

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：(科学技術) 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（地球規模課題対応国際科学技術協力事業）
所轄部署：人間開発部 保健第1グループ保健第2課	協力金額：3億4,000万円
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、ザンビア大学獣医学部
	日本側協力機関：北海道大学
	他の関連協力：特になし
1-1 協力の背景と概要	
<p>ザンビア共和国（以下、ザンビア）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 JICA は、「地球規模課題対応国際科学技術協力事業」（以下、SATREPS）の枠組みの下、ザンビア大学附属教育病院（University Teaching Hospital：UTH）及びザンビア大学獣医学部（School of Veterinary Medicine, University of Zambia：UNZA-VET）をザンビア側研究機関カウンターパート機関、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「(科学技術) 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）が実施されている。</p>	
1-2 協力内容	
(1) 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。	
(2) 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。	
(3) 投入（レビュー時点）	
<日本側>	
1) JICA 専門家派遣：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 74.0 人/月、	

- その他の専門家（研究者）：延べ 52 名、合計 31.0 人/月
- 2) 資機材の提供
 総額：1 億 4,300 万円（消耗品を除く）
 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 (Bio-Safety Level)-3 適合コンテナ型実験・診断室、BSL-3 実験室用発電機など
- 3) 在外事業強化費
 約 4,323 万円（2013 年 6 月末時点）
- 4) 本邦研修員受入
 延べ人数：7 名
 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延べ期間：22 人/月
- 5) 第三国研修（米国）：延べ人数：2 名、安全キャビネットのメンテナンス法、フィルター交換の仕方、安全性判定の仕方など、延べ期間：1.0 人/月
- 6) 本邦プロジェクト会議派遣
 1 名、目的：UTH 院長とチーフアドバイザーによるプロジェクトの進捗状況報告・確認、院長による市民講話と学内講話など、期間：7 日間

<相手国側>

- 1) カウンターパート（C/P）配置：
 保健省（Ministry of Health: MOH）3 名、結核研究チーム：13 名（UTH 11 名、UNZA-VET：2 名）、トリパノソーマ症研究チーム：12 名（UNZA-VET：10 名、UTH 2 名）
- 2) 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
- 3) 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）

2. 評価調査団の概要

調査者	担当分野	氏名	所属
	団長・総括	小林 洋輔	JICA 人間開発部保健第一グループ保健第二課課長
	評価企画	蓮見 尚洋	JICA 人間開発部保健第一グループ保健第二課職員
	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)
	評価企画	佐藤 優子	JST 地球規模課題国際協力室 調査員 (オブザーバー)
調査期間	2013 年 10 月 5 日～2013 年 10 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

比較優位性試験では、プロジェクトで開発した磁気ビーズ法-UTH/北大 LAMP¹は GeneXpert®や Loopamp®などの既存の検査法、従来の検査法と比較して十分な感度と特異性を有し、操作性、費用対効果が最も高く、地域の検査施設での POC 検査²に最も適していると考えられた。また、検体処理能力も高く、結核有病率調査など大量の検体を取り扱う場合にも、有効に活用できる。ただし、プロジェクトが喀痰前処理法として磁気ビーズ法を開発したのはごく最近であり、プロジェクト期間終了までに十分な検体数を試験し、その能力を適切に裏づけることが求められる。

結核菌の遺伝子学的薬剤感受性試験は北海道大学で開発され、UTH 結核検査室に導入されている。終了時評価時点では同スタッフに技術移転を行っている段階であり、プロジェクト期間終了までには終了できる見込みである。

(2) 成果 2

LAMP 法を用いたトリパノソーマ診断法 (LAMP-Tryps RDT³) が北海道大学により開発され、UNZA-VET に導入されている。比較優位性試験においても、検鏡法、分離法、PCR⁴ 法などの従来法と同等の特異性、高い感度を示した。また、1 検体測定に必要なコストも 0.6 米ドルであり、ザンビアにおけるヒトアフリカトリパノソーマ症 (アフリカ睡眠病: Human African Trypanosomiasis : HAT) 診断法として十分な価格を実現できている。特に、LAMP-Tryps RDT が UNZA-VET に導入された 2011 年以降、プロジェクトは UTH に LAMP-Tryps RDT を用いて HAT の診断サービスを提供しており、実際の HAT 診断サービスに既に貢献している。

他方、ツェツェバエの生息地域で実施されたサーベイランスでは、ヒトや家畜等の有病率に関して新規知見が得られ、将来のトリパノソーマ感染対策への貢献が期待できる。

(3) 成果 3

北海道大学において、Artemisinin、Pentamidine 及び天然化合物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これと並行して、合成した化合物群の抗トリパノソーマ活性及び細胞毒性評価のための *in vitro* (試験管内) 評価系を 2010 年中に北海道大学にて確立した。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* 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* (生体内) で良好な活性が見られた化合物について北海道大学にて感染したマウスを用いた *in vivo* 活性評価を行ったが、終了時評価時点までに十分な活性を示す化合物は得られていない。

