

研究開発の推進について

- ① 結核に関する特定感染症予防指針（抜粋）・・・・・・・・・・ P 1
- ② 自治体アンケート結果（抜粋）・・・・・・・・・・ P 3
- ③ 開発された新技術の活用の可能性について
 ＜御手洗氏提出資料＞・・・・・・・・・・ P 7
- ④ 新抗結核薬開発の現況と次世代の結核化学療法の動向
 ＜土井氏提出資料＞・・・・・・・・・・ P 9

結核に関する特定感染症予防指針（抜粋）

予 防 指 針	指針に基づく施策	議論の視点	対応策
第四 研究開発の推進			
一 基本的考え方			
1 結核対策は、科学的な知見に基づいて推進されるべきであることから、結核に関する調査及び研究は、結核対策の基本となるべきものである。このため、国としても、必要な調査及び研究の方向性の提示、海外の研究機関等も含めた関係機関との連携の確保、調査及び研究に携わる人材の育成等の取組を通じて、調査及び研究を積極的に推進することとする。	○厚生労働科学研究費、結核研究所補助、政府開発援助結核研究所補助【補助金】	1. 低まん延化に向けて、罹患リスクグループや感染が起こるリスクのある場の特定のための感染経路の把握、また海外からの結核の輸入の国内感染に与える影響を検証するために、分子疫学的調査・研究の強化をしていくことが必要か。	
2 BCGを含む結核に有効なワクチン、抗菌薬等の結核に係る医薬品は、結核の予防や結核患者に対する適正な医療の提供に不可欠なものであり、これらの研究開発は、国と民間が相互に連携を図って進めていくことが重要である。このため、国においては、結核に係る医療のために必要な医薬品に関する研究開発を推進していくとともに、民間においてもこのような医薬品の研究開発が適切に推進されるよう必要な支援を行うこととする。	○厚生労働科学研究費、結核研究所補助【補助金】		
二 国における研究開発の推進			
1 国は、全国規模の調査や高度な検査技術等を必要とする研究、結核菌等を迅速かつ簡便に検出する検査法の開発のための研究、多剤耐性結核の治療法等の開発のための研究等の結核対策に直接結びつく応用研究を推進し、海外及び民間との積極的な連携や地方公共団体における調査及び研究の支援を進めることが重要である。	○厚生労働科学研究費、結核研究所補助【補助金】	2. 開発された革新的技術（具体例：耐性遺伝子診断法、遺伝子タイピング等）について、臨床現場に適用するために必要な調査や制度の整備を推進していくことが必要か。	
2 国においては、資金力や技術力の面で民間では研究開発が困難な医薬品等について、必要な支援に努めることとする。特に、現状では治療が困難な多剤耐性結核患者の治療法等新たな抗結核薬の開発等についても、引き続き調査研究に取り組んでいくこととする。なお、これらの研究開発に当たっては、抗結核薬等の副作用の減少等、安全性の向上にも配慮することとする。	○厚生労働科学研究費、結核研究所補助【補助金】	3. 開発された医薬品を早期に臨床現場で使用可能とすることを目的とした、積極的な関連情報収集などを行っていくことが必要か。	

予 防 指 針	指針に基づく施策	議論の視点	対応策
三 地方公共団体における研究開発の推進			
地方公共団体における調査及び研究の推進に当たっては、保健所と都道府県等の関係部局が連携を図りつつ、計画的に取り組むことが重要である。また、保健所においては、地域における結核対策の中核的機関との位置付けから、結核対策に必要な疫学的な調査及び研究を進め、地域の結核対策の質の向上に努めるとともに、地域における総合的な結核の情報の発信拠点としての役割を果たしていくことが重要である。			
四 民間における研究開発の推進			
医薬品の研究開発は、結核の発生の予防及びそのまん延の防止に資するものであるとの観点から、製薬企業等においても、その能力に応じて推進されることが望ましい。			
第五 国際的な連携			
一 基本的考え方			
国等においては、結核対策に関して、海外の政府機関、研究機関、世界保健機関等の国際機関等との情報交換や国際的取組への協力を進めるとともに、結核に関する研究や人材養成においても国際的な協力を行うこととする。			
二 世界保健機関等への協力			
1 アフリカやアジア地域においては、後天性免疫不全症候群の流行の影響や結核対策の失敗からくる多剤耐性結核の増加等により、現在もなお結核対策が政策上重要な位置を占めている国及び地域が多い。世界保健機関等と協力し、これらの国の結核対策を推進することは、国際保健水準の向上に貢献するのみならず、在日外国人の結核の罹患率の低下にも寄与することから、我が国の結核対策の延長上の問題としてとらえられるものである。したがって、国は世界保健機関等と連携しながら、国際的な取組を積極的に行っていくこととする。	○◆ストップ結核アクションプラン		
2 国は政府開発援助による二国間協力事業により、途上国の結核対策のための人材の養成や研究の推進を図るとともに、これらの国との研究協力関係の構築や情報の共有に努めることとする。	○JICAによる二国間協力 ○結核研究所補助、政府開発援助結核研究所補助 【補助金】		

