インドネシア国 プルサハバタン病院

インドネシア国 結核診断キットの普及促進事業 業務完了報告書

令和4年1月 (2022年)

独立行政法人 国際協力機構(JICA)

ニプロ株式会社

民連 JR 22-006

<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。

目次

地図	iv
略語表	v
第 1 章 要約	1
1.1. 要約	1
1.1.1. 本事業の背景	1
1.1.2. 本事業の普及対象技術	1
1.1.3. 本事業の目的/目標	1
1.1.4. 本事業の実施内容	2
1.1.5. 本事業の結果/成果	2
1.1.6. 現段階におけるビジネス展開見込み	3
1.1.7. ビジネス展開見込みの判断根拠	3
1.1.8. ビジネス展開に向けた残課題と対応策・方針	4
1.1.9. 今後のビジネス展開に向けた計画	4
1.1.10. ODA 事業との連携可能性について	4
1.2. 事業概要図	5
第2章 本事業の背景	6
2.1. 本事業の背景	6
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	10
第3章 本事業の概要	11
3.1. 本事業の目的及び目標	11
3.1.1. 本事業の目的	11
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)	11
3.1.3. 本事業の達成目標(ビジネス面)	11
3.2. 本事業の実施内容	12
3.2.1. 実施スケジュール	12
3.2.2. 実施体制	13
3.2.3. 実施内容	14

第4章	本事業の実施結果	15
4.1.	フェーズ 1(2017年 12月~2021年 9月)	15
4.2.	フェーズ 2(2021 年 10 月)(代替活動)	23
4.3. 章	普及活動(2017 年 12 月~2021 年 10 月)	24
4.4.	事業成果報告会(2021 年 11 月)(代替活動)	27
第5章	本事業の総括(実施結果に対する評価)	28
5.1. 2	本事業の成果(対象国・地域・都市への貢献)	28
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	29
5.2.1.	本事業の成果 (ビジネス面)	29
5.2.2.	課題とその解決方針	30
第6章	本事業実施後のビジネス展開の計画	31
6.1 . 1	ごジネスの目的及び目標	31
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)	.31
6.1.2.	ビジネスを通じて期待される成果(ビジネス面)	31
6.2.	今後のビジネス展開	31
6.2.1.	ビジネス概要	31
6.2.2.	ビジネスターゲット	31
6.2.3.	ビジネスの実施体制	32
6.2.4.	ビジネス展開のスケジュール	32
6.2.5.	投資計画及び資金計画	33
6.2.6.	競合の状況	33
6.2.7.	ビジネス展開上の課題と解決方針	33
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	33
6.3.	DDA 事業との連携可能性	33
6.3.1.	連携事業の必要性	33
6.3.2.	想定される事業スキーム	33
6.3.3.	連携事業の具体的内容	33
Summar	y report	34
添付資料	S ⁾	38
会老女员	4	52

図表リスト

図 1	Genoscholar 測定手順の概略	7
図 2	Genoscholar 測定原理	8
図 3	結核の治療方法とニプロ結核診断システムについて	8
図 4	結核診断キットの普及促進事業 体制図	13
図 5	会議後集合写真 図 6 会議風景	16
図 7	デモンストレーション風景 図8 トレーニングの様子	16
図 9	事業説明会風景(第5回現地活動)	17
図 10	試験進捗報告会風景(第 11 回現地活動)	18
図 11	Kimia Farma Diagnostic でのトレーニング風景(第 13 回現地活動)	19
図 12	Tropical Disease Center でのトレーニング風景(第 13 回現地活動)	20
図 13	パジャジャラン大学病院でのトレーニング風景(第 14 回現地活動)	21
図 14	Dr. Erlina Burhan による発表	25
図 15	PIPKRA2020 での出展	25
図 16	改訂された PDPI ガイドライン	26
図 17	改訂された NTP ガイドライン	30
図 18	ビジネスの実施体制	32

地図

インドネシア全土



ジャカルタ近郊



出典: https://www.google.co.jp/maps/

略語表

略号	日本語表記	語句の説明
CCM		Country Coodinating Mechanism の略。 グローバルファンドの一つである The Global Fund に活動資金の申請を行う国内委員会。
DOTS	直視監視下 短期化学療法	Directly Observed Treatment, Short-course の略。 WHO が打ち出した結核対策戦略。五つの主な 要素は、1)政府が結核を重要課題と認識し適切 なリーダーシップをとること、2)菌検査による 診断、経過観察の推進、3)結核患者が薬を飲み 忘れないよう医療従事者の前で内服すること、 4)薬の安定供給、5)菌検査結果の記録サーベイ ランスである。
INH	イソニアジド	Isoniazidの略。「結核医療の基準」における標準的な化学療法に用いられる抗結核薬であり、最も強力な抗菌作用を示す必須の薬剤。
IRB	倫理審查委員会	Institutional Review Board の略。臨床試験の実施可否を審査する倫理審査委員会。病院・大学等の組織毎に設置されている。
KNCV TB Foundation		Koninklijke Nederlandse Chemische Vereniging (Royal Netherlands Chemical Society) TB Foundation の略。オランダ王立の結核撲滅事業を行うグローバルファンド。
LPA	ラインプローブ アッセイ	Line Probe Assay の略。 ニプロ製品 Genoscholar キットの測定手法。
MDR-TB	多剤耐性結核	Multi Drug Resistant-Tuberculosis の略。 イソニアジドとリファンピシンの両方に耐性を 有する結核。
NTM	非結核性抗酸菌	Non Tuberculous Mycobacterium: NTM は結核菌群 およびらい菌を除いた抗酸菌の総称。水や土壌 などの環境から感染し、ヒトーヒト感染は起こ さないとされる。
NTP		National TB Program の略。インドネシアにおける結核対策を行う保健省管轄の部局。

PCR	ポリメラーゼ 連鎖反応	Polymerase Chain Reaction の略。 反応液の温度を変化させることで 1) 鋳型 DNA の変性 (1 本 鎖化)、2) アニーリング (1 本鎖 DNA へのプライマーの結合)、3) 伸長 (DNA ポリメラーゼによる鋳型 DNA の相補鎖合成)の3つのステップを繰り返し、標的となる遺伝子領域を数百万倍に増幅させる方法。
PDPI		Perhimpunan Dokter Paru Indonesia の略。 インドネシアの肺医師学会。
PZA	ピラジナミド	Pyrazinamide の略。「結核医療の基準」における標準的な化学療法に用いられる抗結核薬であり、半休止期の結核菌に殺菌的に働く薬剤。
RFP	リファンピシン	Rifampicin の略。「結核医療の基準」における標準的な化学療法に用いられる抗結核薬であり、抗菌力は分裂期の菌にはイソニアジドと同等であり、分裂休止期の菌にも作用する短期化学療法の中核的薬剤。
STOP TB インドネシア		世界の結核を制圧するために設立された WHO 内組織のインドネシア支部。
TB Expert Committee		インドネシアにおける結核検査・治療に関わる 製品の技術評価を行う専門家委員会。
UBC社		UBC Medical Indonesia 社。ニプロの販売代理店を務めるインドネシアの現地法人。
WHO	世界保健機関	World Health Organization の略。事業の一部として感染症及びその他の疾病の撲滅事業の促進を行う国際連合の専門機関。

第1章要約

1.1. 要約

1.1.1. 本事業の背景

結核は未だ世界的な病気であり、WHO の統計によると、毎年 1,000 万人が新たに発病し、22 の結核高負担国の患者数が世界結核患者の 80%を占めている。

本事業の実施国であるインドネシアは世界で2番目に結核患者の多い国(85万人)であり、また、多剤耐性結核(MDR-TB)感染者数は東南アジアの中で最も多い。多剤耐性結核では、通常の結核よりも死亡率が高いだけではなく、治療期間が長く、かつ治療コストが高くなるため、その蔓延は社会・経済に大きなダメージを与える。しかしながら、薬剤耐性結核の検査には、従来から、数ヶ月の期間を要する培養を用いた薬剤感受性試験が使用されており、患者が早期に適切な治療を受ける際の障害となっている。よって、薬剤耐性結核蔓延の防止対策の一つとして、同国での薬剤耐性結核菌の迅速検査技術の普及が必要であると考える。

1.1.2. 本事業の普及対象技術

ニプロの Genoscholar は結核治療薬に対する感受性検査を 1 日で完了させることができるため、培養による従来の検査法に比べ、所要時間面において大きな優位性を有している。また、薬剤感受性の迅速診断が可能な製品はいくつか存在するが、その中において Genoscholar は、リファンピシン (RFP)およびイソニアジド(INH)の感受性検査のみならず、結核治療の第一選択薬の一つであるピラジナミド(PZA)の感受性検査が唯一可能な製品である。さらに Genoscholar では、結核の同定のみならず、顕微鏡検査では結核との区別ができない非結核性抗酸菌(NTM)の主要な菌種の同定も可能である。よって本製品は、他社製品に比べ適切な治療薬の選定を迅速にかつ詳細に実施することができると考えられる。

1.1.3. 本事業の目的/目標

本事業は、結核治療薬に対する感受性を迅速に診断する Genoscholar を医療現場に導入することにより、インドネシアにおける薬剤耐性結核問題の解決に貢献することを目的としている。そのために、同国における結核検査の中枢施設であるプルサハバタン病院をカウンターパートにして Genoscholar の性能評価を行い、同国の結核対策に重要な役割を担う各地の結核診療施設への同製品の普及を本事業の目標とした。

1.1.4. 本事業の実施内容

本事業では、以下の2つの評価活動と現地への普及活動を実施した。

- フェーズ 1:インドネシア各地から検体が集まるプルサハバタン病院において Genoscholar の性能を 評価するために、従来の薬剤感受性検査法である培養法との比較試験を行う。
- フェーズ 2: フェーズ 1 での比較試験結果を解析し、性能、コスト等の面から従来法に対する Genoscholar の優位性を明確化する。
- 普及活動: インドネシアにおいて結核患者を多く検査・治療している国や州レベルの結核診療基幹施設 7 施設で Genoscholar 検査技術を指導し、自立的に検査が実施できる人材を育成する。

1.1.5. 本事業の結果/成果

1) フェーズ 1

2017年12月から2021年9月までの期間、プルサハバタン病院にてGenoscholarの評価試験を実施した。Genoscholar PZAキットの評価では、現地で採取された検体を従来法である MGIT* PZAとGenoscholar PZAの両方を用いて測定し、結果を比較した。双方の測定結果が比較できた128例について、MGIT PZAの測定結果を基準とした Genoscholar PZAのPZA耐性検出感度は63.0%(17/27)、特異度(PZA感受性検出感度)は99.0%(100/101)、PZA耐性的中率は100%(17/17)、PZA感受性的中率は91.7%(100/109)であった。このことは、Genoscholar PZAではPZA耐性結核菌の60%以上がMGIT PZAより数週間早く検出できることを意味しており、Genoscholar PZAの有用性を示している。また、Genoscholar NTMキットの評価では、M. Avium2例、M. Kansasii1例、結核菌と M. Aviumの混合感染1例が検出され、今までインドネシアでは同定されていなかったNTMが同定できた。また、GeneXpertでは陰性と判断された結核菌陽性例3例が検出され、GeneXpertに対する補完的役割も示唆された。

※MGIT(Mycobacteria Growth Indication Tube)法は結核菌を含む抗酸菌の検出法の1つ。試験管に液体培地と培地中の溶存酸素と反応する蛍光物質が入っており、培養により抗酸菌が増えると酸素が消費され、蛍光を発する。抗結核薬を含む培地と含まない培地での結核菌の増え方(蛍光強度変化)を比較することにより、培養した結核菌の薬剤感受性を測定する。抗結核薬を含んだ培地において抗結核薬を含まない培地と同様に結核菌が増えた場合は、その結核菌は対象抗結核薬に対して耐性であると判定される。

