

第47回科学委員会

日時	令和6年3月13日(水) 14:00～
場所	PMDA 会議室1(6階)
開催形式	ハイブリッド会議

○事務局（緒方科学委員会・先端科学統括課長） 定刻となりましたので、第 47 回科学委員会を開催いたします。本日はお忙しい中、ご出席いただきましてありがとうございます。

それでは、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。委員の出席状況を申し上げます。本委員会は 19 名の委員のうち 15 名にご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、本委員会の成立をご報告いたします。今回は対面及びウェブのハイブリッド型会議となります。会議室にて 5 名、ウェブにて 10 名の委員にご出席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。資料は 3 月 12 日に事務局よりメールにて送付しております。不足の資料がございましたら、事務局までお知らせください。資料の取扱いにつきまして、資料 1～3 は「取扱注意」のため、コピー等の複製、第三者への開示はご遠慮くださるようお願いいたします。

また、今回はウェブ録音から文字を起こして議事録を作成します。ご参加いただきました先生方には、ご確認をお願いさせていただくと思っておりますので、その点あらかじめご了承くださいと幸いです。

それでは、渡邊委員長、議事の進行をお願いできますでしょうか。

○渡邊委員長 よろしくお願いたします。本日の議事は 2 つあります。

まず 1 つ目「標的特異性を有する *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専門部会」について進捗報告をお願いしたいと思います。「標的特異性を有する *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専門部会」は、昨年 6 月に第 1 回専門部会を開催し、現在までに 5 回の専門部会が開催されております。それでは久米委員、活動報告のご説明をお願いいたします。

○久米委員 自治医大の久米でございます。当専門部会の取りまとめを仰せつかっております。資料は、資料 1 として骨子、資料 2 として報告書案となっております。これまで、専門部会の委員ならびに、専門の先生方から寄せていただいた原稿を大体まとめたものが資料 2 になりますけれども、これを本日細かく読んで説明するというのもなかなか大変ですので、資料 1 としてスライドに骨子をまとめましたので、こちらをもとにお話させていただきます。

専門部会が立ち上がった背景ですが、遺伝子導入を利用した医療製品の承認品目が増えてまいりまして、著名な効果を示すものも見られております。遺伝子治療には直接ベクターを人体に投与する *in vivo* 遺伝子治療

と、細胞や組織を体外に取り出して、CPC などで遺伝子を入れて、患者に戻す ex vivo 遺伝子治療の両方があります。

前者、in vivo 遺伝子治療としては、脊髄性筋萎縮症 I 型の治療用アデノ随伴ウイルスベクターが出ております。ex vivo 遺伝子治療としては、キメラ抗原受容体発現 T 細胞、通称 CAR-T と言われておりますが、こちらは特に B 細胞系の悪性腫瘍に対して、我が国でも 5 品目承認されております。

特に CAR-T は非常に有効で、承認品目もご紹介した通り 5 品目ありますが、普及には問題点があります。組織を取り出して、外で培養しつつ遺伝子導入して戻す、ということで、非常に高度な施設や人員を要する。しかも時間がかかる、というようなことで、結果的に高価になりますし、実施施設も限られるので、普及がなかなか難しい。

そういうことがありまして、CAR-T 療法を、直接ベクターを人体に投与する in vivo 遺伝子導入で行えないかというような動きが活発化しております。すでに非臨床の段階では、proof of concept (POC) が示されており、もうそろそろ臨床試験が始まろうという段階になっています。

他の ex vivo 遺伝子治療につきましても、これから類似製品といたしますか、CAR-T のように、in vivo 遺伝子治療で行おうという動きが活発化していくことは当然予想されますので、そういった製品の開発に審査側として備える必要があるだろうということがあります。

それからもう一つ、この in vivo 遺伝子治療に向けて、大きな追い風の 하나가 COVID-19 ワクチン。これは mRNA、脂質ナノ粒子を組み合わせたものですけれども、これが何十億ドーズという大変な数世界中で行われていて、これまで遺伝子というものをヒトに投与することはピンとこなかった部分がありますが、そういったことでも追い風になっていると思われれます。

専門部会として報告書をまとめるにあたって、主な対象読者としては、遺伝子治療用製品の開発者、主に企業です。それからベクターを開発する研究者、企業やアカデミアも含めてです。そして、製品として開発支援、審査をする規制当局者です。この方々が主な対象読者となります。

報告書の主な目的としましては、先ほど背景で述べましたように、従来の ex vivo 遺伝子治療を in vivo に置き換えるにあたり、臨床試験開始のための留意事項を整理しておく必要があります。in vivo 遺伝子治療はこれまでいろいろされてきていて、例えば局所投与や、あるいは腫瘍溶解性ウイルスというものがありまして、これはある程度、遺伝子導入され

たとしても目的外の組織に害を与えず、腫瘍でだけ増えて殺す、というコンセプトで、そういったものについては、いろいろな指針やガイドラインが出ています。そういったもので対応できるものはそちらで対応していただいて、それ以上の特異性が求められるのはどういった場合かということも挙げてみました。

特に問題になるのが、永続的変化、あるいは次世代への影響が懸念される場合です。これは現在 *ex vivo* 遺伝子治療で主に使われているレンチウイルスや、レトロウイルスといった組み込み型ベクター。あるいはツールはいろいろですが、ゲノム編集。実際に染色体の中の特定の遺伝子を改変することが目的ですので、終生影響が続くことになります。

そういったものは特に今まで以上の特異性が求められる場合があるということになります。そういった製品につきましても、やはり現時点での品質、安全性の要件や、臨床試験計画にあたって留意すべき事項を開発側と、規制側がある程度共通認識を持っておく必要があるだろう、ということが報告書の目的になります。

