

第 48 回科学委員会 議事概要

日時：2024 年 6 月 13 日（木）

場所：独立行政法人医薬品医療機器総合機構 会議室 1 と Web によるハイブリッド開催

出席委員：

家田 真樹	慶應義塾大学医学部 内科学（循環器内科） 教授
岩井 一宏	京都大学 理事・副学長
神田 玲子	量子科学技術研究開発機構 放射線医学研究所 所長
○高橋 英彦	東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 精神行動医科学 教授
◎富田 泰輔	東京大学 大学院薬学系研究科 機能病態学教室 教授
中江 大	帝京平成大学 健康医療スポーツ学部 医療スポーツ学科 動物医療コース 教授
中岡 竜介	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
堀 正敏	東京大学 大学院農学生命科学研究科 獣医薬理学研究室 教授
松山 裕	東京大学 大学院医学系研究科 公共健康医学専攻 生物統計学 教授
横溝 岳彦	順天堂大学 大学院医学研究科 生化学・細胞機能制御学講座 主任教授

（五十音順・敬称略）

◎：委員長、○：副委員長

議事次第：

1. 開会の挨拶
2. 第 7 期科学委員会委員等の紹介
3. 委員長・副委員長の選出
4. 科学委員会について
5. 専門部会活動報告
6. その他

資料：

- 資料 1 [第 7 期科学委員会 委員名簿](#)
- 資料 2 [科学委員会について](#)
- 資料 3 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 報告書案骨子
- 資料 4 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 報告書案
- 資料 5 薬剤耐性（AMR）菌感染症に用いるファージ製剤の検討方向性について

資料 6 PMDA 第 5 期中期計画における科学委員会の運営について

(注) 資料 3、資料 4、資料 5 は非公開

議事録

第 48 回科学委員会議事録

以上

科学委員会委員名簿（第7期）

いえだ まさき
家田 真樹

慶應義塾大学 医学部 内科学（循環器内科） 教授

いわい かずひろ
岩井 一宏

京都大学 理事・副学長

かんだ れいこ
神田 玲子

量子科学技術研究開発機構 放射線医学研究所 所長

くろだ ともひろ
黒田 知宏

京都大学 医学部附属病院 医療情報企画部 教授

せきぐち ゆうじ
関口 勇地

国立研究開発法人 産業技術総合研究所 生命工学領域 バイオメディカル研究部門 統括研究主幹

たかはし ひでひこ
高橋 英彦

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科精神行動医科学 教授

たまり まゆみ
玉利 真由美

東京慈恵会医科大学 総合医科学研究センター 分子遺伝学研究部 教授

とみた たいすけ
富田 泰輔

東京大学 大学院薬学系研究科 機能病態学教室 教授

なかえ だい
中江 大

帝京平成大学 健康医療スポーツ学部 医療スポーツ学科 動物医療コース 教授

なかおか りゅうすけ
中岡 竜介

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

ほり まさとし
堀 正敏

東京大学 大学院農学生命科学研究科 獣医薬理学研究室 教授

まつやま ゆたか
松山 裕

東京大学 大学院医学系研究科 公共健康医学専攻 生物統計学 教授

やました ふみよし
山下 富義

京都大学 大学院薬学研究科 数理治療薬学分野 教授

よこみぞ たけひこ
横溝 岳彦

順天堂大学 大学院医学研究科 生化学・細胞機能制御学講座 主任教授

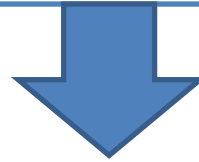
（五十音順）

科学委員会について

科学委員会 設置経緯

<PMDAを取り巻く課題>

- ① 再生医療等先端科学技術分野（抗体医薬、コンパニオン診断薬、人工心臓、再生医療、ガンワクチン etc. ）における研究内容を理解した審査・相談業務が求められている
- ② より迅速に医療現場に届けるには、申請前の非臨床、臨床試験、あるいはシーズ段階からの先端科学技術に対する的確な相談・助言が求められている
- ③ 加速する技術革新をキャッチアップし、最先端の技術の実用化に貢献できる審査員の継続的な育成にはアカデミアとの密接な連携が必要



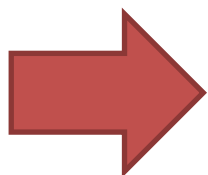
科学委員会設置（2012年5月）

科学委員会の役割等について

<目的>

科学委員会では、今後の医療イノベーションの推進も踏まえ、レギュ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・コミュニケーションを強化し、先端科学技術応用製品へのよりの確な対応を図ること。

- 先端科学技術応用製品に対する対応方針の提言
- ガイドライン、ガイダンス等の作成に関する提言
- その他、審査等業務の科学的な面における向上方策の提言



そのため、PMDAのRS部門においては、先端科学技術に対する規制上の課題に係る
情報の収集及び整理を実施しております。

先端科学技術の調査及び評価（これまでの検討）

【モダリティ】

医薬品

細胞内標的に作用するペプチド・抗体医薬
細胞内標的に対するナノキャリア
到達困難組織（眼、脳等）への薬物輸送
核酸医薬品
生体内合成医薬品
タンパク質分解誘導薬
セラノスティクス
次世代抗体医薬品
（抗体薬物複合体、二重特異性抗体）

ダイレクトリプログラミング
メンブレンベシクル利用製剤
スプライシング調節薬

再生医療等製品

ミトコンドリア製剤
バクテリアベクター
子宮内遺伝子治療
多能性幹細胞由来オルガノイド移植
RNA編集
細胞を担体とする薬物送達（例：赤血球）
iPS細胞を用いた遺伝子幹細胞療法
聴覚・視覚の再生医療

医療機器

デジタルヘルスアプリ
初期自動診断システム
術中診断機器
Electroceuticals, closed-loop型埋込医療機器, brain computer interface
脳へのフィードバック機能を備えた義手

【製造、評価技術等】

幹細胞オルガノイドによる創薬評価
植物によるタンパク質製造

細胞製剤評価に用いる造影剤
バイオファブリケーション

調査・影響評価・対応検討

マイクロバイオータ製剤

エクソソーム製剤

ファージ製剤

ゲノム編集

In vivo遺伝子治療用
製品（CAR T）

AI活用プログラム
医療機器

これまでの科学委員会の成果（報告書）

これまでの科学委員会の活動・議事録はPMDAウェブサイトに掲載
<https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/science-committee/0001.html>

