Zoomウェビナー

「途上国の感染症対策に資する診断薬開発を推進するために」

顧みられない熱帯病の診断薬開発ニーズ

長崎大学熱帯医学研究所NTDイノベーションセンター助教
日本顧みられない熱帯病アライアンス副事務局長
吉岡浩太

2020/10/30

JAGNTD
Japan Alliance on Global NTDs

We Connect Japanese NTD Players

JAGntdは、日本の「顧みられない熱帯病（Neglected Tropical Diseases: NTDs）制圧活動への参画を促進するため、国内外のNTDsに関わる団体、企業、個人を結び、相互の情報交換を行うネットワークです。

設立総会
（2018年11月9日）

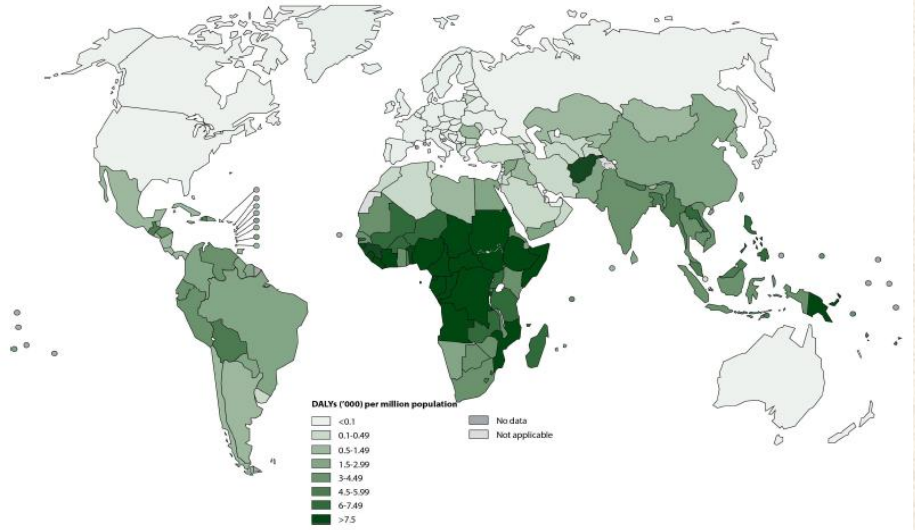
Website https://jagntd.org
会員登録（無料）すると、不定期でニュースレターが届きます。

