



第 10 回技術説明会

2013年3月15日

Sysmex Corporation

目 次

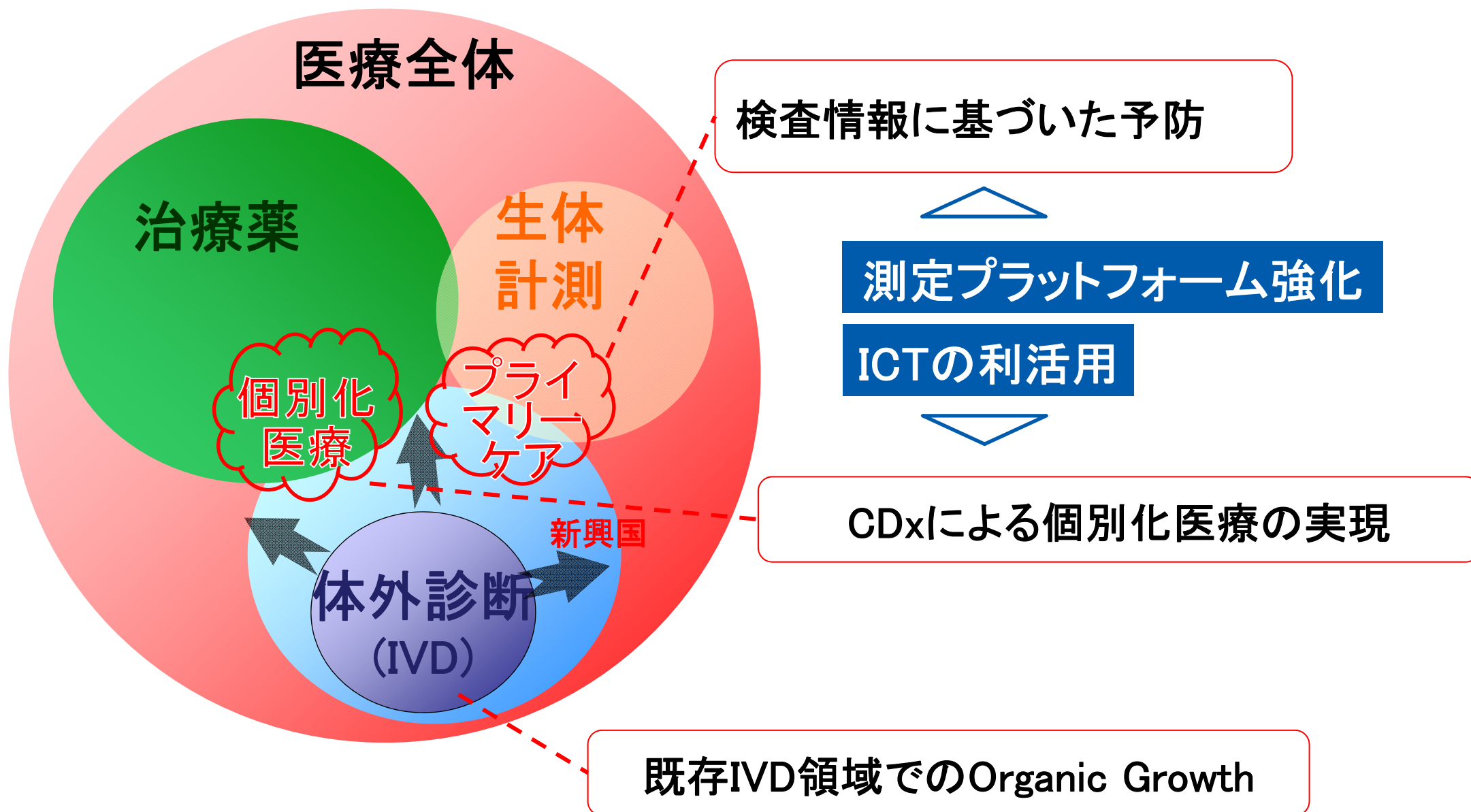


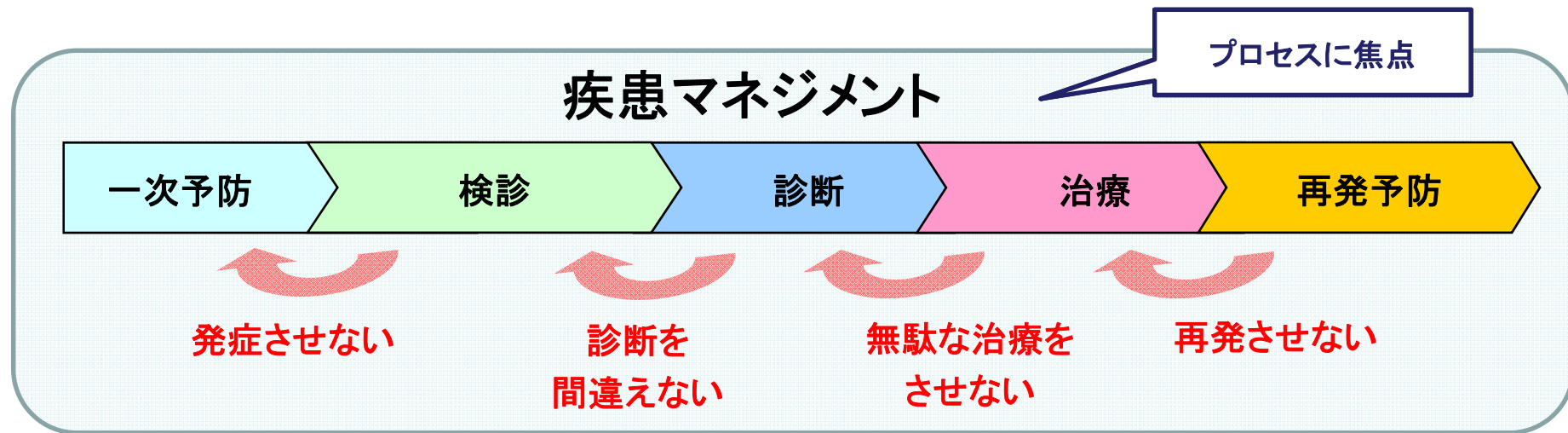
- | | | |
|--|-----------------|------|
| 1. ご挨拶 | 代表取締役社長 | 家次 恒 |
| 2. 個別化医療に向けた戦略 | 取締役 執行役員 研究開発担当 | 渡辺 充 |
| (1) 技術戦略の概要 | | |
| (2) コンパニオン診断に向けて | | |
| (3) 神戸大学寄附講座(「立証検査医学」)のご紹介 | | |
| 3. 開発テーマに関する進捗報告 | 執行役員 研究開発企画本部長 | 浅野 薫 |
| (1) 市場導入(新製品) | | |
| ① 免疫血清検査の新モデル「全自動免疫測定装置HISCL [®] -5000」 | | |
| ② ヘマトロジー分野のコンパクトモデル「XPシリーズ」 | | |
| ③ OSNA [®] 法の胃がんへの適用拡大 | | |
| (2) 実用化段階テーマの進捗状況 | | |
| 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(病態シミュレーション技術) | | |
| ④ カイコを用いた診断薬原材料開発 | | |
| ⑤ マラリア検出技術 | | |

2. 個別化医療に向けた戦略

取締役 執行役員 研究開発担当 渡辺 充

- (1) 技術戦略の概要
- (2) コンパニオン診断に向けて
- (3) 神戸大学寄附講座(「立証検査医学」)のご紹介

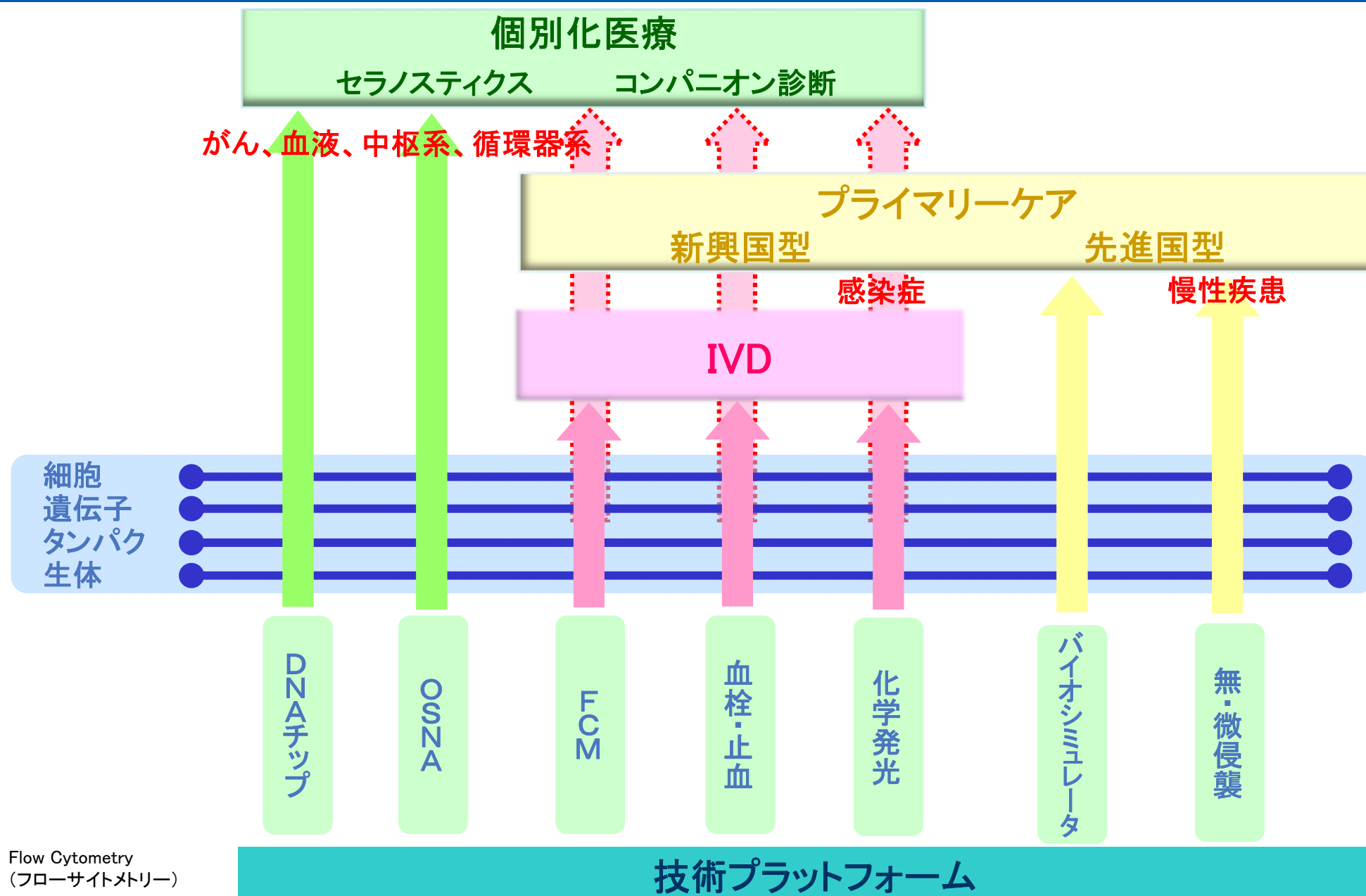




II

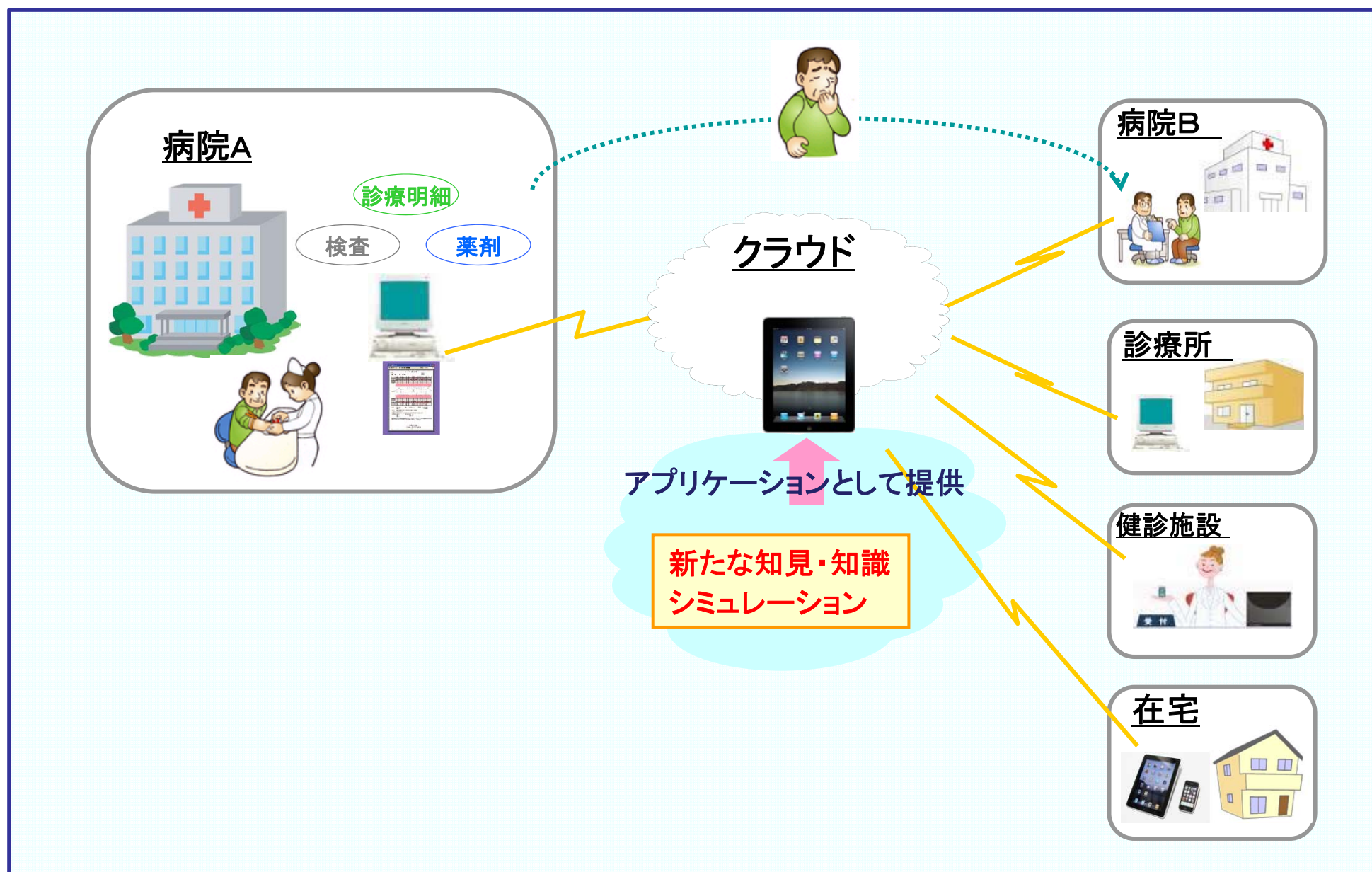


技術プラットフォーム強化



FCM: Flow Cytometry
(フローサイトメトリー)

ICTの利活用によるプライマリーケア



2. 個別化医療に向けた戦略

- (1) 技術戦略の概要
- (2) コンパニオン診断に向けて
- (3) 神戸大学寄附講座(「立証検査医学」)のご紹介

コンパニオン診断とは

◇ 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で、治療薬と診断薬をセットで開発する

製薬企業



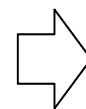
IVD企業

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

V

対象患者が限定される



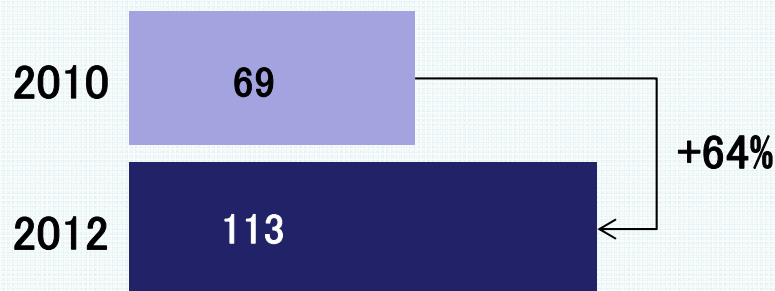
患者のメリット
早期の個別化医療の実現

FDA承認薬におけるバイオマーカーと コンパニオン診断



(FDA承認薬)

- ・添付文書にバイオマーカーが記載されている(既存薬での効果予測/患者選択)



例)

ハーセプチン

テグレートル

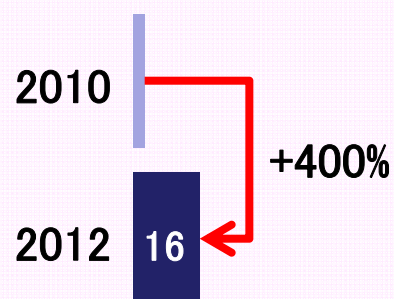
グリベック

ワーファリン

アービタックス

タルセバ

- ・投薬前に検査が必要なもの(コンパニオン診断)



