

ブラジル連邦共和国
(地球規模課題対応国際科学技術協力)
AIDS患者及びその他の免疫不全患者における
新規診断法による真菌症対策プロジェクト
詳細計画策定調査・実施協議報告書

平成 22 年 3 月
(2010年)

独立行政法人国際協力機構
人間開発部

序 文

ラテンアメリカで最も多い人口を抱えるブラジル連邦共和国でのHIV陽性率（15-49歳）は0.6%であり比較的低率を維持していますが、1.8億人の人口を擁するブラジルにおいてはHIV陽性者の実数として73万人にもものぼり、この数は、ラテンアメリカの3分の1に相当すると言われています。また、HIV感染はヒト免疫機能を抑制することから、真菌感染症をはじめとする多くの日和見感染症を引き起こし、エイズ患者における主たる死因を構成する他、患者の生活の質（QOL: Quality of Life）低下の主な要因となっています。

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1つとして、ブラジル政府よりわが国に対して「新技術導入によるHIV/AIDS及び免疫不全患者に対する診断技術・真菌感染症マネジメント（要請時名称）」が要請され、また、日本側研究協力機関である千葉大学より独立行政法人科学技術振興機構に対し申請がなされました。

今般、独立行政法人国際協力機構は、ブラジル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、2009年9月から10月にかけて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及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22年3月

独立行政法人国際協力機構
人間開発部長 萱島 信子

目 次

序 文

地 図 (プロジェクトの位置図)

写 真

略語表

事業事前評価表

第1章 調査の概要	1
1-1 調査団派遣の経緯と目的	1
1-2 調査団の構成	2
1-3 調査日程	2
1-4 主要面談者	3
第2章 調査結果	4
2-1 プロジェクトの枠組み	4
2-2 研究内容の観点からの調査結果	9
2-3 プロジェクト実施上の留意点	10
第3章 プロジェクトの事前評価	12
3-1 妥当性	12
3-2 有効性	13
3-3 効率性	13
3-4 インパクト	13
3-5 自立発展性	14
付属資料	
1. 詳細計画策定調査協議議事録 (M/M)	19
2. 討議議事録 (R/D) 及び付属M/M	45

地図（プロジェクトの位置図）



カンピーナス：
サンパウロ州立カンピーナス大学

写 真



カンピーナス大学医学部内事務スペース
(プロジェクトオフィス予定)



カンピーナス大学医学部の研究機器
(バイオセルトレーサ)



カンピーナス大学医学部内研究スペース



カンピーナス大学側との協議



カンピーナス大学学長との面談



ミニッツ署名交換

略 語 表

略語	英語	日本語訳
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome	後天性免疫不全症候群
ARV	Antiretroviral drug	抗レトロウイルス薬
BCT	Bio-Cell Tracer	バイオセルトレーサ
C/P	Counterpart	カウンターパート
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
HIV	Human Immunodeficiency Virus	ヒト免疫不全ウイルス
JBPP	Japan Brazil Partnership Program	日本・ブラジル・パートナーシップ・プログラム
JCC	Joint Coordination Committee	プロジェクト合同調整委員会
JICA	Japan International Cooperation Agency	独立行政法人国際協力機構
JST	Japan Science and Technology Agency	独立行政法人科学技術振興機構
LAMP	Loop-Mediated Isothermal Amplification	鎖置換反応法を利用した遺伝子増幅法
MIC	Minimum Inhibitory Concentration	最小阻止濃度
M/M	Minutes of Meetings	協議議事録
ODA	Official Development Assistance	政府開発援助
PCR	Polymerase Chain Reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PDM	Project Design Matrix	プロジェクト・デザイン・マトリックス
PO	Plan of Operation	業務計画
QOL	Quality of Life	生活の質
R/D	Record of Discussions	討議議事録
SMO	Site Management Organization	治験施設支援機関
UNICAMP	State University of Campinas	州立カンピーナス大学

事業事前評価表

2009年10月28日

国際協力機構人間開発部

保健人材・感染症グループ感染症対策課

1. 案件名（国名）

国名：ブラジル連邦共和国

案件名：（科学技術）AIDS患者及びその他の免疫不全患者における新規診断法による真菌症対策プロジェクト

2. 事業の背景と必要性

(1) ブラジルにおける保健医療セクターの現状と課題

ラテンアメリカで最も多い人口を抱えるブラジル連邦共和国（以下、ブラジルと記す）でのHIV陽性率（15-49歳）は0.6%であり比較的低率を維持しているが、1.8億人の人口を擁するブラジルにおいてはHIV陽性者の実数として73万人¹にもものぼり、この数は、ラテンアメリカの3分の1に相当する。また、ヒト免疫不全ウイルス（Human Immunodeficiency Virus：HIV）感染はヒト免疫機能を抑制することから、真菌感染症をはじめとする多くの日和見感染症を引き起こし、エイズ患者における主たる死因を構成する他、患者の生活の質（Quality of Life：QOL）低下の主な要因となっている。

係る現状のもと、ブラジルでは「HIV/エイズ国家プログラム」において、エイズ患者が治療薬へアクセスすることは国民の権利であるとし、患者に対して抗レトロウイルス薬（Antiretroviral drug：ARV）を無償供与するという画期的な政策を1996年に打ち出している。その結果、HIV陽性者数は国際機関による予測数の半数以下に抑制され、HIV/エイズ対策の先駆的な役割を果たしている。しかしながら、真菌感染症²をはじめとする日和見感染症による死亡者数の低減、更には患者のQOL改善は依然、課題となっている。従って、エイズ患者の延命とQOLの改善への対応のため、原因真菌の同定法や真菌感染症の診断法などの新規検査法の開発、及び薬剤併用療法などの新規治療法開発に資する研究の実施が求められている。

(2) ブラジルにおける保健医療セクター政策と本事業の位置づけ

ブラジルは上位中所得国と位置づけられG20³にも参加しているが、近年の急激な経済成長により地域間及び都市内部階層間の所得格差をはじめとする国内の経済格差が拡大し、特に貧困層の多い北部、北東部を対象とした基礎医療や保健衛生サービスの改善は喫緊の課題である。また、上記のとおり、ブラジルにおけるHIV/エイズ対策は国家的な取り組みがなされており、真菌感染症を含む日和見感染などの合併症に対する新技術開発を含む包括的な取り組みが推進されている。

¹ UNAIDS, 2008

² 主としてヒトや環境に常在する酵母やカビによって引き起こされる感染性疾患。真菌感染はHIV感染のみならず薬剤等による免疫抑制下の患者、老化などによる免疫低下状態で好発するため、HIV陽性率の高いアフリカ諸国のような開発途上国のみならず、近年では治療法及び薬剤開発の進歩や老年人口の増加が著しい先進国においても感染者数は増加傾向にあり、世界的に重要な感染症となりつつある。代表的な真菌感染症としては、病原真菌が皮膚の角質などに留まる白癬等の表在性真菌症があるが、脳、肺、心臓などの深部臓器まで及ぶ深在性真菌症は一般に重篤となり、エイズ患者に多く見られるクリプトコックス症、白血病患者に見られるアスペルギルス症、カンジダ症、フザリウム症及び接合菌症などがある。

³ 先進7カ国と欧州連合に新興経済国12カ国を加えた20カ国・地域のこと。

これに対し、本事業は、環境・エネルギー、防災及び感染症をはじめとする地球規模課題に対し、わ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、わが国の科学技術力向上とともに、協力相手国の研究能力向上を図ることを目的としている。本プロジェクトは同事業の感染症分野での採択案件であり、ブラジルの HIV/ エイズに関する国家政策に直接的・間接的に貢献するものであることから、ブラジルの感染症対策の主要な協力事業として位置づけられる。2009年5月に開催された「第2回日伯科学技術協力合同委員会」においても、本プロジェクトを含むブラジルにおける科学技術協力案件の迅速な実施につき、両国間で協力していくことが確認されている。

また、本プロジェクトで開発する真菌感染症の迅速診断法は特に高度な診断機器等を必要としないものであることから、保健医療サービスの不十分なブラジル北部、東北部での地域医療の質の向上に裨益し、ブラジルにおける保健医療サービスの地域格差是正に貢献するものである。

(3) ブラジルの保健医療セクターに対するわが国及び JICA の援助方針と実績

平成 15 年 8 月に閣議決定された政府開発援助大綱（ODA 大綱）では、「地球的規模の問題への取り組み」が確認されており、主要国の責任として感染症に対する取り組みを明記している。また、わが国の ODA に関する中期政策（平成 17 年 2 月）でも、4 つの重点課題の 1 つとなる「貧困対策」における具体的な取り組みとして、HIV/ エイズ対策は保健医療にとどまらない問題であり、各種スキームを活用しつつ、セクター横断的な対策を行うとしている。また、わが国の対ブラジル援助においても、保健分野の援助は環境、農業、工業、保健、社会開発、三角協力⁴とともに重点分野の 1 つに挙げられており、JICA もこれまでに保健分野の技術協力事業を実施してきている。

保健セクターのこれまでの援助実績としては、1980 年の「ワクチン製造プロジェクト」に始まり、ことに医学教育・研究に係る技術協力は「カンピーナス大学消化器病診断・研究センタープロジェクト」（1990 年 7 月～1996 年 7 月）、「カンピーナス大学臨床研究プロジェクト」（1997 年 4 月 -2002 年 3 月）が実施されている。「カンピーナス大学臨床研究プロジェクト」は、HIV/ エイズにおける臨床検査技術や薬剤感受性試験技術等のエイズ・真菌感染症分野、及び肝臓病の臨床診断技術や治療技術等の肝臓病分野の臨床研究及び教育機能の強化を目標に実施された。特にエイズ・真菌感染症分野において導入された新手法及び技術の数は 20 にものぼり、ブラジルのエイズ・真菌感染症対策に大きく貢献している。これらのプロジェクトの成果は、2000 年に日伯政府が合意した日本・ブラジル・パートナーシップ・プログラム（Japan Brazil Partnership Program : JBPP）の一環として実施されているポルトガル語圏アフリカ諸国を含む第三国研修につなげられ、現在では「エイズ日和見感染患者ケアコース」などが実施中である。

(4) 他の援助機関の対応

研究活動にかかわる情報には機密性があり、各機関の研究アプローチに関する詳細な情報（対象疾患や研究アプローチなど）は原則入手困難である。ただし、カンピーナス大学によれば、現在実施中の国際共同研究で真菌を対象としたものは無く、本プロジェクトの研究アプローチとは重複しないことを口頭で確認している。

3. 事業概要

(1) 事業の目的

HIV/ エイズ対策に積極的な取り組んでいるブラジルにおいて、特にエイズの日和見感染症と

⁴ 日本の協力を受けてある程度発展段階に達した国が、日本と共同でより開発程度の低い近隣国や、言語、歴史、文化等が似通った国や地域に対して技術協力を実施する枠組み。

しての原因真菌に対する遺伝的解析、真菌感染症の疫学的調査や診断技術開発、耐性菌株に対する至適治療法の検討などの新技術に関しては、単独での実現が困難な状況にある。係る背景のもと、千葉大学真菌医学研究センターとカンピーナス大学は、ブラジルにおける真菌感染症の疫学研究、真菌感染症の迅速診断、遺伝子解析等による病原真菌の同定に係る真菌感染症研究に取り組み、HIV陽性者を中心とした免疫不全患者の感染管理やQOL向上に資する共同研究を実施することにより、わが国の科学技術力を活用しつつ、ブラジル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、わが国の科学技術力向上とともに、ブラジルの高度医療を担うカンピーナス大学の研究開発能力向上を図ることを本プロジェクトの目的とする。

(2) プロジェクトサイト / 対象地域名

サンパウロ州立カンピーナス大学医学部 / サンパウロ州カンピーナス市

(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：

千葉大学とカンピーナス大学の共同研究を通じて、真菌感染症の診断及び治療に関する研究能力が相互に向上する。

指標：

1. プロジェクトで規定した真菌感染症の迅速診断法及び病原真菌の同定法が、カンピーナス大学で活用される。
2. 6報以上の研究論文が、インパクトファクター⁵1.0以上の論文審査のある学術誌に掲載される。

2) 成果と想定される活動（あるいは調査項目）と指標・目標値

成果1：

より良い抗真菌治療や真菌感染症研究に役立てるため、免疫不全患者におけるブラジルの真菌感染症の現状が疫学的に解明される。

指標：

- 1-1. プロジェクト期間内を通して、免疫不全患者及びエイズ患者における深在性真菌感染症全症例が疫学的に解析される。

活動：

- 1-1. エイズ及び免疫不全患者から採取した新鮮真菌分離株の保存法を確立する。
- 1-2. エイズ及び免疫不全患者から採取した真菌分離株を形態学的、生理生化学的及び遺伝学的手法を用いて同定する。
- 1-3. 同定された真菌分離株の遺伝子型を、PCR法⁶を用いて決定する。
- 1-4. 同定された真菌分離株の薬剤感受性を分析する。
 - 1-4-1. 薬剤感受性試験用プレートを用いて、同定された真菌分離株のミカファンギンなどの抗真菌薬に対する薬剤感受性を試験する。
 - 1-4-2. バイオセルトレーサ（Bio-Cell Tracer：BCT）法⁷を採用したin vitro⁸生体モデル実験系を用いて、抗真菌薬の至適投与法を検討する。

⁵ 自然科学・社会科学分野の学術誌の影響度を測る指標。数値は平均的な論文の被引用回数を示し、一般的にはインパクトファクターが1.0以上で国際的に認められた学術誌であると考えられている。

⁶ デオキシリボ核酸（Deoxyribonucleic acid：DNA）を増幅するための原理であるポリメラーゼ連鎖反応（Polymerase Chain Reaction：PCR）を用いた手法。

⁷ 生体内と同じ形態である菌糸の成長速度を指標として抗真菌薬の効果を評価する試験方法。

⁸ 試験管内などの人工的に構成された条件下で行う実験。

- 1-5. 真菌特性（真菌株、遺伝子型及び薬剤感受性）と感染源、病巣部位、検査データ及び免疫抑制状態などの患者データとの関連性を明らかにする。

成果 2：

プロジェクトで規定された真菌感染症の迅速診断法及び病原性真菌株の同定法について、ブラジルでの実用性が確認される。

指標：

- 2-1. 中間レビューまでに DNA マイクロアレイ⁹、リアルタイム PCR 法¹⁰ 及び LAMP 法¹¹ 確立のために基礎的研究が終了している。
- 2-2. 終了時評価までに DNA マイクロアレイ、 β -グルカン測定¹²、リアルタイム PCR 法及び LAMP 法の実用性が確認されている。
- 2-3. プロジェクト終了時までには、DNA マイクロアレイ、 β -グルカン測定、リアルタイム PCR 法、LAMP 法のそれぞれに対する真菌感染症診断マニュアルがポルトガル語で作成されている。

活動：

- 2-1. DNA マイクロアレイを用いた真菌感染症の迅速診断法及び病原性真菌株の同定技術をカンピーナス大学に導入する。
 - 2-1-1. 千葉大学においてブラジルで分離された真菌分離株の遺伝情報を基に、DNA マイクロアレイの「プローブ（遺伝子断片）」を決定する。
 - 2-1-2. ブラジルで分離される真菌株の同定に使用する DNA マイクロアレイを、DNA マイクロアレイ・スポットター（DNA マイクロアレイ製造装置）で大規模に生産する。
 - 2-1-3. ブラジル人研究者に対して、DNA マイクロアレイを用いた病原真菌同定法について本邦研修を実施する。
 - 2-1-4. カンピーナス大学において DNA マイクロアレイの感度及び特異度について統計学的に評価し、その性能を確認する。
- 2-2. β -グルカン測定キットによる真菌感染症の迅速診断技術をカンピーナス大学に導入する。
 - 2-2-1. ブラジル人研究者に対して、 β -グルカン測定キットを用いた真菌感染症診断法について本邦研修を実施する。
 - 2-2-2. カンピーナス大学において β -グルカン測定キットの感度及び特異度について評価し、深在性真菌感染症早期診断のためのカットオフ値を検討する。
 - 2-2-3. ブラジル及び日本で使用されている β -グルカン測定キットの測定感度及び特異度について性能比較試験を実施する。
- 2-3. リアルタイム PCR 法及び LAMP 法を用いた迅速な真菌感染症の診断法及び病原性真菌株の同定技術をカンピーナス大学に導入する。

⁹ DNA チップとも呼ばれ、細胞内などに分布した遺伝子や微生物の菌種に特異的に存在する遺伝子を効率よく検出するために、多数の DNA 断片をプラスチックやガラスの基板上に高密度に配置（スポット）した分析器具のこと。

