

## 第4回マイクロバイオーーム専門部会

日時 令和3年3月8日(月)  
14:00～  
場所 ウェブ会議

<開会>

○事務局（澁岡先端技術評価業務調整役） 定刻となりましたので、第4回マイクロバイオーム専門部会を開催させていただきます。本日は、お忙しい中お集まりいただきましてありがとうございます。

<出席状況報告及び配付資料確認等>

○事務局（澁岡先端技術評価業務調整役） 委員の出席状況について御報告いたします。当専門部会12名の委員のうち、現在10名の先生に御出席いただいておりますので、専門部会規程第7条の規定に基づき、当専門部会の成立を御報告いたします。

次に、配付資料の確認をさせていただきます。事前にメールで送付しておりますけれども、議事次第・資料目録、資料取扱区分表、資料1から資料5までと参考資料があります。資料に不足等がありましたら、事務局までお申し付けください。

続きまして、資料取扱区分表を御覧ください。資料は内容に応じ、取扱いとして「厳重管理」、「取扱注意」、「その他」に分類し、それぞれに応じた対応を取ることとしております。本日の配付資料1と資料2についてはその他ですので、委員各自で適切に保管・管理・廃棄をお願いいたします。資料3、資料4、資料5については取扱注意のため、厳重に保管していただき、コピー等の複製、第三者への開示は御遠慮くださるようお願いいたします。

今回はウェブ会議ですので、ハウリングを防ぐために、マイクに関してはミュートの状態としていただき、発言する際にそれを解除してください。発言が終わりましたら、再度ミュートに戻していただきますようお願いいたします。また、ウェブ録音から文字を起こして議事録を作成いたしますので、速記業者の録音ではないということで、議事録確認の際に先生方の御協力を頂く部分があるかと存じます。この点は先にお詫びいたします。よろしくようお願いいたします。

それでは、以降の議事進行は山口部会長をお願いいたします。

<海外の状況と専門部会の今後の進め方等について>

○山口部会長 早速ですが、議題に入りたいと思います。前回、第3回専門部会で、最後のほうに御質問いただきましたことを踏まえて、科学委員会報告書の位置付けと、国際的な状況について説明させていただきましたと思います。これは、事務局で海外のガイドライン等

の調査をしていただき、それに基づいて、どのような海外の状況にあるのかということの説明させていただければと思っております。さらに、これまで品質あるいはマイクロバイオーム特有の解析手法に関して、関口先生、黒川先生、坂本先生にワーキンググループとして議論をしたものも加味して説明させていただきたいと思っております。それでは、スライドをお願いいたします。

まず、マイクロバイオームの医薬品に関する海外ガイダンスの調査、ガイダンスだけではないのですけれども、専門部会の進め方ということで、当専門部会では、マイクロバイオーム研究の開発の進展により、これまでの研究成果を利用した細菌製剤の開発におけるリスク評価等の考え方を整理するという狙いにしております。科学から実用化への橋渡しをするための根拠、すなわち想定されるリスクやハザード等を、現時点の開発水準により説明して、どのような対策を取って開発を進めていくか、また、品質の在り方等についても先導的に明らかにすることとしております。

海外のガイダンスに関してです。これは FDA のガイドラインです。Early Clinical Trials ということで、初期開発時におけるマイクロバイオーム製剤の品質に関するガイダンスということになります。

FDA のアプローチについて質問を頂きましたので、国際的な状況について、前提となることを説明させていただきます。すなわち、各申請者、要するに治験を始めようとする者とか、申請する企業等に関する情報については、どの当局でも厳重に管理して他国へ伝達することはないということのようです。ガイダンスであれば入手できる場合がありますし、情報の管理を経た上で提供できる場合もあるかと聞いております。

委員からの厚意で御提供いただいた FDA が発出しているガイダンスの邦訳については、専門部会限りとして先生方に昨年共有させていただきました。このガイダンスの題名から、治験に入るステージ、すなわち開発初期、IND 申請などの品質規格について言及しているものと考えられます。もちろん、その中の性状とかマイクロバイオーム特有の考え方、同等性を持つ細胞の考え方とか、そういうことについての評価というのが、やはりこのマイクロバイオーム製品にとって重要な項目になっているように考えられるわけです。次のスライドをお願いします。

これは、欧州からの情報です。欧州では EMA が承認審査をして

おりますけれども、欧州からガイダンス等は発出されていません。これは、産学連携により、想定されるマイクロバイオーームの必要情報について論文が発表されており、この論文に関しては、イギリスの MHRA の職員がレビューして、「Live Biotherapeutic Products, A Road Map for Safety Assessment」という題名で報告が発出されております。

この中で、例えば細菌製剤のリスク、あるいは研究ツールとしてどのようなものが想定されるかということについて、私もこの報告を読むまではこういう方法があるというのは想像もつきませんでした。例えば、*C. elegans* についての引用文献では、ホストとマイクロバイオーームの相互作用の分子メカニズムを明らかにするモデルとか、単一菌と *C. elegans*、複数菌と *C. elegans* で、humanized worm など、それぞれ高等な生物に見られるような代謝性・菌同士の相互作用が明らかにできるような場合があるというような考え方です。また、キイロショウジョウバエについては、いわゆるハイスループットモデルとしての評価手法として使われているということでした。特に、*Drosophila* の腸内細菌が、疾患の原因か因果関係を明らかにするモデルとなるというふうに報告されております。

