

# 開発途上国向け結核迅速診断キットの 開発状況と今後の課題

2019年6月12日  
富士フイルム株式会社

# Key Fact

結核は、

- 2017年には、全世界で1,000万人が罹患し、160万人が死亡
- そのうちHIV感染者の死亡者数は30万人であり、第一の死亡原因になっている
- 全世界で360万人の患者が診断や治療を受けないまま取り残されている

SDGsにおける2030年結核終息目標の達成に向け、「医療機関へのアクセスから治療完了」までの全プロセスでマルチステークホルダーの画期的な取り組みが求められている。

早期  
受診

適正な  
診断

適切な  
治療

適当な  
医療費

## 現状の結核スクリーニング検査の問題点

1. 既存の結核診断システムは、医療インフラの設備が整った環境が必要
  - インフラ整備が不十分な新興国のPOST・コミュニティレベルには適していない
2. 多くの既存の結核診断システムは、操作が煩雑
  - 高度な専門技術者による操作が必要
3. 喀痰は採取が困難
  - 特に、重篤なHIV患者では喀痰が出ない
4. HIV/TB共感染者の結核では、肺外結核が多い
  - 喀痰では、肺外結核を検出できない
5. 喀痰検体以外で唯一商品化されているAlereの迅速キットは感度が極端に低い
  - 制限付きWHO推奨のため、限られた範囲でしか使用されていない



**結核スクリーニングを最も必要としている  
コミュニティレベルの人たちが置き去りにされている**

## 適正な結核診断キットの開発にあたり着目したポイント

1

電源がなくても、いつでも、どこでも検査ができること

2

だれでも簡単に検査できること

3

検体採取が簡単であること

4

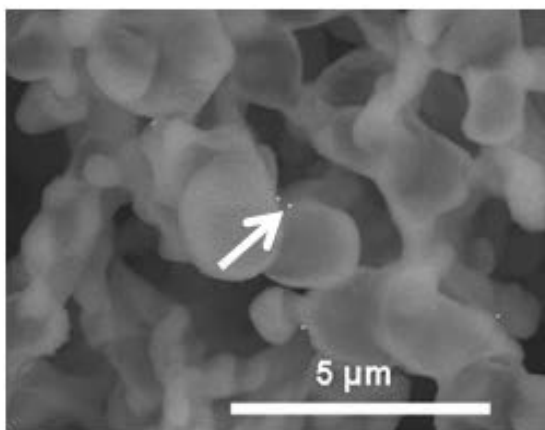
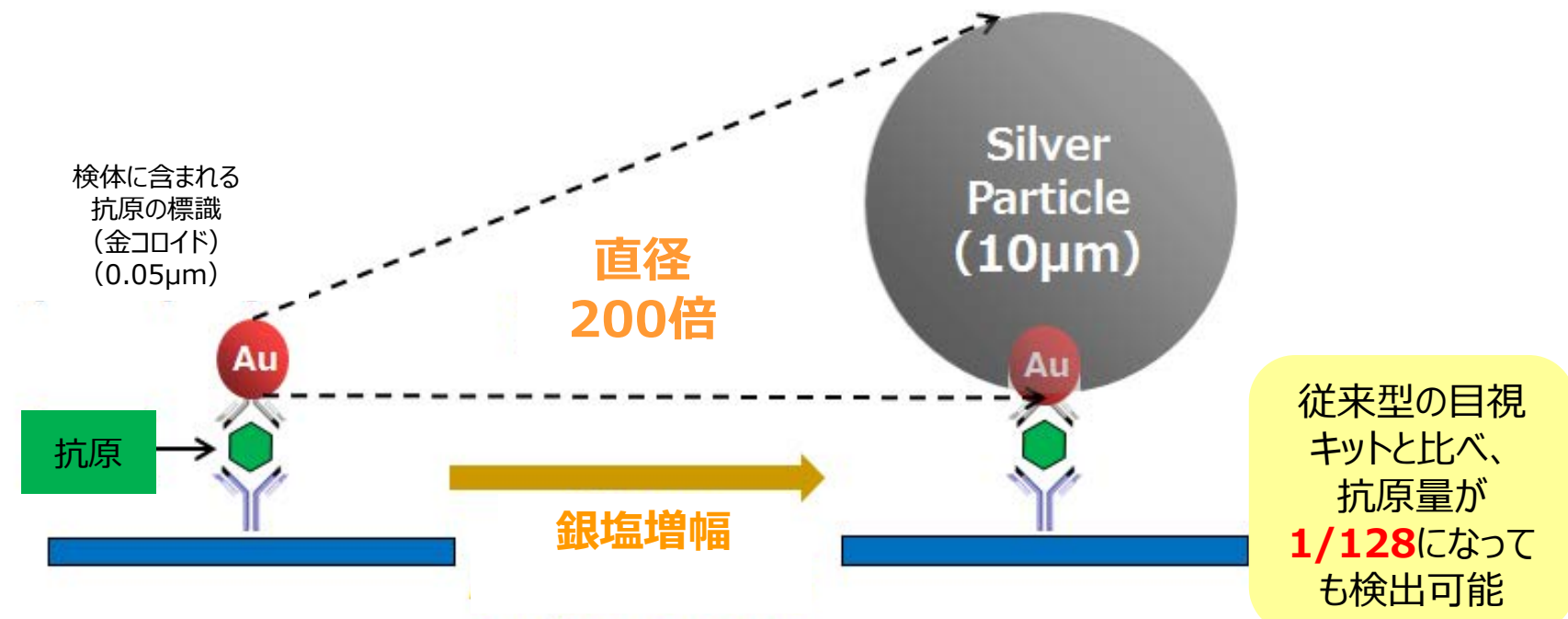
肺外結核を検出できる検体を用いること  
・尿中に検出するLAM（リポアラビノマンナン）

