

評価結果要約表

1. 案件の概要	
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
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 保健第一グループ 保健第二課	協力金額：3億5,000万円（中間レビュー調査時点）
協力期間	(R/D)： 2009年11月15日～ 2013年11月14日
	先方関係機関：ザンビア大学附属教育病院（UTH）、 ザンビア大学獣医学部（UNZA-VET）
	日本側協力機関：北海道大学
	他の関連協力：特になし
<p>1-1 協力の背景と概要</p> <p>ザンビア共和国（以下、「ザンビア」と記す）政府はわが国政府に対して、結核及びトリパノソーマ症の迅速診断法（RDT）の開発とトリパノソーマ症に有効な新規化合物の検索を通して、ザンビア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。これに対し独立行政法人国際協力機構（JICA）は、「地球規模課題対応国際科学技術協力（SATREPS）」事業の枠組みの下、ザンビア大学附属教育病院（UTH）及びザンビア大学獣医学部（UNZA-VET）をザンビア側研究機関カウンターパート（C/P）機関、北海道大学を日本側研究機関として2009年11月15日から4年間の予定で「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」（以下、「本プロジェクト」と記す）を開始している。</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、ザンビア研究機関の結核及びトリパノソーマ症のRDT、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。</p> <p>(2) 成果</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 薬剤感受性試験法を含む結核の迅速診断法（TB RDT）が、ザンビア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（Tryps RDT）が、ザンビア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RDT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。 <p>(3) 投入（レビュー時点）</p> <p><日本側></p> <p>JICA 専門家派遣</p>	

<p>長期専門家：2名（結核及びトリパノソーマ症の遺伝子診断法開発、業務調整）、合計 50.0 MM</p> <p>その他の専門家（研究者）：延べ 36 名（結核遺伝子診断、トリパノソーマ遺伝子診断など）、合計 22.9 MM</p> <p>資機材の提供：総額（円）：1 億 1,600 万円（消耗品を除く）</p> <p>内容：ジェネティックアナライザー、超遠心機、超低温フリーザー、サーマルサイクラー等の研究施設及び機器、BSL-3 適合コンテナ型実験・診断室、BSL-3 検査施設用発電機など</p> <p>在外事業強化費：4,173 万 1,626 円（2013 年 3 月末時点の見込額。BSL-3 検査施設設置に付随する建設工事費を含む）</p> <p>研修員受入</p> <p>延べ人数：7 名</p> <p>研修内容：結核遺伝子診断法、トリパノソーマ症遺伝子診断法、抗トリパノソーマ症候補物質合成、など</p> <p>延べ期間：22 MM</p> <p><相手国側></p> <p>C/P 配置</p> <p>保健省：3 名</p> <p>結核研究チーム：13 名（UTH 11 名、UNZA-VET：2 名）</p> <p>トリパノソーマ症研究チーム：12 名（UNZA-VET：10 名、UTH 2 名）</p> <p>土地・施設提供：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</p> <p>ローカルコスト負担：研究活動に必要な経常経費（水道、電気、固定電話費用など）</p>			
2. 評価調査団の概要			
調査者	小森 正勝	団長・総括	JICA 人間開発部 保健第一グループ 保健第二課 課長
	鈴木 貴子	協力企画	JICA 人間開発部 保健第一グループ 保健第二課 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
調査期間	2012 年 10 月 22 日～2012 年 11 月 9 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			
<p>ループ媒介等温（核酸）増幅法（LAMP 法）を用いた結核迅速診断法（LAMP-TB RDT）が 2011 年 3 月に北海道大学で開発され、UTH の結核ラボのスタッフに対し LAMP-TB RDT を用いた検査手技の技術移転が 2011 年 4 月に実施された。2011 年 11 月から 2012 年 8 月まで臨床検体の収集を UTH 結核ラボが実施し、中間レビュー時点ではこれらの検体を用いて、UTH 結核ラボにて LAMP-TB RDT の感度と特異性を GeneXpert^{®1} や既存の結核診断法と比較試験中である。また、プロジェクトは、国家結核対策プログラム（NTP）からの要請に基づいて、2013 年 1 月より開始予定の結核有病率調査で収集される検体の一部を</p>			