2) フェーズ 2

2021年10月に、結核の迅速薬剤感受性検査薬であるGenoscholarを用いて、従来の培養法の場合よりも数週間早く適切な治療が開始された場合の患者負担に関する文献調査を行った。当初は、現地でのGenoscholar検査を使用した場合の検査・治療における費用対効果の分析を予定していたが、世界的なCOVID-19拡大により現地渡航が困難となり、また、プルサハバタン病院がCOVID-19専門病院に指定され、結核患者を他院に移送しなければならない事態に陥ったため、現地での調査活動は断念し、代替の文献調査を実施した。調査の結果、インドネシアにおけるMDR-TBの診断、治療、および患者の収入減少に対する補填に掛かる費用は感受性結核患者の約14倍であり、患者に大きな負担がかかっていることが判明した。Genoscholarの使用により、薬剤感受性の早期診断および早期治療が可能になり、入院期間を減らして診療費負担、収入減少の両方を抑えられる可能性がある。

3) 普及活動

2017年12月から2021年10月まで実施した普及活動で、現地の病院・検査会社7施設に Genoscholar 検査技術を導入し、オペレーター、トレーナーを育成することができた。また、 Genoscholar および MULTIBLOT の同国での薬事承認を取得し、代理店である UBC 社を通じて販売が実施できる体制を整えることができた。さらに、インドネシアの肺医師学会 PDPI が策定するガイドラインに Genoscholar が収載され、本事業で Genoscholar 検査技術を導入した7施設中4施設において民間保険利用者向けの検査薬として採用されることが決定した。また、 UBC 社が独自にプロモーションを行った North Sumatera university hospital においても採用が決定した。

1.1.6. 現段階におけるビジネス展開見込み

本事業開始以前の2017年4月にUBC社(本社:ジャカルタ)と代理店契約を締結した。同国でのGenoscholar検査製品の普及・販売活動は同社を通じて実施する。

1.1.7. ビジネス展開見込みの判断根拠

本事業において、UBC 社が普及・販売活動を実施し、複数の施設で採用に至ったことから、同社を通じたビジネス展開を今後も継続すべきと判断した。なお、現地での製品流通に必要な薬事承認は同社を通じて取得済みである。

1.1.8. ビジネス展開に向けた残課題と対応策・方針

Genoscholar は、NTP ガイドラインへの収載や現地で活動する USAID や KNCV TB Foundation といった結核対策ファンドの支援対象製品としての採用には至っていない。現地渡航が可能となり次第採用交渉を開始する予定である。

1.1.9. 今後のビジネス展開に向けた計画

まずは本事業で Genoscholar 検査技術を導入した残り 3 施設において引き続き Genoscholar の採用 交渉を継続し、ルーチン検査薬としての採用を目指す。また、本事業の成果を NTP や結核対策ファンドに報告し、他施設への採用を促す。

1.1.10. ODA 事業との連携可能性について

インドネシアでは、わが国が無償資金協力事業として、2020年度から保健・医療関連機材を供与することを通して、インドネシアおよび国際社会全体における感染症対策および保健・医療体制の強化に寄与する経済社会開発計画が実施されている。インドネシアは世界で2番目に結核患者の多く、また、多剤耐性結核感染者数が東南アジアで最も多い国であるにも関わらず、依然として結核検査・治療施設は少なく、薬剤耐性結核の検査・治療に対応できる施設も少ない状況である。よって、ODA事業によって薬剤耐性結核検査設備・技術が導入されれば、地方においても薬剤耐性結核が検査できる体制が整い、同国の結核対策に大きく資することが期待できる。

1.2. 事業概要図



インドネシア国 結核診断キットの普及促進事業 ニプロ株式会社

インドネシア国の開発ニーズ

- ▶ インドネシアは結核患者数が世界で第2位であ り、結核の感染率と死亡率が東南アジアで最も
- ▶ 多剤耐性結核高蔓延国上位20ヶ国の一つで 薬剤感受性検査結果に基づく迅速な薬剤耐性 結核対策が必要。

普及促進事業の内容

- ▶ プルサハバタン病院へジェノスカラーを導入。 臨床検体の収集、ジェノスカラーの有効性実証 試験実施。
- ▶ 同国における薬剤耐性結核患者の調査。ジェノ スカラーを用いた診断、治療の費用対効果を検
- ▶ プルサハバタン病院含む主要7施設へのジェノ スカラーの導入。技術者の育成。
- ▶ 薬事承認の取得。結核対策プログラムや結核 関連ファンドへの採用提案。

提案企業の技術・製品



ジェノスカラー

多数の薬剤耐性関連遺伝子を迅速に検出する 技術。対象薬剤はリファンピンン、イソニアジド、 ビラジナミド等主要抗結核薬に対応。非結核性 抗酸菌(NTM)も検出可能。

事業のポイント

既存の結核検査フローに日本の結 核診断技術であるジェノスカラーを 組み込み、より迅速で効果の高い 結核・薬剤耐性結核対策を行う。

インドネシア国側に期待される成果

- ▶ 薬剤感受性検査結果に基づく適切な薬剤選択によ り、効率的な薬剤耐性結核対策が可能となる。
- 迅速に得られた複数の薬剤感受性情報に基づぐ治 療により、治療期間の短縮、治療コストの低減が可 能となる。

日本企業側に期待される成果

現状

日本国内で普及しているが、結核患者の多い途上 国での普及は限定的。インドネシア国では培養によ る薬剤感受性検査が主体となっている。

今後 ジェノスカラーがインドネシア国結核対策プログラム に採用され、広く使用されることで同国の結核対策 に貢献する。

第2章 本事業の背景

2.1. 本事業の背景

結核は未だ世界的な病気である。WHO の統計 ¹⁾によると、世界の総人口の約 4 分の 1 が結核に感染しており、毎年約 1,000 万人が新たに発病している。また、およそ 140 万人が結核で命を落としている。この死亡者の 95%以上が途上国での患者であり、WHO が認めている 22 の結核高負担国で世界結核患者の 80%を占めている。

本事業の対象国であるインドネシアは世界で 2番目に結核患者の多い国であり、2019年の新規結核患者数は約 85 万人である。また、多剤耐性結核(Multi-Drug Resistant Tuberculosis: MDR-TB)感染者数は 24,000 人 $^{1)}$ と東南アジアの中で最も多い。そのため、同国では結核、特に MDR-TB の蔓延が大きな問題となっている。

結核の中でも薬剤耐性結核、特に強力な抗結核薬である RFP、INH 両剤に耐性を持つ MDR-TB は 治癒率が低い。また、たとえ治癒しても再発が多く、本人への負担だけでなく周囲への感染、医療 費などを含め、長期にわたって社会に影響を与えている。世界規模でも薬剤耐性結核対策は標準治 療を含む DOTS の拡大に続く課題として明確に認識されており、薬剤耐性結核のスクリーニングに 迅速診断薬を使用することや、MDR-TB 感染のリスクが高い患者すべてに対し薬剤感受性検査を行 う対策が進められている ^{2),3)}。しかしながら、薬剤耐性結核の検査では、従来から数ヶ月の期間を 要する培養による薬剤感受性試験が行われるため、患者が早期に適切な治療を受ける際の障害とな っている。したがって、薬剤耐性結核蔓延の防止対策の一つとして、同国での薬剤耐性結核菌の迅 速検査技術の普及が必要である。

本事業の普及対象である Genoscholar のような早期での薬剤耐性診断を可能にする結核診断薬を活用することにより、不必要で効果が期待できない治療を繰り返さずに効果的な治療を提供することが可能となり、培養法による検査結果判明までに要する数週間に要する治療費、入院費を節約することができる。さらに、MDR-TB 患者の早期発見と複数の薬剤感受性情報に基づいた効果的な治療でMDR-TB の連鎖を断ち切ることができ、患者と新たな感染者の治療にかかる費用や入院費などの間接的な経費も軽減することができると考えられる40。

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

本事業においては以下の3種の診断薬および検査装置を導入した。

診断薬: "Genosholar · PZA-TB II"、 "Genoscholar · NTM+MDRTB II"、

検査装置: "MULTIBLOT NS-4800"

診断薬 Genoscholar は、ストリップにライン状に塗布されたプローブと、PCR 法により増幅された対象遺伝子を反応させることで多数の薬剤耐性関連遺伝子を検出するラインプローブアッセイ (LPA)法によって検出を行う。まず、喀痰や培養菌株から抽出した抗酸菌 DNA 中の対象遺伝子を、増幅ステップにおいて増幅試液を用いて増幅し、末端に標識分子であるビオチンを結合させる。検出ステップでは、増幅後ビオチン標識された対象遺伝子を、対象遺伝子配列の相補鎖と同配列の塩基鎖を有し対象遺伝子と結合するプローブが固定化されているストリップに結合させる。次に、加水分解酵素であるアルカリフォスファターゼが末端に結合しているアルカリフォスファターゼ標識ストレプトアビジンを含むコンジュゲート試液を添加し、アビジンービオチン反応によりアルカリフォスファターゼをストリップ上に固定化させる。続いて基質液を加え、アルカリフォスファターゼ標識ストレプトアビジンと基質との反応によりプローブ結合ストリップを発色させる。発色パターンにより結核菌群遺伝子中の変異が確認できる。対象遺伝子中に変異がなければ、検体の遺伝子配列は野生型であり対象薬剤に対し耐性と判定される。

検査装置 MULTIBLOT NS-4800 では検出ステップの各操作が自動で行われる。

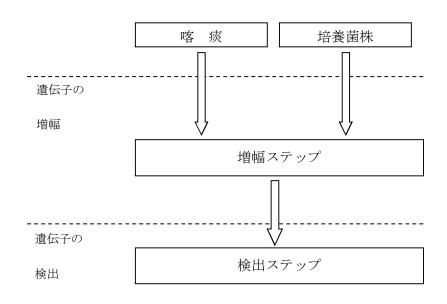


図 1 Genoscholar 測定手順の概略

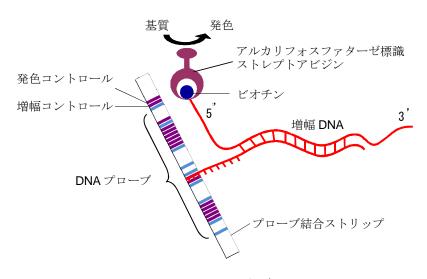


図 2 Genoscholar 測定原理

結核検査は、喀痰塗抹検査による抗酸菌の検出、結核菌の同定、薬剤感受性検査という流れで実施され、既存の培養による検査方法では分離培養(2-4週間)から薬剤の感受性試験(1-2週間)までに数週間が必要となる。一方、本事業で使用した検査キット Genoscholar では検査期間が1日程度と大幅に短縮されると共に菌種の同定および耐性菌の判定(薬剤耐性結核)が同時にできることから、検査作業時間や治療方針決定までの期間を大幅に短縮することが可能となる。さらに早期発見と早期治療方針の策定が可能となり、治療率の向上が期待される。

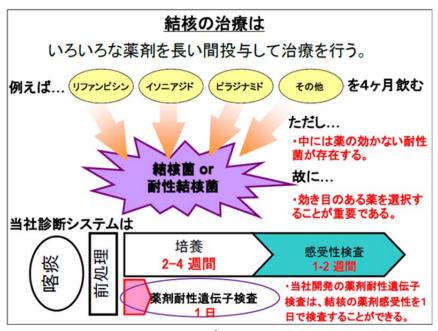


図3 結核の治療方法とニプロ結核診断システムについて

B) 特徴(強み・弱み)

・強み: Genoscholar では主要抗結核薬に対する薬剤感受性が迅速に検査できる。従来の培養による 薬剤感受性検査では結果が得られるまで数週間かかるが、Genoscholar では1日で結果を得 ることができる。対象薬剤は一次抗結核薬である RFP、INH、PZA、および二次抗結核薬 の FQ (Fluoroquinolone)、KM (Kanamycin)である。なお、PZA の薬剤感受性を1日で検査で きる検査薬は Genoscholar のみである。

