

タイ王国
デング感染症等治療製剤研究開発プロジェクト
詳細計画策定調査・実施協議報告書

平成21年7月
(2009年)

独立行政法人国際協力機構
人間開発部

序 文

タイ王国（以下、「タイ」と記す）を含む東南アジア地域では、デング熱をはじめとして、インフルエンザ、ボツリヌス中毒症などの再興感染症が多く見られ、この地域から感染が国境を越えて拡大することが懸念されています。

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「地球規模課題に対応する科学技術協力」事業のうち感染症に関する案件の一つとして、タイ保健省より「新興・再興感染症治療剤の開発と実用化プロジェクト（要請時の名称）」が要請され、また、日本側研究協力機関である大阪大学より独立行政法人科学技術振興機構に対し申請が行われました。

今般、独立行政法人国際協力機構は、タイ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、当該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、分析することを目的として、2008年12月に詳細計画策定調査を実施しました。

本報告書は、上記詳細計画策定調査およびその後の実施協議の結果を取りまとめたものです。ここ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 7月

独立行政法人国際協力機構

人間開発部長 西脇 英隆

目 次

序 文
略語表
地 図
写 真

事業事前評価表

第1章 詳細計画策定調査の概要	1
1-1 調査実施の経緯と目的	1
1-2 調査団員	2
1-3 調査日程	2
1-4 調査結果	3
1-5 主要面談者	12
第2章 プロジェクトの概要・背景	14
2-1 プロジェクト概要	14
2-2 タイにおける医薬品承認体制	18
第3章 プロジェクトの事前評価	22
3-1 妥当性	22
3-2 有効性	22
3-3 効率性	23
3-4 インパクト	23
3-5 自立発展性	23
3-6 実現可能性	24
付属資料	
1. 討議議事録 (R/D)、プロジェクト・デザイン・マトリックス (PDM)、 活動計画 (PO)	27
2. 詳細計画策定調査協議議事録 (ミニッツ)	61

略 語 表

BSL	Bio Safety Level	バイオセーフティレベル
CHO	Chinese Hamster Ovary	チャイニーズハムスター卵巣
C/P	Counterpart	カウンターパート
CRA	Collaborative Research Agreement	共同研究合意文書
DMSc	Department of Medical Sciences	(タイ保健省) 医科学局
FDA	Food and Drug Administration	食品医薬品局
FS	Faculty of Science	(マヒドン大学) 理学部
FTM	Faculty of Tropical Medicine	(マヒドン大学) 熱帯医学部
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施基準
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施基準
GMP	Good Manufacturing Practice	医薬品および医薬部外品の製造管理 および品質管理の基準
GPO	Governmental Pharmaceutical Organization	(タイ) 政府製薬公社
ICB	International Center for Biotechnology	(大阪大学) 生物工学国際交流センター
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
JPY	Japanese Yen	日本円
JST	Japan Science and Technology Agency	独立行政法人科学技術振興機構
MAb	Monoclonal Antibody	単クローン抗体
MBC	Medical Biotechnology Center	(タイ保健省医科学局) 医学生物工学センター
MBL	Medical and Biological Laboratories, Ltd.	(株) 医学生物学研究所
MoPH	Ministry of Public Health	(タイ) 保健省
MU	Mahidol University	マヒドン大学
NIH	National Institute of Health	(タイ保健省医科学局) 国立衛生研究所
ODA	Official Development Assistance	政府開発援助
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
RCC-ERI	Thailand-Japan Research Collaboration Center on Emerging and Re-emerging Infections	(大阪大学微生物病研究所) タイー日本新興・再興感染症共同研究センター

R/D	Record of Discussions	協議議事録
RIMD	Research Institute for Microbial Diseases	(大阪大学) 微生物病研究所
SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome	重症急性呼吸器症候群
SMO	Site Management Organization	治験施設支援機関
SOP	Standard Operating Procedure	標準操作手順書
TICA	Thailand International Development Cooperation Agency	タイ国際開発協力機関



ノンタブリ：
保健省医科学局
国立衛生研究所

バンコク：
マヒドン大学



国立衛生研究所外観



国立衛生研究所内の実験室



マヒドン大学熱帯医学部内の実験室



マヒドン大学理学部内の実験



タイ側との協議



ミニッツ署名

事業事前評価表

1. 案件名（国名）
国名：タイ王国 案件名：デング感染症等治療製剤研究開発プロジェクト
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 タイ王国（以下、「タイ」と記す）は近年目覚ましい経済的・社会的発展を遂げ、保健医療セクターにおいても持続的な発展が見られ、感染症対策でも取り組みを進めている。しかしながら、タイでは数多くのデングウイルス感染例が報告され（2008年36,943人）、世界的にも年間5,000万人が感染し、25万人の重症例化を見る、いまだ対策の必要な重要感染症の一つとして認識されている。また、タイにおける鳥インフルエンザのヒト感染例は25例で2006年を最後に報告がなくなっているが、周辺国ではいまだ感染症例の報告が続いている。ヒト-ヒト感染する新型インフルエンザへと変異した場合、瞬く間に世界中へと伝播し、甚大な被害が予想されるため、緊急の対策が必要である。また、タイにおけるボツリヌス中毒症は2006年にアウトブレイクが観察されている。歴史的にも最大規模の集団発生で、最終患者数209症例であった。タイ国内にボツリヌス抗毒素製剤の備蓄がなく、英国、米国、日本などが抗毒素製剤を提供した経緯がある。 デングウイルス感染に対しては、対症療法のみであり、治療薬はいまだ実用化されていない。また、新興感染症である鳥インフルエンザに対しても抗ウイルス薬が使用されているが有効な治療につながる薬の開発が求められている。ボツリヌス中毒症に対しても、上述のアウトブレイクを経験したタイにおいては特に新たな治療薬の開発が望まれている。感染症分野におけるタイ人研究者は隣国に比べても比較的高いレベルにあり、これまで国外研究機関との連携により、多くの研究者の能力向上が実現しているが、後述する細胞工学技術および遺伝子工学技術を用いた新たな治療製剤開発に関する技術・能力は発展途上段階にあるとあってよい。また、多くの検体を取り扱う国立衛生研究所と臨床試験を含む医薬品開発に大きな役割を果たしている大学研究機関との連携体制はなく、組織横断的な協力のもと各機関が一丸となり、有効性、効率性の高い医薬品開発体制の構築が必要となっている。
(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 タイは中進国入りに向けて発展していくなかで、保健医療分野への政策を強化している。保健医療に係る国家予算も徐々に増加し、1993年度は政府支出累計の5.8%から2004年度には7.6%へと上昇している。2001年には、国民皆保険制度を開始し、2004年には国民の75.2%をカバーするにいたっている。しかしながら、サービスの質や持続性に関する問題も残され、取り組みが必要である。 感染症対策については、2003年の重症急性呼吸器症候群（SARS）の発生、2004年からの鳥インフルエンザのヒト感染（全25症例中、死亡17症例）などを契機として国家的な取り組みが開始され、保健省（MoPH ¹ ）、農業・協同組合省、天然資源環境省、動物衛生研究所、WHOの代表者からなる「鳥インフルエンザ感染制御のための国家委員会 ² 」を設立している。タイ保健省においても、2008年9月に2009年度の保健政策大綱7項目を発表

¹ MoPH : Ministry of Public Health

² National Committee for Avian Influenza Control

し、「鳥インフルエンザなどの伝染病流行や自然災害に対応できる緊急医療システムの確立」を重点政策の一つに挙げている。

第十次国家保健開発計画2007～2011では、新興・再興感染症の治療体制の構築や、危険因子への対策、保健面での消費者保護が掲げられている。本事業では、鳥インフルエンザのような新興感染症だけでなく、タイにおいて重要な再興感染症であるデング熱／デング出血熱、消費者保護の観点から対策が求められているボツリヌス中毒症にも焦点を当てており、我が国の最新の技術を用いた治療製剤開発研究を通じたタイ科学技術の向上は、タイの感染症対策能力強化に裨益するものである。

(3) 保健医療セクターに対する我が国およびJICAの援助方針と実績

我が国の対タイ経済協力計画（2006年5月）においては、中進国へと成長を続けるタイのオーナーシップと日本とのパートナーシップを評価し、SARSのような感染症や広域の自然災害が重大な状況が発生した場合には、我が国として積極かつ迅速な協力を行うとしている。対タイ協力分野のうち、人間の安全保障の視点から重要な問題のうち、感染症対策など他国との共通課題として対応が必要なものについては技術協力を活用している。

JICAのタイ国別援助実施方針でも、感染症などグローバルイシューへの対応能力強化を重要な協力項目としてあげている。感染症への対応としては、無償資金協力により1986年に建設されたタイ国立衛生研究所（NIH³）を皮切りに、NIHの感染症分野の研究能力強化を目的とした「国立感染症研究所プロジェクト」（1985～1994年）、NIHを拠点としたエイズに関する研究機能および公衆衛生活動強化のための「エイズ予防対策プロジェクト」（1993～1996年）を実施した。さらに、「国立衛生研究所機能向上プロジェクト」（1999～2004年）と継続した技術協力を実施してきた。

広域の取り組みとしても、マヒドン大学アセアン保健開発研究所を拠点としたメコン地域のエイズ対策の人材育成を目的とした「HIV/AIDS地域協力センタープロジェクト」（2005～2008年）や、鳥インフルエンザを含む越境性家畜疾病の監視体制の構築を目的とした「カンボジア、ラオス、マレーシア、ミャンマー、タイおよびベトナムにおける家畜疾病防除計画地域協力プロジェクト（フェーズ2）」（2008～2011年、同フェーズ1は2001～2006年）の技術協力を実施してきた。

(4) 他の援助機関の対応

世界銀行、UNDP、USAID、WHOなどがタイを拠点として周辺国を中心に、マラリア、HIV/エイズ、結核などを主要テーマとして地域協力を推進している。

また、米国疾病対策予防センター（USCDC）は、2001年にMOPHとの共同プログラムである「国際新興感染症プログラム（IEIP⁴）」を開始し、①サーベイランス、②調査研究、③アウトブレイク対応と準備、④トレーニングと能力強化、⑤ラボネットワーク構築と能力強化の5本柱の活動を展開している。②の調査研究にはデングを含む発熱性疾患の研究が含まれるが、病因学的研究であり、研究のアプローチは治療製剤研究開発を主眼とする本事業とは異なり、重複はない。

³ NIH : National Institute of Health

⁴ IEIP : International Emerging Infections Program

(5) 本事業の背景となる日本とタイの関係

本事業の日本側研究機関である大阪大学微生物病研究所は、本事業のタイ側研究機関である保健省医科学局NIH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。2005年には、医科学局内に感染症協同研究センターを設置し、タイの感染症に関する疫学的研究や基礎的研究を継続してきた。こうして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、タイ政府はODA事業の要請を行い、一方、大阪大学は、独立行政法人科学技術振興機構に対して本プロジェクトを研究課題として提出し、「地球規模課題対応国際科学技術協力」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

デング熱をはじめとして、鳥インフルエンザを含むインフルエンザ、ボツリヌス中毒症などの新興・再興感染症が、人口規模が大きい東南アジア地域に多く見られ、この地域から感染が国境を越えて拡大することが懸念されている。本事業は、東南アジア地域における主導的立場にあるタイにおいて、タイで重要と考えられる感染症を引き起こす病原体（デングウイルス、鳥インフルエンザを含むインフルエンザウイルス、ボツリヌス菌）に対する、治療を目的としたヒト型単クローン抗体⁵を作製し、大量生産が可能な発現系を確立することにより、対象感染症の治療製剤候補作製をめざすものである。また、デング出血熱に対して有効な、植物および昆虫由来細菌を含むタイ原産微生物からの新規機能物質の探索も、同時に行う。

我が国の科学技術力を活用しつつ、タイ側との共同研究による技術の開発・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、タイ保健省および関連研究機関（国立衛生研究所、マヒドン大学）の研究開発能力向上を図ることを本事業の目的とする。

(2) プロジェクトサイト／対象地域名

バンコク、ノンタブリ

(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、感染症、特にデング出血熱に対する治療薬に関するタイ研究機関の研究開発能力が向上する。

＜指標・目標値＞

デング出血熱に対する治験薬候補が作製される。（注：インフルエンザ、ボツリヌス中毒症に対する治験薬候補についても作製状況をモニタリングするが、デング出血熱に対する治験薬候補の作製を主たる指標とする。）

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

a) 成果1：タイ人および日本人研究者が協働し、デング出血熱、インフルエンザ、ボツリヌス中毒症を対象とするヒト型単クローン抗体が作製され、有効性・安全性評価が実施される。

⁵ 単クローン抗体は、リンパ球と融合パートナー細胞株とを融合して得られるハイブリドーマから分泌され、特異的に抗原を認識し結合する。ヒト型単クローン抗体とは、完全にヒト由来の単クローン抗体であり、次世代バイオ医薬として大きく期待される。

<活動>

1-1. デングウイルス ヒト型単クローン抗体の作製と有効性・安全性評価

- 1-1-1. 検体を採取し、選別を行う。
- 1-1-2. デング感染症患者から得た検体を用いてヒト型単クローン抗体候補物質を作製する。
- 1-1-3. ヒト型単クローン抗体のデングウイルス中和活性を判定する実験系を確立し、候補物質のスクリーニングを実施する。
- 1-1-4. デングウイルスに対するヒト型単クローン抗体の有効性・安全性評価のための動物実験系を確立し、最終候補物質を同定する。
- 1-1-5. *ヒト型単クローン抗体IgG可変領域のクローニング実験系を確立し、遺伝子組み換え抗体IgGを作製する。
- 1-1-6. *チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞および植物バイオテクノロジーを用いたヒト型単クローン組み換え抗体IgG発現系を確立する。

1-2. インフルエンザウイルス ヒト型単クローン抗体の作製と有効性・安全性評価

- 1-2-1. 検体を採取し、選別を行う。
- 1-2-2. インフルエンザ患者から得た検体を用いてヒト型単クローン抗体候補物質を作製する。
- 1-2-3. ヒト型単クローン抗体のインフルエンザウイルス中和活性を判定する実験系を確立し、候補物質のスクリーニングを実施する。
- 1-2-4. インフルエンザウイルスに対するヒト型単クローン抗体の有効性・安全性評価のための動物実験系を確立し、最終候補物質を同定する。
- 1-2-5. *ヒト型単クローン抗体IgG可変領域のクローニング実験系を確立し、遺伝子組み換え抗体IgGを作製する。
- 1-2-6. *CHO細胞を用いたヒト型単クローン組み換え抗体発現系を確立する。

1-3. (ボツリヌス毒素 ヒト型単クローン抗体の作製と有効性・安全性評価^{注2})

- 1-3-1. タイでアウトブレイクを引き起こす可能性のあるボツリヌス菌のタイピングを行う。
- 1-3-2. ヒト型単クローン抗体のボツリヌス毒素中和活性を判定する実験系を確立し、候補物質のスクリーニングを実施する。
- 1-3-3. *ヒト型単クローン抗体IgG可変領域のクローニング実験系を確立し、遺伝子組み換え抗体IgGを作製する。
- 1-3-4. *CHO細胞を用いたヒト型単クローン抗体発現系を確立する。

(注1)：*で示した活動は、前段の研究過程で効果的な抗体を産生するクローンが得られた場合に実施する。

(注2)：活動1-3のボツリヌス毒素に関する研究は、「(9) その他特記事項 2) ボツリヌス毒素に関する研究」参照

<指標・目標値>

- 1-1. 2010年までに、デングウイルスに対するヒト型単クローン抗体が作製される。
 - 1-2. 2012年までに、有効性・安全性試験を経て、感染症、特にデングウイルスに対するヒト型単クローン抗体の最終候補物質が同定される。
- b) 成果2：タイ人および日本人研究者が協働し、デング出血熱に対して有効な、植物および昆虫由来細菌を含むタイ原産微生物からの新規機能物質が探索され、有効性・安全性評価が実施される。

<活動>

- 2-1. 植物および昆虫由来細菌を含むタイ原産微生物からの抽出物を既存物質のデータベースと照合することにより、新規物質の同定を行う。
- 2-2. 新規物質から抗 Dengue ウイルス活性を有する新規機能物質を選別する。
- 2-3. 候補物質の有効性・安全性評価のための動物実験系を確立し、最終候補物質を同定する。

<指標・目標値>

- 2-1. 2010年までに、Dengue ウイルスに対する植物および昆虫由来細菌を含むタイ原産微生物からの新規機能物質が同定される。
- 2-2. 2012年までに、有効性・安全性試験を経て、Dengue ウイルスに対する新規機能物質の最終候補物質が同定される。

c) 成果 3 : 生物製剤等の研究体制および薬事対応体制が整備される。

<活動>

- 3-0. 研究実施活動のための実験室を整備する。
- 3-1. 研究課題ごとの標準操作手順書を整備する。
- 3-2. 作業部会を組織し、2か月に1回、研究の進捗、成果、安全管理について協議する。
- 3-3. 各タイおよび日本人研究者が研究進捗報告書を月1回作成する。
- 3-4. 年間研究実施計画書を作成する。
- 3-5. 生物製剤等の非臨床試験および臨床試験実施要領が整備される。
- 3-6. GLP⁶に係る訓練および指導を実施する。

<指標・目標値>

- 3-1. 研究課題ごとの標準操作手順書が作成・改訂される。
- 3-2. 作業部会が組織され、2か月に1回、研究の進捗、成果、安全管理について協議される。
- 3-3. タイ人および日本人研究者による月例研究進捗報告書が作成される。
- 3-4. タイ側と日本側が協力して年間研究実施計画書が作成される。

3) 投入の概要

<日本側>

- ・ 専門家派遣
 - ① 業務調整 1 人 (長期専門家)
 - ② チーフアドバイザー、ウイルス実験、細菌実験、新規物質検索、細胞操作技術、遺伝子操作技術など (短期専門家)
- ・ 供与機材
単クローン抗体作製・スクリーニング・細胞操作・遺伝子操作用実験機器
新規物質検索性用実験機器
- ・ 本邦研修 10人程度/年×4年
- ・ 在外事業強化費