以上のように、ヒトの外挿性は、難しいものの、初歩的な安全テストとして、将来性があり、倫理的に、より受容できるモデルを提供していると記載されております。

今、申し上げました 2 つのガイドラインと報告が、海外の規制当局と規制当局に近い人たちによる成果物として発表されているということになるかと思えます。

次に、本専門部会の立ち位置としてどのようなことが考えられるかということです。これは先般、関口先生、黒川先生、坂本先生と、品質についてワーキンググループとしてウェブで議論をさせていただきました。ウェブで議論をしたものをまとめたものがこれです。詳しくは、後で関口先生から御報告いただけるかと思えます。対象となる医薬品としては、単一若しくは複数の既知原核微生物により構成される製剤というように考えればよいと。そして、プロバイオティクスに関しては今後研究していくようなことで議論をさせていただきました。次のスライドをお願いします。

これは、対象となる開発ステージについてで、開発というのは、先ほど FDA のガイドラインは IND のところという、いわゆる日本では治験届になりますけれども、米国では IND、治験審査になりま

す。治験に入ってよいかという申請をして、その承認が得られれば治験に入れることとなりますが、この IND における開発ステージ、IND におけるガイドラインというようなことが記載されています。すなわち、この治験届で出されるステージというのは、Early Clinical フェーズで、例えば Pilot スケールでの治験製造などにより、その治験薬を製造し、第Ⅰ相、第Ⅱ相と試験をしていくと。恐らく、第Ⅲ相になった頃には、ほぼ承認申請での規格試験が設定されてくるということで、全体として見れば、Early ステージの評価から、最終的な承認申請に向けた規格試験の在り方などというものも考えた上で、考え方をまとめていくことが必要になるかと思えます。

この間、第Ⅰ相、第Ⅱ相と進むに従って、実質的に想定された用量、力価というものが、最終的には第Ⅲ相でその力価でいいかということが確認でき、しかも有効性が実証できれば、その値をもって承認申請ができることになるかと思えます。次のスライドをお願いします。

先ほど言いました、例えば製品ロットごとの有効性に関わる品質を担保するような Potency Assay というのは、初期の段階、特に Early フェーズではなかなか正確に決められるものではなく、むしろ Clinical なフェーズが進んでいくに従って、より正確な、しかも最終的には、承認時にどのぐらいの投与を行うかということを決められるような試験の値にならないといけないことになるかと思えます。さらに、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というものが、承認申請時までには確定している必要があるだろうと思っています。このような有効性に関わる品質を担保するための試験というのは、しかもその作用機序、Mode of Action をちゃんと反映した形で、規格試験として設定される必要があると思っています。このぐらいのところから、恐らく安定性などの評価も必要になってくると考えられます。

最後に、今、申しましたような関連する文献をここに挙げておきます。

私からの発表は以上です。今の報告に関して、皆様からの御意見、あるいは御質問等がありましたらよろしくお願ひいたします。御発言のときには、ミュートボタンを外して御発言いただければと思いますが、いかがでしょうか。挙手機能を使っていたいただいても結構です。よろしいでしょうか。平山先生、何かありますか。

- 平山委員 御説明の中に、原核生物という言葉が出てきました。生物製剤の中には、例えばビール酵母みたいな真核生物の一部が含まれるのではないかと思うのですが、その辺りはどのように表現されるお考えでしょうか。
- 山口部会長 それに関しては、1つの案として原核というように書いただけで、もし酵母等の真核生物も必要であれば、そういうことの記載をしていく必要があるかと思えます。あるいは、真核生物を使う場合には、非常に稀な例であれば、考え方のフォーカスは原核生物としておいて、同じ考え方が真核生物製剤についても適用できる場合があるというような書き方もあるかと思えますが、いかがでしょうか。
- 平山委員 ありがとうございます。現在、売られている商品の中にも酵母が含まれているものがあるかと思えましたので、質問させていただきました。
- 山口部会長 多分、金先生のところで出てくるかと思うのですが、生きている生物と死菌というところもありますので、その辺をどう考えるかということも、今後の課題になってくるかと思っています。もし、よろしければ次の議題に移りたいと思いますが、よろしいでしょうか。どうもありがとうございました。

<マイクロバイオーム報告書執筆分担委員からの報告>

- 山口部会長 次は、資料2から資料5までで、それぞれ御担当の分野について御説明を頂ければと思います。資料2については、関口先生にお願いしています。関口先生、よろしくお願いいたします。
- 関口委員 産総研の関口です。よろしくお願いいたします。先ほどの山口部会長の論点と大分重なるところもあるかと思えますが、現在、そのページの上のほうに書いてあるとおり、山口部会長と黒川先生、坂本先生とともに、特にこの3章と5章をどのように書いていくかという議論をさせていただいています。僭越ですけれども、私が代理で今の検討の状況を御説明させていただきたいと思えます。
- 3章と5章ですけれども、そこに書いてあるとおり、新要素・情報学的視点というところと、あとはかなり薬事に入ってくるころだと思えるのですが、製法開発とか特性、規格みたいなお話を記載するというのを各委員がお題としていただいているところですので。
- こういう文章を書いていく上で、少なくとも私のほうがよく分

かっていないのが、文章の方向性としてどういう方向に向かって何を書くべきなのか、論点をどれぐらいの粒度で書くべきなのかというのがよく分からないというところが正直なところありましたので、いきなり文章を書いていくというよりも、皆様で論点を持ち合って議論しながら、課題をまず整理することを先にしたらどうかということで、この専門部会とは別な形で、真ん中に書いてありますけれども、課題の整理とか、問題意識の共有ということで、別途、別会議を事務局のほうで設定いただきました。そこで、課題の整理、文章のアウトラインを議論して、そこで合意した方向性を示させていただきました。

