

表5. 登録済み特許の一覧(国内特許)

番号	種類	名称	特許番号	状況
1	基本特許	遺伝子導入のためのウイルス エンベロープベクター	特許 3942362 特許 4219957	登録 登録
2	用途特許	抗腫瘍作用を有する組成物	特許 4855250	登録
3		化学療法剤を封入した医薬製剤	特許 4746877	登録
4	製造特許	単離されたヒト細胞、その取得 方法及び用途	特許 5134964	登録
5		改変パラミクソウイルスおよび その作製方法	特許 5102630	登録

製造を実施し、暫定規格の設定に必要な品質確認データを取得した。

4) ICHのバイオ医薬のガイドラインや、WHOのDNAワクチンに関するガイドライン等を参考にして、カニクイザルを用いた毒性試験のデザイン案を策定し、試験項目、試験デザイン等、試験骨子を設定した。

5) 治験薬の規格及び安全性、長期安定性試験、毒性・薬効薬理試験に関してPMDAの薬事戦略相談(個別相談、事前面談、対面助言)での相談結果に基づいて、必要な変更を行い、次回相談用の書類作成を実施した。

6) 医薬品製造企業との提携相談実施中

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表
特になし

2. 学会発表
特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1) 登録特許

本研究で開発するDNAワクチンのアジュバント成分であるHVJ-Eに関する国内特許については、基本特許、用途特許、製造特許を国内および海外で登録している(表5、表6)。

現在までに、国内特許については、基本特許、用途特許、製造特許について計5件を成立させ、それぞれ登録と維持管理を行っている(表5)。

一方、国際特許については、欧米を中心に基本特許、用途特許、製造特許について計4件を海外で登録している(表6)。

欧州での製造特許については、欧州特許庁へ適切な対応を進めた結果、本年度成立(特許番号: EP1950285)したため、英国、ドイツ、フランス、イタリア、スペイン・スイスの計6カ国に移行手続きを行い、移行した各国におけ

表6. 登録済み特許の一覧(国際特許)

番号	種類	名称	特許番号	状況
1	基本特許	遺伝子導入のための ウイルスエンベロー プベクター	EP1170363 DE60131498 US 6913923 US 7279333 US 7803621 CN01800567.5 CN200410100219.5 CA2369491 AU769385 I303663 KR 10-0776475 KR 10-0847385	登録 登録 登録 登録 登録 登録 登録 登録 登録 登録 登録
2	用途特許	抗腫瘍作用を有する 組成物	US7871765	登録
3	用途特許	化学療法剤を封入 した医薬製剤	US7427395	登録
4	製造特許	ヒト細胞、その取得 方法及び用途	US8012749 EP1950285	登録(米) 登録(英国、ド イツ、フランス、 イタリア、スペ イン・スイス の6カ国に移行)

本年度は欧州において製造特許(特許4、特許番号:EP1950285)が成立した。

表7. 出願中特許の一覧(国内特許)

番号	種類	名称	特許番号	状況
1	高機能化+ 薬効向上	高機能化 HVJ-E	特願 2009-201114	出願中
2		IL-2含有HVJ-Eベクター及び それを含む脳腫瘍治療剤	特願 2010-024286	審査請求

る登録を全て完了した(表6)。

2) 出願中の特許

現在出願中の国内特許は、全身
投与のための高機能化、薬効向上
のための修飾などの特許など計
2件であり、それぞれ出願中、ま

たは審査中の状況である(表7)。
これらの特許を成立させ、医薬品
として実用化した後の特許の有
効期間を最長にするための対策
を進める必要がある。未成立の特
許のうち、用途特許(特願 2010
-529778)については、審査請求

を実施し、請求項の修正など、登録に向けて国内の特許庁への対応を進めている（表7）。

出願中の特許については、順次成立に向けた特許庁への対応（意見書の作成・提出、請求項の修正など）を進めており、医薬品として実用化した際に必要な知的財産の権利確保を進めている状況である。

HVJ エンベロープの新ワクチン・デリバリーの開発

研究分担者 金田安史 大阪大学大学院医学系研究科・教授

研究要旨

HVJ-E は不活性化したセンダイウイルス粒子であるが、遺伝子や核酸を封入し膜融合作用により細胞質内への直接導入が可能である。しかし生体組織では HVJ 由来の蛋白質に対する免疫反応が惹起され、抗体による中和反応がおこることが考えられる。培養細胞での実験で抗体による遺伝子発現の阻害のためには抗体と HVJ-E との Pre-incubation が必要であるが、Pre-incubation しなければ阻害されなかった。またマウス骨格筋へ遺伝子を封入しない HVJ-E を連続投与し、その 2 週間後にルシフェラーゼ遺伝子封入 HVJ-E を投与しても、遺伝子を封入しない HVJ-E を連続投与しなかった場合のルシフェラーゼ遺伝子発現と比較して、遺伝子発現の抑制は見られず、連続投与が可能であることが明らかになった。