¹⁰ ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）の増幅量を経時的（リアルタイム）に測定することによって、サンプル中の目的の DNA を定量する方法。

¹¹ Loop-Mediated Isothermal Amplification の略で、標的遺伝子の 6 つの領域に対して 4 種類のプライマー（DNA を酵素的に合成する際に使われる 20-30 塩基対の短い DNA 断片）を設定し、鎖置換反応法を利用した遺伝子増幅法。PCR 法と比較して、一定温度（65℃付近）で反応が進むので特別な機器を必要としない。また増幅速度が速く、特異性も高い（標的以外のものが増えにくい）という特徴がある。

¹² 血中の菌由来多糖である β -グルカンを測定することにより、深在性真菌症のスクリーニング検査ができる。

- 2-3-1. 千葉大学においてブラジルで分離された真菌分離株の遺伝情報を基に、リアルタイム PCR 及び LAMP のプライマー¹³ を設計する。
- 2-3-2. ブラジル人研究者に対して、リアルタイム PCR 法及び LAMP 法を用いた真菌感染症診断法及び病原性真菌株同定法について本邦研修を実施する。
- 2-3-3. カンピーナス大学においてリアルタイム PCR 法及び LAMP 法の感度及び特異度について評価し、その性能を確認する。
- 2-4. 本プロジェクトで導入された真菌感染症診断のための病原性真菌株同定の普及を推進する。
 - 2-4-1. DNA マイクロアレイ、 β -グルカン測定、リアルタイム PCR 法、LAMP 法のそれぞれに対する真菌感染症診断マニュアルをポルトガル語で作成する。
 - 2-4-2. シンポジウムあるいは研修コースを開催し、真菌感染症診断法及び病原性真菌株同定法を普及する。
 - 2-4-3. 論文審査のある国際学術誌への論文投稿、専門の学術会議でのプロジェクト成果の発表を実施する。

3) 投入の概要

日本側

(a) 専門家：

長期専門家 1名（業務調整）

短期専門家 5名（チーフアドバイザー / 真菌症診断法研究、簡易診断法研究、分子疫学的研究、リアルタイム PCR 及び LAMP 法、疫学調査及び薬剤至適投与法研究）

(b) 本邦研修：

DNA マイクロアレイ、 β -グルカン測定、リアルタイム PCR 法と LAMP 法、等（各 2 - 3 名 × 3 ~ 5 カ月）

(c) 供与機材：

β -グルカン測定器、MIC 測定器¹⁴、DNA マイクロアレイ・スポットター、リアルタイム PCR、等

(d) 在外事業強化費

ブラジル側

(a) カウンターパートの配置：

プロジェクト・ディレクター、プロジェクト・マネージャー、プロジェクト・共同マネージャー、カンピーナス大学医学部研究者（感染症科、臨床病理学部、消化器センター）

(b) 施設、機材等：

カンピーナス大学医学部内事務スペース、カンピーナス大学医学部内研究スペース、研究に必要な既存の研究機器類、他

(c) ローカルコスト（研究活動のための日常経費等）

(4) 総事業費 / 概算協力額

約 1.7 億円（JICA 予算ベース）

¹³ DNA を酵素的に合成する際に使われる 20-30 塩基対の短い DNA 断片

¹⁴ 最小阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration: MIC) は、微生物等の発育を阻止するのに必要な抗菌薬の最小濃度。MIC 測定は、抗菌作用を有する物質の評価に用いられる。

(5) 事業実施スケジュール（協力期間）

2010年4月～2013年3月（3年間）

(6) 事業実施体制（実施機関 / カウンターパート）

日本側

代表：国立大学法人 千葉大学真菌医学研究センター

ブラジル側

代表：サンパウロ州立カンピーナス大学医学部

(7) 環境社会配慮・貧困削減・社会開発

1) 環境社会配慮

カテゴリ分類：C

本プロジェクトでは病原性の検体等を取り扱うため、基本的な実験操作については本プロジェクトの日本人専門家や現地専門家の監督下で、バイオハザード対策に関する国際基準等に沿って適切に実施されるように配慮する。

2) 貧困削減促進

免疫不全患者及びエイズ患者のQOLを著しく低下させている真菌感染症について、早期診断や抗真菌薬の効果的な投与法の改善により重症化が抑制されれば、労働生産性の低下による貧困の削減が促進される。

なお、本プロジェクト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

現時点では特に想定されないが、カンピーナス大学医学部を中心とした4つの研究機関により構成される真菌研究グループが存在する。将来的には情報管理に留意しつつ、同研究グループとの意見交換やサンプル提供などの緩やかな連携も可能である。

(9) その他特記事項

1) 知的財産権の取扱いについて

本プロジェクトの成果に関連する知的財産権は、研究機関間で締結する合意文書「Collaborative Research Agreement」に定めるとおりとする。

2) 臨床試験（治験）の取扱いについて

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

3) 共同研究実施に必要な承認申請等について

プロジェクト開始に先立ち、個々の研究課題に対してカンピーナス大学の倫理委員会の承認を取得する必要がある、PDM 上では本プロジェクトの前提条件として整理している。

また、専門家として日本から派遣される研究者は、通常の JICA 専門家の派遣手続き同様に A1 フォームの取り付けによる対応を行い、個々の研究者に対するリサーチパーミット等の取得は必要とされないことを確認している。

4) 人体に影響を及ぼす可能性のある病原体を取り扱う研究の実施について

本プロジェクトでは易感染宿主からの血液等を取り扱う。これらの検体には本プロジェクトでの対象疾患の原因である種々の病原真菌を含み、HIV や C 型肝炎ウイルス等の他の感染性病原体も含まれる可能性が高いため、取扱者の安全確保、周辺環境には十分配慮することとしている。

プロジェクト活動の実施にあたっては、ブラジル側にバイオセーフティー担当者をおき、安全管理を行うことを協議議事録に記載し、日伯実施機関間で合意している。

5) 研究成果の情報管理について

本事業の性質上、具体的活動は研究的要素が多く含まれることから、その成果は国際学術専門誌等への発表までは機密情報として取り扱われる場合がある。本プロジェクトで開発されるブラジルにおける真菌感染症に関する疫学情報や各種検査技術に関し、研究成果に係る情報共有や研究成果管理には細心の注意が必要である。

4. 外部条件

(1) プロジェクト目標までの外部条件

ブラジル実施機関が継続的にプロジェクト活動のための予算措置・人員配置を行う。

(2) 成果達成までの外部条件

指導を受けたカウンターパート研究者がプロジェクト成果達成に影響を及ぼすほど離職しない。

(3) 前提条件

本プロジェクトで行う倫理承認の必要な研究課題に対し、倫理委員会からの承認が得られている。

5. 過去の類似案件の評価結果と本事業への教訓

特になし。

6. 評価結果

(1) 妥当性

本事業は、以下の理由から妥当性は高いと判断される。

- ・ブラジルの HIV/ エイズ対策は「HIV/ エイズ国家プログラム」を中心に推進され、大きな成果を収めているものの、陽性者の実数としては 73 万人にのぼる。ARV 無料配布などにより陽性者の寿命は延長するものと推察されるが、生存年数の延長に伴い、真菌感染や結核などの日和見感染に対する対策は患者の QOL 維持・向上のためにますますその重要性が高まっている。係る状況下での本プロジェクトの実施は、本プロジェクトにおいて開発される真菌感染症の迅速診断法による早期発見や、特異性及び感受性の向上による誤診率の低下につながるため、HIV/ エイズに対して包括的な取り組みを実施する上記プログラムの一部と位置づけることができ、ブラジル政府の HIV/ エイズに係る政策との整合性は高い。また、技術移転の間接裨益者となる陽性者にとっても、QOL の維持・向上に対するニーズは非常に高いと考えられる。

- ・本事業で取り扱う HIV/ エイズはミレニアム開発目標にも示されており、ブラジルのみならず、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。地球規模課題としての感染症対策はわが国の ODA 政策、科学技術外交政策の重要項目であり、本プロジェクトで実施する真菌感染症の各種迅速診断法の開発はブラジル政府の政策やわが国の ODA 政策との整合性が高い。世界的にも、各国とも最大限の行政努力を重ねており、世界の陽性者の 60% 以上が集まるサブサハラアフリカ諸国においても ARV の無料化が推進され、治療成績が向上するにつれて、真菌をはじめとする日和見感染症対策の重要性は高まっており、国際社会のニーズは高い。また、本プロジェクトでは活動の中にポルトガル語での各種迅速診断法マニュアルを作成することとしており、将来的にポルトガル語圏アフリカ諸国への普及も視野に入れていることから、本プロジェクトの妥当性は高いと言える。
- ・わが国においては、近年の医療技術の進歩はめざましく、従来生存が困難であった疾患（白血病を含む悪性腫瘍性疾患や骨髄を含む臓器移植）に罹患した患者の延命も可能となってきている。同時に、エイズ患者はもとよりコントロール不良の糖尿病患者などの免疫が低下した患者、さらには老年人口の増加に伴い、日和見感染としての真菌感染症は増加傾向にある。したがって、本プロジェクトの実施はブラジルや HIV 陽性率の高い国々のみならず、我が国をはじめとする先進国の免疫が低下した患者にも裨益するものであり、妥当性は高い。
- ・カンピーナス大学に所属する研究者は、治療法の開発や共同研究を通じた研究能力、問題解決能力の強化について並々ならぬ意欲を示している。近年、最先端の医学・生命科学や分子生物学的研究の基盤も向上しつつあるブラジルにおいて、このような科学技術の進展を将来にわたって担う優秀な若手研究者の人材育成は、ブラジルのみならずわが国においても大きなニーズとなっている。
- ・しかしながら、一般的にわが国における新規薬剤や新規の体外診断用薬の薬価は高く設定される場合が多い。本プロジェクトで開発した DNA マイクロアレイなど各種診断法の一部は将来的に市場に上せることが期待されるが、ブラジルにおける薬価またはそれに相当するコストが高額となれば、これまで同様に地域住民への裨益は限定的となり、妥当性を低下させる可能性がある。

(2) 有効性

本事業は、以下の理由から高い有効性が見込まれる。

- ・本プロジェクトで技術移転する DNA マイクロアレイ及び LAMP 法はブラジルにおいて新規の技術であり、両検査法は視覚的な感染診断を可能とし、さらに高価な特殊診断機器類を必要としない簡便な診断法である。これらの診断法は対象とする遺伝子を変えることにより他の感染症（細菌類やウイルスなど）にも応用可能であり、本プロジェクトによって適切に開発技術が移転されれば、ブラジルにおける感染症対策に資する人材の育成がなされることとなり、有効性は非常に高いと思料される。
- ・リアルタイム PCR システムは本プロジェクトで行う検査法に使用出来るだけでなく、多種多様な医学研究領域の研究に使用出来る汎用性の高い研究機器である。同システムの技術を習得すれば、カンピーナス大学医学部の研究の幅を大きく広げることが可能となり、組織としての能力強化にも直結する。
- ・プロジェクト目標達成までの外部条件として、「ブラジル実施機関が継続的にプロジェクト活動のための予算措置・人員配置を行う」としている。これに対してカンピーナス大学の学長、及び研究部長らは本プロジェクトの目的や期待される成果、将来展望に対して大きく興味を示し、プロジェクト運営に対し全面的な協力を惜しまない意思を表明している。また、カンピー

ナス大学医学部は通常の研究予算に加え、独自に州政府管轄の科学技術研究に対する資金助成機関からの研究助成金の獲得も検討しており、ブラジル側からの資金的投入も十分に期待出来る。

- 本プロジェクトで移転される技術はブラジルの感染症対策への大きな貢献が期待出来るが、活動 2-1-1 に規定している DNA マイクロアレイ作製のための DNA プローブの改良は、効率性の観点から千葉大学のみで実施されるため、同技術領域に係るブラジル側研究者の能力強化は限定的である。

(3) 効率性

本事業は、以下の理由からおおむね効率的な協力の実施が見込まれる。

- 本プロジェクト双方の研究実施機関である千葉大学とカンピーナス大学は、これまでに長い共同研究の実績があり、良好な協力・連絡体制が既に構築されている。よって、日本人専門家はチーフアドバイザーをはじめとして短期ベースでの投入で研究運営が可能であり、効率性の高い研究活動の実施が見込まれる。
- カンピーナス大学医学部の複数の研究室に本研究に必要な実験室スペースが確保される予定であるが、実験室としての環境整備に多額の費用を要するような改修等は現時点では想定されていない。研究機器等に関しても、既存の機器類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、ハード面の投入は最小となるような配慮がなされている。

(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。

- 本プロジェクトでは「(2) 有効性」で示したような多くの診断法開発に係る新技術の移転を行うが、特に DNA マイクロアレイ、PCR 法、LAMP 法などの技術は他の感染症研究へも適用でき、将来的に多くの感染性疾患に対する診断技術開発や新規治療法開発に応用が可能である。
- 本プロジェクトの活動には改良した各種診断法の国内普及を視野に入れたポルトガル語マニュアルの作成を活動に含めている。ブラジル側実施機関であるカンピーナス大学医学部附属病院はブラジルにおける HIV/ エイズの基幹病院として位置づけられ、検査室はリファレンスラボの機能を有している。したがって、本プロジェクト期間内で上記検査法の実用性が確認され、マニュアルなどの作成による普及の体制が整備されれば、カンピーナス周辺の HIV 陽性者、エイズ患者に対して真菌感染症の早期診断が可能となり、早期治療開始による治療成績の向上のみならず、ブラジル内の特に迅速な診断が困難である貧困地域における基礎的な医療サービスの向上にも裨益することが期待出来る。
- ブラジルは既に南南協力、わが国との三角協力の一環として、アンゴラ国やモザンビーク国への専門家派遣、第三国研修の実施をポルトガル語圏アフリカ地域に対して開始している。我が国は 2003 年に閣議決定された新 ODA 大綱においても、「アジアなどにおけるより開発の進んだ途上国と連携して、南南協力を積極的に推進する」と明示しており、JICA は、このような政府の方針を受け、JICA 中期計画（2003 年～2007 年）において、「開発途上国の能力開発の有効な方法であり、援助リソースの拡大、域内協力の促進にもつながる南南協力支援事業を充実させる」という方針を定め、南南協力支援に積極的に取り組んできた。ブラジルについても JBPP を核として、これまでのわが国の対ブラジル協力の成果も踏まえながら、ブラジルを開発パートナーとして位置づけ、第三国への開発協力を推進している。現在実施中の第三国研修としては、カンピーナス大学医学部を中心として「エイズ日和見感染患者ケアコース」が本プロジェクトに係る事業として挙げられるが、2010 年度中に終了予定である。カンピーナ

ス大学医学部は本研修の後継の研修事業の実施を検討しているが、本プロジェクトにより簡易な迅速同定・診断法の実用化が確認されれば、同研修事業等への成果の波及も大いに期待出来る。

- ・本プロジェクトは病原体や感染性の血液等を取り扱うため人体に対する負の影響が考慮されるが、本件はプロジェクト活動内部で対応すべき問題であるため、「3 (9) その他特記事項 4) 人体に影響を及ぼす可能性のある病原体を取り扱う研究の実施について」で整理している。

(5) 自立発展性

本プロジェクトは、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。

- ・ブラジルの HIV/ エイズ対策は「HIV/ エイズ国家プログラム」を中心に推進され、HIV/ エイズに対して包括的な取り組みを実施するとしている。同プログラムは奏効し、現在のところ HIV 陽性率は比較的 low 値で推移しているが、その絶対数は 70 万人規模と大きい。そのため、本プロジェクト終了時以降もブラジルにおける HIV/ エイズ対策は継続されることが予想され、真菌を含む日和見感染対策のニーズは今後一層高まることが予想される。したがって、各種診断法開発に一定の成果が認められれば、本プロジェクトの終了後も各種関係機関から一定の支援（研究活動費を含む）が継続されることが多いに期待出来る。
- ・本プロジェクトで実施する医薬品開発研究は前臨床試験、臨床試験（治験）を含まないが、カンピーナス大学医学部は同検査法を臨床現場で使用出来るようにするよう、将来的な商業ベースでの診断法開発への発展を希望している。州政府管轄機関からの資金を利用して独自に開発研究を継続・発展させることも現段階で検討されており、本プロジェクトの成果が自立的に発展してゆく可能性は十分期待出来る。
- ・カンピーナス大学医学部は病床数として 550 床規模の附属病院を有しており、将来的に臨床試験（治験）を実施する環境は整っていると見えるが、その実施にあたっては、自助努力により製薬企業、治験施設支援機関（Site Management Organization : SMO）等の関連機関の治験実施体制整備が必要である。

