

第44回科学委員会

日時 令和4年12月23日(金)
15:00～
開催形式 Web会議

<開会>

○事務局（浜岡先端技術評価業務調整役） 定刻となりましたので、第44回科学委員会を開催いたします。

<委員出席状況報告及び配付資料確認等>

○事務局（浜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を御報告いたします。本委員会は19名の委員のうち、現在17名の委員に御出席いただいております。定員の過半数に達しておりますので、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。大門委員からは御欠席との連絡をいただいております。また中岡先生は少し遅れているようです。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(EV)を利用した治療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おります。高倉先生は第5期まで科学委員会の委員を務められ、本日は専門部会長として参加していただいております。

次に、配付資料の確認をさせていただきます。先ほどメールで送付させていただきましたが、議事次第、資料目録、資料取扱区分表、それから資料1～5があり、参考資料もあります。不足などがございましたら事務局まで御連絡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、2、5が「取扱注意」です。資料は厳重に保管いただき、コピー等の複製、第三者への開示は御遠慮ください。資料3と4は「その他」に該当しておりますので、委員各自で保管・管理・廃棄をお願いします。

それでは渡邊委員長、以後の議事進行をお願いいたします。

<専門部会活動報告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 皆さん、こんにちは。本日はよろしく御願いいたします。本日の議事は3つあります。専門部会の報告ですが、エクソソーム専門部会で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。その後、AIを活用したプログラム医療機器に関する専門部会の進捗報告をして、最後に、次の新たな検討テーマについて検討させていただきたいと思います。

まず、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報告書案について議論いたします。本専門部会は、2021年3月の第38回科学委員会で設置が決定され、初回開催が2021年8月に始まり、今年の9月までに合計6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。それでは高倉部会長より御説明をお願いしたいと思います。高倉先生、ど

うぞよろしく願いいたします。

○高倉部会長 エクソソームの専門部会の報告書の概要を、資料1を用いて御説明いたします。これが専門部会の委員名簿です。次に報告書を取りまとめた目次が合計4つありますが、この流れに沿って各章の概略を以下、御説明したいと思います。

まず第1章、Introductionの部分です。報告書の位置付けを、このIntroductionで紹介しております。ここに挙げている項目ですが、実際には国際細胞外小胞学会(ISEV)というものがあり、そこがガイドライン的なものを出しております。直近のものは2018年に出しております。最初にありますが、基本的にはEVの名称と由来に関しては世界で統一した方向で使いましょうという提案がされていますので、その考えに基づいて報告書全体を作っております。

ただこれは2018年版でそれから4年たちましたので、ガイドラインの最新のものとして2022年度版のドラフトがISEVの会員だけを対象に公表されました。この内容で疑義がないかを会員に問い合わせ、多分2022年付けで来年早々にもそれが公表されると思います。その内容も、先ほどリストをお示しした委員の皆さんはISEV会員の方がほとんどですので、新しいバージョンも相当長いですが、それをざっと確認して2018年のガイドラインに基づく報告書で問題がない、齟齬がないことを確認した上で、今から御説明する内容を取りまとめております。

それによりますと、名称については従来のエクソソーム、この専門部会の名前にエクソソームを付けるかどうかということについてもこの科学委員会で随分御議論いただきましたが、現在はsmall EV(sEV)と呼ぶことになっております。その他に、medium/large EV(m/l EV)がありますが、この報告書ではその全体を一括りで「EV」として、そのエクソソームを含む細胞外小胞(EV)という括りで、対象としているEVのことを定義しております。そして、構成分子と生体内での役割とか、いろいろEVについて現在知られていることを紹介しております。一つポイントとなりますのは、このEVはそもそも間葉系幹細胞のEV等が既に実際に臨床で使われておりますので、ここではそれを天然型EVと定義しております。また樹状細胞由来のEVもこれに含まれます。それに加えいわゆるEV産生細胞に遺伝子導入したり、出て来たEVに修飾したりする、いわゆるDDS的に使う改変型EVというものもありますが、その両方を対象にしております。

開発における問題としては、原料をどのように選択するか、かなり重要になってくる安全性について、精製法と有効成分の定義ということで、1つの

キーワードは作用機序、いわゆる Mode of action になります。やはり臨床応用しようとするものについては、明らかになっていることが望ましいという立場で、完全に解明するのは難しいのですが、そういうスタンスで、Introduction には記載しております。想定読者はエクソソームを実際に開発されている製剤研究者、エクソソーム研究者及び審査関係者となります。

第2章の具体的な内容としては製法開発と品質特性解析となっておりますが、できました EV 製剤の品質確保のために必要ということで、まずセルバンクの構築とその特性解析についてです。ここに表にして整理しております。製造用に使う細胞を分類すると初代細胞に自己と同種がありますが、やはり iPS/ES 細胞由来の細胞、株化細胞それぞれについて、セルバンクの構築、シングルクローンからのセルバンク構築、細胞の均質性という特徴の観点から、それが○であるか×であるかその中間なのかの樹立に際しての留意事項を、この表とともに文書で整理しております。またその細胞の試験法が4種類あり、ドナー(DCB)、マスター(MCB)、ワーキング(WCB)のセルバンク、そして一番下の LIVCA というのは、cell age(細胞齢)の上限に達したような細胞です。その4種類に分類し、4つの試験法を実施することが必要かどうか等を整理しております。

2章の続きです。その中身として製造方法は培養法と精製方法に分かれますが、細胞あるいは培養条件によって、品質が大きな影響を受けるのはよく知られておりますが、まずその品質特性を管理するための工程管理が重要であると述べております。2点目としては添加物、血清やサイトカイン、それらがきちんと制御されているか、あるいは培養温度、酸素濃度、CO₂濃度の管理が当然重要だということも謳っております。3点目としては後々、臨床に応用するとなると製造スケールアップが想定されますので、それが変わったときに同等性/同質性が評価されるべきであると整理しております。

次に EV 精製法についてもやはり Pilot スケールと承認後の商用製造では随分違ってきますので、その全体の流れを考慮した開発を製造の面からしなさいということを書いております。2点目は生物活性(有効性)に必要な成分(活性成分)を明らかにし、その活性成分を含む EV の精製法を確立した上で精製法とペアになるというような考え方です。3点目は目的外のものがどうしても入って来ますので、その混入は最小限に抑える精製工程を構築しましょうと述べております。

下に3つ書いてありますのは、実際の具体的な例とその際の留意事項です。

一般に EV 研究では超遠心法で作られるのですが、これでは実際に少量しか取れませんので商用製剤スケールの場合は難しいということで、例えば前処理としてバルクハーベストを濃縮して次のステップに行くことが重要であろうというのが例の1つです。あるいはアフィニティで精製したり、特にサイズ排除クロマトグラフィー法などでスケールアップが容易にできますので、そういった例を述べております。

2章の続きです。品質特性の解析ということでやはり特有な性質がありますので、一番代表的なのはヘテロであるということ。不均一な粒子の集団ですので、その粒子全体の平均特性はもちろん必要ですが、粒子ごとの特性値の分布やばらつきをできるだけ詳細に評価することが重要だという観点を書いております。その視点としては3つあります。これは実際の解析項目を挙げております。組成、あるいはサイズや表面変化等の物理化学的性質、生物活性、いわゆる薬理作用を使ってどの分子が担っているのかを解析しましょうということになっております。

次に書いているのが、いわゆる不純物です。特にウイルスとほぼ同じサイズとして精製されてきますので、そういったものの混入を慎重に管理することが重要であると述べております。下半分は議論を大分したのですが、先ほども言いましたように「ウイルス等」と書いてありますが、実際にはウイルスが中心になります。混入してくる感染因子に対する安全性を製法工程、マルチステップになりますので全体の過程を俯瞰した対策を立ててくださいということです。そして理由を2つ挙げています。