¹ GeneXpert[®] は米国 Cepheid 社の販売している遺伝子検査機器で、極めて短時間（80 分程度）で結果を出すことが可能な迅速診断法のひとつ。

使用し、LAMP 法との比較試験を実施する予定である。感度及び特異性を含め比較優位性が確認され次第、保健省（MOH）胸部疾患検査室（CDL）や熱帯病研究センター（TDRC）などの参画機関へ試験導入する予定である。

抗酸菌株の遺伝子解析や遺伝子学的薬剤感受性試験に係る日本での作業は予定どおり行われたが、UTH での BSL-3 検査施設運用開始が 2012 年 10 月となったため、現地における試験導入作業は中間レビュー以降に行われる予定である。（結核菌と同定された場合、その後の検査は BSL-3 検査施設で実施しなければならない）。

（2）成果 2

LAMP 法を用いたトリパノソーマ症迅速診断法（LAMP-Tryps RDT）が 2011 年 3 月に北海道大学において開発され、UNZA-VET の研究者に対する検査手技の技術移転が 2011 年 4 月に実施された。プロジェクトは、ザンビア各地からのトリパノソーマ症疑いの患者からの臨床検体の収集を継続している。また、将来のより高度な研究の実施に向けて、他のリザーバーである家畜の血液やトリパノソーマ症のベクターであるツェツェバエも収集し、検体ライブラリに登録している。感度及びに特異性の評価試験は現在 UNZA-VET において継続中であるが、これが終了し次第、UTH の寄生虫学ユニットへ技術導入し、更なるルーチンの検査サービスとしての実用性検証を行う予定である。

（3）成果 3

北海道大学において、アルテミニン及びペンタミジンをリード化合物とした化合物群のケミカルライブラリが構築され、新規化合物の追加を継続している。ケミカルライブラリに保管された新規化合物の活性及び毒性を *in vitro*² 評価系を用いて評価し、活性が確認された化合物については構造活性相関に関するデータも収集している。*in vitro* で良好な活性がみられた化合物について北海道大学にて構築したマウスを用いた *in vivo*³ 活性評価を行ったが、中間レビュー時点までに十分な活性を示す化合物は得られていない。

（4）成果 4

中間レビュー時点では現在必要な実験室環境はおおむね整備されている。また、標準操作手順書（SOP）は各研究グループで必要な実験系に対しておおむね整備されており、実験操作は SOP に規定された方法を遵守して実施されている。四半期報告会では、LAMP-TB RDT 及び LAMP-Tryps RDT 開発の各研究グループにより、月例報告書に基づいて研修の進捗、成果について報告がなされている。これに加え、事業管理としての進捗報告や各種協議事項は合同調整委員会（JCC）、または必要に応じて四半期報告会で協議されている。

（5）プロジェクト目標

RDT の開発に関しては、LAMP-TB RDT 及び LAMP-Tryps RDT とも、おおむね順調に進捗しているものと考えられる。しかしながら、LAMP-TB RDT については既存の検査法との比較試験を適切に実施、比較優位性を明確に示す必要がある。LAMP-Tryps RDT についても、従来法である顕微鏡検査との比較優位性や感度・特異性などの科学的根拠を明確に

² *in vitro*（イン・ビトロ）とは、“試験管内で（の）”という意味で、試験管や培養器などの中でヒトや動物の組織を用いて、体内と同様の環境を人工的につくり、薬物の反応を検出する試験のこと。

³ *in vivo*（イン・ビボ）とは、“生体内で（の）”という意味で、マウスなどの実験動物を用い、生体内に直接被験物質を投与し、生体内や細胞内での薬物の反応を検出する試験のこと。

示すとともに、UTH 寄生虫学ユニットで実用性検証を適切に行う必要がある。

新規化合物の合成と抗トリパノソーマ活性スクリーニングは主に北海道大学で実施されているが、中間レビュー時点で *in vivo* で有効性が認められる化合物の同定には至っていない。今後、UNZA-VET での動物試験につなげられるよう、研究活動を加速する必要がある。

