

事 務 連 絡
令 和 8 年 1 月 15 日

各都道府県衛生主管部（局）薬務主管課 御中

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課

「薬剤耐性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」
の送付について

今般、独立行政法人医薬品医療機器総合機構において、別添「薬剤耐性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」が取りまとめられましたので、薬剤耐性菌感染症に用いるファージ製剤の開発に際し、参考とするよう、貴管下関係事業者に対し、周知願います。

なお、本事務連絡の写しを別記の関係団体及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構宛てに送付しますこと、念のため申し添えます。



別記

日本製薬団体連合会

日本製薬工業協会

米国研究製薬工業協会在日執行委員会

一般社団法人欧州製薬団体連合会

別添

薬剤耐性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

2025年12月25日

医薬品医療機器総合機構

目次

1. はじめに	4
2. ファージの特性	4
2-1. 抗菌作用機序	4
2-2. 溶菌ファージと溶原ファージ	5
2-3. ファージカクテル、遺伝子組換え	5
3. 欧米における動向	6
3-1. 薬事規制	6
3-2. 開発動向	6
3-3. 開発支援プログラム	7
4. 品質における考慮事項	11
4-1. 品質の管理戦略	11
4-2. ファージシード及びセルバンク	11
4-2-1. ファージシード及びセルバンクの選択	11
4-2-2. ファージシードとセルバンクの管理	12
4-3. 製造方法	14
4-3-1. 製造設備	14
4-3-2. 製造プロセス	14
4-3-3. 原薬の製造	15
4-3-4. 製剤化	16
4-4. 規格及び試験方法	16
4-5. 生物由来原料	16
5. 非臨床評価の考え方	17
5-1. 生体内分布	17
5-2. 有効性評価	17
5-3. 安全性評価	17
6. 臨床試験計画における考慮事項	18
6-1. 臨床評価	18
6-2. 投与経路、用量設定	19
6-3. 有効性減弱に関する要因	19
6-4. 抗菌薬との併用	19
7. カルタヘナ法	20
8. 終わりに	20
参考文献	22
謝辞	29

【用語一覧】

略語	英語名称	日本語名称
AMR	antimicrobial resistance	薬剤耐性
BSL	Biosafety Level	バイオセーフティーレベル
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
GMP	Good Manufacturing Practice	医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
LBP	Live Biotherapeutic Products	腸内細菌製剤
LPS	Lipopolysaccharide	リポ多糖
MCB	Master Cell Bank	マスターセルバンク
MHLW	Ministry of Health, Labour and Welfare	厚生労働省
MHRA	Medicines & Healthcare products Regulatory Agency	英国医薬品医療製品規制庁
MPS	Master Phage Seed	マスターファージシード
NGS	Next Generation Sequencing	次世代シーケンシング
NIAID	National Institute of Allergy and Infectious Diseases	米国立アレルギー・感染症研究所
NIH	National Institutes of Health	米国立衛生研究所
NOFO	Notice Of Funding Opportunity	特定プロジェクト資金供与機会通知
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PTMPs	Phage therapy medicinal products	ファージ製剤
U.S. FDA	U.S. Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
WCB	Working Cell Bank	ワーキングセルバンク
WPS	Working Phage Seed	ワーキングファージシード
WHO	World Health Organization	世界保健機関

1. はじめに

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）では、先端科学技術への対応として、科学的事項に係る検討課題について外部専門家との意見交換を行っている¹⁾。今般、薬剤耐性菌感染症に用いるファージ製剤の開発動向と本邦にて開発する際の留意事項等について、外部専門家を交えて意見交換を行ったため、その内容をここに報告する。

薬剤耐性菌感染症の問題は深刻化しており、2050年までに薬剤耐性菌を直接原因とする死者数は年間191万人に達すると予測されている。同様に、2025年から2050年までの累計死者数は薬剤耐性菌を直接原因とする死者数が3900万人以上、薬剤耐性菌関連の死者数は1億6900万人以上に上ると推定される²⁾。

バクテリオファージ（以下「ファージ」）は、旧来より主に東欧諸国において抗菌薬の代替として細菌感染症の治療に用いられてきたが、近年では欧米で開発が進み、抗菌薬の有望な代替薬として、医療従事者及び製薬業界の関心が高まっている³⁾⁻⁶⁾。2024年のWHO年次報告によると、いずれの国又は地域でも医薬品として承認されていない臨床開発段階の細菌感染症治療薬のうち、ファージ及びファージ由来酵素の候補品目が1割程度（14/97品目）を占めると報告されている⁷⁾。ファージを用いた治療は、患者の病原細菌株に適したファージを選定して治療に用いる個別化医療の「ファージ療法」と、複数の患者に使用できるよう予め株や組成等が固定化（pre-defined）された「ファージ製剤」に大別される³⁾。

今般の検討にあたっては、薬剤耐性菌感染症に用いるファージ製剤に焦点を当て、医薬品開発における留意事項等を纏めた。広義では、Endolysin、Depolymerase等のファージ由来酵素もファージ製剤に分類されることがあるが⁸⁾、抗菌ペプチドと類似したタンパク製剤であるため検討対象とはしていない。

2. ファージの特性

2-1. 抗菌作用機序

ファージとは、細菌に特異的に感染して複製するウイルスの総称である。ファージは、遺伝物質を含む頭部と宿主細菌を認識する尾部から成る。尾部で細菌を認識した後、ファージ遺伝物質が宿主に注入され、ファージ増殖サイクルが開始する。感染と複製の後、ファージ由来の溶菌酵素によって内側から細菌を破壊し、子ファージを放出する。このシステムを利用して細菌に特異的に感染して殺菌するのがファージ製剤である（図1）⁹⁾。投与後に特定の菌種・菌株への感染を介して生体内で増殖する性質が、既存の低分子抗菌薬とは大きく異なる。

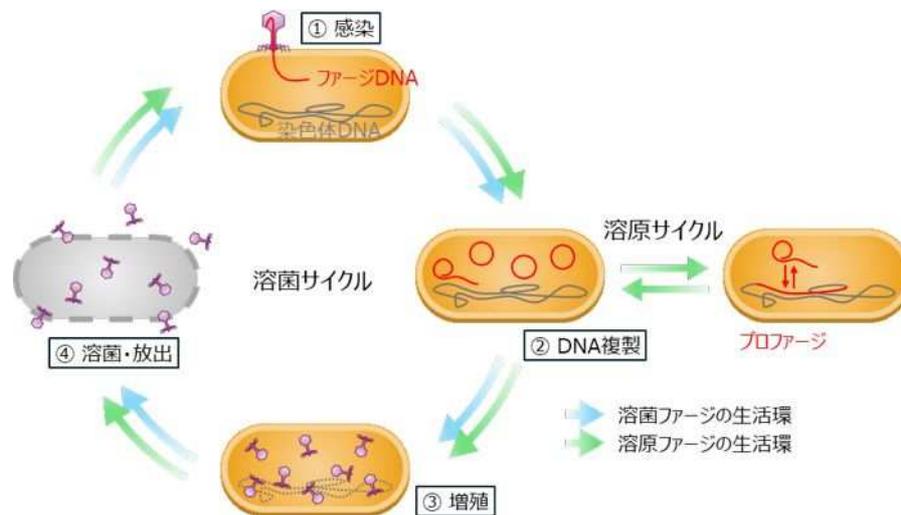


図 1. ファージのライフサイクル

2-2. 溶菌ファージと溶原ファージ

ファージは、その感染様式から「溶菌ファージ」と「溶原ファージ」に大別される。

溶菌ファージは、菌体内で増殖して数十から数百程度の子ファージを産生する。最終的には溶菌酵素により宿主の膜を分解し、子ファージを放出して感染サイクルを繰り返す。一方、溶原ファージは、菌を殺菌せずに自身のゲノムを宿主細菌のゲノム中に組み込むことができる。組み込まれたファージは他のファージ感染に対する防御など、宿主に利益をもたらすこともあれば、特定のストレス下では溶菌サイクルに移行することもある。このような性質から、専ら溶菌ファージが医薬品として開発されている¹⁰⁾。

2-3. ファージカクテル、遺伝子組換え

ファージの宿主認識は特殊なプロセスのため、ファージは感染可能な菌株（宿主域）が限定的である（標的菌株に対する特異性が高い）という特徴を有する。宿主域は、ファージの種類及び遺伝子構成、宿主細菌側の防御システムや溶原ファージの有無、環境条件等によって規定され、細菌表面のレセプターの構造の違いや細菌中でのファージ増殖可否等がその要因となる。環境中では、各種防御システムに係る遺伝子が細菌間で伝播することが知られており、ファージの宿主域の多様性を生み出す一因となっている。

固定化されたファージ製剤においては、ファージの宿主域が問題となることがある。開発対象の感染症における原因菌株をより広くカバーするファージ製剤が求められており、広宿主域のファージの探索や、宿主域を補う取組みが世界各国で模索されている。具体的には、宿主域の異なる複数のファージを用いた「ファージカクテル」や、自然誘発的な遺伝子変異による宿主域の拡大を期待した「育種」¹¹⁾、遺伝子組換えが挙げられる。

