

ザンビア共和国
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
詳細計画策定調査・実施協議調査報告書

平成21年10月
(2009年)

独立行政法人国際協力機構
人間開発部

目 次

序 文
地 図
写 真
略語表

事業事前評価表

第 1 章 事前評価調査の概要	1
1－1 調査団派遣の経緯と目的	1
1－2 調査団構成	2
1－3 調査日程	2
1－4 主要面談者リスト	3
1－5 調査結果	5
第 2 章 プロジェクトの計画立案	14
2－1 プロジェクト概要	14
第 3 章 評価 5 項目による事前評価結果	19
3－1 妥当性	19
3－2 有効性	20
3－3 効率性	21
3－4 インパクト	21
3－5 自立発展性	21
3－6 実現可能性	22
第 4 章 団長総括／団員所感	23
4－1 団長総括	23
4－2 感染症研究団員所感	23
付属資料	
1. 討議議事録 (R/D)	29
2. 協議議事録 (M/M)、プロジェクト・デザイン・マトリックス (PDM)、 活動計画 (PO)	41
3. 詳細計画策定調査協議議事録 (M/M)	57

序 文

ザンビア共和国（以下、「ザ」国と記す）を含むアフリカ地域では、HIV感染者の増加に伴い、重複感染による結核が再流行し、深刻な問題となっています。また、結核には治療困難な多剤耐性結核や超多剤耐性結核があり、これらの蔓延も懸念されることから、結核対策への取り組みの強化が求められています。一方で、マラリアもアフリカにおいて大きな被害をもたらす疾病ですが、マラリア類似性疾患として知られるレプトスピラ症やトリパノソーマ症などについても、マラリアと誤診され重症化を招くケースが多く、地域の保健センターレベルでも実施可能な診断法の開発が必要とされております。

こうした状況に対応する研究を進めるため、2008年度より新設された「地球規模に対応する国際科学技術協力」事業のうち感染症分野の案件の一つとして、「ザ」国より「アフリカ新興・再興感染症対策戦略開発プロジェクト（要請時名称）」が要請され、また、日本側研究機関である北海道大学より独立行政法人科学技術振興機構に対し申請がなされました。

今般、JICAは「ザ」国政府からの協力要請の背景、内容を確認し、先方政府関係機関との協議を経て、協力計画を策定し、プロジェクトの事前評価を行うために必要な情報を収集することを目的として、2009年2月に詳細計画策定調査を実施しました。その後、関係者との内容調整を経ながら「ザ」国保健省からの研究承認を2009年7月1日に取得し、2009年10月12日に実施協議議事録（R/D）に署名、2009年11月15日から協力を開始することとなっております。

本報告書は、上記詳細計画策定調査及びその後の実施協議の結果を取りまとめたものです。

終わりに、本調査を実施するにあたりご協力を賜りました関係各位に深く感謝申し上げます。

平成21年10月

独立行政法人国際協力機構

人間開発部長 萱島 信子

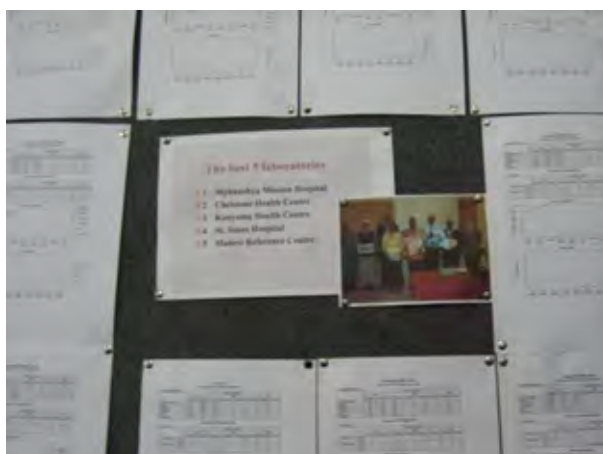
Department of Peacekeeping Operations
Cartographic Section



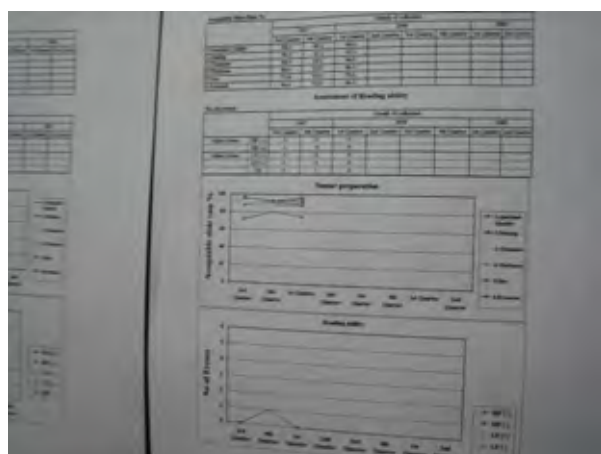
ザンビア大学附属教育病院（UTH）検査室



UTH検査室



各検査室の成績をグラフ化し、表彰する掲示板（UTH）



各検査室の検査成績（UTH掲示）



ザンビア大学獣医学部（UNZA-VET）外観



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（HU-CZCZ）－新興再興感染症
拠点形成プログラム－



HU-CZCZ P3実験室



保健省胸部疾患検査室（CDL）



CDLでの検査の様子



保健省との協議



UTHとの協議



プロジェクトデザインを検討するワークショップ

略 語 表

略語	正式名称	和訳・説明
ART	Anti Retroviral Therapy	抗レトロウイルス治療。複数の薬をセットにしたHIVの薬物療法
BSL	Bio-Safety Level	バイオセーフティレベル
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	米国疾病予防管理センター。米国保健社会福祉省所管の感染症対策の総合研究所
CDL	Chest Diseases Laboratory	（「ザ」国）保健省胸部疾患検査室
C/P	Counterpart	カウンターパート
CRA	Collaborative Research Agreement	共同研究合意文書
DHS	Demographic Health Survey	人口保健統計
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸。高分子生体物質で、生物の遺伝情報を担う物質
DOTS	Directly Observed Treatment, Short Course Chemotherapy	直接監視下による短期化学療法
DST	Drug Susceptibility Test	薬剤感受性検査
FIND	Foundation for Innovative New Diagnostics	途上国に適した革新的な感染症検査法の開発を支援する非営利目的の基金
FNDP	The Fifth National Development Plan	第5次国家開発計画
GFATM	Global Fund to Fight against AIDS, Tuberculosis and Malaria	世界エイズ・結核・マラリア対策基金
GDP	Gross Domestic Product	国内総生産
HDI	Health and Development Initiative	保健と開発に関するイニシアティブ。2000年の沖縄感染症対策イニシアティブの終了を踏まえ、2005年に外務省がMDGs保健分野の目標達成を柱に打ち出したもの
HIV	Human Immunodeficiency Virus	ヒト免疫不全ウイルス
HU-CZCZ	Hokkaido University Center for Zoonosis Control in Zambia	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
HU-CRIS	Hokkaido University Creative Research Institution Sousei	国立大学法人北海道大学創成研究機構
JCC	Joint Coordinating Committee	合同調整委員会
JICA	Japan International Cooperation Agency	独立行政法人国際協力機構
JST	Japan Science and Technology Agency	独立行政法人科学技術振興機構
Lab	Laboratory	検査室

LAMP	Loop-Mediated Isothermal Amplification	栄研化学が開発した遺伝子増幅法で、標的遺伝子の配列から6つの領域を選んで組み合わせた4種類のプライマーを用いて、鎖置換反応を利用して増幅させる方法
MACO	Ministry of Agriculture and Co-operatives	（「ザ」国）農業協同組合省
MDR-TB	Multi-Drug Resistant Tuberculosis	多剤耐性（結核）。主要な一次選択抗結核薬のうち、2剤以上に耐性を示すもの
MGIT	Mycobacteria Growth Indicator Tube	従来の培養法よりも短期間で感度よく抗酸菌群を検出することができる検査法
M/M	Minutes of Meetings	協議議事録
MoH	Ministry of Health	（「ザ」国）保健省
MoU	Minutes of Understanding	地球規模課題対応国際科学技術協力事業において研究機関間で共同研究に関する事項を定めた合意文書（CRAと同義）
NTD	Neglected Tropical Diseases	顧みられない熱帯病
NTP	National Tuberculosis Control Program	国家結核対策プログラム
ODA	Official Development Assistance	政府開発援助
PCR	Polymerase Chain Reaction	ポリメラーゼ連鎖反応。DNAを増幅するための原理またはそれを用いた手法を指す。
PDM	Project Design Matrix	プロジェクト・デザイン・マトリックス
PO	Plan of Operation	活動計画
PRA	Pharmaceutical Regulatory Authority	（「ザ」国）薬事規制局
R/D	Record of Discussions	討議議事録
SOP	Standard Operating Procedures	標準作業手順書
TB	Tuberculosis	結核
TICAD	Tokyo International Conference on African Development	アフリカ開発会議。アフリカ諸国首脳と開発パートナーとの間のハイレベルな政策対話を促進するための会議
UN-OHRLLS	United Nations Office of the High Representative for the Least Developed Countries, Landlocked Developing Countries and Small Island Developing States	国連後発開発途上国・内陸開発途上国・小島嶼開発途上国担当上級代表事務所
UNZA	University of Zambia	ザンビア大学
UNZA-VET	School of Veterinary Medicine, University of Zambia	ザンビア大学獣医学部

UTH	University Teaching Hospital	ザンビア大学付属教育病院
WG	Working Group	関係者間で定期的に担当分野の進捗を確認・協議する作業部会
WHO	World Health Organization	世界保健機構
XDR-TB	Extensively Drug-Resistant Tuberculosis	超多剤耐性結核。第一選択薬の2種類に加えて、補助的な第二選択薬（6種類）のうち、3種類以上に対して耐性があるものを指す。
ZAMBART	Zambia AIDS-related Tuberculosis	2004年にザンビア大学医学部とロンドン大学公衆衛生熱帯医学大学院との共同で設立されたNGO。HIVに起因する結核に感染した人々の生活の質を向上することを目的として、コミュニティでの啓発活動や有病率調査、社会科学的調査、プログラム支援、人材育成事業を実施している。

事業事前評価表

1. 案件名 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
2. 事業の背景と必要性 (1) 当該国における保健医療セクターの開発実績と課題 ザンビア共和国（以下、「ザ」国と記す）は国民一人当たりのGDP953米ドル ¹ の後発開発途上国 ² に分類され、5歳未満児死亡率が未だ10%以上と、保健セクター全体の改善は急務の課題である。 「ザ」国政府は、1992年以降「質が確保された費用対効果の高い保健医療サービスを住民の近くで提供する」ことを目標に保健改革を推進しており、「第5次国家開発計画（FNDP）2006～2010」では各種感染症対策や母子保健、保健人材育成、必須医薬品、インフラ整備等を優先課題として掲げ、感染症対策に関しては、HIV/エイズと性感染症、マラリア対策、結核対策、蟯虫と寄生虫感染症を重点項目として様々な取り組みを行っている。 HIV/エイズは「ザ」国の保健医療の中で最も重要な分野の一つであり、成人（15～49歳）のHIV陽性率が約14.3% ³ とされているなど状況は深刻である。これに対して「ザ」国では2003年より抗レトロウイルス薬での治療（ART） ⁴ を開始し、2005年に完全無料化するなどART治療の拡大を遂げ、HIV/エイズ患者の生存期間は延長したが、一方で日和見感染である結核の拡大も深刻な問題として喫緊の対策の必要性が高まっている。 結核の診断には通常、世界的な結核対策のパッケージであるDOTS ⁵ においても推進されている喀痰塗抹検査が用いられ、「ザ」国でも主要な結核検査の手法であるが、感度が低く、誤診率が高い。また、喀痰塗抹検査で発見できない結核に対して用いられる培養検査は感度の高い診断法であるが、確定診断に4～8週間を要するため、早期診断・早期治療開始が困難となるほか、「ザ」国検査施設の衛生環境によりコンタミネーション（雑菌混入）等の問題も多いことから、迅速かつ特異性の高い新規診断法の開発が求められている。また、薬剤耐性結核菌の発現も危惧され、多剤耐性（MDR ⁶ ）株の報告があるもののその実数は明らかではない状況である。MDR診断に必要な結核菌株の遺伝子解析については、DNAマイクロアレイ ⁷ を用いた簡易な検査キットが開発されているが、1回当たりの検査費用が高く実用的でないことから、「ザ」国の結核菌株の遺伝情報に基づいて、特異性が高くかつ簡便、安価な診断法開発が求められている。 人獣共通感染症であるトリパノソーマ症 ⁸ は「顧みられない熱帯病（Neglected

1

世界銀行推計2008年

2

国連後発開発途上国・内陸開発途上国・小島嶼開発途上国担当上級代表事務所（UN-OHRLLS）の定義による。

3

人口保健統計（DHS）2007速報値。

4

Anti Retroviral Therapy（抗レトロウイルス治療）：複数の薬をセットにしたHIVの薬物療法。

5

Directly Observed Treatment, Short-course Chemotherapy（直接監視下短期化学療法）：WHOが世界的に推進している結核対策の戦略パッケージ。

6

Multi-Drug Resistant（多剤耐性）：主要な一次選択抗結核薬のうち、2剤以上に耐性を示すもの。

7

DNAチップとも呼ばれ、多数のDNA断片をプラスチックやガラス等の基板上に高密度に配置、固定した分析器具のこと。この器具を用い、数万から数十万の細胞内の遺伝子発現量を一度に測定することができる。また、薬剤耐性に特有の遺伝子変異を認識することに応用できる。

8

トリパノソーマという鞭毛を持った原虫の感染で起こる寄生虫病。ツェツェバエによって媒介され、現在はアフリカ36か国で流行し、5,000万人が感染の危険に曝されている。感染するとリンパ節腫脹、発熱、肝脾腫大などを示し、原虫が中枢神経系に侵入する時期になると、頭痛、意識混濁、嗜眠、貧血などを起こし、全身衰弱で死亡する。

Tropical Diseases : NTD)」に分類され、診断技術や治療薬に関しては、他の感染症と比較して大きく遅れている分野の一つである。サハラ以南アフリカにおける感染者は5万人から7万人と推計⁹されており、「ザ」国での新規感染報告は年間50件以下と隣国に比して少ないものの、マラリアと誤診され重症化を招いているケースが多数報告されており、結核同様、簡易かつ迅速な診断法の開発が求められている。また、現在使用できる治療薬も限られており、副作用等の問題からも、安全性・有効性の高い新規薬剤の研究開発も必要となっている。

(2) 当該国における保健医療セクターの開発政策と本事業の位置づけ

「ザ」国の結核対策は、2006年策定の「FNDP2006-2010」の中でも保健政策の重点項目の一つに挙げられており、「国家結核対策プログラム (National Tuberculosis Control Program : NTP)」のもと、DOTS、薬剤耐性結核対策、HIV/エイズとの重複感染対策、研究・開発支援等、様々な取り組みを行っている。トリパノソーマ症においても、他の寄生虫感染症と同様NTDとして診断法・治療薬ともに対策が遅れており、FNDPにおいて重点項目の一つとされている。

本プロジェクトは、結核及びトリパノソーマ症に対する迅速診断法の開発と、トリパノソーマ症の新規治療薬候補化合物の作製を通じて「ザ」国研究機関の研究能力向上をめざすものであり、上記政策における感染症対策、研究開発支援事業に位置づけられる。

(3) 保健医療セクターに対する我が国及びJICAの援助方針と実績

1) 我が国の保健医療セクターの実績と援助方針

我が国は、「沖縄感染症対策イニシアティブ」終了後、2005年6月、保健分野に関連するMDGs達成への貢献を目標にした「『保健と開発』に関するイニシアティブ (HDI¹⁰)」を発表した。このイニシアティブでは、感染症対策を含む保健医療分野に対し、2005年度から2009年度の5年間で約50億米ドルの包括的な支援を実施する。またHDIをアフリカで具現化するため、2006年5月に「アフリカ感染症行動計画」を策定し、アフリカにおける三大感染症対策、寄生虫対策等の分野におけるアジア・アフリカ協力 (南南協力) 等を推進することを表明している。近年では、2008年5月のTICAD IV (アフリカ開発会議) で策定された「横浜行動計画」において、サブサハラ・アフリカにおける感染症の深刻な蔓延に対して結核罹患率及び死亡率の削減に取り組むこと、及びNTDの抑制または撲滅するための取り組みをはじめとする感染症対策支援の重要性を言及しているほか、同年7月の「国際保健に関する洞爺湖行動指針」においても、NTD感染者の75%に対応できるよう支援を行う声明が出されている。

2) 「地球規模課題に対応する科学技術協力」事業

昨今、我が国の科学技術を活用した地球規模課題に関する国際協力の期待が高まるとともに、日本国内でも科学技術に関する外交の強化や科学技術協力におけるODA活用の必要性・重要性がうたわれてきた。このような状況を受けて、2008年度に「地球規模課題に対応する科学技術協力」事業が新設された。本事業は、環境・エネルギー

⁹ WHO Media centre(2006). “Fact sheet No.259 : African trypanosomiasis or sleeping sickness.”

¹⁰ HDI : Health and Development Initiative

一、防災及び感染症をはじめとする地球規模課題に対し、我が国の科学技術力を活用し、開発途上国と共同で技術の開発・応用や新しい知見の獲得を通じて、我が国の科学技術力向上とともに、途上国側の研究能力向上を図ることを目的としている。また本事業は、文部科学省、独立行政法人科学技術振興機構（JST）、外務省、JICAの4機関が連携するものであり、国内での研究支援はJSTが行い、開発途上国に対する支援はJICA技術協力が行うこととなっている。

3) 「ザ」国の保健セクターに対する我が国及びJICAの援助方針と実績

我が国の対ザンビア国別援助計画（2002年10月）においては、5つの重点分野の一つに「費用対効果の高い保健医療サービスの充実」が位置づけられ、右に基づき対ザンビア経済協力を実施してきている。その中では、HIV/エイズ、結核等の各種感染症の蔓延が社会経済の諸分野における貴重な人的資源の損失を招き、「ザ」国において分野横断的な主要課題としている。特に、我が国は「沖縄感染症対策イニシアティブ」において、感染症対策及び関連社会開発分野への取り組みを強化する方針を表明している。

近年、地球的規模の問題として関心が高まっている再興感染症の一つである結核は、特にアフリカ地域においてはHIV/エイズとの重複感染が深刻な状況にある。「ザ」国においても高いHIV感染率に伴い結核が再流行しており、結核患者の60～70%がHIV感染者であると推定されている。

本プロジェクトのカウンターパート（C/P）機関の一つであるザンビア大学教育病院（UTH）に対する支援は、1980年に開始されたプロジェクト方式技術協力「ザンビア大学医学部プロジェクト」（1980～1989年）での小児及び新生児外科を中心とする協力に始まり、併せて1981年には無償資金協力「UTH小児医療センター建設計画」で同科へ病棟建設・機材供与を行っている。続いて実施した「感染症プロジェクト」（1989～1995年）でのウイルス検査室設置と検査技術支援等、検査施設の改善と人材育成に大きく貢献してきた。「感染症対策プロジェクト」（1995～2000年）では、ウイルス検査室の機能強化を図り、ウイルス検査技術（PCR）や免疫学的検査技術を導入するとともに、結核検査室の新設を行った。その後の「エイズ及び結核対策プロジェクト」（2001～2006年）においては、対象疾患をHIV/エイズ及びその最も深刻な重複感染症である結核に絞り、UTHのウイルス及び結核検査技術強化を支援してきた。また、「ザンビア大学付属教育病院医療機材整備計画」（無償資金協力）が採択済みであり、実施される予定である。

UTH以外でも、近年の我が国の「ザ」国保健医療セクターに対する実績として、2006年より「HIV/エイズ及び結核対策支援プログラム」が開始され、プログラムコーディネーターとして個別専門家が活動を実施中であり、「HIV/エイズケアサービス強化プロジェクト」（2006～2009年）、「HIV/エイズ検査ネットワーク強化プロジェクト」（2007～2010年）、「第三次感染対策計画」（無償資金協力、2007年～）、青年海外協力隊のグループ派遣、「カニヤマ及びマケニ地区における結核・エイズ統合治療支援事業」（草の根技術協力、2008～2010年）など、包括的な支援事業を展開中であり、「ザ」国が直面するHIV/エイズ、結核の課題に対して継続性のある技術協力を実施している。このような取り組みの結果、「ザ」国は感染症対策における一定の知識・経験が蓄積されつつある。

(4) 他の援助機関の対応

ZAMBART¹¹ プロジェクトは、2004年にザンビア大学医学部とロンドン大学公衆衛生熱帯医学大学院との共同で設立されたザンビアNGOであり、HIVに起因する結核に感染した人々のQOLを向上することを目的として、コミュニティでの啓発活動や有病率調査、社会科学的調査、プログラム支援、人材育成事業を実施している。結核検査・診断関連事業では、ZAMBARTは結核の国家リファラルラボであるCDL (Chest Diseases Laboratory: 「ザ」国保健省胸部疾患検査室) と協働し、「MGIT¹² Demonstration Project」(MGIT法実証プロジェクト) をFIND¹³ の支援を受けて進めている。また、ZAMBARTは保健省を通じた世界エイズ・結核・マラリア対策基金(GFATM)の資金により、大規模なMDR及びXDR¹⁴の調査を実施しているが、本プロジェクトで実施するLAMP法¹⁵を用いた新規診断法の開発、及び後述する前臨床試験候補化合物の開発とは重複しない。

(5) 本事業の背景となる日本と「ザ」国の関係

本プロジェクトの日本側研究代表機関である北海道大学人獣共通感染症リサーチセンターは、文部科学省「新興再興感染症拠点形成プログラム」事業により、本プロジェクトの「ザ」国側研究機関の一つであるザンビア大学獣医学部(UNZA-VET)と長年にわたって感染症共同研究を行い、協力関係を築いてきた。これまでに構築してきた共同研究体制を基礎として協力関係を発展させるべく、「ザ」国政府はODA事業の要請を行い、北海道大学はJSTに対し本プロジェクトを研究課題として申請し、「地球規模課題対応国際科学技術協力事業」として採択されるに至ったものである。

3. 事業概要

(1) 事業の目的

1) 結核に対する迅速診断法の開発

「ザ」国では結核とHIVとの重複感染が深刻な問題であり、現在「ザ」国の結核発症者の70%はHIV陽性者であると推定され、「ザ」国保健省はNTPを中心として様々な取り組みを行っている。「ザ」国の通常の結核診断は喀痰塗沫による染色法であり、簡易でヘルスセンターレベルでも診断可能であるものの、感度が低く確定診断が困難なことがある。培養法は感度は高いものの診断確定まで数週間かかることや、安全で清潔な環境で実施されない場合はコンタミネーションや検査者自身の感染の危険性等の問題もあり、簡易かつ迅速、安価な診断法の確立が望まれる。

本プロジェクトの日本側研究代表機関である北海道大学は、LAMP法を応用した迅速診断法開発技術を有し、ネパールにおいて結核菌の迅速検出法を開発し、その有用性を実証している。LAMP法を応用した迅速診断法は、簡易かつ高感度、迅速な診断ツールとしてインフラ未整備の地域でも活用可能性のある技術である¹⁶ことから、

¹¹ ZAMBART : Zambia AIDS-related Tuberculosis

¹² MGIT : Mycobacteria Growth Indicator Tube法、従来の培養法よりも短期間で感度良く抗酸菌群を検出することができる検査法のこと。

¹³ FIND : Foundation for Innovative New Diagnostics、途上国に適した革新的な検査法の開発を支援する基金。

¹⁴ XDR : Extensively Drug - Resistant (超多剤耐性)、MDRの指標に加え、主要な二次選択抗結核薬のうち2剤以上、合計4剤以上に耐性を示すもの。

¹⁵ Loop-Mediated Isothermal Amplification : 栄研化学が開発した遺伝子増幅法で、標的遺伝子の配列から6つの領域を選んで組み合わせた4種類のプライマーを用いて、鎖置換反応を利用して増幅させる方法。

¹⁶ 遺伝子増幅法として代表的なPolymerase Chain Reaction (PCR) 法に比べ、60～65℃の定温で反応が進行するという特徴から特別な機器を必要とせず、また増幅速度が速く、特異性も高い(標的以外のものが増えにくい)ため反応液の白濁を見るだけで標的が増えたかどうかを確認できるという簡便性がある。

「ザ」国において分離される結核菌株の遺伝学的情報を基に上記診断法の開発を実施する意義は極めて高い。

2) 結核に対する薬剤感受性試験法の開発

「ザ」国ではDOTSの普及に伴い適切な治療が実施できるようになってきており、塗抹陽性患者の治療実施率は大きく向上した。治療効果（寛解）は80%以上となり、大きな成果が得られているものの、10%以上の患者で寛解が得られていない状況があり、服薬非遵守等による治療困難なMDRやXDRの発現も危惧される。また、DOTSを受ける患者の絶対数が増加してきていることも、薬剤耐性株の発現に影響を及ぼす可能性があり、薬剤感受性に関する試験技術の向上が必要である。こうしたなかで、地域に特有な菌株の遺伝情報を明らかにし、特異性の高い診断法を確立することは、アフリカの根本的な結核対策において重要である。

本プロジェクトでは、シーケンス分析¹⁷を用いた従来の薬剤感受性試験法に関する技術移転を行うとともに、結核の迅速診断法開発で分析した「ザ」国での分離菌株の遺伝情報を基に、DNAマイクロアレイ等を用いた新規薬剤感受性試験法の開発も実施する予定である。

3) トリパノソーマ症迅速診断法の開発及び治療薬候補化合物スクリーニング

トリパノソーマ症はNTDの一つで、技術や治療薬に関しては、他の感染症に比して大きく遅れている分野であり、また塗抹染色法による顕微鏡検査の診断においてはマラリアと誤診され、重症化を招く例が報告されている。大都市の病院等ではPCR法による遺伝子診断も可能ではあるものの、結核と同様、ヘルスセンターレベルでも実施可能な、簡易かつ安価な診断法の開発が急務となっている。また治療薬においても、現在使用できる薬剤は限られており、薬剤耐性株の発現も危惧されることから、新たな薬剤の開発が望まれる。現在、「ザ」国で多く見られる原虫株であるローデシア型トリパノソーマ症感染初期の治療に第1選択とされるスラミンは副作用が発現する場合があります、より活性、選択性、特異性が高く、細胞毒性の少ない治療薬の開発が望まれる。

