



第 11 回技術説明会

2014年3月14日

Sysmex Corporation

目 次



1. ご挨拶

代表取締役会長兼社長
家次 恒

2. 技術戦略と新たな技術プラットフォームの拡充

上席執行役員 研究開発担当
浅野 薫

3. 研究開発テーマの進捗報告

(1) HU ビジネスユニット

UBプロダクトエンジニアリング本部長
青田 健作

- ① 子宮頸がん診断支援システム
- ② 微侵襲食後高血糖状態モニタリングシステム
(グルコースAUC測定技術)

(2) ICH ビジネスユニット

免疫・生化学プロダクトエンジニアリング本部長
高浜 洋一

- ① 肝線維化マーカー
- ② 免疫検査の項目拡大

(3) LS ビジネスユニット

ライフサイエンスプロダクトエンジニアリング本部長
久保田 守

- ① OSNA[®]法関連商品
- ② 「遺伝子シグネチャー」アッセイサービス商品
- ③ OncoBEAMを用いたアッセイサービス商品

1. ご挨拶

代表取締役会長兼社長 家次 恒

＜本日のテーマ＞

- 技術戦略に基づく個別化医療に向けた技術プラットフォームの拡充
 - 技術プラットフォームの拡充
 - Sysmex Inostics社およびPartec社の技術と今後の展開
 - オープンイノベーションによるバイオマーカーの獲得

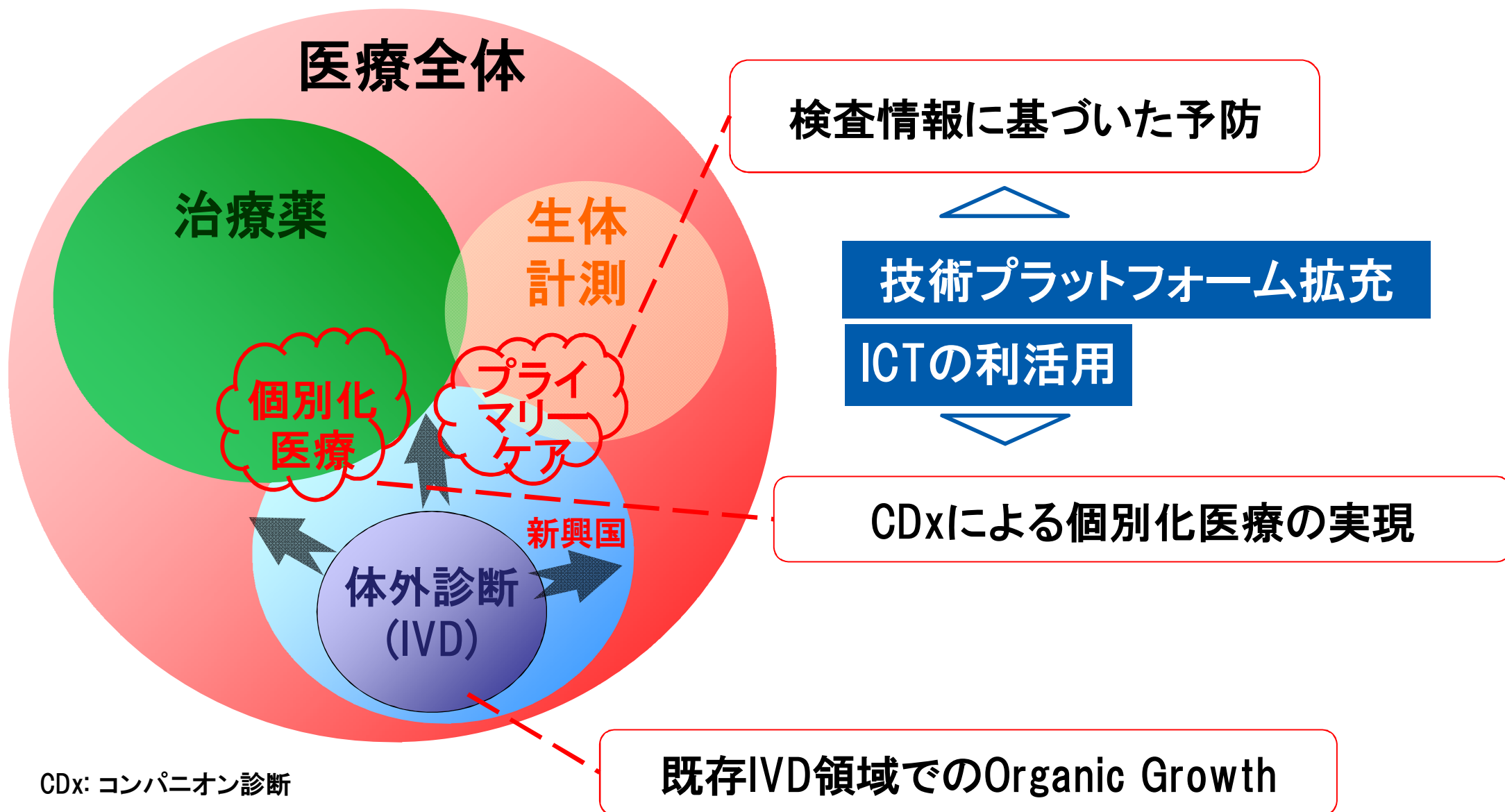
- 研究開発テーマの進捗報告

2. 技術戦略と新たな技術プラットフォームの拡充

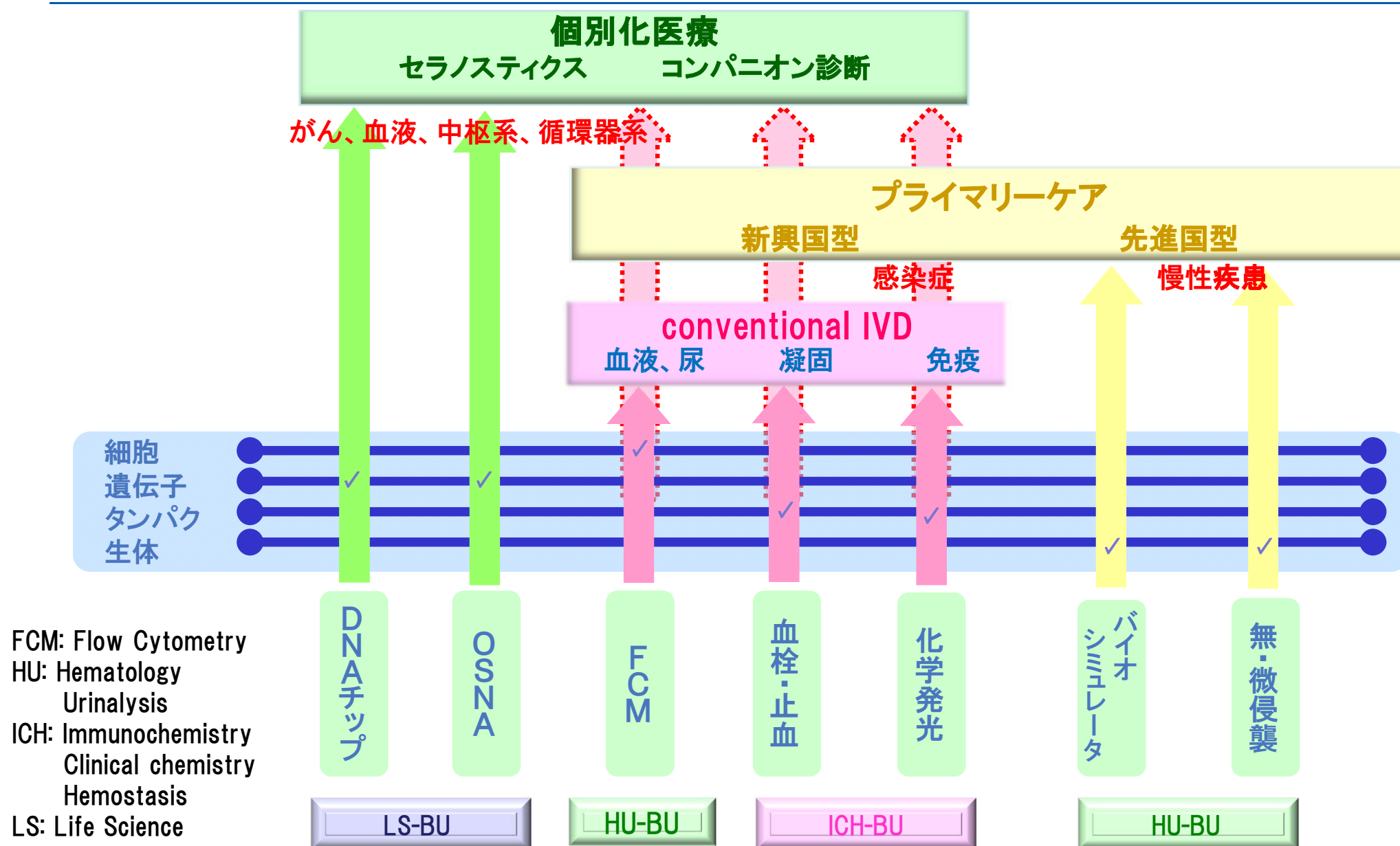
上席執行役員 研究開発担当 浅野 薫

- (1) 技術戦略の概要と技術プラットフォームの拡充
- (2) Sysmex Inostics社の技術とその展開
- (3) Partec社の技術とその展開
- (4) 国立がん研究センターとの包括的提携とその意義

体外診断(In Vitro Diagnostics)市場



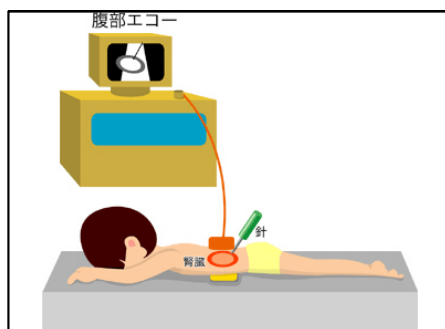
技術プラットフォーム拡充の全体像



個別化医療に向けたプラットフォーム

個別化医療に必要なプラットフォームの要件

【従来】



患部組織を直接分析

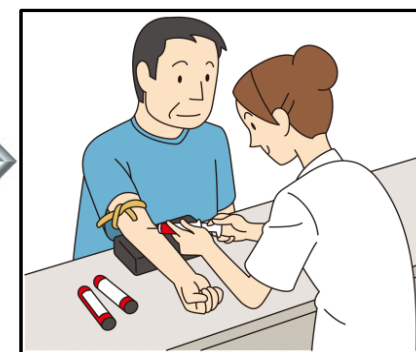
細胞

CTC(血中循環がん細胞)
CAG(血中循環異常細胞)
幹細胞
など

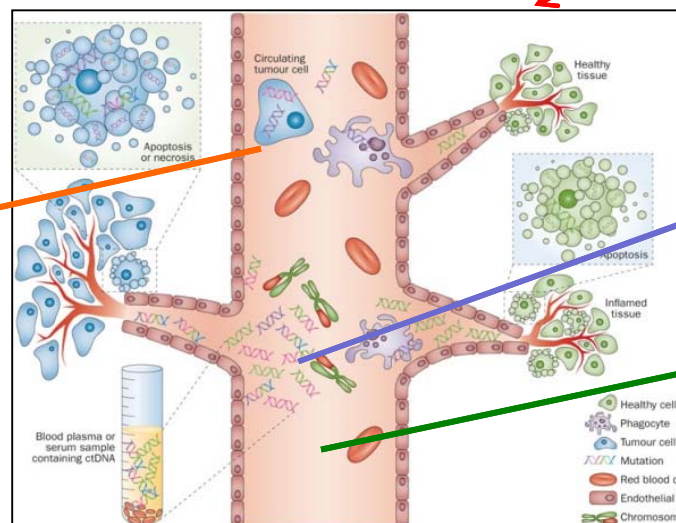
リキッド・バイオプシー(Liquid Biopsy):
血液や体液から、がんなどの疾病の検査を行うこと。
従来のバイオプシー(生検)に比して、低侵襲性で検査を行うことができる。

組織分析(バイオプシー) から
血液分析(リキッド・バイオプシー) へ

【将来】



血液(体液)中に漏れ出た
疾患由来成分を分析



遺伝子

CTG(血中循環がん遺伝子)
cfDNA(セルフリー遺伝子)
miRNA(マイクロRNA)
など

タンパク

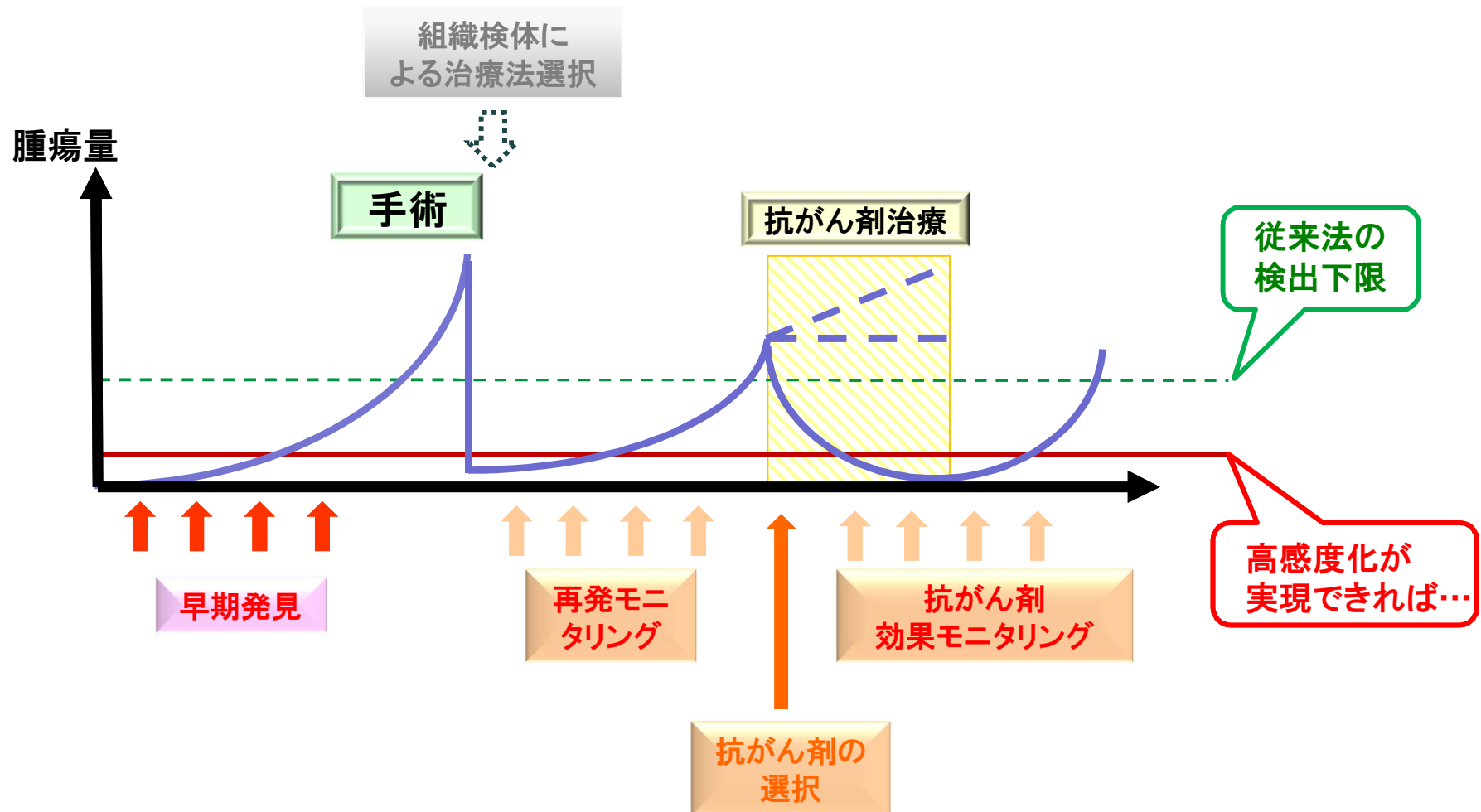
血中微量分子
ペプチド
マイクロパーティクル
など

Nature Reviews Clinical Oncology 10, 472-484 (August 2013)

従来よりも、100～1,000倍の高感度検出が必要

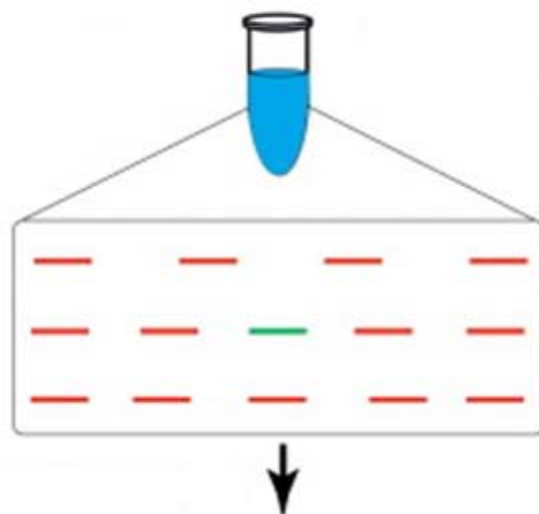
リキッド・バイオプシーによる個別化医療の実現

サンプリングの容易さ&高感度の利点を活かす





従来のPCR

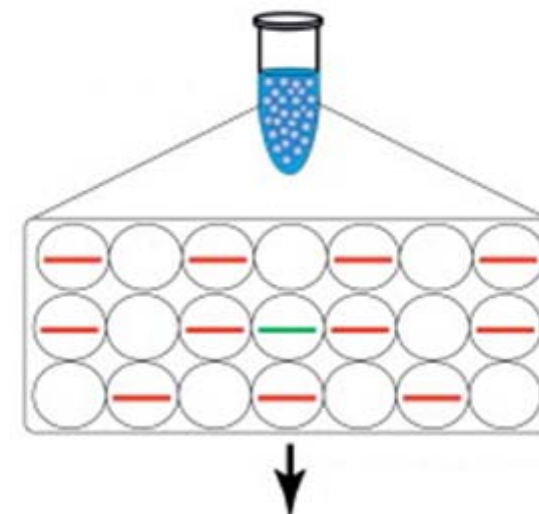


反応(増幅)

検出

異常遺伝子の信号は、正常遺伝子の信号に埋没して検出できない。

デジタルPCR



区画化
(液滴形成)

反応*(増幅)

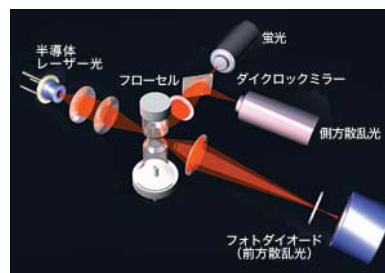
検出

異常遺伝子の信号を区別できる

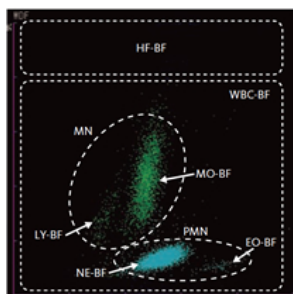
*反応:
遺伝子増幅に限らず
化学発光にも適用可能

イメージングフローサイトメトリー

フローサイトメトリー(FCM)



従来のFCM



【得意なこと】

- 高精度な細胞の定量分析
(統計解析)