NTDs分野における日本の貢献を可視化、合理化、拡大する

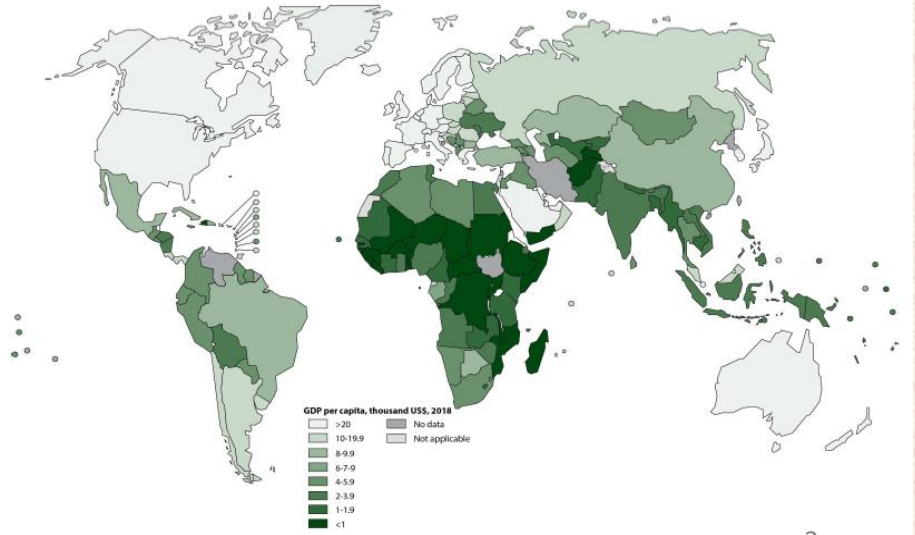
顧みられない熱帯病（NTDs）

1. Dracunculiasis　ギニア虫感染症
2. Yaws (Endemic treponematoses)　風土性トレポネーマ症
3. Lymphatic filariasis　リンパ系フィラリア症
4. Trachoma　トラコーマ
5. Human African Typanosimiasis　アフリカ睡眠病
6. Leprosy (Hansen's disease)　ハンセン病
7. Leishmaniasis　リーシュマニア症
8. Schistosomiasis　住血吸虫症
9. Onchocerciasis　河川盲目症
10. Chagas disease　シャーガス病
11. Rabies　狂犬病
12. Soil-transmitted helminthiases　土壌伝播寄生虫症
13. Buruli ulcer　ブルーリ潰瘍
14. Dengue and Chikungunya　デング熱・チクングニア熱
15. Echinococcosis　包虫症（エキノコックス症）
16. Taeniasis/Cysticercosis　条虫症／のう虫症
17. Foodborne trematodiases　食物媒介吸虫類感染症
18. Snakebite envenoming　毒蛇咬傷
19. Scabies and other ectoparasites　疥癬とその他の外部寄生虫
20. Mycetoma, chromoblastomycosis and other deep mycoses　マイセトーマ（菌腫）など