自治体アンケート結果（抜粋）

「第四 研究開発の推進」

集計状況

132 自治体に送付し、105 自治体より返答があった。都道府県は 47 都道府県中 36 都道府県より返答があり、その他の自治体は 85 自治体中 69 自治体より返答があった。47 都道府県中都道府県および都道府県内の全自治体から返答があったのは 34 でその占める人口は 12751 万人の日本人口のうち 6716 万人で 53%あった。

結果

表 3 1. 自治体で結核に関する研究を行っているか

行っている	23
行っていない	80

自治体で結核に関する研究をしているところは、返答した自治体 103 箇所中 23 箇所（表 31）でその内容は表 32 のとおりである。複数回答があるので 23 をこえるが、服薬支援、病院保健所連携を含めた DOTS についての研究が多くあった。

表 3 2. 結核に関する研究の内容（複数回答あり）

DOTS 関係 ・地域 DOTS 事業の推進について、飯場（住所不定者）における結核対策等 ・院内 DOTS の実施状況に関する聞き取り調査 ・区保健所における結核対策－DOTS 事業の推進と成果 ・市における DOTS 事業の取り組み ・DOTS 支援状況 ・県 DOTS 事業の現状と課題について
DOTS のうち、特に服薬支援について ・区保健所におけるリスクアセスメント票を用いた服薬支援 ・結核患者に対する服薬支援アンケート実施 ・高齢化が進む地域の結核患者支援 ・M 保健所における結核患者支援の評価
保健所と病院連携 ・結核患者服薬支援の構築に向けた保健所と病院の連携
コホート分析 ・コホート検討会を実施した結果を基に、市の結核対策の課題について研究
ハイリスク者 ・地域 DOTS 事業の推進について－飯場（住所不定者）における結核対策 ・市におけるホームレス・外国人結核患者について

集団感染関係 ・ 公共機関における結核集団感染について ・ QFT 検査陰性者から複数の発病者が発生した集団感染事例について ・ 学習塾における集団感染事例について ・ ホームレスにおける結核集団感染について、コールセンターにおける結核集団感染について
接触者健診関係 ・ 接触者健診の検討 ・ 乳児の QFT の実施と結果について
分子疫学関係 ・ 区内の全結核患者に対する IS6110RFLP 分析の実施と評価－接触者健診への応用と可能性について ・ 結核研究所、I 病院と協力の上、I 病院で行う結核患者の RFLP 検査を実施
難しい例について ・ 小児結核検討会 ・ 県の肺外結核のまとめ
再発について ・ 高齢結核患者割合の高い地域における結核再発の現状について ・ DOTS 支援後の再発事例 ・ 県再治療患者の状況について
院内感染対策 ・ 医療機関・施設における感染予防の実施状況と結核二次感染の関連について検討
BCG 関係 ・ 市町村 BCG 接種実施状況調査 ・ コッホ現象疑い事例対応状況調査
その他分類困難 ・ 結核対策実務者ワーキング会議（A 県における結核対策について、保健所担当を交え検討） ・ アジア大都市結核対策共同調査研究 ・ 30～59 歳の新登録患者の状況 ・ 過疎地域における結核患者の結核への思い

表 3 3. 保健所レベルで結核に関する研究を行っているか

行っている	36
行っていない	63

保健所で結核に関する研究をしている保健所は、返答した自治体 99 自治体中 36 箇所 (表 33) でその内容は表 34 のとおりで、DOTS および集団感染、施設内感染対策についての研究が多く行なわれていた。

表 3 4. 保健所における結核に関する研究の内容 (複数回答あり)

