

フィリピン国

フィリピン熱帯医学研究所

フィリピン国  
結核診断アルゴリズム普及促進事業  
業務完了報告書

令和元年 12 月

(2019 年)

独立行政法人

国際協力機構 (JICA)

栄研化学株式会社・ニプロ株式会社

|        |
|--------|
| 民連     |
| JR     |
| 19-160 |

<本報告書の利用についての注意・免責事項>

- 本報告書の内容は、JICA が受託企業に作成を委託し、作成時点で入手した情報に基づくものであり、その後の社会情勢の変化、法律改正等によって本報告書の内容が変わる場合があります。また、掲載した情報・コメントは受託企業の判断によるものが含まれ、一般的な情報・解釈がこのとおりであることを保証するものではありません。本報告書を通じて提供される情報に基づいて何らかの行為をされる場合には、必ずご自身の責任で行ってください。
- 利用者が本報告書を利用したことから生じる損害に関し、JICA 及び提案法人は、いかなる責任も負いかねます。

<Notes and Disclaimers>

- This report is produced by the trust corporation based on the contract with JICA. The contents of this report are based on the information at the time of preparing the report which may differ from current information due to the changes in the situation, changes in laws, etc. In addition, the information and comments posted include subjective judgment of the trust corporation. Please be noted that any actions taken by the users based on the contents of this report shall be done at user's own risk.
- Neither JICA nor the proposed corporation shall be responsible for any loss or damages incurred by use of such information provided in this report.

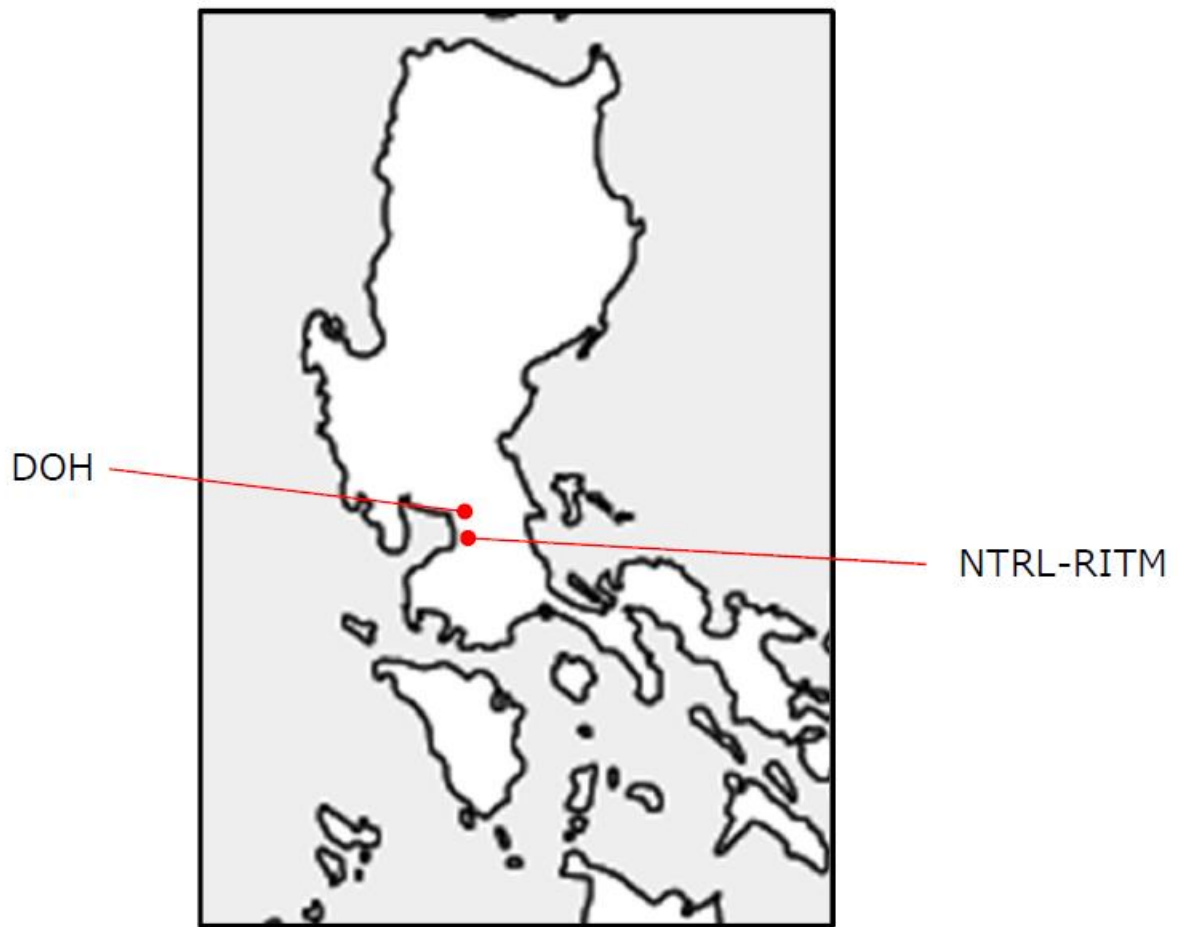
# 目次

|                                     |    |
|-------------------------------------|----|
| 地図                                  | i  |
| 略語表                                 | ii |
| 第1章 要約                              | 3  |
| 1.1. 本事業の背景                         | 3  |
| 1.2. 本事業の普及対象技術                     | 3  |
| 1.3. 本事業の目的／目標                      | 3  |
| 1.4. 本事業の実施内容                       | 3  |
| 1.5. 本事業の結果／成果                      | 4  |
| 1.6. 現段階におけるビジネス展開見込み               | 5  |
| 1.7. ビジネス展開見込みの判断根拠                 | 5  |
| 1.8. ビジネス展開に向けた残課題と対応策・方針           | 5  |
| 1.9. 今後のビジネス展開に向けた計画                | 5  |
| 1.10. ODA 事業との連携可能性について             | 5  |
| 第2章 本事業の背景                          | 7  |
| 2.1. 本事業の背景                         | 7  |
| 2.2. 普及対象とする技術、及び開発課題への貢献可能性        | 7  |
| 2.2.1. 普及対象とする技術の詳細                 | 7  |
| 2.2.2. 開発課題への貢献可能性                  | 11 |
| 第3章 本事業の概要                          | 12 |
| 3.1. 本事業の目的及び目標                     | 12 |
| 3.1.1. 本事業の目的                       | 12 |
| 3.1.2. 本事業の達成目標（対象国・地域・都市の開発課題への貢献） | 12 |
| 3.1.3. 本事業の達成目標（ビジネス面）              | 12 |
| 3.2. 本事業の実施内容                       | 13 |
| 3.2.1. 実施スケジュール                     | 13 |
| 3.2.2. 実施体制                         | 13 |
| 3.2.3. 実施内容                         | 15 |

|        |  |    |
|--------|--|----|
| 第4章    | 本事業の実施結果                               | 17 |
| 4.1.   | Phase 1 (2016年10月～2017年12月)            | 17 |
| 4.2.   | Phase 2 (2017年12月～2018年12月)            | 28 |
| 4.3.   | Model project (2018年12月～2019年10月)      | 39 |
| 第5章    | 本事業の総括(実施結果に対する評価)                     | 45 |
| 5.1.   | 本事業の成果(対象国・地域・都市への貢献)                  | 45 |
| 5.2.   | 本事業の成果(ビジネス面)、及び残課題とその解決方針             | 47 |
| 5.2.1. | 本事業の成果(ビジネス面)                          | 48 |
| 5.2.2. | 課題と解決方針                                | 48 |
| 第6章    | 本事業実施後のビジネス展開の計画                       | 49 |
| 6.1.   | ビジネスの目的及び目標                            | 49 |
| 6.1.1. | ビジネスを通じて期待される成果(対象国・地域・都市の社会・経済開発への貢献) | 49 |
| 6.1.2. | ビジネスを通じて期待される成果(ビジネス面)                 | 49 |
| 6.2.   | ビジネス展開計画                               | 49 |
| 6.2.1. | ビジネスの概要                                | 49 |
| 6.2.2. | ビジネスのターゲット                             | 50 |
| 6.2.3. | ビジネスの実施体制                              | 50 |
| 6.2.4. | ビジネス展開のスケジュール                          | 51 |
| 6.2.5. | 投資計画及び資金計画                             | 51 |
| 6.2.6. | 競合の状況                                  | 51 |
| 6.2.7. | ビジネス展開上の課題と解決方針                        | 51 |
| 6.2.8. | ビジネス展開に際し想定されるリスクとその対応策                | 52 |
| 6.3.   | ODA事業との連携可能性                           | 52 |
| 6.3.1. | 連携事業の必要性                               | 52 |
| 6.3.2. | 想定される事業スキーム                            | 52 |
| 6.3.3. | 連携事業の具体的内容                             | 52 |
|        | 参考文献                                   | 53 |
|        | 英文案件概要                                 | 54 |

|            |    |
|------------|----|
| 英文要約 ..... | 55 |
| 別添資料 ..... | 59 |

地図



<http://www.sekaichizu.jp/>

## 略語表

| 略語       | 正式名称  | 日本語名称             |
|----------|---|-------------------|
| CE-IVD   | Conformité Européenne - in vitro diagnostic   | 欧州指令適合の体外診断用医薬品   |
| Co-I     | Co-Investigator                               | 共同研究員             |
| DCPB     | Disease Prevention and Control Bureau         | 疾病予防・管理局          |
| DOH      | Department of Health                          | フィリピン保健省          |
| DOTS     | Directly Observed Treatment, Short course     | 直接監視下短期化学療法       |
| DST      | Drug Sensitivity Test                         | 薬剤感受性試験           |
| FIND     | The Foundation for Innovative New Diagnostics | 革新的かつ新たな検査法の開発基金  |
| FQ       | Fluoroquinolone                               | フルオロキノロン          |
| GDF      | Global Drug Facility                          | 世界抗結核薬基金          |
| INH      | Isoniazid                                     | イソニアジド            |
| JATA     | Japan Anti-Tuberculosis Association           | 公益財団法人結核予防会       |
| KM       | Kanamycin                                     | カナマイシン            |
| LAMP     | Loop-mediated isothermal amplification        | ループ介在等温遺伝子増幅      |
| LPA      | Line Probe Assay                              | ラインプローブアッセイ       |
| MDR      | Multiple Drug Resistance                      | 多剤耐性              |
| MGIT     | Mycobacteria Growth Indicator Tube            | 抗酸菌増殖インジケータ付き液体培地 |
| MOP      | Manual of Procedure                           | 手順書               |
| NGO      | Non-Governmental Organization                 | 非政府組織             |
| NPV      | Negative Predictive Value                     | 陰性的中率             |
| NTM      | Non Tuberculosis Mycobacterium                | 非結核性抗酸菌           |
| NTP      | National Tuberculosis Control Program         | 保健省家結核対策プログラム     |
| NTRL     | National Tuberculosis Reference Laboratory    | 国立結核リファレンス研究所     |
| PBSP     | Philippine Business for Social Progress       | フィリピン社会開発財団       |
| PI       | Principal Investigator                        | 主任研究員             |
| PPV      | Positive Predictive Value                     | 陽性的中率             |
| PURE     | Procedure for Ultra Rapid Extraction          | 簡易迅速遺伝子抽出法        |
| PZA      | Pyrazinamide                                  | ピラジナミド            |
| QOL      | Quality of Life                               | 生活の質              |
| RHU      | Rural Health Unit                             | 地方保健ユニット          |
| RIF, Rif | Rifampicin                                    | リファンピシン           |
| RIT      | The Research Institute of Tuberculosis        | 結核研究所             |
| RITM     | Research Institute for Tropical Medicine      | 熱帯医学研究所           |
| TB       | Tuberculosis                                  | 結核                |
| ToT      | Training of Trainer                           | トレーナートレーニング       |
| UHC      | Universal Health Coverage                     | ユニバーサルヘルスカバレッジ    |
| WHO      | World Health Organization                     | 世界保健機関            |

## 第1章 要約

### 1.1. 本事業の背景

結核(TB)はエイズ・マラリアと並ぶ世界三大感染症の1つである。WHO (World Health Organization)によれば、フィリピンは結核高負担国 30 か国、かつ、多剤耐性結核高蔓延国にも含まれており、結核は同国において克服しなければならない大きな課題の1つであると言える。結核の蔓延を防ぐためには患者の発見率を上げる必要があり、そのためには、患者が最初にアクセスする RHU (Rural Health Unit)、具体的には、Health center や DOTS (Directly Observed Treatment, Short course)施設といった一次医療施設にて、高感度検査を行うことが先ず重要であるといえる。しかし、これらの施設で最も汎用されている顕微鏡検査は、結核菌の検出感度が悪く、それゆえ結核患者の見逃しが多い。また、多剤耐性結核については通常結核よりも死亡率が高いのみではなく、治癒した場合でも治療期間が長くなるため、多剤耐性結核の蔓延は、社会・経済により大きなダメージを与えることになる。その検査方法は、従来、数ヶ月の期間を要する薬剤感受性試験が使用されることから、患者が早期に治療を受ける際の障害となっている。したがって、結核蔓延の防止対策の一つとして、同国での迅速かつ高感度な結核、あるいは、薬剤耐性結核菌の検査技術の普及が必要であると言える。

### 1.2. 本事業の普及対象技術

栄研化学の TB-LAMP (Loop-mediated isothermal amplification)は、顕微鏡検査と同程度の簡易な操作性である一方で高い検出感度を有するため、顕微鏡検査が見逃してしまう患者の半数以上を検出可能である。また、他社の遺伝子検査法に比べて TB-LAMP の総合的なコストは低いため、より安価に顕微鏡検査を置き換えることが可能である。

一方、ニプロの Genoscholar は検査を1日で可能にするため、迅速検査法として検査の所要時間面にて大きな優位性を有する。また、このような薬剤耐性結核の診断が可能な製品はいくつか存在するが、Genoscholar は他社製品に比べて、より適切な治療薬の選定までを詳細に実施できるものと予想される。

### 1.3. 本事業の目的／目標

本事業では、日本独自技術である TB-LAMP を RHU での結核の一次スクリーニングへ、また、Genoscholar を高度検査施設における結核菌の薬剤耐性調査に運用することで、先に記したフィリピン国における結核問題の解決に貢献するものと考えられる。そのために、同国における結核検査の中核施設である NTRL-RITM (National Tuberculosis Reference Laboratory - Research Institute for Tropical Medicine) を当事業のカウンターパートとし、両法の性能調査、現場での運用調査を経て、NTP-DOH (National Tuberculosis control Program - Department of Health)が発行する結核検査ガイドラインへの組み込み、最終的には、同国での両製品の普及を目的とした。

### 1.4. 本事業の実施内容

本事業は、以下に記した2つの評価活動 (Phase) と、Model project にて構成されている。



- Phase 1 : NTRL-RITM を現地カウンターパートとして、TB-LAMP 及び Genoscholar の性能を認知させるため、従来法との比較評価試験を行う。
- Phase 2 : 両技術を使用した新たな結核アルゴリズムを、実際に NTRL-RITM 及びその周辺一次医療施設にて運用し、従来のアルゴリズムに対する優位性を実証し、最終的には NTRL-RITM より両法の結核検査性能面における認証を取得する。
- Model project : NTP-DOH へ発行する結核検査ガイドラインへの両法の掲載を目指すとともに、結核検査施設にて実際に両技術による結核検査を実施する。

## 1.5. 本事業の結果／成果

本事業での結果/成果を以下に記す。

### Phase 1

2016年10月から2017年12月の期間、NTRL-RITMにてTB-LAMP及びGenoscholarの評価試験を実施した。この結果、TB-LAMPは従来の顕微鏡検査法よりも有意に高く、かつ、Xpert MTB/RIFと同等の結核検出率を示した。一方で、Genoscholarについては、培養検査との比較結果からRIF(Rifampicin)の検出特異性が低かったものの、DNAシーケンス解析結果より、結果が乖離した検体についてはdisputed mutationであること、フィリピンでは比較的多く存在する可能性があることが示された。

なお、当Phaseでは、その開始時にKick off ceremonyを、また、終了時にStakeholder forumを開催したとともに、2017 Annual Convention of the Philippine Society of Microbiology and Infectious Diseasesにて事業内容、結果などを公表、国内での認知向上のための活動を実施した。また、当Phaseでは、現地オペレーター育成の観点から検査技師への両法の技術移行を行い、十分な技術習得を確認の上でcertificateを発行した。

### Phase 2

2017年12月から2018年12月の期間、フィリピンでの現行の結核検査アルゴリズムを比較対象とし、TB-LAMPとGenoscholarを組み込んだ新たなアルゴリズム(Proposed Algorithm)の評価を実施した。Proposed Algorithmでは実際に5施設のRHUにてTB-LAMPを実施し、顕微鏡検査との結核検出性能を比較した。この結果、RHUでもPhase1と同様の検出性能を示し、かつ、操作面での聞き取り調査結果を含め、TB-LAMPがRHUで運用可能であることが示された。

TB-LAMPにて陽性となった検体について、引き続き、Genoscholarを実施した結果、133テストの中から、RIF単剤耐性1例、INH(Isoniazid)単剤耐性5例、両剤に耐性の多剤耐性結核を8例検出した。RIF及びINH耐性に対する検出感度はWHO推奨時のデータを再現し、本来の目的であるTB-LAMP、Genoscholarを用いた診断アルゴリズムの有用性については証明できたとの結論であった。

なお、当事業については、Phase1と同様、マニラ市内にて2018年12月にStakeholder forumを開催し、新たなアルゴリズムでの結果を国内外の結核医療従事者に公表、認知を広めるための活動を実施した。

### Model project

2018年12月から2019年10月まで実施したModel projectでは、Phase1及び2の結果をもとに、NTPがTB-LAMPを同国の結核検査ガイドラインに掲載、それまでのNTP Algorithmの顕微鏡検査をTB-LAMPに置き換えた新たなアルゴリズムでの運用を、施設数限定にて実施した。2019年10月25日にStakeholders forumを開催し、同国の結核医療従事者に当projectの結果を公表するとともに、その後インドで開催された、世界肺病学会The 50<sup>th</sup> Union World Conference on Lung Healthで公表した。また、フィリピン国内の結核制御プログラムガイドラインにあたるManual of Procedures (6th Edition), Laboratory

Network Strategic Plan の双方で結核診断のツールとしてTB-LAMPが収載見込みである。

#### **1.6. 現段階におけるビジネス展開見込み**

当事業以前の2016年にドイツ Human Gesellschaft für Biochemica und Diagnostica mbH (Human社) とLAMP製品に関する販売契約を締結済である。Human社はフィリピン国にて現地販売代理店としてLabmate Pharma Inc. (Labmate社) と提携しており、同国でのTB-LAMP普及は、同社が行う。

#### **1.7. ビジネス展開見込みの判断根拠**

本事業の成果として、2019年度には結核診断ガイドラインへの収載が完了する。また、必要な法規制に則り製品の流通に必要な手続き（製品登録、輸入許可等）が現地代理店を通じて完了している。

#### **1.8. ビジネス展開に向けた残課題と対応策・方針**

PBSP(Philippine Business for Social Progress)による予算化の課題が残っている。当面はグローバルファンド等の資金獲得が必要となり、ファンドへの申請、予算化への取組みを支援する。

#### **1.9. 今後のビジネス展開に向けた計画**

グローバルファンド申請・獲得のための働きかけ、現地代理店を通じての積極的な販促活動を計画している。

#### **1.10. ODA 事業との連携可能性について**

我が国はフィリピン中部における台風被害に対する支援の二国間無償資金協力として、東ビサヤ地域医療センター外来棟及び保健所建設等のハードのインフラ支援を打ち出しており、この支援との連携が考えられる。新たな事業性として大量処理（アクティブサーベイ）技術と組み合わせて、結核の確定診断及び耐性菌診断へ結びつける。



## フィリピン国 結核診断アルゴリズム普及促進事業

栄研化学株式会社(東京都)、ニプロ株式会社(大阪府)

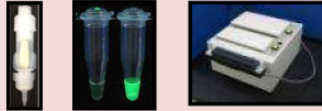
### フィリピン国の開発ニーズ

- フィリピンは、結核高負担22か国、多剤耐性高負担国27カ国のひとつ。
- 一次スクリーニングの感度アップ。検査結果に基づく多剤耐性結核対策が必要。

### 普及促進事業の内容

- フィリピン国立熱帯医学研究所へ日本の結核診断技術(TB-LAMP, Genoscholar)導入。新アルゴリズム評価のためのパイロットスタディー実施。
- 同研究所周辺の複数の一次医療施設へのTB-LAMP導入。新アルゴリズムの有効性実証スタディー実施。
- 成果の公表。新アルゴリズムの公定法への提案。

### 提案企業の技術・製品



**< TB-LAMP (栄研化学) >**  
簡易迅速な遺伝子検査法。  
スミア顕微鏡検査が行えないような環境下でも実施が可能。

**< Genoscholar (ニプロ) >**  
薬剤耐性関連遺伝子検査法。  
対象薬剤はリファンピシン、イソニアジド、ピラジナミド等  
主要抗結核薬に対応し、非結核性抗酸菌も検出可能。

### 事業のポイント

既存結核検査アルゴリズムに日本の診断技術を組み込み、より迅速で精度の高い結核・多剤耐性結核対策を行う。

### フィリピン国側に期待される成果

- より高感度な一次スクリーニングにより、結核患者の発見率が向上。現在スミア試験のアドオンとして使用しているXpert用コストが低減。
- 検査結果に基づく適切な薬剤選択により、効率的な多剤耐性結核対策が実施可能となる。

