

[https://medical-](https://medical-tribune.co.jp/news/2019/0401519508/?utm_source=mail&utm_medium=recent&utm_campaign=mailmag190402&mkt_tok=eyJpIjoiTjJScE9XVXIzZkV3WkRkaiIsInQiOiJlZzFaME9LbjFFS3BJczVHakQ4d3RcL0dPdEzDQVdvU1hkeFRyMVJ6UmJUSldJNlpBd0o5MTdQYmFqcmtIbWthWVVhMIBNT2M3dEdpREtmWTJtS1dKWHVYyYmhUdWx3bnZPeVJQc2JlYldwQUJzaGM2ZFFXOFkrdVlSYmU4TGVAekMifQ%3D%3D)

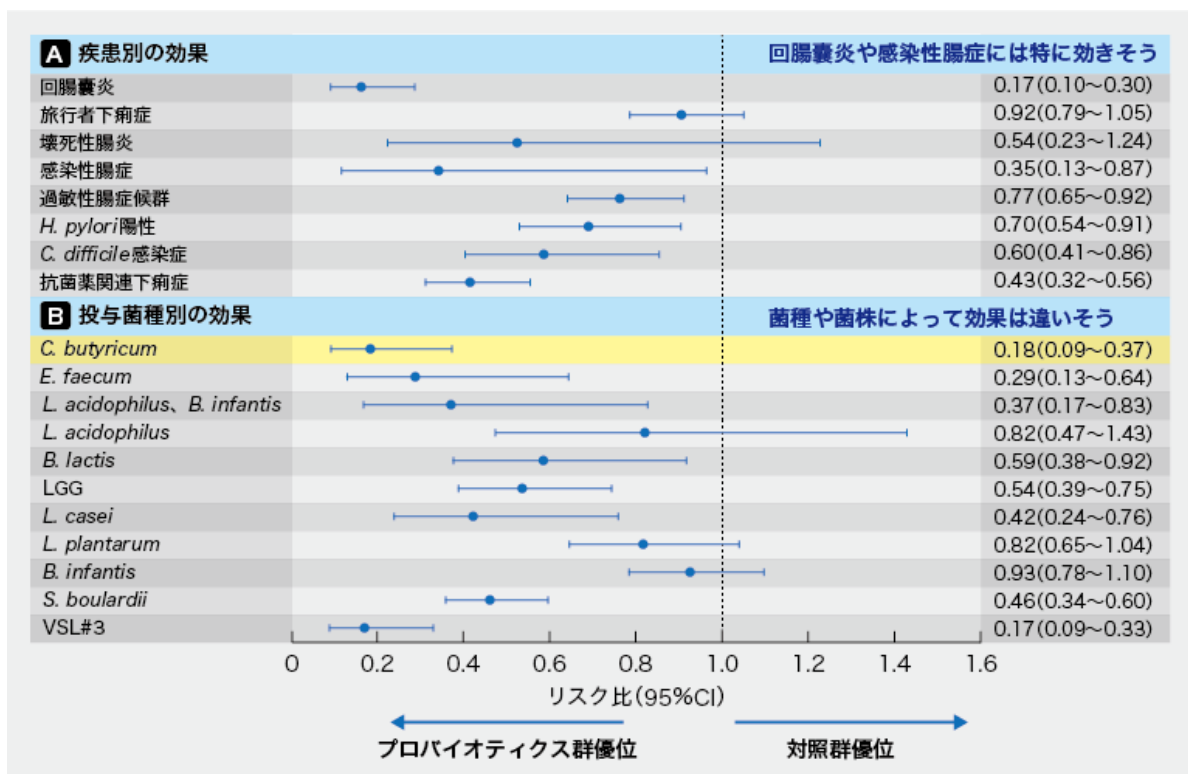
[tribune.co.jp/news/2019/0401519508/?utm_source=mail&utm_medium=recent&utm_campaign=mailmag190402&mkt_tok=eyJpIjoiTjJScE9XVXIzZkV3WkRkaiIsInQiOiJlZzFaME9LbjFFS3BJczVHakQ4d3RcL0dPdEzDQVdvU1hkeFRyMVJ6UmJUSldJNlpBd0o5MTdQYmFqcmtIbWthWVVhMIBNT2M3dEdpREtmWTJtS1dKWHVYyYmhUdWx3bnZPeVJQc2JlYldwQUJzaGM2ZFFXOFkrdVlSYmU4TGVAekMifQ%3D%3D](https://medical-tribune.co.jp/news/2019/0401519508/?utm_source=mail&utm_medium=recent&utm_campaign=mailmag190402&mkt_tok=eyJpIjoiTjJScE9XVXIzZkV3WkRkaiIsInQiOiJlZzFaME9LbjFFS3BJczVHakQ4d3RcL0dPdEzDQVdvU1hkeFRyMVJ6UmJUSldJNlpBd0o5MTdQYmFqcmtIbWthWVVhMIBNT2M3dEdpREtmWTJtS1dKWHVYyYmhUdWx3bnZPeVJQc2JlYldwQUJzaGM2ZFFXOFkrdVlSYmU4TGVAekMifQ%3D%3D)

