

## 2021年 改定版ストップ結核ジャパンアクションプラン

2021年8月18日

外務省

厚生労働省

独立行政法人国際協力機構

公益財団法人結核予防会

ストップ結核パートナーシップ日本

ストップ結核ジャパンアクションプランは、「ストップ結核世界計画2006－2015」に対応して2008年に策定された。世界保健機関(WHO)は、2015年以降、2035年を達成目標年とする世界結核終息戦略(WHO End TB Strategy)を2014年5月に採択した。これを受けて、結核の世界的流行を終息させる目標の達成に貢献するとともに、日本の早期低蔓延化を図ること目標とする「改定版ストップ結核ジャパンアクションプラン」を2014年7月に策定した。2018年には、国連総会結核ハイレベル会合が開催され、持続可能な開発目標(SDGs) 3. 3の「2030年までに結核を終息させる」を達成するための政治宣言が確認された。

2020年1月には新型コロナウイルス感染症が国境を越えて急速に拡大し始めた。WHO事務局長は、1月30日に新型コロナウイルス感染症に対して「国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態(PHEIC)」を宣言し、3月にはパンデミック状態にあると判断した。そのなかで世界の結核患者の診断・治療が遅れ、それによる感染の増加、ひいては罹患率や死亡率への悪影響が懸念されている。

これらの情勢を受けて、結核の世界的流行を終息させる目標の達成に最善の貢献を図るとともに、日本の今後の対策の方向を示すことを目的に、現行アクションプランを改定する。2021年改定版アクションプランのタイムラインは2025年末とするが、WHOの戦略の改定等に応じて、必要な場合には見直しを行う。

## 1. ストップ結核ジャパンアクションプランの成立経緯と経過

(1) 結核は、生涯発病の危険性がある慢性感染症である。感染症の広がりには国境が無く、結核の終息に向けた根気強い取組が必要で、そのためには国際的な協力や連携が欠かせない。そこで、日本の官民が連携して国際的な結核対策に取り組んでいくことを表明するとともに、連携強化を呼びかけることを目的に、2008年7月24日、外務省、厚生労働省、独立行政法人国際協力機構(JICA)、公益財団法人結核予防会及び認定特定非営利活動法人ストップ結核パートナーシップ日本は、「ストップ結核ジャパンアクションプラン」を発表した。

(2) 2008年策定アクションプランは、脅威にさらされた一人ひとりの個人を保護するとともに、脅威に対処するために自ら選択・行動できるよう能力強化を図る「人間の安全保障」の考え方にに基づき、世界の年間結核死亡者数の1割を救済することを念頭に、日本の官民が連携し、世界、特にアジア及びアフリカにおける年間結核死亡者数の削減に取り組むことを目標に掲げた。JICAを通じた二国間協力、また、グローバルファンド(世界エイズ・結核・マラリア対策基金)をはじめとする国際機関への支援を通じた各国の結核対策の強化、またこうした支援活動において日本の非政府団体(NGO)の参画を促進することが盛り込まれた他、担い手となる人材の育成や、研究開発を推進するための基盤強化の環境醸成に向けた取組についても明記された。

(3) 2014年改定アクションプランは、WHO世界結核終息戦略が掲げる目標を達成するため、日本の英知と技術力を結集し、「人間の安全保障」に基づいて、官民を挙げて貢献するとした。また、2008年策定アクションプラン同様に、世界の結核死亡者の1割を削減することを念頭に置き、世界、特にアジア及びアフリカにおける結核死亡者数の削減に取り組むことを目標とした。国際支援については、グローバルファンド、WHOを通じた貢献、高蔓延国への技術支援、結核対策を通じたユニバーサル・ヘルス・カバレッジ(UHC)達成への貢献が盛り込まれた。加えて、目標達成には予防、診断、治療といったそれぞれの領域における技術革新が必須で

あることから、革新的技術の早期実現化への貢献、日本の技術のグローバルな展開とリーダーシップ、更に創造的な国際的官民連携の推進に向けた取組についても明記された。国内対策については、世界の結核終息へ向けた目標に貢献する日本として、2020年までに日本を低蔓延(罹患率人口十萬対10以下)国にすることを目標として掲げ、取組が明記された。この目標は、厚生労働省の「結核に関する特定感染症予防指針」の2016年改定に反映されたが、2019年の罹患率は11.5であり、2020年までの目標の達成は厳しい状況にある(新型コロナウイルス感染症蔓延の影響による結核診断・登録への影響を別に考慮する)。その原因の一つとして外国出生者の結核発生が考えられ、これに対する積極的な対策が導入されつつある。

(4) 本アクションプランを共同作成した5者は、それぞれの履行状況をフォローアップする会合を半年毎に開催し、結核関係の予算や事業計画について緊密に情報共有を行ってきた。会合においては、国際機関への拠出金等を含む結核関連予算の確保、JICA及びNGOの活動を通じた二国間協力案件の実施について議論を行った。また、グローバルファンド事業の実施により、各国の結核対策に貢献した。さらに、2014年改定アクションプランの成立以降、新規の抗結核薬や診断法のグローバルな展開等に進展がみられた。(2014年改定ストップ結核ジャパンアクションプラン後の結核対策の進展は、別紙1を参照)

## 2. 世界と日本の結核の現状

### (1) 世界の結核の現状

世界的な取組により、2000年から2019年の間に、6,300万人の命が救われ、結核による死亡は38%減少した。2015年から2020年までの死亡率は14%減少したがWHO世界結核終息戦略で示された「同期間での35%減少」という目標の達成には及んでいない。2019年には、1000万人が新たに結核を発病し、HIV感染者を含む141万人が死亡している。発病患者の約30%は未把握のままであり、毎年約300万人の結核患者が適切な診断や治療に至っていないと推定されている。推定患者数のうちの12%(120万人)は小児である。最も有効な第一選択薬であるリファンピシンに対する耐性(RR-TB)の患者は46.5万人であり、そのうち78%が多剤耐性結核(MDR-TB)である。薬剤耐性結核は推定発症患者の38%にしか適切な診断と治療がなされていない。HIVとの重複感染といった従来の課題に加え、薬剤耐性結核への対策、小児結核への対策、人口の高齢化の進行に伴う結核の再燃再発や糖尿病など非感染性疾患との合併も課題となっている。

### (2) 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)による結核対策への影響

新型コロナウイルス感染症に代表される感染症パンデミックへの緊急対応や備えの重要性が、安全保障の面からも地球規模課題として国際的に認知された。新型コロナウイルス感染症対応のための様々な緊急措置等により結核対策にも影響が出ており、2020年6月時点で結核対策・計画の78%で業務に対して何らかの影響が出ているとの調査結果もある。また、結核患者発見の遅れにより、2025年までに600万人の結核患者、140万人の結核死が過剰に発生し、死亡率は5年前の状況へ戻るとしたモデル研究がある。また、予想される結核患者の増加には、国内総生産(GDP)の落ち込みや栄養問題も寄与するとの調査結果もある。WHOでは、結核対策の維持と強化は重要であるとし、結核と新型コロナウイルス感染症対応の相乗効果を高めることがUHC達成に必要であるとしている。新型コロナウイルス感染症のような問題への対応と同時に、それと共存していくシステム構築が必要であり、結核患者の遠隔ケアとサポートを最大化するデジタル技術の利用拡大が推奨されている。

### (3) 日本の結核の現状

2019年には、年間約15,000人が結核を発病し、約2,000人が亡くなるわが国最大級の感染症である。結核罹患率(人口十萬対11.5)は減少傾向にあるが、日本は未だ中蔓延国である。患者の発生は、高齢者(新規登録結核患者の60%が70歳以上)をはじめ、社会経済的弱者及び様々な基礎疾患など医学的