また、Genoscholar では抗酸菌の同定も可能であり、Genoscholar・NTM+MDRTB II では結核菌および主要な非結核性抗酸菌(NTM: Non-Tuberculosis Mycobacterium)である *M. avium*、 *M. intracellulare*、*M. kansasii* を同定することができる。

・弱み: Genoscholar を用いた操作には PCR 法による対象遺伝子の増幅工程が含まれているため、 操作トレーニングを受けた技術者が設備の整った検査室で試験を実施する必要がある。

C) 機能

Genoscholar · PZA-TB II: 一次抗結核薬である PZA の薬剤耐性関連遺伝子を検出する。

Genoscholar ・ NTM+MDRTB II: 結核菌および主要な非結核性抗酸菌である M. avium、M. intracellulare、M. kansasii を同定する。また、結核菌においては一次抗結核薬である RFP、INH の薬剤耐性関連遺伝子を検出する。

D) 価格

Genoscholar キット: 8,500 円/テスト

MULTIBLOT NS-4800: 250 万円

E) 経済性

Genoscholar では培養法に比べ数週間早く薬剤感受性検査結果を得ることができ、治療法を早期に適切なものに変更できるため、入院・治療期間の短縮、入院・治療コストの削減に繋がる。また、MULTIBLOTでは煩雑な検出工程が自動化され、検査技術者の作業時間の削減に繋がる。

F) 安全性

今までに Genoscholar、MULTIBLOT 共に事故及びリコールのは発生していない。MULTIBLOT は IEC61010 (測定用、制御用及び試験室用電気機器の安全性) に適合している。

G) 環境への配慮

競合品である HAIN 社の LPA 製品は試薬の一部を-20 ℃ で冷凍保管する必要があるが、 Genoscholar は、すべての試薬を冷蔵保管できる。

H) 販売実績

国内:2002年薬事承認取得。保険収載。結核病棟を持つ病院で採用。

国外:2013年にタイ、2018年にフィリピン、ベトナム、インドネシアで薬事承認取得。

I) 対象国における競合技術との比較

薬剤耐性結核の迅速診断薬については、インドネシアおよび周辺国では、アメリカ Cepheid 社製診断薬、ドイツ HAIN 社製診断薬(遺伝子検出)の採用実績がある。ただし、Cepheid 社の製品は RFP 耐性菌の検出キットのみであり、HAIN 社製品も RFP・INH 耐性菌の検出キットのみである。これに対し、Genoscholar は RFP・INH 耐性菌のみならず PZA 耐性菌が検出できる。特に PZA 耐性菌については、Genoscholar によってのみ遺伝子レベルでの迅速検出が可能であり、強い優位性を持つ。

2.2.2. 開発課題への貢献可能性

結核検査は、喀痰塗抹検査による抗酸菌の検出、結核菌の同定、薬剤感受性検査という流れで実施されるが、既存の培養による薬剤感受性検査方法では分離培養(2-4週間)から薬剤の感受性試験(1-2週間)までを含めると数週間が必要となる。一方、Genoscholarでは検査期間が1日程度に短縮されると共に菌種の同定と耐性菌の判定(薬剤耐性結核)が同時にできることから、検査作業時間や治療方針決定までの期間を大幅に短縮することができる。さらに早期発見と早期治療方針の策定が可能となり、治療率の向上が期待される。

Genoscholarでは、RFP、INHの両薬剤に対する耐性菌 (MDR-TB) が検出できる。また Genoscholarは、現在上市されている結核診断薬の中で唯一 PZA 耐性菌を遺伝子レベルで検出する診断薬である。なお、PZA は結核の標準治療に用いられる第一選択薬であり、MDR-TB の様々な治療法においても使用される重要な薬剤である。さらに、Genoscholarは NTM も同定する。NTM は近年東南アジア諸国でも感染率が上昇している結核菌の類縁菌である。NTM では菌種ごとに治療法が異なるため菌種の同定は重要であるが、顕微鏡検査では判別が不可能であり、迅速な判別には遺伝子検査による同定が必要である。このことから、Genoscholarは施設における GeneXpert および培養法の使用の有無にかかわらず、結核・NTM の同定、MDR-TB の検出、治療法決定において重要な役割を果たし、同国の医療・経済に貢献するものと期待される。

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、インドネシアにおいて、治療に難渋する薬剤耐性結核の早期診断に Genoscholar が資することができるかどうかの実証を目的とした。

具体的には、本事業での評価施設を同国における結核調査を実施している保健省管轄の国立保健研究開発研究所 (National Institute of Health Research and Development: NIHRD) および本事業のカウンターパートであるプルサハバタン病院が推薦した7施設とし、評価試験結果を基に同国結核対策プログラム (National TB Program: NTP) や現地施設への採用の働きかけ、および Genoscholar 技術の普及・促進を目的とした。

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)

本事業ではインドネシアで結核患者を多く検査・治療するクラス A およびクラス B に属する国や 州レベルの基幹病院 7 施設において遺伝子検査技術を有する検査技術者 7 名に対し Genoscholar 技術を指導し、各自で MULTIBLOT、Genoscholar キットを使用して検査が実施できる人材を育成する。 また、インドネシアでの Genoscholar 検査の有用性を実証するため、以下の評価試験を実施する。

- ・フェーズ1:インドネシアにおける結核診療の中核を担い、インドネシア各地から患者や検体が 集まるプルサハバタン病院において、喀痰検体を用いた Genoscholar キット (Genoscholar・PZA-TB II および Genoscholar・NTM+MDRTB II) による検査法と、培養による従来検査法との性能比 較試験を行う。
- ・フェーズ2:フェーズ1にて収集した検体の患者背景分析、およびニプロ製品を用いた場合の検査・治療を含めた費用対効果分析を行う。

3.1.3. 本事業の達成目標(ビジネス面)

- ・診断薬 (Genoscholar NTM+MDRTB II、Genoscholar PZA-TB II) および検査装置(MULTIBLOT NS-4800)の薬事承認を目指す。承認を受けることによりインドネシアでの製品の販売が可能となる。
- ・インドネシアでの標準的な結核診断システムである NTP での採用を図る。NTP に採用されれば、 施設数の多い国立・公立病院で採用が可能となり、安定した販売が期待できる。まず年間患者数 2,000 人程度患者数が見込まれるのジャカルタの病院を中心にビジネスを開始し、その後地方都市 の基幹病院に販売エリアを広げていくことを予定している。

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2017年12月から2021年10月までで、14回の現地活動を実施した。 実施計画では第15回目は現地での活動を予定していたが、COVID-19拡大による渡航中止のため遠隔で行った。

現地活動	活動期間	活動内容
第1回	2017年12月4-7日	・本事業のキックオフミーティング、製品使用方法トレーニング ・STOP TB インドネシア事務所への製品紹介、事業概要説明
第2回	2018年3月21-23日	・試験プロトコール協議・KNCV TB Foundation, WHO および NTP への事業概要および製品説明
第3回	2018年4月17-18日	・試験プロトコール確定および IRB 審査準備
第 4 回	2018年7月31- 8月3日	・試験参加候補施設訪問 ・IRB 審査進捗確認 ・装置輸入手続き協議
第5回	2018年8月28-30日	・現地ステークホルダーへの事業内容説明会
第6回	2018年9月25-26日	・現地代理店との販売会議 ・事業説明会後の参加者へのヒアリング
第7回	2018年10月22-23日	・現地代理店との販売会議 ・IRB 審査進捗確認
第8回	2018年11月26-30日	・市場調査 ・IRB 審査進捗確認
第9回	2018年12月12-14日	・試験進捗確認 ・NTP、STOP TB への事業進捗報告
第 10 回	2019年2月4-9日	・試験進捗確認 ・学会発表
第11回	2019年3月26-28日	・現地ステークホルダーへの試験進捗報告会開催
第 12 回	2019年7月17-19日	・試験進捗確認 ・現地代理店との販売会議
第 13 回	2019年11月11-15日	・試験参加施設訪問、測定装置設置、検査法トレーニング
第 14 回	2020年2月21-28日	・試験参加施設訪問、測定装置設置、検査法トレーニング・学会発表・試験進捗確認
第 15 回 ※代替活動として 遠隔にて実施	2021年11月	・事業成果報告会

3.2.2. 実施体制

本事業は現地 National TB Program (NTP)の承認の下で実施した。

日本側はニプロが事業提案者として事業の主体を担い、Genoscholarの提供、検査技術の指導、実証試験の管理を行った。また、結核予防会・結核研究所、国際医療研究センターからは、感染症対策の専門家として実証試験のプロトコール、データ解析について専門的見地からのアドバイスおよびサポートを受けた。

インドネシア側はインドネシアにおける薬剤耐性結核診療の基幹病院であるプルサハバタン病院がカウンターパートとして実証試験全体を運営し、同病院およびインドネシア保健省管轄の NIHRD 推薦の結核診療拠点病院および検査機関の計7施設が Genoscholar の導入施設として参画した。

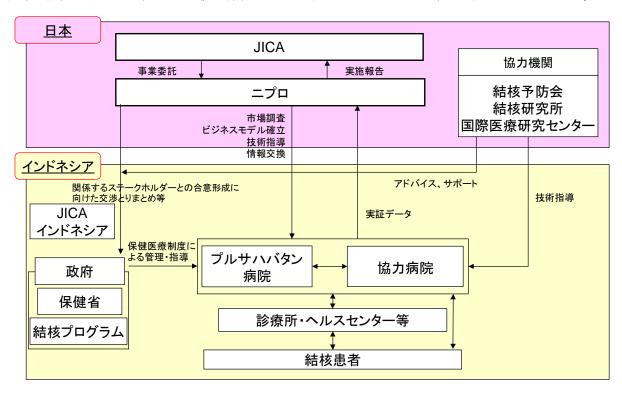


図 4 結核診断キットの普及促進事業 体制図

表 1 Genoscholar 導入施設名称

Facility	Clty
1: Persahabatan hospital	Jakarta
2: Kimia Farma Diagnostic	Jakarta
3: Institute of Tropical Disease	Surabaya
4: Hasanuddin University Medical Research Center	Makassar
5: Padjadjaran University hospital	Bandung
6: Goenawan Partowidigdo hospital	Bogor
7: Indonesia University hospital	Depok

3.2.3. 実施内容

表 2 本事業の実施内容(概要)と達成目標

#	タスク	現地活動計画(回)	実施内容	目標
		1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15		(事業終了時の状態)
1	喀痰を用いたニ		・フェイズ 1 参加施設での喀痰を	・従来法と比較して遜色ない検
	プロ製品の性		用いた従来法との性能比較試験	出性能であることを示す。
	能評価(フェイ ズ1)			
2	 ニプロ製品を用		・薬剤耐性結核患者における従	・ニプロ製品を用いて早期に治療
_	いた場合の検		来の検査・治療スキームの費用、	変更することで従来の検査・治
	査・治療におけ		治療結果調査	療スキームと比較してコスト削減
	る費用対効果		・薬剤耐性結核患者におけるニプ	が見込める。
	分析(フェイズ		□製品を用いた検査・治療スキー	
	2)		ムの費用算定。	
3	LPA 技術のオ		・プルサハバタン病院での研修会	・本事業担当となる各病院の検
	ペレーション人		実施	査技術者が自立的にニプロ装
	材の育成		・フェイズ 1 参加施設での検査手	置、キットを使用した検査を実
			技フォローアップ	施できるようにする。
4	LPA 技術に対		・STOP TB インドネシア、プルサハ	・NTPにニプロ技術の便益を理
	する NTP の理 解		バタン病院での説明会実施	解してもらう。
5	薬事承認取得		・必要書類作成と申請	・必要書類を揃えて、代理店を
			・申請後の審査対応	通じて申請する。
				・薬事承認を取得する。
6	NTPへの採用		・ニプロ技術の採用に向けた NTP	・ニプロ技術の NTP への採用に
			との面談実施	向けた交渉を行う。
7	外部資金によ		・ファンド関係者への製品紹介と	・ニプロ技術の紹介および支援対
	る支援獲得に		採用交渉の実施	象製品への採用に向けた交渉
	向けた活動			を行う。
8	営業活動		・本事業参加施設以外の施設へ	・ニプロ技術の紹介および製品の
			の製品紹介と採用交渉の実施	採用に向けた交渉を行う。