NTD burden per million inhabitants, DALYs[1],

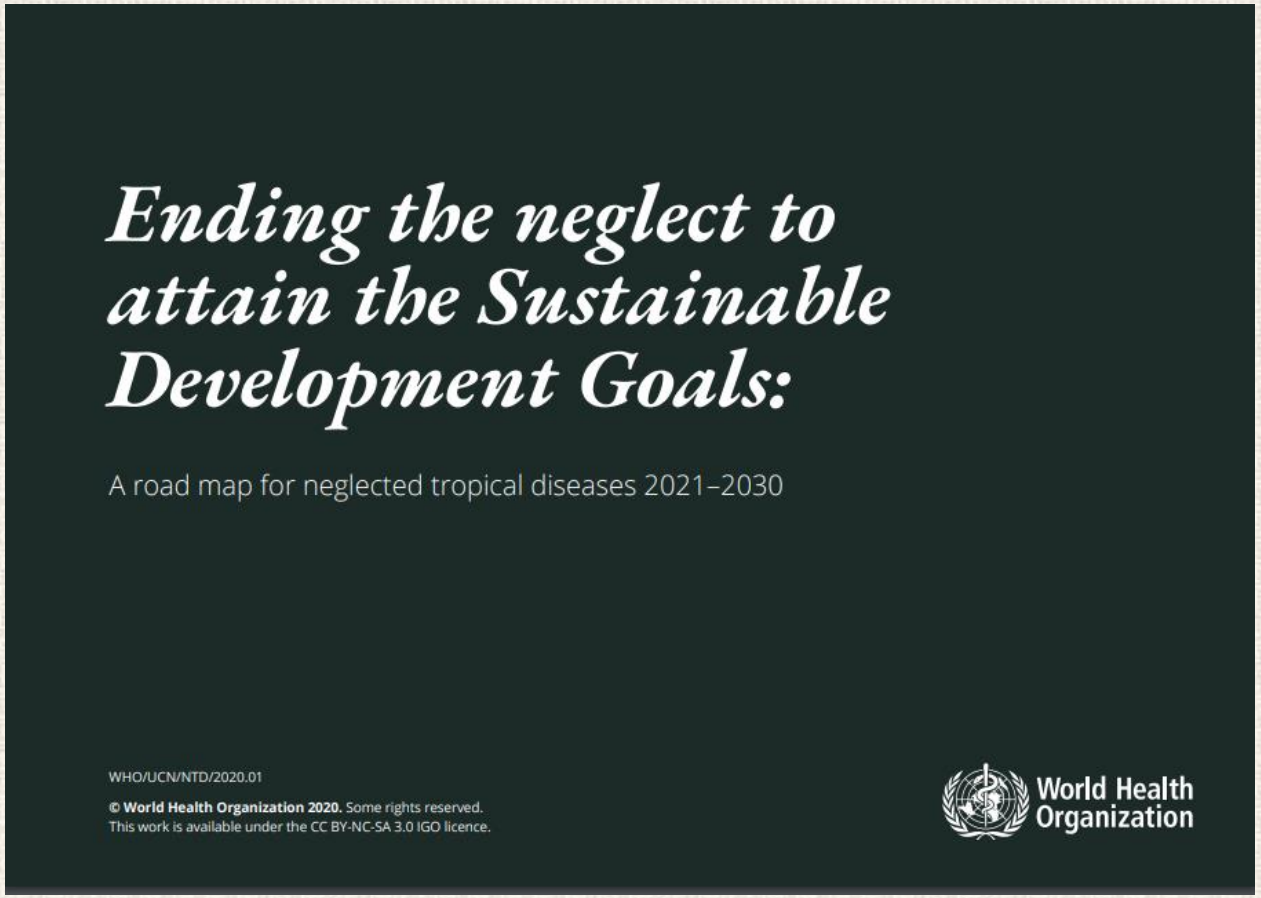


GDP per capita, thousand US$, 2018



WHO Roadmap (2020)

新しいWHOロードマップ（ドラフト）



WHOロードマップは2020年6月の世界保健総会で承認される予定でしたが、COVID-19の影響により、承認プロセスが遅れています。現在、そのドラフトが公開されており、本ウェビナーの情報はこのドラフトに基づいています。
