

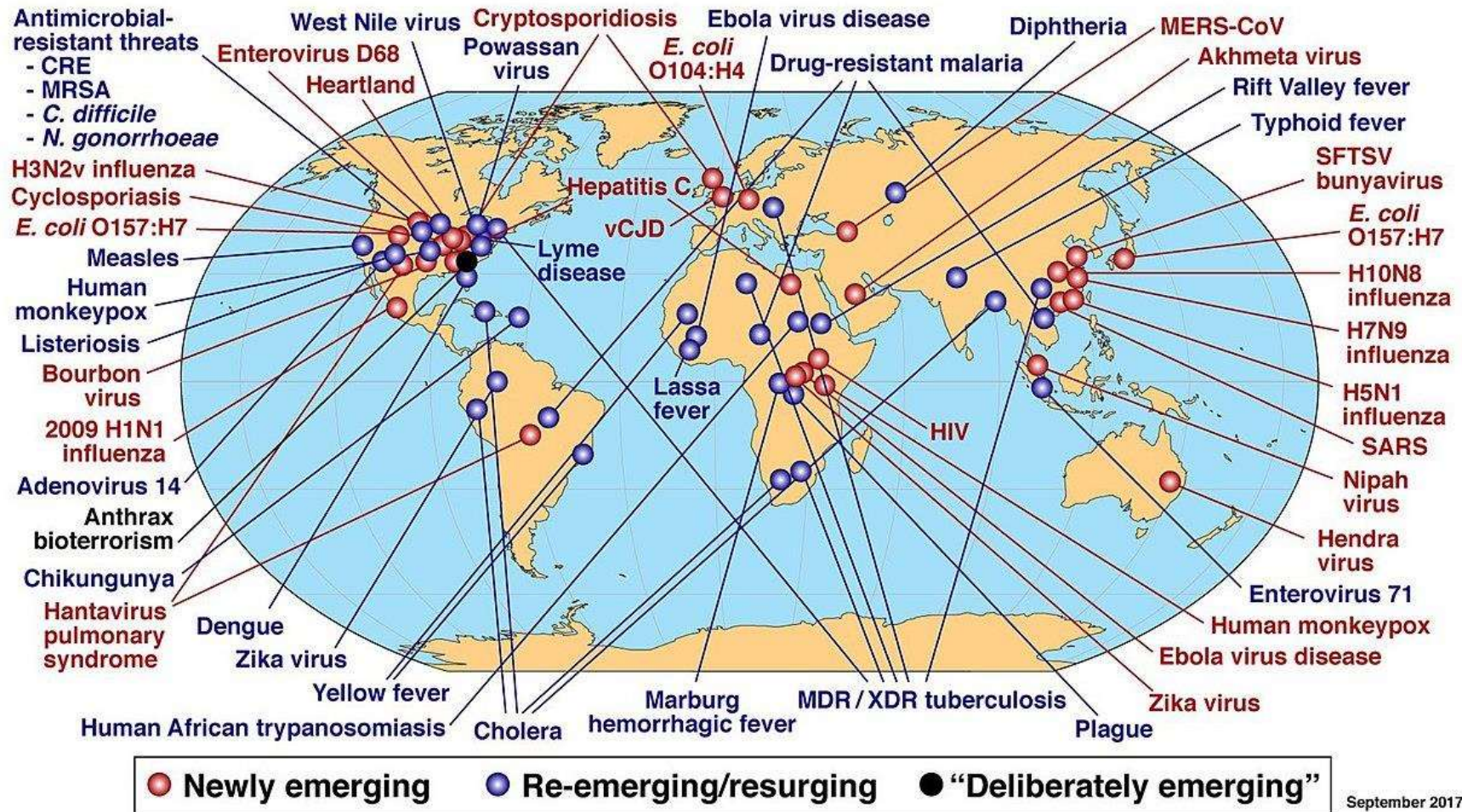
新興感染症における治療薬

2023年1月28日

国立国際医療研究センター病院
国際感染症センター 国際感染症対策室 医長
医療教育部門 副部門長
AMR臨床リファレンスセンター
森岡 慎一郎

新興感染症に対する治療薬の扱いや備蓄、日本ではどのように治療薬(多くは未承認のもの)と理解)を適切に必要な患者にとどけたり、備蓄するか等について紹介する。

Global Examples of Emerging and Re-Emerging Infectious Diseases



Emerging Infectious Disease Events in the Past 30 Years in Japan

Events	Place	Year
Lassa fever, imported from Sierra Leone	Tokyo	1987
Anthrax bioterrorism incident	Tokyo	1993
Outbreak of EHEC O157	Western Japan	1996
SARS, imported from Taiwan	Western Japan	2003
Avian influenza H5N1, no human case	Western Japan	2004
Pandemic influenza H1N1	Across Japan	2009
Dengue, autochthonous	Tokyo	2014
Suspected Ebola	Across Japan	2014-
Suspected MERS	Across Japan	2015-
COVID-19	Across Japan	2020-
Mpox	Tokyo	2022

2014年以降の日本でエボラウイルス病感染が疑われた国内の事例

No.	報告年	年齢	性別	国籍	国内住所地 / 滞在地	渡航先	報告の経緯	検査 結果	備考
1	2014	40代	男性	-	-	西アフリカ	羽田空港到着時に発熱あり	陰性	本人の希望により これ以上の情報は非公開
2	2014	60代	男性	日本	東京都	リベリア	本人から 検疫所に連絡	陰性	近医を受診 近医は扁桃腺炎と診断
3	2014	20代	女性	ギニア	-	ギニア	関西国際空港 到着時に 発熱あり	陰性	マラリア陽性
4	2014	30代	男性	日本	東京都	シエラレオネ	本人から 保健所に連絡	陰性	遺体袋との接触歴あり 急性副鼻腔炎と診断
5	2015	70代	女性	日本	東京都	シエラレオネ	本人から 検疫所に連絡	陰性	インフルエンザ陽性
6	2015	40代	男性	外国籍	東京都	リベリア	本人から 検疫所に連絡	陰性	マラリア陽性
7	2015	40代	男性	日本	福岡県	ギニア	本人から 検疫所に連絡	陰性	マラリア陽性
8	2015	40代	男性	日本	静岡	ギニア	本人から 検疫所に連絡	陰性	マラリア陽性
9	2015	30代	男性	ギニア	-	ギニア	成田空港到着時に 発熱あり	陰性	感染性腸炎疑い
10	2019	70代	女性	日本	埼玉県	コンゴ民主 共和国	帰国後健康観察 期間に発熱	陰性	インフルエンザ A 型陽性 マラリア陰性

6. 厚生労働省「第1回一類感染症に関する検討会会議資料 2-2」、2015年10月20日、
(<https://www.niid.go.jp/niid/images/dsc/kkikanri/127/14-2.pdf>、閲覧日2022年2月2日)

7. 「埼玉の女性、エボラ出血熱に感染の疑い 発生国から帰国」、『朝日新聞』、2019年8月4日
(<https://www.asahi.com/articles/ASM843HP2M84ULBJ002.html>、閲覧日2022年2月2日)

8. 「エボラ感染疑いの女性は陰性 厚労省が発表」、『朝日新聞』、2019年8月4日
(https://www.asahi.com/articles/ASM8454YCM84ULBJ00D.html?ref=pc_rellink_01、閲覧日2022年2月2日)

Experiences on the use of isolation units for highly lethal infectious diseases for suspected cases

Ebola virus disease suspected cases

Date	Destination	Diagnosis
Oct 27 th , 2014	Liberia	Unknown
Nov 7 th , 2014	Liberia	Acute pharyngitis (GAS)
Dec 29 th , 2014	Sierra Leone	Acute sinusitis
Jan 18 th , 2015	Sierra Leone	Influenza B
Aug 3 rd , 2019	DRC	Viral URI



MERS suspected cases

Date	Destination	Diagnosis
Jun 16 th , 2015	Korea	Acute bronchitis
Jan 3 rd , 2016	UAE	Influenza B
Jan 5 th , 2016	Dubai	<i>S. pyogenes</i> pneumonia and sepsis
Feb 4 th , 2016	Qatar	Acute upper respiratory tract inflammation
Sep 23 rd , 2018	Dubai	Viral URI
Apr 12 th , 2022	UAE	Pneumonia

News story

Lassa fever cases identified in England, following travel to West Africa

Latest updates on cases of Lassa fever identified in England.

