



第 12 回技術説明会

2015年3月13日

Sysmex Corporation

目 次



1. ご挨拶

代表取締役会長兼社長
家次 恒

2. 技術戦略の進捗状況

取締役 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 Blue LD FCM による マラリア検出技術
- ② 子宮頸がん検査システムの進捗

(2) ICH ビジネスユニット

- ① Hyphen BioMed社の強みである将来的な臨床価値開発とCSシリーズプラットフォームによる実現
- ② HISCL試薬ポートフォリオと技術の考え方
- ③ HISCL装置の優位性
- ④ 最先端技術を活用した免疫試薬のモノづくり

執行役員 凝固プロダクトエンジニアリング本部長
神田 博

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

(3) LS ビジネスユニット

「シスメックス アイノスティクス事業の進捗」

- ① 買収後の事業進捗
- ② OncoBEAM™アッセイサービス商品
- ③ Plasma-Safe-SeqS(PSS)技術

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. ご挨拶

代表取締役会長兼社長 家次 恒

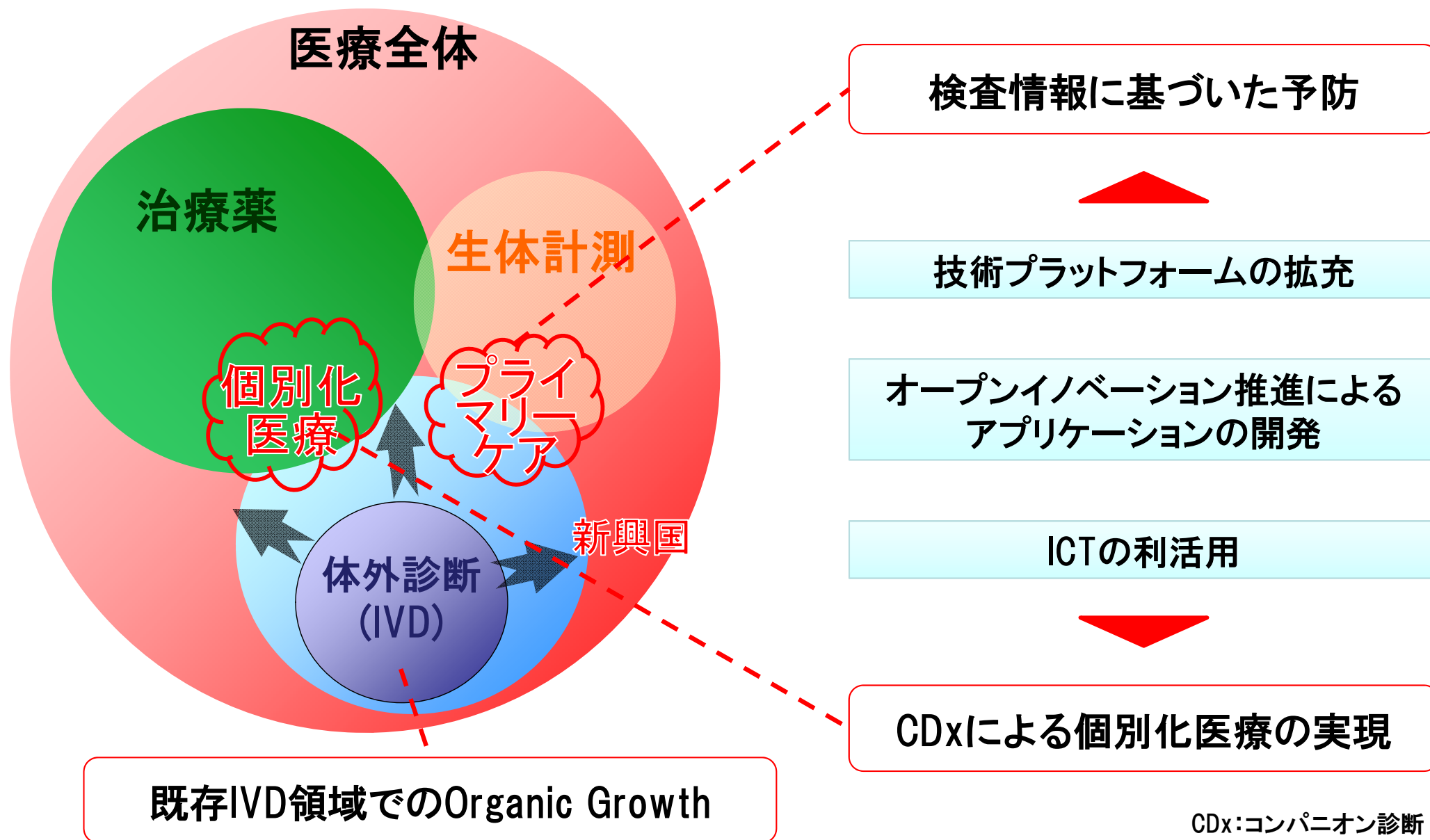
＜本日のテーマ＞

- 技術戦略の進捗状況
 - 技術戦略の全体像
 - 技術プラットフォームの強化・拡充（遺伝子、細胞、タンパク）
 - オープンイノベーション推進によるアプリケーションの開発
- 研究開発テーマの進捗報告

2. 技術戦略の進捗状況

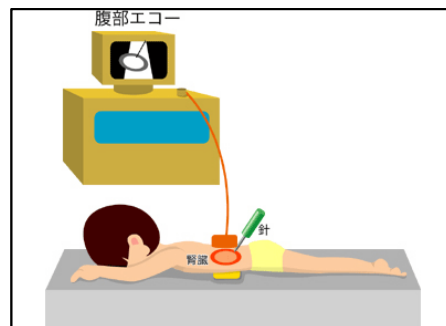
取締役 上席執行役員 研究開発担当 浅野 薫

- (1) 技術戦略の全体像
- (2) 技術プラットフォームの強化・拡充
- (3) オープンイノベーション推進によるアプリケーションの開発



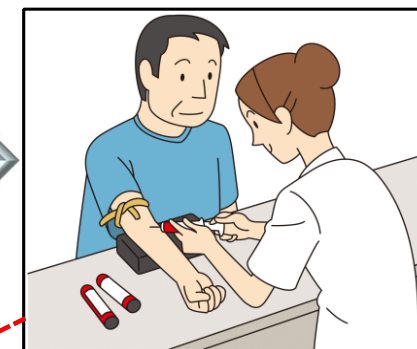
個別化医療に向けたプラットフォーム

【従来】



患部組織を直接分析

【将来】



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

血液(体液)中に漏れ出た
疾患由来成分を分析

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

遺伝子

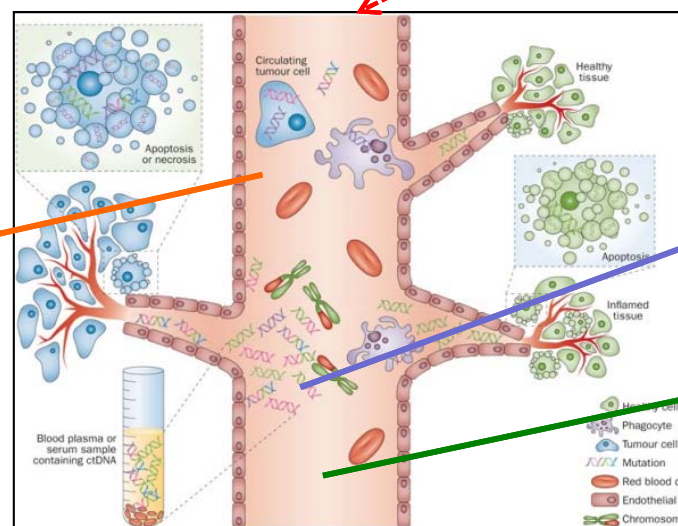
CTG(血中循環がん遺伝子)
cfDNA(セルフリー遺伝子)
miRNA(マイクロRNA)

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



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。

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

技術プラットフォームの拡充

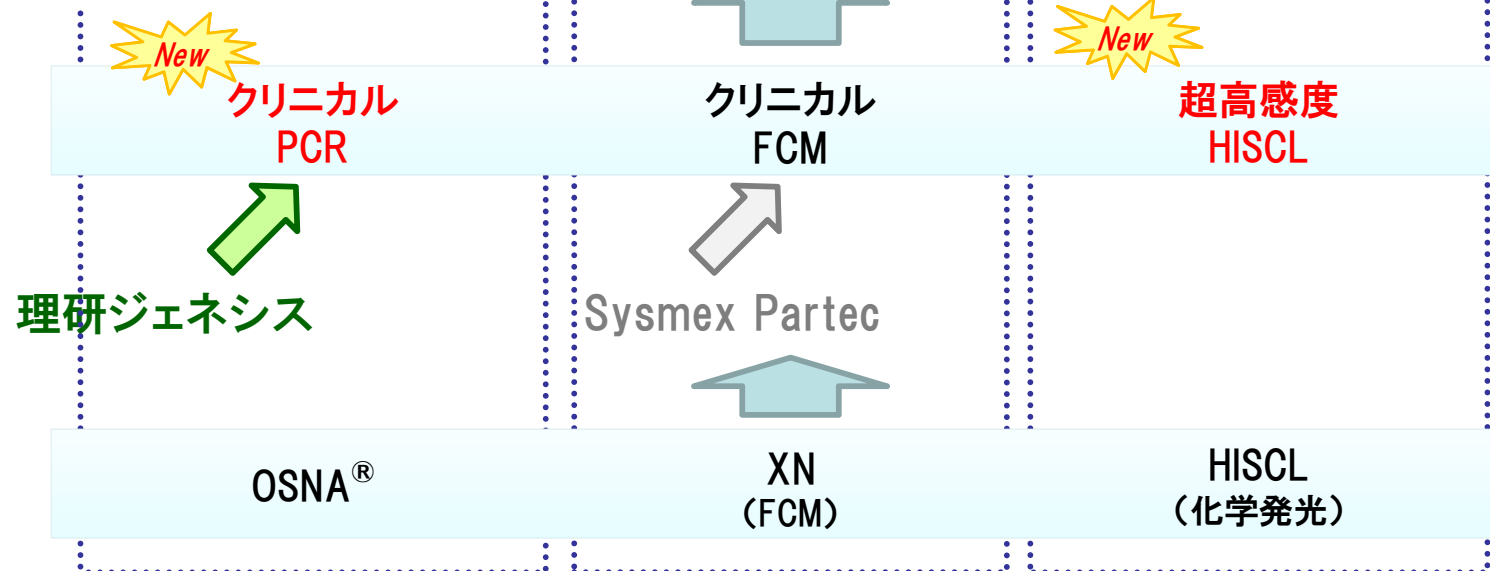
◆ Liquid Biopsyに向けて(個別化医療を牽引)



Sysmex Inostics

Merck Millipore

◆ 競争力強化(CDxへの参入)



理研ジェネシス

Sysmex Partec

OSNA®

XN
(FCM)

HISCL
(化学発光)

遺伝子測定
プラットフォーム

細胞測定
プラットフォーム

タンパク測定
プラットフォーム

導入技術

+

自社技術

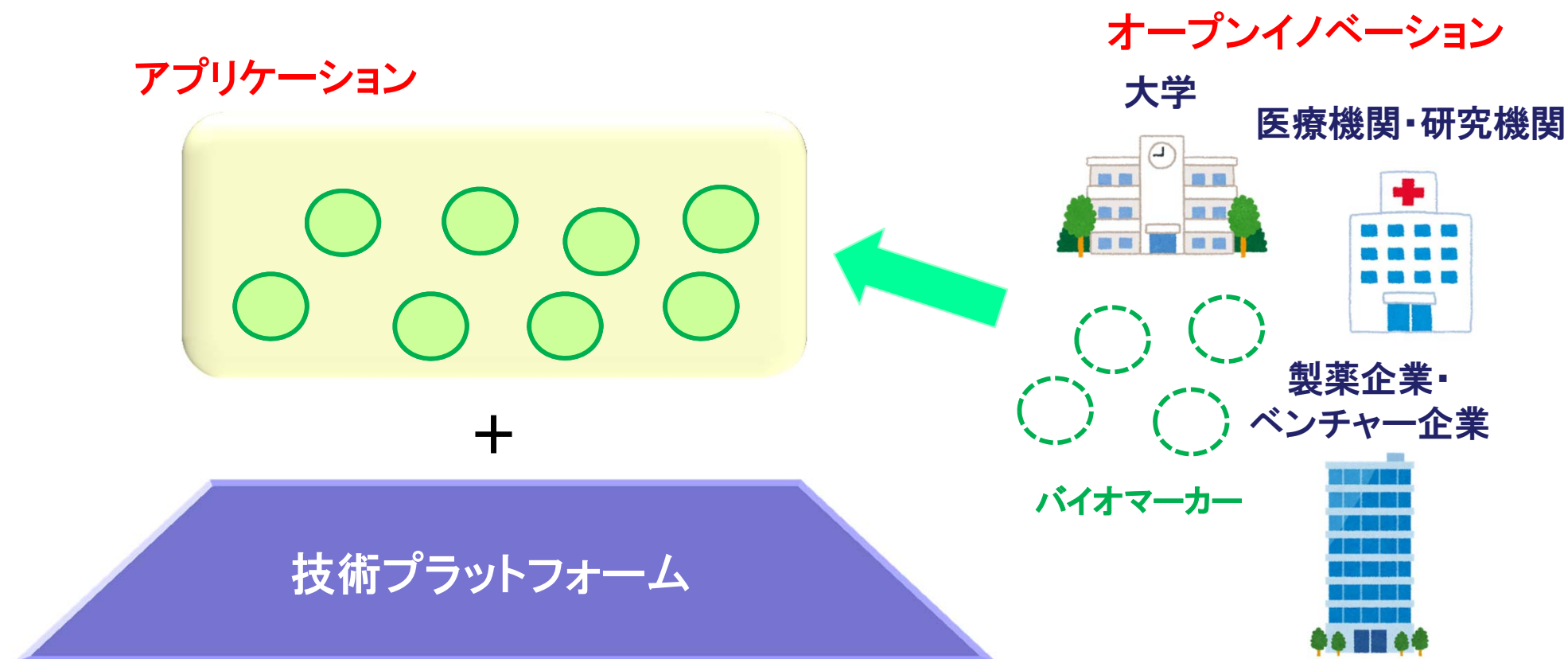
↓

独自のユニークな
技術

PSS : Plasma-Safe-SeqS
MI-FCM: 分子イメージングFCM

オープンイノベーション推進による アプリケーションの開発

オープンイノベーションを推進し
臨床価値の高いアプリケーション開発を行う

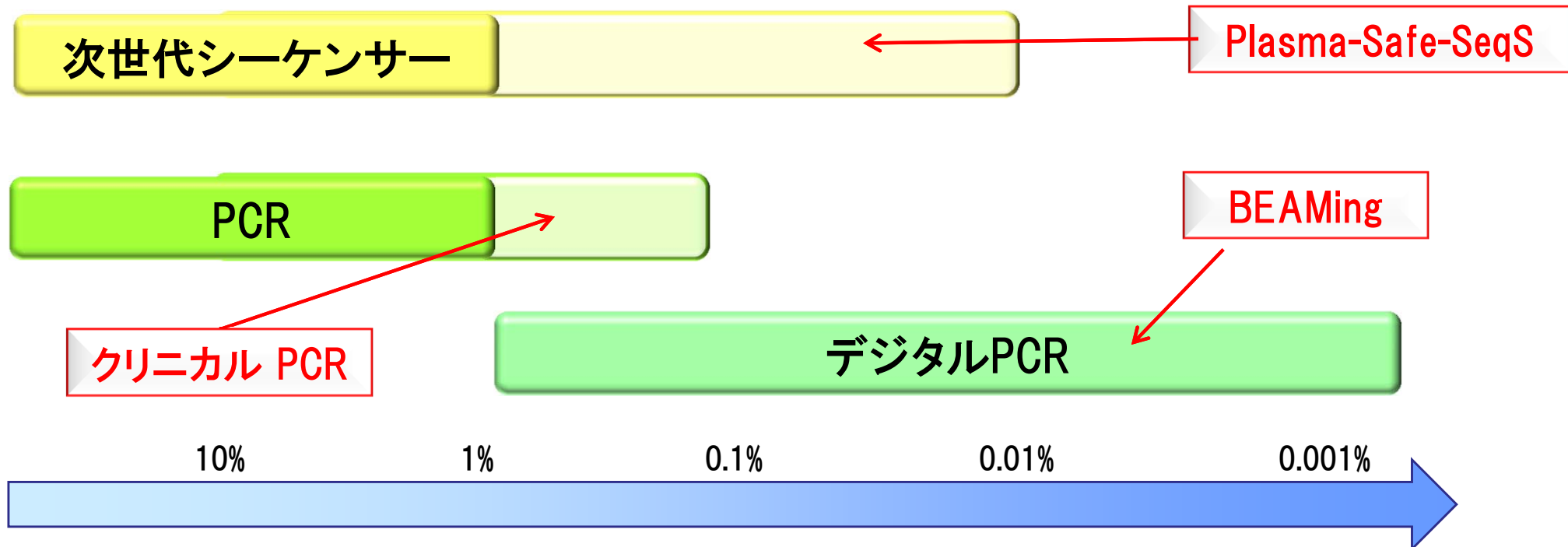


2. 技術戦略の進捗状況

- (1) 技術戦略の全体像
- (2) 技術プラットフォームの強化・拡充
- (3) オープンイノベーション推進によるアプリケーションの開発

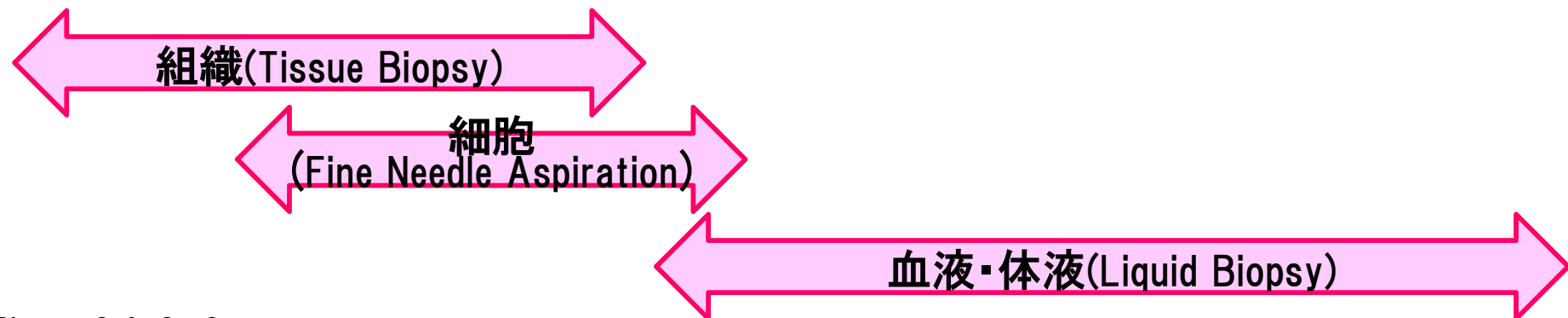
① 遺伝子測定プラットフォーム 遺伝子検査技術の全体像

【プラットフォーム】



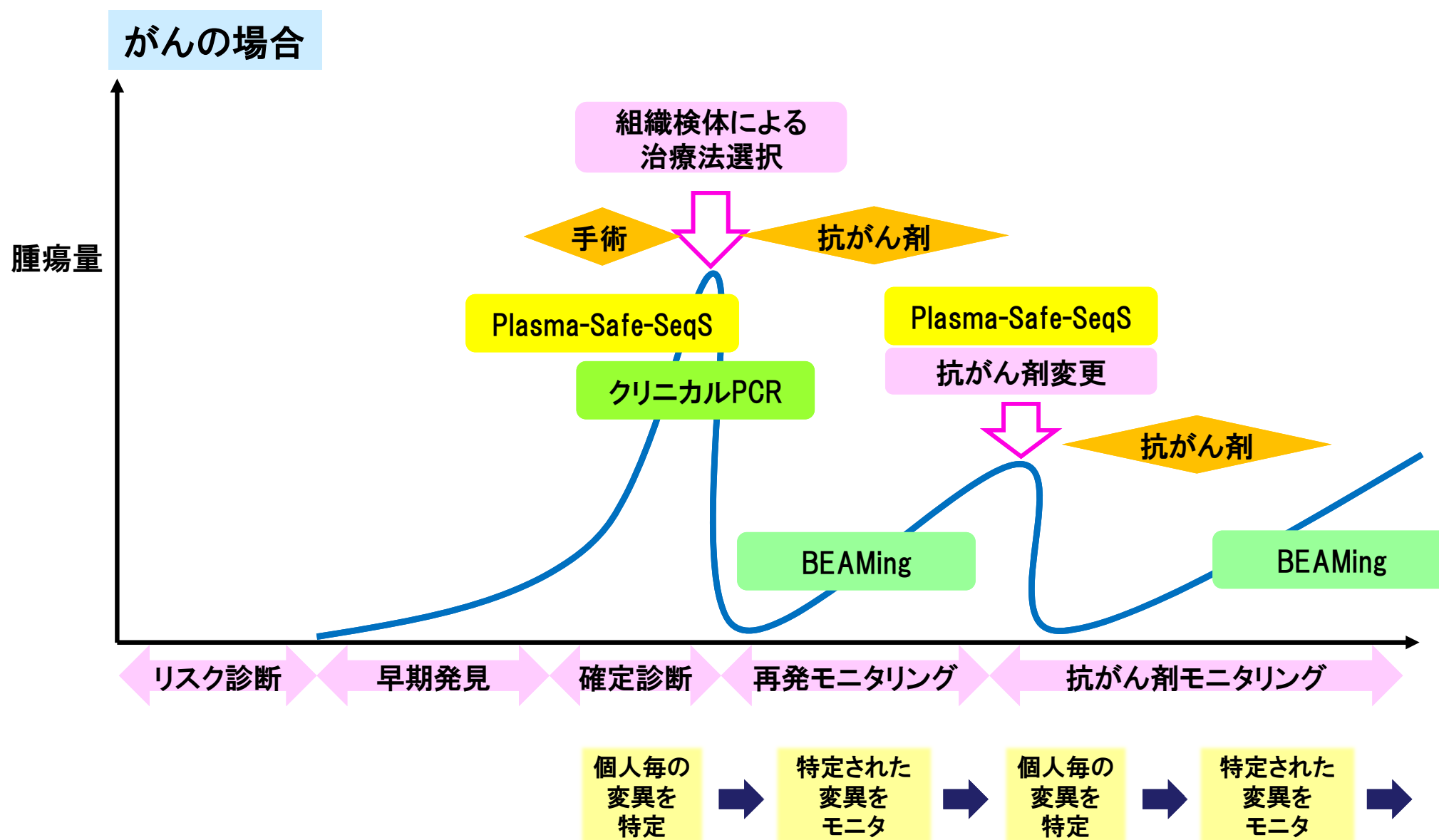
必要となる検出感度（変異率）

【サンプル】



Plasma-Safe-SeqS:
遺伝子をタグ化することにより次世代シーケンサーの高感度化を実現する技術

遺伝子測定による個別化医療の実現





株式会社 理研ジェネシス
2007年10月15日設立

理化学研究所の遺伝子解析リソースを受けついだ理研開発のベンチャー

[理研ジェネシスの強み・保有技術①]