本研究の日本側研究参画機関である北海道大学創成科学共同研究機構は、多様性指向型合成手法¹⁸を用い、薬剤耐性原虫にも有効で、既存の抗マラリア薬であるアルテミシニンを構造モチーフとして、トリパノソーマ症に有効な薬剤の候補化合物を検索する。*in vitro*試験及びモデルマウスを用いた動物実験で候補化合物を絞り込み、家畜レベルの大動物で有効性、安全性を確認するところまでを本プロジェクトの活動範囲とし、プロジェクト終了後に将来的な非臨床試験、臨床試験（治験）へとつなげる構想を有している。

4) 「ザ」国における研究実施体制の構築

上記したLAMP法は、他の熱性疾患への応用が可能であり、インフラ未整備の地域でも活用可能性のある技術とされている。「ザ」国の大学、研究機関との共同研究体制を整備し、共同研究活動を通じて研究能力が向上したC/Pを中心として研究活動を展開していくことは、「ザ」国のみならずアフリカ地域の感染症対策に大きく裨益する。

本プロジェクトでは、それぞれの対象疾患に対して中心的役割を担う研究機関を中

¹⁷ DNAの塩基配列を決定し、薬剤耐性に特有な変異の有無を確認する。ある核酸（DNA、RNAなど）の塩基配列を調べて明らかにする操作及び作業のことを、塩基配列決定、あるいはシーケンシングと呼ぶ。

¹⁸ 骨格自体に多様性をもたせた天然物様の化合物群を短工程で合成する手法。

心とした研究グループを組織し、相互の研究進捗管理や安全管理、情報共有や研究方針に対する協議を実践する体制を構築する。

(2) プロジェクトサイト／対象地域名
ルサカ市及びその周辺

(3) 事業概要

1) プロジェクト目標と指標・目標値

＜プロジェクト目標＞

共同研究を通じて、「ザ」国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。

＜指標・目標値＞

1. 結核及びトリパノソーマ症に対する迅速診断ツールの「ザ」国での実行可能性が確認される。
2. トリパノソーマ症に対する非臨床試験候補化合物が作製される。

2) 成果と想定される活動（あるいは調査項目）と指標・目標値

＜成果＞

1. 薬剤感受性試験法を含む結核の迅速診断法が、「ザ」国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」国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。

＜活動＞

活動 1

- 1-1. ザンビア人結核患者から収集した生体試料中の抗酸菌株の遺伝子解析を行う。
- 1-2. LAMP法を用いた結核の迅速診断法を開発する。
- 1-3. 開発した迅速診断法が検査室等で実施可能な手法となるよう、特異性及び検出感度について、従来法（顕微鏡検査、培養法、PCR法など）との比較試験を実施する。
- 1-4. 結核の薬剤耐性菌株から得られた遺伝子情報を基に、薬剤感受性試験法を確立する。
- 1-5. 開発した結核の迅速診断法及び薬剤感受性試験法を参画検査施設へ研究目的での試験的に導入し、実現性の評価を実施する。
- 1-6. 使用した生体試料及び分離した抗酸菌株を保管し、将来の診断法改良に使用できるよう整備する。

活動 2

- 2-1. ザンビア人トリパノソーマ症患者から生体試料を収集し、遺伝子解析を行う。

- 2-2. LAMP法を用いたトリパノソーマ症の迅速診断法を開発する。
- 2-3. 開発した迅速診断法が検査室等で実施可能な手法となるよう、特異性及び検出感度について、従来法（顕微鏡検査、分離法、PCR法など）との比較試験を実施する。
- 2-4. 開発したトリパノソーマ症の迅速診断法を参画検査施設へ研究目的で試験的に導入し、実現性の評価を実施する。
- 2-5. 使用した生体試料及び分離したトリパノソーマ症原虫株を保管し、将来の診断法改良に使用できるよう整備する。

活動 3

- 3-1. 抗トリパノソーマ活性を有するリード化合物の構造を系統的に改変した化合物群を設計する。
- 3-2. 設計した化合物群を短段階の化学変換で多様性指向型合成し、トリパノソーマ症に対するケミカルライブラリーを構築する。
- 3-3. 合成した化合物群の活性及び安全性評価のための*in vitro*評価系を確立する。
- 3-4. ケミカルライブラリーに保管されたトリパノソーマ症に対する新規化合物の活性及び細胞毒性を*in vitro*で評価し、構造活性相関に関するデータも収集する。
- 3-5. モデルマウスを用いたトリパノソーマ症に対する候補化合物の活性試験及び安全性試験を実施し、最終候補化合物を同定する。
- 3-6. トリパノソーマ症に対する最終候補化合物の大量合成系を開発する。
- 3-7. 家畜レベルの大動物を用いた最終候補化合物の活性及び安全性試験を実施し、トリパノソーマ症に対する非臨床試験候補化合物を選定する。

活動 4

- 4-1. 研究課題ごとの標準操作手順書（SOP）¹⁹を整備する。
- 4-2. 研究グループミーティングを四半期ごとに実施し、研究の進捗、成果、安全管理について協議する。
- 4-3. 研究者が月例研究進捗報告書を研究グループリーダーへ提出する。
- 4-4. 研究運営年間計画書を作成する。

<指標・目標値>

指標・目標値 1

- 1-1. 20XXまでに、結核の迅速診断法がUTH及びUNZA-VET検査室で試験導入される。
- 1-2. 20XX年までに、遺伝子情報を基に確立した薬剤感受性試験法がUTH検査室で試験導入される。

指標・目標値 2

- 2-1. 20XXまでに、トリパノソーマ症の迅速診断法がUTH及びUNZA-VET検査室で試験導入される。

指標・目標値 3

- 3-1. 20XX年までに、抗トリパノソーマ活性を有するリード化合物群のケミカルライブラリーが構築される。

¹⁹ SOP : Standard Operating Procedures

3-2. 20XX年までに、トリパノソーマ症に対する非臨床試験候補化合物が同定される。

指標・目標値 4

4-1. 研究課題ごとのSOP整備

4-2. 四半期ごとの研究グループミーティング開催

4-3. 研究者による月例研究進捗報告書の提出

4-4. 研究運営年間計画書の作成

3) 投入の概要

<日本側>

- ・ 専門家派遣
 - 業務調整（長期）
 - チーフアドバイザー／結核診断法開発、トリパノソーマ症診断法開発、トリパノソーマ症候補化合物スクリーニング、結核診断法開発 他（短期）
- ・ 供与機材
- ・ 本邦研修（培養法、薬剤感受性試験法、遺伝子診断法 等）
- ・ 在外事業強化費

<「ザ」国側>

- ・ C/Pの配置：研究者 8名
- ・ 施設及び資機材
 - 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 ほか
- ・ ローカルコスト（研究活動のための日常経費等）

(4) 総事業費／概算協力額

3億5,000万円

(5) 事業実施スケジュール（協力期間）

2009年11月から2013年11月まで（4年間）

(6) 事業実施体制（実施機関／C/P）

<日本側>

代表：国立大学法人北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター

参画：国立大学法人北海道大学創成科学研究機構、国立大学法人北海道大学医学部、国立大学法人鳥取大学医学部

<「ザ」国側>

代表：ザンビア大学附属教育病院（UTH）

参画：ザンビア大学獣医学部（UNZA-VET）、ザンビア大学医学部、保健省公衆衛生局

(7) 環境社会配慮・貧困対策・社会開発

1) 環境社会配慮

①カテゴリ分類：C

②影響と回避・軽減策：本プロジェクトでは病原性の検体等を取り扱うため、研究に従事する者はプロジェクト内で策定するSOPに従い、適切な手順、適切な環境下で作業を行うこととする。

2) 貧困削減促進

労働人口の結核やトリパノソーマ症の感染は労働生産性の低下を来し、貧困削減を阻害する。特に結核においては、本プロジェクトで開発する新規診断法の導入により将来的には早期診断が可能となり、発病後早期に治療が開始されれば重症化を回避でき、治療に要する医療費が軽減することが期待できる。また、結核治療薬に対する多剤耐性菌株の増加により、薬剤感受性を考慮した最適な薬剤の組み合わせによるカクテル療法が必要である。不適切な治療薬の選択は治療を困難にし、治療に要する時間、医療費を共に増大させる。

したがって、本プロジェクトで実施する治療製剤開発や迅速診断法・薬剤感受性試験法の開発は間接的ではあるものの、労働生産性低下の抑制、医療費軽減の側面から貧困削減の促進に裨益することが期待できる。

3) ジェンダー

特になし。

(8) 他ドナー等との連携

迅速診断法は将来的（プロジェクト終了後）に「ザ」国の検査施設で実用化されることも視野に入れており、また候補化合物についても前臨床試験、臨床試験と発展し、最終的には新規医薬品として臨床の現場で使用されることを最終目的としている。

迅速診断法の実用化及び普及活動や候補化合物の臨床試験等には、上述したZAMBARTやWHOの協力が必要となる可能性があるため、「(9) その他特記事項5)」に留意しつつ、プロジェクト期間中は緩やかな協力体制を構築していくことが必要である。本プロジェクトでは、研究グループミーティングを四半期ごとに実施し、研究の進捗、成果、安全管理について協議することが活動に含まれているが（活動4-2.）、同ミーティングにはAssociate MembersとしてZAMBARTやWHO、国家結核プログラムオフィサーなど外部ステークホルダーが含まれ、情報共有や意見交換の場としている。

(9) その他特記事項

1) 知的財産権の取扱いについて

本プロジェクトはプロジェクト終了以降、将来的に動物を用いた非臨床試験、更にはヒトに対する臨床試験を経て、結核及びトリパノソーマ症に対する新規医薬品の開発を視野に入れた活動を展開するが、JICAはプロジェクト活動を通じて作製された「非臨床試験候補化合物」及び関連する知的財産権を放棄している。

本プロジェクトで作製された治験薬候補等の知的財産権は、研究機関間で締結する合意文書（Collaborative Research Agreement：CRA）に定めるとおりとする。

2) 臨床試験（治験）の取扱いについて

医薬品・医療機器の開発・製造・販売を目的とする治験及び人体に侵襲を加える、あるいはプライバシーを侵害する臨床試験（以下、「治験等」と記す）については、JICAは実施しない。よって、PDM等の案件デザインに治験等の実施は含まない。JICA事業で実施する活動と関連して将来的に治験等が行われた場合でも、治験等にかかる事象については相手国側もしくは日本側研究機関の責任のもとで行うことと

し、いかなる場合においてもJICAには責が及ばないことを日本・「ザ」国間の合意文書で確認している。

3) 保健省が定める「保健分野調査研究事業」承認プロセスについて

保健省では2007年12月に「Conducting Research in Public Health Facilities」が関係機関宛に通達されており、その中で保健分野にかかる調査研究には保健省本省の承認が必要であることが明記されている。保健関連調査研究にかかる手続き等のガイドラインについては、2009年2月現在策定中であるものの、この通達を受けて保健省が関係機関に課している承認申請プロセスは以下のとおりである。

①研究・審査プロトコルの作成

②ザンビア大学（UNZA）及びUTHの研究倫理委員会に承認申請→審査→承認

③倫理委員会承認済みレターを添付し、保健省へ承認申請

④保健省が、独立専門委員会である国家保健諮問委員会を開催し、次官に対する推薦／非推薦を上申

⑤次官による承認書への署名→申請機関への承認書の発行

保健省では調査研究ガイドラインが制定されるまでの暫定措置としているものの、承認済みの各研究プロポーザルに対し、1：研究開始までに研究計画書の最終案を提出、2：研究内容に関連する保健省専門官・部署に対する四半期ごとの研究進捗報告書の提出、3：研究成果発表前に保健省関連部局への相談の3点を義務づけており、本プロジェクトもこのプロセスにのっとり開始する。

4) 人体に影響を及ぼす可能性のある病原体を取り扱う研究の実施について

本プロジェクトで実施する病原体、特に結核菌に関する研究において、取扱者の安全確保、周辺環境への配慮から、バイオセーフティレベル（BSL）-3基準を満たす施設で取り扱うことが必須である。当初は結核菌から抽出したDNAを北海道大学のBSL-3実験室で分析する予定であったが、ザンビア人研究者に対する人材育成の観点、及び「ザ」国内からの生体由来試料の持ち出しに制限がある²⁰ことなどから、結核関連実験を「ザ」国内で実施することとなった。現在、BSL-3実験室はUNZA-VET内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（HU-CZCZ）に設置されているが、エボラ出血熱等のウイルスを主体とした研究の専用施設として稼働している。現実的にウイルス実験と細菌実験を併用することは不可能であり、また処理する検体量を考慮しても当該実験の利用は現実的でない。したがって本プロジェクトでは、当該研究活動開始に先立って調査団を派遣し、BSL-3実験施設の整備を検討することが必要である。

5) 研究成果の情報管理について

本事業は、環境・エネルギー、防災及び感染症をはじめとする地球規模課題に対し、我が国の科学技術力を活用し、開発途上国と共同で技術の開発・応用や新しい知見の獲得を通じて、我が国の科学技術力向上とともに、途上国側の研究能力向上を目的としている。

本事業の性質上、具体的活動は研究的要素が多く含まれることから、その成果には機密情報が含まれる場合がある。本プロジェクトで開発される新規診断法及び前臨床試験候補化合物は将来的に特許申請されることも想定されており、その情報管理には

²⁰ Minutes of Meetings（M/M）及びProject Design Matrix（PDM）ver.0の中にも、臨床検体及び関連する生体試料を国外持ち出ししないことを明記している。

細心の注意が必要である。特に、本プロジェクト活動に含まれる研究グループミーティングや、合同調整委員会（JCC）などには「Associate Members」として外部ステークホルダーが含まれるため、共有される情報については配慮する必要がある。
4. 外部条件 (1) プロジェクト目標までの外部条件 「ザ」国実施機関が、診断法及び治療薬開発に必要な予算措置・人員配置を行う。 (2) 成果達成までの外部条件 指導を受けたC/Pが、プロジェクト成果達成に影響を及ぼすほど離職しない。 (3) 前提条件 ①本プロジェクトで行う各研究活動に対し、倫理委員会からの承認が得られている。 ②国家保健諮問委員会からの承認が得られている。
5. 過去の類似案件の評価結果と本事業への教訓 「地球規模課題に対応する科学技術協力」は2008年度の新規事業であり、国際共同研究を目的としている特殊性から、過去の案件の教訓で直接応用できるものは限られている。
6. 評価結果 (1) 妥当性 本プロジェクトは、以下の理由から妥当性は高いと判断される。 ・本プロジェクトで取り扱う結核は、世界的に喫緊の対応が必要である地球的規模の課題の一つである。特にアフリカ地域においては、HIV/エイズの蔓延により日和見感染症としての結核重複感染が拡大しており、「ザ」国においても結核発症者の7割がHIV/エイズとの重複感染者という迅速な対応が必要な重点課題である。「ザ」国の結核対策として、2006年策定の「FNDP2006-2010」の中でも保健政策の重点項目の一つに挙げられており、NTPのもと、DOTS、薬剤耐性結核対策、HIV/エイズとの重複感染対策、研究・開発支援等、様々な取り組みを行っている。トリパノソーマ症においても、NTDとして診断法・治療薬の両分野においても対策が遅れている分野である。特に診断に関しては、同じ原虫感染症との誤診率が高く、迅速かつ特異性の高い診断法開発のニーズは非常に高い。 ・我が国の援助政策においても、「2. 事業の背景と必要性 (3) 1)」に記載のとおり、NTDを含めた感染症対策への支援を引き続き打ち出していることから、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対する治療薬候補化合物の作製をめざす本プロジェクトは、国際社会のニーズ、被援助国のニーズ及び政策、我が国の援助政策との整合性は極めて高い。 ・「ザ」国保健セクターにおいては援助協調が進んでおり、各疾患対策についてもそれぞれのサブセクターが定める国家対策戦略計画の実施をドナーが支援することが求められている。結核サブセクターにおいてはNTPが定めた結核対策戦略計画があり、その内容に沿った事業を行うことが求められているため、研究グループミーティング等を通じて保健省及び他ドナーと適宜情報共有を図ることが必要である。特に新薬開発においては本プロジェクトで行う研究範囲を新規化合物の作製にとどめ、非臨床試験、臨床試験（治験）は行わないとしているものの、臨床検体の取扱いや研究成果の共有など、「ザ」国の規定を遵守する必要がある。これを逸脱した場合は研究継続が困難となり、妥当性が著しく低下する可能性がある。

- ・結核はHIV罹患率の高いアフリカ地域で日和見感染としての罹患率が高く、またトリパノソーマ症においても地域特異性があり、「ザ」国において共同研究を通じた研究能力強化や問題対応能力の強化を実施することは、地域的な観点からも極めて妥当性が高い。
- ・「ザ」国において新規診断法を普及させるためには、WHO等によるその手法の国際標準化がなされることが前提となる。本プロジェクトで開発するLAMP法を用いた迅速診断法は、迅速かつ特異性が高く、安価であるため、開発途上国での導入することの妥当性は極めて高いが、「ザ」国での普及に先立って、国際標準化に向けてその妥当性、有効性をWHO等の国際機関に示していくことが必要である。

(2) 有効性

本プロジェクトは、以下の理由から中程度の有効性が認められる。

- ・本プロジェクトでは、共同研究を通して「ザ」国研究者は迅速診断法にかかる新規技術を習得するが、これらの技術はHIV/エイズや他の熱性疾患に応用可能な技術であり、成果の達成は直接プロジェクト目標である研究能力の向上に直結するため、有効性が高いといえる。しかしながら、トリパノソーマ症に対する新規化合物の合成は高度な技術や研究機器が必要であることから、化合物の設計、合成、*in vitro*スクリーニングのほとんどを日本で行うこととしている。そのため「ザ」国研究者の能力向上（人材育成）という観点からは、新規化合物の作製にかかる有効性は限定的なものとなる。
- ・研究対象である結核及びトリパノソーマ症の迅速診断法開発及びトリパノソーマ症の治療薬候補物質スクリーニングは、ZAMBART等他の援助機関が「ザ」国で実施中のプロジェクトに比してより高い社会実装をめざしたかつ汎用性の高い成果を求める研究内容である。また、研究過程においては共同研究を通じて「ザ」国研究者の能力強化を行うことを重視していることから、「ザ」国の同分野における研究能力向上に有効性が認められる。
- ・本プロジェクトでの活動にSOP、研究進捗報告書などの文書作成や研究活動促進のための研究グループミーティングを通じた研究実施体制の構築を含んでいる（成果4）ことから、C/P機関が将来的に研究機関として効果的に発展することが期待できる。また、これらの文書作成や研究進捗報告書の作成は、プロジェクト活動の進捗管理にも大きく貢献することが期待でき、高い有効性が期待できる。

(3) 効率性

本プロジェクトは、以下の理由からある程度効率的な協力の実施が見込まれる。

- ・本プロジェクトは、「ザ」国C/P機関にとって新たな技術の導入であるため、協力開始に先立ち、必要な機器等の研究施設環境の整備が必要である。現時点では遺伝子診断に必要なシークエンサー等を想定しているが、基本的な機器、施設に関しては既存のものを利用することとし、投入が最小限となるよう配慮されている。他方、「(9) その他特記事項4)」に記したとおり、BSL-3実験室を整備することとした場合、投入規模は増大することが想定され、効率性は限定的なものとなる。BSL-3実験室整備については、持続性、物理的可能性などの観点からプロジェクト開始後に調査を行い、整備の可否について決定することとなる。

- ・本プロジェクトの日本側実施機関である北海道大学とUNZAはこれまでに長い共同研究の実績があり、UTHも含め、良好な協力・連絡体制が既に構築されている。よって日本人専門家はチーフアドバイザーをはじめとして短期ベースでの投入で研究運営が可能であり、投入時期もJCCや研究グループミーティングの時期に合わせて計画されており、効率性の高い研究活動の実施が見込まれる。

(4) インパクト

本プロジェクトの実施により、比較的高いインパクトが期待できる。

- ・本プロジェクトで開発する迅速診断法は、従来の診断法と比較して迅速かつ特異性が高く安価な診断法の開発をめざしており、国内普及が実現した場合早期診断・早期治療が可能となり、排菌患者の低下による感染拡大の抑制、ひいては医療費の削減や労働人口低下の抑制、薬剤耐性株の発現抑制などが期待でき、そのインパクトは大きい。トリパノソーマ症においても、マラリアとの誤診率低下により正確な治療の実施が可能となり、正のインパクトが期待できる。
- ・本プロジェクトは病原体を取り扱うため人体に対する負の影響が考慮されるが、本件はプロジェクト活動内部で対応すべき問題であるため、「(9) その他特記事項」で整理した。

(5) 自立発展性

本プロジェクトは、以下の理由により中程度の自立発展性が期待できる。

- ・HIV/エイズの重複感染が深刻な結核は、「ザ」国における保健医療政策の中でも重点分野と位置づけられ、取り組みを強化している。トリパノソーマ症もFNDP2006-2010の中での重点分野の一つであり、対策にかかる政府のコミットメントは高い。
- ・本プロジェクトでは、「ザ」国にこれまで存在していなかった技術（LAMP法及びDNAマイクロアレイ法など）移転がなされ、当該技術はHIV/エイズや他のマラリア類似疾患に対する迅速診断法開発に応用可能である。上記した政策上の自立発展性が維持され、かつ十分な研究資金が確保されれば、新たな迅速診断法開発の促進が大きく期待できる。
- ・本プロジェクトにより「ザ」国研究者の能力向上が図られれば、新たな診断法の開発は独自で行うだけの研究者リソースは確保できるものと考えられる。しかしながら、研究活動自体には多額の資金が必要であるため、「ザ」国のみの財政による自主的な研究活動の維持・管理は困難であると考えられる。また新規化合物の作製に関しては、高度な技術、機器が必要であり、北海道大学内での活動となることから新規化合物作製にかかる自立発展性は高くない。
- ・本プロジェクトでは、トリパノソーマ症に対する非臨床試験候補化合物の作製までをプロジェクトの活動範囲としているが、将来的に非臨床試験、臨床試験（治験）が行われる道を拓くことを視野に入れた活動を展開する予定である。プロジェクト活動の中で、各疾患の技術的協議を実施する場として「研究グループミーティング」を組織するが、外部メンバーとしてWHOやZAMBART、NTPなど、将来の臨床試験実施にあたり関係者となりうる外部機関に対しての支援も取り付けている。

(6) 実現可能性（リソース確保、前提条件）

本プロジェクトは、以下の理由により実現可能性は比較的高いと考えられる。

- ・ C/PとなるUTH及びUNZAの研究者には北海道大学など日本の大学やロンドン大学等の先進国で学位（博士）を取得した教員が多く、研究能力は比較的高いレベルにあると考えられる。日本人専門家の派遣が適切に行われ、共同研究が円滑に推進されれば、プロジェクト目標達成は実現可能であると考えられる。
- ・ 本プロジェクトでは、人体に影響を及ぼす可能性のある新規化合物及び体外診断用医薬品の開発を目的としており、研究開始には各C/P機関の倫理委員会からの承認を経て、国家保健諮問委員会による承認が得られていることが前提条件となる〔「(9) その他特記事項3)」を参照〕。

7. 今後の評価計画

- (1) 中間レビュー：2011（平成23）年10月頃
- (2) 終了時評価：2013（平成25）年3月頃
- (3) 事後評価：プロジェクト終了2～4年後を目安とする。

第1章 事前評価調査の概要

1-1 調査団派遣の経緯と目的

昨今、我が国の科学技術を活用した地球規模課題に関する国際協力の期待が高まるとともに、日本国内でも科学技術に関する外交の強化や科学技術協力におけるODA活用の必要性・重要性がうたわれてきた。このような状況を受けて、2008年度より「地球規模課題に対応する科学技術協力」事業が新設された。本事業は、環境・エネルギー、防災及び感染症をはじめとする地球規模課題に対し、我が国の科学技術力を活用し、開発途上国と共同で技術の開発・応用や新しい知見の獲得を通じて、我が国の科学技術力向上とともに、途上国側の研究能力向上を目的としている。また、本事業は文部科学省、独立行政法人科学技術振興機構（Japan Science Technology Agency : JST）、外務省、JICAの4機関が連携するものであり、国内での研究支援はJSTが行い、開発途上国に対する支援はJICAが行うこととしている。

本事業のうち感染症分野の案件の一つとして、ザンビア共和国（以下、「ザ」国と記す）より「(科学技術) アフリカ新興・再興感染症対策戦略開発プロジェクト」が要請され、また国内研究協力機関である北海道大学よりJSTに対し研究申請がなされた。上記4機関による案件審査の結果、2008年度案件として採択されるに至った。

「ザ」国では、HIV感染者の増加に伴い結核が再流行し、HIVとの重複感染が深刻な問題であるとともに、治療困難な多剤耐性結核や超多剤耐性結核の蔓延も危惧されている。こうしたなかで、家畜と人との間の感染も含めたその伝播の実態を明らかにすることは、根本的な結核対策において重要である。また、「ザ」国で最大の疾患の一つであるマラリアに関しては、マラリア類似性疾患（レプトスピラ症など細菌感染症及びトリパノソーマ症など原虫感染症）がマラリアと誤診され重症化を招くケースが多く、大都市の病院等ではポリメラーゼ連鎖反応（Polymerase Chain Reaction : PCR）による遺伝子診断が可能であるものの、地域の保健センターレベルでも実施可能な診断法開発が急務となっている。

近年、我が国を中心に高感度かつ簡易な診断システムが開発されつつあるが、これらは結核及び熱性疾患への応用が可能であり、インフラ未整備の地域でも活用可能性のある技術とされていることから、アフリカの大学、研究機関との共同研究体制を整備し、本技術を活用した新興・再興感染症対策に取り組む必要性は高い。本プロジェクトは、結核及びマラリア類似疾患の一つであるトリパノソーマ症の迅速診断法を開発すると同時に、トリパノソーマ症の治療に有効な新規化合物の合成と評価を行い、治療薬候補物質を開発することを目的としている。

今般、「ザ」国政府からの協力要請の背景、内容を確認し、先方政府関係機関との協議を経て、協力計画を策定し、プロジェクトの事前評価を行うために必要な情報を収集することを目的として、以下のとおり詳細計画策定調査を実施した。その後、関係者との内容調整を経ながら保健省からの研究承認を2009年7月1日に取得し、2009年10月12日に実施協議議事録（Record of Discussions : R/D）に署名、2009年11月15日から協力を開始することとなった。

- （１）「ザ」国側要請内容と北海道大学の研究計画内容を踏まえ、プロジェクトデザイン〔案件名、プロジェクト目標、投入、実施体制、活動計画、プロジェクト・デザイン・マトリックス（Project Design Matrix : PDM）等〕及び関係機関の役割分担（負担事項含む）に関し、「ザ」国側関係者と協議し合意形成を行う。
- （２）妥当性を中心とした5項目評価について、具体的政策に基づいて検証を行う。