### 日本企業側に期待される成果

- 日本国内中心で普及されており、途上国での普及は限定的。先行しているXpert法、LPA法(Hain社)の普及に遅れをとっている。
- 日本の技術パッケージがフィリピンの結核検査の公定法として広く使用され、同国の結核対策に貢献する。

## 第2章 本事業の背景

### 2.1. 本事業の背景

結核はエイズ・マラリアと並ぶ世界三大感染症の1つであり、特に、世界中の途上国、新興国を中心に大きな問題となっている。その中でも、フィリピンは結核高負担国30か国の1つであり、2018年には年間約37万人が新規に感染し、約2.6万人が死亡している<sup>1)</sup>。また、人口10万人あたりの新規登録患者数、罹患率、死亡者数は世界、あるいは周辺諸国と比べてもいずれも高く、フィリピン国内における死亡原因の第6位となっている点からも、同国での大きな課題であることは疑いない。また、全国的に薬剤耐性結核も見つかっており、WHOの統計<sup>1)</sup>によると、2018年の多剤耐性結核患者数は18,000人、また、Cepheid社のXpert MTB/RIFといった、迅速検査による薬剤耐性結核検査の実施割合は全体の36%ほどであることから、未だ、約64%の患者が迅速な治療薬の選定が受けられていない状況である。

結核の蔓延は、労働人口の減少及び保健医療システムへの負担拡大などに多大な経済的損失を与えており、フィリピンもまたその例外ではない。結核の蔓延を防ぐためには結核感染者の発見率を上げる必要があり、そのためには住民が多くアクセスするRHU、具体的には同国内に多数設置されているHealth centerやDOTS施設といった一次医療施設にて、高感度な結核検査を行うことが先ず重要である。しかし、このような施設で汎用されている顕微鏡検査は結核菌の検出感度が悪く、それゆえ結核患者の見逃しが多い点が問題となっており、2013年には顕微鏡は全国平均で43%と、半数以上の結核患者を見逃している状況である。

さらに、多剤耐性結核の場合は通常の結核よりも死亡率が高いのみではなく、治癒した場合でも治療期間が長く（通常の結核が6か月に対し、12~24か月）、治療コストも約4倍であるため、多剤耐性結核の蔓延は、社会・経済により大きなダメージを与えることになる。したがって多剤耐性結核の蔓延を防ぐことは世界的にも喫緊の課題であり、このためには菌の耐性化を防ぐことと、耐性結核菌の感染の防止が必要である。結核菌の薬剤耐性化は不適切な治療により生じるため、適切な治療を行うには、まず、何の薬剤に耐性を有する結核菌であるかを正確かつ詳細に判断する必要がある。

### 2.2. 普及対象とする技術、及び開発課題への貢献可能性

#### 2.2.1. 普及対象とする技術の詳細

##### A) 技術・製品画像

##### a) TB-LAMP

栄研化学の独自技術である、等温遺伝子増幅技術のLAMP法<sup>2)</sup>（製品名：Loopamp MTB detection kitと、病原菌からのDNAを簡易に抽出可能なPURE(Procedure for Ultra Rapid Extraction)法<sup>3)</sup>（製品名：Loopamp PURE DNA extraction kit）を組み合わせた簡易・迅速な結核遺伝子検査方法<sup>4)</sup>。2016年にWHOより、顕微鏡検査に代わるあるいは顕微鏡検査を補強する検査として推奨を取得済み<sup>5)</sup>、2017年にはGDF(Global Drug Facility)カタログ掲載済である。なお、当検査は専用機器（製品名：Loopamp 蛍光検出部付恒温装置 LF-160 / HumaLoop T）のみで、全ての操作を実施可能である。

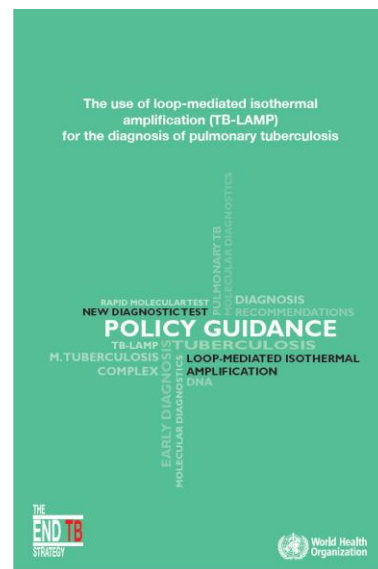
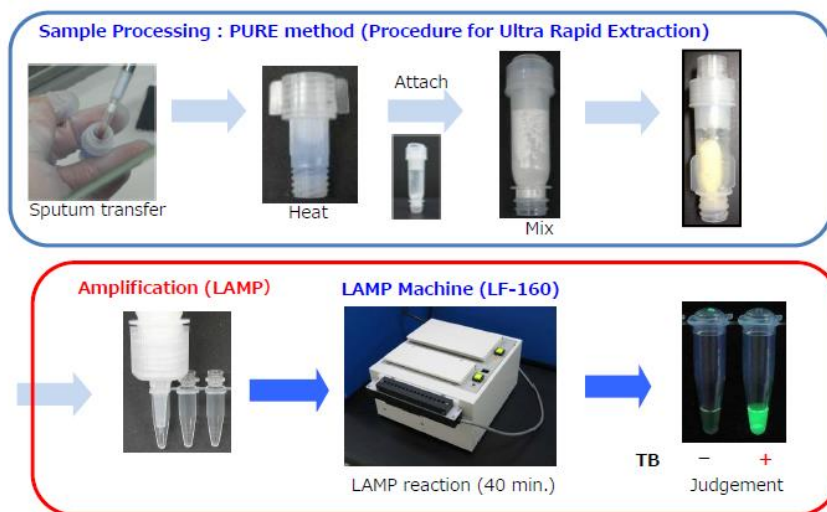
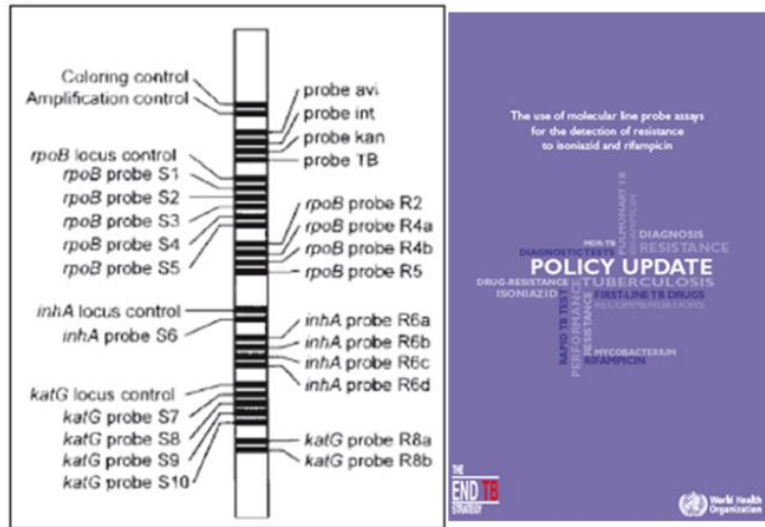
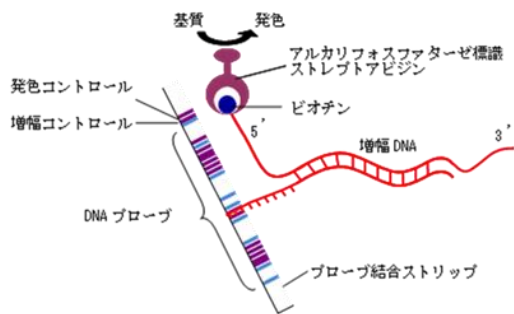


図. TB-LAMP の操作プロトコル(左)と WHO 発行の policy guidance

## b) Genoscholar

Genoscholar は、ストリップ上でライン状に塗布されたプローブと PCR 法にて増幅された遺伝子を反応させることで、一度に多数の薬剤耐性関連遺伝子を検出する技術である。対象遺伝子中に変異が検出されなければ検体の遺伝子配列は野生型であり、対象薬剤に感受性と判定される。一方、対象遺伝子中に変異が検出されれば検定の遺伝子配列は変異型であり、対象薬剤に耐性と判定される。当検査は専用機器（製品名：Multiblot NS-4800）を使用することによって、最大 48 テストの反応作業工程を自動化することができる。従来、培養法で行われていた薬剤感受性検査は 2 ヶ月の期間を要するのに対し、Genoscholar では、検査結果が 1 日で得ることができる。

金額としては算出されないが、薬剤耐性結核を早期に発見することにより、排菌する時間を短くし、他者への感染予防および入院期間の短縮が可能になる。また、無効な薬剤の投与を防ぎ、新たな耐性の誘導を防ぐことが出来る。日本国内においては、平成 30 年社会医療診療行為別統計の概況によれば、医科の入院における 1 日あたりの医療費は 34,904 円（3490.4 点）である。培養法による結核の薬剤感受性検査では、その判定に 3 - 6 週間かかるとされる。ジェノスカラーを用いて薬剤感受性検査を実施し、1 日で薬剤耐性結核を検出、入院加療期間が 40 日短縮できたと仮定した場合、多剤耐性結核患者 1 人あたり、およそ 140 万円の医療費の削減が見込めることになる。



図：LPA (Line Probe Assay)法の発色原理 (左) と Genoscholar NTM+MDRTB II ストリップ構成<sup>6)</sup>

## B) 特徴 (強み、弱み)

### a) TB-LAMP

- ・強み：主として以下の5点が強みとして挙げられる。
  - ①複雑な操作が不要、かつ、結果を目視判定するため、遺伝子検査経験が無い技師でも実施可能。
  - ②室温保管が可能であることから、コールドチェーンや検査室での冷蔵保管が不要。
  - ③1回の検査で最大14検体を同時測定できるため、一度に比較的多量の検体を検査することが可能。
  - ④結核菌の検出性能は従来の顕微鏡検査より高感度、かつ、結核菌を特異的に検出可能。
  - ⑤専用機器 (LF-160/HumaLoop T) はロバスト、かつ、持ち運びが可能。

以上により、顕微鏡検査しか行えないような途上国の地方検査室でも実施が可能と考えられる。

- ・弱み：結核菌のみを特異的に検出する方法であり、薬剤耐性菌の検出はできない。

### b) Genoscholar

- ・強み：一度に48検体を測定することが可能な薬剤耐性関連遺伝子変異を検出する技術であり、主要抗結核薬であるRIF、INH、PZA (Pyrazinamide)、FQ (Fluoroquinolone)、KM (Kanamycin) を対象薬剤としている。培養による薬剤感受性検査では、結果が得られるまでにおよそ2ヶ月の期間を要するのに対し、Genoscholarでは検査結果が1日で得ることができるため、所要時間面において培養による薬剤感受性検査に比べ大きな優位性を有する。
- ・弱み：設備の整った検査室での試験操作実施を念頭に置いているため、トレーニングを受けた技術者が操作する必要がある。

## C) スペック

### a) TB-LAMP

当検査は結核菌群を特異的に検出可能である。また、その検出感度は既存の他社の結核遺伝子検査キットと同等の感度を示し<sup>4,5)</sup>、従来の1次結核スクリーニング法である顕微鏡検査よりも高い、高感度かつ特異的な検査法である。

### b) Genoscholar

薬剤耐性関連遺伝子を検出する技術であり、対象薬剤はRIF、INH、PZA、FQ、KMの主要抗結核薬である。

D) 国内外の販売実績

a) TB-LAMP

国内：体外診断薬として製造販売承認取得済み。保険収載。300施設以上で年間約16万テストの使用実績がある。また、採用施設の中には、それまで遺伝子検査を外注し、遺伝子検査自体の運用経験が無い施設が多数存在する。

国外：中国、韓国、タイ、インド、インドネシア、ベトナム、ザンビア、カメルーンにて診断薬として製品登録済み。CE-IVD(Conformité Européenne - in vitro diagnostic)自己宣言済み。

b) Genoscholar

国内：2002年より、体外診断薬として製造販売承認取得済み。保険収載。

国外：2013年タイで、2018年にフィリピン、ベトナム、インドネシアで診断薬として製品登録済み。

E) 価格

a) TB-LAMP：FIND (The Foundation for Innovative New Diagnostics) Negotiated Price

Loopamp™ MTBC Detection Kit (REF 972000) : € 352.50

Loopamp™ PURE DNA Extraction Kit (REF 970000) : € 298.20

Pipette-60 Set (REF: 971000) : € 44.10

HumaLoop T (REF: 961000) : € 2,450

b) Genoscholar

Multiblot NS-4800 : 250万円

Genoscholar NTM+MDRTB II 8,500円/テスト

F) 経済性

a) TB-LAMP

WHO policy guidance<sup>5)</sup>、また、アフリカと東南アジアでのTB-LAMPとXpert MTB/RIFのコスト比較結果<sup>7)</sup>が報告されており、いずれも、TB-LAMPの実施に必要な総合的なコストがXpert MTB/RIFに比べて少ない結果となっている。

b) Genoscholar

煩雑なDNA変異検出工程を自動化したMultiblot NS-4800は、一度に48サンプルを実施出来る。一度に処理出来る検体数が多いため、スループットが高い。また、薬剤耐性結核は、通常の結核よりも死亡率が高いのみならず、治療期間が長く、治療コストも高い。薬剤耐性結核菌の検出は、適切な治療の提供を可能とし、治療期間の短縮、コスト削減に寄与し、多剤耐性結核の蔓延防止に繋がる。

G) 技術の安全性

a) TB-LAMP

事故及びリコールを行ったことはない。

b) Genoscholar

事故及びリコールを行ったことはない。

H) 環境への配慮

a) TB-LAMP

本試薬を構成するPURE及びLAMPはいずれも室温での保存が可能な製品である。従って、輸出入を含めた試薬の移送にコールドチェーンを、また、地方検査施設にて冷蔵庫などの設備を必要としない。

b) Genoscholar

競合品であるHain社(ドイツ)のLPA製品の一部分が冷凍品で輸送する必要があるのに対し、Genoscholarは全て冷蔵で保管可能である。

## I) 対象国における競合技術との比較

### a) TB-LAMP

競合技術には顕微鏡検査と Xpert MTB/RIF がある。これら 2 法との比較については、すでにフィリピン国以外の 17 か国にて実施し、WHO policy guidance<sup>5)</sup> にその結果が報告されている。詳細には、TB-LAMP の結核検出率および特異度は Xpert MTB/RIF と同等、また、顕微鏡検査に対して有意に結核検出率が高いことが明らかとなっている。従って、上記 guidance では、顕微鏡検査の代替あるいは顕微鏡検査のフォローアップとしての TB-LAMP 使用について推奨されている。

### b) Genoscholar

薬剤耐性結核の診断が可能な製品については、対象国及び周辺国では、Cepheid 社製及び Hain 社製耐性結核診断薬の採用実績がある。これらの診断薬で判定可能な耐性菌の種類は、Cepheid 社製診断薬では RIF 耐性結核菌のみ、Hain 社製診断薬では RIF 及び INH 耐性菌並びに FQ 及び KM 耐性菌である。Genoscholar 製品群は RIF・INH 耐性検出キット、PZA キット、FQ・KM 耐性検出キットである。特に PZA 耐性結核キット（遺伝子検査）については、世界で類似する製品が見当たらないことから、強い優位性を有する。

## 2.2.2. 開発課題への貢献可能性

本事業にて対象となる両社の技術は、当開発課題に対し以下の点にて貢献できるものと期待される。

### a) TB-LAMP

フィリピンの 1 次結核検査施設にて、顕微鏡検査から TB-LAMP への置き換えにより、より多くの結核患者を検出できるものと考えられる。一方で、同国では既に Xpert MTB/RIF の導入が決定し、順次、普及が進められているが、当検査法は空調設備が必要、持ち運びが不可、1 日あたりの検査数に限りがあるなどの制限がある。従って、Xpert MTB/RIF が設置できないような遠隔地、離島あるいは、検査数の多い大規模病院等での運用が期待される。

### b) Genoscholar

感染した結核菌が薬剤耐性菌であるかの検査（薬剤感受性試験）は、従来、培養法にて行われており、2～3 ヶ月の期間を要する。これに対し、ニプロの Genoscholar は検査を 1 日で可能にするため、迅速検査法として検査の所要時間面にて大きな優位性を有する。また、このような薬剤耐性結核の診断が可能な製品は、対象国及び周辺国では、アメリカ Cepheid 社製、ドイツ Hain 社製結核診断薬（遺伝子判定）の採用実績がある。これらの診断薬における判定可能な耐性菌の種類は、Cepheid 社の診断薬では RIF 耐性菌のみ、HAIN 社の診断薬では RIF・INH 耐性菌となり、これらの製品と比べるとニプロ社の Genoscholar は PZA、FQ、KM を含むより幅広い耐性菌種の判定が可能である。また、アジアにおいては、HAIN 社の診断薬よりもニプロ社の Genoscholar による INH 耐性菌の検出率が高い点も本法の優位性の一つである。Genoscholar は結核患者の迅速なスクリーニングには適さないが、TB-LAMP、Xpert MTB/RIF と組み合わせることで結核検出から、より適切な治療薬の選定までを詳細に実施できるものと考えられる。



## 第3章 本事業の概要

### 3.1. 本事業の目的及び目標

#### 3.1.1. 本事業の目的

本事業では、まず、フィリピン国における結核検査アルゴリズムへ TB-LAMP 及び Genoscholar を導入するために必要な検査性能評価、運用評価及び費用対効果を分析するとともに、現地結核医療従事者への理解、検査技師への技術指導によるオペレーション人材の育成、あるいは技術指導体制を構築する。その上で、カウンターパートである NTRL-RITM を通じて NTP-DOH に働きかけて、実際にガイドラインへの導入を実施した後、両技術を普及促進させることを目的とする。

#### 3.1.2. 本事業の達成目標（対象国・地域・都市の開発課題への貢献）

延長期間を含む 3 年 4 ヶ月間の本事業実施を通じて以下の目標を達成する。なお、本事業は 2 つの評価活動段（Phase）と当製品のフィリピン国内普及を目的とした Model project によって構成されており、各目標を以下に記す。

- Phase 1 : NTRL-RITM を現地カウンターパートとして、TB-LAMP 及び Genoscholar の性能を認知させるため、従来法との比較評価試験を行う。
- Phase 2 : 両技術を使用した新たな結核アルゴリズムを、実際に NTRL-RITM 及びその周辺一次医療施設にて運用し、従来のアルゴリズムに対する優位性を実証し、最終的には NTRL-RITM より両法の結核検査性能面における認証を取得する。
- Model project : NTP-DOH へ発行する結核検査ガイドラインへの両法の収載を目指すとともに、結核検査施設にて実際に両技術による結核検査を実施する。

#### 3.1.3. 本事業の達成目標（ビジネス面）

本事業では、両社製品の特性を明らかにすることにより、これら製品のフィリピンでの認知度をあげること、及び医療現場への本製品の浸透を、ビジネス面での目標とする。そのために、TB-LAMP と Genoscholar によるアルゴリズムの有用性を証明し、現在のフィリピンでの結核検査の流れ（顕微鏡検査+Xpert MTB/RIF）の中に TB-LAMP と Genoscholar を組み込むことによってこのシステムを補完することを検討する。さらに、NTP 発行のフィリピン結核検査ガイドラインへの両法の収載を試み、結核検査施設で実際に運用されることで、日本の独自技術がフィリピンでの結核患者の発見率の増加と適切な治療法実施に寄与することになり、同国の結核対策に貢献することにもなる。さらにこの貢献は、輸入感染症面から、アジア諸国の UHC（Universal Health Coverage）のみならず、我が国の結核対策への貢献にも繋がることが期待される。

## 3.2. 本事業の実施内容

### 3.2.1. 実施スケジュール

本事業の実施期間は2016年10月から2019年12月までで、11回の現地活動により業務を実施した。

| 現地渡航 | 活動期間              | 活動内容   |
|------|-------------------|--|
| 第1回  | 2016年10月11日～15日   | ・当事業の現地 Kick off ceremony 開催<br>・Phase 1 実施準備<br>・現地販売代理店交渉、NTRL-RITM 試験実施者への技術移管(ニプロ) |
| 第2回  | 2016年11月24日～25日   | ・Phase 1 準備及び現地販売代理店交渉(ニプロのみ)  |
| 第3回  | 2016年12月19日～21日   | ・Phase 1 準備及び現地販売代理店交渉(ニプロのみ)  |
| 第4回  | 2017年3月12日～14日    | ・Phase 1 中間視察(栄研のみ)  |
| 第5回  | 2017年5月3日～5日      | ・Phase 1 中間視察(栄研のみ)  |
| 第6回  | 2017年5月15日～17日    | ・Phase 1 中間視察、現地販売代理店交渉(ニプロのみ)   |
| 第7回  | 2017年7月20日～22日    | ・Phase 1 中間視察及びPhase 2 実施準備  |
| 第8回  | 2017年9月26日～28日    | ・Phase 1 中間視察及びPhase 2 実施準備<br>・代理店交渉(ニプロ)   |
| 第9回  | 2017年11月30日～12月1日 | ・Phase 1 Stakeholder forum 開催<br>・NTP, RITN-NTRL との TB-LAMP 普及会議(栄研化学)<br>・代理店交渉(ニプロ)  |
| 第10回 | 2018年12月3日～8日     | ・Phase 2 Stakeholder forum 開催<br>・Model project 実施準備(栄研化学)<br>・代理店交渉(ニプロ)              |
| 第11回 | 2019年10月25日       | ・Model Project Stakeholder forum 開催  |