報告書の構成は、資料2の冒頭目次に記載がございますが、今まで述べましたような背景、目的読者について述べた総論。それから、ベクター/モダリティごとの標的特異性付与戦略。これから製品として使われるであろうプラットフォームとしては、レンチウイルス、アデノ随伴ウイルス、アデノウイルス、mRNA のようなものが考えられます。もちろん、他のものもありますが、基本的にはこれらを中心に進めるとお考えしますので、それらについて、現在のところ研究されている標的特異性付与がどのようなやり方なのか、これから考えられるのかということを紹介しております。

次の章では注目事例としては、まず適応別に、例えば一番大きな適応として CAR-T が考えられるわけですが、それ以外にも造血幹細胞遺伝子治療、悪性腫瘍に対する治療、再生医療、ゲノム編集など、いろいろなモダリティが考えられますが、目的別にどういったことがされているか、考えられているか、ということで、第2章第3章で大体の概観を掴んでいただきたいと思っています。

それらを受けまして、第4章では、臨床試験開始における留意事項として、いろいろなことを考えました。特性解析と品質、非臨床、評価。それから臨床試験計画を策定するにあたっては、やはりいろいろなものが使われていますので、これまでの遺伝子治療の臨床経験から学べることはどんなことなのか、そういったことを踏まえて、これからの計画にど

のように組み込めるかなどを、細かくは難しいと思うのですが、大まかな考え方として丁寧にまとめていきたいと考えております。

標的特異性付与戦略について見てみて、また先生方から原稿をお寄せいただいたのですが、ベクターは違っても、基本的に特異性付与戦略は概ね共通しているように思います。標的特異性の付与には大まかに、二つの段階があると思います。まずは、細胞や組織への指向性、どの細胞に届けるかというところ。この特異性を向上させることが大前提になります。これを言い換えますと、薬物送達システムの重要性になります。これについて言えば、ウイルスベクターであればウイルスエンベロープやカプシドの新規探索、あるいは改良ということになります。改良の方法としては、例えば抗体、variable region を使ったものですか、あるいは受容体を認識する蛋白、ここではアンキリンリピート蛋白質、Designed Ankyrin Repeat Protein と呼ばれていますが、こういったものを、ウイルスのカプシドやエンベロープに組み込む。あるいは、mRNA の場合で言いますと、キャリアと組み合わせるといった方法で、特異性の向上が図られています。

一旦細胞に入った後、すべて細胞指向性 100%であればよいですが、必ずしもそうならない。ある程度目的外細胞に入った時でも悪さをしないように、転写レベルでの制御としては、組織特異的なプロモーターやエンハンサーの利用。翻訳レベルの制御では、miRNA や、ナノボディを利用した細胞内での翻訳制御。そういった、少なくとも二段階での特異性付与が行われます。

そういったものを使って、in vivo で作られる CAR-T ではどんなことがされているかというところ、現在使われているほぼすべてのベクターを用いて非臨床 POC がとられています。レンチウイルスベクターやアデノ随伴ウイルスベクター、mRNA です。特異性付与には T 細胞表面抗原が非常によく研究されていまして、そういったものを利用する。抗体を利用して、そういったものをターゲティングする戦略が多くとられていまして、CD3、CD4、CD8、場合によっては CD5 をめがけてベクターを送り届けることがされております。

そういったものをここでは 2022 年の総説から抜粋してきたのですが、レンチウイルス、AAV、ナノキャリアでどういうことがされているかを表にしております。CD3、CD4、CD8、CD5 それぞれに POC がとられております。

その他につきましては、造血幹細胞遺伝子治療では、アデノウイルスの

カプシド、アデノウイルスはもともと 5 型がプロトタイプですが、それ以外の 100 以上の血清型の中で、35 型が CD46 に結合するという性質を利用したものが先行してきましたが、それにプラスして、いろんな改変がされており、あるいは全く違ったものとして、リピッドナノ粒子に、先ほど言いました特異的な CD34 などの表面抗原に対する抗体を使ったものが作られております。

腫瘍溶解性ウイルスはもうすでに使われていて、ICH のガイドラインも出ておりますが、これもさらに標的特異性を向上して、これまで局所投与が多かったものを全身投与する試みが出てくると思われます。今のところは既存指針で概ね対応できますが、カプシド改変や指向性進化という新しい手法によって、腫瘍特異的増殖力増大が図られていますので、そういったことにも、審査側として対応していかなければいけないと思います。

それから再生医療、これはまだ研究段階ですが、専門部会の副会長である東京医科歯科大学の位高先生が mRNA を用いた骨再生の研究をされております。これは今までの COVID-19 の mRNA ワクチンとは違い、DDS として炎症・免疫反応が問題になるリピッドナノ粒子が使われておりません。すなわち再生医療や他の領域では、DDS の問題だけではなく、使われる素材がそれぞれケースバイケースで選ばれていくと思いますので、それに対応していく必要があります。

ゲノム編集としましては、肝臓を標的とするアミロイドーシスや高脂血症治療。これは mRNA や LNP を使ったもので、すでに臨床試験が行われています。リピッドナノ粒子の成分としてコレステロールが含まれていますので、それに血中の apolipoprotein E などがくっつきやすい、その結果肝に行きやすいということを利用したもので、今のところそれ以上の特異性向上を目指している話は聞いておりませんが、そういったことも考えていかななくてはいけないと思います。

というようなことを踏まえまして、臨床試験開始にあたり、前提として、標的組織によっては、投与ルートを適切に選んだり補助機材を使用したりすることによりベクター送達の選択性を高めることもできます。そういったことの検討を行った上で、効力を発揮するために標的に届くべき必要量、これを達成する必要量、ざっくり言えばその比が標的特異性となり、これが高いほど有効性・安全性が高くなります。

