

タイ国  
デング感染症等治療製剤研究開発プロジェクト  
終了時評価調査報告書

平成25年10月  
(2013 年)

独立行政法人国際協力機構  
人間開発部

人 間
J R
13-099



タイ国  
デング感染症等治療製剤研究開発プロジェクト  
終了時評価調査報告書

平成25年10月  
(2013年)

独立行政法人国際協力機構  
人間開発部





## 序 文

デング熱は、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（平成 18 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きております。

こうした状況から、デング熱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目指した研究開発の実施に関する技術協力の要請がなされました。これを受け、平成 20 年 12 月に詳細計画策定調査団を現地に派遣し、タイ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、平成 21 年 7 月から 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

2012 年 1 月には中間レビュー調査団が派遣され、中間地点での実績、成果が確認されるとともに、実態に即した活動内容の修正が行われました。今般、約 5 カ月後のプロジェクト期間終了を控え、事業全体の活動内容、成果およ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）に基づいて評価し、成果やプロジェクト目標達成やプロジェクト終了後の持続性担保に向けた提言、ならびに今後の類似事業の実施にあたっての教訓を抽出することを目的として、終了時評価調査団を派遣しました。

本調査では、現地調査において独立行政法人科学技術振興機構関係者にも参加いただき、研究の進捗状況や成果を確認し、科学技術的視点からの評価を行っていただきました。

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、本調査にご協力いただ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 25 年 10 月

独立行政法人国際協力機構

人間開発部長 萱島 信子



# 目 次

プロジェクト位置図

現地調査写真

略語表

評価調査結果要約表

Evaluation Summary

第1章 終了時評価の概要 .....	1
1-1 調査団派遣の経緯 .....	1
1-2 終了時評価の目的 .....	1
1-3 合同評価調査団のメンバー.....	1
1-4 プロジェクトの枠組み.....	2
第2章 終了時評価の方法 .....	5
2-1 SATREPS におけるプロジェクト評価の枠組みについて.....	5
2-2 評価手法 .....	5
2-3 評価5項目 .....	5
第3章 プロジェクトの実績と実施プロセス.....	6
3-1 投入 .....	6
3-2 プロジェクトの実績 .....	7
3-3 実施プロセスの検証 .....	16
第4章 評価結果 .....	17
4-1 妥当性 .....	17
4-2 有効性 .....	17
4-3 効率性 .....	19
4-4 インパクト .....	20
4-5 持続性 .....	23
4-6 結論 .....	24
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） .....	25
第6章 提言と教訓 .....	29
6-1 提言 .....	29
6-2 教訓 .....	29

## 別添資料

1. PDM	33
1-1 PDM version 3 (2012 年 1 月 27 日)	33
1-2 PDM version 3 (参考：和文版)	37
2. 調査日程	40
3. 評価グリッド	41
3-1 実施プロセスの検証	41
3-2 評価 5 項目	42
4. 主要面談者リスト	45
5. 目標管理シート (JST)	46
6. 終了時評価調査ミニッツ	47

## プロジェクト位置図





## 現地調査写真



保健省医科学局国立衛生研究所（NIH）



マヒドン大学熱帯医学部内ラボラトリ



デングウイルス感染後のマウス



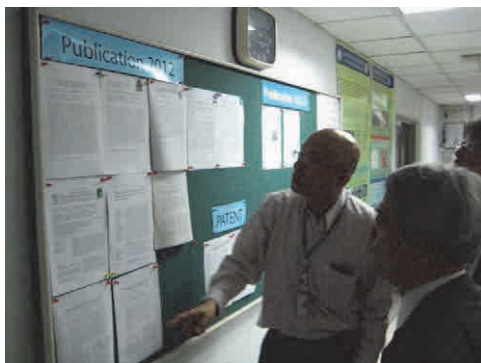
インフルエンザウイルス感染後のマウス



日本側専門家からのヒアリング



第7回 Scientific Meeting



論文発表及び特許申請の実績



第4回 JCC（マヒドン大学熱帯医学部）





## 略 語 表

略語	英文	和文
BSL	Bio-Safety Level	バイオセーフティ・レベル
CHO	Chinese Hamster Ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CRA	Collaborative Research Agreement	共同研究合意文書
DMSc	Department of Medical Sciences	(タイ保健省) 医科学局
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
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および品質管理の基準
ICB	International Center for Biotechnology	(大阪大学) 生物工学国際交流センター
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
JCC	Joint Coordinating Committee	合同調整委員会
JFY	Japanese Fiscal Year	日本の会計年度
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
MBL	Medical and Biological Laboratories, Co., Ltd.	(株) 医学生物学研究所
M/M	Minutes of Meetings または Man Month	協議議事録または人/月
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)	(プロジェクト目標およ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・マトリクス
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
SATREPS	Science and Technology Research Partnership for Sustainable Development	地球規模課題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

## 評価調査結果要約表

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2グループ保健第3課		協力金額：約 4.1 億円（事前評価額）
協力期間	(R/D)： 2009 年 7 月 15 日～ 2013 年 7 月 14 日	先方関係機関：保健省医科学局 国立衛生研究所、マヒドン大学熱帯医学部および理学部
		日本側協力機関： 大阪大学熱帯病研究所 大阪大学生物工学国際交流センター (株)医学生物学研究所
		他の関連協力：特になし

**1－1 協力の背景と概要**

デング熱をはじめとして、インフルエンザ感染症は、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）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。

かかる状況のもと、タイ政府は我が国政府に対して、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）の枠組みのもと、保健省医科学局 タイ国立衛生研究所およびマヒドン大学熱帯医学部、同理学部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、同生物工学国際交流センターおよび(株)医学生物学研究所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）が開始され、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。

**1－2 協力内容**

(1) 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。

(2) 成果

1) タイ人および日本人研究者が協働し、デング出血熱、インフルエンザ、ボツリヌス中毒症を対象とするヒト型単クローン抗体（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、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。			
3) 生物製剤等の研究体制が整備される。			
(3) 投入（評価時点）			
日本側：			
専門家派遣：長期専門家 1 名（業務調整）および研究者延べ 163 名（派遣期間合計：36.4M/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、蛍光顕微鏡ほか（総額（円）：190,435,710 円）			
在外事業強化費：38,100,010 円			
携行機材費：35,704,617 円			
研修員受入：31 名（延べ 333 日/人）			
相手国側：			
カウンターパート配置：46 名（医科学局：1 名、国立衛生研究所：29 名、マヒドン大学：16 名）			
土地・施設提供：プロジェクト事務スペースおよび研究スペース（国立衛生研究所およびマヒドン大学内）、マヒドン大学熱帯医学部内実験室スペースの改修			
ローカルコスト負担 <sup>1</sup> ：THB 9,470,640（DMSc/NIH より THB 8,962,350、マヒドン大学より THB 508,290）			
2. 評価調査団の概要			
調査者	福田祐典	団長・総括	JICA 人間開発部 技術審議役
	阿部将典	協力企画	JICA 人間開発部 保健第二グループ保健第三課職員
	井上洋一	評価分析	(株)日本開発サービス 調査部 主任研究員
	倉田 毅	感染症対策	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)
	発 正浩	計画・評価	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	2013 年 2 月 10 日～2013 年 2 月 23 日		評価種類：終了時評価
3. 評価結果の概要			
3－1 実績の確認			
(1) 成果 1			
成果 1 の優先対象であるデングウイルスに対するヒト型単クローン抗体作製において、			

<sup>1</sup> マヒドン大学からの現地活動費投入は水道光熱費、通信費を示している。マヒドン大学では本プロジェクトに特化した予算割当などは行っていないが、試薬購入や研究機器の維持管理費用などに対しては、Thailand Research Fund 等から独自に獲得した研究資金の一部を活用している。

これまでに協力で広い中和活性を有する有望な抗体が得られており、既にプロジェクトの枠組みを超えてマーマセットなどを用いた高度な動物実験も開始されている、また、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おいても、それぞれ有望な抗体が得られている。終了時評価時点で既に全ての研究テーマで特許申請がなされており、国際誌への論文掲載も認められている。また、各研究テーマで多くのタイ人研究者が共同研究や本邦研修を通して様々な新規技術を獲得していることから、終了時評価時点において既に成果 1 は達成していると考えられる。

## (2) 成果 2

残念ながら、プロジェクト期間内に *in vivo* 試験で有効性・安全性が確認された最終候補化合物の同定は困難であると見込まれる。しかしながら、終了時評価時点までに、大阪大学生物工学国際交流センターにて、*in vitro* で強い抗 Deng 活性と弱い細胞毒性を有する新規構造を有する化合物が放線菌から単離精製されており、現時点までに平面構造は確定している。今後は、精製量が少ないため、マウス等を用いた *in vivo* の有効性・安全性試験に優先して立体構造解析を行う予定である。他方、FS-MU では 1 種類の抗 Deng 活性を有する化合物の精製が終了し、現在は富山県立大学の協力のもと平面構造を解析中で、プロジェクト期間内に決定できる見込である。

## (3) 成果 3

確立した実験プロトコルに関しては、標準操作手順書 (SOP) に従って実験操作がなされており、研究実施体制整備に関しても、日本側専門家とタイ側カウンターパート間で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いることから、終了時評価時点において概ね生物製剤等の研究体制が整備されたと言える。

## (4) プロジェクト目標

このように、研究成果の観点では終了時評価時点において十分な研究成果が得られている。特に、本プロジェクトの主たる研究テーマである Deng ウイルスに対するヒト型単クローン抗体作製については期待以上の成果が得られており、製薬企業による前臨床試験につなげるための高度な有効性・安全性試験の実施、広報活動なども開始されている。

これに加えて、研究実施を通じてタイ側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、人材育成や組織能力強化の観点からも、終了時評価時点において概ねプロジェクト目標を達成していると考えられる。

## 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終了時評価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保健政策、ターゲットグループのニーズおよ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ねるような援助方針の変更等は実施されていない。

Deng ウイルス、インフルエンザウイルスおよびボツリヌス毒素に対する抗体医薬開発

の論理的根拠は維持されている。特にデング熱やデング出血熱に対しては未だに有効な治療薬、予防薬が存在せず、対症療法が中心である。近年では、タイにおいても都市部での感染数が増加傾向であり、I 型から IV 型の全ての血清型に有効な医薬品の開発への欲求が高まっている。

## (2) 有効性

以下の理由から、終了時評価時点でのプロジェクトの有効性は高いと考えられる。

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良く中和できるもの、およびインフルエンザウイルスを広く効率良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マーマセットを用いた *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。ボツリヌス毒素に対するヒト型単クローン抗体の作製についても、現在までに 2 株の B 型毒素に中和活性を有する単クローン抗体が作製された。また、抗デングウイルス活性を有する新規機能物質の探索では、*in vivo* の有効性・安全性試験までは到達できない見込みであるが、抗デング活性を有する幾つかの有望な化合物や、化学構造修飾による有効性向上、毒性低下を行うためのリード化合物となる化合物も得られている。

現地での共同研究活動、本邦研修によりタイ研究機関に多くの新規技術が導入され、それに伴う研究機器も導入・活用されていることから、研究成果だけでなく人材育成や組織機能強化の観点でもプロジェクトのできる範囲の成果が認められた。

## (3) 効率性

プロジェクト開始当初は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が、終了時評価時点では様々な観点からプロジェクトの効率性は高いと考えられる。

プロジェクト開始当初、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円滑な導入、稼働に大きな負の影響を及ぼしたが、これらの問題が解決した中間レビュー以降は双方の努力により活動が加速し、有効性で示した通り多くの研究成果が得られていることから、最終的な成果達成には致命的な影響は生じなかった。本格的な研究活動の開始が大幅に遅延したことなどがあったが、中間レビュー以降は双方の努力により活動が加速し、最終的な成果達成には致命的な影響は生じなかった。

タイ側、日本側ともに多くの研究機関や関連部署が本プロジェクトに関係していたが、両国側ともコーディネーター（業務調整員等）が研究者らと連絡調整等を十分行い、プロジェクト期間を通して効率的な事業運営がなされていた。

## (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。

チーフアドバイザーは将来の前臨床試験実施に向けて中間レビュー以降、研究データの強化のための外部資金獲得などの活動を積極的に実施してきた。これにより、プロジェクトの枠組みでは予定されていなかったアカゲザルやマーマセットを用いた動物実験のため

の研究資金が JST から支援された。マーマセットを用いた実験は現在実施中であるが、プロジェクト期間終了までには完了できる見込みであり、概ね製薬企業に提示できるレベルのデータが揃えられる見込みである。ただし、デングウイルス研究だけでなく、インフルエンザやボツリヌス研究に共通して、より質の高い研究データとするために、動物実験を行う際には実際の臨床適用を想定した条件で行うことがもとめられる。他方、プロジェクトにおける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対する抗体医薬開発に応用でき、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。

プロジェクトでの研究成果に由来する正のインパクトとして、プロジェクトで作製した新型インフルエンザウイルス（H1N1pdm）に対するヒト型単クローン抗体を用い、日本の診断キットメーカーであるアルフレッサファーマ株式会社との協力し、イムノクロマトグラフ法を用いた迅速診断キット（研究用）が開発・発売された。また、マヒドン-大阪感染症センター（MOCHID）と日本の企業との共同研究として、本プロジェクトで作製したデングウイルスに対するヒト型単クローン抗体を用いたイムノクロマトグラフ法による迅速診断法を開発した。終了時評価時点では測定感度や特異性の評価を進めている段階である。

#### (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、自己展開は終了時評価時点においても一定程度見込まれる。

政策的観点からは、タイにおけるデング熱、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。

財政的側面においては、デングウイルスに対するヒト型単クローン抗体作製のみならず、インフルエンザ研究やボツリヌス研究、デングウイルスに対する新規機能物質の検索についても、プロジェクト期間終了後も研究の継続が必要であることから、日本側、タイ側双方の研究機関は外部資金獲得のための取り組みを開始している。終了時評価以降も、本プロジェクトの研究継続に向けて外部資金等の財政的リソース確保の取り組みを強化することが望ましい。

技術的側面に関しては、本プロジェクト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ている。また、本プロジェクト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。

### 3-3 効果発現に貢献した要因

#### (1) 計画内容に関すること

マヒドン大学熱帯医学部は、本事業の研究の為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

- 1) 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。

- 2) プロジェクト期間全体を通して、チーフアドバイザーや日本人研究者の短期派遣が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が継続されている。多くの関係者が協調して活動することが前提となるプロジェクトの条件のもと、日本人業務調整だけでなくタイ側調整員は円滑な連絡調整、ひいてはプロジェクト運営に大きく貢献している。

### 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

中間レビューまでに、以下の2点の阻害要因が確認されている。中間レビュー以降は阻害要因は認められない。

- 1) 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、タイ国立衛生研究所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。これによりタイ国立衛生研究所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、タイ食品医薬品局ならびに医科学局における倫理委員会の承認が得られる見込みが得られないことが判明し、それに伴って、具体的な研究実施方法として、トキシ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概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



ユ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概ね有効性も高いと評価される。幾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。

### 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. プロジェクトはプロジェクト期間終了までに、デング出血熱に対するヒト型単クローン抗体の中でも中和活性の高い3つの候補のうち、残り2つの候補についてマーマセットを用いた有効性及び安全性試験を完了させる必要がある。
2. プロジェクトは、プロジェクト終了までに実験コストを抑えつつ質の高いデータを取るための成体マウスを用いたデングウイルスに対する有効性・安全性評価系の確立を行う必要がある。
3. プロジェクトは、デング出血熱のみならず、インフルエンザやボツリヌスの動物実験において、より質の高いデータを得るために、ヒト型単クローン抗体や新規機能物質の臨床適用を想定した条件で行う必要がある。
4. プロジェクトは、抗体医薬のコストダウンに向けた植物バイオテクノロジーを用いたヒト型単クローン抗体の大量発現系確立に向けた取り組みをプロジェクト期間中、また終了後も継続して実施する必要がある。
5. プロジェクトは日本で研修を受けた研究者から他の研究者が知識の共有が図られるような機会を設けるようより一層の努力を行う必要がある。
6. 供与された研究機器の多くは汎用性の高いものであることから、技術的持続性の観点からも、より高度な研究や応用研究にも活用できるよう、タイ人研究者、特に若手研究者は一層の技術向上に向けた研鑽を積む必要がある。

### 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）

1. スクリーニングと同定という研究アプローチの特性の観点から、計画に従って研究活動を実施したとしても、高い有効性と安全性を有する化合物が一定期間内に得られることは保証できない。SATREPSの枠組みのもとでプロジェクトの評価を行う際には、本件を十分に考慮する必要がある。
2. 1つの研究テーマでも複数の機関が関係しており、プロジェクトに関わる関係者も多いことから、適切な事業管理のために相手国側関係者のみならず、日本人研究者との日常的な連絡調整を適切に行う体制の構築に十分な配慮がなされた。これに加えて、現地でのワーキング・グループ・ミーティングやサイエンティフィックミーティングなどの各種会議等に合わせるなど綿密な派遣計画が立てられ実施された。これらのことが、相手国側、日本側ともに多くの関係者が協力して実施されるプロジェクトの効率的な実施に貢献した。

### 3-8 フォローアップ状況

特になし。

## Evaluation Summary

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 “ <i>Science and Technology Research Partnership for Sustainable Development: SATREPS</i> ”)
Division in charge: Health Division 2, Health Group 3, Human Development Department		Total Cost: 410 million JPY (As of a Preparatory survey)
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: not applicable
1-1 Background of the Project		
<p>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 “<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>DMS</i>”), the Ministry of Public Health (hereinafter referred to as “<i>MoPH</i>”)</p>		

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 as of the time of the Terminal Review.

## 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-, soil- and insect-derived bacteria, and evaluated their effectiveness and safety in collaboration between Thai and Japanese researchers.
- 3) The system on research of bio-products is streamlined.

### (3) Input(as of the Terminal Evaluation)

#### Japanese Side

Dispatch of JICA Experts: Long-term Expert: a Project Coordinator and a total of 163 researchers (Total Duration: 36.4M/M)

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

Overseas Activities Costs:JPY 38,100,010

Costs for Carrying Equipment with JICA Experts: JPY 35,704,617

Training in Japan: 31 researchers (A total of 590 days/person)

#### Thai Side

Counterparts: 46 personnel (1 from DMSc, 29 from NIH and 16 from MU)

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

Local Cost<sup>2</sup>:THB 9,470,640 (THB 8,962,350 from DMSc/NIH and THB 508,290 from MU)

<sup>2</sup> Breakdown of the Local Cost from MU is mainly utility costs for water, heating and lighting, communication, etc. Though MU haven't allocate specific budget for the Project, scientists involved in the Project have been partially utilizing their own external research funds obtained from the Thailand Research Fund for procuring reagents, maintenance of research instrument, etc.

2. Terminal Evaluation Team			
Members	Dr. Yusike FUKUDA	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.
	Dr. Takeshi KURATA	Infectious Disease Control	Program Officer of the Japan Science and Technology Agency (JST) - SATREPS Professor, International University of Health and Welfare, Shioya Hospital (Observer)
	Dr. Masahiro HATSU	Planning and Evaluation	Senior Staff, Research Partnership for Sustainable Development Division, JST
Period of Evaluation	February 10, 2013 – February 23, 2013		Study Type: Terminal Evaluation
3. Summary of Evaluation Results			
3-1 Achievements			
(1) Output 1			
<p>With regard to dengue research that is prioritized in the Project several potential human MAb with strong and broad neutralizing activities were already prepared, and advanced animal tests using marmoset were got started beyond the framework of the Project. And also, several potential MAb for each of influenza virus and botulinum toxins have been prepared. Patent applications have been made and research papers have been published in each research subject even before the end of the project period. In addition, a number of Thai researchers have acquired various novel technologies in each research subject through the collaborative research activities as well as the Training in Japan; therefore, Output 1 is already achieved as of the time of the Terminal Evaluation.</p>			
(2) Output 2			
<p>Unfortunately, it is unlikely that final candidate compound(s), of which efficacy and safety were confirmed by in vivo testing, are determined by the end of the project period. However, as of the time of Terminal Evaluation, ICB-OU isolated from actinomyces and purified one (1) novel-structured compound with high anti-dengue activity and less cytotoxicity in in vitro, and determined its plain structure. In the months ahead, the Project decided to put priority for stereo-structure analysis over the in vivo efficacy and safety analysis using animals due to insufficient amount of purified compound. On the other hand, one (1) compound was purified at FS-MU and currently was subjected to plain structure analysis with support from the Toyama Prefectural University. Analytical work for plain structure determination is expected to be finished by the end of the project period.</p>			

### (3) Output 3

Experimental manipulations have been done in line with the Standard Operating Procedures (SOP) for standardized experimental protocols; also, the progress of research activities and consequent outcome have been 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. Thus, it is considered that the system on research of bio-products is generally established as of the time of the Terminal Evaluation.

### (4) Project Purpose

As aforementioned, sufficient research outcomes have been gained in each research subject as of the time of the time of the Terminal Evaluation. As for the main research subject of the development of human MAb for dengue virus, it is worth noting that the outcome is beyond our expectation and the Project has already started additional advanced researched as well as PR activities for pharmaceutical enterprises in order to shorten the distance to its pre-clinical trials.

In addition to this, Thai researchers have acquired a lot of knowledge and techniques and necessary research instrument has been equipped through the implementation of the Project; it can be considered that Project Purpose is generally achieved at the time of the Terminal Evaluation from a viewpoint of human resource and organizational development.

## 3-2 Summary of Evaluation Results

### (1) Relevance

The relevance of the Project is highly maintained as of the time of the Terminal Evaluation

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.

Rationale for the development of 'therapeutic antibodies' for dengue virus, influenza virus and botulinum toxins are maintained as of the time of the Terminal Evaluation. Especially for dengue fever and dengue hemorrhagic fever, there have been no commercialized pharmaceuticals for the prevention as well as treatment of dengue viral infection; symptomatic treatment is only the way to cure. In recent years, the numbers of cases of dengue viral infections demonstrate an upward trend in urban areas in Thailand.

### (2) Effectiveness

The effectiveness of the Project is considered to be high at the time of the Terminal Evaluation.

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 proceeded in vivo evaluation using marmosets mice (partially completed) for MAb against dengue virus and influenza virus, respectively; and it is highly anticipated that final candidates for these viruses be determined by the end of the project period. And

also, two (2) MAb with ant-botulinum type B toxin activity was obtained. Meanwhile, it is unlikely to determine final candidate of novel compound, of which efficacy and safety be confirmed in in vivo testing, by the end of the project period; but, several potential compounds with anti-dengue activity as well as lead compounds for future chemical modification have been obtained.

In addition, a lot of novel research technologies have been transferred to Thai research institutes through collaborative research activities, and necessary research instrument have been installed and utilized. For these reasons, certain improvements not only in research outcomes but also human resource/organizational development have been manifested through the implementation of the Project.

### (3) Efficiency

Though several unexpected external factors negatively affected smooth implementation of research activities at the initial phase of the Project, the efficiency of the Project is considered to be high from a broader point of view as of the time of the Terminal Evaluation.

At the initial phase of the, several unexpected external factors with regard to procurement procedures, practical operation of botulinum research and ethical approval for human MAb for dengue virus negatively affected the smooth commencement and full operation of the Project activities; however, the project activities have been accelerated owing to great efforts from both Thai researchers and Japanese Experts. Eventually, the delays didn't fatally affect the achievement of the Outputs of the Project at the time of the Terminal Evaluation.