From: [UK Health Security Agency](#)

Published 9 February 2022

Last updated 4 March 2022 — [See all updates](#)

<https://www.gov.uk/government/news/lassa-fever-cases-identified-in-england-following-travel-to-west-africa-1>

Ebola disease caused by Sudan ebolavirus – Uganda

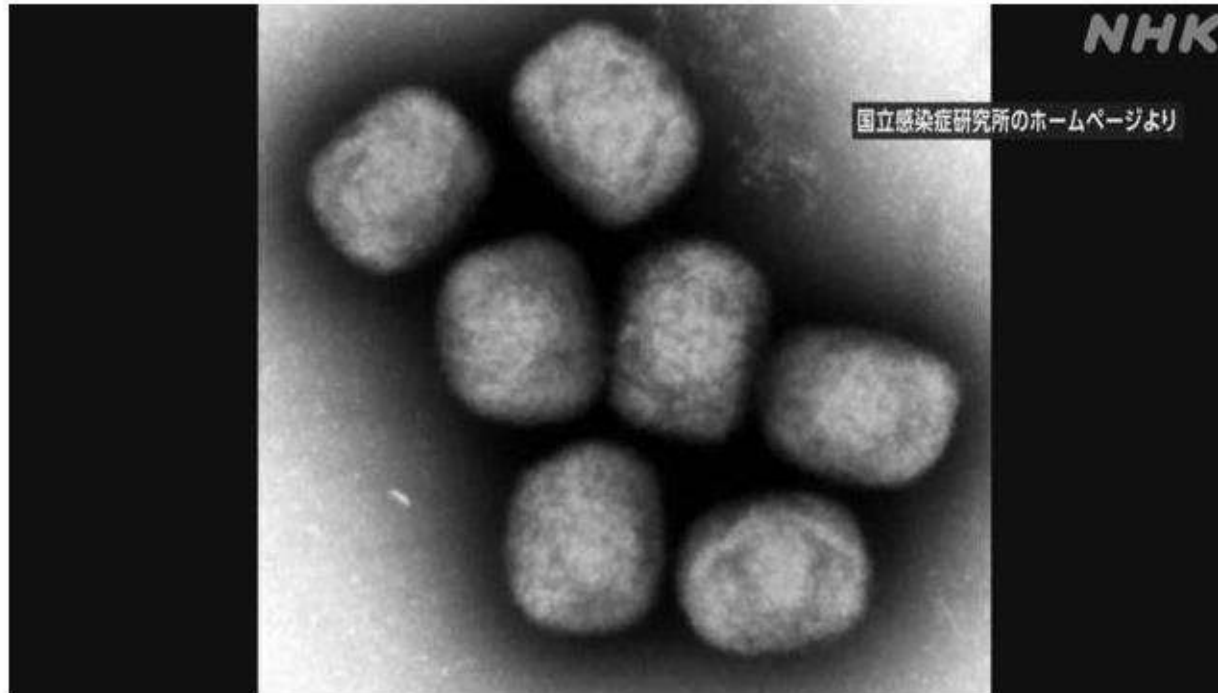
8 December 2022

Sudan ebolavirus disease outbreak in Uganda: key epidemiological indicators, as of 5 December 2022

Number of confirmed cases	142
Number of probable cases / deaths	22
Number of deaths among confirmed cases	55*
Number of recoveries	87
Number of cases among healthcare workers	19
Number of affected districts	9 / 147
Number of days since the first case was confirmed	80

Source: [Ministry of Health Uganda and WHO Situation Reports](#)

<https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON428>



「サル痘」の感染確認 東京都内に住む30代男性 国内で9例目

2023年1月19日 16時28分

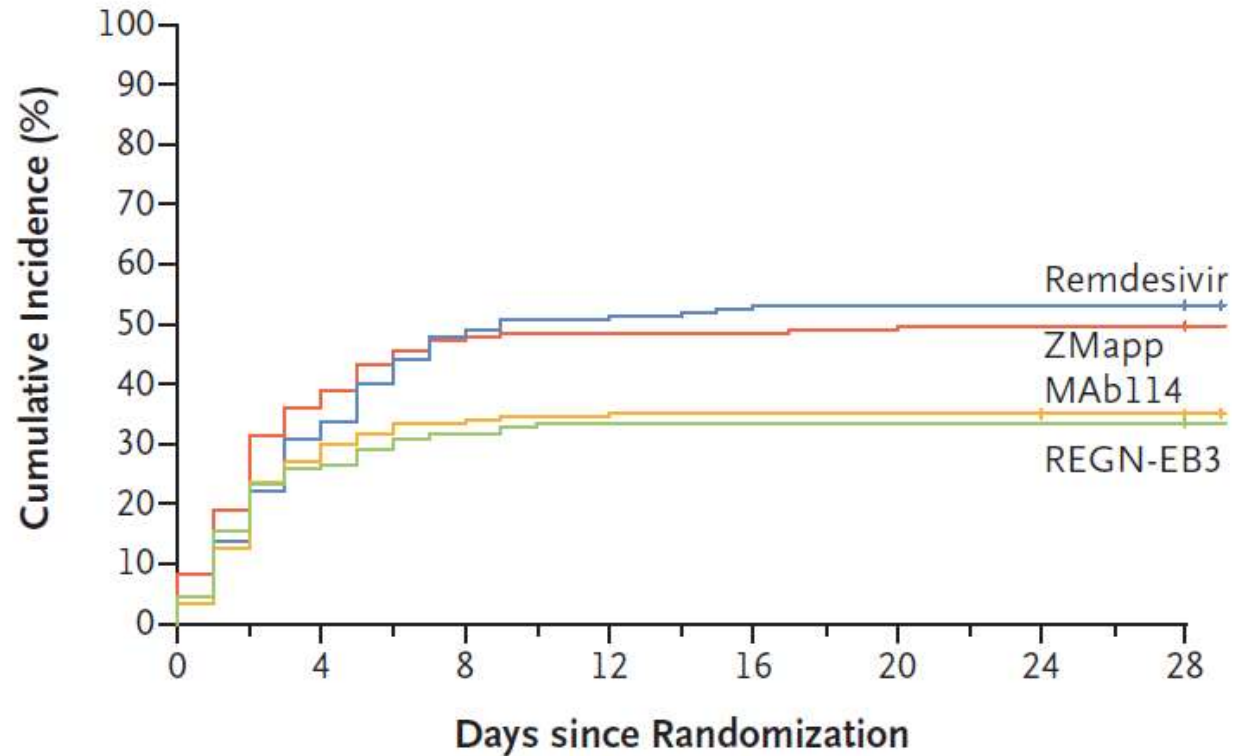
東京都は都内に住む30代の男性が「サル痘」に感染していることが確認されたと発表しました。日本での感染確認はこれで9例目となります。

<https://www3.nhk.or.jp/news/html/20230119/k10013954221000.html>

本日の内容

- 厚生労働省を中心に進んでいる重点感染症とMCMの議論
- 2018年以降の新興感染症対応と、見えてきた課題や今後の方向性

A Incidence of Death, Overall



No. at Risk

ZMapp	169	137	108	96	89	87	87	87	87	86	86	85	85	85	85
Remdesivir	175	151	121	105	91	86	86	85	83	82	82	82	82	82	82
MAb114	174	152	127	119	116	114	114	113	113	113	113	113	113	112	112
REGN-EB3	155	131	115	110	106	104	103	103	103	103	103	103	103	103	103