ザーコリ

アービタックス

ゼルボラフ

ハーセプチン

ベクティビックス

グリベック

スプリセル

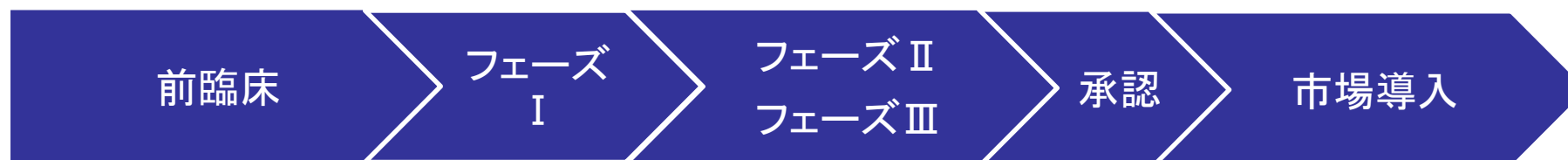
Ref. Bayer HealthCare; Molecular Med TriCon, Feb. 14th, 2013

日本における状況

(2012年10月現在)

対象疾患	薬剤名(一般名)	効果予測のための検査
乳がん	ハーセプチン(トラスツズマブ)	がん細胞でのHER-2蛋白/遺伝子の過剰発現/増殖
胃がん		
肺がん	イレッサ(ゲフィチニブ) タルセバ(エルロチニブ)	がん細胞でのEGFR遺伝子の変異(2,000→2,100点)
	ザーコリ(クリゾチニブ)	がん細胞でのALKキメラ遺伝子の存在(6,520点)
大腸がん	アービタックス(セツキシマブ)	がん細胞でのKRAS遺伝子の変異が無い(2,000→2,100点)
	ベクティビックス(パニツズマブ)	
慢性骨髄白血病	グリベック(イマチニブ) タシグナ(ニロチニブ)	がん細胞でのBCR-ABLキメラ遺伝子の存在(1,200/2,000点)
成人T細胞白血病	ポテリジオ(モガムリズマブ)	リンパ組織中または血液中のCCR4タンパクの存在(10,000点)

治療薬開発プロセス



① どのタイミングで
開始するか？

IVD開発プロセス



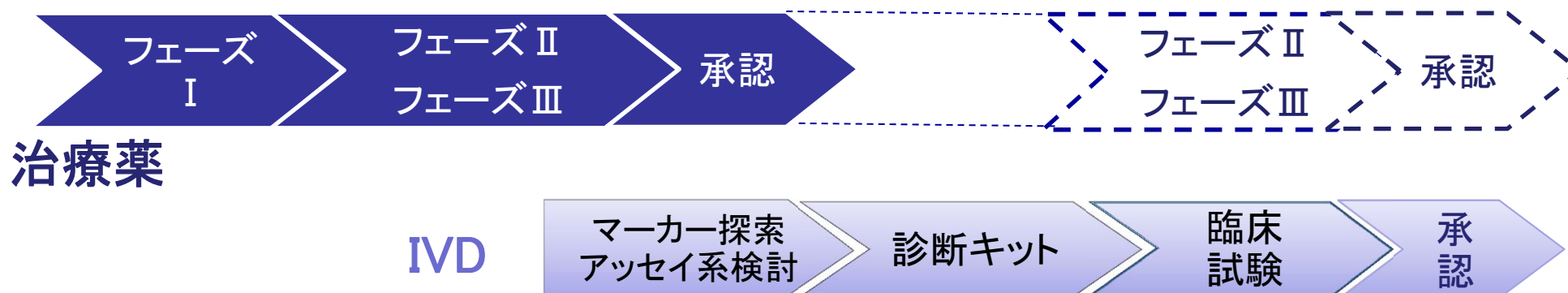
② シームレスにつなげることができるか？

強み

① 早期からのコラボレーション(新薬の場合)



② 後期からのコラボレーション(既承認/開発品の場合)



当社の取り組み

マーカー探索
アッセイ系検討

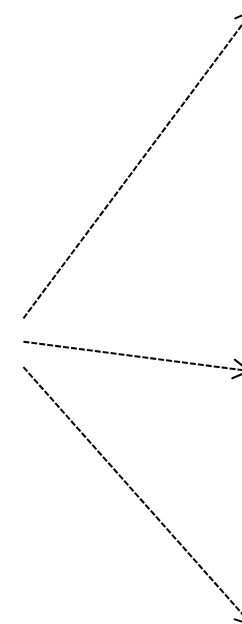
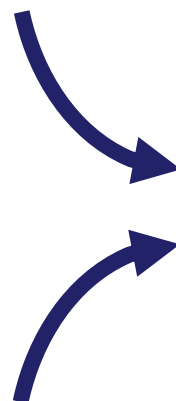
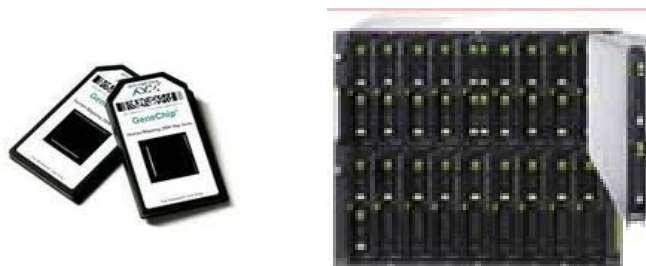
診断キット

臨床現場

① アッセイラボ(BMAラボ)



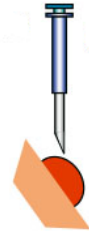
② バイオインフォマティクス活用



CDxに必要な技術プラットフォーム

【現在】

組織分析
(Biopsy)



【近い将来】

血液分析
(Liquid Biopsy)



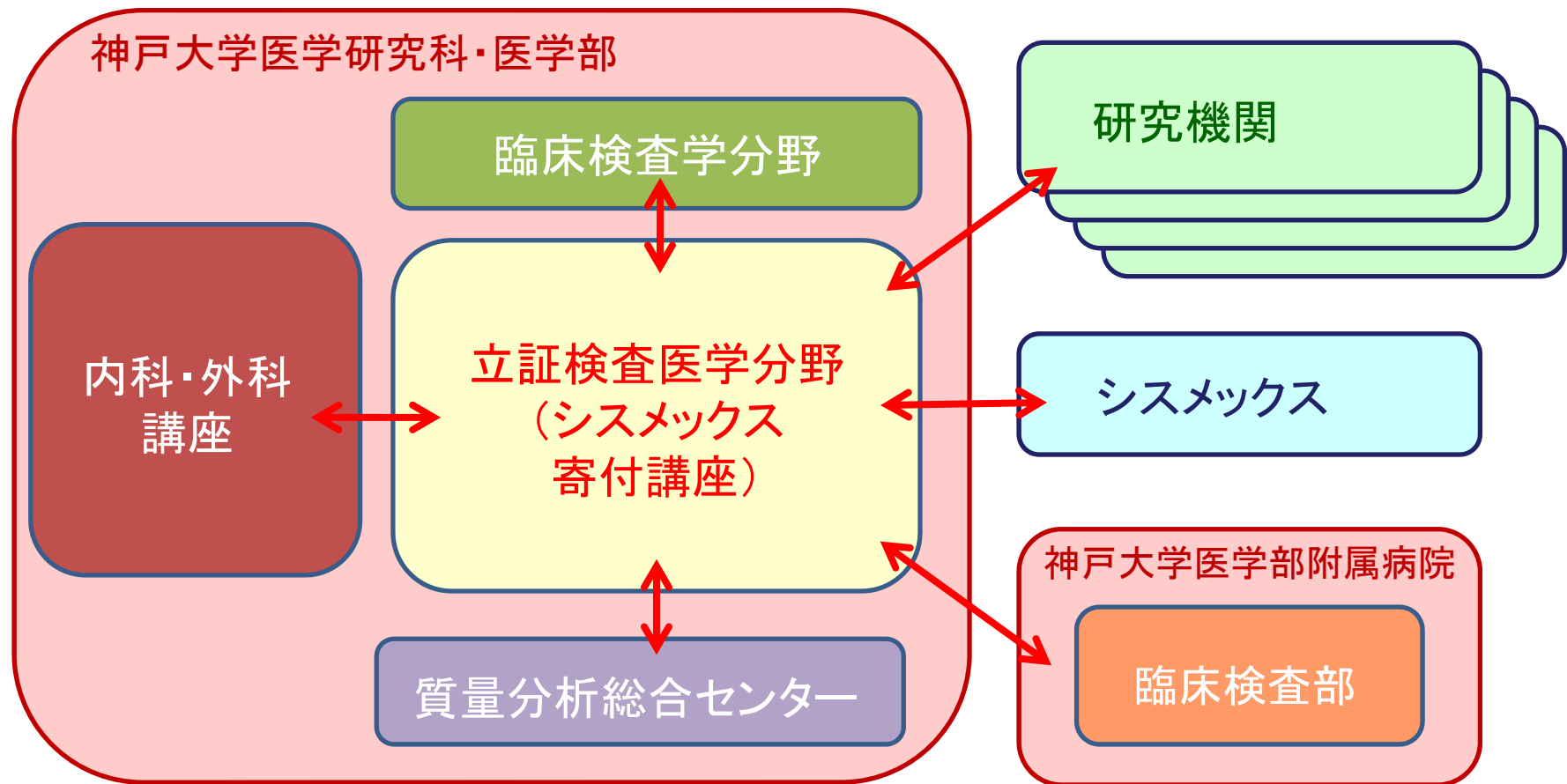
遺伝子	PCR	(高感度)PCR クリニカルシーケンサ
タンパク	IHC／ISH	化学発光(HISCL) 血栓・凝固(CS)
細胞	—	FCM(細胞機能解析)

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

2. 個別化医療に向けた戦略

- (1) 技術戦略の概要
- (2) コンパニオン診断に向けて
- (3) 神戸大学寄附講座(「立証検査医学」)のご紹介

立証検査医学分野の概要

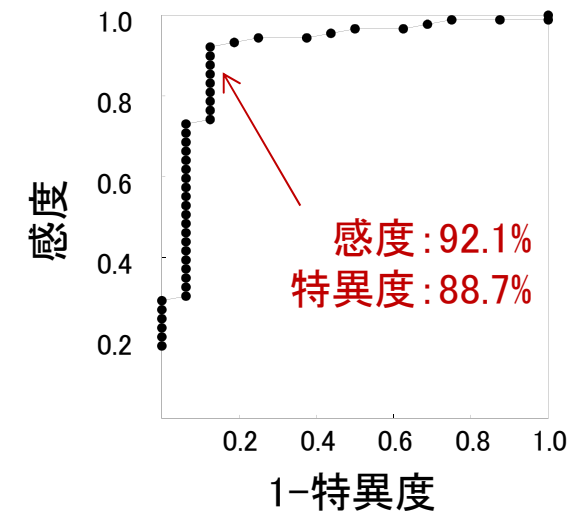
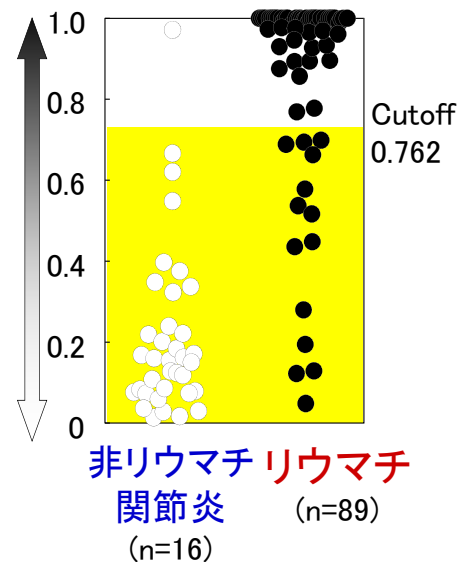
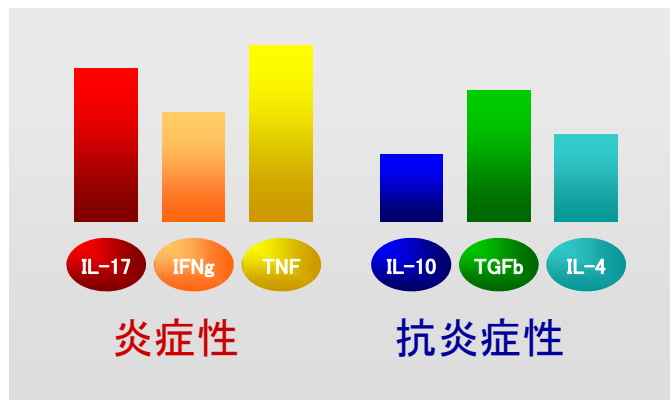


立証検査医学 (Evidence-based Laboratory Medicine)とは、
臨床検査の基本的性能評価や比較、診断や病態把握のための有用性などについて、臨床疫学的なエビデンスを集積し、その成績に基づいた検査法の有用性の証明や臨床検査の有効利用法を臨床現場に提言すること

血清サイトカイン測定による関節リウマチの病態診断

これまでの研究成果例：早期リウマチの診断

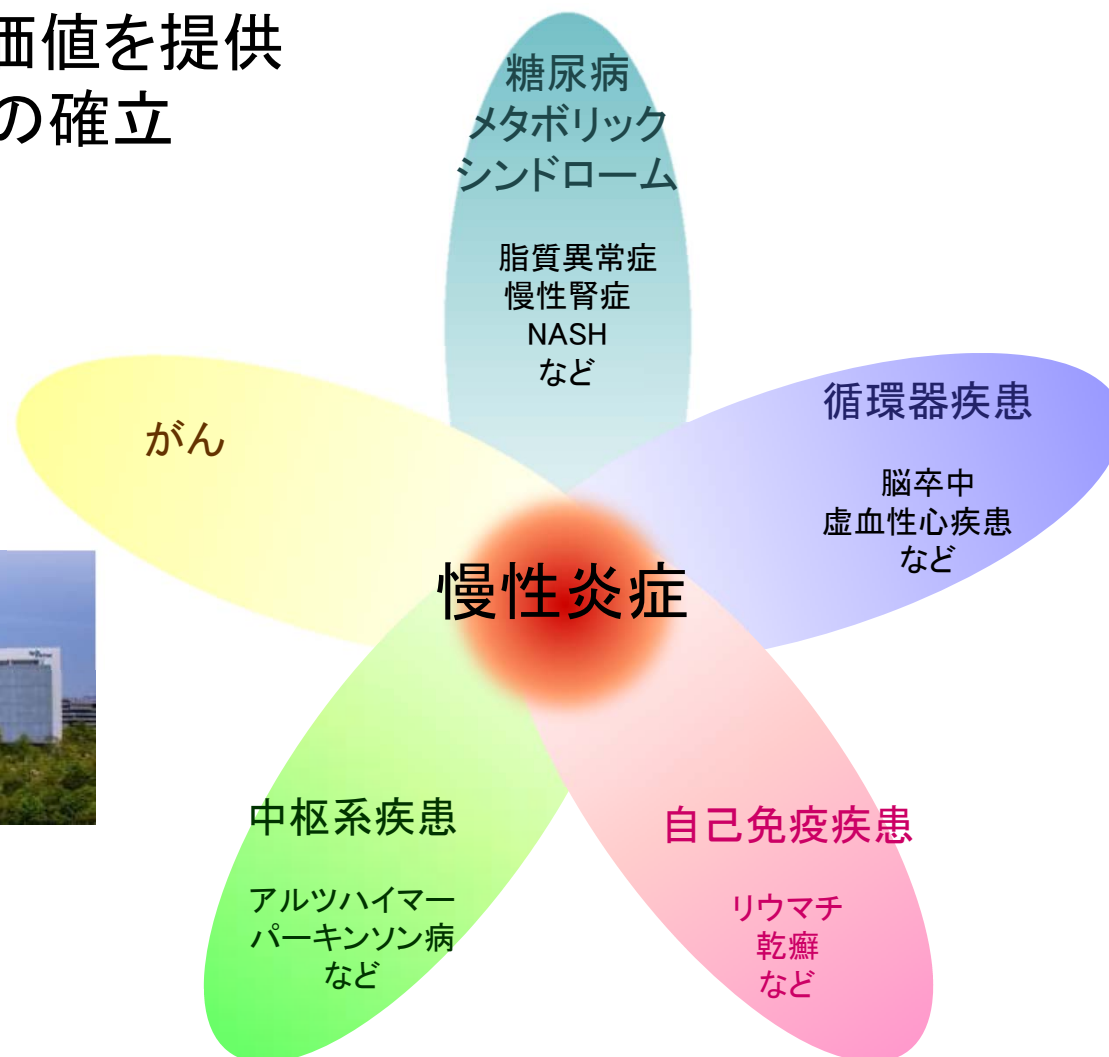
多項目サイトカイン測定



感度： 疾患群を正しく陽性と判定する確率
特異度： 疾患でない群を正しく陰性と判定する確率

研究概要

- 生活習慣病をはじめとする多くの疾患の基盤となる**慢性炎症**を対象
- 新しい検査の重要性/新しい価値を提供
- Evidence Based Diagnostics の確立



NASH: Non-Alcoholic Steatohepatitis
(非アルコール性脂肪性肝炎)

