

国際医療展開セミナー

WHO の医療機器に関する認証と WHO の途上国向け機器要覧掲載促進セミナー 結核対策関連医療機器編

2018年11月21日 (水)

14:00 - 16:40

カメルーン共和国における医療機器認証と 日本及び他国の医療機器（検査キットを含む）の 展開の現状について

カメルーン共和国公衆衛生省
薬局・医薬品及び検査部局

デリ バンディ

結核診断用医療機器に関する WHO の推奨体制について

WHO 地球規模結核プログラム
検査・診断及び薬剤耐性部門

クリストファー ギルピン

結核診断医療機器の WHO 推奨を取得するまでの道のり

ニプロ株式会社

吉田 博

WHO の医療機器に関する認証と
WHO の途上国向け機器要覧掲載促進セミナー*
- 結核対策関連医療機器編 -

目次

目次	01
開会の挨拶	02
1. カメルーン共和国における医療機器認証と日本及び他国の 医療機器（検査キットを含む）の展開の現状について	03
カメルーン共和国公衆衛生省 薬局・医薬品及び検査部局 登録業務責任者	デリ バンディ
質疑応答	08
2. 結核診断用医療機器に関する WHO の推奨体制について	10
WHO 地球規模結核プログラム 検査・診断及び薬剤耐性部門 上級サイエンティスト	クリストファー ギルピン
質疑応答	27
3. 結核診断医療機器の WHO 推奨を取得するまでの道のり	28
ニプロ株式会社 取締役	吉田 博
質疑応答	38
閉会の挨拶	40

*本セミナーは、厚生労働省平成30年度「WHO 事前認証取得及び途上国向け WHO 推奨機器要覧掲載推進事業」の一事業として実施しました。

開会の挨拶

国立国際医療研究センター（NCGM）

理事長 國土 典宏

本日はご多用の中、立ち見が出る程の沢山の方に来ていただきまして、ありがとうございました。

この国際医療展開セミナーは、NCGMとして企業の皆様と連携する会ということで、2014年に始まり、今回で9回目を迎えます。今年度は厚労省の「WHO 事前認証及び途上国向け WHO 推奨機器要覧掲載促進事業」の一環として開催することとなりました。本日は、結核に関する話ですが、2019年には結核以外の疾患について同じような会の開催を予定しております。

本日は海外から2人の講師の方をお招きしております。カメルーン共和国から医療機器の法規制体制と国内に流通している製品に関して、カメルーン公衆衛生省のデリ・バンディ氏、それからWHO本部から結核診断用の医療機器に関するWHOの推奨体制についてWHO地球規模結核プログラム検査・診断及び薬剤耐性部門のクリストファー・ギルピン氏に来ていただいております。日本からは実際にWHOの推奨を取得された企業の経験として、ニプロ株式会社取締役の吉田博氏に講演をお願いすることとなっています。

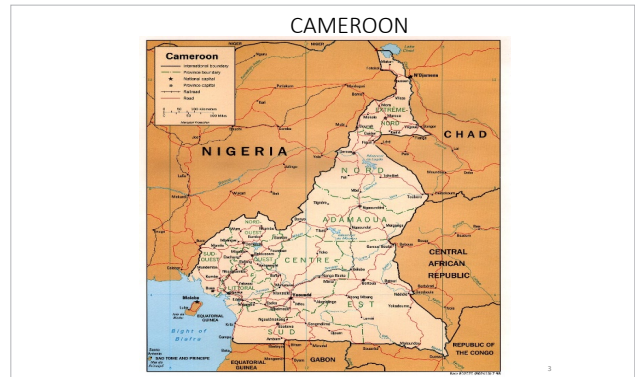
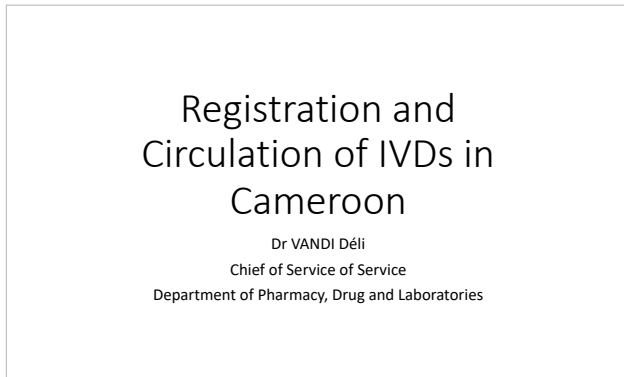
本日は、40の組織から62名の企業の皆様、省庁、大学、メディアの皆様にご参加いただいていると聞いております。このセミナーを通じて、カメルーン公衆衛生省、WHO本部、そして日本の企業の皆様と共に活発な意見交換をしていただけたらと思います。どうぞ宜しくお願い致します。

1.

カメルーン共和国における医療機器認証と 日本及び他国の医療機器（検査キットを含む）の 展開の現状について

カメルーン共和国 公衆衛生省

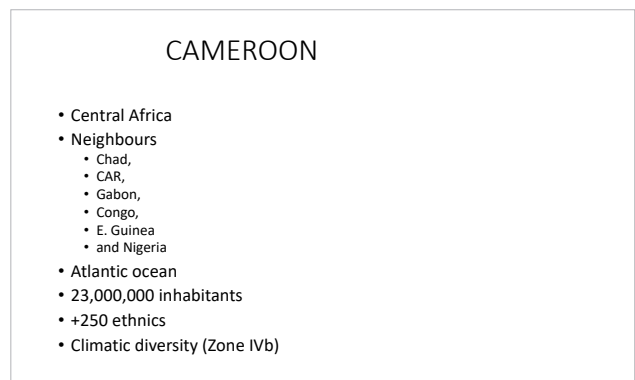
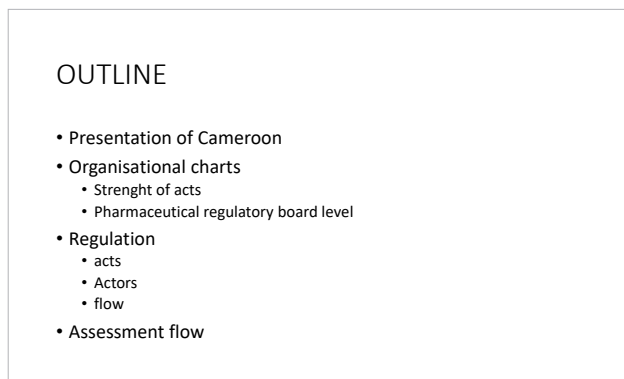
薬局・医薬品及び検査部局 登録業務責任者 **デリ バンディ**



バンディ 皆さん、こんにちは。私はバンディ・デリと申します。カメルーンから参りました。公衆衛生省、薬局・医薬品及び検査部局の登録業務責任者をしています。カメルーンでは、薬局・医薬品及び検査部局があります。これは省の位置付けではなく、公衆衛生省の下にある部局です。

■ カメルーン共和国の紹介

こちらが、カメルーン共和国です。三角形をしています。隣接する国が非常に多くあります。例えばナイジェリアは、非常に長い国境線を共有して、1,800kmにも及びます。北から南の方に国境が接しています。チャドとも国境を共有しています。中央アフリカ共和国も近隣の国です。そして、赤道ギニア、ガボン、コンゴ共和国も隣の国に位置しています。



簡単に本日のプレゼンテーションの概要を説明します。まずはカメルーンについて説明し、そして組織図で医療機器認証の関連部門について説明します。それから、法律や規制のそれぞれの位置付けをお話します。その後、どのような形で規制が制定されるのか、どのような形で査定や評価が行われ、認証に至るのかについてお話していきます。また、評価の流れについてもお話します。

私どもは大西洋のギニア湾に面した国で、首都はヤウンデです。250 以上という非常に多くの民族集団があります。気候も、民族集団に負けず劣らず、非常に多岐に渡っております。ICH (International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use : 医薬品規制調和国際会議) の分類によると、我々は Zone IVb の位置付けになります。非常に暑く、湿気の強い国です。

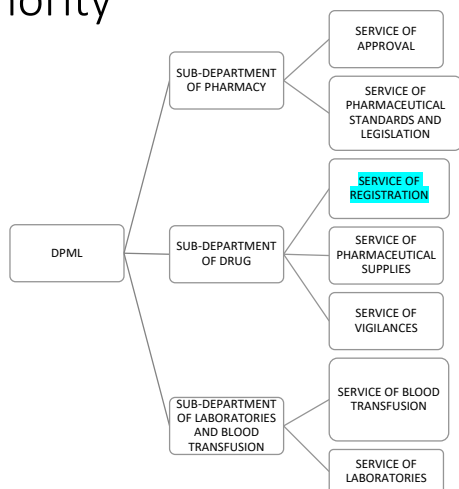
Strength of acts

Level	Category of act
Parliament	Law
President	Presidential decree
Prime minister	Prime minister decree
Minister	Minister (Ordinance, decision...)

■ 医薬品規制当局の組織体制

カメルーンにおいては、いくつかの法律、規制があります。その中で最上位が、議会在が制定する法律になります。議会在が制定するものは、国の法律という位置付けになります。その次に位置するのは、大統領が発する大統領令です。その下は首相が発行する首相命令になります。最も下位に存在するのが大臣レベルのもので、条例や決定事項となります。これらが我々の国の法律の枠組みです。

Cameroon Drug Regulatory Authority



カメルーンにおける医薬品の規制当局とはどのようなものなのかをお話します。こちらが薬剤の規制当局の組織図ですが、多くの部と課があります。私どもの国では、まず薬局・医薬品及び検査部局のデパートメント（部門）があり、その下にサブデパートメント、即ち、部が存在します。私のいる部署は、こちらの登録業務課になります。医薬品部の下にあります。このように7つのサービスの課が存在します。

Regulation acts

DECREE OF APRIL 3TH 2013

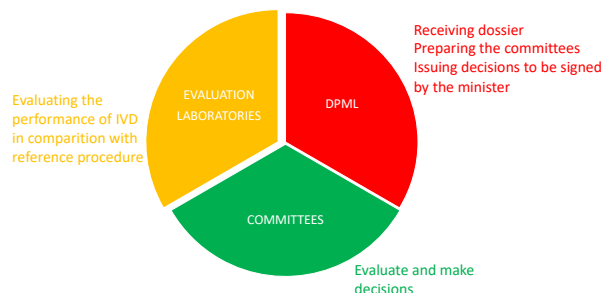
• National Pharmaceutical Regulatory Authority in charge of registration (Drugs, medical devices and cosmetics) is a Directorate (Department)

Decision N° 0706/D/MINSANTE/CAB of July 1st 2013 creating technical committees (IVD and other medical devices). The committees give decision when assessing the evaluation reports

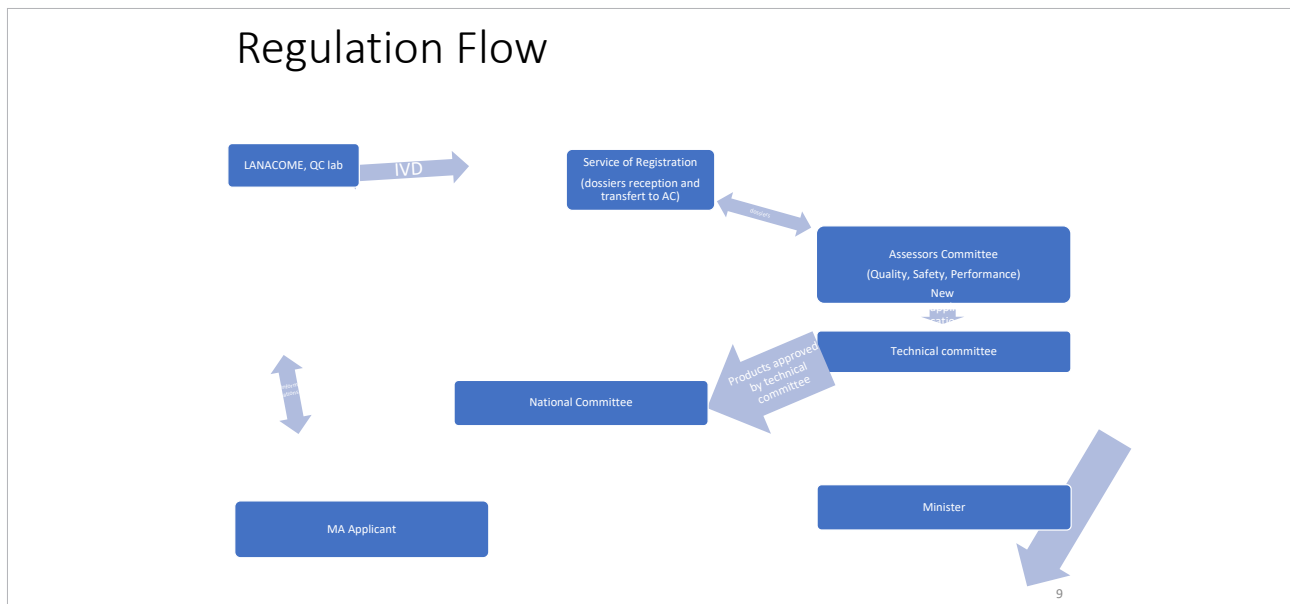
■ 医薬品・医療機器の法規制

幾つか簡単に規制を紹介していきたいと思います。これらは法令です。2013年に国家医薬品規制局が医薬品や医療機器及び化粧品についての所管になるとの命令がありました。また、別のものですが、決定事項として2013年に書面で発行されたもので、専門家委員会を設置することが決定されました。また、その他の医療機器に関する専門家委員会を別途設置することになりました。1つは体外診断薬及び機器、もう1つはその他医療機器という形で2つの専門家委員会を設置しました。

Actors



ここで話したいのは、我々が協業体制をとっているということです。1つは薬局・医薬品及び検査部局、2つ目は委員会、3つ目は評価のための検査室です。IVD（体外診断用医薬品）向けの協業体制になります。



■ 認証までの流れ

こちらが認証までの流れになります。まず登録業務課が窓口になり、そちらで Dossiers（提出文書）の受理を行い、スクリーニングを行います。Dossiers が完全に正しい形で記載されているかを確認します。確認後、審査委員会に送ります。これは私の部門の下にあります。そして報告書が出来上がりましたら、テクニカル・コミッティ（技術委員会）に送ります。テクニカル・コミッティは、医薬品と医療機器でそれぞれ別になっています。その後、ナショナル・コミッティ（国レベルの委員会）にその文書が上がります。そして、そこで意思決定されます。公衆衛生省の大臣が最終意思決定者になりますが、そこでレターによる販売承認を最終的に出します。IVD の場合は、やはり現地での審査が求められます。その場合は、テクニカル・コミッティがテスト結果をラボに送り、評価を依頼します。テクニカル・コミッティのみが評価レポートを提出する権限があります。

Regulation flow

- Dossiers (administrative, technical, samples) are received by the service of registration after completeness verification
- The service presents the dossier to the Assessors committee
 - Assessment reports
 - Recommendations
- The reports are transmitted to the National committee for decision
- The decisions are addressed to the minister who signs:
 - Letters
 - MA

Regulation flow for IVD

- Dossiers (administrative, technical, samples) are received by the service of registration after completeness verification
- The service presents the dossier to the Assessors committee
- The assessors committee commits the samples to a **laboratory for evaluation**
- When the evaluation is done, the AC transmits the reports with opinion to the National committee for decision
- The decisions are addressed to the minister who signs:
 - Letters
 - MA

認証までの流れには、まず Dossiers がありますが、その中には 3 つの重要な要素があります。事務的な文書、技術的な文書、そしてサンプルです。これらが最低限の要件になります。提出した Dossiers は登録業務課の窓口に送られます。そして登録業務課から審査委員会に送られます。そこから審査報告書とレコメンデーションを出します。その内容が、今度はナショナル・コミッティに送られるわけです。そして意思決定をします。そこで承認となりますと、販売許可が下りることになります。承認されない場合は、例えば追加条項の要求があった場合は、申請者に対してレターが送られます。

