

表37

(岡田、中島)

委託(信頼性基準)

1. 「サルの血中ヒトIL-12濃度測定法の検討及びバリデーション」

HVJ-E/HSP65 DNA+IL-12 DNAワクチンをカニクイザルに投与した時の、サル血中のヒトIL-12濃度を測定するための分析系を確立。

- ①測定対象:ヒトIL-12タンパク質(p35及びp40のヘテロダイマー)
- ②サルの血漿、血清
- ③ELISA法
- ④バリデーション項目:特異性、添加回収、希釈直線性、日内再現性、日間再現性、凍結融解安定性、保存安定性

表38

委託(信頼性基準)

2. 「HVJ-E/HSP65 DNA+IL-12 DNAワクチンの投与液測定法バリデーション」

- (1) 本ワクチンは、ワクチン本体であるプラスミドDNA (pDNA) 及びアジュバントであるHVJエンベロープ (HVJ-E) の2剤からなる混合製剤。
- (2) 本剤の投与液中に含まれる上記2成分の濃度を測定する分析系を確立。

- ①測定対象:pDNA及びHVJ-E
- ②pDNAは吸光度(A_{260})
HVJ-Eはノイラミニダーゼ活性(合成蛍光基質を用いた酵素活性測定法)
- ③検討項目:検量線、同時再現性、特異性、添加回収