https://www.who.int/neglected_diseases/WHONTD-roadmap-2030/en/

診断（薬）の重要性が増している

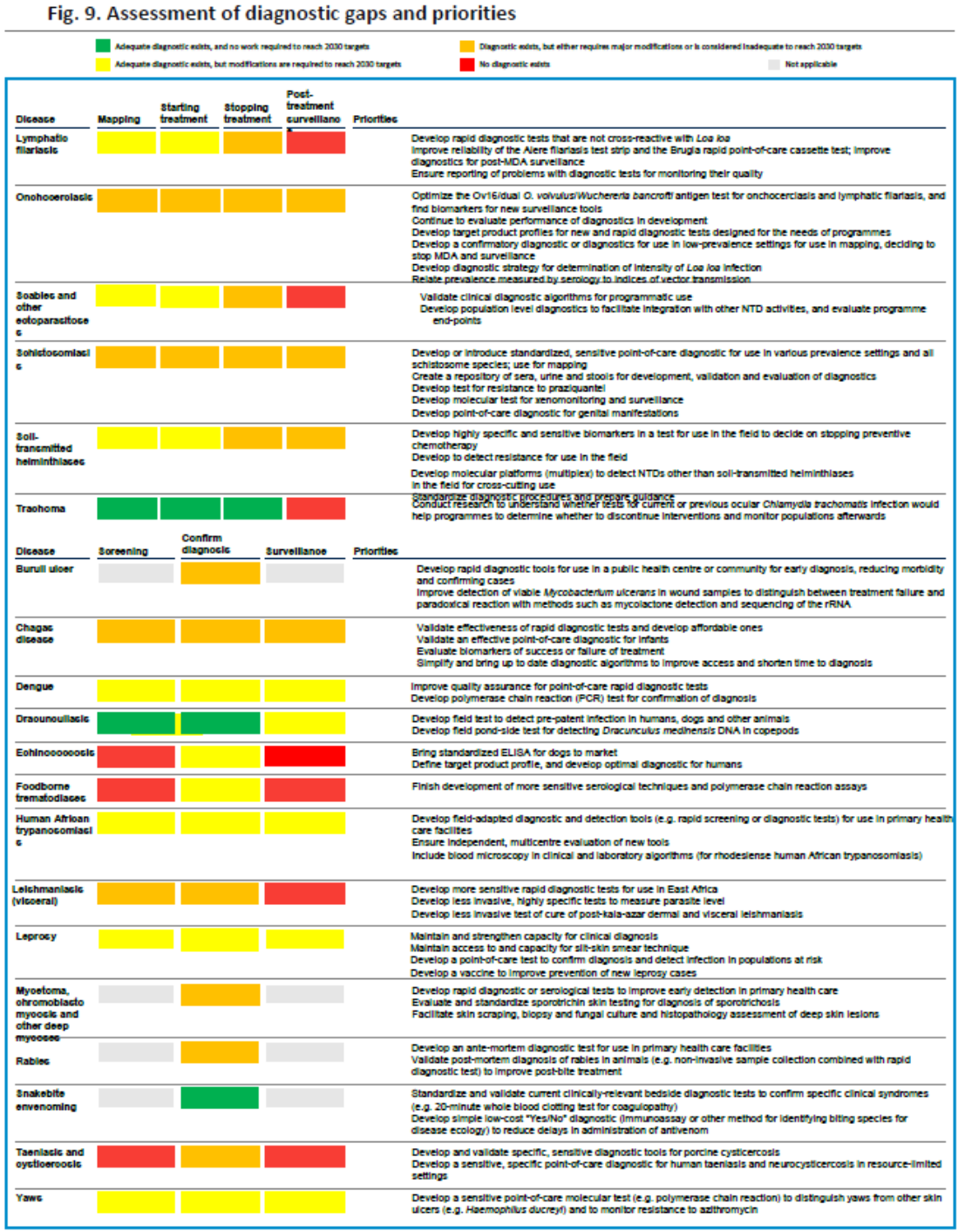
制圧を早める	制圧戦略の策定に必要なデータを集める	例）アフリカ睡眠病対策には、サーベイランスに使える大量処理が可能で費用対効果に優れた検査法が必要。
罹患率を減らす	治療対象となる症例をみつける	例）高感度の迅速診断テストがあれば、東アフリカでの皮膚リーシュマニアの治療を改善できる。
コストを減らす	集団投薬の対象を絞る、あるいは年数を短くする	例）迅速診断キットがあれば、住血吸虫症の集団投薬をより選択的・効率的に行うことができる。