A. 研究目的

抗体存在下でも HVJ-E による遺伝子導入が機能するかどうかを培養細胞とマウス骨格筋への遺伝子導入により検証することを目指した。

B. 研究方法

HVJ-E は ATCC より購入した Sendai virus の Z 株 (VR-105 parainfluenza 1 Sendai/52) を用い、有精鶏卵で増殖させ、紫外線 (99 mJoule/cm^2) で不活性化し HVJ-E とした。

抗体としては研究室で作成した HVJ の融合蛋白 F に対するウサギ抗血清を用いることにした。CMV promoter でドライブされる luciferase gene を載せたプラスミド (CMV-luc) $200 \mu\text{g}$ を HVJ-E (10000 HAU) と混合 ($100 \mu\text{l}$ TE buffer) し、on ice で 0.5% Triton-X100 により 5 分間処理後、 $18500 \times g$ で 15 分の遠心

をして HVJ-E に封入した。これを血清入りの培地中で HEK293 細胞 (前日に 5×10^5 個で培養したもの) と 1 時間接触させた。このとき $300 \mu\text{g/ml}$ の濃度になるように硫酸プロタミンを培地中に加えた。その後培地効果を行い、24 時間後のルシフェラーゼ活性を測定した。これを 100% として抗体を作用させたときのルシフェラーゼ遺伝子発現を評価した。生体組織での遺伝子発現を調べるため、マウスの骨格筋での遺伝子発現で評価することにした。まず CMV-luc を封入した HVJ-E を前脛骨筋に注射し 48 時間後の骨格筋でのルシフェラーゼ活性を測定しその値を 100 とした。次に別のマウスに遺伝子を封入しない HVJ-E を 1 週間隔で 2 回前脛骨筋に注射した。そのマウスでは HVJ に対する抗体が検出された。その 1 週間後に CMV-luc を封入した HVJ-E を筋肉内に注入した。

(倫理面への配慮)

動物実験についてはすでに大阪大学医学系研究科での審査を受けており、その安全委員会の指針に従って施行された。また組換え DNA の実験については、組換え DNA 実験計画の機関承認が得られており、大学等における組換え DNA 実験指針に従って行った。本計画においては、臨床研究データの使用や患者資料の使用、ヒト遺伝子解析などは含まれなかった。

C. 研究結果

HVJ-E への遺伝子封入効率は 15% 程度であった。希釈しない F 抗血清と HVJ-E を混合し、37 度で 30 分インキュベートして、HEK293 細胞にかけルシフェラーゼ遺伝子発現を調べた。コントロールとして Preimmune serum を用いた。Preimmune serum を用いた場合の遺伝子発現は約 90% であったが、F 抗血清の場合は、0 になった。抗血清を 4 倍希釈すると約 10% の遺伝子発現であった。次に、F 抗血清と HVJ-E を混合し、インキュベートなしに直接 HEK293 細胞に作用させた。ルシフェラーゼ遺伝子発現は全く阻害されなかった。マウスの骨格筋での遺伝子発現については、遺伝子を封入しない HVJ-E を 1 週間隔で 2 回前脛骨筋に注射し 48 時間後の遺伝子発現は、遺伝子未封入の HVJ-E の連続投与した場合の遺伝子発現と比較して、有意差のない同じ値が得られ、抗 HVJ 抗体が存在する個体における遺伝子発現は全く阻害されなかった。

D. 考察

HVJ-E による遺伝子導入は HVJ の

エンベロープと細胞膜の融合に依存している。培養細胞での実験で抗体による遺伝子発現の阻害のためには抗体と HVJ-E との Pre-incubation が必要であるが、これがなければ阻害されなかったことより、融合反応が抗体の吸着よりも非常に迅速に起こることが原因ではないかと推測される。したがってマウス実験でも明らかのように、中和抗体存在下であっても標的組織への直接投与法を行う限りは、遺伝子導入は阻害されないと考えられる。現在 HVJ-E はそれ自身が有する抗腫瘍作用により、癌治療のための臨床研究に用いられており、投与を受けた患者血清中には抗 HVJ 抗体が上昇することが分かっている。実際に、この患者では HVJ-E の第 1 サイクルの 2 週間で 6 回投与により NK 活性が上昇し、投与をやめると 4 週間の間に NK 活性が減少した。次いで、第 2 サイクルの 2 週間 6 回投与で NK 活性は再び上昇した。HVJ に対する抗体が存在しても HVJ-E の抗腫瘍免疫の活性化作用は影響を受けないことが臨床研究でも裏付けられている。

E. 結論

HVJ-E による遺伝子発現は中和抗体により影響されないので連続投与が可能である。

F. 健康危険情報

異常なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tanemura A, Kiyohara E, Katayama I, Kaneda Y. Recent advances and developments in

the antitumor effect of the HVJ envelope vector on malignant melanoma: from the bench to clinical application. *Cancer Gene Ther.* 20:599-605, 2013.

2. Takehara, Y., Satoh, T., Nishizawa, A., Saeki, K., Nakamura, M., Masuzawa, M., Kaneda, Y., Katayama, I., and Yokozeki, H. Anti-tumor effects of inactivated Sendai virus particles with an IL-2 gene on angiosarcoma. *Clinical Immunology*, 149: 1-10, 2013.

