

## 評価調査結果要約表

<b>1. 案件の概要</b>	
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2グループ保健第3課	協力金額：約4.1億円(事前評価額)
協力期間	(R/D)： 2009年7月15日～ 2013年7月14日
	先方関係機関：保健省医科学局 国立衛生研究所、マヒドン大学熱帯医学部および理学部
	日本側協力機関： 大阪大学熱帯病研究所 大阪大学生物工学国際交流センター (株)医学生物学研究所
	他の関連協力：特になし
<b>1-1 協力の背景と概要</b>	
<p>デング熱をはじめとして、インフルエンザ感染症は、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)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く、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>かかる状況のもと、タイ政府は我が国政府に対して、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」(以下、SATREPS) の枠組みのもと、保健省医科学局 タイ国立衛生研究所およびマヒドン大学熱帯医学部、同理学部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、同生物工学国際交流センターおよび(株)医学生物学研究所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) が開始され、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>	
<b>1-2 協力内容</b>	
(1) プロジェクト目標	
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。	
(2) 成果	
1) タイ人およ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(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、土壌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が整備される。

### (3) 投入（評価時点）

#### 日本側：

専門家派遣：長期専門家 1 名（業務調整）および研究者延べ 163 名（派遣期間合計：36.4M/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、蛍光顕微鏡ほか（総額（円）：  
190,435,710 円）

在外事業強化費：38,100,010 円

携行機材費：35,704,617 円

研修員受入：31 名（延べ 333 日/人）

#### 相手国側：

カウンターパート配置：46 名（医科学局：1 名、国立衛生研究所：29 名、マヒドン大学：  
16 名）

土地・施設提供：プロジェクト事務スペースおよび研究スペース（国立衛生研究所およびマ  
ヒドン大学内）、マヒドン大学熱帯医学部内実験室スペースの改修

ローカルコスト負担<sup>1</sup>：THB 9,470,640（DMSc/NIH より THB 8,962,350、マヒドン大学より  
THB 508,290）

## 2. 評価調査団の概要

調査者	福田祐典	団長・総括	JICA 人間開発部 技術審議役
	阿部将典	協力企画	JICA 人間開発部 保健第二グループ保健第三課 職員
	井上洋一	評価分析	(株)日本開発サービス 調査部 主任研究員
	倉田 毅	感染症対策	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)
	発 正浩	計画・評価	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	2013 年 2 月 10 日～2013 年 2 月 23 日		評価種類：終了時評価

## 3. 評価結果の概要

### 3-1 実績の確認

#### (1) 成果 1

成果 1 の優先対象であるデングウイルスに対するヒト型単クローン抗体作製において、

<sup>1</sup> マヒドン大学からの現地活動費投入は水道光熱費、通信費を示している。マヒドン大学では本プロジェクトに特化した予算割当などは行っていないが、試薬購入や研究機器の維持管理費用などに対しては、Thailand Research Fund 等から独自に獲得した研究資金の一部を活用している。

これまでに協力で広い中和活性を有する有望な抗体が得られており、既にプロジェクトの枠組みを超えてマーマセツトなどを用いた高度な動物実験も開始されている、また、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おいても、それぞれ有望な抗体が得られている。終了時評価時点で既に全ての研究テーマで特許申請がなされており、国際誌への論文掲載も認められている。また、各研究テーマで多くのタイ人研究者が共同研究や本邦研修を通して様々な新規技術を獲得していることから、終了時評価時点において既に成果1は達成していると考えられる。

## (2) 成果2

残念ながら、プロジェクト期間内に *in vivo* 試験で有効性・安全性が確認された最終候補化合物の同定は困難であると見込まれる。しかしながら、終了時評価時点までに、大阪大学生物工学国際交流センターにて、*in vitro* で強い抗 Dengue 活性と弱い細胞毒性を有する新規構造を有する化合物が放線菌から単離精製されており、現時点までに平面構造は確定している。今後は、精製量が少ないため、マウス等を用いた *in vivo* の有効性・安全性試験に優先して立体構造解析を行う予定である。他方、FS-MU では1種類の抗 Dengue 活性を有する化合物の精製が終了し、現在は富山県立大学の協力のもと平面構造を解析中で、プロジェクト期間内に決定できる見込である。

## (3) 成果3

確立した実験プロトコルに関しては、標準操作手順書 (SOP) に従って実験操作がなされており、研究実施体制整備に関し、日本側専門家とタイ側カウンターパート間で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いることから、終了時評価時点において概ね生物製剤等の研究体制が整備されたと言える。