IVD に関しての認証までの流れをハイライトで紹介します。ここで現地での評価が求められる場合がありますが、その場合も先ほどと同じです。

Regulatory requirements

In accordance with different acts
Summarised in a « guidance for submission of products dossiers »

Requirement	
Document presentation format	STED
Technical dossier language	English or French
Information to the patient Language	Bilingual (English/French)
Information for professional language	English or French

特定の要件について、何が最も重要かをスライドにまとめています。例えば Dossiers の書式ですが、法令に基づいていますし、WHO の規則に基づいています。WHO の推奨している書式を採用していますので、私どもの方で受け付けることができます。これが協調の一環となっています。

Dossiers の言語ですが、ご存知の通りカメルーンは複数の言語が話されている国です。フランス語と英語が公式の言語となっていますので、技術文書の言語は、英語あるいはフランス語となっています。しかし、患者用の添付文書や情報は、バイリンガルで書かれている必要があります。つまり英語とフランス語の両方での記載が必要です。全てのカメルーン人が理解できるようにするためです。そして、医療従事者に対する文書は、英語またはフランス語ということになります。

Regulatory Requirements

Requirements	
Demonstration of non inferiority for generics	required
Comparator?	The best possible
Number of samples?	Case by case
Acceptability of artworks of packagings for registration	Yes

また、非劣性の証明も必要です。この場合、ジェネリックも勿論必要になります。比較対照薬については、市場の中で最も良いものになります。そしてサンプル数は、ケースバイケースとなっています。IVD キットの場合、少なくとも 100 ケースが必要となっています。但し、最終のパッケージを提出することが難しい場合、デザイン等の原案の提出を容認しています。つまり、販売許可申請者に対してパッケージの最終版を求めてはいません。例えばパッケージに関しては、二言語での表示を求めています。申請段階で提出できない場合はデザイン等の

原案を提出することができます。どのような様式になるかが示せば良いわけです。

Regulatory Requirements

Requirements	
The assessors experts	Internal and external
Who signs the MA?	minister
How long?	Not estimated for IVD, but less than 4 months for others

専門家による評価は、私ども当局からのほか、外部から、つまり学術分野の専門家による評価でも可能です。販売の最終承認者は、保健大臣の管轄である公衆衛生省になります。また、期間ですが、IVD の審査にどの程度の時間が掛かるかは Dossiers の内容によりますが、やはりしっかりした内容が必要になります。これが承認の要件になります。

Regulatory Requirements

Requirements	
Any issue, something that is going well?	Laboratory evaluation for IVDs
Site web.	www.dpml.cm
Consideration of other procedures?	Yes, SRA procedure WHO CRP,

そして何か問題がある場合は、私どものラボで評価を行います。場合によっては非常に時間がかかることがあります。ですからどのように行っていくかを、まずは申請前にしっかりと考えていく必要があります。例えば、国内での評価は必ずしもカメルーン国内で行われるわけではありません。類似した国でも良いわけです。類似した国での評価内容も承認されることがあります。実際に私どものホームページから情報入手が可能になっております。そして、私どもはその他の手順についても検討しております。例えばパイロット版の IVD の事前評価をケニアなどでも行っております。仮に医療機器や IVD が WHO で承認されていれば、私どもの国での登録はよりやりやすくなります。SRA (Stringent Regulatory Authorities) の手順では、アメリカの FDA (食品医薬品局) や、日本、カナダなどの国で既に製品が登録されている場合、承認までのフローはより迅速になります。

Conclusion

- The regulation of medical devices is well established in Cameroon,
- Many medical devices are registered
- Need more resources in order to follow international regulations
 - To evaluate properly the quality
 - To meet administrative timeline.

■ まとめ

まとめですが、医療機器の薬事申請プロセスは、カメルーンにおいて確立しております。そして、数多くの医療機器が既に登録されています。しかしながら、国際ルールを遵守するためのリソースが必要です。つまり評価の専門家も必要ですし、手続きを期間通りに完了させる必要があります。通常、カメルーンでは申請から4カ月を超えることはありません。4カ月以内に完了させますが、しかしながら十分なリソースがなく、十分に評価が出来ない場合には、この期間が長く掛かることもあります。ご清聴ありがとうございました。

司会（橋本） これより質疑応答を行います。まず私から発言させていただきます。先程のお話でもありましたが、WEBサイト www.dpml.com というカメルーンの規制当局のWEBサイトは説明にあった通り存在します。ですが、最初にそれを見つけるまでにどのように探そうかと考えました。アフリカの規制に関する仕事仲間に「カメルーンの法規制当局のWEBサイトを知らないか」と問い合わせたら、「FDA カメルーンというものがある」と聞いたので連絡したのです。探すと綺麗なWEBサイトが出てくるのですが、住所も電話番号もなく、メールアドレスだけでした。いくらメールを出しても返信がなく、おかしいなと思いながら色々調べた結果、バンディ氏にたどり着きました。後でバンディ氏に「FDA カメルーンとは何ですか」と聞いたところ、彼からの回答は「これはフェイク（偽物）だ」とのことでした。本当にフェイクなのです。我々の情報が全部筒抜けになっていて、それを見た誰かに「日本はこのようにやっているのだな」と知られたわけです。これには色々と考えさせられました。彼が言う、www.dpml.com が本当のWEBサイトです。こちらはきちんとコンタクトできますので、皆さんもご覧下さい。

質問者 1 3つの質問があります。1つは、日本の医療機器、もしくはIVD（体外診断用医薬品）で既にカメルーンで登録されたものがあるかどうかです。2つ目は、カメルーンでのIVDや医療機器のニーズです。感染症系のニーズが高いのか、糖尿病等の非感染症の疾患に関する医療機器やIVDのニーズが高いのか教えてください。3つ目は、中国の製品はどのようなものがどれくらい出回っているのかです。沢山なのか、それ程でもないのかお聞かせください。よろしくお願いします。

バンディ 製品は使われているものもありますが、必ずしも登録されているわけではないと思います。当該の大臣が承認していなければそれを使用することはできませんので、それは登録のレベルまでいっていません。登録のためには別途申請が必要になってきます。TB-LAMP（結核菌群核酸増幅同定検査）等がそうです。それ以外にも確かあったと思います。カメルーンでは使われていますが、申請を出していただかないことには登録まで行き着くことができません。

2つ目の質問ですが、課題はやはり感染症なので、そ

のニーズが確かに大きくなっています。今こういったニーズがあるかと言いますと、全ての種類の医療機器です。私の考えとしては、より感染症にフォーカスすべきだと考えています。例えば有病率においては、マラリアは非常に大きな問題になっていますし、HIV、肝炎も同様です。ですから、より感染症にフォーカスすべきであると考えております。

3つ目の中国ですが、アフリカでも存在感があります。中国製品はかなり入ってきておりまして、どちらかと言いますと機器より医薬品の方が多いと思います。非常に多くの企業が様々な医薬品の製造を行っています。

質問者 1 体外診断機器や迅速診断キットではないということでしょうか。

バンディ そうですね、薬剤の方が多いと思います。確かにIVDをやっている会社もありますが、製品として登録されていないケースもあります。登録されてないものが市場に出回っているケースもあります。我々としてもフォローすることが難しいのです。ですので、私どもとしても是非登録していただきたいと思っていますし、それが重要だと思っています。繰り返しになりますが、中国としては医療機器というより医薬品の方が多いです。

質問者 1 そういった中国のメーカーが製造する医薬品ですが、登録されているのですか。

バンディ そうです。登録制です。

司会 他に質問はありますか。

質問者 2 NCGM から来ております。プレゼンありがとうございました。幾つか質問があります。医療機器が似たような国で既に登録されていれば承認が早いだろうとおっしゃいましたが、その類似した国とはこういった国を考慮していらっしゃいますか。類似国というのはこういった条件になるのでしょうか。

2つ目の質問ですが、より厳しい要件があるのでしょうか。少なくとも4カ月が承認期間とのことですが、その製品が他国で承認されていて早まることがあり得るというのは、この4カ月が早いと言われるタイミングなのでしょう。完全に新製品で、他国あるいは当局で承認

されていない場合は4カ月以上かかるのでしょうか。

3つ目の質問ですが、ローカルでの評価とおっしゃいましたが、それはカメルーンで治験を行うということでしょうか。臨床試験を行うのか、あるいは別の評価方法をおっしゃっているのでしょうか。

バンディ ご質問ありがとうございました。最初のご質問は国の類似性ということですが、非常に重要なのは気候ゾーン、気候圏です。仮に例えばアフリカで臨床試験が行われたとします。ゾーンを考えてカメルーンとは一致しない場合には、類似国と言えないと思います。しかし、ガボンやコンゴで実績がある場合は、同じゾーンだと認めることができます。人種においても非常に似た国々です。そして、IVDのラボでの評価について先程申しましたが、これはIVDの評価のことであり、他の医療機器のものではありません。その他の医療機器の場合、臨床試験を行うことが必須でないかもしれません。今の

段階での話ですが、あくまでもIVDに関してはラボでの評価が必要です。

もう1つの期間についてのご質問ですが、これは事務手続きの話になります。通常、申請を受けてから4カ月以内に審査を行います。そしてまた手続きがありますので、このようなスキームに基づいています。通常は、製品が2つのコミッティ（委員会）を通ります。一つはテクニカル・コミッティ、もう一つがナショナル・コミッティです。審査を第三者が行う場合は、例えばWHOが挙げられます。その場合、書類で実証されたことになり、テクニカル・コミッティを通さなくて良いということで、そのコミッティをスキップすることができます。そうしますと、実際に登録前の時間が短縮されるというわけです。

司会 他にご質問はありますか。特にないようでしたらこれで質疑応答を終了します。バンディ先生、ありがとうございました。

2.

結核診断用医療機器に関する WHO の推奨体制について

WHO 地球規模結核プログラム 検査・診断及び薬剤耐性部門
上級サイエンティスト クリストファー・ギルピン

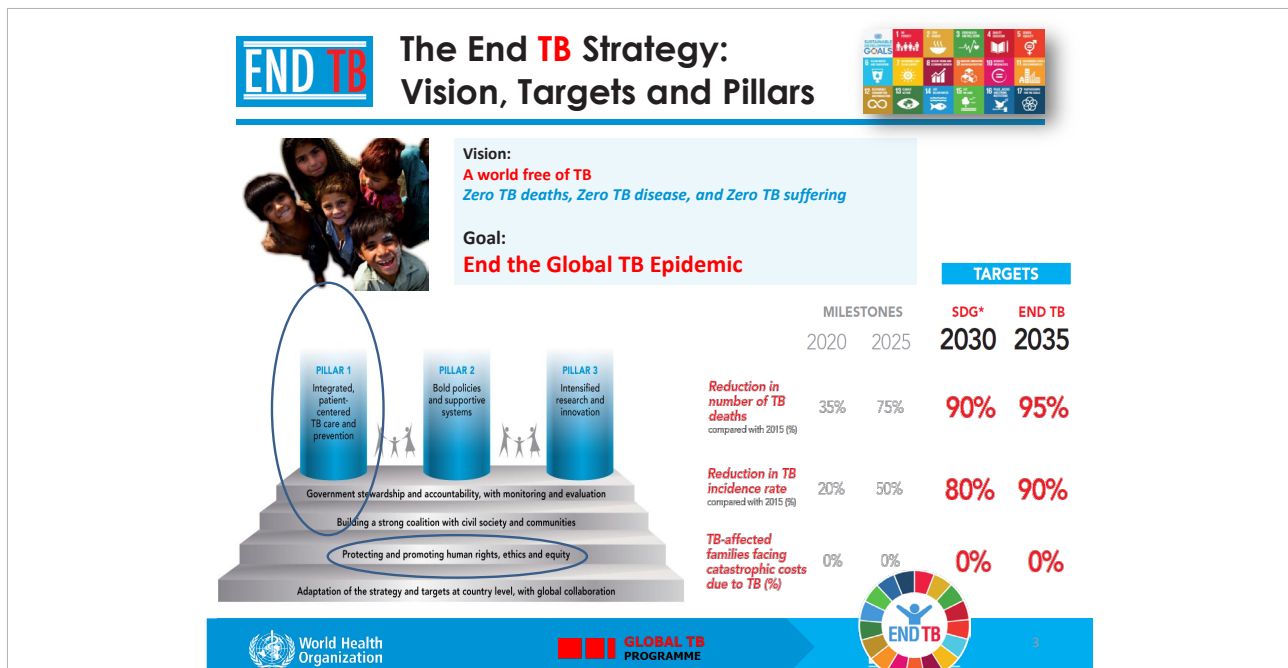
The slide features the WHO logo and 'END TB' branding at the top. Below the title, there is a collage of diverse people. At the bottom, it includes the 'GLOBAL TB PROGRAMME' logo, the name 'Dr Christopher Gilpin Senior Scientist', and a circular 'END TB' logo. Text at the bottom indicates the seminar was held at the National Centre for Global Health and Medicine (NCGM) in Tokyo, Japan, from November 21-22, 2018.

ギルピン このような形でお話できますことを非常に嬉しく思っています。また、国際医療協力局より今回ご招待いただきましたことにお礼を申し上げます。今日は結核診断の機器についてお話させていただきます。

The infographic features a central graphic of a person lying down with a red ribbon, symbolizing HIV/AIDS. Text states that 1.6 million people died from TB in 2017, including 300,000 with HIV. It also notes that TB is the leading killer of people with HIV and a major cause of deaths related to antimicrobial resistance. To the right is the cover of the 'GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT 2018'. The bottom of the slide includes the WHO logo, 'GLOBAL TB PROGRAMME' logo, and the 'END TB' logo.

■ 世界における結核

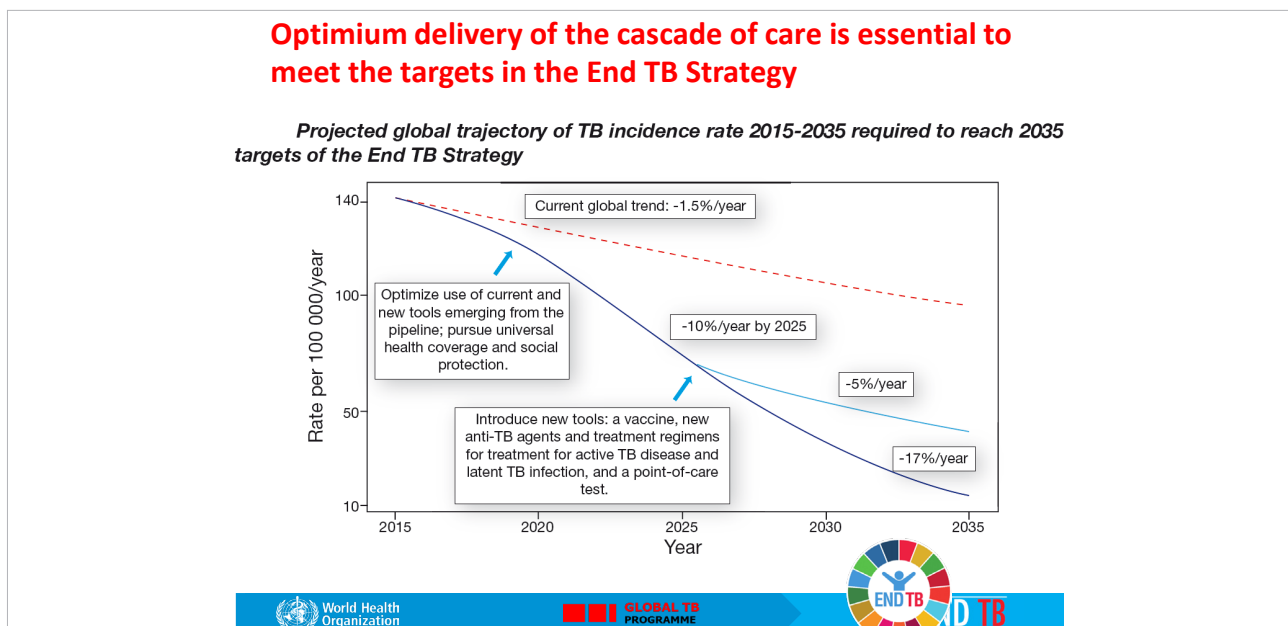
最初に世界における結核の負荷の概要についてお話したいと思います。これまで世界では結核をコントロールしながらも非常に多くの死者が出ました。2000年から5,400万人の生命が救われ、今でも結核は世界で最も多くの生命を奪う感染症となっております。2017年には160万人が死亡し、その内の30万人がHIVの陽性患者でありました。



