

**タイ王国
デング感染症等治療製剤研究開発
プロジェクト
中間レビュー調査報告書**

平成 24 年 2 月
(2012 年)

独立行政法人国際協力機構
人間開発部

人間
J R
12-047

**タイ王国
デング感染症等治療製剤研究開発
プロジェクト
中間レビュー調査報告書**

平成 24 年 2 月
(2012 年)

**独立行政法人国際協力機構
人間開発部**

序 文

デング熱、インフルエンザをはじめとする感染症は、人口規模が大きい東南アジア地域に多く見られ、この地域から感染が国境を越えて拡大することが懸念されています。また、タイ王国においては、2006年に大規模なボツリヌス中毒症が発生したこともあり、これらの感染症の疫学的な重要性が認識され、東南アジア地域で主導的立場にあるタイ王国において新規治療製剤を開発する意義が高まっているといえます。

こうした状況から、デングウイルス感染症を中心とした重要感染症の治療製剤の開発を長期的視野に入れ、デングウイルスについては抗ウイルス物質の同定とヒト型単クローン抗体の作製、インフルエンザウイルス及びボツリヌス毒素についてはヒト型単クローン抗体の作製をめざした研究開発の実施に関する技術協力の要請がタイ王国政府からなされました。これを受け、2008年12月に詳細計画策定調査団を現地に派遣し、タイ王国政府及び関係機関との間で、「地球規模課題対応国際科学技術協力」の枠組みによる協力計画の策定及び実施体制について協議を行った結果、2009年7月15日から4年間の予定で「デング感染症等治療製剤研究開発プロジェクト」を実施しています。

今般、本プロジェクトの活動が2年6カ月を経過したことから、本プロジェクトの進捗状況を確認し、中間時点での目標達成度、成果等を分析するとともに、プロジェクトの残り期間の課題及び今後の方向性について確認し、さらに、同結果をMid-Term Review Reportとして取りまとめ、タイ王国側関係機関と協議し、合意することを目的とする中間レビュー調査団を派遣しました。

本調査には独立行政法人科学技術振興機構関係者にも参加頂き、研究の進捗状況や成果の確認及び科学技術的視点からの評価を行っていただいています。

本報告書は同調査の結果を取りまとめたものであり、今後のプロジェクトの実施にあたり広く活用されることを期待しております。

最後に、本調査にご協力頂いた内外の関係者の方々に対し、心から感謝の意を表明します。

平成24年2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

目 次

プロジェクト位置図

現地調査写真

略語表

評価結果要約表

Evaluation Summary

第 1 章 中間レビューの概要	1
1 - 1 調査団派遣の経緯	1
1 - 2 中間レビューの目的	1
1 - 3 合同レビュー調査団のメンバー	1
1 - 4 プロジェクトの枠組み	2
第 2 章 中間レビューの方法	6
2 - 1 SATREPSにおけるプロジェクト評価の枠組みについて	6
2 - 2 JICA側評価手法	6
2 - 3 科学技術的視点からのJST評価方法	7
第 3 章 プロジェクトの実績と実施プロセス	9
3 - 1 投 入	9
3 - 2 プロジェクトの実績	9
3 - 3 実施プロセスの検証	16
第 4 章 評価結果	19
4 - 1 妥当性	19
4 - 2 有効性	20
4 - 3 効率性	21
4 - 4 インパクト	22
4 - 5 持続性	25
4 - 6 結 論	26
第 5 章 科学技術的視点からの評価（JST評価委員会による評価結果）	27
5 - 1 研究課題名	27
5 - 2 研究代表者	27
5 - 3 研究概要	27
5 - 4 中間評価結果	27

第6章 提言と教訓	33
6 - 1 提言	33
6 - 2 教訓	33
第7章 PDMの修正	34
付属資料	
1 - 1 PDM version 2	39
1 - 2 PDM version 3	41
2 中間レビュー日程	44
3 - 1 評価グリッド（実施プロセスの検証）	45
3 - 2 評価グリッド（評価5項目）	46
4 主要面談者リスト	49
5 目標管理シート（JST）	51
6 R/D一部修正変更に係るミニッツ	52
7 中間レビューミニッツ	54

プロジェクト位置図





保健省医科学局国立衛生研究所 (NIH) 外観



カウンターパートとの協議



日本側研究者からのヒアリング



マヒドン大学熱帯医学部 (FTM) 内ラボ入口



FTM 内のラボ



FTM 内のラボ



マヒドン大学理学部（FS）外観



FS 内研究室



Scientific Meeting による研究成果発表



合同調整委員会（JCC）



ミニッツ署名

略 語 表

略 語	英 文	和 文
BSL	Biosafety Level	バイオセーフティ・レベル
CHO	Chinese Hamster Ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CRA	Collaborative Research Agreement	共同研究合意文書
DMSc	Department of Medical Science	(タイ保健省) 医科学局
FDA	Food and Drug Administration	食品医薬品局
FS	Faculty of Science	(マヒドン大学) 理学部
FTM	Faculty of Tropical Medicine	(マヒドン大学) 熱帯医学部
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施基準
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GMP	Good Manufacturing Practice	医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準
GPO	Governmental Pharmaceutical Organization	(タイ) 政府製薬公社
ICB	International Center for Biotechnology	(大阪大学) 生物工学国際交流センター
JCC	Joint Coordinating Committee	合同調整委員会
JFY	Japanese Fiscal Year	日本の会計年度
J-GRID	Japan Initiative for Global Research Network on Infectious Disease	感染症研究国際ネットワーク推進プログラム
JICA	Japan International Cooperation Agency	(独) 国際協力機構
JPY	Japanese Yen	日本円
JST	Japan Science and Technology Agency	(独) 科学技術振興機構
MAb	Monoclonal Antibody	単クローン抗体
MBC	Medical Biotechnology Center	(タイ保健省医科学局) 医学生物工学センター
MBL	Medical and Biological Laboratories, Co., Ltd.	(株) 医学生物学研究所
MOCID	Mahidol-Osaka Center for Infectious Diseases	マヒドン - 大阪感染症センター
MoPH	Ministry of Public Health	(タイ) 保健省
MU	Mahidol University	マヒドン大学
NIH	National Institute of Health	(タイ保健省医科学局内) 国立衛生研究所
ODA	Official Development Assistance	政府開発援助
OVI(s)	Objectively Verifiable Indicator(s)	(プロジェクト目標及び成果を測定するための) 指標
PDM	Project Design Matrix	プロジェクト・デザイン・マトリックス

PO	Plan of Operation	作業工程表
RCC-ERI	Thailand-Japan Research Collaboration Center on Emerging and Re-emerging Infections	(大阪大学微生物病研究所) タイ - 日本新興・再興感染症共同研究センター
RIMD	Research Institute for Microbial Diseases	(大阪大学) 微生物病研究所
R/D	Record of Discussions	討議議事録
SATREPS	Science and Technology Research Partnership for Sustainable Development	地球規模課題対応国際科学技術協力事業
SOP	Standard Operating Procedures	標準操作手順書
THB	Thai Baht	タイバーツ

評価結果要約表

1. 案件の概要	
国名：タイ王国	案件名：(科学技術) デング感染症等治療製剤研究開発プロジェクト
分野：保健医療	援助形態：技術協力プロジェクト（地球規模課題国際科学技術協力事業）
所轄部署：人間開発部 保健第二グループ保健第三課	協力金額：約4.0億円
協力期間	<p>(R/D)： 2009年7月15日～2013年7月14日</p> <p>先方関係機関：保健省医科学局国立衛生研究所（National Institute of Health : NIH）、マヒドン大学熱帯医学部（Faculty of Tropical Medicine : FTM）及び理学部（Faculty of Science : FS）</p> <p>日本側協力機関： 大阪大学微生物病研究所（Research Institute for Microbial Diseases : RIMD）、 大阪大学生物工学国際交流センター（International Center for Biotechnology : ICB）、 （株）医学生物学研究所（Medical and Biological Laboratories, Co., Ltd. : MBL）</p> <p>他の関連協力：（独）科学技術振興機構（Japan Science and Technology Agency : JST）</p>
<p>1 - 1 協力の背景と概要</p> <p>デング熱やインフルエンザ等の感染症は、人口規模が大きい東南アジア地域に多く見られ、この地域から感染が国境を越えて拡大することが懸念されている。また、タイ王国（以下、「タイ」と記す）においては、2006年に大規模なボツリヌス中毒症が発生したこともあり、これらの感染症は疫学的重要性が高いことから、東南アジア地域で主導的立場にあるタイにおいて新規治療製剤を開発する意義が高まっている。</p> <p>かかる状況の下、タイ政府はわが国政府に対して、デングウイルス感染症を中心とした重要感染症の治療製剤の開発を通じた、タイの研究能力強化を目的とした技術協力プロジェクトの実施を要請した。これに対しJICAは、「地球規模課題対応国際科学技術協力事業」（Science and Technology Research Partnership for Sustainable Development : 以下、SATREPS）の枠組みの下、保健省医科学局タイ国立衛生研究所（以下、NIH）及びマヒドン大学熱帯医学部（以下、FTM）、同理学部（以下、FS）をタイ側研究機関カウンターパート機関、大阪大学微生物病研究所（以下、RIMD）、同生物工学国際交流センター（以下、ICB）及び（株）医学生物学研究所（以下、MBL）を日本側研究機関として2009年7月15日から4年間の予定で「(科学技術) デング感染症等治療製剤研究開発プロジェクト」（以下、本事業）を開始し、これまでに1名のJICA専門家（業務調整）の長期派遣と複数回にわたる日本人研究者の短期派遣が行われている。</p> <p>1 - 2 協力内容</p> <p>(1) プロジェクト目標</p> <p>共同研究を通じて、感染症、特にデング出血熱に対する治療薬に関するタイ研究機関の研究開発能力が向上する。</p>	

(2) 成 果

- 1) タイ人及び日本人研究者が協働し、デング出血熱、インフルエンザ、ボツリヌス中毒症を対象とするヒト型単クローン抗体 (Monoclonal Antibody : MAb) が作製され、有効性・安全性評価が実施される。
- 2) タイ人及び日本人研究者が協働し、デング出血熱に対して有効な、植物及び昆虫由来細菌を含むタイ原産微生物からの新規機能物質が探索され、有効性・安全性評価が実施される。
- 3) 生物製剤等の研究体制及び薬事対応体制が整備される。

(3) 投入 (レビュー時点)

日本側 :

専門家派遣 : 長期専門家1名 (業務調整) 及び研究者 (延べ109名、派遣人月合計 : 24.5M/M)

機材供与 : 安全キャビネット、高速液体クロマトグラフィー、蛍光顕微鏡等 (総額 : 1億9,043万6,000円)

在外事業強化費 : 2,389万円

試薬・消耗品等購入費 : 746万4,000円

研修員受入れ : 延べ人数17名 / 延べ期間330日/人

相手国側 :

カウンターパート配置 : 45名 [医科学局 (Department of Medical Science : 以下、DMSc) : 1名、NIH : 27名、マヒドン大学 (Mahidol University : 以下、MU) : 17名]

土地・施設提供 : プロジェクト事務スペース及び研究スペース (NIH及びMU内)、FTM内実験室スペースの改修

ローカルコスト負担 : 630万バーツ (DMSc/NIH : 579万1,000バーツ、MU : 50万8,000バーツ)

2 . 評価調査団の概要

調査者	団長・総括	牛尾 光宏	JICA人間開発部 技術審議役
	協力企画	阿部 将典	JICA人間開発部保健第二グループ保健第三課 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
	感染症対策	倉田 毅	SATREPS JST研究主幹 (国際医療福祉大学塩谷病院 教授) (オブザーバー)
	感染症対策	山西 弘一	SATREPS プログラム推進委員 ((独) 医薬基盤研究所 理事長) (オブザーバー)
	計画・評価	佐藤 雅之	JST地球規模課題国際協力室 参事役・地球規模課題特命担当 (オブザーバー)
	計画・評価	発 正浩	JST地球規模課題国際協力室 主任調査員 (オブザーバー)
調査期間	2012年1月15日～2012年1月28日		評価種類 : 中間レビュー

3 . 評価結果の概要

3 - 1 実績の確認

(1) 成果1

デングウイルス、インフルエンザウイルス、ボツリヌス毒素に対するヒト型単クローン抗体の作製を目標に掲げて進めてきたが、特にデングウイルスに対するものを中心課題と

して、タイ側のDMSとFTMが同じ研究課題を担当する形をとった。その結果、ほとんどのエフォートをこの研究課題に絞ったFTMで、効率良くヒト型単クローン抗体が作製された。デングウイルスに関しては得られた単クローン抗体の活性も十分に高い（1～4型デングウイルスのいずれも中和できるもの）のものであり、現在米国へ特許の仮申請中であり、論文としても国際誌へ投稿中である。

また、日本側でインフルエンザA型（2009H1N1）及びB型に対して中和活性を示す単クローン抗体が数株作製され、前者の課題に関しては現在論文投稿中、後者の課題に関しては特許申請書及び論文作成中である。

一方、NIHでは、デングウイルス以外にも、インフルエンザウイルス、ボツリヌス毒素と、幅広い分野のヒト型単クローン抗体の作製をめざした。当初、研究用機器のセットアップに時間を要し、さらにボツリヌスについてはタイ側の倫理委員会の承認が得られず、またデングウイルスに対するヒト型単クローン抗体作製研究においても、タイ側倫理委員会の承認に約1年半を要したことから、有望なヒト型単クローン抗体取得に関し、MUに後れをとっていた。しかしながら、最近抗体作成作業が加速し、中間レビュー時点において、FTMと同程度の成果が得られている。他方、ボツリヌス毒素に対するヒト型単クローン抗体作成に関しては、これまでに有望な抗体が1種類（A型）のみ同定されるにとどまっているが、今後1年間を目途にB型も含むそれぞれ2種類以上の抗体を同定できる見込みがあり、タイでの主要な血清型であるA型、B型両方に対して強力な中和活性が見込まれる「抗体カクテル」を作製し、中和力価測定をプロジェクト終了時まで実施できる見込みである。

(2) 成果2

FSで収集しているタイ原産の植物、昆虫、土壌からの微生物を対象に、抗デングウイルス活性を示す新規機能物質の探索を目標に掲げ、FSがICBと連携してサンプル調整とHPLC（高速クロマトグラフィー）分画による精製を担当している。ウイルスを用いたスクリーニングと評価（バイオアッセイ）は、まずRIMDで実験手技を確立し、その技術を用いたバイオアッセイを、NIH及びFTMが担当する形で進められた。その後、両施設間のデータの一致性の問題が生じ、より信頼性の高いNIHでのみ、バイオアッセイを実施することが日本-タイ間で合意されている。中間レビュー時点においてはNIHのバイオアッセイ担当部門で作業過負荷等の問題は認められていない。

これまでにいくつかのHPLCにより有望な粗抽分画が分離されており、今後、そのHPLC分画精製を更に重ね、化合物の同定を急ぎ、その評価をin vivoで行う予定である。HPLC分画による精製が予定どおり進めば、プロジェクト期間内に成果2に関する指標の達成の観点から一定の成果が得られると見込まれる。

(3) 成果3

薬事対応体制整備としてのSOP（Standard Operating Procedures：標準操作手順書）作成に関しては、実験プロトコルの標準化までにさまざまな条件検討等を実施する必要がある、必ずしもすべての実験段階に適用させることはできない。しかしながら、確立された実験プロトコルに関してはSOPが作成され、必要に応じてタイ人及び日本人研究者の協議の下、改訂も行われている。また、SOP作成は将来のタイ側による前臨床試験実施において求められるGLP（Good Laboratory Practice：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準）のコンプライアンスの側面も有していたが、GLP施設基準等の条件から製薬企業等の外部リソースの協力を求めることが妥当として検討されている。したがって、SOP作成の必然性は下がったものの、実験結果の質の担保や新規技術の移転の観点から、本事業におけるSOP作成自体の意義が損なわれたわけではない。

また、研究実施体制整備に関しては、日本側専門家とタイ側カウンターパート間におい

て進捗や成果達成状況の確認は作業部会や進捗報告書等を通じて頻繁に行われており、順調に指標が達成されている。

(4) プロジェクト目標

ヒト型単クローン抗体に関して、*in vitro*でさまざまな型のデングウイルスを効率よく中和できるもの、また、インフルエンザウイルスを効率よく中和できるものが複数、既に得られている。デングウイルスに関してはサルを用いた*in vivo*評価を、インフルエンザウイルスに関してはマウスを用いた*in vivo*評価（一部は終了）を実施し、プロジェクト期間終了までに最終候補が得られると見込まれる。また、これらの実験を予定どおり進めるとともに、予防・治療目的の抗体医薬（品）開発に向けてのアピールを製薬企業等に行い、興味を示す企業との具体的な開発連携への道筋をつける予定である。

このように、デングウイルス、インフルエンザウイルスの研究活動に関しては、中間レビュー時点において順調に計画どおり進捗していると考えられる。一方、ボツリヌス毒素に対するヒト型単クローン抗体の作製は日本-タイ双方合意の下、日本で実施しているが、まだ1株のみの中和活性陽性単クローン抗体作製にとどまっている。今後、プロジェクト期間終了までに有望な候補を得るために、更に取り組みを強化する必要がある。また、抗デングウイルス機能物質の探索はいくつかの有望な粗抽出物が認められているが、まだ最終の化合物発見に至っておらず、こちらも少なくとも2~3の化合物の同定に至るよう取り組みを強化する必要がある。

このように、指標の達成度の観点からは、研究事業の特性によりプロジェクト期間内に期待される研究成果の創出を保証できるものではないものの、研究活動はおおむね順調に進捗しており、特に本事業の中心的な研究成果となるデングウイルスに対するヒト型単クローン抗体の作製については、プロジェクト終了までに何らかの将来の社会実装につながる研究成果が得られることが期待される。また、カウンターパート機関への技術移転や研究機器整備の観点からも一定の成果が得られている。

3 - 2 評価結果の要約

(1) 妥当性

以下に示す理由から、プロジェクトの妥当性は中間レビュー時点でも高く維持されている。

2008年12月に実施された事前評価で確認されたタイ国保健政策、ターゲットグループのニーズ及び日本の援助方針とプロジェクト目標の一致性に関して、本プロジェクトの妥当性を損なうような援助方針の変更等は実施されておらず、その一致性は中間レビュー時点においても維持されている。

また、近年の感染症対策に係る医薬品開発の国際的な動向として、予防対策のためのワクチン開発に加え、治療剤開発が活発に行われている。本事業ではデングウイルス、インフルエンザウイルス及びボツリヌス毒素に対して、それぞれ広域な中和活性を有するヒト型単クローン抗体の作製をめざしており、特異性が高く（目的とする薬効が得られやすい）毒性の低い「抗体医薬（品）」は将来的な感染症薬物治療に大きな正のインパクトが見込まれる。しかしながら、抗体医薬による治療は、コスト面での困難さが当初より想定されている。これに対し、本事業では研究の一環として植物バイオテクノロジーを応用した単クローン抗体の大量生産技術開発も進められており、将来的な工業製品としてのコストダウンに向けた取り組みも行われている。

(2) 有効性

以下の理由から、中間レビュー時点でのプロジェクトの有効性は高いと考えられる。

対象病原体や研究グループに進捗の差が認められるものの、プロジェクトの研究活動は作業工程表（Plan of Operation : PO）に従っておおむね順調に進捗しており、中間レビュー時点での研究成果としてはおおむね妥当であると考えられる。特に、本事業の主要な対象疾患であるデングウイルスに対するヒト型単クローン抗体の作製においては、これまでにNIH、FTMの両方から多くの抗体が作製されており、プロジェクト期間内に最終候補物質の特定がなされること（プロジェクト目標に対する指標の達成）が見込まれる。インフルエンザウイルスやボツリヌス毒素に対するヒト型単クローン抗体作製に関しても、プロジェクト期間内に一定の成果が得られることが予測される。さらに、研究成果を創出するのに必要な技術移転もおおむね順調と考えられ、また、研究活動実施に必要な研究機器や実施体制もおおむね整備されたため、人材育成や組織機能強化の観点からもプロジェクト期間内にその目標を達成することが見込まれる。他方、デングウイルスに対する新規機能物質の検索も、若干の遅れも認められるもののおおむね順調に進捗しており、プロジェクト期間内に一定の成果が見込まれる。とはいえ、スクリーニングと新規機能物質の同定という研究目的の特性から、プロジェクト期間終了までに前臨床試験に供するだけの有効性と安全性を備えた候補化合物の同定が保証されるわけではない。

このように、学術的観点からの本事業の有効性は中間レビュー時に確認されたが、人材育成や組織能力強化の観点からも、これらの研究実施を通じて研究者は多くの知識、技能を獲得しており、それに伴って必要な研究機器も整備されたことから、期間内にプロジェクト目標が達成される見込みは一定程度あるものと考えられる。

(3) 効率性

プロジェクトの効率性は中程度と考えられる。

研究活動を含むプロジェクト全体のモニタリング活動として、日本側研究代表者が約1カ月に1回の頻度でタイ側研究機関を訪問し、タイ側研究者並びにタイ滞在中の日本人研究者、業務調整員（JICA専門家）と密接な協議を行っている。事務的なプロジェクト運営管理に関しては、業務調整員が頻繁にタイ側研究機関を巡回し、タイ側プロジェクト・コーディネーターや研究グループリーダー等との事務運営に関するやり取りを継続している。また、成果3に規定されるプロジェクト活動に従い、隔月の作業部会や年2回のScientific Meeting、各研究者に課せられる毎月の進捗報告書提出などを通じた研究の進捗管理も適切に実施されていることから、共同研究事業並びにJICA技術協力プロジェクトとしての両面での運営管理はおおむね適切に実施されていると考えられる。

他方、以下のような予期されない外部要因によりプロジェクト活動の効率的な実施に大きな負の影響が生じている。

- ① 研究機器等の調達手続きが大幅に遅れ、実際のセットアップまでにおおよそ1年を要した。
- ② 倫理委員会の承認が得られず、ボツリヌス毒素に対するヒト型単クローン抗体作製のタイでの実施が困難になった。
- ③ NIHでのデングウイルスに対するヒト型単クローン抗体作製研究に対する倫理委員会の承認取得に約1年半を要し、本格的な研究活動の開始が大幅に遅延した。

これらの外部要因により本事業の効率性は阻害されたものの、日本-タイ双方の研究者、業務調整員の努力により、中間レビュー時点においてプロジェクト成果達成への致命的な影響は生じていない。

(4) インパクト

プロジェクトの実施によって、以下に示す正負のインパクトが確認または期待されている。

前臨床試験実施施設はGLP適合施設としての適格性認定を受ける必要があるが、その実施にはより専門的なノウハウが必要であるため、NIH及びFTMが施設認定を受ける取り組みを行うのではなく、製薬企業により実施されるものと想定している。実際に、本事業では Dengue ウイルスに対するヒト型単クローン抗体について、製薬企業との協議を準備している段階である。このことにより、本事業で臨床現場での使用が見込める程度の有効性、安全性をもった最終候補物質が同定されれば、将来、前臨床試験が実施されることが見込まれる。

インフルエンザウイルスやボツリヌス毒素についても同様のことがいえるが、前臨床試験やその後の臨床試験を実施しても、必ずしも医薬品として承認が保証されたものではない。特にインフルエンザウイルスに対するヒト型単クローン抗体については、世界中の研究機関、巨大製薬企業がインフルエンザ感染に対する抗体医薬開発を加速させており、現在臨床試験が実施されているものもある。したがって、本事業で作製するインフルエンザウイルス活性を有するヒト型単クローン抗体について実際の医薬品開発が行われるためには、季節性インフルエンザにも中和活性を示す広域スペクトラムである必要性に加えて、上述の製薬企業等の開発している抗体医薬や既存の抗ウイルス薬に対しても競争力のあるレベルのものである必要がある。他方、ボツリヌス毒素に対するヒト型単クローン抗体は、その毒素に遺伝的多様性が少ないことから、抗体カクテルにより中和活性の強い候補が作製される見込みがあり、抗体医薬開発が実現すれば、新規治療法としての選択肢として、またバイオテロ対策としても世界的なインパクトが予想される。

(5) 持続性

プロジェクトの持続性は中間レビュー時点において一定程度見込まれる。

タイ国における Dengue 熱、インフルエンザ、ボツリヌス中毒症対策の政策的重要性は維持されており、本事業終了後も継続することが見込まれる。

医薬品開発には莫大な時間と費用を要し、医薬品としての承認のために必要な前臨床試験、臨床試験の実施はGLP、GCP（Good Clinical Practice：医薬品の臨床試験の実施基準）に準拠して適切に実施される必要があることから、本事業の実施機関単独で開発を進めることは財政的にも技術的にも困難である。したがって、本事業では製薬企業の下で開発を進めることを想定しており、また、必須であるとも考えられる。本事業では既に製薬企業との連携に向けた準備を開始しており、それが実現すれば本事業の財政的、技術的な自立性は見込まれる。しかしながら、同時に、製薬企業での医薬品開発に見合うだけの有効性、安全性をもったヒト型単クローン抗体最終候補物質の作製が求められる。したがって、本事業では有効性、安全性の評価が進められるが、将来の前臨床試験に向けて、必要十分な基礎データをそろえておくことが求められる。

本事業を通じてヒト型単クローン抗体や新規機能物質検索に係る多くの技術が移転されることが見込まれている。また、本事業を通じて多くの研究機材が整備されたことから、ある程度確立された技術に関しては技術的持続性が一定程度得られるものと見込まれる。しかしながら、独自の新規技術開発や高度な研究手法の技術習得には、一般的にも多くの時間と継続的なトレーニングが必要である。このような能力は一朝一夕に獲得することは困難であるが、残されたプロジェクト期間では、本件を念頭に置いたより一層の技術移転が継続されることが望まれる。

3 - 3 効果発現に貢献した要因

(1) 計画内容に関すること

FTMは、本事業の研究のために専用の実験室の確保と改修を行い、効率的な実験の実施に貢献している。

(2) 実施プロセスに関すること

知識や未経験の技術習得に意欲をもった若手研究者や大学院生の巻き込みを促進した結果、タイ研究機関による研究活動への熱心なコミットメントが示され、研究活動の促進に大きく貢献した。

3 - 4 問題点及び問題を惹起した要因

(1) 計画内容に関すること

- ① プロジェクト・デザイン・マトリックス (Project Design Matrix : PDM) に規定されている前提条件として、「患者検体からのヒト型単クローン抗体作製を含めた研究に対し、倫理委員会からの承認が得られる」ことが設定されている。しかしながら、NIHでのデングウイルスに対するヒト型単クローン抗体作製に関する研究に対して、倫理委員会からの承認にプロジェクト開始後、約1年半を要している。これによりNIHでの研究活動開始が大幅に遅れ、研究活動の円滑な開始に負の影響を及ぼす結果となった。
- ② ボツリヌス毒素に対するヒト型単クローン抗体作製に係る研究について、プロジェクト開始後、タイ食品医薬品局 (Food and Drug Administration : FDA) 並びにDMScにおける倫理委員会の承認が得られる見込みがないことが判明し、それに伴って、具体的な研究実施方法として、トキソイドを接種した日本人研究者を健常ボランティアとしてボツリヌス毒素に対する抗体を採取し、日本の研究機関でヒト型単クローン抗体を作製、作製されたヒト型単クローン抗体をタイに持ち込んで、タイで分離されたボツリヌス毒素を用いて特異性のスクリーニングや中和力価測定を行うことで研究を継続することとなった。

(2) 実施プロセスに関すること

プロジェクトの開始当初、プロジェクトで実施する研究活動を行うのに必要な研究機器等の調達に想定以上の時間を要し、十分な研究機器がタイ研究機関に導入されたのはプロジェクト開始からおおよそ1年後となり、タイでの研究活動の円滑な導入に負の影響を及ぼす結果となっている。実際の調達準備は業務調整員がタイ着任後に直ちに開始されたが、入札や通関手続き等の最終的な購入手続きに想定以上の時間を要したことが一因であると考えられる。

3 - 5 結 論

各研究グループや研究課題によって進捗の差はあるものの、中間レビュー時点でのプロジェクトの全体的な到達点としてはおおむね妥当なレベルでの進捗が得られていると考えられる。既に特許申請が考慮されるような研究成果も得られており、プロジェクト期間終了までには、その目標が達成されることが一定程度見込まれる。しかしながら、各研究課題について、将来的な前臨床試験の実施を見据えた詳細な到達目標を設定する必要がある。

これまでの本事業の活動実績や成果、周辺情報に基づいたレビュー結果としては、中間レビュー時点における本事業の妥当性は維持されており、研究成果創出の観点からおおむね有効性も高いと評価される。いくつかの外部条件により研究活動の進捗に影響が生じたため効率性は中程度と評価されたが、本事業の将来的なインパクトも一定程度見込まれている。持続性に関しては現時点では確定し得ないいくつかの要素が存在するが、総合的には一定程度の持続性が見込まれる。

3 - 6 提言 (当該プロジェクトに関する具体的な措置、提案、助言)

- ① プロジェクトは、各研究課題についてこれまでの進捗や最終候補物質に対する将来の前臨床試験実施の必要性について期間終了までのプロジェクト目標をより確かにするために、

各研究課題についてプロジェクト期間内での最終到達点（論文等の成果物を含む）について詳細な検討を開始すること。

- ② プロジェクトは、特に新規技術導入の際には、その技術定着に向けて各研究グループにおける日本人研究者による更なる技術指導や日本-タイ研究者間のコミュニケーションの更なる強化など、その技術定着に向けて適切な取り組みを行うこと。
- ③ 独自の新規技術開発や本プロジェクトで必要となる高度な研究手法の技術習得には、多くの時間と継続的なトレーニングが必要であるため、プロジェクトは本件を念頭に置いて一層の技術移転、技術交流を継続すること。
- ④ 将来の臨床応用できる医薬品として最終候補を作製するというプロジェクト目標は、本プロジェクトの重要なゴールとして維持されるものである。
- ⑤ 本事業を通じて得られる最終候補物質の前臨床試験は、プロジェクト終了後にGLPに適合した企業もしくは団体の下で実施されることが求められることから、プロジェクトは、本事業のタイ側実施機関での薬事対応体制の整備に係るPDMに示される活動3-5及び活動3-6の削除を検討すること。
- ⑥ PDM version 2に示される成果2について、実際の研究環境に従って修正し、PDM version 3に反映すること。
- ⑦ ボツリヌス毒素に対するヒト型単クローン抗体作製に関する研究活動について、中間レビューまでに実施体制の修正が行われている。プロジェクトは、タイ-日本の合意内容、現実の研究活動環境を踏まえ、PDM version 2をPDM version 3として修正すること。

3 - 7 教訓（当該プロジェクトから導き出された他の類似プロジェクトの発掘・形成、実施、運営管理に参考となる事柄）

SATREPS事業では研究機器や各種消耗品、試薬などの調達品目が通常のJICA技術協力プロジェクトに比して圧倒的に多く、多くの手続きを要する本邦調達となる品目も多い。特にSATREPS事業においては、プロジェクト開始後に速やかに研究活動を開始できるような配慮が必要である。

Evaluation Summary

1 . Outline of the Project	
Country: The Kingdom of Thailand	Project Title: The Project for Research and Development of Therapeutic Products against Infectious Diseases, especially Dengue Virus Infection
Issue/Sector: Healthcare and medical treatment	Cooperation Scheme: Technical Cooperation Project (under the scheme of “Science and Technology Research Partnership for Sustainable Development: SATREPS”)
Division in charge: Health Division 2, Health Group 3, Human Development Department	Total Cost : 0.40 billion JPY
Period of Cooperation	(R/D): 24/July/2010-14/July/2013
	Partner Country’s Implementing Organization: National Institute of Health, Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health Faculty of Tropical Medicine and Faculty of Science, Mahidol University
	Supporting Organization in Japan: Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University International Center for Biotechnology, Osaka University Medical & Biological Laboratories, Co., Ltd.
	Other Related Projects: Japan Science and Technology Agency (JST)
1 - 1 Background of the Project	
<p>Infectious diseases, including dengue fever and other important infectious diseases such as influenza, are more common in Southeast Asia, and there is an international growing concern over pandemic of these infectious diseases from the region. In addition, a large-scale outbreak of botulism was observed in the Kingdom of Thailand (hereinafter referred to as “<i>Thailand</i>”) in 2006; and thus, as is obvious that the importance of these infectious diseases is high in the Kingdom of Thailand, it is of great significance to develop novel therapeutic products in Thailand assuming leading role in the Southeast Asia.</p> <p>Under these circumstances, the Government of Thailand requested the Government of Japan to implement the technical cooperation for enhancement of research competency of Thai research institutes through the development of therapeutic products against those infectious diseases. On the basis of the request from the Government of Thailand, JICA, under the framework of “<i>Science and Technology Research Partnership for Sustainable Development</i>” (hereinafter referred to as “<i>SATREPS</i>”) launched the four-year technical cooperation project entitled “<i>Research and Development of Therapeutic Products against Infectious Diseases, especially Dengue Virus Infection</i>” (hereinafter referred to as “<i>the Project</i>”) on July 15, 2009 under the implementation structure consisting of the National Institute of Health (hereinafter referred to as “<i>NIH</i>”), Department of Medical Science (hereinafter referred to as “<i>DMSc</i>”), the Ministry of Public Health and Faculty of Tropical Medicine (hereinafter referred to as “<i>FTM</i>”) and Faculty of Science (hereinafter referred to as “<i>FS</i>”), Mahidol University (hereinafter referred to as “<i>MU</i>”) as counterpart research institutes from Thai side, and Research Institute for Microbial Diseases (hereinafter referred to as “<i>RIMD</i>”) and International Center for Biotechnology (hereinafter referred to as “<i>ICB</i>”), Osaka University (hereinafter referred to as “<i>OU</i>”) and Medical & Biological Laboratories, Co., Ltd. as research institutes from Japanese side, and one (1) long-term JICA Experts (Project Coordinator) and a number of short-term Japanese researchers are dispatched so far.</p>	

1 - 2 Project Overview

(1) Project Purpose

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

(2) Outputs

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

(3) Input (as of the Review)

Japanese Side

Dispatch of JICA Experts : Long-term Expert: a Project Coordinator and a total of 109 researchers (Total Duration: 24.5M/M)

Provided Equipment : Safety Cabinets, High Performance Liquid Chromatography, Fluorescence Microscopes, etc. (Total Cost : JPY190,435,710)

Overseas Activities Costs : JPY 23,890,593

Costs for Carrying Equipment with JICA Experts: JPY 7,464,196

Training in Japan : 17 researchers (A total of 434 days/person)

Thai Side

Counterparts : 45 personnel (1 from DMSc, 27 from NIH and 17 from MU)

Land and Facilities : Office and research spaces in NIH and MU, and Renovation of the laboratory space in Faculty of Tropical Medicine, MU

Local Cost : THB 6,299,640 (THB 5,791,350 from DMSc/NIH and THB 508,290 from MU)

2 . Terminal Evaluation Team

Members	Dr. Mitsuhiro USHIO	Leader	Executive Technical Advisor to the Director General, Human Development Department, JICA
	Mr. Masanori ABE	Cooperation Planning	Program Officer, Health Division 3, Health Group 2, Human Development Department, JICA
	Dr. Yoichi INOUE	Evaluation and Analysis:	Senior Consultant, Consulting Division, Japan Development Service Co., Ltd.
	Prof. Takeshi KURATA	Infectious Disease Control	Program Officer of JST - SATREPS Professor, International University of Health and Welfare, Shioya Hospital (Observer)
	Dr. Koichi YAMANISHI	Infectious Disease Control	Program Committee of JST - SATREPS Director General, National Institute of Biomedical Innovation (Observer)
	Mr. Masayuki SATO	Planning and Evaluation	Director for Special Missions, Research Partnership for Sustainable Development Division, JST
	Dr. Masahiro HATSU	Planning and Evaluation	Senior Staff, Research Partnership for Sustainable Development Division, JST

Period of Evaluation	January 15, 2012 – January 28, 2012	Study Type: Mid-term Review
----------------------	-------------------------------------	-----------------------------

3 . Summary of Evaluation Results

3 - 1 Achievements

(1) Output 1

The Project intended to prepare potential candidates for future biopharmaceuticals against dengue virus, influenza virus and botulinum toxin, especially dengue virus, as a major outcome of the Project; and thus the implementing research groups were set both at NIH and MU in a research theme. As a result, since MU where their working effort was focused on the development of MAb against dengue virus has made a good outcome sufficiently in preparing MAb with sufficient anti- dengue activity for all four (4) serotypes of dengue virus. And it is worth to note that the MAb was under the caveat for patent filings in the United States of America; and simultaneously a research paper has been submitted to the international scientific journal with peer review.

As for the research subject of Influenza virus, several potential MAb with type A-specific and type B-specific antiviral activities was prepared in the Japanese side as of the time of the Mid-term Review; and a research paper with regard to influenza A virus is currently under peer review by a international scientific journal, and research results in MAb with type-B specific antiviral activity is under the preparation for submission of paper and for filing international patent application.

Meanwhile, NIH has wider research subjects of influenza virus and botulinum toxin in addition to dengue virus. Unexpected external factors negatively affected to the progress of research activities with regard to research themes such as dengue virus as well as botulinum toxin; and as a result, it took time than expected to prepare potential MAb for each anti-dengue activity, and lagged behind FTM-MU in the progress. However, the screening of MAb with anti-dengue activity for all the four (4) serotypes was significantly proceeded recently; and the progress at NIH can be regarded to be almost equal to that at FTM-MU. On the other hand, only one (1) human MAb with anti-type A botulinum toxin activity was identified as of the Mid-term Review; however, it is expected that two (2) for each serotypes of A and B be identified with in one year. Consequently, experiments with regard to titration of neutralization for “antibody cocktail” with strong neutralization activity for both type A and B (prevalent in Thailand) are anticipated to be conducted at NIH by the end of the project period.

(2) Output 2

The Project intended to discover novel bioactive compounds from Thai natural microorganisms including plant-, insect- and soil-derived bacteria of FS-MU’s possession; and the FS-MU was assigned to sample preparation and purification of chemical compounds by HPLC fractionation techniques in collaboration with ICB-OU. Experimental protocols for screening and evaluation (bioassay) using dengue virus were firstly established at RIMD-OU, and the protocol was introduced at NIH as well as FTM-MU. Afterward, there happened an issue with regard to consistency of data from FTM-MU and NIH; and as a result, The Japanese and the Thai sides mutually agreed that bioassay be conducted at NIH with rather reliability to a certain extent. Fortunately, consequent new problems such as work overload at NIH haven’t been observed as of the time of the Mid-term Review.

As of the time of the Mid-term Review, several potential crude extract was fractionated. And the Project is planning to accelerate the operation for the identification of potential compound(s) and consequent in vivo testing. If the planned research activities were proceeding without any major unexpected troubles, it is anticipated to have research outcomes in terms of the fulfillment of OVI for Output 2 at a certain level by the end of the project period.

(3) Output 3

With regard to the development of SOPs as the system consolidation of pharmaceutical affairs for bioproducts, SOPs can't be applied for all the level of experiments since various trials are required for the standardization of experimental protocol. Nevertheless, SOPs were developed for the established protocols and modified as needed basis under the close discussions amongst Thai and Japanese researchers. Meanwhile, the development of SOPs has an aspect of GLP compliance under the anticipation of the implementation of pre-clinical trials by Thai side after the end of the Project; however, the significance of SOPs won't be detracted from the perspectives of quality assurance of research results as well as technical transfer of novel technologies.

As for the streamlining of research systems, progress of research activities and consequent outcome were monitored and for which information was shared amongst Thai and Japanese researchers through the Working Group Meetings and progress reports submitted by both Thai and Japanese researchers regularly; and thus, the OVI's for Output 3 are fulfilled steadily.

(4) Project Purpose

The Project has already obtained human MAb with broad and strong neutralizing activities for each target pathogen of dengue virus and influenza virus in in vitro testing by the time of the Mid-term Review. After the Mid-term Review, the Project is supposed to proceed with in vitro evaluation using monkeys and in vitro evaluation using mice (partially completed) for MAb against dengue virus and influenza virus, respectively; and it is highly anticipated that final candidates for these viruses be obtained by the end of the project period. And in parallel with the research activities planned in the remaining project period, the Project will try to pave the way for practical collaboration with pharmaceutical companies for the development of preventive and/or therapeutic antibodies by appealing human MAb with high anti-dengue activity for all four serotypes. As has been described above, it is considered that the research activities with regard to dengue virus and influenza virus have steadily proceeded in line with the PO as of the time of the Mid-term Review. Meanwhile, preparation of human MAb against botulinum toxin is conducted only in Japan under the mutual agreement between the Thai and the Japanese sides, only one (1) MAb with ant-botulinum toxin activity was obtained as of the time of the Mid-term Review; and thus it is desired for the Project to reinforce the efforts to accelerate the research activities regarding botulinum toxin. Moreover, several potential crude extracts containing unknown bioactive compounds with anti-dengue activity were obtained by screening microorganisms native to Thailand, but active compound(s) haven't been identified. Therefore, it is required for the Project to reinforce the efforts to conduct further purification in order to determine at least 2 or more novel bioactive compounds by the end of the project period.

As has been described above, it can't be guaranteed to generate expected research outcome due to the nature of "research project" from the aspect of the achievement and fulfillment of OVI's; nevertheless, progress of the project (research) activities has been made gains properly. Thus, it is expected that fruit of research that can be practically used for an option of the treatment against the target infectious diseases, especially for the development of human MAb with anti-dengue activities (major research subject in the Project), in the future. Furthermore, a certain improvements were observed from the aspects of technical transfer and setup of fundamental research infrastructure by the time of the Mid-term Review.

3 - 2 Summary of Evaluation Results

(1) Relevance

The relevance of the Project is highly maintained as of the time of the Mid-term Review

With regard to the consistencies of the consistency of the Project Purpose with the Thai Health Policies,

the needs of the target groups and Japan's Aid Policies that were confirmed at the Ex-ante Evaluation of the Project in December 2008, there wasn't any alteration of the Thai health policies as well as the needs so as to undermine the relevance of the Project, that is to say, the consistencies are being maintained at the time of the Mid-term Review.

Meanwhile, in the recent decade, an international trend in the development of pharmaceuticals in the area of infectious diseases shows that the development of curative medicines that gives a substantial response are accelerate in addition to the development of preventive medicines such as vaccine preparation. To this, the Project is attempting to prepare human MAb with broad spectrum neutralizing activity for respective dengue virus, influenza virus and botulinum toxin. Since the 'therapeutic antibodies' with high specificity and less toxicity for those infectious diseases will provide a positive impact on future medical treatment in infectious disease control. Nevertheless, difficulties from aspect of cost burden are assumed from the beginning of the Project. In response to this, the Project has been working for the development of MAb mass production techniques using phytobiotechnology as a part of research activities of the Project for cost reduction of manufacturing products.

(2) Effectiveness

The effectiveness of the Project is considered to be high at the time of the Mid-term Review.

Though the progress of the research activities differ in each research subject and/or research group, it is considered that overall progress as a project can be recognized as relevant at the time of the Mid-term Review. As for a number of the human MAb with anti- dengue activity were obtained at NIH as well as FTM-MU at the time of the Mid-term Review, and thus, it is anticipated for the Project to determine final candidate(s) (fulfillment of the OVI for the Project Purpose) by the end of the project period. With regard to preparation of MAb with anti-influenza virus and MAb with anti botulinum toxin as well, it is anticipated that the research outcomes would be obtained to some extent by the end of the project period. Moreover, since the progress in technical transfer with regard to knowledge and techniques necessary for the generation of research outcomes has proceeded at a good rate and setup of necessary equipment and implementation system for the research activities has almost been done, it is anticipated that the Project Purpose will be attained from the aspects of the human resource development as well as strengthening of organizational function. On the other hand, though the research activities with regard to the screening for novel bioactive compounds have proceeded at a good rate with a slight delay, the achievement of Output 2 can be anticipated to some extent by the end of the project period. Having said that, it can't be guaranteed that the candidate compound(s) with excellent efficacy and safety (tolerability) enough to conduct preclinical trial from the perspective of the nature of the research purpose of "Screening and Identification".

As aforementioned, effectiveness of the Project is confirmed not only from academic perspectives but also from a viewpoint of human resource development. Since the Thai researchers have acquired a lot of knowledge and techniques through the implementation of the Project, it is anticipated that the Project Purpose will be achieved within the project period to a certain degree.

(3) Efficiency

The efficiency of the Project is at an intermediate degree as of the time of the Mid-term Review, as several unexpected external factors negatively affected smooth implementation of research activities.