この文章の前提としては、想定する読者層が今ひとつよく分かっていなかったところもあるのですが、議論の過程でこういうことではないかというように、今は少なくとも4名の中で、ある程度合意されたのは、そこに書いてあるとおり、マイクロバイオーム医薬品の開発をして承認申請される開発企業の方々と想定しています。基本的な規制等の概略というのはある程度理解されているというのが前提です。その意味では、ある程度突っ込んだ提言なり、細かいところの示唆をしていくということが求められているのかというふうに考えております。

それから、今回対象とする医薬品の定義というのは、先ほどの山口先生の資料にも出てきましたが、ここは平山先生の御指摘のとおり、真菌も酵母もあります。ここに対象は腸管に限定すると書いてありますが、今、公表されているマイクロバイオーム関連のパイプラインは200ぐらいあるみたいですが、そのうちの結構な数が皮膚の疾患を対象にしているようですので、これで全部をカバーしているわけではないと思いますが、少なくとも、私たち4人の中での書きやすさという観点でいうと、単一若しくは複数の原核微生物株に真菌を合わせてしまうと、いろいろ難しい観点も出てくるのかと考えました。そのため、今回の対象は、原核微生物株により構成される製剤ということで、組換えは扱わない、投与の対象は腸管に作用するものに限定するというふうにさせていただいてはどうかと考えております。

これまでに集まっている文章を見ると、金先生の文章ですとか、基本的には腸管に限定したような記載の進め方かなと思いますので、この方向性でそんなに大きな違和感はないのかと思っていますが、このようにさせていただいたほうが、後の文章が書きやすいかと考えています。

それから、方向性に関しても、先ほど山口先生からお話がありましたように、私たちのほうでも、今までの規制の枠組みとか、いろいろな論文などを調べさせていただいた上で、こんな感じかなというところを記載されています。方向としては、現在のバイオ医薬品のガイダンスがしっかりできていますので、制度の枠組みはこちらを参考にしつつも、既に生菌製剤として国内でもいくつか上市されているものもありますので、その観点も踏まえ、両者の制度をにらみながら、その両者の使える部分を採用していくということです。これは、欧米も同じような動きをしているというようになんとなく言えますので、その形で対応したいと考えております。この辺は、議論があれば、是非いろいろ御示唆いただければ大変有り難いと思います。次をお願いします。

課題の整理です。3章に関しては新技術というようなお話があったのですが、ここに関しては、従来の生菌製剤の評価、かなり古い時期に出来上がった制度ですが、その評価で、例えば製剤の同一性の確認試験で、グラム染色で確認するなど、かなり古い技術、体系で出来上がっている部分があります。そこから技術的な進歩もありますので、そういう新しい技術を主に概説してはどうかというのが3章ということになります。

5章はバイオ医薬品、抗体医薬品を含めたバイオ医薬品のガイダンスを参考にしながら、マイクロバイオーームならではの視点でいろいろ整理していきましょうと考えています。

そのほかですが、ここに書いてあるとおり、死菌の場合とか生菌の場合はどうするか、どこから投与するかなど、先ほど山口先生からお話があったような、作用機序が分かっている場合と、分かっていない場合はどうするかということ、それから、複合系の場合はどうその組成を評価するか、あるいは、その菌の製造やセルバンクの在り方はどうするのかというのをそれぞれ考えながら、Wordの文章に論点を箇条書きで展開しながら、皆さんで議論しつつ文章化していく方針というようになっています。次をお願いします。

今のところの章立て案としては、3章は新しい技術の動向として、同定の在り方だったり、あとは定量の技術の動向と、それからゲノムスケールでの安全性評価がどこまでできるかということ、先ほどちょっとありましたけれども、腸管デバイスでの腸管バリアの浸透性だとか、そうしたものを含めた評価みたいなものは、新しい技術として補足しておいたほうがいいのではないかとこの

とで、4つ挙げております。

それから、5章に関しては、製法特性評価と、原薬の規格、試験方法と、製剤の確認試験と、それから一番下の分析上の留意事項という点で考えられる論点をどんどん挙げていって、いろいろブレストしながら取りまとめているところです。

その取りまとめているものが資料3だったと思います。今はまだラフな資料になっていて、こういう形の章立ての中に、こういう観点が新しいとか、こういう論文ではこういうことが言われているというようなことを、どんどん箇条書きにして出していきながら、1つの文章に取りまとめようとしています。

そういう形で、3章、5章に関しては、私たち4人でこの会議とは別にウェブ会議をしながら、坂本委員の御厚意により理研のボックスなども使わせていただいて、そこで共同作業で文章を書き込むような体制で、いろいろアイデアを出しながら対応しているというのが現状です。

私たちがこれを進めていこうと思っていますけれども、私の個人的な印象としては、なかなかこの分野のご専門がど真ん中という先生方がいらっしゃらなくて、私も薬事とか臨床のほうは全くの素人でよく分からないところがあります。そういう意味では、これは高度に学際的な領域なのかと思っています。その意味では、いろいろな先生方からいろいろな論点を出していただけると、この部分は更に情報が集まって、産業の皆様にも使っていただけるような、ガイド文章の前身みたいなものになり得るのではないかと思います。委員の先生方からも、今回でも結構ですし、いろいろな形で、この執筆に関しても是非前向きに首を突っ込んでいただけると大変有り難いと思っています。私からは以上です。