7. 今後の評価計画

中間レビュー：2011 年 9 月頃

終了時評価：2012 年 9 月頃

第1章 調査の概要

1-1 調査団派遣の経緯と目的

昨今、わ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における政府開発援助 (Official Development Assistance: ODA) 活用の必要性・重要性が謳われてきた。このような状況を受け、2008年度より「地球規模課題に対応する科学技術協力」事業が新設された。本事業は、環境・エネルギー、防災及び感染症をはじめとする地球規模課題に対し、わ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、わ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、独立行政法人国際協力機構 (Japan International Cooperation Agency: 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により行うこととしている。

ラテンアメリカで最も多い人口を抱えるブラジル連邦共和国 (以下、「ブラジル」と記す) でのHIV陽性率 (15-49歳) は0.6%であり比較的低率を維持しているが、1.8億人の人口を擁するブラジルにおいてはHIV陽性者の実数として73万人¹にもものぼり、この数は、ラテンアメリカの3分の1に相当すると言われている。また、HIV感染はヒト免疫機能を抑制することから、真菌感染症²をはじめとする多くの日和見感染症を引き起こし、エイズ患者における主たる死因を構成する他、患者の生活の質 (QOL) 低下の主な要因となっている。

係る現状のもと、ブラジルでは「HIV/エイズ国家プログラム」において、エイズ患者が治療薬へアクセスすることは国民の権利であるとし、患者に対して抗レトロウイルス薬 (ARV) を無償供与するという画期的な政策を1996年に打ち出している。その結果、HIV陽性者数は国際機関による予測数の半数以下に抑制され、HIV/エイズ対策の先駆的な役割を果たしている。しかしながら、真菌感染症をはじめとする日和見感染症による死亡者数の低減、更には患者のQOL改善は依然、課題となっている。従って、エイズ患者の延命とQOLの改善への対応のため、原因真菌の同定法や真菌感染症の診断法などの新規検査法の開発、及び薬剤併用療法などの新規治療法開発に資する研究の実施が求められている。

係る背景のもと、本事業のうち感染症に関する案件の1つとして、ブラジルよりわが国に対して「新技術導入によるHIV/AIDS及び免疫不全患者に対する診断技術・真菌感染症マネジメント (要請時名称)」が要請され、また、日本側研究協力機関である千葉大学よりJSTに対し申請がなされ、上記4機関による案件審査の結果、2010年度案件として採択されるに至った。

本要請では、千葉大学真菌医学研究センターとサンパウロ州立カンピーナス大学医学部が、ブラジルにおける真菌感染症の疫学研究、真菌感染症の迅速診断、遺伝子解析等による病原真菌の同定に係る真菌感染症研究に取り組み、HIV陽性者を中心とした免疫不全患者の感染管理やQOL向上に資する共同研究を実施することにより、わが国の科学技術力を活用しつつ、ブラジル側と

¹ UNAIDS, 2008

² 主としてヒトや環境に常在する酵母やカビによって引き起こされる感染性疾患。真菌感染はHIV感染のみならず薬剤等による免疫抑制下の患者、老化などによる免疫低下状態で好発するため、HIV陽性率の高いアフリカ諸国のような開発途上国のみならず、近年では治療法及び薬剤開発の進歩や老年人口の増加が著しい先進国においても感染者数は増加傾向にあり、世界的に重要な感染症となりつつある。代表的な真菌感染症としては、病原真菌が皮膚の角質などに留まる白癬等の表在性真菌症があるが、脳、肺、心臓などの深部臓器まで及ぶ深在性真菌症は一般に重篤となり、エイズ患者に多く見られるクリプトコックス症、白血病患者に見られるアスペルギルス症、カンジダ症、フザリウム症及び接合菌症などがある。

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、わが国の科学技術力向上とともに、ブラジルの高度医療を担うカンピーナス大学の研究開発能力向上を図ることを目的としている。

今般、JICAは、ブラジル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、詳細計画策定調査を実施した。

1-2 調査団の構成

担当業務	氏名	所属
団長/総括	牛尾 光宏	JICA 人間開発部 技術審議役
感染症研究	三上 襄	千葉大学 名誉教授
協力計画	伊藤 亜紀子	JICA 人間開発部 感染症対策課 職員
評価分析	井上 洋一	(株)日本開発サービス 調査部 主任研究員
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

なお、JICA ブラジル事務所の井上ジュリオ所員が10月1日まで同行した。

1-3 調査日程

期間：2009年9月27日（日）～2009年10月7日（水）

日数	月日	曜日	日程
1	9月27日	日	成田発
2	9月28日	月	サンパウロ着 JICA サンパウロ支所にて団内打合せ
3	9月29日	火	JICA サンパウロ支所にて JICA ブラジル事務所長との打合せ カンピーナスへ移動 カンピーナス大学国際関係渉外部局との協議
4	9月30日	水	カンピーナス大学医学部研究室（感染症科、臨床病理学部）視察 カンピーナス大学医学部との協議（プロジェクト概要） カンピーナス大学医学部研究室（消化器センター）視察
5	10月1日	木	カンピーナス大学医学部との協議（PDM、PO） カンピーナス大学学長表敬
6	10月2日	金	カンピーナス大学医学部との協議（M/M）
7	10月3日	土	団内打合せ、資料整理
8	10月4日	日	団内打合せ、資料整理
9	10月5日	月	カンピーナス大学医学部との協議（M/M） M/M 署名 サンパウロへ移動 在サンパウロ日本国総領事館表敬・報告 サンパウロ発
10	10月6日	火	移動
11	10月7日	水	成田着

1-4 主要面談者

<ブラジル側>

サンパウロ州立カンピーナス大学

Dr. Fernando Ferreira Costa	学長
Prof. Ronaldo Aloise Pili	研究部長
Dr. Maria Luiza Moretti	医学部 感染症科 教授
Dr. Plinio Trabasso	医学部 感染症科 准教授
Dr. Mariangela Ribeiro Resende	医学部 感染症科 准教授
Dr. Angelica Zaninelli Schreiber	医学部 臨床病理学部 准教授
Dr. Ademar Yamanaka	医学部 消化器センター 准教授
Ms. Eliane Zem	国際関係渉外部局 助手

<日本側>

在サンパウロ日本国総領事館

大部 一秋 総領事
加藤 秀雄 領事

JICA ブラジル事務所

芳賀 克彦 所長
富永 健一郎 ボランティア調整員 (JICA サンパウロ支所)
井上 ジュリオ 所員

第2章 調査結果

2-1 プロジェクトの枠組み

詳細計画策定調査では、以下のとおりのプロジェクト基本的な枠組みを合意し、その結果を協議議事録（Minutes of Meetings：M/M）にまとめ、署名・交換を行った。（付属資料1のとおり）その後、ブラジル外務省科学技術局及びカンピーナス大学との更なる実施協議を経て、討議議事録（Record of Discussions：R/D）及び付属M/Mの署名・交換を行い、プロジェクトの正式実施が決定した。（付属資料2のとおり）詳細計画策定調査時にブラジル側と合意した内容から大きな変更はない。

2-1-1 プロジェクト実施体制

本プロジェクトは、「1-1 調査団派遣の経緯と目的」で述べた「地球規模課題に対応する科学技術協力」事業により実施されるものである。本事業は、開発途上国への技術協力を実施するJICAと、大学等国内研究機関への研究費支援に関し、知見を有するJSTが協力して事業を実施する。すなわち、JICAは本邦研究機関である千葉大学真菌医学研究センターと共同で技術協力プロジェクトを実施し、ブラジル側カウンターパート機関であるサンパウロ州立カンピーナス大学医学部の能力開発を推進する。一方、JSTは千葉大学へ研究費を競争的資金として措置する。ブラジル国内で必要な活動経費等についてはJICAがODA技術協力プロジェクト実施の枠組みにおいて支援し、ブラジル国内以外（日本国内等）で必要な研究費についてはJSTが委託研究費として支援する。

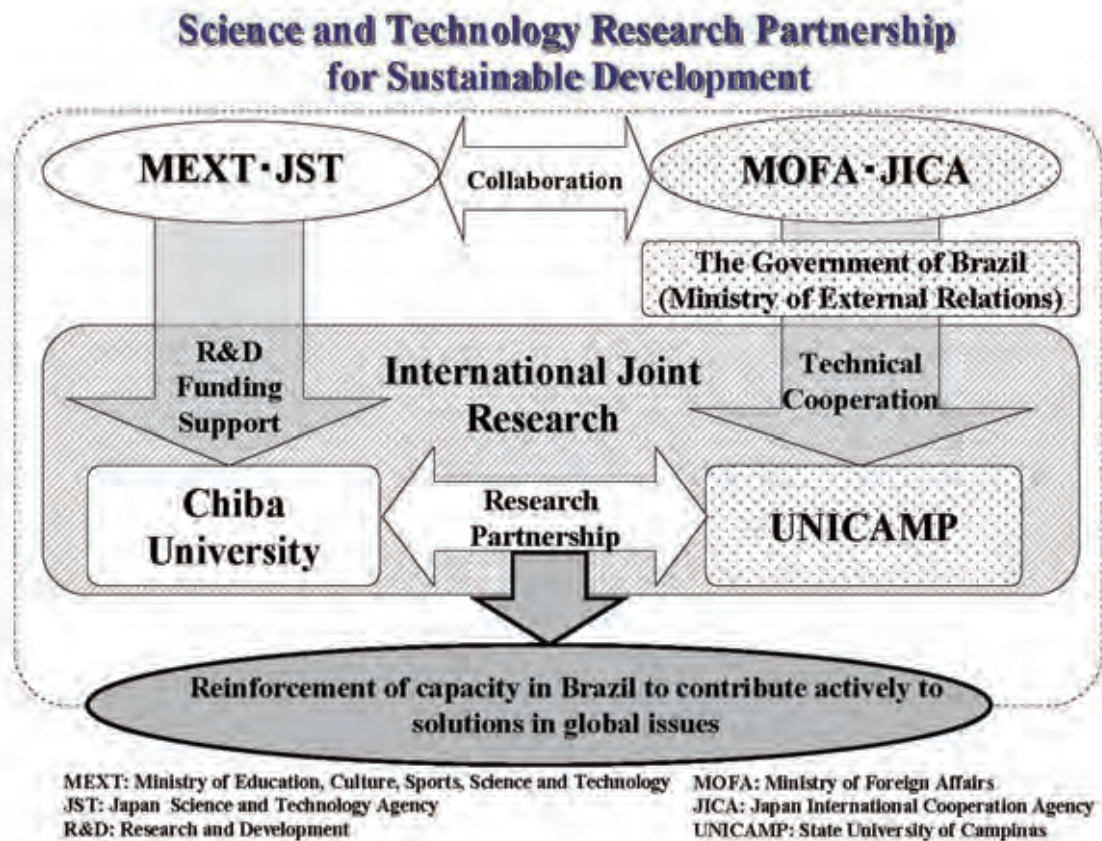


図2-1 プロジェクト実施体制概念図

2-1-2 共同研究内容

本プロジェクトで扱う共同研究内容は以下のとおりである。

- (1) ブラジルでのエイズ患者及びその他の免疫不全患者における真菌感染症疫学の解明
- (2) 真菌感染症の迅速診断法及び病原性真菌株の同定法の実用性の確認

2-1-3 プロジェクト概要

プロジェクト内容について、日本側で取りまとめたプロジェクト・デザイン・マトリックス (Project Design Matrix : PDM) 案に基づき、カンピーナス大学と協議した。PDM案に沿って業務計画 (Plan of Operation : PO) 案も作成し、先方と内容について合意したうえで、M/Mに添付した。PDM案とPO案は、第1回プロジェクト合同調整委員会 (Joint Coordination Committee : JCC) にて最終版として承認を得ることとする。合意に至ったPDM案の内容は以下のとおりである。

(1) プロジェクト名

プロジェクト内容をよりの確に示すよう用語の検討を行った結果、以下のとおり案件名を変更することとした。

<採択時名称>

(和文名称) 「新技術導入による HIV/AIDS 及び免疫不全患者に対する診断技術・真菌感染症マネージメント」

(英文名称) 「New technologies approaches applied for the improvement of diagnosis and management of fungal infection in AIDS and immunocompromised patients in Brazil」

<変更名称>

(和文名称) 「AIDS 患者及びその他の免疫不全患者における新規診断法による真菌症対策プロジェクト」

(英文名称) 「The project for new diagnostic approaches in the management of fungal infections in AIDS and other immunocompromised patients」

(2) 協力期間

2010年4月1日～2013年3月31日 (3年間)

調査時において、最初の専門家の派遣時期と供与機材の納品が早くとも2010年7月頃になる見込みであるため、双方とも2010年7月プロジェクト開始を希望としていたが、他方、JSTとしては、競争的資金制度の枠組みとして、採択となったら速やかに共同研究を開始させるという制限を設けており、採択後、プロジェクト開始までは、日本側研究機関と暫定契約を結んでいる状態である。従って採択年度内 (遅くとも4月1日) のプロジェクト開始というJST側の制限により、上記協力期間となった。

(3) プロジェクトサイト/対象地域名

サンパウロ州立カンピーナス大学医学部/サンパウロ州カンピーナス市

(4) プロジェクト目標と指標・目標値

<プロジェクト目標>

千葉大学とカンピーナス大学の共同研究を通じて、真菌感染症の診断及び治療に関する研究能力が相互に向上する。

指標：

1. プロジェクトで規定した真菌感染症の迅速診断法及び病原真菌の同定法が、カンピーナス大学で活用される。
2. 6報以上の研究論文が、インパクトファクター³1.0以上の論文審査のある学術誌に掲載される。

(5) 成果と想定される活動（あるいは調査項目）と指標・目標値

<成果1>

より良い抗真菌治療や真菌感染症研究に役立てるため、免疫不全患者におけるブラジルの真菌感染症の現状が疫学的に解明される。

指標：

- 1-1. プロジェクト期間内を通して、免疫不全患者及びエイズ患者における深在性真菌感染症全症例が疫学的に解析される。

活動：

- 1-1. エイズ及び免疫不全患者から採取した新鮮真菌分離株の保存法を確立する。
- 1-2. エイズ及び免疫不全患者から採取した真菌分離株を形態学的、生理生化学的及び遺伝学的手法を用いて同定する。
- 1-3. 同定された真菌分離株の遺伝子型を、PCR法⁴を用いて決定する。
- 1-4. 同定された真菌分離株の薬剤感受性を分析する。
 - 1-4-1. 薬剤感受性試験用プレートを用いて、同定された真菌分離株のミカファンギンなどの抗真菌薬に対する薬剤感受性を試験する。
 - 1-4-2. バイオセルトレーサ（BCT）法⁵を採用したin vitro⁶生体モデル実験系を用いて、抗真菌薬の至適投与法を検討する。
- 1-5. 真菌特性（真菌株、遺伝子型及び薬剤感受性）と感染源、病巣部位、検査データ及び免疫抑制状態などの患者データとの関連性を明らかにする。

<成果2>

プロジェクトで規定された真菌感染症の迅速診断法及び病原性真菌株の同定法について、ブラジルでの実用性が確認される。

指標：

- 2-1. 中間レビューまでにDNAマイクロアレイ⁷、リアルタイムPCR法⁸及びLAMP法⁹確立

³ 自然科学・社会科学分野の学術誌の影響度を測る指標。数値は平均的な論文の被引用回数を示し、一般的にはインパクトファクターが1.0以上で国際的に認められた学術誌であると考えられている。

⁴ DNAを増幅するための原理であるポリメラーゼ連鎖反応（PCR）を用いた手法。

⁵ 生体内と同じ形態である菌糸の成長速度を指標として抗真菌薬の効果を評価する試験方法。

⁶ 試験管内などの人工的に構成された条件下で行う実験。

⁷ DNAチップとも呼ばれ、細胞内などに分布した遺伝子や微生物の菌種に特異的に存在する遺伝子を効率よく検出するために、多数のDNA断片をプラスチックやガラスの基板上に高密度に配置（スポット）した分析器具のこと。

⁸ ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）の増幅量を経時的（リアルタイム）に測定することによって、サンプル中の目的のDNAを定量する方法。

のために基礎的研究が終了している。

- 2-2. 終了時評価までにDNAマイクロアレイ、 β -グルカン測定¹⁰、リアルタイムPCR法及びLAMP法の実用性が確認されている。
- 2-3. プロジェクト終了時までには、DNAマイクロアレイ、 β -グルカン測定、リアルタイムPCR法、LAMP法のそれぞれに対する真菌感染症診断マニュアルがポルトガル語で作成されている。

