

評価結果要約表

1. 案件の概要	
国名：タイ王国	案件名：(科学技術) デング感染症等治療製剤研究開発プロジェクト
分野：保健医療	援助形態：技術協力プロジェクト（地球規模課題国際科学技術協力事業）
所轄部署：人間開発部 保健第二グループ保健第三課	協力金額：約4.0億円
協力期間	<p>(R/D)： 2009年7月15日～2013年7月14日</p> <p>先方関係機関：保健省医科学局国立衛生研究所（National Institute of Health : NIH）、マヒドン大学熱帯医学部（Faculty of Tropical Medicine : FTM）及び理学部（Faculty of Science : FS）</p> <p>日本側協力機関： 大阪大学微生物病研究所（Research Institute for Microbial Diseases : RIMD）、 大阪大学生物工学国際交流センター（International Center for Biotechnology : ICB）、 （株）医学生物学研究所（Medical and Biological Laboratories, Co., Ltd. : MBL）</p> <p>他の関連協力：（独）科学技術振興機構（Japan Science and Technology Agency : JST）</p>
<p>1 - 1 協力の背景と概要</p> <p>デング熱やインフルエンザ等の感染症は、人口規模が大きい東南アジア地域に多く見られ、この地域から感染が国境を越えて拡大することが懸念されている。また、タイ王国（以下、「タイ」と記す）においては、2006年に大規模なボツリヌス中毒症が発生したこともあり、これらの感染症は疫学的重要性が高いことから、東南アジア地域で主導的立場にあるタイにおいて新規治療製剤を開発する意義が高まっている。</p> <p>かかる状況の下、タイ政府はわが国政府に対して、デングウイルス感染症を中心とした重要感染症の治療製剤の開発を通じた、タイの研究能力強化を目的とした技術協力プロジェクトの実施を要請した。これに対しJICAは、「地球規模課題対応国際科学技術協力事業」（Science and Technology Research Partnership for Sustainable Development : 以下、SATREPS）の枠組みの下、保健省医科学局タイ国立衛生研究所（以下、NIH）及びマヒドン大学熱帯医学部（以下、FTM）、同理学部（以下、FS）をタイ側研究機関カウンターパート機関、大阪大学微生物病研究所（以下、RIMD）、同生物工学国際交流センター（以下、ICB）及び（株）医学生物学研究所（以下、MBL）を日本側研究機関として2009年7月15日から4年間の予定で「(科学技術) デング感染症等治療製剤研究開発プロジェクト」（以下、本事業）を開始し、これまでに1名のJICA専門家（業務調整）の長期派遣と複数回にわたる日本人研究者の短期派遣が行われている。</p>	
<p>1 - 2 協力内容</p> <p>(1) プロジェクト目標</p> <p>共同研究を通じて、感染症、特にデング出血熱に対する治療薬に関するタイ研究機関の研究開発能力が向上する。</p>	

(2) 成 果

- 1) タイ人及び日本人研究者が協働し、デング出血熱、インフルエンザ、ボツリヌス中毒症を対象とするヒト型単クローン抗体 (Monoclonal Antibody : MAb) が作製され、有効性・安全性評価が実施される。
- 2) タイ人及び日本人研究者が協働し、デング出血熱に対して有効な、植物及び昆虫由来細菌を含むタイ原産微生物からの新規機能物質が探索され、有効性・安全性評価が実施される。
- 3) 生物製剤等の研究体制及び薬事対応体制が整備される。

(3) 投入 (レビュー時点)

日本側 :

専門家派遣 : 長期専門家1名 (業務調整) 及び研究者 (延べ109名、派遣人月合計 : 24.5M/M)
機材供与 : 安全キャビネット、高速液体クロマトグラフィー、蛍光顕微鏡等 (総額 : 1億9,043万6,000円)

在外事業強化費 : 2,389万円

試薬・消耗品等購入費 : 746万4,000円

研修員受入れ : 延べ人数17名 / 延べ期間330日/人

相手国側 :

カウンターパート配置 : 45名 [医科学局 (Department of Medical Science : 以下、DMSc) : 1名、NIH : 27名、マヒドン大学 (Mahidol University : 以下、MU) : 17名]