他方、プロジェクトは UNZA-VET でトリパノソーマ感染モデルマウスを用いた投与試験を実施できる環境を整備している。

¹ 略語表を参照

² 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 略語表を参照

⁴ 略語表を参照

(4) 成果 4

UNZA-VET 及び UTH で RDT 開発に必要な研究機器や実施体制が整備され、四半期報告会や月例報告書によって適切に管理されている。また、プロジェクトを通して、プロジェクトの研究活動だけでなく、通常の検査サービスとしての結核菌培養検査や薬剤感受性試験に必要な BSL-3 適合検査施設が建設され、施設管理や操作手順、モニタリングを含む標準手順 (Standard Operational Procedure : SOP) も整備された。UNZA-VET では終了時評価時点までに LAMP-Tryps RDT の製造を自立的に実施できるようになっており、UTH 結核ラボでもプロジェクト期間終了までに LAMP 法を用いた結核診断法 (LAMP-TB RDT) の製造を自立的に実施するために必要な技術移転が終了する見込みである。これらにより、ザンビア側 C/P 機関が RDT に関する研究、開発や RDT を用いた診断サービスの実施体制はおおむね確立されたといえる。

他方、抗トリパノソーマ活性を有する化合物の検索は日本側研究機関で実施されている。終了時評価時点で *in vivo* で十分な活性を示す化合物が見つかっていないため、ザンビア側での大動物を用いた投与実験等は実施していない。しかしながら、プロジェクトにより UNZA-VET にマウスの飼育施設を整備し、トリパノソーマ感染モデルマウスの作成の技術移転を行ったことから、研究の実施体制は整備されたといえる。

(5) プロジェクト目標

成果の達成度をかんがみるに、学術的観点でのプロジェクト目標の達成度はおおむね高いことが確認された。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経験している。これに加えて、終了時評価までに必要な研究機器も整備された。したがって、抗トリパノソーマ活性を有する化合物の検索以外の研究能力については、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プロジェクト目標はおおむね達成されたと考えられる。

しかしながら、プロジェクトで開発した RDT がザンビアの結核対策、トリパノソーマ対策に対する真の貢献を実現するには、POC 検査として地方レベルの検査施設で利用可能な状態になる必要がある。そのためには、RDT が MOH によって公定法として採用されることが必須であることから、プロジェクトはその実現に向けて必要な科学的根拠をより強化するとともに、プロジェクト期間終了までに具体的な手続き等に関する協議を関係機関と開始することが求められる。

3-2 評価結果の要約

(1) 妥当性

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。

中間レビュー時にも確認されたとおり、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、結核患者に対して薬物療法を用いることが増加していることに伴い、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 1 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ラリア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、結核に対する迅速診断法及び薬剤感受性試験法の開発、トリパノソーマ症

に対する迅速診断法及び新規治療製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高く維持されている。

(2) 有効性

終了時評価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。

LAMP-TB RDT 開発に関して、中間レビューまでは POC 検査をめざすうえで試薬の安定性や操作性の観点から既存の結核遺伝子学的診断法である GeneXpert®や Loopamp®に遅れをとっていた。しかしながら、中間レビュー以降は試薬の乾燥化、新規喀痰前処理法の開発が行われ、実用性や操作性を向上させただけでなく、1 検体当たりの測定コストも大きく低下させた。このことにより、感度、特異性を高く保ったまま、POC 検査に向けた測定法のパフォーマンスを大きく向上させている。LAMP-Tryps RDT についても、中間レビュー以降で試薬の乾燥化が成功し、実用性が向上している。既存の検査法の比較でも、高い感度と十分な特異性、低い測定コストが確認され、既に UNZA-VET の協力の下、UTH での HAT 診断サービスに活用されている。また、LAMP-Tryps RDT はコミュニティでの積極的サーベイランスに使用され、これまで十分な情報がなかったトリパノソーマ感染の有病率にかかわる重要な知見を得ている。他方、抗トリパノソーマ活性を有する化合物の検索に関しては、スクリーニングと同定という研究アプローチの特性から、残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。

これまで示したとおり、プロジェクトによって結核及びトリパノソーマに対する迅速診断法が開発され、ザンビアの結核対策、トリパノソーマ対策に貢献する学術的知見も得られている。これに加えて、迅速診断法開発や医薬品開発にかかわる知識、技術もザンビア側研究者に移転され、研究開発や診断サービスを行うため検査室、研究室環境も整備された。これらのことから、プロジェクトは、学術的観点だけではなく、組織機能強化や人材育成の観点でも、おおむねその目的を達成したものと考えられる。