【苦手なこと】

- 細胞形態の詳細情報が得づらい
- 細胞内分子の局在情報が得られない
- 希少細胞検出が難しい

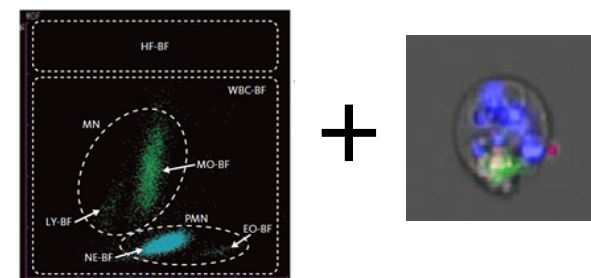
大量の細胞を高速に流し、
短時間で細胞一個一個の特性を
計測する技術

【血中の異常細胞】

- 希少数である
- 細胞を特定するバイオマーカーは複数
- 分子の局在情報が重要

イメージングFCM

高速に流れる細胞の形態や蛍光像を、
高感度に測定するフローサイトメトリー



【利点】 従来のFCM情報に加え、

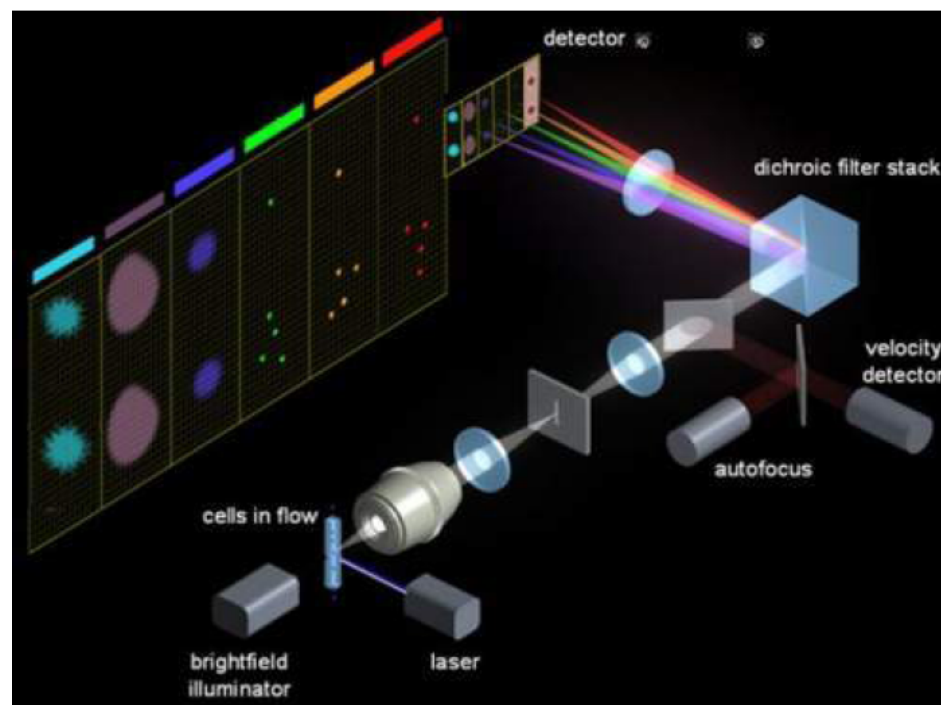
- 細胞形態の詳細情報が得られる
- 細胞内分子の局在情報が得られる
- 希少細胞検出が可能

【課題】

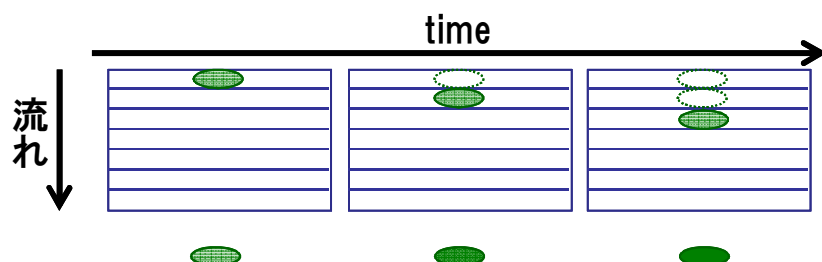
- 処理速度が落ちる
- 研究用途であり、臨床現場で使用可能な装置は存在しない

イメージングフローサイトメトリーの技術導入

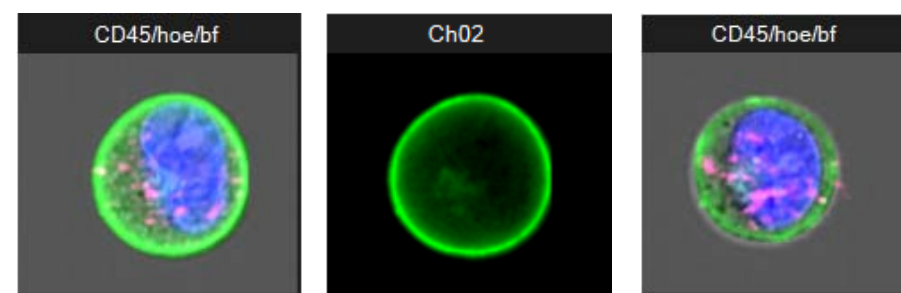
Millipore／Amnis社からのライセンス・イン
フロー中の細胞の形態・蛍光画像を高速に撮像する技術



<https://www.amnis.com/multispectral.html>



画像蓄積により高速で流れる細胞を高感度に撮像

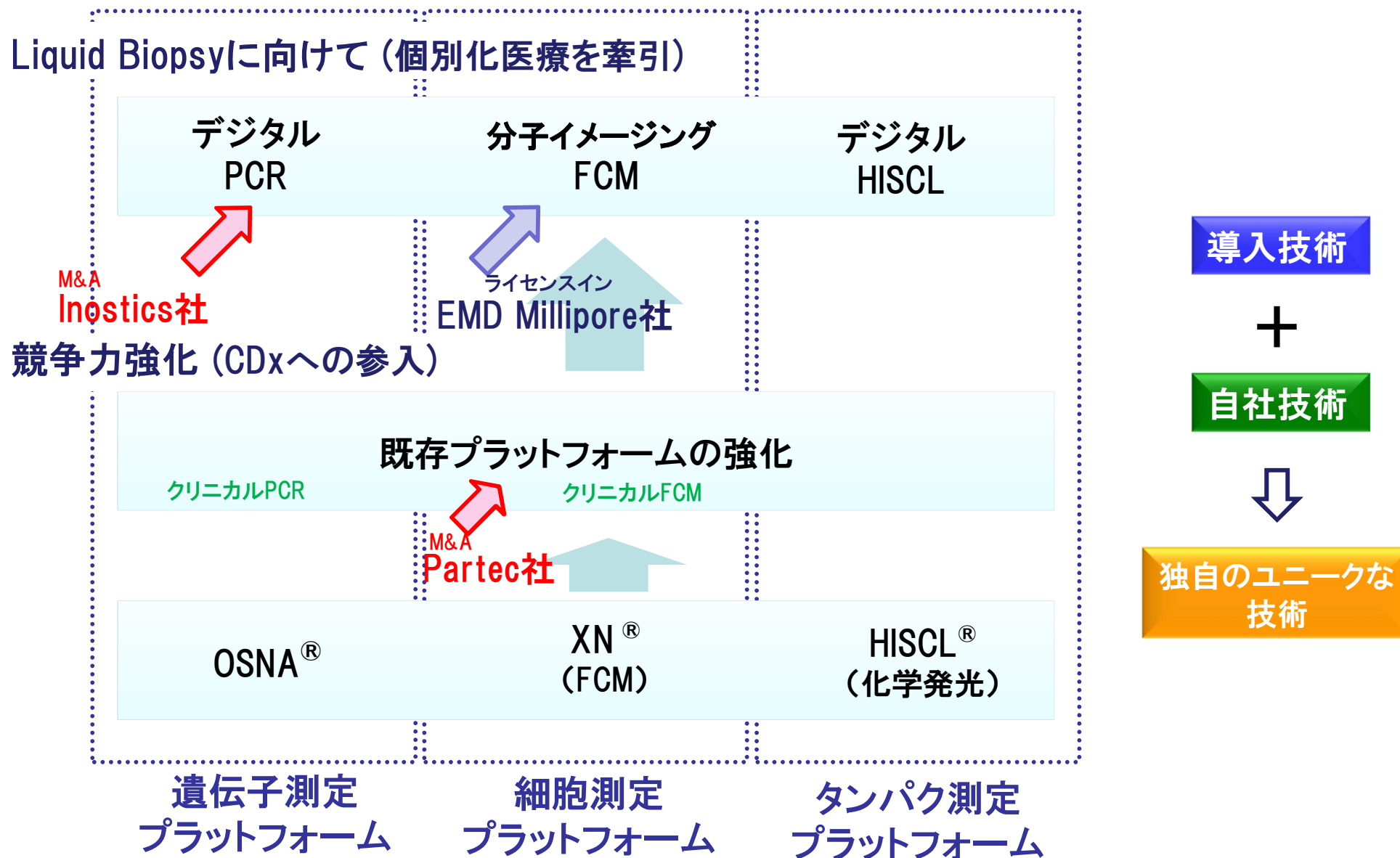


培養細胞の蛍光画像例

本技術を当社技術と融合させ、血中の異常細胞
を高精度に測定する臨床応用可能な、

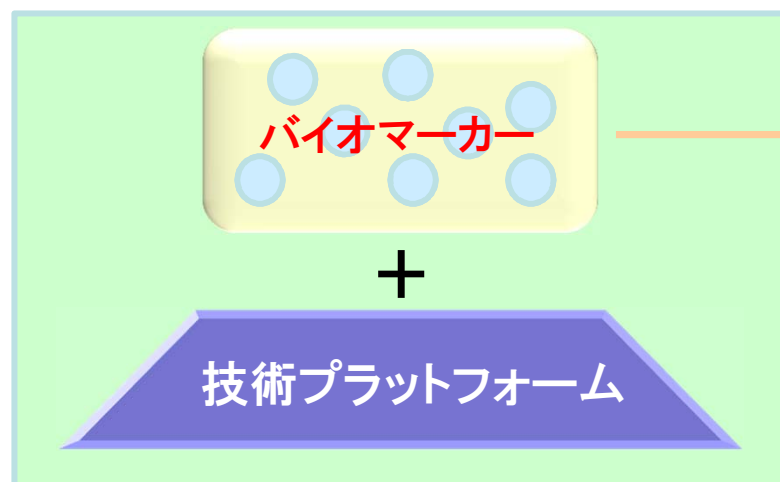
MI(分子イメージング)-FCM
を開発する

個別化医療に向けたプラットフォームの拡充

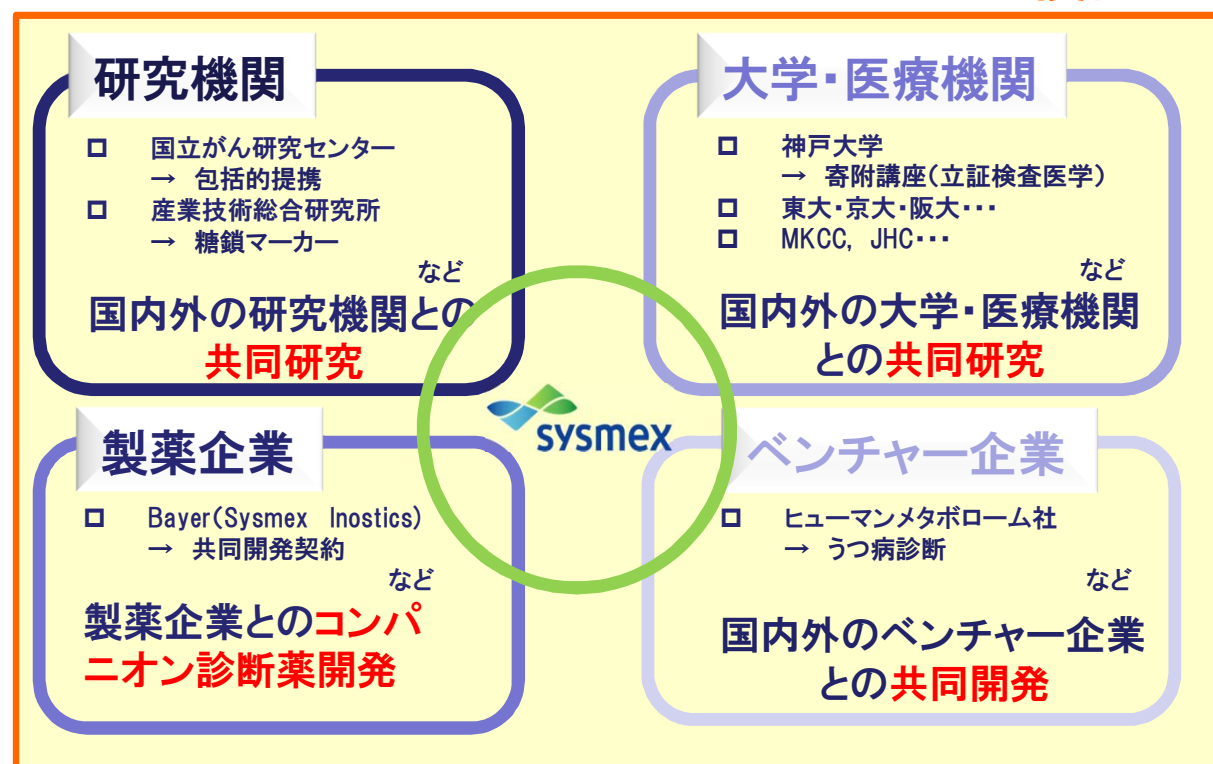


オープンイノベーションによるバイオマーカー獲得

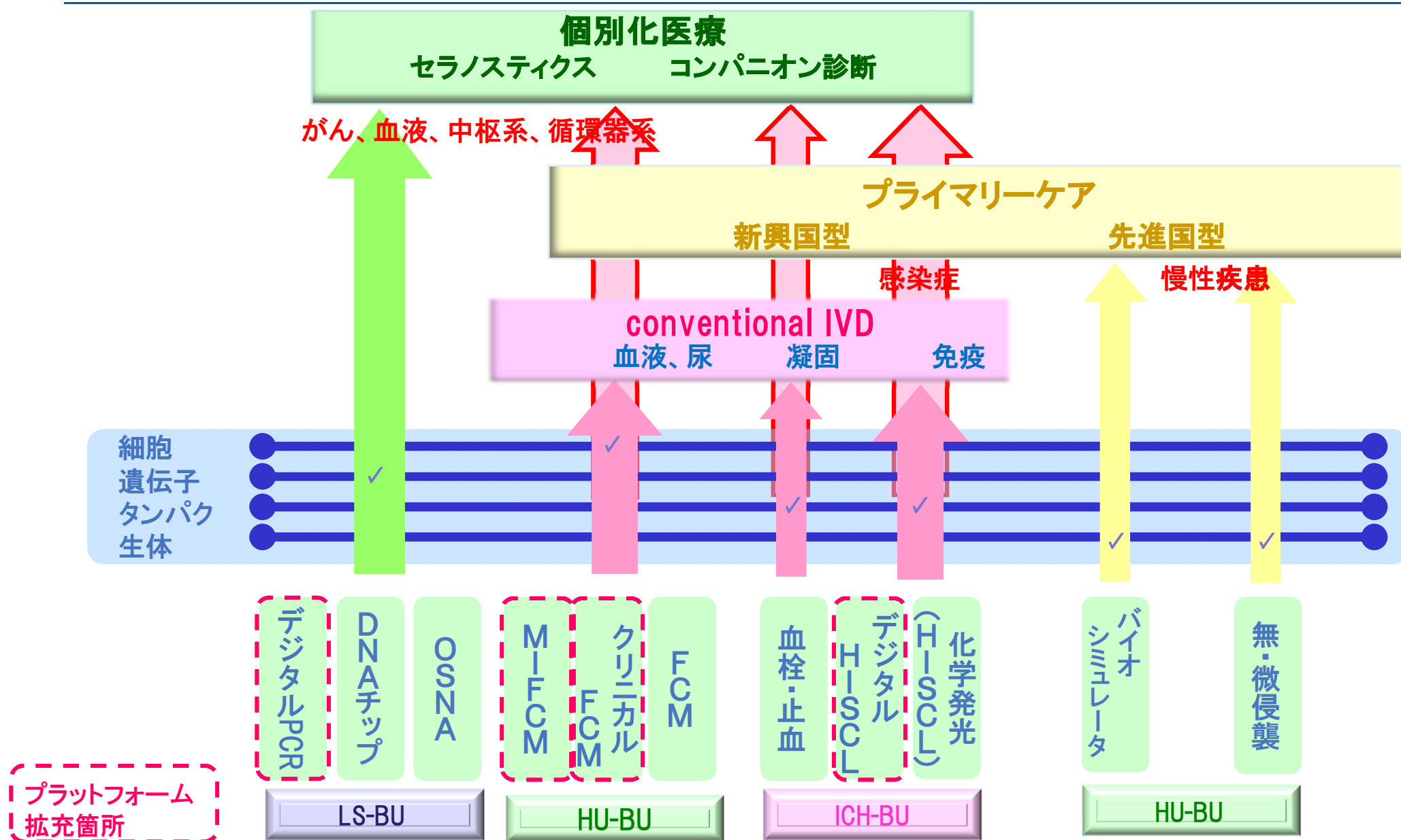
臨床価値



オープンイノベーションによるバイオマーカー獲得



技術プラットフォーム拡充の全体像



2. 技術戦略と新たな技術プラットフォームの拡充

- (1) 技術戦略の概要と技術プラットフォームの拡充
- (2) Sysmex Inostics社の技術とその展開
- (3) Partec社の技術とその展開
- (4) 国立がん研究センターとの包括的提携とその意義