- 前処理を含めたSNPs全自動遺伝子解析(PCR)システム
血液から約60分で処理可能



Quimple/Aglaia

臨床現場で利用可能なクリニカルPCRを共同開発

[理研ジェネシスの強み・保有技術②]

- 遺伝子解析サービス
最先端の遺伝子解析技術(ジェノタイピングおよび次世代シーケンシング)を国内外の研究機関・企業に提供



次世代シーケンサーを活用した新たなアプリケーション開発

クリニカルPCRの開発

【PCRの課題】

作業が煩雑(マニュアル作業が多い)なため、病院の検査室では実施が難しい



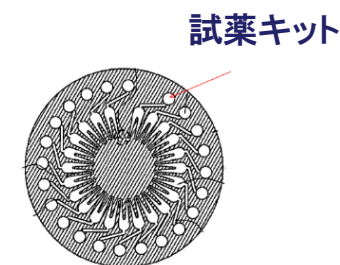
【クリニカルPCRのコンセプト】

病院の検査室で実施可能ながん診断システム

- ・ 前処理～検出まで全自動化
- ・ 体細胞変異高感度検出 (目標: 0.1%)
- ・ 精度保証
- ・ 臨床に有用なマーカーセット
- ・ コンパクト



装置イメージ



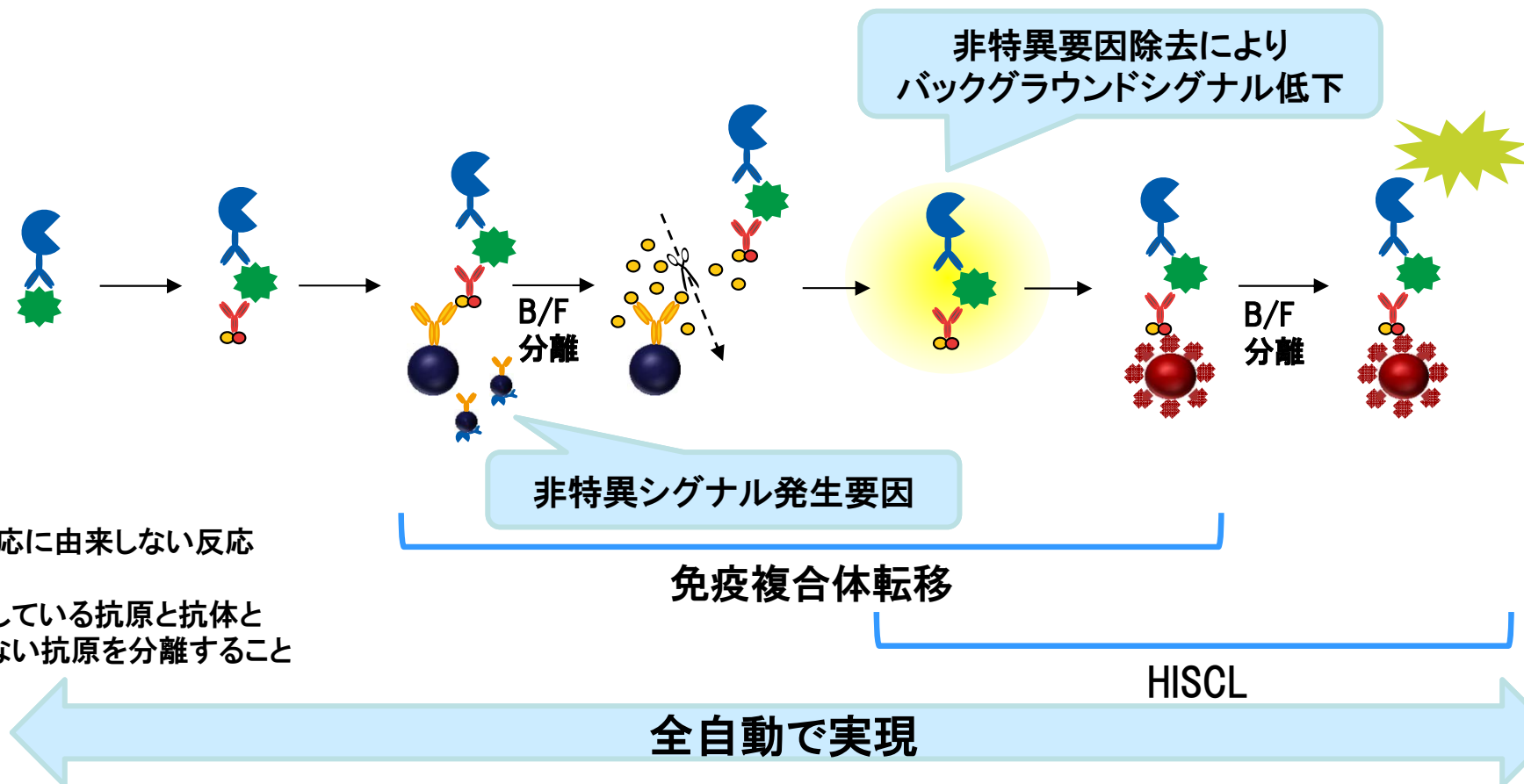
試薬キット



② タンパク測定プラットフォーム 超高感度HISCLの原理

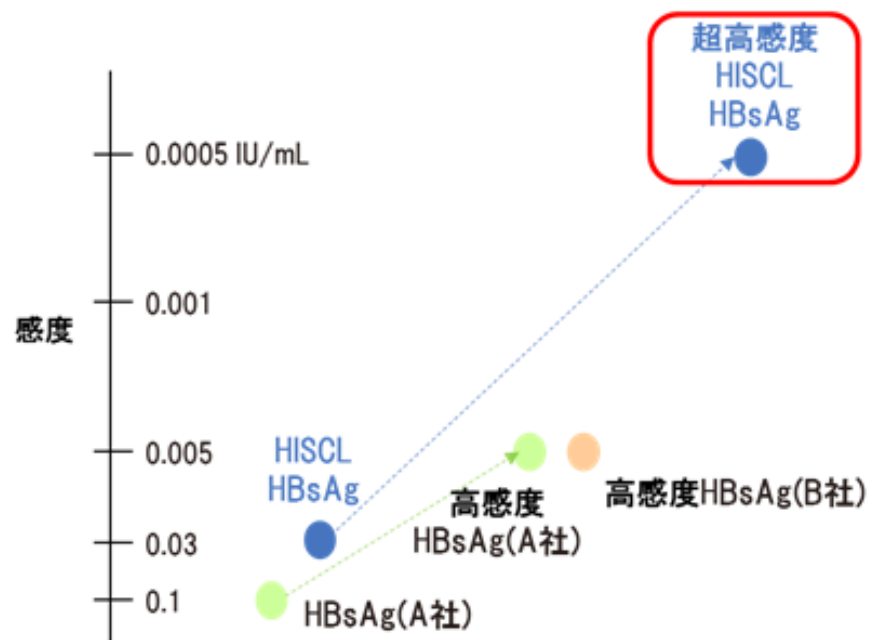
免疫複合体転移法によりHISCLの超高感度化を実現 (HBsAgの測定において約60倍※の高感度化)

※HISCL HBsAgとの比較



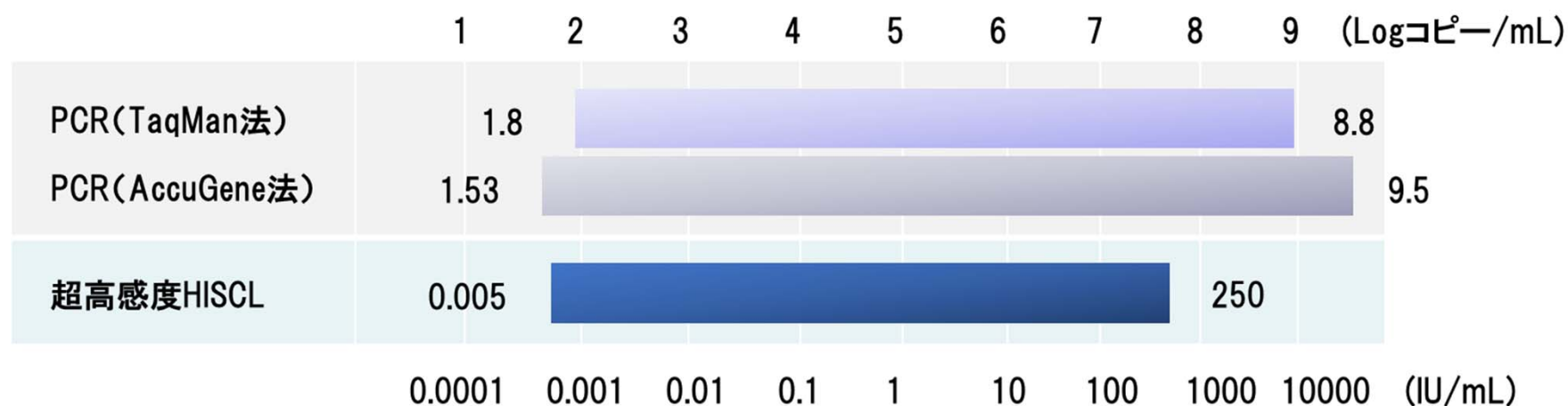
超高感度HISCLの感度

<HBsAg 感度他社比較>



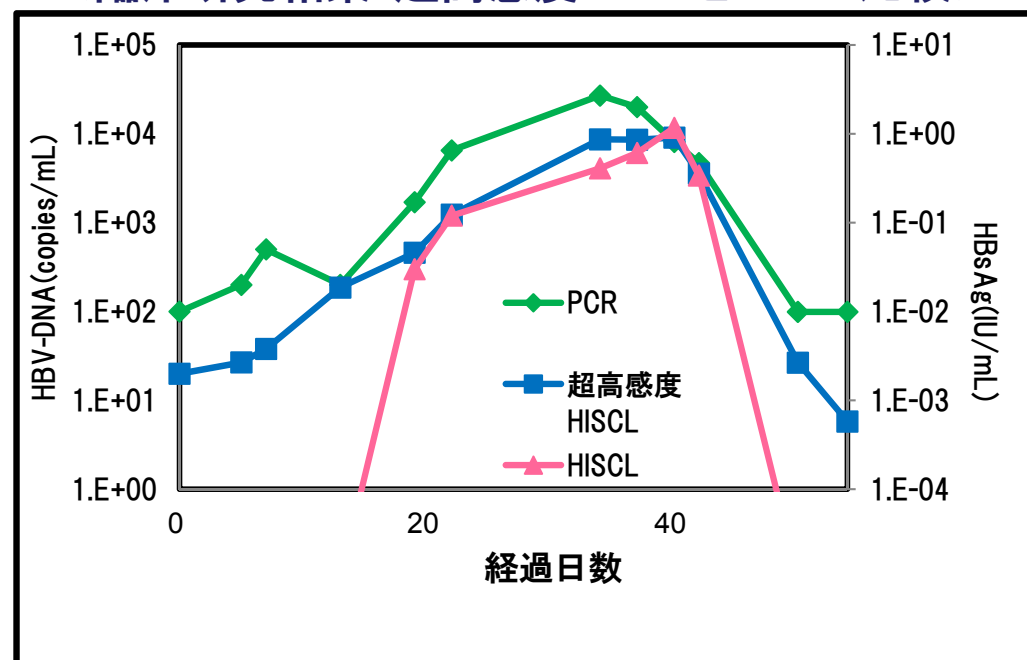
HBsAg測定において、HISCLより、約60倍の
高感度を達成
(PCRとほぼ同等レベル)

<HBsAg感度 PCRとの比較>



**B型肝炎は免疫の低下により再発し、劇症肝炎を起こす危険性があるため
ウイルス再活性化の早期診断を行い治療を開始する必要がある**

＜臨床研究結果：超高感度HISCLとPCRの比較＞



PCRと同等感度でより簡便に検査が可能

C-K Hui,et al. Gastroenterology 2006;131:59-68より改変

超高感度という特徴を活かして、ユニークなアプリケーションの開発を進めていく

◆ ウィルスの再活性化モニタリング

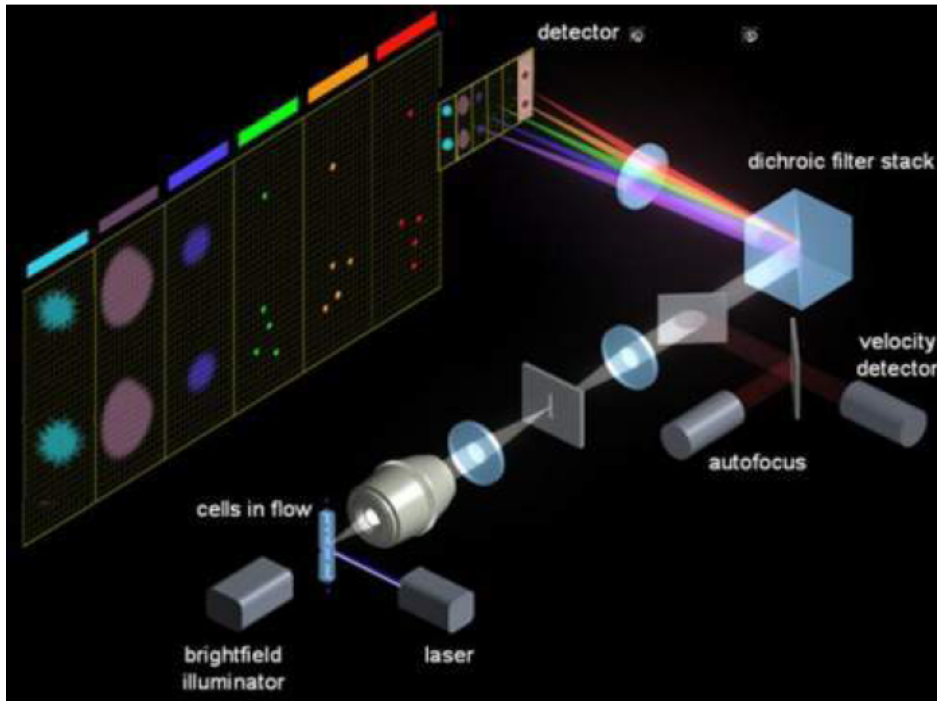
免疫力の低下や抗がん剤・免疫抑制剤の投与により、ウィルスの再活性化が起こり、重症化に至る場合がある。DNA検査に代わる簡便なモニタリング検査法を提供することにより、重篤化を防ぐ。

◆ PD(PharmacoDynamics)マーカー測定

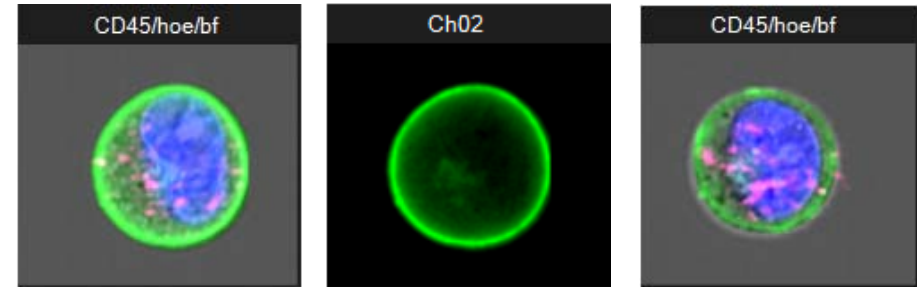
特に、抗体医薬における薬物抗体とその標的分子の血中濃度

◆ 中枢系疾患など超高感度測定を必要とするアプリケーション

③ 細胞測定プラットフォーム MI(分子イメージング)-FCM



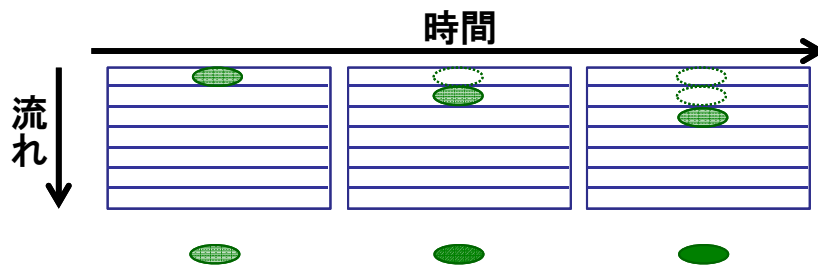
<https://www.amnis.com/multispectral.html>



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



CAC(血中循環異常細胞)
CTC(血中循環がん細胞)



