

地球規模保健課題解決推進のための研究事業（日米医学協力計画）
「日米医学協力計画の若手・女性育成のための日米共同研究公募」
事後評価 課題評価委員会における主な指摘事項

研究開発課題名	フィリピンへのベダキリンおよびデラマニドの導入が与えた各薬剤耐性発生状況に関するインパクト解析 / Impact of bedaquiline (BDQ) and delamanid (DLM) introduction to the Philippines on the prevalence of BDQ and DLM resistant tuberculosis.
研究開発機関	国立病院機構近畿中央呼吸器センター
研究開発代表者	吉田 志緒美
研究期間	令和2年9月15日-令和5年3月31日

○評価委員会コメント

強み：

- 薬剤耐性結核菌の出現頻度の実態の把握と、菌ゲノム検証による耐性菌リスクの解明を目指した研究であり、日米医学協力計画のための取組に資するものである。薬剤感受性試験はある程度進み、日本・フィリピン間では密接な連携が行われた。COVID-19 パンデミックの影響で研究は遅れたが、繰越延長が認められた結果、ある程度のリカバリーはみられた。今後、パンデミックの影響は小さくなると思われ、また技術的な課題についても対応を行っており、今後の展開は期待できる。
- 本研究は、日米医学協力計画が対象とするアジア地域の国々うち、特に結核対策が強く求められているフィリピンでの新規抗結核薬導入の影響を見るものであり、重要な取り組みができたものといえる。実際にフィリピンで分離された結核菌株が着実に日本に輸入され、二国間で同様のプロトコールでベダキリンおよびデラマニドの導入前と導入後の臨床分離菌株におけるそれぞれの薬剤感受性試験が実施され、フィリピンにおいてベダキリンおよびデラマニドに対する耐性頻度が低く、両剤による治療が有効であることが明らかとなった。構築された表現型-ゲノム配列データベースの今後の利用が期待される。
- 初年度はMOU/MTAの締結、菌株の輸送、MICプレートの作成などが行われた。次年度は結核菌のゲノム解析とMIC測定およびMGITによる薬剤感受性試験が行われた。最終年度は、引き続き日比両国でのゲノム解析と薬剤感受性試験が行われた。その結果、両薬剤導入後も耐性頻度は低いことが明らかとなり、提案内容の

前半部分（新規抗菌薬に焦点を当てた MIC 測定技術の確立と移転）については進展が見られた。

- 日本の抗酸菌検査の専門家と結核高蔓延国フィリピンの結核対策を担う研究者の共同研究で、多剤耐性結核治療における新薬の導入が結核菌に与える影響の解析を目指している。フィリピンにてサンプルを収集して、MOU 等を締結後、日本にも移送して解析している。薬剤感受性などの基本情報については、双方での解析結果を照合し、データの信憑性を確保している。ベダキリンとデラマニド導入で、薬剤耐性結核菌集団にどのような変化がもたらされたのかについての解析結果を待ちたい。他地域で実施されている、類似研究結果との比較も興味深い。
- 日本・フィリピン間では密接な連携が行われたようで、少なくとも薬剤感受性検査の標準化を実施し課題も抽出された。日本側の実施体制は、遺伝子解析、薬剤感受性試験の両方を実施するのに十分であったといえる。

弱み：

- カスタム設計した微量液体希釈プレートを用いて 12 種類の抗結核化合物の MIC を測定した。その結果、“skip wells”や“tailing”が発生し、フィリピン国側で解釈しにくい結果となり、MIC 測定において技術的な課題が明らかとなった。また、ゲノム解析についてはデータ解析中であり、耐性に関連するリスクファクター解析も DLM の耐性状況を確認するまで保留とのこと。本研究における米国側研究者の contribution がよくわからない。
- 「フィリピンと米国は共同で、ベダキリンおよびデラマニドの導入前（2014-2015）と導入後（2018-2020）に罹患した耐性結核患者から分離された菌株をポピュレーションベースで収集し、データベースの更新を進めた」との記載はあるが、米国側研究者が遠隔でどのように関与したかははっきりしない。
- 後半部分のゲノム解析については COVID-19 の影響を受けた模様だが、報告書に記載がないために評価が難しい。MIC 測定法の確立の次のステップがやや不明確である。また、米国サブチームの研究開発達成状況が不明である。
- 研究目的である、“ベダキリンおよびデラマニドの導入が与えた各薬剤耐性発生状況に関するインパクト解析”については、特にゲノム特性について解析途上とのこと、研究成果がまとまっておらず、目的を達成出来たかについて評価することが難しい。