

第43回科学委員会

日時 令和4年6月1日(水)

14:00～

開催形式 Web会議

<開会>

○事務局（瀧岡先端技術評価業務調整役） 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。第43回科学委員会を開催したいと思います。今回は通算で第43回目にあたる科学委員会ですが、本年4月1日に第6期目の科学委員会委員として、全メンバーを新たに委嘱させていただいています。まず理事長から御挨拶を申し上げます。

<理事長挨拶>

○藤原理事長 皆様こんにちは。理事長の藤原です。今回、第6期の科学委員会に向けまして御参集いただいた委員の先生方、心より御礼申し上げます。

PMDAの業務の基本は、理念にありますような有効性及び安全性について科学的視点での確かな判断を行うということです。この科学的な判断のために、科学委員会は大変重要な役割を果たしてきたという歴史があります。様々な新しい革新的な技術が医療用医薬品等、医療機器もですが、活用されてきています。このような新しい技術に対して、第一線で活躍されている委員の先生方による科学的な御議論というものは、タイムリーに適切な対応が求められている我々PMDAにとって非常に貴重なものです。

第5期の科学委員会においては、「コンピューターシミュレーションを活用した医療機器ソフトウェアの審査の考え方」と、「マイクロバイオーム研究に基づいた細菌製剤」についての報告書をおまとめいただきました。現在、これらの成果について論文作成が進んでいると聞いています。これらのテーマはPMDAのみならず、世界の規制当局にとっても対応が求められているもので、非常にタイムリーな考え方を情報発信できた、あるいはできていると思っています。

今期の科学委員会においては、「AIを活用したプログラム医療機器」や、「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」について検討をすることになっています。これらについても第5期と同様に、最先端の科学的な知見が盛り込まれた貴重な成果が出されることを期待しています。

PMDAは今後、ホライゾン・スキヤニングを体系的に進め、対応の必要なテーマについて、いち早く評価の考え方などを発信していき、世界から信頼される規制当局となることを目指して努力を継続していきたいと思っています。

新たに委員をお願いした先生方、また引き続き委員をお願いしております先生方におかれましても、一層の御支援のほど、よろしくお願ひいたします。本日はよろしくお願ひいたします。

< 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） 事務局から委員の出席状況の報告と資料の確認をさせていただきます。委員の出席状況を最初に御報告します。

この委員会の委員は19名で構成されていまして、19名の委員のうち現在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いますので、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。欠席されている委員は、竹田委員、中岡委員です。それから、中村委員は遅れて御出席されるということで御連絡を頂いております。

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1~4、そして参考資料が1~6まであります。資料の不足などがあり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。

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1~4までについては「その他」という形で整理させていただいております。それぞれの取り扱いについては、こちらにあるように委員各自で適切に保管、管理をお願いいたします。

< 第6期科学委員会委員の紹介 >

○事務局（澁岡先端技術評価業務調整役） それでは、今回第6期科学委員会での初めての委員会ですので、先生方の自己紹介をお願いできればと思います。

○青井委員 神戸大学の青井です。バックグラウンドは内科、消化器内科の医師ですが、10数年来、幹細胞、iPS細胞等の再生医療に関係した研究、開発に携わっています。どうぞよろしく願いいたします。

○岩井委員 京都大学医学研究科の岩井一宏と申します。どうかよろしく願い申し上げます。私自身は一応、医学部の出身ではあるのですが臨床は8年ぐらいで辞めてしまって、今は生化学系の研究室を運営しています。専門はユビキチン、シグナル伝達、最近は鉄フェロトーシスの研究をしています。どうかよろしく願い申し上げます。

○久米委員 こんにちは。自治医科大学の久米と申します。私も、もともとは小児科医なのですが、その後、遺伝子治療の分子生物学的な研究をずっとして、その縁もあって実はPMDAの再生医療製品等審査部で2年ほど審査員もやっていました。その後、専門委員等をやっていたのですが、ゲノム編集の専門部会にも加わらせていただいて、今度、親委員会にもお世話になることになりました。よろしく願いいたします。

○佐久間委員 東京大学の佐久間です。私はエンジニアでございます。医療機器全般、手

術支援ロボット、不整脈の研究をしています。レギュラトリーサイエンスでは、PMDAの副審査センター長を仰せつかっていたこともあり、このため科学委員会の発足時から活動には関与させていただきました。また第5期科学委員会では科学委員会委員およびコンピューターシミュレーション専門部会において副部会長を務めました。どうかよろしく願いいたします。

○関口委員 産総研バイオメディカル研究部の関口と申します。私はマイクロバイオーームや微生物学が専門ですが、昨年度、先ほど紹介のあったマイクロバイオーーム研究に基づいた細菌製剤に関する専門委員会で委員を担当させていただきました。そのような観点で貢献できればと考えています。どうぞよろしく願いいたします。

○大門委員 兵庫医科大学の大門です。私の専門は生物統計学で、統計的なモデルの研究開発を行っています。一方で、いわゆる臨床研究の支援として、統計解析責任者等でいろいろな研究に携わっています。5期から参加させていただいていますが、今期もよろしく願いいたします。

○玉利委員 東京慈恵会医科大学の分子遺伝学の教授をしています玉利と申します。もともとは呼吸器内科医で、研究はゲノム多様性を用いた疾患の病態解析ということで、GWASを中心に行っていました。2018年からは、厚労省の政策研究班である「免疫アレルギー疾患研究10か年戦略」にも関わっています。今期からの参加になります。どうぞよろしく願いいたします。

○富田委員 東京大学の薬学部の富田です。今期からの参加となります。私自身は、薬剤師免許を持っていますが、一度も薬剤師として働いたことはなく、認知症の基礎研究をずっと続けておりました。昨今、認知症の治療薬なども出てくるか、出てこないかというところで非常に重要な役割を任せられているなと感じています。どうぞ引き続きよろしく願いいたします。

○中江委員 帝京平成大学の中江です。よろしく願いいたします。私は、卒業後一貫して病理学、ただ臨床系というより実験病理学の方をずっと続けてきました。専門分野は、毒性病理学及び予防医学、そしてリスク評価学と申し上げます。研究では、もともとがんから始まり、それから生活習慣病に研究の範囲を広げ、医薬品、食品、その他の化学物質を用いた制御といったものを分子病理学的に検索してきました。現在は帝京平成大学におりますが、実は今年の4月に遷ったところで、それまでは東京農業大学、その前は東京都の研究所である東京都健康安全研究センターにありました。

PMDAに関しては医薬品関係の専門委員を拝命していただき、この科学委員会に関しては今期初めてお話を頂いたというところです。科学委員会については何も存じ上げませんので、皆様の御指導を仰ぎたいと思います。