1つ目の理由は繰り返しになりますが、ウイルスクリアランス工程を適用することはかなり困難であること。2つ目の理由は、この精製過程でウイルスと同じ挙動を示す可能性があるので、使う産生細胞はウイルスに汚染されていないものを用いること。あるいはドナーに対してウイルススクリーニングを実施することにより適格性を確認することで ICHQ5A、例えば細胞バンクでのウイルス安全性評価に使われるガイドラインに沿って実施する必要があるのではないかという視点を入れております。

3章の非臨床試験です。動物実験レベルでどのようなことをするべきかということで、以前の科学委員会でも種差の問題、実際、最終的にヒトに適用するものを、実際の動物実験でどこまで、何ができるかということは、随分御指摘を頂きましたので、少し整理してみました。

まず薬物動態です。これは先ほども言いましたように、ヘテロロジーニャスな粒子の塊ですが、それを細かく分けて解析する評価方法はできていませんので、いわゆる医薬品で実施される動態評価には限界があるという説明

を加えた後ですが、この報告書では改変型 EV も入れておりますので、そこには後で低分子薬物であれば核酸医薬等が搭載されてきます。その化学物質の含まれる EV は、その物質のばく露量に応じた ADME の試験を定量的に評価すべきであろうという立場を説明しております。動態評価には、いわゆる標識、一般的なのは脂溶性の色素で EV 膜を染めるという標識法ですが、それで幾ら調べてもここには生理学的な動態を反映しないと書いてありますが、そのことには十分注意した上で、動態をチェックしてくださいということにしております。具体的には EV の種類によって生体内分布が違いますし、先ほど言いましたように、生体内分布の評価法も色素や融合タンパクでラベルすることがありますが、これは活性というよりもどのような臓器に大雑把に分布するかということが安全性の議論に必要ですので、この動態を調べる上でこのようなことに注意してくださいという項目を列挙しております。

2 番目は薬理試験です。いわゆる比較対照群にコントロールが重要ということで、用量反応曲線というか、投与量に対してどのようなレスポンスが起こるかを設定する必要がありますのでコントロールをしっかりと作りましょうということ。2 点目は投与量をどう規定するかです。その粒子数は測れますので用いられることも多いですし、いわゆる EV に含まれている総タンパク量を測ってやったり、あるいはどのような薬理活性を持っているかが分かれば活性のユニットで表わす場合もあります。投与量を厳密に設定した上で、一番問題なのは動物種を選択です。これは非常に難しいのですが、報告書としては少し遠まわしな言い方ですが、ヒトで意図する薬理作用を発現する動物種をなるべく探して、それを使いましょうということです。文献情報等もくまなく調べて動物種を選択した上で薬理試験を行ってくださいということにしております。

次に安全性ですが、非臨床動物実験でオンターゲット毒性とオフターゲット毒性をどのように考えていくかということで、原則は GLP 下で実施するという事です。まずオンターゲット毒性に関しては、いわゆる有効成分(活性成分)はタンパク質、核酸が多いのですが、惹起される主成分による薬理作用に基づいて毒性を評価する。もう 1 つはオフターゲット毒性ですが、これは EV 自体にもいろいろな生物活性がある可能性はあります。その安全性をチェックしましょうということです。一般毒性ですが、天然型についてはオンターゲット毒性を評価する試験で評価すればよいとしています。改変型についてはいろいろな別の化学物質が入っていますので、その入っている化学物質の化学合成品のガイドラインに準じてこの安全性試験をして

はどうでしょうかということをお述べております。

安全性でもう1つ大事になってくるのは、がん化のリスクです。特にがん細胞由来のEV等にレトロトランスポゾンのRNAやDNA配列が含まれてくることがあるので、これは確認する必要があります。しかし実際にはこれを厳密に確認するのは難しいので、ヒトの安全性に懸念の少ない細胞を使ってEVを作ることを優先しましょう。また血清(FBS)も危険な因子が入っておりますので、できるだけFBS等を使わない培養系をやるとすることでこの辺のリスクを少しでも下げよう。安全性が全く不明の細胞の場合は、少なくとも細胞基材(生産細胞)におけるレトロトランスポゾン活性を測定することを推奨しております。

一番下の不純物ですが、これは当然のことながら可能な限り低減化することを推奨しております。

非臨床試験の続きです。これは動物種の選択ということで、かなりいろいろ議論いたしました。オンターゲット毒性は、ヒトで意図する薬理作用を発現する1種類の動物を選択して調べればよいのではないかと述べております。2点目は、その動物種が得られない場合も多いと思いますので、その場合は科学的根拠に基づいてEV製剤の薬理作用に起因する有害性を踏まえて、ヒトでのリスク管理に生かす技術にとどめております。

オフターゲット毒性については特に改変型が問題となりますが、それにヒトでの安全性が担保されていない化学物質が搭載されている場合には、ICH M3がありますので参考にして2種類の動物種(げっ歯類、非げっ歯類)を用いて化学物質によるオフターゲット毒性を評価することが必要であるという記述を入れております。

非臨床での用法・用量です。投与経路と投与頻度については、臨床で想定している適用経路及び投与頻度以上でやるのが望ましいです。用量については、オンターゲット毒性はヒトでの量的なリスク評価がかなり困難ですので、有害性を確認するために、この試験を実施する立場から用量については天然型では対象群と投与群の2群で評価してもよいのではないかと。天然型と改変型を分けて書いている場合が多いのですが、一方改変型では先ほどから繰り返しておりますが、化学合成医薬品と同様に用量反応関係が評価できる複数の用量群を設定しようということになっております。

回復性としては、重篤な毒性所見が見られる場合はこのICHのガイドラインを参考として評価する必要があると述べております。またトキシコキネティクスですが、これも改変型のEVで、化合物が搭載されている場合で特段の懸念がある場合は、そのトキシコキネティクスのデータ収集の必

要性を検討して進めるといのように述べております。

最後の臨床開発(4章)です。実際にヒトにEV製剤を打つというシチュエーションの章になります。まずはPK/PDや有効性の評価ですが、やはりEVの生体内濃度を調べるのは非常に難しいのは当然ですので、ADME/PK/PDについて厳密に求める必要はないとしております。用法・用量と効果・作用について解析することが現実的なので、それにフォーカスを当てましょうということとしております。ここで臨床応用が想定される3つの例について少し説明をしております。

1つ目はMSCで、間葉系幹細胞由来のEVによる組織障害の修復や、抗炎症作用に使われる場合です。2つ目はDC(樹状細胞)由来のEVで、逆に免疫力の活性化に使う場合です。3つ目はmiRNA含有EVによるもので、タンパク質をノックダウンして疾病を治療する場合です。この3つに分けて、想定される評価項目を具体的に列挙いたしました。

次はアレルギーや拒絶反応等の好ましくない免疫反応についてですが、これについてもいろいろな意見が出ました。最終的に3点にまとめました。まずEVそのものに対する免疫反応をまず考える必要があります。この場合、使う製造細胞によって異なってきますが、基本的には、EV製剤の臨床においていわゆるMHC分子を介した重篤な免疫応答の可能性は低いのではないかと考えています。ですので、安全性の観点からの懸念は低いのではないかとということで一致いたしました。

実際に米国のEV関連臨床試験でもMHCの一致を求めているものはありません。ですから短期的な効果を期待するEV製剤の場合はこの考え方でよいのではないかと。一方、連続投与して長期的な効果を期待する場合には、やはりこのMHCクラスをマッチさせることが必要かどうかは分かりませんが、恐らく有用ではないかという考えを述べております。いずれにしてもMHCクラスをマッチさせる必要があるかどうかについては、目的に応じて検討することが重要であるという記述にしております。2点目のEV以外の不純物は単純です。入っているものには安全管理が必要ということです。重複しますが、EVによって誘導される免疫反応がオンターゲット毒性の作用であることもありますが、それがあまりにも過剰な場合には留意して対処する必要があります。むしろこのDC由来のEV等は免疫活性化に使えます。場合によっては、免疫抑制剤の使用等も考慮してはどうかというような記述を入れております。