■ 世界結核終息戦略

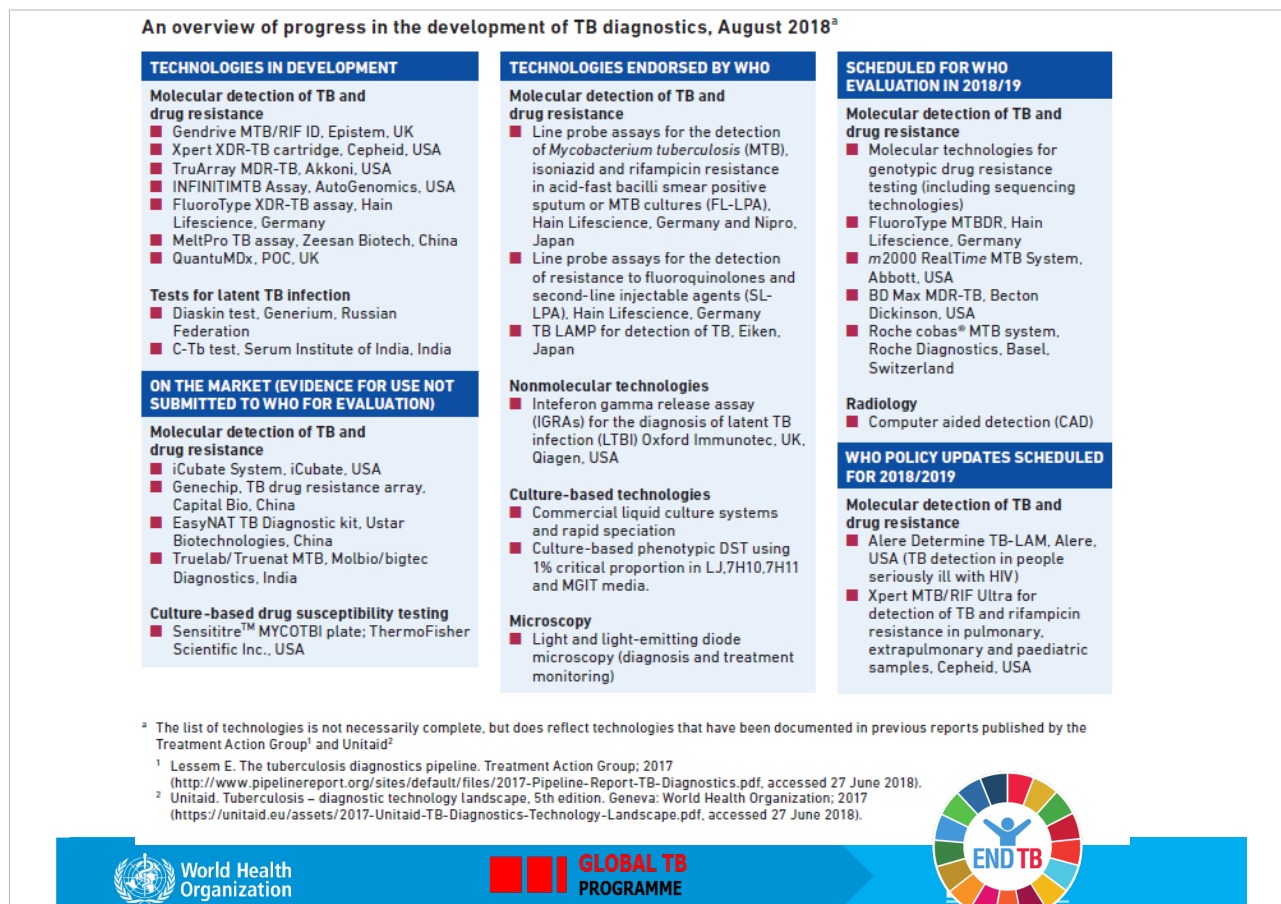
2015年には、世界の結核流行をコントロールするため、WHOが世界結核終息戦略を新たな戦略として掲げ、一定のマイルストーンと目標を設定して結核の罹患率（ある一定期間内における新規疾患の発生）と死亡率を抑えることを決定しました。死亡率を2015年と比較して2035年までに95%減らすこと、また、罹患率を90%減らすことを目標に掲げました。

戦略としては、3つの柱があります。1つ目の柱は、患者中心の総合的な結核のケアと予防です。その中で中心となる要素は、まず迅速診断を全ての人々に対して提供していくというものです。結核を診断するだけでなく、薬剤耐性のある結核菌についても特定していきたいと考えております。2つ目の柱は、非常に野心的で大胆な政策及びサポートのシステムを構築するというものです。ケアや治療、そしてその治療が治癒に至るまで完全に行われるようにサポートしていくという野心的な政策です。3つ目の柱は、それを実現していくために必要となる、様々な研究、より多くの診断方法、イノベティブな診断薬、薬剤等の推進です。



こちらのグラフをご覧ください。赤い点線は世界における結核の罹患率の推移を示しております。MDGsの時代を経て2015年から罹患率は一旦歯止めがかかり、そこから徐々に下がってまいりました。毎年1.5%減少しております。

しかし、この点線を 2035 年まで延長しても、先程お話ししたターゲットに到達することは出来ません。そこで、やらなければならないことは、現在の結核診断ツールの使い方を最適化しなければならないということです。まず、WHO 推奨の一覧には非常に多くの診断ツールがありますが、これらをより最適化し、病気を持つ人々や結核を発症している人々に届けていかなければなりません。同時に新しい診断ツールの導入が必要になります。新しい結核薬や治療方法を導入し、罹患率をさらに減らしていくことが必要です。それによって 2035 年にこの野心的な目標に到達するという事です。非常に多くの結核の診断機器と診断薬がありますが、新しい技術の開発も含めてまだまだやらなければならないことが多くあります。



■ 結核診断の技術

こちらは非常に細かいスライドになります。最新の世界結核報告から抜粋してきたものです。様々な検査技術が記載されていますので、幾つか指摘していきましょう。現在、我々が認識する限り、多くの技術が開発段階にあります。分子検出のプラットフォームをベースにしたものが多くなっています。また、潜在的な結核感染を検出するようなものも多くなっています。IGRA 検査、Diaskin テスト、C-Tb テストなども現在開発中です。市場にも多くの検査技術が出ております。実際に上市されたものにつきましては、現在エビデンスが WHO に提供されており、評価対象となっています。WHO からの推奨がなければ、これらの検査技術は特定の国で使われることはありません。

スライドの中央の列は、WHO が実際に政策として推奨している技術です。右側は新しい技術で、WHO の 2019 年以降の評価対象のものです。これらは非常に処理能力が高く、大きな中央検査室で使われるような機器になります。中心的なリファランラボで使われるような機器で、例えばアボットやロシュ、BD、ヘインなどが製造する機器ですが、すでに HIV やその他の肝炎等のテストでも使われています。現在は薬剤耐性のウイルスを確認するものも開発されています。今後は、結核や肝炎、HIV 等を併せて中央検査室で検出することが可能になると思います。サンプルを中央検査室に送り、検査機器で集中的に様々なウイルスの検出が行われるようになるという技術です。

また、来年向けの政策に関するものも入っています。1 つは、Alere Determine TB-LAM Assay です。結核患者であり、HIV で非常に病態の悪い患者を対象にした結核診断機器になります。もう 1 つは、Xpert MTB/RIF Ultra Assay で、次世代の遺伝子検査機器です。こういったものがスケジュールに入っております。

WHO supporting manufacturers' to bring products to the market

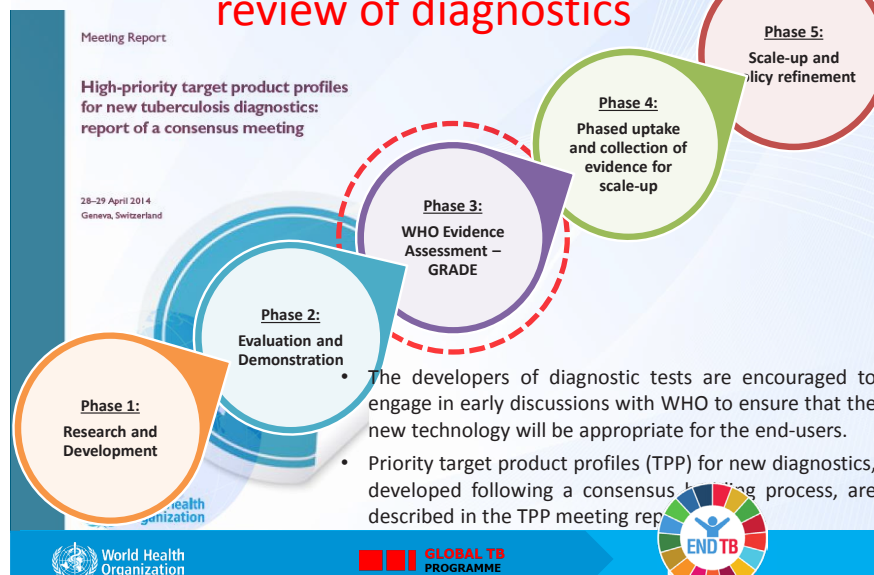
Manufacturers are encouraged to engage with WHO early in the development process to ensure that once a design-locked product is developed it can be properly evaluated to meet WHO requirements

- Reference standards are appropriate
- Appropriate samples are tested
- Ensure study design appropriate with statistical power
- Evaluations are performed in different epidemiological and geographical settings
- FIND as a WHO collaborating centre can facilitate independent evaluation



WHO はメーカーが市場に製品を出していくための支援を提供してまいります。しかし、メーカーには開発の出来るだけ早期の段階で WHO とのエンゲージメントを取ってほしいと思っております。デザインが確定して、設計、生産が進められる段階で、その製品が WHO の要件を十分に満たしていることを確保したいわけです。WHO はメーカーに対して、こういったものが適切な範囲基準なのか、比較対象としての検査サンプルが適切であるか、様々な疫学上の設定において試験デザインが十分に適切で、統計上に十分な検出力を持つようになっているのかなどを確認し、アドバイスを提供します。評価については、様々な異なる疫学的、地理的な設定で評価されているかどうかを見ていきます。WHO としては、世界的に使用して検出できるものを政策として推奨しています。どのような技術であっても、例えば日本だけが対象となるのではなく、様々な地理的な違いや、疫学的な違いがあっても使用できるもの、また、薬剤耐性のある結核についても、様々な疫学的な状況下にあっても使えるものを推奨したいわけです。そして WHO の協力センターとして、FIND (Foundation for Innovative New Diagnostics) が独立評価を推進しています。新しい検査技術を様々なメーカーが開発していますが、その評価も FIND を通じて推進しています。

Evidence required and stages of WHO review of diagnostics



■ エビデンスのフェーズ

エビデンスにおいて設定している様々なフェーズをご紹介します。政策のガイダンスの開発や、新しい技術のロールアウトなど、エビデンスの段階がどのような状況にあるのかを見るものになります。一番下の左側にあるフェーズ 1 が

研究開発の段階です。開発の初期段階です。メーカーがどのような診断機器、診断薬を開発すべきなのか、非常にプライオリティの高い TPP (Target Product Profile) のガイドを提供しております。結核の流行をコントロールしていくために必要とされる最低限の情報を提供しています。次のスライドで詳細を見ていきたいと思います。

Phase 1:
Research and Development

Priority target profile are available to guide diagnostic developers

	Prioritization by key stakeholders				Impact		Market		Implementation and scalability		Score	Priority rank
	Patients and community advocates	National tuberculosis programmes	Field practitioners	Researchers	Potential to reduce TB incidence	Potential to reduce TB morbidity and mortality	Potential (global) to reach the market in the next 5 years	Potential use as a point-of-care test	Potential to get scaled-up			
TRIAGE, RULE-OUT AND SYSTEMIC SCREENING TEST												
A	high	high	high	medium	high	medium	high	low	high	high	26	3
B	high	high	high	high	low	high	medium	medium	high	high	26	3
C	high	high	medium-high	medium	high	medium	medium	low	high	high	24.5	5
RAPID TB DIAGNOSIS TEST (WITH OPTIONAL DRUG SUSCEPTIBILITY TESTING)												
D	medium-high	high	high	high	high	high	high	high	high	high	20.5	1
E	high	high	high	high	high	high	high	low	high	high	28	2
F	high	medium-high	low	medium	medium	medium-high	medium	high	low	high	16	8
NEXT-GENERATION DRUG SUSCEPTIBILITY TEST												
G	medium	high	medium	medium	low	medium	low	high	low	medium	18	9
TREATMENT MONITORING TEST												
H	high	high	medium	medium	low	medium	low-medium	low	low	high	19.5	7
PREDICTIVE TEST FOR LATENT TB INFECTION												
I	high	high	medium	high	high	high	high	low	low	low	23	6

Kik S *et al.* ERJ 2014

- ← Triage/rule-out test
- ← Sputum-based, smear replacement
- ← Biomarker-based, non-sputum
- ← Rapid DST
- ← Predictive tests

*右ページにスライドの表を拡大して掲載

最初の研究開発のフェーズにおいては、まず TPP が重要になります。これが診断薬や診断機器の開発業者の指針となっています。非常に細かいスライドですのでここでは割愛しますが、この表は 2014 年の European Respiratory Journal から抜粋してきたものです。どのようなものがプライオリティの高い結核診断ツールであるのかが明確に分かるものになっています。どういったものが患者に必要なのか、国家の結核プログラムはどのようなものを必要としているのか、現場の医師はどのようなものを必要としているのかなどを明確にしていきます。そして、コンセンサスを構築するアプローチで、専門家や結核プログラムに関与している人ばかりでなく、メーカーの方々やその他の関係者も巻き込んで、どのようなものが科学的な見地で必要とされているのかを明確にし、合意を形成していきます。

次にトリアージを行い、ルールアウトテストを行います。高感度で、多くの人々を対象に簡単に使用できる製品なのか、また、そのような製品であっても特異度が低いと偽陽性が多く発生するかもしれないということであれば、トリアージを行って、多くの人々をスクリーニングし、その後でより精度の高いものを絞り込みます。

もう一つは喀痰をサンプルとして使うテストや、バイオマーカーベースのテストを行います。結核には、成人、子供、肺結核の人など様々なものがあります。また、スミア・マイクロコピーがあります。これは感度も特異度も低いものです。さらには結核菌の薬剤感受性の試験も行います。これはバイオベースでやっていきますと、非常に時間がかかります。非常に高度な検査室の機器も必要ですし、コストも高くなるので迅速テストが必要です。分子レベルの検査、遺伝子検査ができる迅速検査等も必要になってきます。予測試験も必要になります。潜在的な結核から活動性の結核へと移行していくというような予測もしていきます。全ての潜在性結核患者が活動性結核に移行する訳ではありませんので、予測を行っていくことが非常に重要だと思います。

Target product profiles for potential new TB diagnostic tests	Prioritization by key stakeholders				Impact		Market		Implementation and scalability		Score	Priority rank	
	Patients and community advocates	National tuberculosis programmes	Field practitioners	Researchers	Potential to reduce TB incidence	Potential to reduce TB morbidity and mortality	Potential (global) market size	Potential to reach the market in the next 5 years	Potential use as a point-of-care test	Potential to get scaled-up			
TRIAGE, RULE OUT AND SYSTEMATIC SCREENING TEST													
A	Triage test for those seeking care	high	high	high	medium	high	medium	high	low	high	high	26	3
B	An HIVART clinic-based test to rule out active TB	high	high	high	high	low	high	medium	medium	high	high	26	3
C	Systematic screening test for active case finding	high	high	medium-high	medium	high	medium	medium	low	high	high	24.5	5
RAPID TB DIAGNOSIS TEST (WITH OPTIONAL DRUG SUSCEPTIBILITY TESTING)													
D	Rapid, sputum-based, cartridge-based, molecular test for microscopy centers (with the option of add-on drug susceptibility testing cartridge)	medium-high	high	high	high	high	high	high	high	high	high	29.5	1
E	Rapid biomarker-based instrument-free test for non-sputum samples (which can also detect childhood and extrapulmonary TB)	high	high	high	high	high	high	high	low	high	high	28	2
F	Multiplexed test for TB and other infectious diseases	high	medium-high	low	medium	medium	medium-high	medium-high	low	high	medium	19	8
NEXT-GENERATION DRUG SUSCEPTIBILITY TEST													
G	Centralized, high-throughput, drug susceptibility test (incorporating new drugs to support the roll out of new TB treatment regimens post 2014)	medium	high	medium	medium	low	medium	low	high	low	medium	18	9
TREATMENT MONITORING TEST													
H	Treatment monitoring test (test for cure)	high	high	medium	medium	low	medium	low-medium	low	low	high	19.5	7
PREDICTIVE TEST FOR LATENT TB INFECTION													
I	Predictive test for latent TB infection at high risk of active TB	high	high	medium	high	high	high	high	low	low	low	23	6

Phase 2:
Evaluation and
Demonstration

Evaluation and Demonstration Studies

- Controlled laboratory trials of the performance of a technology are often conducted at the level of reference laboratories. These evaluation often include an assessment of accuracy of a test and the limit of detection.
- Demonstration studies should be performed in three to five sites in different countries in the settings of intended use (centralised or decentralised). Depending on the test, these settings should have a high burden of TB and **varying epidemiology** in terms of **HIV infection** and **drug-resistant TB**.



