



第 9 回技術説明会

2012年3月16日

Sysmex Corporation

目次



1. ご挨拶

代表取締役社長 家次 恒

2. 技術戦略の概要と開発テーマに関する進捗報告

取締役 執行役員 研究開発担当 渡辺 充

(1) 技術戦略の概要

- 個別化医療実現に向けた戦略（コンパニオン診断への取組み） -

(2) 市場導入

- 新製品に関する技術 -

- ① XNシリーズ：究極の検査室ワークフローの提案
- ② サイレントデザイン[®]
- ③ CS-5100：凝固分野フラッグシップ
- ④ ラボアッセイ：C2P
- ⑤ OSNA進捗

(3) 実用化段階

- 開発テーマの進捗状況 -

- ① 子宮頸がんスクリーニング
- ② グルコースAUC（微侵襲体液抽出技術）
- ③ 糖尿病シミュレーション
- ④ メチル化DNA

3. 研究段階 - 最新の研究テーマの概要報告 -

執行役員 研究開発企画本部長 浅野 薫

(1) 新たな取組み - メタボローム解析技術 -

- ① 糖尿病性腎症の早期発見

(2) 高機能タンパク質の作成技術

- ① 糖鎖改変技術

(3) e-Healthへの取組み

- ① 秘密分散技術を活用した遺伝子診療支援システム

2. 技術戦略の概要と開発テーマに関する進捗報告

取締役 執行役員 研究開発担当 渡辺 充

2. 技術戦略の概要と開発テーマに関する進捗報告



(1) 技術戦略の概要

- 個別化医療実現に向けた戦略（コンパニオン診断への取組み）-

(2) 市場導入

- 新製品に関する技術 -

- ① XNシリーズ：究極の検査室ワークフローの提案
- ② サイレントデザイン[®]
- ③ CS-5100：凝固分野のフラッグシップ
- ④ ラボアッセイ：C2P
- ⑤ OSNA進捗

(3) 実用化段階

- 開発テーマの進捗状況 -

- ① 子宮頸がんスクリーニング
- ② グルコースAUC（微侵襲体液抽出技術）
- ③ 糖尿病シミュレーション
- ④ メチル化DNA

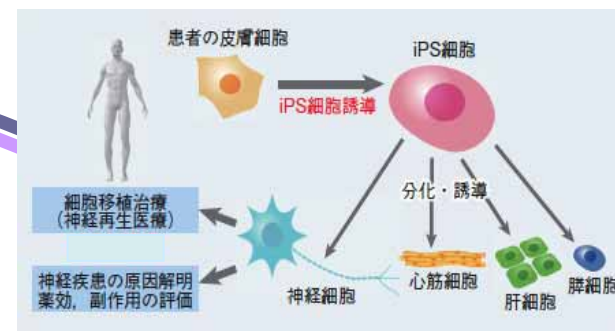
2. (1) 技術戦略の概要

個別化医療実現に向けた技術／環境変化①

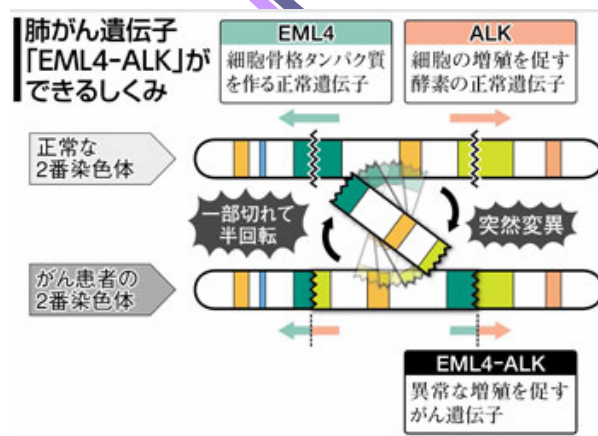
薬物生体反応シミュレーション、
構造解析による高度化



iPS 細胞を用いた疾患モデルの「ヒト化」

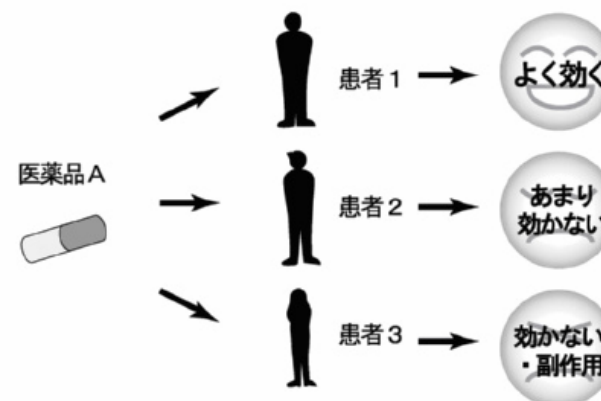


新たな治療・診断ターゲットの特定



製薬プロセスの変化

人によって薬の効き方は異なる



個別化医療実現に向けた技術／環境変化②

製薬プロセスの変化:コンパニオン診断への参入機会

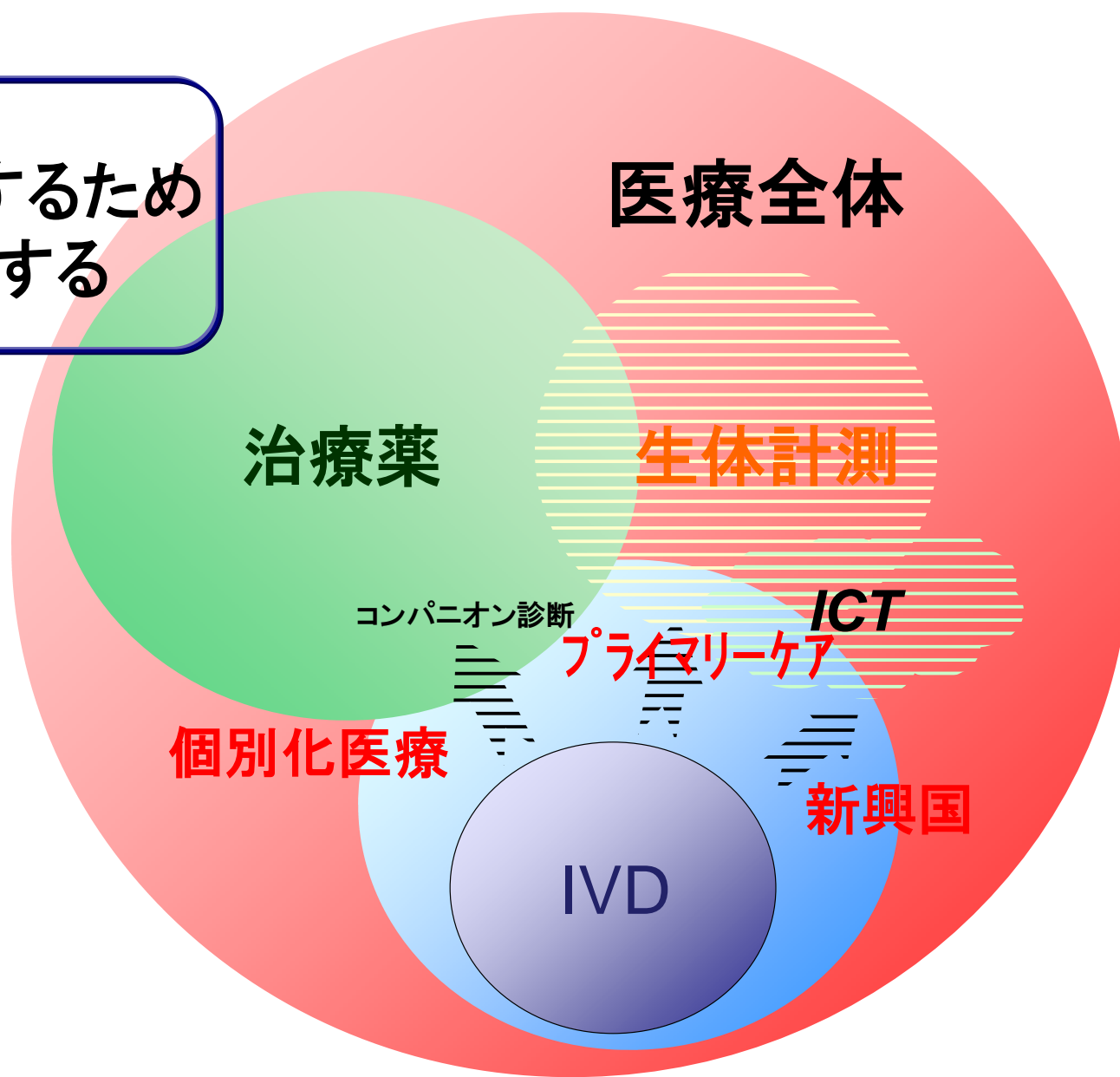
(主要な)診断薬メーカー	(主要な)製薬メーカー	対象疾患 (用途)	技術
	    	がん (患者選択) 感染症 (モニタリング)	PCR IHC, ISH Microarray
	 	がん (患者選択)	PCR
	 	がん (患者選択)	PCR
	     	がん (患者選択)	IHC, ISH

※国内の製薬企業は、ようやくコンパニオン診断に対する動きを見せ始めた。

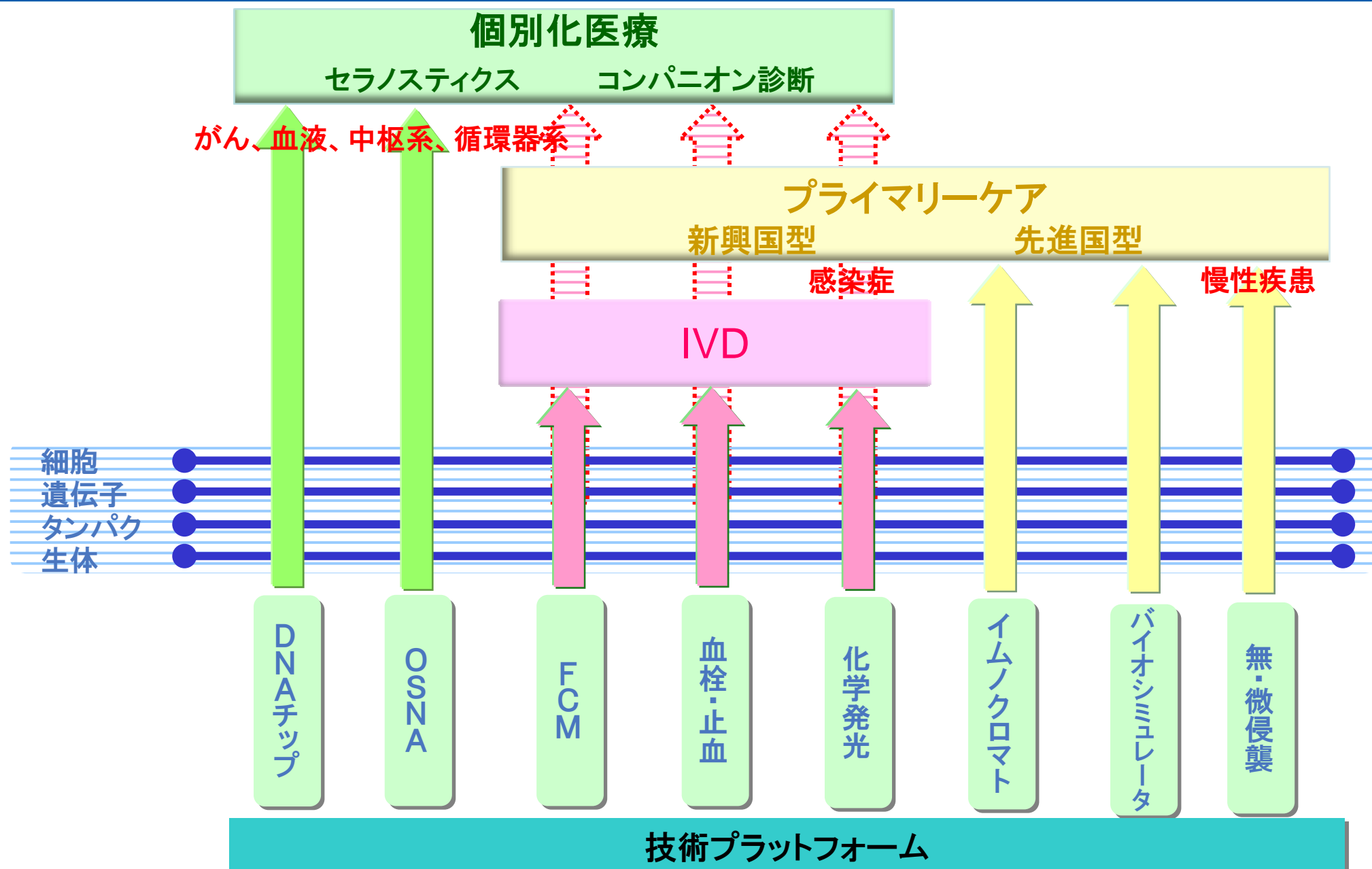
IHC:Immunohistochemistry (免疫組織化学法)
ISH:In Situ Hybridization (in situ ハイブリッド形成法)