3点目のヒト初回投与試験の試験計画です。First in human試験を行う投与量を決めるのが難しいのは当然なのですが、種特異性の高いタンパク質

や核酸が薬理作用を引き起こすということが理由です。厳密に投与量を推定することには限界があるという現状を説明した上で、2つの提案として、1つ目は、類似したEV製剤での臨床試験成績があればそれがあるに越したことはありませんが、可能な限りその情報を活用しましょうということです。もう1つは、そのような情報がない場合にはEV製剤の非臨床試験成績の結果を利用して、オンターゲット毒性及びオフターゲット毒性の観点からFirst in human試験での初回投与量を慎重に検討する必要があるという考え方を述べております。

大体、以上が報告書の内容ですが、ざっとまとめますとこの報告書は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の開発の留意点を整理しましたが、これまではこのようなものがなかったところに作ったことに意義があるのではないかと考えております。この報告書で新しく考えた視点としては3つあります。このEVの品質特性を踏まえた管理戦略が必要であるという視点と、非臨床安全性試験の評価戦略についていろいろな考え方を示しました。そして最終的には、臨床試験上の留意事項についてもいろいろな点からまとめることができたと思っております。この報告書に記載した考え方をもとに、PMDAとの相談を通じてEVを利用した治療用製剤の開発に役立つようにと願って、この報告書を作成いたしました。私からの報告は以上です。

- 渡邊委員長 高倉先生、御説明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御質問やコメント等をお願いいたします。いかがでしょうか。
- 西田委員 すばらしいまとめを作成していただいて、ありがとうございます。この内容に関してはとてもしっかりまとめられていて特に問題はないのですが、非常にプリミティブな質問としてお伺いしたいのですが、恐らく小分子化合物の製剤と比べると、このEV製剤は非常に再現性と安定性が少し懸念されることになるかと思われま。実際にこのEVを調製してからどれぐらいの時間で患者さんに投与されるとか、時間的な安定性に関する管理戦略についてはこの資料の中からは読み取れなかったのですが、その辺りについて教えていただけますか。
- 高倉部会長 ありがとうございます。それはプラクティカルな面から非常に大事な点で専門部会でもその話題は出たのですが、今御指摘のように報告書の中にはそういう輸送・保管で安定性や活性成分が失活する等いろいろなことが起こり得ますよね。
- 西田委員 はい。
- 高倉部会長 ですのでその部分についても議論が必要ではあるのですが、そういうシェ

ルフライフなどに関する内容は報告書の中で項目としては盛り込んでおりません。実際にはそれは非常に重要なことですので、やはり開発される企業の方にはそこは一番プラクティカルな、むしろ重要なことかと思えます。

○西田委員 分かりました。ありがとうございます。

○中江委員 幾つかお伺いしたいと思えます。ほとんどは安全性試験に関することなのですが、1つは「比較対照群」という言葉が出てきましたが、これは具体的には何を意味しておりますか。

○高倉部会長 いろいろな意味でのコントロールがあります。報告書の20ページ辺りに記述させていただいているのですが、3.2.1「比較対照群」の所に記載させていただいています。高回収・低特異的EV単離の場合には、EVを含有した試料液と、EVを除去した後の試料液、そしてEVだけの試料液の3つの試料液です。低回収の場合には、EV分画とそれ以外の分画との間で定量的比較が必要となります。それは天然型のEVですが、さらに改変型EV製剤の場合には当然その機能分子を含まないものと含んだものとの比較としてそういう意味でのコントロールが必要ということを一応網羅して書いているつもりですが、今ので答えになっていますでしょうか。

○中江委員 ありがとうございます。やはりケースバイケースになってくるということですね。

○高倉部会長 はい、そうです。コントロール設定を非常に厳密にしないと、個人の結果が出てもどれが効いているかが分かりにくいので、この薬理試験のところはそのように整理させていただいております。

○中江委員 オフターゲットの話ですが、改変型の場合に医薬品のICH M3に準拠して評価するということでしたが、この場合は化学物質単体のオフターゲットになりますか。化学物質単体の毒性を試験するという意味でおっしゃっているのですか。

○高倉部会長 もちろん、搭載したもののオフターゲットを見て、単体がポジコン的な、それによってオフターゲットが起こって、同量を搭載したときにはどうかというようなオフターゲットの調べ方をしようというニュアンスなのだと思います。

○中江委員 それは、例えば複数の化学物質を使っている場合は、それぞれについてということですか。

○高倉部会長 そうなります。やはり化学物質を搭載した場合、相当強い注意が必要だということになります。

○中江委員 同じく、天然のEVの場合は、オンターゲットだけを評価するという理解なのではないでしょうか。天然の場合は、オフターゲットというものは存在しない

と考えてよいのですか。

- 高倉部会長 はい、少ないのではないだろうか。これも21ページに天然型のEVについて、オフターゲットを場合によって分けていますが、再生医療等製品で既に用いられている細胞など、ヒトでの安全性に懸念の少ない細胞から調製されるEV製剤については、オフターゲット毒性に関連する安全性上の懸念は少ないと考えられる。したがって天然型EV製剤のオフターゲット毒性を評価するために独立した試験を実施する必要はなく、オンターゲット毒性を評価するもので置き換えてくださいと。そのときに不都合な作用が見えてないかどうかを評価するという事です。それでお答えになっていまずでしょうか。
- 中江委員 報告書のほうを拝見していて、また、先ほどからも今も正に「何々とかの懸念が少ないものを使いましょう」というニュアンスの言葉を使っておられていて、当然そうなのだろうと思いますが、安全性をどこまで担保できているのですか。つまり懸念が少ないというのは、懸念がないという意味ではありませんし、少なくとも開発時点において懸念が少ないという段階ですから、unknownな懸念についてはunknownだから、誰も分からないわけですよ。
- 高倉部会長 はい、そうです。
- 中江委員 もちろん懸念の少ないものを使いましょうというのは当然のことだと思いますが。それをベースにして例えば今の話で言えばオフターゲット毒性を見なくてもよいというのは少し怖い気がするのですが、そこはよろしいのですか。
- 高倉部会長 よろしいとはなかなか言いにくいのですが、そこで天然でもオフターゲットがないとは言えないので、一応文章としてまとめたらこういう形で懸念が少ないと考えられるので、念入りなオフターゲットの試験をやりなさいということは言わないでおきましょうと。
- 中江委員 なるほど。
- 高倉部会長 当然厳密に言えばこうしたほうが良いというのはたくさんあると思いますが、それがために、これまでEV製剤が世の中で使われていないのでそれをストップさせる方向、懸念が少ないものはなるべく開発される方の負担を少なくする方向の文章、ただし何も考えなくてよいですよとはならない、少し逃げの文章になってしまっているのはいるのですが。一応PMDAの方に随分アドバイスを頂きましたが、この辺りは微妙なところなので追加の御発言をお願いしてもよろしいですか。
- PMDA 毒性担当スペシャリスト PMDA 毒性担当の真木と申します。まず1点目ですが、

