

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	用途特許	前立腺癌の治療・予防剤	US8691212 EP2345415	登録 登録
5	用途特許	改変パラミクソウイルスおよびその作製方法	US7858356	登録
6	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)

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	薬効向上	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

2) 出願中の特許

現在出願中の国内特許は、薬効向上のための修飾の特許1件であり、現在審査中である。現在成立に向けた特許庁対応(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(表7)。

HVJ-EによるマクロファージからのIL-18産生増強機構、及びIL-18とIL-12の協調的なT細胞からのIFN- γ 産生増強機構の解析

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。我々が開発した多剤耐性結核に対する治療ワクチンは、結核菌の抗原であるHSP65遺伝子とサイトカインのIL-12遺伝子を融合したプラスミドDNAをHVJ-Eに封入している。このベクターを筋肉内投与することにより、結核菌に対する強い免疫反応が誘導されることが分かった。さらにHVJ-E自身がマクロファージに作用してIL-18を誘導できること、このIL-18とIL-12が協調してT cellに作用すると、IFN- γ の産生が誘導されることが分かっている。しかしHVJ-E vector そのものが、マクロファージからどのようにしてIL-18を産生できるのかはわかっていない。本研究では、IL-18の転写の増強は、HVJの膜蛋白質Fが関わっているがHVJ-Eの融合には依存しないこと、NF- κ Bの経路が関与していることが明らかになった。またHVJ-EはマクロファージからCaspase 11の転写を活性化すること、これがCaspase 1を活性化すること、これによってIL-18の活性化が起こり分泌されることが示唆された。

A. 研究目的

IL-12とHVJ-Eを併用すると、マクロファージからのIL-18産生を介してT cellからの、IFN- γ の産生が誘導され、これによって免疫反応が増強される。HVJ-EによってIL-18産生増強が起こる分子機構を明らかにする。

B. 研究方法

マウス脾臓由来の初代培養マクロファージをCD11bの抗体を用いた磁気ビーズ法を用いて分離した。株化細胞としては、マウス腹腔リンパ節由来のマクロファージ細胞株であるP388D1を用いた。HVJ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、遠心法により生成した。LLCMK2細胞にHVJを感染させて24時間以降に培養液中に産生されるHVJは不活性型F蛋白質(F0)を有し融合能を持たない。このHVJを低濃度(0.0004%)のトリプシンで処理するとF1、F2に開裂し融合能を持つようになる。またLLCMK2細胞中にHVJのHN遺伝子に対するsiRNAを導入しておいて、24時間後にHVJを感染させると産生されるHVJはHN蛋白質をほとんど有しないため、HVJ受容体であるガングリオシドに結合できず融合能を欠失したウイルスとなる。また高濃度のトリプシンをHVJに処理し膜蛋白質の

F、HN を分解した融合能のない HVJ も作成した。いずれの HVJ も紫外線 (99 mJoule/cm²) で不活性化し HVJ-E とした。IL-18、caspase 1、Caspase 11 の発現は q-PCR で行った。NF-κB の阻害剤としては、NF-κB activation inhibitor である 6-amino-4-(4-phenoxyphenylethylamino)quinaxoline を用いた。

(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

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-κB 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、Caspase 1 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 の産生は誘導されなかった。

D. 考察

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-κB 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ので、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っており、今後さらに解析を進める。

E. 結論

HVJ-E の F 蛋白質によりマクロファージからの IL-18 の発現が増強され、その経路には NF-κB が関与している。また Caspase 11、Caspase 1 の発現も HVJ-E により増強され、IL-18 の分泌も促進している。

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. Kaneda, Y: 第 11 回日本中性子捕捉療法学会, 教育講演 “ウイルスに学ぶ癌治療戦略”, 2014/7/6, 大阪
2. Kaneda, Y: 第 20 回日本遺伝子治療学会, 理事長講演 “Development of anti-cancer strategies using Sendai virus envelope (HVJ-E) and current status of clinical applications to treat cancer patients”, 2014/8/7, 東京
3. Kaneda, Y: 第 8 回韓国遺伝子細胞治療学会, 招待講演 “Virosome-mediated cancer treatment ~from basic to clinic~”, 2014/10/11, Osong (Korea)

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： 前臨床試験、非臨床試験について他の医師主導治験の経験との比較

研究分担者 井上義一 NHO 近畿中央胸部疾患センター
臨床研究センター長

研究要旨

多剤耐性結核は難治性稀少感染症とも言えるが、本試験は現在、非臨床試験としてマウスの実験結果の確認とサルを用いた研究の準備中である。新規薬剤開発について分担研究者がかかわってきた、稀少難病（リンパ脈管筋腫症、自己免疫性肺胞蛋白症）治験の経験を紹介し、問題点を示し本 DNA ワクチン開発の参考とする。