2. 学会発表

1. Yasufumi Kaneda: 第19回日本遺伝子治療学会理事長講演, “What will be needed for gene therapy in Japan?” 2013/07/04 岡山
2. Yasufumi Kaneda: 日本薬理学会 (予定) シンポジウム, “Development of virosome-mediated cancer therapy” 平成26年3月21日, 仙台

H 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

HVJ-エンベロープ/HSP65 DNA+IL-12 DNA ワクチンの臨床応用に向けて これまでの臨床試験の経験から臨床試験に向けて

研究分担者 井上義一 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター
臨床研究センター 呼吸不全・難治性肺疾患研究部長

研究要旨

HVJ-エンベロープ/HSP65DNA+IL12DNA ワクチンの臨床応用に向けて：これまでのリンパ脈管筋腫症（LAM）臨床試験の経験から多剤耐性結核患者に対する当治療 DNA ワクチン臨床試験に向けて参考になることが多いことより、この経験をまとめた。

A. 研究目的

Heat shock protein 65 と IL-12 の結核に対する治療効果は、霊長類とげっ歯類の2種類の動物モデルで明らかにされてきた。つまりカニクイザルの結核感染モデルで、HVJ-エンベロープ/HSP65 DNA+IL-12 DNA ワクチン投与群では、生存率の改善、血沈の改善、Tリンパ球の HSP65 抗原に対する増殖反応増強、IL-2 の産生増強を認めた。

今回、本ワクチンの実用化、臨床応用に向けて、前臨床試験が開始される。”First in human”となる第I相試験とその後の臨床試験への取り組みについて、国立病院機構内の組織、大阪大学との連携についてこれまでの分担研究者の経験を示し説明する。

B. 研究方法

これまでに分担研究者が実施した臨床試験を示し本臨床試験の参考とする。

（倫理面への配慮）

現在実施中の試験は前臨床試験であり該当無し。

C. 研究結果と考察

【リンパ脈管筋腫症（LAM）臨床試験から学ぶべき事】

ラパマイシン（シロリムス）を用いた、LAM に対する臨床試験は 2003 年から準備を始め、米国、カナダ日本で実施した。米国では NIH 予算による医師主導治験、我が国では臨床試験（MILES 試験）として実施した。その結果シロロムスの有効性と安全性が確認され 2011 年出版された。この結果を受けて、我々は PMDA と相談し、薬事承認に向けて、第III相試験を実施中である（MLSTS）。MILES 試験及び MLSTS 試験では、米国と我が国の患者会の協力があり、稀少疾患での国際共同試験が可能となった。

多剤耐性結核患者の患者数は現在少なくなり、稀少な存在になりつつあるが、今後の感染拡大の可能性とその対策を見据えてワクチン開発をする事は必要であろう（図1）。

【肺胞蛋白症（PAP）臨床試験から学ぶべき事】

分担研究者は、特発性 PAP に対して GM-CSF 吸入療法を実施し 2004

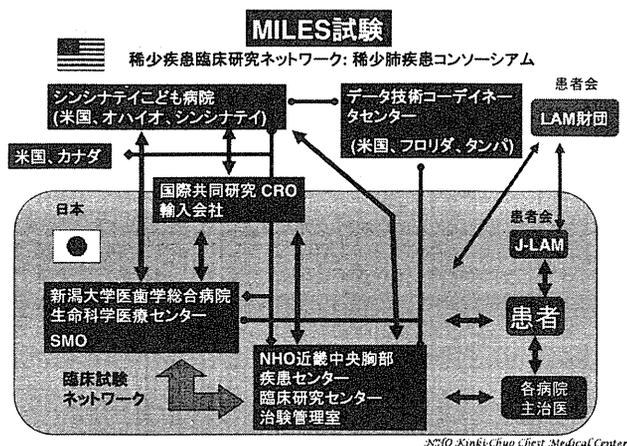


図 1 MILES 試験における組織協力体制
患者会の役割が重要であった

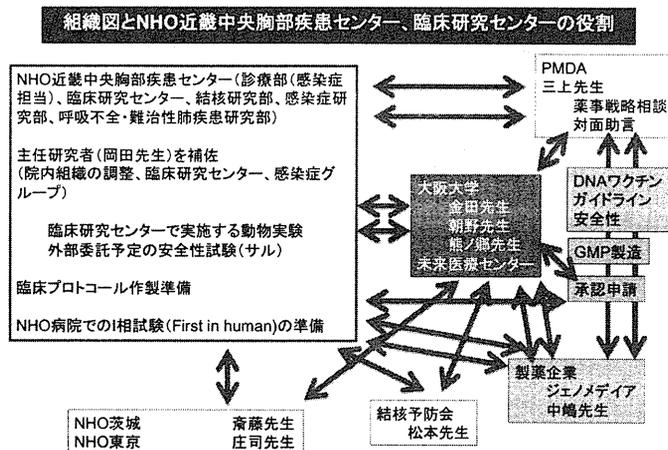


図 2 本研究での組織図案

年症例を発表した。その後、我が国でGM-CSF 吸入療法の臨床試験を実施し2010年発表した。その結果を踏まえて現在、前臨床試験を実施しているが、患者数が少なく、協力を得るべき製薬企業の変遷があった。PMDAとも相談しつつ我が国での承認目指している。薬剤開発における製薬企業の役割は必須であるが、患者数の少ない場合問題点は多い。