リスクを持った人々に集中している。地理的には一般的に西日本で罹患率が高いが、大都市はその周辺地域よりも高い傾向にあり、都市の社会経済的リスクを反映している。また、近年、外国出生の患者が増加傾向にある。特に若年層では20代結核患者の70%が外国生まれとなっており、高蔓延国の出生者が、来日後に診断される症例が増加している。この問題に対して準備が整った対象国からの中長期在留の入国予定者に入国前結核スクリーニングを実施する予定である。また、入国後に結核を発症した際の速やかな診断、治療完遂に向けた必要なケアを提供する観点から、入国後のフォローアップ体制の強化を含めた保健所と関係団体の連携が望まれている。

総じて受診の遅れ(症状発現から受診まで2か月以上が20%)や診断の遅れ(受診から診断まで1か月以上遅れ22%)によって、発見が遅れ(症状発現から診断まで3か月以上が22%)、病状が悪化、治療が困難化、長期化するケースが増加している。また、糖尿病や生活習慣病などによる重症化の例も増加している。また、2020年1月～6月を前年同時期と比較すると、医療機関(−10%)定期健診(−27%)、接触者検診(−37%)による発見が減少しており、新型コロナウイルス感染症による影響も一因と考えられる。(世界と日本の結核の現状の詳細については、別紙2を参照)

### 3. WHO世界結核終息戦略と国連総会結核ハイレベル会合誓約等の概要

#### (1) WHO世界結核終息戦略の概要

2014年5月、WHOの世界保健総会が採択した世界結核終息戦略の概要は次のとおりである。

##### <ビジョンと目標>

結核のない世界を実現するとのビジョンの下、結核の世界的流行を終息させるため以下の目標を設定した。

2025年までの中間目標	結核による死亡の75%減少(2015年比較) 結核罹患率の50%減少(2015年比較、10万人当たり55症例未満)
2035年目標	結核による死亡の95%減少(2015年比較) 結核罹患率の90%減少(2015年比較、10万人当たり10症例未満)

##### <三本柱と要素>

WHOは、次の3本柱に基づき、対策を推進することとしている。

- ① 統合された患者中心のケアと予防
  - ・ 薬剤感受性試験を含む早期診断及び接触者・ハイリスク者の体系的スクリーニング
  - ・ 薬剤耐性結核を含む全ての患者の治療と患者支援
  - ・ HIV対策と結核対策の連携並びに結核合併症の管理
  - ・ ハイリスク者の予防的治療とワクチン
- ② 骨太の政策と、支援システム
  - ・ 結核のケアと予防に対する十分な資源を伴う政治的コミットメント
  - ・ 地域、市民社会団体、公的または民間のケア提供者の巻き込み
  - ・ ユニバーサル・ヘルス・カバレッジ(全ての人々が基礎的な保健医療サービスを必要な時に負担可能な費用で享受できること)政策、症例届出の法的枠組み、人口動態登録、品質が確保された医薬品の適正利用及び感染コントロール
  - ・ 社会的保護、貧困軽減、他の結核に関する決定要因への取り組み
- ③ 研究とイノベーションの推進
  - ・ 新しいツール、介入、戦略の発見・開発及び早期適用
  - ・ 実施や効果を最適化する研究とイノベーションの推進

## (2) WHO結核閣僚級会議の概要

2017年11月、モスクワで第1回WHO結核世界閣僚級会議が開かれ、世界、地域、国レベルで結核終息に向けて、多分野にわたる対応を加速させることが決議された。WHO結核閣僚級会議モスクワ宣言の概要は以下の通りである。

- ・ 持続可能な開発目標(SDGs)の指針における結核対策の進展
- ・ 充分で持続可能な財源の確保
- ・ 科学、研究と革新の追求
- ・ 多分野にわたる説明責任の枠組み<sup>(\*)</sup>の開発

<sup>(\*)</sup>2019年にWHOより発表された。

## (3) 2018年 国連総会結核ハイレベル会合政治宣言の概要

2018年9月、国連は結核に関する初めてのハイレベル会合を開催し、結核蔓延状況と終息のための議論を深め、持続可能な開発目標(SDGs)3.3の「2030年までに結核の流行を終息させる」を達成するための政治宣言が確認された。政治宣言交渉プロセスにおいて、日本政府国連代表部大使は、アンティグア・バーブーダ国大使とともに共同ファシリテーターを務めた。政治宣言では、国・地域レベルにおける対策活動、投資、イノベーションの推進においてリーダーシップをとることが表明され、薬剤耐性結核を含む結核は、HIV患者の主要な死因の一つとなっており、かつ貧困、性差別、脆弱性、偏見差別にさらされている人々は、特に影響を受けやすく、UHCの達成に向けた取組も含め包括的な対応が求められることが認識された。また、政治宣言には、①結核対策の強化、②対策資金の確保、③研究開発の強化及び④進捗確認の強化の仕組みが盛り込まれた。主な具体的な目標は以下の通りである。

- ・ 2018年から2022年までに結核患者4000万人を治療するための診断と治療を提供する。
- ・ 2022年までに結核対策費を少なくとも年間130億ドル増加し、新薬などの結核研究開発費に年間20億ドルを投資することを目指す。
- ・ 高蔓延国を中心に、結核を発病するリスクが高い人々の少なくとも3000万人が予防的治療を受けられるようにする。
- ・ 小児結核対策の推進と小児を対象にした結核対策の政策作成を進める。
- ・ 国連事務総長は進捗報告を2020年に提出し、2023年ハイレベル会合において包括的なレビューを行う。

## 4. 世界目標を達成するための日本の貢献

持続可能な開発目標(SDGs)、WHO世界終息戦略及び国連総会結核ハイレベル会合での宣言が掲げる「2030年までに結核を終息させる」という目標を達成するため、日本の英知と技術力を結集し、「人間の安全保障」と「誰一人取り残さない」というSDGsの概念に基づいて、官民を挙げてオールジャパンで貢献する。

### (1) 目標

SDGs(3.3)が掲げる「2030年までに結核を終息させる」を達成することを念頭に置き、世界、特にアジア及びアフリカにおける結核の早期発見、治療(潜在性結核含む)及び予防に貢献する。

### (2) グローバルファンド、WHO等の結核関連国際機関、民間団体を通じた貢献及び二国間協力等による高蔓延国への結核対策の支援

日本は、グローバルファンド、WHO及び二国間援助等を通じて、高蔓延国における、特に脆弱な人々に対する結核対策について、引き続き主要ドナーとして貢献する。

JICAは、政府の国別援助方針等を踏まえつつ、高蔓延国の結核対策に対する資金・技術協力、研修事業等を継続する。

結核予防会は、政府による二国間協力の実施にあたり、事業受託、専門家派遣及び研修員受け入れを含むJICAの結核対策協力事業に対して必要な協力を行う。また、結核研究所はWHOが進める対策への協力、国際結核肺疾患予防連合（The Union）との協力、国際研修修了者や国際的なネットワークを活用した対策支援や共同研究を推進する。

ストップ結核パートナーシップ日本は、ストップ結核パートナーシップ（ジュネーブ及び各国）や世界結核議連（Global TB Caucus）と連携しつつ、日本での調整・推進役となる。