よろしくお願ひいたします。

- 中村委員 富山大学の中村です。私は、もともとは小児の臨床医で、小児循環器をやっておりました。10年間、臨床をやった後、国立循環器病研究センター及び東京医科歯科大学で人工心臓の研究をやりまして、その後、生きた細胞から人工心臓を作りたいということで、再生医工学の研究を始めました。機械で臓器を作るといのが私のメインの研究なのですが、現在は富山大学なのですが、体外で臓器を再生しようという研究を始めています。このようなバックグラウンドからですが、よろしくお願ひいたします。
- 西田委員 九州大学薬学研究院の西田と申します。私は自然科学研究機構の生理学研究所のクロスアポイントメントを兼任してまして、専門は心臓血管系の生理学、薬理学になります。九州大学では、生命創成研究センターのセンター長も兼任してまして、主に既承認薬の適用拡大、ドラッグ・リポジショニング創薬研究ということにも携わっています。そういった視点から貢献できればと考えております。どうぞよろしくお願ひいたします。
- 平林委員 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センターの平林です。第5期からの継続です。もともとは病理医で、その後、毒性学全般を専門としています。どうぞよろしくお願ひいたします。
- 古矢委員 古矢修一と申します。私は元武田薬品におりまして、その後、定年退職をして岡山大学に異動しました。岡山大学では10年間、特任教授として務めました。この7月に70歳になりますので、退職しました。そうしましたら、名古屋大学から名古屋大学が進めているBNCTを少し助けてほしいということをおっしゃったので、引き続いて客員教授として名古屋大学でお世話になることになりました。若い先生方の足を引っ張らないように頑張りますので、どうぞよろしくお願ひいたします。
- 堀委員 皆様、東京大学大学院農学生命科学研究科の堀正敏と申します。私は長年内臓平滑筋の研究を続けていて、最近では特に臓器線維症と間葉系幹細胞の関係の研究を行っています。またAMEDの事業で、アカデミアの創薬と、規制科学の基礎を融合するジャーナルを発刊したりシンポジウムを開催する事業を行っており、ぜひ皆様方にもまたいろいろ御協力いただきたいと思っています。よろしくお願ひいたします。
- 山下委員 京都大学薬学研究科の山下と申します。今回初めてこの科学委員会委員を拝命しましたので、先生方におかれましては御指導をよろしくお願ひいたします。専門は薬物動態学で、その中でもドラッグデリバリーに関する研究、特に脂質のナノ粒子を使ったターゲティングDDSの開発という研究を行っています。

また、それとコンピュータを使った薬物動態の予測といったところにも関心を持って研究を進めています。これからお世話になりますが、どうぞよろしくお願いいたします。

○横溝委員 順天堂大学医学研究科生化学の横溝岳彦と申します。私は産婦人科医を数年間やった後で、生化学系の大学院に入ってからずっと基礎研究だけを行ってきました。専門は脂です。生理活性脂質の受容体や、代謝酵素を中心に遺伝子改変マウスや質量分析計を使った解析で疾患と脂質の関連を明らかにするという研究を行っています。また、AMEDの戦略的研究で「AMED-CREST, PRIME」のPOを兼任していますが、PMDAの仕事は今回初めてです。どうぞよろしくお願いいたします。

○渡邊委員 浜松医科大学の渡邊と申します。第5期から引き続いての科学委員会への参加となります。専門は臨床薬理学ですが、もともと循環器内科医としてスタートしていきまして、心臓血管系の研究、今でも肺高血圧症といった疾患の治療に携わっています。どうぞよろしくお願いいたします。

○事務局（澁岡先端技術評価業務調整役） ありがとうございます。本日、御欠席の委員が2名おられますので、事務局から御紹介させていただきます。

竹田委員ですが、大阪大学大学院医学系研究科 感染症・免疫学講座 免疫制御学の教授で、第5期マイクロバイオーム専門部会の副部会長を務めていただきました。もうお一方が、中岡委員ですが、国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 埋植医療機器評価室長で、第6期のAIを活用したプログラム医療機器専門部会の委員を務めていただいています。本日御欠席の先生について、御紹介させていただきます。

また、本日は専門部会の活動報告がありますので、エクソソームを含む細胞外小胞を利用した治療用製剤に関する専門部会の高倉部会長に御参加いただいています。高倉先生は、第5期まで科学委員会委員を務められ、本日は専門部会長として参加いただいています。よろしくお願いいたします。

<委員長・副委員長の選出>

○事務局（澁岡先端技術評価業務調整役） それでは、続いて議事に入りたいと思います。

まず委員長・副委員長の選任を行っていただきたいと思います。設置規程第5条1項に基づきまして、委員長は委員の互選により選任し、副委員長は設置規程第5条第3項に基づき、委員長が指名することとなっています。どなたか委員長の御推薦を頂けますか。

○佐久間委員 委員長には、第5期副委員長でいらっしゃった渡邊先生を推薦したいと思います。

○事務局（浜岡先端技術評価業務調整役） ありがとうございます。ただいま渡邊先生を委員長にとの御発言がありましたが、皆様いかがでしょうか。

御異議がないようですので、それでは渡邊先生に委員長をお願いしたいと思えます。渡邊先生、以後の進行をお願いできますか。よろしく願いいたします。

○渡邊委員長 ありがとうございます。この度、第6期科学委員会委員長の御指名を頂きました浜松医大の渡邊です。今回の御指名、大変光栄に存じますとともに、先ほど藤原理事長が御紹介された科学委員会の目的である今後の医療イノベーションの推進を踏まえ、レギュラトリーサイエンスの積極的推進とともに、アカデミアや医療現場との連携やコミュニケーションを強化して、先端科学技術応用製品へのよりの確な対応を図るということを考えますと、非常に大きな責任を感じています。もとより微力ではありますが、今後は先生方のお力を賜りながら、この目的に向けて尽力したいと考えております。どうぞよろしくお願い申し上げます。

それでは、科学委員会設置規程第5条第3項によれば、副委員長は委員長が指名することとされていますので、私から指名させていただきたいと思えます。副委員長は富田泰輔先生をお願いしたいと思えますが、いかがでしょうか。富田先生、もしよろしければ一言、御挨拶をお願いいたします。

○富田副委員長 ありがとうございます。東大の富田です。微力ではありますが、御指名ですので、改めましてお引き受けさせていただきたいと思えます。先ほど、渡邊委員長がおっしゃったように、非常に重要な役割を担っている委員会だと思いますので、先生方に御指導を仰ぎながら、より良く進めていきたいと思えます。どうぞよろしくお願いいたします。

<科学委員会について>

○渡邊委員長 それでは、早速、進行させていただきます。本日は科学委員会に参加されるのが初めての方もいらっしゃると思いますので、先ほど藤原理事長のお言葉にも出ていましたが、科学委員会とホライズン・スキニングについて事務局から簡単に御説明いただこうと思えます。それではよろしくお願いいたします。

○事務局（浜岡先端技術評価業務調整役） 資料2です。まず、PMDAの紹介から簡単にさせていただきます。PMDAは平成16年に設立された独立行政法人で、医薬品の副作用などによる健康被害の救済。それから医薬品などの品質、有効性、安全性についての承認審査、市販後の安全対策を行っています。私どもはこれらの3つの業務によって国民の安全を守るシステムを、セイフティ

・トライアングルと呼んでいます。

次は、PMDA の理念ですが、今、説明しました 3 つの業務を遂行するに当たって、ここに書かれている理念の下に行っているところです。科学委員会と関連するのは 3 つ目の所ですが、科学的な視点での確な判断を行うと、これに当たりまして先生方のお力を借りテーマごとに御検討をお願いしたいと思っています。

科学委員会ですが、平成 24 年に設置されています。当時、先端の研究内容を理解した審査、特に再生医療などの分野でそれが求められていまして、日々加速する技術革新をキャッチアップして、最先端の技術を実用化に貢献できる審査員の育成のために、アカデミアとの密接な連携を図っていかうということで設置されたものです。当時の中期計画にも、このように書かれたということです。

科学委員会に具体的にはどういうことをお願いしたいかということなのですが、アカデミアや医療現場との連携、コミュニケーションを強化して、最先端科学技術を応用した製品へのよりの確な対応を図るということを目的として設置したということですが、その審査業務等の科学的な側面に関する事項を審議するという位置付けでお願いしたいと思っています。PMDA の業務から独立した機関として位置付けています。

具体的な役割としては「各審査項目の科学的評価にあたっての留意事項」の取りまとめなどが期待されていまして、個別品目の承認審査には関わらないというものです。委員は各分野の外部専門家から構成されていまして、議論を行う上で個別品目に係る資料を用いて議論することもありますので、会議は非公開となっています。ただ議事録は原則公開ということで、基本的には取り扱っています。これまでに科学委員会で議論いただいた報告書は、15 報まとめられておりまして、公表されています。