第1期 (2012年5月～2014年3月)	・ 医薬品の開発・承認審査に関わる個別化医療の現状評価に関する議論の取りまとめ ・ 抗がん剤の非臨床薬理試験に関する取りまとめ ・ iPS細胞等をもとに製造される細胞組織加工製品の造腫瘍性に関する議論のまとめ
第2期 (2014年4月～2016年3月)	・ プラセボ対照試験の現状と考え方 ・ 抗悪性腫瘍薬開発における非臨床試験の活用に関する提言（Cancer Science誌に採択） ・ 整形外科インプラントの強度評価への数値解析使用に関する報告書 ・ 医療機器の小児への適応評価のあり方に関する議論のまとめ ・ 再生医療等製品の品質確保における基本の考え方に関する提言
第3期 (2016年4月～2018年3月)	・ アカデミアと企業との連携による創薬を促進するための課題と提言 2017 – 日進月歩の科学の中で – ・ 希少がんの臨床開発を促進するための課題と提言 2017 – アカデミア及びレギュラトリーサイエンスの視点から –（Cancer Science誌に採択） ・ 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（Advanced Biomedical Engineering誌に採択）
第4期 (2018年4月～2020年3月)	・ 薬剤耐性菌感染症治療薬の臨床評価に関する報告書 ・ ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療用製品等の品質・安全性等の考慮事項に関する報告書（Human Gene Therapy誌に採択）
第5期 (2020年4月～2022年3月)	・ 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に関する専門部会報告書 ・ マイクロバイオーム研究に基づいた細菌製剤に関する報告書
第6期 (2022年4月～2024年3月)	・ 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報告書 ・ AIを活用したプログラム医療機器に関する報告書

PMDA 第7期科学委員会

◆ 役割

医薬品・医療機器・再生医療等製品審査業務等業務の科学的側面に関する事項を検討する。

具体的役割として、最先端科学技術等の科学的検討事項に関して、最新の知見に基づく留意点の取り纏め等が期待される。個別品目の承認審査には関わらない。

(議題例)

- － 最先端科学技術等の評価に関する提言
- － 専門的見地から議論すべきテーマの助言

◆ 委員

別添の14名の委員で構成（任期2年間、再任可）

PMDA第5期中期計画における 科学委員会の運営について

- 第48回科学委員会（令和6年6月13日）

PMDA 第5期中期計画(2024～2028年度)

第5期中期計画

3 審査等業務

患者ニーズの高い希少疾病用医薬品、小児用医薬品等、あるいは有望なシーズを持つ海外ベンチャー等に対する開発に向けた対応を強化するとともに、審査業務の一層の質の向上、高度化に取り組むことを通じて、国民が、世界最先端の医薬品、医療機器、再生医療等製品等の恩恵をより早く、より安全に受けることができるようにする。

また、適切かつ円滑な業務運営を行うため、審査部門内の連携及び組織見直しを含めた必要な体制の整備を図るとともに、厚生労働省と緊密な連携を取りつつ、以下の施策を進める。

(3)レギュラトリーサイエンスの推進による業務の質の向上

イ 科学的エビデンスの充実・強化

② 審査・相談上の課題を集約し、部門横断的に検討できる体制の確立

- ・レギュラトリーサイエンスセンターにおける情報整理及び科学委員会での議論の促進あるいは部門横断的な検討の進捗管理の強化などを通じて、より計画的に検討できる体制を確立する。

PMDAの第5期中期計画における科学委員会への期待

革新的技術や新たな科学的知見

PMDA

PMDAとアカデミアの連携により、
迅速かつ戦略的に検討

科学委員会

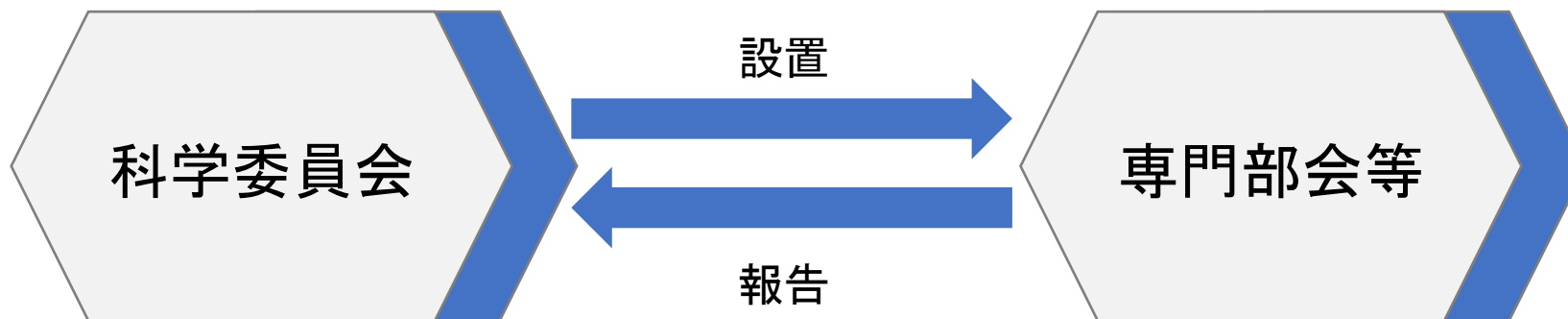
適切な評価及び実用化を促進

PMDAとアカデミアと
の連携の基盤

審査、安全業務等の質の向上

科学委員会の運営要領改正（令和6年7月1日施行予定）

現在



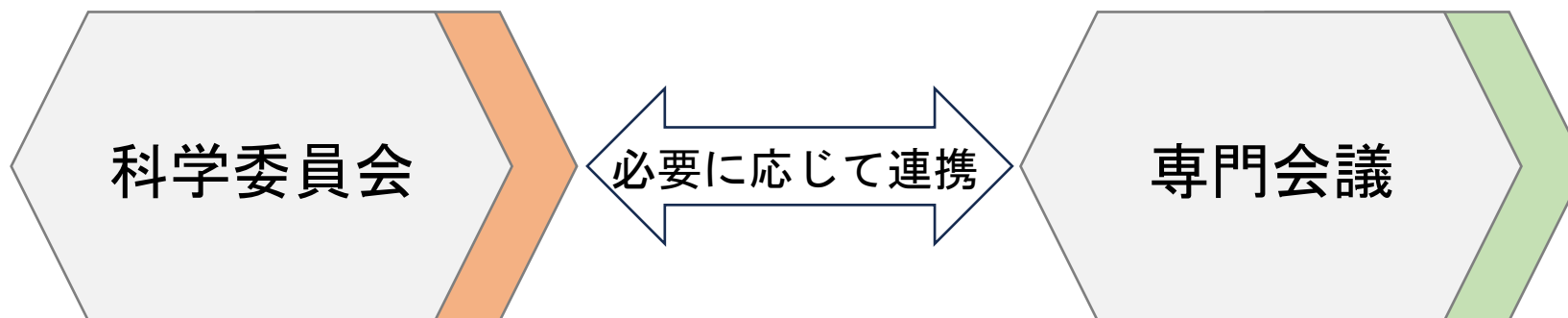
- 召集は委員長ではなく、理事長に変更
- 委員の再任回数の制限を廃止

改正

- 検討課題に応じて迅速かつ柔軟な対応を可能とするため、科学委員会とは独立して理事長が開催（専門部会は廃止）

改正

これから



より長期的視点で専門的見地を踏まえ、大所高所からの助言

検討トピックごとに、専門家とPMDAで迅速に意見交換

※ファージ製剤に関する検討は、今後専門会議として実施

科学委員会と専門会議の役割

科学委員会

(大所高所からの助言)