Though many research institutes and subordinating laboratories were involved in the collaborative research of the Project, Japanese and Thai coordinators have put efforts in liaison and coordination amongst researchers, resulted in efficient operational management of the Project.

### (4) Impact

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

The Japanese Chief Advisor of the Project, after the time of the Mid-term Review, has been enhancing his efforts to gain external research funds to raise data quality and quantity of the MAb for dengue virus. As the result, JST provided financial assistance for in vivo efficacy and safety evaluation using rhesus macaque and marmoset, which were beyond the scope of the Project. The evaluation work using marmoset is being conducted and expected completed by the end of the project period. In case that the evaluation were finished, the Project will be able to prepare a set of data to make presentations toward pharmaceutical enterprises. However, as common issues not only for dengue but also influenza and botulinum researches, the Project should set experimental conditions by taking practical clinical application of human MAb and/or novel compound(s) into consideration for better quality of data. Meanwhile, Thai counterpart institute 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 institutes to receive technical and financial support by any means.

As a visible and positive impact of the Project A rapid diagnostic testing kit for novel influenza using a human MAb prepared by the Project on the basis of the immunochromatographic technology was developed in collaboration with a Japanese pharmaceutical and diagnostics manufacture. Consequently, the kit was commercialized by the manufacturer as an in vitro diagnostic device. As a collaborative research between Mahidol-Osaka Center for Infectious Diseases (MOCID) and a Japanese enterprise, a rapid diagnostic testing kit for dengue viral infection was developed using a MAb with neutralizing activity on the basis of the immunochromatographic technology, and being tested for its sensitivity and specificity as of the time of the Terminal Evaluation.

#### (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 Terminal Evaluation.

From the political aspects, 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.

Not only the development of MAb for dengue virus other research subjects of the Project such as influenza research, botulinum research, and research for novel bioactive compounds, both Thai and Japanese research institutes have started their efforts to acquire external funding resources so that they can continue those researches even after the project period; but, it is desired that the efforts will be reinforced after the Terminal Evaluation from the financial viewpoint.

On the other hand, a lot of new technologies regarding preparation of human MAb and screening of novel bioactive compounds have been transferred through the implementation of the Project. Moreover, sufficient amount of equipment for research activities had been set up through the Project. Thus, technical sustainability can be anticipated to some extent.

### 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

- 1) 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.
- 2) 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, continued daily-basis communication with Thai coordinators and researchers. Under the pre-condition that many players are supposed to efficiently work together, not only Japanese and Thai coordinators have substantially contributed to smooth liaison and coordination and therefore efficient

management of the Project has been realized.

### 3-4 Factors that impeded the attainment of the Project

#### (1) Concerning the project design

Following two hindering factors were pointed out as of the time of the Mid-term Review. Afterwards, no major hindering factor was observed at the time of the Terminal Evaluation.

- 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 complete the efficacy and safety testing using marmoset for remaining two out of three candidates of human MAb with neutralizing activity against dengue virus in Japan by the end of the Project period.
2. The Project should add final touches to establish the dengue experimental system for the evaluation using adult mice (Interferon-alpha/-beta/-gamma receptor-knockout mouse) by the end of the project period in order not only to reduce the experimental cost but also to acquire the quality data.
3. Not only in dengue but also influenza and botulinum researches, the Project should set experimental conditions by taking practical clinical application of human MAb and/or novel compound(s) into consideration for better quality of data.
4. The Project should continue to make efforts to establish the mass production system of human MAb against dengue virus using plant biotechnology during and even after the Project period in order to reduce its production costs.
5. The Project should make much more effort to make available the opportunities for many researchers to get some knowledge from the participants who had training in Japan.
6. Since most of the instruments possess high functional versatility, Thai researchers, especially for young researchers, should continue to study and work on research activities with enthusiasm so that they can proceed toward more advanced researches and/or applied researches from the view point of better technical sustainability.

### 3-7 Lessons Learnt

1. It can't be guaranteed that compounds with excellent efficacy and safety be obtained within a given period from the aspect of the nature of the researching approach, i.e., 'Screening and Identification', even though research activities were conducted in accordance with the research plan. Therefore, JICA should take this aspect into consideration when they conduct review and/or evaluation work under the scheme of SATREPS.
2. Since many institutes and subordinating laboratories were involved even in a single research subject, the Project has been paid closer attention to liaison and coordination amongst players for better project management. In addition to this, the dispatch plan of the Chief Advisor and short-term experts were well planned by taking the regular meeting opportunities such as working group meetings and scientific meetings. These efforts have contributed to the efficient operation of the Project.

3-8 State of the follow-up

None.

## 第1章 終了時評価の概要

### 1-1 調査団派遣の経緯

デング熱は、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急速に拡大することが懸念されている。また、タイ王国（以下、タイ）においては、2006年に大規模なボツリヌス中毒症が発生（209 症例）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。

かかる状況のもと、タイ政府は我が国政府に対して、デング熱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）の枠組みのもと、タイ保健省医科学局 国立衛生研究所およびマヒドン大学熱帯医学部、同理学部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、同生物工学国際交流センターおよび（株）医学生物学研究所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、本プロジェクト）が開始され、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。

今回の終了時評価では、5 ヶ月後のプロジェクト期間終了を控え、事業全体の活動内容、成果およ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）に基づいて評価し、成果やプロジェクト目標達成やプロジェクト終了後の持続性担保に向けた提言、ならびに今後の類似事業の実施にあたっての教訓を抽出することを目的とする。

### 1-2 終了時評価の目的

終了時評価の目的は以下に示す通りである。

- 1) 2012 年 1 月 27 日に協議議事上で PDM 修正につき双方合意された最新 PDM (version 3) (別添 1) に基づいて進捗をレビューし、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および目標に影響した促進要因および阻害要因を検討する。
- 3) 上記の分析結果に基づいて残りのプロジェクト期間およびプロジェクト期間終了後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および想定される上位目標<sup>3</sup>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) 合同終了時評価報告書に調査結果を取り纏める。

### 1-3 合同評価調査団のメンバー

終了時評価は、JICA および 2 名のタイ側評価委員と合同で実施した。合同評価チームの構成は以下の通りである。

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

---

<sup>3</sup> SATREPS の枠組みでは、PDM 上で上位目標は必ずしも設定されない。

(独) 科学技術振興機構 (以下、JST) は JICA の実施する終了時評価調査と同時に 2 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共に、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 >

氏名	担当業務	職位・所属	現地派遣期間
福田祐典	団長・総括	JICA 人間開発部 技術審議役	16/2/2013- 23/2/2013
阿部将典	協力企画	JICA 人間開発部 保健第二グループ保健第三課 職員	16/2/2013- 23/2/2013
井上洋一	評価分析	(株)日本開発サービス 調査部 主任研究員	10/2/2013- 23/2/2013

< タイ側 >

氏名	役職および所属
Dr. Jotika Boon-Long	NIH, DMSc, MoPH
Associate Prof. Pongrama Ramasoota	Deputy Dean for Research and Innovation, FTM-MU

< JST 評価メンバー (オブザーバー参加) >

氏名	担当業務	職位・所属	現地派遣期間
倉田 毅	感染症対策	JST 研究主幹 (SATREPS) (国際医療福祉大学 塩谷病院 教授)	17/2/2013-23/2/2013
発 正浩	計画・評価	JST 地球規模課題国際協力室主任調査員	16/2/2013-23/2/2013

評価調査は 2013 年 2 月 11 日から 2013 年 2 月 22 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 (別添 2)。

#### 1-4 プロジェクトの枠組み

最新 PDM である version 3 に示されるプロジェクトの要約 (プロジェクト目標、成果、活動) を以下に示す。

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></p> <p>タイ人および日本人研究者が協働し、デング出血熱、インフルエンザ、ボツリヌス中毒症を対象とするヒト型単クローン抗体 (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></p> <p>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</p>

	<p>れ、有効性・安全性評価が実施される。</p> <p><u>成果 3</u></p> <p>生物製剤等の研究体制が整備される。</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（CHO）細胞および植物バイオテクノロジーを用いたヒト型単クローン組換え抗体 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毒素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</p>

	<p>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><u>活動 2</u></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 Deng 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、安全性を評価を行い、最終候補を決定する。</p> <p><u>活動 3</u></p> <p>3-1. 研究実施活動のための実験室を整備する。</p> <p>3-2. 研究課題ごとの標準操作手順書を整備する。</p> <p>3-3. 作業部会を組織し、2 ヶ月に月 1 回、研究の進捗、成果、安全管理について協議する。</p> <p>3-4. 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>3-5. 年間研究実施計画書を作成する。</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如何による。

\*\*：括弧内に示される活動は以下の条件のもと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通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通りに承認されている。

## 第2章 終了時評価の方法

### 2-1 SATREPSにおけるプロジェクト評価の枠組みについて

SATREPS 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実施協力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鑑み、現地調査を JST と JICA が連携、協力して実施される。

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および相手国を含めた国際共同研究全体の評価を行う。また、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 事業として相手国における人材育成、能力強化およ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。

### 2-2 評価手法

終了時評価は「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（別添 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。主要面談者は別添 4 を参照のこと。

PCM の常法に則り、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。合同評価チームは、評価結果を合同評価報告書に取り纏めた。

### 2-3 評価 5 項目

本終了時評価に用いた評価 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、上位目標）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。
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。
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。
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	援助が終了した後も、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。

## 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、2013年2月現在のプロジェクトに対する日本側からの投入を示す。詳細は別添6 終了時評価調査ミニッツを参照のこと。

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 163 名 派遣期間合計：36.4 M/M
資機材の提供	総額：190,435,710 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：31 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 16 コース 延べ期間：590 日/人
現地活動費	在外事業強化費：38,100,010 円 携行機材費：35,704,617 円

#### 2) タイ側投入実績

以下に、2013年2月現在のプロジェクトに対するタイ側からの投入を示す。詳細については別添6 終了時評価調査ミニッツを参照のこと。

構成	投入
カウンターパート配置	保健省医科学局：1 名 タイ国立衛生研究所：29 名 マヒドン大学：16 名
施設および資機材	タイ国立衛生研究所内およびマヒドン大学内事務スペース 保健省医科学局内の既存 BSL-2 実験室スペース マヒドン大学熱帯医学部内の既存 BSL-2 実験室スペース マヒドン大学熱帯医学部内実験室スペースの改修 マヒドン大学理学部内の既存実験室スペース
現地活動費	保健省医科学局/：THB 8,962,350 マヒドン大学 <sup>4</sup> ：THB 508,290

<sup>4</sup> マヒドン大学からの現地活動費投入は水道光熱費、通信費を示している。マヒドン大学では本プロジェクトに特化した予算割当などは行っていないが、試薬購入や研究機器の維持管理費用などに対しては、Thailand Research Fund 等から独自に獲得した研究資金の一部を活用している。



### 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。

<p>成果 1</p> <p>タイ人および日本人研究者が協働し、デング出血熱、インフルエンザ、ボツリヌス中毒症を対象とするヒト型単クローン抗体（MAb）が作製され、有効性・安全性評価が実施される。</p>	
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。	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 中間レビューまでに検体として NIH で 61 名（小児患者）、マヒドン大学熱帯医学部で 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。</li> <li>● 中間レビュー以降は採取された血液サンプルを用いた単クローン抗体作成やその他の解析作業を中心にプロジェクト活動が進められていることから、サンプル数は増えていない。</li> </ul>
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。	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 日本人研究者により、ヒト型単クローン抗体作製に関する技術研修が 2010 年 5 月に実施された（期間：約 1 ヶ月、参加者：21 名（NIH：10 名、MU：11 名））。</li> <li>● NIH で 8 人の患者検体より約 100 個、マヒドン大学では 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。</li> <li>● 2011 年のタイの洪水の影響により、NIH で作製された抗体の半数以上が被害を受け、その後の解析に使用できた抗体数は 43 となった。</li> </ul>
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。	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 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”および“ADE Assay”の in vitro 実験系が中間レビューまでに大阪大学微生物病研究所で確立された。</li> <li>● その後、これらの実験系の技術がタイ人研究者に移転され、現在まで実験が進められている。</li> <li>● 大阪大学微生物病研究所の協力のもと、MU では 20 種類、NIH では 22 種類の有望なヒト型単クローン抗体が同定された。</li> </ul>
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。	<ul style="list-style-type: none"> <li>● マヒドン大学で作製された抗体に関しては、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日本にて有効性、安全性試験を実施した。NIH においても乳飲みマウスを用いた in vivo の有効性・安全性試験技術が移転され、同試験が 2013 年 2 月に開始された。同試験は 2013 年 5 月</li> </ul>

	<p>頃には完了できる見込みである。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● プロジェクトは中和活性の高い上位 3 つの抗体（NIH より 1 個、MU から 2 個）を選定した。マヒドン大学で作製された 1 つの抗体について、日本にてマーマセットを用いた手法により <i>in vivo</i> の有効性、安全性試験を実施したところ、一定の有効性と安全性が確認された。残り 2 個の抗体についても、終了時評価後直ちに試験が実施される予定であり、2、3 ヶ月以内に分析を終了できる見込みである。</li> <li>● また、インターフェロン-<math>\alpha</math>/-<math>\beta</math>/-<math>\gamma</math> 受容体遺伝子欠損マウスを用いる新規評価法がほぼ開発された。マーマセットを用いた試験に並行して大阪大学微生物病研究所で有効性、安全性試験が開始された。</li> </ul>
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、遺伝子組換え抗体 IgG を作製する。	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 可変領域の遺伝子クローニング実験系に関しては、MBL および生物工学国際交流センターにて実験系の確立が終了し、中間レビューまでに本邦研修にてタイ人研究者への技術移転も終了した。その後も日本人研究者によるタイでの技術面でのフォローアップも継続されている。</li> <li>● NIH 側では 14 個、マヒドン大学側では 20 個の抗体の遺伝子クローニングが終了し、上述の 3 つの抗体については、遺伝子組み換え抗体 IgG の作製が完了している。</li> </ul>
1-1-6. チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞および植物バイオテクノロジーを用いたヒト型単クローン組換え抗体 IgG 発現系を確立する。	<ul style="list-style-type: none"> <li>● CHO 細胞での発現系は、MBL および大阪大学生物工学国際交流センターにて中間レビューまでに確立され、NIH と FTM-MU に技術移転された。現在、NIH と FTM-MU で遺伝子組換え IgG の作製が行われている状況である。他方、大阪大学生物工学国際交流センターでは遺伝子組換え IgG の CHO 細胞での発現量向上に取り組んでいる。</li> <li>● 植物バイオテクノロジーを用いた発現系に関しては、大阪大学生物工学国際交流センターにて実験系の確立を行っている段階である。プロジェクト期間終了までに植物に抗体を発現させる技術開発は終了できる見込みである。</li> </ul>
1-2. インフルエンザウイルス ヒト型単クローン抗体の作製と有効性・安全性評価	
1-2-1. 検体を採取し、選別を行う。	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 大阪大学微生物病研究所では、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、およびインフルエンザワクチン接種者 30 名、タイ NIH 側では患者 38 名、インフルエンザワクチン接種者 29 名から血液サンプルが採取された。</li> </ul>
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	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 終了時評価時点までに、日本側では 32 の血液サンプルより 48 個の抗体を、NIH では 67 の血液サンプルより 9 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。</li> </ul>

する。	
1-2-3. ヒト型単クローン抗体のインフルエンザウイルス中和活性を判定する実験系を確立し、候補物質のスクリーニングを実施する。	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 中間レビューまでに、ヒト型単クローン抗体の中和活性を判定する <i>in vitro</i> 実験系が大阪大学微生物病研究所にて確立された。</li> <li>● 大阪大学微生物病研究所では候補物質として 22 個の中和抗体を作製し、10 個の抗体に絞り込んで高度な解析を進めている。一方、NIH では 9 個の特異抗体を作製し、その内 4 個が中和活性を示した。</li> </ul>
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。	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 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大阪大学微生物病研究所では終了し、実際にこのウイルスを用いた中和抗体の評価を行った。</li> <li>● 一方、タイ 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。マウス馴化インフルエンザウイルスを用いた <i>in vivo</i> の有効性・安全性試験は 2013 年 4 月開始を予定しており、プロジェクト期間終了までには終了できる見込みである。</li> </ul>
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、遺伝子組換え抗体 IgG を作製する。	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 可変領域の遺伝子クローニング実験系に関しては、MBL および生物学国際交流センターにて実験系の確立が終了するとともに、中間レビューまでに NIH への技術移転も終了している。</li> <li>● 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。</li> <li>● 大阪大学微生物病研究所において、4 つの遺伝子組換え抗体 IgG の作製に成功した。</li> </ul>
1-2-6. CHO 細胞を用いたヒト型単クローン組換え抗体発現系を確立する。	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 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 つの組換え IgG を作製し、CHO 細胞での発現に成功した。</li> <li>● CHO 細胞での遺伝子組換え IgG 高発現系の確立については、活動 1-1-6 の記載を参照のこと。</li> </ul>
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タイピング遺伝子タイピングを行う。	<ul style="list-style-type: none"> <li>● NIH は 2010 年に発生した 3 回のボツリヌス中毒症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が進められた。</li> <li>● プロジェクトでは上記アウトブレイクのボツリヌス毒素を解析し、表現系が A、B および F であることを確認した。また、表現系 A および B の毒素はその後の遺伝子タイピングで A (silent B) と B であることが確認された。タイ人研究者が筆頭著者である論文を準備中であり、プロジェクト期間終了までに国際誌に投稿できる見込みである。</li> </ul>

1-3-2. 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。	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 大阪大学微生物病研究所において、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い、大阪府立大学の協力を得ながらスクリーニングを行った。</li> </ul>
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。	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 中間レビュー時点では、プロジェクトは A 型毒素に対する中和活性が期待できる抗体を得ていたが、その後の分析によって中和活性が十分でないことが明らかとなり、研究対象から除外された。</li> <li>● 2 個の A 型及び B 型毒素に、また 2 個の B 型とのみに結合性を示すヒト型単クローン抗体の作製に成功し、そのうち、B 型とのみ結合性を示す 2 個には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。</li> </ul>
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。	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 大阪大学生物工学国際交流センターおよび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 3 個のヒト型抗体の IgG 遺伝子のクローニングが終了した。</li> <li>● 大阪大学医学系研究科にて、クローニングされた IgG 遺伝子を用いた発現系の確立、組換え IgG の作製を行っているところである。</li> </ul>
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。	<ul style="list-style-type: none"> <li>● CHO 細胞での遺伝子組換え IgG 高発現系の確立については、活動 1-1-6 の記載を参照のこと。</li> </ul>

<b>成果 2</b> 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。	
活動	達成事項
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。	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 2013 年 2 月の時点で、約 370 サンプルについて HPLC 解析を終了し、13 種の新規化合物候補を同定した。</li> </ul>
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。	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 中間レビュー時点では、抗デング活性を有する分画（3rd スクリーニングの段階）が得られていたが、その後の精製で活性が不十分となり、その後の解析から除外している。</li> <li>● 終了時評価時点までに、大阪大学生物工学国際交流センターにて、in vitro で強い抗デング活性と弱い細胞毒性を有する新規構造を有する化合物が放線菌から単離精製されてお</li> </ul>
2-3. 新規機能物質を精製し、構造決定を行う。	

	<p>り、現時点までに平面構造は確定している。今後は、精製量が少ないため、マウス等を用いた <i>in vivo</i> の有効性・安全性試験に優先して立体構造解析を行う予定である。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>FS-MU</b> では、終了時評価時点までに 4 種類の抗 Deng 活性を有する抽出分画が得られた。1 種類の抗 Deng 活性を有する化合物の精製が終了し、現在富山県立大の協力のもと立体構造を解析中で、プロジェクト期間内に決定できる見込である。また、もう 1 種類の抗 Deng 活性を有する化合物は平面構造を解析中であり、新規構造を有しているか、既知の構造を持つものかは不明である。</li> </ul>
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。	<ul style="list-style-type: none"> <li>● このように、日本側、タイ側双方で <i>in vitro</i> の抗 Deng 活性を有する化合物が得られているが、立体構造解析や動物実験を行うに足る化合物の精製には多くの時間と労力を要することが見込まれるため、プロジェクト期間終了までに有効性、安全性試験を終了することは困難である。</li> </ul>

成果 3 生物製剤等の研究体制が整備される。	
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"> <li>● 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。</li> <li>● しかしながら、中間レビュー直後にタイ側研究機関における研究機器のセットアップは完了した。</li> </ul>
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"> <li>● 中間レビューまでに、基本的な試験方法に関して <b>SOP</b> が整備された。機材管理や試験室のマネージメントマネージメントに関する <b>SOP</b> に関しては、各施設の条件に従って作成された。</li> <li>● 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上で条件検討がたびたび必要であり、<b>SOP</b> 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されている。</li> </ul>
3-2. 作業部会を組織し、2 ヶ月に月 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"> <li>● 2009 年 8 月に NIH にてキックオフミーティングが実施され、各研究グループの研究準備状況や具体的な研究活動、プロジェクト運営方法などが確認された。</li> <li>● プロジェクトの開始からこれまで合計 18 回の作業部会を</li> </ul>

	<p>隔月で保健省医科学局および FTM-MU にて開催された。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● これに加え、より多くの関係者を募って研究成果や進捗状況の発表が行われる Scientific Meeting が半年ごとに計 7 回実施されている。</li> </ul>
3-3. 各タイおよび日本人研究者が研究進捗報告書を月 1 回作成する。	<ul style="list-style-type: none"> <li>● プロジェクト開始当初より、各活動項目のグループ毎に、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ている。</li> </ul>
3-4. 年間研究実施計画書を作成する。	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 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されている。</li> </ul>

## 2) 成果の達成

### a) 成果 1

FTM-MU において、成人タイ人デング患者由来の末梢血単核球を用いて、きわめて効率良くヒト型単クローン抗体が作製され、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）ものであった。その後、NIH においても、小児タイ人デング患者由来の末梢血単核球を用いて、同様な 1～4 型デングウイルスのいずれも中和できるものが多く得られた。これらの成果は、FTM-MU、NIH がそれぞれ独立の形で、2011 年に米国へ特許の仮申請し、その 1 年後に双方の内容を併せて特許協力条約に基づく国際特許出願（PCT 出願）を行った。FTM-MU で得られた成果は論文として発表し、その後の詳細な解析結果についても現在投稿準備中である。NIH で得られた成果についても、現在投稿準備中である。

また、日本側でインフルエンザ A 型（2009H1N1）および 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投稿準備中、後者の課題に関しては 2013 年に PCT 出願し、論文として報告した。また、インフルエンザ A 型ウイルスの Group I に属するウイルス（H1、H5、H9）を広く中和する抗体が数株作製され、エピトープ解析などの性状解析を進めている。エピトープ解析はプロジェクト期間終了までに完了でき、論文投稿予定である。エピトープに新規性が認められれば、特許出願の可能性もある。NIH においても H1 および 2009 年の新型インフルエンザ流行株である H1pdm の両方を中和する抗体が得られており、エピトープ解析後に論文投稿予定である。

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は、これまでに日本において、有望な抗体が 4 株得られた。このうち、1 株はタイでの主要な血清型である A 型、B 型両方に対して結合活性を示し、2 株は B 型に対して中和活性を示した。ボツリヌス毒素の A 型もしくは B 型に結合/中和するヒト型単クローン抗体について、2012 年に米国へ特許仮申請がなされている。プロジェクト期間終了までに、様々な実験条件でより詳細な in vivo 評価を進める予定である。

このように、成果 1 の優先対象であるデングウイルスに対するヒト型単クローン抗体作製において、これまでに強力で広い中和活性を有する有望な抗体が得られており、既にプロジェクトの枠組みを超えてマーモセットなどを用いた高度な動物実験も開始されている、また、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