ファージカクテルには、ファージ耐性菌を生じにくくさせる目的もある。ファージの育種

には、宿主域が拡大した変異ファージの獲得を目的としたもののほか、ファージ耐性を獲得した細菌に感染可能な変異ファージの取得を目的としたものがある。遺伝子組換えファージには、宿主特異性の拡大や変更^{12),13)}、ファージの殺菌能力の強化^{14),15)}、バイオフィルム分解能力の向上¹⁶⁾、遺伝子標的型殺菌¹⁷⁾⁻¹⁹⁾等を目的としたものがある。

3. 欧米における動向

3-1. 薬事規制

米国食品医薬品局 (U.S. FDA) は、ファージ製剤を Biological Products として分類し、Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) 傘下の Office of Vaccines Research Review が管轄している^{20),21)}。コンパッショネートユースは、連邦法 (21CFR312.305) の定めに従い、Expanded Access Investigational New Drug に従って使用が許可される²²⁾。

欧州では、European Pharmacopoeia Commission Priorities for 2023-2025²³⁾ において、生物製剤の項目でファージ製剤の原薬と製剤が取り上げられている。2023 年には「ヒト細菌感染症に対するファージ製剤の開発・製造に関するガイドライン作成のためのコンセプトペーパー」³⁾ が公表され、ファージは品質の観点から他の医薬品と異なるため、特別な考慮が必要であるとして、ガイドライン策定にあたり、ファージ特有の用語の確立、出発原料の選定、製造工程及び管理方法の策定、ファージの特性評価、不純物及び汚染物質の管理、力価測定法の開発と適格性確認、遺伝子組換えファージに関する規制上の追加要件、臨床試験用製品の品質要求事項等の側面を扱うことが明示された。

同年に動物薬のガイドライン²⁴⁾ も発出され、管理情報、品質・安全性・有効性、抗菌薬との併用等の製造販売承認申請に必要な要件について示された。2024 年 7 月には、ファージ製剤 (PTMPs) が欧州局方の総章 (5.31) に記載され²⁵⁾、「1. 定義」、「2. 製造 (総則、細菌細胞バンク、ファージシードロット、製造及び精製、最終ロット、適合製品)」、「3. 表示」の項目が規定された。モノグラフではないため強制力はないものの、最低限の要求事項が示されている。2025 年 6 月に「英国におけるバクテリオファージの治療的使用に関する規制上の考慮事項」²⁶⁾、10 月には「ファージ製剤の品質に関するドラフトガイドライン」²⁷⁾ が公表された。

3-2. 開発動向

コンパッショネートユースにおけるファージ療法では成功例が報告されてきた^{28),29)}。固定化されたファージ製剤では、盲検下の大規模臨床試験において対照治療と比較した優位性が示されず、その原因として製剤の安定性の問題によりファージ投与量が低減していたこと等が考察されてきたが³⁰⁾⁻³⁴⁾、近年は優位性を示唆する報告もみられるようになってきている^{35),36)}。

Clinicaltrial.gov³⁰⁾ に登録されているファージ製剤の開発に係る臨床試験では、*E. coli*、*P. aeruginosa*、*S. aureus*、*K. pneumoniae*、*Enterococcus* 属、*Shigella* 属などが標的とされている

(表 1)。

ファージ製剤の開発には特有の課題がある。まず、体内の感染部位へファージがどの程度効率的に到達・拡散するかといった体内動態に関する知見が不十分である。次に、治療に必要な濃度域や、標的菌株の宿主域の設定に関する知見及び実績の不足が挙げられる。さらに、感染症領域における開発全般の課題として、臨床試験の被験者確保の問題がある。特に、ファージ製剤は、多剤耐性菌感染症や抗菌薬による十分な治療効果が期待できない場合に使用が検討されることが多いこと、治療対象となる患者はファージ製剤の宿主域に適合する菌株を有する患者であること等により、被験者確保の難易度は高まると予想される。分離頻度が稀な菌種による感染症では更に患者数も限定されるであろう。流行株が変わった場合には用いるべきファージ株も変更する必要があるため、一般化可能な開発モデルの構築には課題が多い。

このような課題への対応策として、ファージの遺伝子組換えや育種等の技術を活用し、幅広い菌株に対応可能なファージや、流行株の変化に迅速に適応可能なファージの開発が期待される。また、適切な患者へ迅速にファージ製剤を提供するためには、迅速かつ正確なファージ感受性試験の開発も不可欠であろう。

3-3. 開発支援プログラム

欧州では Innovative Medicine Initiative の一つである New Drug for Bad Bugs プログラムが設立され、抗菌薬の開発プラットフォームや臨床試験ネットワークの構築が行われている³⁷⁾。また、Horizon Europe プログラムによって、ファージを用いた薬剤耐性菌感染症治療の安全性及び有効性を検証するための研究とイノベーションの支援が行われている³⁸⁾。

米国では CARB-X (Combating antibacterial resistant bacteria) の設立³⁹⁾、臨床試験への補助金の支出⁴⁰⁾、GAIN 法 (The Generating Antibiotic Incentives Now Act of 2011)⁴¹⁾ の制定等の施策が行われている。2024 年 11 月には、「ファージ療法研究による耐性菌対策」が米国立衛生研究所 (NIH) 傘下の米国立アレルギー・感染症研究所 (NIAID) による特定プロジェクト資金供与機会通知 (NOFO) の対象とされている⁴²⁾。

表1 ClinicalTrials.gov に登録されたファージ製剤臨床試験

Name	Phase	Adm. route	Target	Indication	Start Date	Completion Date	Sponsor or industrial collaborator	Country	NCT Number
NS	3	NS	Multiple common bacteria	Infective endocarditis	2025/02/05	-	University Clinical Hospital na V.V.Vinogradov	Russian Federation	NCT06870409
Preforpro®	3	Oral	NS	Vaginal infection	2024/05/01 (est.)	-	Deerland Enzymes	United Kingdom	NCT05590195
Pyobacterio phage	3	IH	Multiple common bacteria	Acute tonsillitis	2020/10/02	-	Tashkent State Medical University (Tashkent Pediatric Medical Institute)	Uzbekistan	NCT04682964
BX004	2	IH	<i>P. aeruginosa</i>	Chronic pulmonary infection in cystic fibrosis	2025/07/02	-	BiomX, Ltd	United States	NCT06998043
PP1493 & PP1815	2	IA	<i>S. aureus</i>	Prosthetic joint infection of the hip or knee	2025/01/01 (est.)	-	Phaxiam Therapeutics	NS	NCT06605651
TP-102	2	Topical	<i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> , or <i>Acinetobacter baumannii</i>	Diabetic foot infection	2023/11/08	-	Technophage, SA	United States, India	NCT05948592
AP-PA02	2	IH	<i>P. aeruginosa</i>	Chronic pulmonary infection	2023/01/10	2024/08/08	Armata Pharmaceuticals, Inc.	United States	NCT05616221
LBP-EC01	2	IU & IV	<i>E. coli</i>	Urinary tract infection	2022/07/13	-	Locus Biosciences	United States	NCT05488340
NS	1/2	IV & IA	<i>Enterococcus faecium</i>	Prosthetic joint infection of the hip	2025/05/01 (est.)	-	Cytophage Technologies Inc.	Canada	NCT06942624
SNIPR001	1/2	Oral	<i>E. coli</i>	Hematologic malignancy, scheduled for transplantation harboring FQR <i>E. Coli</i>	2025/02/25	-	SNIPR Biome Aps.	United States	NCT06938867

Name	Phase	Adm. route	Target	Indication	Start Date	Completion Date	Sponsor or industrial collaborator	Country	NCT Number
NS	1/2	IV & IA	<i>Morganella morganii</i>	Prosthetic joint infection of the hip	2025/03/26	-	Qeen Biotechnologies	Canada	NCT06814756
NS	1/2	IV & IA	<i>S. aureus</i>	Prosthetic joint infection of the hip	2024/11/20	-	Precisio Biotix Therapeutics, Inc.	Canada	NCT06456424
NS	1/2	IV	<i>E. coli</i>	Urinary tract infection	2025/06/15	-	University of California, San Diego	United States	NCT06409819
TP-122A	1/2	IH	<i>P. aeruginosa</i>	Ventilator-associated pneumonia	2024/09/01 (est.)	-	Technophage, SA	France	NCT06370598
DUOFAG [®]	1/2	Topical	<i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i>	Surgical site infections	2023/10/27	-	MB PHARMA s.r.o.	Czechia	NCT06319235
VRELysin [™]	1/2	Oral	<i>Enterococcus</i>	Intestinal infection	2023/10/25	-	Intralix	United States	NCT05715619
NS	1/2	Oral, topical and IU	NS	Urinary tract infection	2023/05/01	-	Unity Health Toronto	Canada	NCT05537519
WRAIR-PAM-CF1	1/2	IV	<i>P. aeruginosa</i>	Infection in cystic fibrosis	2022/10/03	2025/04/10	National Institute of Allergy and Infectious Diseases	United States	NCT05453578
AP-SA02	1/2	IV	<i>S. aureus</i>	Bacteremia	2022/04/26	2025/01/14	Armata Pharmaceuticals, Inc.	United States	NCT05184764
ShigActive [™]	1/2	Oral	<i>Shigellosis</i>	Experimental Shigella challenge	2023/02/23	-	Intralix, Inc.	United States	NCT05182749
BACTELID E	1/2	Topical	<i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , or <i>K. pneumoniae</i>	Pressure ulcer infection	2022/01/01 (est.)	-	Precisio Biotix Therapeutics, Inc.	United States	NCT04815798
YPT-01	1/2	IH	<i>P. aeruginosa</i>	Chronic airway infection in cystic fibrosis	2021/03/29	2023/06/22	Yale University	United States	NCT04684641
AP-PA02	1/2	IH	<i>P. aeruginosa</i>	Chronic pulmonary infection in cystic fibrosis	2020/12/22	2022/12/14	Armata Pharmaceuticals, Inc.	United States	NCT04596319
EcoActive	1/2	Oral	<i>E. coli</i>	Crohn's Diseases	2019/05/01	-	Intralix, Inc.	United States	NCT03808103