3. 開発テーマに関する進捗報告

執行役員 研究開発企画本部長 浅野 薫

- (1) 市場導入(新製品)
- (2) 実用化段階テーマの進捗状況

免疫血清検査の新モデル

「全自動免疫測定装置HISCL[®]-5000」



中上位市場にフォーカスし、機能性、高速性を進化させた新モデル



HISCL[®]-5000

迅速測定

- ・全項目17分の反応系
- ・最大24項目同時測定

高感度測定

- ・CDP-Star[®]の採用により高感度な測定系を実現

微量検体

- ・全項目10～30 μ Lの検体使用量

高いユーザビリティ

- ・コンティニュアス測定
- ・フレキシブルな搬送接続
- ・RF-IDによる試薬管理

コンティニュアス測定：測定を中断することなく試薬補充ができる機能を活用した測定

HISCL[®]試薬

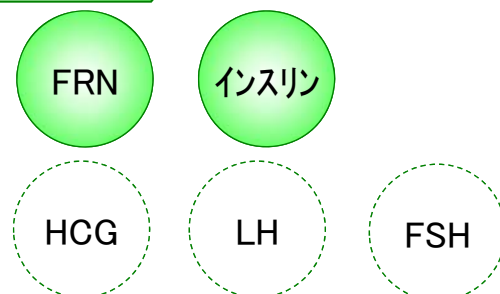
感染症



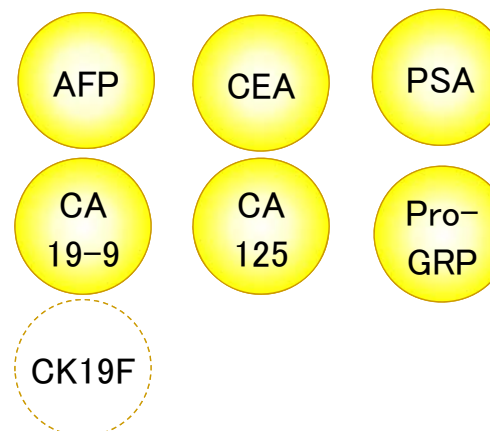
甲状腺疾患



他

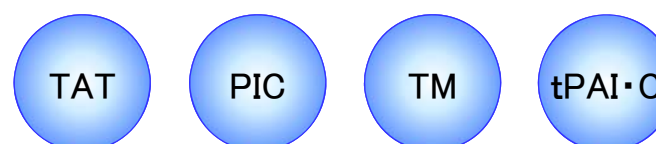


腫瘍マーカー



開発中

凝固分子マーカー



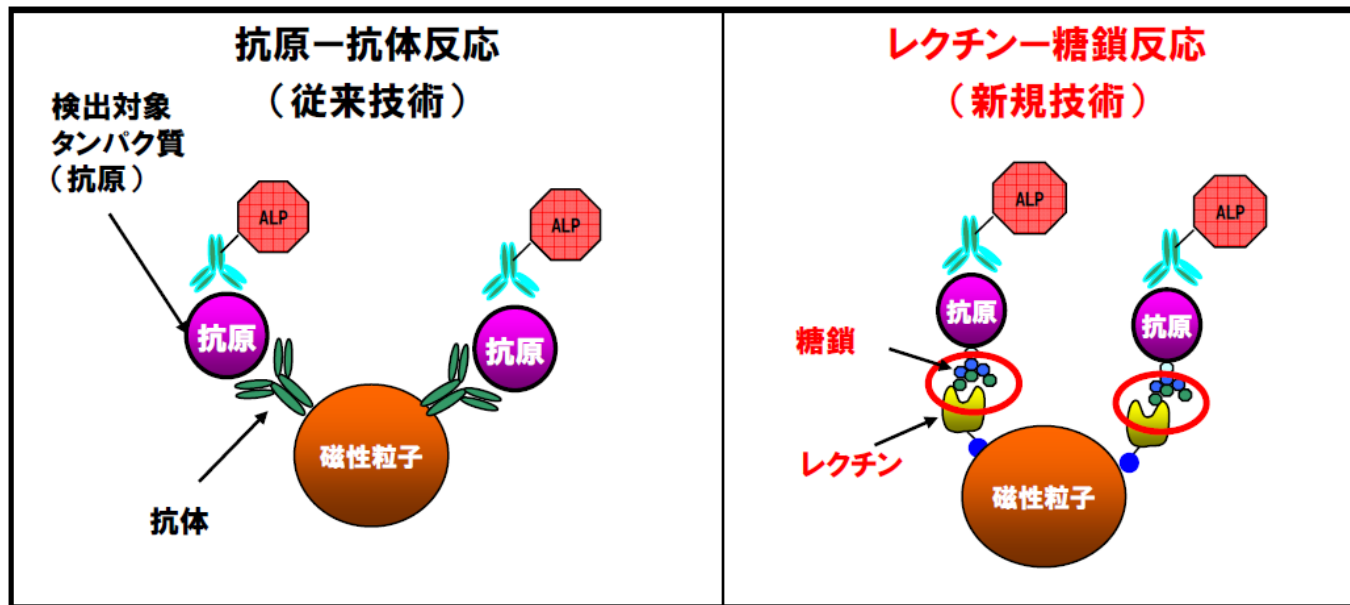
心疾患



肝炎



肝線維化マーカー



SUBJECT AREAS:
GLYCOBIOLOGY
BIOCHEMICAL ASSAYS
ASSAY SYSTEMS
EUSA

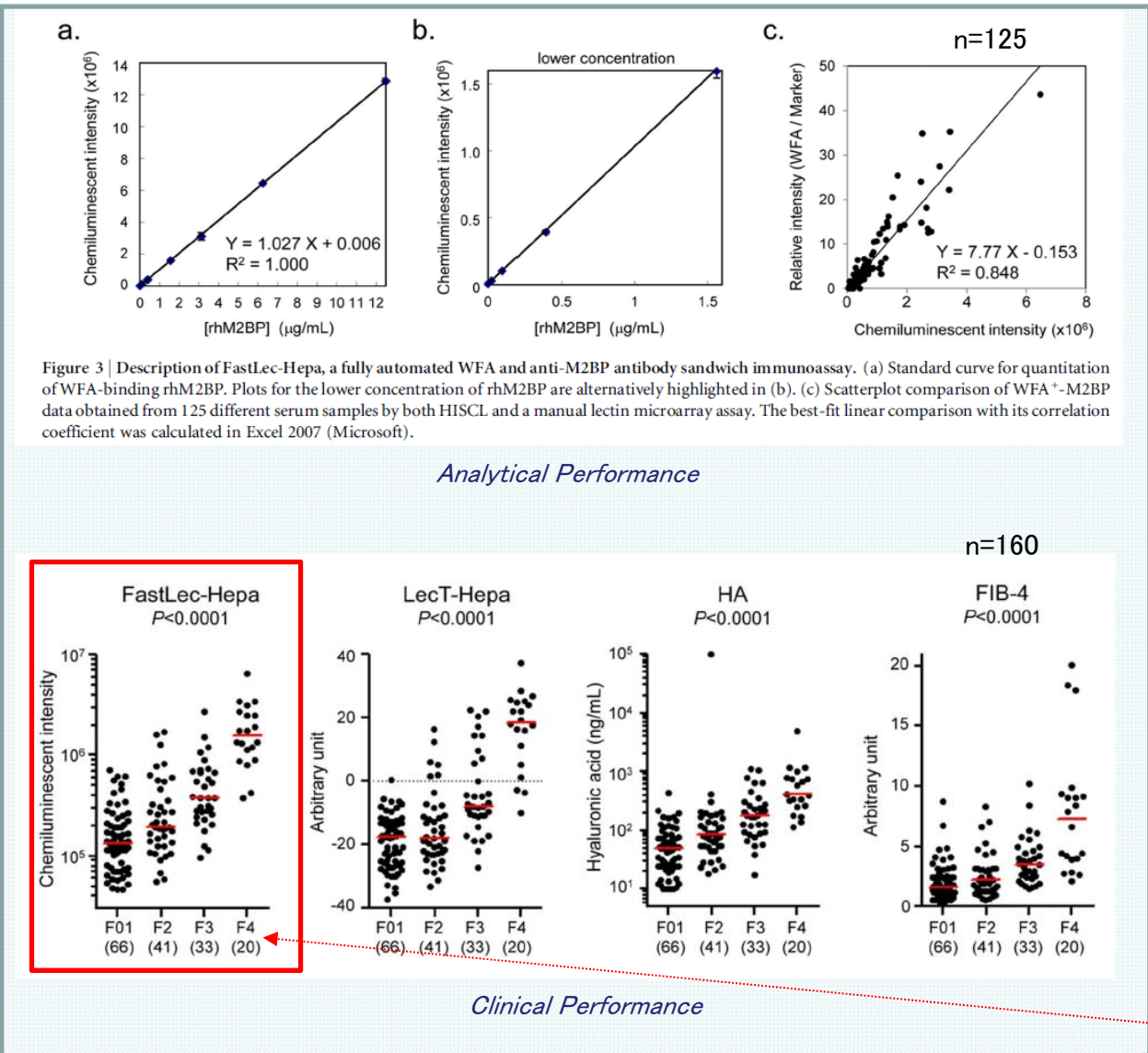
A serum “sweet-doughnut” protein facilitates fibrosis evaluation and therapy assessment in patients with viral hepatitis

Atsushi Kuno^{1*}, Yuzuru Ikehara^{1*}, Yasuhito Tanaka², Kiyooki Ito³, Atsushi Matsuda¹, Satoru Sekiya¹, Shuhei Hige⁴, Michiie Sakamoto⁵, Masayoshi Kage⁶, Masashi Mizokami³ & Hisashi Narimatsu¹

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

Nature *Scientific Reports* 3 : 1065 doi: 10.1038/srep01065 (2013)

HISCL[®] を用いた臨床研究成果

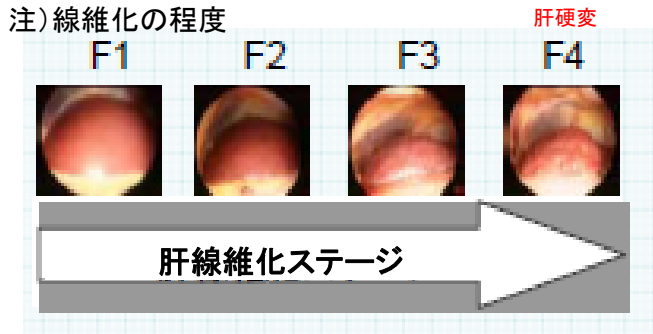


Nature Scientific Reports 3 : 1065 doi: 10.1038/srep01065 (2013)

Nature JAPAN WEB コメントより抜粋

肝線維化は慢性肝炎患者の疾患重症度を反映するが、線維化を基盤として治療法の効果を評価するための簡単かつ正確な系は存在しない。我々の開発した、糖鎖(グリカン)を基盤とする免疫学的測定法(FastLec-Hepa)は、このまだ満たされていないニーズに見合うものだ。FastLec-Hepaは、血清中の高度にグリコシル化されたMac-2結合タンパク質の、**線維化に関連する独特の糖鎖変化を、20分以内で自動的に検出する**。患者血清のFastLec-Hepa値は、線維化の進行とともに増加し、線維化の全ステージでの中央値は有意に異なっていた。**FastLec-Hepaには、PEG-インターフェロン-α/リバビリン併用療法の効果を、治療後の短い期間で評価するのに十分な感度と定量性がある。**

<http://www.natureasia.com/ja-jp/srep/abstracts/42129>



ヘマトロジー分野のコンパクトモデル 「XPシリーズ」



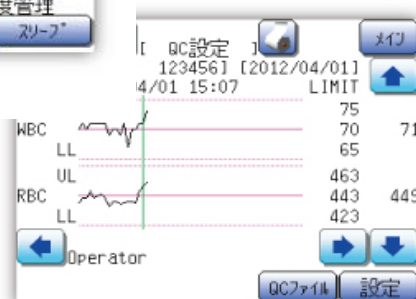
XP-300

従来モデルで培った高い信頼性を維持しながら、新興国の拡大する需要にお応えする
ヘマトロジー装置

- タッチパネルによる操作性向上
- 記憶検体数増加
- 省スペース
- 院内ネットワーク、SNCS®対応
- サイレントデザイン採用



メニュー画面



精度管理図画面

SNCS: シスメックス・ネットワーク・コミュニケーション・システムズ

③OSNA[®]法の胃がんへの適用拡大



遺伝子増幅検出装置 RD-100i



リノアンプ[®] BC
(乳がん・大腸がんと同じ試薬)

胃がんの臨床性能試験結果

N=394リンパ節		2mm間隔病理組織検査法	
		陽性	陰性
OSNA [®] 法	陽性	45	14
	陰性	9	326

感度 : 0.833

特異度: 0.959

一致率: 0.942

2012年7月12日 厚生労働省認可

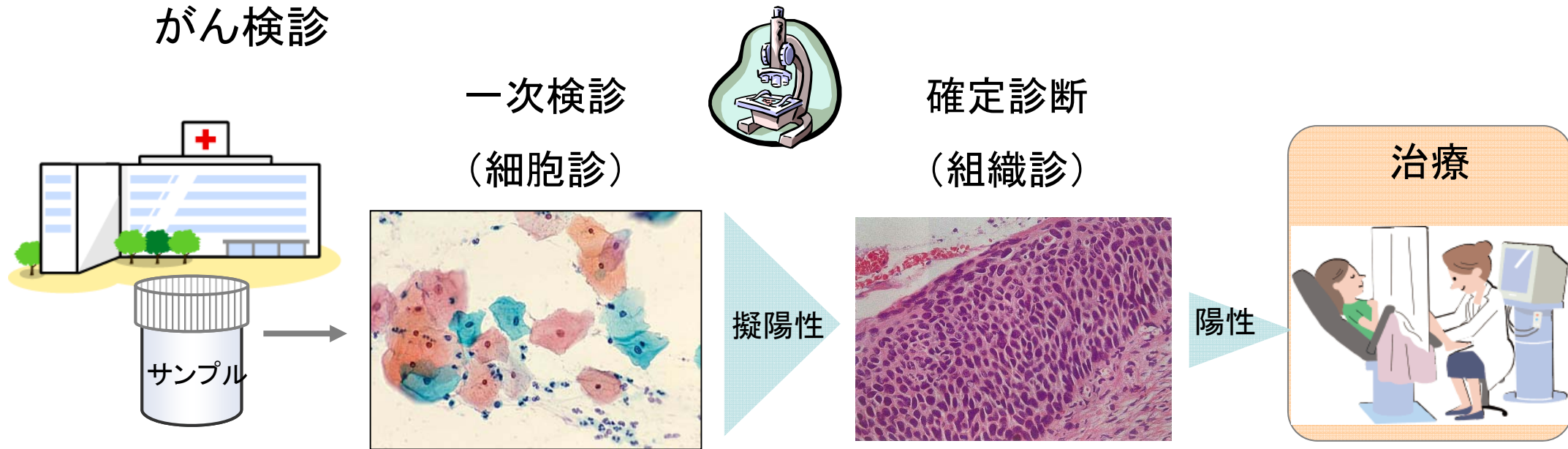
3. 開発テーマに関する進捗報告

- (1) 市場導入(新製品)
- (2) 実用化段階テーマの進捗状況

① 子宮頸がんスクリーニング

子宮頸がん診療フロー

がん検診

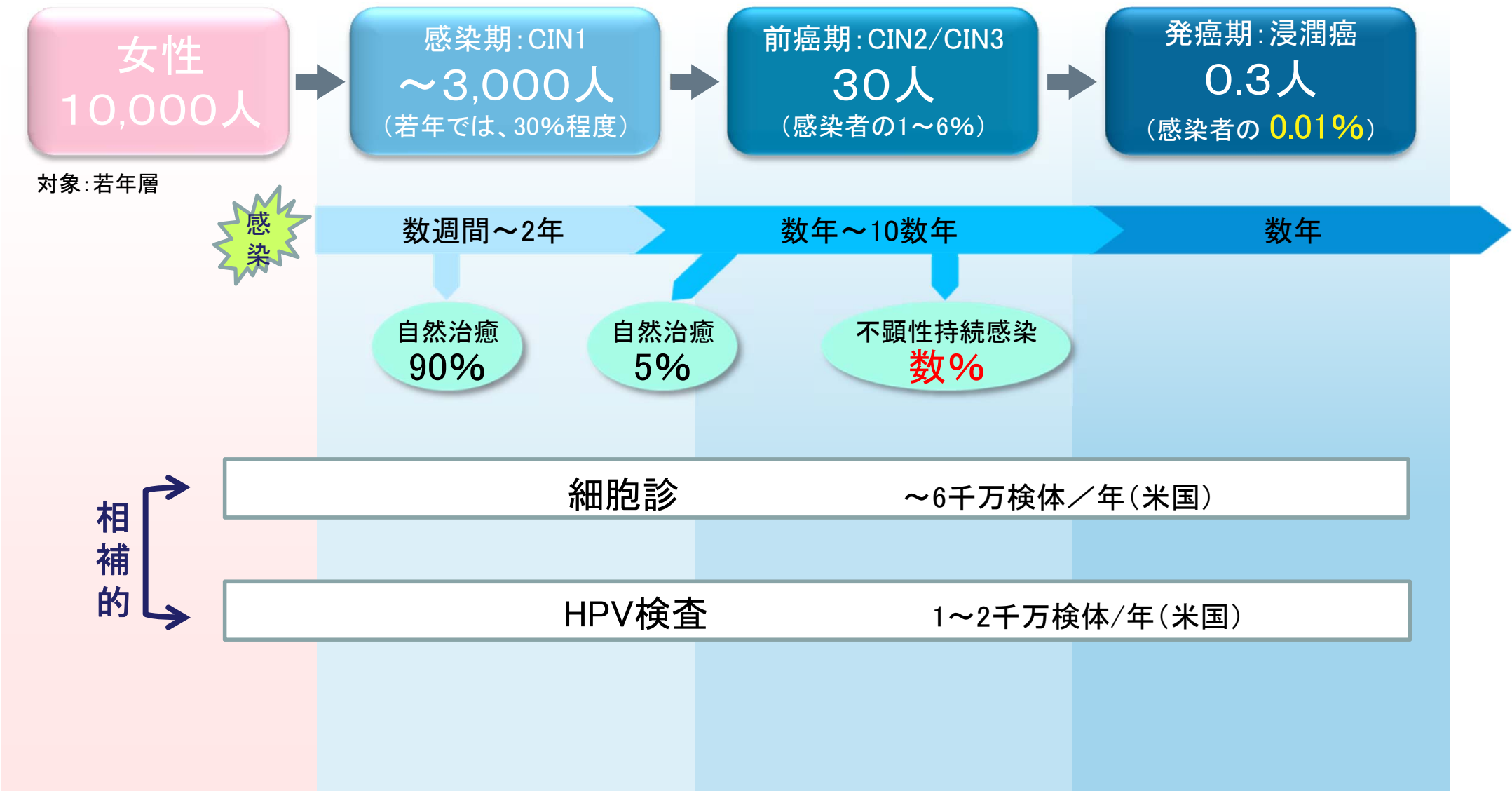


細胞診の問題点

- 低い感度 (44% ~ 78%)
- 判定結果が観察者により異なる場合がある。
- 細胞検査士の不足(特に新興国)