【本ワクチン試験の臨床応用に向けて】

多剤耐性結核患者数は少なく稀少感染症と言えるが、今後増加の可能性は十分にある。患者会はないが多くの患者は国立病院機構、結核予防会等、保健所等で把握されている。前臨床試験が終了後、稀少疾患で学んだノウハウも生かしながら医師主導治験の実施の予定である（図2）。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

特記事項なし

2. 学会発表

特記事項なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記事項なし

1. 特許取得

特記事項なし

2. 実用新案登録

特記事項なし

3. その他

特記事項なし

E. 結論

多剤耐性結核を対象とした、DNAワクチンによる前臨床試験、臨床試験の実施には問題点は少ないが、将来に向けて問題点を克服し、開発継続が必要である。

多剤耐性結核に対する新規治療用ワクチンの開発・実用化に関する研究

研究分担者 露口一成 NHO 近畿中央胸部疾患センター
臨床研究センター 感染症研究部長

研究要旨

2006年1月から2012年12月までの期間にNHO近畿中央胸部疾患センターで入院加療を行った多剤耐性結核の治療成績について臨床的検討を行った。治療成功率は70.9%で感受性結核に比べて不良であり、超多剤耐性結核では45%とさらに不良であった。手術を行えた症例では比較的予後は良好であった。

A. 研究目的

イソニアジドとリファンピシンの両剤に耐性である多剤耐性結核の予後は感受性結核に比べて不良であるとされている。NHO近畿中央胸部疾患センターで治療を行った多剤耐性結核症例について治療成績を臨床的に検討することを目的とする。

B. 研究方法

NHO近畿中央胸部疾患センターにおいて2006年1月から2012年12月までの間に入院加療を行った多剤耐性結核症例55例を対象として、その背景因子、治療成績等につき臨床的に検討を行った。

(倫理面への配慮)

カルテをもとにした後ろ向きの検討であり倫理面における障害はないものと考えられる。

C. 研究結果

55例の平均年齢は58.9歳で、男性37例、女性18例であった。初回治療

例が26例、既治療例が29例であった。55例中、超多剤耐性結核(XDR-TB)例は20例であった。治癒は22例、排菌陰性化は17例、治療失敗は3例、結核死は9例、非結核死は2例、脱落は2例であった。治癒+排菌陰性化を治療成功とすると、全体の治療成功率は70.9%であったが、XDR-TB例での治療成功率は45%にとどまった。手術を行った例は14例あり治療成功率は92.9%であった。

D. 考察

多剤耐性結核の治療成績は感受性結核に比べて不良であり、XDR-TBはさらに不良であった。手術を行えた例の予後は比較的良好であった。

E. 結論

多剤耐性結核の治療成績は満足のできるものとはいえず、新薬を含め新たな治療法の開発が必要である。

F. 健康危険情報

異常なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. 露口一成：新規抗結核薬. 第 88 回日本結核病学会総会、教育講演 2013 年 3 月 29 日、千葉市

2. 露口一成：日常の呼吸器診療に紛れ込む結核を見落とさないために 間質性肺炎に合併した結核. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会シンポジウム、2013 年 4 月 20 日、東京

3. 露口一成：リスク要因集団における結核 -より積極的な潜在性結核感染治療を含めて-. 第 67 回国立病院総合医学会シンポジウム 28 結核発症のリスク要因とその対策、2013 年 11 月 9 日、金沢

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

近畿地区多剤耐性結核患者の臨床試験統括。 結核ワクチンの医師主導治験の実施に向けての体制の整備

研究分担者 朝野和典 大阪大学医学部附属病院感染制御部 教授

研究要旨

平成 25 年度は、健常人を対象とした臨床試験およびマラリアワクチンのフェーズ I 医師主導治験の実施を通して、早期探索的臨床研究の体制整備を行い、結核ワクチンの医師主導治験の実施に向けての研究体制の整備を行った。

A. 研究目的

医師主導治験の実施に向けての体制整備とそのノウ・ハウを蓄積し、結核ワクチン医師主導治験の実施に向けた、体制整備を行う

B. 研究方法

平成 25 年度、フェーズ I 医師主導治験を実施するために、先行的に大阪大学医学部附属病院において体制の整備を行った。治験薬 GMP 基準に準拠した製造施設、健康人被験者の対応や入院に使用する専用の早期探索的臨床試験実施エリアの設置、院内運用の早期探索的臨床試験実施業務マニュアルを制定するなど、ハード面、ソフト面で様々に直面する課題を整理し、解決しながら整備を進めた。

C. 研究結果

平成 25 年度の実施状況としては、大阪大学医学部附属病院内に、健常人に対する臨床試験専用病棟を設置し、健常人を対象とする PET マイクロドーズ臨床試験及びマラリアワクチンのフェーズ I 医師主導治験を開始した。