### 3.2.2. 実施体制

#### 1) 業務従事者の役割分担

- 栄研化学 : 事業提案者として3年4ヶ月間を通じて本事業の主体を担う。また、TB-LAMPの導入、オペレーター育成や必要試薬部材の提供、現地人材を雇用し、被験者登録、検体採取及び運搬業務を行う。
- ニプロ : NTRL-RITM への Genoscholar の導入及び必要試薬部材の提供を行う。また、Genoscholar を用いた Phase1 試験のために現地人材を雇用し、試験に必要な検体の選別、培養法による薬剤感受性試験を実施する。
- RIT\* : フィリピンでの試験のプロトコルや実際のデータマネージメントに関してアドバイスをを行う。
- JATA\*\* : フィリピン側との交渉窓口として全体を通じたサポートを行う。特に、フィリピンの国家結核対策プログラムである NTP が発行するフィリピンの結核検査ガイドラインへ、両法の収載サポートを行う

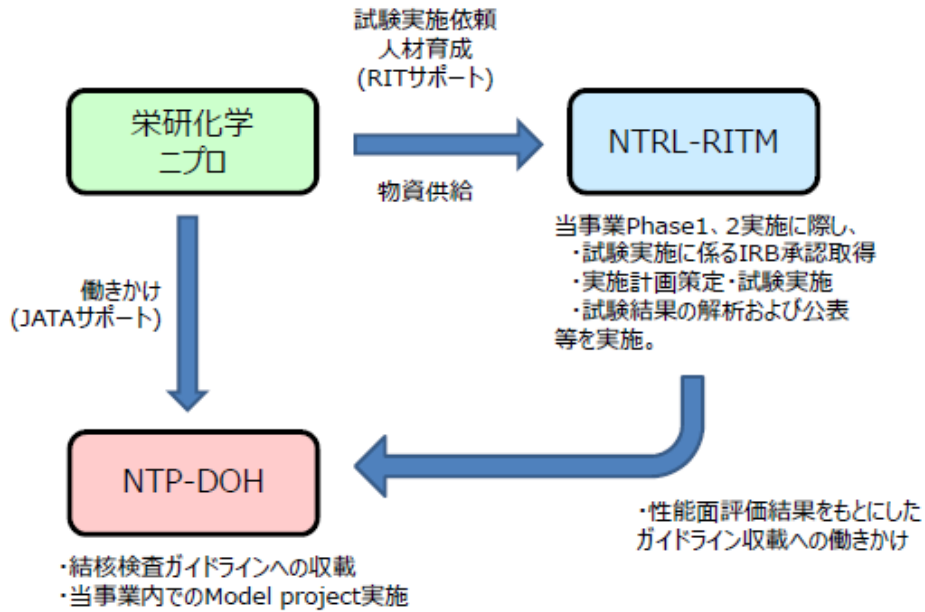
\* RIT : The Research Institute of Tuberculosis, \*\* Japan Anti-Tuberculosis Association

#### 2) 事業提案者の支援体制

主たる事業提案者である栄研化学は、これまでに、ハイチ、カメルーンなど世界各地での TB-LAMP の評価試験、実際の臨床現場への導入を実施しており、高い成果を挙げている。その際に得た経験をもとに、海外営業、マーケティング及び研究開発部を中心とした社内支援体制を構築している。また、ニプロについても JICA 事業にてインドネシアでの Genoscholar 普及活動を行った実績があり、十分な社内支援体制を有している。

### 3) 現地での支援体制

本事業の現地カウンターパートは、フィリピンにおける最も重要な結核検査施設である NTRL-RITM である。本事業を進める上で NTRL-RITM のサポートは必須であり、既に、栄研化学、ニプロ、JATA は同施設を訪問し同施設からの全面的な協力の約束を取り付けている。また、国家施設である NTRL-RITM からの協力を受けるために必要な DOH からも、本事業実施に対する承認と協力の約束も既に取得済みである。



### 3.2.3. 実施内容

表：本事業の実施内容（概要）と達成目標

| # | タスク<br>ビジネス展<br>開に向けて<br>事業内に<br>実施すべき<br>項目 | 活動計画（全て現地活動） |     |     |     |     |     |     |     |     |      |      | 実施内容 | 目標<br>(事業終了時の状態) |   |  |
|---|--|--------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|------|------------------|---|--|
|   |  | 第1回          | 第2回 | 第3回 | 第4回 | 第5回 | 第6回 | 第7回 | 第8回 | 第9回 | 第10回 | 第11回 |      |                  |   |  |
| 1 | 市場性／<br>現地ニーズ<br>の確認                         |              |     |     |     |     |     |     | ■   | ■   | ■    | ■    | ■    | ■                | <ul style="list-style-type: none"> <li>・RHUの視察。</li> <li>・NTRL-RITMとの、フィリピン国内でのTB-LAMP、Genoscholar 検査活用方法の考案。特に、Xpert MTB/RIF との効果的な組み合わせによる、結核検査アルゴリズムの構築を実施。</li> <li>・DOH、NTP との TB-LAMP 普及に向けた協議、結核検査ガイドラインへの取載と Model Project の実施</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・各 Phase 及び Model project にて RHU 地方を訪問。TB-LAMP 実施環境を調査し、実際に運用可能であることを確認する。</li> <li>・TB-LAMP は地方小規模検査施設での運用が可能であるが、Xpert MTB/RIF との競合が予想された為、Model project 実施により、Xpert MTB/RIF が入り込めない検査現場での TB-LAMP 運用評価を行い、実際に運用可能であることを確認する。</li> <li>・Genoscholar の対象となる検体は、TB-LAMP と Genoscholar 及び Xpert MTB/RIF で陽性と診断されたものであるため、RITM 及び RITM と同程度の医療機関での運用評価を行う。</li> </ul> |
| 2 | 両社技術に<br>対する<br>フィリピン<br>国医療従事<br>者の理解       |              |     |     |     |     |     |     |     | ■   | ■    | ■    | ■    | ■                | <ul style="list-style-type: none"> <li>・各 Phase 及び Model project 終了時の Stakeholder forum 実施。</li> <li>・上記以外の成果公表。</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・各 Phase 及び Model project 終了時に、NTRL-RITM 主催の元、Stakeholder ceremony を開催、フィリピン国内医療従事者 (DOH 職員、医者、検査技師等) を招待して成果の公表を実施。</li> <li>・当事業成果を国内及び海外の国際学会にて発表し、当事業並びに両技術の理解を深める。</li> </ul>  |
| 3 | 両社技術の<br>オペレーシ<br>ョン人材の<br>育成                | ■            | ■   |     |     |     |     |     |     | ■   | ■    | ■    | ■    | ■                | <ul style="list-style-type: none"> <li>・TB-LAMP 及び Genoscholar の操作トレーニング実施 (NTRL-RITM スタッフ)</li> <li>・同国での TB-LAMP 技術トレーニングシステムの構築。</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・NTRL-RITM スタッフ及び現地検査技師への TB-LAMP 及び Genoscholar 技術習得の為のトレーニングを都度開催。LAMP オペレーターを総勢 名。トレーニング後の試験合格者に certificate を授与する。</li> <li>・上記とは別途、NTRL-RITM スタッフ 1 名を LAMP トレーナーとして育成 (certificate 授与済)。これにより、現地に LAMP オペレーターを育成するシステムを構築済。</li> <li>・NTRL-RITM スタッフ 4 名への Genoscholar 技術トレーニングを実施する。</li> </ul>  |
| 4 | 現地パート<br>ナーとのア<br>ライアンス<br>合意                | ■            | ■   | ■   | ■   | ■   | ■   | ■   | ■   | ■   | ■    | ■    | ■    | ■                | <ul style="list-style-type: none"> <li>・栄研化学：現地代理店決定済。代理店の現地活動情報共有。</li> <li>・ニプロ：現地代理店決定</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・栄研化学は本事業以前に現地代理店 (Labmate 社) が決定済。Labmate 社は既に、プライベート医療施設への LAMP 機器導入活動を実施中。</li> <li>・ニプロと医薬品事業において業務提携をしているユナイテッドラボラトリーズ社とフィリピンでの Genoscholar 製品の販売代理店契約交渉中。</li> </ul>  |
| 5 | 費用対<br>効果調査                                  |              |     |     |     |     |     |     |     |     |      |      | ■    | ■                | <ul style="list-style-type: none"> <li>・現地での費用対効果解析実施。</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・TB-LAMP の結核検査費用対効果については、現地研究期間にて解析を実施し公表する。</li> </ul>   |
| 6 | 本事業の<br>実施                                   | ■            | ■   | ■   | ■   | ■   | ■   | ■   | ■   | ■   | ■    | ■    | ■    | ■                | <ul style="list-style-type: none"> <li>・栄研化学、ニプロの Phase 1 及び Phase2 の着実な実施。</li> <li>・栄研化学の Model project の着実な実施。</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・Phase 1：2016 年 10 月～2017 年 12 月</li> <li>・Phase 2：2017 年 12 月～2018 年 12 月</li> <li>・Model project：2018 年 12 月～2019 年 10 月以上の期間にて実施完了。</li> </ul>   |
| 7 | ガイドライ<br>ン化に向け<br>た DOH への<br>働きかけ           |              |     |     |     |     |     |     |     |     |      |      | ■    | ■                | <ul style="list-style-type: none"> <li>・NTP への LAMP の結核検査ガイドライン取載工<br/>作実施</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・Phase 1, 2 の結果をもとに、フィリピン国内の結核検査ガイドラインに両技術を取載。</li> <li>・TB-LAMP については Model project にて実際の結核検査に使用。</li> <li>・2017 年のガイドラインにおいて、Genoscholar のような LPA 法の使用が推奨された。</li> </ul>  |

表. 資機材リスト

|   | 機材名                       | 型番                    | 価格      | 数量 | 用途                 | 納入年月             | 設置先           |
|---|---------------------------|-----------------------|---------|----|--------------------|------------------|---------------|
| 1 | Multiblot NS-4800         | 95-046                | 250 万円  | 1  | Genoscholar<br>実施用 | 2017 年 5 月 16 日  | NTRL-<br>RITM |
| 2 | Loopamp 蛍光測定部付恒温装置 LF-160 | Serial No.<br>15CE233 | € 2,450 | 1  | TB-LAMP<br>実施用     | 2017 年 11 月 20 日 | NTRL-<br>RITM |
| 3 | Loopamp 蛍光測定部付恒温装置 LF-160 | Serial No.<br>15CE234 | € 2,450 | 1  | TB-LAMP<br>実施用     | 2017 年 11 月 20 日 | NTRL-<br>RITM |
| 4 | Loopamp 蛍光測定部付恒温装置 LF-160 | Serial No.<br>15CE235 | € 2,450 | 1  | TB-LAMP<br>実施用     | 2017 年 11 月 20 日 | NTRL-<br>RITM |
| 5 | Loopamp 蛍光測定部付恒温装置 LF-160 | Serial No.<br>17CE367 | € 2,450 | 1  | TB-LAMP<br>実施用     | 2019 年 1 月 18 日  | NTRL-<br>RITM |
| 6 | Loopamp 蛍光測定部付恒温装置 LF-160 | Serial No.<br>17CE368 | € 2,450 | 1  | TB-LAMP<br>実施用     | 2019 年 1 月 18 日  | NTRL-<br>RITM |
| 7 | Loopamp 蛍光測定部付恒温装置 LF-160 | Serial No.<br>17CE369 | € 2,450 | 1  | TB-LAMP<br>実施用     | 2019 年 1 月 18 日  | NTRL-<br>RITM |

## 第4章 本事業の実施結果

### 4.1. Phase 1 (2016年10月～2017年12月)

本Phaseでは、

- ・フィリピン国における結核検査の中心である NTRL-RITM に、TB-LAMP 及び Genoscholar の検査性能を認知頂く活動 (タスク#2, 3 及び 6)
  - ・実際の検査現場を訪問し、TB-LAMP の使用環境を把握するとともに現地ニーズを確認する (タスク#1)
  - ・現地販売店交渉 (タスク#4)
- を主たる活動として実施した。

#### 1) Kick off ceremony

本事業開始直後の 2016 年 10 月 11 日に、日本及びフィリピンの結核医療従事者をフィリピンに集め、本事業の Kick off ceremony を開催した。開催概要は以下の通りである。概要を以下に記す。

#### ・参加者

|           |   |
|-----------|---|
| RITM      | : Dr. Socorro P. Lupisan (Director)   |
| NTRL-RITM | : Dr. Ma.Cecilia G. Ama (Head)、Ms. Alma G Palparan (Principal Investigator: PI of TB-LAMP)<br>Mr. Dodge Lim (Co-Investigator: Co-I) |
| DOH       | : Dr. Mario Baquiod (Director of Disease Prevention and Control Bureau :DCPB)、Dr. Gerardo V. Bayugo (Undersecretary)                |
| 日本大使館     | : 佐藤知代 二等書記官  |
| RIT       | : 御手洗聡 先生   |
| JATA      | : 竹中伸一 先生   |
| JICA      | : 伊藤晋 フィリピン事務所長、他   |
| 栄研化学      | : 納富継宣、渡辺恵子、山本剛、酒井栄一  |
| ニプロ       | : 吉田博、宮越正宣、松本俊雄、福田允   |
| その他       | : DOH、感染省、NTRL-RITM 職員、フィリピン医療従事者 約 60 名  |



写真 Kick off ceremony参加者

実施内容

当フォーラムのプログラムを以下に掲載する。

**PHILIPPINE-JAPAN RESEARCH COLLABORATION PROGRAM  
TB DIAGNOSTICS TECHNOLOGY DISEMINATION  
OFFICIAL LAUNCH**

The Bayleaf Hotel, Intramuros, Manila, Philippines

October 14, 2016

**TIME**

**PROGRAM OF ACTIVITIES**

|   |   |   |
|---|---|---|
| 8:30<br>- 9:00 AM   | <b>Registration</b>   | Secretariat   |
| 9:00<br>- 9:05 AM   | <b>Invocation</b>   | AVP   |
| 9:05<br>- 9:10 AM   | <b>Philippine National Anthem<br/>National Anthem of Japan</b>                    | AVP<br>AVP  |
| 9:10<br>- 9:15 AM   | <b>Welcome Remarks</b>  | <b>Dr. Mario Baquilod</b><br>Director, DCPB-DOH   |
| 9:15<br>- 9:20 AM   | <b>Message 1</b>  | <b>Dr. Hiroshi Yoshida</b><br>General Manager, NIPRO Corp   |
| 9:20<br>- 9:25 AM   | <b>Message 2</b>  | <b>Dr. Tsugunori Notomi</b><br>Executive Officer, Eiken Chemical Co., Ltd.                        |
| 9:25<br>- 9:30 AM   | <b>Message 4</b>  | <b>Dr. Tomoyo Sato</b><br>Second Secretary, Health Attaché<br>Japanese Embassy in the Philippines |
| 9:30<br>- 9:35 AM   | <b>Message 5</b>  | <b>Mr. Susumu Ito</b><br>Chief Representative, JICA Philippines                                   |
| 9:35<br>- 9:40 AM   | <b>Message 6</b>  | <b>Usec. Gerardo V. Bayugo</b><br>Undersecretary, OHS-DOH   |
| 9:40<br>- 9:55 AM   | <b>Presentation 1:<br/>WHO Policy Guidance on TB-LAMP and Genoscholar</b>         | <b>Dr. Shalala Ahmadova</b><br>Medical Officer on TB/Leprosy, WPRO                                |
| 9:55<br>- 10:40 AM  | <b>Presentation 2:<br/>Sharing of use and best experiences in other countries</b> | <b>Dr. Satoshi Mitarai</b><br>Chief, Bacteriology Division, RIT-JATA                              |
| 10:40<br>- 10:55 AM   | <b>Presentation 3<br/>Outline of the TB-LAMP and Genoscholar studies</b>          | <b>Dr. Ma. Cecilia G. Ama</b><br>Head, NTRL-RITM  |
| 10:55<br>- 11:10 AM   | <b>Product Demonstration 1<br/>PURE-TB-LAMP</b>                                   | <b>Dr. Yasuyoshi Mori</b><br>Gen. Manager, Eiken Chemical Co., Ltd                                |
| 11:10<br>- 11:25 AM   | <b>Product Demonstration 2<br/>Genoscholar</b>                                    | <b>Mr. Toshio Matsumoto</b><br>Gen. Manager, NIPRO Corp   |
| 11:25<br>- 11:50 AM   | <b>Open Forum</b>   |   |
| 11:50<br>- 12:00 PM   | <b>Closing Remarks</b>  | <b>Dr. Socorro P. Lupisan</b><br>Director, RITM   |
| 12:00<br>- 1:00 PM  | <b>LUNCH</b>  |   |
| <b>Mr. Joseph Edwin L. Bascuña<br/>Ms. Alma G. Palparan<br/>Masters of Ceremonies</b> |   |   |

当 ceremony では、現地結核医療従事者、具体的には、DOH を始めとする政府関係者から検査技師まで、幅広い人材約 60 名に参加いただき、TB-LAMP 及び Genoscholar の説明・実演状況を聴講いただいた。当 ceremony は、現地新聞である、マニラ新聞、アジア経済ニュース（いずれも有料サイト）に掲載されており、当事業を実施する上で、フィリピン国内における当事業の認知度向上に貢献したものと考えられた。

質疑応答では、TB-LAMP 使用時における測定者への結核感染のリスクについて質問があり、回答として、同法は検体採取後の操作が密閉された試験用デバイスの中で実施されるため、結核感染リスクは、TB-LAMP が置き換わる予定である従来の顕微鏡検査よりも少なく、安全性は顕微鏡検査と同等かそれ以下であると回答した。

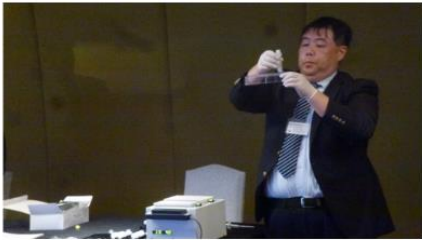
結核検査

## 国際協力機構の委託事業で日系医療2社、結核検査機器を比で実証試験

[ 507字 | 2016.10.23 | 経済 ]

いいね! 17

ツイート



事業の立ち上げ式で行われた検査機器の実演＝首都圏マニラ市で加藤昌平撮影

日本の国際協力機構（JICA）による民間技術普及促進事業の一環で、「結核診断アルゴリズム普及促進事業」が採択され、首都圏マニラ市内のホテルでこのほど...

この記事は会員限定です。  
電子版に登録すると続きをお読みいただけます。

<http://www.manila-shimbun.com/20161023.html>

The screenshot shows the NNA ASIA website interface. At the top, there are navigation menus for 'NNA ASIA', 'DATA BANK', 'NNA 倶楽部', and 'NNA EUROPE'. Below the header, there's a 'What's New' section with two items: '【アンケート実施中】アジア駐在員満足度調査2017' and '【12月発表予定】2017年アジア各国経済概要'. The main article title is 'BOP市場狙う日本の医療 栄研とニプロ、結核検査で'. The article text mentions that Japanese medical technology is being introduced to the Philippines for TB diagnosis. There are social media sharing buttons for Facebook, Twitter, and Google+. A login prompt 'ログインが必要です' is visible. At the bottom, there's a '無料トライアルはこちら' button and a sidebar with '160カ国・地域で使える! 海外出張 UnionPay カード活用術'.