## (4) プロジェクト目標

このように、研究成果の観点では終了時評価時点において十分な研究成果が得られている。特に、本プロジェクトの主たる研究テーマである Dengue ウイルスに対するヒト型単クローン抗体作製については期待以上の成果が得られており、製薬企業による前臨床試験につなげるための高度な有効性・安全性試験の実施、広報活動なども開始されている。

これに加えて、研究実施を通じてタイ側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、人材育成や組織能力強化の観点からも、終了時評価時点において概ねプロジェクト目標を達成していると考えられる。

### 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終了時評価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保健政策、ターゲットグループのニーズおよ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ねるような援助方針の変更等は実施されていない。

Dengue ウイルス、インフルエンザウイルスおよびボツリヌス毒素に対する抗体医薬開発

の論理的根拠は維持されている。特にデング熱やデング出血熱に対しては未だに有効な治療薬、予防薬が存在せず、対症療法が中心である。近年では、タイにおいても都市部での感染数が増加傾向であり、I型からIV型の全ての血清型に有効な医薬品の開発への欲求が高まっている。

## (2) 有効性

以下の理由から、終了時評価時点でのプロジェクトの有効性は高いと考えられる。

ヒト型単クローン抗体に関して、*in vitro* でデングウイルスを広く効率良く中和できるもの、およびインフルエンザウイルスを広く効率良く中和できるものが中間レビューまでに既に得られている。デングウイルスに関してはマーモセットを用いた *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。ボツリヌス毒素に対するヒト型単クローン抗体の作製についても、現在までに2株のB型毒素に中和活性を有する単クローン抗体が作製された。また、抗デングウイルス活性を有する新規機能物質の探索では、*in vivo* の有効性・安全性試験までは到達できない見込みであるが、抗デング活性を有する幾つかの有望な化合物や、化学構造修飾による有効性向上、毒性低下を行うためのリード化合物となる化合物も得られている。

現地での共同研究活動、本邦研修によりタイ研究機関に多くの新規技術が導入され、それに伴う研究機器も導入・活用されていることから、研究成果だけでなく人材育成や組織機能強化の観点でもプロジェクトのできる範囲の成果が認められた。

## (3) 効率性

プロジェクト開始当初は予期しない外部要因により研究活動の円滑な実施に負の影響が生じたが、終了時評価時点では様々な観点からプロジェクトの効率性は高いと考えられる。

プロジェクト開始当初、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円滑な導入、稼働に大きな負の影響を及ぼしたが、これらの問題が解決した中間レビュー以降は双方の努力により活動が加速し、有効性で示した通り多くの研究成果が得られていることから、最終的な成果達成には致命的な影響は生じなかった。本格的な研究活動の開始が大幅に遅延したことなどがあったが、中間レビュー以降は双方の努力により活動が加速し、最終的な成果達成には致命的な影響は生じなかった。

タイ側、日本側ともに多くの研究機関や関連部署が本プロジェクトに関係していたが、両国側ともコーディネーター（業務調整員等）が研究者らと連絡調整等を十分行い、プロジェクト期間を通して効率的な事業運営がなされていた。

## (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。

チーフアドバイザーは将来の前臨床試験実施に向けて中間レビュー以降、研究データの強化のための外部資金獲得などの活動を積極的に実施してきた。これにより、プロジェクトの枠組みでは予定されていなかったアカゲザルやマーモセットを用いた動物実験のため

の研究資金が JST から支援された。マーマセットを用いた実験は現在実施中であるが、プロジェクト期間終了までには完了できる見込みであり、概ね製薬企業に提示できるレベルのデータが揃えられる見込みである。ただし、デングウイルス研究だけでなく、インフルエンザやボツリヌス研究に共通して、より質の高い研究データとするために、動物実験を行う際には実際の臨床適用を想定した条件で行うことがもとめられる。他方、プロジェクトにおけるヒト型単クローン抗体作製を通じて獲得した多くの研究手法は悪性腫瘍や自己免疫性疾患など他の疾患に対する抗体医薬開発に応用でき、将来的には対象拡大も理論的には可能であるが、その実施には何らかの技術的、財政的支援が必要であると考えられる。

プロジェクトでの研究成果に由来する正のインパクトとして、プロジェクトで作製した新型インフルエンザウイルス (H1N1pdm) に対するヒト型単クローン抗体を用い、日本の診断キットメーカーであるアルフレッサファーマ株式会社との協力し、イムノクロマトグラフ法を用いた迅速診断キット (研究用) が開発・発売された。また、マヒドン-大阪感染症センター (MOCHID) と日本の企業との共同研究として、本プロジェクトで作製したデングウイルスに対するヒト型単クローン抗体を用いたイムノクロマトグラフ法による迅速診断法を開発した。終了時評価時点では測定感度や特異性の評価を進めている段階である。