D. 考察

フェーズ I を含めた早期探索的試験を実施するために解決すべき課題の内容は非常に多岐に渡った。病院全体での取り組みが必要であるが、解決すべき課題を整理して明確にする、到達目標や期限を設定する、スケジュール調整、進捗管理を行う、などの手順を確実に進めていくことが肝要であり、試験が立案された当初から試験完了に至るまで一貫してその役割を担う部署の設置が必要である。契約関連業務、また、審査プロセスなどでは治験事務局及び病院管理課のサポートが必要不可欠であった。また、有害事象発生時の緊急対応や健康人被験者の電子カルテ ID の発行など、実際に運用するためには、関連部署との連携を十分に行っておくことが重要であることを経験してきた。今後の課題として、運用で改善すべき事項を反映した業務マニュアルの改訂、夜間対応看護師の継続した配置、病院からの配食などがあり、引き続き取り組んでいき、結核ワクチンの実施に向けたシミュレーションを継続し、実施に備える。このためには、今後も健常人対象臨床

試験、早期探索的臨床試験に精通した人員の継続した育成が重要であり、今回関わった人員の経験を蓄積し、業務マニュアルなどに反映させて情報を共有し、今後の円滑な体制整備、試験の質や安全性の向上につなげる。

E. 結論

平成 25 年度中に健常人を対象とする PET マイクロドーズ臨床試験を完了し、現在マラリアワクチンに関するフェーズ I 医師主導治験を継続して実施している。さらなる実施環境の整備として、来年度試験実施エリアを現行 2 床から 10 床に増床し新たな場所に設置予定である。残る課題の整備や次試験の円滑な実施に向けて取り組みながら結核ワクチンの医師主導治験の実施につなげる準備を継続する。

F. 健康危険情報

異常なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. Hamaguchi S, Akeda Y, Tomono K, Oishi K. Serological survey of infants against Streptococcus pneumonia. The International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases (ISPPD) Hyderabad, India 2014.

2. Yamamoto N, Hamaguchi S, Akeda Y, Tomono K, Oishi K. The pathophysiological

Comparison of Secondary Pneumococcal Pneumonia After H1N1 Pandemic 2009 or H1N1 New Caledonia in influenza Virus infection. The International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases (ISPPD), 2014

3. Yamamoto N, Hamaguchi S, Akeda Y, Seki F, Tomono K, Oishi K. Rapid and simple Detection of Resistant Carbapenem Acinetobacter baumannii by Loop-Isotherm Amplification Method. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Denver, USA, 2014

4. 重松弘子、梅染絃美、一條佐希子、小林久子、山本洋一、朝野和典、阿部浩司、仲定宏、畑澤順国内初の PET-マイクロドーズ臨床試験の治験での実施とその実施体制の整備、第 5 回日本臨床試験研究会、2014、東京

関東地区多剤耐性結核患者の細胞性免疫・抗体の測定に関する研究

研究分担者 庄司俊輔 独立行政法人国立病院機構東京病院 副院長

研究要旨

初年度の平成25年度の研究では、国立病院機構東京病院に受診し、多剤耐性結核と診断された患者の、患者数、それぞれの患者の年齢、性別その他のプロフィール、行った（現在行われているものも含む）治療の内容などを調査した。2004年から2013年（10月末現在）までに、国立病院機構東京病院に入院し、多剤耐性結核と診断され治療を受けた患者の総数は40名であった。

A. 研究目的

本研究の主任研究者である、岡田全司独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター長により作成された、ヒト多剤耐性結核用新規ワクチンの臨床応用が、本研究班の主眼である。分担研究者および分担研究施設である独立行政法人国立病院機構東京病院（以下東京病院）での主たる研究目的は、医師主導治験（第I相）の実施であるが、初年度の平成25年度においては、これまでおよび現在の東京病院での多剤耐性結核患者の状況を調査することであった。

B. 研究方法

初年度の平成25年度の研究では、国立病院機構東京病院に受診し、多剤耐性結核と診断された患者の、患者数、それぞれの患者の年齢、性別その他のプロフィール、行った（現在行われているものも含む）治療の内容などをこれまでの10年間にわたって調査し、まとめた。（表を参照）

（倫理面への配慮）

診療録などからの診療情報の収集が主たる手法であるため、直接的に個人への負担は無い。ただし、匿名化など個人情報に対しては留意した。

C. 研究結果

2004年から2014年（3月現在）までに、国立病院機構東京病院に入院し、多剤耐性結核と診断され治療を受けた患者の総数は41名であった。性別は、男性34名、女性7名であった。多剤耐性結核治療後の退院時の転帰別にみると、治療完了9名、治療中断脱落1名、死亡7名（退院後の死亡は含まず）、転出（帰国含む）10名、治療継続9名（内3名は後に死亡、他の6名は東京病院で治療中あるいは観察中）、現在東京病院入院中1名、不明4名（計41名）であった。

