

第7回マイクロバイオーーム専門部会

日時 令和3年9月17日(金)
14:00～
開催形式 ウェブ会議

<開会>

- 事務局（澁岡先端技術評価業務調整役） それでは、定刻となりましたので、第7回マイクロバイオーーム専門部会を開催いたします。本日は、お忙しい中、お集まりいただき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） 初めに委員の出席状況を報告いたします。当専門部会の12名の委員のうち、現在12名全員に御出席いただいておりますので、全委員の過半数に達しておりますので、専門部会規程第7条の規定に基づき、本専門部会の成立を報告いたします。

次に、配付資料の確認をいたします。事前にメールでお送りしておりますが、画面に表示している議事次第・資料目録、資料取扱区分表、資料1と資料2は報告書案、参考資料1です。資料に不足などがある場合は事務局までお申し付けください。

次に、資料取扱区分表を御覧ください。資料は内容に応じた取扱いとして、「厳重管理」、「取扱注意」、「その他」に分類して、それに応じた対応を取ることとしております。本日の配付資料のうち参考資料1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1及び資料2については、取扱注意のため厳重に保管いただき、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Web会議ですが、マイクに関してはミュートの状態にいただき、発言する際に有効としてください。よろしくお願いいたします。

今回はWeb録音からの文字起こしをして議事録を作成します。速記業者の録音ではないため、議事録確認の際には先生方に御協力いただく部分があるかと存じます。この点を先におわび申し上げます。よろしくお願いいたします。それでは、山口部会長、議事の進行をお願いいたします。

<マイクロバイオーーム報告書の確認>

- 山口部会長 それでは、議題に移ります。7月28日(水)開催の第6回専門部会以降、報告書の素案についてメール等で回覧していただき、できる限り多くの委員のインプットを頂きながら詳細を詰めてきました。本日は、最終回として意見交換を行います。今回、更新されたのは、イントロダクションの挿入、臨床部分、品質部分、非

臨床部分の改訂が行われております。もう1つは、一貫した記載、あるいは前回議論したように論文化も考えた上での加筆修正を私から提案させていただき、執筆委員に御確認いただいたものを御供覧するようにしております。

資料1は見え消し版、資料2はクリーン版です。クリーン版で完成版がどのようなになるかを示して分かるようにしました。ただ、本日で正式な会議は終了になってしまいますが、今後、メールベースでの議論や、各御担当者との校閲、あるいはグループでの議論を通じて最終化していく予定です。

まず、私がインプットした部分について、皆様から1点御意見を頂きたい部分があります。全体を通してですが、マイクロバイオームという言葉を使って、その製品ということで、マイクロバイオーム製品という言葉が本文内で使っておりました。ただ、マイクロバイオームそのものは一般的に腸内細菌叢を指すという御指摘を受け、そのとおりだと理解しております。マイクロバイオーム製剤、マイクロバイオーム医薬品と書くと腸内細菌叢そのものを用いた医薬品になるかと思ひ、腸内細菌叢から1種類ないし複数の細菌を選択して、今回の目的となる製品化がされるということで、マイクロバイオーム製品ではなく、そのような考え方で「LBP」と仮に統一させていただきました。これについて、皆様から御意見を頂ければと思います。いかがでしょうか。

もし御意見等がありましたら、マイクをオンにして御意見をいただくと有り難いです。よろしいでしょうか。何人かの先生からは、その点について了解いただいているようなコメントを頂いております。

ありがとうございました。では、そのように進めさせていただきます。ただ、先ほども申し上げましたが、今回で全体の専門部会は最後ですけれども、まだ報告書としては最終化に少し時間が掛かると思っておりますので、この部分について、追加で御意見がありましたら御提案ください。

次に、私が記載させていただいたイントロダクションの部分です。今回は細菌に絞って書いているけれども、ファージやウイルス等についてどのように記載すべきかということについても御意見を頂いております。そのために、このイントロダクションの部分でそのことが分かるような形で記載させていただいております。すなわち、資料1の序の最後の所ですが、「真菌、ファージ、ウイルスなども候補に上がっているが、本稿では細菌製剤のみを取

り上げて議論を行う」として、「ただ、基本的な考え方は細菌以外の腸内微生物種にも適用可能な部分が多くある」として、参考にされたいというような書きぶりにしております。

既に、このイントロダクションについて御意見を頂いておりますので、その対応はしているつもりですが、まだ不十分な所がある可能性もあります。イントロダクションで御質問、あるいは、御意見等がありましたらお願いいたします。