DOTS 関係 ・ 過去 5 年間の DOTS の状況 ・ T 保健所での DOTS の取り組み (T 病院保健所連携会議での報告) ・ 薬局 DOTS アンケート
DOTS のうち、特に服薬支援について ・ 結核服薬支援アセスメント項目と治療成績の関連性の分析 ・ Y 保健所における結核の服薬支援について ・ 服薬手帳活用の評価 ・ 県保健所における結核患者支援の評価 ・ 高齢結核患者の支援に関する現状と課題
医療機関と保健所の連携 ・ 医療と保健所の連携による結核患者服薬支援事業の展開
コホート分析 ・ コホート検討会を実施した結果を基に、市の結核対策の課題について研究
患者管理 ・ 一覧表を用いた保健所結核患者管理の展開
患者実態調査 ・ 退院後訪問未実施患者、退院後施設入所患者の実態調査 ・ 結核治療修了者への意識調査
集団感染 ・ 若者の結核集団感染について (事例検討) ・ 公共機関における結核集団感染について ・ 新聞報道を伴う大規模結核接触者健診への対応について ・ 外国人留学生を初発患者とする結核集団感染事例について ・ 管内で発生した集団感染事例について ・ 市における接触者集団検診の現状と課題 ・ 中国人研修生を初発患者とする結核の集団検診 ・ ホームレスにおける結核集団感染について、コールセンターにおける結核集団感染について
ハイリスク者 ・ 管内における外国人結核の現状と課題 ・ 海外からの労働者を雇用している事業所に対し、雇入れ字及び定期健診の実施状況を調査

・結核患者の多い管内刑務所に対し、聞き取り調査とケース検討を行い、当事務所における刑務所結核患者管理体制を整備
症例検討 ・5年間にわたる結核の感染症例の追求 ・母子結核発生事例について
院内施設内感染対策 ・高齢者施設における結核感染症予防対策について ・高齢者施設における平常時の結核対策の実践と保健所の支援について ・福祉関係者の知識、予防対策の実態調査、作成した普及啓発媒体の評価のための調査 ・高齢者入所施設に対し、結核感染管理についての実態調査 ・G10号で診断の遅れの患者発生時、①医療機関実態調査実施（職員健診、外来患者のトリアージ、優先診療、N95の準備等）②マスク着用キャンペーン調査
発見の遅れについて ・初診から登録までの期間が長い例の実態調査
疫学関係 ・管内における若年結核患者の分析からの考察 ・管内の市町村別り患率等調査に基づく高蔓延地区の有無についての検討
分子疫学関係 ・結核の疫学調査にVNTR分析が有用であった事例
接触者健診関係 ・接触者健康診断に対するQFT検査の導入について ・結核集団感染事例に対してQFT検査を導入し、ツベルクリン反応検査のみによる判定と比較した場合の有用性を調査 ・結核接触者健診の対象者選定について
BCG関係 ・BCG針痕数調査（1歳6月時） ・管内市町が行っているBCG接種針痕数の調査 ・BCG針痕数調査
業務のコンピューター化関係 ・結核関係のデータをデータベース化し、結核関係業務を効率的に遂行できることに成功したその方法とシステム概要について報告

開発された新技術の活用の可能性について

【LAMP 法による結核菌検出検査】

- 技術の概要

栄研化学が開発した Loop mediated isothermal amplification (LAMP) 法と、核酸精製技術である Procedure for Ultra Rapid Extraction (PURE) 法との組み合わせによる簡易結核菌検出キットである。従来の PCR あるいは TRC と比較しても感度、特異度に差がないことが示されている。また等温反応であるため基本的に特殊な機器を必要としない(形状が特殊なため PURE デバイスの加温装置は必要)。遠心などの検体前処理が必要ないため、検体受領から 1 時間以内に結果を得ることが可能である。1 検体ずつ別個に検査可能であり、途上国でも実践性が証明されている。

- 利点

日本独自の技術であり、既に FIND (Foundation for Innovative New Diagnostics) との共同開発として進められている。最終製品版も基本的に完成しており、現在承認申請中である。夜間救急や細菌検査室を持たない医療施設での利用が考えられる。

【Line Probe Assay 法による Isoniazid, Rifampicin, Fluoroquinolone 及び Pyrazinamide の遺伝子耐性診断】

