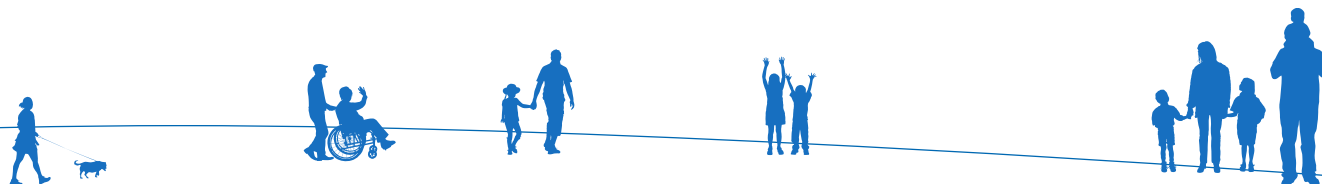


マイクロバイオーム創薬に対するPMDAの取組み

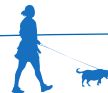
独立行政法人医薬品医療機器総合機構
再生医療製品等審査部/RS研究部
栗林 亮佑

本発表は、発表者の個人的見解に基づくものであり、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の公式見解を示すものではありません。



本日の内容

- 腸内細菌製剤（LBP）に対する取組み
- 便微生物移植（FMT）に対する取組み
- ファージ製剤に対する取組み



マイクロバイオーム研究に基づいた細菌製剤に関する報告書

令和4年2月25日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
理事長 藤原 康弘 殿

科学委員会
委員長 遠藤 玉夫

Points to Consider for Gut Bacterial Products Based on Microbiome Research

— Considerations for the Development and Evaluation of Live Biotherapeutic Products —