- 平山委員 平山ですが、よろしいでしょうか。
- 山口部会長 お願いいたします。
- 平山委員 事前に、最近はフローラという言葉を使わなくなっているということをお伝えしましたが、最初の所は直していただいているのですが、真ん中などにフローラという言葉が残っています。
- 山口部会長 分かりました。
- 平山委員 それから、最後のほうにお話がありましたが、「腸内生菌製剤」という言葉の生菌という言葉が適切かどうか、ファージやウイルスを含むということで、言葉について御検討いただければと思います。
- 山口部会長 分かりました。この点については、皆様の御意見を頂きたいと思います。最後のところは「腸内生菌」と書くべきなのか。もし追加で御意見があるようでしたら、この後に細部を詰めさせていただければと思います。「フローラ」についても修正させていただくようにいたしますので、よろしくお願いいたします。ありがとうございました。ほかに何かございますか。
- 金井委員 金井です。よろしいでしょうか。
- 山口部会長 お願いいたします。
- 金井委員 「ファージ、ウイルスなども候補に上がっているが」とあります。
- 山口部会長 はい。
- 金井委員 私の理解では、製剤としてウイルスは上がっていないのではありませんか。バクテリオファージというウイルスが候補に上がっているという理解なのですが、ここはファージだけでいいのではないのでしょうか。
- 山口部会長 分かりました。ここはウイルスを消してしまったほうがよろしいということでしょうか。
- 金井委員 はい。
- 山口部会長 分かりました。ほかによろしいでしょうか。今の御意見のとおりだと思うのですが、「真菌、ファージ」だけでよろしいでしょ

うか。よろしければ、ここの部分はこの形で修正しておくようにいたします。ありがとうございます。それでは、次以降の単元に移ってもよろしいでしょうか。

では、執筆の更新をいただいた先生方から簡単に追記のコンセプトを御説明していただき、最終調整を行いたいと思います。資料2を御覧になりながら、それぞれの執筆委員から順に、どういう内容を追記したのか、あるいは修正していただいたのかというコンセプトを述べていただきたいと思います。最新バージョンについては、事務方に画面共有をしていただきますので、どのページを画面に共有いただければよいかということをお指示ください。

まず、臨床部分については、金先生に文案を更新していただきましたので、どの部分を更新したかについて御説明いただけますか。よろしくお願いいたします。

○金委員 よろしくお願いたします。こちらは、山下先生と協力させていただきながら執筆いたしました。前回と内容に変更はなく、偽膜性大腸炎を、*C. difficile* 感染症に変更したり、用語の変更を主に行いました。私からは以上です。

○山口部会長 ありがとうございます。今の御説明について、先生方から何かございますか。最新版をお送りしていると思いますので、どの部分でも結構ですので、金先生と山下先生に御執筆していただいている所について、何かコメント、あるいは御質問がありましたらよろしくお願いいたします。

○加藤委員 加藤です。よろしいでしょうか。

○山口部会長 よろしくお願いたします。

○加藤委員 偽膜性大腸炎を変えていただいたということなのですが、33行目で、「多様な疾患～」ということで、その下とその次もそうなのですが、前まではラテン語だったものがカタカナで出てきています。前回の議論のときにはこれはなかったような気がします。まず、カタカナの表記は必要かどうかということが1点です。というのは、多分、これを御覧になる方々は特にカタカナである必要はないのではないかと。どうしてもカタカナにするのであれば、属名は数年前に変わっていますのでクロストリディオイデスに変えないといけないという、その2点です。

○山口部会長 分かりました。

○加藤委員 51行目もクロストリジウム・ディフィシルのカタカナが入っております。

○金委員 ありがとうございます。これは学名のほうがいいかと思えます

ので、全て学名で統一するという形にいたします。

- 加藤委員 そのほうがいいと思います。今、60行目をディスカッションしてもよろしいでしょうか。
- 山口部会長 お願いいたします。
- 加藤委員 「特に、クロストリジウム・ディフィシル感染症の原因となる *Clostridioides difficile* 感染」というのは、日本語としておかしくないでしょうか。
- 金委員 ちょっとおかしいですね。
- 加藤委員 あと、もう1点は、116行目でしょうか、rCDIは初めて出てきましたか。その前に説明はございますか。私が見落としているのかもしれない。前は再発性の *C. difficile* 感染症と説明がございましたよね。
- 金委員 はい、どこかに、ここに入れたほうがいいでしょうか。
- 加藤委員 前回、最初に出てきたときに入れましょうという話になり、それを推敲しているうちにどこかへ行ってしまった。rCDIは検索するともう2個出てくるのです。説明がどこにも見つかりませんでした。
- 金委員 削ってしまった可能性がありますので、こちらに追記させていただきます。ありがとうございます。
- 加藤委員 *C. difficile* 感染症は、非常に症状のレンジが広い感染症なので、今、FMTが大体効いて、利用しているのは再発を繰り返す病態に絞られていますので、この辺りはきちんと書かないと分かりづらいかと思いました。
- 金委員 ありがとうございます。
- 加藤委員 COVIDのチェックは、すごく分かりやすく読めました。ありがとうございます。
- 金井委員 今の加藤先生の御質問と関連するのですが、rはrecurrentのrなのか、refractoryのrなのか、恐らくrecurrentのrだと思いますが、FMTに対してはrecurrent CDIに対してコンセンサスは得られていて、ただ、refractory CDIに対しても適応があるのではないかということ、半年ぐらい前の総説で読んだような気がするのです。取りあえずこの総説では、rの意味をrecurrentのrだと述べてrCDIと定義しておいたほうがいいかと思います。
- 金委員 ありがとうございます。そうさせていただきます。
- 山口部会長 ありがとうございます。議論、助かりました。そうすると、今の御指摘の所もそうなのですが、表1もそれに合わせて修正するというところでよろしいでしょうか。表1はCDIだけになってい