A. 研究目的

これまで、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、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との報告を行ってきた。

本ワクチンの 1 相試験とその後の臨床試験への取り組みについて、分担研究者の過去の医師主導治験の状況を報告し今後の医師主導治験の参考とする。

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し、問題点を提示する。

（倫理面への配慮）

前臨床試験実施中のため該当無し。

C. 研究結果と D. 考察

【シロリムスを用いたリンパ脈管筋腫症（LAM）第 3 相国際共同臨床医師主導治験】

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。その結果シロリムスの有効性と安全性が確認され 2011 年に出版した（NEJM2011）。この結果を受け PMDA と相談し、薬事承認に向け、第 3 相試験を実施し 2014 年終了した（MLSTS）。

2014 年 7 月 4 日シロリムスは世界に先駆けて我が国で薬事承認され、2014 年 12 月 24 日から処方可能となった。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。一連の成果に対して分担研究者は 2016 年 3 月 27 日 The LAM Foundation（米国患者会）から Scientific Advancement Award を受賞した（シカゴ）。

【肺胞蛋白症（PAP）臨床試験：第 2-3 相医師主導治験、企業治験導入】

分担研究者らは、肺胞蛋白症研究班を通して、特発性 PAP に対して GM-CSF 吸入療法を実施し 2004 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 (AJRCCM2010)。その結果を踏まえ、前臨床試験、医師主導治験準備を進めると同時に、企業試験の誘致のため企業への働きかけを行ってきた。その結果、2 種類の異なる GM-CSF についてそれぞれ医師主導治験と国際共同企業治験の準備が進んでいる。我が国の難病対策により稀少肺疾患に対する薬剤開発が加速しているが、企業の取り組みも同調しつつ有る。承認後の適応拡大など企業にとってメリットがあれば稀少疾患の企業治験も可能である。

【当施設での医師主導治験実施に向けた問題点】

- (1) CRC の関与は必須でありそのためには人件費に対する最低限の研究費の投入が必要。
- (2) 研究費の無い治験は施設に負担をかける事になり、研究者の情熱だけでは実施は困難である。
- (3) 企業治験の場合は SMO を有効利用。
- (4) 患者会からの厚労省、企業への要望書。

【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。患者会はない。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。前臨床試験が無事に終了すれば、稀少疾患で学んだノウハウも生かしながら組織を構築し医師主導治験、企業治験実施に進む予定である (図 1)。

E. 結論

多剤耐性結核を対象とした、DNA

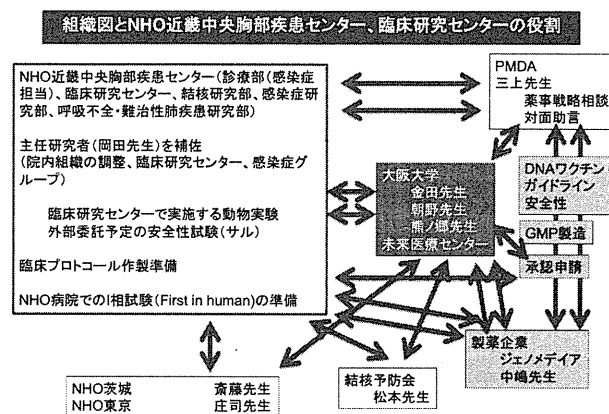


図 1 本研究での組織図案

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くないが、問題点を克服し、開発継続が必要である。

F. 健康危険情報

特記事項無し

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Akasaka K, Tanaka T, Maruyama T, Kitamura N, Hashimoto A, Ito Y, Watanabe H, Wakayama T, Arai T, Hayashi M, Moriyama H, Uchida K, Ohkouchi S, Tazawa R, Takada T, Yamaguchi E, Ichihata T, Hirose M, Arai T, Inoue Y, Kobayashi H, Nakata K. : A mathematical model to predict protein wash out kinetics during whole-lung lavage in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2015 Jan 15;308(2):L105-17.

