

第40回科学委員会

日時 令和3年12月17日(金)
15:00～
開催形式 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40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。

<委員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。本委員会は20名の委員で構成されており、本日はそのうち16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、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、配付資料の確認をいたします。事前にメールで送付しておりますが、議事次第・資料目録、資料取扱区分表、資料1～6、参考資料1、2がございます。資料の不足などございましたら事務局までお申し付けいただければと思います。

最初に、本日の議事の訂正がございます。本日、マイクロバイオーム専門部会の報告をする予定でしたが、山口部会長が体調不良で、本日、御欠席されるということで、本日の議事としてはこちらを除かせていただければと思います。改めて、マイクロバイオーム専門部会の報告書の御検討については、来年1～2月頃に会を設ける予定です。後ほど日程調整をさせていただきますのでよろしく願いいたします。

次に、資料取扱区分表を御覧ください。本日の配付資料の資料1と資料2は本日は使いませんが「取扱注意」です。資料3、資料4、資料5、資料6については「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願いいたします。

本日はWeb会議ですが、通信状況が悪いような状態がありましたら事務局までお申し付けください。また、マイクに関して、通常はミュートの状態としていただき、発言の際にオンにさせていただいて、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Web録音から文字を起こして議事録を作成いたします。速記業者の録音ではないため、議事録確認の際に先生方の御協力をいただく部分があるかと存じます。その点を先にお詫び申し上げます。よろしく願いいたします。事務局からは以上です。

それでは、遠藤委員長、議事の進行をお願いいたします。

< 専門部会活動報告：エクソソームを含む細胞外小胞（EV）を利用した治療用製剤 >

○遠藤委員長 皆さん、こんにちは。委員長を仰せつかっております遠藤です。本日は年末のお忙しいところにもかかわらず御出席いただきありがとうございます。それでは、早速、議題に移りたいと思います。先ほど事務局から御説明がありましたように、マイクロバイオーム専門部会報告書についての御議論は、改めて後日お願いいたします。

それでは、1. 専門部会活動報告についての議題から始めたいと思います。エクソソームについては、今年8月より専門部会が始まり、これまで2回の専門部会が開催されております。早速ではありますが、高倉先生、活動報告の御説明をお願いいたします。

○高倉委員 高倉です。それでは、画面に出ております資料3に基づき、御説明いたします。本専門部会の部会名はこの場でも御審議いただきましたが、「エクソソームを含む細胞外小胞（EV）を利用した治療用製剤に関する専門部会」という名前でスタートいたしました。メンバーは、ここにありますが合計14名で、このメンバーで専門部会をこれまで2回開きました。

まず、本専門部会設置の背景と目的について簡単に御説明いたします。このエクソソーム研究の背景についてです。御存じの方も多いと思いますが、エクソソームは、ほとんど全ての細胞が分泌している細胞外小胞（EV）であり、表面に特定の分子を発現し、生体内で内部に含むタンパク、核酸等をデリバリーしているいわゆる内因性のドラッグデリバリーシステムのような機能を持っております。3つ目に書いてありますが、機能としては、細胞間の情報伝達ということで、免疫系、神経系、様々な生物活性に関与しており、特に、がんなどでも、転移、増殖に関するものとして重要な役割を果たしているのではないかとということで研究が展開されております。

4点目にありますように、特に、本専門部会では、組織修復に着目して再生医療への応用が期待されており、間葉系幹細胞（MSC）を使った細胞治療が展開されていますが、これの主たる作用の実行部隊が、この細胞が分泌するEVではないかとということで、最近ではセルフリー、すなわちEVだけを利用した治療が着目されており、骨髄、脂肪、臍帯、いろいろな組織由来のMSCから分泌されたEVが治療に応用されています。そこにありますように、米国ではか

なり先に進んでおり、骨髄 MSC 由来の EV を表皮水疱症に投与する、これは Phase I / II a に進んでいます。今の COVID-19 の感染、急性呼吸促迫症候群に対して、これも Phase II まで進んでいるということで、我が国においてもこのような臨床応用を目指した研究が進められているということです。PMDA でも本専門部会を設置していただいて、議論を始めたということです。

医療応用としては、この下の箱に書いてありますように 4 つほど、治療の標的にする、あるいはバイオマーカー、あるいは DDS に使うということですが、今回は、この EV をそのまま治療用製剤として使うということにフォーカスを当てて活動を開始しました。やはり、これは非常にヘテロなものなので品質恒常性が非常に重要ですので、この製剤が上がってきた場合、審査ではどのようなことに注意をすればいいかということに関して議論をしております。