- (3) 必要に応じ、臨床試験・新薬開発の倫理面、承認・実施体制・補償体制の現状について確認し、JICAの臨床試験等に関する方針を説明、及び実施以前に合意すべき事項の確認を行う。
- (4) プロジェクト開始までに行う作業及びそのスケジュールを確認する。
- (5) 日本側、「ザ」国側双方の合意事項を協議議事録（Minutes of Meetings：M/M）として取りまとめ、「ザ」国側に提示する。

1-2 調査団構成

担当業務	氏 名	所 属	期 間
団長・総括	牛尾 光宏	JICA人間開発部 技術審議役	2009.2.7-2.20
感染症研究	鈴木 定彦	北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター教授	2009.2.7-2.18
協力企画	松岡 彩子	JICA人間開発部感染症対策課 職員	2009.2.7-2.19
評価分析	井上 洋一	株式会社日本開発サービス 調査部主任研究員	2009.2.7-3.7

担当業務	氏 名	所 属	期 間
オブザーバー	倉田 毅	JST地球規模課題国際室 研究主幹	2009.2.10-2.15
オブザーバー	斉藤 恵子	JST地球規模課題国際室 調査員	2009.2.7-2.18
オブザーバー	永井 健太郎	外務省国際協力局 無償資金・技術協力課	2009.2.15-2.17

1-3 調査日程

月日	曜日	日 程
2 / 8	日	13：50 ルサカ着（牛尾、鈴木、松岡、井上、斉藤）
9	月	8：30 JICAザンビア事務所打合せ 11：30 ザンビア大学附属教育病院（UTH）Managing Director表敬 14：30 保健省Clinical Care and Diagnostic Services副局長表敬 16：30 農業協同組合省（MACO）表敬
10	火	8：30 Meeting with Specialist for Non-communicable Diseases and TB Specialist 10：00 研究内容プレゼンテーション、実施体制案協議 14：00 団内協議 15：30 ザンビア大学（UNZA）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視察
11	水	8：30 UTHラボ視察 10：00 ZAMBART訪問・協議 11：30 保健省胸部疾患検査室（CDL）訪問・協議 PM 団内協議、M/M案及びPDM案作成 13：50 ルサカ着（倉田）
12	木	8：30 WHO訪問・協議

		15：00 保健省とのM/M案協議 18：00 在ザンビア日本大使館表敬
13	金	14：00 保健省とのM/M案協議
14	土	7：00 ルサカ発（倉田） M/M案、PDM案作成
15	日	13：50 ルサカ着（永井） M/M案、PDM案作成
16	月	AM UTH、UNZAとのM/M案及びPDM案協議 16：00 JICAザンビア事務所報告 18：00 保健省協議 【永井】大使館表敬
17	火	HIVケアサービスプロジェクト視察（牛尾、松岡） 9：00 ルサカ発（鈴木、永井、斉藤）
18	水	9：00（松岡）／12：45（牛尾）ルサカ発

１－４ 主要面談者リスト

<「ザ」国側>

（１）保健省公衆衛生局

Dr. Victor Mukonka	局 長
Dr. Tambatamba	副局長
Dr. Nathan Kapata	TB Specialist
Dr. Mutale Nsakashalo Senkwe	Non-Communicable Diseases Specialist
Ms. Pescalina Chanda	Principle Surveillance and Research Officer

（２）保健省胸部疾患検査室（Chest Disease Laboratory：CDL）

Mr. Mweemba Muvwimi	Laboratory Manager Principle Biomedical Scientist
Lutinala Mulenga	Biomedical Scientist
John Muzyamba	Biomedical Technologist
Allan Musunsa	Biomedical Technologist

（３）保健省診断サービス局

Dr. Gardner Syakantu	Deputy Director
----------------------	-----------------

（４）保健省ラボラトリーサービス局

Dr. Clement Phir

（５）農業協同組合省（Ministry of Agriculture and Co-operatives：MACO）

Dr. Peter Sinyangwebe	Research Specialist
-----------------------	---------------------

(6) ザンビア大学 (University of Zambia : UNZA)

Dr. Wilson N.M. Mwenya	Deputy Vice Chancellor
Dr. Aaron Mweene	獣医学部 (VET) 長
Dr. Voniface Namangala	VET

(7) ザンビア大学付属教育病院 (University Teaching Hospital : UTH)

Dr. Peter Mwaba	Managing Director
Dr. Victor Mudenda	Laboratories Manager
Mr. Timothy Kantenga	Chief Laboratory
Ms. Mable Mwale Mutengo	Scientist, Department of Pathology and Microbiology
Mr. Charity Habeenzu	Head, Parasitology Unit, Department of Pathology and Microbiology

(8) Zambia AIDS-related Tuberculosis (ZAMBART)

Ms. Petra de Haas	Head, TB Unit, Department of Pathology and Microbiology
-------------------	---

(9) WHO

Dr. Maboshe	TB Country Program Officer
-------------	----------------------------

< 日本側 >

(1) 在ザンビア日本国大使館

三田村 秀人	特命全権大使
山下 弘明	参事官兼医務官
鈴木 人司	二等書記官
中村 之彦	二等書記官

(2) JICA ザンビア事務所

鍋屋 史朗	所 長
宮坂 実	次 長
松久 逸平	所 員

(3) JICA 個別専門家

瀬古 素子	結核HIVプログラム コーディネーター
-------	------------------------

(4) 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 (Hokkaido University Center for Zoonosis Control in Zambia : HU-CZCZ)

鈴木 由佳	特任助教
-------	------

1-5 調査結果

1-5-1 調査結果概要

協議・調査事項及び調査前の状況	調査結果及び現在までの状況
(1) 科学協力の基本的考え方	
本プロジェクトは、「地球規模課題対応国際科学技術協力」により実施されるため、本事業の目的、実施の仕組み等について、先方に理解を得る必要がある。	本事業の目的、実施の仕組み等について先方に説明し、M/Mに記載した（Ⅱ-1）。
(2) プロジェクト実施体制	
1) R/D署名者、プロジェクト実施体制 JICAザンビア事務所と「ザ」国側との事前打合せを踏まえ、R/D署名者、プロジェクト実施体制について、以下の案が妥当と考えられる。 <u>①R/D署名者</u> <u>JICAと保健省Permanent Secretary (Dr. Mtonga)</u> その下に in the presence of として、 ・ <u>ザンビア大学付属教育病院 (UTH) Managing Director (Dr. Mwaba)</u> ・ <u>ザンビア大学 (UNZA) Dean, School of Veterinary Medicine (Dr. Mweene)</u> <u>②実施体制</u> ・ プロジェクトディレクター： <u>Permanent Secretary または Director, Public Health and Research</u> ・ プロジェクトマネージャー： <u>UTH Managing Director</u>	1) 左記の案を提示し、「ザ」国側との協議の結果、下記のとおりM/Mに記載した。 <u>①R/D署名者</u> <u>JICAザンビア事務所長及び保健省公衆衛生局長 (Dr. Mukonka)</u> その下にwitnessとして、 ・ <u>北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター教授 (Prof. 鈴木)</u> ・ <u>ザンビア大学付属教育病院 (UTH) Managing Director (Dr. Mwaba)</u> ・ <u>ザンビア大学 (UNZA) Vice Chancellor (Prof. Simukanga)</u> ・ <u>UNZA Dean, School of Veterinary Medicine (Dr. Mweene)</u> 日本側研究者の代表として北海道大学・鈴木教授を追加。また、UNZAは実施主体の一つであるVETと併せ、UTH実施部分のアドバイザーの形で医学部も関与する必要があることから、双方を統括する立場であるUNZA副総長を追加した。 <u>②実施体制</u> (M/M Annex I-2参照) ・ プロジェクトディレクター： <u>保健省Director, Public Health and Research</u> ・ プロジェクトマネージャー： <u>保健省 Deputy Director, Public Health and Research</u>

協議・調査事項及び調査前の状況	調査結果及び現在までの状況
<u>UNZA Dean, School of Veterinary Medicine</u> 2) プロジェクト関係機関・カウンターパート (C/P) ①プロジェクト関係機関の整理 プロジェクトに関係する機関での各分野の分担は、関係機関の一部及び北海道大学の間で検討されている。 「ザ」国側関係機関をC/P機関として位置づけ、M/Mに記載する。また、各担当分野を表の形で整理し、M/Mに添付する。合同調整委員会 (JCC) のメンバーは、表に記載する各機関とする。 また、胸部検査ラボの最上位の国家リファラルラボであるCDLの関与のあり方について、情報共有体制及びJCCメンバーへの参加を検討・協議する。	・プロジェクトコーディネーター： <u>保健省 Principle Surveillance and Research Officer</u> プロジェクトディレクターが実務面での調整にあたるのが困難であると予想されることから、プロジェクト業務調整員の協働相手として<u>プロジェクトコーディネーター</u>を保健省に配置することとし、保健省の推薦を踏まえ記載した。 2) ①調査を踏まえ、次表の「ザ」国側関係機関をC/P機関として位置づけ、各研究担当分野を表の形で整理し、M/Mに添付した (Annex II)。JCCのメンバーは、下記のとおりとし、M/Mに記載した (II-5-2)。また、C/P機関として研究に従事しない機関であっても、研究実施において情報共有が必要と判断される機関については、代表者をJCCのアソシエートメンバーと位置づけ、技術的助言を得ることとした。 【JCC構成】 ・委員長 Director, Public Health and Research ・メンバー - 保健省公衆衛生局長 - UTH Managing Director - UNZA Dean, School of Medicine - UNZA Dean, School of Veterinary Medicine - リサーチグループリーダー (C/Pより指名) - JICA長期専門家、チーフアドバイザーまたは北海道大学代表 - JICAザンビア事務所代表 ・アソシエートメンバー - MACO代表 - 国家科学技術委員会代表 - WHO代表 - JST代表 - 日本大使館代表

協議・調査事項及び調査前の状況		調査結果及び現在までの状況	
研究課題		「ザ」国側	日本側
結核	迅速診断法 (LAMP法)	*UTH結核ラボ ・臨床検体の収集 ・LAMP法を応用した結核迅速診断法の試験導入	北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター (HU-CZC)
		UNZA獣医学部 (VET) ・遺伝子解析 ・診断法開発	HU-CZC
	薬剤感受性試験法	*UTH結核ラボ ・臨床検体の収集 ・薬剤感受性試験 (1 st & 2 nd line) ・遺伝子工学を用いた新規耐性検出法の導入	HU-CZC
		UNZA-VET ・遺伝子解析 ・薬剤感受性試験法開発	HU-CZC
トリパノソーマ	迅速診断法 (LAMP法)	UTH寄生虫ラボ ・LAMP法開発のための臨床検体収集	HU-CZC
		*UNZA-VET ・新規検査法のための臨床検体収集 ・遺伝子解析 ・LAMP法を応用した診断法の開発 ・迅速診断法の試験導入	HU-CZC
	候補物質スクリーニング	*UNZA-VET ・抗トリパノソーマ薬候補物質の評価 ・スクリーニング及び動物実験	HU-CZC HU-CRIS
* 太字：リサーチグループリーダーを指名する機関			
② <u>Working Group (WG)</u> の開催 JCCの下部組織として、定期的に関係者間で各分野活動の進捗等を共有する場となるWGの設置を提案し、協議を行う。		② 結核・トリパノソーマの各研究課題において保健省及び「ザ」国内の他関係機関と緊密な連携を保ち情報共有を適切に行うことが必要であるため、機関間の調整や研究活動の進	

協議・調査事項及び調査前の状況	調査結果及び現在までの状況
3) プロジェクト事務所、研究ラボの設置場所提供 要請書にはUTH検査サービス部（細菌学検査室及び結核検査室）、UNZA医学部及びVET内に執務場所を提供することが記載されている。	捗モニタリングの場として、JCCの下に<u>リサーチグループミーティング</u>を設置し、プロジェクト関係機関以外の代表者もアドバイザーメンバーとして加える体制とし、また<u>月例研究進捗報告書</u>の提出を研究者に課すこととした（Ⅱ-5-3、Ⅱ-5-4）。プロジェクト開始後も実施体制が機能するか注視する必要がある。 3) UTHにプロジェクト事務所の場所提供・整備を依頼し、M/Mに記載した。また、UTH及びUNZA既存ラボの提供を依頼し、M/Mに記載した（Ⅱ-8-2）。 UNZAにおける施設利用に関しては、VET長より必要経費の一部を間接費として納入する要望が出されており、継続検討事項とした。
(3) プロジェクト概要	
1) プロジェクト名 要請時のプロジェクト名は以下のとおり。 (和文) アフリカ新興・再興感染症対策戦略開発プロジェクト (英文) The Project for Development of Control Strategies against Emerging and Re-emerging Diseases in Africa	1) 研究内容が要請時より絞り込まれたことから、案件名の変更案を以下のとおり提案し、「ザ」国側の合意を得てM/Mに記載した。 (和文) 結核およびトリパノソーマ症の新規診断法およびトリパノソーマ症の治療薬候補物質スクリーニング (英文) Establishment of Novel Diagnostic Tools for Tuberculosis and Trypanosomiasis and Screening of Candidate Compounds for Trypanosomiasis in Zambia 対処方針時点では、結核の治療薬候補物質も対象とすることから以下の案としていたが、現地調査を踏まえ、結核治療薬の候補物質は対象外と整理されたこと、「治療薬の開発」よりも実際の成果に即した表現とすべきこと、研究が「ザ」国で実施されるのを明示すべきことから、上記のとおりとした。

協議・調査事項及び調査前の状況	調査結果及び現在までの状況						
2) 協力期間 要請書では、4年間の協力が要請されている。 3) 協力対象研究内容 ①以下のとおり、ODA要請段階から、JSTによる指摘、「ザ」国側要望の変化等に応じた協力内容の絞込みが行われている。	(和文) 結核およびトリパノソーマ症の新規診断法・治療法の開発 (英文) Establishment of novel diagnostic systems and development of new drugs for tuberculosis and trypanosomiasis 注) その後、帰国後の関係者協議を踏まえ、以下の案件名への変更で合意された。 (和文) 結核およ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 (英文) Establishment of Novel Diagnostic Tools for Tuberculosis and Trypanosomiasis and Screening of Candidate Compounds for Trypanosomiasis 2) R/D締結見込み時期を確認のうえ、R/D署名後から4年間の協力期間とすることを確認し、M/Mに記載した(Ⅱ-3)。 3) ①以下の変更後の研究内容を本プロジェクトの事業対象とすることを再確認し、M/Mに記載した(Ⅱ-6)。 結核の治療薬候補物質を対象とするのは、協力期間及び実施上の制約から実現性が低いと思われるため、プロジェクト対象から外し整理とした。						
<table><tr><th>ODA要請書記載内容</th></tr><tr><td>結核、<u>マラリア及び類似熱性疾患</u>などの診断、治療薬開発</td></tr><tr><td>成果4.共同研究成果を周辺アフリカ諸国へも普及させるための第三国研修(技術講習会、研修会)の実施</td></tr></table>	ODA要請書記載内容	結核、 <u>マラリア及び類似熱性疾患</u> などの診断、治療薬開発	成果4.共同研究成果を周辺アフリカ諸国へも普及させるための第三国研修(技術講習会、研修会)の実施	<table><tr><th>変更後(下線部分は対象方針からの変更点)</th></tr><tr><td>結核及びマラリア類似性疾患のうちトリパノソーマ症の診断、及び<u>トリパノソーマ症の治療薬候補物質スクリーニング</u></td></tr><tr><td>削除</td></tr></table>	変更後(下線部分は対象方針からの変更点)	結核及びマラリア類似性疾患のうちトリパノソーマ症の診断、及び <u>トリパノソーマ症の治療薬候補物質スクリーニング</u>	削除
ODA要請書記載内容							
結核、 <u>マラリア及び類似熱性疾患</u> などの診断、治療薬開発							
成果4.共同研究成果を周辺アフリカ諸国へも普及させるための第三国研修(技術講習会、研修会)の実施							
変更後(下線部分は対象方針からの変更点)							
結核及びマラリア類似性疾患のうちトリパノソーマ症の診断、及び <u>トリパノソーマ症の治療薬候補物質スクリーニング</u>							
削除							
②成果1及び2では開発された結核及びトリパノソーマ症の新規診断法の普及をめざしていたが、「ザ」国内で新規診断法を承認・普及	②新規診断法の普及に関する活動はプロジェクト期間内では対象とせず、UTH及びUNZAでの試験導入までを行うこととし、「ザ」国						

協議・調査事項及び調査前の状況	調査結果及び現在までの状況
するには課題が多いことが確認されている。	側の同意を得た（Annex II 及び III）。
③現状、DNA解析等の活動は本邦で行う計画となっており、能力開発の観点からも該当部分の活動を「ザ」国内で行えるような体制（必要機材の導入及び試薬の安定調達の確保）を構築することが望ましい。また、「ザ」国では、研究で使用する人体組織サンプルの国外持ち出しを厳禁していることから、本邦で遺伝子診断を行う場合は本プロジェクトでもそれに抵触しないような活動計画策定が必要である。 4）実施上の留意点について ①「ザ」国内での保健分野調査研究にかかる承認 「ザ」国において保健分野研究を実施する場合には、保健省が定める「保健分野調査研究事業」承認プロセスを通過する必要がある。また、研究を主とする本プロジェクトに関しては、承認を取得することがR/D署名の要件となる可能性が考えられる。 ②日本・「ザ」国間での合意必要事項 a）日本・「ザ」国研究機関間での合意文書（MoU）締結	③調査の結果を踏まえ、「ザ」国内で遺伝子解析を行う体制を整備することとした。また、人の検体については「ザ」国内で実施する研究のみに用い、国外持ち出しをしない旨をM/Mに明記した（II-9-4）。 4） ①保健省との協議より、研究承認取得プロセスについては、制度変更を控えていることから必要な時間が明示できないことが確認された。他方、R/D締結に先立ち研究承認を取得することが必要であると判明し、その旨M/Mに記載した（II-4-1）。早期の研究承認取得が可能となるよう、日本側研究機関より研究概要を記したプロポーザルを提出し、倫理委員会承認をはじめとする必要な手続きを進める。 また、保健省の求める共同研究の実施方針にのっとり、協力開始後も研究の進捗を適時JCCを通じて保健省へ共有し、最終成果は公表される前に保健省へ報告することを確認し、M/Mに追記した（II-9-5）。 ② a）日本・「ザ」国研究機関間で、本プロジェクトのマスタープランに基づき共同研究を行うことを合意し、MoUを締結すべき旨をM/Mに記載した。また、MoUに含まれるべき内容（知的財産権、法令遵守等を含む）、日本・「ザ」国側双方の署名代表機関（「ザ」国側はUTH、UNZA-VET、日本側は北海道大学）も記載した（II-9-1）。

協議・調査事項及び調査前の状況	調査結果及び現在までの状況
b) 安全策及び倫理的配慮 c) 知的財産権の取扱い d) 治験等の取扱い	b) 安全策及び倫理的配慮 以下の2点をM/Mに明記した。 ・人体及び動物に関係するすべてのプロジェクト研究活動は、北海道大学、UTH、UNZA-VETのうち、該当する機関の倫理委員会の承認を得なければならない（Ⅱ-4-2）。 ・研究活動の安全性（バイオセーフティ）を確保するため、ラボラトリーバイオセーフティマニュアルを遵守する（Ⅱ-4-3）。 c) 知的財産権の取扱い 知的財産権の取扱いは、研究機関間のMoUに定めるとおりとすることをM/Mに記載した（Ⅱ-9-2）。 d) 治験等の取扱い（※本協力で治験は予定されていないが、注意事項として記載する） 医薬品・医療機器の開発・製造・販売を目的とする治験（Clinical Trial）及び人体に侵襲を加える、あるいはプライバシーを侵害する臨床試験（以下、「治験等」と記す）については、JICA事業として実施しないことから、治験を本プロジェクトに含まれないこと、またJICA事業で実施する活動と関連して治験等が行われた場合でも、治験等にかかる事象については相手国側もしくは日本側研究機関の責任の下で行うこととし、いかなる場合においてもJICAには責がない旨をM/Mに記載した（Ⅱ-9-3）。PDM等の案件デザインに治験等の実施は含まれていない。
③検査・診断にかかる「ザ」国あるいは国際的潮流との整合性	③本協力の内容が保健省、特にNTPの活動方向性と違わないよう、JCC及びリサーチグループミーティングへの参加を通じた保健省との意見調整及び研究進捗の共有を行い、保健省が優先的に取り組む結核対策との齟齬を最小化するよう配慮することとした。また、共有の場には「ザ」国内の関連機関代表者の参画を得るものとし、M/Mに記載した（Ⅱ-5-2、Ⅱ-5-3）。

協議・調査事項及び調査前の状況	調査結果及び現在までの状況
5) プロジェクト・デザイン・マトリックス (PDM) 上位目標は設定しない（本事業統一の取扱い）。 6) 活動計画 (PO) 7) 投入計画 概要案は以下のとおり。 ・長期専門家 業務調整 1 名 ・短期専門家 チーフアドバイザー他各研究分野で数名・数回 ・研修員受入れ 各研究分野で数名 ・機材供与	5) 「ザ」国側との協議を通じて第一版を作成し、M/Mに添付した (Annex III)。 6) 第一版を作成し、M/Mに添付した (Annex IV)。 7) 左記をM/Mに記載した (II -8-1)。なお、人件費負担にかかる投入についての照会がなされたが、秘書・運転手等事業補助要員または一時的な調査補助員等に限り、現地での新規常勤雇用は行うことを説明した。 機材供与については、今後必要機材リストを「ザ」国側研究機関とすり合わせのうえ、詳細な仕様等検討を進める必要がある (1 - 4 - 2 継続検討事項に後述)。
(4) 関連情報の収集	
1) 新規診断法・新薬承認、及び治験に関する情報収集 今般のプロジェクトでは対象外であるが、研究機関の自主的取り組みとして、本プロジェクトの成果を用いた新規診断法開発及び治験による新薬開発を進める可能性がある。よって、関連情報として「ザ」国における上記関連情報を収集し、把握しておく必要がある。	1) 「ザ」国における以下の項目に関して、「ザ」国PRAより情報を収集した。ただし、本プロジェクトでは医薬品製造は含まれない。 ・医薬品承認の体制（法律、仕組み、組織など）
(5) 5 項目評価	
本事業の趣旨から、評価 5 項目のうち、妥当性の検討は必須で、他の項目は可能な範囲で検討する。	左記を検討するのに必要な情報を収集し、事前評価表（素案）を作成した。

1 - 5 - 2 継続検討事項

協議・調査を通じて明らかになった課題	今後の対応案
(1) バイオセーフティレベル (BSL)-3 ラボの設置 調査を通じて、結核菌を扱う研究を実施するにあたり、BSL-3を満たすラボの必要性が指摘された。現在UNZA-VETには北海道大学の拠点形成プログラムで設置された	(1) 新規にBSL-3ラボを設置せず既存設備を活かす対応 (①、②)、及び新規設置する対応 (③) が考えられる。 <u>①既存のUTH結核ラボを改修、またはプラクティスの改善で対応することで活用する。</u> 改修する場合、改修中に通常ラボ業務へ支

BSL-3ラボが存在しており、活用することは可能であるが。同ラボはトリパノソーマを取り扱うことが想定されており、実験室汚染を避ける観点からも結核菌を同ラボにて取り扱うことは必ずしも望ましくない。他方、同ラボにBSL-3ラボを導入することは、国家リファラルラボであるCDLとの関係上、協議が必要であると思われる。また、既存のUTH結核ラボがBSL-3には満たないものの、2以上の基準を満たしていることから、同ラボの活用可否も併せて検討する。 (2) UNZAでの研究実施にかかる間接費の支払い これまでUNZAで共同研究を実施する場合には、現地で研究に投入する経費の一部（5～10%）を間接費としてUNZAに支払う必要があることが求められていた。北海道大学の拠点形成プログラムでも経費として支払っているが、JICA事業で実施するうえでC/P機関に対し間接費を支払うことは困難である。 (3) 供与機材の詳細検討 今後予算を含めた協力計画を詰めていくにあたり、現地との協議を踏まえ、プロジェクト実施に必要な機材の仕様等詳細計画を策定する必要がある。	障がないか確認が必要。 <u>②UNZA-VET（HU-CZCZ）のBSL-3ラボを、曜日を定めるなど、交互に運用する。</u> 同ラボが交互使用に耐えうる使用頻度か確認が必要。また、実験室汚染のないよう、運用面での対策を徹底する。 <u>③BSL-3ラボを設置する。以下三通りの場所が考えられる。</u> ③-1：CDLとの共用も可能であるモバイルラボ（移動式）での導入。ただし、費用面から必ずしも効率的ではない。 ③-2：UTHへ新規導入。その際、十分な面積を確保できる設置場所があるか確認する必要がある。 ③-3：CDLへ新規導入。物理的距離や実施機関としてのUTHの位置づけから、利便性が低く効率的ではない。 注）その後の調整を踏まえ、2010年2月に実験室の設置検討を行う調査団を派遣し詳細検討を行ったあとに決定することとした。 (2) 間接費としての支払いは対応が困難であるため、先方に対する説明振りを検討する。 (3) 供与機材の詳細については、今後「ザ」国側と機材リストのたたき台を作成し、精査・協議を進め、仕様等詳細な計画を策定する。
---	---

第2章 プロジェクトの計画立案

2-1 プロジェクト概要

(1) 上位目標

(科学技術協力事業の統一整理として設定しない)