表3 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	Serial No. 1801001	250 万円	1	Genoscholar 検査実施用	2020年 1月28日	Hasanuddin University hospital
2	MULTIBLOT NS-4800	Serial No. 1801002	250 万円	1	Genoscholar 検査実施用	2020年 3月20日	Indonesia University hospital
3	MULTIBLOT NS-4800	Serial No. 1801003	250 万円	1	Genoscholar 検査実施用	2020年 2月26日	Padjadjaran University hospital
4	MULTIBLOT NS-4800	Serial No. 1801004	250 万円	1	Genoscholar 検査実施用	2019年 7月19日	Persahabatan hospital
5	MULTIBLOT NS-4800	Serial No. 1801005	250 万円	1	Genoscholar 検査実施用	2019年 11月11日	Kimia Farma Diagnostic
6	MULTIBLOT NS-4800	Serial No. 1801006	250 万円	1	Genoscholar 検査実施用	2019年 11月14日	Tropical Disease Center
7	MULTIBLOT NS-4800	Serial No. 1801007	250 万円	1	Genoscholar 検査実施用	2020年3月30日	Goenawan Partowidigdo hospital

第4章 本事業の実施結果

4.1. フェーズ 1 (2017年 12月~2021年9月)

本フェーズでは、

- ・インドネシア国における結核検査ガイドライン策定に影響力を持つ NTP, WHO, KNCV TB Foundation, STOP TB 等のステークホルダーに、本事業内容および Genoscholar の検査性能を認知してもらう(タスク#4,6および7)、
- ・検査現場を訪問し、Genoscholar の紹介を行うとともに現地の検査状況を調査する(タスク#8)、
- ・Genoscholar 検査技術を現地施設に導入し、性能評価を行う(タスク#1 および 3) ことを主たる活動とした。

1) キックオフミーティング

第1回現地活動では、本事業のカウンターパートであるプルサハバタン病院において日本側協力 機関の専門家およびインドネシアの結核医療従事者を集め、キックオフミーティングを開催した。 概要は以下のとおりである:

本事業参加候補の現地施設および販売代理店である UBC 社の医師、検査スタッフ計 36名の参加の下、キックオフミーティングを実施し、プルサハバタン病院の Dr. Erlina Burhan および国際医療研究センターの平山隆則氏が本事業の概要説明を行った。また、ニプロの森田が Genoscholar、MULTIBLOT の操作方法デモンストレーションを実施した。その後、検査スタッフ 10名に対しGenoscholar、MULTIBLOT の操作方法トレーニングを実施し、修了証を授与した。デモンストレーション、トレーニングではプルサハバタン病院 Dr.Budi Haryanto がインドネシア語による補足説明を行った。

・参加者

Persahabatan Hospital: Dr. Mohammnad Ali Toha 院長、Dr. Erlina Burhan, Dr. Gatut soebroto, Dr. Budi Haryanto 他.

Jakarta Islamic Hospital: Dr. Cut Yulia Indah Sari, Dr. Arief Sanjaya, Mr. Wachid.

Sulianti Saroso Hospital: Dr. Rosamarlina, Dr. Teguh Sarry Hartono, Ms. Ayu Widyo Rini.

Goenawan Partowidigdo Hospital: Dr. Neni Sawitri, Dr. Rini Latifah, Mr. Firman Safary.

Soetomo Hospital: Dr. Tutik Kusmiati, Dr. Deby Kusumaningrum, Mr. Sugeng Harijono.

Hasansadikin Hospital: Dr. Hendarsyah Suryadinata, Dr. Basti Andriyoko, Mrs. Nurizzatun Nafsi.

Cipto Mangunkusumo Hospital: Dr. Ardiana Kusumaningrum, Ms. Hartati.

Health Laboratory Center Jakarta: Ms. Heni.

Indonesia University: Dr. Suwarti, Ms. Eleanor Louana Urfa, Ms. Yunita Windi Anggraini.

UBC Medical Indonesia: Dr. Kurniasari Endah, Mr. Wiranata Khiat, 他.

RIT:大角晃弘、内村和広 NCGM:小原博、平山隆則 JICA インドネシア事務所:村田広志 企画調査員

ニプロ:岩佐昌暢、吉田博、宮越正宣、平山壽和、松本俊雄、末竹寿紀、森田満洋



図5 会議後集合写真

図6 会議風景



図7 デモンストレーション風景



図8 トレーニングの様子

2) ステークホルダーへの説明会

第2回現地活動ではNTP, WHO, KNCV TB Foundation, STOP TB 等のステークホルダーを個別に訪問し、本事業内容および Genoscholar の紹介を行った。各者から受けたアドバイスを基に試験プロトコールを修正し、第5回現地活動では、結核ガイドラインでの新技術の採用をNTPに推薦しているTB Expert Committee メンバーを含むステークホルダーに対し事業説明会を実施した。説明会ではプルサハバタン病院のDr. Erlina Burhan およびニプロが事業の背景、試験内容、試験計画、普及活動の計画について説明した。参加者からはインドネシアで普及している GeneXpert との関係性や各国での薬事承認状況等について質問があり、Dr. Erlina Burhan が、Genoscholar 検査は GeneXpert で結核陽性と診断された患者に適用され、培養検査の代替となる技術であると回答した。

さらに、第11回現地活動では試験の進捗報告会を開催し、プルサハバタン病院 Dr. Erlina Burhan およびニプロが改めて事業の背景、試験内容を説明し、試験の進捗を報告した。TB Expert Committee の Sudijanto 委員長からは、TB Expert Committee の会議でも本事業の進捗報告を行い、他

の専門委員と議論するよう要望を受けた。TB Expert Committee の会議は、開催が不定期であり、COVID-19 の拡大により現地渡航を見合わせる事態になったため未実施であるが、現地渡航が可能となった際には実施する予定である。

•参加者

NTP: Dr. Imran Pambudi 局長, Dr. Retno Kusuma Dewi.

TB Expert Committee: Dr. Sudijanto Kamso 委員長, Dr. Arifin Nawas, Dr. Nastiti Kaswadani.

WHO: Ms. Mikyal, Mr. Setiawan.

KNCV TB Foundation: Dr. Erik Post 代表.

STOP TB Indonesia: Dr. Raisis Arifin Panigoro 総裁, Dr. Mariani Reksoprodjo, Dr. Henry Diatmo.

Persahabatan Hospital: Dr. Erlina Burhan, Dr. Ummul Mukminin.

Indonesia University: Dr. Fera Ibrahim.

結核研究所:大角晃弘

NCGM:小原博、平山隆則 ニプロ:松本俊雄、森田満洋





図9 事業説明会風景(第5回現地活動)





図 10 試験進捗報告会風景(第 11 回現地活動)

3) 試験参加施設への Genoscholar 検査技術導入

第13回、14回現地活動では試験参加施設へのMULTIBLOT設置および検査法トレーニングを実施した。

3)-1 Kimia Farma Diagnostic

インドネシア国立の検査会社である Kimia Farma Diagnostic 社の医師、検査スタッフ計 4名および UBC 社の検査スタッフ、機器メンテナンススタッフ計 5名に対し、Genoscholar 検査の説明を行った。その後、検査室に MULTIBLOT を設置し、Genoscholar、MULTIBLOT の操作方法トレーニングを実施した。

トレーニングで使用する試薬量の計算や PCR チューブへの検体添加、MULTIBLOT トレーへのストリップ設置・検体添加といった要点となる操作を受講者一人ずつに実施してもらい、正しく行われていることが確認できたため、トレーニングは終了したものと判断し修了証を授与した。

・参加者

Kimia Farma Diagnostic : Dr. Latifah Anandari, Ms. Shinta Darmayanti, Ms. Taty Nurhasanah,

Ms. Maliani Dwi Saputri.

UBC: Mr. Yudha Fariska, Ms. Andi Aisyiah Alwie, Ms. Febrina Ariyanti Ismail, Ms. Jihan Rezita,

Mr. Adika Resmana.

ニプロ:宮越正宣、森田満洋











図 11 Kimia Farma Diagnostic でのトレーニング風景(第 13 回現地活動)

3)-2 Tropical Disease Center

東ジャワ州の州都で、インドネシア第2の都市であるスラバヤにある Tropical Disease Center、エアランガ大学病院のほか近隣の病院の医師や検査技師約10名に対し、Genoscholar 検査の説明を行った。その後、検査室に MULTIBLOT を設置し、TDC の医師および検査スタッフ計2名に対して Genoscholar、MULTIBLOT の操作方法トレーニングを実施し、修了証を授与した。トレーニングでは UBC 社 Ms. Andi, Ms. Febrina がインドネシア語による補足説明を行った。

•参加者

Toropical Disease Center : Dr. Whendy Wijaksono, Ms. Agnes dwi sis perwitasari, 他 説明会に 10名参加. UBC: Ms. Andi Aisyiah Alwie, Ms. Febrina Ariyanti Ismail, Mr. Adika Resmana.

ニプロ:森田満洋



図 12 Tropical Disease Center でのトレーニング風景(第 13 回現地活動)

3)-3 パジャジャラン大学病院

パジャジャラン大学病院の医師 3 名および検査技師 4 名に対し、Genoscholar 検査の説明を行った。 その後、検査室に MULTIBLOT を設置し、パジャジャラン大学病院の医師および検査スタッフ 4 名 に喀痰からの遺伝子抽出方法、Genoscholar、MULTIBLOT の操作方法トレーニングを実施し、修了 証を授与した。トレーニングでは UBC 社 Ms. Andi, Ms. Febrina がインドネシア語による補足説明を 行った。

•参加者

パジャジャラン大学病院: Dr. Andre, Ms. Jessi Annisa, Ms. Dyshelly Nurkartika Pascapurnama,

Ms. Yanu Ariyanti Puspita Rini, Ms. Nabilla Ghina Zavitri.

UBC: Ms. Andi Aisyiah Alwie, Ms. Febrina Ariyanti Ismail, Mr. Alam.