D. 考察

多剤耐性結核は、臨床的に重要な疾患病態であるが、患者数は多くない。来年度から本研究の主眼である医師主導治

表

入院年	ID	氏名	性別	入院日	退院日	治療薬	転帰	完了時期
2004	770284	R. K.	M	2003/12/10	2004/4/15		?	?
2004	253387	K. H.	M	2004/3/31	?		?	?
2004	785235	H. E.	F	2004/3/23	2004/10/1	HREL?	完了	05・9・6完了(保健所) 年4回完了
2004	828185	W. S.	M	2004/12/10	2005/8/31	HEZ+かちワロ+EVM	完了	07/10/6完了
2004	781725	S. Y.	M	2004/2/27	2004/8/4	HEZTKG	完了	06・11・10完了扱い
2004	825841	E. M.	M	2004/12/7	2005/1/4	TH かちワロ PAS	完了	07/1/31服薬終了 (08/5月保健所情報)
2004	56595	S. K.	M	2004/12/21	2005/1/4		死亡	2005/01/04死亡
2004	400086	K. S.	M	2004/7/5	2004/11/5		治療継続	後に死亡
2004	794914	S. N.	M	2004/5/25	2004/8/12		中断脱落	
2004	389929	K. K.	M	2004/2/10	2004/2/11	HEPCSp	転出	川崎市麻生区に転出(保)
2004	827935	K. S.	M	2004/12/14	2005/1/4	HEPASZLVFX	完了	08/3/31服薬終了
2005	845234	H. T.	M	2005/4/14	2005/7/19	HRESZ+LVFX	完了	07/4/30完了
2005	848998	K. R.	F	2005/4/26	2006/2/28	? TH, GM, KMRZE(前医)	完了	06・6・7
2005	778015	K. Y.	M	2005/7/29	2005/11/9	ZKPaSp	死亡	
2005	400086	K. S.	M	2005/9/26	?	PAS OFL	死亡	
2005	881252	N. H.	M	2005/11/25	2006/11/6	HRZE	?	
2005	743639	Y. T.	M	2005/12/26	2006/2/27	EZPK+SPFX	?	
2006	924274	S. K.	M	2006/9/11	2007/3/13	ZT+CS+K+P	転出	
2007	948917	T. Y.	M	2007/2/24	2007/7/24	HRZE	?	
2007	955977	M. T.	M	2007/4/9	2007/12/21	TKZPG	?	
2007	993311	Y. H.	M	2007/12/14	2009/8/4	RHZ+CS+PAS	?	
2007	924030	M. K.	M	2007/8/8	2007/12/26	TH, PAS, PZA, KM, MOFX	転出	
2008	400086	K. S.	M	2008/5/16	2008/5/20	なし	死亡退院	
2008	1008786	A. T.	M	2008/3/23	2008/3/28	HREZ	死亡退院	
2008	1034426	O. K.	M	2008/8/18	2008/8/18	HRE	死亡退院	
2008	1021657	S. T.	M	2008/6/5	2008/9/12	KEZQ	?	
2008	1053089	S. K.	F	2008/12/3	2009/5/8	HREZSL+PAS+TH	?	
2008	1023060	C. Y.	F	2008/6/18	2008/9/17	S,Z,L,PAS,TH	帰国	
2008	1000072	S. S.	M	2008/9/3	2008/11/11	PAS,PZA,TH,INH, CS,	転出	
2008	1048126	W. H.	M	2008/11/6	2009/7/1	HREZ	転出	
2009	1087361	S. H.	M	2009/7/22	2009/12/18		死亡退院	
2009	1097971	T. U.	F	2009/9/30	2009/10/30	TH, E, Z, SM, LVFX	?	
2010	1018761	H. K.	M	2010/6/1	2011/2/26	HEC s PAS, MFLX, RBT	転出	
2011	765015	N. K.	M	2011/8/1	?	EVM, EB, TH, PZA	治療継続	
2012	765015	N. K.	M	2012/1/19	2012/2/3	EVM, EB, TH, PZA, PAS	治療継続	2013/4/8死亡
2012	32126	I. N.	M	2012/3/8	2012/7/24	EVM,CS, MFLX, LZD	?	
2013	1328354	K. T.	M	2013/2/26	2013/6/22	EB, SM, PAS, LZD, MFLZ	転出	
2013	1329722	S. R.	F	2013/3/4	2013/4/28	EZLS + TH	転出	
2013	1336115	U. R.	F	2013/4/10	2013/6/6	LVFX, LZD, EB, KM	転出	
2013	137153	H. T.	M	2013/10/24	入院中	?		

験の第 I 相が開始されるが、研究を成功に導くための適格症例の確保が重要である。

E. 結論

これまでの10年間に東京病院に入院し、多剤耐性結核と診断され治療を受けた患者の総数は40名であった。医師主導治験における多剤耐性結核ワクチンの接種に対する適格患者は少ないと考えられるため、適格症例の確保が重要である。

F. 健康危険情報

異常なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. Kobayashi K, Kawashima M, Ohshima N, Koyama K, Oshitani Y, Nagai H, Tamura A, Akagawa S, Shoji S, Ohta K: Detection of pulmonary embolism by optimized plain CT scan. American Thoracic Society 2013 annual conference, San Francisco, 2013.