(2) プロジェクト目標：

共同研究を通じて、「ザ」国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。

指標1：結核及びトリパノソーマ症に対する迅速診断ツールの「ザ」国での実行可能性が確認される。

指標2：トリパノソーマ症に対する非臨床試験候補化合物が作製される。

(3) 成果

1) 薬剤感受性試験法を含む結核の迅速診断法が、「ザ」国の検査室等で実施可能な手法として開発される。

<指標>

1-1. 20XX年までに、結核の迅速診断法がUTH及びUNZA-VET検査室で試験導入される。

1-2. 20XX年までに、遺伝子情報を基に確立した薬剤感受性試験法がUTH検査室で試験導入される。

2) トリパノソーマ症の迅速診断法が、「ザ」国の検査室等で実施可能な手法として開発される。

<指標>

2-1. 20XXまでに、トリパノソーマ症の迅速診断法がUTH及びUNZA-VET検査室で試験導入される。

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。

<指標>

3-1. 20XX年までに、抗トリパノソーマ活性を有するリード化合物群のケミカルライブラリーが構築される。

3-2. 20XX年までに、トリパノソーマ症に対する非臨床試験候補化合物が同定される。

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。

<指標>

4-1. 研究課題ごとの標準操作手順書（Standard Operating Procedures：SOP）整備

4-2. 四半期ごとの研究グループミーティング開催

4-3. 研究者による月例研究進捗報告書の提出

4-4. 研究運営年間計画書の作成

(4) 活動

- 1-1. ザンビア人結核患者から収集した生体試料中の抗酸菌株の遺伝子解析を行う。
 - 1-2. LAMP法を用いた結核の迅速診断法を開発する。
 - 1-3. 開発した迅速診断法が検査室等で実施可能な手法となるよう、特異性及び検出感度について、従来法（顕微鏡検査、培養法、PCR法など）との比較試験を実施する。
 - 1-4. 結核の薬剤耐性菌株から得られた遺伝子情報を基に、薬剤感受性試験法を確立する。
 - 1-5. 開発した結核の迅速診断法及び薬剤感受性試験法を参画検査施設へ研究目的での試験的に導入し、実現性の評価を実施する。
 - 1-6. 使用した生体試料及び分離した抗酸菌株を保管し、将来の診断法改良に使用できるよう整備する。
-
- 2-1. ザンビア人トリパノソーマ症患者から生体試料を収集し、遺伝子解析を行う。
 - 2-2. LAMP法を用いたトリパノソーマ症の迅速診断法を開発する。
 - 2-3. 開発した迅速診断法が検査室等で実施可能な手法となるよう、特異性及び検出感度について、従来法（顕微鏡検査、分離法、PCR法など）との比較試験を実施する。
 - 2-4. 開発したトリパノソーマ症の迅速診断法を参画検査施設へ研究目的での試験的に導入し、実現性の評価を実施する。
 - 2-5. 使用した生体試料及び分離したトリパノソーマ症原虫株を保管し、将来の診断法改良に使用できるよう整備する。
-
- 3-1. 抗トリパノソーマ活性を有するリード化合物の構造を系統的に改変した化合物群を設計する。
 - 3-2. 設計した化合物群を短段階の化学変換で多様性指向型合成し、トリパノソーマ症に対するケミカルライブラリーを構築する。
 - 3-3. 合成した化合物群の活性及び安全性評価のための*in vitro*評価系を確立する。
 - 3-4. ケミカルライブラリーに保管されたトリパノソーマ症に対する新規化合物の活性及び細胞毒性を*in vitro*で評価し、構造活性相関に関するデータも収集する。
 - 3-5. モデルマウスを用いたトリパノソーマ症に対する候補化合物の活性試験及び安全性試験を実施し、最終候補化合物を同定する。
 - 3-6. トリパノソーマ症に対する最終候補化合物の大量合成系を開発する。
 - 3-7. 家畜レベルの大動物を用いた最終候補化合物の活性及び安全性試験を実施し、トリパノソーマ症に対する非臨床試験候補化合物を選定する。
-
- 4-1. 研究課題ごとのSOPを整備する。
 - 4-2. 研究グループミーティングを四半期ごとに実施し、研究の進捗、成果、安全管理について協議する。
 - 4-3. 研究者が月例研究進捗報告書を研究グループリーダーへ提出する。
 - 4-4. 研究運営年間計画書を作成する。

(5) 投入の概要

<日本側>

- ・ 専門家派遣
 - ①業務調整（長期）
 - ②チーフアドバイザー／結核診断法開発、トリパノソーマ症診断法開発、トリパノソーマ症候補化合物スクリーニング、結核診断法開発 他（短期）
- ・ 供与機材
- ・ 本邦研修（培養法、薬剤感受性試験法、遺伝子診断法 等）
- ・ 在外事業強化費

<「ザ」国側>

- ・ C/Pの配置：研究者 8名
- ・ 施設及び資機材
 - ①UTH検査サービス部内 事務スペース
 - ②UTH検査サービス部内 研究スペース
 - ③UNZA-VET内 研究スペース
 - ④研究に必要な既存の研究機器類 ほか
- ・ ローカルコスト（研究活動のための日常経費等）

(6) 外部条件

1) プロジェクト目標までの外部条件

「ザ」国実施機関が診断法及び治療薬開発に必要な予算措置・人員配置を行う。

2) 成果達成までの外部条件

指導を受けたC/Pがプロジェクト成果達成に影響を及ぼすほど離職しない。

3) 前提条件

本プロジェクトで行う各研究活動に対し、倫理委員会からの承認が得られている。
国家保健諮問委員会からの承認が得られている。

(7) 事業実施スケジュール（協力期間）

2009年11月から2013年11月まで（4年間）

(8) 事業実施体制（実施機関及びC/P）

<日本側>

代表：国立大学法人北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター

参画：国立大学法人北海道大学創成科学共同研究機構、国立大学法人北海道大学医学部、
国立大学法人鳥取大学医学部

<「ザ」国側>

代表：ザンビア大学付属教育病院（UTH）

参画：ザンビア大学獣医学部（UNZA-VET）、ザンビア大学医学部、保健省公衆衛生局

(9) その他特記事項

1) 知的財産権の取扱いについて

本プロジェクトはプロジェクト終了以降、将来的に動物を用いた非臨床試験、更にはヒトに対する臨床試験を経て、結核及びトリパノソーマ症に対する新規医薬品の開発を視野に入れた活動を展開するが、JICAはプロジェクト活動を通じて作製された「非臨床試験候補化合物」及び関連する知的財産権を放棄している。

本プロジェクトで作製された治験薬候補等の知的財産権は、研究機関間で締結する共同研究合意文書（Collaborative Research Agreement：CRA）に定めるとおりとする。

2) 臨床試験（治験）の取扱いについて

医薬品・医療機器の開発・製造・販売を目的とする治験及び人体に侵襲を加える、あるいはプライバシーを侵害する臨床試験（以下、「治験等」と記す）については、JICAは実施しない。よって、PDM等の案件デザインに治験等の実施は含まない。JICA事業で実施する活動と関連して将来的に治験等が行われた場合でも、治験等にかかる事象については相手国側もしくは日本側研究機関の責任のもとで行うこととし、いかなる場合においてもJICAには責が及ばないことを日本・「ザ」国間の合意文書で確認している。

3) 保健省が定める「保健分野調査研究事業」承認プロセスについて

保健省では2007年12月に「Conducting Research in Public Health Facilities」が関係機関宛に通達されており、その中で保健分野にかかる調査研究には保健省本省の承認が必要であることが明記されている。保健関連調査研究にかかる手続き等のガイドラインについては、2009年2月現在策定中であるものの、この通達を受けて保健省が関係機関に課している承認申請プロセスは以下のとおりである。

a) 研究・審査プロトコルの作成

b) UNZA及びUTHの研究倫理委員会に承認申請→審査→承認

c) 倫理委員会承認済みレターを添付し、保健省へ承認申請

d) 保健省が、独立専門委員会である国家保健諮問委員会を開催し、次官に対する推薦／非推薦を上申

e) 次官による承認書への署名→申請機関への承認書の発行

保健省では調査研究ガイドラインが制定されるまでの暫定措置としているものの、承認済みの各研究プロポーザルに対し、①研究開始までに研究計画書の最終案を提出、②研究内容に関連する保健省専門官・部署に対する四半期ごとの研究進捗報告書の提出、③研究成果発表前に保健省関連部局への相談の3点を義務づけており、本プロジェクトもこのプロセスにのっとり開始する。

4) 人体に影響を及ぼす可能性のある病原体を取り扱う研究の実施について

本プロジェクトで実施する病原体、特に結核菌に関する研究において、取扱者の安全確保、周辺環境への配慮から、BSL-3基準を満たす施設で取り扱うことが必須である。当初は結核菌から抽出したDNAを北海道大学のBSL-3実験室で分析する予定であったが、ザンビア人研究者に対する人材育成の観点、及び「ザ」国内からの生体由来試料の持ち出しに制限がある¹ことなどから、結核関連実験を「ザ」国内で実施することとなった。

¹ Minutes of Meetings (M/M) 及びProject Design Matrix (PDM) ver.0の中にも、臨床検体及び関連する生体試料を国外持ち出ししないことを明記している。

現在、BSL-3実験室はUNZA-VET内HU-CZCZに設置されているが、エボラ出血熱等のウイルスを主体とした研究の専用施設として稼働している。現実的にウイルス実験と細菌実験を併用することは不可能であり、また処理する検体量を考慮しても、当該実験の利用は現実的でない。したがって、本プロジェクトでは当該研究活動開始に先立って調査団を派遣し、BSL-3実験施設の整備を検討することが必要である。

5) 研究成果の情報管理について

本事業は、環境・エネルギー、防災及び感染症をはじめとする地球規模課題に対し、我が国の科学技術力を活用し、開発途上国と共同で技術の開発・応用や新しい知見の獲得を通じて、我が国の科学技術力向上とともに途上国側の研究能力向上を目的としている。

本事業の性質上、具体的活動は研究的要素が多く含まれることから、その成果には機密情報が含まれる場合がある。本プロジェクトで開発される新規診断法及び前臨床試験候補化合物は将来的に特許申請されることも想定されており、その情報管理には細心の注意が必要である。特に、本プロジェクト活動に含まれる研究グループミーティングや、JCCなどには「Associate Members」として外部ステークホルダーが含まれるため、共有される情報については配慮する必要がある。

第3章 評価5項目による事前評価結果

3-1 妥当性

本プロジェクトは、以下の理由から妥当性は高いと判断される。

本プロジェクトで取り扱う結核感染症は、世界的に喫緊の対応が必要である地球規模の課題の一つである。特にアフリカ地域においては、HIV/エイズの蔓延により日和見感染症としての結核重複感染が拡大しており、「ザ」国においても結核発症者の7割がHIV/エイズとの重複感染者という迅速な対応が必要な重点課題である。「ザ」国の結核対策として、2006年策定の「第5次国家開発計画（The Fifth National Development Plan : FNDP）2006-2010」の中でも保健政策の重点項目の一つに挙げられており、国家結核対策プログラム（National Tuberculosis Control Program : NTP）のもと、DOTS、薬剤耐性結核対策、HIV/エイズとの重複感染対策、研究・開発支援等、様々な取り組みを行っている。トリパノソーマ症においても、「顧みられない熱帯病（Neglected Tropical Diseases : NTD）」として診断法・治療薬の両分野においても対策が遅れている分野である。特に診断に関しては、同じ原虫感染症との誤診率が高く、迅速かつ特異性の高い診断法開発のニーズは非常に高い。

我が国の援助政策においても、「沖縄感染症対策イニシアティブ」終了後、2005年6月、保健分野に関連するMDGs達成への貢献を目標にした「『保健と開発』に関するイニシアティブ（Health and Development Initiative : HDI）」を発表し、感染症対策を含む保健医療分野に対し、2005年度から2009年度の5年間で約50億米ドルの包括的な支援の実施を表明しているほか、HDIをアフリカで具現化するため、2006年5月に「アフリカ感染症行動計画」を策定し、アフリカにおける三大感染症対策、寄生虫対策等の分野におけるアジア・アフリカ協力（南南協力）等を推進している。近年では、2008年5月のTICAD IV（Tokyo International Conference on African Development : アフリカ開発会議）で策定された「横浜行動計画」において、サブサハラ・アフリカにおける感染症の深刻な蔓延に対して結核罹患率及び死亡率の削減に取り組むこと、及びNTDの抑制または撲滅するための取り組みをはじめとする感染症対策支援の重要性を言及しているほか、同年7月の「国際保健に関する洞爺湖行動指針」においても、NTD感染者の75%に対応できるよう支援を行う声明が出されるなど、NTDを含めた感染症対策への支援を引き続き打ち出している。これらを踏まえ、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対する治療薬候補化合物の作製をめざす本プロジェクトは、国際社会のニーズ、被援助国のニーズ及び政策、我が国の援助政策との整合性は極めて高い。

「ザ」国保健セクターにおいては援助協調が進んでおり、各疾患対策についても、それぞれのサブセクターが定める国家対策戦略計画の実施をドナーが支援することが求められている。結核サブセクターにおいては、NTPが定めた結核対策戦略計画があり、その内容に沿った事業を行うことが求められているため、研究グループミーティング等を通じて保健省及び他ドナーと適宜情報共有を図ることが必要である。特に新薬開発においては本プロジェクトで行う研究範囲を新規化合物の作製にとどめ、非臨床試験、臨床試験（治験）は行わないとしているものの、臨床検体の取扱いや研究成果の共有など、「ザ」国の規定を遵守する必要がある。これを逸脱した場合は研究継続が困難となり、妥当性が著しく低下する可能性がある。

結核はHIVの罹患率の高いアフリカ地域では日和見感染としての結核罹患率が高く、また、トリパノソーマ症においても地域特異性があり、「ザ」国において共同研究を通じた研究能力強化や問題対応能力の強化を実施することは、地域的な観点からも極めて妥当性が高い。

「ザ」国において新規診断法を普及させるためには、WHO等によるその手法の国際標準化がなされることが前提となる。本プロジェクトで開発するLAMP法を用いた迅速診断法は、迅速かつ特異性が高く、安価であるため開発途上国で導入することの妥当性は極めて高いが、「ザ」国での普及に先立って、国際標準化に向けてその妥当性、有効性をWHO等の国際機関に示していくことが必要である。

なお、結核の迅速診断法におけるLAMP法については、日本の栄研化学がFoundation for Innovative New Diagnostics (FIND) と協働して国際標準化に向けた臨床試験を開発途上国で開始しているが、WHOはまだその標準化に向けての動きはない。栄研化学・FINDによるLAMP法を用いた結核の迅速診断法について、UTHに対して臨床試験実施の打診があったことが確認されており、栄研化学・FINDによるUTHでの臨床試験が実施された場合、本プロジェクトの妥当性が著しく低下する可能性があるため今後の動向に注視していく必要がある。

3-2 有効性

本プロジェクトは、以下の理由から中程度の有効性が認められる。

本プロジェクトでは、共同研究を通して「ザ」国研究者は迅速診断法にかかる新規技術を得るが、これらの技術はHIV/エイズや他の熱性疾患に応用可能な技術であり、成果の達成は直接プロジェクト目標である研究能力の向上に直結するため、有効性が高いといえる。しかしながら、トリパノソーマ症に対する新規化合物の合成は高度な技術や研究機器が必要であることから、化合物の設計、合成、*in vitro*スクリーニングのほとんどを日本で行うこととしている。そのため「ザ」国研究者の能力向上（人材育成）という観点からは、新規化合物の作製にかかる有効性は限定的なものとなる。

研究対象である結核及びトリパノソーマ症の迅速診断法開発及びトリパノソーマ症の治療薬候補物質スクリーニングは、Zambia AIDS-related Tuberculosis (ZAMBART) 等他の援助機関が「ザ」国で実施中のプロジェクトに比して、より高い社会実装をめざしたかつ汎用性の高い成果を求める研究内容であり、また研究過程においては共同研究を通じて「ザ」国研究者の能力強化を行うことを重視していることから、「ザ」国の同分野における研究能力向上に有効性が認められる。

本プロジェクトでの活動にSOP、研究進捗報告書などの文書作成や研究活動促進のための研究グループミーティングを通じた研究実施体制の構築を含んでいる（成果4）ことから、C/P機関が将来的に研究機関として効果的に発展することが期待できる。また、これらの文書作成や研究進捗報告書の作成は、プロジェクト活動の進捗管理にも大きく貢献することが期待でき、高い有効性が期待できる。

3-3 効率性

本プロジェクトは、以下の理由からある程度効率的な協力の実施が見込まれる。

本プロジェクトは、「ザ」国C/P機関にとって新たな技術の導入であるため、協力開始に先立ち、必要な機器等の研究施設環境の整備が必要である。現時点では遺伝子診断に必要なシーケンサー等を想定しているが、基本的な機器、施設に関しては既存のものを利用することとし、投入が最小限となるよう配慮されている。他方、第2章「(9) その他特記事項4)」に記したとおり、BSL-3実験室を整備することとした場合投入規模は増大することが想定され、効率性は限定的なものとなる。BSL-3実験室整備については、持続性、物理的可能性などの観点からプロジェクト開始後に調査を行い、整備の可否について決定することとなる。

本プロジェクトの日本側実施機関である北海道大学とUNZAはこれまでに長い共同研究の実績があり、UTHも含め良好な協力・連絡体制が既に構築されている。よって日本人専門家はチーフアドバイザーをはじめとして短期ベースでの投入で研究運営が可能であり、投入時期もJCCや研究グループミーティングの時期に合わせて計画されており、効率性の高い研究活動の実施が見込まれる。

3-4 インパクト

本プロジェクトの実施により、比較的高いインパクトが期待できる。

本プロジェクトで開発する迅速診断法は、従来の診断法と比較して迅速かつ特異性が高く安価な診断法の開発をめざしており、国内普及が実現した場合早期診断・早期治療が可能となり、排菌患者の低下による感染拡大の抑制、ひいては医療費の削減や労働人口低下の抑制、薬剤耐性株の発現抑制などが期待でき、そのインパクトは大きい。トリパノソーマ症においても、マラリアとの誤診率低下により正確な治療の実施が可能となり、正のインパクトが期待できる。

本プロジェクトは病原体を取り扱うため人体に対する負の影響が考慮されるが、本件はプロジェクト活動内部で対応すべき問題であるため、「(9) その他特記事項」で整理した。

3-5 自立発展性

本プロジェクトは、以下の理由により中程度の自立発展性が期待できる。

HIV/エイズの重複感染が深刻な結核は、「ザ」国における保健医療政策の中でも重点分野と位置づけられ、取り組みを強化している。トリパノソーマ症もFNDP2006-2010の中での重点分野の一つであり、対策にかかる政府のコミットメントは高い。

本プロジェクトでは、「ザ」国にこれまで存在していなかった技術（LAMP法及びDNAマイクロアレイ法など）が移転され、当該技術はHIV/エイズや他のマラリア類似疾患に対する迅速診断法開発に応用可能である。上記した政策上の自立発展性が維持され、かつ十分な研究資金が確保されれば、新たな迅速診断法開発の促進が大きく期待できる。

本プロジェクトにより「ザ」国研究者の能力向上が図られれば、新たな診断法の開発は独自で行うだけの研究者リソースは確保できるものと考えられる。しかしながら、研究活動自体には多額の資金が必要であるため、「ザ」国のみの財政による自主的な研究活動の維持・管理は

困難であると考えられる。また新規化合物の作成に関しては、高度な技術、機器が必要であり、北海道大学内での活動となることから、新規化合物作製にかかる自立発展性は高くない。

本プロジェクトでは、トリパノソーマ症に対する非臨床試験候補化合物の作製までをプロジェクトの活動範囲としているが、将来的に非臨床試験、臨床試験（治験）が行われる道を拓くことを視野に入れた活動を展開する予定である。プロジェクト活動の中で、各疾患の技術的協議を実施する場として「研究グループミーティング」を組織するが、外部メンバーとしてWHOやZAMBART、NTPなど、将来の臨床試験実施にあたり関係者となりうる外部機関に対しての支援も取り付けている。

3-6 実現可能性

本プロジェクトは、以下の理由により実現可能性は比較的高いと考えられる。

C/PとなるUTH及びUNZAの研究者には北海道大学など日本の大学やロンドン大学等の先進国で学位（博士）を取得した教員が多く、研究能力は比較的高いレベルにあると考えられる。日本人専門家の派遣が適切に行われ、共同研究が円滑に推進されれば、プロジェクト目標達成は実現可能であると考えられる。

本プロジェクトでは、人体に影響を及ぼす可能性のある新規化合物及び体外診断用医薬品の開発を目的としており、研究開始には各C/P機関の倫理委員会からの承認を経て、国家保健諮問委員会による承認が得られていることが前提条件となる（「(9) その他特記事項3」参照）。

第4章 団長総括／団員所感

4-1 団長総括

現地調査を踏まえた先方との協議の結果、プロジェクト名を「アフリカにおける新興・再興感染症制御開発」という抽象的かつ大規模なものから「「ザ」国における結核並びにトリパノソーマ症に対する新規診断法の開発とトリパノソーマ症に対する治療薬候補物質スクリーニング」という具体的かつ実現性を有するものに変更したのみならず、Project Director (PD) を保健省次官 (PS) から公衆衛生局長に変更するなど実効性のある執行体制にし、研究に関する正規の申請・倫理委員会の承認を得てから初めて研究が開始されること、並びに安全性の確保を図ることを事前状況 (Pre-condition) として特記し、また特に「ザ」国側から懸念が表明された経費に関しては「共同研究に必要な経費」については日本側が支出することを明記するなど、先方の意向を最大限受容した協議書を作成した。

そして、数回の協議の結果、実施しようとしている研究内容に特段の問題はなく予定通り署名ができるであろうとの回答を得たにもかかわらず、当日になって「ザ」国側の署名者であるPSに対して日本側の署名を事務所長とすべきである、更にはこの種の署名を行う際には事前にMinistry of Justiceへの照会が必要であると主張し、結局署名ができずに帰国しなければならなかったことは極めて残念であり、遺憾である。

このような事態を招来したのは、プロジェクト要請の提出主体であるUTH及びUNZAから保健省内関係機関への情報提供と事前の調整が不足していたことが最大の原因であろうと思われる。研究者同士間では実施予定の研究内容についてもよく理解がなされており、また既にUNZAに北海道大学の研究拠点が形成されており、本プロジェクト以外の研究については共同研究が行われているが、新規プロジェクトとして立上げるにあたり、前提事項の確認など入念に準備を進めておく必要があると思われた。

また、収集した検体や研究結果をすべて本国に持ち帰り「ザ」国への情報共有・還元をしなかった他国の事案もあり、研究的要素の大きい本プロジェクトに疑念を生じさせていることも背景因子として考えられる。

とはいえ、研究内容並びにその成果は「ザ」国のみならず世界にとって非常に有益性の高いものであることから、できるだけ早期にR/Dへの署名を行い、その後も随時保健省と協議を行い、信頼を得て、一日も早い成果を得ることが肝要である。

4-2 感染症研究団員所感（研究基盤の観点から）

4-2-1 結核研究に関する調査

(1) 設備・機材

結核研究のC/Pとして中心的役割を果たす予定の研究教育病院結核検査室における既存設備・備品と、本研究実施のために新たに導入する必要があると考えられる設備・機材に関する調査を実施した。既存設備・機材としては、塗抹検査のための光学顕微鏡及び蛍光顕微鏡、喀痰処理のための遠心分離機、結核菌培養用のレーウェンシュタイン・ヤンセン培地調製用恒温器、結核菌培養のための孵卵器、更には液体培地を用いた結核菌の自動培養装置も備えられており、喀痰からの結核菌培養には問題ないものと考えられた。しかしながら、分離後の結核菌培養はBSL-3実験室で遂行するのが原則であるに

もかわらず、当該施設において結核菌を取り扱っている室にはセーフティーキャビネットは設置されているものの、実験室はわずかに減圧されているBSL-2より幾分ましな程度のものであり、安全面から問題があると考えられた。また、連携研究機関となるCDLにおいてもBSL-2程度の実験室で結核菌の培養が実施されていた。「ザ」国と共同研究を実施するにあたっては研究従事者の安全を念頭に置くことが重要であり、BSL-3実験室の設置が必須であると考えられた。詳細は研究担当者と協議する必要があるものと考えられる。

結核研究における迅速診断法及び迅速薬剤感受性試験法の開発には、「ザ」国で分離された結核菌株におけるLAMP法標的遺伝子における多型解析及び薬剤耐性に関与する遺伝子の変異解析が必須であるが、本調査団の保健省との協議上「ザ」国の検体と検体由来物質の国外への輸出が制限されたため、これらの解析を「ザ」国内で実施する必要性が生じた。これに対応するためには、多型解析及び変異解析の前処理として標的遺伝子の増幅が必須であるが、研究教育病院結核検査室及びUNZA-VETにはこれに用いる機材の数が十分揃っていなかった。それゆえ、おのおのの施設へ2台ずつ遺伝子増幅装置の導入が必要と考えられた。また、多型解析及び変異解析には塩基配列の決定が不可欠であるが、保健省研究教育病院にはウイルス検査室に処理能力の劣る旧型DNAシーケンサがあるのみであり、現有機材のみでは当該研究の要求を満たさないものと考えられた。そのため、遺伝子解析を中心となって担当するUNZA-VETに新型DNAシーケンサ1台の導入が必須と考えられた。その他必要な機材として、臨床検体処理用の低速及び高速遠心器、臨床検体及び臨床分離菌株凍結保存用の冷凍庫等があげられるが、詳細は研究担当者と協議する必要があるものと考えられる。

(2) 人材

研究教育病院結核検査室には結核検査の専門家が4名配置されており、臨床検体の収集及び臨床検体からの結核菌培養には支障はないものと考えられた。また、場合によっては連携研究機関となるCDLにも協力を仰ぐことも可能なようであった。しかしながら、遺伝子を対象とした研究に精通している人材は研究教育病院結核検査室にもCDLにもおらず、日本からの派遣が必要と考えられた。

4-2-2 トリパノソーマ症研究に関する調査

(1) 設備・機材

トリパノソーマ症研究のC/Pとして中心的役割を果たす予定のUNZA-VETにおける既存設備・備品と本研究実施のために新たに導入する必要があると考えられる設備・機材に関する調査を実施した。トリパノソーマ症研究に供する機材として一通りの機材は揃っていたが、その一部はHU-CZCZのBSL-3実験室に併設されているBSL-2実験室に置かれていた。トリパノソーマ症検体は主にウイルスを取り扱っているHU-CZCZの実験室以外で処理することが望ましいため、充当すべきものとして臨床検体処理用の低速及び高速遠心器、臨床検体及び臨床分離菌株凍結保存用の冷凍庫が考えられた。また、LAMP法標的遺伝子における多型解析のための新型DNAシーケンサをUNZA-VETに導入できれば結核研究と共用することができる。トリパノソーマ症治療薬候補物質の有効性

評価は最終的にはトリパノソーマ感染牛等の大動物を対象として実施する予定であるが、そのための施設はUNZA-VET内の既存施設を充当できるものと考えられた。その他必要な設備機材に関する詳細は研究担当者と協議する必要があるものと考えられた。

(2) 人材

UNZA-VETには北海道大学など日本の大学で博士号を取得した教員が多く、知識、技術の両面で信頼できるものと考えられた。また、連携研究機関の研究教育病院寄生虫学検査室には寄生虫症検査の専門家が配置されている。以上のことから、臨床検体の収集、臨床検体からの結核菌培養には支障はないものと考えられた。しかしながら、遺伝子を対象とした研究に精通している人材はUNZA-VETにも研究教育病院寄生虫学検査室にもおらず、日本からの派遣が必要と考えられた。

4-2-3 その他

保健省、同研究教育病院、CDL、UNZA-VET及びその他の施設間の移動にプロジェクトカーが必須と考えられた。また、現地との折衝、設備・機材及び予算の管理にあたる現地コーディネーターの雇用が必要と考えられた。

付 属 資 料

1. 討議議事録 (R/D)
2. 協議議事録 (M/M)、プロジェクト・デザイン・マトリックス (PDM)、活動計画 (PO)
3. 詳細計画策定調査協議議事録 (M/M)

1. 討議議事録 (R/D)

RECORD OF DISCUSSIONS
BETWEEN JAPAN INTERNATIONAL COOPERATION AGENCY AND
AUTHORITIES CONCERNED OF THE GOVERNMENT OF
THE REPUBLIC OF ZAMBIA
ON JAPANESE TECHNICAL COOPERATION PROJECT FOR
ESTABLISHMENT OF RAPID DIAGNOSTIC TOOLS FOR
TUBERCULOSIS AND TRYPANOSOMIASIS AND
SCREENING OF CANDIDATE COMPOUNDS FOR TRYPANOSOMIASIS

In response to the proposal of the Government of Zambia, the Government of Japan has decided to cooperate on the Project for “Establishment of Rapid Diagnostic Tools for Tuberculosis and Trypanosomiasis and Screening of Candidate Compounds for Trypanosomiasis” (hereinafter referred to as “the Project”) in accordance with the Agreement on Technical Cooperation between the Government of Japan and the Government of the Republic of Zambia signed on June 27th, 2006 (hereinafter referred to as “the Agreement”).