科学委員会は、今、先生方に御出席いただいているこの親委員会と、個別のトピックを検討する専門委員会からなっています。それぞれの役割ですが、こちらの親委員会の役割は専門部会のほうで議論をするテーマを決定して、そのトピックごとに専門部会を設置して委員を選定し、専門部会のほうで検討された報告書(案)を確認して確定していただくということをお願いしています。

また、先生方の専門分野についても、御講演による情報提供を頂くことを考えていまして、対面の会議の際に個別に御相談をさせていただきたいと思っています。その際にはよろしくお願いたします。

一方、専門部会の役割ですが、親委員会のほうで決定されたトピックにつ

いて議論を行っていただいて、報告書(案)をまとめるという役割になっています。

こちらは今回の第6期に検討することとなっているテーマです。今現在は2つのテーマの検討が進められていて、後ほどそれぞれの部会長から進捗などについて御報告を頂きます。まず1つ目のエクソソームを含む細胞外小胞を利用した治療用製剤に関する専門部会は、第5期の科学委員会から継続していきまして、現在、報告書の取りまとめに向けて検討を行っていただいているところです。AIを活用したプログラム医療機器に関する専門部会は、7月に第1回を開催する予定で、こちらは来年度に報告書案を取りまとめる予定としています。

次は、これまで科学委員会の成果として作られた報告書の一覧となっています。これらはPMDAのホームページに掲載されるだけではなく、内容によっては一部論文としてもまとめていただいて、科学委員会の成果を国際的にアピールしていただくということも行っています。

こちらはPMDAのサイトのイメージで、このような形で公開されていくというようなものです。

次にPMDAにおけるホライゾン・スキャンニングの取組みについて紹介したいと思います。こちらは我々が取り組んでいるホライゾン・スキャンニングの概略ですが、ホライゾン・スキャンニングは将来登場するであろう技術を予測しようとする方法の1つであり、将来を予測する場合には現時点での技術から想定して予測を試みようとする場合があるかと思いますが、このような方向だとそれまでになかった技術というのはなかなか捉えられないということなので、私どもでは画期的な技術の方法をつかみ取ろうということで、大量の情報の中から未来に起こるかもしれない変化を予測しようということで取り組んでいます。

同定のステップで、新たに出現した情報の中から端緒をつかもうということで、学術論文やステイクホルダーから得た情報などを使いまして、発展の兆しを見いだそうとしています。そこから見いだされたものの中から、PMDAにとって対応の必要があるものを、優先順位付けをして評価し、必要な対応をしていこうということで、このような流れで作業をしています。こういった取組については、PMDAの中期計画にも含まれているところで、現在、それを進めているというところです。

こちらは作業の具体的な概略です。事務局はこういった多様な情報源から情報を得まして、それをふるい分けた後、PMDAにとって対応が必要なものであるかどうかということを経営部の検討会で検討して、それぞれのトピッ

クに応じたふさわしい枠組みで、その後の検討を行うということにしています。

第5期の科学委員会から検討していただいている細胞外小胞(EV)を利用した治療用製剤のテーマについては、ホライゾン・スキャニングによってテーマとして見いだしてきたというものになっています。今後もこの活動によって見いだされたテーマについて科学委員会で検討をお願いしようということでお諮りすることもあるかと思われまますので、どうぞよろしくお願いいたします。

こちらは最後になりますが、このホライゾン・スキャニングの取組についてデジタルツールの解析を加えまして、トピック選定の手掛かりとしたことを論文にしたということです。この2報が国際誌に採択されて情報発信ができたという事例です。以上、科学委員会とホライゾン・スキャニングについて紹介させていただきました。

○渡邊委員長 御説明どうもありがとうございました。ただいまの御説明について、何か御質問等ありましたらよろしくお願ひします。いかがでしょうか。

< 専門部会活動報告・予定①

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 >

○渡邊委員長 特にないようでしたら、次の議題に進ませていただきます。初めにエクソソームを含む細胞外小胞(Extracellular vesicles)を利用した治療用製剤に関する専門部会についての活動状況報告と、これから始まる AI を活用したプログラム医療機器に関する専門部会について御説明いただきたいと思ひます。

まず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の活動報告をお願いしたいと思ひます。本専門部会は先ほど御説明いただきましたが、令和3年3月開催の第38回科学委員会で設置が決定され、昨年8月より議論が始まっております。それでは高倉部会長、よろしくお願ひいたします。

○高倉部会長 それではエクソソームを含む細胞外小胞を利用した治療用製剤に関する専門部会について報告をさせていただきます。次のスライドをお願いいたします。

先ほど御説明いただきましたように、このテーマはホライゾン・スキャニングによりピックアップされてきたもので、私が委員長を拝命しまして、副部会長に金沢大学の華山先生、それと EV 研究に精通されているエキスパートの先生方の合計 14 名を部会委員として選ばせていただき、議論を重ね

てきているところです。先ほど御紹介がありましたように、昨年8月に第1回の専門部会を開き、それから計4回の専門部会、その間にはワーキンググループを3回開いて、間もなく報告書の素案が出来上がりますので、この親委員会で審議していただくことになると思いますけれども、途中経過ということで説明させていただきます。次のスライドをお願いいたします。

前半の内容は前期から継続されている先生方には重複しますが、初めての方もおられますので簡単に背景から説明したいと思います。背景といたしましては、いろいろな分野の先生も最近よく耳にされると思うのですけれども、エクソソームというものが生物学で非常に重要な役割をしているということで、いろいろな研究の進展があります。4点ほど書いてありますけれども、まずはエクソソームが組織や細胞への特異性とか親和性を非常に持っているということです。そして、それは分離された内部に、タンパク質とか microRNA 等のいろいろな活性成分の内包物を他の細胞に送り込む、いわゆる内因性のデリバリーシステムとして機能しているのではないかとということです。3点目には、いろいろな疾患の進行に関与しているということも次々に分かってきております。4点目ですけれども、そういう現象を利用しますと、特に間葉系幹細胞が分泌する EV(細胞外小胞)は、細胞治療には MSC を用いられますけれども、その重要な薬効のほとんどはこの EV に由来するのではないとも言われておりますので、いろいろな細胞の EV が臨床に応用されているということです。米国では、骨髄由来の MSC の EV を表皮水痘症に使われる臨床研究や COVID-19 感染症の治療にも使われています。我が国でもいろいろところで同様の研究が行われていて、PMDA にも相談が来ている状況です。

EV を医療に応用する場合はいろいろな方法が考えられますが、この専門部会では、そのうち EV 自体そのものを治療用の製剤として用いようという場合にどういう注意が必要かということで、開発・評価における品質恒常性の考え方の整理が非常に重要ですので、PMDA が審査する際にどんなことに注意をしていただいたらいいかという観点で報告書の作成を進めております。次、お願いします。

これまでの技術とは違う、EV の特徴的なポイントを3つまとめてあります。まずは EV は研究の歴史がそれほど長くありませんので、定義すらまだ明確でないところもあり、分離・精製技術が十分に確立していないという面があります。また、大きさがウイルスとほとんど同じですので、精製の過程でウイルスのコンタミの恐れもあるので、その観点から安全性についてはかなり注意が必要だということです。3点目は、細胞が出発原材料とな

り、細胞が分泌する細胞外小胞ですので、細胞バンクの管理等も重要になってくるということで、このような背景を踏まえた専門部会ということになります。次、お願いいたします。

