

20/205010A

厚生労働科学研究費補助金

厚生労働科学特別研究事業

新興感染症ワクチン等の
品質及び有効性評価手法の検討に関する研究

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山口 照英

平成 2 5 (2 0 1 3) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告書	
新興感染症ワクチン等の品質及び有効性評価手法の検討に関する研究	1
山口 照英	
II. 分担研究報告書	
1. トラベラーズワクチン等の開発手法の検討	19
尾内 一信	
*資料1. トラベルクリニックにおける未承認ワクチンの使用状況とニーズ調査	33
濱田 篤郎、福島 慎二	
*資料2. 未承認ワクチンのニーズ：	
ワクチンの輸入実績と当院における輸入ワクチン導入後の状況	41
渡邊 浩	
2. がんワクチンの有効性評価手法に関する研究	45
山口 照英	
*資料1. NIH Clinical Protocol に登録されているがんワクチンの臨床プロトコール	63
*資料2. 治療用がんワクチンの臨床試験における考慮事項に関するガイダンス (素案)	171
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	183
IV. 研究成果の刊行物・別刷	195

新興感染症ワクチン等の 品質及び有効性評価手法の検討に関する研究

研究代表者 山口照英 国立医薬品食品衛生研究所 研究員

研究要旨

新興感染症とは、かつては知られていなかった新しく認識された感染症で、局地的に、あるいは国際的に公衆衛生上の問題となる感染症であり、人や物の移動による国際的な感染拡大が公衆衛生上の大きな問題となっている。ウエストナイル熱、SARS など、いつ何時、日本に持ち込まれ感染が拡大する可能性は否定できず、特に国際的に人や物の行き来が益々盛んになる中、海外渡航者も渡航先での感染のリスクにさらされている。

本年度は、トラベラーズワクチンの品質、非臨床試験、臨床試験において考慮すべき事項について解析し、安全性や有効性の評価指標を明らかにすることを目指した。さらに得られた成果を基に、新興感染症等のワクチンのガイドライン作成に寄与することを目的とし、その要素についてまとめた。

がんワクチンの開発が急速に進んでいるが、がんワクチンは従来のがん化学療法と大きく異なる作用メカニズムで臨床効果を発揮すると考えられる。そのために、がんワクチンに特化した臨床評価が必要とされている。

本年度は、がんワクチンの臨床評価や品質に関して次のような点を明らかにした。

1) がんワクチンはこれまでの抗がん剤や腫瘍抗体医薬品とは異なり生体の免疫防御システムを活性化することにより抗腫瘍効果を発揮しようとする新たなコンセプトに基づく製品である。NIH Clinical Trial に掲載されているがんワクチンプロトコール等の情報より、がんワクチンによって惹起される抗腫瘍免疫反応を評価するために種々の免疫評価指標が用いられていることを明らかにしたが、がんワクチン開発においてはこれらの免疫指標とがん治療における有効性指標との相関を明らかにすることにより効率的ながんワクチン開発に寄与することが期待される。

2) わが国でも多くのがんワクチンの臨床研究が実施されており、また医薬品としての開発を目指した動きも活発である。本研究の成果によりがんワクチンの開発において目指すべき指標について情報提供ができ、より合理的ながんワクチンの開発が可能になると期待される。

研究分担者

尾内 一信 川崎医科大学・教授

A. 研究目的

新興感染症とは、かつては知られていなかった新しく認識された感染症で、局地的に、あるいは国際的に公衆衛生上の問題となる感染症であり、人や物の移動による国際的な感染拡大が公衆衛生上の大きな問題となっている。ウエストナイル熱、SARS など、いつ何時、日本に持ち込まれ感染が拡大する可能性は否定できず、特に国際的に人や物の行き来が益々盛んになる中、海外渡航者も渡航先での感染のリスクにさらされている。

平成 24 年 7 月に政府の規制・制度改革事項とし

て、「ワクチン・ギャップの解消」が新たに取り上げられ、閣議決定されたところである。海外ですでに承認され使用できる腸チフス等の感染症の予防を目的としたワクチンについては、国内における開発の困難さなどが指摘されており、上記の新興感染症のワクチン開発も含め、その臨床試験における安全性や有効性の評価において様々な課題が存在する。

近年患者自身の免疫能を賦活化することにより抗腫瘍効果を発揮させる治療法が開発されつつある。樹上細胞の機能をはじめ、がんに対する基礎的研究の進展やがんによる免疫抑制効果についての解析が進むと共に、強力な腫瘍免疫法が開発されがん免疫療法に期待が持てる成果が得られ始め

ている。

米国 NIH の臨床研究ウェブページによると既に 1000 を超えるがん免疫療法が登録されており、年々増加の一途に至っており、ペプチドワクチンをはじめ、タンパク質、組換えウイルスなど多様な製品を複雑に組み合わせた治療もおこなわれている。それぞれの製品の製法や特性解析、品質管理などは各種ガイドラインや指針に従った解析や管理が求められると考えられるが、非臨床試験や臨床試験では、安全性や有効性の評価において様々な課題が存在する。

本年度は、ワクチン・ギャップ解消に資することが出来るよう、特にトラベラーズワクチンの分野における開発手法を検討する。具体的には、研究成果として「トラベラーズワクチンの開発手法に関するガイドライン」を近々に作成することを想定し、新規ワクチンの円滑な導入に活用できる指針を明示することを目的とした。

がんワクチンに関しては、種々のがんワクチンを用いたがん免疫治療における臨床試験での評価項目を中心に、品質、非臨床試験において考慮すべき事項について解析した。抗腫瘍免疫反応の誘導や増幅に関する評価手法やがんによる免疫抑制作用からの解除の手法やその評価について様々な試みが行われており、患者での免疫応答性と臨床的有効性との相関を明らかにすることが重要である結論された。これらの成果から、がんワクチンガイドラインに取り込むべき要素について明らかにすると共に、がんワクチンガイドライン作成のための素案を提示した。

B. 研究方法

(1) わが国におけるトラベラーズワクチンの現状とニーズを明らかにする目的で、東京医科大学病院 渡航者医療センターおよび久留米大学病院 海外旅行・ワクチン外来の 2 施設における外来受診者数と未承認ワクチンの使用状況を解析した（資料 1、2）。さらに、日本渡航医学会に登録されているトラベルクリニック 59 施設を対象に質問紙を郵送し、未承認ワクチンの使用状況とニーズに関するアンケート調査を実施した（資料 1）。

(2) 厚生労働科学研究費補助金の研究課題「ワクチン開発における臨床評価ガイドライン等の作成に関する研究・平成 19～21 年度（研究代表者：山西 弘一）」で作成された同課題に関するガイドライン案を元に、「感染予防ワクチンの臨床試験ガイドライン」

(http://www.nibio.go.jp/news/data/100601_1.pdf) が厚生労働省により平成 22 年に策定された。本研究班では、上記 (1) の成果を踏まえ、同ガイドラインを原案として国内未承認のトラベラーズワクチンの実情に合わせた「トラベラーズワクチンの開発手法に関するガイドライン」の作成を目指す。

(3) 2013 年時点で、がんワクチンの臨床開発を目指して NIH Clinical Trial のウェブページに 1293 の臨床プロトコールが掲載されている。これらのプロトコールでは、ペプチド/タンパク質を用いた開発のみならず、糖脂質を用いた開発、さらには細胞治療、遺伝子治療として分類される臨床開発が行われている。また併用薬としてもアジュバント、核酸医薬、低分子化学医薬品など様々な取り組みが行われている。

さらに治療レジメンに関しても多岐にわたっている。このような現在実施されている臨床プロトコールの解析を行うと共に、FDA のがんワクチンガイドラインや公表文献等も含め調査の対象とした。

また、患者での免疫応答性を評価する国際的な標準化プロジェクトから出された T 細胞のバイオアッセイガイドライン (Minimal Information about T Cell Assays (MIATA) ガイドライン) の有用性についても取り上げた。

(倫理面への配慮)

動物実験や遺伝子組換え実験は行っておらず、大きな倫理的な問題は生じない。調査研究においても各施設における倫理委員会の承認の元に実施した。

C. 研究結果

C-1. 各施設でのワクチン接種状況

東京医科大学病院 渡航者医療センターにおいて、2010 年 9 月～2011 年 4 月に同センターを受診した者は 1,038 名（延べ 2,000 名）であった。年齢は 20 歳以上が 780 名、20 歳未満が 258 名で、年代別では 30 歳代が 204 名と最も多かった。接種したワクチンの本数は 3,350 本であり、未承認ワクチンは 858 本と 25.6% を占めていた。未承認ワクチンの内訳は、狂犬病 (367 本)、腸チフス (228 本)、注射用ポリオ (151 本)、髄膜炎菌 (97 本)、コレラ (14 本)、成人用三種混合 (3 本) の順に多かった。

久留米大学病院においては、2007 年 4 月に海外旅行外来を開設して依頼、受診者数は年々増加し

た。腸チフス、髄膜炎菌およびA型肝炎、狂犬病ワクチンなどの未承認ワクチン導入後はさらに急増し、2012年度は延べ2000名以上が受診した。輸入代行業社（2社）のワクチン輸入実績では、A型肝炎、狂犬病、髄膜炎菌および腸チフスワクチンの輸入本数が多かった。

日本渡航医学会に登録されているトラベルクリニック59施設を対象としたアンケート調査では、38施設（64.4%）から有効回答が得られた。そのうち、未承認ワクチンを使用している施設は25施設（65.8%）であり、腸チフス（24施設）、髄膜炎菌（22施設）、狂犬病（21施設）、A型肝炎（19施設）、コレラ（12施設）、ダニ脳炎（10施設）などのワクチンが挙げられた。37施設（97.3%）が未承認ワクチンの国内承認を希望し、腸チフス（35施設）、成人用三種混合（33施設）、A型肝炎B型肝炎混合（33施設）、髄膜炎菌（32施設）、さらに国内供給不足である狂犬病（31施設）やA型肝炎（28施設）などのワクチンの国内承認が望まれていた。