Accordingly, Japan International Cooperation Agency (hereinafter referred to as “JICA”), the implementation agency responsible for the implementation of the technical cooperation program of the Government of Japan, will cooperate with the authorities concerned of the Government of Zambia for the Project.

JICA and the Zambian authorities concerned had a series of discussions on the framework of the Project. As a result of discussions, JICA and Zambian authorities concerned agreed on the matters referred to in the document attached hereto.

Lusaka, October 12, 2009

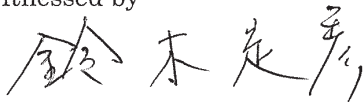


Mr. Shiro Nabeya
Chief Representative
Zambia Office
Japan International Cooperation Agency
Japan

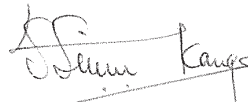


Dr. Velepi Mtonga
Permanent Secretary
Ministry of Health
The Republic of Zambia

Witnessed by



Professor Yasuhiko Suzuki
Research Center for Zoonosis Control
Hokkaido University
Japan



Professor Stephen Simukanga
Vice Chancellor
University of Zambia
The Republic of Zambia



Dr. Peter Mwaba
Managing Director
University Teaching Hospital
The Republic of Zambia



Dr. Aaron Mweene
Dean, School of Veterinary Medicine
University of Zambia
The Republic of Zambia

THE ATTACHED DOCUMENT

I. COOPERATION BETWEEN BOTH COUNTRIES

1. The Government of the Republic of Zambia will implement the Project in cooperation with JICA.
2. The Project will be implemented in accordance with the Master Plan which is given in Annex I.

II. MEASURES TO BE TAKEN BY JICA

In accordance with the laws and regulations in force in Japan and the provisions of Article III of the Agreement, JICA, as the executing agency for technical cooperation by the Government of Japan, will take, at its own expense, the following measures according to the normal procedures of its technical cooperation scheme.

1. DISPATCH OF JAPANESE EXPERTS

JICA will provide the services of the Japanese experts as listed in Annex II. The provision of Article V of the Agreement will be applied to the above-mentioned experts.

2. PROVISION OF MACHINERY AND EQUIPMENT

JICA will provide such machinery, equipment and other materials (hereinafter referred to as "the Equipment") necessary for the implementation of the Project as listed in Annex III. The provision of Article VII of the Agreement will be applied to the Equipment.

3. TRAINING OF ZAMBIAN PERSONNEL IN JAPAN

JICA will receive the Zambian personnel connected with the Project for technical training in Japan.

III. MEASURES TO BE TAKEN BY THE GOVERNMENT OF THE REPUBLIC OF ZAMBIA

1. The Government of the Republic of Zambia will take necessary measures to ensure that the self-reliant operation of the Project will be sustained during and after the period of Japanese technical cooperation, through full and active involvement in the Project by all related authorities, beneficiary groups and

18 1/2 1/2 1/2 1/2 1/2 1/2 1/2 1/2 1/2

institutions.

2. The Government of the Republic of Zambia will ensure that the technologies and knowledge acquired by the Zambian nationals as a result of the Japanese technical cooperation will contribute to the economic and social development of the Republic of Zambia.
3. In accordance with the provisions of Article V and VI of the Agreement, the Government of the Republic of Zambia will grant in the Republic of Zambia privileges, exemptions and benefits to the Japanese experts referred to in Article II-1 above and their families.
4. In accordance with the provisions of Article VII of the Agreement, the Government of the Republic of Zambia will take the measures necessary to receive and use the Equipment provided by JICA under Article II-2 above and equipment, machinery and materials carried in by the Japanese experts referred to in Article II-1 above.
5. The Government of the Republic of Zambia will take necessary measures to ensure that the knowledge and experience acquired by the Zambian personnel from technical training in Japan will be utilized effectively in the implementation of the Project.
6. In accordance with the provision of Article V-1-(2)-(b) of the Agreement, the Government of the Republic of Zambia will provide the services of Zambian counterpart personnel and administrative personnel as listed in Annex IV.
7. In accordance with the provision of Article V-1-(2)-(a) of the Agreement, the Government of the Republic of Zambia will provide the buildings and facilities as listed in Annex V.
8. In accordance with the laws and regulations in force in the Republic of Zambia, the Government of the Republic of Zambia will take necessary measures to supply or replace at its own expense machinery, equipment, instruments, vehicles, tools, spare parts and any other materials necessary for the implementation of the Project other than the Equipment provided by JICA under Article II-2 above.
9. In accordance with the laws and regulations in force in the Republic of Zambia, the Government of the Republic of Zambia will take necessary measures to meet

18     

the running expenses necessary for the implementation of the Project.

IV. ADMINISTRATION OF THE PROJECT

1. Director, Public Health and Research, Ministry of Health (hereinafter referred to as “MoH”), as the Project Director, will bear overall responsibility for the administration and implementation of the Project.
2. Deputy Director, Public Health and Research, MoH, as the Project Manager, will be responsible for the managerial and technical matters of the Project.
3. Principle Surveillance and Research Officer, MoH, as the Project Coordinator, shall be responsible for day-to-day running of project activities from Zambian side with the Japanese Project Coordinator, supporting the Project Manager.
4. The Japanese Chief Advisor will provide necessary recommendations and advice to the Project Director, the Project Manager and the Zambian Project Coordinator on any matters pertaining to the implementation of the Project.
5. Japanese Project Coordinator will coordinate the Project on Japanese side with the Zambian Project Coordinator, supporting the Chief Advisor.
6. The Japanese experts will give necessary technical guidance and advice to Zambian counterpart personnel on technical matters pertaining to the implementation of the Project.
7. For the effective and successful implementation of technical cooperation for the Project, a Joint Coordinating Committee will be established whose functions and composition are described in Annex VI.

V. JOINT EVALUATION

Evaluation of the Project will be conducted jointly by JICA and the Zambian authorities concerned, at the middle and during the last six months of the cooperation term in order to examine the level of achievement.

VI. CLAIMS AGAINST JAPANESE EXPERTS

18 桑 野 井 山 田 中

In accordance with the provision of Article VI of the Agreement, the Government of the Republic of Zambia undertakes to bear claims, if any arises, against the Japanese experts engaged in technical cooperation for the Project resulting from, occurring in the course of, or otherwise connected with the discharge of their official functions in the Republic of Zambia except for those arising from the willful misconduct or gross negligence of the Japanese experts.

VII. MUTUAL CONSULTATION

There will be mutual consultation between JICA and the Government of the Republic of Zambia on any major issues arising from, or in connection with this attached document.

VIII. MEASURES TO PROMOTE UNDERSTANDING OF AND SUPPORT FOR THE PROJECT

For the purpose of promoting support for the Project among the people of the Republic of Zambia, the Government of the Republic of Zambia will take appropriate measures to make the Project widely known to the people of the Republic of Zambia.

IX. TERM OF COOPERATION

The duration of the technical cooperation for the Project under this attached document will be four years from November 15, 2009.

- ANNEX I MASTER PLAN
- ANNEX II LIST OF JAPANESE EXPERTS
- ANNEX III LIST OF MACHINERY AND EQUIPMENT
- ANNEX IV LIST OF ZAMBIAN COUNTERPART AND ADMINISTRATIVE PERSONNEL
- ANNEX V LIST OF BUILDINGS AND FACILITIES
- ANNEX VI JOINT COORDINATING COMMITTEE

18 13 22 PM 15 22

ANNEX I MASTER PLAN

Project Purpose

Research and development capacity of Zambian research institutes for rapid diagnostic tools and screening of candidate compounds for new drugs for trypanosomiasis are improved through collaborative research activities with Japanese research institutes.

Outputs

1. Rapid diagnostic tools including drug susceptibility test for tuberculosis are developed as methods for practical use in laboratories in Zambia.
2. A rapid diagnostic tool for trypanosomiasis is developed as a method for practical use in laboratories in Zambia.
3. Candidate compounds for non-clinical trials are produced with diversity-oriented synthesis method for trypanosomiasis.
4. Research systems for the development of rapid diagnostic systems for tuberculosis and trypanosomiasis and screening of compounds for new drugs for trypanosomiasis are streamlined.

Activities

- 1-1. Collect specimens from Zambian tuberculosis patients for genetic analysis of *Mycobacterium* strains.
- 1-2. Develop a rapid genetic diagnostic tool for tuberculosis applying LAMP*¹ method.
- 1-3. Test the rapid diagnostic system as a method for practical use in laboratories in Zambia by weighing its specificity and sensitivity against conventional methods such as microscopic examination, culture method, PCR*² method, etc.
- 1-4. Establish a drug susceptibility test on the basis of genetic information from drug resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis*.
- 1-5. Develop the drug susceptibility test as a method for practical use in laboratories in Zambia by weighing its sensitivity against conventional method of culture method.
- 1-6. Introduce the rapid diagnostic system and the drug susceptibility test for tuberculosis on a research-based trial to participating laboratories for feasibility assessment.
- 1-7. The used specimens and isolated mycobacterial strains are stored for future development of advanced method.
- 2-1. Collect specimens from Zambian trypanosomiasis patients for genetic analysis.
- 2-2. Develop a rapid genetic diagnostic tool for trypanosomiasis applying LAMP method.
- 2-3. Test the rapid diagnostic tool as a method for practical use in laboratories in Zambia by weighing its specificity and sensitivity against conventional methods such as microscopic examination, isolation method, PCR method, etc.

18 13 20 14 15 16

- 2-4. Introduce the rapid diagnostic tool for trypanosomiasis on a research-based trial to several laboratories for feasibility assessment.
- 2-5. The used specimens and isolated trypanosomal strains are stored for future development of advanced method.
- 3-1. Plan groups of compounds with antitrypanosomal activity by systematic structural modification of lead compounds.
- 3-2. Construct chemical libraries for trypanosomiasis by conducting diversity-oriented synthesis of the group of compounds in short-step chemical transformation.
- 3-3. Establish *in vitro* study systems for the evaluation of activity and safety of the groups of compounds.
- 3-4. Evaluate the biological activity and cytotoxicity of novel compounds in the chemical library of trypanosoma *in vitro* and accumulate the data on their structure-activity relationship.
- 3-5. Identify the final candidate compound for trypanosomiasis by testing mouse model with its activity and safety.
- 3-6. Develop mass production system of the final candidate compound for trypanosomiasis.
- 3-7. Select the candidate compounds for non-clinical trial in trypanosomiasis by testing large animal model (livestock level) with its activity and safety.
- 4-1. Prepare and revise Standard Operating Procedure (SOP) in each research subject.
- 4-2. Convene research group meetings to discuss progress of the research, achievements and safety management quarterly.
- 4-3. Researchers submit monthly progress reports to research group leaders.
- 4-4. Prepare annual plan documents for research operation.

Remarks: *1: Loop-mediated Isothermal Amplification、*2: Polymerase Chain Reaction

18 策 22

Py

SP

J

ANNEX II LIST OF JAPANESE EXPERTS

1. Long-term experts

(1) Project Coordinator

(2) Tuberculosis: Diagnostic Development

2. Short-term experts

(1) Chief Advisor/Tuberculosis Diagnostics Development

(2) Trypanosomiasis: Diagnostics Development, Candidate compounds screening

(3) Tuberculosis: Diagnostics Development

(4) Other researchers to be dispatched several times for each research topic according to a plan to be developed based on mutual agreement of both sides

18 築 700 80 80 80

ANNEX III LIST OF MACHINERY AND EQUIPMENT

1. Small centrifuges
2. Incubators
3. CO2 incubators
4. Autoclaves
5. Ultra low temperature freezers
6. Biohazard Safety Cabinet
7. DNA sequencer
8. Generators
9. Fluorescence microscopes
10. Laboratory tables
11. Other equipment mutually agreed when necessity arises

Notes:

- 1) The above-mentioned equipment is limited to equipment necessary for the transfer of technology by the Japanese experts and implementing Project activities.
- 2) The contents, specifications and quantity of the above-mentioned equipment to be provided each year will be discussed every year between the Japanese experts and the Zambian counterpart personnel on the annual plan of the Project, within allocated budget of the Japanese fiscal year.

18 鈴木 2014 PM JS J

ANNEX IV LIST OF ZAMBIAN COUNTERPART AND ADMINISTRATIVE
PERSONNEL

1. Project Director:
Director, Public Health and Researches, Ministry of Health
2. Project Manager:
Deputy Director, Public Health and Researches, Ministry of Health
3. Project Coordinator:
Principle Surveillance and Research Officer, Ministry of Health
4. Researchers of Department of Laboratory Services, University Teaching Hospital,
Ministry of Health
5. Researchers of School of Veterinary Medicine, University of Zambia

18/12/2020

M

JP

J

ANNEX V LIST OF BUILDINGS AND FACILITIES

1. Office space in department of laboratory services, University Teaching Hospital, Ministry of Health
2. Research space in department of laboratory services, University Teaching Hospital, Ministry of Health
3. Research space in School of Veterinary Medicine, University of Zambia
Existing equipments for research activities

18 1/2 2/3 3/4 4/5 5/6 6/7 7/8 8/9 9/10

ANNEX VI JOINT COORDINATING COMMITTEE

1. Functions

- (1) To formulate and authorize the annual activity plan of the Project
- (2) To endorse major achievements and products of the Project
- (3) To monitor and review overall progress and supervise the Project
- (4) To review and discuss on major issues arising from or concerning the Project

2. Composition

(2) Composition

1) Chairperson:

Director, Public Health and Researches, Ministry of Health

2) Members:

Deputy Director, Public Health and Researches, Ministry of Health

Representative from Public Health and Researches, Ministry of Health

Managing Director, University Teaching Hospital

Dean, School of Medicine, University of Zambia

Dean, School of Veterinary Medicine, University of Zambia

Leaders of research groups

JICA long-term experts and Japanese Chief Advisor and/ or representative (s)
from Hokkaido University

Representatives from JICA Zambia Office

3) Associate Members:

Representatives from Japan Science and Technology Agency

Representative from Ministry of Agriculture and Cooperatives

Representative from National Science and Technology Council

Representative from World Health Organization

Representatives from Embassy of Japan

18 金木

ALL

PM

JS

J

2. 協議議事録（M/M）、プロジェクト・デザイン・マトリックス（PDM）、活動計画（PO）

MINUTES OF MEETINGS
BETWEEN
JAPAN INTERNATIONAL COOPERATION AGENCY
AND
THE AUTHORITIES CONCERNED OF THE GOVERNMENT OF
THE REPUBLIC OF ZAMBIA
ON
JAPANESE TECHNICAL COOPERATION
FOR
ESTABLISHMENT OF RAPID DIAGNOSTIC TOOLS FOR
TUBERCULOSIS AND TRYPANOSOMIASIS AND
SCREENING OF CANDIDATE COMPOUNDS FOR TRYPANOSOMIASIS

Chief Representative of Japan International Cooperation Agency (hereinafter referred to as “JICA”) Zambia Office had a series of discussions with the Zambian authorities concerned about the formation of the Technical Cooperation Project for “Establishment of Rapid Diagnostic Tools for Tuberculosis and Trypanosomiasis and Screening of Candidate Compounds for Trypanosomiasis” (hereinafter referred to as “the Project”).

As a result of the discussions, Chief Representative of JICA Zambia Office and the Permanent Secretary for Ministry of Health agreed on the matters referred to in the document attached hereto. This Minutes of Meetings is considered to as a supplement document of the Record of Discussions (hereinafter referred to as “the R/D”) which is signed at the same time.

Lusaka, October 12, 2009



Mr. Shiro Nabeya
Chief Representative
Zambia Office
Japan International Cooperation Agency
Japan

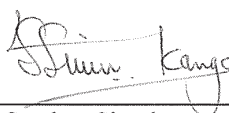


Dr. Velepi Mtonga
Permanent Secretary
Ministry of Health
The Republic of Zambia

Witnessed by



Professor Yasuhiko Suzuki
Research Center for Zoonosis Control
Hokkaido University
Japan



Professor Stephen Simukanga
Vice Chancellor
University of Zambia
The Republic of Zambia



Dr. Peter Mwaba
Managing Director
University Teaching Hospital
The Republic of Zambia



Dr. Aaron Mweene
Dean, School of Veterinary Medicine
University of Zambia
The Republic of Zambia



THE ATTACHED DOCUMENT

1. Project Implementation Scheme

Both sides confirmed that the Project was implemented under the “Science and Technology Research Partnership for Sustainable Development*” promoted by JICA and Japan Science and Technology Agency (hereinafter referred to as “JST”) in collaboration.

JICA will take necessary measures for the technical cooperation such as dispatch of Japanese experts, provision of equipment and training of personnel, and other supports related to the Project in the Republic of Zambia. JST will support the Japanese research institute for the project activities held in Japan.

Zambian counterpart research institutes will take necessary measures for technical cooperation, such as research facilities and utilities, personnel, and other support related to the Project.

*“Science and Technology Research Partnership for Sustainable Development” aims to develop new technology and its applications, and also aims at capacity development of researchers and research institutes in both countries.

2. Administration of the Project

2-1. Research Group Meeting

Research Group Meetings are established to meet quarterly. Their functions and composition are as follows:

(1) Functions

- 1) To review progress and outputs of research activities
- 2) To coordinate and exchange information among the counterpart institutions
- 3) To discuss issues including technical, ethical and safety matters, arising from or concerning the Project

(2) Composition

1) Chairpersons:

Managing Director, University Teaching Hospital (hereinafter referred to as “UTH”), as
Chair for Tuberculosis Research Group Meeting

Dean, School of Veterinary Medicine, University of Zambia (hereinafter referred to as
“UNZA-VET”), as Chair for Trypanosomiasis Research Group Meeting

Tuberculosis Specialist/ National Tuberculosis Control Program Manager, Ministry of
Health (hereinafter referred to as “MoH”), as Co-Chair for Tuberculosis Research
Group Meeting

Non-communicable diseases Specialist, MoH, as Co-Chair for Trypanosomiasis
Research Group Meeting

2) Members:

A. Tuberculosis Research Group

<Responsible members>

Leader of Zambian Research Group

JICA long-term expert

Japanese Chief Advisor and/or Representatives from Japanese researchers

<Advisory members>

National Tuberculosis Program

Representatives from Chest Disease Laboratory (hereinafter referred to as “CDL”)

Representatives from Tropical Disease Research Centre (hereinafter referred to as “TDRC”)

Zambia AIDS-Related TB

Representatives from World Health Organization (hereinafter referred to as “WHO”)

B. Trypanosomiasis Research Group

<Responsible members>

Leader of Zambian Research Group

JICA long-term expert

Japanese Chief Advisor and/or Representatives from Japanese researchers

<Advisory members>

Non-communicable and Neglected Tropical Diseases Unit

Representatives from Ministry of Agriculture and Cooperatives

Representatives from TDRC

Representatives from WHO

2-2. Monthly Progress Report

For effective monitoring of the research progress and timely feedback of the technical advice from the experts, a Monthly Progress Report including administrative affairs will be submitted in English by each Zambian and Japanese researcher engaged in the Project. The reports will be shared with the Project Director.

2-3. Ethical approval of the Project

All research activities of the Project involving human and animal subjects must be approved by the ethical committee of Hokkaido University, UTH or UNZA-VET, as applicable.

2-4. Biosafety

In order to secure laboratory biosafety of research activities, Zambian and Japanese sides agreed that biosafety is maintained according to a laboratory biosafety manual.

18 策

PM

SS

70 21

3. Contents of Collaborative Research

Both sides confirmed the contents of collaborative research covered in the Project are as follows:

- (1) Development of rapid diagnostic tools for
 - Tuberculosis
(*including Drug Susceptibility Test: this is to be carried out on the conditions that Biosafety Level 3 Laboratory shall be established after site investigation)
 - Trypanosomiasis
- (2) Screening of candidate compounds for new drugs of
 - Trypanosomiasis

4. Project Design Matrix and Tentative Plan of Operation

A basic framework of the Project is as shown in a Project Design Matrix (hereinafter referred to as “PDM”) in Annex III. The Plan of Operation is as shown in Annex IV.

5. Special Issues

5-1. Collaborative Research Agreement between research institutes

Both sides agreed that the research institutes in Japan and Zambia should reach an agreement to execute the collaborative research in accordance with the Master Plan of the Project. The document (e.g. Collaborative Research Agreement) should contain necessary conditions of the collaborative research which are agreed upon by the research institutes in Japan and in Zambia.

Both sides agreed that UNZA-VET and UTH are the representatives of Zambia side, and Hokkaido University is that of Japanese side.

5-2. Intellectual Property Rights

Both sides confirmed that matters on intellectual property rights should follow the Collaborative Research Agreement to be signed between the research institutions.

5-3. Exclusion of Clinical Trials

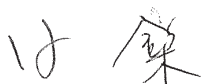
Both sides agreed that clinical trials shall not be included in the Project.

JICA is indemnified for any and all liabilities, losses, and expenses on claims for injury or damages arising out of or resulting from, the actions or omissions by the Zambia and Japanese research institutes or of any of their officers, agents, employees, or subcontractors with respect to the clinical trials.

Therefore, JICA will not bear any expenses or honorarium for implementing clinical trials.

5-4. Specimens and Strains

Both sides agreed that clinical specimens and isolated strains derived from human and



collected through the Project activities shall be used only for research activities in Zambia, and shall not be exported from Zambia.

5-5. Observance of the Co-investigation Protocol

Both sides confirmed that in compliance with the co-investigation protocol in Zambia, research progress of the Project shall be fed back to MoH periodically through Joint Coordinating Committee, and final results of the Project shall be disseminated in Zambia prior to publication.