そういったことを品質の面から考えますと、標的特異性を高めることによって、当然必要投与量が減らせる。そうしますと安全性に係るハザー

ドが軽減できるであろうと。品質の面から言いますと、高い特異性を付与する科学的な作用機序と、意義をきちんと説明していただかなければならない。そういう特異性に関する品質特性、それがいわゆる重要品質特性、Critical Quality Attribute となりますので、これをどう把握して管理するかということ、開発にあたって説明していただいて、規制側もそれを十分に理解した上で、お互いの理解の上で開発をする必要があります。

これらを踏まえて非臨床、基本的に考え方は生体内分布から始まります。試験実施の考え方につきましては、ICH-S12 ガイドラインがベースになると思います。標的特異性の裏付けとして、さらに高い特異性、ICH-S12 は *in vivo* 遺伝子治療に対する考え方ですが、それ以上の分析が必要になる場合があるのかどうかということ、開発品目の特性に従って考えていく。つまり目的細胞にどのくらい届くのか、目的外組織、特に生殖細胞に行くのかどうか。

非臨床では薬理評価が有効性の判断になりますし、最も大事な安全性評価ということになりますと、多分想定投与経路は全身投与が多いと思いますが、投与量を考慮した上で、毒性の考え方としては、発現産物に起因するかしないか。彼らの言い方で言えば、オンターゲット毒性とオフターゲット毒性という言葉を使うようですが、それを遺伝子組み込み評価、生体内分布と合わせて考えなくてはいけない。いずれもヒトに投与する前の試験なので、種差を考慮した上で適切な動物種やモデルを選択していただく。S12 の中では免疫学的な留意事項が非常に重要視されていますので、それを参考にさせていただくということで、基本的にこのガイドラインをベースに考えていただくことになるだろうと。

標的特異性を高め、それをどのように評価していくかについて、まだこれからどんなものが出てくるかわからない、かなりバラエティに富んだものであろうと考えられるので、一律にあれをしてくれ、これをしてくれというようなことは、報告書の提言に盛り込むのは難しいのではないかと思います。基本的な考え方は S12 ベースであると考えております。

品質、非臨床を踏まえまして、これまでの臨床経験は大きく二つに分けられるかと思います。すなわち、CAR-T は非常に多く使われています。ただしこれは *ex vivo* でリンパ球を体外に取り出してそこに遺伝子導入して、体に戻すということなので、ベクターを直接投与したときに、どの組織にどのくらい行くだろうかということが検討されていません。

ですが、CAR-T が体に投与されて、それが過剰に作用してしまったとい

うような副作用はかなり多く見られていて、その知見は蓄積しております。いわゆるサイトカイン放出症候群や、ICANS など。目的外組織の遺伝子導入の報告は僅かですが、治療の相手になるはずの B 細胞腫瘍に CAR が導入されて CD19 という標的抗原をマスクしてしまったという例がありますので、こういったことは気を付けなければならない。

AAV ベクターの全身投与、これはゾルゲンスマという製品ですが、これによる知見も多く出ていますし、臨床試験の段階では血友病や筋ジストロフィーに対する全身投与などいろいろな知見が集積しております。AAV ベクターの性質として、多くが肝臓に集積するのでそこで臓器障害を起こしたという例が多いですが、例えばこれは肝が標的ならオーバードーズ、肝が標的でないならば目的外組織に行っておこることなので、これをどのくらい抑えるかということになります。

目的外組織の遺伝子導入による毒性としては、肝臓以外では自然免疫系を異常に活性化したり、補体を活性化したり、血栓性微小血管症などの事例が知られております。こういったものについて、あらかじめ予測して対応していかなくてはいけない。さらにウイルスベクターなので、そのカプシドに対する獲得免疫ができる、あるいは、遺伝子治療の対象疾患によっては搭載遺伝子の発現産物に対する免疫反応がおこることも考えられます。

mRNA とリピッドナノ脂質の複合体はワクチンでたくさん投与されています。ただ、これも基本的には今までのところ、少量を筋肉に投与したという経験が主ですが、大量投与された場合にはどうなるかは、ある程度の類推ができる。

これを使ったゲノム編集。トランスサイレチンや、PCSK9、これは高脂血症の臨床試験が行われていますが、全身投与されています。あるいは LNP に関して言えば、核酸医薬の DDS としても使われていますので、そういった臨床経験があります。そういったことから予想されるハザードに対しては備えなければならない。

今まで *ex vivo* の遺伝子治療で使われてきたレンチウイルスベクターの全身投与の経験は乏しいですが、少なくとも *ex vivo* では挿入変異による発がんが問題になりましたので、これは *in vivo* で投与されることになると、生体内分布も含めて評価する必要が出てくるだろうと思います。

そういったことを考えてみますと、結局のところ生体内分布に係る毒性はベクターごとに違います。目的外組織への分布、特にアデノ随伴ウイルスやリピッドナノ粒子では肝ということになります。さらに言えば自

然免疫系が問題になります。レンチウイルスを使ったベクターを利用する場合、あるいはゲノム編集では、特に意図しない組み込みが問題になります。それ以外に自然免疫や獲得免疫は、これまでの臨床経験から考えられることを想定しなければならない。

発現産物に関する毒性ですね、これは目的組織、細胞に過剰発現したときと、目的外組織で発現したときのそれぞれにわけてハザードを考えなくてはならない。これらをどこまで細かく報告書に記載するかはこれから検討してまいります。

具体的に *in vivo* CAR-T の例をみますと、AAV ベクターで作る場合、mRNA/LNP で作る場合、レンチで作る場合でスライドに掲げているようなことを考えて臨床試験の計画を組んでいただく。CAR-T ができてしまった場合、サイトカイン放出症候群や ICANS を想定して備えていただくことになります。