自動化の強いニーズ

HPV感染と子宮頸がん



CIN: cervical intraepithelial neoplasia

子宮頸がんスクリーニングシステム



新たに開発した技術



① 液状検体の前処理技術
形態を維持したまま細胞を単一化する技術

② DNA染色及びFCM測定技術
細胞径相当量、核径相当量及び核DNA量を
測定する技術

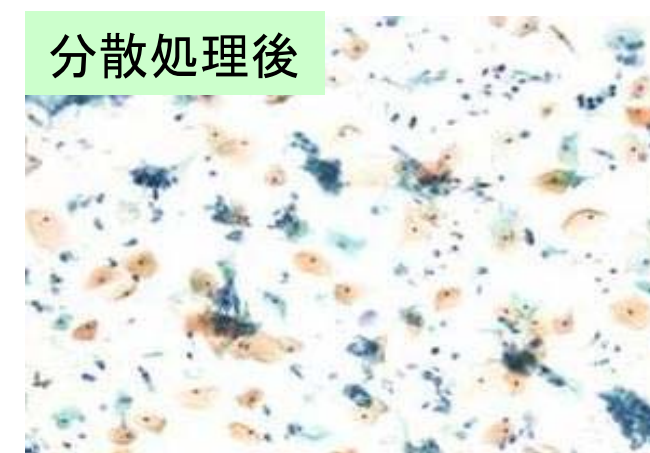
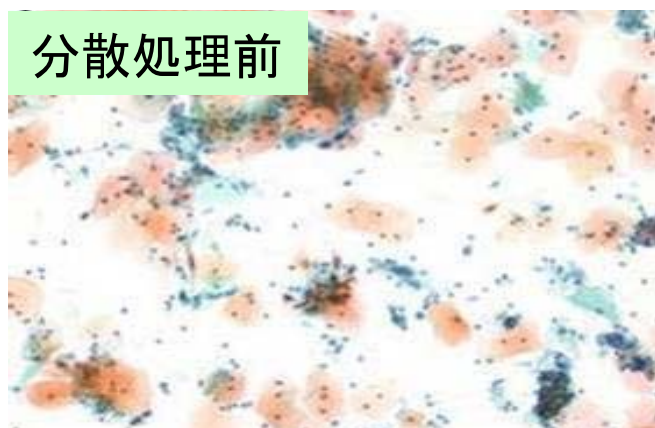
③ 解析技術
独自パラメータによる異常細胞を検出する
技術

これら技術を搭載したシステムを開発

① 液状検体の前処理技術

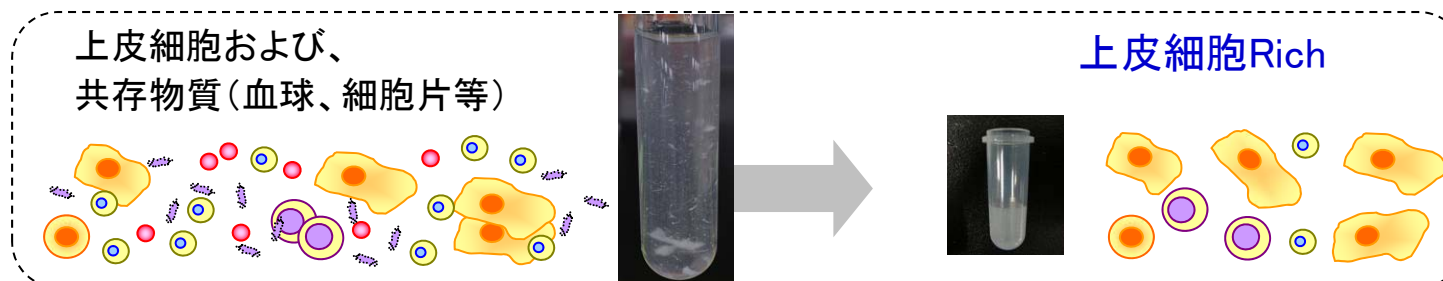
● 細胞分散（粘液溶解剤、機械的攪拌 等）

細胞形態を維持したまま細胞集塊を単一化

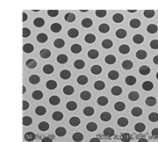


● 細胞濃縮（微細孔金属フィルター採用）

解析対象となる上皮系細胞の濃縮（約 10倍） 約5mLから約 0.5mLへ
血液成分、細胞断片などの共存物質の低減



金属フィルター表面
（拡大画像）



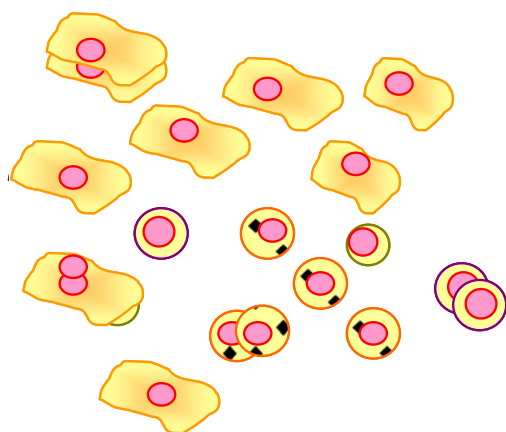
上皮細胞Rich:
上皮細胞濃縮（上皮細胞が濃縮されたサンプル）

② DNA染色及びFCM測定技術

細長く絞ったレーザー光を照射。個々の細胞の核DNA量、細胞径及び核径を測定。
取得したすべての細胞情報を演算処理し、その統計量から試料の特徴を捉える。

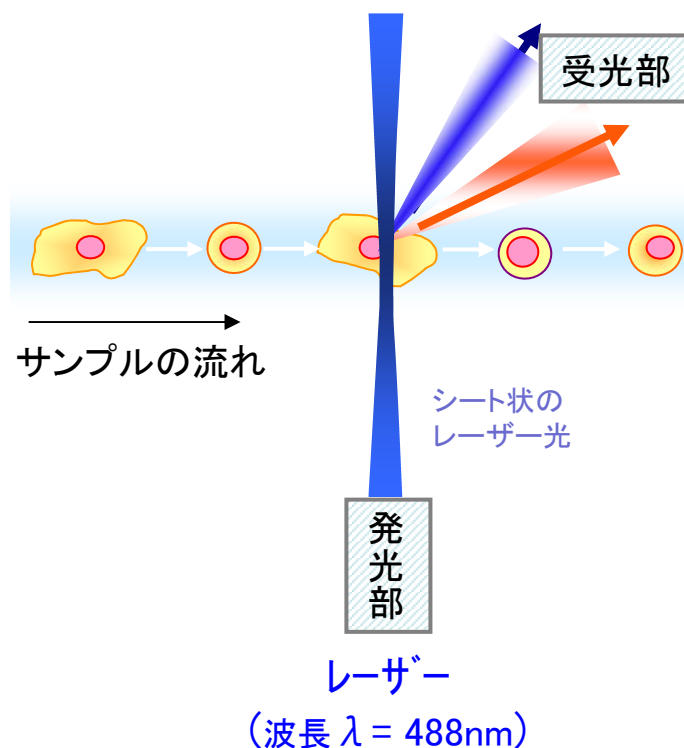
DNA染色

予めRNase処理



Intercalator色素で
染色された上皮細胞

FCM測定



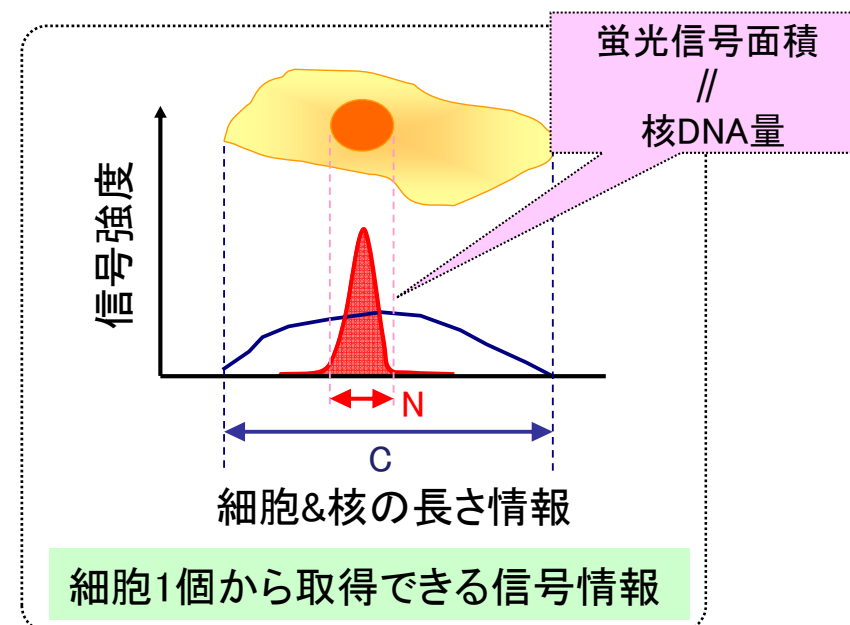
検出部 拡大図

信号取得

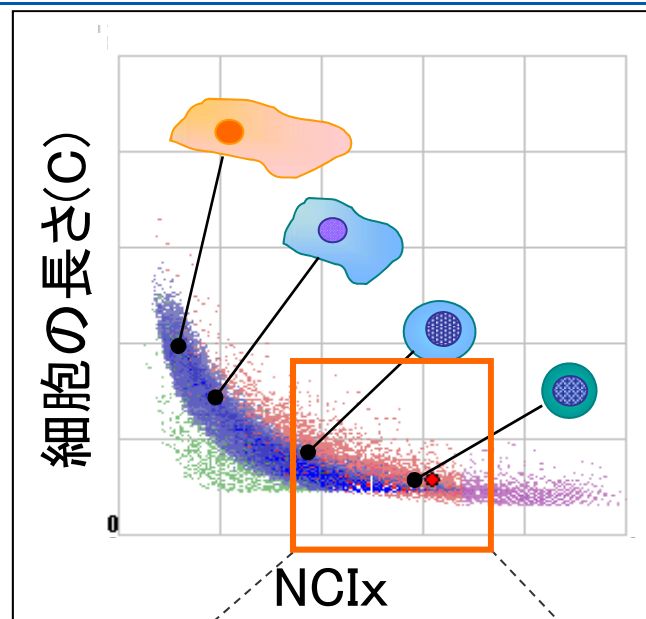
前方散乱光 → 細胞の長さ(流れ方向)

蛍光信号 → 核径および核DNA量

3種の解析情報

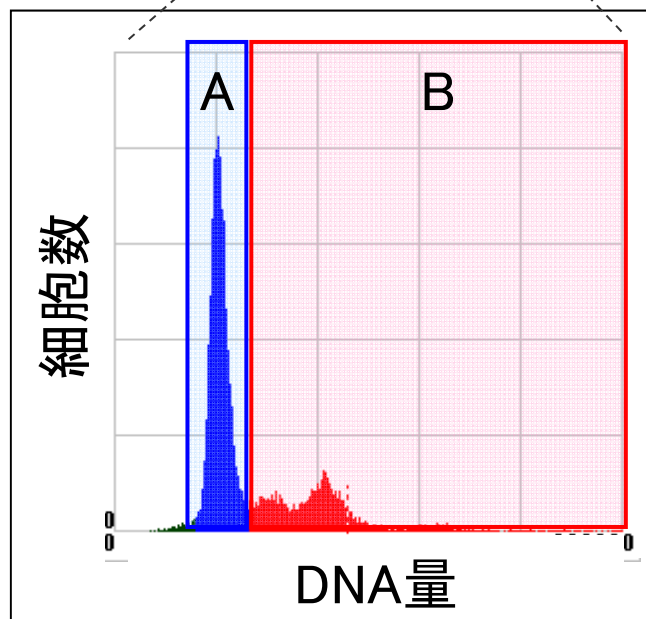


③ 解析技術(信号波形処理と判定アルゴリズム)



① 細胞形態に関する解析

$$\text{NCIx} = \frac{\text{核径相当 (N)}}{\text{細胞長相当 (C)}}$$



② DNA量に関する解析

$$\text{CPIx} = \frac{\text{領域Bの細胞数}}{\text{領域Aの細胞数}}$$

[CPIxとは、Cell Proliferation Indexからの造語]

システムの性能評価



中等度異形成以上の病変を検出する感度・特異度は良好

精度		n数	95%信頼区間
感度	100.0%	15 / 15	79.6 – 100.0
特異度	85.1%	841 / 988	82.8 – 87.2

		既存検査		Total
		陽性	陰性	
本システム	陽性	15	147	162
	陰性	0	841	841
Total		15	988	1003

陽性: CIN2以上
陰性: CIN1以下(正常含む)

今後の予定

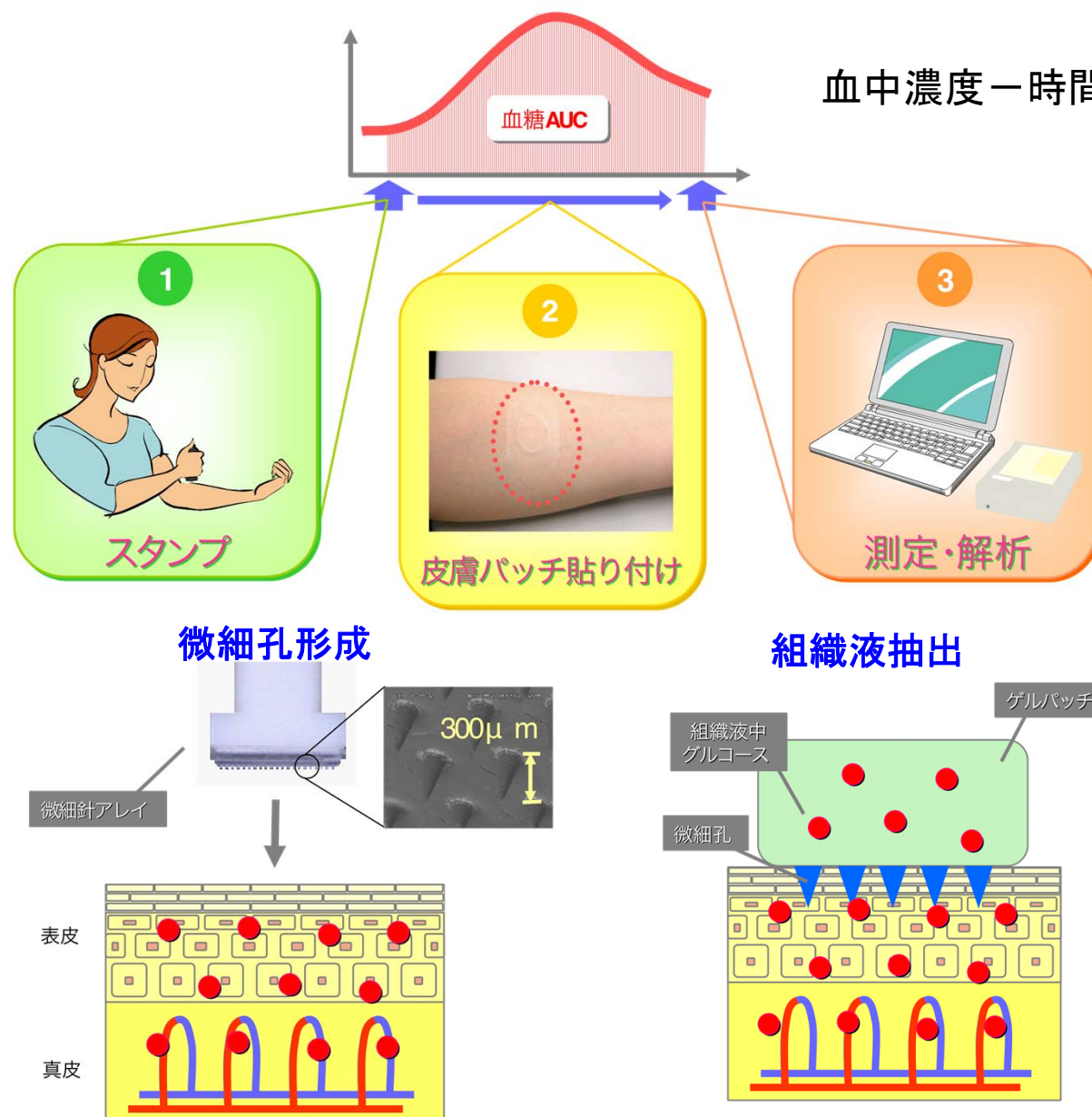


- 日本
研究会を組織し、臨床性能試験を実施し、許認可申請を行う予定
- 海外
臨床有用性の確認に向けた評価を2013年度中に実施予定
(臨床性能評価の準備中)