5

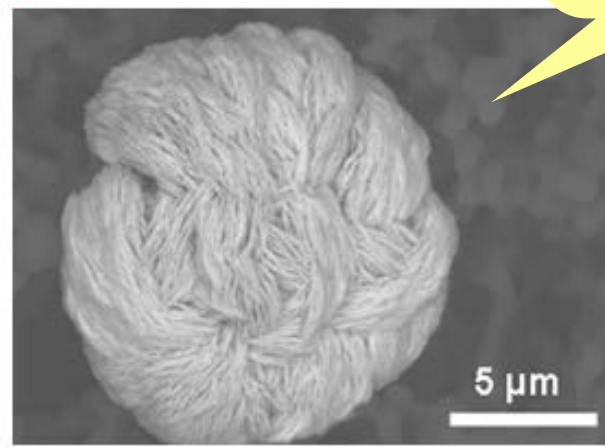
既存の迅速キットと比べ高性能であること

**高感度かつ迅速なPOCTキットを開発し、早期診断を実現する**

# 写真現像を応用した富士フィルム独自の銀塩増幅技術



増幅前の金標識 (約50nm)

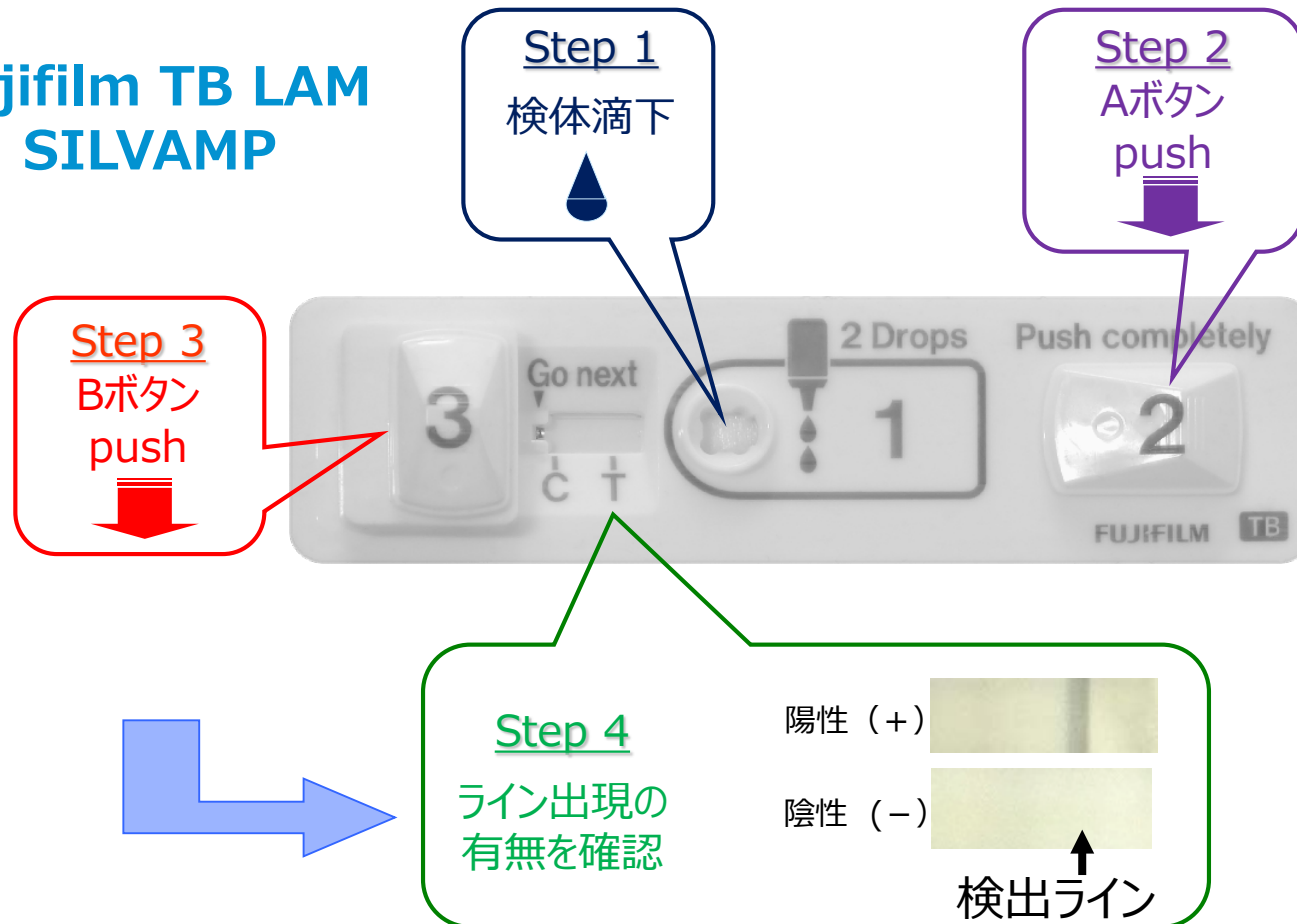


増幅後に生成した10umの粒子

# 免疫クロマト法 ハンディーキットの開発

- ・マニュアル操作でシグナル増幅の実用化に成功