<タイ側>

- ・ C/Pの配置
- ・ 施設および資機材

⁶ Good Laboratory Practice: 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準。非臨床試験の動物における安全性試験データの質の信頼性を確保するため、動物実験などの作業の標準化、記録、監査体制、機械、施設などを規定したもの。

- ①NIH内、マヒドン大学熱帯医学部および理学部内事務スペース
 - ②保健省医科学局内の既存バイオセーフティレベル (BSL)-2実験室
 - ③マヒドン大学熱帯医学部内のBSL-2実験室スペース
 - ④マヒドン大学熱帯医学部内実験室スペースの改修費
 - ⑤マヒドン大学熱帯理学部内の既存実験室スペース
- ・ローカルコスト (研究活動のための経常経費)

(4) 総事業費／概算協力額

4.1億円

(5) 事業実施スケジュール (協力期間)

2009年7月から2013年7月まで (4年間)

(6) 事業実施体制 (実施機関／C/P)

<日本側>

代表：国立大学法人大阪大学 微生物病研究所

参画：国立大学法人大阪大学 生物工学国際交流センター、(株)医学生物学研究所

<タイ側>

代表：保健省医科学局 (NIH)

参画：マヒドン大学熱帯医学部、マヒドン大学理学部

(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：本事業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標準作業手順書に従い、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

労働人口のインフルエンザ、デング、ボツリヌス感染は労働生産性の低下を来し、貧困削減を阻害するため、間接的ではあるが、本事業で実施する治療剤開発研究は貧困削減の促進に裨益する。本事業の貧困削減に対する負のインパクトは想定されない。

3) ジェンダー

特になし。

(8) 他ドナー等との連携

特になし。

(9) その他特記事項

1) 臨床試験（治験）の取扱い

医薬品・医療機器の開発・製造・販売を目的とする治験およ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としては実施しない。よって、本事業に治験等の実施は含まないが、生物製剤のGCP⁷、GLP、GMP⁸に関する研修・指導・助言等（個別の治験に関するものは除く）はJICA事業に含まれるものとし、本事業の活動にも加えている。

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、治験等に係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・タイの合意文書で確認している。

タイにおける医薬品承認申請はタイ薬事法により規制され、食品医薬品局（FDA）が担当部局である。臨床試験は日本と同じICH-GCP⁹基準に従っており、ガイドラインも発効されているが、遺伝子組み換え医薬品製剤開発に係るガイドラインは未整備（専門委員会の組織は検討中）である。将来的に日本とタイの双方で医薬品承認申請を行う場合には、非臨床試験、臨床試験共に日本の基準をクリアした実施が必要となる。

2) ボツリヌス毒素に関する研究の実施

ボツリヌス毒素は極めて毒性が強く、ごく微量の暴露であっても致死的となりうる神経毒であり、取扱いには十分注意が必要である。日本においては、2007年6月1日施行の感染症法に基づき、検査、治療、医薬品その他厚生労働省令で定める製品の製造または試験研究目的にボツリヌス菌・毒素を所持する者は、「感染症発生予防規程の届出」「病原体等取扱主任者の選定」「教育訓練」等が義務づけられている。

本事業で実施するボツリヌス毒素に関する研究においても、ボツリヌス毒素取扱者の安全を確保する目的と、ヒト型単クローン抗体作製に用いる末梢血単核球採取のために、取扱者へのボツリヌストキソイド接種が必要になるが、本件については大阪大学の倫理委員会の承認を得ることがまず必要である。次に、タイFDAがボツリヌストキソイドの使用を認め、かつタイ側研究機関の倫理委員会が本研究を承認することが必須である。さらに、本事業の関係者で構成する合同調整委員会の承認を得ることも求められる。本研究については上記の条件を満たせば順次可能な件から実施することとしている。

4. 外部条件・リスクコントロール

(1) プロジェクト目標までの外部条件

タイ側が必要な予算を分配する。

(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

患者検体からのヒト型単クローン抗体作製を含めた研究に対し、倫理委員会からの承認が得られる。

⁷ Good Clinical Practice : 医薬品の臨床試験の実施の基準

⁸ Good Manufacturing Practice : 医薬品および医薬部外品の製造管理および品質管理の基準

⁹ ICH-GCP : International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use

5. 過去の類似案件の評価結果と本事業への教訓

「国立衛生研究所能力向上プロジェクト」(1999～2004年)では、我が国の国立感染症研究所、東京大学、大阪大学などの協力を得て、NIHにおけるエイズおよび新興・再興感染症についての研究能力を向上させることを目的として、感染症の診断・検査技術の向上、病原体情報の解析などの支援を行い、満足のいくレベルで目的を達成した。教訓としては、①20年以上にわたる長い協力関係のなかで築いた日本・タイ双方との良好な人間関係が技術移転の円滑な実施につながったこと、②プロジェクトで移転した技術によって、日本の研究所および大学との共同研究が可能になったことなどが挙げられている。

本事業は、まさに長い協力の歴史に立脚しており、同プロジェクトで移転した技術を本事業での共同研究によりさらに高められることが期待される。

6. 評価結果

(1) 妥当性

本事業は、以下の理由から極めて妥当性が高いと判断される。

- ・本事業で取り扱う新興・再興感染症は、タイのみならず、世界的に喫緊の対応が必要である地球規模の課題である。政策的にも、タイのみならず世界的な取り組みがなされており、各国とも最大限の行政努力を重ねている。デングウイルス感染は世界中で年間5,000万人という莫大な感染例があり、効果的な治療剤の開発ニーズは高い。また、新型インフルエンザの世界的流行は甚大な被害が想定されており、世界的に関心が高い。ボツリヌス中毒症についても2006年にタイで歴史的にも大規模なアウトブレイクが観察され、タイ国内にボツリヌス抗毒素剤の備蓄がなく、英国、米国、日本などが抗毒素剤を提供した経緯がある。デングウイルス、インフルエンザウイルスおよびボツリヌス毒素を対象とした治療剤開発をめざす本事業は、国際社会のニーズ、被援助国のニーズおよび政策、我が国の援助政策との整合性は高い。
- ・上述したような新興・再興感染症に関する問題要因の多くが、東南アジアに潜んでいる。近隣諸国と比較しても技術力が高く、東南アジアにあって主導的な立場にあるタイにおいて、共同研究を通じた研究者の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妥当性が高い。
- ・新興・再興感染症対策に係る傾向は、開発に多額の費用と長期間を要するワクチン等の予防対策よりも、むしろ実際的な対応が可能な治療剤に向かっている。本事業では高い有効性が期待できるヒト型単クローン抗体やタイ原産微生物由来新規物質を用いた治療剤の開発を行うため、妥当性が高い。

(2) 有効性

本事業は、以下の理由から高い有効性が認められる。

- ・本事業では、ヒト型単クローン抗体およびタイ原産微生物からの新規機能物質を用いた新興・再興感染症治療剤の開発を実施する。共同研究を通してタイ人研究者はウイルス実験、細菌実験、新規物質検索、細胞操作技術、遺伝子操作技術などを習得するが、合わせて有効性・安全性の評価のための動物実験系の確立についても習得する。これらはバイオテクノロジー応用医薬品の開発に必要な技術の大部分を網羅するものであり、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。
- ・本事業はデング出血熱等の新興・再興感染症に対する治療剤候補を作製する。活動の

範囲は非臨床試験までとしているが、将来的には臨床試験の実施を視野に入れたものである。医薬品承認申請時に必要な非臨床試験データはGLP基準に従う必要があるが、本事業の活動に標準操作手順書、非臨床試験および臨床試験実施要領などの文書作成やGLPに係るトレーニングを含んでいる（活動3）ことから、C/P機関が将来的に医薬品開発機関として発展する一助とな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

本事業は、以下の理由から効率的な協力の実施が見込まれる。

- ・ヒト型単クローン抗体技術を用いた治療剤の開発は多くの時間と費用を要し、その弱毒化の問題から安全性に不安のある生ワクチンの開発に比較して、比較的短期間で候補物質の同定が期待できる効率性の高いアプローチである。
- ・マヒドン大学熱帯医学部は施設の改修を行って本研究に必要な実験室スペースを提供するが、それ以外の関係機関は既存の実験室スペース、研究機器等を最大限活用して研究活動を実施することとしているため、高い効率性が見込まれる。

（4）インパクト

本事業の実施により、以下のインパクトが想定される。

- ・ヒト型単クローン抗体は、これまで主として悪性腫瘍等に対する開発が進められてきたが、SARSなど致死率の高い急性感染性疾患において有効性が確認されたことから、感染性疾患に対しても開発が進められるようになった。本事業を通じてデングウイルス感染、鳥インフルエンザを含むインフルエンザ感染、ボツリヌス中毒症に対する治療剤候補が作製され、その後に治療剤として認められれば、タイを含む東南アジアのみならず、全世界に与える正のインパクトは計り知れない。また、抗体技術は他の疾患にも応用可能であり、将来的に多くの疾患に対する治療剤開発に波及することが期待できる。
- ・タイは東南アジアでも主導的な立場にあり、近隣諸国に対しても新興ドナーとしての役割が期待されている。本事業の実施により、同国の研究能力、問題対応能力が強化され、指導的役割を果たすことになれば、近隣諸国の感染症研究者への裨益が期待できる。
- ・ボツリヌス毒素は自然界に存在する毒素の中で最も強い毒素の一つに挙げられ、その取扱いには細心の注意が必要である。本事業では、ボツリヌス毒素取扱者の安全を確保する目的と、ヒト型単クローン抗体作製に用いる末梢血単核球採取のために、取扱者へのボツリヌストキソイド接種を研究開始の必須条件としているが、他の病原体についても研究者の安全を確保する体制を構築する必要がある。特に、本事業では複数機関が協力して研究にあたるため、各機関で安全管理を徹底する。十分な安全管理を実行することで、研究者の健康に対する負のインパクトを及ぼす危険性を回避する。
- ・研究活動に必要な実験室改修費をマヒドン大学熱帯医学部が負担することとしているが、本件に同学部の予算が充てられることで、他の活動予算を圧迫するなどバランスを欠く可能性がある。こうした事態を招かないよう、適正規模の改修とするよう同学部と密接な連携を図る。

(5) 自立発展性

本事業は、以下の理由から相手国政府によりプロジェクト終了後も継続されることが見込まれる。

- ・タイ政府は、感染症対策においては、SARSや鳥インフルエンザのアウトブレイクを契機として、新興・再興感染症への取り組みを強化している。タイ保健省は、2008年9月に2009年度の保健政策大綱7項目を発表し、「鳥インフルエンザなどの伝染病流行や自然災害に対応できる緊急医療システムの確立」を重点政策の一つに挙げており、政府のコミットメントも高い。したがって、タイ政府の予算措置や人員配置も含め、政策上の自立発展性は高いと考えられる。
- ・本事業では、共同研究を通じて、タイ研究機関の感染症、特にデング出血熱に対する治療薬等の研究開発能力が向上することをプロジェクト目標としている。具体的には、タイにこれまで存在していなかった、細胞工学技術や遺伝子工学技術を含むヒト型単クローン抗体技術が導入されるものであり、当該技術はHIV、ジフテリア毒素、破傷風毒素や腸管出血性大腸菌などに対する治療薬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れば、新たな治療剤開発の促進が期待できる。
- ・本事業では、マヒドン大学熱帯医学部内の施設を改修し本研究に必要な実験室を提供するが、同学部は本事業終了後も当該施設を「抗体技術センター」として活用する意思を表明しており、自立発展性が見込まれる。
- ・本事業は治験薬候補の作製までの非臨床試験の範囲であるが、将来的に臨床試験（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。臨床試験の実施にあたっては、タイ側の自助努力による政府医薬機関¹⁰などのGMP対応の医薬品製造施設や治験実施施設（マヒドン大学医学部付属シリラ病院など）、製薬企業、SMO¹¹等の関連機関の治験実施体制整備が必要である。

(6) 実現可能性（リソース確保、前提条件）

本事業は、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。

- ・本事業では、これまでタイに存在しなかった新しい技術を導入するが、タイ人研究者の研究能力は、東南アジアの近隣諸国と比較しても高いレベルにあるため、適切に日本人専門家の派遣が実現され、共同研究が円滑に推進できれば、プロジェクト目標の達成は実現可能であると考えられる。
- ・本事業では、人体に影響を及ぼす可能性のある物質（治療薬候補）の作製を目的としており、特に患者検体からのヒト型単クローン抗体作製を含めた研究課題に対し、倫理委員会からの承認が得られていることが前提条件となる。保健省医科学局、マヒドン大学共に、これまでの実績からみて、倫理委員会への承認申請は適切に行われることが期待できる。
- ・保健省医科学局NIHが調整役となり、マヒドン大学熱帯医学部および理学部が協力する実施体制となっている。これら機関間の連携状況はプロジェクトの進捗に影響しうる。また、タイ側カウンターパートの中には通常業務を抱え多忙な者もあり、一定の時間を研究活動に充て、成果を上げるよう適切にモニタリングする必要がある。そのため、機関間調整や研究活動の進捗モニタリングの場として作業部会を設置し、月例研究進捗報告書の提出を日タイ双方に義務づけ、それらをプロジェクト成果として管理する対策が

¹⁰ GPO : Government Pharmaceutical Organization

¹¹ Site Management Organization : 治験施設支援機関

講じられている。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はあるが、おおむね実現可能性は高いと考えられる。

7. 今後の評価計画

(1) 今後の評価に用いる主な指標

<プロジェクト目標>

感染症、特にデング出血熱に対する治験薬候補が作製される。

<成果>

- 1-1. 2010年までに、デングウイルスに対するヒト型単クローン抗体が作製される。
- 1-2. 2012年までに、有効性・安全性試験を経て、感染症、特にデングウイルスに対するヒト型単クローン抗体の最終候補物質が同定される。
- 2-1. 2010年までに、デングウイルスに対する植物および昆虫由来細菌を含むタイ原産微生物からの新規機能物質が同定される。
- 2-2. 2012年までに、有効性・安全性試験を経て、デングウイルスに対する新規機能物質の最終候補物質が同定される。
- 3-1. 研究課題ごとの標準操作手順書が作成・改訂される。
- 3-2. 作業部会が組織され、2月に1回、研究の進捗、成果、安全管理について協議される。
- 3-3. タイ人および日本人研究者による月例研究進捗報告書が作成される。
- 3-4. タイ側と日本側が協力して年間研究実施計画書が作成される。

(2) 今後の評価のタイミング

- 1) 中間レビュー：2011（平成23）年7月頃
- 2) 終了時評価：2012（平成24）年12月頃

第1章 詳細計画策定調査の概要

1-1 調査実施の経緯と目的

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、防災およ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（Japan Science and 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により行うこととなっている。

本事業のうち感染症に関する案件の一つとして、タイ保健省より「新興・再興感染症治療剤の開発と実用化プロジェクト」が要請され、また研究協力機関である大阪大学よりJSTに対し申請が行われた。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いたった。

デング熱をはじめとして、インフルエンザ、ボツリヌス中毒症などの再興感染症が、人口規模が大きい東南アジア地域に多く見られ、この地域から感染が国境を越えて拡大することが懸念されている。

本プロジェクトは、東南アジア地域における主導的立場にあるタイ王国（以下、「タイ」と記す）において、疫学的研究を通じてタイで重要と考えられる感染症を引き起こす病原体（デングウイルス、鳥インフルエンザを含むインフルエンザウイルス、ボツリヌス菌）に対する、ヒト型単クローン抗体を作製し、対象感染症の治療剤開発に役立てようとするものである。また、デング出血熱に対して有効な、植物・昆虫由来細菌を含むタイ原産微生物からの新規機能物質の探索を行う。これらの共同研究を通じて、タイ保健省および関連研究機関〔国立衛生研究所（National Institute of Health : NIH）、マヒドン大学等〕の能力向上を図ることを目的とする。

今般、タイ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（プロジェクトデザイン）案を策定し、また、タイおよび実施機関における臨床試験・治験の倫理面、承認・実施体制・補償準備の現状を含め、当該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、分析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。

- (1) タイ側要請内容と大阪大学の研究計画内容について、変更点を確認し両者のすり合わせを行った。
- (2) プロジェクトデザイン（プロジェクト目標、投入、実施体制、活動計画、投入、PDM等）に関し、タイ側関係者と協議し、合意形成を図った。
- (3) 臨床試験・治験の倫理面、承認・実施体制・補償準備の現状について確認した。
- (4) プロジェクト開始までに行う作業およびそのスケジュールを確認した。
- (5) 日本側、タイ側双方で同意した事項を協議議事録（ミニッツ）として取りまとめ、署名交換を行った。

1-2 調査団員

担当分野	氏名	所属	日程
団長／総括	小野 喜志雄	JICA人間開発部 技術審議役	2008.12.10.-12.23.
感染症研究	生田 和良	大阪大学微生物病研究所 ウイルス免疫分野 教授	12.10.-12.23.
協力企画	衣斐 友美	JICA人間開発部感染症対策課 職員	12.10.-12.23.
評価分析	井上 洋一	日本開発サービス調査部 主任研究員	12.10.-12.23.

担当分野	氏名	所属	日程
オブザーバー	倉田 毅	独立行政法人科学技術振興機構 (JST) 研究主幹	12.16.-12.20.
オブザーバー	斉藤 恵子	JST地球規模課題国際協力室 調査員	12.10.-12.23.