The Japanese Chief Advisor visited research institutes in Thailand at approximately one (1) month interval and had discussions and consultations closely with Thai researchers as the monitoring activities for the whole project matters, Japanese researcher(s) stationing in Thailand and a Project Coordinator (JICA Expert). As for the administrative management of the Project, the Project Coordinator has been circulating from institute to institute at short interval and continuing administrative dialogues. Moreover, by following the activities under Output 3 in the PDM, research activities are appropriately monitored

through the bi-monthly Working Group Meetings as well as and progress reports submitted by each researcher from both Thai and Japanese on a monthly basis. In this wise, it is considered that operational management, from the aspects of collaborative research project and JICA technical cooperation project, has been effectively done by the Project in general.

On the other hand, several unexpected external factors negatively affected for the smooth implementation of the Project activities. Details are as follows:

- 1) It took almost one (1) year for setting up equipment because of the delay of its procurement procedures;
- 2) It was revealed difficult to conduct experiments regarding the preparation of human MAb against botulinum toxin in Thailand; and
- 3) It took approximately one (1) year and a half for the Project to obtain the authorization of the research subject for preparation of human MAb against dengue virus at NIH, resulting in substantial delay in practical commencement of research activities for that.

These external factors caused several negative impacts on efficient implementation of the Project; however, those didn't fatally affected the achievement of Outputs of the Project at the time of the Mid-term Review thanks to great efforts from both Thai researchers and Japanese Experts.

(4) Impact

The following positive and/or negative impacts are confirmed and/or expected by the implementation of the Project.

Testing facilities for pre-clinical trials shall be accredited as GLP-compliant facilities by approved inspection authorities; but it isn't realistic for the project implementing institutes of NIH and/or MU to be GLP-complaint facilities. Moreover, specialized know-how is required for the proper implementation of pre-clinical trials in conformity to GLP; and thus, the project is anticipating that future pre-clinical trials will be conducted under the consignment of pharmaceutical enterprises after the end of the Project. In fact, the Project has started preparing for discussions with some pharmaceutical enterprises on candidate MAb with anti-dengue activity. As aforementioned, given that the final candidate(s) with excellent efficacy and safety deserving of future application in clinical practices, implementation of pre-clinical trial can be anticipated to some extent in the future.

The same holds true for MAb with anti-influenza activity and MAb with ant-botulinum toxin; however, implementation of pre-clinical or clinical trial doesn't always give endorsement to the approval of commercialized pharmaceuticals. Especially for the human MAb with anti-influenza virus activity, research institutes as well as giant pharmaceutical enterprises around the world are accelerating the development of 'therapeutic antibodies' against influenza viral infection, and several clinical trials are on going. Therefore, it is necessary for MAb with anti influenza virus activity prepared by the Project to be broad spectrum exerting neutralizing activity for seasonal influenza viruses, in addition to be competitive with other therapeutic antibodies developed by those pharmaceutical enterprises as well as existing antivirals. On the other hand, it is anticipated that a candidate 'antibody cocktail' with high efficacy with high neutralizing activity be prepared, since the toxin has limited genetic diversity of 4 types; and given that the development of MAb with botulinum toxin is realized, worldwide impacts on the provision of new treatment option as well as countermeasures against biological terrorism.

(5) Sustainability

A self-sustainability as well as a self-deployment of the benefits provided by the Project can be expected to some extent as of the time of the Mid-term Review.

As described in the " Relevance " section, political importance of countermeasures for dengue fever, influenza viral infection and botulism in Thailand are maintained, and it is assumed to be continued even after the end of the Project.

The development of novel pharmaceuticals takes a lot of time and costs, and pre-clinical and clinical trials necessary for the approval of novel pharmaceuticals should be done in conformity with GLP and GCP, respectively. Therefore, it is considered difficult for the Thai counterpart research institutes to continue the development work by self-help endeavor from technical and financial perspectives; and thus it is envisaged and necessary at the same time that pre-clinical trials of the final candidate(s) will be implemented under the consignment of pharmaceutical enterprises. The Project already has started preparing for discussions with some pharmaceutical enterprises for future collaboration; and given that the collaboration is realized, sustainability of the Project can be expected from financial and technical aspects. However, the Project should prepare the final candidate(s) of human MAb with sufficient efficacy and safety that meets requirements from pharmaceutical enterprises for drug development. Therefore, the Project should prepare necessary and sufficient data regarding its efficacy and safety for future implementation of pre-clinical trials.

On the other hand, it is anticipated that a lot of new technologies regarding preparation of human MAb and screening of novel bioactive compounds through the implementation of the Project. Moreover, sufficient amount of equipment for research activities have been set up through the Project. Thus, technical sustainability can be anticipated to some extent. However, it takes long time and requires a continuous training in order to acquire knowledge and skills for advanced research methods as well as a capability to develop novel technologies by self-help endeavor. Though such capacity building can't be obtained immediately, it is desired that the Project continue further technical transfer for the remaining project period in consideration of that.

3 - 3 Factors that promoted the attainment of the Project

(1) Concerning the project design

FTM-MU offered the research space dedicated to the Project and its renovation. That contributed to efficient implementation of experiments.

(2) Concerning the implementation process of the Project

Involvement of young researchers as well as graduate students with high motivation for acquisition of knowledge and skills for inexperienced technologies has substantially contributed to the acceleration of project research activities.

3 - 4 Factors that impeded the attainment of the Project

(1) Concerning the project design

1) “ *The approval is obtained by the ethical committee for the researches including the preparation of human MAb from patients' samples* ” was stipulated in the PDM as a pre-condition of the Project, which should be fulfilled before the official commencement of the Project. However, it took approximately one and a half years for the Project to obtain the authorization of the research subject for preparation of human MAb against dengue virus at NIH, resulting in substantial delay in practical commencement of research activities for that.

2) With regard to the preparation of human MAb against botulinum toxin, it was revealed that there was little possibility for obtaining authorizations from the Thai Food and Drug Administration as well as the Ethical Committee at DMSc after the practical commencement of the Project. Accordingly, both Japanese and Thai sides agreed by exchanging a minutes of meeting that Japanese researchers with botulinum immunity were regarded as healthy volunteers (sample donor), from which samples obtained were used for the preparation of human MAb at Japanese research institutes. Afterwards, The human MAb will be brought to Thailand and subject to experiments of screening for specificity and titration of neutralization using botulinum toxin isolated at Thailand.

(2) Concerning the implementation process of the Project

At the initial phase of the Project, it took a longer time of one (1) year than anticipated for the procurement of research instruments, consumables, etc. necessary for the commencement of research activities at Thai research institutes in spite of the fact that the Project Coordinator had started preparation for the procurement, and it caused a substantial delay in the smooth initiation of research activities. The delay can be attributed to the time-consuming paperwork of tender procedures and custom clearance as one of major causes.

3 - 5 Conclusions

Though there are differences in the progress of research activities in individual research subjects as well as research groups, it is considered that the overall progress and achievements can be recognized as appropriate at the time of the Mid-term Review. And the concrete research outcomes enough to file international patent applications are already obtained; and thus, it is anticipated that the achievement of the Project Purpose of the Project can be attained to some extent by the end of the project period. However, the Project should set a detailed goal for each research subject with due consideration of future implementation of pre-clinical trials for efficient implementation of project research activities.

As of the time of the Mid-term Review, review results of the Project on the basis of the performance of the project activities and its achievements as well as related information of the Project are as follows: the relevance of the Project is maintained, and the effectiveness is generally high from the perspective of generation of research outcomes. Though the efficiency is at an intermediate degree since several unexpected external factors affected negatively, positive impacts derived from the Project can be anticipated in the future. Though there are several perspectives for the sustainability, overall sustainability can be anticipated to some extent as of the time of the Mid-term Review

3 - 6 Recommendations

1. The Project should review the detailed goal(s) in each research subject with due consideration of the progresses made so far and the need for future implementation of pre-clinical trials of the final candidate(s).
2. The Project should take appropriate measures for the embeddedness of technology at the counterpart institutes in Thailand, especially for new technologies, by providing further technical supports by Japanese researchers and/or enhancing communication.
3. Given that it takes long time and require a continuous training in order to acquire knowledge and skills for advanced research methods as well as to acquire capability to develop novel technologies needed for the Project, the Project should take this fact into consideration and continue further technical transfer and exchange.
4. The objectives of the Project that the final candidates need to be developed as future pharmaceutical product(s) with clinical application remain an important goal.
5. Since it is envisaged that pre-clinical trials of the final candidate(s) will be implemented under the consignment of pharmaceutical enterprises, the Project should consider deleting the Activity 3-5 and Activity 3-6 from the latest PDM version 2. Since it is envisaged that pre-clinical trials of the final candidate(s) will be needed after the Project by an agency or group of individuals that are compliant to appropriate to GLP principles, the Project should consider deleting the Activity 3-5 and Activity 3-6 from PDM version 2.
6. Output 2 of the Project in the PDM version 2 should be updated to actual research environment and be reflected in the PDM version 3.
7. The implementation system has been modified in the research activities regarding the preparation of

human monoclonal antibody with anti-botulinum toxin. Thus, the Project should update the PDM version 2 into version 3 in accordance with the agreement between the Thai and the Japanese sides as to current research environment.

3 - 7 Lessons Learnt

The number of procurement items of research instruments, consumables, reagents in SATREPS projects and so on is essentially much high in comparison to that of usual JICA technical cooperation projects. Therefore, special attentions should be paid for procurement so that the projects, especially that in SATREPS, can project (research) activities immediately after the commencement of the projects.

第1章 中間レビューの概要

1-1 調査団派遣の経緯

デング熱やインフルエンザ等の感染症は、人口規模が大きい東南アジア地域に多く見られ、この地域から感染が国境を越えて拡大することが懸念されている。また、タイ王国（以下、「タイ」と記す）においては、2006年に大規模なボツリヌス中毒症が発生したこともあり、これらの感染症は疫学的重要性が高く、東南アジア地域で主導的立場にあるタイにおいて新規治療製剤を開発する意義が高まっている。

かかる状況の下、タイ政府はわが国政府に対して、デングウイルス感染症を中心とした重要感染症の治療製剤の開発を通じた、タイの研究能力強化を目的とした技術協力プロジェクトの実施を要請した。これに対しJICAは、「地球規模課題対応国際科学技術協力事業」（以下、SATREPS）の枠組みの下、保健省医科学局タイ国立衛生研究所（以下、NIH）及びマヒドン大学熱帯医学部（以下、FTM）、同理学部（以下、FS）をタイ側研究機関カウンターパート機関、大阪大学微生物病研究所（以下、RIMD）、同生物工学国際交流センター（以下、ICB）及び榊医学生物学研究所（以下、MBL）を日本側研究機関として2009年7月15日から4年間の予定で「(科学技術) デング感染症等治療製剤研究開発プロジェクト」（以下、本事業）を開始し、これまでに1名のJICA専門家（業務調整）の長期派遣と複数回にわたる日本人研究者の短期派遣が行われている。

今回の中間レビューでは、プロジェクト開始から2年6カ月が経過した本事業の活動内容、成果及びプロジェクト目標について評価5項目（妥当性、有効性、効率性、インパクト、自立発展性）に基づいてレビューし、プロジェクト後半の課題の確認及び今後の方向性について合意することを目的としている。

1-2 中間レビューの目的

中間レビューの目的は以下に示すとおりである。

- ① プロジェクト・デザイン・マトリックス（PDM） version 2（付属資料1）に基づいてプロジェクトの中間段階における進捗をレビューし、評価5項目の評価基準に従って評価時点でのプロジェクト成果を評価する。
- ② プロジェクトの成果及び目標に対する促進要因及び阻害要因を検討する。
- ③ 上記の分析結果に基づいてタイ側と共同で残りのプロジェクト期間での活動方針について協議する。
- ④ 今後のプロジェクト目標及び想定される上位目標¹の達成に向けた提言を行うとともに、必要に応じてPDMの見直しを行う。
- ⑤ 合同中間レビュー報告書に調査結果を取りまとめる。

1-3 合同レビュー調査団のメンバー

中間レビューは、JICA及び2名のタイ側評価委員と合同で実施した。合同レビューチームの構成は以下のとおりである。

なお、タイにおける現地調査には、SATREPSの枠組みのなかで日本国内での研究を支援してい

¹ SATREPSの枠組みでは、PDM上で上位目標は設定されない。

る（独）科学技術振興機構（以下、JST）はJICAの実施する中間レビュー調査と同時に4名の調査団をタイにおける現地調査に派遣し、独自の評価調査を行うとともに、専門的見地から研究活動に対する技術的な助言を行った。

<日本側>

担当業務	氏名	所属	現地派遣期間
団長・総括	牛尾 光宏	JICA人間開発部 技術審議役	1月19日～ 1月28日
協力企画	阿部 将典	JICA人間開発部保健第二グループ保健第三課 職員	1月19日～ 1月28日
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	1月15日～ 1月28日

<タイ側>

氏名	所属及び役職
Dr. Pathom Sawanpanyalert	保健省医科学局 副局長
Professor Dr. Pratap Singhasivanon	マヒドン大学熱帯医学部 学部長

<JSTメンバー>

担当業務	氏名	所属	現地派遣期間
感染症対策	倉田 毅	SATREPS JST研究主幹 (国際医療福祉大学塩谷病院 教授)(オブザーバー)	1月20日～ 1月24日
感染症対策	山西 弘一	SATREPS プログラム推進委員 (独)医薬基盤研究所 理事長)(オブザーバー)	1月22日～ 1月28日
計画・評価	佐藤 雅之	JST地球規模課題国際協力室 参事役・地球規模課題特命担当 (オブザーバー)	1月19日～ 1月27日
計画・評価	発 正浩	JST地球規模課題国際協力室 主任調査員 (オブザーバー)	1月19日～ 1月27日

評価調査は2012年1月15日から2012年1月28日に実施し、サイト視察、インタビュー、プロジェクト報告書等の関連文書レビューを実施した（付属資料2）。

1 - 4 プロジェクトの枠組み

活動1-3について、当初討議議事録（Record of Discussions : R/D）ではPDMの備考記載の条件を満たしたうえで実施するとしていたが、当該条件を満たすことが困難であるとタイ側が認める一方、当該活動に係る可能性を全否定しない形でのR/D上の記載の変更を求めるタイ側からの要望があり、JST関係者も交えてプロジェクトにおいて協議を行った結果、以下のとおり、備考の記載を変更することでタイ側及び日本側が合意し、2010年9月30日にR/Dの一部修正（PDM version 1から

version 2への変更)に係る署名・交換を行った(下線部が変更箇所)。

活動1-3備考	変更前 (PDM version 1)	変更後 (PDM version 2)
英 文	<p>Remarks :</p> <p>* These activities depend on the success of obtaining effective hybridomas.</p> <p>**The activities between brackets are to be carried out on the condition that 1) Thai Food and Drug Administration should approve the vaccination of toxoid vaccine to Thai researchers, 2) NIH establish the appropriate system for vaccination including informed consent, and that 3) research activity on botulinum toxin be approved by the ethical committee and the Joint Coordinating Committee of the Project.</p>	<p>Remarks :</p> <p>* These activities depend on the success of obtaining effective hybridomas.</p> <p>**The activities between brackets are to be carried out on the condition that <u>1) there is documented evidence showing from the Party/-ies concerned that researchers involved in the experiment(s) are properly immunized against botulinum toxin and that laboratory facilities to be used for the experiment meet applicable safety requirements , as applicable; and 2) the proposal for the experiment has been approved from the concerned committee (s) , as applicable.</u></p>
和文仮訳	<p>備考 :</p> <p>*これらの活動は有効なハイブリドーマの取得の成功いかんによる。</p> <p>**括弧内に示される活動は以下の条件の下で実施されるものとする: 1) タイ食品医薬品局がタイ研究者に対するボツリヌス毒素のワクチン接種を承認する。2) タイ国立衛生研究所がインフォームド・コンセントなど適切なシステムを確立する。3) ボツリヌス毒素に係る研究活動が倫理委員会及びプロジェクトの合同調整委員会(JCC)で承認される。</p>	<p>備考 :</p> <p>*これらの活動は有効なハイブリドーマの取得の成功いかんによる。</p> <p>**括弧内に示される活動は以下の条件の下で実施されるものとする: <u>1) 実験に関与する研究者が適切にボツリヌス毒素の免疫を獲得しており、同実験を行う実験施設は当てはまる安全要求を規定どおりに満たすことの文書証拠が関係機関に存在する。2) 実験プロポーザルが関連する委員会に規定どおりに承認されている。</u></p>

したがって、本中間レビューでは、以下のPDM version 2に基づき評価を行う。

PDM version 2 (2010年9月30日変更)

プロジェクト目標	共同研究を通じて、感染症、特にデング出血熱に対する治療薬に関するタイ研究機関の研究開発能力が向上する。
成 果	<p><u>成果1</u> タイ人及び日本人研究者が協働し、デング出血熱、インフルエンザ、ボツリヌス中毒症を対象とするヒト型単クローン抗体 (MAb) が作製され、有効性・安全性評価が実施される。</p> <p><u>成果2</u> タイ人及び日本人研究者が協働し、デング出血熱に対して有効な、植物及び昆虫由来細菌を含むタイ原産微生物からの新規機能物質が探索され、有効性・安全性評価が実施される。</p> <p><u>成果3</u> 生物製剤等の研究体制及び薬事対応体制が整備される。</p>

活 動	<p><u>活動1</u></p> <p>1-1. デングウイルス ヒト型単クローン抗体の作製と有効性・安全性評価</p> <p>1-1-1. 検体を採取し、選別を行う。</p> <p>1-1-2. デング感染症患者から得た検体を用いてヒト型単クローン抗体候補物質を作製する。</p> <p>1-1-3. ヒト型単クローン抗体のデングウイルス中和活性を判定する実験系を確立し、候補物質のスクリーニングを実施する。</p> <p>1-1-4. デングウイルスに対するヒト型単クローン抗体の有効性・安全性評価のための動物実験系を確立し、最終候補物質を同定する。</p> <p>1-1-5. ヒト型単クローン抗体IgG可変領域のクローニング実験系を確立し、遺伝子組み換え抗体IgGを作製する*。</p> <p>1-1-6. チャイニーズハムスター卵巣（Chinese Hamster Ovary：CHO）細胞及び植物バイオテクノロジーを用いたヒト型単クローン組み換え抗体IgG発現系を確立する*。</p> <p>1-2. インフルエンザウイルス ヒト型単クローン抗体の作製と有効性・安全性評価</p> <p>1-2-1. 検体を採取し、選別を行う。</p> <p>1-2-2. インフルエンザ患者から得た検体を用いてヒト型単クローン抗体候補物質を作製する。</p> <p>1-2-3. ヒト型単クローン抗体のインフルエンザウイルス中和活性を判定する実験系を確立し、候補物質のスクリーニングを実施する。</p> <p>1-2-4. インフルエンザウイルスに対するヒト型単クローン抗体の有効性・安全性評価のための動物実験系を確立し、最終候補物質を同定する。</p> <p>1-2-5. ヒト型単クローン抗体IgG可変領域のクローニング実験系を確立し、遺伝子組み換え抗体IgGを作製する*。</p> <p>1-2-6. CHO細胞を用いたヒト型単クローン組み換え抗体発現系を確立する*。</p> <p>1-3. (ボツリヌス毒素 ヒト型単クローン抗体の作製と有効性・安全性評価**)</p> <p>1-3-1. タイでアウトブレイクを引き起こす可能性のあるボツリヌス菌のタイピング（及びボツリヌス毒素の精製）を行う。</p> <p>1-3-2. (ヒト型単クローン抗体のボツリヌス毒素中和活性を判定する実験系を確立し、候補物質のスクリーニングを実施する。)</p> <p>1-3-3. (ヒト型単クローン抗体IgG可変領域のクローニング実験系を確立し、遺伝子組み換え抗体IgGを作製する*。)</p> <p>1-2-4. (CHO細胞を用いたヒト型単クローン抗体発現系を確立する*。)</p> <p><u>活動2</u></p> <p>2-1. 植物及び昆虫由来細菌を含むタイ原産微生物からの抽出物を既存物質のデータベースと照合することにより、新規物質の同定を行う。</p> <p>2-2. 新規物質から抗デングウイルス活性を有する新規機能物質を選別する。</p> <p>2-3. 候補物質の有効性・安全性評価のための動物実験系を確立し、最終候補物質を同定する。</p> <p><u>活動3</u></p> <p>3-0. 研究実施活動のための実験室を整備する。</p> <p>3-1. 研究課題ごとの標準操作手順書を整備する。</p>
-----	--

	<p>3-2. 作業部会を組織し、2カ月に1回、研究の進捗、成果、安全管理について協議する。</p> <p>3-3. 各タイ及び日本人研究者が研究進捗報告書を月1回作成する。</p> <p>3-4. 年間研究実施計画書を作成する。</p> <p>3-5. 生物製剤等の非臨床試験及び臨床試験実施要領が整備される。</p> <p>3-6. GLPに係る訓練及び指導を実施する。</p>
--	---

備考：

*：これらの活動は有効なハイブリドーマの取得の成功いかんによる。

**：括弧内に示される活動は以下の条件の下で実施されるものとする：1) 実験に関与する研究者が適切にボツリヌス毒素の免疫を獲得しており、同実験を行う実験施設は当てはまる安全要求を規定どおりに満たすことの文書証拠が関係機関に存在する。2) 実験プロポーザルが関連する委員会に規定どおりに承認されている。

第2章 中間レビューの方法

2 - 1 SATREPSにおけるプロジェクト評価の枠組みについて

SATREPSではJSTによる日本国内での技術的・財政的研究支援とJICAによる現地での技術協力プロジェクトが連携して推進されることから、評価活動実施の効率性もかんがみ、中間レビューにおいても現地調査をJSTとJICAが連携、協力して実施する。

JICAはプロジェクト運営の一環として、政府関係者・研究代表者を含めた先方協力機関等と共同で、ODA（Official Development Assistance：政府開発援助）事業として相手国における人材育成、能力強化及び開発課題に対する貢献の観点から評価（レビュー）を実施する。また、JSTは地球規模課題の解決に資する研究成果、科学技術水準の向上の観点から日本国内及び相手国を含めた国際共同研究全体の評価を行う。

2 - 2 JICA側評価手法

中間レビューは「JICA事業評価ガイドライン」（2010年6月）に沿って実施された。実績・実施プロセスの確認と5項目評価を行うための調査項目について具体的な方法を検討するため、評価設問、必要な情報・データ、情報源、データ収集方法について一覧表で示した評価グリッド（付属資料3）を作成した。

評価チームのメンバーは評価グリッドに基づき、カウンターパート研究者や各関係機関、日本人専門家に対して質問票やインタビューを実施し、プロジェクトのレビューを実施した。主要面談者は付属資料4を参照のこと。

PCM（プロジェクト・サイクル・マネジメント）の常法にのっとり、最新のPDM version 2に基づいて指標の達成度を含めたプロジェクト実績を確認し、評価5項目での評価分析を行った。合同レビューチームは、評価結果を合同レビュー報告書に取りまとめた。

本中間レビューに用いた評価5項目の概説を以下の表-1に示す。

表 - 1 評価5項目の概説

評価5項目	概 説
妥当性	プロジェクトの目標（PDMのプロジェクト目標）が、受益者のニーズと合致しているか、援助国側の政策と日本の援助政策との整合性はあるかといった、「援助プロジェクトの正当性」を検討する。中間レビューでの妥当性評価は、現状・実績に基づいて検証作業を行う。
有効性	PDMの「プロジェクトの成果」の達成度合いと、それが「プロジェクト目標」の達成にどの程度結びついたかを検討する。中間レビューでの有効性評価は、評価の必要性・可能性に応じて検証作業を行う。
効率性	プロジェクトの「投入」から生み出される「成果」の程度を把握する。各投入のタイミング、量、質の適切度を検討する。中間レビューでの効率性評価は、現状・実績に基づいて検証作業を行う。
インパクト	プロジェクトが実施されたことにより生じる直接・間接的な正負の影響を検討する。
持続性	援助が終了したあとも、プロジェクト実施による便益が持続されるかどうか、自立発展に必要な要素を見極めつつ、プロジェクト終了後の自立発展の見通しを検討する。中間レビューでの自立発展性評価は、予測・見込みに基づいて検証作業を行う。

2 - 3 科学技術的視点からのJST評価方法

(1) JST中間評価の評価項目

JST評価項目	主な視点	備考
プロジェクト(研究課題)のねらい	<ul style="list-style-type: none"> 地球規模課題解決に資する重要性 科学技術・学術上の独創性・新規性 	研究内容に変更あれば、中間評価で実施。
国際共同研究目標の達成	<ul style="list-style-type: none"> プロジェクト期間中の成果目標の達成度と成果内容 	中間評価・事後評価で実績に基づき評価。
国際共同研究(活動)の運営体制	<ul style="list-style-type: none"> 研究運営体制 研究費管理 コンプライアンス 	中間評価・事後評価で評価。
科学技術の発展と今後の展望	<ul style="list-style-type: none"> 地球規模課題並びに相手国側への科学技術向上への貢献 知的財産、論文・学会発表等(投稿先、引用数)、成果品等 科学技術的成果の重要性(国内外の類似研究との質的比較) 日本における科学技術の今後の展開・発展性 日本の研究手法・制度・規格の普及など日本の科学技術がもたらした影響・効果 日本人人材の育成(若手、グローバル化対応) 	事後・追跡評価で評価実施。中間評価で見込みを含め評価。
成果の活用・普及持続的研究活動等への貢献	<ul style="list-style-type: none"> 人的交流の構築(留学生、研修、若手の育成) 相手国側研究機関あるいは研究者の自立性・自主性 社会実装、政策等への反映 成果を基とした研究・利用活動の持続的発展 	事後・追跡評価で評価。中間評価で見込みを含め評価。

1) 国際共同研究の進捗状況について

- ・ 当初の研究計画からみた進捗状況や達成度等はどうか
- ・ 新たな方向性や方針変更等、当初計画では想定されていなかった新たな展開が生じたか
- ・ 成果の科学的・技術的インパクト、国内外の類似研究と比較したレベルや重要度はどうか(質的な視点から)

2) 国際共同研究の運営体制について

- ・ 研究チームの体制・遂行状況や研究代表者のリーダーシップは適当か
- ・ 研究費の執行状況は効率的・効果的か(各グループの研究費は有効に執行されているか、購入機器は有効に活用されているか等)
- ・ コンプライアンスに基づいた国際共同研究が実施されているか

3) 科学技術の発展と今後の研究について

- ・ 今後の研究の進め方は適当か(研究の方向性、相手国との協力状況、研究実施体制、研究費)
- ・ 今後見込まれる成果について(地球規模課題並びに相手国側への科学技術向上への貢献、日本における科学技術の今後の展開・発展性、日本の研究手法・制度・規格の普及など日本の科学技術がもたらした影響・効果、成果の社会的なインパクトの見通しを含む)
- ・ 日本人人材の育成を実施しているか(日本人若手研究人材の育成、グローバル化に対応した日本人材の育成等)

4) 持続的研究活動等への貢献の見込みについて

- ・ 人的交流の構築がどのように見込まれるか（相手国側研究機関あるいは研究者の自立性・自主性）
- ・ 成果を基とした研究・利用活動が持続的に発展していく見込みがあるか（政策等への反映、成果物の利用等）

(2) JST評価に際して

1) JST評価は、研究代表者による提供情報に基づき、国内領域別委員（評価者）による評価会において絶対評価で行う。

2) 国内領域別委員（評価者）が利害関係者である場合は、評価に加わることはできない。利害関係者の範囲は、以下のとおり。

- ・ 被評価者と親族関係にある者
- ・ 被評価者と大学においては同一の学科（大学院においては研究科の専攻をいう）に所属している者、独立行政法人等の研究開発機関においては同一の機関に所属している者、民間企業においては同一の企業（完全子会社は同一の企業とみなす）に所属している者
- ・ 緊密な共同研究を行う者（例えば、共同プロジェクトの遂行、共著研究論文の執筆、同一目的の研究メンバー、あるいは被評価者の研究課題のなかでの研究分担者など、被評価者と実質的に同じ研究グループに属していると考えられる者）
- ・ 被評価者と密接な師弟関係あるいは直接的な雇用関係にある者
- ・ 被評価者の研究課題と直接的な競争関係にある研究を行っている者
- ・ その他機構が利害関係者と判断した者

なお、上記以外の場合であっても、利害関係を有すると自ら判断する場合には、評価に加わることはできない。

3) 評価会に先立ち、評価者は、評価用資料（研究代表者作成の研究実施報告書等）にあらかじめ目を通す。

4) 評価は、これまでの年次報告書、サイトビジット、シンポジウム、年次報告会等により把握している進捗状況、評価用資料、評価会での研究代表者によるプレゼンテーション及び意見交換などを総合的に勘案して行う。

5) 研究代表者に対して、評価結果を公表する前に、評価結果案について事実誤認がないか等の確認を行う。

第3章 プロジェクトの実績と実施プロセス

3-1 投入

(1) 日本側投入実績

以下に、中間レビュー時点（2012年1月15日現在）のプロジェクトに対する日本側からの投入を示す。詳細は付属資料7の別添5を参照のこと。

構成	投入
日本人専門家の派遣	JICA長期専門家：1名（業務調整） その他の専門家（研究者）：延べ109名 派遣期間合計：24.5 M/M
資機材の提供	総額：1億9,043万5,710円 内容：安全キャビネット、高速液体クロマトグラフィー、蛍光顕微鏡ほか
本邦研修	延べ人数：17名 研修内容：ヒト型単クローン抗体作製、遺伝子クローニング操作、動物モデル作製、新規機能物質の検索など、全11コース 延べ期間：330日/人
現地活動費	在外事業強化費：2,389万593円 試薬・消耗品等購入費：746万4,196円

(2) タイ側投入実績

以下に、中間レビュー時点（2012年1月15日現在）のプロジェクトに対するタイ側からの投入を示す。詳細については付属資料7の別添5を参照のこと。

構成	投入
カウンターパート配置	DMSc：1名 NIH：27名 MU：17名
施設及び資機材	NIH及びMU内事務スペース DMSc内の既存BSL-2実験室スペース FTM内の既存BSL-2実験室スペース FTM内実験室スペースの改修 FS内の既存実験室スペース
現地活動費	DMSc：579万1,350タイバーツ（Thai Baht：THB） MU：50万8,290THB

3-2 プロジェクトの実績

(1) プロジェクト活動の実績

成果に係るプロジェクト活動実績を以下に示す。

成果1	
タイ人及び日本人研究者が協働し、デング出血熱、インフルエンザ、ボツリヌス中毒症を対象とするヒト型単クローン抗体（MAb）が作製され、有効性・安全性評価が実施される。	
活動	達成事項
1-1. デングウイルス ヒト型単クローン抗体の作製と有効性・安全性評価	
1-1-1. 検体を採取し、選別を行う。	● 検体としてNIHで61名（小児患者）、FTMで50名（成人患者）のデング感染症患者より血液が採取された。

<p>1-1-2. デング感染症患者から得た検体を用いてヒト型単クローン抗体候補物質を作製する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 活動初期にタイ側カウンターパート研究者がRIMD作成の標準操作手順書(SOP)に基づいてヒト型単クローン抗体作製を試みたが、十分な結果が得られなかった。 ● 日本人研究者によるヒト型単クローン抗体作製に関する技術研修後、NIHで8名の患者検体より約100個、MUでは9名の患者検体より136個のヒト型単クローン抗体産生ハイブリドーマ株の候補を作製することに成功した。
<p>1-1-3. ヒト型単クローン抗体のデングウイルス中和活性を判定する実験系を確立し、候補物質のスクリーニングを実施する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● デングウイルスに対するヒト型単クローン抗体のスクリーニングとして“反応交差性”、“中和試験”、“ターゲットタンパク質の決定”及び“ADE Assay”の実験系がRIMDで確立され、タイ側研究機関への導入が進んでいる。 ● 現在、取得された抗体にそれぞれの各施設にて試験法を適応している。MUで得られた抗体に関しては、MU及びRIMDにて解析した結果、約20種類の有望なヒト型単クローン抗体が確認された。NIHにおいても、22のヒト型単クローン抗体が得られている。
<p>1-1-4. デングウイルスに対するヒト型単クローン抗体の有効性・安全性評価のための動物実験系を確立し、最終候補物質を同定する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● ヒト型抗体の動物実験による評価法としては、マウス及びサルを用いた系が報告されている。MUで作製された抗体に関しては、そのなかでも既に報告されている手法—乳飲みマウスを用いた手法を用いてタイ及び日本にて有効性、安全性が検討中である。 ● 一方、アカゲザルを用いた手法、及びマーモセットを用いた手法については2012年2月末より日本にて開始する予定で手続きを進めている。 ● また、マウスを用いる新規評価法開発は、RIMDで進行中である。
<p>1-1-5. ヒト型単クローン抗体IgG可変領域のクローニング実験系を確立し、遺伝子組み換え抗体IgGを作製する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 可変領域の遺伝子クローニング実験系に関しては、MBL及びICBにて実験系の確立が終了し、タイ側カウンターパートへの技術移転も終了した。 ● NIH側では2個、MU側では18個の抗体の遺伝子クローニングが終了した。現在、遺伝子組み換え抗体IgGの作製をタイ及び日本にて行っている段階である。
<p>1-1-6. チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞及び植物バイオテクノロジーを用いたヒト型単クローン組み換え抗体IgG発現系を確立する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● CHO細胞での発現系は、MBL及びICBにて実験系の確立が終了している。 ● 一方、植物バイオテクノロジーを用いた発現系に関しては、ICBにて実験系の確立を行っている段階である。
<p>1-2. インフルエンザウイルス ヒト型単クローン抗体の作製と有効性・安全性評価</p>	
<p>1-2-1. 検体を採取し、選別を行う。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● RIMDでは、迅速診断キットで陽性と判定されたインフルエンザ患者2名、及びインフルエンザワクチン接種者30名、NIH側では患者22名、インフルエンザワクチン接種者23名から血液サンプルが採取された。
<p>1-2-2. インフルエンザ患者から得た検体を用いてヒト型単クローン抗体候補物質を作製する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 中間レビューまでに日本側では32名のボランティアより48個の抗体を、NIHでは48名のボランティアより7個のヒト型単クローン抗体候補を作製することに成功した。
<p>1-2-3. ヒト型単クローン抗体のインフルエンザウイルス中和活性を判定する実験系を確立し、候補物質のスクリーニングを実施する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● ヒト型単クローン抗体の中和活性を判定する実験系はRIMDにて確立された。 ● RIMDでは候補物質として22個の中和抗体を作製した。一方、NIHでは7個の特異抗体を作製し、現在、その中和活性の判定を行っている段階である。
<p>1-2-4. インフルエンザウイルスに対するヒト型単クローン抗体の有効性・安全性評価のための動物実験系を確立し、最終候補物質を同定する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 動物実験用のマウス馴化インフルエンザウイルスの作製はRIMDでは終了し、実際にこのウイルスを用いた中和抗体の評価を行っている段階である。 ● 一方、NIHではタイの臨床ウイルス株を用いてマウス馴化ウイルスの作製を行っている段階である。

1-2-5. ヒト型単クローン抗体IgG可変領域のクローニング実験系を確立し、遺伝子組み換え抗体IgGを作製する。	<ul style="list-style-type: none"> ● 可変領域の遺伝子クローニング実験系に関しては、MBL及びICBにて実験系の確立が終了するとともに、NIHへの技術移転も終了している。 ● 中間レビューまでに、日本側で5個の中和活性陽性の単クローン抗体の遺伝子クローニングが終了した。 ● NIHでは、中和活性の認められた単クローン抗体の遺伝子クローニングが進行中である。 ● 現在、遺伝子組み換え抗体IgGの作製をタイ及び日本にて行っている段階である。
1-2-6. CHO細胞を用いたヒト型単クローン組み換え抗体発現系を確立する。	<ul style="list-style-type: none"> ● CHO細胞での発現系に関しては、MBL及びICBにて実験系の確立は終了している。 ● 日本側で上記のクローニングした5個の遺伝子のうち4つの組み換えIgGを作製し、CHO細胞での発現に成功した。
1-3. (ボツリヌス毒素 ヒト型単クローン抗体の作製と有効性・安全性評価)	
1-3-1. タイでアウトブレイクを引き起こす可能性のあるボツリヌス菌の遺伝子タイピングを行う。	<ul style="list-style-type: none"> ● タイにおいて、2010年に3回のボツリヌス中毒症アウトブレイクが発生している。 ● NIHはそのアウトブレイク由来のサンプルを用いて、ボツリヌス菌の分離と、その毒素の遺伝子タイピングを進めている。
1-3-2. ヒト型単クローン抗体のボツリヌス毒素中和活性を判定する実験系を確立し、候補物質のスクリーニングを実施する。	<ul style="list-style-type: none"> ● RIMDにおいて、ボツリヌス毒素のトキシイドワクチンを接種した健常ボランティア2名から血液を採取し、ハイブリドーマの作製を行った。 ● 大阪府立大学の協力を得ながらスクリーニングを行い、7個のA型毒素に特異的なヒト型単クローン抗体の作製に成功し、そのうちの1株に中和活性が認められることがマウスを用いた評価により明らかになった。 ● また、RIMDにおいて、NIHからの研究者が日本人健常ボランティアからの血液を用いてハイブリドーマ作製実験を実施し、3個のA型毒素特異的なヒト型単クローン抗体が作製された。
1-3-3. ヒト型単クローン抗体IgG可変領域のクローニング実験系を確立し、遺伝子組み換え抗体IgGを作製する。	<ul style="list-style-type: none"> ● 大阪大学医学系研究科において、上記中和活性の認められた1個のヒト型抗体のIgG遺伝子のクローニングが終了した。 ● クローニングされたIgG遺伝子を用いた発現系の確立、組み換えIgGの作製を行っているところである。
1-3-4. CHO細胞を用いたヒト型単クローン抗体発現系を確立する。	<ul style="list-style-type: none"> ● CHO細胞を用いた発現系については、プロジェクト期間の後半で活動1-2-6で確立された発現系を応用して確立する予定である。

成果2	
タイ人及び日本人研究者が協働し、デング出血熱に対して有効な、植物及び昆虫由来細菌を含むタイ原産微生物からの新規機能物質が探索され、有効性・安全性評価が実施される。	
活動	達成事項
2-1. 植物及び昆虫由来細菌を含むタイ原産微生物からの抽出物を既存物質のデータベースと照合することにより、新規物質の同定を行う。	<ul style="list-style-type: none"> ● 2011年7月の時点で、約100サンプルについてHPLC（高速クロマトグラフィー）解析を終了し、10種の新規化合物候補を同定した。 ● しかしながら、これらの化合物には抗デング活性は見いだされなかった。
2-2. 新規物質から抗デングウイルス活性を有する新規機能物質を選別する。	<ul style="list-style-type: none"> ● HPLCによる分離精製に伴い、活性がやや落ちるが、毒性を示さない3rdスクリーニングまで進んでいる分画があり、今後の有力候補と期待している。
2-3. 候補物質の有効性・安全性評価のための動物実験系を確立し、最終候補物質を同定する。	<ul style="list-style-type: none"> ● RIMDにおいて乳飲みマウスを用いた系は、デングウイルス1型から4型まで確立された。ウイルスの定量的検出系についても確立された。 ● MUから教官が研修に参加し、技術移転もなされている。

成果3 生物製剤等の研究体制及び薬事対応体制が整備される。	
活 動	達成事項
3-0. 研究実施活動のための実験室を整備する。	<ul style="list-style-type: none"> ● 調達に関する事務手続きに予想以上の時間を要し、タイ側研究機関への必要な研究機器のセットアップに大幅な遅延が生じた。最終的には、必要な機器のセットアップに約1年を要している。 ● しかしながら、タイ側の実験室の整備に関しては、中間レビューまでに1品目を除き、供与機材の設置が終了し、本事業を進めるうえで十分な実験室の確立ができた。 ● 特にFTMにおいては、本事業用の研究機材を1カ所に集中配置することにより、本事業で実施する研究活動を実施するのに十分な設備を配した実験室が確立された。
3-1. 研究課題ごとの標準操作手順書を整備する。	<ul style="list-style-type: none"> ● 基本的な試験方法に関して操作手順が整備された。しかしながら、研究領域においては環境等の違いや試験結果を基に考慮したうえで条件検討がたびたび必要であり、SOPに沿って仕事を行うという手法が適さないことも多い。そのような部分に関しては、日本側専門家との間で意見交換を頻繁に行うことによりカバーした。 ● なお、機材管理や試験室のマネジメントに関するSOPに関しては、各施設の条件に従って作成された。
3-2. 作業部会を組織し、2カ月に1回、研究の進捗、成果、安全管理について協議する。	<ul style="list-style-type: none"> ● プロジェクトの開始からこれまで合計12回のワーキング・グループ・ミーティングが隔月でDMSc及びFTMにて開催された。
3-3. 各タイ及び日本人研究者が研究進捗報告書を月1回作成する。	<ul style="list-style-type: none"> ● 各活動項目のグループごとに、ワーキング・グループ・ミーティングに合わせて月1回もしくは隔月で研究進捗報告書が作成された。
3-4. 年間研究実施計画書を作成する。	<ul style="list-style-type: none"> ● 年間研究実施計画書をそれぞれの年で作成し、タイ側、日本側研究者メンバーと具体的な研究活動内容と年度内に達成すべき成果について議論を行った。
3-5. 生物製剤等の非臨床試験及び臨床試験実施要領が整備される。	<ul style="list-style-type: none"> ● 生物製剤の非臨床試験及び臨床試験実施要領については、今後整備する予定である。 ● 前臨床試験に向けた予備試験として、タイ側FTMで得られた抗デングウイルスのヒト型単クローン抗体に関して、サルを用いた安全性と有効性に関するin vivo評価実験を計画しており、現在、京都大学ウイルス研究所、また医薬基盤研究所霊長類センター（筑波）との共同研究として実施することで進行中である。
3-6. GLPに係る訓練及び指導を実施する。	<ul style="list-style-type: none"> ● JICAプロジェクト終了後にも、持続的に研究がタイで実施されるために、GLP（医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準）、GMP（Good Manufacturing Practice：医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準）コンプライアンスに係る訓練及び指導を、最終年度（平成24年）にタイ側から研究者を日本に受け入れる予定である。

(2) 成果の達成

1) 成果1

デングウイルス、インフルエンザウイルス、ボツリヌス毒素に対するヒト型単クローン抗体の作製を目標に掲げて進めてきたが、特にデングウイルスに対するものを中心課題として、タイ側のDMScとFTMが同じ研究課題を担当する形をとった。その結果、ほとんどのエフォートをこの研究課題に絞ったFTMで、極めて効率よくヒト型単クローン抗体が作製され、デングウイルスに関しては得られた単クローン抗体の活性も十分に高い（1～4型デングウイルスのいずれも中和できるもの）ものであり、現在米国へ特許の仮申請中であり、論文としても国際誌へ投稿中である。

また、日本側でインフルエンザA型（2009H1N1）及びB型に対して中和活性を示す単クロー

ーン抗体が数株作製され、前者の課題に関しては現在論文投稿中、後者の課題に関しては特許申請書及び論文作成中である。

一方、NIHでは、デングウイルス以外にも、インフルエンザウイルス、ボツリヌス毒素と、幅広い分野のヒト型単クローン抗体の作製をめざした。予想外の外部条件によりデングウイルスやボツリヌス毒素に関する研究の進捗に負の影響が生じ、その結果、特にデングウイルスに関しては有望な抗体作製までに多くの時間を要し、有望なヒト型単クローン抗体取得はMUに後れをとっていた。しかしながら、最近抗体作成作業が加速し、中間レビュー時点において、FTMと同程度の成果が得られている。他方、ボツリヌス毒素に対するヒト型単クローン抗体作成に関しては、これまでに有望な抗体が1種類（A型）のみ同定されるにとどまっているが、今後1年間を目途にB型も含むそれぞれ2種類以上の抗体を同定できる見込みがあり、タイでの主要な血清型であるA型、B型両方に対して強力な中和活性が見込まれる「抗体カクテル」を作製し、中和力価測定をプロジェクト終了時までには実施できる見込みである。

以上のとおり、対象病原体や研究グループに進捗の差が認められるものの、プロジェクト全体としては最終的な指標の達成を含む成果の達成は大いに見込まれる。

成果1の達成度を以下に示す。

成果1	
タイ人及び日本人研究者が協働し、デング出血熱、インフルエンザ、ボツリヌス中毒症を対象とするヒト型単クローン抗体（MAb）が作製され、有効性・安全性評価が実施される。	
指 標	達成度
1. 2010年までに、デングウイルス等に対するヒト型単クローン抗体が作製される。	<ul style="list-style-type: none"> ● デングウイルス及びインフルエンザを対象とするヒト型単クローン抗体に関しては、RIMD、NIH及びFTMともに多くのヒト型単クローン抗体の作製に成功した。 ● 現在は得られた抗体の評価を実施して「抗体医薬品」開発に向けた最終候補物質の選択を行っている段階であり、プロジェクト期間終了までに最終候補物質が決定できる見込みである。 ● 一方、ボツリヌス毒素に対する単クローン抗体に関してはタイでの作製を行わないことについて双方合意しており、RIMDでのみ作製を行っているが、プロジェクト期間終了までには最終候補物質が決定できる見込みである。
2. 2012年までに、感染症、特にデングウイルスに対するヒト型単クローン抗体の最終候補物質が同定される。	<ul style="list-style-type: none"> ● 中間レビュー時点において抗体の各種性状解析も順調に進んでおり、デングウイルスに対するヒト型単クローン抗体の最終候補物質は、予定どおり2012年度までには決定できるものと見込まれる。