(see WHO Roadmap, Fig 8)

どの疾病で何のための診断薬が求められているか？

WHO Roadmap, Fig 9

- 適切な診断法がある
- 適切な診断法があるが、2030年目標を達成するには修正が必要
- 診断法があるが、大きな修正が必要
- 診断法がない



さまざまな使用目的

MDA/PC（集団投薬）対象の疾患

- マッピング
- 投薬開始
- 投薬終了
- 投薬後サーベイランス

それ以外の疾患

- スクリーニング
- 確定診断
- サーベイランス

MDA対象疾患の診断については Solomon et al. (2012) も参照

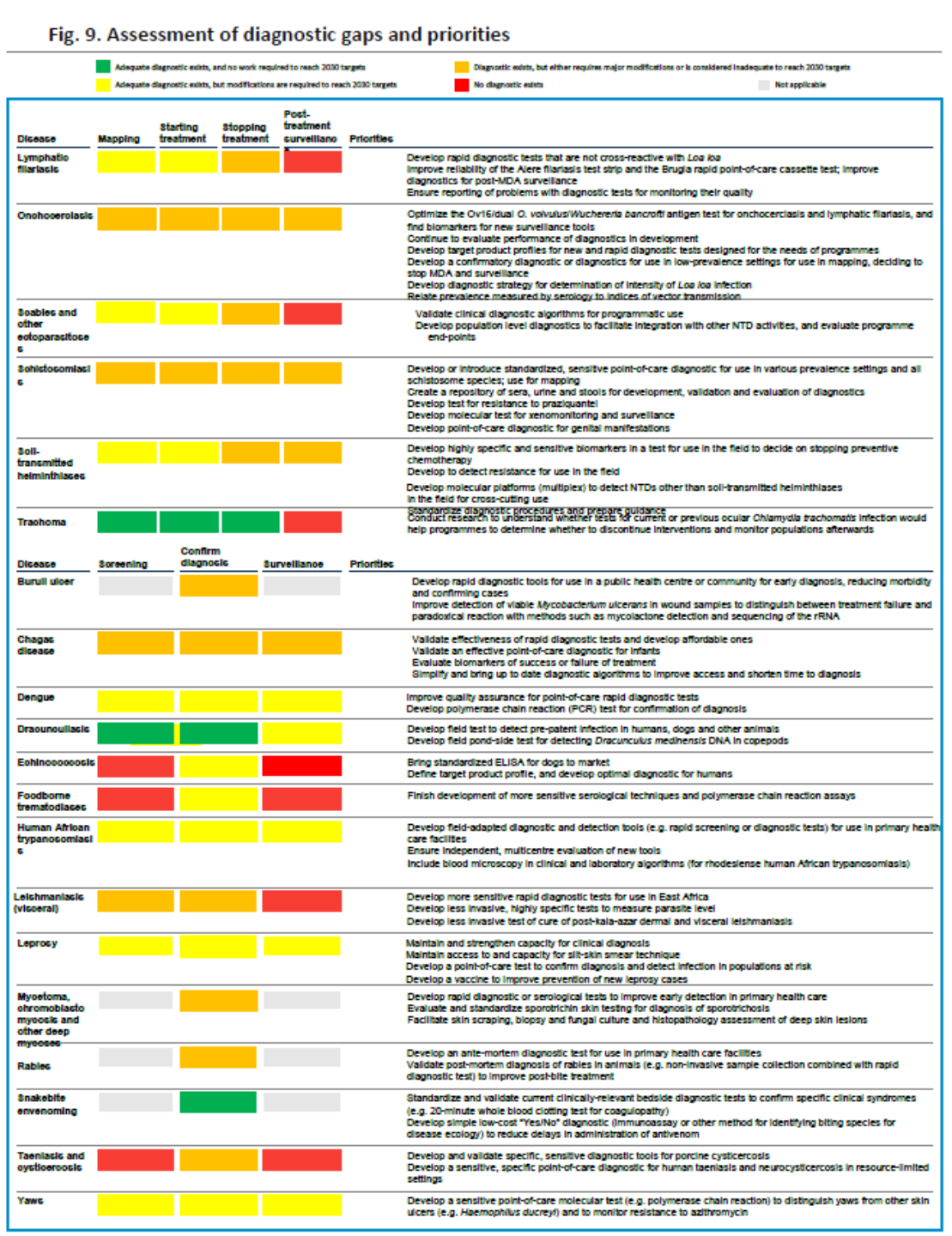


Fig. 9. Assessment of diagnostic gaps and priorities

Adequate diagnostic exists, and no work required to reach 2030 targets
Diagnostic exists, but either requires major modifications or is considered inadequate to reach 2030 targets
Adequate diagnostic exists, but modifications are required to reach 2030 targets
No diagnostic exists
Not applicable

Disease	Mapping	Starting treatment	Stopping treatment	Post-treatment surveillance	Priorities
Lymphatic filariasis					Develop rapid diagnostic tests that are not cross-reactive with *Loa loa* Improve reliability of the Alere filariasis test strip and the Brugia rapid point-of-care cassette test; improve diagnostics for post-MDA surveillance Ensure reporting of problems with diagnostic tests for monitoring their quality
Onchocerciasis					Optimize the Ov16/dual *O. volvulus*/*Wuchereria bancrofti* antigen test for onchocerciasis and lymphatic filariasis, and find biomarkers for new surveillance tools Continue to evaluate performance of diagnostics in development Develop target product profiles for new and rapid diagnostic tests designed for the needs of programmes Develop a confirmatory diagnostic or diagnostics for use in low-prevalence settings for use in mapping, deciding to stop MDA and surveillance Develop diagnostic strategy for determination of intensity of *Loa loa* infection Relate prevalence measured by serology to indices of vector transmission
Soabies and other ectoparasitoses					Validate clinical diagnostic algorithms for programmatic use Develop population level diagnostics to facilitate integration with other NTD activities, and evaluate programme end-points
Schistosomiasis					Develop or introduce standardized, sensitive point-of-care diagnostic for use in various prevalence settings and all schistosome species; use for mapping Create a repository of sera, urine and stools for development, validation and evaluation of diagnostics Develop test for resistance to praziquantel Develop molecular test for xenomonitoring and surveillance Develop point-of-care diagnostic for genital manifestations
Soil-transmitted helminthiases					Develop highly specific and sensitive biomarkers in a test for use in the field to decide on stopping preventive chemotherapy Develop to detect resistance for use in the field Develop molecular platforms (multiplex) to detect NTDs other than soil-transmitted helminthiases in the field for cross-cutting use Standardize diagnostic procedures and prepare guidance
Trachoma					Conduct research to understand whether tests for current or previous ocular *Chlamydia trachomatis* infection would help programmes to determine whether to discontinue interventions and monitor populations afterwards