背景の続きですが、これまでの技術との不連続性という観点から見ますと、先ほども言いましたように、この EV は非常にヘテロなものということで定義が明確化されていません。医薬品として扱う場合の分離・精製技術や特性解析の手法が確立されていない、それを確立する必要があります。

2 点目は、大きさとしてウイルスとほぼ同様の大きさなので、最終製剤にこのウイルスがコンタミする危険性があります。それは安全性、あるいは繰り返し申しておりますこの不均質性 (heterogeneity) について、製剤としての特徴を注意して言い続ける必要があります。

3 点目は、この EV を造るためには出発原材料としてはやはり細胞ですが、基本、細胞バンクが出発原料になるであろうということで、そのような観点から検討を開始しております。

本専門部会の目的は 2 点あります。1 つは、いわゆる学問的なレビューではなく、実際の医薬品として開発するときの留意事項をまとめることです。もう 1 つは、EV を医薬品として開発するときの開発者への情報提供、そして、もちろん PMDA 側で審査する際、審査側に情報を提供するという、2 つの観点からの目的があります。

次は検討のイメージ(案)です。まず 1 点目として、最終的に報告書をまとめることになるとは思いますが、その報告書がカバーする範囲、EV 開発医薬品の範囲ですが、それがまず重要ですので、1 つのポイントになってきます。2 点目は、細胞から造るときの製造方法の特性を踏まえて必要な事項をまとめる。3 点目は、臨床試験

の段階までいきますと出てくる様々な考慮事項をどう考えるか。4点目はリスクです。先ほどウイルスのコンタミの話もしましたが、そのような考え方を整理することになります。

それで、実際には同じく生物薬品製造用細胞を使うということで、バイオテクノロジー応用医薬品の申請資料を参考にして、恐らく、細胞外小胞についてもこのような項目を議論することになるであろうと思います。赤字で書いてあります4点、原薬、製剤、非臨床情報、臨床情報ということになりますが、原薬に対してはEVを産生させる細胞、それに対しては先ほどセルバンクの話をしました。ここにある性状等の項目について方針を決める必要があります。この製剤は実際のエクソソームを含むEVということになります。組成等のここに4点ある項目が重要になってきます。製法開発に関しては、吹き出しで付けている出発原材料、セルバンクが中心になりますが、そのGMPの対象となる範囲等を想定して、開発ステージの課題と分けて記載していく形になるということです。

次に、専門部会の進め方(案)です。大きく分けるとこの4つのステージになります。まず黄色で書いてあるスタートのところはかなり重要で、専門部会を2回やりましたが、いろいろな考え方があり、まだ議論しているところですが、エクソソームの本質、何をエクソソームとして規制の中で捉えるかということで、その対象の本質を考えることがスタートとなります。

それが決まると、黄緑で書いてある部分ですが、製法開発と品質特性解析、品質特性(多様性)及び品質のばらつきです。度々申しますが、非常にヘテロなポピュレーションを含んでいますので、その点と、他に注意事項として、ウイルスが混入、濃縮される可能性があるのも、普通の製剤よりもこの項目についてはより一層検討する必要があります。こちらの基本的なところが整理できたら、非臨床試験あるいは臨床試験での、ここに示しているような項目、アレルギー反応や免疫反応やPK(体内動態)に関する情報を非臨床試験と臨床試験でどのように進めていくかが検討の対象になるということです。

少し具体的な検討方法(案)です。1点目は、専門部会において委員又は委員以外の専門家からまず講演していただく、既に、1回目、2回目で外部の方、あるいは委員の合計3名の方に講演をしていただき、意見交換を行っております。

2点目は、各回のトピックに関連する委員の分担をこちらで決め

させていただき、下書きの執筆を既に始めていただいております。それで、別途、テーマごとにワーキンググループを置いて活動をしているところです。第3回以降は年明けになりますが、下書きを書きいただいている報告書の素案について、意見交換を行う予定としております。4回目で報告書全体素案をそろえ、それに対して更なる検討をし、来年の秋の第6回専門部会で、親委員会で報告書案を説明できる状態にもっていこうというのが現状です。

最後のスライドは、今後のスケジュールです。上の黄色2つと青が終わり、本日が親委員会(12月17日)ということで、専門部会を6回、併行してワーキングを行いながら、来年秋の親委員会で報告書案を出せればと進めているところです。私からの報告は以上です。