C-2. トラベラーズワクチンガイドライン作成に必要な要素の検討

本研究班が目指す「トラベラーズワクチンの開発手法に関するガイドライン」に取り入れるべき内容について、前述の厚生労働省「感染予防ワクチンの臨床試験ガイドライン」（以下原案）を項目別に要約し、トラベラーズワクチンの特殊性や実状に合わせて、それぞれ適用の可否を検討した。

1. 被検者の保護（p. 2、1～16行目）

・原案要約：「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」および「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令」を遵守すること、治験審査委員会又は倫理審査委員会の承認を得ること、適切なインフォームドコンセントを実施すること、乳幼児、小児、妊婦および高齢者において倫理的配慮に特別の注意を払うこと等が述べられている。

・検討事項：本項は必要事項であり、原案を適用する。

2. 臨床開発に関して考慮すべき点

2.1. 臨床開発における相（p. 2、18行目～p. 4、17行目）

・原案要約：第Ⅰ～Ⅲ相試験および製造販売後調査・試験の一般論が述べられている。第Ⅰ相試験は、健康成人を対象とした小規模試験であり、ワ

クチンの安全性と免疫原性に関する予備的な探索を目的とする。第Ⅱ相試験は、第Ⅰ相試験で得られた情報を元に、ワクチンの接種量や基本的な接種スケジュール等を明確にすることを目的とする。第Ⅲ相試験は、ワクチンの有効性と安全性のデータを得るための大規模試験であり、発症予防効果をエンドポイントとすることが基本であるが、疾患の発生頻度が低い場合は抗体価等の代替指標

（サロゲートマーカー）の評価を実施する。製造販売後調査・試験は、実際の使用条件で、対象集団における有効性又は安全性を検討することを目的とし、特定のリスクグループの評価や、有効性及び安全性の長期的な検討等も重要事項である。

・検討事項：トラベラーズワクチン対象疾患は一部を除いて発生頻度は高くなく、特に国内発生は希少である場合が多い。また、渡航者の特性として、渡航までの期間や滞在期間、渡航先は様々であり、接種対象者も限定されている。以上の2点から、大規模試験や長期的なフォローアップが困難な場合があることをガイドラインに追記し、各相の臨床試験で最低限必要な症例数を検討する。ワクチンの安全性に関する長期的なモニタリングは、電子メールや郵送によりある程度の把握が可能であることも追記する。

2.2. 海外臨床試験データを利用するための国内臨床試験

・原案要約：本邦で新たなワクチン開発を行う場合、海外で得られたデータを利用して国内臨床試験を実施することが可能である。その場合、国内外における状況の類似点及び相違点による影響を考慮した上で、評価項目、評価方法等を設定する必要がある。実施方法は、民族的要因、国内外における試験の接種スケジュール、接種量、接種経路、同時接種ワクチンの相違、さらに対象疾患の流行状況、株又は血清型分布の相違等に留意して検討する（外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因：ICH* E5ガイドライン参照、<http://www.pmda.go.jp/ich/efficacy.htm>）。また、ワクチンの評価指標は、国内外で同一の測定法を用いるべきである。

*ICH：International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use（日米EU医薬品規制調和国際会議）の略称

・検討事項：トラベラーズワクチン対象疾患の国内発生頻度を考慮すると、新たなワクチンの開発、導入の際、多くは海外臨床試験データを利用する

ことが予想される。しかし、渡航者の特性として接種対象者が限定されるため、最低限必要な症例数を検討する必要がある。また同様の理由で、接種スケジュール、接種量、接種経路等に関して、海外臨床試験と同様の方法を採用することが現実的であることを追記する。特に皮下接種、筋肉内接種等の接種経路においては、国内の実情を勘案して詳細に明示する。

2.3. 国際共同治験

・原案要約：国際共同治験では、前述の「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因：ICH E5 ガイドライン」や「国際共同治験に関する基本的考え方」(平成19年9月28日薬食審査発第0928010号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知、

<http://www.pmda.go.jp/operations/notice/2007/file/0928010.pdf>)が参考となる。国際共同治験に先だって行われる第I相試験では、国内の健康成人における安全性も慎重に検討する。

・検討事項：本項は必要事項であり、原案を適用する。

2.4. 混合ワクチンの臨床試験に関する特別な考察 (p. 5、35行目～p. 6、28行目)

・原案要約：混合ワクチンの臨床試験は、含有されるそれぞれの抗原の有効性、混合ワクチンとしての安全性を評価するために実施する。有効性の評価は、原則として個々のワクチンを接種した場合のデータと比較する。混合ワクチン接種群と個々のワクチンの異なる部位への同時接種群、あるいは個々のワクチンの異なる時期の接種群と比較することも可能な限り検討する。安全性の評価は、原則として無作為化比較対照試験で実施すべきである。ただし、海外で販売されている混合ワクチン製剤がある場合、その臨床試験成績を参考に本邦における用法・用量の設定を検討することは可能である。

・検討事項：本研究班では、A型・B型肝炎、腸チフス・A型肝炎ワクチン等、また今後開発される混合ワクチンを対象とし、既に海外で販売されている混合ワクチン製剤を導入することを前提とするため、海外臨床試験成績を参考に本邦における用法・用量の設定を検討する。また、「国内に個々のワクチン製剤が存在せず、比較検討が出来ない場合は、混合ワクチンそのものを新規製剤として評価するのが現実的である。」の一文を追記する。

2.5. 小児を対象としたワクチンの開発と同時接種に関する考察 (p. 6、30行目～p. 7、6行目)

・原案要約：小児を対象としたワクチンの開発においては、定期接種の対象者を被験者とする場合がある。ワクチン同時接種時の免疫学的干渉と安全性に係る相互作用が懸念される場合、適切な対照群を設定し比較検討する。乳児への初回免疫に対しては、移行抗体による免疫干渉も留意すべきである。

・検討事項：本研究班では、既に海外で販売されているワクチン製剤の導入を主旨とするため、前述の「3.2. 海外臨床試験データを利用するための国内臨床試験」に基づいて、国内臨床試験を実施する。しかし、小児の渡航者は少数であるため、必要症例数を設定する必要がある。

2.6. 接種方法についての検討 (p. 7、8～13行目)

・原案要約：国内では一般にワクチンは皮下接種が用いられているが、海外では不活化ワクチンは筋肉内接種、生ワクチンは皮下接種が用いられている。製剤の特徴によって皮下接種、筋肉内接種、経口接種、経鼻接種、皮内接種等を用いることができる。

・検討事項：渡航者の特性を考慮し、海外臨床試験と同様の接種方法を採用し、有効性と安全性を評価するのが現実的である。筋肉内接種の場合、国際的には1歳以上は三角筋部位、1歳未満は大腿外側部位とされている。わが国では小児の筋肉内接種は一般的でないため、具体的な接種部位を明示する。

2.7. ワクチン接種スケジュールに関する考察 (p. 7、15～24行目)

・原案要約：接種回数や接種時期と発症予防効果、免疫原性、あるいは安全性に関するデータを取り、適切な接種スケジュールを設定する。可能ならば免疫記憶とブースター効果も検討すべきである。

・検討事項：渡航者の特性を考慮し、海外の接種スケジュールを採用するのが現実的である。また、渡航前に接種完了できる便宜のよいスケジュールが望ましい。

3. 臨床試験に関して考慮すべき点

3.1. 発症者の定義 (p. 7、26～34行目)

・原案要約：臨床的な発症予防効果によりワクチンの有効性を評価する場合、発症者の定義、発症者の探索及び発症者の確認方法の感度及び特異度も

重要である。

・検討事項：本項は必要事項であり、原案を適用する。

3.2. 比較対照群に関する考察

・原案要約：臨床試験においては有害事象の頻度等を検討する上にも比較対照群を設定することが望ましい。既存の標準ワクチンがある場合には当該ワクチンとの比較試験を考慮する。混合ワクチン及び多価ワクチンにおいて、既存の標準ワクチンが利用できない場合、新たに加えた抗原以外の全ての抗原を含む既承認のワクチンとの比較試験を考慮する。

・検討事項：渡航者の特性および接種目的を考慮し、可能な範囲で比較試験を行う、という一文を追記する。

3.3. 有効性の評価

・原案要約：ワクチンの有効性は、原則として発症予防効果を主要評価項目として評価する。発症予防効果と抗体(価)または特定の生物学的マーカー等との関連性が確立されていれば、代替の主要評価項目とすることができる。免疫原性のデータは原則として全相の試験において評価する。また、多価ワクチンの場合、種々の株若しくは血清型に起因する感染症発症の予防又は症状の緩和であることが望ましい。

3.3.1. 発症予防効果の臨床試験に関する考察

発生頻度が非常に低い場合や、発症予防効果の評価や相関する代替指標が存在しない場合には、個別に検討する。

3.3.2. 発症予防と免疫学的相関に関する考察

既に市販されているワクチンにより疾患の発生頻度が非常に低い場合には、免疫学的エンドポイントに基づいた評価を行う。

3.3.3. 予防可能な期間及び追加免疫の考察

承認前にワクチンの効果の持続期間や追加免疫の検証的臨床試験を実施するのは困難なことがあるため、必要に応じて、製造販売後の調査等も考慮すべきである。

3.3.4. 試験の規模に関する考察

ワクチンの有効性を評価する試験では、感染症の発生率、臨床的エンドポイント、発症予防に相関する免疫反応等に基づいて、適切に評価できる被験者数を設定すべきである。

・検討事項：トラベラーズワクチン対象疾患の主な発生地域は海外であり、抗体価を代替指標として用いるのが現実的である。さらに、渡航者の特

性から、有効性に関する長期間の評価は困難である。

3.4. 安全性の評価 (p.9、15～p.11、26行目)

・原案要約：安全性評価は、臨床試験における全登録被験者に対して行い、安全性データは、毎回のワクチン接種後に収集する。有害事象を収集する期間は、不活化ワクチンの場合はワクチン接種から2週間、生ワクチンの場合は4週間が目安となる。有害事象の収集は、電話連絡あるいは受診時等に行う。

3.4.1. 有害事象と予測される局所反応・全身反応
予測される局所反応、全身反応は、ワクチンの特性によって異なるため、臨床開発の早い時期に特定し、程度を規定すべきである。