においても、それぞれ有望な抗体が得られている。終了時評価時点で既に全ての研究テーマで特許申請がなされており、国際誌への論文掲載も認められている。また、各研究テーマで多くのタイ人研究者が共同研究や本邦研修を通して様々な新規技術を獲得していることから、終了時評価時点において既に成果 1 は達成していると考えられる。

成果 1 の達成度を以下に示す。

【成果 1】	
タイ人および日本人研究者が協働し、デング出血熱、インフルエンザ、ボツリヌス中毒症を対象とするヒト型単クローン抗体（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"> <li>● デングウイルスおよ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、大阪大学微生物病研究所、NIH およびマヒドン大学熱帯医学部共に多くのヒト型単クローン抗体の作製に成功した。</li> <li>● 終了時評価時点では、デングウイルス、インフルエンザ、ボツリヌス毒素のすべてに、それぞれ有効なヒト型単クローン抗体が得られている。</li> </ul>
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"> <li>● それぞれの分野の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、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最終候補物質は、2013 年 3 月までには決定できる。</li> </ul>

#### b) 成果 2

終了時評価時点までに、大阪大学生物工学国際交流センターにて、*in vitro* で強い抗デング活性と弱い細胞毒性を有する新規構造を有する化合物が放線菌から単離精製されており、現時点までに平面構造は確定している。今後は、精製量が少ないため、マウス等を用いた *in vivo* の有効性・安全性試験に優先して立体構造解析を行う予定である。他方、FS-MU では 1 種類の抗デング活性を有する化合物の精製が終了し、現在は富山県立大学の協力のもと平面構造を解析中で、プロジェクト期間内に決定できる見込である。

終了時評価時点までに本研究課題からは特許、論文等の実績は無いが、大阪大学生物工学国際交流センター主導のもと、抗デング活性を更に調査した上で新規構造のみ、または新規構造＋抗デング活性として論文投稿がプロジェクト期間終了までに予定されている。また、プロジェクトでの共同研究を通じて、FS-MU に一連の分離精製の関わる実験を行う環境が整備され、必要な技術も移転されている。

残念ながら、プロジェクト期間内に *in vivo* 試験で有効性・安全性が確認された最終候補化合物の同定は困難であると見込まれる。しかしながら、スクリーニングと同定という研究アプローチの特性の観点から、計画に従って研究活動を実施したとしても、高い有効性と安全性を有する化合物が一定期間内に得られることは保証することができないことを考慮する必要がある。

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、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。	
指標	達成度
1. 2010 年までに、デングウイルスに対する植物および昆虫由来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"> <li>● 大阪大学生物工学国際交流センターにて、<i>in vitro</i> で強い抗デング活性と弱い細胞毒性を有する新規構造を有する化合物が単離精製されており、現時点までに平面構造は確定している</li> <li>● FS-MU でも 1 種類の抗デング活性を有する化合物の精製が終了し、現在は富山県立大学の協力のもと平面構造を解析中で、プロジェクト期間内に決定できる見込である。</li> </ul>
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"> <li>● プロジェクト期間内に <i>in vivo</i> 試験で有効性・安全性が確認された最終候補化合物の同定は困難であると見込まれる。</li> </ul>

c) 成果 3

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および日本人研究者の協議のもと改訂も行われている。

研究実施体制整備に関して、日本側専門家とタイ側カウンターパート間で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、終了時評価時点において成果 3 の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、終了時評価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"> <li>● 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および日本人研究者の協議のもと改訂も行われている。</li> </ul>
2. 作業部会が組織され、2 月に 1 回、研究の進捗、成果、安全管理について協議される。	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 中間レビューまでに、合計 18 回の作業部会ミーティングを隔月で開催されている。</li> <li>● 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されている。</li> </ul>



3. タイ人およ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"> <li>● 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日常的に行われている。</li> <li>● 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。</li> </ul>
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"> <li>● 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製されている。</li> <li>● タイ人および日本人研究者がスケジュールを意識することにより、プロジェクトの進捗管理に役立てられた。</li> </ul>

### 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良く中和できるもの、およびインフルエンザウイルスを広く効率良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マーモセットを用いた *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。ボツリヌス毒素に対するヒト型単クローン抗体の作製についても、現在までに 2 株の B 型毒素に中和活性を有する単クローン抗体が作製された。また、プロジェクトではこれらの研究活動に並行して、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取り組みが既に開始されている。また、抗デングウイルス活性を有する新規機能物質の探索では、*in vivo* の有効性・安全性試験までは到達できない見込みである。しかしながら、抗デング活性を有する幾つかの有望な化合物や化学構造修飾を行うためのリード化合物となる化合物も得られている。

このように、学術的観点からのプロジェクト目標はプロジェクト期間終了までに達成されることが見込まれるが、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、人材育成や組織能力強化の観点からも、終了時評価時点において概ねプロジェクト目標を達成していると考えられる。

【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"> <li>● 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通りに作製でき、その性状解析もほぼ予定通りに進んでいる。</li> <li>● デングウイルスに対するヒト型単クローン抗体作製において、これまでに強力で広い中和活性を有する有望な抗体が得られており、既にプロジェクトの枠組みを超えてマーモセットなどを用いた高度な動物実験も開始されている。</li> </ul>

### 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（約1年）を要した。また、タイ国立衛生研究所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年半を要した。ボツリヌス毒素を用いる研究についても、その実施・運営方法に関する協議に一定の期間を要したため、プロジェクトの初期はNIHで実施される研究に大幅な遅れが生じた。しかしながら、これらの問題が解決して以降は、タイ人研究者および日本人研究者の努力により研究活動が加速され、プロジェクト期間内に予定されている実験等は概ね終了できる見込みである。

#### 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

中間レビュー以降も、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少なくとも2ヵ月に1回の頻度でタイ側研究機関を訪問し、作業部会においてタイ側研究者並びに日本人研究者、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、隔月の作業部会に加えて年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、共同研究事業ならびに JICA 技術協力プロジェクトとしての両面での運営管理は、プロジェクト期間全体を通して適切に実施されていると考えられる。

他方、中間レビュー時には、NIH に対して日本人研究者の直接的な技術的フォローアップが必ずしも十分とは言えないことが指摘されており、技術定着や効率的な研究管理に向けて直接的なコミュニケーションを促進することを提言として残している。これに対し、日本人研究者は隔月で開催されている作業部会参加のためのタイへの渡航の機会を捉え、効率的にフォローアップがなされるような取り組みを行った。タイ人研究者、特に NIH の研究者に対する本邦研修も中間レビュー以降も数多くなされており、必要な技術移転はなされていると考えられる。しかしながら、より効率的な技術移転に向けて、タイ側研究機関内部においても、本邦研修で獲得した知識、技術の組織内共有に積極的に取り組むことが望ましい。

#### 3) オーナーシップおよび自律性

タイ人研究者は、日常業務がありながらも、活動が進むにつれてプロジェクトへの巻き込みやコミットメントが着実に向上した。

## 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終了時評価時点でも高く維持されている。

#### 1) タイにおける保健政策およ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およ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、本プロジェクト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、その一致性は終了時評価時点においても維持されている。

日本の援助方針とプロジェクト目標の一致

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、本プロジェクト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、その一致性は終了時評価時点においても維持されている。

#### 2) 実施方法の適切性

##### ① 本プロジェクトで対象とする感染症に対する「抗体医薬（品）」開発の論理的根拠

中間レビュー時にも確認されているが、デングウイルス、インフルエンザウイルスおよびボツリヌス毒素に対する抗体医薬開発の論理的根拠は維持されている。特にデング熱やデング出血熱に対しては未だに有効な治療薬、予防薬が存在せず、対症療法が中心である。近年では、タイにおいても都市部での感染数が増加傾向であり、I型からIV型の全ての血清型に有効な医薬品の開発への欲求が高まっている。インフルエンザ感染症についても、現在幾つかの有効な抗ウイルス薬が利用可能であるが、重症例などに対する治療オプションを増やす意味でも作用機序の異なる抗体医薬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、ボツリヌス中毒症についても、現在利用でき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が懸念され、特に乳児ボツリヌス症には使用できない。このことから、安全性、有効性の高い抗体医薬の開発が求められている。他方、ボツリヌス中毒症はタイなどの東南アジア圏では患者数が多いが、日本では少ない。しかしながら、昨今のバイオテロの観点からも、有効な薬剤を備えておく必要性が示唆される。

しかしながら、プロジェクト期間終了後に期待される抗体医薬開発について、開発や製造に関わるコストの問題、現行の治療薬の中での抗体医薬の臨床適用にかかる問題、具体的な開発の方法に関わる問題が危惧されるが、本件は「4.4 インパクト」の項で述べる。

##### ② ジェンダーや民族、社会的階層、環境等に対する配慮

本プロジェクト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ーセーフティー規制に基づいて実施されており、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、終了時評価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

ヒト型単クローン抗体に関して、*in vitro* で Dengue ウイルスを広く効率良く中和できるもの、およびインフルエンザウイルスを広く効率良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。Dengue ウイルスに関してはマーマセツを用いた *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。特に、全ての Dengue ウイルスの血清型に対して十分な中和活性を示す抗体が、2 回目感染患者の急性期由来リンパ球を用いて得られたとする論文はこれまで無かった。他の研究では回復期の Dengue 熱患者から得られた血液サンプルを基に抗体医薬開発が進められてきたが、本プロジェクトでは急性期の患者から得られた血液サンプルを用いたことで、全ての血清型に有効な抗体が採取できた。これは、研究アプローチが効果的であったことに加え、急性期の患者の血液を得ることが出来るタイとの共同研究体制をしいたことによるものと考えられる。ボツリヌス毒素に対するヒト型単クローン抗体の作製についても、現在までに 2 株の B 型毒素に中和活性を有する単クローン抗体が作製された。また、抗 Dengue ウイルス活性を有する新規機能物質の探索では、*in vivo* の有効性・安全性試験までは到達できない見込みであるが、抗 Dengue 活性を有する幾つかの有望な化合物や化学構造修飾を行うためのリード化合物となる化合物も得られている。これらの研究成果に基づいて、プロジェクト期間終了前でありながらも、既に各研究テーマから 5 報の研究論文が発表され、国際学会等での発表も数多くなされている。また、既に各研究テーマから特許申請がなされており、そのうちの幾つかは PCT 出願されている。プロジェクト期間終了後も、本プロジェクトの研究成果に基づく論文発表や特許申請が数多くなされることが見込まれている。

このように、学術的観点からのプロジェクト目標は終了時評価時に概ね達成されていると考えられる。他方、これらの共同研究や本邦研修を通じて研究者は多くの知識、技能、経験を獲得しており、それに伴って必要な研究機器も整備された。したがって、人材育成や組織能力強化の観点からも、プロジェクト期間内にプロジェクト目標が達成されたと考えられる。

### 2) 成果およ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

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。また、2012 年の 10 月と 12 月に、それぞれプロジェクト・ダイレクター、プロジェクト・マネージャーの異動があったが、これまでにプロジェクト活動や研究成果達成への影響はほとんど無かった。

- 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

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、タイ側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終了時評価時点で特に観察されない。

### 4-3 効率性

プロジェクト開始当初は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が、終了時評価時点では様々な観点からプロジェクトの効率性は高いと考えられる。

1) プロジェクト活動の進捗管理

「実施プロセスの検証」で述べた通り、本プロジェクトではタイ側、日本側ともに多くの研究機関と付属する部門が関係していたことから、その連絡調整には大きく配慮した。研究活動の進捗管理は、定期的の実施される作業部会や各研究者に課せられる研究進捗報告書の提出が PDM にも規定されている。これに加えて、必要に応じた e-mail などによるコミュニケーションは、研究の進捗や問題対応などにタイムリーに対応できている。他方、事務的な事業運営管理に関しては、業務調整員（JICA 専門家）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。このように、プロジェクト期間全体を通して、共同研究事業ならびに JICA 技術協力プロジェクトとしての両面での運営管理は概ね適切に実施されていると考えられる。

2) 提供された機器および材料の有効利用

中間レビューまでに予定された研究機器の整備は概ね終了し、プロジェクトで行う研究に必要な操作技術は既に技術移転が終了している。しかしながら、供与された研究機器の多くは汎用性の高いものであり、技術的持続性の観点からも、より高度な研究や応用研究にも活用できるよう、タイ人研究者の一層の技術向上に向けた研鑽が積み重ねることが求められる。

3) 本邦研修で獲得した知識・技能の有効利用

本プロジェクトでは、終了時評価時点で各研究グループより延べ 31 名のタイ人研究者が本邦研修に参加し、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。

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、通常の技術協力プロジェクトと異なり、安易な外部リソースとの連携は行われない。しかしながら、大阪大学微生物病研究所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。また、デングウイルスに対する新規機能物質の検索では、抽出した化合物の化学構造決定に富山県立大学の協力を得ている。

#### 5) 効率性に対する促進要因

マヒドン大学熱帯医学部は、本プロジェクトの研究の為に専用の実験室の確保と改修を行った。これにより、FTM-MUでのプロジェクトの研究活動の効率的な実施に貢献したが、同実験室はFTM-MUの他の研究室の延べ150名以上の研究者に夫々の研究目的で使用されている。このことは、プロジェクトがFTM-MUで実施される研究の実施に広く貢献したものである。

プロジェクト期間全体を通して、チーフアドバイザーや日本人研究者の短期派遣が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が継続されている。多くの関係者が協調して活動することが前提となるプロジェクトの条件のもと、日本人業務調整だけでなくタイ側調整員は円滑な連絡調整、ひいてはプロジェクト運営に大きく貢献している。

#### 6) 効率性に対する阻害要因

中間レビューでも指摘されたとおり、プロジェクトの初期に、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た。

- a) 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。
- b) 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。
- c) タイ国立衛生研究所での Dengue 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、「時間資源の有効活用」の観点からは本プロジェクトの効率性は一定程度阻害されたと考えられるが、これらの問題が解決した中間レビュー以降は双方の努力により活動が加速し、有効性で示した通り多くの研究成果が得られていることから、最終的な成果達成には致命的な影響は生じなかった。

### 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) 想定される上位目標の達成の可能性

SATREPS では PDM 上とく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、以下に示す事項を想定される上位目標として仮定し、本稿で論じることとする。

- ① 「プロジェクト期間終了後、プロジェクトで得られた Dengue ウイルスに対するヒト型単クローン抗体の最終候補が、メーカー等の前臨床試験につながる見込みはあるか」について

GLP を遵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、本プロジェクトでは将来の前臨床試験の実施を製薬企業のもと実施されるものと想定していることが中間レビュー時に確認された。Dengue 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ついては、本プロジェクトのチーフアドバイザーは将来の前臨床試験実

施に向けて中間レビュー以降、研究データの強化のための外部資金獲得などの活動を積極的に実施してきた。これにより、プロジェクトの枠組みでは予定されていなかったアカゲザルやマーモセットを用いた動物実験のための研究資金が JST から支援された。マーモセットを用いた実験は現在実施中であるが、プロジェクト期間終了までには完了できる見込みであり、概ね製薬企業に提示できるレベルのデータが揃えられる見込みである。これと並行して、チーフアドバイザーは既に国内外の製薬企業や関係省庁に対する広報活動を積極的に行っており、本年 5 月頃に日本またはタイにおいても製薬企業からの参加を募っての研究成果紹介のセミナーの実施を計画している。実際に製薬企業等が商品化のための開発を行うかを保証することは出来ないが、そのための必要な研究活動や広報活動は十分になされていると考えられる。したがって、本プロジェクトは広報活動についても継続するとともに、マーモセットを用いた動物実験や他の必要な実験をプロジェクト期間終了までに完了させることが求められる。

他方、デングウイルス研究だけでなく、インフルエンザやボツリヌス研究に共通して、より質の高い研究データとするために、動物実験を行う際には実際の臨床適用を想定した条件で行う必要がある。特にインフルエンザ治療については、現在、4 種の有効な抗ウイルス薬が処方箋医薬品として利用可能である。これらの医薬品は発症後 48 時間以内に治療開始する必要があるが、これまでの研究データからはプロジェクトで開発した抗体は発症後 72 時間でも一定の効果が期待できることが動物実験で示唆されている。したがって、実際の臨床適用には既存の抗ウイルス薬による治療抵抗性の重症例などへの適用が想定されるが、今後の動物実験では、このような実際の使用法を考慮した実験条件のもと行うことが必要である。デング熱についても、中間レビュー時にも指摘されている通り、抗体医薬は一般に高価であることから、デング熱の侵淫地域が多い開発途上国での使用を考慮した場合は、抗体医薬の適用条件を詳細に検討する必要がある。したがって、プロジェクトで行う動物実験などの実験も、実際の臨床適用方法を念頭において進められることが必要である。他方、プロジェクトではその枠組みの中で、抗体医薬のコストダウンに向けた植物バイオテクノロジーを用いたヒト型単クローン抗体の大量発現系確立への取り組みを行っており、終了時評価時点で基礎的技術が開発された段階である。プロジェクトにおいては、これら大量発現系の確立に向けて、プロジェクト期間終了まで、それ以降も継続して取り組みが継続されることが望ましい。

- ② 「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対する抗体医薬開発に応用でき、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。

これに関連して、これまでに述べた通り、タイ人研究者は多くの知識や技能を獲得し、プロジェクト期間内で可能な範囲での能力強化はなされたと考えられる。しかしながら、特に若手研究者にとっては獲得した知識や技術の応用力の向上が研究者として求められることから、タイ側研究機関においてプロジェクト終了後に研究者育成のための何らかのメカニズムを構築するかが課題として上げられる。

## 2) 想定される上位目標に対する外部条件

SATREPS では、通常 PDM 上で上位目標を設定しないが、本プロジェクト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。」を想定される上位目標への外部条件として設定している。本プロジェクトに関連して発生する知的財産権は、研究機関間の合意文書 (Collaborative Research Agreement : CRA) でその取扱について規定されている。

本プロジェクトを通じて得られたヒト型単クローン抗体については、各関係機関合意のもと既に幾つかの国際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。また、これまでの特許申請は研究機関間の CRA の規定に基づいて、適切に行われている。

## 3) その他の正のインパクト

### ① 新型インフルエンザに対する迅速診断キット製剤の開発

新型インフルエンザウイルス (H1N1pdm) に対する単クローン抗体を作製し、日本の診断キットメーカーであるアルフレッサファーマ株式会社と協力し、イムノクロマトグラフ法を用いた迅速診断キットが開発され、2010 年 4 月に研究用試薬 (Alfresa H1N1 Kit®) として同社より発売されている。

### ② マヒドン-大阪感染症センター (MOCHID) との連携による将来のデング熱迅速診断キットおよびデングワクチンの開発

MOCHID と日本の企業との共同研究として、本プロジェクトで作製したデングウイルスに対するヒト型単クローン抗体を用いたイムノクロマトグラフ法による迅速診断法を開発し、終了時評価時点では測定感度や特異性の評価を進めている段階である。デングウイルス感染に対しては既存の診断キットが利用可能であるが、ウイルスの非構造蛋白質 (NS-1) を検出する従来法を用いた既存のキットに比較し、イムノクロマトグラフ法を用いる本プロジェクトで開発する迅速診断キットは、ウイルス血症をより高い感度で特異的に検出されることが期待できる。

また、大阪大学微生物病研究所は FTM-MU と協力して、本プロジェクトで得られた中和活性の強いデングウイルスに対するヒト型単クローン抗体を用い、ワクチン製剤開発への取り組みを開始している。

### ③ 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新規動物実験系の開発

デング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。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、確かな正のインパクトが見込まれるものである。

本プロジェクトでは、より詳細なデータを得るための成体マウス (Interferon-alpha/-beta/-gamma receptor-knockout mouse) を用いた評価実験系開発を新規に進めており、終了時評価時点ではほぼ評価系が確立された状態である。現在、大阪大学微生物病研究所で本評価系を用いた有効性、安全性試験が開始されているが、プロジェクト期間終了までに、本評価



系の完全な確立に向けた取り組みを強化することが期待される。

④ 若手研究者育成

マヒドン大学およびタイ国立衛生研究所は大学院生などの学生を受け入れており（タイ国立衛生研究所は短期）、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。また、MUでは多くの学生がプロジェクトに参加しており、特にFTM-MUではプロジェクトを通じてそれぞれ1名が博士および修士の学位を取得（2013年8月に博士取得見込み予定者が1名）したことは、特筆に値する。

⑤ プロジェクトで獲得した技術の他の目的への応用

プロジェクトで得られた技術を他の研究や診断サービスに応用された事例が確認されている。一例として、NIHの嫌気性菌研究室は、プロジェクトで獲得したシーケンシング技術を応用して、これまでは診断できなかった嫌気性菌の診断が可能になった。

4) その他の負のインパクト

本プロジェクトの実施に起因する負のインパクトは、終了時評価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、自己展開は終了時評価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通り、タイにおけるデング熱、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、本プロジェクト終了後も継続することが見込まれる。特にボツリヌス毒素については、バイオテロ対策の観点から有効な治療製剤を備えておくことの政策的重要性が示唆される。日本側では既に日本の厚生労働省に対して研究成果について説明を行っているが、今後も開発支援に関わる広報活動が行われることが望ましい。

2) 財政的側面

「4-4 インパクト」の項でも述べた通り、プロジェクトは将来の製薬企業による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。デングウイルスに対するヒト型単クローン抗体作製についても、最も重要なマウスセットを用いた実験はプロジェクト期間内に終了できる見込みであるが、より質の高いデータセットとするために追加実験や他の研究データの必要性が生じる可能性がある。インフルエンザ研究やボツリヌス研究、デングウイルスに対する新規機能物質の検索についても、プロジェクト期間終了後も研究の継続が必要であることから、日本側、タイ側双方の研究機関は外部資金獲得のための取り組みを開始している。終了時評価以降も、本プロジェクトの研究継続に向けて外部資金等の財政的リソース確保の取り組みを強化することが望ましい。

3) 技術的側面

他方、本プロジェクト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

術が移転されている。また、本プロジェクト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。独自の新規技術開発やより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り、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。しかしながら、日本側研究機関とタイ側研究機関には長い共同研究の歴史があり、各研究テーマともプロジェクト終了後も共同研究や技術交流が継続されることが見込まれている。

他方、本プロジェクトでは JICA 専門家として日本人業務調整員がタイ側研究機関に常駐し、多くの関係機関間の連絡調整をタイ側コーディネーターと協力して実施されており、円滑なプロジェクト運営管理が行われていた。プロジェクト終了後も良好な連絡調整体制が維持されるよう、プロジェクトの残りの期間に両国間で協議されることが望ましい。

#### 4) 総合的持続性

終了時評価時点では、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プロジェクトの持続性は一定程度担保されたものと考えられる。

### 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、終了時評価時点で本プロジェクトの主要な成果目標であるデングウイルスに対するヒト型単クローン抗体作製は、当初の想定以上に大きな成果を上げており、タイ側研究機関の研究者の人材育成や組織機能強化も図られたことから、プロジェクト期間終了までに、プロジェクト目標は達成されるものと考えられる。

また、インフルエンザやボツリヌス毒素に対するヒト型単クローン抗体作製、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抗デング活性を示す新規機能物質検索についても、それぞれ既に特許申請や国際的な学術誌への論文発表など、現時点で一定の成果が確認された。