○遠藤委員長 高倉先生、丁寧な御説明をありがとうございました。エクソソームの臨床的な応用がかなりあちこちで進んでいますので、大変、御苦労をおかけすると思いますが、御議論のほど、どうぞよろしくお願ひいたします。

○高倉委員 ありがとうございます。

○遠藤委員長 それでは、ただいまの高倉先生の御説明に、御意見あるいは御質問がありましたら、委員の先生方よろしくお願ひいたします。まだ議論が始まったばかりで、コロナ禍で、いろいろとお手数ですけれども、どうぞよろしくお願ひいたします。

○高倉委員 まだアウトラインだけですので、なかなか質問もないかと思ひます。もう少し具体的なことが出ましたら、いろいろな御意見を頂きたいと思っております。

○遠藤委員長 私からの質問は、やはり安全性が非常に課題になるという感じはするのですが、その辺の議論というのは重要なところになるのでしょうか。

○高倉委員 おっしゃるとおりで、やはり製剤として臨床応用される初めての素材ですので、安全性が課題です。細胞が出すものなので内因性のものを含んではいるのですが、先ほどから繰返し申し上げている分離方法が、ウイルスと同じ大きさなので、そのコンタミというのは重要になってくると思ひます。

また、エクソソームも内因性の物質ばかりを含んでいますが、やはり、細胞内で意味のある生物学的活性を持ったマイクロRNAやタンパク、未知の物質なども入っていることで、それを濃縮して製剤として投与しますので、その有効性もそうですが、やはり安全性というのはかなり注意して考える必要があると思ひます。

本専門部会でもその辺りについての方針を時間をかけて議論したいと思っているところです。

○遠藤委員長　　よろしくお願いたします。もう一点、特定の臓器へのターゲットティングについてですが、どのような分子がその標的、ターゲット組織に誘導するのかという点が分かっていないというか、なかなか難しいような感じを受けているのですが、オフターゲットという違う組織にいつてしまう点も含め、組織選択性については、どのような方向性があるのでしょうか。

○高倉委員　　それは非常に重要な議論で、天然の生体内に作られているエクソソームがどのような組織、どういう細胞に指向性を持っているかということ自体もよく分かっていない部分が非常に多いと思います。それを培養細胞から採って来て、生体内で、これは PK/PD という話になりますが、その辺りも研究論文でさえいろいろなエクソソームを色素でラベルしたり、融合タンパクで GFP やレポータータンパクを付けて、どういう動きをするかという研究が、玉石混交といたしますか、いろいろな報告があります。私が非常に興味を持っているのは体内動態ですが、これは恐らく、今、中心に進んでいる MSC が分泌した EV、エクソソームということになりますが、そのようなナチュラルな形で産生されてきたものの体内動態特性はもちろん重要ですが、本専門部会では、親の細胞に遺伝子を導入していろいろな機能を付与した場合にはどのような基準が必要かということも、併せて検討していく予定です。このように、人為的に組織指向性、細胞指向性を変えることも視野に入れて、基本はナチュラルにヒトの細胞から出てくる EV になります。その辺りに関する論文情報はたくさんあるのですが、それを実際に規制当局としてどういう線引きをするかというのは、多分、一番悩ましいところだと思います。その辺りも、今、いろいろな委員が一生懸命、論文と自分たちの経験を基に、原案を作成してくれておりますので、年明けぐらいから具体的な議論に入ろうという、そのような段階です。また、親委員会でもそのことについては御意見を頂きたいと思っております。

○遠藤委員長　　よろしくお願いたします。

○中村委員　　富山大学の中村です。大変な仕事だと思います。御苦労様です。原材料として細胞のソースはセルバンクを挙げていらっしゃるのですが、自己の細胞というのは挙げられてはいないのでしょうか。

○高倉委員　　それは、もちろん視野に入れております。それでいくと、免疫

系の心配もありませんので、今、実際に臍帯血から取って来た細胞を使ったり、自己の細胞というのは十分あり得ると思いますが、少し場合分けをして、やはり大量生産というか、治療に使う量を稼ぐにはセルバンクの細胞を使う必要があります。しかしながら、やはり免疫系などのことを考えると自己の細胞というのも十分あり得ると思いますので、その細胞のソースは色々並べた上で、細胞株も含めて、自己の細胞も含めて、どのような基準を設けるかということを用意しております。

