

国名	Dengue感染症等治療製剤研究開発プロジェクト
タイ	

**I 案件概要**

事業の背景	<p>多くの人口を抱える東南アジアでは、デング熱、インフルエンザ、ボツリヌス中毒症を含む、再興感染症の発症例が多く見られ、東南アジア諸国から世界的な大流行につながるものが懸念された。他方、デングウイルス感染に対しては、対処療法のみであり、実用化された治療薬はない。新興感染症である鳥インフルエンザについては、抗ウイルス薬が使用されているが、有効な治療につながる薬の開発が必要となっている。ボツリヌス中毒症に対しても、2006年に歴史的な大流行を経験したタイにおいて、新たな治療薬の開発が求められていた。感染症分野のタイの研究者の水準は、近隣諸国に比して相対的に高い。しかしながら、細胞工学技術及び遺伝子工学技術を活用した新たな治療薬の開発には、能力・技術の向上が必要となっていた。また、国立衛生研究所（NIH）及び大学を含む、関係機関の組織横断的な協力のもと、医薬品開発を行う効率的かつ効果的な体制構築が必要となっていた。</p>										
事業の目的	<p>本事業は、デングウイルスを含む対象ウイルスに対するヒト型単クローン抗体（HuMAb）の実験・研究に必要な体制構築、抗デングウイルス新規機能物質の開発及び実験設備及び標準操作手順書（SOPs）の整備により、タイの研究機関におけるデング出血熱を含む感染症に対する治療薬の研究開発能力の向上を図り、もってデング出血熱や他の感染症に対する医薬品の研究開発の促進に貢献することを目指した</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 上位目標：なし</li> <li>2. 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。</li> </ol>										
実施内容	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 事業サイト：バンコク及びノンタブリ</li> <li>2. 主な活動：1) ヒト抗体免疫グロブリン（MAb IgG）可変領域のクローン化及び遺伝子組換え発現のための HuMAb の実験系の確立及び研究の有効性・安全性の評価、2) 抗デングウイルス新規生物活性物質の同定、スクリーニング及び評価、3) 研究施設及び SOP の整備</li> <li>3. 投入実績</li> </ol> <table border="0" style="width:100%"> <tr> <td style="width:50%">日本側</td> <td style="width:50%">相手国側</td> </tr> <tr> <td>(1) 専門家派遣 28人</td> <td>(1) カウンターパート配置 46人</td> </tr> <tr> <td>(2) 研修員受入 31人</td> <td>(2) 土地・施設 NIH及びマヒドン大学内の執務・研究スペース（バイオセーフティレベルBSL-2実験施設を含む）、等</td> </tr> <tr> <td>(3) 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、他</td> <td>(3) 現地業務費 実験施設の改修費用、マヒドン大学熱帯医学部及びNIHの実験施設・機材用24時間光熱費</td> </tr> </table>			日本側	相手国側	(1) 専門家派遣 28人	(1) カウンターパート配置 46人	(2) 研修員受入 31人	(2) 土地・施設 NIH及びマヒドン大学内の執務・研究スペース（バイオセーフティレベルBSL-2実験施設を含む）、等	(3) 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、他	(3) 現地業務費 実験施設の改修費用、マヒドン大学熱帯医学部及びNIHの実験施設・機材用24時間光熱費
日本側	相手国側										
(1) 専門家派遣 28人	(1) カウンターパート配置 46人										
(2) 研修員受入 31人	(2) 土地・施設 NIH及びマヒドン大学内の執務・研究スペース（バイオセーフティレベルBSL-2実験施設を含む）、等										
(3) 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、他	(3) 現地業務費 実験施設の改修費用、マヒドン大学熱帯医学部及びNIHの実験施設・機材用24時間光熱費										
協力期間	2009年7月～2013年7月	協力金額	（事前評価時）401百万円、（実績）367百万円								
相手国実施機関	保健省医科学局国立衛生研究所（NIH: National Institute of Health）、マヒドン大学熱帯医学部及び理学部										
日本側協力機関	大阪大学微生物病研究所、大阪大学生物工学国際交流センター、株式会社医学生物学研究所										

**II 評価結果**

<留意点>

【上位目標】

事業デザイン上、上位目標は設定されていなかったが、終了時評価報告書では、以下が想定される上位目標として記載されている。したがって、事後評価では、期待される正のインパクトである「社会実装への取組み」を想定される上位目標として検証した。

- 抗デングウイルス HuMAb の最終候補が、製薬企業などの医薬品の非臨床試験に関する安全基準に準拠した研究施設において公式の前臨床試験の対象となる見込みがある。
- 本事業で移転された研究技術が、事業完了後において、他の医薬品開発に活用される見込みがある。