土地・施設提供 : プロジェクト事務スペース及び研究スペース (NIH及びMU内)、FTM内実験室スペースの改修

ローカルコスト負担 : 630万バーツ (DMSc/NIH : 579万1,000バーツ、MU : 50万8,000バーツ)

2 . 評価調査団の概要

調査者	団長・総括	牛尾 光宏	JICA人間開発部 技術審議役
	協力企画	阿部 将典	JICA人間開発部保健第二グループ保健第三課 職員
	評価分析	井上 洋一	(株)日本開発サービス調査部 主任研究員
	感染症対策	倉田 毅	SATREPS JST研究主幹 (国際医療福祉大学塩谷病院 教授) (オブザーバー)
	感染症対策	山西 弘一	SATREPS プログラム推進委員 ((独) 医薬基盤研究所 理事長) (オブザーバー)
	計画・評価	佐藤 雅之	JST地球規模課題国際協力室 参事役・地球規模課題特命担当 (オブザーバー)
	計画・評価	発 正浩	JST地球規模課題国際協力室 主任調査員 (オブザーバー)
調査期間	2012年1月15日～2012年1月28日		評価種類 : 中間レビュー

3 . 評価結果の概要

3 - 1 実績の確認

(1) 成果1

デングウイルス、インフルエンザウイルス、ボツリヌス毒素に対するヒト型単クローン抗体の作製を目標に掲げて進めてきたが、特にデングウイルスに対するものを中心課題と

して、タイ側のDMSとFTMが同じ研究課題を担当する形をとった。その結果、ほとんどのエフォートをこの研究課題に絞ったFTMで、効率良くヒト型単クローン抗体が作製された。デングウイルスに関しては得られた単クローン抗体の活性も十分に高い（1～4型デングウイルスのいずれも中和できるもの）のものであり、現在米国へ特許の仮申請中であり、論文としても国際誌へ投稿中である。

また、日本側でインフルエンザA型（2009H1N1）及びB型に対して中和活性を示す単クローン抗体が数株作製され、前者の課題に関しては現在論文投稿中、後者の課題に関しては特許申請書及び論文作成中である。

一方、NIHでは、デングウイルス以外にも、インフルエンザウイルス、ボツリヌス毒素と、幅広い分野のヒト型単クローン抗体の作製をめざした。当初、研究用機器のセットアップに時間を要し、さらにボツリヌスについてはタイ側の倫理委員会の承認が得られず、またデングウイルスに対するヒト型単クローン抗体作製研究においても、タイ側倫理委員会の承認に約1年半を要したことから、有望なヒト型単クローン抗体取得に関し、MUに後れをとっていた。しかしながら、最近抗体作成作業が加速し、中間レビュー時点において、FTMと同程度の成果が得られている。他方、ボツリヌス毒素に対するヒト型単クローン抗体作成に関しては、これまでに有望な抗体が1種類（A型）のみ同定されるにとどまっているが、今後1年間を目途にB型も含むそれぞれ2種類以上の抗体を同定できる見込みがあり、タイでの主要な血清型であるA型、B型両方に対して強力な中和活性が見込まれる「抗体カクテル」を作製し、中和力価測定をプロジェクト終了時まで実施できる見込みである。

(2) 成果2

FSで収集しているタイ原産の植物、昆虫、土壌からの微生物を対象に、抗デングウイルス活性を示す新規機能物質の探索を目標に掲げ、FSがICBと連携してサンプル調整とHPLC（高速クロマトグラフィー）分画による精製を担当している。ウイルスを用いたスクリーニングと評価（バイオアッセイ）は、まずRIMDで実験手技を確立し、その技術を用いたバイオアッセイを、NIH及びFTMが担当する形で進められた。その後、両施設間のデータの一致性の問題が生じ、より信頼性の高いNIHでのみ、バイオアッセイを実施することが日本-タイ間で合意されている。中間レビュー時点においてはNIHのバイオアッセイ担当部門で作業過負荷等の問題は認められていない。

これまでにいくつかのHPLCにより有望な粗抽分画が分離されており、今後、そのHPLC分画精製を更に重ね、化合物の同定を急ぎ、その評価をin vivoで行う予定である。HPLC分画による精製が予定どおり進めば、プロジェクト期間内に成果2に関する指標の達成の観点から一定の成果が得られると見込まれる。

