

国名	抗C型肝炎ウイルス（HCV）物質の同定及びHCV並びにデングワクチンの開発プロジェクト
インドネシア	

I 案件概要

事業の背景	<p>インドネシアでは、慢性C型肝炎感染者は約700万人と推定されていた（2008年）。C型肝炎ウイルス（HCV）の持続感染は肝硬変、肝癌へと移行する場合や最終的に死に至る場合もある。C型肝炎ウイルスが原因となる死亡者数は年間20万人と推定されていた。インターフェロン+リハビリン併用療法は従来のインターフェロン単独療法に比較し治療成績を著しく向上させたが、C型肝炎ウイルスの持続感染を完全に排除できるのは約50%程度であり、また極めて高価なものであった。デングウイルス感染の状況は、デング熱/デング出血熱は毎年10万人以上の診断例と1,000人以上の死亡例が報告されていた。デングウイルス感染症の治療は原則対症療法であり、未だ有効な予防ワクチンや治療薬（抗ウイルス薬）は開発されていなかった。輸入感染症の観点からも、インドネシアのみならず世界共通の喫緊の課題であった。</p> <p>かかる状況の下、本事業はSATREPS¹として承認され、抗HCV薬開発とHCV・デングウイルスに対するワクチンの開発を行う事業として、インドネシア大学とアイルランガ大学の自立的な研究開発能力の強化を目指した。新規の抗ウイルスの開発とともに、低コストかつ、効果・安全性（耐用性）のある治療用・予防用ワクチンに加え、デング熱予防ワクチンの開発を目指す本研究テーマは、インドネシアのみならず他途上国にとっても非常に価値あるものであった。</p>												
事業の目的	<p>本事業は、日本の研究機関との共同研究活動を通じて、抗C型肝炎ウイルス（HCV）薬開発、及びHCV・デングウイルスに対するワクチン開発に係るインドネシア大学とアイルランガ大学の研究能力の強化を図り、もって、これらの薬・ワクチンの前臨床試験の実施と導入された研究技術の他の医薬品開発への適用を目指した。</p> <p>プロジェクト目標：共同研究を通じて、インドネシア研究機関の抗C型肝炎ウイルス（HCV）薬開発、及びHCV・デングウイルスに対するワクチン開発に係る研究能力が強化される</p>												
実施内容	<p>1. 事業サイト：ジャカルタ及びスラバヤ</p> <p>2. 主な活動：1) 薬用植物・天然物抽出物から抗HCV活性を有する新規物質の同定のための共同研究活動、2) HCV治療・予防ワクチン候補の作成、3) デングウイルス予防DNAワクチン候補の作成、等</p> <p>3. 投入実績</p> <table border="0"> <tr> <td>日本側</td> <td>相手国側</td> </tr> <tr> <td>(1) 専門家派遣 62人</td> <td>(1) カウンターパート配置 41人</td> </tr> <tr> <td>(2) 研修員受入 18人</td> <td>(2) 土地・施設 インドネシア大学、アイルランガ大学での執務室、研究室等</td> </tr> <tr> <td>(3) 機材供与 核磁気共鳴装置、DNAマイクロアレイ、液体クロマトグラフ/質量分析装置（LC/MS）等</td> <td>(3) 現地業務費</td> </tr> <tr> <td>(4) 現地業務費 研究機材等</td> <td></td> </tr> </table>			日本側	相手国側	(1) 専門家派遣 62人	(1) カウンターパート配置 41人	(2) 研修員受入 18人	(2) 土地・施設 インドネシア大学、アイルランガ大学での執務室、研究室等	(3) 機材供与 核磁気共鳴装置、DNAマイクロアレイ、液体クロマトグラフ/質量分析装置（LC/MS）等	(3) 現地業務費	(4) 現地業務費 研究機材等	
日本側	相手国側												
(1) 専門家派遣 62人	(1) カウンターパート配置 41人												
(2) 研修員受入 18人	(2) 土地・施設 インドネシア大学、アイルランガ大学での執務室、研究室等												
(3) 機材供与 核磁気共鳴装置、DNAマイクロアレイ、液体クロマトグラフ/質量分析装置（LC/MS）等	(3) 現地業務費												
(4) 現地業務費 研究機材等													
協力期間	2010年2月～2014年2月	協力金額	（事前評価時）350百万円、（実績）501百万円										
相手国実施機関	インドネシア大学、アイルランガ大学												
日本側協力機関	神戸大学、医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター												