**1 妥当性**

【事前評価時・事業完了時のタイ政府の開発政策との整合性】  
 本事業は、新興及び再興感染症に対する治療体制の確立を重点とする、「第10次国家保健開発計画」（2007年～2011年）というタイ政府の開発政策に合致していた。また、事業実施期間中において、政策上の優先分野には変更はなかった。

【事前評価時・事業完了時のタイにおける開発ニーズとの整合性】  
 本事業は、デング出血熱、鳥インフルエンザ及びボツリヌス中毒症に対する製剤の開発という、タイの開発ニーズに整合していた。

【事前評価時における日本の援助方針との整合性】  
 本事業は、感染症対策を含む、人間の安全保障への支援を重点とする、「対タイ経済協力計画」（2006年）に整合していた。

【評価判断】  
 以上より、本事業の妥当性は高い。

**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】  
 事業完了時点までに、プロジェクト目標は達成された。保健省医科学局は、in-vitro 試験（体外環境）により、デングウイルス1型から4型に対し、広くかつ強力に中和する抗体を持つ、21種のHuMAb候補を獲得した。また、三種類の候補クロ

<sup>1</sup> SATREPS とは、「地球規模課題対応国際科学技術協力」（Science and Technology Research Partnership for Sustainable Development）を指す。

ーンが、日本の大阪大学の in-vivo 試験（体内環境）用に、タイの国立衛生研究所で作製された。マヒドン大学熱帯医学部は、1) ウイルス臨床分離株 20 株、2) デングウイルス注入マウス、3) 1000 万デングウイルス注入マーマセットの解析を行い、中和活性試験に成功したクローン番号 19 及び 54 の中和活性化ヒト型単一クローン抗体（NhuMAb）2 つの候補を作製した。これら 2 つの NhuMAb 候補は、2 日間で 1,000 万デングウイルスをゼロに消滅させることができた。

【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、事後評価時点において継続している。デングウイルス抗体の臨床試験用候補など、本事業の研究成果は、事業完了以降の研究に活用されている。保健省医科学局は、中和活性化抗体活動研究に、本事業で得られた 3 つの候補を活用している。また、マヒドン大学熱帯医学部は、NhuMAb のクローン抗体 20 株すべてに関する抗体生殖配列とウイルスを強化しない NhuMAb とするための Fc 領域<sup>2</sup>の修正に関する解析を行うため、2 つのデング NhuMAb 候補を活用し、改善を行った。

加えて、医学生物工学センター（MBC）及び保健省医科学局は、「HuMAb 組換え研究開発」事業をモデルとして立ち上げた。3 つの候補からグロブリンの遺伝子配列を同定し、HuMAb の組換えを作成するためのクローン化を行った。組換え前のクローンも作成され、特性評価と中和活性化比較のために使用された。さらに、マヒドン大学抗体研究センター及び同大学熱帯医学部は、デングウイルスに対する治療薬の製造に向けた 6 つの新たな研究事業を開始した。

上述のとおり、国立衛生研究所及びマヒドン大学熱帯医学部は、本事業の研究成果であるクローンを、さらなる研究に継続して活用している。また、これら 2 つの機関は、本事業で整備された機材を研究業務に活用し、維持している。特に、マヒドン大学抗体研究センターに整備された機材は、熱帯医学部のみならず、マヒドン大学の他の学部にも活用されている。

【想定された上位目標の事後評価時における達成状況】

想定された上位目標 1 は、事後評価時点で一部達成された。国立衛生研究所により、デング抗体を持つ HuMAb の最終候補は、非臨床試験の安全基準（GLP）に準拠した施設での、公式な非臨床試験の対象とはなっていないが、非臨床試験に資金提供を行うパートナーあるいは資金提供者を探している段階である。マヒドン大学熱帯医学部により、製造管理・品質管理基準（GMP）準拠した施設における、NhuMAb クローン 19 及び 54 と Fc 領域修正クローン 19 及び 54 の商業規模生産に向け、インドの製薬企業が、熱帯医学部長及び同学部の助教授兼研究・革新担当副学長/抗体研究センター所長と契約を締結し、in vitro 及び in vivo 実験が行われた。

想定された上位目標 2 は、達成された。保健省医学生物工学センター及び医科学局は、治療用の組換え抗体の開発に向け、免疫グロブリン遺伝子クローン化及び同定、ヒト型 MAAb の一次的遺伝子発現を活用している。また、マヒドン大学熱帯医学部及び研究者は、上述のとおり、対デング治療薬の商業生産に向けた研究を含め、さらなる研究に向けて、研究技術及び本事業で整備した機材を継続して活用している。