- 技術の概要

ニプロが開発した Solid Phase Reverse Hybridisation Assay (一般には Line Probe Assay: LPA) 法を利用した Isoniazid, Rifampicin, Fluoroquinolone 及び Pyrazinamide の遺伝子変異検出キットである。既に臨床評価は終了している。野生型あるいは変異型のプローブによってそれぞれの薬剤耐性を制御している遺伝子の変異の有無を検出する。

- 利点

およそ 6 時間で検体から直接上記の薬剤の耐性を知ることが可能であり、特に耐性結核の院内感染など感染制御上の有用性が高い。特に検査の難しい PZA の感受性検査の代用として有用性がある。また、遺伝子検査であるためバイオハザード上の懸念がない。

【集菌ビーズによる検体濃縮法】

- 技術の概要

ジェネティン社（日本）が開発した抗酸菌集菌用のビーズである。ビーズに結核菌を電磁氣的に吸着し、さらにそれらのビーズを磁気で集菌する。

- 利点

遠心分離器を使用しないので、バイオハザード上の利点が多い。また、菌濃度の低い（薄い）検体では、遠心法よりも集菌効率が良いとするデータもある。

【Real-time PCRによる自動結核菌検出及びRifampicin耐性検出法：GeneXpert】

- 技術の概要

喀痰等の検体を処理剤とともに専用のカセット（使い捨て）に入れ、専用の機器にセットすると、2.5時間程度で Real-time PCR により結核菌の検出と、*rpoB*変異(RFP耐性)検出が完全に自動で実施できる。産物の検出には Molecular beacon といわれる技術を用いている。

- 利点

喀痰から直接検査を実施することができる。また完全にハンズフリーなので、検査室のワークロードにあまり影響しないと考えられる。RFP耐性は多剤耐性結核の良いマーカーであり、感染対策上有用性が高い。

新抗結核薬開発の現況と次世代の結核化学療法への動向

土井 教生

結核研究所 / 抗酸菌レファレンス部 / 主任研究員

【世界の現状 / Stop TB Partnership と TB-Alliance】

1. 2000 年に Stop TB Partnership と TB Alliance が設立され、現在、新抗結核薬開発の世界の推進力として機能している。両組織が 2005 年に掲げた目標は (1) 2010 年までに最初の新薬の臨床導入、(2) 2015 年には、すべて新薬からなる次世代の結核標準化学療法レジメンを確立し、治療期間を 4 ヶ月に短縮することであった。2. 2010 年 10 月現在、WGND (Working Group on New TB Drugs) Stop TB Partnership / WHO 調査の結果、Drug Discovery 15、Preclinical 5、Clinical Testing 11、合計 31 の新抗結核薬プロジェクトが進行中 (別添の図、参照)。

【臨床試験段階にある主な候補化合物の最新動向】

1. 結核 4 ヶ月/MDR 6 ヶ月標準治療に向けた併用レジメンの臨床試験第 II 相開始: PA-824 + MFLX + PZA (TB-Alliance)。2. 結核 4 ヶ月治療を目指す臨床試験第 III 相 RFP + GFLX + PZA 最終段階 (OFLOTUB)。3. TMC-207+既存 2 次薬の組み合わせによる MDR-TB を対象とした臨床試験第 II 相は順調に進展中。4. OPC-67683 (大塚製薬) は 9 カ国 14 施設で MDR-TB を対象に世界同時開発の治療計画に沿って Phase-IIb 終了; 2012 年 MDR-TB 治療の orphan drug として申請予定。5. SQ-109 (Sequella) は EDCTP と提携し Phase-IIa EBA を開始予定。6. 新しい 2 種類の oxazolidinone 誘導体: AZD5847 (Astra Zeneca, Jacques Dumas)、PNU-100480 (Pfizer, Bob Wallace)、ともに臨床試験第 I 相終了間近。

