

エジプト・アラブ共和国
COVID-19 重症化マーカー
再現確認試験に係る
情報収集・確認調査報告書

2024 年 2 月

独立行政法人国際協力機構
人間開発部

人間
J R
24-070

エジプト・アラブ共和国
COVID-19 重症化マーカー
再現確認試験に係る
情報収集・確認調査報告書

2024 年 2 月

独立行政法人国際協力機構
人間開発部

目 次

目 次

略語表

第1章 調査概要.....	1
1－1 調査の背景.....	1
1－2 調査の目的.....	1
1－3 調査の枠組み.....	2
1－4 調査実施期間.....	2
1－5 調査実施体制.....	2
第2章 COVID-19 重症化予測マーカー技術について.....	3
2－1 技術概要.....	3
2－2 日本国内での承認・活用状況.....	3
2－3 特記事項.....	3
第3章 再現確認試験枠組み及び実施状況.....	5
3－1 再現確認試験実施体制.....	5
3－2 調査実施状況・結果.....	5
3－3 エジプト側の再現確認試験実施状況.....	6
第4章 日本発技術の海外展開への JICA の貢献のあり方	8

略語表

略語	英語	日本語
ARISE	ARO Alliance for ASEAN & East Asia	アセアン 東アジア国際共同臨床研究アライアンス
ARO	Academic Research Organization	ー
ATLAS	Asian Clinical Trials Network for Cancers Project	アジアがん臨床試験ネットワーク事業
CFR	Case Fatality Rate	致死率
GHIT Fund	Global Health Innovative Technology Fund	公益社団法人グローバルヘルス技術振興基金
KEMRI	Kenya Medical Research Institute	ケニア中央医学研究所
MCM	medical countermeasures	感染症危機対応医薬品等
NCGM	National Center for Global Health and Medicine	国立国際医療研究センター
NIHE	National Institute of Hygiene and Epidemiology	ベトナム国立衛生疫学研究所
NMIMR	Noguchi Memorial Institute for Medical Research	ガーナ野口記念医学研究所
PHEIC	Public Health Emergency of International Concern	国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態
PI	Principal investigator	研究主宰者
REMAP-CAP	Randomized, Embedded, Multifactorial, Adaptive Platform trial for Community-Acquired Pneumonia	ー
SCARDA	Strategic Center of Biomedical Advanced Vaccine Research and Development for Preparedness and Response	先進的研究開発戦略センター
WHO	World Health Organization	世界保健機関

第1章 調査概要

1-1 調査の背景

エジプト・アラブ共和国（以下、「エジプト」と記す）では、2020年2月14日に新型コロナウイルス感染症（COVID-19）患者が初めて確認されて以降、他国同様に、外出禁止令、ソーシャルディスタンスやマスク着用の要請等、国内においてさまざまな感染対策を行った。パンデミック初期において、新規感染者数だけを見ると、エジプトは域内において比較的その数が抑えられているように思われたが、一時期において、致死率（Case Fatality Rate：CFR）が5.2%と域内他国に比して高く、医療体制に課題がある可能性が示唆されることもあった。さらに、陽性率も21.1%となり、世界保健機関（World Health Organization：WHO）が、流行をコントロールできているかを判断する指針として「陽性率5%未満が少なくとも2週間続くこと」としているため、検査体制の課題や市中感染が想定より進んでいるということが示唆された時期があった¹。

JICAでは「JICA世界保健医療イニシアティブ」の下、「感染症診断・治療体制の強化」の柱において「COVID-19による重症化や死亡を防ぐためのケースマネジメント（診断・治療・ケア）の強化」に取り組み、日本発技術の海外展開可能性の探求を進めてきた。そのなかで、COVID-19患者が重症化するかどうかの早期診断を補助する重症化予測マーカーの研究²に注目し、本技術の海外展開の可能性を模索することとした。一方、エジプト政府は、自国での新型コロナウイルス感染状況が悪化するなか、本技術に関心を示し、研究を行った国立国際医療研究センター（National Center for Global Health and Medicine：NCGM）の研究者と再現確認試験の実施について協議を始めていた。かかる状況下、エジプト側の同試験実施を通じて当該研究内容の臨床有用性を確認していくことで、日本発イノベーションの途上国における適用可能性を検証することができると考え、本情報収集・確認調査を実施することとなった。