科学委員会では、今般、下記について科学的見地からの議論をまとめました。
独立行政法人医薬品医療機器総合機構における通常業務にご活用ください。

記

マイクロバイオーム研究に基づいた細菌製剤に関する報告書

以上

February 25, 2022

Subcommittee on Microbiome of the Science Board



日本語 : <https://www.pmda.go.jp/files/000245097.pdf>

英語 : <https://www.pmda.go.jp/files/000249812.pdf>



マイクロバイオーターム研究に基づいた細菌製剤に関する報告書

序

1. 免疫・感染症領域・非免疫の臨床、FMT

1.1 LBPsの開発が行われている主な疾患領域と現状

1.2 便微生物移植（FMT）

1.3 LBPs開発における課題

2. 新しい技術の動向

2.1 分類、同定の最新の技術の動向

2.2 複合微生物系での解析技術（定量）の動向

2.3 *In silico*での安全性評価

2.4 *In vitro*での評価

3. 非臨床試験

3.1 薬理試験（効力を裏付ける試験等）

3.2 薬物動態試験

3.3 非臨床安全性試験

4. 製法（バンク樹立）・品質特性解析・規格・試験方法

4.1 原薬製造及びセルバンクに関する考え方

4.2 特性解析において留意すべき事項

4.3 原薬及び製剤の試験において考慮すべき事項

4.4 製剤化工程開発

4.5 分析上の留意事項

4.6 標準物質

5. 臨床試験での留意事項

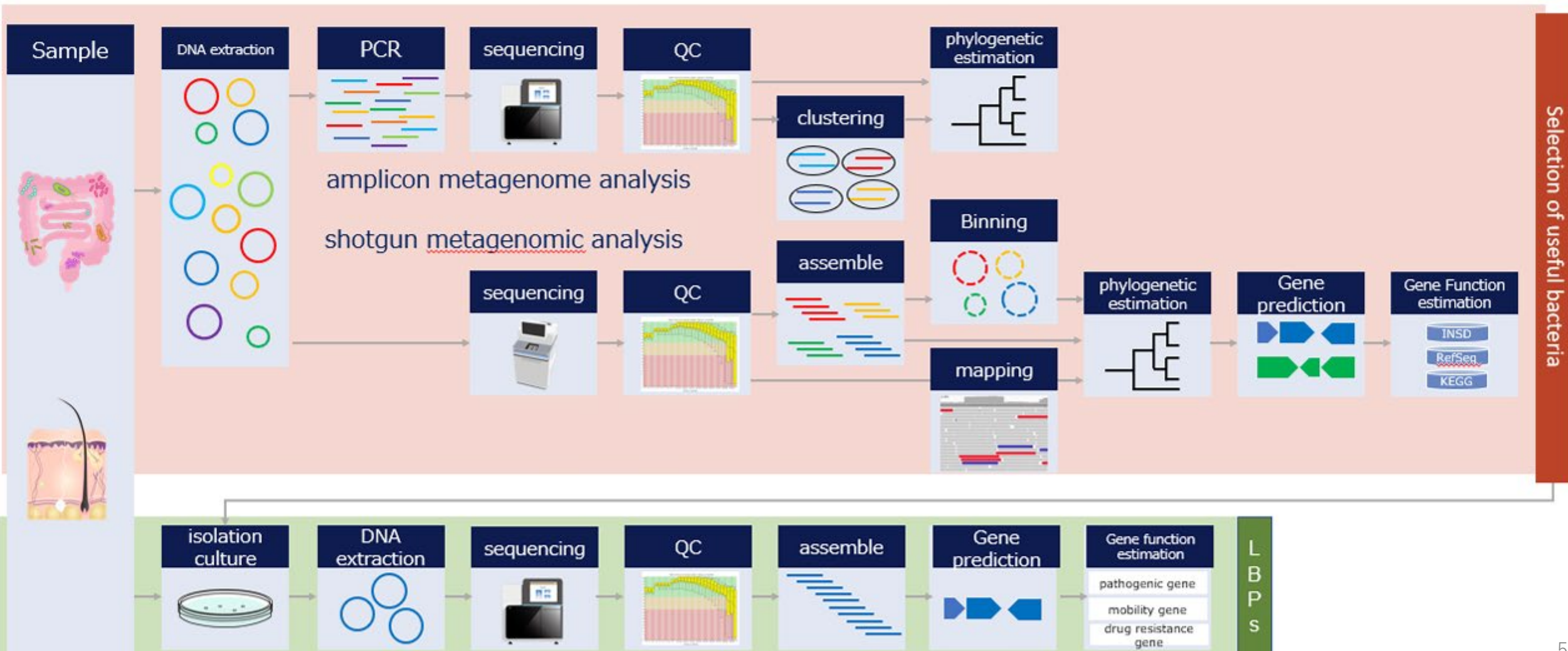


ゲノム・メタゲノム解析のフローチャート

Selection of useful bacteria

5

<https://www.pmda.go.jp/files/000245097.pdf>



LBP創薬の品質の留意事項

✓ *In silico*安全性評価

毒素遺伝子、薬剤耐性遺伝子、可動性遺伝子

✓ MCB・WCBの構築と特性解析

遺伝型・表現型

✓ アミン生成・薬剤代謝プロファイル

- ・ 生菌製剤の対象微生物株が強い毒性を示すアミン類を代謝産物として生成するリスク
- ・ 常用される可能性がある薬剤に対する代謝プロファイルの評価やその代謝物の評価

