

マイクロバイオーム医薬品開発に関する海外ガイダンス調査と専門部会の今後の進め方

2021/3/8

科学委員会事務局

海外ガイダンス状況

FDAガイダンス：Early Clinical Trials With Live Biotherapeutic Products: Chemistry, Manufacturing, and Control Information (2016).

原薬	
性状	菌株の種名、起源、継代履歴、細胞株の表現型及び遺伝子型の要約。製品の生物活性（力価）の指標である細胞株の生物学的活性又は遺伝子座、ドナー
特性評価	原薬の同一性、力価、品質及び純度保証のための許容限度値と分析法
製造方法	原材料、セルバンク、細胞増殖とハーベスト条件、精製と下水処理、工程内試験
原薬の規格	同一性、純度、微生物バイオバーデン／汚染、力価、力価を予測する生化学・物理的測定値
製剤	
組成.	原薬とその他有効成分を含む製剤中の全ての成分リスト
製造	同じ部屋を使って製造される他の製剤があればそのリスト、製造工程流れ図
製剤規格	同一性、力価*、力価の定量、純度、微生物バイオバーデン又は汚染
安定性	原薬及び製剤が予定する試験期間を通して化学的及び物理的許容限度の範囲内にあることを示すため、安定性データが必要
市販の生菌製剤を用いたIND 試験	
非臨床情報	
臨床情報	

* 開発の進行に伴い代替定量法又は追加の定量法が採用されることもある。選択した力価定量法が臨床試験で観察される生物活性又は有効性と相関していることを示すエビデンスを提出すること

Live Biotherapeutic Products, A Road Map for Safety Assessment

菌株固有リスクについて性状解析と資料作成

使用歴	目的とする患者層での生理学・病態生理学をふまえて安全性評価を行う
抗菌薬耐性	細菌製剤の抗菌耐性プロファイル（想定外の感染に備えて）
毒性因子	微生物は水平または垂直に遺伝子を伝播することで因子を獲得
（生体バリアの）通可能	菌が過度に増殖、バリアダメージや免疫抑制がある状況で、無制御に通過すると重篤な転帰になる
特定の代謝活性と潜在的な薬物相互作用	共生細菌が薬物代謝に関わるため薬物相互作用と同様に
	生体アミンの生成

細菌製剤投与に関するリスクの非臨床資料の作成

細菌製剤のリスクについて研究する新たなツール（動物試験での予見性が乏しいことから。バリデーションは課題）	In vitro ツール: organ-on-chip, microfluidic culture
	In vivo ツール: <i>C. elegans</i> , <i>Drosophila</i>
	哺乳動物のモデル: ヒト化動物I?
	投与量の選定: 腸管人工モデルの可能性