2) 成果2

FSで収集しているタイ原産の植物、昆虫、土壌からの微生物を対象に、抗デングウイルス活性を示す新規機能物質の探索を目標に掲げ、FSがICBと連携してサンプル調整とHPLC分画による精製を担当している。ウイルスを用いたスクリーニングと評価（バイオアッセイ）は、まずRIMDで実験手技を確立し、その技術を用いたバイオアッセイを、NIH及びFTMが担当する形で進められた。その後、両施設間のデータの一致性の問題が生じ、より信頼性の高いNIHでのみ、バイオアッセイを実施することが日本-タイ間で合意されている。中間レビュー時点においてはNIHのバイオアッセイ担当部門で作業過負荷等の問題は認められていない。

これまでにいくつかのHPLCにおいて有望な粗抽分画が分離されており、今後、そのHPLC

分画精製を更に重ね、化合物の同定を急ぎ、その評価をin vivoで行う予定である。HPLC分画による精製が予定どおり進めば、プロジェクト期間内に成果2に関する指標の達成の観点から一定の成果が得られると見込まれる。

以上のことから、成果2に対する指標の達成度は、中間レビュー時点での到達度としては妥当であると考えられる。

成果2の達成度を以下に示す。

成果2	
タイ人及び日本人研究者が協働し、デング出血熱に対して有効な、植物及び昆虫由来細菌を含むタイ原産微生物からの新規機能物質が探索され、有効性・安全性評価が実施される。	
指標	達成度
1. 2010年までに、デングウイルスに対する植物及び昆虫由来バクテリアを含むタイ原産微生物からの新規機能物質が同定される。	<ul style="list-style-type: none"> ● 2011年7月以降NIHにおける抗デング活性アッセイが可能となり、抗デング活性を示す画分の精製に注力している。 ● 中間レビューまでに1つの有力な化合物が同定されたが、抗デング活性が認められなかったため、更なる調査を中断している。もう1つの有力な粗抽出分画は、最終精製段階にある。本化合物の構造同定を急ぎ、次段階の評価に必要な量の取得に注力する予定である。 ● FSにおいても、引き続きいくつかの可能性のある粗抽出物の精製を継続してゆく予定である。
2. 2012年までに、デングウイルスに対する新規機能物質の最終候補物質が同定される。	<ul style="list-style-type: none"> ● HPLCによる分離精製に伴い、活性がやや落ちるが、毒性を示さない3rdスクリーニングまで進んでいる分画があり、今後の有力候補と期待している

3) 成果3

薬事対応体制整備としてのSOP（標準操作手順書）作成に関しては、実験プロトコルの標準化までにさまざまな条件検討等を実施する必要がある、必ずしもすべての実験段階に適用させることはできない。しかしながら、確立された実験プロトコルに関してはSOPが作成され、必要に応じてタイ人及び日本人研究者の協議の下、改訂も行われている。また、SOP作成は将来のタイ側による前臨床試験実施において求められるGLP（医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準）のコンプライアンスの側面も有していたが、GLP施設基準等の条件から製薬企業等の外部リソースの協力を求めることが妥当として検討されている。したがって、SOP作成の必然性は下がったものの、実験結果の質の担保や新規技術の移転の観点から、本事業におけるSOP作成自体の意義が損なわれたわけではない。

また、研究実施体制整備に関しては、日本側専門家とタイ側カウンターパート間において進捗や成果達成状況の確認は作業部会や進捗報告書等を通じて頻繁に行われており、順調に指標が達成されている。

以上のことから、成果3に対する指標の達成度は、中間レビュー時点での到達度としては妥当であると考えられる。

成果3の達成度を以下に示す。

成果3	
生物製剤等の研究体制及び薬事対応体制が整備される。	
指標	達成度
1. 研究課題ごとの標準操作手順書が作成・改訂される。	<ul style="list-style-type: none"> ● 初期の段階でのSOPはRIMDで作成し、タイ研究機関編を導入した。 ● しかしながら、実際にいくつかの研究領域においては、実際の実験操作に対するSOPの適応が困難である場合があり、そのような場合には日本側専門家とタイ側研究者との間で頻繁な意見交換やトレーニングを行うことによりSOPを代用して研究活動を進めている。

2. 作業部会が組織され、2カ月に1回、研究の進捗、成果、安全管理について協議される。	<ul style="list-style-type: none"> ● 中間レビューまでに、合計12回の作業部会ミーティングが隔月で開催されている。 ● これにより、研究の進捗、成果、安全管理について、その都度関係者間で確認され、タイムリーに諸問題に対応することが可能になった。
3. タイ人及び日本人研究者による月刊研究進捗報告書が作成され、報告が実施される。	<ul style="list-style-type: none"> ● 毎月もしくは隔月にて進捗報告書を作成し、作業部会ミーティングで報告することがルーティン化された。 ● このことにより、各機関、カウンターパート間での競争が促されるとともに、情報が共有され活性化された。
4. タイ側と日本側が協力して研究運営年間計画書が作成される。	<ul style="list-style-type: none"> ● 活動3-4に従い、タイ側、日本側共同で年間研究計画書が作成されている。 ● 基本的にプロジェクトでは各カウンターパート研究者がPO (Plan of Operation : 作業工程表) を常に意識することにより、プロジェクトの全体計画、タイムフレームを理解するとともに、全体計画のなかでの自分の活動の位置づけが理解され、プロジェクトの進捗管理に役立てられた。

(3) プロジェクト目標の達成度

ヒト型単クローン抗体に関して、*in vitro*でデングウイルスを広く効率よく中和できるもの、及びインフルエンザウイルスを広く効率よく中和できるものが中間レビューまでに既に得られている。デングウイルスに関してはサルを用いた*in vivo*評価を、インフルエンザウイルスに関してはマウスを用いた*in vivo*評価（一部は終了）を実施し、プロジェクト期間終了までに最終候補が得られると見込まれる。また、これらの実験を予定どおり進めるとともに、予防・治療目的の抗体医薬（品）開発に向けてのアピールを製薬企業等に行い、興味を示す企業との具体的な開発連携への道筋をつける予定である。

このように、デングウイルス、インフルエンザウイルスの研究活動に関しては、中間レビュー時点において順調に計画どおり進捗していると考えられる。一方、ボツリヌス毒素に対するヒト型単クローン抗体の作製は日本-タイ双方合意の下、日本で実施しているが、まだ1株のみの中和活性陽性単クローン抗体作製にとどまっている。今後、プロジェクト期間終了までに有望な候補を得るために、更に取り組みを強化する必要がある。また、抗デングウイルス機能物質の探索はいくつかの有望な粗抽出物が認められているが、まだ最終の化合物発見に至っておらず、こちらも少なくとも2-3の化合物の同定に至るよう取り組みを強化する必要がある。

このように、指標の達成度の観点からは、研究事業の特性によりプロジェクト期間内に期待される研究成果の創出を保証できるものではないものの、研究活動はおおむね順調に進捗しており、特に本事業の中心的な研究成果となるデングウイルスに対するヒト型単クローン抗体の作製については、プロジェクト終了までに何らかの将来の社会実装につながる研究成果が得られることが期待される。また、カウンターパート機関への技術移転や研究機器整備の観点からも一定の成果が得られている。

以上のことから、プロジェクト目標に対する指標の達成度は、中間レビュー時点での到達度としては妥当であると考えられる。しかしながら、残りのプロジェクト期間は約1年半程度と限られており、期間終了までのプロジェクト目標をより確かにするために、各研究課題についてプロジェクト期間内での最終到達点（論文等の成果物を含む）について詳細な検討を開始することが望ましい。

プロジェクト目標	
共同研究を通じて、感染症、特にデング出血熱に対する治療薬に関するタイ研究機関の研究開発能力が向上する。	
指 標	達成度
デング出血熱に対する治験薬候補が作製される。	<ul style="list-style-type: none"> ● デングウイルスの4つの血清型を中和できるヒト型単クローン抗体は計画どおりに作製でき、その性状解析もほぼ予定どおりに進んでいる。 ● ただし、マウスを用いたモデル系の開発をめざしているが計画どおりのモデル系の開発には更に時間が必要な状況であり、サルを用いたin vivo評価実験も同時進行する形をとった。サルで有効性と安全性が確認できれば、抗体医薬開発のための候補として期待される。

3 - 3 実施プロセスの検証

(1) プロジェクト活動の進捗

プロジェクトの開始当初、プロジェクトで実施する研究活動を行うのに必要な研究機器等の調達に想定以上の時間を要し、十分な研究機器がタイ研究機関に導入されたのはプロジェクト開始からおおよそ1年後となり、タイでの研究活動の円滑な導入に負の影響を及ぼす結果となっている。実際の調達準備は業務調整員がタイ着任後に直ちに開始されたが、入札や通関手続き等の最終的な購入手続きに想定以上の時間を要したことが一因であると考えられる。SATREPS事業では研究機器や各種消耗品、試薬などの調達品目が通常JICA技術協力プロジェクトに比して圧倒的に多く、多くの手続きを要する本邦調達となる品目も多い。現在はSATREPSの調達ルールが改訂され改善されているが、特にSATREPS事業においては、プロジェクト開始後に速やかに研究活動を開始できるような配慮が必要であると考えられた。

他方、PDMに規定されている前提条件として、「患者検体からのヒト型単クローン抗体作製を含めた研究に対し、倫理委員会からの承認が得られる」ことが設定されている。しかしながら、NIHでのデングウイルスに対するヒト型単クローン抗体作製に関する研究に対して、倫理委員会からの承認にプロジェクト開始後、約1年半を要している。これによりNIHでの研究活動開始が大幅に遅れ、研究活動の円滑な開始に負の影響を及ぼす結果となった。しかしながら、タイ研究者をはじめとしたプロジェクト関係者の努力により、中間レビューまでの1年で有望なヒト型単クローン抗体が得られており、プロジェクト成果1の達成に致命的な影響は生じていない。

また、ボツリヌス毒素に対するヒト型単クローン抗体作製に係る研究についても、当初、安全面、倫理面からの配慮により、タイ人研究者へのワクチン（研究者用にもみ使用されているトキソイド）接種を行ったうえで実施することを条件としており、PDM version 1にも明記されていた。しかしながら、プロジェクト開始後、タイ食品医薬品局（FDA）並びにDMScにおける倫理委員会の承認が得られる見込みがないことが判明し、それに伴って、具体的な研究実施方法として、トキソイドを接種した日本人研究者を健常ボランティアとしてボツリヌス毒素に対する抗体を採取し、日本の研究機関でヒト型単クローン抗体を作製、作製されたヒト型単クローン抗体をタイに持ち込んで、タイで分離されたボツリヌス毒素を用いて特異性のスクリーニングや中和力価測定を行うことで研究を継続することを日本-タイ双方合意している。PDMも将来の可能性を否定しない形でPDM version 2として改訂され、R/Dも同時に修正されている。また、タイ側研究者により2010年のボツリヌス中毒症アウトブレイクの血清型決定などは継続されており、本邦研修を通じてタイで確定診断できなかった血清型の特

定が可能となったなどの本邦研修の効果も認められている。

タイ研究者への技術移転に関しては、各研究グループよりタイ側研究者を日本に数多く派遣しており、中間レビューまでに予定された研究活動を実施するのに必要な研究は十分実施されている。また、現地での集合研修も実施されており、タイ研究機関における研究活動進捗に貢献している。中間レビュー時点においては、施設整備等の研究環境強化もほぼ終了していることから、ソフト、ハード両面でのタイ側研究機関の組織能力は、当初期待したレベルで強化されているといえる。

他方、プロジェクト目標の達成度でも述べてきたとおり、本事業は研究事業である側面から、研究成果としての指標の達成が確約されるものではない。しかしながら、ODA事業のなかの技術協力プロジェクトとして、プロジェクト目標の「研究開発能力強化」については、これまでどおりのプロジェクト活動進捗が残りのプロジェクト期間も継続されれば、その目的を達成できることが期待される。

(2) プロジェクトマネジメントと関係者間のコミュニケーション

プロジェクトは2009年7月15日から4年間の予定で開始された。PDMは2010年4月2日に開催された第1回合同調整委員会（JCC）でversion 1として承認された。その後、上述のとおり、ボツリヌス中毒症に対するヒト型単クローン抗体作成に関する研究の実施条件について見直しが行われ、2010年9月30日に署名されたミニッツ（M/M）上でversion 2としてのPDM修正について双方合意している。なお、その際にPDM修正に従った討議議事録（R/D）の修正も合意されている。このように、PDMは日本-タイ双方の研究機関に本事業の骨子として適切に認識されており、プロジェクトをとりまく実際の環境に即した修正がタイムリーに実施されている。

研究活動を含むプロジェクト全体のモニタリング活動として、日本側研究代表者が約1カ月に1回の頻度でタイ側研究機関を訪問し、タイ側研究者並びにタイ滞在中の日本人研究者、業務調整員（JICA専門家）と密接な協議を行っている。事務的なプロジェクト運営管理に関しては、業務調整員が頻繁にタイ側研究機関を巡回し、タイ側プロジェクト・コーディネーターや研究グループリーダー等との事務運営に関するやり取りを継続している。また、成果3に規定されるプロジェクト活動に従い、隔月の作業部会や年2回のScientific Meeting、各研究者に課せられる毎月の進捗報告書提出などを通じた研究の進捗管理も適切に実施されていることから、共同研究事業並びにJICA技術協力プロジェクトとしての両面での運営管理はおおむね適切に実施されていると考えられる。

このように、プロジェクト運営管理及び関係機関間のコミュニケーションは中間レビューまでの間、おおむね良好に維持されているといえる。しかしながら、研究の技術移転の観点から、以下のような若干の不安要素も本調査時に認められている。FTMには、日本人研究者が比較的長期間滞在し、研究活動の実施、技術移転を継続しているが、FS、NIHには各研究課題を担当する日本人研究者が短期ベースでの研究管理を中心とした支援を行っている。タイの各研究グループからの研究者を数多く受け入れ、また、集合研修による現地での研修も開催されており、多くの技術移転がなされているが、DMScに対してはタイでの実際の研究活動へのフォローアップ活動は必ずしも十分でないように見受けられた。タイ側の研究者は他のアジア諸国のなかでもレベルが高く、適切な実験操作を含む研究活動をある程度独自に進め

る能力は有していると思料されるが、特に新規技術導入の際には、その技術定着に向けて日本人研究者による技術指導や日本-タイ研究者間のコミュニケーションの更なる強化など何らかの取り組みがなされることが望まれる。

(3) オーナーシップ及び自律性

プロジェクト開始当初は、タイ側での研究活動進捗は比較的ゆっくりであったが、知識や未経験の技術習得に意欲をもった若手研究者や大学院生の巻き込みを促進した結果、タイ研究機関による研究活動への熱心なコミットメントが示され、中間レビュー時点では活発な研究活動（プロジェクト活動）が実施されている。

また、管理レベルのタイ側研究者も、タイにおける重要感染症であるデング熱やインフルエンザ、ボツリヌス中毒症に関する研究活動の推進に意欲的であり、オーナーシップも確認されている。

第4章 評価結果

4 - 1 妥当性

以下に示す理由から、プロジェクトの妥当性は中間レビュー時点でも高く維持されている。

(1) タイにおける保健政策及びターゲットグループのニーズとプロジェクト目標の一致性

2008年12月に実施された事前評価で確認されたタイ保健政策及びターゲットグループのニーズとプロジェクト目標の一致性に関して、本事業の妥当性を損ねるような政策の変更やニーズの変化等は認められず、その一致性は中間レビュー時点においても維持されている。

(2) 日本の援助方針とプロジェクト目標の一致性

同様に、事前評価で確認された日本の援助方針とプロジェクト目標の一致性に関しても、本事業の妥当性を損ねるような援助方針の変更等は実施されておらず、その一致性は中間レビュー時点においても維持されている。

(3) 実施方法の適切性

1) 本事業で対象とする病原体に対する「抗体医薬（品）」開発の倫理的根拠

近年、感染症対策に係る医薬品開発の国際的な動向として、予防対策のためのワクチン開発に加え、治療製剤開発が活発に行われている。本事業では Dengue ウイルス、インフルエンザウイルス及びボツリヌス毒素に対して、それぞれ広域な中和活性を有するヒト型単クローン抗体の作製をめざしており、特異性が高く（目的とする薬効が得られやすい）毒性の低い「抗体医薬（品）」は将来的な感染症薬物治療に大きな正のインパクトが見込まれる。

特に、本事業の主たる対象疾患である Dengue ウイルス感染症には治療薬や予防薬が存在せず、世界的にも治療薬の開発が求められている。インフルエンザに関しても、オセルタミビル（タミフル®）をはじめとする抗ウイルス薬への薬剤耐性の懸念から、新規作用機序を有する治療製剤の開発は今後のインフルエンザ対策上も必要性が高い。また、ボツリヌス中毒症治療薬開発は、タイのようなアウトブレイクのある国にとって、またバイオテロ対策の観点からも必要性が認められる。特に乳児ボツリヌス症では、通常成人に使用されているウマ抗毒素はアナフィラキシーや血清病などの重大な有害反応（副作用）の観点から使用されず対症療法が治療の中心となることから、特異性、安全性の高い抗体医薬の開発が求められている。このように、高額な抗体医薬でありながらも、本事業で対象とする Dengue ウイルス、インフルエンザウイルス、ボツリヌス毒素に対する抗体医薬開発の倫理的根拠は得られていると考えられる。

上述のとおり、抗体医薬による治療はコスト面での困難さが当初より想定されていることから、本事業での研究の一環として植物バイオテクノロジーを応用した単クローン抗体の大量生産技術開発も進められており、将来的な工業製品としてのコストダウンに向けた取り組みも行われている。また、中間レビュー以降は現在得られているヒト型単クローン抗体の有効性、安全性評価に関する実験が進められるが、臨床現場での投与設計や適応条件を念頭に置いた実験条件設定を考慮することが望ましいと考えられる。

2) ジェンダーや民族、社会的階層、環境等に対する配慮

本事業では感染性病原体を取り扱うため、人体や環境への影響が危惧されるが、実験操作は各施設のバイオセーフティー規制に基づいて実施されている。また、実験操作についても、本事業を通じて整備されたSOPに基づいて実施されることとされており、人体または環境への安全配慮が適切になされている。

4 - 2 有効性

以下の理由から、中間レビュー時点でのプロジェクトの有効性は高いと考えられる。

(1) プロジェクト目標の達成見込み

「実施プロセスの検証」でも述べたとおり、対象病原体や研究グループに進捗の差が認められるものの、プロジェクトの研究活動はPOに従っておおむね順調に進捗しており、中間レビュー時点での研究成果としてはおおむね妥当であると考えられる。特に、本事業の主要な対象疾患であるデングウイルスに対するヒト型単クローン抗体の作製においては、これまでにNIH、FTMの両方から多くの抗体が作製されており、プロジェクト期間内に最終候補物質の特定がなされること（プロジェクト目標に対する指標の達成）が見込まれる。ただし、FTMでは有効性、安全性評価や遺伝子組み換え抗体IgGの作製が進められているが、NIHでは若干の遅れが認められる。本事業は、最終的な候補物質の選択肢を増やすためにも、NIHでの研究進捗モニタリングをより綿密に行い、必要に応じて日本人専門家の協力体制の強化も考慮することが望ましい。インフルエンザウイルスやボツリヌス毒素に対するヒト型単クローン抗体作製に関しても、プロジェクト期間内に一定の成果が得られることが予測される。さらに、研究成果を創出するのに必要な技術移転もおおむね順調と考えられ、また、研究活動実施に必要な研究機器や実施体制もおおむね整備されたため、人材育成や組織機能強化の観点からもプロジェクト期間内にその目標を達成することが見込まれる。

他方、デングウイルスに対する新規機能物質の検索も、若干の遅れも認められるもののおおむね順調に進捗しており、プロジェクト期間内に一定の成果が見込まれる。とはいえ、スクリーニングと新規機能物質の同定という研究目的の特性から、プロジェクト期間終了までに前臨床試験に供するだけの有効性と安全性（忍容性）を備えた候補化合物の同定が保証されるわけではない。プロジェクト期間終了時点において十分な有効性、安全性（忍容性）が確保された化合物が同定されない場合においても、可能性のあるものに対してはリード化合物として化学構造修飾を行うことにより活性や特異性、安全性（忍容性）、薬物動態などを改良できる可能性があり、将来の医薬品候補としての成果が否定されるものではない。

このように、学術的観点からの本事業の有効性は中間レビュー時に確認されたが、人材育成や組織能力強化の観点からも、これらの研究実施を通じて研究者は多くの知識、技能を獲得しており、それに伴って必要な研究機器も整備されたことから、期間内にプロジェクト目標が達成される見込みは一定程度あるものと考えられる。

(2) 成果及びプロジェクト目標達成のための外部条件

- 1) 成果達成のための外部条件「指導を受けたカウンターパート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」の現状

中間レビュー時までにはカウンターパートとしての研究者に若干の異動・離職があったが、成果達成に大きな影響は認められていない。移転された技術や知識は、有効に研究活動に活用されている。

2) プロジェクト目標達成のための外部条件「タイ側が必要な予算を分配する」の現状

タイ側からの予算措置、人材配置は期待された程度適切に実施されており、研究活動実施への影響は生じていない。

(3) 有効性への促進要因

「オーナーシップ及び自立性」で示したとおり、知識や未経験の技術習得に意欲をもった若手研究者や大学院生の巻き込みを促進した結果、タイ研究機関による研究活動への熱心なコミットメントが示され、研究活動の促進に大きく貢献した。

(4) 有効性に対する阻害要因

有効性に対する阻害要因は中間レビュー時点で特に観察されない。

4 - 3 効率性

予期しない外部要因により研究活動の円滑な実施に負の影響が生じたため、プロジェクトの効率性は中程度と考えられる。

(1) プロジェクト活動の進捗管理

「実施プロセスの検証」で述べたとおり、研究活動を含むプロジェクト全体のモニタリング活動として、日本側研究代表者が約1カ月に1回の頻度でタイ側研究機関を訪問し、タイ側研究者並びにタイ滞在中の日本人研究者、業務調整員（JICA専門家）と密接な協議を行っている。事務的なプロジェクト運営管理に関しては、業務調整員が頻繁にタイ側研究機関を巡回し、タイ側プロジェクト・コーディネーターや研究グループリーダー等との事務運営に関するやり取りを継続している。また、成果3に規定されるプロジェクト活動に従い、隔月の作業部会や年2回のScientific Meeting、各研究者に課せられる毎月の進捗報告書提出などを通じた研究の進捗管理も適切に実施されていることから、共同研究事業並びにJICA技術協力プロジェクトとしての両面での運営管理はおおむね適切に実施されていると考えられる。

(2) 提供された機器及び材料の有効利用

中間レビューまでに、予定された研究機器の整備はおおむね終了している。供与された研究機器の多くは研究活動実施に有効に利用されているが、いくつかの高度先進機器の操作と関連する研究技術の習得には一定の時間を要するため、今後、更なるトレーニングを要する。

(3) 本邦研修で獲得した知識・技能の有効利用

本事業では、2011年度までに各研究グループより延べ24名のタイ人研究者が本邦研修に受け入れ予定であり、中間レビューまでに各研究課題に関する研究活動実施に必要な多くの技術移転がなされている。また、現地においてもFTMで活動する日本人研究者が約1カ月にわた

るヒト型単クローン抗体作製をテーマとした集合研修を実施しており、タイ研究機関における研究活動の推進に大きく貢献している。

(4) 外部リソースとの連携

研究事業における情報の機密性や知的財産の観点から、通常の技術強力プロジェクトと異なり、形式的でない外部リソースとの連携は行われたい。しかしながら、大阪大学RIMDは同大学大学院薬学研究科や東北大学大学院生命科学研究科と協力して、ヒト型単クローン抗体のウイルスの標的タンパクとの親和性解析等を行っている。

(5) 効率性に対する促進要因

FTMは、本事業の研究のために専用の実験室の確保と改修を行い、効率的な実験の実施に貢献している。

日本側専門家派遣について、チーフアドバイザーや短期専門家の派遣は綿密に計画されており、効率的なプロジェクト運営に貢献している。また、業務調整（JICA専門家）はJICA技術協力プロジェクトの調整業務の経験も豊富で、タイ側研究機関との日常的な連絡調整など円滑なプロジェクト運営に貢献している。

(6) 効率性に対する阻害要因

「実施プロセスの検証」で示したとおり、以下のような予期されない外部要因によりプロジェクト活動の効率的な実施に大きな負の影響が生じている。

- ① 研究機器等の調達手続きが大幅に遅れ、実際のセットアップまでにおおよそ1年を要したこと。
- ② ボツリヌス毒素に対するヒト型単クローン抗体作製のタイでの実施が困難になったこと。
- ③ NIHでのデングウイルスに対するヒト型単クローン抗体作製研究に対する倫理委員会の承認取得に約1年半を要し、本格的な研究活動の開始が大幅に遅延したこと。

これらの外部要因により本事業の効率性は阻害されたものの、日本-タイ双方の研究者、業務調整員の努力により、中間レビュー時点においてプロジェクト成果達成への致命的な影響は生じていない。

また、本事業開始当初は、一部の研究課題において日本人研究者とタイ人研究者の間で実験方法や技術移転のアプローチについて認識のずれが生じていたケースもあった。しかしながら、継続した協議や各種トレーニングの実施により、中間レビュー時点ではおおむね解消している。

4 - 4 インパクト

プロジェクトの実施によって、以下に示す正負のインパクトが確認または期待されている。

(1) スーパーゴール達成の可能性

SATREPSではPDM上、特に上位目標を設定していないが、将来の社会実装を強く意識した事業であることから、①プロジェクト期間終了後、デングウイルスに対するヒト型単クロー

ン抗体の前臨床試験がタイで実施される見込みはあるか、②プロジェクト期間終了後、本事業で導入された研究技術がタイ側により他の医薬品開発に適用される見込みはあるか、について想定されるスーパーゴールとして設定し、本稿で論じることとする。

1) 「プロジェクト期間終了後、デングウイルスに対するヒト型単クローン抗体の前臨床試験がタイで実施される見込みはあるか」について

前臨床試験実施施設はGLP適合施設としての適格性認定を受ける必要があるが、前臨床試験実施のためにNIH及びFTMが施設認定を受ける取り組みを行うことは現実的ではない。また、GLPを順守した前臨床試験の実施には専門的なノウハウが必要であるため、本事業では将来の前臨床試験の実施を製薬企業の下、実施されるものと想定している。実際に、本事業ではデングウイルスに対するヒト型単クローン抗体について、製薬企業との協議を準備している段階である。このことにより、本事業で臨床現場での使用が見込める程度の有効性、安全性をもった最終候補物質が同定されれば、将来、前臨床試験が実施されることが見込まれる。

インフルエンザウイルスやボツリヌス毒素についても同様のことがいえるが、前臨床試験やその後の臨床試験を実施しても、必ずしも医薬品として承認が保証されたものではない。特にインフルエンザウイルスに対するヒト型単クローン抗体については、世界中の研究機関、巨大製薬企業がインフルエンザ感染に対する抗体医薬開発を加速させており、現在臨床試験が実施されているものもある。したがって、本事業で作製するインフルエンザウイルス活性を有するヒト型単クローン抗体について実際の医薬品開発が行われるためには、季節性インフルエンザにも中和活性を示す広域スペクトラムである必要性に加えて、上述の製薬企業等の開発している抗体医薬や既存の抗ウイルス薬に対しても競争力のあるレベルのものである必要がある。他方、ボツリヌス毒素に対するヒト型単クローン抗体は、その毒素に遺伝的多様性が少ないことから、抗体カクテルにより中和活性の強い候補が作製される見込みがあり、抗体医薬開発が実現すれば、新規治療法としての選択肢として、またバイオテロ対策としても世界的なインパクトが予想される。

2) 「プロジェクト期間終了後、本事業で導入された研究技術がタイ側により他の医薬品開発に適用される見込みはあるか」について

ヒト型単クローン抗体作製を通じて獲得した多くの研究手法は悪性腫瘍や自己免疫性疾患など他の疾患にも応用可能であり、将来的には対象拡大も理論的には可能であるが、その実施には何らかの技術的、財政的支援が必要であると考えられる。

(2) 想定されるスーパーゴールに対する外部条件

SATREPSでは、通常PDM上で上位目標を設定しないが、本事業では将来の医薬品開発を念頭に「本プロジェクトの関係機関以外で、本プロジェクトで得られた新規治療物質に対し特許権を主張する者がいない」を想定されるスーパーゴールへの外部条件として設定している。本事業に関連して発生する知的財産権をJICAは放棄しているが、研究機関間の合意文書（Collaborative Research Agreement：CRA）で知的財産権の取り扱いについて規定されることになっている。

本事業を通じて得られたヒト型単クローン抗体については、各関係機関合意の下、既に米国に暫定特許申請を行っているが、これまでに関係機関以外で特許権を主張する者はいない。

(3) その他の正のインパクト

1) 将来のタイー日本新興・再興感染症共同研究センター(Thailand-Japan Research Collaboration Center on Emerging and Re-emerging Infections : RCC-ERI) 及びマヒドーン大阪感染症センター(Mahidol-Osaka Center for Infectious Diseases : MOCID) との連携

本事業では抗 Dengue ウイルス 活性を有するヒト型単クローン抗体の最終候補の決定をめざしているが、Dengue 研究の最終候補から漏れた抗体でも Dengue ウイルス 感染症の基礎研究に利用価値が高いため、それらは RCC-ERI 及び MOCID に研究材料として提供されることになっている。

このことにより、本事業での Dengue ウイルス に対するヒト型単クローン抗体の作製は、将来の医薬品開発への貢献に加え、Dengue ウイルス 感染症の病態解明にも間接的に貢献するものと考えられる。

2) 感染症対策に係る国際的連携

2010年度より第2期として開始された「感染症研究国際ネットワーク推進プログラム(Japan Initiative for Global Research Network on Infectious Disease : J-GRID)」の下、現在、神戸大学インドネシア拠点と RCC-ERI のネットワーク形成が進められている。本事業も情報共有など、これらの連携事業やインドネシア国で実施されている SATREPS プロジェクトの間接的な連携が見込まれており、将来的な感染症対策研究に対する正のインパクトが期待される。本事業において事業開始当初はヒト型単クローン抗体作製についてタイ J-GRID メンバーの協力を得ていたが、今後 J-GRID メンバーがインドネシア国に派遣され、インドネシア国の Dengue ウイルス に対するヒト型単クローン抗体の作製が行われる予定となっている。

3) 若手研究者育成

MU 及び NIH は大学院生などの学生を受け入れており(NIHは短期)、教育学的観点からも、将来の研究者養成に関して正のインパクトが見込まれる。

4) Dengue ウイルス に対するヒト型単クローン抗体の有効性、安全性評価のための新規動物実験系の開発

Dengue ウイルス に対するヒト型単クローン抗体評価のための動物系は最終的にはサルを用いる必要があるが、サル実験は多くの費用を要する。小動物を用いた評価実験系には乳飲みマウスを使用する系が確立されているが、詳細なデータを得ることは困難である。

本事業では、より詳細なデータを得るための成体マウスを用いた評価実験系開発を新規に進めており、プロジェクト期間内に一定の成果が得られることが見込まれている。成体マウスを用いた新規評価系が成功すれば、高額なサル実験への被検体の絞り込みに有効に活用でき、世界的にも一定の正のインパクトが見込まれるものである。

(4) その他の負のインパクト

本事業の実施に起因する負のインパクトは、中間レビュー時において確認されない。

4 - 5 持続性

プロジェクトによって生み出された便益の自立発展、自己展開は中間レビュー時点においても一定程度見込まれる。

(1) 政策的、制度的側面

妥当性の項でも示したとおり、タイ国におけるデング熱、インフルエンザ感染、ボツリヌス中毒症対策の政策的重要性は維持されており、本事業終了後も継続することが見込まれる。

他方、本事業では将来の医薬品開発を強く念頭に置いた活動を展開しており、本事業終了後の前臨床試験や臨床試験、市販後調査はタイ薬事法を順守して実施されることになるため、FDAやタイ政府製薬公社（Governmental Pharmaceutical Organization：GPO）などの関係機関のアドバイスを得ながら、法令コンプライアンスを含む医薬品承認プロセスを適切に行っていく必要がある。

(2) 財政的側面

医薬品開発には莫大な時間と費用を要し、医薬品としての承認のために必要な前臨床試験、臨床試験の実施はGLP、GCP（医薬品の臨床試験の実施基準）に準拠して適切に実施される必要があることから、本事業の実施機関単独で開発を進めることは財政的にも技術的にも困難である。したがって、本事業では製薬企業の下で開発を進めることを想定しており、また、必須であるとも考えられる。

本事業では既に製薬企業との連携に向けた準備を開始しており、それが実現すれば本事業の財政的、技術的な自立性は見込まれる。しかしながら、同時に、製薬企業での医薬品開発に見合うだけの有効性、安全性をもったヒト型単クローン抗体最終候補物質の作製が求められる。したがって、本事業では有効性、安全性の評価が進められるが、将来の前臨床試験に向けて、必要十分な基礎データをそろえておくことが求められる。

(3) 技術的側面

上述のとおり、前臨床試験や臨床試験、医薬品市販後調査の実施は、本事業の実施機関が単独で実施することが困難であり、製薬企業等の連携が求められる。本事業では既にその準備を開始している段階であるが、プロジェクト期間終了までに将来の前臨床試験を念頭に置いた必要十分なデータがそろえられるよう、研究課題ごとに有効性、安全性に係る評価に関して、実験条件を含む試験内容、到達目標について具体的な検討を開始することが求められる。

他方、本事業を通じてヒト型単クローン抗体や新規機能物質検索に係る多くの技術が移転されることが見込まれている。また、本事業を通じて多くの研究機材が整備されたことから、ある程度確立された技術に関しては技術的持続性が一定程度得られるものと見込まれる。しかしながら、独自の新規技術開発や高度な研究手法の技術習得には、一般的にも多くの時間と継続的なトレーニングが必要である。このような能力は一朝一夕に獲得することは困難で

あるが、残されたプロジェクト期間では、本件を念頭に置いたより一層の技術移転が継続されることが望まれる。

(4) 総合的持続性

中間レビュー時点では本事業の持続性を正確に推測することは困難であるが、以上に示した理由により、プロジェクト期間終了までに本事業の持続性が担保されることは一定程度見込まれる。

4 - 6 結 論

各研究グループや研究課題によって進捗の差はあるものの、中間レビュー時点でのプロジェクトの全体的な到達点としてはおおむね妥当なレベルでの進捗が得られていると考えられる。既に特許申請が考慮されるような研究成果も得られており、プロジェクト期間終了までには、その目標が達成されることが一定程度見込まれる。しかしながら、各研究課題について、将来的な前臨床試験の実施を見据えた詳細な到達目標を設定する必要がある。

これまでの本事業の活動実績や成果、周辺情報に基づいたレビュー結果としては、中間レビュー時点における本事業の妥当性は維持されており、研究成果創出の観点からおおむね有効性も高いと評価される。いくつかの外部条件により研究活動の進捗に影響が生じたため効率性は中程度と評価されたが、本事業の将来的なインパクトも一定程度見込まれている。持続性に関してはいくつかの要素が存在するが、総合的には一定程度の持続性が見込まれる。

第5章 科学技術的視点からの評価（JST評価委員会による評価結果）

5 - 1 研究課題名

デング出血熱等に対するヒト型抗体による治療法の開発と新規薬剤候補物質の探索

5 - 2 研究代表者

- (1) 日本側研究代表者：生田和良〔大阪大学微生物病研究所（RIMD）教授〕
- (2) 相手側研究代表者：Pathom Sawanpanyalert〔タイ保健省医科学局（DMSc）所長〕

5 - 3 研究概要

タイにおいて重要な新興・再興感染症の制圧に向け、有効な治療剤の開発を進める。特に、デング出血熱などに対して有効なヒト型モノクローナル中和抗体、タイ原産微生物に由来する抗病原体物質の開発を進め、得られた候補について臨床治験が行われる道を開く。

具体的には、デングウイルス、インフルエンザウイルス感染症及びボツリヌス中毒症の治療に有効なヒト型モノクローナル抗体の作製、タイ原産の微生物からの抗デングウイルス効果を有する機能性物質の探索に的を絞って研究を展開する。

5 - 4 中間評価結果

5 - 4 - 1 総合評価（A：所期の計画と同等の取り組みが行われている）

本研究課題の上位目標は、デングウイルス、インフルエンザウイルス感染症及びボツリヌス中毒症の治療に有効なヒト型モノクローナル抗体を用いた新規治療法を開発することであり、また、デングウイルスに対して効果を示す化合物をタイ原産微生物より見だし新規薬剤として開発することである。

デングウイルスに対するヒト型モノクローナル抗体の探索では、急性期の患者から血液サンプルを採取することで有望な候補が見いだされている。そのデングウイルスに対するヒト型モノクローナル抗体については、米国に特許の仮出願を終了し、2012年中にPCT（特許協力条約）国際特許出願を予定している。さらに、論文として国際誌へ投稿中である。それと並行して、次年度に予定していたサルを用いた評価実験を前倒して実施する計画であり、準備を進めている。

デングウイルスに対する抗体医薬の研究はいくつか報告されているが、実用されたものはまだなく、本プロジェクトで得られているヒト型モノクローナル抗体は1から4型すべてのデングウイルスに対して中和活性を示すことから今後の評価結果が期待される。

また、デングウイルス感染症にはマウスを用いた一般的な評価系がないため、独自でインターフェロンノックアウトマウスの実験系あるいは日本脳炎ウイルスとデングウイルスのキメラウイルスを用いたマウスの実験系などの開発を進めている。デングウイルス感染を評価するマウス実験系の構築に成功すればその意義は非常に大きいと考えられる。

一方、インフルエンザウイルスに対するヒト型モノクローナル抗体の探索に関しては、インフルエンザ患者及びワクチン接種者より血液サンプルを採取し、抗体の探索を実施した。得られたヒト型モノクローナル抗体について、ヒト型抗体のウイルス感染性中和活性判定系で評価し、B型ウイルス及びA型の一部ウイルスに活性を示すヒト型抗体が得られている。さらに、有

効であった候補についてはマウスを用いた感染実験で有効性が確認されている。

これらの進捗状況をかんがみ、研究計画は適切であり、その計画が着実に実施されていると評価する。

デングウイルスに対するヒト型モノクローナル抗体については、さらに動物（開発中のマウス及びサル）での評価試験を実施し、プロジェクト期間終了までに最終候補を絞り込み、予防・治療目的の抗体医薬（品）開発に向けてのアピールを製薬企業等に行い、具体的な開発連携への道筋をつける必要がある。サルでの評価をいかに実施するかは予算面も含めて今後の課題である。

一方、微生物の生産する抗デングウイルス機能性物質の探索は、いくつかの有望な粗抽出物が認められているが、まだ最終の候補化合物発見にまで至っておらず、早急に少なくとも2～3の化合物の同定に至るよう取り組みを強化する必要がある。

また、ボツリヌス毒素に対するヒト型モノクローナル抗体の作製は日本-タイ双方合意の下、日本で実施しているが、中和活性を有するモノクローナルが1株得られたところである。今後、プロジェクト期間終了までに有望な候補を得るために、更に取り組みを強化する必要がある。

本プロジェクト終了までにこれらの課題を念頭に置き、引き続き国際共同研究が進められることを期待する。

5-4-2 国際共同研究の進捗状況について

本プロジェクトは4つの研究テーマ、すなわち、①デングウイルスに対するヒト型モノクローナル抗体作製、②デング出血熱に対して有効なタイ原産微生物の生産する新規機能性物質の探索、③インフルエンザに対するヒト型モノクローナル抗体作製、④ボツリヌス毒素に対するヒト型モノクローナル抗体作製から構成されている。

(1) デングウイルスに対するヒト型モノクローナル抗体

デングウイルス感染症には、効果的な薬剤、ワクチンがなく、その治療薬の開発は世界的に期待されている。これまでに、デングウイルスに対するヒト型モノクローナル抗体のスクリーニングに必要な実験系が大阪大学で構築され、タイ側研究機関に導入された。それを用いて、感染患者から採取されたサンプルにより抗体の探索が実施された。その結果、急性期患者から得られたデングウイルスに対するヒト型モノクローナル抗体が1から4型すべてのデングウイルスに対して中和活性を示したことは、当初の期待に応えるものである。

抗体の変領域の遺伝子クローニングに関しては、日本側で実験系を確立し、タイ側に技術移転した。MUでは18個、DMScでは2個の抗体の遺伝子クローニングを終了した。現在、遺伝子組み換えIgG抗体の作製をタイ及び日本で行っている。

また、得られた抗体のCHO（哺乳類）細胞での発現に関する検討も進んでおり、実験系は構築できている。また、将来的な大量製造に向け、遺伝子組み換え植物での発現を検討しており、基礎実験としてタバコ細胞でのL鎖の発現に成功した。

一方、デングウイルスに対するヒト型抗体の有効なマウス評価系は確立されておらず、本プロジェクトで新たな評価系の構築を検討中である。つまり、インターフェロンノックアウトマウスの系あるいは日本脳炎ウイルスとデングウイルスのキメラウイルスを用いたマウスの実験系などを開発中である。デングウイルス感染を評価するマウス実験系はまだ

なく、構築に成功すればその意義は大きいものと考えられる。

さらに、サルを用いた評価に関しては、アカゲザルあるいはマーモセットを用いた実験を日本で実施することを計画している。

(2) デング出血熱に対して有効なタイ原産微生物からの新規機能物質の探索

これまでの成果として、タイ原産の植物、昆虫及び土壌から放線菌を分離し、約200の培養抽出物を作製した。それら抽出サンプルについて抗デングウイルス活性を測定し、活性の確認された抽出サンプルについてHPLC解析を行い、10種の物質を同定した。しかしながら、同定した物質に有望な活性は認められなかった。

現在、植物由来の放線菌の抽出物について精製を進めており、抗デングウイルス活性を有し、毒性を示さない粗抽出サンプルが認められており、大量培養により構造解析用のサンプルを作成する。また、日本側、タイ側で並行して抽出物のスクリーニングを継続して実施する。

(3) インフルエンザに対するヒト型モノクローナル抗体

これまでに、タイ側及び日本側双方でインフルエンザ患者及びワクチン接種者より血液サンプルを採取し、ヒト型モノクローナル抗体の探索を実施した。得られたヒト型モノクローナル抗体について、大阪大学で確立されたヒト型抗体のウイルス感染性中和活性判定系で評価し、B型ウイルス及びA型の一部ウイルスに活性を示すヒト型抗体が得られている。さらに、有効であった候補についてはマウスの感染実験においても有効性が確認されている。現在、特許出願及び国際誌へ論文投稿の準備を進めている。

抗体の可変領域の遺伝子クローニングに関しては、デングウイルスと同様に実験系を確立し、タイ側に技術移転した。日本側では5個の抗体の遺伝子クローニングが終了し、タイ側でも進行中である。さらに、クローニングしたうち4つのIgG抗体を作製し、CHO細胞での発現にも成功している。

(4) 抗ボツリヌス毒素ヒト型モノクローナル抗体の作製

ボツリヌス中毒はタイなどでは近年でも発生（アウトブレイク）が認められ、その対策が求められている。これまでの成果として、日本側で、ボツリヌス毒素のトキシドワクチンを接種した健常人ボランティアから血液を採取し、ハイブリドーマの作製を行った。その結果、7個のヒト型モノクローナル抗体の作製に成功し、そのうちの1株にA型毒素に特異的な中和活性が認められた。中和活性の認められたヒト型抗体のIgG遺伝子のクローニングが終了し、クローニングされたIgG遺伝子を用いて、組み換えIgGの作製を行っている。一方、タイ側では、2010年にボツリヌス中毒のアウトブレイク時のサンプルを用いて、ボツリヌス菌の分離と、その毒素の遺伝子タイピングを進めている。また、さらに新たな日本人ボランティアの血液からの探索も継続中である。

5-4-3 国際共同研究の実施体制について

日本側研究代表者はほぼ毎月の頻度で、タイ側研究機関を訪問し、タイ側研究代表者、グループリーダー、タイ滞在中の日本人専門家、プロジェクト業務調整員と密接に協議を行ってお