○山口部会長      ありがとうございました。大変な作業をしていただいて感謝いたします。関口先生におまとめいただいた、主に3人の先生方の合作で、私もちょっと参加させていただきましたが、3章、5章に関する御報告を頂きました。皆様から、何か御意見、御質問等がありましたらお願いいたします。

○大野委員      大野です。どうもありがとうございました。資料では、今回対象とする医薬品の定義で、組換えは含まないというふうになっています。これは、私が最後に紹介させていただく企業からの提案というか、本専門部会に関係する自社の取り組みを紹介したいという企業が、そこは組換えを使ったことを想定しているのです。私も、その組換えはこの専門部会で取り扱うものではないと思

うのですが、何か組換えについての審査をやっている専門部会があると思うのですが、ここで含まないとしてしまうと含まないということなので、含まないのではなく組換えの議論はそっちの専門部会に委ねるみたいな形のほうがいいような気もするのです。

ここで一度「含まない」としてしまうと、恐らくずっと、いつ改訂されるのか分からないし、そんなにしょっちゅうこういうのは改訂されないですよ。なので、ここでは判断はしないと。もし、親委員会というか、その専門の所で許されたならば、組換えも含むぐらいな、そういう自由度というのか、そういうのが含まれてもいいかなと思ったのですけれども、いかがなものでしょうか。

○山口部会長

まず、組換えに関しては、科学委員会で議論をしたときに、組換えをどうするのだという御意見もありまして、それは、この中では一切含まないのだという話ではありません。ただ、議論しやすいのは、まず非組換えのところで議論して行って、組換えをもし入れるとしたら、どういうことになるかというのを議論すればいいのかなと思っております。大野先生、いかがでしょうか。要するに、まず組換えと非組換えを一緒に議論してしまうと、話がちょっと錯綜してしまうところがあるかなと思って、先に非組換えで議論を進めて行って、それプラス、組換えは海外ではもうやっているはずですので、組換えを入れるときにはどういうことが必要かというところを、追加で議論するというのではいかがでしょうか。科学委員会のほうから、組換えに関してもどう考えるかというようなことは宿題を頂いております。

○大野委員

ここで組換えのことを議論する必要は、そんなことを言ったら無責任なのですけれども、しなければいけないのであればするのですけれども、もともと組換えのことを決めているところがあるのですよね、恐らく。他の専門部会とかで。なので、そこが本当は議論すべきで、そっちが駄目と言ったら、こっちがいいと言っても駄目でしょうから。

先生がおっしゃったように、海外ではもう認められているということなので、日本ではなぜ認められないかということ、感情論的に駄目だと思っている人が多いからということもあると思うのです。でも、ここは本当にサイエンスで議論をしなければいけないところなので、こういうところからきちっと説明して、組換え体は本当に安全ですよと言えるなら安全ですよというのを啓蒙してい

く必要があると思うのです。その機会としても、先ほども申し上げたように、ここで議論する必要はないと個人的には思っているのですが、それを、組換え体を排除しないという形で、むしろこれまでそういうことをちゃんと議論してきた方々に投げかけるというような役割があってもいいのではないかと。そうでないとブレイクスルーが起きないと思っています。

○山口部会長　もう、組換え体があって、利用に際しては、先生がおっしゃったとおり、日本ではいわゆるカルタヘナの第一種使用になります。海外はカルタヘナでやらずに、環境影響でやっていますけれども、そういうところの評価というのは当然必要になってくるので、逆に言うと、そういうときにはこういうことが必要だということが、正直言って科学委員会でもそのことを投げかけられていますので、私自身はここで議論してもいい課題だとももちろん思っているのですが、いかがでしょうか。

○大野委員　こちらでやれと言われるのであれば、議論しなければいけないのだと思います。私も全体像が分かっていなくて、どなたか、あるいはこれまで誰が、そのレスポンスブルという形で、アカウンタビリティみたいな感じを持っているのかというのがちょっと分からなかったものですから。ここがやれと言われるのだったら、やらなければいけないのかと思います。ここで「含まない」と言い切ってしまうのがよくないと思って、声を挙げさせていただきました。

○山口部会長　組換えに関しては、今申しましたように、カルタヘナの第一種使用、作るときには第二種使用、産業利用になりますから、第一種使用と両方とも厚生労働省のほうに申請して、実際に審査を行うのはPMDAの中のカルタヘナ審査という所が行いますので、その中で当然、審査をしていくことになるかと思えます。

マイクロバイオームについて、今までカルタヘナの審査がPMDAに来ているかどうかは正確には分からないのですが、一応カルタヘナの審査をすれば、その審査結果というのは公表されます。今のところ、その公表はされていないということは、まだPMDAの中で、マイクロバイオームのカルタヘナに関しては、審査とかそういうことはされていないのだらうと思うのです。将来的には、海外のそういう開発があって、それを国内に持ってこようとされる企業等は、当然そういう申請をしますよね。しかも、マイクロバイオームというのは、今までカルタヘナというのはほとんどが遺伝子治療あるいはワクチン、今回のコロナのワクチン

などでもありますけれども、カルタヘナ申請が必要になってきます。それ以外というのはほとんどありません。マイクロバイオームに関して専門家が集まっているのは、この専門部会ですので、特にマイクロバイオームを使うときのカルタヘナ対応ということであれば、この専門部会で議論をすることが一番合理的かと思っています。