LIST OF ANNEXES

Annex I	Implementation Structure Chart
Annex II	Research Contents and Organization in charge
Annex III	Project Design Matrix (PDM) Version 0
Annex IV	Plan of Operation (PO) Version 0

18 余

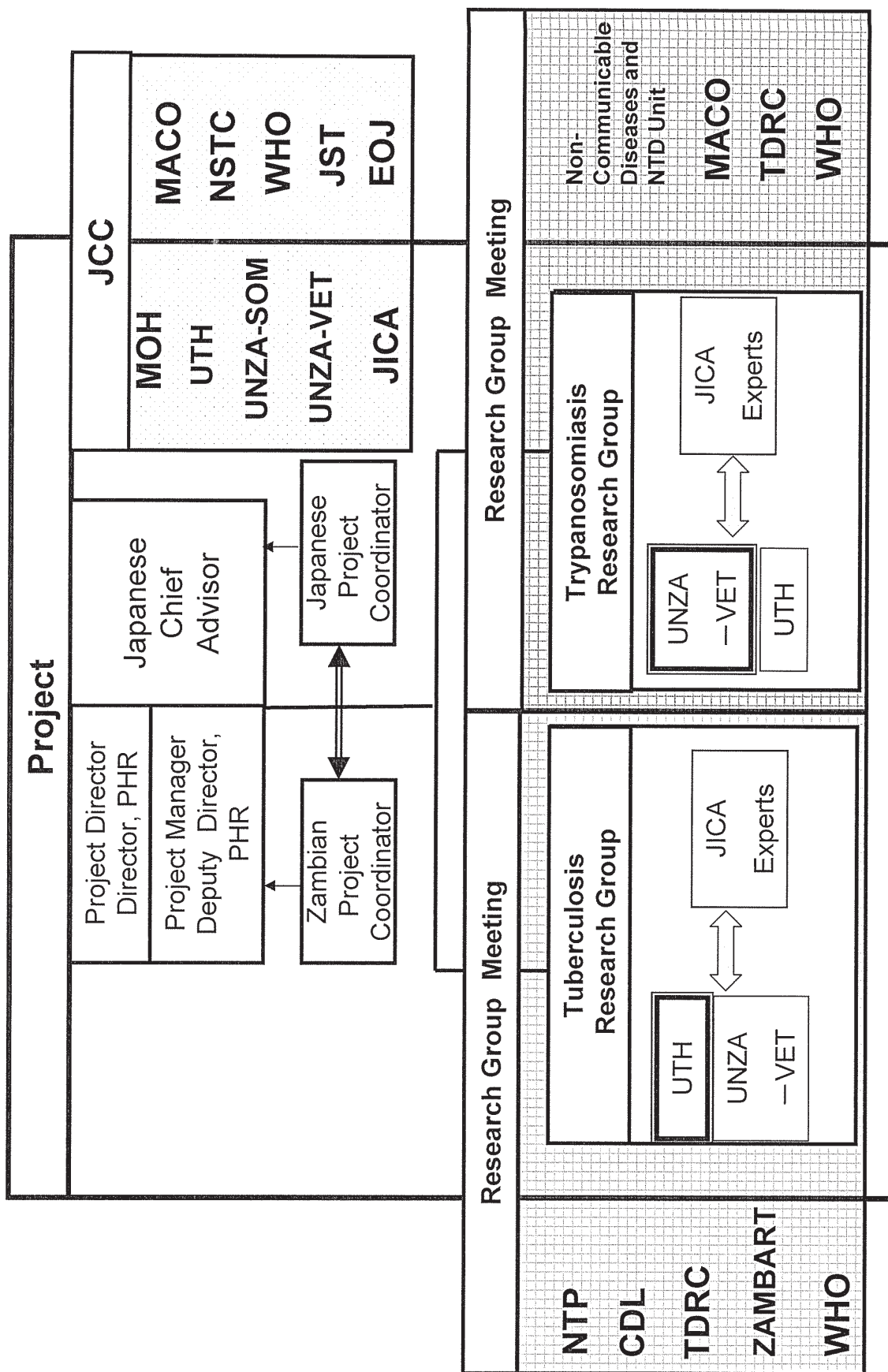
PM

5

JP

JP

ANNEX I: Implementation Structure Chart



PHR: Public Health and Research, MoH, NSTC: National Science and Technology Council, EOJ: Embassy of Japan, ZAMBART: Zambia AIDS-Related TB, Non-communicable Diseases and NTD Unit: Non-communicable Diseases and Neglected Tropical Diseases Unit, MoH

ANNEX II: Research Contents and Organization in charge

Research Subject	Zambian Side	Japanese Side
Diagnostic System	Rapid Diagnostic Tool for Tuberculosis (TB) * <u>TB Laboratory, UTH/ UNZA-SOM:</u> -Collection of clinical specimens -Introduction of Loop-mediated Isothermal Amplification (LAMP)-based rapid diagnostic tools as a research-based trial <u>School of Veterinary Medicine, UNZA (UNZA-VET):</u> -Genetic analysis -Development of diagnostic tools	-Hokkaido University, Research Center for Zoonosis Control (HU-CZC) -HU-CZC
	Drug Susceptibility Test for TB * <u>TB Laboratory, UTH/ UNZA-SOM:</u> -Collection of clinical specimens -Drug susceptibility test (1 st line and 2 nd line) -Introduction of new methods detecting resistance with gene technology <u>UNZA-VET:</u> -Genetic analysis -Development of diagnostic tools for drug susceptibility test	-HU-CZC -HU-CZC
	Rapid Diagnostic Tool for Trypanosomiasis <u>Parasitology Laboratory, UTH/ UNZA-SOM:</u> -Collection of clinical specimens for	-HU-CZC

		development of LAMP methods	
		<u>*UNZA-VET:</u> -Collection of clinical specimens for new laboratory tools -Genetic analysis -Development of diagnostic tools based on LAMP -Introduction of rapid diagnostic tool as a research- based trial	-HU-CZC
Candidate Compounds Screening	Candidate compounds for Trypanosomiasis	<u>*UNZA-VET:</u> -Evaluation -Screening and testing with large animal models	-HU-CZC - Hokkaido University, Creative Research Initiative "Sousei" (HU-CRIS)
Streamline of the Research System	"Research Group Meeting" (quarterly) / Monthly Progress Report	TB and parasitology laboratories, UTH/ <u>UNZA-SOM</u> <u>UNZA-VET</u>	-HU-CZC -HU-CRIS

*Group Leaders

Date: September , 2009
Duration: 4 years from November 15, 2009

Annex III: Project Design Matrix (PDM) (Version 0)
Project Title: Establishment of Rapid Diagnostic Tools for Tuberculosis and Trypanosomiasis and Screening of Candidate Compounds for Trypanosomiasis
Target Area: Republic of Zambia
Target Group : Approximately 20 researchers
[University Teaching Hospital (UTH), Ministry of Health] Approximately 10 researchers
[School of Veterinary Medicine, University of Zambia (UNZA-VET)] Approximately 10 researchers

Narrative Summary		Objectively Verifiable Indicators*4	Means of Verification	Important Assumptions
Project Purpose Research and development capacity of Zambian research institutes for rapid diagnostic tools and screening of candidate compounds for new drugs for trypanosomiasis are improved through collaborative research activities with Japanese research institutes.		1. Feasibilities of rapid diagnostic test kits for tuberculosis and trypanosomiasis are confirmed. 2. Candidate compound for non-clinical trial against trypanosomiasis are produced.	(1) Experts' project reports (2) Research group meeting records (3) Monthly progress reports	
Outputs 1 Rapid diagnostic tools including drug susceptibility test for tuberculosis are developed as methods for practical use in laboratories in Zambia.		1-1. Rapid diagnostic system for tuberculosis is introduced on a research based trial to UTH and UNZA-VET laboratories by the year of 20XX. 1-2. Drug susceptibility test established on the basis of genetic information is introduced on a research based trial to UTH laboratory by the year of 20XX.	(1) Experts' project reports (2) Research group meeting records (3) Monthly progress reports	Zambian side properly allocates necessary budget and distribute personnel for the project activities.
2 A rapid diagnostic tool for trypanosomiasis is developed as a method for practical use in laboratories in Zambia.		2-1. Rapid diagnostic system for trypanosomiasis is introduced on a research based trial to UNZA-VET and UTH laboratories by the year of 20XX.	(1) Experts' project reports (2) Research group meeting records (3) Monthly progress reports	
3 Candidate compounds for non-clinical trials are produced with diversity-oriented synthesis method for trypanosomiasis.		3-1. Chemical library for group of lead compounds with antitrypanosomal activity is constructed by the year of 20XX. 3-2. Candidate compound for non-clinical trial against trypanosomiasis is identified by the year of 20XX.	(1) Experts' project reports (2) Research group meeting records (3) Monthly progress reports	
4 Research systems for the development of rapid diagnostic systems for tuberculosis and trypanosomiasis and screening of compounds for new drugs for trypanosomiasis are streamlined.		4-1. SOP in each research subject is made and revised. 4-2. Research group meetings are held quarterly. 4-3. Monthly progress report is made by researchers. 4-4. Annual plan documents for research operation are prepared collaboratively.	(1) Experts' project reports (2) SOP (3) Research group meeting records (4) Monthly progress reports (5) Annual plan documents for research operation	

Activities ^{*1}		Inputs		Trained counterparts do not leave their position so as to affect the outputs of the Project.
		Japan	Zambia	
1	Rapid diagnostic tools including drug susceptibility test for tuberculosis are developed as methods for practical use in laboratories in Zambia.			
	1-1. Collect specimens from Zambian tuberculosis patients for genetic analysis of <i>Mycobacterium</i> strains.	Experts (1) Project Coordinator (Long-term Expert) (2) Chief Advisor/Tuberculosis Diagnostics Development (Short-time Expert) (3) Trypanosomiasis: Diagnostics Development, Candidate compounds screening (Short-time Expert) (4) Tuberculosis: Diagnostics Development (Long-term and Short-time Expert) Training in Japan (1) Training for cultural methods (2) Training for drug susceptibility test (3) Training for genetic diagnosis etc. Equipment and Materials Necessary equipment for research activities in the Project. Local Costs Necessary expenses for the collaborative research activities.	Counterparts (1) Project Director (2) Project Manager (3) Project Coordinator (4) Researchers (Department of Laboratory Services, UTH and UNZA-VET) Facilities, equipment and materials (1) Office space in department of laboratory services, UTH (2) Research space in department of laboratory services, UTH (3) Research space in UNZA-VET (4) Existing equipment for research activities, etc. Local Costs Daily expenses for electricity, land phone bills, etc.	
	1-2. Develop a rapid genetic diagnostic tool for tuberculosis applying LAMP ^{*2} method.			
	1-3. Test the rapid diagnostic system as a method for practical use in laboratories in Zambia by weighing its specificity and sensitivity against conventional methods such as microscopic examination, culture method, PCR ^{*3} method, etc.			
	1-4. Establish a drug susceptibility test on the basis of genetic information from drug resistant strains of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .			
	1-5. Develop the drug susceptibility test as a method for practical use in laboratories in Zambia by weighing its sensitivity against conventional method of culture method.			
	1-6. Introduce the rapid diagnostic system and the drug susceptibility test for tuberculosis on a research-based trial to participating laboratories for feasibility assessment.			
	1-7. The used specimens and isolated mycobacterial strains are stored for future development of advanced method.			
2	A rapid diagnostic tool for trypanosomiasis is developed as a method for practical use in laboratories in Zambia.			
	2-1. Collect specimens from Zambian trypanosomiasis patients for genetic analysis.			
	2-2. Develop a rapid genetic diagnostic tool for trypanosomiasis applying LAMP method.			
	2-3. Test the rapid diagnostic tool as a method for practical use in laboratories in Zambia by weighing its specificity and sensitivity against conventional methods such as microscopic examination, isolation method, PCR method, etc.			
	2-4. Introduce the rapid diagnostic tool for trypanosomiasis on a research-based trial to several laboratories for feasibility assessment.			
	2-5. The used specimens and isolated trypanosomal strains are stored for future development of advanced method.			

Annex IV Plan of Operation (PO) (Version 0)

Project Title: Establishment of Rapid Diagnostic Tools for Tuberculosis and Trypanosomiasis and Screening of Candidate Compounds for Trypanosomiasis

Output 1:

Rapid diagnostic tools including drug susceptibility test for tuberculosis are developed as methods for practical use in laboratories in Zambia.

Activities	Plan of Operation																Person in Charge		Remarks	
	2009				2010				2011				2012				Japan	Zambia		
	Oct - Dec		Jan - Jun		Jul - Sep		Oct - Dec		Jan - Jun		Jul - Sep		Oct - Dec		Jan - Jun					
	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q				
1-1. Collect specimens from Zambian tuberculosis patients for genetic analysis of <i>Mycobacterium</i> strains.																		CA SE	UTH UNZA- VET	
1-2. Develop a rapid genetic diagnostic tool for tuberculosis applying LAMP method.																		CA SE	UTH UNZA- VET	
1-3. Test the rapid diagnostic system as a method for practical use in laboratories in Zambia by weighing its specificity and sensitivity against conventional methods such as microscopic examination, culture method, PCR method, etc.																		CA SE	UTH UNZA- VET	
1-4. Establish a drug susceptibility test on the basis of genetic information from drug resistant strains of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .																		CA SE	UTH UNZA- VET	
1-5. Develop the drug susceptibility test as a method for practical use in laboratories in Zambia by weighing its sensitivity against conventional method of culture method.																		CA SE	UTH UNZA- VET	
1-6. Introduce the rapid diagnostic system and the drug susceptibility test for tuberculosis on a research-based trial to participating laboratories for feasibility assessment.																		CA SE	UTH UNZA- VET	
1-7. The used specimens and isolated mycobacterial strains are stored for future development of advanced method.																		CA SE	UTH UNZA- VET	

Abbreviations:

LAMP: Loop-mediated isothermal amplification, PCR: Polymerase Chain Reaction, CA: Chief Adviser, SE: Short-time Expert, UTH: University of Zambia, UNZA-VET: School of Veterinary Medicine, J.F.Y.: Japanese Fiscal Year (starting from April 1 to March 31.)

Annex IV Plan of Operation (PO) (Version 0)

Date: September , 2009

Project Title: Establishment of Rapid Diagnostic Tools for Tuberculosis and Trypanosomiasis and Screening of Candidate Compounds for Trypanosomiasis

Output 2:

A rapid diagnostic tool for trypanosomiasis is developed as a method for practical use in laboratories in Zambia.

Activities	Plan of Operation																	Person in Charge		Remarks																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
	2009				2010				2011				2012				2013				Japan	Zambia																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
	Oct - Dec				Jan - Mar				Apr - Jun				Jul - Sep				Oct - Dec						Jan - Mar				Apr - Jun				Jul - Sep																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
	2011 (J.F.Y.)				2012 (J.F.Y.)				2012 (J.F.Y.)				2012 (J.F.Y.)				2013 (J.F.Y.)						2013 (J.F.Y.)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	

Abbreviations:

LAMP: Loop-mediated Isothermal Amplification, PCR: Polymerase Chain Reaction, CA: Chief Adviser, SE: Short-time Expert, UTH: University of Zambia, UNZA-VET: School of Medicine, University of Veterinary Medicine, J.F.Y.: Japanese Fiscal Year (starting from April 1 to March 31.)

Annex IV Plan of Operation (PO) (Version 0)

Project Title: Establishment of Rapid Diagnostic Tools for Tuberculosis and Trypanosomiasis and Screening of Candidate Compounds for Trypanosomiasis

Output 3:

Candidate compounds for non-clinical trials are produced with diversity-oriented synthesis method for trypanosomiasis.

Activities	Plan of Operation																Person in Charge		Remarks
	2009				2010				2011				2012				Japan	Zambia	
	Oct - Dec				Jan - Jun				Jul - Sep				Oct - Dec						
	2009 (J.F.Y.)				2010 (J.F.Y.)				2011 (J.F.Y.)				2012 (J.F.Y.)						
	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	CA	SE	
3-1. Plan groups of compounds with antitrypanosomal activity by systematic structural modification of lead compounds.																			
3-2. Construct chemical libraries for trypanosomiasis by conducting diversity-oriented synthesis of the group of compounds in short-step chemical transformation.																	CA	SE	
3-3. Establish <i>in vitro</i> study systems for the evaluation of activity and safety of the groups of compounds.																	CA	SE	
3-4. Evaluate the biological activity and cytotoxicity of novel compounds in the chemical library of trypanosoma <i>in vitro</i> and accumulate the data on their structure-activity relationship.																	CA	UNZA-VET	
3-5. Identify the final candidate compound for trypanosomiasis by testing mouse model with its activity and safety.																	CA	UNZA-VET	
3-6. Develop mass production system of the final candidate compound for trypanosomiasis.																	CA	UNZA-VET	
3-7. Select the candidate compounds for non-clinical trial in trypanosomiasis by testing large animal model (livestock level) with its activity and safety.																	CA	UNZA-VET	

Abbreviations:

CA: Chief Adviser, SE: Short-time Expert, UTH: University of Zambia, UNZA-VET: School of Medicine, University of Veterinary Medicine, J.F.Y.: Japanese Fiscal Year (starting from April 1 to March 31.)

Annex IV Plan of Operation (PO) (Version 0)

Project Title: Establishment of Rapid Diagnostic Tools for Tuberculosis and Trypanosomiasis and Screening of Candidate Compounds for Trypanosomiasis

Date: September , 2009

Output 4:

Research systems for the development of rapid diagnostic systems for tuberculosis and trypanosomiasis and screening of compounds for new drugs for trypanosomiasis are streamlined.

Activities	Plan of Operation																Person in Charge		Remarks	
	2009	2010				2011				2012				2013				Japan		Zambia
	Oct - Dec	Jan - Mar	Apr - Jun	Jul - Sep	Oct - Dec	Jan - Mar	Apr - Jun	Jul - Sep	Oct - Dec	Jan - Mar	Apr - Jun	Jul - Sep	Oct - Dec	Jan - Mar	Apr - Jun	Jul - Sep				
	2011 (J.F.Y.)				2012 (J.F.Y.)				2012 (J.F.Y.)				2013 (J.F.Y.)							
	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q				
4-1. Prepare and revise Standard Operating Procedure (SOP) in each research subject.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CA SE	UTH UNZA- VET		
4-2. Convene research group meetings to discuss progress of the research, achievements and safety management quarterly.	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	CA SE	UTH UNZA- VET		
4-3. Researchers submit monthly progress reports to research group leaders.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CA SE	UTH UNZA- VET		
4-4. Prepare annual plan documents for research operation.	×	-	-	-	×	-	-	-	×	-	-	-	-	-	-	-	CA SE	UTH UNZA- VET		

Abbreviations:

CA: Chief Adviser, SE: Short-time Expert, UTH: University of Zambia, UNZA-VET: School of Medicine, University of Veterinary Medicine, J.F.Y.: Japanese Fiscal Year (starting from April 1 to March 31.)

3. 詳細計画策定調査協議議事録 (M/M)

**MINUTES OF MEETINGS BETWEEN
THE JAPANESE DETAILED PLANNING SURVEY TEAM AND
THE AUTHORITIES CONCERNED OF
THE GOVERNMENT OF THE REPUBLIC OF ZAMBIA ON
JAPANESE TECHNICAL COOPERATION FOR THE PROJECT FOR
DEVELOPMENT OF CONTROL METHODS
AGAINST EMERGING AND RE-EMERGING DISEASES IN AFRICA**

Japan International Cooperation Agency (hereinafter referred to as "JICA") organized the Detailed Planning Survey Team (hereinafter referred to as "the Team"), headed by Dr. Mitsuhiro Ushio from February 7 to 18, 2009 for the purpose of discussing the framework of the technical cooperation project entitled "The Project for Development of Control Strategies against Emerging and Re-emerging Diseases in Africa" (hereinafter referred to as "the Project").

The Team had a series of discussions and exchanged views on the Project with the authorities concerned of Zambia.

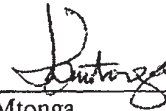
During the discussions both sides agreed that it is appropriate to modify the original project title indicated above to "Establishment of Novel Diagnostic Tools for Tuberculosis and Trypanosomiasis and Screening of Candidate Compounds for Trypanosomiasis in Zambia".

As a result of the discussions, the Team and the Zambian authorities concerned agreed on the matters referred to in the document attached hereto.

Lusaka, February 16, 2009



Mr. Shiro Nabeya
Resident Representative
Japan International Cooperation Agency
Zambia Office

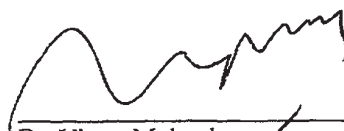


Dr. Velepi Mtonga
Permanent Secretary
Ministry of Health
The Republic of Zambia

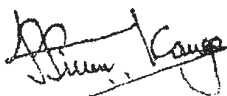
Witnessed by



Dr. Mitsuhiro Ushio
Team Leader
Detailed Planning Survey Team
Japan International Cooperation Agency
Japan



Dr. Victor Mukonka
Director of Public Health and Research
Ministry of Health
The Republic of Zambia





鈴木 定彦

Professor Yasuhiko Suzuki
Research Center for Zoonosis Control
Hokkaido University
Japan

Stephen Simukanga

Professor Stephen Simukanga
Vice Chancellor
University of Zambia
The Republic of Zambia

Peter Mwaba

Dr. Peter Mwaba
Managing Director
University Teaching Hospital
The Republic of Zambia

Aaron Mweene

Dr. Aaron Mweene
Dean, School of Veterinary Medicine
University of Zambia
The Republic of Zambia