- PMDAの革新的技術等への取組みに関する意見交換
- PMDAとして検討すべき課題等に関する助言 など



より早期の段階からの課題把握と検討開始

専門会議

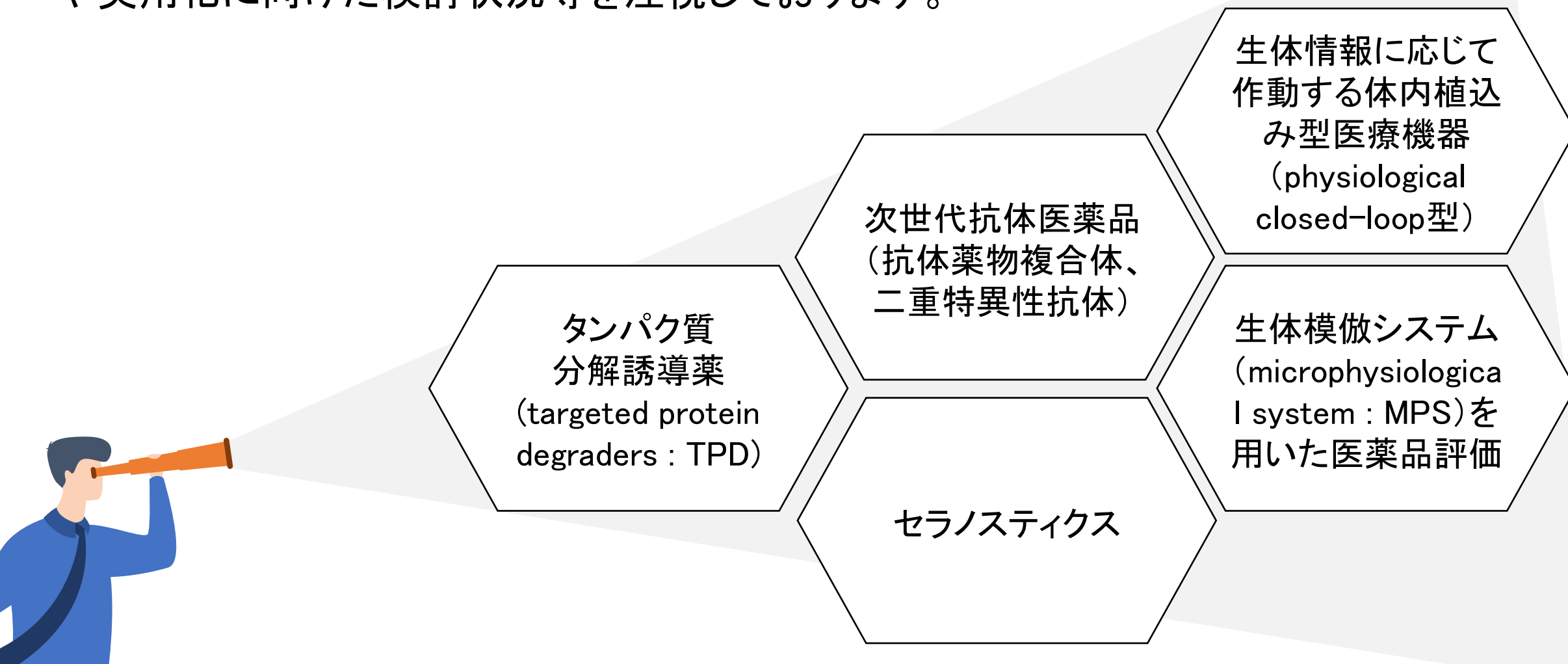
- トピックごとに専門家を指名(専門委員から指名)
- 革新的技術や最新の科学知見等に関する情報の提供
- 薬事的課題に関する専門的見解の提示



革新的技術等の実用化に必要な課題について、適切な検討を促進し、考慮すべき事項等の速やかな公表

(参考)PMDAにおいて、情報収集中の課題

現在PMDAでは、下記のようなトピックに関して、技術の内容や実用化に向けた検討状況等を注視しております。



第48回科学委員会

日時	令和6年6月13日(木)
	15:00～
場所	PMDA 会議室 1
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、ただいまより第 48 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。本日は通算で 48 回目、第 7 期としましては初回の科学委員会となります。

初めに事務局から、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。まず委員の出席状況を申し上げます。14 名の委員のうち本日 10 名にご出席を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 条に基づきまして、本委員会の成立をご報告申し上げます。

今回は Web 及び対面のハイブリッド会議となっております。会議室にて 3 名、Web にて 7 名のご参加をいただいております。黒田委員、関口委員、玉利委員、山下委員の 4 名につきましては、本日はご欠席と伺っております。

配付資料の確認をいたします。資料につきましては 6 月 10 日に事務局よりメールをお送りしております。また先ほどご案内申し上げました通り、当日配布資料といたしまして、資料 6 を追加しております。Box にも格納しておりますので、適宜ご参照のほどお願いいたします。また資料の不足等ございましたら事務局までお知らせください。

本日の資料は、議事次第・資料目録、資料 1（第 7 期科学委員会 委員名簿）、資料 2（科学委員会について）、資料 3（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 報告書案骨子）、資料 4（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 報告書案）、資料 5（薬剤耐性（AMR）菌感染症に用いるファージ製剤の検討方向性について）、資料 6（PMDA 第 5 期中期計画における科学委員会の運営について）、こちらの 6 点をお配りしております。資料の取り扱いにつきまして、資料 3, 4, 5, 6 は、現時点で取扱注意のため、コピー等の複製、第三者への開示はご遠慮いただきますようお願い申し上げます。

また、Web から参加の先生方におかれましては、ハウリング防止のために、通常マイクはミュートとしていただき、ご発言の際に有効としていただきますようお願いいたします。

会議終了後に録音から文字起こしをして、議事録を作成いたします。ご発言いただきました先生方にはご確認をお願いいたしますので、ご協力のほどお願いいたします。

それでは開催にあたりまして、PMDA 藤原理事長よりご挨拶申し上げます。

す。藤原理事長よりよろしくお願いいたします。

○藤原理事長 本日は第7期としては最初の科学委員会となりますので、一言ご挨拶申し上げます。ご参集いただいた委員の方々には、心よりお礼を申し上げます。

PMDA の業務の基本は、理念にありますように、「有効性、安全性について科学的視点での確な判断を行う」ということでございます。この科学的な判断のために、科学委員会は非常に重要な役割を果たしております。