なお、NCGMの研究により同定された血中分子マーカーを測定する検査試薬キットは、COVID-19患者の重症化リスクの判定補助を目的に、日本で初めて対外診断用医薬品として製造販売承認を受け³、保険収載となった⁴。COVID-19患者の重症化予測に有用な新たな診断法が追加され、COVID-19の発症初期から重症化リスクを判別することにより、リスクの高い患者を入院管理へ、リスクの低い患者を宿泊療養や自宅療養とするなど個別に最適な措置につなげていくことが可能となった。

1-2 調査の目的

本情報収集・確認調査では、エジプトでの重症化予測マーカー技術の導入をひとつの先行事例として、日本発イノベーションの途上国における適用可能性を検証する。

¹ COVID-19 situation reports, WHO EMRO

<http://www.emro.who.int/health-topics/corona-virus/situation-reports.html>

² Sugiyama M, Kinoshita N, Ide S, et al. Serum CCL17 level becomes a predictive marker to distinguish between mild/moderate and severe/critical disease in patients with COVID-19. *Gene*.2021; 766: 145145.

³ 新型コロナウイルス感染症に関連する診断薬の承認について（シスメックス株式会社申請品目）令和2年12月22日 厚生労働省 医薬・生活衛生局医療機器審査管理課

<https://www.mhlw.go.jp/content/11124500/000711656.pdf>

⁴ 臨床検査の保険適用について（令和3年2月収載予定）令和3年2月3日 中央社会保険医療協議会 総会（第474回）

<https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000732331.pdf>

1－3 調査の枠組み

重症化予測マーカー再現確認試験の実施主体はエジプト側であることから、研究計画作成、倫理審査承認取得、測定機器及び検査試薬持ち込みに係る規制当局承認取得、そして実際の研究の実施はエジプト側で主体的に進められていくものの、滞りなく準備が進められるために、JICA は、本情報収集・確認調査活動の一環として、測定機器と検査試薬の調達を行う。調査実施に際し、JICA は、エジプト側との間で、互いの役割を明確にするため文書にて協力合意確認を行った。

1－4 調査実施期間

2021 年 11 月～2023 年 4 月

1－5 調査実施体制

調査実施：JICA 人間開発部〔協力機関：国立国際医療研究センター（NCGM）〕

相手国実施機関：高等教育・科学研究省（Ministry of Higher Education and Scientific Research）

研究実施機関：Reference Laboratory for Egyptian University Hospitals、Assuit University Hospital、Cairo University Hospital

第2章 COVID-19 重症化予測マーカー技術について

2-1 技術概要

血中インターフェロンラムダ3 (IFN- λ 3) は III 型インターフェロンの一つで、生体内の抗ウイルス活性と免疫応答の調整を行っている分子である。NCGM 研究グループにより、COVID-19 患者の重症例において上昇すること、COVID-19 に対する新規の重症化予測マーカー（軽症の患者が重症化することを予測する因子として用いられる血液検査項目）の一つであることが報告されている⁵。

シスメックス株式会社製の「HISCL IFN- λ 3 試薬」は血清中の IFN- λ 3 の濃度を測定するキットであり、本試薬に対応する同社の検査機器「全自動免疫測定装置 HISCL-5000」により、検体処理液の発光強度を測定し、求めた IFN- λ 3 濃度をカットオフ値 (13.6pg/mL) と比較して重症化予測診断を判定する。



写真-1 HISCL IFN- λ 3 試薬



出所：シスメックス株式会社ホームページ

写真-2 全自動免疫測定装置 HISCL-5000

2-2 日本国内での承認・活用状況

「HISCL IFN- λ 3 試薬」は、2020 年 12 月に厚生労働省より製造販売承認を取得し⁶、2021 年 2 月に保険収載に至った⁷。「全自動免疫測定装置 HISCL-5000」は、国内大手検査会社や大学病院等の検査部の多くで、既に導入されているものである。

厚生労働省「COVID-19 診療の手引き」⁸において、「血液検査は患者の状態把握に参考となるため、入院を考慮する患者においては実施されることが望ましい」とし、IFN- λ 3 を含む重症化予測マーカーは「これらを補助的に活用することで、診療の質向上や医療資源の有効活用などが期待される」とされている。

2-3 特記事項

NCGM 研究グループによる COVID-19 重症化予測マーカーの研究において、IFN- λ 3 のほかにも

⁵ Sugiyama M, Kinoshita N, Ide S, et al. Serum CCL17 level becomes a predictive marker to distinguish between mild/moderate and severe/critical disease in patients with COVID-19. Gene.2021; 766: 145145.