(3) 成果3

薬事対応体制整備としてのSOP（Standard Operating Procedures：標準操作手順書）作成に関しては、実験プロトコルの標準化までにさまざまな条件検討等を実施する必要がある、必ずしもすべての実験段階に適用させることはできない。しかしながら、確立された実験プロトコルに関してはSOPが作成され、必要に応じてタイ人及び日本人研究者の協議の下、改訂も行われている。また、SOP作成は将来のタイ側による前臨床試験実施において求められるGLP（Good Laboratory Practice：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準）のコンプライアンスの側面も有していたが、GLP施設基準等の条件から製薬企業等の外部リソースの協力を求めることが妥当として検討されている。したがって、SOP作成の必然性は下がったものの、実験結果の質の担保や新規技術の移転の観点から、本事業におけるSOP作成自体の意義が損なわれたわけではない。

また、研究実施体制整備に関しては、日本側専門家とタイ側カウンターパート間におい

て進捗や成果達成状況の確認は作業部会や進捗報告書等を通じて頻繁に行われており、順調に指標が達成されている。

(4) プロジェクト目標

ヒト型単クローン抗体に関して、*in vitro*でさまざまな型のデングウイルスを効率よく中和できるもの、また、インフルエンザウイルスを効率よく中和できるものが複数、既に得られている。デングウイルスに関してはサルを用いた*in vivo*評価を、インフルエンザウイルスに関してはマウスを用いた*in vivo*評価（一部は終了）を実施し、プロジェクト期間終了までに最終候補が得られると見込まれる。また、これらの実験を予定どおり進めるとともに、予防・治療目的の抗体医薬（品）開発に向けてのアピールを製薬企業等に行い、興味を示す企業との具体的な開発連携への道筋をつける予定である。

このように、デングウイルス、インフルエンザウイルスの研究活動に関しては、中間レビュー時点において順調に計画どおり進捗していると考えられる。一方、ボツリヌス毒素に対するヒト型単クローン抗体の作製は日本-タイ双方合意の下、日本で実施しているが、まだ1株のみの中和活性陽性単クローン抗体作製にとどまっている。今後、プロジェクト期間終了までに有望な候補を得るために、更に取り組みを強化する必要がある。また、抗デングウイルス機能物質の探索はいくつかの有望な粗抽出物が認められているが、まだ最終の化合物発見に至っておらず、こちらも少なくとも2~3の化合物の同定に至るよう取り組みを強化する必要がある。

このように、指標の達成度の観点からは、研究事業の特性によりプロジェクト期間内に期待される研究成果の創出を保証できるものではないものの、研究活動はおおむね順調に進捗しており、特に本事業の中心的な研究成果となるデングウイルスに対するヒト型単クローン抗体の作製については、プロジェクト終了までに何らかの将来の社会実装につながる研究成果が得られることが期待される。また、カウンターパート機関への技術移転や研究機器整備の観点からも一定の成果が得られている。

3 - 2 評価結果の要約

(1) 妥当性

以下に示す理由から、プロジェクトの妥当性は中間レビュー時点でも高く維持されている。

2008年12月に実施された事前評価で確認されたタイ国保健政策、ターゲットグループのニーズ及び日本の援助方針とプロジェクト目標の一致性に関して、本プロジェクトの妥当性を損なうような援助方針の変更等は実施されておらず、その一致性は中間レビュー時点においても維持されている。

また、近年の感染症対策に係る医薬品開発の国際的な動向として、予防対策のためのワクチン開発に加え、治療剤開発が活発に行われている。本事業ではデングウイルス、インフルエンザウイルス及びボツリヌス毒素に対して、それぞれ広域な中和活性を有するヒト型単クローン抗体の作製をめざしており、特異性が高く（目的とする薬効が得られやすい）毒性の低い「抗体医薬（品）」は将来的な感染症薬物治療に大きな正のインパクトが見込まれる。しかしながら、抗体医薬による治療は、コスト面での困難さが当初より想定されている。これに対し、本事業では研究の一環として植物バイオテクノロジーを応用した単クローン抗体の大量生産技術開発も進められており、将来的な工業製品としてのコストダウンに向けた取り組みも行われている。