すでにさまざまな新しい革新的な技術が医療製品に活用されてきており、このような新しい技術に対して、委員の先生方からのご助言等が、タイムリーに適切な対応が求められる PMDA にとって、たいへん貴重なものとなっております。

第6期科学委員会では、「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」と「AI を活用したプログラム医療機器」について報告書をおまとめいただきました。これらのテーマは、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、非常にタイムリーに PMDA から情報発信できたと考えております。

今期の科学委員会においても、第6期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おります。

PMDA としましても、今後、先端科学技術の収集を体系的に進め、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たいと思っておりますので、委員の先生方におかれましては、一層の御支援のほど、よろしくお願い申し上げます。

○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。それでは早速ではございますが、議題2、第7期科学委員会委員のご紹介に移らせていただきたいと思います。本日は第7期の初回となりますので、委員の先生方の自己紹介を簡単に、お名前、ご所属等いただければと思います。大変恐縮ではございますが名簿の五十音順に、家田委員よりお願いできましたらと思います。

○家田委員 慶應義塾大学医学部循環器内科の家田と申します。今回から委員に加えていただきました。私がお役に立てることがありましたら、積極的に関与していきたいと思っておりますのでどうぞよろしくお願いいたします。

○岩井委員 京都大学の岩井でございます。前回からの参加でございますけれども、ほとんど前回役立っていなかったと思っておりますので、今回は少し役に立てれば嬉しいと思っております。どうぞよろしくお願い申し上げます。

- 神田委員 量子科学技術研究開発機構、放射線医学研究所の神田と申します。今回から参加させていただきます。どうぞご指導のほどよろしくお願いいたします。
- 高橋委員 東京医科歯科大学、精神科の高橋と申します。私も今回から初めてでまだ様子がわからないところもありますが、徐々に慣れていきたいと思えます。よろしくお願いいたします。
- 富田委員 東京大学薬学部の富田でございます。前期では副委員長を務めさせていただきましたが、今期はこの科学委員会に貢献できるように、いろいろな努力したいと思っておりますのでどうぞよろしくお願いいたします。
- 中江委員 中江でございます。帝京平成大学におりまして、科学委員会には前期から参加させていただいております。今期も引き続きまして皆様ご指導のほどどうぞよろしくお願いいたします。
- 中岡委員 国立医薬品食品衛生研究所、医療機器部で室長を務めております、中岡と申します。私も前期から引き続きの参加になります。専門は基本的にはバイオマテリアルや生体安全性なのですが、最近の専門として AI を担当しておりまして、その関係で前期から呼ばれたものと考えております。今回も何か貢献できればと思っております。どうぞよろしくお願いいたします。
- 堀委員 東京大学大学院農学生命科学研究科、獣医薬理学研究室の堀と申します。前期に引き続いてとなりますが、薬理学と、比較動物医科学の立場から貢献したいと思えます。引き続きよろしくお願いいたします。
- 松山委員 東京大学大学院医学系研究科の松山です。専門は生物統計学です。今回から参加させていただきます。よろしくお願いいたします。
- 横溝委員 順天堂大学大学院医学研究科、生化学の横溝と申します。前期から引き続いての継続となります。どうぞよろしくお願いいたします。
- 事務局（緒方科学委員会・先端科学統括課長） 僭越ながら私の方からご欠席の 4 名の委員につきましてご紹介させていただきます。
- 黒田委員、京都大学 医学部附属病院 医療情報企画部 教授。関口委員、国立研究開発法人 産業技術総合研究所 生命工学領域 バイオメディカル研究部門 統括研究主幹。玉利委員、東京慈恵会医科大学 総合医科学研究センター 分子遺伝学研究部 教授。山下委員、京都大学 大学院薬学研究科 数理治療薬学分野教授。以上 4 名にも今回の委員をお引き受けいただいております。
- また、本日は専門部会活動報告がございますので、「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」

の久米部会長にもご参加いただいております。久米先生は第 6 期で科学委員会委員を務められ、本日は専門部会長としてご参加いただいております。

それでは早速ですけれども、議題 3 に進めてまいります。委員長副委員長の選出を行いたいと思います。設置規程第 5 条第 1 項に基づき、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おります。

僭越ながら事務局からのご提案ですが、委員長は第 6 期で副委員長を務めていただきました富田委員にお願いしたく存じますが、委員の皆様いかがでしょうか。もし異議のある先生方いらっしゃいましたら挙手の方お願いできればと思います。

(一同異議なし)

皆様から特に異議はないということで、進めさせていただいてよろしいでしょうか。では、富田先生に委員長をお願いしたいと思います。富田先生、以降の進行をよろしくお願いいたします。

○富田委員長

ありがとうございました。このたび、第 7 期科学委員会の委員長を拝命いたしました、富田でございます。改めて皆様よろしくお願いいたします。

私自身は、専門としましては認知症、アルツハイマー病の創薬研究を 30 年近くにわたって行ってきました。先生方よくご存知のように、現在、アルツハイマー病のお薬がようやく承認されてきたという現状でございます。ここに至るまでの過程では、様々な科学的な発展と、創薬における様々な困難などがございまして、それをいろいろな観点から進めてきた中には PMDA 含め皆様の努力、ご尽力があったと理解しております。その一助となるべく、今期では委員長として、非常に若輩者ではございますが努力したいと思いますのでどうぞよろしくお願いいたします。

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おりますので、私から指名したいと思います。副委員長は高橋英彦先生にお願いいたします。高橋先生、よろしくお願いいたします。

○高橋副委員長

承知いたしました。よろしくお願いいたします。改めまして、私は精神医学が担当で、脳科学の中でも脳画像、認知神経科学など、どちらかというとドライな研究をやっております。最近では AI など絡めてやっております。私が所属している精神科で一番大きな学会である、日本精神神経学会の方でも医療機器委員会の委員長をしておりまして、精神科

だとお薬もありますが、行動変容を起こしていくようなアプリ開発など、いろいろな医療機器に関連がありますので、そういうところなら少しは専門性を活かせるかもしれません。富田先生のお力になれるかどうか甚だ不安ではございますが、よろしくお願いいたします。

○富田委員長 高橋先生ありがとうございました。

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、科学委員会について事務局より簡単にご説明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） 科学委員会事務局、RS 統括部の緒方と申します。私の方から PMDA の科学委員会につきまして、簡単にご紹介いたします。

PMDA の科学委員会は、2012 年 5 月に設置されました。その背景として、再生医療などの先端科学技術の進展に伴い、PMDA の審査等業務においても専門的な研究内容を理解した対応が求められるようになってきたこと、医療製品を迅速に医療現場に届けるためには、このような先端科学技術に対する的確な相談・助言を開発早期から実施する必要があったことなどがあげられます。