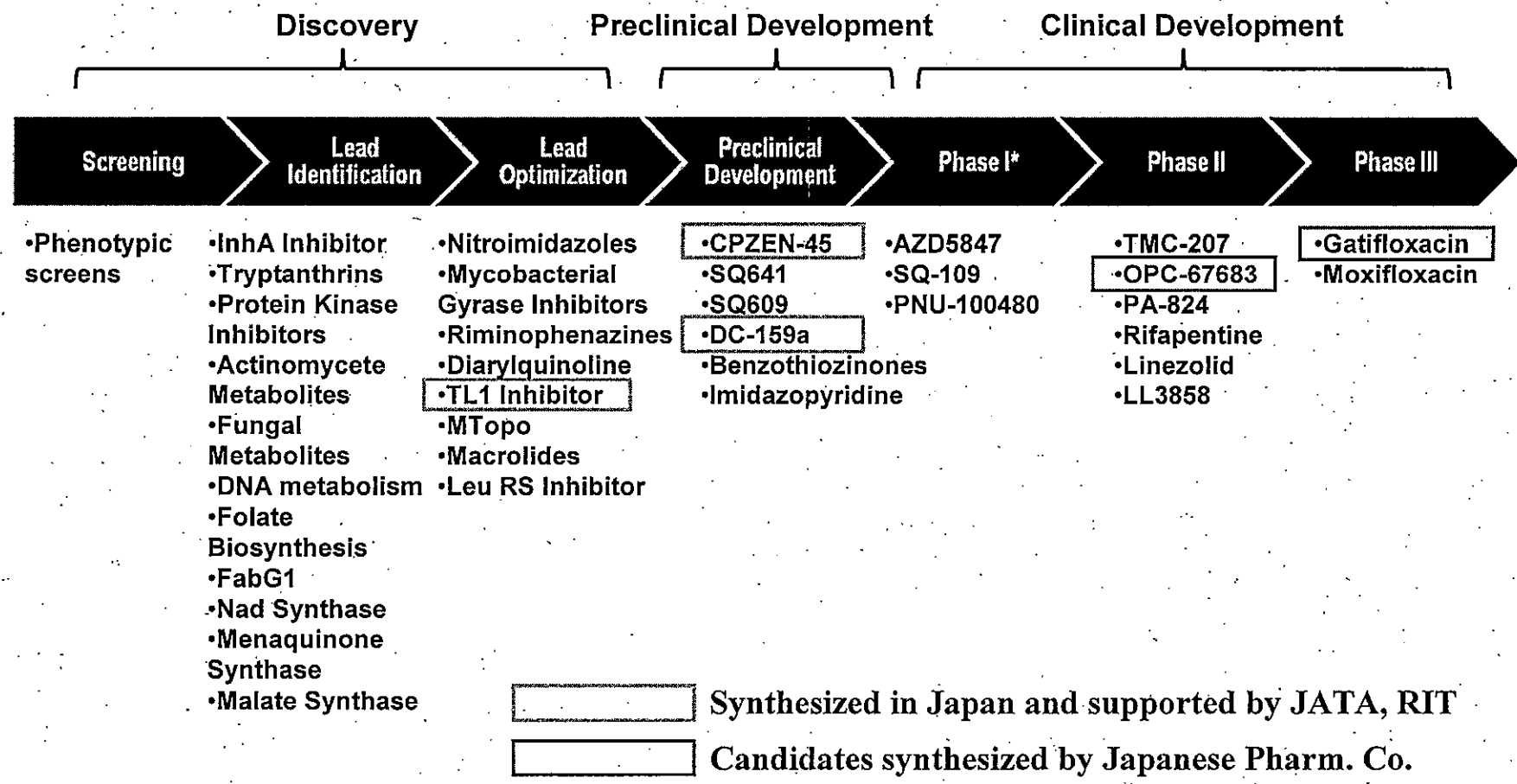
【日本で合成され前臨床試験段階にある候補化合物】

1. キノロン耐性菌に有効な新世代レスピラトリーキノロン DC-159a (第一三共、結核研究所)
2. 核酸系抗生物質 CPZEN-45 (微生物化学研究所→Lilly MDR-TB Partnership)
3. TL-1-Inhibitors / Capuramycin (TL-1; 三共→Sequella Inco.)
1~3 は、いずれも「結核研究所」で基礎研究過程を経て上記開発段階に達した化合物である。

現在 DC-159a と CPZEN-45 は前臨床試験・最終段階にある。

【次世代標準 4 ヶ月併用レジメンの早期実現に向けた動き】

多彩な新薬開発とその早期臨床導入を図る必要から、WGND/StopTB/WHO、TB-Alliance は、前臨床試験 (Combo-Study) と臨床試験第 II 相 EBA (early bactericidal activity) の段階から併用レジメンの clinical arm を導入し並行していく新たな開発戦略 (Combo-EBA) を提言; 関連する各委員会承認された。



WGND Global Drug Pipeline / *Stop TB Partnership* / October 2010