目的ですけれども、EVを医薬品開発する際、1点は単に学問的なレビューではなく、医薬品開発に実際に役に立つ留意事項をまとめようということです。想定する読者の1つとしてPMDAの審査をされる方と開発する側との両者に、有益な情報を提供しようということで活動しております。次、お願いします。

方向性ですけれども、いろいろなEVが医薬品として開発されていますがどういう範囲を扱うかという点と、どういうふうにするかという製造法が非常に特殊ですので、そのポイントをまとめること、また、臨床試験ではどういうことに注意することが必要かということと、最後はEVの研究を利用した製剤開発のリスク評価についても整理しようと思っております。次、お願いいたします。

これは、生物薬品由来のものを念頭に置いた申請資料で、どんな項目を網羅しているかということがサンプルとしてありますので、原薬については幾つものチェックポイントがありますけれども、こういうところに網羅されている事項、あるいは製剤として設計方法とか確認試験とか無菌試験とかです。それと、これを実際に用いた非臨床試験ですとか、臨床試験をするときの情報とか、こういう流れでEVに関して整理をしようということを進めております。次、お願いいたします。

これまで、専門部会で相談して、このストラクチャー自体、これは報告書をまとめる際の目次の案ですが、これは比較的早期にできたのですけれども、大きく4つの項目です。

まず、introductionとして、細胞外小胞(EV)というのはまだまだ定義や精製法も確立されていませんので、細胞外小胞はどのようなものか、それに含まれる内包物の定義、あとは治療製剤をどのように開発していくかということと、その問題点をまとめております。

2点目としては、製法開発と品質特性解析ということです。まず原材料等でセルバンクの特性をどうするか、治療薬として開発する際に元になるセルバンクから抽出してきた細胞をどう培養してEVをどう製造・精製していくか、そして品質特性を解析する。さらに、先ほど言いましたウイルスの混入に対してどのように安全性を担保するかということ報告書に盛り込むということです。

3点目は、非臨床試験です。薬物動態、体内動態がどうなるかという評価

をした上で、POC 試験・薬理試験において、前回の科学委員会で質問が出た点でもありますけれども、非臨床試験で使う動物、マウスを使うのか、もっと大きい動物を使うのかということですが、ヒトへの適用を考える際に、種差といいますか、有効成分である microRNA が違うことなど、随分注意すべき事項がありますので、それについてどう考えるかということを書いておきます。そして、非臨床安全性試験ですが、これも重要になってきますので、これに対する記述をまとめています。

最後は臨床開発です。まずは副作用と言いますか、免疫反応ですね。次に、PK/PD ですが、臨床でヒトの PK/PD を評価するのはなかなか難しいのですけれども、どういう留意事項が要するのかということです。あと、これは非常に設定が難しいのですけれども、ヒトに初回投与試験をするときのドーズとか、試験の計画についても、今の段階で提案できるような内容をまとめていくというのが報告書の案です。

何回かリバイスを繰り返して、どういうポイントを記述するかということがほぼ決まってきたので、今は引用文献も付けてブラッシュアップをしているところですので、次回には報告書案を提案できるかなと思っています。次、お願いします。

それで、昨年12月の第40回科学委員会において専門部会の報告を簡単にさせていただいたのですけれども、その際に委員の先生方からいろいろな意見を頂きました。これは報告書の案を作成する際に非常に役に立っているのですけれども、これについて簡単に御紹介いたします。

まず、特定の臓器に持っていきいわゆるターゲティングについて、その標的、組織に連れていくのか、いわゆるオフターゲット効果ということも考えられるけれども、そのことについてどのように書いていくのかということです。これは非常に重要な点で、先ほどの非臨床試験の体内分布の所に記載しています。やはり現時点では、これは非常に大事なことです。EVを適当なもので標識したもの、治療用のEVとコントロールEVにきちんとラベルをして、そのターゲット組織と非ターゲット組織にどの程度移行しているかということ、やはり調べるべきであろうというような書きぶりで、今まとめている最中です。

2点目は自家と他家の区別、いわゆる免疫応答の関係です。これも非常に重要で、自己と他家でHLA分子というのが問題になってくるのですけれども、不適合の場合、特に他家で、ヒト同士であっても他家の場合はHLAが合わない場合はそれに起因する生物活性の減衰が考えられますので、それに対する注意が必要であろうという内容を盛り込んでいます。

3点目に MSC などは非常に複雑で、いわゆる有効成分(活性の成分)が何か、microRNA があるとかいろいろなタンパク質ということは個々の論文では同定されている場合もあるのですが、なかなか厳密に限定するのが難しいので、MSC の細胞治療の効果が、そのまま EV だけにしてしまったときに、それがきちんと保証できるのかという御指摘でした。確かにそれはその通りで、やはり対応する物質と有効成分を可能な限りで明らかにすることが必要であるということです。それで EV を治療用として精製する際に、やはり一定程度の精製をして製法も確立した上で、それで力価的なことを十分確認した上で、きちんとキャラクターゼーションしたものが必要であろうという内容に、現時点ではしています。

4点目、これは先ほど言いましたが、非臨床試験のときの動物実験で小動物あるいは大動物をどうするかということです。これは適宜、動物種の選択をするという抽象的な表現になりますけれども、やはり重要なポイントですので、報告書の中にもそういう内容を盛り込んでいます。

最後に、対象は DDS なのか治療用製剤なのかということですが、例えば MSC を想定したから MSC から分泌されてきた EV そのものを治療用製剤として精製するだけで使うということでスタートしたのですが、議論をしていくうちに、やはり元のセルバンクから持ってきた細胞に、例えば遺伝子導入して性格・性質を変えたもの、いわゆる改変型 EV というものも比較的容易に作れますので、それらが応用される場合も想定して報告書には記述をしたほうが良いのではないかとのことになっています。DDS という言い方になるのかならないのかという言葉の問題もありますけれども、やはりそのまま使うものと、改変型の EV も対象にしようということで、これはずいぶん議論をしたのですが、現在の報告書はどちらも一応対象にするという形で作業を進めているところです。次、お願いします。

以上が説明で、最後はスケジュールです。本日、6月1日の親委員会で報告させていただいていますけれども、ほぼ報告書の原型は出来上がっていますので、この後、専門部会にかけてワーキンググループを重ねてブラッシュアップをして、12月23日に予定されている親委員会で報告書案として提案させていただく予定にしています。私の説明は以上です。

○渡邊委員長 どうもありがとうございました。非常に詳しくこれまでの状況について御説明いただきました。専門部会、そしてワーキンググループを含めて、非常に活発な御議論を頂いていることがよく分かりました。

ただいまの御報告について、何か御質問、御意見等ありましたら、よろしくお願いします。

○青井委員 非常に新しいモダリティについて、大変な御検討だと想像していたのですが、きれいに速やかにまとめていただいているとのことで感銘を受けて拝聴しておりました。

2点、教えていただきたいことがあります。1点目は動物試験をやるときに作用機序が何かというのは多岐にわたりますけれども、いろいろなことが言われています。microRNAがある場合にたかだか20塩基、その中でも重要と言われるシード配列はわずか7塩基です。タンパク質は種を超えてある程度機能が似ているのでコード領域の配列も似ていますが、あるmicroRNAの標的遺伝子について、ターゲットスキャンなどのソフトウェアの中で予測されるUTRなどの配列がどれだけヒトと動物で相同であるか、それは進化的には選択を受けにくいので、よりヒトと違う場合が多いのではないかと想像するのですが、その御議論があるとちらっとおっしゃっていましたが結局その問題は今のところどういう結論・流れになっているのかという、興味からの質問です。