(3) 効率性

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、プロジェクトは終了時評価まである程度効率的に実施された。

終了時評価では共同研究事業としての運営管理、関係機関間のコミュニケーションの問題が確認された。また、結核菌の培養検査や薬剤感受性試験法に必要な BSL-3 検査施設の建設に想定以上の時間を要したため、それらの活動を実施するうえで円滑な進捗に影響があった。しかしながら、BSL-3 検査施設が完成した 2012 年 8 月以降、プロジェクト活動が加速され、プロジェクト期間終了までに予定されていた活動はおおむね完了できる見込みである。

他方、本プロジェクトを通じて合計 9 名の C/P 人材が本邦研修や第三国研修（米国）に派遣された。これらの人材は、研修を通じて得られた知識や技術をプロジェクトの成果や目標達成に活用していた。また、プロジェクトは ZAMBART⁵や IMReT⁶、栄研化学株式会社、J-GRID⁷からプロジェクトの実施に直接的、間接的支援を得るなど、プロジェクト活動は効率的に実施された。

⁵ 略語表を参照

⁶ 略語表を参照

⁷ 略語表を参照

(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、感度や特異性などの科学的根拠が示され、POC 検査の実用化に向けた診断法の改良がなされた。これにより迅速かつ正確、操作性が高く低コストの診断法が開発されたといえる。しかしながら、LAMP-TB RDT では新規喀痰前処理法（磁気ビーズ法）の試験数が少ないことから、プロジェクト期間終了後も継続して症例数を増やし、診断性能に関する科学的根拠をより強化することが求められる。

他方、プロジェクトで開発した結核菌薬剤感受性試験法の開発を通して、ザンビアにおける結核菌の薬剤耐性にかかわる新規知見が得られており、結核の薬物治療最適化に対する正のインパクトが期待できる。また、LAMP-TB RDT 及び LAMP-Tryps RDT はヒトに対する診断法として開発されたが、UNZA-VET で J-GRID の研究の一環として家畜のサーベイランスへの応用が可能であることが確認された。

UTH 結核検査室に BSL-3 適合コンテナ型検査室（2 コンパートメント）が建設され、2012 年 10 月より運用が開始された。これにより UTH の検査室機能は大幅に強化された。また、通常は結核菌培養に使用されるが、リスクグループ 3 に属する病原性の高い感染性疾患のアウトブレイク時には 1 つのコンパートメントを転用可能であり、ザンビアの感染症対策に大きく貢献することが期待される。

(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。

ザンビアにおける結核対策及びトリパノソーマ症対策における迅速診断法開発、薬剤感受性試験法開発に対する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。他方、本事業では将来の診断法開発を強く念頭にお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、ザンビア MOH 担当部局のアドバイスを得ながら、ザンビア側 C/P 機関主導の下、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。

本プロジェクトで開発した迅速診断法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見込まれる場合、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。また、BSL-3 検査施設についても継続的な予防的メンテナンス費用（人材育成に要する費用も含む）が発生する。したがって、UTH は年間予算計画にこれらの費用を計上しておくことが求められる。また、プロジェクトで開発した RDT の実用性に関する科学的根拠強化に向けた追加試験のための予算についても、関係者で協議、試算しておく必要がある。

また、プロジェクトで開発した RDT や DST⁸に関する技術移転は、プロジェクト期間終了までに完了できる見込みである。しかしながら、RDT が一定の質を保証し続けるためには、SOP コンプライアンスをモニターする内部精度管理（IQC）と外部精度保証（EQA）が適切に機能する必要がある。IQC は SOP に実施基準が明記されているが、EQA に関しては既存のメカニズムは存在していない。したがって、プロジェクトは期間終了までに UTH の精度保証アドバイザー等の関係者と SOP コンプライアンスのモニタリング方法について協

⁸ 略語表を参照

議しておく必要がある。

3-3 効果発現に貢献した要因

(1) 計画内容に関すること

終了時評価時点で、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

プロジェクトは ZAMBART や IMReT、栄研化学株式会社、J-GRID などの外部リソースと協力して進められた。このことは、プロジェクト目標の達成に大きく貢献した。

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

BSL-3 検査施設の建設プロセスに計画以上の時間を要し、一部のプロジェクト活動が遅延した。

(2) 実施プロセスに関すること

終了時評価時点で、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

5項目評価の結果にかんがみ、プロジェクトの達成度は良好であると判断される。次項に掲げる提言を実行することにより、プロジェクトのインパクトを最大化し、より多くの人々に裨益することができる可能性が高い。