- 2 . Nakatani T, Arai T, Kitaichi M, Akira M, Tachibana K, Sugimoto C, Hirooka A, Tsuji T, Minomo S, Hayashi S, Inoue Y. : Pleuroparenchymal fibroelastosis from a consecutive database: a rare disease entity?, *Eur Respir J.* 2015 Feb 19. pii:ERJ-02147-2014. [Epub ahead of print].
- 3 . Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, Cottin V, Flaherty KR, Hansell DM, Inoue Y, Kim DS, Kolb M, Nicholson AG, Noble PW, Selman M, Taniguchi H, Brun M, Le Maulf F, Girard M, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, Disse B, Collard HR; INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014 May 29;370(22):2071-82.
- 4 . Richeldi L, Cottin V, Flaherty KR, Kolb M, Inoue Y, Raghu G, Taniguchi H, Hansell DM, Nicholson AG, Le Maulf F, Stowasser S, Collard HR. : Design of the INPULSIS™ trials: two phase 3 trials of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2014, Jul;108(7):1023-30.
- 5 . Ogura T, Taniguchi H, Azuma A, Inoue Y, Kondoh Y, Hasegawa Y, Bando M, Abe S, Mochizuki Y, Chida K, Klüglich M, Fujimoto T, Okazaki K, Tadayasu Y, Sakamoto W, Sugiyama Y. : Safety and pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis, *Eur Respir J.* 2014 Dec 10. pii: ERJ-01980-2013. [Epub ahead of print]
- 6 . Gupta R, Kitaichi M, Inoue Y, Kotloff R, McCormack FX. : Lymphatic manifestations of lymphangiomyomatosis. *Lymphology.* 2014 Sep;47(3):106-17.
- 7 . Gemma A, Kudoh S, Ando M, Ohe Y, Nakagawa K, Johkoh T, Yamazaki N, Arakawa H, Inoue Y, Ebina M, Kusumoto M, Kuwano K, Sakai F, Taniguchi H, Fukuda Y, Seki A, Ishii T, Fukuoka M. : Final safety and efficacy of erlotinib in the phase 4 POLARSTAR surveillance study of 10 708 Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Sci.* 2014 Dec;105(12):1584-90. doi: 10.1111/cas.12550. PMID: 25287435 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 8 . Kanazu M, Arai T, Sugimoto C, Kitaichi M, Akira M, Abe Y, Hozumi Y, Suzuki T, Inoue Y. An intractable case of hermansky-pudlak syndrome,

- Intern Med, 2014 Nov 15;53(22)
2629-2634.
9. Judson MA, Costabel U, Drent M, Wells A, Maier L, Koth L, Shigemitsu H, Culver DA, Gelfand J, Valeyre D, Sweiss N, Crouser E, Morgenthau AS, Lower EE, Azuma A, Ishihara M, Morimoto S, Yamaguchi T, Shijubo N, Grutters JC, Rosenbach M, Li HP, Rottoli P, Inoue Y, Prasse A, Baughman RP, Organ Assessment Instrument Investigators TW. The WASOG Sarcoidosis Organ Assessment Instrument: An update of a previous clinical tool. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2014 Apr 18;31(1):19-27.
 10. Arai T, Inoue Y, Sasaki Y, Tachibana K, Nakao K, Sugimoto C, Okuma T, Akira M, Kitaichi M, Hayashi S. : Predictors of the clinical effects of pirfenidone on idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig.* 2014 Mar;52(2):136-43.
 11. Kinehara Y, Kida H, Inoue Y, Hirose M, Nakabayashi A, Takeuchi Y, Hayama Y, Fukushima K, Hirata H, Inoue K, Minami T, Nagatomo I, Takeda Y, Funakoshi T, Kijima T, Kumanogoh A. : Development of microscopic polyangiitis-related pulmonary fibrosis in a patient with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *BMC Pulm Med.* 2014 Nov 4;14:172. doi:10.1186/1471-2466-14-172. PMID: 25366193 [PubMed - in process]
 12. Matsuda Y, Tachibana K, Sasaki Y, Tsuyuguchi K, Kitaichi M, Inoue Y. : Tracheobronchial lesions in eosinophilic pneumonia. *Respir Investig.* 2014 Jan;52(1):21-7.
 13. Uchida K, Nakata K, Carey B, Chalk C, Suzuki T, Sakagami T, Koch DE, Stevens C, Inoue Y, Yamada Y, Trapnell BC. Standardized serum GM-CSF autoantibody testing for the routine clinical diagnosis of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *J Immunol Methods.* 2014 Jan 15;402(1-2):57-70.
 14. Ishii H, Seymour JF, Tazawa R, Inoue Y, Uchida N, Nishida A, Kogure Y, Saraya T, Tomii K, Takada T, Itoh Y, Hojo M, Ichiwata T, Goto H, Nakata K. : Secondary pulmonary alveolar proteinosis complicating myelodysplastic syndrome results in worsening of prognosis: a retrospective cohort study in Japan. *BMC Pulm Med.* 2014, Mar 5;14:37.