○関口委員 大野先生のポイントはとても大事というか、こういう議論をするのがとても大切なのかと個人的には思っています。単純に、ここで今回記載させていただいた組換えは含まないとか、腸管に限定するというのは、書きやすいというか、残された時間もあまりないので、この文章は其中である程度限定しながら書いていって、こういう場合はこう考えます、という考え方をまず示した上で、それ以外はまた別途考えてほしいというような位置付けでいいのかと思った次第です。ただ、先生がおっしゃるとおり、マイクロバイオーム創薬では組換えが非常に重要なパートを占めていて、マイクロバイオームの創薬ならでは何か新しい視点があるということであれば、その論点の中に入れて、みんなで議論すればいいのではないかと思います。以上です。

○山口部会長 ありがとうございます。いかがでしょうか。私も、関口先生が言われたとおりにかと思いました。

○大野委員 私もそう思います。

○山口部会長 ありがとうございます。ほかにありますか。

○金委員 慶應の金です。私も今回執筆させていただいて、一応野生株を使った細菌の生菌製剤、単菌だったりカクテルだったりというところにフォーカスして書かせていただきました。書きながら、遺伝子組換え体を入れていいのかどうかということを少し考えたところがあります。実際に、遺伝子組換えのプロバイオティクスを病気の治療に活かそうとしている企業があったり、あるいは、その遺伝子組換え体を使って病気の診断に応用しようというような企業も欧米にはありますので、その辺りを入れるのか入れないのかということも気になりました。

あとは、遺伝子組換えだけではなくて、例えばファージであったり、ゲノム編集された生物製剤というものも今後は出てくる可能性があるかなと思っていまして、その辺りも含めて、野生株だけに今回フォーカスしてもいいのかというところは、私も悩んだ部分がありました。

○山口部会長 その辺のところも、是非議論をさせていただければと思います。

先ほど申しましたように、議論の順序みたいなものかなと私は考えております。まず、書きやすいものから書いて、それ以外のものが、こういうものもあるというような口頭の情報と、こういうものはどう考えていくのだというような議論をさせていただければ、より使いやすいものになっていくのかなと思います。

○金委員                    ありがとうございます。

○山口部会長            ほかはよろしいでしょうか。また、前に戻って議論することも可能かと思えます。第1回専門部会でお伝えしましたように、第3回以降は報告書の素案について、それぞれ意見交換をしていきたいと考えております。資料4と資料5というように、執筆委員から御提案を頂いておりますので、それぞれ前回からアップデートした内容について御説明いただければと思います。臨床応用の項に関しては、非臨床として山下先生に共同執筆していただいております。添付等の追記を頂いておりますので、この辺を含めて、まず金先生のほうから御説明いただけますか。金先生と山下先生の御発表ということで、よろしく願いいたします。

○金委員                    はい。慶應の金です。それでは、共有させていただきます。皆様のお手元にもあるかと思うのですが、資料4の担当をさせていただきました。こちらは、山下先生と共同で書かせていただきました。こちらは、免疫・感染症領域・非免疫の臨床、FMTということで書かせていただきました。ざっくりと *C. difficile* 感染・多剤耐性菌、炎症性腸疾患、がん免疫、食物アレルギー、代謝性疾患に有効な LBP の開発の現状と、LBP 開発の課題、さらには、国内で臨床応用されている FMT についての現状を書かせていただきました。以前は、FMT については記載していなかったのですが、前回の石川先生のお話にもあったように、FMT も非常に重要な位置付けになるかということで、FMT についても追加で書かせていただきました。

まず、LBP 開発が行われている主な疾患領域と現状についてです。それぞれの各疾患領域について、ここにも示してありますけれども、各疾患領域の LBP を開発している企業と、現在の臨床フェーズ、あるいは LBP の特徴について、このようにまとめています。炎症性腸疾患についても同様に書かせていただきました。がん免疫、特に免疫チェックポイント阻害抗体との併用療法ということで、こちらも多く企業が参画していますけれども、それについても表にまとめさせていただきました。それから、食物アレルギーと代謝性疾患についての記載もしております。

その後、FMTについての記載をしているのですが、特に重要なところとしては、FMTは実際にどういう位置付けになるのかということ、バイオ医薬品、ヒト細胞／組織由来の製品、先進医療製品、医療行為というように4つに分類されるのですが、この4つのうちのどこに当てはまるかということ、アメリカやオーストラリアの例を挙げて書かせていただきました。アメリカのOpenbiomeと言われている便サンプルを提供してくれている便バンクがあるのですけれども、こういったものも日本でどうするかということについても少し書かせていただきました。

あとは、安全性の問題について、ESBLにFMT後に感染してしまった例や、STECであったりEPECの感染が起こってしまったという例があるようです。安全性の面で懸念される部分もあるかと思うのですが、しっかりと便の検査をしていれば、こういう問題もかなり軽減されるのではないかとすることも少し書かせていただきました。

最後に、LBPの開発の課題についてです。LBPの開発というのは、菌株の選定、特性を把握すること、製造、非臨床試験はこの辺りに入ることもあると思うのですが、製造と臨床試験といったものに大別されるのですが、それぞれのステップにおける問題点について簡単に書かせていただきました。ちょっとページ数が長くなってしまったので、少し削ったほうが良い部分もあるかと思うのですが、まずは入れられる情報をなるべく盛り込むように書かせていただきました。私からは以上です。

○山口部会長 金先生、ありがとうございます。皆様からの御質問等を受けていただければと思います。皆様、いかがでしょうか。

では、最初に私から2点教えていただきたいのです。5ページに生菌と死菌ということがあります。FDAもLive Biotherapeuticsという、生きていうところに強調して、INDですけれども、INDのガイドラインを出しております。死菌と生菌という、この辺の区別に対する評価というか、特に安全性も含めてですが、考え方に違いが出てくる可能性もあるかなと思っています。これについてはいかがでしょうか。