CAR-T 以外につきましては、対象疾患によってリスクベネフィットの考え方が少し違ってくる。特に開始投与量をどう設定するか、つまり悪性腫瘍が対象の場合、目的外組織への分布が生ずる可能性がある。特にウイルスベクターを使うときには、抗原性があるので何回もできるわけではない。あるいは無効量から始めても被験者の中で抗体ができてしまうので、そこから始めるのは非現実的なのではないかという問題があります。そういったことを試験計画でどう考え、妥当性をどう検討するか。

長期フォローアップの必要性ですが、やはり組み込み型ベクターやゲノム編集では、造血幹細胞遺伝子治療並みの15年くらいの長期フォローアップが必要なのではないかと考えております。同じレンチを使ったCAR-Tでも、*in vivo* 直接投与では *ex vivo* 遺伝子導入に比べて長期フォローアップの必要性が高まるのではないかと考えております。

まとめとしては、*in vivo* 遺伝子治療のさらなる高精度化、*ex vivo* 遺伝子治療からの切り替えの動きが見られると。その鍵は細胞、組織指向性の向上です。その標的特異性の向上を裏付けて担保する品質管理戦略、あるいは非臨床の考え方、これはS12ベースになろうと。臨床試験開始にあたっては、ベクターの目的外組織への分布によるリスク、標的組織での発現によるリスク、免疫反応のリスクなどを考慮していただくことが必要ということです。

以上です。

○渡邊委員長

久米先生どうもありがとうございました。5回にわたる専門部会での活動、また議論の進捗について、非常にわかりやすくご報告いただきました。

た。ただいまのご報告に対して、何かご意見、ご質問等ありましたらお願いします。

○古矢委員

非常に期待の大きい CAR-T の領域を含めて、方針をまとめていただいているということで、ご紹介いただきましてありがとうございます。

私はこの領域に詳しくないため、少し変な質問かと思いますが、私は昔薬学で薬について習ったときに、薬は無記名であると、要は投薬対象の個人が特定されない。薬の袋に名前は書いてはいけないと習ったのですが、標的特異性を有するというので、もし、患者 A さんのシーケンスを反映した CAR-T 治療法（A さんの治療法）ということになると、印象だけですが、（以前の「薬」の定義を踏まえた）その大きな定義から外れるのかなという気が少ししました。

そういう中で、例えば抗がん剤の開発をした時に、海外では作用機序に基づく、いわゆるアドバースイベントみたいなものは、一般毒性を示す毒性にカウントしないとさんざん言われました。先ほど先生オンターゲット、オフターゲットという言葉をお使いになりましたが、先生のところの定義がどういうふうになっておられるのか。

あるいは、先ほど申し上げた特異性が高いと、個人の特定が高くなる可能性があって（従来の「薬」の定義から外れるケースが想起される可能性があり）、そういうケースでは何をオンターゲット、あるいはオフターゲットというのか、少し私の中で、オンターゲットオフターゲットの考え方と、毒性をどう評価するかという基本的なところ、恐縮ですが、教えていただけますでしょうか。

○久米委員

少なくとも、個人のゲノムのシーケンスに対する違いは、CAR-T は想定していません。すなわち CAR-T の CAR というキメラ抗原受容体、抗原は基本的には蛋白質で、それは例えば現在の CAR-T で言いますと、CD19 分子や、BCMA という細胞表面の蛋白質。細かく言えば、例えば SNP など小さな変異があるかもしれないですが、分子としてはほぼ共通のものであると思います。

オンターゲット／オフターゲットという言葉はわかりやすいようでわかりにくいというのは、専門部会でも話題になっており、先ほど申し上げたのは、毒性担当の方もお使いになっている、いわゆる非臨床安全性試験のデザインをするときのオンターゲット／オフターゲットの考え方を紹介したままで、この報告書の中では結局オンターゲット／オフターゲットという言葉は使わない方がよいのではないかとになりました。

私も関係しておりました、ゲノム編集専門部会の領域では、オンターゲット

ットは編集したい遺伝子のことであり、オフターゲットはそれ以外の遺伝子という意味で、その文脈で使っている限りでは、あまり混乱することはないのですが、今回は専門家以外の方々もたくさん読んでいただくので、オンターゲット／オフターゲットという言葉は使えない、となりました。先ほど少し毒性のことを説明するので、たまたまそういった言葉を使ったのですが、こちらでお答えになっていますでしょうか。

○古矢委員 ありがとうございます。オンターゲット／オフターゲットという言葉が、非常に耳になじみやすいのでついつい使ってしまうのですが、どうも使い方が違うケースがあり、かえって混乱するなと感じておりました。

○久米委員 全くその通りで、同じワーキンググループの中でも同床異夢だったりします。なので、やはりこの言葉は使えないかなと思います。

○古矢委員 ありがとうございます。

○中江委員 膨大な報告書のまとめをしていただきありがとうございます。ICH-S12の話が出てまいりましたけれども、これは生体内分布に関する国際ガイドラインですね。今日ずっと臨床あるいは非臨床の現状についてお話いただいて、今後の想定される問題点を示していただきました。現状認識と今後の運びについて、規制側のやり方、ルールを設定していくときに、ICHであるかどうかはともかくとして、生体内分布以外のものについては、今後どのような動きになっていると考えられているのでしょうか。

例えばICHであれば新しいS、あるいはEであったりQであったりをそれぞれ作るのか。全体にまとめてMにするのか、などそういう動きはございますでしょうか。

○久米委員 今のところ、そういった動きを少なくとも存じ上げてはいないのですが。いわゆる国際協調、あるいは三局の中での動きがどうなっているかということですよ。

○中江委員 そうです。例えば国内においても、ICH-Mなどに対応するような動きがあるのか、あるいは同じような動きがFDAやヨーロッパであるのか。またそれがICHで考えられているのか、というような現在の動きについて、ご存知のことがありましたら教えていただきたいです。