BEAMing技術

デジタルPCRの一つの手法

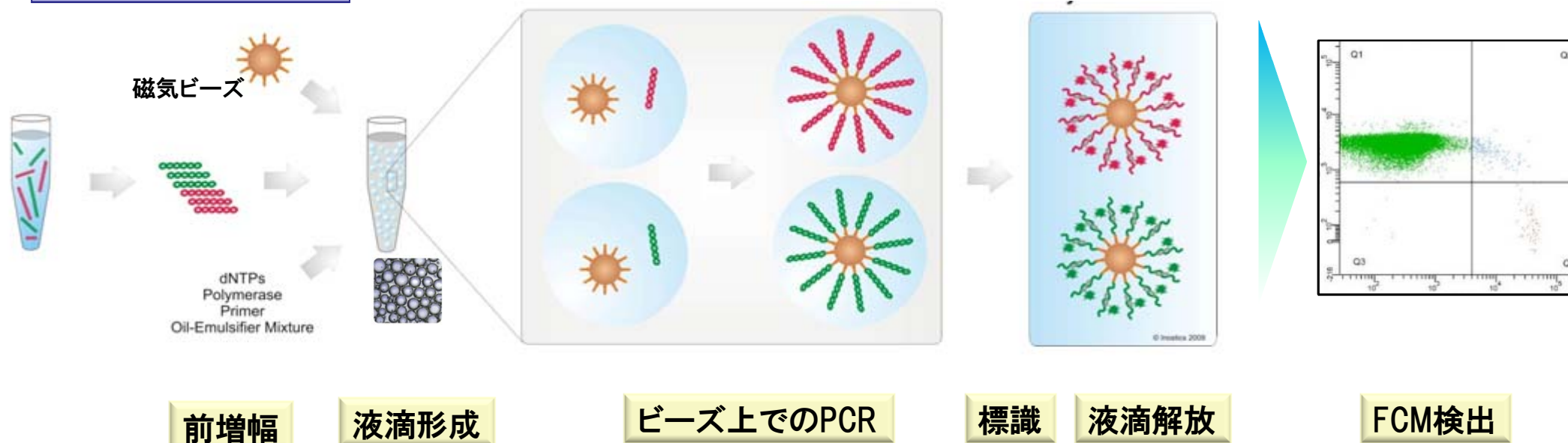
【利点】

感度が高い、多項目化が比較的容易
臨床データが豊富

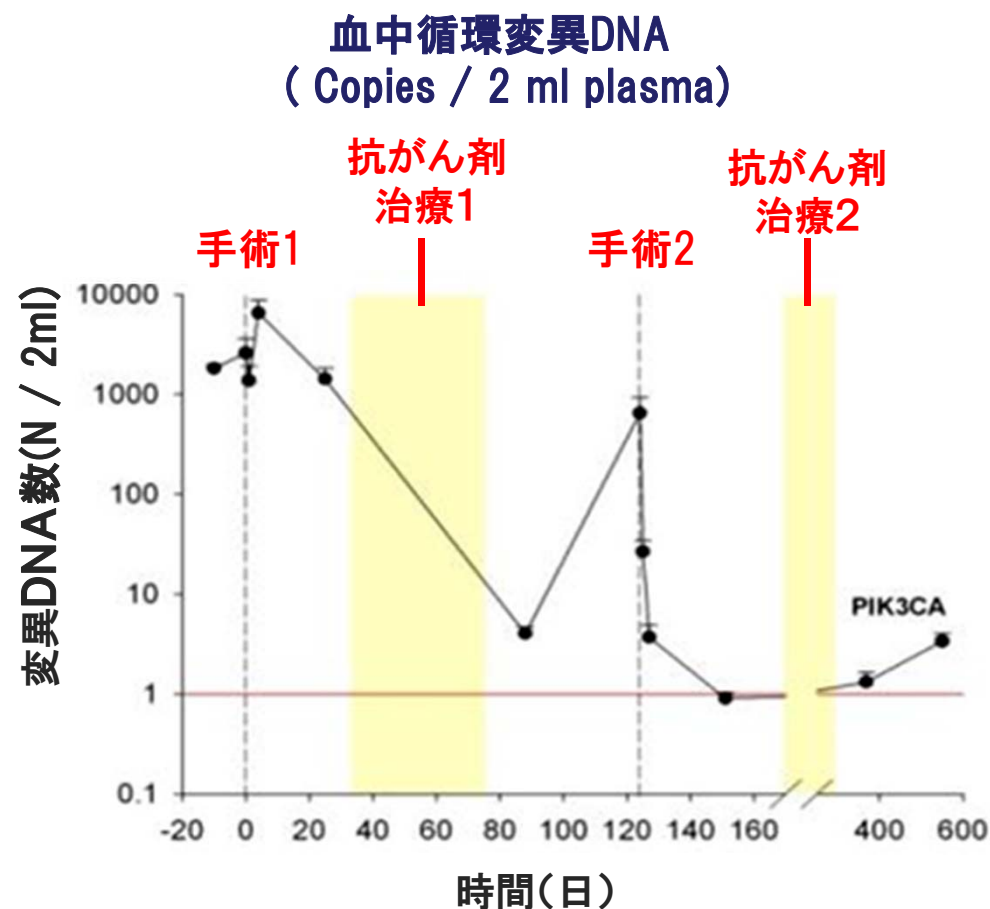
【課題】

工程が複雑

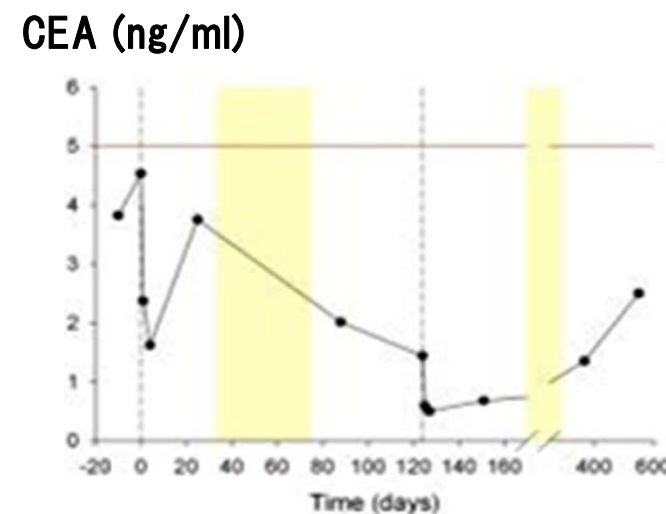
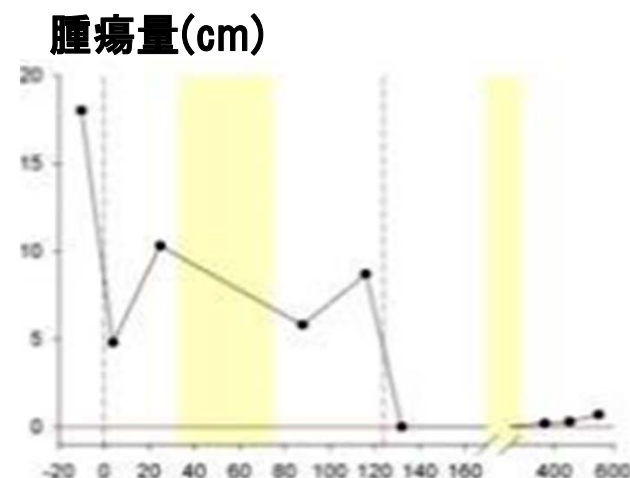
BEAMing技術の工程



結腸がん患者の臨床経過



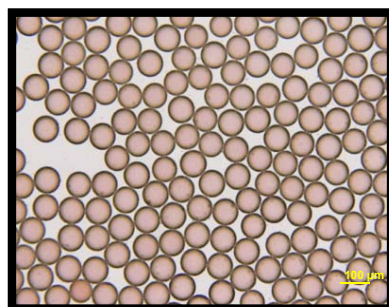
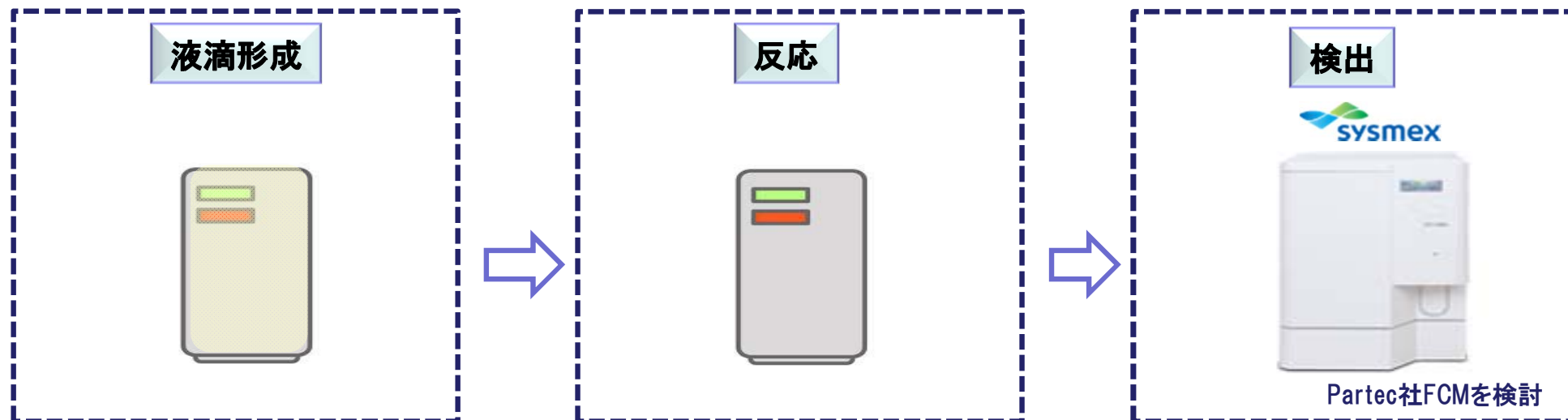
CEA: Carcinoembryonic antigen (がん胎児性抗原)、胃・大腸・膵臓・肝臓等の消化器系のがん患者の血液中の腫瘍マーカー



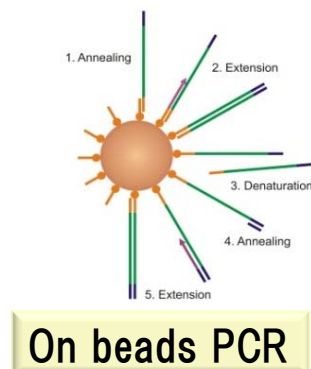
Diehl *et al.* Nature Medicine 2008

BEAMing技術の今後の展開

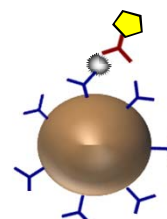
ラボアッセイから自動化システムへ



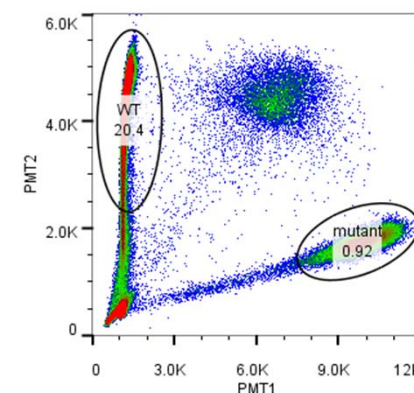
均一な液滴形成



On beads PCR



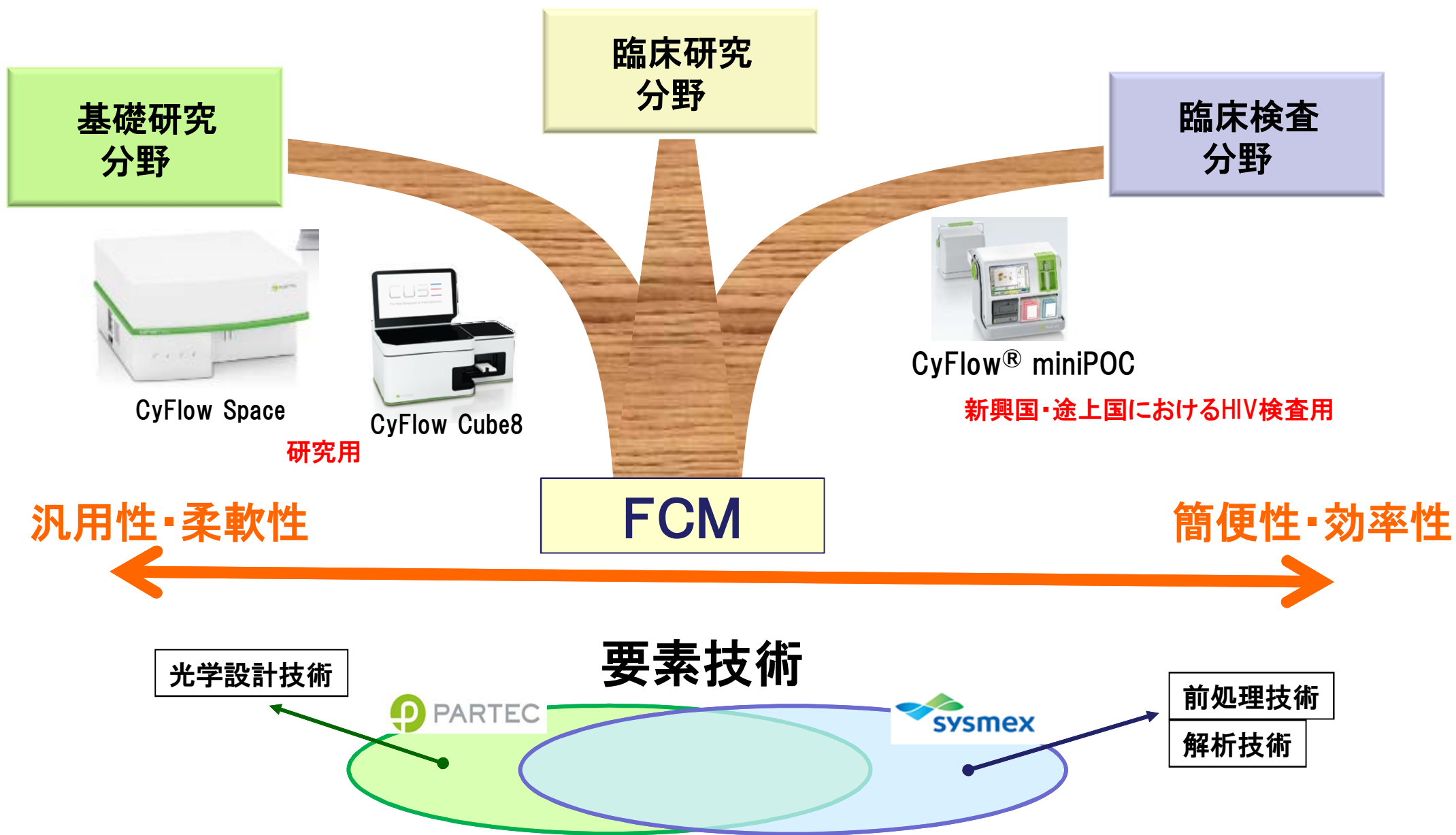
抗原・抗体反応



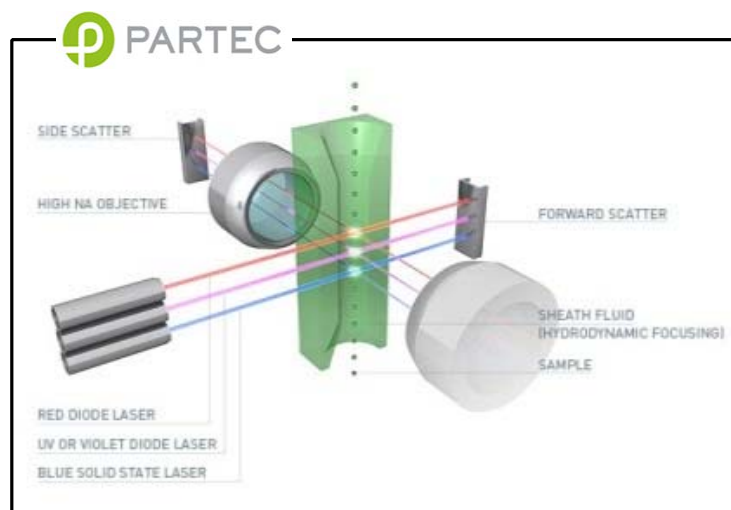
多項目解析

2. 技術戦略と新たな技術プラットフォームの拡充

- (1) 技術戦略の概要と技術プラットフォームの拡充
- (2) Sysmex Inostics社の技術とその展開
- (3) Partec社の技術とその展開
- (4) 国立がん研究センターとの包括的提携とその意義



Partec技術と当社技術と融合させ、**独自の臨床FCMを開発**



+



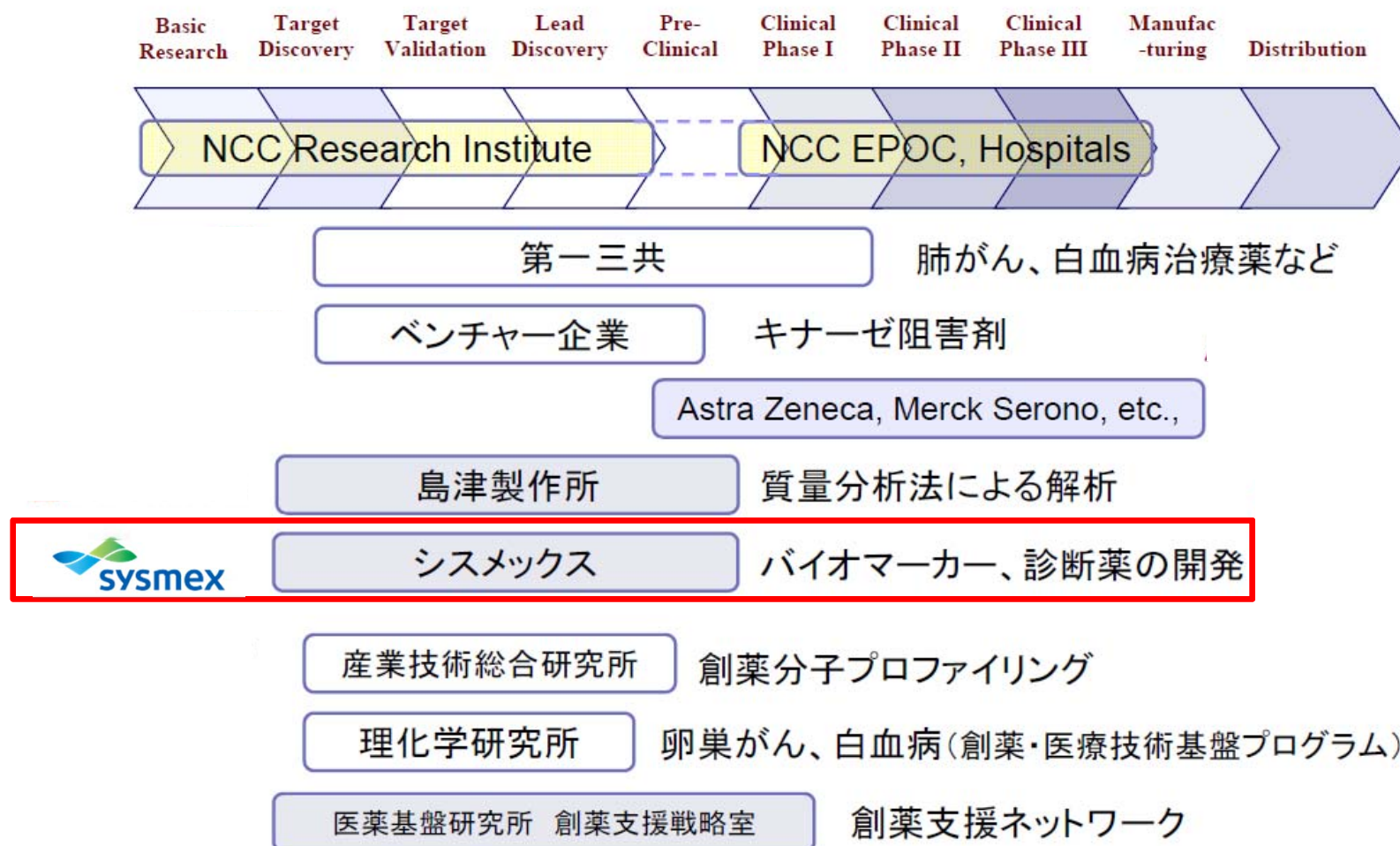
臨床FCM

- 造血系幹細胞がどれくらいあるか？
- リンパ球に機能的な異常があるか？
- 白血病やリンパ腫の病態判定

2. 技術戦略と新たな技術プラットフォームの拡充

- (1) 技術戦略の概要と技術プラットフォームの拡充
- (2) Sysmex Inostics社の技術とその展開
- (3) Partec社の技術とその展開
- (4) 国立がん研究センターとの包括的提携とその意義

産官学連携による創薬研究の推進



<http://www.ncc.go.jp/jp/information/press/pdf/20131028/shiryo2-1.pdf>

国立がん研究センターとの包括的連携契約

国立がん研究センターで発見された
新規バイオマーカーを
体外診断用医薬品として
患者さんに届ける



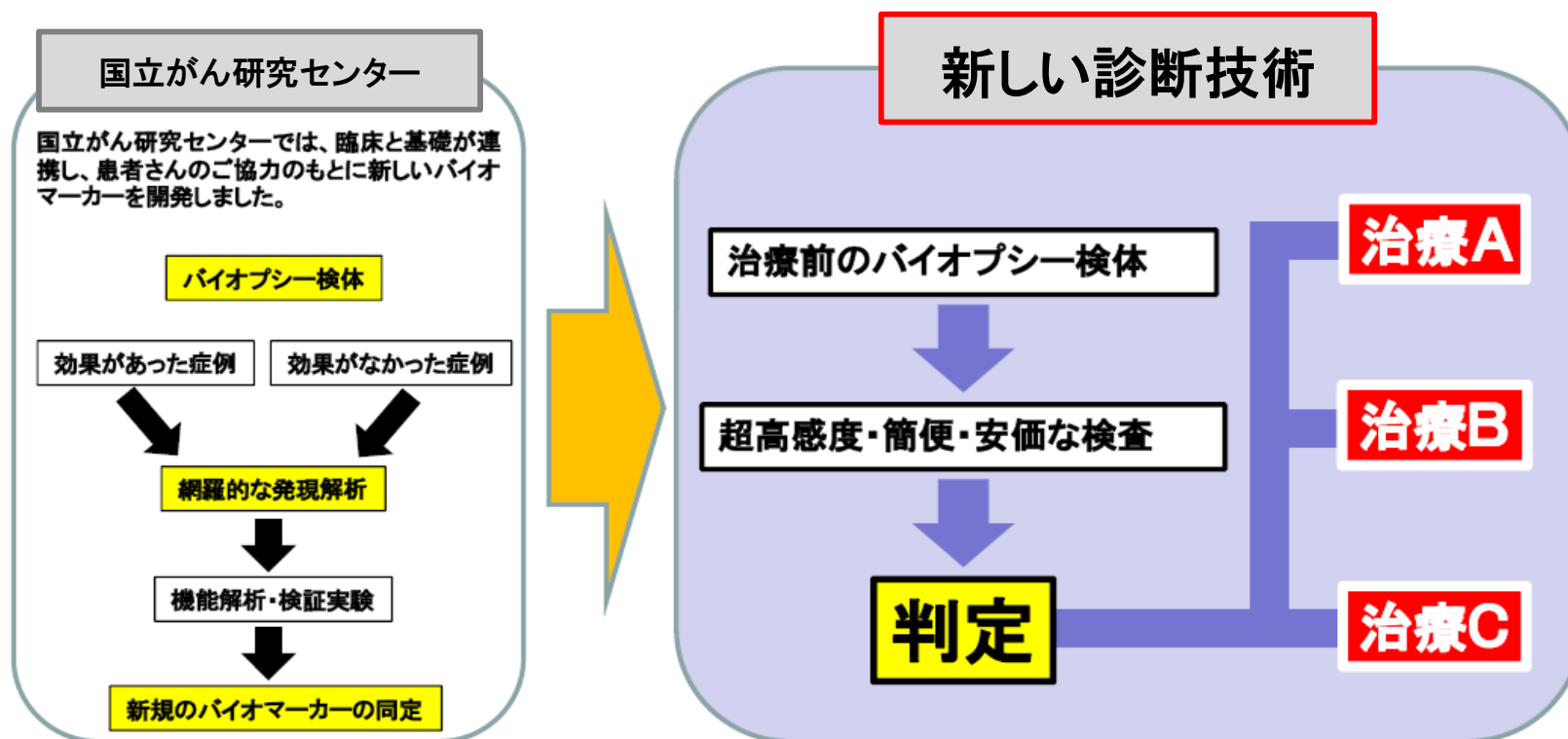
定期的に協議し、実用化
テーマを決定していく

体外診断用医薬品
(診断薬キット)開発



当社プラットフォーム

骨肉種の新しい診断方法(治療方針の決定)