○中村委員 例え、輸血をするときに自己血を貯血して貯めていって、3週間後ぐらいに、手術するときに再輸血をすると。輸血する場合、そちらのほうが良いということで、多分、臨床では自己血輸血が進んでいると思います。自己の細胞からのエクソソーム、他家のエクソソーム、そこはしっかりと区別したほうが良いのかなと思います。

○高倉委員 ありがとうございます。輸血の場合、それはそのまま使われるでしょうけれども、やはり、治療に使うためには、その細胞を増やしてエクソソームをたくさん集めなければいけないというところになってきますので、その辺りは非常に大きなバリアがあると思います。今、御指摘をいただいた自家と他家という視点は非常に大事だと思います。ありがとうございます。

○中村委員 それと他家の場合、例えば、血液だったら血液型、あるいはHLAとか、そういったもので選別して使おうとやっていますので、恐らく、エクソソームは細胞の細胞膜が、一応、成分になっていると思うので、そういったものの検討なども必要かなと思いました。

○高倉委員 御意見ありがとうございます。確かに、一応、エンドソーム膜由来の膜成分が出てきているということにはなっているのですが、当然、MHC分子なども膜上にありますので、それで血球細胞等とどの程度関連するかは分かりませんが、やはりエクソソームのMHCの型というのも、免疫反応や体内動態などにも影響する可能性があります。ありがとうございました。

○中村委員 それは他家の話ですね。

○高倉委員 他家の場合ですね。

○中村委員 自己だったら、そこまでは要らないとは思いました。

○高倉委員 そうですね、ありがとうございます。

○遠藤委員長 それでは、小澤先生、お願いいたします。

○小澤(敬)委員 2点ほどお聞きしたいのですが、例えば、MSCなどはその作用機

序が極めて複雑で、どんな小分子やら、タンパク質性、脂質性、それから、いろいろな種類の細胞とインタラクション、ですから、非常に複雑なネットワークを構成していると思うのですが、先ほども御説明の中にもありましたが、この EV の中に入るものと入らないものがあるわけですので、EV だけにしてしまうと、果たして MSC の作用全体を反映できるようなものになるのかどうか、その辺の議論をよろしくお願いしたいです。

○高倉委員 どうもありがとうございます。

○小澤(敬)委員 それから、もう 1 つは、従来の MSC の開発のときには、小動物で得られた結果というのは、必ずしもヒトの場合に外挿することはできないというような場合もありましたので、この EV を製品として開発する場合に、例えば、大動物を使った実験が必要になるかどうか、その辺をしっかりと検討していただければと思います。以上です。

○高倉委員 2 点のアドバイスをどうもありがとうございます。確かに、私は MSC は専門ではありませんが、論文などを見ても、MSC の作用メカニズムというのは非常に複雑で、マイクロ RNA が効いているという話や、いろいろなタンパク、サイトカインなどが効いているという話もあり、いろいろ混じっていると思います。ただ、セルフリーの EV を MSC で治療するターゲットに対して使っていこうというのは、先ほど少しイントロでも御紹介しましたが、それがかなり主流になってきているのも事実です。

ですから、細胞と EV の違い、EV だけにしてしまうと、MSC のときにあった他のファクターがないということも視野に入れながら、セルフリーの EV 治療という、逆に言うと非常にシンプルになっていますので、いわゆる、いろいろな線を引くときに、シンプルになっているというメリットもあるかもしれません。しかし所定の作用が得られないと意味がありませんので、その辺り、細胞の複雑系と、EV だけにしても複雑系はまだ残っているのですが、その辺りは注意していきたいと思います。

次の、非臨床の動物実験をどのようにするかということについては、これはまだまだ議論はスタートしていないのですが、今頂きましたアドバイスに基づいて、小動物、マウスやラットだけでは議論ができないというのは当然そうでしょうし、ヒトとの間の大動物をどうするかということも慎重に考える必要があると思います。その辺りの種のスケールアップするときにはどのような注意が必要かということに関して、ほとんど情報がないのが現状だと

思いますので、専門部会でしっかり議論をしてみたいと思います。コメントをどうもありがとうございました。

○遠藤委員長 ありがとうございました。よろしく願いいたします。それでは、古矢先生、よろしく願いいたします。

○古矢委員 岡山大学の古矢と申します。高倉先生、御説明ありがとうございました。私、この分野はよく分かっていないので非常に初歩的な御質問になるかと思いますが、先生が冒頭に、どういう所を対象にするかということをお説明になりました。私は、エクソソームというのは、いわゆる DDS (Drug Delivery System) として使うのだろうと思っていましたら、それは含まないということを知ったので少し驚いて御質問させていただいたのです。

