

マイクロバイオーム専門部会 活動報告

専門部会長 山口 照英

マイクロバイオーーム専門部会 委員名簿

- 大野 博司 理化学研究所 生命医科学研究センター 粘膜システム研究チーム チームリーダー
- 加藤 はる 国立感染症研究所 細菌第二部 室長
- 金井 隆典 慶應義塾大学 医学部 内科学(消化器) 教授
- 金 倫基 慶應義塾大学 薬学部 創薬研究センター 教授
- 黒川 顕 国立遺伝学研究所 副所長 / ゲノム進化研究室 教授
- 坂本 光央 理化学研究所 バイオリソース研究センター 微生物材料開発室 専任研究員
- 笹川 千尋 千葉大学 真菌医学研究センター センター長・特任教授
- 関口 勇地 産業技術総合研究所 バイオメディカル研究部門 総括研究主幹
- 竹田 潔 大阪大学大学院 医学系研究科 感染症・免疫学講座 免疫制御学 教授
- 平山 和宏 東京大学大学院 農学生命科学研究科 獣医公衆衛生学教室 教授
- ◎山口 照英 日本薬科大学 客員教授
- 山下 智也 神戸大学医学部附属病院 循環器内科 准教授

◎部会長、○副部会長
(五十音順)

専門部会の検討状況

3章 新要素、情報学的視点（黒川委員、関口委員）

5章 製法開発・特性解析・規格設定（坂本委員、関口委員）

課題の整理・問題意識の共有

想定する読者 |

- マイクロバイオーム医薬品を開発して承認申請される開発企業を想定（規制的な要件の概略はある程度理解されていると想定）

今回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、**組換えを含む**、投与の対象は腸管に限定する

方向性 |

- 最近のバイオ医薬品のガイダンス（制度の枠組みはこちらを参考に）を参照しつつ、既存の生菌剤（乳酸菌製剤、プロビオティクス）の制度も参照、両者の制度の使える部分を採用していく（欧米も同様の動き）

課題の整理 |

- 3章は主に従来の生菌製剤の評価からの技術的進展による方法論の違い、新しい技術を概説
- 5章は従来のバイオ医薬品でのガイドラインを参考に、マイクバイオーム医薬品の特性解析、原薬、製剤における留意事項を整理（これまでの論文を参考にしつつ、新たな視点を整理）
- その他、
 - 生菌の場合と死菌でもよい場合の整理
 - 投与経路が経口かあるいは経腸かによる違い（経口の場合は、胃酸の影響など）
 - 複合系の場合の組成の評価、定量法
 - 製造、セルバンク等
- 考えられる論点を提示し、ワード文章に展開、箇条書きでの文章を共有、ブレストしつつ整理し、文章化していく方針

3 新しい技術の動向

- 微生物分類、同定の現在の技術の動向
- 複合微生物系の解析技術（定量）の動向
- in silicoでの安全性評価
- in vitroでの安全性評価（腸管デバイス）

5 製法（バンク）・品質特性解析・規格・試験方法

- 原薬の製造・セルバンクの考え方
 - バンクの作成（MCV、WCB、EPC/CAL）及びバンクの管理
 - 製法（培養、回収、原薬製造）
 - 工程管理及び工程管理試験
- 原薬の特性解析において考慮すべき事項
 - 多面的な解析、薬剤相互作用を含む
- 原薬の試験において考慮すべき事項
 - 分類・同定
 - 生物活性
 - 特性解析試験（生存性を含む）
 - 純度
 - 不純物
 - 混入汚染物質
 - 物質質量（=力価）
 - 安定性試験のあり方
- 製剤
 - 確認試験のあり方
 - 安定性試験のあり方（原薬にも必要ICH Q5C）
- 分析上の留意事項（マイクロバイーム製品としての留意事項）

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

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ィール(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