り、強いリーダーシップを発揮している。また、その際に、両国研究グループメンバーによる作業部会ミーティングを開催し、各人が作成した月報により研究活動の進捗状況を確認しており、適切に進捗管理が実施されている。また、プロジェクトのホームページを開設し、各研究員の実験情報が共有できるシステムを運用している。さらに、年2回Scientific Meetingが開催されており、各作業部会間での競争意識が促進され、研究活動が活性化されている。

タイ側に予定された研究機器の整備は終了している。今後は、タイ側研究者への若干の研修が必要と考えられる。供与されたすべての研究機器の使用頻度は非常に高く、研究活動実施に有効に利用されている。

本事業では感染性病原体を取り扱うため、人体や環境への影響が危惧されるが、実験操作は各施設のバイオセーフティー規制に基づいて実施されている。また、病原体等の取り扱いには本プロジェクトで整備された安全キャビネット内（BSL-2）で行われることとなっている。また、実験操作についても、本事業を通じて整備されたSOPに基づいて実施されることとされており、人体または環境への安全配慮が適切になされている。

5-4-4 科学技術の発展と今後の研究について

デングウイルス感染症に関しては、すべてのタイプのデングウイルスに対して有効なヒト型モノクローナル抗体が見いだされており、既に特許出願されている。今後は本プロジェクトで開発中のマウス実験系及びサルを用いた動物実験により有効性評価を行い、絞り込みが実施される。さらに、CHO細胞あるいは植物バイオテクノロジーを利用した生産系についても検討が行われている。これらの成果を基に、将来、製薬企業と連携した抗体製剤の開発が期待される。さらに、現状ではデングウイルスを感染させ評価できるマウス実験系がない。本プロジェクトで開発中のマウス実験系が確立できれば今後のデングウイルス感染症への対策研究に大きく貢献すると考えられる。一方、タイ固有の微生物が生産する活性物質の探索研究についても、タイ側への技術移転は完了しており、今後、活性物質の精製・解析が進み有効物質の発見が期待される。

インフルエンザウイルスに対するヒト型モノクローナル抗体については、B型ウイルス及びA型ウイルスの一部に有効な候補抗体が見いだされている。これらについては特許出願及び論文投稿の準備が進められており、デングウイルスに対する抗体と同様に薬剤開発候補となることが見込まれる。また、抗体の探索技術は確立されているので、今後更にブロードなインフルエンザウイルスに中和活性を有するヒト型抗体の発見も期待される。

ボツリヌス毒素に対するヒト型モノクローナル抗体探索については、タイ側の倫理規定などの問題からタイ研究者にトキシイドワクチンが投与できず、実験ができないため遅れ気味である。しかしながら、日本人ボランティアから得られた血液サンプルからの探索が本格的に進められており、すべてのタイプのボツリヌス毒素に効果を示す抗体の発見が期待される。

5-4-5 持続的研究活動等への貢献の見込み

タイにおけるデング熱、インフルエンザ、ボツリヌス中毒症対策の政策的重要性は維持されており、本事業終了後も継続することが見込まれる。他方、本事業を通じて多くの技術が移転され、ある程度タイ側で確立された技術に関しては技術的持続性が一定程度得られるものと見込まれる。したがって、本プロジェクトの対象疾患であるデングウイルス感染症、インフルエ

ンザウイルス感染症及びボツリヌス中毒対策への取り組みはタイ側において、より一層強化されることが期待される。

本プロジェクトを通じて、タイ側研究者はウイルスに対するヒト型モノクローナル抗体の探索、解析及び大量発現、さらに、微生物の生産する新規機能性物質のスクリーニングに関するノウハウを日本での研修、タイ現地での日本人研究者による指導を通じて習得している。これらの技術は、今後、他の病原体の解析にも応用されることが見込まれる。一方、タイ側研究者には自主性という意味では若干もの足りなさを感じる部分があり、特に、抗体の解析など研究内容が高度な技術と知識を必要とする段階になると意欲が低下する傾向にある。プロジェクト後半で、更に力をつけて自ら研究テーマを立ち上げ、実施できる研究者としてのレベルに到達することを期待したい。

5-4-6 今後の研究の課題

- (1) デングウイルスに対するヒト型モノクローナル抗体については、1から4型すべてのデングウイルスに対して中和活性を示す有望な候補が見いだされている。薬剤開発を考えた場合、動物実験での有効性評価は必須である。
 - ・ デングウイルスの感染を評価できるマウスの実験系がない現状から、自らマウス実験系を開発する必要がある。残りのプロジェクト期間で有効なマウス実験系が構築できるかが課題となる。
 - ・ サル（アカゲザル、マーモセット）を用いた評価系は知られているが、試験に高額な予算が必要であり、本プロジェクトでは新たな評価戦略の構築が必要である。試験に用いる抗体サンプルの確保とともに今後の大きな課題と考えられる。
- (2) タイ原産微生物からのデングウイルスに対する有効な新規機能性物質の探索については、タイではあまり実施されていなかった微生物生産物のスクリーニングに関する技術移転が順調に行われている点では成果がみられる。しかし、実際の有効物質発見という点では、まだ成果は得られていない。導入した実験機材（HPLCなど）をフルに活用したスクリーニングの加速化が必要である。また、微生物の分離源についてもタイ特有の生物資源（薬用植物など）を使用するなど探索実験の質の向上についても検討を期待する。
- (3) インフルエンザウイルスに対するヒト型モノクローナル抗体については、B型ウイルス及びA型ウイルスの一部に有効な候補が見いだされ、マウス実験系でもある程度の効果が認められている。しかしながら、インフルエンザウイルスは流行するタイプが多様なため、現在見いだされている抗体では臨床現場での使用が限られることが考えられる。更にブロードなタイプのインフルエンザウイルスに対して活性を示す抗体の探索・発見が期待される。
- (4) ボツリヌス毒素に対する抗体探索はタイ側研究者が倫理面から実験が行えないなどの問題があり、日本側で1種類の毒素（A型）に効果を示す抗体が得られているのみである。しかしながら、現在日本人研究者ボランティアにトキソイドワクチンを接種し、その採血したサンプルからの探索が行われており、今後の研究の加速が必要である。

(5) ボツリヌス中毒はタイなどの途上国では、頻繁にアウトブレイクが起こっている状態であり、さらに世界的にはバイオテロの危険からも重要視されている。その意味から、有効な抗体の発見は意義がある成果になる。その意味からもボツリヌス毒素に対する研究は重要であるが、現状ではほとんど研究が行われていない。日本にはボツリヌス毒素に関する世界的にも優秀な研究者が存在するので、本プロジェクトで改めてボツリヌス毒素に対する研究が活性化することを期待している。

第6章 提言と教訓

6 - 1 提言

- (1) プロジェクトは、各研究課題についてこれまでの進捗や最終候補物質に対する将来の前臨床試験実施の必要性について期間終了までのプロジェクト目標をより確かにするために、各研究課題についてプロジェクト期間内での最終到達点（論文等の成果物を含む）について詳細な検討を開始すること。
- (2) プロジェクトは、特に新規技術導入の際には、その技術定着に向けて各研究グループにおける日本人研究者による更なる技術指導や日本-タイ研究者間のコミュニケーションの更なる強化など、その技術定着に向けて適切な取り組みを行うこと。
- (3) 独自の新規技術開発や本プロジェクトで必要となる高度な研究手法の技術習得には、多くの時間と継続的なトレーニングが必要であるため、プロジェクトは本件を念頭に置いて一層の技術移転、技術交流を継続すること。
- (4) 将来の臨床応用できる医薬品として最終候補を作製するというプロジェクト目標は、本プロジェクトの重要なゴールとして維持されるものである。
- (5) 本事業を通じて得られる最終候補物質の前臨床試験は、プロジェクト終了後にGLPに適合した企業もしくは団体の下で実施されることが求められることから、プロジェクトは、本事業のタイ側実施機関での薬事対応体制の整備に係るPDMに示される活動3-5及び活動3-6の削除を検討すること。
- (6) PDM version 2に示される成果2について、実際の研究環境に従って修正し、PDM version 3に反映すること。
- (7) ボツリヌス毒素に対するヒト型単クローン抗体作製に関する研究活動について、中間レビューまでに実施体制の修正が行われている。プロジェクトは、日本-タイの合意内容、現実の研究活動環境を踏まえ、PDM version 2をPDM version 3として修正すること。

6 - 2 教訓

SATREPS事業では研究機器や各種消耗品、試薬などの調達品目が通常JICA技術協力プロジェクトに比して圧倒的に多く、多くの手続きを要する本邦調達となる品目も多い。特にSATREPS事業においては、プロジェクト開始後に速やかに研究活動を開始できるような配慮が必要である。

第7章 PDMの修正

プロジェクトの進捗状況や実際の研究実施環境、以上の評価結果を踏まえ、現実に見合ったPDMの修正の必要性の有無について合同レビューチームを含めたプロジェクト関係者内で協議した。協議結果に基づいて、合同レビューチームはPDM version 2の改訂に関する提言を行った。プロジェクトは本提言に基づいてPDM改訂案を作成し、2012年1月25日開催の第7回JCCでPDM version 3として承認された。

以下にPDMの修正箇所及び修正理由を示した。詳細は付属資料1-1（PDM version 2）及び1-2（PDM version 3）を参照のこと。なお、活動の追加に伴い、PDM version 3では活動番号も一部修正されている。

変更箇所 (PDM version 2)	変更前	変更後	変更理由
裨益対象者	人数の記載なし	全体及び各カウンターパート機関の人数を記載	裨益対象者の規模を明確にするため。
活動1-3-1	タイでアウトブレイクを引き起こす可能性のあるボツリヌス菌の遺伝子タイピング（及びボツリヌス毒素の精製）を行う。	タイでアウトブレイクを引き起こす可能性のあるボツリヌス菌の遺伝子タイピングを行う。 （「及びボツリヌス毒素の精製」を削除）	ボツリヌス毒素精製を行ううえでの安全対策として、日本で研究者用として開発されているワクチントキソイド（医薬品として未承認）のタイ人研究者への接種がタイ側の倫理委員会承認される見込みがなくなったため。
(PDM version 3で新規活動1-3-2として挿入)		ワクチン接種した健常ボランティアから得た検体を用いてヒト型単クローン抗体候補物質を作製し、日本で精製されたボツリヌス毒素を用いてヒト型単クローン抗体をスクリーニングする。	ボツリヌス毒素の精製、検体（抗体）採取及びヒト型単クローン抗体作製を日本の研究機関で実施し、作製されたヒト型単クローン抗体をタイ研究機関に持ち込んで、タイで分離された毒素株を用いた中和活性スクリーニングを行うことを明確に示す必要性が指摘されたため。
活動1-3-2～1-3-3	括弧づけ（PDM欄外での条件づけ）	括弧を外す	ボツリヌス毒素を用いた実験に関する条件づけ（PDM欄外に記載）がなされていたが、これらの活動そのものは条件に抵触しない日本の研究機関で実施、継続することを双方合意しているため。ただし、同実験の安全管理上の付帯事項として、一連の実験内容を示す活動1-3には括弧が残されている。
成果2	タイ人及び日本人研究者が協働し、デング出血熱に対して有効な、植物及び昆虫由来細菌を含むタイ原産微生物からの新規機能物質が探索され、有効性・安全性評価が実施される。	タイ人及び日本人研究者が協働し、デング出血熱に対して有効な、植物、 土壌 及び昆虫由来細菌を含むタイ原産微生物からの新規機能物質が探索され、有効性・安全性評価が実施される。	タイ原産微生物の採取対象物として、これまでに土壌も対象にしていた。土壌からの採取がプロジェクト関係者から妥当であると確認されたため、PDMに反映させることとなった。

活動2-1	植物及び昆虫由来細菌を含むタイ原産微生物からの抽出物を既存物質のデータベースと照合することにより、新規物質の同定を行う。	植物、 <u>土壌</u> 及び昆虫由来細菌を含むタイ原産微生物からの抽出物を既存物質のデータベースと照合することにより、新規物質の同定を行う。	同上
活動2-2	新規物質から抗 Dengue ウイルス 活性を有する新規機能物質を選別する。	新規 <u>または既知の</u> 物質から抗 Dengue ウイルス 活性を有する新規機能物質を選別する。	分離された物質が既知のものであったとしても、これまで抗 Dengue 活性が知られていないものであれば、新規機能物質として整理できるため。
活動2-3	候補物質の有効性・安全性評価のための動物実験系を確立し、最終候補物質を同定する。	<u>乳飲みマウスを用いた方法もしくはプロジェクトで開発する適切な方法を用いて</u> 、化合物の有効性、安全性の評価を行い、最終候補を決定する。	具体的に想定される動物実験系を明確に示す必要性が指摘されたため。 (PDM version 3では活動2-4として修正)
(PDM version 3で新規活動2-3として挿入)		<u>新規機能物質を精製し、構造決定を行う。</u>	マヒドン大学理学部において、スクリーニングに伴う一連の活動の最終段階（動物実験の前段階）として、新規機能物質の精製、化学的構造決定を行うことを明記する必要性が指摘されたため。
成果3	生物製剤等の研究体制及び薬事対応体制が整備される。	生物製剤等の研究体制が整備される。（「及び薬事対応体制」の記述を削除）	前臨床試験の実施は、試験実施のノウハウを有し、GLP適合施設を有する製薬企業等に移譲されることが想定されており、カウンターパート機関で薬事対応体制を整備する必要が著しく低下したため。
活動3-5	生物製剤等の非臨床試験及び臨床試験実施要領が整備される。	活動の削除	同上
活動3-6	GLPに係る訓練及び指導を実施する。	活動の削除	同上

付 属 資 料

- 1 - 1 PDM version 2
- 1 - 2 PDM version 3
- 2 . 中間レビュー日程
- 3 - 1 評価グリッド（実施プロセスの検証）
- 3 - 2 評価グリッド（評価5項目）
- 4 . 主要面談者リスト
- 5 . 目標管理シート（JST）
- 6 . R/D一部修正変更に係るミニッツ
- 7 . 中間レビューミニッツ

Project Design Matrix (PDM) version 2

プロジェクト名: デング感染症等治療製剤研究開発プロジェクト

対象地域: タイ国

裨益対象者: 実施機関研究者

【保健省 医科学局(DMSc)】国立衛生研究所(NIH)、医学生物工学センター(MBC)
【マヒドン大学(MU)】熱帯医学部(FTM)、理学部(FS)

日付: 2010年9月30日

プロジェクト期間: 2009年7月15日から4年間

プロジェクトの要約 プロジェクト目標	指標	入手手段	外部条件
共同研究を通じて、感染症、特にデング出血熱に対する治療薬に関するタイ研究機関の研究開発能力が向上する。	デング出血熱に対する治療薬候補が作製される。 (注: インフルエンザ、ボツリヌス中毒症に対する治療薬候補についても作製状況をモニタリングするが、デング出血熱に対する治療薬候補の作製を主たる指標とする)	(1) 専門家プロジェクト活動記録 (2) 作業部会会議録 (3) 月例進捗報告書	本プロジェクトの関係機関以外で、本プロジェクトで得られた新規治療物質に対し特許権を主張する者がいない。
成果			
1 タイ人及び日本人研究者が協働し、デング出血熱、インフルエンザ、ボツリヌス中毒症を対象とするヒト型単クローン抗体(MAb)が作製され、有効性・安全性評価が実施される。	1-1.2010年までに、デングウイルス等に対するヒト型単クローン抗体が作製される。 1-2.2012年までに、感染症、特にデングウイルスに対するヒト型単クローン抗体の最終候補物質が同定される。	(1) 専門家プロジェクト活動記録 (2) 作業部会会議録 (3) 月例進捗報告書	タイ側が必要な予算を分配する。
2 タイ人及び日本人研究者が協働し、デング出血熱に対して有効な、植物及び昆虫由来細菌を含むタイ原産微生物からの新規機能物質が探索され、有効性・安全性評価が実施される。	2-1.2010年までに、デングウイルスに対する植物及び昆虫由来バクテリアを含むタイ原産微生物からの新規機能物質が同定される。 2-2.2012年までに、デングウイルスに対する新規機能物質の最終候補物質が同定される。	(1) 専門家プロジェクト活動記録 (2) 作業部会会議録 (3) 月例進捗報告書	
3 生物製剤等の研究体制及び薬事対応体制が整備される。	3-1.研究課題ごとの標準操作手順書が作成・改訂される。 3-2.作業部会が組織され、2か月に1回、研究の進捗、成果、安全管理について協議される。 3-3.タイ人及び日本人研究者による月刊研究進捗報告書が作成され、報告が実施される。 3-4.タイ側と日本側が協力して研究運営年間計画書が作成される。	(1) 専門家プロジェクト活動記録 (2) 標準操作手順書 (3) 作業部会会議録 (4) 月例進捗報告書 (5) 研究運営年間計画書	
活動	投入		
1 タイ人及び日本人研究者が協働し、デング出血熱、インフルエンザ、ボツリヌス中毒症を対象とするヒト型単クローン抗体(MAb)が作製され、有効性・安全性評価が実施される。	日本側	タイ側	指導を受けたカウンターパート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。
1-1. デングウイルス ヒト型単クローン抗体の作製と有効性・安全性評価	専門家派遣 (1) 研究マネジメント(長期専門家) (2) 業務調整(長期専門家) (3) チーフ・アドバイザー、ウイルス実験、細菌実験、新規化合物探索、細胞操作技術、遺伝子操作技術など(短期専門家)	カウンターパート配置 (1) プロジェクト・ダイレクター (2) プロジェクト・マネージャー (3) プロジェクト・コマネージャー (4) プロジェクト・コーディネーター (5) 研究者(DMSc及びMU)	
1-1-1. 検体を採取し、選別を行う。			
1-1-2. デング感染症患者から得た検体を用いてヒト型単クローン抗体候補物質を作製する。			
1-1-3. ヒト型単クローン抗体のデングウイルス中和活性を判定する実験系を確立し、候補物質のスクリーニングを実施する。	本邦研修 (1) MAbヒト型単クローン抗体作製に関する研修 (2) ヒト型単クローン抗体評価に関する研修	施設及び資機材 (1) NIH内及びMU内事務スペース (2) DMSc内の既存BSL-2実験室スペース (3) FTM内の既存BSL-2実験室スペース (4) FTM内実験室スペースの改修 (5) FSI内の既存実験室スペース	
1-1-4. デングウイルスに対するヒト型単クローン抗体の有効性・安全性評価のための動物実験系を確立し、最終候補物質を同定する。	資機材の供与 (1) プロジェクトで実施する研究活動に必要な機器等		
1-1-5.* ヒト型単クローン抗体IgG可変領域のクローニング実験系を確立し、遺伝子組み換え抗体IgGを作製する。	ローカルコスト	ローカルコスト (1) 研究活動に必要な経常経費	
1-1-6.* チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞及び植物バリオテクノロジーを用いたヒト型単クローン組み換え抗体IgG発現系を確立する。			

<p>1-2. インフルエンザウイルス ヒト型単クローン抗体の作製と有効性・安全性評価</p> <p>1-2-1. 検体を採取し、選別を行う。</p> <p>1-2-2. インフルエンザ患者から得た検体を用いてヒト型単クローン抗体候補物質を作製する。</p> <p>1-2-3. ヒト型単クローン抗体のインフルエンザウイルス中和活性を判定する実験系を確立し、候補物質のスクリーニングを実施する。</p> <p>1-2-4. インフルエンザウイルスに対するヒト型単クローン抗体の有効性・安全性評価のための動物実験系を確立し、最終候補物質を同定する。</p> <p>1-2-5.* ヒト型単クローン抗体IgG可変領域のクローニング実験系を確立し、遺伝子組み換え抗体IgGを作製する。</p> <p>1-2-6.* CHO細胞を用いたヒト型単クローン組み換え抗体発現系を確立する。</p> <p>1-3.** (ボツリヌス毒素 ヒト型単クローン抗体の作製と有効性・安全性評価)</p> <p>1-3-1. タイでアウトブレイクを引き起こす可能性のあるボツリヌス菌の遺伝子タイピング(及びボツリヌス毒素の精製)を行う。</p> <p>1-3-2. (ヒト型単クローン抗体のボツリヌス毒素中和活性を判定する実験系を確立し、候補物質のスクリーニングを実施する。)</p> <p>1-3-3.* (ヒト型単クローン抗体IgG可変領域のクローニング実験系を確立し、遺伝子組み換え抗体IgGを作製する。)</p> <p>1-3-4.* (CHO細胞を用いたヒト型単クローン抗体発現系を確立する。)</p>			
<p>2 タイ人及び日本人研究者が感傷し、デング出血熱に対して有効な、植物及び昆虫由来細菌を含むタイ原産微生物からの新規機能物質が探索され、有効性・安全性評価が実施される。</p> <p>2-1. 植物及び昆虫由来細菌を含むタイ原産微生物からの抽出物を既存物質のデータベースと照合することにより、新規物質の同定を行う。</p> <p>2-2. 新規物質から抗デングウイルス活性を有する新規機能物質を選別する。</p> <p>2-3. 候補物質の有効性・安全性評価のための動物実験系を確立し、最終候補物質を同定する。</p>			<p>前提条件</p> <p>患者検体からのヒト型単クローン抗体作製を含めた研究に対し、倫理委員会からの承認が得られる。</p>
<p>3 生物製剤等の研究体制及び薬事対応体制が整備される。</p> <p>3-0. 研究実施活動のための実験室を整備する。</p> <p>3-1. 研究課題ごとの標準操作手順書を整備する。</p> <p>3-2. 作業部会を組織し、2カ月に1回、研究の進捗、成果、安全管理について協議する。</p> <p>3-3. 各タイ及び日本人研究者が研究進捗報告書を月1回作成する。</p> <p>3-4. 年間研究実施計画書を作成する。</p> <p>3-5. 生物製剤等の非臨床試験及び臨床試験実施要領が整備される。</p> <p>3-6. GLP に係る訓練及び指導を実施する。</p>			

備考:

*これらの活動は有効なハイブリドーマの取得の成功にかんによる。

**括弧内に示される活動は以下の条件の下で実施されるものとする: 1) 実験に関与する研究者が適切にボツリヌス毒素の免疫を獲得しており、同実験を行う実験施設は当てはまる安全要求を規定どおりに満たすことと文書証拠が関係機関に存在する。2) 実験プロトコルが関連する委員会に規定どおりに承認されている。

Project Design Matrix (PDM) version 3
 プロジェクト名: デング感染症等治療剤研究開発プロジェクト
 対象地域: タイ国
 裨益対象者: 実施機関研究者 45名
 【公衆衛生省 医科学局 (DMSc)]DMSc 1名、27名: 国立衛生研究所 (NIH) 17名、医学生物工学センター10名
 【マヒドン大学 (MU)]17名: 熱帯医学部 (FTM) 14名、理学部 (FS) 3名

日付: 2012年1月27日
 プロジェクト期間: 2009年7月15日から4年間

プロジェクトの要約 プロジェクト目標	指標	入手手段	外部条件
共同研究を通じて、感染症、特にデング出血熱に対する治療薬に関するタイ研究機関の研究開発能力が向上する。	デング出血熱に対する治験薬候補が作製される。 (注: インフルエンザ、ボツリヌス中毒症に対する治験薬候補についても作製状況をモニタリングするが、デング出血熱に対する治験薬候補の作製を主たる指標とする。)	(1) 専門家プロジェクト活動記録 (2) 作業部会会議録 (3) 月例進捗報告書	本プロジェクトの関係機関以外で、本プロジェクトで得られた新規治療物質に対し特許権を主張する者がいない。
成果			
1 タイ人及び日本人研究者が協働し、デング出血熱、インフルエンザ、ボツリヌス中毒症を対象とするヒト型単クローン抗体 (MAb) が作製され、有効性・安全性評価が実施される。	1-1. 2010年までに、デングウイルス等に対するヒト型単クローン抗体が作製される。 1-2. 2012年までに、感染症、特にデングウイルスに対するヒト型単クローン抗体の最終候補物質が同定される。	(1) 専門家プロジェクト活動記録 (2) 作業部会会議録 (3) 月例進捗報告書	タイ側が必要な予算を分配する。
2 タイ人及び日本人研究者が協働し、デング出血熱に対して有効な、植物、土壌及び昆虫由来細菌を含むタイ原産微生物からの新規機能物質が探索され、有効性・安全性評価が実施される。	2-1. 2010年までに、デングウイルスに対する植物及び昆虫由来細菌を含むタイ原産微生物からの新規機能物質が同定される。 2-2. 2012年までに、デングウイルスに対する新規機能物質の最終候補物質が同定される。	(1) 専門家プロジェクト活動記録 (2) 作業部会会議録 (3) 月例進捗報告書	
3 生物製剤等の研究体制が整備される。	3-1. 研究課題ごとの標準操作手順書が作成・改訂される。 3-2. 作業部会が組織され、2カ月に1回、研究の進捗、成果、安全管理について協議される。 3-3. タイ人及び日本人研究者による月刊研究進捗報告書が作成され、報告が実施される。 3-4. タイ側と日本側が協力して研究運営年間計画書が作成される。	(1) 専門家プロジェクト活動記録 (2) 標準操作手順書 (3) 作業部会会議録 (4) 月例進捗報告書 (5) 研究運営年次計画書	
活動	投入		
1 タイ人及び日本人研究者が協働し、デング出血熱、インフルエンザ、ボツリヌス中毒症を対象とするヒト型単クローン抗体 (MAb) が作製され、有効性・安全性評価が実施される。	日本側	タイ側	指導を受けたカウンターパート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。
1-1. デングウイルス ヒト型単クローン抗体の作製と有効性・安全性評価	専門家派遣 (1) 業務調整 (長期専門家) (2) チーフ・アドバイザー、ウイルス実験、細菌実験、新規化合物検索、細胞操作技術、遺伝子操作技術など (短期専門家)	カウンターパート配置 (1) プロジェクト・ダイレクター (2) プロジェクト・マネジャー (3) プロジェクト・コーディネーター (4) プロジェクト・コーディネーター (5) 研究者 (DMSc及びMU)	
1-1-1. 検体を採取し、選別を行う。			
1-1-2. デング感染症患者から得た検体を用いてヒト型単クローン抗体候補物質を作製する。			
1-1-3. ヒト型単クローン抗体のデングウイルス中和活性を判定する実験系を確立し、候補物質のスクリーニングを実施する。	本邦研修 (1) ヒト型単クローン抗体作製に関する研修 (2) ヒト型単クローン抗体評価に関する研修	施設及び資機材 (1) NIH内及びMU内事務スペース (2) DMSc内の既存BSL-2実験室スペース (3) FTM内の既存BSL-2実験室スペース (4) FTM内実験室スペースの改修 (5) FS内の既存実験室スペース	
1-1-4. デングウイルスに対するヒト型単クローン抗体の有効性・安全性評価のための動物実験系を確立し、最終候補物質を同定する。	資機材の供与 (1) プロジェクトで実施する研究活動に必要な機器等		
1-1-5.* ヒト型単クローン抗体IgG可変領域のクローニング実験系を確立し、遺伝子組み換え抗体IgGを作製する。	ローカルコスト	ローカルコスト (1) 研究活動に必要な経常経費	
1-1-6.* チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞及び植物バイオテクノロジーを用いたヒト型単クローン組み換え抗体IgG発現系を確立する。			

<p>1-2. インフルエンザウイルス ヒト型単クローン抗体の作製と有効性・安全性評価</p> <p>1-2-1. 検体を採取し、選別を行う。</p> <p>1-2-2. インフルエンザ患者から得た検体を用いてヒト型単クローン抗体候補物質を作製する。</p> <p>1-2-3. ヒト型単クローン抗体のインフルエンザウイルス中和活性を判定する実験系を確立し、候補物質のスクリーニングを実施する。</p> <p>1-2-4. インフルエンザウイルスに対するヒト型単クローン抗体の有効性・安全性評価のための動物実験系を確立し、最終候補物質を同定する。</p> <p>1-2-5.* ヒト型単クローン抗体IgG可変領域のクローニング実験系を確立し、遺伝子組み換え抗体IgGを作製する。</p> <p>1-2-6.* CHO細胞を用いたヒト型単クローン組み換え抗体発現系を確立する。</p>
<p>1-3.** (ボツリヌス毒素 ヒト型単クローン抗体の作製と有効性・安全性評価)</p> <p>1-3-1. タイでアウトブレイクを引き起こす可能性のあるボツリヌス菌の遺伝子タイピングを行う。</p> <p>1-3-2. ワクチン接種した健康ボランティアから得た検体を用いてヒト型単クローン抗体候補物質を作製し、日本で精製されたボツリヌス毒素を用いてヒト型単クローン抗体をスクリーニングする。</p> <p>1-3-3. ヒト型単クローン抗体のボツリヌス毒素中和活性を判定する実験系を確立し、候補物質のスクリーニングを実施する。</p> <p>1-3-4.* ヒト型単クローン抗体IgG可変領域のクローニング実験系を確立し、遺伝子組み換え抗体IgGを作製する。</p> <p>1-3-5.* CHO細胞を用いたヒト型単クローン抗体発現系を確立する。</p>
<p>2. タイ人及び日本人研究者が協働し、デング出血熱に対して有効な、植物、土壌及び昆虫由来細菌を含むタイ原産微生物からの新規機能物質が探索され、有効性・安全性評価が実施される。</p> <p>2-1. 植物、土壌及び昆虫由来細菌を含むタイ原産微生物からの抽出物を既存物質のデータベースと照合することにより、新規物質の同定を行う。</p> <p>2-2. 新規または既知の物質から抗デングウイルス活性を有する新規機能物質を選別する。</p> <p>2-3. 新規機能物質を精製し、構造決定を行う。</p> <p>2-4. 乳飲みマウスを用いた方法もしくはプロジェクトで開発する適切な方法を用いて、化合物の有効性、安全性の評価を行い、最終候補を決定する。</p>

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

3	生物製剤等の研究体制が整備される。		
3-0.	研究実施活動のための実験室を整備する。		
3-1.	研究課題ごとの標準操作手順書を整備する。		
3-2.	作業部会を組織し、2カ月に1回、研究の進捗、成果、安全管理について協議する。		
3-3.	各タイ及び日本人研究者が研究進捗報告書を月1回作成する。		
3-4.	年間研究実施計画書を作成する。		

備考:

*これらの活動は有効なハイブリドーマの取得の成功いかんによる。

**括弧内に示される活動は以下の条件の下で実施されるものとする:1)実験に関与する研究者が適切にボツリヌス毒素の免疫を獲得しており、同実験を行う実験施設は当てはまる安全要求を規定どおりに満たすことの文書証拠が関係機関に存在する。2)実験プロポーザルが関連する委員会に規定どおりに承認されている。

2. 中間レビュー日程

タイ国「(科学技術) デング感染症等治療製剤研究開発プロジェクト」中間レビュー日程

日順	日付	曜日	時刻	JICA牛原団長	JICA阿部団員	井上団員	JST森田PO	JST山西洋進委員	JST佐藤参事役	JST森田員	実施場所	宿泊先
1	2012年1月15日	日	AM PM			成田(11:45)→バンコク (16:45) [TG643]						
2	2012年1月16日	月	10:00			関係者打合せ (日本側研究者、事務局、調整員)					JICA事務所	The Westin Grande Sukhumvit, Bangkok
			13:30			保健省医科学局 (DMSc) 研究者への 調査方法の説明・協議				DMSc		
			16:00			マヒドン大学 (M) 熱帯医学部 (FTM)・理学部 (FS) への調査方法 の説明・協議				FTM		
3	2012年1月17日	火	AM			日本語・タイ側研究者からの ヒアリング調査					DMSc MU	同上
			PM			日本語・タイ側研究者からの ヒアリング調査						
4	2012年1月18日	水	AM			日本語・タイ側研究者からの ヒアリング調査					DMSc MU	同上
			PM			日本語・タイ側研究者からの ヒアリング調査						
5	2012年1月19日	木	AM			日本語・タイ側研究者からの ヒアリング調査					DMSc MU	同上
			PM	成田(10:45)→バンコク (15:45) [TG641]		資料取りまとめ 詳細調査報告書案作成					ホテル	
6	2012年1月20日	金	10:30			事務所表敬(10:00ホテル発)					JICA事務所	同上
			11:00			コンサル報告・関係者打合せ (研究代表者、業務調整員、事務局員も交えて)					JICA事務所	
						日本語研究者からのヒアリング(生田先生、黒須先生、佐々木先生がご対応可能)					JICA事務所	
			13:30			タイ側研究者からの進捗報告・調査スケジュール確認 (DMSc, FTM・FS)					DMSc MU	
7	2012年1月21日	土	9:00			日本語研究者からの聞き取り調査 (インフルエンザ、ボツリヌス、遺伝子組み換え、新規機能物質、デング)					ホテル	同上
			13:30			資料整理					ホテル	
8	2012年1月22日	日	9:00			国内協議(ヒアリング結果のsuri合せ、各研究機関への補足調査について)					ホテル	同上
			13:30			資料整理					ホテル	
9	2012年1月23日	月	9:00			FTM・FS視察					MU	同上
			13:30			国内協議(ヒアリング結果のすり合せ、ミニッツ及び調査報告書初稿案作成)					ホテル会議室	
10	2012年1月24日	火	9:00			Scientific Meeting 視察					ホテル	同上
			13:30			Scientific Meeting 視察					ホテル	
			17:00			国内協議(ミニッツ及び調査報告書最終案作成)					ホテル	
11	2012年1月25日	水	9:30			ミニッツ及び詳細調査報告書に係る協議(日本側・タイ側研究者)					DMSc	同上
			13:30			国内協議(ミニッツ及び詳細調査報告書修正)					ホテル会議室	
12	2012年1月26日	木	9:00			国内協議(ミニッツ及び詳細調査報告書修正)					ホテル会議室	同上
			13:30			国内協議(ミニッツ及び詳細調査報告書修正)					ホテル会議室	
13	2012年1月27日	金	10:30			JCC及びミニッツ署名					DMSc	同上
			15:00			事務所報告					JICA事務所	
			17:00			大使館報告					大使館	
14	2012年1月28日	土	AM									
			PM			バンコク(08:00)→成田(15:50) [TG676]					バンコク(11:00) →開室 (16:10) [TG672]	

3-1 評価グリッド (実施プロセスの検証)

【実施プロセスの検証】デング感染症等治療剤研究開発プロジェクト

評価項目	評価設問		判断基準	必要なデータ	情報源	入手手段
	大項目	小項目				
計画達成度	プロジェクト目標の達成見込み	「共同研究を通じて、感染症、特にデング出血熱に対する治療薬に関するタイ研究機関の研究開発能力が向上する」が、プロジェクト終了までに達成する見込みはあるか	① 指標の達成度 ② 総合判断	① 各指標の実績 ② 関係者の意見	① プロジェクト報告書類 ② 専門家、C/P	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー
	成果の達成見込み	成果1:「タイ人及び日本人研究者が協働し、デング出血熱、インフルエンザ、ボツリヌス中毒症を対象とするヒト型単クローン抗体 (MAb) が作製され、有効性・安全性評価が実施される」が達成する見込みはあるか	指標の達成見込み	① 各指標の実績 ② 関係者の意見	① プロジェクト活動報告書等 ② 専門家、C/P	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー
		成果2:「タイ人及び日本人研究者が協働し、デング出血熱に対して有効な、植物及び昆虫由来細菌を含むタイ原産微生物からの新規機能物質が探索され、有効性・安全性評価が実施される」が達成する見込みはあるか		① 各指標の実績 ② 関係者の意見	① プロジェクト活動報告書等 ② 専門家、C/P	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー
		成果3:「生物製剤等の研究体制及び薬事対応体制が整備される」が達成する見込みはあるか		① 各指標の実績 ② 関係者の意見	① プロジェクト活動報告書等 ② 専門家、C/P	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー
投入実績の確認	日本側投入実績	専門家の投入は計画どおり実施されたか	計画(値)との比較	投入実績	① 投入実績表 ② プロジェクト活動状況表	資料レビュー
		機材供与は計画どおり実施されたか		投入実績(利用・管理状況含む)	① 投入実績表 ② プロジェクト活動報告書	① 資料レビュー ② 直接観察
		本邦/第三国研修は計画どおり実施されたか		研修員受入実績(科目、期間含む)	① 投入実績表 ② プロジェクト活動報告書	資料レビュー
		現地活動費は予定どおり執行されたか		予算と実績	① 投入実績表 ② プロジェクト活動報告書	資料レビュー
タイ国側投入実績	C/P はプロジェクト実施のために適切に配置されたか		① 投入実績 ② 関係者の意見	① 投入実績表 ② 専門家、C/P	① 資料レビュー ② インタビュー	
	JICA 専門家の執務スペースは適切に確保されたか		投入実績	① 投入実績表 ② 専門家、C/P	① 資料レビュー ② インタビュー	
	プロジェクト実施に必要な経費は適切に執行されたか		① 投入実績 ② 関係者の意見	① 投入実績表 ② 専門家、C/P	① 資料レビュー ② インタビュー	
実施プロセスの確認	活動実績	活動は計画どおりに実施されたか	計画(値)との比較	活動の実施状況	プロジェクト活動報告書	① 資料レビュー ② 質問票
		PDM はプロジェクト環境に応じて、関係者合意の下、適切にアップデートされてきたか		PDM の変遷と変更理由	合同調整委員会(JCC)議事録等	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー
	技術移転	技術移転の方法に問題はなかったか		技術移転の方法及び内容	① プロジェクト活動報告書 ② 専門家、C/P	① 資料レビュー ② インタビュー
	プロジェクトのマネジメント体制	プロジェクトの進捗モニタリングはだれが、どのように、どのような頻度で実施し、その結果がプロジェクト運営に反映されているか		① 進捗モニタリング方法 ② フィードバック体制	① プロジェクト活動報告書 ② 専門家	① 資料レビュー ② 質問票
		活動の変更、人員の選定等に係る意思決定はどのようなプロセスでなされているのか		意思決定のプロセス	① プロジェクト活動報告書 ② 専門家	① 資料レビュー ② 質問票
		プロジェクト関係者間のコミュニケーション及び協力関係に問題はなかったか		JCC及びその他ミーティング開催実績	① プロジェクト活動報告書 ② 関係者の意見	① 資料レビュー ② 質問票
		プロジェクト活動にかかわる情報は C/P ほか関係者と効果的に共有されたか		JCC及びその他ミーティング開催実績	① プロジェクト活動報告書 ② 関係者の意見	① 資料レビュー ② 質問票
	オーナーシップと自主性	実施機関や C/P、裨益対象者のプロジェクトに対する認識は高いか(関係機関やターゲットグループのプロジェクトへの参加度合いやプロジェクトに対する認識は高いか)		プロジェクトへの意見、貢献度合い、会議等への参加度合い、積極性、期待等	① プロジェクト活動報告書 ② 関係者の意見	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー
プロジェクト実施上の問題	その他プロジェクトの実施過程で生じている問題はありますか、またその原因は何か		促進要因・阻害要因	① プロジェクト活動報告書 ② 関係者の意見	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー	

3-2 評価グリッド（評価5項目）

【評価5項目】 デング感染症等治療剤研究開発プロジェクト

評価5項目	評価設問			判断基準	必要なデータ	情報源	データ収集方法	
	大項目	中項目	小項目					
妥当性	優先性	プロジェクトがめざす効果と保健医療及び科学技術開発に関連したタイ国政策等との整合性		政策等との比較	タイ国の関連政策等	① タイ国政策文書 ① 公衆衛生省 ② JICA 専門家、C/P	① 資料レビュー ② インタビュー ③ 質問票	
		日本の援助政策、JICA 国別事業実施計画等との整合性	援助重点課題との関連性	政策等との比較	日本のタイ国に対する援助重点分野	② 対タイ国援助政策 ③ 国際保健政策	資料レビュー	
			JICA 国別援助実施方針との関連性	政策等との比較	保健医療分野の位置づけ	JICA 対タイ国国別援助実施方針等	資料レビュー	
	必要性	ターゲットグループの妥当性	プロジェクト目標とターゲットグループのニーズの一致		① C/P の経験・能力 ② タイ国における対象疾患の現状	① プロジェクト報告書類 ② 専門家、C/P ③ 保健統計資料等	① 資料レビュー ② インタビュー	
	方法の適切性	SATREPSの枠組みのなかでの研究デザイン及びアプローチの適切性			研究デザイン及びアプローチ選択に至る経緯	① 事前評価調査報告書等 ② 専門家、C/P	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー	
		社会的配慮	ジェンダーや民族、社会的階層に対する配慮の有無		関係者の意見	① 専門家 ② C/P	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー	
		日本の研究機関の技術の優位性			研究機関の有する技術、経験	① プロジェクト報告書類 ② 専門家 ③ C/P	① 資料レビュー ② インタビュー	
	有効性	達成状況	成果の達成状況	活動の実績		プロジェクト活動実績と達成	① プロジェクト報告書類 ② 専門家、C/P	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー
				各成果の指標の達成状況		① 指標の達成状況 ② プロジェクト活動実績と達成	① プロジェクト報告書類 ② 専門家、C/P	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー
			生物製剤開発及び新規機能物質検索に係る研究者の能力が強化されたか		プロジェクト活動対象範囲内の指標以外の成果等	① プロジェクト活動報告書等 ② 専門家、C/P	① 資料レビュー ② インタビュー ③ 質問票 ④ 直接観察	
生物製剤等の研究体制及び薬事対応体制が整備されたか				プロジェクト活動対象範囲内の指標以外の成果等	① プロジェクト活動報告書等 ② 専門家、C/P	① 資料レビュー ② インタビュー ③ 質問票 ④ 直接観察		
プロジェクト目標の達成見込み			感染症、特にデング出血熱に対する治療薬に関するタイ国研究機関の研究開発能力が向上したか	総合的判断	① 指標の達成状況 ② プロジェクト活動対象範囲内の指標以外の成果等	③ プロジェクト活動報告書等 ④ 専門家、C/P	① 資料レビュー ② インタビュー ③ 質問票 ④ 直接観察	
因果関係		プロジェクト目標の達成は成果によって引き起こされたものか	ロジックに誤りはないか	論理性の検証	調査団による検証	① プロジェクト報告書類 ② 専門家、C/P	① 資料レビュー ② インタビュー	
			ほかにプロジェクト目標達成に必要な成果、または有効なアプローチはなかったか	実施アプローチの検証	⑤ 調査団による検証 ⑥ 関係者の意見	⑦ プロジェクト報告書類 ⑧ 専門家、C/P	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー	
促進・阻害要因		外部条件の適切性	外部条件は現状に即しているか	現状確認	調査団による検証	① プロジェクト報告書類 ② 専門家、C/P	① 資料レビュー ② インタビュー	
			外部条件は理論的に適切か	論理性の検証	調査団による検証	① プロジェクト報告書類 ② 専門家、C/P	① 資料レビュー ② インタビュー	
		外部条件が満たされたか	「タイ側が必要な予算を分配する」の状況		予算措置状況	① プロジェクト報告書類 ② 専門家、C/P	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー	
	「指導を受けたカウンターパート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」の状況			⑤ タイ研究者の離職率等 ⑩ 人員措置状況	① プロジェクト報告書類 ② 専門家、C/P	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー		