PMDA 科学委員会では、今後の医療イノベーションの推進も踏まえ、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・コミュニケーションを強化し、先端科学技術応用製品へのよりの的確な対応を図ることを目的としています。そのため、先生方におかれましては、先端科学技術応用製品に対する対応方針やガイダンス等の作成、審査等業務の科学的側面を向上するための方策などにつきまして、ぜひご提言をお願いできますと幸いです。

PMDA の RS 部門では、先端科学技術に関する規制上の課題や、関連する情報の収集及び整理を実施しています。これまで、こちらに示すような様々なモダリティや先端科学技術につきまして、情報の収集、整理を行い、実用化や PMDA における審査・相談業務の実施状況などを鑑みて調査し、PMDA の業務への影響を評価してまいりました。その結果、右側に示すマイクロバイオーム製剤、エクソソーム製剤、ゲノム編集技術、CAR-T 製剤、AI 活用プログラム医療機器などのテーマを科学委員会専門部会にてご検討いただきました。

第 1 期から第 6 期までの間に、こちらに示すように医薬品、医療機器、再生医療等製品と多岐にわたるテーマについて、計 17 報の報告書を作成いただいております。これらの報告書は日本語のみならず、英語としても公表し、国内のみならず、海外の関係者にも参照いただいております。

本日が初回となります第 7 期科学委員会におきましては、計 14 名の先生方に科学委員会委員をお願いいたしまして、令和 6 年度は議題に応じて最大 3 回の開催を予定しております。科学委員会では、個別品目の承認審査にはかかりませんが、委員の先生方におかれましては、PMDA の審査等業務の科学的側面につきまして、最新の知見に基づきご助言、ご提言をいただければ幸いです。

○富田委員長 ありがとうございます。科学委員会のご説明に関しまして、ご質問等ございますでしょうか。Web でご参加の方は手を挙げる機能でいただければと思いますが、いかがでしょうか。

続きまして、議題 5、専門部会活動報告に移ります。まず「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。

本専門部会は、昨年 6 月に第 1 回専門部会を開催し、計 7 回の専門部会会合を経て、報告書案をとりまとめいただきました。それでは、久米部会長ご説明をお願いいたします。

○久米部会長 ただいまご紹介いただきました専門部会長の久米と申します。

資料は、報告書の案を資料 4 として、それをダイジェストした説明用のスライドとして資料 3 を皆様にお配りしております。本日は報告書案を読み上げている時間がございませんので、目次の順に従って作った資料 3 のスライドをご説明いたします。

まず背景といたしまして、遺伝子導入を利用した医療製品の承認品目も増え、その中には非常に著明な効果を示すものも出てきました。代表的な in vivo 遺伝子治療、すなわちベクターを直接人体に投与するものとしては、脊髄性筋萎縮症に使われたアデノ随伴ウイルスベクター、ex vivo 遺伝子治療、細胞を一旦体の外に取り出して遺伝子導入を行ったのちに患者さんに戻すものですが、これにはキメラ抗原受容体発現 T 細胞、通称 CAR-T、があります。CAR-T は我が国でも製品が承認されており、非常に有効ですが、普及には多少の問題点があります。まず、高度施設・人員を要し、時間がかかり、結果的に高価で実施施設に限られる。そのため CAR-T 療法を in vivo で、すなわち直接ベクターを投与するかたちで行えないかという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、臨床試験開始も目前になっております。さらにこの動きが活発化すれば、当然他の用途に関しても類似製品が出てくるであろうということがありまして、審査する側もそれに備える必要があります。また、もう一つの追い風といたしましては、COVID-19 ワク

チンの使用実績、これまでウイルスベクターが主でしたが、非ウイルスベクターとして脂質ナノ粒子を含むナノキャリア、mRNA などの核酸複合体の応用が非常に期待されているという側面があります。

この報告書をまとめるにあたり、主な対象読者としましては、遺伝子治療用製品の開発者、企業です。それからさらに早期のベクター等の開発研究者、企業やアカデミアの先生方、これを開発支援、審査する規制当局者となります。主な報告書の目的といたしましては、従来の ex vivo 遺伝子治療を in vivo に置き換えるにあたって、臨床試験を開始するためにはどのような留意事項があるのかを整理し、開発側と審査側が共有する。特に我々が懸念いたしましたのは、従来の in vivo 遺伝子治療はそれなりに標的特異性がありましたが、さらに特異性が高くなったとしても、特に永続的变化や次世代への影響が懸念される場合、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や、あるいはツールそのものは組み込まれなくても、影響が終生に及ぶゲノム編集についてはより気を遣わなくてはならない。そのために求められる標的特異性を有する製品の品質及び安全性の要件、臨床試験計画策定にあたって留意すべき事項を共有したいということが目的でありました。

報告書の構成としましては、総論として今申し上げたような背景、目的、読者があります。次にベクター、モダリティごとにどのようにして標的特異性を付与していくかをベクターごとにまとめました。レンチウイルス、アデノ随伴ウイルス、アデノウイルス、mRNA、DNA などです。さらにそれらを用いてどのようなことに応用されているか、CAR-T、造血幹細胞遺伝子治療、CAR-T 以外の抗悪性腫瘍療法、再生医療、ゲノム編集についても取り上げております。最後に臨床試験開始における事項としましては、品質面から特性解析と品質、それから非臨床、安全性試験で考えなければいけないこと。さらにこれらを踏まえて、臨床試験計画策定にあたって考慮すべき事項を、これまでの遺伝子治療臨床経験からハザードのカテゴリー別にまとめました。

標的特異性付与戦略ですけれども、基本的にいろいろ調べてみましたが、ベクターは違っても概ね共通しております。一番大事なのはどのような細胞、あるいは組織に特異性を持って送達するか、いわゆる指向性の問題で、言い換えると DDS、薬物送達システムが重要であります。ウイルスに関しましては、ウイルスのエンベロープやカプシドの新規探索や、あるいは細胞表面を特異的に認識する抗体や受容体を認識する蛋白の利用が行われています。それから一旦細胞に送達した後でも、細胞内の発現

段階で特異性を高めることとして、転写制御、あるいは翻訳制御。これはプロモーター、エンハンサーや miRNA やナノボディを用いた翻訳制御で二重三重に特異性を高める取り組みがされています。

注目事例を少しあげてみましたが、現在使われているほぼ全てのベクターを用いて特に CAR-T については非臨床 POC がとられております。レンチウイルスベクター、アデノ随伴ウイルスベクター、ナノキャリアと核酸の複合体といったものを使って、例えば標的細胞受容体 CD3, 4, 5, 8、こういったものに特異的に遺伝子を送達することができるようになっていることが非臨床で示されております。