○事務局（緒方科学委員会・先端科学統括課長） 報告書の取りまとめにあたりましては、PMDAからも毒性担当者がメンバーとして検討しております。報告書の非臨床安全性評価の部分について、ICH参加メンバーも入っておりますので、最新の情報を考慮して、この報告書を取りまとめていると承知しております。大変恐縮ながら本日この会議には毒性担当者は参加しておりませんので、詳細をお伝えすることはできないのですが、この報告書の取り

まとめにあたりましては、考慮はされていると承知しております。

○久米委員 具体的な製品に対してであれば、ある程度のことは言えるのですが、これはホライゾンスキャニングで出てきたテーマでもあるということで、総論的にといたしますか、そういったものでカバーできるようなところまではいかないのではないかと思います。

○中江委員 わかりました。ありがとうございました。

○中村委員 *in vivo* CAR-T の治療という形になるんですが、T細胞であればCD何番、ということはわかっていると思いますが、例えば他の細胞、T細胞以外の細胞でCD何番を発現していた場合、そういうところにも入っていきますよね。T細胞以外のところに入った時に、どんな作用が出るというのかというのは、予測できるのですか。

例えば、がんの抗原の抗体の遺伝子をT細胞に入れると、がん細胞をT細胞が攻撃しやすくなる、これは十分理解できるのですが、例えばその抗体を作らせる遺伝子が違う細胞に入った場合、その細胞が抗体を作るので、逆にがん細胞がその抗体にくっついてくるといった心配が出てくるかなど。

実際あるかないかはわかりませんが、そうした時にそのCD何番、というのが他の細胞にないということが必要になっているのではないかと。

○久米委員 少し整理させていただきたいのですが、このCD3,4,8に関して言えば、少なくとも先生おっしゃったようにT細胞の表面に出ているものなので、そこに向けてCARなどを持ったベクターを到達させます。例えばCD3や4がT細胞以外のどこかにあったときにどうなるか、ということをおっしゃっていますでしょうか。

○中村委員 違う細胞でCD3,4や8が発現していた場合、そこに遺伝子が入ってしまいますよね。そうすると、逆にそこに腫瘍に対する親和性の高い抗体ができてしまうことになるので、そこに転移しやすくなるのではないかと。

○久米委員 転移はわかりませんが、少なくともT細胞以外の細胞にそのベクターが行ったときには、今度はそこに感染した例えばレンチウイルスから出てきた発現産物がどういうものかによって違いが出てきます。例えば、正直なところCARが他のT細胞以外で発現したところで、多分その細胞にはあまり悪さはしない。ただし、CARが発現すると今先生がおっしゃったようにその細胞とがんがくっついてしまっ、よそに持って行ってしまいかもしれないというのが先生のご心配ですよね。

○中村委員 他のところが発現したらどうなるのかを想像していただ只是因为ですが。

○久米委員 特異的な細胞表面の抗原は特異的と言われていますが、ものすごく少量

の発現でも、場合によっては大変なことが起こってしまうということは今まで経験されています。特に、T細胞受容体遺伝子を発現したT細胞を作ってみますと、思いもよらなかったところで微妙に発現していて、例えばメラノーマを狙ったら脳にも発現していて脳が溶けてしまった。そういう意味ではCARの特異性は非常に大切になってくるかと思えます。

ただT細胞の受容体に比べるとCARの方は今まで問題になったことはないですが、それが他の細胞に行ってしまったときには、そちらでどういうことが起こるかは、持ち込む遺伝子の性質にかかってくるので、そこは分けて考えなくてはいけないということになります。今先生がおっしゃっていることは私も充分把握しきれていなくて、これ以上のお答えはできないのですが。

○中村委員 私もDDSなどを研究してきておりますので、ターゲティングというのがとても大事とっておりますが、そういう認識（遺伝子導入のターゲティングを重視しているとの認識）のもとで進めていらっしゃるということで、安心しました。

○久米委員 今のはいわゆる指向性、トロピズムの話で、ただそれが他のところに行ったときに悪さをしないようにということで、発現レベルの調節も組み込む。要するに発現して欲しい細胞に行ったときには発現するけれど、そうでないところに行ったときは、行った先では悪さをしないような細工がベクター側に組み込まれている、というようなこともされております。

○中村委員 細胞に入った後の発現性を細胞腫ごとで制御するというような話もあったので、それであれば二重に安全性を考えておられるのかな、と感じたもので。

○久米委員 ベクターのキャパシティが許す限り、そういったものは組み込まれております。

○渡邊委員長 どうもありがとうございます。今の先生のご質問は大変重要だと思います。一方で、回答するのは難しいと感じました。おそらく久米先生がおっしゃったように、これまで使用された臨床事例が参考になり、臨床事例を丹念に注意深く観察していくことが重要だ、と今のご質問をいただいていると思います。ありがとうございます。

他にいかがでしょうか。特にないようでしたら、活発なご議論ありがとうございました。先に進みたいと思います。

今回は今年度最後の科学委員会となりますので、他の専門部会の進捗についてもご報告をお願いしたいと思います。まず、「AIを活用したプロ

グラム医療機器に関する専門部会」についてのご報告です。この専門部会は 2022 年 7 月から 2023 年の 6 月までに合計 6 回の専門部会を開催し、報告書を取りまとめでいただきました。佐久間部会長どうもありがとうございます。これについて先生から、ご説明をお願いいたします。

○佐久間委員 はい。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関する専門部会」につきましては、昨年 7 月の科学委員会でご了承いただきました報告書でありますけれども、8 月に日本語版を、12 月に英語版を PMDA ウェブサイトで公表いたしました。

関連して、今年日本生体医工学会で関連したセッションを行います。またいくつかの医用画像系などから問い合わせも来ておりますので、適切に広めていく作業を部会委員の先生方と共同して行ってまいります。