活動：

- 2-1. DNAマイクロアレイを用いた真菌感染症の迅速診断法及び病原性真菌株の同定技術をカンピーナス大学に導入する。
 - 2-1-1. 千葉大学においてブラジルで分離された真菌分離株の遺伝情報を基に、DNAマイクロアレイの「プローブ（遺伝子断片）」を決定する。
 - 2-1-2. ブラジルで分離される真菌株の同定に使用するDNAマイクロアレイを、DNAマイクロアレイ・スポットター（DNAマイクロアレイ製造装置）で大規模に生産する。
 - 2-1-3. ブラジル人研究者に対して、DNAマイクロアレイを用いた病原真菌同定法について本邦研修を実施する。
 - 2-1-4. カンピーナス大学においてDNAマイクロアレイの感度及び特異度について統計学的に評価し、その性能を確認する。
- 2-2. β -グルカン測定キットによる真菌感染症の迅速診断技術をカンピーナス大学に導入する。
 - 2-2-1. ブラジル人研究者に対して、 β -グルカン測定キットを用いた真菌感染症診断法について本邦研修を実施する。
 - 2-2-2. カンピーナス大学において β -グルカン測定キットの感度及び特異度について評価し、深在性真菌感染症早期診断のためのカットオフ値を検討する。
 - 2-2-3. ブラジル及び日本で使用されている β -グルカン測定キットの測定感度及び特異度について性能比較試験を実施する。
- 2-3. リアルタイムPCR法及びLAMP法を用いた迅速な真菌感染症の診断法及び病原性真菌株の同定技術をカンピーナス大学に導入する。
 - 2-3-1. 千葉大学においてブラジルで分離された真菌分離株の遺伝情報を基に、リアルタイムPCR及びLAMPのプライマー¹¹を設計する。
 - 2-3-2. ブラジル人研究者に対して、リアルタイムPCR法及びLAMP法を用いた真菌感染症診断法及び病原性真菌株同定法について本邦研修を実施する。
 - 2-3-3. カンピーナス大学においてリアルタイムPCR法及びLAMP法の感度及び特異度について評価し、その性能を確認する。
- 2-4. 本プロジェクトで導入された真菌感染症診断のための病原性真菌株同定の普及を推進する。

⁹ Loop-Mediated Isothermal Amplification の略で、標的遺伝子の6つの領域に対して4種類のプライマー（DNAを酵素的に合成する際に使われる20-30塩基対の短いDNA断片）を設定し、鎖置換反応法を利用した遺伝子増幅法。PCR法と比較して、一定温度（65℃付近）で反応が進むので特別な機器を必要としない。また増幅速度が速く、特異性も高い（標的以外のものが増えにくい）という特徴がある。

¹⁰ 血中の菌由来多糖である β -グルカンを測定することにより、深在性真菌症のスクリーニング検査ができる。

¹¹ DNAを酵素的に合成する際に使われる20-30塩基対の短いDNA断片

- 2-4-1. DNA マイクロアレイ、 β -グルカン測定、リアルタイムPCR法、LAMP法のそれぞれに対する真菌感染症診断マニュアルをポルトガル語で作成する。
- 2-4-2. シンポジウムあるいは研修コースを開催し、真菌感染症診断法及び病原性真菌株同定法を普及する。
- 2-4-3. 論文審査のある国際学術誌への論文投稿、専門の学術会議でのプロジェクト成果の発表を実施する。

(6) 投入

<日本側>

(a) 専門家：

長期専門家 1名（業務調整）

短期専門家 5名（チーフアドバイザー/真菌症診断法研究、簡易診断法研究、分子疫学的研究、リアルタイムPCR及びLAMP法、疫学調査及び薬剤至適投与方法研究）

(b) 本邦研修：

DNA マイクロアレイ、 β -グルカン測定、リアルタイムPCR法とLAMP法、等（各2-3名×3-5カ月）

(c) 供与機材：

β -グルカン測定器、MIC測定器¹²、DNA マイクロアレイ・スポットター、リアルタイムPCR、等

(d) 在外事業強化費

<ブラジル側>

(a) カウンターパートの配置：

プロジェクト・ディレクター、プロジェクト・マネージャー、プロジェクト・共同マネージャー、カンピーナス大学医学部研究者（感染症科、臨床病理学部、消化器センター）

(b) 施設、機材等：

カンピーナス大学医学部内事務スペース、カンピーナス大学医学部内研究スペース、研究に必要な既存の研究機器類、他

(c) ローカルコスト（研究活動のための日常経費等）

(7) 外部条件

<プロジェクト目標までの外部条件>

ブラジル実施機関が継続的にプロジェクト活動のための予算措置・人員配置を行う。

<成果達成までの外部条件>

指導を受けたカウンターパート研究者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。

<前提条件>

¹² 最小阻止濃度（MIC）は、微生物等の発育を阻止するのに必要な抗菌薬の最小濃度。MIC測定は、抗菌作用を有する物質の評価に用いられる。

本プロジェクトで行う倫理承認の必要な研究課題に対し、倫理委員会からの承認が得られている。

2-2 研究内容の観点からの調査結果

調査団はカンピーナス滞在中にカンピーナス大学学長及び研究部長と面会し、本プロジェクトについて説明をすると同時に支援を依頼した結果、先方より積極的に支援するので進展を期待しているとの挨拶があった。なお、学長は、副学長であった2008年に千葉大学真菌医学研究センターを訪問し、当時のセンター長及び助教と話し合いをしている。さらに千葉大学の学長を訪問するなど共同研究に関する話し合いも行われた経緯がある。従って、学長は医師でもあり病原真菌に関する感染症情報を共有していることから、本プロジェクトへの内情もよく理解したうえでの支援が期待できる。

ハード面では、専門家はカンピーナス大学病院の臨床病棟、母子センター、消化器センター、分子疫学及び感染症ラボラトリー、臨床検査室を利用しての共同研究が可能であることが明らかとなり、共同研究を進めるにあたって特段の問題はないことが確認された。

(1) 人員体制

共同研究における相手の人員体制は、カンピーナス大学医学部感染症科の Maria Luiza Moretti 教授（プロジェクト・ディレクター）を中心とするグループで、プロジェクト・マネージャーの感染症科 Plinio Trabasso 医師とプロジェクト・共同マネージャーの同じく感染症科の Mariangela Ribeiro Resende 医師がまとめ役となる体制で、2人の日系の医師を含む計9名がそれぞれの研究項目で参加することになっている。2人の日系の医師は日本語での会話がスムーズであり、専門家の派遣にも便宜を図ってもらえることが、これまでの例から明らかである。

また、調査を通じて、カンピーナス大学病院の検査部長の Angelica Zaninelli Schreiber 准教授がすでに病院で患者より分離し、形態学的及び生理生化学的な性状検査で、菌種が同定されている多くの病原真菌株を保存しているため、これらの菌株を使っての研究の開始がすぐに可能であることが明らかとなった。そのため、本プロジェクトでは、R/Dが締結された場合には、直ちに実験に進むことができるとの説明があった。

(2) 機材

供与機材の設置場所は、Maria Luiza Moretti 教授の実験室である分子疫学及び感染症ラボラトリーで、DNA マイクロアレイスポットター、 β -グルカン測定器及びMIC測定器が供与されることになっているが、その設置場所は、視察において確認できた。なお β -グルカン測定器は、すでに研究室に備えてあったが、確認したところ期間限定のリースで設置されているとのことであった。

正確な菌種の同定や感染経路の解明などのためのリアルタイムPCRについては、事前にカンピーナス大学の他の研究分野で利用されているとの情報があったために、現地において機器の共同利用を通してプロジェクトを進めることとしていたが、共用が極めて困難であると判断し（ブラジル側も新たな設置を要望）、供与機材とすることとした。

(3) 設備体制

実験室に設置されている機器であるPCR、シーケンサー、バイオハザードキャビネット、バイセルトレーサ、遠心機などは、すべて利用可能であることが、明らかにされた。専門家の主な実験室は分子疫学及び感染症ラボラトリーであるが、他の施設も利用可であることが明らかになった。例えば、病院の中央検査室などでの菌の分離も可能であるとのことであった。また、業務調整分野の専門家については、感染症科の控え室が割りあてられるとのことであった。いずれの部屋もインターネットについては、ケーブルや無線での通信が可能であり、複写機なども利用できるとのことであった。

2-3 プロジェクト実施上の留意点

2-3-1 共同研究合意書の締結

千葉大学とカンピーナス大学は、両者の間で、共同研究にかかわる合意文書（Collaborative Research Agreement：CRAあるいはMemorandum of Understanding：MOU）を交わすこととしている。締結の責任は、千葉大学とカンピーナス大学にあり、JICAは関与しないこととなっている。合意文書の具体的な条項は以下が含まれる。

- ・ 目的及び計画
- ・ 実施内容
- ・ 守秘義務及び知的財産権
- ・ 生物遺伝資源へのアクセス
- ・ 研究成果の公表
- ・ 紛争の解決
- ・ 合意文書の有効期間
- ・ 法・規則の準拠

2-3-2 知的財産権

本プロジェクトの成果に関連する知的財産権は、千葉大学とカンピーナス大学の間で締結されるCRAあるいはMOUに定めるとおりとする。

2-3-3 臨床試験（治験）の排除

医薬品・医療機器の開発・製造・販売を目的とする治験及び人体に侵襲を加える、あるいはプライバシーを侵害する臨床試験（以下、「治験等」と記す）については、JICAとしては実施しない。そのため、PDM等の案件デザインに治験等の実施は含まない。また、JICA事業に関連して千葉大学あるいはカンピーナス大学が、将来的に治験等を実施したとしても、それにより発生しうる有害事象についてJICAがその責を負わないことを、JICAと千葉大学との取り極めにて明示している。

カンピーナス大学との協議において、臨床試験及び治験を表す英文のClinical trialは広い概念を持ち、専門家によってもその定義の解釈が異なることが指摘された。例えば、人体より血液や尿、毛髪等の検体を採取する行為もClinical trialに含まれるという。また、人体より採取した血液成分を用いた診断キットの効果の検証もClinical trialに含まれる。双方が解釈する

Clinical trialは、医薬品・医療機器の有効性や安全性を人体で実験することであるとし、そのようないわゆる「人体実験」は行わないことを合意した。

2-3-4 プロジェクトの倫理承認

プロジェクト開始に先立ち、すべてのプロジェクト研究活動は、千葉大学及びカンピーナス大学双方の倫理委員会の承認を取得しなければならないことを合意した。

また、専門家として日本から派遣される研究者は、通常のJICA専門家の派遣手続き同様にA1フォームの取り付けによる対応を行い、個々の研究者に対するリサーチパーミット等の取得は必要とされないことを確認した。

2-3-5 バイオセーフティー

本プロジェクトでは易感染宿主からの血液等を取り扱う。これらの検体には本プロジェクトでの対象疾患の原因である種々の病原真菌を含み、HIVやC型肝炎ウイルス等の他の感染性病原体も含まれる可能性が高いため、取扱者の安全確保、周辺環境には十分配慮することとしている。

プロジェクト活動の実施にあたっては、千葉大学及びカンピーナス大学双方にバイオセーフティー担当者をおき、安全管理を行うことを合意している。

2-3-6 R/D付属M/M

共同研究の色合いが濃い科学技術の性質からして、一方を「専門家」、もう一方を「研修員」と呼ぶのは適切ではなく、すべての文書において、専門家及び研修員を「研究員 (Researcher)」という文言で表現するようにとの要望が、先行案件（2009年度科学技術案件「サトウキビ廃棄物からのエタノール精算研究」プロジェクト）において、ブラジル側からあった。先行案件では、R/Dの文言を変更することができないため、別途M/Mにて補足説明をするという対応となり、本案件もこれに倣った。

第3章 プロジェクトの事前評価

3-1 妥当性

本事業は、以下の理由から妥当性は高いと判断される。

- ブラジルのHIV/エイズ対策は「HIV/エイズ国家プログラム」を中心に推進され、大きな成果を収めているものの、陽性者の実数としては73万人にのぼる。ARV無料配布などにより陽性者の寿命は延長するものと推察されるが、生存年数の延長に伴い、真菌感染や結核などの日和見感染に対する対策は患者のQOL維持・向上のためにますますその重要性が高まっている。係る状況下での本プロジェクトの実施は、本プロジェクトにおいて開発される真菌感染症の迅速診断法による早期発見や、特異性及び感受性の向上による誤診率の低下につながるため、HIV/エイズに対して包括的な取り組みを実施する上記プログラムの一部と位置づけることができ、ブラジル政府のHIV/エイズに係る政策との整合性は高い。また、技術移転の間接裨益者となる陽性者にとっても、QOLの維持・向上に対するニーズは非常に高いと考えられる。
- 本事業で取り扱うHIV/エイズはミレニアム開発目標にも示されており、ブラジルのみならず、世界的に喫緊の対応が必要である地球的規模の課題である。地球規模課題としての感染症対策はわが国のODA政策、科学技術外交政策の重要項目であり、本プロジェクトで実施する真菌感染症の各種迅速診断法の開発はブラジル政府の政策やわが国のODA政策との整合性が高い。世界的にも、各国とも最大限の行政努力を重ねており、世界の陽性者の60%以上が集まるサブサハラアフリカ諸国においてもARVの無料化が推進され、治療成績が向上するにつれて、真菌をはじめとする日和見感染症対策の重要性は高まっており、国際社会のニーズは高い。また、本プロジェクトでは活動の中にポルトガル語での各種迅速診断法マニュアルを作成することとしており、将来的にポルトガル語圏アフリカ諸国への普及も視野に入れていることから、本プロジェクトの妥当性は高いと言える。
- わが国においては、近年の医療技術の進歩はめざましく、従来生存が困難であった疾患（白血病を含む悪性腫瘍性疾患や骨髄を含む臓器移植）に罹患した患者の延命も可能となってきている。同時に、エイズ患者はもとよりコントロール不良の糖尿病患者などの免疫が低下した患者、さらには老年人口の増加に伴い、日和見感染としての真菌感染症は増加傾向にある。したがって、本プロジェクトの実施はブラジルやHIV陽性率の高い国々のみならず、わが国をはじめとする先進国の免疫が低下した患者にも裨益するものであり、妥当性は高い。
- キンピーナス大学に所属する研究者は、治療法の開発や共同研究を通じた研究能力、問題解決能力の強化について並々ならぬ意欲を示している。近年、最先端の医学・生命科学や分子生物学的研究の基盤も向上しつつあるブラジルにおいて、このような科学技術の進展を将来にわたって担う優秀な若手研究者の人材育成は、ブラジルのみならずわが国においても大きなニーズとなっている。
- しかしながら、一般的にわが国における新規薬剤や新規の体外診断用薬の薬価は高く設定される場合が多い。本プロジェクトで開発したDNAマイクロアレイなど各種診断法の一部は将来的に市場に上せることが期待されるが、ブラジルにおける薬価またはそれに相当するコストが高額となれば、これまで同様に地域住民への裨益は限定的となり、妥当性を低下させる可能性がある。

3-2 有効性

本事業は、以下の理由から高い有効性が見込まれる。

- ・本プロジェクトで技術移転するDNAマイクロアレイ及びLAMP法はブラジルにおいて新規の技術であり、両検査法は視覚的な感染診断を可能とし、さらに高価な特殊診断機器類を必要としない簡便な診断法である。これらの診断法は対象とする遺伝子を変えることにより他の感染症（細菌類やウイルスなど）にも応用可能であり、本プロジェクトによって適切に開発技術が移転されれば、ブラジルにおける感染症対策に資する人材の育成がなされることとなり、有効性は非常に高いと思料される。
- ・リアルタイムPCRシステムは本プロジェクトで行う検査法に使用出来るだけでなく、多種多様な医学研究領域の研究に使用出来る汎用性の高い研究機器である。同システムの技術を習得すれば、カンピーナス大学医学部の研究の幅を大きく広げることが可能となり、組織としての能力強化にも直結する。
- ・プロジェクト目標達成までの外部条件として、「ブラジル実施機関が継続的にプロジェクト活動のための予算措置・人員配置を行う」としている。これに対してカンピーナス大学の学長、及び研究部長らは本プロジェクトの目的や期待される成果、将来展望に対して大きく興味を示し、プロジェクト運営に対し全面的な協力を惜しまない意思を表明している。また、カンピーナス大学医学部は通常の研究予算に加え、独自に州政府管轄の科学技術研究に対する資金助成機関からの研究助成金の獲得も検討しており、ブラジル側からの資金的投入も十分に期待出来る。
- ・本プロジェクトで移転される技術はブラジルの感染症対策への大きな貢献が期待出来るが、活動2-1-1に規定しているDNAマイクロアレイ作製のためのDNAプローブの改良は、効率性の観点から千葉大学のみで実施されるため、同技術領域に係るブラジル側研究者の能力強化は限定的である。