James

AA

~~~~~



## THE ATTACHED DOCUMENT

### I OBJECTIVE OF THE DETAILED PLANNING SURVEY

The objectives of the survey are to confirm background and contents of the request from the Government of Zambia and to make a cooperation plan (project design) through discussions with the Zambian authorities concerned. The survey team will also collect and analyze necessary information for ex-ante evaluation.

The contents of the survey are as follows:

1. To confirm the contents and changes of the request from the Government of the Republic of Zambia and the research plan of the Hokkaido University and to harmonize the two.
2. To have discussions with the Zambian authorities concerned on the project design (including Project Purpose, Implementing Structure, Project Design Matrix, Plan of Operation, Inputs and so on) and to reach an agreement.
3. To confirm the current situation on ethical aspect, structure of approval, implementation and compensation for clinical studies and development of new medicines. (Even though non-clinical and clinical trials are excluded from this Project, it is of importance to understand the overall framework of those clinical trials)
4. To confirm actions and schedule up to the Project's commencement.
5. To sign the Minutes of Meeting so as to confirm the result of the discussions.

### II BASIC FRAMEWORK OF THE PROJECT

#### 1. Project Implementation Scheme (Annex I-1)

Both sides confirmed that the Project was implemented under the 'Science and Technology Research Partnership for Sustainable Development\*' promoted by JICA and Japan Science and Technology Agency (hereinafter referred to as "JST") in collaboration.

JICA will take necessary measures for the technical cooperation such as dispatch of Japanese experts, provision of equipment and training of personnel, and other supports related to the Project in the Republic of Zambia. JST will support the Japanese research institute for the project activities held in Japan.

Zambian counterpart research institutes will take necessary measures for technical cooperation, such as research facilities and utilities, personnel, and other support related to the Project.

\*"Science and Technology Research Partnership for Sustainable Development" aims to develop new technology and its applications, and also aims at capacity development of researchers and research institutes in both countries.

18 鈴木 文彦 2 田中 隆 菅野 孝 山本 隆

## 2. Project Title

Both sides agreed that it was appropriate to modify from the original project title indicated in the application “The Project for Development of Control Strategies against Emerging and Re-emerging Diseases in Africa” to “Establishment of Novel Diagnostic Tools for Tuberculosis and Trypanosomiasis and Screening of Candidate Compounds for Trypanosomiasis in Zambia”, which reflected the agreed contents of the Project.

Both sides will propose the title modification to the authorities concerned of each government and, if approved, the title will be changed officially through diplomatic procedure.

## 3. Term of Cooperation

The duration of the technical cooperation for the Project will be four years from the date, which will be mentioned in the Record of Discussions (hereinafter referred to as “R/D”).

## 4. Pre-condition

### 4-1. Research approval

In accordance with the notification on “Conducting Research in Public Health Facilities” by MoH, both sides agreed that R/D shall be signed after obtainment of official approval by MoH for implementation of the collaborative research project.

### 4-2. Ethical approval of the Project

All research activities of the Project involving human and animal subjects must be approved by the ethical committee of Hokkaido University, University Teaching Hospital (hereinafter referred to as “UTH”) or School of Veterinary Medicine, University of Zambia (hereinafter referred to as “UNZA-VET”), as applicable.

### 4-3. Biosafety

In order to secure laboratory biosafety of research activities, Zambian and Japanese sides agreed that biosafety is maintained according to a laboratory biosafety manual.

## 5. Administration of the Project

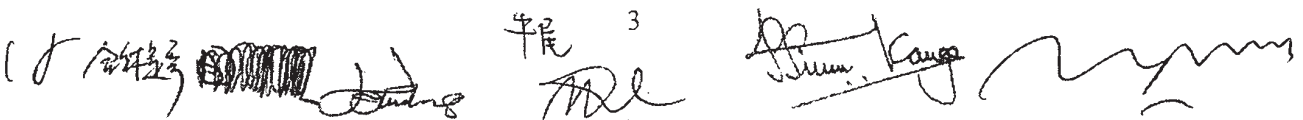
### 5-1. Administration

Both sides agreed the administration of the Project is as follows and shown in Annex I-2:

- (1) Project Director (who will bear overall responsibility for the administration and implementation of the Project):

Director, Public Health and Research, Ministry of Health (hereinafter referred to as “MoH”)

- (2) Project Manager (who will be responsible for the managerial and technical matters of the Project):

The image shows four handwritten signatures and stamps. From left to right: 1. A signature in Chinese characters, followed by a circular official stamp. 2. A signature, followed by a circular official stamp. 3. A signature, followed by a circular official stamp. 4. A signature, followed by a circular official stamp. The stamps appear to be official seals of the respective organizations.

Deputy Director, Public Health and Research, MoH

- (3) Project Coordinator (who shall be responsible for day-to-day running of project activities from Zambian side with the Japanese Project Coordinator, supporting the Project Manager):

Principle Surveillance and Research Officer, MoH

- (4) The Japanese Chief Advisor will provide necessary recommendations and advice to the Project Director, the Project Manager and the Project Coordinator on any matters pertaining to the implementation of the Project.
- (5) Japanese Project Coordinator will coordinate the Project on Japanese side with the Zambian Project Coordinator, supporting the Chief Advisor.
- (6) The Japanese experts will give necessary technical guidance and advice to Zambian counterpart personnel on technical matters pertaining to the implementation of the Project.

#### 5-2. Joint Coordinating Committee

For the effective and successful implementation of technical cooperation for the Project, a Joint Coordinating Committee will be established whose functions and composition are described as follows:

##### (1) Functions

- 1) To formulate and authorize the annual activity plan of the Project
- 2) To endorse major achievements and products of the Project
- 3) To monitor and review overall progress and supervise the Project
- 4) To review and discuss on major issues arising from or concerning the Project

##### (2) Composition

###### 1) Chairperson:

Director, Public Health and Research, MoH

###### 2) Members:

Representative from Directorate, Public Health and Research, MoH

Managing Director, UTH

Dean, School of Medicine, University of Zambia (hereinafter referred to as "UNZA-SOM")

Dean, UNZA-VET

Leaders from each of Research Groups

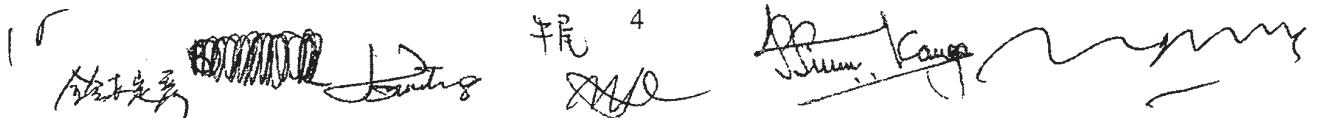
JICA long-term expert and Japanese Chief Advisor and/or representative(s) from Hokkaido University

Representatives from JICA Zambia Office

###### 3) Associate Members:

Representative from Ministry of Agriculture and Cooperatives (hereinafter referred to as "MACO")

Representative from National Science and Technology Council

The bottom of the page features several handwritten signatures and stamps. On the left, there is a signature in Chinese characters. Next to it is a circular official stamp. To the right of the stamp is another signature. Further right, there is a signature with the number '4' written above it. On the far right, there is a long, flowing signature that appears to be 'Shimizu Kanga'.

Representative from World Health Organization (hereinafter referred to as “WHO”)

Representatives from JST

Representatives from Embassy of Japan

### 5-3. Research Group Meeting

Research Group Meetings are established to meet quarterly. Their functions and composition are as follows:

#### (1) Functions

- 1) To review progress and outputs of research activities
- 2) To coordinate and exchange information among the counterpart institutions
- 3) To discuss issues including technical, ethical and safety matters, arising from or concerning the Project

#### (2) Composition

##### 1) Chairpersons:

Managing Director, UTH (Chair for Tuberculosis Research Group Meeting)

Dean, UNZA-VET (Chair for Trypanosomiasis Research Group Meeting)

Tuberculosis Specialist/ National Tuberculosis Control Program Manager, MoH  
(Co-Chair for Tuberculosis Research Group Meeting)

Non-communicable diseases Specialist (Co-Chair for Trypanosomiasis  
Research Group Meeting)

##### 2) Members:

##### A. Tuberculosis Research Group

<Responsible members>

Leader of Zambian Research Group

JICA long-term expert

Japanese Chief Advisor and/or Representatives from Japanese researchers

<Advisory members>

National Tuberculosis Program

Representatives from Chest Disease Laboratory (hereinafter referred to as  
“CDL”)

Representatives from Tropical Disease Research Centre (hereinafter referred to  
as “TDRC”)

Zambia AIDS-Related TB

Representatives from WHO

##### B. Trypanosomiasis Research Group

<Responsible members>

Leader of Zambian Research Group

18 鈴木 隆夫 5 中尾 隆夫 山本 隆夫 山本 隆夫 山本 隆夫

JICA long-term expert  
Japanese Chief Advisor and/or Representatives from Japanese researchers

<Advisory members>

Non-communicable and Neglected Tropical Diseases Unit

Representatives from MACO

Representatives from TDRC

Representatives from WHO

#### 5-4. Monthly Progress Report

For effective monitoring of the research progress and timely feedback of the technical advice from the experts, a Monthly Progress Report including administrative affairs will be submitted in English by each Zambian and Japanese researcher engaged in the Project. The reports will be shared with the Project Director.

### 6. Contents of Collaborative Research

Both sides confirmed the contents of collaborative research covered in the Project are as follows:

- (1) Development of rapid diagnostic tools for
  - Tuberculosis (including drug susceptibility test)
  - Trypanosomiasis
- (2) Screening of candidate compounds for new drugs of
  - Trypanosomiasis

### 7. Project Design Matrix and Tentative Plan of Operation

A basic framework of the Project is as shown in a Project Design Matrix (hereinafter referred to as "PDM") in Annex III. The tentative Plan of Operation is as shown in Annex IV.

### 8. Inputs

The inputs from each side are as follows:

#### 8-1. Japanese side

- (1) Chief Advisor (Short-term expert)
- (2) Long-term expert: A Project Coordinator
- (3) Other Short-term experts: Researchers to be dispatched for each research topic
- (4) Equipment necessary for research activities
- (5) Training of counterpart researchers in Japan
- (6) Necessary expenses for the collaborative research activities

1st 鈴木定孝 代表 6  
JICA 代表 6  
JICA 代表 6

## 8-2. Zambian side

- (1) Counterpart researchers
- (2) Office space in department of laboratory services, UTH.
- (3) Research spaces in department of laboratory services, UTH.
- (4) Research space in UNZA-VET
- (5) Existing equipment for research activities
- (6) Daily expenses for electricity, land phone bills, etc

## 9. Special Issues

### 9-1. Collaborative Research Agreement between research institutes

Both sides agreed that the research institutes in Japan and Zambia should reach an agreement to execute the collaborative research in accordance with the Master Plan of the Project. The agreed document (e.g. Collaborative Research Agreement) should contain the following items of the collaborative research:

- a. Objective and Plan
- b. Implementation
- c. Confidentiality and Intellectual Property Rights
- d. Access to Genetic Resources
- e. Publication
- f. Dispute Resolution
- g. Duration of the Agreement
- h. Compliance with Laws and Regulations
- i. Other items concerning both institutes

Both sides agreed that UNZA-VET and UTH are the representatives of Zambia side, and Hokkaido University is that of Japanese side.

### 9-2. Intellectual Property Rights

Both sides confirmed that matters on intellectual property rights should follow the Collaborative Research Agreement to be signed between the research institutions.

### 9-3. Exclusion of Clinical Trials

Both sides agreed that clinical trials shall not be included in the Project.

JICA is indemnified for any and all liabilities, losses, and expenses on claims for injury or damages arising out of or resulting from, the actions or omissions by the Zambia and Japanese research institutes or of any of their officers, agents, employees, or subcontractors with respect to the clinical trials.

Therefore, JICA will not bear any expenses or honorarium for implementing clinical trials.

### 9-4. Specimens and Strains

Both sides agreed that clinical specimens and isolated strains derived from

The bottom of the page features several handwritten signatures and stamps. From left to right, there is a signature that appears to be '18 谷田', followed by a large, dark, circular stamp. Next is a signature that looks like 'Smith', followed by a signature with the number '7' above it. To the right of that is a signature that appears to be 'JICA' or similar, and finally, a long, flowing signature on the far right.

human and collected through the Project activities shall be used only for research activities in Zambia, and shall not be exported from Zambia.

### 9-5. Observance of the Co-investigation Protocol

Both sides confirmed that in compliance with the co-investigation protocol in Zambia, research progress of the Project shall be fed back to MoH periodically through JCC, and final results of the Project shall be disseminated in Zambia prior to publication.

### III WAY FORWARD

1. Based on this Minutes of Meeting and the draft R/D as shown in Annex V, the  
Zambian and Japanese sides will prepare for the final version of the R/D.
2. Before starting the Project, the research institutes of both sides should take necessary  
actions such as to apply to the relevant ethical committee, to allocate the budget and so  
on.
3. Based on the mutual agreement reached, the R/D will be signed by both sides around  
XXXX 2009 (after the clearance of Research Approval by MoH). The schedule is  
subject to change in accordance with approval process of the Project.

## LIST OF ANNEXES

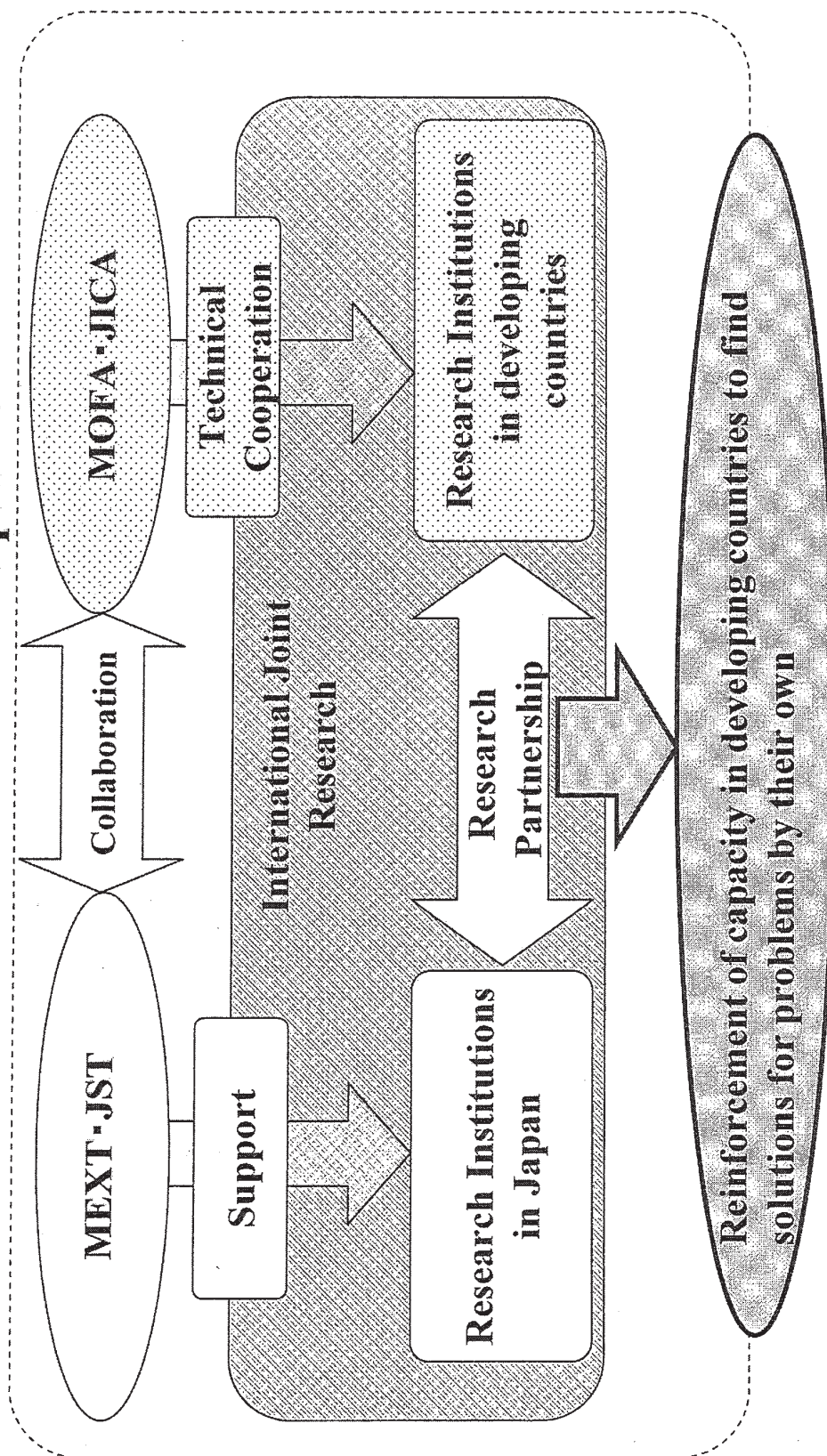
|           |                                              |
|-----------|----------------------------------------------|
| Annex I-1 | Project Implementation Scheme                |
| Annex I-2 | Project Implementation Structure Chart       |
| Annex II  | Research Contents and Organization in charge |
| Annex III | Project Design Matrix (PDM) Version 0        |
| Annex IV  | Tentative Plan of Operation (PO) Version 0   |
| Annex V   | Draft Record of Discussions (R/D)            |

18 徐子定 ~~XXXXXXXXXX~~ ~~XXXXXXXXXX~~ 牛尾 8 ~~XXXXXXXXXX~~ ~~XXXXXXXXXX~~ ~~XXXXXXXXXX~~



Annex I-1: Project Implementation Scheme

## Science and Technology Research Partnership for Sustainable Development

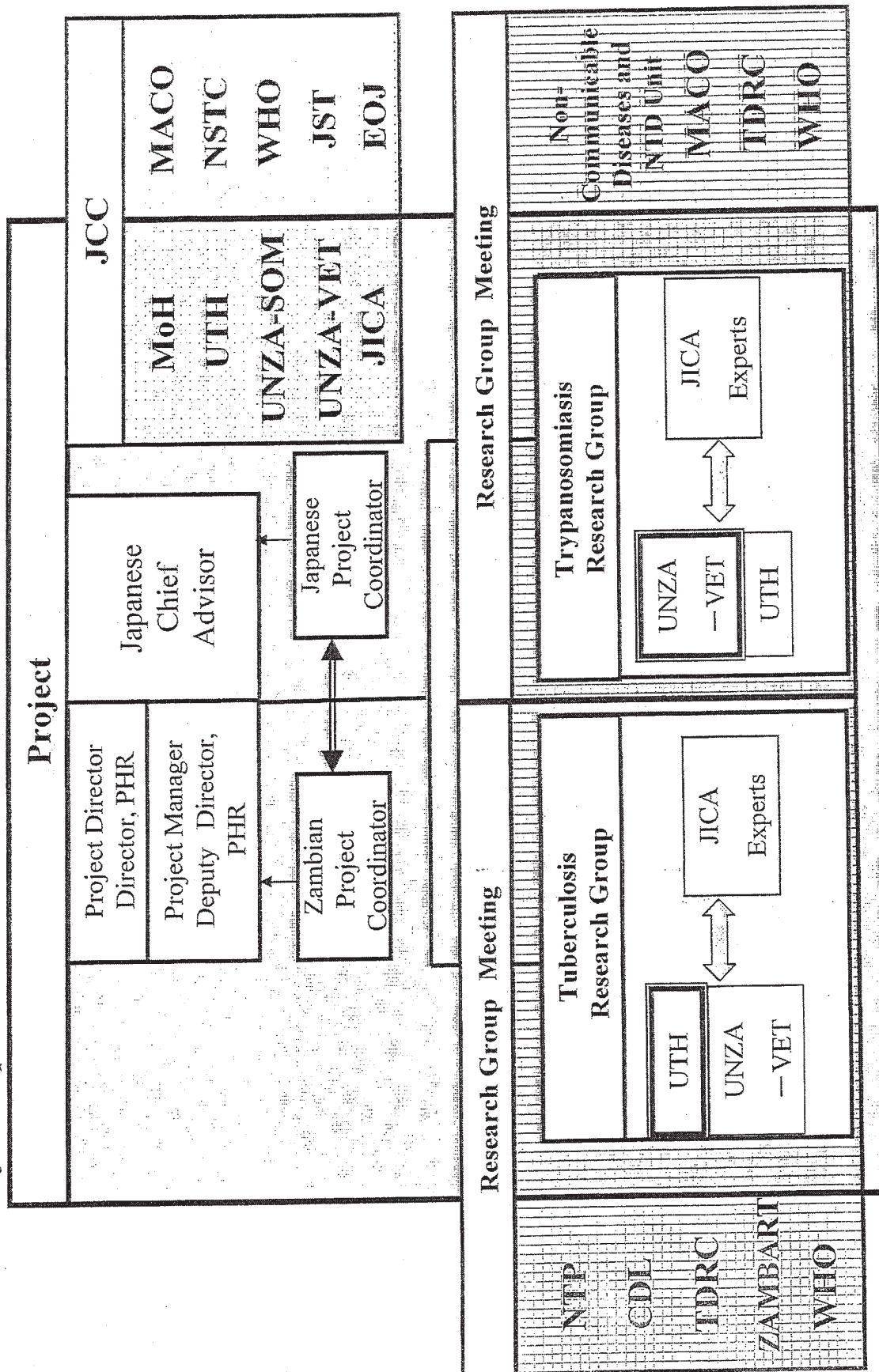


MEXT: Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology  
JST: Japan Science and Technology Agency

MOFA: Ministry of Foreign Affairs  
JICA: Japan International Cooperation Agency



Annex I-2: Project Implementation Structure Chart



PHR: Public Health and Research, MoH, NSTC: National Science and Technology Council, EOJ: Embassy of Japan, ZAMBART: Zambia AIDS-Related TB, Non-communicable Diseases and NTD Unit: Non-communicable Diseases and Neglected Tropical Diseases Unit, MoH

## Annex II: Research Contents and Organization in Charge

| Research Subject  | Zambian Side                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Japanese Side                                                                      |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Diagnostic System | <b>Rapid Diagnostic Tool for Tuberculosis (TB)</b><br><u>*TB Laboratory, UTH:</u><br>-Collection of clinical specimens<br>-Introduction of Loop-mediated Isothermal Amplification (LAMP)-based rapid diagnostic tools as a research-based trial<br><u>School of Veterinary Medicine, UNZA:</u><br>(UNZA-VET):<br>-Genetic analysis<br>-Development of diagnostic tools      | -Hokkaido University, Research Center for Zoonosis Control (HU-CZC)<br><br>-HU-CZC |
|                   | <b>Drug Susceptibility Test for TB</b><br><u>*TB Laboratory, UTH:</u><br>-Collection of clinical specimens<br>-Drug susceptibility test (1 <sup>st</sup> line and 2 <sup>nd</sup> line)<br>-Introduction of new methods detecting resistance with gene technology<br><u>UNZA-VET:</u><br>-Genetic analysis<br>-Development of diagnostic tools for drug susceptibility test | -HU-CZC<br><br>-HU-CZC                                                             |
|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                    |
|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                    |

|                                   |                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                  |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
|                                   | Rapid Diagnostic Tool for Trypanosomiasis                      | <u>Parasitology Laboratory, UTH:</u><br>-Collection of clinical specimens for development of LAMP methods<br><u>*UNZA-VET:</u><br>-Collection of clinical specimens for new laboratory tools<br>-Genetic analysis<br>-Development of diagnostic tools based on LAMP<br>-Introduction of rapid diagnostic tool as a research- based trial | -HU-CZC<br>-HU-CZC                                                               |
| Candidate Compounds Screening     | Candidate compounds for Trypanosomiasis                        | <u>*UNZA-VET:</u><br>-Evaluation<br>-Screening and testing with large animal models                                                                                                                                                                                                                                                      | -HU-CZC<br>-Hokkaido University, Creative Research Initiative “Sousei” (HU-CRIS) |
| Streamline of the Research System | “Research Group Meeting” (quarterly) / Monthly Progress Report | <u>TB and Parasitology Laboratories, UTH</u><br><u>UNZA-VET</u>                                                                                                                                                                                                                                                                          | -HU-CZC<br>-HU-CRIS                                                              |

*\*Group Leaders*

Annex III: Project Design Matrix (PDM) (Version 0)

Project Title: The Project for Development of Control Strategies against Emerging and Re-emerging Diseases in Africa

Date: February 16, 2009

Project Duration: 4 years after signing of the Record of Discussion

Target Area: Republic of Zambia

Target Group : Approximately 20 researchers

[University Teaching Hospital (UTH), Ministry of Health] Approximately 10 researchers

[School of Veterinary Medicine, University of Zambia (UNZA-VET)] Approximately 10 researchers

| Narrative Summary                                                                                                                                                                                                                                                                      | Objectively Verifiable Indicators <sup>4</sup>                                                                                                                                                                                                                                                              | Means of Verification                                                                                                                                             | Important Assumptions                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Project Purpose</b><br>Research and development capacity of Zambian research institutes for rapid diagnostic tools and screening of candidate compounds for new drugs for trypanosomiasis are improved through collaborative research activities with Japanese research institutes. | 1. Feasibilities of rapid diagnostic test kits for tuberculosis and trypanosomiasis are confirmed.<br>2. Candidate compound for non-clinical trial against trypanosomiasis are produced.                                                                                                                    | (1) Experts' project reports<br>(2) Research group meeting records<br>(3) Monthly progress reports                                                                |                                                                                                       |
| <b>Outputs</b><br>1 Rapid diagnostic tools including drug susceptibility test for tuberculosis are developed as methods for practical use in laboratories in Zambia.                                                                                                                   | 1-1. Rapid diagnostic system for tuberculosis is introduced on a research based trial to UTH and UNZA-VET laboratories by the year of 20XX.<br>1-2. Drug susceptibility test established on the basis of genetic information is introduced on a research based trial to UTH laboratory by the year of 20XX. | (1) Experts' project reports<br>(2) Research group meeting records<br>(3) Monthly progress reports                                                                | Zambian side properly allocates necessary budget and distribute personnel for the project activities. |
| 2 A rapid diagnostic tool for trypanosomiasis is developed as a method for practical use in laboratories in Zambia.                                                                                                                                                                    | 2-1. Rapid diagnostic system for trypanosomiasis is introduced on a research based trial to UNZA-VET and UTH laboratories by the year of 20XX.                                                                                                                                                              | (1) Experts' project reports<br>(2) Research group meeting records<br>(3) Monthly progress reports                                                                |                                                                                                       |
| 3 Candidate compounds for non-clinical trials are produced with diversity-oriented synthesis method for trypanosomiasis.                                                                                                                                                               | 3-1. Chemical library for group of lead compounds with antitrypanosomal activity is constructed by the year of 20XX.<br>3-2. Candidate compound for non-clinical trial against trypanosomiasis is identified by the year of 20XX.                                                                           | (1) Experts' project reports<br>(2) Research group meeting records<br>(3) Monthly progress reports                                                                |                                                                                                       |
| 4 Research systems for the development of rapid diagnostic systems for tuberculosis and trypanosomiasis and screening of compounds for new drugs for trypanosomiasis are streamlined.                                                                                                  | 4-1. SOP in each research subject is made and revised.<br>4-2. Research group meetings are held quarterly.<br>4-3. Monthly progress report is made by researchers.<br>4-4. Annual plan documents for research operation are prepared collaboratively.                                                       | (1) Experts' project reports<br>(2) SOP<br>(3) Research group meeting records<br>(4) Monthly progress reports<br>(5) Annual plan documents for research operation |                                                                                                       |

| Activities <sup>*1</sup> |                                                                                                                                                                                                                                                       | Inputs                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Trained counterparts do not leave their position so as to affect the outputs of the Project. |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
|                          |                                                                                                                                                                                                                                                       | Japan                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Zambia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                              |
| 1                        | Rapid diagnostic tools including drug susceptibility test for tuberculosis are developed as methods for practical use in laboratories in Zambia.                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                              |
|                          | 1-1. Collect specimens from Zambian tuberculosis patients for genetic analysis of <i>Mycobacterium</i> strains.                                                                                                                                       | <b>Experts</b><br>(1) Project Coordinator (Long-term Expert)<br>(2) Chief Advisor/Tuberculosis Diagnostics Development (Short-time Expert)<br>(3) Trypanosomiasis: Diagnostics Development, Candidate compounds screening (Short-time Expert)<br>(4) Tuberculosis: Diagnostics Development (Short-time Expert)<br><br><b>Training in Japan</b><br>(1) Training for cultural methods<br>(2) Training for drug susceptibility test<br>(3) Training for genetic diagnosis etc.<br><br><b>Equipment and Materials</b><br>Necessary equipment for research activities in the Project.<br><br><b>Local Costs</b><br>Necessary expenses for the collaborative research activities. | <b>Counterparts</b><br>(1) Project Director<br>(2) Project Manager<br>(3) Project Coordinator<br>(4) Researchers (Department of Laboratory Services, UTH and UNZA-YET)<br><br><b>Facilities, equipment and materials</b><br>(1) Office space in department of laboratory services, UTH<br>(2) Research space in department of laboratory services, UTH<br>(3) Research space in UNZA-YET<br>(4) Existing equipment for research activities, etc.<br><br><b>Local Costs</b><br>Daily expenses for electricity, land phone bills, etc. |                                                                                              |
|                          | 1-2. Develop a rapid genetic diagnostic tool for tuberculosis applying LAMP <sup>2</sup> method.                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                              |
|                          | 1-3. Test the rapid diagnostic system as a method for practical use in laboratories in Zambia by weighing its specificity and sensitivity against conventional methods such as microscopic examination, culture method, PCR <sup>3</sup> method, etc. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                              |
|                          | 1-4. Establish a drug susceptibility test on the basis of genetic information from drug resistant strains of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                              |
|                          | 1-5. Develop the drug susceptibility test as a method for practical use in laboratories in Zambia by weighing its sensitivity against conventional method of culture method.                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                              |
|                          | 1-6. Introduce the rapid diagnostic system and the drug susceptibility test for tuberculosis on a research-based trial to participating laboratories for feasibility assessment.                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                              |
|                          | 1-7. The used specimens and isolated mycobacterial strains are stored for future development of advanced method.                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                              |
| 2                        | A rapid diagnostic tool for trypanosomiasis is developed as a method for practical use in laboratories in Zambia.                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                              |
|                          | 2-1. Collect specimens from Zambian trypanosomiasis patients for genetic analysis.                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                              |
|                          | 2-2. Develop a rapid genetic diagnostic tool for trypanosomiasis applying LAMP method.                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                              |
|                          | 2-3. Test the rapid diagnostic tool as a method for practical use in laboratories in Zambia by weighing its specificity and sensitivity against conventional methods such as microscopic examination, isolation method, PCR method, etc.              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                              |
|                          | 2-4. Introduce the rapid diagnostic tool for trypanosomiasis on a research-based trial to several laboratories for feasibility assessment.                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                              |
|                          | 2-5. The used specimens and isolated trypanosomal strains are stored for future development of advanced method.                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                              |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>3 Candidate compounds for non-clinical trials are produced with diversity-oriented synthesis method for trypanosomiasis.</b></p> <p>3-1. Plan groups of compounds with antitrypanosomal activity by systematic structural modification of lead compounds.</p> <p>3-2. Construct chemical libraries for trypanosomiasis by conducting diversity-oriented synthesis of the group of compounds in short-step chemical transformation.</p> <p>3-3. Establish <i>in vitro</i> study systems for the evaluation of activity and safety of the groups of compounds.</p> <p>3-4. Evaluate the biological activity and cytotoxicity of novel compounds in the chemical library of trypanosoma <i>in vitro</i> and accumulate the data on their structure-activity relationship.</p> <p>3-5. Identify the final candidate compound for trypanosomiasis by testing mouse model with its activity and safety.</p> <p>3-6. Develop mass production system of the final candidate compound for trypanosomiasis.</p> <p>3-7. Select the candidate compounds for non-clinical trial in trypanosomiasis by testing large animal model (livestock level) with its activity and safety.</p> <p><b>4 Research systems for the development of rapid diagnostic systems for tuberculosis and trypanosomiasis and screening of compounds for new drugs for trypanosomiasis are streamlined.</b></p> <p>4-1. Prepare and revise Standard Operating Procedure (SOP) in each research subject.</p> <p>4-2. Convene research group meetings to discuss progress of the research, achievements and safety management quarterly.</p> <p>4-3. Researchers submit monthly progress reports to research group leaders.</p> <p>4-4. Prepare annual plan documents for research operation.</p> | <p><b>Pre-Conditions</b></p> <p>(1) The approval is obtained by the ethical committee for the researches conducted in the Project.</p> <p>(2) The approval is obtained by the National Health Advisory Committee for the researches conducted in the Project.</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Remarks : \*1: Clinical specimens and isolated strains derived from human shall be used only for research activities in Zambia, and shall not be exported from Zambia. \*2: Loop-mediated isothermal amplification. \*3: Polymerase Chain Reaction. \*4: Expected year of achievement of the indicator will be set after signing of the Record of Discussion.



# Annex IV Plan of Operation (PO) (Version 0)

Project Title: The Project for Development of Control Strategies against Emerging and Re-emerging Diseases in Africa

Date: Feb 16, 2009

## Output 1:

Rapid diagnostic tools including drug susceptibility test for tuberculosis are developed as methods for practical use in laboratories in Zambia.

| Activities                                                                                                                                                                                                                               | Plan of Operation |           |           |           |               |           |           |           |               |           |           |           |               |           |           |           | Person in Charge |        | Remarks      |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------|-----------|-----------|---------------|-----------|-----------|-----------|---------------|-----------|-----------|-----------|---------------|-----------|-----------|-----------|------------------|--------|--------------|--|
|                                                                                                                                                                                                                                          | 2009              |           |           |           | 2010          |           |           |           | 2011          |           |           |           | 2012          |           |           |           | Japan            | Zambia |              |  |
|                                                                                                                                                                                                                                          | 2009 (J.F.Y.)     |           |           |           | 2010 (J.F.Y.) |           |           |           | 2011 (J.F.Y.) |           |           |           | 2012 (J.F.Y.) |           |           |           |                  |        |              |  |
|                                                                                                                                                                                                                                          | Jul - Sep         | Oct - Dec | Jan - Mar | Apr - Jun | Jul - Sep     | Oct - Dec | Jan - Mar | Apr - Jun | Jul - Sep     | Oct - Dec | Jan - Mar | Apr - Jun | Jul - Sep     | Oct - Dec | Jan - Mar | Apr - Jun |                  |        |              |  |
|                                                                                                                                                                                                                                          | 2Q                | 3Q        | 4Q        | 1Q        | 2Q            | 3Q        | 4Q        | 1Q        | 2Q            | 3Q        | 4Q        | 1Q        | 2Q            | 3Q        | 4Q        | 1Q        |                  |        |              |  |