2. 学会発表
省略

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

多剤耐性結核についての臨床的検討

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

イソニアジド (INH) とリファンピシン (RFP) の両薬剤に耐性を示す結核は多剤耐性結核 (MDRTB) と定義され難治性とされている。今回、MDRTB の現状についての評価を行うことを目的として、NHO 近畿中央胸部疾患センターでの 2006 年 1 月から 2012 年 12 月までの MDRTB 症例について臨床検討を行った。全症例は 55 例であり、治療成功率は 58.2% であった。うち超多剤耐性結核 (XDRTB) 症例は 20 例 (36.4%) であり、XDRTB だけをとれば治療成功率は 35.0% ときわめて不良であった。手術を行えた 8 例では治療成功率は 85.7% と良好であった。MDRTB は難治性で、特に XDRTB の予後は不良であり、新たな治療戦略の確立が望まれる。

A. 研究目的

イソニアジド (INH) とリファンピシン (RFP) の両薬剤に耐性を示す結核は多剤耐性結核 (MDRTB) と定義される。MDRTB の治療はきわめて困難であり、ワクチンや新規抗結核薬などを含め、新たな治療法の開発が望まれている。今回の研究では、現時点における MDRTB の治療成績、予後などについて評価を行うために、NHO 近畿中央胸部疾患センターでの臨床的検討を行った。

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 月までの間に入院して加療を行った MDRTB 症例 55 例を対象とし、背景因子、治療成績等について後ろ向きに検討した。当院での治療方針としては、感受性と考えられる薬剤を少なくとも 4 剤以上使用し、可能であれば外科

的手術も行ったうえで、排菌陰性化後 2 年間化学療法を行うことを原則としている。

治療成績は次のように定義した。治癒：化学療法を行って 2 年間培養陰性が持続した例、排菌陰性化：確認できた最後の 1 年間培養陰性が持続した例、治療失敗：確認できた最後の 1 年間に 2 回以上培養が陽性であった例、結核死：治療中に結核で死亡した例、非結核死：治療中に結核以外の疾患で死亡した例、転出：上記を満たさず転院あるいは来院しなくなった例。なお、喀痰を出せなくなった例では、自覚症状、画像所見が安定していれば排菌陰性化とみなした。

(倫理面への配慮)

本研究は診療記録を元にした後ろ向きの検討であり、倫理面での問題は少ないと考えられる。

C. 研究結果

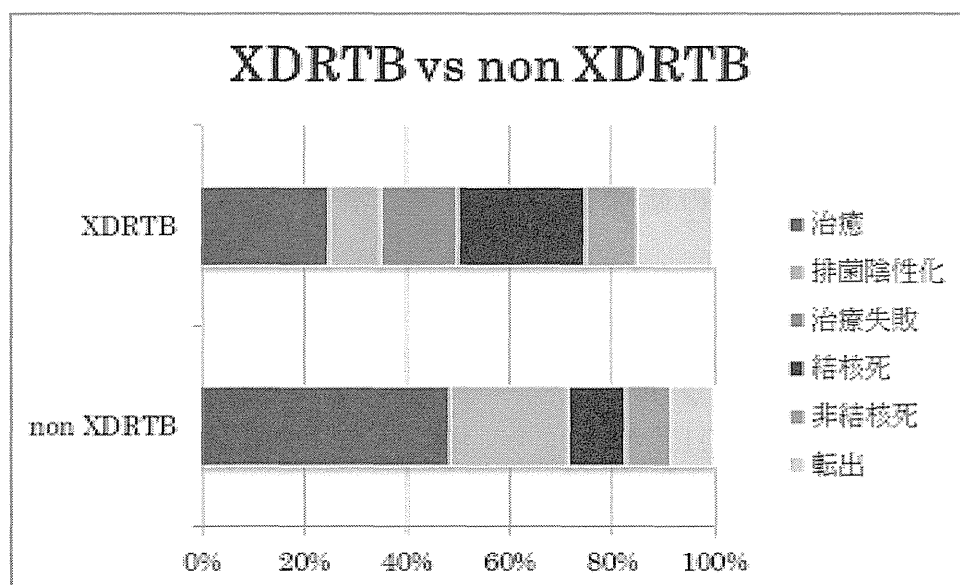
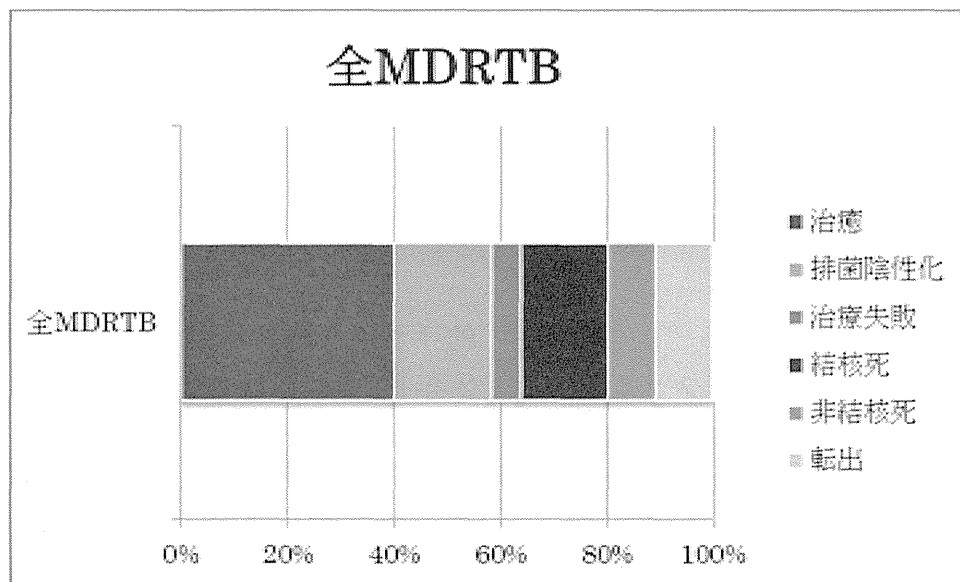
1) 患者背景