Disease	Screening	Confirm diagnosis	Surveillance	Priorities
Buruli ulcer				Develop rapid diagnostic tools for use in a public health centre or community for early diagnosis, reducing morbidity and confirming cases Improve detection of viable *Mycobacterium ulcerans* in wound samples to distinguish between treatment failure and paradoxical reaction with methods such as mycolactone detection and sequencing of the rRNA
Chagas disease				Validate effectiveness of rapid diagnostic tests and develop affordable ones Validate an effective point-of-care diagnostic for infants Evaluate biomarkers of success or failure of treatment Simplify and bring up to date diagnostic algorithms to improve access and shorten time to diagnosis
Dengue				Improve quality assurance for point-of-care rapid diagnostic tests Develop polymerase chain reaction (PCR) test for confirmation of diagnosis
Dracunculiasis				Develop field test to detect pre-patent infection in humans, dogs and other animals Develop field pond-side test for detecting *Dracunculus medinensis* DNA in copepods
Echinococcosis				Bring standardized ELISA for dogs to market Define target product profile, and develop optimal diagnostic for humans
Foodborne trematodiases				Finish development of more sensitive serological techniques and polymerase chain reaction assays
Human African trypanosomiasis				Develop field-adapted diagnostic and detection tools (e.g. rapid screening or diagnostic tests) for use in primary health care facilities Ensure independent, multicentre evaluation of new tools Include blood microscopy in clinical and laboratory algorithms (for rhodesiense human African trypanosomiasis)
Leishmaniasis (visceral)				Develop more sensitive rapid diagnostic tests for use in East Africa Develop less invasive, highly specific tests to measure parasite level Develop less invasive test of cure of post-kala-azar dermal and visceral leishmaniasis
Leprosy				Maintain and strengthen capacity for clinical diagnosis Maintain access to and capacity for slit-skin smear technique Develop a point-of-care test to confirm diagnosis and detect infection in populations at risk Develop a vaccine to improve prevention of new leprosy cases
Mycetoma, chromoblasto mycosis and other deep mycoses				Develop rapid diagnostic or serological tests to improve early detection in primary health care Evaluate and standardize sporotrichin skin testing for diagnosis of sporotrichosis Facilitate skin scraping, biopsy and fungal culture and histopathology assessment of deep skin lesions
Rabies				Develop an ante-mortem diagnostic test for use in primary health care facilities Validate post-mortem diagnosis of rabies in animals (e.g. non-invasive sample collection combined with rapid diagnostic test) to improve post-bite treatment
Snakebite envenoming				Standardize and validate current clinically-relevant bedside diagnostic tests to confirm specific clinical syndromes (e.g. 20-minute whole blood clotting test for coagulopathy) Develop simple low-cost "Yes/No" diagnostic (immunoassay or other method for identifying biting species for disease ecology) to reduce delays in administration of antivenom
Taeniasis and cysticercosis				Develop and validate specific, sensitive diagnostic tools for porcine cysticercosis Develop a sensitive, specific point-of-care diagnostic for human taeniasis and neurocysticercosis in resource-limited settings
Yaws				Develop a sensitive point-of-care molecular test (e.g. polymerase chain reaction) to distinguish yaws from other skin ulcers (e.g. *Haemophilus ducreyi*) and to monitor resistance to azithromycin

診断法がないのは

疾患名	使用目的
リンパ系フィラリア症	投薬後サーベイランス
疥癬	投薬後サーベイランス
トラコーマ	投薬後サーベイランス
エキノコックス症	スクリーニング、サーベイランス
食物媒介吸虫類感染症	スクリーニング、サーベイランス
皮膚リーシュマニア症	サーベイランス
条虫症／のう虫症	スクリーニング、サーベイランス