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) 迅速診断法の公定法としての活用

プロジェクトで開発された迅速診断法がザンビア国内の結核及びトリパノソーマ症のより適切な診断・治療に実際に貢献するためには、これら診断法が、地方レベルのものを含む他の施設において、POC 検査のために活用されることが必要である。したがって、本調査団は、MOH 及びコミュニティ開発・母子保健省が、UTH、UNZA その他の関連機関とともに、迅速診断法を公定法として認定し、全国の人々のために実際にこれらを活用するための行動計画を策定・実行することを提言する。その際、次のような点にも留意する必要がある。

- 1) 迅速診断法の効果に係る科学的根拠を強化するため、他の施設においても試行される必要がある。
- 2) これら診断法を用いるための技術を他の施設に移転するための予算を含む詳細プランを検討する必要がある。
- 3) 診断法の安定した製造・供給のシステムが導入される必要がある。内部精度管理 (IQC) と外部精度保証 (EQA) を含む SOPs のコンプライアンスをモニタリングする仕組みを導入することも不可欠である。
- 4) トリパノソーマ症の診断における UTH 寄生虫学検査室の役割を明確にする必要がある。
- 5) 法的なリスクを回避するためには、関連の特許その他の知的財産権について調査を行う必要がある可能性がある。

(2) HAT 症例の検出・報告

現場の医療従事者がトリパノソーマ症の疑いがある症例を的確に発見し、関連機関に報

告できるようにならなければ、LAMP-Tryps RDT の効果的な活用は期待できない。他方、プロジェクトでは、感染地域において、医療従事者・住民が一般的にトリパノソーマ症についての知識を欠いていることを確認した。MOH 及びコミュニティ開発・母子保健省のリーダーシップの下、関連機関は、トリパノソーマ症の検出・報告がよりの確に行われるための人材育成・住民啓発・サーベイランス体制の強化を進めるべきである。

(3) トリパノソーマ症に係る化合物同定

プロジェクト期間終了までに *in vivo* で有効性が確認できる化合物を得ることができる可能性は低いが、北海道大学は、プロジェクト期間終了後も一定の範囲で共同研究を継続する意思を有している。具体的にどのように共同研究を進めていくか、北海道大学とザンビア大学獣医学部の間で十分に協議しておくことが必要である。

(4) BSL-3 検査施設

BSL-3 検査施設を使用・維持するための予算はザンビア政府が継続的に確保しなければならない。MOH は、重篤感染症発生の際に疾病の検出や確定診断等の対応を含む同施設の有効活用が求められ、毎年の予算策定過程において、同施設に対する予算配分を最優先すべきである。

(5) ザンビア人研究者の更なる学術的発展

プロジェクト期間中に、UTH や UNZA-VET におけるザンビア人研究者の能力はある程度向上したと考えられるが、プロジェクト終了後もザンビア人研究者によって本プロジェクトの成果を引き続き持続できるよう、関係省庁が UTH や UNZA-VET の研究者の大学院レベルの学位取得を支援できるよう期待する。

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) 本プロジェクトでは、長期専門家を 2 名配置するとともに、短期専門家も頻繁に派遣するなどし、現地での相手国関係機関との共同作業を重視したことが、関係者間の強い信頼関係につながり、プロジェクト目標の達成に寄与している。SATREPS 案件において共同研究を円滑に進めるためには、相手国関係機関との信頼関係の確立は不可欠であり、そのための方策を検討するうえで、本プロジェクトの人員配置・作業計画は参考になると判断される。

(2) また、本プロジェクトでは、将来の社会実装を見据え、相手国の財政事情や保健医療従事者の技術水準などを十分に勘案しながら、現場で活用し得るレベルの診断法の開発を進めている。将来の社会実装をめざすという SATREPS の制度の趣旨にかんがみれば、他の SATREPS 案件においても、同様のアプローチがとられることが期待される。他方、かかるアプローチの下で開発された技術であっても、プロジェクト終了後の実用化に際しては、相手国の自助努力に委ねるだけでは不十分であり、日本側からの技術的・財政的支援が引き続き一部必要となる場面も想定される。本プロジェクトについては、日本側研究者が別の事業との関連で一定の対応を行うことが見込まれているものの、かかる対応が十分に期待できない案件については、プロジェクト終了後の対応を前広に検討し、必要に応じ、継続的な支援のための案件の形成などを早期から準備することが必要となる。

(3) プロジェクトの開始当初、C/P 機関の研究者の活動に対する手当を支給しないことについて、相手国関係者の理解を得るのに一定の時間を要した。通常の技術協力に比べ、SATREPS 案件の場合、相手国関係者が、プロジェクト活動を日常業務の範囲を超える追加的な活動であるにとらえる傾向が強い可能性があるところ、案件形成時においては、この点に特に留意して相手国関係機関と協議する必要がある。