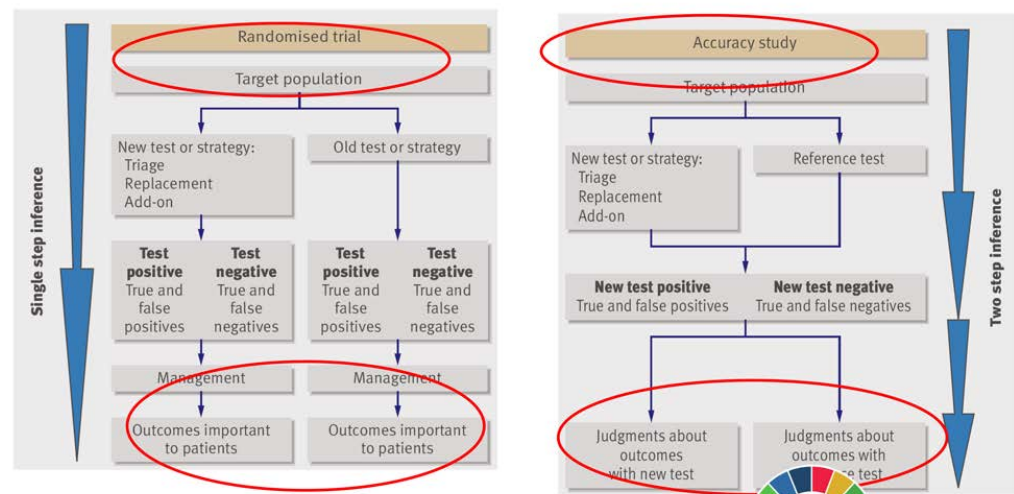
プロセスのフェーズ2です。評価とデモンストレーション試験があります。これは比較対照試験ですが、ラボで行い、技術のパフォーマンスを評価します。そして、リファランスレベルのラボでこの実証実験を行います。出来るだけ最善の環境で評価をするようにしています。精度も上げ、検出限界も向上するようにしています。実証試験は、意図した用途でどのように成績が出るかを見ています。これは異なる国の3カ所から5カ所の拠点において、意図した設計で行います。中央または中央以外のラボで行います。例えばプライマリー病院であれば、中央以外のラボでも可能になります。結核が蔓延していることに加えて、検査によって、HIV感染、薬剤耐性結核の異なるレベルの有病率が必要になります。

*Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation

Diagnostic study dilemmas

What we want ...

What we have ...



Schunemann et al. BMJ, 2008



これらの試験は臨床試験や薬剤試験とは若干違います。ランダムに異なる患者層から少数の患者の症例を対象として結果を見ていきます。ここでは精度の高い検証が重要です。つまり目的は、実際に診断機器によって患者にどのような結果をもたらすかを見て、関連するテストを行っていくことです。実際に偽陽性である場合と真の陽性である場合の違いがかなり分かります。その状況によって患者さんの結果に影響が出るわけです。まずそういった評価、実証試験が完了しましたら、WHOの診断ガイドライン作成を行っていきます。

WHO policy development process

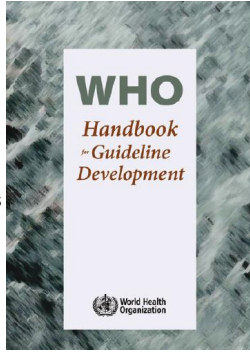
Phase 3:
WHO Evidence Assessment – GRADE

WHO uses the GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) approach to assess the quality of a body of evidence, and to develop and report recommendations.




Policy recommendations qualify their strength as well as the certainty of the evidence on which they are based.

A recommendation may be strong or conditional

Strong recommendation	Conditional recommendation
All desirable consequences CLEARLY OUTWEIGH the undesirable consequences in most settings (and vice versa)	Desirable consequences PROBABLY OUTWEIGH undesirable consequences in most settings (and vice versa)




All TB diagnostics are evaluated only through the Global TB programme and are NOT INCLUDED in the WHO pre-qualification programme

エビデンスの評価と推奨へのアプローチについてお話しします。体系的なアプローチでエビデンスをしっかり堅固なものにすることで、強い推奨、または条件付き推奨を出します。これはエビデンスのレベルによって変わります。エビデンスベースがどれだけ幅広いのか、どのくらい説得力があるか、またそのエビデンスを作成するための研究がどの程度堅固であるかに基づきます。そして、製品として好ましい結果が明確な場合に強く推奨します。好ましくない結果が、好ましい結果を上回っている場合は、条件付きの推奨を出します。WHO における結核診断は、他の IVD（体外診断用医薬品）とは若干違っています。結核診断は、グローバル結核プログラムを通じて行っており、WHO の認証プログラムを通してではありません。結核はプログラムが異なり、全ての結核診断で同じような結果が出るわけではないのです。患者さんによって変わるわけですから。例えば患者さんの種類にもよりますし、検査がどの程度精度が高いかにもよります。

Mechanisms used in WHO for the development of guidance on IVDs

- The WHO Guideline Development Group process
- The WHO Technical Expert Group mechanism
- The WHO process for consensus building for TPPs
- The WHO pre-qualification process


最初に 4 つの仕組みがあることをお伝えしたいと思います。WHO の結核プログラムでは、対外診断用の医薬品に関してガイドライン作成の仕組みがあります。また、ガイドラインのグループプロセスがあります。場合によっては WHO の技術専門委員会を活用します。非常に専門性の高いエビデンスが提示される場合や、新しい政策における推奨に関わるものではないけれども既存の政策での推奨に基づくものである場合に行います。そして TPP (Target Product Profiles) 合意形成に向けた WHO プロセスもあります。また、申請評価プロセスがあります。

Examples of WHO policy recommendations



WHO recommends using molecular LPAs for second-line anti-TB agents, **instead of phenotypic culture-based DST**, as the initial test to detect resistance to **fluoroquinolones and second-line injectable agents** in **patients with confirmed RR-TB or MDR-TB**



LF-LAM is recommended to **assist in the diagnosis of TB in HIV-positive adult inpatients** with signs and symptoms of TB (pulmonary or extrapulmonary, or both) who have a CD4 cell count ≤ 100 cells/ μ L, and for **HIV-positive patients who are seriously ill** regardless of their CD4 count, and for those with an unknown CD4 count



All patients with signs and symptoms of pulmonary TB who are capable of producing sputum should have as their **initial diagnostic test** at least one **sputum specimen submitted for Xpert MTB/RIF**



WHO は、フルオロキノロンと第二選択となる注射薬の耐性を確認する試験として、分子 LPA (Line Probe Assay) を表現型薬剤感受性試験の代わりに行うよう推奨しています。リファンピシン耐性と多剤耐性の患者を対象としているということが強調されています。これは推奨の例ですが、このような形である一定の結核患者に対しての記載があります。多剤耐性や特定の薬剤耐性がある場合です。繰り返しになりますが、リファンピシン耐性や多剤耐性の患者の場合、フルオロキノロン注入剤に対して耐性があるということになります。また別の例ですが、LF-LAM は、HIV 陽性の成人入院患者で結核の症状があり、CD4 細胞数が 100 以下の場合での推奨があります。即ち、このテストを全ての HIV 陽性患者に使うことはできない、そして一般的な患者全てに対してこの検査法を用いることができないということです。HIV 陽性、かつ重症である場合に、結核を検出して死亡率を下げるという目的でのみ使用が認められています。最後は MTB/RIF の Xpert ですが、これは喀痰検体の最初の診断試験として行うべきものです。これが先述の 2 つの例と若干違う点です。

WHO uses Technical Expert consultations to complement existing policy recommendations



The Technical Expert Group (TEG) meeting was convened by the WHO Global TB Programme on 29 May 2017 in Geneva, Switzerland to review available evidence for the use of commercial sample transport products that potentially improve the detection of MTB using culture-based and molecular methods



Technical Expert Group convened in January 2017 to assess a multicentre diagnostic accuracy non-inferiority study of Xpert MTB/RIF Ultra. *The current WHO recommendations for the use of Xpert MTB/RIF now also apply to the use of Ultra as the initial diagnostic test for all adults and children with signs and symptoms of TB and in the testing of selected extrapulmonary specimens (CSF, lymph nodes and tissue specimens).*



WHO convened a Technical Expert Group, where critical concentrations for the new and repurposed anti-TB agents: bedaquiline, delamanid, linezolid and clofazimine were included. In addition, consensus was achieved for the revised critical concentrations for fluoroquinolones and second-line injectable agents.



WHO は Technical Expert consultations で開発された診断技術を評価しています。一番上のテクニカル・エキスパート・グループ (TEG) では、検体輸送装置をレビューしています。結核をバイオベースから抽出する場合です。2 つ目は TEG がエビデンスを見まして、遺伝子治療の目的でウルトラ・カートリッジを評価しています。エビデンスを見て、このテストが既に WHO が推奨しているテストに加えて行うことができるか、そして現行推奨の代替になるのかを検討するものです。最後は TEG が、抗結核剤について、特に新しい技術的な部分を見ています。そしてカットポイントを使って、どの患者が抵抗性を示した場合にどのように活動性を見ていくかという指針になっています。

WHO uses Consensus Meetings to develop consensus across a range of stakeholders

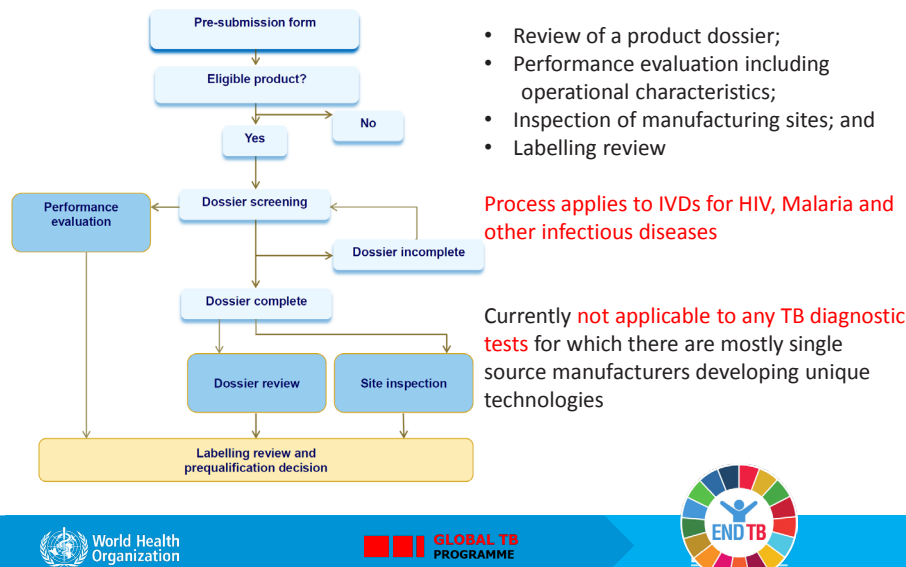
Kik S et al. ERJ 2014

World Health Organization | GLOBAL TB PROGRAMME | END TB

* 拡大したスライドは P14-15 参照

先程お見せしたこちらの表は私どもが提供しているものですが、コンセンサス形成のアプローチになります。メーカーも巻き込んでいますし、そしてプロパイロットとしては3つあります。このような形で3種類、皆さんが活用できるものがあります。

The WHO pre-qualification process



申請評価のプロセスです。これは結核診断には適用されないのですが、このプロセスは既に皆さんで存知かと思えます。申請前にはこのような申請評価プロセスに該当するかどうか、先ほど Dr. バンディが説明したような Dossier (文書) のレビューがあります。そして施設の現地査察等が含まれます。WHO のプロセスは、HIV、マラリア、またその他の感染症に関する IVD に適用されています。ここで結核診断テストの特定の症例を見ていきます。なぜかと言うとやはり患者さんによって結果が異なるからです。今推奨されているのは、一種類の特殊な技術が1メーカーで製造されている場合のみになります。類似の技術、例えばジェネリックが既に推奨されている場合は、こういった申請評価プロセス、事前審査を行う可能性があります。そして特定の診断に対して推奨を出しますと介入に対して支援する必要があります。

Phase 4:
Phased uptake
and collection
of evidence for
scale-up

Phased uptake and evidence for scale-up

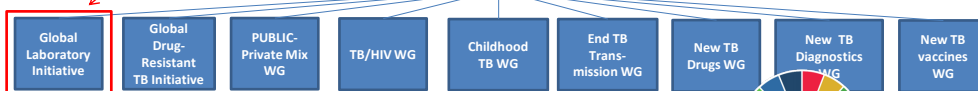
- The new technology or new indication for existing technology is implemented in health care facilities including in high-TB burden settings with varying epidemiology in terms of HIV infection and drug-resistant TB.
- WHO subsequently evaluates data associated with implementation often by engaging with early implementers in different countries and settings.



次にスケールアップの段階に入ります。新しい技術や既存の技術における新しい適用書が出てまいりましたら、エビデンスを収集して評価を行います。例えば、HIVの感染率が高い、あるいは薬剤耐性環境に伴うような結核の負荷が大きな医療機関で導入される場合です。様々な国で導入されてきたものについて、エビデンスを収集していき、評価を行っていきます。MTB/RIF Assay につきましては、専門家からの認証をいただいたり、肺結核のサンプルをとって肺のどこに対して拡大して行くかを検討したりします。LAM Assay を含めて様々なものにつきましても評価を行っていきます。そうして利用の適用が拡大される場合もあります。例えば CD4 のカウントが 100 以下のものでも、適用書として拡大していき、200 以下にしていく、それも同じ検査キットでテストできるような環境を整えていくことも可能になります。そういった評価も行っていきます。

Global Laboratory Initiative (GLI) – Supporting implementation

- Working Group of the Stop TB Partnership.
- Network of international partners dedicated to accelerating and expanding access to quality-assured laboratory services in response to the diagnostic challenges of TB.
- **A collaborative platform for the development and uptake of practical guidance and tools** on implementation of WHO policy recommendations on TB diagnostics and laboratory strengthening.