研究開発ビジョン

医療を最適化し、標準化するための
価値の高い検査を提供する



技術プラットフォーム強化による診断価値の創造



◇ コンパニオン診断(CDx)とは

- ✓ **個別化医療を実現するための有力な方法論のひとつ**
- ✓ **治療薬と診断薬をセットで開発する**

Co-
Development

Co-
Registration

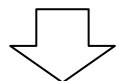
Co-
Approval

CDx の **メリット** / **デメリット**

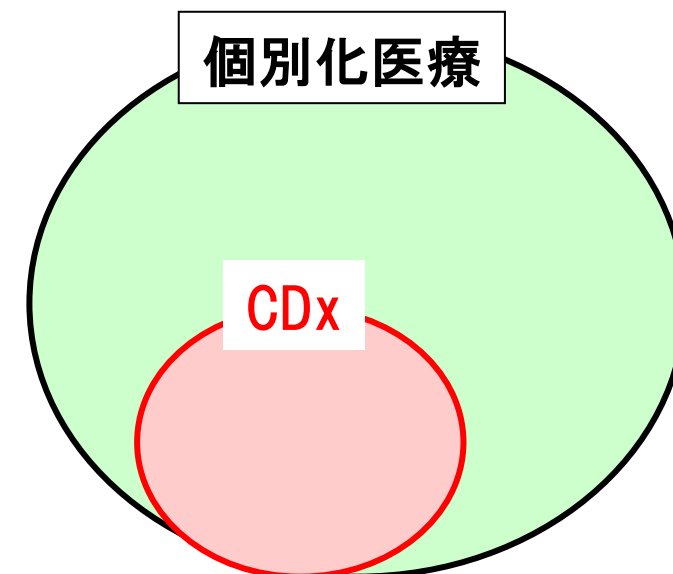
開発リスクの低減、開発期間短縮

∨

対象患者が限定される

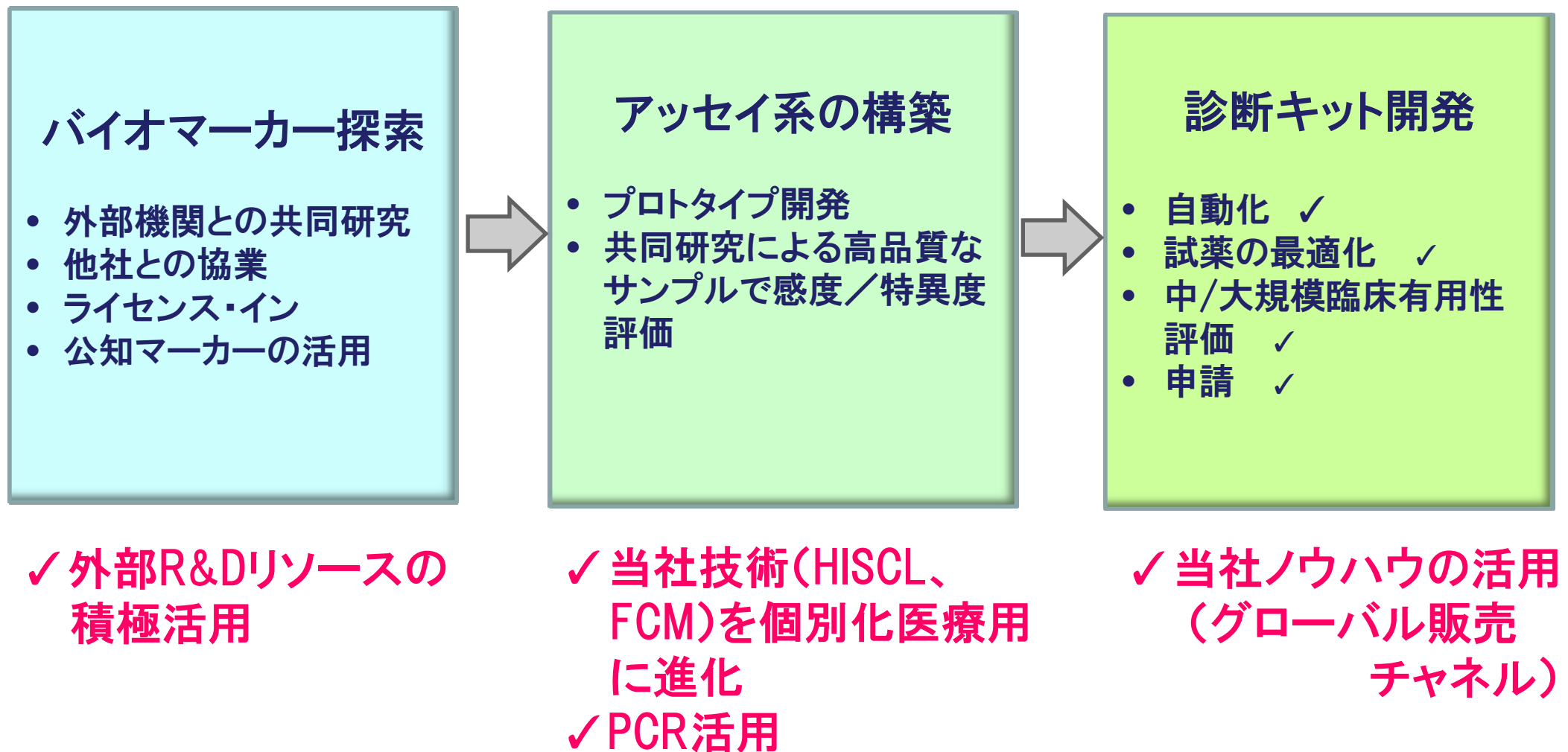


**患者のメリット
早期の個別化医療の実現**



CDxに向けた戦略

CDx に向けた取組みポイント



技術プラットフォームの強化

取組み例: HISCL肝線維化マーカー測定

糖鎖について

細胞の種類を識別

タンパク質の保護

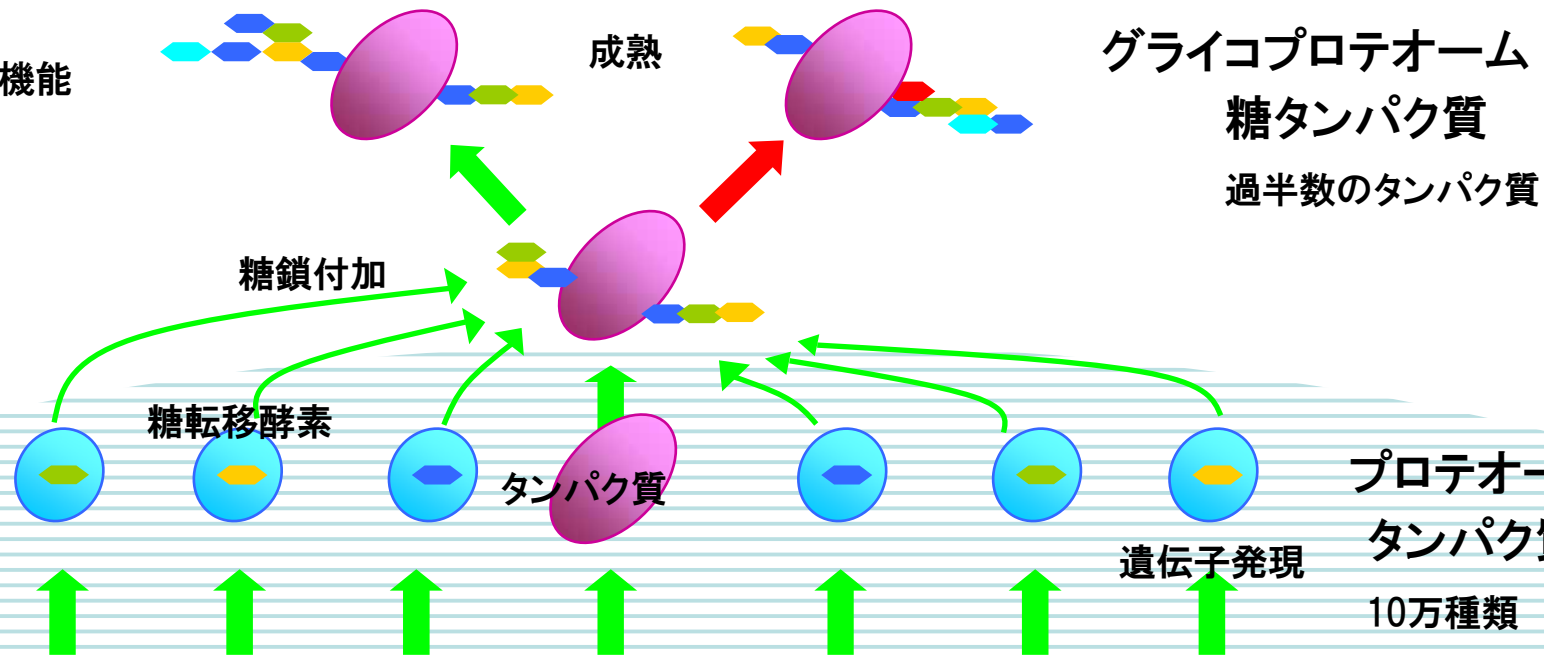
感染の入口

タンパク質の品質管理

薬剤への応用

薬剤を生体内で輸送

糖鎖の機能



細胞外

細胞質

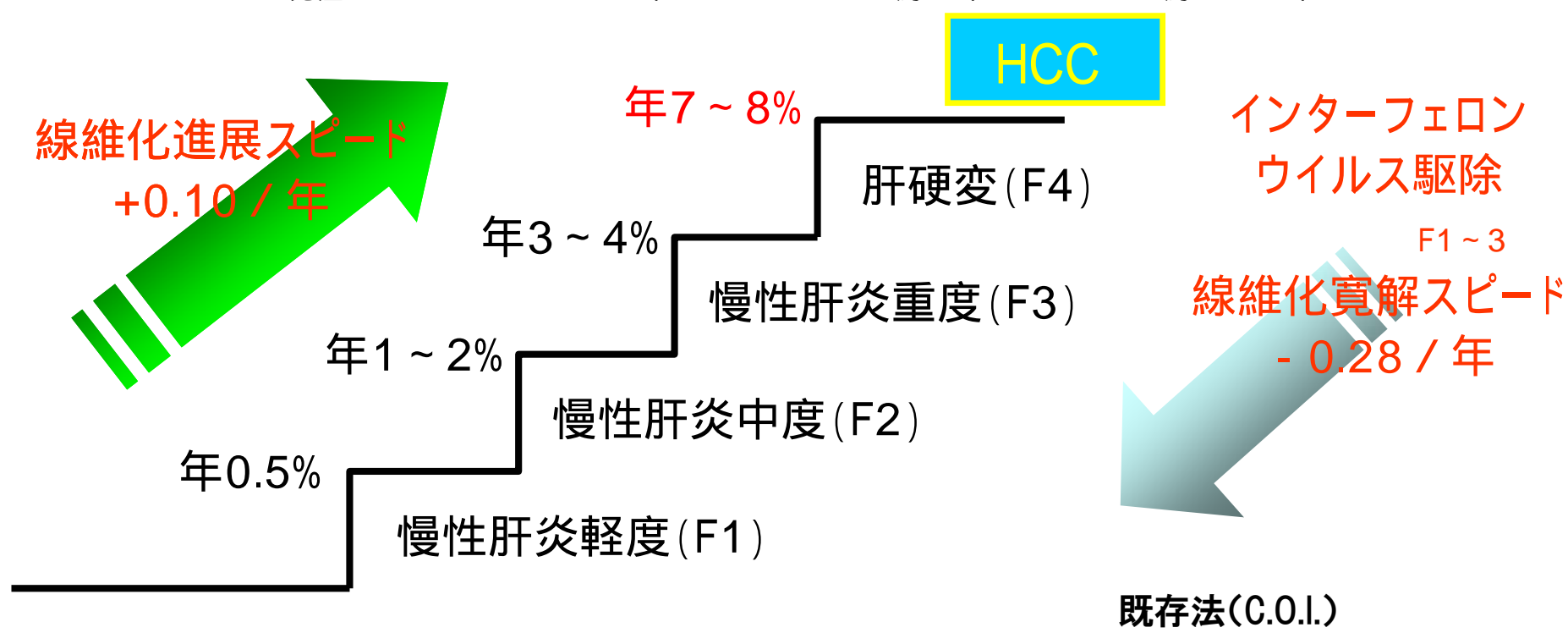
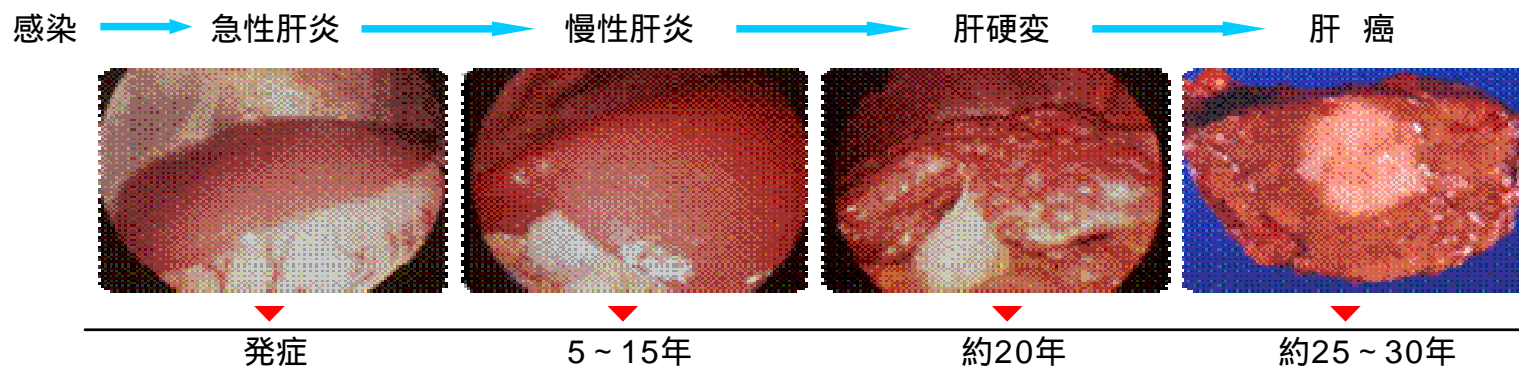
核内

糖鎖は、タンパク質の「衣服」と形容されるほど、様々な刺激や環境変化により、その構造が劇的に変化する。

プロテオーム
タンパク質
10万種類

ゲノム
遺伝子
2万2千個

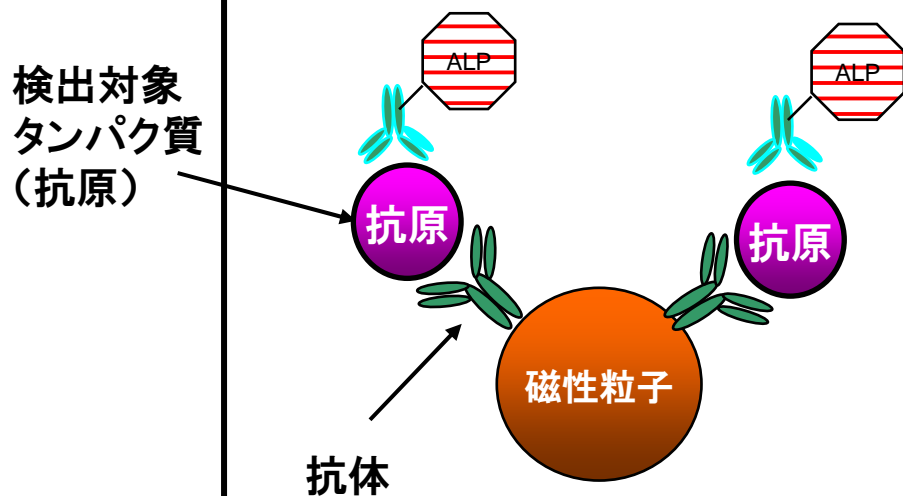
肝線維化と肝疾患について



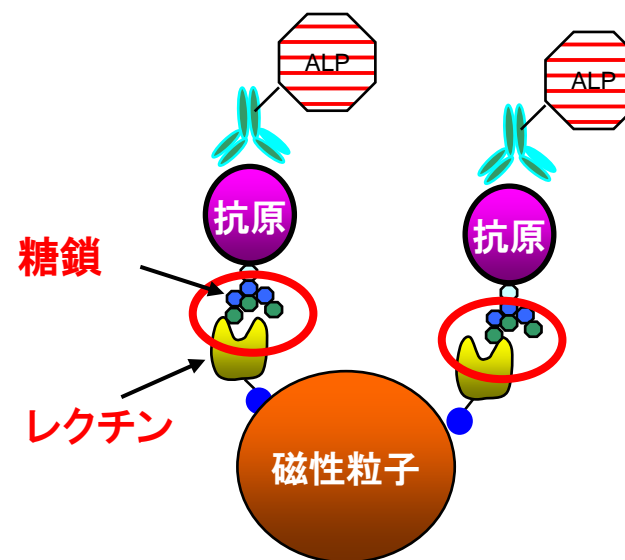
Shiratori Y, et al. *Annals Int Med* 32: 517-524, 2000

レクチンー糖鎖反応と HISCL 法の組合せ

抗原ー抗体反応
(従来技術)



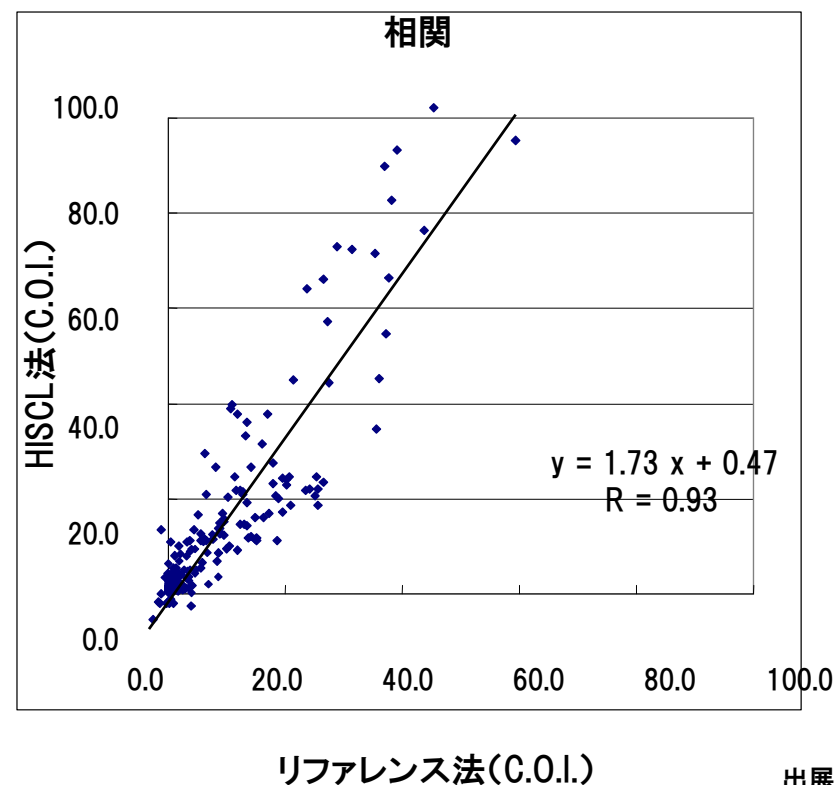
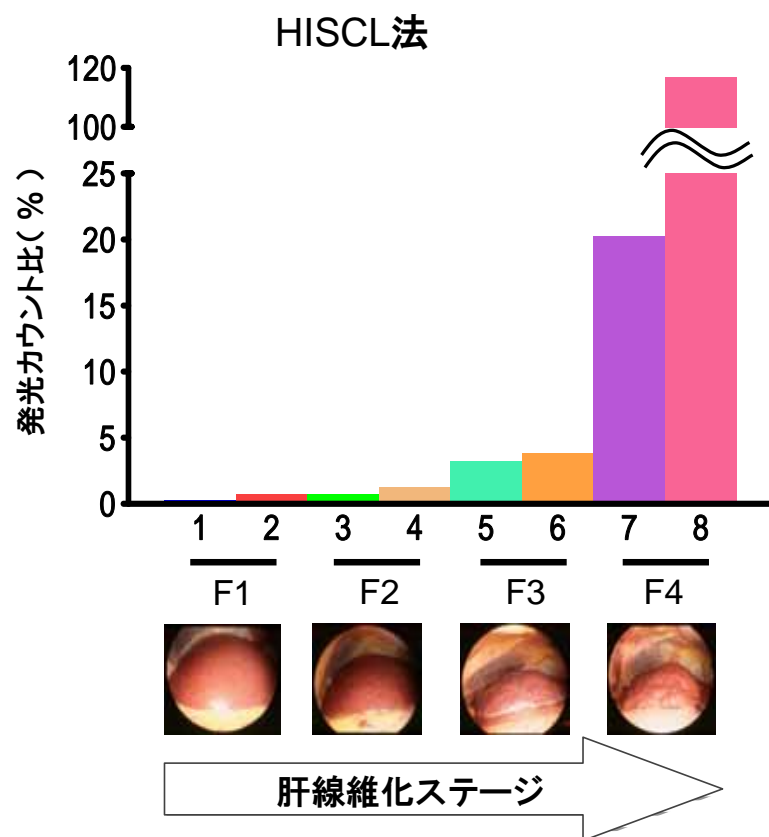
レクチンー糖鎖反応
(新規技術)