骨肉腫は子供に多い骨の悪性腫瘍です。手術の前に行う化学療法(術前化学療法)によって多くの方が治るようになりました。治療前に化学療法の効果を予測することで、よりの確な治療選択が可能になります。私たちの新しい診断技術は、骨肉腫の個別化医療に貢献します。

継続的な研究開発テーマに関する進捗サマリー



テーマ	第10回発表(2013.03.15)時点での実施予定事項	2013年度進捗	2014年度以降の実施予定事項
子宮頸がんスクリーニング	日本 臨床性能試験実施、許認可申請	臨床有用性評価完了	2014年度に医療機器(汎用FCM)として発売し、認知活動を推進
	海外 臨床有用性評価	中国で臨床有用性評価実施中	中国から、薬事承認と保険適用申請準備を開始
グルコースAUC (微侵襲体液抽出技術)	日本 治験の実施(2013年度2Q~4Q)	治験の実施中 (2014年度1Qに終了予定)	許認可申請
糖尿病シミュレーション (病態シミュレーション技術)	日本 糖尿病診療支援システムとして認可を目指す	2013年11月の薬事法改正を受け、認可について、当局と協議を開始	治験の実施
カイコを用いた診断薬 原材料開発	糖鎖修飾タンパクの発現効率や生産性効率向上	糖鎖の約50%をヒト型タイプに近づけた	診断薬へ応用

3. 研究開発テーマの進捗報告

(1) HU ビジネスユニット

UBプロダクトエンジニアリング本部長 青田 健作

- ① 子宮頸がん診断支援システム
- ② 微侵襲食後高血糖状態モニタリングシステム
(グルコースAUC測定技術)

① 子宮頸がん診断支援システム

子宮頸がん診断支援システム

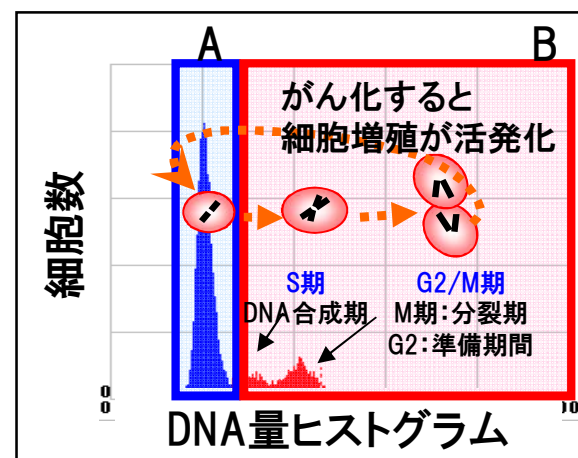
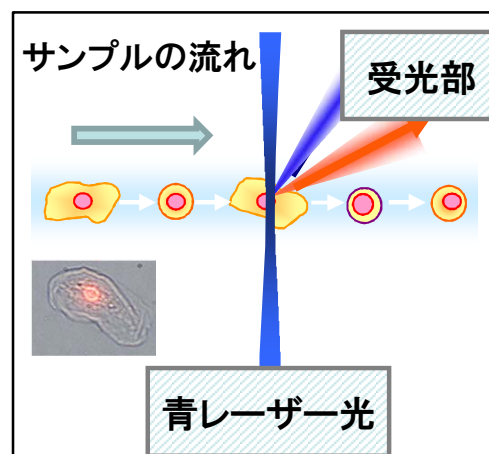
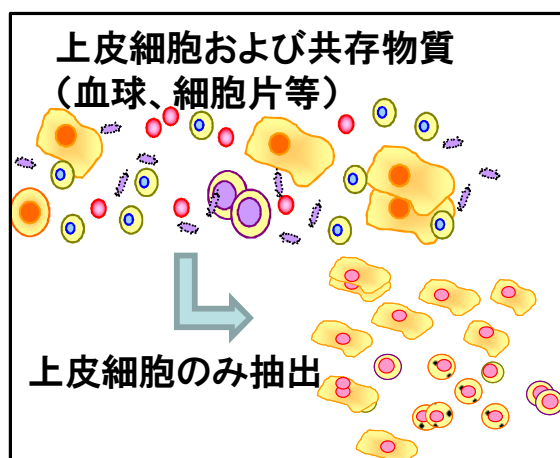
子宮頸部から採取した細胞から上皮系細胞のみを抽出、DNA染色し、その細胞にレーザー光を照射して、個々の細胞のDNA量を測定し、細胞増殖動態(独自の指標)を分析することで、がんの進行度(病態)を捉える技術を開発

検体採取・前処理

DNA染色・FCM測定

データ解析

最終試作品



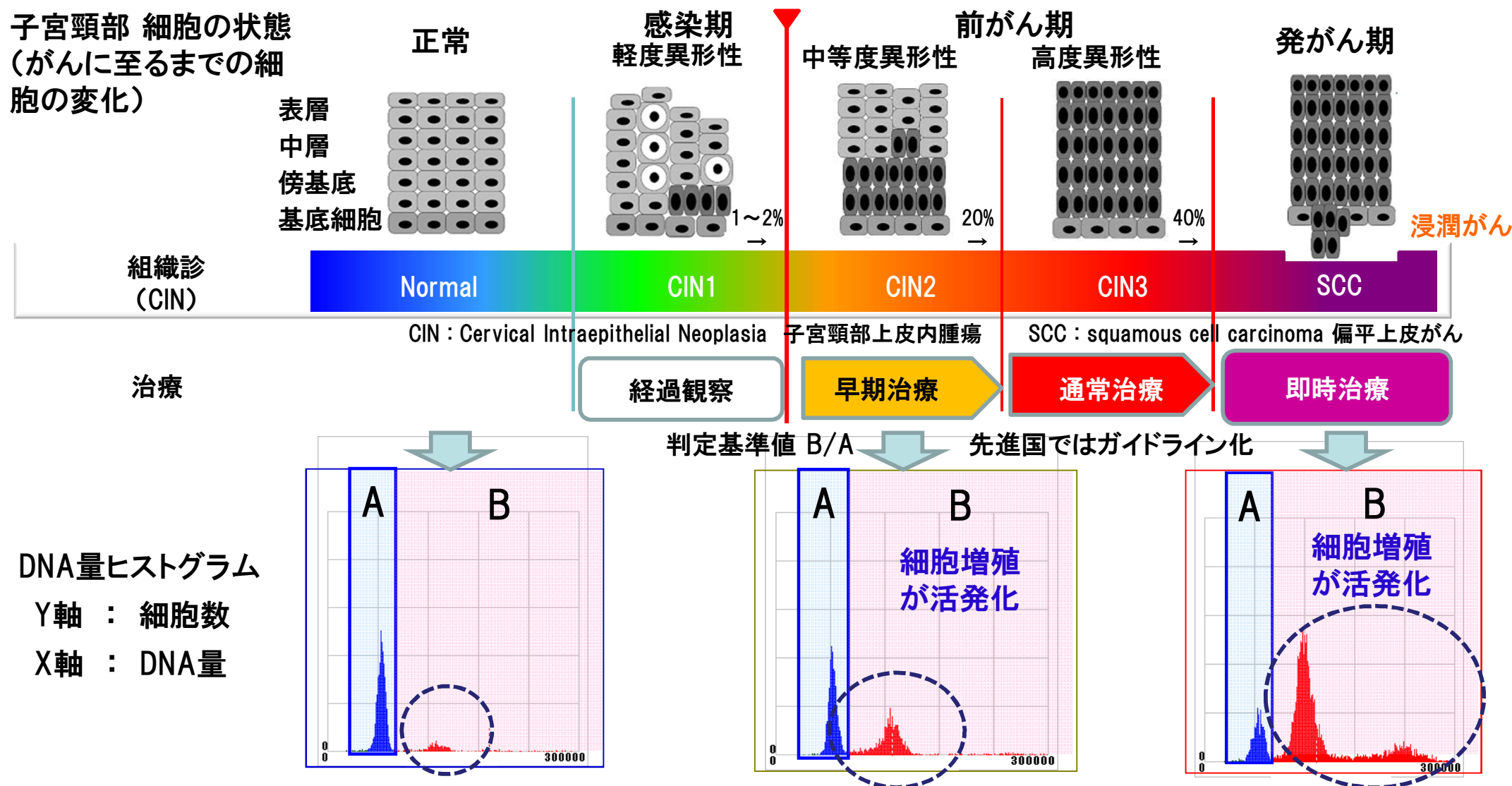
細胞増殖動態：がん化すると細胞増殖が活発化する様

測定時間 約30分
処理能力 20テスト/時間

短時間で細胞診並のコストで子宮頸がん検査を支援

原理検証

子宮頸部 細胞の状態
(がんに至るまでの細胞の変化)



がん化への進行に伴い細胞増殖動態が変化、CIN2以上の病態を高精度で検出可能

国内での臨床性能評価の結果

4施設【がん治療専門病院3施設を含む】における臨床性能評価

- ・要治療群(CIN2/CIN3/がん)：192検体
- ・陰性または経過観察群(NILM/CIN1)：2,302検体

		病理検査(組織診／細胞診)		
		要治療群	陰性 又は 経過観察群	計
本システム FCM法	陽性判定	182	696	878
	陰性判定	10	1,606	1,616
	計	192	2,302	2,494

CIN2以上(中等度・高度異形性、がん) の検出感度 = 95% (182/192)
 特異度 = 70% (1,606/2,302)

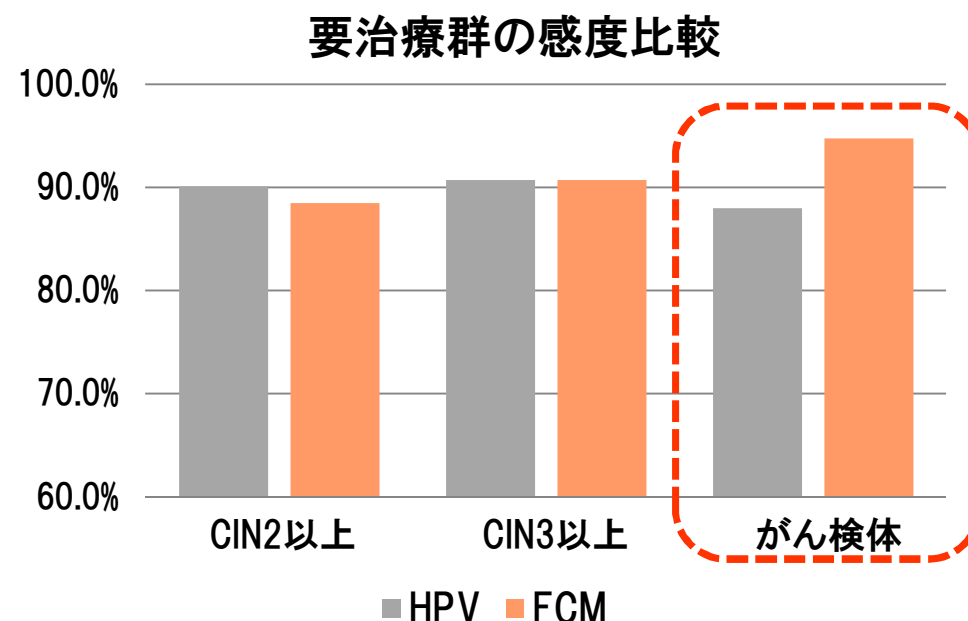
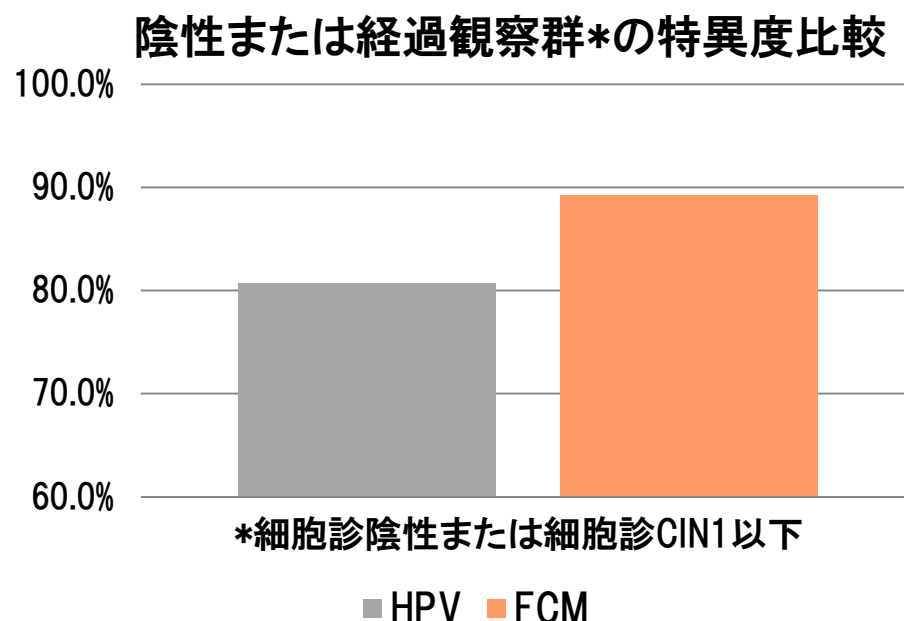
陰性的中率 = 99.4 % (1,606/1,616) NILM:negative for intraepithelial lesion or malignancy 異常なし

- ・CIN2以上の治療開始が望まれる検体を高感度で検出
- ・即刻治療の必要のない検体を高い精度で除外することが可能

海外での臨床性能評価の中間結果

1施設【がん治療専門病院】 HPV検査(遺伝子検査)と比較した結果

- ・ 要治療群 (CIN2/CIN3/ がん※) : 182検体
- ・ 陰性または経過観察群 (NILM/CIN1) : 93検体



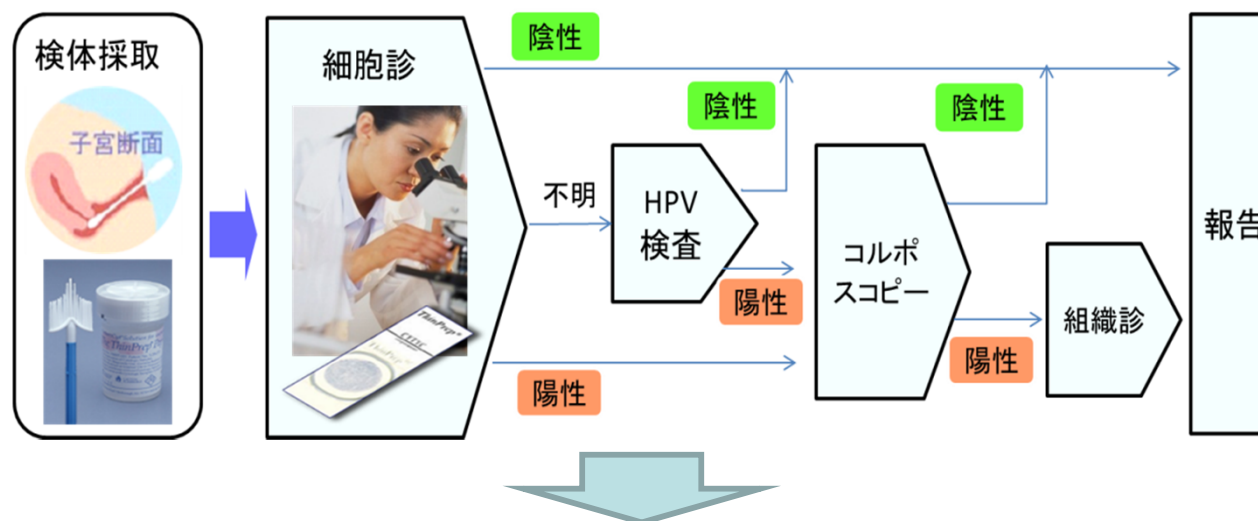
※がん検体は133検体、そのうち 扁平上皮がん115例, 腺がん18例

がんの検出感度 : FCM > HPV

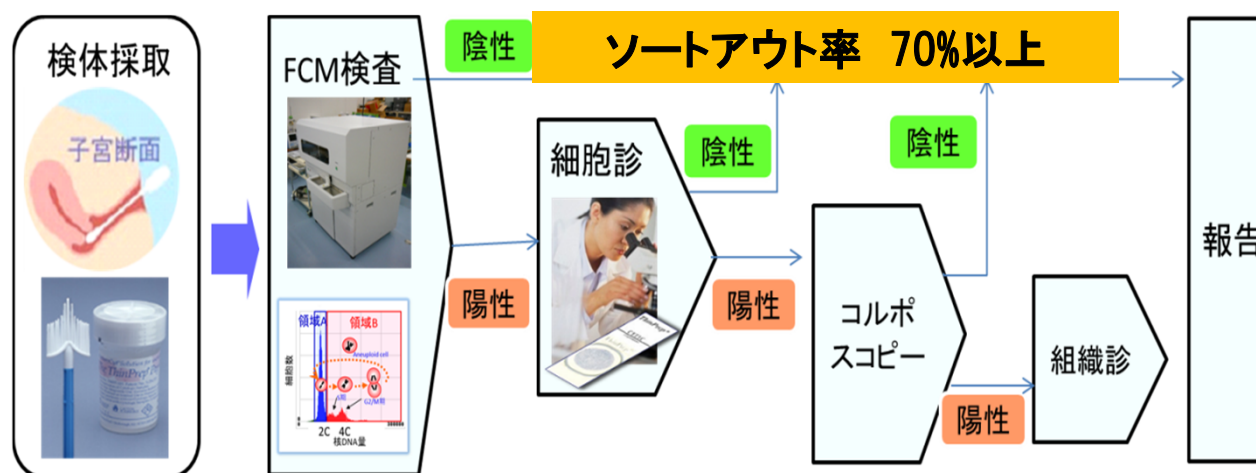
HPV検査はウイルスが細胞核の遺伝子に取り込まれて がん化するとウイルス量が減少し、検出感度は低くなり、即時治療が必要ながん患者を見逃す場合があるという所見が得られた。一方、本システムは細胞増殖動態を測定する為に、がんを高感度に検出できることが確認できた。