⁶ 新型コロナウイルス感染症に関連する診断薬の承認について（シスメックス株式会社申請品目）令和2年12月22日 厚生労働省 医薬・生活衛生局医療機器審査管理課
<https://www.mhlw.go.jp/content/11124500/000711656.pdf>

⁷ 臨床検査の保険適用について（令和3年2月収載予定）令和3年2月3日 中央社会保険医療協議会 総会（第474回）
<https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000732331.pdf>

⁸ 医療機関向け情報（治療ガイドライン、臨床研究など）
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_001111.html

CCL17 が新規の重症化予測マーカーとして同定されたことが報告されている。この 2 つはともに COVID-19 の重症化を予測する検査項目として新たに保険収載されたが、CCL17 については、塩野義製薬株式会社製の「HISCL TARC 試薬」のエジプトへの持ち込みが手続き上困難であったため、エジプト側の再現確認試験研究計画には含めず、IFN- λ 3 のみの解析となった。

第3章 再現確認試験枠組み及び実施状況

3-1 再現確認試験実施体制

エジプト高等教育・科学研究省が、以下の3機関を研究実施機関として選定し、再現確認試験が実施された。

研究実施機関名	研究代表者
Reference Laboratory for Egyptian University Hospitals	Prof. Ghada Ismail* Director
Assuit University Hospital	Prof. Azza Mohamoud Ezzeldin Head of Clinical Pathology Department
Cairo University Hospital	Prof. Sahar Kamal Eldine Hussein Head of Clinical and Chemical Pathology Department

*研究主宰者 (Principal investigator : PI)

また、COVID-19の重症化予測マーカー本邦研究チームの杉山真也氏〔NCGM研究所 ゲノム医科学プロジェクト 副プロジェクト長 (当時)〕が、エジプト側研究機関に対し、研究計画書作成及び解析の段階で技術助言を行った。

3-2 調査実施状況・結果

JICAは、滞りなく再現確認試験が始められるよう、以下のとおり測定機器と検査試薬の調達を行った。

一般的名称	販売名	数量	製造会社
全自動免疫測定装置	HISCL-5000	3台	シスメックス株式会社
インターフェロン-λ3キット(検査試薬キット)	HISCL IFN-λ3 試薬	2,340検査	シスメックス株式会社
付帯サービス(搬送・設置・ユーザートレーニング)		一式	シスメックス株式会社

測定機器と検査試薬の調達は、シスメックス株式会社の協力により、同社関係会社の Sysmex Egypt LLC との契約に基づく現地調達とした。Sysmex Egypt LLC が研究用測定機器と検査試薬を輸入するにあたり、上述の JICA とエジプトとの間で確認した協力合意に従って、エジプト規制当局承認取得等についてエジプト側から協力を得た。それでも納入まで一定の期間を要することとなったが、検体は-80℃で保管しておくことが可能であるため、研究実施機関では検体の収集を先に開始し、測定機器と検査試薬の納入後すぐにまとめて測定を開始することができた。JICA による測定機器と検査試

薬の調達は、エジプト側の研究開始に貢献することができ、JICA としての一定の役割は果たすことができた。

一方で、本調査の目的である「本技術の適用可能性の検証」については、以下に述べる「エジプト側での再現確認試験実施状況」とおり、外部要因によってエジプト側での研究の継続が難しい状況となり、JICA として適用可能か否かを見届け、確認するには至らなかった。