○高倉委員 ありがとうございます。

○古矢委員 治療あるいは薬というのは、やはりリスク・アンド・ベネフィット、リスクのことは委員長も随分御指摘いただいたとおりでと思いますが、わざわざ複雑系のものを使うベネフィットというのは、どういうところにあるとお考えなのでしょうか。もしあれでしたら教えていただければと思います。

○高倉委員 先ほど少し出ましたけれども、MSC の細胞治療でいろいろな対象疾患が挙げられていますけれども、エクソソームだけでそれができるといことがかなり進んできています。ですから、治療薬、製剤としてのポテンシャルは非常に高いというのは、このエクソソームは、DDS にしなくても、治療に十分使えるエビデンスがそろってきています。私自身、このエクソソームを DDS に応用する研究を中心にしていますので、私は個人的にはそれも含めて議論はしたいのですが、DDS ですと更にそれに薬物を搭載し、低分子薬物かもしれないし核酸医薬かもしれないし、生理活性タンパク、色んなものを搭載した DDS と。実際に外国では、いわゆる engineered exosomes というのが臨床研究されているステージもありますが、まずは DDS 化しないそのままのエクソソームに関する開発上の留意点を確立することが、この専門部会の 2 年間でやる仕事かなと。DDS の話は、私自身はその延長線上にあると思います。これが必要条件であって、そこに薬物を搭載した DDS にするときは、更に考える必要がある項目が出てくると思いますので、まず、この専門部会で、DDS 化する前のエクソソーム、それには十分治療用製剤としての価値があるものだという立場で進めさせていただいているところです。

私も DDS のことを含めたいという意味はあります。ただ、先ほ

ど少し言いましたように、セルバンクから取ってきた、あるいは先ほど自家という話もありましたが、それに遺伝子改変というか、トランスフェクションすることで機能を変えたような一種の DDS ですね、天然でない人工的にエンジニアしたエクソソームなども、この専門部会では対象にするということは、方向性として今考えていますので、そんな感じで進めていこうと思います。お答えになっているかどうか分かりませんが、以上です。

- 古矢委員 先生の御研究をフォローできておりませんで、大変失礼いたしました。
- 高倉委員 そういう立場からの御意見は非常に貴重だと思っています。ありがとうございます。
- 古矢委員 こちらこそ、ありがとうございました。
- 遠藤委員長 ほかの先生方、よろしいでしょうか。それでは高倉先生、大変重要な問題を抱えていますので、御議論のほうをよろしく願いいたします。
- 高倉委員 遠藤先生、ありがとうございます。

<専門部会活動報告：コンピューターシミュレーション>

- 遠藤委員長 それでは、引き続き次の議題に移りたいと思います。コンピューターシミュレーション専門部会は、今年3月に報告書を作成済みですが、10月にDIA日本年会でセッションを設置し、専門部会としての情報発信とFDAとの対談を行ったということです。鎮西先生から活動報告を伺いたいと思いますが、その前に事務局から、DIA Japanについて御説明を頂きたいと思います。よろしく願いします。
- 事務局（浜岡先端技術評価業務調整役） 事務局でございます。DIAと言いますのは、Drug Information Associationという団体で、1964年に米国で設立されております。医薬品や医療機器、再生医療等製品などの研究開発であるとか教育活動、それから規制当局、企業、アカデミア、患者さんとの間の、立場を超えた情報交換やディスカッションの場を提供する、グローバルな非営利団体ということで、現在、80か国が参加しているというものです。先日も日本年会という形で開催されまして、そこで鎮西先生にセッションを持っていただいたというところです。
- 遠藤委員長 ありがとうございました。それでは、鎮西先生、よろしく願いいたします。
- 鎮西委員 スクリーンのほう、資料4に切り換えられるでしょうか。

○事務局（浜岡先端技術評価業務調整役） 少々お待ちください。

○鎮西委員 遠藤先生に御紹介いただいたとき、先生にお渡しした資料の中に誤植があって、この会、10月26日に行われました。今、御説明いただきましたように Drug Information Association という会の日本年会、その中で医療機器の話題ですが、第五期 PMDA 科学委員会の成果からということで、ここに見えています6人、私も含めまして6名の先生方に御参加いただきました。米国からは FDA の Brent Craven 先生、ただしオンラインで参加いただきました。それから日本の科学委員会にも参加されている先生方、それから専門部会に参加いただきました先生等に御参加いただいています。