Name	Phase	Adm. route	Target	Indication	Start Date	Completion Date	Sponsor or industrial collaborator	Country	NCT Number
NS	1/2	Topical	<i>S. aureus</i>	Diabetic foot ulcers infection	2022/06/01 (est.)	-	Phaxiam Therapeutics	France	NCT02664740
NS	1	IV	Multiple common bacteria	Infection in cystic fibrosis	2025/10/01 (est.)	-	University of California, San Diego	NS	NCT07048704
NS	1	IV & IA	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Chronic periprosthetic joint infection	2024/02/22	-	Cytophage Technologies Inc.	Canada	NCT06827041
NTR-101	1	Oral	<i>Enterococcus faecalis</i>	Alcohol-associated hepatitis	2025/11/05 (est.)	-	Nterica Bio inc	United States	NCT06750588
TAILΦR Phage Cocktail	1	IU	<i>E. coli</i>	Bacteriuria in spinal cord injury	2025/02/03	-	Baylor College of Medicine	United States	NCT06559618
HY-133	1	IH	<i>S. aureus</i>	NA—Healthy individual	2024/07/10	-	University Hospital Tuebingen	Germany	NCT06290557
PGX-0100	1	IH	<i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , or <i>K. pneumoniae</i>	Burn infection	2022/01/01 (est.)	-	Precisio Biotix Therapeutics, Inc.	Australia	NCT04323475
BX002-A	1	Oral	NA	NA—Healthy individual	2020/10/28	2020/12/21	BiomX, Inc.	United States	NCT04737876
PrePhage	1	Nasal	NS	Necrotizing enterocolitis in Preterm infant	2023/11/07	-	Rigshospitalet Hospital	Denmark	NCT05272579

Clinical trials reported to ClinicalTrials.gov since 2020 are listed excluding that have been stopped early or entered a new phase. Information is up to date since the last check on August 31, 2025.

Adm. route: Route of administration; IH: Inhalation; IA: Intra-articular injection; IV: Intravenous; IU: Intraurethral/intravesical; NS: Non-specified; NA: Not applicable and est.: estimated.

P. aeruginosa: *Pseudomonas aeruginosa*; *S. aureus*: *Staphylococcus aureus*; *E. coli*: *Escherichia coli*; FQR *E. coli*: fluoroquinolone-resistant *E. coli*; *K. pneumoniae*: *Klebsiella pneumoniae*.

4. 品質における考慮事項

4-1. 品質の管理戦略

ファージ製剤の開発においては、一定の品質特性を備えた製品を安定して生産できる製法の確立と、製造された製品の品質を的確に評価・管理する体制の構築が求められる。また、ファージ製剤の品質の管理戦略を構築する上では、ファージ製剤の有効性及び安全性と、各品質特性が関連付けられていることが重要である。そのため、開発段階では、広範かつ詳細な特性解析を行う必要がある。また、適切な分析技術を用いたファージの特性解析（物理的・化学的性質、生物活性、免疫化学的性質、純度、不純物、微生物学的安全性、遺伝型や表現型に関する解析等）は、適切な規格及び試験方法を設定するために必要となる。規格値や工程管理値は、非臨床試験及び臨床試験に用いた原薬及び製剤のロットから得られたデータ、製造の一貫性を示すために用いたロットから得られたデータ、安定性試験データ、その他の医薬品開発段階で得られたデータ等に基づいて設定し、その根拠を示す必要がある。特に、ファージシードやセルバンクの選択・単離、及び製品ロット間の恒常性の維持（遺伝的安定性を含む）が重要になる。そのため、開発の初期段階において、培養条件の最適化等を通して、可能な限り遺伝子変異の入りにくいファージシードを開発・選択することが重要である。また、複数のファージシードから構成されるカクテル製剤を開発する場合には、それぞれのファージシード及びセルバンクごとに個別に特性解析を行い、遺伝型や表現型、特に病原性、薬剤耐性、可動性遺伝子等に関する遺伝子情報を明らかにしておく必要がある。

4-2. ファージシード及びセルバンク

4-2-1. ファージシード及びセルバンクの選択

臨床応用が期待されるファージは、基本的に病原性を有する細菌を標的としており、その自然宿主は臨床分離株に由来することが多い。ファージは一般的に感染可能な菌種に対する特異性が高いため、ファージ製剤の製造に当たっては、病原菌の臨床分離株又はその近縁株が増殖用宿主細菌としての第一選択肢となりうる。

しかしながら、病原菌を製造に用いることにはバイオセーフティの観点から課題がある。さらに、宿主細菌はファージからの感染を防御するために CRISPR-Cas などの免疫システムを保有しており、ファージの増殖阻害等を引き起こし、生産効率を低下させる恐れがある。形質導入を起こしやすいファージは、細菌間の遺伝子伝播の恐れがあるため、形質導入の有無を検証し、形質導入を起こしにくいファージを選定する必要がある。これらの課題を解決するために継代培養や遺伝子操作によって特性が変化したファージや細菌を製造に用いることも想定される。

ファージシード及びセルバンクの選択においては、表 2 の要素が考慮されるべきである。

表2 フェージシード及びセルバンクの選択における考慮事項

フェージシードとなるフェージ	セルバンクとなる宿主細菌
<ul style="list-style-type: none"> • フェージの形質導入能 • フェージの溶原性の有無 • フェージが感染可能な細菌の宿主城 • フェージの増殖能力 • 病原性遺伝子、薬剤耐性遺伝子、可動性遺伝子、溶原性遺伝子の有無 	<ul style="list-style-type: none"> • 細菌の病原性、外毒素（エキソトキシン）の産生能力 • グラム陽性菌／グラム陰性菌 • 細菌の病原性遺伝子、薬剤耐性遺伝子 • 細菌のフェージ増殖を阻害する免疫システム • 細菌の染色体に組み込まれたプロフェージの有無 • プラスミド等の可動性因子の有無

フェージシードとなるフェージ及びセルバンクとなる宿主細菌の特性の把握には、次世代シーケンシング（NGS）と Bioinformatics ツールを用いた遺伝子解析等が有効となるものもある。セルバンクにおいて、考慮事項にあげた特性のうち、細菌のエキソトキシン遺伝子など安全性に係る特性については遺伝的に除去を試みるか、原薬の精製過程で十分に除去を行うこととする。相同組換えを用いた遺伝子操作が、遺伝子の除去に有効である場合が多い。また、フェージの場合は継代培養などによる育種によって安全性の向上した株が得られる可能性もある。安全性への懸念が大きく、当該要素が除去不可能な場合は、別のフェージや宿主細菌を選択すべきである。

フェージ製剤に用いる宿主細菌の評価について定めた既存のガイドライン等は存在しない。宿主細菌は、通常ヒトに直接投与されるものではないため、既存の指針がそのまま適用されるものではないが、フェージ製造用の宿主細菌の選択や評価の際には、細菌を有効成分とする腸内細菌製剤（LBPs）についての PMDA 科学委員会マイクロバイオーム専門部会が発出した「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」⁴³⁾ 等が参考となる。

4-2-2. フェージシードとセルバンクの管理

宿主細菌のマスターセルバンク（MCB）及びワーキングセルバンク（WCB）の樹立は、他の生物学的製剤の製造用のセルバンクと同様に、ICH Q5D（生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基材の由来、調製及び特性解析）ガイドライン⁴⁴⁾ に従う。マスターフェージシード（MPS）及びワーキングフェージシード（WPS）の作成も ICH Q5D（生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基材の由来、調製及び特性解析）ガイドライン⁴⁴⁾ を準用可能である。

フェージシード及びセルバンクの管理項目として想定されるものを表 3⁴⁵⁾、⁴⁶⁾及び表 4 に示す。これらの管理項目は 4-2-1.項で示したフェージシード及びセルバンクの選択の際に検討