糖鎖検出の特異性を保ち、HISCL 法の高感度を短時間で可能に

ALP: Alkaline Phosphatase (アルカリホスファターゼ)

悪性化判定などの診断ニーズと合致した高い相関性



出展: 2011BioJapan

今後の展開

2012年度内に申請を行い、承認後の対象病期に対する治療薬・診断薬の同時開発を検討する

1. 報告内容

- ・当社が保有する技術および製品の技術的特徴
- ・当社が研究開発しようとする技術的テーマとその臨床的有用性
- ・当社の技術戦略の骨子

2. 技術的テーマの報告に関する方針

研究開発テーマを以下の3つの段階に分けて説明

＜研究段階＞研究着手および基礎検討段階

- ・実用化できた場合のクリニカルバリューの大きさ
- ・今後の研究開発の進め方などを説明

＜実用化段階＞要素研究、実用化・商品化開発段階

- ・商品の特徴に繋がる技術的インパクト

＜市場導入＞開発完了・市場導入段階

- ・技術的な特徴や優位性などの詳細

研究段階

実用化段階

市場導入

研究着手または
基礎検討段階

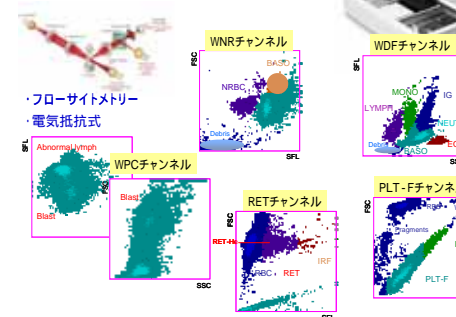
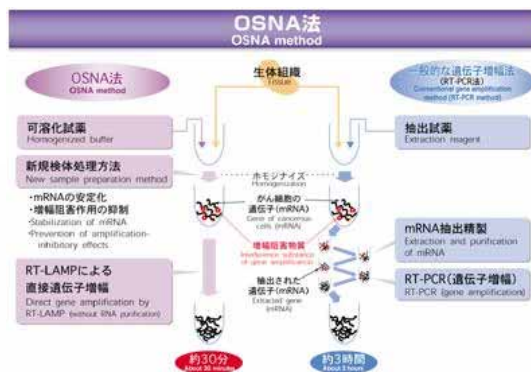
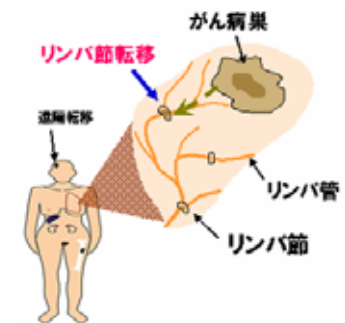
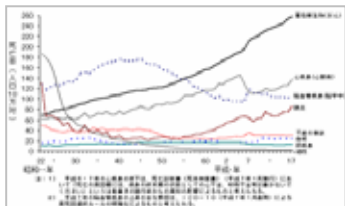
計測原理の確立、
臨床的有用性を
確認することが
ゴールとなる

10~50%

事業化を目指し
て本格的な研究
開発活動を行う
段階

50~80%

商品化が完了し、
市場導入が確定
した段階



2. (2) 市場導入 — 新製品に関する技術 —

2. (2) 市場導入 - 新製品に関する技術 -

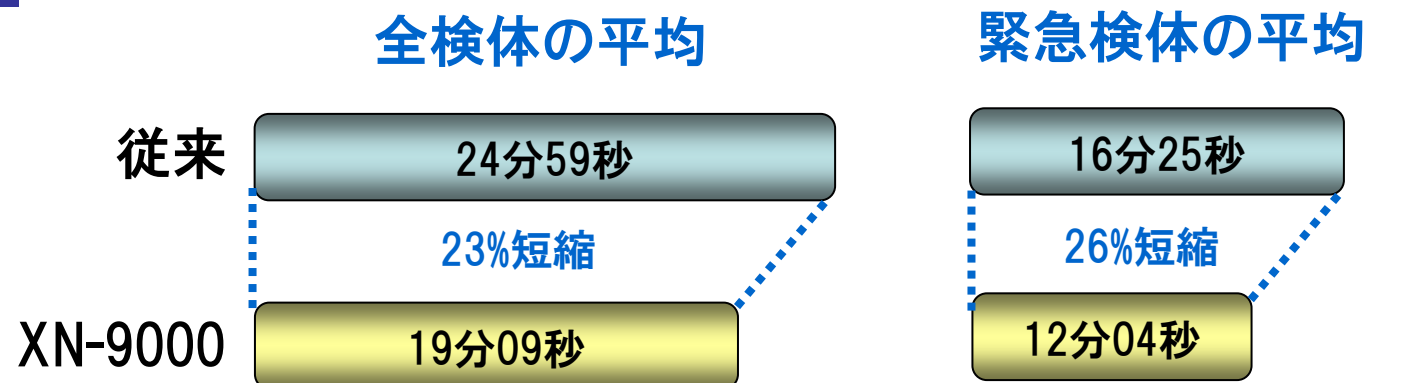
① XNシリーズ : 究極の検査室ワークフローの提案

XNシリーズ - 究極の検査室ワークフローの提案 -

検査室の価値向上



例) 検査結果報告までの経過時間



※従来: 当社既存システム

(大学の例)

信頼性

プロアクティブ・サービス
『予防保守サービス』
『オンラインQC』

効率性

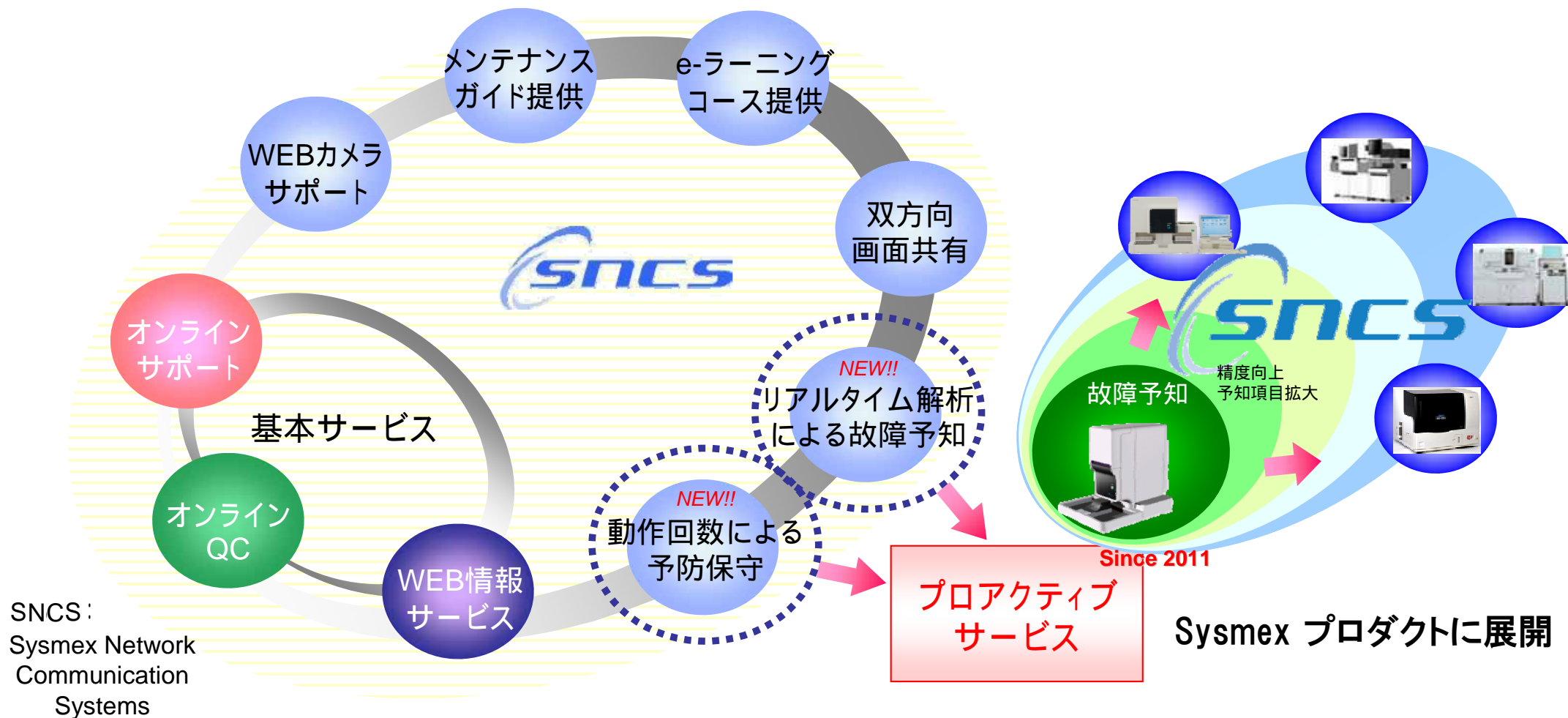
クオリティ・アシュアランス
『キャリブレーションのグローバルロット化』
『校正証明書発行』

ユーザビリティ
『Silent design』
『自動リフレックステスト』
『スループット向上』
『カートリッジ化試薬』

フレキシビリティ
『モジュラーコンセプト』
『クリニカルハブ』

XNシリーズ - 究極の検査室ワークフローの提案 -

さらなるオペレーション効率の向上と高付加価値の提供



2. (2) 市場導入 - 新製品に関する技術 -

② サイレントデザイン®

② サイレントデザイン®

Silent Design

5つの視点

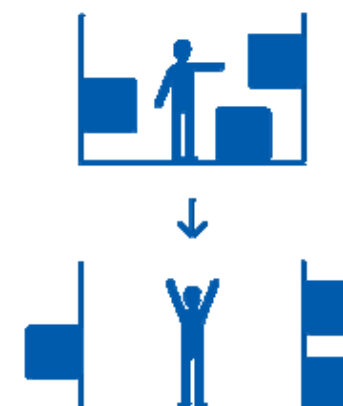
Person

使う人のためのデザインです。



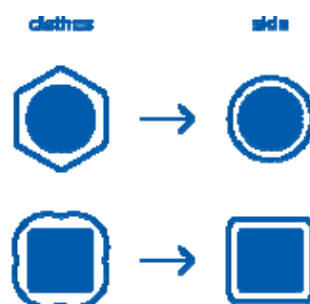
Space

使いやすい環境を生み出します。



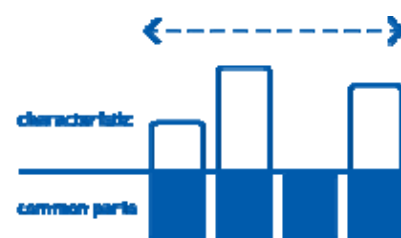
Surface

衣服ではなく皮膚と考えます。



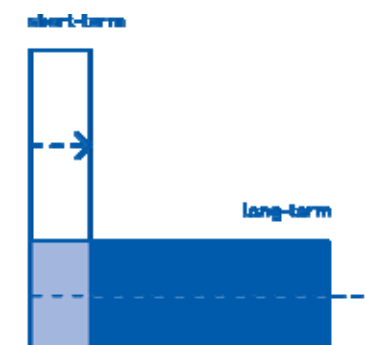
Series

一貫性を持たせます。



Long life

時代に左右されない価値を。



サイレントデザイン® —グッドデザイン金賞受賞—



“個々の検査機器ではなく検査する空間をデザインする”
すべての製品に統一されたコンセプトを展開



GOOD DESIGN AWARD 2011

**GOLD
AWARD**

2011年11月

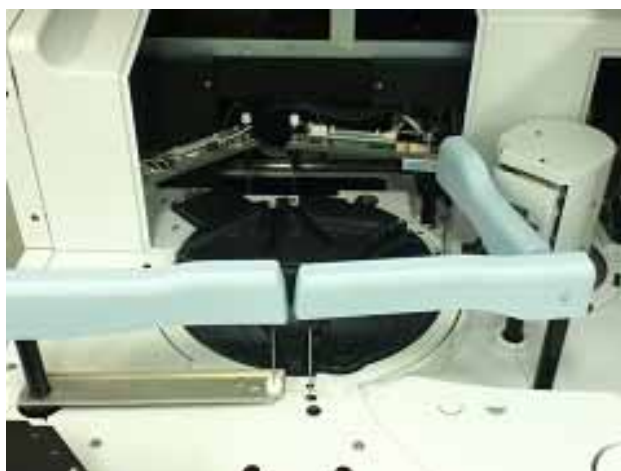
2. (2) 市場導入 - 新製品に関する技術 -

③ CS-5100 凝固分野のフラッグシップ

- 高い処理能力
- 搬送ラインへの対応
- 進化した検体吸引機構
- 安定した試薬冷却機能

検体処理の最適設計による高い処理能力

複合項目の同時測定においても処理能力※を維持

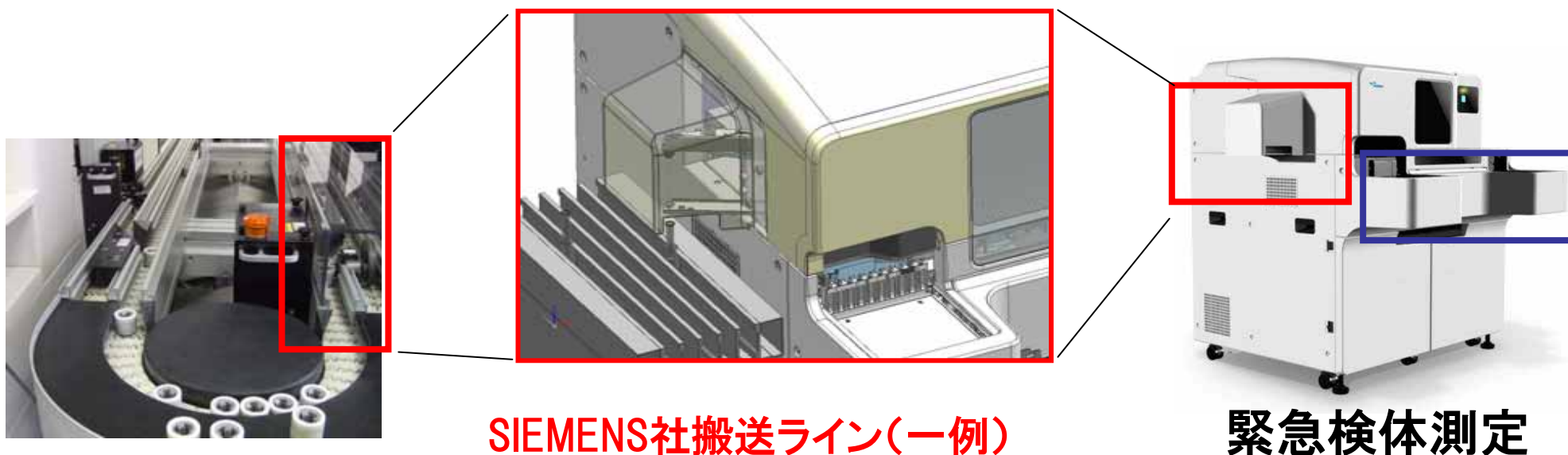


※測定項目にD-ダイマーなどを含む場合に
低下していた処理能力を、既存機種より
3倍に向上(300テスト/時)