画像蓄積により高速で流れる細胞を高感度に撮像

形態／蛍光像解析能力

<形態解析能力>

※ 臨床サンプルで評価

	感度
好中球	98.4%
リンパ球	98.0%
単球	97.0%
好酸球	100.0%
異常リンパ球	79.1%



分子プローブ

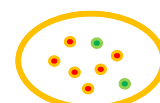


血中循環異常細胞
血中循環がん細胞

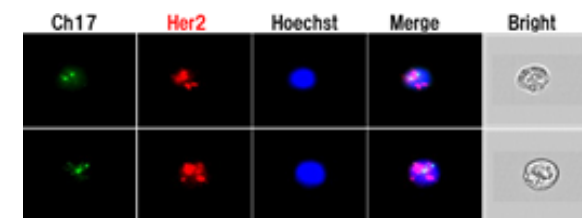


<蛍光像解析能力>

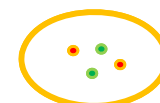
Her2増幅細胞



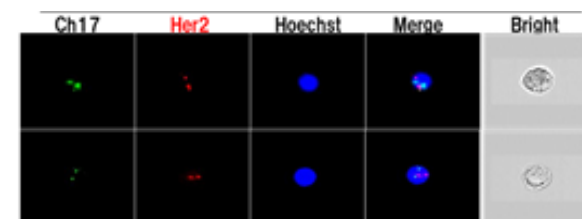
SK-BR-3 細胞



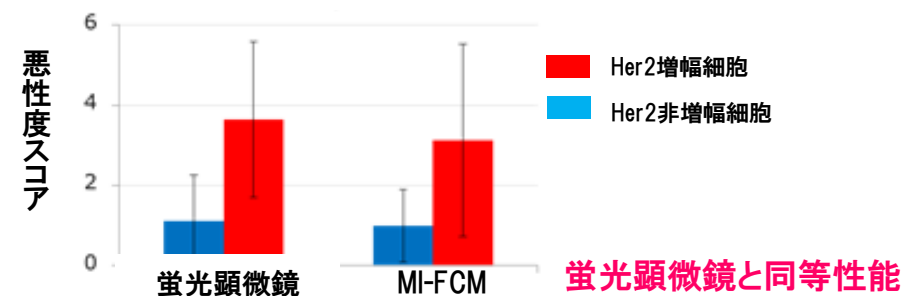
Her2非増幅細胞



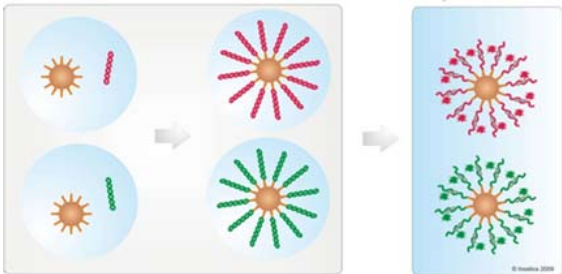
MCF7 細胞



FISH法を用いたHer2/Ch17比(悪性度スコア)



④ その他技術プラットフォームの進捗状況

テーマ	目指す姿	2014年度進捗	2015年度以降の 実施予定事項
臨床カルFCM  ※イメージ	臨床現場で簡便に 使用できる FCMを開発する	前処理一体型のFCMを 開発中	プロトタイプの完成 と評価
デジタルPCR(BEAMing) 	自動化システム の開発	全自動システムに 向けた最適なプロトコル を再構築	自動化システムの 開発を開始

2. 技術戦略の進捗状況

- (1) 技術戦略の全体像
- (2) 技術プラットフォームの強化・拡充
- (3) オープンイノベーション推進によるアプリケーションの開発

● 国立がん研究センター

高精度エピゲノム胃癌リスク診断の確立

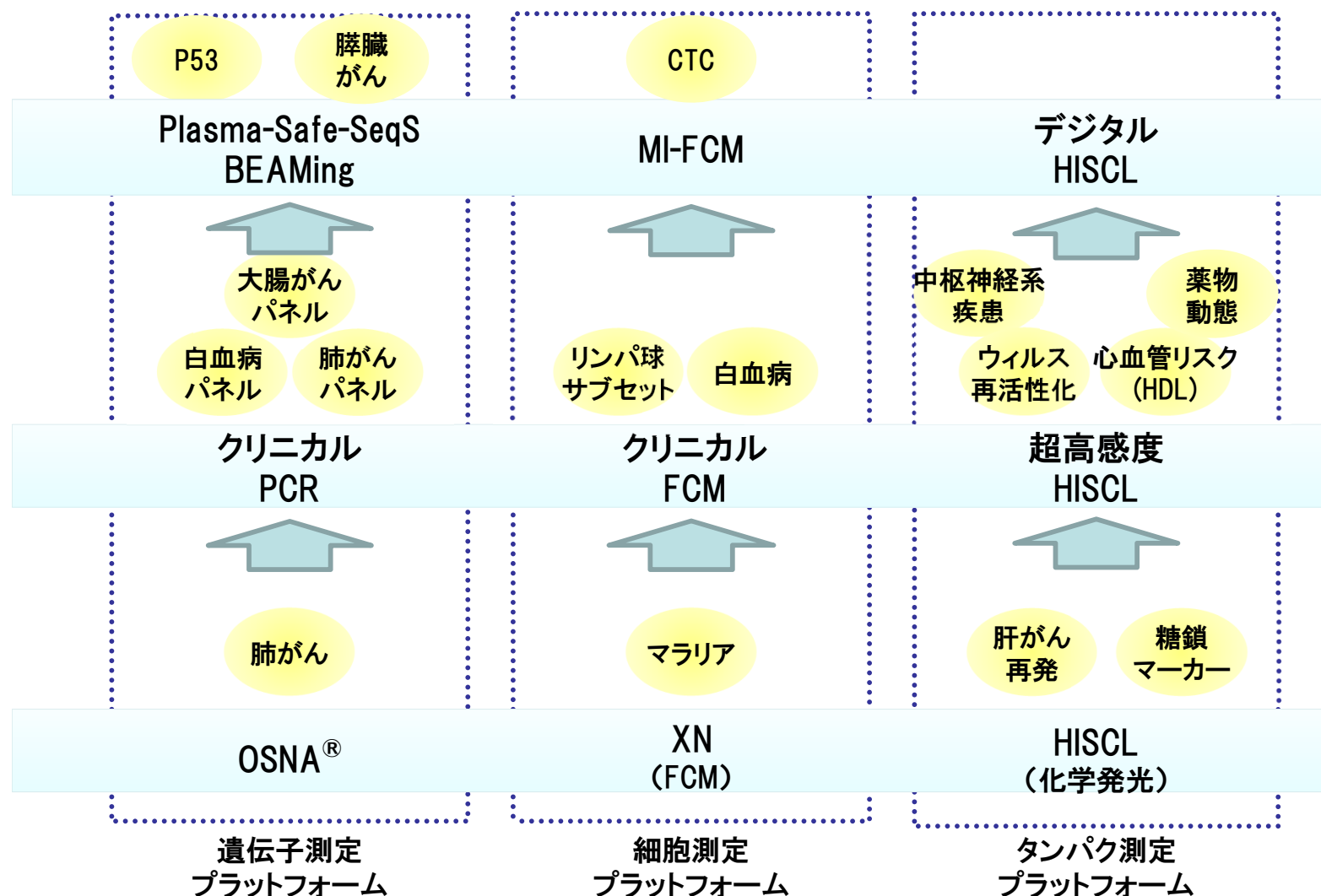
● 神戸大学(立証検査医学講座)

[illegible]

◆ベンチャー企業

技術プラットフォームとアプリケーション

当社が保有する技術の強みを活かし新たな臨床価値を創出する



研究開発中の
アプリケーション

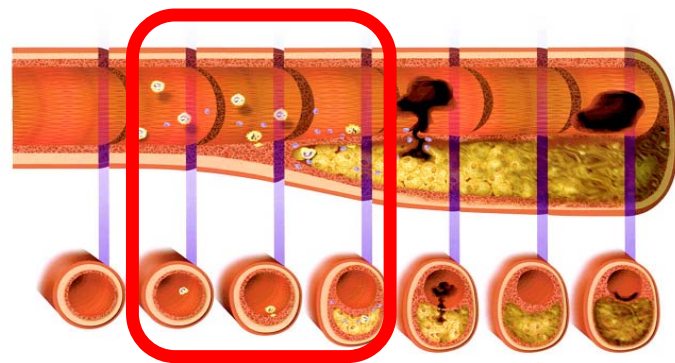
心疾患リスク診断法の開発

HDLの機能評価法の開発

(神戸大学立証検査医学講座との共同研究)



HDLの機能評価法を開発し心血管リスクの診断法を実現する

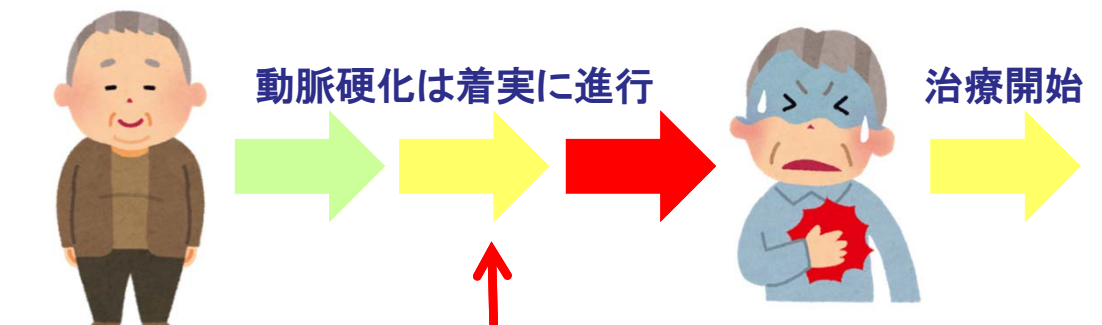


動脈硬化の進行

HDL-C濃度
(既存 生化学検査)



HDL機能



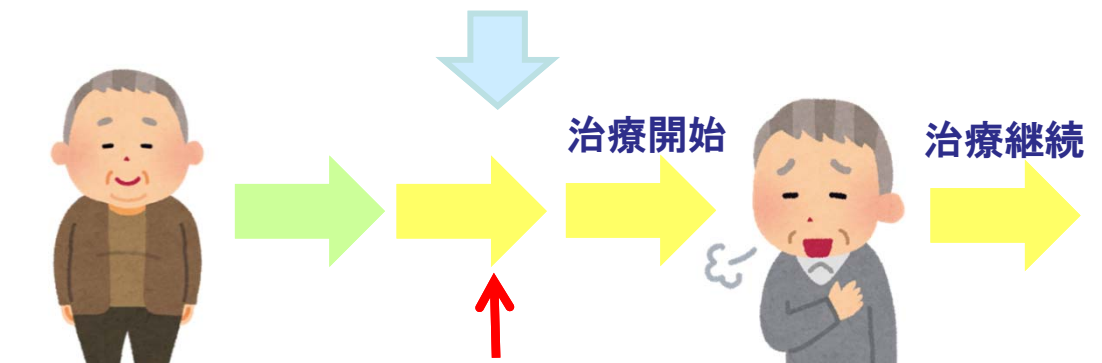
自覚症状なし

動脈硬化は着実に進行

治療開始

HDL-C神話の崩壊?

(HDL-C上昇が心血管リスクの軽減をもたらさない)



自覚症状なし

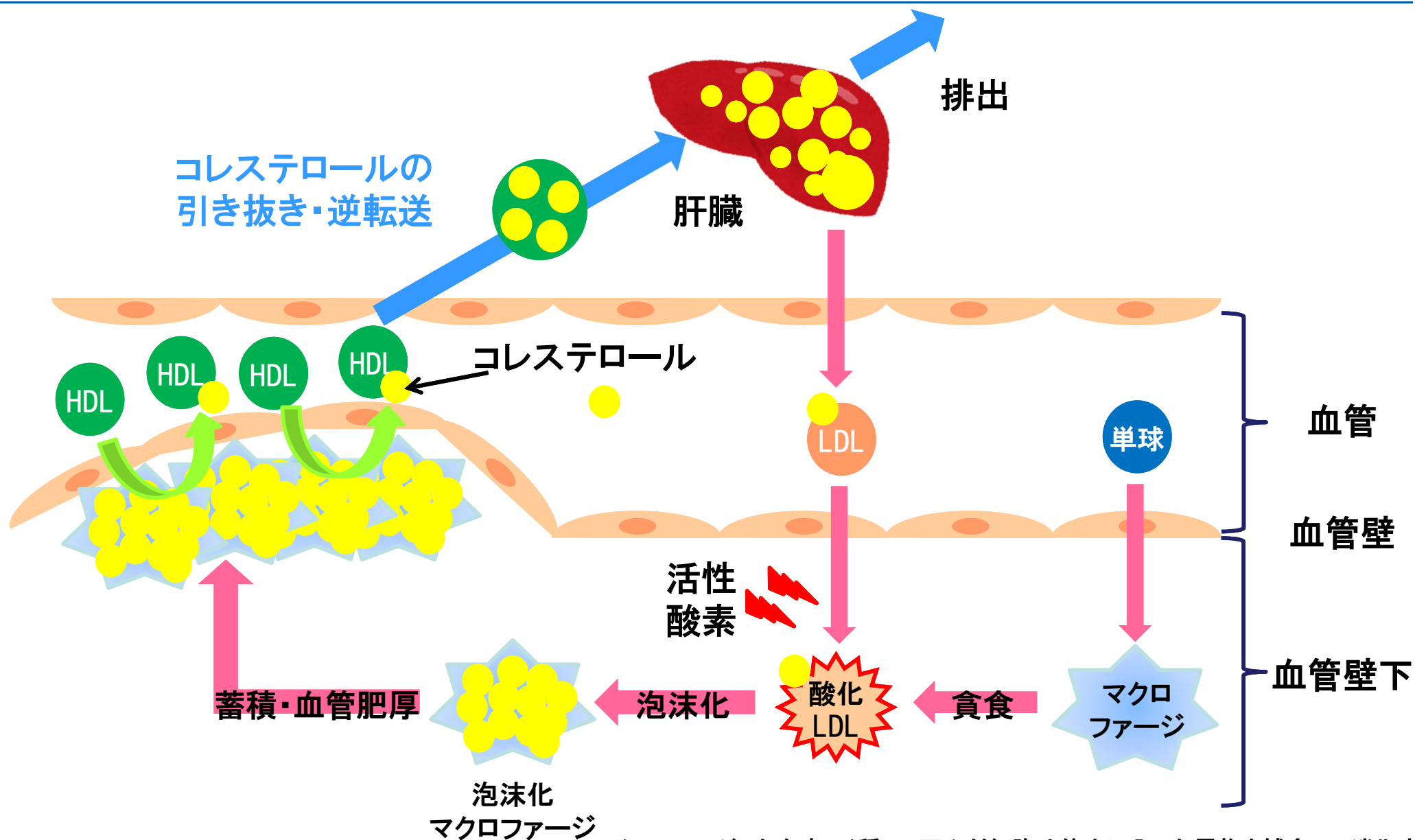
HDL機能検査
(心血管リスクの予測)

治療開始

治療継続

(Khera et al. Jan 13, 2011, New England Journal of Medicine)

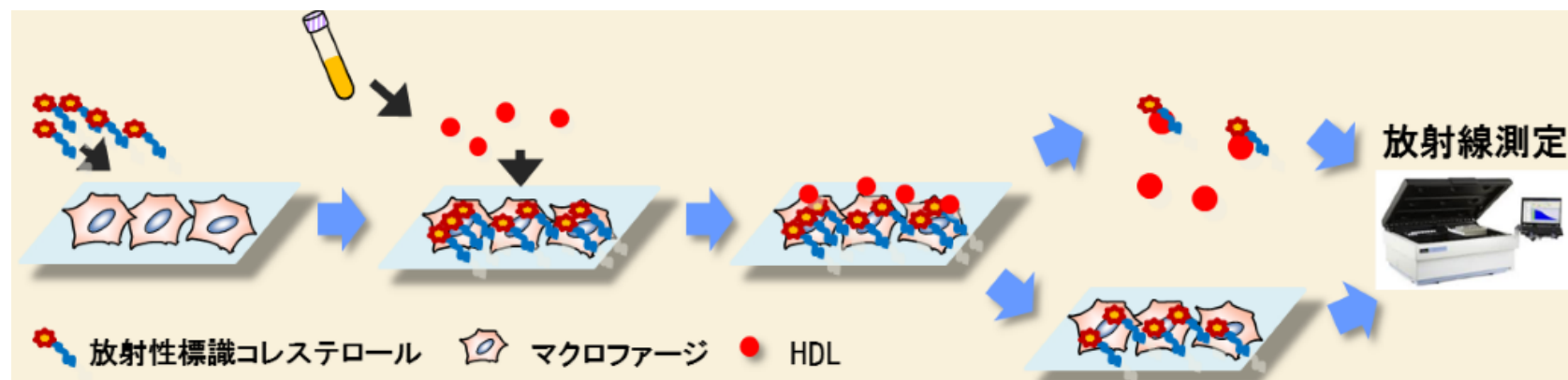
動脈硬化発症・抑制のメカニズム



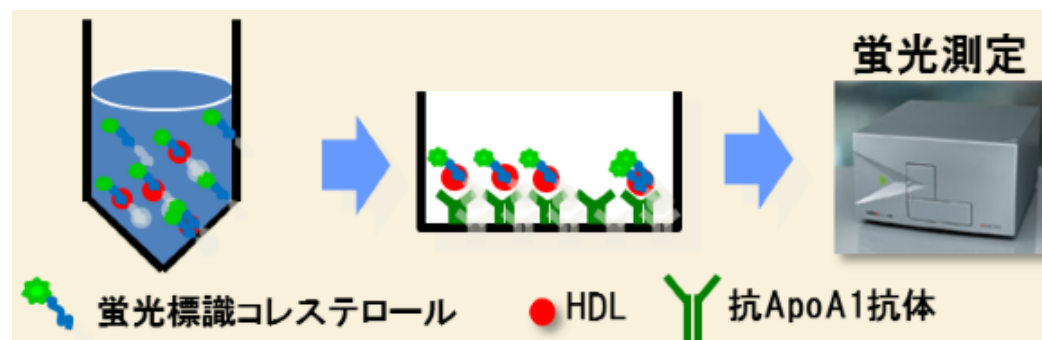
マクロファージ: 白血球の1種で、死んだ細胞や体内に入った異物を捕食して消化する

HDL機能： 過剰コレステロールの排除能力

【従来法】 放射性標識、細胞を使った検査法



【新規技術】 蛍光標識、細胞を使わない検査法



最終的には



超高感度HISCLに搭載

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11回発表(2014.03.14)時点での実施予定事項	2014年度進捗	2015年度以降の実施予定事項
グルコースAUC (微侵襲体液抽出技術)	日本 治験を終了し、許認可申請	・治験の終了 ・許認可申請の準備中	・許認可申請および 事業化準備
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	・許認可のガイドラインが制 定され、治験に向け協議を 実施	・当局との協議 ・ビッグデータ解析への 応用検討
カイコを用いた診断薬 原材料開発	カイコを用いた診断薬の開発	・当社試薬原材料に活用 ・機能性タンパクの研究を 継続	・当社試薬原材料に活用 ・機能性タンパクの研究を 継続

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 Blue LD FCM による マラリア検出技術
- ② 子宮頸がん検査システムの進捗

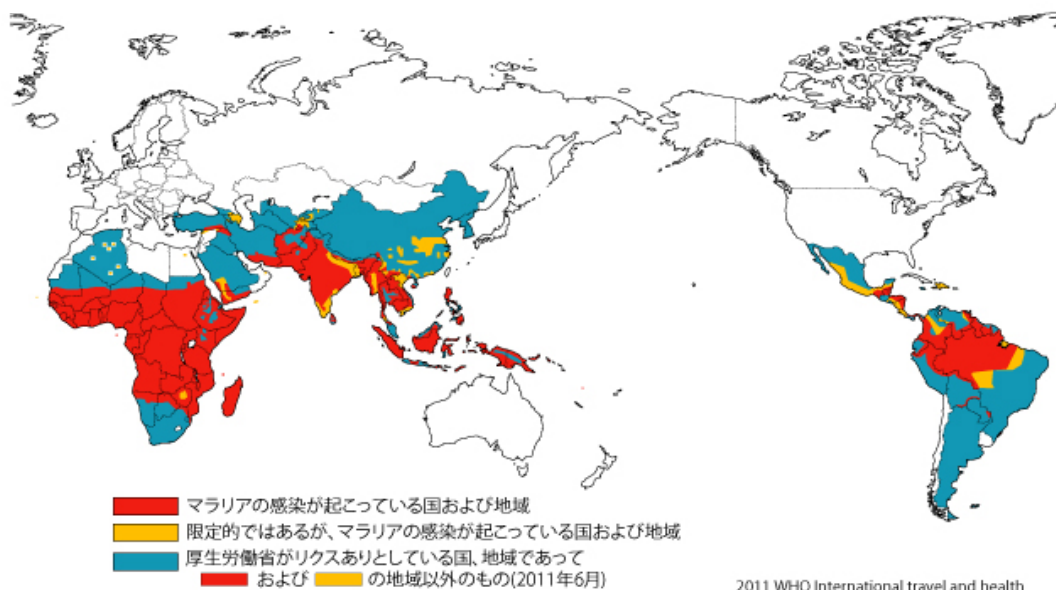
① Blue LD FCM による マラリア検出技術

Blue LD : Blue Laser Diode (青半導体レーザー)