その他の事例といたしまして、造血幹細胞遺伝子治療、これはアデノウイルスベクターのカプシド改変が一番進んでいる例ですが、それ以外にも先ほど申しましたリピッドナノ粒子を使ったゲノム編集。これまで *in vivo* 遺伝子治療の中で行われてきた腫瘍溶解性ウイルスにつきましてもさらに特異性を向上させるためにカプシドの改変などがされていますが、これについては基本的には既存指針で概ね対応していけるのではないかと考えています。さらに再生医療、ゲノム編集でも細胞指向性を向上させる取り組みが行われていますが、すべて非臨床の段階です。

これらを受けて、臨床試験を開始するにあたってどのようなことに留意しなくてはいけないのか、まず品質面です。標的特異性を高めることにより、全身投与が行われる場合の必要投与量を減らすことができ、安全性に係るハザードが軽減できる、これが一番大きな目的になります。そういった高い特異性を付与する方策について、品質面から科学的な作用機序や意義を説明していただくということが開発者には求められます。そういったことをした上で、従来の *in vivo* 遺伝子治療用製品の安全性・有効性に係る重要品質特性 (critical quality attributes; CQA) に加え、どのように標的特異性を高めていくのかということについても、これは非常に大きな CQA にあたると思いますので、これらをどう把握して管理するかということが品質面で肝になります。

非臨床安全性試験につきましては、遺伝子治療用ベクターに関する生体内分布について ICH-S12 というガイドラインが発出されて、ステップ 5 までいっています。これをベースに考えていいたろうと思います。さらに、当該製品の標的特異性を高めるということについて、今まで以上に特異性が高いというのであれば、それをどのように分析するかを科学的に裏付けていただく必要がある。すなわち目的細胞にどのくらい届くか、目的外組織、特に生殖細胞に行くか行かないかというようなことについて

は、より細かく見ていく必要があると思います。それから非臨床の薬理評価が有効性判断に必要です。安全性評価として想定投与経路は全身であろうと思いますが、基本的には毒性の考え方として、発現産物に起因する毒性と発現産物に起因しない毒性に分けて考える。遺伝子組み込みの評価、これは先ほど言いましたように特に生殖細胞に関するものですから、生体内分布と合わせて考えていただく。どうしてもウイルスを使うことが多いこともありまして、人と実験動物を使った場合の種差の問題が大きいので、適切な動物種あるいはモデルを選択するということが大切になります。

これまで臨床経験としては、アデノ随伴ウイルスの全身投与が一番多く行われてまいりました。その中で起こってきた肝毒性ですとか、血栓性微小血管症などがこれから問題になってくるので、それらをまず考えなくてはならない。それに対しまして、レトロウイルスやレンチウイルスのベクターの全身投与経験は乏しいので、これから新しいベクターとして考えていかなければいけない。リピッドナノ粒子を使った mRNA については、COVID-19 ワクチンで筋肉内投与が何十億ドーズと投与されています。ゲノム編集に関しては、全身投与の臨床経験があり、さらには核酸医薬もすでに承認されているものがありますので、そういったものの経験を十分鑑みて開発して欲しいと思います。がん化のリスクには二つの問題がありまして、特に組み込み型ベクターでこれまで問題になってきた挿入発がん、二次性悪性腫瘍の発生、これを標的である CAR-T であれば T 細胞に行った場合、またそれ以外のところに行った場合にどうなるか。それからアデノ随伴ウイルスにつきましては、非臨床の実験段階では、組み込みに関する議論がいろいろありましたが、まだ結論が出ていないのが現状です。これから大量に人体に投与することになれば考えていく必要があると思います。生殖細胞への組み込みリスクに関しては、ICH の見解をベースに考えていただければ良いと思います。ここまでは標的特異性に関する問題ですが、その先の実際の製品ができた場合、体の中で望んだ CAR-T ができた場合には、これまでに行われてきた CAR-T の副作用についても考えていく、そういった順番になると思います。

まとめですけれども、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 in vivo 遺伝子治療への切り替えの動きが見られます。その高精度化の鍵は、細胞／組織指向性の向上ですので、そういった特異性の向上を裏付け、担保する品質管理戦略が必須になります。非臨床の特に生体内分布に関しては、ICH-S12 のガイドラインをベースに考えてい

ただければと思いますが、毒性評価につきましては、治療用遺伝子発現産物の過剰発現によるものとそれ以外のものに分けて考える。それから臨床試験開始にあたっては、ベクター毒性、がん化のリスク、生殖系細胞への組み込みリスク、過剰な薬理作用などを考慮していただきまして、特に組み込み型ベクターやゲノム編集など、永続的な影響を残すものについては、長期フォローアップが必要であると考えております。

最後になりますが、1年の長きにわたりまして何度もお集まりいただいた専門部会の先生方、ワーキンググループの先生方、分担執筆をお願いいたしました専門家の先生方に御礼申し上げます。

○富田委員長 ありがとうございます。非常に膨大な内容と、最先端の知見に至るまで取りまとめいただきありがとうございます。本報告書案につきまして何かご質問、ご意見等ございますでしょうか。

私から少し伺ってもよろしいでしょうか。モデルの選択のところに興味がございます。人との違いが大きいので、モデル性に依拠して適切なものを選ぶ、というところで、最終的にどういうプロセスでモデルを選ぶかというところについて、何か統一された見解はございますか。

○久米部会長 そこにつきましてはいろいろな応用が考えられるため、一つひとつについては検討していないのですが、基本的に *in vivo* 遺伝子治療の考え方として、まずはベクター、ウイルスで言えば感染性、LNP などについては分子の結合する相手などによって使える動物種が限られてきます。その上で生体内分布を考えることになります。さらに今度は対象疾患を考えなくてはいけない場合があって、特にがんの場合には担がん動物を使わなくてはいけないなどということがあります。その時に例えば、人のがんが植えられるものであれば使えますが、そうでないときに場合によっては、動物種そのものの疾患モデルを使わなくてはいけない場合が出てくるかもしれない。そうすると搭載遺伝子の過剰発現によるものは見られても、いわゆるオフターゲットの遺伝子導入は見られなくなってしまうというジレンマが生じる。なかなかそこは難しく、具体的な事例のご報告は入れられませんでした。

○富田委員長 ありがとうございます。大変勉強になりました。

○堀委員 安全性を高めるという点では選択性が高くなる方が良いというのは理解できますが、レギュラトリーサイエンスとして、たとえば野生型から60倍選択性が高くなったという時に、0か100かということではなくて、どれぐらい選択性が高くなればいいのか、という評価をどうやって今後していけばいいのか。例えば抗がん剤であれば、ある程度のリスクは仕

方がないというような考えから、ある程度選択性について数字を決められるのかどうかという点について何かございますか。

○久米部会長　これもかなり議論になったのですが、1 番問題なのは AAV に限った話をいたしますと、総投与量が肝毒性などの関係から限られます。総投与量が決まっている、しかしターゲットになる細胞に到達するためにはどのくらい入れなければいけない、ということがあると思うので、全身投与したときに認容できる毒性と効果が得られる投与量の幅がどのくらいあるのかが特異性になると思います。