- ユニット配置とソフトウェア制御を高次元に最適化
- 構造シミュレーションを用いて小型・高速化を実現

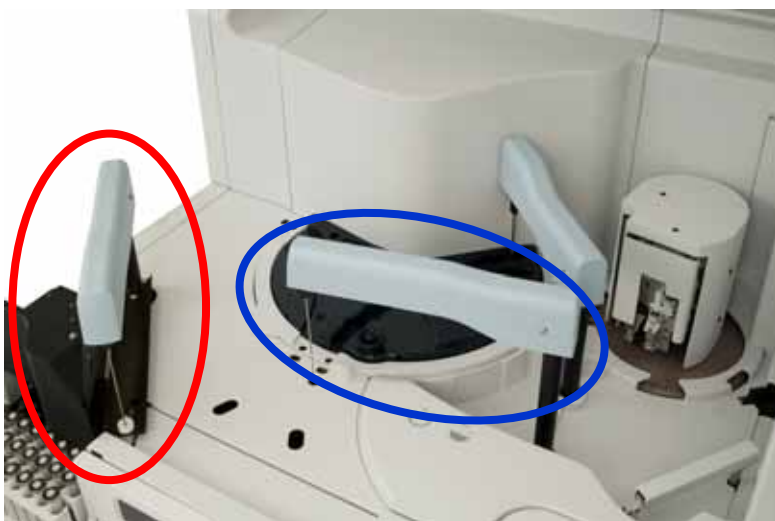
SIEMENS社、国内主要各社の検体搬送システムに対応可能



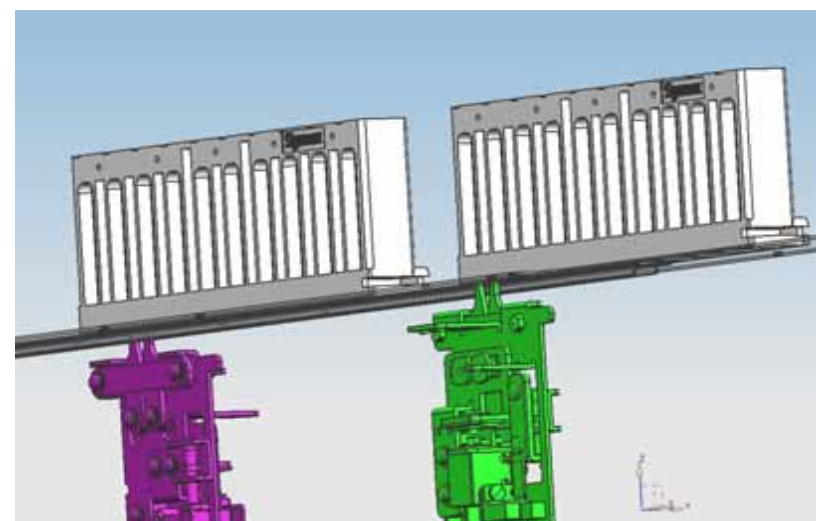
大量検体処理と緊急検体測定を両立したワークフローを提供

CS-5100 ー進化した検体吸引機構ー

キャップ付き採血管や微量検体が混在しても同時に測定可能



- ピアサー** : バイオハザードに対応したキャップ付き採血管に対応する検体吸引部
- ピペット** : 採血量の少ない検体に対応する検体吸引部

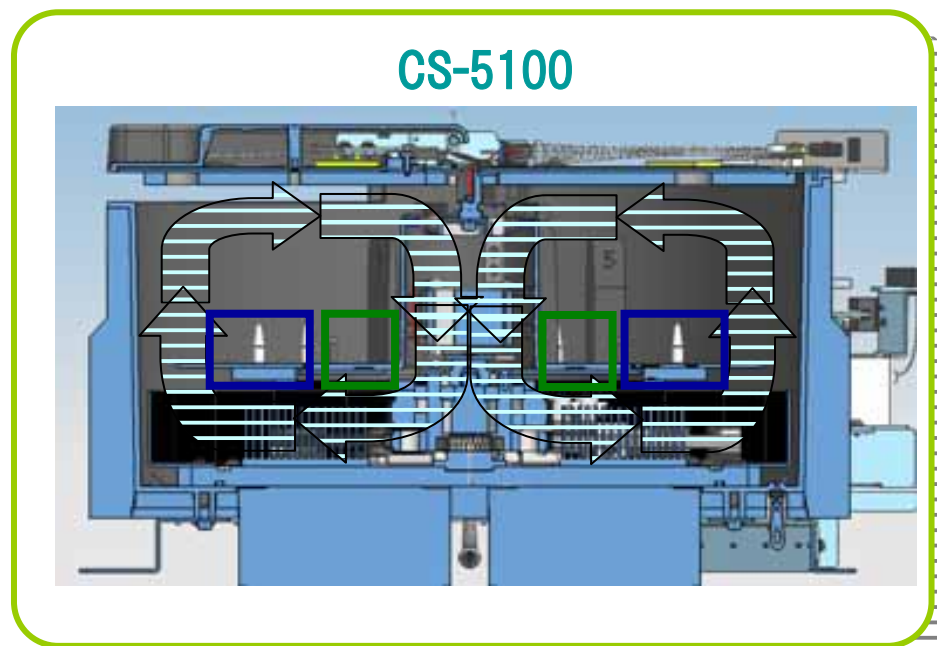


試験管の種類や検体量に応じて適切に検体を振り分けることが可能なサンプラー

煩雑な検体の準備などのオペレーターワークフローを改善

CS-5100 —安定したオンボード試薬冷却機能—

品質工学を応用し安定した試薬冷却性能を実現



- ・装置設置環境変化に幅広く対応するための試薬保冷库構造
- ・保冷库内冷却媒体と庫内風洞のコントロールによる効果的な冷却性能の実現※(左図)

※既存商品よりも、極端な環境下において約2倍の安定性が実現

試薬保冷库の内部構造図(矢印は風の流れを示す)

- 試薬架設テーブルA
- 試薬架設テーブルB

試薬冷却機能を改善し、さらに高精度な検査情報を提供

2. (2) 市場導入 - 新製品に関する技術 -

④ ラボアッセイ：C2P

C2P:Cell Cycle Profiling

ラボアッセイ：C2P

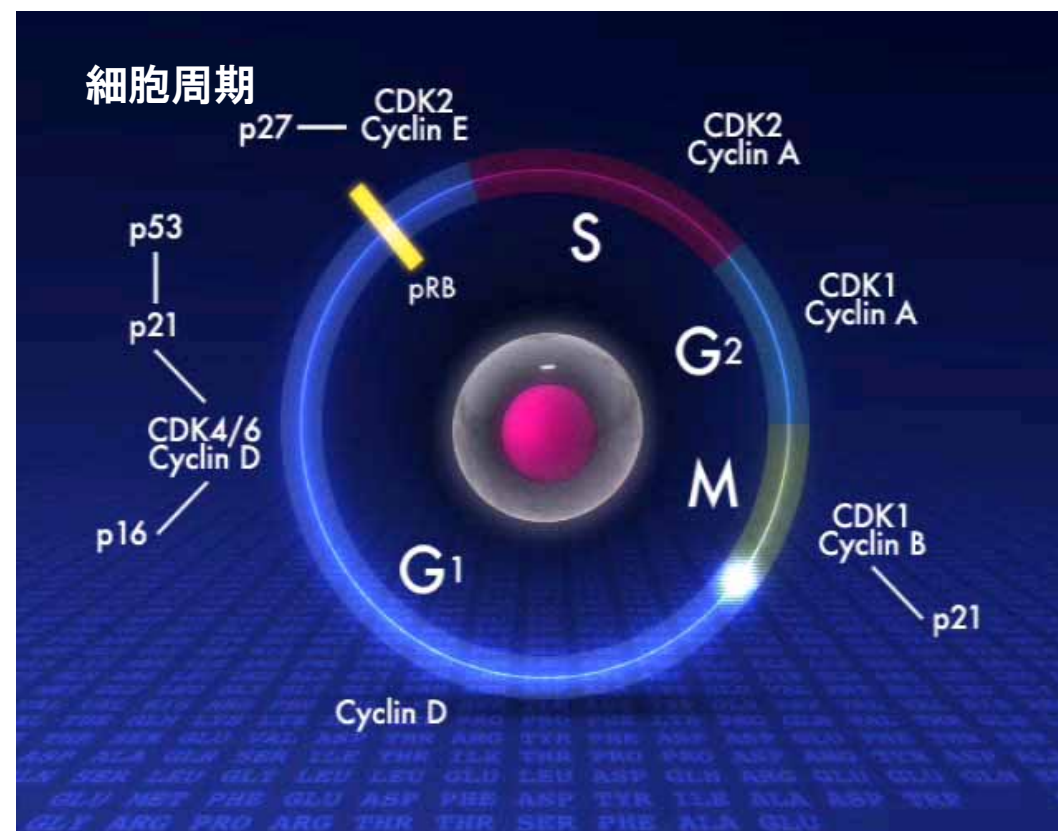
Cell Cycle Profiling (乳癌)

患者ひとりひとりに対して適切な治療を提供

- 手術採取された腫瘍組織から、細胞周期に関連するタンパク質 CDK1、CDK2の比活性(活性/発現量)を測定
- 再発 低/中/高リスク を判定
- リンパ節転移陰性・ホルモンレセプター陽性が対象

細胞の増殖動態⇒
CDK2 SA / CDK1 SA

Specific Activity (SA)
= activity / expression



ラボアッセイ「C2Pブレスト」



BMAラボ:神戸医療産業都市



認知活動
日本乳がん学会 (学会ブース)



顧客への早期貢献と事業化のスピードUPを図る

2. (2) 市場導入 - 新製品に関する技術 -

⑤ OSNA進捗

OSNA進捗

地域拡大

乳癌

- 中国 : 申請中
- AP : 発売準備中
- 米国 : 市場導入再検討中

適用拡大

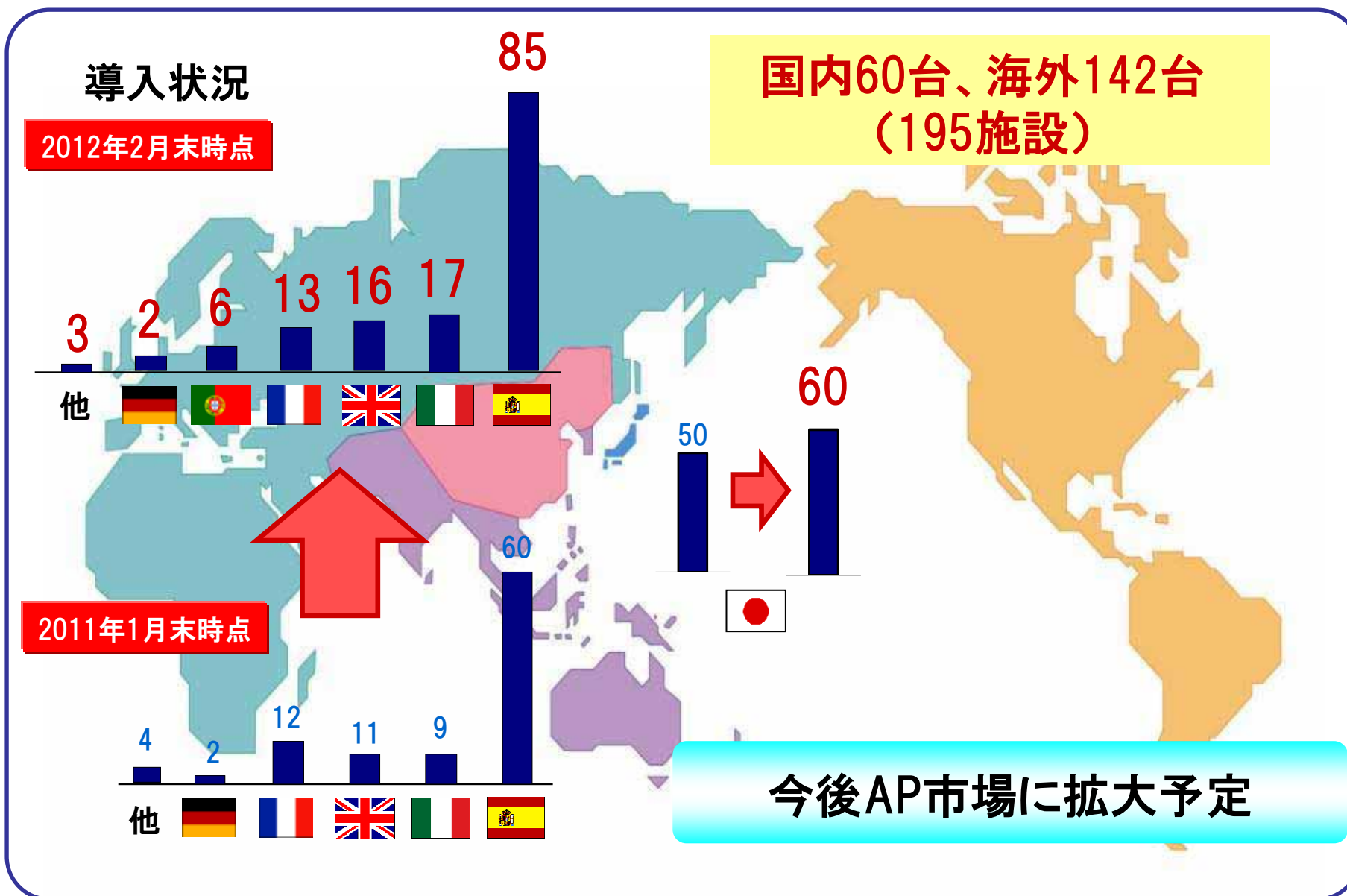
大腸癌

- 日本: 製造販売承認取得、ビジネス性、臨床意義等の検討中
- 欧州: CEマーク取得、多施設臨床評価を実施中

胃癌

- 日本: 製造販売承認申請中

OSNA進捗：乳癌 導入状況



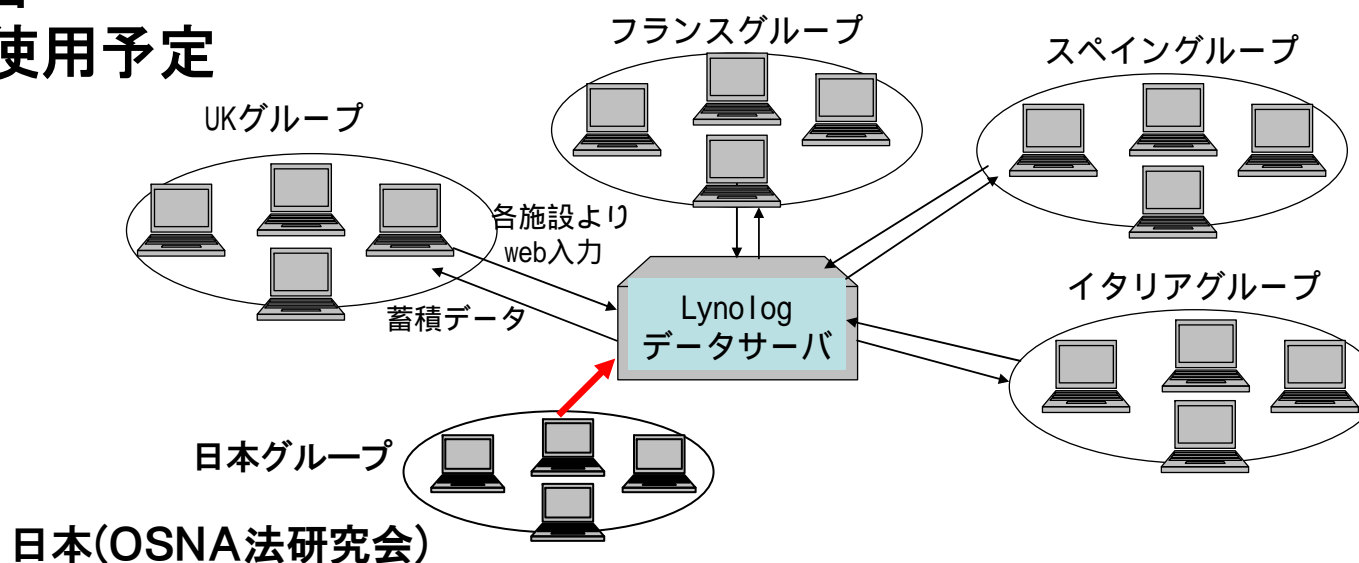
OSNA 普及に向けた取り組み(欧州を中心とした)