マラリア

流行地域

熱帯・亜熱帯地域が中心



罹患者数 1億9,800万人／年

死亡者数 58万人／年

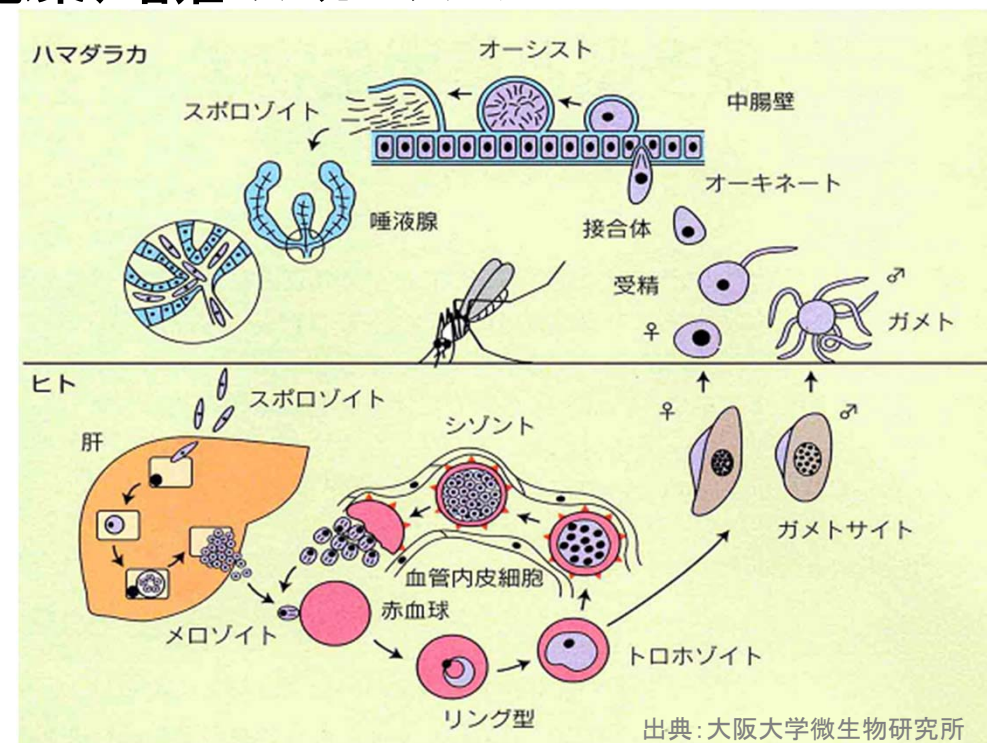
WHO推計

種類(原虫種)

熱帯熱マラリア、三日熱マラリア、四日熱マラリア、卵形マラリア

※ 熱帯熱マラリアは発症から24時間以内に治療しないと重症化、しばしば死に至る

感染、増殖のメカニズム



- ① ハマダラ蚊の刺咬によりマラリア原虫が体内に侵入して罹患
- ② 肝臓で増殖し、赤血球に感染
- ③ リング→トロホゾイト→シゾント→メロゾイトのサイクルを繰り返し増殖
- ④ 増殖した一部のマラリアはガメトサイトに形態を変えて、蚊に感染

※ 熱帯熱マラリアは、採血した血液中にはリング、およびガメトサイトしか存在しないことが知られている

現状の検査法と問題点

指標	顕微鏡法 (血液塗抹ギムザ染色)	PCR法 (原虫のDNA検出)	蛍光染色法	抗原検出法 (イムノクロマト法)
検出感度($/\mu\text{l}$)	500~5,000 (1/1,000個~1/10,000個)	5 (1/100万個)	50 (1/10万個)	500 (1/1,000個)
マラリア種 (原虫種)の鑑別	可	同時には不可	不可	熱帯熱とその他 (おおまかな推定)
TAT (Turn Around Time)	60分	12~24時間	30~60分	10~15分
要求される スキル	高度	中等度	中等度	軽度
必要な装置	光学顕微鏡	PCR装置	蛍光顕微鏡	キットのみ
費用	低	高	中	低~中

望まれる検査法

マラリア種(原虫種)の鑑別が可能

通常の血液検査と同時に行える迅速・簡便なシステム (ルーチン機を使用しての測定)

シスメックスの現状の製品／技術

通常の血液検査で、マラリアの検出が可能（ヘマトロジー装置の一機能として搭載）
マラリア感染時に出現する血球形態の異常を**フラッグ**として検出



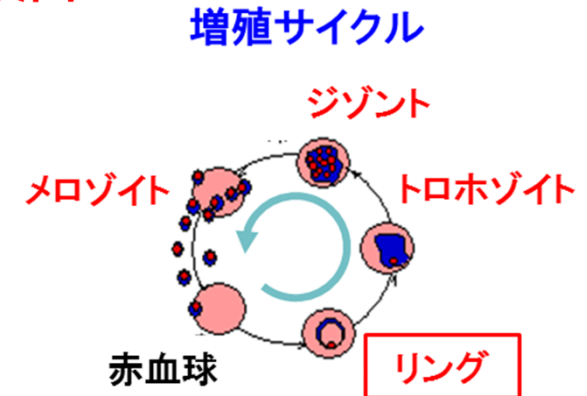
XSシリーズ



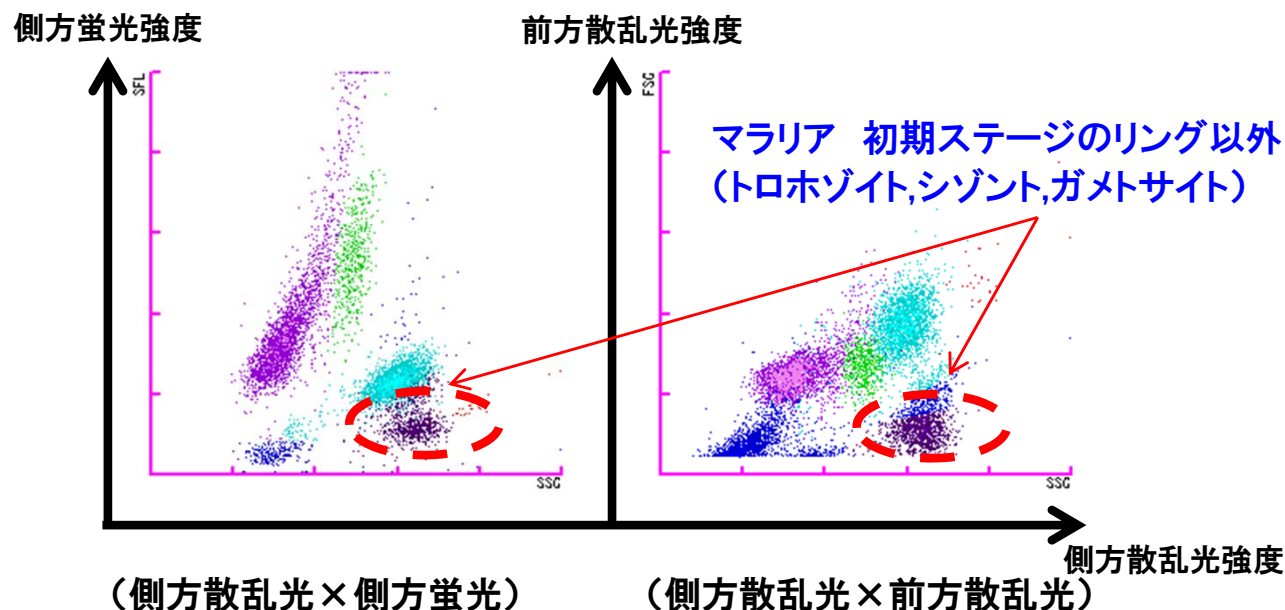
XNシリーズ



XN-Lシリーズ（新製品）



白血球分析チャンネル スキャッタグラム



- 白血球分析チャンネルの信号情報を三次元的に解析し、マラリア増殖サイクルにおける初期ステージのリング以外の細胞（トロホゾイト、シズント、ガメトサイト）を捉え、血液中のマラリアを定性的なフラッグとして提示
- 初期ステージの**リング**は信号が微小なため検出がむずかしい
主にリングしか出現しない**熱帯熱マラリア**の検出感度は低い

更なる価値向上に向けて Blue LD FCM による マラリア検出技術

マラリア種の鑑別を可能にする FCM を開発

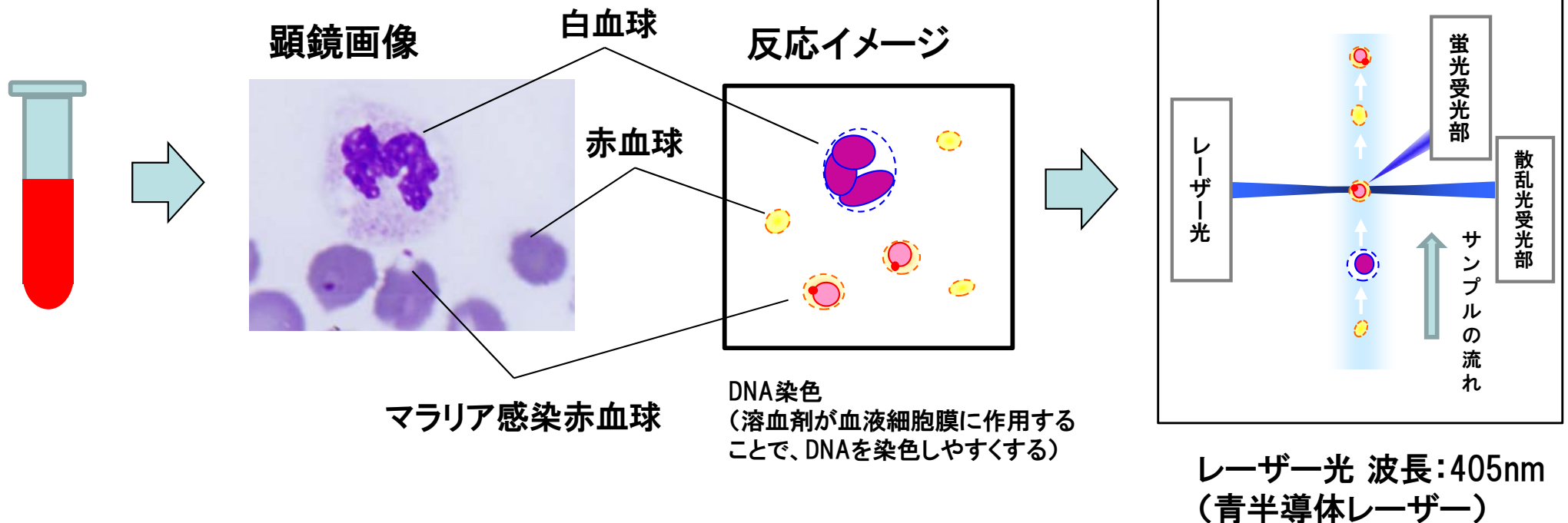
血液を吸引・定量

DNA(マラリア,白血球)染色

FCM測定

リングの染色性が優れた色素で
マラリア感染細胞を染色

マラリア感染細胞を計数



血液約1 μ Lに含まれるマラリア感染細胞を 約2分で測定
検出感度 50個/ μ L (1/10万個)

Blue LD FCM による マラリア検出技術 原理検証

マラリア陽性検体

前方散乱光強度

白血球

マラリア
(リング)

FSC

SFL

増殖サイクル

ジizont

メロゾイト

トロホゾイト

赤血球

リング

マラリア
(リング,トロホゾイト,
シizont,ガメトサイト)

FSC

SFL

マラリア陰性検体

FSC

SFL

側方蛍光強度

マラリア種	熱帯熱マラリア
顕鏡法	陽性 感染率 0.1%以下
FCMマラリア 検出法	陽性 感染率 0.029%

マラリア種	三日熱マラリア
顕鏡法	陽性 感染率 0.5%
FCMマラリア 検出法	陽性 感染率 0.498%

マラリア種別	-
顕鏡法	陰性 感染率 -
FCMマラリア 検出法	陰性 感染率 -

増殖サイクルの各細胞の検出・定量が可能(マラリア種の鑑別が可能)
→ マラリア感染率の算出ができ、重症度(病態)を正しく測定が可能

Blue LD FCM による マラリア検出技術 性能評価結果

熱帯熱マラリアを含む 420検体で評価

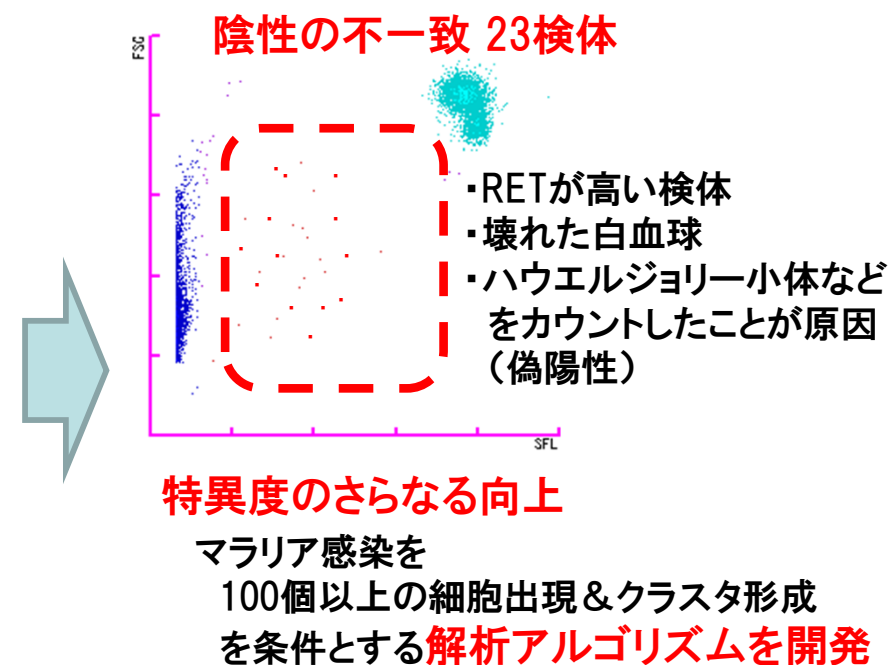
評価場所 : 南アフリカ

評価時期 : 2014年1月～2014年7月

○学会発表

ASLM (AFRICAN SOCIETY FOR LABORATORY MEDICINE)

		対照法(顕微鏡)		
		陽性群	陰性群	計
Blue LD FCM マラリア 検出 システム	陽性判定	139	23	162
	陰性判定	3	255	258
	計	142	278	420



感度 = 97.9% (139/142)

特異度 = 91.7% (255/278)

※ 感度 : 陽性と判定されるべきものを正しく陽性と判定する確率

特異度 : 陰性と判定されるべきものを正しく陰性と判定する確率

感度・特異度とも高い(高評価)が、特異度のさらなる向上に取り組む(判定不一致の改善)

Blue LD FCM による マラリア検出技術 性能評価結果



開発した解析アルゴリズムを用いて

熱帯熱マラリア、三日熱マラリアを含む 487検体で評価

評価場所 : 南アジア

評価時期 : 2014年11月～2015年1月

		対照法(顕微鏡)		
		陽性群	陰性群	計
Blue LD FCM マラリア 検出 システム	陽性判定	119	19	138
	陰性判定	1	348	349
	計	120	367	487

陰性の不一致 19検体

顕微鏡での見落としが 約80%あったことが原因



陰性群
4 (-15)
363 (+15)
367

特異度アップ

感度 = 99.2% (119/120)

特異度 = 94.87% (348/367) ⇒ 98.9% (363/367)

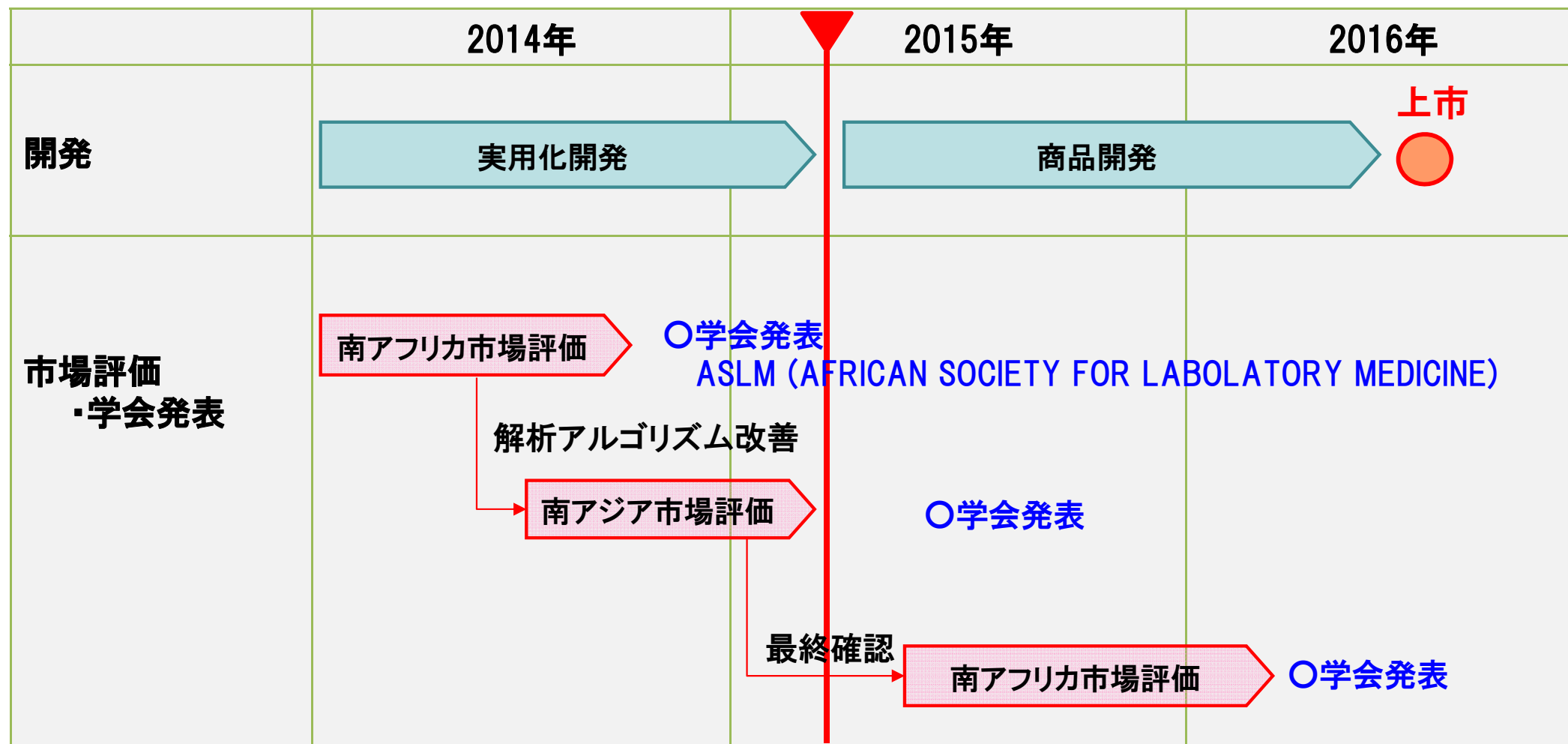
※ 感度 : 陽性と判定されるべきものを正しく陽性と判定する確率

特異度 : 陰性と判定されるべきものを正しく陰性と判定する確率

感度、特異度とも高く、マラリア感染を 精度高く 検出が可能

現在の進捗と今後の予定

現在(2015年3月)



商品開発と並行して、市場評価および学会発表を行って、2016年の上市を目指す

② 子宮頸がん検査システムの進捗

細胞診を支援 LC-1000 のリリース

剥離細胞分析装置 LC-1000

汎用FCM(医療機器クラス1:届出)
として 11月にリリース(日本)