早期治療で予後改善（1日遅れると死亡率11%上昇）

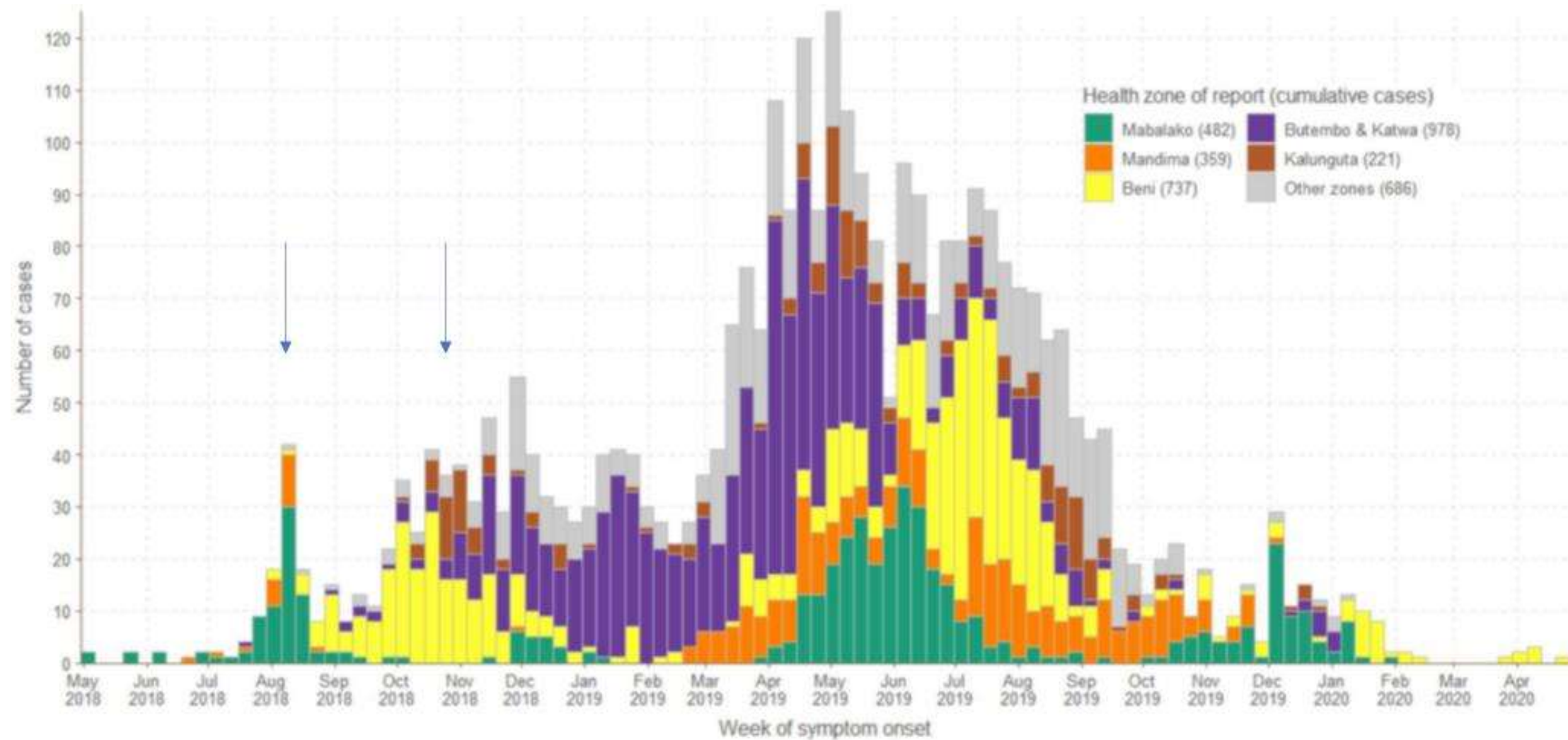
Table S4. Mortality, baseline PCR, and baseline blood chemistry values according to reported duration of symptoms prior to randomization

Duration prior to randomization	28-day mortality (deaths/total)	Mean CtNP	no. missing value	Mean creatinine - mg/dl	no. missing value	Mean AST - U/liter	no. missing value	Mean ALT - U/liter	no. missing value
≤ 1 day	0.19 (5/27)	26.93	1	0.91	4	264.9	6	174.2	3
2 days	0.33 (30/90)	25.61	0	1.62	15	347.5	26	184.1	15
3 days	0.28 (30/108)	24.73	0	1.54	18	536.9	30	256.2	19
4 days	0.44 (45/102)	23.51	0	2.16	15	870.5	34	383.7	15
5 days	0.47 (36/77)	22.21	0	2.43	14	878.8	41	469.4	12
6 days	0.54 (31/57)	22.34	0	2.92	14	1096.9	25	550.3	14
7 days	0.47 (28/59)	23.25	0	3.16	9	828.8	28	502.8	7
8 days	0.62 (21/34)	23.79	0	3.89	10	846.4	17	550.3	8
9 days	0.58 (22/38)	23.47	0	3.91	9	771.3	21	476.7	8
10 days	0.64 (14/22)	23.68	0	4.89	6	1036.7	10	491.3	6
> 10 days	0.47 (24/51)	25.33	0	4.54	10	535.2	25	375.5	13

Table 3. Use of Investigational Therapies.*

Investigational Therapy	Received at Least 1 Dose (N= 27)	Completed Course†	Adverse Reactions	Suspected Adverse Reactions
	<i>number of patients (percent)</i>			
ZMapp or MIL77	8 (30)	2 (25)	4 (50)	Fever, hypotension, agitation, tachycardia, tachypnea, flushing, palmar pruritus, rash
ZMab	5 (19)	1 (20)	2 (40)	Fever, urticaria, serum sickness
TKM-Ebola	5 (19)	1 (20)	5 (100)	Fever, chills, hypotension, the systemic inflammatory response syndrome, nausea, lipemia
Favipiravir	10 (37)	5 (50)	3 (30)	Nausea, vomiting, elevated aspartate aminotransferase, neutropenia, QTc prolongation
Brincidofovir	7 (26)	1 (14)	4 (57)	Diarrhea, nausea, vomiting, elevated aminotransferase levels, severe fatigue
FX06	2 (7)	NA	0	
Convalescent plasma‡	10 (37)	NA	3 (33)	Transfusion-related acute lung injury
Convalescent whole blood	1 (4)	NA	0	
Amiodarone§	2 (7)	NA	1 (50)	Bradycardia
Melanocortin	1 (4)	NA	0	

2014-2015 西アフリカでのアウトブレイクの経験から、次への備えができていたのだろう



(Ebola virus disease – Democratic Republic of the Congo, Disease outbreak news, WHO: Update 26 June 2020.)

ORIGINAL ARTICLE

Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report

J.H. Beigel, K.M. Tomashek, L.E. Dodd, A.K. Mehta, B.S. Zingman, A.C. Kalil, E. Hohmann, H.Y. Chu, A. Luetkemeyer, S. Kline, D. Lopez de Castilla, R.W. Finberg, K. Dierberg, V. Tapson, L. Hsieh, T.F. Patterson, R. Paredes, D.A. Sweeney, W.R. Short, G. Touloumi, D.C. Lye, N. Ohmagari, M. Oh, G.M. Ruiz-Palacios, T. Benfield, G. Fätkenheuer, M.G. Kortepeter, R.L. Atmar, C.B. Creech, J. Lundgren, A.G. Babiker, S. Pett, J.D. Neaton, T.H. Burgess, T. Bonnett, M. Green, M. Makowski, A. Osinusi, S. Nayak, and H.C. Lane, for the ACTT-1 Study Group Members*

- 2018-2019のエボラアウトブレイク時にレムデシビルの安全性に関する知見が蓄積された
- 動物実験でのレムデシビルの有効性
- ACTT試験でレムデシビルがCovid-19治療薬の候補として挙げられた
- 薬剤の①安全性、②有効性、③入手可能性を平時より評価する