まず、Brent Craven 先生、それから私がそれぞれ講演をして、私は今回、まとめました科学委員会レポートの要点を説明するという形、それから、Brent Craven 先生からは FDA における数値シミュレーション、何がチャレンジであって、どういうふうに FDA で活用しているのかといった話題を提供いただきました。それから、大島先生からは、この委員会の中でも特に注目して議論いたしました Uncertainty Quantification といった話、さらに、Canon Medical Systems Corporation の坂口先生からは、企業における活動という観点から御講演いただき、その後、参加者それぞれでパネルディスカッションといった形で進めました。

FDA の活動状況は我々も参考にしながら議論してきたわけですが、悩んでいるポイントが大体同じような感じであり、チャレンジと言って彼らが挙げてきた項目が幾つかあるわけですが、その中で挙がっているのは、我々も V&V (Verification & Validation) とか、UQ (Uncertainty Quantification) といったことを挙げていたわけですが、これを現実にやるのは難しいといったお話、あるいは、バリデーションしていこうと思うとデータのクオリティが問題である、あるいは、こういったことを実際に進めていく上でのツールとなるソフトウェアといったものがまだまだ足りない。更に言うと、事例が足りないといったような話が出てきたかと思えます。そういった話題を話し合いつつ、これからも情報交換をしていきたいと思いますという形になったと思います。

最後に、私自身が感じたところで言いますと、FDA の取組で彼らが言うところでは、mock regulatory submission、つまり、テストケースとして申請してもらおうといった試みもなされている。さらに FDA 自身も、そういった数値シミュレーションの評価ツールといったものに対して積極的に関与していくといった形で進めら

れている。その辺りは、さすがだなといったところが私の感想です。大変手短ですが、私からの報告は以上といたします。

○遠藤委員長 鎮西先生、ありがとうございました。国際協調というか、国際的な情報交換は非常に重要だと思います。引き続き、今後ともインターナショナルによろしくお願ひしたいと思ひます。ただいまの鎮西先生に対して何かコメント等がありましたら、お願ひします。特に無いようです。鎮西先生、ありがとうございました。今後ともよろしくお願ひいたします。

○鎮西委員 ありがとうございます。

<新たな検討テーマについて>

○遠藤委員長 それでは、次に議論すべき課題ですけれども、次に取り上げるべき新たなテーマについて検討したいと思ひます。PMDA では、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、令和元年度より、先端科学技術の情報を国内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行っています。その詳細は第37回の委員会で事務局より説明があり、この委員会でも御了解を頂いています。先ほど高倉先生から御説明がありましたエクソソームの専門部会も、その流れで始まった部会です。このスキームに従って次のテーマを決めていきたいと思ひますけれども、よろしいでしょうか。もし御意見があればと思ひますが、無いようですので、スキームに従い事務局より提案していただき、委員の先生方の御意見を頂ければと思ひます。事務局から説明をお願いいたします。

○事務局（澁岡先端技術評価業務調整役） 事務局です。事務局にてホライゾン・スキャニングによって情報収集する中で、「AI を活用したプログラム医療機器」というトピックが PMDA の中から提案されてまいりました。事務局といたしましては、これを科学委員会のテーマとして取り上げていただいて検討いただくことが適当と考えましたので、その概要などについて御説明いたしまして、お諮りをしたいと思ひます。資料5、資料6を使いまして、資料6で説明をさせていただきます。

AI を活用したプログラム医療機器に関する国内の状況ですが、既にこのスライドの左側の表のような品目が承認されているという状況です。また、右側の開発状況ですが、こちらは健康・医療戦略のもとで、AMED の医療機器・ヘルスケアプロジェクトを中心に、研究開発支援が行われているもので、産学への資金提供だけ

でなく、人材の育成であるとか交流の促進、承認に向けた開発の支援などを通じて実用化推進を図っている状況だということです。したがって、今後、こういったものの申請品目の増加が見込まれてくるところです。