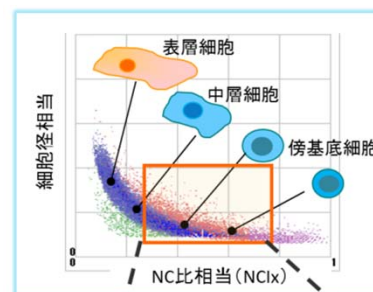
将来的な子宮頸がん検診への活用を目指す

- ・測定時間 約30分
- ・処理能力 20検体/時間
- ・ランニングコスト(目標)
細胞診同等以下、HPVテストの1/3以下

【特長】

- ・細胞診の検体(LBC)を 本システムで測定
- ・“細胞増殖動態を捉えた独自の指標”により、
前がん病変などの異常な細胞の存在を示唆
(客観的なデータを提示)

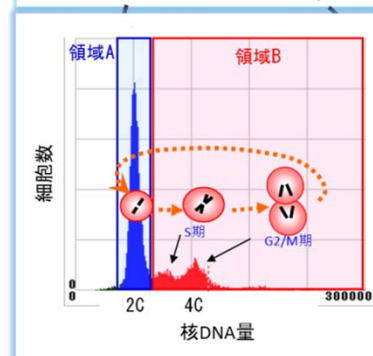
LBC : Liquid Based Cytology (液状化検体細胞診)



① N/C比相当の指標に基づき解析対象細胞群を選択

細胞形態に関連する指標

$$NCI_x = \frac{N \text{ (核径相当)}}{C \text{ (細胞径相当)}}$$



② DNAヒストグラム解析

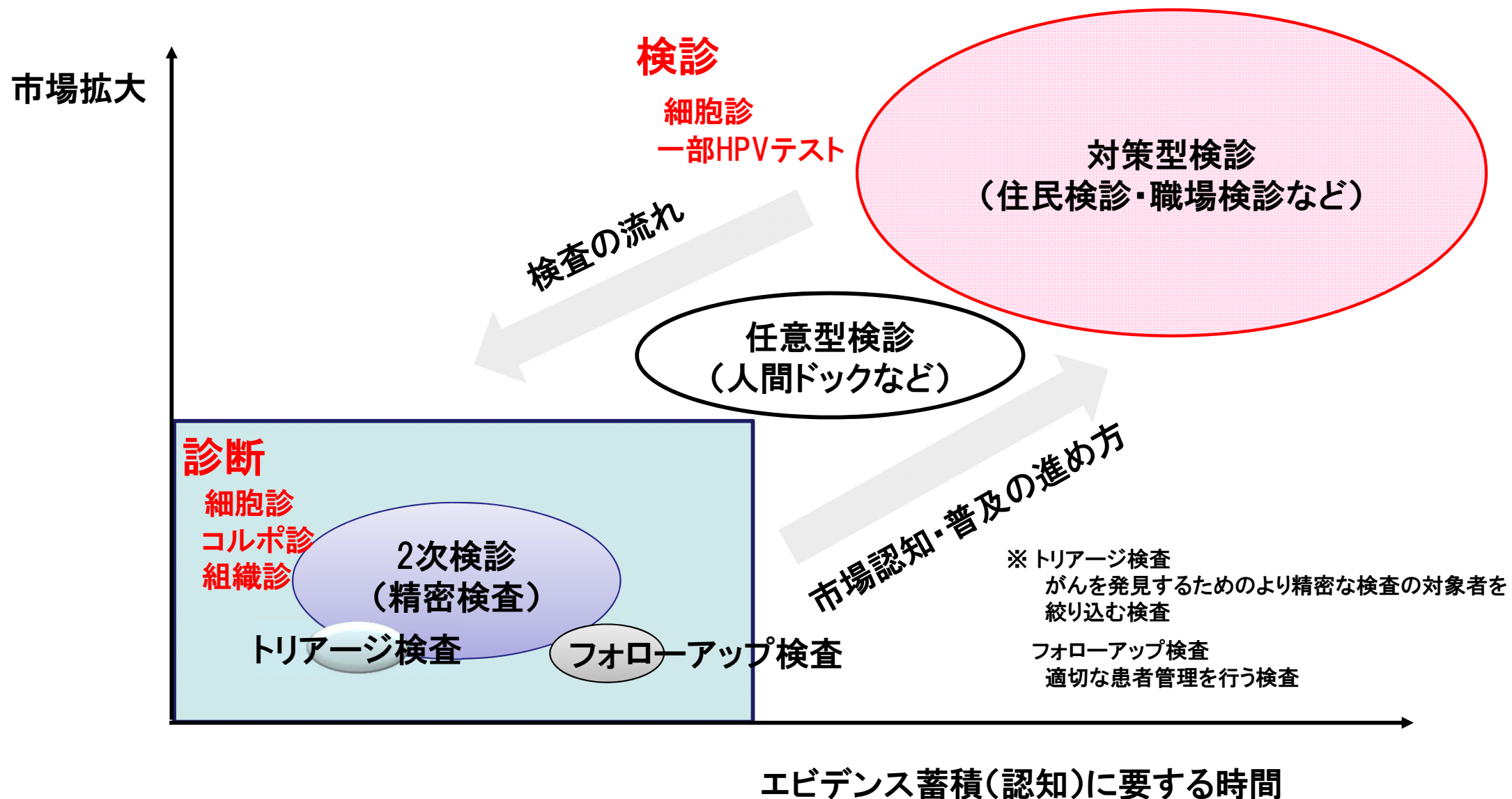
細胞増殖動態に関連する指標

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

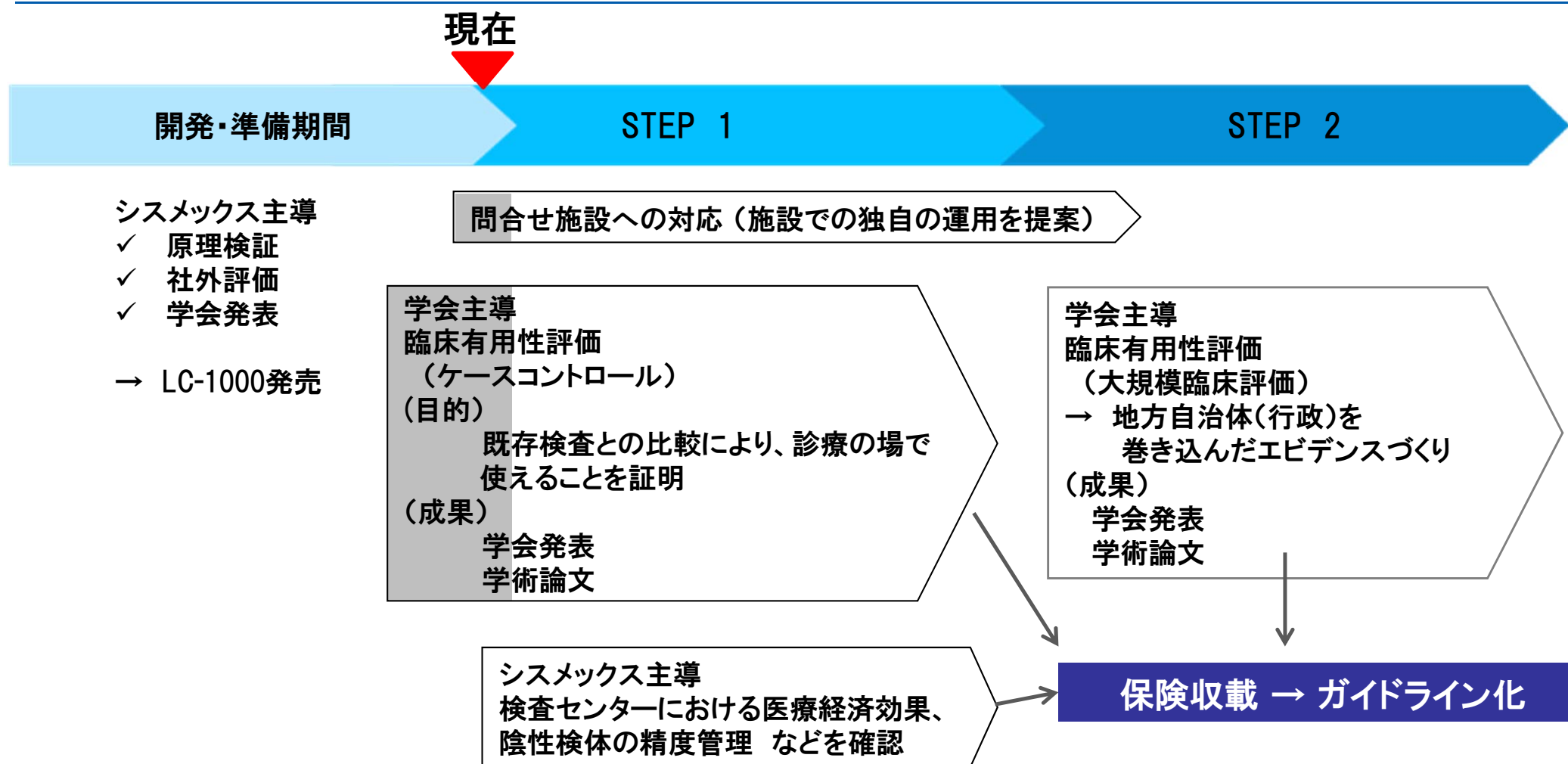
[CPIx : Cell Proliferation Indexからの造語]

細胞診の問題点(感度が低い、判定ばらつき、細胞検査士の不足)を解決する手助け
低コスト・迅速測定で細胞診を支援

子宮頸がん検査 と 市場認知・普及活動の進め方



日本での認知・普及活動



メジャーな学会にLC-1000 を出展、技術・臨床有用性の発表

日本臨床細胞学会

日本婦人科腫瘍学会

日本婦人科がん検診学会

日本サイトメトリー学会

海外での認知・普及活動

現在

開発・準備期間

CFDA申請活動 (STEP1)

保険収載活動 (STEP2)

中国の著名ながん治療専門病院との共同研究

共同研究

論文
投稿準備

海外臨床系論文
Gynecologic Oncology 予定

サポート
エビデンス

CFDA承認に向けた取り組み

新法令の調査
準備期間

実地試験

臨床試験

CFDA申請

保険収載に向けた取り組み

KOLとの
関係構築

各省での保険収載に向けた
データ取得

保険
収載

アジア

欧州

評価施設
の選定

シスメックス主導
臨床有用性・経済性の評価

施設主導
仮運用→実運用



3. 研究開発テーマの進捗報告

(2) ICH ビジネスユニット

執行役員 凝固プロダクトエンジニアリング本部長 神田 博

- ① Hyphen BioMed社の強みである将来的な臨床価値開発とCSシリーズプラットフォームによる実現
 - 血液凝固検査を取り巻く市場環境
 - 血栓症治療薬の最近の進歩
 - シスメックスが有する測定プラットフォーム
 - Hyphen BioMed社とその強み
 - CSシリーズプラットフォームへの適用

血液凝固検査を取り巻く市場環境

□ 日本における人口10万人当りの
死因別統計(平成24年度)

第1位 悪性腫瘍 :286.4人(28.7%)

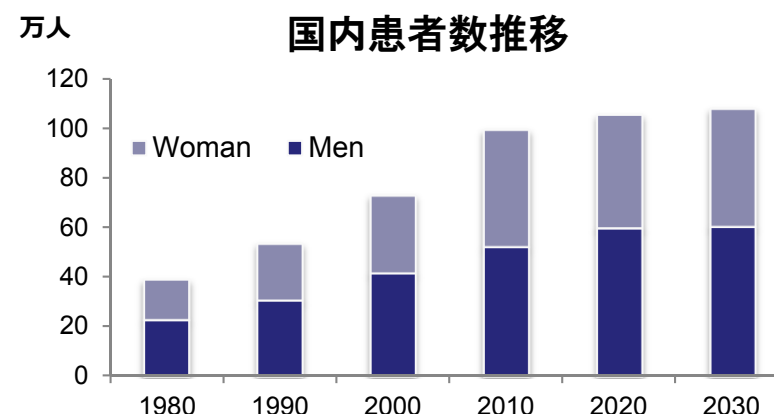
第2位 **心血管障害** :157.7人(15.8%)

第3位 肺炎 :98.3人(9.9%)

第4位 **脳血管障害** :96.5人(9.7%)

*厚生労働省HP 統計調査結果より

□ 非弁膜症性心房細動(NVAF)



冠動脈硬化症、高血圧、心不全などに起因する
非弁膜症性心房細動(NVAF)の患者数は約99万人(2010年)で高齢化に従い増加傾向
NVAFに起因する血栓での脳梗塞による死亡率は約20%に及ぶと言われている

血栓塞栓症は心房細動の最も重篤な合併症

血栓症治療薬の最近の進歩

治療薬(抗凝固薬)の急速な進化

新規経口抗凝固薬(NOACs)

2011	Apixaban
	Xa
2010	Dabigatran, Rivaroxaban
	IIa,Xa
2008	Oral Factor Xa direct inhibitor
	Xa
2004	Oral Thrombin direct inhibitors
	IIa
2002	Factor Xa indirect inhibitor
	ATIII+Xa
1990s	Thrombin Direct inhibitors
	IIa
1980s	Low molecular Weight heparin
	ATIII+Xa+IIa (Xa:IIa)
1940s	Vitamin K antagonists(Warfarin)
	II,VII,IX,X (protein C,S)
1930s	Heparin
	ATIII+Xa+IIa (ratio 1:1)

患者に適した薬剤を選択する時代へ(個別化医療)

ダビガトラン
(商品名:プラザキサ®)
日本ベーリンガーインゲルハイム社

リバーロキサバン
(商品名:イグザレルト®)
バイエル薬品株式会社

アピキサバン
(商品名:エリキュース®)
ブリistol・マイヤー株式会社
ファイザー株式会社

エドキサバン
(商品名:リクシアナ®)
第一三共株式会社

治療薬	ワルファリン	ダビガトラン	リバーロキサバン
発売	1962年	2011年	2012年
治療域	狭い	広い	広い
モニタリング	必要(頻繁な採血)	不要	不要

モニタリングは**不要**と言われていたが重篤な出血性の副作用が報告されており
投与後や手術前のチェック(血中濃度測定)は**必要性が高まっている**

シスメックスが有する測定プラットフォーム

CS-5100 2011年7月発売



測定原理

凝固時間法	光源:ハロゲンランプ 波長:405,660,800nm
合成基質法 免疫比濁法 凝集法	光源:ハロゲンランプ 波長: 340,405,575,800nm

CS-2500 2014年10月発売



CS-1600 2015年1月発売



※CS-1600は凝集法を搭載しておりません

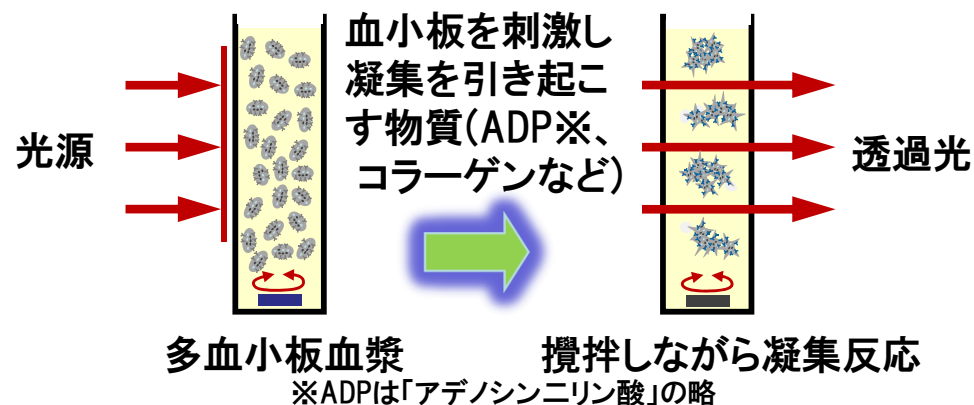
マルチウェーブ検出技術



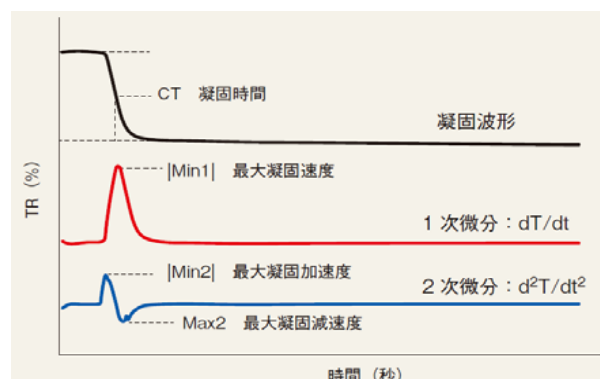
※光学フィルタを毎秒10回転の速度で連続回転させることで測定波長を切り替えながら試料の変化を捉えています