② グルコース AUC（微侵襲体液抽出技術）

AUC: Area Under the blood Concentration time curve
(血中濃度－時間曲線下面積)

採血不要の血糖モニタリングシステム



特長

採血をせず、目立たない形態で
簡便に血糖上昇量測定が可能
(前処理後にゲルパッチを
貼付しておくだけ)

臨床的有用性の検証



① 隠れ糖尿病のスクリーニング

健康診断・人間ドック時に簡便に隠れ糖尿病(食後高血糖)を把握できるか？

② 糖尿病治療薬の効果判定

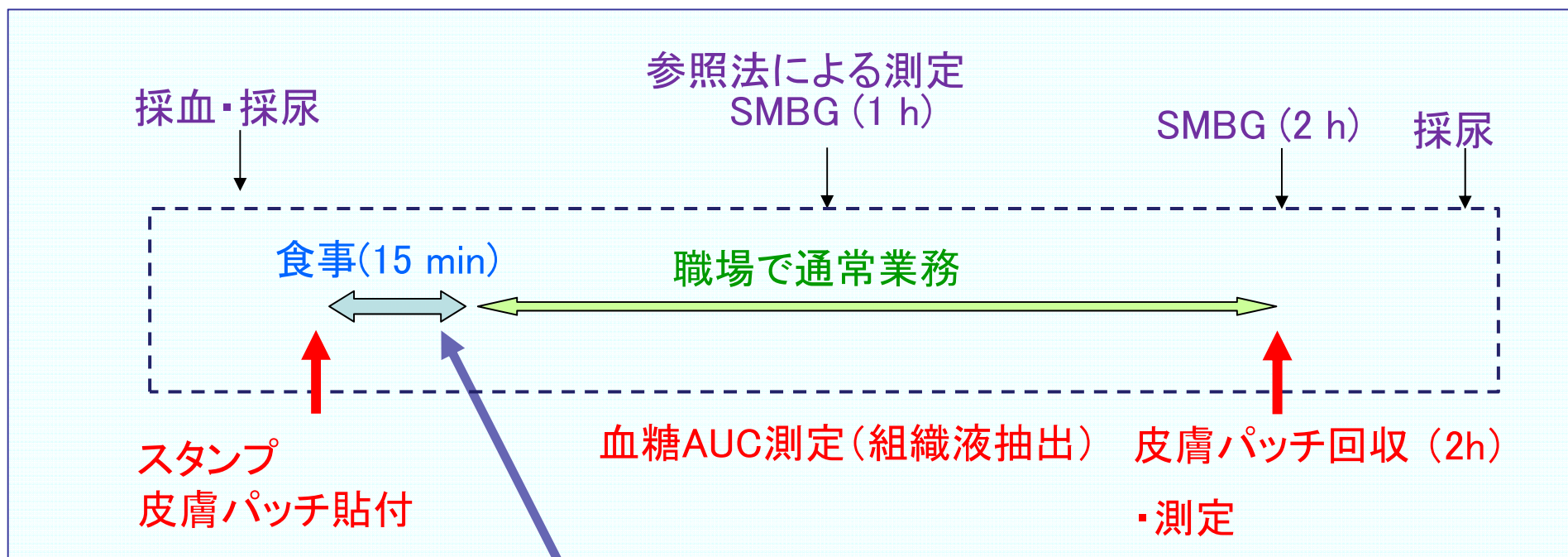
糖尿病治療薬の効果モニタリングできるか？

③ 個別化食事療法

個人に最適な食事の判断に使用できるか？

① 隠れ糖尿病のスクリーニング

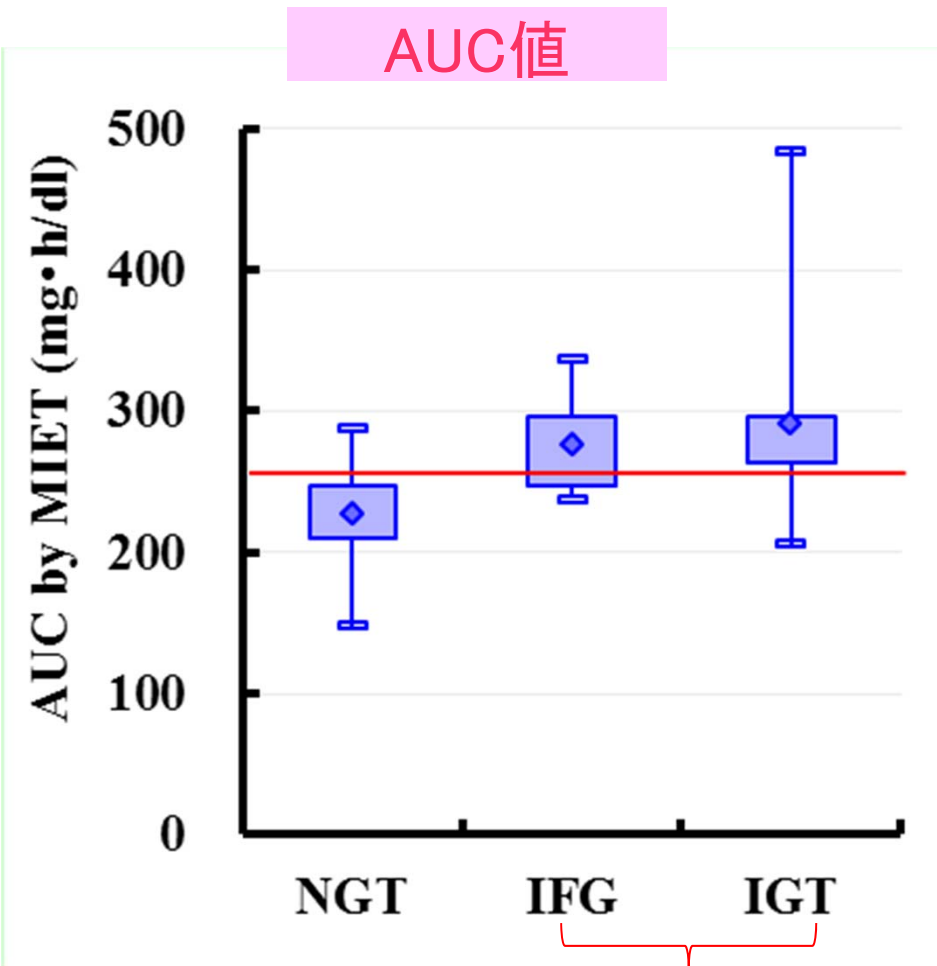
健診での実運用を想定した評価プロトコル



(57g 炭水化物含有、糖尿病学会テストミール開発WG)

SMBG: Self-Monitoring of Blood Glucose (血糖自己測定)

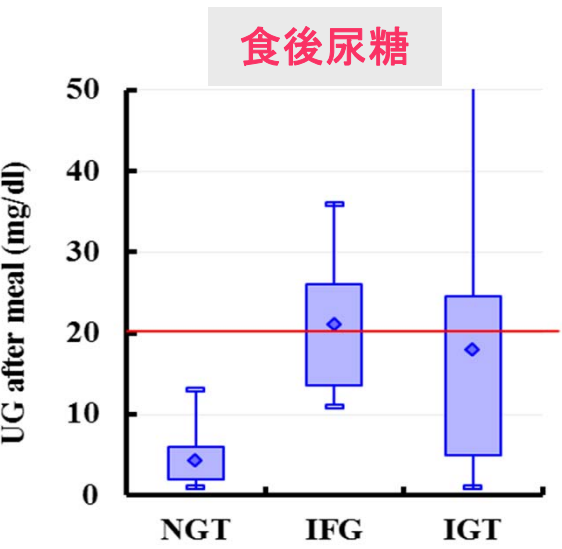
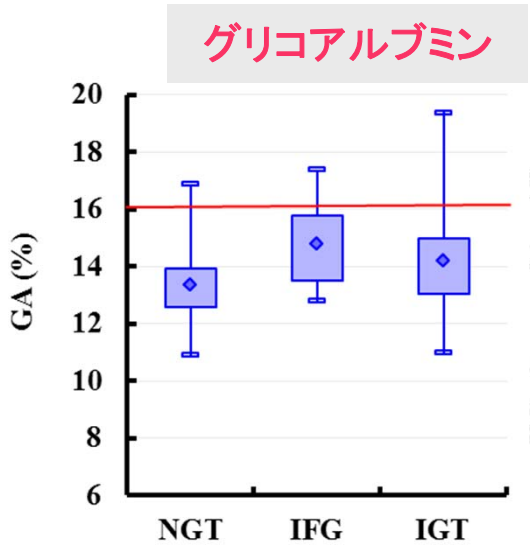
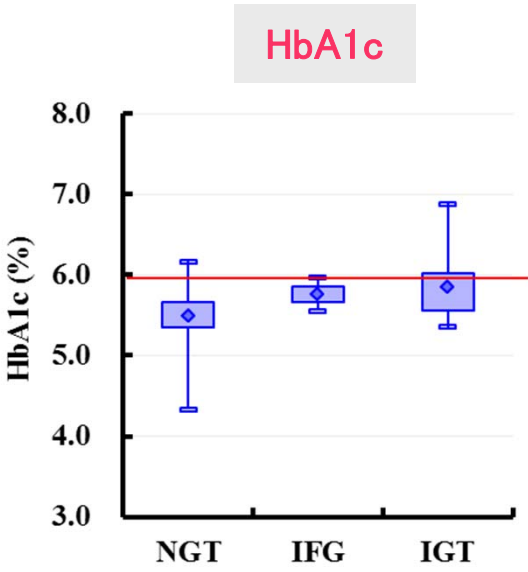
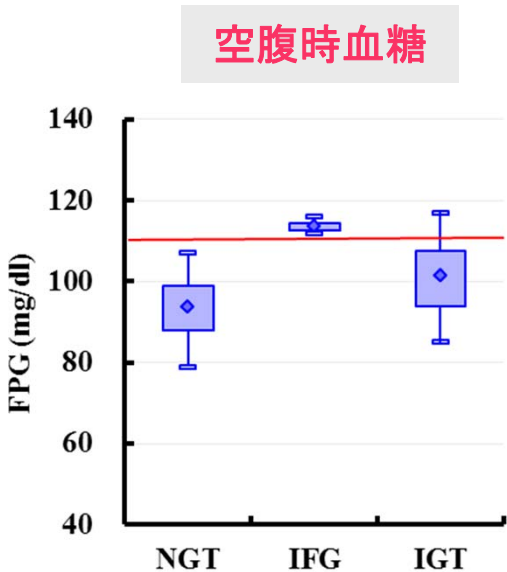
スクリーニング性能の比較



正常

境界型糖尿病
(隠れ糖尿病)

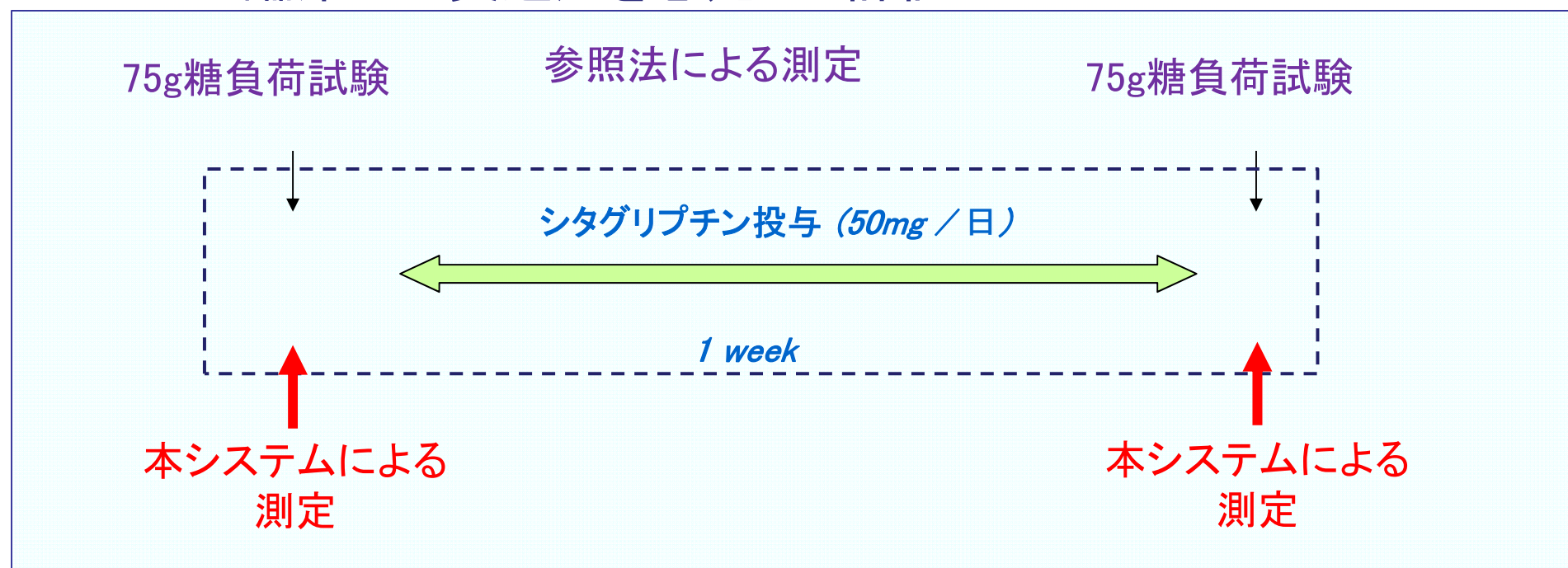
NGT: Normal Glucose Tolerance
IFG: Impaired Fasting Glycaemia
IGT: Impaired Glucose Tolerance



② 糖尿病治療薬の効果判定

被験者： 糖尿病治療薬(シタグリプチン)投与中の2型糖尿病患者 8名

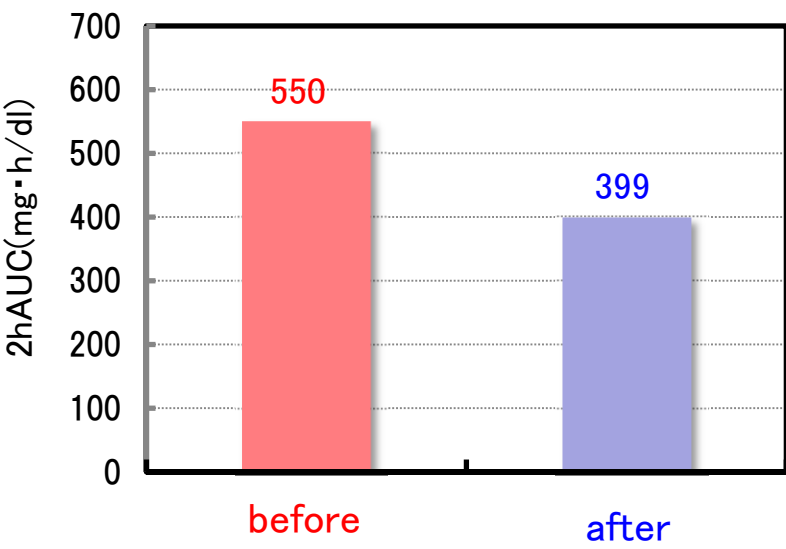
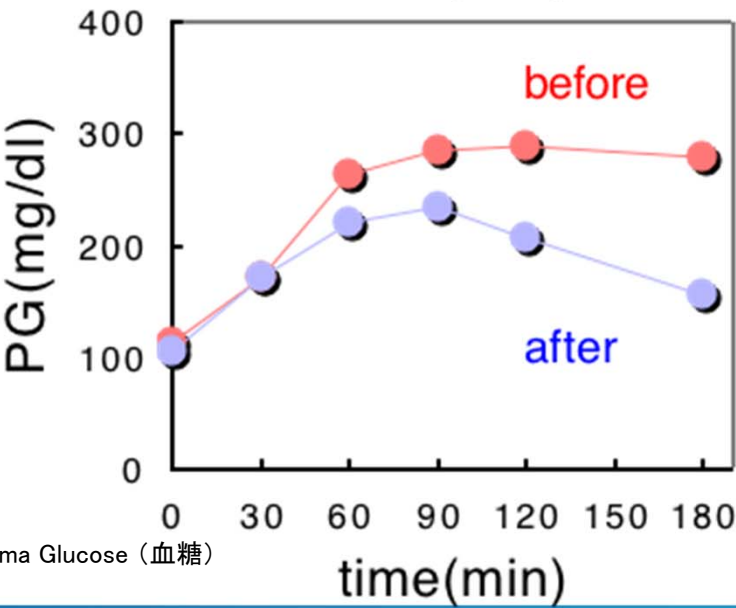
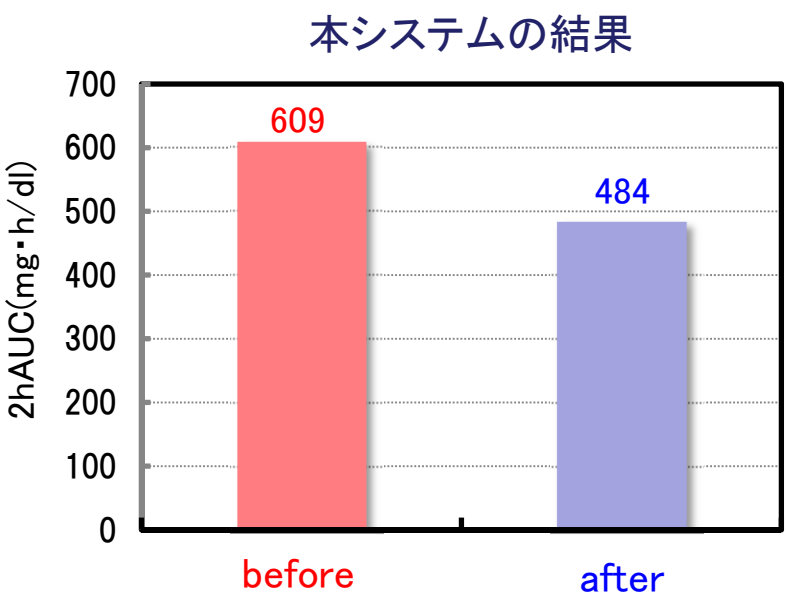
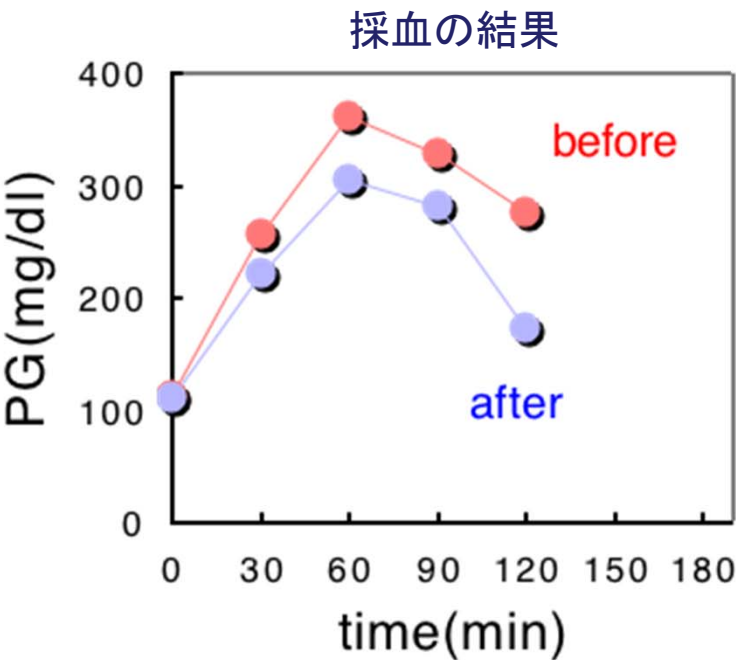
臨床での実運用を想定した評価プロトコル