実際にどんなスペックの診断薬が求められているのか？

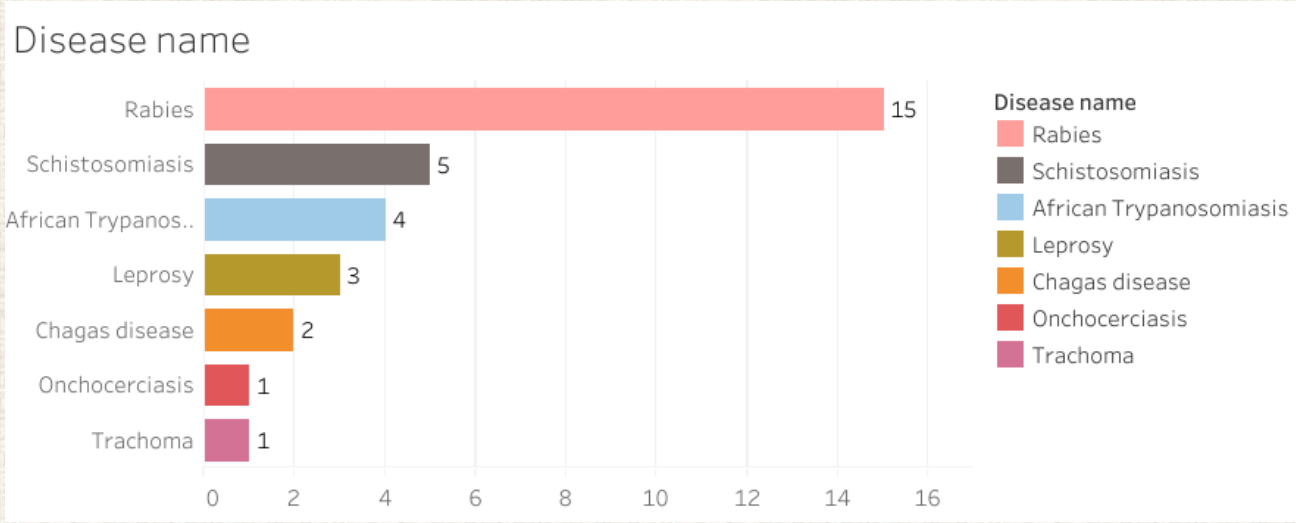
- TPP: Target Product Profile
  - 製品開発に先だって、製品に求められる条件などを記した文書

WHO Product Profile Directory

https://www.who.int/tdr/product-profile-directory

- NTDs診断薬に関しては、WHOによるTPPはまだ1つも公開されていない。
  - WHOでは住血吸虫症／オンコセルカ症の診断薬TPPを作っている。
  - 他の開発パートナー（GHIT Fundなど）が作ったTPPは公開されている。

開発中のNTD診断薬 (2018年)



Source: [WHO Global Observatory on Health R&D, 2018](), [direct link]()

注：WHOデータベースに収録されていない開発案件も多いと考えられる。

こちらのデータベースも参考になります [Foundation for Innovative New Diagnostics]()

Candidate products in the pipeline

by disease, product name, type and phase of development

Disease name	Product type	Product name	
African Trypanosomiasis	Diagnostics	HAT LAMP	Evaluat..
		HAT lateral flow (2nd gen..	Evaluat..
		HAT Rapid Diagnostic Test	Evaluat..
		HAT/Malaria RDT	Evaluat..
Chagas disease	Diagnostics	Chagas Urine Nanoparticl..	Evaluat..
		T. cruzi nucleic acid detect..	Evaluat..
Leprosy	Diagnostics	Leprosy Detect ELISA kit	Evaluat..
		OnSite Leprosy Ab Rapid T..	Evaluat..
		Upconverting phosphor la..	Evaluat..
Onchocerciasis	Diagnostics	Ov16/Wb123 biplex rapid ..	Evaluat..
Rabies	Diagnostics	Direct Rabid Immunohisto..	Develo..
		Direct Rapid Immunohisto..	Develo..
		Dot-blot immunoassay for..	Develo..
		Filter paper blood ELISA	Develo..
		Immunoperoxidase antige..	Develo..
		Indirect Rapid Immunohis..	Develo..
		Loop-Mediated Isotherma..	Develo..
		mAb KGH P 16B8 for the r..	Develo..
		Novel rabies virus (RABV) ..	Develo..
		Nucleic acid sequence-bas..	Develo..
		Rapid immunodiagnostic ..	Develo..
		Rapid rabies enzyme imm..	Develo..
		Rapid sandwich ELISA	Develo..
		RT-PCR methods (reverse ..	Develo..
		Simple enzyme immuno-a..	Develo..
Schistosomias..	Diagnostics	ELISA-mAbCAA	Evaluat..
		FluoIMS-mAbCCA	Evaluat..
		IMS-mAbCCA	Evaluat..
		SmCTF-RDT	Evaluat..
		Upconverting phosphor la..	Evaluat..
Trachoma	Diagnostics	Antibody assay for tracho..	Evaluat..

R&D phase-
Evaluation
Development

まとめ

- NTDs対策を進めるうえで、診断薬開発の重要性が増している。
- どの疾患を対象にするかだけでなく、どの目的で使われるか想定する必要がある。
- 具体的な製品スペックについては、（WHOでは）定まっておらず、議論の行方を注視したい。
- 類似した開発案件の有無や、国際的な規制／承認の枠組みについては不確かな要素が多く、製品ごとに詳しく検討することが求められる。