【評価5項目】デング感染症等治療剤研究開発プロジェクト

評価5項目	評価設問			判断基準	必要なデータ	情報源	データ収集方法	
	大項目	中項目	小項目					
効率性	時間資源	計画どおりに成果が達成されたか	その他の影響はあるか	その他想定内外の外部条件	① 専門家、C/P ② プロジェクト報告書類	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー		
			投入の質、量、タイミング	達成されたアウトプットからみて、投入の質、量、タイミングは適切か	専門家派遣人数、専門分野、派遣時期は適切か	実績の部分に関しては計画値との比較	① 派遣実績 ② 専門家の働きぶり	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー
				供与機材の種類、量、設置時期は適切か		① 機器投入実績 ② 利用状況	① 投入実績表 ② 専門家、C/P	① 資料レビュー ② 質問票 ③ 直接観察 ④ インタビュー
				本邦研修のタイミング、内容、期間は適切か また、どのように成果に反映したか		① 研修受入実績 ② その他の情報	① 投入実績表 ② 研修員 ③ 専門家	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー
				現地研修のタイミング、内容、期間、フォローアップは適切か		① 現地研修開催実績 ② 研修成果	① プロジェクト報告書類 ② 専門家、C/P	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー
				プロジェクトの現地活動費は適切に執行されたか		日本側現地活動費投入実績	① 投入実績表 ② 専門家	① 資料レビュー ② インタビュー
				タイ国側のC/P配置、予算規模は適切か		タイ国側による予算、人員投入実績	① 投入実績表 ② 専門家、C/P	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー
	他のリソースとの連携	成果達成に貢献する他のリソース等との連携実績はあったか	連携実績	① プロジェクト報告書類 ② 専門家	① 資料レビュー ② 質問票			
	促進要因・阻害要因	前提条件が計画されたプロジェクト開始期日までに満たされたか	本プロジェクトで行う各研究課題に対し、倫理委員会からの承認が、プロジェクト開始までに得られたか	倫理委員会からの研究承認時期	① 専門家、C/P ② プロジェクト報告書類	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー		
			その他の影響はあったか	その他想定内外の外部条件	① 専門家、C/P ② プロジェクト報告書類	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー		
		効率性を促進した要因はあるか		その他の情報	① プロジェクト報告書類 ② 専門家、C/P	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー		
		効率性を阻害した要因はあるか		その他の情報	① プロジェクト報告書類 ② 専門家、C/P	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー		
インパクト	想定される上位目標の達成見込み	プロジェクト期間終了後、本プロジェクトで導入された研究技術がタイ国側により他の医薬品開発に適用される見込みはあるか	現状からの予測	① プロジェクト目標達成見込み ② 持続性検証	① プロジェクト報告書類 ② 関係者の意見	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー		
		プロジェクト期間終了後、デング出血熱、インフルエンザ及びボツリヌス中毒症の前臨床試験がタイ国または日本で実施される見込みはあるか	現状からの予測	① プロジェクト目標達成見込み ② 持続性の検証	① プロジェクト報告書類 ② 関係者の意見	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー		
	その他のインパクト	上位目標以外に、プロジェクトはどのような変化をもたらしそうか、また、現時点で発現しているインパクトはあるか	正のインパクト 負のインパクト	その他の情報	① プロジェクト活動報告書等 ② 専門家、C/P ③ 関係者の意見	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー		
持続性	プロジェクトの効果が援助終了後も維持される見込み	政策・制度的側面	タイ国における感染対策及び科学技術に関連する政策が継続・強化されるか	タイ国の政策	① 公衆衛生省 ② 専門家、C/P ③ 関係者の意見	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー		
		財務的側面	感染対策及び科学技術のための予算は継続されるか	タイ国の政策	① 公衆衛生省 ② 専門家、C/P ③ 関係者の意見	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー		

【評価5項目】 デング感染症等治療製剤研究開発プロジェクト

評価 5項目	評価設問			判断基準	必要なデータ	情報源	データ 収集方法
	大項目	中項目	小項目				
			プロジェクト成果普及のための人員・予算措置は実施される見込みがあるか		タイ国の政策	① 公衆衛生省 ② 専門家、C/P ③ 関係者の意見	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー
		技術的側面	プロジェクトにより導入された研究技術は、プロジェクト終了後も維持・向上する見込みはあるか		④ プロジェクト成果維持のためのメカニズムの有無等 ⑤ 技術力向上の機会	⑥ プロジェクト活動報告書等 ① 専門家、C/P ② 関係者の意見	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー
		促進要因・阻害要因	プロジェクト終了後の前臨床試験実施に関する具体的な手続きは検討されているか		検討結果	⑦ プロジェクト活動報告書等 ① 専門家	① 質問票 ② インタビュー
			関係者間で特許収入の利益分配は協議されているか		検討結果	⑧ プロジェクト活動報告書等 ② 専門家	① 質問票 ② インタビュー
			持続性に影響する想定される阻害要因に対する対応は検討されているか		検討結果	⑨ プロジェクト活動報告書等 ① 専門家	① 質問票 ② インタビュー
	総合的持続性	上記のような側面を総合的に勘案して、持続性は担保されているか		N/A	⑩ プロジェクト報告書類 ① 専門家、C/P ② 関係者の意見	調査団による評価分析	

4. 主要面談者リスト

主要面談者リスト

1. タイ保健省医科学局 (DMSc)

Dr. Boonchai Somboonsook	Director General
Dr. Pathom Sawanpanyalert	Deputy Director General
Mr. Tetsuo Yamashita	Project Coordinator (JICA Expert)

2. 国立衛生研究所 (NIH)

Dr. Jotika Boon-Long	Medical Scientist (Senior Professional Level)
Ms. Surapee Anantapreecha	Medical Scientist (Expert Level)
Dr. Aree Thattiyaphong	Medical Technologist (Senior Professional Level)
Dr. Piyada Wangrungsarb	Medical Technologist (Senior Professional Level)
Dr. Navakanit Sachanonta	Veterinarian (Professional Level)
Ms. Atchareeya A-neugoonpipat	Medical Technologist (Senior Professional Level)
Ms. Pattarin Prawatsilpa	Medical Scientist (Professional Level)
Ms. Narawan Panngam	Medical Scientist
Ms. Montathip Faga	Medical Scientist
Ms. Pranee Makouohk	Medical Scientist
Ms. Pojaporn Pinrod	Secretary

3. マヒドン大学熱帯医学部 (FTM-MU)

Dr. Pongrama Ramasoota	Associate Professor, Deputy Dean for Research and Innovation
Dr. Pannamthip Pitaksajjkul	Lecturer

4. マヒドン大学理学部 (FS-MU)

Dr. Watanalai Panbanqred	Professor
--------------------------	-----------

5. 大阪大学微生物病研究所 (RIMD-OU)

生田 和良	教授
大石 和徳	特任教授
藤永 由佳子	特任教授
黒須 剛	助教
佐々木 正大	特任助教
安木 真世	特任助教

6. 大阪大学生物工学国際交流センター (ICB-OU)

仁平 卓也	教授
藤山 和仁	教授
三崎 亮	講師

7. (株)医学生物学研究所(MBL)

小野 健一郎	次 長
百田 匡寿	所 員

8. 大阪大学大学院薬学研究科

川下 理日人	助 教
--------	-----

9. 東北大学大学院生命科学研究科

山下 明史	助 教
-------	-----

10. 在タイ日本大使館

小島 誠二	特命全権大使
石川 義浩	一等書記官

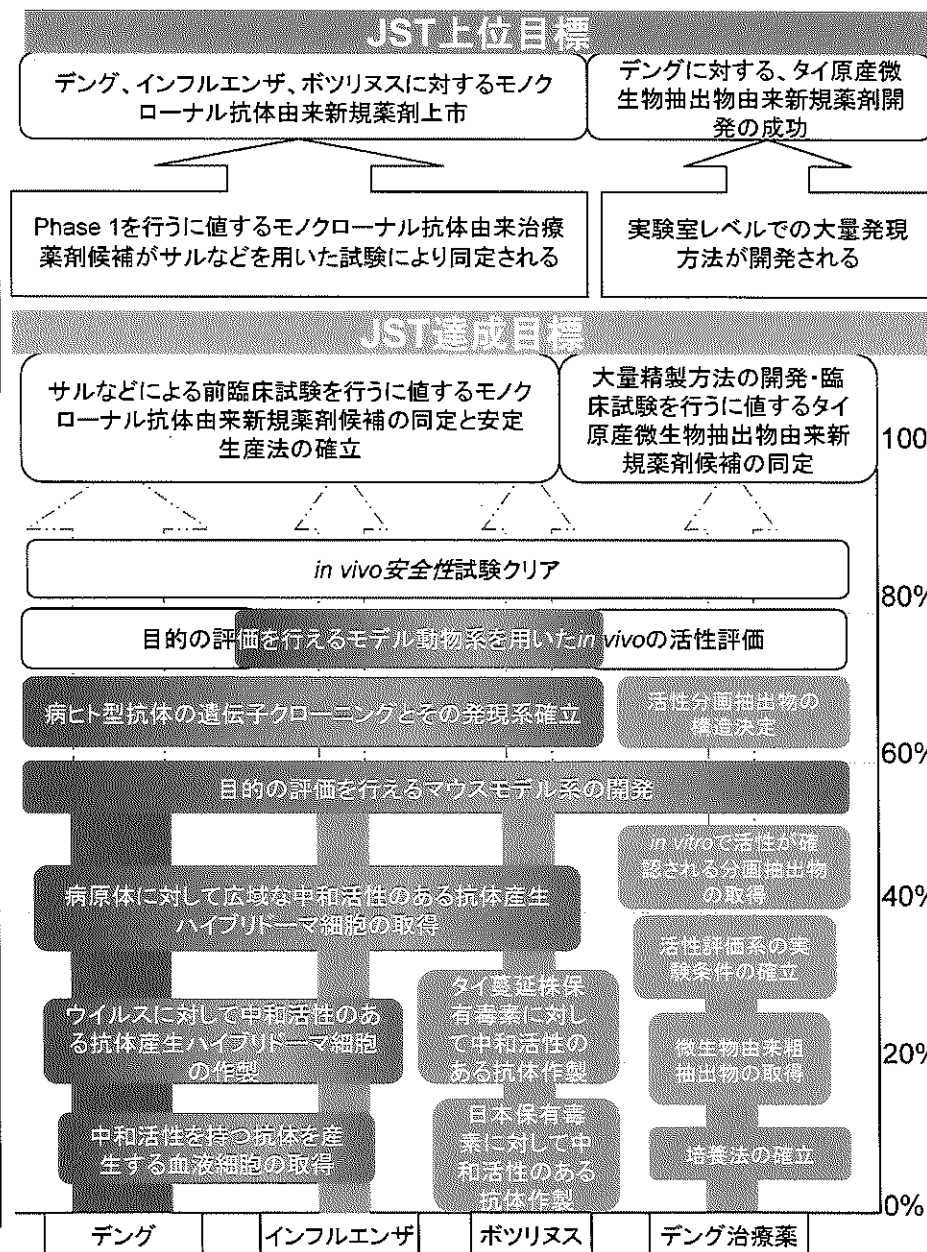
11. JICA タイ事務所

米田 一弘	所 長
伊藤 賢一	所 員
Ms. Somsri Sukumpantanasan	シニア・プログラム・オフィサー

研究課題名	デング出血熱等に対するヒト型抗体による治療法の開発と新規薬剤候補物質の探索
研究代表者名 (所属機関)	生田 和良 (大阪大学 微生物病研究所 教授)
研究期間	H20採択 平成21年7月1日から平成25年3月31日まで (4年間)
相手国名	タイ王国
主要相手国研究機関	タイ保健省・医科学局

JST能たる評価項目

商品の普及	各国の研究所 SPYMEGの利 用が増加	他の感染症研究 やワクチン開発へ の応用	マウスモデ ル系の普 及
特許出願	新規モノクローナル抗体 生成法の特許出願		新規物質の発見と利用 法の特許出願
レビュー付 雑誌への 掲載	新規モノ クロー ナル抗 体生成 法につ いて掲 載	Antibody- dependent enhancement 現象による病 態機序につ いて掲載	新規物質 の発見と 利用方法 について 掲載 新規物質 の抗 ウイルス 作用機 序につ いて掲載
人材育成	参画学生名でレビュー付 雑誌への論文掲載		特任研究員、特任助教 名でレビュー付雑誌へ の論文掲載
生物資源へ のアクセス の確立	病原体持ち帰りによる日 本でのストック確保		(免疫応答能を有する) 血液サンプル入手経路 の確立



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

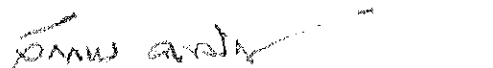
Japan International Cooperation Agency (hereinafter referred to as "JICA") through the Chief Representative of Thailand Office had a series of discussions with the authorities concerned of the Government of the Kingdom of Thailand with respect to activities on botulinum toxin described in Record of Discussions between JICA and the authorities concerned of the Government of the Kingdom of Thailand on the Project for Research and Development of Therapeutic Products against Infectious Diseases, especially Dengue Virus Infections (hereinafter referred to as "Project") dated July 3, 2009.

Based on the above-mentioned discussions, both sides agreed on the matters referred to in the document attached hereto.

Nonthaburi, September 30th, 2010

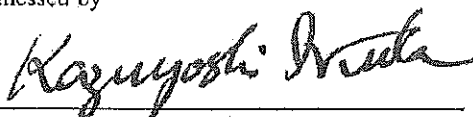


Mr. Yasunori Onishi
Chief Representative
Thailand Office
Japan International Cooperation Agency
Japan



Dr. Chakradharm Dharmasakti
Director General
Department of Medical Sciences
Ministry of Public Health
Kingdom of Thailand

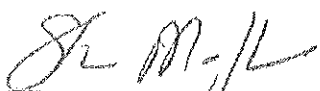
Witnessed by



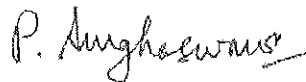
Professor Dr. Kazuyoshi Ikuta
Research Institute for Microbial Diseases
Osaka University
Japan



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



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



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

THE ATTACHED DOCUMENT

The activities on botulinum toxin described in Record of Discussions are modified as follows;

1. Conditions to Conduct Activities under Activity 1-3 between brackets

(1) The conditions to conduct activities under activity 1-3 between brackets in ANNEX I of Record of Discussions, which are shown as "Remarks **," are modified as follows (changed expressions are underlined);

Remarks:

** The activities between brackets are to be carried out on the conditions that 1) there is documented evidence showing from the Party/-ies concerned that researchers involved in the experiment(s) are properly immunized against botulinum toxin and that laboratory facilities to be used for the experiment meet applicable safety requirements, as applicable; and 2) the proposal for the experiment has been approved from the concerned committee(s), as applicable.

(2) The following articles where the same conditions as above are described are modified in the same way.

- (p22 of R/D) "3. Contents of Collaborative Research"
- (p27 of R/D) Attachment II of ANNEX VII Project Design Matrix (PDM)

Janus
g.b.

MINUTES OF MEETINGS
BETWEEN
JAPANESE MID-TERM REVIEW TEAM
AND
AUTHORITIES CONCERNED OF MINISTRY OF PUBLIC HEALTH OF
THE GOVERNMENT OF THE KINGDOM OF THAILAND
ON
JAPANESE TECHNICAL COOPERATION
FOR
THE PROJECT FOR
RESEARCH AND DEVELOPMENT OF THERAPEUTIC PRODUCTS AGAINST
INFECTIOUS DISEASES, ESPECIALLY DENGUE VIRUS INFECTION

The Japanese Mid-term Review Team (hereinafter referred to as "the MTR Team" organized by Japan International Cooperation Agency (hereinafter referred to as "JICA"), headed by Dr. Mitsuhiro Ushio visited the Kingdom of Thailand (hereinafter referred to as "Thailand") from January 15th to January 28th, 2012 for the purpose of the Mid-term Review of "the Project for Research and Development of Therapeutic Products against Infectious Diseases, Especially Dengue Virus" (hereinafter referred to as "the Project").

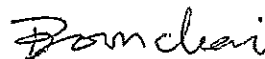
During its stay in Thailand, the MTR Team reviewed the achievement of the Project and had a series of discussions with authorities concerned of the Ministry of Public Health of the Government of Thailand (hereinafter referred to as "the MoPH") for further improvement of the Project.

As the result of the study and discussions, both sides agreed upon the matters referred to in the document attached hereto.

Nonthaburi, January 27th, 2012

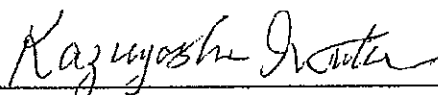


Dr. Mitsuhiro Ushio
Leader
Mid-term Review Team
Japan International Cooperation Agency
Japan

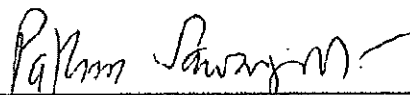


Dr. Boonchai Somboonsook
Director General
Department of Medical Sciences
Ministry of Public Health
Kingdom of Thailand

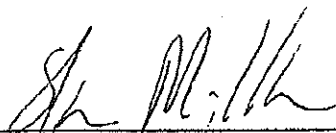
Witnessed by



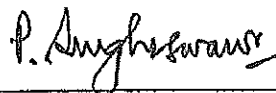
Professor Dr. Kazuyoshi Ikuta
Research Institute for Microbial Diseases
Osaka University
Japan



Dr. Pathom Sawanpanyalert
Deputy Director General
Department of Medical Sciences
Ministry of Public Health
Kingdom of Thailand



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



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

THE ATTACHED DOCUMENT

Through the discussions regarding the progress of the Project with the MoPH and related organizations in Thailand and JICA experts, the MTR Team compiled the result of the Mid-term Review as a Mid-Term Review Report attached hereto. At the same time, both Thai and Japanese sides agreed the contents of the Mid-term Review Report and several amendments of activities on Project Design Matrix as PDM version 3 in APPENDIX III. The details of conclusions, recommendations and several amendments for ensuring the achievement of the Project Purpose are as follows:

1. Conclusions:

Though there are differences in the progress of research activities in individual research subjects as well as research groups, it is considered that the overall progress and achievements can be recognized as appropriate at the time of the Mid-term Review. The concrete research outcomes enough to file international patent applications are already obtained; and thus, it is anticipated that the achievement of the Project Purpose can still be attained by the end of the project period. However, the Project should review the detailed goal(s) in each research subject with due consideration of the progresses made so far and the need for future implementation of pre-clinical trials of the final candidate(s).

As of the time of the Mid-term Review, review results of the Project on the basis of the performance of the project activities and its achievements as well as related information of the Project are as follows: the relevance is maintained, and the effectiveness is generally high from the perspective of generation of research outcomes. Though the efficiency is at an intermediate degree since several unexpected external factors affected negatively, positive impacts derived from the Project can be anticipated in the future. Though there are several perspectives for the sustainability, overall sustainability can be anticipated as of the time of the Mid-term Review.

2. Recommendations:

- (1) The Project should review the detailed goal(s) in each research subject with due consideration of the progresses made so far and the need for future implementation of pre-clinical trials of the final candidate(s).
- (2) The Project should take appropriate measures for the embeddedness of technology at the counterpart institutes in Thailand, especially for new technologies, by providing further technical supports by Japanese researchers and/or enhancing communication.
- (3) Given that it takes long time and require a continuous training in order to acquire knowledge and skills for advanced research methods as well as to acquire capability to develop novel technologies needed for the Project, the Project should take this fact into consideration and continue further technical transfer and exchange.
- (4) The objectives of the Project that the final candidates need to be developed as future pharmaceutical product(s) with clinical application remain an important goal.

- (5) Since it is envisaged that pre-clinical trials of the final candidate(s) will be needed after the Project by an agency or group of individuals that are compliant to appropriate to GLP principles, the Project should consider deleting the Activity 3-5 and Activity 3-6 from PDM version 2.
- (6) Output 2 of the Project in the PDM version 2 should be updated to actual research environment and be reflected in the PDM version 3.
- (7) The implementation system has been modified in the research activities regarding the preparation of human monoclonal antibody with anti-botulinum toxin. Thus, the Project should update the PDM version 2 into version 3 in accordance with the agreement between the Thai and the Japanese sides as to current research environment.

3. Amendments of PDM version 2:

- (1) Amendments of activity 1-3-1, 2-1, 2-2 and 2-3 as well as Output 2 in accordance with the actual research environment as follows (Underlined part):

Activity 1-3-1: "Identify genetic types of botulinum toxin in Thailand.",

Activity 2-1: "Identify new compounds by comparing extracts from Thai natural microorganisms, including plant-, soil- and insect-derived bacteria, with existing database.",

Activity 2-2: "Screen the candidates of known and novel bioactive compounds with anti-dengue activity.",

Activity 2-3: "Evaluate efficacy and safety of the compounds by using suckling mouse method and/or appropriate method developed by the Project for the determination of final candidate(s).", and

Output 2: "Novel bioactive compounds against dengue virus are explored from Thai natural microorganisms, including plant-, soil- and insect-derived bacteria, and evaluated their effectiveness and safety in collaboration between Thai and Japanese researchers."

In addition, the brackets for the activities 1-3-2, 1-3-3 and 1-3-4 are removed and activities are renumbered.

The given numbers of the above project activities are changed in accordance with additions as described below and reflected in PDM version 3.

- (2) Addition of an activity of 1-3-2 and 2-3 as shown in PDM version 3 in accordance with the actual research environment as follows:

Activity 1-3-2: "Prepare candidates of human MAbs from vaccinated healthy volunteers, followed by screening of the human MAbs using botulinum toxin purified in Japan.", and

Activity 2-3: "Purify and determine the structure of the compounds with anti-dengue

(3) Deletion of activities indicated below:

3-5. Guidelines and operating procedures of non-clinical and clinical studies for biopharmaceuticals are documented, and

3-6. Conduct training and guidance regarding GLP.

The reason is as follows: the Project envisages that the pre-clinical trials will be done in the future by agency/agencies or group(s) of individuals that are compliant to appropriate GLP principles.

(4) Deletion of input from the Japanese side regarding dispatch of long-term Expert assigned for research management.

The reason is as follows: both sides agreed that all the Japanese researchers should be dispatched to Thailand on a short-term basis.

END

APPENDIX I : Joint Mid-term Review Report

APPENDIX II : PDM version 2

APPENDIX II : PDM version 3



JOINT MID-TERM REVIEW REPORT
ON
THE JAPANESE TECHNICAL COOPERATION PROJECT
FOR
THE PROJECT FOR
RESEARCH AND DEVELOPMENT OF THERAPEUTIC
PRODUCTS AGAINST INFECTIOUS DISEASES, ESPECIALLY
DENGUE VIRUS INFECTION
UNDER
THE SCHEME OF SATREPS

Japan International Cooperation Agency (JICA)

and

Ministry of Public Health

The Kingdom of Thailand

27 January 2012

4

B.

TABLE OF CONTENTS

ABBREVIATIONS	3
CHAPTER 1 SCOPE OF MID-TERM REVIEW	4
1.1 BACKGROUND OF THE MID-TERM REVIEW	4
1.2 OBJECTIVES OF THE MID-TERM REVIEW	4
1.3 JOINT REVIEW TEAM.....	5
1.4 FRAMEWORK OF THE PROJECT	6
2.1 FRAMEWORK OF PROJECT EVALUATION UNDER THE SCHEME OF SATREPS	8
2.2 METHODOLOGY OF EVALUATION	8
2.3 FIVE EVALUATION CRITERIA	8
CHAPTER 3 PROJECT PERFORMANCE	10
3.1 INPUTS	10
3.2 ACHIEVEMENTS OF THE PROJECT.....	10
3.3 IMPLEMENTATION PROCESS	18
CHAPTER 4 EVALUATION RESULTS	21
4.1 RELEVANCE	21
4.2 EFFECTIVENESS	23
4.3 EFFICIENCY.....	25
4.4 IMPACT	27
4.5 SUSTAINABILITY.....	30
4.6 CONCLUSION	32
CHAPTER 5 RECOMMENDATIONS AND LESSONS LEARNT	33
5.1 RECOMMENDATIONS.....	33
5.2 LESSONS LEARNT'	33

ANNEXES

Annex 1: PDM version 2 (September 30, 2010)

Annex 2: Schedule of Mid-term Review

Annex 3: Evaluation Grid

 3-1 Verification of Implementation Process

 3-2 Five Evaluation Criteria

Annex 4: Persons Interviewed

Annex 5: List of Inputs

 5-1 Counterpart Allocation

 5-2 Dispatch of Japanese Experts

 5-3 Counterpart Training in Japan

 5-4 Provision of Equipment

 5-5 Operational Expenses

ABBREVIATIONS

BSL	Biosafety Level
CHO	Chinese Hamster Ovary
CRA	Collaborative Research Agreement
DMSc	Department of Medical Science
FDA	Food and Drug Administration
FS	Faculty of Science
FTM	Faculty of Tropical Medicine
GCP	Good Clinical Practice
GLP	Good Laboratory Practice
GMP	Good Manufacturing Practice
GPO	Governmental Pharmaceutical Organization
ICB	International Center for Biotechnology
JCC	Joint Coordinating Committee
JFY	Japanese Fiscal Year
J-GRID	Japan Initiative for Global Research Network on Infectious Disease
JICA	Japan International Cooperation Agency
JPY	Japanese Yen
JST	Japan Science and Technology Agency
MAb	Monoclonal Antibody
MBC	Medical Biotechnology Center
MBL	Medical and Biological Laboratories, Co., Ltd.
MOCID	Mahidol-Osaka Center for Infectious Diseases
MoPH	Ministry of Public Health
MU	Mahidol University
NIH	National Institute of Health
ODA	Official Development Assistance
OVI(s)	Objectively Verifiable Indicator(s)
PDM	Project Design Matrix
PO	Plan of Operation
RCC-ERI	Thailand-Japan Research Collaboration Center on Emerging and Re-emerging Infections
RIMD	Research Institute for Microbial Diseases
R/D	Record of Discussions
SOP	Standard Operating Procedures
THB	Thai Baht

CHAPTER 1 SCOPE OF MID-TERM REVIEW

1.1 Background of the Mid-term Review

Re-emerging infectious diseases, including dengue fever and other important infectious diseases such as influenza, are more common in Southeast Asia, and there is an international growing concern over pandemic of these infectious diseases from the region. In addition, a large-scale outbreak of botulism was observed in the Kingdom of Thailand (hereinafter referred to as "Thailand") in 2006; and thus, as is obvious that the importance of these infectious diseases is high in the Kingdom of Thailand, it is of great significance to develop novel therapeutic products in Thailand assuming leading role in the Southeast Asia.

Under these circumstances, the Government of Thailand requested the Government of Japan to implement the technical cooperation for enhancement of research competency of Thai research institutes through the development of therapeutic products against those infectious diseases. On the basis of the request from the Government of Thailand, JICA, under the framework of "Science and Technology Research Partnership for Sustainable Development" (hereinafter referred to as "SATREPS") launched the four-year technical cooperation project entitled "Research and Development of Therapeutic Products against Infectious Diseases, especially Dengue Virus Infection" (hereinafter referred to as "the Project") on July 15, 2009 under the implementation structure consisting of the National Institute of Health (hereinafter referred to as "NIH"), Department of Medical Science (hereinafter referred to as "DMSc"), the Ministry of Public Health (hereinafter referred to as "MoPH") and Faculty of Tropical Medicine (hereinafter referred to as "FTM") and Faculty of Science (hereinafter referred to as "FS"), Mahidol University (hereinafter referred to as "MU") as counterpart research institutes from Thai side, and Research Institute for Microbial Diseases (hereinafter referred to as "RIMD") and International Center for Biotechnology (hereinafter referred to as "ICB"), Osaka University (hereinafter referred to as "OU") and Medical & Biological Laboratories, Co., Ltd. (hereinafter referred to as "MBL") as research institutes from Japanese side, and one (1) long-term JICA Experts (Project Coordinator) and a number of short-term Japanese researchers are dispatched so far.

As two and a half years has passed after the commencement of the Project, JICA dispatched the Mid-term Review Team¹ (hereinafter referred to as "the Team") on a mission to review the Project by the "Five Evaluation Criteria" (Relevance, Effectiveness, Efficiency, Impact and Sustainability) based on their performances, progress of the project activities and implementation process of the Project, as a joint review with the Thai side. On the basis of the review results and recommendations from the Team, the Japanese and Thai sides will confirm future challenges and direction of the Project for the betterment of the project activities in the remaining project period.

1.2 Objectives of the Mid-term Review

The objectives of the Mid-term Review are as follows:

- 1) To review the interim progress of the Project and evaluate the achievement as of the time of the Mid-term Review in accordance with the five evaluation criteria on the basis of latest version of Project Design Matrix (hereinafter referred to as "PDM") version 2 (Annex 1), which was mutually agreed for the modification on the Minutes of Meetings (M/M) on

¹ Personnel from Thai side are also regarded as members of the Team.

September 30, 2010;

- 2) To discuss the contributing and inhibitory factors for the achievements of the Outputs and the Project Purpose;
- 3) To discuss the plan for the Project for the rest of the project period together with Thai side based on reviews and analysis of the project performances;
- 4) To make recommendations in order to achieve the Project Purpose and envisaged Overall Goal², and to revise the PDM as necessary basis; and
- 5) To summarize the results of the study in Joint Mid-term Review Report.

1.3 Joint Review Team

Review of the Project was jointly conducted with two (2) Thai members. The members of Joint Review Team (hereinafter referred to as "the Team") were indicated below.

Simultaneously with the JICA's review, the Japan Science and Technology Agency (hereinafter referred to as "JST"), supporting research activities conducted in Japan under the framework of SATREPS, dispatched four (4) members and participated in the field survey in Thailand to conduct their mid-term evaluation and to offer several expert advices on the research activities from technical standpoint.

<Japanese Side >

Name	Designation	Title and Affiliation	Duration of Survey
Mitsuhiro USHIO /M.D.	Leader	Executive Technical Advisor to the Director General, Human Development Department, JICA	Jan.19, 2012 - Jan.28, 2012
Masanori ABE /Mr.	Cooperation Planning	Program Officer, Health Division 3, Health Group 2, Human Development Department, JICA	Jan.19, 2012 - Jan.28, 2012
Yoichi INOUE /Ph.D.	Evaluation Analysis	Senior Consultant, Consulting Division, Japan Development Service Co., Ltd.	Jan.15, 2012 - Jan.28, 2012

<Thai Side>

Name	Title and Affiliation
Dr. Pathom Sawanpanyalert	Deputy Director General, DMSc, MoPH
Professor Dr. Pratap Singhasivanon	Dean, FTM-MU

<JST Mission Members >

Name	Designation	Title and Affiliation	Duration of Survey
Takeshi KURATA /M.D., Ph.D.	Infectious Disease Control	Program Officer of JST - SATREPS Professor, International University of Health and Welfare, Shioya Hospital (Observer)	Jan.20, 2012 - Jan.24, 2012

² Overall Goal isn't set under the framework of SATREPS

Koichi YAMANISHI / M.D., Ph.D.	Infectious Disease Control	Program Committee of JST - SATREPS Director General, National Institute of Biomedical Innovation (Observer)	Jan.22, 2012 - Jan.28, 2012
Masayuki SATO / Mr.	Planning and Evaluation	Director for Special Missions, Research Partnership for Sustainable Development Division, JST	Jan.19, 2012 - Jan.27, 2012
Masahiro HATSU / Ph.D.	Planning and Evaluation	Senior Staff, Research Partnership for Sustainable Development Division, JST	Jan.19, 2012 - Jan.27, 2012

The evaluation survey was conducted from January 15 to January 28, 2012. The investigation period was used for site visits, interviews and scrutinizing various documents and data related to planning, implementation and monitoring processes of the Project (Annex 2).

1.4 Framework of the Project

The Narrative Summary of the Project (Project Purpose, Outputs and Activities) set in the latest PDM (version 2) are described below.

Narrative Summary of the latest PDM (version 2, Date: September 30, 2010)

Project Purpose	Research and development capacity of therapeutic products against infectious diseases, especially dengue hemorrhagic fever is improved in Thai research institutes through the collaborative research.
Outputs	<p><u>Output 1</u> Human monoclonal antibodies (MAb) against dengue hemorrhagic fever, influenza and botulism are prepared and evaluated their effectiveness and safety in collaboration between Thai and Japanese researchers.</p> <p><u>Output 2</u> Novel bioactive compounds against dengue virus are explored from Thai natural microorganisms, including plant- and insect-derived bacteria, and evaluated their effectiveness and safety in collaboration between Thai and Japanese researchers.</p> <p><u>Output 3</u> The system on research and pharmaceutical affairs of bioproducts is streamlined.</p>
Activities	<p><u>Activities under Output 1</u></p> <p>1-1. Preparation of human MAb against dengue virus and the evaluation of effectiveness and safety</p> <p>1-1-1. Collect and screen specimens.</p> <p>1-1-2. Prepare candidates of human MAb from the patients with dengue virus infection.</p> <p>1-1-3. Establish the experimental system for the evaluation of neutralization activity of human MAb against dengue virus for the screening of the candidates.</p> <p>1-1-4. Establish the animal study system for the evaluation of effectiveness and safety studies to identify final candidate of human MAb against dengue virus.</p> <p>1-1-5. Establish the study system for the cloning of human MAb IgG variable regions to make the human recombinant MAb IgG*.</p>

	<p>1-1-6. Establish the system for expressing the human recombinant MAb by Chinese hamster ovary (CHO) cells and/or plant biotechnology*.</p> <p>1-2. Preparation of human MAb against influenza virus and the evaluation of effectiveness and safety</p> <p>1-2-1. Collect and screen specimens.</p> <p>1-2-2. Prepare candidates of human MAb from the patients with influenza.</p> <p>1-2-3. Establish the experimental system for the evaluation of neutralization activity of human MAb against influenza virus for screening of the candidates.</p> <p>1-2-4. Establish the animal study system for the evaluation of effectiveness and safety studies to identify final candidate of human MAb against influenza virus.</p> <p>1-2-5. Establish the study system for the cloning of human MAb IgG variable regions to make the human recombinant MAb IgG*.</p> <p>1-2-6. Establish the system for expressing the human recombinant MAb by CHO cells*.</p> <p>1-3. (Preparation of human MAb against botulinum toxin and the evaluation of effectiveness and safety**)</p> <p>1-3-1. Identify the genetic types of botulinum (and purify the botulinum toxin).</p> <p>1-3-2. (Establish the experimental system for the evaluation of neutralization activity of human MAb against botulinum toxin for screening of the candidates.)</p> <p>1-3-3. (Establish the study system for the cloning of human MAb IgG variable regions to make the human recombinant MAb IgG*.)</p> <p>1-3-4. (Establish the system for expressing the human recombinant MAb by CHO cells*.)</p> <p><u>Activities under Output 2</u></p> <p>2-1. Identify new compounds by comparing extracts from Thai natural microorganisms, including plant- and insect-derived bacteria, with existing database.</p> <p>2-2. Screen the candidates of novel bioactive compounds with anti-dengue activity.</p> <p>2-3. Establish the animal study system for the evaluation of effectiveness and safety studies to identify the final candidate of novel bioactive compound.</p> <p><u>Activities under Output 3</u></p> <p>3-0. Set up laboratories for the research activities.</p> <p>3-1. Make and revise Standard Operating Procedure (SOP) in each research subject.</p> <p>3-2. Establish working group to discuss progress of the research, achievements and safety management bi-monthly.</p> <p>3-3. Make annual plan documents for research operation.</p> <p>3-4. Guidelines and operating procedures of non-clinical and clinical studies for biopharmaceuticals are documented.</p> <p>3-5. Conduct training and guidance regarding GLP.</p>
--	---

Remarks:

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

** : The activities between brackets are to be carried out on the condition that 1) there is documented evidence showing from the Party/ies concerned that researchers involved in the experiment(s) are properly immunized against botulinum toxin and that laboratory facilities to be used for the experiment meet applicable safety requirements, as applicable; and 2) the proposal for the experiment has been approved from the concerned committee(s), as applicable.

4

B

CHAPTER 2 EVALUATION PROCESS

2.1 Framework of Project Evaluation under the Scheme of SATREPS

Since SATREPS provides assistances to the counterpart-countries through the technical and financial support for research works by JST and the implementation of technical cooperation project on site by JICA in a collaborative manner, it is natural that review and evaluation works on site are conducted in tandem in consideration of its efficiency.

JST will evaluate the whole of international joint research works from the viewpoint of research outcomes that contribute to resolve the global issues. JICA, jointly with governmental organizations and/or research institutes including researchers, will review and evaluate the performance and achievement of the technical cooperation project implemented under the framework of the Japan's ODA from the viewpoint of human resource development and contribution to development agenda at partner countries.

2.2 Methodology of Evaluation

The Mid-term Review was conducted in accordance with the latest "*JICA Guidelines for Project Evaluations*" issued in June 2010. Achievements and implementation process were assessed based on the investigation results, which are consolidated in the evaluation grid (Annex 3), from the aspects of the five evaluation criteria of relevance, effectiveness, efficiency, impact, and sustainability, as well as the Verification of Implementation Process.

The Team conducted surveys at the project sites through questionnaires and interviews to counterpart researchers, other related organizations, and the Japanese experts involved in the Project to review the Project on the basis of the evaluation grid. The list of persons interviewed is found in Annex 4.

Project performances including achievement of the Objectively Verifiable Indicators (OVIs) were reviewed and analyzed in accordance with the Project Cycle Management (PCM) concept. The review work was jointly performed by Japanese and Thai sides on the basis of PDM version 2 (See Annex ## for more information). Finally, the Team compiled this Joint Review Report.

2.3 Five Evaluation Criteria

Description of the five evaluation criteria that were applied in the analysis for the Mid-term Review is given in Table 1 below.

Table 1: Description of Five Evaluation Criteria

Five Criteria	Description
Relevance	Relevance of the Project is reviewed by the validity of the Project Purpose and Overall Goal in connection with the government development policy and the needs in Thailand. Relevance of the Project is verified on the basis of facts and achievements at the time of the Mid-term Review.
Effectiveness	Effectiveness is assessed to what extent the Project has achieved its Project Purpose, clarifying the relationship between the Project Purpose and Outputs. Effectiveness of the Project is verified in accordance with the necessity and possibility at the time of the Mid-term Review.
Efficiency	Efficiency of the Project implementation is analyzed with emphasis on the relationship between

	Outputs and Inputs in terms of timing, quality and quantity. Efficiency of the Project is verified on the basis of facts and achievements at the time of the Mid-term Review.
Impact	Impact of the Project is assessed in terms of positive/negative, and intended/unintended influence caused by the Project. Impact of the Project is verified in accordance with the necessity and possibility at the time of the Mid-term Review.
Sustainability	Sustainability of the Project is assessed in terms of political, financial and technical aspects by examining the extent to which the achievements of the Project will be sustained after the Project is completed. Sustainability of the Project is verified on the basis of extrapolation and expectation at the time of the Mid-term Review.

9

B.

CHAPTER 3 PROJECT PERFORMANCE

3.1 Inputs

1) Input from Japanese Side

The following are inputs from Japanese side to the Project as of January 2012. See Annex 5 for more information.

Components	Inputs
Dispatch of JICA Experts	Long-term Experts: one (1) Project Coordinator Other Experts (researchers): A total of 106 Experts Total duration: 24.5 M/M
Provision of Equipment	JPY 190,435,710 Major provided equipment: Safety Cabinets, High Performance Liquid Chromatography, Fluorescence Microscopes, etc.
Training in Japan	Total number: 17 persons Content: Human MAb preparation, Gene Cloning and Manipulation, Animal model Development, screening for novel bioactive products, etc. (A total of 11 training courses) Total days: 330 days
Local costs	Sum total for overseas activities costs: JPY 23,890,593 Cost for Carrying Equipment with JICA Experts: JPY 7,464,196

2) Input from Thai Side

The followings are inputs from Thai side to the Project as of January 2012. See details on Annex 5.

Components	投入 Inputs
Allocation of Counterpart Researchers	DMSc: 1 person NIH: 27 person MU: 17 person
Facilities, Equipment and Materials	Office spaces in NIH, and Faculty of Tropical Medicine and Science, MU The existing Biosafety Level (BSL)-2 laboratories in DMSc, MoPH Space for BSL-2 laboratory in Faculty of Tropical Medicine, MU Renovation of the laboratory space in Faculty of Tropical Medicine, MU The existing laboratories in Faculty of Science, MU
Local costs	Amount from DMSc: THB 5,791,350 Amount from MU: THB: 508,290

3.2 Achievements of the Project

1) Achievements of the Project Activities

Achievements of the Project Activities under Outputs are as indicated below.

4

B.

Output 1	
Human monoclonal antibodies (MAB) against dengue hemorrhagic fever, influenza and botulism are prepared and evaluated their effectiveness and safety in collaboration between Thai and Japanese researchers.	
Activities	Performances
1-1. Preparation of human MAB against dengue virus and the evaluation of effectiveness and safety	
1-1-1. Collect and screen specimens.	<ul style="list-style-type: none"> ① The samples were collected from a total of 61 pediatric dengue patients at NIH and a total of 50 adult dengue patients at FT-MU.
1-1-2. Prepare candidates of human MAB from the patients with dengue virus infection.	<ul style="list-style-type: none"> ① At the initial phase of the Project, Thai researchers attempted to prepare human MAB according to the Standard Operating Procedures (SOP), prepared by RIMD-OU, but the results were unsatisfactory. ② After the technical training with regard to preparation of the human MAB by Japanese researchers, NIH has prepared about 100 human MAB with the samples from 8 patients and MU has prepared 136 human MAB with the samples from 9 patients.
1-1-3. Establish the experimental system for the evaluation of neutralization activity of human MAB against dengue virus for the screening of the candidates.	<ul style="list-style-type: none"> ① Experimental systems of "cross-reactivity", "neutralizing test", "determination of target viral protein", and "ADE assay" for screening of human MAB against dengue virus were established in RIMD-OU and transferred to Thai research institutes; and the experimental systems are currently being introduced to the Thai research institutes. ② After the analysis of those characteristics regarding Human MAB against dengue virus collected at FTM-MU, approximately 20 potential human MAB was identified at MU and RIMD-OU. And also, 22 human MAB were identified at NIH as of the time of the Mid-term Review.
1-1-4. Establish the animal study system for the evaluation of effectiveness and safety studies to identify final candidate of human MAB against dengue virus.	<ul style="list-style-type: none"> ① There are several reports on animal experiments using mice and monkeys for evaluation of human MAB against dengue virus. Human MAB obtained at MU are currently subject to evaluation with regard to efficacy and safety by using one of established evaluation method using suckling mice at Thailand and Japan. ② On the other hand, the Project is currently taking procedures to start the animal experiments using rhesus monkey and marmoset in Japan at the late February 2012. Also, establishment of new animal model systems using mice is ongoing at RIMD-OU.
1-1-5. Establish the study system for the cloning of human MAB IgG variable regions to make the human recombinant MAB IgG.	<ul style="list-style-type: none"> ① Experimental protocols for the gene cloning of the IgG variable regions were established at MBL and ICB-OU and transferred to Thai counterpart research institutes. ② Two (2) and 18 cloned copies of IgG variable regions are obtained at NIH and FTM-OU, respectively. Currently, recombinant MAB IgGs are in the process of preparation in Thailand and Japan.
1-1-6. Establish the system for expressing the human recombinant MAB by Chinese hamster ovary (CHO) cells and/or plant biotechnology.	<ul style="list-style-type: none"> ① Experiment protocols for IgG expression in CHO cells are established at MBL and ICB-OU. ② Experimental system for expression of IgG by plant biotechnology is ongoing at ICB-OU.
1-2. Preparation of human MAB against influenza virus and the evaluation of effectiveness and safety	
1-2-1. Collect and screen specimens.	<ul style="list-style-type: none"> ① Blood samples were obtained from 2 patients diagnosed as influenza and also from 30 influenza-vaccinated healthy individuals at RIMD-OU, while those were obtained from 22 patients and 23 influenza-vaccinated health individuals at NIH.
1-2-2. Prepare candidates of human MAB from the patients with influenza.	<ul style="list-style-type: none"> ① As of the time of Mid-term Review, 48 MAB were prepared from 32 volunteers in Japan, while 7 MAB were obtained from 48 volunteers in NIH.

1-2-3. Establish the experimental system for the evaluation of neutralization activity of human MAb against influenza virus for screening of the candidates.	<ul style="list-style-type: none"> ⊙ An assay system for viral neutralization activity of human MAb was established at RIMD-OU. A total of 22 MAb with neutralizing activity were obtained in RIMD-OU. ⊙ On the other hand, a total of 7 specific MAb were obtained at NIH and are currently subject to assessment for their neutralizing activities.
1-2-4. Establish the animal study system for the evaluation of effectiveness and safety studies to identify final candidate of human MAb against influenza virus.	<ul style="list-style-type: none"> ⊙ Mouse-adapted influenza virus was prepared at RIMD-OU and <i>in vivo</i> evaluation of the neutralizing MAb for their efficacy and safety is ongoing by using the adapted virus. ⊙ Similarly, mouse adaptation of clinically-isolated influenza viruses at Thailand is ongoing in NIH.
1-2-5. Establish the study system for the cloning of human MAb IgG variable regions to make the human recombinant MAb IgG	<ul style="list-style-type: none"> ⊙ The experimental systems for cloning of IgG variable regions were established at MBL and ICB-OU and were transferred to NIH. ⊙ As of the time of the Mid-term Review, cloning of IgG genes from 5 MAb with neutralizing activity has been completed in Japan. ⊙ Similarly, IgG cloning for neutralizing antibodies is also ongoing in NIH. ⊙ Currently, preparation of the recombinant IgG with the cloned IgG variable regions both in Thailand and Japan.
1-2-6. Establish the system for expressing the human recombinant MAb by CHO cells.	<ul style="list-style-type: none"> ⊙ An expression system of cloned IgG variable regions in CHO cells was established at MBL and ICB-OU. ⊙ Expression of 4 out of 5 cloned IgG variable regions in CHO cells was succeeded at Japanese research institutes.
1-3. (Preparation of human MAb against botulinum toxin and the evaluation of effectiveness and safety)	
1-3-1. Identify the genetic types of botulinum (and purify the botulinum toxin).	<ul style="list-style-type: none"> ⊙ There were 3 outbreaks of botulism in Thailand in 2010. ⊙ NIH is working for the preparation of clinical isolates with the samples derived from the outbreaks and for genetic typing of the botulinum toxin.
1-3-2. (Establish the experimental system for the evaluation of neutralization activity of human MAb against botulinum toxin for screening of the candidates.)	<ul style="list-style-type: none"> ⊙ Hybridoma preparation was performed in RIMD-OU by using blood samples from 2 healthy volunteers who received toxoid vaccination; and screening of the hybridoma cells was conducted with the help of Osaka Prefectural University; and a total of 7 hybridoma cells that produces specific human MAb against A type toxin are obtained. ⊙ Among them, one antibody with neutralizing activity against toxin was identified by animal experiment with mice. ⊙ Also, a researcher from NIH prepared hybridoma cells by using blood samples from a vaccinated Japanese healthy volunteer; and at least 3 botulinum toxin A-specific human MAb were obtained.
1-3-3. (Establish the study system for the cloning of human MAb IgG variable regions to make the human recombinant MAb IgG)	<ul style="list-style-type: none"> ⊙ An immunoglobulin heavy gene and a light chain gene of one of the candidate hybridoma cells, which produces neutralizing IgG, were cloned at the Graduate School of Medicine-OU. ⊙ Establishment of expression system of recombinant IgG by utilizing the cloned genes is ongoing at the Graduate School of Medicine-OU.
1-3-4. (Establish the system for expressing the human recombinant MAb by CHO cells.)	<ul style="list-style-type: none"> ⊙ Establishment of an expressing system for human recombinant MAb against botulinum toxin is scheduled to establish by utilizing the system established under the activity 1-2-6.