○渡邊委員長 ありがとうございます。この専門部会については前回も佐久間先生から詳しくご報告いただきましたが、非常に注目されている報告書だと思います。どうもありがとうございます。佐久間部会長におかれましては、部会長として専門部会を運営し、内容を報告書としてまとめていただき、大変ありがとうございました。

続きまして、「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」につきましては、進展がございましたらお願いいたします。

○事務局（緒方科学委員会・先端科学統括課長） こちらにつきましては事務局よりご報告申し上げたいと思います。「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」報告書につきましては、2023 年 1 月に日本語版の報告書が公表されており、現在論文化の検討が進められております。現在査読中ですので、アクセプトされ次第ウェブサイトにも掲載いたします。

○渡邊委員長 ご説明ありがとうございます。続きまして、次期専門部会テーマ候補についての議題に移りたいと思いますがよろしいでしょうか。専門部会の次の新たなテーマについて、事務局よりご提案があるとのことですので緒方課長よろしくをお願いいたします。

○事務局（緒方科学委員会・先端科学統括課長） 続きまして、次期専門部会テーマ候補につきましては、事務局よりご説明申し上げたいと思います。

まず PMDA では、既存の評価の考え方では対応が困難な先端科学技術等に対応するため、国内外から開発動向、特許、ガイドライン等の情報を広く収集・評価する手法を確立しております。この収集・評価の手法につきましては、2022 年 6 月の第 43 回科学委員会にて皆様にもご確認いた

だいております。本日ご報告がありました「AIを活用したプログラム医療機器に関する専門部会」や「標的特異性を有する *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専門部会」もこれに沿ってテーマを決定いただいたところです。

今般、この手法により「薬剤耐性（AMR）菌感染症に用いるファージ製剤」というトピックが検出されましたので、PMDA よりテーマ候補としてお諮りしたいと思います。

お手元の資料3をご覧ください。皆様すでにご存知の方も多いかと思いますが、バクテリオファージというものにつきましては、細菌を宿主とするウイルスであり、ヒトなどの細胞には感染しません。ファージ療法という考えからは旧来からあるもので、医療としては、抗菌薬の発展により下火となっていましたが、近年、AMR の対策として改めて注目されています。欧米ではすでに個別化医療としての使用実績等がございましたが、近年は大規模臨床試験等の実施の準備が進められているという状況です。

バクテリオファージは、高い宿主特異性を持つため、適用できる細菌は限定されますが、原因菌が特定されれば、高い殺菌効果と常在細菌叢への影響の低減が期待できます。ファージ療法では、ファージの菌への感染と、続く増殖機構を作用機序としておりまして、感染機構の違いにより大きく二つに分類されております。一つは溶菌ファージと呼ばれるもので、感染した細菌に自身のゲノムを注入しまして、細菌の代謝機構を利用して増殖し、宿主細胞を破壊するものです。もう一つは溶原ファージといわれるものでして、感染後、細菌の染色体中にゲノムが組み込まれてプロファージとなり、染色体 DNA とともに複製して増えるものです。今般ご検討いただきたいと思っておりますファージ療法につきましては、一つ目の溶菌ファージが用いられます。

近年では、遺伝子改変や人工的に合成したファージの研究開発も進められており、特許取得や海外臨床試験も実施されているという状況にございます。適応につきましても、今般ご検討いただきたいのは AMR、薬剤耐性菌感染症でございますけれども、それ以外にも、体内・体表の細菌叢の制御・編集技術として開発されているものもございます。

臨床の使用状況等につきまして、こちらのスライドにお示ししております。欧米では先ほど申し上げましたように、個別化医療として使われておりまして、コンパッショネートユース、エマージェンシーIND などの制度下で、多剤耐性菌の重症感染症患者に対する個別化医療として投与が

行われています。近年、感染症の適応を中心に、ファージ療法の臨床試験が実施されてきておりまして、米国では、2021年にFDAのCBERとNIHがファージ療法の科学と規制に関するワークショップを開催して広く意見交換を行っています。また、欧州EMAでは、昨年2023年にヒト用ファージ製剤に関するガイドライン作成のためのコンセプトペーパーが发出されています。

日本国内の状況につきましては、研究機関や製薬企業が共同で研究開発を進めているという状況でございまして、AMEDでの研究事業として採択されている議題もございまして、またPMDAの治験相談におきましても、事前面談等の事例がいくつか出てきておりまして、生物由来製品や、カルタヘナ法規制への該当性、ファージの特徴に関する品質や安全性試験項目などに関する相談などが寄せられているという状況です。

特許の情報をお示ししております。ファージ療法の開発状況の全体像を見るために、特許に関する調査を行ったものです。特許の情報の中で、タイトルに「ファージ」、それから文章中に「抗菌」の用語を含むものを抽出し、領域別にグラフに示しております。ご覧いただきますように、2018年頃から徐々に関連する特許の数が増えてきておりまして、その多くが、ピンクの医療に関するもの、青色の医学に関するものが多いということが確認できるかと思えます。

これらに加えまして、検索語に「resistan」、いわゆる「耐性」という言葉を追加して、領域別に関係するものを見てまいりますと、ご覧いただけますように、赤色のドットですね、こちらが特許の情報になりまして、各種感染症、黄色ブドウ球菌、大腸菌、緑膿菌等の疾患原因菌ごとの集合に配列されていることがわかるかと思えます。また、ファージにつきましては、すでに食品添加物、いわゆる動物の表面の細菌を殺すために使われている領域が広くございまして、こういった食品添加物の領域でもドットが見られるということはこの資料から確認できるかと思えます。

ご説明申し上げました通り、特許、臨床試験の開発状況等から、薬剤耐性菌感染症に用いるファージ療法に関しましては、近年の状況を鑑みまして、新しく科学委員会でご検討いただくテーマとしてふさわしいものと考えております。

ご検討いただく際の論点としましては、審査部門とも相談しまして、遺伝子改変ファージを含めていくのか、感染菌の特定を含めるのか、そういったスコープを明確にした上で、品質の特性、非臨床安全性評価、ま