・OSNA webデータベース(LYNOLOG)を用いたデータ集積

共通のデータベースでOSNA施行例の臨床情報を収集
各国のグループでデータ集積・エビデンス構築、さらには、国をまたいでの
データ統合

※日本も使用予定



今後の展開

OSNA法の臨床価値向上・認知活動を加速化させ、市場を拡大する

2. (3) 実用化段階 — 開発テーマの進捗状況 —

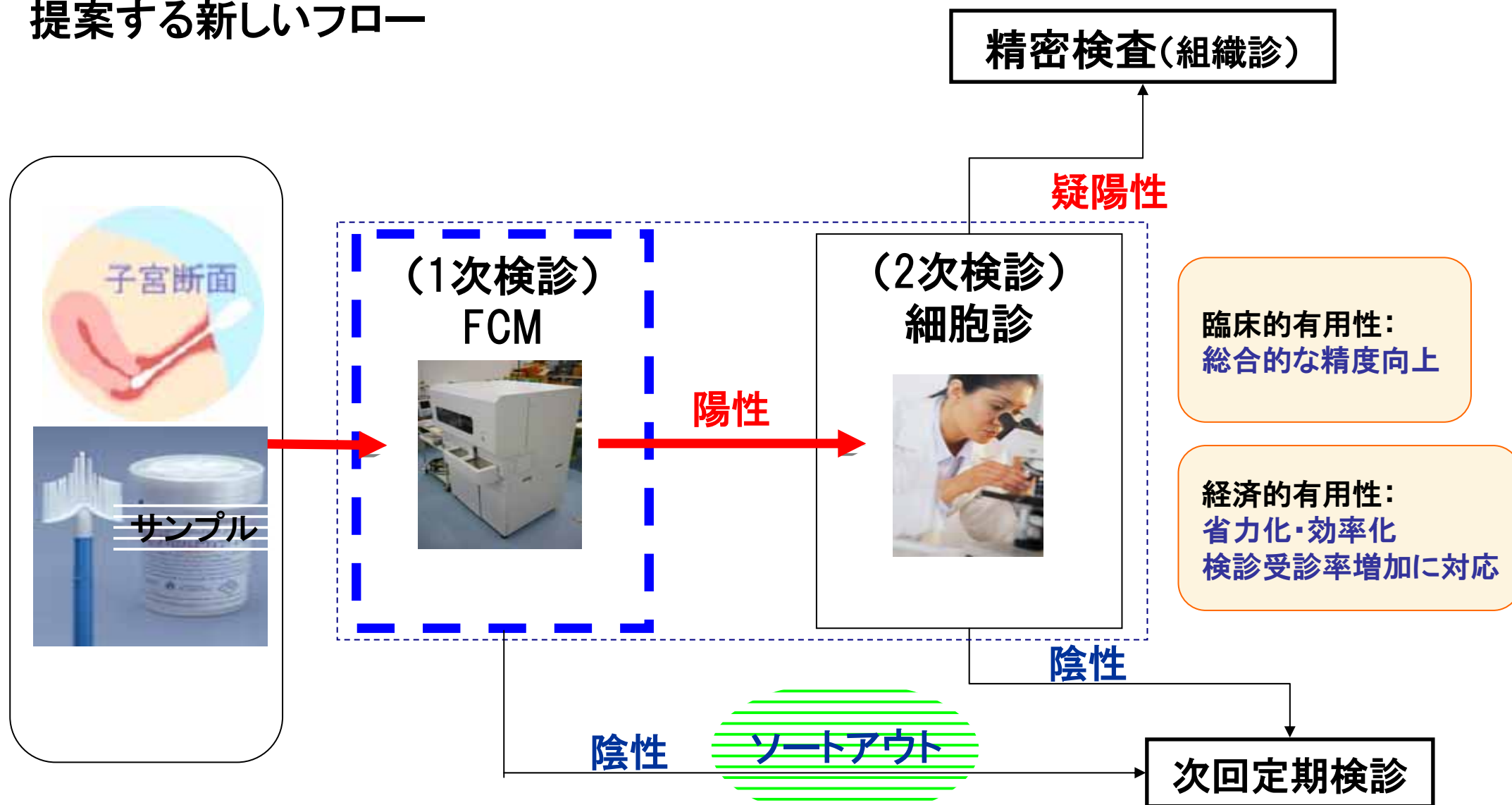
2. (3) 実用化段階 - 開発テーマの進捗状況 -

① 子宮頸がんスクリーニング

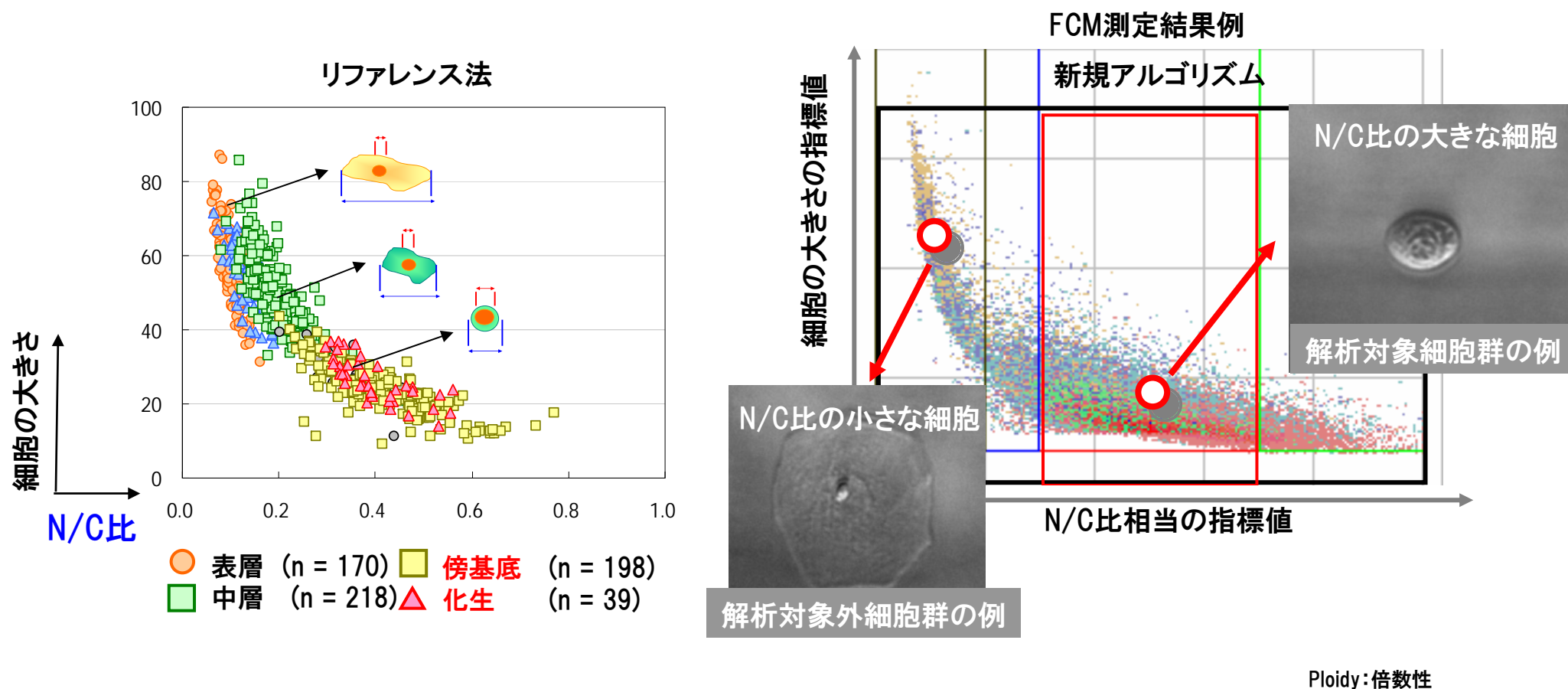
子宮頸がんスクリーニング:新しい検査フローのコンセプト



提案する新しいフロー



- ・細胞ならびに核の大きさの指標(N/C比)を用いた解析対象細胞群の抽出
- ・DNAの定量的解析 による Ploidy ならびに 増殖 の解析



子宮頸がんスクリーニング - 臨床性能確認 -



目標性能

実用化システムにて、感度 90% / 特異度 80%、
ソートアウトレート $\geq 70\%$

(※カットオフ: 組織診CIN2+以上)

社内評価においてはほぼ目標達成
⇒ 社外市場評価において、臨床有用性を検証中



	感度	特異度
N=633	100%	87%
	(21/21)	(529/612)

今後の展開

2012年度に日本、欧州、中国（米国 検討中）で臨床有用性検証を実施し、
2013年度には、研究用システムを市場導入する

2. (3) 実用化段階 - 開発テーマの進捗状況 -

② グルコースAUC（微侵襲体液抽出技術）

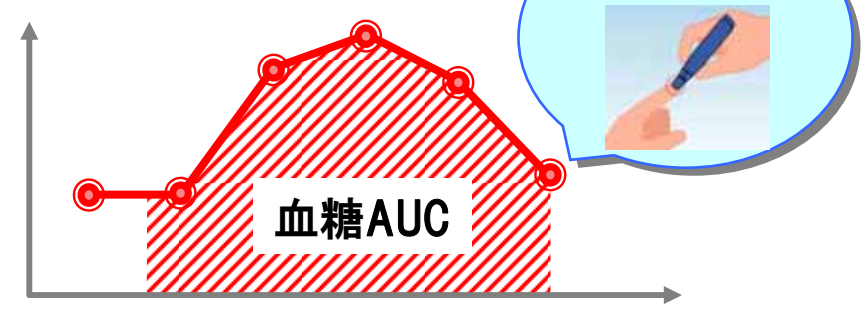
グルコースAUC(微侵襲体液抽出技術)

- 新しい糖尿病スクリーニング検査の提案 -



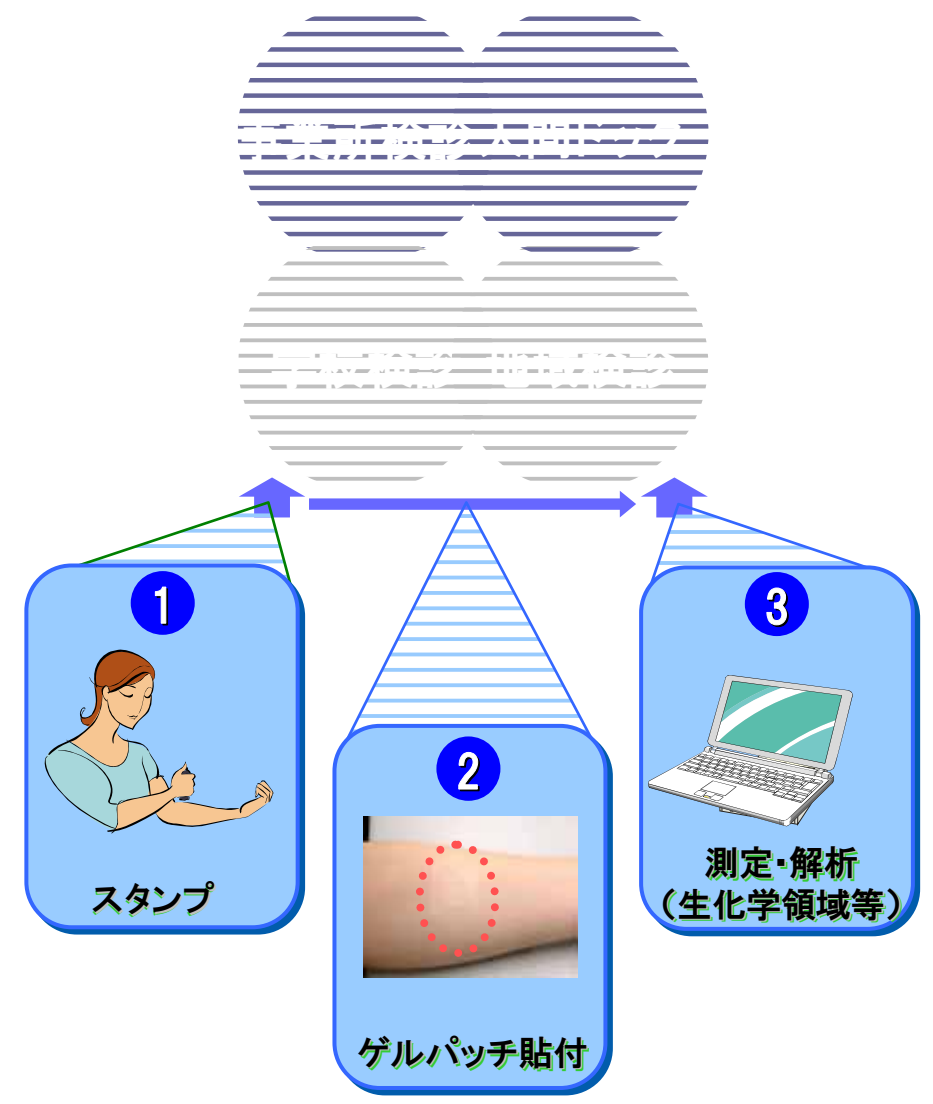
採血による食後高血糖測定は
QOLを大きく低下させる

コンセプト



痛みがなく、目立たない形態で
簡便に食後高血糖状態を推定

※食後高血糖:大血管疾患(脳卒中、
心筋梗塞)のリスクファクター

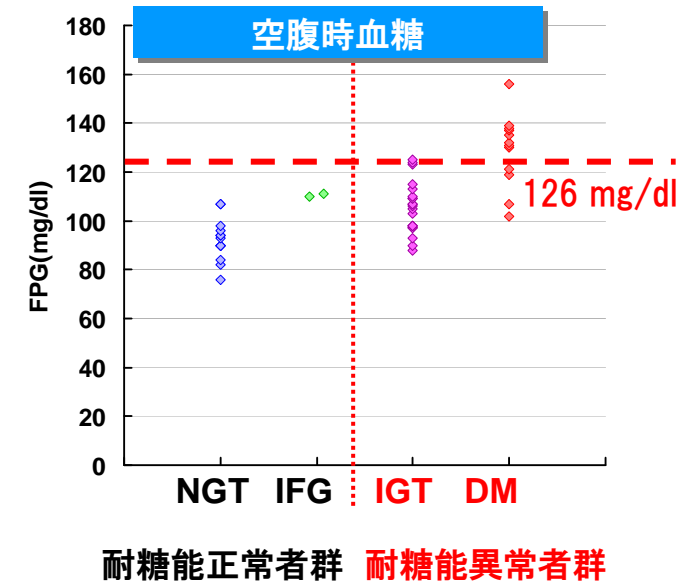
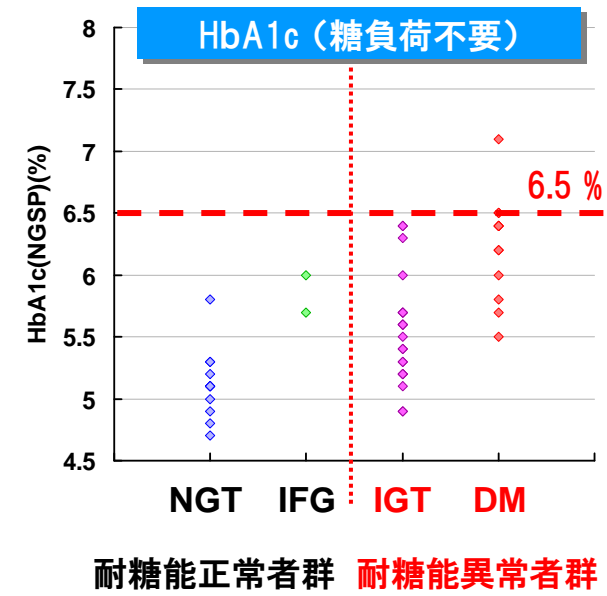
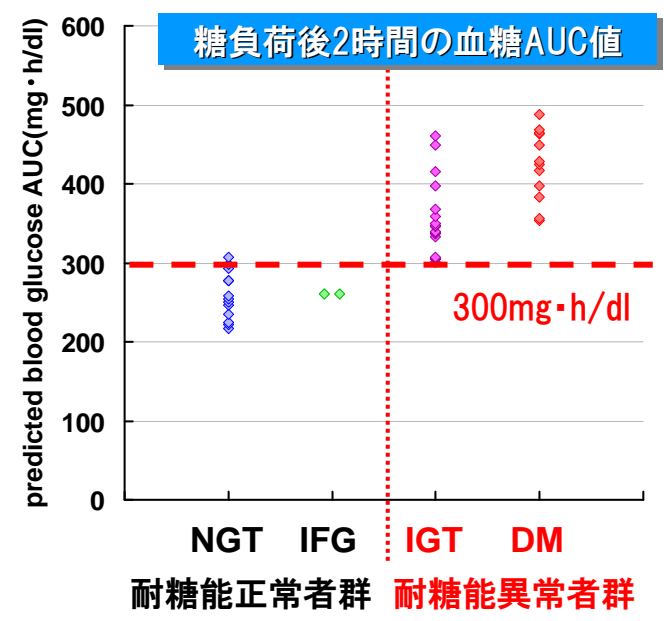