#### (5) 持続性

プロジェクトによって生み出された便益の自立発展、自己展開は終了時評価時点においても一定程度見込まれる。

政策的観点からは、タイにおけるデング熱、インフルエンザ感染、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。

財政的側面においては、デングウイルスに対するヒト型単クローン抗体作製のみならず、インフルエンザ研究やボツリヌス研究、デングウイルスに対する新規機能物質の検索についても、プロジェクト期間終了後も研究の継続が必要であることから、日本側、タイ側双方の研究機関は外部資金獲得のための取り組みを開始している。終了時評価以降も、本プロジェクトの研究継続に向けて外部資金等の財政的リソース確保の取り組みを強化することが望ましい。

技術的側面に関しては、本プロジェクト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ている。また、本プロジェクト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。

### 3-3 効果発現に貢献した要因

#### (1) 計画内容に関すること

マヒドン大学熱帯医学部は、本事業の研究の為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

1) 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。

- 2) プロジェクト期間全体を通して、チーフアドバイザーや日本人研究者の短期派遣が綿密に計画されており、効率的なプロジェクト運営に貢献している。また、業務調整（JICA 専門家）は JICA 技術強力プロジェクトの調整業務の経験も豊富で、タイ側研究機関との日常的な連絡調整などが継続されている。多くの関係者が協調して活動することが前提となるプロジェクトの条件のもと、日本人業務調整だけでなくタイ側調整員は円滑な連絡調整、ひいてはプロジェクト運営に大きく貢献している。

### 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

中間レビューまでに、以下の2点の阻害要因が確認されている。中間レビュー以降は阻害要因は認められない。

- 1) 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、タイ国立衛生研究所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。これによりタイ国立衛生研究所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、タイ食品医薬品局ならびに医科学局における倫理委員会の承認が得られる見込みが得られないことが判明し、それに伴って、具体的な研究実施方法として、トキシ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概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

ユ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概ね有効性も高いと評価される。幾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. プロジェクトはプロジェクト期間終了までに、デング出血熱に対するヒト型単クローン抗体の中でも中和活性の高い3つの候補のうち、残り2つの候補についてマーマセットを用いた有効性及び安全性試験を完了させる必要がある。
2. プロジェクトは、プロジェクト終了までに実験コストを抑えつつ質の高いデータを取るための成体マウスを用いたデングウイルスに対する有効性・安全性評価系の確立を行う必要がある。
3. プロジェクトは、デング出血熱のみならず、インフルエンザやボツリヌスの動物実験において、より質の高いデータを得るために、ヒト型単クローン抗体や新規機能物質の臨床適用を想定した条件で行う必要がある。
4. プロジェクトは、抗体医薬のコストダウンに向けた植物バイオテクノロジーを用いたヒト型単クローン抗体の大量発現系確立に向けた取り組みをプロジェクト期間中、また終了後も継続して実施する必要がある。
5. プロジェクトは日本で研修を受けた研究者から他の研究者が知識の共有が図られるような機会を設けるようより一層の努力を行う必要がある。
6. 供与された研究機器の多くは汎用性の高いものであることから、技術的持続性の観点からも、より高度な研究や応用研究にも活用できるよう、タイ人研究者、特に若手研究者は一層の技術向上に向けた研鑽を積む必要がある。

### 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）

1. スクリーニングと同定という研究アプローチの特性の観点から、計画に従って研究活動を実施したとしても、高い有効性と安全性を有する化合物が一定期間内に得られることは保証できない。SATREPSの枠組みのもとでプロジェクトの評価を行う際には、本件を十分に考慮する必要がある。
2. 1つの研究テーマでも複数の機関が関係しており、プロジェクトに関わる関係者も多いことから、適切な事業管理のために相手国側関係者のみならず、日本人研究者との日常的な連絡調整を適切に行う体制の構築に十分な配慮がなされた。これに加えて、現地でのワーキング・グループ・ミーティングやサイエンティフィックミーティングなどの各種会議等に合わせるなど綿密な派遣計画が立てられ実施された。これらのことが、相手国側、日本側ともに多くの関係者が協力して実施されるプロジェクトの効率的な実施に貢献した。

### 3-8 フォローアップ状況

特になし。