たは臨床開発に向けた留意点等を整理いただけましたらありがた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　ご説明ありがとうございます。ただいまご提案いただきました「薬剤耐性（AMR）菌感染症に用いるファージ製剤」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、これについてご質問、ご意見等ありましたらよろしくお願いたします。

○関口委員　ご説明ありがとうございます。私からは意見ですが、この課題はとてもタイムリーで時宜を得た、良いタイミングでの課題ではないかと思っております。私の方は微生物、バクテリアの研究をやっておりますが、バクテリア等をファージで制御するというのは昔から結構やられていることですが、最近かなり研究開発も活発ですので、時宜を得た課題ではないかなと思っております。以上です。

○堀委員　非常に素晴らしいテーマだと思いますが、AMR自体は厚生労働省や農林水産省など様々な省庁で取り扱っていて、しかも医学、農学、食品などさまざまな角度から扱っているの、どういうスコープでまとめていくか、PMDAとしてどういうふうにまとめていくかがとても大切かなと。これまでいろんな科学者が同じことをずっと言っていると思います。ファージというものに限局して、切り口をシャープにして論議しないと、また同じような報告書になってしまうのではないかなと感じました。

○事務局（緒方科学委員会・先端科学統括課長）　実は、抗菌薬を担当する新薬審査部、それからバイオ製品を担当しております再生医療製品等審査部とも相談しまして、まさに今ご指摘いただいたような点について議論してまいりました。このスコープを明確にしていけないと、我々の審査に資するようなものになっていけないのではないかなという話がありましたので、今ご指摘いただきました点を考慮しながら、ぜひまた先生方のお知恵もお借りしながら進めていけましたら幸いです。

○渡邊委員長　PMDAの科学委員会だからこそ、というようなご提案をしていただければありがたいと思います。

○中岡委員　いろいろ研究はされているのでしょうけれど、安全性という切り口から見たときに、今までどの程度の研究がされているのかが結構ポイントになってくるのかなと思っております。効果そのもののみを謳う方が結構おられるんですけど、実際に体の中に入れる時に、どういうふうなことが起こりうるかというところ、副作用というか。そういうところの知見は、結構積み重なっていると思ってよろしいですか。

一番気になったのは、食品添加物で使われているというのが非常に興味深くて。口の中に入るわけですね。そこに議論が行ってしまうと発散する可能性があるのも、あまり追求しない方がいいと思いますが。医薬品として使った時の安全性として、ある程度項目が整理されつつあるのか、まだそれは発散している状態なのかというところ、もしご存知でしたらご教示いただきたいです。

○事務局（緒方科学委員会・先端科学統括課長） ありがとうございます。事務局よりご説明申し上げます。私もこの道の専門ではなく、事務局としての浅はかな知識で大変恐縮ではございますけれども、食品添加物として用いられた経緯といいますのは、ファージそのものは広く自然界にあるもので、我々が日常的に接しているものです。細菌に対しては影響がありますけれども、いわゆるヒト細胞や哺乳類の細胞に対しては影響がないので、細菌だけを処理するために、例えば、私が少し読んだ記事ですと精肉の表面に付着する菌を殺菌して食中毒を防止するというような観点で、米国の方では食品添加物としての承認があり、それに関する規制が別途あるようです。

しかしながら、審査部門として関心がありますのは、あくまでも、AMRの感染症治療として、カルタヘナの問題であったり、環境への影響であったり、そういったところが着眼点になるのではという話もありました。

あとは、遺伝子組み換え技術によって、耐性を起こしている遺伝子をターゲットとした変異をさせたものをスコープに含めるのかなど、感染症治療の中での位置付けも踏まえてスコープを明確にした上で、今先生からお話があったような点を整理していければと考えております。

○中岡委員 ある程度の方向性自体はわかりました。時機を得ているという先生のお話もあったので、多分ある程度の研究が進んでいることは期待しておりますし、ファージ自体を入れることによる免疫反応の惹起もあるでしょうから、そのあたり、いろいろ知見がありましたらそういうのをまとめていかれるといいものになるのかな、と思いました。

○渡邊委員長 ありがとうございます。これまでの二番煎じを避けて、スコープを明確化してということだと思いますが、他にいかがでしょうか。

特にご意見ないようでしたら、「薬剤耐性（AMR）菌感染症に用いるファージ製剤」についての専門部会設置の可否について、ここでお諮りしたいと思います。「薬剤耐性（AMR）菌感染症に用いるファージ製剤」について、専門部会を設置するということによろしいでしょうか。よろしいということでしたら、挙手をしていただければありがたいと思います。

