

マイクロバイオーム研究に基づいた 細菌製剤に関する専門部会

専門部会長 山口 照英

専門部会設置の背景と目的

背景(マイクロバイオーム研究の進展)

- 様々な全身的な疾患と腸内細菌叢の構造異常(dysbiosis)の関連性が示されたこと
- 次世代シーケンサーと情報・統計学を用いたメタゲノム解析法により、マイクロバイオームの全体像にアプローチが可能になったこと
- ノトバイオート技術により生理作用や宿主側の応答を調べる試験系が利用可能であることを背景にマイクロバイオームが種々の生理状態に関連することが注目を集めている。

このような背景から、クロストリジウム・ディフィシル感染症の再発予防、潰瘍性大腸炎、がん等の幅広い疾患を対象として単数又は複数の細菌からなる製剤を医薬品として開発する試みが行われており、米国ではクロストリジウム・ディフィシル感染症の再発予防を目的として第3相試験まで進んでいるものもある。

背景（従前の技術との不連続性）

- これまで乳酸菌製剤などの細菌製剤は、本邦で製造販売されているが、特定の生理活性（例えば、インターロイキン17を高産生するTh17細胞、Treg細胞の特異的誘導）を指標に単離した菌体による臨床応用とは異なっており、また、多くの種類の菌のカクテル製剤を投与する場合がある点も異なっている。
- 複数の菌を投与する場合には複数が揃って機能を示すこと、個人間、ヒトと動物の間で、腸内環境・腸内細菌の種類は異なる
- 菌種・組み合わせによる腸内増殖速度の違い、それぞれの菌が体内で定着する場所と割合をふまえ、製剤を構成する菌の種類やその割合の妥当性の非臨床下での検証方法が問題点となる
- 医薬品出発原材料としての菌のバンク化やバンクでの特性評価、製法管理、製剤の品質等の評価も含め、従来の細菌製剤と、評価の考え方がどの程度異なるのか、マイクロバイオーム研究の俯瞰をした上で、整理が必要である。

本専門部会の目的

マイクロバイオーム研究を利用した細菌製剤を俯瞰し、課題を抽出することにより

- 従来技術と異なる新要素を特定
 - 特定した要素・要件を整理することにより
- 開発者への情報提供・PMDAにおける審査

に資することを目的とする。

検討のイメージ(案)

以上の背景を踏まえ、検討の方向性として、

- まずマイクロバイオームの臨床応用について分類し、その特性を整理する。
- これらの手法の特性を踏まえた上で、評価における考慮事項をまとめることを目指す。
- また、臨床試験段階での細菌製剤の考慮事項についても明らかにする。

このような整理を行うことにより、マイクロバイオーム研究を利用した細菌製剤開発におけるリスク評価の考え方を整理してはどうか

検討項目(案)

1 検討課題

臨床応用(免疫系として)

非免疫の臨床、代謝物からの知見

新要素、情報学的観点

非臨床試験での有効性検証、安全性

製法開発・特性解析・規格設定

投与量の設定、投与方法

2 治験において留意する事項(長期フォローアップ等)

専門部会の進め方(案)

マイクロバイオーム専門部会報告書骨子(案)

- 菌の補填による菌交代又は菌による宿主免疫系の活性化等により疾病治療を行う領域の背景情報や開発状況の俯瞰・整理
- 従来技術と異なる「新要素」を検討

①技術の俯瞰と課題抽出(イントロダクションとして方向性を示す)

多様な臨床応用から、普遍的・一般的なこと、特殊なことを分類
 従来型との差異(特徴抽出)
 マイクロバイオーム活用の限界
 海外(FDA)の対応状況

②新要素(医薬品として適切性のある品目の選定)

多くの種類の菌のカクテル製剤→適応症を列挙する
 特定の生理活性(例:インターロイキン17を高産生するTh17細胞、Treg細胞の特異的誘導)を指標に単離した菌体による臨床応用
 菌体由来代謝物の薬理作用
 個別化医療として

③開発・審査における留意点

複数菌が揃って機能を示すこと	製法開発と特性解析・規格設定
個人間、ヒトと動物の間で、腸内環境・腸内細菌の種類は異なる。菌種・組み合わせによる腸内増殖速度・定着の違い。	非臨床試験での有効性(POC)の検証方法(ヒトへの外挿性(ヒト腸内に近い腸内環境)を有する動物種?)
安全性について	
臨床適応(対象疾患ごとに異なるのでは?) 薬力学的評価	
従来臨床試験との違い	

検討方法(案)

- 専門部会において、委員又は委員以外からの専門家より、検討項目に資する内容について講演いただき、検討を行う。
- 部会長から、各回のトピックに関連する特定分野の委員に執筆依頼がする。執筆依頼を受けた委員は適宜、文献を収集し、執筆を進め最新の知見を報告書素案に反映させる。
- 第3回以降、報告書の各素案について専門部会にて意見交換を行う。
- 第4回において専門部会で報告書全体素案の検討を行う。また、報告書素案作成過程で、専門部会で検討が必要な事項が生じた際には、執筆委員より専門部会に報告し、専門部会で必要な事項を検討する。
- 専門部会での報告書案の検討を踏まえ、最終的に専門部会で報告書案を確認し、完成させる(第6回)。

今後のスケジュール(暫定)

	内容
令和2年	
第1回専門部会(8月5日)	趣旨説明、進め方の検討、講演
親委員会(9月1日)	部会長報告
第2回専門部会(10月28日)	講演
親委員会(12月17日)	部会長報告
令和3年	
第3回専門部会(1月13日)	報告書案の検討
第4回専門部会(3月8日)	報告書案の検討
親委員会(3月24日)	部会長報告
第5回専門部会(5月12日)	報告書案の検討
第6回専門部会(7月28日)	報告書案の検討
親委員会(9月～11月頃)	親委員会へ報告書案を上程