- ・電源のない環境でも、簡単に高感度キットの使用が可能に

## Fujifilm TB LAM SILVAMP



# 開発途上国における結核診断ツールのポジショニング

Post → Community → Smear Center → Local HP → National HP



喀痰培養



Gene Xpert (遺伝子検査)



喀痰塗抹 顕微鏡検査



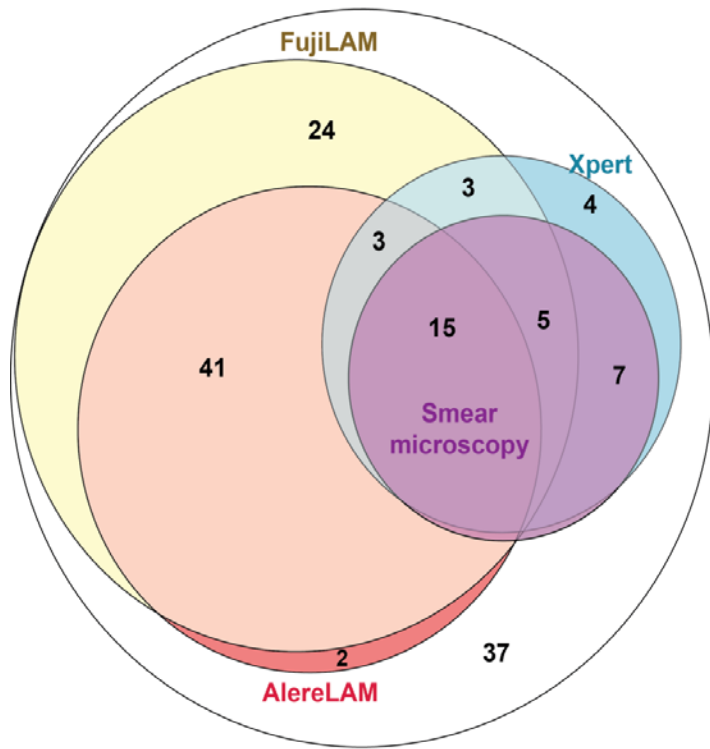
Sensitive POC TB-LAM Rapid Diagnostic Test