3-3 効率性

本事業は、以下の理由からおおむね効率的な協力の実施が見込まれる。

- ・本プロジェクト双方の研究実施機関である千葉大学とカンピーナス大学は、これまでに長い共同研究の実績があり、良好な協力・連絡体制が既に構築されている。よって、日本人専門家はチーフアドバイザーをはじめとして短期ベースでの投入で研究運営が可能であり、効率性の高い研究活動の実施が見込まれる。
- ・カンピーナス大学医学部の複数の研究室に本研究に必要な実験室スペースが確保される予定であるが、実験室としての環境整備に多額の費用を要するような改修等は現時点では想定されていない。研究機器等に関しても、既存の機器類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、ハード面の投入は最小となるような配慮がなされている。

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。

- ・本プロジェクトでは「3-2 有効性」で示したような多くの診断法開発に係る新技術の移転を行うが、特にDNAマイクロアレイ、PCR法、LAMP法などの技術は他の感染症研究へも適用でき、将来的に多くの感染性疾患に対する診断技術開発や新規治療法開発に応用が可能であ

る。

- 本プロジェクトの活動には改良した各種診断法の国内普及を視野に入れたポルトガル語マニュアルの作成を活動に含めている。ブラジル側実施機関であるカンピーナス大学医学部附属病院はブラジルにおけるHIV/エイズの基幹病院として位置づけられ、検査室はリファレンスラボの機能を有している。したがって、本プロジェクト期間内で上記検査法の実用性が確認され、マニュアルなどの作成による普及の体制が整備されれば、カンピーナス周辺のHIV陽性者、エイズ患者に対して真菌感染症の早期診断が可能となり、早期治療開始による治療成績の向上のみならず、ブラジル内の特に迅速な診断が困難である貧困地域における基礎的な医療サービスの向上にも裨益することが期待出来る。
- ブラジルは既に南南協力、わが国との三角協力の一環として、アンゴラ国やモザンビーク国への専門家派遣、第三国研修の実施をポルトガル語圏アフリカ地域に対して開始している。我が国は2003年に閣議決定された新ODA大綱においても、「アジアなどにおけるより開発の進んだ途上国と連携して、南南協力を積極的に推進する」と明示しており、JICAは、このような政府の方針を受け、JICA中期計画（2003年～2007年）において、「開発途上国の能力開発の有効な方法であり、援助リソースの拡大、域内協力の促進にもつながる南南協力支援事業を充実させる」という方針を定め、南南協力支援に積極的に取り組んできた。ブラジルについてもJBPPを核として、これまでのわが国の対ブラジル協力の成果も踏まえながら、ブラジルを開発パートナーとして位置づけ、第三国への開発協力を推進している。現在実施中の第三国研修としては、カンピーナス大学医学部を中心として「エイズ日和見感染患者ケアコース」が本プロジェクトに関係する事業として挙げられるが、2010年度中に終了予定である。カンピーナス大学医学部は本研修の後継の研修事業の実施を検討しているが、本プロジェクトにより簡易な迅速同定・診断法の実用化が確認されれば、同研修事業等への成果の波及も大いに期待出来る。
- 本プロジェクトは病原体や感染性の血液等を取り扱うため人体に対する負の影響が考慮されるが、本件はプロジェクト活動内部で対応すべき問題であるため、「2-3-5 バイオセーフティ」で整理している。

3-5 自立発展性

本プロジェクトは、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。

- ブラジルのHIV/エイズ対策は「HIV/エイズ国家プログラム」を中心に推進され、HIV/エイズに対して包括的な取り組みを実施するとしている。同プログラムは奏効し、現在のところHIV陽性率は比較的低値で推移しているが、その絶対数は70万人規模と大きい。そのため、本プロジェクト終了時以降もブラジルにおけるHIV/エイズ対策は継続されることが予想され、真菌を含む日和見感染対策のニーズは今後一層高まることが予想される。したがって、各種診断法開発に一定の成果が認められれば、本プロジェクトの終了後も各種関係機関から一定の支援（研究活動費を含む）が継続されることは多いに期待出来る。
- 本プロジェクトで実施する医薬品開発研究は前臨床試験、臨床試験（治験）を含まないが、カンピーナス大学医学部は同検査法を臨床現場で使用出来るようにするよう、将来的な商業ベースでの診断法開発への発展を希望している。州政府管轄機関からの資金を利用して独自に開発

研究を継続・発展させることも現段階で検討されており、本プロジェクトの成果が自立的に発展してゆく可能性は十分期待出来る。

- ・カンピーナス大学医学部は病床数として550床規模の附属病院を有しており、将来的に臨床試験（治験）を実施する環境は整っていると云えるが、その実施にあたっては、自助努力により製薬企業、治験施設支援機関（SMO）等の関連機関の治験実施体制整備が必要である。

付 属 資 料

1. 詳細計画策定調査協議議事録 (M/M)
2. 討議議事録 (R/D) 及び付属 M/M

**MINUTES OF MEETINGS BETWEEN
THE JAPANESE DETAILED PLANNING SURVEY TEAM AND
STATE UNIVERSITY OF CAMPINAS ON
JAPANESE TECHNICAL COOPERATION FOR THE PROJECT FOR
NEW TECHNOLOGIES APPROACHES APPLIED FOR
THE IMPROVEMENT OF DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF
FUNGAL INFECTION IN AIDS AND IMMUNOCOMPROMISED PATIENTS IN BRAZIL**

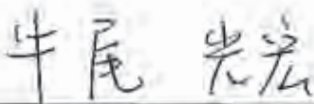
The Japanese Detailed Planning Survey Team (hereinafter referred to as "the Team") organized by Japan International Cooperation Agency (hereinafter referred to as "JICA"), headed by Dr. Mitsuhiro Ushio, visited the Federative Republic of Brazil from September 28 to October 5, 2009 for the purpose of discussing the framework of the technical cooperation project entitled "New technologies approaches applied for the improvement of diagnosis and management of fungal infection in AIDS and immunocompromised patients in Brazil" (hereinafter referred to as "the Project").

The Team had a series of discussions and exchanged views on the Project with State University of Campinas (hereinafter to as "UNICAMP").

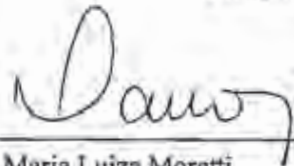
As a result of the discussions, the Team and UNICAMP agreed on the matters referred to in the document attached hereto.

Although the terms used in this Minutes of Meetings are in conformity with the Agreement on Technical Cooperation between the Government of Japan and the Government of the Federative Republic of Brazil signed in Brasilia, Brazil on September 22, 1970, it is pointed out that some terms need to be modified due to the nature of the Project that is fully collaborative in terms of research and development. The authorities concerned of both Japanese and Brazilian governments currently have discussions on terminology in documents which are prerequisites for the implementation of the Project. When a decision is reached, the terms employed in Project Design Matrix (hereinafter referred to as "PDM"), Plan of Operation (hereinafter referred to as "PO") and Record of Discussions (hereinafter referred to as "R/D") will be changed accordingly: "Japanese experts", "Training of Brazilian personnel in Japan" will be changed to as "Japanese researchers", "Activity of Brazilian researchers in Japan", respectively.

Campinas, October 5, 2009



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



Dr. Maria Luiza Moretti
Professor of Infectious Diseases
Internal Medicine Department
Faculty of Medical Sciences
State University of Campinas
The Federative Republic of Brazil

Witnessed by



Dr. Yuzuru Mikami
Emeritus Professor
Chiba University
Japan

THE ATTACHED DOCUMENT

I OBJECTIVE OF THE DETAILED PLANNING SURVEY

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

The contents of the survey are as follows:

1. To confirm the contents and changes of the request from the Government of the Federative Republic of Brazil and the research plan of Chiba University and to harmonize the two.
2. To have discussions with UNICAMP on the project design (including Project Purpose, Implementing Structure, PDM, PO, Inputs and so on) and to reach an agreement.
3. To confirm the current situation on ethical aspect, structure of approval, and implementation for research activities.
4. To confirm actions and schedule up to the Project's commencement.
5. To sign the Minutes of Meetings so as to confirm the result of the discussions.

II BASIC FRAMEWORK OF THE PROJECT

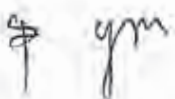
1. Project Implementation

Both sides confirmed that the Project would be 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 machinery and equipment, training of Brazilian personnel in Japan and other supports related to the Project in the Federative Republic of Brazil. JST will support the Japanese research institute for the project activities held in Japan.

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

Formal document for the implementation of the Project (R/D) will be signed before the end of March 2010.



*"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. Project Title

Both sides agreed that it was appropriate to modify from the original project title indicated in the application "New technologies approaches applied for the improvement of diagnosis and management of fungal infection in AIDS and immunocompromised patients in Brazil" to "The project for new diagnostic approaches in the management of fungal infections in AIDS and other immunocompromised patients", which reflected the agreed contents of the Project.

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

3. Term of Cooperation

The duration of the technical cooperation for the Project will be three (3) years from the date, which will be mentioned in R/D.

4. Administration of the Project

4-1. Administration

Both sides agreed the administration of the Project would consist of the following personnel:

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

Dr. Maria Luiza Moretti, Professor of Infectious Diseases, Internal Medicine Department, Faculty of Medical Sciences, UNICAMP

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

Dr. Plinio Trabasso, Assistant Professor of Infectious Diseases, Internal Medicine Department, Faculty of Medical Sciences, UNICAMP

(3) Project Co-manager (who will be responsible for the managerial and technical matters of the Project, in collaboration with the Project Manager):

Dr. Mariangela Ribeiro Resende, Assistant Professor of Infectious Diseases, Internal Medicine Department, Faculty of Medical Sciences, UNICAMP

(4) Brazilian counterpart researchers:

Dr. Angelica Zaninelli Schreiber, Assistant Professor of Clinical Pathology, Clinical Pathology Department, Faculty of Medical Sciences, UNICAMP

ff ym

nl

Dr. Francisco Hideo Aoki, Assistant Professor of Infectious Diseases, Internal Medicine
Department, Faculty of Medical Sciences, UNICAMP

Dr. Anibal Eugenio Vercesi, Professor of Clinical Pathology, Clinical Pathology Department,
Faculty of Medical Sciences, UNICAMP

Dr. Ademar Yamanaka, Assistant Professor of Gastroenterology, Internal Medicine
Department, Faculty of Medical Sciences, UNICAMP

Dr. Luis Gustavo de Oliveira Cardoso, Supervisor of the Infection Control Service, Hospital
Epidemiology Division, Hospital & Clinics, UNICAMP

Dr. Cristian Hofling, Infectious Diseases Doctor of the Infection Control Service, Hospital
Epidemiology Division, Hospital & Clinics, UNICAMP

- (5) Chief Advisor (who will provide necessary recommendations and advice to the Project Director, the Project Manager and the Project Co-manager on any matters pertaining to the implementation of the Project):

Dr. Katsuhiko Kamei, Professor, Medical Mycology Research Center (hereinafter referred to as "MMRC"), Chiba University

- (6) Project Coordinator (who will coordinate the Project, supporting the Chief Advisor):

To be assigned by JICA

- (7) Japanese experts:

Dr. Yuzuru Mikami, Emeritus Professor, Chiba University

Dr. Hideaki Taguchi, Assistant Professor, MMRC, Chiba University

Dr. Tohru Gono, Professor, MMRC, Chiba University

Dr. Susumu Kawamoto, Professor, MMRC, Chiba University

4-2. Joint Coordinating Committee

For the effective and successful implementation of technical cooperation for the Project, a Joint Coordinating Committee (hereinafter referred to as "JCC") will be established, which will meet at least a year and whenever the need arises.

The functions and composition are described as follows:

- (1) Functions

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

- (2) Composition

- 1) Chairperson:

Project Director

Handwritten initials: *Y ym*

Handwritten initials: *NP*

2) Members:

- Project Director
- Project Manager
- Project Co-manager
- Brazilian counterpart researchers
- Dean, Faculty of Medical Sciences, UNICAMP
- Coordinator of Coordination of Institutional and International Relations (CORI), UNICAMP
- Coordinator of the Internal Medicine Department, Faculty of Medical Sciences, UNICAMP
- Representative(s) of Division of Science and Technology, Ministry of External Relations
- Chief Advisor
- Project Coordinator
- Japanese experts
- Representative(s) of JICA Brazil Office
- Other persons concerned appointed by Chairperson
- Representative(s) of Embassy of Japan (Observer)
- Representative(s) of Consulate General, Sao Paulo (Observer)
- Representative(s) of JST (Observer)

5. Contents of Collaborative Research

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

- (1) Epidemiological elucidation of present conditions of fungal infections in Brazil among AIDS and other immunocompromised patients.
- (2) Verification of practicabilities of rapid diagnostic methods for fungal infections and identification methods for pathogenic fungal strains.

6. Tentative Project Design Matrix and Plan of Operation

A basic framework of the Project is as shown in a tentative PDM in Annex I. A tentative PO is as shown in Annex II. The final version of PDM and PO will be authorized during the first meeting of JCC.

7. Inputs

The inputs from each side are as follows:

7-1. Japanese side

✱ ym

nf

(1) Dispatch of experts

- Chief Advisor (Short-term expert)
- Other short-term experts necessary for the implementation of the Project (i.e. Rapid diagnosis related studies, Molecular epidemiological study, Real-time PCR and LAMP methods, Epidemiological investigation and optimal administration related studies, etc.)

(2) Assignment of Project Coordinator

(3) Machinery and equipment necessary for research activities

- Photometer for determination of β -glucan concentration
- Equipment for drug susceptibility test for minimum inhibitory concentration
- DNA microarray spotter
- Real-time PCR
- Other necessary materials for research activities in the Project (e.g. DNA microarray, β -glucan determination kit, Antifungals, Pipettes, Tubes, Laboratory dishes, PCR beads, Big Dye sequencing kit, PCR primer set, Chromo agar, etc.)

(4) Training of Brazilian personnel in Japan

- Training for DNA microarray (approximately three persons for five months)
- Training for β -glucan determination (approximately two persons for three months)
- Training for Real-time PCR and LAMP methods (approximately two persons for three months)
- Other necessary trainings

(5) Other necessary cost for research activities

7-2. Brazilian side

(1) Assignment of counterpart researchers

- Project Director
- Project Manager
- Project Co-manager
- Other researchers necessary for the implementation of the Project

(2) Office space and facilities

(3) Research space and facilities

- Hospital and Clinics, UNICAMP
- Women's Hospital, UNICAMP (CAISM)
- Gastrocenter, UNICAMP
- Molecular Epidemiology and Infectious Diseases Laboratory, UNICAMP
- Clinical Microbiology Laboratory, UNICAMP

(4) Existing equipment for research activities

(5) Running expenses for research activities

f gm

nf

8. Special Issues

8-1. Collaborative Research Agreement between research institutes

Both sides agreed that Chiba University and UNICAMP should reach an agreement to execute the collaborative research in accordance with the project design. The agreed document (e.g. Collaborative Research Agreement) should contain the following items of the collaborative research:

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

8-2. Intellectual Property Rights

Both sides confirmed that matters on intellectual property rights should follow the Collaborative Research Agreement to be signed between Chiba University and UNICAMP.

8-3. Exclusion of Clinical Trials

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

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

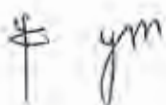
Therefore, JICA will not bear any expenses or honorarium for implementing clinical trials.

Note: Clinical Trials evaluating: efficacy, effectiveness and safety of medications or medical devices, in human beings, will not be included in the Project.

8-4. Ethical Approval of the Project

All research activities of the Project involving human subjects must be approved by the ethical committee of Chiba University and UNICAMP before the commencement of the Project.

8-5. Biosafety



In order to secure biosafety of research activities, the persons who are responsible and will report and respond in case of emergency such as bio-hazard accidents, blackouts and natural disasters in Chiba University and UNICAMP should be clarified before the commencement of the Project.

