

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、より精度の高い相試験の実施が可能となってきた。

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、IRBにおける審査体制が不十分である。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、補償の体制が不十分である、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、医師主導治験立案時の支援体制が不十分である。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 Aug 12. 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 the PI3kinase/

- 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 6 g 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