Healthcare & Pharmaceuticals

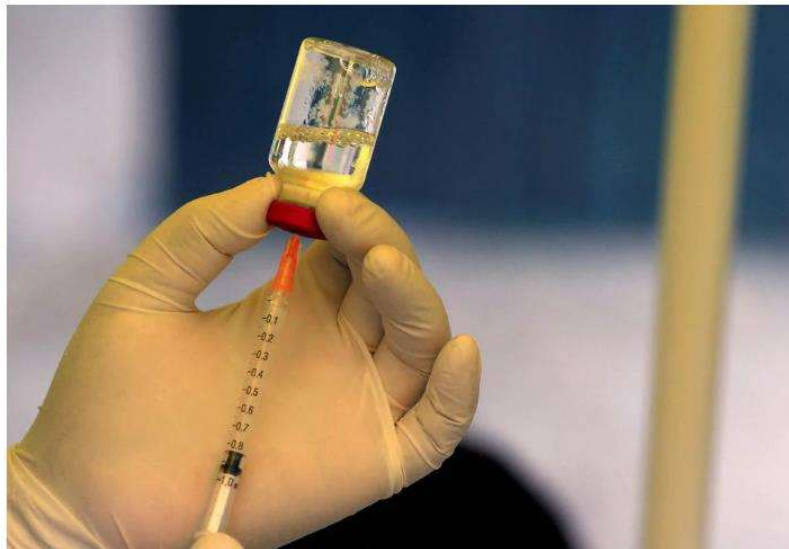


3 minute read · October 19, 2022 4:07 AM GMT+9 · Last Updated 2 months ago



U.S. sends experimental antibody, antiviral drug to Uganda for Ebola outbreak

By Julie Steenhuisen



A Ugandan health worker prepares to administer the ebola vaccine to a man in Kirembo village, near the border with the Democratic Republic of Congo in Kasese district, Uganda, June 16, 2019. REUTERS/James Akena/

CHICAGO, Oct 18 (Reuters) - The United States sent Gilead Sciences' ([GILD.O](#)) remdesivir and Mapp Biopharmaceutical Inc's experimental Ebola antibody drug MBP134 to Uganda last week to help safeguard healthcare workers responding to an outbreak that has infected 60 people and killed 44, U.S. government sources told Reuters.

Prioritization of candidate treatments to be included in a trial in Uganda

Developers were invited to present information on their candidate therapeutics to the expert consultation working group. The table below describes the summary of evidence shared by developers for seven experimental therapeutics and consensus of the working group.

Prioritization was based on the following criteria:

- Non-human primate (NHP) challenge studies against Sudan ebolavirus
- Safety data in humans
- Pharmacokinetic (PK) data in humans
- Clinical efficacy in humans against Sudan ebolavirus
- Other considerations including feasibility of administration, number of required doses, etc.
- Availability of GMP batches allowing for rapid inclusion in an RCT was an important feasibility factor

As of 31 October 2022, both MBP134 and Remdesivir have been approved by the Ugandan National Regulatory Authority for compassionate use.

Table 1. Summary of Investigational Therapeutics and Recommendations

Product (Developer)	Type	Summary of Evidence	Availability	Recommendations
MBP134 (MBP047 and MBP087 mAbs) (Mappbio)	Monoclonal antibody cocktail (MAbs)	NHP Challenge: This product has reported efficacy in non-human primate (NHP) challenge studies against Sudan ebolavirus. Safety in Humans: Safety data from first in human study is available. PK in Humans: Data not yet available. Clinical Efficacy in Humans: No clinical efficacy data is currently available against Sudan ebolavirus in humans.	30 doses are available immediately and an additional 100 doses will be available in early December.	MBP134 is recommended for inclusion in the RCT for evaluation as both a monotherapy and combination therapy.
Remdesivir (Gilead)	Antiviral (AV)	NHP Challenge: This product has reported efficacy against Sudan Ebolavirus in NHP models ¹ . However, in the PALM study ² against Zaire ebolavirus, Remdesivir was not significantly different than ZMapp in treatment effect, while MAb114 and REGN-EB3 significantly decreased mortality compared to ZMapp. NHP data evaluating the combination of Remdesivir and MBP431 ²	The product is commercially available in large amounts.	Remdesivir is recommended for inclusion in the RCT for evaluation as both monotherapy and combination therapy. Use of remdesivir as monotherapy is less of a priority compared to MAbs but should still be considered.

Combination therapy with remdesivir and monoclonal antibodies protects nonhuman primates against advanced Sudan virus disease

Robert W. Cross,^{1,2} Zachary A. Bornholdt,³ Abhishek N. Prasad,^{1,2} Courtney Woolsey,^{1,2} Viktoriya Borisevich,^{1,2} Krystle N. Agans,^{1,2} Daniel J. Deer,^{1,2} Dafna M. Abelson,³ Do H. Kim,³ William S. Shestowsky,³ Lioudmila A. Campbell,³ Elaine Bunyan,⁴ Joan B. Geisbert,^{1,2} Natalie S. Dobias,^{1,2} Karla A. Fenton,^{1,2} Danielle P. Porter,⁴ Larry Zeitlin,³ and Thomas W. Geisbert^{1,2}

¹Galveston National Laboratory and ²Department of Microbiology and Immunology, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas, USA. ³Mapp Biopharmaceutical, Inc., San Diego, California, USA. ⁴Gilead Sciences, Inc., Foster City, California, USA.

A major challenge in managing acute viral infections is ameliorating disease when treatment is delayed. Previously, we reported the success of a 2-pronged mAb and antiviral remdesivir therapeutic approach to treat advanced illness in rhesus monkeys infected with Marburg virus (MARV). Here, we explored the benefit of a similar combination therapy for *Sudan ebolavirus* (Sudan virus; SUDV) infection. Importantly, no licensed anti-SUDV therapeutics currently exist, and infection of rhesus macaques with SUDV results in a rapid disease course similar to MARV with a mean time to death of 8.3 days. When initiation of therapy with either remdesivir or a pan-ebolavirus mAb cocktail (MBP431) was delayed until 6 days after inoculation, only 20% of macaques survived. In contrast, when remdesivir and MBP431 treatment were combined beginning 6 days after inoculation, significant protection (80%) was achieved. Our results suggest that combination therapy may be a viable treatment for patients with advanced filovirus disease that warrants further clinical testing in future outbreaks.

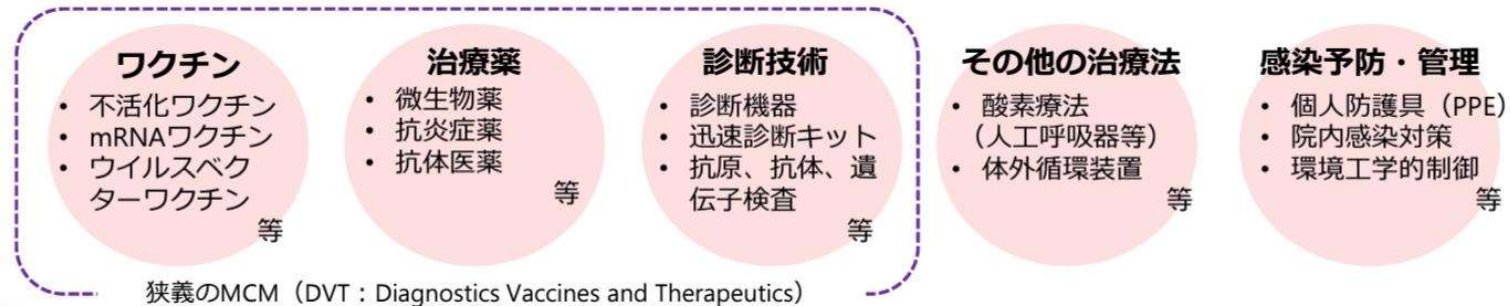
国内での準備

感染症危機対応医薬品等（MCM）の利用可能性確保と「重点感染症」の指定

感染症危機対応医薬品等（MCM: Medical Countermeasures）とは

- 公衆衛生危機管理において、救命、流行の抑制、社会活動の維持等、危機への医療的な対抗手段となる重要性の高い医薬品や医療機器等

感染症危機対応医薬品等（MCM）の例



感染症危機対応医薬品等（MCM）の利用可能性確保の考え方

利用可能なMCMが存在する

利用可能なMCMが存在しない

確保

研究開発

MCMの確保・研究開発上の優先順位を設定するための「重点感染症」指定の必要性

重点感染症の定義および予見可能性によるグループ分類について（案）

重点感染症

公衆衛生危機管理において、救命、流行の抑制、社会活動の維持等、危機への医療的な対抗手段となる重要性の高い医薬品や医療機器等（MCM）の利用可能性を確保することが必要な感染症

※ 一般的な公衆衛生対策として医薬品等の確保が必要になる感染症とは異なる概念で整理している点に留意

重点感染症の分類

公衆衛生危機の発生の予見可能性に基づき重点感染症を以下の5つのグループに分類



重点感染症の暫定リスト（案）

分類	感染症/病原体名
Group X	-
Group A	<p>以下の感染症が該当する：</p> <p>【社会的インパクトが甚大だが予見困難な感染症】</p> <ul style="list-style-type: none"> ○以下の病原体による新たな感染症 <ul style="list-style-type: none"> ・インフルエンザウイルス（未知） ・コロナウイルス（未知） ・エンテロウイルス（未知） ○新たな重症呼吸器症候群をきたす感染症 ○新たなウイルス性出血熱をきたす感染症（フィロウイルスなど） ○新たな重症脳炎をきたす感染症（パラミクソウイルスなど） <p style="text-align: right;">等</p> <p>【根絶された感染症】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・天然痘 <p>【人為的な改変や使用が疑われる感染症】</p> <ul style="list-style-type: none"> ○遺伝子操作等を加えた新たな病原体による感染症
Group B	<p>例えば、以下のような感染症が該当する（例）：</p> <p>【呼吸器感染症】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新型コロナウイルス感染症（COVID-19）、SARS、MERS ・季節性および動物由来インフルエンザ ・RSウイルス感染症 <p>【蚊媒介感染症】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・デング熱 ・ジカウイルス感染症 ・チクングニア熱 <p>【出血傾向をきたす感染症】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・重症熱性血小板減少症候群(SFTS) ・既知のウイルス性出血熱（エボラ出血熱、ラッサ熱等） <p>【エンテロウイルス感染症】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・エンテロウイルスA71/D68感染症 <p>【その他の人獣共通感染症】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・サル痘 ・ニバウイルス感染症
Group C	薬剤耐性（AMR）微生物のうち、研究開発上の優先順位が高いもの（別添5参照）
Group D	<p>例えば、以下のような希少疾患が該当する（例）：</p> <p>【輸入感染症】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・マラリア ・狂犬病 <p>【生物毒】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・生物毒（ヘビ毒、クモ毒 等） <p>【その他希少感染症（自然発生する、生物兵器・テロ関連病原体・毒素によるものを含む）】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・炭疽 ・ボツリヌス症 ・ペスト

重点感染症の該当性の判断要素・考慮すべき事項について（案）

判断要素（案）	考慮すべき事項（案）
I. 公衆衛生的インパクト	
健康への影響 Morbidity/Mortality （重症度、致死率、合併症、後遺症）	<ul style="list-style-type: none"> 人体への直接的・間接的影響（病原性）
発生頻度・可能性／蓋然性	<ul style="list-style-type: none"> 過去に集団発生、流行（大流行）を起こした頻度および発生が起きる蓋然性
ヒトと動物の接点（動物由来感染症） ベクター（節足動物媒介感染症）	<ul style="list-style-type: none"> 動物からヒトへの感染性およびその動物の生息地域の分布、動物での流行状況 感染を媒介する生物の存在や分布
感染・伝播性 Pandemic/epidemic potential or Endemic	<ul style="list-style-type: none"> 特定地域・集団で予測レベルをこえた感染例の増加、地域や国を超えて広がること、世界的な大流行を起こし得るか、もしくは流行に一定の規則性があり予測の範囲を超えないか
ゲノム変異による影響	<ul style="list-style-type: none"> ゲノム変異とそれに伴う抗原性の変化による再感染リスクや既存医薬品の効果等への影響が知られているか
医療への負荷	<ul style="list-style-type: none"> 短時間で人々に影響が及ぶことで十分な医療体制整備が間に合わない状況が起こり得るか
社会経済活動への影響	<ul style="list-style-type: none"> ヒト-ヒト感染の抑制のために接触機会の低減を必要とし、社会経済活動に甚大な影響を及ぼすか
II. 戦略的観点	
既存のMCMの有無および有効性、安全性	<ul style="list-style-type: none"> 既存のMCMの有無 技術進捗に応じた、より有効性・安全性の高い医薬品の開発が必要か
国際的研究開発メカニズムの有無	<ul style="list-style-type: none"> 現在進行中又は予定されている国際的研究開発プロジェクトが存在しているか 国際調達への貢献を通じ、他国との連携強化を行うことができるか
既存の研究開発促進メカニズムの有無	<ul style="list-style-type: none"> すでに研究開発資金が投入されているか
国内の有望なシーズの有無	<ul style="list-style-type: none"> 国内における創薬技術シーズ（創薬標的、新規医薬品化合物、創薬基盤技術（革新的な医薬品を創出するために必要なテクノロジー）、バイオマーカー・診断薬・試薬など）があるか
創薬基盤技術開発・製造技術開発としての重要性	<ul style="list-style-type: none"> 革新性、発展性、汎用性などがある技術が使われているか 動物モデルの重要性 安全保障および成長戦略上の重要性
地域的要因	<ul style="list-style-type: none"> 特に、国内およびアジア地域での流行がみられるか
入手可能性	<ul style="list-style-type: none"> 地政学的リスク等外的要因により医薬品やその原材料等の入手が困難になるリスクが生じるか 国内に原薬等製造や製剤化の拠点があるか
安全保障	<ul style="list-style-type: none"> 社会的混乱を誘発し得るか 生物剤・生物兵器として製造使用された例があるか、feasibilityが示されているか 故意のゲノム改変によるリスクが懸念される病原体による感染症か

臨床研究・治験計画情報の詳細情報です。

研究の種類	特定臨床研究
初回公表日	令和4年11月29日
最終公表日	令和4年12月1日
中止年月日	
観察期間終了日	
研究名称	エボラ出血熱に対するレムデシビルを用いた曝露後予防の有効性の評価を行うための単群介入試験
平易な研究名称	エボラ出血熱に対するレムデシビルを用いた曝露後予防の有効性の評価を行うための単群介入試験
研究責任（代表）医師の氏名	森岡 慎一郎
研究責任（代表）医師の所属機関	国立国際医療研究センター病院
研究・治験の目的	本研究ではレムデシビルを用いた本邦におけるEVに対するレムデシビルの曝露後予防効果を評価することを目的とする。本邦における重要な新興感染症診療体制整備のひとつである。
試験のフェーズ	N/A
対象疾患名	エボラ出血熱
進捗状況	募集中
医薬品等の一般名称	レムデシビル
販売名	ベクルリー
認定委員会の名称	国立研究開発法人国立国際医療研究センター 臨床研究審査委員会
認定番号	CRB3200011

(1) 特定臨床研究の目的及び内容



研究の目的	本研究ではレムデシビルを用いた本邦におけるEVに対するレムデシビルの曝露後予防効果を評価することを目的とする。本邦における重要な新興感染症診療体制整備のひとつである。		
試験のフェーズ / Phase	N/A		
実施期間（開始日）	2022年12月01日		
実施期間（終了日）	2023年03月31日		
実施予定被験者数	5		
試験の種類 / Study Type	介入研究	Interventional	
試験デザイン Study Design	無作為化 / allocation	非無作為化比較	non-randomized controlled trial
	盲検化 /masking	非盲検	open(masking not used)
	対照 / control	非対照	uncontrolled control
	割付け / assignment	単群比較	single assignment
	研究目的 / purpose	予防	prevention purpose

介入の内容 / Intervention(s)	<p>レムデシビル（ベクルリー）を以下の通り投与する。</p> <p>投与初日 初回150mgを1日1回点滴静注 投与2日目から10日目 100mg 1日1回 点滴静注</p>	<p>Remdesivir will be administered as follows: First day: Initial dose 150 mg once daily by intravenous infusion Days 2 to 10: 100 mg once daily by intravenous infusion</p>
介入コード / Code		
介入キーワード / Keyword		
主たる評価項目 / Primary Outcome(s)	<p>本研究の参加者の研究期間中のエボラ出血熱発症者の割合。</p> <p>なお、エボラ出血熱の診断は本邦の「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」に準じて以下に示すいずれかの手段によって行われるものとする。</p> <p>分離・同定による病原体の検出（血液、咽頭拭い液、尿） E L I S A法による病原体の抗原の検出（血液、咽頭拭い液、尿） P C R法による病原体の遺伝子の検出（血液、咽頭拭い液、尿） 蛍光抗体法又はE L I S A法による I g M抗体若しくは I g G抗体の検出（血清）</p>	<p>The percentage of the study participants who developed Ebola Virus Disease (EVD) during the study period.</p> <p>The diagnosis of EVD shall be made by one of the following methods in accordance with the "Law Concerning Prevention of Infectious Diseases and Medical Care for Patients with Infectious Diseases" in Japan.</p> <p>Detection of pathogens by separation and identification (blood, throat swab, and urine) Detection of pathogen antigens by ELISA (blood, throat swab, and urine) Detection of genes of pathogens by PCR (blood, pharyngeal swab, and urine) Detection of IgM or IgG antibodies by fluorescent antibody or ELISA (serum) Detection of IgM or IgG antibodies by fluorescent antibody or ELISA (serum)</p>
副次的な評価項目 / Secondary Outcome(s)	<ol style="list-style-type: none"> 1) 研究参加者の各種検体（血液、咽頭拭い液、尿）を用いたウイルス量 2) 血清中のサイトカイン・ケモカイン等の検出（SIRS等のモニタリング） 3) D-dimer, aPTT, PT, activated-Protein C等の計測（DICのモニタリング） 4) レムデシビルの有害事象 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Viral load using various types of samples (blood, pharyngeal swab fluid, and urine) from study participants 2) Detection of cytokines/chemokines, etc. in serum (monitoring by SIRS, etc.) 3) Measurement of D-dimer, aPTT, PT, activated-Protein C, etc. (monitoring of DIC) 4) Adverse events of Remdesivir

令和4年度 第9回
 国立研究開発法人国立国際医療研究センター
 臨床研究審査委員会

本審査	特定	004568	新規申請	ラッサ熱の曝露後予防としてのファビピラビルの有効性を探索的に検証する単群介入試験	戸山	国際感染症センター 国際感染症対策室	森岡 慎一郎	継続審査	<ul style="list-style-type: none"> ・ 研究計画書に研究実施の意義、標準予防薬のリバビリンではなくファビピラビルを選択する意義を第三者でも理解できるように追記すること。 ・ 極めて少数のデータを収集する探索的試験であるにもかかわらず、他の使用推奨薬の併用を容認する、用法を一定に定めないなど、効果を評価する為に必要な条件設定が不足しているため、研究計画書に効果判定等の方法を再考し、追記すること。 ・ 研究計画書に第三者にもわかるように具体的な投与の流れ、投与基準、投与方法、比較の方法等を記載すること。 ・ 研究計画書に代諾者の基準記載が不十分であり、具体的に代諾者の基準かわかるように記載すること。 ・ 同意説明文書に研究対象者にわかりやすいように具体的な投与の流れ、投与基準、投与方法、比較の方法等、標準予防薬のリバビリンではなくファビピラビルを選択する意義等を第三者でもわかりやすいよう追記すること。
本審査	特定	004609	新規申請	エボラ出血熱の治療薬としての mAb114の有効性を探索する単群介入試験	戸山	国際感染症センター 国際感染症対策室	森岡 慎一郎	承認	
本審査	特定	004610	新規申請	エボラ出血熱に対する REGN-EB3の有効性を探索する単群介入試験	戸山	国際感染症センター 国際感染症対策室	森岡 慎一郎	承認	

特定臨床研究 症例登録開始までのタイムライン

	担当	2022年 4-5月	2022年 6-7月	2022年 8-9月	2022年 10-11月	2022年 12-1月	2023年 2-3月	2023年 4-5月	2023年 6-7月	2023年 8-9月	2023年 10-月
研究計画書の固定		→									
ICF作成		→									
CRB申請文書作成			→								
薬剤供給プロセスの確認		→									
CRB申請				→							
保険契約				→							
DSMBの依頼		→									
CRF作成 (WSなし)			→								
EDC構築					→						
症例登録						→					

日本でのmpox対応

- ✓ 多くが軽症であるため対症療法が原則である
- ✓ 日本においては、利用可能な薬事承認された特異的な治療薬はない
- ✓ 欧米においてはサル痘の特異的治療薬としてテコビリマットが使用可能
- ✓ 日本（北海道、宮城、東京、愛知、大阪、福岡、沖縄）でも、同薬を用いた特定臨床研究が実施
- ✓ このほか、実験室レベルではシドフォビル、布林シドフォビルなどの薬剤が有効な可能性がある
- ✓ Vero細胞を用いた研究ではテコビリマットの方がシドフォビルより低濃度でMPXVの複製阻害効果を発揮
- ✓ アクセス制限があるため、重症例や重症化リスクのある患者での使用を検討
- ✓ 欧州の528例のまとめでは、5%のみにサル痘特異的治療が実施（2%がシドフォビル、2%がテコビリマット）

臨床研究・治験計画情報の詳細情報です。

研究の種別	特定臨床研究
初回公表日	令和4年6月28日
最終公表日	令和4年7月26日
中止年月日	
観察期間終了日	
研究名称	天然痘とサル痘に対する経口テコビリマット治療の有効性及び安全性を検討する多施設共同非盲検二群間比較試験
平易な研究名称	天然痘とサル痘に対する経口テコビリマット治療の有効性及び安全性を検討する多施設共同非盲検二群間比較試験
研究責任（代表）医師の氏名	森岡 慎一郎
研究責任（代表）医師の所属機関	国立国際医療研究センター
研究・治験の目的	天然痘またはサル痘と診断された患者に投与することで、経口テコビリマットの治療効果と安全性を検討する。
試験のフェーズ	2
対象疾患名	天然痘,サル痘
進捗状況	募集中
医薬品等の一般名称	テコビリマット（tecovirimat）
販売名	TPOXX (ティーボックス) 米国
認定委員会の名称	国立研究開発法人国立国際医療研究センター 臨床研究審査委員会
認定番号	CRB3200011

天然痘とサル痘に対する経口テコビリマット治療の有効性および安全性を検討する非盲検二群間比較試験
(自治体及び医療機関の皆様向け研究概要説明資料)

※ この文書は、本研究の内容をわかりやすく説明するためのものです。本研究について患者に説明する場合、必ず同意説明文書を参照し、必要に応じて国立国際医療研究センター国際感染症センターにお問い合わせください。また、本研究は天然痘およびサル痘を対象としておりますが、昨今の事情を鑑みて、この説明文書ではサル痘のみを扱っています。

※ なお、研究への参加にあたっては、研究責任医師により研究への組入れが妥当と判断された後、直接研究に関する説明を受け、患者様ご本人が合意をされることが前提となります。

要約：

- 対象は検査により診断が確定した患者のみ。疑い例を含む、確定診断されていない患者は対象外。
- すべての皮疹が消失するまで（＝感染性がなくなるまで）、入院継続が必要である（通常、発症から2-4週間）。
- 入院費用は研究費から補填する。（アメニティなど一部の費用は患者本人の負担となる。）
- テコビリマット内服（投与群）、対症療法のみ（非投与群）の2群を比較する。どちらの群に割り当てられるかは、患者の希望によって決定する。
- 入院中は週2回程度、研究用の採血と検体採取（咽頭、尿、皮膚病変部）を実施する。

テコビリマットの治療25例（米国）

- ✓ 全例男性で、年齢中央値は40.7歳（範囲：26-76歳）、9名がHIV陽性
- ✓ 1名が25年以上前に天然痘ワクチンを接種、4名が症状発現後にJYNNEOSのワクチン接種
- ✓ 全身症状、皮膚病変またはその両方を呈したのが平均12日間（範囲：6-24日）
- ✓ 発熱19例（76%）、頭痛8例（32%）、倦怠感7例（28%）、咽頭痛5例（20%）、悪寒5例（20%）、腰痛3例（12%）、筋肉痛2例（8%）、嘔気1例（4%）、下痢1例（4%）
- ✓ 皮膚病変は、23例（92%）が性器肛門周囲に症状を呈し、13例（52%）は全身に10個以下の皮膚病変あり。全例が病変に伴う疼痛あり
- ✓ 治療期間は1例が21日間、残りの24例が14日間
- ✓ **治療開始7日目に10例（40%）で病変が完全に消失し、21日目までに23例（92%）で病変と疼痛が消失**
- ✓ 治療を中止した患者はおらず、**概ね良好な忍容性を示した**
- ✓ 治療7日目に最も多く報告された有害事象は倦怠感7例（28%）で、頭痛5例（20%）、吐き気4例（16%）、かゆみ2例（8%）および下痢2例（8%）

欧米ではテコビリマットの使用は重症例や重症化リスクある症例に限定

- ✓ テコビリマットの数が限定的である
- ✓ 多くのサル痘患者は自然治癒する
- ✓ 欧米では、重症例と、重症化リスクのある症例に限定的
- ✓ 一部では、**テコビリマット耐性のサル痘ウイルス**も懸念されている

Mahase E, 2022, PMID: 36126983

CDC. Guidance for Tecovirimat Use Under Expanded Access Investigational New Drug Protocol during 2022 U.S. Monkeypox Outbreak. <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/clinicians/Tecovirimat.html> (accessed Oct 6, 2022).

Identification of Tecovirimat Resistance

Since the start of the current monkeypox virus outbreak and as part of routine surveillance activities, the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and other laboratories have evaluated clinical monkeypox specimens from patients receiving tecovirimat and those not receiving tecovirimat. The evaluation has included a focus on the presence of F13L mutations that might indicate tecovirimat resistance. Specifically, CDC has been evaluating suspect cases (identified either by F13L sequencing efforts or by suspicion based on clinical course) for phenotypic resistance.

CDC has confirmed the presence of tecovirimat-resistant viruses in two patients. CDC was notified of one patient with persistent monkeypox whose viral isolates demonstrated tecovirimat resistance. Isolates from this patient, sequenced by the state laboratory, demonstrated genotypic changes in F13L associated with tecovirimat resistance. In addition, CDC confirmed phenotypic resistance to tecovirimat in cell culture. CDC also confirmed tecovirimat resistance in another patient who was tested due to poor response to tecovirimat treatment; genotypic and phenotypic testing subsequently confirmed resistance.

Both patients had severe immunocompromising conditions with disseminated and progressive monkeypox infection despite prolonged treatment (>14 days) with tecovirimat. Both patients required inpatient treatment. These are the first known cases of monkeypox with laboratory-confirmed tecovirimat resistance in the United States.

<https://emergency.cdc.gov/han/2022/han00481.asp>



Morbidity and Mortality Weekly Report (*MMWR*)

CDC

Severe Monkeypox in Hospitalized Patients — United States, August 10–October 10, 2022

Weekly / November 4, 2022 / 71(44);1412–1417

On October 26, 2022, this report was posted online as an MMWR Early Release.

Maureen J. Miller, MD^{1,*}; Shama Cash-Goldwasser, MD^{1,2,3,*}; Grace E. Marx, MD¹; Caroline A. Schrodt, MD¹; Anne Kimball, MD¹; Kia Padgett, MPH¹; Rebecca S. Noe, MPH¹; David W. McCormick, MD^{1,2}; Joshua M. Wong, MD^{1,2}; Sarah M. Labuda, MD¹; Brian F. Borah, MD^{1,2,4}; Isaac Zulu, MD¹; Amimah Asif, MBBS¹; Gurpreet Kaur, MD^{1,2}; Janet M. McNicholl, MD¹; Athena Kourtis, MD¹; Andrew Tadros, MD, PhD¹; Sarah Reagan-Steiner, MD¹; Jana M. Ritter, DVM¹; Yon Yu, PharmD¹; Patricia Yu, MPH¹; Rachel Clinton, MS¹; Corrine Parker, PharmD¹; Eleanor S. Click, MD, PhD^{1,2}; Johanna S. Salzer, DVM¹; Andrea M. McCollum, PhD¹; Brett Petersen, MD¹; Faisal S. Minhaj, PharmD^{1,2}; Ericka Brown, MD⁵; Michael P. Fischer, MD⁶; Robert L. Atmar, MD⁷; Andrew R. DiNardo, MD⁷; Ya Xu, MD, PhD⁷; Cameron Brown, PhD⁷; Jerry Clay Goodman, MD⁷; Ashley Holloman, MD⁷; Julia Gallardo, MD⁷; Hanna Siatecka, MD⁷; Georgia Huffman, MD⁷; John Powell, MD⁷; Philip Alapat, MD⁷; Pralay Sarkar, MD⁷; Nicola A. Hanania, MD⁷; Or Bruck, MD⁷; Steven D. Brass, MD^{7,8}; Aneesh Mehta, MD⁹; Alexandra W. Dretler, MD¹⁰; Amanda Feldpausch, DVM¹¹; Jessica Pavlick, DrPH¹¹; Hillary Spencer, MD^{2,12}; Isaac Ghinai, MBBS¹²; Stephanie R. Black, MD^{12,13}; Laura N. Hernandez-Guarin, MD¹³; Sarah Y. Won, MD¹³; Shivanjali Shankaran, MD¹³; Andrew T. Simms, MD¹³; Jemma Alarcón, MD^{2,14}; Jesse G. O'Shea, MD¹; John T. Brooks, MD¹; Jennifer McQuiston, DVM¹; Margaret A. Honein, PhD¹; Siobhán M. O'Connor, MD¹; Kevin Chatham-Stephens, MD¹; Kevin O'Laughlin, MD¹; Agam K. Rao, MD¹; Elliot Raizes, MD¹; Jeremy A. W. Gold, MD^{1,†}; Sapna Bamrah Morris, MD^{1,†}; CDC Severe Monkeypox Investigations Team ([VIEW AUTHOR AFFILIATIONS](#))

https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7144e1.htm?s_cid=mm7144e1_w



Monkeypox treatment guidelines


Guidelines for health professionals that outline the therapeutic options for the management of human Monkeypox virus infection and vaccine related complications.

Downloads

Australian Human Monkeypox Treatment Guidelines

Published Friday, 28 June 2022

Monkeypox treatment guidelines

 [Download PDF](#) - 397.46 KB - 12 pages

 [Download Word](#) - 97.65 KB - 12 pages

Treatment options

Current therapeutic options for human monkeypox in Australia include:

- Tecovirimat
- VIG

If expert clinical judgement determines a patient requires specific treatment for monkeypox, the preferred first option for drug treatment is tecovirimat. If tecovirimat is unavailable, VIG is the next preferred option.

If the patient requires treatment for complications following vaccination with a replication-competent vaccinia vaccine, VIG is the preferred option.

<https://www.health.gov.au/resources/publications/monkeypox-treatment-guidelines>

日本でのmpox報告

	5例目	6例目	7例目
年齢	60代	30代	40代
性別	男性	男性	男性
居住自治体	東京都	東京都	東京都
受診日	9月20日	9月29日	10月4日
渡航歴	なし	なし	なし
症状	発熱、頭痛、背部痛、発疹、リンパ節腫脹	発疹、リンパ節腫脹	発疹
接触歴	発症前に海外から日本を訪問中の者と接触あり	なし	なし
状態	安定	安定	安定

海外渡航歴がなく、海外渡航歴のある者との接触歴が確認できない事例も報告

3 報道機関向けの情報

- ▶ [「サル痘の患者の発生について」](#)（令和4年7月25日報道発表資料）
- ▶ [「サル痘の患者の発生（2例目）について」](#)（令和4年7月28日報道発表資料）
- ▶ [「サル痘の患者の発生について」](#)（令和4年8月5日報道発表資料）
- ▶ [「サル痘の患者の発生について」](#)（令和4年8月10日報道発表資料）
- ▶ [「サル痘の患者の発生について」](#)（令和4年9月21日報道発表資料）
- ▶ [「サル痘の患者の発生について」](#)（令和4年10月4日報道発表資料）
- ▶ [「サル痘の患者の発生について」](#)（令和4年10月6日報道発表資料）
- ▶ [「サル痘の患者の発生について」](#)（令和4年12月21日報道発表資料）
- ▶ [「サル痘の患者の発生について」](#)（令和5年1月19日報道発表資料）
- ▶ [「サル痘の患者の発生について」](#)（令和5年1月25日報道発表資料）
- ▶ [「サル痘の患者の発生について」](#)（令和5年1月26日報道発表資料）

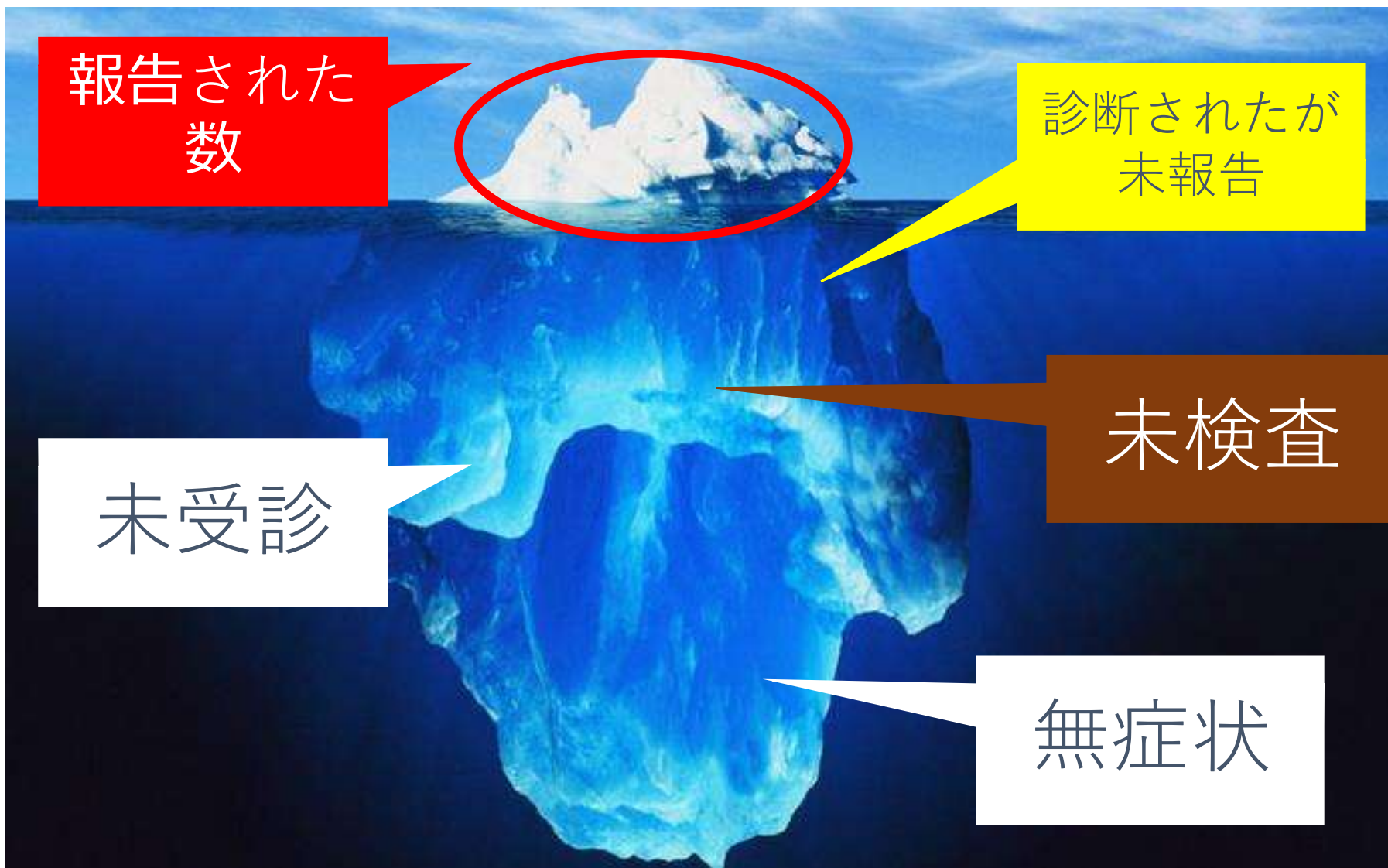
報告された
数

診断されたが
未報告

未検査

未受診

無症状



付録1 特定感染症指定医療機関・第一種感染症指定医療機関一覧

(2020年10月1日現在)

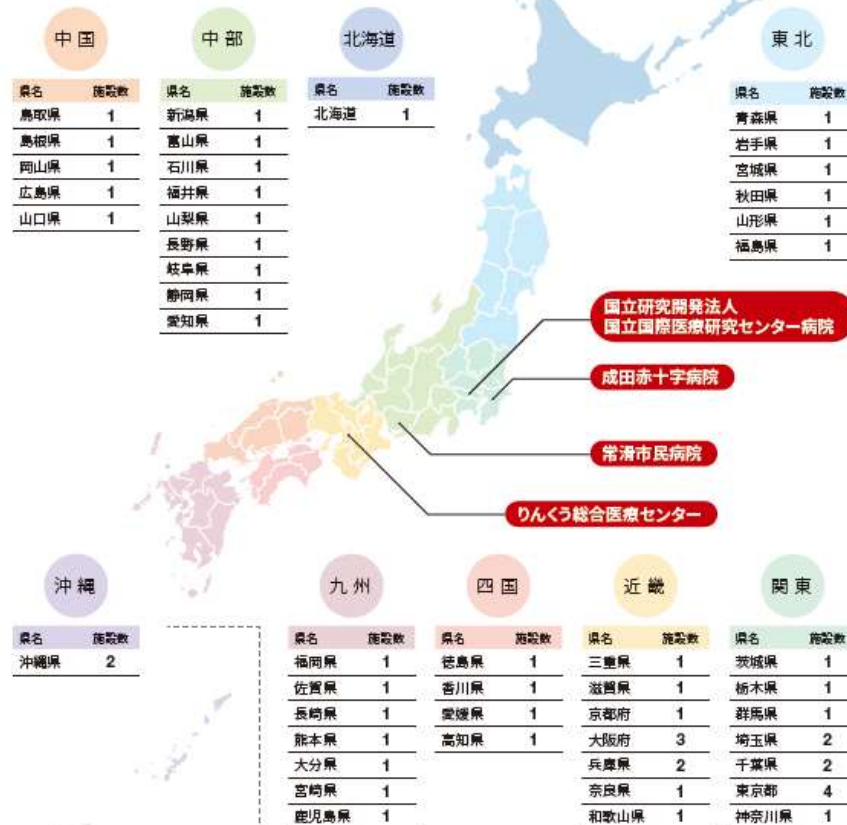
● 特定感染症指定医療機関：4 医療機関 (10 床)

以下の地図に赤色で示す。


病院名	病床数	所在地
成田赤十字病院	2 床	千葉県
国立研究開発法人 国立国際医療研究センター病院	4 床	東京都
常滑市民病院	2 床	愛知県
りんくう総合医療センター	2 床	大阪府

● 第一種感染症指定医療機関：56 医療機関 (105 床)

以下地図に各都道府県における設置数を示す。



出典：厚生労働省感染症指定医療機関の指定状況
<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou15/02-02.html>

A group of people, including several in white lab coats, are gathered on a rooftop terrace. They are looking towards a vast cityscape under a bright blue sky with scattered white clouds. A prominent white streak, likely from a jet, is visible in the upper right portion of the sky. The people are engaged in various activities, such as taking photos with their phones and looking out over the horizon.

ご清聴ありがとうございました