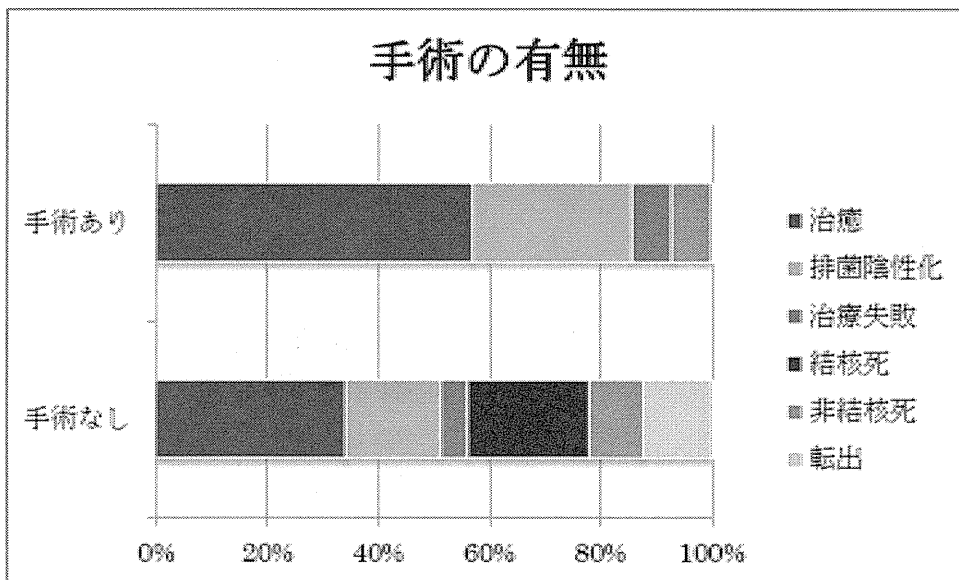
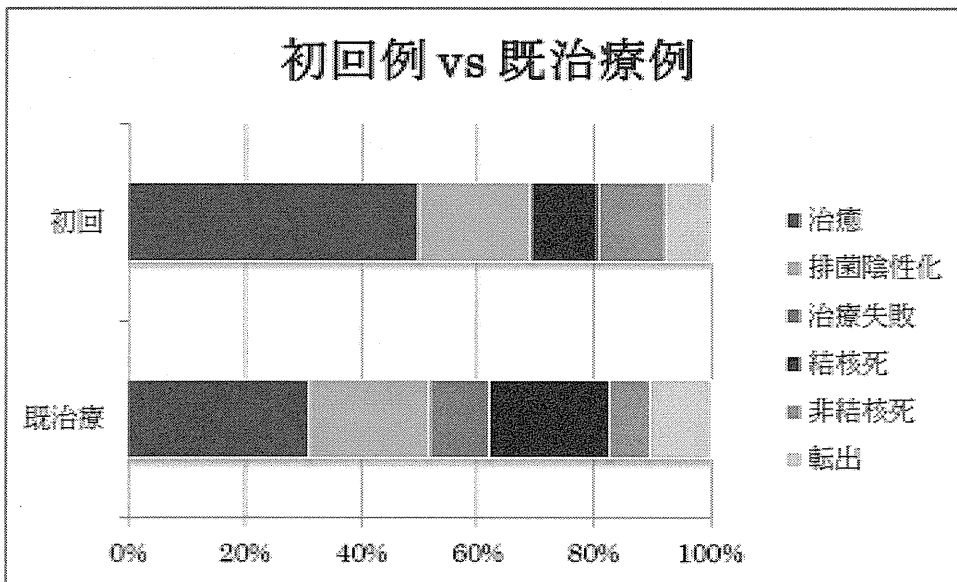
男性が 37 人（平均年齢 62.1 歳）、女性が 18 人（平均年齢 52.3 歳）であった。基礎疾患は糖尿病 11 人、悪性腫瘍 8 人、慢性腎不全 3 人、間質性肺炎 2 人などであった。結核の治療歴に関しては、初回治療例が 26 人、既治療例が 29 人であった。55 人中、超多