された特性等がバンク化の時点で維持されていることを確認するものである。したがって、ファージ及び細胞基材の特性に応じて試験の省略や追加が想定される。また、MCB、WCB、MPS 及び WPS については、生産培養期間を通じて作製時と同等の遺伝型や表現型が維持されていることを確認する必要がある。そのため、最適化された培養条件の下で想定される最大回数まで継代培養した状態の細菌及びその状態の細菌から製造されたファージについても、表 3 及び表 4 の管理項目に準じた試験を行う必要がある。

表 3 MPS 及び WPS の管理項目の例

特性項目		管理項目
遺伝型	全塩基配列解析	ファージシードの同定
		病原性遺伝子の有無の確認
		薬剤耐性遺伝子の有無の確認
		溶原性関連遺伝子の有無の確認
		可動性遺伝子（水平伝播・形質転換等に係る遺伝子）の有無の確認
表現型	形態	Transmission Electron Microscopy (TEM)
	形質導入の有無	薬剤耐性遺伝子の伝播試験
	増殖性	増殖後のプラークカウント/液体培養法（One-step 増殖アッセイ）/定量的ポリメラーゼ連鎖反応（qPCR）
	溶菌性/溶原性	ゲノム解析/スポットアッセイ
	宿主域	スポットアッセイ/プラークアッセイ/液体培養法

表 4 MCB 及び WCB の管理項目の例

特性項目		管理項目
遺伝型	全塩基配列解析	菌株の同定
		病原性遺伝子の有無の確認
		薬剤耐性遺伝子の有無の確認
		可動性遺伝因子（例：プラスミド、トランスポゾン）の有無の確認
		溶原ファージの有無の確認
表現型	形態	顕微鏡における観察、コロニー形態及びサイズ
	増殖特性	培地条件により異なる
	薬剤耐性	薬剤感受性テスト
	運動性と芽胞形成	Wirtz-Conklin 法

ファージは比較的容易に遺伝子変異が生じ、点変異で特性が変化する可能性があるため、遺伝的安定性を可能な限り確保することが重要である。ファージ製剤は生ワクチン等と同様に、製造中に一定の変異が入ることは避けられないため、有効性及び安全性に影響がない範囲のバリエーションに収まるよう製造方法を検討する必要がある。このような製造上の課題に対応するには、宿主細菌の遺伝的安定性と、ファージ遺伝子を安定に保持できる能力が求められる。そのためには、適切な株の選定に加え、必要に応じて遺伝子改変による株の改良も有効と考えられる。一方、遺伝的安定性試験は、遺伝子配列が全く変化しないことを求めるのではなく、ファージ製剤としての有効性及び安全性に影響がないことを確認することが目的である。MPS 及び WPS と比較して何らかの遺伝子変異が認められた場合には、認められた変異が临床上の有効性及び安全性、並びにファージ製剤としての品質におよぼす影響を評価することが重要である。例えば、ファージの遺伝子変異が標的細菌への殺菌効果等に影響を与えない範囲に収まっていることを、ゲノム解析や機能評価等により確認することが考えられる。

4-3. 製造方法

4-3-1. 製造設備

病原性を有することが知られる細菌をセルバンクとしてファージ製剤の製造に用いる場合は、当該細菌の不活化が確認できるまでは、バイオセーフティーレベル（BSL）2 以上の施設内での製造が求められる可能性が高い。BSL2 以上の製造に対応した GMP 製造施設は、国内外ともに施設数が少なく限定的であることに留意する必要がある。また、セルバンクの宿主細菌又はファージシードのファージが遺伝子操作されている場合は、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成 15 年法律第 97 号、通称「カルタヘナ法」）⁴⁷⁾の対象となる。医薬品を所管する厚生労働大臣が主務大臣であり、製造施設はカルタヘナ法第二種使用等拡散防止措置の主務大臣の確認を受ける必要がある。なお、ファージシードのファージが遺伝子操作されている場合は、臨床試験での使用においてもカルタヘナ法第一種使用規程の承認を受ける必要もある（「7. カルタヘナ法」の項参照）。

4-3-2. 製造プロセス

製造プロセスは、ファージシード及びセルバンクの調製、原薬の製造、製剤化の 3 つの工程に大別される。ファージ製剤はウイルスを有効成分として用いる医薬品であるため、弱毒生ワクチン、ウイルスベクター由来遺伝子組換えタンパク質製剤、ウイルスベクター製品等と本質的な品質管理は類似していると考えられる。したがって、生物薬品（バイオリジクス）に関連する品質に関する ICH ガイドライン（ICH Q5A~E（バイオリジクス）、Q6B（生物薬品の規格試験）、Q8（製剤開発）、Q9（品質リスクマネジメント）、Q10（品質システム）、Q11

(原薬の開発と製造) 及び Q12 (医薬品のライフサイクルマネジメント)) は全て参考になる。

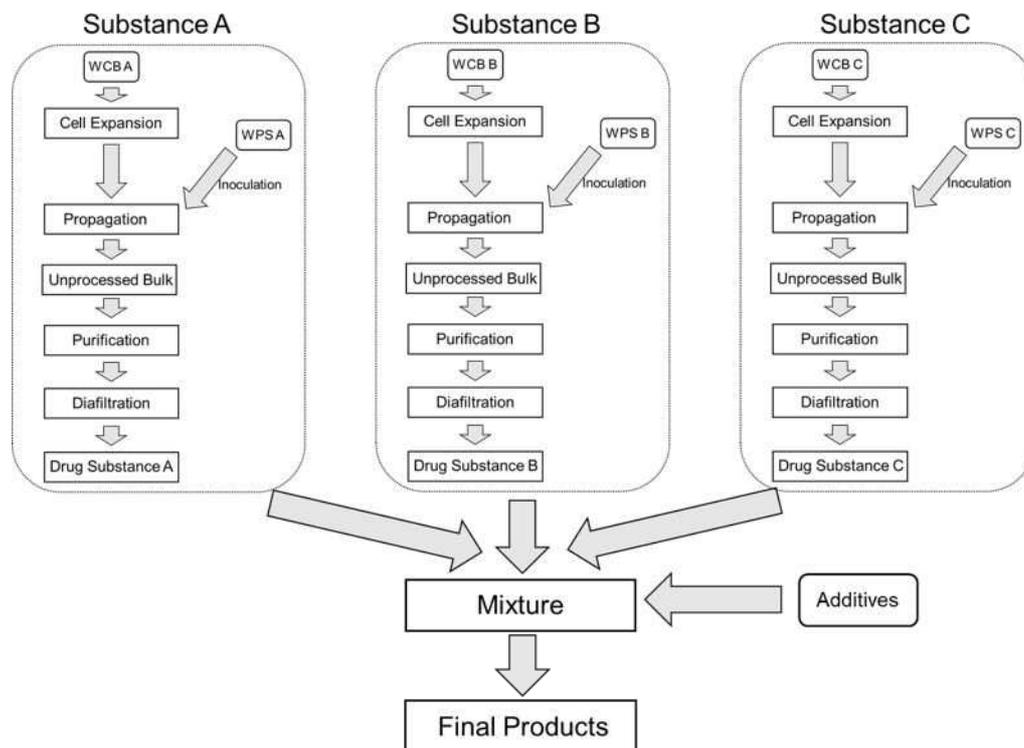


図2 フェージ製剤の製造工程の例

4-3-3. 原薬の製造

原薬の製造は、大量培養した宿主細菌にフェージシードを感染させ、培地に含まれたフェージを取得する生産培養工程と、粗精製状態のフェージをろ過やクロマトグラフィーを利用して精製する精製工程からなる (図2)。

精製工程の目的は宿主由来不純物や工程由来不純物の除去である。特にフェージ製剤の細胞基材は細菌であるため、グラム陰性菌であれば大量の内毒素 (エンドトキシン) が培養直後の培養液に含まれている可能性が高い。また、やむを得ずエキソトキシンを産生している細菌を用いざるを得ない可能性もある。これらの毒素を効率よくかつ確実に除去可能な製造方法を確立する必要がある。特にエキソトキシンについては安全性に影響を及ぼさない水準で管理する必要があるため、頑健な除去工程に加えて規格試験等による管理が必要となる可能性も高いが、本質的には病原性を持たない菌株を用いることが望ましい。

フェージの無細胞合成の成功例が報告されており⁴⁸⁾⁻⁵⁰⁾、当該製法を採用することで BSL2 以上相当の細菌を生きたまま使用する必要がなくなるため、製造所に係る制限の緩和が期待されるが、工業的な製造に到達するまでにはまだ課題が残る。また、宿主細菌に由来する

タンパク質や核酸などの不純物については、それぞれに対応した分析法を構築して個別に残存量の測定を行い、精製工程における不純物の除去状況と原薬への残存量を明らかにすることが求められる。