表39

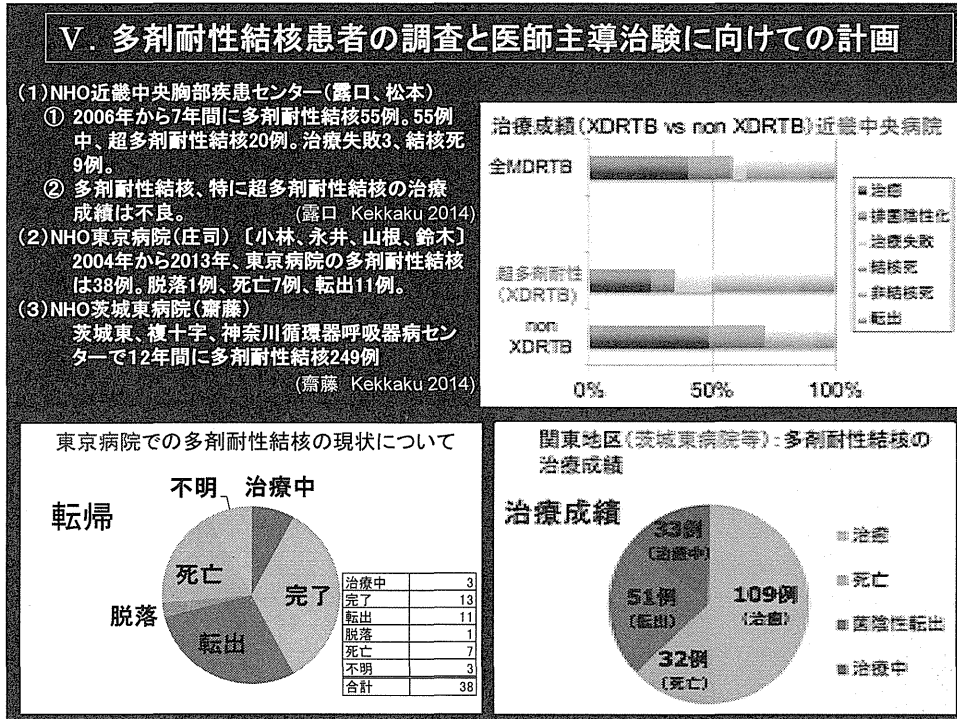


表40

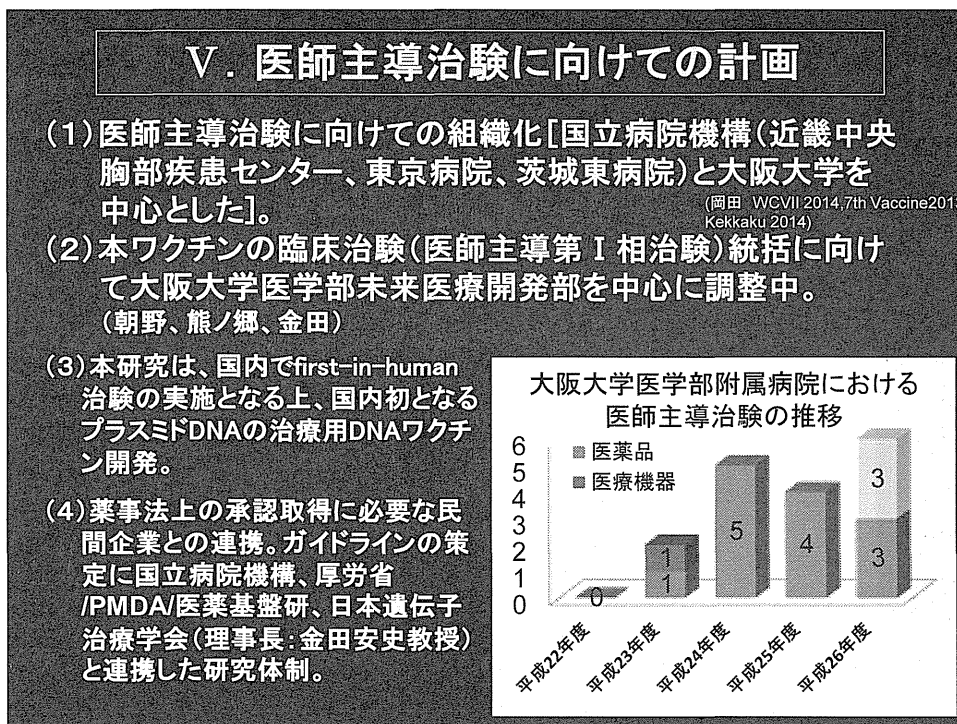


表 4 1

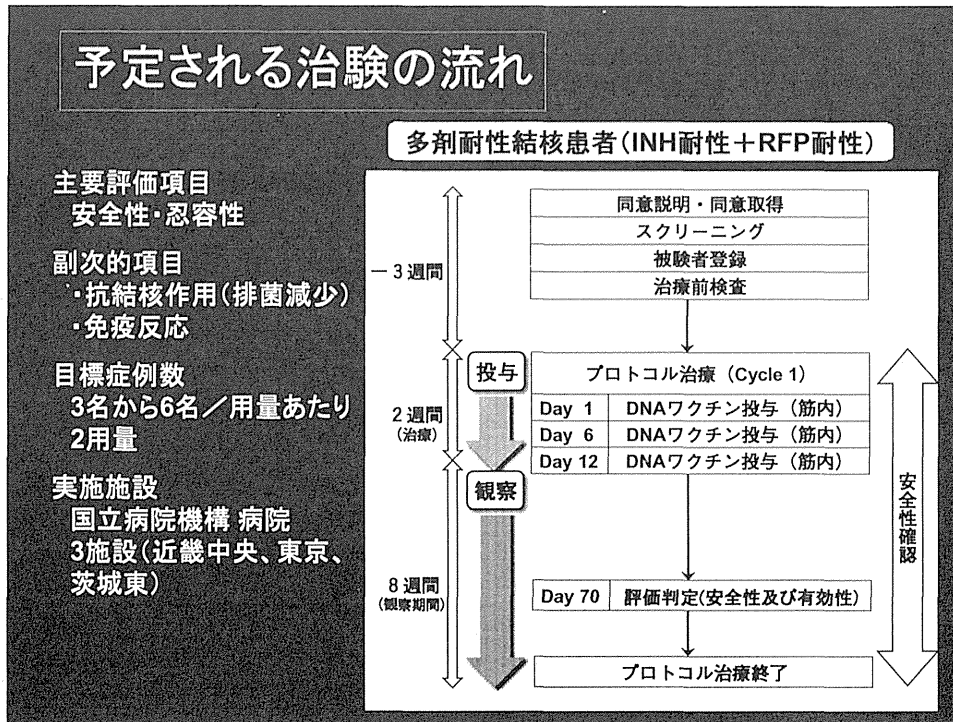
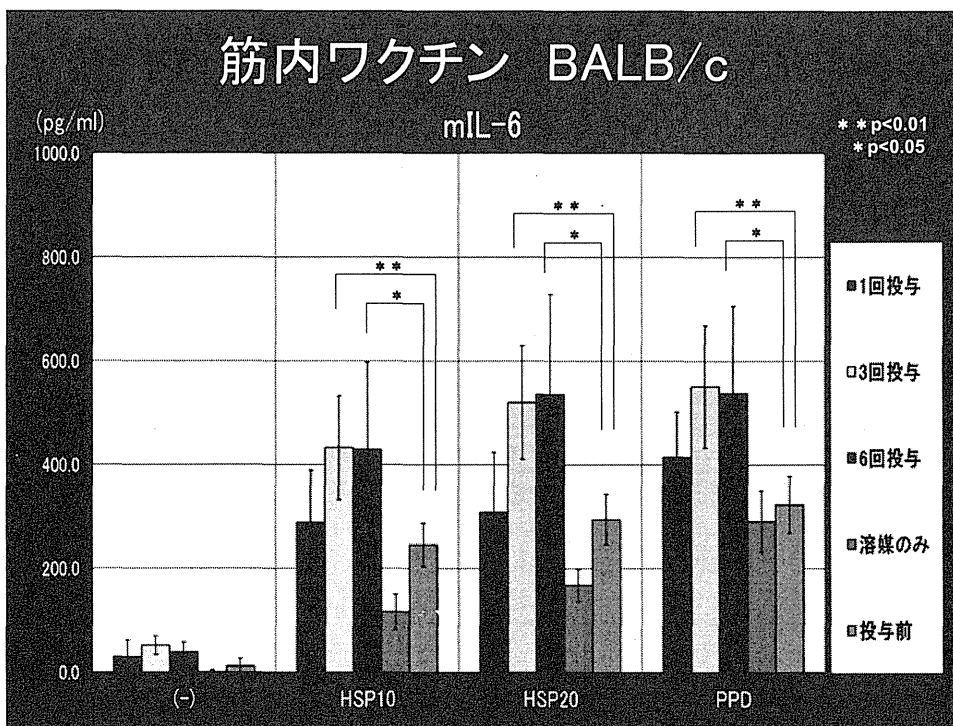