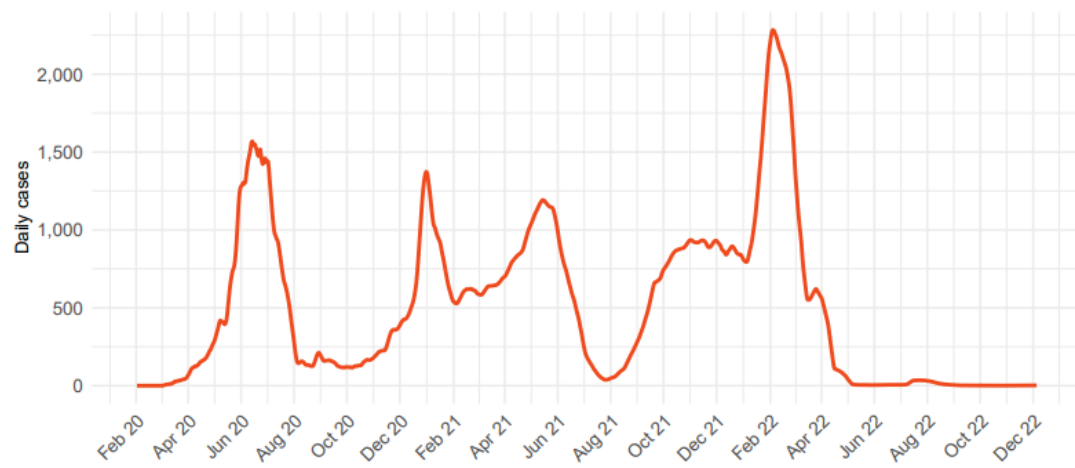
3-3 エジプト側の再現確認試験実施状況

2021 年 11 月より、上記 3 研究実施機関において検体の収集が開始された。この間、JICA は測定機器と検査試薬の調達を行った。収集された検体は-80℃で保管され、測定機器と検査試薬が上記 3 研究実施機関へそれぞれ納入完了した 2022 年 7 月以降、測定を開始した。

2022 年 11 月の現地調査時点における実施状況は以下のとおりであった。

- (1) IFN- λ 3 のベースライン値が日本人とエジプト人の間で違いがあるか否かを確認した予備試験において、エジプト人の健康成人ボランティア 30 名のデータを用いて調べた結果、エジプト人の IFN- λ 3 のベースライン値は、日本人のベースライン値 (<3pg/mL) と違いがないことが確認された。
- (2) 3 研究実施機関より、計 23 名の COVID-19 患者から検体が収集されたが、このうち 4 名の患者のみが 3 点のタイミングで採血を行い、病態の経過に沿った経時的な IFN- λ 3 の変化を追うことができた。しかしながら残りの 19 名の患者については 1 点のタイミングでしか採血ができず、病態の経過に伴う IFN- λ 3 の変化を追うことができなかった（合計 31 検査を実施）。
- (3) 3 点のタイミング及び 1 点でのタイミングで採血した患者において、いずれも軽症者と重症化した患者の間で、IFN- λ 3 の値に違いはみられなかった。

上記の状況について、エジプト側研究者と本邦研究者の杉山氏との議論では、採血のタイミングが遅かったために、軽症者と重症化した患者の間で IFN- λ 3 の値に違いが認められなかったのではないかと考察された。本邦で実施された研究によると、重症化する患者では、重症化する数日前に特徴的なピーク値 (>13pg/mL) を示すことが明らかになっている。そのピーク値は 5~10 日間ほど続き、その後急激に減少へ転じる。エジプトの研究では、重症化した患者において、いずれもこのピーク値を過ぎたあとの採血になってしまったために、軽症者との値に違いが認められなかったものと考えられた。エジプトでは COVID-19 の症状があってもすぐに病院に行くことはまれであり、発症してだいぶ時間が経ってから受診する傾向があることが、採血が遅くなってしまう理由として推測された。エジプト側研究実施機関において、引き続き検体収集を行い、再現確認試験を継続していくということであったが、2023 年 3 月までの時点で JICA からの照会に対するエジプト側からの連絡はなかった。採血のタイミングの課題については、まずは、研究実施機関のスタッフのなかで COVID-19 の症状を呈するスタッフを早期に試験に組み込めるような工夫をするということであった。しかしながら、2022 年 11 月時点で既に COVID-19 は収束傾向を示している時期であったため（図-1 参照）、また重症化率が低いとされるオミクロン株の出現により重症患者確保が難しいという外部要因により、継続は困難な状況であった。



出所：IHME COVID-19 Results Briefing Egypt December 15, 2022

図ー１ エジプトの新型コロナウイルス感染者数推移

第4章 日本発技術の海外展開への JICA の貢献のあり方

COVID-19 パンデミックは国際社会に前例のない影響を与えたが、係る感染症危機対応医薬品等（medical countermeasures : MCM）の研究開発は過去に例をみない速さで進み、とりわけファイザー社とビオンテック社が共同開発した SARS-CoV-2 ワクチンは、2020 年 1 月 30 日の WHO 「国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態」（Public Health Emergency of International Concern : PHEIC）の宣言から 1 年以内に WHO 緊急使用承認の取得までたどり着いた⁹。本情報収集・確認調査で扱った重症化予測マーカーの技術についても、日本において研究開発が迅速に進み、パンデミック禍に検査試薬の製造販売承認の取得、保険収載まで至った（2021 年 2 月）。JICA は、国際保健に資するイノベーション・技術を推進し、それら技術が途上国を含む世界全体で公平に利用できることが必要という課題認識の下、情報収集・確認調査を活用して、日本発のイノベーションの途上国における適用可能性を検証するために、エジプトによる重症化予測マーカーの再現確認試験の研究を支援した。