改変型 EV の化学物質が使われているものに関しては M3 ガイダンスでどう評価するのご質問については、基本的には製剤を使った試験を実施し、化学合成品という観点からげっ歯類・非げっ歯類の動物を利用して、一般毒性試験、生殖発生毒性試験、がん原性試験の実施を検討する形になると思っています。遺伝毒性に関しては基本的には製剤を使った試験、あるいは各成分での試験が必要かと思っています。この場合、ガイドラインに書かせていただいておりますが、基本的にヒトで経験のない化学物質については、単離してやっていくことが必要かと思っています。オフターゲットに関しては以上のとおりです。

オンターゲットに関しては、基本的な考え方はバイオ医薬品、あるいは再生医療等製品の考え方を参考にしています。これらの製品でも、もちろんオフターゲットは完全には否定できないのですが、天然型 EV のオフターゲットに関しては、基本的には生体内成分で出来上がっていることが前提と書かれているので、以上の観点からオフターゲットの懸念は少ないと記載しています。ただしオフターゲット毒性の発現を全く否定するわけではなくて、オンターゲットを評価する試験の中でオフターゲットも評価するというスタンスになっています。以上ですが、いかがでしょうか。

- 中江委員 回復性の試験は改変型だけにしか設定しないというのも同じ考えなのですか。
- PMDA 毒性担当スペシャリスト 回復性の評価は M3 ガイダンスを参考に考えるのですが、化学合成品だからやるというわけではなく、先生から御指導いただいているとおり、毒性所見があまりにもひどければ、その所見・程度に応じてそれは改変型であろうが天然型であろうが基本的には回復性の評価は必要だと考えています。
- 中江委員 そうということなのですね。分かりました。先ほどの御説明で回復性については ICH M3 を参考にとのことでしたので、改変型だけについて言っておられるのかなと思ったのですが、そうではないのですか。
- PMDA 毒性担当スペシャリスト プレゼンテーションの限られたスペースであったため、説明不足で申し訳ございません。基本的には回復性については、改変型・天然型どちらの場合でも毒性所見に応じて評価することが必要だと考えています。
- 中江委員 分かりました。長々とすみません。もう1つだけお願いいたします。天然型の試験が1用量でよいと。その是非はともかくとして、そうすると FIH のときに、今の御説明でも文献的な知識がなければ非臨床のデータをもとに用量を設定すると書いてあったのですが、1 用量のデータしかないとする、

それを参考にできないのではないですか。

- PMDA 毒性担当スペシャリスト 御存じのとおり、核酸やバイオ医薬品など、動物とヒトの間で薬理作用等に大きな種差があった場合には量的なリスク評価は難しく、基本的にはハザード（有害性）評価になっています。その中で、どのようなハザードが出るかを確認することが重要だと思うのですが、もし、強く懸念されるような毒性があるということであれば、それに応じて安全マージンを掛けないといけないことになります。製品の毒性所見の程度は必ずしも一定ではないので、例えばFIH試験における用量設定において安全域を均一に設定することはできないと思いますので、それは予想されるMode of actionや毒性所見なども踏まえ、適切にケースバイケースで設定していくものと思っています。
- 中江委員 ですからそれはもちろんおっしゃるとおりですが、聞きたいのはそこではなくて、最初から天然型の場合そもそも1用量しかなければ、それで毒性が出ようが出まいが種差のことも考えれば、そこからFIHに持っていくことが難しいのではないですかという質問です。
- PMDA 毒性担当スペシャリスト おっしゃるとおりです。基本的には投与量が1用量ですとそこからFIHに持っていくのはなかなか難しいと思いますので、用量設定については様々な情報を踏まえて評価を計算すべきだと思っています。
- 中江委員 今回の用量設定というのは、FIHの話をなさっているのですよね。
- PMDA 毒性担当スペシャリスト はい。
- 中江委員 だからそうであったら非臨床のときには、1用量だけでよいのですかと。意図がうまく伝えられていなくて申し訳なかったです。
- PMDA 毒性担当スペシャリスト 基本的に毒性試験では複数用量を設定することはもちろん望ましいのですが、例えばエクソソームの場合には、先生も御存じのとおり核酸なども含まれていますので、ヒトと動物において薬理作用に種差もあり、FIHでの初回用量を算出することが難しいのです。したがって、EVでは、基本的には動物試験で得られた数字（用量）をそのまま当てはめることはなかなか難しいので、例えば化学合成品のようにデフォルトで3用量を設定するよりも、以上の限界を踏まえて、むしろ適切にハザード評価を捉えるべきだという趣旨で書かせていただいています。
- 中江委員 分かりました。ありがとうございます。
- 渡邊委員長 続いて中村先生、よろしくお願ひします。
- 中村委員 私の質問はまず細胞の入手方法なのですが、これは再生医療の場合も細胞を使って治療をしようと思ったときにこの細胞はあくまでもボランティアベースでの入手と考えればよいですか。

- 高倉部会長 一般には再生医療ではそうなのですね。
- 中村委員 はい。この場合も、全くそういう形になりますか。
- 高倉部会長 その議論はあまりできてなかったです。自己か同種とか、そういうことで。
- 中村委員 実際に日本では輸血とか骨髄移植とかは、日赤が頑張っていてやってくれていますが、細胞という話になると我々は実験するときにヒトの細胞を購入して使おうと思った場合、日本ではほとんど手に入らない。
- 高倉部会長 入手が難しいのですね。
- 中村委員 はい。そういう問題があるので、例えばこの製剤を作っていこうという企業にとっては、細胞の入手というのはかなりハードルが高くなると思います。入手として細胞バンクというのが出ていましたが、欧米に比べるとバンク自体も日本は非常に少ないし、実際に細胞バンクから細胞を買った場合も研究内容をいろいろ書いて契約しながらやっているというのが現状です。現実問題、日本のメーカーが EV 製剤を開発しようとしたときに、その辺は大きなハードルになるのではないかと感じました。
- 高倉部会長 なるほど。スタートのゼロのところですね。細胞はもうあるものとしていきますので、その入手のところに大きなハードルがあると。
- 中村委員 現状では、同種細胞の場合、医師主導の形で細胞採取し、培養して使われていると思うのですが、これを本品の製剤として考えたときには、医師主導ができないので、そういうことも考える必要があるのかなと感じました。
- 高倉部会長 その視点は、ここではカバーできておりませんね。EV 製剤の実用化には、一番スタートの大事な Issue ということは理解いたしました。ありがとうございます。
- 中村委員 もう一点ですが改変型 EV についてです。例えば改変型 EV では、ターゲットにしたいろいろな、特に核酸医薬を含有させた場合などですが、そのような改変した EV は、非常に申し上げにくいのですが、今のコロナのワクチンみたいなものではないかと感じました。そうすると例えば投与するとなったときに、莫大な量のメッセンジャーRNA、核酸、あるいはタンパク質を注入するような心配も強く出てくるかと思うのです。改変型の場合はいろいろな生物活性物質を入れることができるようになるかと感じますので。
- そういったことを考えると、今回いろいろ調べてくださって安全性に対する評価方法などをご報告されていますが、早く改変型 EV に適用できるようにするにはいけないのではないかと感じます。今回のご報告は天然の EV についての調査ご提案として、私は大賛成、非常によくまとめてくださったので良かったと思うのですが、改変型については、コロナのワク

チンがすでにたくさん打たれている現状がありますから、その安全性の検討など、大至急で調べないといけないのではないかという気がいたします。

○高倉部会長 ありがとうございます。一応報告書に書いてあることに誤りがあるというわけではなくて、実際問題はそういうものに対応できるような環境整備をしなくてはいけないという御意見ということでよろしかったですか。