ウイルス安全性については、細菌の培養工程でヒトへ感染性のあるウイルスが混入して増殖することは想定されない点で、哺乳類の細胞を用いて製造される一般的な生物製剤よりも相対的にリスクは低い。したがって、ICH Q5A(R2)（ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品等のウイルス安全性評価に関するガイドライン）⁵¹⁾に示されているような、製造工程中でのウイルス否定試験やウイルスクリアランス評価は必ずしも必須ではないが、原料等からのウイルス迷入の防止は厳格に行う必要がある。

4-3-4. 製剤化

最終製剤が複数の原薬を混合したカクテル製剤の場合は、製剤化において各原薬を混合することが一般的である（図 2）。カクテル製剤の製造では、個々のファージに応じたファージシード及びセルバンクを用いて原薬を製造し、製剤時に複数のファージを配合する。カクテル製剤では配合したファージが相互干渉することがある。各ファージの活性試験と同時に、カクテル製剤における活性試験が必要である。

製剤化にあたり、必要に応じて安定化剤等の添加剤を混合する。ファージの種類や保存条件によっては安定性に課題が生じるため、安定化のための製剤組成や剤形の検討が重要となる⁵²⁾。

4-4. 規格及び試験方法

ファージ製剤はウイルスを有効成分として用いる医薬品であるため、弱毒生ワクチン、ウイルスベクター由来遺伝子組換えタンパク質製剤、ウイルスベクター製品等と本質的な品質管理は類似していると考えられる。

ICH Q6B（生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の規格及び試験方法の設定について）⁵³⁾ ガイドライン等を参考に、管理戦略の一環として、原薬に対して実施すべき試験項目を特定し、その試験方法及び判定基準を設定する。例えば、外観・性状、確認試験、純度試験（宿主由来 DNA（deoxyribonucleic acid）、host cell proteins、エキソトキシン）、力価（プラークアッセイ又は他の適切な方法）、定量法（含量）、微生物学的試験（無菌、エンドトキシン、微生物限度等）、発熱性物質を設定することが考えられる。

4-5. 生物由来原料

医薬品の製造において用いる生物に由来する原料については、病原微生物に由来する感染症予防の観点から生物由来原料基準（平成 15 年 5 月 20 日制定 厚生労働省告示第 210 号）⁵⁴⁾ に適合する材料を使用する必要がある。生物由来原料の使用は可能な限り避けることが基本であり、一般的な医薬品の製造に用いる細胞基材については、生物由来原料を使用

しない又は最低限の使用にした製法が確立していることが多い。しかしながら、ファージ製剤の細胞基材として用いる細菌は一般的な細胞基材とは異なることが想定され、培養液に多くの生物由来原料を添加する必要がある可能性がある。生物由来原料を使用することが避けられない場合には、生物由来原料基準を順守可能な原料を確保するため、開発の初期から、原料供給メーカーからの情報取得の実施可能性を含め、適切な品質の生物由来原料の確保を意識することが重要であろう。

5. 非臨床評価の考え方

5-1. 生体内分布

ファージは、標的細菌が多く存在する感染部位で増殖して有効性を示すが、体内で増殖するため、体内動態の予測が難しい。一方で、標的細菌が存在しない場合には、一般的に速やかに分解・除去される。

ファージ製剤を用いた感染症治療においては、標的細菌が存在する感染部位へファージを到達させる必要があるが、ファージは組織移行性が低く、生体内の有効性は投与経路に依存するとの報告がある⁵⁵⁾。したがって、感染部位へファージを到達させるために十分な量のファージを投与する、又は感染部位へ直接投与するなど、適切な投与経路、用法・用量を検討する必要がある。

5-2. 有効性評価

ファージの抗菌活性を評価する *in vitro* 薬効薬理試験として、現時点で規定された方法はないが、評価方法の例として、以下が考えられる。

- 寒天培地上に播種した菌に希釈系列を作成したファージ液を滴下し、プラークが消失するファージ濃度を評価する方法（プラーク法）
- 液体培地で増殖させた細菌にファージを加え培養し、細菌の濁度を評価することで、治療に使用可能な抗菌活性や増殖能をファージが有しているかを評価する方法（Killing assay）

しかしながら、試験で評価すべき宿主域や評価に用いる菌株及び菌量は標準化されていないため、その適切性については、対象となる病原菌の流行状況や想定される開発品目の臨床的位置付け等を踏まえて、都度検討する必要がある。

感染部位では、炎症反応に伴って、ファージの分解や安定性低下を引き起こす酵素の産生や環境の変化が想定される。このため、生体内環境下におけるファージの安定性や抗菌活性の評価についても検討することが望ましい。

5-3. 安全性評価

通常、医薬品開発では、臨床試験を開始するまでに、臨床候補品に関する品質特性及び薬理的な特性を適切に把握した上で、ヒト初回投与試験及びその後の臨床試験におけるリ

スクを予測及び管理する目的で、動物等を用いた安全性評価が実施される。しかしながら、ヒトの細胞はファージが吸着、感染するために必要なレセプターを有しておらず、ヒトの細胞を標的としないと考えられている¹⁰⁾ことから、ファージ製剤の開発では、開発するファージ製剤の品質及び特性を把握することを踏まえ、技術的に可能かつ科学的合理性のある範囲で、ヒトに投与した際の安全性を担保することが求められる。ファージ製剤に関しては、宿主細菌由来の意図しない病原性因子等の混入に加え、形質導入による病原性遺伝子拡散のリスクや、ファージ製剤の製造工程由来の不純物等による安全性への懸念も考えられるため、これらのリスクを可能な限り低減した上で、ヒトへの安全性を担保する必要がある。また、ファージによる標的細菌の溶菌に伴い、細菌由来成分、例えばリポ多糖 (Lipopolysaccharide; LPS) や毒素が放出されることにより、炎症反応やショック等の事象が発現する可能性もある。これに対しては、臨床現場において適切なリスク軽減策を講じることで、ヒトへの安全性を担保する必要があると考えられる。

ファージ製剤の非臨床安全性試験又は評価については、外来性分子（細菌、ウイルス等）を標的とするモノクローナル抗体や抗体様タンパク質の非臨床安全性評価の考え方⁵⁶⁾等が参考になるであろう。免疫原性について、ファージの多くの構造タンパク質が、液性免疫応答における免疫原となることが示唆されている。ファージと細菌の相互作用に關与する領域に対する特異的な抗体は、ファージを中和し、標的菌株に対する感染性を減弱させる可能性がある⁵⁷⁾。したがって、非臨床試験において、血清中におけるファージの安定性、ファージ特異的な中和抗体の産生及びサイトカイン応答、並びに反復投与時の影響を評価することは有用である^{58), 59)}。

U.S. FDA ではマイクロバイオームに関する Chemistry, Manufacturing and Control (CMC) ガイドライン⁶⁰⁾が発出されており、ヒトへの安全性の観点から、品質管理及び特性解析を踏まえたリスクベースでの安全性評価の必要性に加え、製品の性質や実施予定の臨床試験の内容に応じて、製品中に含まれる成分の各種毒性のポテンシャル等について言及することが推奨されている。

なお、具体的に実施すべき非臨床安全性試験の内容については、各製品の特性や開発段階に応じて個別に判断し、特に懸念されるリスクに着目した非臨床試験の実施を検討することが重要である。

6. 臨床試験計画における考慮事項

6-1. 臨床評価

薬剤耐性菌感染症治療薬の臨床評価については、一般的な感染症と比較して患者背景が多様であることや、治療失敗による予後不良のリスクが高いといった違いはあるが、評価時期や観察項目は概ね共通である。そのため、「抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて」(平成 29 年 10 月 23 日付け薬生薬審発 1023 第 3 号)⁶¹⁾の疾患領域別各論が参考になる。また、PMDA 科学委員会の AMR 専門部会による「薬剤耐性菌感染症治療薬の臨床

評価に関する報告書」(令和元年10月4日)⁶²⁾及び「薬剤耐性グラム陰性菌感染症治療薬の臨床開発における留意事項 (Early Consideration)」(令和7年3月24日付事務連絡)⁶³⁾も参照されたい。

6-2. 投与経路、用量設定

臨床試験における用法・用量の設定について、現時点で明確な指標はなく、非臨床試験成績等を参考に、標的部位に十分量のファージを到達させるために必要な投与量と投与経路を検討する必要がある。なお、ファージは細菌に感染した後に増殖する点が抗菌薬と異なっており、用法・用量の検討に当たり投与後の増殖をどの程度考慮すべきかについては、今後、集積される情報をもとに議論が必要である。

6-3. 有効性減弱に関する要因

ファージ製剤の投与後に有効性が減弱する可能性がある要因として、標的細菌のファージに対する耐性化やファージ特異的抗体の産生が挙げられる。

標的細菌のファージに対する耐性化は、細菌が有するファージのレセプター分子が変異することにより比較的容易に生じるとされている⁶⁴⁾。また、CRISPR-Cas システムなどの獲得免疫機構によるファージ耐性獲得が生じる可能性も指摘されている。ファージ耐性を生じにくくさせる方法として、ファージ株を複数用いたファージカクテルが考えられる。ファージ耐性菌における表面抗原の変化により、その結果として抗菌薬に対する感受性が回復したとの報告や、病原性の低下が確認されたとする報告もある⁶⁵⁾⁻⁶⁷⁾。