○高倉部会長 青井先生、前期のときも、確か質問していただいた記憶があります。確かにmicroRNAが有効成分であることが多いのですが、それを培養細胞とか動物実験ではやらざるを得ない。まずそれをPOCとしてそういうことをやった上で、それは極論すると非常に難しいので多分ヒトには直接は外挿できない。それでいくと、これは使っているものが一応ヒト由来の細胞から出てくるEVを中心に考えますので、含まれているものもヒト型でmicroRNAを例にとると、ヒト型microRNAが含まれているものですので、それがマウスのin vivoで効くとか効かないとか、極論すると恐らくあまりやってもしょうがないのです。

科学的に考えると、実際は公表されている様々な情報を活用しつつもヒトで調べるしかないかなとなってしまうのです。多分、サイトカイン、ほかのタンパク質のものでも、モデル動物での研究、ヒト化してどうのこうのという系はありますけれども、それはあまりこねくり回しても有用な情報が得られないと思われれます。これまで議論してきた中では、そのような方向性でまとめていこうかとなっていると理解しています。お答えになっているでしょうか。

○青井委員 ありがとうございます。正面から答えていただきまして、私もとても納得できるというか、安心して伺いました。

もう1つ、全く別のものなのですが、続けて質問してもよろしいでしょうか。

○渡邊委員長 どうぞよろしくお願いいたします。

○青井委員 ありがとうございます。この報告、委員会のスコープは、まずは品質・モノとしてどうしていくかというところが多くを占めるというのは理解していますし、それは妥当なスコープの設定だと思うのですけれども、もし EV 製剤というものが実現したとしてその医療の現場におけるあり様というものを、この小委員会の先生方がやはり早期の段階からどのようなイメージを持たれて議論しているのかというのが非常に興味あるところです。

と言いますのは、例えば医薬品で言いますと、白い粉か透明な液かということ、どんな疾病領域のプロが見てもそのものだけ見てもどうなっているか分かりませんので、ラベルが全てであるという面はあると思うのです。

一方、医療機器というのは医療機器を見ながら操作しますので、そういう点は全然違う。再生医療等製品は、その中間ぐらいと言いますか、製剤、モノとしてはできている、ラベルが貼られるわけですがけれども、しかし医療現場でどのように医療として実施するかというところが、実際の安全性や有効性の確保においてかなり重みを占めるというところが相当あると思います。

それが EV 製剤である場合には、EV は相当小さいものであり、見えないもので、再生医療で作った組織とか、そういうものとは違うので、その場で臨床医が実際のものを確認しながらということにはならないと思うのですけれども。しかし一方で、通常の従来の小分子、低分子、あるいはバイオリジックスとは違って、何か医療の現場で特段のケアが必要になるような部分が想定され得るのか、そういうのは現時点ではあまりないのか。

この表で言いますと、4.3 という辺りが、これは試験ですけれども、更にそれを越えた臨床のところであるのかということについて、何か御議論、あるいは先生の今後の議論としてのお考えがあるのかと。

なぜ、こんなことを申すかと言いますと、今、医療に少しずつ再生のほうは入ってきてはいるのですが、やはり少なくとも医療現場での行為としての要素は患者さんの安全性確保のために重要だという認識を我々関係者は持っていますけれども、そこを議論しないといけないということに気づいたのがそんなに前からではなかったものですから。そうすると結局、保険点数などの議論になったときに、手技料というものとか、そういった辺りが今までの議論で抜けていたことに最近気付いたのです。ですから、適切な医療を患者様に届けるということに当たっては、なるべく早期からその全体像のイメージというものが共有されて議論されていくと良いのかなということを感じまして、伺っています。すみません、冗長になりました。

○高倉部会長 どうもありがとうございます。実際の医療現場でこれをどういう位置付け

で使っていくか。再生医療のほうでは走りながらやって、いろいろな課題が後から出てくるというふうに承りました。そういう感じだったのですか。

○青井委員 それもありますし、少なくとも再生医療はラベルだけを信じて、場合によっては注射の指示だけ出して看護師さんに投与していただいて、後は看護師さんが変わりがないかチェックをして普段どおりに看護するという形には、もうなり得ないわけですね。そうなり得ると思っている人はいないのですけれども、その辺りのことをあまり議論してこなかったなということです。

この場合は、例えば従来の薬だったら、投与にあたって実際に医師が毎回立ち会うということは少ないと思います。そうすると施設要件とか施設としての加算が付くという話にもなりにくいわけですが。その辺りのイメージがどうなっていくのかなというのが、ちょっと気になりました。

○高倉部会長 はっきり申し上げまして、そこまで突っ込んだ議論はまだまだできていません。今ちょうど「目次」が出ていますけれども、やはり臨床の前にこの2番の所のEV特有の品質特性解析ですが、これはどれほど精製してきても結局ヘテロな粒子の集まりなのです。ですからある程度ばらつきがあるものとして、一定の精製方法、例えば有効成分のmicroRNAが力価的なもの、EVの場合はタンパク当たりどのぐらい入っているか、粒子数あたりという表現をすることもありますが、どうしてもばらつきは仕方がないと思うのです。やはり一定の品質のものを作ってそれを製品として出したときに、あとは保管方法とか輸送方法ということもプラクティカルに関係してきますが、そこまでは議論できていないです。

培養細胞から取ってきたものをどう評価して、それがEV製剤としてどういう毒性を持っているかはしっかり解析しましょうということで、こういう方法があるとか非常に基礎的なものです。それでこういう方法で試験することが望ましいというリコメンデーションにならざるを得ないと思います。

例えばその形で審査を受けて製品として使われるようになったときに、はたして製品が間違いなく期待される効果を示すかどうかというところは、そこまで医療現場で使われたときの課題、先ほど言いました輸送とか保存とかも含まれてくると思いますけれども。

○青井委員 そうですね。

○高倉部会長 まずはラボレベルでやったものが、臨床に使うときにはすごく問題が多いものですから、恐らくそのレベルでの課題、注意事項を網羅するレベルに止まっていると理解しています。今、先生に指摘いただいたことを更に報

告書に盛り込むかどうか、持ち帰って議論をさせていただきたいと思いません。

○青井委員 ありがとうございます。自分自身もちょっと一足跳びの議論かなと思っています。それから御議論の順番としては、もちろん先生のこの順番が妥当なものです。しかし一般論としましても、これに限らず医薬品、医療というものが、モノづくりのところで安全性を確保できるという状況は、今時代が変わってきているという認識がありますので、やはり医療現場も含めてのイメージづくりが早期からなされていけばスムーズに患者さんに良いものを届けられるかなということ、この頃私も初めて考えました。ありがとうございます。

○高倉部会長 ありがとうございます。参考にさせていただきます。

○渡邊委員長 ありがとうございます。他に御質問のある方はいらっしゃいますか。どうぞよろしくをお願いします。

○古矢委員 高倉先生、御説明ありがとうございます。非常に大変な専門委員会だったと思います。それで話を複雑にする気はあまりないのですが、細胞外小胞(EV)について先生の御尽力でいろいろ分かってくると、逆に、例えば細胞医療あるいは有用なタンパク質を作る細胞を薬にするというように、先生の知見が反映されないといけない、つまり細胞外小胞についても調べなさいというような宿題が増えるのではないかなという心配があるかなと思いました。この辺り、先生はどうお考えになるのでしょうか。

○高倉部会長 純粋な科学的な立場からは、そういう考え、MSCについても今セルフリーの治療剤ということでEVになってきているのですが、先生のおっしゃるように、明らかになればなるほどサイエンスとしては、細胞を使っているけれど、ではEVはどうなっているのかということ調べるのが必須になってくる可能性はあります。我々は、どうしたら良いですか。