シスメックスが有する測定プラットフォーム

- 凝集法原理を用いた血小板凝集能測定により、
動脈血栓症治療(抗血小板薬効果判定)への応用に期待



- 今後、広く臨床応用が期待される分析方法
＜凝固波形解析(研究用)＞



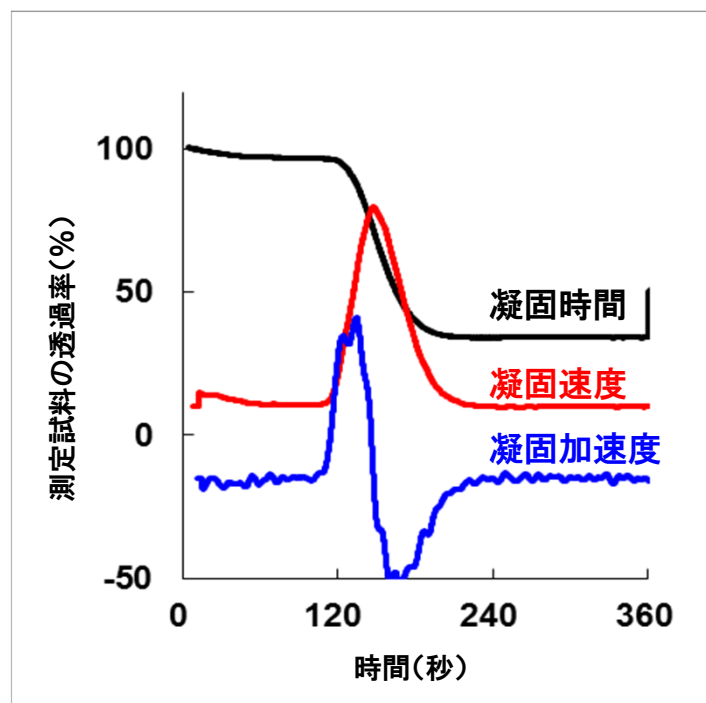
- ＜クロスミキシングテスト＞



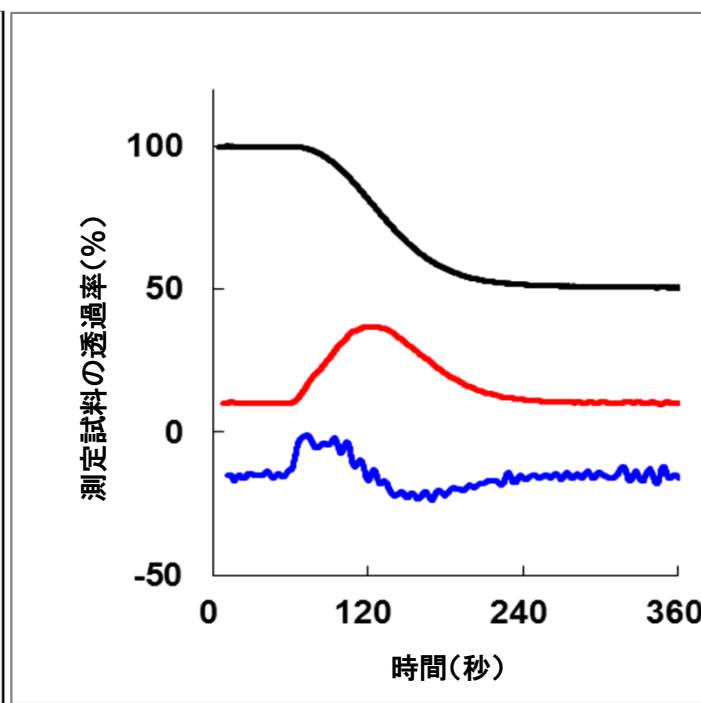
凝固波形解析機能の将来性

例) 血液凝固検査の1つである活性化部分トロンボプラスチン時間測定において
凝固時間の延長度合いが同程度であった3例の凝固波形解析による比較

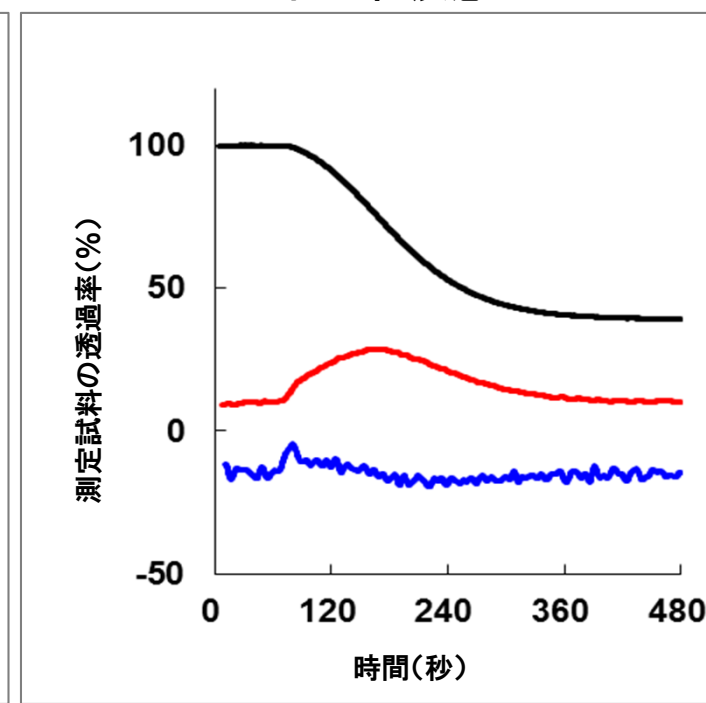
ループスアンチコアグラント
＜血栓性疾患＞



血友病A(インヒビター※なし)
＜出血性疾患＞



血友病A(インヒビター※あり)
＜出血性疾患＞



凝固時間だけでは判断の難しい疾患、病態の切り分け(診断補助)への応用が期待される

※ここで言うインヒビターとは、血友病の原因となる凝固因子たんぱくを攻撃し、その機能を阻害してしまう血液中の抗体のこと

Hyphen BioMed社(HBM社)とその強み

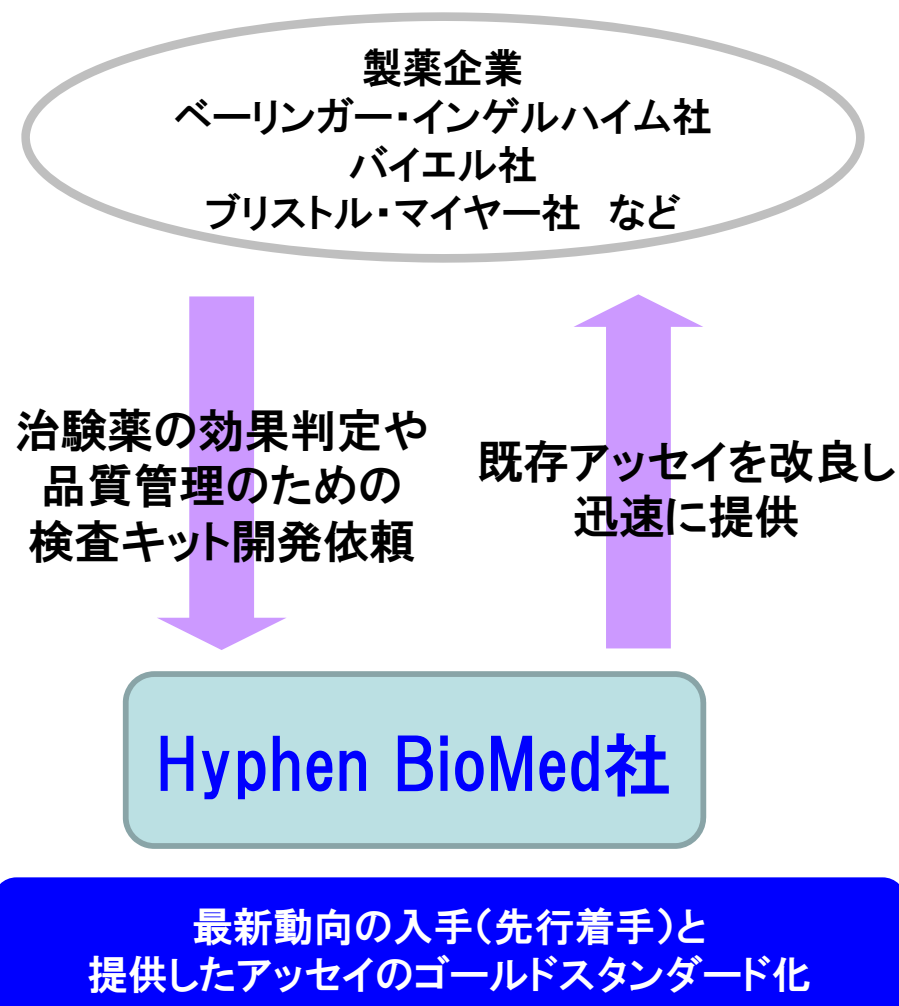
Hyphen BioMed社
(2010年10月よりSysmexグループ)



企業概要

本社	フランス パリ郊外
創業	1999年1月
従業員数	80名 (2014年度)
主なビジネス	血栓・止血、自己免疫疾患用 診断薬の開発、製造、販売
主要顧客	病院、製薬会社、学術・研究機関

HBM社ビジネスモデル



Hyphen BioMed社 NOACs用診断薬製品



血栓症治療薬	診断薬	コントロール キャリブレータ
ダビガトラン	Hemoclot® Thrombin Inhibitor	Dabigatran Calibrator and Controls
リバーロキサバン	Biophen® DiXal Biophen® Heparin LRT	Biophen® Rivaroxaban
アピキサバン	Biophen® DiXal Biophen® Heparin LRT	Biophen® Apixaban

Coagulation tests and their interpretation²

PRADAXA® treatment does not need routine clinical monitoring, neither for short-term nor for long-term treatment. However, in cases of suspected overdose or in patients treated with PRADAXA® presenting in emergency departments, it may be advisable to assess the anticoagulation status of a patient treated with PRADAXA®. There is a close correlation between plasma dabigatran concentration and degree of anticoagulant effect. The following tests may serve to assess the risk of bleeding (see Figure 1):

- Activated partial thromboplastin time (aPTT) test may be useful in determining an excess of anticoagulant activity, despite aPTT being less sensitive to the activity of dabigatran above therapeutic levels.^{1,2} Please note: in the first 2–3 days after surgery, false prolonged measures may be detected.^{2,3}
 - An aPTT >80 seconds at trough (when the next dose is due) is associated with a higher risk of bleeding.^{2,4}
- The actual Thrombin Time (TT) test measure will depend on the coagulometer and of the thrombin lot used for the measurement. It is therefore advisable to use the calibrated Hemoclot® Thrombin Inhibitor assay (a diluted TT assay) with dabigatran standards to calculate the dabigatran concentration rather than to determine TT.²

- The actual Thrombin Time (TT) test measure will depend on the coagulometer and of the thrombin lot used for the measurement. It is therefore advisable to use the calibrated Hemoclot® Thrombin Inhibitor assay (a diluted TT assay) with dabigatran standards to calculate the dabigatran concentration rather than to determine TT.²

赤線部は以下の意味

「Hemoclot Thrombin Inhibitorによって検査を行うことが推奨される」

■ ダビガトラン(商品名:プラザキサ)の

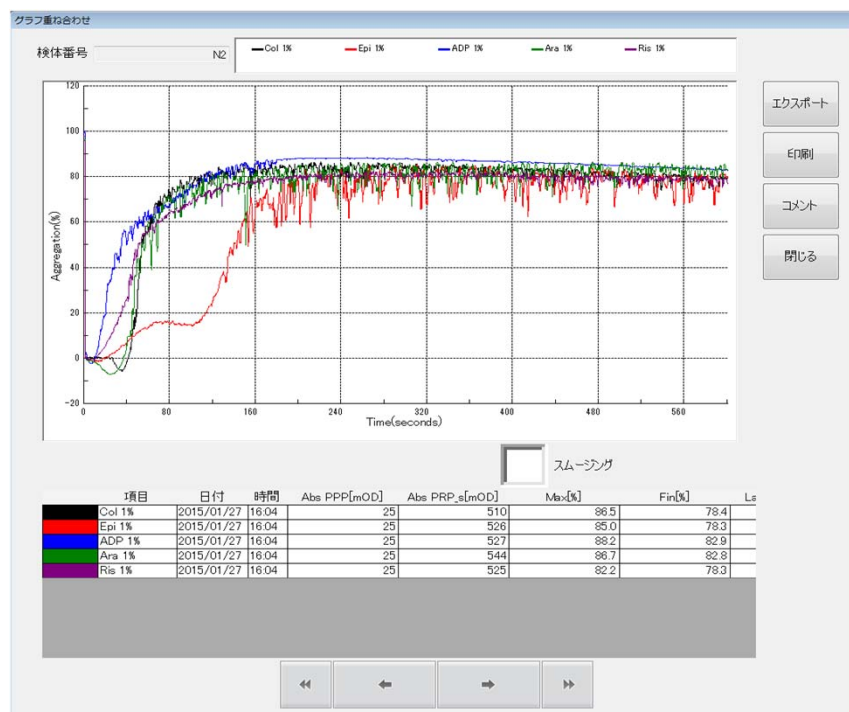
欧州におけるPrescriber Guide(ベーリンガー・インゲルハイム社発行)より引用

Hyphen BioMed社は
新規経口抗凝固薬(NOACs)用
診断薬開発のパイオニア

既に汎用されている欧州において
ダビガトラン用Hyphen BioMed社キットは
推奨法となっている

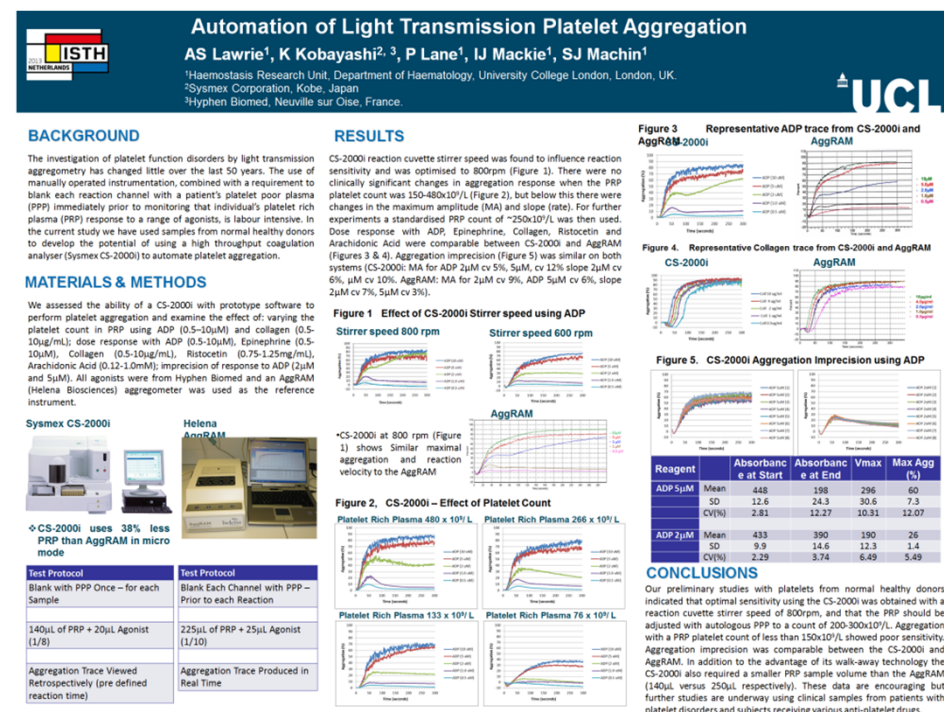
血小板凝集能測定への応用

CSシリーズとHyphen BioMed社の試薬を用いて
血小板凝集能測定を実施した一例
(各種惹起物質による凝集波形の重ね合わせ表示)



■ Hyphen BioMed社試薬との組み合わせにより
専用の血小板凝集計がなくてもCSシリーズで簡単測定
血小板凝集能検査の標準化への貢献に期待

ロンドン大学と共同で
CSシリーズが従来法である血小板凝集計と
同等の測定結果を示すことを明らかにし
結果を第24回国際血栓止血学会
(2013年オランダにて開催)で報告



CSシリーズプラットフォームへの適用



Hyphen BioMed社

新薬に適応した
診断薬の開発

新規経口
抗凝固薬

抗血小板薬

長時間作用
血友病治療薬

様々なアッセイに
適用可能なプラットフォーム開発



CS-5100

凝固波形
解析(CWA)



CS-2400/2500

クロス
ミキシング
テスト



CS-1600

4測定原理
凝固法
合成基質法
免疫比濁法
凝集法

診断薬の性能を最大限発揮する
アプリケーション開発

HBM社の強みである将来的な臨床価値開発とCSシリーズによる実現

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

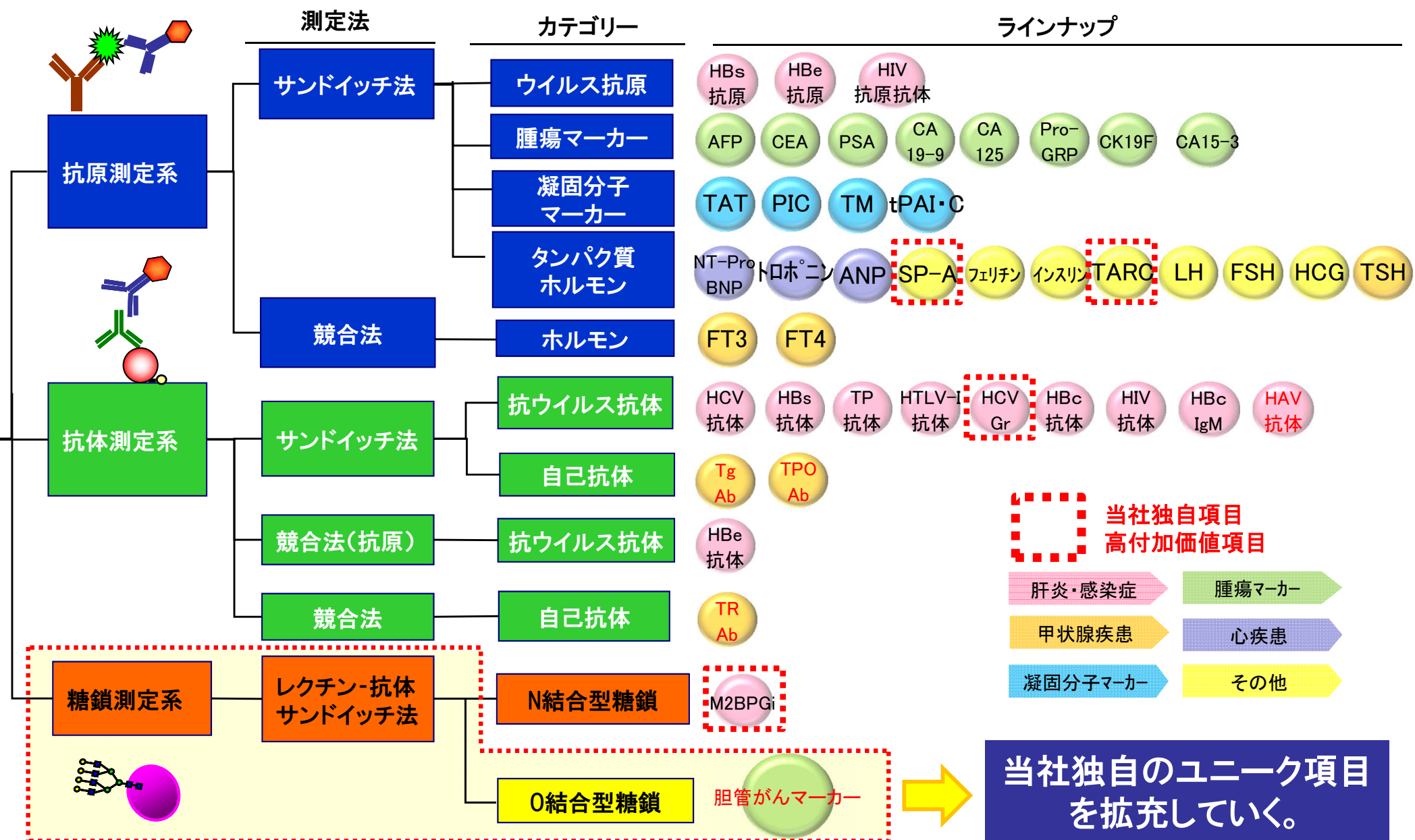
- ② HISCL試薬ポートフォリオと技術の考え方
 - M2BPGi試薬について
 - 新規O結合型糖鎖測定技術について
 - 新規胆管がんマーカーの開発
- ③ HISCL装置の優位性
- ④ 最先端技術を活用した免疫試薬のモノづくり

② HISCL試薬ポートフォリオと技術の考え方

【既存技術】

免疫検査

【新規技術】



M2BPGi試薬について

■ 保険適用日:2015年1月1日

■ 保険適用の内容

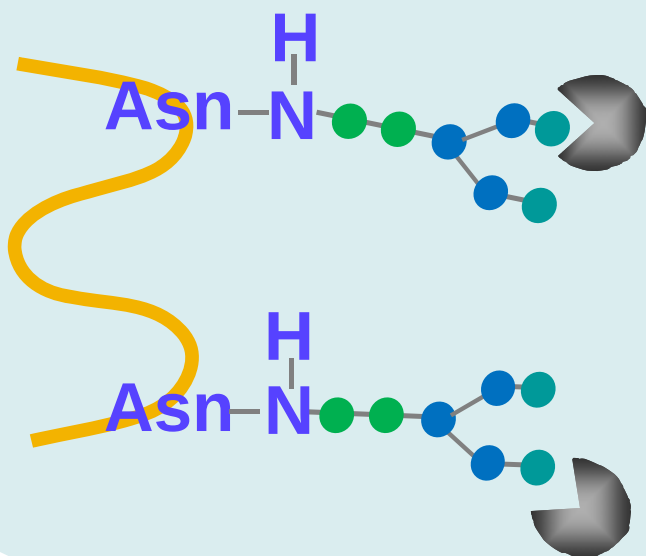
- ・測定項目: Mac-2 結合蛋白 (M2BP)糖鎖修飾異性体
- ・参考点数: D215-2 肝硬度測定 200点
D026-3 生化学的検査(I)判断料 144点

■ Mac-2 結合蛋白 (M2BP)糖鎖修飾異性体の概要

- ・測定方法: 2ステップサンドイッチ法を用いた化学発光酵素免疫測定法
- ・測定内容: 血清中のMac-2 Binding Protein (M2BP)糖鎖修飾異性体の測定
(肝臓の線維化進展の診断の補助)
- ・有用性: 慢性肝炎および肝硬変(疑いを含む)の診断・治療において、
肝臓の線維化ステージの診断を補助し、
治療方針の指標およびモニタリングに用いられる

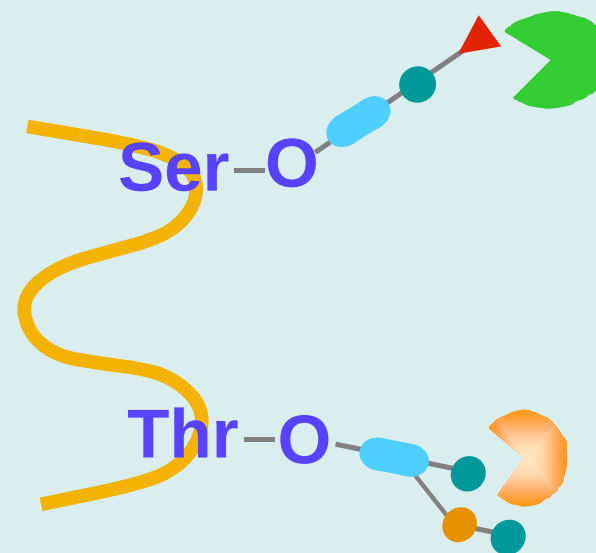
N結合型糖タンパク質

M2BPGi : 肝線維化マーカー



O結合型糖タンパク質

胆管がんマーカーへの適用を検討



新規技術

N結合型糖鎖に続き、O結合型糖鎖構造変化を捉える技術を開発

新規胆管がんマーカーの開発

- 胆管がんは極めて**悪性度が高く予後不良**である。
- 治療法が全く異なる**肝細胞がんとの識別が困難**である。
→ **早期発見**が可能になれば、**治癒が見込める患者の増加**が期待できる