Examples of GLI and WHO implementation tools

- Training Package: Programme Modules for Diagnostic Network Strengthening
- Xpert MTB Implementation Guide
- Planning for Country Transition to Xpert MTB/RIF Ultra Cartridges
- GLI Model TB Diagnostic Algorithms
- Quick Guide to Diagnostics Connectivity Solutions
- WHO Framework of Indicators and Targets for Laboratory Strengthening
- GLI Practical Guide to TB Lab Strengthening
- Regional initiatives: GLI Africa and ELI
- GLI taskforce on connectivity

The collage includes the following items:

- GLI TRAINING PACKAGE: PROGRAMMATIC MODULES FOR DIAGNOSTIC NETWORK STRENGTHENING
- Planning for Country Transition to Xpert MTB/RIF Ultra Cartridges
- GLI model TB diagnostic algorithms
- FRAMEWORK OF INDICATORS AND TARGETS FOR LABORATORY STRENGTHENING UNDER THE END TB STRATEGY
- Xpert MTB/RIF Implementation Manual
- IMPLEMENTING TUBERCULOSIS DIAGNOSTICS
- GLI Practical Guide to TB Laboratory Strengthening
- GLI QUICK GUIDE TO TB DIAGNOSTICS CONNECTIVITY SOLUTIONS

World Health Organization logo and END TB logo are also present.

次に世界検査室主導機構（GLI）ですが、Stop TB Partnership の協力団体でもあります。この Stop TB Partnership は全てのパートナーとして結核の撲滅に取り組んでいる団体に集まって頂いています。GLI は 2007 年に設立され、事務局は WHO が行っておりまして、様々なパートナーに集まって頂きました。その中で実装のためのガイドラインを設定して、診断機器に対して政策上のガイドラインを作っていこうと考えたわけです。その中で様々なツールが WHO の指示のもとで作られてきました。これが作られてきたのは、実装にあたって支援するためです。推奨のポリシーは非常に複雑なものでして、読み込みが簡単ではないのです。このような実装のためのツールはいわゆる実行のためのハウツーガイドだと考えて下されば良いと思います。

Technical Assistance – WHO TB Supranational Reference Laboratory Network (SRLN)

- Collaboration agreements
- Quality assurance
- Appropriate biosafety
- Diagnostic algorithms
- Functional networks
- Rational planning with laboratory experts

The map shows the following locations:

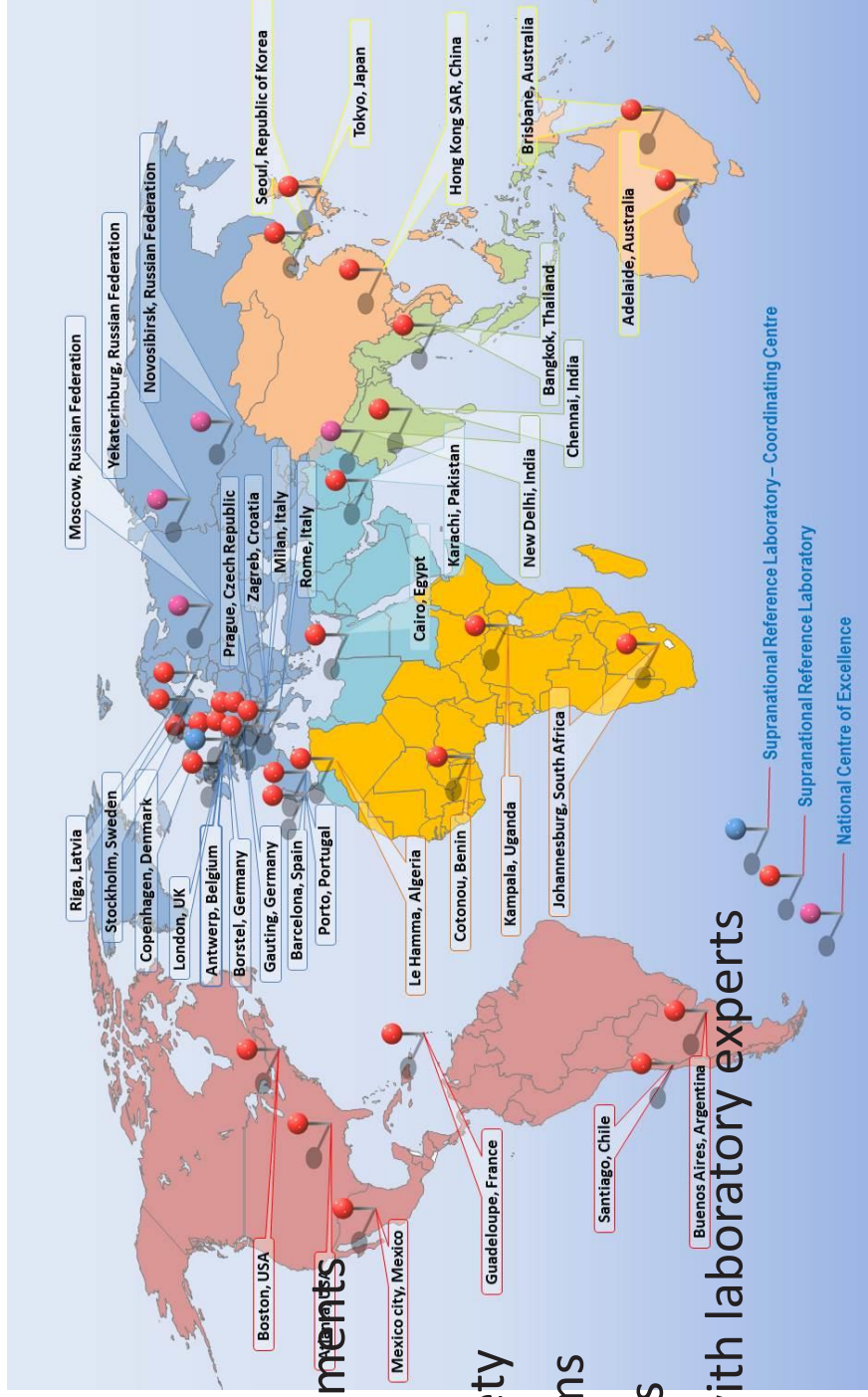
- Riga, Latvia
- Stockholm, Sweden
- Copenhagen, Denmark
- London, UK
- Antwerp, Belgium
- Berlin, Germany
- Cologne, Germany
- Barcelona, Spain
- Porto, Portugal
- La Habana, Algeria
- Cotonou, Benin
- Kampala, Uganda
- Johannesburg, South Africa
- Santiago, Chile
- Santos, Brazil
- Supranational Reference Laboratory - Coordinating Centre
- Supranational Reference Laboratory
- National Centre of Excellence
- Moscow, Russian Federation
- Yekaterinburg, Russian Federation
- Novosibirsk, Russian Federation
- Prague, Czech Republic
- Zagreb, Croatia
- Athens, Italy
- Rome, Italy
- Seoul, Republic of Korea
- Tokyo, Japan
- Hong Kong SAR, China
- Brisbane, Australia
- Adelaide, Australia
- New Delhi, India
- Bangkok, Thailand
- Chennai, India

World Health Organization logo and GLOBAL TB PROGRAMME logo are also present.

* 次ページにスライドの地図を拡大して掲載

各国での採用を増やしていくために、WHO の上位参照検査室ネットワーク（SRLN）を構築しております。これが上位の参照検査室、中央検査、大手の検査室のマップになります。非常に結核の負荷の大きな国における中央検査室をマップにしています。WHO の政策において、このような検査室を推奨しているわけです。東京にも専門的な検査室がございます。

Technical Assistance - WHO TB Supranational Reference Laboratory Network (SRLN)



- Collaboration agreements
- Quality assurance
- Appropriate biosafety
- Diagnostic algorithms
- Functional networks
- Rational planning with laboratory experts

Phase 5:
Scale-up and
policy
refinement

Scale-up and policy refinement

- WHO's process for policy development is a dynamic mechanism, and diagnostic policies are regularly reviewed and updated when additional evidence becomes available.
- WHO Guideline Review Committee policy cycle every three to five years

最後のフェーズがスケールアップとポリシーの洗練化です。WHO の推奨ポリシーは非常にダイナミックです。定期的にレビューも行い、新しいエビデンスが出てきたら、随時アップデートを行ってまいります。WHO のガイドラインレビュー委員会があり、推奨ついて 3 年から 5 年間隔で見直しを行っています。

Phase 5:
Scale-up and
policy
refinement

Monitoring country uptake of TB diagnostic policies

National policies and their implementation to increase access to rapid TB testing and universal DST,^a 2016

Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	HIGH TB BURDEN	HIGH TB/HIV BURDEN	HIGH MOR-TB BURDEN	NATIONAL POLICY AND ALGORITHM INDICATE A WRD AS THE INITIAL DIAGNOSTIC TEST FOR ALL PEOPLE PRESUMED TO HAVE TB	PERCENTAGE OF NOTIFIED NEW AND RELAPSE TB CASES TESTED WITH A WRD AS THE INITIAL DIAGNOSTIC TEST	NATIONAL POLICY AND ALGORITHM INDICATE UNIVERSAL ACCESS TO DST	PERCENTAGE OF NOTIFIED BACTERIOLOGICALLY CONFIRMED TB CASES WITH DST RESULTS FOR RIFAMPICIN	PERCENTAGE OF NOTIFIED RIFAMPICIN-RESISTANT TB CASES WITH DST RESULTS FOR FLUOROQUINOLONES AND SECOND-LINE INJECTABLE AGENTS
Angola	■	■	■	■	0.8	■	1.4	0
Azerbaijan	□	□	■	■	39	■	65	64
Bangladesh	■	□	■	□	–	□	30	14
Belarus	□	□	■	■	80	■	98	79
Botswana	□	■	□	■	–	■	4.7	0
Brazil	■	■	□	■	21	■	40	17
Cambodia	■	□	□	□	–	□	12	0
Cameroon	□	■	□	□	–	□	6.8	100
Central African Republic	■	■	□	■	–	□	3.8	0
Chad	□	■	□	□	3.1	□	6.8	0
China	■	■	■	□	–	■	47	–
Congo	■	■	□	□	3.2	□	8.9	–
DPR Korea	■	□	■	□	–	□	2.6	0
DR Congo	■	■	■	□	–	□	3.0	31
Ethiopia	■	■	■	□	–	□	>100 ^b	4.0
Ghana	□	■	□	□	–	□	64	0
Guinea-Bissau	□	■	□	□	–	□	–	–
India	■	■	■	■	17	■	47	60
Indonesia	■	■	■	■	<0.1	□	14	39
Kazakhstan	□	□	■	■	85	■	>100 ^b	–
Kenya	■	■	■	■	26	□	44	63
Kyrgyzstan	□	□	■	■	36	■	–	34

WHO Global TB Report 2018

各国の様々な結核の診断ツールの採用をモニタリングしながら、グローバルレポートを世界結核報告書で発表しております。特定の国においてどの程度の有病率なのか、HIV や結核の有病率が非常に高い国や薬剤耐性結核の流行国で WHO の政策はどうか、WHO の政策による推奨がどこまで導入されているか、また WHO の推奨する形で検査が実際に行われているかなど、全て含めてレポートに纏めております。

Technologies scheduled for evaluation by the Global TB Programme in 2018-2019



Centralised high-throughput platforms in development

Two step process of evaluation

- Analytical accuracy for the LOD for MTB detection and the accuracy for resistance detection using panel of strains.
- Clinical validation in reference facilities in high burden setting.

2018-2019 年技術評価スケジュール

我々が 2018 年から 2019 年にかけて評価を予定している検査技術を簡単にご紹介します。先ほど中央検査室で使われるような機器について説明しましたが、それらの機器の分析上の精度について評価を行っております。また、多剤耐性を持つ結核菌の検体に対しても精度が高いかどうかを確認しております。非常に高度な検査室で使われ、2019 年初めには臨床現場での評価も行います。負担の高い状況においてもこのような機器が機能するかを評価してまいります。これは完璧ではありませんが、結核プログラムに使われるような1つの答えになるかもしれません。

Prospective evaluation of Molbio, TrueNat

Prospective, multicentre assessment of Truenat MTB assays and MTB-Rif Dx assay diagnostic accuracy in the intended settings of use.

The sample size has been calculated at 1,666 enrolled participants. Sites in India will enrol n= 1,110 participants.

Other three global sites (Ethiopia, Peru and Papua New Guinea) will enrol n = 556 participants overall. It is expected that data from this evaluation will be available by the of 2019.

皆さんも既にご存知かもしれませんが、Truenat、MTB Assays はマイクロベースのもので、インドで作られています。この技術はインド政府から申請されており、マイクロコピーの代替品として推奨されています。インドもこの検査技術を推奨しています。しかし評価を別の

設定で行わない限りは、WHO は推奨をまだ出せません。エチオピア、ペルー、パプアニューギニアで対応する結核の疫学調査を行っていますので、2019 年に報告して使用に賛成するか否かの報告を出します。

WHO Policy –Urine LF-LAM

Individual LF-LAM strip

Not recommended by WHO for TB screening or diagnosis of active TB disease in most population groups

Recommended to help with the diagnosis of TB in two specific population groups:

- People living with HIV who have signs or symptoms of TB and a CD4 cell count less than or equal to 100 cells/ μ L
- People living with HIV who are "seriously ill" regardless of CD4 count or if the CD4 count is unknown.

LF-LAM の話をしましたが、現状はこのように政策の更新を行っています。まだ完璧なテストとは言えません。感度と特異性という点では、やはり多くの課題があります。しかし、WHO が元々推奨した時に比べて改善していますし、システマティック・レビューが現在行われていますので、それによって推奨内容を更新することもあり得ます。

Alere Urine LF-LAM

The evidence assessment showed increased sensitivity of LF-LAM in the sickest patients, notably among inpatients with low CD4 counts.

The pooled sensitivity and specificity of LF-LAM in inpatients with CD4 thresholds \leq 100 cells/ μ L were 61% and 89% respectively.

The pooled sensitivity and specificity of LF-LAM in inpatients with CD4 thresholds \leq 200 cells/ μ L were 56% and 88% respectively.

TB LAM is the only TB test proven to reduce mortality (reduced 8-week mortality) in those diagnosed and immediately initiated onto treatment.....but uptake of the test has been limited

WHO GTB and HIV Department have initiated an updated systematic review:

- Assess if recommendations need to be revised and aligned with definitions of advanced HIV disease
- Assess the performance of new LAM based assays

FIND announce new urine LAM assay at UNHLM

The test result is available in less than one hour.

- (i) a pair of high affinity monoclonal antibodies with binding to *Mycobacterium tuberculosis*-specific LAM-epitopes and
- (ii) a silver amplification step that increases the visibility of the test and control lines



This enables the detection of picomolar concentrations of urinary LAM-antigen along with high analytical specificity.