ますので。

- 金井委員 ここは小さい r を入れておいたほうがいいのではないのでしょうか。
- 山口部会長 ありがとうございます。御議論ありがとうございました。ほかに何かございますか。
- 平山委員 平山ですが、よろしいでしょうか。
- 山口部会長 よろしく願いいたします。
- 平山委員 最初の辺りに出てきている言葉が分からないので、教えていただきたいのです。「遺伝子組換え細菌やクローン選択された細菌・酵母」の「クローン選択」について、教えてください。
- 山口部会長 多分、これは菌をクローニングして選択されたという意味で使っていたのですが、LBPs の中でこういう言葉を使わないのであれば、修正していただくと非常に有り難いです。
- 平山委員 純培養菌という意味でクローンと使っていらっしゃるのでしょうか。
- 山口部会長 要するに、後のほうに出てくるのですが、菌種ではなくて株の選択も含めてクローン選択という意味で使いました。ここは遺伝子組換え細菌のことをどう書くかという議論があったので、遺伝子組換え生菌というのも上げておきましたし、これはクローン選択されるという意味で使ったのですが、逆に言うと、一般にこれ自体を使わないのであれば修正させていただければと思います。
- 平山委員 クローン選択ではなく、「単離された」でいいのではないのでしょうか。
- 山口部会長 分かりました。ありがとうございました。
- 平山委員 FMTを除いて、ほとんどの場合は純培養された菌を使うと思いますので、クローン選択という言葉はあまり使わないと思います。
- 山口部会長 はい。
- 平山委員 それと、もう少し下の FMT の所に、「治験としての開発はない」と書かれています。FMT で治験は行われていないということでしょうか。
- 山口部会長 ここの部分は、今までの議論の中で、国内では治験として行われていないという意図で書いております。
- 平山委員 私は治験が行われていると思っておりました。
- 山口部会長 私は、もちろん臨床研究は行われておりますが、治験として申請されたものはないのではないかと。逆に言うと、私たちでは分からず、治験の場合は必ず PMDA に申請しますので、PMDA に申請がなければ治験が行われていないと理解できますので。この正誤に

については、事務局を通じて確認させていただきます。

- 平山委員 すみません。私の知識不足でした。
- 金井委員 治験として開発はないです。そもそも便というものは医薬品製剤として認められていないので、治験はあり得ないと思います。だから、治験としての開発はないということでもいいと思います。
- 山口部会長 金井先生、ありがとうございます。一応、PMDA にそういうことがないということは確認させていただきます。ありがとうございます。
- 平山委員 あとは、つまらないことなのですが、文言についてです。1ページの最後の辺りの少し上の所です。「2030年には」という文章です。2030年には今後もさらに増大していくと予想されていると言うと、予想したのが2030年と読めてしまいますので、「今後も」は要らないと思います。
- 山口部会長 分かりました。日本語として蛇足ですね。ありがとうございました。
- 平山委員 それと、以前にメールでお伝えしているのですが、LBPの言葉の定義について、先生のこの部分と序の部分で2回出てきており、少し書き方が違うので、統一したほうがいいと思いました。
- 山口部会長 分かりました。これは是非統一するようにいたします。どちらが良いのか御意見を頂けると有り難いです。
- 平山委員 どちらかに統一されていけばいいと思います。金先生が使われているほうは英語でLBPという言葉が出てくるので、こちらを入れたほうがいいと思います。
- 山口部会長 分かりました。平山先生、いろいろ御指摘ありがとうございます。ほかに何かございますか。では、次のセクションに移りますが、よろしいでしょうか。
- 次は、新しい技術の部分についてです。新しい技術の部分については、黒川先生を中心に変更、追記していただいております。この辺りについて、コンセプト等についても少し御説明いただくと有り難いのですが、よろしいでしょうか。
- 黒川委員 よろしく願いいたします。この項目は、私と産総研の関口先生、理研の坂本先生、さらにオルガノイドの所で慶應の金井先生、全般的には山口先生にお目通しいただいております。主な変更箇所は、ここで直しているとおりほとんどが語句のところですが、また、中ほどに説明図検討中と書いてありますが、山口先生の御提案で現在図を作っているところです。具体的には、メタゲノム解