○中村委員 はい、それで結構です。

○高倉部会長 ありがとうございます。最初は私もイメージとしては、天然型が既に動いており、もう窓口にも相談が来ているということも聞いていましたので、それを対象にしてはということでしたが、どうせやるのならいわゆる DDS など、いろいろなものを搭載したのも一緒に議論しようということになりました。先ほどからの ICH のことでも化学物質の話引用して、そこで少し逃げているみたいな感じのところもあるのですが、具体的に考えると今おっしゃったように、核酸がどれだけ入っていて、それがどういう可能性があるかというのは現実のものとして世の中で問題にもなっていますので、EV 製剤もそういうところの改変型がどんどん世の中に出ていくところのスタートの指針みたいな形で受け取っていただけたら幸いです。

○中村委員 スタートとしては、非常に良いと思います。

○渡邊委員長 どうもありがとうございました。他にどなたか御質問のある方はいらっしゃいますでしょうか。ただいまオプターゲット毒性の評価について、また改変型についてコメントを頂きました。重要なお指摘だと思いますが、現時点ではエクソソーム専門部会で取りまとめていただきましたこの報告書の形で、科学委員会として了承させていただいてよろしいでしょうか。「よい」という方は、挙手ボタンを挙げていただければと思います。

どうもありがとうございます。挙手ボタンを下ろしてください。それでは、皆様に了承いただきましたので、科学委員会終了後、報告書の公表までの間に、てにをは等の体裁の修正はあるかもしれませんが、それは委員長として内容に変更がないことを私が確認させていただきますので、それについては御一任いただければ有難いと思います。

それでは本報告書を科学委員会として、この後 PMDA 理事長宛に提出したいと思います。PMDA におかれましては、今後の業務に活用していただければと思います。

また高倉専門部会長におかれましては、エクソソームを含む細胞外小胞を利用した治療用製剤開発の上で、具体的な留意点を整理した非常に類例のない報告書をまとめていただき、大変ありがとうございました。

○高倉部会長 今日御審議、承認いただきましてありがとうございました。また貴重な御意見も頂きまして、今後の参考にもさせていただきます。本日はどうもありがとうございました。

<専門部会活動報告② AIを活用したプログラム医療機器>

○渡邊委員長 それでは次の議題に移りたいと思います。専門部会活動報告についてですが、「AIを活用したプログラム医療機器に関する専門部会」は今年7月に始まり、3回の専門部会が開催されています。それでは佐久間委員、現在の活動報告の説明をお願いいたします。

○佐久間委員 よろしくをお願いいたします。専門部会を3回開催しております。まずは第1回ですが、機械学習を活用する医療機器の審査の現状と課題について、PMDAのプログラム医療機器審査室からお話いただきました。併せて、今日も御出席ですが、中岡副部長から「人工知能等の先端技術を利用した医療機器プログラムの薬事規制のあり方に関する研究」ということで、AMED科学研究として行われたものについての成果をお話いただきました。

第2回は、開発の立場からどういう課題があるかということについて聞くということで、医療機器企業会団体から問い合わせさせていただいて、富士フイルム株式会社メディカルシステム事業部の成行様より、どういう開発がされているかということと、特に医療データが限られているときに悩んだりしているところもあり、性能として一旦認められたものがどこまで開発ができるのか、その辺りの課題や要望というところを伺いました。

そのときにまた一方で「データ再利用の在り方」ということもお話いただきました。これはそもそもですが学習に使うデータと評価に使うデータというのは、ある意味で分離して独立してやるというのは当たり前のことなのですが、実は数理的には一度それをやって評価データは分かれているのだけれども他に学習データを追加してもう一回取るということをして、また同じ評価データを使って評価をする。そこで実は、ある種の過学習が起こり得るのだということが数理的に明らかになっていて、その部分がどういう影響を及ぼすかというようなことを実例も含めて文献的に調査していただいて、その辺りの話をさせていただきました。またその中で、そういう問題に対して、技術的にどういう対応策があるかについて議論をいたしました。その辺りを最終報告書の中に入れていく形になると思いますが、今年になると思います。

第3回ですが、実は医療AIの1つの問題は医療データがビッグデータだとはいえ、そんなに多くはなく、それをどうのように活用していくかが

重要なのですが、それを集めていくときの医療情報データベースの構築において、また個人情報保護法の関係でどういうことがあるかについてお話を頂きました。これをやっていく上で、幾つか新しい文献があってこれまで関連学会で集めてきたものを例えば目的を変えて使うといったときに、どういうことをするのか。これはどういうことかということ、医学界を中心にいろいろなデータが集まってきています。それは研究用途で使われているわけですが、それを開発データを出すときに、どういう個人情報保護的な観点で何に留意してやったら可能なのか可能ではないのかということについて議論させていただきました。この間、各専門部会内でワーキンググループを開催して、報告書骨子(案)といったものについて議論をしており、併せてこれについても議論しております。

次が報告書骨子(案)ですが、基本的には再利用があるので、データ再利用のあり方です。評価データに求められる条件ですが、これは先ほどの法的なことも含めてだと思えます。それから、ある定数の付け方、実は正解があるようでない部分があります。同じデータを見ても診断が揺れることはあるということにも言及します。そして市販後に性能変化することを意図する AI の審査の在り方です。これは実は先ほどの同じデータを使ったらどうするのかといったことも含めて議論になるかと思えます。

その数理的な観点、データ保護の考え方というのは少し技術的なところで、それからまだ確立していませんが、研究動向といったことの話をもとめていくということと、それに対する対応案です。評価データの再利用で改良プロセスをやるということは、恐らく完全に否定はできないであろうと。確かにそれほど大きなリスクはないわけですが、ある一定のリスクはあるということが分かっているという辺りの認識と防止手法についてまとめていくかと思えます。

対応案としては、学習データについて網羅性をどうするのか、これは今、実はバイアスという言葉で議論しております。バイアスは幾つかあって、データのバイアスもあるのですが、使い方のバイアスもあって、いわゆるどういう対象に対してこれを使うかを想定すると、例えば重症の患者さんが多い所で使う AI と、軽症の方が多く使うというのは少し違うこととなりますね。そういうことについてのバイアス、使う側のバイアスも含めて議論していこうと思っています。

あと展望としては、これは専門部会の範囲ではないのですが、やはりデータベース構築といったところにも関連するので、個人情報保護法の観点については少し触れる形になるかと思っています。

次は執筆分担案です。序論については私が担当して、数理的な観点からは、特にエンジニアリングサイドから3名の先生にお願いします。実は今回今まで得られた絵や図、画像が多く、病理画像もそうですが、実は今後バイタルサイン、あるいは他の診療データを使うことも出てくるかもしれません。それから画像と診療データを合わせる上で、データ収集の観点から気を付けるべき点などをまとめていくことを考えます。

それから海外の動向です。海外については既にいろいろな動きがありますので、今、動向について把握しております。その辺の動向を書いて、あとは倫理・個人情報保護法の観点からまとめる形にしたいと、今このような形の執筆分担で進めているところです。

○渡邊委員長 佐久間先生、御説明どうもありがとうございました。先ほどのエクソソームを含む細胞外小胞を用いた治療用製剤の開発とともに、このAIを活用したプログラム医療機器の開発も大変注目を集めているテーマだと思います。以上のことについて、何か御意見や御質問等がありましたらよろしくお願いします。いかがでしょうか。

○青井委員 ありがとうございます。全く今まで参考にするべきような医療のものもないのではないかと思われるぐらい、革新的な新たな分野について、随分と考え方の整理をまとめていただいて、私自身も勉強させていただいています。3枚目のスライドが一番一覧になっているかと思うのですが、AIで、医療の問題の医療費や自動運転なんかもそうなのですが、その責任論という議論は、この薬事規制ということにそぐわないので、つまりスコープの範囲外なのかどうかという。ただAIと医療ということになると必ず出てくる議論ではあるなというようには思っているところです。それに関して、何かお話があったのかということが1つ目です。