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。

結核はザンビアにおいて HIV との重複感染が深刻な問題として認識されており、地方の医療施設で POC 検査⁴が行えるような迅速で正確な診断法の開発が求められている。また、結核患者に対する薬物治療の被覆率向上に伴い、服薬非遵守による多剤耐性結核菌、超多剤耐性結核菌の出現も危惧されることから、簡便な薬剤感受性試験法の開発も求められている。トリパノソーマ症は「顧みられない熱帯病」のひとつであり、診断法や医薬品開発が遅れている。一般的な診断法は塗抹染色法による顕微鏡検査であるが、低い感度と特異性からマalariaとの誤診が問題視されている。また、現在の治療薬は薬物有害反応(副作用)が治療継続に影響する場合もあり、薬物治療の選択肢も少なく、耐性株の出現も危惧されていることから、有効性、安全性の高い新規治療剤の開発が求められている。

したがって、結核に対する RDT 及び薬剤感受性試験法の開発、トリパノソーマ症に対する RDT 及び新規治療剤の開発をザンビアの研究機関と共同で行うことの意義は大きい。

(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おおむね高いと考えられる。

迅速診断法の開発に関しては、LAMP-TB RDT 及び LAMP-Tryps RDT とも、おおむね順調に進捗しているものと考えられる。薬剤感受性試験法の開発については、開発のスケジュールは当初の予定からは遅れている。しかしながら、2012年10月にUTHのBSL-3検査施設の実際の運用が開始されたため、プロジェクト期間終了までに、ザンビアで予定される研究活動は完了できる見込みである。他方、新規化合物の合成と抗トリパノソーマ活性スクリーニングは主に北海道大学で実施されているが、中間レビュー時点で *in vivo* で有効性が認められる化合物の同定には至っていない。今後、UNZA-VET での動物試験につなげられるよう、研究活動を加速する必要がある。

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。研究実施や本邦研修を通じて研究者は多くの知識、技能を獲得しており、国際学会での研究成果発表も予定されている。これに加えて、中間レビューまでに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、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。しかしながら、RDT で使用する LAMP 試薬や薬剤感受性試験に必要な試薬等の製造は、中間レビュー時点では北海道大学で行われている。したがって、プロジェクトはプロジェクト期間終了までにザンビア側 C/P 機関で調製できるような技術移転を行うことが求められる。

⁴ Point-of-Care testing の意。患者治療の現場もしくはその付近での診断として定義され、簡易で迅速な診断により速やかな治療開始に役立てられる。

(3) 効率性

研究機器等の調達に時間を要したことにより研究活動の円滑な実施に負の影響が生じたが、プロジェクトは中間レビューまである程度効率的に実施された。

プロジェクト活動や本邦研修などを通じて、これまでにザンビア側研究者は多くの知識や技能を獲得しているが、日本の研究機関からいろいろな専門性を有する研究者が短期専門家としてザンビアで活動する機会が多くあることから、プロジェクト終了に向けて人材育成をより効率的に行うために、プロジェクトでは専門家の渡航機会にあわせて若手研究者に向けた研修会など能力強化の機会向上に努めることが望ましい。

本プロジェクトは、「感染症研究国際ネットワーク推進プログラム (J-GRID)」の北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター ザンビア拠点と、適宜情報共有や研究機器の貸し借りなどを行っている。ZAMBART プロジェクトは BSL-3 検査施設の建設や運用に対する実践的なノウハウを有しており、本プロジェクトの支援で建設したコンテナ型 BSL-3 検査施設建設や SOP 作成に多大な協力を得た。IMReT からは、日常的な技術的協力に加え、GeneXpert[®] テストカートリッジの調達や、MOH の指導の下に UTH 胸部クリニックの LAMP-TB RDT 開発に関する協力を得ている。