一方、残りのプロジェクト期間では、今後、製薬企業による前臨床試験につなげるために必要な実験や公共及び民間セクターへの広報活動などを継続して行う必要がある。また、プロジェクト期間終了後の研究実施体制や研究予算確保に向けた取り組みについて、プロジェクト内で議論を始めることが望まれる。

## 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）

### 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（2009 年 4 月－2013 年 7 月）

### 2. 研究代表者

2.1. 日本側研究代表者：生田 和良（大阪大学・微生物病研究所・教授）

2.2. 相手側研究代表者：Pathom Sawanpanyalert（タイ保健省・医科学局・所長）

### 3. 研究概要

デング熱やデング出血熱などのデングウイルス感染症は熱帯地域において、年間 5 千万人が感染し、25 万人の重症化例をみる、世界的に重要な蚊媒介性の疾患である。しかし、未だ有効な治療法が確立されていない疾患である。また、肺炎を併発しやすい高齢者や、稀に脳炎や脳症を併発する場合がある幼児にとってインフルエンザ、あるいは、インフルエンザ・パンデミックを引き起こすことが危惧されている鳥インフルエンザウイルスも、世界的な対応が迫られている緊要課題である。一方、タイにおいていまだにたびたび集団発生が認められるボツリヌス中毒症は、その治療に必要とされるボツリヌス抗毒素製剤の国内備蓄がなく、アウトブレイク発生のたびにその確保にあたって世界各国に供給支援を依頼しているのが現状である。

本プロジェクトの目的は、タイにおいて重要な疾患であるデングウイルス感染、インフルエンザウイルス感染、ボツリヌス中毒症に有効なヒト型単クローン抗体を作製することである。また、熱帯地域であるタイに生育する放線菌からデング疾患に有効な機能物質を探索・発見することである。さらに、これらの研究を通して、本プロジェクトに参加しているタイ側研究グループの研究レベル向上、および日本人若手研究者の意識向上を目指すと共に、タイにおいて、ひいては地球規模での感染症対策に寄与することである。

### 4. 評価結果

総合評価（A+：優れている（大きな成果が期待出来る））

本プロジェクトでは、当初の計画通り、デングウイルス、インフルエンザウイルスおよびボツリヌス中毒症に対する抗体研究において順調に成果をあげているのみならず、抗体製剤開発に向けて企業などとの連携についても積極的に協議が行われている。さらに、研究代表者の強いリーダーシップにより高いモチベーションが維持されており、全体として、将来の社会実装を含めた大きな成果が期待される。また、当初の研究計画にはなかった成果として、企業と連携して、抗体遺伝情報をもとにしたインフルエンザ感染診断キットを開発し、さらに、デングウイルス感染診断キットの開発も進められている。

また、研究代表者が頻繁にタイに出張するとともに、経験・マネジメント能力に優れた業務調整員により、両国間のコミュニケーションは円滑であり、双方の理解の深化と信頼関係の醸成に尽くしたことがプロジェクトの順調な運用に大きく貢献したと考えられる。また、それら研究交流を通じて、日本側、タイ側の多くの若手研究者が育成されたことは本プロジェクト

の大きな成果である。

さらに、プロジェクトで多くの成果が得られた要因として、大阪大学とタイ側研究機関との間で、これまでに多くの事業が実施されてきており、タイに日本との共同事業への基盤があったことが大きな要因と考えられる。

#### 4-1. 地球規模課題解決への貢献

デング熱・デング出血熱、鳥インフルエンザ、およびボツリヌス中毒症などの新興・再興感染症の対策は世界的に緊要な課題である。

本プロジェクトでは、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。

特に、デングウイルスに対する抗体研究を中心課題として、タイ側の医科学局とマヒドン大学熱帯医学部の両者が並行して実施する体制で行った。その結果、ほとんどのエフォートをこの研究に絞ったマヒドン大学熱帯医学部で、デング患者由来の末梢血単核球を用いて、きわめて効率良くヒト型単クローン抗体が作製され、得られた単クローン抗体の活性も1～4型デングウイルスのいずれも中和した。その後、医科学局においても、小児タイ人デング患者由来の末梢血単核球を用いて、同様な抗体がいくつか得られた。これらの成果は、マヒドン大学熱帯医学部、医科学局がそれぞれ独立の形で、2011年に米国へ特許の仮申請をし、その1年後に双方の内容を併せてPCT出願を行った。マヒドン大学熱帯医学部で得られた成果は論文として発表し、その後の詳細な解析結果についても現在投稿準備中である。

これら抗体は、マーモセットを用いた *in vivo* 評価実験によって、有効性と安全性が確認されたことから、抗体医薬開発の候補として期待される。すでに、いくつかの製薬企業と薬剤開発についての協議を進めている。

また、マウスを用いたデングウイルス感染症治療評価モデル系の開発は予定よりやや遅れているが、モデル系として使用できる実験系が確立しつつあり、継続して研究を実施する体制もすでに構築している。

また、インフルエンザウイルスに対する抗体については、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、2012年に米国へ特許の仮申請をし、1年後にPCT出願を行い、論文として報告した。また、A型(2009H1N1)に対する抗体についても一定の成果が得られている。これら候補抗体は、すでに、マウス評価実験で有効性が認められており、インフルエンザに関しては多くの薬剤が既に存在するが、ハイリスク群に対する特殊な「医薬品候補」となり得る可能性がある。

さらに、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は、これまでに、有望な抗体を4株得ている。このうち、1株はタイでの主要な血清型であるA型、3株はB型の毒素に対して中和活性を示した。特に、B型毒素に対する2株は強い相乗効果を示した。米国へ特許の仮申請をし、論文投稿準備中である。

一方、タイ原産の植物、昆虫、土壌からの微生物を対象とする抗デングウイルス活性を示す新規機能物質の探索において幾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いない。しかしながら、新規構造を有すると考えられる候補化合物が見出されたので、今後の評価・解析が期待される。

#### 4-2. 相手国ニーズの充足

タイは、新興感染症の出現がしばしば認められる東南アジアに位置し、熱帯性気候の国である。しかしながら、感染症分野における研究者のレベルは、周辺国に比べ比較的高いので、タイは開発途上国の多い同地域における指導的立場をとりつつある。

さらに、タイにおいて、デングウイルス、インフルエンザウイルスおよびボツリヌス毒素に対する抗体医薬開発の論理的根拠は維持されている。特にデング熱やデング出血熱に対しては未だに有効な治療薬、予防薬が存在せず、対症療法が中心である。近年では、タイにおいても都市部での感染数が増加傾向であり、1型から4型の全てのウイルスに有効な医薬品の開発への欲求が高まっている。

また、本プロジェクトを通じてヒト型単クローン抗体や新規機能物質探索に係る多くの技術が移転され、多くの若手研究者が育成された。また、多くの最新研究機材が整備されたことから、本プロジェクトで確立された技術に関しては技術的持続性が見込まれるとともに、タイ研究者が修得した多くの最新研究手法はその他の疾患へも応用可能であり、将来的には他の科学分野への応用も期待される。

#### 4-3. 付随的成果

本プロジェクトにおけるヒト型単クローン抗体作製を通じて構築した多くの研究ノウハウは悪性腫瘍や自己免疫性疾患など他の疾患に対する抗体医薬開発に応用でき、将来的には対象拡大も理論的に可能である。特に、ヒト型抗体を作製するフュージョンパートナー細胞を用いた細胞融合法は広い応用が期待される。

プロジェクトで作製した新型インフルエンザウイルス（H1N1pdm）に対する単クローン抗体を利用し、日本の診断キットメーカーと協力し、イムノクロマトグラフ法を用いた迅速診断キットが開発・発売された。新たなパンデミックの際に有効な診断キットとなることが期待される。さらに、プロジェクトで作製したデングウイルスに対するヒト型抗体を利用したイムノクロマトグラフ法によるデングウイルス感染症の迅速診断キットについても開発を進めている。マヒドン-大阪感染症センター（MOCID）と民間企業が協力し測定感度や特異性の評価をタイで実施する計画である。

学術成果は、論文発表については、17報（国際16報、国内1報）の論文がレベルの高い科学雑誌に発表・投稿（一部は準備中）され、また、学会発表は招待講演9件（国内4件、国際5件）、口頭発表（国内会議6件、国際会議17件）、ポスター発表（国内会議7件、国際会議6件）がなされている。さらに、知財出願についても国内出願2件、海外出願5件の特許を出願した。

人材育成に関しては、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、研究者間の情報交換と競争心を高め、研究レベルの向上が成された。さらに、年2回 Scientific Meeting をタイで開催し、多くの若手日本人研究者も積極的に各自の成果を発表し、研究者としての能力・経験を大きく向上させた。

#### 4-4. プロジェクトの運営

マヒドン大学熱帯医学部では、SATREPS プロジェクトのための共同研究実験室スペースを

新たに確保し、SATREPS 予算で購入した機器とマヒドン大学熱帯医学部からサポートされた機器を搬入することで充実した実験施設になった。それにより、日本からの専門員にとってもマヒドン大学熱帯医学部の施設がトレーニングや共同研究を実施しやすい環境となり、今後の研究の継続とさらなる発展が期待される。一方、保健省医科学局ではデンググループ、インフルエンザグループ、ボツリヌスグループがそれぞれの実験室に機器を購入し、それぞれのグループ内の設備を充実させた。

また、デング研究のみならず、インフルエンザ研究やボツリヌス研究、デングウイルスに対する新規機能物質の検索についても、プロジェクト期間終了後も研究の継続が必要である。本プロジェクトチームでは日本側、タイ国側双方の研究機関は外部資金獲得のための取り組みを開始しており、本プロジェクトの研究継続に向けて外部資金等の財政的リソース確保に向け具体的なアプローチが行われている。

さらに、プロジェクト成果の出口戦略として、企業向けセミナーあるいはプレス発表会を開催するなど広報活動にも取り組んでいる。その結果、すでに抗体医薬としての開発について興味を示す民間企業もいくつか出てきており、本格的薬剤開発についても期待される。

以上

## 第6章 提言と教訓

### 6-1 提言

1. プロジェクトはプロジェクト期間終了までに、デング出血熱に対するヒト型単クローン抗体の中でも中和活性の高い3つの候補の内、残り2つの候補についてマーマセットを用いた有効性及び安全性試験を完了させる必要がある。
2. プロジェクトは、プロジェクト終了までに実験コストを抑えつつ質の高いデータを取るための成体マウスを用いたデングウイルスに対する有効性・安全性評価系の確立を行う必要がある。
3. プロジェクトは、デング出血熱のみならず、インフルエンザやボツリヌスの動物実験において、より質の高いデータを得るために、ヒト型単クローン抗体や新規機能物質の臨床適用を想定した条件で行う必要がある。
4. プロジェクトは、抗体医薬のコストダウンに向けた植物バイオテクノロジーを用いたヒト型単クローン抗体の大量発現系確立に向けた取り組みをプロジェクト期間中、また終了後も継続して実施する必要がある。
5. プロジェクトは日本で研修を受けた研究者から他の研究者が知識の共有が図られるような機会を設けるようより一層の努力を行う必要がある。
6. 供与された研究機器の多くは汎用性の高いものであることから、技術的持続性の観点からも、より高度な研究や応用研究にも活用できるよう、タイ人研究者、特に若手研究者は一層の技術向上に向けた研鑽を積む必要がある。

### 6-2 教訓

1. スクリーニングと同定という研究アプローチの特性の観点から、計画に従って研究活動を実施したとしても、高い有効性と安全性を有する化合物が一定期間内に得られることは保証できない。プロジェクトの評価を行う際には、本件を十分に考慮する必要がある。
2. 1つの研究テーマでも複数の機関が関係しており、プロジェクトに関わる関係者も多いことから、適切な事業管理のために相手国側関係者のみならず、日本人研究者との日常的な連絡調整を適切に行う体制の構築に十分な配慮がなされた。これに加えて、現地でのワーキング・グループ・ミーティングやサイエンティフィックミーティングなどの各種会議等に合わせるなど綿密な派遣計画が立てられ実施された。これらのことが、相手国側、日本側ともに多くの関係者が協力して実施されるプロジェクトの効率的な実施に貢献した。





## 別 添 資 料

### 1．PDM

- 1－1 PDM version 3（2012 年 1 月 27 日）
- 1－2 PDM version 3（参考：和文版）

### 2．調査日程

### 3．評価グリッド

- 3－1 実施プロセスの検証
- 3－2 評価 5 項目

### 4．主要面談者リスト

### 5．目標管理シート（JST）

### 6．終了時評価調査ミニッツ



別添1-1

Date: January 27, 2012

Project Duration: 4 years from July 15, 2009

## 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

【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
<b>Project Purpose</b>			
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. (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.)	(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.
<b>Outputs</b>			
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-, soil- 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.	(1)Experts' project records (2)Working group meeting records (3)Monthly progress reports	
3 The system on research 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		
<b>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.</b>	<p style="text-align: center;"><b>Japan</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>Thailand</b></p>	Trained counterparts do not leave their position so as to affect the outputs of the Project.
<b>1-1. Preparation of human MAb against dengue virus and the evaluation of effectiveness and safety</b>  1-1-1. Collect and screen specimens.  1-1-2. Prepare candidates of human MAb from the patients with dengue virus infection.  1-1-3. Establish the experimental system for the evaluation of neutralization activity of human MAb against dengue virus for the screening of the candidates.  1-1-4. Establish the animal study system for the evaluation of effectiveness and safety studies to identify final candidate of human MAb against dengue virus.  1-1-5.* Establish the study system for the cloning of human MAb IgG variable regions to make the human recombinant MAb IgG.  1-1-6.* Establish the system for expressing the human recombinant MAb by Chinese hamster ovary (CHO) cells and/or plant biotechnology.	<b>Experts</b> (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)  <b>Training in Japan</b> (1) Training for the preparation of human MAb (2) Training for the evaluation of human MAb  <b>Equipment and materials</b> (1) Necessary equipment for research activities in the Project  <b>Local costs</b>	<b>Counterparts</b> (1) Project Director (2) Project Manager (3) Project Co-managers (4) Project Coordinator (5) Researchers (DMSc and MU)  <b>Facilities, equipment and materials</b> (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  <b>Local costs</b> (1) Running expense for research activities	

<b>1-2. Preparation of human MAb against influenza virus and the evaluation of effectiveness and safety</b>	
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.
<b>1-3.** (Preparation of human MAb against botulinum toxin and the evaluation of effectiveness and safety)</b>	
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><b>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.</b></p> <p><b>2-1.</b> Identify new compounds by comparing extracts from Thai natural microorganisms, including plant-, soil- and insect-derived bacteria, with existing database.</p> <p><b>2-2.</b> Screen the candidates of known and novel bioactive compounds with anti-dengue activity.</p> <p><b>2-3.</b> Purify and determine the structure of the compounds with anti-dengue activity.</p> <p><b>2-4.</b> 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>			<p></p> <p><b>Pre-Conditions</b></p> <p>The approval is obtained by the ethical committee for the researches including the preparation of human MAb from patients' samples.</p>
<p><b>3 The system on research of bioproducts is streamlined.</b></p> <p><b>3-0.</b> Set up laboratories for the research activities.</p> <p><b>3-1.</b> Make and revise Standard Operating Procedure (SOP) in each research subject.</p> <p><b>3-2.</b> Establish working group to discuss progress of the research, achievements and safety management bi-monthly.</p> <p><b>3-3.</b> Thai and Japanese researchers make monthly progress reports.</p> <p><b>3-4.</b> Make annual plan documents for research operation.</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.**

Project Design Matrix (PDM) version 3

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 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14名、理学部3名

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月に1回、研究の進捗、成果、安全管理について協議される。 3-3. タイ人および日本人研究者による月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) 研究運営年時計画書	
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) 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 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 Local costs	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 (保健省医科学局およびマヒドン大学) 施設および資機材 (1) 国立衛生研究所内およびマヒドン大学内事務スペース (2) 公衆衛生省医科学局内の既存BSL-2実験室スペース (3) マヒドン大学熱帯医学部内の既存BSL-2実験室スペース (4) マヒドン大学熱帯医学部内実験室スペースの改修 (5) マヒドン大学理学部内の既存実験室スペース ローカルコスト (1) 研究活動に必要な経常経費	
1-1-1. 検体を採取し、選別を行う。			
1-1-2. デング感染症患者から得た検体を用いてヒト型単クローン抗体候補物質を作製する。			
1-1-3. ヒト型単クローン抗体のデングウイルス中和活性を判定する実験系を確立し、候補物質のスクリーニングを実施する。			
1-1-4. デングウイルスに対するヒト型単クローン抗体の有効性・安全性評価のための動物実験系を確立し、最終候補物質を同定する。			
1-1-5.* ヒト型単クローン抗体IgG可変領域のクローニング実験系を確立し、遺伝子組み換え抗体IgGを作製する。			
1-1-6.* チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞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、安全性を評価を行い、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ヵ月に月1回、研究の進捗、成果、安全管理について協議する。		
3-3.	各タイ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に成功如何による。  
\*\*括弧内に示される活動は以下の条件のもと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役を獲得しており、同実験を行う実験施設は当てはまる安全要求を規定通りに満たすこと  
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通りに承認されている。

## 2. 調査日程

Schedule for Terminal Evaluation for “the Project for Research and Development of Therapeutic Products against Infectious Diseases, especially Dengue Virus Infection”

Date	Day	Time	Dr. Fukuda (Leader)	Mr. Abe (Cooperation Planning)	Dr. Inoue (Evaluation Analysis)	JST Prof. Kurata	JST Dr. Hatsu	Venue	Accommodation
February 10, 2013	SUN	AM			NRT (10:50)–BKK (16:05) [NH953]				Bangkok
		PM							
February 11, 2013	MON	AM						JICA Thailand office	Ditto.
		PM						NIH, Mahidol Univ.	
February 12, 2013	TUE	AM						NIH, Mahidol Univ.	Ditto.
		PM						NIH, Mahidol Univ.	
February 13, 2013	WED	AM						NIH, Mahidol Univ.	Ditto.
		PM						NIH, Mahidol Univ.	
February 14, 2013	THU	AM						NIH, Mahidol Univ.	Ditto.
		PM						NIH, Mahidol Univ.	
February 15, 2013	FRI	AM						NIH, Mahidol Univ.	Ditto.
		PM						NIH, Mahidol Univ.	
February 16, 2013	SAT	AM						NRT (10:50)–BKK (16:05) [NH953]	Ditto.
		19:00						Meeting among the team members	
February 17, 2013	SUN	AM						Meeting among the mission members	Ditto.
		PM						Interview to the JICA Experts (Presentation by each research group)	
February 18, 2013	MON	AM						Scientific Meeting	Ditto.
		PM						Scientific Meeting	
		PM						Discussion for drafting an Evaluation Report among the mission members	
February 19, 2013	TUE	AM						Interview to each research group (Thai researchers only)	Ditto.
		PM						Observation of Project Lab	
		PM						Discussion for drafting an Evaluation Report among the mission members	
February 20, 2013	WED	AM						Discussion for Evaluation Report draft with Thai side	Ditto.
		PM						Revision of Evaluation Report draft	
February 21, 2013	THU	AM						Discussion for final draft of Evaluation Report with Thai side	Ditto.
		PM						Revision of final draft of Evaluation Report	
February 22, 2013	FRI	AM						JCC and Singing of MM	
		PM						Report to Embassy of Japan	
		PM						Report to JICA Thailand office	
		PM						BKK (22:40)–	
February 23, 2013	SAT	AM						NHD (06:30) [NH174]	
		PM							

### 3. 評価グリッド

#### 3-1 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

別添 3-1

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」が達成する見込みがあるか	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、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」が達成する見込みがあるか		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。」が達成する見込みがあるか		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通り実施されたか	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
		機材供与は計画通り実施されたか		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/第三国研修は計画通り実施されたか		研修員受け入れ実績(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
		現地活動費は予定通り執行されたか		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
実施プロセスの確認	「タ」国側投入実績	C/Pの配置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
	活動実績	活動は計画通りに実施されたか	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、関係者合意のもと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
	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
		プロジェクトの進捗モニタリングは誰が、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
	プロジェクトのマネジメント体制	活動の変更、人員の選定等にかか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関わる情報は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
	中間レビュー時の提言への対応	中間レビューチームよりなされた提言に対し、プロジェクトはどのような対応を行ったか。		プロジェクトによってなされた対応	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
		対応を行った結果、プロジェクト活動にどのような影響が生じたか。		対応が取られた結果	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5項目

【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

別添 3-2

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	プロジェクトが目指す効果と保健医療および科学技術開発に関連した「タ」国政策等との整合性		政策等との比較	「タ」国の関連政策等	① 「タ」国政策文書 ② 公衆衛生省 ③ 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」国に対する援助重点分野	① 対「タ」国援助政策 ② 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」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」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 の枠組みの中での研究デザインおよびアプローチの適切性			研究デザインおよ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
			生物製剤開発およ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	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
	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	ロジックに誤りは無いか。	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
			他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無かったか。	実施アプローチの検証	① 調査団による検証 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
	促進・阻害要因	外部条件の適切性	外部条件は現状に則しているか	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		① タイ研究者の離職率等 ② 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	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			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
	時間資源	計画通りに成果が達成されたか			プロジェクト活動の進捗管理	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
	投入の質、量、タイミング	達成されたアウトプットから見て、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 投入実績表 ② プロジェクト報告書類 ③ 専門家、C/P	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」国側のC/P配置、予算規模は適切か		「タ」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	日本・タイ感染症共同研究センター(RCC-ERI)およびマヒドン・大阪感染症研究センター(MOCID)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
			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」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、インフルエンザおよびボツリヌス中毒症の前臨床試験が「タ」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		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
			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

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				
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」国における感染対策および科学技術に関連する政策が継続・強化されるか		「タ」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	感染対策および科学技術のための予算は継続されるか		「タ」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
			プロジェクト期間終了後、各研究課題の研究活動継続の予算は継続される見込みがあるか		予算獲得への取り組み状況	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
			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」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		① プロジェクト成果維持のためのメカニズムの有無等 ② 技術力向上の機会	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
			プロジェクト終了後、各研究課題について前臨床試験実施までに必要な研究の技術的支援は検討されているか		検討結果	① 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
		促進要因・阻害要因	抗体医薬品のコストダウンのための技術開発は進んでいるか		新規技術開発の進捗状況	① 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
			デングウイルスに対する単クローン抗体の成体マウスを用いた中和活性評価系の開発は進んでいるか		新規技術開発の進捗状況	① 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
			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	① プロジェクト活動報告書等 ③ 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	① 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
	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	① プロジェクト報告書類 ② 専門家、C/P ③ 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