【既存の画像検査の課題】

- 肝臓内に胆管があるため**組織学上の識別**がエコー検査等では困難。
- 初期のがんの見逃し**が。
- スクリーニング検査に適さない**。

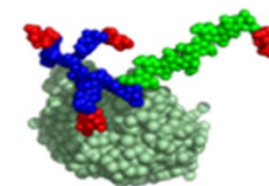


胆管がんと**肝細胞がん**の鑑別診断には
糖鎖マーカー(質的変化の検出)が有効である。

HISCL-5000



糖鎖マーカー

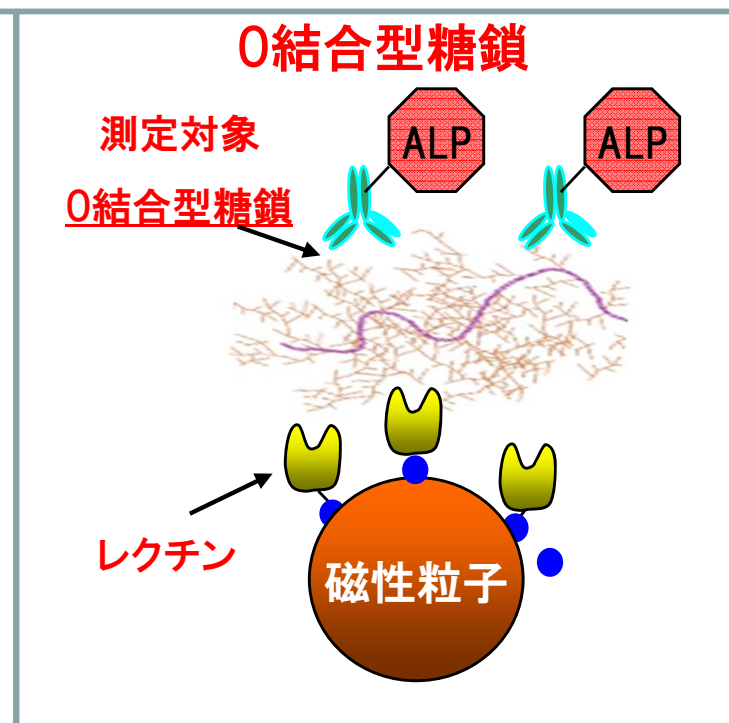
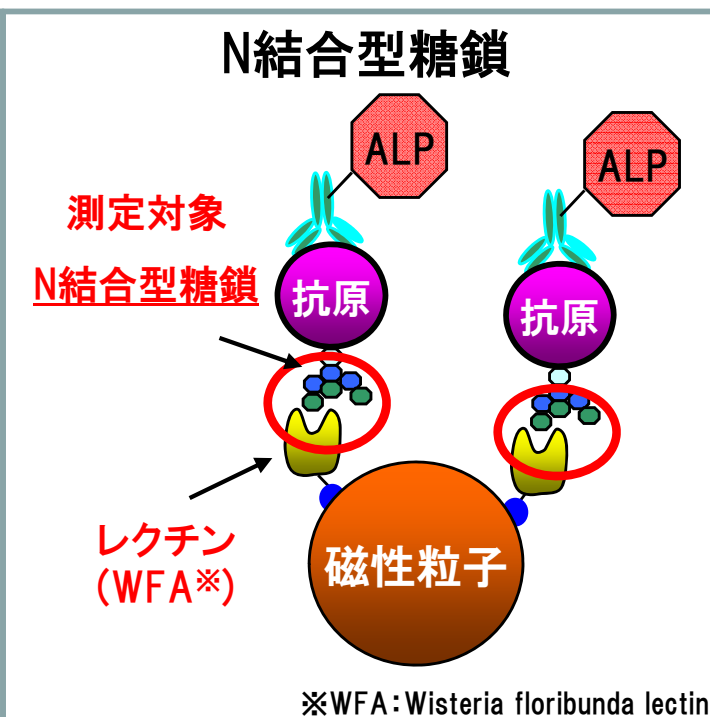
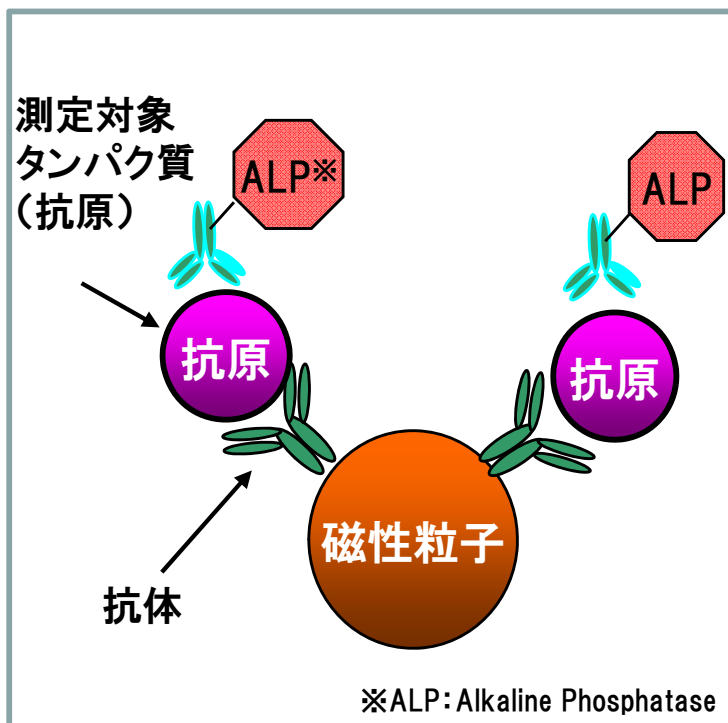


17分で測定可能なアッセイ系の構築

新規胆管がんマーカーの開発

【既存技術】

【新規技術】



- ・感染症、腫瘍マーカー等
- ・M2BPGi(肝線維化マーカー)
- ・胆管がん糖鎖マーカー

M2BPGi試薬開発で培った糖タンパク質検出技術をさらに進化
新たな糖鎖バイオマーカー、Giシリーズの開発へ応用

③ HISCL装置の優位性について

新製品 HISCL-800 開発コンセプト

HISCL-800 開発コンセプト

New

HISCLシリーズ製品コンセプトを継承した、省スペースモデル

高感度

迅速性

微量検体

ユーザビリティ

+

✓ コンパクト
✓ 環境対応
✓ データ互換性

=

HISCL-800



HISCL-800の活用例

メイン装置として

運用ニーズに応じて



ルーチン検査
迅速測定に必要な夜間・緊急検査
特定項目の専用機
バックアップ機
新興国市場への参入 など

運用ニーズに応じた幅広い提案が可能

HISCL[®]-800



1,018mm

AC100V

HISCL-5000に対し、**約60%にサイズダウン**

- ✓ 内部ユニットのレイアウトを工夫
- ✓ 筐体の構造の工夫
- ✓ 接続試薬数削減、小容量化

最大消費電力を**1,200VA以下に低減**

- ✓ 反応槽ヒーター容量低減
- ✓ 装置動作制御の工夫

➡ **AC100V電源**が使用可能

設置面積が小さく、100V電源に対応し、設置しやすい装置

簡単操作、便利機能

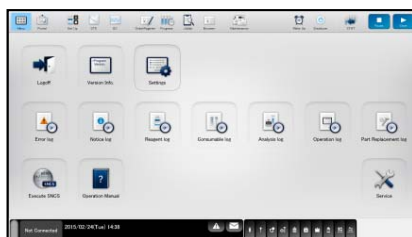
21インチ大型カラータッチパネルディスプレイ (HISCL-5000、800共通)

《3言語対応画面》

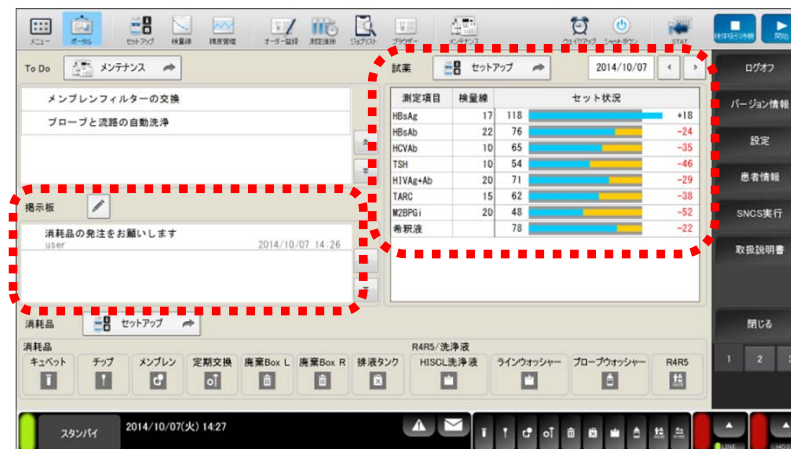
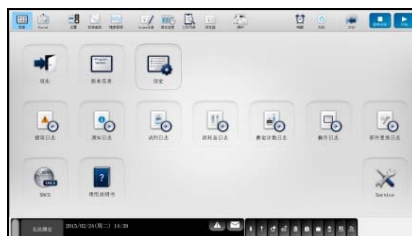
日本語



英語



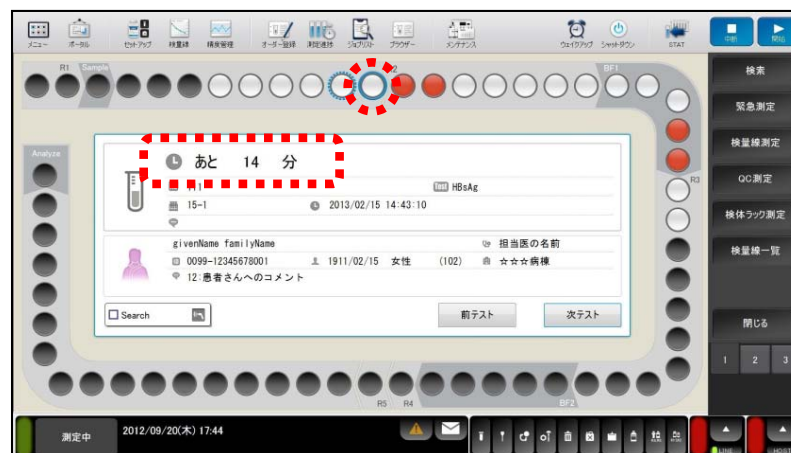
中国語



《ポータル画面》

※過去実績から**予測テスト数**を
シミュレーションし、**過不足を表示**
⇒事前準備による業務効率化

※コメント記入欄
⇒業務引継ぎなどに有用



《測定進捗画面》

※テスト毎に測定完了までの
時間を表示

※患者情報、IDからも検索可
⇒臨床からの問合せに即答可能

日常の検査業務をサポートするユーザーフレンドリーなインターフェース

RFID[※]による試薬管理技術 (HISCL-5000、800共通)

※Radio Frequency IDentifier

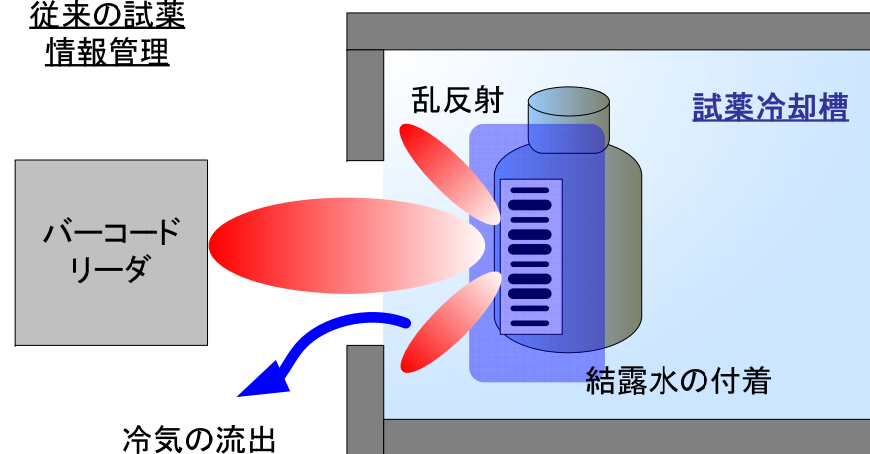
●試薬容器が情報を保持

測定項目、ロット・シリアルNo.
保存期限、開封日、残量などを
容器のIDタグに読み書き

【本技術に関する特許を複数出願】

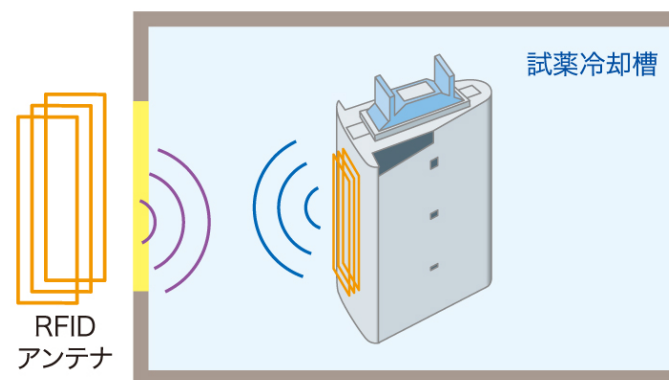
- ・試薬管理に関する技術
- ・RFIDの利用に関する技術 他多数

従来の試薬
情報管理



バーコードに汚れや結露水が付着すると、読み取りできない場合がある

RFID による試薬情報管理



- ・条件を問わず正確に読み取り
- ・HISCL-5000、800で共用可能

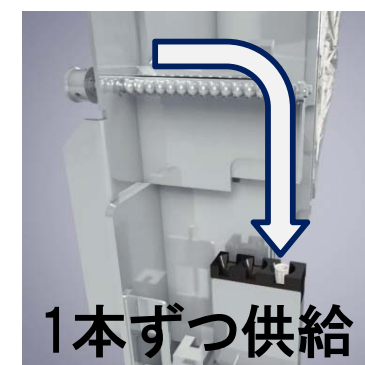
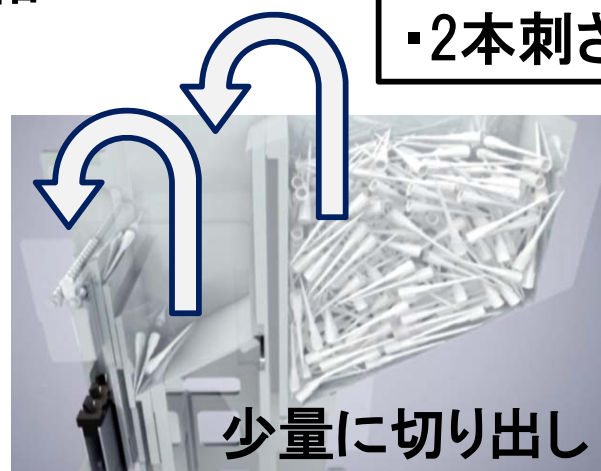
免疫測定装置ではRFIDによる試薬管理は当社のみ

検体分注用ディスポーザブルチップ自動供給技術（HISCL-5000、800共通）

- 袋から直接投入するだけで
装置内で自動整列、自動供給
※反応キュベットも同様

【本技術に関する特許を複数出願】

- ・自動整列に関する技術
- ・2本刺さりしないチップ形状 他多数



※測定中も可能

- HISCLチップ形状
2本刺さりが起こりにくく、外れやすい

通常チップ



深く重なる

隙間なし

HISCLチップ



重なりは浅い

隙間が広い

消耗品自動供給機能は中国など大量検体処理施設では必須技術

検体使用量

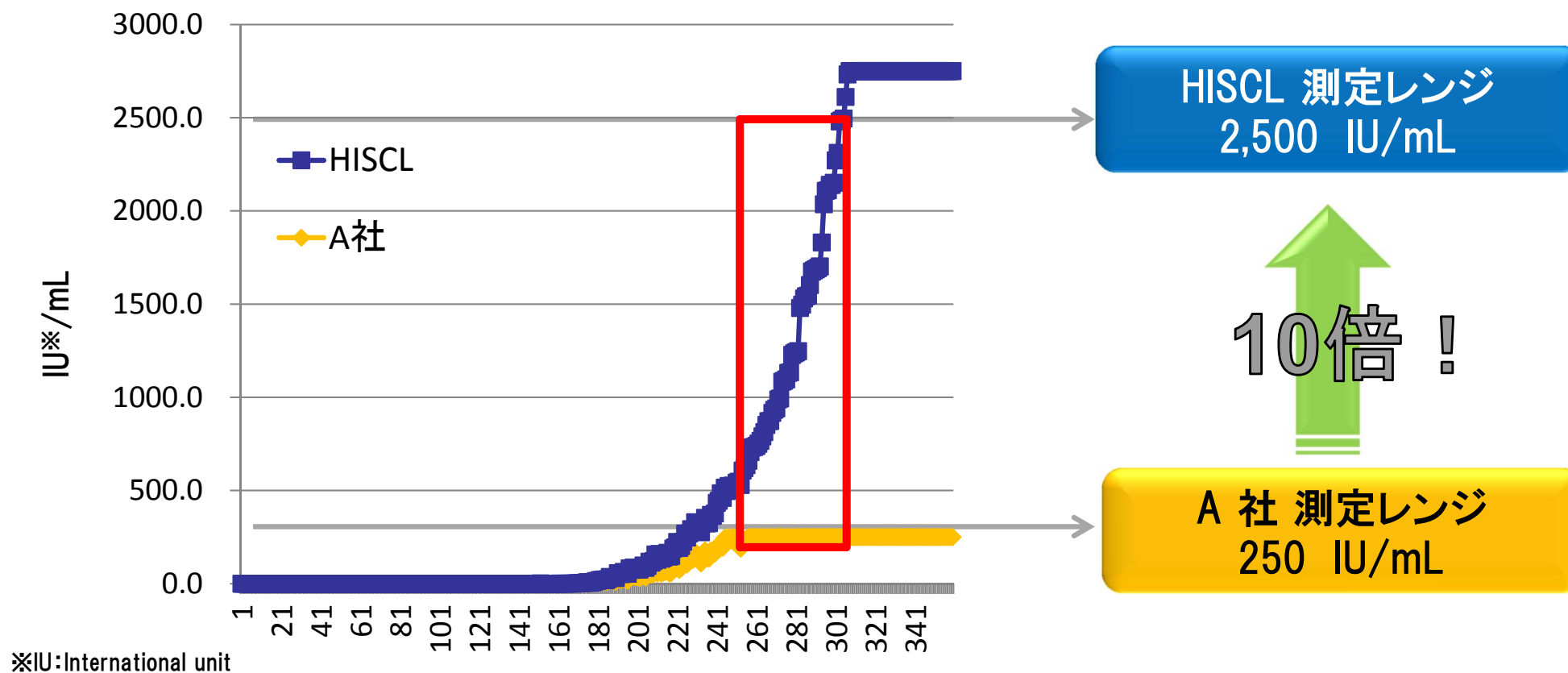
(μ L)

		HISCL CLEIA法	A社 CLIA法	B社 CLEIA法
術前検査 輸血感染症 4項目	HBsAg	20	75	100
	HCV	10	20	10
	HIV	30	100	100
	TP	20	30	20
	計 (対HISCL)	80	225 (2.8倍)	230 (2.9倍)
診療前検査 甲状腺 3項目	FT3	10	25	50
	FT4	10	45	10
	TSH	30	150	50
	計 (対HISCL)	50	220 (4.4倍)	110 (2.2倍)

微量検体への対応、再検用検体の確保が可能

HISCL HBsAgの強み (ワイドレンジ)

■ 中国臨床試験結果によるHBsAg測定分布データ(陽性)