<http://www.nna.jp/articles/show/1520506>

## 2) 現地人材への両技術指導

第1回及び第2回現地活動を中心に現地人材への両技術指導を実施した。

### 【栄研化学】

TB-LAMP については、現地活動開始前の訪問にて、既に NTRL-RITM スタッフ 1 名への技術指導を終了している。第1回現地活動にて実施した NTRL-RITM とのミーティングにて、トレーニング受講者である NTRL-RITM の Ms. Alma より測定者の操作練習状況について報告があり、測定結果から操作技術が維持されている点を確認した。

### 【ニプロ】

Genoscholar については、第1回現地活動時に合わせて（2016年10月12-13日）、NTRL-RITM に対し技術指導を実施した。RITM 側の参加者は以下の通り：Michellin Roxanne S BAJE, Maria Zahra R Almadrigo, Alma G Palparan, Angeli Mae Borbe-Reyes の4名。RITM からの参加者は Genoscholar の競合品である Hain 社の製品を使用した経験があり、座学、操作のトレーニングを通じて Genoscholar の理解度は良好であった。操作トレーニングでは、RITM が用意した実際の喀痰検体4検体を使用し、想定された結果が得られ、各参加者の測定試技には問題がない点を確認した。座学での理解度を含め、RITM スタッフへの技術移管を完了したと判断した。





写真 Phase 1での技術指導  
左：TB-LAMP トレーニング、右：Genoscholar トレーニング

以上の結果より、両トレーニング参加者へ技術移行完了を記した Certification（認証状）の授与が、RIT、御手洗先生より行われた。



写真. Certificate 授与  
左：TB-LAMP（左より、栄研化学\_森、RIT\_御手洗先生、NTRL\_Ms. Alma、ニプロ\_福田）  
右：Genoscholar certificate 授与（左より、RIT、御手洗先生、NTRL\_Ms. Maria、ニプロ 福田氏）

### 3) Phase1 での検体採取施設訪問

第4回、第5回現地活動時に、当Phaseの活動の一環として、フィリピン国の地方顕微鏡検査施設であるHealth centerを訪問し、TB-LAMPを導入する実際の検査施設を調査した。なお、第4回現地活動中の2017年3月13日にはJICAフィリピン事務所のスタッフにもHealth centerへ同行頂き、結核の検査現場を視察し、同国内における現状の結核検査と本事業の理解を深めていただくこととした。

#### ・参加者

|               |  |
|---------------|--|
| JICA フィリピン事務所 | : 大島歩(次長)、Florida Chan (Section Chif)、川口美咲                             |
| NTRL-RITM     | : Ms. Alma G Palparan (PI of TB-LAMP)、Ms. Rosarie Gabuya (Coordinator) |
| 栄研化学          | : 幸保孝  |
| その他           | : 朝戸千鶴 (英語/タガログ語通訳)  |

訪問したMuntinlupa health center mainは、Muntinlupa市内に約20カ所点在するHealth centerの中心的施設であり、出産、性教育、歯医者、HIV検査施設等を有しており、数多くの周辺住民が訪れる施設である。また、同行者のMs. Rosarieは、当center内のDOTS施設にて、本事業のTB-LAMP Phase 1試験に参加いただく被験者の登録、喀痰検体採取を実施している。

この訪問では、center内施設を見学した後、JICAフィリピン事務所スタッフへ、フィリピン国内における結核検査の現状や本事業での実際の作業について、このような施設へのTB-LAMP導入により、より多くの結核患者を発見することが可能となる点について説明を行った。



写真 JICA フィリピン事務所スタッフとのMuntinlupa health center main 訪問  
左：センター内施設の訪問、右：DOT 施設内での結核検査説明

Phase 1での検体採取施設は上記のMuntinlupa health center mainの他、NTRL-RITMの近郊に位置するArabang Health centerとTunasan Health centerの計3か所であるが、機器設置スペース、電源の有無の確認、顕微鏡検査室の観察状況等から、栄研化学のこれまでの海外視察の経験を踏まえ、TB-LAMPを運用するのに十分な施設であると見受けられた。

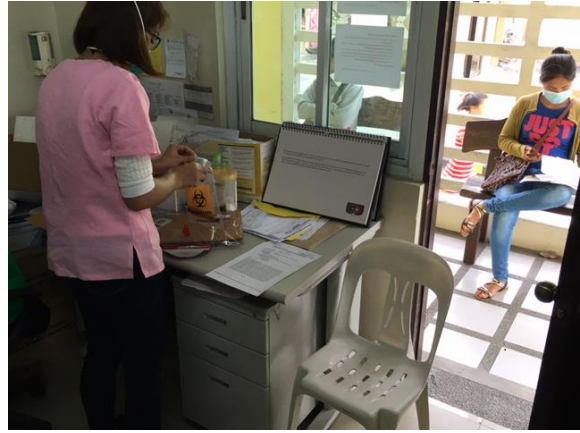


写真. Phase 1 試験での検体収集施設

上段：Muntinlupa health center main、中斷：Arabang Health center、下段：Tunasan Health center  
右列：施設建屋、左列：被験者への説明・同意取得、喀痰採取風景

#### 4) 現地代理店交渉

各社の活動を以下に記す。本活動はタスク内の現地パートナーとのアライアンス合意に基づき実施した。

##### 【栄研化学】

栄研化学は、当事業以前の2016年にドイツ Human Gesellschaft für Biochemica und Diagnostica mbH (Human 社) と LAMP 製品に関する販売契約を締結済である。Human 社はフィリピン国にて現地販売代理店として Labmate Phama Inc. (Labmate 社) と提携しており、第5回現地活動において、Human 社の Mr. Eric Vergara と Labmate 社の Mr. Don Thomas と面談を行い、今後、実際の普及に向けた交渉、TB-LAMP 技術移行などを行うことで合意した。

##### 【ニプロ】

ニプロは、医薬品事業において業務提携をしている ユナイテッド・ラボラトリーズ社 (ユニラボ) によるフィリピンでの Genoscholar 製品の販売を予定している。具体的な交渉は2016年10月11日から開始され、秘密保持契約下、製品評価や販売代理店契約条件についての交渉を開始することになった。その後、ユニラボから2017年12月1日の会議において、製品販売の可否は JICA プロジェクトの結果を見てから判断したいとの提案があった。ただし、その間に Genoscholar の購入を希望しているフィリピンの顧客に対してはユニラボが輸入手続き及び国内輸送のサポートすることになり、ニプロ、ユニラボ間で覚書を締結した (2018年3月18日)。

また、Genoscholar 及び Multiblot の登録に関し、その時点では Certificate of Exemption を取得すれば、登録不要とのことであったので、ニプロ、ユニラボ間で製品取り扱い (License to operate) に関する取り決め (Registration Agreement) を締結し、Certificate of Exemption を取得した。(2018年5月8日) その後、ユニラボから、Genoscholar 販売に関する評価検討並びに実際の販売はユニラボに代わってその子会社である UNIVaccine 社が行うことになった旨の連絡があり、今後の進め方について2018年12月3日にユニラボ (UNIVaccine 社) と協議を行った。本プロジェクトの終了に伴って、UNIVaccine 社とフィリピンでの代理販売に関して最終の協議を行う予定である。

#### 5) Phase 1 Stakeholder' s forum

第9回現地活動 (2017年12月1日) にて、フィリピン国内の結核医療従事者との試験結果の共有、両法の理解をより深めていただく事を目的とし、NTRL-RITM 主催による Stakeholder' s forum を開催した。概要を以下に記す。

##### ・参加者

|           |  |
|-----------|--|
| NTRL-RITM | : Dr. Ramon P. Basilio (Deputy Head)、 Mr. Joseph Bascuna (PI of Genoscholar)、 Mr. Dodge R. Lim (Co-I)、 Ms. Marianne Inobaya (Co-I)、 Ms. Alma G Palparan (PI of TB-LAMP)、 Ms. Rosarie V. Gabuya (Coordinator)、 Ms. Chona Mae Daga (Epidemiologist)、 他 |
| DOH       | : Dr. Mormantala   |
| PBSP      | : Mr. Reno Carter Nalda、 Mr. Arnyl Atraneta  |
| RIT       | : 御手洗聡 先生  |
| JATA      | : 竹中伸一 先生  |
| JICA      | : 伊藤晋 フィリピン事務所長、 他   |
| 栄研化学      | : 森安義、 大橋賢治  |
| ニプロ       | : 宮越正宣、 松本俊雄、 福田允  |
| その他       | : DOH、 NTRL-RITM 職員、 フィリピン医療従事者 約60名   |



写真 Phase 1 stakeholder forum 参加者(主催者集合写真)

### 実施内容

当フォーラムのプログラムを以下に掲載し、続いて、Stakeholder's forumの各セッション内容を報告する。

| <b>STAKEHOLDERS FORUM</b><br><b>PURE-TB LAMP and Genoscholar Phase I Study: Findings and Updates</b><br><b>The Bayleaf Intramuros, Manila, Philippines</b><br><b>December 1, 2017,</b><br><b>8:00-1:00 PM</b> |   |
|---|---|
| <b>PROGRAM</b>  |   |
| 8:00- 8:30  | <b>Registration</b>   |
| 8:30- 9:00  | <b>Invocation</b><br><b>National Anthem</b><br><b>Opening Remarks</b>   |
| 9:00- 9:10  | <b>Overview of the Studies</b><br>Dodge R. Lim<br>Head, Policy and Research Unit<br>National TB Reference Laboratory  |
| 9:10- 9:40  | <b>Genoscholar Study: Updates and Preliminary Data</b><br>Joseph Edwin Bascula<br>Principal Investigator<br>National TB Reference Laboratory                        |
| 9:40- 10:00   | <b>Usefulness molecular test for PZA susceptibility :</b><br><b>Genoscholar PZA-TB2</b><br>NIPRO Corporation  |
| 10:00- 10:20  | <b>Sharing Good Practices and Experience of TB-LAMP</b><br><b>in Afghanistan</b><br>Eiken Chemical Company, Ltd.  |
| 10:20- 10:40  | <b>PURE TB-LAMP Cameroon Study</b><br>Eiken Chemical Company, Ltd.  |
| 10:40- 11:10  | <b>NTRL- RITM PURE-TB-LAMP Study:</b><br><b>Findings and Recommendations</b><br>Alma G. Palparan, RMT<br>Principal Investigator<br>National TB Reference Laboratory |
| 11:10-11:45   | <b>Open Forum</b>   |
| 11:45- 12:00  | <b>Closing Remarks</b>  |
| <b>LUNCH</b>  |   |

## ① TB-LAMP

NTRL-RITM の Ms. Alma より、Phase 1 での TB-LAMP の評価結果について報告頂き、TB-LAMP の結核検出性能は塗抹顕微鏡検査より高く、Xpert MTB/RIF と同等であり、特に、塗抹顕微鏡検査と TB-LAMP との検出率は、統計学的手法にて両法間で有意に差が認められたことから、WHO policy guidance 掲載の結果が再現される結果となった。

表. 未処理喀痰検体を用いた、顕微鏡検査法、Xpert MTB/RIF と TB-LAMP との較

|               | sensitivity | Specificity | PPV*  | NPV*  | Case number |
|---------------|-------------|-------------|-------|-------|-------------|
| 顕微鏡検査         | 66.3%       | 97.9%       | 93.4% | 86.6% | 277         |
| TB-LAMP       | 86.1%       | 95.7%       | 90.2% | 93.8% | 274         |
| Xpert MTB/RIF | 93.0%       | 95.8%       | 91.0% | 96.8% | 274         |

PPV: Positive Predictive Value, NPV: Negative Predictive Value

また、TB-LAMP 検査の操作性（簡易性、迅速性）も良好で、操作エラーは認められなかった点を報告頂いた。これに関して、聴講者より、Health center での評価やコスト分析が必要、スループットが高い点を生かし、Xpert MTB/RIF が使用できない場面での使用に期待、といったコメントが寄せられた。

## ② Genoscholar

Principal investigator である Joseph 氏が、Genoscholar Phase 1 試験にて結果が得られた 165 例について、報告した。特に、RIF の特異性が悪く（下図左）、64.29% という結果であった。この結果を受け、ニプロ総合研究所において DNA シークエンス解析を実施した。その結果、結果が乖離した臨床分離株は disputed mutation（議論が分かれる遺伝子変異、RIF に弱耐性を示し、MGIT (Mycobacteria Growth Indicator Tube) での Drug Sensitivity Test: DST の結果が変わりやすい）として、近年、複数の報告がある症例であることが確認された。まとめでは、「これまで disputed mutation は珍しい症例であると考えられてきたが、フィリピンでは、比較的多く存在する可能性がある」と報告された。

### Genoscholar® NTM+MDR TB Line Probe Assay Rifampicin Resistance Detection Performance (n=165)

|                                |                    | Culture DST (n)    |                    |
|--------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|                                |                    | RIF <sup>Res</sup> | RIF <sup>Sus</sup> |
| Genoscholar®<br>NTM+MDR TB (n) | RIF <sup>Res</sup> | 108                | 20                 |
|                                | RIF <sup>Sus</sup> | 1                  | 36                 |

#### DIAGNOSTIC PERFORMANCE PARAMETERS (%; 95% CI)

|                    |                    |                    |                    |
|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| <b>Sensitivity</b> | <b>Specificity</b> | <b>Positive PV</b> | <b>Negative PV</b> |
| <b>99.08</b>       | <b>64.29</b>       | <b>84.38</b>       | <b>97.30</b>       |
| (99.02 – 99.14)    | (83.88-84.89)      | (84.17-84.58)      | (97.13-97.46)      |

Agreement: 87.27% | Kappa: 0.68 (Substantial agreement)

### Points to Consider

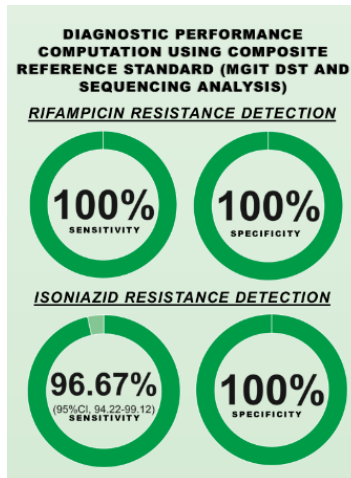
Further discussions are necessary about the discordant samples, treatment outcome, MIC, etc.

- *M. tuberculosis* isolates with disputed *rpoB* mutations had poorer outcome.
- Some mutations, called disputed *rpoB* mutations, can cause low-level resistance to RIF, and exhibit discrepant susceptibility results of RIF resistance between genotypic and phenotypic tests.
- Therefore, in cases found to be RIF-resistant via genotypic tests and RIF-susceptible via phenotypic tests, treatment options other than the standard first-line anti-TB regimens should be considered.

Although disputed *rpoB* mutations have previously been considered to be very rare, it may not be rare in Philippines.

REFERENCES:  
Van Deun A, et al. Int J Tuberc Lung Dis. 2015; 19(2): 185-90.  
Kyung-Wook Jo, et al. Tuberc Respir Dis (Seoul). 2017; 80(3): 270-276.

Genoscholar Phase 1 試験の最終的な結果は、2018 年 3 月 15-16 日に RITM で開催された「RITM Postgraduate Laboratory Conference」で以下の通り報告された。DNA シークエンス解析と Genoscholar の判定結果は下記のように良好な一致を示し、その他諸国での評価結果と同様に良好な結果を示した。



また、ニプロ社より Genoscholar PZA-TB II の有用性についてプレゼンテーションを行った。日本国内の臨床分離株で評価を実施し、日本での体外診断薬の承認を取得した際の評価結果、及びベルギーでの評価結果、並びにアメリカとスウェーデンの二カ国合同で行った評価結果（下図左右）を元に Genoscholar PZA-TB II の PZA 耐性遺伝子検査キットとしての有用性を指摘した。

#### Evaluation in Belgium Institute for Tropical Medicine

- A comparative study on DST using 87 *Mycobacterium tuberculosis* isolates used in a World Health Organization (WHO) drug resistance survey.
- Genoscholar PZA-TB II showed 97.6% (80/82) or 94.3% (82/87) overall accordance with the Composite Reference, excluding or including heteroresistance, respectively.

Evaluation of a novel line probe assay to detect resistance to pyrazinamide, a key drug used for tuberculosis treatment.  
Driesen M et al. Clin Microbiol Infect. 2017 Jun 3. article in press, open access.

18

#### Evaluation in CDC and PHAS supported by FIND

- Sensitivity and specificity of this assay were evaluated in two independent laboratories using in total 249 strains with mutations in *pncA* and its promoter as well as 21 strains with wild-type *pncA*.
- The assay showed high sensitivity (93.2%) and moderate specificity (91.2%)

Detection of *Mycobacterium tuberculosis pncA* mutations by the NIPRO Genoscholar™-PZA-TB II as compared to conventional sequencing.  
Willby MJ et al. Antimicrob Agents Chemother. 2017 Oct 30. pii: AAC. 01871-17.  
\*Centers for Disease Control and Prevention, The Public Health Agency of Sweden, FIND

17

### ③その他

当 ceremony では国内医療従事者への情報共有、教育の一環として、Genoscholar では、上記ニプロ社による PZA キットの有用性について、また、TB-LAMP では、JATA の竹中先生よりアフガニスタンでの利用例、栄研化学よりカメルーンでの利用例が紹介された。

以上の実施成果より、Phase 1 Stakeholder' s forum の開催にて、フィリピン国内の結核医療従事者に向けて

- Genoscholar の Phase 1 結果及び PZA キットの有用性について紹介することが出来た。
- TB-LAMP の Phase 1 結果を紹介し、聴講者より今後の Phase 2、普及にむけ貴重な質問、ご意見をいただくことができた。

また、他国での同法の実際の利用方法について紹介があり、フィリピン国内の結核医療従事者への両技術認知に貢献できたものと思われた。



写真 Phase 1 stakeholder forum  
左：会場での講演、右：来場者への TB-LAMP 操作説明

6) Phase 1 試験結果の外部公表

Phase 1におけるTB-LAMP、Genoscholarの結果については、2017年11月23日～25日の期間、マニラで開催された学会である、2017 Annual Convention of the Philippine Society of Microbiology and Infectious Diseases (フィリピン細菌感染症学会)、また、結核を含む呼吸器疾患研究分野にて世界最大の学会の一つである、第49回 Union conference on Lung healthでのポスター発表の予定も報告された。これらにより、同国のみならず、世界中へフィリピンでの当事業活動が広く公表された。

**DIAGNOSTIC PERFORMANCE OF LOOP-MEDIATED ISOTHERMAL AMPLIFICATION TEST FOR TB**  
Anna G. Palapan, Dorge M. Lim, Marianne L. Young, Chien Wen A. Tang, Joseph Isabela, Rosalia M. Cecilia G. Ara

**BACKGROUND**  
Direct rapid smear microscopy (DSM) is currently recognized as the primary test for diagnosing tuberculosis (TB) in the country despite its reported poor sensitivity. This is due to false-negative rates that remain substantial and unaddressed, contributing to continued TB transmission. The procedure for Micro-Beact DNA Extraction with Loop-mediated Isothermal Amplification for TB (PURE-TB-LAMP) assay is a viable alternative to DSM, having received international recognition from the World Health Organization as a replacement test for DSM used as a reference test for smear-negative patients. PURE-TB-LAMP is designed as a point-of-care test with a rapid turnaround requirement as necessary. This study is part of a validation program between DSM and LAMP aiming to evaluate the cost and to local test conditions, starting with a phase 1 evaluation performed in several laboratory settings.

**SETTING**  
Recruitment of study participants was done at 12 health centers in the cities of Marikina and San Pablo. All laboratory procedures were conducted at the National TB Reference Laboratory (NTR) in the Research Institute for Tropical Medicine.

**OBJECTIVES**  
1) Determine the diagnostic performance of PURE TB LAMP using liquid culture as reference standard.  
2) Compare diagnostic performance of PURE TB LAMP with LED fluorescence smear microscopy using liquid culture as reference standard.  
3) Compare diagnostic performance of PURE TB LAMP with Xpert MTB/RIF using liquid culture as reference standard.  
4) Assess operational viability of PURE TB LAMP in terms of perceived ease of use, turnaround time, and acceptability as reported by end-users.

**METHODOLOGY**  
The present study is a cross-sectional evaluation of PURE TB LAMP. Participants were prospectively sampled from patients presenting with signs and symptoms of pulmonary TB and/or a close X-ray individual at the National Tuberculosis Reference Laboratory (NTR) in Marikina. Patients less than 18 years old and undergoing TB treatment during recruitment (within a last 90 days) were excluded.

**RESULTS**  
A total of 100 cases were recruited from the 12 health centers. 27 of which were included in the first analysis. Results with major results for the laboratory being evaluated were included in the table below.

| Method       | True Positive | True Negative | False Positive | False Negative |
|--------------|---------------|---------------|----------------|----------------|
| PURE TB LAMP | 18            | 19            | 1              | 8              |
| DSM          | 18            | 19            | 1              | 8              |
| Xpert        | 18            | 19            | 1              | 8              |
| LED          | 18            | 19            | 1              | 8              |

**CONCLUSIONS AND RECOMMENDATIONS**  
PURE TB LAMP is a viable alternative to DSM, having received international recognition from the World Health Organization as a replacement test for DSM used as a reference test for smear-negative patients. PURE-TB-LAMP is designed as a point-of-care test with a rapid turnaround requirement as necessary. This study is part of a validation program between DSM and LAMP aiming to evaluate the cost and to local test conditions, starting with a phase 1 evaluation performed in several laboratory settings.

**PERFORMANCE VALIDATION OF THE GENOSCHOLAR® NTM+MORBT ASSAY FOR SCREENING OF RIFAMPICIN AND ISONIAZID RESISTANCE**  
Joseph Isabela, Rosalia M. Cecilia G. Ara, Dorge M. Lim, Ma. Cecilia G. Ara

**BACKGROUND**  
Multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) remains to be a challenge in the control and elimination of TB. MDR-TB cases are complex, with high mortality and complete adherence to proper treatment. The method most applied for detection of resistance to anti-TB drugs consists of phenotypic culture-based drug susceptibility tests (DST). These conventional tests are a labor-intensive process of time, requiring culture to determine the result, a separate method for drug testing, and require stringent biosafety requirements. The Genoscholar® NTM+MORBT (GNT) provides an alternative method for rifampicin (RIF) and isoniazid (INH) DST, detecting resistance to these antibiotics by using a highly specific primer set of IS6110 insertions. Testing is also simple and less expensive. This assay was validated using specimens from the National Tuberculosis Reference Laboratory (NTR) in Marikina, Philippines, and compared to the gold standard of liquid culture and phenotypic DST.

**OBJECTIVES**  
1) Determine sensitivity and specificity of Genoscholar® NTM+MORBT LSA in detecting RIF resistance.  
2) Determine sensitivity and specificity of Genoscholar® NTM+MORBT LSA in detecting INH resistance.  
3) Identify molecular variants with isoniazid phenotypic and genotype DST results for specific regions known to confer drug resistance observed in the study being assessed (i.e. SpbR, IS6110, and IS6110-adjacent insertion region).

**RESULTS**  
A total of 100 samples had complete GNT DST results. The test results were used to compare to the gold standard of liquid culture and phenotypic DST. The sensitivity and specificity of the GNT DST for RIF and INH were 100% and 96.43%, respectively. The sensitivity and specificity of the GNT DST for RIF and INH were 96.55% and 91.80%, respectively. The sensitivity and specificity of the GNT DST for RIF and INH were 100% and 100%, respectively. The sensitivity and specificity of the GNT DST for RIF and INH were 96.67% and 100%, respectively.

**CONCLUSIONS AND RECOMMENDATIONS**  
The Genoscholar® NTM+MORBT LSA is a viable alternative to DSM, having received international recognition from the World Health Organization as a replacement test for DSM used as a reference test for smear-negative patients. PURE-TB-LAMP is designed as a point-of-care test with a rapid turnaround requirement as necessary. This study is part of a validation program between DSM and LAMP aiming to evaluate the cost and to local test conditions, starting with a phase 1 evaluation performed in several laboratory settings.