もう1つは少し別の話なのですが、イメージされる実際のAIのプログラム医療機器はどんなものがあり得るのか。画像診断というのは非常にAIが一番強いところで、最もイメージしやすいところかなと思うのですが。ある種の病気、例えば慢性疾患、糖尿病や高血圧もそうでしょうが、いわゆるセルフケア行動が重要で、患者さんの診療上でもそれに対する特定疾患療養管理料や生活習慣病管理料という診療報酬上の裏付けもあり、重要な診療の中身になっているようなものについて、患者さんの行動変容に働きかける、あるいはコンプライアンスというものについて学習して、それに介入しようとするようなことが行われる可能性が考えられます。恐らく患者さんにとって、あるいは医療経済など、公衆衛生的には意味があるわけですが、一方でGoogleがユーザーの趣向というものを読み取って、どうい

うプレゼンテーションをしたら、どういう買物をよくしてくれるかを AI が考えてユーザーに働きかけてくるということは問題になっているわけで、そのことがもしスコープにのってくるならば、この倫理的な問題というところでより話が複雑になるかなと思っています。

この2つ目のことをより具体的な質問にしますと想定している範囲にはどういうものがあるのかということになると思います。

以上、いずれも漠としたご質問で恐縮ですが、いかがでしょうか。

○佐久間委員 まず前半の責任論に関して言うと、そこについて踏み込むことはしていないことがポイントですが、一方でそこに関連する議論として、先ほどのバイアスという話をしました。これはどういう使い方をするかについて、やはりその使い方の考え方のバイアスがあるということなのです。そういうことをきちんと意識させることで、intended use、意図する使用をどう定義するかといったようなこと、そこをきちんとしないとうまくいかないだろうと思っています。その辺りは基本的には医療機器の有効性評価の考え方と同じになるのだろうと思っています。そのような書き方になるのかなと思います。いずれにしても現段階では、まだ想定する製品がある医療プロセスに関する全てを代行することは想定していないと思うので、それは現状の医療の支援、それから何か医療行為のうちの判断の支援をすとか、あるいは何か患者側での判断の支援をすとかということになるであろうと考えられ、想定する製品はそのような位置付けのものであろうと思っています。

2番目の所で言うと、画像は非常にもうかなり進んできているところだと思うのですが、画像とともに、実はこれは内視鏡をやっていらっしゃる先生から常に言われることですが、画像データだけでは駄目で、画像データとカルテデータみたいなものは、ある程度リンクした形にすることがデータベース構築上は非常に重要ということがあります。ですから多分、画像プラス補助的な情報ということで、使うようなものが出てくることを想定しているのが一つ、画像の延長だと思っています。

もう1つは委員の医科歯科大学の笹野先生には、心電図解析における AI について議論をしていただいておりますね。アプローチもそうなのですが、例えばあれで不整脈が分かるということだと、実は研究的には将来の心房細動の発生リスクみたいなものを予測するという報告があるのです。そういうものが出てくることを想定した上で、それでも実際に笹野先生が AMED でやられたものでは、良い性能は出るけれども、一方でやはりデータベース構築においてはデータ管理というところがとても重要だということが明

らかになっています。その辺りについてもきちんと書いていくことになるのだらうと思います。行動に関する、いわゆるウェアラブルで付いてくる連続的な情報というものを使ったということは当然頭の中に入っています。その一例としてそれが一番早く出てくるであろう心電図や脈波といった辺りのものについて考えるということは、今、一応スコープに入れた話にしております。

あと行動変容に関して言うと、行動変容までいくものについては、まだそこは製品として出てきているものとしては、恐らく出てくるのは現状の行動変容をもたらす認知行動療法と同じものを代替するか、あるいはそれを補完するようなものになると思うのです。それについては一部どう評価したらよいかということについて、次世代医療機器の事業で行動変容を伴う医療機器の評価指標というのが一昨年に出ていると思いますので、そういうところを参照にしながらですが、当然そのアルゴリズムの所に入ってくることはあるかと思います。今回はそこまでは対応しきれていません。

○青井委員 大変よく分かりました。お伺いしましたが、もちろん最初から拡散しすぎてもよくないと思っておりますので、今回おまとめ頂きました内容はとても妥当な線だと思えます。ありがとうございます。

○中岡委員 補足です。第1回を欠席しましたので、初めての参加になります国衛研の中岡でございます。副部会長を務めておりますが、今の青井先生から頂いた1つ目の質問ですが、これに関しては行政のほうに先に動いていて、医政局から既に通知が出ております。いわゆる診断支援目的のプログラムを使用した場合の責任というのは、基本的には医師が負うということが明確に通知化されています。ただ今後、診断支援ではなくかなり突っ込んだ診断まで自動的にやるというものが出てくる可能性は否定できません。ですからその場合において、どこが、どこのラインで製販のほうの責任になるのか、それとも医師の責任になるのかというところは、多分、今後の課題として絶対に出てくるものだと思います。ただ現状では、診断目的、完全に医師の手を離れた自動診断というものに関しては、まだ現実には出てきていないというのが現状です。実は、米国で自動診断と言って謳っているものも、現実には結局もし1年たっても症状が改善しなかったら専門医にきちんと受診に行きなさいと言われていたレベルで、スクリーニング的な感じだけなのです。ですのでこれに関してはまだまだ責任論も絡んで、なかなかそこまで踏み込むのは難しいのかなというところなんです。

2つ目の話も大分もう佐久間先生に言っていただけましたので、私が言いたいのは行動変容の話です。行動変容の話に関してはこれは個人的な意見

になりますが、AI を活用するのはこれからの課題だと思います。現時点で出ている行動変容のプログラムというのは、基本的には診断ガイドラインやガイダンスのはずです。基本的にはあのフローにのっとっての判断しかできませんので、その結果として最終的にそれがきちんと治療につながったか、予防につながったかということ蓄積させていくと、それがデータになります。そのデータをどう扱うか、それを AI にどう突っ込むかというところで初めて議論が出てくるものです。御存じのとおり、やはり相応のデータ数が必要になりますから、これからの課題としては、多分ここでも議論はするでしょうが、やはりそこまで発散することは多分ないだろうと、基本的には将来像としてその展望の中にあるレポートになると、私は想像しています。

○青井委員 御丁寧にありがとうございました。

○中村委員 これから AI は医療の現場にたくさん入ってくると思うので、こうやってまとめていっちゃるとするのはとても有り難いことだと思います。それで私の質問なのですが、この AI になってくるとお話の中でもありましたが、学習するデータベース、情報がやはりとても大事だということになると思うのですが、今回検討されているのはそういうデータベースというのはほとんど日本人のデータベースですよ。外国人も含めてのデータベースというのは何か考えていっちゃいますでしょうか。というのは私は人工心臓の研究をずっとやってきましたが、人工心臓の実用化を考えたときに日本で使う人工心臓の症例というのが非常に僅かで、海外では非常に多くの人工心臓の症例があって、この症例数が出てくると外国製品には全然太刀打ちできないといった現実的な問題点を経験してきましたので、この AI に関しても、データベースの広さ、日本人だけではなく世界中の人からデータベースを集めるという、やはりデータベースの大きさがものを言うてくるのではないかと考えたときに、そういった点はいかがなのでしょうか。

○佐久間委員 データベースを作るということに関してどういう注意点があるのかをまとめていくということです。この議論に関連するのは網羅性といったところだと思います。ただし実は対照群が変わると、想定している患者群と一緒にどうかということが非常に重要な課題になってくると思います。その辺りが例えば外国人のことまで入れるのがよいのか、やはり対象は日本人だからこの場合はこちらがよいのかという議論をきちんとしておかなければいけないのだと思います。だからデータがあればよいというわけではないので、その辺りをしっかりまとめておくということなのだと思います。

