

生产肠道菌生物制剂的新方法

探索大挑战第二十二轮

2018年9月

机遇

最近的研究证明，婴儿营养不良的临床结果包括肠道功能失调以及肠道菌群改变，伴多样性降低。¹此外，现有的营养康复治疗不能完全、持续地恢复或逆转与生长迟缓相关的肠道功能失调和肠道菌群改变。²这些观察结果表明，新治疗策略可能需要包括施用或促进与健康相关的活肠道菌，即：活生物制剂³，这些菌群执行重要的代谢功能并在胃肠道和整个身体内生长和恢复。

乳酸杆菌属或者双歧杆菌属等单独商用益生菌菌株的发酵通常能够以相当低的成本大规模完成。但是，要想恢复健康肠道菌群的菌群多样性特征，可能必须施用数量极其庞大且难以生长的共生菌株。目前这些肠道菌都是单独生产的，然后混合在一起制成活生物制剂，这一过程复杂、成本高昂且不能大规模制备。这些菌中有许多绝对厌氧，有着复杂且有时未知的营养要求，其生长缓慢或不稳定。通常，它们需要昂贵的培养基，这占生产成本的很大一部分，在培养基中纳入动物制品可能会在监管批准和文化接受度方面遭到质疑。此外，生产必须在符合《药品生产质量管理规范》(GMP)的机构进行，大幅增加了采用大批发酵罐和厌氧培养箱操作的成本。为了达到全球健康应用要求的产品成本，必须大幅降低生产成本，这种降低幅度很可能以若干数量级计。

挑战

新方法需能大幅降低生产菌群生物制剂的成本。生物学可为实现低成本方案带来希望：人和动物的胃肠道可以视为一个活的“生物反应器”，该反应器能摄取食物并产生高度复杂的菌群。在疫苗和生物制品生产等其他领域，新的一体化便携系统已大幅降低了商品成本。在食品行业，为酸奶和红茶菌等发酵制品大规模生产微生物菌群是很常见的。在废水处理方面，污泥反应器可稳定地保持微生物的高度多样性。利用基础生物学和肠道菌群均衡的全新生产策略可以在这一领域产生巨大的优势。

我们期待的提案：

本次提案征集寻找生产肠道菌生物制剂的全新策略，以便达到全球健康应用所需的生产效率和低成本。我们尤其对于高风险、未经证明但可以带来全新系统的理念持开放态度。我们还欢迎可以在中、低收入国家或地区(LMIC)实施的方法，以及目前在这些环境下工作的提案者。

策略可以包含（当然不限于）以下设想：

- 各种反应器设计，包括碳足迹较低的持续搅拌式、多级和/或多相生物反应器。
- 一次性或资本费用低的生物反应器设计
- 各种长度范围、空间梯度、培养基粘度（即：液态或固态）下的空间结构或固定化
- 动态变化的生长条件和接种方法，降低批次间差异
- 各种生长条件，包括温度、气体成分、混合及稀释率
- 全新的低成本培养基

提案应专门详细说明，如何在实验室或更大规模下证明原型工艺能生产多样的健康相关肠道菌群，且达到活生物制剂的要求，具体而言，1) 生产健康人体肠道内存在的至少 10 种不同的菌株，2) 包括壁菌门的至少两种菌株，其中至少一个菌株对氧高度敏感；拟杆菌门的至少两种菌株；以及放线菌门的至少两种菌株。这些菌株可从商业培养物保藏机构（即：ATCC 或 DSMZ）获得或者是全新分离物。为了提高效率，可能需要让多种菌株在一起同时生长，不过也可以采用其他策略。

此外，提案应包括如何达到所有以下三个重要标准：

- **低成本：**策略如何使成本比目前的批量发酵并混合的做法大幅降低，达到每剂含 $\sim 10^9$ 细菌的制剂最终目标成本大约为 0.10 美元。
- **可扩大规模：**策略今后是否能方便地扩大规模，例如，扩大到每周数万剂临床级产品的试产规模。是否能提前解决扩大规模的潜在风险？如何将批次间生产差异和污染风险降至最低，以达到美国食品药品监督管理局 (FDA)^{iv} 和其他监管机构对活生物制品的纯度、功效和一致性标准。
- **通用性：**对于多种健康相关肠道菌且菌株数量高于或低于此处所述的生物制品，提出的策略如何方便地适应其生产。

以下提案恕不考虑：

- 不针对上述标准的菌群生长或反应器设计基础研究
- 仅侧重新培养基组成，没有证明原型生产工艺的提案
- 只是计算或模拟方面研究，没有实证部分
- 提案不针对人肠道菌群生长
- 提案仅针对常见益生菌（即：乳酸杆菌属、双歧杆菌属）的生长、单个菌株或不符合上述具体要求
- 侧重本次提案征集范围以外的菌类阐述和保存的提案
- 仅侧重于优化已知标准方法和技术，没有增加创新改进的提案
- 没有明确的大规模生产途径来满足所述基本需求的提案

实用参考文献：

ⁱ <https://www.nature.com/articles/nature13421>

ⁱⁱ <http://science.sciencemag.org/content/352/6293/1533.long>

ⁱⁱⁱ <https://www.nature.com/articles/nmicrobiol201757>

^{iv} <https://www.fda.gov/downloads/Biologics%20%80%A6/UCM292704.pdf>

* 鼓励申请人查看美国 FDA 的指导文件（以上参考文献 4）中围绕活生物制品的生化、生产和质控方面的内容，以更好地了解监管机构在这一领域的考虑因素。