

次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業  
(腸内マイクロバイオーーム制御による次世代創薬技術の開発)  
研究開発中間進捗／成果概要報告書（公開版）

公開

令和6年 10月 7日

1. 公募研究開発課題名：公募課題4：MBを制御する菌製剤の製造、品質管理技術の開発
2. 研究開発課題名：腸内マイクロバイオーーム制御による次世代創薬技術の開発/課題4：腸内細菌製剤のGMP製造に関わるプロセスおよび品質管理技術の開発
3. 代表機関名：JSR株式会社
4. 研究開発代表者名：梶浦 貴之
5. 所属・役職：JSR Bioscience and informatics R&D center マイクロバイオーームプロジェクトマネジャー
6. 全研究開発期間：令和3年12月1日 ～ 令和9年3月31日（予定）

【研究開発概要】

近年、マイクロバイオーーム研究の進展に伴い、マイクロバイオーームの制御が様々な疾患の治療法になりうる可能性が明らかになり、海外ではFMT製剤や糞便由来製剤が承認、上市されている。国内においても早急に基盤技術を整え、医薬品開発を促進することが必要である。本課題では、医薬品開発に関連する菌製剤の製造、品質管理に関わる要素技術を開発し、本事業内で見出された製造候補菌を用いたラボスケール検討および製造法確立検討を通じて、日本における菌製剤CMCの基盤を確立する事を目指す。

【研究開発中間進捗／研究成果概要】

事業内で選択された製造候補菌を用いて、ラボスケールでの各要素技術検討を進め、製造上の課題を抽出した。各要素技術の具体的な成果を以下に記す。

菌のゲノム配列や増殖性等を評価し、セルバンクを構築した。次に、各製造候補菌のラボスケール検討について、シングルユースシステムによる嫌気培養、精製・回収の工程検討およびそれらの評価法を確立した。嫌気培養においては、従来の市販培地の多くは動物由来成分を含むため、非動物性原料を用いて、培地開発を実施。製造候補菌に合わせて重要成分を特定した。開発した培地について市販培地対比で増殖性の増大を確認しており、スケールアップに向けて、偏性嫌気性菌の培養条件の最適化を進めている。

上記に並行して、嫌気サニタリー装置での製造検討では、ラボスケールでの培養液から生存性を維持した状態で菌体を回収できる条件を確立した。また凍結乾燥に替わる菌製剤の代替製造法として、マイクロ流体デバイスを用いた菌の製剤化を構築中であり、その安定性試験を開始した。

培養・回収後の菌体溶液については、凍結乾燥にて粉体化を予定している。凍結乾燥工程では菌へのストレスが大きいため、その負荷を軽減するため、凍結乾燥用の保存緩衝液の開発を行った。先行論文情報から保護緩衝溶液に加える成分を抽出し、検証を行った結果、複数の製造候補菌について凍結乾燥前後の平均viabilityが10%を超える保護緩衝溶液の組成条件を見いだした。また、凍結乾燥プロセスにおいても、ラボ機を導入し、保存緩衝液の性質を基に、パラメーターを設定した。一次乾燥温度、二次乾燥温度、真空度などの工程パラメーターを評価し、生菌数へ影響する因子を抽出した。

また、工程管理、品質評価の観点から、迅速菌数測定法を評価した。従来の生菌数の測定法（CFU法：寒天培地上に増殖したコロニーをカウントする方法）では、結果を得るまでに数日を要する。そのため、フローサイトメトリー法等の複数の測定方法について評価を行い、適用性を確認した。