1-3 調査日程

	日付		時間	日程
1	12月10日	水	16:05	バンコク到着 (小野、生田、衣斐、井上、斉藤)
2	12月11日	木	10:30 13:00	JICAタイ事務所打合せ 保健省医科学局長表敬
3	12月12日	金	9:30	タイ側とのキックオフミーティング
			13:30	保健省疾病対策局、タイ食品医薬品局 (FDA)、政府製薬公社 (GPO) との会議
			14:30	大阪大学微生物病研究所タイー日本新興・再興感染症共同研究センター (RCC-ERI) との打合せ・施設視察
4	12月13日	土		団内打合せ (ミニッツ案・PDM案作成)
5	12月14日	日		資料整理
6	12月15日	月	9:00-12:00	保健省医科学局国立衛生研究所 (NIH)・医科学局医学生物工学センター (MBC)・薬草研究所視察
			13:30-16:30	マヒドン大学熱帯医学部 (FTM)・理学部視察 (FS)
7	12月16日	火	9:00-12:30	団内打合せ (PO案作成等)
			10:30	JICAタイ事務所打合せ
			14:00	保健省医科学局NIH所長表敬・打合せ
			22:50	バンコク到着 (倉田)
8	12月17日	水	9:00-16:00	保健省医科学局NIH、FTM・FSとの協議
9	12月18日	木	9:00-16:00	保健省医科学局NIH、FTM・FSとの協議
10	12月19日	金	10:00	マヒドン大学知的財産事務局との打合せ
			11:30	FTMとの協議

			13:30	保健省医科学局NIHとの協議
			23:55	バンコク発（倉田）
11	12月20日	土		ミニッツ案修正
12	12月21日	日		資料整理
13	12月22日	月	9:30	保健省医科学局NIHとの協議、ミニッツ最終調整
			13:00	医科学局トライアルセンター長との打合せ
			14:30	ミニッツ署名
			16:00	タイ国際開発協力機関（TICA）への報告
			17:30	JICAタイ事務所報告
			23:55	バンコク発（小野、生田、衣斐、井上、斉藤）
14	12月23日	火	7:35	成田・大阪着

1-4 調査結果

1-4-1 調査総括

本調査は、2008年度に開始された「地球規模課題に対応する国際科学技術協力事業」の感染症分野案件に係る調査のうち最初に行われたものである。本事業は、開発途上国等（相手国）のニーズをもとに、地球規模課題を対象として将来的に成果の具体的な社会還元を構想を有する国際共同研究を政府開発援助と連携して推進し、地球規模課題の解決および我が国の科学技術水準の向上につながる新たな知見を獲得することを目的としている。また、本事業を通して途上国等の自立的な研究開発能力の向上と課題解決に資する持続的活動体制の構築を図るものである。新事業に関する最初の調査であったが、その中で日タイ両国のおおむねの相互理解が得られたものと考えている。

本プロジェクトは大阪大学微生物病研究所の保有しているヒト型モノクローナル抗体作製技術を活用して、デング熱やインフルエンザ等の疾病の予防あるいは治療薬の開発をめざし、その候補物質を作製しようとするものである。さらに、植物や昆虫のバクテリア由来の新規物質からデング熱等の治療薬候補を探索することも検討することになっている。

今回の調査においては、共同研究の内容とは別に、プロジェクト経費の負担のあり方が議論となった。タイ側からは試薬等の経費は自分たちで用意する代わりに、機器の整備と本邦研修を中心に支援の要請があった。これに対し、調査団は、日本・タイ双方による「共同」研究を行うことが本プロジェクトの主眼であることから、日本人専門家の派遣も合わせて重要な要素であること、機器の整備もあくまで共同研究およびタイ側の研究能力向上に必須のものとするべきことを繰り返し説明した。結果的には、タイ側の主張を踏まえ、優先順位をつけたうえで機器等の体制を整備しながら、研究の進捗状況を定期的にチェックし、それに応じて機器の追加整備の必要性を吟味することで折り合いをつける。

本調査を通じて、おおむね研究の展開方向が明確になったことから、調査後討議議事録（R/D）締結に向けた議論を重ねていくこととした。

なお、本プロジェクトの案件名称については、より実態に即した形で「デング感染症等治療剤研究開発プロジェクト」としたほうが望ましいということで合意した。また、研究に

関する指導を行う長期専門家の派遣は、今後の進捗状況をみたくて検討することとした。機材供与等プロジェクト実施上の調整を行う業務が多くなり、タイ国内でもNIHとマヒドン大学との調整が必要となることから、日本人の調整員とタイ側の調整員とを配置することとした。

1-4-2 調査概要

協議・調査事項および調査前の状況	調査結果
(1) 科学技術協力の基本的考え方	
<p>・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。</p>	<p>・本事業の目的、実施の仕組み等について先方に説明し、ミニッツに記載した (II-1)。</p>
(2) プロジェクト実施体制	
<p>1) R/D署名者、プロジェクト実施体制</p> <p>JICAタイ事務所とタイ側との事前打合せの場で、R/D署名者、プロジェクト実施体制について、タイ側より以下のとおり提案があった。</p> <p>①R/D署名者</p> <p><u>JICAと保健省医科学局長 (Dr. Manit)</u> その下に in the presence of として、</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>保健省医科学局NIH所長 (Dr. Pathom)</u> ・ <u>マヒドン大学熱帯医学部長 (Dr. Pratap)</u> ・ <u>保健省医科学局薬草研究所長 (Ms. Malee)</u> ・ TICA <p>②実施体制</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ プロジェクトディレクター： <u>保健省医科学局長</u> ・ プロジェクトマネージャー： <u>保健省医科学局NIH所長</u> ・ プロジェクト共同マネージャー (Co-manager)： <u>マヒドン大学熱帯医学部長</u> 	<p>1)</p> <p>タイ側との協議の結果、以下のとおりとして合意し、ミニッツに記載した。</p> <p>①R/D署名者 (ミニッツAnnex VI参照)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>JICAタイ事務所長</u> および ・ <u>保健省医科学局長 (Dr. Manit)</u> <p>その下にwitnessとして、</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>大阪大学微生物病研究所 (生田教授)</u> - <u>保健省医科学局NIH所長 (Dr. Pathom)</u> - <u>マヒドン大学熱帯医学部長 (Dr. Pratap)</u> - <u>マヒドン大学理学部長 (Dr. Skorn)</u> <p>注①) 上記は今回のミニッツと同じ署名者。日本側研究者の代表として、阪大生田氏を追加。保健省医科学局薬草研究所長は本件に参加しないこととなったため削除。TICAは、R/Dの審査は行うものの署名は不要のため削除。</p> <p>②実施体制 (ミニッツAnnex I参照)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ プロジェクトディレクター： <u>保健省医科学局長</u> ・ プロジェクトマネージャー： <u>保健省医科学局NIH所長</u> ・ プロジェクト共同マネージャー (Co-manager)： <u>マヒドン大学熱帯医学部長</u>

協議・調査事項および調査前の状況	調査結果
<p data-bbox="236 271 619 304"><u>保健省医科学局薬草研究所長</u></p> <p data-bbox="236 311 798 421">* 指示系統が複数にならないよう、窓口機関をNIHに一本化したい。NIHは、要請書を作成した本案件の主体。</p> <p data-bbox="212 1509 635 1543">2) プロジェクト関係機関・C/P</p> <p data-bbox="236 1550 798 1700">プロジェクトに関係する機関について、調査前の時点でタイ側と大阪大学により調整されていた内容と、調査で合意された内容の変更点は表1-1のとおり。</p>	<p data-bbox="850 271 1174 304"><u>マヒドン大学理学部代表</u></p> <p data-bbox="831 311 1390 383">・プロジェクトコーディネーター <u>保健省医科学局代表</u>（医科学局長が指名）</p> <p data-bbox="850 432 1414 981">注②) タイ側の意向を踏まえ、NIHを窓口（調整役）とするため、NIH所長をプロジェクトマネージャーとし、実務面での調整を図るため<u>プロジェクトコーディネーターも医科学局が配置</u>することとした。他のカウンターパート（C/P）機関であるマヒドン大学熱帯医学部と理学部は共同マネージャーとした。理学部は、本プロジェクトに含まれる研究内容が限定的なため、学部長ではなく研究代表者を共同マネージャーとした。保健省医科学局薬草研究所は上記「注①」に記載の理由から削除。</p> <p data-bbox="938 987 1414 1420">NIHとマヒドン大学間の連携が円滑に進むかどうかはプロジェクトの成否に大きく影響すると思われるため、機関間の調整や研究活動の進捗モニタリングの場として、<u>合同調整委員会（JCC）の下にワーキンググループを設置</u>するとともに、<u>月例研究進捗報告書の提出</u>を各研究者に課すこととした。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。</p> <p data-bbox="826 1509 866 1543">2)</p> <p data-bbox="850 1550 1414 1700">プロジェクトに関係する機関について、調査前の時点でタイ側と大阪大学により調整されていた内容と、調査で合意された内容の変更点は表1-1のとおり。</p> <p data-bbox="850 1706 1414 1977">デングウイルスに対するヒト型単クローン抗体作製については、マヒドン大学熱帯医学部に加え、医科学局の意向によりNIHも担当することになった。新規機能物質の探索は、マヒドン大学理学部が担当することで変更ないが、デングウイルスに対する効果の評価はNIHが担当することになった</p>

協議・調査事項および調査前の状況	調査結果
	<p>(マヒドン大学熱帯医学部も担当する可能性を残している)。</p> <p>表1-1のタイ側関係機関をC/P機関として位置づけ、ミニッツに記載し(II-4-1.(4))、表1-1の内容に担当研究者名も記載のうえ、ミニッツに添付した(Annex II)。責任者を明確にするため、研究課題のグループごとにリーダー・副リーダーを決めAnnex IIに明示した。</p> <p>JCCのメンバーは、下記のとおりとし、ミニッツに記載した(II-4-2.)。</p> <p>また、関係機関とすることが検討されていたマヒドン大学の医学部シリラ病院については、組織的な関与を得る形ではなく、微生物部の代表者をJCCメンバーとし技術的助言を得ることとした。</p> <p>【JCC構成】</p> <p>①委員長 保健省医科学局長</p> <p>②メンバー</p> <ul style="list-style-type: none"> ・保健省医科学局NIH所長 ・マヒドン大学熱帯医学部長 ・マヒドン大学理学部代表 ・保健省医科学局シニアメディカルサイエンティスト ・研究グループリーダー(C/Pを指定) ・マヒドン大学医学部シリラ病院微生物部代表 ・日本人長期専門家および大阪大学代表 ・日本大使館代表 ・JICAタイ事務所代表 <p>③オブザーバー</p> <ul style="list-style-type: none"> ・JST代表

表 1 - 1 研究内容および担当機関

研究課題		タイ側	研究内容	日本側
ヒト型単クローン抗体	デング	NIH	<ul style="list-style-type: none"> ・<u>臨床サンプル入手</u> ・<u>ヒト型単クローン抗体の作製</u> ・<u>培養細胞における効果の評価</u> ・<u>モデル動物における効果と安全性の評価</u> ・<u>ヒト型単クローン抗体の遺伝子クローニング</u> ・<u>ヒト型単クローン抗体の遺伝子発現</u> 	大阪大学微生物病研究所 (RIMD) 大阪大学生物工学国際交流センター (ICB) (株)医学生物学研究所 (MBL)
		マヒドン大学熱帯医学部	<ul style="list-style-type: none"> ・臨床サンプル入手 ・ヒト型単クローン抗体の作製 ・培養細胞における効果の評価 ・モデル動物における効果と安全性の評価 ・ヒト型単クローン抗体の遺伝子クローニング ・ヒト型単クローン抗体の遺伝子発現 	RIMD ICB MBL
	インフルエンザ	医科学局医学生物工学センター (MBC)	<ul style="list-style-type: none"> ・臨床サンプル入手 ・ヒト型単クローン抗体の作製 ・培養細胞における効果の評価 ・モデル動物における効果と安全性の評価 ・ヒト型単クローン抗体の遺伝子クローニング ・ヒト型単クローン抗体の遺伝子発現 	RIMD ICB MBL
	(ボツリヌス)	NIH	<ul style="list-style-type: none"> ・ボツリヌス毒素の遺伝子型別+ (毒素精製) ・(臨床サンプル入手) ・(ヒト型単クローン抗体の作製) ・(培養細胞における効果の評価) ・(モデル動物における効果と安全性の評価) ・(ヒト型単クローン抗体の遺伝子クローニング) ・(ヒト型単クローン抗体の遺伝子発現) 	RIMD ICB MBL
新機能物質	デング (タイ原産ハーブ) タイ原産植物・昆虫由来細菌を含む微生物	医科学局薬草研究所		ICB
		マヒドン大学理学部	<ul style="list-style-type: none"> ・植物・昆虫由来細菌などタイ原産微生物からの新規物質の探索 	ICB
		NIH	<ul style="list-style-type: none"> ・<u>培養細胞における効果の評価</u> ・<u>モデル動物における効果と安全性の評価</u> 	RIMD
		(マヒドン大学熱帯医学部)	<ul style="list-style-type: none"> ・<u>(培養細胞における効果の評価)</u> ・<u>(モデル動物における効果と安全性の評価)</u> 	RIMD

※下線：調査の結果、追加。二重取消線：調査の結果、削除。括弧：条件付実施、または実施未確定。

協議・調査事項および調査前の状況	調査結果
<p>3) プロジェクト事務所、研究ラボの設置場所提供・整備</p> <p>①プロジェクト事務所 要請書にはNIH内の部屋を提供することが記載されている。</p> <p>②研究ラボ 要請書では、NIH内のラボの提供、バイオセーフティレベル (BSL)-3ラボの改修要望の記載があった。調査前のタイ側と大阪大学との調整の結果、BSL-3ラボの改修要望は取り下げられ、マヒドン大学熱帯医学部のBSL-2ラボ用スペースの提供と改修を行う意向が示されていた。</p>	<p>3)</p> <p>①プロジェクト事務所 NIHおよびマヒドン大学熱帯医学部、ならびに理学部に、プロジェクト事務スペースを確保することとし、場所の提供を依頼し、ミニッツに記載した〔II-7-2. (2)〕。</p> <p>②研究ラボ マヒドン大学熱帯医学部内のBSL-2ラボ用スペース提供と改修の意向を確認し、ミニッツに記載した〔II-7-2. (4) (5)〕。ラボ用スペースは860㎡ (40.8m×21.1m) で、現在動物実験室として使用されているため、空調設備の入替を含めた改修を行う必要があるが、熱帯医学部長は予算を確保し、改修に当たることを明言している。また、同ラボは今後抗体技術センターとして活用していく予定とのことである。同ラボの改修が完成するまでの間は、各研究担当者の既存ラボにて研究を行う。 医科学局 (NIH、MBC)、マヒドン大学理学部における既存ラボの提供についても確認し、ミニッツに記載した〔II-7-2. (3) (6)〕。</p>
(3) プロジェクト概要	
<p>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。</p> <p>(和文) 新興・再興感染症治療製剤の開発と実用化プロジェクト (英文) Establishment of Therapeutic Products and Technologies for Preventive Application for Emerging and Re-emerging Infections Envisaging Clinical Trial</p>	<p>1)</p> <p>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変更することを提案し、タイ側の合意を得てミニッツに記載した。</p> <p>(和文) デング感染症等治療製剤研究開発プロジェクト (英文) Project for Research and Development of Therapeutic Products against Infectious Diseases, especially Dengue Virus Infection</p> <p>デング熱・デング出血熱ともに研究対象となることから、「デング感染症」と表現した。</p>
<p>2) 協力期間 要請書では、4年間の協力が要請されている。また、大阪大学のJST側への研究申請も4年間で認められている。</p>	<p>2)</p> <p>R/Dに規定する日から4年間の協力期間とすることを確認し、ミニッツに記載した (II-3.)。</p>

協議・調査事項および調査前の状況	調査結果										
<p>3) 協力対象研究内容</p> <p>①要請段階から、研究内容の絞り込みが行われ（JSTによる指摘、タイ側要望の変化等に応じて）、タイ側と大阪大学の間で調整が行われていた。</p>	<p>3)</p> <p>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確認し、ミニッツに記載した（II-5.）。</p> <p>ボツリヌス毒素に関する研究は、下記②のとおり対応することから括弧付きで記載した。また、タイ側の意向によりハーブ由来の新規機能物質探索は対象から外した。</p>										
<table border="1"> <tr> <td data-bbox="193 584 775 638">要請時</td> <td data-bbox="775 584 1407 638">変更後（下線、取消線部分は調査前後での変更点）</td> </tr> <tr> <td data-bbox="193 638 775 779">ヒト型単クローン抗体の治療剤化（ジフテリア毒素、ボツリヌス毒素、破傷風毒素、腸管出血性大腸菌、インフルエンザウイルス、デングウイルス、HIV）</td> <td data-bbox="775 638 1407 779">ヒト型単クローン抗体の治療剤化（<u>ボツリヌス毒素</u>、インフルエンザウイルス、デングウイルス）</td> </tr> <tr> <td data-bbox="193 779 775 884">タイ原産微生物・ハーブ由来抗病原体新規機能物質の治療剤化（腸管出血性大腸菌、デングウイルス）</td> <td data-bbox="775 779 1407 884">タイ原産微生物・ハーブ由来抗病原体新規機能物質の探索（デングウイルス）</td> </tr> <tr> <td data-bbox="193 884 775 990">技術開発（HEV中空粒子を用いた粘膜免疫誘導型ワクチン開発；アジュバント開発；粘膜免疫誘導型ワクチン開発）</td> <td data-bbox="775 884 1407 990">削除</td> </tr> <tr> <td data-bbox="193 990 775 1032">タイ周辺国との国際連携体制の構築</td> <td data-bbox="775 990 1407 1032">削除</td> </tr> </table>	要請時	変更後（下線、取消線部分は調査前後での変更点）	ヒト型単クローン抗体の治療剤化（ジフテリア毒素、ボツリヌス毒素、破傷風毒素、腸管出血性大腸菌、インフルエンザウイルス、デングウイルス、HIV）	ヒト型単クローン抗体の治療剤化（ <u>ボツリヌス毒素</u> 、インフルエンザウイルス、デングウイルス）	タイ原産微生物・ハーブ由来抗病原体新規機能物質の治療剤化（腸管出血性大腸菌、デングウイルス）	タイ原産微生物・ ハーブ由来抗病原体 新規機能物質の探索（デングウイルス）	技術開発（HEV中空粒子を用いた粘膜免疫誘導型ワクチン開発；アジュバント開発；粘膜免疫誘導型ワクチン開発）	削除	タイ周辺国との国際連携体制の構築	削除	
要請時	変更後（下線、取消線部分は調査前後での変更点）										
ヒト型単クローン抗体の治療剤化（ジフテリア毒素、ボツリヌス毒素、破傷風毒素、腸管出血性大腸菌、インフルエンザウイルス、デングウイルス、HIV）	ヒト型単クローン抗体の治療剤化（ <u>ボツリヌス毒素</u> 、インフルエンザウイルス、デングウイルス）										
タイ原産微生物・ハーブ由来抗病原体新規機能物質の治療剤化（腸管出血性大腸菌、デングウイルス）	タイ原産微生物・ ハーブ由来抗病原体 新規機能物質の探索（デングウイルス）										
技術開発（HEV中空粒子を用いた粘膜免疫誘導型ワクチン開発；アジュバント開発；粘膜免疫誘導型ワクチン開発）	削除										
タイ周辺国との国際連携体制の構築	削除										
<p>②ボツリヌス毒素に関する研究の取扱い</p> <p>ボツリヌス毒素の単クローン抗体作製のためには、研究者へのワクチン接種が必要である。</p>	<p>②</p> <p>安全面および倫理面の観点から、以下のとおり対応することを確認した。</p> <ul style="list-style-type: none"> - ワクチン接種を含む本研究に関して、大阪大学の倫理委員会の審査・承認を得ることがまず必要である（調査時点では未審査。間もなく審査予定。）。 - タイの食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）がボツリヌス・トキソイドワクチンの使用を認める必要がある。日本で研究用に使用されているワクチンか、米国で認可されているワクチンを用いるかは、タイ側の判断となる。 - 上記の後、タイ側研究機関（医科学局またはNIH）の倫理委員会が本研究を承認することが必須である。人体に関係する研究はすべて該当する研究機関の倫理委員会の承認を得る必要があることをミニッツに記載した（II-4-5.）。 - さらに、本プロジェクトのJCCの承認を得ることも求められる。 - タイでワクチン接種の承認が得られない場合には、日本で作製した抗体をタイに持ち込み、特異性スクリーニング、中和力価測定を 										