日本からエキサイティングなニュースがあります。ニューヨークの UN HLM (国連ハイレベル会合) で最近発表があった、新しい LAM Assay です。尿中の LAM Assay です。特異性と感度もより高く、HIV 患者を対象

に活用できます。評価は 2019 年に実行し、疾病負担の高い地域の設定でどのように動くかをテストして見ていきます。非常に楽しみにしているところです。

Update of WHO policy on Xpert MTB/RIF



- Systematic reviews underway to review the use of Xpert MTB/RIF Ultra in adult Pulmonary and EPTB
- Assess the use of Xpert Ultra in children using respiratory and non-respiratory specimens
- Assess available country specific, cost-effectiveness and cost-benefit analyses

RIF Xpert についても今レビューが行われていると言いましたが、次世代にもウルトラがあり、感度が上がっています。特に HIV 患者で結核の方をターゲットに、感度は若干下がりますが、パフォーマンスをモニタリングしていきます。

Assessment of CAD solutions for radiology


- Diagnostic accuracy of commercial available CAD solutions on an independent archive of chest-X-rays when used in adults and adolescents to identify pulmonary TB.
 - as a screening tool
 - as a triaging tool

こちらの検査技術は胸部の放射線ですが、やはり特異度を見ていく必要があります。アジアでは X 線が普及していますが、アフリカではそれほど普及しておりません。また専門性についても、放射線技師の X 線の解釈能力が劣っています。この機器では、コンピューターソフトで X 線を解釈でき、活動性結核かどうかを同定できます。こういったソリューションは、包括的な診断パッケージとなるかと思っています。来年初めにこれを評価して行きます。

Next generation sequencing


Low cost, easy to use NGS (e.g. Illumina, BioMérieux, Genoscreen, Qiagen, Nanopore)



Currently applicable for use as a tool for the surveillance of DR-TB with the potential application as a diagnostic tool

Targeted sequencing and WGS approaches


Development of an interpretative guide of the relevance of certain mutations and implementation considerations in low- and middle-income countries



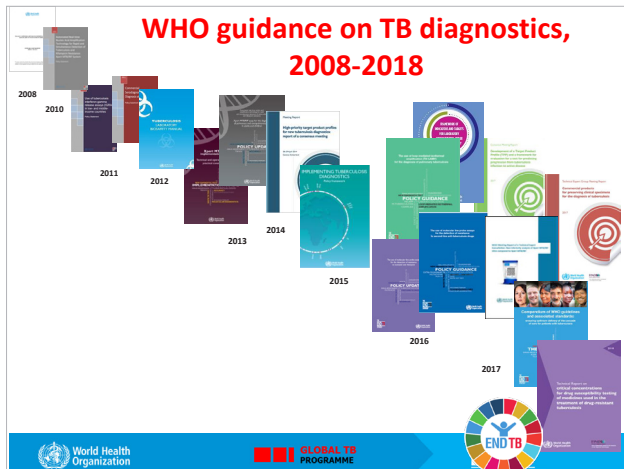
シーケンシングですが、様々な検査技術があります。全遺伝子を対象に再現性も高くなっています。遺伝子的薬剤感受性検査に関しても、デジタル・ラジオグラフィ検査に関しても、かなり精度が高くなっています。そしてシーケンシングがサーベイランスとして使われています。シーケンシングをより加速化し、診断ツールとしての可能性を見ています。今後、数年内に実現できればと考えています。

Essential Diagnostic List

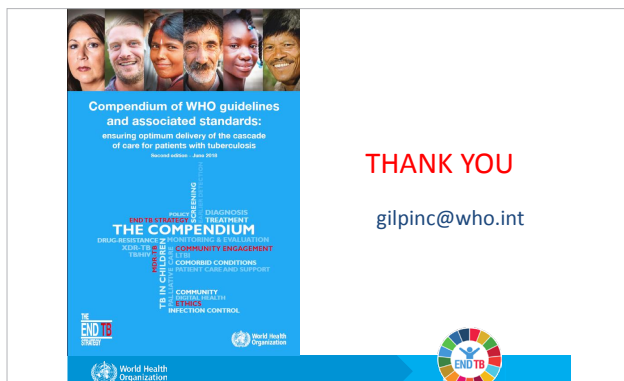
- **Essential Medicine Lists (EML)** are among the most valued tools developed by WHO. An **Essential Diagnostics List (EDL)** has a similar potential.
- EDL launched by WHO in May 2018 contains 113 products used in human specimens such as blood, urine and sputum:
 - 58 tests are listed for detection and diagnosis of a wide range of common conditions, providing an essential package for screening and management of patients.
 - The remaining 55 tests are designed for the detection, diagnosis and monitoring of **selected priority diseases** such as TB, HIV, malaria, hepatitis B and C, human papillomavirus and syphilis.
- **All technologies recommended by GTB specific for the diagnosis of TB are included in the EDL**



今年初めに、WHO は初めて必須診断リスト (EDL) を出しました。必須医薬品リストは 40 年程前に出されましたが、今回初めて必須診断リストが出たわけです。カメルーンも関わりまして、こういった IVD を彼らが必要としているのかという情報もいただいています。この必須診断リストによって、国によっては結核検査の導入やその他の感染症検査の導入が早まることを期待しています。現状のグローバル結核プログラムにおいて診断ツールとして推奨されているものは、この EDL に入ることになります。



こちらはWHOが過去10年間に作ってきたガイドラインです。私もこのガイドラインの作成に関わってきました。



私どもが行ってきたことは、全てこちらにある「Compendium of WHO guidelines and associated standards」の中に記載されております。例えば診断やケアに関わるものが全て入っています。そして、それぞれが政策における推奨に関連しております。オンラインで入手可能です。「Compendium」と検索すれば上がってきます。

皆さま、ご清聴ありがとうございました。

質疑応答及びディスカッション

司会（橋本） ご発表ありがとうございました。これより質疑応答に入ります。ご質問やコメントのある方はお願いします。

質問者 1 最後の方のスライドにあった Essential Diagnostic List (EDL) についてですが、これは WHO の PQ (Pre Qualification) を取れば掲載されるのでしょうか。結核の場合は推奨が取れたものが掲載されるのでしょうか。それとも別のカテゴリーなののでしょうか。もう少し詳しくご説明いただけますでしょうか。

ギルピン EDL には、すべて厳格審査のプロセスを経たものしか載っておりません。明確で堅固なエビデンスベースがあり、WHO に提出され、我々がそのエビデンスの質を確認して、強く推奨する、あるいは中等度で推奨するといった形で評価をしたものだけになります。

また、HIV、肝炎につきましては、WHO の事前審査チームが事前審査を行ってまいります。Essential Diagnostic List に入ってくるものには、様々な性質のテストがあります。化学やパラメーター等、様々な検査を行っていきます。それでも厳格な審査を経ていないものがあると思います。プライオリティの高い感染症については、例えば血糖や赤血球など、最低限これだけは押さえておかなければテストが出来ないというものもあります。何らかの規制当局につきましては、結核に関して WHO として技術の推奨を出していきませんが、必ずしも厳格審査を経て登録しなければならないというわけではありません。例えば、我々が最初に Xpart MTB を使った時はそのようになりませんでした。公衆衛生に対して大きなインパクトがあると考えたため、使用を推奨したわけです。その他の結核の検査につきましては、多くの検査が実際に CE マーキングやその他の厳格審査を経た後に推奨されております。特にヨーロッパやアメリカの市場においては、必ず登録しなければなりません。そうしなければ現地での販売ができないこととなります。規制プロセス、あるいは WHO のエビデンスの評価プロセスは並行して行われます。1つを終えてから次にということではありません。規制上のエビデンスについては、WHO のガイダンス、開発のプロセスを経て、評価をされていきます。

質問者 2 結核の推奨システムと事前審査システムがありますが、将来はこの2つが統合されるのでしょうか。

こういった要因があれば統合されるのでしょうか。一元化された事前審査システムになるのでしょうか。WHO の規制においてどのような要件が必要なののでしょうか。

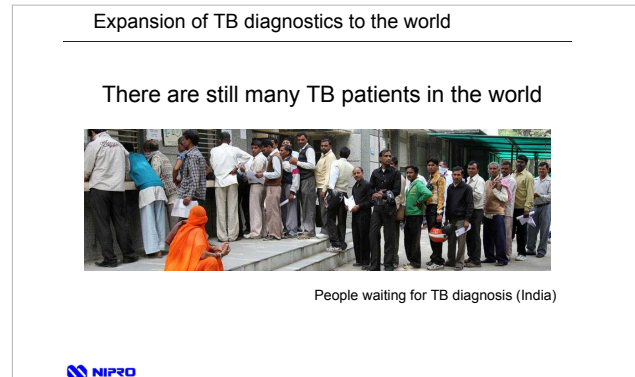
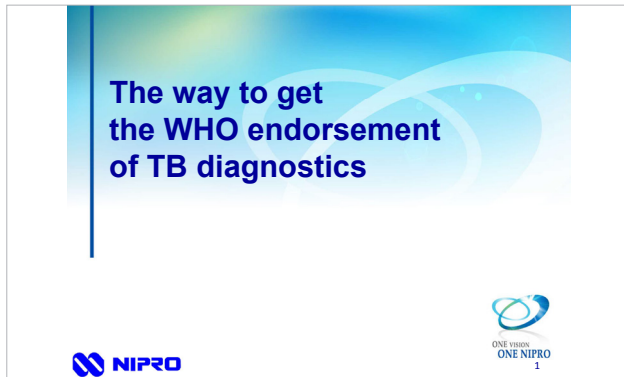
ギルピン それは確かに私どものビジョンです。多くのメーカーが似たような種類のテストを行っていますので、可能性としては事前審査のプロセスを行うことが出来ると思います。やはりイノベーションが必要です。新しいアプローチ、新しい培養マーカー、つまり既存のテストに比較対象がなければならず、同じようなものはいけません。新しい評価方法を現状の手法と比較する必要があります。ですから、グローバル TB プログラムの評価でエビデンスを出していくことが必要です。今後、数年間で1つのプロセスとして融合されることはないと思います。様々な企業が同じような検査技術を開発していますので、そういう意味では確かに認証できれば良いのかも知れませんが、多くのメーカーが同じようなテストを、それぞれ個々の技術を活用して行っています。これが結核診断の企業のイノベーションを表しています。統合には今後5年か、それ以上の時間がかかるかと思います。

司会 ありがとうございました。ほかに質問はありますでしょうか。ないようでしたらこちらで質疑応答を終了いたします。

3.

結核診断医療機器の WHO 推奨を 取得するまでの道のり

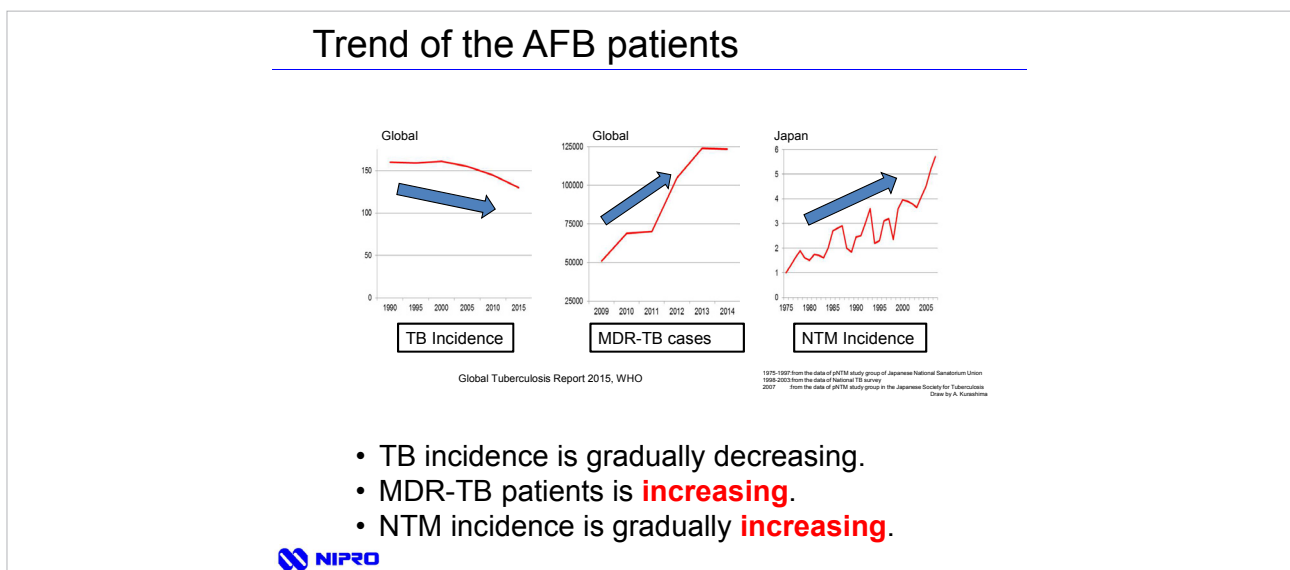
ニプロ株式会社
取締役 吉田 博



吉田 皆さん、こんにちは。ニプロの吉田と申します。皆さんも色々とビジネスを展開する時には、アメリカであれば FDA、ヨーロッパでは CE などの認証があるかと思いますが、結核の検査薬を国際的に展開したいという時にもいくつかのルートがあるわけですが、その中の 1 つの大きなルートとして WHO のエンドースメント、つまり推奨を受けるといったことが挙げられます。弊社は 3 年前に推奨が取れたのですが、その道のりについて今日はお話いたします。

■ 結核について

日本において結核は、昔は多かったけれど今は少ないというイメージをお持ちかと思いますが、世界では三大感染症の 1 つであり、ナンバーワンは結核です。写真は、インドで結核の診断を受けるために並んでいる人々の行列です。世界では結核はまだ克服しなければならない疾患の 1 つです。



結核に関しては、患者数は確かに減少しているのですが、少しタチの悪い結核として薬剤耐性の結核や非結核性抗酸菌が年々増えている状況になっています。以前であれば、抗酸菌の感染症と言えば結核を疑い、検査をすれば良い

ということになっていましたが、今はそれ以外の薬剤耐性や非結核性の抗酸菌も同時に見ていく必要があるのではないかと考えました。

Medical system of tuberculosis treatment

National Tuberculosis Program

Diagnostic Treatment

↓

TB Patients

In many countries, National TB Program (NTP) has been established, and diagnosis/ treatment is managed according to this program.

The operation of NTP largely depends on international funds, and WHO recommendations are premised on the adoption of products to NTP.

FIG. 6.8
Sources of funding and funding gaps for the TB-specific budgets included in national strategic plans for TB in 2018, 30 high TB burden countries

WHO, Global TB report2018

NIPRO

結核が蔓延している地域を見ますと、アジア、アフリカなどの発展途上国が多いです。どうしても経済的には限られた予算の中で対策に取り組まなければならないという状況になります。スライドのグラフを見ていただくと、自国の中で賄っている割合は赤い部分です。外から予算を取って行っている割合は、緑と青の部分です。黄色は予算の手当てができていない割合です。限られた予算の中でうまくやり繰りしていかなくてはならない状況です。

NIPRO LPA products

Line Probe Assay - Detection of drug resistance by genotyping -

Sp. Identification
M. tuberculosis
M. avium
M. intracellulare
M. kansasii

TB drug resistance
Rifampicin
[*rpoB*]
Isoniazid
[*inhA, katG*]

Genoscholar™ · NTM+MDRTB II

Pyrazinamide
[*pncA*]

Genoscholar™ · PZA-TB II

NIPRO 5

■ ライン・プローブ・アッセイ

そのような状況でニーズを満たす場合にどのようにしたら良いのかと考えた時に、結核であるか否かに加えて、薬剤耐性の結核であるか否か、非結核性の抗酸菌症であるか否かを、1回の検査で、かつ今までの結核検査と同じような値段でできるのであれば、トータルのコストとしては安くなるだろうと考えました。さらに、二度手間、三度手間の検査が必要なくなりますので、患者さんにとってもメリットがあると考えました。そこでスライドにある、このような製品を開発しました。

FIND

- FIND (Foundation for Innovative New Diagnostics) a non-profit foundation established to develop innovative new diagnostic tests, and established in World Health Assembly (World Health Conference; WHO's highest resolution meeting) in May 2003.
- FIND supports the development and delivery of much-needed diagnostic tests for poverty-related diseases, including tuberculosis, malaria, HIV/AIDS, etc.
- FIND supports product development, clinical trials on a global scale, and products offering to low- and middle-income countries.