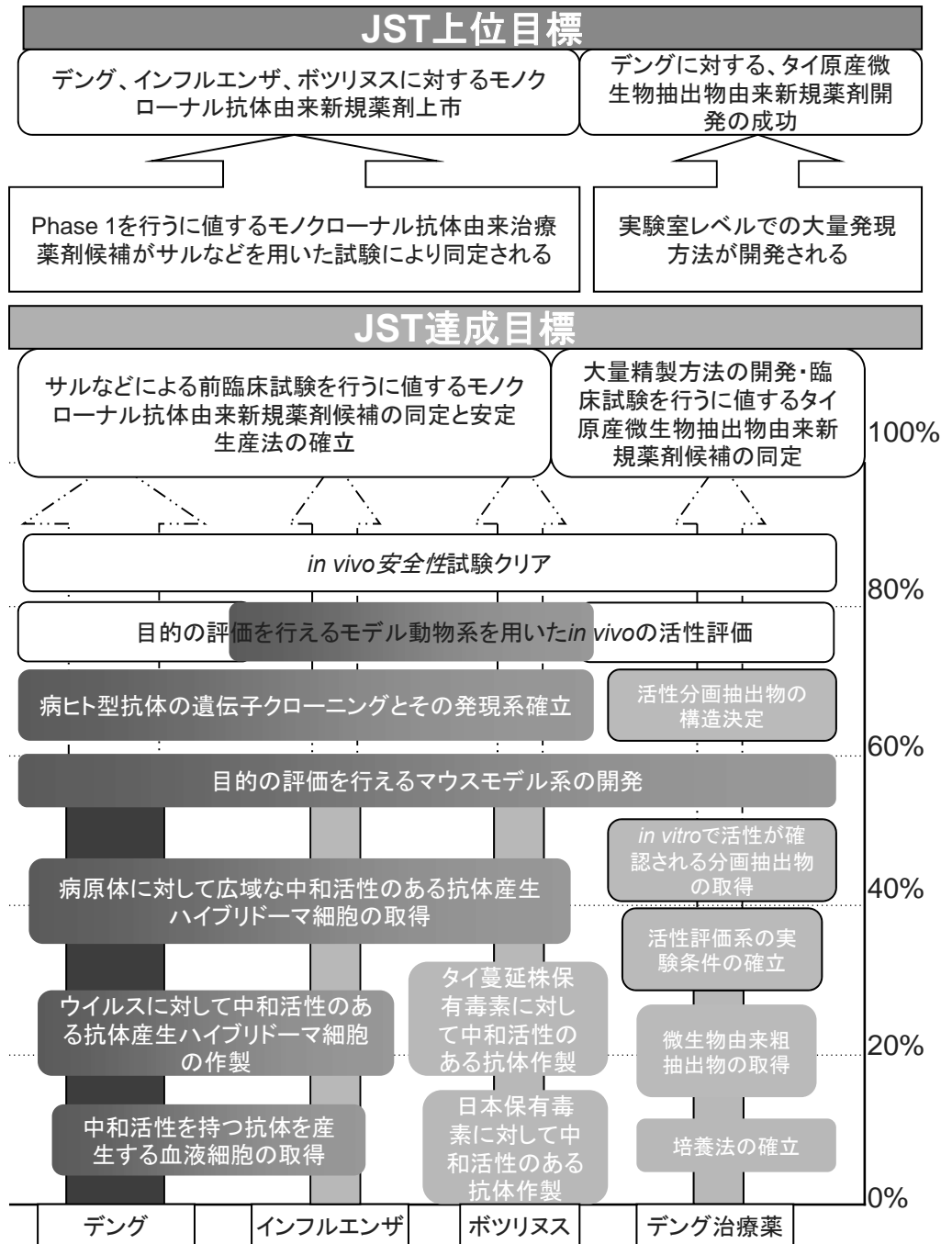
### 主要面談者リスト

- 1. Department of Medical Sciences (DMSc)**  
Dr. Nipphon Popattanachai      Director General  
Mr. Tetsuo Yamashita      Project Coordinator (JICA Expert)
- 2. National Institute of Health (NIH)**  
Dr. Somchai Sangkitporn      Director  
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)  
Dr. Waridtha Sa-nguanruang      Veterinarian  
Ms. Atchareeya A-neugoonpipat      Medical Technologist (Senior Professional Level)  
Ms. Pattarin Prawatsilpa      Medical Scientist (Professional Level)  
Ms. Narawan Panngam      Medical Scientist  
Ms. Pranee Makouohk      Medical Scientist  
Mr. Pattara Wongjaroen      Medical Scientist  
Ms. Pojaporn Pinrod      Secretary
- 3. Medical Biotechnology Center (MBC)**  
Dr. Panadda Dhepakson      Director  
Ms. Naphatsawan Boonsathorn      Medical Technologist (Senior Professional Level)  
Mr. Apichai Prachasuphap      Medical Scientist  
Ms. Smolrat 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 Pitaksajjkul      Lecturer  
Dr. Chayanee Setthapramote      Research Assistant
- 5. Faculty of Science, Mahidol University (FS-MU)**  
Dr. Watanalai Panbangred      Professor  
Ms. Ousana Ongcharoenwut      Researcher
- 6. Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University (RIMD-OU)**  
Dr. Kazuyoshi Ikuta      Professor  
Dr. Yukako Fujinaga      Specially Appointed Professor  
Dr. Akeshi Kurosu      Assistant Professor  
Dr. Tadahiro Sasaki      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. Embassy of Japan**  
Mr. Yoshihiko Ishikawa      First Secretary
- 9. Thailand Office, Japan International Cooperation Agency (JICA)**  
Mr. Kazuhiro Yoneda      Chief Representative  
Mr. Yasumitsu Kinoshita      Senior Representative  
Mr. Daisuke Iijima      Representative  
Ms. Somsri Sukumpantanasan      Senior Program Officer

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従たる評価項目

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  
BETWEEN  
JAPANESE TERMINAL EVALUATION MISSION 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 Terminal Evaluation Mission Team (hereinafter referred to as “the Team” organized by Japan International Cooperation Agency (hereinafter referred to as “JICA”), headed by Dr. Yusuke Fukuda visited the Kingdom of Thailand (hereinafter referred to as “Thailand”) from February 10<sup>th</sup> to February 22<sup>nd</sup>, 2013 for the purpose of the Terminal Evaluation of “the Project for Research and Development of Therapeutic Products against Infectious Diseases, Especially Dengue Virus Infection” (hereinafter referred to as “the Project”).

During its stay in Thailand, the 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, February 22<sup>nd</sup>, 2013

福田 祐典

Dr. Yusuke Fukuda  
Leader  
Terminal Evaluation Mission Team  
Japan International Cooperation Agency  
Japan

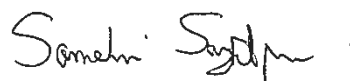
Nippon Popattanachai

Dr. Nippon Popattanachai  
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. Somchai Sangkitporn  
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. Yaowalark Sukthana  
Dean, Faculty of Tropical Medicine  
Mahidol University  
Kingdom of Thailand

Nippon

## THE ATTACHED DOCUMENT

Through the discussions regarding the progress of the Project with the MoPH and related organizations in Thailand and JICA experts, the Team compiled the result of the Terminal Evaluation as the Joint Terminal Evaluation Report attached hereto and both Thai and Japanese sides agreed the contents of it. The details of conclusion and recommendations are as follows:

### 1. Conclusion:

As a conclusion, the Project Purpose will be achieved by the end of Project period. It's because there are some difference in achievements in each research group; however, it is clear that the preparation of human MAb against dengue hemorrhagic fever, which stated as a major indicator for Project Purpose, has a greater achievement than expected. Moreover, it is obvious that the Project contributed to the development of the capabilities of researchers and current research bodies in Thailand.

In addition, not only the preparation of human MAb against influenza and botulism, but also the exploring of novel bioactive compounds against dengue virus from Thai natural microorganisms, including plant-, soil- and insect-derived bacteria has accomplished certain results such as patent applications on some research achievements and publication of research papers to international scientific journals.

On the other hand, it is essential for the Project to continue to conduct some necessary experiments and conduct promotional activities to public and private sectors for pre-clinical trials by pharmaceutical enterprises in the future. Besides the Project should start some discussions about the implementation structure of Thai and Japanese research institutes after the project period as well as securing budget for subsequent researches.

### 2. Recommendations:

- (1) The Project should complete the efficacy and safety testing using marmoset for remaining two out of three candidates of human MAb with neutralizing activity against dengue virus in Japan by the end of the Project period.
- (2) The Project should add final touches to establish the dengue experimental system for the evaluation using adult mice (Interferon-alpha/-beta/-gamma receptor-knockout mouse) by the end of the project period in order not only to reduce the experimental cost but also to acquire the quality data.
- (3) Not only in dengue but also influenza and botulinum researches, the Project should set experimental conditions by taking practical clinical application of human MAb and/or novel compound(s) into consideration for better quality of data.

- (4) The Project should continue to make efforts to establish the mass production system of human MAb against dengue virus using plant biotechnology during and even after the Project period in order to reduce its production costs.
- (5) The Project should make much more effort to make available the opportunities for many researchers to get some knowledge from the participants who had training in Japan.
- (6) Since most of the instruments possess high functional versatility, Thai researchers, especially for young researchers, should continue to study and work on research activities with enthusiasm so that they can proceed toward more advanced researches and/or applied researches from the view point of better technical sustainability.

END

#### APPENDIX: Joint Terminal Evaluation Report



**JOINT TERMINAL EVALUATION REPORT**  
**ON**  
**THE JAPANESE TECHNICAL COOPERATION**  
**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**

**February 22, 2013**

*Mph*

7

## TABLE OF CONTENTS

<b>ABBREVIATIONS .....</b>	<b>2</b>
<b>CHAPTER 1 SCOPE OF TERMINAL EVALUATION .....</b>	<b>3</b>
1.1 BACKGROUND OF THE TERMINAL EVALUATION .....	3
1.2 OBJECTIVES OF THE TERMINAL EVALUATION.....	3
1.3 JOINT REVIEW TEAM .....	4
1.4 FRAMEWORK OF THE PROJECT .....	5
<b>CHAPTER 2 EVALUATION PROCESS.....</b>	<b>7</b>
2.1 FRAMEWORK OF PROJECT EVALUATION UNDER THE SCHEME OF SATREPS .....	7
2.2 METHODOLOGY OF EVALUATION .....	7
2.3 FIVE EVALUATION CRITERIA .....	8
<b>CHAPTER 3 PROJECT PERFORMANCE .....</b>	<b>9</b>
3.1 INPUTS .....	9
3.2 ACHIEVEMENTS OF THE PROJECT.....	9
3.3 IMPLEMENTATION PROCESS .....	17
<b>CHAPTER 4 EVALUATION RESULTS .....</b>	<b>19</b>
4.1 RELEVANCE .....	19
4.2 EFFECTIVENESS .....	21
4.3 EFFICIENCY.....	23
4.4 IMPACT .....	25
4.5 SUSTAINABILITY .....	28
4.6 CONCLUSION .....	29
<b>CHAPTER 5 RECOMMENDATIONS.....</b>	<b>30</b>

## ANNEXES

Annex 1: PDM version 3

Annex 2: Schedule of Terminal Evaluation

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 Research Contents and Personnel Allocation

    5-2 Dispatch of Japanese Experts

    5-3 Counterpart Training in Japan

    5-4 The List of Provided Equipment

    5-5 Overseas Activities Cost

*Mpl*

7

## ABBREVIATIONS

BSL	Bio-Safety Level
CHO	Chinese Hamster Ovary
CRA	Collaborative Research Agreement
DMSc	Department of Medical Sciences
FS	Faculty of Science
FTM	Faculty of Tropical Medicine
GLP	Good Laboratory Practice
GMP	Good Manufacturing Practice
ICB	International Center for Biotechnology
IgG	Immunoglobulin
JCC	Joint Coordinating Committee
JFY	Japanese Fiscal Year
JICA	Japan International Cooperation Agency
JPY	Japanese Yen
JST	Japan Science and Technology Agency
MAb	Monoclonal Antibody
MBL	Medical and Biological Laboratories, Co., Ltd.
MM	Man Month
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
RCC-ERI	Thailand-Japan Research Collaboration Center on Emerging and Re-emerging Infections
RIMD	Research Institute for Microbial Diseases
SATREPS	Science and Technology Research Partnership for Sustainable Development
SOP	Standard Operating Procedures
THB	Thai Baht

## CHAPTER 1 SCOPE OF TERMINAL EVALUATION

### 1.1 Background of the Terminal Evaluation

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 rapid spread 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 (209 cases); 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 Sciences (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 Expert (Project Coordinator) and a number of short-term Japanese researchers are dispatched so far.

As the Project is drawing to a close in about five (5) months, JICA dispatched the Terminal Evaluation Team<sup>1</sup> (hereinafter referred to as “*the Team*”) on a mission to evaluate the whole process of 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 evaluation with the Thai side. On the basis of the evaluation results, the Team would provide recommendations for relevant parties on the project activities to secure fulfillments of the Outputs and the Project purpose as well as better sustainability derived from the Project.

### 1.2 Objectives of the Terminal Evaluation

The objectives of the Terminal Evaluation are as follows:

- 1) To review the entire progress of the Project and evaluate the achievements as of the time of the Terminal Evaluation and/or expectant achievements by the end of the project period in light of the five evaluation criteria, on the basis of latest version of Project Design Matrix (hereinafter referred to as “*PDM*”) version 3 (Annex 1), which was mutually agreed for the modification on the Minutes of Meetings on the 27<sup>th</sup> of January, 2012;

---

<sup>1</sup> Personnel from Thai side are also regarded as members of the Team.

- 2) To discuss the contributing and hindering factors affecting achievements of the Outputs and the Project Purpose;
- 3) To discuss the plan of the Project for the rest of and even after the project period based on reviews and analysis of the project performances;
- 4) To make recommendations in order to achieve the Project Purpose and envisaged Overall Goal<sup>2</sup>, and to revise the PDM as necessary basis; and
- 5) To summarize the results of the study in Joint Terminal Evaluation Report.

### 1.3 Joint Review Team

Evaluation work on the Project was jointly conducted with two Thai members. Member of the Team was indicated below.

Simultaneously with the JICA's evaluation, the Japan Science and Technology Agency (hereinafter referred to as "JST"), supporting research activities conducted in Japan under the framework of SATREPS, dispatched two (2) members and participated in the field survey in Thailand to conduct their terminal evaluation and to offer several expert advices on the research activities from technical standpoint.

#### <Japanese Side>

Name	Designation	Title and Affiliation	Duration of Survey
Yusuke FUKUDA /M.D., MPH, Ph.D.	Leader	Executive Technical Advisor to the Director General, Human Development Department, JICA	16/Feb/2013-22/Feb/2013
Masanori ABE /Mr.	Cooperation Planning	Program Officer, Health Division 3, Health Group 2, Human Development Department, JICA	16/Feb/2013-22/Feb/2013
Yoichi INOUE /Ph.D.	Evaluation Analysis	Senior Consultant, Consulting Division, Japan Development Service Co., Ltd.	10/Feb/2013-22/Feb/2013

#### <Thai Side>

Name	Title and Affiliation
Dr. Jotika Boon-Long	Medical Scientist ( Senior Professional Level ), NIH, DMSc, MoPH
Associate Prof. Pongrama Ramasoota	Deputy Dean for Research and Innovation, FTM-MU

<sup>2</sup> Overall goal isn't necessarily set under the framework of SATREPS.

*Mprkan*



< JST Mission Members (Observers) JST >

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	17/Feb/2013- 19/Feb/2013
Masahiro HATSU /Ph.D.	Planning and Evaluation	Senior Staff, Research Partnership for Sustainable Development Division, JST	16/Feb/2013- 22/Feb/2013

The evaluation survey was conducted from 11<sup>th</sup> to 22<sup>nd</sup> of February 2013 at the site. 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 3 is described below.

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-, soil- and insect-derived bacteria, and evaluated their effectiveness and safety in collaboration between Thai and Japanese researchers.</p> <p><u>Output 3 成果 3</u> The system on research of bio-products 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>

*M. K.*

	<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 genetic types of botulinum toxin in Thailand.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>1-3-4. Establish the study system for the cloning of human MAb IgG variable regions to make the human recombinant MAb IgG*.</p> <p>1-3-5. 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-, soil- and insect-derived bacteria, with existing database.</p> <p>2-2. Screen the candidates of known and novel bioactive compounds with anti-dengue activity.</p> <p>2-3. Purify and determine the structure of the compounds with anti-dengue activity.</p> <p>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> <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. Thai and Japanese researchers make monthly progress reports.</p> <p>3-4. Make annual plan documents for research operation.</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.

## 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 Terminal Evaluation 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 3 (See Annex 1 for more information). Finally, the Team compiled this Joint Evaluation Report.

### 2.3 Five Evaluation Criteria

Description of the five evaluation criteria that were applied in the analysis for the Terminal Evaluation 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.
Effectiveness	Effectiveness is assessed to what extent the Project has achieved its Project Purpose, clarifying the relationship between the Project Purpose and Outputs.
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 Terminal Evaluation.
Impact	Impact of the Project is assessed in terms of positive/negative, and intended/unintended influence caused by the Project.
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.

## CHAPTER 3 PROJECT PERFORMANCE

### 3.1 Inputs

#### 1) Input from Japanese Side

The following are inputs from Japanese side to the Project as of February 2013. See Annex 5 for more information.

Components	Inputs
Dispatch of Japanese Experts	Long-term Expert: one (1) Project Coordinator Other Experts (researchers): 163 Experts Total duration: 36.4 M/M
Provision of Equipment	JPY 190,435,710 Major equipment provided: Safety Cabinets, High Performance Liquid Chromatography, Fluorescence Microscopes, etc.
Training in Japan	Total number: 31persons Content: Human MAb preparation, Gene Cloning and Manipulation, Animal model Development, screening for novel bioactive products, etc. (A total of 16 training courses) Total days: 590 days
Overseas Activities Cost (Local cost)	Sum total for overseas activities costs: JPY 38,100,010 Expendable supplies and reagent: JPY 35,704,599

#### 2) Input from Thai Side

The followings are inputs from Thai side to the Project as of February 2013. See details on the Annex 5-1.

Components	Inputs
Allocation of Counterpart Researchers	DMSc: 1 person NIH: 29persons MU: 16persons
Facilities, Equipment and Materials	Office spaces in NIH, and FTM and FS, MU The existing Biosafety Level (BSL)-2 laboratories in DMSc, MoPH Space for BSL-2 laboratory in FTM, MU Renovation of the laboratory space in FTM, MU The existing laboratories in FS, MU
Local cost	Amount from DMSc/NIH: THB 8,962,350 Amount from MU <sup>3</sup> : 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.

<sup>3</sup> Breakdown of the Local Cost from MU is mainly utility costs for water, heating and lighting, communication, etc. Though MU haven't allocate specific budget for the Project, scientists involved in the Project have been partially utilizing their own external research funds obtained from the Thailand Research Fund for procuring reagents, maintenance of research instrument, etc.

*My plan*  
7

<b>Output 1</b> 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"> <li>● By the time of the Mid-term Review, blood samples were collected from a total of 61 pediatric dengue patients at NIH and a total of 50 adult dengue patients at FTM-MU.</li> <li>● As the project activities have proceeded in developing MAb and consequent analytical work after the Mid-term Review, the number of blood samples from patient wasn't increased.</li> </ul>
1-1-2. Prepare candidates of human MAb from the patients with dengue virus infection.	<ul style="list-style-type: none"> <li>● In May 2010, one-month technical training (workshop) in the theme of human MAb preparation was provided to 21 Thai researchers (10 persons from NIH and 11 persons from MU) by Japanese researchers.</li> <li>● NIH has prepared about 100 human MAb with the samples from eight patients and MU has prepared 136 human MAb with the samples from nine patients.</li> <li>● Unfortunately, more than half of the MAb prepared in NIH were damaged by the influence of the massive flood in Thailand in 2011; 43 survived MAb was subject to analysis.</li> </ul>
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"> <li>● As of the Mid-term Review, <i>in vitro</i> 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.</li> <li>● Subsequently, technologies of those experimental systems have been transferred to Thai researchers; and the experiments have been proceeding.</li> <li>● After analysis of characteristics of 20 and 22 potential human MAb were identified at MU and NIH respectively, with the support of RIMD-OU.</li> </ul>
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"> <li>● Human MAb obtained at MU were currently subjected to <i>in vivo</i> evaluation with regard to efficacy and safety by using the established evaluation method using suckling mice in Japan. Techniques of the efficacy and safety evaluation using suckling mice were transferred to NIH researchers. They have just started the tests from February 2013, which are expected to be completed by around May 2013.</li> <li>● The Project selected top three human MAb with neutralizing activity, (one from NIH and two from MU). One human MAb from MU was subjected to efficacy and <i>in vivo</i> safety evaluation by animal experiments using marmoset in Japan, and represented a certain level of efficacy and safety. Remaining two MAb will be subjected to evaluation using marmoset immediately after the Terminal Evaluation, and the analytical work will be completed by around March 2013. A novel animal model system using mice (Interferon-alpha/-beta/-gamma receptor-knockout mouse) has almost been established. The novel system is applied for the evaluation of human MAb in parallel with the tests using marmoset, of which analytical work will be completed by the end of the project period.</li> </ul>
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"> <li>● By the time of the Mid-term Review, experimental protocols for the gene cloning of the IgG variable regions were established at MBL and ICB-OU and transferred to Thai researchers at their training in Japan. Follow-up technical assistances have been made in Thailand by Japanese researchers. Fourteen (14) and 20 cloned copies of IgG variable regions had obtained at NIH and FTM-MU, respectively. Consequently, preparation of recombinant MAb IgGs using the top three human MAb has already completed.</li> </ul>

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"> <li>Experiment protocols for IgG expression in CHO cells were established at MBL and ICB-OU by the time of the Mid-term Review, and they were transferred to NIH and FTM-MU. NIH and FTM-MU are under preparation work for recombinant IgG at the time of the Terminal Evaluation. Meanwhile, ICB-OU is trying to increase IgG expression on CHO cells.</li> <li>Expression of IgG using plant biotechnology is still ongoing at ICB-OU. It is expected for the Project to complete the technology development for expressing IgG on plant cells.</li> </ul>
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"> <li>Blood samples were obtained from two patients diagnosed as influenza and also from 30 influenza-vaccinated healthy individuals at RIMD-OU, while those were obtained from 38 patients and 29 influenza-vaccinated health individuals at NIH.</li> </ul>
1-2-2. Prepare candidates of human MAb from the patients with influenza.	<ul style="list-style-type: none"> <li>A total of 48 MAb were prepared from 32 blood samples in Japan, while nine MAb were obtained from 67 blood samples in NIH as of the time of the Terminal Evaluation.</li> </ul>
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"> <li>An <i>in vitro</i> assay system for viral neutralization activity of human MAb was established at RIMD-OU by the time of the Mid-term Review.</li> <li>A total of 22 MAb with neutralizing activity were obtained in RIMD-OU; consequently, RIMD-OU has narrowed the MAb down to 10 MAb for advanced analysis. On the other hand, a total of 9 specific MAb were obtained at NIH and four among them showed neutralizing activity.</li> </ul>
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"> <li>Mouse-adapted influenza virus was prepared at RIMD-OU and <i>in vivo</i> evaluation of the neutralizing MAb for their efficacy and safety was performed by using the adapted virus.</li> <li>Similarly, mouse adaptation of clinically-isolated influenza viruses at Thailand is ongoing in NIH. <i>In vivo</i> evaluation of the neutralizing MAb for their efficacy and safety is supposed to be started from April 2013 and expected to be finished by the end of the project period.</li> </ul>
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"> <li>The experimental systems for cloning of IgG variable regions were established at MBL and ICB-OU and were transferred to NIH by the time of the Mid-term Review.</li> <li>Cloning of IgG genes from five MAb with neutralizing activity has been completed in Japan. Similarly, IgG cloning for neutralizing antibodies is also ongoing in NIH.</li> <li>RIMD-OU has succeeded in preparing four recombinant IgG from the cloned IgG variable regions in Japan.</li> </ul>
1-2-6. Establish the system for expressing the human recombinant MAb by CHO cells.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Expression of four out of five cloned IgG variable regions in CHO cells was succeeded at Japanese research institutes.</li> <li>See Activity 1-1-6 for the establishment of high expression of recombinant IgG on CHO cells.</li> </ul>
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.	<ul style="list-style-type: none"> <li>NIH has been working for the preparation of clinical isolates from 3 botulism outbreaks in 2010 in Thailand and for genetic typing of the botulinum toxin.</li> <li>The Project identified phenotypes of those clinical isolates as A, B and F. Two (2) genotypes were identified as A (silent B) and B, and the research paper regarding genetic identification of the botulinum toxins, of which lead author is a Thai researcher, is expected to be submitted to international journals by the end of the project period.</li> </ul>
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.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hybridoma preparation was performed in RIMD-OU by using blood samples from two healthy volunteers, who received toxoid vaccination; and screening of the hybridoma cells was conducted with the help of Osaka Prefectural University.</li> </ul>