剤耐性結核（XDRTB、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。

2) 治療成績

治療成績を以下に示す。





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%
- ・ XDRTB 例 35.0%
- ・ non XDRTB 例 71.4%
- ・ 手術を行った例 85.7%
- ・ 手術を行わなかった例 51.2%

D. 考察

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MDRTBに占めるXDRTBの割合は、全MDRTBでは30.9%、初回治療MDRTBでは31.3%、既治療MDRTB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MDRTB全体に占めるXDRTBの割合は36.4%と高く、わが国での問題と考えられた。

MDRTB 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。XDRTB では治療成功率は 35.0% と
きわめて不良であり、XDRTB 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。

E. 結論

MDRTB の治療成績は満足のいくものではなく、特に XDRTB の予後は不良である。
今後 XDRTB の治療戦略の確立が大きな課題である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yoshida S, Tsuyuguchi K, Suzuki K, Tomita M, Okada M, Shimada R and Hayashi S. Rapid identification of strains belonging to the *Mycobacterium abscessus* group through erm(41) gene pyrosequencing. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014 Jul; 79(3): 331-336.

2. Yoshida S, Arikawa K, Tsuyuguchi K, Kurashima A, Harada T, Nagai H, Suzuki K, Iwamoto T and Hayashi S. Investigation of the population structure of *Mycobacterium abscessus* complex strains

using 17-locus variable number tandem repeat typing and the further distinction of *Mycobacterium massiliense* hsp65 genotypes. *J Med Microbiol* 2015; 64(3):254-261

2. 学会発表

1. 露口一成, 吉田志緒美, 富田元久, 鈴木克洋, 岡田全司, 林清二: 当院における多剤耐性結核症例の検討. 第 89 回日本結核病学会総会, 2014 年 5 月 9 日, 岐阜

2. 露口一成: 結核専門病院の立場から. 第 88 回日本感染症学会総会シンポジウム 3 忘れてはいけない感染症: 結核, 2014 年 6 月 18 日, 福岡

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。
非臨床試験の計画。結核ワクチン薬効解析。患者細胞性免疫測定。

研究分担者 朝野和典 大阪大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨

医師主導治験には、十分な実施体制の整備のみならず、実施における具体的なノウ・ハウの蓄積が必須である。大阪大学医学部附属病院では早期探索的臨床研究拠点として、医師主導治験および臨床研究を着実に実施しつつ、結核ワクチンの医師主導治験実施支援に向けた手順の整備を進めている。

A. 研究目的

結核ワクチン薬の医師主導治験実施のための体制整備

B. 研究方法

医師主導治験の実施のための体制面では、2012年に大阪大学医学部附属病院未来医療開発部が発足し、早期探索的臨床研究拠点として創薬から医師主導治験を実施する体制整備を行ってきた。2014年度には、フェーズ1病棟10床が開設され、健常人を対象とする第I相試験や早期探索的臨床試験が入院の上安全に院内で実施可能となった。

C. 研究結果

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。

D. 考察

これらの経験を踏まえて、医師主導治験を実施上の今後の改善点としては、①IRBにおける審査体制が不十分である。②モニターが医師に近い存在であるために、モニターとしての役割が困難な例がある、③補償の体制が不十分である、④希少疾患を扱う場合が多く、試験期間が長期に渡る場合がある、⑤医師主導治験立案時の支援体制が不十分である。⑥責任医師のGCP教育が不十分である、などの点が抽出されており、本研究の臨床試験の実施に当たっては、このような点のうち施設で解決可能なものを速やかに改善し、協力して実施を遂行したい。

E. 結論

大阪大学医学部附属病院は全国的にも最も多くの医師主導治験および早期探索的臨床研究を実施する体制を整備し、経験を重ねつつある。この実績を基に、多剤耐性結核に対するDNAワクチン開発の医師主導治験の実施に臨みたい。