Call1 "A Rapid Biomarker Based Non-Sputum based Test Detecting TB"  
 High-Priority Target Product Profiles for New Tuberculosis Diagnostics (TPP) published by WHO, 2014

# Fujifilm SILVAMPの有効性評価試験（臨床収量\*）

## 後ろ向き臨床試験

サンプル：南アフリカ及びペルーのHIV陽性者141名の凍結尿検体  
 ・ 同時に、既存検査の結果と突合





	TB+尿検体 (合計)	陽性結果	臨床収量
<b>Fujifilm SILVAMP</b>		91	64.5%
<b>Alere Determine</b>		61	43.3%
<b>Gene Xpert</b>	141	37	26.2%
<b>喀痰塗抹顕微鏡試験</b>		27	19.1%
<b>その他</b>		37	26.2%

- 尿検体の採取の方が、喀痰の採取より効率的  
 ⇒ 1日間の喀痰検体採取率 36%、尿検体採取率 99%
- SILVAMPの1日の臨床収量は実質的にXpertより高かった  
 ⇒ PLHIV向けのTBスクリーニングツールとして有用

\* 臨床収量 (Diagnostic Yield) とは？  
 患者が来院中1日以内に陽性判定できた割合  
 検体採取率 × 臨床感度 = 臨床収量



# 当社製品 対 その他 TB 診断法との比較

	<b>Fujifilm TB-LAM “SILVAMP”</b> 	<b>Alere Determine TB LAM Ag</b> 	<b>喀痰ベースTB 診断 (喀痰塗抹顕微鏡; GeneXpert® Ultra/Xpert)</b>
キットの価格	未定	~ US\$ 3.50 <sup>1</sup>	US\$ 9.98 <sup>2</sup>
検査機器	不要	不要	US\$ 17,500 <sup>2</sup> (GeneXpert® platform plus laptop)
現状	開発中 前向き試験及びユーザビリティ試験必要	年間約40万個 臨床で使用されている	2010年から累計2,300万個以上 年間約690万個 (2016年) 臨床で使用されている
臨床感度 in HIV+	70.4% <sup>3</sup>	42.3% <sup>3</sup>	90% (Ultra <sup>4</sup> ) 77% (Xpert <sup>4</sup> ) 52% (Microscopy)
特異性 in HIV+ §	95.7% <sup>3</sup>	98.2% <sup>3</sup>	96% (Ultra <sup>4</sup> )
Day 1 臨床収量 (TB患者がいる1日以内に 診断できた割合)	64.5% <sup>3</sup>	43.3% <sup>3</sup>	26.2% <sup>3</sup> (Xpert) 19.1% <sup>3</sup> (Smear microscopy)
検体タイプ <sup>°</sup>	尿 (99.5% <sup>3</sup> の患者が尿検体供出できた)	尿 (99.5% <sup>3</sup> の患者が尿検体供出できた)	喀痰 (36.4% <sup>3</sup> の患者が喀痰供出できた)
結果までの時間	50-60 分	25 分	100 分
スループット	~50 tests / 日、人	~50 tests / 日、人	~16 tests / 日、人 ( GeneXpert® platform使用)
検査ステップ数	5	3	3
インフラの要否	不要	不要	電源必要

1: <http://treatmentactiongroup.org/sites/default/files/LAM-Guide-V3%20%281%29.pdf>

2: <https://www.finddx.org/find-negotiated-product-pricing/>

3: Broger et al. Lancet Infect Dis 2019; [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30001-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30001-5)

4: Dorman SE et al. Lancet Infect Dis 2018; [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30691-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30691-6)