新たな検査フローの提案

現状の検査フロー

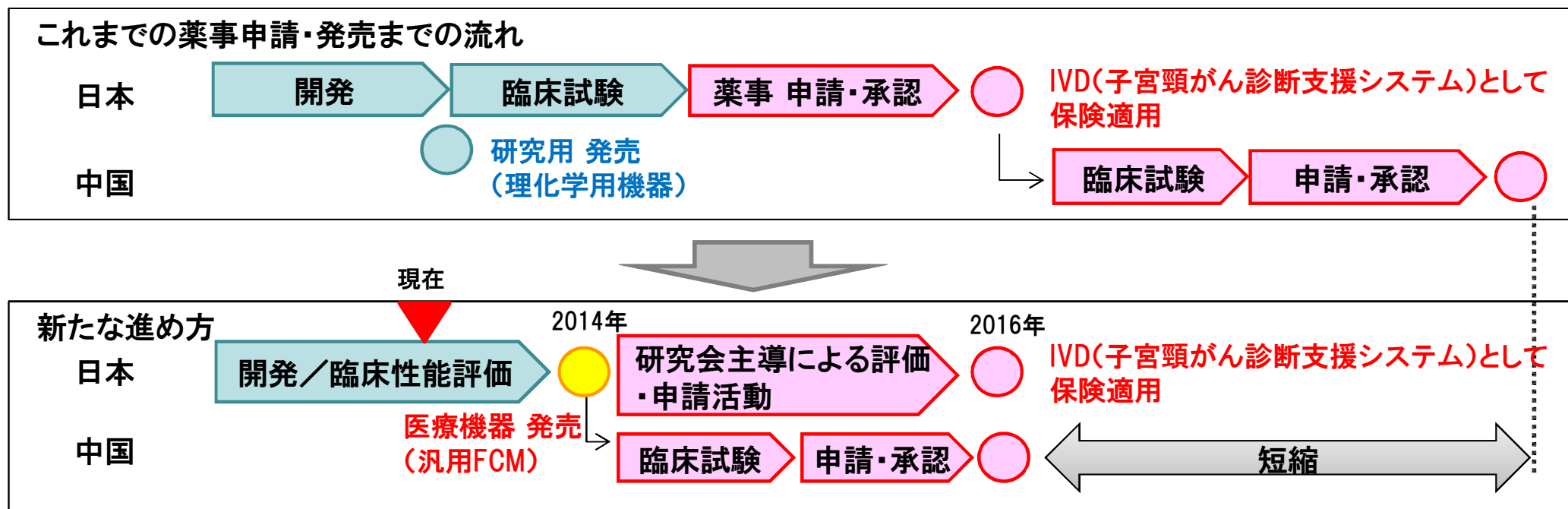


シスメックスが新たに提案する検査フロー



検査の効率化・標準化、細胞検査士の負担軽減、コスト削減に貢献

現在の進捗と今後の予定



2014年度に医療機器(汎用FCM)としてリリース

【日本】

研究会を組織し、臨床有用性だけでなく、経済性、運用面の評価についても実施し、市場浸透・普及活動を推進。有効な評価データを蓄積した段階で、保険申請・適用を目指す。

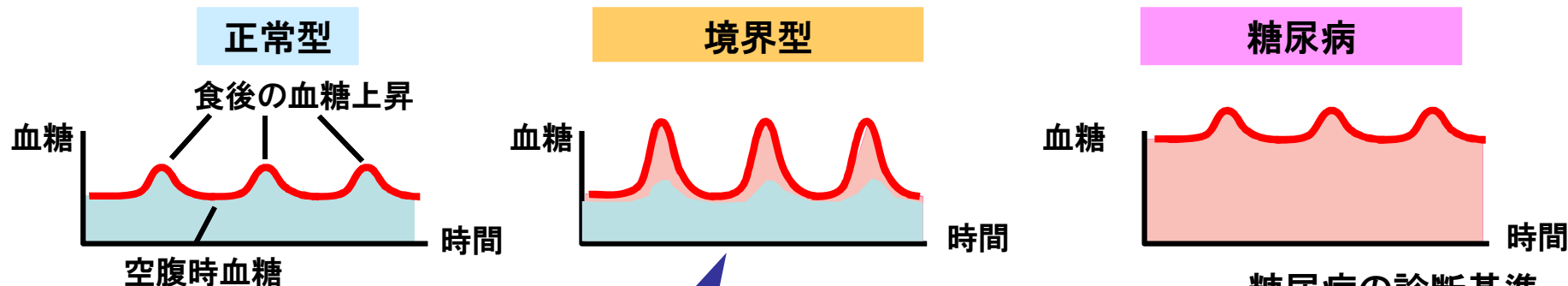
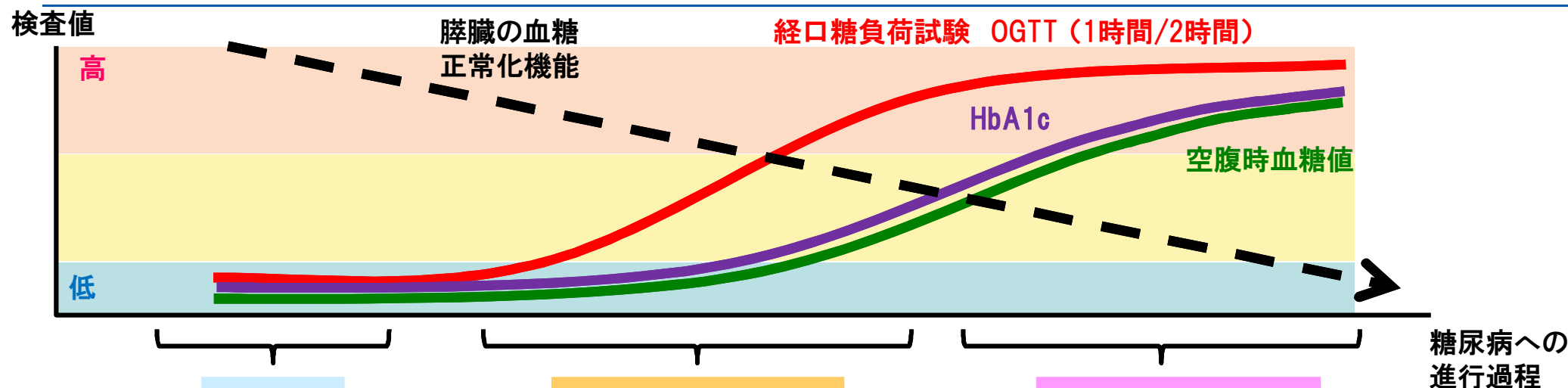
【海外】

まずは中国から 薬事承認と保険適用申請の準備開始し、早期市場導入を図る。
先進国についてはHPV検査に対する非劣性証明、経済性など優位性を訴求して早期認知を図る。

② 微侵襲食後高血糖状態モニタリングシステム (グルコースAUC測定技術)

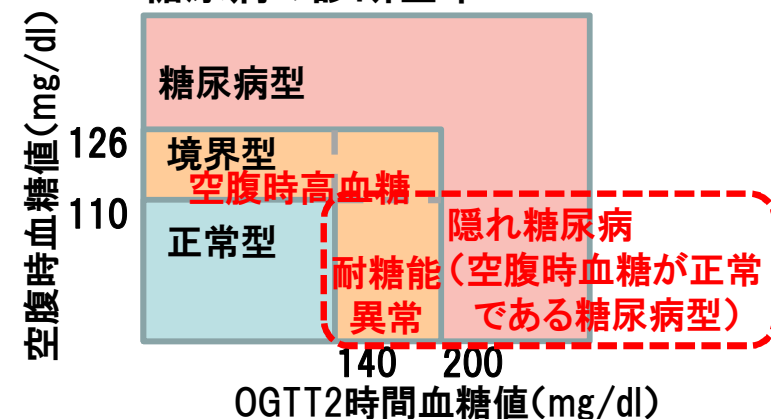
AUC: Area Under the blood Concentration time curve
(血中濃度－時間曲線下面積)

糖尿病への進行過程と検査方法



- ・空腹時血糖値や 1~2ヶ月前の血糖平均値を反映する HbA1c は、食後血糖上昇のみが異常である軽度糖尿病(耐糖能異常)、隠れ糖尿病の検出が困難
- ・糖尿病の早期発見には OGTT が有効な方法

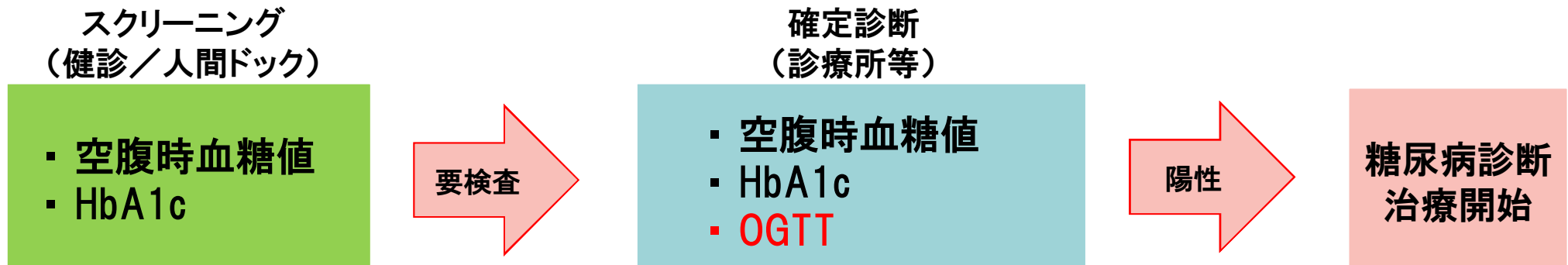
糖尿病の診断基準



OGTT: OGTT: Oral Glucose Tolerance Test (経口糖負荷試験)

糖尿病検査 現状の課題

現在の検査フロー



OGTTを行うことが望ましい群: 空腹時血糖値=100~109mg/dl 又は
HbA1c(JDS)=5.2~5.5%

OGTTが強く推奨される群: 空腹時血糖値=110~125mg/dl 又は
HbA1c(JDS)=5.6~6.0%

課題①

健診や人間ドックなどスクリーニング現場で、確定診断を行うべき軽度糖尿病が見逃されている

⇒健診で利用できる検出能力の高い検査が必要

課題②

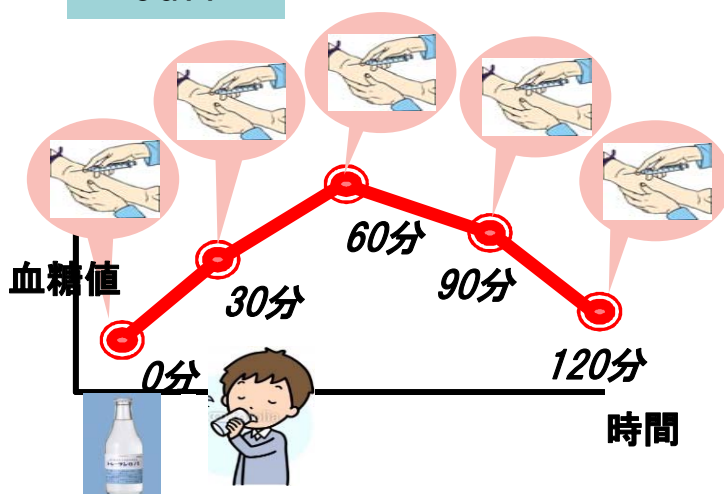
OGTTは、採血回数など試験の煩雑さ、患者への負担が大きいため、実施率が低い
(約16%の実施率)

⇒簡便でOGTTの置き換えが可能な検査が必要

採血不要の微侵襲食後血糖状態モニタリングシステム



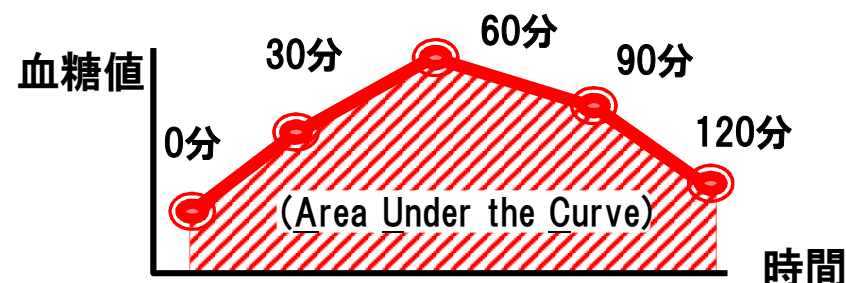
OGTT



OGTT…75g経口ブドウ糖負荷試験
(一定量の糖を摂取したあとの糖代謝能力を測る試験)

グルコースAUC

組織液で糖負荷後2時間の血糖上昇量を表す AUC値 を算出して、OGTTと同等以上の糖尿病 検出性能を目指す。



微細孔形成



組織液抽出



AUC値算出



微細針アレイを用いて
角質層にパスを形成

パッチを貼り付け
組織液を収集

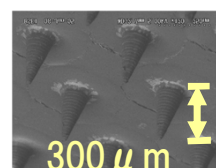
2時間後に剥がし
収集した組織液からAUC値を算出

被験者の低侵襲性

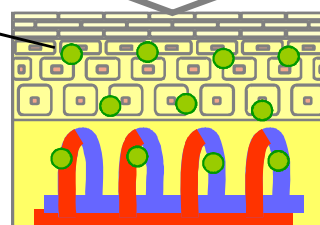
- ・出血を伴わず、痛みも無い
- ・測定中は、パッチの貼付のみ

医療従事者の簡便性

- ・採血のような技量を必要としない
- ・開始前と開始後の2回の処置のみ



組織液

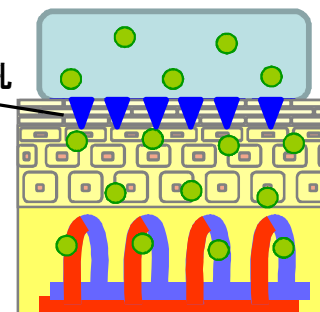


ゲルパッチ

組織液中のグルコース

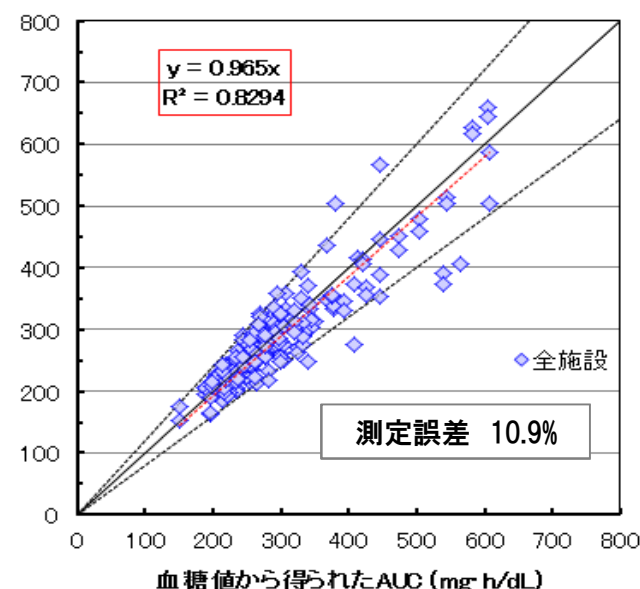
測定装置

微細孔



臨床性能評価の結果（原理検証）

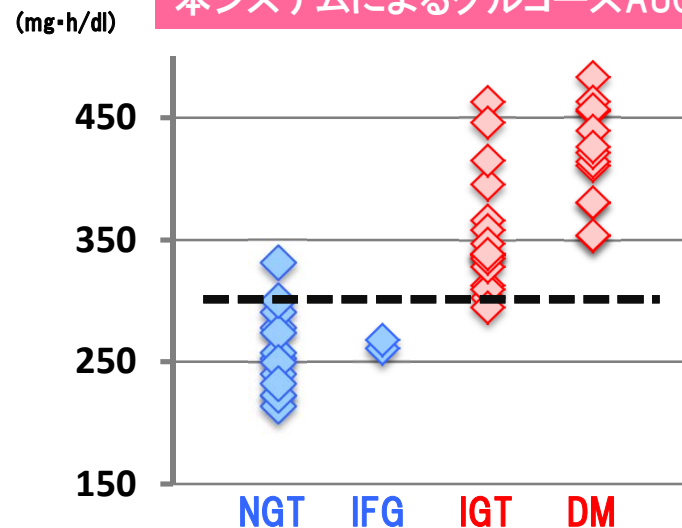
採血によるグルコースAUCと
本システムによるグルコースAUCの相関



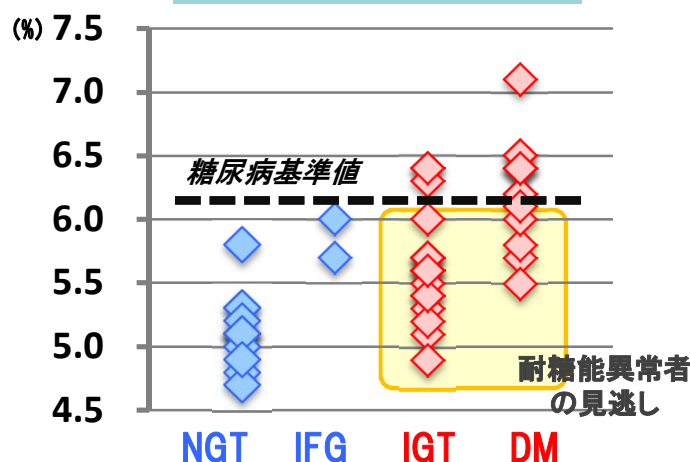
NGT: 正常型
IFG: 空腹時高値
IGT: 耐糖能異常
DM: 糖尿病

耐糖能正常群
耐糖能異常群

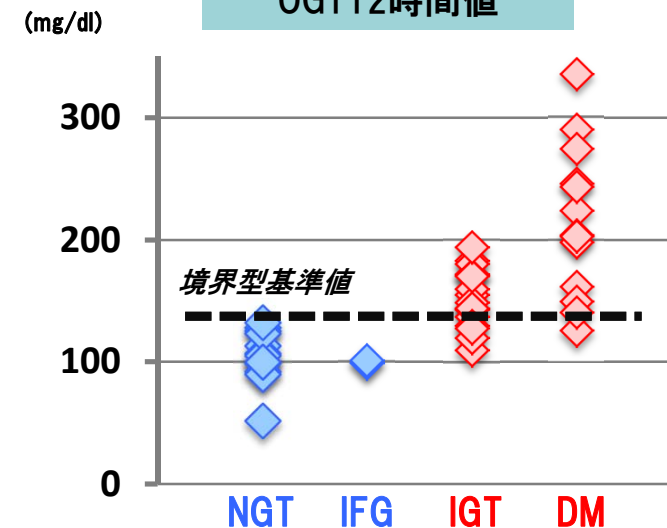
本システムによるグルコースAUC値



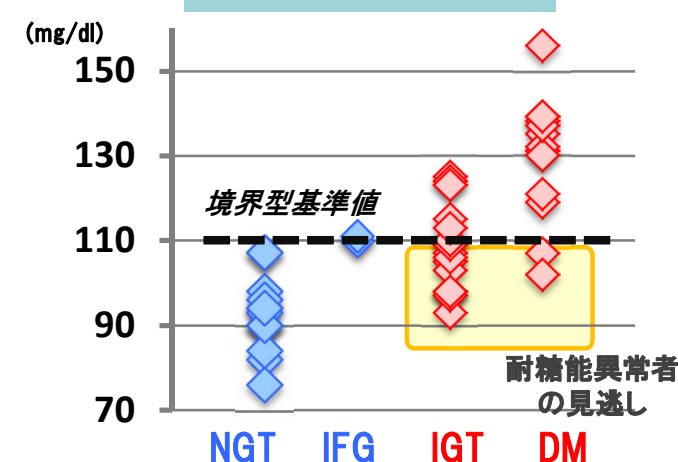
HbA1c値 (JDS)