表 4 2



(11) 治験薬製造用のpVAX/HSP65 DNA+ヒトIL-12 DNAの大腸菌マスターセルバンク (MCB) を分担研究者中島俊洋と共にAMBIS社に委託して作製した (表7、表9)。

1) 構築したバンクシステムによるプラスミドDNAの試験製造

- ・ 昨年度作成した大腸菌のマスターセルバンク (MCB) を用いて、本DNAワクチンのワクチン成分であるプラスミドDNA [pVAX/HSP65 DNA+ヒトIL-12 DNA] (pVAX1-IgHSP65-hIL12と同じ) のGMP製造を実施した。
- ・ 製造はGMPパイロットプラント内で50Lスケールのステンレスタンク培養により実施した。
- ・ 臨床試験用や安全性試験に使用する事を想定し、生物由来原料を含まない原材料を使用して培養を行い、菌体回収、菌体破碎を行なって原料となる粗精製液を調製した。
- ・ 医薬品製造で実績のあるカラムクロマトグラフィシステム、精製用樹脂を用いて精製、バッファー置換、濃縮を行なって原薬となるプラスミド溶液を調製した。
- ・ その後、無菌ろ過、濃度調整の工程により無菌製剤化を進め、最終製剤化として遮光バイアルへの充填、シリコンコートしたゴム栓の打栓を実施した。
- ・ 製剤化したプラスミドDNA [pVAX/HSP65 DNA+ヒトIL-12 DNA] (pVAX1-IgHSP65-hIL12と同じ) 溶液は、液剤として冷凍庫で凍結保存した。
- ・ 現在のところ1回あたりのGMP製造スケールはバイアル数で200本から400本程度 (品質管理試験用バイアルも含む) を想定してGMP製造を実施している。
- ・ 製造したプラスミドDNAについては、品質試験を実施し、暫定規格を設定するための根拠とな