○堀委員　例えば *in vitro* で得られた特異性を AI などを使って *in vivo* で想定した時に、標的の細胞がどのくらいのポピュレーションであって、どのくらいの濃度を入れたときにどのくらいの確率で効率が上がるか、などといった組み合わせで安全性を評価することは可能でしょうか。

○久米部会長　カプシドの血清型や新規カプシドの使用経験が増してくればそれらのデータを AI に投入してある程度のシミュレーションはできるのではないかと期待しています。

○中岡委員　AI の場合はどうしてもデータが相当量ないと結構厳しい。一方、こういう製剤はもともと治療法のない患者さんに使用する、割とハイリスクな部分があるので、正直時間がかかるかなと思いました。選択肢を増やすためにはもう一つハードルがあると考えており、いかに値段が下がるか、そういうところも入ってくるかと。Ex vivo から *in vivo* にすることで患者さんに届きやすくなればそういうことが生まれてくるかと思えます。しきい値的なものは、病態や患者さんの状態に応じて変わってくると思うので、PMDA が承認の際に使うリスク／ベネフィットバランスが非常に重要かと思えます。そこを勘案した上で、効果、有効性を見ていく必要があるかと。リスクの高い患者さんに使用する場合には、ある程度そのリスクを理解してもらう努力をすることがこれから必要になるかと思いました。今の時点では、総論的な感じで深堀するのは難しいのかなと感じましたが、使用にあたっての要件等をどこまで記載するか議論されておりますでしょうか。

○久米部会長　かなり難しいというところで止まってしまったのが現状です。例えば AAV だけを取り上げてということであれば、また少し違った書き方もあるかと思いますが、コストだけでいいますと、ex vivo から *in vivo* にすることで製造というより実施のコストが下げられます。さらに製造コストから言えば、AAV も高いので、LNP と核酸の複合体になれば工業生産に近くなるため、さらにコストが下がり、より多くの方に使っていただける

かなという気はします。加えて、ウイルスに比べて中和抗体ができることも少ないため、今の AAV は一旦投与されますと、同じものが 2 回使えないという状況になっていますが、それに比べて治験などに参加して下さる方が増えるのではないかという期待もあります。そのあたりまで含めて、この場合はこう、といったところの議論までは至りませんでした。

○富田委員長 他にご意見等ございますでしょうか。

内容に関しては、特に問題ないということで、「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」でとりまとめられました報告書については、科学委員会として了承ということではよろしいでしょうか。

(委員一同より了承)

ありがとうございます。科学委員会終了後、報告書の公表までの間に、「てにをは」等の体裁修正がある場合は、私が委員長として内容に変更がないことを確認させていただきますのでご一任頂ければと思います。

委員の了承をいただきましたので、本報告書を科学委員会として 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たらと思います。また、久米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、報告書を取りまとめいただきありがとうございました。

続きまして、前回の科学委員会にて専門部会設置が決定した「薬剤耐性 (AMR) 菌感染症に用いるファージ製剤」について事務局より報告をお願いしたいと思います。

○事務局 (緒方科学委員会・先端科学統括課長) 事務局よりご報告を申し上げます。資料 5 をご覧ください。

薬剤耐性 (AMR) 菌感染症に用いるファージ製剤の開発における留意事項につきましては、前回第 47 回の科学委員会におきまして、検討を進めることをご了承いただきました。ファージ、つまりバクテリオファージにつきましては、前回ご説明申し上げたところではございますが、旧来より主に東欧諸国で用いられてきた考え方でございまして、これまでも海外では個別化医療としての使用実績がございます。

一方、近年は AMR の対策として改めて注目を集めている治療法でございまして、海外では Phase1 や Phase2 などの Early Phase での治験が着々と進んできております。また、国内におきましても特許の取得や製剤開発が進んでおりまして、こちらにも示しましたように、事前面談や治験相談などの機構相談も 4 品目 7 件ほどの経験がございます。

今後検討を進めていくにあたりまして、ファージ製剤開発の最新情報や開発のアプローチ、臨床試験を開始する前の品質・非臨床・薬理などの留意点について整理をしまして、ファージを臨床使用する上で予見されるリスクの考え方など、開発の促進につながるような留意点を整理していければと考えております。

具体的な進め方につきましては、AMR 感染症治療におけるバクテリアファージの開発に精通しておられるアカデミアの先生方をお招きしまして、こちらに挙げておりますファージセラピーの実用化に向けた課題、AMR 治療におけるファージ療法の位置づけ、実際のファージ製剤の国内および海外、特に米国における開発の状況などにつきましてご講演をいただき、ご講演と質疑応答を介して PMDA 職員の見解を深めた後に開発時の留意点などをまとめていければと考えております。

全 6 回程度の会合を通じて取りまとめていくことを想定しておりますが、詳細につきましては、今後ご担当いただく先生方や担当する審査部門とも相談をしながら進めてまいりたいと考えております。活動につきましてはこれから着手するかたちになりますので、本日のご報告は以上とさせていただきます。

○富田委員長 ご説明ありがとうございます。ただいまのご説明について、何かご質問等ございますでしょうか。

それでは続きまして議題 6、その他に移ります。事務局よりご報告があるということですので、お願いいたします。

○事務局（高橋 RS 統括部長） RS 統括部長の高橋です。資料 6 をご覧ください。

PMDA は本年 4 月より第 5 期中期計画に基づく事業を進めております。科学委員会の運営について見直しを進めている側面がございまして、ご説明をさせていただければと思います。

PMDA 第 5 期中期計画におきましては、レギュラトリーサイエンスの推進を重点取組事項の一つに掲げており、当 RS センターでは、科学委員会での議論を促進することで、革新的技術へ適切かつ迅速に対応してまいりたいと考えています。

第 5 期中期計画での科学委員会への期待は、最新の技術及び新たな科学的知見への対応について、PMDA とアカデミアが緊密に連携することで、迅速かつ戦略的に検討できるようにしたいという趣旨です。科学委員会は、PMDA とアカデミアとの連携の基盤であり、科学委員会での議論を促進することで、最新の技術及び科学的知見を適切に評価し、それら技術の実用化を促進したいと考えております。そういった対応を図ることで、

審査や安全業務の質の向上につなげていきたいと期待しております。

そのために、令和 6 年 7 月より科学委員会の運営を一部変更する予定です。具体的には、これまでは科学委員会と専門部会が一体となって活動していましたが、科学委員会については、理事長により召集させていただく会とし、より長期的視点で委員の先生方の専門的見地を踏まえ、PMDA での革新的技術への取組等について大所高所からご助言いただく場として位置づけたいと考えています。また、専門部会に関しては、検討課題に応じて迅速かつ柔軟な対応を可能とするため、科学委員会とは独立して RS センター長が開催する専門会議として位置づけ、検討トピックごとに、その分野での第一線でご活躍されている先生方と PMDA が迅速に意見交換できる場として運用していく予定です。なお、先ほどご紹介した第 7 期科学委員会での課題となっているフェージ製剤に関しては、今後専門会議として位置づけて検討を進めていく予定です。