## プロジェクトの経緯およびスケジュール

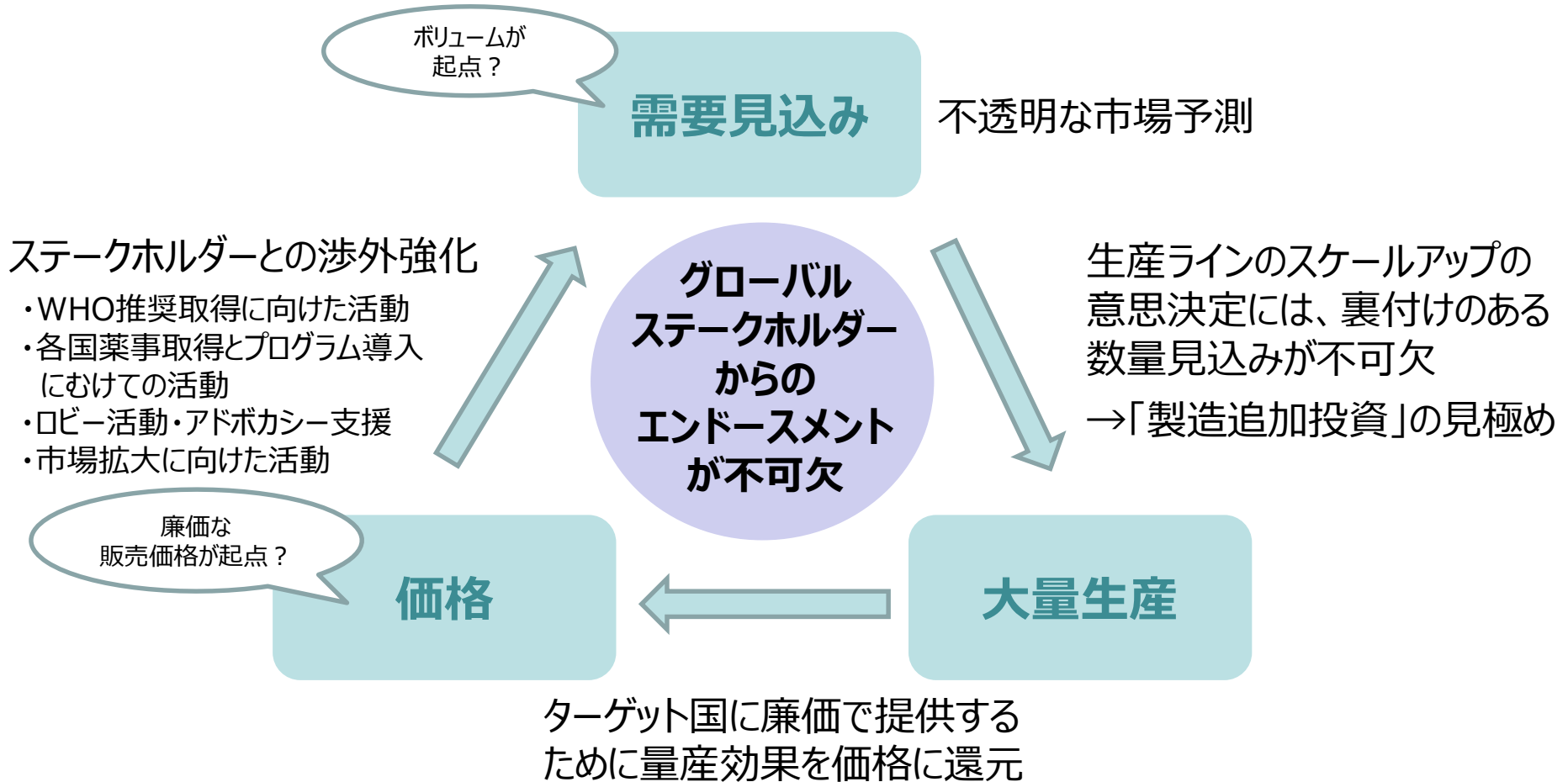
2014年	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ビル&amp;メリンダ ゲイツ財団から開発要請</li> <li>・グラント提供者GHITから共研パートナーFINDの紹介</li> </ul>
2015年	FINDとの共同研究契約締結
2016年4月	GHIT第1期グラント開始（期間2年、量産スペック決定まで）
2018年5月	南アフリカでの後ろ向き試験実施
2018年9月	<ul style="list-style-type: none"> <li>・GHIT第2期グラント開始（期間2年、WHO推奨取得まで）</li> <li>・国連総会、国連サイドイベントでの露出開始</li> </ul>
2018年 Q4	<ul style="list-style-type: none"> <li>・国内工場にて少量パイロット生産開始</li> <li>・CE-IVDD 取得</li> </ul>
2019年	<ul style="list-style-type: none"> <li>・WHO 1<sup>st</sup> Clinical Evaluation レビュー（5/14, 15, 16）</li> <li>・臨床データ・エビデンスの蓄積</li> <li>・各国保健省、プログラム、ステークホルダーへの渉外活動</li> </ul>
2020年	<ul style="list-style-type: none"> <li>・WHO 2<sup>nd</sup> GDGLレビュー → WHO推奨改訂</li> <li>・生産ラインのスケールアップ → 商品ローンチ</li> </ul>