協議・調査事項および調査前の状況	調査結果
	<p>行う方法が考えられるが、その場合には、タイ側が国際的基準に沿った感染防御ならびに曝露防止対策（バイオハザード対策等）を確実に講じることが可能か改めて検証する必要がある。なお、NIHにはバイオセーフティガイドラインがあり、バイオセーフティ担当者も配置されているとのことだったが、詳細を慎重に確認する必要がある。</p>
<p>4) 実施上の留意点について</p> <p>①日タイ研究機関間の合意文書の締結</p> <p>②安全策および倫理的配慮</p> <p>③知的財産権の取扱い</p> <p>④治験等の取扱い</p>	<p>4)</p> <p>①日タイ研究機関間の合意文書の締結</p> <p>日タイ研究機関間で、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、合意文書（Collaborative Research Agreement：CRA）を締結すべき旨をミニッツに記載した。また、合意文書に含まれるべき内容（知的財産権、法令遵守等を含む）、日タイ双方の署名代表機関（タイ側は医科学局、日本側は大阪大学）も記載した（II-8-1.）。</p> <p>②安全策および倫理的配慮</p> <p>以下の2点をミニッツに明記した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・人体および動物に関係するすべてのプロジェクト研究活動は、大阪大学、保健省または同省医科学局、マヒドン大学熱帯医学部、同理学部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-4-5.）。 ・研究活動の安全性（バイオセーフティ）を確保するため、タイ側は、バイオハザード事故、停電、自然災害などの緊急時における責任者、報告者、対応者を明確にすることに同意した（II-4-6.）。 <p>③知的財産権の取扱い</p> <p>知的財産権の取扱いは、研究機関間の合意文書に定めるとおりとすることをミニッツに記載した（II-8-2.）。</p> <p>④治験等の取扱い</p> <p>医薬品・医療機器の開発・製造・販売を目的とする治験（Clinical Trial）およ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</p>

協議・調査事項および調査前の状況	調査結果										
	<p>は本プロジェクトに含まれないことをミニッツに記載し（II-8-3.）、PDM等の案件デザインに治験等の実施は含めていない。</p> <p>本プロジェクトで実施する研究活動と関連して治験等が行われた場合でも、治験等に係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には責任がない旨をミニッツに明記した。また、治験等に係る経費、謝金は支出しない旨も記載した。（II-8-3.）</p> <p>ただし、生物製剤のGLP（Good Laboratory Practice）に関する研修・指導は本プロジェクトの活動として行うこととした（PDM活動3-6.）。</p>										
<p>5) プロジェクト・デザイン・マトリックス (PDM)</p> <p>上位目標は設定しない（「地球規模課題対応化学技術協力」統一の取扱い）。</p>	<p>5)</p> <p>タイ側との協議を通じて、初版を作成し、ミニッツに添付した（Annex III）。研究活動を円滑に進めるため、成果3として、生物製剤等の研究体制・薬事対応体制整備を追加した。</p>										
<p>6) 活動計画 (PO)</p>	<p>6)</p> <p>初版を作成し、ミニッツに添付した（Annex IV）。</p>										
<p>7) 投入計画</p> <p>概要案は以下のとおり。</p> <table border="0" data-bbox="193 1429 775 1659"> <tr> <td>長期専門家</td> <td>常駐研究者、業務調整</td> </tr> <tr> <td>短期専門家</td> <td>各研究分野で数人・数回</td> </tr> <tr> <td>研修員受入れ</td> <td>各研究分野で数人</td> </tr> <tr> <td>機材供与</td> <td>計3,500万円程度</td> </tr> <tr> <td>在外事業強化費</td> <td>約3,000万円／年＋ラボ整備費</td> </tr> </table>	長期専門家	常駐研究者、業務調整	短期専門家	各研究分野で数人・数回	研修員受入れ	各研究分野で数人	機材供与	計3,500万円程度	在外事業強化費	約3,000万円／年＋ラボ整備費	<p>7)</p> <p>本事業の協力目安額（総額4億円程度まで）をタイ側も認識しており、C/P3機関間の予算配分に関心が集中する結果となった。</p> <p>日本人専門家派遣費用以外の予算について、機材、研修員受入れにいかに関与するかについても各機関が要望してきたが、機材供与の占める割合が高く、すべてを認めればプロジェクト予算の大半が機材供与となりかねない。タイ側の要望した暫定機材リストをミニッツに添付し（Annex V）、プロジェクト1年目の供与対象機材はR/D署名までに決定することとしたが（ミニッツII-7-1.）、今後、活動内容に照らした更なる絞込みと、プロジェクト2年目への持ち越しのための交渉・調整が必要である。2年目に持ち越した場合には、1年目の研究成果に照らして供与可否を</p>
長期専門家	常駐研究者、業務調整										
短期専門家	各研究分野で数人・数回										
研修員受入れ	各研究分野で数人										
機材供与	計3,500万円程度										
在外事業強化費	約3,000万円／年＋ラボ整備費										

協議・調査事項および調査前の状況	調査結果
	<p>検討する。</p> <p>在外事業強化費については、試薬・消耗品などの経常経費は原則支出できないことを説明したためか、タイ側は自国の予算で経費を捻出するとして、その分、機材供与への要望が強くなった。タイ側が経常経費を確保できるのかどうか注意深く推移を見守る必要がある。</p> <p>また、日本人長期専門家は、業務調整1人とし、タイ側の要望により、研究関連の長期専門家は今後の研究進捗を見たうえで必要に応じて派遣することとした。チーフアドバイザー（主任研究者）を含む短期専門家は、日タイ双方の合意のもと策定される派遣計画に基づき、研究課題ごとに数回派遣することとした（ミニッツII-7-1.）。</p>
（４）治験・新薬承認に関する情報収集	
<p>治験は、JICA事業の対象外とするが、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て治験を行う可能性がある。よって、関連情報としてタイにおける治験・新薬承認に関する情報を収集し、把握しておく必要がある。</p>	<p>タイにおける以下の項目に関して、FDA等の機関より情報を収集した。詳細は、「2-2」参照。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・医薬品承認の体制（法律、仕組み、組織など） ・治験の審査体制（法律、仕組み、治験審査委員会を含む組織など） ・医薬品の副作用による健康被害への補償体制
（５）５項目評価	
<p>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。</p>	<p>左記を検討するのに必要な情報を収集し、評価５項目の観点から事前評価を行った。（「第３章 プロジェクトの事前評価」参照）</p>

1-5 主要面談者

<タイ側>

Dr. Manit Teeratantikanont	保健省医科学局長
Dr. Pathom Sawanpanyalert	保健省医科学局国立衛生研究所（NIH）所長
Dr. Jotika Boon-Long	保健省医科学局NIH国際課長
Ms. Malinee Chittagonpitch	保健省NIH呼吸器ウイルス課長
Assoc. Prof. Pratap Singhasivanon	マヒドン大学熱帯医学部長
Dr. Pongrama Ramasoota	マヒドン大学熱帯医学部研究開発担当副学部長
Assoc. Prof. Porntip Petmitr	マヒドン大学熱帯医学部総務・財務担当副学部長
Dr. Watanalai Panbangred	マヒドン大学理学部教授
Dr. Supamit Chunsuttiwat	保健省疾病対策局

Ms. Tasanee Loachaivej
Dr. Yupin Lawanprasert
Ms. Achara Eksaengsri
Dr. Ponthp Wirachwong
Mr. Kittisak Poopipatpol
Dr. Wipawee Japmpangern

タイ食品医薬品局（FDA）
FDA
政府製薬公社（GPO）研究開発部門長
GPO研究開発部門
GPO生物製剤充填包装部門長
大阪大学微生物病研究所 タイー日本新興・再興感染症共同研究センター（RCC-ERI）コンサルタント

Ms. Chittimas Kongpolprom
Ms. Somsuan Howe

タイ外務省国際開発協力機関（TICA）国際協力局長
TICAプログラムオフィサー

< 日本側 >

山下 護
西宗 義武
仁平 卓也
関 達治

在タイ日本国大使館一等書記官
RCC-ERI特任教授
大阪大学生物工学国際交流センター教授
大阪大学 特任教授、大阪大学バンコク教育研究センター長

小野田 勝次
小川 正純
伊藤 賢一

JICAタイ事務所所長
JICAタイ事務所次長
JICAタイ事務所所員

第2章 プロジェクトの概要・背景

2-1 プロジェクト概要

詳細計画策定調査の結果を踏まえつつ、その後のタイ保健省医科学局およびマヒドン大学との協議の結果、プロジェクトの枠組みを最終的に以下のとおりとすることで合意し、プロジェクト・デザイン・マトリックス（PDM）（第0版）を作成し、R/Dに添付した（付属資料1参照）。

(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、感染症、特にデング出血熱に対する治療薬に関するタイ研究機関の研究開発能力が向上する。

<指標・目標値>

デング出血熱に対する治験薬候補が作製される。（注：インフルエンザ、ボツリヌス中毒症に対する治験薬候補についても作製状況をモニタリングするが、デング出血熱に対する治験薬候補の作製を主たる指標とする。）

(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

1) 成果1：タイ人および日本人研究者が協働し、デング出血熱、インフルエンザ、ボツリヌス中毒症を対象とするヒト型単クローン抗体が作製され、有効性・安全性評価が実施される。

<活動>

1-1. デングウイルス ヒト型単クローン抗体の作製と有効性・安全性評価

1-1-1. 検体を採取し、選別を行う。

1-1-2. デング感染症患者から得た検体を用いてヒト型単クローン抗体候補物質を作製する。

1-1-3. ヒト型単クローン抗体のデングウイルス中和活性を判定する実験系を確立し、候補物質のスクリーニングを実施する。

1-1-4. デングウイルスに対するヒト型単クローン抗体の有効性・安全性評価のための動物実験系を確立し、最終候補物質を同定する。

1-1-5. *ヒト型単クローン抗体IgG可変領域のクローニング実験系を確立し、遺伝子組み換え抗体IgGを作製する。

1-1-6. *チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞および植物バイオテクノロジーを用いたヒト型単クローン組み換え抗体IgG発現系を確立する。

1-2. インフルエンザウイルス ヒト型単クローン抗体の作製と有効性・安全性評価

1-2-1. 検体を採取し、選別を行う。

1-2-2. インフルエンザ患者から得た検体を用いてヒト型単クローン抗体候補物質を作製する。

1-2-3. ヒト型単クローン抗体のインフルエンザウイルス中和活性を判定する実験系を確立し、候補物質のスクリーニングを実施する。

1-2-4. インフルエンザウイルスに対するヒト型単クローン抗体の有効性・安全性評価

のための動物実験系を確立し、最終候補物質を同定する。

1-2-5. *ヒト型単クローン抗体IgG可変領域のクローニング実験系を確立し、遺伝子組み換え抗体IgGを作製する。

1-2-6. *CHO細胞を用いたヒト型単クローン組み換え抗体発現系を確立する。

1-3. (ボツリヌス毒素 ヒト型単クローン抗体の作製と有効性・安全性評価^{注2})

1-3-1. タイでアウトブレイクを引き起こす可能性のあるボツリヌス菌のタイピングを行う。

1-3-2. ヒト型単クローン抗体のボツリヌス毒素中和活性を判定する実験系を確立し、候補物質のスクリーニングを実施する。

1-3-3. *ヒト型単クローン抗体IgG可変領域のクローニング実験系を確立し、遺伝子組み換え抗体IgGを作製する。

1-3-4. *CHO細胞を用いたヒト型単クローン抗体発現系を確立する。

(注1)：*で示した活動は、前段の研究過程で効果的な抗体を産生するクローンが得られた場合に実施する。

(注2)：活動1-3のボツリヌス毒素に関する研究は、「(7) その他特記事項 2) ボツリヌス毒素に関する研究」参照

<指標・目標値>

1-1. 2010年までに、デングウイルスに対するヒト型単クローン抗体が作製される。

1-2. 2012年までに、有効性・安全性試験を経て、感染症、特にデングウイルスに対するヒト型単クローン抗体の最終候補物質が同定される。

2) 成果2：タイ人および日本人研究者が協働し、デング出血熱に対して有効な、植物および昆虫由来細菌を含むタイ原産微生物からの新規機能物質が探索され、有効性・安全性評価が実施される。

<活動>

2-1. 植物および昆虫由来細菌を含むタイ原産微生物からの抽出物を既存物質のデータベースと照合することにより、新規物質の同定を行う。

2-2. 新規物質から抗デングウイルス活性を有する新規機能物質を選別する。

2-3. 候補物質の有効性・安全性評価のための動物実験系を確立し、最終候補物質を同定する。

<指標・目標値>

2-1. 2010年までに、デングウイルスに対する植物および昆虫由来細菌を含むタイ原産微生物からの新規機能物質が同定される。

2-2. 2012年までに、有効性・安全性試験を経て、デングウイルスに対する新規機能物質の最終候補物質が同定される。

3) 成果3：生物製剤等の研究体制および薬事対応体制が整備される。

<活動>

3-0. 研究実施活動のための実験室を整備する。

3-1. 研究課題ごとの標準操作手順書を整備する。

3-2. 作業部会を組織し、2か月に月1回、研究の進捗、成果、安全管理について協議する。

- 3-3. 各タイおよび日本人研究者が研究進捗報告書を月1回作成する。
- 3-4. 年間研究実施計画書を作成する。
- 3-5. 生物製剤等の非臨床試験および臨床試験実施要領が整備される。
- 3-6. GLP¹に係る訓練および指導を実施する。

<指標・目標値>

- 3-1. 研究課題ごとの標準操作手順書が作成・改訂される。
- 3-2. 作業部会が組織され、2か月に1回、研究の進捗、成果、安全管理について協議される。
- 3-3. タイ人および日本人研究者による月例研究進捗報告書が作成される。
- 3-4. タイ側と日本側が協力して年間研究実施計画書が作成される。

(3) 投入の概要

<日本側>

・ 専門家派遣

- ①業務調整1人（長期専門家）
- ②チーフアドバイザー、ウイルス実験、細菌実験、新規物質検索、細胞操作技術、遺伝子操作技術など（短期専門家）

・ 供与機材

単クローン抗体作製・スクリーニング・細胞操作・遺伝子操作用実験機器
新規物質検索用実験機器

- ・ 本邦研修 10人程度／年×4年
- ・ 在外事業強化費

<タイ側>

・ C/Pの配置

・ 施設および資機材

- ①NIH内、マヒドン大学熱帯医学部および理学部内事務スペース
- ②保健省医科学局内の既存BSL-2実験室
- ③マヒドン大学熱帯医学部内のBSL-2実験室スペース
- ④マヒドン大学熱帯医学部内実験室スペースの改修費
- ⑤マヒドン大学熱帯理学部内の既存実験室スペース

- ・ ローカルコスト（研究活動のための経常経費）

(4) 外部条件

1) プロジェクト目標までの外部条件

タイ側が必要な予算を分配する。

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 Good Laboratory Practice：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準。非臨床試験の動物における安全性試験データの質の信頼性を確保するため、動物実験などの作業の標準化、記録、監査体制、機械、施設などを規定したもの。

患者検体からのヒト型単クローン抗体作製を含めた研究に対し、倫理委員会からの承認が得られる。

(5) 事業実施スケジュール（協力期間）

2009年5月から2013年4月まで（4年間）

(6) 事業実施体制（実施機関／C/P）

<日本側>

代表：国立大学法人大阪大学 微生物病研究所

参画：国立大学法人大阪大学 生物学国際交流センター、(株)医学生物学研究所

<タイ側>

代表：保健省医科学局（NIH）

参画：マヒドン大学熱帯医学部、マヒドン大学理学部

(7) その他特記事項

1) 臨床試験（治験）の取扱い

医薬品・医療機器の開発・製造・販売を目的とする治験およ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としては実施しない。よって、本事業に治験等の実施は含まないが、生物製剤のGCP²、GLP、GMP³に関する研修・指導・助言等（個別の治験に関するものは除く）はJICA事業に含まれるものとし、本事業の活動にも加えている。

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、治験等に係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・タイの合意文書で確認している。