### （3）結核対策を通じたUHCの強化・達成への貢献

結核対策とUHCの連携は、新型コロナウイルス感染症等や他の感染症、母子保健・非感染性疾患等への対策も強化する。政府、JICA及び結核予防会は、各国の実情を十分に踏まえ、途上国におけるUHC推進に向けて、結核対策とUHC推進が相乗効果を生むように配慮した対策のさらなる拡大に努める。特にアジアにおいては、患者への医療費・経済支援の仕組み（公的保険制度や医療費の公費負担など）、医療施設・機器などのインフラ整備及びその後のメンテナンス、また検査室・検査ネットワーク・医療情報システムの整備など日本の経験を踏まえた結核対策の導入・普及を目指す。

### （4）革新的な技術のブレイクスルーと普及に貢献

世界目標を達成するには結核の予防、診断、治療といったそれぞれの領域において、革新的な技術のブレイクスルーと、必要とする全ての人々への普及が必要である。日本の優れた技術によって貢献するためには、開発された技術の臨床治験を迅速・的確に実施する体制整備、医薬品の治験センターの整備が課題であり、そのためには国内はもとより海外を含む拠点の整備と活用が必要である。

厚生労働省は、研究開発推進のため、厚生科学審議会予防接種分科会研究開発及び生産・流通部会、新興・再興感染症制御プロジェクト等において、新規結核ワクチン、新抗結核薬、新診断技術等の研究開発について検討する。また、内閣官房健康医療戦略推進本部が定める医療分野研究開発推進計画に結核研究に関する事項が取り入れられた際には、日本医療研究開発機構等を通じ、必要な予算の確保等に努める。産業革新機構や公益社団法人グローバルヘルス技術振興基金（GHITファンド）との連携も視野に、結核の研究開発を推進する。基礎研究を含む、現場への応用研究、民間技術の適用調査も必要に応じて検討をする。特に、次の研究開発の課題については、早期の実用化を目標に開発を推進する。

- 新規結核ワクチン
- 副作用が少なく、抗菌作用が強く、服薬期間を短縮する革新的な新抗結核薬及び治療レジメン（特に薬剤耐性結核）
- 診療現場で迅速正確に診断できる革新的診断技術やそのための新規バイオマーカー
- 潜在性結核感染症に関する研究：より正確な感染の診断や発病リスクの予測が可能なバイオマーカーや副作用が少なく短期の治療法
- 薬剤感受性の早期判定が可能な革新的診断技術（全ゲノム解析による薬剤感受性検査法の開発と積極的な活用を含む）
- デジタル技術の活用：患者データ収集・管理，臨床データの転送，患者教育，臨床診断支援（CAD等），患者服薬支援・管理

ストップ結核パートナーシップ日本は、これらの技術の早期実用化に向け環境整備に努める。

日本の革新的な技術を導入し、普及させるための国際的な取組みについては、ユニットエイド（UNITAID）等を通じて促進する。特に、新抗結核薬、新診断法やコンピュータ支援X線診断技術（CAD）等については、官民が一体となり国際展開できるよう政府は積極的に支援し、途上国での導入・普及の可能性を探る。また、結核診断、治療の精度管理などの日本の結核対策の経験を途上国へ活かすために、結核診査協議会などの経験を紹介する。これらの活動のために、特にアジアでのネットワーク構築が必要である。その国に適した制度構築が

必要であることから、技術移転や実践方法に関連したオペレーショナルリサーチ(実践研究)の技法をJICA・結核研究所による国際研修の中に取り入れてきたが、その継続を検討する。また、グローバルファンドの各受益国での活動に対して、専門家派遣などにより日本の技術を活用した支援をする独立した仕組みが必要である。

また、新型コロナウイルスや将来の感染症パンデミックの対策と共存していく結核対策システムの構築の必要性を踏まえ、有用な革新的技術の開発と導入・普及をめざして日本発の技術やノウハウが活かされるよう努力する。

#### (5) GHITファンドなどの創造的国際的官民連携の推進

GHITファンドは、ユニットエイドと結核等に関するイノベーションと専門性の相互理解促進及び患者へのアクセス推進を目的とした協力枠組みの締結に合意した。今後ともこのような国際的官民連携の推進を図り、日本の技術の実用化に努める。外務省、厚生労働省、結核予防会及びストップ結核パートナーシップ日本は、GHITファンドが早期に具体的な成果を挙げるよう、必要な支援と協力を行う。

#### (6) 結核にかかわるNGO・市民社会の役割

NGO・市民社会は、国内外の患者・結核経験者やその支援者と連携、交流を持ち、結核の世界目標達成に向けて、様々な面で互いに協力をする。結核予防会、ストップ結核パートナーシップ日本、AMDA、SHARE、日本リザルツ等のNGOは、日本政府・相手国政府と協力して積極的な普及広報活動を展開するとともに、自ら事業推進の主体となって途上国の結核の終息に努める。日本政府はこのようなNGOへの支援・連携を後押しし、活動に協力する。

### 5. 日本国内対策

欧州(EURO TB)など、世界における結核対策の中長期的な基本戦略は、2025年までは既存方策の効果的適用とUHCのような社会的環境の整備による罹患率の減少を目指し、その後、2035年に向けては、新しい対策技術の開発と適用により罹患率の加速度的低下を果たすというものになっている。こういった世界戦略に呼応し、結核終息をめざす日本の対策の目標と里程標については、まず、中長期的な目標として、近年の日本の罹患率の低下速度(年7%)を年7.5%へ引き上げ、2025年までに罹患率を人口十萬対7とすることを目指す。これには、外国出生者や高齢者の結核対策に一層取り組む等、これまでの対策を着実に進めていくことが重要となる。その後2035年までの長期的な目標については、1980年までの日本の結核罹患率の低下速度が年12%であったことを踏まえると、新たな対策技術の開発及び適用を前提とした上で、年12%の低下速度、最終的に罹患率を人口十萬対2とすることを目指す。なお、そうした新規の技術開発や諸外国の状況等について、適宜適切に情報を収集、確認した上で、必要な対策や目標の見直しを行うこととする。目標達成に向けて、厚生労働省は、外国出生者結核の増加に対応して、入国前結核スクリーニングの導入等、国内対策を強化する。入国後に結核を発病した際の速やかな診断、治療完遂に向けた必要なケアを提供する観点から、入国後のフォローアップ体制の強化を含めた保健所と関係団体との連携などの徹底した対策を実施するために必要な予算と人員の確保に努める。

2019年以降の新型コロナウイルス感染症のパンデミックは世界の結核の対策・疫学像に深刻な影響を及ぼす懸念があり、ここからの早期の脱却とより強靱な対策の確立のために、他の臨床・公衆衛生分野との連携も含めて、国内・国際を問わず、最善の努力をする。

また、結核予防会・結核研究所、結核予防婦人会、その他結核に関係する団体は、総力を挙げて、日本の低蔓延化を推進する。結核研究所はその司令塔の役割を果たす。また、結核研究所は、国、自治体、保健所等が徹底した対策を推進できるよう技術的に指導、支援する。ストップ結核パートナーシップ日本は、各関連団体・機関の活動を普及啓発の面で支援する。

国内対策として重点的に取り組むべき対策は、次のとおりである。

- ① 外国出生者、高齢者、ハイリスクグループに対する結核対策の強化
- ② 潜在性結核感染症患者に発病を予防する治療を積極的に推進
- ③ 新型コロナウイルス感染症の流行によって損なわれた医療提供体制の早急の再構築
- ④ 新しい技術・対策の開発研究
- ⑤ 人材の養成と技術支援の強化

## 6. 新型コロナウイルス感染症の世界的流行の結核対策に対する影響への対応

新型コロナウイルス感染拡大による結核対策への影響を最小限にとどめるとともに、その影響からの早期の回復を図ることが重要である。具体的には以下のような方策が考えられる。