ファージ特異的な中和抗体は、ファージの血清中における安定性や薬物動態を変化させ、臨床におけるファージ製剤の効果に影響を与えることが示されている⁵⁸⁾。また、ファージの投与経路及びスケジュールが抗体産生に影響することが報告されており、免疫反応の軽減のため、投与方法の最適化やハイドロゲル等の安定化剤の使用が考えられる⁵⁷⁾。

これらの点を踏まえ、臨床試験においては、ファージ耐性変異やファージ特異的抗体の有無・影響について評価しておくことは、開発製剤の有効性等を総合的に評価する上で有用であると考えられる。

6-4. 抗菌薬との併用

抗菌薬とファージを併用することにより、抗菌薬とファージの両者に対する耐性の発現が抑制されることを示唆する *in vitro* 試験結果や、治療成績向上に関する報告がある⁶⁸⁾⁻⁷⁰⁾。抗菌薬との併用時における相加相乗的な有効性及び安全性評価に関しては、ファージ製剤単剤での評価を行った上で、検討する必要があると考えられる。一方で、一部の抗菌薬はファージの増殖を抑制する可能性があるため、開発においては組合せに注意が必要である。

7. カルタヘナ法

製造に遺伝子組換え細菌を用いる場合や、遺伝子組換えファージが有効成分である場合は、カルタヘナ法の規制対象となる^{71), 72)}。医薬品分野は厚生労働大臣が主務大臣であり、閉鎖された製造施設において遺伝子組換え生物等を用いる場合はカルタヘナ法第二種使用等拡散防止措置の大臣確認を、有効成分等として開放された環境（臨床試験、臨床使用含む）で用いる場合はカルタヘナ法第一種使用規程の承認が必要となる。

第二種使用等拡散防止措置については、遺伝子組換え生物等の特性に応じて適切な拡散防止措置（封じ込め等）を行う必要があるが、ファージの製造工程では一般的には宿主細菌で要求されるBSLにおける封じ込め措置と類似する可能性が高い。

第一種使用規程については、遺伝子組換え生物等の特性を踏まえた上で、開放系で使用した場合であっても環境へ影響を与えない使用方法を策定する必要がある。環境影響の評価に当たっては、ファージの特性以外にもファージ製剤の投与経路等が重要となる。ファージの特性に関しては、感染可能な宿主域に基づく自然環境への放出時の影響範囲を、投与経路に関しては、投与経路からの自然環境への排出・拡散の可能性を、それぞれ総合的に評価する必要がある。また、状況によっては不用意な拡散を軽減する使用方法を検討する必要がある。

一方、継代培養のみを用いて実施された育種については、自然発生的に現れうるもの（ナチュラルオカレンス）と判断される場合がある。また遺伝子組換え技術を用いて作出されたファージあるいは細菌の遺伝子欠損株であっても、ゲノム配列等に基づいてナチュラルオカレンスあるいはセルフクローニングと判断される場合もある。ナチュラルオカレンスあるいはセルフクローニングと判断された場合は、カルタヘナ法の適用対象外となる⁷³⁾。ゲノム編集技術を用いて作出されたファージあるいは細菌の遺伝子欠損株については、ゲノム配列等に基づいて遺伝子組換え生物等に該当しないと判断される場合があるが、カルタヘナ法の適用対象外であっても所管官庁への情報提供が求められている⁷⁴⁾。いずれの場合もファージが標的となる細菌を死滅させる能力があることを踏まえ、環境に悪影響を与えない使用方法を検討しておくことが望ましい。

なお研究開発段階では文部科学大臣が主務大臣であり、拡散防止措置は研究開発等に係る遺伝子組換え生物等の第二種使用等に当たって執るべき拡散防止措置等を定める省令（平成16年文部科学省・環境省令第1号）⁷⁵⁾に従う必要がある。

8. 終わりに

ファージ製剤は、抗菌薬の代替となる新たな治療選択肢として実用化の期待が高まっている。本邦では、欧米と比較して臨床経験も乏しく、国立健康危機管理研究機構にてファージ療法のパイロット研究が進んでいる⁷⁶⁾ものの、2025年7月時点で薬事承認を目指す治験計画届出がなされた事例も存在しない。ここに纏めた考慮事項等が本邦におけるファージ製剤の開発促進に繋がることを期待される。今般の検討では、薬剤耐性菌感染症に焦点を当てたが、バイオフィーム関連感染症や*Clostridioides difficile*感染症など、従来の抗菌薬では

治療が難しい難治性の細菌感染症等の治療に対してもファージの応用が期待されている⁷⁷⁾、⁷⁸⁾。ここに示した基本的な考え方は、ファージ製剤の薬剤耐性菌感染症以外の細菌感染症全般にも適用可能な部分が多くあると考えられ、応用が期待される。

なお、個別の医薬品の開発においては、PMDA が実施する治験相談（カルタヘナ法関連相談を含む）⁷⁹⁾ を利用されたい。

参考文献

1. PMDA. 先端科学技術への対応. <https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/subcommittees/0001.html> (閲覧 2025/9/16)
2. GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990-2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *Lancet*. 2024 Sep 28;404(10459):1199-1226. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01867-1.
3. EMA. Concept paper on the establishment of a Guideline on the development and manufacture of human medicinal products specifically designed for phage therapy. EMA/CHMP/BWP/486838/2023 4 December 2023
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/concept-paper-establishment-guideline-development-manufacture-human-medicinal-products-specifically-designed-phage-therapy_en.pdf (閲覧 2025/9/16)
4. FDA. Science and Regulation of Bacteriophage Therapy Workshop (August 30, 2021 – September 1, 2021). <https://www.fda.gov/news-events/fda-meetings-conferences-and-workshops/science-and-regulation-bacteriophage-therapy-workshop-08302021> (閲覧 2025/9/16)
5. WHO. Building the evidence for the use of bacteriophage therapy. 2025
<https://www.who.int/europe/publications/i/item/WHO-EURO-2025-11441-51213-78039> (閲覧 2025/9/16)
6. Global AMR R&D Hub. Exploring the Use of Bacteriophages for Global Health. Published: 4 July 2025 <https://globalamrhub.org/publications/workshop-report-exploring-the-use-of-bacteriophages-for-global-health/> (閲覧 2025/9/16)
7. WHO. Antibacterial products in clinical development for priority pathogens. Published: June 2024 <https://www.who.int/observatories/global-observatory-on-health-research-and-development/monitoring/antibacterial-products-in-clinical-development-for-priority-pathogens> (閲覧 2025/9/16)
8. Tan Y, Su J, Fu M, Zhang H, Zeng H. Recent Advances in Phage-Based Therapeutics for Multi-Drug Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Bioengineering (Basel)*. 2022;10(1). doi: 10.3390/bioengineering10010035
9. 岩野 英知, 藤木 純平, 中村 暢宏, 権平 智, 樋口 豪紀, フェージセラピーの現状と動物医療への応用, 産業動物臨床医学雑誌, 2019, 10 巻, 2 号, p. 53-59, doi: 10.4190/jjlac.10.53
10. WHO. Bacteriophages and their use in combating antimicrobial resistance. 17 February 2025
<https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/bacteriophages-and-their-use-in-combating-antimicrobial-resistance> (閲覧 2025/9/16)
11. Borin JM, Avrani S, Barrick JE, Petrie KL, Meyer JR. Coevolutionary phage training leads to