III WAY FORWARD

1. Based on this Minutes of Meetings and the draft R/D as shown in Annex III, JICA Brazil Office, UNICAMP and Ministry of External Relations, The Federative Republic of Brazil will prepare for the final version of R/D.
2. Before starting the Project, Chiba University and UNICAMP should take necessary actions such as to apply to the relevant internal committee (e.g. ethical committee), to allocate the budget and so on.
3. Based on the mutual agreement reached, the R/D will be signed by JICA Brazil Office, UNICAMP and Ministry of External Relations, The Federative Republic of Brazil around December 2009. The schedule is subject to change in accordance with approval process of the Project.

LIST OF ANNEXES

- | | |
|-----------|---------------------------------------|
| Annex I | Tentative Project Design Matrix (PDM) |
| Annex II | Tentative Plan of Operation (PO) |
| Annex III | Draft Record of Discussions (R/D) |

Handwritten initials: *sp ym*

Handwritten initials: *W*

Target Area: The Federative Republic of Brazil
 Target Group : Approximately 15 researchers at Faculty of Medical Sciences, State University of Campinas

Narrative Summary	Objectively Verifiable Indicators	Means of Verification	Important Assumptions
<p>Project Purpose Research capacity for diagnosis and treatment of fungal infections is mutually enhanced through collaborative research activities between Chiba University and State University of Campinas.</p>	<p>1. The rapid diagnostic methods for fungal infections and the identification methods for pathogenic fungal strains, which are defined in the Project, are well-established at State University of Campinas. 2. More than 6 research papers are published in peer-reviewed journals with their impact factor more than 1.0.</p>	<p>(1) Project reports (2) Materials and/or handouts of research group meetings (3) Research papers published in scientific journals</p>	
<p>Outputs 1 Present condition of fungal infections in Brazil among immunocompromised patients is epidemiologically elucidated for the better antifungal treatment as well as research for fungal infections.</p>	<p>1-1. A hundred percent of cases of deep fungal infections in immunocompromised and AIDS patients are epidemiologically analyzed during the Project period.</p>	<p>(1) Project reports (2) Materials and/or handouts of research group meetings</p>	<p>1. Brazilian side properly allocates necessary budget and distributes personnel for the project activities.</p>
<p>2 Practicabilities of rapid diagnostic methods for fungal infections and identification methods for pathogenic fungal strains, which are defined in the Project, are verified in Brazil.</p>	<p>2-1. Basic studies for the establishment of DNA microarray, Real-time PCR method and LAMP method are completed by the Mid-term review of the Project. 2-2. Practicabilities of DNA microarray, β-glucan determination, Real-time PCR method and LAMP method are confirmed by the Final evaluation of the Project. 2-3. The manuals of fungal infections diagnosis written in Portuguese for DNA microarray, β-glucan determination, Real-time PCR method and LAMP method are prepared by the end of Project period.</p>	<p>(1) Project reports (2) Materials and/or handouts of research group meetings</p>	
<p>Activities 1 Present condition of fungal infections in Brazil among immunocompromised patients is epidemiologically elucidated for the better antifungal treatment as well as research for fungal infections.</p>	<p>Japan</p>	<p>Brazil</p>	<p>1. Trained counterpart researchers do not leave their position so as to affect the outputs of the Project.</p>
<p>1-1. Establish a storage method for freshly-isolated fungal strains from AIDS and immunocompromised patients.</p>	<p>Experts (1) Chief Advisor (Short-term Expert / double as an expert for fungal diagnosis related studies) (2) Project Coordinator (Long-term Expert) (3) Rapid diagnosis related studies (Short-term Experts) (4) Molecular epidemiological study (Short-term Experts) (5) Real-time PCR and LAMP methods (Short-term Experts) (6) Epidemiological investigation and optimal administration related studies (Short-term Experts)</p>	<p>Counterparts (1) Project Director (2) Project Manager (3) Project Co-Manager (4) Researchers (Infectious Diseases Division, Clinical Pathology Department and Gastroenterology Faculty of medical Sciences, State University of Campinas) Facilities, equipment and materials (1) Office space and facilities (2) Research space and facilities (3) Existing equipment for research activities, etc. Local Costs Running expenses for research activities, etc.</p>	
<p>1-2. Identify the isolated fungal strains by morphological, physio-biochemical and genetic methods.</p>	<p>Training in Japan (1) Training for DNA microarray (2) Training for β-glucan determination (3) Training for Real-time PCR method and LAMP method (4) Other necessary trainings</p>		
<p>1-3. Determine the genotypes of the identified fungal strains by PCR method.</p>	<p>Equipment and Materials Necessary equipment and materials for research activities in the Project Local Costs</p>		
<p>1-4. Analyze susceptibility of the identified fungal strains</p>	<p>1-4-1. Examine susceptibility of the identified fungal strains against antifungal agents (e.g. Micafungin Sodium) with the drug susceptibility testing plate. 1-4-2. Examine optimal administration of antifungal agents with <i>in vitro</i> biological model system by utilizing Bioceff Tracer (BCT) method.</p>		
<p>1-5. Clarify the relationship between fungal characteristics (strains, genotypes and drug susceptibility) and patients' data such as source of infection, infected sites, laboratory data, and immunosuppression.</p>			

Handwritten mark

<p>2-1. Install a rapid diagnostic method and identification method of pathogenic fungal strains by DNA microarray (chip) to State University of Campinas.</p>	<p>2-1-1. Define the "Probe (DNA fragment)" of the DNA microarray in Chiba University, on the basis of genetic information from isolated fungi strains in Brazil.</p> <p>2-1-2. Produce the defined DNA microarray in large scale, which will be used to identify the fungal strains isolated in Brazil, with the DNA microarray spotter (DNA microarray manufacturing equipment).</p> <p>2-1-3. Conduct the training of Brazilian researchers in Japan, for the diagnostic method of fungal infections and identification method of fungal strains with the defined DNA microarray.</p> <p>2-1-4. Verify the performance of the defined DNA microarray in State University of Campinas, through statistical evaluation of its sensitivity and specificity.</p> <p>2-2. Install a rapid diagnostic method of fungal infections by β-glucan determination kit to State University of Campinas.</p> <p>2-2-1. Conduct the training of Brazilian researchers in Japan, for the diagnostic method of fungal infections with β-glucan determination kit.</p> <p>2-2-2. Examine the cutoff value, for early diagnosis of deep mycosis, of the β-glucan determination kit in State University of Campinas, through the evaluation of its sensitivity and specificity.</p> <p>2-2-3. Conduct comparative study of the performance of β-glucan diagnostic kits used in Brazil and in Japan in the determination of their sensitivity and specificity.</p> <p>2-3. Install a rapid diagnostic method for the identification of pathogenic fungal strains by Real-time PCR and LAMP methods to State University of Campinas.</p> <p>2-3-1. Design primers of Real-time PCR and LAMP in Chiba University, on the basis of genetic information from isolated fungal strains in Brazil.</p> <p>2-3-2. Conduct the training of Brazilian researchers in Japan, for the diagnostic method of fungal infections and identification method of fungal strains with Real-time PCR and LAMP methods.</p> <p>2-3-3. Verify the performance of the Real-time PCR and the LAMP methods in State University of Campinas, through the evaluation of its sensitivity and specificity.</p> <p>2-4. Promote dissemination of the diagnostic methods for the identification of pathogenic fungal strains installed by the Project.</p> <p>2-4-1. Develop manuals of fungal infection diagnosis written in Portuguese for DNA microarray, β-glucan determination, Real-time PCR and LAMP methods.</p> <p>2-4-2. Disseminate the diagnostic and identification methods of pathogenic fungal strains by holding a symposium and/or training courses.</p> <p>2-4-3. Publish scientific reports in peer-reviewed international journals, and report the results of the Project in specialized scientific meetings.</p>
--	--

Handwritten signatures and initials.

<p>Pre-Conditions</p> <p>1. The approval is obtained by the ethical committee for the stipulated research subjects conducted in the Project.</p>

Handwritten mark resembling the letter 'W'.

fy gm

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

Date: October 5, 2009

Project Title: The Project for New Diagnostic Approaches in the Management of Fungal Infections in AIDS and Other Immunocompromised Patients

Output 1:

Present condition of mycoses in Brazil among AIDS and other immunocompromised patients is epidemiologically elucidated for the better antifungal treatment as well as research for fungal infections.

Activities	2010				2011				2012				2013				Person in Charge		Remarks
	Apr - Jun Jul - Sep		Oct - Dec Jan - Mar		Apr - Jun Jul - Sep		Oct - Dec Jan - Mar		Apr - Jun Jul - Sep		Oct - Dec Jan - Mar		Apr - Jun Jul - Sep		Japan		Brazil		
	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	Japan	Brazil	
1-1. Establish a storage method for freshly isolated fungal strains from AIDS and immunocompromised patients.	Plan																		
	Actual																		Dr. Mori Dr. Schreiber
1-2. Identify the isolated fungal strains by morphological, phylo-geochemical and genetic methods.	Plan																		
	Actual																		Dr. Goud Dr. Mori Dr. Schreiber
1-3. Determine the genotypes of the identified fungal strains by PCR method.	Plan																		
	Actual																		Dr. Goud Dr. Mori Dr. Schreiber
1-4. Analyze susceptibility of the isolated fungal strains.	Plan																		
	Actual																		Dr. Kamei Dr. Taguchi
1-4-1. Examine susceptibility of the identified fungal strains against antifungal agents (e.g. Micobergin Sodium) with the drug susceptibility testing plate.	Plan																		
	Actual																		Dr. Kamei Dr. Taguchi
1-4-2. Examine optimal administration of antifungal agents with <i>in vitro</i> biological model system by utilizing Biozell Tracer (BCT) method.	Plan																		
	Actual																		Dr. Kamei Dr. Taguchi
1-5. Clarify the relationship between fungal characteristics (strains, genotypes and drug susceptibility) and patients' data such as source of infection, infected sites, laboratory data, and immunosuppression.	Plan																		
	Actual																		Dr. Kamei Dr. Taguchi Ms. Fujiwara

Abbreviations:
1.Q.Y.: Japanese Fiscal Year (starting from April 1 to March 31.)

nd

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

Date: October 5, 2009

Project Title: The Project for New Diagnostic Approaches in the Management of Fungal Infections in AIDS and Other Immunocompromised Patients

Output 2:

Practicabilities of rapid diagnostic methods for mycoses and identification methods for pathogenic fungal strains, which are defined in the Project, are verified in Brazil.

Activities	2010												2011												2012												2013												Person in Charge		Remarks
	Apr - Jun				Jul - Sep				Oct - Dec				Jan - Mar				Apr - Jun				Jul - Sep				Oct - Dec				Jan - Mar				Apr - Jun				Jul - Sep				Oct - Dec				Japan	Brazil					
	2010 (J.F.Y.)												2011 (J.F.Y.)												2012 (J.F.Y.)												2013 (J.F.Y.)														
	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q																							
2-1. Install a rapid diagnostic method and identification method of pathogenic fungal strains by DNA microarray (chip) to State University of Campinas.																																																			
2-1-1. Define the "Probe (DNA fragment)" of the DNA microarray in Chiba University, on the basis of genetic information from isolated fungal strains in Brazil.	Plan																																Dr. Mikami Dr. Gonoi	Dr. Rosende Dr. Cardoso																	
Actual																																																			
2-1-2. Produce the defined DNA microarray in large scale, which will be used to identify the fungal strains isolated in Brazil, with the DNA microarray specter (DNA microarray manufacturing equipment).	Plan																																Dr. Mikami Dr. Gonoi	Dr. Rosende Ms. Fagnoni																	
Actual																																																			
2-1-3. Conduct the training of Brazilian researchers in Japan, for the diagnostic method of fungal infections and identification method of fungal strains with the defined DNA microarray.	Plan																																Dr. Mikami Dr. Gonoi	Dr. Rosende Dr. Schreiber																	
Actual																																																			
2-1-4. Verify the performance of the defined DNA microarray in State University of Campinas, through statistical evaluation of its sensitivity and specificity.	Plan																																Dr. Mikami Dr. Gonoi	Dr. Maeto Dr. Rosende																	
Actual																																																			
2-2. Install a rapid diagnostic method of fungal infections by β -glucan determination kit in State University of Campinas.																																																			
2-2-1. Conduct the training of Brazilian researchers in Japan, for the diagnostic method of fungal infections with β -glucan determination kit.	Plan																																Dr. Kamei Dr. Taguchi	Dr. Kamei Dr. Baehler																	
Actual																																																			
2-2-2. Examine the cutoff value, for early diagnosis of deep mycoses, of the β -glucan determination kit in State University of Campinas, through the evaluation of its sensitivity and specificity.	Plan																																Dr. Kamei Dr. Taguchi	Dr. Kamei Dr. Baehler																	
Actual																																																			
2-2-3. Conduct comparative study of the performance of β -glucan diagnostic kits used in Brazil and in Japan in the determination of their sensitivity and specificity.	Plan																																Dr. Kamei Dr. Taguchi	Dr. Kamei Dr. Baehler																	
Actual																																																			

W

<p>2-3. Install a rapid diagnostic method for the identification of pathogenic fungal strains by Real-time PCR and LAMP methods in State University of Campinas.</p>	<p>Plan</p>		<p>Dr. Takahashi Dr. Schneider</p>	
<p>2-3-1. Design primers of Real-time PCR and LAMP in Chiba University, on the basis of genetic information from isolated fungal strains in Brazil.</p>	<p>Actual</p>		<p>Dr. Mikami Dr. Genoi</p>	
<p>2-3-2. Conduct the training of Brazilian researchers in Japan, for the diagnostic method of fungal infections and identification method of fungal strains with Real-time PCR and LAMP methods.</p>	<p>Plan</p>		<p>Dr. Takahashi Dr. Heffling</p>	
<p>2-3-3. Verify the performance of the Real-time PCR and the LAMP methods in State University of Campinas, through the evaluation of its sensitivity and specificity.</p>	<p>Actual</p>		<p>Dr. Takahashi Ms. Fagnoni</p>	
<p>2-4. Promote dissemination of the diagnostic methods for the identification of pathogenic fungal strains installed by the</p>	<p>Plan</p>		<p>Dr. Mikami Dr. Genoi</p>	
<p>2-4-1. Develop manuals of fungal infection diagnosis written in Portuguese for DNA microarray, β-glucan determination, Real-time PCR and LAMP methods.</p>	<p>Actual</p>		<p>Dr. Akashi Dr. Takahashi Dr. Resende Dr. Schneider Dr. Cardoso Dr. Moreira</p>	
<p>2-4-2. Disseminate the diagnostic and identification methods of pathogenic fungal strains by holding a symposium and/or training courses.</p>	<p>Plan</p>		<p>Dr. Sakai Dr. Akashi Dr. Kawanishi Dr. Oishi Dr. Tsuruta Prof. Oshimizu</p>	
<p>2-4-3. Publish scientific reports in peer-reviewed international journals, and report the results of the Project in specialized scientific meetings.</p>	<p>Actual</p>		<p>Dr. Sakai Dr. Akashi Dr. Kawanishi Dr. Oishi Dr. Tsuruta Prof. Oshimizu</p>	
<p>2-4-4. Publish scientific reports in peer-reviewed international journals, and report the results of the Project in specialized scientific meetings.</p>	<p>Plan</p>		<p>Dr. Akashi Dr. Takahashi Dr. Resende Dr. Schneider Dr. Cardoso Dr. Moreira</p>	
<p>2-4-5. Publish scientific reports in peer-reviewed international journals, and report the results of the Project in specialized scientific meetings.</p>	<p>Actual</p>		<p>Dr. Akashi Dr. Takahashi Dr. Resende Dr. Schneider Dr. Cardoso Dr. Moreira</p>	

Abbreviations:

UFV: Universidade Federal de Viçosa (April 1 to March 31)

Handwritten initials: *W* and *ym*

Handwritten mark: *W*

Annex III Draft Record of Discussions (R/D)

(DRAFT)
RECORD OF DISCUSSIONS
BETWEEN JAPAN INTERNATIONAL COOPERATION AGENCY,
THE MINISTRY OF EXTERNAL RELATIONS AND
AUTHORITIES CONCERNED OF THE GOVERNMENT OF
THE FEDERATIVE REPUBLIC OF BRAZIL
ON JAPANESE TECHNICAL COOPERATION FOR
<PROJECT TITLE>

Japan International Cooperation Agency (hereinafter referred to as "JICA") through Coordinator for Technical Cooperation of Japan in Brazil, exchanged views and had a series of discussions with the Brazilian concerned authorities with respect to desirable measures to be taken by both Japanese and Brazilian Governments for successful implementation of <PROJECT TITLE> (hereinafter referred to as "the Project").