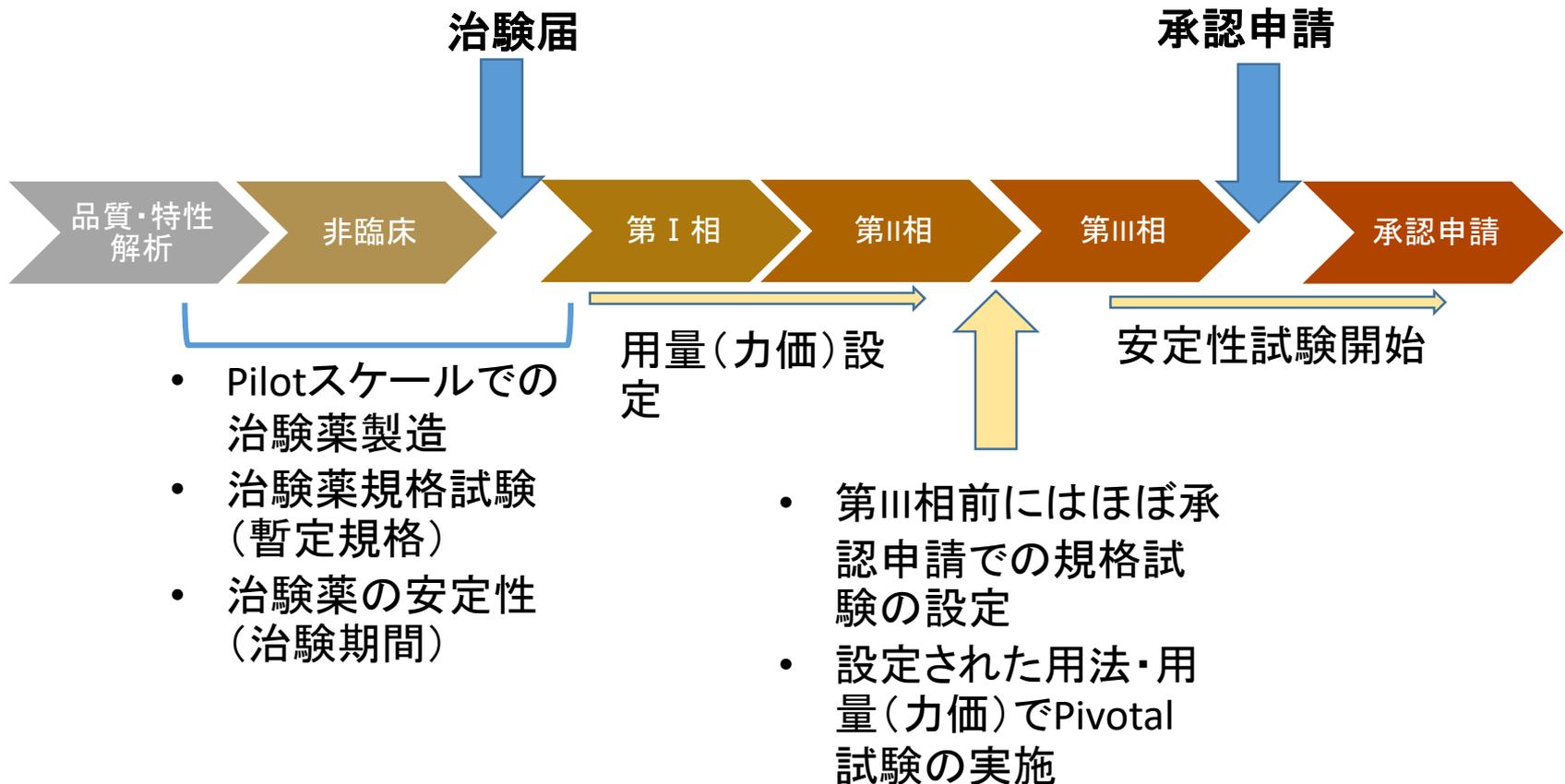
細菌製剤投与に関するリスクの非臨床資料の作成

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: C. elegans, Drosophila
	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

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

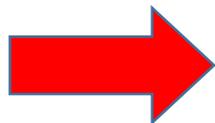


【承認申請資料に求められる事項】

- 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

今後のスケジュール

	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 本田賢哉氏
令和3年	
第3回専門部会(1月13日)	報告書案の検討 講演 石川大氏
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 企業からの講演:ゲノム編集したマイクロバイオーム
第6回専門部会(7月28日)	報告書案の検討
第7回専門部会 (9月~10月)	最終報告書案作成 (追加開催)
親委員会(12月)	親委員会へ報告書案を上程