それから実は前回の科学委員会の資料にも出ていると思うのですが、この

分野は面白くて、確かに生体ですから似ているのですが人種の差があるといったようなことを考慮しなければならない場合もあります。そうしたときに確保する大規模ないわゆる外国人のデータを作った上で、トレーニングして最後のチューニングに日本人を使うという考え方も実はあるわけです。その辺りなのですが、それは開発するやり方なので、評価のやり方としては今回議論してくるようによどの対象に対してどういう疾患とか、どのような診断をするのか、どんな判断をするのかということを決めて議論していくことになるので、そこまで広くすることについては議論していません。関連する議論としては、先ほど言った網羅性とあとはバイアスとの関連になってくると思います。

- 中村委員 私の個人的な感覚ですが、日本人たちは多分日本のデータベースで、それを徹底して信頼性を高めて、高いデータで信頼性の高い AI を開発しているんじゃないかと思うんです。ところが外国になってくると、結構いい加減で、やたらデータベースの大きさばかりを強調して言うことがあると思うので、日本で使われる AI というのは、最終的には、佐久間先生がおっしゃったように日本人のデータで再評価するというような仕組みがあったら、私たちは安心して AI の診断を頼りにして行動できるのではないかなと思いましたので、そこが海外からの AI 製品が入ってきたときの一つの防波堤になるのかなと少し感じました。
- 佐久間委員 それに対してお答えすれば、海外における大規模なデータを使う研究開発においても単にデータがあればよいと言っているわけではなくて、実は Good Machine Learning Practice ということが明確になっていて、それに合致していないと駄目だという方向になってきているんです。そうすると実は何か知らないけれどもいろいろなデータを取りましたというのが本当にそれでよいのかという議論はあって、恐らく欧米も実際には承認申請をやる時にも多分この点を確認しながら対応するという状況だと思いますので、巷で言われている、何かデータを使って力づくで結果を出すというよりも、やはり医療機器にしている所はかなり地道にやっているというのが、多分現実ではないのかなという気がしています。
- 中村委員 どうもありがとうございます。
- 渡邊委員長 ありがとうございます。医薬品と同じようにやはり外的妥当性が常に問われると思います。他にいかがでしょうか。
- 中岡委員 少しだけ補足です。私どもはまだ論文化していないのですが、その AMED の研究事業でやったテーマの中の1つに、データの種類、いわゆる質が入手した病院ごとに、やはりデータの質や特徴が、日本の場合は特に技師さんの

特徴があるので、ある特定の AI に対していろいろな施設のデータを学習させてみると、性能の変化というのはバラバラなのです。必ずしも追加学習をしたから性能が上がるわけではないので。

こういう言い方があるのです。いわゆるデータの一貫性というのですか、データの質が、ある程度担保されていないと、やはり性能は枚数を幾ら重ねていってもどこかで落ちてしまう危険性があるということが、ある程度見えてきました。ですので先ほど佐久間先生が言われたように、データをかき集めてくればよいというわけではなく、やはり一定の医療に対しての質が担保できるようなものでないと医療用の AI のデータとしては成り立たないというように思います。

○渡邊委員長 ありがとうございます。今、中岡先生がおっしゃったようなことも、この報告書に記載されると考えてよろしいでしょうか。

○佐久間委員 はい。そのような内容になると思います。

○渡邊委員長 ありがとうございます。それでは、そろそろ時間になりました。活発な御議論をどうもありがとうございました。佐久間部会長、中岡副部会長、引き続きよろしく願いいたします。ありがとうございました。

<新たな検討テーマについて>

○渡邊委員長 次の議題に移ります。検討のテーマ(案)についてです。この度エクソソーム専門部会の報告書が出来上がりましたので、科学委員会で次の新たなテーマについて検討していただきたいと思います。

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外から広く積極的に収集するホライゾン・スキニングの取組を開始しています。その詳細は、第43回科学委員会で事務局より説明があり、科学委員会にて御了承いただき、AI を活用したプログラム医療機器に関する専門部会もその流れで始まりました。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いますが、よろしいでしょうか。それではこのスキームに従って進めるということで賛成の方は挙手ボタンを押してください。

ありがとうございます。皆さんから御了解いただきましたので、このスキームに従って事務局より提案していただいて、委員の先生方の御意見を頂ければと思います。それでは事務局から御説明をお願いいたします。

○事務局（先端科学対策課長） 「標的指向性を有する in vivo 遺伝子治療用製品のベクターに関する評価の考え方」というテーマについて御説明します。具体的な開発事例としては、in vivo CAR(Chimeric antigen receptor)-T細胞の生

成ということですが、適切なベクタープラットフォームの開発という観点で御説明します。

既存の CAR-T 細胞製品は5品目が国内で承認されており、血液がんの領域で高い治療効果が示されています。図の左側にありますように、細胞を用いる製造管理にはリソースを要し、投与対象が限定されることが普及の壁となっています。CAR 導入細胞法をユニバーサルに適用可能な off the shelf 治療法へと応用するために、研究開発段階の技術として、1 つには同種他家細胞を用いた方法があり、臨床開発が進んでいます。もう1つとして、図の右側と右の表に示しましたように、ナノ粒子やウイルスベクターを用いて核酸を投与し、患者の体内で CAR 導入細胞を生成する遺伝子治療があります。

その利点としては、細胞製品としての製造、輸送、保存等における課題を回避できる点があります。この技術のうち実用化には、標的細胞へ核酸を送達する適切な手段、すなわちベクタープラットフォームの開発が必要です。また CAR 導入細胞に限らず、次世代核酸治療薬の実現に向けて進展が著しい領域でもあります。ベクターとしましては、アデノ随伴ウイルス、レンチウイルスなどウイルスベクターを用いる方法と、近年発展が進んでいる合成ポリマーや脂質のナノ粒子ベクターを用いる方法という、大きく分けて2種類があります。非臨床のモデルでは、これらの手法で活性のある CAR 導入細胞の生成が報告されています。それぞれのベクターでオフターゲット細胞への核酸導入を防ぐために標的化の手法、臓器指向性の付与が開発されています。

またベクターごとに投与量、発現の動態、免疫原性、生物活性、送達の持続性、つまり一過性か持続的かという点ですが、それらが異なり、ベクターによってはランダムな遺伝子挿入による変異原性のリスクがあるため、留意点および適応症を目的によって使い分けることが必要になります。

開発状況について御説明します。生体内生成の CAR-T 細胞に関しては前臨床の段階にあり、国内では科研費研究が進行中、海外では複数の研究機関やバイオ企業による開発が行われています。

既存のガイドラインについてですが、FDA では ex vivo CAR-T 細胞に関するガイダンスと、in vivo も含めたゲノム編集に関するガイダンス、ナノマテリアルについてのガイダンスがあります。国内では、遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保に関する指針が発出されています。標的指向性に関するガイダンスはありません。

mRNA 内包脂質ナノ粒子は、新型コロナウイルスワクチンとして世界的に

広く使われるようになったこと、また CAR-T 細胞製品や遺伝子改変技術、核酸投与によるタンパク質発現遺伝子などの一部は既に臨床応用されていることから、本領域の今後の開発の展開は早いと考えられます。したがって、開発における留意点および評価における論点を整理し、基本的な考え方を検討することは優先度が高いと考えております。事務局からの説明は以上になります。

○渡邊委員長 ありがとうございます。PMDA ホライゾン・スキヤニングによって情報を収集する中で「標的指向性を有する in vivo 遺伝子治療用製品のベクターに関する評価の考え方」というトピックが機構内で提案され、ただいま背景について御説明いただきました。

それではこの「標的指向性を有する in vivo 遺伝子治療用製品のベクターに関する評価の考え方」を次のトピックとして採択を行ってはどうかということですが、この課題案について、御質問、御意見等がありましたらお願いします。いかがでしょうか。