国内的な方策：

- ① 特に新型コロナウイルス感染症流行のために中止されたり、不十分になった地域、職域、学校等での定期健診の徹底。
- ② 医療機関、医療従事者に対する啓発の強化による有症状受診者への確実な結核診断の実施。

国際的な方策：

- ① 対象国・地域における新型コロナウイルス感染症による結核対策への影響とその程度に留意しながら、グローバルファンド等を通じて、WHO世界結核終息戦略に基づく対策の強化、特にWHOの対策強化ガイドライン(WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis, Module 1～4: Treatment – Drug-Resistant Tuberculosis Treatment)を念頭においた、スクリーニング、診断、化学予防、治療と患者支援を展開。
- ② 上記のためのプロジェクトを通じた人材育成や要員の研修の実施。

## 7. 本アクションプランの推進

### (1) フォローアップ会合

本アクションプランの実施にかかるフォローアップのため、外務省、厚生労働省、JICA、結核予防会及びストップ結核パートナーシップ日本は、随時意見交換を行う。

### (2) 推進組織

ストップ結核パートナーシップ日本は、本アクションプランの目標達成に向け、進捗状況をフォローする。5者は、予算を含めて必要な検討を行い、一丸となって本アクションプランを推進する。

## 【別紙1】2014年改定ストップ結核ジャパンアクションプラン後の結核対策の進展

### ＜世界の結核終息に向けた国際機関を通じた日本の貢献と予算＞

#### グローバルファンド(世界エイズ・結核・マラリア対策基金)

第5次増資会合では、2015年に東京で増資準備会合を開催し8億ドル拠出表明し、G7議長国として2016年の増資会合に向けた国際議論を牽引する役割を果たした。2019年第6次増資会合では、6月のG20開催直前に、過去3回の誓約と比較し5%増額で8.4億ドル拠出表明した。これはG20国の中では最も早いタイミングでの拠出表明で、増資の成功に向けて弾みをつけた。グローバルファンドが結核対策を援助する国では、2018年には、530万人が結核治療を受け、11万4000人が薬剤耐性結核の治療を受けた。2018年までのグローバルファンドによる結核対策の支援総額は、世界の結核対策支援額のうち69%を占める。2019年末時点でグローバルファンドに邦人職員は11人勤務をしている。

#### 世界保健機関(WHO)

2016年から結核対策機能強化促進事業に拠出。アジア地域を中心に結核対策を強化するため、日本の技術や知見等を提供し、各地域が抱える課題に対応した診断から治療までの包括的な対策の強化に貢献している。2014年から2018年のWHO任意拠出金執行額は1,684百万円。そのうち77百万円が結核対策機能強化促進事業。

#### 国連開発計画(UNDP)

2013年から「結核、マラリア、NTDsのための医療薬やワクチン等の研究開発支援プロジェクト」としてGHITファンドの研究開発活動を資金提供の面から支援している。また、熱帯医学特別研究訓練プログラム(TDR)とイノベーションによる国際保健を推進する非営利団体「PATH」と協働で、「新規医療技術のアクセスと提供に関するパートナーシップ・プロジェクト(ADP)」を実施している。2018年度までに日本政府からこれらのプロジェクトに対し、16,360百万円を拠出している。

#### ユニットエイド(Unitaid)

ユニットエイドは、GHITファンドと結核等に関するイノベーションと専門性の相互理解促進及び患者へのアクセス推進を目的とした協力枠組みの締結に合意した。日本企業による治療薬の技術を活用して薬剤耐性結核に対する新たな結核治療法を確立するための事業として、2018年度補正予算により、Unitaidに対する拠出を決定した。2018年度 執行額 112 百万円

#### 世界抗結核薬基金(GDF)

2018年度よりGDF内にある小児薬剤耐性結核イニシアチブに日本政府は拠出を決定した。2016年にデラマニド(大塚製薬)、2019年にLAMP法(栄研化学)がそれぞれGDFによる調達に含まれることになった。GDFの親組織であるストップ結核パートナーシップ(ジュネーブ)に対して、日本からは2019年よりフランスと分け合う形で厚生労働省より理事が就任。また民間からは、テクニカルアドバイザー1名が事務局へ派遣された。2018年度 執行額 381百万円。

### ＜結核対策への技術支援、結核対策を通じたUHC達成への貢献＞

日本政府は主にJICAを通じ、アジア及びアフリカ地域を中心とした結核高蔓延国において、結核対策のための二国間の技術協力及び無償資金協力を実施し、各国の結核対策強化に貢献してきた。

本邦での研修(国際研修)としては、結核対策行政官を対象とする結核対策プログラム強化の研修、検査技師や検査担当医師を対象とする薬剤耐性結核対策を含めた結核検査の研修を結核予防会結核研究所にて実施し、参加各国の結核対策強化に取り組む人材育成を図ってきた。ケニアでは、個別専門家を派遣し(2011～2017年)、結核検査センターの外部精度管理及び蛍光塗抹検査の全国展開を含む結核菌検査全般の技術能力強化およびその検査精度向上に貢献した。ミャンマー(2005～2015年)においては、抗結核薬の供与や、都市の結核問題に取り組むとともに、全国有病率調査を技術的に支援。政策・戦略立案やモニタリングの技術的支援が感染症対策アドバイザー(2015年～)により引き続き行われている。さらに、カンボジアでは、同国の結核対策の基礎を築きあげた3期13年間にわたる技術協力及び無償資金協力に続き、フォローアップ協力(2014～2016年)を実施した。アフガニスタンでは結核を中心とする感染症病院の建設並びに検査機器及び多



剤耐性結核の治療に必要な抗結核薬の調達のための無償資金協力、国家結核対策プログラムの技術協力(2009～2019年)による支援を行った。フィリピンでは、技術協力プロジェクト実施後にフォローアップ協力(2014年)を行ったのに加え、結核対策全般を強化するために個別専門家(2018～2019年)を派遣した。エジプトでは、近隣の中東諸国を参加者として国家結核プログラムの戦略性向上のための研修を実施(2008～2019年)。JICAと日本医療研究開発機構(AMED)による地球規模課題対応国際科学技術協力(SATREPS)を通じ、国際共同研究としてタイにおける結核対策のためのヒトと病原菌のゲノム情報の研究(東京大学、2015～2019年)も行われた。さらに、民間技術の海外への普及促進を支援するために、「開発途上国の社会・経済開発のための民間技術普及促進事業」により、インドネシアにおける服薬遵守支援システム普及促進(大塚製薬株式会社、2015～2018年)、インドネシアにおける結核診断キットの普及促進(ニプロ株式会社、2017～2020年)、フィリピンにおける結核診断アルゴリズム普及促進(栄研化学株式会社、2016～2019年)に取り組んだ。

### <革新的技術の早期実現化への貢献>

#### 新規の抗結核薬、診断法、ワクチン開発における進展

治療薬では、大塚製薬株式会社が開発した抗結核薬の「デラマニド」が、2014年に欧米及び日本で多剤耐性結核の治療薬として販売が開始され、国内外の多剤耐性結核患者を治療成功に導いている。加えて大塚製薬では「デラマニド」に続く、結核治療薬の研究を進めている。その「OPC-167832」は大塚製薬が独自に創製した新規化合物で、2020年現在、南アフリカで薬剤の効果を確認する最初の治験が進行している。また「デラマニド」との組み合わせを土台とした新規結核治療レジメン(全ての結核患者に使用できるPan-TB regimen)の開発を促進している。