OGTT2時間値

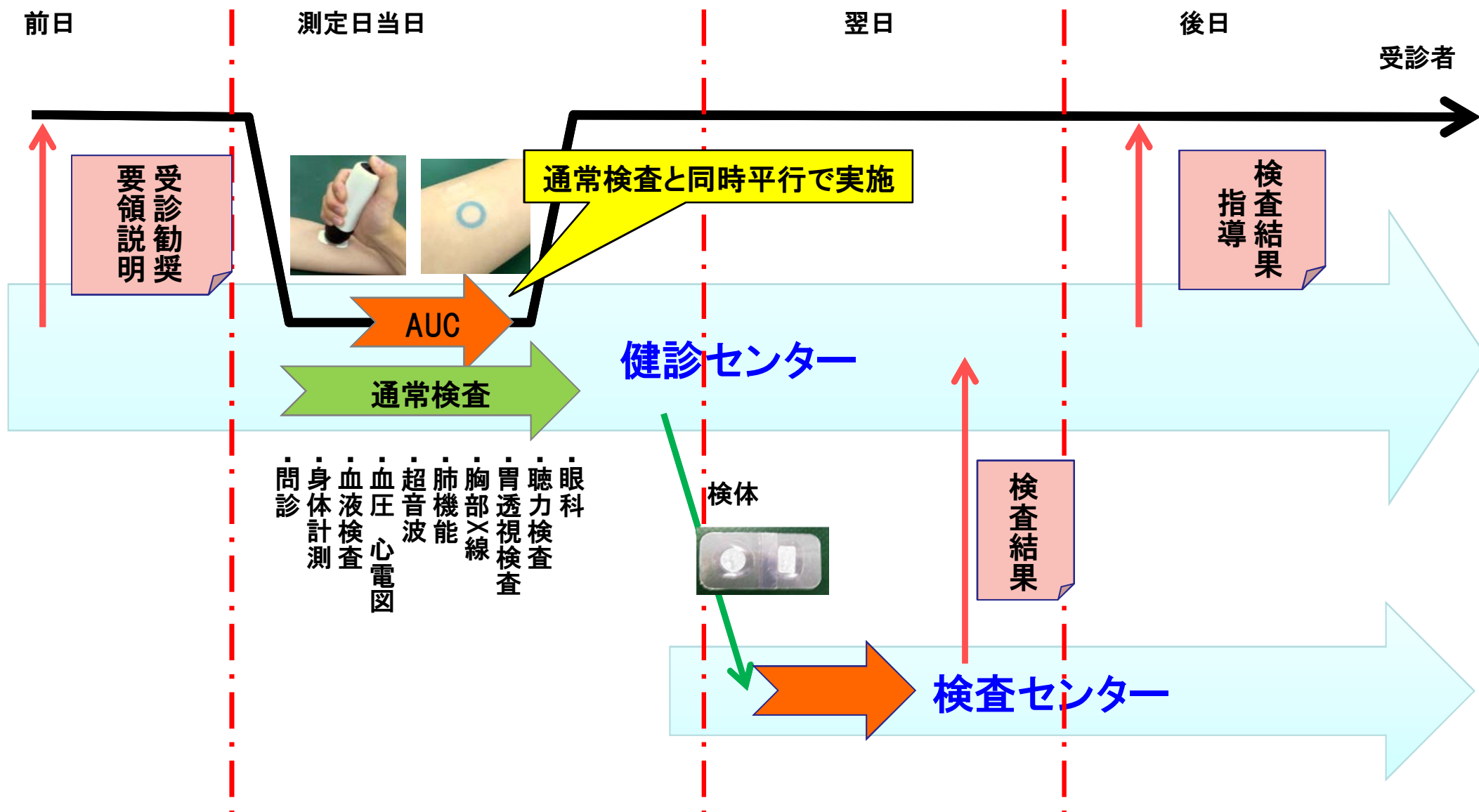


空腹時血糖値

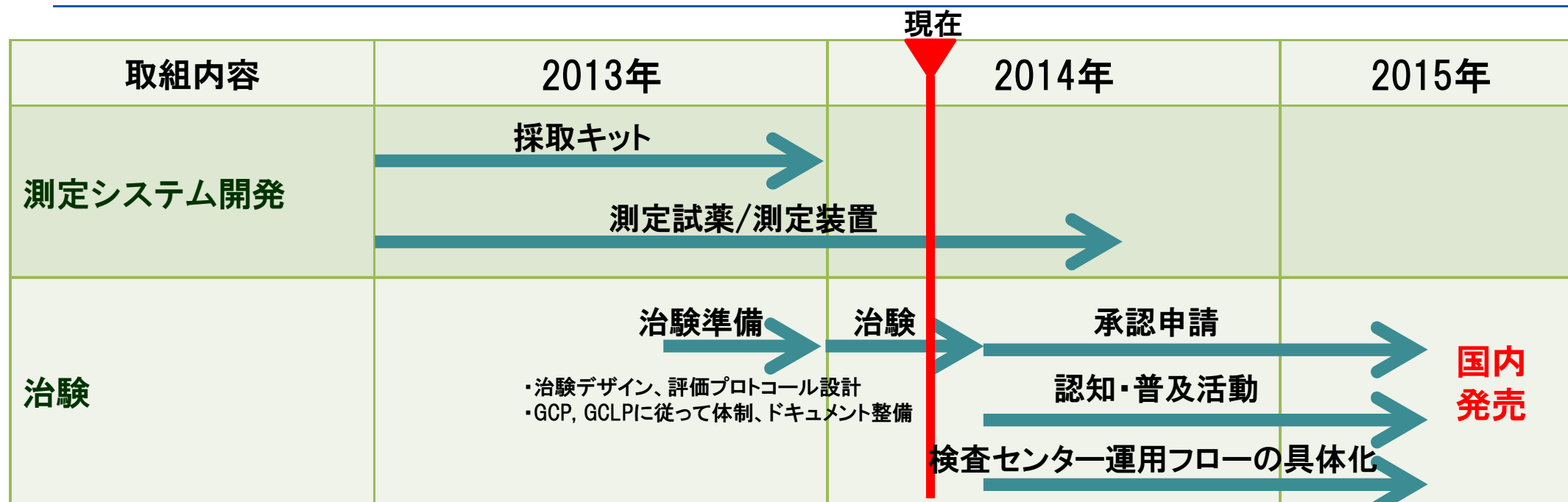


耐糖能異常の検出性能: 本システムによるグルコースAUC値 > OGTT 2時間値、空腹時血糖値、HbA1c

新たな検査フローの提案



現在の進捗と今後の予定



GCP: Good Clinical Practice (医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令)
GCLPI: Good Clinical Laboratory Practice

治験内容

本システム(グルコースAUC)の耐糖能異常スクリーニング性能が、既存の検査法に劣らないことを証明する。

目標症例数	耐糖能異常者 および 健常者 約 200 症例
実施施設	AUC 研究会参加施設を含めて3施設
期間	2014 年1月～ 2014年4月

3. 研究開発テーマの進捗報告

(2) ICH ビジネスユニット

免疫・生化学プロダクトエンジニアリング本部長 高浜 洋一

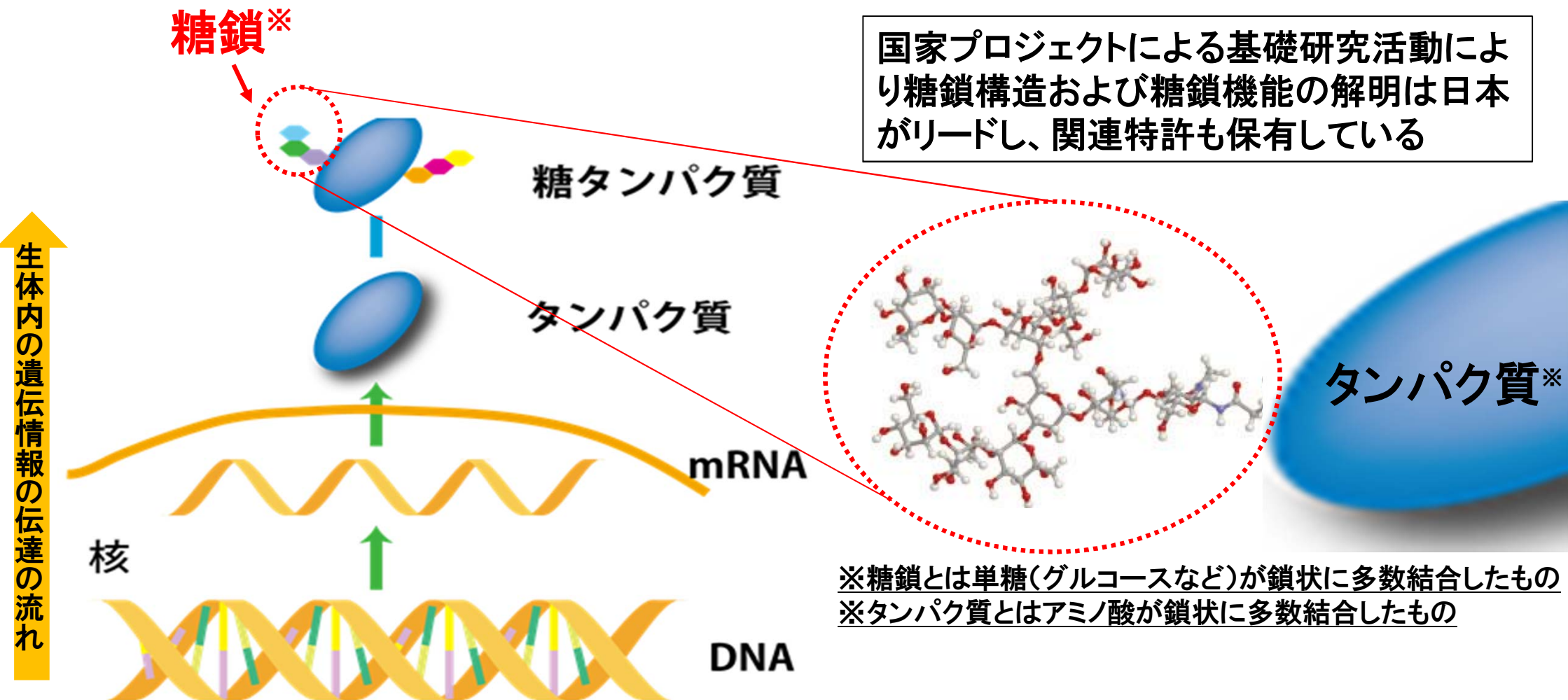
① 肝線維化マーカー

- 糖鎖マーカーとは
- 肝臓がんへの進行と肝線維化マーカーでわかること
- 今後の展開

② 免疫検査の項目拡大の進捗と予定

- HISCL TARC試薬
- HISCL装置の優位性

糖鎖とは・・・

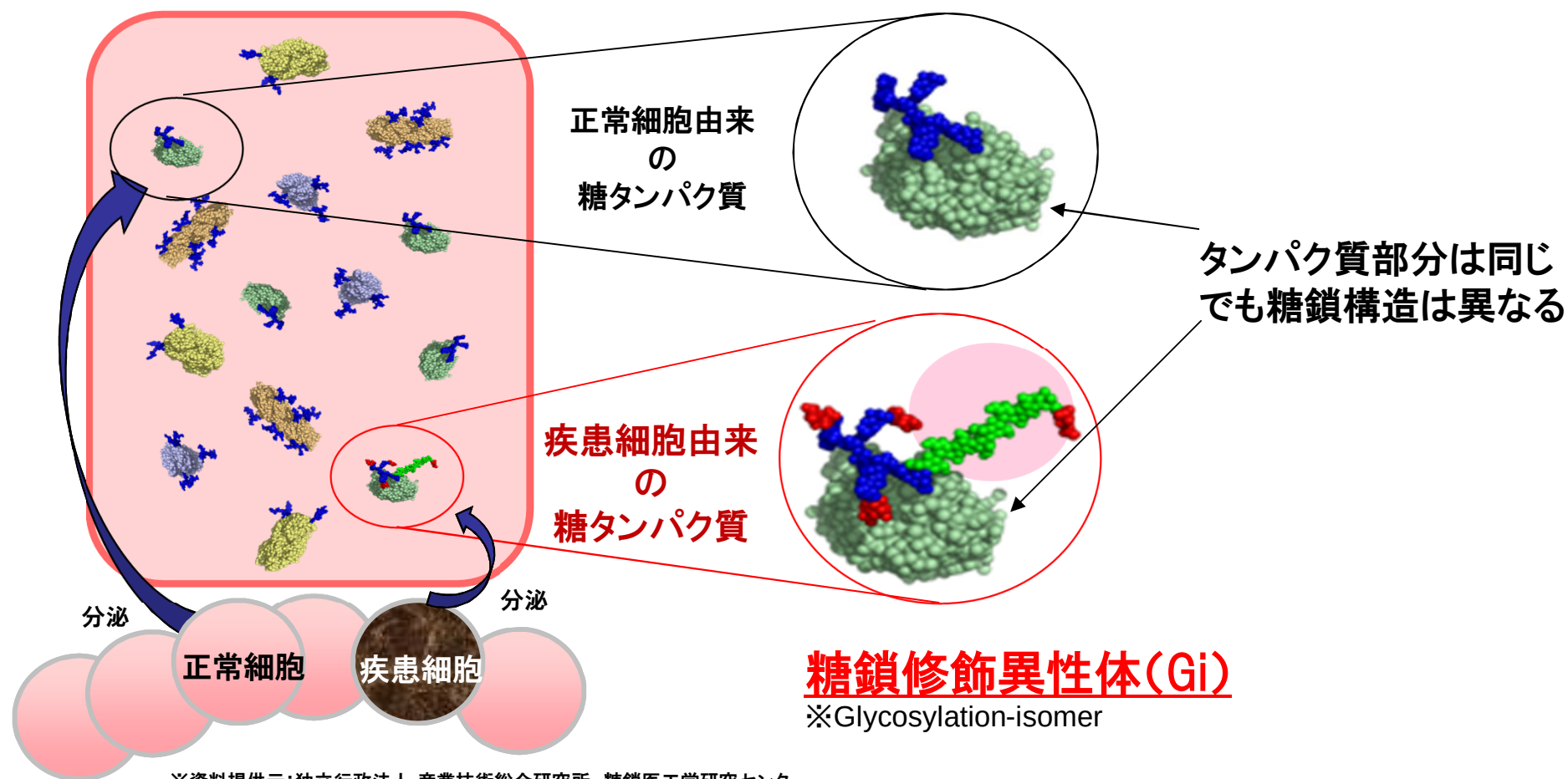


※資料提供元:独立行政法人 産業技術総合研究所 糖鎖医工学研究センター

糖鎖は重要な生体情報を有しており、臨床検査への応用が期待される

糖鎖マーカーのコンセプト

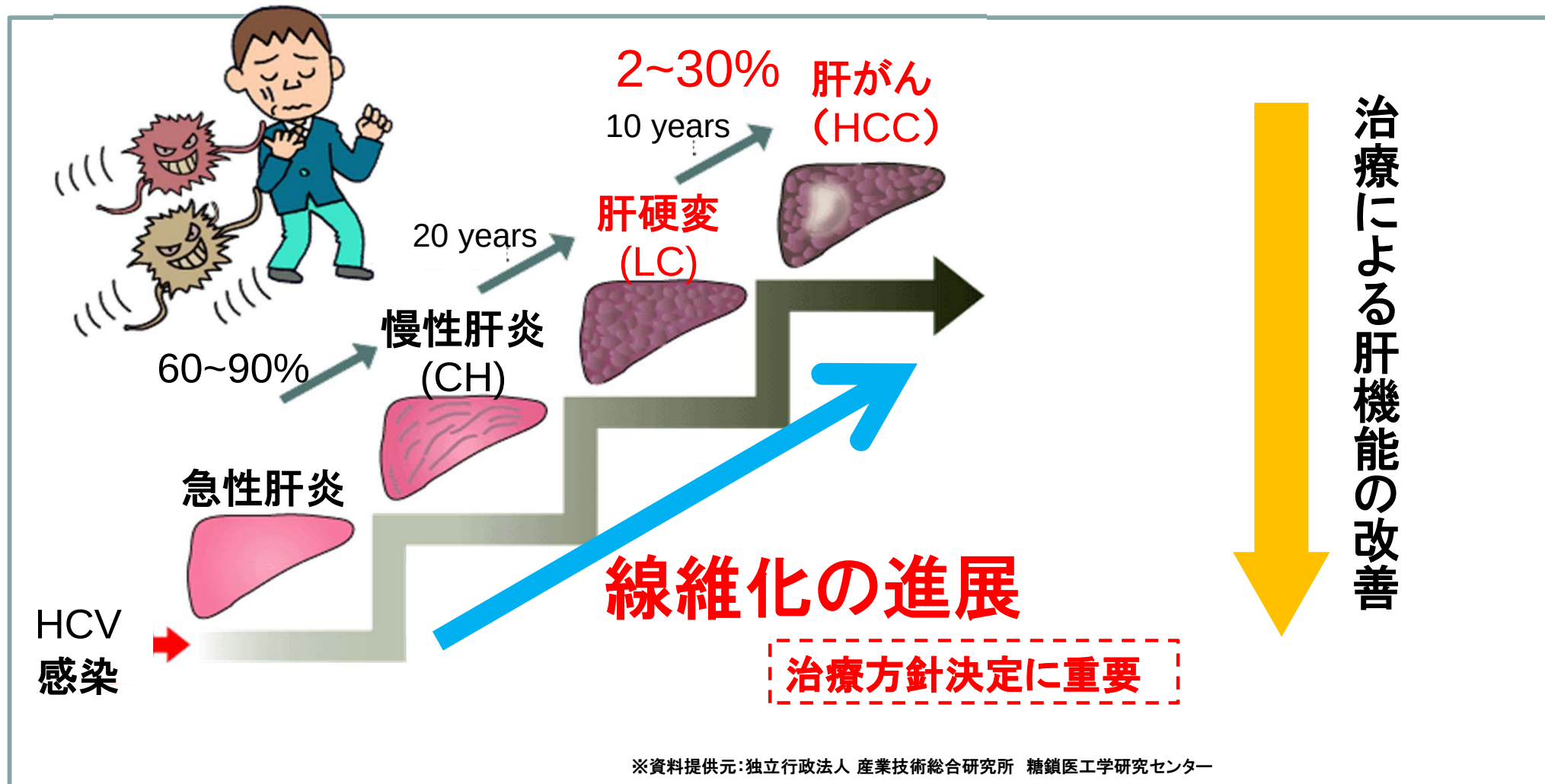
体液(血液)中のタンパク質



※資料提供元: 独立行政法人 産業技術総合研究所 糖鎖医工学研究センター

病態変化によりタンパク質上の糖鎖構造は変化し、その構造変化を検出する事で従来では鑑別できなかった疾患が血液で鑑別可能になる

HCV感染後の肝臓の線維化進展と発癌

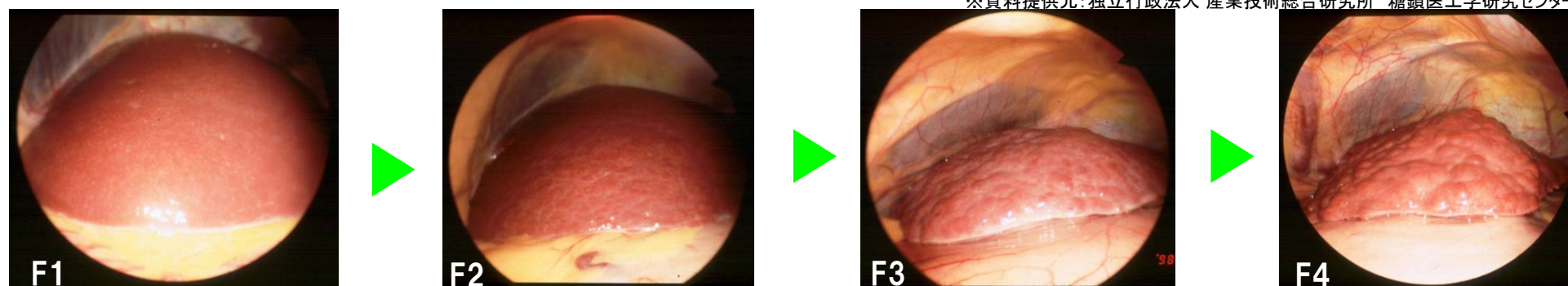


肝臓の線維化診断には、主に針生検(Biopsy)・画像診断が使用されているが簡便な血清マーカーの商品化が望まれている(肝炎7ヵ年計画より)

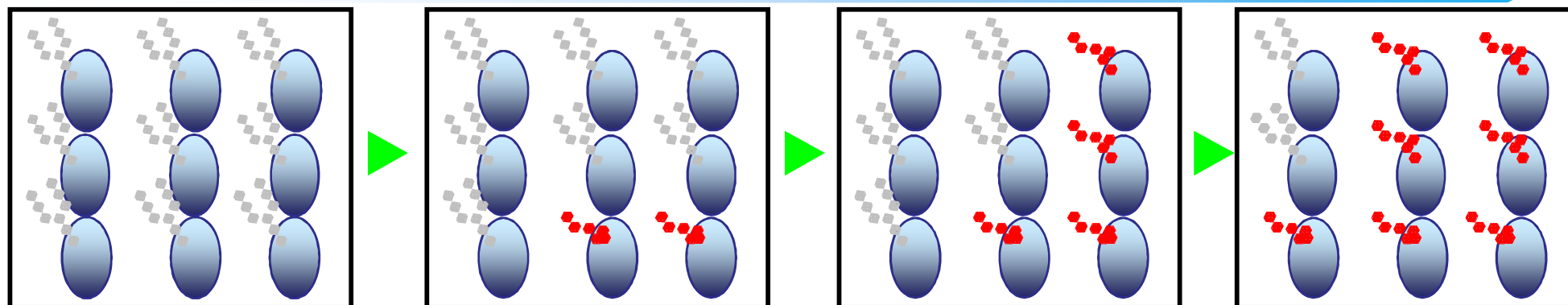
糖鎖マーカーを用いた肝線維化マーカー (HISCL[®] M2BPGi)