細菌製剤の初期臨床試験に関する安全性の検討

本専門部会の立ち位置

黒川委員・坂本委員・関口委員・部会長ワーキングにて

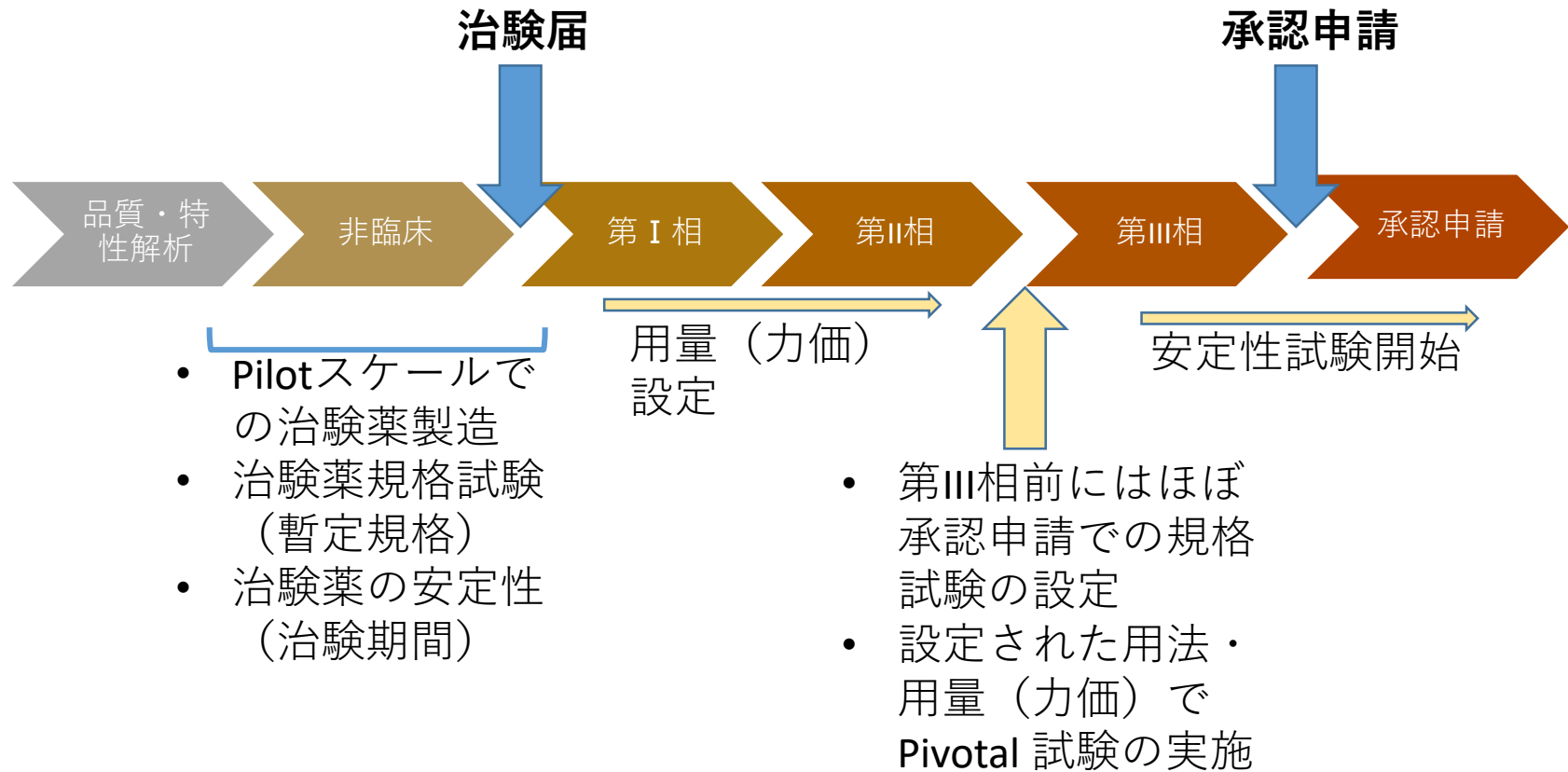
想定読者	マイクロバイオームを開発・承認申請する 開発企業
開発のステージ	後述
対象となる部位	腸管内細菌
対象とする医薬品の 定義	単一もしくは複合の既知原核微生物株によ り構成される製剤（組換えは含まない）
プロバイオティク ス	検討
従前の細菌製剤と の違い	効能が明確、治験によりその有効性が立証 される製品群



従来と異なる視点（従来の乳酸菌製剤などとの比較＋新技術の導入）について記載することでどうか

対象となる開発ステージについて

海外ガイダンス等の対象：早期臨床試験



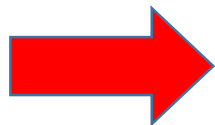
可能であれば追記する項目



【承認申請資料に求められる事項】

- 製品のロットごとの有効性に係る品質を担保する**Potency Assay**の設定
(臨床での有効性を担保可能とする科学的根拠を分子生物学的／細胞生物学的な試験法に反映する)
- 臨床試験を通じて確認された製剤の有効性を担保するための品質管理試験を、製造工程上に設定

(有効性に係る品質を担保するための試験法は、想定される作用機序 (**Mode of Action : MoA**) によるため、作用機序の関連因子が製品内に適切な量で存在し、投与後に適切に機能することを製造工程上の品質管理試験に設定)



専門部会の論点として加える方向でどうか

規格は、開発が進み実際の製造工程における経験が得られた場合、そして承認申請のためのピボタル試験に使用する前の段階ではより厳格に設定

【参考文献】

FDA guidance Early Clinical Trials With Live Biotherapeutic Products: Chemistry, Manufacturing, and Control Information (2016).

European Pharmacopoeia Commission. 3053E General monograph on Live Biotherapeutic Products. European Pharmacopoeia 9.7 (2019).

U.S. Regulatory Considerations for Development of Live Biotherapeutic Products as Drugs. Microbiology Spectrum 5(5) (2017)

Considerations in the development of live biotherapeutic products for clinical use. Curr Issues Mol Biol 10:13–16. (2008)

Live Biotherapeutic Products, A Road Map for Safety Assessment. frontiers in Medicine 7:23 (2020)