Output 2	
Novel bioactive compounds are against dengue virus explored from Thai natural microorganisms, including plant- and insect-derived bacteria, and evaluated their effectiveness and safety in collaboration between Thai and Japanese researchers.	
Activities	Performances

4

B.

2-1. Identify new compounds by comparing extracts from Thai natural microorganisms, including plant- and insect-derived bacteria, with existing database.	<ul style="list-style-type: none"> ⊙ As of July 2011, approximately 100 samples were applied to HPLC analysis; and a total of 10 novel bioactive compounds were identified. ⊙ However, these compounds did not show any activities against dengue virus.
2-2. Screen the candidates of novel bioactive compounds with anti-dengue activity.	<ul style="list-style-type: none"> ⊙ After several separation and purification by HPLC, a fraction showing anti-dengue virus activity under the 3rd screening that seems to be potential as a candidate with little toxicity but less activity somewhat for the development of anti-dengue drug development.
2-3. Establish the animal study system for the evaluation of effectiveness and safety studies to identify the final candidate of novel bioactive compound.	<ul style="list-style-type: none"> ⊙ Animal experimental system using suckling mice was established for all the four serotypes of dengue virus at RIMD-OU. Also, experimental system for quantification of viral load in infected animals was established. ⊙ These experimental procedures were already transferred to scientists from MU.

Output 3	
The system on research and pharmaceutical affairs of bioproducts is streamlined.	
Activities	Performances
3-0. Set up laboratories for the research activities.	<ul style="list-style-type: none"> ⊙ There was substantial delay in installing planned research instruments at Thai research institutes due to unexpected time-consuming paperwork for procurement. Eventually, it took approximately one (1) year to set up necessary equipment at Thai research institutes. ⊙ However, set-up of laboratories in Thai research institutes was almost completed by installing almost all the necessary equipment (except one item) for the implementation of research activities in Thailand as of the time of the Mid-term Review. ⊙ Especially, project-dedicated laboratory equipping sufficient research instruments was established in the FTM-MU.
3-1. Make and revise Standard Operating Procedure (SOP) in each research subject.	<ul style="list-style-type: none"> ⊙ SOPs were developed in several assay methods. However, several times, the SOPs were not fit for practical research operations due to the difference in conditions in each facility. In that case, the SOPs were revised through close discussions amongst Japanese experts and Thai counterpart researchers. ⊙ SOPs for the management of equipment and laboratory were developed in line with the conditions at each institute of the Thai sides.
3-2. Establish working group to discuss progress of the research, achievements and safety management bi-monthly.	<ul style="list-style-type: none"> ⊙ A total of 12 Working Group Meetings have been held bimonthly in DMSc and FTM-MU.
3-3. Thai and Japanese researchers make monthly progress reports.	<ul style="list-style-type: none"> ⊙ Thai and Japanese researchers prepared progress reports monthly or bimonthly in each research group.
3-4. Make annual plan documents for research operation.	<ul style="list-style-type: none"> ⊙ Annual plan documents for research operation are developed; and used it for the discussion with regard to practical research operations and consequent outcomes to be achieved in the year between Thai and Japanese sides.
3-5. Guidelines and operating procedures of non-clinical and clinical studies for biopharmaceuticals are documented.	<ul style="list-style-type: none"> ⊙ We are planning to develop the guidelines and operating procedures of non-clinical and clinical studies for biopharmaceuticals. ⊙ As a preliminary trial for future pre-clinical studies, discussions have been started regarding the possibility of collaborations with the Institute for Virus Research, Kyoto University and the Tsukuba Primate Research Center, National Institute of Biomedical Innovation on the animal experiments using monkey for the <i>in vivo</i> evaluation of efficacy and biosafety of human MAbs against dengue virus obtained at the FTM-MU.

✍

3

3-6. Conduct training and guidance regarding GLP.	⊙ The Project is currently planning to dispatch researcher(s) to participate training courses under the theme of GLP and GMP compliance in Japan in 2012, the final year of the project period.
---	---

2) Achievements of the Outputs

a) Output 1

The Project intended to prepare potential candidates for future biopharmaceuticals against dengue virus, influenza virus and botulinum toxin, especially dengue virus, as a major outcome of the Project; and thus the implementing research groups were set both at NIH and MU in a research theme. As a result, since MU where their working effort was focused on the development of MAb against dengue virus has made a good outcome sufficiently in preparing MAb with sufficient anti-dengue activity for all four (4) serotypes of dengue virus. And it is worth to note that the MAb was under the caveat for patent filings in the United States of America; and simultaneously a research paper has been submitted to the international scientific journal with peer review.

As for the research subject of Influenza virus, several potential MAb with type A-specific and type B-specific antiviral activities was prepared in the Japanese side as of the time of the Mid-term Review; and a research paper with regard to influenza A virus is currently under peer review by a international scientific journal, and research results in MAb with type-B specific antiviral activity is under the preparation for submission of paper and for filing international patent application.

Meanwhile, NIH has wider research subjects of influenza virus and botulinum toxin in addition to dengue virus. Unexpected external factors negatively affected to the progress of research activities with regard to research themes such as dengue virus as well as botulinum toxin; and as a result, it took time than expected to prepare potential MAb for each anti-dengue activity, and lagged behind FTM-MU in the progress. However, the screening of MAb with anti-dengue activity for all the four (4) serotypes was significantly proceeded recently; and the progress at NIH can be regarded to be almost equal to that at FTM-MU. On the other hand, only one (1) human MAb with anti-type A botulinum toxin activity was identified as of the Mid-term Review; however, it is expected that two (2) for each serotypes of A and B be identified with in one year. Consequently, experiments with regard to titration of neutralization for "antibody cocktail" with strong neutralization activity for both type A and B (prevalent in Thailand) are anticipated to be conducted at NIH by the end of the project period.

As was described above, though the progress of research activities and consequent outcome are different in each research group as well as in individual research subjects, it is highly expected that the achievement of Output 1 including fulfillment of OVI's can be highly expected as a whole of project framework.

Achievements of the Output 1 are as indicated below.

[Output 1] Human monoclonal antibodies (MAb) against dengue hemorrhagic fever, influenza and botulism are prepared and evaluated their effectiveness and safety in collaboration between Thai and Japanese researchers.	
OVI's	Achievements
1. Human MAb against dengue virus are prepared by the year	⊙ Sufficient number of human MAb against dengue virus and influenza virus in RIMD-OU, NIH, and FTM-MU.

4

B

of 2010.	<ul style="list-style-type: none"> ⊙ Currently, the Project is in the process of selecting the best candidate for the development of "therapeutic antibodies". ⊙ On the other hand, human MAb against botulinum toxin have been prepared only in RIMD-OU, but not in Thai side, under the mutual agreement between the Japanese and Thai sides; and the final candidate of MAb against botulinum will be determined by the end of the project period.
2. Final candidates of human MAb against infectious diseases, especially dengue virus, are identified by the year of 2012.	<ul style="list-style-type: none"> ⊙ Since the analysis of MAb with its characteristics is running smoothly as of the time of the Mid-term Review, it is highly expected that the final candidate of the human MAb against dengue virus for the dengue virus will be determined before the end of Japanese fiscal year 2012.

b) Output 2

The Project intended to discover novel bioactive compounds from Thai natural microorganisms including plant-, insect- and soil-derived bacteria of FS-MU's possession; and the FS-MU was assigned to sample preparation and purification of chemical compounds by HPLC fractionation techniques in collaboration with ICB-OU. Experimental protocols for screening and evaluation (bioassay) using dengue virus were firstly established at RIMD-OU, and the protocol was introduced at NIH as well as FTM-MU. Afterward, there happened an issue with regard to consistency of data from FTM-MU and NIH; and as a result, The Japanese and the Thai sides mutually agreed that bioassay be conducted at NIH with rather reliability to a certain extent. Fortunately, consequent new problems such as work overload at NIH haven't been observed as of the time of the Mid-term Review.

As of the time of the Mid-term Review, several potential crude extract was fractionated. And the Project is planning to accelerate the operation for the identification of potential compound(s) and consequent *in vivo* testing. If the planned research activities were proceeding without any major unexpected troubles, it is anticipated to have research outcomes in terms of the fulfillment of OVI's for Output 2 at a certain level by the end of the project period.

As just described above, the achievements of OVI's for Output 2 are considered reasonable and proper as of the time of the Mid-term review.

Achievements of the Output 2 are as indicated below.

<p>【Output 2】</p> <p>Novel bioactive compounds are against dengue virus explored from Thai natural microorganisms, including plant- and insect-derived bacteria, and evaluated their effectiveness and safety in collaboration between Thai and Japanese researchers.</p>	
OVI's	Achievements

⌘

⌘

<p>1. Novel bioactive compounds from Thai natural microorganisms, including plant- and insect-derived bacteria, against dengue virus are identified by the year of 2010.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊙ After an assay system for anti-dengue activity of novel compounds was established at NIH on July 2011, the Project reinforced the efforts to purification of crude extracts from microorganisms that exert anti-dengue activity. ⊙ As of the time of the Mid-term Review, one potential compound was identified, but the Project abandoned further investigation for the compound due to the lack of anti-dengue activity. One other will be subject to further purification for identification of its chemical structure; and the Project is going to work for the improvement of its yield. ⊙ Purification work for several potential crude extract will be continued at FS-MU.
<p>2. Final candidate of bioactive compounds against dengue virus is identified by the year of 2012.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊙ After several separation and purification by HPLC, a fraction showing anti-dengue virus activity under the 3rd screening that seems to be potential as a candidate with little toxicity but less activity somewhat for the development of anti-dengue drug development.

c) Output 3

With regard to the development of SOPs as the system consolidation of pharmaceutical affairs for bioproducts, SOPs can't be applied for all the level of experiments since various trials are required for the standardization of experimental protocol. Nevertheless, SOPs were developed for the established protocols and modified as needed basis under the close discussions amongst Thai and Japanese researchers. Meanwhile, the development of SOPs has an aspect of GLP compliance under the anticipation of the implementation of pre-clinical trials by Thai side after the end of the Project; however, the significance of SOPs won't be detracted from the perspectives of quality assurance of research results as well as technical transfer of novel technologies.

As for the streamlining of research systems, progress of research activities and consequent outcome were monitored and for which information was shared amongst Thai and Japanese researchers through the Working Group Meetings and progress reports submitted by both Thai and Japanese researchers regularly; and thus, the OVIs for Output 3 are fulfilled steadily.

As just described above, the achievements of OVIs for Output 3 are considered reasonable and proper as of the time of the Mid-term review.

Achievements of the Output 3 are as indicated below.

【Output 3】	
The system on research and pharmaceutical affairs of bioproducts is streamlined.	
OVIs	Achievements
<p>1. SOP in each research subject is made and revised.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊙ At the initial phase of the Project, several SOPs were prepared by RIMD-OU and transferred to Thai research institutes. ⊙ However, application of those SOPs were sometimes not functional in several research operation in practice; and in such cases, the Japanese and Thai sides often exchanged opinions and sometimes provided on-site trainings, instead of operating in accordance with SOPs.
<p>2. Working group is established to discuss progress of the research, achievements and</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊙ A total of 12 Working Group Meetings have been held bimonthly as of the time of the Mid-term Review. ⊙ The regular Working Group Meetings enabled the Project to share the

safety management bi-monthly.	necessary information such as progress of research activities, achievements and safety management, and to take timely countermeasures to various issues.
3. Monthly progress report is made by Thai and Japanese researchers.	<ul style="list-style-type: none"> ④ In accordance with the monitoring system of the Project, both Thai and Japanese researchers routinely reported their progress in a written form and orally at the Working Group Meetings. ④ Thanks to this, competition as well as information sharing among researchers was stimulated in individual organizations.
4. Annual plan documents for research operation are prepared collaboratively.	<ul style="list-style-type: none"> ④ In accordance with the Activity 3-4, the Thai and the Japanese sides jointly developed annual plan documents for research operations. ④ Essentially, both Thai and Japanese researchers in the Project were encouraged a sense of compliance with the planned schedule in the PO; and that contributed to effective progress management of the Project through better understanding of integral plan as well as timeframe and standpoint of researchers and their action assignment in the framework of the Project.

3) Achievements of the Project Purpose

The Project has already obtained human MAb with broad and strong neutralizing activities for each target pathogen of dengue virus and influenza virus in *in vitro* testing by the time of the Mid-term Review. After the Mid-term Review, the Project is supposed to proceed with *in vitro* evaluation using monkeys and *in vitro* evaluation using mice (partially completed) for MAb against dengue virus and influenza virus, respectively; and it is highly anticipated that final candidates for these viruses be obtained by the end of the project period. And in parallel with the research activities planned in the remaining project period, the Project will try to pave the way for practical collaboration with pharmaceutical companies for the development of preventive and/or therapeutic antibodies by appealing human MAb with high anti-dengue activity for all four serotypes. As has been described above, it is considered that the research activities with regard to dengue virus and influenza virus have steadily proceeded in line with the PO as of the time of the Mid-term Review. Meanwhile, preparation of human MAb against botulinum toxin is conducted only in Japan under the mutual agreement between the Thai and the Japanese sides, only one (1) MAb with anti-botulinum toxin activity was obtained as of the time of the Mid-term Review; and thus it is desired for the Project to reinforce the efforts to accelerate the research activities regarding botulinum toxin. Moreover, several potential crude extracts containing unknown bioactive compounds with anti-dengue activity were obtained by screening microorganisms native to Thailand, but active compound(s) haven't been identified. Therefore, it is required for the Project to reinforce the efforts to conduct further purification in order to determine at least 2 or more novel bioactive compounds by the end of the project period.

As has been described above, it can't be guaranteed to generate expected research outcome due to the nature of "research project" from the aspect of the achievement and fulfillment of OVI; nevertheless, progress of the project (research) activities has been made gains properly. Thus, it is expected that fruit of research that can be practically used for an option of the treatment against the target infectious diseases, especially for the development of human MAb with anti-dengue activities (major research subject in the Project), in the future. Furthermore, a certain improvements were observed from the aspects of technical transfer and setup of fundamental research infrastructure by the time of the Mid-term Review.

As just described above, the achievement of the OVI for the Project Purpose is considered reasonable and proper as of the time of the Mid-term review. Nevertheless, the remaining project

period is rather limited for just one and a half years. Therefore, the Project should set a final goal to be achieved within the project period, including deliverables such as scientific research papers, for each research subject in detail for ensuring the achievement of the Project Purpose by the end of the project period.

<p>【Project Purpose】 Research and development capacity of therapeutic products against infectious diseases, especially dengue hemorrhagic fever is improved in Thai research institutes through the collaborative research.</p>	
OVIs	Achievements
<p>Candidates for clinical trials against dengue hemorrhagic fever are produced.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ① Human MAb with neutralization activity for all four (4) serotypes of dengue virus and analysis of characteristics of the MAb was conducted as planned. ② However, further studies are required to establish the mouse model animal system as of the time of the Mid-term Review. Therefore, <i>in vivo</i> evaluation experiments using monkey is planned simultaneously with other planned project activities. If sufficient evaluation results with regard to efficacy and biosafety of the MAb in monkey model system, those could be candidates for developing "therapeutic antibodies".

3.3 Implementation Process

1) Progress of Activities

At the initial phase of the Project, it took a longer time of one (1) year than anticipated for the procurement of research instruments, consumables, etc. necessary for the commencement of research activities at Thai research institutes in spite of the fact that the Project Coordinator had started preparation for the procurement, and it caused a substantial delay in the smooth initiation of research activities. The delay can be attributed to the time-consuming paperwork of tender procedures and custom clearance as one of major causes. The number of procurement items of research instruments, consumables, reagents in SATREPS projects and so on is essentially much high in comparison to that of usual JICA technical cooperation projects. The procurement rules in SATREPS project had been revised and improved; having said that, it is considered that special attentions should be paid for procurement so that the projects, especially that in SATREPS, can project (research) activities immediately after the commencement of the projects.

On the other hand, "The approval is obtained by the ethical committee for the researches including the preparation of human MAb from patients' samples" was stipulated in the PDM as a pre-condition of the Project, which should be fulfilled before the official commencement of the Project. However, it took approximately one and a half years for the Project to obtain the authorization of the research subject for preparation of human MAb against dengue virus at NIH, resulting in substantial delay in practical commencement of research activities for that. Whereas, as a result of untiring efforts by researchers in Thailand as well as Japanese Experts (including researchers), several potential MAb with anti-dengue activity for all serotypes have been obtained as of the time of the Mid-term Review, it is not observed that there wasn't any crucial negative impact on the achievement of Output 1.

On the other hand, it was mutually agreed between the Thai and the Japanese sides that research activities for the preparation of MAb with anti-botulinum toxin shall be implemented on condition that the Thai researchers engaged in the research will be vaccinated with botulinum toxoid (exclusive use for research personnel) out of safety and ethical considerations for researchers; and

4

B.

the condition was reflected in the PDM version 1 at the time of the ex-ante evaluation. However, after the practical commencement of the Project, it was revealed that there was little possibility for obtaining authorizations from the Thai Food and Drug Administration as well as the Ethical Committee at DMSc. Accordingly, both Japanese and Thai sides agreed by exchanging a minutes of meeting that Japanese researchers with botulinum immunity were regarded as healthy volunteers (sample donor), from which samples obtained were used for the preparation of human MAb at Japanese research institutes. Afterwards, The human MAb will be brought to Thailand and subject to experiments of screening for specificity and titration of neutralization using botulinum toxin isolated at Thailand. PDM version as well as R/D was simultaneously modified in accordance with the agreement by adding remarks at the bottom so as not to deny a future possibility for implementation of those experiments in Thai research institutes (see PDM version 2 for more information). Meanwhile, serotyping of dengue virus obtained from the patients in the three (3) Outbreaks have been conducted at NIH, and there found positive impact of the training of Thai researcher in Japan on the diagnostic confirmation of serotype.

With regard to the technical transfer by Japanese researchers, each research group in Japan received many Thai researchers; and necessary technologies necessary for the implementation of research operations planned in the first half of the project period were properly transferred by the time of the Mid-term Review. In addition, a Japanese researcher provided one-month group training, which contributed to carry forward the research in Thailand. As described above, organizational capability in terms of human resource as well as research environment (equipment, etc.) was strengthened adequately at the time of the Mid-term Review.

On the other hand, as described in the achievement of the Project Purpose, since the Project has an aspect to research project, fulfillment of OVIs as research outcomes can't be guaranteed. Nevertheless, "*improvement of research and development capacity in Thai research institutes*" as a technical cooperation project under the framework of ODA is expected if the project activities were steadily continued for the rest of the project period.

2) Project Management and communication amongst parties concerned

The Project has been commenced from January 15, 2009 for the period of four (4) years and PDM was officially authorized at the 1st Joint Coordinating Committee (JCC) meeting held on April 2, 2010 as version 1. After that, PDM version 1 was put on the review by the Project and other relevant parties with regard to the implementing condition of a research subject for the preparation of human MAb against botulism, and the modification of PDM as version 2 was mutually agreed on the M/M signed on September 30, 2010. Simultaneously, modification of the Record of Discussions (R/D) in line with the PDM modification was agreed in the M/M. as just described, the PDM is properly recognized as a chief provision amongst Thai and Japanese research institutes, and was modified in accordance with the real environment surrounding the Project in a timely manner.

As the monitoring activities for the whole project matters, the Japanese Chief Advisor visited research institutes in Thailand at approximately one (1) month interval and had discussions and consultations closely with Thai researchers, Japanese researcher(s) stationing in Thailand and a Project Coordinator (JICA Expert). As for the administrative management of the Project, the Project Coordinator has been circulating from institute to institute at short interval and continuing administrative dialogues. Moreover, by following the activities under Output 3 in the PDM, research activities are appropriately monitored through the bi-monthly Working Group Meetings as well as and progress reports submitted by each researcher from both Thai and Japanese on a monthly basis. In this wise, it is considered that operational management, from the aspects of collaborative research

project and JICA technical cooperation project, has been effectively done by the Project in general.

As has been described above, it can be said that management of the Project and communication amongst parties concerned had been maintained in general by the time of the Mid-term Review. Having said that, there are a few concerns in terms of approaches of technical transfer for Thai research institutes as described hereinbelow. A Japanese researcher is stationing at FTM-MU for relatively long duration in order to conduct practical research operation and technical transfer, whereas not at FS-MU and NIH but short duration business trip by other Japanese researchers in each research subject; and those researchers mainly work together with Thai researchers to discuss managerial issues such as overall progress and direction of research. Nevertheless the technical transfer was done through aforementioned training in Japan and on-site training, it seemed that the on-the-ground contribution of technical transfer at NIH has not yet been perfected in terms of follow-up activities so far. Though research capability of Thai research institutes is considered high in comparison with other Southeastern Asian region and independent research activities can be expected to some extent, it is desired that the Project take measures for the embeddedness of technology by any means, especially for new technologies in Thailand, by providing technical support by Japanese researchers and/or enhancing communication in each research group.

3) Ownership and Autonomy

Though the progress of research activities in Thailand was rather slow at the initial phase of the Project, Thai research institutes exercised commitment to the research activities after the involvement of young researchers as well as graduate students with high motivation for acquisition of knowledge and skills for inexperienced technologies; and the research activities (project activities) were accelerated as of the time of the Mid-term Review.

Thai researchers at an administrative level are aspiring to drive researches for important infectious diseases of dengue fever, influenza and botulism, and ownership is also confirmed.

CHAPTER 4 EVALUATION RESULTS

4.1 Relevance

The relevance of the Project is highly maintained as of the time of the Mid-term Review

- 1) Consistencies of the Project Purpose with the Thai Health Policies and the needs of target groups

With regard to the consistencies of the consistency of the Project Purpose with the Thai Health Policies as well as the needs of the target groups that were confirmed at the Ex-ante Evaluation of the Project in December 2008, there wasn't any alteration of the Thai health policies as well as the needs so as to undermine the relevance of the Project, that is to say, the consistencies are being maintained at the time of the Mid-term Review.

- 2) Consistency of the Project Purpose with Japan's Aid Policy

By the same token, there wasn't any alteration in the Japan's aid policies so as to undermine the relevance of the Project with regard to the consistency of the Project Purpose with Japan's Aid Policies that was confirmed at the Ex-ante Evaluation, that is to say, the consistency is being maintained at the time of the Mid-term Review.

- 3) Appropriateness of implementation method

- ① Rationale for the development of "therapeutic antibodies" for the target infectious diseases.

In the recent decade, an international trend in the development of pharmaceuticals in the area of infectious diseases shows that the development of curative medicines that gives a substantial response are accelerate in addition to the development of preventive medicines such as vaccine preparation. To this, the Project is attempting to prepare human MAb with broad spectrum neutralizing activity for respective dengue virus, influenza virus and botulinum toxin. Since the 'therapeutic antibodies' with high specificity and less toxicity for those infectious diseases will provide a positive impact on future medical treatment in infectious disease control.

However, pharmaceutical prices of commercialized 'therapeutic antibodies' are generally high, and thus, it is easily assumed that the therapeutic antibodies can't be used for general use in clinical practice. Having said that, there are growing international demand for the development of therapeutic products for dengue viral infection, since there have been no commercialized pharmaceuticals for the prevention as well as treatment of dengue viral infection, which is a major target pathogen of the Project. Moreover, it is considered to be of importance for the development of therapeutic products for influenza viral infection with novel action mechanisms in terms of universal infection control of influenza, out of concern at drug resistance for existing antivirals such as "Oseltamivir (Tamiflu®)". Besides that, the development of therapeutic products for botulism can bring benefits to the countries under the fear of botulism outbreaks; and the development of the therapeutic products has also a substantial need from the viewpoint of countermeasures against biological terrorism. It is worth noting that the therapeutic products such as 'therapeutic antibodies' is expected in the treatment of infant botulism since equine antitoxin isn't used for infant botulism usually out of concern at severe adverse reactions (side effects) such

as anaphylaxis and serum sickness, and the first-line treatment of the infant botulism is symptomatic treatment. For these reasons, it is considered that rationale for the development of 'therapeutic antibodies' against the target infectious diseases of the Project, even though the antibodies are bearing weak point of pharmaceutical prices.

As described above, since difficulties from aspect of cost burden is assumed from the beginning, the Project has been working for the development of MAb mass production techniques using phytobiotechnology as a part of research activities of the Project for cost reduction of manufacturing products. Meanwhile, efficacy and safety evaluations of MAb will be proceeded after the Mid-term Review; and the Project should take administration plan and condition of application in clinical practices into consideration for better setting of experimental conditions.

② Special consideration for gender issues, social grades, environment, ethnic groups, etc.

Negative impacts for human body and environment are concerned in the Project since researchers engage in the research activities in which pathogens are handled. However, the researchers are obligated to follow the biosafety regulations at each institute, and experimental manipulations were done in accordance with the SOPs developed by the Project. In this manner, considerations to the safety of human body as well as environment are properly made in the Project.

4.2 Effectiveness

The effectiveness of the Project is considered to be high at the time of the Mid-term Review.

1) Probability of Achievement of Project Purpose

As was described in "Verification of Implementation Process" section, though the progress of the research activities differ in each research subject and/or research group, it is considered that overall progress as a project can be recognized as relevant at the time of the Mid-term Review. As for a number of the human MAb with anti-dengue activity were obtained at NIH as well as FTM-MU at the time of the Mid-term Review, and thus, it is anticipated for the Project to determine final candidate(s) (fulfillment of the OVI for the Project Purpose) by the end of the project period. However, though the progress in efficacy and safety assessment as well as preparation of recombinant IgG is in process at FTM-MU, whereas that in NIH is slightly delayed due to the external factors aforementioned at the moment. Therefore, it is desired that the progress management should be strengthened especially at NIH and assistance from Japanese researcher also be reinforced as needed so that the number of candidates could be obtained for the determination of the final candidate(s). With regard to preparation of MAb with anti-influenza virus and MAb with anti botulinum toxin as well, it is anticipated that the research outcomes would be obtained to some extent by the end of the project period. Moreover, since the progress in technical transfer with regard to knowledge and techniques necessary for the generation of research outcomes has proceeded at a good rate and setup of necessary equipment and implementation system for the research activities has almost been done, it is anticipated that the Project Purpose will be attained from the aspects of the human resource development as well as strengthening of organizational function.

On the other hand, though the research activities with regard to the screening for novel bioactive compounds have proceeded at a good rate with a slight delay, the achievement of Output 2 can be anticipated to some extent by the end of the project period. Having said that, it can't be guaranteed that the candidate compound(s) with excellent efficacy and safety (tolerability) enough to conduct preclinical trial from the perspective of the nature of the research purpose of "Screening and Identification". In case that anti-HCV substances with sufficient efficacy and safety (tolerability) weren't identified, research outcomes won't be simply denied as the substances could be subject to chemical modification as a lead compound to improve its activity, specificity, safety and pharmacokinetics.

As aforementioned, effectiveness of the Project is confirmed not only from academic perspectives but also from a viewpoint of human resource development. Since the Thai researchers have acquired a lot of knowledge and techniques through the implementation of the Project, it is anticipated that the Project Purpose will be achieved within the project period to a certain degree.

2) Important assumptions for the achievement of Outputs and Project Purpose

- ① Current status of the important assumption of "*Trained counterparts do not leave their position so as to affect the outputs of the Project*" for the achievement of Outputs

Though there was a little turnover of counterpart researchers as of the time of the Mid-term Review, little negative impact of the turnover on the achievement of the Outputs. Knowledge and techniques transferred by the JICA Experts are effectively utilized for research activities.

- ② Current status of the important assumption of "*The Thai side properly allocates necessary*

budger" for the achievement of Outputs.

Allocation of human resource as well as budget from the Thai side is implemented as expected so far, and there was no negative influence on the implementation of the project activities.

3) Contributing Factors for Effectiveness

As described at "Ownership and Autonomy" section, the involvement of young researchers as well as graduate students with high motivation for acquisition of knowledge and skills for inexperienced technologies has substantially contributed to the acceleration of project research activities.

4) Inhibitory Factors against Effectiveness

No inhibitory factor against 'Effectiveness' of the Project was observed as of the time of the Mid-term Review.

ff

B

4.3 Efficiency

The efficiency of the Project is at an intermediate degree as of the time of the Mid-term Review, as several unexpected external factors negatively affected smooth implementation of research activities.

1) Progress Management of the Project Activities

As described at "Verification of Implementation Process" the Japanese Chief Advisor visited research institutes in Thailand at approximately one (1) month interval and had discussions and consultations closely with Thai researchers as the monitoring activities for the whole project matters, Japanese researcher(s) stationing in Thailand and a Project Coordinator (JICA Expert). As for the administrative management of the Project, the Project Coordinator has been circulating from institute to institute at short interval and continuing administrative dialogues. Moreover, by following the activities under Output 3 in the PDM, research activities are appropriately monitored through the bi-monthly Working Group Meetings as well as and progress reports submitted by each researcher from both Thai and Japanese on a monthly basis. In this wise, it is considered that operational management, from the aspects of collaborative research project and JICA technical cooperation project, has been effectively done by the Project in general.

2) Beneficial utilization of provided equipment and materials

Setups of the research instruments have been completed in general as of the time of the Mid-term Review. Though the most of equipment provided under the Project has been used effectively for the implementation of the research activities, it takes certain time to acquire operation skills for several sophisticated research instrument (e.g. flow cytometry and intermolecular interaction-measuring apparatus) and its related technologies, and further training will be required for the rest of the project period.

3) Beneficial utilization of knowledge and skills acquired at the training in Japan

A total of 24 Thai researchers from each research subject will have been dispatched to Japanese research institutes within the Japanese fiscal year 2011; and various knowledge and techniques necessary for the implementation of researches as Thai research institutes have been transferred to them as of the time of the Mid-term Review. In addition to this, the Japanese researcher stationing at FTM-MU provided an one-month on-site group training that address the theme of preparation of human MAbs, and the training was seemed effective for promotion of research activities at Thai research institutes.

4) Collaboration with External Resources

From the perspectives of confidentiality of research information as well as intellectual properties under the research project, casual collaboration with external resources is discouraged contrary to usual technical cooperation projects. Nevertheless, RIMD-OU is working with Graduate School of Pharmaceutical Sciences-OU and Graduate School of Life Sciences-Tohoku University in order to investigate the affinity of human MAbs for viral target protein.

5) Contributing Factors for Efficiency

FTM-MU offered the research space dedicated to the Project and its renovation. That contributed to efficient implementation of experiments.

As for the dispatch of Japanese researchers, an elaborated dispatch plan for the Chief Advisor and Short-term Experts contributed to efficient project management. And also, the Project Coordinator (JICA Expert), with broad experiences for operational coordination, contributed to smooth operation of the Project through daily communication with Thai counterparts.

6) Inhibitory Factors against Efficiency

As described in “*Verification of Implementation Process*” section, several unexpected external factors negatively affected for the smooth implementation of the Project activities. Details are as follows:

- a) It took almost one (1) year for setting up equipment because of the delay of its procurement procedures;
- b) It was revealed difficult to conduct experiments regarding the preparation of human MAb against botulinum toxin in Thailand; and
- c) It took approximately one (1) year and a half for the Project to obtain the authorization of the research subject for preparation of human MAb against dengue virus at NIH, resulting in substantial delay in practical commencement of research activities for that.

These external factors caused several negative impacts on efficient implementation of the Project; however, those didn't fatally affected the achievement of Outputs of the Project at the time of the Mid-term Review thanks to great efforts from both Thai researchers and Japanese Experts.

In addition, some perception gap regarding experimental methodologies and the way of technical transfer between Thai and Japanese researchers had happened; however, continuous discussion and several training deepened mutual understanding afterwards, and the gap was resolved at the time of the Mid-term Review.

4.4 Impact

The following positive and/or negative impacts are confirmed and/or expected by the implementation of the Project.

1) Probability of achievement of the Overall Goal

The technical cooperation projects implemented under the framework of SATREPS don't set the Overall Goal. Nevertheless, as SATREPS is essentially aiming at the future practical implementation of the research outcomes in society, following two Overall Goals envisaged from the Project will be discussed at this section.

- ① Perspectives of the achievement of envisaged overall goal of "*Whether final candidate(s) of human MAb with anti-dengue activity are expected to be subject to official pre-clinical trials in Thailand*"

Testing facilities for pre-clinical trials shall be accredited as 'GLP-compliant facilities' by approved inspection authorities; but it isn't realistic for the project implementing institutes of NIH and/or MU to be GLP-complaint facilities. Moreover, specialized know-how is required for the proper implementation of pre-clinical trials in conformity to GLP; and thus, the project is anticipating that future pre-clinical trials will be conducted under the consignment of pharmaceutical enterprises after the end of the Project. In fact, the Project has started preparing for discussions with some pharmaceutical enterprises on candidate MAb with anti-dengue activity. As aforementioned, given that the final candidate(s) with excellent efficacy and safety deserving of future application in clinical practices, implementation of pre-clinical trial can be anticipated to some extent in the future.

The same holds true for MAb with anti-influenza activity and MAb with anti-botulinum toxin; however, implementation of pre-clinical or clinical trial doesn't always give endorsement to the approval of commercialized pharmaceuticals. Especially for the human MAb with anti-influenza virus activity, research institutes as well as giant pharmaceutical enterprises around the world are accelerating the development of 'therapeutic antibodies' against influenza viral infection, and several clinical trials are on going. Therefore, it is necessary for MAb with anti influenza virus activity prepared by the Project to be broad spectrum exerting neutralizing activity for seasonal influenza viruses, in addition to be competitive with other therapeutic antibodies developed by those pharmaceutical enterprises as well as existing antivirals. On the other hand, it is anticipated that a candidate 'antibody cocktail' with high efficacy with high neutralizing activity be prepared, since the toxin has limited genetic diversity of 4 types; and given that the development of MAb with botulinum toxin is realized, worldwide impacts on the provision of new treatment option as well as countermeasures against biological terrorism.

- ② Perspectives of the achievement of envisaged overall goal of "*Whether the research techniques provided by the Project are expected to be utilized for other pharmaceutical development by Thai side after the end of the project period*"

Thai counterpart institutions have acquired various research techniques through the preparation of human MAb. As the acquired research techniques are applicable for other diseases such as malignant tumor and autoimmune diseases theoretically, it is anticipated that the target diseases can be extended in future. Nevertheless, it is necessary for Thai research

4

B.

institutes to receive technical and financial support by any means.

2) Important Assumption for the Achievement of envisaged Overall Goal

Though overall goal isn't set in PDM under the framework of SATRES, the Project set an important assumption of *'Nobody, excluding any concerning organizations in this project, claims the intellectual properties regarding to the products of this project'*, for the achievement of envisaged overall goal in consideration of future development of therapeutic products. JICA renounces any intellectual property rights derived from the Project, and the intellectual property rights are supposed to be stipulated in the Collaborative Research Agreement (CRA) signed between eligible research institutes.

A number of human MAb prepared in the Project are under the caveat for patent filings in the United States of America, and nobody claimed intellectual property rights for them other than implementing institutes of the Project as of the time of the Mid-term Review.

3) Other Positive Impacts

- ① Future collaboration with Thailand-Japan Research Collaboration Center on Emerging and Re-emerging Infections (RCC-ERI) and Mahidol-Osaka Center for Infectious Diseases (MOCID)

The Project is aiming to determine the final candidate(s) of MAb with anti-dengue activity, and most of MAb will be drop out of the race for final candidate(s). However, even though it is eliminated MAb, those MAb have utility values for basic researches for dengue viral infection; and are supposed to be provided to RCC-ERI and MOCID as experimental materials.

For this reason, it considered that preparing human MAb with anti-dengue activity is supposed to contribute not only to future development of novel pharmaceuticals but also to understanding of disease mechanisms of dengue viral infection.

- ② International collaboration for infectious disease control

Under *"the Japan Initiative for Global Research Network on Infectious Diseases (J-GRID)"* since 2010, the formulation of network between Indonesia base of Kobe University and RCC-ERI based on the program of formulation of research bases on the emerging and re-emerging infectious disease sponsored by the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japanese Government has been advanced. The positive impact on infectious disease research activities will be expected in future through the cooperation with SATREPS project in Indonesia and the information exchange through those networks. In the initial phase of the Project, the Project elicited the cooperation from member(s) of the J-GRID; and the member(s) will be dispatched to Indonesia, and provide assistances for the preparation of human MAb against dengue viral strain isolated in Indonesia.

- ③ Capacity building of young researchers

Since the research groups participating the Project both in MU and NIH (short term) are accepting students in master's and Ph.D. courses, etc., positive impacts on nurturing future researchers and scientists can be anticipated from the educational aspect.

- ④ Development of a novel animal experimental system for efficacy and safety evaluations for human MAb with anti-dengue activity

Animal experimental system for evaluation of MAb with anti-dengue activity should be done by using cost-consuming laboratory monkeys in the final analysis. Though the simple experimental system using small animal of suckling mice is established, it is difficult to obtain detailed data from it.

The Project is in process of developing novel experimental system for evaluation using adult mice, for which certain outcomes are anticipated within the timeframe of the Project. Given that the novel experimental system are established, it can be effectively utilized for screening of candidates in advance of monkey experiments, and there can be certain impacts on experimental system for dengue viral infection.

4) Other Negative Impact

No negative impact attributed to the implementation of the Project was observed as of the time of the Mid-term Review.

4

B

4.5 Sustainability

A self-sustainability as well as a self-deployment of the benefits provided by the Project can be expected to some extent as of the time of the Mid-term Review.

1) Political and Institutional Aspects

As described in the "Relevance" section, political importance of countermeasures for dengue fever, influenza viral infection and botulism in Thailand is maintained, and it is assumed to be continued even after the end of the Project.

On the other hand, the Project is moving their research activities forward in consideration of future development of novel therapeutic products. And then, pre-clinical trials, clinical trials and post-marketing surveillance, which are anticipated to be conducted after the Project, shall be done in conformity with the Drug Act in Thailand. Thus, the Project should go through a drug-approval process including low compliance with supports from relevant authorities such as Thai Food and Drug Administration as well as Thai Governmental Pharmaceutical Organization.

2) Financial Aspects

The development of novel pharmaceuticals takes a lot of time and costs, and pre-clinical and clinical trials necessary for the approval of novel pharmaceuticals should be done in conformity with GLP and GCP, respectively. Therefore, it is considered difficult for the Thai counterpart research institutes to continue the development work by self-help endeavor from technical and financial perspectives; and thus it is envisaged and necessary at the same time that pre-clinical trials of the final candidate(s) will be implemented under the consignment of pharmaceutical enterprises.

The Project already has started preparing for discussions with some pharmaceutical enterprises for future collaboration; and given that the collaboration is realized, sustainability of the Project can be expected from financial and technical aspects. However, the Project should prepare the final candidate(s) of human MAb with sufficient efficacy and safety that meets requirements from pharmaceutical enterprises for drug development. Therefore, the Project should prepare necessary and sufficient data regarding its efficacy and safety for future implementation of pre-clinical trials.

3) Technical Aspects

As aforementioned, it would be difficult for the Thai implementing counterpart institutes to conduct pre-clinical trials, clinical trials and post-marketing surveillance by self-help endeavor, and thus collaboration or consignment with pharmaceutical enterprises will be required. The Project has already started preparing for it; however, the Project should start discussions within each research group about the investigation contents including experimental conditions as well as its attainment target in experiment for efficacy and safety evaluations, so that the data obtained in consideration of future implementation of pre-clinical trials could be gathered by the end of the project period.

On the other hand, it is anticipated that a lot of new technologies regarding preparation of human MAb and screening of novel bioactive compounds through the implementation of the Project. Moreover, sufficient amount of equipment for research activities have been set up through the Project. Thus, technical sustainability can be anticipated to some extent. However, it takes long time and requires a continuous training in order to acquire knowledge and skills for advanced research methods as well as a capability to develop novel technologies by self-help endeavor. Though such

capacity building can't be obtained immediately, it is desired that the Project continue further technical transfer for the remaining project period in consideration of that.

4) Comprehensive Sustainability

Nevertheless it is difficult to measure exactly the sustainability of the Project, securing the comprehensive sustainability within the period of the Project would be anticipated to some extent due to the reasons mentioned above.

7

3

4.6 Conclusion

Though there are differences in the progress of research activities in individual research subjects as well as research groups, it is considered that the overall progress and achievements can be recognized as appropriate at the time of the Mid-term Review. The concrete research outcomes enough to file international patent applications are already obtained; and thus, it is anticipated that the achievement of the Project Purpose can still be attained by the end of the project period. However, the Project should review the detailed goal(s) in each research subject with due consideration of the progresses made so far and the need for future implementation of pre-clinical trials of the final candidate(s).

As of the time of the Mid-term Review, review results of the Project on the basis of the performance of the project activities and its achievements as well as related information of the Project are as follows: the relevance is maintained, and the effectiveness is generally high from the perspective of generation of research outcomes. Though the efficiency is at an intermediate degree since several unexpected external factors affected negatively, positive impacts derived from the Project can be anticipated in the future. Though there are several perspectives for the sustainability, overall sustainability can be anticipated as of the time of the Mid-term Review.

CHAPTER 5 RECOMMENDATIONS AND LESSONS LEARNT

5.1 Recommendations

1. The Project should review the detailed goal(s) in each research subject with due consideration of the progresses made so far and the need for future implementation of pre-clinical trials of the final candidate(s).
2. The Project should take appropriate measures for the embeddedness of technology at the counterpart institutes in Thailand, especially for new technologies, by providing further technical supports by Japanese researchers and/or enhancing communication.
3. Given that it takes long time and require a continuous training in order to acquire knowledge and skills for advanced research methods as well as to acquire capability to develop novel technologies needed for the Project, the Project should take this fact into consideration and continue further technical transfer and exchange.
4. The objectives of the Project that the final candidates need to be developed as future pharmaceutical product(s) with clinical application remain an important goal.
5. Since it is envisaged that pre-clinical trials of the final candidate(s) will be needed after the Project by an agency or group of individuals that are compliant to appropriate to GLP principles, the Project should consider deleting the Activity 3-5 and Activity 3-6 from PDM version 2.
6. Output 2 of the Project in the PDM version 2 should be updated to actual research environment and be reflected in the PDM version 3.
7. The implementation system has been modified in the research activities regarding the preparation of human monoclonal antibody with anti-botulinum toxin. Thus, the Project should update the PDM version 2 into version 3 in accordance with the agreement between the Thai and the Japanese sides as to current research environment.

5.2 Lessons Learnt

The number of procurement items of research instruments, consumables, reagents in SATREPS projects and so on is essentially much high in comparison to that of usual JICA technical cooperation projects. Therefore, special attentions should be paid for procurement so that the projects, especially that in SATREPS, can project (research) activities immediately after the commencement of the projects.