ニプロ:森田満洋







図 13 パジャジャラン大学病院でのトレーニング風景(第14回現地活動)

3)-4 ハサヌディン大学病院、インドネシア大学病院、グナワンパルトウィジド病院

スラウェシ島南スラウェシ州の州都マカッサルにあるハサヌディン大学病院、西ジャワ州の都市デポックにあるインドネシア大学病院、同じく西ジャワ州の都市ボゴールにある呼吸器系疾患の専門病院グナワンパルトウィジド病院での MULTIBLOT 設置および Genoscholar 検査法トレーニングは、ニプロによる指示・監修の下、UBC 社の検査スタッフが実施した。トレーニングではニプロが準備した結核菌 DNA サンプルを用いた試験を実施し、正しい発色結果が得られたことが確認できたため、トレーニングが問題なく終了したものと判断し、修了証を授与した。

これらに先行して、UBC 社のスタッフが、MULTIBLOT 設置、Genoscholar 検査法トレーニングの際インドネシア語での説明を行ったことで、彼らの Genoscholar 検査法に対する理解も深まり、今後彼らが検査技術者としてだけでなくトレーナーとしても活動できることが確認できた。

4) 評価試験

まず、現地検査ガイドラインに準じて計画された評価プロトコールに従って、ジャカルタ内外で採取された 13,556 検体に対し GeneXpert 検査を実施した。その中には結核陽性、RFP 耐性と判定されたものが 584 例あり、採取できた喀痰量や患者年齢の基準を満たしている 464 例に対して Genoscholar PZA キットによる評価を実施した。Genoscholar PZA の測定結果は 75%(348 例)が PZA 感受性、12.3%(57 例)が PZA 耐性、残りは陰性(対象遺伝子が検出されない)であった。また、MGIT PZA での測定で得られた結果と Genoscholar PZA での測定結果が比較できた 128 例については、MGIT PZA 測定結果を基準とした Genoscholar PZA の PZA 耐性検出感度は 63.0%(17/27)、特異度 (PZA 感受性検出感度) は 99.0%(100/101)、PZA 耐性的中率は 100%(17/17)、PZA 感受性的中率は 91.7%(100/109)であった。このことは Genoscholar PZA においては PZA 耐性結核菌の 60%以上で MGIT PZA より数週間早く耐性を検出できることを意味しており、Genoscholar PZA の有用性が示された。

Genoscholar PZA と MGIT PZA で測定結果が乖離した例についてはシーケンスによる対象遺伝子の遺伝子型確認を実施する予定であったが、COVID-19 蔓延により実施できなかった。結果の乖離の要因としては、MGIT PZA の結果が偽耐性であった可能性が考えられる。MGIT PZA では PZA 感受性結核菌を PZA 耐性と判定する偽耐性の可能性が報告されており 5 、Genoscholar PZA のタイでの評価においても MGIT PZA で耐性と判定された 14 例のうち Genoscholar PZA では 9 例が感受性と判定され、乖離例でのシーケンスによる確認試験では、すべての検体において対象遺伝子に変異が検出されず、本来 PZA 感受性と判定されるものであった 6 。

次に、Genoscholar NTM キットの評価を GeneXpert で結核陰性、顕微鏡検査で抗酸菌陽性となった 14 例に対して実施した。Genoscholar での測定結果は M. Avium2 例、M. Kansasii1 例、結核菌と M. Avium の混合感染 1 例、結核菌 3 例、陰性またはその他の非結核性抗酸菌 7 例であった。採取された例数は少ないが、インドネシアで今まで同定されなかった NTM が同定できた。また、GeneXpert で結核陰性と判定された例で Genoscholar では結核陽性と判定される例があったことから、

GeneXpert では陰性と判断された結核患者を発見するという Genoscholar が持つ GeneXpert の補完的 役割も示唆された。

4.2. フェーズ 2 (2021年 10月) (代替活動)

本フェーズでは、結核の薬剤感受性検査として Genoscholar を用いて、従来の培養法より数週間早く適切な治療を開始した場合の患者負担を調査した(タスク#2)。当初は、現地で Genoscholar を使用した場合の検査・治療における費用対効果分析を予定していたが、2020年2月以降の世界的なCOVID-19 拡大により現地渡航を見合わせざるをえなくなり、さらに、プルサハバタン病院がインドネシア政府から COVID-19 専門病院としての指定を受け、結核患者を他院に移送しなければならない事態に陥ったため、現地での結核患者を対象とした調査活動を断念し、文献調査による代替活動を実施した。

USAID(アメリカ)や KNCV TB Foundation(オランダ)といった結核対策ファンドからの報告によると、インドネシアでは、2014年の調査で感受性結核、MDR-TB それぞれの診断、治療、患者の収入減少に対する補填にかかる費用は、US\$ 169、US\$ 2,342 となっている 7 。また、その内訳は検査費用が感受性結核、MDR-TB では、それぞれ US\$ 35、US\$ 46 と大きく変わらないのに対し、治療費用および収入減少は、感受性結核、MDR-TB でそれぞれ US\$ 134、US\$ 2,306 と大きく異なっている。すなわち、MDR-TB 患者では、治療に必要な入院期間の長期化による入院費・薬剤費増加といった直接的な負担に加え、就労機会の損失に伴う収入の減少といった間接的な負担のため、感受性結核患者の約 14 倍もの負担がのしかかっていることになる。そのため、薬剤感受性を早期に診断し、いち早く適切な治療を開始することによって、入院期間を減らして、診療費負担と収入減少を抑えることができると考えられる。

表 4 インドネシアにおける薬剤感受性結核患者と多剤耐性結核患者の費用負担比較

	ТВ			MDR-TB		
	Ethiopia	Indonesia	Kazakhstan	Ethiopia	Indonesia	Kazakhstan
Subtotal direct pre(diagnosis) costs	14 (4-109)	33 (9-64)	5 (1-13)	68 (35-191)	39 (12-63)	N.A.
Subtotal indirect pre(diagnosis) costs	0 (0-30)	4 (0-9)	3 (1-5)	o (o-8)	3 (1-6)	N.A.
Total pre(diagnosis) costs	14 (6-129)	35 (16-69)	9 (4-19)	75 (40-191)	46 (16-82)	N.A.
Subtotal direct treatment costs						
intensive phase	104 (10-231)	41 (8-108)	o (o-74)	639 (259-968)	596 (342-1,035)	165 (0-541)
continuation phase	80 (34-156)	59 (17-224)	179 (90-328)	634 (458-1,048)	976 (558-1,584)	754 (344-2,022)
Subtotal indirect treatment costs						
intensive phase	0 (0-34)	10 (0-40)	404 (303-674)	220 (89-374)	315 (153-848)	1,537 (0-2,696)
continuation phase	0 (0-4)	9 (0-57)	104 (70-159)	73 (1-375)	254 (0-504)	227 (0-300)
Total treatment costs						
intensive phase	119 (19-260)	52 (17-134)	607 (317-809)	831 (462-1,525)	1,079 (600-2,299)	1,914 (175-3,370)
continuation phase	128 (34-177)	82 (26-286)	319 (236-702)	931 (494-1,296	1,227 (730-1,846)	1,202 (657-2,245)
Total (pre)diagnosis and treatment costs*	260	169	929	1,838	2,342	3,125

Treatment cost

Decrease in income due to hospitalization

4.3. 普及活動(2017年12月~2021年10月)

1) 市場調査

第8回現地活動では販売代理店である UBC 社メンバーと共に Genoscholar 技術導入先候補である 地方都市の結核検査基幹病院を訪問し、各施設にて Genosholar の紹介を行い、普段実施している検 査内容、検査数、検査設備、薬剤感受性検査へのニーズ等を調査した。

• 訪問先

施設名 (所在都市名), 訪問者

Hasan Sadikin hospital (Bandung), Prof. Ida Parwati.

Teaching hospital (Bandung), Dr. Bachti.

Soetomo hospital (Surabaya), Dr. Hartono Kahar.

Airlangga University hospital (Surabaya), Dr. Arayanti, Dr. Ucy, Dr. Rebekah.

2) 学会発表、展示

2020年2月21日からのインドネシア大学とプルサハバタン病院が主催する現地呼吸器学会 PIPKRA2020に出展した。学会は2日間開催され、インドネシア全土から約700名の医師、検査技師が参加した。シンポジウムにおいてプルサハバタン病院 Dr. Erlina Burhan が Genoscholar の紹介と評価試験の途中経過報告、LPAの有用性、特にNTM診断の必要性について説明した。

展示会場ではUBC社と共同で展示ブースを出展し、Genoscholar を紹介した。また、本事業でGenoscholar を導入した Kimia Farma Diagnostic 社が、Genoscholar を使用する検査サービスのパンフレットを作成しており、Genoscholar とそれを用いた検査サービスを併せて紹介した。





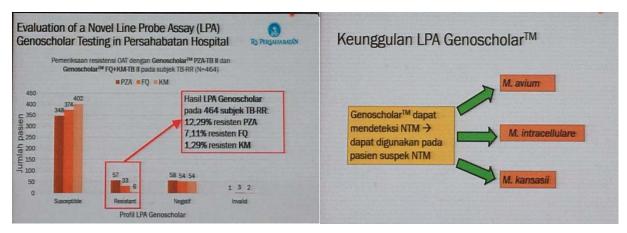


図 14 Dr. Erlina Burhan による発表



図 15 PIPKRA2020 での出展

3) PDPI ガイドライン収載

インドネシアの結核診療ガイドラインには、公的保険制度利用者向けで一般的な内容である NTP ガイドラインと、インドネシア肺医師会が発行し民間保険利用者向けで、主に呼吸器専門医を対象 としたより先進的な内容の PDPI ガイドラインがある。この PDPI ガイドラインが 2021 年に改訂され、Dr. Erlina Burhan の推薦により薬剤耐性結核の迅速診断キットとして Genoscholar が採用された。なお、民間保険利用による結核検査件数は全体の 30%で年間 80 万件である。そのうち薬剤耐性の可能性が高い再治療患者の割合は 20%であり、LPA の対象検査数は年間 16 万件程度が見込めるとの情報が得られた。

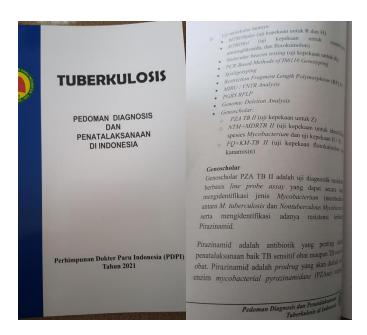


図 16 改訂された PDPI ガイドライン

4) 薬事承認

インドネシアに体外診断用医薬品、医療機器を輸入し流通させるためには保健省から Izin Edar と呼ばれる流通許可(わが国における製造販売承認に相当)を取得する必要がある。本事業では体外診断用医薬品である Genoscholar・PZA-TB II、Genoscholar・NTM+MDRTB II の 2 製品、および医療機器である MULTIBLOT NS-4800 の流通許可を取得した。許可を得るために提出した書類と期間を以下に示す。

申請書類は UBC 社を通じて保健省に提出され、申請後、指摘事項への回答や追加書類の提出を複数 回行い承認された。

なお、Genoscholar に関しては製造所の変更を行ったため、本事業期間中に 2 回薬事申請を行った。 製造所変更後の申請では要求された書類が増え、インドネシアの審査体制が厳格化したことが覗え た。 · Genoscholar · PZA-TB II、Genoscholar · NTM+MDRTB II

申請期間

製造所変更前:2017年7月~12月 製造所変更後:2021年3月~7月

• MULTIBLOT NS-4800

申請期間:2018年9月~11月

4.4. 事業成果報告会(2021年11月)(代替活動)

第15回現地活動として現地での事業成果報告会を予定していたが、上記4.2のフェーズ2代替と同様の事由により現地渡航を断念し、2021年11月10日に評価試験実施者であるプルサハバタン病院関係者、および評価試験アドバイザーである日本側専門家参加の下、遠隔にて事業成果報告会を開催した。

ニプロからフェーズ 1、フェーズ 2 を通じて Genoscholar の有用性が示されたこと、および本事業で MULTIBLOT を設置した 7 施設中 4 施設で Genoscholar 採用が決定し、残り 3 施設についても採用に向け交渉が進行中であることを報告した。プルサハバタン病院 Dr. Erlina Burhan からは Genoscholar がプルサハバタン病院で採用され、20 名程に検査が実施されたことが報告された。また、本事業終了後も事業を通じて構築された関係維持していきたいとのコメントがあった。

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)

本事業を通じ、薬剤耐性結核患者の多いインドネシアの病院および検査会社7施設に対して薬剤 感受性を迅速に検査できる Genoscholar 技術を導入することができた。

フェーズ 1 では、プルサハバタン病院にて喀痰検体を使用した性能評価試験を実施した。 Genoscholar PZA キットの評価では、PZA 耐性検出感度 63.0%(17/27)、特異度 (PZA 感受性検出感度) 99.0%(100/101)、PZA 耐性的中率 100%(17/17)、PZA 感受性的中率 91.7%(100/109)という結果が得られた。このことは、Genoscholar PZA では PZA 耐性結核菌の 60%以上を MGIT PZA より数週間早く検出できることを意味し、その有用性を示している。Genoscholar NTM キットの評価では M. Avium の M. Kansasii 1 例、結核菌と M. Avium の混合感染 1 例が検出され、今までインドネシアでは同定されていなかった NTM が同定できた。また、Gene Xpert では陰性と判断された結核菌陽性例 3 例が検出され、Gene Xpert に対する補完的役割も示唆された。