2. Sato R, Ohshima N, Masuda K, Suzuki J, Higaki N, Inoue E, Suzuki J, Matsui H, Nagai H, Akagawa S, Hebisawa A, Shoji S: Investigation of pneumonia cases with psoriasis vulgaris. American Thoracic Society 2013 annual conference, San Francisco, 2013.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特になし

関東地区（国立病院機構茨城東病院）の患者の臨床試験統括

研究分担者 齋藤武文 国立病院機構茨城東病院 院長

研究要旨

関東地区（NHO 茨城東病院、複十字病院）の多剤耐性結核症例状況を後ろ向きにカルテ調査した。

2002年1月より2013年10月において、上記の病院において231例の多剤耐性結核症例が診療された。治癒した例は約半数であり、多剤耐性結核の治療は難渋していた。

多剤耐性結核の治療上、新たな抗結核薬の開発だけではなく、本研究が取り組む多剤耐性結核に対する新規治療用DNAワクチンの実用化が強く待たれるところである。

A. 研究目的

関東地区（NHO 茨城東病院、複十字病院）の多剤耐性結核症例状況を明らかにすること。

B. 研究方法

多剤耐性結核（以下、MDR-TB）症例状況を NHO 茨城東病院、複十字病院例について、2002年1月より2013年10月症例について後ろ向きにカルテより検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は後ろ向きカルテ調査から関東地区（NHO 茨城東病院、複十字病院）の多剤耐性結核症例状況を検討しただけであり、倫理面の問題はない。

C. 研究結果

NHO 茨城東病院 MDR-TB 症例は男性9例、女性1例の10例、平均年齢57.2歳（34歳～86歳）、日本人9例（1例、インドネシア在住30年）、韓国人1例であった。それらの予後は、生存2例（1例肺切除、1例内服加療）、

死亡5例（全例、切除できず）、不明3例であった。MDR-TBは6例で超多剤耐性結核（以下、XDR-TB）は4例であった。昭和40年発症、昭和57年発症以外は平成以後に肺結核を初発していた。

複十字病院例については、221例で、性別は男性150例、女性71例で、一般の結核症例と男女差は見られなかった。平均年齢は47.8歳（range 18歳～99歳）であった。国籍は、日本人164例、中国人25例、韓国人10例、その他のアジア16例、その他の地域6例であった。多剤耐性結核のうち、XDR-TBは32例でXDR以外は189例であった。2013年11月現在の予後は、治癒107例（うち3例は治癒後再発再治療治癒、1例は転出=母国帰国後再入国時再発有再治療治癒）、死亡27例（うち10例は菌陰性化ののち死亡）、治療失敗入院中2例、菌陽性転出7例、菌陰性転出51例、治療中断10例、順調に治療中15例、不明2例であった。

D. 考察

INH、RFPに耐性を示す多剤耐性結核は治癒率が低く治癒したとしても再発が多いため、本人の負担だけでなく周囲への感染、医療費などを含めて長期にわたり社会に影響を与える疾患である。日本における多剤耐性結核の比率は、未治療患者では0.7%と高くはないが、既治療患者では9.8%であり、さらに多剤耐性結核中の超多剤耐性結核の比率は29%と世界の中でも特異な高さである。本検討の目的は、関東地区の郊外にあるNHO茨城東病院と都会にある複十字病院の多剤耐性結核の治療状況と予後を中心とした状況を明らかにすることである。

感受性結核との症例対照での検討は行っていないが、複十字病院例の検討から明らかに、感受性結核より、若年者および外国人に多くみられている。若年者、外国人に耐性結核が多いことはサーベイランス上報告されており(結核、2012;87:783-787)、外国人結核の出身国としては中国が最多である。母国の薬剤耐性頻度は、中国では初回治療の6%、フィリピンでは4%、韓国では3%であり、中国からの多剤薬剤耐性結核が多いのは、十分に予測される場所である。

死亡を含む治療失敗7例、菌陽性転出が7例と排菌が停止しない例が見られており、隔離を行う場合は長期となることが予測される。新たな薬が今後登場する予定であるが、単一薬剤では治療成功へ導くことは不可能であり、新たな抗結核薬の開発だけでなく、本研究が取り組む多剤耐性結核に対する新規治療用DNAワクチンの実用化が強く待たれる場所である。

E. 結論

関東地区(NHO茨城東病院、複十字病院)の多剤耐性結核症例状況を後ろ向きにカルテ調査した。

2002年1月より2013年10月において、上記の病院において231例の多剤耐性結核症例が診療された。治癒した例は約半数であり、多剤耐性結核の治療は難渋していた。

多剤耐性結核の治療上、新たな抗結核薬の開発だけでなく、本研究が取り組む多剤耐性結核に対する新規治療用DNAワクチンの実用化が強く待たれる場所である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

A. 国際発表

1. T. Saito, PhD, S. Tsurusaki, MD, N. Onda, MD, K. Fujita, MD, J. Kanazawa, MD, Y. Tsunoda, MD, H. Takoi, MD, S. Rin, MD, K. Hayashihara, MD, Ph.D, K. Koike, MT, M. Kobayashi, MT, S. Fukai, MD, Ph.D [Poster Board # 511]: Investigation Of Usefulness Of LAMP-Based Loopamp Tuberculosis Complex Detection Reagent Kit, [Publication Page: A5343] AMERICAN THORACIC SOCIETY (ATS), May 22, 2013 (Philadelphia)

