 PMDA が面倒を見ながらやっている委員会です。ここから出されたものというのは、多くの研究者だけではなくて、企業などが非常に注目しております。最後に科学委員会が承認した形で報告書として、PMDA のウェブサイトに掲載されます。規制的要件のガイドラインではないのですけれども、こういう科学的考え方で開発してはどうかということをまとめていただきますので、非常に多くの企業の参考になる、研究者にも参考になると思います。その規制的な取扱いに関しては事務局から説明していただきます。

○事務局（瀧岡先端技術評価業務調整役） 事務局です。科学委員会の報告書自体はガイドラインという形ではないのですけれども、これを生かした形で、その後その開発が進んでいくというところで、例えば他の PMDA のほうでまとめるガイドラインというようなものに生かされる形になってまいります。まだ、具体的にそちらのほうは、いつ頃そういった具体的なガイドラインができるという予定はまだないのですけれども、そういったものの基礎になるというようなものとして扱われるというように御理解いただければと思います。

○山口部会長 山下先生、いかがでしょうか。

○山下委員 ありがとうございます。私は薬剤を開発したこともないですし、もちろん細菌製剤というのは、今回初めてこういう形で基礎となるガイダンスのようなものを作っているというのは理解しているつもりです。開発者の立場に、もし自分になったとしたときに、ガイドライン的なものというのはシンプルなほうがやはりいいのです。例えば、開発した人が、こう書いてあるからこうしたけど、PMDA のほうに相談に行くと、いや、そうではなくてこうだよと言われるよりも、出来る限り最初に、例題と言いますか、こうすれば認められますという文言をシンプルに提示して、このリンクはクリアしなさいとか、そういうのは、今の段階ではなかなか

か難しいとは思うのですけれども、そのほうがやはり親切なのかなど。それが、日本の基準として、日本はこうですというのを海外に対して、こういう基準でどうでしょうか、日本はこんな感じですよというのを提示するようにすれば、もっと有用なものになるのかなど。何かごまかしているというのではないのですけれども、膨大な量になればなるほど、情報量が多くなればなるほど、参考にしにくいものになってしまうと思うのです。テーブルで何かを示すとか、考えておられないのでしょうか。

○山口部会長　　今までも幾つかガイドラインを作ったことがあります。ガイドラインを作るときというのは、ある程度 PMDA の中に経験則が求められます。要するに、このような経験に基づいて、こういうときにはこういう考え方がよかった、というような経験則が必要になってきます。今回はまだ承認もないし、PMDA にあまり相談にも来ていないわけです。ですから、逆に言うと PMDA としては科学委員会にそれを投げて、科学委員会の中で模索的に予測しながら作っていただくというのが PMDA の狙いだったと思うのです。ですから、まだ経験則が十分でないところで作っているものだと私は理解しております。

ですから、こういうものができて、逆に言うと、これが報告書のもとになって、もしかしたら、より知見を積み重ねてガイドライン化していくのかなど。ですから、そのガイドライン化する前の、科学的なコンセプトを専門家の先生方にまとめていただいたというように理解しております。山下先生、いかがでしょうか。

○山下委員　　分かりました。その段階であるということが分かっただけでも十分です。ありがとうございます。

○山口部会長　　おそらく AMED の予算要求などでも、マイクロバイオーームを使った開発などの予算要求が経済産業省などでもやっているかと思うのです。多分、そういう所でもこういうものが出ると非常に参考にされるのではないかと私自身は思っております。他にはいかがでしょうか。よろしいでしょうか。これからの進め方も含めて御説明させていただきました。全体を通して、もしよろしければ、本日の議論は以上となります。事務局から何か御説明等がありますか。

<その他>

○事務局（澁岡先端技術評価業務調整役）　　次回の専門部会が最後になります。9月17日(金)の午後2時から午後4時までの開催を予定しております。

す。詳細については追って連絡させていただきます。

<閉会>

○山口部会長　　本日の専門部会はここまでとさせていただきます。皆様、御協力ありがとうございました。