栄研化学株式会社は、従来の塗抹染色顕微鏡検査より簡易で高感度な結核診断法「TB-LAMP法」を開発し、2016年WHOの認証を得た。

富士フィルム株式会社は、GHITファンドの助成を受け結核/HIV共感染者の尿中のLAM抗原を高感度に検出する迅速診断テスト「SILVAMP TB-LAM<sup>®</sup>」を開発し、商品化を目指している。さらに、人工知能AIを活用した胸部X線診断コンピュータ支援装置(CAD)を富士フィルムが開発し、国内外の承認をまっている。またNTTデータ株式会社はインドの企業の開発した同様のシステムの普及に努めている。

#### 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)

2016年～2018年 執行額 110,000百万円、そのうち結核は、約500百万円

国立感染症研究所、結核研究所の共同研究で結核菌ゲノムデータベース「GreAT」を構築、現在5,000株を超えるデータ(中国、韓国、台湾、モンゴル、フィリピン、ベトナム)が蓄積されている。

#### 公益財団法人グローバルヘルス技術振興基金 (GHITファンド)

2013年(設立)からの累積投資額 209億円。結核は、約25億円(12.0%) 26案件。その中には結核予防会結核研究所、The Global Alliance for TB Drug Development、塩野義製薬株式会社の「新規抗結核薬のリード化合物探索研究」も含まれる。また、2018年、富士フィルム株式会社とFINDが行う結核の高感度・迅速診断キット開発(SILVAMP TB-LAM<sup>®</sup>)に対して約4億2000万円を投資した。

### <日本の技術のグローバルな展開とリーダーシップ>

「デラマニド」については、2014年の欧州及び日本での販売開始に加え、2016年からはGDFからの提供も開始し、2019年末までに100か国以上で約2万症例分の薬剤が供給されている。

「TB-LAMP法」は、2018年よりGDFからの提供が開始された。更に、栄研は2020年3月にはGDFへの価格を従来より30%下げること、「TB-LAMP法」の普及促進を図っている。現在、ケニア国において、国策としてTB-LAMPを普及できるよう、ケニア保健省と協議を実施している。

富士フィルムが開発中の尿中LAM検出キット(SILVAMP TB-LAM<sup>®</sup>)は、喀痰検査が陽性にならない傾向があるHIV合併結核の診断に有用とされており、今後、さらに小児結核の診断への活用も期待される。この開発にあたってFINDとGHITファンドから資金提供が大きな役割を果たした。また、ストップ結核パートナーシップ(ジュネーブ)の下に展開されているTB Reach プロジェクトにおいて、バングラデシュ、ザンビア、ベトナム、カメルーンの小児患者発見のためのツールとして使用計画中である。

富士フィルムが韓国のLUNIT社と共同開発中の胸部X線診断コンピュータ支援装置(CAD)は世界で多くの企業・団体が開発中のCADの中でも優れた診断機能をもっている。この開発・治験・世界展開にあたって、結核

予防会は厳密なCOI管理のもとに、内外の関係機関や団体への紹介を通して支援に努めてきた。カンボジアのTB Reach プロジェクトにおいても患者発見のためのスクリーニングツールとして計画中である。また、パキスタン、ベトナム、インド、ザンビアなど、富士フィルムの携帯型X線技術の使用を希望するTB Reach プロジェクトがいくつかある。

## <結核にかかわるNGOの役割>

### 途上国のコミュニティにおけるNGO等による事業展開

ザンビアでは、結核予防会がJICA草の根技術協力事業の「住民参加による結核診断・治療支援モデル拡大プロジェクト」として、ヘルスセンターにおける結核診断能力強化及びコミュニティボランティアによる地域での結核対策強化に貢献した(2012年～2015年)。その後、日本NGO連携無償資金協力の支援を受けて、「ザンビア国チョンゲ郡におけるコミュニティ参加による包括的な結核及びHIV対策強化プロジェクト」(2015～2018年)、「ザンビア国ルサカ郡における結核の包括的予防・管理能力強化プロジェクト」(2019～現在)として事業が継続されている。フィリピンでは、JICA草の根技術協力事業の「マニラ首都圏都市貧困地区における結核感染・発病予防モデルプロジェクト」として、マニラ首都圏都市貧困地区において結核対策を推進した(2011年～2014年)。日本NGO連携無償資金協力にて、カンボジアでは、「プレイヴェン州ピアレン医療圏結核診断体制強化プロジェクト」(2014～2016年)、ミャンマーでは、「ヤンゴンにおける都市の結核対策強化プロジェクト」(2017～現在)が実施されている。

日本リザルツは、日本NGO連携無償資金協力事業「ナイロビ市のスラム居住区におけるコミュニティ主導の結核予防・啓発活動の拡大支援事業」(2016年～現在)を実施し、ケニアにおける結核対策強化に貢献している。2019年1月から開始された最終年度の事業では、栄養不良や公衆衛生の不備などが結核を含めた感染症のまん延につながっていることを踏まえて、食事指導や身体測定、定期清掃活動、トイレの整備、手洗い指導など、より包括的な取り組みをしている。ケニアではGene Xpertのみの導入を推奨すると国家結核戦略に記載されていたが、日本リザルツの働きかけにより、2019年に改訂されたケニアの「国家結核戦略」には、Gene Xpertだけでなく、「全てのWHO推奨製品の導入を推進する」という文言が入り、日本製品の参入を容易にすることとなった。

### 結核関連国際機関、民間団体へのNGOの貢献

WHOのSTAG for TB(結核戦略・技術諮問グループ)には、年一回WHO本部で開催される同グループ会議に、結核研究所長が委員に招へい、また、WHO西太平洋地域事務局(WPRO)のTAGメンバーとして、Reginal TB Frameworkの策定に参加している。その他に結核研究所では、Global Laboratory Initiative(GLI)や国際結核肺疾患予防連合(The Union)のアジア太平洋地区に人材が選出、WHO Lao事務局に人材を派遣している。

また、The Unionには、結核予防会は、長年にわたり、日本を代表する団体会員としてこれを支援し、理事会等を通してその運営に関与してきた。近年は、年次総会におけるワークショップの運営、研究発表などにも積極的に参加しており、結核予防会総裁秋篠宮皇嗣妃殿下は2018年The Unionの名誉会員に選ばれている。さらに結核予防会は2017年には、The Unionのアジア太平洋地区総会(Asia-Pacific Regional Conference for Lung Health)を東京で開催した。2019年には、結核予防会はWPROと共催で、ワークショップ「Strengthening TB diagnostics in the Western Pacific Region」を結核研究所で開催した。

2016年、ストップ結核パートナーシップ日本は、アジアのいくつかの国のストップ結核パートナーシップと結核予防関連婦人団体の代表者を東京に招待して、「アジア・ストップ結核パートナーシップ ナショナルフォーラム」を2日にわたり開催した。ストップ結核パートナーシップ日本はストップ結核パートナーシップ(ジュネーブ)と随時普及広報面で協力をしている。また、世界結核議連(Global TB Caucus)とストップ結核パートナーシップ推進議員連盟の連携において事務局の役割を果たしている。

### 普及広報活動

「UHCフォーラム2017」では、サテライトイベントとして「UHCと結核対策－相互貢献：日本とアジア諸国から学んだ教訓－」を結核予防会、ストップ結核パートナーシップ日本で共催、2018年「国連総会結核ハイレベル会合」では、ストップ結核パートナーシップ日本は、結核終息に向け賛同を示すために東京タワーを結核のシンボルカラーである赤に点灯し、ストップ結核ジャパンアクションプラン関係5者と関係NGOが後援となり点灯式を開催し、結核予防会総裁秋篠宮皇嗣妃殿下にご臨席頂いた。グローバルファンドの結核関連の広報では、結核予防会や日本リザルツ、ストップ結核パートナーシップ日本は、グローバルファンド日本委員会(FGFJ)と協力