#### 4.2. Phase 2 (2017年12月～2018年12月)

本Phaseでは、

- NTRL-RITMとともに両検査法を組み込んだ結核検査アルゴリズムを構築する（タスク#1）。
- 現行アルゴリズムとの比較により、新規アルゴリズムの運用評価を実施する（タスク#6）。
- Phase 1と同様、これまで遺伝子検査をほとんど実施した事のない顕微鏡検査技師へのTB-LAMP技術指導（タスク#3）及び、顕微鏡検査施設での同法の運用状況を調査する（タスク#1）。
- 当試験終了時にStakeholder forumを実施し、フィリピン国内における当事業の認知度向上を図る（タスク#2）

を主たる活動として実施した。

##### 1) 結核診断アルゴリズムについて

第7回及び第8回の現地活動では、NTRL-RITM、栄研化学、ニプロの3者間にて、TB-LAMP及びGenoscholarを組み込んだ新たな結核検査アルゴリズム（Proposed Algorithm）を構築し、現状の結核検査アルゴリズム（NTP Algorithm）との比較にて評価を実施することとした。NTP Algorithmの主な検査フローは、顕微鏡検査にて結核1次スクリーニングを実施した後、陰性となった患者についてはXpert MTB/RIFを実施するといった流れとなる。

一方、Proposed Algorithmでは、1次スクリーニングにTB-LAMPを使用し、陽性患者についてはGenoscholar、陰性患者についてはXpert MTB/RIFを二次的に実施する流れとなる。なお、TB-LAMPはHealth centerにて運用し、検体をNTRL-RITMへ移送した後、Xpert MTB/RIFとGenoscholarを実施することとした。

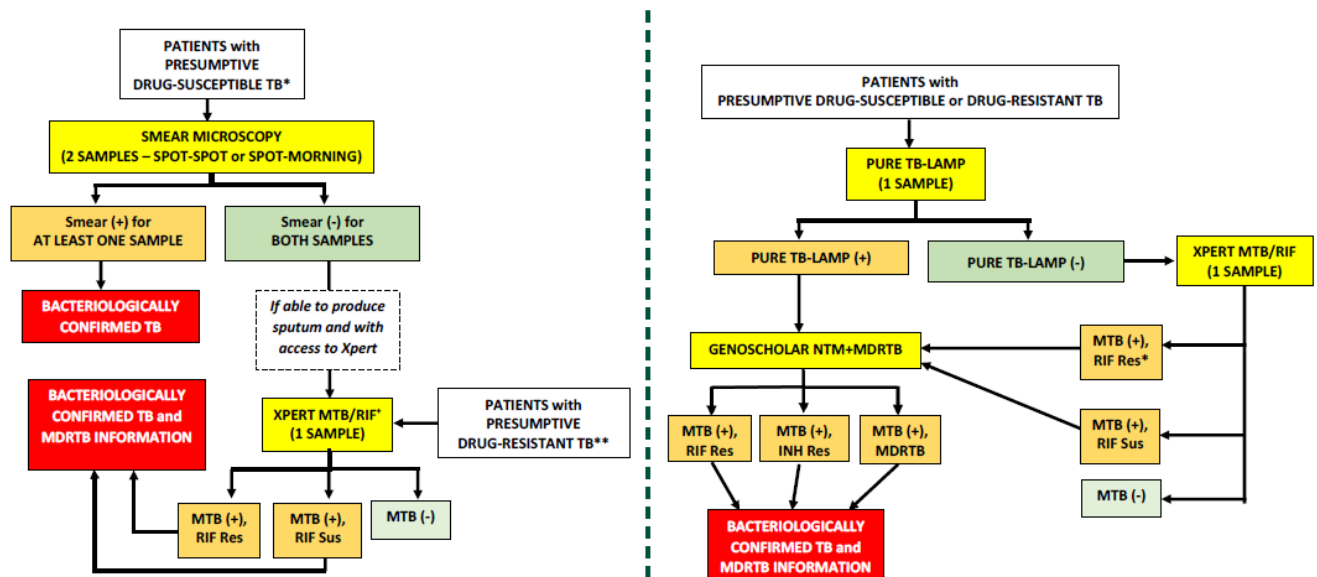


図. 結核検査アルゴリズム

左：NTP Algorithm、右：TB-LAMPとGenoscholarを組み合わせたProposed Algorithm

TB-LAMP 実施施設については NTRL-RITM の選定にて、Antipolo City Health Office、E. Aldana Health Center、Almanza Uno Health Center、Santa Rosa Laguna City Health Office 1 及び、Phase 1 での検体採取施設である Muntinlupa health center main の 5 施設が決定された。

## 2) TB-LAMP トレーナー育成

フィリピン国での将来的な TB-LAMP 運用には、オペレーターの育成のみならず、正しい技術をオペレーターに習得させるためのトレーナーの育成もまた必要である。NTRL-RITM は結核疫学調査や基礎研究の場である他、国内の検査技師への検査法技術の教育を担う施設でもある為、栄研化学は、同施設の Ms. Alma にトレーナーとなつていただく為の ToT(Training of Trainer)を 2018 年 1 月 29 日(自費渡航)に実施した。この結果、Ms. Alma の操作トレーニングは非常に丁寧かつ正確、かつ、TB-LAMP の理解が十分であると観察された為、トレーナー適性は十分と判断し、栄研化学より certificate を授与した。



写真. Ms. Alma による TB-LAMP トレーニング  
左 : TB-LAMP 説明、右 : TB-LAMP 実演

## 3) 現地育成システムでの TB-LAMP オペレーター育成

Phase 2 では、Health center の顕微鏡検査技師に実施していただくため、Phase 2 期間中の 2018 年 1 月 29 日～2 月 2 日、3 月 5 日～6 日の 2 回に分けて、Ms. Alma による TB-LAMP 操作トレーニングが開催された。トレーニング受講者は 10 名。栄研化学スタッフは Ms. Alma のサポートとともに、トレーナー経験の場として観察を行った。下記表に参加者名と試験結果 (○ : 合格、△ : 保留、) 、また、保留に関しては理由等を記し、DVD 等での操作の復習に加え、Ms. Alma が追加トレーニング及び再試験受講の上、全員合格となった。

### ・参加者

|           |  |
|-----------|--|
| NTRL-RITM | : Ms. Alma G Palparan (PI of TB-LAMP)、Ms. Rosarie Gabuya (Coordinator) |
| 栄研化学      | : 幸保孝  |
| その他       | : 穴田久美子 (英語/タガログ語通訳)   |

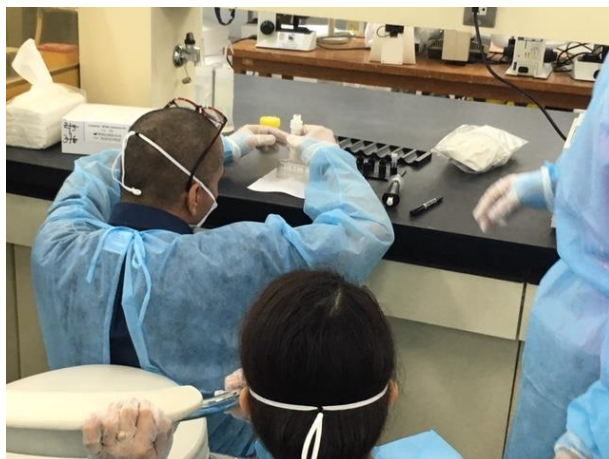


写真. TB-LAMP オペレータートレーニング  
 左上：喀痰検体採取、右上：TB-LAMP 操作  
 左下：結果の目視観察、右下：トレーニング参加者

表. TB-LAMP オペレーター試験結果

| 名前                     | 所属*        | 結果 | 判定理由                   |
|------------------------|------------|----|------------------------|
| Mina N. Telebrico      | Muntinlupa | △  | 全体的に DNA 汚染を生じさせる操作を実施 |
| Nonette B. Guerrero    | Muntinlupa | △  | 全体的に DNA 汚染を生じさせる操作を実施 |
| Erika M. Petel         | Muntinlupa | ○  |                        |
| Editha Aguilar         | E. Aldana  | ○  |                        |
| Alyssa K. Butigan      | Almanza    | ○  |                        |
| Marivic Batallones     | Santa Rosa | △  | 全体的に DNA 汚染を生じさせる操作を実施 |
| Mariane R. M. Bautista | Santa Rosa | ○  |                        |
| Mariza B. Garing       | Santa Rosa | △  | 全体的に DNA 汚染を生じさせる操作を実施 |
| Louis A. M. Olazo      | RITM-NTRL  | ○  |                        |
| Ryan V. Castro         | RITM-NTRL  | ○  |                        |

\* Muntinlupa: Muntinlupa health center main, E. Aldana: E. Aldana Health Center, Almanza: Almanza Uno Health Center, Santa Rosa: Santa Rosa Laguna City Health Office 1

#### 4) フィリピン国内の地方検査施設訪問

2018年3月7日～9日に、栄研化学スタッフが、トレーニング受講後のオペレーターの技術及び、TB-LAMP 運用環境の確認を目的として、5つの Health center を訪問した。これら5施設は個別に特色があり、Muntinlupa 及び Aldana は顕微鏡検査のみを実施する施設であったのに対し、他の3施設は Xpert MTB/RIF 導入施設と、運用環境の差があったが、いずれの施設も、少なくとも顕微鏡検査は実施していることから、その代替法である TB-LAMP の運用は可能であると判断された。また、Antipolo は周辺地区の結核検査の中心施設であり、来訪患者数も比較的多く、1日の顕微鏡検査にて全ての検体を検査できないといった問題点があった。それゆえ、医師や検査技師より、高スループットかつ高感度の TB-LAMP の運用に期待しているとのコメントを頂いた。

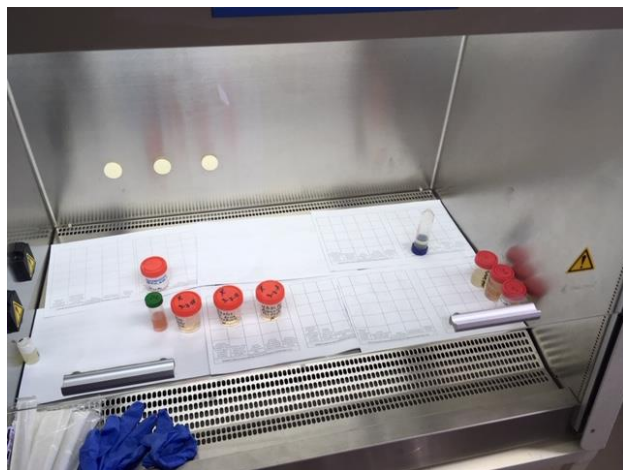
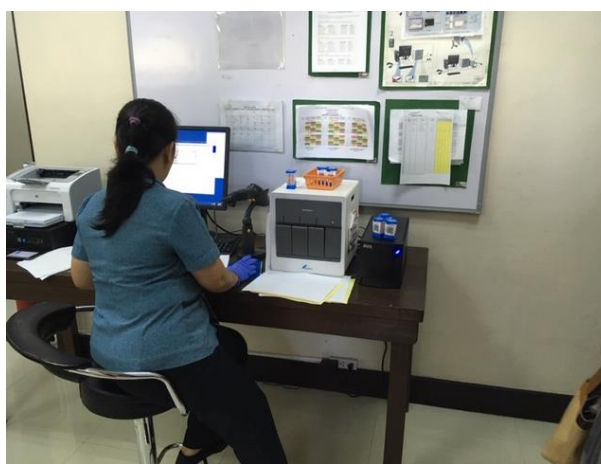


写真. Santa Rosa Laguna City Health Office 1  
左上：施設建屋、右上：Xpert 機器、左下：喀痰検体採取場所、右下：TB-LAMP 実施施設



写真. Muntinlupa health center main

左：施設入口、右：TB-LAMP 実施場所のクリーニング風景（普段は顕微鏡検査実施場所、シンクにてスライドガラスを染色し右の顕微鏡で観察）



写真. Almanza Uno Health Center

左上：施設建屋、右上：検査用検体、左下：TB-LAMP 実施施設、右下：Xpert



写真. E. Aldana Health Center

左：施設建屋、右：TB-LAMP 機器設置(最右、中央から左部は顕微鏡検査環境)



写真. Antipolo City Health Office

左上：施設建屋、右上：Xpert、左下：検体採取、顕微鏡スライド作製部屋(左の小窓から喀痰が提出される)、右下：TB-LAMP 機器設置

## 5) Phase 2 Stakeholder forum

2017年12月7日に、フィリピン国内の結核医療従事者との試験結果の共有、両法の理解をより深めていただくことを目的とし、NTRL-RITM主催にて、Phase 2 試験結果並びに関連する演題の発表を行うフォーラムを開催した。

### ・参加者

NTRL-RITM : Dr. Ma. Cecilia G. Ama (Head)、Dr. Ramon P. Basilio (Deputy Head )、  
Ms. Alma G Palparan (PI) Mr. Joseph Bascuna (Co-I)、Mr.Dodge R. Lim (Co-I)、Ms.  
Rosarie V. Gabuya(Coordinator) 他  
WHO : Dr. Shalala Ahmadova (WHO Western Pacific Region)  
DOH : Dr. Mar Wynn Bello (Director of DCPB)  
PBSP : Mr.Reno Carter Nalda、Mr.Arnyl Atraneta  
RIT : 御手洗聡 先生  
JATA : 竹中伸一 先生  
JICA : 伊藤晋 フィリピン事務所長、他  
栄研化学 : 森安義、池崎亘  
ニプロ : 宮越正宣、松本俊雄、福田允  
その他 : DOH、NTRL-RITM 職員、フィリピン医療従事者 約 80 名



写真. Phase 2 stakefolder forum 参加者

実施内容

当フォーラムのプログラムを以下に掲載し、続いて、Stakeholder's forumの各セッション内容を報告する。

| <b>STAKEHOLDER'S FORUM:<br/>DISSEMINATION OF THE FINDINGS AND RESULTS OF PHASE 2 STUDY<br/>CENTURY PARK HOTEL, MANILA<br/>DECEMBER 7, 2018</b> |  |
|--|--|
| <b>PROGRAM</b>   |  |
| 8:30   | Registration   |
| 9:00-9:45 AM   | Invocation<br>National Anthem  |
|  | <b>Opening Remarks</b><br><b>MAR WYNN BELLO, MD</b><br>Director, Infectious Disease Office<br>Disease Prevention and Control Bureau, DOH   |
|  | <b>Message</b><br><b>CHIKA ASAKAWA</b><br>General Affairs Group,<br>Japan International Cooperation Agency, Philippines Office   |
| 9:45- 10:15 AM   | <b>Milestones of the Research Collaboration</b><br><b>JOSEPH EDWIN L. BASCUÑA</b><br>Co-Investigator, TB-LAMP- Genoscholar Study<br>National Tuberculosis Reference Laboratory<br>Research Institute for Tropical Medicine       |
| 10:15-10:45 AM   | <b>Efficient collection of sputum specimen:<br/>Maximize the sensitivity of TB-LAMP</b><br><b>SATOSHI MITARAI, MD</b><br>Research Institute of Tuberculosis,<br>Japan Anti-Tuberculosis Association                              |
| 10:45-11:15 AM   | <b>TB-LAMP- Genoscholar Study Phase 2 Data</b><br><b>ALMA G. PALPARAN, RMT</b><br>Principal Investigator<br>TB-LAMP- Genoscholar Study<br>National Tuberculosis Reference Laboratory<br>Research Institute for Tropical Medicine |
| 11:15-11:30 AM   | Open Forum and Synthesis   |
| 11:30 AM   | <b>Closing Remarks</b><br><b>MA. CECILIA G. AMA, MD</b><br>Head, National Tuberculosis Reference Laboratory<br>Research Institute for Tropical Medicine  |
|  | Lunch  |
|  | <b>Merc Emil Matienzo</b><br>Masters of Ceremony   |



① Overview of the Research Collaboration Milestones

Phase 2のCo-Iである、Mr. Josephより、これまでの当事業の活動内容と今後の予定について発表頂いた。活動報告として、本事業での試験結果、検査技師への技術トレーニング、TB-LAMP、Genoscholar検査の様子、第49回 Union conference on Lung healthでのポスター発表について、また、今後の予定として、TB-LAMPについては、本事業期間を延長してModel projectを実施し、同国における実際の結核診断への導入することを公表頂いた。

② Efficient collection of sputum specimen: Maximize the sensitivity of TB-LAMP

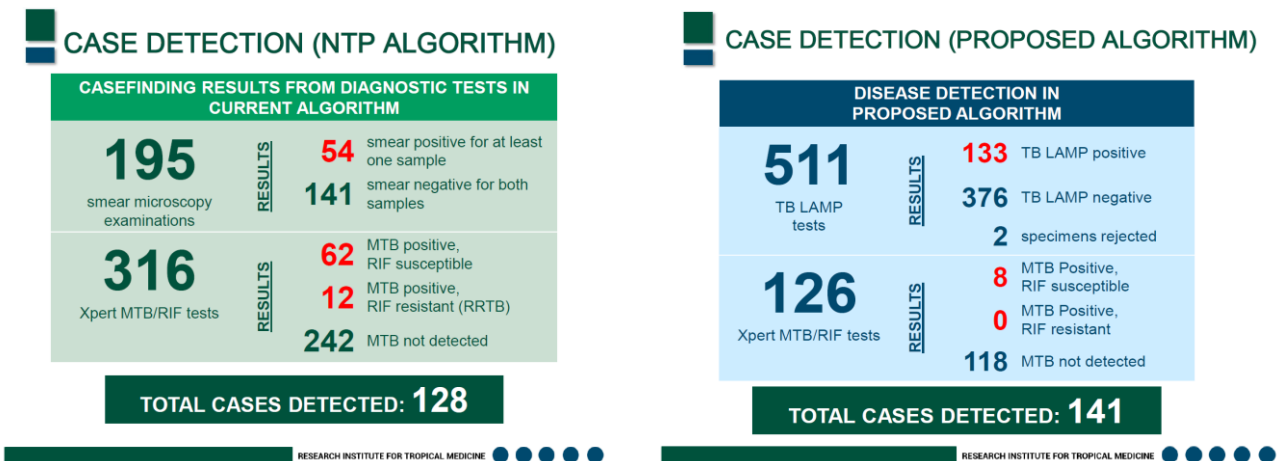
RIT 御手洗 聡先生よりご講演をいただき、結核検査検体として使用される喀痰検体の質と、TB-LAMP検査結果との関係性について紹介いただいた。

③ Finding from the Phase 2 evaluation of TB LAMP and Genoscholar NTM+MDRTB

当演題では、Phase 2のPIであるMs. Almaより、Phase 2での試験結果となる、①地方小規模検査施設におけるTB-LAMPの臨床性能評価、②Genoscholarでの薬剤耐性結核の診断率評価について報告いただいた。

1. TB-LAMP

両アルゴリズムで検出された結核症例数については、NTP Algorithm で、顕微鏡検査とXpert MTB/RIFの2回の検査結果を併せて128症例に対し、Proposed algorithmでは、TB-LAMP1回の検査にて133症例と同等の検出数を示した。



また、TB-LAMPは、検査環境の整ったNTRL-RITMにて実施した性能を地方のHealth centerでも発揮できる点、さらに、Phase2に参加された検査技師 (End Use) からのTB-LAMPの操作方法等に関する聞き取り調査結果も報告され、運用評価としてTB-LAMPはHealth centerでも正しく操作可能であり、結核検査に十分運用可能であると示された。

## ASSESSMENT OF CONCORDANCE OF TB LAMP AND XPERT

| Xpert    | TB LAMP    |             |             |
|----------|------------|-------------|-------------|
|          | MTb        | Negative    | Total       |
| MTb      | 58 (18.35) | 16 (5.06)   | 74 (23.42)  |
| Negative | 7 (2.22)   | 235 (74.37) | 242 (76.58) |
| Total    | 65 (20.57) | 251 (79.43) | 316         |

Both Xpert and TB-Lamp agreed on a “positive” result in **18.35%** of patients, and agreed on a “negative” result in **74.37%** of the cases. The probability of agreement is **92.72%** (293/193). Cohen’s kappa = **0.7881** which is interpreted as “**Substantial agreement**” according to Landis and Koch.

## END-USER ASSESSMENT OF TB LAMP

| Items  | User Rating (mode) n=10 |
|--|-------------------------|
| ease in pipetting                              | Agree                   |
| ease in assessing sufficient sample volume     | Strongly Agree          |
| time requirement for sputum transfer is enough | Strongly Agree          |
| ease in transferring samples                   | Agree                   |
| suitability in routine setting                 | Agree                   |
| processing time suitable for peripheral lab    | Agree ; Strongly Agree  |
| test not complex and labor-intensive           | Agree                   |
| low risk for cross-contamination               | Agree                   |
| ease in reading results                        | Agree                   |
| difficulty comparable to DSSM                  | Disagree                |
| processing time comparable to DSSM             | Disagree                |
| preference for TB-LAMP                         | Strongly Agree          |

End users of PURE-TB-LAMP appraised the test as highly acceptable and applicable in peripheral laboratories, citing similar reasons for their assessment as with phase one:

- **Ease in pipetting and specimen transfer**
- **Ease in interpretation of results**
- **Ease of use compared to smear microscopy**

## 2. Genoscholar

TB-LAMPで検出された結核検体に対して、Genoscholar を実施した。133テストの中から、RIF単剤耐性1例、INH単剤耐性5例、両剤に耐性の多剤耐性結核を8例検出した。Xpert MTB/RIFでは検出出来なかったINH単剤耐性を検出でき、適切な治療が施される例があった。今回の試験ではGenoscholarを用い、RIF及びイソニアジド耐性に対する感度は共にWHOエンドースメント時のデータとほぼ同じものが得られ、本来の目的であるTB-LAMP、Genoscholarを用いた診断アルゴリズムの有用性については証明できたとの結論であった。

## HEAD-TO-HEAD COMPARISON OF DIAGNOSTIC YIELD OF THE TWO ALGORITHMS

| NTP ALGORITHM                       | PROPOSED ALGORITHM                  |
|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Total cases detected:<br><b>128</b> | Total cases detected:<br><b>133</b> |
| RRTB cases detected:<br><b>12</b>   | RRTB cases detected:<br><b>1</b>    |
|                                     | INH-RTB cases detected:<br><b>5</b> |
|                                     | MDRTB cases detected:<br><b>8</b>   |

## SUMMARY OF FINDINGS

- Genoscholar FL-LPA provided **additional RIF and INH-resistance information** for patients that would have been given standard treatment regimen after testing positive to smear microscopy.