健康への好ましい影響が報告されているプロバイオティクスは多いが、疾患に対する治療効果や予防効果が確認され、医療用医薬品として使われているものは少ない。その1つに酪酸菌（宮入菌）製剤のミヤ BM があるが、ミヤリサン製薬株式会社東京研究所所長の高橋志達氏は、治療薬としてのプロバイオティクスのエビデンスを整理した。そして、今後プロバイオティクスに関しては、特定の疾患をターゲットとした、疾患特異的な創薬が盛んになるだろうと展望した。

プロバイオティクスが医療用医薬品として承認されているのは、日本では腸疾患の領域に限られている。生菌製剤として用いられている菌種は、乳酸菌（*Lactobacillus* spp）、ビフィズス菌（*Bifidobacterium* spp.）、枯草菌（*Bacillus* spp.）、腸球菌（*Enterococcus* spp.）、宮入菌（*Clostridium butyricum* MIYAIRI strain）などである。そのエビデンスとして高橋氏は、McFarland らが昨年（2018 年）行ったメタ解析（*Front Med* 2018; 5: 124）を紹介した。

このメタ解析では、小児と成人における抗菌薬関連下痢症（AAD）、クローン病、*C. difficile* 感染症、院内感染下痢症、旅行者下痢症に分け、疾患特異的治療効果が検証された。その結果、小児の AAD ではプロバイオティクスの明らかな効果が確認され、*C. difficile* 感染症、院内感染下痢症などにも有効と思われた。しかし、クローン病への効果は認められなかった。すなわち、プロバイオティクスは腸内細菌の関わる全ての疾患に有効なわけではなく、ターゲットを絞って使うべきなのである。

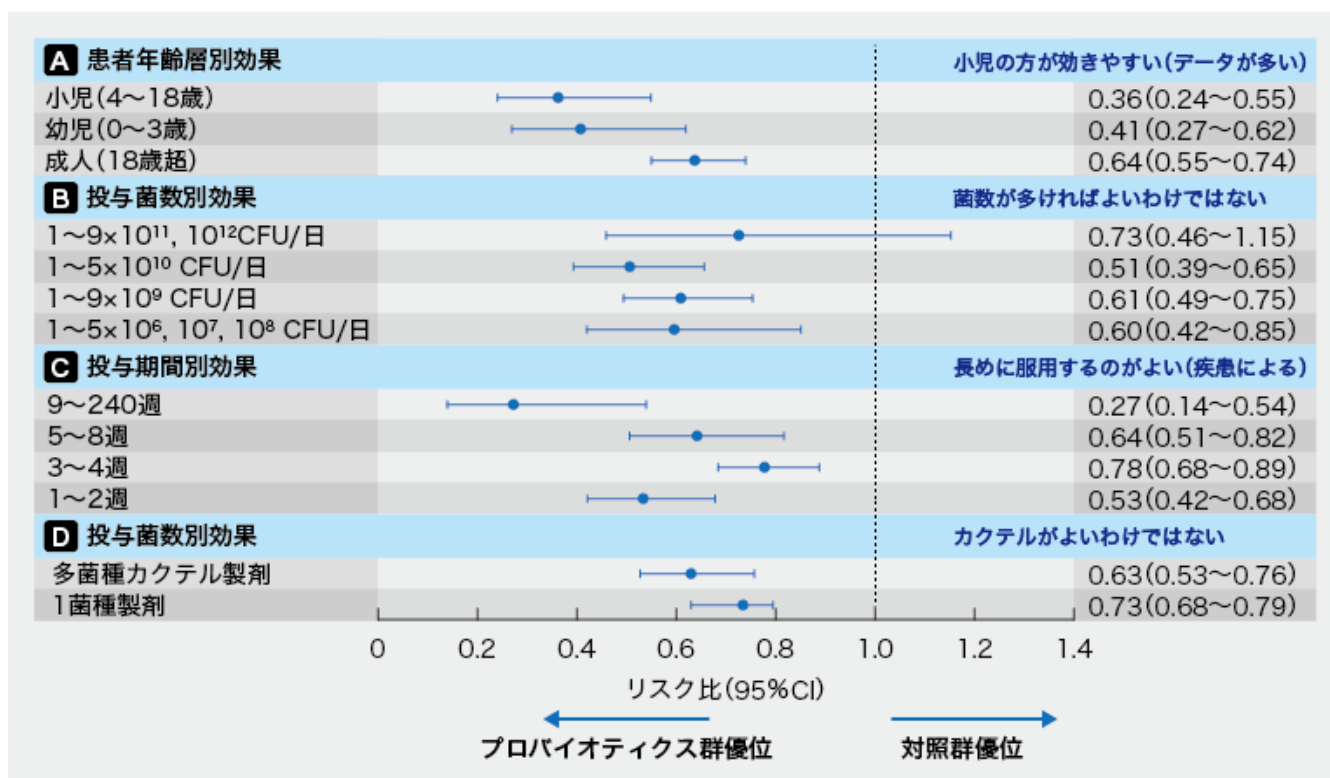
図 1. 疾患、菌種・菌株別に見たプロバイオティクス製剤の臨床効果（メタ解析）



また、菌種の相違による効果の差も明らかで、同氏の研究テーマである宮入菌などは明らかな有効性が確認

されたが、*Lactobacillus acidophilus* や *L. plantarum* などの効果は証明されなかった。さらに、小児と成人では小児での効果が高いこと、菌数は多い方がいいわけではないこと、服用期間については長めの服用が好ましいことなどが示された (図2)。