タイにおける医薬品承認申請はタイの薬事法により規制され、FDAが担当部局である。臨床試験は日本と同じICH-GCP⁴基準に従っており、ガイドラインも発効されているが、遺伝子組み換え医薬品製剤開発に係るガイドラインは未整備（専門委員会の組織は検討中）である。将来的に日本とタイの双方で医薬品承認申請を行う場合には、非臨床試験、臨床試験共に日本の基準をクリアした実施が必要となる。

2) ボツリヌス毒素に関する研究の実施

ボツリヌス毒素は極めて毒性が強く、ごく微量の暴露であっても致死的となりうる神経毒であり、取扱いには十分注意が必要である。日本においては、平成19年6月1日施行の感染症法に基づき、検査、治療、医薬品その他厚生労働省令で定める製品の製造または試験研究目的にボツリヌス菌・毒素を所持する者は、「感染症発生予防規程の届出」「病原体等取扱主任者の選定」「教育訓練」等が義務づけられている。

本事業で実施するボツリヌス毒素に関する研究においても、ボツリヌス毒素取扱者の

² Good Clinical Practice：医薬品の臨床試験の実施の基準

³ Good Manufacturing Practice：医薬品および医薬部外品の製造管理および品質管理の基準

⁴ ICH-GCP：International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use

安全を確保する目的と、ヒト型単クローン抗体作製に用いる末梢血単核球採取のために、取扱者へのボツリヌストキソイド接種が必要になるが、本件については大阪大学の倫理委員会の承認を得ることがまず必要である。次に、タイFDAがボツリヌストキソイドの使用を認め、かつタイ側研究機関がインフォームドコンセントを含めトキソイド接種のための適切な体制を整備すること、また、タイ側研究機関の倫理委員会が本研究を承認することが必須である。さらに、本事業の関係者で構成する合同調整委員会の承認を得ることも求められる。本研究については上記の条件を満たせば順次可能な件から実施することとしている。

2-2 タイにおける医薬品承認体制

2-2-1 概況

(1) 背景

臨床試験（治験）は、JICA事業の対象外とするが、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て治験を行う可能性がある。したがって、本調査においては、関連情報としてタイにおける治験および新薬承認に関する情報を収集し、把握することとした。

(2) 内容・方法

タイFDA等のホームページ、FDA担当者、NIH、GPO等との面談時の聞き取り調査、タイICH-GCP⁵等の書籍から、タイにおける医薬品承認申請に係る以下の情報を収集した。

- 1) 医薬品承認の体制（法律、仕組み、組織など）
- 2) 治験の審査体制（法律、仕組み、治験審査委員会を含む組織など）
- 3) 医薬品の副作用による健康被害への補償体制

(3) 結果

- 1) 臨床試験について：医薬品承認申請はタイ薬事法により規制され、FDAが担当局である。臨床試験は日本と同じICH-GCP基準に従っており、ガイドラインも発効されているが、遺伝子組み換え医薬品製剤開発に係るガイドラインは未整備（専門委員会の組織は検討中）であり、実行力としては未熟である感は否めない。
- 2) 非臨床試験⁶について：臨床試験開始にはGLP⁷認定施設で実施された毒性試験等の結果の提出が必要となるが、現段階ではNIH、マヒドン大学の本プロジェクトで使用する実験室スペースでGLP区域の認定を受けているところはない。
- 3) 患者の安全保障はICH-GCPに従って実施することが、各治験の実施プロトコル内に記載されるが、治験薬の有害事象への対応は「適切に対応する（治療する）」等の記載ぶ

⁵ ICH-GCP: International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. 日米欧三極による医薬品規制のハーモナイゼーション国際会議

GCP : Good Clinical Practice: 医薬品の臨床試験の実施の基準

⁶ 人を対象としない生物医学的試験で、新薬候補の有効性や安全性を調べる。その中には薬物動態試験（吸収、分布、代謝、排泄）、薬効・薬理試験、安全性試験（毒性試験）が含まれる。

⁷ GLP : Good Laboratory Practice. 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準。非臨床試験の動物における安全性試験データの質の信頼性を確保するため、動物実験などの作業の標準化、記録、監査体制、機械、施設などを規定したもの。

りであり、「補償」についての具体的な言及はない（日本と同じ）が、治験を取り扱う保険会社は存在しているとのこと。また、有害事象発生時、被験者への治療等の対応は各申請機関（Sponsor/Producer）によって行われる。

- 4) 医薬品市販後調査（Post Marketing Surveillance : PMS）は義務づけられているが、現在は、日本の医薬品被害救済制度（医薬品医療機器総合機構が担当）のような制度はない。2008年2月に“Liability Law”が2009年2月より施行されるとのことであるが、詳細は不明である。

（4）結 論

- 1) 臨床試験は日本と同じICH-GCP 基準に従っており、非臨床試験もGLP基準を満たすことが必要である。ICH-GCPについてはガイドラインも発効されているが、遺伝子組み換え医薬品製剤開発に係るガイドラインは未整備（専門委員会の組織は検討中）であり、実行力として未熟である感は否めない。将来的に日本とタイの双方で医薬品承認申請を行うのであれば、非臨床試験、臨床試験共に日本の基準をクリアした実施が必要である。
- 2) 本プロジェクトのPDMの成果3には「生物製剤等の研究体制および薬事対応体制が整備される」と示されており、各種必要書類等の整備やGLPに係る訓練等が適切に実施されることが必要である。担当機関であるタイFDAなどと適切な連携のもと、研究体制および薬事対応体制を整備することが望ましい。

2-2-2 聞き取り調査結果

新薬の研究開発プロセス（図3-1参照）の各段階に関して、聞き取り調査を行った結果は以下のとおり。

（1）医薬品承認および医薬品臨床試験について

<調査結果>

- ・ 医薬品の承認は、海外医薬品の国内承認も含め、薬事法（Drug Act）により規制されている。
- ・ 臨床試験開始にあたっては、FDAによる試験実施計画書（Clinical protocol）の承認および倫理委員会の承認が必要である。
- ・ 国家倫理委員会を最高機関として、国内に9つの倫理委員会を有する施設がある。大学および保健省内に設置されている。このうち何れかの承認が得られていればよい。（エイズワクチンを除く）
- ・ 臨床試験はICH-GCP基準に従って実施する必要があり、承認に必須である。
- ・ GCPコンプライアンスの監督機関は、医薬品の承認機関でもあるタイFDAであるが、日本での「医薬品医療機器総合機構」のような外部審査担当機関は存在しない。
- ・ 患者の安全保障はICH-GCPに従って実施することがプロトコル内に記載されるが、治験薬の有害事象への対応は「適切に対応する（治療する）」等の記載ぶりであり、「補償」についての具体的な言及はない（日本と同じ）が、治験を取り扱う保険会社は存在しているとのこと。
- ・ 有害事象発生時、被験者への治療等の対応は各申請機関（Sponsor/Producer）によって

行われる。

- ・投薬後の被検者の安全確認は、電話連絡等で実施しており、インフォームドコンセント取得時に体調変化時の対処法等の説明している。(マヒドン大学熱帯医学部内の臨床試験フェーズ1実施施設での聞き取りより)
- ・インフォームドコンセントの様式は、各医薬品製造業者(医薬品メーカー)により異なる。
- ・臨床試験に係るガイドラインは現在改訂中であり、旧ガイドラインには遺伝子組み換え薬品に関する規定の記載はない。専門委員会等の準備が必要と考えているとのコメントあり。
- ・臨床試験はICH-GCPにのっとり実施されているが、FDAとして、これまでに国際共同治験の実施経験はない。
- ・ICH-GCPガイドラインは国際標準そのままを採用しており、自国の薬事法等に合わせた修正等を行っていない。

(2) 非臨床試験について

<調査結果>

- ・非臨床試験の担当機関はタイFDAであり、GLP基準の遵守を求めている。
- ・GLP基準は人体に使用される薬品すべてについて、医薬品申請機関に求められる。
- ・倫理委員会については、「医薬品承認および医薬品臨床試験について」記載内容に同じ。
- ・非臨床試験についても、倫理委員会の承認が必要。

(3) 保健省医科学局(DMSc)の非臨床試験実施体制

<調査結果>

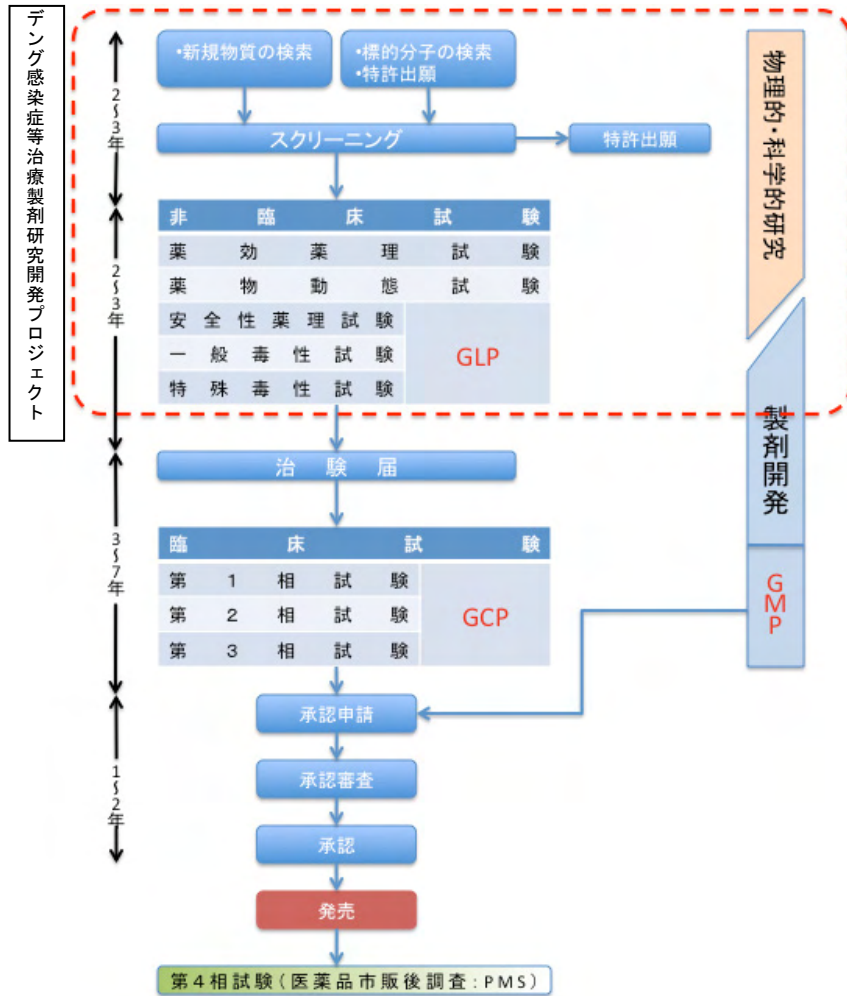
- ・DMSc内に、現在、GLP認定施設はないが、ISO17025⁸の認定は受けている。
- ・DMSc内に倫理委員会および安全管理委員会は組織されている。
- ・2009年始めにGLPワークショップを開催予定。Ms. Siriphan Vongwawich (DMSc-Medical Scientist; Quality Control section) が責任者として、外部講師(タイFDAまたは海外機関などを想定)を招聘。DMSc内の数名が参加予定とのこと。

(4) 市販後調査について

<調査結果>

- ・医薬品市販後調査(Post Marketing Surveillance : PMS)は義務づけられている。
- ・現在は、日本の医薬品被害救済制度(医薬品医療機器総合機構が担当)のような制度はなく、医薬品製造業者が個々に実施しているとのこと。
- ・市販後に発生した副作用の救済について、“Liability Law”が2009年2月より施行されるとのこと。

⁸ ISO17025 : 試験所または校正機関が試験または校正を行うにあたり、その能力があるものとしての認証を受けようとする場合の一般要求事項を規定した国際規格。ISO17025の要求事項は、「管理上の要求事項」(健全なマネジメントに関する要求事項)と「技術的要求事項」(試験所・校正機関が請け負う試験・校正の種類に応じた技術能力に関する要求事項)により構成される。



注) 表示されている年数は、あくまで一般的な目安を示したものです。

図3-1 新薬の研究開発プロセス

第3章 プロジェクトの事前評価

詳細計画策定調査を通して策定したプロジェクトの基本計画について、評価5項目に基づく評価を行った。また、実現可能性についても検証を行った。

3-1 妥当性

本事業は、以下の理由から極めて妥当性が高いと判断される。

本事業で取り扱う新興・再興感染症は、タイのみならず、世界的に喫緊の対応が必要である地球規模の課題である。政策的にも、タイのみならず世界的な取り組みがなされており、各国とも最大限の行政努力を重ねている。デングウイルス感染は世界中で年間5,000万人という莫大な感染例があり、効果的な治療剤の開発ニーズは高い。また、新型インフルエンザの世界的流行は甚大な被害が想定されており、世界的に関心が高い。ボツリヌス中毒症についても2006年にタイで歴史的にも大規模なアウトブレイクが観察され、タイ国内にボツリヌス抗毒素剤の備蓄がなく、英国、米国、日本などが抗毒素剤を提供した経緯がある。デングウイルス、インフルエンザウイルスおよびボツリヌス毒素を対象とした治療剤開発をめざす本事業は、国際社会のニーズ、被援助国のニーズおよび政策、我が国の援助政策との整合性は高い。

上述したような新興・再興感染症に関する問題要因の多くが、東南アジアに潜んでいる。近隣諸国と比較しても技術力が高く、東南アジアにあって主導的な立場にあるタイにおいて、共同研究を通じた研究者の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妥当性が高い。

新興・再興感染症対策に係る傾向は、開発に多額の費用と長期間を要するワクチン等の予防対策よりも、むしろ実際の対応が可能な治療剤に向かっている。本事業では高い有効性が期待できるヒト型単クローン抗体やタイ原産微生物由来新規物質を用いた治療剤の開発を行うため、妥当性が高い。

3-2 有効性

本事業は、以下の理由から高い有効性が認められる。

本事業では、ヒト型単クローン抗体およびタイ原産微生物からの新規機能物質を用いた新興・再興感染症治療剤の開発を実施する。共同研究を通してタイ人研究者はウイルス実験、細菌実験、新規物質検索、細胞操作技術、遺伝子操作技術などを習得するが、合わせて有効性・安全性の評価のための動物実験系の確立についても習得する。これらはバイオテクノロジー応用医薬品の開発に必要な技術の大部分を網羅するものであり、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。

本事業はデング出血熱等の新興・再興感染症に対する治療剤候補を作製する。活動の範囲は非臨床試験までとしているが、将来的には臨床試験の実施を視野に入れたものである。医薬品承認申請時に必要な非臨床試験データはGLP基準に従う必要があるが、本事業の活動に標準操作手順書、非臨床試験および臨床試験実施要領などの文書作成やGLPに係るトレーニングを含んでいる（活動3）ことから、C/P機関が将来的に医薬品開発機関として発展する一助とな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

本事業は、以下の理由から効率的な協力の実施が見込まれる。

ヒト型単クローン抗体技術を用いた治療剤の開発は多くの時間と費用を要し、その弱毒化の問題から安全性に不安のある生ワクチンの開発に比較して、比較的短期間で候補物質の同定が期待できる効率性の高いアプローチである。

マヒドン大学熱帯医学部は施設の改修を行って本研究に必要な実験室スペースを提供するが、それ以外の関係機関は既存の実験室スペース、研究機器等を最大限活用して研究活動を実施することとしているため、高い効率性が見込まれる。

3-4 インパクト

本事業の実施により、以下のインパクトが想定される。

ヒト型単クローン抗体は、これまで主として悪性腫瘍等に対する開発が進められてきたが、SARSなど致死率の高い急性感染性疾患において有効性が確認されたことから、感染性疾患に対しても開発が進められるようになった。本事業を通じてデングウイルス感染、鳥インフルエンザを含むインフルエンザ感染、ボツリヌス中毒症に対する治療剤候補が作製され、その後に治療剤として認められれば、タイを含む東南アジアのみならず、全世界に与える正のインパクトは計り知れない。また、抗体技術は他の疾患にも応用可能であり、将来的に多くの疾患に対する治療剤開発に波及することが期待できる。

タイは東南アジアでも主導的な立場にあり、近隣諸国に対しても新興ドナーとしての役割が期待されている。本事業の実施により、同国の研究能力、問題対応能力が強化され、指導的役割を果たすことになれば、近隣諸国の感染症研究者への裨益が期待できる。

ボツリヌス毒素は自然界に存在する毒素の中で最も強い毒素の一つに挙げられ、その取扱いには細心の注意が必要である。本事業では、ボツリヌス毒素取扱者の安全を確保する目的と、ヒト型単クローン抗体作製に用いる末梢血単核球採取のために、取扱者へのボツリヌストキソイド接種を研究開始の必須条件としているが、他の病原体についても研究者の安全を確保する体制を構築する必要がある。特に、本事業では複数機関が協力して研究にあたるため、各機関で安全管理を徹底する。十分な安全管理を実行することで、研究者の健康に対する負のインパクトを及ぼす危険性を回避する。

研究活動に必要な実験室改修費をマヒドン大学熱帯医学部が負担することとしているが、本件に同学部の予算が充てられることで、他の活動予算を圧迫するなどバランスを欠く可能性がある。こうした事態を招かないよう、適正規模の改修とするよう同学部と密接な連携を図る。

3-5 自立発展性

本事業は、以下の理由から相手国政府によりプロジェクト終了後も継続されることが見込まれる。

タイ政府は、感染症対策においては、SARSや鳥インフルエンザのアウトブレイクを契機として、新興・再興感染症への取り組みを強化している。タイ保健省は、2008年9月に2009年度の保健政策大綱7項目を発表し、「鳥インフルエンザなどの伝染病流行や自然災害に対応できる緊急医療システムの確立」を重点政策の一つに挙げており、政府のコミットメントも高い。したがって、タイ政府の予算措置や人員配置も含め、政策上の自立発展性は高いと考えられる。

本事業では、共同研究を通じて、タイ研究機関の感染症、特にデング出血熱に対する治療薬等の研究開発能力が向上することをプロジェクト目標としている。具体的には、タイにこれまで存在していなかった、細胞工学技術や遺伝子工学技術を含むヒト型単クローン抗体技術が導入されるものであり、当該技術はHIV、ジフテリア毒素、破傷風毒素や腸管出血性大腸菌などに対する治療薬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れば、新たな治療製剤開発の促進が期待できる。