※資料提供元: 独立行政法人 産業技術総合研究所 糖鎖医工学研究センター



肝臓の線維化の進展



タンパク質量の変化
(量的変化)

- ・ヒアルロン酸
- ・コラーゲン
- ・PⅢP

糖鎖構造の変化

「質的变化(糖鎖修飾異性体)を測定」

肝臓の線維化進展を血液検査で簡便に測定可能(Liquid Biopsy)

HISCL M2BPGi試薬の臨床的有用性



M2BPGi試薬



- ・低侵襲(血液)
- ・全自動測定(17分)
- ・高い再現性
- ・数値化(客観性)
- ・低コスト

肝生検 (Gold Standard)



出展: 病院の検査の基礎知識HP

既存検査

- ・超音波画像検査
- ・FIB-4 Index
- ・ヒアルロン酸
- ・PⅢP
- ・コラーゲン

侵襲的



性能面で課題



非侵襲的検査による
線維化ステージの決定

頻回検査は困難



治療効果の
モニタリング

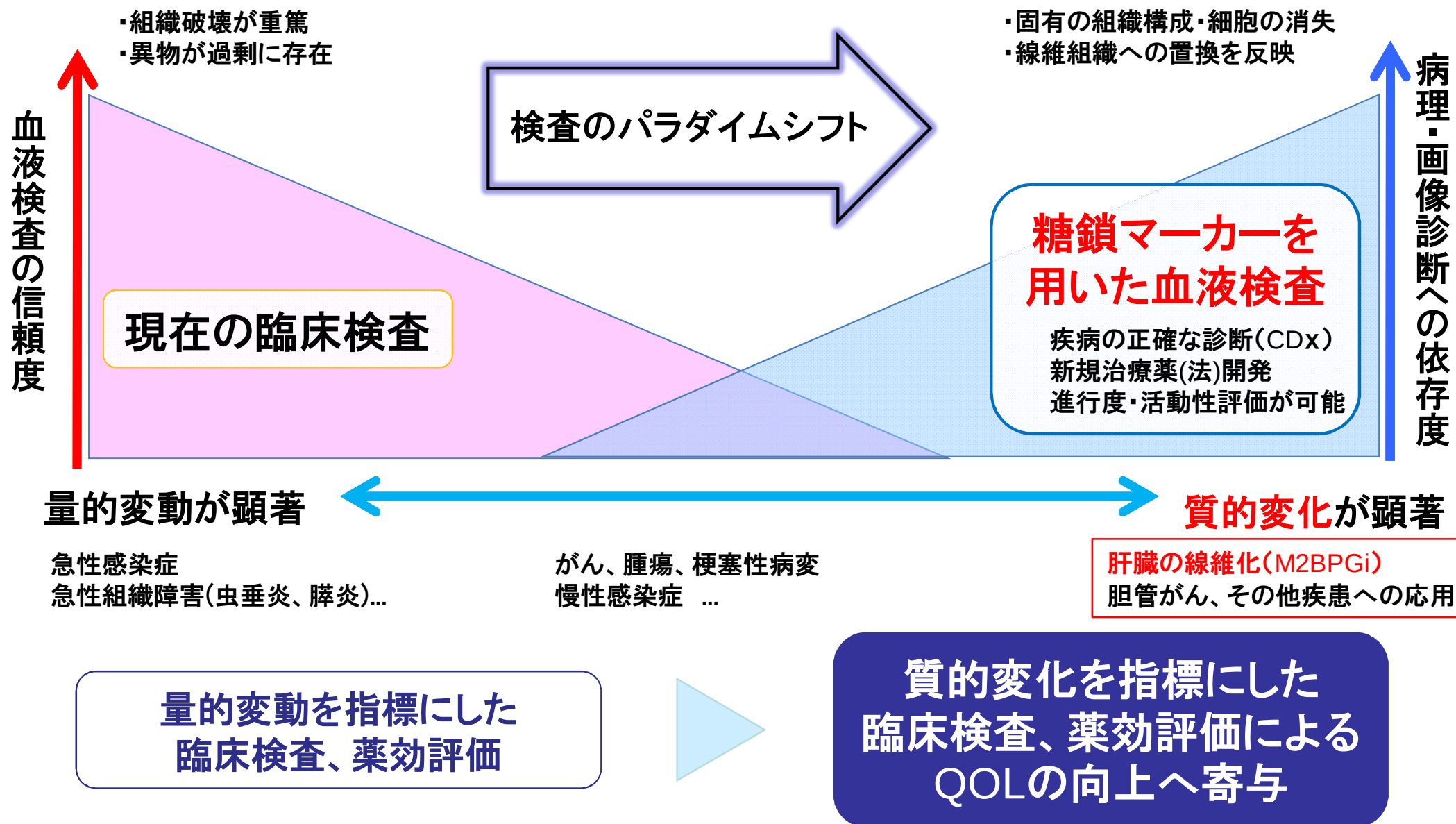
腫瘍マーカーに依存



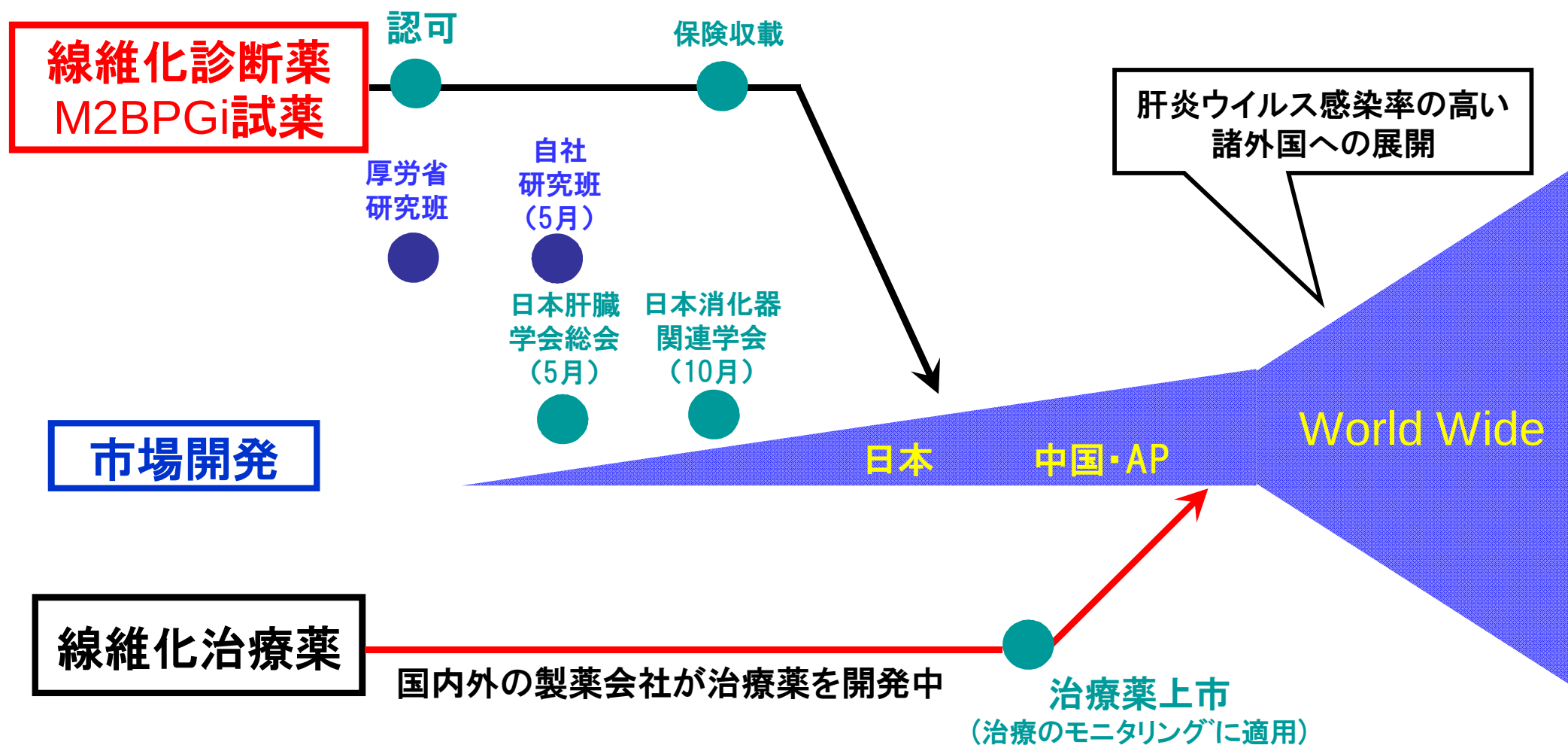
肝がんの
リスク診断

肝生検の実施低減による患者QOL向上と
肝がんの早期発見による医療費抑制及び生存率向上が期待される

糖鎖マーカー活用による検査の展望



HISCL M2BPGi試薬の今後の展開



国内市場形成と並行してグローバル展開とCDx検査の定着を目指す

② 免疫検査の項目拡大

- HISCL TARC試薬
- HISCL装置の優位性

HISCL試薬開発状況

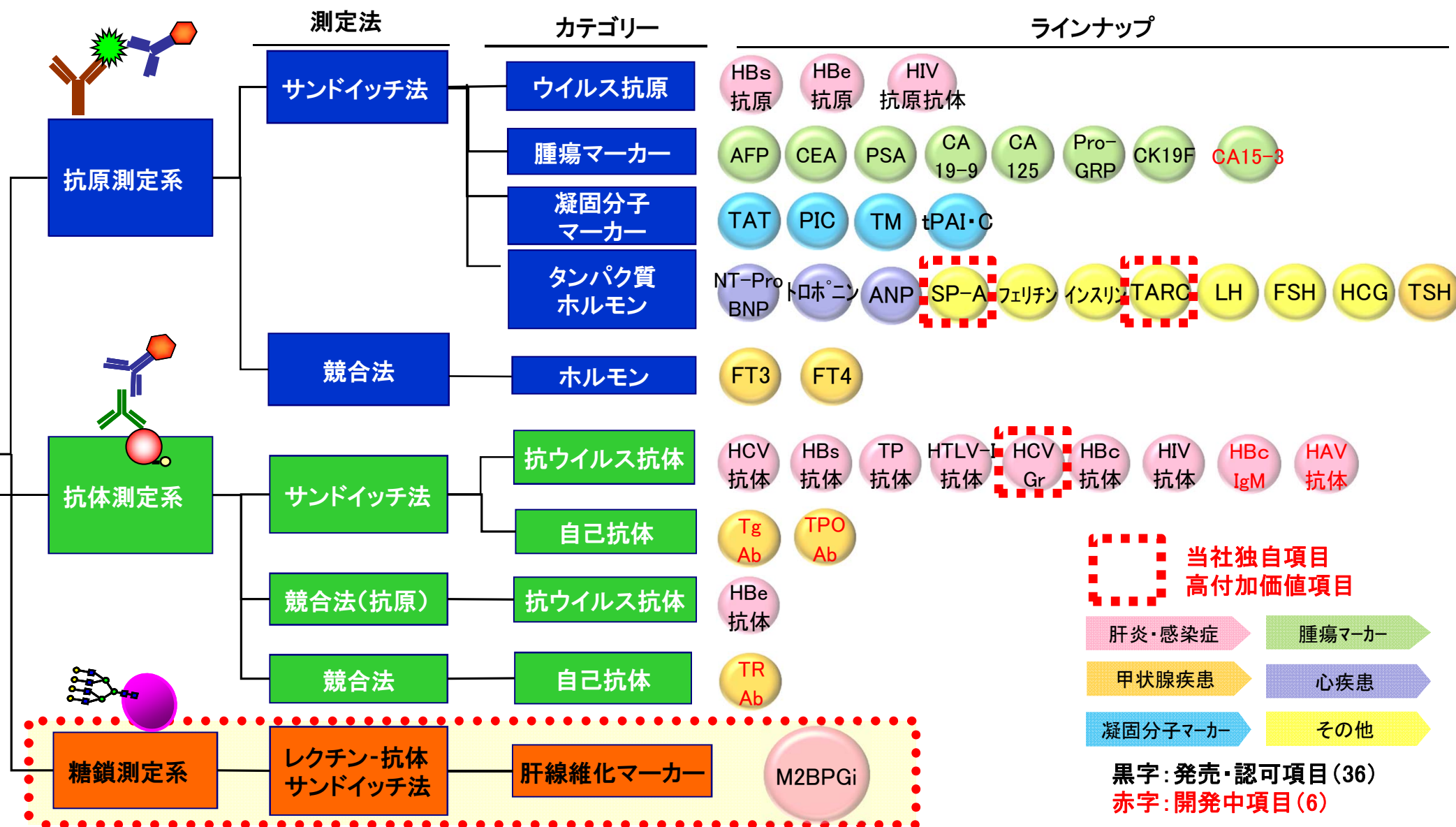
(36項目認可・発売)



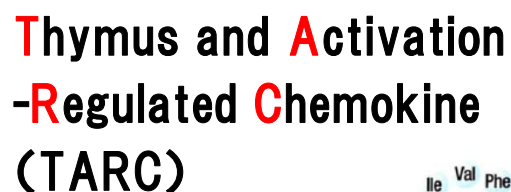
【既存技術】

免疫検査

【新規技術】



すべての検査項目が17分で測定可能



検査時間の短縮(17分
で判定)により診療前
検査が可能となる。

HISCL診断薬開発の方向性



診断価値の向上



基本項目 ラインナップ

- ・ 肝炎、感染症
- ・ がんマーカー
- ・ 甲状腺ホルモン

疾患パネル化 (肝疾患、肺疾患 DIC、甲状腺疾患)

当社独自項目

- ・ HCV-Gr: セロタイプ判定(1型、2型)によるIFNの治療方針の決定
- ・ SP-A: 間質性肺炎と肺胞性肺炎の鑑別

臨床的価値の高い ユニークな項目

高付加価値項目

- ・ M2BPGi: 肝臓の線維化ステージ診断
- ・ TARC: アトピー性皮膚炎の重症度診断

早期発見

クリニカルバリュー

治療法の選択

オールジャパンでの産官学の共同研究体制

IFN: Interferon, DIC: Disseminated intravascular coagulation

HISCL装置の優位性

メーカー	シスメックス	A社	B社	C社
原理	化学発光酵素免疫法			生物発光酵素免疫法
測定時間	17分	29分	20分	46分
処理能力(test/h)	200	200	240	120
同時測定項目数 (試薬設置ポジション)	最大 24項目	最大 25項目	最大 24項目	単項目分析 (6カセット)



すべての検査項目が最速の17分で測定可能なため
多検体同時測定および緊急検査時において優位

3. 研究開発テーマの進捗報告

(3) ライフサイエンス ビジネスユニット

ライフサイエンスプロダクトエンジニアリング本部長 久保田 守

- ① OSNA[®]法関連商品
- ② 「遺伝子シグネチャー」アッセイサービス商品
- ③ OncoBEAMを用いたアッセイサービス商品

① OSNA[®]法関連商品

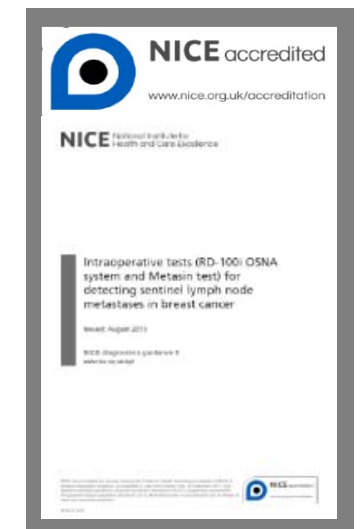
OSNA[®]: One-Step Nucleic Acid Amplification

(シスメックスが開発したリンパ節転移遺伝子検査技術の商標登録名)

OSNA法の乳がんセンチネルリンパ節生検 標準化への寄与



- **日本乳癌学会 乳癌診療ガイドライン（2013年6月発行）**
“②疫学・診断編”（2013年版） 推奨グレード“A”
 - センチネルリンパ節に対して、病理学的検索（HE染色）が推奨
 - **分子生物学的方法のうちOSNA法にて通常の病理学的検索の代用可**
 - ✓ 偽陰性例が少なく、特異性が高い
 - ✓ カットオフ値の設定によりマクロ転移・ミクロ転移の判別可
 - ✓ 簡便で所要時間が短く、病理医や技師の負担軽減に役立っている
 - ✓ 有用性が世界的に認知されている
- **英国NICE Diagnostics Guidance 8（2013年8月発行）**
 - 早期浸潤性乳がん患者における**術中センチネルリンパ節転移検索法として、リンパ節全体をOSNA法で測定することが推奨**

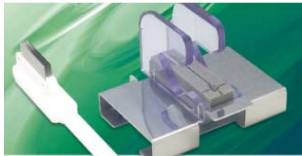


HE染色 : Hematoxylin-Eosin染色; 病理組織の最も基本的で重要な一般染色法

NICE : National Institute for Health and Clinical Excellence; 英国国立医療儀技術評価機構

OSNA法アッセイフローと 前処理自動化装置“RP-10”の商品化

ティッシュカッター



リンパ節

リノアグ®

リノプレップ

リンパ節可溶化

- 阻害物による反応阻害を抑止
- mRNAを安定化

NEW

RP-10

がん細胞のmRNA

リノアンプ® BC

CK19 mRNA の増幅

65°C 恒温

ピロリン酸マグネシウム

RD-100/

濁度測定

CK19 mRNA
濃度

転移の有無を判定

30~40 分

前処理

遺伝子増幅及び検出

CK19: Cytokeratin(サイトケラチン)19 ; 上皮系細胞に発現する腫瘍マーカー

OSNA法の臨床適用・保険適用・学術論文

大腸がん・胃がんリンパ節転移検査 保険適用

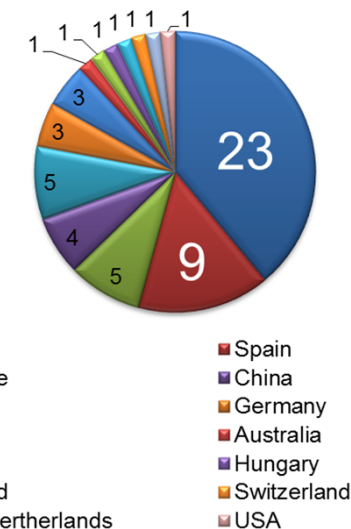
2013年10月1日付

測定項目	測定方法	主な測定目的	点数
サイトケラチン19 (KRT19) mRNA検出	OSNA (One-Step Nucleic Acid Amplification) 法	摘出された乳癌、 大腸癌又は胃癌 所属リンパ節中のCK19 mRNAの検出 (乳癌、大腸癌又は胃癌におけるリンパ節転移診断の補助)	2400点

(留意事項)

「サイトケラチン19 (KRT19) mRNA 検出は、視触診等による診断又は術前の画像診断でリンパ節転移陽性が明らかでない乳癌、**大腸癌又は胃癌**患者に対して、摘出された乳癌、**大腸癌又は胃癌**所属リンパ節中のサイトケラチン19 (KRT19) mRNA の検出によるリンパ節転移診断及び術式の選択等の治療方針の決定の補助を目的として、OSNA (One-Step Nucleic Acid Amplification) 法により測定を行った場合に、一連につき一回に限り算定する。」

OSNA法の論文 14ヶ国、59件
(2014年2月末)