II 評価結果

<留意点>

- 事前評価時点では上位目標は設定されていなかったが、終了時評価では、本事業の研究成果の活用結果として、以下の二つが上位目標として想定された：1) 抗HCV薬候補物質及び候補ワクチン、抗デングウイルス候補ワクチンの前臨床試験が実施される、2) 本事業で導入された研究技術が他の医薬品開発に適用される。事後評価ではこれらの想定された上位目標の達成は、本事業の正のインパクトの一部として検証することとした。

1 妥当性

<p>【事前評価時・事業完了時のインドネシア政府の開発政策との整合性】</p> <p>保健省が1999年に公布した「国民健康計画2010年」の優先事項の一つは感染症のコントロールであり、これは事業完了時においても有効なものであった。また、抗HCV薬及びHCV・デングウイルスに対するワクチン開発は「科学技術政策（MADAT²研究）」（2010年～2014年）でも優先付けられている。</p> <p>【事前評価時・事業完了時のインドネシアにおける開発ニーズとの整合性】</p> <p>慢性C型肝炎・HCV感染者を減少させるためには、低コストかつ効果・安全性（耐用性）のある治療用・予防用ワクチンに加え新規の抗ウイルスの開発が必要とされていた。また、デング熱予防ワクチンの開発もインドネシアのみならず世界共通の喫緊の課題であった。本事業はこれらのニーズに事前評価時、事業完了時ともに合致していた。</p> <p>【事前評価時における日本の援助方針との整合性】</p> <p>「対インドネシア国別援助計画」（2004年）では、重点分野の一つが民主的で公正な社会造りとされており、この分野に感染症対策を中心とした支援が含まれていた。</p> <p>【評価判断】</p> <p>以上より、本事業の妥当性は高い。</p>

¹ Science and Technology Research Partnership for Sustainable Development.

² MADATは、マラリア（M）、鳥インフルエンザ（A）、デング熱/デング出血熱（D）、HIV/エイズ（A）、結核（T）の頭文字。

2 有効性・インパクト

【プロジェクト目標の事業完了時における達成状況】

プロジェクト目標は達成された。インドネシア大学とアイルランガ大学は、神戸大学、医薬基盤研究所薬用植物資源研究センターとの共同研究活動を通じて、抗 HCV 薬開発、及び HCV・デングウイルスに対するワクチン開発に係る研究能力を強化させたと判断される。両大学は前臨床試験への抗 HCV 薬候補物質及び候補ワクチン、抗デングウイルス候補ワクチンを同定することができた（指標 1）。彼らの研究成果の一部は学術専門誌にまとめられた（指標 2）。

【プロジェクト目標の事後評価時における継続状況】

本事業の効果は継続している。事業完了後、インドネシア大学は本事業の研究成果に基づいて、競争的資金によりデングウイルスに対するワクチン開発の研究活動を継続している。また、新規抗菌物質に関して神戸大学と共同研究の協議を開始したところである。同様に、アイルランガ大学は学部生と大学院生を巻き込みながら、植物由来の生物活性化合物を同定するための抗 HCV 関連の研究を継続している。また、アイルランガ大学の熱帯病研究所は植物由来の抗デングウイルス生物活性化合物を特定するための共同研究を神戸大学と実施している³。また、本事業により整備された研究機材と技術を用いて、博士課程を終えた学生が海洋生物資源由来の抗 HCV に関する研究を実施している。他方、アイルランガ大学の研究の中心は抗 HCV から抗アメーバ、抗マラリアにシフトしている。その理由は、アイルランガ大学の教授によると、HCV 関連の研究は、その突然変異の特徴から難しいこと、生体内での分析から医薬品の承認・利用まで長期間を要することを上げている。アイルランガ大学は、本事業に加えて、抗マラリア薬、抗アメーバ薬のリード化合物の開発に関する新たな SATREPS 事業⁴を実施しており、研究領域が拡大している。

インドネシア大学、アイルランガ大学の双方において、本事業により導入された研究開発の実施体制（標準作業手順（SOP）や進捗レビュー等）は維持されている。供与された主要研究機材は、無停電電源装置（UPS）と圧縮機の問題から LC/MS が活用されていなかったが、それ以外は全て活用されている。LC/MS については既に幾つかの部品は交換され利用に向けて準備されている。