るデータを数バッチ分取得している。

- ・ 暫定規格項目については、プラスミドDNAは大腸菌で製造されるバイオテクノロジー応用医薬であると考えられたため、適用となるガイドラインとしてICHのガイドライン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」 (医薬審発第571号、平成13年5月1日付) を参考にして、規格項目の設定を行った。
- ・ 具体的にはガイドラインの「4. 規格及び試験方法」内容に従って試験項目の設定を進めることとした。製剤の暫定規格としては、ガイドラインの「4.2.1 外観・性状」、「4.2.2 確認試験」、「4.2.3 純度と不純物」、「4.2.4 力価」、「4.2.5 物質質量」、「4.2.6 その他の一般的試験項目」の各項目の内容に準拠して設定することが妥当であると考えた。
- ・ 品質試験については、その試験目的によりバリデーション試験の評価項目を設定し、試験としての適格性を適宜確認している。
- ・ 性状試験、不溶性微粒子試験、不溶性微異物試験、pH 試験、浸透圧試験、無菌試験、エンドトキシン試験については、それぞれ日本薬局方の記載に従って手順書を作成し、試験を実施している。
- ・ 一方、塩基配列、制限酵素地図試験、DNA 濃度、純度試験、吸光度比 (A260/A280)、宿主DNA、宿主RNA、宿主たん白質試験、たん白質含量試験などの試験については、科学的根拠に基づいて社内で試験手順書の策定、バリデーション試験による妥当性の検証を行っている。試験製造を実施した数バッチの品質試験データ、及びガイドラインなどの記載内容に基づいて暫定的に設定した規格値を適宜調整し、治験薬としての規格設定を進める計画である。
- ・ このように試験製造のデータを蓄積して規格設定を進める事で、純国産の革新的な治療薬の国内での製造体制を構築する計画である。

2) DNAワクチンの非臨床試験のデータパッケージ案の作成

- ・ プラスミドDNAをワクチン成分とし、アジュバント成分としてHVJ-Eを添加するワクチンについては、国内で初めての治験を実施する事となる。また、計画している治験は、first in humanの治験であるため、国内でプラスミドDNAをワクチン成分とする医薬品開発に必要なガイドライン策定にも貢献することも考慮して開発を進める事としている。
- ・ そのため、平成26年度は、昨年度に引き続き治験届けまでに必要となる非臨床試験のデータパッケージ案の策定を進める事とした。
- ・ 平成25年度にプラスミドDNAを用いた医薬品の開発について、国内外のガイドラインについて調査を行った結果、

① WHOのDNAワクチンの品質及び非臨床評価のガイドライン[Annex 1 Guidelines assuring the quality and nonclinical safety evaluation of DNA vaccines (WHO Technical Report Series No 941, 2007)]と、

② FDAの感染症用プラスミドDNAワクチンのガイダンス[Guidance for Industry: Considerations for Plasmid DNA Vaccines for Infectious Disease Indications (U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research, November 2007)]

の、2種類のガイドラインを参考とすることが、最も適切であると考えられた。また、ワクチン開発におけるガイドラインについても参考にする必要があると考えられたため、ワクチンに関するガイドラインについて調査した結果、

③ WHOのワクチンの非臨床評価のガイドライン[Annex 1 WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines (Adopted by the 54th meeting of Expert Committee on Biological Standardization, 17-21 November 2003.)]

を、参考にする事が適切であると考えられた。

- ・ 平成26年度に更に確認を進めた結果、① WHOのDNAワクチンの品質及び非臨床評価のガイドライン[Annex 1 Guidelines assuring the quality and nonclinical safety evaluation of DNA vaccines (WHO Technical Report Series No. 941, 2007)]

④ WHOのワクチンの非臨床評価のガイドライン[Annex 1 WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines (WHO Technical Report Series No. 927, 2005)]

⑤ WHOのワクチンアジュバントとアジュバント添加ワクチンの非臨床評価のガイドライン[Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccines adjuvants and adjuvanted vaccines (Adopted by the 64th meeting of the WHO Expert Committee on Biological Standardization, 21-25 October 2013)]

を、参考とする事が適切であると考えられた。そこで、①、④、⑤のガイドラインを参考にして非臨床試験パッケージ案の策定を行った。

(12) F0を持つ融合能のないHVJ-EやF1/F2をもつ融合能のあるHVJ-E、またHN欠損のHVJ-Eを初代培養マクロファージやP388D1にかけてもIL-18の発現は増強された。この発現はNF- κ Bの阻害剤で激減した。F、HNを欠損したHVJ-EではIL-18の発現は起こらなかった。F1/F2をもつHVJ-Eをp388D1細胞にかけると、IL-18, Caspase 11, Caspase1の発現が増強された。なおマクロファージ以外の細胞 (T cell, B cell, NK cell) からは、HVJ-EによりIL-18の賛成は誘導されなかった (金田)。