(2) 有効性

以下の理由から、中間レビュー時点でのプロジェクトの有効性は高いと考えられる。

対象病原体や研究グループに進捗の差が認められるものの、プロジェクトの研究活動は作業工程表（Plan of Operation : PO）に従っておおむね順調に進捗しており、中間レビュー時点での研究成果としてはおおむね妥当であると考えられる。特に、本事業の主要な対象疾患であるデングウイルスに対するヒト型単クローン抗体の作製においては、これまでにNIH、FTMの両方から多くの抗体が作製されており、プロジェクト期間内に最終候補物質の特定がなされること（プロジェクト目標に対する指標の達成）が見込まれる。インフルエンザウイルスやボツリヌス毒素に対するヒト型単クローン抗体作製に関しても、プロジェクト期間内に一定の成果が得られることが予測される。さらに、研究成果を創出するのに必要な技術移転もおおむね順調と考えられ、また、研究活動実施に必要な研究機器や実施体制もおおむね整備されたため、人材育成や組織機能強化の観点からもプロジェクト期間内にその目標を達成することが見込まれる。他方、デングウイルスに対する新規機能物質の検索も、若干の遅れも認められるもののおおむね順調に進捗しており、プロジェクト期間内に一定の成果が見込まれる。とはいえ、スクリーニングと新規機能物質の同定という研究目的の特性から、プロジェクト期間終了までに前臨床試験に供するだけの有効性と安全性を備えた候補化合物の同定が保証されるわけではない。

このように、学術的観点からの本事業の有効性は中間レビュー時に確認されたが、人材育成や組織能力強化の観点からも、これらの研究実施を通じて研究者は多くの知識、技能を獲得しており、それに伴って必要な研究機器も整備されたことから、期間内にプロジェクト目標が達成される見込みは一定程度あるものと考えられる。

(3) 効率性

プロジェクトの効率性は中程度と考えられる。

研究活動を含むプロジェクト全体のモニタリング活動として、日本側研究代表者が約1カ月に1回の頻度でタイ側研究機関を訪問し、タイ側研究者並びにタイ滞在中の日本人研究者、業務調整員（JICA専門家）と密接な協議を行っている。事務的なプロジェクト運営管理に関しては、業務調整員が頻繁にタイ側研究機関を巡回し、タイ側プロジェクト・コーディネーターや研究グループリーダー等との事務運営に関するやり取りを継続している。また、成果3に規定されるプロジェクト活動に従い、隔月の作業部会や年2回のScientific Meeting、各研究者に課せられる毎月の進捗報告書提出などを通じた研究の進捗管理も適切に実施されていることから、共同研究事業並びにJICA技術協力プロジェクトとしての両面での運営管理はおおむね適切に実施されていると考えられる。

他方、以下のような予期されない外部要因によりプロジェクト活動の効率的な実施に大きな負の影響が生じている。

- ① 研究機器等の調達手続きが大幅に遅れ、実際のセットアップまでにおおよそ1年を要した。
- ② 倫理委員会の承認が得られず、ボツリヌス毒素に対するヒト型単クローン抗体作製のタイでの実施が困難になった。
- ③ NIHでのデングウイルスに対するヒト型単クローン抗体作製研究に対する倫理委員会の承認取得に約1年半を要し、本格的な研究活動の開始が大幅に遅延した。

これらの外部要因により本事業の効率性は阻害されたものの、日本-タイ双方の研究者、業務調整員の努力により、中間レビュー時点においてプロジェクト成果達成への致命的な影響は生じていない。

(4) インパクト

プロジェクトの実施によって、以下に示す正負のインパクトが確認または期待されている。

前臨床試験実施施設はGLP適合施設としての適格性認定を受ける必要があるが、その実施にはより専門的なノウハウが必要であるため、NIH及びFTMが施設認定を受ける取り組みを行うのではなく、製薬企業により実施されるものと想定している。実際に、本事業では Dengue ウイルスに対するヒト型単クローン抗体について、製薬企業との協議を準備している段階である。このことにより、本事業で臨床現場での使用が見込める程度の有効性、安全性をもった最終候補物質が同定されれば、将来、前臨床試験が実施されることが見込まれる。