し、2019年「別所大使を囲んでの朝食会」の等、連携して様々な活動を行った。2019年TICAD7(アフリカ開発会議)では、「結核対策におけるデジタルヘルス/データイノベーションの最前線」を三菱UFJリサーチ&コンサルティング、ストップ結核パートナーシップ(ジュネーブ)、UNDPの新規医療技術のアクセスと提供に関するパートナーシップ・プロジェクト(ADP)、国際エイズワクチン構想、JICA、結核予防会、日本リザルツ、ストップ結核パートナーシップ日本で共催をした。結核予防週間では、結核予防会とストップ結核パートナーシップ日本は、東京タワーや成田空港で啓発活動を実施。ストップ結核パートナーシップ日本は、厚生労働省と連携し、「結核登録者調査年報集計」の記者発表を行った。厚生労働省においては、毎年結核予防週間に合わせて標語を定め、ポスター・リーフレットを作成して全国の自治体等に配布している。日本リザルツは、政府や企業等、様々なステークホルダーと連携し、GGG+フォーラムを開催し、グローバルファンド、GHITファンド、ワクチンと予防接種のための世界同盟(Gaviアライアンス)の活動促進に尽力をした。

#### ストップ結核パートナーシップ推進議員連盟と世界結核議連(Global TB Caucus)と連携

2015年よりバルセロナ宣言への署名活動を開始し、ストップ結核パートナーシップ推進議員連盟の賛同者を中心に世界結核議連と連携をしている。2016年グローバルファンド増資、2017年ユニセフの次期戦略へ結核を含ませることへの活動、2017年よりG20宣言に結核を考慮するための活動を開始した。2018年には、世界結核議連は、「国連総会結核ハイレベル会合に向けた議員諮問会合」をアンティグア・バーブーダの国連代表部、日本の国連代表部と共催し、ストップ結核パートナーシップ推進議員連盟代表として議員が参加した。2019年G20大阪サミットでは、首脳宣言、保健大臣宣言に「結核」を残すことにストップ結核パートナーシップ推進議員連盟会長が尽力をし、各宣言文に「結核」が明記された。随時、世界結核議連の議員とストップ結核パートナーシップ推進議員連盟の議員の面談や交流等を行っている。

#### **<日本国内の結核対策の進展と予算>**

日本の結核罹患率は2014年改定アクションプランの目標である2020年における低蔓延化の達成はできなかったが年ごとの減少率は3-7%程度と世界の中では高い方に属する。この間、目標達成に向けて、三種病原体の定義の変更、検体採取措置制度の対象疾患への包含、保健所と医療機関・薬局との連携の強化、抗結核薬としてのレボフロキサシンの承認、DOTSの依頼規定改正、LTBIの経過観察規定変更、ベダキリンの承認、ベダキリンの使用に関する結核病学会委員会による適格性の審査制度の導入、高齢者(80歳以上)の定期健診の実施方針の改正など必要な対策がとられた。近年では、外国生まれの患者が増加傾向にあることから、2020年7月より制度の準備が整った対象国からの中長期在留予定の対象者に入国前結核スクリーニングを実施することになり、2020年度予算において入国前結核スクリーニング精度管理事業費として66百万円が計上された。

また、2018年の「国連総会結核ハイレベル会合政治宣言」を踏まえて、結核研究所における研究開発や研修を通じた国際的な技術支援の取り組みを加速することを目的として、令和2年度予算において結核研究所の体制整備に56百万円が増額計上された。

結核対策関係予算額執行額推移(※):平成28年度4,817百万円、平成29年度4,778百万円、平成30年度4,784百万円、令和元年度4,776百万円、令和2年度4,837百万円、令和3年度4,775百万円

\* 結核患者入院医療費【負担金】、結核患者通院医療費【補助金】、結核対策特別促進事業費【補助金】、結核研究所補助金、入国前結核スクリーニング精度管理事業費等

## 【別紙2】 結核の概況

### 2019年世界の結核概況

	世界全体	HIV/エイズ 重複感染	MDR/RR- TB	小児 0-14歳
死亡者数	1,418,000	208,000	(214,000)	123,000
推定患者数	9,960,000	815,000	465,000	1,190,000
罹患率(10万対)	130.0	11.0	6.1	60

( )MDR/RR-TB死亡者数は、2018年の数字

	世界全体	南東アジア	アフリカ	西太平洋	東地中海	欧州	アメリカ
死亡者数	1,418,000	652,000	547,000	90,300	78,700	24,200	22,900
推定患者数	9,960,000	4,340,000	2,470,000	1,800,000	819,000	246,000	290,000
発見患者数	7,494,938	3,641,245	1,436,330	1,416,592	506,641	243,789	250,341
未発見率(%)	24.7	16.1	41.8	21.3	38.1	0.9	13.7
MDR/RR-TB(%)	3.3	2.5	2.6	4.6	4.0	17.0	2.5
地域別 患者数 割合(%)	100.0	43.6	24.8	18.1	8.2	2.5	2.9
UHC 結核治療 カバレッジ率(%)	71.0	78.0	57.0	77.0	61.0	88.0	81.0

- 2019年、世界では約1000万(890-1100)人が結核を新たに発病、560万人が男性、320万人が女性、120万人が小児。そのうちHIV感染者が9%。
- 未発見(未把握)患者数の約44%がアジア地域<sup>(\*)</sup>。 <sup>(\*)</sup>WHOにおける南東アジア、西太平洋地域
- 患者数では、インド(26%)、中国(8.4%)、インドネシア(8.5%)、フィリピン(6%)、パキスタン(5.7%)、ナイジェリア(4.4%)、バングラデシュ(3.6%)、南アフリカ(3.6%)の8カ国で世界全体の2/3を占めている。
- 薬剤耐性結核の負担大きい国は、インド(27%)、中国(14%)、ロシア(8%)である。

死亡者数: HIV/エイズとの重複感染を含む

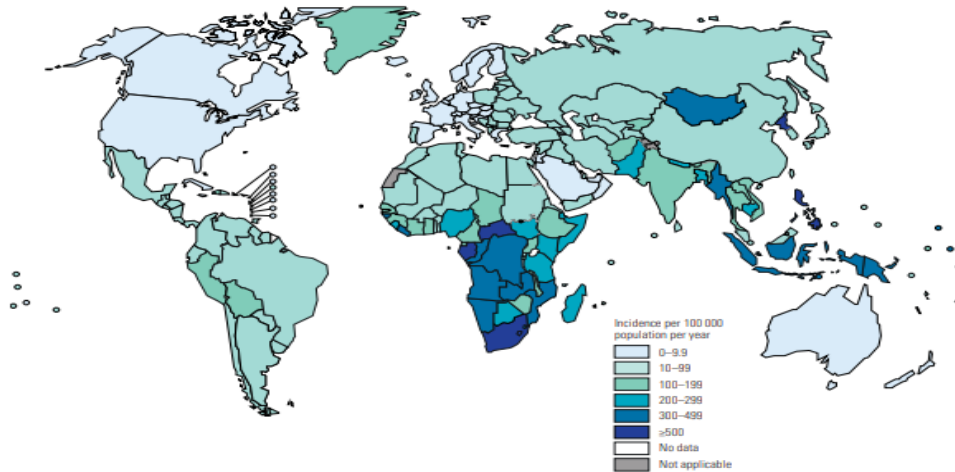
推定患者数: 報告された患者数

未発見率: 未発見者数の推定患者数に対する割合

WHO Global TB Report 2020 : <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf?ua=1>