## ④ 質疑応答

上記プログラムのOpen Forum and Synthesisや、その後の製品紹介にて、フォーラム出席者より上記結核検査に係る質疑応答が行われた。

### 1. TB-LAMP

TB-LAMPに係る質疑応答では、主に、Phase2のオペレーターや現地代理店担当に回答者となっていたが、実際に使用した生の声を参加者にお伝えいただいた。

Q1. TB-LAMPを実施する際にどのような段階のバイオセーフティーレベルが必要か？

A1. TB-LAMP実施は顕微鏡検査と同等のレベルでよい。(回答者：Ms. Alma, PI)

Q2. TB-LAMPでDNA汚染は発生するか？ また、検査結果が有効であることをどのように判断するか？

- A2. 検査では全てポジティブ/ネガティブコントロールを実施しており、検査毎に（検査結果の）クオリティーチェックをすることが可能。また、TB-LAMPは閉鎖された検査キットであることから、試薬が検査技師の操作や検査環境にさらされることはない。従って、TB-LAMPは大量の検体を検査するようなケース、あるいは、高作業負担の検査施設での使用に極めて推奨できるものと考えられる。（回答者:Ms. Christine Suarez, City Health Office of Antipolo）
- Q3. TB-LAMPの目視判定は難しくないか？判定保留などの例はあったか？
- A3. 数百検体でのTB-LAMP検査を実施したが、操作プロセス及び判定の読み取りには問題なかった。短い操作で一度に大量の検体を処理できるので顕微鏡検査よりもTB-LAMPの使用が好ましい。（回答者:Ms. Editha Aguilar, Health Office of E. Aldana in Las Pinas）
- Q4. TB-LAMP測定機器のキャリブレーションとメンテナンスは？
- A4. 測定機器は堅牢性が高い。ヒートブロック部分のメンテナンスとキャリブレーションの1年検査が必要かもしれないが、Labmate社のエンジニアが対応可能。（回答者: Mr. Dhon Tomas, Labmate）
- Q5. LAMP装置の堅牢性について (Dr. Sala, WHO)
- A5. 輸送にも強くキャリアケースで運搬可能、開発後5年以上経過したが不具合の報告は無い。（栄研）

## 2. Genoscholar

ニプロより、当GenoscholarキットでNTM(Non Tuberculosis Mycobacterium)、MDR(Multiple Drug Resistance)-TB、PZA耐性菌の検出が可能であること等を紹介した。当紹介に対し、WHOのDr. Shalalaから、

1. 最近WHOから発表されたレジメにはKMは含まれていないが、Genoscholar FQ+KM TB IIはFQとKMの両方の耐性を測定できる。その点についてどのように考えているのか？
  2. PZA耐性の重要性が最近指摘されているがこれについてはどう考えるか？
  3. 迅速測定、解析についてどのような対応を考えているか？
- の3つの質問があった。これに対し、ニプロからの回答として、
1. KMがWHOのレジメから外れていることは承知していること、製品名はGenoscholar FQ+KM TB IIであるが、Hain社のキットと同等の結果が得られる点を説明。
  2. 最近発表されたGenoscholar PZA-TB IIに関する学术论文の結果を参照してほしい旨を伝えた。当フォーラム終了後、WHO Dr. Shalala に、Genoscholar PZA-TB II評価結果3報を送付した。
  3. スマートフォンアプリであるGenoscholar Readerを紹介した。

## 6) Phase 2 試験結果の外部公表

2019年10月30日～11月2日にインド・ハイデラバードで開催された、第50回 Union World Conference on Lung Health（世界肺病学会）のポスターセッションにて、Phase1と2の結果を公表した。

#### 4.3. Model project (2018年12月～2019年10月)

##### 1) NTP 結核検査ガイドラインへの TB-LAMP 収載

当事業 Phase 1 及び Phase 2 評価試験結果を受け、TB-LAMP は NTP が発行するフィリピンの結核診断アルゴリズムに収載されることとなった (2019 年度完了予定、Manual of Procedure :MOP は入手次第添付予定(12 月見込み)添付資料参照)。ただし、当アルゴリズムでは、①TB-LAMP は顕微鏡検査の代替法ではあるものの、Phase2 での Proposed Algorithm と異なる点として、TB-LAMP 陽性となった検体、あるいは、TB-LAMP 検査前に薬剤耐性結核への感染が疑われる患者については Xpert MTB/RIF を実施する点、②Model project では 6 施設限定での運用を行う、といった特徴を有している。

##### 2) Model project の実施

NTP 結核検査アルゴリズムへの TB-LAMP 収載を受け、2018 年 12 月から 2019 年 10 月の期間、当事業の追加活動として Model project を実施した。NTP にて選定された 6 施設は、これまで顕微鏡検査のみ実施してきた RHU である E. Aldana Health Center、RHU としては比較的多くの結核患者が訪問する Antipolo City Health Office 及び Sant Rosa Laguna City Health Office、マニラ首都圏中心部に位置する大規模病院である、Commonwealth Health Center 及び San Lazaro Hospital、そして、Xpert MTB/RIF の運用が極めて困難な離島部 RHU の San Jose Rural Health Unit (カラバオ島、ロンブロン市) となった。

また、当 Model project 実施に際して、使用する TB-LAMP 機器 6 台及び試薬 4,000 テストを 2019 年 1 月 21 日の寄贈式典にて DOH に寄贈した。その後、これらの機器を使用し、NTRL-RITM のトレーナーによる TB-LAMP トレーニング、合格者への certificate 授与を経て、各施設での試験が開始された。



写真. DOH での TB-LAMP 寄贈式典



写真. San Jose Rural Health Unit  
 左：施設、右：TB-LAMP トレーニング後の certificate 授与

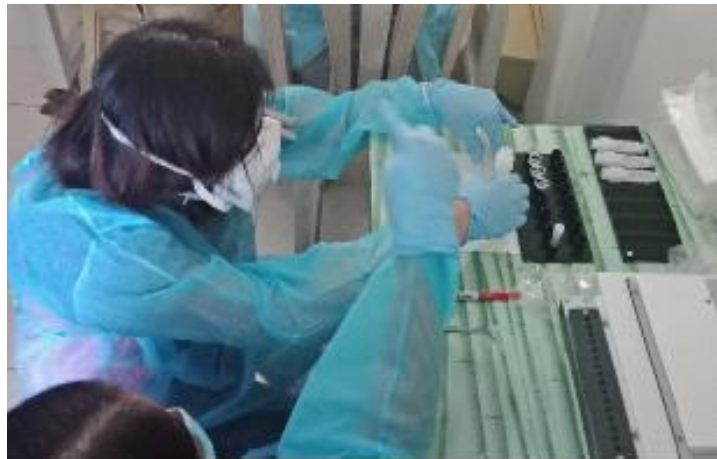


写真. San Lazaro Hospital  
 左：施設見学、右：TB-LAMP トレーニング風景、



写真. Commonwealth HC  
 左：トレーニング受講者、右：TB-LAMP トレーニング風景

### 3) コスト解析

De La Salle 大学 (Manila, the Philippines) の Dr. Tiongco へ、コストあたりの障害調整生命年による費用対効果分析を依頼した。当解析では、2つのアルゴリズムに特徴的な結核1次スクリーニング法、すなわち顕微鏡検査と TB-LAMP のどちらを使用した場合に費用対効果が高いか、という観点にて解析を行っていただき、この結果、NTP Algorithm に比べ Proposed Algorithm での費用対効果が高いという結果を得た。なお、当結果に関しては De La Salle 大学より、国内外の結核関連学会または論文への投稿を予定している。

さらに、栄研化学でも独自に Phase2 の結果を用いたコスト解析を実施し、結果を第 60 回日本熱帯医学会大会にて発表した。当検証では、100 万 USD の予算を想定した場合の患者発見率で評価し、① 顕微鏡検査陰性患者に対して TB-LAMP スクリーニングで費用対効果が向上する点、② MDR-TB(+) が全検査数の 50% 以下の場合、Xpert よりも先に TB-LAMP でスクリーニングを実施する方が医療費削減となる点の 2 点が結果として示された。当結果については Dr. Tiongco にレビュー頂き、結果の妥当性など、第 3 者の確認を予定している。

### 4) Model Pilot Stakeholder' s forum

2019 年 10 月 25 日に、フィリピン国内の結核医療従事者とのモデルパイロット試験結果の共有、両法の理解をより深めることを目的とし、NTRL-RITM 主催にて、試験結果並びに関連する演題の発表を行った。

#### ・参加者

NTRL-RITM : Dr. Ramon P. Basilio (Deputy Head)、Mr. Joseph Bascuna (Co-I)、  
Mr. Dodge R. Lim (Co-I)、Ms. Rosarie V. Gabuya (Coordinator) 他  
WHO : Dr. Shalala Ahmadova (WHO Western Pacific Region)  
日本大使館 : 岡田岳大 一等書記官  
販売代理店 : Human カントリーマネージャー1名、Labmate 社長・担当者計4名  
その他 : DOH、USAID、FHI 360、NTRL-RITM 職員、フィリピン医療従事者 約80名  
JICA : Ms. Gladys Ann Rabacal, Ms. Chan Florida  
栄研化学 : 渡一、森安義、大橋賢治、藤本菜央



写真. Model Pilot Stakeholder' s forum 参加者(主催者集合写真)

実施内容

当フォーラムのプログラムを以下に掲載し、続いて、Stakeholder's forumの各セッション内容を報告する。

| <b>TB-LAMP PROJECT STAKEHOLDERS' FORUM:<br/>TOWARDS STRENGTHENING TB CASEFINDING IN THE PHILIPPINES</b><br>October 25, 2019,<br>Diamond Hotel Manila<br>Roxas Blvd. cor. Dr. J Quintos St.,<br>Ermita, Manila 1000 |  |   |
|--|--|---|
| 8:00   | Registration   |   |
| 9:00   | <b>OPENING PROGRAM</b><br>Invocation<br>National Anthem<br><br>Opening Remarks | <b>MYRNA C. CABOTAJE, MD, MPH, CESO III</b><br>Undersecretary,<br>Public Health Services Team, DOH<br><br><b>MS. FLERIDA CHAN</b><br>Section Chief<br>Environment and Social Development Section<br>Human Security Group<br>JICA Philippine Office  |
| 9:15   | Topic 1: Overview of the Project and Models of Implementation                  | <b>RAMON P. BASILIO, MD</b><br>Deputy Head, NTRL RITM   |
| 9:30   | Topic 2: Sharing of Practices of the TB- LAMP Pilot sites                      | <b>ELEUTERIO C. MAGTANGOB, MD</b><br>E. Aldana Health Center, Las Pinas City<br><br><b>CONCEPCION G. LAT, MD</b><br>Antipolo City Health Office, Rizal<br><br><b>RHEY IAN N. BULUAG, MD, MPM-HSD</b><br>San Jose Rural Health Unit Romblon<br><br><b>DORCAS V. UMIPIG, MD, FPSP</b><br>Pathologist, San Lazaro Hospital |
| 10:30  | Topic 3: Results of the Pilot Implementation                                   | <b>ROSARIE VILLABITO, RN, MHSS</b><br>TB-LAMP Project Coordinator   |
| 10:45  | Topic 4: Sharing Experience of using TB-LAMP Test for the Diagnosis of TB      | <b>SEIN SEIN THI, MD</b><br>TB Innovations & Health Systems Strengthening Project, FHI 360  |
| 11:00  | Topic 5: Cost Effectiveness Analysis Of TB-LAMP                                | <b>MARITES TIONGCO, PHD.</b><br>Consultant  |
| 11:30  | Open forum   |   |
| <b>LUNCH</b>   |  |   |
| 1:00   | Message from Partners and Stakeholders   |   |
| 1:30   | Awarding and Recognition of Partners   |   |
| 2:15   | Closing Remarks  | <b>CELIA C. CARLOS, MD, CESO IV</b><br>Director IV, RITM  |
| <b>MERC EMIL P. MATIENZO</b><br>Emcee  |  |   |


① Overview of the Project and Models of Implementation

RITM の Dr. Ramon より、フィリピンでの結核対策の実情と TB-LAMP の 3 つのフェーズの活動について総括頂いた。講演の中で、Manual of Procedure 6<sup>th</sup> Edition と Laboratory Network Strategic Plan 2018-2022 を一部引用し、双方に TB-LAMP が掲載される計画であることを公表頂いた。

### 2 Local Evaluation for TB LAMP

#### PHASE 1

- TB-LAMP performed at central level laboratory
- Diagnostic performance evaluation and end-user appraisal
- Total participants = 279



#### FINDINGS

SENSITIVITY

**86.1**

(78.7-93.4, 95% CI)

SPECIFICITY

**95.7**

(92.9-98.6, 95% CI)

- **More sensitive** than smear microscopy (66.3;  $p < 0.001$ , McNemar  $\chi^2$  test)
- **Similar sensitivity** to Xpert (93.0;  $p = 0.109$ , McNemar  $\chi^2$  test)
- **Similar specificity** to both smear microscopy and Xpert (97.9 and 95.8)
- Received **positive feedback** from end-users ( $n=2$ ), citing ease of use and shorter time to obtain results

RESEARCH INSTITUTE FOR TROPICAL MEDICINE

### 2 Local Evaluation for TB LAMP

#### FINDINGS

SENSITIVITY

**73.5**

(66.1-80.0, 95% CI)

SPECIFICITY


**97.1**

(94.7-98.6, 95% CI)

- **More sensitive** than smear microscopy (65.8;  $p = 0.0013$ , McNemar  $\chi^2$  test)
- **Similar sensitivity** to Xpert (68.9;  $p = 0.4545$ , McNemar  $\chi^2$  test)
- **Similar specificity** to both smear microscopy and Xpert (97.4 and 94.7)
- Received **positive feedback** from end-users ( $n=10$ ), citing ease of use and shorter time to obtain results

#### PHASE 2

- TB-LAMP performed at peripheral level laboratories (n=5)
- Diagnostic performance evaluation and end-user appraisal
- Total participants = 507



RESEARCH INSTITUTE FOR TROPICAL MEDICINE

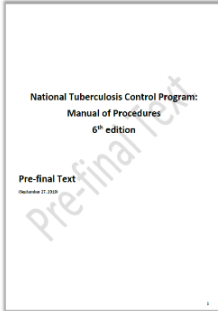
### 2 Local Evaluation for TB LAMP

#### CONCLUSIONS AND RECOMMENDATIONS

- TB-LAMP has **good diagnostic performance** both in a central laboratory setting and local field conditions
- Intended users gave **positive feedback** on the test and found it easy to use
- The technology could be integrated into the country diagnostic algorithm following **further assessment** covering cost effectiveness and **once logistics are in place**

RESEARCH INSTITUTE FOR TROPICAL MEDICINE

### Integration into the TB Control Program 3

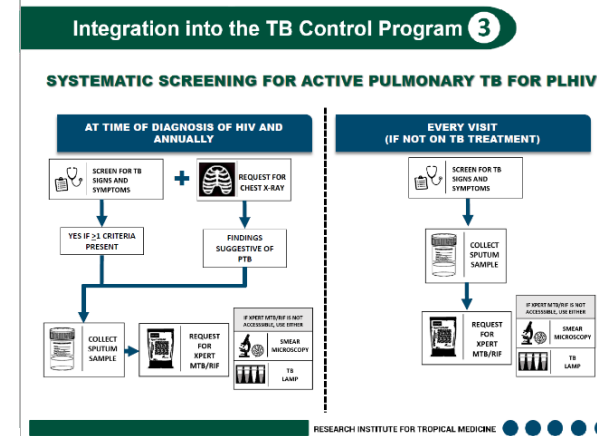
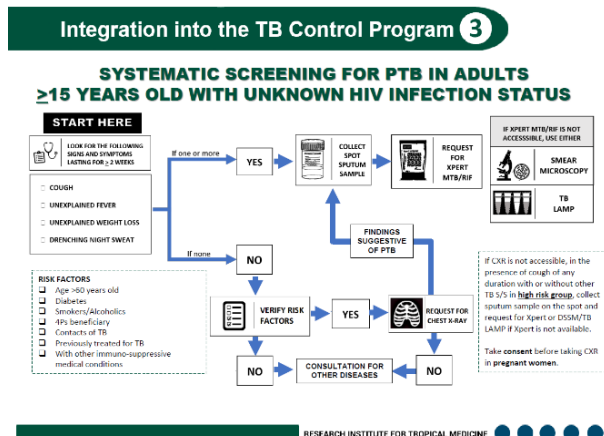


TB-LAMP proposed to be included in the revised TB diagnostic algorithm as an **alternative primary diagnostic test in settings where access to Xpert is limited\***

\*Subject to change depending on the policies to be adopted by the Philippine NTP

SOURCE: National Tuberculosis Control Program – Manual of Procedures 6<sup>th</sup> Edition, Pre-Final Text (September 27, 2019)

RESEARCH INSTITUTE FOR TROPICAL MEDICINE





② Sharing of practices of the TB-LAMP pilot sites

モデルパイロットに参加した各施設から、施設選定の背景、パイロット評価の結果、技師からの操作性、適応性フィードバック、今後のTB-LAMP装置活用プランを共有頂いた。

③ 質疑応答

Q1. Model Pilot後のプランは？ (San Lazaro Hospital\_Doctor)

A1-1. TB-LAMP 試薬がなくなったので Xpert カートリッジを追加購入した。検体数が多いため診断が遅延する見込み。パイロット終了後 1000 テスト追加購入をリクエストしたところ NTP はまだ評価中だからと取り合わなかったが、先日追加購入が許可された（現在、NTP は最大 4000 テスト購入を交渉中。） (San Lazaro Hospital)

A1-2. 良い技術があっても政府のプランがないと使えない。施設では試薬代を支払えない (Antipolo City Health Office)。

A1-3. FHI360, PBSP, 他にもポテンシャルのある NGO (Non-Governmental Organization) 団体に提案を持ち掛けている。しかし TB-LAMP は NTP の 2020 年度予算に入らなかった。CEA, 6 サイトの結果をもって働きかけるべき

Q2. 現地購入の際の試薬コストは？

A2-1. 1500PHP/test (テスト当たり約 3200 円) ただし、装置代込み (試薬リース) かつ PC, NC によるロスを加味すると 1900PHP/test (約 4000 円)。毎度 14 検体で稼働させるとキット当たり 84 人診断可能 (Ms. Rosarie, NTRL-RITM)。

A2-2. 1 回の検査の所要時間、陽性率も加味した CEA を基に、費用の妥当性を検証すべき。見かけは塗抹より高価だが真の費用対効果” cost benefit analysis” を見極めるべき。単純に case findings が増える点ができるように検証する。またフィリピンは結核高蔓延国のため、FIND 価格へのアクセスも可能 (Dr. Ramon, NTRL-RITM)。

Q3. 肺外結核 (喀痰以外の検体) への TB-LAMP 適用は可能か？

A3. 肺外 TB はエビデンス不足で WHO 推奨範囲外のため、現在カメルーンで評価試験実施中。ただし日本国内では既使用されている。日本での実績を支持するなら使用できるが WHO 推奨内容に忠実に従うならばまだ推奨できない (栄研化学)。

Q4. 検体が多くあるので是非共同研究をしたい。栄研は共同研究の可能性を検討しているか？

A4. 前向きに検討する (栄研化学)

③ Results of the Pilot implementation

NTRL-RITM の Project Coordinator である Ms. Rosarie から、全施設のモデルパイロット検証結果総括と費用対効果検証の概要を発表頂いた。

④ Sharing experience of Using TB-LAMP Test for the Diagnostics of TB

8 月に当社と共同研究プロジェクトを開始した FHI360 の Dr. Sein Sein Thi より、検証の進捗とフィードバックを共有頂いた。

⑤ Awarding and Recognition of partners

TB-LAMP 事業に協力いただいた各サイト、ステークホルダーに感謝状が贈られた。

⑥ Message from Partners and Stakeholders

本事業で協力したパートナー機関・企業から挨拶があった。

5) Model Project 試験結果の外部公表

2019年10月30日～11月2日にインド・ハイデラバードで開催された、第50回 Union World Conference on Lung Health（世界肺病学会）のサテライトシンポジウムにて、Model projectの結果を公表した。これにより、当事業活動の実証試験の成果が公表された。また、RITM-NTRLより、第51回世界肺病学会でのModel projectとコスト解析の結果をポスター発表する予定も報告されている。

6) 当事業活動終了後の持続可能性検討

当事業活動終了後の持続可能性を検討するにあたり、現地の結核事業実施団体との協働を試みた。その結果、Family Health International 360 (TB Innovations and Health Systems Strengthening) のフィリピン事務所と覚書を締結し、2019年8月より現地代理店を通じた試薬提供で実証試験を開始した。本プロジェクトは現地公立・私立病院でのcase finding 増加を期待しTB-LAMPを導入し効果を検証するもので、2020年6月まで継続してTB-LAMP装置3台を運用する。検証のための試薬計7,000テスト分は、現地代理店を通じて提供される。この結果は、フィリピンでのGlobalFund予算申請の際のTB-LAMP採用エビデンスなどとして活用される。