【想定された上位目標の事後評価時における達成状況】

上位目標は事前評価時点では設定されていなかったが、本事後評価では、上述のとおり、想定された上位目標の達成度の検証を試みた。事後評価時点では、抗HCV薬候補物質及び候補ワクチン、抗デングウイルス候補ワクチンの前臨床試験（想定された上位目標1）に向けて、抗デングウイルスワクチンのマウスを使った生体内分析が実施されたのみである。なお、この目標は終了時評価チームにより期待されたものであるが、インドネシア大学とアイルランガ大学の前臨床試験実施に関する責任は公式には記載されていなかった。もう一点期待されたインパクトは、本事業で導入された研究技術が他の医薬品開発に適用されることであった。細胞毒性評価やMTT試験⁵といった技術や機材は抗肥満、抗バクテリア、抗がん、抗アメーバ等の研究に適用されている（想定された上位目標2）。

【事後評価時に確認されたその他のインパクト】

本事業の経験に基づいて、肝炎株の研究モデルに関する特許が日本で申請された。HCV やデングウイルスに関する研究によるバイオハザード等の負のインパクトは、インドネシア大学及びアイルランガ大学では生じていない。

【評価判断】

以上より、本事業の有効性・インパクトは高い。

プロジェクト目標の達成度

目標	指標	実績
(プロジェクト目標) 日本の研究施設との共同研究を通じて、インドネシア研究機関の抗 C 型肝炎ウイルス (HCV) 薬開発及び HCV・デングウイルスに対するワクチン開発に係る研究能力が強化される	1. 少なくとも1つ以上、前臨床試験への抗HCV薬候補物質及び候補ワクチン、抗デングウイルス候補ワクチンが決定される	達成状況：達成（継続） （事業完了時） - 18種類の抗 HCV 化合物を同定した。そのうち活性の強い2種類が本事業の最終候補として選択された。 - HCV に対する組換え水痘ワクチンに組込む HCV 遺伝子領域を同定した。 - デング DNA ワクチンに組込む4種類(1型～4型)のデングウイルス遺伝子領域を決定し、上記デング DNA ワクチン候補を作製した。 （事後評価時） - インドネシア大学医学部は抗デング熱薬開発のための競争的資金（研究資金）(2017/18年)を獲得した（20億インドネシアルピー（IDR））。 - アイルランガ大学では、熱帯病研究所は薬学部と科学技術学部と抗 HCV に関する共同研究を実施している。
	2. インドネシア人研究者が筆頭著者である研究論文が、研究課題についてそれぞれ2報以上、インパクトファクター1.0以上の論文審査のある学術専門誌に掲載される	達成状況：達成（継続） （事業完了時） - 各研究グループで、インドネシア人研究者が筆頭著者である研究論文は、インパクトファクター1.0以上で論文審査のある学術専門誌に各研究グループで2編以上掲載、もしくは、査読中であった。 （事後評価時） - 2014年3月以降、UIとAUのインドネシア人研究者が筆頭著者である研究論文が、インパクトファクター1.0以上で論文審査のある学術専門誌にそれぞれ4編、5編掲載された。

(出所) 終了時評価報告書、インドネシア大学、アイルランガ大学からの提供データ。

3 効率性

事業期間は計画通りであったが（計画比：100%）、事業費は計画を超えた（計画比：143%）。アウトプットは計画どおりに産出された。したがって、本事業の効率性は中程度である。

³ アイルランガ大学は抗 HCV 薬開発の研究を行うことが想定されており、抗デングウイルス生物活性化合物が他の研究活動中に偶然発見された。

⁴ 「インドネシアの生物資源多様性を利用した抗マラリア・抗アメーバ新規薬剤リード化合物の探索プロジェクト」(2015年～2020年)。アイルランガ大学を含むインドネシア側の研究機関が日本の大学・機関と共同で事業を実施している。

⁵ 細胞の増殖、活性および毒性を調べるために広く用いられる方法。

4 持続性

【政策制度面】

抗HCV物質開発、HCV及びデングウイルスに対するワクチン開発は、研究技術高等教育省の「国家デングワクチン開発コンソーシアム」（2015年～2020年）で優先付けられており、少なくとも2020年までは政策的に裏付けられている。

【体制面】

インドネシア大学は本事業の研究成果を活用するための適切な組織体制を維持している。2017年、同大学医学部の下にインドネシア医療教育研究機構が設立された。同機構には医薬品開発、感染症を含めて12の研究クラスターがある。医学部によれば、研究アシスタントを含めてスタッフの人数は十分である。アイルランガ大学は、天然医薬品研究開発センターにスタッフが18人おり、組織体制は十分である。インドネシア大学とアイルランガ大学は研究の進捗と次期作業計画を共有するために隔月の会合を実施している。両者の研究テーマは区分されており、この会合は協働の調整を行うことを目的としたものではない。