インフルエンザウイルスやボツリヌス毒素についても同様のことがいえるが、前臨床試験やその後の臨床試験を実施しても、必ずしも医薬品として承認が保証されたものではない。特にインフルエンザウイルスに対するヒト型単クローン抗体については、世界中の研究機関、巨大製薬企業がインフルエンザ感染に対する抗体医薬開発を加速させており、現在臨床試験が実施されているものもある。したがって、本事業で作製するインフルエンザウイルス活性を有するヒト型単クローン抗体について実際の医薬品開発が行われるためには、季節性インフルエンザにも中和活性を示す広域スペクトラムである必要性に加えて、上述の製薬企業等の開発している抗体医薬や既存の抗ウイルス薬に対しても競争力のあるレベルのものである必要がある。他方、ボツリヌス毒素に対するヒト型単クローン抗体は、その毒素に遺伝的多様性が少ないことから、抗体カクテルにより中和活性の強い候補が作製される見込みがあり、抗体医薬開発が実現すれば、新規治療法としての選択肢として、またバイオテロ対策としても世界的なインパクトが予想される。

(5) 持続性

プロジェクトの持続性は中間レビュー時点において一定程度見込まれる。

タイ国における Dengue 熱、インフルエンザ、ボツリヌス中毒症対策の政策的重要性は維持されており、本事業終了後も継続することが見込まれる。

医薬品開発には莫大な時間と費用を要し、医薬品としての承認のために必要な前臨床試験、臨床試験の実施はGLP、GCP (Good Clinical Practice : 医薬品の臨床試験の実施基準) に準拠して適切に実施される必要があることから、本事業の実施機関単独で開発を進めることは財政的にも技術的にも困難である。したがって、本事業では製薬企業の下で開発を進めることを想定しており、また、必須であるとも考えられる。本事業では既に製薬企業との連携に向けた準備を開始しており、それが実現すれば本事業の財政的、技術的な自立性は見込まれる。しかしながら、同時に、製薬企業での医薬品開発に見合うだけの有効性、安全性をもったヒト型単クローン抗体最終候補物質の作製が求められる。したがって、本事業では有効性、安全性の評価が進められるが、将来の前臨床試験に向けて、必要十分な基礎データをそろえておくことが求められる。

本事業を通じてヒト型単クローン抗体や新規機能物質検索に係る多くの技術が移転されることが見込まれている。また、本事業を通じて多くの研究機材が整備されたことから、ある程度確立された技術に関しては技術的持続性が一定程度得られるものと見込まれる。しかしながら、独自の新規技術開発や高度な研究手法の技術習得には、一般的にも多くの時間と継続的なトレーニングが必要である。このような能力は一朝一夕に獲得することは困難であるが、残されたプロジェクト期間では、本件を念頭に置いたより一層の技術移転が継続されることが望まれる。

3 - 3 効果発現に貢献した要因

(1) 計画内容に関すること

FTMは、本事業の研究のために専用の実験室の確保と改修を行い、効率的な実験の実施に貢献している。

(2) 実施プロセスに関すること

知識や未経験の技術習得に意欲をもった若手研究者や大学院生の巻き込みを促進した結果、タイ研究機関による研究活動への熱心なコミットメントが示され、研究活動の促進に大きく貢献した。

3 - 4 問題点及び問題を惹起した要因

(1) 計画内容に関すること

- ① プロジェクト・デザイン・マトリックス (Project Design Matrix : PDM) に規定されている前提条件として、「患者検体からのヒト型単クローン抗体作製を含めた研究に対し、倫理委員会からの承認が得られる」ことが設定されている。しかしながら、NIHでのデングウイルスに対するヒト型単クローン抗体作製に関する研究に対して、倫理委員会からの承認にプロジェクト開始後、約1年半を要している。これによりNIHでの研究活動開始が大幅に遅れ、研究活動の円滑な開始に負の影響を及ぼす結果となった。
- ② ボツリヌス毒素に対するヒト型単クローン抗体作製に係る研究について、プロジェクト開始後、タイ食品医薬品局 (Food and Drug Administration : FDA) 並びにDMScにおける倫理委員会の承認が得られる見込みがないことが判明し、それに伴って、具体的な研究実施方法として、トキソイドを接種した日本人研究者を健常ボランティアとしてボツリヌス毒素に対する抗体を採取し、日本の研究機関でヒト型単クローン抗体を作製、作製されたヒト型単クローン抗体をタイに持ち込んで、タイで分離されたボツリヌス毒素を用いて特異性のスクリーニングや中和力価測定を行うことで研究を継続することとなった。