## 第5章 本事業の総括（実施結果に対する評価）

### 5.1. 本事業の成果（対象国・地域・都市への貢献）

#### Phase 1

Phase 1 では、NTRL-RITMにて喀痰検体を使用した性能評価試験を実施し、TB-LAMPでの結核検出率が86.1%と、顕微鏡検査（66.3%）よりも統計学的に有意に高く、Xpert MTB/RIF（93.0%）と有意差は認められない結果となり、TB-LAMPは顕微鏡検査よりも高く、Xpert MTB/RIFと同等の検査性能という、WHO policy guidanceに記載された世界各地での評価と同等の結果が示された。

Genoscholarについては、NTRL技術者4名への技術トレーニングを行い、certificateを授与した。Genoscholar Phase 1ではフィリピン国内で分離された臨床分離株を対象に試験を実施した。保存されていた多剤耐性結核菌（n=154）及び全薬剤感受性結核菌（n=77）を復活培養し、培養による薬剤感受性試験を比較参照として、Genoscholarの評価試験を実施した。また試験結果が乖離した例に対してはDNAシーケンス解析を実施し、その結果とGenoscholarの結果を比較した。培養による薬剤感受性試験との比較では、RIFでの感度100%、特異度61.43%、INHでの感度96.55%、特異度91.80%という結果が得られた。また、Composite Reference Standard（培養による薬剤感受性試験とDNAシーケンス解析の結果を組み合わせたもの）の結果とGenoscholarとの結果を比較すると、RIFでは感度100%、特異度100%、INHでは感度96.67%、特異度100%という結果であった。これらデータはWHO policy guidanceへの記載のために世界数カ所で行われた評価試験の結果と同等であり、フィリピン国内においても、多剤耐性結核菌の検出が可能であることが示された。

#### Phase 2

Phase 2では、TB-LAMPとGenoscholarを組み合わせた新たな結核検査アルゴリズム（Proposed Algorithm）を構築し、従来のアルゴリズム（NTP Algorithm）と比較した結果、NTP Algorithmの顕微鏡検査（陽性数54検体）にて見逃し、Xpert MTB/RIFにて陽転した検体（陽性74検体）を、TB-LAMP1回の検査でほぼ全て検出（陽性数133検体）することができた。また、当検査は、RHUで実施しており、これまで遺伝子検査を実施した経験のない検査技師でも経験の豊かなNTRL-RITMスタッフと同様にTB-LAMPを実施可能であり、またその難易度も非常に低いという評価であったため、本法は、性能面及び運用面において結核検査アルゴリズムの1次スクリーニング検査法として非常に有用であることが示された。

TB-LAMPで検出された結核検体133例に対して、Genoscholarを用いた試験を実施した。133例の中から、RIF単剤耐性1例、INH単剤耐性5例、両剤に耐性の多剤耐性結核を8例検出した。GenoscholarではXpert MTB/RIFで検出出来ないINH単剤耐性を検出できるため、適切な治療が施される例があった。今回のGenoscholarを用いた試験でのRIF及びINH耐性に対する感度は共にWHOエンドースメント時のデータとほぼ同じであり、本来の目的であるTB-LAMP、Genoscholarを用いた診断アルゴリズムの有用性については証明できた。

これらの結果は、各Phase終了時に実施するStakeholder forumにて、同国内のDOH、NTP、RITM、PBSPなどのスタッフから末端検査施設の顕微鏡検査技師まで、結核医療関係者を広く招待して発表され、さらに、国内外の学会でも発表いただくなど、両社技術に対する同国の医療従事者への理解が得られたものと推察された。また、当事業を通じて、同国の多くの検査技師への技術トレーニングにてオペレーターを育成し、さらにはトレーナー育成にて同国の将来的なオペレーター育成システムを構築することができた。さらに、現地パートナーとして、栄研化学はLabmate社との普及合意完了、ニプロはUNIVaccine社と提携し、今後、同国内でのTB-LAMP、Genoscholar普及の足掛かりを得ることができた。

## Model project

2018年12月から2019年10月まで実施した Model project では、Phase 1 及び2の結果をもとに、NTP が TB-LAMP を同国の結核検査ガイドラインに収載、それまでの NTP Algorithm の顕微鏡検査を TB-LAMP に置き換えた新たなアルゴリズムでの運用を、施設数限定にて実施し 3000 検体超の検証結果を得ることができた。また、2019年10月25日に Stakeholder' s forum を開催し、同国の結核医療従事者に当 project の結果を公表するとともに、その後インドで開催される、世界肺病学会 The 50th Union World Conference on Lung Health で公表した。フィリピン国内のガイドラインにあたる Manual of Procedure, Laboratories Network Strategic Plan の双方で結核診断のツールとして TB-LAMP が収載される。さらに、事業後の持続可能性を検討する中で、現地の結核事業実施団体との協働を試みた。その結果、FHI360 (TB-IHSS) との覚書を締結し、現地代理店を通じた試薬提供で実証試験を開始した。

## 5.2. 本事業の成果（ビジネス面）、及び残課題とその解決方針

| # | タスク<br>ビジネス展開に向けて<br>事業内に実施すべき項目           | 活動計画 と実績 |     |     |     |     |     |     |     |     |      |      | 達成状況と評価 | 残課題と<br>解決方針 | 解決への<br>アクションと<br>時期 |   |   |  |   |   |   |   |   |  |
|---|--|----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|---------|--------------|----------------------|---|---|--|---|---|---|---|---|--|
|   |  | 第1回      | 第2回 | 第3回 | 第4回 | 第5回 | 第6回 | 第7回 | 第8回 | 第9回 | 第10回 | 第11回 |         |              |                      |   |   |  |   |   |   |   |   |  |
| 1 | 市場性／<br>現地ニーズの<br>確認                       |          |     |     |     |     |     |     |     | ■   | ■    | ■    | ■       | ■            | ■                    | ■ | 完 | <ul style="list-style-type: none"> <li>実際の RHU を視察し、TB-LAMP 運用可能であることを確認済。</li> <li>TB-LAMP、Genoscholar を組み込んだ新アルゴリズムを考案、評価。</li> <li>TB-LAMP は Xpert MTB/RIF が入り込めない検査現場に利用するという市場性/現地ニーズを確認。</li> <li>Genoscholar は高度検査施設での運用を確認。</li> </ul> |   |   |   |   |   |  |
| 2 | 両社技術<br>に対する<br>フィリピン<br>国医療<br>従事者の<br>理解 |          |     |     |     |     |     |     |     |     |      |      |         |              | ■                    | ■ | ■ | ■  | ■ | ■ | 完 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Stakeholder forum 開催、国内医療従事者を招待して成果の公表を実施。</li> <li>当事業成果を国内及び海外の国際学会にて公表し、当事業並びに両技術の理解を深める活動を実施。</li> </ul>   |   |  |
| 3 | 両社技術<br>のオペレ<br>ーション<br>人材の育<br>成          | ■        | ■   | ■   |     |     |     |     |     |     |      |      |         |              |                      | ■ | ■ | ■  | ■ | ■ | 完 | <ul style="list-style-type: none"> <li>現地検査技師への各法の操作トレーニングを都度開催。オペレーターを育成し certificate 授与（LAMP10名、Genoscholar4名）</li> <li>現地スタッフ1名を LAMP トレーナーとして育成し、現地オペレーター育成システムを構築。Phase 2 及び Model project のオペレーター育成に当システムを運用済。</li> </ul> |   |  |
| 4 | 現地パート<br>ナーとの<br>アライ<br>アンス合<br>意          | ■        | ■   | ■   | ■   | ■   | ■   | ■   | ■   | ■   | ■    | ■    | ■       | ■            | ■                    | ■ | ■ | ■  | ■ | ■ | 残 | <ul style="list-style-type: none"> <li>薬研化学は Labmate 社が代理店として決定済。既に、プライベート医療施設への LAMP 導入活動中。</li> <li>ニプロは UNIVaccine 社と協議中。</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>ニプロと UNIVaccine 社との代理店販売契約。</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>ニプロは本事業終了後に UNIVaccine 社とフィリピンでの代理店販売に関して最終の協議を実施予定。</li> </ul> |
| 5 | 費用対<br>効果調査                                |          |     |     |     |     |     |     |     |     |      |      |         | ■            | ■                    | ■ | ■ | ■  | ■ | ■ | 完 | <ul style="list-style-type: none"> <li>TB-LAMP は現地での第 3 者による費用対効果解析を実施済。</li> </ul>   |   |  |
| 6 | 本事業の<br>実施                                 | ■        | ■   | ■   | ■   | ■   | ■   | ■   | ■   | ■   | ■    | ■    | ■       | ■            | ■                    | ■ | ■ | ■  | ■ | ■ | 完 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Phase 1 : 2016 年 10 月～2017 年 12 月</li> <li>Phase 2 : 2017 年 12 月～2018 年 12 月</li> <li>Model project : 2018 年 12 月～2019 年 10 月</li> </ul> 以上の期間にて実施完了。                                    |   |  |
| 7 | ガイドラ<br>イン化に<br>向けた<br>DOH への<br>働きかけ      |          |     |     |     |     |     |     |     |     |      |      |         |              |                      | ■ | ■ | ■  | ■ | ■ | 残 | <ul style="list-style-type: none"> <li>TB-LAMP については Phase 1, 2 の結果をもとに、フィリピン国内の結核検査ガイドラインに収載、Model project にて実際の結核検査に使用済。</li> <li>Genoscholar は未収載</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Genoscholar のガイドライン収載</li> </ul>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>未定</li> </ul>   |

### 5.2.1. 本事業の成果（ビジネス面）

- 1) 現地の市場性・ニーズの確認（タスク#1）
  - ・現地 RHU を訪問し、現地パートナーの RITM と情報共有をすすめることで、計画通りの事業活動が行われた。また TB-LAMP、Genoscholar を組み込んだ新アルゴリズムを考案し、評価できた。
  - ・TB-LAMP は地方小規模検査施設での運用が可能であるが、Xpert MTB/RIF との競合が予想された為、Model project を実施することで、Xpert MTB/RIF の運用が難しい検査現場での TB-LAMP 運用評価を行い、市場性/現地ニーズを確認した。
  - ・Genoscholar は高度検査施設での運用を確認した。
- 2) 両社技術に対するフィリピン国医療従事者の理解（タスク#2）
  - ・各 Phase 及び Model project 終了時に、NTRL-RITM 主催の Stakeholder forum を開催した。フィリピン国内の医療従事者（DOH 職員、医者、検査技師等）と結核対策関係者を招待し、成果を公表することで認知度を高めた。
  - ・当事業成果を国内及び海外の国際学会にて公表し、当事業並びに両技術の理解を深め、フィリピンでの成果を強くアピールした。
  - ・日本で開発された新しい結核診断ツール 2 法をフィリピンの基幹施設及びその周辺施設に定着し、それらが実際に機能することをフィリピン国内に周知することができた。
- 3) 両社技術のオペレーション人材を育成（タスク#3）
  - 2 技術について習熟した技術者が養成された。
- 4) 費用対効果調査（タスク#5）
  - 第 3 者より、結核 1 次スクリーニング法の違いから、NTP Algorithm に比べ Proposed Algorithm での費用対効果が高い結果が得られた。

### 5.2.2. 課題と解決方針

- 1) 現地パートナーとのアライアンス合意（タスク#4）
  - ニプロと UNIVaccine 社との代理店販売契約が未了。
  - ニプロは本事業終了後に UNIVaccine 社とフィリピンでの代理店販売に関して最終の協議を実施する。
- 2) ガイドライン化に向けた DOH への働きかけ（タスク#7）
  - ・TB-LAMP は Phase 1, 2 の結果をもとに、フィリピン国内の結核検査ガイドラインに収載され、その後の Model project にて実際の結核検査に使用された。しかしフィリピン全土のガイドライン収載・公表を確認できていない。
  - ・Genoscholar はガイドラインに収載されていない。
  - 今後も継続して DOH とその周辺の意思決定者に対し、ガイドライン収載に必要なエビデンスの提示を継続する。また、持続可能な運用を目指し政府機関が捻出する予算（グローバルファンド活用等）での試薬・消耗品購入を目指す。

## 第6章 本事業実施後のビジネス展開の計画

### 6.1. ビジネスの目的及び目標

#### 6.1.1. ビジネスを通じて期待される成果（対象国・地域・都市の社会・経済開発への貢献）

本ビジネスの目的は、これまでに確立されたフィリピンの結核検査の流れ（顕微鏡検査+Xpert MTB/RIF）の中に TB-LAMP と Genoscholar をあらたに組み込むことでこれまでの診断システムを補完し、結核患者の発見率のさらなる向上と適切な治療を実現しフィリピンの結核対策に貢献することである。グローバル化が加速するアジアでフィリピンの結核対策に貢献することは、感染制御の観点から日本のみならず世界の結核対策への貢献にもつながる。結核の早期発見は患者の早期治療に繋がり、患者の QOL(Quality of Life)を向上させる。また結核による経済的損失を防ぐことも大きな目的となっている。

#### 6.1.2. ビジネスを通じて期待される成果（ビジネス面）

年間 1040 万人が罹患し、160 万人が死亡している結核を撲滅することは持続可能な開発目標(SDGs)、ユニバーサルヘルスカバレッジ(UHC)の実現に不可欠である。TB-LAMP や Genoscholar のような新しい技術が診断効率を高めることで保健領域において貢献することは、経済成長を支える社会基盤の強化にも繋がる。

長期的には公的保険で TB LAMP が全額負担されることで、医療過疎地域(島嶼地域等)でも結核診断が普及し、「誰も取り残さない医療」を実現させる。本年 10 月 25 日のステークホルダーフォーラムにおいて DOH は見逃されている推定患者数は 100 万人程度(売上は 800 万ドル)と発表しており、これらの見逃された患者を適切な治療に導くことに TB-LAMP を通じて貢献する。

### 6.2. ビジネス展開計画

#### 6.2.1. ビジネスの概要

これまでに確立されたフィリピンの結核検査の流れ（顕微鏡検査+Xpert MTB/RIF）に TB-LAMP と Genoscholar を組み込む。顕微鏡検査を TB-LAMP で置き換え、Genoscholar を既存の Xpert MTB/RIF に付加させることで、結果的に結核患者の発見率向上、及び、全ての主要抗結核薬に対する耐性情報に基づいたより適切な投薬治療に結びつける。このため、フィリピンの政府機関、保健機関と連携の上、同国の結核対策のプログラムとして、当アルゴリズムの結核検査ガイドライン化を働きかける。

フィリピンの現在の結核検査アルゴリズムには次の欠点があると考えられる。

- ・一次スクリーニングが顕微鏡検査のみで行われているため、見逃しが多い。
- ・顕微鏡検査で陽性であった場合、患者の治療履歴にのみ基づいた投薬が行われている（治療履歴がある場合は薬剤耐性結核と判断されている）。
- ・顕微鏡検査で陰性であった場合は、Xpert MTB/RIF による検査が行われるが、Xpert MTB/RIF は RIF 耐性しか 検出しないので他の薬剤耐性を見逃している可能性がある。

TB-LAMP 及び Genoscholar は、それぞれ上記の欠点を補うための技術的優位性を有する。すなわち、まず、TB-LAMP は簡易性の面にて顕微鏡検査と同等の上で、高感度という点で顕微鏡検査を凌駕している。また、Genoscholar は、現在結核治療に使用される代表的な薬剤である RIF、INH、PZA 耐性遺伝子を検出できるが、これら 3 剤の薬剤遺伝子を同時に検査するキットは他に存在しない。以上により、結果的に確立される検査アルゴリズムは現時点で最も理想的なものであり、その優位性を本事業で証明することでその後の国家レベルの普及に結びつける。

### 6.2.2. ビジネスのターゲット

WHO が 2017 年に定めた結核高負担国 30 か国は、世界の結核患者の約 80%を抱えており、我々の製品のターゲットは主にこれら 30 か国の結核患者である。フィリピンはこの 30 か国の 1 つであり、この市場の特性として、国家的な規制の存在が挙げられる。結核対策は国家的な施策として位置づけられているため、一旦、検査アルゴリズムに組み込まれた技術は安定した市場を形成する。このことは、検査技術をフィリピン国内で普及可能な価格で提供する上で非常に重要である。したがって、それぞれの国の結核対策としての採用を図ることとなる。さらにフィリピンは皆保険制度が成立しており、国家の結核対策に採用されれば、継続的な施策となりうる。

### 6.2.3. ビジネスの実施体制

ビジネスにおいては、両製品のフィリピン国内普及の為、販売代理店の決定が不可欠である。栄研化学は本事業実施中に代理店と契約締結済である。

ニプロは 2014 年フィリピン国内最大手の医薬品製造販売会社ユナイテッド・ラボラトリーズ社と業務提携済みである。また、本事業終了後に、ユナイテッド・ラボラトリーズ社の子会社である UNIVaccine 社と代理販売に関して最終の協議を行う予定である。さらに、フィリピン国内における新アルゴリズムのガイドライン化については、本事業終了後に、RITM を中心として DOH に働きかけ、ガイドライン収載の運びとなった。

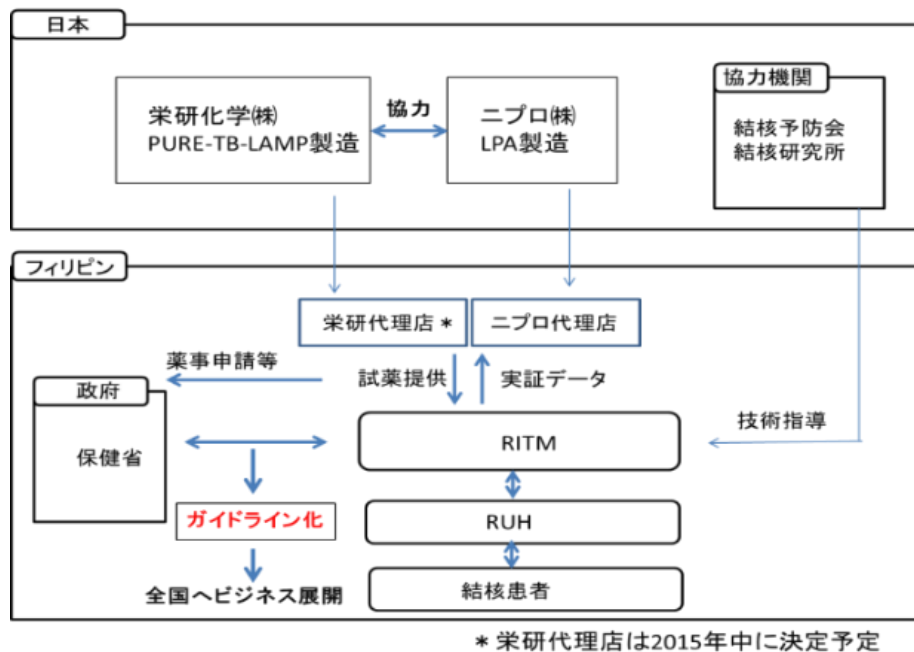


図. ビジネス実施体制



#### 6.2.4. ビジネス展開のスケジュール

【栄研化学】 2011年に体外診断薬として日本で発売時に生産設備の整備は完了し、グローバル展開に向けた増産体制を構築している。また、2019年7月に製品登録等、販売に必要な手続きは終了した。

#### 6.2.5. 投資計画及び資金計画

投資計画、資金計画は以下のとおりである。

| 項目        | 金額         |
|-----------|------------|
| 総事業費      | 105,000 千円 |
| 初期投資(初年度) | 50,000 千円  |
| 資金調達手段    | 各社の内部資金    |

回収見込み時期：2021年（栄研化学販売予測による）

#### 6.2.6. 競合の状況

本事業において考えられる競合企業は、従来の結核検査アルゴリズムに組み込まれている Xpert MTB/RIF と予想されるが、「提案する新たな結核検査アルゴリズム」について4.2項1)図でも示したとおり、新たなアルゴリズムは従来のアルゴリズムと共存することが可能であり、また、本事業は Xpert MTB/RIF が導入された既存アルゴリズムに新たに2つの技術を組み込むことを目的としているため、直接的な競合にはならない。また、結核の発見率向上のためには、Xpert MTB/RIF の採用施設数を増やして既存アルゴリズムを拡充するより、TB-LAMP を組み込む方がトータルコストは安い。特に、顕微鏡検査との置き換えに関して費用対効果が高く、置き換え率に応じてもっとも低コストで検出率を上げることができる。さらに、Genoscholar により治療の成功率が20%向上すると4,000例の治療で Genoscholar の導入コストが約2年程度で回収されると想定される。以上より、本ビジネスが成功する可能性は十分高いと考えられる。

以上のような状況は、本事業開始から変化しており、競合は顕微鏡検査と考えている（顕微鏡検査の置き換えとしての位置づけ）。このため、費用対効果の解析が重要となっている。本事業推進中 RITM との協議により、ガイドライン収載のためには費用対効果判定検証が重要であることが示され、デラサール大学と協力し、費用対効果分析を行っている。これにより、一定の初期投資とランニングコストから、費用対効果は良好であることが示されている。

#### 6.2.7. ビジネス展開上の課題と解決方針

当ビジネス展開上の課題として、現地販売代理店、普及における両製品の価格、体外診断薬登録、DOH へのガイドライン化の働きかけ、普及に向けた国家教育プログラムの構築、グローバルファンド等の予算獲得が挙げられる。これらの課題に対しては、1. 販売代理店はグローバルで展開し、その傘下で現地代理店を活用する、2. 価格については FIND Negotiated Price で適応された途上国向け価格を設定し、3. 体外診

断薬登録は完了、4. ガイドライン化については、2019 年度内に収載見込み、本事業で得た新規結核診断アルゴリズム評価結果を元に、DOH、RITM と協議を重ねながら進める予定である。