シタグリプチン： DDP-4阻害薬

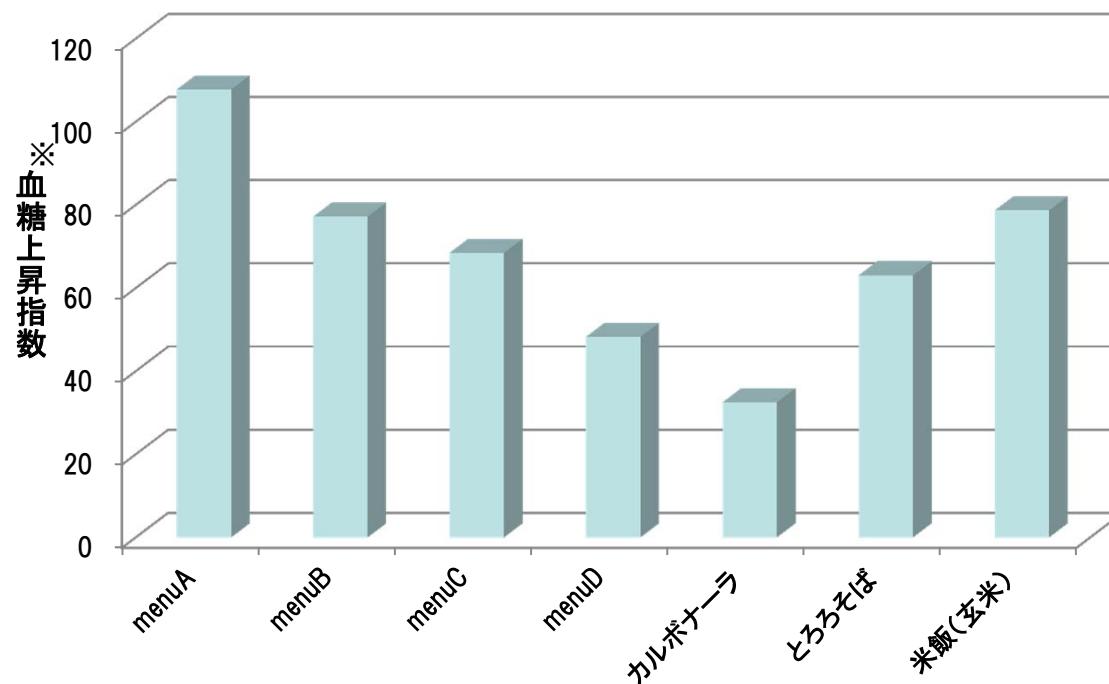
食後に分泌される消化管ホルモン「インクレチン」を分解する酵素 DDP-4を阻害することで、血糖をコントロールする。

薬剤効果モニタリング性能



PG: Plasma Glucose (血糖)

個別化食事療法



※白米(糖質50g)の血糖上昇を100としたときの値

一律の食事制限ではなく、個人に応じた食事療法の選択(個別化食事療法)

Menu A

米飯・春菊胡麻和え・胡瓜酢の物1皿

Menu B

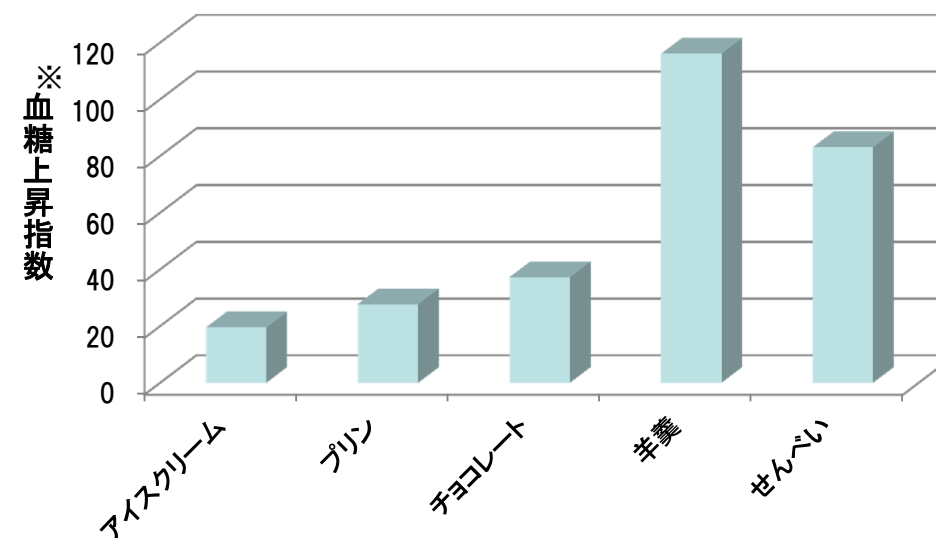
米飯・春菊胡麻和え・胡瓜酢の物2皿

Menu C

米飯・春菊胡麻和え・胡瓜酢の物1皿
マグロ刺身(赤身)

Menu D

米飯・春菊胡麻和え・胡瓜酢の物2皿
マグロ刺身(脂身)



今後の予定

治験を実施し、許認可申請を行う予定

治験内容	耐糖能異常者及び健常者を対象として、微侵襲血糖AUC測定システムによって求めた血糖AUC相当指標の耐糖能異常スクリーニング性能が、「空腹時血糖値とHbA1cの組み合わせ」によるスクリーニング性能と「OGTT2時間値」による検出能のいずれにも劣らないことを検証する。
目標症例数	約180 症例
実施施設	AUC 研究会参加5施設程度
期間	2013 年度 第2Q ～ 第4Q

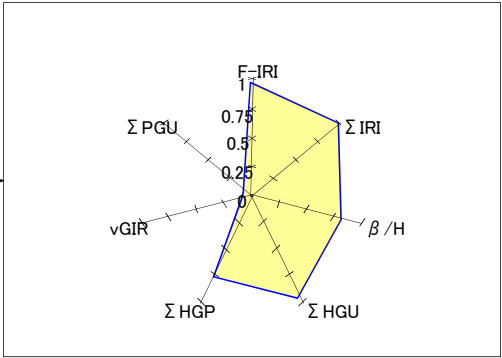
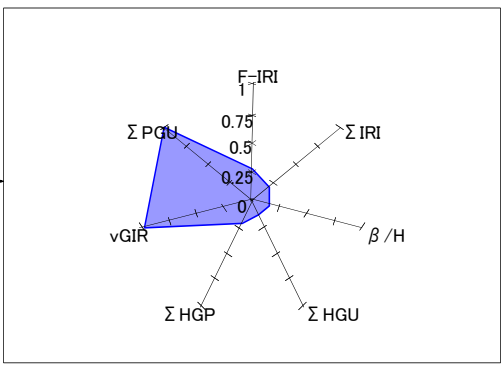
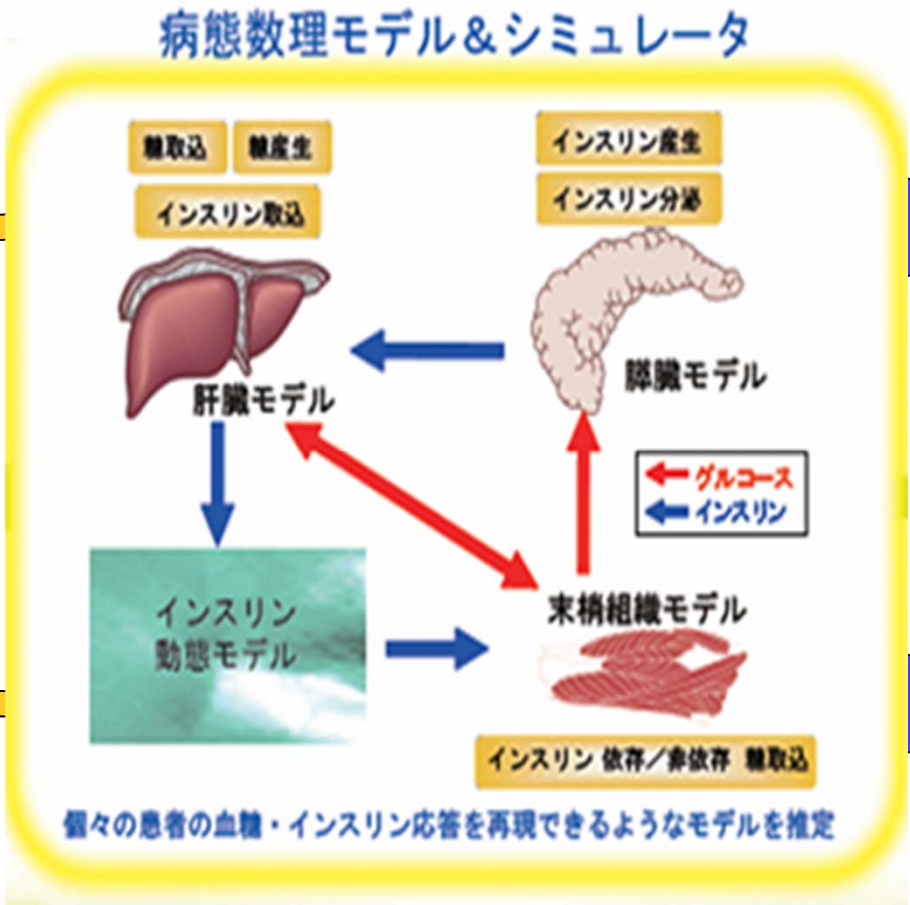
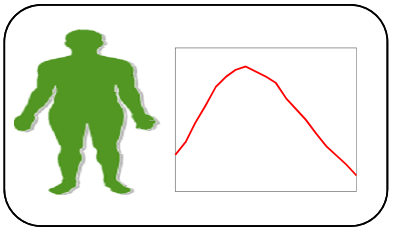
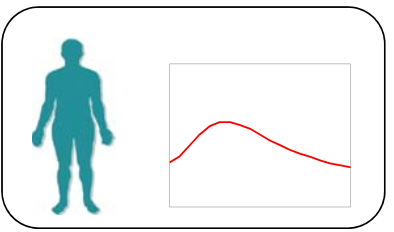
OGTT: Oral Glucose Tolerance Test (経口ブドウ糖負荷試験)

③ 糖尿病シミュレーション（病態シミュレーション技術）

糖尿病シミュレーション

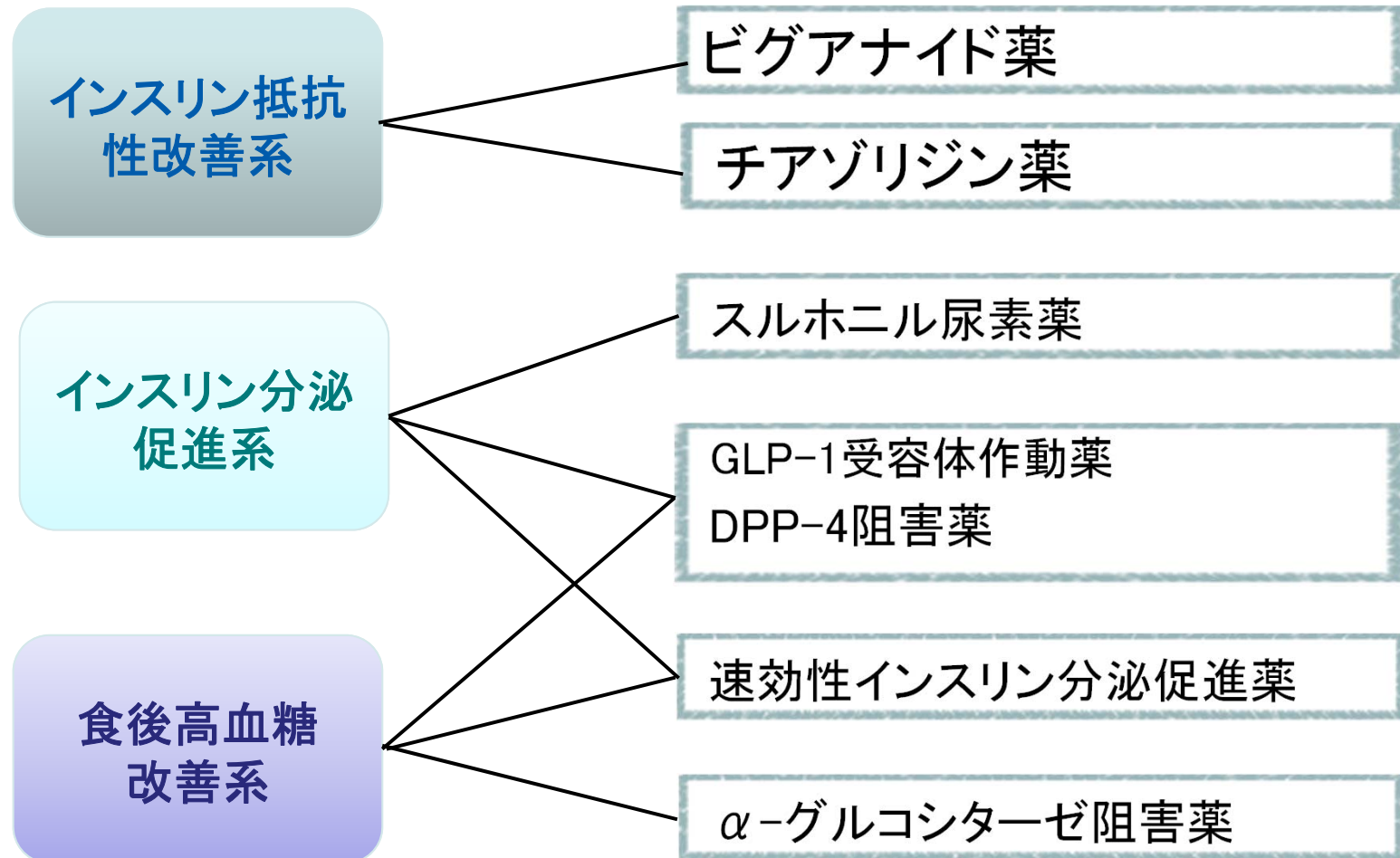
定量的な病態
【病態プロファイル】

臨床検査データ



シミュレーションによる病態の定量化

糖尿病の治療薬

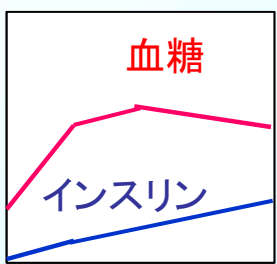


どの薬剤を選択するかは、医師の経験によっているのが現状

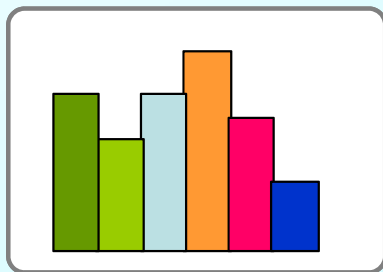
糖尿病シミュレータを用いた薬剤有効群予測



患者の病態を数値化



検査データ

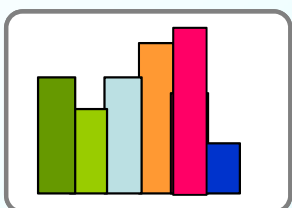


パラメータ

仮想治療
(Therapy in silico)