B. 国内発表

1. 林原賢治, 恩田直美, 鶴崎聡俊, 藤田一喬, 金澤潤, 角田義弥, 蛸井浩行, 林士元, 齋藤武文: 結核感染リスクの少ない若年者検診における QFT の意義. 第 53 回呼吸器学会学術講演会, 2013 年 4 月 20 日, 東京都
2. 鶴崎聡俊, 恩田直美, 藤田一喬, 金澤潤, 角田義弥, 林士元, 林原賢治, 齋藤武文, 御手洗聡: PZA に対し未治療単独耐性を示した肺結核の 1 例, 第 204 回日本呼吸器学会関東地方会, 2013 年 5 月 25 日, 東京都
3. 中澤真理子, 重政理恵, 藤田一喬, 金澤潤, 角田義弥, 根本健司, 林士元, 高久多希朗, 林原賢治, 齋藤武文: 当院における肺結核症に対するリファブチン使用例の検討. 第 198 回茨城県内科学会, 2013 年 6 月 8 日, 水戸市
4. 金澤潤, 中澤真理子, 藤田一喬, 角田義弥, 根本健司, 林士元, 高久多希朗, 林原賢治, 齋藤武文, 梅津泰洋: 陰影が遊走した肺結核の 1 例, 第 199 回茨城県内科学会, 2013 年 10 月 27 日, 水戸市

多剤耐性結核に対する新規治療用DNAワクチンの 効率的な開発計画作成と臨床開発の方策に関する研究

研究分担者 三上礼子 東海大学医学部基盤診療学系臨床薬理学 講師

研究要旨

新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業の研究課題として行われる多剤耐性結核に対する新規治療用ワクチンの開発計画および実施の薬事規制上の問題と円滑な開発の方策について検討する。

A. 研究目的

新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業の研究課題として行われる多剤耐性結核に対する新規治療用 DNA ワクチンの開発計画および実施の薬事規制上の問題と円滑な開発の方策について検討する。

B. 研究方法

ワクチン開発の新規技術である DNA ワクチンの国内開発について、非臨床段階としてワクチン成分およびアジュバント成分それぞれの開発管理が必要であり、薬効薬理試験・安全性試験および製造関連の規格設定のためにクリアすべき項目を整理する。また、臨床段階、first in human 試験を実現するための臨床試験計画についても検討し、いずれも規制当局との面談、コミュニケーションを適宜実行し開発の具体的な方法を明らかにする。

(倫理面への配慮)

当施設では直接実験動物での検討や臨床試験への被験者の組み入れは行わないため、倫理審査等を行っていない。被験者個人情報等について

は直接扱わないが、副作用報告などの情報については漏洩等のないよう十分配慮している。

C. 研究結果

当研究課題の厚生労働科学研究補助採択に先立って行われた医薬品医療機器総合機構 (PMDA) との薬事戦略相談および事前面談において、国内での DNA ワクチン開発のガイドライン策定を目標として、当ワクチンの国内開発計画は行われるべきことが確認されている。

本剤の治験開始については大腸菌のマスターセルバンク整備、品質試験、プラスミド DNA の治験薬 GMP 製造、長期安定性試験を経て薬効・毒性・安全性の非臨床試験が必要と想定される。

また、治療対象としての多剤耐性結核患者数は国内で年間 200 名程度と推測されるが、その希少性や感染症としての管理の困難性などを勘案すると医師主導試験として遂行せざるを得ないことが予測される。研究班としては国立病院機構近畿中央胸部疾患センター、国立病院機構東京病院をはじめとした呼吸器感染症専門部門を

有する病院のネットワークを利用して多剤耐性結核患者の被験者を確保できる。

臨床研究の安全性評価として有害事象を注視し、また有効性評価項目としては多剤耐性結核菌の挿菌陰性化や挿菌数減少などを想定しているが、具体的な計画については未だ検討段階である。

D. 考察

ワクチン開発の新規技術であるDNA ワクチンの国内開発については、未だその道筋がついておらずガイドライン策定が必要な段階である。米国での開発品については臨床試験段階からの参加（国内治験）が可能であるが、今後待望される国産 DNA ワクチンの開発については実質的な第 I 相試験、いわゆる first in human 試験の実現とそれに至る非臨床試験の充実が必須である。ワクチン成分およびアジュバント成分それぞれの開発管理が必要であり、各研究機関での成果と方針について検討していきたい。

E. 結論

初年度として、本剤の規格・製造、非臨床および臨床の開発方針についてはいまだ検討中であるが、今後も研究者相互および規制当局とのコミュニケーションを図り開発の予定である。

F. 健康危険情報

本施設からは特になし

G. 研究発表

1. 論文発表 (0 件)

2. 学会発表

A. 国際学会 (0 件)

B. 国内学会 (0 件)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし