

1. 案件名

国名:ザンビア共和国

案件名:結核及びトリパノソーマ症の診断法と治療薬開発プロジェクト

2. 事業の背景と必要性

(1) 当該国における保健医療セクターの開発実績と課題

ザンビア共和国(以下、「ザ」国と記す)は国民一人あたりのGDP953米ドル¹の後発開発途上国²に分類され、5歳未満児死亡率が未だ10%以上と、保健セクター全体の改善は急務の課題である。

「ザ」国政府は1992年以降「質が確保された費用対効果の高い保健医療サービスを住民の近くで提供する」ことを目標に保健改革を推進しており、「第5次国家開発計画(FNDP)2006-2010」では各種感染症対策や母子保健、保健人材育成、必須医薬品、インフラ整備等を優先課題として掲げ、感染症対策に関しては、HIV/エイズと性感染症、マラリア対策、結核対策、蟻虫と寄生虫感染症を重点項目として様々な取り組みを行っている。

HIV/エイズは「ザ」国の保健医療の中で最も重要な分野の一つであり、成人(15~49歳)のHIV陽性率が約14.3%³とされているなど状況は深刻である。これに対して「ザ」国では2003年より抗レトロウイルス薬での治療(ART)⁴を開始し、2005年に完全無料化するなどART治療の拡大を遂げ、HIV/エイズ患者の生存期間は延長したが、一方で日和見感染である結核の拡大も深刻な問題として喫緊の対策の必要性が高まっている。

結核の診断には通常、世界的な結核対策のパッケージであるDOTS⁵においても推進されている喀痰塗抹検査が用いられ、「ザ」国でも主要な結核検査の手法であるが、感度が低く、誤診率が高い。また、喀痰塗抹検査で発見できない結核に対して用いられる培養検査は感度の高い診断法であるが、確定診断に4~8週間を要するため、早期診断・早期治療開始が困難となる他、「ザ」国検査施設の衛生環境によりコンタミネーション(雑菌混入)等の問題も多いことから、迅速且つ特異性の高い新規診断法の開発が求められている。また、薬剤耐性結核菌の発現も危惧され、多剤耐性(MDR⁶)株の報告があるもののその実数は明らかではない状況である。MDR診断に必要な結核菌株の遺伝子解析については、DNAマイクロアレイ⁷を用いた簡易な検査キットが開発されているが、一回あたりの検査費用が高く実用的でないことから、「ザ」国の結核菌株の遺伝情報に基づいて、特異性が高くかつ簡便、安価な診断

¹ 世界銀行推計 2008年

² 国連後発開発途上国事務所(UN-OHRLLS)の定義による。

³ DHS2007速報値。

⁴ Anti Retroviral Therapy(抗レトロウイルス治療):複数の薬をセットにしたHIVの薬物療法。

⁵ Directly Observed Treatment, Short-course(直接監視下短期化学療法):WHOが世界的に推進している結核対策の戦略パッケージ。

⁶ Multi-drug resistance(多剤耐性):主要な一次選択抗結核薬のうち、2剤以上に耐性を示すもの。

⁷ DNAチップとも呼ばれ、多数のDNA断片をプラスチックやガラス等の基板上に高密度に配置、固定した分析器具のこと。この器具を用い、数万から数十万の細胞内の遺伝子発現量を一度に測定することができる。また、薬剤耐性に特優の遺伝子変異を認識することに応用できる。

法開発が求められている。

人獣共通感染症であるトリパノソーマ症⁸は「顧みられない熱帯病 (Neglected Tropical Diseases: NTD)」に分類され、診断技術や治療薬に関しては、他の感染症と比較して大きく遅れている分野の一つである。サハラ以南アフリカにおける感染者は 5 万人から 7 万人と推計⁹されており、「ザ」国での新規感染報告は年間 50 件以下と隣国に比して少ないものの、マラリアと誤診され重症化を招いているケースが多数報告されており、結核同様、簡易且つ迅速な診断法の開発が求められている。また、現在使用できる治療薬も限られており、副作用等の問題からも、安全性・有効性の高い新規薬剤の研究開発も必要となっている。

(2) 当該国における保健医療セクターの開発政策と本事業の位置づけ

「ザ」国の結核対策は、2006 年策定の「FNDP2006-2010」の中でも保健政策の重点項目の一つに挙げられており、「国家結核対策プログラム (National TB Control Programme: NTP)」のもと、DOTS、薬剤耐性結核対策、HIV/エイズとの重複感染対策、研究・開発支援等、様々な取り組みを行っている。トリパノソーマ症においても、他の寄生虫感染症と同様 NTD として診断法・治療薬ともに対策が遅れており、FNDP において重点項目の一つとされている。

本プロジェクトは、結核及びトリパノソーマ症に対する迅速診断法の開発と、トリパノソーマ症の新規治療薬候補化合物の作製を通じて「ザ」国研究機関の研究能力向上をめざすものであり、上記政策における感染症対策、研究開発支援事業に位置づけられる。

(3) 保健医療セクターに対する我が国及び JICA の援助方針と実績

1) 我が国の保健医療セクターの実績と援助方針

我が国は、「沖縄感染症対策イニシアティブ」終了後、2005 年 6 月、保健分野に関連する MDGs 達成への貢献を目標にした『『保健と開発』に関するイニシアティブ (HDI¹⁰)』を発表した。このイニシアティブでは、感染症対策を含む保健医療分野に対し、2005 年度から 2009 年度の 5 年間で約 50 億米ドルの包括的な支援を実施する。また HDI をアフリカで具現化するため、2006 年 5 月に「アフリカ感染症行動計画」を策定し、アフリカにおける三大感染症対策、寄生虫対策等の分野におけるアジア・アフリカ協力 (南南協力) 等を推進することを表明している。近年では、2008 年 5 月の TICAD IV (アフリカ開

⁸ トリパノソーマという鞭毛を持った原虫の感染で起こる寄生虫病。ツェツェバエによって媒介され、現在はアフリカ 36ヶ国で流行し、五千万人が感染の危険に曝されている。感染するとリンパ節腫脹、発熱、肝脾腫大などを示し、原虫が中枢神経系に侵入する時期になると、頭痛、意識混濁、嗜眠、貧血などを起こし、全身衰弱で死亡する。

⁹ WHO Media centre (2006). “Fact sheet N°259: African trypanosomiasis or sleeping sickness.”

¹⁰ HDI : Health and Development Initiative

¹¹ ZAMBART: Zambia AIDS-related Tuberculosis

¹² MGIT : Mycobacterium Growth Indication Tube 法。従来の培養法よりも短期間で感度よく抗酸菌群を検出することが出来る検査法のこと。

¹³ FIND: The Foundation of Innovative New Diagnostics。途上国に適した革新的な検査法の開発を支援する基金。

¹⁴ XDR: Extremely-drug resistance (超多剤耐性)。MDR の指標に加え、主要な二次選択抗結核薬のうち 2 剤以上、合計 4 剤以上に耐性を示すもの。

¹⁵ LAMP: Loop-mediated Isothermal Amplification。栄研化学が開発した遺伝子増幅法で、標的遺伝子の配列から 6 つの領域を選んで組み合わせた 4 種類のプライマーを用いて、鎖置換反応を利用して増幅させる方法。

発会議)で策定された「横浜行動計画」において、サブサハラ・アフリカにおける感染症の深刻な蔓延に対して結核罹患率及び死亡率の削減に取り組むこと、及びNTDの抑制または撲滅するための取り組みを初めとする感染症対策支援の重要性を言及しているほか、同年7月の「国際保健に関する洞爺湖行動指針」においても、NTD感染者の75%に対応できるよう支援を行う声明が出されている。

2) 「地球規模課題に対応する科学技術協力」事業

昨今、我が国の科学技術を活用した地球規模課題に関する国際協力の期待が高まるとともに、日本国内でも科学技術に関する外交の強化や科学技術協力におけるODA活用の必要性・重要性がうたわれてきた。このような状況を受けて、2008年度に「地球規模課題に対応する科学技術協力」事業が新設された。本事業は、環境・エネルギー、防災および感染症をはじめとする地球規模課題に対し、我が国の科学技術力を活用し、開発途上国と共同で技術の開発・応用や新しい知見の獲得を通じて、我が国の科学技術力向上とともに、途上国側の研究能力向上を図ることを目的としている。また本事業は、文部科学省、独立行政法人科学技術振興機構(JST)、外務省、JICAの4機関が連携するものであり、国内での研究支援はJSTが行い、開発途上国に対する支援はJICA技術協力が行うこととなっている。

3) 「ザ」国の保健セクターに対する我が国及びJICAの援助方針と実績

我が国の対ザンビア国別援助計画(2002年10月)においては、5つの重点分野の1つに「費用対効果の高い保健医療サービスの充実」が位置づけられ、右に基づき対ザンビア経済協力を実施してきている。その中では、HIV/エイズ、結核等の各種感染症の蔓延が社会経済の諸分野における貴重な人的資源の損失を招き、「ザ」国において分野横断的な主要課題としている。特に我が国は「沖縄感染症対策イニシアティブ」において、感染症対策及び関連社会開発分野への取り組みを強化する方針を表明している。

近年、地球的規模の問題として関心が高まっている再興感染症の一つである結核は、特にアフリカ地域においてはHIV/エイズとの重複感染が深刻な状況にある。「ザ」国においても高いHIV感染率に伴い結核が再流行しており、結核患者の60~70%がHIV感染者であると推定されている。

本プロジェクトのカウンターパート(C/P)機関の一つであるザンビア大学教育病院(UTH)に対する支援は、1980年に開始されたプロジェクト方式技術協力「ザンビア大学医学部プロジェクト」(1980~1989年)での小児及び新生児外科を中心とする協力を始まり、併せて1981年には無償資金協力「UTH小児医療センター建設計画」で同科へ病棟建設・機材供与を行っている。続いて実施した「感染症プロジェクト」(1989~1995年)でのウイルス検査室設置と検査技術支援等、検査施設の改善と人材育成に大きく貢献してきた。「感染症対策プロジェクト」(1995~2000年)では、ウイルス検査室の機能強化を図り、ウイルス検査技術(PCR)や免疫学的検査技術を導入すると共に、結核検査室の新設を行った。その後の「エイズ及び結核対策プロジェクト」(2001~2006年)においては、対象疾患をHIV/エイズ及びその最も深刻な重複感染症である結核に絞り、UTHのウイルス及び結核検査技術強化を支援してきた。また、「ザンビア大学付属教育病院

医療機材整備計画」(無償資金協力)が採択済みであり、実施される予定である。

UTH 以外でも、近年の我が国の「ザ」国保健医療セクターに対する実績として、2006年より「HIV/エイズ及び結核対策支援プログラム」が開始され、プログラムコーディネーターとして個別専門家が活動を実施中であり、「HIV/エイズケアサービス強化プロジェクト」(2006～2009年)、「HIV/エイズ検査ネットワーク強化プロジェクト」(2007～2010年)、「第三次感染対策計画」(無償資金協力、2007年～)、青年海外協力隊のグループ派遣、「カンヤマ及びマケニ地区における結核・エイズ統合治療支援事業」(草の根技術協力、2008～2010年)など、包括的な支援事業を展開中であり、「ザ」国が直面する HIV/エイズ、結核の課題に対して継続性のある技術協力を実施している。このような取り組みの結果、「ザ」国は感染症対策における一定の知識・経験が蓄積されつつある。

(4) 他の援助機関の対応

ZAMBART¹¹プロジェクトは、2004年にザンビア大学医学部とロンドン大学公衆衛生熱帯医学大学院との共同で設立されたザンビア NGO であり、HIV に起因する結核に感染した人々の生活の質を向上することを目的として、コミュニティでの啓発活動や有病率調査、社会科学的調査、プログラム支援、人材育成事業を実施している。結核検査・診断関連事業では、ZAMBART は結核の国家リファラルラボである CDL (Chest Disease Laboratory: 「ザ」国保健省胸部疾患検査室)と協働し、「MGIT¹² Demonstration Project」(MGIT 法実証プロジェクト)を FIND¹³の支援を受けて進めている。また ZAMBART は、保健省を通じた世界エイズ・結核・マラリア対策基金(GFATM)の資金により、大規模な MDR 及び XDR¹⁴の調査を実施しているが、本プロジェクトで実施する LAMP¹⁵法を用いた新規診断法の開発、及び後述する前臨床試験候補化合物の開発とは重複しない。

(5) 本事業の背景となる日本とザンビアの関係

本プロジェクトの日本側研究代表機関である北海道大学人獣共通感染症リサーチセンターは、文部科学省「新興再興感染症拠点形成プログラム」事業により、本プロジェクトの「ザ」国側研究機関のひとつであるザンビア大学獣医学部(UNZA-VET)と長年に亘って感染症共同研究を行い、協力関係を築いてきた。これまでに構築してきた共同研究体制を基礎として協力関係を発展させるべく、「ザ」国政府は ODA 事業の要請を行い、北海道大学は JST に対し本プロジェクトを研究課題として申請し、「地球規模課題対応国際科学技術協力事業」として採択されるに至ったものである。

3. 事業概要

(1) 事業の目的

1) 結核に対する迅速診断法の開発

「ザ」国では結核と HIV との重複感染が深刻な問題であり、現在「ザ」国の結核発症者の 70%は HIV 陽性者であると推定され、「ザ」国保健省は NTP を中心として様々な取り組みを行っている。「ザ」国の通常の結核診断は喀痰塗沫による染色法であり、簡易でヘルスセンターレベルでも診断可能であるものの、感度が低く確定診断が困難なことがある。培養法は感度

は高いものの、診断確定まで数週間かかることや、安全で清潔な環境で実施されない場合はコンタミネーションや検査者自身の感染の危険性等の問題もあり、簡易且つ迅速、安価な診断法の確立が望まれる。

本プロジェクトの日本側研究代表機関である北海道大学は、LAMP 法を応用した迅速診断法開発技術を有し、ネパールにおいて結核菌の迅速検出法を開発し、その有用性を実証している。LAMP 法を応用した迅速診断法は、簡易且つ高感度、迅速な診断ツールとしてインフラ未整備の地域でも活用可能性のある技術である¹⁶ことから、「ザ」国において分離される結核菌株の遺伝学的情報を基に上記診断法の開発を実施する意義は極めて高い。

2) 結核に対する薬剤感受性試験法の開発

「ザ」国では DOTS の普及に伴い適切な治療が実施できるようになってきており、塗抹陽性患者の治療実施率は大きく向上した。治療効果(寛解)は 80%以上となり、大きな成果が得られているものの、10%以上の患者で寛解が得られていない状況があり、服薬非遵守等による治療困難な MDR や XDR の発現も危惧される。また DOTS を受ける患者の絶対数が増加してきていることも、薬剤耐性株の発現に影響を及ぼす可能性があり、薬剤感受性に関する試験技術の向上が必要である。こうした中で、地域に特有な菌株の遺伝情報を明らかにし、特異性の高い診断法を確立することは、アフリカの根本的な結核対策において重要である。

本プロジェクトでは、シーケンス分析¹⁷を用いた従来の薬剤感受性試験法に関する技術移転を行うとともに、結核の迅速診断法開発で分析した「ザ」国での分離菌株の遺伝情報を基に、DNA マイクロアレイ等を用いた新規薬剤感受性試験法の開発も実施する予定である。

3) トリパノソーマ症迅速診断法の開発及び治療薬候補化合物スクリーニング

トリパノソーマ症は NTD のひとつで、技術や治療薬に関しては、他の感染症に比して大きく遅れている分野であり、また塗抹染色法による顕微鏡検査の診断においてはマラリアと誤診され重症化を招く例が報告されている。大都市の病院等では PCR 法による遺伝子診断も可能ではあるものの、結核と同様、ヘルスセンターレベルでも実施可能な、簡易且つ、安価な診断法の開発が急務となっている。また治療薬においても、現在使用できる薬剤は限られており、薬剤耐性株の発現も危惧されることから、新たな薬剤の開発が望まれる。現在、「ザ」国で多く見られる原虫株であるローデシア型トリパノソーマ症感染初期の治療に第 1 選択とされるスラミンは副作用が発現する場合があります、より活性、選択性、特異性が高く、細胞毒性の少ない治療薬の開発が望まれる。

本研究の日本側研究参画機関である北海道大学創成科学共同研究機構は、多様性指向型合成手法¹⁸を用い、薬剤耐性原虫にも有効で、既存の抗マラリア薬であるアルテミシニンを構造モチーフとして、トリパノソーマ症に有効な薬剤の候補化合物を検索する。*in vitro* 試験及びモデルマウスを用いた動物実験で候補化合物を絞り込み、家畜レベルの大動物で有効性、安全性を確認するところまでを本プロジェクトの活動範囲とし、プロジェクト終了後に将来

¹⁶ 遺伝子増幅法として代表的な Polymerase Chain Reaction: PCR 法に比べ、60~65℃の定温で反応が進行するという特徴から特別な機器を必要とせず、また増幅速度が速く、特異性も高い(標的以外のものが増えにくい)ため反応液の白濁を見るだけで標的が増えたかどうかを確認できるという簡便性がある。

¹⁷ DNA の塩基配列を決定し、薬剤耐性に特有な変異の有無を確認する。ある核酸(DNA、RNA など)の塩基配列を調べて明らかにする操作及び作業のことを、塩基配列決定、あるいはシーケンシングと呼ぶ。

¹⁸ 骨格自体に多様性を持たせた天然物様の化合物群を短工程で合成する手法。

的な非臨床試験、臨床試験(治験)へと繋げる構想を有している。

4) 「ザ」国における研究実施体制の構築

上記した LAMP 法は、他の熱性疾患への応用が可能であり、インフラ未整備の地域でも活用可能性のある技術とされている。「ザ」国の大学、研究機関との共同研究体制を整備し、共同研究活動を通じて研究能力が向上した C/P を中心として研究活動を展開していくことは、「ザ」国のみならずアフリカ地域の感染症対策に大きく裨益する。

本プロジェクトでは、それぞれの対象疾患に対して中心的役割を担う研究機関を中心とした研究グループを組織し、相互の研究進捗管理や安全管理、情報共有や研究方針に対する協議を実践する体制を構築する。

(2) プロジェクトサイト／対象地域名

ルサカ市およびその周辺

(3) 事業概要

1) プロジェクト目標と指標・目標値

<プロジェクト目標>

共同研究を通じて、ザンビア研究機関の結核及びトリパノソーマ症の迅速診断法及びトリパノソーマ症治療薬候補化合物スクリーニングに関する研究開発能力が向上する。

<指標・目標値>

1. 結核及びトリパノソーマ症に対する迅速診断ツールのザンビアでの実行可能性が確認される。
2. トリパノソーマ症に対する非臨床試験候補化合物が作製される。

2) 成果と想定される活動(あるいは調査項目)と指標・目標値

<成果>

1. 薬剤感受性試験法を含む結核の迅速診断法が、ザンビア国の検査室等で実施可能な手法として開発される。
2. トリパノソーマ症の迅速診断法が、ザンビア国の検査室等で実施可能な手法として開発される。
3. 多様性指向型合成手法を用いて、トリパノソーマ症に対する非臨床試験候補化合物が開発される。
4. 結核及びトリパノソーマ症に対する迅速診断法及びトリパノソーマ症に対する治療薬候補化合物スクリーニングのための研究体制が整備される。

<活動>

¹⁹ SOP: Standard Operational Procedures

²⁰ Minutes of Meetings (M/M) 及び Project Design Matrix (PDM) ver.0 の中にも、臨床検体及び関連する生体試料を国外持ち出ししないことを明記している。

活動 1

- 1-1. ザンビア人結核患者から収集した生体試料中の抗酸菌株の遺伝子解析を行う。
- 1-2. LAMP 法を用いた結核の迅速診断法を開発する。
- 1-3. 開発した迅速診断法が検査室等で実施可能な手法となるよう、特異性及び検出感度について、従来法(顕微鏡検査、培養法、PCR 法など)との比較試験を実施する。
- 1-4. 結核の薬剤耐性菌株から得られた遺伝子情報を基に、薬剤感受性試験法を確立する。
- 1-5. 開発した結核の迅速診断法及び薬剤感受性試験法を参画検査施設へ研究目的での試験的に導入し、実現性の評価を実施する。
- 1-6. 使用した生体試料及び分離した抗酸菌株を保管し、将来の診断法改良に使用できるよう整備する。

活動 2

- 2-1. ザンビア人トリパノソーマ症患者から生体試料を収集し、遺伝子解析を行う。
- 2-2. LAMP 法を用いたトリパノソーマ症の迅速診断法を開発する。
- 2-3. 開発した迅速診断法が検査室等で実施可能な手法となるよう、特異性及び検出感度について、従来法(顕微鏡検査、分離法、PCR 法など)との比較試験を実施する。
- 2-4. 開発したトリパノソーマ症の迅速診断法を参画検査施設へ研究目的での試験的に導入し、実現性の評価を実施する。
- 2-5. 使用した生体試料及び分離したトリパノソーマ症原虫株を保管し、将来の診断法改良に使用できるよう整備する。

活動 3

- 3-1. 抗トリパノソーマ活性を有するリード化合物の構造を系統的に改変した化合物群を設計する。
- 3-2. 設計した化合物群を短段階の化学変換で多様性指向型合成し、トリパノソーマ症に対するケミカルライブラリーを構築する。
- 3-3. 合成した化合物群の活性及び安全性評価のための *in vitro* 評価系を確立する。
- 3-4. ケミカルライブラリーに保管されたトリパノソーマ症に対する新規化合物の活性及び細胞毒性を *in vitro* で評価し、構造活性相関に関するデータも収集する。
- 3-5. モデルマウスを用いたトリパノソーマ症に対する候補化合物の活性試験及び安全性試験を実施し、最終候補化合物を同定する。
- 3-6. トリパノソーマ症に対する最終候補化合物の大量合成系を開発する。
- 3-7. 家畜レベルの大動物を用いた最終候補化合物の活性及び安全性試験を実施し、トリパノソーマ症に対する非臨床試験候補化合物を選定する。

活動 4

- 4-1. 研究課題ごとの標準操作手順書(SOP¹⁹)を整備する。
- 4-2. 研究グループミーティングを四半期ごとに実施し、研究の進捗、成果、安全管理

について協議する。

4-3. 研究者が月例研究進捗報告書を研究グループリーダーへ提出する。

4-4. 研究運営年間計画書を作製する。

<指標・目標値>

指標・目標値 1

1-1. 20XX までに、結核の迅速診断法が UTH 及び UNZA-VET 検査室で試験導入される。

1-2. 20XX 年までに、遺伝子情報を基に確立した薬剤感受性試験法が UTH 検査室で試験導入される。

指標・目標値 2

2-1. 20XX までに、トリパノソーマ症の迅速診断法が UTH 及び UNZA-VET 検査室で試験導入される。

指標・目標値 3

3-1. 20XX 年までに、抗トリパノソーマ活性を有するリード化合物群のケミカルライブラリーが構築される。

3-2. 20XX 年までに、トリパノソーマ症に対する非臨床試験候補化合物が同定される。

指標・目標値 4

4-1. 研究課題ごとの標準操作手順書(SOP)が整備される。

4-2. 四半期毎の研究グループミーティングが開催される。

4-3. 研究者による月例研究進捗報告書が提出される。

4-4. 研究運営年間計画書が作成される。

3) 投入の概要

<日本側>

- 専門家派遣

- 業務調整(長期)

- チーフアドバイザー/結核診断法開発、トリパノソーマ症診断法開発、トリパノソーマ症候補化合物スクリーニング、結核診断法開発 他(短期)

- 供与機材

- 本邦研修(培養法、薬剤感受性試験法、遺伝子診断法 等)

- 在外事業強化費

<「ザ」国側>

- C/P の配置:研究者 8 名

- 施設及び資機材

- UTH 検査サービス部内 事務スペース

- UTH 検査サービス部内 研究スペース
- UNZA-VET 内 研究スペース
- 研究に必要な既存の研究機器類 ほか
- ローカルコスト(研究活動のための日常経費等)

(4) 総事業費／概算協力額

3 億 5,000 万円

(5) 事業実施スケジュール(協力期間)

2009 年 11 月から 2013 年 11 月まで(4 年間)

(6) 事業実施体制(実施機関／C/P)

<日本側>

代表：国立大学法人北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター

参画：国立大学法人北海道大学創成科学共同研究機構、国立大学法人北海道大学医学部、国立大学法人鳥取大学医学部

<「ザ」国側>

代表：ザンビア大学附属教育病院 (UTH)

参画：ザンビア大学獣医学部 (UNZA-VET)、ザンビア大学医学部、保健省 公衆衛生局

(7) 環境社会配慮・貧困対策・社会開発

1) 環境社会配慮

① カテゴリ分類:C

② 影響と回避・軽減策:本プロジェクトでは病原性の検体等を取り扱うため、研究に従事する者はプロジェクト内で策定するSOPに従い、適切な手順、適切な環境下で作業を行うこととする。

2) 貧困削減促進

労働人口の結核やトリパノソーマ症の感染は労働生産性の低下を来し、貧困削減を阻害する。特に結核においては、本プロジェクトで開発する新規診断法の導入により将来的には早期診断が可能となり、発病後早期に治療が開始されれば重症化を回避でき、治療に要する医療費が軽減することが期待できる。また、結核治療薬に対する多剤耐性菌株の増加により、薬剤感受性を考慮した最適な薬剤の組み合わせによるカクテル療法が必要である。不適切な治療薬の選択は治療を困難にし、治療に要する時間、医療費を共に増大させる。

従って、本プロジェクトで実施する治療製剤開発や迅速診断法・薬剤感受性試験法の開発は、間接的ではあるものの、労働生産性低下の抑制、医療費軽減の側面から貧困削減の促進に裨益することが期待できる。

3) ジェンダー

特になし。

(8) 他ドナー等との連携

迅速診断法は将来的(プロジェクト終了後)に「ザ」国の検査施設で実用化されることも視野に入れており、また、候補化合物についても前臨床試験、臨床試験と発展し、最終的には新規医薬品として臨床の現場で使用されることを最終目的としている。

迅速診断法の実用化及び普及活動や候補化合物の臨床試験等には、上述した ZAMBART や WHO の協力が必要となる可能性があるため、「(9)その他特記事項5)」に留意しつつ、プロジェクト期間中は緩やかな協力体制を構築してゆくことが必要である。本プロジェクトでは、研究グループミーティングを四半期ごとに実施し、研究の進捗、成果、安全管理について協議することが活動に含まれているが(活動 4-2.)、同ミーティングには Associate Members として ZAMBART や WHO、国家結核プログラムオフィサーなど外部ステークホルダーが含まれ、情報共有や意見交換の場としている。

(9) その他特記事項

1) 知的財産権の取扱いについて

本プロジェクトは、プロジェクト終了以降、将来的に動物を用いた非臨床試験、さらにはヒトに対する臨床試験を経て、結核及びトリパソーマ症に対する新規医薬品の開発を視野に入れた活動を展開するが、JICA はプロジェクト活動を通じて作製された「非臨床試験候補化合物」及び関連する知的財産権を放棄している。

本プロジェクトで作製された治験薬候補等の知的財産権は、研究機関間で締結する合意文書(Collaborative Research Agreement:CRA)に定める通りとする。

2) 臨床試験(治験)の取扱いについて

医薬品・医療機器の開発・製造・販売を目的とする治験及び人体に侵襲を加える、あるいはプライバシーを侵害する臨床試験(以下、「治験等」と記す)については、JICA は実施しない。よって、PDM 等の案件デザインに治験等の実施は含まない。JICA 事業で実施する活動と関連して将来的に治験等が行われた場合でも、治験等にかかる事象については相手国側もしくは日本側研究機関の責任のもとで行うこととし、いかなる場合においても JICA には責が及ばないことを日本・「ザ」国間の合意文書で確認している。

3) 保健省が定める「保健分野調査研究事業」承認プロセスについて

保健省では 2007 年 12 月に「Conducting Research in Public Health Facilities」が関係機関宛に通達されており、その中で保健分野に係る調査研究には保健省本省の承認が必要であることが明記されている。保健関連調査研究に係る手続き等のガイドラインについては、2009 年 2 月現在策定中であるものの、この通達を受けて保健省が関係機関に課している承認申請プロセスは以下の通りである。

- ① 研究・審査プロトコルの作成
- ② ザンビア大学(UNZA)及び UTH の研究倫理委員会に承認申請→審査→承認
- ③ 倫理委員会承認済みレターを添付し、保健省へ承認申請

④ 保健省が、独立専門委員会である国家保健諮問委員会を開催し、次官に対する推薦／非推薦を上申

⑤ 次官による承認書への署名→申請機関への承認書の発行

保健省では調査研究ガイドラインが制定されるまでの暫定措置としているものの、承認済みの各研究プロポーザルに対し、1:研究開始までに研究計画書の最終案を提出、2:研究内容に関連する保健省専門官・部署に対する四半期毎の研究進捗報告書の提出、3:研究成果発表前に保健省関連部局への相談、の3点を義務づけており、本プロジェクトもこのプロセスに則り開始する。

4) 人体に影響を及ぼす可能性のある病原体を取り扱う研究の実施について

本プロジェクトで実施する病原体、特に結核菌に関する研究において、取扱者の安全確保、周辺環境への配慮から、バイオセーフティレベル (BSL)-3 基準を満たす施設で取り扱うことが必須である。当初は結核菌から抽出した DNA を北海道大学の BSL-3 実験室で分析する予定であったが、ザンビア人研究者に対する人材育成の観点、および「ザ」国内からの生体由来試料の持ち出しに制限がある²⁰ことなどから、結核関連実験を「ザ」国内で実施することとなった。現在、BSL-3 実験室は UNZA-VET 内北海道大学人獣共通感染症リサーチセンターザンビア拠点 (HU-CZCZ) に設置されているが、エボラ出血熱等のウイルスを主体とした研究の専用施設として稼働している。現実的にウイルス実験と細菌実験を併用することは困難であり、また処理する検体量を考慮しても、当該実験の利用は現実的でない。したがって本プロジェクトでは、当該研究活動開始に先立って調査団を派遣し、BSL-3 実験施設の整備を検討することが必要である。

5) 研究成果の情報管理について

本事業は、環境・エネルギー、防災および感染症をはじめとする地球規模課題に対し、我が国の科学技術力を活用し、開発途上国と共同で技術の開発・応用や新しい知見の獲得を通じて、我が国の科学技術力向上とともに、途上国側の研究能力向上を目的としている。

本事業の性質上、具体的活動は研究的要素が多く含まれることから、その成果には機密情報が含まれる場合がある。本プロジェクトで開発される新規診断法及び前臨床試験候補化合物は、将来的に特許申請されることも想定されており、その情報管理には細心の注意が必要である。特に、本プロジェクト活動に含まれる研究グループミーティングや、合同調整委員会 (JCC) などには「Associate Members」として外部ステークホルダーが含まれるため、共有される情報については配慮する必要がある。

4. 外部条件・リスクコントロール

(1) プロジェクト目標までの外部条件

「ザ」国実施機関が診断法及び治療薬開発に必要な予算措置・人員配置を行う。

(2) 成果達成までの外部条件

指導を受けた C/P がプロジェクト成果達成に影響を及ぼすほど離職しない。

<p>(3) 前提条件</p> <p>① 本プロジェクトで行う各研究活動に対し、倫理委員会からの承認が得られている。</p> <p>② 国家保健諮問委員会からの承認が得られている。</p>
<p>5. 過去の類似案件の評価結果と本事業への教訓</p> <p>「地球規模課題に対応する科学技術協力」は 2008 年度の新規事業であり、国際共同研究を目的としている特殊性から、過去の案件の教訓で直接応用できるものは限られている。</p>
<p>6. 評価結果</p> <p>(1) 妥当性</p> <p>本プロジェクトは、以下の理由から妥当性は高いと判断される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 本プロジェクトで取り扱う結核感染症は、世界的に喫緊の対応が必要である地球的規模の課題の一つである。特にアフリカ地域においては、HIV/エイズの蔓延により日和見感染症としての結核重複感染が拡大しており、「ザ」国においても結核発症者の 7 割が HIV/エイズとの重複感染者という迅速な対応が必要な重点課題である。「ザ」国の結核対策として、2006 年策定の「FNNDP2006-2010」の中でも保健政策の重点項目の一つに挙げられており、NTP のもと、DOTS、薬剤耐性結核対策、HIV/エイズとの重複感染対策、研究・開発支援等、様々な取り組みを行っている。トリパノソーマ症においても、NTD として診断法・治療薬の両分野においても対策が遅れている分野である。特に診断に関しては、同じ原虫感染症との誤診率が高く、迅速且つ特異性の高い診断法開発のニーズは非常に高い。 ● 我が国の援助政策においても、「2. 事業の背景と必要性(3)1)」に記載のとおり、NTD を含めた感染症対策への支援を引き続き打ち出していることから、結核及びトリパノソーマ症の迅速診断法の開発とトリパノソーマ症に対する治療薬候補化合物の作製を目指す本プロジェクトは、国際社会のニーズ、被援助国のニーズ及び政策、我が国の援助政策との整合性は極めて高い。 ● 「ザ」国保健セクターにおいては援助協調が進んでおり、各疾患対策についても、それぞれのサブセクターが定める国家対策戦略計画の実施をドナーが支援することが求められている。結核サブセクターにおいては、NTP が定めた結核対策戦略計画があり、その内容に沿った事業を行うことが求められているため、研究グループミーティング等を通じて保健省及び他ドナーと適宜情報共有を図ることが必要である。特に新薬開発においては本プロジェクトで行う研究範囲を新規化合物の作製にとどめ、非臨床試験、臨床試験(治験)は行わないとしているものの、臨床検体の取扱いや研究成果の共有など、「ザ」国の規定を遵守する必要がある。これを逸脱した場合は研究継続が困難となり、妥当性が著しく低下する可能性がある。 ● 結核は HIV の罹患率の高いアフリカ地域では日和見感染としての結核罹患率が高く、また、トリパノソーマ症においても地域特異性があり、「ザ」国において共同研究を通じた研究能力強化や問題対応能力の強化を実施することは、地域的な観点からも極めて妥当性が高い。 ● 「ザ」国において新規診断法を普及させるためには、WHO 等によるその手法の国際標準化がなされることが前提となる。本プロジェクトで開発する LAMP 法を用いた迅速診断法は、迅速且つ特異性が高く、安価であるため、開発途上国で導入することの妥当性は極めて高いが、「ザ」国での普及に先立って、国際標準化に向けてその妥当性、有効性を WHO 等の国

際機関に示してゆくことが必要である。

(2) 有効性

本プロジェクトは、以下の理由から中程度の有効性が認められる。

- 本プロジェクトでは、共同研究を通して「ザ」国研究者は迅速診断法に係る新規技術を習得するが、これらの技術は HIV/エイズや他の熱性疾患に応用可能な技術であり、成果の達成は直接プロジェクト目標である研究能力の向上に直結するため、有効性が高いと言える。しかしながら、トリパノソーマ症に対する新規化合物の合成は高度な技術や研究機器が必要であることから、化合物の設計、合成、*in vitro* スクリーニングのほとんどを日本で行うこととしている。そのため「ザ」国研究者の能力向上(人材育成)という観点からは、新規化合物の作製に係る有効性は限定的なものとなる。
- 研究対象である結核及びトリパノソーマ症の迅速診断法開発及びトリパノソーマ症の治療薬候補物質スクリーニングは、ZAMBART 等他の援助機関が「ザ」国で実施中のプロジェクトに比して、より高い社会実装を目指した且つ汎用性の高い成果を求める研究内容であり、また研究過程においては共同研究を通じて「ザ」国研究者の能力強化を行うことを重視していることから、「ザ」国の同分野における研究能力向上に有効性が認められる。
- 本プロジェクトでの活動に SOP、研究進捗報告書などの文書作成や研究活動促進のための研究グループミーティングを通じた研究実施体制の構築を含んでいる(成果4)ことから、C/P 機関が将来的に研究機関として効果的に発展することが期待できる。また、これらの文書作成や研究進捗報告書の作成は、プロジェクト活動の進捗管理にも大きく貢献することから、高い有効性が期待できる。

(3) 効率性

本プロジェクトは、以下の理由からある程度効率的な協力の実施が見込まれる。

- 本プロジェクトは、「ザ」国 C/P 機関にとって新たな技術の導入であるため、協力開始に先立ち、必要な機器等の研究施設環境の整備が必要である。現時点では遺伝子診断に必要なシーケンサー等を想定しているが、基本的な機器、施設に関しては既存のものを利用することとし、投入が最小限となるよう配慮されている。他方、「(9)その他特記事項4)」に記したとおり BSL-3 実験室を整備することとした場合、投入規模は増大することが想定され、効率性は限定的なものとなる。BSL-3 実験室整備については、持続性、物理的可能性などの観点からプロジェクト開始後に調査を行い、整備の可否について決定することとなる。
- 本プロジェクトの日本側実施機関である北海道大学と UNZA はこれまでに長い共同研究の実績があり、UTH も含め、良好な協力・連絡体制が既に構築されている。よって日本人専門家はチーフアドバイザーを始めとして短期ベースでの投入で研究運営が可能であり、投入時期も JCC や研究グループミーティングの時期に合わせて計画されており、効率性の高い研究活動の実施が見込まれる。

(4) インパクト

本プロジェクトの実施により、比較的高いインパクトが期待できる。

- 本プロジェクトで開発する迅速診断法は、従来の診断法と比較して迅速且つ特異性が高く安価な診断法の開発を目指しており、国内普及が実現した場合早期診断・早期治療が可能となり、排菌患者の低下による感染拡大の抑制、ひいては医療費の削減や労働人口低下の抑制、薬剤耐性株の発現抑制などが期待でき、そのインパクトは大きい。トリパノソーマ症においても、マラリアとの誤診率低下により正確な治療の実施が可能となり、正のインパクトが期待できる。
- 本プロジェクトは病原体を取り扱うため人体に対する負の影響が考慮されるが、本件はプロジェクト活動内部で対応すべき問題であるため、「(9)その他特記事項」で整理した。

(5) 自立発展性

本プロジェクトは、以下の理由により中程度の自立発展性が期待できる。

- HIV/エイズの重複感染が深刻な結核は、「ザ」国における保健医療政策の中でも重点分野と位置づけられ、取り組みを強化している。トリパノソーマ症も FNDP2006-2010 の中での重点分野の一つであり、対策に係る政府のコミットメントは高い。
- 本プロジェクトでは、「ザ」国にこれまで存在していなかった技術(LAMP法及びDNAマイクロアレイ法など)移転がされ、当該技術はHIV/エイズや他のマラリア類似疾患に対する迅速診断法開発に応用可能である。上記した政策上の自立発展性が維持され、且つ十分な研究資金が確保されれば、新たな迅速診断法開発の促進が大きく期待できる。
- 本プロジェクトにより「ザ」国研究者の能力向上が図られれば、新たな診断法の開発を独自で行うだけの研究者リソースは確保出来るものと考えられる。しかしながら研究活動自体には多額の資金が必要であるため、「ザ」国のみの財政による自主的な研究活動の維持・管理は困難であると考えられる。また新規化合物の作成に関しては、高度な技術、機器が必要であり、北海道大学内での活動となることから、新規化合物作製にかかる自立発展性は高くない。
- 本プロジェクトでは、トリパノソーマ症に対する非臨床試験候補化合物の作製までをプロジェクトの活動範囲としているが、将来的に非臨床試験、臨床試験(治験)が行われる道を拓くことを視野に入れた活動を展開する予定である。プロジェクト活動の中で、各疾患の技術的協議を実施する場として「研究グループミーティング」を組織するが、外部メンバーとしてWHOやZAMBART、NTPなど、将来の臨床試験実施にあたり関係者となりうる外部機関に対しての支援も取り付けている。

(6) 実現可能性(リソース確保、前提条件)

本プロジェクトは、以下の理由により実現可能性は比較的高いと考えられる。

- カウンターパートとなるUTH及びUNZAの研究者には北海道大学など日本の大学やロンドン大学等の先進国で学位(博士)を取得した教員が多く、研究能力は比較的高いレベルにあると考えられる。日本人専門家の派遣が適切に行われ、共同研究が円滑に推進されれば、プロジェクト目標達成は実現可能であると考えられる。

- 本プロジェクトでは、人体に影響を及ぼす可能性のある新規化合物及び体外診断用医薬品の開発を目的としており、研究開始には各カウンターパート機関の倫理委員会からの承認を経て、国家保健諮問委員会による承認が得られていることが前提条件となる〔「(9) その他特記事項 3)」を参照〕。

7. 今後の評価計画

- (1) 中間レビュー:2011(平成 23)年 11 月頃
- (2) 終了時評価 :2013(平成 25)年 5 月頃
- (3) 事後評価 :プロジェクト終了2~4年後を目安とする。