(13) 本分担研究では、近畿地区の結核診療施設の結核患者の臨床試験統括。結核ワクチンの薬効解析基盤の確立に着手した。結核ワクチンの薬効解析のためのマクロファージ機能解析を行った (熊ノ郷)。

(14) 茨城東病院、複十字病院、神奈川循環器呼吸器病センターで1年間に診療したMDR-TB患者数は18例で、性別は男性11例、女性7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50歳 (range

17歳～85歳)であった。国籍は、日本人13例、中国人2例、その他のアジア2例、その他の地域1例であった。多剤耐性結核のうち、XDR-TBは2例でXDR以外は15例であり、昨年の報告とほぼ同様であった。治療について新規抗結核薬であるデラマニドが使用開始となった症例は判明しているだけで2例あった。

2002年1月～2014年10月に経験したMDR-TBの治療成績の現状について

患者背景：性別：男性170例、女性79例、平均年齢：50歳(17歳～99歳)、日本人186例、中国人27例、韓国人11例、その他アジア18例、その他の地域7例、XDR-TB：39例 XDR以外：210例に対し、その治療成績は治癒は109例(48.4%)、死亡32例(14.2%)、菌陰性転出51例(22.7%)、治療中33例(14.7%)であった(齋藤)。

(15) 平成26年度の実績として、医師主導治験4件を開始し、新薬シーズとしての治験外臨床研究5件を開始した。ワクチン関連ではマラリアワクチンの健常人を対象とする第I相試験が終了し、その過程において、諸種の問題を解決しながら、より精度の高いI相試験の実施が可能となってきている(朝野)。

(16) 男性が37人(平均年齢62.1歳)、女性が18人(平均年齢52.3歳)であった。基礎疾患は糖尿病11人、悪性腫瘍8人、慢性腎不全3人、間質性肺炎2人などであった。結核の治療歴に関しては、初回治療例が26人、既治療例が29人であった。55人中、超多剤耐性結核(XDR-TB、INHとRFPに加えて、アミカシン・カナマイシン・カプレオマイシンの少なくとも1つといずれかのフルオロキノロン剤に対して耐性を示す結核)は20人(36.4%)であった。治癒と排菌陰性化を合わせて治療成功とすると、全症例での治療成功率は58.2%であり、要因ごとの治療成功率は以下のとおりであった。

- ・初回治療例 69.2%、既治療例 51.7%
- ・XDR-TB例 35.0%、non XDR-TB例 71.4%
- ・手術を行った例 85.7%、手術を行わなかった例 51.2%(露口)

(17) 2006年から2013年までの大阪府結核予防会大阪病院にて得られたストレプトマイシン(SM)、イソニアジド(INH)、リファンピシン(RFP)に対する薬剤耐性結核は以下の通りであった。

SM耐性結核、RFP耐性結核患者数は減少傾向であるが、INH耐性結核患者数は2010年以降上昇傾向にあった。超多剤耐性結核患者数は0であった(松本)。

(18) 2004年から2015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43名であった。性別は、男性35名、女性8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7名、治療中断脱落1名、死亡8名(退院後の死亡は含まず)、転出(帰国含む)10名、治療継続6名(内3名は後に死亡、他の3名は東京病院で治療中あるいは観察中)、不明11名(計43名)であった(庄司)。

(19) 当研究課題の厚生労働科学研究費補助金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が行われるべきことが確認されている。

治療用ワクチン開発については、非臨床・臨床ともに国内での評価ガイドラインの整備の必要性は認識されている。現行ではWHOによるワクチンアジュバントとアジュバント添加ワクチンの非臨床評価ガイドラインが提示されており、これらを参考として開発計画が進められている。

国内での治療用ワクチンの開発にあたっては、再生医療等の安全性確保等に関する法律が近年整備されつつあり、研究開発段階では再生医療等安全性確保法の対象とされ、また製造販売許可申請にあたっては医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の適応対象として明示された。さらに具体的評価内容について、今後この多剤耐性結核に対するDNAワクチン開発という具体例をもとに整備される必要がある。

非臨床評価とともに、臨床評価方法についても具体的計画策定の段階に近づいている。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から、当面は医師主導治験として計画実行されることになる見通しである。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予定である。