析手法のショットガン解析手法とアンプリコン解析手法が載っている図です。非常にビジーな図になるかもしれませんが、こちらの図をもう少し解析の全体像が見えるような形に変更したほうがいいのではないかとということも、まだ検討しているところです。それ以外は、文章のスワップも随分行っております。おおよそ、そういう所の修正のみです。

技術に関してですが、メタゲノム解析手法の技術というよりは、LBPs ということなので、基本的には、バクテリアの素性を明らかにするための解析手法を中心に記載しています。したがって、メタゲノミクスにおける最新の解析手法などは、こういうところには表れていません。もし、そういうものも掲載したほうがよければ今からでも文章を作ることができますが、個人的には特に必要を感じておりません。あと、メジャーな文献をピックアップして記載させていただいております。簡単ですが、以上です。

○山口部会長 黒川先生、ありがとうございます。黒川先生に無理を言って、図を作っただけだと非常に有り難いということで作成をお願いいたしました。以前のゲノム編集専門部会では、図があるほうが分かりやすいということをよく言われましたので、少し無理を言ってお願いいたしました。金井先生、何か補足等はございますか。

○金井委員 ございません。

○山口部会長 ありがとうございます。黒川先生に御担当いただいた部分について、コメント、御質問、修正、御意見等がありましたらお願いいたします。いかがでしょうか。

もう1つ追加ですが、特に黒川先生と金井先生に書いていただいた、新しい技術で、特に *in vitro* の細菌叢をどのように使うかということについて、非臨床の部分にも少しそれを引用させていただいております。その点について議論がある場合は、後のほうでもコメントを頂ければと思います。よろしいでしょうか。ありがとうございます。もし最後のほうでもコメント等がありましたら、追加で頂ければと思います。

○黒川委員 ありがとうございます。

○山口部会長 ありがとうございます。次は、非臨床の薬理と安全性について、平山先生に御修正いただきました。どういう点について追記、修正いただいたかについて御説明いただけますか。よろしく願いいたします。

○平山委員 こちらの部分について主に変更したのは文言です。例えば、薬

剤耐性という言葉などの修正を行いました。それから、文頭の薬理試験の所、この最初の部分はどなたに加筆していただいたか分かりませんが、事務局で修正していただいていますので、私は個人的にコメントできない所があります。一般的な医薬品等で使われている文言、言い方に合わせた形で作っていただいています。それ以外の所で大きくは、今、黒川先生と金井先生に御説明いただいた部分を意識した加筆が行われています。以上です。

○山口部会長 ありがとうございました。安全性のほうもよろしいでしょうか。

○平山委員 安全性のほうもほぼ文言の修正だけで、更に修正は少なかったと思います。

○山口部会長 ありがとうございました。効力を裏付ける薬理試験、薬物動態、安全性の項について、平山先生に修正していただいております。御質問、あるいは、修正に対するコメント等がありましたらお願いいたします。特にございませんか。

黒川先生、金井先生、薬物動態の所に先ほどの新技術の中のを少し引用して記載していただいております。この辺りでもよろしいかどうか御確認いただければ有り難いです。

○黒川委員 私からは異論ございません。ありがとうございました。

○山口部会長 ありがとうございます。

○金井委員 いいと思います。今後、こういうハイスループットの毒性試験などが使われると思いますので、この文言を入れておいたほうがいいと思います。

○山口部会長 分かりました。ありがとうございました。それでは、非臨床まではこれでよいということにさせていただきます。

それでは、次の課題に移ります。製法、品質解析について、先ほどお話がありましたように、関口先生、坂本先生に修正していただきました。坂本先生、品質について、どの部分を更新していただいたか御説明いただけますか。

○坂本委員 理研の坂本です。語句の統一は主に事務局にやっていただき、大きな修正等はございません。それから、先ほど黒川先生の所にも図がありましたが、山口先生にお作りいただき、一般の方にも分かりやすい製法の過程を示した図が挿入されています。それ以外は、特に大きな変更点等はございません。以上です。

○山口部会長 坂本先生、ありがとうございました。多分、最初の部分は関口先生だと思っておりますが、関口先生から、何かコメントや補足はございますか。

○関口委員 関口です。細かい文章の修正、あと、黒川先生を中心にまとめ

ていただいた2章の新しい技術の部分について、なるべく、本セクションの記述につなげるような文章を追記するなどの変更を実施しております。以上です。

○山口部会長

ありがとうございました。ここの新技術と製法、開発、品質特性解析は、関口先生、坂本先生、黒川先生等が中心になり書いていただいております。割と、相互間に新しい技術をどういうふうに使っているかということを書いていただいているかと思えます。ここまでについて、何かコメント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。

私が少し気になっていることがあります。もちろん、坂本先生や関口先生に相談させていただいたのですが、ワーキングセルバンクやマスターセルバンクのときには、最終的には原薬・製剤と同じ細胞であるはずなのですが、管理手法では違ってくるところがあるのかと思い少し議論させていただいております。特に、原薬、製剤は大量に生産されるので、バンクではL-乾燥という方法も使われるようですが、その辺りについては、少し書き分けるようにしていただいております。

あと、マスターセルバンクとワーキングセルバンクの安定性と、原薬・製剤の安定性は、試験意図は、最終的に何を見るかということと、製品になったときの安定性、有効期間を見るということと、その目的が少し異なってくるということについても記載していただいているかと思えます。先ほど御紹介いただいたように、バンクの図なども少し追記していただいております。全体を通して、この部分についていかがでしょうか。よろしいでしょうか。ありがとうございました。よろしいと理解いたしました。

全体を通じてですが、報告書の充足性や全体のバランスについてお気付きの点がありましたら、是非、よろしく願いいたします。先ほど、黒川先生にも御指摘いただいたのですが、図の部分にこういうものも入れたほうが良いと言っていたしております。そういう部分については、今回が全体として議論するのは最後になるのですが、図は中身をできる限り分かりやすく説明するという部分ですので、今後、追記されていく部分があるかと思えます。逆に言うと、読者である企業、あるいは審査官に説明する資料として作っていくという一面かと思っております。いかがでしょうか。よろしいでしょうか。もし、こういう図を作ったほうが良いということがありましたら、御指摘いただければ有り難いです。よろしければ、全体を通じて、この方向で更に最終化に向けて進

めさせていただきます。

先ほども申し上げましたが、全体としての議論は今回で終了となるのですが、今後、全体として修正や追記等を行い、所々で皆さんに回覧しメールベース等で意見を集約させていただき、報告書の最終化を行いたいと思います。報告書については、次回の親委員会である科学委員会が12月17日(金)に開催されますので、親委員会に提案するものについては最終化しておく必要があります、それよりも少し前に報告書の最終化を図りたいと思っております。今後のスケジュールも含めてですが、全体の方向性としてはいかがでしょうか。よろしければ、本文の議論としてはここで終わりにさせていただきます。

では、本文については、今日の議論でどう最終化するかについて御承認を頂きたいと考えております。頂いた数多くの意見がありましたので、それについて至急に修正した上で、事務局から各委員に送付していただきますので、更に追加のコメント等がありましたらお寄せください。

次の大きな課題として、報告書に関連して、金先生から企業等の意見を聴取していただきました。開発企業がどのように開発されているかも含めてだと思いましたが、金先生、御説明いただけますか。

○金委員

慶應の金です。今後の日本におけるLBPの開発において、マイクロバイオーム創薬に興味を持っている企業の声を聴くということも、非常に重要なのではないかとということで、幾つかの企業からLBP開発における要望、あるいは疑問についてお伺いしてきましたので、この場をお借りして少しシェアさせていただきたいと思っております。資料をシェアしたいと思っております。今、共有できていますか。

○山口部会長

はい、できております。

○金委員

まず、幾つかの企業から、LBP開発における要望・疑問点についてお伺いしてきました。ここに示すようにLBPの定義、ガイドライン、ガイドライン対象の細菌製剤、CMC、安全性、臨床試験といったところで要望・疑問点が上がってきましたので、簡単に説明させていただきたいと思っております。

まず、LBPの定義についてです。LBPとプロバイオティクスの区別、定義がはっきりしないという意見がありました。具体的には、市販の細菌製品やプロバイオティクス製品との区別、安全性等の確認の必要性といったものが疑問として上がってきておりま

した。

ガイドラインとしては、海外で研究開発された細菌製剤を、日本においても問題なく継続して研究開発ができるように、可能な限り海外と統一されたガイドラインを希望しているといった要望がありました。あるいは日本国内において、そういったガイドラインを整備するまでのロードマップやスケジュールを具体的に知りたいといった意見もありました。

このガイドライン対象の細菌製剤についてですけれども、FMT、特定の菌種を濃縮／精製した糞便由来の菌であったり、培養した選択菌、複数のカクテルでしたり単一菌に加えて、遺伝子組換え菌についてのガイドラインも、是非策定してほしいといった意見もありました。

CMCに関しては、報告書にもたくさん書かれていたかと思いますが、例えば試験法・規格、例えば菌数算定、薬剤耐性遺伝子の有無などや、製剤化・製造・分析を行う施設の一連の作業を全て封じ込めしないとイケないのであれば、委託施設も限られてくるということで、製造管理がどういった形になるのかといった疑問点も上がってきております。

安全性についてですが、試験を実施する上での規格、原薬なのか、代謝物なのか、不純物なのかということもありますし、投与する生菌剤の用量の制限や目安もあります。一般的には最大でも 1×10^9 CFU と認識しているということですが、それ以上の高用量で試験を実施する場合の留意点の疑問点も上がっております。それから、非臨床から臨床のトランスレーション、何を実施すれば安全性を証明できるかといった疑問も上がっております。