科学委員会と専門会議の役割についてもう少しご説明させていただきますと、科学委員会においては、大所高所の観点から、PMDA の革新的技術等への取組みに関して、委員の先生方と意見交換をさせていただき、その方向性等に関してお考えを伺ったり、委員の先生方の専門領域における最新状況を踏まえて、PMDA として検討すべき課題等に関し助言をいただいたりできればと考えております。このような対応によって、PMDA としてはより早期の段階から対応すべき課題を把握し、検討を進めることができると考えています。一方、専門会議に関しましては、トピックごとに専門の先生方を指名させていただき、革新的技術や最新の科学的知見に関して、PMDA が正しく理解した上で検討を進めることができるよう情報を提供いただいたり、PMDA として薬事的な課題だと考えている事項に関して、委員の先生方から専門的な見解をお聞かせいただいたりすることを想定しております。これらによって、革新的技術等の実用化に必要な薬事的課題について、適切な検討を促進し、考慮すべき事項等を PMDA から速やかに公表できるよう取り組んでいきたいと考えています。

最後に、参考までに現在 PMDA がどのようなことを例として考えているか、情報収集中の課題をお示しします。これらの科学技術については、実用化に向けた検討が進められており、実際、PMDA における対面助言や相談業務などでも話題となる場合がございます。科学技術を正しく理解するとともに、薬事的な課題については、早期の段階から検討できるよう努めておりますが、科学委員会委員の先生方からは、これら課題の検討を PMDA で進めるにあたって、留意する点等があればお聞かせいただく

とともに、将来的にこういった課題に関して PMDA として検討を進めていくことが革新的技術の実用化促進につながるのか、お考えをお聞かせいただければ大変ありがたいと考えております。

説明は以上ですが、先ほどの資料 2 との関係性等で、当方の説明に不明点がありましたらご質問等いただければと考えております。

○富田委員長 ご説明ありがとうございます。ただいまの内容につきまして、委員の先生方よりご質問、ご意見等ございますでしょうか。

科学委員会と専門会議は必要に応じて連携、となっておりますが、そこのご判断は理事長もしくは RS 統括部の方で行うという理解でよろしいでしょうか。

○事務局（高橋 RS 統括部長） 先生方のご助言をいただきつつ、事務局の方で適宜判断させていただくというスキームを考えております。

○中江委員 先ほど専門部会のご報告がありましたが、これまでは専門部会でご検討いただいた報告書などをお示しいただき、それについて議論するというかたちで前期は進めていたかと思えます。今後専門部会が専門会議となり、基本的に科学委員会と関係ないということになると、科学委員会としては最後のスライドで例示いただいたようなことについて、PMDA 側から科学委員会委員に対してコメントを求めるというかたちなのでしょうか。例えばタンパク質分解誘導薬などについて誰かが検討していただいたものを今までのように拝聴、拝見して、それにコメントをするかたちでしょうか。あるいは PMDA から単純に課題を投げかけられるのか、どのように運用していくのでしょうか。

○事務局（高橋 RS 統括部長） ご質問ありがとうございます。ご質問を正しく理解できていない場合にはご指摘いただきたいと思います。スライドの方でお示ししました通り、科学委員会の方で大所高所からいろんなご助言を頂戴した時に、こちらがどのような方向性でそれに関してリアクトするかというのはケースバイケースというところがあるかと思えます。専門会議で何らかの報告書を作成することを検討させていただく場合もあれば、別の会議体で検討したり、厚生労働省とやりとりをして通知の発出を検討したり、いろんな形での対応があり得るかと思えます。先生のご質問は専門会議との関係性、というところでしょうか。

○中江委員 お聞きしたかったのは、例えば「何かありますか」というかたちで聞かれるのか、それとも最後のスライドにあったように、PMDA が調べていることについて説明いただき、それについてのコメントを求められるのか、どちらでしょうか。

○事務局（高橋 RS 統括部長） ありがとうございます。非常に直接的な言い方をさせていただきますと、我々の方でも第 2 回、第 3 回をどのように進めさせていただくかを検討しているところもございます。ただ、我々が提示するテーマだけが課題であるという狭い考え方ではございません。先生方、各分野の第一線の著名な先生方にお集まりいただいておりますので、規制当局としてどんなことを考えていくべきか、どんなことを検討していくことが適切かということ先生方の方から挙げていただけるとありがたいと思っております。

○事務局（石井執行役員） 執行役員の石井でございます。ご質問ありがとうございます。少し補足させていただきますと、スライド 6 枚目が今 PMDA で新しいモダリティとして情報収集中の課題でございますが、我々の情報収集能力というのもありますので、ぜひ今ご指摘いただいた通り、科学委員会の先生方の方から、他にこのような注目すべきトピックや、新規モダリティがある、こういうものもいずれ開発が進むから注目しておいてはどうか、というようなアドバイスをいただきたいというのが一つあります。それが大所高所からのご助言ということでございます。

それからもう 1 点は、先ほどの 4 枚目のスライドにもあります通り、今後迅速かつ柔軟に課題の解決を図っていきたいということで、検討トピックに応じて迅速に意見交換をする専門会議という形にリニューアルをさせていただきたいと思っております。ただし専門会議の議論の中で、ここは少し大所高所から他の委員の意見を聞いてみたい、あるいは学会の方にも少し意見を伺いたい。それでは科学委員会の先生や先生を通じてアドバイスをいただきたいというようなケースも発生するかもしれないと考えておまして、必要に応じて連携、と記載させていただいた次第でございます。

○中江委員 ありがとうございます。承知しました。

○富田委員長 ありがとうございます。他に先生方の方からご質問、ご意見等ございますでしょうか。それでは引き続きご支援のほどどうぞよろしくお願いいたします。

本日予定していた議題は以上になりますが、事務局から連絡事項等ございますか。

○事務局（緒方科学委員会・先端科学統括課長） 事務局の方から、次回以降の開催につきましてご案内申し上げたいと思います。委員の先生方におかれましては、すでに日程調整のご協力をいただきまして誠にありがとうございます。ご都合の許す限り、ご予約の確保をお願いできればと思います。

また、今後ご議論いただく議題がない場合には開催自体をスキップとさせていただくこともございます。いずれにしましても、1ヶ月前までに事務局の方からご連絡をさせていただきますので、ご予定を確保いただけますと幸いです。過半数を超えませんか開催ができませんため、ご協力のほどお願いいたします。

事務局からは以上でございます。

○富田委員長 では、本日の科学委員会はここまでとさせていただきます。皆様ありがとうございました。