(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。

結核及びトリパノソーマ症に対する RDT 開発が実現すれば、迅速かつ正確な診断を簡易に実施することが可能となり、速やかな治療開始により治療成績の向上が期待される。これに向けてプロジェクトは、プロジェクト期間内に感度や特異性などの科学的根拠を示すとともに、既存の診断法との包括的な比較優位性を示すことが求められる。また、臨床現場に近い試験法として POC 検査をめざすにあたり、液体試薬の凍結乾燥、検体前処理の簡便化など、実用性向上への取り組みを強化する必要がある。他方、抗結核薬の感受性試験法開発についても、既存の試験法との比較優位性を明確に示す必要がある。

抗トリパノソーマ活性を有する新規化合物の同定については、ザンビアでの再現性検証やその後の大動物を用いた試験が予定されているが、残りのプロジェクト期間が少ないことから活動を加速させる必要がある。

(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、自己展開は中間レビュー時点においても一定程度見込まれる。

TB RDT の感度及び特異性を含め比較優位性が確認され次第、CDL や TDRC などの参画機関へ試験導入する予定であることから、MOH は RDT がザンビアでの標準診断法としての適用に向けて、プロジェクト期間中、終了後に至っても必要な手続きを執り行うことが求められる。また、本事業では将来の診断法開発を強く念頭に置いた活動を展開しており、迅速診断キットの製造または販売はザンビアの薬事法もしくは関連する規制を遵守して実施されることになるため、MOH 担当部局のアドバイスを得ながら、法令コンプライアンスを含む必要な承認プロセスを適切に行っていく必要がある。

LAMP 法の基礎技術を開発した栄研化学株式会社は、2011 年 6 月に LAMP 法を用いた結核菌群迅速診断キット及び簡易核酸抽出法 (PURE 法) を用い喀痰からの DNA 抽出キットを日本において発売を開始した (商標名: Loopamp[®])。同社は今後、WHO による推奨

取得に向けて取り組みを開始することが見込まれていることから、本プロジェクト内でも Loopamp[®] との比較優位性試験を実施する必要がある。また、本プロジェクトで開発する LAMP-TB RDT も Loopamp[®] と同様に LAMP 試薬の凍結乾燥化が成功することが中間レビュー時点で見込まれているが、競争力を向上することで妥当性を担保するためにも、喀痰前処理法の改良にもより一層の取り組みが求められる。

他方、栄研化学株式会社は、FIND (Foundation for Innovative New Diagnostics) と共同でトリパノソーマ症に対する LAMP 法を用いた RDT の臨床試験を開始することを、2011 年 9 月に発表している。栄研化学株式会社の開発するトリパノソーマ症に対する RDT は、本プロジェクトの LAMP-Tryps RDT と競合する可能性が大きく示唆されるため、プロジェクトは動向を注意深くモニターする必要がある。

LAMP 法の基本的技術を用いた LAMP 試薬の開発は北海道大学で実施されたが、UNZA の研究者は本邦研修で LAMP 法の基本的技術を習得しており、LAMP 試薬開発に必要な研究機器も UNZA-VET に設置されていることから、技術的に UNZA-VET で他の病原体を対象とした LAMP 試薬の開発は可能である。しかしながら、LAMP 試薬や薬剤感受性試験に使用する試薬は、中間レビュー時点では北海道大学のみで作製されている。したがって、プロジェクトはプロジェクト期間終了までに試薬作製に係るノウハウや操作技術をザンビア側 C/P に技術移転することが求められる。

3-3 効果発現に貢献した要因

(1) 計画内容に関すること

中間レビュー時点で、計画内容に関する促進要因は特に観察されていない。

(2) 実施プロセスに関すること

MOH は WHO や ZAMBART などのパートナー機関の技術的・財政的支援を受けて 2013 年 1 月から国家結核有病率調査を実施する予定である。MOH は、本プロジェクトに対して有病率調査の検体を用いた GeneXpert[®] と LAMP-TB RDT の比較試験の実施を依頼している。プロジェクトではこの機会を活用し、GeneXpert[®] だけでなく、他の既存の診断法との包括的な比較優位性試験を行う予定であることから、成果達成に貢献する事象として考えられ、本件は有効性の促進要因として整理できる。