【技術面】

インドネシア医療教育研究機構と天然医薬品研究開発センターの双方の研究者は、研究技術高等教育省、大学、その他の組織から研究基金を毎年獲得しているように、本事業の研究成果を用いて研究活動を実施するのに十分な能力を有している。加えて、アイルランガ大学は民間企業や、他の研究機関と共同研究を行ったり、若手研究者をSATREPS事業に参加させたりして技術能力の向上に努めている。両大学は、本事業により導入された施設・機材をSOPに基づいて運転・維持管理を行ったり、修理が必要な際は技術者やサービス会社に頼んだりしており、知識や技術は十分に維持している。

【財務面】

インドネシア医療教育研究機構は大学医学部、研究技術高等教育省、民間基金から競争的資金を得ている。これらの資金のうち、2020年までのデングワクチン研究者のための基金は20,700USドルにまで達している。本事業に従事した研究者の一人はデング感染に関するバイオマーカー（生物指標化合物）の研究に2018年は86,900USドル、2019年は89,700USドル獲得している。医学部の研究コーディネーターによると、これらの資金は十分であるとのことである。同様に、天然医薬品研究開発センターは大学から資金を得ている（2016年は2億5,000万インドネシアルピア、2017年と2018年はSATREPS事業からの予算）。アイルランガ大学の研究コーディネーターによると十分であるとのことである。インドネシア医療教育研究機構と天然医薬品研究開発センターともに、本事業で導入された施設・機材の運転・維持管理コストについては、利用者から料金を徴収することで、継続的に予算を確保している。

【評価判断】

以上より、本事業によって発現した効果の持続性は高い。

5 総合評価

プロジェクト目標は達成され、事業効果は継続している。日本の大学及び研究機関との共同研究活動を通じて、インドネシア大学とアイルランガ大学はどちらも抗HCV薬の開発、HCV及びデングウイルスに対するワクチン開発のための研究能力を向上させた。事業完了後も両大学はHCV、デングウイルスに対する医薬品開発のための研究活動を継続している。他方、アイルランガ大学の研究の中心は抗HCVから抗アメーバ、抗マラリアにシフトしつつある。研究成果の持続性に関して、インドネシア大学、アイルランガ大学のどちらも組織・人員体制は適切である。財務面では両大学とも大学や外部機関から競争的資金を獲得している。事業の効率性に関しては、事業費が計画を超えた。

以上より、総合的に判断すると、本事業の評価は非常に高い。

III 提言・教訓

実施機関への提言：

- インドネシア大学によると、競争的資金を得るには、人的資源、施設、機材の点で多大な準備を必要とする。競争的基金に加えて、研究活動の更なる促進のために、研究技術高等教育省に対して、研究活動実施のためのブロックグラント（各大学への助成金）を設立することを提案する。資金提供者として産業セクター（医薬品開発関連の民間企業）の介入を検討すべきである。

JICAへの教訓：

- 抗HCV候補薬HCV及びデングウイルスに対するワクチン候補が本事業により同定された後、前臨床・臨床試験の実施までには数年要するものであり、事前評価時点では上位目標は設定されていなかった。また、事業完了時にこれらの臨床試験に向けてインドネシア大学とアイルランガ大学の責任事項は公式には言及されていなかった。もし、実施機関（研究機関）が事業完了後に特定の目標に向けた活動を実施することを期待する場合、その点について事業完了前に公式に合意されるべきである。また、設定目標に応じて、必要な活動を実施する責任を持つステークホルダーの能力強化が事業期間中に行われるべきである。例えば、医薬品開発の事業では、目標が活性化化合物（試験管内）の同定、前臨床試験（生体内）、臨床試験のいずれかに設定される場合、事業完了までに責任が明確にされ、大学研究者、研究コーディネーター、製薬企業、保健省、倫理委員会、医療機関といったステークホルダーに必要な訓練が実施されるべきである。
- 本事業では核磁気共鳴装置、LC/MSをはじめとして医薬品開発の研究に必要な専門機材が供与された。インドネシア医療教育研究機構と天然医薬品研究開発センターはこれらの機材を用いて計画どおりに研究を進められただけでなく、これらを学内外の関係者に貸し出すサービスを提供した。これにより、専門機材が多くの人に活用されるだけでなく、貸し出し料金を徴収している。このように、事業外でも活用できる機材を供与する際には、事業期間中または事業完了以降、事業に影響のない範囲で機材を貸し出し、その利用料金を運転・維持管理に充てることは財務面での持続性を高めることにもつながる。



化合物の構造解明を行う核磁気共鳴装置の機材を説明する研究者
(アイランガ大学)



抗原・抗体結合を読み取るイライザ機材 (インドネシア大学)