フェーズ2では、結核の薬剤感受性検査として Genoscholar を用い、従来の培養法より数週間早く適切な治療が開始された場合の患者負担について文献調査を行った。この調査により、インドネシアでは MDR-TB 患者の診断、治療、患者の収入減少に対する補填にかかる費用は感受性結核患者の約14倍と高額であることが判明し、薬剤感受性を早期に診断していち早く適切な治療を開始することによって、入院期間を減らし、診療費負担、収入減少の両方を抑えることが重要であることが示唆された。

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	現地活動計画(回)	達	産成状況と評価	残課題と	解決へのアクションと時期
	ビジネス展開に	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15			解決方針	
	向けて事業内に					
	実施すべき項目					
1	喀痰を用いたニプ			・ 2017年 12月~2021年 9月にて実施完了		
	口製品の性能評		完			
	価(フェイズ1)					
2	ニプロ製品を用い			・ 2021年 10月に実施完了		
	た場合の検査・					
	治療における費		完			
	用対効果分析					
	(フェイズ 2)					
3	LPA 技術のオペ			・ MULTIBLOT 設置施設において検査法ト		
	レーション人材の			レーニングを実施。オペレーターを育成		
	育成	••	完	・ UBC 社スタッフを Genoscholar トレーナーと		
				して育成し、UBC 社スタッフが現地オペレー		
				ターを育成できることを確認		
4	LPA 技術に対す		_	・ 2018年 8月および 2019年 3月に STOP		
	るNTPの理解		完	TB インドネシアにて説明会実施		
5	薬事承認取得	••••••••••	完	・ 2021年7月に承認取得		
6	NTPへの採用		447	・ 2018年 3月に NTP との面談実施	・ NTPとの	・ 現地渡航可能な状況となれば改めてニプロ技術の
			残		採用交渉	NTP への採用に向けた交渉を行う。
7	外部資金による			・ 2018年3月にKNCV TB Foundationとの		・ 現地渡航可能な状況となれば改めて支援対象製品
	支援獲得に向け		残	面談実施		への採用に向けた交渉を行う。
	た活動					
8	営業活動			・ 2018年9月~2021年10月にて実施		
			完	・ North Sumatera university hospital にて採		
				用決定		

5.2.1. 本事業の成果 (ビジネス面)

本事業で実施した Genoscholar 検査技術の導入と有用性評価(タスク#1, 2)および営業活動(タスク#8)を通じて、インドネシアにおける Genoscholar の有用性と市場性および現地ニーズが確認できた。また、検査技術の導入を通じてオペレーション人材の育成(タスク#3)を実施し、オペレーター、トレーナー共に育成できた。さらに、Genoscholar および MULTIBLOT の薬事承認(タスク#5)に関しても事業実施期間中に取得が完了し、代理店である UBC 社を通じて販売が実施できる体制を整えることができた。本事業で Genoscholar 検査技術を導入した 7 施設中 4 施設では、事業実施期間中に Genoscholar をルーチン検査として採用することが決定し、残りの 3 施設についても採用に向けて交渉中である。また、UBC 社が独自にプロモーション活動を行った North Sumatera university hospital においても採用が決定するなど、ビジネス面での成果が現れ始めている。

5.2.2. 課題とその解決方針

上記のようにビジネス面での体制が整って販売活動を開始し、その成果が見え始めている状況ではあるが、今後の更なる導入促進には現地で支援活動を行うファンドからの支援獲得、および現地NTPによるガイドラインへの採用が必要となる。ファンドおよびNTPへのGenoscholar検査技術の紹介は本事業期間中に実施され、理解を得ることができたが、具体的な支援の決定、ガイドラインへの採用には至っていない。これらについては現地渡航が可能となった際に評価試験結果の報告とともに再度交渉を行う予定である。

なお、NTP ガイドラインが 2021 年に改訂され、GeneXpert で RFP 耐性結核と判明した患者に対しては MGIT 等の培養による薬剤感受性検査だけでなく、Genoscholar の測定原理と同じ LPA 法による 2nd line drug への薬剤感受性検査が実施できるようになった。この検査フローは本事業で実施した Genoscholar キットの評価試験における検査フローと同じであり、評価試験が結核検査に対する NTP の考え方に沿っていることを示している。

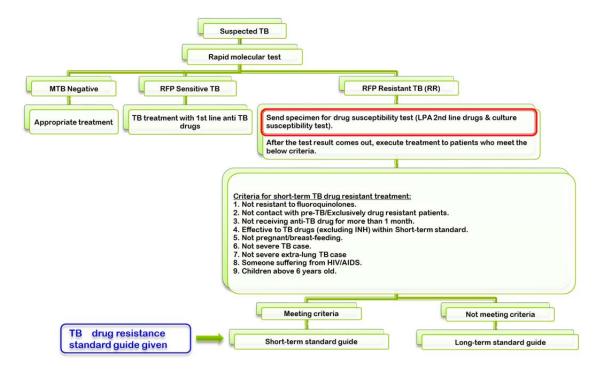


図 17 改訂された NTP ガイドライン

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、薬剤耐性結核患者の多いインドネシアにおいて薬剤耐性結核の早期診断が可能な Genoscholar を普及させることによって、対象患者の早期発見と適切な治療への早期転換を実現し、インドネシアの結核対策に貢献することである。また、薬剤耐性結核の治療では、患者に対して感受性結核の場合に比べ高額の治療費がかかるだけでなく、長期の入院による収入の減少といった間接的負担も重くのしかかる。薬剤耐性結核患者の早期発見と治療方針の早期転換はこれら患者の経済的負担を減らし、ひいてはインドネシア全体の経済的損失を抑制することができると考えられる。

6.1.2. ビジネスを通じて期待される成果 (ビジネス面)

本事業において、Genoscholar は比較的資金に余裕のある民間保険利用者向けサービスの際に使用される PDPI ガイドラインに収載され、いくつかの施設でルーチン検査に採用された。これらの施設での採用を足掛かりとして Genoscholar 検査の実施可能な施設を増やして行くことで、都市部を中心に検査数を増やしていく。長期的には、公的保険利用者向けサービスのために Genosholar の NTP ガイドラインへの収載を完了させ、インドネシア全域で利用可能なサービスとしてインドネシアの薬剤耐性結核患者抑制に貢献していく。 PDPI 委員からの情報によれば、LPA の検査対象となりうる薬剤耐性結核の可能性が高い患者の割合は全体の 20%であることから、民間保険利用者向けでは年間 80 万件の結核検査数の 20%である年間 16 万件が Genoscholar 使用の対象となりうる。公的保険利用者向けサービスとして利用可能となればさらに多くの検査が実施でき、インドネシアの結核対策に貢献することが可能となる。

6.2. 今後のビジネス展開

6.2.1. ビジネス概要

企業秘密情報につき非公開

6.2.2. ビジネスターゲット

WHO が認めている世界の 22 の結核高負担国が世界結核患者の 80%を占めている。この 22 カ国 のうち、11 カ国がアジア、9 カ国がアフリカ諸国であり、中国、インド、インドネシア、バングラ デシュ、ミャンマー、タイで世界患者の 60%を占める。これらの国々においては国家的な施策として NTP が組まれており、主にこのプログラムに従って、当該国の国家予算や公的保険制度で各病院

での結核の診断、治療が行われているため、Genoscholarの各国 NTP ガイドラインへの採用を目指す。NTP ガイドラインに採用されれば安定した販売が可能となり、継続的な事業遂行の下、対象国での結核対策に資することが可能となる。

また、インドネシアにおいては民間保険制度も充実しており、より先進的な医療が実施できる体制が整っていることから、民間保険制度利用者もビジネスの対象となる。まずは民間保険利用者向けサービスとしての地位を確立することによって NTP ガイドラインへの採用を後押ししたい。

6.2.3. ビジネスの実施体制

ニプロは2017年4月にUBC社(本社:ジャカルタ)と代理店契約を締結した。現地における技術指導、製品販売はUBC社を中心として行い、学会・展示会等を通じたプロモーション活動ではプルサハバタン病院を始めとする本事業でのGenoscholar検査技術導入施設関係者の協力を得ている。

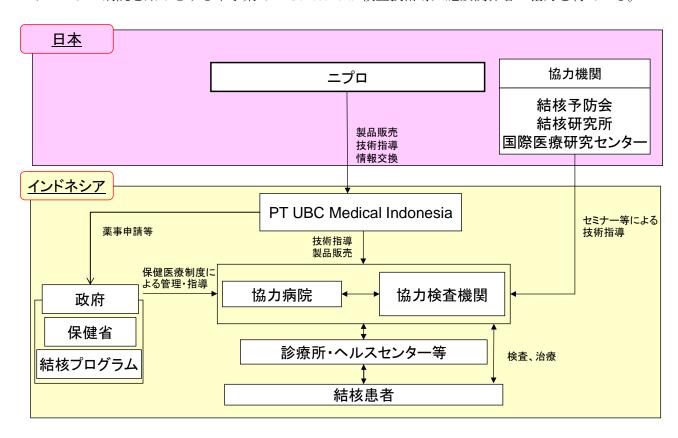


図18 ビジネスの実施体制

6.2.4. ビジネス展開のスケジュール

民間保険利用者向けサービスに関しては本事業期間中に5施設での採用が決定した。その他の施設への展開はCOVID-19感染状況の影響を受けるため見通しは容易ではないが、まずは本事業でGenoscholar検査技術を導入した残り3施設への採用を目指す。

6.2.5. 投資計画及び資金計画

企業秘密情報につき非公開

6.2.6. 競合の状況

企業秘密情報につき非公開

6.2.7. ビジネス展開上の課題と解決方針

企業秘密情報につき非公開

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

企業秘密情報につき非公開

6.3. ODA 事業との連携可能性

6.3.1. 連携事業の必要性

企業秘密情報につき非公開

6.3.2. 想定される事業スキーム

無償資金協力を活用し、インドネシア国内で薬剤耐性結核の患者数多い地域に Genoscholar 製品の 提供、検査技術のトレーニングを実施する。

6.3.3. 連携事業の具体的内容

企業秘密情報につき非公開

Summary report

Republic of Indonesia

Persahabatan Hospital

Collaboration Program With
The Private Sector For Disseminating
Japanese Technology For
Tuberculosis Diagnosis Kit
(STOP TB support)

January 2022

Japan International Cooperation Agency

Nipro Corporation

1.1. Introduction

1.1.1. Background

Tuberculosis (TB) is still a widespread disease in the world and according to WHO, 10 million new cases are diagnosed every year, including the cases in 22 high TB burden countries accounting for 80% of the world's TB cases.

Indonesia, where the project was implemented, has the second highest number of TB cases (850,000 patients) in the world and the highest number of multidrug-resistant TB cases in Southeast Asia. The spread of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) gives damage to society and economy, causing higher mortality rates, longer treatment times and higher treatment costs than drug-susceptible TB. Testing for drug-resistant TB has traditionally has been relying on culture-based drug susceptibility testing, which takes months to complete and is a barrier to patients receiving appropriate treatment at an early stage. Therefore, as one of the measures to prevent the spread of drug-resistant tuberculosis, it is important to introduce and disseminate the use of rapid testing techniques for drug-resistant tuberculosis in the country.

1.1.2. Technologies studied in this project

There are several products available for rapid diagnosis of drug susceptibility, which test for rifampicin ("RFP") and isoniazid ("INH") susceptibility. However, it is Genoscholar that can test for susceptibility to pyrazinamide (PZA), one of the first-line drugs for the treatment of tuberculosis, as well as rifampicin (RFP) and isoniazid (INH). In addition, Genoscholar can not only identify tuberculosis, but also the major non-tuberculous mycobacteria (NTM), which cannot be distinguished from tuberculosis by microscopic examination. It is therefore expected that Genoscholar enables a faster and more detailed selection of appropriate therapeutic agents than other products.