- 事務局（緒方科学委員会・先端科学統括課長） 会議室の方は、参加委員の皆様、挙手
いただいてご賛同いただいております。
- 渡邊委員長 皆様のご賛同をいただき、どうもありがとうございました。それではこの
テーマで専門部会の設置をしていただくということでお進めください。
この他にも、テーマ候補につきまして委員の先生方からご提案等あれば、
ありがたく思います。専門部会を設け議論して欲しいというテーマがあ
りましたらお知らせください。
- 中村委員 バクテリオファージの件ですが、溶菌ということに特化してやるという
ことになるだろうと思うのですが、例えば、溶菌ではなくてファージな
ので、バクテリアの中に遺伝子を入れることになりますよね。そうする
と、前に腸内細菌のプロジェクトがありましたよね。腸内細菌に何か遺
伝子を入れて、腸内細菌の制御をすることによって病気を治すとか、そ
のようなことも視野に入れてはどうかと思いました。せっかく腸内細菌
のプロジェクトがありましたから、その進化形ということにもなるの
かなと思い、意見を申し上げました。
- 事務局（緒方科学委員会・先端科学統括課長） まさにご指摘の点、PMDA 内部でも議
論がございました。腸内細菌フローラに関しましては、先般、専門部会
の方で皆様にご検討いただきました結果、実はその報告書を確認しなが
ら企業が開発を進めているような状況でございまして、少しずつ、事前
面談に来るなど開発が進んでいると承知しております。
今回のテーマに関しましては、AMR に限定した背景の一つでもあります
が、やはり腸内細菌への影響とオーバーラップしてしまうと、どうして
も論点のフォーカスがぼやけてしまうというところもございます。した
がって、今回に関しましては、まずは AMR の感染症治療として、腸内細菌
の改善による改善ではなくて、薬剤による効果や安全性のところフォー
カスをして、と考えている次第でございます。
- 堀委員 今回の点ですが、大阪公立大学の先生がすでに腸内フローラのファージの
研究をされていて、ライブラリを作ったりされているので、もしかする
とそういう先生にオブザーバーで意見を求めたりとか、何か一言コメン
トいただくとかそういう形もいいかと思っております。
- 中江委員 ありがとうございます。私もこの分野は専門ではございませんので、的
外れかあるいは非常にプリミティブなことになるろうかと思うんですけれ
ども、一つ確認しておきたいのは先ほどから1度だけバクテリオファージ
という名称をお使いになりましたが、ずっとファージという名前を使わ
れていて、ファージは細菌にしか行かないというような前提でお話がず

っと進んでおりました。これはバクテリオファージをファージとおっしゃっていると考えるとよろしいですか。

- 事務局（緒方科学委員会・先端科学統括課長） そのような解釈でございます。省略して申し訳ございません。
- 中江委員 私が聞いたかったのは、バクテリオファージに特化して、機構としてはこのテーマではあくまでも AMR に対する、という判断でなされているわけですが、その場合、バクテリオファージのことをファージと呼んでも、科学的にはよろしいのですか。
- 事務局（緒方科学委員会・先端科学統括課長） そのように私は理解しておりますが、その点も含めて、先生方と確認申し上げてまいりたいと思います。一般的には、バクテリオファージをファージと称していると私自身は承知しております。
- 中江委員 そうなんですね、ファージといった場合はバクテリア以外に関するものは、一般的に無視していいということなんでしょうか。
- 事務局（緒方科学委員会・先端科学統括課長） この中ではバクテリオファージをファージと呼ばせていただいておりますが、バクテリオファージ以外にファージがあるかというご指摘でしょうか。
- 中江委員 バクテリア以外の細胞をターゲットとするようなファージがあるように思うのですが、この専門部会ではバクテリオファージをファージと呼びます、と最初に定義をする必要があるのかを教えていただきましたかということですか。
- 関口委員 私の理解ですが、大きなカテゴリーとしてウイルスというものがあって、バクテリアやアーキアに感染するものがファージと呼ばれ、それ以外の一般的に動物細胞などに感染するものはそのままウイルスと呼ばれる、という認識でした。
- 中江委員 ありがとうございます。
- 渡邊委員長 他にはよろしいでしょうか。事務局の方に伺いたいのですが、もし何かご提案があったら、いつでも事務局の方で受け付けていただけるということよろしいでしょうか。
- 事務局（緒方科学委員会・先端科学統括課長） はい。我々の情報収集と合わせまして、先生方からも随時ご提案いただけましたら、我々の方でも検討を進めてまいりたいと思いますので、引き続きご協力いただけましたら幸いです。
- 渡邊委員長 どうもありがとうございます。
それでは先ほど事務局から提案いただいた、このテーマについて専門部会を設置していただくという方向で進めていただきたいと思います。よ

ろしく願います。活発なご議論ありがとうございました。

本日予定していた議題は以上になると思いますが、事務局から何かございますでしょうか。

○事務局（緒方科学委員会・先端科学統括課長） ありがとうございます。今回をもちまして、第6期の科学委員会が終了となります。理事長の方からぜひご挨拶をとのことですので、お願いいたします。

○藤原理事長 第6期の科学委員会、皆様本当にありがとうございました。科学委員会が2012年に始まりまして、2年ごとに様々な課題を検討していただいて、私は2019年からPMDAに来ておりますけれども、毎回次の科学の発展というか、医療の発展に繋がるような、ついていけないところもありますが、これまでの成果が必ずそのあと生きているのを見ていて実感いたします。この第6期にあたって、3つの課題の報告書ができてきているところでございますが、本当に助かります。PMDAの将来に繋がるさまざまな検討をしていただいて、第6期の方々にはありがとうございましたともう一度言わせていただきたいと思います。

第7期に続けて残られる方もいらっしゃるし、もし外れられた方も、今度は科学の分野から私どもPMDAに、いろんなサポートを引き続きお願いできればと思っております。これを私の最後の挨拶にしたいと思えます。本当にありがとうございました。

○事務局（緒方科学委員会・先端科学統括課長） 次期科学委員会につきましては、現在の規程上、再任が1回までという規程がございますので、その規程に則りまして、ご都合の許す先生方には別途ご相談申し上げたいと思えます。

理事長からもお話がございましたように、これまでご協力いただきました先生方、引き続き今後もPMDAを見守っていただきまして、何かありましたらご相談申し上げる機会を持てれば、我々としては非常に心強く思いますので、引き続きどうぞよろしくお願いいたします。事務局を代表いたしまして、第6期科学委員会にご協力いただきました渡邊委員長、また他の先生方も支えていただきましてありがとうございました。

○渡邊委員長 第6期科学委員会の委員長を2年間担当させていただきました。この間にご支援、ご協力いただいた委員の先生方、またPMDAの事務局の皆様にご心より御礼申し上げます。どうもありがとうございました。

それでは本日予定した議題はすべて終了ということで、第6期科学委員会をこれで閉じさせていただきたいと思えます。どうもありがとうございました。