✓ 複合系における課題

複合微生物群の状態において薬剤耐性プロファイルやアミン生成、薬剤代謝プロファイルなどの代謝能が変化する可能性を考慮

✓ ドナー

ドナーの感染菌や病歴等の情報について取得しておくことが望ましい

<https://www.pmda.go.jp/files/000245097.pdf>



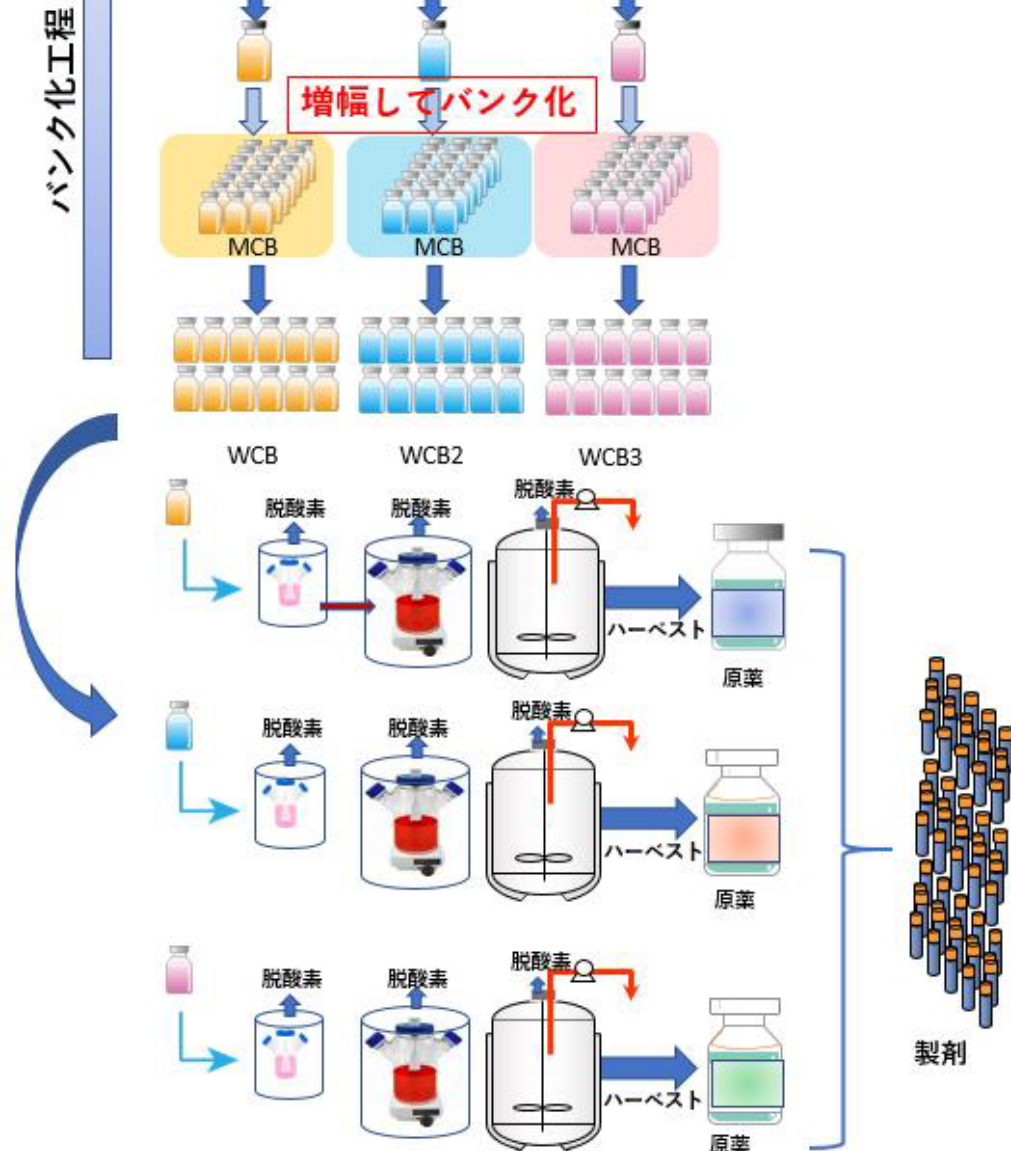
MCB/WCB で実施すべき試験の例

特性項目		試験実施の考慮
遺伝型	16S rRNA 配列	菌種（株）固有の 16S rRNA 遺伝子配列：目的株の純度や同一性
	全塩基配列解析	
表現型	タンパク質発現プロファイル	MALDI-TOF MS 解析：目的株の純度や同一性（培地条件により変動する可能性）
	形態	顕微鏡下における観察、コロニー形態
	グラム染色性	
	有用物質産生能	薬効や生物活性に関連する指標
	増殖特性	培地条件により異なる
	薬剤耐性	
純度試験		異種微生物否定試験



LBP製造のフローチャート

- 有用菌種を発見後、目的とする菌を単離し、菌種ごとにバンク化される
- 生産工程では各有用菌の最適な条件で拡大培養されハーベストした菌が原液となる
- ハーベストした各菌を精製し、各LBP原薬ごとに品質試験を行う
- 複数の菌から構成されるLBPs 製品では所定の混合比にこれらの菌種が混合され、製剤化される



<https://www.pmda.go.jp/files/000245097.pdf>

本日の内容

- 腸内細菌製剤（LBP）に対する取組み
- 便微生物移植（FMT）に対する取組み
- ファージ製剤に対する取組み



便微生物移植（FMT）に対するPMDAの取組み

FMT は健康ドナー由来の便から調製した腸内細菌を患者へ移植する治療である

<https://www.pmda.go.jp/files/000245097.pdf>

2025年度中を目途に、FMTの初期開発時の品質に関する留意事項を検討中

- ✓ ドナースクリーニング（問診票、便検査、血液検査）
- ✓ 生物由来原料基準
- ✓ 海外当局のガイドラインや論文を参考（例：Health Canada, EDQM, U.S. FDA）



ドナースクリーニング（便検査、血液検査）の例



Donors should be thoroughly screened for all relevant transmissible diseases, including HIV and hepatitis. Considerations may be given to related and co-habiting donors. Using a risk-based approach, donors should also be screened for other intestinal pathogens and infectious disease agents that could be harmful to the recipient. Donor screening may include and may not be limited to the following microorganisms and diseases:

- SARS-CoV-2
- HIV-1/2
- Hepatitis B and C
- HTLV-I/II
- syphilis
- Helicobacter pylori
- enteric pathogens [Shigella, Salmonella species, Yersinia, Campylobacter, sorbitol-negative E.coli O157-H7, Plesiomonas, Aeromonas, shiga toxins]
- Multi-drug Resistant Organisms [at a minimum, vancomycin-resistant enterococci (VRE), methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA), extended spectrum beta lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae, and carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE)]
- Vibrio
- Listeria
- norovirus
- rotavirus
- adenovirus
- ova
- protozoa
- parasites