臨床研究の有効性評価指標についても、重篤感染症である多剤耐性結核患者を対象とすることの倫理性も踏まえ、今後さらに検討していく必要がある（三上）。

(20) 岡田全司と三上博士とのPMDA薬事戦略相談に向けての打ち合わせ。
平成27年3月24日に研究打ち合わせを行った。

- ① PMDAの先生方には、何回も事前面談で当班のことを相談できる。
- ② 少なくとも5～6回までは相談できる。
- ③ 電話での相談でも可能なので、その方向性も考えたら良いのではとの三上（PMDA委員）博士の suggestionあり。
- ④ アカデミアからの対面助言は費用面で考慮される。

D. 考察

I. 用法用量試験

①用量試験等 (表30、31)

現在マウスワクチン用量予備試験が進行している。マウス薬効試験 (結核菌抑制) を行うとともに、マウス免疫原性本試験のプロトコールを計画中である。

②表30に記載した如く、(a)マウスワクチン用量予備試験。(b)マウス薬効試験 (結核菌抑制)。(c)マウス薬効用法・用量試験 (外注) (信頼性基準適合試験)を行う必要があり、これらの計画を立案中である。すなわち、表31に記載した如く、HVJ-E/HSP65 DNA + IL-12 DNAワクチンのpDNAとHVJ-Eの比率を全て1:1としてpDNA 25 μ g/マウスとアジュバントHVJ-E 25mNAU、pDNA 100 μ g/マウスとアジュバントHVJ-E 100mNAU、pDNA 200 μ g/マウスとアジュバントHVJ-E 200mNAUとして、これら三種の用量検討を行う計画である。

③さらに、ワクチン投与回数検討を、マウスの系でHSP65 DNA + IL-12 DNAワクチン:HVJ-Eを1:1の比率で1回、3回、6回/2週間以内で投与して、何回投与が最も強力なワクチン効果 (IFN- γ 、IL-2等)を得るか検討する必要があり、これらの実験を計画中である。

④安全性試験に用いる被験物質を確定するには、ワクチン成分であるプラスミドDNAと、アジュバント成分であるHVJ-Eの混合比を決定する必要があり、マウスに対する免疫原性を指標として岡田らは研究を行った。免疫原性に関する強い条件はpDNA:HVJ-Eは1:1であった。今後、同定した混合比で薬効薬理試験 (用法用量設定試験、感染防御試験など)、安全性試験 (一般毒性試験、安全性薬理試験など)を実施する必要がある。

混合比1:1でHVJ-E/HSP65 DNA + ヒトIL-12 DNAワクチンを被験物質として単回皮下投与一般毒性試験をサルで行った。種差を考慮してカニクイザルへの投与により本剤の毒性について確認した結果、血液学的・血液生化学的毒性変化は認められないことが明らかとなった。

⑤臨床投与経路である筋内投与で、一般毒性試験と安全性薬理試験を行い、HVJ-E/HSP65 DNA + ヒトIL-12 DNAワクチンの毒性について確認する計画である。

II. 治験までに必要な書類等

- ① 治験計画書
- ② 治験届
- ③ IRB申請
- ④ GLP毒性試験 (サル)
- ⑤ 信頼性基準適合の薬効薬理試験完了 (マウス)
- ⑥ 抗結核作用試験 (マウスの結核感染モデルでの治療効果)
- ⑦ 6ヶ月安定性試験 (6ヶ月長期安定性データ取得)
- ⑧ IRB承認取得
- ⑨ PMDA対面助言
- ⑩ ①反復投与毒性試験
一般毒性と局所刺激性試験を含む
- ②動態試験 (TK) はワクチンの投与で発現するヒトIL-12蛋白の血中動態を測定
- ③中枢神経系に関する安全性薬理試験組み込み (GLP)
- ⑪ 安全性薬理試験 (サル心血管系、体温及び呼吸器系に及ぼす影響 (GLP))
- ⑫ 用量設定試験 (マウス) 本試験
- ⑬ 投与回数設定試験 (マウス) 本試験
- ⑭ 臨床治験 (第I相、first in human試験)
- ⑮ 同意説明文書
- ⑯ 治験薬GMP製造
- ⑰ 今後、医師主導治験の実施計画書、治験薬概要書、同意説明文書、治験薬の規格及び安全性など、新規医薬品としての開発に必要な項目について、PMDAと事前相談、対面助言を実施し、開発を進める。
- ⑱ PMDAの薬事戦略相談を行い、国内で初めてとなる治験の実施に必要な項目に関して打ち合わせ・相談を行った。規制当局との合意形成を進めた。さらに、治験を行うとともに国内のガイドライン策定に向けた準備を行いたい。