1.1.3. Aims/objectives of the project

This project aims to contribute to solving problems of drug-resistant tuberculosis (TB) in Indonesia by introducing Genoscholar, which can rapidly diagnose susceptibility to TB drugs, to medical settings. For this purpose, its diagnostic performance was evaluated at Persahabatan Hospital, the country's central TB testing facility, as a counterpart in the project, with the aim of spreading Genoscholar to other TB treatment facilities in the country, which play an important role in the TB control.

1.1.4. Details of the project

In this project, the following two evaluation studies and local dissemination activities were carried out: Phase 1: To evaluate the performance of Genoscholar at Persahabatan Hospital, where specimens are collected from all over Indonesia, we conduct a comparison test with the culture method, a conventional drug susceptibility testing method.

Phase 2: Comparative test results in Phase 1 are analyzed to clarify the superiority of Genoscholar over the conventional method in terms of the performance and cost.

Dissemination activities: The Genoscholar test technique is passed down to technicians in order for them to be able to perform the test independently at seven national and provincial TB treatment centers in Indonesia, where many TB patients have been tested and treated.

1.1.5. Results of the project

1) Phase 1

An evaluation study of Genoscholar was conducted at Persahabatan Hospital from December 2017 to September 2021. The Genoscholar PZA kit gave a sensitivity of 63.0%, a specificity of 99.0, a PZA resistance predictive rate of 100% and a PZA susceptibility predictive rate of 91.7%. More than 60% of PZA-resistant Mycobacterium tuberculosis was detected several weeks earlier than with MGIT PZA, demonstrating the usefulness of Genoscholar PZA.

The Genoscholar NTM kit also detected two cases of M. Avium, one case of M. Kansasii and one case of mixed infection with M. tuberculosis and M. Avium, and identified NTMs that had not been identified before in Indonesia. In addition, three cases of M. tuberculosis which could not be detected by GeneXpert were detected, suggesting a complementary role of Genoscholar for GeneXpert.

2) Phase 2

In October 2021, we conducted a literature review on patient burden, supposing that appropriate treatment using Genoscholar as a rapid drug susceptibility testing is initiated weeks earlier than with conventional culture. Initially, we had planned to conduct an on-site cost-benefit analysis of testing and treatment using the Genoscholar test. However, due to the global spread of COVID-19, as travel to Indonesia was banned, and TB patients in Persahabatan Hospital, which was designated as a COVID-19 hospital, were transferred to other hospitals, we gave up the field survey and instead conducted a literature survey. The study showed that the total costs of diagnosis and treatment of MDR-TB patients and compensation costs for their income loss in Indonesia are about 14 times higher than those of susceptible TB patients, placing a heavy burden on patients. It was suggested that the use of Genoscholar may enable early diagnosis of drug sensitivity and early initiation of treatment, thereby reducing the duration of hospitalization, the cost for treatment, and the loss of income.

3) Dissemination activities

Through the dissemination activities conducted from September 2018 to October 2021, Genoscholar testing technology was introduced to seven local hospitals and laboratories, and operators and trainers were trained. We obtained regulatory approval for Genoscholar and MULTIBLOT in Indonesia, and have established a system to sell them through UBC, the distributor. Furthermore, Genoscholar was included in the guidelines established by the Indonesian Association of Pulmonary Physicians (PDPI), and four of the seven facilities where Genoscholar testing technology was introduced through this project have decided to use Genoscholar to private insurance users. In addition, North Sumatera University Hospital, where UBC conducted its own promotion, has decided to adopt Genoscholar.

1.1.6. Genoscholar business prospect at this stage

In April 2017, prior to the start of this project, the Distributorship Agreement with UBC (Head Office: Jakarta) was concluded. Promotion and sales of Genoscholar in the country is to be done by UBC.

1.1.7. Rationale for judgement on business prospects

From the fact that we conducted dissemination and sales activities by UBC in this project and several facilities have decided to use the product, we have judged that business development through UBC is progressing smoothly and be continued. In addition, all regulatory approvals necessary for the local product distribution through UBC have already been obtained.

1.1.8. Remaining issues in Genoscholar business and measures and policies to address them Genoscholar has not yet been included in the NTP guidelines, nor has it been adopted as a product supported by TB control funds such as USAID and KNCV. Negotiations for adoption of Genoscholar will be initiated as soon as local travel ban is lifted.

1.1.9. Future business plan

As the first step, we will continue to negotiate on the adoption of Genoscholar with the three remaining facilities where Genoscholar testing technology was introduced through this project, aiming to have them adopt it as a routine test reagent. We will then inform the NTP and the TB Control Fund of the results of this project to encourage other facilities to take this technology.

1.1.10. Cooperation possibility with ODA Projects

Indonesia has been implementing an economic and social development plan to contribute to strengthening infectious disease control, insurance and medical care systems in not only the country but also the international community with the aid of the provision of health and medical equipment from Japan as part of Japan's grant aid program from FY2020. Although Indonesia has the second largest number of tuberculosis patients in the world and the highest number of multidrug-resistant tuberculosis cases in Southeast Asia, few tuberculosis testing and treatment facilities including the ones that can handle testing and treatment of drug-resistant tuberculosis is available. Therefore, establishment of such facilities and introduction of the technologies for drug-resistant TB testing through the ODA project are expected to establish a test system for drug-resistant TB in rural areas and greatly contribute to the country's TB control measures.

添付資料

添付 1. 事業成果報告会資料

Collaboration program with the private sector for disseminating Japanese technology for Tuberculosis diagnosis kit in Indonesia (Stop TB Support)

10 November 2021 NIPRO CORPORATION



Dissemination project of tuberculosis diagnostic kits in Indonesia

NIPRO CORPORATION

Needs to develop TB diagnostics in Indonesia

- Second highest number of TB cases in the world and the highest TB infection and mortality rates in South East Asia.
- One of the top 20 countries with a high prevalence of multidrug-resistant TB, requiring prompt action against drug-resistant TB based on drug susceptibility testing results.

Details of dissemination project

- > Introduction of Genoscholar to Persahabatan Hospital and cultured strain evaluation
- > Collection of clinical samples at seven major centres including Persahabatan Hospital to demonstrate the efficacy of Genoscholar.
- > Surveillance of drug-resistant TB patients to determine the cost-effectiveness of diagnosis with Genoscholar and TB treatment.
- Obtaining regulatory approval, and propo for TB programmes and TB-related funds.



Genoscholar

Technology for the rapid detection of a large number of drug resistance-related genes. Target drugs include major anti-tuberculosis drugs such as infampicin, isoniazid and pyrazinamide. The technology can also detect non-tuberculous mycobacteria (NTM).

Key points of the project Incorporate Genoscholar, a Japanese TB diagnostic technology, into the existing TB testing flow to provide faster and more effective TB and drugresistant TB treatment.

Confidential

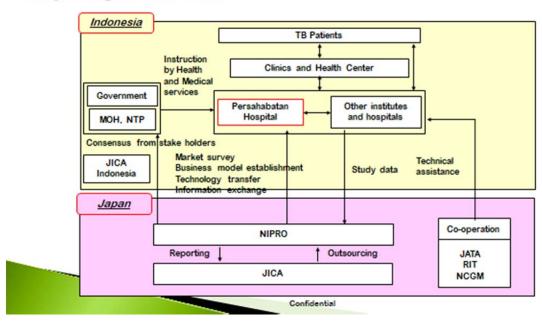
Expected results for Indonesian side

- Effective drug-resistant TB treatment through appropriate drug selection based on drug susceptibility test results.
- Achieving shorter treatment times and lower treatment costs based on rapidly obtained multiple drug susceptibility information.

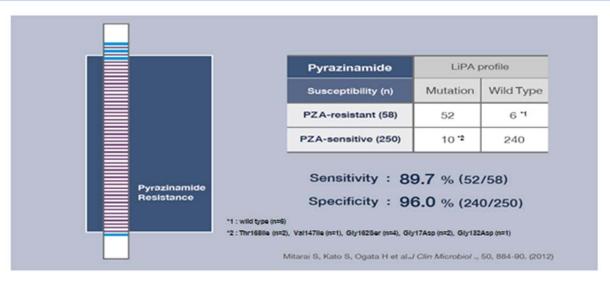
Genoscolour is widely disseminated in Japan, but its use in developing countries with high TB prevalence is limited. In Indonesia, drug susceptibility testing by culture is mainly used.

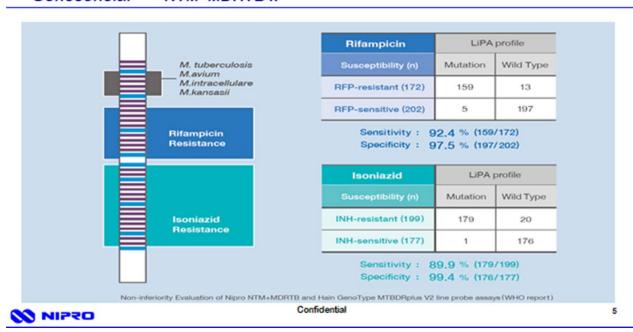
Adoption and widespread use of Genoschoalrin the Indonesian National TB Program will contribute to TB control in Indonesia

Project organization chart



${\it Genoscholar^{TM}} \cdot {\it PZA-TB} \, {\it II} \, ({\it replaced with smear test to diagnose quickly and accurately})$





MULTIBLOT NS-4800

- = Equipment to measure Genoscholar samples =
 - Fully automated test performance from hybridization to color development.
 - · Processing of up to 48 samples per run.
 - · Overnight processing.
 - · Disposable trays.









Confidential

,

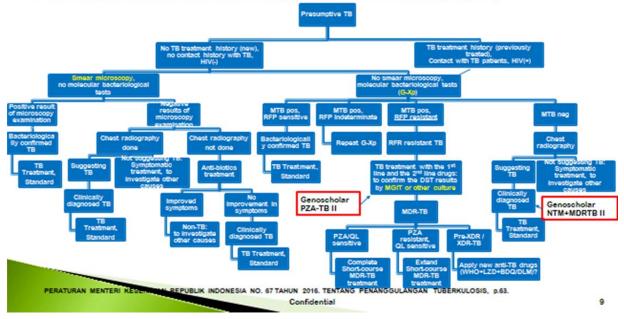
Milestone 1

Signing ceremony of the project Aug. 2017 Project started Kick-off meeting at Persahabatan Hospital Dec. 2017 Regulatory approval for Genoscholar diagnostic kits (December) · Discussion on the study protocol Study protocol discussion at IRB Regulatory approval for MULTIBLOT (November) Phase 1 study (Evaluation study of the Genoscholar PZA-TB II in RFP-resistant TB patients. Evaluation study of the Genoscholar NTM+MDRTB II in Xpert negative and smear positive patients) Dec. 2018 started

Confidential

Milestone 2 MULTIBLOT installation (Persahabatan Hospital, July 2019; Kimia Farma, Institute of Tropical Disease, Nov. 2019; Hasanuddin University Hospital, Jan. 2020; Padjadjaran University Hospital, Feb. 2020; Indonesia University Hospital, Goenawan Lung Hospital, March 2020) · Regulatory approval for Genoscholar diagnostic kits produced by the new plant July 2021 Phase1 completed Phase2 (Literature review on diagnostic and treatment costs) completed Sep. – Oct. 2021 Study completed Oct. 2021 Confidential

TB testing guidelines in Indonesia (as of the start of the project)



Outline of the study

Phase 1 study

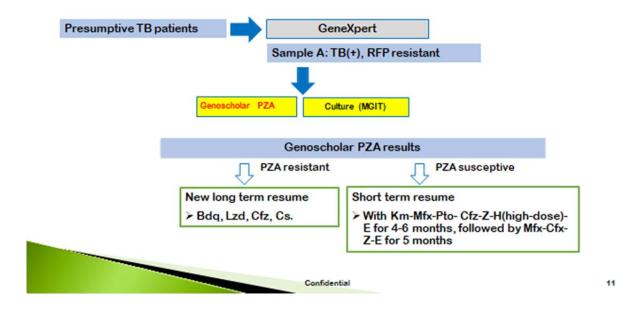
- To determine the diagnostic value of Line Probe Assay (LPA), Genoscholar PZA.
 - To determine the sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV), compared with culture.
- To determine number of Non Tuberculosis Mycobacterium (NTM) cases.
- To identify the NTM species.