本事業では、マヒドン大学熱帯医学部内の施設を改修し本研究に必要な実験室を提供するが、同学部は本事業終了後も当該施設を「抗体技術センター」として活用する意思を表明しており、自立発展性が見込まれる。

本事業は治験薬候補の作製までの非臨床試験の範囲であるが、将来的に臨床試験（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。臨床試験の実施にあたっては、タイ側の自助努力による政府医薬機関（Site Management Organization：治験施設支援機関）などのGMP対応の医薬品製造施設や治験実施施設（マヒドン大学医学部附属シリラ病院など）、製薬企業、SMO（Site Management Organization：治験施設支援機関）等の関連機関の治験実施体制整備が必要である。

3-6 実現可能性（リソース確保、前提条件）

本事業は、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。

本事業では、これまでタイに存在しなかった新しい技術を導入するが、タイ人研究者の研究能力は、東南アジアの近隣諸国と比較しても高いレベルにあるため、適切に日本人専門家の派遣が実現され、共同研究が円滑に推進できれば、プロジェクト目標の達成は実現可能であると考えられる。

本事業では、人体に影響を及ぼす可能性のある物質（治療薬候補）の作製を目的としており、特に患者検体からのヒト型単クローン抗体作製を含めた研究課題に対し、倫理委員会からの承認が得られていることが前提条件となる。保健省医科学局、マヒドン大学共に、これまでの実績からみて、倫理委員会への承認申請は適切に行われることが期待できる。

保健省医科学局NIHが調整役となり、マヒドン大学熱帯医学部および理学部が協力する実施体制となっている。これら機関間の連携状況はプロジェクトの進捗に影響する。また、タイ側C/Pの中には通常業務を抱え多忙な者もあり、一定の時間を研究活動に充て成果を上げるよう適切にモニタリングする必要がある。そのため、機関間調整や研究活動の進捗モニタリングの場として作業部会を設置し、月例研究進捗報告書の提出を日本・タイ双方に義務づけ、それらをプロジェクト成果として管理する対策が講じられている。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が、おおむね実現可能性は高いと考えられる。

付 属 資 料

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

1. 討議議事録 (R/D)、プロジェクト・デザイン・マトリックス (PDM)、活動計画 (PO)

RECORD OF DISCUSSIONS
BETWEEN JAPAN INTERNATIONAL COOPERATION AGENCY AND
AUTHORITIES CONCERNED OF THE GOVERNMENT OF
THE KINGDOM OF THAILAND
ON JAPANESE TECHNICAL COOPERATION
FOR THE PROJECT FOR
RESEARCH AND DEVELOPMENT OF THERAPEUTIC PRODUCTS AGAINST
INFECTIOUS DISEASES, ESPECIALLY DENGUE VIRUS INFECTION

In response to the proposal of the Government of Thailand, the Government of Japan has decided to cooperate on the Project for "Research and Development of Therapeutic Products against Infectious Diseases, especially Dengue Virus Infection" (hereinafter referred to as "the Project") in accordance with the Agreement on Technical Cooperation between the Government of Japan and the Government of the Kingdom of Thailand signed on November 5, 1981 (hereinafter referred to as "the Agreement") and the Embassy of Japan's Note No. 421/20 dated 8 December, 2008 and the Ministry of Foreign Affairs Note No. 1502.2/12249 dated 12 December, 2008.

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 Thailand for the Project.

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

Nonthaburi, July 3, 2009



Mr. Yasunori Onishi
Chief Representative
Thailand Office
Japan International Cooperation Agency
Japan

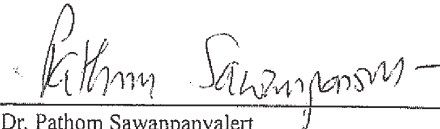


Dr. Manit Teeratantikanont
Director General
Department of Medical Sciences
Ministry of Public Health
Kingdom of Thailand

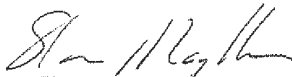
Witnessed by



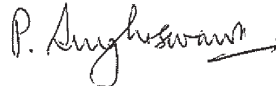
Professor Dr. Kazuyoshi Ikuta
Research Institute for Microbial Diseases
Osaka University
Japan



Dr. Pathom Sawanpanyalert
Director, National Institute of Health
Department of Medical Sciences
Ministry of Public Health
Kingdom of Thailand



Professor Dr. Skorn Mongkolsuk
Dean, Faculty of Science
Mahidol University
Kingdom of Thailand



Associate Professor Dr. Pratap Singhasivanon
Dean, Faculty of Tropical Medicine
Mahidol University
Kingdom of Thailand

16/12
4.01

THE ATTACHED DOCUMENT

I. COOPERATION BETWEEN BOTH COUNTRIES

1. The Government of the Kingdom of Thailand 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 THAI PERSONNEL IN JAPAN

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

III. MEASURES TO BE TAKEN BY THE GOVERNMENT OF THE KINGDOM OF THAILAND

1. The Government of the Kingdom of Thailand 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 institutions.
2. The Government of the Kingdom of Thailand will ensure that the technologies and knowledge acquired by the Thai nationals as a result of the Japanese technical cooperation

Mat
4.0

will contribute to the economic and social development of the Kingdom of Thailand.

3. In accordance with the provisions of Article IV, V, VI of the Agreement, the Government of the Kingdom of Thailand will grant in the Kingdom of Thailand privileges, exemptions and benefits to the Japanese experts referred to in II-1 above and their families.
4. In accordance with the provisions of Article VIII of the Agreement, the Government of the Kingdom of Thailand will take the measures necessary to receive and use the Equipment provided by JICA under II-2 above and equipment, machinery and materials carried in by the Japanese experts referred to in II-1 above.
5. The Government of the Kingdom of Thailand will take necessary measures to ensure that the knowledge and experience acquired by the Thai 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 Kingdom of Thailand will provide the services of Thai 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 Kingdom of Thailand will provide the buildings and facilities as listed in Annex V.
8. In accordance with the laws and regulations in force in the Kingdom of Thailand, the Government of the Kingdom of Thailand 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 II-2 above.
9. In accordance with the laws and regulations in force in the Kingdom of Thailand, the Government of the Kingdom of Thailand will take necessary measures to meet the running expenses necessary for the implementation of the Project.

IV. ADMINISTRATION OF THE PROJECT

1. Director General, Department of Medical Sciences (hereinafter referred to as "DMSc"), Ministry of Public Health (hereinafter referred to as "MoPH"), as the Project Director, will bear overall responsibility for the administration and implementation of the Project.

Maat 22
4.0

2. Director, National Institute of Health (hereinafter referred to as “NIH”), DMSc, MoPH, as the Project Manager, will be responsible for the managerial and technical matters of the Project.
3. Dean, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University and Representative from Faculty of Science, Mahidol University, as the Project Co-managers, will be responsible for the managerial and technical matters of the Project, supporting the Project Manager.
4. The Japanese Chief Advisor will provide necessary recommendations and advice to the Project Director, the Project Manager and the Project Co-managers on any matters pertaining to the implementation of the Project.
5. The Japanese experts will give necessary technical guidance and advice to Thai counterpart personnel on technical matters pertaining to the implementation of the Project.
6. 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 Thai 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

In accordance with the provision of Article VII of the Agreement, the Government of the Kingdom of Thailand 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 Kingdom of Thailand except for those arising from the willful misconduct or gross negligence of the Japanese experts.

VII. MUTUAL CONSULTATION

*Maint
2.0*

There will be mutual consultation between JICA and the Government of the Kingdom of Thailand 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 Kingdom of Thailand, the Government of the Kingdom of Thailand will take appropriate measures to make the Project widely known to the people of the Kingdom of Thailand.

IX. TERM OF COOPERATION

The duration of the technical cooperation for the Project under this Attached Document will be four years from July 15, 2009.

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

*Maat
20.*

ANNEX I MASTER PLAN

Project Purpose

Research and development capacity of therapeutic products against infectious diseases, especially dengue hemorrhagic fever is improved in Thai research institutes through the collaborative research.

Outputs

1. Human monoclonal antibodies (MAb) against dengue hemorrhagic fever, influenza and botulism are prepared and evaluated their effectiveness and safety in collaboration between Thai and Japanese researchers.
2. Novel bioactive compounds against dengue virus are explored from Thai natural microorganisms, including plant- and insect-derived bacteria, and evaluated their effectiveness and safety in collaboration between Thai and Japanese researchers.
3. The system on research and pharmaceutical affairs of bioproducts is streamlined.

Activities

- 1-1. Preparation of human MAb against dengue virus and the evaluation of effectiveness and safety
 - 1-1-1. Collect and screen specimens.
 - 1-1-2. Prepare candidates of human MAb from the patients with dengue virus infection.
 - 1-1-3. Establish the experimental system for the evaluation of neutralization activity of human MAb against dengue virus for the screening of the candidates.
 - 1-1-4. Establish the animal study system for the evaluation of effectiveness and safety studies to identify final candidate of human MAb against dengue virus.
 - 1-1-5. *Establish the study system for the cloning of human MAb IgG variable regions to make the human recombinant MAb IgG.
 - 1-1-6. *Establish the system for expressing the human recombinant MAb by Chinese hamster ovary (CHO) cells and/or plant biotechnology.
- 1-2. Preparation of human MAb against influenza virus and the evaluation of effectiveness and safety
 - 1-2-1. Collect and screen specimens.
 - 1-2-2. Prepare candidates of human MAb from the patients with influenza.
 - 1-2-3. Establish the experimental system for the evaluation of neutralization activity of human MAb against influenza virus for screening of the candidates.
 - 1-2-4. Establish the animal study system for the evaluation of effectiveness and safety studies to identify final candidate of human MAb against influenza virus.
 - 1-2-5. *Establish the study system for the cloning of human MAb IgG variable regions to

make the human recombinant MAb IgG.

- 1-2-6. *Establish the system for expressing the human recombinant MAb by CHO cells.

- 1-3. (Preparation of human MAb against botulinum toxin and the evaluation of effectiveness and safety)**
 - 1-3-1. Identify the genetic types of botulinum (and purify the botulinum toxin).
 - 1-3-2. (Establish the experimental system for the evaluation of neutralization activity of human MAb against botulinum toxin for screening of the candidates.)
 - 1-3-3. *(Establish the study system for the cloning of human MAb IgG variable regions to make the human monoclonal recombinant antibody IgG.)
 - 1-3-4. *(Establish the system for expressing the human recombinant MAb by CHO cells.)

- 2-1. Identify new compounds by comparing extracts from Thai natural microorganisms, including plant- and insect-derived bacteria, with existing database.
- 2-2. Screen the candidates of novel bioactive compounds with anti-dengue activity.
- 2-3. Establish the animal study system for the evaluation of effectiveness and safety studies to identify the final candidate of novel bioactive compound.

- 3-0. Set up laboratories for the research activities.
- 3-1. Make and revise Standard Operating Procedure (SOP) in each research subject.
- 3-2. Establish working group to discuss progress of the research, achievements and safety management bi-monthly.
- 3-3. Thai and Japanese researchers make monthly progress reports.
- 3-4. Make annual plan documents for research operation.
- 3-5. Document guidelines and operating procedures of non-clinical and clinical studies for biopharmaceuticals.
- 3-6. Conduct training and guidance regarding GLP.

Remarks:

* These activities depend on the success of obtaining effective hybridomas.

** The activities between brackets are to be carried out on the conditions that 1) Thai Food and Drug Administration approve the vaccination of botulinum toxoid to Thai researchers, 2) NIH establish the appropriate system for vaccination including informed consent, and that 3) research activity on botulinum toxin be approved by the ethical committee and the Joint Coordinating Committee of the Project.

Mart N.S.

ANNEX II LIST OF JAPANESE EXPERTS

1. Long-term experts

- (1) Project Coordinator
- (2) Research Management, if necessary

2. Short-term experts

- (1) Chief Advisor
- (2) Viral experiments
- (3) Microorganisms experiments
- (4) Identification of novel compounds
- (5) Cell manipulation technique
- (6) Gene manipulation technique
- (7) 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

Marit y.o.

ANNEX III LIST OF MACHINERY AND EQUIPMENT

The list of equipment which will be provided in the first year is shown in ANNEX III-1. The tentative list of equipment which will be provided in the second year is shown in ANNEX III-2, but it will be re-examined and finalized in view of the progress and achievement of the Project activities and outputs during the course of the Project.

Mavit J. Or

Annex III-1 List of Machinery and Equipment (First year)

For Department of Medical Sciences

NO.	Year	Item (priority)	Description	Quantity	Justification	Proposed specification and model
1	1	1	Automated microplate reader	1	use for screening MAb production clones	BIOTEK EL808IU
2		2	Inverted microscope with camera set	1	use for observation cells morphology and limiting dilution assay	NIKON model TS-100P/DS-Fi1-L2
3		3	Roller machine	1	propagation of myeloma cells and MAbs production process	GE Healthcare Bio-science, USA
4		4	CO2 incubator	4	for HMAb preparation and evaluation of neutralization activity of HMAb	2 sets- RS BIOTECH model:Galaxy R Plus 2 sets- Sanyo: MCO-20AIC
5		5	Bedding dispenser	1	for use in the activity for establishment of the animal study system for evaluation of effectiveness and safety studies to identify final candidate HMAb against influenza, dengue and botulinum (if any)	IWT, Italy model 9BDISBLE
6		6	Freezer-80°C	2	for storing patient samples and products to be tested	Sanyo model MDF-U73V
7		7	3 Kg Liquid Nitrogen Tank	8	for transportation of patient samples	Taylor-Wharton model XTL3
8		8	Microplate washer	4	for screening the activity of human monoclonal antibody	CM HYDROFLEX
9		9	50 Kg liquid nitrogen tank	2	for storing hybridoma cells	MVE, modelLAB50
10		10	Software for GLP	1	for monitoring GLP among the participating laboratories	
11		11	Microplate dispenser	1	for the preparation of HMAb	BIOTEK MFS

Mamit J. G.

Annex III-1 List of Machinery and Equipment (First year)

For Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University

No.	List	Amount	Use Application	Priority
1	Laminar Flow	2	Tissue culture	1
2	Shaking Incubator	1	Vector and vector-free cell culture	1
3	Electroporator	1	Gene cloning	1
4	CO2 incubator	4	Tissue culture	1
7	Inverted microscope	1	Evaluation of Mab	2
8	ELISA washing machine	1	Screening of Mab	2
9	ELISA Reader machine	1	Screening of Mab	1
10	Refrigerated centrifuge with adapter (Max 12,000 rpm)	1	Evaluation of Mab	1
11	Eppendorf-type centrifuge machine	1	Tissue culture, gene cloning	2
12	Refrigerated centrifuge with rotor (Max 20,000 rpm)	1	Virus verification	1
13	96-well plate centrifuge machine	1	Antigen preparation for ELISA	2
14	PCR (Gradient)	1	Gene cloning	1
15	Real time PCR	1	Evaluation of Mab	1
16	Distill water apparatus	1	Preparation of Reagent and Medium	2
17	Western blot apparatus with blotting transfer and power supply	1	Western blotting and Epitope analysis	1
18	Deep freezer -20°C >350 L with Rack	2	Store of virus isolates	1
19	Deep freezer (-70C)	1	Store of hybridoma, Patient's sample	1
20	Refrigerator 18 Q (General Use)	3	Store of reagents and medium	1
21	Liquid nitrogen tank 35 L	2	Store of hybridoma	1
22	pH meter	1	Reagent preparation	1
23	Analytical balance (2 digits)	1	Reagent preparation	1
24	Analytical balance (4 digits)	1	Reagent preparation	1
25	PCR cabinet	2	Evaluation of Mab	1
26	Waterbath sonicator	1	Ultrawave cleaners	2
27	NanoDrop	1	Analyze microliter protein/DNA	1
28	Hot air oven	1	Heat sterilizer	2
29	Autoclave	1	Steam Sterilizer	1
30	Water bath	2	Tissue culture	1
31	Fume hood	1	Hazardous chemical handling	1
32	Syringe stainless steel 1 ml. with needle	2	Tissue culture	2
33	Syringe stainless steel 5 ml. with needle	2	Tissue culture	2
34	Mini magnetic stirrer	1	Reagent preparation	2
35	Hotplate stirrer	1	Reagent preparation	2
36	Platform shaker	1	Tissue culture	2
37	Block heater	1	Reagent preparation	2
38	High speed vacuum	1	Gene cloning	1
39	UV transilluminator	1	Gene cloning	1
40	Fire boyd	3	Sterilization	1
41	Autopipette P2	10	Multipurpose use	1
42	Autopipette P10	10	Multipurpose use	1
43	Autopipette P20	10	Multipurpose use	1
44	Autopipette P100	10	Multipurpose use	1
45	Autopipette P200	10	Multipurpose use	1
46	Autopipette P1000	10	Multipurpose use	1

Must J.O.

Annex III-1 List of Machinery and Equipment (First year)

For Faculty of Science, Mahidol University

Year	Equipments	Company etc	Justification
1 st year	Ultrafine analytical HPLC with accessories, spare parts, and columns 1 system	Agilent 1200 HPLC system	Analyze crude extracts from bacterial culture broth, and compare retention times, UV spectra with those of known compounds in order to eliminate known compounds and locate probable candidates having novel structure

*Mauih
N.O*

Annex III-2 List of Machinery and Equipment (Second year)

For Department of Medical Sciences

NO.	Year	Item (priority)	Description	Quantity	Justification	Proposed specification and model
12	2	1	Cage washer, Tunnel type	1	for use in the activity for establishment of the animal study system for evaluation of effectiveness and safety studies to identify final candidate HMAb against influenza, dengue and botulinum (if any)	IWT, catalogue no. 9LATUN0550
13		2	Freezer-20°C	1	for storing patient serum samples	
14		3	Incubator	1	for culturing Clostridium botulinum	
15		4	High speed centrifuge	1	for preparing botulinum toxin antigen	

Mavit
J.S.