As a result of the discussions, the Coordinator for the Technical Cooperation of Japan in Brazil and the Brazilian authorities concerned agreed upon the matters referred to in the document attached hereto, in accordance with the provision of the Agreement on Technical Cooperation between the Government of Japan and the Government of the Federative Republic of Brazil signed in Brasilia, Brazil on September 22, 1970 (hereinafter referred to as "the Agreement").

The project was referred to in the Second Meeting of the Joint Committee on Japanese-Brazilian Cooperation in Science and Technology held on May 14, 2009 in accordance with the Article III of "the Agreement between the Government of Japan and the Government of the Federative Republic of Brazil on Co-operation in the Field of Scientific and Technology" signed on May 25, 1984.

This document is signed in two language versions, namely English and Portuguese. In case of discrepancy, the English version shall prevail.

Brasilia, XXXX xx, 2009

Mr. Katsuhiko Haga
Coordinator for Technical Cooperation of
Japan in Brazil
Japan International Cooperation Agency
Japan

Dr. Ademar Scabra da Cruz Junior
Chief
Division of Science and Technology
Ministry of External Relations
The Federative Republic of Brazil

Dr. Fernando Ferreira Costa
President
State University of Campinas
The Federative Republic of Brazil

¥ gm

AD

THE ATTACHED DOCUMENT

I. COOPERATION BETWEEN JICA AND THE GOVERNMENT OF THE FEDERATIVE REPUBLIC OF BRAZIL

1. The Government of the Federative Republic of Brazil will implement <PROJECT TITLE> 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-(1) of the Agreement will be applied to the above mentioned experts and the experts will comply with Article IV-(1).
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 IX of the Agreement will be applied to the Equipment.
3. **TRAINING OF BRAZILIAN PERSONNEL IN JAPAN**
JICA will receive the Brazilian personnel connected with the Project for technical training in Japan. The provision of Article III-(1) of the Agreement will be applied to the training.

III. MEASURES TO BE TAKEN BY THE GOVERNMENT OF THE FEDERATIVE REPUBLIC OF BRAZIL

1. The Government of the Federative Republic of Brazil 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. In accordance with Article IV of the Agreement, the Government of the Federative Republic of Brazil will ensure that the technologies and knowledge acquired by the Brazilian nationals as a result of the Japanese technical cooperation will contribute to the economic and social development of the Federative Republic of Brazil.
3. In accordance with the provisions of Articles V, VI and VIII of the Agreement, the Government of the Federative Republic of Brazil will grant in Brazilian privileges, exemptions and benefits to the Japanese experts referred to in II-1 above and their families during their stay in the Federative Republic of Brazil.

† ym

†

4. In accordance with the provisions of Article IX of the Agreement, the Government of the Federative Republic of Brazil 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 Federative Republic of Brazil will take necessary measures to ensure that the knowledge and experience acquired by the Brazilian personnel through the Project will be utilized effectively in the implementation of the Project.
6. In accordance with the provision of Article V-(1)-(ii) of the Agreement, the Government of the Federative Republic of Brazil will provide the services of Brazilian counterpart personnel and administrative personnel as listed in Annex IV.
7. In accordance with the provision of Article V-(1)-(i) of the Agreement, the Government of the Federative Republic of Brazil will provide the land, buildings and facilities.
8. In accordance with the laws and regulations in force in the Federative Republic of Brazil, the Government of the Federative Republic of Brazil 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 Federative Republic of Brazil, the Government of the Federative Republic of Brazil will take necessary measures to meet the running expenses necessary for the implementation of the Project.

IV. ADMINISTRATION OF THE PROJECT

1. Professor of Infectious Diseases, Internal Medicine Department, Faculty of Medical Sciences, State University of Campinas (hereinafter referred to as "UNICAMP"), as the Project Director, will bear overall responsibility for the administration of the Project.
2. Assistant Professor of Infectious Diseases, Internal Medicine Department, Faculty of Medical Sciences, UNICAMP, as the Project Manager, will be responsible for the managerial and technical matters of the Project.
3. The Japanese Chief Advisor will provide necessary recommendations and advice to the Project Director and the Project Manager on any matters pertaining to the implementation of the Project.
4. The Japanese experts will give necessary technical guidance and advice to Brazilian counterpart personnel on technical matters pertaining to the implementation of the Project.
5. 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.

7 ym

10

V. JOINT EVALUATION

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

Note: Representative(s) of Japan Science and Technology Agency (hereinafter referred to as "JST") may join the joint evaluation.

VI. CLAIMS AGAINST JAPANESE EXPERTS

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

VII. MUTUAL CONSULTATION

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

IX. TERM OF COOPERATION

The duration of the technical cooperation for the Project under this Attached Document will be three (3) years from 1st April 2010 through to 31st March 2013.

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

4 ym

ND

ANNEX I MASTER PLAN

Project purpose

Research capacity for diagnosis and treatment of fungal infections is mutually enhanced through collaborative research activities between Chiba University and State University of Campinas.

Outputs

1. Present condition of fungal infections in Brazil among immunocompromised patients is epidemiologically elucidated for the better antifungal treatment as well as research for fungal infections.
2. Practicabilities of rapid diagnostic methods for fungal infections and identification methods for pathogenic fungal strains, which are defined in the Project, are verified in Brazil.

Activities

- 1-1. Establish a storage method for freshly-isolated fungal strains from AIDS and immunocompromised patients.
 - 1-2. Identify the isolated fungal strains by morphological, physio-biochemical and genetic methods.
 - 1-3. Determine the genotypes of the identified fungal strains by PCR method.
 - 1-4. Analyze susceptibility of the identified fungal strains.
 - 1-4-1. Examine susceptibility of the identified fungal strains against antifungal agents (e.g. Micafungin Sodium) with the drug susceptibility testing plate.
 - 1-4-2. Examine optimal administration of antifungal agents with *in vitro* biological model system by utilizing Biocell Tracer (BCT) method.
 - 1-5. Clarify the relationship between fungal characteristics (strains, genotypes and drug susceptibility) and patients' data such as source of infection, infected sites, laboratory data, and immunosuppression.
-
- 2-1. Install a rapid diagnostic method and identification method of pathogenic fungal strains by DNA microarray (chip) to State University of Campinas.
 - 2-1-1. Define the "Probe (DNA fragment)" of the DNA microarray in Chiba University, on the basis of genetic information from isolated fungal strains in Brazil.
 - 2-1-2. Produce the defined DNA microarray in large scale, which will be used to identify the fungal strains isolated in Brazil, with the DNA microarray spotter (DNA microarray manufacturing equipment).
 - 2-1-3. Conduct the training of Brazilian researchers in Japan, for the diagnostic method of fungal infections and identification method of fungal strains with the defined DNA microarray.
 - 2-1-4. Verify the performance of the defined DNA microarray in State University of Campinas, through statistical evaluation of its sensitivity and specificity.
 - 2-2. Install a rapid diagnostic method of fungal infections by β -glucan determination kit to State University of Campinas.
 - 2-2-1. Conduct the training of Brazilian researchers in Japan, for the diagnostic method of fungal infections with β -glucan determination kit.
 - 2-2-2. Examine the cutoff value, for early diagnosis of deep mycosis, of the β -glucan determination kit in State University of Campinas, through the evaluation of its sensitivity and specificity.
 - 2-2-3. Conduct comparative study of the performance of β -glucan diagnostic kits used in Brazil and in Japan in the determination of their sensitivity and specificity.

4 ym

10

- 2-3. Install a rapid diagnostic method for the identification of pathogenic fungal strains by Real-time PCR and LAMP methods to State University of Campinas.
 - 2-3-1. Design primers of Real-time PCR and LAMP in Chiba University, on the basis of genetic information from isolated fungal strains in Brazil.
 - 2-3-2. Conduct the training of Brazilian researchers in Japan, for the diagnostic method of fungal infections and identification method of fungal strains with Real-time PCR and LAMP methods
 - 2-3-3. Verify the performance of the Real-time PCR and the LAMP methods in State University of Campinas, through the evaluation of its sensitivity and specificity.
- 2-4. Promote dissemination of the diagnostic methods for the identification of pathogenic fungal strains installed by the Project.
 - 2-4-1. Develop manuals of fungal infection diagnosis written in Portuguese for DNA microarray, β -glucan determination, Real-time PCR and LAMP methods.
 - 2-4-2. Disseminate the diagnostic and identification methods of pathogenic fungal strains by holding a symposium and/or training courses.
 - 2-4-3. Publish scientific reports in peer-reviewed international journals, and report the results of the Project in specialized scientific meetings.

f gm

nf

ANNEX II LIST OF JAPANESE EXPERTS

1. Chief Advisor
2. Rapid diagnosis related studies
3. Molecular epidemiological study
4. Real-time PCR and LAMP methods
5. Epidemiological investigation and optimal administration related studies
6. Other necessary research field experts

¥ gm

14

ANNEX III LIST OF MACHINERY AND EQUIPMENT

1. Photometer for determination of β -glucan concentration
2. Equipment for drug susceptibility test for minimum inhibitory concentration
3. DNA microarray spotter
4. Real-time PCR
5. Other necessary equipment for research activities in the Project

7 ym

10

ANNEX IV LIST OF BRAZILIAN COUNTERPART AND ADMINISTRATIVE PERSONNEL

1. Project Director: Professor of Infectious Diseases, Internal Medicine Department, Faculty of Medical Sciences, UNICAMP
2. Project Manager: Assistant Professor of Infectious Diseases, Internal Medicine Department, Faculty of Medical Sciences, UNICAMP
3. Project Co-manager: Assistant Professor of Infectious Diseases, Internal Medicine Department, Faculty of Medical Sciences, UNICAMP
4. Other researchers necessary for the implementation of the project
5. Administrative and clerical personnel and others to support the implementation of the Project and other personnel mutually upon.

† ym

W

ANNEX V LIST OF BUILDINGS AND FACILITIES

1. Hospital and Clinics, UNICAMP
2. Women's Hospital, UNICAMP (CAISM)
3. Gastrocenter, UNICAMP
4. Molecular Epidemiology and Infectious Diseases Laboratory, UNICAMP
5. Clinical Microbiology Laboratory, UNICAMP

¥ ym

40

ANNEX VI JOINT COORDINATING COMMITTEE

1. Functions

A Joint Coordinating Committee will be created, which will meet at least once a year and whenever the need arises.

The functions of the Committee are as follow:

- 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 of the Committee

(1) Chairperson

Project Director

(2) Members

Project Director

Project Manager

Project Co-manager

Brazilian counterpart researchers

Dean, Faculty of Medical Sciences, UNICAMP

Coordinator of Coordination of Institutional and International Relations (CORI), UNICAMP

Coordinator of the Internal Medicine Department, Faculty of Medical Sciences, UNICAMP

Representative(s) of Division of Science and Technology, Ministry of External Relations

Chief Advisor

Project Coordinator

Japanese experts

Representative(s) of JICA Brazil Office

Other persons concerned appointed by Chairperson

Representative(s) of Embassy of Japan (Observer)

Representative(s) of Consulate General, Sao Paulo (Observer)

Representative(s) of JST (Observer)

¥ ym

mf

ATTACHED DOCUMENT

Both sides understand that this project is implemented as a part of the SCIENCE AND TECHNOLOGY RESEARCH PARTNERSHIP FOR SUSTAINABLE DEVELOPMENT which both sides share equal responsibilities as stipulated in the Joint Research Agreement.

In this respect, both sides share that "DISPATCH OF JAPANESE EXPERTS", "TRAINING OF BRAZILIAN PERSONNEL IN JAPAN" as described in the Record of Discussions, are understood as "ACTIVITY OF JAPANESE RESEARCHERS IN BRAZIL", "ACTIVITY OF BRAZILIAN RESEARCHERS IN JAPAN" respectively.

Japanese input to Brazil will be conducted using Japanese Official Development Assistance (ODA) which requires the following documents.

- Record of Discussions (R/D)
- Project Design Matrix (PDM) and Plan of Operations (PO)
- A1 form (for traveling of Japanese researchers to Brazil)
- Application form for JICA Training and Dialogue Programme (for traveling of Brazilian researchers to Japan)
- A4 form (for procurement of equipment in Brazil)

Japanese ODA to Brazil is conducted based on the Basic Agreement on Technical Cooperation, signed in Brasilia in 1970, which in principle foresees following activities.

- Dispatch of Japanese Experts
- Training of Brazilian Personnel in Japan
- Provision of Machinery and Equipment

These terms are used in aforementioned documents which are prerequisites for the implementation of the project.

The two governments also have the Agreement on Scientific and Technological Cooperation, signed in 1984, and this project is considered as one of the very important project of this agreement and was referred to in the Second Meeting of the Joint Committee on Japanese-Brazilian Cooperation in Science and Technology held on May 14, 2009 in Tokyo.

Considering the importance of a timely implementation for the joint research activities of the project, both sides agreed to start the project as described in the master plan of the R/D and

f ym

Q

also continue to study for a possible adjustment of R/D to adequately fit with projects in the field of Science and Technology.

✚ ym

70



**RECORD OF DISCUSSIONS
BETWEEN JAPAN INTERNATIONAL COOPERATION AGENCY,
THE MINISTRY OF EXTERNAL RELATIONS AND AUTHORITIES CONCERNED OF
THE GOVERNMENT OF THE FEDERATIVE REPUBLIC OF BRAZIL
ON JAPANESE TECHNICAL COOPERATION FOR THE PROJECT FOR
NEW DIAGNOSTIC APPROACHES IN THE MANAGEMENT OF FUNGAL
INFECTIONS IN AIDS AND OTHER IMMUNOCOMPROMISED PATIENTS**

Japan International Cooperation Agency (hereinafter referred to as “JICA”) through Coordinator for Technical Cooperation of Japan in Brazil, exchanged views and had a series of discussions with the Brazilian concerned authorities with respect to desirable measures to be taken by both Japanese and Brazilian Governments for successful implementation of “The Project for New Diagnostic Approaches in the Management of Fungal Infections in AIDS and Other Immunocompromised Patients” (hereinafter referred to as “the Project”).

As a result of the discussions, the Coordinator for the Technical Cooperation of Japan in Brazil and the Brazilian authorities concerned agreed upon the matters referred to in the document attached hereto, in accordance with the provision of the Agreement on Technical Cooperation between the Government of Japan and the Government of the Federative Republic of Brazil signed in Brasilia, Brazil on September 22, 1970 (hereinafter referred to as “the Agreement”).

The project was referred to in the Second Meeting of the Joint Committee on Japanese-Brazilian Cooperation in Science and Technology held on May 14, 2009 in accordance with the Article III of “the Agreement between the Government of Japan and the Government of the Federative Republic of Brazil on Co-operation in the Field of Scientific and Technology” signed on May 25, 1984.

This document is signed in two language versions, namely English and Portuguese. In case of discrepancy, the English version shall prevail.

March 1st, 2010.

Mr. Katsuhiko Haga

Coordinator for Technical Cooperation of
Japan in Brazil
Japan International Cooperation Agency
Japan

Dr. Ademar Seabra da Cruz Junior
Chief

Division of Science and Technology
Ministry of External Relations
The Federative Republic of Brazil

Prof. Dr. Fernando Ferreira Costa

President
State University of Campinas
The Federative Republic of Brazil





COOPERATION BETWEEN JICA AND THE GOVERNMENT OF THE FEDERATIVE REPUBLIC OF BRAZIL

1. The Government of the Federative Republic of Brazil 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.

I. 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-(1) of the Agreement will be applied to the above mentioned experts and the experts will comply with Article IV-(1).
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 IX of the Agreement will be applied to the Equipment.
3. TRAINING OF BRAZILIAN PERSONNEL IN JAPAN
JICA will receive the Brazilian personnel connected with the Project for technical training in Japan. The provision of Article III-(1) of the Agreement will be applied to the training.

II. MEASURES TO BE TAKEN BY THE GOVERNMENT OF THE FEDERATIVE REPUBLIC OF BRAZIL

1. The Government of the Federative Republic of Brazil 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. In accordance with Article IV of the Agreement, the Government of the Federative Republic of Brazil will ensure that the technologies and knowledge acquired by the Brazilian nationals as a result of the Japanese technical cooperation will contribute to the economic and social development of the Federative Republic of Brazil.
3. In accordance with the provisions of Articles V, VI and VIII of the Agreement, the Government of the Federative Republic of Brazil will grant in Brazilian privileges, exemptions and benefits to the Japanese experts referred to in II-1 above and their families during their stay in the Federative Republic of Brazil.