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.	<ul style="list-style-type: none"> <li>● As of the Mid-term Review, the Project has obtained one human MAb, which has been expected to possess neutralizing activity for toxin A; however, subsequent analysis revealed that the MAb had insufficient neutralizing activity and was excluded from further investigation.</li> <li>● Two (2) human MAb showed binding activity to toxins A and B, and the other two showed binding to toxin B. Among them, latter two were identified to have neutralizing activity against toxin B by animal experiment with mice.</li> </ul>
1-3-4. 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"> <li>● An immunoglobulin heavy gene and a light chain gene of one of the candidate hybridoma cells, which produces neutralizing IgG, were cloned at ICB-OU and the Graduate School of Medicine-OU.</li> <li>● Establishment of expression system of recombinant IgG by utilizing the cloned genes is ongoing at the Graduate School of Medicine-OU.</li> </ul>
1-3-5. Establish the system for expressing the human recombinant MAb by CHO cells.	<ul style="list-style-type: none"> <li>● See Activity 1-1-6 for the establishment of high expression of recombinant IgG on CHO cells.</li> </ul>

<p>Output 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>	
Activities	Performances
2-1. Identify new compounds by comparing extracts from Thai natural microorganisms, including plant-, soil- and insect-derived bacteria, with existing database.	<ul style="list-style-type: none"> <li>● As of February 2013, approximately 370 samples were applied to HPLC analysis; and a total of 13 novel bioactive compounds were identified.</li> </ul>
2-2. Screen the candidates of known and novel bioactive compounds with anti-dengue activity.	<ul style="list-style-type: none"> <li>● As of the time of the Mid-term Review, a fraction showing anti-dengue virus activity under the third screening; however, subsequent analysis revealed that more-purified compound showed insufficient anti-dengue activity, and was excluded from further analysis due to the less activity somewhat for the development of anti-dengue drug development.</li> <li>● As of the time of Terminal Evaluation, ICB-OU isolated from actinomyces and purified one (1) novel-structured compound with high anti-dengue activity and less cytotoxicity in <i>in vitro</i>, and determined its plain structure. In the months ahead, the Project decided to put priority for deciding its stereo-structure over the <i>in vivo</i> efficacy and safety analysis using animals due to insufficient amount of purified compound.</li> <li>● Four (4) fractions with <i>in vitro</i> anti-dengue activity have been obtained at FS-MU by the time of the Terminal Evaluation. One (1) compound was purified and currently was subjected to plain structure analysis with support from the Toyama Prefectural University. Analytical work for stereo-structure determination is expected to be finished by the end of the project period. Another one compound with <i>in vitro</i> dengue activity is currently under plain structure analysis.</li> </ul>
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).	<ul style="list-style-type: none"> <li>● As described in Activity 2-2 and 2-3, several compounds with <i>in vitro</i> anti-dengue activity have been obtained as of the time of the Terminal Review; however, it is anticipated that it will take a certain amount of time and efforts to determine stereo-structures and to obtain a good enough amount of purified compounds to do <i>in vivo</i> testing. Thus, the Project has less possibility to complete efficacy and safety by the end of the project period practically.</li> </ul>



Output 3 The system on research of bio-products is streamlined.	
Activities	Performances
3-0. Set up laboratories for the research activities.	<ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> <li>However, set-up of laboratories in Thai research institutes has completed immediately after the Mid-term Review.</li> </ul>
3-1. Make and revise Standard Operating Procedure (SOP) in each research subject.	<ul style="list-style-type: none"> <li>By the time of the Mid-term Review, SOPs were developed in several assay methods. SOPs for the management of equipment and laboratory were developed in line with the conditions at each institute of the Thai sides.</li> <li>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.</li> </ul>
3-2. Establish working group to discuss progress of the research, achievements and safety management bi-monthly.	<ul style="list-style-type: none"> <li>The kick-off meeting was held at NIH; and Thai and Japanese research institutes confirmed preparation status of research activities in each research group, practical operation of research activities and management of the Project.</li> <li>Afterward, a total of 18 Working Group Meetings have been held bimonthly in DMSc and FTM-MU.</li> <li>Seven times of Scientific Meeting with larger number of participants have been held so far in order to share the progress of research activities and outcomes at bi-annual interval.</li> </ul>
3-3. Thai and Japanese researchers make monthly progress reports.	<ul style="list-style-type: none"> <li>From the initial phase of the Project, Thai and Japanese researchers prepared progress reports monthly or bimonthly in each research group.</li> </ul>
3-4. Make annual plan documents for research operation.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Annual plan documents for research operation have been 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.</li> </ul>

## 2) Achievements of the Outputs

### a) Output 1

MU, by using the peripheral blood mononuclear cells from Thai adult patients, has succeeded in preparing MAb with sufficient anti-dengue activity for all 4 serotypes of dengue virus. Subsequently, NIH has also succeeded in preparing MAb with neutralizing activity against all 4 serotypes of dengue virus by using the peripheral blood mononuclear cells from Thai pediatric patients. Besides it is worth to note that MU and NIH independently applied for their MAb to the provisional patent filings in the United States of America in 2011; one (1) year later, these provisional patents were combined to apply for international patent filings based on the Patent Cooperation Treaty (PCT); simultaneously a research paper on MAb from FTM-MU was published in the international scientific journal with peer review. The manuscripts for the following detailed characterization data on MAb in MU and also the data on MAb in NIH are independently in preparation.

As for the research subject of Influenza virus, several potential MAb with type A (2009H1N1)-specific and type B-specific antiviral activities was prepared in the Japanese side; and a research paper with regard to influenza A virus is currently in preparation, and research results in MAb with type B-specific antiviral activity was published in the international scientific journal. The data on MAb that neutralize influenza B virus was applied to the provisional patent for patent filings in the United States of America in 2012. In addition, several MAb to neutralize influenza A virus

*Mr. Phan*  
?

Group I (H1, H2, H5, H9) and several MAb to react influenza A virus Group II (H3, H7) were also prepared and currently being investigated in their characterization such as epitope mapping. The epitope mapping will be finished by the end of the project period, and research paper(s) will consequently be prepared. In case that epitope(s) represent novelties, patent applications might be made with the research outcomes. Meanwhile, two (2) MAb that neutralize both H1 and H1 pandemic strain (pandemic in 2009) were obtained at NIH, and epitope mapping are being conducted. Research paper(s) will be prepared after epitope analysis.

On the other hand, four (4) human MAb against botulinum toxin were prepared: one (1) showed binding activity against both serotypes of A and B that are prevalent in Thailand, and two (2) showed neutralization activity against serotype of B. Human MABs that bind/neutralize botulinum toxin type and type B were applied to the provisional patent filings in the United States in 2012. The Project is planning to go on with detailed in vivo evaluation under various experimental conditions.

With regard to dengue research that is prioritized in the Project several potential human MAb with strong and broad neutralizing activities were already prepared, and advanced animal tests using marmoset were got started beyond the framework of the Project. And also, several potential MAb for each of influenza virus and botulinum toxins have been prepared. Patent applications have been made and research papers have been published in each research subject even before the end of the project period. In addition, a number of Thai researchers have acquired various novel technologies in each research subject through the collaborative research activities as well as the Training in Japan; therefore, Output 1 is already achieved as of the time of the Terminal Evaluation.

Fulfillments of the Output 1 are summarized as 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	Achievements
1. Human MAb against dengue virus are prepared by the year of 2010.	<ul style="list-style-type: none"> <li>By the time of the Mid-term Review, sufficient number of human MAb against dengue virus and influenza virus in RIMD-OU, NIH, and FTM-MU.</li> <li>Effective human MAb for each dengue virus, influenza virus and botulinum toxin had been obtained as of the time of the Terminal Evaluation.</li> </ul>
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"> <li>Since the analysis of MAb with its characteristics in individual fields is running smoothly, it is highly expected that the final candidate of the human MAb against dengue virus, influenza virus, and botulinum toxin will be determined by March 2013.</li> </ul>

#### b) Output 2

As of the time of Terminal Evaluation, ICB-OU isolated from actinomyces and purified one (1) novel-structured compound with high anti-dengue activity and less cytotoxicity in *in vitro*, and determined its plain structure. In the months ahead, the Project decided to put priority for stereo-structure analysis over the in vivo efficacy and safety analysis using animals due to insufficient amount of purified compound. On the other hand, one (1) compound was purified at FS-MU and currently was subjected to plain structure analysis with support from the Toyama Prefectural University. Analytical work for plain structure determination is expected to be finished by the end of the project period.

*Nyga*  
7

There hasn't been any publication of scientific research article and/or patent application; nevertheless, the Project is proceeding further investigation of anti-dengue activity of novel-structured compound at the initiative of ICB-OU, and a research paper is expected to be submitted to an international journal in the theme of the compound with novel structure (+/- anti-dengue activity) by the end of the project period.

Unfortunately, it is unlikely that final candidate compound(s), of which efficacy and safety were confirmed by *in vivo* testing, are determined by the end of the project period. However, it can't be guaranteed, from the aspect of the nature of the researching approach, i.e., '*Screening and Identification*', that compounds with excellent efficacy and safety would be obtained within a given period even though research activities were conducted in accordance with the research plan.

Fulfillments of the Output 2 are summarized as below

【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.	
OVI	Achievements
1. Novel bioactive compounds from Thai natural microorganisms, including plant- and insect-derived bacteria, against dengue virus are identified by the year of 2010.	● ICB-OU isolated and purified one (1) novel-structured compound with high anti-dengue activity and less cytotoxicity in <i>in vitro</i> , and determined its plain structure. On the other hand, one (1) compound was purified at FS-MU and currently was subjected to plain structure analysis with support from the Toyama Prefectural University. Analytical work for plain structure determination is expected to be finished by the end of the project period.
2. Final candidate of bioactive compounds against dengue virus is identified by the year of 2012.	● It is unlikely that final candidate compound(s), of which efficacy and safety were confirmed by <i>in vivo</i> testing, are determined by the end of the project period.

### c) Output 3

SOPs were for the established protocols developed and updated as needed basis under the close discussions amongst Thai and Japanese researchers.

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, it is considered that the OVIs for Output 3 are fulfilled as of the time of the Terminal Evaluation.

As just described above, the achievements of OVIs for Output 3 are considered reasonable and proper as of the time of the Terminal Evaluation.

Fulfillments of the Output 3 are summarized as below

<b>【Output 3】</b> The system on research of bio-products is streamlined.	
OVI	Achievements
1. SOP in each research subject is made and revised.	<ul style="list-style-type: none"> <li>SOPs for the established protocols were developed and modified as needed basis under the close discussions amongst Thai and Japanese researchers.</li> </ul>
2. Working group is established to discuss progress of the research, achievements and safety management bi-monthly.	<ul style="list-style-type: none"> <li>A total of 18 Working Group Meetings have been held bimonthly as of the time of the Terminal Evaluation.</li> <li>The regular Working Group Meetings enabled the Project to share the necessary information such as progress of research activities, achievements and safety management, and to take timely countermeasures to various issues.</li> </ul>
3. Monthly progress report is made by Thai and Japanese researchers.	<ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> <li>Thanks to this, competition as well as information sharing among researchers was stimulated in individual organizations.</li> </ul>
4. Annual plan documents for research operation are prepared collaboratively.	<ul style="list-style-type: none"> <li>In accordance with the Activity 3-4, the Thai and the Japanese sides have jointly developed annual plan documents for research operations.</li> <li>Both Thai and Japanese researchers in the Project were encouraged a sense of compliance with the planned schedule; and that contributed to effective progress management of the Project.</li> </ul>

### 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 proceeded in vivo evaluation using marmosets and mice (partially completed) for MAb against dengue virus and influenza virus, respectively; and it is highly anticipated that final candidates for these viruses be determined by the end of the project period. In addition to that, two (2) MAb with ant-botulinum type B toxin activity was obtained. In parallel with these research activities, the Project have already started their efforts to pave the way for practical collaboration with pharmaceutical companies for the development of therapeutic antibodies by appealing human MAbs. Meanwhile, it is unlikely to determine final candidate of novel compound, of which efficacy and safety be confirmed in in vivo testing, by the end of the project period. On the other hand, several potential compounds with anti-dengue activity as well as lead compounds for future chemical modification have been obtained.

As aforementioned, Project Purpose is anticipated to be achieved from academic perspectives. In addition to this, Thai researchers have acquired a lot of knowledge and techniques and necessary research instrument has been equipped through the implementation of the Project; it can be considered that Project Purpose is generally achieved at the time of the Terminal Evaluation from a viewpoint of human resource and organizational development.

【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.	
OVI	Achievements
Candidates for clinical trials against dengue hemorrhagic fever are produced.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Human MAb with neutralization activity for all four (4) serotypes of dengue virus and analysis of characteristics of the MAb was conducted as planned.</li> <li>Several potential human MAb with strong and broad neutralizing activities against dengue virus were already prepared, and advanced animal tests using marmoset were started beyond the framework of the Project.</li> </ul>

### 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. 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. Besides, it took certain amount of time to discuss practical operation and management of botulinum toxin-related research activities at the initial phase of the Project. After those issues were settled, nevertheless, research activities in NIH had been accelerated by the concerted efforts from Thai and Japanese researchers, and it is anticipated that planned experiments will generally be done by the end of the project period.

#### 2) Project Management and communication amongst parties concerned

As the monitoring activities for the whole project matters, the Japanese Chief Advisor continued to visit research institutes in Thailand at least once in 2 month even after the Mid-term Review, and had discussions and consultations closely with Thai researchers, Japanese researcher(s) and a Project Coordinator (JICA Expert) at Working Group meetings. As for the administrative management of the Project, the Project Coordinator has also 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 have been appropriately monitored through bi-annual Scientific Meetings as well as progress reports submitted by each researcher from both Thai and Japanese on a monthly basis in addition to the Working Group meetings. 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 through the project period.

Meanwhile, the Mid-term Review Team pointed out that technical follow-up with NIH researchers hasn't been necessarily sufficient, and recommended to the Project to enhance face-to-face communication for embeddedness of technologies as well as efficient research management. In response to this recommendation, Japanese researchers tried to facilitate their efforts for efficient follow-ups at NIH by taking bi-monthly Working Group Meeting opportunities. Even after the Mid-term Review, many Thai researchers, especially for NIH researchers, were dispatched to Japan for training; thus, it is considered that necessary technical transfer has been done for Thai researchers. On the other hand, it is strongly desired that Thai researchers should further enhance their efforts to share some knowledge and techniques acquired by training in Japan among the related members.

### **3) Ownership and Autonomy**

As the project activities have progressed, the commitment and involvement of Thai researchers for the Project have steadily improved in spite of their other official duties.

## CHAPTER 4 EVALUATION RESULTS

### 4.1 Relevance

#### The relevance of the Project is highly maintained as of the time of the Terminal Evaluation

##### 1) Consistencies of the Project Purpose with the Thai health policies and the needs of target groups

With regard to 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 hasn't been 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 Terminal Evaluation.

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

By the same token, there hasn't been 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 Terminal Evaluation.

##### 3) Appropriateness of implementation method

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

As was confirmed at the time of the Mid-term Review, rationale for the development of 'therapeutic antibodies' for dengue virus, influenza virus and botulinum toxins are maintained as of the time of the Terminal Evaluation. Especially for dengue fever and dengue hemorrhagic fever, there have been no commercialized pharmaceuticals for the prevention as well as treatment of dengue viral infection; symptomatic treatment is only the way to cure. In recent years, the numbers of cases of dengue viral infections demonstrate an upward trend in urban areas in Thailand. For these reasons, the development of pharmaceuticals with possesses all-tape anti-dengue effect is also an increasing demand. As for influenza viral infection, whereas several effective anti-influenza drugs are available in recent years, it is of importance for the development of therapeutic products with novel action mechanisms to increase options in some severe cases in terms of universal infection control of influenza. On the other hand, 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. Therefore, the development of pharmaceuticals with high efficacy and safety such as therapeutic antibodies is an increasing need. Though the number of botulism cases is much higher in South Asian countries including Thailand than that in Japan, the development of the therapeutic products has also a substantial need from the viewpoint of countermeasures against biological terrorism.

However, it would be of concerns with regard to commercial development of therapeutic antibodies expected to be proceeded after the end of the Project, such as costs for development and industrial manufacturing, practical clinical application of therapeutic antibodies in currently-available pharmaceuticals, and practical procedures for development. These issues will be discussed in "4.4 Impact" section hereinafter.

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; thus, attention to the safety of human body as well as environment is properly paid in the Project.



## 4.2 Effectiveness

**The effectiveness of the Project is considered to be high at the time of the Terminal Evaluation.**

### 1) Probability of Achievement of 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 proceeded *in vivo* evaluation using marmosets mice (partially completed) for MAb against dengue virus and influenza virus, respectively; and it is highly anticipated that final candidates for these viruses be determined by the end of the project period. As for MAB for dengue virus, there hasn't been any report, which showed that MAb with neutralizing activity for all four serotypes was obtained. Other research groups used blood samples from dengue patients at recovery phase, whereas the Project obtained that at both acute and recovery phase, and resulted in great success. This success can be attributed a part to effective research approach as well as the collaborative research system of sample collection from dengue patients at acute phase. And also, two (2) MAb with ant-botulinum type B toxin activity was obtained. Meanwhile, it is unlikely to determine final candidate of novel compound, of which efficacy and safety be confirmed in *in vivo* testing, by the end of the project period. On the other hand, several potential compounds with anti-dengue activity as well as lead compounds for future chemical modification have been obtained. Even before the end of the project period, the Project has published a total of five (5) research papers in peer-reviewed international scientific journals from all the research themes regarding the development of human MAb. A lot of oral and poster presentations have been made at domestic and international conferences. Notably, five (5) patent applications had been made, and some of them are already replaced as PCT applications. It is highly expected, before and even after the end of the project period, the further publication and patent application will be made on the basis of the research outcomes derived from the Project.

As aforementioned, Project Purpose is fulfilled from academic perspectives. Not only Thai but also Japanese researchers, especially for young researchers, have acquired a lot of knowledge, technologies and experiences through the collaborative research as well as 'Training in Japan' of the Project. Therefore it is considered that the Project Purpose will be achieved within the project period from a viewpoint of human resource and organizational development.

### 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, little negative impact of the turnover on the achievement of the Outputs. Though the Project Director and the Project manager had been transferred on October and December 2012 respectively, there has been less negative influence on the project activities as well as the achievement of research outcomes.

- ② Current status of the important assumption of "*The Thai side properly allocates necessary budget*" 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 the Project promoted to involve young researchers as well as graduate students, their 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 Terminal Evaluation.

#### 4.3 Efficiency

**Though several unexpected external factors negatively affected smooth implementation of research activities at the initial phase of the Project, the efficiency of the Project is considered to be high from a broader point of view as of the time of the Terminal Evaluation.**

##### 1) Progress Management of the Project Activities

As described at “*Verification of Implementation Process*”, since many institutes and subordinating departments are involved in the Project, the Project has been paid closer attention to liaison and coordination amongst players. The progress of research activities has been monitored by regular Working Group Meetings as well as research progress reports imposed on both Thai and Japanese researchers as stipulated in the PDM. In addition, occasional communications has been made in case of urgent issues regarding not only research but also managerial issues via e-mail and so on, and enabled to take countermeasure in timely manner. As for the administrative management of the Project, a Project Coordinator (JICA expert) has been circulating from institute to institute at a short interval and continuing administrative dialogues. 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 throughout the project period.

##### 2) Beneficial utilization of provided equipment and materials

All research instruments had been installed as of the time of the Mid-term Review, followed by operational trainings necessary for project research activities in the latter half of the Project period. However, most of the instruments possess high functional versatility, it is desired that Thai researchers should continue to study and work on it so that they can proceed toward more advanced researches and/or applied researches from the viewpoint of better technical sustainability.

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

A total of 31 Thai researchers from each research subject had been dispatched to Japanese research institutes, and various knowledge and techniques necessary for the implementation of researches as Thai research institutes had been transferred to them as of the time of the Terminal Evaluation.

##### 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 recourses is essentially 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 MAb for viral target protein. In addition, the determination of chemical structure extracted from natural resources in Thailand is conducted with strong support from the Toyama Prefectural University.

##### 5) Contributing Factors for Efficiency

FTM-MU offered the research space dedicated to the Project and its renovation, and officially dedicated as ‘*Mahidol-JST-JICA Friendship Laboratory*’ in 2011. The Laboratory contributed to efficient implementation of experiments, and also utilized by more than 150 another researchers for their own research purpose; and that is, the Project has benefited research activities at FTM-MU generally.

As for the dispatch of Japanese researchers, an elaborated dispatch plan for the Chief Advisor and Short-term Experts contributed to efficient project management. In addition, the Project Coordinator (JICA Expert), with broad experiences for operational coordination, continued daily-basis communication with Thai coordinators and researchers. Under the pre-condition that many players are supposed to efficiently work together, not only Japanese and Thai coordinators have substantially contributed to smooth liaison and coordination and therefore efficient management of the Project has been realized.

#### 6) Inhibitory Factors against Efficiency

As was pointed out at the time of the Mid-term Review, several unexpected external factors had negatively affected for the smooth introduction of the project activities at the initial phase of the Project. Incidents are summarized below:

- 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 impeded the efficiency of the Project to some extent from the viewpoint of '*effective utilization of time resource*'; nonetheless, the project activities have been accelerated owing to great efforts from both Thai researchers and Japanese Experts. Eventually, the delays didn't fatally affect the achievement of the Outputs of the Project at the time of the Terminal Evaluation.

#### 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 envisaged Overall Goal

The technical cooperation projects implemented under the framework of SATREPS don't necessarily set the Overall Goal, which is expected to be achieved in 3 to 5-year time after the end of Project. Nevertheless, as SATREPS is essentially aiming at the future practical implementation of the research outcomes in society, following two will be regarded as envisaged Overall Goals of the Project and 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 subjected to official pre-clinical trials by appropriate GLP-compliant facilities such as pharmaceutical enterprises"*

At the time of the Mid-term Review, both Thai and Japanese sides agreed that pre-clinical trials would be done under pharmaceutical enterprise(s), which have technical know-how on GLP-compliant pre-clinical trials. With regard to the development of human MAb for dengue fever, the Japanese Chief Advisor of the Project, after the time of the Mid-term Review, has been enhancing his efforts to gain external research funds to raise data quality and quantity. As the result, JST provided financial assistance for in vivo efficacy and safety evaluation using rhesus macaque and marmoset, which were beyond the scope of the Project. The evaluation work using marmoset is being conducted and expected completed by the end of the project period. In case that the evaluation is finished, the Project will be able to prepare a set of data to make presentations toward pharmaceutical enterprises. In parallel with these research activities, the Chief Advisor has been proactive in lobbying research outcomes to not only pharmaceutical enterprises both in Japan and abroad but also the Health, Labour and Welfare Ministry in Japan, and also, the Project is currently planning to hold a promotion seminar around May 2013 in Japan or in Thailand to which officers from pharmaceutical enterprises will be invited. It can't be guaranteed that pharmaceutical enterprises are attracted to the research outcomes for commercial-based development; however, it is considered that necessary research activities as well as lobbying activities have sufficiently done by the Project. For these reasons, the Project should continue lobbying activities and complete the *in vivo* evaluation using marmoset and other necessary experiments by the end of the project period and even after.