術中リンパ節郭清範囲の判断

乳がん



胃がん

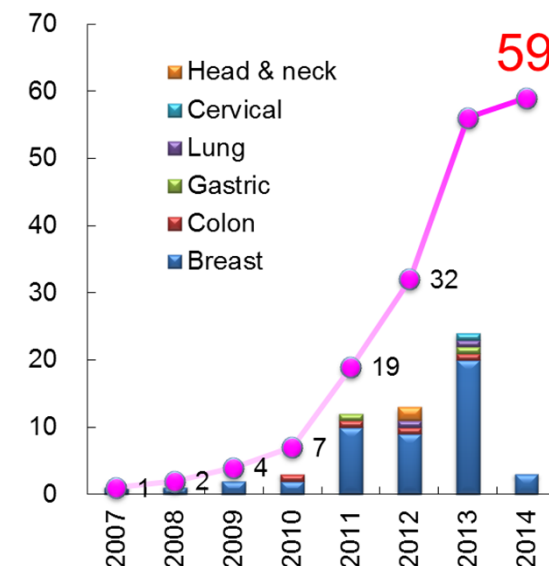


より正確な病期判定

大腸がん

病理学的 非転移症例	リンパ節 転移陰性	リンパ節 転移陽性
病理検査	131	0
病理検査 + OSNA	116 (89%)	15 (11%)

肺がんへの適用拡大を予定



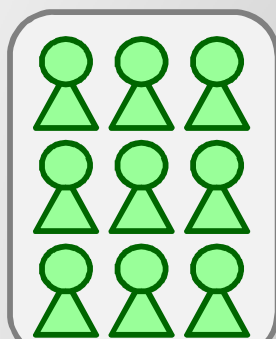
②「遺伝子シグネチャー」アッセイサービス商品

遺伝子シグネチャーアッセイサービス商品

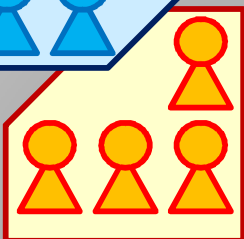
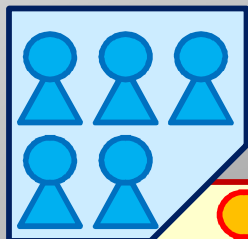
Affymetrix社遺伝子マイクロアレイを用いた早期乳がん患者の再発リスク判定

遺伝子発現アルゴリズム解析

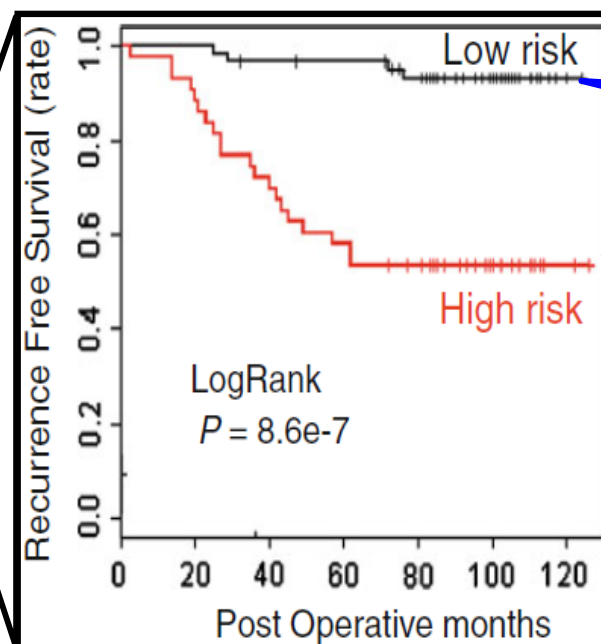
(早期乳がん患者)



Lowリスク



Highリスク



後ろ向き試験の結果

約90% の非再発率

約50%の再発率

化学療法等アグレッシブな
治療選択考慮

日本乳癌学会 研究奨励賞 受賞(2011年)

Development of 95-gene classifier as a powerful predictor of recurrences in node-negative and ER-positive breast cancer patients

Breast Cancer Res Treat. 128(3):633-41, 2011.

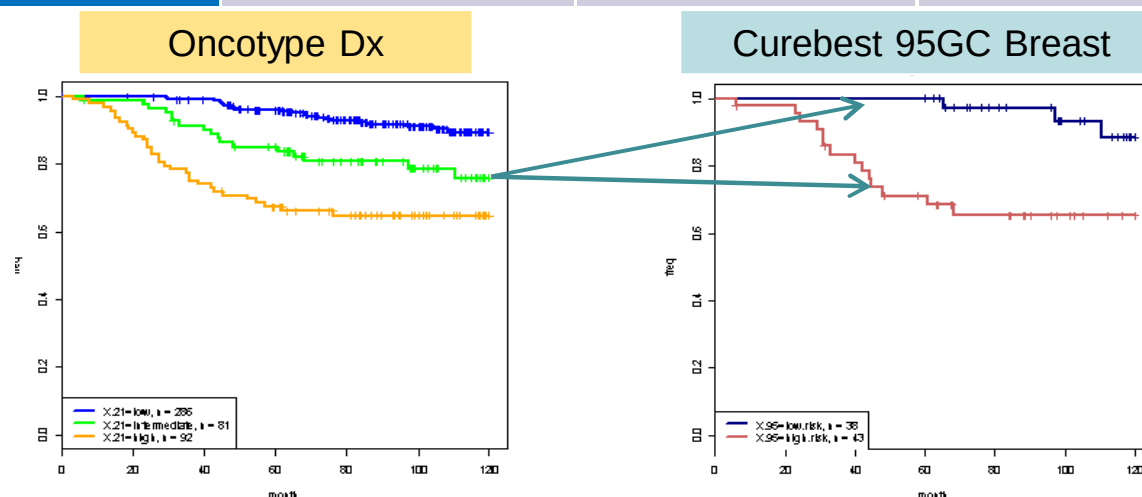
Yasuto Naoi • Kazuki Kishi • Tomonori Tanei • Ryo Tsunashima •
Naomi Tominaga • Yosuke Baba • Seung Jin Kim • Tetsuya Taguchi •
Yasuhiro Tamaki • Shinzaburo Noguchi



“Curebest 95GC Breast”の優位性

商品名 (通称)	PAM50	Oncotype Dx	MammaPrint	Curebest 95GC Breast※
開発元 (測定)	NanoString Technologies (米国)	Genomic Health (米国)	Agendia (オランダ)	シスメックス (日本)
IVD承認 ガイドライン	FDA 510K	未承認 NCCN推奨	FDA 510K	未承認
バイオ マーカー	50個のmRNA	21個のmRNA	70個のmRNA	95個のmRNA
分類	L/M/Hの3分類	L/I/Hの3分類	L/Hの2分類	L/Hの2分類
アッセイ 価格	国内未発売	45万円	38万円	35万円 (希望受託価格)

※乳がん組織における遺伝子発現
解析受託サービス(研究用)



早期乳がん患者
459例のマイクロアレイ解析

- Oncotype DXとほぼ同等の分類性能
- Oncotype DX中間リスク群を分類可能(50:50)

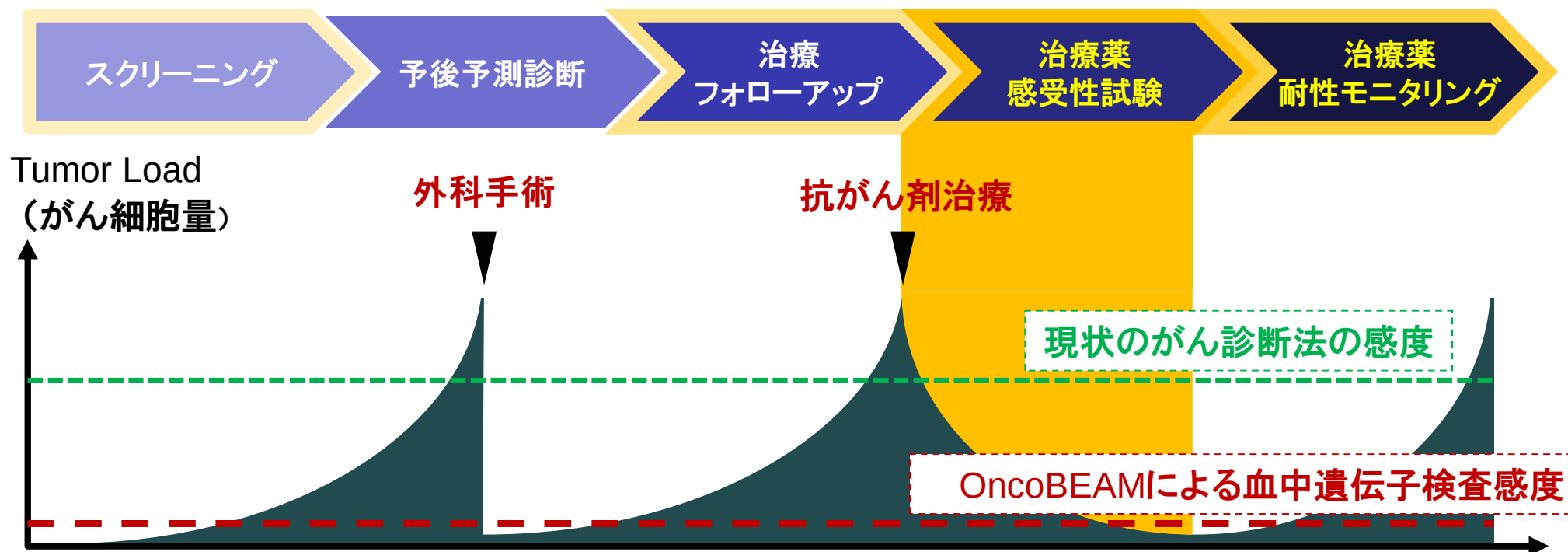
Naoi et al. *Breast Cancer Res Treat* 2013

③ OncoBEAMを用いたアッセイサービス商品

OncoBEAM: Sysmex Inostics社が開発したDigital PCR（高感度PCR）技術を用いたアッセイサービス商品名

OncoBEAMに期待される臨床意義

がん診療の各ステップ



- ・診断検出感度の飛躍的な向上
- ・血中がん細胞量の定量化が実現



がん組織と血液サンプルでの遺伝子変異一致率

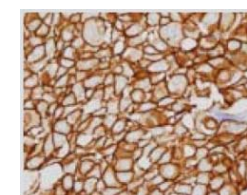
Sample ID	PIK3CA Tumor Tissue	PIK3CA Plasma
1	WT	WT
2	WT	WT
3	WT	WT
4	WT	WT
5	WT	WT
6	WT	WT
7	WT	WT
8	E545K (13%)	E545K (7%)
9	WT	WT
10	H1047R (19%)	H1047R (0.7%)
11	WT	WT
12	WT	WT
13	WT	WT
14	WT	WT
15	WT	WT
16	WT	WT
17	H1047R (6%)	H1047R (0.7%)
18	WT	WT
19	WT	WT
20	WT	WT
21	WT	WT
22	WT	WT
23	WT	WT
24	H1047R (10%)	H1047R (6%)
25	WT	WT
26	WT	WT
27	WT	WT

Sample ID	PIK3CA Tumor Tissue	PIK3CA Plasma
28	WT	WT
29	WT	WT
30	WT	WT
31	E542K (4%)	E542K (4%)
32	WT	WT
33	H1047R (39%)	H1047R (3%)
34	E545K (13%)	E545K (0.05%)
35	WT	WT
36	H1047R (16%)	H1047R (0.5%)
37	WT	WT
38	WT	WT
39	WT	WT
40	WT	WT
41	WT	WT
42	WT	WT
43	H1047L (31%)	H1047L (7%)
44	H1047R (44%)	H1047R (0.2%)
45	WT	WT
46	H1047R (35%)	H1047R (3%)
47	WT	WT
48	E545K (11%)	E545K (5%)
49	H1047R (20%)	H1047R (2%)
50	WT	WT
N=50	13/50	13/50

- 遺伝子変異症例の検出感度100%
- 組織(サンガー法)との遺伝子変異一致率100%



OncoBEAMによる
リキッドバイオプシー検査は
組織遺伝子検査と
高い一致率を示す



OncoBEAMは
既存のCDxの代替となり得る

Bayer Health Care presentation , AACR 2013, Higgins MJ et al. *Clin Cancer Res* 2012; 18:3462-3469

抗EGFR抗体医薬の適用となる大腸がん患者の選択

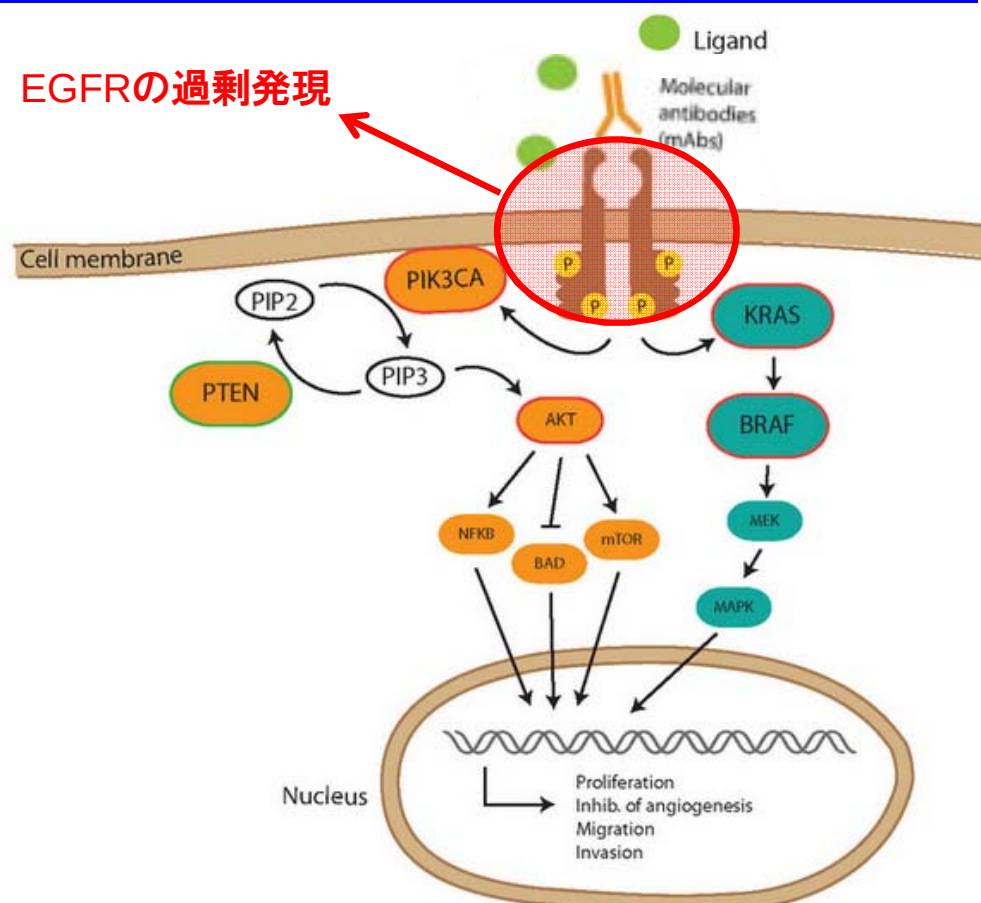
- NCCNガイドラインは、**抗EGFR抗体医薬**による大腸がん治療の前に、患者さんの**KRASおよびNRAS遺伝子変異の有無**を確認することを推奨。¹
- **抗EGFR抗体医薬**による治療が効かなくなった場合、**BRAF遺伝子変異の有無**を参考にしてもよい。¹

がんマーカー遺伝子	変異率 (%)
KRAS	40
PIK3CA	15
BRAF	5
NRAS	3

OncoBEAMによる大腸がん患者のリキッドバイオプシー検査体制構築
(米国ボルチモアCLIA認定ラボ)



大腸がんの腫瘍細胞における異常増殖の機序



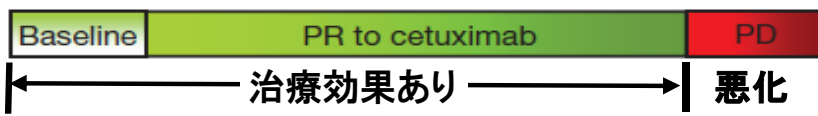
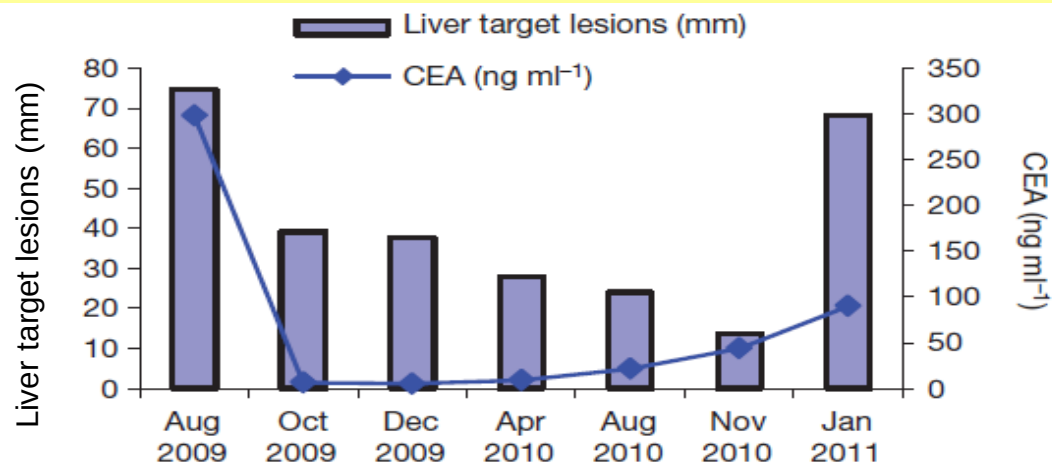
Berg M et. al. *Discov Med.* 2012, 14(76):207-14 一部改変

NCCN: National Comprehensive Cancer Network(米国総合がんネットワーク)
EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (上皮成長因子受容体)
CLIA: Clinical Laboratory Improvement Amendments (臨床検査改善修正法案)

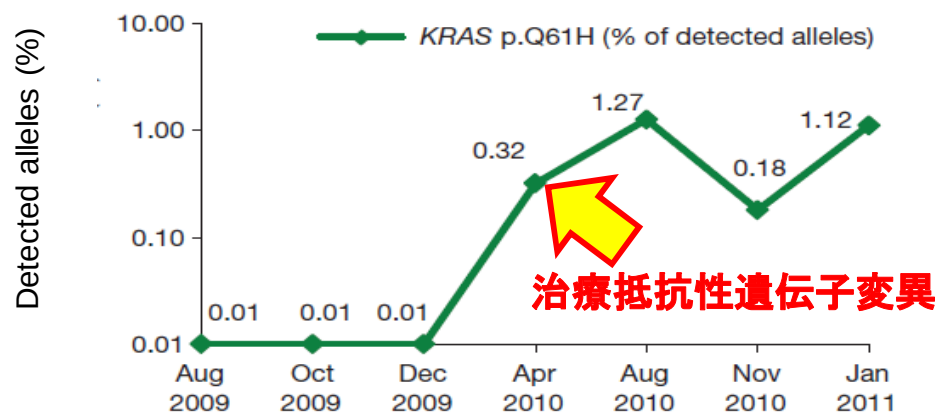
¹ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™: colon cancer. Version 3. 2014

治療抵抗性遺伝子変異モニタリングの臨床有用性

がんの治療抵抗性獲得 ～EGFRシグナル伝達経路分子標的治療薬(肝臓がん)～



Misale et al. Nature 2012



Diaz et al. Nature 2012

現状の課題

【手法】

- ・CT
- ・腫瘍マーカー

【課題】

がんの治療抵抗性獲得の発見に遅れ

解決策の提案

【手法】

OncoBEAMによる
治療抵抗性遺伝子変異検出



血中遺伝子変異モニターにより
治療抵抗性を早期に見極めが可能

CEA: Carcinoembryonic antigen (がん胎児性抗原)
胃・大腸・膵臓・肝臓等の消化器系のがん患者の血液中の腫瘍マーカー

事業モデルとコンパニオン診断への本格参入



治療薬の開発

製薬企業

創薬探索

前臨床

臨床

薬事承認

上市

標準化

分子標的治療薬

コンパニオン診断薬

研究支援(CRO事業※)

分子マーカー探索・バリデーション



治験薬の有効性・安全性向上(CDx事業)

適用症例セレクション・モニター

患者治療法選択(Patient Testing事業)

保険適用、診療ガイドライン収載

ドイツ・ハンブルグ
Sysmex Inostics社
ラボ



米国ボルチモア
Sysmex Inostics社
CLIAラボ



大手検査センター



病院検査室

CRO事業: Clinical Research Organization(臨床研究)受託事業

CLIA: Clinical I Laboratory Improvement Amendments (臨床検査改善修正法案)

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

www.sysmex.co.jp