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

中間レビュー時点で、計画内容に関する阻害要因は特に観察されていない。

(2) 実施プロセスに関すること

中間レビュー時点で、実施プロセスに関する阻害要因は特に観察されていない。

3-5 結論

研究課題間で進捗の差がみられているものの、プロジェクト全体としてのこれまでの進捗は適切である。

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、本プロジェクトで開発した RDT と既存の診断法 (Loopamp[®] や

GeneXpert[®] など) に対する比較優位性の検証、POC 検査の観点からより高い実用性に向けた改良 (LAMP 試薬の凍結乾燥、検体前処理の簡便化など) に対する取り組みを強化する必要がある。

- (2) MOH には、RDT がザンビアでの標準診断法としての適用に向けて、プロジェクト期間中、終了後に至っても必要な手続きを執り行うことが求められる。また、迅速診断キットの製造または販売はザンビアの薬事法もしくは関連する規制を遵守して実施されることになるため、プロジェクト及び MOH は法令コンプライアンスを含む必要な承認プロセスを適切に行っていく必要がある。
- (3) 本プロジェクトで開発した RDT や薬剤感受性試験法が検査診断サービスに組み入れられることが期待されることから、これらの試験法に必要な試薬、消耗品の継続的な購入が必要となるため、プロジェクトは期間終了までに必要なランニングコストを試算しておく必要がある。
- (4) UTH 結核ラボの通常業務としての結核有病率調査やその機会を活用したプロジェクト活動としての既存の診断法との比較優位性試験など、今後重要な活動が予定されていることから、UTH 結核ラボの継続的なコミットメントは本プロジェクトの成功に不可欠である。
- (5) RDT で使用する LAMP 試薬や薬剤感受性試験に必要な試薬等の製造は、中間レビュー時点では北海道大学で行われている。したがって、プロジェクトはプロジェクト期間終了までにザンビア側 C/P 機関で調製できるような試薬調製のノウハウや必要な操作技術に関する技術移転を行うことが求められる。
- (6) BSL-3 検査施設は継続的な予防的メンテナンス費用が発生するため、プロジェクトは期間終了までにメンテナンス費用を含むランニングコストを試算するとともに、UTH は年間予算計画に同費用を計上しておくことが求められる。
- (7) プロジェクトはプロジェクト期間終了までに必要な施設規則やそれに付随する各種基準の整備 (研修メカニズムの構築や SOP コンプライアンスのモニタリングを含む)、維持管理に必要な各種分析、予防的保守管理の技術移転など、BSL-3 検査施設の長期的な適正利用を促進するための取り組みを開始することが求められる。
- (8) プロジェクトの残りの期間では、最終的な実用性検証に向けた重要な活動が多く予定されていることから、プロジェクト実施機関のより緊密な協調を促進することが求められる。
- (9) 外部研究資金を利用した研究継続、抗マラリア活性検索など他の研究への活用など、プロジェクトは期間内に抗トリパノソーマ活性を有する化合物を同定できなかった場合の研究活動の方向性を決定しておく必要がある。

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) 日常の診断サービス業務を抱える UTH 結核ラボでは、プロジェクト開始当初は作業負担となるプロジェクトの研究活動の実施に十分な理解を得るのに一定の時間を要した。C/P

機関が何らかの日常業務を有している場合、プロジェクトの研究活動に必要なコミットメントが得られるかについて、詳細計画策定調査時もしくはその前に十分な確認を行っておく必要がある。

- (2) 薬剤感受性試験法開発に係る研究活動は BSL-3 検査施設を用いて UTH 結核ラボで実施することとなっていたが、BSL-3 検査施設が実際に稼働できる状態となったのはプロジェクト期間の後半となった。これは、プロジェクト開始後に BSL-3 検査施設建設に関する必要性や予算の詳細な検証を行ったこと、現地での設計から物品の調達、実際の建設工事に一定の時間を要したためである。すなわち、詳細計画策定調査もしくはそれ以前の段階で BSL-3 検査施設建設の設置に関する検討が十分でなかった可能性が示唆される。プロジェクト活動を行ううえで施設建設などの大きな投入が必要となる場合は、プロジェクトの活動計画 (PO) を実際に必要となるプロセス全体を考慮して設定する必要がある。