上市前活動 本格化

# 課題

譲許的なソーシャルビジネスの初期段階における 循環関係を、どこを起点に解決していくか？



不確実性があるなかで、「無利益/無損失の精神」の事業投資の難しさ  
追加グラント獲得により、循環課題を解決するモメンタムを得ることが必須

ご参考資料

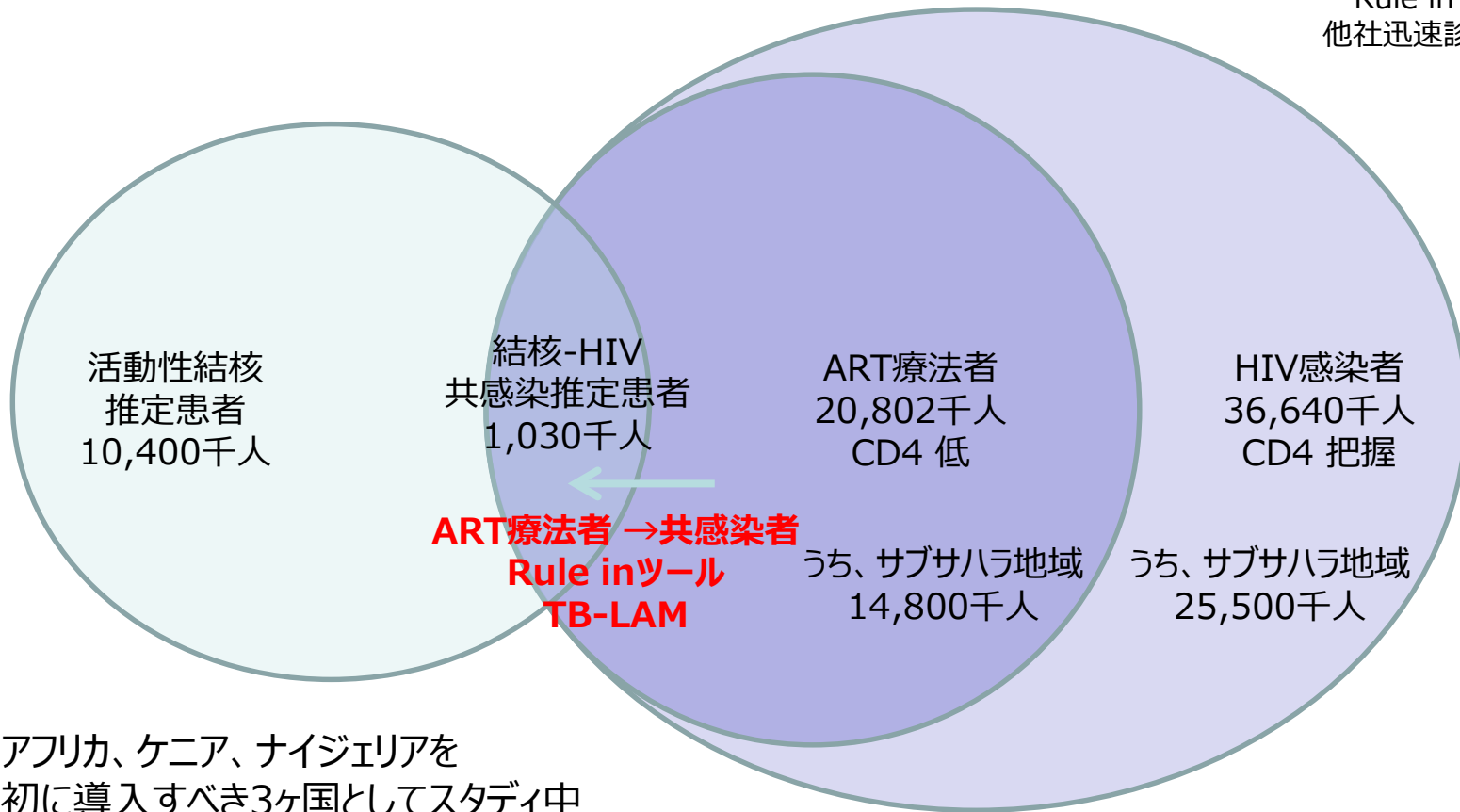
# TB診断市場におけるFujiLAM の位置づけ (HIV+患者の診断)