○金委員 やはり、生菌製剤の安全性のほうが懸念される部分があって、定着した後、何か副作用が出てきたときに除去できるような、抗生剤の感受性の試験も行っていないといけないと思いますし、生菌製剤のほうが、より安全性を考慮すべきことがあるかと思えます。一方で、死菌だと、そういった懸念もかなり軽減されると

は思います。その審査基準に関しては分けてもいいかなとは個人的には思っています。

○山口部会長      ありがとうございます。それと、今回は FMT のことについてもまとめていただきました。それについて質問させていただきます。今まで国内で私が聞いている範囲では、1人のドナーから1人のレシピエントに投与するというようなケースが多かったような気がするのです。特に海外も含めてですけれども、FMT の場合には、1人のドナーから1人に行くという開発をするのか、1人のドナーから、あるいは多数のレシピエントへ提供するような形で行くのか、あるいは多数のドナーをクローリングして、それを分割して多数のレシピエントに持っていくのか。その辺についての動向も含めて、FMT の、特に多数のドナーに分けてやれるとすると、ある程度スケールが大きくなってきて、しかも1つの製品がロットを構成するようになるかと思うのです。それが1対1だと、どちらかというと、例えば血液製剤のような形になってしまうというような気がするのです。この辺についてはいかがでしょうか。

○金委員            ただ、同じドナーのものを使うメリットとしては、安全性、いろいろな Openbiome というアメリカの便バンクでも、便中の病原細菌のチェックをかなり細かくやっていて、そういう安全性の担保されたサンプルをいろいろなレシピエントに使うことについては、個人的にはいいのかなとは思っています。細かく便のほうをチェックしようとする、コスト的にはかかってしまうと思うのです。もちろん、どの便を使うかによって、有効性も変わってくることもあるかとは思いますが、同じドナーのサンプルを使うことのメリットとしては、そういうことがあるのかなと思っています。

○山口部会長      今、申しましたように、ひよっとしたら1人のドナーから、例えば1か月分とか、そのようなものをコレクトして、しかもそれを多数のレシピエントに投与できるとすると、いわば1つの大きなロットを構成して多数の製品ができるという、医薬品的に使える部分があるかと思うのです。使い方としては、海外などでもそのような使い方というのが多いと考えてよろしいのでしょうか。

○金委員            複数のドナーのサンプルを合わせてということは、私も知りませんでした。そういうことは結構あるのでしょうか。

○山口部会長      分かりました。そうなると、FMT の場合にはドナーとレシピエントが割と少ない条件でやっていくのかと思っていたのですけれども、先生がおっしゃったように、それをたくさんコレクションし

て使うというふうになれば、少し医薬品的に管理できる部分があるかなというようにちょっと思った次第です。ありがとうございました。

○金委員            ありがとうございました。

○金井委員        慶應の金井です。複数の患者さんの便を混ぜて1人の患者さんに投与するというのは、既に臨床試験で潰瘍性大腸炎等で行われていて、やはり混ぜると多様性が増えて、治療効果は良いという方向の結論は出ているのではないかと思います。ただ、一方で、7人のドナーの便を混ぜるということは、7倍の感染のリスクを1人の患者さんが負う可能性があるのです、それに関する懸念というのは学会ではあります。

私見なのですがけれども、やはり1人のドナーを1人の患者さんに投与するといっても、一遍に出る便といたら200gぐらいですので、あるドナーさんが毎日提供したとしても、日によって感染の状況が変わるというリスクを負う可能性があるのです、やはり輸血のように、1回提供したのものに関しては1回のロットとして、それを安全性を担保して患者さんに輸血するのと同じように移植するというイメージなのかというところです。私の意見です。

○山口部会長        だから、そこは血液製剤的な感じですね。

○金井委員        そうです。このドナーはよく効くから、このドナーに毎日便を持ってきてと言ったとしても、日によって感染のリスクというのは絶対に同じだとは言いきれないので、やはり一回一回安全性を評価する必要がある、コストもかかるし面倒ですけれども、フレッシュな便を使う限りは、そういう手間は必要なのではないかと思います。

○山口部会長        ありがとうございました。ほかに御質問等がありますか。

○関口委員        産総研の関口です。ありがとうございました。よく分かりました。先ほど、私が少しお話をさせていただいた対象とする医薬品の定義の話です。この文章全体でもいいのですが、文章全体で扱う医薬品の対象を定義するのか、それとも後半の3章とか5章以降でその対象とするマイクロバイオーーム創薬の種類を規定していくのか、幾つかのやり方があると思っています。先生の現在の書き方だと、その対象が、複合微生物とともに、便から調整したものも入っています。それ以外にも、ファージみたいなものもあれば、核酸医薬みたいなものもあれば、低分子のモジュレーターみたいなものもマイクロバイオーームに関する医薬品としてあり得ると思います。その書きぶりというのをどうしていったらいいで

しょうかという、非常に漠然とした質問なのです。

先生ご担当の文章で前広に構えていただき、多様な医薬品の形を議論いただいた上で、5章のほうでは対象を限定するのが良いか、文章の最初から対象を限定した方が良いか、この辺の御意見は何かありますか。