グルコースAUC(微侵襲体液抽出技術) - 臨床研究による検証結果 -



糖尿病スクリーニング

従来のスクリーニング指標との比較



糖尿病の診断のためにOGTTを受診する
外来患者50例を対象として測定

※Diabetes Technology and Therapeutics, Jun 2012 論文掲載

AUC を既存パラメーターの性能を補完する新たな糖尿病早期診断パラメーターとして学会などでの認知活動を継続する

OGTT:Oral glucose tolerance test (経口ブドウ糖負荷試験)

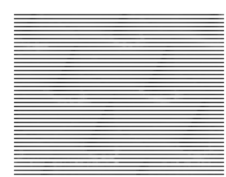
グルコースAUC(微侵襲体液抽出技術) - 構成ユニット -

組織液採取キット

穿刺具



ゲルパッチ



微細針アレイ

アッセイキット



ゲル内組織液回収用チューブ



高感度
グルコース測定試薬

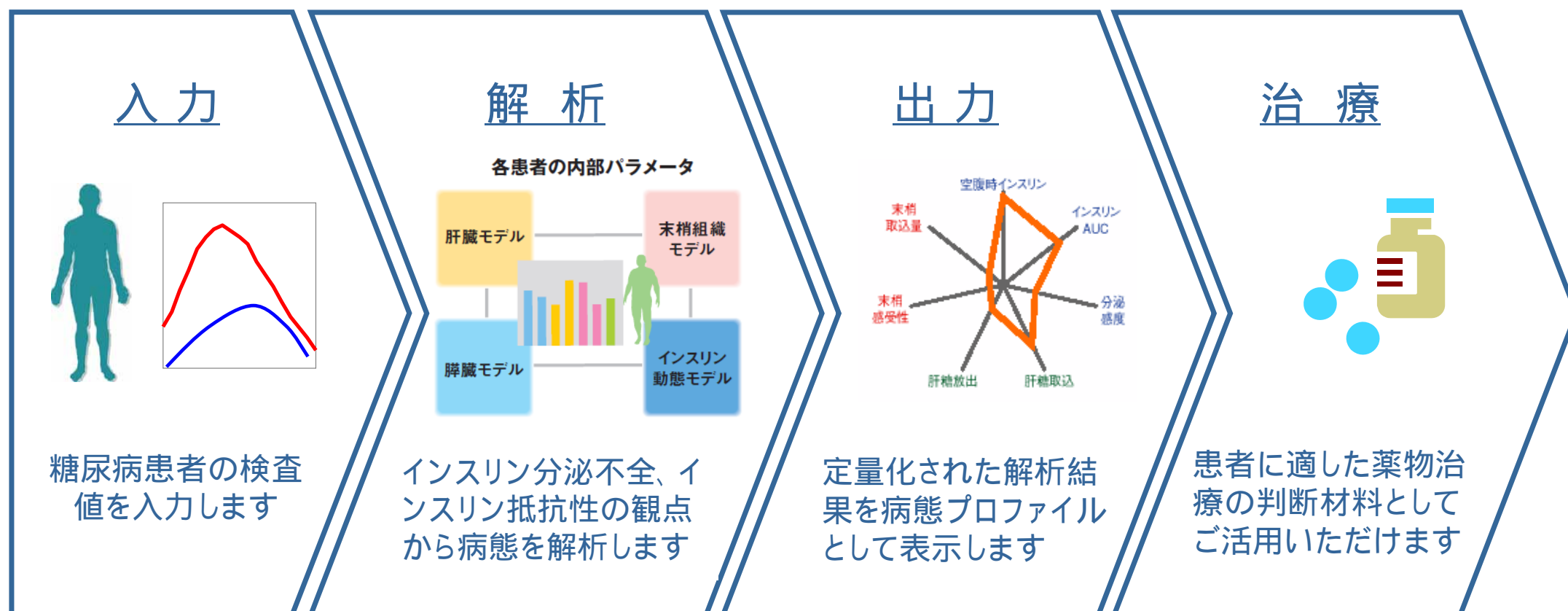
今後の展開

1年以内の承認に向け、研究会を設立すると共に
組織液採取、アッセイキット化を実施する

2. (3) 実用化段階 - 開発テーマの進捗状況 -

③ 糖尿病シミュレーション

糖尿病シミュレーション



「膵臓の働き」、「インスリンの働き」、「糖代謝の状態」をシミュレーションし、患者個別の病態を定量化

糖尿病シミュレーション - 臨床研究結果:経口剤奏功群予測 -

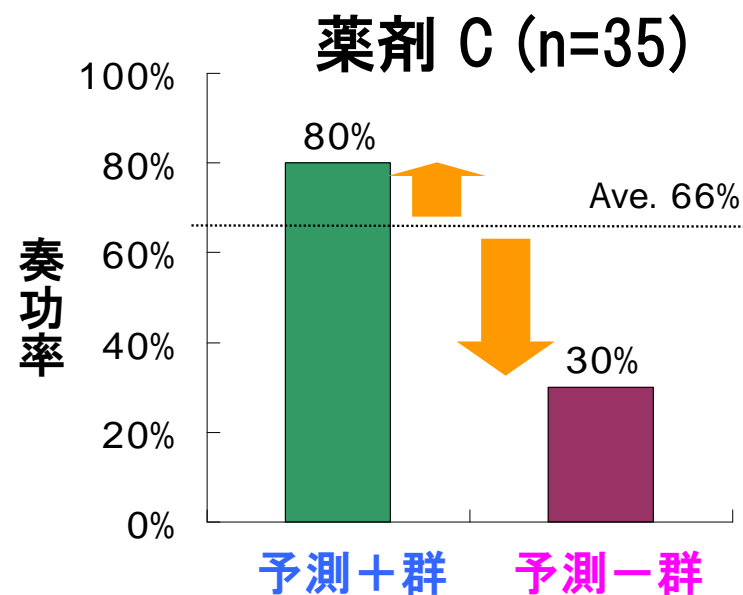
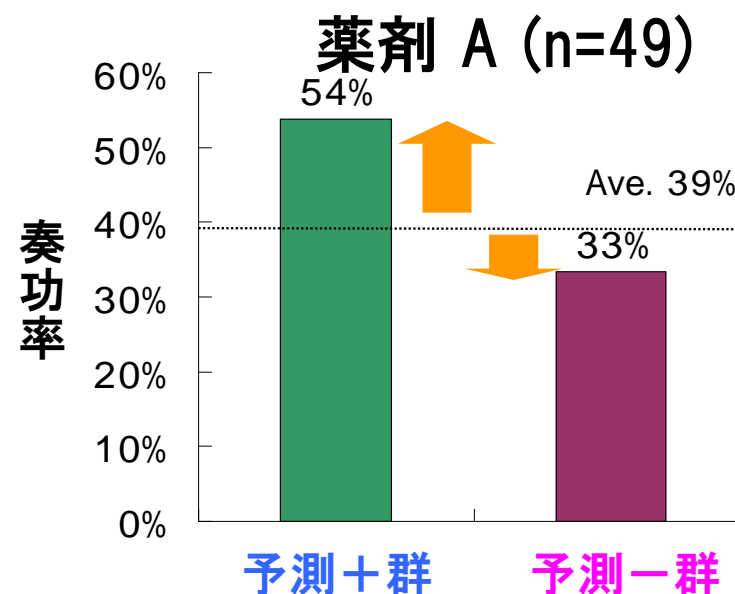
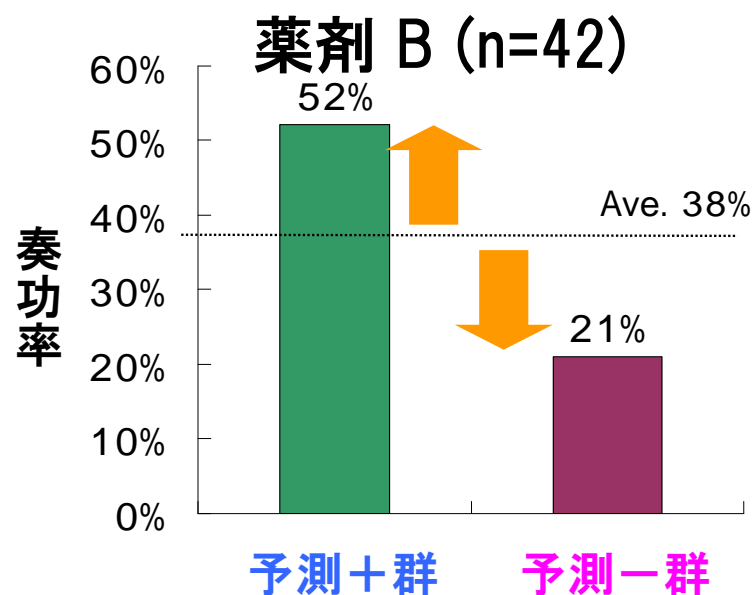


上海交通大学医学院附属仁济病院

治療開始時のOGTTデータから推定した病態に基づいて、奏功群を予測

6ヶ月の経口剤治療で、
HbA1cの1割以上の低下=奏功

Ave: 平均奏効率



(IDF @ Dubai, 2011/12, Seike et al)

多施設臨床研究の状況

- ・ 目的 糖尿病シミュレータを用いた、経口剤奏功群予測性能を、多施設にて確認する
- ・ 目標症例数 200症例
- ・ 参加施設 上海交通大学を中心に、三級病院など計5施設



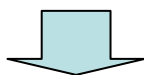
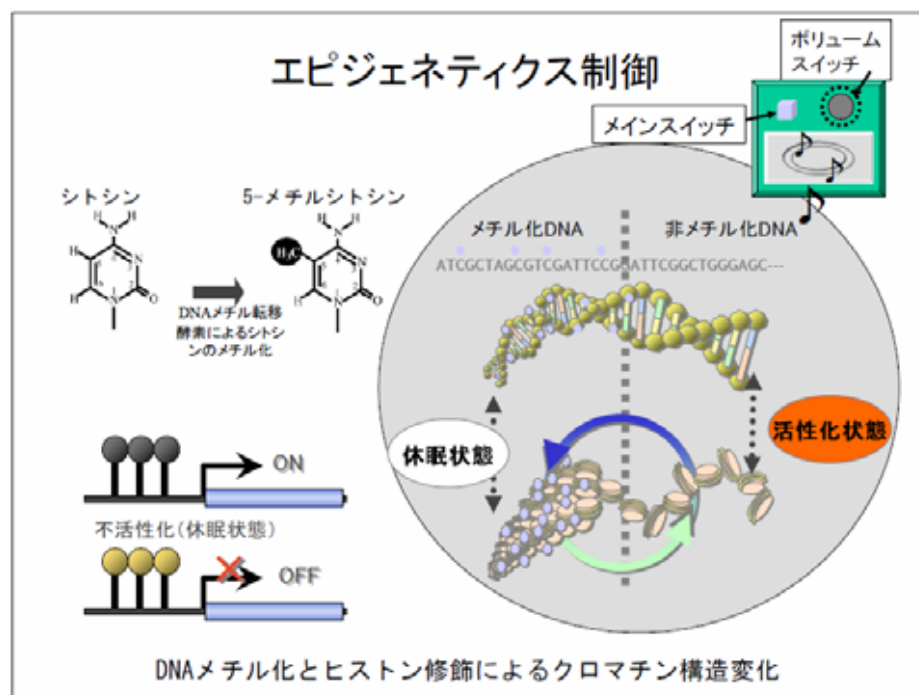
今後の展開

2012年度中に中国、新興国などをターゲット市場として現地での臨床評価を実施する。2013年度以降の実用化を目指し、ICT ベースによる個別化医療や製薬開発プロセスへのビジネス展開を検討する。

2. (3) 実用化段階 - 開発テーマの進捗状況 -

④ メチル化DNA

メチル化DNA



がん発症に関与

【取り組み】

- メチル化測定技術の構築
OS-MSP法の開発
自動前処理システムの構築
- Epigenomics社との共同研究
大腸がんマーカー(SEPT9)
- 2011年12月 Epigenomics社
PMA申請

メチル化DNA - 大腸がん診断法の臨床有用性評価 -



目標性能

エピジェノミクス社の欧米人対象大規模臨床試験結果(感度67% 特異度88%)
と同等性能

大腸癌患者	陽性数 / 総数	感度 (%)	特異度 (%)
	24 / 37	65	-
健常者	陽性数 / 総数	感度 (%)	特異度 (%)
	6 / 42	-	86

