

マイクロバイオーム関連医薬品 (細菌製剤)の開発状況等について

医薬品医療機器総合機構
科学委員会事務局

マイクロバイオーム関連医薬品（細菌製剤）の開発状況（例）

企業名	治験薬番号	効能・効果	開発段階
Rebiotix社 (米国)	RBX2660 浣腸製剤	クロストリジウム - ディフィシル感染症(CDI)の再発予防	第3相
		肝性脳症治療	第1相
		潰瘍性大腸炎治療	第1相
	RBX7455 広域腸内細菌叢、経口凍結乾燥製剤、	CDIの再発予防	第1相
Vedanta Biosciences社 (米国)	VE303 8種類のクローン性ヒト共生細菌株、凍結乾燥	再発性CDIの予防	第2相
	VE202 クローンヒト共生細菌株	炎症性腸疾患の治療	第1相
	VE800 11のクローンヒト共生細菌株	進行がんまたは転移がん治療、ニボルマブと組み合わせて評価	第1相前
	VE416 クローンのヒト共生細菌株	ピーナッツアレルギーを含むアレルギー性疾患の治療	第1相
Finch therapeutics社 (米国)	FIN-524 微生物カクテル	潰瘍性大腸炎	開発段階不明
	CP101 経口投与	CDIの再発を予防	第2相

治験の結果

1 Rebiotix社 RBX2660(再発性CDIの予防)のオープンラベルPhase II

- 忍容性がありC. diff.再発の抑制を達成した。8週間後、RBX2660投与群は78.8%(132人)に対して、historical controlは51.8%(110人)($p < 0.0001$)の治療成功であった。
- 最もよく報告されている有害事象は、下痢、腹部痛み、鼓腸、便秘、膨満などの胃腸関連。

2 Vedanta Biosciences社 VE303(再発性CDIの予防)のPhase 1a/1b:

- 健康成人で経口投与した結果、 1.1×10^{11} (CFU)まで忍容性があり安全性が確認された。有害事象は、健常人の1/3未満で発生し、すべてグレード1であった。
- すべての用量で少なくとも12週までVE303株のコロニー形成が確認された。また、反復投与により、VE303株のコロニー形成が頑健になった。
- VE303は、VE303を使用しない場合と比較して、バンコマイシン投与後の腸内細菌叢の回復を用量依存的に促進した。

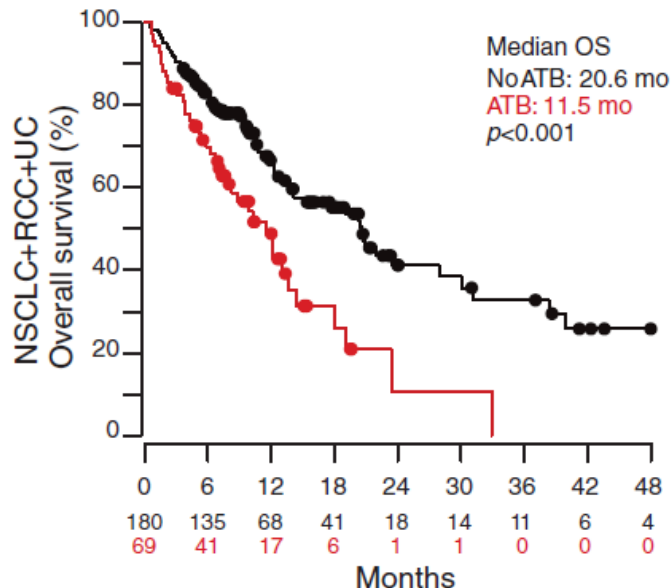
現時点で、ClinicalTrials.govで結果の掲載が確認できなかったため、各社のホームページの情報をもとに作成

海外の規制状況

- 米国FDAにおいて Guidance for Industry:「Early Clinical Trials with Live Biotherapeutic Products: Chemistry, Manufacturing, and Control Information」として、生菌製剤のIND申請において提出すべき品質データに関するガイダンスが示されており参考となると思われる。
- 米国FDAは、移植用糞便微生物叢の投与により、ESBL(基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ)産生大腸菌による死亡等が発生したことを受け、2019年6月13日、移植用糞便微生物叢と多剤耐性菌の伝播による重篤な副作用のリスクについてアラートを発出し、ドナースクリーニング、ドナー糞便の多剤耐性菌検査などの必要性をIND保有者に通知。

PD-1阻害による免疫療法の効果の腸内細菌叢への影響

- Routyらは、抗PD-1免疫療法を受ける非小細胞肺癌・腎細胞がん・尿路上皮がん患者（合計249人）において抗菌薬ATB（ β -ラクタム+/-阻害剤、フルオロキノロン、またはマクロライド）の利用と生存期間の関連を検討、さらに患者の腸内細菌叢を分析した。
- 全生存期間は抗菌薬不使用群で20.6ヶ月、使用群では11.5ヶ月であった。
- 奏功患者の便細菌叢移植は、無菌マウス・抗菌薬治療マウスでのPD-1阻害剤の抗腫瘍活性を改善した。
- 診断時の便のメタゲノム解析からは、抗PD-1免疫療法への反応と*A. muciniphila*相対量が相関することが明らかとなった。
- 効果のない患者からの糞便移植後に*A. muciniphila*を経口投与すると、マウス腫瘍床へのCCR9⁺ CXCR3⁺ CD4⁺ Tリンパ球の動員を増加させることにより、インターロイキン-12依存的にPD-1遮断の有効性を回復した。



Routy et al Science 2018