AI を活用したプログラム医療機器に関しましては、左側の上の囲みにあるような内容で、既に 2017 年に科学委員会で提言をまとめていただいています。また、その後、厚生労働省から次世代医療機器評価指標の「人工知能技術を利用した医用画像診断支援システムに関する評価指標」が公表され、こういったものの有効性と安全性を評価する際の問題点とか留意すべき点について、これは 2018 年度の時点における考え方が示されているところです。AMED においても関連の研究事業が行われているということです。また、海外におきましては、こちらは FDA と書いていますが、2021 年、この人工知能と Machine Learning に関する SaMD に適した規制の枠組みなどについてのアクションプランが発表されていて、この中で GMLP というものについては、最近、FDA、Health Canada、MHRA が共同で 10 項目の指針を発表しているところで、世界的にも議論が進められているところです。

2017 年に科学委員会のほうでまとめていただいた、このようなものがありますけれども、この中で、承認審査の場で判断に必要な部分として新たに出てくる課題については、あまり記述がないということで、それについて、今回改めてお願いできればということです。具体的に言いますと、ここのアップデートの必要性と書いてある①②③に関するものです。

①のデータ再利用のあり方については、これはプログラム医療機器の評価のために使うデータというのは、開発の際に使用した学習データとは別に用意する必要があるということですが、AI を利用した医療機器の場合には、学習によってアルゴリズム更新が繰り返されることが想定され、そういう場合に、評価データをその都度用意することは相当の開発コストが必要になってしまうこともあって、評価用のデータを再利用する場合の問題点とか対応案について検討いただければということです。

②の所は、妥当な評価をするための評価データとして、症例数であるとか試験をする施設の数の妥当性といったことについて、その要件をどうするべきかということを整理することをお願いしたいということです。

③の市販後に性能変化することを意図する AI の審査のあり方で

すが、厚労省のこちらの評価指標では、市販後学習による性能変化に関して、その性能などがあらかじめ規定された範囲内を満たして品質が確保できることを確認した上で、その妥当性を検証することが求められるといったことが書かれています。また、バージョンアップごとに段階的な性能変化を意図する場合であるとか、市販後学習により連続的に変化していく、相当高い頻度でバージョンアップを意図するような場合など、そういったことを場合分けして性能や品質の確保の必要性が論じられているということです。その具体的な例を挙げて、この審査のあり方を整理いただければと考えています。

以上、AI を用いたプログラム医療機器の審査や開発に当たって整理すべき事項が新たに出てきているということで、これを次の科学委員会で検討いただくテーマとしていただきたいと思います。説明は以上です。御議論のほどお願いいたします。

○遠藤委員長 御説明、ありがとうございます。「AI を活用したプログラム医療機器」についての専門部会というテーマを取り上げたかどうかということですが、この件に関して御質問あるいは御意見等がありましたら、よろしくお願いいたします。2017年にこのように取り上げていますけれども、この分野は非常に進捗が速いものですから、是非、進めたほうがいいのではないかと思います。鎮西先生、よろしくお願いします。

○鎮西委員 鎮西でございます。この話題、この文章の中にも出てきていますが、海外の例えば GMLP といったものが出てきている。あるいは国際規格の場合でも、つい先日、IEC において、Artificial Intelligence/Machine Learning-enabled Medical Device - Performance Evaluation Process といった文書を作っているということで、まだ PWI レベルですが、成立したところです。この委員会で、2017年にこういった提言をまとめた段階では、かなりアールリーステージで早くそういったものを打ち出せたわけですが、逆に国際的な場面で我々は必ずしも存在感がないというところがございますので、是非、強い意見が出せるような形にしていきたいとか、私どもを含めて努力していきたいと思っております。よろしくお願いします。

○遠藤委員長 鎮西先生、御意見、ありがとうございます。ほかの先生方、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。この分野は日本も負けたいられないとか、国際情報交換も含めて是非、進めていくべき課題だと思っておりますので、この「AI を活用したプログラム医

療機器」について専門部会を設置したいと思います。ありがとうございました。

それでは、専門部会の方針が決まりましたので部会長の選任が必要となります。専門部会規程での原則として、この委員会の委員の中から選任されることとされています。どなたか、いかがでしょうか。御推薦、あるいは自薦でも構いませんけれども、よろしく願いいたします。

○鎮西委員 よろしいでしょうか。

○遠藤委員長 鎮西先生、お願いします。

○鎮西委員 今、この名簿をざっと見渡してみて、AI 活用の医療機器の領域というところに造詣の深い先生として、東大の先生が最適任かなと考えます。いかがでしょうか。

○遠藤委員長 委員の先生方、いかがでしょうか。佐久間先生御推薦の声が上がりました。よろしいでしょうか。それでは、鎮西先生、御推薦、ありがとうございました。佐久間委員に当該専門部会の部会長をお願いしたいと思います。急な話で申し訳ないですが、佐久間先生、一言、よろしく御挨拶をお願いいたします。