今後の展開

2012年度より大腸がん早期発見などの臨床有用性を検証し、その結果に基づき、承認・申請に向けた前向き臨床研究(3 - 7年を想定)を実施する

3. 研究段階 —最新の研究テーマの概要報告—

執行役員 研究開発企画本部長 浅野 薫

3. 研究段階 - 最新の研究テーマの概要報告 -

(1) 新たな取り組み - メタボローム解析技術 -

① 糖尿病性腎症の早期発見

(2) 高機能タンパク質の作成技術

① 糖鎖改変技術

(3) e-Healthシステムへの取り組み

① 秘密分散技術を活用した遺伝子診療支援システム

3. 研究段階 - 最新の研究テーマの概要報告 -

(1) 新たな取り組み - メタボローム解析技術 -

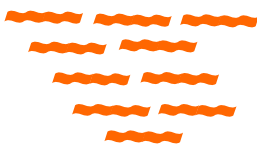
① 糖尿病性腎症の早期発見

メタボロームとは

遺伝子



mRNA



タンパク



細胞



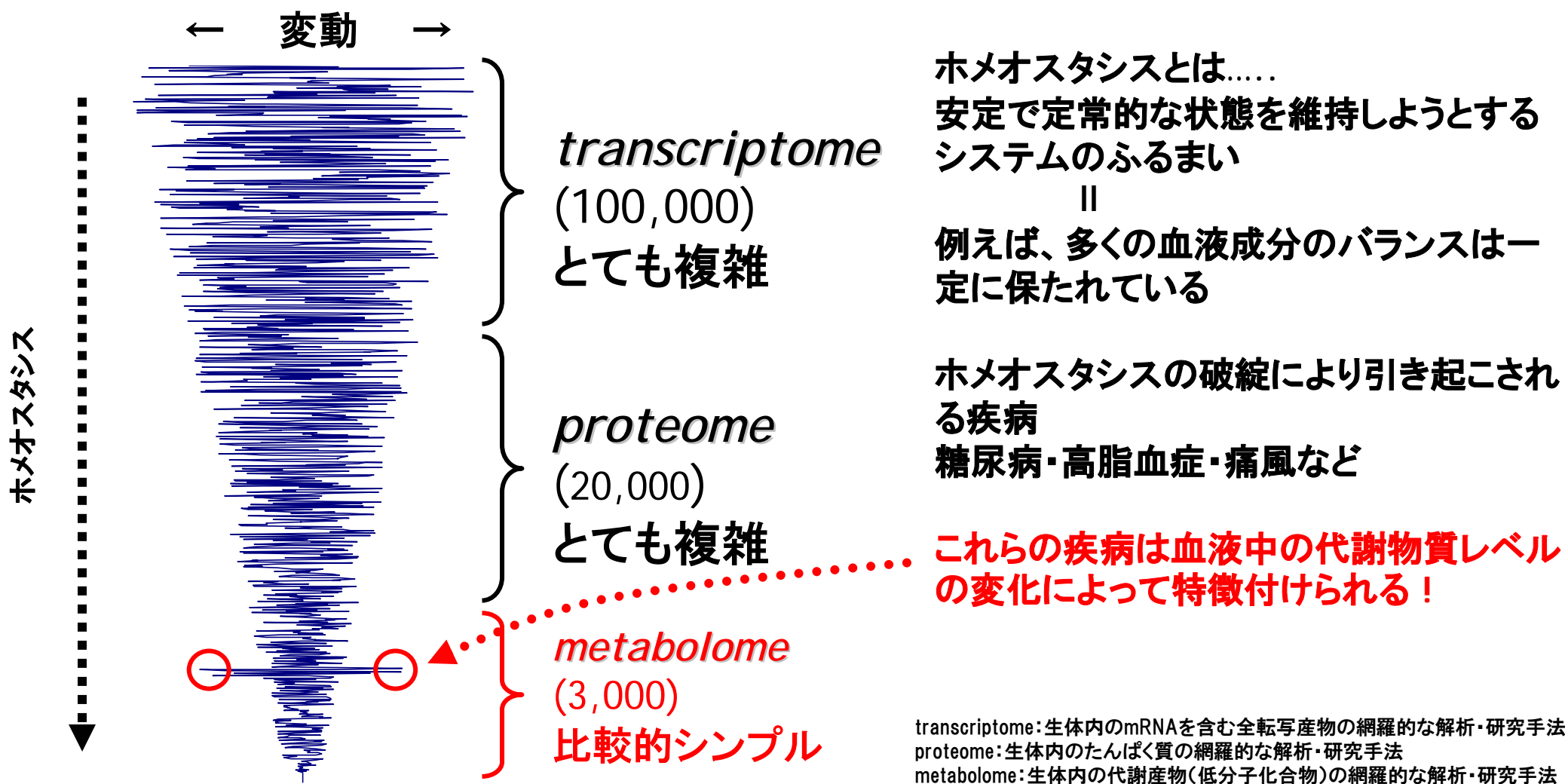
- 代謝とは
生命の維持のために行なわれる一連の化学反応のこと



代謝マップ
= 化学反応の路線図

- 代謝産物(メタボライト)
代謝の結果生じる最終生成物あるいはその中間体
- メタボローム
代謝産物(メタボライト)すべて

代謝異常はホメオスタシス破綻の原因



メタボロミクスは、生活習慣病・老化など後天的要因
による状態変化を追跡するのに有効

① 糖尿病性腎症の早期発見 - 糖尿病性腎症の背景 -

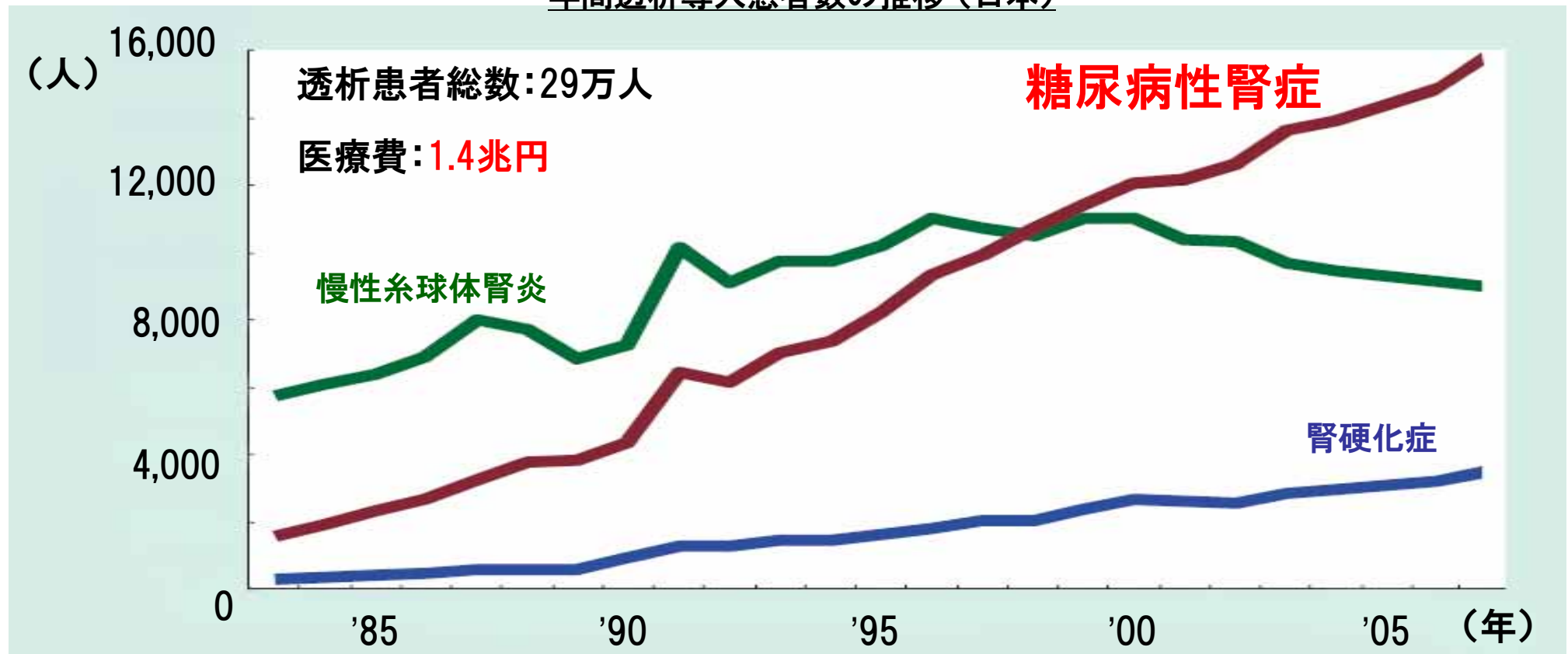
患者数：世界 2,800万人（日本300万人） 糖尿病患者の約30%で発症

慢性腎臓病の中でも、透析導入患者の割合が顕著に増加



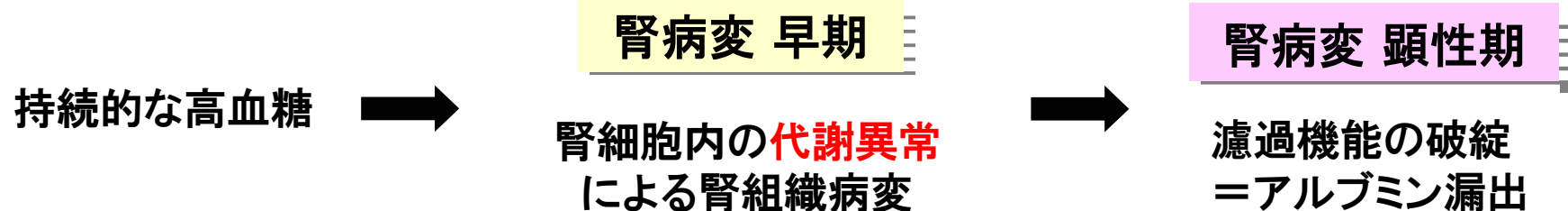
糖尿病性腎症のマネジメントにより透析導入患者の抑制へ

年間透析導入患者数の推移（日本）



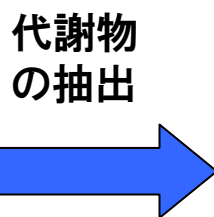
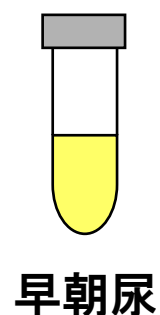
CKD診療ガイドより

① 糖尿病性腎症の早期発見 - マーカー探索コンセプト -

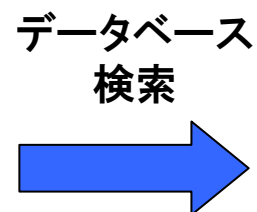


早期の腎病変を捉えるのは尿中代謝物 ⇒ **メタボロームマーカー**

メタボローム解析によるマーカー探索の実施



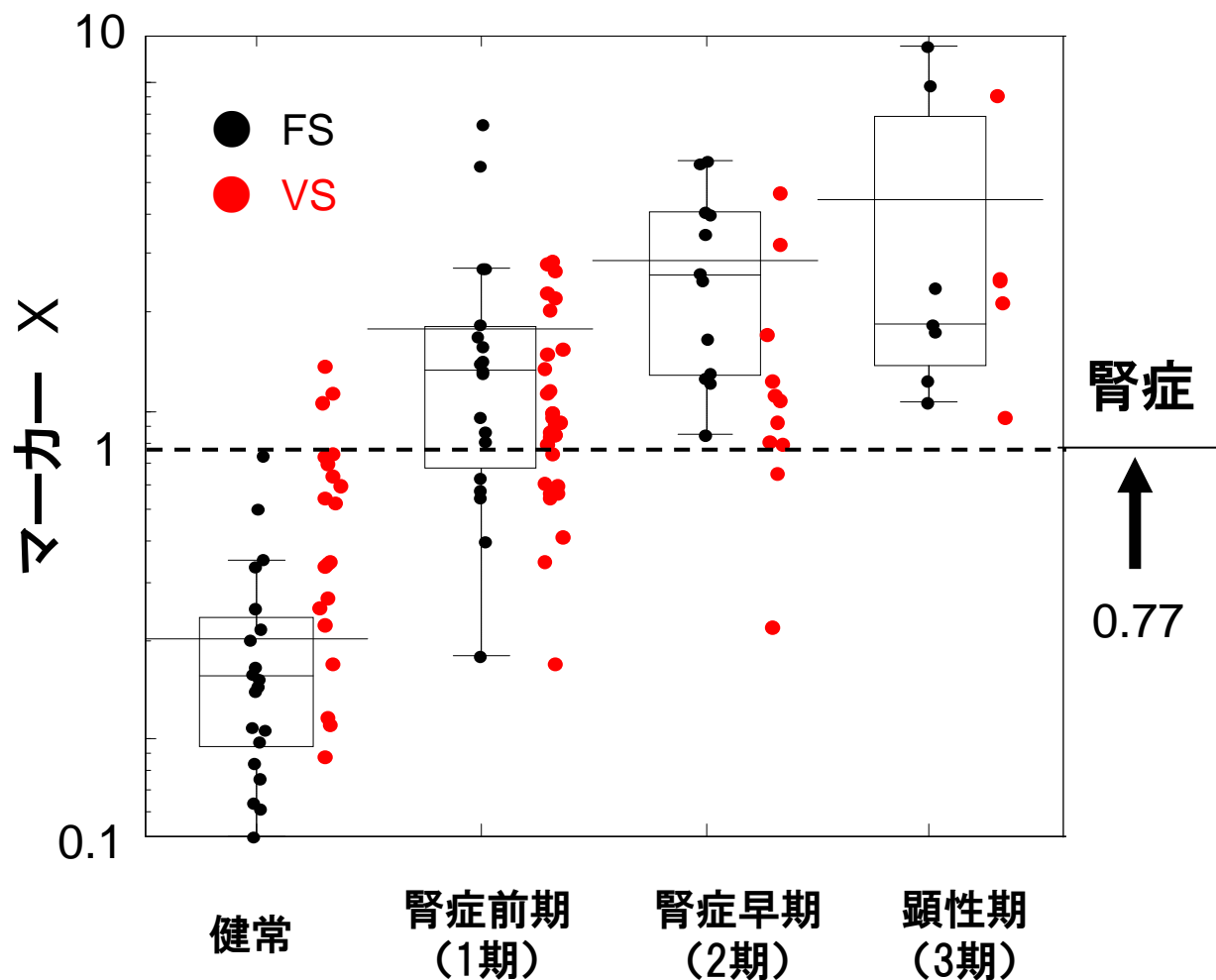
CE-MS測定



診断マーカー候補の選出

共同研究: ヒューマン・メタボローム・テクノロジーズ社

① 糖尿病性腎症の早期発見 - マーカー候補の臨床有用性 -



可能性検証 (FS)

感度 100% / 特異度 100%

妥当性検証試験 (VS)

感度 88% / 特異度 85%

他のマーカー候補も含め、後向き試験・前向き試験にて追加検証を実施し、実用化を見極める

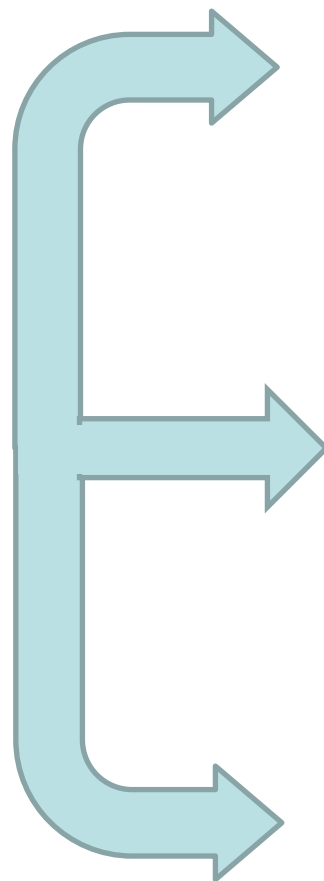
3. 研究段階 - 最新の研究テーマの概要報告 -

(2) 高機能タンパク質の作成技術

① 糖鎖改変技術



遺伝子組み換えカイコ



診断薬原材料開発

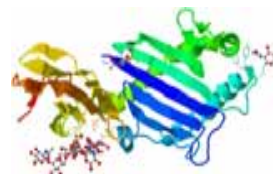


- 免疫試薬
- 凝固試薬

タンパク受託生産 サービス

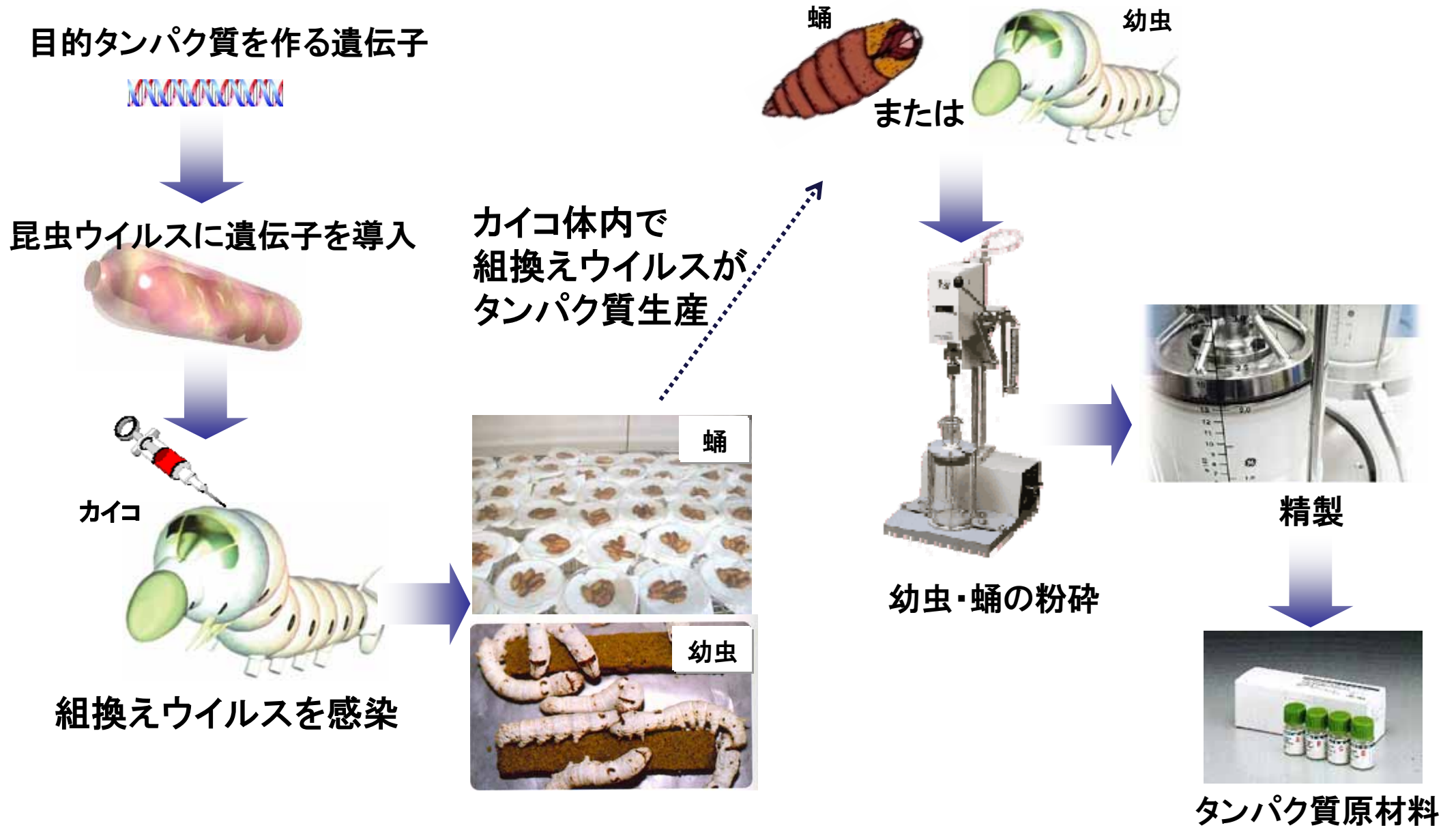


高機能タンパク 作成技術

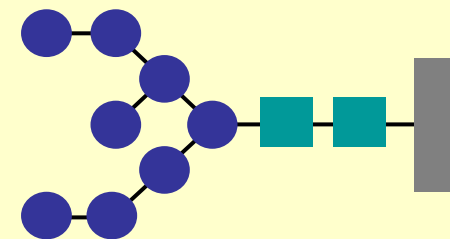
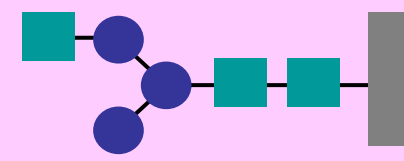
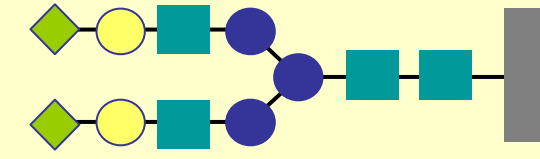