- greater bacterial suppression and delays the evolution of phage resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(23). doi: 10.1073/pnas.2104592118.
12. Ando H, Lemire S, Pires DP, Lu TK. Engineering Modular Viral Scaffolds for Targeted Bacterial Population Editing. *Cell Syst*. 2015;1(3):187-96. doi: 10.1016/j.cels.2015.08.013.
 13. Yehl K, Lemire S, Yang AC, Ando H, Mimee M, Torres MT, et al. Engineering Phage Host-Range and Suppressing Bacterial Resistance through Phage Tail Fiber Mutagenesis. *Cell*. 2019;179(2):459-69.e9. doi: 10.1016/j.cell.2019.09.015.
 14. Krom RJ, Bhargava P, Lobritz MA, Collins JJ. Engineered Phagemids for Nonlytic, Targeted Antibacterial Therapies. *Nano Lett*. 2015;15(7):4808-13. doi: 10.1021/acs.nanolett.5b01943.
 15. Kiga K, Sato'o Y, Tan XE, Miyanaga K, Nguyen HM, Li FY, et al. Development of a nonreplicative phage-based DNA delivery system and its application to antimicrobial therapies. *PNAS Nexus*. 2025;4(6):pgaf176. doi: 10.1093/pnasnexus/pgaf176.
 16. Lu TK, Collins JJ. Dispersing biofilms with engineered enzymatic bacteriophage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(27):11197-202. doi: 10.1073/pnas.0704624104.
 17. Bikard D, Euler CW, Jiang W, Nussenzweig PM, Goldberg GW, Duportet X, et al. Exploiting CRISPR-Cas nucleases to produce sequence-specific antimicrobials. *Nat Biotechnol*. 2014;32(11):1146-50. doi: 10.1038/nbt.3043.
 18. Citorik RJ, Mimee M, Lu TK. Sequence-specific antimicrobials using efficiently delivered RNA-guided nucleases. *Nat Biotechnol*. 2014;32(11):1141-5. doi: 10.1038/nbt.3011.
 19. Kiga K, Tan XE, Ibarra-Chávez R, Watanabe S, Aiba Y, Sato'o Y, et al. Development of CRISPR-Cas13a-based antimicrobials capable of sequence-specific killing of target bacteria. *Nat Commun*. 2020;11(1):2934. doi: 10.1038/s41467-020-16731-6.
 20. Plaut RD, Stibitz S. Regulatory Considerations for Bacteriophage Therapy Products: USA. In: Harper DR, Abedon ST, Burrowes BH, McConville ML, editors. *Bacteriophages: Biology, Technology, Therapy*. Cham: Springer International Publishing; 2021. p. 1151-63. doi: 10.1007/978-3-319-41986-2_52
 21. Strathdee SA, Hatfull GF, Mutalik VK, Schooley RT. Phage therapy: From biological mechanisms to future directions. *Cell*. 2023;186(1):17-31. doi: 10.1016/j.cell.2022.11.017.
 22. FDA. Department of Health and Human Services 21 CFR 312.305. <https://www.ecfr.gov/current/title-21/part-312/section-312.305> (閱覽 2025/9/16)
 23. Council of Europe. European Pharmacopoeia Commission Priorities for 2023-2025. <https://www.edqm.eu/documents/52006/1280671/European+Pharmacopoeia+Commission+Priorities+for+2023-2025.pdf/b65a37ac-b3d6-df63-1dd5-cc7661daeacb?t=1672999264568> (閱覽 2025/9/16)
 24. EMA. Guideline on quality, safety and efficacy of veterinary medicinal products specifically designed for phage therapy. EMA/CVMP/NTWP/32862/2022 October 2023

- https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-safety-and-efficacy-veterinary-medicinal-products-specifically-designed-phage-therapy_en.pdf (閱覽 2025/9/16)
25. Council of Europe. Phage therapy medicinal products. European Pharmacopoeia 11.6, Chapter 5.31.
<https://www.edqm.eu/documents/52006/277566/European%20Pharmacopoeia%20-%20Phage%20therapy%20medicinal%20products%20%285.31%29.pdf/d9da2e01-e002-32c9-b2eb-8a9360439c05?t=1727862827906> (閱覽 2025/9/16)
26. MHRA. Regulatory considerations for therapeutic use of bacteriophages in the UK. 4 June 2025 https://assets.publishing.service.gov.uk/media/6846c2460392ed9b784c01a5/Regulatory-considerations-therapeutic_by-use-phages.pdf (閱覽 2025/9/16)
27. EMA. Draft guideline on quality aspects of phage therapy medicinal products. EMA/CHMP/BWP/1/2024 16 October 2025
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-quality-aspects-phage-therapy-medicinal-products_en.pdf (閱覽 2025/12/5)
28. Schooley RT, Biswas B, Gill JJ, Hernandez-Morales A, Lancaster J, Lessor L, et al. Development and Use of Personalized Bacteriophage-Based Therapeutic Cocktails To Treat a Patient with a Disseminated Resistant *Acinetobacter baumannii* Infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(10). doi: 10.1128/AAC.00954-17.
29. Dedrick RM, Guerrero-Bustamante CA, Garlena RA, Russell DA, Ford K, Harris K, et al. Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug-resistant *Mycobacterium abscessus*. *Nat Med.* 2019;25(5):730-3. doi: 10.1038/s41591-019-0437-z.
30. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov> (閱覽 2025/9/16)
31. Sarker SA, Sultana S, Reuteler G, Moine D, Descombes P, Charton F, et al. Oral Phage Therapy of Acute Bacterial Diarrhea With Two Coliphage Preparations: A Randomized Trial in Children From Bangladesh. *EBioMedicine.* 2016;4:124-37. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.12.023.
32. European Commission. Evaluation of phage therapy for the treatment of *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* burn wound infections (Phase I-II clinical trial).
<https://cordis.europa.eu/project/id/601857/reporting> (閱覽 2025/9/16)
33. Jault P, Leclerc T, Jennes S, Pirnay JP, Que YA, Resch G, et al. Efficacy and tolerability of a cocktail of bacteriophages to treat burn wounds infected by *Pseudomonas aeruginosa* (PhagoBurn): a randomised, controlled, double-blind phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(1):35-45. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30482-1.
34. Leitner L, Ujmajuridze A, Chanishvili N, Goderdzishvili M, Chkonia I, Rigvava S, et al. Intravesical bacteriophages for treating urinary tract infections in patients undergoing transurethral resection of the prostate: a randomised, placebo-controlled, double-blind clinical

- trial. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(3):427-36. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30330-3.
35. Armata Pharmaceuticals, Inc. Press Releases: Armata Pharmaceuticals Announces Encouraging Results from the Phase 2 Tailwind Study of Inhaled AP-PA02 in Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis Subjects with Chronic Pulmonary *Pseudomonas aeruginosa* Infection. <https://investor.armatapharma.com/2024-12-19-Armata-Pharmaceuticals-Announces-Encouraging-Results-from-the-Phase-2-Tailwind-Study-of-Inhaled-AP-PA02-in-Non-Cystic-Fibrosis-Bronchiectasis-Subjects-with-Chronic-Pulmonary-Pseudomonas-aeruginosa-Infection> (閲覧 2025/9/16)
 36. BiomX. Press Releases: BiomX Announces Positive Topline Results from Phase 2 Trial Evaluating BX211 for the Treatment of Diabetic Foot Osteomyelitis (DFO). <https://ir.biomx.com/news-events/press-releases/detail/130/biomx-announces-positive-topline-results-from-phase-2-trial> (閲覧 2025/9/16)
 37. IMI. New Drugs for Bad Bugs (ND4BB). <https://www.ih.europa.eu/projects-results/project-factsheets/nd4bb> (閲覧 2025/9/16)
 38. Horizon Europe. Testing safety and efficacy of phage therapy for the treatment of antibiotic-resistant bacterial infections. https://cordis.europa.eu/programme/id/HORIZON_HORIZON-HLTH-2025-01-DISEASE-01 (閲覧 2025/11/11)
 39. CARB-X. About CARB-X. <https://carb-x.org/about/overview/> (閲覧 2025/9/16)
 40. U.S. Department of Health and Human Services. BARDA Support Protects Against Drug-Resistant Threats. 27 April 2023 <https://medicalcountermeasures.gov/stories/amr> (閲覧 2025/9/16)
 41. Congress.gov, Library of Congress. H.R.2182 - 112th Congress (2011-2012): To provide incentives for the development of qualified infectious disease products. 16 June 2011 <https://www.congress.gov/bill/112th-congress/house-bill/2182> (閲覧 2025/9/16)
 42. NIH, NIAID. Combat Antibiotic Resistance Through Phage Therapy Research. Funding News Editions: 20 November 2024 <https://www.niaid.nih.gov/grants-contracts/combat-antibiotic-resistance-through-phage-therapy-research> (閲覧 2025/9/16)
 43. PMDA, 科学委員会マイクロバイオーーム専門部会. マイクロバイオーーム研究に基づいた細菌製剤に関する報告書 2022年2月25日 <https://www.pmda.go.jp/files/000245097.pdf> (閲覧 2025/9/16)
 44. 「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について（平成12年7月14日付け医薬審第873号） <https://www.pmda.go.jp/files/000156150.pdf> (閲覧 2025/9/16)
 45. Hyman P. Phages for Phage Therapy: Isolation, Characterization, and Host Range Breadth. *Pharmaceuticals.* 2019; 12(1):35. doi: 10.3390/ph12010035
 46. Doub JB. Risk of Bacteriophage Therapeutics to Transfer Genetic Material and Contain

