

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：多剤耐性結核に対する新規治療用 DNA ワクチンの開発・実用化に関する研究
2. 研究開発代表者：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）
3. 研究開発の成果
 - I. ワクチン GMP 製造
 1. 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を作製。これを元に、GMP レベルの pVAX/HSP65 DNA+ヒト IL-12 DNA を作製。これをサルに用いてワクチンの安全性試験・毒性試験（岡田全司、中島俊洋）。
 2. ワクチン品質管理試験の各項目バリデーションを行った。
 - II. 用法・用量・配合比（pDNA と HVJ-E）薬効試験（非臨床試験）及び免疫学的薬効解析
 1. pVAX/HSP65 DNA+マウスIL-12 DNAを作製（岡田）。マウスでHVJ-E/HSP65 + IL-12 DNA ワクチンの信頼性基準適合試験のための用量・用法配合比予備試験。
 2. 用法検討（ワクチン投与回数及び投与方法検討）。マウスにワクチンを2週間に3回～6回筋肉内投与し、4w後の脾細胞からIFN- γ 及びIL-2産生（結核免疫能）を増強。筋肉投与が皮下投与より免疫能増強。ワクチン効果確認。（岡田、井上義一、露口一成）。
 3. ワクチンDNAとHVJ-E配合比検討（岡田）。配合比試験を外部委託。
 4. ワクチン用量検討100～200 μ g/回/マウスがIFN- γ 産生及びIL-2産生を強く増強。
 5. HVJ-Eによる遺伝子発現性は中和抗体に関係なく連続投与可能。M ϕ のIL-18を介しIFN- γ 誘導。（金田安史）
 6. アミノ酸センサーLamtor1とアミノ酸及び脂質センサーLXRがM ϕ 分化に重要を示した。これら栄養センサーにより感知される、栄養状態と結核病態の関連解析。（熊ノ郷淳）
 - III. GLP 毒性試験・安全性試験（非臨床試験）
 1. サル単回皮下投与毒性試験：ワクチンを大量皮下投与。重篤な毒性は認められなかった。（中島、岡田）
 2. すでに確立したサル薬物動態（TK）測定法を用い、ワクチン投与のサル血中ヒトIL-12のTK試験を実施。投与前～28日後まで測定。ワクチン投与サルの血中ヒトIL-12濃度は過剰発現とならないことが示唆され、検出限度以下の個体が大半。（岡田、井上）
 3. サル反復投与毒性試験（GLP適用）①一般毒性。②局所刺激性試験。③安全性薬理試験（中枢神経系）で重篤な毒性は認められず。
 4. 投与液測定法を安全性薬理試験（GLP）に適用し、サル薬理試験中（心血管系、体温、呼吸機能測定）。
 - IV. PMDA 事前面談
 1. PMDA事前面談の指示に従い治験届に必要なサル安全性試験パッケージ案〔I. ①反復投与毒性試験（GLP適用）②薬物動態（TK）測定③中枢神経系安全性薬理試験 II. 安全性薬理試験（サル心血管系、呼吸器系）〕を行った。（岡田、中島、井上、三上礼子）
 2. PMDA事前面談の指示に従い、マウスの系で非臨床試験において、ワクチン用法・用量予備試験及び薬効、治療効果を解析中。（岡田、井上）
 - V. 多剤耐性結核患者の調査と医師主導治験に向けての計画
 1. 近畿中央胸部疾患センターの多剤耐性結核の調査・検討。2006年から2015年まで当院入院69例中、超多剤耐性結核（XDR-TB）22例。non-XDR TB 47例。持続排菌が続き治療難渋。多剤耐性結核、XDR-TBの治療成績は不良。結核治療ワクチン開発必要。（露口）
 2. 平成27年、大阪大学医学部附属病院は、全国選定の3臨床研究中核病院のひとつとして承認された。本ワクチンの開発に関する医師主導治験サポート体制がさらに整備。（朝野和典）
 3. 東京病院：12年間に46名MDR-TB、死亡者多い。（庄司俊輔）
 4. 茨城東病院・関東地区結核診療施設：複十字病院等を含め14年間でMDR-TB 270名。（齋藤武文）
 5. 岡田、井上とPMDAへの対面助言の手順等考案。（三上）
 6. 大阪病院の多剤耐性結核年次推移を示し、患者を近畿中央胸部疾患センターに紹介した。（松本智成）