その結果、エジプト側の研究実施に対するイニシアティブと、測定機器及び検査試薬のエジプトへの導入に対するメーカーの協力により、さまざまな制約がある状況においても、研究に必要な測定機器と試薬の調達を実現し、JICA としての一定の役割を果たすことができた。具体的には、エジプト側は、当初より NCGM の研究内容に強い関心を示し、在日エジプト大使館が自ら NCGM の研究者にコンタクトをとり、エジプトでの重症化予測マーカーの研究実施可能性について協議を重ねていた。しかしながらパンデミック禍で海外渡航が制限されているなか、メーカーによる測定機器及び検査試薬のエジプトへの導入が困難を極めていたが、在日エジプト大使館からのメーカーへの継続的な働きかけもあって、メーカーの協力を得るに至った。一方で、本調査の目的である「本技術の適用可能性の検証」については、既述のとおり、外部要因によってエジプト側での研究の継続が難しい状況となり、JICA として適用可能か否かを見届け、確認するには至らなかった。しかしながら、JICA としての貢献のあり方、果たし得る役割に関して示唆を得ることができた。

2021 年 6 月の英国コーンウォール G7 首脳会合では、WHO の PHEIC から 100 日以内に MCM の実用化を達成することを目指した「100 日ミッション」が提唱された。日本国内においても「ワクチン開発・生産体制強化戦略」が策定され、その後国際ワクチン等新たな医薬品開発の司令塔となる先進的研究開発戦略センター（Strategic Center of Biomedical Advanced Vaccine Research and Development for Preparedness and Response : SCARDA）が設置されるなど、国を挙げて迅速なワクチン等医薬品の開発体制の強化が進められてきている。同戦略では、海外での臨床試験実施基盤の整備やワクチン供与での ODA の活用の検討も提言されている¹⁰。本情報収集・確認調査の内容は、このようなモメンタムに沿った試行であり、JICA としての貢献のあり方、果たし得る役割に関して、以下 3 点の示唆を得た。

1 点目としては、パンデミック禍における迅速な共同研究は、日ごろからの関係構築があってこそ実現可能という点である。欧米の製薬企業が、パンデミック禍においてワクチンや治療薬の臨床試験を迅速に海外の治験施設で開始できたのは、平時からの国際共同臨床試験の体制を有していたから

⁹ WHO issues its first emergency use validation for a COVID-19 vaccine and emphasizes need for equitable global access
<https://www.who.int/news/item/31-12-2020-who-issues-its-first-emergency-use-validation-for-a-covid-19-vaccine-and-emphasizes-need-for-equitable-global-access>

¹⁰ ワクチン開発・生産体制強化戦略（令和 3 年 6 月 1 日 閣議決定）
<https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/tyousakai/dai28/siryou1-2.pdf>

である。今回の重症化予測マーカーの研究については、NCGM の研究グループとエジプト側の研究機関において、もともと構築された関係があったわけではなかったが、JICA は日ごろから双方との関係があったことから、つなぎ役として推進することができた。本邦の産官学の研究グループにとって、とりわけ途上国と共同研究を行うような基盤がなかなか整備されていないことが課題となっているが、JICA は、ベトナム国立衛生疫学研究所 (National Institute of Hygiene and Epidemiology: NIHE)、ケニア中央医学研究所 (Kenya Medical Research Institute: KEMRI)、ガーナ野口記念医学研究所 (Noguchi Memorial Institute for Medical Research: NMIMR) などに代表されるように、長年途上国の研究機関を支援してきた経験があるため、そのようなアセットを日本側研究機関等へつなげることが可能である。そのためにも、途上国側のみならず、とりわけ本邦の製薬業界とのコミュニケーションを日ごろからとっていくことが必要である。そして、それをどのように、点から線へ、そして面へとネットワーク化していくかが課題となるが、ネットワーク形成については、既に日本が主導する国際共同臨床試験を推進する枠組みとして、NCGM の ARISE¹¹や国立がん研究センターの ATLAS¹²などがあるので、そのような既存の取り組みに JICA のアセットを活用させていくことで貢献することができる。さらに、公益社団法人グローバルヘルス技術振興基金 (Global Health Innovative Technology Fund: GHIT Fund) のプログラムに JICA のアセットである途上国の研究機関が参画していくような連携も今後増えていくことが望まれ、既に、住血吸虫症小児用治療薬開発プログラムのコンソーシアムに KEMRI が参画している¹³。