- 金委員           私も、どこまで書くかというのはすごく悩んでいる部分があります。今の現状では、先ほど申し上げたように、LBPs の中でも、野生株を使った単菌だったりカクテル、あるいは死菌体も一部入っているのと、あとは FMT を書かせていただきました。そのほかにも、遺伝子組換え、ファージだったりというものもあります。私も、どこまで書けばいいのかというのがちょっと分からなかった部分もありました。
- 関口委員           委員の皆様でご指定いただければ、私たちもそれに従って記載します、ということですね。
- 金委員            そうですね。
- 関口委員            他の委員からの御意見があれば、是非おっしゃっていただければ。
- 山口部会長           ありがとうございます。ほかにいかがでしょうか。
- 金井委員            慶應の金井です。金先生には最新の情報をまとめていただいて、PMDA がこういう本を出して、一定の方向性を示すというのはすごくアドバンテージだと思うのです。ただ、一方で、FMT が医薬品になったときに何が起きるかという、「これは医薬品なのだ」と。「とても体を良くする、病気を良くする方法なのだ」というふうに社会が感じ始めたときに、セルフエネマとって、奥さんの便をもらって、それを患者さんである旦那さんに家で投与するというのがすごい社会問題になっています。心臓移植、肝臓移植、腎臓移植といろいろ移植はありますけれども、便移植は素人でもできる移植法なのです。その辺を、PMDA としてどのようにメッセージを出すかというの、どこかに入れておくというのは必要なのではないかと思いました。
- 山口部会長            ありがとうございます。金井先生がおっしゃった、勝手にやっってしまうということ、例えばバイオハッカーみたいな形でやられて、ゲノム編集などでもそういうことが起きているわけです。そういうことはよくないということ、きちんとメッセージとして書く必要はあるかと思っています。金先生は、その辺で何かコメントはありますか。
- 金委員            私は、この章で書かせていただいたのですが、やはり FMT の位

置付けをはっきりさせたほうがいいかなと思っています。バイオ医薬品なのか、ヒト細胞／組織由来製品なのか、先進医療製品なのか、医療行為なのか、その位置付けをはっきりさせておかないと、この文章にも書かせていただいたのですけれども、DIY FMT という、Do it yourself FMT ということで、便移植というのは本当に簡単にできてしまう可能性があるわけです。自分たちでやることによって、かなり危険なものにもなり得るといったことがあると思いますので、やはり FMT の位置付けをはっきりさせておいたほうがいいかなと思います。

○山口部会長 医薬品になるということになると、逆にそれを自己使用みたいな形でやった場合には、医薬品ですので、勝手にやるということ想定していない使用方法になるかと思っています。もちろん、この辺は薬事制度的にはどうなるか、私自身は専門ではないので分からないのですが。

○山下委員 神戸大学の山下です。先ほど金井先生も言われましたし、金先生も問題提起されたと思いますが、FMT の位置付けをしっかりと認識する上で、あえて今回書かせていただくほうが良いと思いました。それをどこまで規制するかというのは、この専門部会の中での議論の対象かと思っています。実際、開業医レベルで、数回で 150 万円とか値段をつけて FMT を実施されているような所もあるので、その辺のルール作りの必要性の判断もすべきかと思われま

す。それから、金井先生が生糞便でと言われましたけれども、アメリカの Openbiome というのは、凍結で供給するというようになってきているみたいです。その場合は、レギュレーションがしやすい、感染症を全てチェックして、コストをかけて比較的安全な便として供給できるというメリットがあると思います。今は、効くからこの人の便がいいですよという言い方しかできませんけど、恐らく研究が進んでいけば、変わっていく可能性があると思います。例えば石川先生のお話にあった *Bacteroidetes* という菌が増えたほうが潰瘍性大腸炎でよく治りましたというデータがあれば、その菌をたくさん含んだ人の糞便が欲しいと思う時代が来たりする可能性があります。実際にそれが多くの人から入れたほうが、生糞便でも凍結糞便でもいいので、よく効くのではないとか、今後いろいろな展開によって、当たり前が変わっていく、まだその段階の治療法なのだと思います。普及していることもあり、微生物製剤と同じように規制を掛けるというのはちょっとやりすぎかなとも思いますし、でも、死亡例の報告も存在しますので、何

らかのルールは必要であろうと思います。そういう議論をあえてするために、時間を使ってもいいのかなと思っています。以上です。

○山口部会長 その辺も非常に重要なポイントかと思います。再生医療などではその辺が一番問題になっていて、海外からも批判されているところかと思っています。ほかにはよろしいでしょうか。金先生、どうもありがとうございました。

○金委員 ありがとうございます。

○山口部会長 次に、平山先生から、修正していただいた資料5の御報告をお願いいたします。

○平山委員 東大の平山です。私の担当した部分に関してですが、前回お示ししたものが、既にいろいろな先生方の御指導を頂いて作成したものでしたので、今回の改訂については、若干の誤字の修正と、言い回しとか言葉の遣い方の修正ということで、内容に関しては前回からほぼ修正はありませんので、御説明することもあまりないかと思います。更に今回の内容についての修正が必要な部分がありましたら、御指摘を頂ければと思います。

○山口部会長 平山先生には、修正をしていただいたということで、開発段階のところはどういう動物を使うかということと、それから実際の非臨床で体内分布及び体内動態と、非臨床薬理試験・有効性の試験、いわゆる POC の試験というように構成されているかと思います。

次をお願いしたいと思うのは、無理を言って申し訳ないのですが、非臨床安全性試験というのは、毒性試験について書いていただくことはできますでしょうか。場合によっては、先ほど申しましたように、関口先生たちと我々が議論させていただきましたように、非臨床安全性試験について、別途ワーキングのフレーバーとして議論させていただくということも考えられないかと思っていますのですが、いかがでしょうか。