○古矢委員 一生懸命やっていただいて、すばらしい答申を出していただいている途中で、こんなことを申し上げるのは大変恐縮なのですが。

○高倉部会長 細胞治療に与える影響も頭の隅には置いておいたほうが良いですよというアドバイスと受けとめておりますけれども、そういうことでよろしいでしょうか。

○古矢委員 実用化という観点で御検討いただいたということですので、この細胞外小胞を薬としてフォーカスする場合には御説明のとおりかなと思いますが、それ以外の横にある既存のものについての影響がもしかしたらあるかもしれないと思いました。

- 高倉部会長 ありがとうございます。貴重な御意見をありがとうございました。
- 中村委員 富山大学の中村です。大変な作業だったろうなど、しかも見事にまとめていらっしゃるって素晴らしいなと思って聞かせていただきました。この中に動物実験のお話が出ておりました。確かにマウス、大動物、ヒトとの間には大きな差があるという、そういう問題にもきちんと触れていらっしゃるって、しっかりと議論されているなということを感じました。
- ちょっと私の質問なのですが、既にこういうことも考えてまとめられているのだろうとは思いますが、動物実験の場合は、いろいろな疾患モデルの動物というのが多分あると思うのです。したがってこのEVにしても、対象疾患は一体何なのか、それに対してどんなEVがよいのか、そういったことも、既に議論されているかもしれないのだけれども、疾患とEVの関係ですね。そしてまた、この病気に効くというEVの場合は、どのような作り方で、どのような検討・評価をすべきなのか。こういった観点も少し必要かなと感じたので、既に議論されているところかもしれませんが、どうなのかなと思って訊かせていただきました。
- 高倉部会長 ありがとうございます。先生がおっしゃっているのは、例えば疾患モデル動物での評価などを、どう位置付けるかということですね。
- 中村委員 対象疾患ですね。
- 高倉部会長 それは具体的には特に列挙していませんね。いろいろな報告がありますよね。
- 中村委員 これは薬として開発するのであれば、やはり対象疾患を絞っていくという作業なども必要かなと感じたので。
- 高倉部会長 なるほど。
- 中村委員 そうすれば当然、動物実験の場合も動物実験モデルというのが必要になってくると思いますし、それに適したモデルに対してどのような効果があるかと。このような段階に進まないといけないのかなと感じましたので。
- 高倉部会長 ありがとうございます。本当に役に立つ報告書、ガイドライン的なものを出すためには、この疾患にこういったEVを用いるときにはどういう系で評価して、どういうものをきちんと精製して、キャラクターゼーションしてという具体例を示すのが理想的だと思うのですが、EVというのは少なくとも我が国では医薬品としてヒトに投与されたことがないので、いわゆる一般論的な観点からになってしまっていて、特定疾患ごとの方針が抜けていることになっていると思います。
- 中村委員 分かりました。実際にアメリカで表皮水疱症という病気が一応ターゲット疾患として出ていましたので、やはり日本で開発する場合もある程度何か

対象疾患、最初はどこから狙うかとか。ここまでいったら次の段階なのかもしれませんが。

○高倉部会長 我々はそれは次の、もし PMDA の窓口具体的な相談があった場合に、ここでまとめた内容を参考に、個別の疾患ごとの EV をどう審査していただいたらいいかということの基盤を網羅しているということをお考えいただいたらいいかと思えます。

○中村委員 了解しました。どうもありがとうございました。

○高倉部会長 直接役に立たないかもしれませんが、基本的な考え方を網羅してということになると思えます。

○中村委員 とても重要なことだと思いますし、こういう方針、これぐらいだったというのは、もうすごいなと感激して見ておりますので、ありがとうございます。

○高倉部会長 ありがとうございます。12月にきちんと文章にしたものを御提示しますので、その際もどんどん突っ込んでいただいたら有り難いと思えますので、どうぞよろしくお願いいたします。

○渡邊委員長 他にいかがでしょうか。高倉先生、私のほうからちょっと短めに教えてください。私は門外漢なのですが、この EV というのは、microRNA、サイトカイン、様々な成分が含まれる集合体と考えられると思うのですね。従って種差が存在し、非臨床試験で動物にヒト由来の EV を投与して有効性が確認出来なかったとしても人に対しては効果があるかもしれない。そう考えると非臨床試験では、まず動物由来の EV で試してみるという方法と、動物にヒト由来の EV を投与するという方法があると思うのですが、まずはどちらの方法が良いのか、あるいは動物に動物由来の EV を投与して何か効果があるということをお示されているのかについて教えてください。

○高倉部会長 対象となり得る EV はヒト由来とは限りませんが、中心的に扱うことが想定される EV はヒトセルバンクで用意されているヒト由来の細胞、したがって EV もヒト由来の microRNA、サイトカインを含んでいるというものになると予想されます。それがヒトへの治療薬として応用できるかどうかという道筋の中で動物で調べるべきことが出てきます。その際にわざわざマウスの培養細胞から取ってきたりする EV で、マウスで効くかどうかということを開発の段階でやってもあまり意味がないのではないかと、多分ワーキンググループ、専門部会全員がそう考えると思うのですけれども。

ですから、マウスでやる試験、例えば体内薬物動態試験ですけれども、通常のものを静注すると、ほとんどマクロファージに微粒子として分単位で

消失するのです。そういう性質が、多分それは種を越えて、表面の負電荷という物理的な性質で決まってしまうところがあるのです。それで、今からヒトに適用しようとしているEV製剤が、どういう基本的なマウスでの体内動態を示すかということ調べることはできます。また毒性ですが、安全性を調べる場合には、動物実験は有用で、粒子量としてどれぐらい打てばマウスに悪影響が現れるか、そういう使い方になってくるのです。

やはり治療薬として評価するには、ヒトに飛び越すのはいけないのですけれども、マウスでできることというのは非常に限られてきますが、非臨床試験に関してはそういう観点からまとめる方向で作業を進めております。

○渡邊委員長 分かりました。どうもありがとうございます。

○中江委員 高倉先生、どうもありがとうございました。大変勉強になりました。今、渡邊先生との間で御議論になっていたことに関わることなのですが、高倉先生がおっしゃっていましたように、最終的に医薬となる場合であるし、その開発がヒトの細胞から取ってきてという形になりますから、恐らく薬理学的な生体分布も含めて、いわゆる非臨床試験は非常に限定的なものにならざるを得ないと思うのです。

先ほどの話もそうですが、結局動物を使って何をどこまで見られるかというのが、EVというものの性格を先ほどからお聞きしていると、非常に限定的なものになると思うのです。今も報告書をおまとめになる冒頭の話の中で、それがどの程度限定的であるか、逆にそれをオーバーカムするために非臨床試験として何をお考えなのか、例えばいわゆる動物実験代替法などを含めてどのようにお考えなのかについて、お教えいただければ有り難いと思います。

○高倉部会長 御指摘のように、動物実験で得られる成果はヒトでそれを製品として使う場合のごく一部の限られた情報しか出てきませんので、どの程度限定的かということについての表現も注意しながら作っているつもりです。先ほど言いましたように、マウスを使ってできる薬理試験、安全性試験を正確に説明し、非臨床試験ではこの辺りのことを淡々と条件を設定して可能な範囲でしましようというようなトーンで作っているところです。

○中江委員 ありがとうございます。12月のときにお伺いしてもいいわけですが、現時点で、できないことを何で置き換えるかとか、あるいは置き換えなくてもいいのだとか、臨床試験において評価すればよいとか、そういうできることが限られているのは、既に皆さん御承知のことですが。

○高倉部会長 ヒトに使う場合に必要な事項を非臨床で知りたいのはあるのですが、無理にやっても苦勞するだけで、いろいろな情報は出てこないことはリコメン

レーションとしては書いていない。そういう方針になっています。今の技術で最大限の努力をしたらできることをやりましょうという形で、非臨床試験のパートは作り込んでおります。