PDM version 2

Project Title: The Project for Research and Development of Therapeutic Products against Infectious Diseases, especially Dengue Virus Infection

Target Area: Kingdom of Thailand

Target group: Researchers

ANNEX 1

Date: September 30, 2010

Project Duration: 4 years from July 15, 2009

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

Narrative Summary	Objectively Verifiable Indicators	Means of Verification	Important Assumptions
<p>Project Purpose</p> <p>Research and development capacity of therapeutic products against infectious diseases, especially dengue hemorrhagic fever is improved in Thai research institutes through the collaborative research.</p>	<p>Candidates for clinical trials against dengue hemorrhagic fever are produced.</p> <p><i>(Note: Development of candidates for clinical trials against dengue hemorrhagic fever shall be a principal OVI for the Project Purpose, though development of candidates against influenza viral infection and botulism will be monitored.)</i></p>	<p>(1) Experts' project records (2) Working group meeting records (3) Monthly progress reports</p>	<p>Nobody, excluding any concerning organizations in this project, claims the intellectual properties regarding to the products of this project.</p>
<p>Outputs</p> <p>1 Human monoclonal antibodies (MAb) against dengue hemorrhagic fever, influenza and botulism are prepared and evaluated their effectiveness and safety in collaboration between Thai and Japanese researchers.</p>	<p>1-1. Human MAb against dengue virus are prepared by the year of 2010. 1-2. Final candidates of human MAb against infectious diseases, especially dengue virus, are identified by the year of 2012.</p>	<p>(1) Experts' project records (2) Working group meeting records (3) Monthly progress reports</p>	<p>The Thai side properly allocates necessary budget.</p>
<p>2 Novel bioactive compounds against dengue virus are explored from Thai natural microorganisms, including plant- and insect-derived bacteria, and evaluated their effectiveness and safety in collaboration between Thai and Japanese researchers.</p>	<p>2-1. Novel bioactive compounds from Thai natural microorganisms, including plant- and insect-derived bacteria, against dengue virus are identified by the year of 2010. 2-2. Final candidate of bioactive compounds against dengue virus is identified by the year of 2012.</p>	<p>(1) Experts' project records (2) Working group meeting records (3) Monthly progress reports</p>	
<p>3 The system on research and pharmaceutical affairs of bioproducts is streamlined.</p>	<p>3-1. SOP in each research subject is made and revised. 3-2. Working group is established to discuss progress of the research, achievements and safety management bi-monthly 3-3. Monthly progress report is made by Thai and Japanese researchers. 3-4. Annual plan documents for research operation are prepared collaboratively.</p>	<p>(1) Experts' project records (2) Standard operating procedures (3) Working group meeting records (4) Monthly progress reports (5) Annual plan documents for research operation</p>	

Activities	Inputs		
1 Human monoclonal antibodies (MAb) against dengue hemorrhagic fever, influenza and botulism are prepared and evaluated their effectiveness and safety in collaboration between Thai and Japanese researchers.	Japan	Thailand	Trained counterparts do not leave their position so as to affect the outputs of the Project.
1-1. Preparation of human MAb against dengue virus and the evaluation of effectiveness and safety	Experts	Counterparts	
1-1-1. Collect and screen specimens.	(1) Research Management (Long-term expert) (2) Project Coordinator (Long-term expert) (3) Chief Advisor, Viral experiments, Microorganisms experiments, identification of novel compounds, Cell manipulation technique, Gene manipulation technique, etc. (Short-term experts)	(1) Project Director (2) Project Manager (3) Project Co-managers (4) Project Coordinator (5) Researchers (DMSc and MU)	
1-1-2. Prepare candidates of human MAb from the patients with dengue virus infection.		Facilities, equipment and materials	
1-1-3. Establish the experimental system for the evaluation of neutralization activity of human MAb against dengue virus for the screening of the candidates.	Training in Japan (1) Training for the preparation of human MAb (2) Training for the evaluation of human MAb	(1) Office spaces in NIH, and Faculty of Tropical Medicine and Science, MU (2) The existing Biosafety Level (BSL)-2 laboratories in DMSc, MoPH (3) Space for BSL-2 laboratory in Faculty of Tropical Medicine, MU	
1-1-4. Establish the animal study system for the evaluation of effectiveness and safety studies to identify final candidate of human MAb against dengue virus.	Equipment and materials (1) Necessary equipment for research activities in the Project	(4) Renovation of the laboratory space in Faculty of Tropical Medicine, MU (5) The existing laboratories in Faculty of Science, MU	
1-1-5.* Establish the study system for the cloning of human MAb IgG variable regions to make the human recombinant MAb IgG.	Local costs	Local costs (1) Running expense for research activities	
1-1-6.* Establish the system for expressing the human recombinant MAb by Chinese hamster ovary (CHO) cells and/or plant biotechnology.			

1-2. Preparation of human MAb against influenza virus and the evaluation of effectiveness and safety
1-2-1. Collect and screen specimens.
1-2-2. Prepare candidates of human MAb from the patients with influenza.
1-2-3. Establish the experimental system for the evaluation of neutralization activity of human MAb against influenza virus for screening of the candidates.
1-2-4. Establish the animal study system for the evaluation of effectiveness and safety studies to identify final candidate of human MAb against influenza virus.
1-2-5.* Establish the study system for the cloning of human MAb IgG variable regions to make the human recombinant MAb IgG.
1-2-6.* Establish the system for expressing the human recombinant MAb by CHO cells.
1-3.** (Preparation of human MAb against botulinum toxin and the evaluation of effectiveness and safety)
1-3-1. Identify the genetic types of botulinum (and purify the botulinum toxin).
1-3-2. (Establish the experimental system for the evaluation of neutralization activity of human MAb against botulinum toxin for screening of the candidates.)
1-3-3.* (Establish the study system for the cloning of human MAb IgG variable regions to make the human recombinant MAb IgG.)
1-3-4.* (Establish the system for expressing the human recombinant MAb by CHO cells.)

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

Remarks:

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

**The activities between brackets are to be carried out on the condition that 1) there is documented evidence showing from the Party/-ies concerned that researchers involved in the experiment(s) are properly immunized against botulinum toxin and that laboratory facilities to be used for the experiment meet applicable safety requirements, as applicable; and 2) the proposal for the experiment has been approved from the concerned committee(s), as applicable.

tb

The Project for Research and Development of Therapeutic Products against Infectious Diseases, especially Dengue Virus Infection

Evaluation Item	Evaluation Classification		Criteria	Necessary data and Information	Data Source	Means of Verification
	Major	Small				
Probability of achievement of the Project	Project Purpose	Whether the Project Purpose of "Research and development capacity of therapeutic products against infectious diseases, especially dengue hemorrhagic fever is improved in Thai research institutes through the collaborative research" is expected to be achieved by the end of the project period.	① Degree of achievement of Objectively Verifiable Indicators (OVIs) ② Comprehensive analysis	① Achievements of OVIs ② Views of related players	① Project documents ② JICA Experts, C/P	① Document review ② Questionnaire ③ Interview
	Outputs	Whether the Output 1 of "Human monoclonal antibodies (MAb) against dengue hemorrhagic fever, influenza and botulism are prepared and evaluated their effectiveness and safety in collaboration between Thai and Japanese researchers" is achieved or expected to be achieved by the end of the project period.	Prospect of achievement of OVIs	① Achievements of OVIs ② Views of related players	① Project documents ② JICA Experts, C/P	① Document review ② Questionnaire ③ Interview
		Whether the Output 2 of "Novel bioactive compounds are against dengue virus explored from Thai natural microorganisms, including plant- and insect-derived bacteria, and evaluated their effectiveness and safety in collaboration between Thai and Japanese researchers" is achieved or expected to be achieved by the end of the project period.	① Achievements of OVIs ② Views of related players	① Project documents ② JICA Experts, C/P	① Document review ② Questionnaire ③ Interview	
		Whether the Output 3 of "The system on research and pharmaceutical affairs of bioproducts is streamlined" is achieved or expected to be achieved by the end of the project period.	① Achievements of OVIs ② Views of related players	① Project documents ② JICA Experts, C/P	① Document review ② Questionnaire ③ Interview	
Inputs	Inputs from Japanese Side	Whether JICA Experts were dispatched as scheduled.	Comparison of plan with actual result	Results of Input	① Input records ② Project reports	Document review
		Whether equipment for project activities was provided as planned.		Results of Input (incl. information for status of utilization)	① Input records ② Project reports	① Document review ② Direct observation
		Whether C/Ps' training in Japan and/or third countries were implemented as planned.		Results of acceptance of trainees	① Input records ② Project reports	Document review
		Whether local cost from JICA side were implemented as scheduled.		Budget and implementation result	① Input records ② Project reports	Document review
	Inputs from Thai Side	Whether C/Ps were appropriately allocated enough to implement project activities.	① Results of Input ② Views of related players	① Input records ② Experts, C/P	① Document review ② Interview	
		Whether office space for JICA experts was provided.	Results of Input	① Input records ② Experts, C/P	① Document review ② Interview	
Whether local cost from Thai side were implemented appropriately.		① Results of Input ② Views of related players	① Input records ② Experts, C/P	① Document review ② Interview		
Implementation Process	Planned activities	Whether the project activities were implemented as scheduled.	Comparison of plan with actual result	Performance of project activities	Project reports	① Document review ② Questionnaire
		Whether the PDM was updated in accordance with surroundings of the Project under the agreement amongst relevant parties.	Updates of PDMs and its reasons for modification	Meeting minutes of the Joint Coordinating Committee (JCC)	① Document Review ② Questionnaire ③ Interview	
	Technical transfer	Whether methods and/or approaches of technical transfer were appropriate.	Methods and contents of technical transfer	① Project reports ② Experts, C/P	① Document review ② Interview	
	Management system	Who, how and how often the progress of the Project was monitored, and consequent findings were reflected to the operation of the Project.	① Progress monitoring system ② Feedback system	① Project reports ② Experts	① Document review ② Questionnaire	
		How the decision-making process for modification of the project activities, assignment of personnel, etc. was.	Process for decision-making	① Project reports ② Experts	① Document review ② Questionnaire	
		How the communication and cooperative relationship amongst players in the Project was.	JCC and other meeting	① Project reports ② Views of related players	① Document review ② Questionnaire	

The Project for Research and Development of Therapeutic Products against Infectious Diseases, especially Dengue Virus Infection

Evaluation Item	Evaluation Classification		Criteria	Necessary data and Information	Data Source	Means of Verification
	Major	Small				
		Whether Project information was effectively shared.		JCC and/or other meetings	① Project reports ② Views of related players	① Document review ② Questionnaire
	Ownership and Autonomy	How ownership and autonomy of implementing bodies including C/Ps and beneficiaries were.		Contribution, attitude, etc. for the project activities.	① Project reports ② Views of related players	① Document review ② Questionnaire ③ Interview
	Problems on implementation process	Whether there were obstacles or problems for the implementation of the project activities.		Contributing and inhibitory factors	① Project reports ② Views of related players	① Document review ② Questionnaire ③ Interview

48

AN

[Five Evaluation Criteria] The Project for Research and Development of Therapeutic Products against Infectious Diseases, especially Dengue Virus Infection

Five Criteria	Evaluation Classification			Criteria	Necessary data and Information	Data Source	Means of Verification	
	Major	Middle	Small					
Relevance	Priority	Consistency of the Project Purpose with Thai policies with regard to health policies and/or science and technology policies.		Comparison with Thai policies	Thai related policies	① Document for related policies ② MOPH ③ JICA Experts, C/P	① Document review ② Interview ③ Questionnaire	
		Consistency with Japan's ODA policies and JICA's aid policies	Relativity with prioritized area in Japan's ODA policies		Comparison with Thai health related policies	Prioritized area in Japan's ODA policies for Thailand	① Japan's ODA policies for Thailand ② Japan's Global Health Policy 2011-2015	Document review
			Relativity with prioritized area in JICA's aid policies		Comparison with Thai health related policies	Place of health assistance in the JICA's aid policies	JICA's aid policy for Thailand	Document review
	Necessity	Relevance of target group	Consistency of needs of target group with the Project Purpose			① Experiences /performances of C/Ps ② Status of target diseases in Thailand	① Project documents ② JICA Experts, C/P ③ Health statistics	① Document review ② Interview
	Appropriateness of implementation method	Appropriateness of research design and/or approaches in the framework of SATREPS				Background and/or process for research design and/or approaches	① JICA ex-ante evaluation report ② JICA Experts, C/P	① Document review ② Questionnaire ③ Interview
		Special consideration	Special assiduties for gender issues, social grades, environment, ethnic groups, etc.			Views of related players	① JICA Experts ② C/P	① Document review ② Questionnaire ③ Interview
Technical superiority of Japanese research institutes				Skills and experiences of Japanese research institutes	① Project documents ② JICA Experts ③ C/P	① Document review ② Interview		
Effectiveness	Achievements	Status of the achievements of Outputs	Performance of project activities			Performance of project activities and its accomplishments	① Project documents ② JICA Experts, C/P	① Document review ② Questionnaire ③ Interview
			Status of the achievements of OVIs for Outputs			① Status of achievements of OVIs ② Project activities and its accomplishment	① Project documents ② JICA Experts, C/P	① Document review ② Questionnaire ③ Interview
		Whether competency of Thai researchers regarding the development of bioproducts and the exploration of novel bioactive compounds are strengthened			Outputs other than the scope of the project activities		① Project reports ② JICA Experts, C/P	① Document review ② Interview ③ Questionnaire ④ Direct observation
		Whether systems on research and pharmaceutical affairs of bioproducts are streamlined.			Outputs other than the scope of the project activities		① Project reports ② JICA Experts, C/P	① Document review ② Interview ③ Questionnaire ④ Direct observation
	Probability of the achievement of the Project Purpose	Whether research and development capacity of therapeutic products against infectious diseases, especially dengue hemorrhagic fever is improved in Thai research institutes.		Systematic judgment		① Status of achievements of OVIs ② Outputs other than the scope of the project activities	① Project reports ② JICA Experts, C/P	① Document review ② Interview ③ Questionnaire ④ Direct observation

✱

B.

[Five Evaluation Criteria] The Project for Research and Development of Therapeutic Products against Infectious Diseases, especially Dengue Virus Infection

Five Criteria	Evaluation Classification			Criteria	Necessary data and information	Data Source	Means of Verification		
	Major	Middle	Small						
	Cause-and-effect relationship	Whether the Project Purpose was attained as a result of the achievements of Outputs	Whether there was no logical error from the aspect of cause-and-effect relationship.	Verification of logical relationship	Verification by Evaluation Team	① Project documents ② JICA Experts, C/P	① Document review ② Interview		
			Whether there was any other effective approaches for the achievement of the Project Purpose	Verification of implementation approaches	① Verification by Evaluation Team ② Views of related parties	① Project documents ② JICA Experts, C/P	① Document review ② Questionnaire ③ Interview		
	Contributing and inhibitory factors	Appropriateness of the important assumptions	Whether important assumptions are appropriate from aspects of current situation.	Confirmation on current situation	Verification by Evaluation Team	① Project documents ② JICA Experts, C/P	① Document review ② Interview		
			Whether important assumptions are appropriate from aspects of current situation and logical relationship	Verification of logical relationship	Verification by Evaluation Team	① Project document ② JICA Experts, C/P	① Document review ② Interview		
		Whether important assumptions are fulfilled.	Confirmation of the current status of "The Thai side properly allocates necessary budget".	Status of budget allocation by Thai side	① Project documents ② JICA Experts, C/P	① Document review ② Questionnaire ③ Interview			
			Confirmation of the current status of "Trained counterparts do not leave their position so as to affect the outputs of the Project".		① Turnover rate of Thai researchers ② Status of human resource allocation by Thai side	① Project documents ② JICA Experts, C/P	① Document review ② Questionnaire ③ Interview		
			Other unexpected factors		Other expected and/or unexpected external factors	① JICA Experts, C/P ② Project documents	① Document review ② Questionnaire ③ Interview		
	Efficiency	Time resource	Whether Outputs were attained as scheduled.			Progress control of the project activities	① Project documents ② Views of related players	① Document review ② Questionnaire ③ Interview	
		Quality, quantity and timing of inputs	Whether quality, quantity and timing of inputs were appropriate.	Whether the number and period, areas of expertise and timing of dispatch of JICA expert were appropriate.	Comparison of results and plan		① Record of dispatch of experts ② Attitude and performance of experts	① Input records ② Project documents ③ JICA Experts, C/P	① Document review ② Questionnaire ③ Interview
				Whether types, quantity and timing of installation were appropriate.			① Record of equipment provision ② Utilization status of equipment	① Input records ② JICA Experts, C/P	① Document review ② Questionnaire ③ Direct observation ④ Interview
Whether timing, contents and duration of training in Japan were appropriate, and how the training contributed for the achievement of Outputs.				① Acceptance of trainees ② Other necessary information			① Input records ② Trainees ③ JICA Experts	① Document review ② Questionnaire ③ Interview	
Whether timing, contents, duration follow-up of on-site trainings were appropriate.				① Records of on-site trainings ② Accomplishments of trainings			① Project documents ② JICA Experts, C/P	① Document review ② Questionnaire ③ Interview	
Whether the budget for local costs was appropriately implemented.							Local costs from Japan side	① Input records ② Experts	① Document review ② Interview

Annex 3-2

[Five Evaluation Criteria] The Project for Research and Development of Therapeutic Products against Infectious Diseases, especially Dengue Virus Infection

Five Criteria	Evaluation Classification			Criteria	Necessary data and Information	Data Source	Means of Verification
	Major	Middle	Small				
			Whether allocation of Thai C/Ps and budget for the Project were appropriate.		Allocation of local costs and researchers from Thai side	① Input records ② JICA Experts, C/P	① Document review ② Questionnaire ③ Interview
		Collaboration with other resources	Whether there was any collaboration with other resources contributed for the achievement of Outputs.		Benefits derived from collaborative activities with other development partners.	① Project documents ② JICA Experts	① Document review ② Questionnaire
	Contributing and inhibitory factors	Whether the pre-conditions were fulfilled by the scheduled commencement of the Project.	Whether the approval is obtained from the ethical committee for the research subjects conducted in the Project.		Timing of approval of research for each subject by the ethical committee	① JICA Experts, C/P ② Project documents	① Document review ② Questionnaire ③ Interview
			Other unexpected factors		Other expected and/or unexpected external factors	① JICA Experts, C/P ② Project documents	① Document review ② Questionnaire ③ Interview
		Whether there were any contributing factors to efficiency.		Other necessary information	① Project documents ② JICA Experts, C/P	① Document review ② Questionnaire ③ Interview	
		Whether there were any inhibitory factors to efficiency.		Other necessary information	① Project documents ② JICA Experts, C/P	① Document review ② Questionnaire ③ Interview	
Impact	Probability of achievement of envisaged Overall Goal	Whether the research techniques provided by the Project are expected to be utilized for other pharmaceutical development by Thai side after the end of the project period.		Exploration based on the current status	① Prospect of achievement of the Project Purpose ② Verification of Sustainability	① Project documents ② Views of related players	① Document review ② Questionnaire ③ Interview
		Whether candidates with regard to dengue hemorrhagic fever, influenza and/or botulnum are expected to be subject to official pre-clinical trials in Japan and/or Thailand.		Exploration based on the current status	① Prospect of achievement of the Project Purpose ② Verification of Sustainability	① Project documents ② Views of related players	① Document review ② Questionnaire ③ Interview
	Other impacts	Whether there are any positive and/or negative impacts confirmed and/or expected to be generated other than Overall Goal	Positive impacts		Other necessary information	① Project reports ② JICA Experts, C/P ③ Views of related players	① Document review ② Questionnaire ③ Interview
			Negative impacts		Other necessary information	① Project reports ② JICA Experts, C/P ③ Views of related players	① Document review ② Questionnaire ③ Interview
Sustainability	Probability of maintaining the benefits derived from the Project	Political and institutional aspects	Whether the policies related to infection control and science and technology would be maintained and/or enhanced.		Thai related policies	① MOPH ② JICA Experts, C/P ③ Views of related players	① Document review ② Questionnaire ③ Interview
		Financial aspect	Whether the budget for infection control and science and technology will be maintained.		Thai related policies	① MOPH ② JICA Experts, C/P ③ Views of related players	① Document review ② Questionnaire ③ Interview
			Whether the budget and personnel for the enhancement of the benefit will be allocated.		Thai related policies	① MOPH ② JICA Experts, C/P ③ Views of related players	① Document review ② Questionnaire ③ Interview

Annex 3-2

[Five Evaluation Criteria] The Project for Research and Development of Therapeutic Products against Infectious Diseases, especially Dengue Virus Infection

Five Criteria	Evaluation Classification			Criteria	Necessary data and Information	Data Source	Means of Verification
	Major	Middle	Small				
		Technical aspect	Whether the research techniques provided by the Project will be maintained and enhanced autonomously.		① Presence of maintenance mechanism for of technical benefits ② Opportunities to update technical skills	① Project reports ② JICA Experts, C/P ③ Views of related players	① Document review ② Questionnaire ③ Interview
		Contributing and inhibitory factors	Practical procedures for the implementation of official pre-clinical trials are discussed amongst the Project.		Results of discussions	① Project reports ② JICA Experts	① Questionnaire ② Interview
			Whether profit sharing of patent income is discussed amongst eligible parties		Results of discussions	① Project reports ③ JICA Experts	① Questionnaire ② Interview
			Whether countermeasures against envisaged inhibitory factors for sustainability were discussed by the Project and C/Ps.		Results of discussions	① Project reports ② JICA Experts	① Questionnaire ② Interview
		Comprehensive sustainability	Whether the comprehensive sustainability is secured or not, in the view of above-mentioned aspects.		N/A	① Project documents ② JICA Experts, C/P ③ Views of related players	Analytical evaluation by the Evaluation Team

4

A

Persons Interviewed

1. **Department of Medical Sciences (DMSc)**

Dr. Boonchai Somboonsook	Director General
Dr. Pathom Sawanpanyalert	Deputy Director General
Mr. Tetsuo Yamashita	Project Coordinator (JICA Expert)

2. **National Institute of Health, Department of Medical Science (NIH, DMSc)**

Dr. Jotika Boon-Long	Medical Scientist (Senior Professional Level)
Ms. Surapee Anantapreecha	Medical Scientist (Expert Level)
Dr. Aree Thattiyaphong	Medical Technologist (Senior Professional Level)
Dr. Piyada Wangrungsarb	Medical Technologist (Senior Professional Level)
Dr. Navakanit Sachanonta	Veterinarian (Professional Level)
Ms. Atchareeya A-neugoonpipat	Medical Technologist (Senior Professional Level)
Ms. Pattarin Prawatsilpa	Medical Scientist (Professional Level)
Ms. Narawan Panngam	Medical Scientist
Ms. Montathip Faga	Medical Scientist
Ms. Pranee Mekmohk	Medical Scientist
Ms. Pojaporn Pinrod	Secretary

3. **Medical Biotechnology Center, Department of Medical Science (MBC, DMSc)**

Dr. Panadda Dhepakson	Medical Technologist (Senior Professional Level)
Mr. Apichai Prachasuphap	Medical Scientist
Ms. Sumolrat Panthong	Medical Scientist
Mr. Chanin Jirapongwattana	Medical Scientist

4. **Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University (FTM-MU)**

Dr. Pongrama Ramasoota	Associate Professor, Deputy Dean for Research and Innovation
Dr. Pannamthip Pitaksajkul	Lecturer

5. **Faculty of Science, Mahidol University (FS-MU)**

Dr. Watanalai Panbangred	Professor
--------------------------	-----------

6. **Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University (RIMD-OU)**

Dr. Kazuyoshi Ikuta	Professor
Dr. Kazunori Oishi	Specially Appointed Professor
Dr. Yukako Fujinaga	Specially Appointed Professor
Dr. Akeshi Kurosu	Assistant Professor
Dr. Tadahiro Sasaki	Specially Appointed Assistant Professor
Dr. Mayo Yasugi	Specially Appointed Assistant Professor

7. **International Center for Biotechnology, Osaka University (ICB-OU)**

Dr. Takuya Nihira	Professor
Dr. Kazuhito Fujiyama	Professor
Dr. Ryo Misaki	Assistant Professor

8. **Medical & Biological Laboratories Co., Ltd. (MBL)**
Dr. Ken-ichiro Ono Deputy Department Manager
Mr. Masatoshi Momota Researcher

9. **Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University**
Dr. Norihiro Kawashita Assistant Professor

10. **Graduate School of Life Sciences, Tohoku University**
Dr. Akihumi Yamashita Assistant Professor

11. **Embassy of Japan**
Mr. Yoshihiro Ishikawa First Secretary

12. **Thailand Office, Japan International Cooperation Agency (JICA)**
Mr. Kazuhiro Yoneda Chief Representative
Mr. Kenichi Ito Representative
Ms. Somsri Sukumpantanasan Senior Program Officer

4

→ B.

Research Contents and Personnel Allocation

As of 21 December 2011

Research Subject		Thai side		Research Content	Japanese side
Human Monoclonal Antibodies (MBA)	Dengue	DMSc(NIH)	★Surapee Anantapreecha †Aichareeya A-neugoonpipat	Clinical sample	Kazunori Oishi(RIMD) Takeshi Kurosu(RIMD)
			†Aree Thattiyaphong Surapee Anantapreecha Aichareeya A-neugoonpipat Pattarin Prawatsilpa	Human MAb preparation	Kazuyoshi Ikuta(RIMD) Kenichiro Ono(MBL) Takeshi Kurosu(RIMD) Tadahiro Sasaki(RIMD)
			†Surapee Anantapreecha Aichareeya A-neugoonpipat	Evaluation of effectiveness by in vitro models	Kazuyoshi Ikuta(RIMD) Takeshi Kurosu(RIMD) Tadahiro Sasaki(RIMD) Azusa Asai(RIMD)
			†Navakanit Sachanonta Vizat Sumeteewatanakul Waridtha Sa-nguanruang Somchai Sa-ing-kaew	Evaluation of effectiveness and safety by in vivo models	Kazuyoshi Ikuta(RIMD) Kazunori Oishi(RIMD) Takeshi Kurosu(RIMD) Azusa Asai(RIMD)
			†Panadda Dhepaksorn Apichai Prachasuphap	Human MAb gene cloning	Kazuhito Fujiyama(ICB) Ryo Misaki(ICB) Masatoshi Momota(MBL)
			†Panadda Dhepaksorn Apichai Prachasuphap	Human MAb gene expression	Kazuyoshi Ikuta(RIMD) Kazuhito Fujiyama(ICB) Ryo Misaki(ICB) Masatoshi Momota(MBL)
		Mahidol University (Tropical Medicine)	★Pongrama Ramasoota Pannamthip Pitaksajjikul	Human MAb gene cloning	Kazuhito Fujiyama(ICB) Ryo Misaki(ICB) Masatoshi Momota(MBL)
			Pongrama Ramasoota Pannamthip Pitaksajjikul	Human MAb gene expression	Kazuyoshi Ikuta(RIMD) Kazuhito Fujiyama(ICB) Ryo Misaki(ICB) Masatoshi Momota(MBL)
			†Kriengsak Limkittikul Weerapong Phumratana Teera Kusolsuk	Clinical sample	Kazunori Oishi(RIMD) Takeshi Kurosu(RIMD)
			†Pomsawan Luergwuttivong Akanitt Jitmittraphap Chayanee Setthapramote Chonlatip Pipattanaboon	Human MAb preparation	Kazuyoshi Ikuta(RIMD) Kenichiro Ono(MBL) Takeshi Kurosu(RIMD) Tadahiro Sasaki(RIMD)
			†Nathanej Luplerdlop Sarunya Kaewprasert Pannamas Maneekam	Evaluation of effectiveness by in vitro models	Kazuyoshi Ikuta(RIMD) Takeshi Kurosu(RIMD) Tadahiro Sasaki(RIMD) Azusa Asai(RIMD)
			†Urai Chaisri	Evaluation of effectiveness and safety by in vivo models	Kazuyoshi Ikuta(RIMD) Kazunori Oishi(RIMD) Takeshi Kurosu(RIMD) Azusa Asai(RIMD)

Research Contents and Personnel Allocation

As of 21 December 2011

Research Subject		Thai side	Research Content	Japanese side
Human Monoclonal Antibodies (MBA)	Influenza	DMSc (MBC,NIH)	*Naphatsawan Boonsathorn Malinee Chittaganpitch	Clinical sample Kazuyoshi Ikuta(RIMD) Takaaki Nakaya(RIMD)
		†Naphatsawan Boonsathorn Sumolrat Panthong	Human MAb preparation Kazuyoshi Ikuta(RIMD) Takaaki Nakaya(RIMD) Kenichiro Ono(MBL) Tadahiro Sasaki(RIMD)	
		†Naphatsawan Boonsathorn Malinee Chittaganpitch Jiraporn Phunjumpa Chanin Jirapongwattana	Evaluation of effectiveness by in vitro models Kazuyoshi Ikuta(RIMD) Takaaki Nakaya(RIMD) Tadahiro Sasaki(RIMD)	
		†Naphatsawan Boonsathorn Navakanit Sachanonta Virat Sumetccwatnakul Wiridtha Sa-nguanruang Somchai Sa-ing-kaew Sarawut Kokusunan	Evaluation of effectiveness and safety by in vivo models Takaaki Nakaya(RIMD) Kazunori Oishi(RIMD)	
		†Panadda Dhepakorn Apichai Prachasuphap Naphatsawan Boonsathorn Wato Phrompittayarat Sumolrat Panthong Duangkamol Prungwitaya	Human MAb gene cloning Kazuhiro Fujiyama(ICB) Ryo Misaki(ICB) Masatoshi Momota(MBL)	
		†Panadda Dhepakorn Apichai Prachasuphap Naphatsawan Boonsathorn Wato Phrompittayarat Sumolrat Panthong Duangkamol Prungwitaya	Human MAb gene expression Takaaki Nakaya(RIMD) Kazuhiro Fujiyama(ICB) Ryo Misaki(ICB) Masatoshi Momota(MBL)	
	(Botulinum Toxin)	DMSc(NIH)	*Piyada Wangrungsarb Chutima Jittaprasatsin	Genetic typing of botulinum toxin + (purification of toxin) Yasuhiko Horiguchi(RIMD) Yukako Fujinaga(RIMD)
			†Piyada Wangrungsarb Chutima Jittaprasatsin	(Clinical sample) Yasuhiko Horiguchi(RIMD) Yukako Fujinaga(RIMD)
			†Aree Thattiyaphong	(Human MAb preparation) Yasuhiko Horiguchi(RIMD) Yukako Fujinaga(RIMD) Kenichiro Ono(MBL) Tadahiro Sasaki(RIMD)
			†Aree Thattiyaphong Piyada Wangrungsarb Chutima Jittaprasatsin	(Evaluation of effectiveness by in vitro models) Yasuhiko Horiguchi(RIMD) Yukako Fujinaga(RIMD) Tadahiro Sasaki(RIMD)

Research Contents and Personnel Allocation

As of 21 December 2011

Research Subject		Thai side		Research Content	Japanese side
Human Monoclonal Antibodies (MBA)	(Botulinum Toxin)	DMSc(NIH)	†Navakanit Sachanonta Piyada Wangrungrarb Virat Sumeteewatanakul Waridtha Sa-nguanruang Somchai Sa-ing-kaew Kanun Suthivarakon	(Evaluation of effectiveness and safety by in vivo models)	Yasuhiko Horiguchi(RIMD) Yukako Fujinaga(RIMD)
			†Panadda Dhepakorn Piyada Wangrungrarb Apichai Prachasuphap	(Human MAb gene cloning)	Kazuhiro Fujiyama(ICB) Ryo Misaki(ICB) Masatoshi Momota(MBL)
			†Panadda Dhepakorn Piyada Wangrungrarb Apichai Prachasuphap	(Human MAb gene expression)	Yasuhiko Horiguchi(RIMD) Yukako Fujinaga(RIMD) Kazuhiro Fujiyama(ICB) Ryo Misaki(ICB) Masatoshi Momota(MBL)
New compound	Dengue	Mahidol University (Science)	*Watanalai Panbangred Ousana Boonhucksanawong Mayura Janhom	Search for new compounds from Thai natural microorganisms, including plant-and insect-derived bacteria	Takuya Nihira(ICB)
			DMSc (NIH)	†Surapee Anantapreecha Atchareeya A-neugoanpipat	Evaluation of effectiveness by in vitro models
		(Mahidol University (Tropical Medicine))	†Navakanit Sachanonta Surapee Anantapreecha Atchareeya A-neugoanpipat Virat Sumeteewatanakul Waridtha Sa-nguanruang Somchai Sa-ing-kaew	Evaluation of effectiveness and safety by in vivo models	Kazuyoshi Ikuta(RIMD) Kazunori Oishi(RIMD) Tadahiro Sasaki(RIMD) Takeshi Kurosu(RIMD)
			†Pornsawan Luergwuttivong Akanitt Jitmitrathap	Evaluation of effectiveness by in vitro models	Kazuyoshi Ikuta(RIMD) Tadahiro Sasaki(RIMD) Takeshi Kurosu(RIMD)
			†Pornsawan Luergwuttivong Akanitt Jitmitrathap Urai Chaisri	Evaluation of effectiveness and safety by in vivo models	Kazuyoshi Ikuta(RIMD) Kazunori Oishi(RIMD) Tadahiro Sasaki(RIMD) Takeshi Kurosu(RIMD)

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

JST/JICA Project

Dispatch of Japanese Expert in JFY 2009

No.1

No.	Name	Organization	Position	Field	Duration	Remarks
1	Tetsuo Yamashita	Contractual		JICA Project Coordinator	2009.7.16-2010.3.31	
2	Kazuyoshi Ikuta	Osaka University	Professor	Chief Advisor	2009.7.30-2009.8.4	
3	Kazuyoshi Ikuta	Osaka University	Professor	Chief Advisor	2009.9.13-2009.9.15	
4	Kazuyoshi Ikuta	Osaka University	Professor	Chief Advisor	2009.10.4-2009.10.7	
5	Kazuyoshi Ikuta	Osaka University	Professor	Chief Advisor	2009.11.12-2009.11.17	
6	Takeshi Kurosu	Osaka University	Assistant Professor	Viral experiments	2009.11.12-2009.11.20	
7	Takaaki Nakaya	Osaka University	Associate Professor	Viral experiments	2009.11.15-2009.11.17	
8	Yukako Fujinaga	Osaka University	Associate Professor	Microorganisms experiments	2009.11.15-2009.11.17	
9	Takuya Nihira	Osaka University	Professor	Identification of novel compounds	2009.11.14-2009.11.17	
10	Kazuhito Fujiyama	Osaka University	Professor	Cell manipulation technique	2009.11.15-2009.11.17	
11	Motoki Kuhara	Medical and Biological Laboratories Ltd.	Director	Cell manipulation technique	2009.11.15-2009.11.17	
12	Masatoshi Momota	Medical and Biological Laboratories Ltd.	Researcher	Gene manipulation technique	2009.11.15-2009.11.17	
13	Kazuyoshi Ikuta	Osaka University	Professor	Chief Advisor	2009.11.30-2009.12.4	
14	Tadahiro Sasai	Osaka University	Researcher	Viral experiments	2009.12.1-2009.12.9	

JST/JICA Project

Dispatch of Japanese Expert in JFY 2009

No.2

No.	Name	Organization	Position	Field	Duration	Remarks
15	Takuya Nihira	Osaka University	Professor	Identification of novel compounds	2009.12.4-2009.12.8	
16	Tadahiro Sasaki	Osaka University	Researcher	Viral experiments	2009.12.20-2009.12.29	
17	Kazuyoshi Ikuta	Osaka University	Professor	Chief Advisor	2010.1.17-2010.1.20	
18	Tadahiro Sasaki	Osaka University	Researcher	Viral experiments	2010.1.11-2010.1.29	
19	Yukako Fujinaga	Osaka University	Associate Professor	Microorganisms experiments	2010.1.17-2010.1.18	
20	Takaaki Nakaya	Osaka University	Associate Professor	Viral experiments	2010.1.17-2010.1.18	
21	Kazuhito Fujiyama	Osaka University	Professor	Cell manipulation technique	2010.1.16-2010.1.19	
22	Takuya Nihira	Osaka University	Professor	Identification of novel compounds	2010.1.19-2010.1.21	
23	Kazuyoshi Ikuta	Osaka University	Professor	Chief Advisor	2010.3.10-2010.3.17	
24	Tadahiro Sasaki	Osaka University	Researcher	Viral experiments	2010.3.8-2010.3.19	
25	Kazuyoshi Ikuta	Osaka University	Professor	Chief Advisor	2010.3.31-2010.4.3	
26	Tadahiro Sasaki	Osaka University	Researcher	Viral experiments	2010.3.31-2010.4.3	

Note: J.F.Y. Japanese Fiscal Year (Starting from April 1 to March 31)

JST/JICA Project

Dispatch of Japanese Expert in JFY 2010

No.3

No.	Name	Organization	Position	Field	Duration	Remarks
1	Tetsuo Yamashita	Contractual		JICA Project Coordinator	2010.4.1-2011.3.31	
2	Kazuyoshi Ikuta	Osaka University	Professor	Chief Advisor	2010.5.12-2010.5.19	
3	Itaru Hirai	Osaka University	Associate Professor	Microorganisms experiments	2010.5.12-2010.5.18	
4	Takeshi Kurosu	Osaka University	Assistant Professor	Viral experiments	2010.5.16-2010.5.21	
5	Kazunori Oishi	Osaka University	Professor	Microorganisms experiments	2010.5.16-2010.5.18	
6	Kazuhito Fujiyama	Osaka University	Professor	Cell manipulation technique	2010.5.16-2010.5.18	
7	Tadahiro Sasaki	Osaka University	Researcher	Viral experiments	2010.5.11-2010.6.24	
8	Kazuyoshi Ikuta	Osaka University	Professor	Chief Advisor	2010.6.20-2010.6.24	
9	Takeshi Kurosu	Osaka University	Assistant Professor	Viral experiments	2010.6.20-2010.6.24	
10	Kazuyoshi Ikuta	Osaka University	Professor	Chief Advisor	2010.7.27-2010.8.4	
11	Yohhei Watanabe	Osaka University	Researcher	Viral experiments	2010.7.27-2010.7.31	
12	Mayo Yasugi	Osaka University	Researcher	Viral experiments	2010.7.27-2010.7.31	
13	Motohide Takahashi	National institute of Infectious Diseases	Director	Microorganisms experiments	2010.7.28-2010.7.31	
14	Shunji Kozaki	Osaka Prefecture University	Professor	Microorganisms experiments	2010.7.28-2010.7.31	
15	Itaru Hirai	Osaka University	Associate Professor	Microorganisms experiments	2010.7.28-2010.7.31	

No.	Name	Organization	Position	Field	Duration	Remarks
16	Motoki Kuhara	Medical and Biological Laboratories Ltd.	Director	Cell manipulation technique	2010.7.28-2010.7.31	
17	Masatoshi Momota	Medical and Biological Laboratories Ltd.	Researcher	Gene manipulation technique	2010.7.28-2010.7.31	
18	Takaaki Nakaya	Osaka University	Associate Professor	Viral experiments	2010.7.28-2010.7.30	
19	Kazuhiro Fujiyama	Osaka University	Professor	Cell manipulation technique	2010.7.28-2010.7.31	
20	Kazuyoshi Ikuta	Osaka University	Professor	Chief Advisor	2010.9.1-2010.9.4	
21	Tadahiro Sasaki	Osaka University	Researcher	Viral experiments	2010.7.1-2010.9.4	
22	Kazuyoshi Ikuta	Osaka University	Professor	Chief Advisor	2010.9.29-2010.10.1	
23	Tadahiro Sasaki	Osaka University	Researcher	Viral experiments	2010.9.10-2010.10.9	
24	Takeshi Kurosu	Osaka University	Assistant Professor	Viral experiments	2010.10.20-2010.10.23	
25	Kazuyoshi Ikuta	Osaka University	Professor	Chief Advisor	2010.10.20-2010.10.30	
26	Tadahiro Sasaki	Osaka University	Researcher	Viral experiments	2010.10.20-2010.10.30	
27	Tadahiro Sasaki	Osaka University	Researcher	Viral experiments	2010.11.16-2010.11.20	
28	Ritsuko Koketsu	The Research Foundation for Microbial Diseases of Osaka University	Researcher	Viral experiments	2010.11.29-2010.12.4	

No.	Name	Organization	Position	Field	Duration	Remarks
29	Kazuyoshi Ikuta	Osaka University	Professor	Chief Advisor	2010.11.29-2010.12.4	
30	Mayo Yasugi	Osaka University	Researcher	Viral experiments	2010.11.29-2010.12.4	
31	Takeshi Kurosu	Osaka University	Assistant Professor	Viral experiments	2010.11.29-2010.12.9	
32	Tadahiro Sasaki	Osaka University	Researcher	Viral experiments	2010.11.29-2010.12.10	
33	Takaya Nihira	Osaka University	Professor	Identification of novel compounds	2010.11.29-2010.12.4	
34	Kazuyoshi Ikuta	Osaka University	Professor	Chief Advisor	2010.12.21-2010.12.25	
35	Kazuyoshi Ikuta	Osaka University	Professor	Chief Advisor	2011.1.21-2011.1.14	
36	Takeshi Kurosu	Osaka University	Assistant Professor	Viral experiments	2011.1.13-2011.1.15	
37	Tadahiro Sasaki	Osaka University	Researcher	Viral experiments	2011.1.12-2011.1.15	
38	Yohei Watanabe	Osaka University	Researcher	Viral experiments	2011.1.12-2011.1.15	
39	Mayo Yasugi	Osaka University	Researcher	Viral experiments	2011.1.12-2011.1.15	
40	Kazunori Oishi	Osaka University	Professor	Microorganisms experiments	2011.1.12-2011.1.15	
41	Takaaki Nakaya	Osaka University	Associate Professor	Viral experiments	2011.1.13-2011.1.15	
42	Itaru Hirai	Osaka University	Associate Professor	Microorganisms experiments	2011.1.12-2011.1.15	

No.	Name	Organization	Position	Field	Duration	Remarks
43	Masatoshi Momota	Medical and Biological Laboratories Ltd.	Researcher	Gene manipulation technique	2011.1.12-2011.1.15	
44	Takuya Nihira	Osaka University	Professor	Identification of novel compounds	2011.1.10-2011.1.15	
45	Kazuhito Fujiyama	Osaka University	Professor	Cell manipulation technique	2011.1.11-2011.1.15	
46	Kazuyoshi Ikuta	Osaka University	Professor	Chief Advisor	2011.2.17-2011.2.26	
47	Takeshi Kurosu	Osaka University	Assistant Professor	Viral experiments	2011.2.21-2011.2.26	
48	Tadahiro Sasaki	Osaka University	Researcher	Viral experiments	2011.2.21-2011.2.26	
49	Tadahiro Sasaki	Osaka University	Researcher	Viral experiments	2011.3.14-2011.3.18	
50	Kazuyoshi Ikuta	Osaka University	Professor	Chief Advisor	2011.3.21-2011.3.27	

Note: J.F.Y: Japanese Fiscal Year (Starting from April 1 to March 31)

JST/JICA Project

Dispatch of Japanese Expert in JFY 2011

No.	Name	Organization	Position	Field	Duration	Remarks
1	Tetsuo Yamashita	Contractual		JICA Project Coordinator	2011.4.1-2012.3.31	
2	Kazuhito Fujiyama	Osaka University	Professor	Cell manipulation technique	2011.4.5-2011.4.8	
3	Kazuyoshi Ikuta	Osaka University	Professor	Chief Advisor	2011.4.23-2011.5.3	
4	Takuya Nihira	Osaka University	Professor	Identification of novel compounds	2011.4.24-2011.5.1	
5	Tadahiro Sasaki	Osaka University	Researcher	Viral experiments	2011.5.18-2011.6.10	
6	Kazuyoshi Ikuta	Osaka University	Professor	Chief Advisor	2011.5.21-2011.5.25	
7	Kazuhito Fujiyama	Osaka University	Professor	Cell manipulation technique	2011.5.30-2011.6.2	
8	Takeshi Kurosu	Osaka University	Assistant Professor	Viral experiments	2011.5.30-2011.6.4	
9	Takuya Nihira	Osaka University	Professor	Identification of novel compounds	2011.6.12-2011.6.14	
10	Takuya Nihira	Osaka University	Professor	Identification of novel compounds	2011.6.16-2011.6.19	
11	Kazuyoshi Ikuta	Osaka University	Professor	Chief Advisor	2011.6.20-2011.6.24	
12	Tadahiro Sasaki	Osaka University	Researcher	Viral experiments	2011.6.20-2011.7.15	
13	Takuya Nihira	Osaka University	Professor	Identification of novel compounds	2011.7.20-2011.7.24	
14	Kazuyoshi Ikuta	Osaka University	Professor	Chief Advisor	2011.7.24-2011.7.30	
15	Tadahiro Sasaki	Osaka University	Researcher	Viral experiments	2011.7.25-2011.8.11	

JST/JICA Project

Dispatch of Japanese Expert in JFY 2011

No.8

No.	Name	Organization	Position	Field	Duration	Remarks
16	Ryo Misaki	Osaka University	Assistant Professor	Cell manipulation technique	2011.7.26-2011.8.6	
17	Takeshi Kurosu	Osaka University	Assistant Professor	Viral experiments	2011.7.27-2011.8.3	
18	Mayo Yasugi	Osaka University	Researcher	Viral experiments	2011.7.27-2011.7.30	
19	Yukako Fujinaga	Osaka University	Associate Professor	Microorganisms experiments	2011.7.27-2011.7.30	
20	Kenichiro Ono	Medical and Biological Laboratories Ltd.	Researcher	Cell manipulation technique	2011.7.27-2011.7.30	
21	Masatoshi Momota	Medical and Biological Laboratories Ltd.	Researcher	Gene manipulation technique	2011.7.27-2011.7.30	
22	Kazuyoshi Ikuta	Osaka University	Professor	Chief Advisor	2011.8.24-2011.9.1	
23	Tadahiro Sasaki	Osaka University	Researcher	Viral experiments	2011.8.24-2011.9.1	
24	Takuya Nihira	Osaka University	Professor	Identification of novel compounds	2011.9.3-2011.9.13	
25	Kazuyoshi Ikuta	Osaka University	Professor	Chief Advisor	2011.9.25-2011.9.30	
26	Takeshi Kurosu	Osaka University	Assistant Professor	Viral experiments	2011.9.25-2011.9.28	
27	Kazuyoshi Ikuta	Osaka University	Professor	Chief Advisor	2011.10.14-2011.10.20	
28	Kazuyoshi Ikuta	Osaka University	Professor	Chief Advisor	2011.11.28-2011.12.2	

JST/JICA Project

Dispatch of Japanese Expert in JFY 2011

No.9

No.	Name	Organization	Position	Field	Duration	Remarks
29	Mayo Yasugi	Osaka University	Researcher	Viral experiments	2011.11.30-2011.12.2	
30	Kazuyoshi Ikuta	Osaka University	Professor	Chief Advisor	2011.12.19-2011.12.22	
31	Takeshi Kurosu	Osaka University	Assistant Professor	Viral experiments	2011.12.19-2011.12.22	
32	Tadahiro Sasaki	Osaka University	Researcher	Viral experiments	2011.12.19-2011.12.22	
33	Ryo Misaki	Osaka University	Assistant Professor	Cell manipulation technique	2011.12.19-2011.12.23	

Note: JFY: Japanese Fiscal Year (Starting from April 1 to March 31)

Counterpart training in Japan JFY2009

Name	Organization Position	Training Agency	Training Subject	Training Period	Outline of Training
Dr. Pomsawan Leungwong	Faculty of Tropical Medicine Mahidol University Lecturer	Osaka University Research Institute for Microbial Diseases(RIMD) Prof.Ikuta	Human monoclonal antibodies (MAb) preparation	2009.11.16 - 2009.11.27	1. Status of immune responses in patients as well as in donors vaccinated. 2. Principal how we can obtain the fusion cells of peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) with fusion partner cell, SPYMEG. 3. How to perform the fusion step, screening step to select the hybridoma clone producing specific antibodies, and cell cloning.
Akanitt Jitmittraphap	Faculty of Tropical Medicine Mahidol University Lecturer	Osaka University Research Institute for Microbial Diseases(RIMD) Prof.Ikuta	Human monoclonal antibodies (MAb) preparation	2010.1.4 - 2010.1.29	
Ousana Boonlucksanawong	Faculty of Science Mahidol University Researcher	Osaka University International Center for Biotechnology (ICB) Prof. Nihira	Purification and characterization of natural bioactive compounds	2010.3.11 - 2010.3.28	1. Basic purification theory and methodology for natural bioactive compounds 2. How to purify compounds from crude materials. 3. How to analyze the nature of purified compounds.
Naphatsawan Boonsathorn	DMSc Medical technologist Professional Level	Osaka University Research Institute for Microbial Diseases(RIMD) Associate Prof. Nakaya	Safety of efficiency test in animal model & Selection and purification of MAb	2010.2.1 - 2010.2.20	1. Purification of human MAb from a large-scale culture. 2. Establishment of animal model using mice for influenza virus infection. 3. Principal how we can evaluate the human MAbs for their effectiveness and safety in animal model.
Sumolrat Panthong	DMSc Medical Scientist			2010.2.15 - 2010.3.6	
Waridtha Sa-Nguanruang	DMSc Veterinarian			2010.2.29 - 2010.3.20	
Pattarin Prawatsilp	DMSc Researcher			2010.2.22 - 2010.3.13	
Atchareeya A-neugoonpipat	DMSc Senior Medical Technologist	Osaka University Research Institute for Microbial Diseases(RIMD)	Screening and confirmation of bioactive compounds against dengue virus such as focus formation assay.	2010.3.8 - 2010.3.27	1. Principal for the evaluation of bioactive compounds by in vitro and in vivo assays using dengue virus. 2. How to perform the in vitro and in vivo assays in the activities of bioactive compounds.