○平山委員 毒性については、現在プロバイオティクスとして使われているような生菌剤に関しては、毒性試験という形では、私の知っている限りではあまり行われていません。例えば、病巣から取れていないとか、そういうレベルで、経験的に安全なものしか今のところは使われていないのではないかと思います。今後、新しい菌株とか菌種が入ってきたときにどうするかということに関しては、今は私もあまりしっかりした考えはないのですが、例えば無菌動物に投与したときに疾患を起こさないとかというレベルのことにな

るのかなと思うのです。一般の医薬品のように、毒性試験という形で想定されるものが行えるかどうかというのは、私には分からないのですが、御存じの先生がいらっしゃいましたら教えていただけたらと思います。

○山口部会長      ありがとうございます。私は専門家ではないのでよく分からないのですが、例えば血液製剤というのは、血液そのものがヒトから投与されて、ヒトの中で循環しているものから作られる。ただし、輸血の場合にはそれがもともとあるということで、その毒性試験に関してはもともとある成分を投与しているという、もちろん安全性としてのウイルス汚染というようなものはきちんとやらなければいけないですが、いわゆる有効成分の毒性を見るというようなところが非常に少ない部分があるかなと思っています。

ただ、マイクロバイオームのような1種類の菌、あるいは複数の菌だけを投与するようなケースというのは、非常に特別な投与ということになるかと思うのです。そのような評価については、ちょっと考える必要があるのかと思った次第です。少し議論をさせていただくことができれば、その上でどのようなことを考えなければいけないかというのを、もう少し相談させていただければと思うのですが、いかがでしょうか。

○平山委員      はい、いろいろ御指導いただきながら、できる限りのことはやりたいと思いますので、よろしく願いいたします。

○山口部会長      ありがとうございます。こちらこそ、よろしく願いいたします。ほかの先生方から何かありますか。平山先生、どうもありがとうございました。今回、資料として用意していただきました資料1から資料5までについて議論をさせていただきました。報告書の充足性や外部有識者の講演を設定する必要性について、少し御提案等がありましたらお願いしたいのですが、よろしいでしょうか。

○大野委員      大野です。すみません、よく聞こえなかったのですけれども、その他のことで何かあったらとおっしゃったのですか。

○山口部会長      はい。

○大野委員      知り合いを通じてなのですが、BioPaletteという企業がありまして、先ほど御発言したことに関連するのですが、ゲノム編集を用いたマイクロバイオームの治療薬を検討しているというか、そういう企業でして、そちらがゲノム編集とか組換えなども含めたマイクロバイオーム関連の治療薬の欧米の現状も含めて提案というか、話題提供をしたいと言っています。事前に、専門部会の事

務局とも御相談をして、ここの専門部会の先生方がそれを聞いてもいいということであれば、5月12日にその企業にプレゼンしてもらおうという話がありまして、その御相談をさせていただきたいと思います。

○山口部会長 大野先生、ありがとうございます。先ほど、組換えマイクロバイオームについての議論をさせていただきましたけれども、ゲノム編集した場合にも、恐らく組換えマイクロバイオームになるかと思います。こういうものの製品を議論をする上でも非常に良い御提案かと思いますが、先生方はいかがでしょうか。もちろん、企業の方には、講演していただいた後の議論には参加していただけないのですけれども、海外の状況、組換えのマイクロバイオームをどのように考えていくかというところの参考になるかと思いますが、先生方の御意見が頂ければと思います。いかがでしょうか。

○金井委員 賛成です。

○山口部会長 ありがとうございます。先ほどの議論を聞いていても、非常に参考になるものだと思いますので、是非お願いできればと思います。企業の講演を追加することになりますので、報告書の項目は少し簡単な内容になるかと思うのですけれども、専門部会を追加開催することで、報告書の完成期間を延長することにできればと思います。これは、事務局にも確認をさせていただいて、それでOKであれば、そのようにさせていただければと思います。現在のところでは、7月28日が最終回とされているのですけれども、もう少し先延ばしさせていただいて、科学委員会の親委員会の関係もありますので、たくさん延ばすことは難しいかと思いますが、9月末頃を目途に、先生方の都合の合う時間を調整して、第7回を開催することに御賛同いただけますでしょうか。

御異議がないようでしたら、そのようにさせていただければと思います。事務局から日程調整をしていただきますので、是非御協力をお願いいたします。

第5回も、今回議論させていただきました内容、特に最初のほうに関口先生たちと議論させていただいた内容を御紹介していただきましたけれども、それについても今後関口先生たちと議論をさせていただき、更に改訂版を関口先生にまとめていただくようお願いしております。平山先生、あるいは金先生の内容についても、次の機会にまた議論をさせていただければと思います。

今回の議論を踏まえた素案の修正等については、できましたら

今月いっぱいぐらいに事務局に提出していただけると幸いです。執筆する上で、不明な点等がありましたら、私ないし事務局に御連絡を頂き、先ほど申しましたように、適宜、小規模なワーキング形式のウェブ打合せなども活用できればと思っています。このやり方について、何か御質問等がありましたらお願いいたします。よろしいでしょうか。そういう方向で進めさせていただけるということで了解していただきましたということで理解しているのですけれども、それでよろしければ、そのように進めさせていただければと思います。

少し時間は早いのですけれども、本日の議事は以上となります。事務局から何かありますか。

<その他>

○事務局（澁岡先端技術評価業務調整役） 次回の専門部会は、令和3年5月12日(水)の14時から16時の開催を予定しています。詳細等については、追って御連絡させていただきます。

<閉会>

○山口部会長 本日も活発な御議論を頂きましてありがとうございました。本日の専門部会はここまでとさせていただきます。皆さん、どうもありがとうございました。