図2. 対象患者や服用期間など別のプロバイオティクス製剤の臨床効果 (メタ解析)



(図1、2とも PLoS One 2012; 7: e34938)

宿主へのアプローチと病原菌へのアプローチ

こうしたエビデンスを踏まえ、高橋氏はプロバイオティクスの将来を展望した。ここで注目されるのは、Live Biotherapeutic Products (LBP) という概念だ。古くから健康への良い影響が知られるビフィズス菌や乳酸菌、酵母などは、今後も食品として広く使用されるだろう。しかし、医療用医薬品としては疾患特異的有効性を発揮する LBP を探索し、創薬の対象とすべきだという。実際、米食品医薬品局 (FDA) はガイドラインに LBP という領域を設定し、新しい規制のルールを定めた。また、世界の製薬企業も生菌カクテル製剤、単一菌株製剤、腸内細菌の代謝産物である低分子物質製剤の開発にしのぎを削っている。

こうした疾患特異的 LBP の開発には、2つの方向性がある。1つは、宿主すなわちヒトのシステム制御を標的とする創薬である。その好例は、今年1月24日の Nature オンライン版に掲載され話題を呼んだ慶應義塾大学微生物学免疫教室教授の本田賢也氏の研究であろう。本田氏らは、ヒトの免疫系、特にインターフェロン (IFN) - γ を産生する CD8 陽性 T 細胞を活性化する腸内細菌 11 菌株を発見、同定し、これをマウスに投与すると、細菌感染症に対する感染抵抗性、皮下腫瘍に対する抗がん免疫応答が強まることを発見した。この 11 菌株は、Bacteroidales 目の 7 種とその他の目の 4 種で、健常者の腸内細菌叢ではなかなか見つからない、まれな細菌株だという。

もう1つの方向性は、パラサイト側つまり病原菌のシステム制御を標的とする創薬だ。これに関しては高橋氏らの研究がある。ウェルシュ菌 (*Clostridium perfringens*) は日本でも時に大規模な食中毒の原因菌となるが、これは5~7種の毒素を産生するからだ。高橋氏は、*C. perfringens* と *C. butyricum* 官入株にはアミノ酸配列が少し異なるがよく似たシークエンスがある点に注目、両者を共存させると Quorum sensing により毒素の産生が止まることを見いだした。Quorum sensing とは、一部の真正細菌

菌が同種の菌の生息密度を感知、それに応じて物質の産生を増減させる、ある種のコミュニケーション機構である。「抗菌薬は細菌を殺すため耐性菌を生み出すが、Quorum sensing による方法では毒素を抑えるだけなので耐性菌は生まれない。この点で注目に値する治療法になりうる」と同氏は期待を表明した。

<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000498133.pdf>

厚生労働省健康局結核感染症課、厚生労働省医政局経済課
セファゾリンナトリウム注射用「日医工」が安定供給されるまでの対応について（周知依頼）

平成 31 年 2 月に日医工株式会社（以下「日医工」という。）から「セファゾリンナトリウム注射用 0.25g/0.5g/ 1 g/ 2 g 製品供給に関するご案内」により、同社製品供給に支障をきたす可能性がある旨の周知があったところです。このことについて、厚生労働省においては、日医工に対して早急な供給再開へ努めるよう求めるとともに、同種同効品の製造販売業者に対して上記を伝え、同製品の供給再開までの間の同種同効品の生産増強等について配慮を求めているところですが、供給再開の具体的な時期は未だ見通せておらず、また今後、同製品の代替品と考えられる製品についても一時的に供給が不足する可能性があることがわかっています。

そこで、同製品の安定供給が再開されるまでの間の対応について、下記のことなお、本件については、公益社団法人日本医師会、公益社団法人日本薬剤師会にも別添のとおり周知していることを申し添えます。

記

同製品の供給の不足に伴う影響を最小限にし、かつ抗菌薬適正使用の観点から、既存の診療ガイドライン等を踏まえ、国立研究開発法人国立国際医療研究センターAMR臨床リファレンスセンターの協力のもと、別添のとおり代替薬リストを作成したため、各医療機関においては、関係部門（同製品を用いる各診療部門の他、感染制御部門、抗菌薬適正使用支援部門等を含む）と情報共有の上、御活用いただきたい。

http://www.jsas.or.jp/g_document/20190401.pdf

厚生労働省

厚生労働省より『「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行令」及び「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則」の取り扱いについて』の一部改正について』