| 1-1. Collect specimens from Zambian tuberculosis patients for genetic analysis of <i>Mycobacterium</i> strains.                                                                                                                          |                   |           |           |           |               |           |           |           |               |           |           |           |               |           |           |           |                  | CA SE  | UTH UNZA-VET |  |
| 1-2. Develop a rapid genetic diagnostic tool for tuberculosis applying LAMP method.                                                                                                                                                      |                   |           |           |           |               |           |           |           |               |           |           |           |               |           |           |           |                  |        |              |  |
| 1-3. Test the rapid diagnostic system as a method for practical use in laboratories in Zambia by weighing its specificity and sensitivity against conventional methods such as microscopic examination, culture method, PCR method, etc. |                   |           |           |           |               |           |           |           |               |           |           |           |               |           |           |           |                  | CA SE  | UTH UNZA-VET |  |
| 1-4. Establish a drug susceptibility test on the basis of genetic information from drug resistant strains of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .                                                                                         |                   |           |           |           |               |           |           |           |               |           |           |           |               |           |           |           |                  | CA SE  | UTH UNZA-VET |  |
| 1-5. Develop the drug susceptibility test as a method for practical use in laboratories in Zambia by weighing its sensitivity against conventional method of culture method.                                                             |                   |           |           |           |               |           |           |           |               |           |           |           |               |           |           |           |                  | CA SE  | UTH UNZA-VET |  |
| 1-6. Introduce the rapid diagnostic system and the drug susceptibility test for tuberculosis on a research-based trial to participating laboratories for feasibility assessment.                                                         |                   |           |           |           |               |           |           |           |               |           |           |           |               |           |           |           |                  | CA SE  | UTH UNZA-VET |  |
| 1-7. The used specimens and isolated mycobacterial strains are stored for future development of advanced method.                                                                                                                         |                   |           |           |           |               |           |           |           |               |           |           |           |               |           |           |           |                  | CA SE  | UTH UNZA-VET |  |

## Abbreviations:

LAMP: Loop-mediated Isothermal Amplification. PCR: Polymerase Chain Reaction. CA: Chief Adviser, SE: Short-time Expert, UTH: University of Medicine, UNZA-VET: School of Medicine, University of Zambia, J.F.Y.: Japanese Fiscal Year (starting from April 1 to March 31.)

# Annex IV Plan of Operation (PO) (Version 0)

Project Title: The Project for Development of Control Strategies against Emerging and Re-emerging Diseases in Africa

Date: Feb 16, 2009

## Output 2:

A rapid diagnostic tool for trypanosomiasis is developed as a method for practical use in laboratories in Zambia.

| Activities                                                                                                                                                                                                                               | Plan of Operation |           |           |           |               |           |           |           |               |           |           |           |               |           |           |           | Person in Charge |              | Remarks      |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------|-----------|-----------|---------------|-----------|-----------|-----------|---------------|-----------|-----------|-----------|---------------|-----------|-----------|-----------|------------------|--------------|--------------|--|
|                                                                                                                                                                                                                                          | 2009              |           |           |           | 2010          |           |           |           | 2011          |           |           |           | 2012          |           |           |           | Japan            | Zambia       |              |  |
|                                                                                                                                                                                                                                          | Jul - Sep         | Oct - Dec | Jan - Mar | Apr - Jun | Jul - Sep     | Oct - Dec | Jan - Mar | Apr - Jun | Jul - Sep     | Oct - Dec | Jan - Mar | Apr - Jun | Jul - Sep     | Oct - Dec | Jan - Mar | Apr - Jun |                  |              |              |  |
|                                                                                                                                                                                                                                          | 2009 (J.F.Y.)     |           |           |           | 2010 (J.F.Y.) |           |           |           | 2011 (J.F.Y.) |           |           |           | 2012 (J.F.Y.) |           |           |           |                  |              |              |  |
|                                                                                                                                                                                                                                          | 2Q                | 3Q        | 4Q        | 1Q        | 2Q            | 3Q        | 4Q        | 1Q        | 2Q            | 3Q        | 4Q        | 1Q        | 2Q            | 3Q        | 4Q        | 1Q        |                  |              |              |  |
| 2-1. Collect specimens from Zambian trypanosomiasis patients for genetic analysis.                                                                                                                                                       |                   |           |           |           |               |           |           |           |               |           |           |           |               |           |           |           | CA SE            | UNZA-VET UTH |              |  |
| 2-2. Develop a rapid genetic diagnostic tool for trypanosomiasis applying LAMP method.                                                                                                                                                   | - - -             |           |           |           |               |           |           |           |               |           |           |           |               |           |           |           |                  | CA SE        | UNZA-VET UTH |  |
| 2-3. Test the rapid diagnostic tool as a method for practical use in laboratories in Zambia by weighing its specificity and sensitivity against conventional methods such as microscopic examination, isolation method, PCR method, etc. |                   |           |           |           |               |           |           |           |               |           |           |           |               |           |           |           |                  | CA SE        | UNZA-VET     |  |
| 2-4. Introduce the rapid diagnostic tool for trypanosomiasis on a research-based trial to several laboratories for feasibility assessment.                                                                                               |                   |           |           |           |               |           |           |           |               |           |           |           |               |           |           |           |                  | CA SE        | UNZA-VET UTH |  |
| 2-5. The used specimens and isolated trypanosomal strains are stored for future development of advanced method.                                                                                                                          | - - -             |           |           |           |               |           |           |           |               |           |           |           |               |           |           |           |                  | CA SE        | UNZA-VET UTH |  |

## Abbreviations:

LAMP: Loop-mediated Isothermal Amplification, PCR: Polymerase Chain Reaction, CA: Chief Adviser, SE: Short-time Expert, UTH: University of Zambia, UNZA-VET: School of Medicine, University of Veterinary Medicine, J.F.Y.: Japanese Fiscal Year (starting from April 1 to March 31.)



## Annex IV Plan of Operation (PO) (Version 0)

Date: Feb 16, 2009

Project Title: The Project for Development of Control Strategies against Emerging and Re-emerging Diseases in Africa

### Output 3:

Candidate compounds for non-clinical trials are produced with diversity-oriented synthesis method for trypanosomiasis.

| Activities                                                                                                                                                                                         | Plan of Operation |           |           |           |               |           |           |           |               |           |           |           |               |           | Person in Charge |           | Remarks |       |          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------|-----------|-----------|---------------|-----------|-----------|-----------|---------------|-----------|-----------|-----------|---------------|-----------|------------------|-----------|---------|-------|----------|
|                                                                                                                                                                                                    | 2009              |           |           |           | 2010          |           |           |           | 2011          |           |           |           | 2012          |           |                  |           |         | Japan | Zambia   |
|                                                                                                                                                                                                    | Jul - Sep         | Oct - Dec | Jan - Mar | Apr - Jun | Jul - Sep     | Oct - Dec | Jan - Mar | Apr - Jun | Jul - Sep     | Oct - Dec | Jan - Mar | Apr - Jun | Jul - Sep     | Oct - Dec | Jan - Mar        | Apr - Jun |         |       |          |
|                                                                                                                                                                                                    | 2009 (J.F.Y.)     |           |           |           | 2010 (J.F.Y.) |           |           |           | 2011 (J.F.Y.) |           |           |           | 2012 (J.F.Y.) |           |                  |           |         |       |          |
|                                                                                                                                                                                                    | 2Q                | 3Q        | 4Q        | 1Q        | 2Q            | 3Q        | 4Q        | 1Q        | 2Q            | 3Q        | 4Q        | 1Q        | 2Q            | 3Q        | 4Q               | 1Q        |         |       |          |
| 3-1. Plan groups of compounds with antitrypanosomal activity by systematic structural modification of lead compounds.                                                                              |                   |           |           |           |               |           |           |           |               |           |           |           |               |           |                  |           |         | CA SE |          |
| 3-2. Construct chemical libraries for trypanosomiasis by conducting diversity-oriented synthesis of the group of compounds in short-step chemical transformation.                                  |                   |           |           |           |               |           |           |           |               |           |           |           |               |           |                  |           |         | CA SE |          |
| 3-3. Establish <i>in vitro</i> study systems for the evaluation of activity and safety of the groups of compounds.                                                                                 |                   |           |           |           |               |           |           |           |               |           |           |           |               |           |                  |           |         | CA SE | UNZA-VET |
| 3-4. Evaluate the biological activity and cytotoxicity of novel compounds in the chemical library of trypanosoma <i>in vitro</i> and accumulate the data on their structure-activity relationship. |                   |           |           |           |               |           |           |           |               |           |           |           |               |           |                  |           |         | CA SE | UNZA-VET |
| 3-5. Identify the final candidate compound for trypanosomiasis by testing mouse model with its activity and safety.                                                                                |                   |           |           |           |               |           |           |           |               |           |           |           |               |           |                  |           |         | CA SE | UNZA-VET |
| 3-6. Develop mass production system of the final candidate compound for trypanosomiasis.                                                                                                           |                   |           |           |           |               |           |           |           |               |           |           |           |               |           |                  |           |         | CA SE |          |
| 3-7. Select the candidate compounds for non-clinical trial in trypanosomiasis by testing large animal model (livestock level) with its activity and safety.                                        |                   |           |           |           |               |           |           |           |               |           |           |           |               |           |                  |           |         | CA SE | UNZA-VET |

### Abbreviations:

CA: Chief Adviser, SE: Short-time Expert, UTH: University of Zambia, UNZA-VET: School of Medicine, University of Veterinary Medicine, J.F.Y.: Japanese Fiscal Year (starting from April 1 to March 31.)

# Annex IV Plan of Operation (PO) (Version 0)

Project Title: The Project for Development of Control Strategies against Emerging and Re-emerging Diseases in Africa

Date: Feb 16, 2009

## Output 4:

Research systems for the development of rapid diagnostic systems for tuberculosis and trypanosomiasis and screening of compounds for new drugs for trypanosomiasis are streamlined.

| Activities                                                                                                              | Plan of Operation |           |           |           |               |           |           |           |               |           |           |           |               |           |           |           | Person in Charge |              | Remarks |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------|-----------|-----------|---------------|-----------|-----------|-----------|---------------|-----------|-----------|-----------|---------------|-----------|-----------|-----------|------------------|--------------|---------|
|                                                                                                                         | 2009              |           |           |           | 2010          |           |           |           | 2011          |           |           |           | 2012          |           |           |           | Japan            | Zambia       |         |
|                                                                                                                         | Jul - Sep         | Oct - Dec | Jan - Mar | Apr - Jun | Jul - Sep     | Oct - Dec | Jan - Mar | Apr - Jun | Jul - Sep     | Oct - Dec | Jan - Mar | Apr - Jun | Jul - Sep     | Oct - Dec | Jan - Mar | Apr - Jun |                  |              |         |
|                                                                                                                         | 2009 (J.F.Y.)     |           |           |           | 2010 (J.F.Y.) |           |           |           | 2011 (J.F.Y.) |           |           |           | 2012 (J.F.Y.) |           |           |           |                  |              |         |
|                                                                                                                         | 2Q                | 3Q        | 4Q        | 1Q        | 2Q            | 3Q        | 4Q        | 1Q        | 2Q            | 3Q        | 4Q        | 1Q        | 2Q            | 3Q        | 4Q        | 1Q        |                  |              |         |
| 4-1. Prepare and revise Standard Operating Procedure (SOP) in each research subject.                                    | -                 | -         | -         | -         | -             | -         | -         | -         | -             | -         | -         | -         | -             | -         | -         | -         | CA SE            | UTH UNZA-VET |         |
| 4-2. Convene research group meetings to discuss progress of the research, achievements and safety management quarterly. | ✕                 | ✕         | ✕         | ✕         | ✕             | ✕         | ✕         | ✕         | ✕             | ✕         | ✕         | ✕         | ✕             | ✕         | ✕         | ✕         | CA SE            | UTH UNZA-VET |         |
| 4-3. Researchers submit monthly progress reports to research group leaders.                                             | -                 | -         | -         | -         | -             | -         | -         | -         | -             | -         | -         | -         | -             | -         | -         | -         | CA SE            | UTH UNZA-VET |         |
| 4-4. Prepare annual plan documents for research operation.                                                              | ✕                 | -         | -         | -         | ✕             | -         | -         | -         | -             | ✕         | -         | -         | -             | -         | -         | -         | CA SE            | UTH UNZA-VET |         |

## Abbreviations:

CA: Chief Adviser, SE: Short-time Expert, UTH: University of Zambia, UNZA-VET: School of Medicine, University of Veterinary Medicine, J.F.Y.: Japanese Fiscal Year (starting from April 1 to March 31.)

ANNEX V Draft Record of Discussions (R/D)

(Draft)

RECORD OF DISCUSSIONS  
BETWEEN JAPAN INTERNATIONAL COOPERATION AGENCY AND  
AUTHORITIES CONCERNED OF THE GOVERNMENT OF  
THE REPUBLIC OF ZAMBIA  
ON JAPANESE TECHNICAL COOPERATION  
FOR THE PROJECT FOR <Project title>

In response to the proposal of the Government of Zambia, the Government of Japan has decided to cooperate on the Project for "<Project title>" (hereinafter referred to as "the Project") in accordance with the Agreement on Technical Cooperation between the Government of Japan and the Government of the Republic of Zambia signed on (Month) , (Day) , (Year) (hereinafter referred to as "the Agreement") and the Embassy of Japan's Note No. xx/xx dated xx xx, 200x and the Ministry of Foreign Affairs Note No. xx/xx dated xx xx, 200x.

Accordingly, Japan International Cooperation Agency (hereinafter referred to as "JICA"), the implementation agency responsible for the implementation of the technical cooperation program of the Government of Japan, will cooperate with the authorities concerned of the Government of Zambia for the Project.

JICA and the Zambian authorities concerned had a series of discussions on the framework of the Project. As a result of discussions, JICA and Zambian authorities concerned agreed on the matters referred to in the document attached hereto.

Lusaka, <date, month, year>

---

Mr. Shiro Nabeya  
Chief Representative  
Zambia Office  
Japan International Cooperation Agency  
Japan

---

Dr. Velepi Mtonga  
Permanent Secretary  
Ministry of Health  
The Republic of Zambia

Witnessed by

---

Professor Yasuhiko Suzuki  
Research Center for Zoonosis Control  
Hokkaido University  
Japan

---

Professor Stephen Simukanga  
Vice Chancellor  
University of Zambia  
The Republic of Zambia

---

Dr. Peter Mwaba  
Managing Director  
University Teaching Hospital  
The Republic of Zambia

---

Dr. Aaron Mweene  
Dean, School of Veterinary Medicine  
University of Zambia  
The Republic of Zambia

ANNEX V Draft Record of Discussions (R/D)  
THE ATTACHED DOCUMENT

I. COOPERATION BETWEEN BOTH COUNTRIES

1. The Government of the Republic of Zambia will implement the Project in cooperation with JICA.
2. The Project will be implemented in accordance with the Master Plan which is given in Annex I.

II. MEASURES TO BE TAKEN BY JICA

In accordance with the laws and regulations in force in Japan and the provisions of Article III of the Agreement, JICA, as the executing agency for technical cooperation by the Government of Japan, will take, at its own expense, the following measures according to the normal procedures of its technical cooperation scheme.

1. DISPATCH OF JAPANESE EXPERTS

JICA will provide the services of the Japanese experts as listed in Annex II. The provision of Article IV of the Agreement will be applied to the above-mentioned experts.

2. PROVISION OF MACHINERY AND EQUIPMENT

JICA will provide such machinery, equipment and other materials (hereinafter referred to as "the Equipment") necessary for the implementation of the Project as listed in Annex III. The provision of Article VIII of the Agreement will be applied to the Equipment.

3. TRAINING OF ZAMBIAN PERSONNEL IN JAPAN

JICA will receive the Zambian personnel connected with the Project for technical training in Japan.

III. MEASURES TO BE TAKEN BY THE GOVERNMENT OF THE REPUBLIC OF ZAMBIA

1. The Government of the Republic of Zambia will take necessary measures to ensure that the self-reliant operation of the Project will be sustained during and after the period of Japanese technical cooperation, through full and active involvement in the Project by all related authorities, beneficiary groups and

ANNEX V Draft Record of Discussions (R/D)

institutions.

2. The Government of the Republic of Zambia will ensure that the technologies and knowledge acquired by the Zambian nationals as a result of the Japanese technical cooperation will contribute to the economic and social development of the Republic of Zambia.
3. In accordance with the provisions of Article IV, V, VI of the Agreement, the Government of the Republic of Zambia will grant in the Republic of Zambia privileges, exemptions and benefits to the Japanese experts referred to in Article II-1 above and their families.
4. In accordance with the provisions of Article VIII of the Agreement, the Government of the Republic of Zambia will take the measures necessary to receive and use the Equipment provided by JICA under Article II-2 above and equipment, machinery and materials carried in by the Japanese experts referred to in Article II-1 above.
5. The Government of the Republic of Zambia will take necessary measures to ensure that the knowledge and experience acquired by the Zambian personnel from technical training in Japan will be utilized effectively in the implementation of the Project.
6. In accordance with the provision of Article IV-(b) of the Agreement, the Government of the Republic of Zambia will provide the services of Zambian counterpart personnel and administrative personnel as listed in Annex IV.
7. In accordance with the provision of Article IV-(a) of the Agreement, the Government of the Republic of Zambia will provide the buildings and facilities as listed in Annex V.
8. In accordance with the laws and regulations in force in the Republic of Zambia, the Government of the Republic of Zambia will take necessary measures to supply or replace at its own expense machinery, equipment, instruments, vehicles, tools, spare parts and any other materials necessary for the implementation of the Project other than the Equipment provided by JICA under Article II-2 above.
9. In accordance with the laws and regulations in force in the Republic of Zambia, the Government of the Republic of Zambia will take necessary measures to meet

## ANNEX V Draft Record of Discussions (R/D)

the running expenses necessary for the implementation of the Project.

### IV. ADMINISTRATION OF THE PROJECT

1. Director, Public Health and Research, Ministry of Health (hereinafter referred to as "MoH"), as the Project Director, will bear overall responsibility for the administration and implementation of the Project.
2. Deputy Director, Public Health and Research, MoH, as the Project Manager, will be responsible for the managerial and technical matters of the Project.
3. Principle Surveillance and Research Officer, MoH, as the Project Coordinator, shall be responsible for day-to-day running of project activities from Zambian side with the Japanese Project Coordinator, supporting the Project Manager.
4. The Japanese Chief Advisor will provide necessary recommendations and advice to the Project Director, the Project Manager and the Zambian Project Coordinator on any matters pertaining to the implementation of the Project.
5. Japanese Project Coordinator will coordinate the Project on Japanese side with the Zambian Project Coordinator, supporting the Chief Advisor.
6. The Japanese experts will give necessary technical guidance and advice to Zambian counterpart personnel on technical matters pertaining to the implementation of the Project.
7. For the effective and successful implementation of technical cooperation for the Project, a Joint Coordinating Committee will be established whose functions and composition are described in Annex VI.

### V. JOINT EVALUATION

Evaluation of the Project will be conducted jointly by JICA and the Zambian authorities concerned, at the middle and during the last six months of the cooperation term in order to examine the level of achievement.

### VI. CLAIMS AGAINST JAPANESE EXPERTS



## ANNEX V Draft Record of Discussions (R/D)

In accordance with the provision of Article VII of the Agreement, the Government of the Republic of Zambia undertakes to bear claims, if any arises, against the Japanese experts engaged in technical cooperation for the Project resulting from, occurring in the course of, or otherwise connected with the discharge of their official functions in the Republic of Zambia except for those arising from the willful misconduct or gross negligence of the Japanese experts.

## VII. MUTUAL CONSULTATION

There will be mutual consultation between JICA and the Government of the Republic of Zambia on any major issues arising from, or in connection with this attached document.

## VIII. MEASURES TO PROMOTE UNDERSTANDING OF AND SUPPORT FOR THE PROJECT

For the purpose of promoting support for the Project among the people of the Republic of Zambia, the Government of the Republic of Zambia will take appropriate measures to make the Project widely known to the people of the Republic of Zambia.

## IX. TERM OF COOPERATION

The duration of the technical cooperation for the Project under this attached document will be four years from <date, month, year>.

- ANNEX I MASTER PLAN
- ANNEX II LIST OF JAPANESE EXPERTS
- ANNEX III LIST OF MACHINERY AND EQUIPMENT
- ANNEX IV LIST OF ZAMBIAN COUNTERPART AND ADMINISTRATIVE  
PERSONNEL
- ANNEX V LIST OF BUILDINGS AND FACILITIES
- ANNEX VI JOINT COORDINATING COMMITTEE

## ANNEX I MASTER PLAN

### Project Purpose

Research and development capacity of Zambian research institutes for rapid diagnostic tools and screening of candidate compounds for new drugs for trypanosomiasis are improved through collaborative research activities with Japanese research institutes.

### Outputs

1. Rapid diagnostic tools including drug susceptibility test for tuberculosis are developed as methods for practical use in laboratories in Zambia.
2. A rapid diagnostic tool for trypanosomiasis is developed as a method for practical use in laboratories in Zambia.
3. Candidate compounds for non-clinical trials are produced with diversity-oriented synthesis method for trypanosomiasis.
4. Research systems for the development of rapid diagnostic systems for tuberculosis and trypanosomiasis and screening of compounds for new drugs for trypanosomiasis are streamlined.

### Activities

- 1-1. Collect specimens from Zambian tuberculosis patients for genetic analysis of *Mycobacterium* strains.
- 1-2. Develop a rapid genetic diagnostic tool for tuberculosis applying LAMP\*<sup>1</sup> method.
- 1-3. Test the rapid diagnostic system as a method for practical use in laboratories in Zambia by weighing its specificity and sensitivity against conventional methods such as microscopic examination, culture method, PCR\*<sup>2</sup> method, etc.
- 1-4. Establish a drug susceptibility test on the basis of genetic information from drug resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis*.
- 1-5. Develop the drug susceptibility test as a method for practical use in laboratories in Zambia by weighing its sensitivity against conventional method of culture method.
- 1-6. Introduce the rapid diagnostic system and the drug susceptibility test for tuberculosis on a research-based trial to participating laboratories for feasibility assessment.
- 1-7. The used specimens and isolated mycobacterial strains are stored for future development of advanced method.
  
- 2-1. Collect specimens from Zambian trypanosomiasis patients for genetic analysis.
- 2-2. Develop a rapid genetic diagnostic tool for trypanosomiasis applying LAMP method.
- 2-3. Test the rapid diagnostic tool as a method for practical use in laboratories in Zambia by weighing its specificity and sensitivity against conventional methods such as microscopic examination, isolation method, PCR method, etc.



ANNEX V Draft Record of Discussions (R/D)

2-4. Introduce the rapid diagnostic tool for trypanosomiasis on a research-based trial to several laboratories for feasibility assessment.

2-5. The used specimens and isolated trypanosomal strains are stored for future development of advanced method.

3-1. Plan groups of compounds with antitrypanosomal activity by systematic structural modification of lead compounds.

3-2. Construct chemical libraries for trypanosomiasis by conducting diversity-oriented synthesis of the group of compounds in short-step chemical transformation.

3-3. Establish *in vitro* study systems for the evaluation of activity and safety of the groups of compounds.

3-4. Evaluate the biological activity and cytotoxicity of novel compounds in the chemical library of trypanosoma *in vitro* and accumulate the data on their structure-activity relationship.

3-5. Identify the final candidate compound for trypanosomiasis by testing mouse model with its activity and safety.

3-6. Develop mass production system of the final candidate compound for trypanosomiasis.

3-7. Select the candidate compounds for non-clinical trial in trypanosomiasis by testing large animal model (livestock level) with its activity and safety.

4-1. Prepare and revise Standard Operating Procedure (SOP) in each research subject.

4-2. Convene research group meetings to discuss progress of the research, achievements and safety management quarterly.

4-3. Researchers submit monthly progress reports to research group leaders.

4-4. Prepare annual plan documents for research operation.

Remarks: \*1: Loop-mediated Isothermal Amplification、\*2: Polymerase Chain Reaction

ANNEX II LIST OF JAPANESE EXPERTS

1. Long-term experts

(1) Project Coordinator

2. Short-term experts

(1) Chief Advisor/Tuberculosis Diagnostics Development

(2) Trypanosomiasis: Diagnostics Development, Candidate compounds screening

(3) Tuberculosis: Diagnostics Development

(4) Other researchers to be dispatched several times for each research topic according to a plan to be developed based on mutual agreement of both sides

ANNEX V Draft Record of Discussions (R/D)

ANNEX III LIST OF MACHINERY AND EQUIPMENT

ANNEX V Draft Record of Discussions (R/D)

ANNEX IV LIST OF ZAMBIAN COUNTERPART AND ADMINISTRATIVE PERSONNEL

1. Project Director:  
Director, Public Health and Researches, Ministry of Health
2. Project Manager:  
Deputy Director, Public Health and Researches, Ministry of Health
3. Project Coordinator:  
Principle Surveillance and Research Officer, Ministry of Health
4. Researchers of Department of Laboratory Services, University Teaching Hospital,  
Ministry of Health
5. Researchers of School of Veterinary Medicine, University of Zambia

ANNEX V Draft Record of Discussions (R/D)

ANNEX V LIST OF BUILDINGS AND FACILITIES

1. Office space in department of laboratory services, University Teaching Hospital,  
Ministry of Health
2. Research space in department of laboratory services, University Teaching Hospital,  
Ministry of Health
3. Research space in School of Veterinary Medicine, University of Zambia  
Existing equipments for research activities

ANNEX VI JOINT COORDINATING COMMITTEE

1. Functions

- (1) To formulate and authorize the annual activity plan of the Project
- (2) To endorse major achievements and products of the Project
- (3) To monitor and review overall progress and supervise the Project
- (4) To review and discuss on major issues arising from or concerning the Project

2. Composition

(2) Composition

1) Chairperson:

Director, Public Health and Researches, Ministry of Health

2) Members:

Deputy Director, Public Health and Researches, Ministry of Health

Representative from Public Health and Researches, Ministry of Health

Managing Director, University Teaching Hospital

Dean, School of Medicine, University of Zambia

Dean, School of Veterinary Medicine, University of Zambia

Leaders of research groups

JICA long-term experts and Japanese Chief Advisor and/ or representative (s)  
from Hokkaido University

Representatives from JICA Zambia Office

3) Associate Members:

Representatives from Japan Science and Technology Agency

Representative from Ministry of Agriculture and Cooperatives

Representative from National Science and Technology Council

Representative from World Health Organization

Representatives from Embassy of Japan