Counterpart training in Japan JFY2010

Name	Organization position	Training Agency	Training Subject	Training Period	Outline of Training
Ulai Chaisri	Faculty of Tropical Medicine Mahidol U. Assistant Professor	Osaka U. Research Institute for Microbial Diseases Dr.Kurosu	Development of model animal for the evaluation of human monoclonal antibodies against dengue virus	2010.10.3 - 2010.10.24	1. Principal how we can obtain the fusion cells of peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) with fusion partner cell, SPYMEG 2. Neutralization assay for evaluation of antibodies using cell culture system. 3. Evaluation of antibody-dependent enhancement of infection. 4. Evaluation of antibodies using mice model.
Piyada Wangroongsarb	DMSc Medical technologist senior professional	Osaka Prefecture U. Prof.Kozaki & National Institute of Infections Diseases Dr.Takahashi	Analysis of toxin genes of Clostridium botulinum	2010.11.21 - 2010.12.25	1. Genetic analysis of C. botulinum isolate associated with Thailand outbreak 2. Basic technique for handling with toxin and organism 3. Rapid detection method with PCR 4. Potency test of Anti-botulinum type A toxin with mouse neutralization test 5. Basic knowledge for bio-safety control
Pannamthip Pitaksajakul	Faculty of Tropical Medicine Mahidol U. Lecturer	Osaka U. International Center for Biotechnology Prof.Fujiyama	Characterization of IgG cDNA from hybridoma cell lines producing human monoclonal antibodies	2011.2.7 - 2011.3.8	1. cDNA cloning of IgG cDNA 2. PCR amplification using sets of primers 3. Construction of expression vector for production of recombinant IgG 4. Visit at MBL to study gene expression in animal cell culture system (MBL)
Panadda Dhepakson	DMSc Medical Technologist Professional level	MBL Co.,Ltd. Mr.Momota			
Apichai Prachasupsap	DMSc Medical Scientist				
Chutima Chitaprasertsin	DMSc Medical Scientist Practitioner	Osaka U. Research Institute for Microbial Diseases Prof.Ikuta	Hybridoma preparation producing human monoclonal antibodies against botulinum toxin	2011.1.31 - 2011.3.26	1. Status of immune responses in patients as well as in donors vaccinated. 2. Principal how we can obtain the fusion cells of peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) with fusion partner cell, SPYMEG 3. How to perform the fusion step, screening step to select the hybridoma clone producing specific antibodies, and cell cloning.

Counterpart training in Japan JFY2011

Name	Organization Position	Training Agency	Training Subject	Training Period	Outline of Training
Ousana Boonlucksanawong	Faculty of Science Mahidol U. Researcher	Osaka U. International Center for Biotechnology Prof.Nihira	Purification and characterization of natural bioactive compounds	2011.6.13 - 2011.7.10	1) Purification principle of natural bioactive compounds 2) HPLC 3) Structure elucidation based on NMR, MS and UV-Vis data
Piyada Wangroongsarb	DMSc Medical technologist senior professional	Osaka Prefecture University Prof.Kozaki	Analysis of toxin genes of Clostridium botulinum 2	2011.6.19 - 2011.7.9	1) Genetic analysis of C. botulinum isolates associated with Thailand outbreak (nucleotide sequencing of neurotoxin gene and Southern blot hybridization detection of neurotoxin gene) 2) Basic technique for handling with toxin and organism 3) Rapid detection method with PCR
Pannamthip Pitaksajjakul	Faculty of Tropical Medicine Mahidol U. Lecturer	Osaka U. International Center for Biotechnology Prof.Fujiyama	Development of a transient-antibody production system in mammalian cells	2011.12.11 - 2011.12.20	1) Examination of a transient-antibody production system in mammalian cells 2) Learning of an ELISA method to calculate the amount of the produced antibodies 3) Learning of a purification protocol of the antibodies
A-Nuegoonpipat Atchareeya	DMSc Senior Medical Technologist	Osaka U. Research Institute for Microbial Diseases Dr.Kurosu	Biological study of candidate inhibitory fraction	2012.2.13 - 2012.3.24	The biological mechanism of candidate inhibitory fractions from Actinomycetes will be examined.
Anicha Leungchaichaweng	DMSc Medical Scientist	Osaka U. International Center for Biotechnology Prof.Fujiyama	Development of a scale-up production of antibodies in mammalian cells	2012.2.19 - 2012.2.28	1) Learning of construction and selection of promising cell lines for preparation of a large amount of recombinant antibodies. 2) Learning of a purification protocol of antibodies and an ELISA method to evaluate the antibody-production.
Apichai Prachasupsap	DMSc Medical Scientist				
Ulai Chaisri	Faculty of Tropical Medicine Assit.Professor	Osaka U. Research Institute for Microbial Diseases Dr.Kurosu	Dengue virus animal model	2012.3.20 - 2012.3.31	The strategy of animal trial, the procedure of experiments and analysis of the data
Somchai Sa-ing-kaew	DMSc Researcher				
Pornsawan Leungwong	Faculty of Tropical Medicine Lecturer	Osaka U. Research Institute for Microbial Diseases Prof.Ikuta	Human monoclonal antibodies (MAb) characterization	2012.3.19 - 2012.3.31	Under preparation
Sumolrat Panthong	DMSc Medical Scientist				

The List of Provided Equipment

No.	JFY	Item	Qty	Specification	Model	Location	Remarks
1	2009	Elisa microplate reader	1	Automated microplate reader capable of reading all 96 well microplates	Bio-Tek / EL808IU	DMSc	
2	2009	Inverted microscope	1	Inverted microscope with camera set	NIKON TS-100F	DMSc	
3	2009	Roller Machine	1	System 2/10EH electric rocker base	GE Healthcare System 2/10 EH	DMSc	
4	2009	Incubator	4	Chamber Volume: 170 Litres	New Brunswick, Galaxy 170R	DMSc	
5	2009	Isocage unit and Biosafety changing station	1	Single Side Iso Cage Rack, 30-cages per Rack with Air Handling Unit	TECNIPLAST,2ISO 30 Isocage Unit	DMSc	
6	2009	Freezer	1	Temperature Range: -50°C to -86°C, Capacity: 28cu.ft.	Thermo ,900 Series Single Door Uplights, Model:	DMSc	
7	2009	Freezer	1	Temperature Range: -50°C to -80°C, Capacity:	SANYO, MDF-	DMSc	
8	2009	Liquid Nitrogen Tank	8	Capacity: 3liters, Static holding time: 27days	Taylor-Wharton Cryogenics, Model XTL3	DMSc	
9	2009	ELISA Washer	4	All 96-well plates, 1 x 8 strips (8-channel)	BIOTEK Instrument,inc. Bio-Tek/ ELx50/8	DMSc	
10	2009	Liquid Nitrogen Tank	2	Capacity: 50liters, Static holding time: 102days	CHART(MVE) LAB50	DMSc	
11	2009	Microplate dispenser	1	Microplates: 6-, 12-, 24-, 48-, 96- and 384-well microplates in low profile, standard and deep well heights	BIOTEK Instrument,inc. BIOTEK MFS	DMSc	
12	2009	Laminar Flow	3	Space: 1270 x 560 x 670mm	ESCO 2ESC-AC2-4S1	Trop-Med Mahidol	Qty 2→3, R/D Amendment 2010.3.22
13	2009	Shaking Incubator	1	Shaking Table Size: 420 x420 mm, for 25 x 100ml, 25 x 250ml, 9 x 500ml, 9 x 1000ml, 4 x 2000ml or 2x5000ml, Temperature Range: 10°C below RT+	Infors (Switzerland), Ecotron refrigerated incubator shaker	Trop-Med Mahidol U.	

14	2009	Electroporator	1	Includes main unit, CE module and PC module (and ShockPod cuvette chamber, and provides full capability to electroporate both eukaryotic and prokaryotic cells using either exponential-decay or square-wave pulses.)	Model: Gene Pulser Xcell Electroporation System, Model:165-	Trop-Med Mahidol U.
15	2009	CO2 incubator	4	Incubator Volume: 6.12 cu.ft. (170 L)	SHEL LAB(USA) Model 3517	Trop-Med Mahidol
16	2009	Inverted Microscope	1	Trinocular Inverted Microscope with Digital camera	OLYMPUS Model:CKX41	Trop-Med Mahidol
17	2009	ELISA Washing machine	1	Anthos, Fluido 96 W2 Microplate washer	Biochrom Ltd. (UK) Fluido 2	Trop-Med Mahidol
18	2009	ELISA Reader machine	1	Data system with printer	HVD Austria Octavus 8000	Trop-Med Mahidol
19	2009	Refrigerated centrifuge	1	Max. speed : 15300 rpm Max. capacity : 4 x 250 ml micro tubes Temperature setting range: -10°C - +40°C with 5kVA stabilizer	SARTORIUS (Germany) Sigma Centrifuge 3-16PK	Trop-Med Mahidol U.
20	2009	Eppendorf-type centrifuge machine	1	Speed setting: 200 to 14,800 rpm with Fix angle rotor 24 x 1.5-2.2ml 1ea Adaptor for 0.5ml 24ea	SARTORIUS (Germany) Sigma Centrifuge Model 1-14	Trop-Med Mahidol U.
21	2009	Refrigerated centrifuge with rotor	1	Maximum speed (rpm) : 21,000 Temp. Control Range : -20 to +40 degree C with Fixed Angle Rotor : 10 x 50ml and 10 x 15ml, 15,000rpm, Autoclavable, Swing bucket rotor : 5,000rpm	HITACHI CR21GIII	Trop-Med Mahidol U.
22	2009	PCR(Gradient)	1	Sample capacity: 96 wells	Bio-Rad(USA) PCR C1000 Thermal Cycler	Trop-Med Mahidol U.
23	2009	Real-Time PCR	1	96-wellw sample block format	Bio-Rad(USA) CFX 96 real-time PCR Detection	Trop-Med Mahidol U.
24	2009	Western blot apparatus	1	Western blot apparatus with blotting transfer and power supply with Mini-Protein tetra Cell, 10-well. 0.75 mm, 4-gel ,2 unit	Bio-Rad (USA) No.165-8000	Trop-Med Mahidol U.
25	2009	Deep Freezer	2	Chest Type freezer, Capacities: 382 Liters(13.5 Cu.ft.) Temperature Range: -20°C (when ambient 32°C)	SANYO SF-C1497	Trop-Med Mahidol

26	2009	Deep Freezer	1	Capacities: 519 Liters(18.3 Cu.ft.) Temperature Control Range: -50°C to -86°C	SANYO MDF-U53V	Trop-Med Mahidol	
27	2009	Refrigerator	3	Capacities: refrigerator 363Liters with 162 Liter Freezer	SANYO SR-F819	Trop-Med Mahidol	
28	2009	Liquid nitrogen tank	1	Capacity: 34 L, Static Holding Time : 193 days	Thermo(USA) Bio-Cane 34	Trop-Med Mahidol	Qty 2→1, R/D Amendment 2010.3.22
29	2009	PH meter	1	pH mode:Range: -1.99 to +19.99pH mV mode:Range: 0 to ±1,800mV(abs.or rel.) Temperature mode:Range: -5°C to 105 °C	Fisher ACCUMET AB15	Trop-Med Mahidol U.	
30	2009	Analytical balance	1	Analytical balance 2 digits, Internal calibration, Readability: 0.01 g. Weighing capacity: 2,200 g	SARTORIUS Analytical balances BSA 2202S-CW	Trop-Med Mahidol U.	
31	2009	Analytical balance	1	Analytical balance 4 digits, Internal calibration, Readability: 0.1mg, Weighing capacity: 220 g	SARTORIUS Analytical balances BSA 224S-CW	Trop-Med Mahidol U.	
32	2009	PCR cabinet	2	Working Area: 65x50 (WxD)	Augustin Model : PCR-01	Trop-Med Mahidol	
33	2009	Waterbath sonicator	1	Capacity:22.5L, Frequency : 59 kHz Ultrasonic Power:500W, Heating Power: 650W	KUDOS(China) Ultrasonic Cleaner Model : SK8210HP	Trop-Med Mahidol U.	
34	2009	Spectrophotometer (NanoDrop)	1	Minimum Sample Size: 0.5 µl, Sample Number: 1, Light Source(s): Xenon flash lamp, Wavelength Range: 190 - 840 nm	Thermo Scientific NanoDrop 2000C	Trop-Med Mahidol U.	
35	2009	Hot air oven	1	Chamber Capacity: 150lit.(5.3cu.ft.) Temperature Range: Amb. +5 to 200°C	SANYO MOV-212F	Trop-Med Mahidol	
36	2009	Autoclave	1	Chamber Volume: 75 lit.	CISA(Italy) Model: 290	Trop-Med Mahidol	
37	2009	Water bath	2	Waterbath size: 20 Lit. Temperature range: +5°C to +99.99°C	Julabo (Germany) TW-20 Waterbath	Trop-Med Mahidol	
38	2009	Syringe stainless steel 1ml.	2	Self-refilling syringes, automatic Volume range: 0.1 to 1.0ml with division at 0.1ml	Socorex, Dosys classic self-refilling syringes(163.0501)	Trop-Med Mahidol U.	
39	2009	Syringe stainless steel 5ml.	2	Self-refilling syringes, automatic Volume range: 0.5 to 5.0ml with division at 0.1ml	Socorex, Dosys classic self-refilling syringes(163.0505)	Trop-Med Mahidol U.	

40	2009	Mini magnetic stirrer	1	Speed Range: 0-3000 rpm Volume: up to 2 lit.	Stirring	HVD Life Science Model: MS-3000	Trop-Med Mahidol	
41	2009	Hotplate stirrer	1	Temperature range: 100-450 degree speed: 100-1500 rpm	Stirring	TORREY PINES USA ECHO Therm HS10	Trop-Med Mahidol U.	
42	2009	Platform shaker	1	Platform size: 30 x 30 cm, Speed Control: 0-70 rpm Continuous or max timed operation: up to 180 min.		FinePCR (Korea) Model: CR300	Trop-Med Mahidol	
43	2009	Block heater	1	Block capacity: 1, Temperature range: 30 to 200°C Timer: 0-999 minutes		Wealtec (USA) Model: HB-1	Trop-Med Mahidol	
44	2009	UV transilluminator	1	Wavelength: 312nm, Filter size: 210 x260 mm Intensity: 9000 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$		Vilber Lourmat Model: ECX-26.MX	Trop-Med Mahidol	
45	2009	Bunsen burner	3	Flame monitoring, Overtemperature switch, DVGW certification, Button mode (Continuous), Foot switch mode		Integra Biosciences (Switzerland) Model: FIREBOY	Trop-Med Mahidol U.	
46	2009	Autopipette P2	5	Volume adjustable : 0.2ul to 2 ul		Gilson (France) Pipetman Neo P2	Trop-Med Mahidol	
47	2009	Autopipette P10	5	Volume adjustable : 1 ul to 10 ul		Gilson (France) Pipetman Neo P10	Trop-Med Mahidol	
48	2009	Autopipette P20	10	Volume adjustable : 2 ul to 20 ul		Gilson (France) Pipetman Neo P20	Trop-Med Mahidol	
49	2009	Autopipette P100	10	Volume adjustable : 10 ul to 100 ul		Gilson (France) Pipetman Neo P100	Trop-Med Mahidol	
50	2009	Autopipette P200	10	Volume adjustable : 20 ul to 200 ul		Gilson (France) Pipetman Neo P200	Trop-Med Mahidol	
51	2009	Autopipette P1000	10	Volume adjustable : 100 ul to 1000 ul		Gilson (France) Pipetman Neo P1000	Trop-Med Mahidol	
52	2009	Digital Imaging Microscope; Fluorescence	1	Revolving nosepiece: Sextuple, simple waterproof mechanism incorporated Focus : 9mm stroke, coaxial coarse and fine focusing knobs, upper limit stopper, torque adjustment for coarse focusing Digital camera with basic software Model: DP72		Olympus, Trinocular Inverted Microscope Model: IX71	Trop-Med Mahidol U.	R/D Amendment 2010.3.22
53	2009	HPLC	1	Agilent 1200 Chromatography		Agilent 1200 Chromatography	Science Mahidol	

54	2010	Cage washer, Tunnel type	1	The chamber is fully made of AISI 304 stainless steel Belt width, 720 mm, resulting in different hourly throughputs, ranging from 500 to as many as 1200 type II cages an hour.	IWT, Italy Tunnel Machine Washing System, cat.no. 9LATUN550	DMSc	
55	2010	Freezer	1	Capacities: 260 Liters Temperature Range: -25°C (when ambient 32°C)	Brandt / France UD 2722	DMSc	
56	2010	Incubator	1	Capacity: 108lt. Temperature range: +5°C above RT to +70°C Timer: 1 min to 999 hour	Memmert / Germany INE-500	DMSc	
57	2010	High speed centrifuge	1	Speed Setting Range : 0 - 21,000rpm RCF Setting Range : 0 - 46,850G Temperature Setting Range : -9 to 35°C	Tomy Digital Biology / Japan Model:Suprema 21	DMSc	
58	2010	Digital Imaging Microscope	1	Inverted Microscope, Phase Contrast and Fluorescence with Digital camera Head(Nikon Model : DS-Fi1) and Camera Control Unit(Nikon Model : DS-L2)	NIKON / Japan Model : TI-S with Phase Contrast and Fluorescence	DMSc	R/D Amendment 2011.3.31
59	2010	Deep Freezer	1	Upright type freezer with VIP Panels Capacities: 519 Liters(18.3 Cu.ft.) Temperature Control Range: -50°C to -86°C	SANYO MDF-U53V	Trop-Med Mahidol U.	
60	2010	Largescale culturing system	1	Adjustable rock rate 3 to 40 rocks/min, Adjustable angle from 2 to 9°, Integral airpump with mass flow meter Temperature control with heater and sensor	WAVE Bioreactor 2/10EH Product code: 28-4115-00	Trop-Med Mahidol U.	R/D Amendment 2011.3.31
61	2010	Distill water apparatus	1	Inorganic: up to around 18.2 mΩ-cm at 25°C, TOC: 1-3 ppb, Flow rate: 7 L/hr, Endotoxin: < 0.01EU/ml, RNase: < 0.002ng/ml, DNase: < 20pg/ml, Reservoir tank: 25 litres	WATER PURIFICATION SYSTEM Model:OPTION S7 with CLASSIC UVF	Trop-Med Mahidol U.	R/D Amendment 2011.3.31
62	2010	Molecular (antibody-antigen) Interaction Analyzer using Biosensor system	1	Protein interaction Array System	Bio-rad laboratories Model:ProteOn TM XPR36 Protein Interaction Array System	Trop-Med Mahidol U.	R/D Amendment 2011.3.31

63	2010	Image Quant Las 4000 mini	1	a dedicated CCD camera system for sensitive, quantitative imaging of gels and blots by chemiluminescence and white epi-illumination gel documentation	GE Healthcare Bio-Sciences, USA Model:Image Quant Las 4000 mini Code:28-9558-13	Trop-Med Mahidol U.	R/D Amendment 2011.3.31
64	2010	Fraction collector	1	Flow rate range : 0.1-50 ml/min Pressure range : 0-1 MPa (10 bar, 145 psi)	GE Healthcare Bio-Sciences, USA AKTAprime plus Code No: 11-0013-33	Trop-Med Mahidol U.	R/D Amendment 2011.3.31
65	2010	Flexpin Centrifuge	2	Speed setting: In the vicinity of 300 to 9,000 rpm RCF : Maximum RCF 9600G Max. capacity : 80places x 15 ml or 1200ml for awing	TOMY Digital Biology, Japan Model : LC-230	Trop-Med Mahidol U.	R/D Amendment 2011.3.31
66	2010	Pharmaceutical Refrigerators	1	Capacity : 590 Liters Temperature range : 2°C to 14°C	SANYO, JAPAN Model : MPR-514	Trop-Med Mahidol U.	R/D Amendment 2011.3.31
67	2010	Inverted Microscope	2	Trinocular Inverted Microscope with Digital camera and basic software	OLYMPUS Model:CKX41	Trop-Med Mahidol U.	R/D Amendment 2011.3.31
68	2010	High Speed Refrigerated Centrifuge	1	Maximum speed (rpm) : 16,000 rpm Maximum RCF (x g) : 21,130XG Control Range : -9 to +35 degree C	Temp. TOMY Digital Biology, Japan Model : MX-305	Trop-Med Mahidol U.	R/D Amendment 2011.3.31
69	2010	Autoclave	1	Chamber Volume: 53 lit.	TOMY Digital Biology, Japan Model : ES-315	Trop-Med Mahidol U.	R/D Amendment 2011.3.31
70	2010	Swinging Bucket Rotor	1	Maximum speed (rpm) : 28,000 rpm Maximum RCF (x g) : 141,130XG Maximum capacity : 38.5ml x 6 tubes	Beckman Coulter (USA) SW28Ti Swinging Bucket Rotor Code	Trop-Med Mahidol U.	R/D Amendment 2011.3.31
71	2010	Flow Cytometry 4 color with sorter	1	Three flow rates, 60 μ l/min, 35 μ l/min, and 12 μ l/min, can be selected. The system regulates and monitors the pressure difference between the sheath and sample. The particle velocity in the flow cell is approximately 6 meters per second	FACSCalibur Flow Cytometry System 4 color type	Trop-Med Mahidol U.	
72	2010	Preparative HPLC	1	Analytical and Preparative (5 mL/min) scales 1.8 to 5 mm Capillary and Chiral Columns	Agilent Preparative HPLC 1200	Science Mahidol U.	

73	2010	Fraction collector	2	Operating modes: time, drop, peak + time, peak + drop, manual, Max. collection volume/tube 20ml, Max fractions 128, Drop Counting :up to 9999 drops per	Gilson FC-203	Science Mahidol U.	
74	2010	Fraction collector	1	Operating modes: time, drop, peak + time, peak + drop, manual, Max. collection volume/tube 20ml, Max fractions 128, Drop Counting :up to 9999 drops per	Gilson FC-204	Science Mahidol U.	
75	2010	Fraction collector	1	High-flow collection valve for accommodating flow rates up to 200 mL/min.	Gilson PrepFC	Science Mahidol U.	
76	2010	Refrigerated incubator shaker	1	Temperature Range: +4°C - +70°C Control Accuracy: ±0.3°C - 1.0°C	Temp. Titec Bioshaker BR-3000LF	Science Mahidol	

I. Expenses of Overseas Activities Cost JFY2009,2010 and 2011

Disbursed amount of Overseas Activities Cost for 3 Agencies in JFY 2009					Counterpart training in Japan in JFY 2009				Grand Total *1+*2 Japanese Yen
Agency	The 3rd Quarter Oct-Dec	The 4th Quarter Jan-Mar	Total Thai Bahts	*1 Japanese Yen	Agency	Man*Month	Unit Cost/MM Japanese Yen	Total *2 Japanese Yen	
DMSc	412,443.03	390,405.95	802,848.98	2,194,427	DMSc	5	536,000	2,680,000	4,874,427
Trop-Med	153,484.20	1,048,513.33	1,201,997.53	3,331,755	Trop-Med	2	536,000	1,072,000	4,403,755
Science	180,336.30	110,627.30	290,963.60	792,209	Science	1	536,000	536,000	1,328,209
Total	746,263.53	1,549,546.58	2,295,810.11	6,318,391	Total	8	536,000	4,288,000	10,606,391
Project office	195,282.80	44,624.00	239,906.80	648,544					
Grand total				6,966,934					

Disbursed amount of Overseas Activities Cost for 3 Agencies in JFY 2010							Counterpart training in Japan in JFY 2010				Grand Total *1+*2 Japanese Yen
	The 1st Quarter Apr-Jun	The 2nd Quarter Jul-Sep	The 3rd Quarter Oct-Dec	The 4th Quarter Jan-Mar	Total Thai Bahts	*1 Japanese Yen	Agency	Man*Month	Unit Cost/MM Japanese Yen	Total *2 Japanese Yen	
DMSc	36,112.50	167,992.70	349,179.66	518,780.66	1,072,065.52	2,947,305	DMSc	6	536,000	3,216,000	6,163,305
Trop-Med	312,864.38	490,028.18	492,216.89	247,937.90	1,543,067.35	4,207,823	Trop-Med	2	536,000	1,072,000	5,279,823
Science	81,508.00	106,763.91	14,552.00	112,093.20	314,917.11	856,163	Science	0	536,000	0	856,163
Total	430,504.88	764,784.79	855,948.55	878,811.76	2,930,049.98	8,011,291	Total	8	536,000	4,288,000	12,299,291
Project office	142,273.50	234,340.74	25,234.00	252,050.50	653,898.74	1,780,962					
Grand total						9,792,253					

Disbursed amount of Overseas Activities Cost for 3 Agencies in JFY 2011							Counterpart training in Japan in JFY 2011				Grand Total *1+*2 Japanese Yen
	The 1st Quarter Apr-Jun	The 2nd Quarter Jul-Sep	The 3rd Quarter Oct-Dec	The 4th Quarter Jan-Mar	Total Thai Bahts	*1 Japanese Yen	Agency	Man*Month	Unit Cost/MM Japanese Yen	Total *2 Japanese Yen	
DMSc	494,821.39	443,850.98	612,204.72		1,550,877.09	4,051,376	DMSc	5	536,000	2,680,000	6,731,376

Trop-Med	258,875.80	284,038.46	227,743.24		770,657.50	2,024,457	Trop-Med	2	536,000	1,072,000	3,096,457
Science	0.00	25,658.60	64,972.54		90,631.14	229,888	Science	1	536,000	536,000	765,888
Total	753,697.19	753,548.04	904,920.50		2,412,165.73	6,305,721	Total	8	536,000	4,288,000	10,593,721
Project office	75,174.00	200,705.50	36,928.50		312,808.00	825,675					
Grand total						7,131,395					

	Overseas Activities Cost	Training Cost	Total
DMSc	9,193,107	8,576,000	17,769,107
Trop-Med	9,564,036	3,216,000	12,780,036
Science	1,878,260	1,072,000	2,950,260
Total	20,635,403	12,864,000	33,499,403
Project Office	3,255,180		
Grand Total	23,890,583		

* 2009-2011 Accumulating Total

PDM version 2

Project Title: The Project for Research and Development of Therapeutic Products against Infectious Diseases, especially Dengue Virus Infection

Target Area: Kingdom of Thailand

Target group: Researchers

Date: September 30, 2010

Project Duration: 4 years from July 15, 2009

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

Narrative Summary	Objectively Verifiable Indicators	Means of Verification	Important Assumptions
Project Purpose Research and development capacity of therapeutic products against infectious diseases, especially dengue hemorrhagic fever is improved in Thai research institutes through the collaborative research.	Candidates for clinical trials against dengue hemorrhagic fever are produced. <i>(Note: Development of candidates for clinical trials against dengue hemorrhagic fever shall be a principal OVI for the Project Purpose, though development of candidates against influenza viral infection and botulism will be monitored.)</i>	(1) Experts' project records (2) Working group meeting records (3) Monthly progress reports	Nobody, excluding any concerning organizations in this project, claims the intellectual properties regarding to the products of this project.
Outputs			
1 Human monoclonal antibodies (MAb) against dengue hemorrhagic fever, influenza and botulism are prepared and evaluated their effectiveness and safety in collaboration between Thai and Japanese researchers.	1-1. Human MAb against dengue virus are prepared by the year of 2010. 1-2. Final candidates of human MAb against infectious diseases, especially dengue virus, are identified by the year of 2012.	(1) Experts' project records (2) Working group meeting records (3) Monthly progress reports	The Thai side properly allocates necessary budget.
2 Novel bioactive compounds against dengue virus are explored from Thai natural microorganisms, including plant- and insect-derived bacteria, and evaluated their effectiveness and safety in collaboration between Thai and Japanese researchers.	2-1. Novel bioactive compounds from Thai natural microorganisms, including plant- and insect-derived bacteria, against dengue virus are identified by the year of 2010. 2-2. Final candidate of bioactive compounds against dengue virus is identified by the year of 2012.	(1) Experts' project records (2) Working group meeting records (3) Monthly progress reports	
3 The system on research and pharmaceutical affairs of bioproducts is streamlined.	3-1. SOP in each research subject is made and revised. 3-2. Working group is established to discuss progress of the research, achievements and safety management bi-monthly 3-3. Monthly progress report is made by Thai and Japanese researchers. 3-4. Annual plan documents for research operation are prepared collaboratively.	(1) Experts' project records (2) Standard operating procedures (3) Working group meeting records (4) Monthly progress reports (5) Annual plan documents for research operation	

Activities	Inputs		
	Japan	Thailand	Trained counterparts do not leave their position so as to affect the outputs of the Project.
<p>1 Human monoclonal antibodies (MAb) against dengue hemorrhagic fever, influenza and botulism are prepared and evaluated their effectiveness and safety in collaboration between Thai and Japanese researchers.</p> <p>1-1. Preparation of human MAb against dengue virus and the evaluation of effectiveness and safety</p> <p>1-1-1. Collect and screen specimens.</p> <p>1-1-2. Prepare candidates of human MAb from the patients with dengue virus infection.</p> <p>1-1-3. Establish the experimental system for the evaluation of neutralization activity of human MAb against dengue virus for the screening of the candidates.</p> <p>1-1-4. Establish the animal study system for the evaluation of effectiveness and safety studies to identify final candidate of human MAb against dengue virus.</p> <p>1-1-5.* Establish the study system for the cloning of human MAb IgG variable regions to make the human recombinant MAb IgG.</p> <p>1-1-6.* Establish the system for expressing the human recombinant MAb by Chinese hamster ovary (CHO) cells and/or plant biotechnology.</p>	<p>Experts (1) Research Management (Long-term expert) (2) Project Coordinator (Long-term expert) (3) Chief Advisor, Viral experiments, Microorganisms experiments, identification of novel compounds, Cell manipulation technique, Gene manipulation technique, etc. (Short-term experts)</p> <p>Training in Japan (1) Training for the preparation of human MAb (2) Training for the evaluation of human MAb</p> <p>Equipment and materials (1) Necessary equipment for research activities in the Project</p> <p>Local costs</p>	<p>Counterparts (1) Project Director (2) Project Manager (3) Project Co-managers (4) Project Coordinator (5) Researchers (DMSc and MU)</p> <p>Facilities, equipment and materials (1) Office spaces in NIH, and Faculty of Tropical Medicine and Science, MU (2) The existing Biosafety Level (BSL)-2 laboratories in DMSc, MoPH (3) Space for BSL-2 laboratory in Faculty of Tropical Medicine, MU (4) Renovation of the laboratory space in Faculty of Tropical Medicine, MU (5) The existing laboratories in Faculty of Science, MU</p> <p>Local costs (1) Running expense for research activities</p>	

<p>1-2. Preparation of human MAb against influenza virus and the evaluation of effectiveness and safety</p>
<p>1-2-1. Collect and screen specimens.</p>
<p>1-2-2. Prepare candidates of human MAb from the patients with influenza.</p>
<p>1-2-3. Establish the experimental system for the evaluation of neutralization activity of human MAb against influenza virus for screening of the candidates.</p>
<p>1-2-4. Establish the animal study system for the evaluation of effectiveness and safety studies to identify final candidate of human MAb against influenza virus.</p>
<p>1-2-5.* Establish the study system for the cloning of human MAb IgG variable regions to make the human recombinant MAb IgG.</p>
<p>1-2-6.* Establish the system for expressing the human recombinant MAb by CHO cells.</p>
<p>1-3.* (Preparation of human MAb against botulinum toxin and the evaluation of effectiveness and safety)</p>
<p>1-3-1. Identify the genetic types of botulinum (and purify the botulinum toxin).</p>
<p>1-3-2. (Establish the experimental system for the evaluation of neutralization activity of human MAb against botulinum toxin for screening of the candidates.)</p>
<p>1-3-3.* (Establish the study system for the cloning of human MAb IgG variable regions to make the human recombinant MAb IgG.)</p>
<p>1-3-4.* (Establish the system for expressing the human recombinant MAb by CHO cells.)</p>

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

Remarks:

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

**The activities between brackets are to be carried out on the condition that 1) there is documented evidence showing from the Parties concerned that researchers involved in the experiment(s) are properly immunized against botulinum toxin and that laboratory facilities to be used for the experiment meet applicable safety requirements, as applicable; and 2) the proposal for the experiment has been approved from the concerned committee(s), as applicable.

Project Design Matrix (PDM) version 3

Project Title: The Project for Research and Development of Therapeutic Products against Infectious Diseases, especially Dengue Virus Infection

Target Area: Kingdom of Thailand

Target group: Researchers: 45 personnel

Date: January 27, 2012

Project Duration: 4 years from July 15, 2009

[Department of Medical Sciences (DMSc), Ministry of Public Health] 28 in total: 1 from DMSc, 17 from National Institute of Health (NIH) and 10 from Medical Biotechnology Center [Mahidol University (MU)] 17 in total: 14 from Faculty of Tropical Medicine (FTM) and 3 from Faculty of Science (FS)

Narrative Summary	Objectively Verifiable Indicators	Means of Verification	Important Assumptions
<p>Project Purpose</p> <p>Research and development capacity of therapeutic products against infectious diseases, especially dengue hemorrhagic fever is improved in Thai research institutes through the collaborative research.</p>	<p>Candidates for clinical trials against dengue hemorrhagic fever are produced. (Note: Development of candidates for clinical trials against dengue hemorrhagic fever shall be a principal OVI for the Project Purpose, though development of candidates against influenza viral infection and botulism will be monitored.)</p>	<p>(1) Experts' project records (2) Working group meeting records (3) Monthly progress reports</p>	<p>Nobody, excluding any concerning organizations in this project, claims the intellectual properties regarding to the products of this project.</p>
<p>Outputs</p>			
<p>1 Human monoclonal antibodies (MAb) against dengue hemorrhagic fever, influenza and botulism are prepared and evaluated their effectiveness and safety in collaboration between Thai and Japanese researchers.</p>	<p>1-1. Human MAb against dengue virus are prepared by the year of 2010. 1-2. Final candidates of human MAb against infectious diseases, especially dengue virus, are identified by the year of 2012.</p>	<p>(1) Experts' project records (2) Working group meeting records (3) Monthly progress reports</p>	<p>The Thai side properly allocates necessary budget.</p>
<p>2 Novel bioactive compounds against dengue virus are explored from Thai natural microorganisms, including plant-, soil- and insect-derived bacteria, and evaluated their effectiveness and safety in collaboration between Thai and Japanese researchers.</p>	<p>2-1. Novel bioactive compounds from Thai natural microorganisms, including plant- and insect-derived bacteria, against dengue virus are identified by the year of 2010.</p>	<p>(1) Experts' project records (2) Working group meeting records (3) Monthly progress reports</p>	
<p>3 The system on research of bioproducts is streamlined.</p>	<p>3-1. SOP in each research subject is made and revised. 3-2. Working group is established to discuss progress of the research, achievements and safety management bi-monthly. 3-3. Monthly progress report is made by Thai and Japanese researchers. 3-4. Annual plan documents for research operation are prepared collaboratively.</p>	<p>(1) Experts' project records (2) Standard operating procedures (3) Working group meeting records (4) Monthly progress reports (5) Annual plan documents for research operation</p>	

Activities	Inputs		
	Japan	Thailand	Trained counterparts do not leave their position so as to affect the outputs of the Project.
<p>1 Human monoclonal antibodies (MAb) against dengue hemorrhagic fever, influenza and botulism are prepared and evaluated their effectiveness and safety in collaboration between Thai and Japanese researchers.</p> <p>1-1. Preparation of human MAb against dengue virus and the evaluation of effectiveness and safety</p> <p>1-1-1. Collect and screen specimens.</p> <p>1-1-2. Prepare candidates of human MAb from the patients with dengue virus infection.</p> <p>1-1-3. Establish the experimental system for the evaluation of neutralization activity of human MAb against dengue virus for the screening of the candidates.</p> <p>1-1-4. Establish the animal study system for the evaluation of effectiveness and safety studies to identify final candidate of human MAb against dengue virus.</p> <p>1-1-5.* Establish the study system for the cloning of human MAb IgG variable regions to make the human recombinant MAb IgG.</p> <p>1-1-6.* Establish the system for expressing the human recombinant MAb by Chinese hamster ovary (CHO) cells and/or plant biotechnology.</p>	<p>Experts (1) Project Coordinator (Long-term expert) (2) Chief Advisor, Viral experiments, Microorganisms experiments, identification of novel compounds, Cell manipulation technique, Gene manipulation technique, etc. (Short-term experts)</p> <p>Training in Japan (1) Training for the preparation of human MAb (2) Training for the evaluation of human MAb</p> <p>Equipment and materials (1) Necessary equipment for research activities in the Project</p> <p>Local costs</p>	<p>Counterparts (1) Project Director (2) Project Manager (3) Project Co-managers (4) Project Coordinator (5) Researchers (DMSc and MU)</p> <p>Facilities, equipment and materials (1) Office spaces in NIH, and Faculty of Tropical Medicine and Science, MU (2) The existing Biosafety Level (BSL)-2 laboratories in DMSc, MoPH (3) Space for BSL-2 laboratory in Faculty of Tropical Medicine (4) Renovation of the laboratory space in Faculty of Tropical Medicine (5) The existing laboratories in Faculty of Science</p> <p>Local costs (1) Running expense for research activities</p>	

1-2. Preparation of human MAb against influenza virus and the evaluation of effectiveness and safety

1-2-1. Collect and screen specimens.

1-2-2. Prepare candidates of human MAb from the patients with influenza.

1-2-3. Establish the experimental system for the evaluation of neutralization activity of human MAb against influenza virus for screening of the candidates.

1-2-4. Establish the animal study system for the evaluation of effectiveness and safety studies to identify final candidate of human MAb against influenza virus.

1-2-5.* Establish the study system for the cloning of human MAb IgG variable regions to make the human recombinant MAb IgG.

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

1-3.** (Preparation of human MAb against botulinum toxin and the evaluation of effectiveness and safety)

1-3-1. Identify genetic types of botulinum toxin in Thailand.

1-3-2. Prepare candidates of human MAb from vaccinated healthy volunteers, followed by screening of the human MAb using botulinum toxin purified in Japan.

1-3-3. Establish the experimental system for the evaluation of neutralization activity of human MAb against botulinum toxin for the screening of the candidates.

1-3-4.* Establish the study system for the cloning of human MAb IgG variable regions to make the human recombinant MAb IgG.

1-3-5.* Establish the system for expressing the human recombinant MAb by CHO cells.

<p>2</p>	<p>Novel bioactive compounds against dengue virus are explored from Thai natural microorganisms, including plant-, soil- and insect-derived bacteria, and evaluated their effectiveness and safety in collaboration between Thai and Japanese researchers.</p>		<p>Pre-Conditions</p> <p>The approval is obtained by the ethical committee for the researches including the preparation of human MAbs from patients' samples.</p>
	2-1.	Identify new compounds by comparing extracts from Thai natural microorganisms, including plant-, soil- and insect-derived bacteria, with existing database.	
	2-2.	Screen the candidates of known and novel bioactive compounds with anti-dengue activity.	
	2-3.	Purify and determine the structure of the compounds with anti-dengue activity.	
	2-4.	Evaluate efficacy and safety of the compounds by using suckling mouse method and/or appropriate method developed by the Project for the determination of final candidate(s).	
<p>3</p>	<p>The system on research of bioproducts is streamlined.</p>		
	3-0.	Set up laboratories for the research activities.	
	3-1.	Make and revise Standard Operating Procedure (SOP) in each research subject.	
	3-2.	Establish working group to discuss progress of the research, achievements and safety management bi-monthly.	
	3-3.	Thai and Japanese researchers make monthly progress reports.	
3-4.	Make annual plan documents for research operation.		

Remarks:

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

**The activities between brackets are to be carried out on the condition that 1) there is documented evidence showing from the Party/-ies concerned that researchers involved in the experiment(s) are properly immunized against botulinum toxin and that laboratory facilities to be used for the experiment meet applicable safety requirements, as applicable; and 2) the proposal for the experiment has been approved from the concerned committee(s), as applicable.