Green → positive, meets target Blue → medium Red → negative, not fit for purpose	Fujifilm	Alere	Xpert MTB/RIF (Xpert Ultra)	Sputum Smear Microscopy	Radiology (Chest X-ray)	Serology	IGRAs
感度 / 特異度 in HIV+	~77%/96%	44%/98%	79%/98% (88%/95 %)	<60%/98%	~60%/90%	Very low, not recommended	~50%/60%
Day 1 臨床収量in HIV+	High in HIV+	Low as a stand-alone due to low Sens./Spec.	Medium, sputum often not available	Low, sputum often not available	Treatment initiation not possible due to Spec.	Very low, WHO negative recommendation	Very low, WHO negative recommendation, failure ↑ in HIV+
価格/キット	TBD	\$ 2.66 – 3.5	\$ 9.98	\$ 1.5-3	NA	NA	NA
検体	Urine	Urine	Sputum	Sputum	NR	Blood	Blood
検体採取と検査が同じ	yes	yes	no	no	yes	yes	no
設置場所	POC (peripheral-level and up and bedside)	POC (peripheral-level and up and bedside)	Not POC (district level and up)	Not POC (peripheral level and up)	Not POC (district level and up)	POC (community-level and up)	POC (district level and up)
機器	Not needed	Not needed	Required (17,500\$)	Required (1800\$)	Required (high cost)	Not needed	Required (medium cost)
ターゲット市場	HIV+ population suspected of TB and unselected inpatients	«Seriously ill» HIV+ population with low CD4 suspected of TB	Whole population suspected of TB. Limitation: HIV+ can not produce sputum	Whole population suspected of TB. Limitation: HIV+ can not produce sputum	Whole population suspected of TB	Ideally no market as not recommended	Ideally no market as not recommended
WHO 診断推奨	Initial Dx test	Assist in the Dx test	Initial Dx test	Yes, if Xpert not available	Yes as a triage	Negative recom.	Negative recom.

# ターゲットポピュレーション

## 感染が疑われる健常者集団

健常者 → HIV  
Rule in ツール  
他社迅速診断キット



サブサハラ地域のHIV感染者2,600万人のうち1,500万人が抗レトロウイルス（ART）療法を受けている。  
→この1,500万人に対する年一度の結核共感染スクリーニング検査需要を  
本キットで創出し、本キットがアクセスしうる潜在市場と位置づける。

## 渉外活動、メディア関連

### ■ グローバルステークホルダーからの高い期待

1. New York Times article on “Urine test for TB”

<https://www.nytimes.com/2018/12/17/health/urine-test-tuberculosis-hiv.html>

2. NHK World interview with Bill Gates

<https://www3.nhk.or.jp/nhkworld/newsroomtokyo/features/20181120.html>

3. PEPFAR 2019 Country Operational Plan Guidance for all PEPFAR Countries

<https://www.pepfar.gov/documents/organization/288160.pdf>

4. Lancet Preprint on clinical study in South Africa with FUJIFILM SILVAMP TB-LAM

[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30001-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30001-5)

### ■ 当社、FINDによる発表

1. News Release on Joint development with FIND and on GHIT Funding

<http://www.fujifilm.com/news/n160331.html>

[http://www.fujifilm.com/news/n180927\\_02.html](http://www.fujifilm.com/news/n180927_02.html)

<https://www.ghitfund.org/newsroom/press/detail/227/en>

<https://www.finddx.org/news/find-awarded-ghit-grant-support-new-tb-test/>

2. News Release on FIND’s call for Trial

FIND is calling for trial partner with FUJIFILM SILVAMP TB-LAM

<https://www.finddx.org/news/call-for-trial-partners-now-open-to-advance-evaluation-of-an-innovative-sensitive-poct-that-detects-tb-in-hiv-people/>

**FUJIFILM**  
Value from Innovation