- 糖鎖改変

遺伝子組み換えカイコによるタンパク発現



様々な組換えタンパク質生産系の特性

	生産性	コスト	生産期間	ヒト型への近さ	糖鎖構造 (N型)
大腸菌				×	(なし)
酵母					
カイコ昆虫細胞					
動物細胞	×	×	×		

■ アセチルグルコサミン
 ● マンノース
 ○ ガラクトース
 ◆ シアル酸

* 糖鎖構造は、タンパク質の機能に大きく影響(活性、安定性、可溶性)

- ・高活性
- ・高安定性
- ・可溶性大



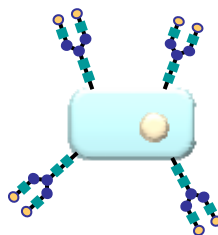
製品機能向上

* 糖鎖構造の識別は、診断薬の高機能化(質的变化を捉える)に寄与

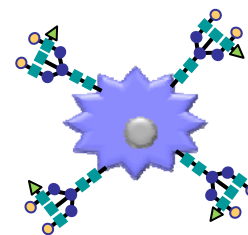
- ・糖鎖構造を識別可能な抗体の開発



感度／特異度向上



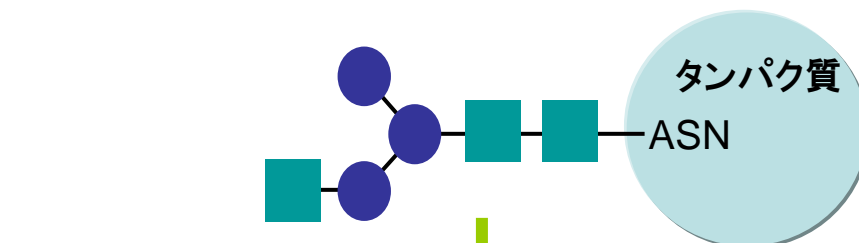
正常細胞



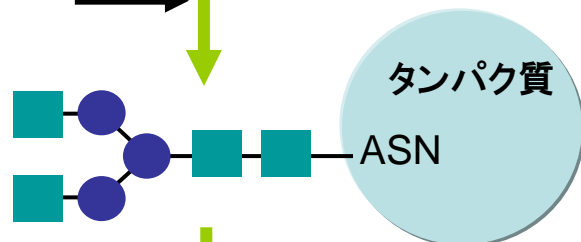
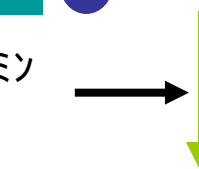
がん細胞

糖鎖構造制御の現状

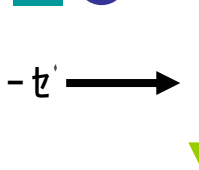
昆虫型糖鎖



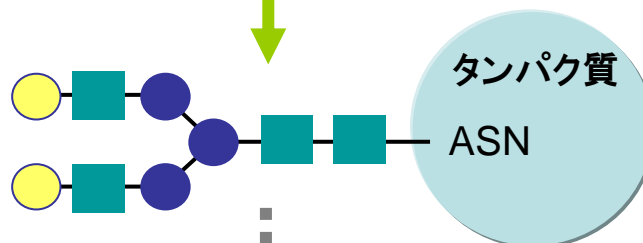
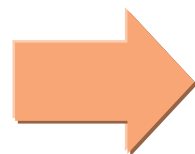
N-アセチルグルコサミン
トランスフェラーゼ



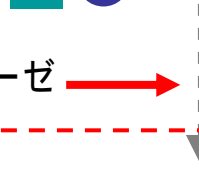
ガラクトシル トランスフェラーゼ



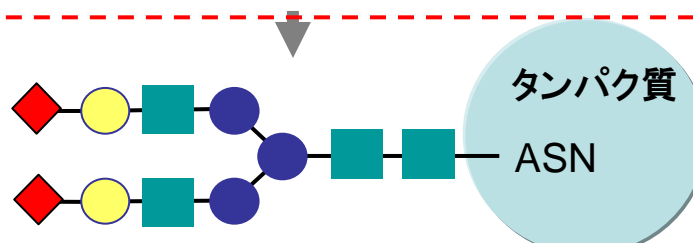
現在の到達点



シアルルトランスフェラーゼ



ヒト型糖鎖



- アセチルグルコサミン
- マンノース
- ガラクトース
- ◆ シアル酸
- ASN: アスパラギン

3. 研究段階 - 最新の研究テーマの概要報告 -

(3) e-Healthへの取り組み

① 秘密分散技術を活用した遺伝子診療支援システム

ゲノム解析の費用

- 2003年国際ヒトゲノム計画
～1,000億円
- 現在
10日、50万円
- 2年後
5日、10万円
- 2020年
1時間以内、1万円

スーパーコンピュータ”京“

- スパコンでの解析により、がんに関する新たな知見が生まれる。

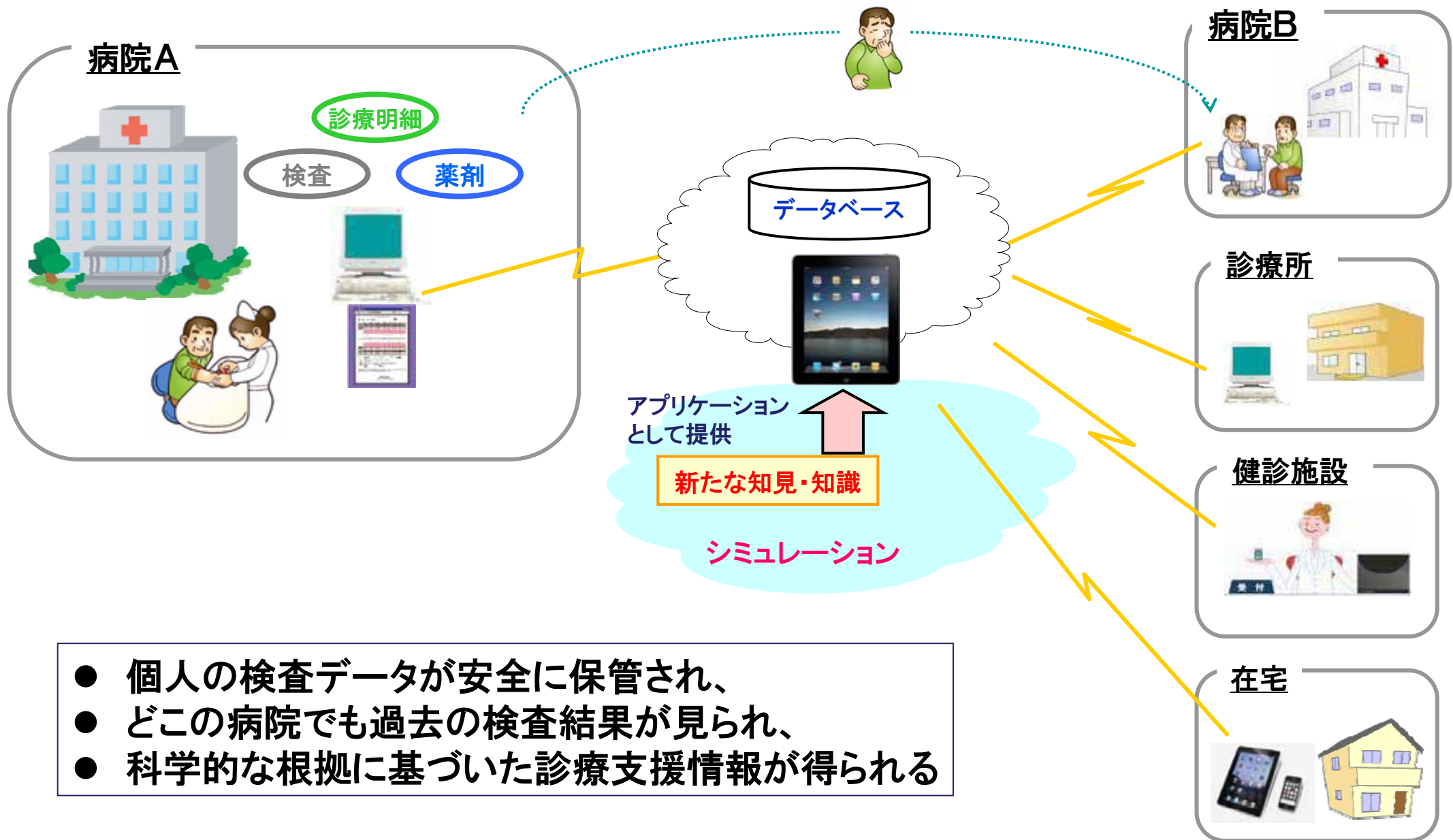
がんゲノム

- 国際がんゲノムコンソーシアム
 - 主要ながんのゲノム異常カタログの作成
 - 25,000のがんサンプルを含む5万人分の全ゲノム情報

DNA情報に基づいた個別化医療

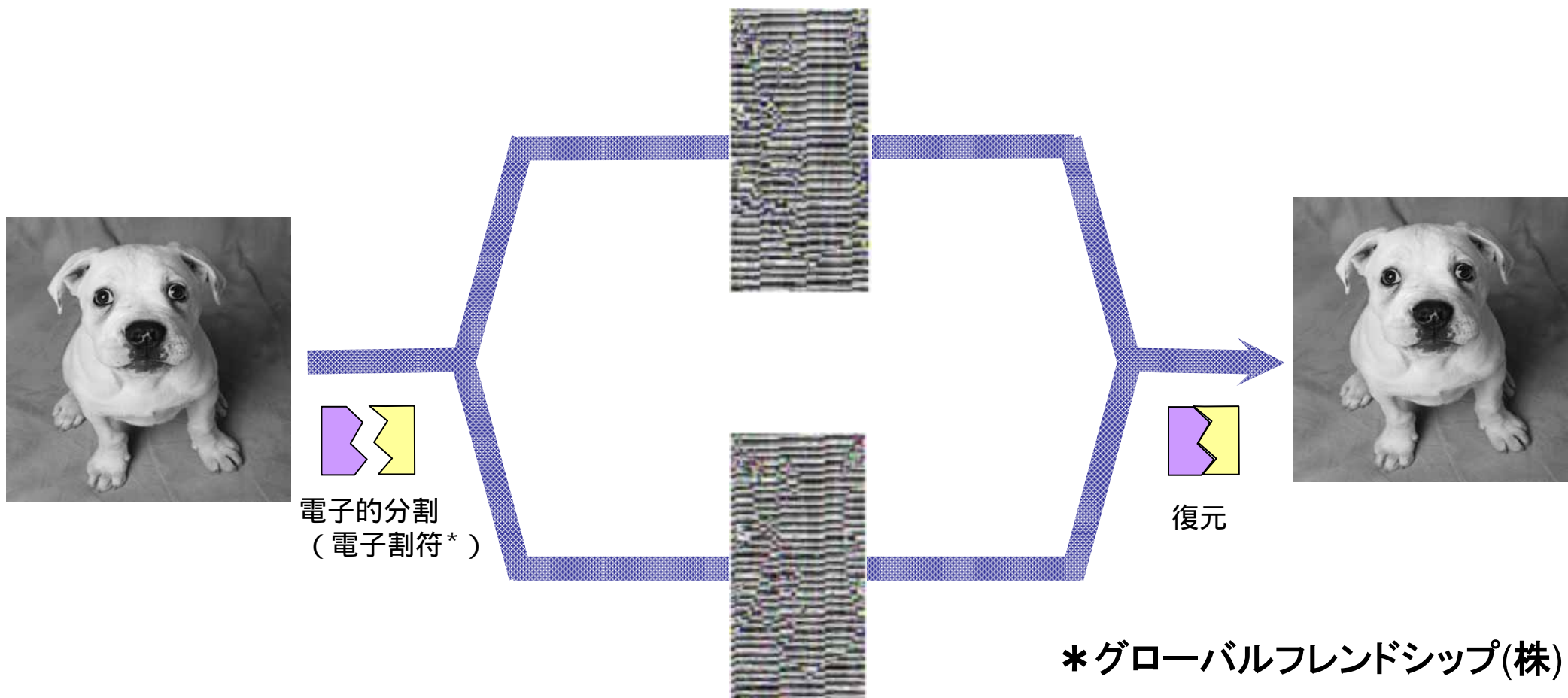
誰もが保険証を持っているように自分のDNAを持って医療を受ける時代がやって来る

ICTを活用した個別化医療の実現



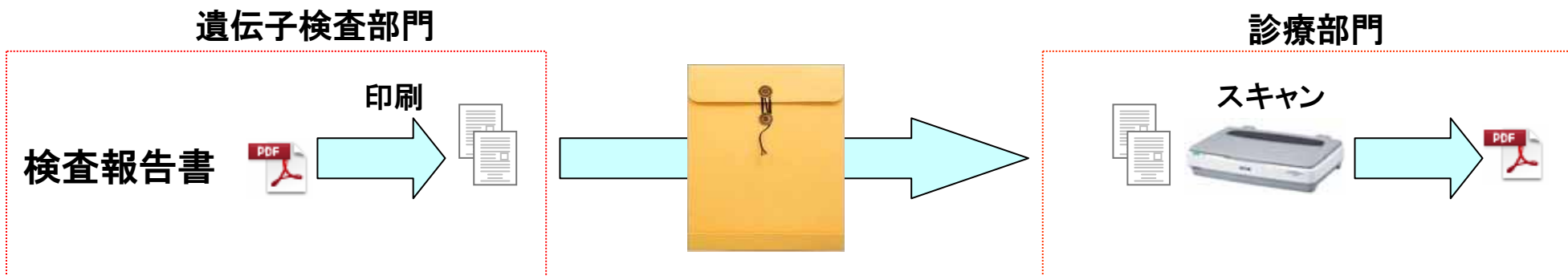
- 個人の検査データが安全に保管され、
- どの病院でも過去の検査結果が見られ、
- 科学的な根拠に基づいた診療支援情報が得られる

秘密分散（電子割符*）技術

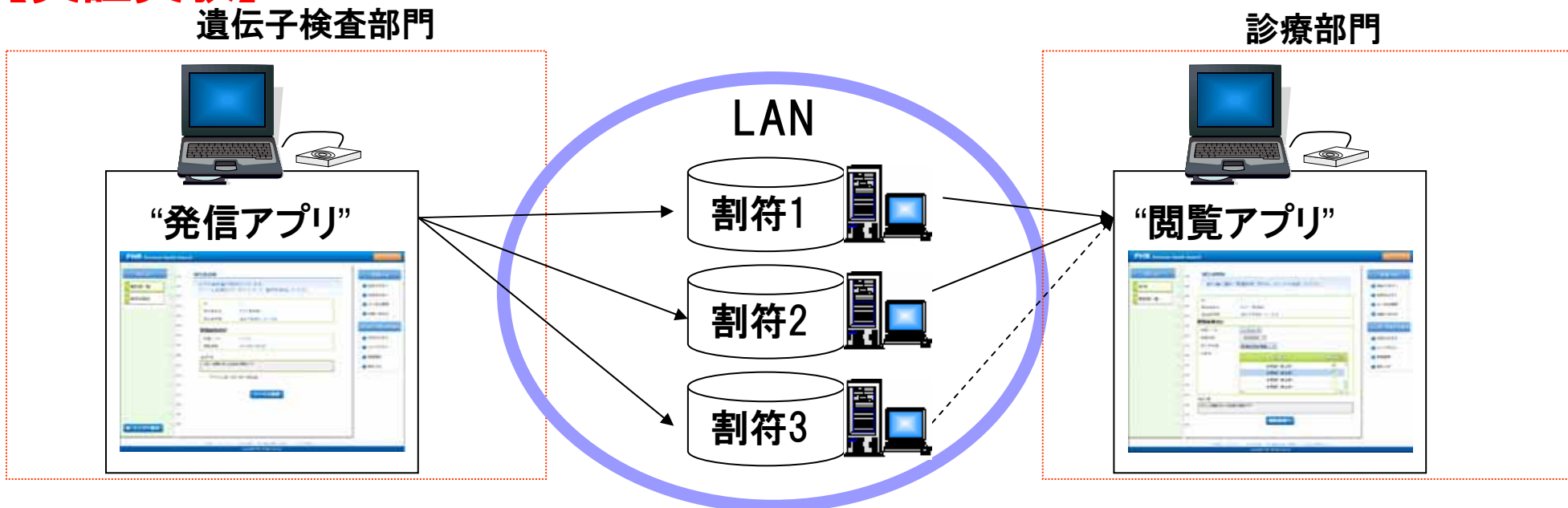


ポイント： 元データに個人情報が含まれていてもビットレベルで分割管理される割符データ単体は個人情報ではない

【現状】



【実証実験】



We Believe the Possibilities.

シスメックス株式会社

〈お問合せ先〉

シスメックス株式会社 IR・広報部

・電話:078-265-0500

・メールアドレス:info@sysmex.co.jp

・URL: www.sysmex.co.jp