加えて、国立衛生研究所は、特許協力協定のもと、抗デングウイルス及び抗ボツリヌス菌 HuMAb の 4 つの国際特許を出願した。また、マヒドン大学熱帯医学部は、米国において、抗体中和活性化デングウイルスステレオタイプの特許を取得し、日本、タイ、米国を含む 11 か国において、デングウイルス由来高原性ペプチドの特許をとった。さらに、マヒドン大学熱帯医学部は、本事業の研究に基づくデングウイルスに関連する 25 の出版物・論文を作成した。

【事後評価時に確認されたその他のインパクト】

事後評価時点において、いくつかの本事業の正のインパクトが確認された。環境に対する負のインパクトは確認されなかった。本事業のカウンターパートだった職員や本事業で育成された研究者は、技術を向上させ、単一抗体組換えの作製など、研究業務を広げてきた。また、本事業に参加したマヒドン大学熱帯医学部の研究者の研究能力は向上しており、様々な研究活動を継続している。実際に、2 名の研究者が助教授に昇進し、4 名の研究者は本事業の研究成果を活用して博士号を取得し、講師に昇進した。さらに、研究者 1 名及び研究助手 2 名は、本事業の研究成果を活用した博士号の研究を修了するところであり、研究助手 1 名は、海外の大学での博士課程を開始するところである。加えて、他の研究助手数名は、修士課程で学んでおり、修士号を取得する見込みである。研究能力の強化と抗体研究センターの設立の結果、マヒドン大学熱帯医学部は、研究技術及び施設の競争優位性を向上し、また、国際的な共同研究や論文・発表を増加することができた。

【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） 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。	デング出血熱臨床用候補が作製される。	達成状況：達成（継続） （事業完了時） ● 3 つのクローン HuMAb 候補が、大阪大学での in-vivo 試験用にタイ国立衛生研究所で作製された。 ● マヒドン大学熱帯医学部は、2 つの NhuMAb 候補クローン、19 号及び 54 号を作製した。 （事後評価時） ● 以下の研究成果が活用されている。 ➢ 保健省医科学局：中和活性化抗体活動研究に、3 つの候補クローン（76F3、84C、80E5）を活用 ➢ マヒドン大学熱帯医学部：NhuMAb クローン 20 株すべての抗体遺伝子配列の解析及びウイルスを強化しない NhuMAb への修正に向けて、抗デングウイルス NhuMAb 候補 19 号及び 54 号を活用
（想定された上位目標 1） 抗デングウイルスヒト型単一クローン抗体最終候補が、製薬企業などの医薬品の非臨床試験に関する安全基準に準拠した研究施設に	-	達成状況：一部達成 （事後評価時） ● 国立衛生研究所：抗デング HuMAb の最終候補は、安全基準に準拠した施設における公式な臨床前試験の対象とはされていない。 ● マヒドン大学熱帯医学部：インドの製薬企業が、安全性基準に準拠した製造プラントにおける MhuMAb クローン 19 及び 54、Fc 領域修正クローン

<sup>2</sup> Fc 領域とは、細胞表面受容体に作用する抗体の先端部分を指す。

<p>において公式の前臨床試験の対象となる見込みがある。</p>		<p>19及び54の商業生産に係る契約を締結し、in-vitro及びin-vivo試験を行った。</p>
<p>(想定された上位目標2) 本事業で移転された研究技術が、事業完了後において、他の医薬品開発に活用される見込みがある。</p>		<p>達成状況：達成 (事後評価時)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 国立衛生研究所：治療用遺伝子組換え抗体の作製に向け、保健省医科学局医学生物工学センターは、免疫グロブリン遺伝子クローン化、特性評価、一時遺伝子発現を活用している。</li> <li>● マヒドン大学熱帯医学部及び研究者は、抗 Dengue ウイルス・クローン NhuMAb の商業生産に向けたさらなる研究にあたり、本事業で提供された研究技術及び研究機材を継続して活用している。</li> </ul>

(出所) 終了時評価報告書、JST 終了報告書、国立衛生研究所及びマヒドン大学熱帯医学部より提供された情報

### 3 効率性

事業費及び事業期間は計画内に収まった(計画比：それぞれ90%、100%)。アウトプットは計画どおりに産出された。したがって、本事業の効率性は高い。

### 4 持続性

#### 【政策制度面】

タイ国立ワクチン研究所は、 Dengue 出血熱、インフルエンザ及びボツリヌス中毒症を含む製剤の研究開発を促進する方針を示している。また、国家経済社会開発計画は、 Dengue 出血熱に備えて、製剤開発を継続するための基礎研究に基づくイノベーションを支援することを目的としている。