(2) 実施プロセスに関すること

プロジェクトの開始当初、プロジェクトで実施する研究活動を行うのに必要な研究機器等の調達に想定以上の時間を要し、十分な研究機器がタイ研究機関に導入されたのはプロジェクト開始からおおよそ1年後となり、タイでの研究活動の円滑な導入に負の影響を及ぼす結果となっている。実際の調達準備は業務調整員がタイ着任後に直ちに開始されたが、入札や通関手続き等の最終的な購入手続きに想定以上の時間を要したことが一因であると考えられる。

3 - 5 結 論

各研究グループや研究課題によって進捗の差はあるものの、中間レビュー時点でのプロジェクトの全体的な到達点としてはおおむね妥当なレベルでの進捗が得られていると考えられる。既に特許申請が考慮されるような研究成果も得られており、プロジェクト期間終了までには、その目標が達成されることが一定程度見込まれる。しかしながら、各研究課題について、将来的な前臨床試験の実施を見据えた詳細な到達目標を設定する必要がある。

これまでの本事業の活動実績や成果、周辺情報に基づいたレビュー結果としては、中間レビュー時点における本事業の妥当性は維持されており、研究成果創出の観点からおおむね有効性も高いと評価される。いくつかの外部条件により研究活動の進捗に影響が生じたため効率性は中程度と評価されたが、本事業の将来的なインパクトも一定程度見込まれている。持続性に関しては現時点では確定し得ないいくつかの要素が存在するが、総合的には一定程度の持続性が見込まれる。

3 - 6 提言 (当該プロジェクトに関する具体的な措置、提案、助言)

- ① プロジェクトは、各研究課題についてこれまでの進捗や最終候補物質に対する将来の前臨床試験実施の必要性について期間終了までのプロジェクト目標をより確かにするために、

各研究課題についてプロジェクト期間内での最終到達点（論文等の成果物を含む）について詳細な検討を開始すること。

- ② プロジェクトは、特に新規技術導入の際には、その技術定着に向けて各研究グループにおける日本人研究者による更なる技術指導や日本-タイ研究者間のコミュニケーションの更なる強化など、その技術定着に向けて適切な取り組みを行うこと。
- ③ 独自の新規技術開発や本プロジェクトで必要となる高度な研究手法の技術習得には、多くの時間と継続的なトレーニングが必要であるため、プロジェクトは本件を念頭に置いて一層の技術移転、技術交流を継続すること。
- ④ 将来の臨床応用できる医薬品として最終候補を作製するというプロジェクト目標は、本プロジェクトの重要なゴールとして維持されるものである。
- ⑤ 本事業を通じて得られる最終候補物質の前臨床試験は、プロジェクト終了後にGLPに適合した企業もしくは団体の下で実施されることが求められることから、プロジェクトは、本事業のタイ側実施機関での薬事対応体制の整備に係るPDMに示される活動3-5及び活動3-6の削除を検討すること。
- ⑥ PDM version 2に示される成果2について、実際の研究環境に従って修正し、PDM version 3に反映すること。
- ⑦ ボツリヌス毒素に対するヒト型単クローン抗体作製に関する研究活動について、中間レビューまでに実施体制の修正が行われている。プロジェクトは、タイ-日本の合意内容、現実の研究活動環境を踏まえ、PDM version 2をPDM version 3として修正すること。

3 - 7 教訓（当該プロジェクトから導き出された他の類似プロジェクトの発掘・形成、実施、運営管理に参考となる事柄）

SATREPS事業では研究機器や各種消耗品、試薬などの調達品目が通常のJICA技術協力プロジェクトに比して圧倒的に多く、多くの手続きを要する本邦調達となる品目も多い。特にSATREPS事業においては、プロジェクト開始後に速やかに研究活動を開始できるような配慮が必要である。