WHOの推奨に向けて、FINDという細かい評価をしてくれる組織がありますので、そちらに依頼をしてWHOの推奨を取得しました。

History (1/2)

Date	Event
2010.3	Meeting with FIND to introduce NIPRO products.
2010.10	Visit FIND office to introduce our products
2010.12	Teleconference with FIND - Agree to conduct 1st evaluation test at Jacksonville, USA
2011.4	Visit Jacksonville to install our products
2011.5	Visit Jacksonville to demonstrate our products
2011.6 - 9	Pending of evaluation test according to change of FIND CEO
2011.9	Visit FIND office to discuss the evaluation
2011.9 - 10	Revise the evaluation protocol
2011.12	Meeting with FIND at NIPRO R&D center
2012.3	Meeting with FIND at NIPRO R&D center - Agree to change the evaluation site to Germany and other 2 countries - Shift the NIPRO kit from 1st generation to 2nd
2012.11	FIND proposed Germany, Sweden and Hong Kong as the evaluation sites in revised protocol.
2013.3	Change the evaluation sites to Germany South Africa and Uganda

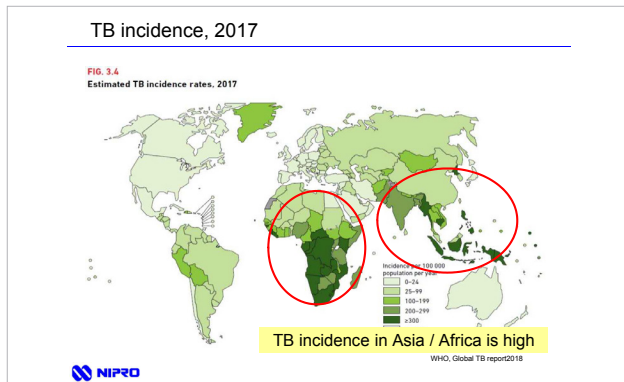


History (2/2)

Date	Event
2013.4	Joint Study Agreement with FIND
2013.4	Start the Joint Study with FIND in Germany, South Africa and Uganda
2013.10	Meeting with FIND
2013.11	Supply additional kits to South Africa
2014.4	Supply additional kits to Germany
2014.12	Meeting with FIND
2015.6	Meeting with FIND
2015.7	Visit Germany to discuss additional tests for sputa samples
2015.9-10	Supply additional kits to Germany and South Africa
2015.10	Visit South Africa for verification
2015.11	WHO endorsement
2016.1	Visit WHO office to discuss the evaluation of other products
2016.2	Confidential Disclosure Agreement with WHO
2016.6, 10	Meeting with FIND

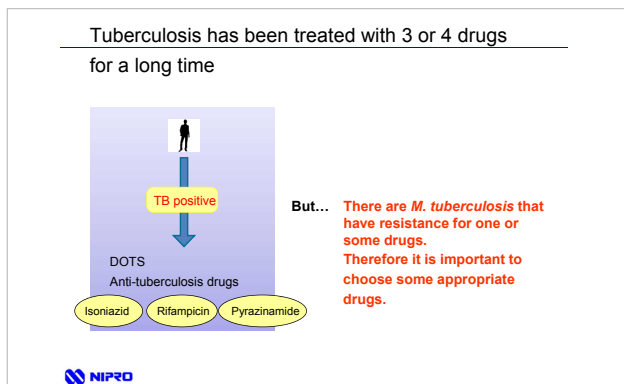


弊社が実際にWHOの推奨を取得するまでにどのようなアクションをとったかをまとめたものです。FINDとよく打ち合わせをして進めました。最初は2010年でした。たまたまFINDの方が来日していましたので、その時にファーストコンタクトをとりました。その後、何度も打ち合わせをして、どのようなプロトコルで行うかなどを細かく決めていき、最終的に2015年11月にWHOのエンドースメントをいただきました。この期間にface to faceの打ち合わせが約20回ありました。必ずしも20回の打ち合わせが必要というわけではなく、もっと効率的に進められればもっと短期間で推奨を得ることもできるようになるのではないかと思います。

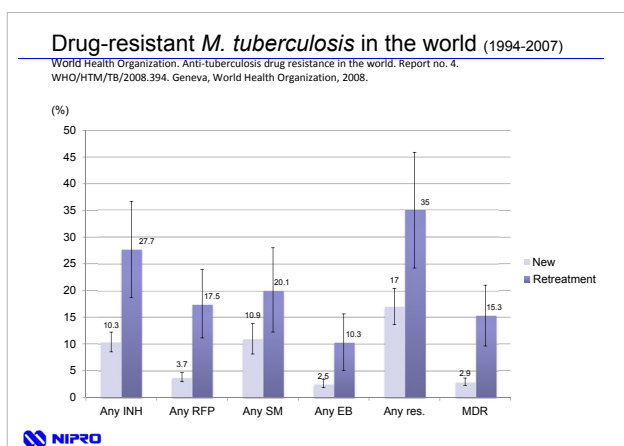


■ 薬剤耐性結核の診断

どのような検査薬をお話します。スライドは昨年度の結核のデータです。基本的にはアジアとアフリカに感染が多いことが分かります。

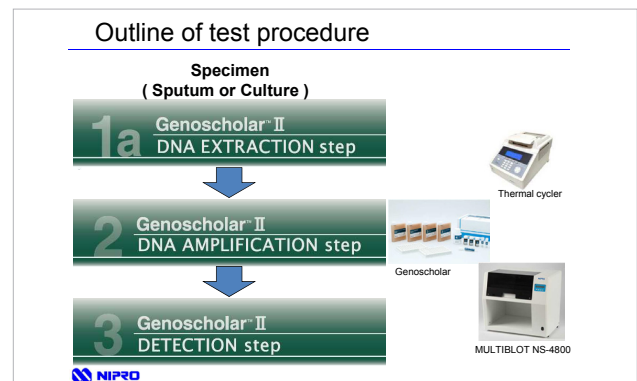


結核の治療には複数の薬剤を同時に投与するパターンが多いのですが、いかに効く薬を投与するかがポイントになってきます。なぜかというとな薬剤耐性の結核を極力発生させないためです。



初めて結核にかかった場合と再発した場合を見てみると、明らかに再発の方がタチの悪い薬剤耐性菌に感染する例が多いことが分かっています。

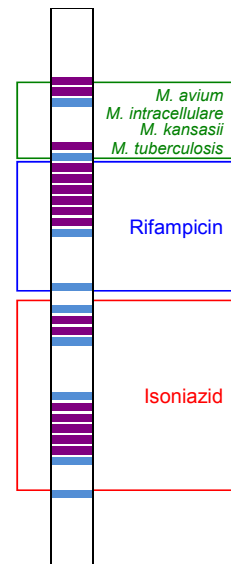
それを検出するために開発したのがこちらのキットになります。当時、標準的に行われていたのが、いわゆる培養という方法です。培養でも色々工夫して短期間化していますが、標準的には1カ月半ほどかかります。今回のキットの場合は、遺伝子で見ますので基本的に1日で検査ができます。さらにマルチプルということで、結核か否かが分かるだけでなく、他の薬剤が効くのかも分かります。特に多剤耐性であるかどうかの疑いをすぐに検出するため、リファムピシンとイソニアジドも同時に見られるものになっています。さらに、結核ではないけれどもその周辺の疾患である可能性はどうかを見るため、典型的な非結核性の抗酸菌症である M. avium、M. intracellulare、M. kansasii も同時に検査できるものになっています。



実際の検査の手順です。遺伝子の検査ですので、最初にDNAの抽出を行います。次にそれを増幅し、最後のステップとしてそれを検出します。大きく分けて3つのステップで検査を行います。その時に必要になるのが、増幅の際のサーマル・サイクラーです。そして検出の際は機械なしでも測定できるのですが、それをより簡単にするための自動化の装置を同時に開発しました。

Genoscholar™・NTM+MDRTB II

- Detect Rifampicin and Isoniazid resistance in 1 day by 1 single test.
- Identify not only *M. tuberculosis* but also *M. avium*, *M. intracellulare* and *M. kansasii*.
- Make test results available from direct samples or cultured materials.
- Easy visual interpretation.
- Highly sensitive and specific detection.



RFP※1	LPA profile	
Susceptibility (n)	Mutation	Wild Type
RFP-resistant (172)	157	15
RFP-sensitive (202)	4	198

Sensitivity : 97.5 % (157/172)
Specificity : 98.0% (198/202)

INH※1	LPA profile	
Susceptibility (n)	Mutation	Wild Type
INH-resistant (199)	178	21
INH-sensitive (177)	2	175

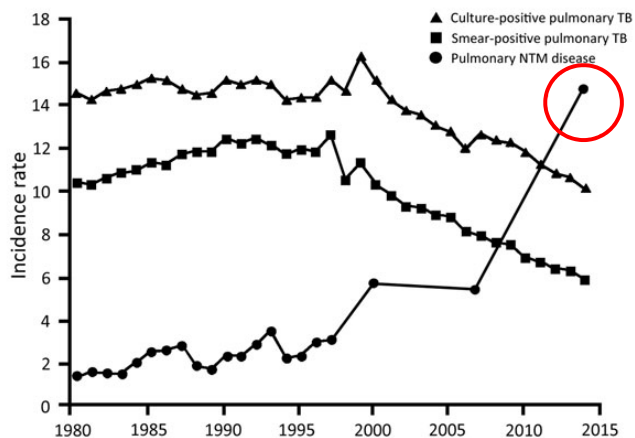
Sensitivity : 89.4% (178/199)
Specificity : 98.9% (175/177)

※1 Non-inferiority Evaluation of Nipro NTM+MDRTB and Hain GenoType MTBDRplus V2 line probe assays (WHO report)



こちらが実際に作られたキットの臨床試験の結果です。スライドのデータは、WHO で評価していただいた時の成績です。リファンピシンの耐性と INH の耐性がそれぞれ、このような成績でした。

Non Tuberculous Mycobacterium (NTM) situation in Japan



- Incidence of NTM (2014) : 14.7 per 100,000 pop / year
- NTM incidence exceeded that of TB



非結核性抗酸菌症ですが、いわゆる結核は最近では減少傾向にあります。非結核性は逆にドンと増えています。2014年のデータが最新だと思いますが、この時に初めて典型的な結核よりも非結核性抗酸菌症が多いと報告されています。

Genoscholar™-PZA-TB II

- Detect Pyrazinamide resistance in 1 day by 1 single test.
- Make test results available from direct samples or cultured materials.
- Easy visual interpretation.
- Highly sensitive and specific detection of Pyrazinamide resistance.

PZA*	LPA profile	
	Mutation	Wild Type
Susceptibility (n)		
PZA-resistant (58)	52	6
PZA-sensitive (250)	10	240

Sensitivity : 89.7% (52/58)
Specificity : 96.0% (240/250)

Mitarai S, Kato S, Ogata H et al. J Clin Microbiol., 50, 884-90. (2012)

こちらはPZAで薬剤耐性を見たデータです。薬剤耐性の遺伝子はたくさんあるので色々な所の変異を見なくてはならないのですが、それを1回で見られるようにしています。たくさんのバンドを用意して1回の検査で見られるようにしています。こちらも臨床成績はスライドの通り良好な成績となっています。

PZAを開発した理由の1つとして、従来の検査法にはなかなか良いものがなかったこと、実際の感受性と必ずしも一致していないことがありましたので、遺伝子で簡単に検査できるのであれば開発しようと考えて製品化しました。

End-TB Project

Stage 1: Optimizing regimens containing new drugs for fluoroquinolone susceptible (Fq-susceptible) strains

#	Bdq	Dlm	Cfz	Lzd	FQ	Z
1	Bdq			Lzd	Mfx	Z
2	Bdq		Cfz	Lzd	Lfx	Z
3		Dlm		Lzd	Mfx	Z
4		Dlm	Cfz	Lzd	Lfx	Z
5		Dlm	Cfz		Lfx	Z
6	Control: OBR per WHO +/- BDQ or DLM as indicated by interim guidance					

Bdq=bedaquiline; Dlm=delamanid; Cfz=clofazimine; Lzd=linezolid; FQ=fluoroquinolone, Mfx=moxifloxacin, Lfx=levofloxacin; Z=pyrazinamide

www.stoptb.org/wp/gli/assets/.../3.%20RICH_endTB%20Project.pdf

ストップTBから出てきたデータですが、薬剤耐性の結核がこれから色々出てくる場合の標準治療方法です。どのような薬剤を組み合わせれば薬剤耐性を防げるかを考えて出された処方箋レジメです。ベダキリンやデラマニドなどの結核の新薬のほか、色々な薬剤がありますが、いずれのレジメに対しても共通で使われているものとしてPZAがあります。適切な検査方法が限定されているという問題がありましたので、簡単に遺伝子で検査できるようにしようと考えました。薬剤耐性へのフィードバックする上でも検査を簡便にする必要があると思います。

MULTIBLOT NS-4800

= Automatic measurement machine for LPA test =

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

試薬以外に現場の人がすぐに測定できるものとして、自動で測定できる装置も開発しました。基本的にはボタンを押せば勝手に測定するというものになっています。

Reagent vs Device

Reagent	Device
<ul style="list-style-type: none"> • necessary to judge a lot of information • Difficult to judge visually 	<ul style="list-style-type: none"> • Many users are in emerging countries • Equipment requiring less installation cost • Specifications that can easily report results

Development of reading application for smartphone

試験紙は、尿試験紙をイメージしていただければ良いと思います。そこに関連する遺伝子が出て行って、反応すれば色が付き、反応しなければ色が抜けて白くなるというものです。

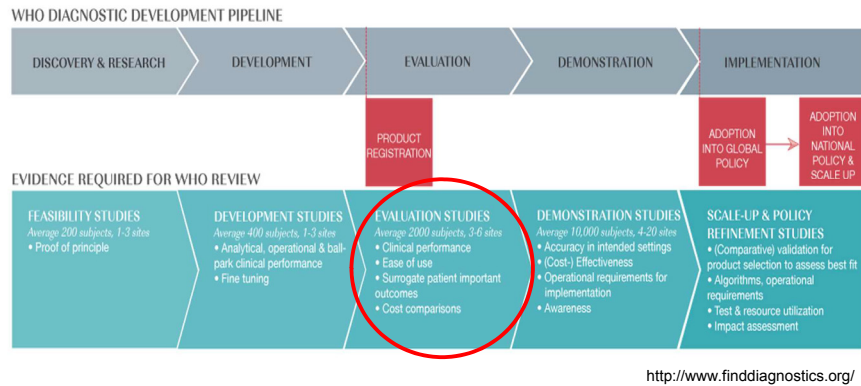
Genoscholar Reader = Quick result determination =

- Test result display by smart phone.
- Accessible to date anywhere.
- Simple and user-friendly interface.

1. Shoot a photo of the NIPRO TB strip, using a smart phone with Genoscholar Reader Application.
2. App automatically interprets the result.

最終的な読み取りに従来はスキャナーを使っていたのですが、そうすると装置を購入していただくことになってコストが発生しますので、読み取りに関しては装置代が発生しないシステムにしようということになりました。スマートフォンのカメラを使って完全に読み取れるようになっています。アプリをお客様の方でインストールしていただければすぐに読み取ることができます。アプリは無料で提供しています。

Stage of WHO reviews



Clinical trial of the product developed with FIND

■ WHO の推奨取得までの道のり

それでは具体的にこの試薬をどのようにして WHO の推奨を取れるように進めて行ったかをお話しさせていただきます。試薬の評価をしていただいたのですが、色々なクリニカルなデータを提出しなければならないので FIND に依頼して一緒に進めました。

FIND: Clinical trial

It took three years from the first interview with FIND to making a clinical evaluation contract.

- The communication with the sites is difficult more than our expectation, and appropriate communication skills/ways are needed for grasping the situation changes immediately.

NIPRO

最初にコンタクトしてから色々な打ち合わせをして、細かいプロトコルを含めて評価契約を締結したわけですが、何度もこのプロトコルを変更して練り直しました。最終的にプロトコルが決まるまでに約3年かかりました。

FIND: Clinical trial

- Germany**
Forschungszentrum Borstel, WHO Supranational TB Reference Laboratory
- Uganda**
Ministry of Health, National TB Reference Laboratory
- South Africa**
Centre for Tuberculosis, National Institute for Communicable Diseases

Supranational TB Reference Laboratory (SRL)

NIPRO

実際に評価契約を締結してからクリニカル・トライアルが行われました。具体的には WHO から指定されたスー

パー・リファレンス・ラボというところで、ドイツ、ウガンダ、南アフリカの3カ国で臨床評価を実施していただきました。

FIND: Clinical trial

2013.4 → 2013.6 → Clinical trial → Analyze of test result → 2015.10

FIND Germany Sample collection Culture 200 Sputum 300 **FIND**
 Protocol consultation Uganda Test Analyze of test result
 Laboratory Study size etc. South Africa LPA, DST Final Report
 Contract Result

REPORT FOR WHO
Non-Inhibitory Evaluation of Nipro NTB-AD3T8 and Hiss GeneType MFE03/04 V2 line probe assays

NIPRO

色々な試験を行いました。最終的にはカルチャーの検体と核体の検体のそれぞれでデータを取りました。クリニカル・トライアルの期間は約2年半でした。

WHO endorsement



Endorsed in November 2015 by WHO



こちらはWHOの記事ですが、2015年11月によくWHOからエンドースメントをいただきました。

Packing material

Even in packaging materials that were acceptable in domestic transportation, problems such as dents in equipment, cracks in covers occurred during overseas transportation.