3.4.2. 重篤な有害事象(Serious Adverse Event : SAE)

ワクチン接種後の観察期間中に発現した全てのSAEについては、詳細な報告書が作成されるべきである。製造販売後調査や臨床試験の実施も考慮する。

・検討事項：前述のICH E5ガイドラインによると、一般的に発生率1%の有害事象の検出には300症例の臨床試験が必要とされているが、接種対象者が限られているため、最低限必要な症例数を検討する。また、渡航者の特性として、最終接種以降の受診や電話連絡による安全性調査は困難な場合が多いため、メールや郵送による情報収集も容認する。

C-3. がんワクチンの臨床プロトコール

米国NIHのNIH Clinical Trial ウェブページには2013年現在で1293のがんワクチンプロトコールが掲載されている(資料1)。がん抗原ペプチド、がん抗原タンパク質、がん抗原ペプチドとキャリアアタンパク質との融合タンパク質、がんによく発現する糖脂質、糖鎖抗原、患者がん細胞やがん細胞由来株化細胞とこれらのがん細胞にさらにベクターやがん細胞由来 mRNA を導入することにより種々のがん抗原を発現するように改変を行った細胞、がん抗原発現ウイルスベクターなどの抗原刺激を与えるようにするプロトコールが行われている。さらには、樹状細胞にインビトロでがん抗原を暴露させ、患者に戻す治療やこれらの様々な製品を複数組合わせた療法の開発も行われている。また、単一の抗原のみならず複数の抗原をカクテルとして患者に投与したり、がん由来ペプチドをウイルスベクターやプラスミドなど異なる方

法で患者に投与する試みが行われている。
またペプチドをスーパー抗原と結合させたりがん抗原タンパク質をリポソームなどに封入することにより免疫応答性を高める製剤の開発も行われている。キャリアタンパク質が用いられるケースでは、キャリアタンパク質に対する免疫応答性を評価し、がんによる免疫抑制からどの程度回復しているのかの解析も平行して行われることがある。

がんワクチンの投与量や投与スケジュールについても多様な手法が開発中である。1-2ヶ月に数回の投与から、3-4年といった長期にわたる投与を行うプロトコルも試みられている。それに応じて、数ヶ月から半年での評価ポイントとするプロトコルから非常に長期にわたるエンドポイントの設定も行われている。
主とした有効性を示唆する免疫応答性の評価項目としては、細胞傷害性T細胞やヘルパーT細胞の増減をテトラマーアッセイやELISPOTアッセイ、サイトカイン産生能をフローサイトメトリーで解析する方法など複数の方法で解析されている。また、免疫応答性の強度を遅延型アナフィラキシー反応で評価したり抗原に対する液性免疫で評価する手法も用いられている。この場合の液性免疫の応答性はがん患者の免疫応答性の代替評価法という性格が見られる。

一方でがん患者はがん細胞から出される様々な因子等により免疫抑制状態に陥りやすいことが指摘されており、そのために担がん状態により免疫抑制からの解除を目指す併用療法が同時に行われる場合が多い。例えば適当な濃度のサイクロヘキシミド(CHX)投与により抑制性T細胞(Treg細胞)を抑制されることを利用し、CHXががんワクチンと同時に投与している場合がある。また、Treg細胞の分化に必要とされるTGF- β に対するアンチセンス核酸やsiRNAが同時に投与される場合もある。さらに、Treg細胞に特定的に発現するCTLA4に対するモノクローナル抗体や免疫細胞の抑制性シグナル伝達に関与するPD-L1/PD-1に対するシグナル遮断抗体などの同時投与も試みられている。それ以外にも免疫抑制系に関与するシグナル分子の抗体の開発が精力的に進められている。これらの免疫抑制系を遮断するために様々な併用薬の投与と共に、免疫抑制状態からの評価も行われている。Treg細胞の活性化状態に関しては、末梢血中のTreg細胞数やTreg細胞のサブタイプの

解析、さらには腫瘍内に浸潤しているTreg細胞数やそのサブタイプ解析が行われている。また、特異抗原に対する免疫応答性のみならず、がんには関連しない非特異的な標準抗原に対する免疫応答性とした遅延型アナフィラキシー応答性の評価も行われている。

対象とするがん種としても、非小細胞肺癌、頸頭部がん、前立腺がん、すい臓がん、腎がん、メラノーマ、脳腫瘍、グリオーマなどの固形がんのみならず、リンパ腫や骨髄性白血病など、多岐にわたるがん種が対象とされている。

免疫賦活化剤として顆粒球マクロファージ-コロニー刺激因子(GM-CSF)を始めインターフェロン γ やインターロイキン2(IL-2)といった免疫活性化サイトカインや、脂溶性アジュバントやトールライク受容体(TLR)活性化核酸などの併用が実施されている。

初期臨床試験の評価項目としては最大耐用量(MTD)や局所刺激性などの安全性が評価されている。上記したような免疫応答性の評価と共に、後期の臨床試験での評価項目をデザインするための試験が実施されている。臨床的有効性の評価項目としては無増悪生存期間(progression-free survival; PFS)や全生存期間(overall survival: OS)、完全奏効(complete response; CR)部分奏効(奏効率 partial response; PR)などが解析されている。一方で、がんワクチンの特性から全腫瘍量や腫瘍縮小などを腫瘍評価項目にするケースは少ないが、CTスキャンあるいはMRIを用いた腫瘍量の評価も実施されている。

C-4. がんワクチンの有効性を予測可能なPDマーカーの設定について

がん免疫療法の中でもがん特異的抗原やがん関連抗原を様々な方法で患者に投与することにより、抗腫瘍効果を期待する医薬品の開発が進められている。これらには、がん特異ペプチドの投与や、がん細胞免疫療法、遺伝子治療の手法を用いるものなど、様々な療法に分類され、一般にはがんワクチンと称されることが多い。また、がん特異抗原が特定されている場合や、がん細胞の投与のように必ずしもがん抗原が特定されていない場合もある。これらのがん免疫療法において、患者の延命効果やQOLの改善といった患者にとって有用なエンドポイントの他に、従来のがん治療におけ

る有効性の補助マーカーとしてがんの退縮やがん細胞の長期にわたる不変を代替マーカーとすることも提案されてきている。

しかし、がんワクチンを用いた療法では、投与後に一時的にがんの増大が起こることや腫瘍組織そのものの大きさは不変であるものの臨床の有効性が認められることもあるとの報告もある。従って従来の代替マーカー（surrogate marker：PD マーカー）に代り、がんワクチンとしての有効性を予測可能な PD マーカーを設定することにより、より合理的に臨床開発が可能ではないかとされている。

がんワクチンの有効性を予測可能な臨床指標として、がん抗原を認識できる免疫担当細胞が十分な数だけ患者に見いだされることやこれらの免疫細胞ががん組織に浸潤できる能力を有していること、さらには、免疫細胞ががん細胞を溶解したり、がん細胞を溶解させるのに必要なサイトカイン等を分泌する能力を有していることを立証することとされている。古くからこのような作用の一つとして、抗原特異的な刺激に応答したリンパ球の増殖を 3H-チミジンの取り込みを指標として測定したり、あるいはがん細胞あるいはがん抗原を発現しているターゲット細胞の殺細胞効果を 51Cr リリースアッセイにより測定することが行われてきた。しかし、これらインビトロ試験に用いるターゲット細胞やエフェクター細胞の標準化が困難であり、さらに測定日の異なる結果を絶対評価することが困難であり、より標準化できる解析手法が必要とされてきている。

がんワクチンの有効性を予測可能な指標として 3H-チミジンアッセイや 51Cr リリースアッセイに代わるいくつかの試験法が開発され、広く利用されつつある。本稿では、これらの試験法の特徴とその利用に際しての留意点を示す。

(1) クラス I あるいはクラス II の MHC ポリマーを用いた抗原特異的細胞傷害性 T 細胞 (CTL) あるいは抗原特異的 CD4+細胞の定量

(1) MHC-class1/がん特異的ペプチド複合体の 4 量体やポリマーを用いた細胞障害性 T 細胞 (CTL 細胞：CD8 陽性 T 細胞) の検出：

ウイルス感染細胞やがん細胞の除去に免疫学的に重要な役割を担っている細胞傷害性 T 細胞 (Cytotoxic T lymphocyte: CTL) は、そのほとんどが CD8 陽性 T 細胞であり、MHC クラス I 分子と結合した抗原ペプチドを認識し、標的細胞を特異的に攻撃、排除するとされている。この MHC 主要

組織適合遺伝子複合体のクラス I 分子は、 $\beta 2$ ミクログロブリンと HLA のクラス I 領域にコードされている α 鎖から構成されており、HLA-I 分子上に抗原ペプチドを提示することが出来る。さらに、CD8+の CTL は HLA-I 分子に結合したがん抗原ペプチドを T 細胞受容体 (TCR) が認識し、刺激を受けた抗原を発現している標的細胞を攻撃するようになるかとされている。抗原が特定されたがんワクチンの臨床試験評価では、がんワクチンの接種により増加するがん抗原特異的 CTL ががん細胞を攻撃すると想定されており、特異ペプチドを結合した HLA class-1 複合体を用いて、その血中の抗原特異的 CTL 数を測定することが PD マーカーとなると考えられる。

しかし、MHC Class-1/ペプチド複合体は、単量体では TCR への結合親和性が低いために、抗原特異的な CTL の検出に HLA class-1/ペプチド複合体を利用するには、HLA の多量体化が必要とされている。すなわち、がん特異的なペプチドと MHC-class1 ポリマーを作製し、さらにそのペプチドポリマー複合体を蛍光標識したものをを用いて、フローサイトメーターにより CD8 陽性でかつポリマーとの結合能をもつ陽性ゲートの T 細胞数を測定することにより、抗原特異的 CTL 数を算出する。さらに、蛍光標識された MHC Class-1/ペプチド複合体は、CTL の特異的 T 細胞受容体 (TCR) との結合能を有するが、一方で MHC は CD8 とも非特異的に結合する性質があるために、特異結合を抑制する必要があるとされている。このために非特異的な HLA の結合部位に変異を導入する方法も考案されている。

(2) MHC-class2/がん特異的ペプチド複合体の 4 量体を用いたヘルパー T 細胞 (CD4 陽性) の検出

クラス 2 分子は、HLA のクラス II (HLA-2) 領域にコードされる α 鎖と β 鎖から構成されており、HLA-DR、DQ、DP がある。ヘルパー T 細胞は、HLA-2 分子に結合した抗原ペプチドを、TCR/CD3 複合体が認識し、同時に抗原提示細胞の補助刺激分子 (インテグリンリガンド；CD86) を補助受容体が (CD28) が認識することにより抗原特異的な活性化が起こる。抗原刺激によって活性化された抗原特異的ヘルパー T 細胞は、CTL の活性化のみならずがん組織への浸潤にも必要とされていることから、血中における抗原特異的ヘルパー T 細胞の濃度を測定することにより、がんワクチンの有効性を予測可能な指標となるとされている。

抗原特異的ヘルパーT細胞の測定では、CTLと同様にMHC Class-2とペプチド複合体の4量体やポリマーに蛍光物質で標識し、患者由来血液細胞等と反応させ、同時に蛍光標識したCD4抗体とのダブルラベルを行い、CD4陽性でかつMHC Class-1/ペプチドの反応性の細胞をフローサイトメーターにて定量する。測定ではMHC Class-2/ペプチド複合体ポリマーとの非特異反応性を排除することである。

(3) 特異的抗原刺激によって活性化されたCD4+またはCD8+T細胞数のELISPOTによる計測、あるいは細胞内サイトカイン染色による解析
がん抗原特異的に反応するCD4陽性やCD8陽性細胞を測定するもので、Enzyme-Linked ImmunoSpot (ELISPOT) では、特異抗原刺激によりこれらのT細胞が産生するインターフェロン γ (IFN- γ) の産生を測定するものである。IFN- γ はCD4、CD8、NK細胞などが産生するサイトカインであり、炎症免疫反応の調整に関与すると考えられ、抗原刺激を受けたこれらの細胞の反応性を検出することが可能とされる。産生また、細胞内サイトカインアッセイでは、抗原刺激によりT細胞が活性化され産生するサイトカインを細胞内に蓄積させサイトカイン陽性細胞を定量するものである。

(3-1) ELISPOT アッセイ

がんワクチンの投与を行った患者末梢血より白血球を分離し、リンパ球層あるいは、CD8やCD4細胞を分離して、一定期間抗原刺激を与えながら培養を行う。その際、培養プレートを抗IFN- γ コーンとしておき、T細胞が産生するIFN- γ をトラップ可能としておく。所定の培養期間を経過した後、T細胞やリンパ球を除去した後、トラップしたIFN- γ 量を酵素免疫反応により検出する。細胞から産生されるIFN- γ は培養プレートにコートされた抗IFN- γ により効率よくトラップされ、IFN- γ 産生細胞が存在した部位のみがプラーク状に染色される。この染色パターンからIFN- γ 産生細胞量の推定が可能となる。培養プレートのスポットとして検出されるために、定量範囲がそれほど広くないが、機器を用いなくても解析可能な測定法である。

(3-2) 細胞内サイトカインアッセイ

細胞内サイトカインアッセイは、ELISPOTと同様にがん抗原特異的なT細胞の機能情報に着目し

たアッセイ法である。抗原刺激にตอบสนองして、CD4細胞やCD8細胞が産生するサイトカイン(インターロイキン2; IL-2)を産生するが、そのIL-2再生している細胞を特異的に染色する。このために、MonensinやBrefeldin-Aなどの細胞内タンパク質輸送を阻害する薬剤を用いて抗原刺激を行い、細胞内に蓄積されたIFN- γ やIL-2を膜透過処理を行ったうえで蛍光免疫染色により検出する。同時に、CD4及びCD8抗体を用いて蛍光免疫染色し、CD4陽性/IL-2陽性、あるいはCD8陽性/IL-2陽性の細胞をフローサイトメーターにより解析する。細胞内サイトカインアッセイの特徴は、抗原刺激による機能(サイトカイン産生)を測定できるだけでなく、CD4とCD8陽性の細胞を同時に測定することも可能とされている。

(4) がんワクチンによって誘導される抗原特異的T細胞のPDマーカーとしての測定法の確立における留意点

HLA-class1あるいはHLA-class2/がん特異ペプチド複合体のポリマーと反応性を有するCTLあるいはCD4陽性T細胞の測定や、がん抗原特異的なサイトカイン産生細胞を検出する細胞内サイトカインアッセイはいずれもフローサイトメーターを用いることになる。フローサイトメーターの測定では、各細胞の蛍光強度は相対的な値での表示であるため、同日に測定された検体以外の検体との比較や経時的な変化を追うためには、フローサイトメーター機器の最適化と、陰性及び陽性コントロールの設定が重要となる。特にフローサイトメーターを用いたアッセイでは陽性と陰性細胞を明確に区別するために、標準ビーズ等を用いて最適な感度の設定や適切な補正を行うことが必要である。検出器の陰性コントロールのためのゲートの設定では、非染色細胞や活性化刺激を与えない細胞を陰性コントロールして用いることがカットオフ値の設定で有用な場合が多い。あるいは、蛍光標識していない抗体あるいはHLA/ペプチドポリマーを用いて同様の標識反応を実施し、陰性対照とすることも良いとされる。いずれの陰性細胞コントロールを用いるにしても、陰性と陽性のゲーティングが適切に行えるような最適条件に設定することが必要となる。フローサイトメーターによる測定では、標識に複数の蛍光色素を用いることによる蛍光のオーバーフローや標識抗体等の非特異的吸着による測定への影響がないか十分に検討しておく必要がある。さらに、一連の測定を通じて陰性と陽性のカット

オフ値を注意深く設定することにより、測定の標準化を行っておく必要がある。このような標準化により臨床的に重要な変化を適切にとられることが可能になる。

細胞を用いたアッセイでは、患者からの採取直後に試験を行うことが困難な場合や輸送が必要な場合に細胞の適切な保存が必要となる。輸送や解析まで一定期間の保存を行う場合、設定した保存条件のバリデーションを行っておく必要がある。特に、がんワクチン臨床試験におけるがん抗原特異的な CTL や CD4 陽性細胞の抗原との反応性を正確に測定するためには、細胞の抗体等との反応性のみならず適切な抗原刺激に対する反応性が十分に担保される保存条件が必要とされることから、保存温度、保存培地(保存凍結培地)、凍結を行う場合には凍結及び解凍条件などががん特異ペプチド複合体のポリマーとの反応性や細胞内サイトカイン産生試験へ及ぼす影響についてバリデーションを行っておく必要がある。バリデーションでは複数ロットの検体を用い、時間経過を迫った反応性の変化や反応性の変動について明らかにする必要がある。

保存前に細胞の分離を行う場合には、分離条件の最適化のみならず、分離によって得られた細胞が目的とする試験を実施するために適切なポピュレーションであることを示す必要がある。そのためには採取した血液からの細胞の回収率などを評価しておく必要がある。

細胞内サイトカイン産生試験では、細胞を一定期間培養する必要がある。このために培養条件の最適化が必要である。特に血清を用いる場合には、血清による測定結果の変動についてあらかじめ評価を行っておく必要がある。無血清培養では、用いる培養液のロットによる変動を低くすることが可能と期待できる。また、各測定の変動を低減するために、細胞内サイトカイン産生能との相関性のあるパラメーター（生存率やアポトーシス細胞の限度値など）を明らかにし、試験法の標準化を行っておくことが望ましい。

ELISPOT アッセイでは、抗サイトカイン抗体をコートした培養プレートに細胞を播種し、産生したサイトカインの染色スポットをサイトカイン産生細胞のスポットと見なして計測することになるが、播種する細胞数の算定が誤差を生じる大きな要因の一つとなっている。自動計測や用手法のいずれ

を用いるにしても、血球細胞の希釈操作による誤差の発生や計測値からの死細胞数の除去等を含めて試験法の精度・再現性を評価しておくことが必要である。さらに、抗原刺激によって細胞が産生したサイトカインの陽性スポットを同定するために顕微鏡下ないしは自動イメージアナライザーを用いた計測が行われるが、陽性スポットの判定が最も誤差を発生する要因となるとされており、その変動要因をできるかぎり低減化し、試験法を最適化することが必要となる。いずれの判定方法を採用するにしても陽性スポットを判定するための明確な基準の設定が正確なデータを得るために非常に重要である。

ELISPOT アッセイでは、患者ないしは被験者から採取した血液の末梢白血球そのものを用いる場合と抗原特異的にサイトカインを産生する細胞(例えば CTL)を分離して試験を実施する。末梢白血球分画を用いる場合には、抗原特異的なサイトカイン産生細胞の特定が困難である。一方、抗原特異的に反応する細胞を用いる場合には、特異性は高いと期待できる一方で分離した細胞が患者血中での細胞ポピュレーションを反映していることを評価しておく必要がある。このために分離した細胞の回収率などを測定し、血中での抗原特異的 T 細胞ポピュレーションを反映していることをバリデートしておくことが必要である。

ELISPOT アッセイにおいても、患者の血液を採取後、試験機関への輸送等のために一定期間の保存（凍結保存）が必要となることが多い。保存方法の妥当性は細胞内サイトカインアッセイと同様に評価することが必要となる。また解凍後、一定期間のプレ培養を行う場合にはその期間、培養条件等を最適化しておく必要がある。プレ培養は死細胞の除去に有用である可能性もあり、培養期間の設定において死細胞の除去についても評価しておくことが有用である。

(5) 臨床試験データの解釈

HLA 抗原ペプチド複合体ポリマーとの反応性を有する CTL や CD4 陽性細胞数や細胞内サイトカインアッセイ、あるいは ELISPOT アッセイを PD マーカーとして試験を実施する場合には、陽性細胞（エフェクター細胞）数の経時的な変化を解析することになる。試験法の十分なバリデーションを実施した上で、抗原特異的な CTL や CD4 陽性細胞数を PD 試験のプライマリーエンドポイ

ントとして用いることは可能と考えられる。得られたデータの解釈においては次のような点について十分考慮することも必要である。

ワクチン投与によって患者に抗原特異的な CTL 細胞や CD4 陽性細胞数の増加することが確認できれば、がんワクチンにより体内で特異的な T 細胞クローンの増幅がおこっていると解釈でき、腫瘍免疫反応による抗腫瘍効果（生存期間の延長、腫瘍組織の退縮効果等）が期待されることになる。また、複数の抗原を投与している場合にはいずれの抗原と反応するエフェクター細胞が増幅しているのかを明らかにすることが必要となる。一方で、がんワクチンにより増加したこれらの抗原特異的なエフェクター細胞数の増加は、必ずしも抗腫瘍効果と相関しない場合もあり得ることを認識しておく必要がある。すなわち、強い免疫反応性が見られるにもかかわらず抗腫瘍効果が見られないこともあり得る。また、逆に免疫反応性が非常に弱い PD マーカーとしては検出できないにも関わらず、抗腫瘍効果が認められる場合があることも考慮すべきである。

がんワクチンによる抗原特異的なエフェクター細胞数の増加と抗腫瘍効果との相関性をより詳細に検討するために、末梢血中のエフェクター細胞の増加ばかりでなく、リンパ節や腫瘍内に浸潤したリンパ球を対象として抗原特異的なエフェクター細胞の反応性を評価することも有用である。

(6) がんワクチンとして複数の抗原を用いる場合

複数の抗原たんぱく質／ペプチドを用いて腫瘍免疫を誘導する場合には、いずれの抗原に対する免疫反応が惹起されているのかを明らかにする必要がある。

(7) がん抗原の特異性が不明な場合

がんワクチンとして腫瘍溶解液や腫瘍細胞そのものを一定の処理を行って患者に投与することも行われている。このような腫瘍細胞等を用いた免疫では、必ずしも特定の抗原の寄与を明確にすることは困難な場合が多い。がん抗原が特定されないケースでは上記のような、抗原特異的な CTL や CD4 陽性細胞数を PD マーカーとして用いることは困難である。

(8) 抗原のクロスプレゼンテーションの強度を測定する。

CD8 陽性細胞が外来抗原への応答性を誘導するための樹状細胞の抗原提示の特異的な機能であるクロスプレゼンテーションが、がんワクチンの効果を予測可能な指標となるとするものとされる。マクロファージや樹状細胞などの抗原提示細胞は、レセプターを介して抗原分子をとりこむと、リソソームで分解され、抗原特異ペプチドが MHC-クラス 2 分子に提示される。しかし、樹状細胞では MHC-クラス 1 分子にも提示することが可能であり、この抗原提示によりナイーブ T 細胞からの CTL の誘導が起こる。このクロスプレゼンテーションが解析できればがんワクチンとしての免疫活性可能の評価に有用である可能性がある。

C-5. FDA のがんワクチン臨床評価ガイドライン

FDA は 2011 年に業界向けガイダンスである「がんワクチン臨床評価ガイドライン」を発出した。このガイダンスの中で、現在開発されつつある多様ながんワクチンの臨床評価における考慮事項を示している。特に、がんワクチンの作用メカニズムから従来のがん化学療法の考えかたが必ずしも適切でないという観点から、臨床評価では従来と異なる考え方、対象患者の選択、観察期間が長期にわたることなどを説明している。

特にがんワクチンではがんに対する免疫応答には複数のステップが介在しており、臨床的効果が出てくるまで一定の期間が必要なこと、このために投与直後にはがんが増大する可能性があることが説明されている。このために従来のがん化学療法では試験の中止となるような腫瘍の増大があっても、病状が進行しなかったり、あるいは生命維持に直接かかわる器官への転移が無ければ試験の継続が妥当とされること、従来のがん化学療法と異なる試験中止基準をがんワクチンの特性を踏まえて設定すべきとされている。さらに、患者の選択によっては治療効果が発揮されてくるまで長期にわたる期間が必要であることから対象をがん切除後の患者を選択する方が望ましいケースがあることなどが指摘されている。

さらに、化学療法が免疫抑制状態を引き起こす可能性があることなどから、がんワクチンと従来の化学療法とをどのようなタイミングで実施すべきかについても記載されている。一方で、最近がんによる患者の免疫抑制からの解除を目指したが抗体医薬品の併用やサイクロヘキシミドなどの免疫抑制性の T 細胞を抑制する併用などが行われており、このような免疫抑制解除療法との併用については必ずしも十分な記載になっていないように

考えられる。

C-6. 「がん治療用ペプチドワクチンガイドランス」 日本バイオセラピー学会

国内では、バイオバイオセラピー学会より 2012 年にペプチドがんワクチンに特化したガイドラインを公表されている。その特徴としては次のような点が挙げられる。

・ FDA ガイドランスのとの相違点

①FDA ガイドランスにはない非臨床、品質部分を追加。

②FDA ガイドランスの方では、アジュバントや複数抗原ペプチドワクチン、KLH などの融合タンパク質、タンパク質抗原、あるいはその他のがんワクチンについての情報が含まれているが、本ガイドラインでは触れられていない。

③FDA との差異や今後我が国で開発されてくるがんワクチンを考えると下記のような要素を考慮すると、ペプチドワクチンに特化するよりも、ペプチドやタンパク質、あるいはイディオタイプ抗体なども含む内容にすることが望ましいのではと考えられる。

・ ペプチド 8-9mer では抗原提示細胞

(APC) が取り込みプロセッシングを経て抗原提示されることは免疫学の従来認識とは反するとされており、下記のように、8-9mer ペプチドで腫瘍免疫の誘導ではなく増幅と考える方が妥当性ではないかと考えられる。

・ ペプチドに応答する内在性の CTL が増幅してくることはあり得る。FDA の GL では増幅と誘導を区別して使用している

・ KLH などとの融合タンパク質や融合ペプチドについて記載をどのようにするかの記事をどのようにすべきかが課題。

・ がん抗原タンパク質そのものを用いて免疫誘導を行う場合の記事

・ 抗体を利用（併用）したがんワクチンの評価はどのように扱うか（Ipilimumab、抗 PD-1 抗体、抗 CCR4 抗体）

・ 抗腫瘍抗体に対するイディオ抗体を用いた腫瘍免疫誘導

・ ペプチド／タンパク質以外にも多様ながんワクチンの開発がされている（樹状細胞やがん抗原提示細胞、ウイルスベクター、DNA プラスミド、糖脂質抗原）が、これらのがんワクチンについてどの程度言及するか。

D. 考察

D-1. トラベラーズワクチンガイドラインについて

東京医科大学病院 渡航者医療センターおよび久留米大学病院 海外旅行・ワクチン外来では、年間延べ 2000 名以上が受診し、未承認も含めたトラベラーズワクチンのニーズが高いことを認識した。また、この 2 施設および今回調査したトラベルクリニックの過半数は、未承認ワクチンを輸入して使用していた。さらに、大部分の施設が未承認ワクチンの国内承認を希望している実情が明らかになった。以上の現状とニーズを踏まえ、新規ワクチンを円滑に国内へ導入するためには、トラベラーズワクチンの特殊性や実情に合わせた指針の活用が望ましい。本年度に検討したガイドラインの土台を元に、質の高い実用的な「トラベラーズワクチンの開発手法に関するガイドライン」の完成を目指していく。

D-2. がんワクチンガイドラインについて

本年度は、NIH Clinical Trial プロトコルや公表文献、MIATA プロジェクトガイドライン、FDA ガイドライン、バイオセラピー学会ガイドライン等について調査してきた。これらの成果に基づいて、がんワクチンガイドラインに盛り込むべき内容として次のような要素が考えられる。

1. ガイドライン作成に当たっての方向性

FDA のがんワクチンの臨床評価ガイドラインや日本バイオセラピー学会のガイドランスとも可能な範囲で整合を図りつつ、ペプチド／タンパク質ワクチンの開発に際しての留意事項等を中心にとりまとめを目指す必要がある。また、他のがんワクチンについても詳細な記載までは行わないものの、がんワクチン開発において有用と思われる情報を記載する方向でまとめるべきと考えられる。さらに、開発が進められている腫瘍による免疫抑制状態からの解除を目的とした薬剤との併用療法や、細胞治療、遺伝子治療等についても、その時点での科学的知見について触れる。

E. 結論

トラベラーズワクチン作成について各施設における状況や内外の規制状況を考慮して必要な要素を再確認した。

がんワクチンはこれまでの抗がん剤や腫瘍抗体医薬品とは異なり生体の免疫防御システムを活性化することにより抗腫瘍効果を発揮しようとする新たなコンセプトに基づく製品である。NIH

Clinical Protocol 等の情報より、がんワクチンによって惹起される抗腫瘍免疫反応を評価するために種々の免疫評価指標が用いられていることを明らかにしたが、がんワクチン開発においてはこれらの免疫指標とがん治療における有効性指標との相関を明らかにすることにより効率的ながんワクチン開発に寄与することが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kawai Y, Miyashita N, Yamaguchi T, Saitoh A, Kondoh E, Fujimoto H, Terani-shi H, Inoue M, Wakabayashi T, Akaike H, Ogita S, Kawasaki K, Terada K, Kishi F, Ouchi K. Clinical efficacy of macrolide antibiotics against genetically determined macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in paediatric patients. *Respirology* 17(2):354-62, 2012
2. Yasui Y, Yanatori I, Kawai Y, Miura K, Suminami Y, Hirota T, Tamari M, Ouchi K, Kishi F. Genomic screening for *Chlamydia pneumoniae*-specific antigens using serum samples from patients with primary infection. *FEMS Microbiol Lett.* 329:168-76, 2012
3. Miyashita N, Kawai Y, Akaike H, Ouchi K, Hayashi T, Kurihara T, Okimoto N. Clinical Features and the Role of Atypical Pathogens in Nursing and Healthcare-associated Pneumonia (NHCAP): Differences between a Teaching University Hospital and a Community Hospital. *Intern Med.* 51(6):585-94, 2012
4. Miyashita N, Kawai Y, Akaike H, Ouchi K, Hayashi T, Kurihara T, Kawanaka N, Okimoto N. Influence of age on the clinical differentiation of atypical pneumonia in adults. *Respirology* 17(7):1073-9, 2012
5. Okada T, Morozumi M, Sakata H, Takayanagi R, Ishiwada N, Sato Y, Oishi T, Tajima T, Haruta T, Kawamura N, Ouchi K, Matsubara K, Chiba N, Takahashi T, Iwata S, Ubukata K. A practical approach estimating etiologic agents using real-time PCR in pediatric inpatients with community-acquired pneumonia. *J Infect Chemother.* 18(6) : 832-40, 2012
6. Miyashita N, Kawai Y, Akaike H, Ouchi K, Hayashi T, Kurihara T, Okimoto N. Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* in adolescents with community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis.* 12(1):126, 2012
7. Onouchi Y, Ozaki K, Burns JC, Shimizu C, Terai M, Hamada H, Honda T, Suzuki H, Suenaga T, Takeuchi T, Yoshikawa N, Suzuki Y, Yasukawa K, Ebata R, Higashi K, Saji T, Kemmotsu Y, Takatsuki S, Ouchi K, Kishi F, Yoshikawa T, Nagai T, Hamamoto K, Sato Y, Honda A, Kobayashi H, Sato J, Shibuta S, Miyawaki M, Oishi K, Yamaga H, Aoyagi N, Iwahashi S, Miyashita R, Murata Y, Sasago K, Takahashi A, Kamatani N, Kubo M, Tsunoda T, Hata A, Nakamura Y, Tanaka T; Japan Kawasaki Disease Genome Consortium; US Kawasaki Disease Genetics Consortium. A genome-wide association study identifies three new risk loci for Kawasaki disease. *Nat Genet.* 44(5):517-21, 2012
8. Koga S, Ishiwada N, Honda Y, Okuno-shi T, Hishiki H, Ouchi K, Kohno Y. A case of meningoencephalitis associated with macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Pediatr Int.* 54(5):724-6, 2012
9. Masuno M, Watanabe A, Naing BT, Shimada T, Fujimoto W, Ninomiya S, Ueda Y, Kadota K, Kotaka T, Kondo E, Yamanouchi Y, Inoue M, Ouchi K, Kuroki Y. Ehlers-Danlos syndrome, vascular type: A novel missense mutation in the COL3A1 gene. *Congenit Anom (Kyoto)* . 52(4):207-210, 2012
10. Akaike H, Miyashita N, Kubo M, Kawai Y, Tanaka T, Ogita S, Kawasaki K, Nakano T, Terada K, Ouchi K; Atypical Pathogen Study Group. In vitro activities of 11 antimicrobial agents against macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* isolates from pediatric patients: results from a multicenter surveillance study. *Jpn J Infect Dis.* 65(6):535-8, 2012
11. Miyashita N, Akaike H, Teranishi H, Kawai Y, Ouchi K, Kato T, Hayashi T, Okimoto N; Atypical Pathogen Study Group. *Chlamydia pneumoniae* serology: cross-reaction with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *J Infect Chemother.* 19(2):256-60, 2013
12. Miyashita N, Akaike H, Teranishi H, Kawai Y, Ouchi K, Kato T, Hayashi T, Okimoto N. Evaluation of serological tests for diagnosis of *Chlamydia*

- pneumoniae pneumonia in patients with nursing and healthcare-associated pneumonia. *J Infect Chemother.* 19(2):249-55, 2013
13. Kawai Y, Miyashita N, Kubo M, Akaike H, Kato A, Nishizawa Y, Saito A, Kondo E, Teranishi H, Ogita S, Tanaka T, Kawasaki K, Nakano T, Terada K, Ouchi K. Therapeutic Efficacy of Macrolides, Minocycline, and Tosufloxacin against Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia in Pediatric Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 57(5):2252-8, 2013
 14. Miyashita N, Kawai Y, Akaike H, Teranishi H, Ouchi K, Okimoto N. Atelectasis caused by macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in an adult patient. *J Infect Chemother.* Epub ahead of print, 2013
 15. Miyashita N, Akaike H, Teranishi H, Kawai Y, Ouchi K, Kato T, Hayashi T, Okimoto N. Diagnostic value of symptoms and laboratory data for pertussis in adolescent and adult patients. *BMC Infect Dis.* 13:129, 2013
 16. Miyashita N, Kawai Y, Akaike H, Teranishi H, Ouchi K, Okimoto N. Transmission of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* within a family. *J Infect Chemother.* Epub ahead of print, 2013
 17. Umeyama T, Ohno H, Minamoto F, Takagi T, Tanamachi C, Tanabe K, Kaneko Y, Yamagoe S, Kishi K, Fujii T, Takemura H, Watanabe H, and Miyazaki Y. Determination of epidemiology of clinically isolated *Cryptococcus neoformans* strains in Japan by multilocus sequence typing. *Jpn J Infect Dis.* 66: 51-55, 2013
 18. Qin L, Kida Y, Imamura Y, Kuwano K and Watanabe H. Impaired capsular polysaccharide is relevant to enhanced biofilm formation and lower virulence in *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Chemother.* 2012 Dec 11. [Epub ahead of print]
 19. Hamada N, Imamura Y, Hara K, Kashiwagi T, Imamura Y, Nakazono Y, Chijiwa K, and Watanabe H. Intrahost emergent dynamics of oseltamivir-resistant virus of pandemic influenza A (H1N1) 2009 in a fatally immunocompromised patient. *J Infect Chemother.* 18:865-871, 2012
 20. Nakazono Y, Hara K, Kashiwagi T, Hamada N, and Watanabe H. The RNA polymerase PB2 subunit of influenza A/HongKong/156/1997(H5N1) restricts the replication of reassortant ribonucleoprotein complexes. *PLoS ONE* 7(2) e32634:1-9, 2012
 21. Qin L, Zhou Z, Hu B, Yamamoto T, and Watanabe H. Antimicrobial susceptibilities and genetic characteristics of *Haemophilus influenzae* isolated from community acquired respiratory tract infection patients in Shanghai City, China. *J Infect Chemother.* 18:508-514, 2012
 22. Toyotome T, Yamaguchi M, Iwasaki A, Watanabe A, Taguchi H, Qin L, Watanabe H, Kamei K. Fetuin A, a serum component, promotes growth and biofilm formation by *Aspergillus fumigatus*. *Int J Med Microbiol.* 302: 108-116, 2012
 23. 日本内科学会成人予防接種検討ワーキンググループ編著:二木芳人, 大石和徳, 川上和義, 谷口清州, 渡辺彰, 渡邊浩「専門医部会 成人予防接種のガイドライン」日本内科学会雑誌 101:3585-3597, 2012
 24. 濱田篤郎. 海外渡航者用ワクチン. *Infection Control* 21:1163-1164, 2012
 25. 濱田篤郎. 国際化社会における企業の感染症対策. *総合健診* 36:849-853, 2012
 26. 濱田篤郎. 海外渡航者へのワクチン接種. *JIM* 22:668-670, 2012
 27. 濱田篤郎. 渡航者用ワクチン. *BIO Clinica* 28:348-353, 2013
 28. 尾内一信. 難治化する皮膚感染症への治療と対策. *小児科* 53 (2):227-234, 2012
 29. 尾内一信. 難治化する皮膚感染症とその対策 最近の話題. *日本小児皮膚科学会雑誌* 31(1):7-13, 2012
 30. 荘司貴代, 鈴木陽, 澤井俊宏, 松井亨, 長谷川俊史, 西尾寿乗, 岩田敏, 尾内一信. 小児感染症専門医育成プログラム. *小児科臨床* 65(3):503-506, 2012
 31. 荒川創一, 岩田敏, 尾内一信, 大曲貴夫, 笠井正志, 河合伸, 真弓俊彦. I敗血症. *JAID/JSC 感染症治療ガイド* 2011:1-7, 2012
 32. 荒川創一, 岩田敏, 尾内一信, 川村尚久, 岸田修二, 松永直久, 山岸由佳. III細菌性髄膜炎. *JAID/JSC 感染症治療ガイド* 2011:20-33, 2012
 33. 荒川創一, 岩田敏, 尾内一信, 菊池賢, 矢野晴美, 光武耕太郎, 松永直久. V細菌性心内膜炎. *JAID/JSC 感染症治療ガイド* 2011:42-53, 2012
 34. 三笠桂一, 青木信樹, 青木洋介, 尾内一信, 笠原敬, 関雅文, 塚田弘樹, 徳江豊, 比嘉太, 平瀨洋一, 吉田耕一郎.VI肺炎. *JAID/JSC 感染症治療ガイド* 2011:55-101, 2012
 35. 三笠桂一, 青木信樹, 阿部修一, 尾内一信, 門

- 田淳一, 岸田直樹, 小林治, 前田光一, 柳原克紀, 山中昇. VII 気道感染症. JAID/JSC 感染症治療ガイド 2011:103-111, 2012
36. 清田浩, 荒川創一, 石川清仁, 尾内一信, 中村匡宏, 蓮井正史, 速見浩士, 山本新吾: XI 尿路・性器感染症. JAID/JSC 感染症治療ガイド 2011:152-168, 2012
37. 尾内一信. III. 各論 11. 新生児の MRSA 感染症 1. IDSA ガイドラインにおける新生児の MRSA 感染症の治療 2. 日本における新生児の MRSA 感染症の治療に関する推奨. ガイドラインサポートハンドブック IDSA ガイドライン MRSA:182-186, 2012
38. 尾内一信. 小児における抗菌薬療法. 今日の治療指針 2012 年版 1137, 2012
39. 尾内一信. クラミジア・トラコマティス感染症. 今日の小児治療指針:323, 2012
40. 尾内一信. Column 抗菌薬の選択は、広域あるいは狭域のどちらがよいの?, Column 原因菌が同じでも、感染部位によって抗菌薬の選択、用法が異なる, Column 小児における肺炎の抗菌薬選択 C. 主な疾患 21 小児の細菌感染. 診療に役立つ学べる感染症:123, 165, 212-226, 2012
41. 尾内一信. I 細菌 14. クラミジア. 日常診療に役立つ小児感染症マニュアル 2012:115-125, 2012
42. 赤池洋人, 尾内一信. 第 8 章 感染性疾患 6. 海外旅行者が罹患しやすい感染症. 小児の発熱 AtoZ -診断・治療の Tips と Pitfalls-:96-9, 2012
43. 尾内一信. シリーズ感染症②ガイドラインから見た診断と治療のポイント 小児肺炎. 臨床検査 56(6):664-669, 2012
44. 波川京子, 飯田忠行, 木村幹男, 尾内一信, 菊池均, 加藤成生, 今田明博, 岡田尚美. 途上国に出かける日本人旅行者の職業別出発前準備の特徴. 日本渡航医学会誌 5(1):11-15, 2012
45. 尾内一信. 呼吸器感染症ガイドライン 小児. 臨床と微生物 39(4):349-354, 2012
46. 砂川慶介, 尾内一信, 鈴木賢二, 堀誠治. Cefditoren pivoxil 細粒高用量の小児における細菌性肺炎, 急性中耳炎, 急性鼻副鼻腔炎を対象とした臨床試験. 日本化学療法学会雑誌 60(4):478-491, 2012
47. 尾内一信. 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011 の要点. 小児内科 44(7):1067-1071, 2012
48. 尾内一信, 田中孝明. 小児・成人の百日咳の治療. 日本医師会雑誌 141(5):1004-1006, 2012
49. 尾内一信, 岡田賢司. ワークショップ 2 小児呼吸器感染症ガイドライン 2011 から学ぶ—最新の呼吸器感染症の治療と予防—. 日本小児呼吸器疾患学会雑誌 23(1):99, 2012
50. 田中孝明, 尾内一信. 抗体医薬の現状 RS ウイルス感染予防. 臨床と微生物 39(5):429-433, 2012
51. 尾内一信. 小児呼吸器感染症ガイドライン 小児. 小児感染免疫 24(3):297-302, 2012
52. 渡辺彰, 尾内一信, 河野茂. 感染症医薬品開発の現況と今後の展望. 最新医学 67(11):2547-2557, 2012
53. 尾内一信. 感染症医薬品開発の現況と今後の展望 小児科領域における感染症治療薬開発の現状と展望. 最新医学 67(11):2630-2635, 2012
54. 尾内一信. 小児における高用量・短期治療 —ペニシリン系薬・セフェム系薬. 感染と抗菌薬 15(4):383-388, 2012
55. 尾内一信, 寺田喜平, 中野貴司, 山口徹也, 田中孝明, 赤池洋人, 久保美佳. 保健指導者のための子どもの感染症と予防接種の手引き:1-87, 2012
56. 尾内一信. 保護者のための子どもの感染症と予防接種 1-16, 2012
57. 河合泰宏, 尾内一信. 肺炎マイコプラズマ感染症の流行と抗菌薬. 小児科 53(12):1727-1734, 2012
58. 尾内一信. ワクチンで予防できる細菌・ウイルス感染症 —わが国での発生状況. 医学のあゆみ 244(1):22-27, 2013
59. 尾内一信. マイコプラズマ感染症. からだの科学(276):106-110, 2013
60. 尾内一信. 「予防の時代」への restart ワクチンへ吹く新しい風. ポケット版 治療薬 UP-TO-DATE(2013 年版):223-32, 2013
61. 齋藤亜紀, 尾内一信. アデノウイルス感染症. 感染症内科学:185-186, 2013
62. 近藤英輔, 尾内一信. ウイルス性胃腸炎. 感染症内科学:186-189, 2013
63. 尾内一信. 小児における結核の予防と治療 今日の治療指針 2013 版:1172-1173, 2013
64. 尾内一信. 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011 の改訂のポイント —マクロライド耐性マイコプラズマ感染症の現状と適切な対応—. 日本小児呼吸器疾患学会雑誌 23(2):178-183, 2013
65. 砂川慶介, 尾内一信, 岩田敏, 込山修, 坂田宏, 黒木春郎, 川村尚久, 津村直幹, 田島剛, 黒崎知道, 番場正博, 佐藤吉壯, 成相昭吉, 大石智

- 洋. ガイドラインに基づき重症度分類された小児肺炎に対するテビペネムーピボキシルの治療効果. 日本小児科学会雑誌 117(1):75-81, 2013
66. 笠井正志, 尾内一信, 志馬伸朗, 平井克樹, 荒畑幸絵, 櫻井淑男, 吉本昭, 国貞佳世. 小児呼吸器感染症ガイドライン 2007 上の最重症肺炎に対するわが国小児集中治療領域における注射用抗菌薬使用状況. 小児感染免疫 24(4):443-9, 2013
67. 尾内一信: 循環, 呼吸器系疾患の臨床検査 咳嗽. 小児科学レクチャー 小児の臨床検査 3(2):403-9, 2013
68. 田中孝明. DPT ワクチン② 破傷風・ジフテリアワクチンを中心に. 小児科学レクチャー「小児の予防接種 Q&A」 2(2):335-340, 2012
69. 田中孝明, 佐野弘純, 宮入烈, 福島慎二, 高橋章仁, 佐藤哲也, 是松聖悟. 抗菌薬の適正使用を普及させる方策. 小児科臨床. 65(3):499-503, 2012
70. 田中孝明, 中野貴司. 水痘(特集:母子感染防止とその限界). 臨床とウイルス. 40(1):61-67, 2012
71. 田中孝明, 中野貴司. 小児のインフルエンザ一臨床現場での傾向と対応. 医学のあゆみ. 241(1):72-76, 2012
72. 田中孝明, 中野貴司. ロタウイルス. 小児科. 53(4):431-436, 2012
73. 田中孝明, 中野貴司. 感染症の臨床検査 感染症(培養).小児科学レクチャー 3(2):302-307, 2013
74. 田中孝明, 是松聖悟, 澤井俊宏, 庄司健介, 山岸由佳, 岡田賢司. 分子標的療法時代の日和見感染にどう対応する? 小児科臨床. 66(3):525-533, 2013
75. 中野貴司. 髄膜炎菌感染症の治療と予防. 感染 炎症 免疫. 42(1):83-85, 2012
76. 中野貴司. ポリオワクチン～生と不活化どちらがよいか. 小児科診療. 75(4):624-630, 2012
77. 中野貴司. インフルエンザ A 型と B 型に罹患する割合. 日本医事新報. (4595):56-57, 2012
78. 中野貴司. “小児診療のピットフォールⅡ”「新しい予防接種」. 臨床と研究. 89(5):641-646, 2012
79. 中野貴司. ポリオとポリオワクチン. 化学療法の領域. 28(8):1751-1753, 2012
80. 中野貴司. 感染症分野においてできる国際貢献(臨床分野). 小児内科. 44(7):1183-1189, 2012
81. 中野貴司. ポリオワクチン. バムサジャーナル. 24(3):131-134, 2012
82. 中野貴司. 不活化ポリオワクチンの効果と安全性:2012 年 9 月導入. 医学のあゆみ. 242(8):601-603, 2012
83. 中野貴司. 予防接種. 小児内科. 44(8):1300-1304, 2012
84. 中野貴司. “私の診療経験から”「日本渡航医学会で作成した海外渡航者のワクチンガイドラインについて」. 臨床と研究. 89(8):1123-1128, 2012
85. 中野貴司. インフルエンザ治療薬で早期解熱して外出すると, 人に感染してしまうのでしょうか. また, 新しくなった学校保健安全法のインフルエンザにおける出席停止基準について教えてください. インフルエンザ. 13(3):170, 2012
86. 中野貴司. インフルエンザの予防ワクチンと効果. 化学療法の領域. 28(11):2189-2195, 2012
87. 中野貴司. 不活化ポリオワクチン. 小児科臨床. 65(11):2277-2280, 2012
88. 中野貴司. 不活化ワクチン・生ワクチンの接種時期. 日本医事新報. (4626):54-55, 2012
89. 中野貴司. “新型インフルエンザは再びおこるか”「インフルエンザワクチンの有用性」. 臨床と研究. 89(12):1662-1666, 2012
90. 中野貴司. 英文予防接種証明書作成のポイント. 医学のあゆみ. 244(1):42-48, 2013
91. 中野貴司. ポリオワクチン. 化学療法の領域. 29(2):219-227, 2013
92. 高橋裕明, 矢野拓弥, 福田美和, 山内昭則, 大熊和行, 庵原俊昭, 中野貴司, 松田正, 鳥越貞義, 二井立恵, 伊佐地真知子, 渡辺正博, 落合仁, 酒徳浩之, 加藤孝, 前田一洋, 奥野良信, 神谷齊. 小児におけるインフルエンザ HA ワクチン接種量変更による効果と安全性の検討. 感染症学雑誌. 87(2):195-206, 2013
93. 金川修造, 中野貴司, 上山伸也. ポリオワクチン:OPV から IPV への切り替え. 治療 95(3):467-475, 2013
94. 中野貴司. 日本と世界の違い 日本は"ワクチン後進国"か?. 日本医事新報 (4640):56-59, 2013
95. 渡邊浩. 「今日の診療のためにーガイドライン 外来診療 2012」 日経メディカル開発 26-32, 2012
96. 秦亮, 渡邊浩「3 章 細菌感染症:3-2 インフルエンザ菌感染症」感染症事典 57-62, 2012
97. Yamaguchi T, Kanayasu-Toyoda T, Uchida E: Angiogenic Cell Therapy for Severe Ischemic Diseases. Chem. Pharm. Bull. 36, 176-181 (2013)

98. Yamaguchi T, Uchida E: Oncolytic Virus: Regulatory Aspects from Quality Control to Clinical Studies. *Curr Cancer Drug Targets*, in press
99. 山口照英: バイオ(抗体)医薬品・後続品のコンパラビリティ(同等性/同質性)評価方法とバイオ後続品としての抗体医薬品の要件. バイオ抗体医薬品・後続品における CMC 研究・申請と同等性確保. サイエンス&テクノロジー出版, 1-16 (2012)
100. 山口照英: バイオシミラーについて. 分子標的薬(日本臨床), 671-677 (2012)
101. 山口照英: 第十六局方第一追補に収載された生物薬品と関連する試験法について. *Pharm Tec Japan*, 28(14), 39-46 (2012)
102. 山口照英, 内田恵理子; 核酸医薬品: 核酸医薬品の開発動向とその品質・安全性確保. 「世界の薬事規制対応・承認申請」技術情報, 印刷中
2. 学会発表
1. Watanabe H and Qin L. The relationship between biofilm formation and capsule in *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*. United States-Japan Cooperative Medical Science Program. 16th US-Japan Acute Respiratory Infections Panel Meeting. Singapore, 2013. 3. 13.
2. Kashiwagi T, Hara K, Nakazono Y, Uemura Y, Imamura Y, Hamada N and Watanabe H. The N-terminal fragment of influenza A virus (H5N1) PB2 subunit strongly inhibits its RNA-dependent RNA polymerase. United States-Japan Cooperative Medical Science Program. 16th US-Japan Acute Respiratory Infections Panel Meeting. Singapore, 2013. 3. 13.
3. Qin L and Watanabe H 「Hospital Environmental Microbiology and Nosocomial Infections」 The annual joint congress of 21st National Conference on Nosocomial Infection of Chinese Preventive Medicine Association and 8th Shanghai International Forum of Infection Control (SIFIC). Ji'nan, China. 2012. 5. 25.
4. 高橋大輔, 北島牧子, 秋田真依, 山田真衣子, 首藤敏夫, 三浦美穂, 升永憲治, 渡邊浩「尿管理に関連した環境改善に向けた取り組み」第 28 回日本環境感染学会総会. 横浜, 2013. 3. 1.
5. 棚町千代子, 橋本好司, 田代尚崇, 堀田吏乃, 矢野知美, 三浦美穂, 升永憲治, 渡邊浩, 石井一成, 中島収「当院に設置してある製氷機で作成された製氷の細菌汚染調査」第 28 回日本環境感染学会総会. 横浜, 2013. 3. 1.
6. 原好勇, 中園陽子, 柏木孝仁, 今村宜寛, 濱田信之, 渡邊浩「インフルエンザウイルス RNP の活性発現には PB2-PA の組み合わせが重要である」第 60 回日本ウイルス学会学術集会. 大阪, 2012. 11. 14.
7. 柏木孝仁, 原好勇, 中園陽子, 今村宜寛, 濱田信之, 渡邊浩「インフルエンザウイルスの PB2 サブユニットによる RNA ポリメラーゼの阻害効果」第 60 回日本ウイルス学会学術集会. 大阪, 2012. 11. 14.
8. 秦亮, 上村勇作, 酒井義郎, 渡邊浩「Gene Expression Relevant to CPS Impaired *Streptococcus pneumoniae* in Biofilms and Planktonic Conditions」第 55 回日本感染症学会中日本地方会学術集会, 第 82 回日本感染症学会西日本地方会学術集会, 第 60 回日本化学療法学会西日本支部総会 合同大会. 福岡, 2012. 11. 7.
9. 酒井義朗, 内藤哲哉, 轟田美恵子, 三浦美穂, 秦亮, 日高秀信, 升永憲治, 渡邊浩「ワルファリンとリネゾリドにおける相互作用の検討」第 55 回日本感染症学会中日本地方会学術集会, 第 82 回日本感染症学会西日本地方会学術集会, 第 60 回日本化学療法学会西日本支部総会 合同大会. 福岡, 2012. 11. 5.
10. 渡邊浩「医療安全講習会、胸部外科医のための感染予防・アウトブレイク対策」第 65 回日本胸部外科学会定期学術集会. 福岡, 2012. 10. 17.
11. 渡邊浩「シンポジウム 3, 予防接種の新たな時代へーすべての渡航者にワクチンを, トラベルクリニックと予防接種」第 16 回日本渡航医学会学術集会. 大阪, 2012. 7. 21.
12. 渡邊浩「ランチョンセミナー, デング熱の臨床と予防」第 16 回日本渡航医学会学術集会. 大阪, 2012. 7. 21.
13. 渡邊浩「シンポジウム 2, 渡航医学の普及に向けてートラベルクリニックサポート事業, 我が国における渡航医学の現状」第 16 回日本渡航医学会学術集会. 大阪, 2012. 7. 21.

14. 渡邊浩「教育講演 8, インフルエンザ菌感染症とバイオフィーム; その治療」第 60 回日本化学療法学会学術集会. 長崎, 2012. 4. 27.
 15. 秦亮, 日高秀信, 渡邊浩「肺炎球菌バイオフィーム産生についての臨床的検討」第 60 回日本化学療法学会学術集会, 長崎, 2012. 4. 27.
 16. 酒井義朗, 鶴田美恵子, 三浦美穂, 秦亮, 日高秀信, 升永憲治, 渡邊浩「感染症カンファランス導入による抗菌薬使用状況の変化」第 60 回日本化学療法学会学術集会. 長崎, 2012. 4. 26.
 17. 濱田信之, 原好勇, 松尾勇作, 今村宜寛, 柏木孝仁, 後藤憲志, 大津寧, 本廣孝, 渡邊浩「重症心身障害児施設でのヒト・メタニューモウイルス集団感染における新規迅速診断キットの有用性」第 86 回日本感染症学会総会, 長崎, 2012. 4. 26.
 18. 原好勇, 柏木孝仁, 濱田信之, 渡邊浩「インフルエンザウイルスの PB2 と PA は遺伝子再集合を制御する」第 86 回日本感染症学会総会. 長崎, 2012. 4. 26.
 19. 柏木孝仁, 原好勇, 今村宜寛, 濱田信之「インフルエンザウイルスの遺伝子再集合を応用した阻害薬の開発」第 86 回日本感染症学会総会. 長崎, 2012. 4. 26.
 20. 秦亮, 渡邊浩「中国上海における一般病院由来インフルエンザ菌の薬剤感受性及び水平伝播についての研究」第 86 回日本感染症学会総会. 長崎, 2012. 4. 25.
 21. 豊留孝仁, 秦亮, 渡辺哲, 渡邊浩, 亀井克彦「血清糖タンパク質 fetuin A が *Aspergillus fumigatus* 生育に及ぼす影響」第 86 回日本感染症学会総会. 長崎, 2012. 4. 25.
 22. 重松紗有, 堺みゆき, 曾原洋二, 田島絵美, 三浦美穂, 升永憲治, 渡邊浩「当院における清拭車運用状況と清拭車廃止に向けての取り組み」第 27 回日本環境感染学会総会. 福岡, 2012. 2. 4.
 23. 田中孝明「予防接種の新たな時代へ～すべての渡航者にワクチンを！」第 16 回日本渡航医学会学術集会. 大阪, 2012. 7. 21.
 24. 田中孝明, 中野貴司, 寺田喜平, 尾内一信「予防接種センターを開設して」第 85 回日本小児科学会岡山地方会. 岡山, 2012. 12. 2
 25. Yamaguchi, T.: Current Situation of Japanese Biologics. CMC Forum Japan, Tokyo (2012)
 26. Yamaguchi, T.: Japanese Perspective on Regulation of Biosimilar Products. APEC Biosimilar Symposium. Seoul/Korea (2012)
 27. 山口照英: 10 年後に再生医療はどのようになっているのか? 日本再生医療学会. ワークショップ, 横浜 (2012)
 28. 山口照英: バイオ医薬品のウイルス安全性. 日本ウイルス学会. シンポジウム (2012)
- H. 知的財産権の出願・登録状況**
1. 特許取得
 2. 実用新案登録
 3. その他

厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業
新興感染症ワクチン等の品質及び有効性評価手法の検討に関する研究
(研究代表者 山口照英 ; H24-特別-指定-013)
平成 24 年度分担研究報告書

トラベラーズワクチン等の開発手法の検討

分担研究者：尾内一信（川崎医科大学小児科学）

研究協力者：庵原俊昭（国立病院機構三重病院）、岡部信彦（川崎市健康安全研究所）、阪口亜矢子、服部泰之（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）、田中孝明、中野貴司（川崎医科大学小児科学）、濱田篤郎、福島慎二（東京医科大学病院渡航者医療センター）、広津千尋（明星大学連携研究センター）、三瀬勝利（国立医薬品食品衛生研究所）、安井良則、山岸拓也（国立感染症研究所感染症情報センター）、渡邊浩（久留米大学医学部感染医学講座）

研究要旨

新興感染症とは、かつては知られていなかった新しく認識された感染症で、局地的に、あるいは国際的に公衆衛生上の問題となる感染症であり、人や物の移動による国際的な感染拡大が公衆衛生上の大きな問題となっている。ウエストナイル熱、SARS など、いつ何時、日本に持ち込まれ感染が拡大する可能性は否定できず、特に国際的に人や物の行き来が益々盛んになる中、海外渡航者も渡航先での感染のリスクにさらされている。

平成 24 年 7 月に政府の規制・制度改革事項として、「ワクチン・ギャップの解消」が新たに取り上げられ、閣議決定されたところである。海外ですでに承認され使用できる腸チフス等の感染症の予防を目的としたワクチンについては、国内における開発の困難さなどが指摘されており、上記の新興感染症のワクチン開発も含め、その臨床試験における安全性や有効性の評価において様々な課題が存在する。

本研究では、当該ワクチンの品質、非臨床試験、臨床試験において考慮すべき事項について解析し、安全性や有効性の評価指標を明らかにすることを目指す。さらに得られた成果を基に、新興感染症等のワクチンのガイドライン作成に寄与することを目的とする。

A. 研究目的

わが国のワクチン・ギャップ解消に資することが出来るよう、本分担研究では特にトラベラーズワクチンの分野における開発手法を検討する。具体的には、研究成果と

して「トラベラーズワクチンの開発手法に関するガイドライン」を近々に作成することを想定し、新規ワクチンの円滑な導入に活用できる指針を明示することを目的とする。