○中江委員 ありがとうございます。

○渡邊委員長 どうもありがとうございます。時間の関係でまだまだ御質問があるかもしれませんが、非常に活発な御議論をありがとうございました。意見や質問が多いというのも期待の反映だと思いますので、高倉部会長、これからもよろしくお願いいたします。

○高倉部会長 どうも貴重な御意見、ありがとうございました。

○渡邊委員長 どうもありがとうございます。よろしく申し上げます。

<専門部会活動報告・予定② AIを活用したプログラム医療機器>

○渡邊委員長 それでは続いて、AIを活用したプログラム医療機器専門部会について、これは昨年12月に開催された第40回科学委員会で、事務局よりホライズンスキニングでの結果として提案があり、専門部会の設置が決定されたものです。部会長は佐久間委員にお引き受けいただいております。それでは佐久間先生、活動報告の御説明をお願いいたします。

○佐久間部会長 それでは、次のスライドをお願いいたします。AIを活用したプログラム医療機器専門部会の委員として、このような形で委員を設定させていただきました。私が部会長ということで、第3期はどちらかという技術が主導の形の委員会の構成になっていたかと思えますけれども、今期につきましてはむしろ応用といったことも含めた上で入っていただくということで設定してございます。科学委員会委員の中岡先生にも入っていただいております。

次に、現在どういうプログラム医療機器があるのかということについて説明させていただきたいと思えます。実際に国内で承認された機器の一覧を見ていただきますと、多くは医療画像ということになっているかと思えます。もう1つはコンパニオン診断関係のものが様々あるということです。AIが非常に強いところは、非常に冗長性が高い情報から情報を圧縮し、重要度の高い特徴を抽出できる能力にあります。冗長性の高い画像といったようなものの中から異常部位の候補を出すとか、そういうものについては実用化されているという形になるかと思えます。

開発状況なのでありますが、やはりAMEDの開発事業等を見ていきますと、例えば皮膚がんの診断であるとか、それから画像になりますけれどもフローサイトメトリーのところ、ここは最近画像検索の技術も進んできていま

すのでその質的診断の部分をつぶん多次元情報を使いながらやっていくことになるかと思えます。

それから超音波のデジタル画像です。これも非常にノイズが多い機器ですし、技師のスキルの違いによる画質の違いも存在します。このような分野でどうやってデータベースを作るかという話が最近は出てきています。

それから眼科診断、肺癌、腺癌の自動検出、それから肺感染症の検出・重症度判定といったようなところ。それから面白いところでは、統合失調症の早期診断医療機器プログラムですが、これは画像で行動を解析するとか、そういうことができると。こういう状況を考えると、今回先ほどの委員の構成を考えたときにここも出てくるものとしては、画像だけではないだろうと。特にウェアラブル機器を使って、いろいろな計測をするということも出てきます。これは特に行動変容を伴う医療機器といったようなものと関連して参ります。患者の応答を見ながら、機器による治療加入をそのように適応的に変えるのかというものなどもありうると考えられます。このようにいろいろなものが考えられますので、これらを視野に入れた対応を考えようというのが背景にあるということになるかと思えます。

次のスライドをお願いします。第3期2017年に「AIを活用した医療診断システム・医療機器等に関する課題と提言2017」というものが科学委員会から出ています。そのときの医療機器は、AIというのがどんどん使われるであろうということがありましたので、まずその当時話題になっていましたし今ではかなり実用的になってきている機械学習、深層学習、それからビッグデータといったようなものを応用する医療機器の評価を考える上で、技術的な観点からどのような論点があるのかが主に検討されました。また大規模計算環境や、クラウドコンピューティングといった技術革新がどのような影響をこの技術に与えるのかといった点も述べられています。

第3章は本体になりまして、これがレギュラトリーサイエンス的に何を考えるべきかということで、AIを用いる医療システムがどのような特徴を持つのかといったことを議論しています。それからどのようにこれが使われるのか、例えば先ほどの画像の例で言いますと、どこまで画像をAIで解析するソフトウェアが担当するのか、見落としを防ぐために候補となるようなことを出すために使うのか、さらには画像診断名まである程度の候補を出すかといったようなことによっても、評価で検討すべき内容は違ってきますので、それらの論点を扱っています。それから機械学習、深層学習を用いるAIを医療応用する上で重要となるのが3.3、3.4の辺りの議論です。データセットについていかなる特性を持たなければいけないかというよう

なことを書いたということです。最後にリスクは使用法によっても異なりますけれども、その分析と対策を扱っています。

それから、市販前評価と市販後評価の管理ということで、今回の問題にも出てくるように、「AI 機能は学習によって機能が向上する」ということが記載されるわけでありましてけれども、これに関する論点が整理されています。現実には市販前に確認された性能のみを使っていることが現段階では主になっているのですが、今後の本分野の発展を考えると、右に青字で記載されている項目が課題になるということになります。この点に関しては様々な研究が進められており、これは中岡先生が担当された薬事規制を念頭に置いた研究なども出ているということです。

そのときに、今日の進展に合わせる必要性があるという課題として、①データの再利用のあり方。1回評価に使ったデータを、例えば評価のデータとトレーニングのデータが分かれているとはいえ、再利用していいのかどうかといった点などの議論があります。これはデータが何回もモデルに使われてくると、バイアスを生じるということが理論的に分かっており問題になると思います。それから②評価データに求められる条件ですけれども、どれだけしっかりしたアノテーションが付いているとか、バイアスがデータにはないのかという点などの議論です。これはよく知られていることですが、たとえ専門家といっても、同一のデータに対する診断結果のアノテーションには揺れがあります。そうすると、それをどのように考えて学習データを収集し活用すべきかといった問題などが、やはり条件として出てくるであろうと考えられます。それから、やはり③は大きいことで、市販後に性能変化することを意図するAI(Adaptive AI)の審査のあり方について、たぶんデータをどのように収集し、学習に反映させるプロセスの中で、データの品質の維持をどの程度求めるのが適切かという議論になるかと思っておりますけれども、その辺りに議論を進めていく形で準備をしております。

社会的には、そこに示したとおりいろいろな動きがまた出てきております。FDAのところでは、Artificial Intelligence and Machine Learning、これはAIということどちらかというのと深層学習のことが言われますけれども、AIはもっと広い概念を含むことから、機械学習Machine Learning(AI/ML)と言っていますけれども、それをソフトウェアとして使ったときの問題、そこに少し書いたような規制の枠組みなどが議論されています。それから面白い言葉が出ていまして、Good Machine Learning Practiceという概念も出てきています。きちんとした学習をさせないと、変なことが起きるよということですね。そこをしっかりと規定することの重要性が指摘されてきたと

いうことかと思えます。

それから、患者中心のアプローチといったようなことや、アルゴリズムの、今、出てきたバイアスですね、それについての問題が出ているということです。それから、Real-World Performance、これは学習段階とそれから実際に投入されたときにどう変わるかといったようなこと。この辺りが問題として出てきているということです。

それで2021年にやはり10項目の指針が発表されていますので、こういうところについてもしっかりフォローしながら議論を進めていこうということ準備しているということです。

次のスライドをお願いします。本部会の目的ですけれども、このようにAIを活用したプログラム医療機器というのは、非常に技術の進歩、その使われ方、アルゴリズムも変わってきていますので、やはりそういうことを視野に入れ、学問的なレビューだけではなくて、現実的な問題を考慮しつつ、先ほど書きました①データ再利用のあり方、②評価データに求められる条件、それから③市販後の性能変化することを意図するAIの審査のあり方ということを中心に、臨床的に役立つ留意事項をまとめるということをするということで、対象はここに示したとおり、PMDAにおける審査で、開発者とか審査をされる方に役立つ留意事項をまとめることを目的とするという形です。