Annex III-2 List of Machinery and Equipment (Second year)

For Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University

No.	List	Amount	Priority
1	Deep freezer (-70C)	1	1
2	PCR (Gradient)	1	2
3	Eppendorf-type centrifuge machine	1	1
4	Digital Imaging Microscopes; fluorescence	1	2
5	Largescale Culturing system	1	2
6	Flow cytometry 4 color with sorter	1	2

Manit
JS.

Annex III-2 List of Machinery and Equipment (Second year)

For Faculty of Science, Mahidol University

Year	Equipments	Company etc	Justification
2 nd year	Preparative HPLC with accessories, spare parts, and columns 1 system	Agilent 1200 Preparative HPLC system	After locating the candidate compounds by ultrafine analytical HPLC, purify the compound into pure stage
	Solvent tolerant fraction collector 4 sets	Gilson model FC203 x 2 FC204 x 1 PrepFC x 1	To fractionate samples for small-scale and large-scale purification from normal column chromatography
	Refrigerated incubator shaker with accessories 1 sets		Cultivate target microorganisms in large number of flasks for large scale purification

*Mait
y.g.*

ANNEX IV LIST OF THAI COUNTERPART AND ADMINISTRATIVE PERSONNEL

1. Project Director:
Director General, Department of Medical Sciences (hereinafter referred to as “DMSc”),
Ministry of Public Health (hereinafter referred to as “MoPH”)
2. Project Manager:
Director, National Institute of Health (hereinafter referred to as “NIH”), DMSc, MoPH
3. Project Co-managers :
Dean, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University
Representative from Faculty of Science, Mahidol University
4. Project Coordinator:
Representative from DMSc as to be assigned by the Project Director
5. Researchers of NIH and Medical Biotechnology Center, DMSc, MoPH
6. Researchers of Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University
7. Researchers of Faculty of Science, Mahidol University

Research contents and personnel allocation are as attached:

Mavit
JS.

Research Contents and Personnel Allocation

Research Subject	Thai side	Research Contents	Japanese side	
Human monoclonal antibodies (MAb)	Dengue	☆ Surapee Anantapreecha Atchareeya A-nuegoonpipat † Aree Thattiyapfong Surapee Anantapreecha † Atchareeya A-nuegoonpipat Atchareeya A-nuegoonpipat † Navakanit Sachanonta † Panadda Dhepakson † Apichai Prachasupsap † Panadda Dhepakson † Apichai Prachasupsap ☆ Pongrama Ramasoota Pongrama Ramasoota † Kriengsak Limkittikul Weerapong Rattanaprapin Pannamas Mancekam † Pornsawan Luergwuttiwong Akanitt Jitmitiraphap † Natthanej Luplerdlop † Jiraporn Ruangstittichai † Sungsit Sungvornyothin ☆ Naphatsawan Boonsathorn Malinee Chittaganpitch † Naphatsawan Boonsathorn † Naphatsawan Boonsathorn Malinee Chittaganpitch † Naphatsawan Boonsathorn Navakanit Sachanonta Sumolrat Panthong † Panadda Dhepakson † Apichai Prachasupsap Naphatsawan Boonsathorn	Clinical sampling Human MAb preparation Evaluation of effectiveness by in vitro models Evaluation of effectiveness and safety by in vivo models Human MAb gene cloning Human MAb gene expression Human MAb gene cloning Human MAb gene expression Clinical sampling Human MAb preparation Evaluation of effectiveness by in vitro models Evaluation of effectiveness and safety by in vivo models Clinical sampling Human MAb preparation Evaluation of effectiveness by in vitro models Evaluation of effectiveness and safety by in vivo models Clinical sampling Human MAb preparation Evaluation of effectiveness by in vitro models Evaluation of effectiveness and safety by in vivo models Human MAb gene cloning	Kazunori Oishi (RIMD) Kazuyoshi Ikuta (RIMD) Motoki Kuhara (MBL) Kazuyoshi Ikuta (RIMD) Kazunori Oishi (RIMD) Kazuhito Fujiyama (ICB) Kazuyoshi Ikuta (RIMD) Kazuhito Fujiyama (ICB) Kazuyoshi Ikuta (RIMD) Kazuhito Fujiyama (ICB) Kazunori Oishi (RIMD) Kazuyoshi Ikuta (RIMD) Motoki Kuhara (MBL) Kazuyoshi Ikuta (RIMD) Kazunori Oishi (RIMD) Kazuyoshi Ikuta (RIMD) Takaaki Nakaya (RIMD) Takaaki Nakaya (RIMD) Motoki Kuhara (MBL) Kazuyoshi Ikuta (RIMD) Takaaki Nakaya (RIMD) Takaaki Nakaya (RIMD) Kazunori Oishi (RIMD) Kazuhito Fujiyama (ICB)
	Influenza	Mahidol University (Tropical Medicine)	DMSc (MBC, NIH)	Kazunori Oishi (RIMD)

Note: ☆: Leader, †: Sub-leader, DMSc: Department of Medical Sciences, NIH: National Institute of Health, MBC: Medical Biotechnology Center, RIMD: Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University, ICB: International Center for Biotechnology, Osaka University, MBL: Medical and Biological Laboratories, Ltd.

Mant
J.C.

Research Contents and Personnel Allocation

Research Subject		Thai side		Research Contents		Japanese side	
Human monoclonal antibodies (MAb)	(Botulinum Toxin)		Watoon Phrompittayarat Panadda Dheepakson Apichai Prachasupsap Naphatsawan Boonsathorn Watoon Phrompittayarat	Human MAb gene expression	Takaaki Nakaya (RIMD) Kazuhito Fujiyama (ICB)		
		DMSc (NIH)	☆ Piyada Wangroongsarb Chutima Chitprasertsin † Piyada Wangroongsarb Chutima Chitprasertsin † Aree Thattiyaphong † Aree Thattiyaphong Piyada Wangroongsarb Chutima Chitprasertsin † Navakanit Sachanonta Piyada Wangroongsarb † Panadda Dheepakson Piyada Wangroongsarb Apichai Prachasupsap † Panadda Dheepakson Piyada Wangroongsarb Apichai Prachasupsap	Genetic typing of botulinum toxin + (purification of toxin) (Clinical sampling) (Human MAb preparation) (Evaluation of effectiveness in vitro models) (Evaluation of effectiveness and safety by in vivo models) (Human MAb gene cloning) (Human MAb gene expression)	Yasuhiko Horiguchi (RIMD) Yukako Fujinaga (RIMD) Yasuhiko Horiguchi (RIMD) Yukako Fujinaga (RIMD) Yasuhiko Horiguchi (RIMD) Motoki Kuhara (MBL) Yasuhiko Horiguchi (RIMD) Yukako Fujinaga (RIMD) Yasuhiko Horiguchi (RIMD) Yukako Fujinaga (RIMD) Yasuhiko Horiguchi (RIMD) Yukako Fujinaga (RIMD) Kazunori Oishi (RIMD) Kazuhito Fujiyama (ICB)		
New compounds	Dengue	Mahidol University (Science)	☆ Watanalai Panbangred	Search for new compounds from Thai natural microorganisms, including plant- and insect-derived bacteria	Takuya Nihira (ICB)		
		DMSc (NIH)	† Surapee Anantapreecha Aichareeya A-nuegoonpipat † Navakanit Sachanonta Surapee Anantapreecha Aichareeya A-nuegoonpipat † (Pornsawan Luergwuttiwong) (Akanitt Jitmittraphap) † (Pornsawan Luergwuttiwong) (Akanitt Jitmittraphap)	Evaluation of effectiveness by in vitro models Evaluation of effectiveness and safety by in vivo models Evaluation of effectiveness by in vitro models Evaluation of effectiveness and safety by in vivo models	Kazuyoshi Ikuta (RIMD) Kazuyoshi Ikuta (RIMD) Kazunori Oishi (RIMD) Kazuyoshi Ikuta (RIMD) Kazunori Oishi (RIMD)		

Note: ☆: Leader, †: Sub-leader, DMSc: Department of Medical Sciences, NIH: National Institute of Health, MBC: Medical Biotechnology Center, RIMD: Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University, ICB: International Center for Biotechnology, Osaka University, MBL: Medical and Biological Laboratories, Ltd.

Mait
y.g

ANNEX V LIST OF BUILDINGS AND FACILITIES

1. Office spaces in National Institute of Health, and Faculty of Tropical Medicine and Science, Mahidol University
2. The existing Biosafety Level (BSL)-2 laboratories in Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health
3. Space for BSL-2 laboratory in Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University
4. Renovation of the laboratory space in Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University
5. The existing laboratories in Faculty of Science, Mahidol University

Mant
4.6

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

(1) Chairperson:

Director General, Department of Medical Sciences (hereinafter referred to as "DMSc"),
Ministry of Public Health (hereinafter referred to as "MoPH")

(2) Members:

Director, National Institute of Health, DMSc, MoPH
Dean, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University
Representative from Faculty of Science, Mahidol University
Senior medical scientists, DMSc, MoPH
Leaders of research groups
Representative from Department of Microbiology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital,
Mahidol University
Representative(s) from Thailand International Development Cooperation Agency
Japanese long-term experts and representative(s) from Osaka University
Representative(s) from Embassy of Japan
Representative(s) from JICA Thailand Office

3) Observers:

Representatives from Japan Science and Technology Agency

*Maif
y.g.*

ANNEX VII OTHER ISSUES

1. Project Implementation Scheme (Attachment I)

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 Thailand. JST will support the Japanese research institute for the project activities held in Japan.

Thai 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. Working Group

A Working Group is established to meet bi-monthly whose functions and composition are described 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 on issues including technical, ethical and safety matters, arising from or concerning the Project

(2) Composition

1) Chairpersons:

- Director, NIH, DMSc, MoPH (Chair)
- Dean or representative, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University (Vice-chair)
- Representative from Faculty of Science, Mahidol University (Vice-chair)
- Representative from Japanese researchers (Vice-chair)

2) Members:

- Leaders of Thai counterpart researchers
- Sub-leaders of Thai counterpart researchers

*Mait
y.g.*

Representatives from Department of Disease Control and Government
Pharmaceutical Organization, if necessary
Japanese experts

2-2. Monthly Progress Report

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

2-3. Ethical approval of the Project

All research activities of the Project involving human subjects must be approved by the ethical committee of Osaka University, DMSc or MoPH, and Faculty of Tropical Medicine of Mahidol University or Mahidol University, as applicable.

All research activities of the Project involving animal subjects must be approved by the relevant committee of Osaka University, DMSc, and Faculty of Tropical Medicine of Mahidol University or Mahidol University, as applicable.

Certificate of approval on the research activities of the Project by the above-mentioned committee should be shared with Thai and Japanese researchers, the Project Manager and Project Co-Managers, JICA and JST.

2-4. Biosafety

In order to secure biosafety of research activities, Thai side agreed to clarify who will be responsible and will report and respond in case of emergency such as bio-hazard accidents, blackouts and natural disasters.

3. Contents of Collaborative Research

The contents of collaborative research covered in the Project are as follows:

- (1) Establishment of human monoclonal antibodies against
 - Dengue virus (first priority)
 - Influenza virus
 - (- Botulinum toxin) (This is to be carried out on the conditions that 1) Thai Food and Drug Administration approve the vaccination of botulinum toxoid to Thai researchers, 2) NIH establish the appropriate system for vaccination including informed consent, and that 3) research activity on botulinum toxin be approved by the ethical committee and the Joint Coordinating Committee of the Project.)
- (2) Search for novel bioactive compounds of bacterial origin against
 - Dengue virus

4. Project Design Matrix and Tentative Plan of Operation

A basic framework of the Project is as shown in a Project Design Matrix

*Mant
4.5.*

(hereinafter referred to as “PDM”) in Annex II. The Plan of Operation (hereinafter referred to as “PO”) as shown in Annex III.

The PDM is a logically designed matrix which defines the plan of the Project and indicates the logical steps toward the achievement of the Project purpose. The PO shows timetable and responsible persons of each activity. The PDM and the PO are to be flexibly revised according to the progress and achievements of the Project with mutual consensus.

5. Special Issues

5-1. Terms and Conditions of Collaborative Research between research institutes

The research institutes in Japan and Thailand agreed to follow the Terms and Conditions of Collaborative Research which is attached to the Record of Discussions, as shown in Attachment IV, to execute the collaborative research in accordance with the Master Plan of the Project, until the contents of the Attachment IV is approved as Collaborative Research Agreement (hereinafter referred to as “CRA”) by and between the research institutes in Japan and Thailand.

The research institutes in Japan and Thailand agreed to take necessary actions and procedures as soon as possible to conclude and authorize the CRA.

Since the contents of Attachment IV was agreed upon by and between the research institutes in Japan and in Thailand, JICA disclaims intellectual property rights thereof, is not concerned with, and is indemnified for any and all matters described in Attachment IV and any disputes between the research institutes on or derived from the matters described in Attachment IV.

In the event of conflict of provision between the Attachment IV and the CRA, the latter will prevail.

Both sides agreed that DMSc was the representative of Thai side, and Osaka University was that of Japanese side including Medical and Biological Laboratories, Ltd.

5-2. Intellectual Property

Both sides confirmed that matters on intellectual property should follow the Terms and Conditions of Collaborative Research as shown in Attachment IV and CRA, when it is approved, between the research institutes.

5-3. Exclusion of Clinical Trials

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

Even though clinical trials are executed in relation with the activities of 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 Thai 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.

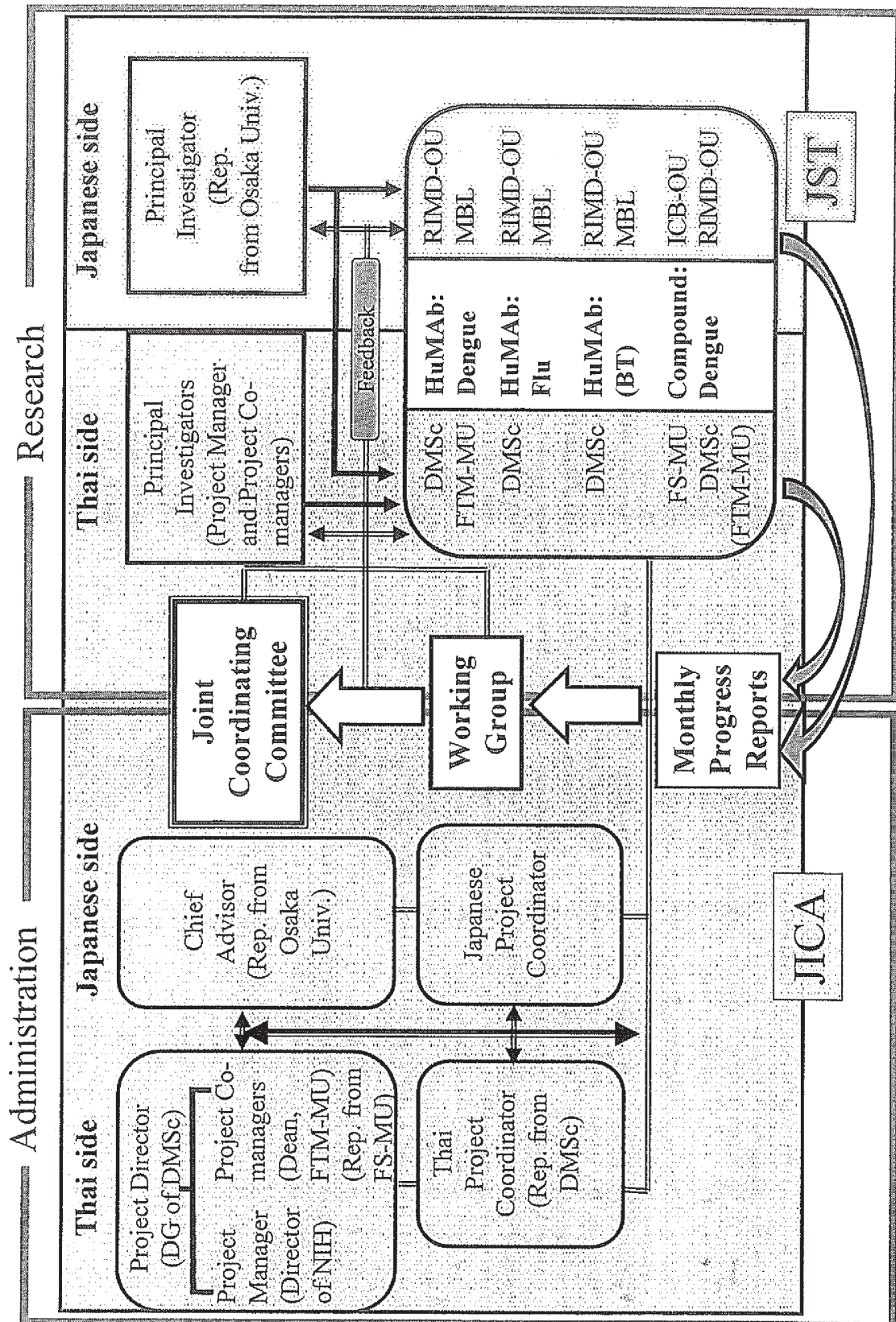
*Maud
7.5*

LIST OF ANNEXES

- Attachment I Implementation Structure Chart
- Attachment II Project Design Matrix (PDM) Version 0
- Attachment III Plan of Operation (PO) Version 0
- Attachment IV Terms and Conditions of Collaborative Research

*Maat
y. G.*

Attachment I Implementation Structure Chart



*Maui
4.9*

Project Title: The Project for Research and Development of Therapeutic Products against Infectious Diseases, especially Dengue Virus Infection
 Target Area: Kingdom of Thailand
 Target group: Researchers

Date: July 1, 2009
 Project Duration: 4 years from July 15, 2009

[Department of Medical Sciences (DMSc), Ministry of Public Health] National Institute of Health (NIH) and Medical Biotechnology Center
 [Mahidol University (MU)] Faculty of Tropical Medicine and Faculty of Science