Table 32.2. Blood and faeces screening for faecal microbiota transplantation

Sample type	Analyses
General blood testing	• General laboratory: CRP, creatinine, ALT, bilirubin, blood cell count • Viruses: Hepatitis A (IgM), Hepatitis B (HBs Ag), Hepatitis C (anti-HCV), Hepatitis E, HIV 1 and 2 • Bacteria: <i>Treponema pallidum</i> (TPHA)
Blood testing for use in immunocompromised patients	• CMV, EBV, HTLV 1 and 2, toxoplasmosis
General stool testing	• Bacterial enteral pathogens: Shiga-like toxin-producing <i>E. coli</i> (STEC) stx1/stx2, <i>Shigella</i> spp., <i>Campylobacter jejuni</i> and <i>coli</i>, <i>Salmonella</i> spp., <i>Yersinia enterocolitica</i> and <i>Clostridioides difficile</i>, <i>Helicobacter pylori</i>, <i>Vibrio</i> species (if visited or residing in tropical country within the last 6 months) • Antibiotic-resistant bacteria: Extended spectrum beta-lactamase-producing bacteria (ESBL), Multidrug-resistant Gram-negative bacteria (MRGN) including carbapenemase-producing <i>Enterobacteriales</i>, Vancomycin-resistant <i>Enterococci</i> (VRE), Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) • Viruses: Norovirus, Rotavirus, SARS-CoV-2 • Parasites: <i>Cryptosporidium</i> spp., <i>Giardia lamblia</i>, helminths, <i>Entamoeba histolytica</i>, <i>Di-entamoeba fragilis</i>, <i>Strongyloides stercoralis</i>, <i>Cyclospora</i> and <i>Isospora</i> (if visited or residing in tropical country within the last 6 months), <i>Blastocystis hominis</i>** • **colonisation with <i>Blastocystis hominis</i> is not considered an exclusion criterion. However, it is advised to monitor for the effects of transmission.
Stool testing for use in immuno-compromised patients	• <i>Plesiomonas shigelloides</i>, adenovirus, parechovirus, astrovirus, enterovirus, sapovirus, cyclospora, isospora, microsporidia

Health Canada. https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/pdf/brgtherap/applic-demande/guides/regulation-fecal-microbiota-therapy-treatment-difficile-infections-2022-09-26.pdf

EDQM. https://freepub.edqm.eu/publications/AUTOPUB_17/detail



本日の内容

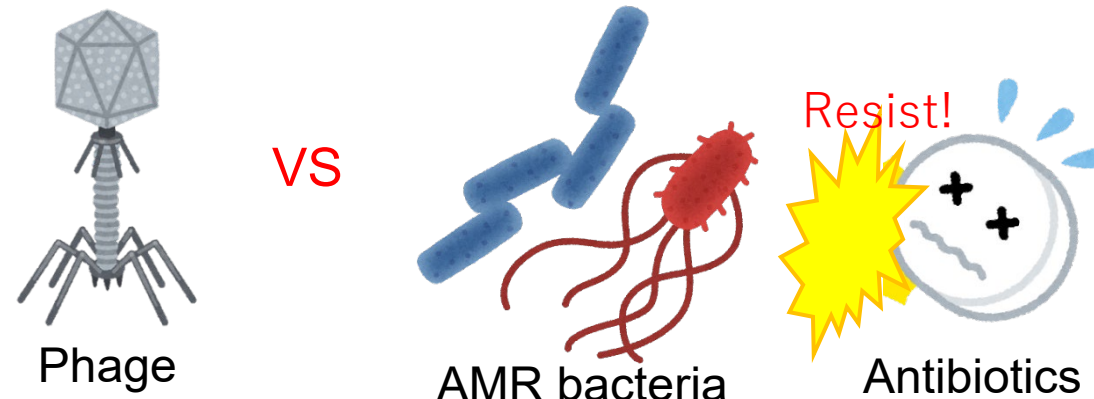
- 腸内細菌製剤（LBP）に対する取組み
- 便微生物移植（FMT）に対する取組み
- ファージ製剤に対する取組み



第7期 科学委員会（2024年度、2025年度）

■ 薬剤耐性（AMR）菌感染症に用いるファージ製剤の開発における留意事項

- ✓ ファージ製剤開発の最新情報や開発のアプローチ
- ✓ 臨床試験を開始する前の品質・非臨床・薬理などの留意点
- ✓ ファージを臨床使用する上で予見されるリスクの考え方など開発の促進につながるような留意点



<https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/science-committee/0055.html>



Making everyone's lives brighter together

ご清聴ありがとうございました

kuribayashi-ryosuke@pmda.go.jp