#### 【体制面】

国立衛生研究所は、抗 Dengue NhuMAb の開発に関連する研究活動に必要な体制を維持している。予算配分次第ではあるものの、研究成果を活用するため、保健省医科学局の下にビジネスユニットが設置される見込みである。また、医科学局は、 Dengue に関連するライセンス業務に、6名の職員を配置した。本事業に関連した研究活動の継続については、国立衛生研究所は、資金支援を行うパートナーあるいは資金提供者を探している。上述のとおり、国立衛生研究所は、日常業務や研究業務にあたり、倒立蛍光顕微鏡、高速遠心分離機、アイソケージ及びバイオセーフティ変換システム、など、本事業で供与された機材の活用を継続している。

マヒドン大学熱帯医学部では、抗体研究センターが2009年に設立されて以来現在まで、抗 Dengue NhuMAb の更なる作製や他の熱帯病に関連する研究を行う機能を維持している。抗体研究センターは、NhuMAb の作製に関連する研究活動に従事している研究者10名を有している。関連する研究活動の研究を継続するにあたり、十分な人員を確保している。また、熱帯医学部では、さらなる研究や製剤生産を促進する社会実装に向けた取組みとして、タイ研究機関4件、民間企業3件及び国際的な共同研究5件、といった他の研究機関・組織との連携を行っている。本事業で設置された機材は、上述のとおり、マヒドン大学熱帯医学及び他の学部により、継続して活用されている。

#### 【技術面】

国立衛生研究所及びマヒドン大学熱帯医学部は、抗 Dengue NhuMAb に関連する研究活動を継続しており、両機関は上述のとおり、それぞれの研究能力を維持・向上させている。特に、マヒドン大学熱帯医学部の研究者及び研修助手は、本事業の研究成果を活用した博士課程及び修士課程での研究を通じて、能力・技能を向上させている。

#### 【財務面】

国立衛生研究所及びマヒドン大学熱帯医学部は、本事業の研究成果・効果に基づく抗 Dengue NhuMAb に関連する研究活動の維持・拡大のために必要な予算・資金を継続して確保している。国立衛生研究所は、2017/18年度には、治療薬への適用に向けた遺伝子組み換え HuMAb の研究開発に、保健省医科学局より1.9百万バーツ以上の予算を配分され、2018/19年度には同じく医科学局より0.12百万バーツをハイブリドーマ収集事業に予算配分を受けた。マヒドン大学熱帯医学部は、予算に関する情報は入手できなかったが、上述のとおり、タイの研究機関・組織のみならず、民間企業や国際的な協力により、必要な資金を確保している。

#### 【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

本事業は、抗 Dengue NhuMAb に関する研究活動を通じて、プロジェクト目標を一部達成し、想定された上位目標の一つを達成した。本事業の研究成果・効果を活用した研究活動は、国立衛生研究所及びマヒドン大学熱帯医学部の更なる研究能力向上により、継続され、拡大されている。

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：

(国立衛生研究所及びマヒドン大学熱帯医学部)

本 SATREPS 事業の研究成果を最大限活用するため、マヒドン大学熱帯医学部及び国立衛生研究所は、研究成果に基づく研究成果を継続するとともに、大阪大学とマヒドン大学熱帯医学部抗体研究センターとの協力により、大学における若手研究者育成を含め、様々な形で活用も継続するべきである。

JICA への教訓：

- 1つの事業に様々な機関・組織が関与することは、関係者間において、事業で実践したことや比較優位を共有するためには、有効な機会となった。特に、SATREPS 事業のもとでの活動を通じて、学術機関のみならず、政府機関も含めた関係機関が研究プロセスを共有し、研究成果を活用のための必要な協力を行うことができた。他方、異なる利害、組織の使命あるいは責任を有する、異なる関係機関間の調整は複雑であることから、事業実施段階のみならず、事業完了後においても、機能的な調整メカニズムが必要とされる。特に、事業完了後においては、関係者間の調整を支援する短期専門家の派遣や研究成果の普及に向けたセミナーの開催など、JICA によるフォローアップ活動が、事業完了後における社会実装に向けた適切な計画策定を推進するにあたり、有用であると考えられる。



タイ国家研究評議会から表彰された  
マヒドン大学熱帯医学部抗体研究センター所長及び研究者



安定した CHO セルによる NhuMAb の産業規模の生産プロセス  
(マヒドン大学熱帯医学部)