III. 昨年度構築した治験薬GMP製造に使用する大腸菌のセルバンクシステム (マスターセルバンク: MCB) を用いて、本DNAワクチンのワクチン成分であるプラスミドDNA (HVJ-E/HSP65 DNA+IL-12 DNA) のGMP製造を実施した。

- ①製造したプラスミドDNAの品質確認データを取得し、暫定的に設定した規格設定項目と暫定規格値の調整を検討した。一部試験法などについては検出感度

などの課題がある事も明らかとなったため、今後複数の製造バッチの品質試験データを取得し、取り纏めた結果に基づいて品質規格の調整を進める必要があると考えられた。また、暫定規格の調整結果を取り纏めた後に、その妥当性についてPMDAと相談し、治験薬の規格設定を進める必要があると考えられた。

②非臨床試験のデータパッケージについては、3種類のガイドラインを参考にして改定案を策定し、その内容についてPMDAの薬事戦略相談を利用して確認を進めた。その結果、一部デザインの変更を行う方が適切である事が明らかとなったため、相談内容を反映して非臨床試験を進める事となった。今後も適宜PMDAの薬事戦略相談を利用し、着実に開発を進めていく事が適切であると考えられた。

IV. 期待される成果

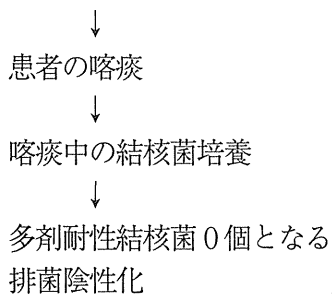
1. ヒト臨床応用

新しい結核治療ワクチン

- ・本邦で毎年200人の多剤耐性結核患者を治療・救命 (表43)
- ・毎年150万人の結核死亡者を治療・救命可能
- ・多剤耐性結核・XDR-TBを治療 (世界で毎年50万人) (表43)
- ・スーパー・スプレッダー多剤耐性結核を治療可能 (岡田、井上、露口、庄司、齋藤、朝野、松本、熊ノ郷、三上)

2. 第I相医師主導治験評価

結核ワクチン筋内投与



V. 特色・独創的な点

1. 有効性の実証 (表44、表45)

- ① カニクイザルの結核感染モデルで、HVJ-エンベロップ/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。

世界でも類例のない独創的ワクチン

(Vaccine 2009, Human Vaccine 2013)

- ② マウス多剤耐性結核感染モデルで、ワクチン投与群では肺・肝臓・脾臓の結核菌数が減少、更にマウス超多剤耐性結核 (XDR-TB) 感染モデルで、ワクチン投与群は、生存率を改善 (表46、47、48)

(Vaccine 2009, Human Vaccine 2011, 2013)

2. 医師主導治験の実施に向けた準備状況 (表49)

- ① PMDA薬事戦略相談を実施。DNAワクチンで個別面談を実施済、事前面談も平成25年6月及び平成26年12月に実施。

アジュバント (HVJ-エンベロップ) については規格・安全性の対面助言を既に実施

- ② アジュバントについては、大阪大学が本年度よりGCP医師主導治験を実施する計画で、医師主導治験を支援する体制を確立

- ③ HVJ-エンベロップ

(1) 不活性化センダイウイルス粒子

(2) 一本鎖RNAが強力なアジュバント作用

(RIG-I活性化：キラーT分化、NK分化、制御T抑制)

(3) 癌治療に臨床応用され、すでに治験薬GMP製造

(4) HVJ-EのF蛋白質がマクロファージの膜蛋白質に作用してNF- κ Bのシグナルを活性化してIL-18の転写を増強する。一方、Caspase 11, Caspase 1も同じようにしてHVJ-Eによって発現増強される。Caspase 11はCaspase 1を活性化し、Caspase 11はIL-18のmaturationを促進してIL-18を分泌させることが分かっており、HVJ-Eはいずれのステップにも関わって、IL-18の産生を促進していると推察される。IL-18のELISAが可能な抗体が入手できなかったため、培養液中に分泌されたIL-18を直接測定はできなかった。しかし、IL-12蛋白質とHVJ-EをマクロファージとT cellを含む脾臓細胞に作用させ、産生されるIFN- γ を測定する系を用い、IL-18の抗体やIL-18受容体の抗体の共存により、IFN- γ の産生が劇的に抑制されることが明らかにな