## 推定罹患率

FIG. 4.4  
Estimated TB incidence rates, 2019



WHO Global TB  
Report 2020 :  
<https://apps.who.int/iris/b>

[itstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf?ua=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf?ua=1)

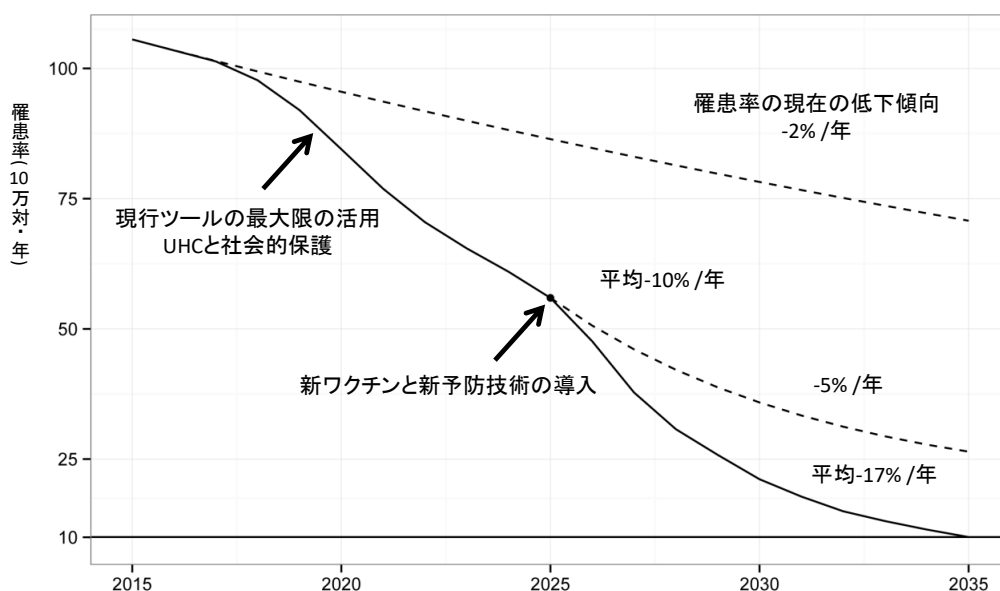
## 薬剤耐性結核

抗菌薬の不適切な使用を背景として、薬剤耐性菌 (AMR) が世界的に増加する一方、新たな抗菌薬の開発は減少傾向にあり、国際社会でも大きな課題となっている。2015年5月の世界保健総会 (WHA) では、薬剤耐性 (AMR) に関するグローバル・アクション・プランが採択された。結核は、薬剤耐性菌 (AMR) の主要な死因の一つである。また、薬剤耐性結核は、2017年ベルリンG20保健大臣会合において薬剤耐性 (AMR) の主要な脅威の一つであることが認識されて以来、薬剤耐性菌 (AMR) 問題の中核として扱われている。2019年では、最も有効な第一選択薬であるリファンピシンに対する耐性 (RR-TB) の患者は、465,000人、そのうち78%が多剤耐性結核 (MDR-TB) である。薬剤耐性結核は推定発症患者の38%にしか適切な診断と治療がなされていない。多剤耐性結核患者の平均治癒率は57%である。

WHO Global TB Report 2020 : <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf?ua=1>

厚労省 薬剤耐性 (AMR) 対策について : <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000120172.html>

## 2035年結核終息目標達成までの罹患率低下目標



WHO End TB Strategy

## 2019年時点での中間目標までの達成状況

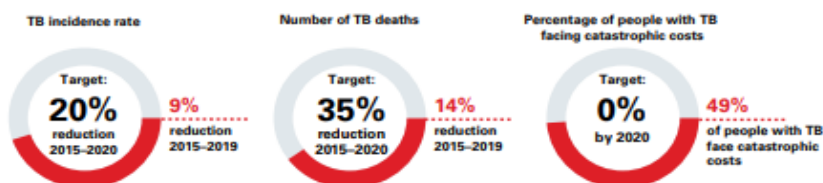
2015年から2019年の結核罹患減少率(累積)は9%だった。これは、WHO世界結核終息戦略の世界全体の結核罹患率を2015年から2020年までに20%減少という中間目標の達成に及んでいない。また、2015年から2018年の結核死亡者数の減少率は14%であり、これも2020年までに35%減少するという中間目標の1/2以下であった。

FIG. 2.13

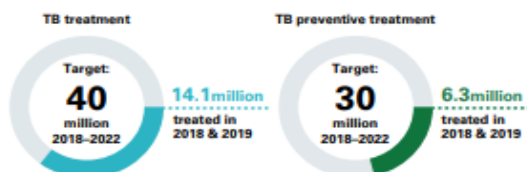
### Overview of progress towards global TB targets

The centre of each circle shows the target, the colour coding illustrates the progress made and the text to the right of each circle quantifies the status of progress (by the end of 2019, except for funding).

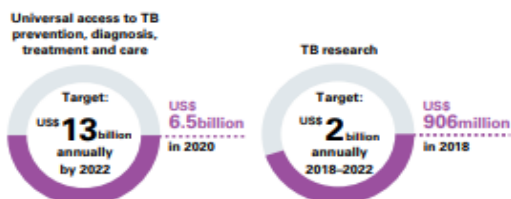
#### a) SDGs and End TB Strategy: targets for reductions in the TB incidence rate, TB deaths and catastrophic costs



#### b) UN high-level meeting on TB: targets for the number of people provided with TB treatment and TB preventive treatment



#### c) UN high-level meeting on TB: targets for increased funding



WHO Global TB Report 2020 : <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf?ua=1>

## 結核対策の研究開発と財源

2019年の時点で、14のワクチン候補と22の抗結核薬と数個の治療方式が臨床試験中である。結核の研究開発予算費は増加傾向にあるが、年間20億ドル必要と推測されるうちの約45%しか確保されていない。また、結核対策には、年間130億ドル(研究開発予算費を除く)が必要とされるが、2020年では、65億ドルが不足している。高結核負担国(BRICS除く)の対策資金の44%、低所得国では57%が国際的援助に依存している。2020年の国際支援額は10億ドルで、そのうち77%がグローバルファンドから拠出されている。これは、ストップ結核パートナーシップ(ジュネーブ)によるグローバル・プランで示される年間必要額である27億ドルを大きく下回っている。

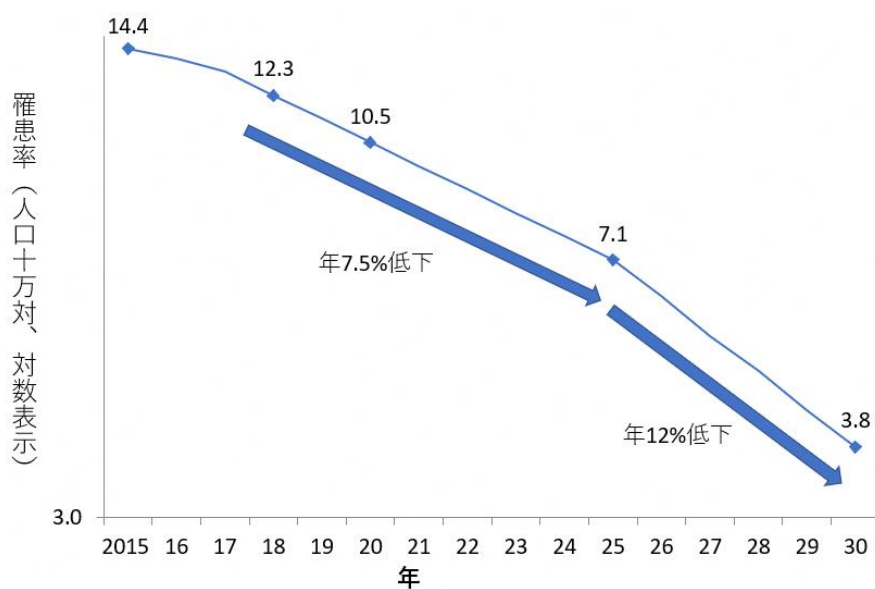
WHO Global TB Report 2020 : <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf?ua=1>