○佐久間委員 佐久間でございます。御指名いただきましてありがとうございました。私も、この2017年の策定に関しては議論に参加させていただきました。そのときは、AI医療システムとはどういうものなのかといったこととか、技術的な内容を主にまとめてきたという印象を持っています。今回、PMDAから出された課題は、AI技術が現実的に医療機器に応用される段階となって遭遇するようになった課題ではないかと認識しております。よくAIと言うと、ビッグデータ、ビッグデータと言いますが、実は意外に医療データというのは症例が限られているなど、ビッグデータになり得ない条件でAIを使わなければいけないとか、また、前回話があった数値シミュレーションといったものの関係も今後深くなっていくことと思われま。このような状況はかなり他分野に亘って変わってくるかなと思っています。

あと、評価データも、恐らく今までの医療機器とちょっと質が違う部分が出てくると思っています。今までの評価データは、どちらかという医療専門者がしっかり収集するという形で獲得されたものでありますが、IoTとか、現在よく話題になるスマートフォンを使ったような医療用AIでは、データが一般人から集まってくるということで、非常にデータの質を作るところで難しいところがあります。このような事実は医療機器の評価という観点から

は多分悩ましいところだろうと思います。是非、その辺りをしっかり議論していきたいと考えています。

また前回の委員会の中でも少し出てきたことですが、先ほど言ったようにデータが非常に限られるという特性のメディカルデバイスであり、データを再利用したいという要求はあると思われませんが、前回の専門部会報告でも指摘されているように、データの使い回しをすると実は過学習の問題がある。実はこれは2017年の段階でFDAはこの問題に気付いていて、この課題に触れている文書もあります。また私も関与している IEC/TC62 の活動などでも AI のことが話題にあがってきています。これら関連する情報もしっかりと調査しながら、よい情報発信ができるようにしていきたいと思います。是非、また御指導のほどよろしく願いいたします。

- 遠藤委員長 佐久間先生、ありがとうございます。どうぞよろしくお願いいたします。大変重要な課題ですので御議論のほどよろしく願いいたします。今後、佐久間部会長や事務局と相談の上、専門部会のメンバーリストを作成し、後日、委員の皆様にお諮りしたいと思います。今日、私のほうで予定していた議題は以上になりますが、事務局から何かございますか。お願いします。

<その他>

- 事務局（浜岡先端技術評価業務調整役） 先ほど御案内申し上げましたが、本日、議論する予定でありましたマイクロバイーム専門部会の報告書案については、1月か2月ぐらいに短い時間で科学委員会を開催させていただいて、御議論いただければと考えています。後ほど日程調整をさせていただきますのでよろしくお願いいたします。もう1つ、事務局より報告させていただきたいことがございます。参考資料2を御覧いただければと思います。画面を出しますので少々お待ちください。
- 事務局（若尾先端科学対策課長） 科学委員会の国際認知度の向上に向けた事務局の活動を御報告いたします。参考資料2の前半ですが、科学委員会とエクソソーム専門部会を紹介する記事が『British Journal of Clinical Pharmacology』の「LETTER TO THE EDITOR」に掲載されましたので、御報告いたします。この雑誌は、EMAのガイドラインシリーズに掲載するのでグローバルな薬事関係者の目に触れると思われれます。また、資料2の後半、4ページ目ですが、PMDAのホライゾン・スキャンニングの手法として、大規模な文献の

引用関係をネットワーク化しクラスタリングすることで客観的に学術分野を把握する手法を用いて、T細胞免疫の領域のケーススタディを行いました。その結果、新たにガイダンスを作成すべきモダリティとしてマイクロバイーム、エクソソームなどを特定したこと、そしてディスカッションの中では、科学委員会がそれらの開発の留意点を作成中であることを報告する論文で、『Frontiers in Medicine』に掲載されました。以上、事務局からの御報告です。

○遠藤委員長 ありがとうございました。国際的な情報発信というのは非常に重要だと思いますので、今後とも皆さん、どうぞよろしく願いいたします。

<閉会>

○遠藤委員長 以上、本日の科学委員会はここまでとさせていただきます。年末のお忙しいところ、ありがとうございました。少し早いですが、皆さん、良いお年をお迎えください。今日は本当にありがとうございました。