った。このことより間接的にHVJ-EによりマクロファージからIL-18が産生、分泌されていることが示唆された。マクロファージの膜表面にF受容体があることが示唆されるが、今まで報告がない。F蛋白質とP388D1の膜分画を作用させて、免疫沈降させた中から、複数の受容体候補が見つかり、今後さらに解析を進める。

- ④ 民間企業と共同で開発を進める計画であり、本計画に従ってGLP試験、治験薬GMP製造（AMBIS社）等を実施し、3年以内にGCP準拠の医師主導治験を実施可能

3. 明確な出口戦略（表50）

- ① 多剤耐性結核など対応可能な病院が国立病院機構等に限定される感染症の治療用ワクチンを、PMDA、大阪大学、遺伝子治療学会、企業が新技術（DNAワクチン）で開発、ガイドライン策定に繋げる産学官共同研究
- ② 民間企業（ジェノミディア）が参加。薬事法に基づく承認取得までの出口戦略を明確にした研究

4. 承認取得までのロードマップ

IRB承認取得、できれば治験届まで進め、第1相の医師主導治験を開始。
その後オーファン申請を行って、第2相治験をもって7年で承認申請に進む計画である（表51）。

5. 予定される治験の流れ

- ・対象疾患はINH及びRFPに耐性の多剤耐性結核患者。
- ・主要評価項目は、安全性・忍容性の評価で、副次的項目としてワクチン治療2ヶ月後の抗結核作用（結核排菌減少）と免疫反応を評価する。
- ・目標症例数は、用量あたり3名から6名とする計画で、2用量の予定。
- ・治験を実施する施設は、国立病院機構の病院3施設で行う計画（表41）。

6. 治験の実施体制

本研究事業は、国内開発を先行させたfirst-in-human治験の実施。
また、国内で初めてとなるプラスミドDNAの治療用ワクチンの開発である。

そのため、ガイドラインの策定につながるよう国立病院機構、規制当局、日本遺伝子治療学会（理事長：金田安史教授）、民間企業が連携した研究体制である（表52）。

7. SM耐性結核、RFP耐性結核患者数は減少傾向であるが、INH耐性結核患者数は2010年以降上昇傾向にありINH耐性結核患者数の上昇に注意を要する。少なくとも我々が今回調べた新規MDR/XDR-TB患者数は過去約10年前と比較すると減少傾向にありDOTSの普及および結核感染対策が功をなしたと考えられる。しかしながら昨年の我々の調査では結核歴が15年以上の慢性持続排菌患者も存在しており岡田等が開発したDNAワクチンへの期待が持たれる（松本）。
8. 結核療法研究協議会（療研）によるわが国の全国調査のデータによれば、2002年にはわが国でのMDR-TBに占めるXDR-TBの割合は、全MDR-TBでは30.9%、初回治療MDR-TBでは31.3%、既治療MDR-TBでは30.8%と報告されており、諸外国と比べてその高い割合が指摘されていた。今回の当院での検討でもMDR-TB全体に占めるXDR-TBの割合は36.4%と高く、わが国での問題と考えられた。
MDR-TBの治療成功率は、一般的に60%前後とする報告が多い。今回の検討でも治療成功率は58.2%とほぼ同等の成績であった。初回治療例のほうが基地両例に比べてやや成績は良好であった。
XDR-TBでは治療成功率は35.0%ときわめて不良であり、XDR-TBの治療成績の向上が今後の大きな課題であると考えられた。手術を行えた症例では、治療成功率は85.7%と比較的良好であった（露口）。
9. 多剤耐性結核患者の調査；
薬剤感受性結核は高齢者、免疫抑制宿主等の一部を除くと問題なく治療することが出来るが、INH、RFPに耐性を示すMDR-TBの薬物治療成績は外科手術を駆使しても治療率50%と低い状態にある。結核専門病院である神奈川循環器呼吸器病センター、複十字病院、茨城東病院であっても2人に1人しか治療出来ていない。多剤耐性結核は、現在の薬物治療では治療が困難な結核であり、本人は元より他への感染、医療費な