さらに臨床試験においては、人種差の確認だったり、海外データとのブリッジング、あるいは被験者の選抜法、ランダムでやると数が膨大になりますから、その理由としては、ベースメントのデータには個体差があるということで被験者の選抜方法、あるいはカクテルの場合の各製剤の比率検討、それから試験期間中の食事の影響といった疑問点も上がってきております。

もう1つ大きな疑問点、要望としては、こちらに記載しておりますように、既存のプロバイオティクスのLBPへの応用についての要望・疑問点が上がってきております。例えば、単一菌のプロバイオティクスをLBPとして利用できるのかといった疑問点や、腸内細菌の餌になるようなプレバイオティクスというのは、単独ではLBPには該当しないのですけれども、有用菌と組み合わせる

ことによってシンバイオティクスとして LBP の配合成分として利用できるのかといった疑問も上がっておりました。

さらに製造・品質については、プロバイオティクスを LBP として開発する場合に、ICH のガイドラインに示された一部のデータの省略ができるのかといったことも、質問として上がっておりました。

臨床試験については、既にプロバイオティクスとして得られたデータを利用して臨床試験の症例数を省力化できないか、例えば第Ⅲ相試験のみの実施ができないかといった話も出ましたし、非臨床においては、これまでのエビデンス及びプロバイオティクスとしての流通実績に基づいて非臨床試験を可能な範囲で省略できないかといった意見もありました。

もう 1 つ、薬価についても上がっていました。LBP というのは従来の整腸剤とは異なる効果・効能を有するために、薬価算定時は従来の生菌製剤の薬価を参照せずに、類似薬効製剤との比較などで薬価設定ができないかといった意見もありました。

まだ幾つか企業から意見を募っているところですが、こういったことが、今後の日本における LBP 開発のガイドラインの策定だったり、法整備に生かされていけばいいかなと個人的には思っております。こういった意見を、何らかの形で、是非資料として残していきたいと個人的には思っているところです。今回で専門部会は最後になってしまうのですが、こういった意見を将来的に日本における LBP 開発に生かしていけたらいいなと思っています。私のほうからは以上です。ありがとうございました。

○山口部会長

金先生、貴重な資料をありがとうございました。多分、開発している企業としては、非常に重要なポイントかと思えます。ただ、正直申しまして、幾つかに関しては私たち、少なくとも私には答えることのできない部分が結構あったと思えます。要するに規制的な要件などに関しては、私は答える立場ではありませんので。ただ、こういったことが議論されたということ自体は、非常に重要かと思っておりますので、金先生の御発表に関して、先生方で御意見、コメント等がありましたらいただけませんかでしょうか。

○関口委員

大変貴重な情報をありがとうございました。大変重要な情報だと思います。こういう情報をこれからどう使っていくかというのは工夫が必要ではないかと思えますけれども、情報として残していくということはとても大事だと私も思います。細かいところで確認します。1 ページの臨床試験の項で、各製剤の比率みたいな話

があったと思うのです。「カクテルの場合の各製剤の比率検討」と書いてあったのですけれども、これは複数の微生物株が混合されたカクテルの中身の微生物構成を調べるというイメージですか。何が問題になっていたのかちょっと分からなかったので教えて下さい。

○金委員 例えば、10種類あるカクテルを患者に投与するときに、効果にも影響してくるとは思うのですけれども、どういった比率で投与することによって、より高い効果が期待できるのかという意味での比率検討だったかと思います。例えば同じ比率で10種類の株を投与したほうがいいのか、あるいはAという菌を少し多めに入れたほうがいいのか。これはすごく難しい問題ではあると思うのですけれども、そういうことも含めて、どういった比率で臨床試験を行っていけばいいかというところが疑問にあったかと思います。

○関口委員 なるほど、よく分かりました。ありがとうございます。

○金井委員 金井ですが、いいですか。

○山口部会長 金井先生、どうぞ。

○金井委員 企業の方からこういう要望・疑問点があったというのは、すごく参考になりました。貴重な街の声だと思います。2枚目に、通常のプロバイオティクスと同じような価格になるのですかという質問がありましたよね。開発する企業にとって、これは本当に死活問題になるので、おっしゃるとおり整腸作用のある製剤は、1日10円とか20円ぐらいの整腸剤として、今、医薬品でもOTCでも、あるいは健康食品としても使われているわけです。これが例えば、アルツハイマーに効くというような効能を示せば、それが1万倍の価格になるという、こういう海外でのコンセンサスを盛り込んであげると、日本の国内企業にも開発の意欲になると思うのです。ですから私たちが先ほど作った文書の中に、そういう文言をちょっと入れてあげると、企業の開発のモチベーションを上げるのではないのでしょうか。先ほどの質問は、どうせ作っても整腸剤扱いで、せいぜいいても1日100円ぐらいの価格にしかならなかったら、採算ベースが合わないよという疑念があって、こういう質問をされていると思うのです。効能を示せば、LBPというジャンルはすごい宝の山なのだとすることを、総説に入れておいたほうがいいのかという気がしました。