検討のイメージですけれども、次のスライドをお願いします。今定めているところでありましてけれども、まずはAIを活用したプログラム医療機器の範囲を定めようと思っております。今回はゲノムに関するところは少し外す形にいたします。これについてはまた非常に特徴的な議論もあるかと思っておりますので、どちらかというバイタルサインとか画像とか行動の履歴であるとか、そういうことを使ったような医療機器ということに限定するというのを今は考えております。

それで、これらをまとめることになるのですが、検討の段階で、プログラム医療機器(Program as a Medical Device)ということに限定すると、ソフトウェアは単体で動くことだけになるのではないかという懸念点が出されました。例えばウェアラブル機器で出てきた、いろいろな信号を持ちながら、それでもってその信号を解析して出てくるようなプログラム医療機器的なものがあると。これは実はプログラム単体ではなくてハードが入りますので、これは分類的にはプログラム医療機器にならないのでこれらも視野に入れた議論をすべきではないかとの意見もありました。しかしながら、今回この科学委員会でこういうプログラム医療機器ということ前面に出

すということが世界的な背景ということを見ても重要だということを考えて、ここは検討対象をこのままにしよう。ただしこの検討結果は、先ほどのデータの再利用とか、データの品質の問題、それから市販後の各種の問題等、そこについては医療機器の中に組み込まれる AI を用いたソフトウェアにも関連する重要項目でありますので、そこについても言及した上で、そこに展開可能な形で進めていこうと考えております。

次のスライドをお願いします。専門部会の進め方の案でありますけれども、まずは専門部会において委員又は委員以外の専門家から、検討項目に資する内容について御講演いただくことを考えています。これについては、最初に中岡先生に、厚生労働省の中でいろいろな実験をされているということをお伺いしています。例えば、同じ学習を同じデータを使っても、実はヒューリスティックに確率的にやるいろいろなパラメーターを入れているようなところがありますので、それによって少しパフォーマンスが変わることが分かっていますので、そういうことがどういう影響を及ぼすかについて、お話いただくことを予定しております。

それからその議論を進めながら、先ほどエクソソームの御報告にあったとおり、目次をしっかりと決めて特定分野の委員に執筆依頼する形のを定めていきたいと考えています。それをやるに当たってワーキンググループというものを設置して、専門部会と専門部会の中に少し集中的にワーキンググループで限られた人数の委員で原案のたたき台を作りながら専門部会に諮るといった作業をしていくことを考えております。そうしますと第3回以降に、報告書案の各素案について大枠ができるだろうということを目指しております。そうした上で、第4回に細かな点について議論を進めるということで、この間は親委員会に対しても報告する機会があるかと思っておりますけれども、そういうことをさせていただきながら報告書を第6回ぐらいには、何とかまとめたいたいと考えております。

全体のスケジュール案としては、次にありますように7月に第1回の専門部会ということで最初の会合になりますので趣旨の説明、進め方の検討をして、そこに従ってワーキンググループをやってそのときに専門の先生方から御推薦いただいた上でいくつかの講演を続けていながら、今年の終わりぐらいまでに報告書検討案の内容の構成について大骨子をまとめたいたいと考えております。

そこで骨子がまとまったところで報告させていただいて、それから作業を進め、このような形で進めていきたいと考えています。以上、簡単ではございますけれども、現状の活動報告をさせていただきました。よろしくお

願いたします。

○渡邊委員長 佐久間先生、ありがとうございます。専門部会はこれから始まるわけですが、佐久間先生にはこの専門部会の方向性、スコープについて御紹介いただきました。ただいまの御報告について、何か御質問、御意見がありましたら、よろしく願います。

○青井委員 分かりやすくまとめていただきまして、ありがとうございます。非常に感銘を受けておりますし、勉強になりました。先ほどの高倉先生に申し上げたことを、やはりまた考えまして、AI は特に、もちろん技術的などころだけではなくて、その情報の利用とか、テクノロジーそのものの外側、医療現場での使われ方のところまでが、先ほどの EV よりも更に大きな問題になるということを感じました。

それで、前回 2017 年のこの枠組みの中の答申と今とでいろいろな動きが技術的にもあったわけですが、1 つテクノロジーの外側のことで言いますと、2021 年に WHO が「Ethics and Governance of Artificial Intelligence for health」というガイダンスを出しています。その上で、私も内容を十分に承知しているわけではないのですが、もちろん WHO のものですからやはり非常に大枠の大所高所からのという記述しかないのだからと想像できるのですが、やはり 1 つのプレゼンスのある組織が出したものですので、その辺りとの整合性、内容の精査と、そこの整合性をどう取って、先生の部会を進めていかれるかという辺りについて、何かコメントを頂戴できますでしょうか。

○佐久間部会長 ありがとうございます。いろいろな議論がされているということは承知しております。かといって、国際的なことですが、WHO もそうですし、既に IMRDF、いわゆる PMDA も入っている所で、ターミノロジーをまとめた文書などが出ています。

それから、ISO や IEC でワーキンググループが動いていて、その中で先ほどのバイアスの問題だとか、そういうことに対するスタンダードの動きがあるということはつかんでいます。委員の中にはそういうことに入っている方もいますし、今日は PMDA から IEC や IMDRF とか、そういう所に入っている方がいますので、これらの活動についてはしっかり情報を捉えていきたいと考えています。

それから、先生御指摘の今までの医療現場での使われ方、これは非常に重要なことだと思っております。その観点から今回の部会の委員の先生方に、例えば心電図や脈波解析への AI 応用などが例としてよく出てきていますので、日本不整脈心電学会に関係のある先生にも来ていただいています。

それから内視鏡画像解析では内視鏡学会ですね。それから病理、放射線、そういう所で、実際にこれを使っていったときに、どういう問題があるのかということと、医療データをどのように収集し活用するのかという点の現実的な課題もあると思われま。例えばそこでの個人情報管理・倫理の問題、そのようなところがやはり現場としてはあるのだろうなということが分かっていますので、その辺りも踏まえて少し委員の先生方を検討させていただいて、このような部会を構成させていただきました。

おっしゃるとおり、前は少し技術的で、今回は大分使われ始めて結果として何か良いこと悪いことが現場で起きているはずなので、それをいかにして抽出するかということと、それから、よく言うことではデータを集めるときにどう適正に行われるかといったことについて広く、これは検出コストにもなると思いますので、そのような形でまとめていきたいと考えております。

○青井委員 ありがとうございます。

○渡邊委員長 はい、ありがとうございます。他にいかがでしょうか。

佐久間先生、本当にどうもありがとうございました。活発な御議論を期待しております。本日御説明いただきました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、AIを活用したプログラム医療機器、いずれも非常に注目されるテーマです。今後の議論の進展を期待しております。どうぞよろしく願いいたします。ありがとうございました。

以上で、本日予定した議題は終了しましたが、事務局から何かありましたら、よろしく願いします。

<その他>

○事務局（浜岡先端技術評価業務調整役） 本日はありがとうございました。次回以降の親委員会の日程についてですけれども、メールで既に御案内、御連絡させていただきましたけれども、年間の開催スケジュールの日時の御予定を確保いただきたく存じます。もし議題がないような場合には、早めに事務局より御連絡させていただいてその会はスキップさせていただくようにしたいと思いますので、よろしく願いいたします。

<閉会>

○渡邊委員長 それでは本日の科学委員会は、これで全ての議題を終了しました。最後まで御参加いただき、ありがとうございます。これで終了させていただきます。