### 6.2.8. ビジネス展開に際し想定されるリスクとその対応策

費用対効果解析結果が不十分で、技術の継続に必要なグローバルファンドの予算がつかない、価格低減が実現せず（社会貢献が不十分）ランニングコスト低減が難しいという価格面でのリスクが想定される。しかしながら、生産設備への投資、生産数量の確保、輸送費低減等の企業努力により対応する。さらには、関税の低減、免除等日本政府とフィリピン国の友好関係によった優遇措置を得るための働きかけも推進する。

## 6.3. ODA 事業との連携可能性

### 6.3.1. 連携事業の必要性

我が国はフィリピン中部における台風被害に対する支援の二国間無償資金協力として、東ビサヤ地域医療センター外来棟及び保健所建設等のハードのインフラ支援を打ち出しており、この支援との連携が考えられる。新たな事業性として大量処理（アクティブサーベイ）技術と組み合わせて、結核の確定診断及び耐性菌診断へ結びつけることも必要性が高いと考えられる。

### 6.3.2. 想定される事業スキーム

無償資金協力を活用し、コンソーシアムを設立し複数の技術を組み合わせたアクティブサーベイを実施する。

### 6.3.3. 連携事業の具体的内容

2030 年の End TB 実現のため、DoH は結核対策プログラムを拡充しなければならない。2018 年の検査数が 120 万テストに対して倍以上の 290 万テストを実施しなければ、罹患率と死亡率の減少目標達成が困難な状況にある。そこで従来の検診システムを補完する提案が求められる。例えば、診断結果を治療につなげる取り組みとして、結核菌同定・感受性検査の後に製薬メーカー（特に小児結核は大塚製薬、田辺三菱、明治製菓ファルマなど）と協働することで効果的な治療を提案できる。またより能動的な提案として、まだ診断も治療もなされていない集団に対して検診車両（トヨタ自動車グループ、日産グローバルなど）を導入することで、特に医療過疎地域等へ出向いて結核検査を行うことができる。これらの技術の連携を多くの日本企業の賛同と協力を得て推進する。

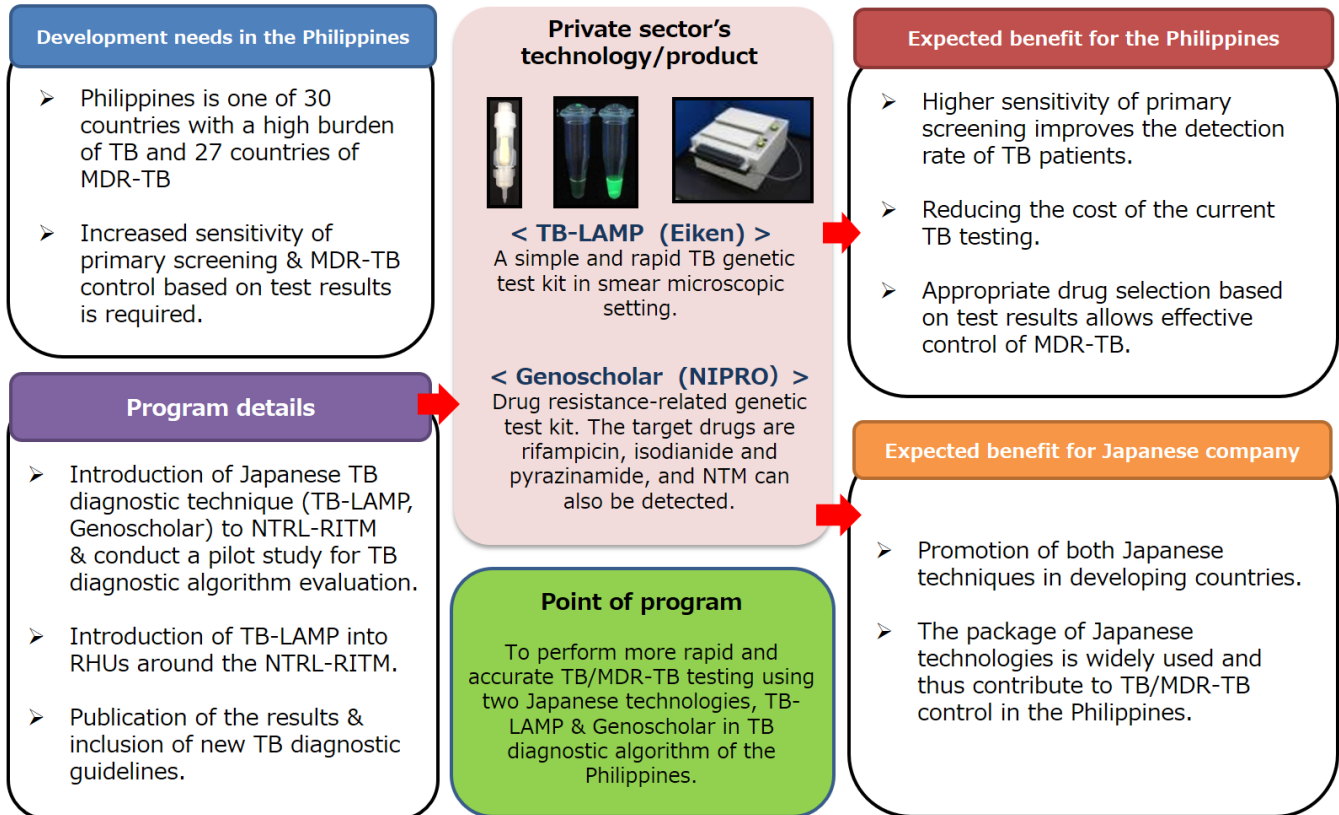
## 参考文献

- 1) World Health Organization. Global tuberculosis report 2019 Annex 2 Country profiles for 30 high TB burden countries. 2019. [https://www.who.int/tb/publications/global\\_report/tb19\\_Report\\_country\\_profiles\\_15October2019.pdf?ua=1](https://www.who.int/tb/publications/global_report/tb19_Report_country_profiles_15October2019.pdf?ua=1)
- 2) Notomi T, Okayama H, Masubuchi H, Yonekawa T, Watanabe, et., al. Loop-mediated isothermal amplification of DNA. *Nucleic Acids Res.* 2000 Jun 15;28(12):E63.
- 3) Mori Y, Kanda H, Notomi T. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP): recent progress in research and development. *J Infect Chemother.* 2013 Jun;19(3):404-11.
- 4) Mitarai S, Okumura M, Toyota E, Yoshiyama T, Aono A, et., al. Evaluation of a simple loop-mediated isothermal amplification test kit for the diagnosis of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011; 15(9): 1211-7. i.
- 5) World Health Organization. The Use of Loop-Mediated Isothermal Amplification (TB-LAMP) for the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis: Policy Guidance. 2016. <http://www.who.int/tb/publications/lamp-diagnosis-molecular/en/>
- 6) World Health Organization. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to isoniazid and rifampicin: Policy Update. 2016. <https://www.who.int/tb/publications/molecular-test-resistance/en/>

# 英文案件概要



## Collaboration program with the private sector for disseminating Japanese technologies for new TB diagnostic algorithm in the Philippines EIKEN CHEMICAL CO., LTD., NIPRO Corporation



英文要約

**Phillippines**

**Research Institute for Tropical Medicine**

**Collaboration Program with the Private Sector  
for Disseminating Japanese Technologies for  
New TB Diagnostic Algorithm in the Philippines  
Final Report**

**December 2019**

**Japan International Cooperation Agency**

**EIKEN CHEMICAL CO., LTD., NIPRO Corporation**

## 1. Executive Summary

### 1.1. Background of the program

Tuberculosis (TB) is one of the three most common infectious diseases in the world, along with AIDS and malaria. According to the WHO, the Philippines is included in 30 countries with high burden of TB and in countries with high prevalence of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB), and TB is one of the major challenges that must be overcome in these countries. In order to prevent the spread of TB, it is necessary to increase the detection rate of TB patients. For this purpose, it is essential to conduct highly sensitive tests at the primary healthcare facilities, such as Health center and DOTS facilities, in particular. However, the most commonly used microscopic testing in these centers has a poor sensitivity for detecting TB cells and, therefore, often misses patients infected with TB. Furthermore, the prevalence of MDR-TB is associated with greater socio-economic damage, not only because MDR-TB has a higher mortality rate than conventional TB, but also the duration of treatment is prolonged even if the patients is cured.

Traditionally, drug susceptibility testing, which takes several months, has been used and thus is a barrier to early treatment of patients. Therefore, it can be said that as one of the measures for preventing the spread of TB, it is necessary to disseminate rapid and sensitive diagnostic technology of TB/MDR-TB in the Philippines.

### 1.2. Technology to be disseminated in the program

TB-LAMP of EIKEN Chemical is as simple and maneuverable as microscopic testing, but it is highly sensitive and can detect more than half of the patients who are missed by microscopic testing. In addition, the overall cost of TB-LAMP is lower than that of other companies' genetic testing methods and therefore can replace microscopic testing more inexpensively.

In the meantime, the Genoscholar of NIPRO has a large advantage in term of time taken for the examination as it can be done in a day. Although there are several products that can be used to diagnose drug-resistant TB, it is expected that the Genoscholar will be able to select more appropriate therapeutic agents than other manufacturers' products.

### 1.3. Objectives/target of the program

This program is expected to contribute to the solution of the above-mentioned problems of TB in the Philippines by using Japanese technologies, TB-LAMP for the primary screening of TB in RHUs and Genoscholar for the investigation of MDR-TB in high-level laboratories. For this objective, NTRL-RITM, the reference laboratory for TB testing in the country, was set as the counterpart of the program, and through the performance and on-site operational evaluation of both methods, incorporation into the NTP-issued guideline for TB testing and dissemination of both products in the country are aimed in the program.

### 1.4. Overview of this program

This program consists of the following two assessment activities (Phase) and Model project.

- Phase 1: Carry out a comparative evaluation with the conventional method with the counterpart, NTRL-RITM in order to show the performance of TB-LAMP and Genoscholar.

- Phase 2: Implement of new TB algorithms using both techniques in NTRL-RITM and its surrounding primary care facilities to demonstrate superiority over traditional algorithms and ultimately obtain the certificate of the performance of both diagnostics by NTRL-RITM.
- Model project: Include both methods in NTP-DOH-issued guideline for TB testing and implement the methods in the TB diagnostic facilities.

## 1.5. Results of the program

The results/achievements of this program are as follow:

### Phase 1

Evaluation studies of TB-LAMP and Genoscholar were conducted in NTRL-RITM between October, 2016 and December, 2017. The results showed that the sensitivity of TB-LAMP was significantly higher than that of conventional microscopic testing and comparable to that of Xpert MTB/RIF. On the other hand, with respect to Genoscholar, although the specificity of RIF was low from the results of comparisons with cultures, the results of DNA-sequencing analysis indicated that samples with discrepant results were disputed mutation and that there may be a relatively large number of RIF with disputed mutations in the Philippines.

At the Phase, a kick off ceremony was held at the beginning of the program and a stakeholder forum was held at the end of the phase. In addition, the content of the program and its results were announced in the Philippine Society of Microbiology and Infectious Diseases 2017, and activities to improve awareness in Japan were practiced. And, in this Phase, the technology transfer of both methods to laboratory technicians was carried out as the train the field operator, and the certificate was issued, when the skill acquisition was sufficiently confirmed.

### Phase 2

Between December 2017 and December 2018, the Philippines's current TB testing algorithm (NTP algorithm) was compared to our algorithm (Proposed algorithm) that included TB-LAMP and Genoscholar. In Proposed algorithm, TB-LAMP was carried out in 5 RHU, and the sensitivity was compared with that of the microscopic testing. As a result, it was shown that the sensitivity of TB-LAMP in RHU was similar to that in Phase 1 and that TB-LAMP could be operated in RHU, given the result of the interview survey in the operational aspect.

For the samples which turned positive by TB-LAMP, Genoscholar was conducted, and 1 case of RIF single drug resistance, 5 cases of INH single drug resistance, and 8 cases of MDR-TB which was resistant to both drugs were detected in 133 tests. It was concluded that the sensitivities for RIF and INH resistance were able to reproduce the WHO-recommended data and to demonstrate the usefulness of TB diagnostic algorithm using TB-LAMP, Genoscholar, which is the original objective.

As with Phase 1, a stakeholder forum was held in Manila in December 2018 to announce the results of the new algorithms to TB healthcare professionals in Japan and overseas and to promote their awareness.

### Model project

In the project conducted from December 2018 to October 2019, the NTPs incorporated TB-LAMP in the National Guidelines for Tuberculosis Testing, given the results of Phase 1 and 2, and also implemented a new algorithm with TB-LAMP exclusively in a limited number of facilities, in place of the previous NTP algorithm with microscopic testing. The stakeholder forum was held on October 25, 2019, and the results of the project were announced to TB healthcare professionals in the country. The results were then announced at the 50<sup>th</sup> Union

World Conference on Lung Health in India. TB-LAMP will be completed in FY2019 as a diagnostic tool for TB in both the Philippine guidelines and the Manual of Procedure, Laboratories Network Strategic Plan.

#### 1.6. Business Expectations at Current Phase

Before this program, the company signed an agreement with German company, Human Gesellschaft für Biochemica und Diagnostica mbH (Human) in 2016 regarding the marketing of LAMP products. Human is affiliated with Labmate Pharma Inc. (Labmate) as a local distributor in the Philippines and dissemination of TB-LAMP in this country is undertaken by the company.

#### 1.7. Rationale for determining the prospects for business development

As the result of the program, the inclusion in the TB diagnosis guideline will be completed in fiscal 2019. In addition, in accordance with the necessary regulations and regulations, the procedures required for the distribution of products (product registration, import license, etc.) have been completed through the local distributors.

#### 1.8. Residual Issues and Measures and Policies for Business Development

Budgeting by PBSP remains a challenge. In the future, fund acquisition of global funds, etc. is required, and it supports application to funds and initiatives for budgeting.

#### 1.9. Plans for future business development

The company is working to apply for and acquire global funds and is planning active promotion activities through local distributors.

#### 1.10. Possibility of Cooperation with ODA Project

Japan has been providing bilateral grant aid for support of the typhoon damage in the central Philippines, including the outpatient building of the East Bisaya Regional Medical Center and the construction of health centers. This cooperation is considered to be in conjunction with this assistance. Combined with high-throughput (active surveillance) technology as a new business, it is connected to diagnosis of TB and MDR-TB.





Republic of the Philippines  
Department of Health  
**OFFICE OF THE SECRETARY**

February 13, 2019

**DEPARTMENT MEMORANDUM**

No. 2019 – 0097

**TO: DIRECTORS OF DOH CENTERS FOR HEALTH DEVELOPMENT OF METRO MANILA, CALABARZON, AND MIMAROPA**

**SUBJECT: Interim Guidelines on the Use of the Loop-Mediated Amplification Test for Tuberculosis (TB LAMP) as Rapid Diagnostic Tool in Selected Sites Under the National TB Control Program**

Various molecular sputum-based tests for diagnosis of tuberculosis (TB) have already been developed and are currently being improved upon to address the need for rapid and accurate tests to facilitate early detection. One such diagnostic test is the **loop-mediated isothermal amplification test (TB LAMP)**. The technology is based on single-temperature amplification of genetic material obtained using a specialized method simpler and faster as compared to conventional DNA extraction. Presence of TB bacilli in the sputum is shown by fluorescence which can be assessed visually. TB LAMP however cannot determine resistance to rifampicin or any other anti-TB drug.

In a two-phased performance evaluation conducted by the National Tuberculosis Reference Laboratory from 2017 to 2018, **TB LAMP has been shown to have sensitivity and specificity comparable to those of the Xpert MTB/RIF** in the detection of bacteriologically confirmed TB. Other observations included **increased number of specimens processed per run**.

The National TB Control Program, seeing the technology as a means to increase case detection while complementing its current tools, opted to implement TB LAMP in selected sites to assess for its possible scale-up and inclusion in the country's diagnostic algorithm. A total of six machines will be made available in selected sites under the Centers for Health Development of Metro Manila, CALABARZON, and MIMAROPA (see Annex A) through a research collaboration program with the Japan International Cooperation Agency.

In view thereof, all facilities that are to be installed with TB LAMP are directed to adhere to the guidelines for its use, as detailed below. Refer to Annex B for the algorithm.

1. TB LAMP shall be used as **initial diagnostic test for bacteriological confirmation of presumptive TB in adults with no known risk factors for drug resistance**; Xpert MTB/RIF shall be used for those with known risk factors for drug resistance.
2. TB LAMP shall be used for **sputum specimens only**; one sample shall be collected per patient.
3. **TB LAMP-indeterminate samples** shall be **re-tested** using an aliquot of the **same sample**.
4. **TB LAMP-positive patients** shall be **screened for rifampicin resistance by Xpert MTB/RIF** using an aliquot of the **same sample**.

5. Interpretation of results for patients tested with Xpert MTB/RIF only shall **follow existing NTP policies.**
6. Interpretation of results from TB LAMP and Xpert MTB/RIF (if done) shall be as follows:

| Test Results   | Interpretation and Management   |
|--|---|
| <i>TB LAMP positive</i><br><i>Xpert MTB/RIF MTB detected, RR detected</i>      | Recollect sample; repeat Xpert MTB/RIF<br>Manage case based on repeat test result |
| <i>TB LAMP positive</i><br><i>Xpert MTB/RIF MTB detected, RR not detected</i>  | Drug susceptible TB case<br>Start DSTB regimen                                    |
| <i>TB LAMP positive</i><br><i>Xpert MTB/RIF MTB detected, RR indeterminate</i> | Repeat Xpert MTB/RIF, same sample<br>Manage case based on repeat test result      |
| <i>TB LAMP positive</i><br><i>Xpert MTB/RIF MTB not detected</i>               | Drug susceptible TB case<br>Start DSTB regimen                                    |
| <i>TB LAMP negative</i>  | For further clinical assessment   |

7. Requests for TB LAMP should be accompanied by a **duly accomplished NTP Form 2a. NTP Laboratory Request Form.**
8. Results shall be released within **two days at most from receipt of specimen.**
9. **Standard MOP recording and reporting policies shall apply.**

All Center for Health Development TB coordinators in the aforementioned regions are directed to advise TB LAMP sites to implement the guidelines outlined in this memorandum immediately. They shall also ensure full execution of these guidelines by providing adequate resources and monitoring compliance.

For compliance.

By Authority of the Secretary of Health:

  
**MYRNA C. CABOTAJE, MD, MPH, CESO III**  
 Undersecretary of Health  
 Public Health Services Team

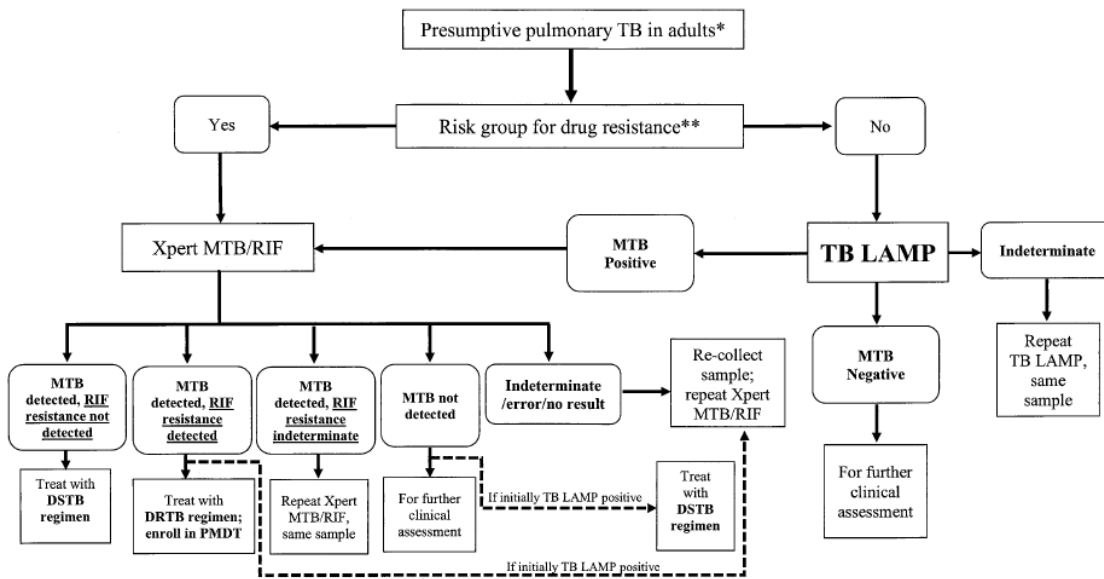
Annex A

LIST OF TB LAMP SITES

| Center for Health Development | Facility                                   |
|-------------------------------|--|
| Metro Manila                  | 1. San Lazaro Hospital, Manila City        |
|                               | 2. Commonwealth Health Center, Quezon City |
|                               | 3. Las Piñas City Health Office            |
| CALABARZON                    | 4. Santa Rosa Laguna City Health Office I  |
|                               | 5. Antipolo City Health Office             |
| MIMAROPA                      | 6. San Jose Rural Health Unit, Romblon     |

Annex B

USE OF TB LAMP AS INITIAL DIAGNOSTIC TOOL FOR TB



\* At least one of the following, with or without additional signs and symptoms for TB: 1) with chest X-ray findings suggestive of TB; 2) cough of  $\geq 2$  weeks, or; 3) cough of any duration with additional signs and symptoms in risk groups  
 \*\*Includes: 1) anyone ever treated for TB, 2) close contacts of MDR-RR TB, 3) nonconverter of patients on TB treatment with category I, II and isoniazid resistant TB (if known), and; 4) people living with HIV (PLHIV)