○中村委員 これは今しきりに打たれている mRNA のコロナワクチンについても、対象になっているという解釈でよろしいでしょうか。

○事務局（先端科学対策課長） コロナウイルスワクチンについては、対象にはしておりません。ベクター開発という点ではそうかもしれませんが、標的指向性という論点がありまして、特に T 細胞に向けて遺伝子の導入を行うという技術が始まっておりますので、その議論をしていただきたいと思います。

○中村委員 ただ、これは in vivo ですよね。CAR-T 細胞ということは T 細胞にターゲットがされるという話になるわけですが、体中の全ての T 細胞がターゲットになりますよね。今のコロナワクチンと全く同じような現象が生じるのではないのでしょうか。

要するに mRNA のワクチンを打つと、体中のいろいろな細胞に入ってしまうと、そこでスパイクタンパク質を出してくると、その細胞が抗体に攻撃されて、心筋障害や神経の障害など、いろいろな副作用の話が出てきます。正にそれと同じような現象が起きてくる危険性が予想されます。だからこれは本質的には、今のコロナワクチンと全く同じようなテーマになってくると思うので、コロナのワクチンのしくみを含めて同じように PMDA でしっかりと方針を定めるべきではないかという気がします。

○事務局（先端科学対策課長） ありがとうございます。コロナワクチンについては専門の部署により様々な文書が発出されておりますので、本科学委員会におきましては、T 細胞への特異性を有するようなターゲティングについて御議論いただきたいと思います。標的化というところが重要だと考えておりま

して、正しく意図した細胞に届けることができれば、その用量を減らすことができますので、全般的な毒性、あるいは意図しない副作用を低減できると考えております。

例えば、lipid nanoparticleにCD4や5などの免疫細胞のマーカーを認識するような抗体部分を挿入して、体内の標的に届けるというような内容になりますので、抗体が正しい向きに入っていないければ有効性や安全性は変わってしまうので、その品質の確保など、そういった面も御議論いただきたいと思っております。

それから、先生の御指摘のありましたワクチンの安全性のことについては、これまでに既に臨床経験のあるところについて予見可能なリスクというものがあると思っておりますので、そういったことの管理手法などについても専門の先生方に検討いただきたいと思っております。

○中村委員 研究という意味では非常におもしろいところだからよいと思っておりますが、このPMDAの本質といいますか趣旨は、やはり国民の命を守るというところにあると思うので、今回やることは別に構わないと思うのですが、そういった視点を忘れずにやっていただきたいなと思っております。

特にin vivoで遺伝子を導入しようという、そういうアプローチでありますので、どこの細胞にどのように入っていくかというターゲティングをしっかりと決められればよいのですが、決められる保証が十分にはありません。そういう点が分かっていないということで、逆にこういう研究で調査してしっかりと基準を決めるべきだということであるならば、それは是非やるべきかと思っております。私の懸念するところを少し述べさせていただきました。

○渡邊委員長 中村先生、どうもありがとうございました。ただいまの御質問も、この標的指向性というところで議論がなされるのではないかと思います。

○古矢委員 私の質問も非常にプリミティブなもので、今、事務局より御説明のあった内容はとても興味深い内容だと思うのですが、果たしてPMDAの守備範囲なのかというところが少し気になりました。in vivoということであれば、正に治療になるのではないかと。PMDAというのは医薬品あるいは医療機器を開発するという視点ではないかと思っておりますので、かなり治療ということにかぶってくると、どこで線を引くのかというような問題を整理していただけるとよいのかなと思われました。

○事務局（先端科学対策課長） ありがとうございます。遺伝子治療になりますので、PMDAの守備範囲ではないかと考えております。

○中岡委員 割とシンプルな質問なのですが、多分一番の肝は、標的指向性であると理

解しました。そうしますと DDS の研究をされている方々に関して言えば、必ずしも T 細胞だけではなく、臓器指向性などの研究もかなり昔からやられているとは思いますが、多分それを応用すればいわゆる T 細胞だけではなく、他の、極論を言えば、がんに直接いってしまうということを狙ったようなものも実際に存在するかなと。ですので、そういうものも対象になるのかなと思ったのですが、その辺りは完全に CAR-T に、これは限定されるのですか。

○事務局（先端科学対策課長） ありがとうございます。CAR-T は 1 つの事例として御説明させていただきました。先生の御指摘にありましたように、様々な臓器特異性という点でのウイルスベクターも開発されておりますので、御専門の先生方にそういったことも視野に入れながら御議論を進めていただきたいと考えております。

○中岡委員 ありがとうございます。

○渡邊委員長 その他に御質問等いかがでしょうか。今出ているスライドの右側の下にあるように、in vivo の特定細胞に送達する遺伝子導入方法の可能性と、創薬での実施可能性、事例として CAR-T を挙げていただきましたが、現時点のエビデンスから実現へのステップを整理するという内容の課題になります。

タイトルとしては「標的指向性を有する in vivo 遺伝子治療用製品のベクターに関する評価の考え方」ということですが、これについての専門部会設置の可否についてお諮りしたいと思います。様々な議論を頂きましたけれども、このタイトルについて専門部会を設置するという事で、御意見を伺いたいと思います。よろしいという場合には、再び挙手ボタンを押していただきたいと思います。事務局の方も御確認ください。

○事務局（刈岡先端技術評価業務調整役） 委員の先生は、皆さまが挙げておられます。

○渡邊委員長 ありがとうございます。それでは皆さまに御賛成いただいたということで、今後新たに加えるテーマとしては、この「標的指向性を有する in vivo 遺伝子治療用製品のベクターに関する評価の考え方」ということで、専門部会を設置していきたいと思います。関連な御議論をありがとうございました。

この専門部会の設置が決まりましたので、部会長の選任が必要となります。専門部会規程では、原則として当委員会の委員の先生の中から選任することとされています。どなたかこの専門部会の部会長の選任の御推薦あるいは立候補をしていただければ有り難いと思いますが、いかがでしょうか。

○佐久間委員 部会長につきましては遺伝子治療領域に造詣の深い久米委員にお願いしてはどうかと思いますが、いかがでしょうか。

○渡邊委員長 ただいま佐久間委員から、久米委員の御推薦がございました。皆様いかが

でしょうか。再び挙手ボタンを押していただけますでしょうか。

久米先生以外の全員が賛成ということですので、久米先生、是非お引き受けいただければ有り難いと思います。どうもありがとうございました。それでは久米委員に、この専門部会の部会長をお願いしたいと思います。久米先生、一言よろしくお願いします。

○久米委員 この科学委員会では、ゲノム編集で部会委員として取りまとめのお手伝いをしたことが一度あるのですが、今回このような大役を仰せつかりまして、最初は大変当惑しましたが、やはり大事な課題であると思いますので微力ではありますが力を尽したいと思います。よろしくお願ひいたします。

○渡邊委員長 久米先生、ありがとうございます。よろしくお願ひいたします。本日の議論を踏まえ、部会長や事務局の方々と御相談の上、専門部会のメンバーリスト案を作成し、後日、本委員会にお諮りしたいと思います。よろしくお願ひいたします。

それでは以上で、本日予定していた議題は終了いたしますが、事務局から何かございますか。

<その他>

○事務局（瀧岡先端技術評価業務調整役） 本日御了承いただきましたエクソソーム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他、年度内に PMDA のホームページで公表することにしたいと考えております。

また、次回以降の科学委員会についてですが、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し、その回はスキップさせていただくという方針にさせていただければと思っております。以上です。

<閉会>

○渡邊委員長 ありがとうございます。それでは、本日の科学委員会の議事はこれで終了いたしました。特になければ、これで閉会とさせていただきます。皆様ありがとうございました。