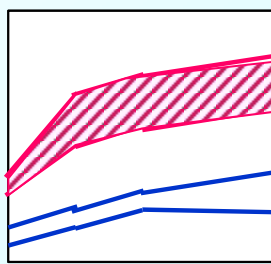
薬剤の有効性を予測

抵抗性改善薬



抵抗性パラメータ

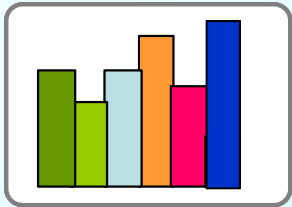
改善量シミュレーション



$$\Delta G_{EST_IS}$$

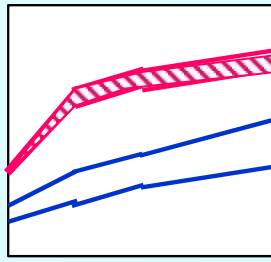
$$\Delta G_{EST_IR}$$

分泌改善薬



分泌能パラメータ

改善量シミュレーション



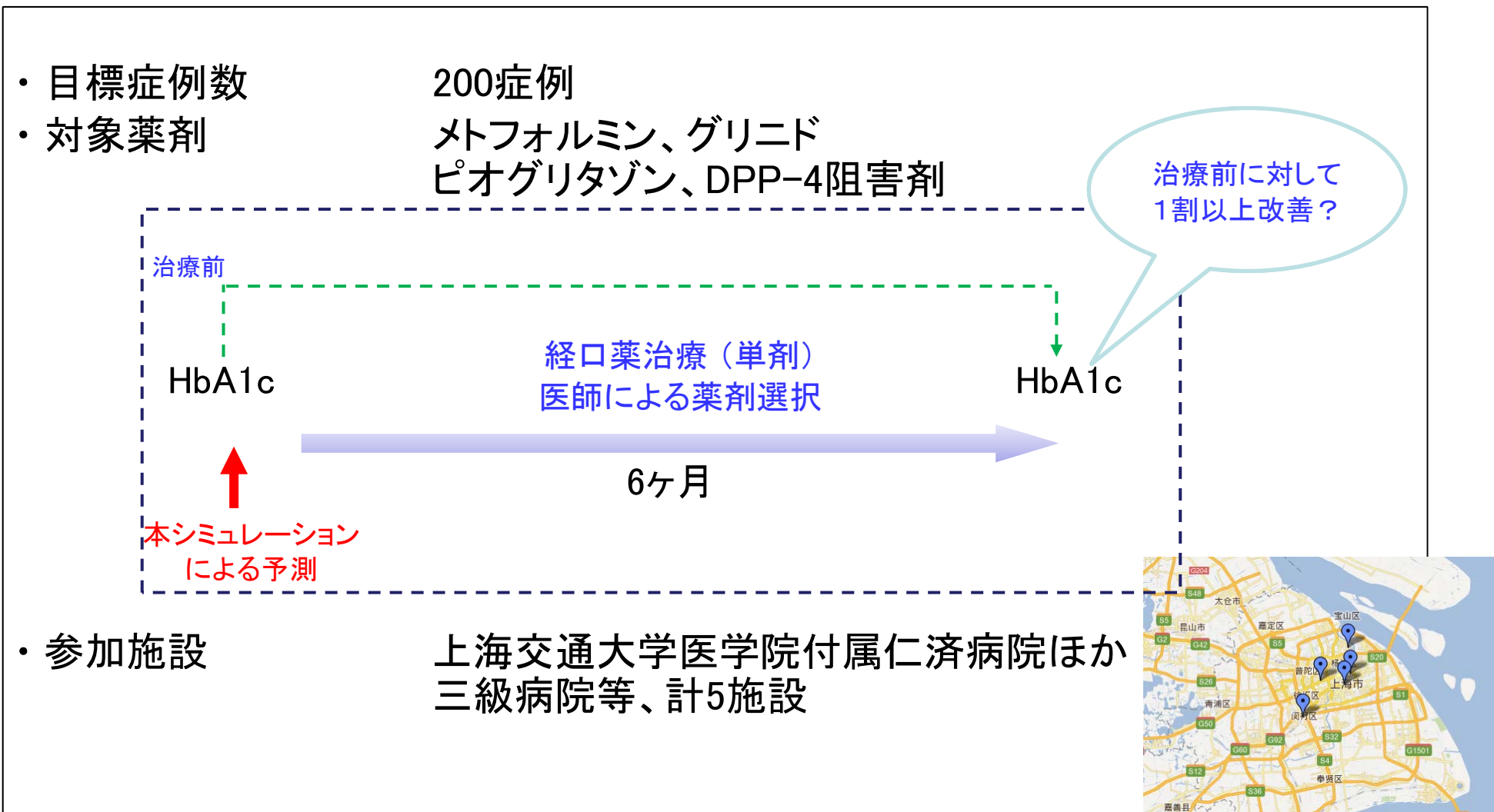
$$\Delta G_{EST_IS}$$

$$\Delta G_{EST_IR}$$

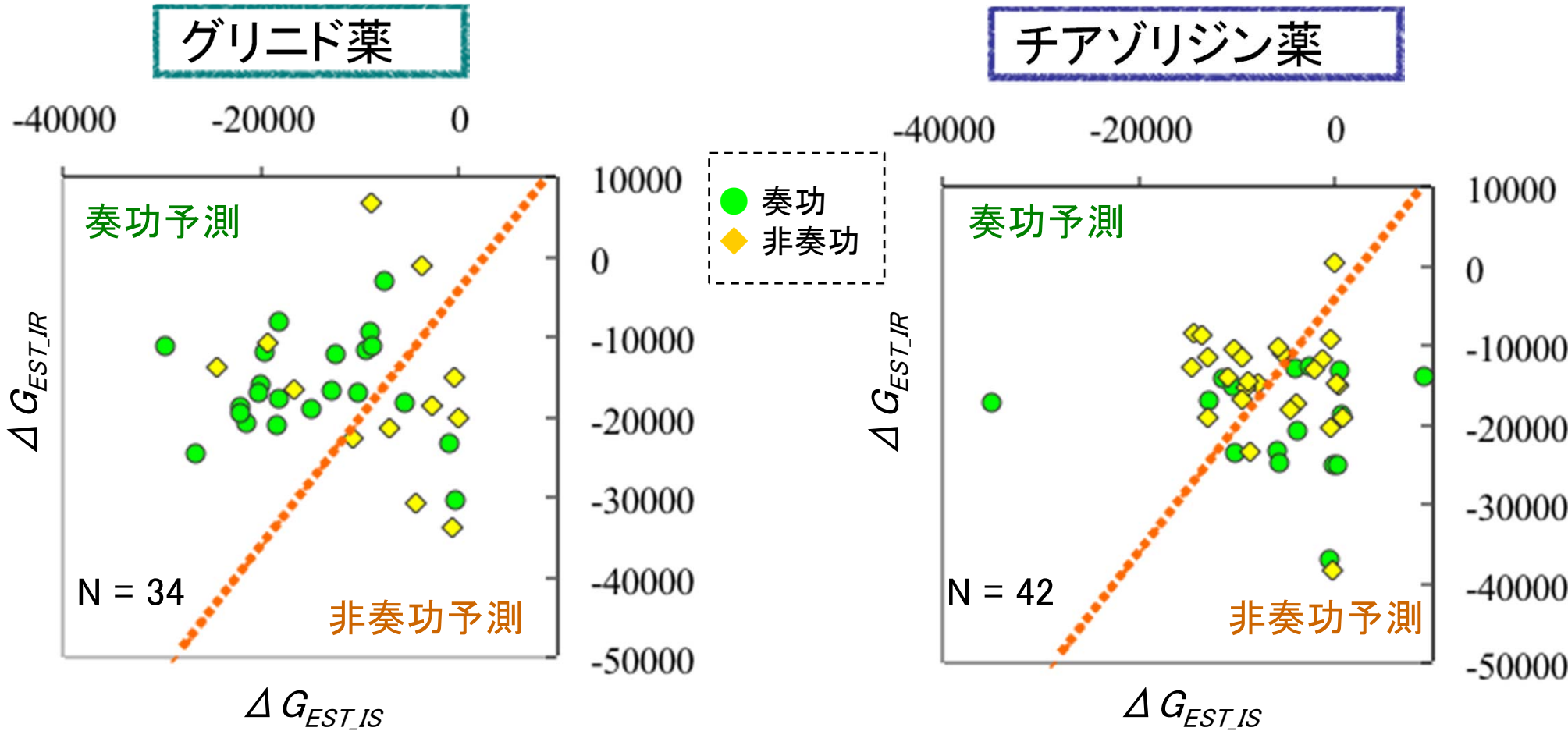
ΔG_{EST_IS} : インスリン分泌能を正常化した場合に期待される血糖降下
 ΔG_{EST_IR} : インスリン抵抗性を正常化した場合に期待される血糖降下

臨床的有用性の検証

糖尿病シミュレータを用いて、経口剤奏功群を予測する



薬剤効果予測性能(1)



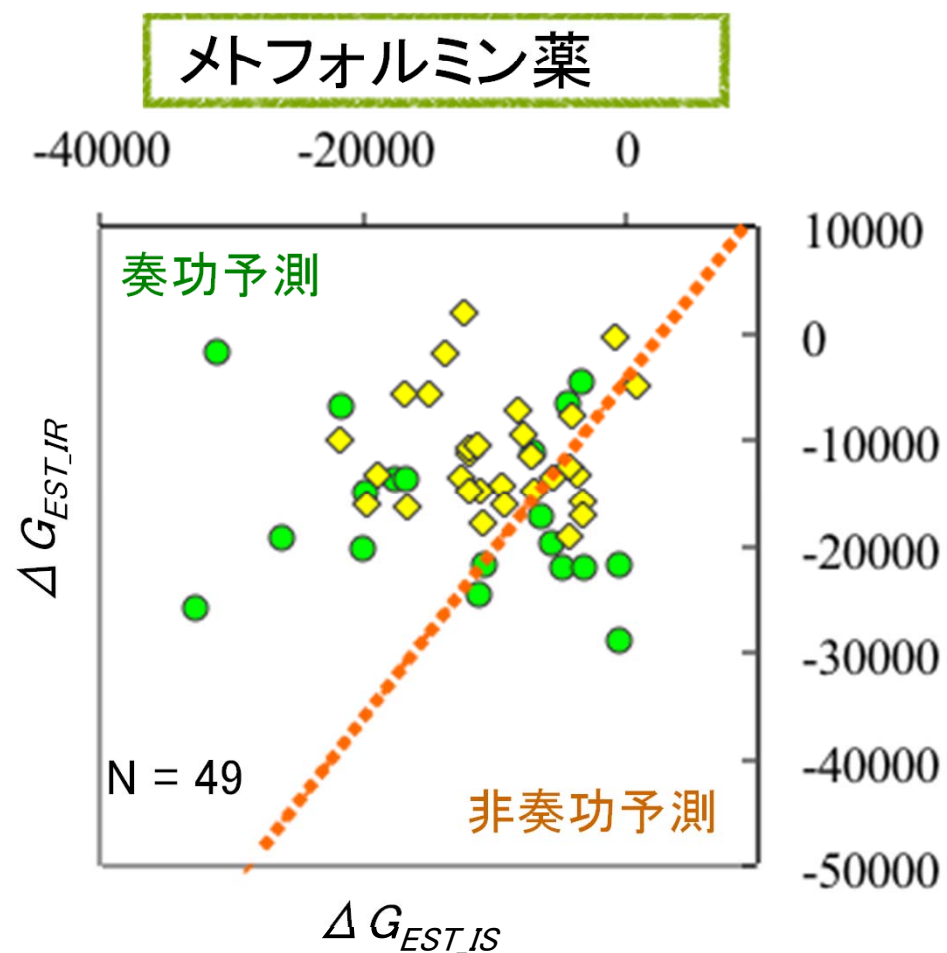
奏功率 66% ⇒ 79%

専門医 シミュレータ

奏功率 38% ⇒ 52%

専門医 シミュレータ

薬剤効果予測性能(2)