F. 健康危険情報

異常なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Miyashita E1, Yoshida H, Mori D, Nakagawa N, Miyamura T, Ohta H, Seki M, Tomono K, Hashii Y, Ozono K : Mycobacterium avium complex-associated peritonitis with CAPD after unrelated bone marrow transplantation. *Pediatr Int.* 2014 Dec;56(6):e96-8. doi:10.1111/ ped.12463
2. Hirose T, Hamaguchi S, Matsumoto N, et al. : Presence of neutrophil Extracellular traps and citrullinated histone h3 in the bloodstream of critically ill patients. *PLoS One.* 9·11·2014
3. Piao Z, Akeda Y, Takeuchi D, Ishii KJ, Ubukata K, Briles DE, Tomono K, Oishi K : Protective properties of a fusion pneumococcal surface protein A (PspA) vaccine against pneumococcal challenge by five different PspA clades in mice. *Vaccine.* 2014 Sep 29;32(43):5607-13. doi:10.1016/ j.vaccine.2014.07.108. Epub 2014 Aug12. PMID:25132335 [PubMed - in process] Related citations
4. Hanaki H, Cui L, Ikeda-Dantsuji Y, Nakae T, Honda J, Yanagihara K, Takesue Y, Matsumoto T, Sunakawa K, Kaku M, Tomono K, Fukuchi K, Kusachi S, Mikamo H, Takata T, Otsuka Y, Nagura O, Fujitani S, Aoki Y, Yamaguchi Y, Tateda K, Kadota J, Kohno S, Niki Y : Antibiotic susceptibility survey of blood-borne MRSA isolates in Japan from 2008 through 2011. *J Infect Chemother.* 2014 Sep;20(9):527-34. doi:10.1016 /j.jiac.2014.06.012. Epub 2014 Jul 22. PMID:25066429 [PubMed - in process]
5. Morii D, Seki M, Binongo JN, Ban R, Kobayashi A, Sata M, Hashimoto S, Shimizu J, Morita S, Tomono K : Distribution of Candida species isolated from blood cultures in hospitals in Osaka, Japan. *J Infect Chemother.* 2014 Sep;20(9): 558-62. doi:10.1016/ j.jiac. 2014.05.009. Epub 2014 Jul 5. PMID:25009091 [PubMed - in process]
6. Tomioka H, Nakagami H, Tenma A, Saito Y, Kaga T, Kanamori T, Tamura N, Tomono K, Kaneda Y, Morishita R : Novel anti-microbial peptide SR-0379 accelerates wound healing via thePI3kinase/

- Akt/mTOR pathway. PLoS One. 2014 Mar 27; 9(3):e92597. doi:10.1371/journal.pone.0092597. eCollection 2014. PMID:24675668 [PubMed - in process]
7. Hamaguchi S, Hirose T, Matsumoto N, Akeda Y, Irisawa T, Seki M, Hosotsubo H, Yamamoto K, Tasaki O, Oishi K, Shimazu T, Tomono K: Neutrophil extracellular traps in bronchial aspirates: a quantitative analysis. Eur Respir J. 2014, Jun;43(6):1709-18. doi: 10.1183/09031936.00139813. Epub 2014 Mar 6. PMID:24603817 [PubMed - in process]
 8. Machida H, Seki M, Yoshioka N, Yabuno K, Miyawaki K, Yoshida H, Yamamoto N, Hamaguchi S, Tomono K: Correlation between outbreaks of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection and use of bronchoscopes suggested by epidemiological analysis. Biol Pharm Bull. 2014;37(1):26-30. PMID:24389477 [PubMed - indexed for MEDLINE]
 9. 朝野和典: 院内肺炎. 弦間昭彦 呼吸器疾患診療 最新ガイドライン, 総合医学社, 東京, 44-48, 2014
 10. 朝野和典: 院内感染対策改訂版第2版. 門脇孝 糖尿病 研修ノート, 診断と治療社, 東京, 625-630, 2014
 11. 朝野和典: 肺炎の迅速原因菌検査 グラム染色. 呼吸, 呼吸研究, 2014;33:9. 942-944
 12. 朝野和典: 呼吸器感染症の治療と予防 ストップ肺炎キャンペーン. 日本胸部臨床, 2014;73:S238-S243
 13. 朝野和典: 結核. 感染症道場メディアカルレビュー社, 別冊, 2014;13(3):55-56
 14. 朝野和典: 院内感染, 臨床雑誌, 内科, 南江堂, 113(6):997-999
 15. 朝野和典, 関雅文: 医療・介護関連肺炎 (NHCAP) の概念と診療. 日本内科学会誌, 102(11):2882-2887
- ## 2. 学会発表
1. Hamaguchi S, Yamamoto N, Akeda Y, Anusak Kerdsin, Santanirand Pitak, Seki M, Kumthorn Malathum, Oishi K, Tomono K: Direct LAMP assay from clinical sample for Carbapenem resistant *A. baumannii* ERS Annual Congress Munich 2014
 2. Yamamoto N, Hamaguchi S, Akeda Y, Anusak Kerdsin, Santanirand Pitak, Seki M, Kumthorn Malathum, Oishi K, Tomono K: Nosocomial Transmission of Carbapenem-