○山口部会長 金井先生、ありがとうございます。ほかにいかがでしょうか。

○大野委員 大野です。金井先生が1万倍になるとかというのは、具体的な金額は出ないんですよね。薬価を決めるというのは、ここの役目

ではないので。

○金井委員 もちろんです。

○大野委員 可能性があるということを含めて、そういうことを示すということですか。

○金井委員 例えば、本田先生の、ジョンソン・エンド・ジョンソンに 250 億で譲渡されたとかいうことからすると、きっと潰瘍性大腸炎に効けばそれぐらいの薬価になるから、253 億だからでジョンソン・エンド・ジョンソンが買っているわけですね。

○大野委員 しかし、それは日本ではないですね。外国ではそれぐらいの価格ということですか。

○金井委員 もちろん外国です。しかし、それでは夢がないじゃないですか。

○大野委員 はっきり書かないにしても、外国ではそうだから、それを参考にしてくれと。

○金井委員 そうです。

○大野委員 了解です。

○金井委員 夢がないと作っているほうもね。金先生、そう思うでしょ。

○金委員 そうですね。

○山口部会長 多分、こういうものは厚生労働省医政局経済課のほうにいかないと分からない話かと思しますので、私自身も議論のしようがないと思っています。私には全然できないところですけども、そういうように開発企業に思っただけだと、非常に有り難いというようには思います。ほかによろしいでしょうか。

○加藤委員 感染研の加藤です。今の議論ですごく重要だと思ったのは、プロバイオティクスとの区別をしてくださいというのが、最初に出てきましたよね。LBPs とプロバイオティクスの区別、定義とは何かというところに来るのではないかと思うのです。日本の医療は、日本人というのはすごくプロバイオティクスが大好きで、プロバイオティクスをこんなに消費している国はないという論文があるのです。毒にも薬にもならないから、取りあえず入れておきましょうというような感じで、プロバイオティクスを使用して処方している国として有名だという論文があるのですが、実際に処方量が多い。それと同じではないという区別感みたいなものをどこかできっちりすれば、先ほどの、企業で開発する意欲にもつながるのではないかと。ここは大変重要だなと思って、最初の行はすごく重要だなと思いました。

○金井委員 今の議論ですけども、結局、日本とアメリカの決定的な違いは、日本では既にプロバイオティクスなのか医薬品なのか分から

ないようなものが薬として、医薬品として既に承認されているのです。それはとても安い値段で、整腸作用があるという効能に対して医薬品になっているのです。一方、海外では医薬品にはまだ全然なっていない。海外だったら、それが医薬品になればすごい薬価が付くだろうと。ただ、言うてはいけないのですけれども、日本の場合には、例えば医薬品製剤として整腸剤 A というのがあるわけです。しかし、もし整腸剤 A にアルツハイマーが治るという効能を見つけたときに、PMDA さんはどういう薬価にするのかという疑問があるので、こういう質問があるのです。だから、その辺をポジティブに後押しする言葉がないと、日本の整腸製剤メーカーは二の足を踏むのではないかと思うのです。日本の独特の今の環境の中でどう促進するかというお話で、先ほど述べました。

- 山口部会長 ありがとうございます。薬価を決めるのは厚労省なので、PMDA は薬価を決められません。すみません。これは、一応、PMDA の出すものなので、その点には踏み込んではいけないところかなと思っております。ただ、金井先生がおっしゃるように、やはり開発企業のモチベーションが上がるようなことは非常に必要なのだらうと思います。イントロの部分で、従来の医薬品とは違う LBP の開発ということで書いたように思っているのですが、薬価のことに触れるのはまずいと思いますけれども、その辺で追加の記載が必要でしたら、コメントを頂けると有り難いと思います。
- 大野委員 確認ですが、ビオフェルミンとかミヤ BM というのは、プロバイオティクスという認識なのですか。
- 金井委員 プロバイオティクス兼、日本では医薬品製剤ですね。
- 大野委員 そうすると、先ほど加藤先生のおっしゃったプロバイオティクスというのは、正にビオフェルミンとかミヤ BM のことを指しているのですか。
- 加藤委員 ビオフェルミンとかミヤリサンなどは、非常によく使われています。これらは医薬品として処方できますので。
- 大野委員 もちろんそうですけれども、そのことを「プロバイオティクス」と言っているということですね。
- 加藤委員 はい。
- 金井委員 だから医薬品ではなくて OTC のようなものもプロバイオティクスという。
- 大野委員 日本ではヨーグルトとかもプロバイオティクスとして売っているじゃないですか。それではなくて医薬品、製剤としてのということですよ。