## 2019年日本の結核概況

	2014	2015	2016	2017	2018	2019
新規登録結核患者数	19,615	18,280	17,625	16,789	15,590	<b>14,460</b>
罹患率(人口10万対)	15.4	14.4	13.9	13.3	12.3	<b>11.5</b>
死亡者数	2,100	1,956	1,892	2,306	2,204	<b>2,088</b>

2019年 結核登録者情報調査年報集計結果 <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000661460.pdf>

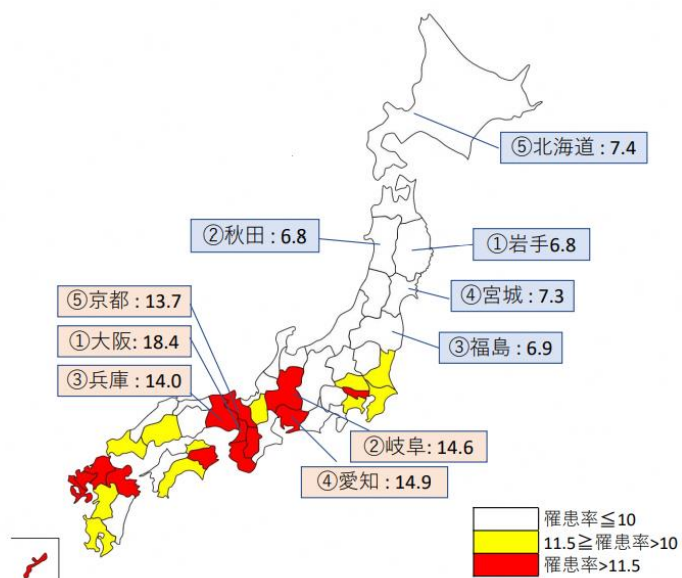
### 国内目標達成のシナリオ(2030年までの日本の罹患率の推移予測)



加藤誠也



## 都道府県別罹患率



### ●47都道府県中22道県は低まん延状態

2020年結核予防週間記者会見資料 加藤誠也

2019年 結核登録者情報調査年報集計結果 <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000661460.pdf>

## 年齢階級別結核患者数

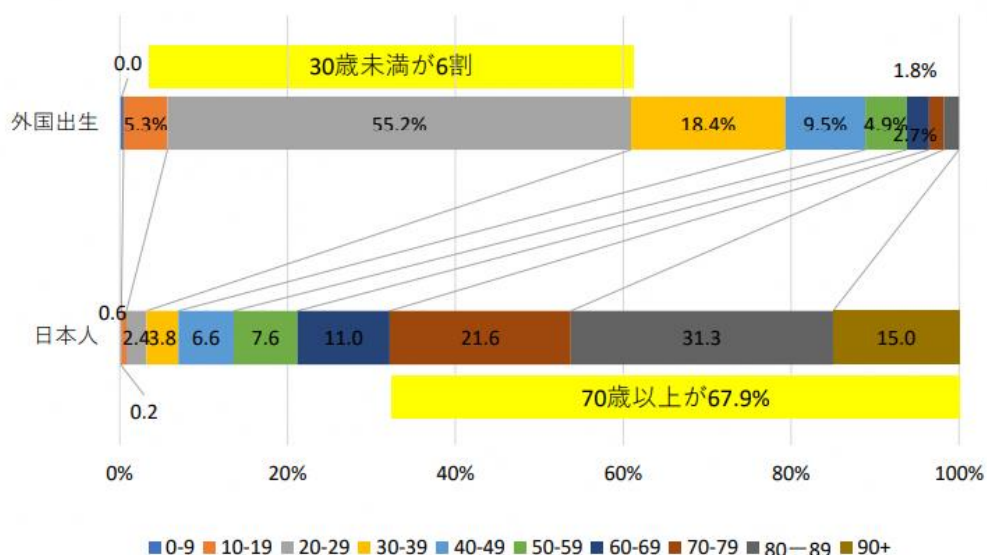
	新規 結核登録者 総数	同左 罹患率	日本生まれ	外国生まれ
総数	14,460	11.5	12,567	1,541
0-14歳	38	0.3	28	10
15-29歳	1306	7.1	369	<b>929</b>
30-39歳	767	6	476	283
40-49歳	985	5.5	825	147
50-59歳	1054	7.2	952	76
60-69歳	1472	10	1388	41
70-79歳	2810	19.7	<b>2720</b>	<b>27</b>
80歳+	6028	53.6	<b>5809</b>	<b>28</b>

### ●20代新規結核患者の73.1%は外国出生者

### ●新規結核患者の 61.1%は70歳以上 (生まれ不明含む)

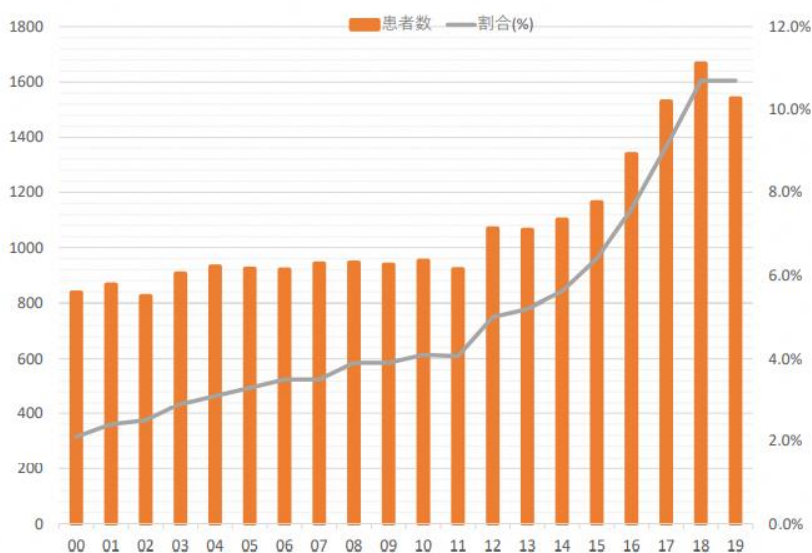
2019年 結核登録者情報調査年報集計結果 <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000661460.pdf>

## 新規登録結核患者の年齢割合



2019年 結核登録者情報調査年報集計結果 <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000661460.pdf>

## 外国出生者の結核患者の数及び割合



(公財)結核予防会結核研究所疫学情報センター <https://jata.or.jp/rit/ekigaku/>

## 新規結核患者の糖尿病合併

	2014	2015	2016	2017	2018	2019
新規登録結核患者数	19,615	18,280	17,625	16,789	15,590	14,460
糖尿病ありの者 ( ) 構成比(%)	2,753 (14.0)	2,686 (14.7)	2,509 (14.2)	2,368 (14.1)	<b>2,210 (14.2)</b>	<b>2,105(14.6)</b>

2019年 結核登録者情報調査年報集計結果 <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000661460.pdf>