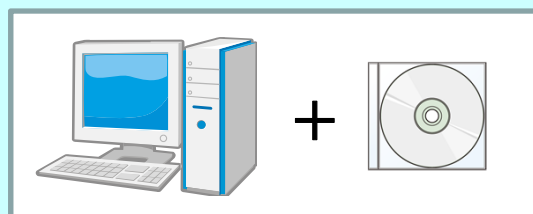
奏功率 39% ⇒ 53%

専門医 シミュレータ

今後の予定

医療用ソフトウェア

現在

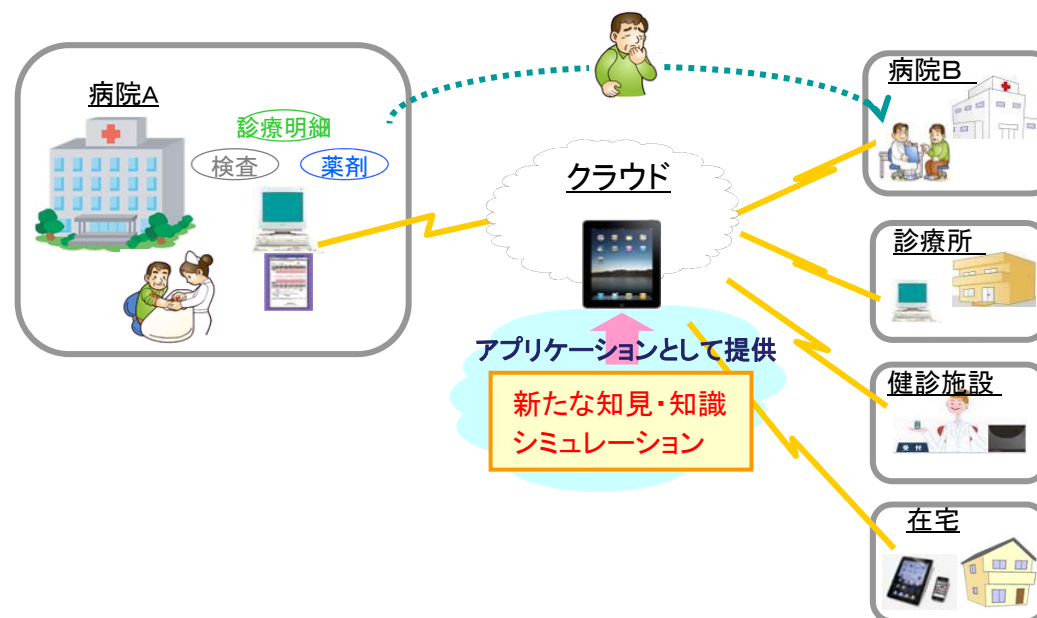


全体で医療用具

今後



ソフトウェア単独で医療用具

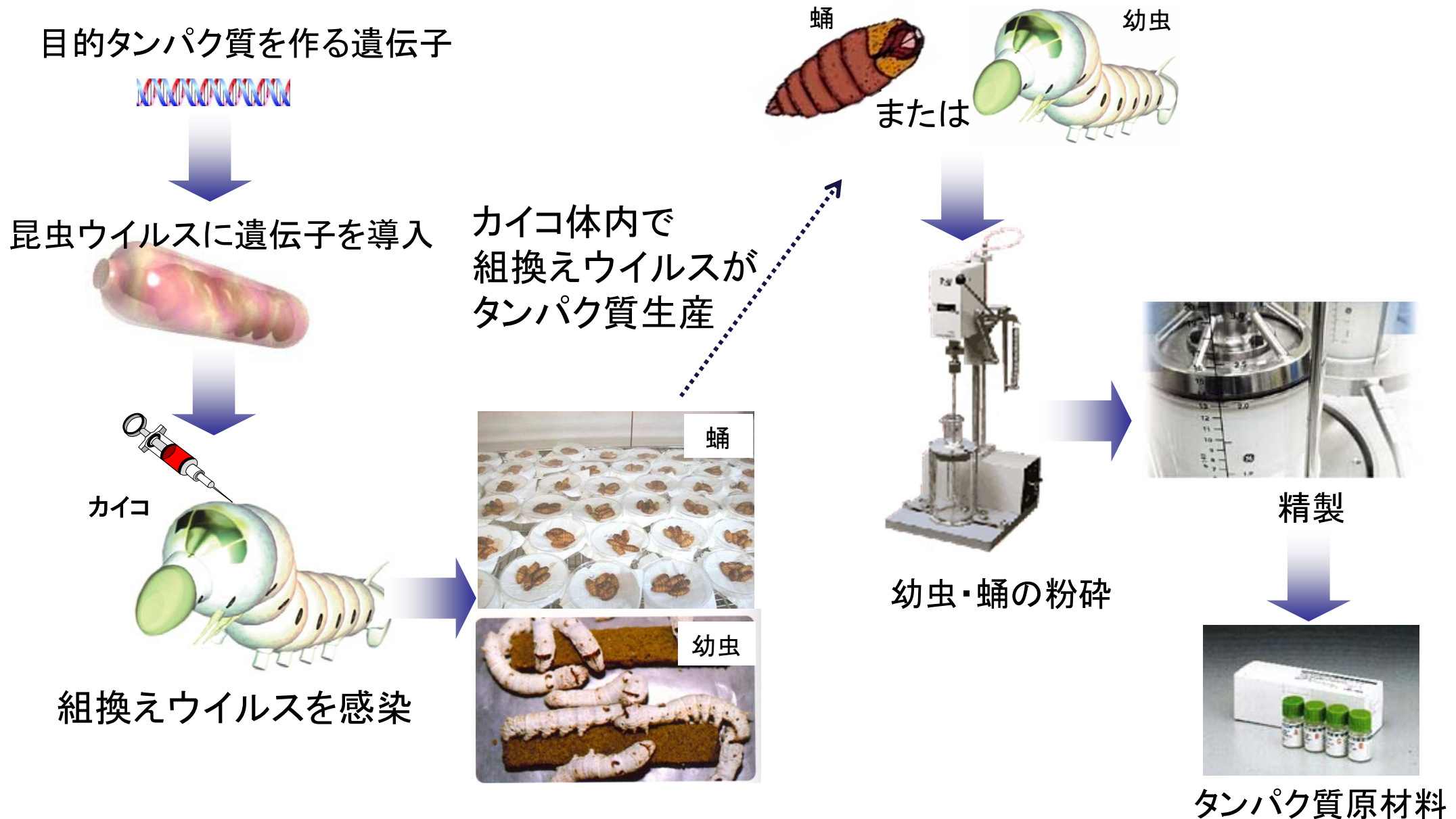


【糖尿病シミュレーション】

研究会組織を組織し、治験を実施し、許認可申請を行う予定

④ カイコを用いた診断薬原材料開発

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

カイコを用いた診断薬開発

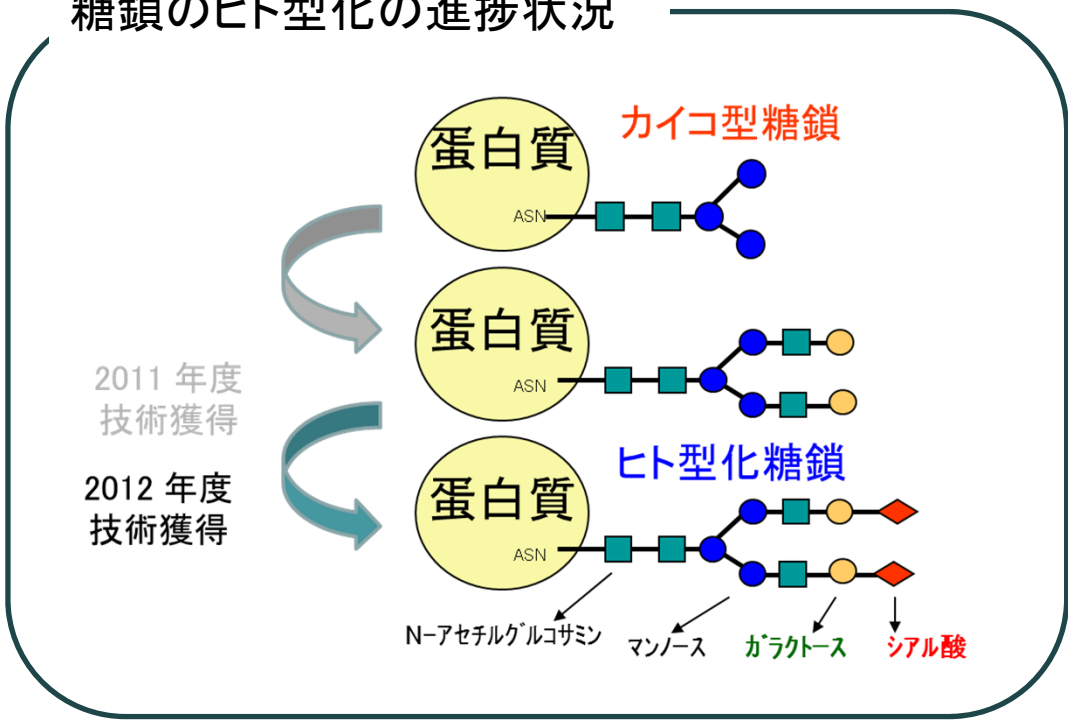


カイコ遺伝子进行操作

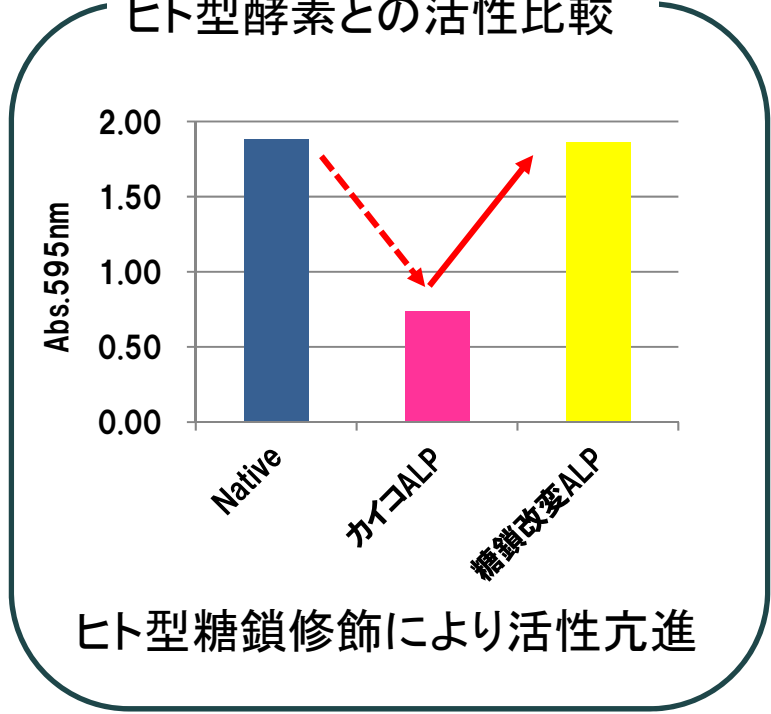


- ◆ 正確性・安定性向上
- ◆ 製品の信頼感の向上
- ◆ 糖鎖マーカー抗体の取得
- ◆ 標準物質の整備

糖鎖のヒト型化の進捗状況



ヒト型酵素との活性比較

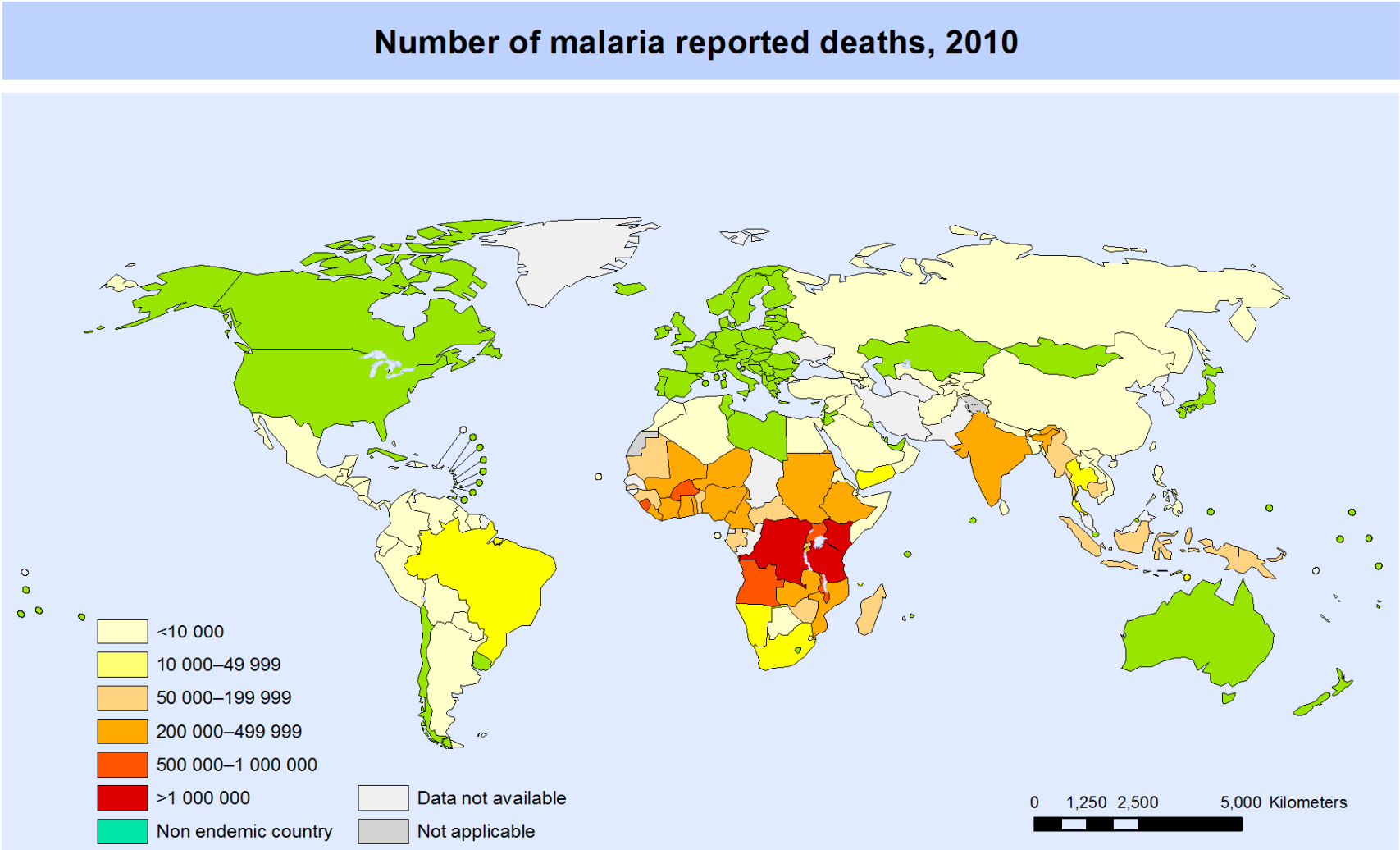


さらなる発現効率や産生効率の向上を目指す

ASN: Asparagine
(アスパラギン)

⑤ マラリア検出技術

マラリアによる死亡者数



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Health Organization
Map Production: Public Health Information
and Geographic Information Systems (GIS)
World Health Organization



© WHO 2012. All rights reserved.

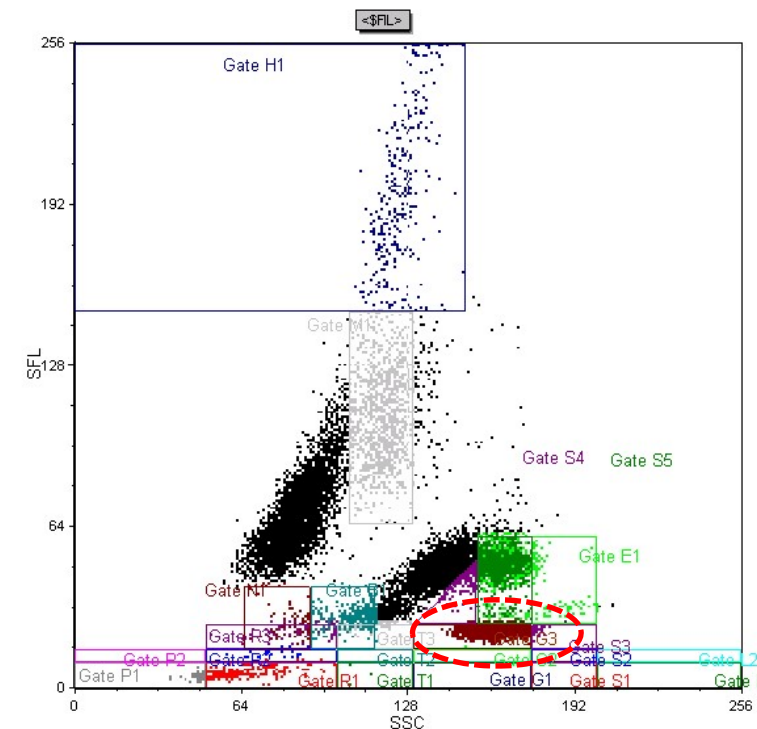
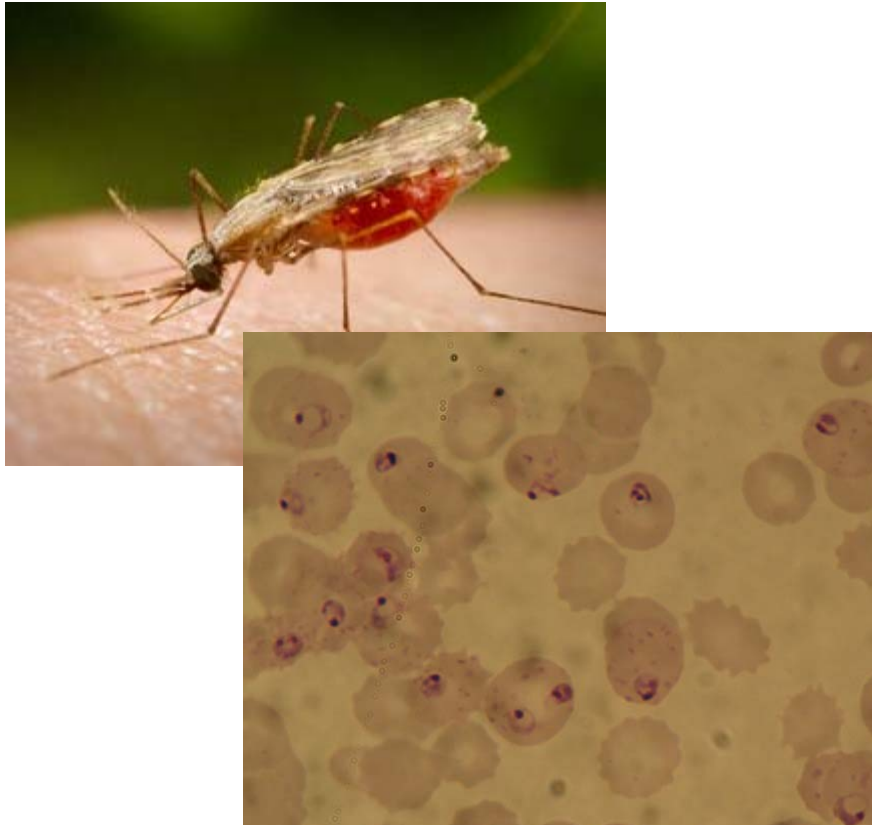
http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_Malaria_ReportedDeaths_2010.png

マラリア検出技術

技術の特徴

ヘマトロジー装置

マラリア感染細胞のフラグgingが可能
マラリア原虫種の類推情報の提供が可能



アフリカを主とする熱帯性マラリア = リングフォーム

アジアを主とする三日熱マラリア = ガメトサイト、サイゾント

【ご参考】技術説明会の報告内容と方針

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

【ご参考】研究開発段階の定義

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

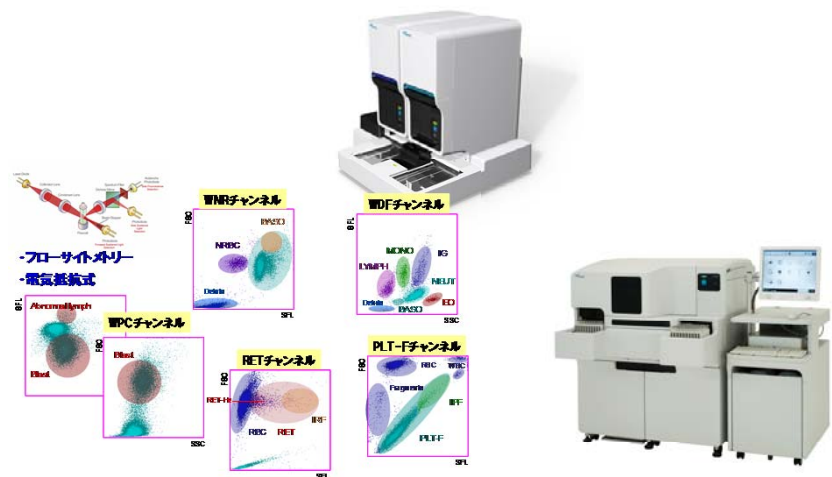
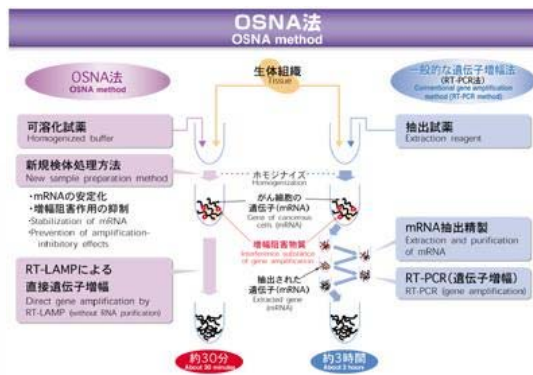
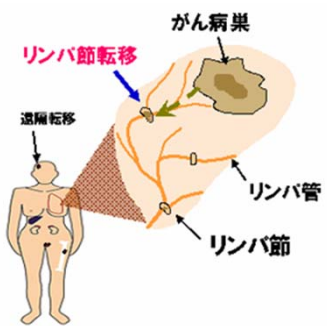
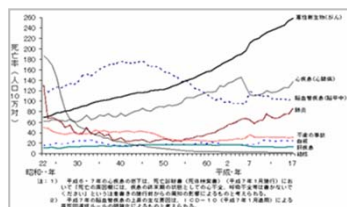
計測原理の確立、
臨床的有用性を
確認することが
ゴールとなる

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



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