On the other hand, as common issues not only for dengue but also influenza and botulinum researches, the Project should set experimental conditions by taking practical clinical application of human MAb and/or novel compound(s) into consideration for better quality of data. As for the medical treatment of influenza, four (4) antivirals are currently available as prescribed drugs, which should be administrated within 48 hours after onset. In contrast to this, preliminary data suggested that human MAb for influenza showed a certain efficacy after 72 hours of onset in animal testing. It is, therefore, implied that clinical application of the MAb will essentially be for severe cases that is refractory to existing antivirals, and the Project should take this envisaged usage of the MAb into consideration when the Project sets experimental conditions of animal testing hereafter. Meanwhile, as was pointed out at the Mid-term Review, human MAb is essentially costly; and therefore, conditions of clinical application of human MAb should be carefully discussed under the assumption that the MAb

are mainly used at dengue-endemic areas of developing countries. Along with this, the Project should conduct animal testing with these points in mind. On the other hand, the Project has been working on the establishment of mass production system of human MAb using plant biotechnology in order to reduce production costs within the framework of the Project. Since these research subjects are still at the initial phase, the Project should continue their efforts to establish the mass production system by the end of and even after the project period.

- 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 institute 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 institutes to receive technical and financial support by any means.

On the other hand, as was described hereinbefore, Thai researchers has acquired a lot of knowledge, technologies and even experiences to the extent possible; nonetheless, especially for young researchers, are required to gain applied skills on top of the basic skills acquired through the Project. It will be recognized as one of the future challenge how to develop some sort of mechanism to nurture researchers at each Thai research institutes after the end of the project period.

## 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.

The Project had applied several human MAb prepared in the Project for PCT-compliant international patent fillings, and nobody claimed intellectual property rights for them other than implementing institutes of the Project as of the time of the Terminal Evaluation. The intellectual property rights are stipulated in the Collaborative Research Agreement (CRA) signed between eligible research institutes. And also, patent applications were appropriately conducted in line with the Collaborative Research Agreement (CRA).

## 3) Other Positive Impacts

- ① Development of a rapid diagnostic testing kit for novel influenza (H1N1 pandemic)

A rapid diagnostic testing kit for novel influenza (Alflesa H1N1 kit<sup>®</sup>) using a human MAb prepared by the Project on the basis of the immunochromatographic technology was developed in collaboration with a Japanese pharmaceutical and diagnostics manufacture, namely “*Alfresa Pharma Co., Ltd.*”. Consequently, the kit was commercialized by the manufacturer as a in vitro diagnostic device on April 2010.

- ② Future development of rapid diagnostic test kit and vaccine for dengue viral infection under the collaboration with Mahidol-Osaka Center for Infectious Diseases

As a collaborative research between MOCID and a Japanese enterprise, a rapid diagnostic

Open  
?

testing kit for dengue viral infection was developed using a MAb with neutralizing activity on the basis of the immunochromatographic technology, and being tested for its sensitivity and specificity as of the time of the Terminal Evaluation. There are rapid diagnostics for dengue virus; but sensitivity and specificity of the kit that detect non-structural protein-1 (NS-1), in comparison with the kit using human MAb from the Project on the basis of immunochromatographic technology.

In addition to this, RIMD-OU, in collaboration with FTM-MU, has started their effort to develop a vaccine preparation for dengue fever using human MAb with strong neutralization activity obtained by the Project.

③ 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 essentially 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. 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.

The Project has been working on developing novel experimental system for evaluation using adult mice (Interferon-alpha/-beta/-gamma receptor-knockout mouse), the developing work is nearly completed as of the time of the Terminal Evaluation. RIMD-OU has just started efficacy and safety evaluations using the novel system; however, it is strongly desired that the Project should add final touches to establish the system by the end of the project period.

④ 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. It is with noting that many students have been involved in the project research activities at MY; actually, each student had obtained Ph.D. and MSc degrees, respectively, by using research outcomes from the Project as of the time of the Terminal Evaluation.

⑤ Utilization of acquired technologies for other purposes

Several case examples of utilization of acquired technologies for other purposes such as alternative research or diagnostic services; as an example, the anaerobic laboratory at NIH is utilizing the sequencing technology to diagnostic services of other anaerobic, which hadn't been able to diagnose before the commencement of the Project.

4) Other Negative Impact

No negative impact attributed to the implementation of the Project was observed as of the time of the Terminal Evaluation.

NIMC  
7

## 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 Terminal Evaluation.**

### 1) Political and Institutional Aspects

As was 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 continued even after the end of the Project. Especially for the development of MAb with neutralizing activity against botulinum toxins, political importance is highly suggested for the preparedness of the MAb from the perspective of biological terrorism. Japanese side has already had an opportunity to explain the research outcomes regarding the development of MAb with neutralizing activity against botulinum toxins to the Health, Labour and Welfare Ministry in Japan. It is desired that lobbying activities will be continued for political support from the Government.

### 2) Financial Aspects

As was described at the “*4.4. Impact*” section, the Project should prepare necessary and sufficient data regarding its efficacy and safety for future implementation of pre-clinical trials. With regard to the development of human MAb with anti-dengue activities, essential animal testing using marmoset will be finished by the end of the project period; however, it can be necessary to conduct additional and/or supportive data to enhance the quality of data set. As for other research subjects of the Project such as influenza research, botulinum research, and research for novel bioactive compounds, both Thai and Japanese research institutes have started their efforts to acquire external funding resources so that they can continue those researches even after the project period; but, it is desired that the efforts will be reinforced after the Terminal Evaluation.

### 3) Technical Aspects

On the other hand, a lot of new technologies regarding preparation of human MAb and screening of novel bioactive compounds have been transferred through the implementation of the Project. Moreover, sufficient amount of equipment for research activities had 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 themselves. Though such capacity building can't be obtained immediately, Thai and Japanese research institutes have a long history of collaborative research and friendship, and thus, it is expected that collaborative research and/or technology exchanges will be continued to some extent.

On the other hand, one Japanese coordinator has been stationed at a Thai research institute as a JICA expert, and liaison and coordination work has been done in concert with Thai coordinators. As a result, the Project has been managed smoothly as of the time of the Terminal Evaluation. Therefore, it is desired that the Thai and Japanese sides should discuss about a practical operation of the collaborative researches to maintain smooth liaison and coordination of the institutes involved.

### 4) Comprehensive Sustainability

For aforementioned reasons, securing the comprehensive sustainability within the period of the Project would be anticipated to some extent as of the time of the Terminal Evaluation.



#### 4.6 Conclusion

As a conclusion, the Project Purpose will be achieved by the end of Project period. It's because there are some difference in achievements in each research group; however, it is clear that the preparation of human MAb against dengue hemorrhagic fever, which stated as a major indicator for Project Purpose, has a greater achievement than expected. Moreover, it is obvious that the Project contributed to the development of the capabilities of researchers and current research bodies in Thailand.

In addition, not only the preparation of human MAb against influenza and botulism, but also the exploring of novel bioactive compounds against dengue virus from Thai natural microorganisms, including plant-, soil- and insect-derived bacteria has accomplished certain results such as patent applications on some research achievements and publication of research papers to international scientific journals.

On the other hand, it is essential for the Project to continue to conduct some necessary experiments and conduct promotional activities to public and private sectors for pre-clinical trials by pharmaceutical enterprises in the future. Besides the Project should start some discussions about the implementation structure of Thai and Japanese research institutes after the project period as well as securing budget for subsequent researches.

## CHAPTER 5 RECOMMENDATIONS

1. The Project should complete the efficacy and safety testing using marmoset for remaining two out of three candidates of human MAb with neutralizing activity against dengue virus in Japan by the end of the Project period.
2. The Project should add final touches to establish the dengue experimental system for the evaluation using adult mice (Interferon-alpha/-beta/-gamma receptor-knockout mouse) by the end of the project period in order not only to reduce the experimental cost but also to acquire the quality data.
3. Not only in dengue but also influenza and botulinum researches, the Project should set experimental conditions by taking practical clinical application of human MAb and/or novel compound(s) into consideration for better quality of data.
4. The Project should continue to make efforts to establish the mass production system of human MAb against dengue virus using plant biotechnology during and even after the Project period in order to reduce its production costs.
5. The Project should make much more effort to make available the opportunities for many researchers to get some knowledge from the participants who had training in Japan.
6. Since most of the instruments possess high functional versatility, Thai researchers, especially for young researchers, should continue to study and work on research activities with enthusiasm so that they can proceed toward more advanced researches and/or applied researches from the view point of better technical sustainability.

## Project Design Matrix (PDM) version 3

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

Date: January 27, 2012

Target Area: Kingdom of Thailand

Project Duration: 4 years from July 15, 2009

Target group: Researchers: 45 personnel

**【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
<b>Project Purpose</b> 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.
<b>Outputs</b>			
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-, soil- 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.	(1)Experts' project records (2)Working group meeting records (3)Monthly progress reports	
3 The system on research 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	
<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>	<p>Trained counterparts do not leave their position so as to affect the outputs of the Project.</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.

7  
Nipe

<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. Identify new compounds by comparing extracts from Thai natural microorganisms, including plant-, soil- and insect-derived bacteria, with existing database.</p>			Pre-Conditions
<p>2-2. Screen the candidates of known and novel bioactive compounds with anti-dengue activity.</p>			The approval is obtained by the ethical committee for the researches including the preparation of human MAb from patients' samples.
<p>2-3. Purify and determine the structure of the compounds with anti-dengue activity.</p>			
<p>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>			
<p>3 The system on research 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>			

## 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.

MPK  
7

Schedule for Terminal Evaluation for "the Project for Research and Development of Therapeutic Products against Infectious Diseases, especially Dengue Virus Infection"

Date	Day	Time	Dr. Fukuda (Leader)	Mr. Abe (Cooperation Planning)	Dr. Inoue (Evaluation Analysis)	JST Prof. Kurata	JST Dr. Hatsu	Venue			
February 10, 2013	SUN	AM			NRT (10:50)~BKK (16:05) [NH953]						
		PM									
February 11, 2013	MON	AM			Meeting with Project Coordinator and JICA representative			JICA Thailand office			
		PM			Interview to Thai researchers			NIH, Mahidol Univ.			
February 12, 2013	TUE	AM			Interview to Thai researchers			NIH, Mahidol Univ.			
		PM			Interview to Thai researchers			NIH, Mahidol Univ.			
February 13, 2013	WED	AM			Interview to Thai researchers			NIH, Mahidol Univ.			
		PM			Interview to Thai researchers			NIH, Mahidol Univ.			
February 14, 2013	THU	AM			Interview to JICA Experts			NIH, Mahidol Univ.			
		PM			Interview to JICA Experts			NIH, Mahidol Univ.			
February 15, 2013	FRI	AM			Interview to JICA Experts			NIH, Mahidol Univ.			
		PM			Drafting an Evaluation Report			NIH, Mahidol Univ.			
February 16, 2013	SAT	AM			NRT (10:50)~ BKK (16:05) [NH953]			Drafting an Evaluation Report		NRT (10:50)~ BKK (16:05) [NH953]	
		19:00			Meeting among the team members			Meeting among the team members		Hotel	
February 17, 2013	SUN	AM	Meeting among the mission members			HND (00:30)~ BKK (06:00) [NH173]	Meeting among the mission members	Hotel			
		PM	Interview to the JICA Experts (Presentation by each research group)					Hotel			
February 18, 2013	MON	AM	Scientific Meeting					Hotel			
		PM	Scientific Meeting					Hotel			
		PM	Discussion for drafting an Evaluation Report among the mission members					Hotel			

M/plan

7

February 19, 2013	TUE	AM	Observation of Project Lab			NIH
		PM	Interview to each research group (Thai researchers only)			NIH
		PM	Interview to each research group (Thai researchers only)	BKK (22:40) –	Discussion for drafting an Evaluation Report among the mission members	Mahidol Univ.
February 20, 2013	WED	AM	Discussion for Evaluation Report draft among the team members	HND (06:30) [NH174]	Discussion for Evaluation Report draft among the team members	Mahidol Univ.
		PM	Discussion for Evaluation Report draft with Thai side		Discussion for Evaluation Report draft with Thai side	NIH
		PM	Revision of Evaluation Report draft		Revision of Evaluation Report draft	Hotel
February 21, 2013	THU	AM	Discussion for final draft of Evaluation Report among the team members		Discussion for final draft of Evaluation Report among the team members	Hotel
		PM	Discussion for final draft of Evaluation Report with Thai side		Discussion for final draft of Evaluation Report with Thai side	NIH
		PM	Revision of final draft of Evaluation Report		Revision of final draft of Evaluation Report	Hotel
February 22, 2013	FRI	AM	JCC and Singing of MM		JCC and Singing of MM	NIH
		PM	Report to JICA Thailand office		Report to JICA Thailand office	JICA Thailand office
		PM	BKK (22:40) –		BKK (22:40) –	
February 23, 2013	SAT	AM	NHD (06:30) [NH174]		NHD (06:30) [NH174]	
		PM				

*MPC*



[Verification of Implementation Process]

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-, soil 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)	Document Review
	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

# Annex 3-1

【Verification of Implementation Process】

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
	Countermeasures to the recommendations at Mid-term Review	How the Project took countermeasures to the recommendations from the Mid-term Review Team.		Countermeasures taken by the Project	① Project reports ② Views of related players	① Document review ② Questionnaire ③ Interview
		What kinds of influence and/or changes were observed on the project activities after the countermeasures were taken by the Project.		Influences and/or changes as the results from the countermeasures	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

Niphen

7

## 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				
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	Related policies in Thailand	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	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 accomplishments	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

N/m

# 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				
	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 RCC-ERI and/or MOCID 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
			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 botulinum 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.		Related policies in Thailand	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.		Related policies in Thailand	① MOPH ② JICA Experts, C/P ③ Views of related players	① Document review ② Questionnaire ③ Interview

Nipha

7

## 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 the budget for continuation of research activities for each research subject will be secured after the end of the project period.		Efforts taken by the Project for acquisition of research budget	① JICA Experts, C/P ② 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.		Related policies in Thailand	① MOPH ② JICA Experts, C/P ③ Views of related players	① Document review ② Questionnaire ③ Interview
		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
			Whether technical assistances and/or follow-up of research activities toward preclinical trials are discussed in each research subject.		Results of discussions	① Project reports ② JICA Experts	① Questionnaires ② Interview
		Contributing and inhibitory factors	Whether technological development for cost-reduction of antibody drugs		Progress of the technological development	① Project reports ② JICA Experts	① 質問票 Questionnaires ② インタビュー Interview
			Whether technological development for evaluation system of neutralization activity using adult mice		Progress of the technological development	① Project reports ② JICA Experts	① Questionnaires 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

Nipha

7

## Persons Interviewed

1. **Department of Medical Sciences (DMSc)**  
 Dr. Niphon Popattanachai Director General  
 Mr. Tetsuo Yamashita Project Coordinator (JICA Expert)
2. **National Institute of Health (NIH)**  
 Dr. Somchai Sangkitporn Director  
 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)  
 Dr. Waridtha Sa-nguanruang Veterinarian  
 Ms. Atchareeya A-neugoonpipat Medical Technologist (Senior Professional Level)  
 Ms. Pattarin Prawatsilpa Medical Scientist (Professional Level)  
 Ms. Narawan Panngam Medical Scientist  
 Ms. Pranee Makouohk Medical Scientist  
 Mr. Pattara Wongjaroen Medical Scientist  
 Ms. Pojaporn Pinrod Secretary
3. **Medical Biotechnology Center (MBC)**  
 Dr. Panadda Dhepakson Director  
 Ms. Naphatsawan Boonsathorn Medical Technologist (Senior Professional Level)  
 Mr. Apichai Prachasuphap Medical Scientist  
 Ms. Smolrat 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  
 Dr. Chayanee Sethapramote Research Assistant
5. **Faculty of Science, Mahidol University (FS-MU)**  
 Dr. Watanalai Panbangred Professor  
 Ms. Ousana Ongcharoenwut Researcher
6. **Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University (RIMD-OU)**  
 Dr. Kazuyoshi Ikuta Professor  
 Dr. Yukako Fujinaga Specially Appointed Professor  
 Dr. Akeshi Kurosu Assistant Professor  
 Dr. Tadahihiro Sasaki 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. **Embassy of Japan**  
 Mr. Yoshihiko Ishikawa First Secretary
9. **Thailand Office, Japan International Cooperation Agency (JICA)**  
 Mr. Kazuhiro Yoneda Chief Representative  
 Mr. Yasumitsu Kinoshita Senior Representative  
 Mr. Daisuke Iijima Representative  
 Ms. Somsri Sukumpantanasan Senior Program Officer

Nipha  
7

## Research Contents and Personnel Allocation

As of February 22<sup>nd</sup>, 2013

Research Subject		Thai side		Research Content	Japanese side
Human Monoclonal Antibodies (MBA)	Dengue	DMSc(NIH)	☆Surapee Anantapreecha † Atchareeya A-neugoonpipat Pranee Maekmohk	Clinical sample	Kazunori Oishi(NIID) Takeshi Kurosu(RIMD)
			† Aree Thattiyaphong Pattarin Prawatsilpa Sasithon Khangrang Wunsatip Nispa	Human MAb preparation	Kazuyoshi Ikuta(RIMD) Kenichiro Ono(MBL) Takeshi Kurosu(RIMD) Tadahiro Sasaki(RIMD)
			† Surapee Anantapreecha Atchareeya A-neugoonpipat Narawan Punngam Pattara Wongjaroen	Evaluation of effectiveness by in vitro models	Kazuyoshi Ikuta(RIMD) Takeshi Kurosu(RIMD) Tadahiro Sasaki(RIMD) Azusa Asai(RIMD)
			† Navakanit Sachanonta Waridtha Sa-nguanruang Somchai Sa-ing-kaew	Evaluation of effectiveness and safety by in vivo models	Kazuyoshi Ikuta(RIMD) Kazunori Oishi(NIID) Takeshi Kurosu(RIMD) Azusa Asai(RIMD)
			† Panadda Dhepakson Apichai Prachasuphap Porntip Chuapeng	Human MAb gene cloning	Kazuhito Fujiyama(ICB) Ryo Misaki(ICB)
			† Panadda Dhepakson Apichai Prachasuphap Duangrat Julaksorn Anicha Leuungchaichaweng	Human MAb gene expression	Kazuyoshi Ikuta(RIMD) Kazuhito Fujiyama(ICB) Ryo Misaki(ICB)
		Mahidol University (Tropical Medicine)	☆Pongrama Ramasoota Pannamthip Pitaksajkul Surachet Benjathummarak	Human MAb gene cloning	Kazuhito Fujiyama(ICB) Ryo Misaki(ICB)
			Pongrama Ramasoota Pannamthip Pitaksajkul	Human MAb gene expression	Kazuyoshi Ikuta(RIMD) Kazuhito Fujiyama(ICB) Ryo Misaki(ICB)
			† Kriengsak Limkittikul Weerapong Phumratana Teera Kusolsuk	Clinical sample	Kazunori Oishi(NIID) Takeshi Kurosu(RIMD)
			† Pornsawan Luergwuttiwong Chayanee Setthapramote	Human MAb preparation	Kazuyoshi Ikuta(RIMD) Kenichiro Ono(MBL)

7  
Nipk



			Chonlatip Pipattanaboon		Takeshi Kurosu(RIMD) Tadahiro Sasaki(RIMD)
Research Contents and Personnel Allocation				As of 30 <sup>th</sup> January 2013	
Research Subject	Thai side		Research Content		Japanese side
Human Monoclonal Antibodies (MBA)	Dengue	Mahidol University (Tropical Medicine)	† Pornsawan Luergwuttiwong Sujitra Keadsanti Chayanee Setthapramote	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(NIID) Takeshi Kurosu(RIMD) Azusa Asai(RIMD)
	Influenza	DMSc (MBC,NIH)	☆Naphatsawan Boonsathorn Malinee Chittaganpitch	Clinical sample	Kazuyoshi Ikuta(RIMD) Takaaki Nakaya(KPUM)
			† Naphatsawan Boonsathorn Sumolrat Panthong	Human MAb preparation	Kazuyoshi Ikuta(RIMD) Takaaki Nakaya(KPUM) Kenichiro Ono(MBL) Tadahiro Sasaki(RIMD)
			† Naphatsawan Boonsathorn Malinee Chittaganpitch Sumolrat Panthong	Evaluation of effectiveness by in vitro models	Kazuyoshi Ikuta(RIMD) Takaaki Nakaya(KPUM) Tadahiro Sasaki(RIMD)
			† Naphatsawan Boonsathorn Navakanit Sachanonta Sumolrat Panthong Waridtha Sa-nguanruang Somchai Sa-ing-kaew Sarawut Kokusunan	Evaluation of effectiveness and safety by in vivo models	Takaaki Nakaya(RIMD) Kazunori Oishi(NIID)
			† Panadda Dhepaksorn Apichai Prachasuphap Naphatsawan Boonsathorn Sumolrat Panthong	Human MAb gene cloning	Kazuhito Fujiyama(ICB) Ryo Misaki(ICB)
			† Panadda Dhepaksorn Apichai Prachasuphap Naphatsawan Boonsathorn Sumolrat Panthong	Human MAb gene expression	Takaaki Nakaya(KPUM) Kazuhito 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)

## Research Contents and Personnel Allocation

As of 30<sup>th</sup> January 2013

Research Subject		Thai side		Research Content	Japanese side
Human Monoclonal Antibodies (MBA)	(Botulinum Toxin)	DMSc(NIH)	† Piyada Wangrungsarb	(Human MAb preparation)	Yasuhiko Horiguchi(RIMD) Yukako Fujinaga(RIMD) Kenichiro Ono(MBL) Tadahiro Sasaki(RIMD)
			† Piyada Wangrungsarb Chutima Jittaprasatsin	(Evaluation of effectiveness by in vitro models)	Yasuhiko Horiguchi(RIMD) Yukako Fujinaga(RIMD) Tadahiro Sasaki(RIMD)
			† Navakanit Sachanonta Piyada Wangrungsarb Waridtha Sa-nguanruang Somchai Sa-ing-kaew Karun Suthivarakon	(Evaluation of effectiveness and safety by in vivo models)	Yasuhiko Horiguchi(RIMD) Yukako Fujinaga(RIMD)
			† Panadda Dhepaksorn Piyada Wangrungsarb Apichai Prachasuphap Porntip Chuapeng	(Human MAb gene cloning)	Kazuhito Fujiyama(ICB) Ryo Misaki(ICB)
			† Panadda Dhepaksorn Piyada Wangrungsarb Apichai Prachasuphap Duangrat Julaksorn Anicha Leungchaichaweng	(Human MAb gene expression)	Yasuhiko Horiguchi(RIMD) Yukako Fujinaga(RIMD) Kazuhito Fujiyama(ICB) Ryo Misaki(ICB)
New compound	Dengue	Mahidol University (Science)	☆ Watanalai Panbangred Ousana Boonlucksanawong 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-neugoonpipat Narawan Punngam	Evaluation of effectiveness by in vitro models	Kazuyoshi Ikuta(RIMD) Tadahiro Sasaki(RIMD) Takeshi Kurosu(RIMD)
			† Navakanit Sachanonta Surapee Anantapreecha Atchareeya A-neugoonpipat Waridtha Sa-nguanruang Somchai Sa-ing-kaew Narawan Punngam	Evaluation of effectiveness and safety by in vivo models	Kazuyoshi Ikuta(RIMD) Kazunori Oishi(NIID) 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.