Resistant Acinetobacter
Baumannii (CRAb) among ICU
Nosocomial Transmission
of Carbapenem-Resistant
Acinetobacter baumannii
(CRAb) among ICU Patients
Detected by CRAb-LAMP
IDWeek2014

3. Yamamoto N, Ojima M,
Hamaguchi S, Hirose T,
Takagawa R, Matsumoto N,
Irisawa T, Seki M, Tasaki O,
Shimazu T, Tomono K: The role
of neutrophil extracellular
traps against soft tissue
infections.
35th INTERNATIONAL
SYMPOSIUM ON intensive care
and EMERGENCY MEDICINE

4. 一般演題
濱口重人, 明田幸宏, 朝野和典,
大石和徳: 肺炎球菌に対する乳幼
児期の血清疫学調査. 2014, 第
88 回日本感染症学会

5. 一般演題
山本倫久, 濱口重人, 明田幸宏,
関雅文, 大石和徳, 朝野和典:
LAMP 法を用いた多剤耐性アシ
ネトバクター・バウマニ検出法の
確立. 2014, 第 88 回日本感染症
学会

6. 一般演題
宮脇康至, 藪野佳小里, 関雅文,
三輪芳弘, 朝野和典: 当院におけ
る血液培養検体からのカンジダ

属菌の検出状況. 2014, 第 62 回
日本化学療法学会

7. 一般演題
宮脇康至, 藪野佳小里, 関雅文,
三輪芳弘, 朝野和典: メロペネム
1日6g投与の有効性・安全性の
評価. 2014, 第 62 回日本化学療
法学会
8. シンポジウム
「生物学的製剤と感染症対策—そ
の制御に向けての現状と今後の
展望」. 結核, 第 88 回日本感染
症学会, 第 62 回日本化学療法
学会
9. ワークショップ
MRSA 感染症の治療ガイドライ
ンの特徴, 第 88 回日本感染症学
会, 第 62 回日本化学療法学会

H. 知的財産研の出願・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
研究課題の実施を通じた政策提
言(寄与した指針またはガイドラ
イン等)
MRSA 感染症の治療ガイドライ
ン作成委員会「MRSA 感染症の治
療ガイドライン 2014 年改訂版」,
日本感染症学会 2014

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

次年度の平成 26 年度の研究では、初年度の平成 25 年度研究に引き続き、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 年度から 2014 年度までに、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。

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客員研究員により作成された、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 年度および次年度の平成 26 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した。

B. 研究方法

平成 26 年度の研究では、平成 25 年度の研究に追加する形で、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 11 年間にわたって調査し、まとめた。

（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 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。

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。本研究の主眼である医師主導治験の第 I 相が開始されるが、研究を成功に導くためには適格症例の確保が重要

である。

E. 結論

これまでの 11 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 43 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

(略)

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tamura A, Higaki N, Kusaka K, Akashi S, Suzuki J, Shimada M, Suzuki J, Kawashima M, Suzuki J, Oshima N, Masuda K, Matsui M, Yamane A, Nagai H, Nagayama N, Toyota E, Akagawa S, Hebisawa A, Shoji S, Ohta K: Doctor's delay in endobronchial tuberculosis. *Kekkaku* 88(1), 9-13, 2013.

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, Su

zuki 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、神奈川県立循環器呼吸器病センター）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2014年10月において、上記の病院において249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、神奈川県立循環器呼吸器病センター）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、MDRTB）症例状況を NHO 茨城東病院、複十字病院例、神奈川県立循環器呼吸器病センターについて、過去1年間に診療した MDRTB 患者及び 2002 年 1 月より 2014 年 10 月までの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、神奈川県立循環器呼吸器病センター）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

茨城東病院、複十字病院、神奈川県

立循環器呼吸器病センターで1年間に診療した MDRTB 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、XDRTB 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 MDRTB 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、XDRTB：39 例 XDR 以外：210 例に対し、その治療成績の治癒は 109