2 点目としては、展開しようとする医薬品等 (MCM) のアイテムの見極めは重要であるという点である。日本発のイノベーション・技術が途上国でも適用可能かどうか、企業や研究グループが即座に見極めることはなかなか難しいものがあると思われるが、途上国の保健医療の現場を理解する JICA として、見極めの判断に必要な情報提供をすることは可能である。今回の重症化予測マーカーのエジプトでの研究では、日本での研究結果の再現性を確認することができなかったが、これは、日本とエジプトの受診行動の違いに起因するものがあることが考えられた。エジプトでは COVID-19 の症状があってもすぐに病院に行くことはまれであり、発症してだいぶ時間が経ってから受診する傾向があることから、採血のタイミングが遅くなってしまい、結果として、重症化する数日前に特徴的なピーク値を捉えることができなかったと考察された。患者の受診行動を決定づける要因は、その国の医療事情や社会背景などさまざまであり、そのような背景などが技術の適用可否に影響を与えることを認識することが必要である。JICA の民間連携事業には、現地ニーズに提案製品／サービスが合うか確認する支援メニューもあるが、必ずしもすべてがこのスキームを活用できるとは限らないため、本件のような情報収集・確認調査でのパイロット活動などさまざまなスキームを活用し、MCM のアイテム見極めのための情報提供に貢献していければと考える。

最後に、途上国における臨床試験人材能力強化が一層求められているという点である。JICA はこれまで上述の研究機関等における人材育成に取り組んできたが、それは基礎研究能力や検査技術能力強化であって、国際共同臨床試験の実施に必要な能力強化という点については限定的であった。臨床試験の実施に際しては、副作用・副反応・有害事象へのフォローアップ等を含め、適切な臨床デー

¹¹ アセアン 東アジア国際共同臨床研究アライアンス (ARO Alliance for ASEAN & East Asia) : 国際共同臨床研究・試験のネットワークとして、薬事承認申請のための医師主導治験／企業治験の実施を通じたアジア地域における研究開発の発展を目指している。
<https://arise.ncgm.go.jp/>

¹² アジアがん臨床試験ネットワーク事業 (Asian Clinical Trials Network for Cancers Project) : 薬事承認をめざした国際共同医師主導治験・臨床試験の恒常的なプラットフォームであるアジアがん臨床試験ネットワークを構築することを目的としている。
<https://atlas.ncc.go.jp/index.html>

¹³ <https://www.ghitfund.org/investment/portfoliodetail/detail/179/jp>

タ管理等の能力も必要となる。臨床試験実施に必要な環境・基盤整備と合わせ、こうした研究機関や医療機関における人材育成に今後 JICA としても貢献していくことが重要と考える。とりわけ、コロナ以降、「100 日ミッション」を見据えた将来のパンデミックに即応する新しい臨床試験デザイン¹⁴を理解する必要性も出てきており、迅速な研究開発の実現に向け、パンデミック時における緊急性と科学性を両立させるアプローチの視点を取り入れた人材育成が求められており、既にそうした視点で国際共同臨床試験ネットワーク形成に取り組んでいる上述の ARISE や ATLAS、そして、実際も REMAP-CAP¹⁵という大規模国際臨床試験を日本で実践している臨床試験実務者など、日本のリソースと協力していくことが不可欠である。さらに、関係省庁のサポートも必須であることから、大使館等も含めた連携体制は重要である。

COVID-19 の経験を踏まえて、あらゆる公衆衛生危機への対応を見据え、JICA として、平時におけるこれらの領域の体制強化と能力強化が一層求められている。

¹⁴ 単一の疾患に対して単一の治療法を評価するランダム化比較対象試験に対し、一つの疾患に対して複数の治療法を同時に評価する「プラットフォーム臨床試験（マスタープロトコル）」や、デジタル技術を活用することにより医療機関に来院することなくリモートで実施する「分散型臨床試験（Decentralized Clinical Trial : DCT）」など。

¹⁵ Randomized, Embedded, Multifactorial, Adaptive Platform trial for Community-Acquired Pneumonia の略で、世界中の医療者と協力し重症市中肺炎の最適な治療法を早期に見いだすことを目的とした大規模国際臨床試験プラットフォーム。本研究の日本の事務局は聖マリアンナ医科大学救急医学内におかれている。
<https://www.remapcap.jp/>