## Dispatch of Japanese Experts

As of February 22<sup>nd</sup>, 2013

JFY2009					
No	Name	Organization	Position	Field	Duration
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	Kazuhiro 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 Sasaki	Osaka University	Researcher	Viral experiments	2009.12.1-2009.12.9
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	Kazuhiro 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
JFY 2010					
No	Name	Organization	Position	Field	Duration
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	Kazuhiro 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

Nippon

7

## Dispatch of Japanese Experts

10	Kazuyoshi Ikuta	Osaka University	Professor	Chief Advisor	2010.7.27-2010.8.4
11	Yohei 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
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
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	Takuya 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
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	Kazuhiro 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

Nippon

## Dispatch of Japanese Experts

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
JFY2011					
No	Name	Organization	Position	Field	Duration
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
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
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
34	Kazuyoshi Ikuta	Osaka University	Professor	Chief Advisor	2012.1.19-2012.1.28

Nippon

7

## Dispatch of Japanese Experts

35	Takeshi Kurosu	Osaka University	Assistant Professor	Viral experiments	2012.1.19-2012.1.26
36	Tadahiro Sasaki	Osaka University	S.A Assistant Professor	Viral experiments	2012.1.15-2012.1.26
37	Mayo Yasugi	Osaka University	S.A Assistant Professor	Viral experiments	2012.1.20-2012.1.26
38	Yukako Fujinaga	Osaka University	S.A Professor	Microorganisms experiments	2012.1.20-2012.1.26
39	Kazunori Oishi	Osaka University	S.A Professor	Microorganisms experiments	2012.1.23-2012.1.24
40	Takuya Nihira	Osaka University	Professor	Identification of novel compounds	2012.1.20-2012.1.26
41	Kazuhiro Fujiyama	Osaka University	Professor	Cell manipulation technique	2012.1.21-2012.1.26
42	Ryo Misaki	Osaka University	Assistant Professor	Viral experiments	2012.1.22-2012.1.25
43	Masatoshi Momota	Medical and Biological Laboratories Ltd.	Researcher	Gene manipulation technique	2012.1.20-2012.1.26
44	Kenichiro Ono	Medical and Biological Laboratories Ltd.	Researcher	Cell manipulation technique	2012.1.20-2012.1.26
45	Norihito Kawashita	Osaka University	Assistant Professor	Viral experiments	2012.1.20-2012.1.26
46	Akifumi Yamashita	Tohoku University	Assistant Professor	Viral experiments	2012.1.20-2012.1.26
47	Kazuyoshi Ikuta	Osaka University	Professor	Chief Advisor	2012.2.28-2012.3.3
48	Takeshi Kurosu	Osaka University	Assistant Professor	Viral experiments	2012.2.28-2012.3.3
49	Tadahiro Sasaki	Osaka University	S.A Assistant Professor	Viral experiments	2012.2.28-2012.3.3
JFY2012					
No	Name	Organization	Position	Field	Duration
1	Kazuyoshi Ikuta	Osaka University	Professor	Chief Advisor	2012.4.22-2012.4.25
2	Takeshi Kurosu	Osaka University	Assistant Professor	Viral experiments	2012.4.22-2012.4.25
3	Tadahiro Sasaki	Osaka University	S.A Assistant Professor	Viral experiments	2012.4.22-2012.4.25
4	Kazuyoshi Ikuta	Osaka University	Professor	Chief Advisor	2012.5.10-2012.5.17
5	Tadahiro Sasaki	Osaka University	S.A Assistant Professor	Viral experiments	2012.5.15-2012.5.23
6	Kazuyoshi Ikuta	Osaka University	Professor	Chief Advisor	2012.7.17-2012.7.21
7	Tadahiro Sasaki	Osaka University	S.A Assistant Professor	Viral experiments	2012.7.16-2012.7.21
8	Takeshi Kurosu	Osaka University	Assistant Professor	Viral experiments	2012.7.17-2012.7.19
9	Azusa Asai	Osaka University	S.A Assistant Professor	Viral experiments	2012.7.17-2012.7.21
10	Yuta Kanai	Osaka University	Designated Researcher	Viral experiments	2012.7.16-2012.7.20
11	Mitsuhiro Nishimura	Osaka University	Designated Researcher	Viral experiments	2012.7.16-2012.7.20
12	Yukako Fujinaga	Osaka University	S.A Professor	Microorganisms experiments	2012.7.17-2012.7.20
13	Norihito Kawashita	Osaka University	Assistant Professor	Viral experiments	2012.7.17-2012.7.20
14	Akifumi Yamashita	Osaka University	Designated Researcher	Viral experiments	2012.7.17-2012.7.21
15	Ryo Misaki	Osaka University	Assistant Professor	Cell manipulation technique	2012.7.16-2012.7.21
16	Kenichiro Ono	Medical and Biological Laboratories Ltd.	Researcher	Cell manipulation technique	2012.7.17-2012.7.20

Nipen

7

**Dispatch of Japanese Experts**

17	Masatoshi Momota	Medical and Biological Laboratories Ltd.	Researcher	Gene manipulation technique	2012.7.17-2012.7.20
18	Kazuyoshi Ikuta	Osaka University	Professor	Chief Advisor	2012.8.16-2012.8.19
19	Takeshi Kurosu	Osaka University	Assistant Professor	Viral experiments	2012.8.15-2012.8.19
20	Tadahiro Sasaki	Osaka University	S.A Assistant Professor	Viral experiments	2012.8.15-2012.8.19
21	Tadahiro Sasaki	Osaka University	S.A Assistant Professor	Viral experiments	2012.9.2-2012.9.5
22	Kazuyoshi Ikuta	Osaka University	Professor	Chief Advisor	2012.9.21-2012.9.27
23	Takeshi Kurosu	Osaka University	Assistant Professor	Viral experiments	2012.9.24-2012.9.27
24	Tadahiro Sasaki	Osaka University	S.A Assistant Professor	Viral experiments	2012.9.24-2012.9.28
25	Kazuhito Fujiyama	Osaka University	Professor	Cell manipulation technique	2012.11.12-2012.11.15
26	Tadahiro Sasaki	Osaka University	S.A Assistant Professor	Viral experiments	2012.11.15-2012.11.17
27	Takuya Nihira	Osaka University	Professor	Identification of novel compounds	2012.11.19-2012.11.25
28	Kazuhito Fujiyama	Osaka University	Professor	Cell manipulation technique	2012.12.5-2012.12.9
29	Kazuyoshi Ikuta	Osaka University	Professor	Chief Advisor	2012.12.10-2012.12.15
30	Takeshi Kurosu	Osaka University	Assistant Professor	Viral experiments	2012.12.10-2012.12.13
31	Tadahiro Sasaki	Osaka University	S.A Assistant Professor	Viral experiments	2012.12.10-2012.12.15
32	Kazuyoshi Ikuta	Osaka University	Professor	Chief Advisor	2013.1.30-2013.2.2

Nipha

7

## Counterpart training in Japan JFY2009

Name	Organization Position	Training Agency	Training Subject	Training Period	Outline of Training
Pornsawan Leaungwong	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 Jittmittraphap	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	Osaka University Research Institute for Microbial Diseases(RIMD)	Human monoclonal antibodies (MAb) preparation	2010.2.22 - 2010.3.13	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.

Nipha  
7



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 Infectious 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 prouction 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				

Nipha  
7

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 Pitaksajakul	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 - 2012.3.31	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 Leaungwong	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	1)A large-scale culture of hybridoma clones producing human monoclonal antibodies specific to dengue and influenza virus 2)Purification of immunoglobulin from the culture supernatant by affinity column chromatography of protein G.
Sumolrat Panthong	DMSc Medical Scientist				

## Counterpart training in Japan JFY2012

Name	Organization Position	Training Agency	Training Subject	Training Period	Outline of Training
Narawan Punngam	DMSc Medical Scientist	Osaka U. Research Institute for Microbial Diseases Prof.Ikuta	Evaluation of human monoclonal antibodies1	2012.5.28 - 2012.6.27	To select the final best candidates for therapeutic products against dengue infection, we need to evaluate the antibodies from NIH and TMMU fairly and impartially. Therefore, counterparts from both institutes participate in this training with their hybridoma cells and antibodies, and perform the evaluation of the antibodies under same condition.
Aree Thattiyaphong	DMSc Medical Technologist Professional level				
Pornsawan Leaungwong	Faculty of Tropical Medicine Lecturer	Osaka U. Research Institute for Microbial Diseases Prof.Ikuta	Evaluation of human monoclonal antibodies2	2012.6.17 - 2012.6.22	To select the final best candidates for therapeutic products against dengue infection, we need to evaluate the antibodies from NIH and TMMU fairly and impartially. Therefore, counterparts from both institutes participate in this training with their hybridoma cells and antibodies, and perform the evaluation of the antibodies under same condition.

Mph  
7

Annex 5-3

Ousana Boonlucksanawong	Faculty of Science Mahidol U. Researcher	Osaka U. International Center for Biotechnology Prof.Nihira	Purification and characterization of natural bioactive compounds	2012.9.2 - 2012.9.29	1) Purification principle of natural bioactive compounds 2) HPLC 3) Structure elucidation based on NMR, MS and UV-Vis data
Pranee Makmohk	DMSc Medical Scientist	Osaka U. Research Institute for Microbial Diseases Dr.Kurosu	HMAb Characterization	2013.1.7 - 2013.2.1	To analyze and characterize antibodies. It includes identification of target proteins and neutralizing activity, and also interaction with various strains of viruses.
Sasithon Khangrang	DMSc Medical Scientist	Osaka U. Research Institute for Microbial Diseases Dr.Kurosu s	Animal Model Development	2013.1.7 - 2013.2.1	To analyze and characterize the effect of virus and antibodies using mice.
Waridtha Sa-nguanruang	DMSc Veterinarian				

MPK

Annex 5-4

## The List of Provided Equipment

No.	JFY	Item	Qty	Specification	Model	Location	Frequency in use	Condition	Remarks
1	2009	Elisa microplate reader	1	Automated microplate reader capable of reading all 96 well microplates	Bio-Tek / EL808IU	DMSc	D	A	Malinee
2	2009	Inverted microscope	1	Inverted microscope with camera set	NIKON TS-100F	DMSc	B	A	Malinee
3	2009	Roller Machine	1	System 2/10EH electric rocker base	GE Healthcare System 2/10 EH	DMSc	D	A	Naphatsawan
4	2009	Incubator	4	Chamber Volume: 170 Litres	New Brunswick, Galaxy 170R	DMSc	A	A	Surapee (2) Aree (1) Naphatsawan(1)
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	A (24 hrs, 7days a week)	A	as attached file/Navakarnit
6	2009	Freezer	1	Temperature Range: -50°C to -86°C, Capacity: 28cu.ft.	Thermo ,900 Series Single Door Uplights, Model:	DMSc	A	A	Naphatsawan
7	2009	Freezer	1	Temperature Range: -50°C to -80°C, Capacity: 25.7cu.ft.	SANYO, MDF-U73V	DMSc	A	A	Surapee
8	2009	Liquid Nitrogen Tank	8	Capacity: 3liters, Static holding time: 27days	Taylor-Wharton Cryogenics, Model XTL3	DMSc	B	A	Surapee
9	2009	ELISA Washer	4	All 96-well plates, 1 x 8 strips (8-channel)	BIOTEK Instrument, inc. Bio-Tek/ ELx50/8	DMSc	A (D)	A	Malinee(1-D BSL-3) Naphatsawan(1) Aree (2)
10	2009	Liquid Nitrogen Tank	2	Capacity: 50liters, Static holding time: 102days	CHART(MVE) LAB50	DMSc	D	A	Aree (1) Naphatsawan(1)
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	C	A	Aree
12	2009	Laminar Flow	3	Space: 1270 x 560 x 670mm	ESCO 2ESC-AC2-4S1	CEAR Trop-Med Mahidol U.	A	A	Qty 2→3, R/D Amendmen t 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+ cooling to 60°C	Infors (Switzerland), Ecotron refrigerated incubator shaker	CEAR Trop-Med Mahidol U.	A	A	
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:165-2660	CEAR Trop-Med Mahidol U.	B	A	
15	2009	CO2 incubator	4	Incubator Volume: 6.12 cu.ft. (170 L)	SHEL LAB(USA) Model 3517	CEAR Trop-Med Mahidol U.	A	A	
16	2009	Inverted Microscope	1	Trinocular Inverted Microscope with Digital camera	OLYMPUS Model:CKX41	CEAR Trop-Med Mahidol U.	A	A	
17	2009	ELISA Washing machine	1	Anthos, Fluido 96 W2 Microplate washer	Biochrom Ltd. (UK) Fluido 2	CEAR Trop-Med Mahidol U.	C	A	
18	2009	ELISA Reader machine	1	Data system with printer	HVD Austria Octavus 8000	CEAR Trop-Med Mahidol U.	C	A	
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	CEAR Trop-Med Mahidol U.	B	A	
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 I-14	CEAR Trop-Med Mahidol U.	A	A	
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	CEAR Trop-Med Mahidol U.	B	A	
22	2009	PCR(Gradient)	1	Sample capacity: 96 wells	Bio-Rad(USA) PCR C1000 Thermal Cycler	CEAR Trop-Med Mahidol U.	A	A	
23	2009	Real-Time PCR	1	96-wellw sample block format	Bio-Rad(USA) CFX 96 real-time PCR Detection	CEAR Trop-Med Mahidol U.	A	A	

MPEL

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	CEAR Trop-Med Mahidol U.	A	A	
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	CEAR Trop-Med Mahidol U.	A	A	
26	2009	Deep Freezer	1	Capacities: 519 Liters(18.3 Cu.ft.) Temperature Control Range: -50°C to -86°C	SANYO MDF-U53V	CEAR Trop-Med Mahidol U.	A	A	
27	2009	Refrigerator	3	Capacities: refrigerator 363Liters with 162 Liter Freezer	SANYO SR-F819	CEAR Trop-Med Mahidol U.	A	A	
28	2009	Liquid nitrogen tank	1	Capacity: 34 L, Static Holding Time : 193 days	Thermo(USA) Bio-Cane 34	CEAR Trop-Med Mahidol U.	A	A	Qty 2→1, R/D Amendmen t 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	CEAR Trop-Med Mahidol U.	B	A	
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	CEAR Trop-Med Mahidol U.	A	A	
31	2009	Analytical balance	1	Analytical balance 4 digits, Internal calibration, Readability: 0.1mg, Weighing capacity: 220 g	SARTORIUS Analytical balances BSA 224S-CW	CEAR Trop-Med Mahidol U.	A	A	
32	2009	PCR cabinet	2	Working Area: 65x50 (WxD)	Augustin Model : PCR-01	CEAR Trop-Med Mahidol U.	B	A	
33	2009	Waterbath sonicator	1	Capacity:22.5L, Frequency : 59 kHz Ultrasonic Power:500W, Heating Power: 650W	KUDOS(China) Ultrasonic Cleaner Model : SK8210HP	CEAR Trop-Med Mahidol U.	C	A	
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	CEAR Trop-Med Mahidol U.	A	A	
35	2009	Hot air oven	1	Chamber Capacity: 150lit.(5.3cu.ft.) Temperature Range: Amb. +5 to 200°C	SANYO MOV-212F	CEAR Trop-Med Mahidol U.	B	A	
36	2009	Autoclave	1	Chamber Volume: 75 lit.	CISA(Italy) Model: 290	CEAR Trop-Med Mahidol U.	A	A	
37	2009	Water bath	2	Waterbath size: 20 Lit. Temperature range: +5°C to +99.99°C	Julabo (Germany) TW-20 Waterbath	CEAR Trop-Med Mahidol U.	A	A	
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)	CEAR Trop-Med Mahidol U.	C	A	
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)	CEAR Trop-Med Mahidol U.	C	A	
40	2009	Mini magnetic stirrer	1	Speed Range: 0-3000 rpm Stirring Volume: up to 2 lit.	HVD Life Science Model: MS-3000	CEAR Trop-Med Mahidol U.	B	A	
41	2009	Hotplate stirrer	1	Temparature range: 100-450 degree Stirring speed: 100-1500 rpm	TORREY PINES USA ECHO Therm HS10	CEAR Trop-Med Mahidol U.	A	A	
42	2009	Platform shaker	1	Platform size: 30 x 30 cm, Speed Control: 0-70 rpm Continuous or max	FinePCR (Korea) Model: CR300	CEAR Trop-Med Mahidol U.	A	A	
43	2009	Block heater	1	Block capacity: 1 ,Temperature range: 30 to 200°C Timer: 0-999 minutes	Wealtec (USA) Model: HB-1	CEAR Trop-Med Mahidol U.	C	A	
44	2009	UV transilluminator	1	Wavelength: 312nm, Filter size: 210 x260 mm Intensity: 9000 µW/cm <sup>2</sup>	Vilber Lourmat Model:ECX-26.MX	CEAR Trop-Med Mahidol U.	B	A	
45	2009	Bunsen burner	3	Flame monitoring, Overtemperature switch, DVGW certification, Button mode (Continuous), Foot switch mode	Integra Biosciences (Switzerland) Model: FIREBOY	CEAR Trop-Med Mahidol U.	A	A	
46	2009	Autopipette P2	5	Volume adjustable : 0.2ul to 2 ul	Gilson (France) Pipetman Neo P2	CEAR Trop-Med Mahidol U.	A	A	
47	2009	Autopipette P10	5	Volume adjustable : 1 ul to 10 ul	Gilson (France) Pipetman Neo P10	CEAR Trop-Med Mahidol U.	A	A	
48	2009	Autopipette P20	10	Volume adjustable : 2 ul to 20 ul	Gilson (France) Pipetman Neo P20	CEAR Trop-Med Mahidol U.	A	A	
49	2009	Autopipette P100	10	Volume adjustable : 10 ul to 100 ul	Gilson (France) Pipetman Neo P100	CEAR Trop-Med Mahidol U.	A	A	
50	2009	Autopipette P200	10	Volume adjustable : 20 ul to 200 ul	Gilson (France) Pipetman Neo P200	CEAR Trop-Med Mahidol U.	A	A	
51	2009	Autopipette P1000	10	Volume adjustable : 100 ul to 1000 ul	Gilson (France) Pipetman Neo P1000	CEAR Trop-Med Mahidol U.	A	A	
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	Olympus, Trinocular Inverted Microscope Model: IX71	CEAR Trop-Med Mahidol U.	B	A	R/D Amendmen t 2010.3.22
53	2009	HPLC	1	Agilent 1200 Chromatography	Agilent 1200 Chromatography	Science Mahidol U.	A	A	Purchased in Japan

Niphan

7

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	IWT, Italy Tunnel Machine Washing System, cat.no. 9LATUN550	DMSc	A (4 hrs per day, 5days a week)	A	as attached file /Navakanit
55	2010	Freezer	1	Capacities: 260 Liters Temperature Range: -25°C (when ambient 32°	Brandt / France UD 2722	DMSc	A: (every day)	A	Piyada
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	A: (every day)	A	Piyada
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	C: (twice/month)	A	Piyada
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	A	A	R/D Amendmen t 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	CEAR Trop-Med Mahidol U.	A	A	
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	WAVE Bioreactor 2/10EH Product code: 28-4115-00	CEAR Trop-Med Mahidol U.	C	A	R/D Amendmen t 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	CEAR Trop-Med Mahidol U.	B	A	R/D Amendmen t 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	CEAR Trop-Med Mahidol U.	C	A	R/D Amendmen t 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	CEAR Trop-Med Mahidol U.	A	A	R/D Amendmen t 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 AKTAprius plus Code No: 11-0013-33	CEAR Trop-Med Mahidol U.	B	A	R/D Amendmen t 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 out rotor	TOMY Digital Biology, Japan Model : LC-230	CEAR Trop-Med Mahidol U.	A	A	R/D Amendmen t 2011.3.31
66	2010	Pharmaceutical Refrigerators	1	Capacity : 590 Liters Temperature range : 2°C to 14°C	SANYO, JAPAN Model : MPR-514	CEAR Trop-Med Mahidol U.	A	A	R/D Amendmen t 2011.3.31
67	2010	Inverted Microscope	2	Trinocular Inverted Microscope with Digital camera and basic software	OLYMPUS Model:CKX41	CEAR Trop-Med Mahidol U.	A	A	R/D Amendmen t 2011.3.31
68	2010	High Speed Refrigerated Centrifuge	1	Maximum speed (rpm) : 16,000 rpm Maximum RCF (x g) : 21,130XG Temp. Control Range : -9 to +35 degree C	TOMY Digital Biology, Japan Model : MX-305	CEAR Trop-Med Mahidol U.	A	A	R/D Amendmen t 2011.3.31
69	2010	Autoclave	1	Chamber Volume: 53 lit.	TOMY Digital Biology, Japan Model : ES-315	CEAR Trop-Med Mahidol U.	A	A	R/D Amendmen t 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	Central Laboratory Trop-Med Mahidol U.	C	A	R/D Amendmen t 2011.3.31
71	2010	Flow Cytometry 4 color with sorter	1	Three flow rates, 60, 120ml/min, and 120, 120ml/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	CEAR Trop-Med Mahidol U.	C	A	Purchased in Japan
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.	B	A	Purchased in Japan
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 fraction	Gilson FC-203	Science Mahidol U.	C	A	Purchased in Japan

Mypa

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 fraction	Gilson FC-204	Science Mahidol U.	C	A	Purchased in Japan
75	2010	Fraction collector	1	High-flow collection valve for accommodating flow rates up to 200 mL/min.	Gilson PrepFC	Science Mahidol U.	C	A	Purchased in Japan
76	2010	Refrigerated incubator shaker	1	Temperature Range: +4°C - +70°C Temp. Control Accuracy: ±0.3°C - 1.0°C	Titec Bioshaker BR-3000LF	Science Mahidol U.	A	A	Purchased in Japan

Frequency in use A: Very often B: Often C: Sometimes D: Very rare

Condition A: Good B: Out of order (Not in good condition) C: Discarded

Amount provided JFY 2009 : 30,365,000 baht (Item No1-No.52)

: 11,300,000 yen (Item No.53)

JFY 2010 : 27,510,000 baht (Item No.54-No.70)

11,970,000 yen (Item No.71)

10,272, 486 yen (Item No.72-76)

Total Amount 190,440,650 yen

Note: Converted by the budget control rate in JICA Thailand office in March JFY2010 (2.70970yen/baht) and in March JFY2011(2.71240yen/baht)

Note: Due to a bidding system in JICA Thailand office, unit price of equipment is unknown.

*Mr. Ph...*



## Overseas Activities Cost

JFY 2009	3,069,489.00 baht ( 8,317,394 yen)	
JFY 2010	3,717,664.68 baht (10,083,737 yen)	
JFY 2011	3,980,772.68 baht (10,563,774 yen)	
<u>JFY 2012</u>	<u>3,257,534.94 baht ( 9,135,105 yen)</u>	
Total	14,025,463.10 baht (38,100,010 yen)	(As of 30 Jan 2013)

Note: Budget rate 2.70970 yen/baht (JICA Thailand office in March 2010)

2.71240 yen/baht (JICA Thailand office in March 2011)

2.65370 yen/baht (JICA Thailand office in March 2012)

2.80430 yen/baht (JICA Thailand office in January 2013)

Niphan

7