Phase 2 study

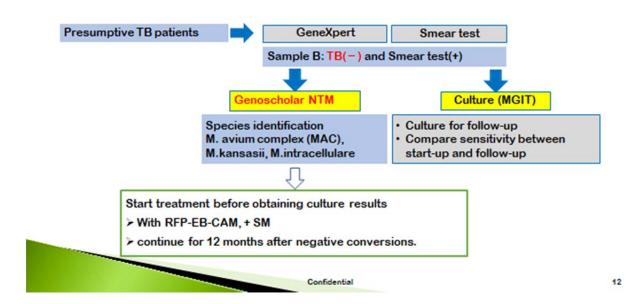
 Cost assessment: To investigate the effect and impact of Genoscholar on TB treatment and healthcare costs.



Genoscholar · PZA-TB II evaluation study in RFP-resistant TB patients



Genoscholar · NTM+MDRTB II evaluation study in Xpert(-) and smear(+) patients



Facilities where MULTIBLOT were installed

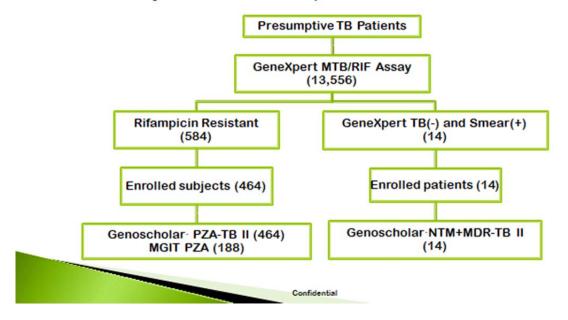
Facility	City
1: Persahabatan Hospital	Jakarta
2: Kimia Farma Diagnostic	Jakarta
3: Institute of Tropical Disease	Surabaya
4: Hasanuddin University Medical Research Center	Makassar
5: Padjadjaran University Hospital	Bandung
6: Goenawan Partowidigdo Hospital	Bogor
7: Indonesia University Hospital	Depok

Installation to all the facilities completed.

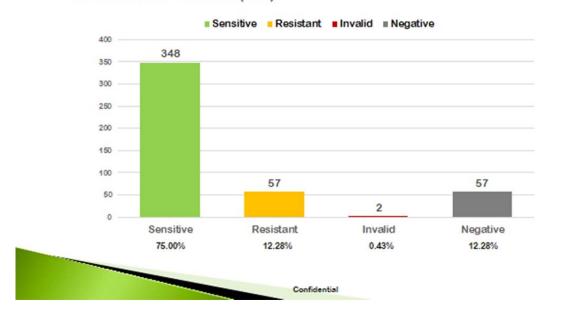
Confidential

13

Evaluation study in Persahabatan Hospital



Genoscholar[™] Results (464)



Comparison of MGIT PZA (DST) with Genoscholar PZA (LPA)

		DST						
		Resistant	Sensitive	Total	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
	Resistant	17	0	17	62.96% (17/27)	99.01% (100/101)	100.00% (17/17)	91.74% (100/109)
LPA	Sensitive	9	100	109				
LPA	Negative	1	1	2				
	Invalid	0	0	0				
	Total	27	101	128				

15

Genoscholar PZA has shown some efficacy, with 1 or 2 months earlier detection of over 60% of resistant strains, compared with conventional DST.

Confidential 16

Genoscholar™.NTM+MDRTBII Results (14)

0	N-44	Rifam	picin	INH		
Genoscholar results	N=14	Susceptible	Resistant	Susceptible	Resistant	
M. Avium	2					
M. kansassi	1					
MTB + M. avium	1	1			1	
MTB	3	2	1	2	1	
Negative or Other species	7					



The cost of TB testing and treatment in Indonesia

	18				MDR-TB		
	Ethiopia	Indonesia	Karakhetan	Ethiopia	Indonesia	Kazakhetan	
Subtotal direct pre(diagnosis) costs	14 (4-105)	33 (9-64)	\$(1-13)	68 (35-491)	39 (10-65)	N.A.	
Subtotal indirect prv(diagnosis) costs	0 (0-31)	4(0-9)	3-(1-5)	0 (0-8)	3040	N.A.	
Total pre(diagnosis) costs	14 (5-129)	35 (16-64)	9 (4:19)	75 (40-191)	46 (16-fts)	N.A.	
Subtotul direct treatment costs							
intensive plane	104 (10-231)	41 (9-109)	0 (0:74)	699 (259-968)	599-1343-14953	165(0-541)	T 1 1 1
continuation phase	80 (54 156)	59 (17-1114)	179 (90-308)	634 (458-s,n48)	976 (550 4,584)	754 (344 9,000)	Treatment cost
Subtatal indirect treatment costs							
івлекої ге рікон	0 (0-34)	10 (0-40)	444 (343-674)	200 (89-374)	315 (153-648)	1,537 (0-0,695)	Decrease in
continuation place	0 (0-4)	9 (0-57)	104 (70-155)	79 (1-979)	154 (n-5n4)	327 (0-300)	income due to
Total treatment costs							hospitalization
intensive plane	119 (19-1960)	\$2 (17-134)	607 (317-809)	figs (afo-s,gag)	1,079 (500-2,299)	1,814 (175/3,379)	
continuation phase	108 (34-177)	89 (16-156)	319 (136-701)	931 (494-1,796	4,3107 (730-1,Eq6)	1,300 (557-0,345)	
Total (pre)diagnosts and treatment costs*	260	169	929	1,030	2,542	3.495	
				-			

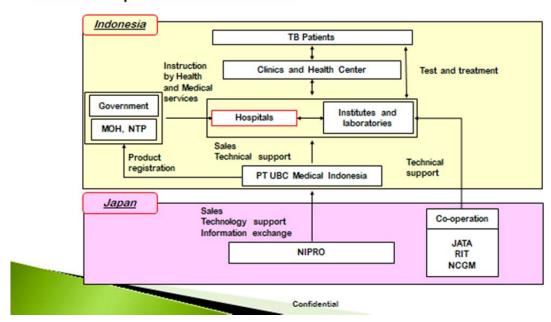
Cost faced by (multidrug resistant) tuberculosis patients during diagnosis and treatment: report from a pilot study in Ethiopia, indonesia and Kazalinstan (KNCV, Management Sciences for Health, 2014)

The cost burden for MDR-TB patients is 14 times higher than for susceptible TB (USD2,342/ USD169), because of payment of treatment expenses and reduction of income.

→ Early initiation of appropriate treatment early to reduce the length of hospital stay would be essential.

Confidential 1

Business implementation structure



Regulatory approval

Product	Date of approval		Date of approval (New plant)	
Genoscholar [™] PZA-TB II	6th of December 2017		10th of July 2021	
Genoscholar™NTM+MDRTB II	6th of December 2017	 	10th of July 2021	
MULTIBLOT NS-4800	11th of November 2018			

- Both reagents and equipment have already been approved in Indonesia.
- The manufacturing facility was changed to reduce the production cost of the reagents, and the products produced by the new plant has been approved.

Confidential 20

Promotion activity of Genoscholar to National TB Program (NTP)



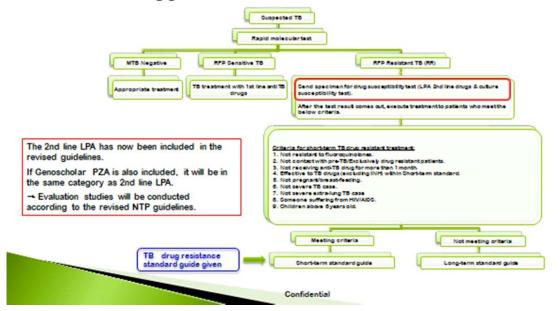


22

- Meetings with NTP, TB Expert Committee, WHO, KNCV, STOP TB Indonesia and others were held in August 2018 and March 2019 to explain progress of the project.
- Other individual visits to NTP were also made to explain the progress.



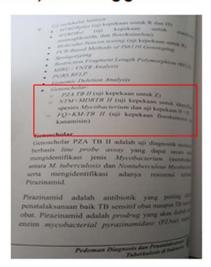
Revised TB testing guidelines in Indonesia



Indonesian Lung Doctors Association (PDPI) TB testing guideline



By recommendation by Dr. Erlina, Genoscholars were included in the PDPI guideline revised in 2021.



Confidential

23

Dissemination activity in Indonesia

Genoscholar will initially be promoted to private insurance users.

The products have been adopted by the following company and hospitals:

- Kimia Farma Diagnostic
- Persahabatan Hospital
- Indonesia University Hospital
- Padjadjaran University Hospital (Bandung)
- North Sumatra University Hospital (Medan)



Next steps



Summary of the project (1)

Phase 1 study

- Genoscholar PZA kit vsMGIT: Sensitivity, 62.9%; Specificity, 99.0.
- 4 14 samples of NTM suspected samples were checked using Genoscholar NTM+MDRTB II kit:
 - Avium: 2
 Kansasii: 1
 TB+avium mixed infection: 1
 TB: 3
 Negative or other NTM: 7
 - In more than 60% of specimens, Genoscholar PZA gave PZA resistance results 1 or 2 months quicker than the culture DST, which indicates that PZA showed its usefulness.



Summary of the project (2)

Phase 2 study

- Cost assessment was done by literature review in consultation with JICA due to the difficulty in field survey.
- In Indonesia, the cost burden of testing and treatment for MDR-TB patients is 14 times higher than the cost burden for drug-susceptible TB patients.
- This burden includes direct costs such as hospitalization and drug costs, as well as indirect costs such as lost income due to prolonged hospitalization.
 - Early diagnosis of drug susceptibility and early initiation of appropriate treatment will be able to reduce the length of hospital stay, the treatment cost and the income loss.

Technology implementation

- Four of the seven sites where MULTIBLOTs are installed have decided to use Genoscholar in a routine test. The remaining three sites are now under consideration.
- One laboratory has decided to adopt Genoscholar, thanks to the promotion by UBC, our distributor in Indonesia.

Inclusion in guideline

The test was included in Indonesian Lung Doctors Association (PDPI) TB testing guideline.
 (mainly for private insurance)

Confidential

End of Presentation



参考文献

- 1) WHO: Global TB report 2020.
- WHO: Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2008.
 402.
- 3) Plan to Combat Extensively Drug-Resistant Tuberculosis Recommendations of the Federal Tuberculosis Task Force. MMWR. 2009; 58 (RR03): 1_43.
- 4) MDR-TB (多剤耐性結核) および XDR-TB (超多剤耐性結核) について. Stop TB Partnership 2006 年9月
- 5) Chedore P, Bertucci L, Wolfe J, Sharma M, Jamieson F. Potential for erroneous results indicating resistance when using the Bactec MGIT 960 system for testing susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to pyrazinamide. J Clin Microbiol 2010; 48: 300–301.
- 6) Rienthong S, Boonin C, Chaiyasirinrote B, et al., Evaluation of a novel line-probe assay for genotyping-based diagnosis of Mycobacterium tuberculosis in Thailand. Int J Tuberc Lung Dis 2015; 19 (7): 817-822.
- 7) Edine W. T, David C, Susan van den H. Costs faced by (multidrug resistant) tuberculosis patients during diagnosis and treatment: report from a pilot stydy in Ethiopia Indonesia and Kzakhstan. 2014.