Narrative Summary	Objectively Verifiable Indicators	Means of Verification	Important Assumptions
<p>Project Purpose Research and development capacity of therapeutic products against infectious diseases, especially dengue hemorrhagic fever is improved in Thai research institutes through the collaborative research.</p>	<p>Candidates for clinical trials against dengue hemorrhagic fever are produced.</p>	<p>(1) Experts' project records (2) Working group meeting records (3) Monthly progress reports</p>	<p>Nobody, excluding any concerning organizations in this project, claims the intellectual properties regarding to the products of this project.</p>
<p>Outputs 1 Human monoclonal antibodies (MAB) against dengue hemorrhagic fever, influenza and botulism are prepared and evaluated their effectiveness and safety in collaboration between Thai and Japanese researchers. 2 Novel bioactive compounds against dengue virus are explored from Thai natural microorganisms, including plant- and insect-derived bacteria, and evaluated their effectiveness and safety in collaboration between Thai and Japanese researchers.</p>	<p>1-1. Human MAB against dengue virus are prepared by the year of 2010. 1-2. Final candidates of human MAB against infectious diseases, especially dengue virus, are identified by the year of 2012. 2-1. Novel bioactive compounds from Thai natural microorganisms, including plant- and insect-derived bacteria, against dengue virus are identified by the year of 2010. 2-2. Final candidate of bioactive compounds against dengue virus is identified by the year of 2012. 3-1. SOP in each research subject is made and revised. 3-2. Working group is established to discuss progress of the research, achievements and safety management bi-monthly. 3-3. Monthly progress report is made by Thai and Japanese researchers. 3-4. Annual plan documents for research operation are</p>	<p>(1) Experts' project records (2) Working group meeting records (3) Monthly progress reports (1) Experts' project records (2) Working group meeting records (3) Monthly progress reports (1) Experts' project records (2) Working group meeting records (3) Monthly progress reports (1) Experts' project records (2) Standard operating procedures (3) Working group meeting records (4) Monthly progress reports (5) Annual plan documents for research operation</p>	<p>The Thai side properly allocates necessary budget.</p>
<p>Activities 1 Human monoclonal antibodies (MAB) against dengue hemorrhagic fever, influenza and botulism are prepared and evaluated their effectiveness and safety in collaboration between Thai and Japanese researchers. 1-1. Preparation of human MAB against dengue virus and the evaluation of effectiveness and safety 1-1-1. Collect and screen specimens. 1-1-2. Prepare candidates of human MAB from the patients with dengue virus infection. 1-1-3. Establish the experimental system for the evaluation of neutralization activity of human MAB against dengue virus for the screening of the candidates. 1-1-4. Establish the animal study system for the evaluation of effectiveness and safety studies to identify final candidate of human MAB against dengue virus. 1-1-5.* Establish the study system for the cloning of human MAB IgG variable regions to make the human recombinant MAB IgG. 1-1-6.* Establish the system for expressing the human recombinant MAB by Chinese hamster ovary (CHO) cells and/or plant biotechnology. 1-2. Preparation of human MAB against influenza virus and the evaluation of effectiveness and safety</p>	<p>Experts (1) Research Management (Long-term expert) (2) Project Coordinator (Long-term expert) (3) Chief Advisor, Viral experiments, Microorganisms experiments, identification of novel compounds, Cell manipulation technique, Gene manipulation technique, etc. (Short-term experts) Training in Japan (1) Training for the preparation of human MAB (2) Training for the evaluation of human MAB Equipment and materials (1) Necessary equipment for research activities in the Project Local costs</p>	<p>Inputs Counterparts (1) Project Director (2) Project Manager (3) Project Co-managers (4) Project Coordinator (5) Researchers (DMSc and MU) Facilities, equipment and materials (1) Office spaces in NIH, and Faculty of Tropical Medicine and Science, MU (2) The existing Biosafety Level (BSL)-2 laboratories in DMSc, MoPH (3) Space for BSL-2 laboratory in Faculty of Tropical Medicine, MU (4) Renovation of the laboratory space in Faculty of Tropical Medicine, MU (5) The existing laboratories in Faculty of Science, MU Local costs (1) Running expense for research activities</p>	<p>Trained counterparts do not leave their position so as to affect the outputs of the Project.</p>

Mark
Y.O.

<p>1-2-1. Collect and screen specimens. 1-2-2. Prepare candidates of human MAb from the patients with influenza. 1-2-3. Establish the experimental system for the evaluation of neutralization activity of human MAb against influenza virus for screening of the candidates. 1-2-4. Establish the animal study system for the evaluation of effectiveness and safety studies to identify final candidate of human MAb against influenza virus. 1-2-5.* Establish the study system for the cloning of human MAb IgG variable regions to make the human recombinant MAb IgG. 1-2-6.* Establish the system for expressing the human recombinant MAb by CHO cells. 1-3.** (Preparation of human MAb against botulinum toxin and the evaluation of effectiveness and safety) 1-3-1. Identify the genetic types of botulinum (and purify the botulinum toxin). 1-3-2. (Establish the experimental system for the evaluation of neutralization activity of human MAb against botulinum toxin for screening of the candidates.) 1-3-3.* (Establish the study system for the cloning of human MAb IgG variable regions to make the human recombinant MAb IgG.) 1-3-4.* (Establish the system for expressing the human recombinant MAb by CHO cells.)</p>	<p>Pre-Conditions The approval is obtained by the ethical committee for the researches including the preparation of human MAb from patients' samples.</p>
<p>2 Novel bioactive compounds against dengue virus are explored from Thai natural microorganisms, including plant- and insect-derived bacteria, and evaluated their effectiveness and safety in collaboration between Thai and Japanese 2-1. Identify new compounds by comparing extracts from Thai natural microorganisms, including plant- and insect-derived bacteria, with existing database. 2-2. Screen the candidates of novel bioactive compounds with anti-dengue activity. 2-3. Establish the animal study system for the evaluation of effectiveness and safety studies to identify the final candidate of novel bioactive compound.</p>	
<p>3 The system on research and pharmaceutical affairs of bioproducts is streamlined. 3-0. Set up laboratories for the research activities. 3-1. Make and revise Standard Operating Procedure (SOP) in each research subject. 3-2. Establish working group to discuss progress of the research, achievements and safety management bi-monthly. 3-3. Thai and Japanese researchers make monthly progress reports. 3-4. Make annual plan documents for research operation. 3-5. Guidelines and operating procedures of non-clinical and clinical studies for biopharmaceuticals are documented. 3-6. Conduct training and guidance regarding GJP.</p>	

Remarks: These activities depend on the success of obtaining effective hybridomas. **The activities between brackets are to be carried out on the condition that 1) Thai Food and Drug Administration should approve the vaccination of toxoid vaccine to Thai researchers, 2) NIH establish the appropriate system for vaccination including informed consent, and that 3) research activity on botulinum toxin be approved by the ethical committee and the Joint Coordinating Committee of the Project.

Mant
 Jo.

Attachment III Tentative Plan of Operation (PO) (Version 0)
 Project title: The Project for Research and Development of Therapeutic Products against Infectious Diseases, especially Dengue Virus Infection

Output 1:

Activities	Plan												Person in Charge	Remarks	
	2009		2010		2011		2012		2013		Japan	Thailand			
	Jul-Sep (J.R.Y.)	Oct-Dec (J.F.Y.)	Jan-Mar (J.F.Y.)	Apr-Jun (J.F.Y.)	Jul-Sep (J.F.Y.)	Oct-Dec (J.F.Y.)	Jan-Mar (J.F.Y.)	Apr-Jun (J.F.Y.)	Jul-Sep (J.F.Y.)	Oct-Dec (J.F.Y.)					
1-1. Preparation of human MAb against dengue virus and the evaluation of effectiveness and safety.															
1-1-1. Collect and screen specimens.															
1-1-2. Prepare candidates of human MAb from the patients with dengue virus infection.															
1-1-3. Establish the experimental system for the screening of neutralization activity of human MAb against dengue virus for the screening of the candidates.															
1-1-4. Establish the animal study system for the evaluation of effectiveness and safety studies to identify final candidate of human MAb against dengue virus.															
1-1-5.* Establish the study system for the cloning of human MAb IgG variable regions to make the human recombinant MAb IgG.															
1-1-6.* Establish the system for expressing the human MAb by CHO cells and/or plant biotechnology (CHO cells and/or plant biotechnology).															
1-2. Preparation of human MAb against dengue virus and the evaluation of effectiveness and safety.															
1-2-1. Collect and screen specimens.															
1-2-2. Prepare candidates of human MAb from the patients with influenza.															
1-2-3. Establish the experimental system for the evaluation of neutralization activity of human MAb against influenza virus for screening of the candidates.															
1-2-4. Establish the animal study system for the evaluation of effectiveness and safety studies to identify final candidate of human MAb against influenza virus.															
1-2-5.* Establish the study system for the cloning of human MAb IgG variable regions to make the human recombinant MAb IgG.															
1-2-6.* Establish the system for expressing the human recombinant MAb by CHO cells.															
1-3. (Preparation of human MAb against influenza virus and the evaluation of effectiveness and safety)															
1-3-1. Identify the genetic types of influenza (and other) virus (influenza virus).															
1-3-2. Establish the experimental system for the cloning of human MAb by CHO cells and/or plant biotechnology (CHO cells and/or plant biotechnology).															
1-3-3.* Establish the study system for the cloning of human MAb IgG variable regions to make the human recombinant MAb IgG.															
1-3-4.* Establish the system for expressing the human recombinant MAb by CHO cells.															

Mant
y.g

Attachment IV: (Tentative) Terms and Conditions of Collaborative Research

These Terms and Conditions are made between **the Department of Medical Sciences of the Ministry of Public Health (hereinafter referred to as "DMSc")** having its office at Tiwanon Road, Muang, Nonthaburi 11000, Thailand; which represents Faculty of Tropical Medicine (FTM) and Faculty of Science (FS) of Mahidol University (MU), Thailand

AND:

Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University (hereinafter "RIMD-OSAKA") having its office at 3-1, Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan; which represents International Center for Biotechnology (ICB) and the Medical and Biological Laboratories Co., Ltd. (MBL), Japan.

Both hereinafter referred to as the Parties collectively, or Party individually.

CONSIDERING:

The Record of Discussion and other relevant documents between DMSc and Japan International Cooperation Agency (hereinafter referred to as "JICA"), signed in (month) (date), (year) (hereinafter referred to as "R/D DOCUMENTS"), on the Japanese Technical Cooperation for "Science and Technology Research Partnership for Sustainable Development on Infectious Diseases in Thailand" that is 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.

PREAMBLE:

DMSc and RIMD-OSAKA desire to execute collaborative research as described in the R/D DOCUMENTS (hereinafter referred to as "the Collaborative Research") and have agreed to conduct the Collaborative Research.

The Parties hereby agree as follows:

Article 1: Objective and plan

1.1 The purpose of the Collaborative Research under these Terms and Conditions is to undertake research on the "Science and Technology Research Partnership for Sustainable Development on Infectious Diseases in Thailand". The Parties agree to carry out the Collaborative Research in accordance with the R/D DOCUMENTS.

1.2 Outline of the Collaborative Research is as follows: Title "Project for Research and Development of Therapeutic Products Against Infectious Diseases, Especially Dengue Virus Infection" and Abstract "This project aims to develop effective therapeutic products against emerging and re-emerging infectious diseases that are of great priority in Thailand through the International alliance collaborative research between the DMSc and RIMD-OSAKA. This project will concentrate in two lines: the first will mainly concern the development of human monoclonal antibodies and the second will cover the development of therapeutic candidates from microorganisms such as bacteria which are prevalent in Thailand. These

developed agents are expected to be candidates with great effectiveness against dengue hemorrhagic fever as well as several other viral and bacterial infections. The successful candidates would be partially applied thereafter to clinical usage in Thailand”.

1.3 In Thai side, establishment of human monoclonal antibodies to dengue virus, influenza virus, and botulinum toxin will be performed by National Institute of Health (NIH) and Medical Biotechnology Center (MBC) in DMSc and that to dengue virus will be performed by Faculty of Tropical Medicine of Mahidol University (FTM-MAHIDOL), while novel compounds will be searched by Faculty of Science of Mahidol University (FS-MAHIDOL) and screened for the anti-dengue virus activity by NIH, DMSc. FTM-MAHIDOL will establish the expression of human MAb in cultured cell line as well as in plants.

1.4 In Japan side, establishment of human monoclonal antibodies to dengue virus, influenza virus, and botulinum toxin will be performed by RIMD-OSAKA, while novel compounds are searched by International Center for Biotechnology of Osaka University (ICB-OSAKA) and screened for the anti-dengue virus activity by RIMD-OSAKA, ICB-OSAKA will establish the expression of human MAb in cultured cell line as well as in plants. The Medical and Biological Laboratories Co., Ltd. (MBL) will focus improvement of fusion partner cell line, named SPYMEG, as well as the expression of human MAb in cultured cell line.

Article 2: Implementation

2.1 Each Party should take necessary measures written in the R/D DOCUMENTS for the implementation of the Collaborative Research.

2.2 Each Party shall be responsible for supervising its research team (NIH, MBC of DMSc, FTM-MAHIDOL and FS-MAHIDOL in Thai side; RIMD-OSAKA, ICB-OSAKA and MBL in Japan side) to comply with these Terms and Conditions.

Article 3: Confidentiality and Intellectual Property Rights

3.1 All information held by each Party prior to the commencement of or outside the scope of Collaborative Research and provided to the other Party in the course of the Collaborative Research shall remain the property of the providing Party, shall be kept confidential by the receiving Party, and shall not be disclosed to any third party other than JICA and JST or used for any purpose other than the Collaborative Research hereunder without prior written approval from the providing Party.

3.2 The results (including knowledge, information or data) obtained or generated from the Collaborative Research (hereinafter referred to as the “Results”) shall become the joint property of the Parties unless otherwise agreed upon between the Parties in writing. Each Party shall not disclose the Results to any third party other than JICA and JST without the prior written consent of the other Party, and this consent shall not unreasonably be withheld.

3.3 Intellectual property rights generated from the Collaborative Research (hereinafter referred to as the “Intellectual Property Rights”) shall be jointly owned by the Parties unless otherwise agreed upon between the Parties in writing. Any application for Intellectual Property Rights (hereinafter referred to as the “Application”), unless otherwise agreed upon, shall be jointly filed by the Parties hereto. For this purpose, the Parties shall equally have interests in the Intellectual Property Rights and equally shares the costs and expense of protecting such Intellectual Property Rights between the Parties, unless otherwise agreed upon.

Mant
4.9

3.4 Each Party hereto shall not commercially exploit the Results or assign or grant a license to a third party for Intellectual Property Rights or Applications thereof without the prior written consent of the other Party, and this consent shall not be withheld later than 1 month. Detailed term for sharing of benefits from commercial use or licensing will be separately negotiated in good faith.

Article 4: Access to Genetic Resources

The Parties shall agree to access to genetic resources to each other for the implementation of the Collaborative Research, stipulated in the R/D DOCUMENTS. Any genetic resources isolated or obtained by either Party in the Collaborative Research shall be reported to the other Party, and upon request, shall be provided to the other Party together with the relevant information. Transfer of genetic resources shall be conducted under Material Transfer Agreement (MTA) which will be separately signed upon. Each Party hereto shall not transfer the genetic resources to a third party without the prior written consent of the other Party, and this consent shall not be withheld later than 1 month.

Article 5: Publication

5.1 The Parties agree that all information developed during the Collaborative Research, which have value for Scientific, industrial or other social use, may in principle be made available to the public by either Party, subject to the provisions of Section 3.1 and Section 3.2.

5.2 The Parties make the decision through negotiation in good faith when the publication would jeopardize the chance of either Party to obtain intellectual property rights.

5.3 At the time of manuscript preparation, the authorship arrangement may be re-organized by the actual contribution of each investigator following the statement on authorship and contributorship of International Committees of Medical Journal Editors (ICMJE; <http://www.icmje.org/>) (The International Committee published criteria of authorship credit in the “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals” that defines authorship and contributorship). Thai and Japanese investigators should assign an investigator listed on the authorship as a corresponding author. The corresponding author should be selected for ease and convenience of correspondence, e.g., stable contact address, not with the assumption that the corresponding author can decide and act on behalf of and without adequate consultation with the entire authors in response to inquiries or criticisms to the manuscript or publication. As a matter of fact, the corresponding author does not have the right to respond to the inquiries or criticisms without adequate consultation with the other authors.

Article 6: Dispute Resolution

Any issues that are not addressed or stipulated in these Terms and Conditions shall be agreed and resolved through negotiation in good faith. The Parties further agree that any disputes between the Parties will be settled as amicably as possible. All differences and disputes which cannot be resolved or settled between the Parties will be finally settled, unless otherwise agreed upon, under the Rules of Arbitration of the United Nations Commission of International Trade Law by three arbitrators appointed in accordance with the said Rules. The award rendered shall be final and binding upon both Parties..

Article 7: Liability

The Party employing each of the participating researchers or personnel involved in the Collaborative Research other than experts and trainees stipulated in R/D DOCUMENTS

*Maait
4.5.*

shall be liable for compensation for any injury, sickness, accident, or death of its own researchers or personnel.

Article 8: Duration of the Terms and Conditions of Collaborative Research

The term of these Terms and Conditions of Collaborative Research shall be effective as of the signing of the R/D DOCUMENTS till the contents of the Attachment IV is approved as Collaborative Research Agreement, both inclusive. Notwithstanding the preceding sentence, these Terms and Conditions shall cease to be effective when the R/D DOCUMENTS cease to be effective. The provisions in Articles 3, 4, 5 and 6 shall remain in force after the expiration or termination of the Project.

Article 9: Compliance with Laws and Regulations

9.1 All research activities conducted in connection with the Collaborative Research shall be done in compliance with all applicable laws, regulations and guidelines of the countries and institutions in which the research is conducted.

9.2 Clinical research shall be done also in compliance with ethical guidelines in country where clinical research is performed.

Article 10: Accommodation of the Research Environment

Each party shall accommodate the research environment of activity, stay and living of researchers or personnel of the other party who are conducting the Collaborative Research.

Mant
y.g.