4. In accordance with the provisions of Article IX of the Agreement, the Government of the Federative Republic of Brazil 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 Federative Republic of Brazil will take necessary measures to ensure that the knowledge and experience acquired by the Brazilian personnel through the Project will be utilized effectively in the implementation of the Project.
6. In accordance with the provision of Article V-(1)-(ii) of the Agreement, the Government of the Federative Republic of Brazil will provide the services of Brazilian counterpart personnel and administrative personnel as listed in Annex IV.
7. In accordance with the provision of Article V-(1)-(i) of the Agreement, the Government of the Federative Republic of Brazil will provide the land, buildings and facilities.
8. In accordance with the laws and regulations in force in the Federative Republic of Brazil, the Government of the Federative Republic of Brazil 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 Federative Republic of Brazil, the Government of the Federative Republic of Brazil will take necessary measures to meet the running expenses necessary for the implementation of the Project.

III. ADMINISTRATION OF THE PROJECT

1. Professor of Infectious Diseases, Internal Medicine Department, Faculty of Medical Sciences, State University of Campinas (hereinafter referred to as "UNICAMP"), as the Project Director, will bear overall responsibility for the administration of the Project.
2. Assistant Professor of Infectious Diseases, Internal Medicine Department, Faculty of Medical Sciences, UNICAMP, as the Project Manager, will be responsible for the managerial and technical matters of the Project.
3. The Japanese Chief Advisor will provide necessary recommendations and advice to the Project Director and the Project Manager on any matters pertaining to the implementation of the Project.
4. The Japanese experts will give necessary technical guidance and advice to Brazilian counterpart personnel on technical matters pertaining to the implementation of the Project.
5. 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.



UNICAMP



千葉大学

Chiba University

IV. JOINT EVALUATION

1. Evaluation of the Project will be conducted jointly by JICA and the Brazilian authorities concerned, at the middle and during the last six months of the cooperation term in order to examine the level of achievement.
2. Note: Representative(s) of Japan Science and Technology Agency (hereinafter referred to as "JST") may join the joint evaluation.

V. CLAIMS AGAINST JAPANESE EXPERTS

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

VI. MUTUAL CONSULTATION

1. There will be mutual consultation between JICA and the Government of the Federative Republic of Brazil on any major issues arising from, or in connection with this Attached Document.

VII. MESURES TO PROMOTE UNDERSTANDING OF AND SUPPORT FOR THE PROJECT

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

VIII. TERM OF COOPERATION

1. The duration of the technical cooperation for the Project under this Attached Document will be three (3) years from April 1, 2010 through to March 31, 2013.

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





ANNEX I MASTER PLAN

Project purpose

Research capacity for diagnosis and treatment of fungal infections is mutually enhanced through collaborative research activities between Chiba University and State University of Campinas.

Outputs

1. Present condition of fungal infections in Brazil among immunocompromised patients is epidemiologically elucidated for the better antifungal treatment as well as research for fungal infections.
2. Practicabilities of rapid diagnostic methods for fungal infections and identification methods for pathogenic fungal strains, which are defined in the Project, are verified in Brazil.

Activities

- 1-1. Establish a storage method for freshly-isolated fungal strains from AIDS and immunocompromised patients.
 - 1-2. Identify the isolated fungal strains by morphological, physio-biochemical and genetic methods.
 - 1-3. Determine the genotypes of the identified fungal strains by PCR method.
 - 1-4. Analyze susceptibility of the identified fungal strains.
 - 1-4-1. Examine susceptibility of the identified fungal strains against antifungal agents (e.g. Micafungin Sodium) with the drug susceptibility testing plate.
 - 1-4-2. Examine optimal administration of antifungal agents with *in vitro* biological model system by utilizing Biocell Tracer (BCT) method.
 - 1-5. Clarify the relationship between fungal characteristics (strains, genotypes and drug susceptibility) and patients' data such as source of infection, infected sites, laboratory data, and immunosuppression.
-
- 2-1. Install a rapid diagnostic method and identification method of pathogenic fungal strains by DNA microarray (chip) to State University of Campinas.
 - 2-1-1. Define the "Probe (DNA fragment)" of the DNA microarray in Chiba University, on the basis of genetic information from isolated fungal strains in Brazil.
 - 2-1-2. Produce the defined DNA microarray in large scale, which will be used to identify the fungal strains isolated in Brazil, with the DNA microarray spotter (DNA microarray manufacturing equipment).
 - 2-1-3. Conduct the training of Brazilian researchers in Japan, for the diagnostic method of fungal infections and identification method of fungal strains with the defined DNA microarray.
 - 2-1-4. Verify the performance of the defined DNA microarray in State University of Campinas, through statistical evaluation of its sensitivity and specificity.
 - 2-2. Install a rapid diagnostic method of fungal infections by β -glucan determination kit to State University of Campinas.
 - 2-2-1. Conduct the training of Brazilian researchers in Japan, for the diagnostic method of fungal infections with β -glucan determination kit.
 - 2-2-2. Examine the cutoff value, for early diagnosis of deep mycosis, of the β -glucan determination kit in State University of Campinas, through the evaluation of its sensitivity and specificity.





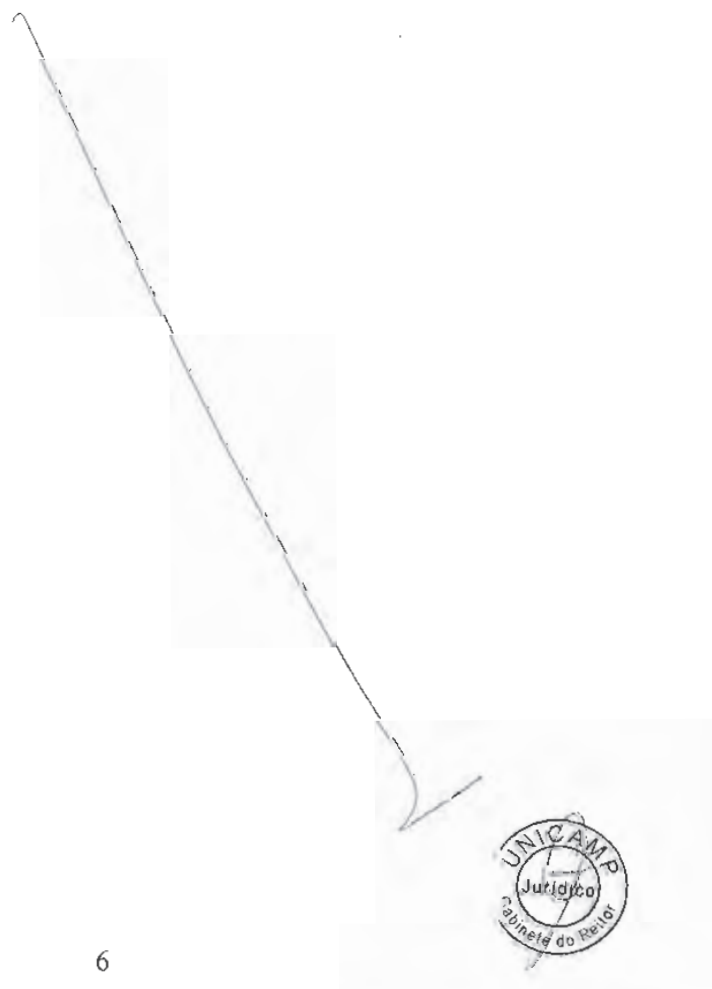
UNICAMP



千葉大学

Chiba University

- 2-2-3. Conduct comparative study of the performance of β -glucan diagnostic kits used in Brazil and in Japan in the determination of their sensitivity and specificity.
- 2-3. Install a rapid diagnostic method for the identification of pathogenic fungal strains by Real-time PCR and LAMP methods to State University of Campinas.
 - 2-3-1. Design primers of Real-time PCR and LAMP in Chiba University, on the basis of genetic information from isolated fungal strains in Brazil.
 - 2-3-2. Conduct the training of Brazilian researchers in Japan, for the diagnostic method of fungal infections and identification method of fungal strains with Real-time PCR and LAMP methods
 - 2-3-3. Verify the performance of the Real-time PCR and the LAMP methods in State University of Campinas, through the evaluation of its sensitivity and specificity.
- 2-4. Promote dissemination of the diagnostic methods for the identification of pathogenic fungal strains installed by the Project.
 - 2-4-1. Develop manuals of fungal infection diagnosis written in Portuguese for DNA microarray, β -glucan determination, Real-time PCR and LAMP methods.
 - 2-4-2. Disseminate the diagnostic and identification methods of pathogenic fungal strains by holding a symposium and/or training courses.
 - 2-4-3. Publish scientific reports in peer-reviewed international journals, and report the results of the Project in specialized scientific meetings.





ANNEX II LIST OF JAPANESE EXPERTS

1. Chief Advisor
2. Rapid diagnosis related studies
3. Molecular epidemiological study
4. Real-time PCR and LAMP methods
5. Epidemiological investigation and optimal administration related studies
6. Other necessary research field experts

[Redacted signature area]





ANNEX III LIST OF MACHINERY AND EQUIPMENT

1. Photometer for determination of β -glucan concentration
2. Equipment for drug susceptibility test for minimum inhibitory concentration
3. DNA microarray spotter
4. Real-time PCR
5. Other necessary equipment for research activities in the Project

[A large, faint, handwritten signature or scribble is present across the middle of the page.]





ANNEX IV LIST OF BRAZILIAN COUNTERPART AND ADMINISTRATIVE PERSONNEL

1. Project Director: Professor of Infectious Diseases, Internal Medicine Department, Faculty of Medical Sciences, UNICAMP
2. Project Manager: Assistant Professor of Infectious Diseases, Internal Medicine Department, Faculty of Medical Sciences, UNICAMP
3. Project Co-manager: Assistant Professor of Infectious Diseases, Internal Medicine Department, Faculty of Medical Sciences, UNICAMP
4. Other researchers necessary for the implementation of the project
5. Administrative and clerical personnel and others to support the implementation of the Project and other personnel mutually upon.

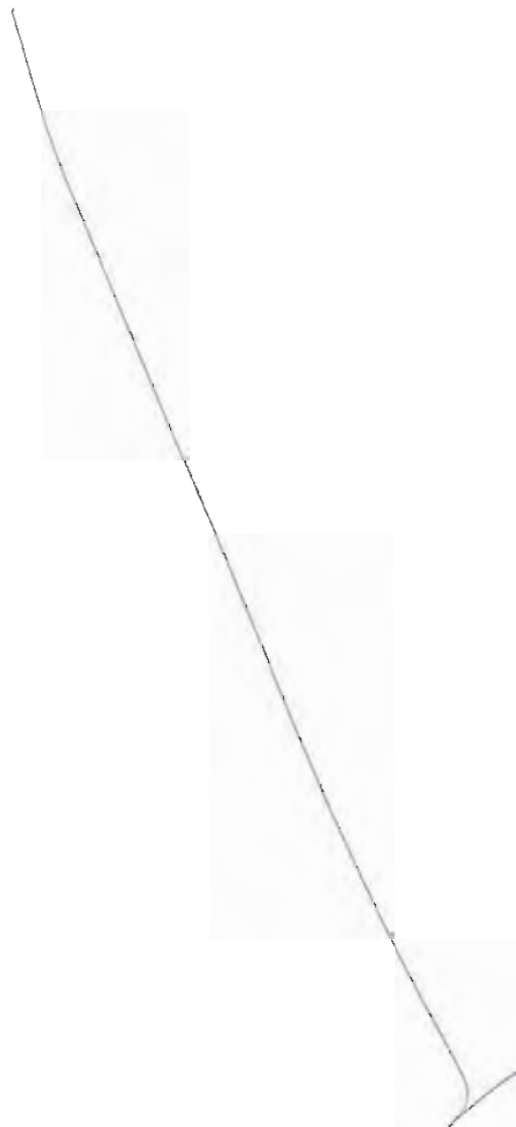
[A large, faint, diagonal line or signature mark is present across the page.]





ANNEX V LIST OF BUILDINGS AND FACILITIES

1. Hospital and Clinics, UNICAMP
2. Women's Hospital, UNICAMP (CAISM)
3. Gastrocenter, UNICAMP
4. Molecular Epidemiology and Infectious Diseases Laboratory, UNICAMP
5. Clinical Microbiology Laboratory, UNICAMP





ANNEX VI JOINT COORDINATING COMMITTEE

1. Functions

A Joint Coordinating Committee will be created, which will meet at least once a year and whenever the need arises.

The functions of the Committee are as follow.

- 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 of the Committee

(1) Chairperson

Project Director

(2) Members

Project Director

Project Manager

Project Co-manager

Brazilian counterpart researchers

Dean, Faculty of Medical Sciences, UNICAMP

Coordinator of Coordination of Institutional and International Relations (CORI), UNICAMP

Coordinator of the Internal Medicine Department, Faculty of Medical Sciences, UNICAMP

Representative(s) of Division of Science and Technology, Ministry of External Relations

Chief Advisor

Project Coordinator

Japanese experts

Representative(s) of JICA Brazil Office

Other persons concerned appointed by Chairperson

Representative(s) of Embassy of Japan (Observer)

Representative(s) of Consulate General, Sao Paulo (Observer)

Representative(s) of JST (Observer)

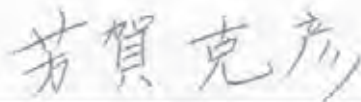


MINUTES OF MEETINGS
BETWEEN JAPAN INTERNATIONAL COOPERATION AGENCY, THE MINISTRY OF
EXTERNAL RELATIONS AND AUTHORITIES CONCERNED OF THE
GOVERNMENT OF THE FEDERATIVE REPUBLIC OF BRAZIL ON JAPANESE
TECHNICAL COOPERATION FOR THE PROJECT FOR NEW DIAGNOSTIC
APPROACHES IN THE MANAGEMENT OF FUNGAL INFECTIONS IN AIDS AND
OTHER IMMUNOCOMPROMISED PATIENTS

Japan International Cooperation Agency (hereinafter referred to as "JICA") through Coordinator for Technical Cooperation of Japan in Brazil, exchanged views and had a series of discussions with the Brazilian concerned authorities in the field of science and technology with respect to desirable measures to be taken by both Japanese and Brazilian Governments for successful implementation of "The Project for New Diagnostic Approaches in the Management of Fungal Infections in AIDS and Other Immunocompromised Patients" (hereinafter referred to as "the Project").

As a result of the discussions, JICA, Ministry of External Relations of the Federative Republic of Brazil and University of Campinas agreed on the matters referred to in the document attached hereto.

March 1st, 2010.



Mr. Katsuhiko Haga

Coordinator for Technical Cooperation of
Japan in Brazil
Japan International Cooperation Agency
Japan



Dr. Ademar Seabra da Cruz Junior

Chief
Division of Science and Technology
Ministry of External Relations
The Federative Republic of Brazil



Prof. Dr. Fernando Ferreira Costa

President
State University of Campinas
The Federative Republic of Brazil



Both sides understand that this project is implemented as a part of the SCIENCE AND TECHNOLOGY RESEARCH PARTNERSHIP FOR SUSTAINABLE DEVELOPMENT which both sides share equal responsibilities as stipulated in the Joint Research Agreement.

In this respect, both sides share that “DISPATCH OF JAPANESE EXPERTS”, “TRAINING OF BRAZILIAN PERSONNEL IN JAPAN” as described in the Record of Discussions, are understood as “ACTIVITY OF JAPANESE RESEARCHERS IN BRAZIL”, “ACTIVITY OF BRAZILIAN RESEARCHERS IN JAPAN” respectively.

Japanese input to Brazil will be conducted using Japanese Official Development Assistance (ODA) which requires the following documents.

- Record of Discussions (R/D)
- Project Design Matrix (PDM) and Plan of Operations (PO)
- A1 form (for traveling of Japanese researchers to Brazil)
- Application form for JICA Training and Dialogue Programme (for traveling of Brazilian researchers to Japan)
- A4 form (for procurement of equipment in Brazil)

Japanese ODA to Brazil is conducted based on the Basic Agreement on Technical Cooperation, signed in Brasilia in 1970, which in principle foresees following activities.

- Dispatch of Japanese Experts
- Training of Brazilian Personnel in Japan
- Provision of Machinery and Equipment

These terms are used in aforementioned documents which are prerequisites for the implementation of the project.

The two governments also have the Agreement on Scientific and Technological Cooperation, signed in 1984, and this project is considered as one of the very important project of this agreement and was referred to in the Second Meeting of the Joint Committee on Japanese-Brazilian Cooperation in Science and Technology held on May 14, 2009 in Tokyo.

Considering the importance of a timely implementation for the joint research activities of the project, both sides agreed to start the project as described in the master plan of the R/D and also continue to study for a possible adjustment of R/D to adequately fit with projects in the field of Science and Technology.