- 金井委員 医薬品ですよね。
- 大野委員 確かに処方薬としてもあるので、処方薬と言ってもしょうがないとは思っています。うまい書き方はあるのですか。だから薬効がきちんと分かっているならば、今あるような整腸剤とは違う形で、当然受け入れられるだろうということですね。
- 加藤委員 違う形でないと受け入れられないというか。
- 大野委員 向こうから来たら受け入れてほしいということです。
- 加藤委員 向こうというのは。
- 大野委員 書き方は難しそうですね。
- 加藤委員 難しいです。
- 金井委員 日本というのは特殊な国で、もう既に LBP_s という超安い薬があるという現状の中で、開発を促すためにはどうするかということだと思っております。
- 加藤委員 今あるミヤリサンとかビオフェルミンを LBP_s と言えばそうですね。だから、ここで定義しようとしている LBP_s(狭義)をどう定義するのか。プロバイオティクスと区別するのか、いわゆる整腸剤と区別できるのかということかなと思っております。
- 山口部会長 ありがとうございます。金先生の御提案というか、御説明でかなり議論が盛り上がっております。先生方がおっしゃるように、確かに、例えば整腸作用ということではなく、今よく使われているようなクローン病などに効けば、劇的な効果ということになってくるのだらうと思っております。この辺はどのようにそういうものを見据えて企業が開発していただけるかということになるかと思っております。いかがでしょうか。よろしいでしょうか。金先生に御紹介していただいたものについては、資料として残して活用するというにさせていただければと思っております。よろしく願いいたします。
- 金委員 よろしく申し上げます。ありがとうございました。
- 山口部会長 ありがとうございます。WG 等に関してですが、前回、御提案したように、本日で専門部会は終了しますが、質の高い報告書を作成することが目的ですので、今後、更に御負担をおかけいたしますけれども、WG などを通じて報告書のファイナライズをさせていただければと思っております。
- それと、もう 1 つ提案いたしました、報告書が出来上がりましたら、それを PMDA の科学委員会が考えているものとして論文化できればと考えております。今後、この報告書をファイナライズする上で、先ほども申したように、更に皆様に御迷惑をおかけする

かと思いますが、メールあるいは Web 会議等を通じてファイナライズをさせていただければと思います。最終的には多分、10 月いっぱいから 11 月初めぐらいにファイナライズできれば、科学委員会への報告ができるかと思いますが。執筆していただいた多数の先生方の御協力に感謝申し上げます。このようなスケジュールについて、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。

○金井委員 英文化するというのは、とても素晴らしいことだと思うのです。ただ、今回の内容は、アメリカのガイドラインと比べるとまだ未熟というか、国際競争力的には海外の総説に載せるのはなかなか厳しいと思うのです。しかし日本でやったというのは、すごく立派なステップだと思うので、これは日本の国際誌に投稿するほうがいいのではないかという気がしますけれども、いかがでしょうか。

○山口部会長 金井先生、ありがとうございます。前回正確なことが言えなかったのですが、AMED が資金援助をして東大の農学部が事務局を務めている、トランスレーショナルリサーチに関する国際誌があります。こういう規制的要件も含めて、かなりこういうことを取り上げていただいているところがあり、以前にもそういう所に規制的要件に関する報告が出されておりますので、金井先生に御提案いただいたように、それも一つ候補かなと思っております。よろしいですか。

○金井委員 そうおっしゃると思って質問したのですが、せっかくなので、例えば『International Immunology』とか『Journal of Gastroenterology』とか、インパクトファクター5点以上のものも日本は持っているので、そこにトライしてもいいぐらいの業績ではないかと思って御質問させていただいたのです。

○山口部会長 そうですか。分かりました。それに関しては逆にこれがあるよというように教えていただければ、是非その辺のトライを考えさせていただければと思います。ありがとうございます。執筆者の先生方にまた御迷惑をおかけいたしますけれども、是非御協力を頂ければと思っております。全体で集まるのは今日が最後になりますので、副部会長の竹田先生からコメントを頂けると有り難いと思います。

○竹田副部会長 私はほとんど貢献できていない中で、皆様に御協力いただいて、本当にありがとうございました。素晴らしい報告書ができたのではないかと考えております。

○山口部会長 ありがとうございました。それでは事務局にお渡しして、最後に何かお願いいたします。

<その他>

○事務局（澁岡先端技術評価業務調整役） 先ほど部会長からもお話がありましたけれども、報告書調整のための作業については、まだWGなりで作業をお願いできればと思っております。その辺については、事務局より日程調整の御連絡などをさせていただきます。また、今回の専門部会に関しては全てオンラインの開催となり、事務局の不手際で御迷惑をおかけしたところもあったかと思いますが、多大なる御協力をどうもありがとうございました。今回おまとめいただいた報告書案については、まとまりましたら、12月17日の科学委員会での報告を目指して作業を進めさせていただければと思っております。ありがとうございました。

<閉会>

○山口部会長 では、本日の専門部会はここまでとさせていただきます。皆様、非常に御協力をありがとうございました。