- Contaminants Beyond Endotoxins with Clinically Relevant Mitigation Strategies. *Infect Drug Resist.* 2021;14:5629-5637. doi: 10.2147/IDR.S341265
47. 遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成 15 年法律第 97 号） 最終改正：平成 29 年法律第 18 号（平成 30 年 3 月 5 日施行）
<https://www.pmda.go.jp/files/000234622.pdf>（閲覧 2025/9/16）
 48. Xu B, Liu LH, Lin H, Zhang Y, Huang Y, He Q, et al. A cell-free bacteriophage synthesis system for directed evolution. *Trends Biotechnol.* 2025;43(1):248-61. doi: 10.1016/j.tibtech.2024.10.005.
 49. Brooks R, Morici L, Sandoval N. Cell Free Bacteriophage Synthesis from Engineered Strains Improves Yield. *ACS Synth Biol.* 2023;12(8):2418-31. doi: 10.1021/acssynbio.3c00239.
 50. Emslander Q, Vogele K, Braun P, Stender J, Willy C, Joppich M, et al. Cell-free production of personalized therapeutic phages targeting multidrug-resistant bacteria. *Cell Chem Biol.* 2022;29(9):1434-45.e7. doi: 10.1016/j.chembiol.2022.06.003.
 51. 「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品等のウイルス安全性評価に関するガイドライン」の一部改正について（令和 7 年 1 月 9 日付け医薬審発 0109 第 3 号）
<https://www.pmda.go.jp/files/000273018.pdf>（閲覧 2025/9/16）
 52. Malik DJ, Sokolov IJ, Vinner GK, Mancuso F, Cinquerrui S, Vladisavljevic GT, et al. Formulation, stabilisation and encapsulation of bacteriophage for phage therapy. *Adv Colloid Interface Sci.* 2017;249:100-33. doi: 10.1016/j.cis.2017.05.014.
 53. 生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の規格及び試験方法の設定について（平成 13 年 5 月 1 日付け医薬審発第 571 号）
<https://www.pmda.go.jp/files/000156781.pdf>（閲覧 2025/9/16）
 54. 生物由来原料基準（平成 30 年 2 月 28 日制定 厚生労働省告示第 37 号）
<https://www.pmda.go.jp/files/000223393.pdf>（閲覧 2025/9/16）
 55. Dąbrowska K. Phage therapy: What factors shape phage pharmacokinetics and bioavailability? Systematic and critical review. *Med Res Rev.* 2019; 39: 2000-2025. doi: 10.1002/med.21572
 56. 「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について（平成 24 年 3 月 23 日付け薬食審査発 0323 第 1 号）
<https://www.pmda.go.jp/files/000156471.pdf>（閲覧 2025/9/16）
 57. Washizaki A, Sakiyama A, Ando H. Phage-specific antibodies: are they a hurdle for the success of phage therapy? *Essays Biochem.* 2024;68(5):633-44. doi: 10.1042/EBC20240024.
 58. Fujiki J, Nakamura T, Nakamura K, Nishida K, Amano Y, Watanabe Y, et al. Biological properties of Staphylococcus virus ΦSA012 for phage therapy. *Sci. Rep.* 2022;12(1):21297. doi: 10.1038/s41598-022-25352-6.
 59. Tan X, Chen K, Jiang Z, Liu Z, Wang S, Ying Y, et al. Evaluation of the impact of repeated intravenous phage doses on mammalian host–phage interactions. *J. Virol.* 2024;98(1), e01359-

23. doi: 10.1128/jvi.01359-23.
60. FDA. Early Clinical Trials with Live Biotherapeutic Products: Chemistry, Manufacturing, and Control Information. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/early-clinical-trials-live-biotherapeutic-products-chemistry-manufacturing-and-control-information> (閲覧 2025/9/16)
61. 「抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて」(平成 29 年 10 月 23 日付け薬生薬審発 1023 第 3 号) <https://www.pmda.go.jp/files/000221065.pdf> (閲覧 2025/9/16)
62. PMDA, 科学委員会 AMR 専門部会. 薬剤耐性菌感染症治療薬の臨床評価に関する報告書 令和元年 10 月 4 日 <https://www.pmda.go.jp/files/000231768.pdf> (閲覧 2025/9/16)
63. PMDA, 新薬審査第四部. 薬剤耐性グラム陰性菌感染症治療薬の臨床開発における留意事項 (Early Consideration) (令和 7 年 3 月 24 日付事務連絡) <https://www.pmda.go.jp/files/000274656.pdf> (閲覧 2025/9/16)
64. Oechslin F. Resistance Development to Bacteriophages Occurring during Bacteriophage Therapy. *Viruses*. 2018;10(7). doi: 10.3390/v10070351.
65. Chan BK, Siström M, Wertz JE, Kortright KE, Narayan D, Turner PE. Phage selection restores antibiotic sensitivity in MDR *Pseudomonas aeruginosa*. *Sci Rep*. 2016;6:26717. doi: 10.1038/srep26717.
66. Burmeister AR, Fortier A, Roush C, Lessing AJ, Bender RG, Barahman R, et al. Pleiotropy complicates a trade-off between phage resistance and antibiotic resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(21):11207-16. doi: 10.1073/pnas.1919888117.
67. Nakamura K, Fujiki J, Nakamura T, Furusawa T, Gondaira S, Usui M, et al. Fluctuating Bacteriophage-induced *galU* Deficiency Region is Involved in Trade-off Effects on the Phage and Fluoroquinolone Sensitivity in *Pseudomonas aeruginosa*. *Virus Res*. 2021;306:198596. doi: 10.1016/j.virusres.2021.198596.
68. Gu Liu C, Green SI, Min L, Clark JR, Salazar KC, Terwilliger AL, et al. Phage-Antibiotic Synergy Is Driven by a Unique Combination of Antibacterial Mechanism of Action and Stoichiometry. *mBio*. 2020;11(4). doi: 10.1128/mBio.01462-20.
69. Fujiki J, Nakamura K, Ishiguro Y, Iwano H. Using phage to drive selections toward restoring antibiotic sensitivity in *Pseudomonas aeruginosa* via chromosomal deletions. *Front Microbiol*. 2024;15:1401234. doi: 10.3389/fmicb.2024.1401234.
70. Łusiak-Szelachowska M, Międzybrodzki R, Drulis-Kawa Z, Cater K, Knežević P, Winogradow C, et al. Bacteriophages and antibiotic interactions in clinical practice: what we have learned so far. *J Biomed Sci*. 2022;29(1):23. doi: 10.1186/s12929-022-00806-1.
71. PMDA. カルタヘナ法に係る申請. <https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/cartagena-act/0003.html> (閲覧 2025/9/16)
72. Sakurai A, Kanzaki S, Honda F. Japanese Pharmaceutical Regulations of Engineered Viral

- Vectors for Medical Use Compared With Those in the United States and the European Union. *Clin Pharmacol Ther.* 2023;113(5):960-2. doi: 10.1002/cpt.2788.
73. 遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律施行規則（平成 15 年財務省・文部科学省・厚生労働省・農林水産省・経済産業省・環境省令第 1 号）最終改正：令和 4 年財務省、文部科学省、厚生労働省、農林水産省、経済産業省、環境省令第 1 号（令和 4 年 6 月 24 日施行）
<https://www.pmda.go.jp/files/000247337.pdf>（閲覧 2025/9/16）
 74. 医薬品等におけるゲノム編集技術の利用により得られた生物の取扱いについて（令和 2 年 3 月 23 日薬生発 0323 第 1 号）<https://www.pmda.go.jp/files/000234621.pdf>（閲覧 2025/9/16）
 75. 研究開発等に係る遺伝子組換え生物等の第二種使用等に当たって執るべき拡散防止措置等を定める省令（平成 16 年文部科学省・環境省令第 1 号）最終改正：令和 7 年文部科学省・環境省令第 1 号（令和 7 年 3 月 21 日施行）<https://laws.e-gov.go.jp/law/416M60001080001>（閲覧 2025/9/16）
 76. Hayakawa K, Kiga K, Ojima S, Chihara K, Tamura A, Yamashita W, et al. A feasibility study for personalized phage therapy against drug-resistant bacteria in Japan. *J Infect Chemother.* 2025;31(9):102770 doi: 10.1016/j.jiac.2025.102770.
 77. Cui L, Watanabe S, Miyanaga K, Kiga K, Sasahara T, Aiba Y, et al. A Comprehensive Review on Phage Therapy and Phage-Based Drug Development. *Antibiotics (Basel).* 2024;13(9). doi: 10.3390/antibiotics13090870.
 78. King A. Hidden players: the bacteria-killing viruses of the gut microbiome. *Nature.* 2024. doi: 10.1038/d41586-024-03532-w.
 79. 「独立行政法人医薬品医療機器総合機構が行う対面助言、証明確認調査等の実施要綱等について」（平成 24 年 3 月 2 日 薬機発第 0302070 号 最終改正：令和 7 年 5 月 8 日）<https://www.pmda.go.jp/files/000219237.pdf>（閲覧 2025/9/16）

謝辞

本報告書は、以下の専門委員及び外部有識者からの助言及び協力を得て、作成した。

(専門委員)

岩野 英知	酪農学園大学 学長
内山 淳平	国立大学法人岡山大学 学術研究院医歯薬学域 (医) 研究教授
大毛 宏喜	国立大学法人広島大学病院 感染症科 教授
氣賀 恒太郎	特殊法人国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 治療薬開発研究部 室長
竹内 隆正	特殊法人国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 病原体ゲノム解析研究センター 主任研究員
玉木 秀幸	国立研究開発法人産業技術総合研究所 バイオものづくり研究センター 副研究センター長
松本 哲哉	国際医療福祉大学 医学部感染症学講座 教授 (代表)

(外部有識者)

塩田 淳	慶應義塾大学 医学部 微生物学・免疫学教室 特任教授
------	----------------------------