➡ Adoption of reinforced corrugated cardboard. Strengthening equipment rigidity, etc.




■ 海外でのトラブル事例

推奨が取れたのでそれなりに一安心したのですが、そこに至るまでには色々なトラブルもありましたので、それについてお話しします。

スライドの写真は装置の箱です。ダンボールで梱包して送るわけですが、日本国内で送る際には一切のトラブルはなかったのですが、海外では頑丈に作っている装置がボコッと凹んでいることがありました。もっとひどい場合は外箱がボコボコに痛んでいることがありました。日本では「割れ物です」と注意のシールを貼っておけば丁寧に扱ってもらえますが、海外ではいつ放り投げられてもおかしくないようです。そのメンテナンスだけに日本から人を送って対応するということが何度かありました。

Regional difference of specimens

Samples with new gene mutations that were not detected in Japan

➡ Improve the probe to deal with new mutations.

Accuracy with 235 samples

Ver. 2.0 71.5% ➡ Ver. 2.1 ~94.5%

また、日本で臨床評価をして、これなら行けるだろうということでWHOに評価を申請したわけですが、最終評価時に90%の評価を想定していた中で実際には70%ちょっとしか成績が出ないという問題がありました。理由は、日本国内では報告例のなかった変異株が海外で見つかったからでした。これだけ成績が落ちるのであれば対策が必要だろうということで、至急直して新しいバージョンで臨床評価をやり直していただきました。その結果、良好な成績が得られました。海外で評価をすると、やはり揉まれることになり、その結果、製品としての完成度が上がっていくということが言えると思います。

Condition of electrical power

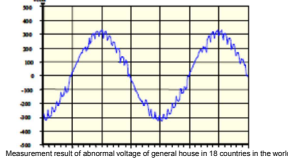
Supply voltage is different in each country.

➡ Correspond to a wide range of voltages.



In foreign countries, especially in developing countries, power supply is unstable (power outages and voltage fluctuations).

➡ Introduced UPS (uninterruptible power supply) as necessary

Example of voltage fluctuations at overseas



UPS

また、日常でよく経験したトラブルは停電です。停電まで行かないにしても、電圧が日本ほどは安定していないという問題があります。せっかくあともう少しで結果が出るという時に電源が切れてしまったということがありました。停電があっても対応できるようにUPS（無停電電源装置）を日本から持ち込んで現地で使用しました。停電といっても大概は20～30分で復旧するケースがほとんどですので、このUPSを持ち込んで対応すれば事足りると思います。

Number of examination and examination fee in TB high burden countries

Country	India (2013)		China (2012)		South Africa (2012)		Total	
	Number (thousand d)	Cost (thousand US\$)	Number (thousand d)	Cost (thousand US\$)	Number (thousand d)	Cost (thousand US\$)	Number (thousand d)	Cost (thousand US\$)
LPA	134	2,400	124	10,801	362	10,941	620	24,142

TB Diagnostics Market in Select High-Burden Countries 2015. FIND

Examination No.: 620,000test,
 Cost per test: 17.9~87.1 US\$ (Ave. 38.9 US\$)
 Cost per test including reagents and consumables, labour costs.
 Cost of reagent is less than 1000yen (8.6 US\$)

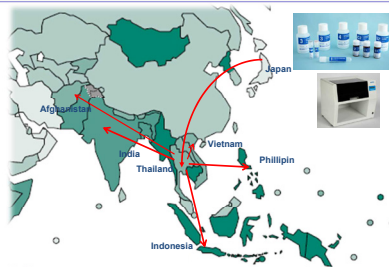
Although there are many inspections, reagent supply at low price is required.



■ 製品の価格

推奨が取れたらこれから商売へとなるわけですが、価格が大きな問題になります。こちらの表は、実際にどれくらいの価格で各国が購入しているかという一覧になります。国によって状況が違うことが分かるかと思えます。また、大口ですと入札になりますが、入札に勝っていくためにはやはり良い値段で出さなくてはなりません。しかし、我々は商売をスタートしたばかりですのでコスト的にはなかなか安くできないわけです。コストはどれだけ売ったかで割り算をしますので、その分母が大きくてできないのでなかなか難しい状況があります。

Production transfer to Thailand



Production transfer to areas surrounding high burden countries to reduce production costs and transportation costs



今のままコストダウンしてもうまく行かないということで、今までは日本で作っていたのですが、もっと安く、尚且つきちんとした品質で作れるところを探して、色々な国で見積もりを出してもらいました。そしてタイで製造して世界に輸送することを決め、今そのビジネスモデルを構築しているところです。

For getting WHO endorsement

Not only technical and economic countermeasures

It is important to obtain information from key persons of organizations below.

- Review Organization (WHO)
- Evaluation Facility (FIND, Supernational reference laboratory)

It is difficult for a company to deal with all situations. Assistance from experts familiar with the review is indispensable.

We expect the assistance from National Center for Global Health and Medicine.



最後のスライドです。WHOの推奨を得るためには、製品が技術的にしっかりしていることと、経済的にしっかりとメリットを提供できる形にしていけることがビジネスの根幹としてあります。それとは別に必要だと思う点を2つほど提案させていただきます。

1つはやはりface to faceでの人と人との繋がりが大きいということです。色々な組織で色々な人に挨拶をして仕事をしていきますが、そこにはキーパーソンがいますので、その人ときちんと交渉していくことが大切であると思います。

本日来られているWHOのギルピン先生にも適切なアドバイスをいただきました。ありがとうございました。また、ギルピン先生が紹介してくれた方で、WHOの結核の前責任者にも大変お世話になりました。FINDに関しては、トップである方と、弊社との窓口でデータ管理も含めてやっていただいたサザランド先生にお世話になりました。このような方達とコミュニケーションが取れたことで、WHOの推奨が取れたのだと思います。

もう1つは、WHOのエンドースメントを取るために、やはり日本とは違う適切なやり方やスキルがあるということです。日本では、今月末までにデータを送ってもらうという話をしたら、今月末になったら連絡をする、もしくは翌月早々に連絡を取るというパターンが多いと思いますが、海外ではそれをするとそれまで何もやっていなかったり、こちら側が理解していたことと全く違う理解をされていたりすることがあると思います。ですから、こまめにコミュニケーションを取ることが重要になると思います。

本日もWHOは「このようなやり方で、このようなガイドラインを進めています」とお話がありましたが、自分たちでその情報を読み込んでいるつもりでもなかなか適切な解釈ができていない場合があります。どのような意味なのかを指導してくれる機関があると非常に良いと思います。恐らくその最有力の機関の1つとしてこのセミナーを主催した国立国際医療研究センターが候補になると思いますので是非よろしく願います。

日本は非常に魅力的な市場ではありますが、これからの成長のためにはやはり海外での展開が大きなポイントになると思います。その時にビジネスを展開する上で必要な資格として推奨の取得が出てくると思います。色々なトラブルはあるかと思いますが、今日のお話も教訓にさせていただいて、より賢く上手にやっていただければと思っています。以上です。ありがとうございました。

司会（橋本） 会場の皆様からご質問やコメントがありましたらお願いします。

質問者 1 今回は WHO の推奨を取られたとのことですが、各国で販売する時には各国の法規制に従った手続きが必要になるのでしょうか。

吉田 はい、必要になります。

質問者 1 スマホのアプリについてお聞きしたいのですが、日本や欧米などの先進諸国ではプログラムや機器の販売規制を受けるとは思いますが、今回販売されている発展途上国ではアプリはそのような規制は受けないのでしょうか。

吉田 国によって異なりますが、基本的には規制を受けると考えた方がよろしいと思います。

司会 ほかにご質問やコメントはありますか。

質問者 2 医薬品の事前認証制度に関して質問があります。今回、生産コストの関係で途中で生産拠点をタイに移されたとのことでしたが、医薬品であれば製造拠点への査察があるので一旦認証を受けた後に生産拠点を替えることはなかなかフレキシブルにやりづらいのですが、医療機器に関してはフレキシブルにできるという理解でよろしいのでしょうか。

吉田 日本の薬事法や各国のそれに該当する法規制については、今言われた通りになると思います。今回はエンドースメントなのでギルピン先生の方がよくご存知なのではないでしょうか。

ギルピン WHO のエンドースメントに関してお話しするつもりはなかったのですが、やはり PZA に関してはより評価が必要だと思います。ここで示されたデータは 250 人ということで母数が少ないと思います。感度、特異度をよく見ていく必要があります。それによってより改善されると思います。質問ですが、PZA の試験紙に関してより幅広い実証試験を行う予定があるのでしょうか。例えばスマートフォンのアプリを通じて実証試験を行う予定があるのでしょうか。

吉田 WHO の認証をいただいたのは、NTM という製品になります。PZA に関してはこれからエンドースメントをいただくために試験をお願いしようと考えています。アプリに関してはまだ試作品ですので、実際に展開する時には今言われた細かいところも含めて検証できればと考えております。

司会 ほかにご質問はありますか。

質問者 3 日本の診断機器を海外で展開する際、海外で直接マーケティングができない場合に代理店を使うケースがあると思いますが、その場合の WHO の推奨に関するルールなどはあるのでしょうか。もしご経験がありましたらお聞かせください。

吉田 私の知っている範囲でお答えします。基本的には各国での規制に従わなくてはならないのですが、WHO のエンドースメントを取っていると各国での審査が簡単に済むことが多いです。

質問者 3 その際は代理店と協力関係にあることを証明すれば良いのでしょうか。それとも WHO のエンドースメントと一緒に取らなくてはならないのでしょうか。

吉田 いえ、その会社も一緒に取らなくてはいけないということはないと思います。

ギルピン その通りです。個々の会社が認証を取らないといけないうけではありません。しかし、そこでコストについても考えなくてはなりません。例えば自分達のネットワークを使って売っていく、あるいはサードパーティを使って売っていくとなりますと、後者の場合はコストが倍増してしまう場合があると思います。そうするとその製品が相手にとって魅力を失ってしまうこともあると思います。

WHO のエンドースメントを得る際に、IVD（体外診断用医薬品）は、ストップ TB のパートナーシップの認証審査を通ることが先行すると思います。それで少し関税や通関の手続きが発生して、コストが発生すると思います。結核の診断薬は国際的なネットワークを通じて認証を取ることが大事ですが、メーカーの方からエンドースメントを取る必要があります。代理店が入ったとしても

製品に何ら変化があるわけではありませんので、代理店からは取る必要はありません。

司会 ありがとうございます。他にいかがでしょうか。

質問者 4 詳細にわたってご経験を共有していただきありがとうございます。臨床試験のお話にあった変異株について関心があります。アフリカで発生していて、人種が違うからということでした。その変異株があつて製品を変更されていますが、それはクリニカル・トライアルという形にしたのでしょうか。それとも元々のプロトコルを変えなくてはならなかったのでしょうか。もしくは元々のプロトコルで行けたのでしょうか。

吉田 少し前のことですので正しい記憶が残っていないのですが、細かいプロトコルのやり取りをして、修正という形でできたと思います。

質問者 5 ギルピン先生に質問なのですが、WHO のレコメンデーションにおいて、WHO による製造拠点の査察はあるのでしょうか。

ギルピン 現在、私たちは拠点の査察は行っていません。結核の診断薬のメーカーの規模は小さいところが多いです。相対的に中小企業が多いです。その他の検査薬の試験とは規模が少し違うと思います。例えばニプロ社のような日本の大手メーカーになると評価があるので分かります。小さなスタートアップ企業が1つのバイオマークや診断薬を開発したとします。HIV などでは非常に多いと思います。多くの小さな企業が HIV の診断薬を開発してきました。そのような企業は必ずしも信頼性のある形で開発することはできませんでした。ですから、そのような小さな企業に関しては製造拠点の査察が必要でした。

質問者 5 ありがとうございます。もう1つバンディ先生に質問があります。カメルーンでも face to face のコンタクトは重要でしょうか。

バンディ もちろんです。

司会 ほかにご質問ありますでしょうか。

質問者 6 先週、結核感染マップで緑色になっていたミャンマーから帰国したばかりなのですが、結核のラボの関わる仕事をしておりました。トラブルについて電気のこ

とやミューテーション（変異株）のことが挙げられていましたが、我々が仕事をしていると一番大変な部分は人材なのですが、そのあたりはどのような状況だったのでしょうか。

また、WHO のレコメンデーションがどのように出されるのかに関して質問があります。現状、ミャンマーでは LPA (Line Probe Assay) が入りそうなラボは3カ所くらいしかありません。どのレベルのラボにどれくらいの数を入れるようなビジネスモデルで考えていらっしゃるのでしょうか。例えば WHO のレコメンデーションがトップリファレンスのラボでこの機材というような形で出されるのか、もう少しで説明していただければと思います。

吉田 実際には今言われたようにある程度は使い分ける形になってくると思います。高度な機材になれば限られた施設に入れることになります。現場では簡便さが要求されますので、同時にどれもこれも満たせるものが開発できれば良いのだと思いますが、現実には棲み分けという形になってくると思います。我々の製品も技術的には格好良いことをお話をしていますが、現場からはもっと簡単にという声が結構上がっていますので、もっと簡単に検査できるものを開発していかなくてはならないと考えています。

人材教育に関しては、現場によって色々な状況がありますので慎重にやっていかなくてはと考えています。

質問者 6 そうしますとハイレベルなラボだとあまり数が出ないのではないかと心配がありますが、それでもビジネス的には成り立つと理解してよろしいでしょうか。

吉田 今の段階では「Yes」とはまだ言えないのですが、最初はある程度限られた施設でスタートして、その間に技術的にもより簡単にしていくようにして、市場の裾野を広げていく形に持っていきたいと考えております。

司会 ほかにご質問はありませんでしょうか。去年、ご発表いただいた企業の方から WHO から結核のレコメンデーションを取るのに7年かかったということでしたが、今回ニプロ社は5年8カ月かかったということでした。長いですが、前進だと思います。ほかにご質問がないようでしたらこちらで質疑応答を終了いたします。

閉会の挨拶

国立国際医療研究センター（NCGM）

国際医療協力局長 日下 英司

本日はお忙しいところ、お集まり頂きましてありがとうございました。

今回は、平成30年度のセミナーということで、カメルーンの公衆衛生省、薬局・医薬品及び検査部局からデリ・バンディ氏、そしてWHOからギルピン氏、そしてニプロから吉田取締役をお招きし、お話を伺いました。前はアフリカのタンザニアでしたが、今回はカメルーンでした。前回とはまた異なる事情について、結核にフォーカスして、ニプロさんからも現場に近い話も聞けまして、非常に良かったと思っております。アフリカ全体としては医薬品についての規制を統合しようという話もありますが、皆さんが仮にアフリカに進出することがあれば、参考になったのではないかと思います。本日は懇親会もありますので、なかなか聞けなかった内容もパネリストの皆さんから聞けるのではと期待しておりますので、積極的なご参加を宜しくお願い致します。

最後になりましたが、本日で参加いただきました皆さまには、改めて感謝申し上げます、私の挨拶とさせていただきます。どうもありがとうございました。

国際医療展開セミナー

**WHO の医療機器に関する認証と
WHO の途上国向け機器要覧掲載促進セミナー**
- 結核対策関連医療機器編 -

2019 年 1 月発行

国立国際医療研究センター
国際医療協力局
東京都新宿区戸山 1-21-1
<http://kyokuhp.ncgm.go.jp/>
tenkaiadvice@it.ncgm.go.jp



National Center for Global Health and Medicine

Bureau of International Health Cooperation

国立国際医療研究センター 国際医療協力局

<http://kyokuhp.ncgm.go.jp/>