	0.05~250	250~2500	2500以上	合計
HISCL	80	67	53	200
A社	92	108 (55)	-	200

ワイドレンジ測定により再検率の軽減、報告時間の短縮を実現

HISCL装置の優位性

	HISCL CLEIA法	A社 CLIA法	B社 CLEIA法
高感度 (※発光基質)	CDP-Star※を採用	CDP-Starは他社採用の 発光基質より数倍高感度	
反応時間	17分	29分	20分／25分
微量検体 ワイドレンジ	全項目 10～30 μ L	項目によってはHISCLの数倍量検体が必要だが、測定レンジはHISCLより狭い	
ユーザビリティ	多機能 簡単操作	HISCLは試薬の随時追加機能なども搭載 RFIDによる試薬管理は当社のみ	
試薬共通化 (データ互換性)	シリーズ共通	シリーズ共通	シリーズで異なる 試薬

【HISCLシリーズ特許出願数】  約60件  約40件   約80件

HISCLシステムによる今後の免疫事業

新たな価値提供とグローバル展開

オープンイノベーションによるバイオマーカー獲得による価値創出

HISCLシリーズの更なる進化

超高感度システム

共同研究・開発・実用化

産

M2BPGi : 肝線維化進展度合いの新たな診断への貢献

官

TARC : アトピー性皮膚炎の迅速診断

学

HIV Ag+Ab : 人モノクロ抗体による特性の向上

HCV Gr : HCV群別によるC型肝炎インターフェロン療法における効果予測

HBsAg : 迅速、高感度、ワイドレンジ、特性向上によるHBV検査フローの質向上

技術プラットフォーム



HISCLシリーズ

グローバル展開による臨床価値の提供

- 日本を始め、中国、AP等への本格展開
- 高い臨床価値の提供による医療への貢献



④ 最先端技術を活用した免疫試薬のモノづくり

最先端技術を活用した免疫試薬モノづくり

SPring-8 & SACL A

- ・オールジャパンによる国家プロジェクト
- ・兵庫県北西部にある放射光施設

レクチンアレイ

- ・産業技術総合研究所
- ・世界初の糖鎖プロファイリング技術

質量分析計

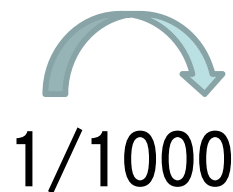
- ・田中耕一先生の開発技術
- ・ノーベル賞受賞技術



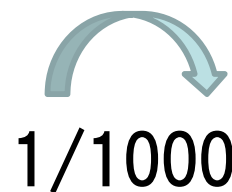
タンパク質・糖鎖分析技術を品質管理に応用
医療イノベーション、モノづくりの「質」を変える

最先端技術を活用した免疫試薬モノづくり

ミリ



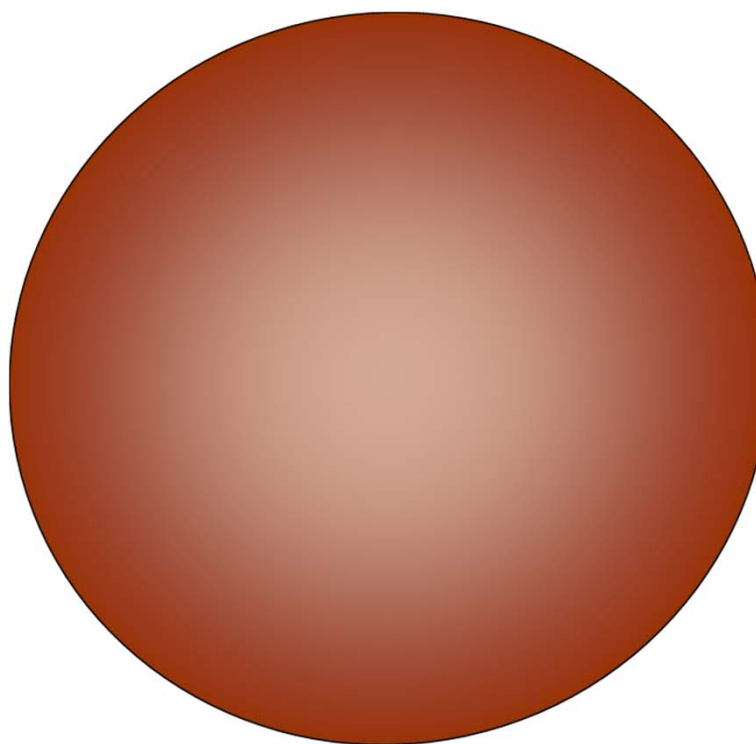
マイクロ



ナノ

磁性粒子

抗体、レクチン



+



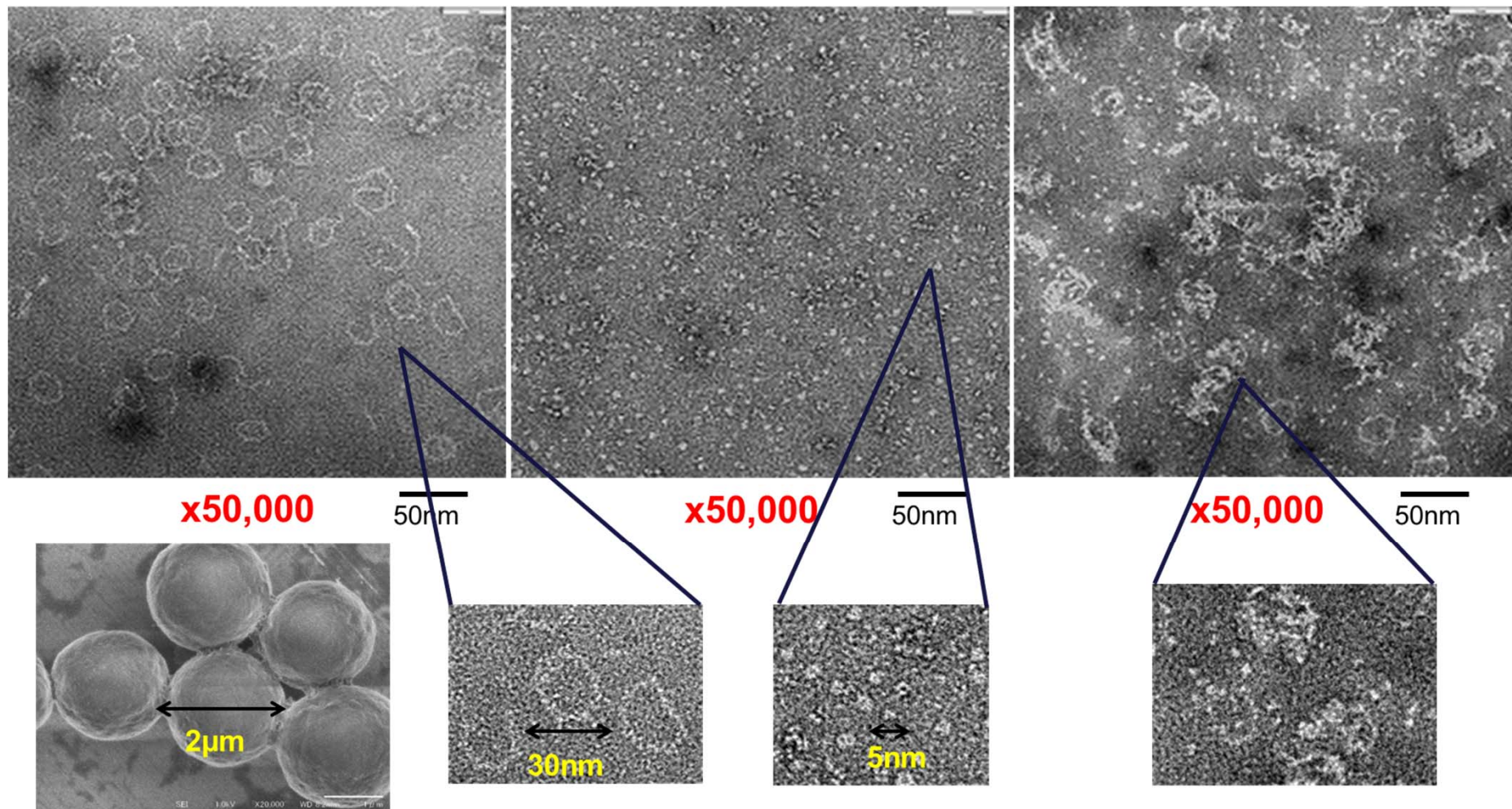
ナノテク(1mの1/10億)の世界での開発

最先端技術を活用した免疫試薬モノづくり

M2BP

WFA

M2BP + WFA



科学的根拠に基づき、品質を管理する

3. 研究開発テーマの進捗報告

(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

「シスメックス アイノスティクス事業の進捗」

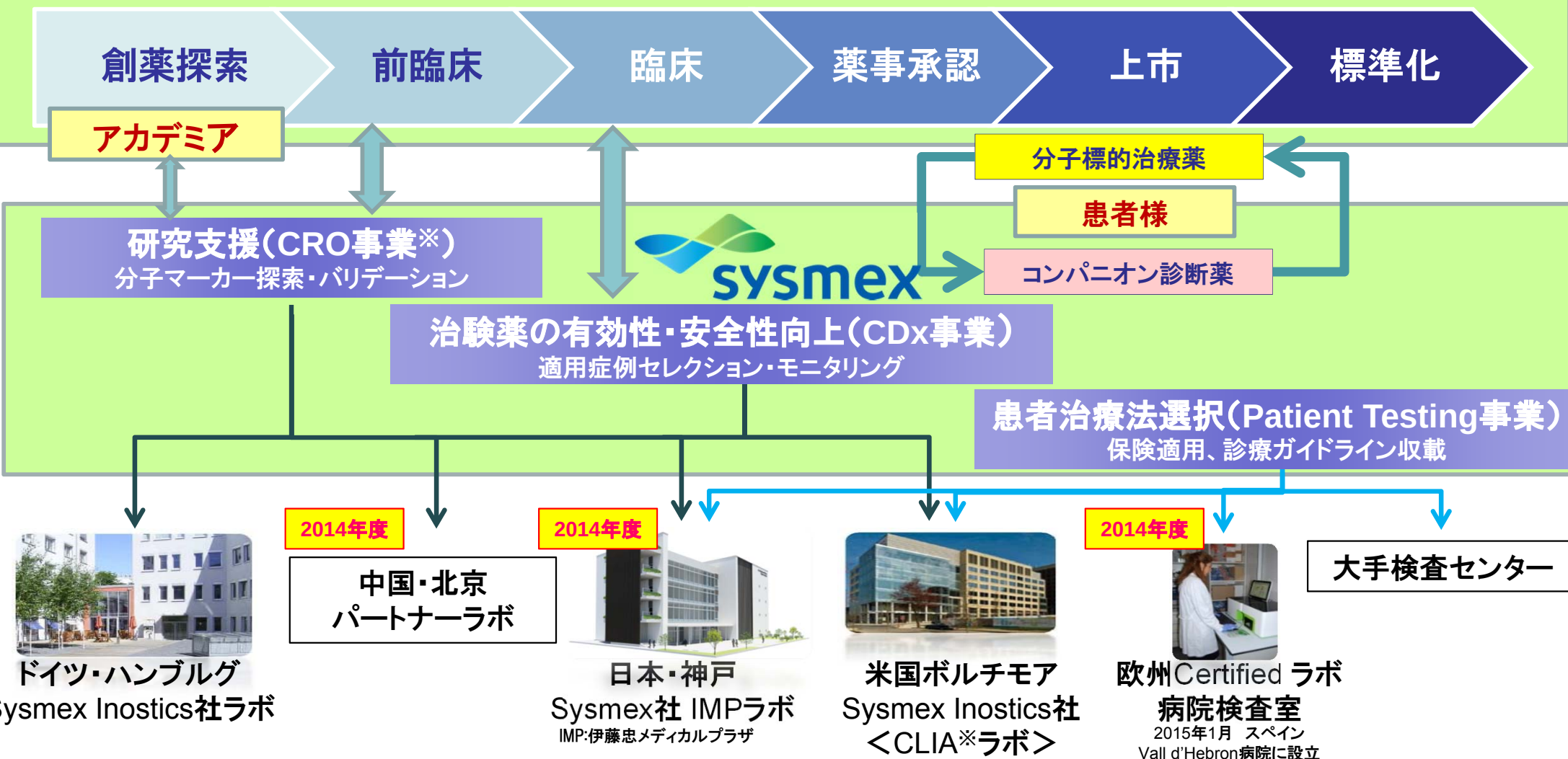
- ① 買収後の事業進捗
- ② OncoBEAMTMアッセイサービス商品
- ③ Plasma-Safe-SeqS(PSS)技術

① 買収後の事業進捗

グローバル事業展開の加速

治療薬の開発

製薬企業



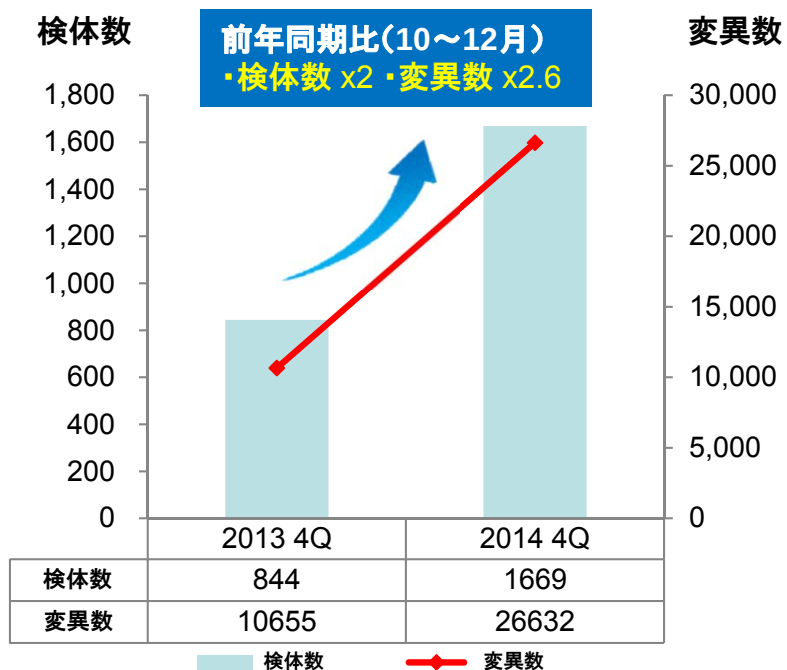
※CRO事業: Clinical Research Organization (臨床研究)受託事業

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

事業進捗トピックス(1)

CRO事業

アッセイキャパシティ増加に伴う事業拡大

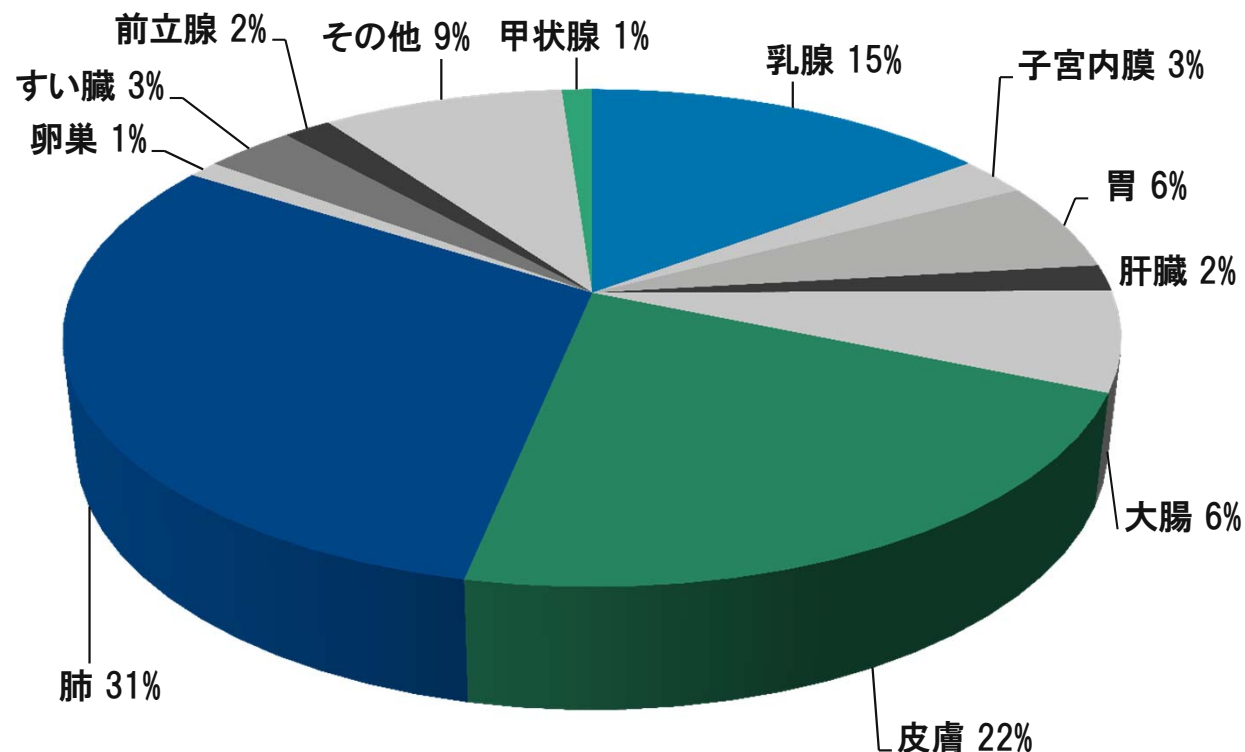


ハンブルクラボ



ボルチモアラボ

- ・大手製薬メーカーの受託(トップ20の70%カバー)
- ・買収後8,000検体以上の測定実績
- ・多くのがん種由来の血液検体をアッセイ



測定がん種比率

事業進捗トピックス(2)

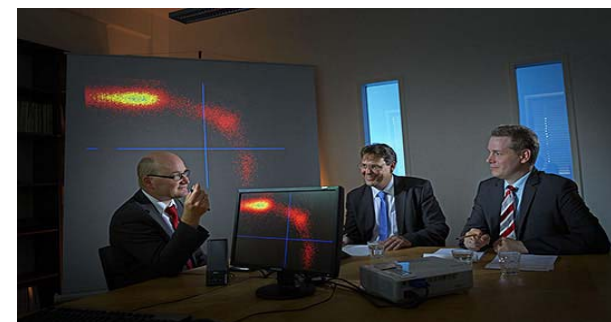
CDx事業

- 中国パートナーラボにおける初期プロジェクト完了



- 顧客から好評価

Bayer Best Partner Award (2014年5月)を受賞



Bayer社Webに掲載

Patient Testing事業

- 2014年6月Merck Seronoと大腸がんにおける
血中RAS遺伝子変異検査薬の共同開発契約を締結

RAS遺伝子:がん細胞の増殖をコントロールする遺伝子

- スペイン バルセロナ vall d'Hebron病院に
Certified Laboratoryを開設

- 今後、他のEU 5(ドイツ、イタリア、イギリス、
フランス)、及びオーストラリアにも設置予定



② OncoBEAM™ アッセイサービス商品

OncoBEAM :

シスメックス アイノスティクス社が開発したデジタルPCR（高感度PCR）技術（BEAMing法）アッセイサービス商品名

BEAMing法の流れ

遺伝子増幅処理

血漿から分離された
標的DNA領域を増幅

DNA抽出

腫瘍DNA
野生型DNA

プライマーコート
磁気ビーズ

増幅DNA

dNTP
(deoxy Nucleotide Tri-Phosphate)
ポリメラーゼ
プライマー

エマルジョンPCR

磁気ビーズとDNA1分子が封入された液滴エマルジョン
の中で標的がん遺伝子をPCR反応にて増幅

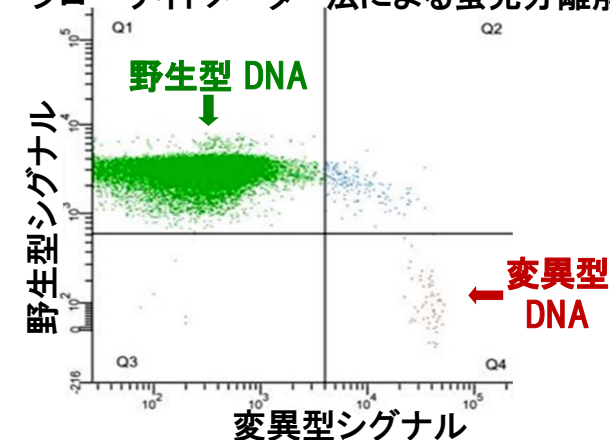
液滴エマルジョン※

ハイブリダイゼーション

磁気ビーズ上のがん遺伝子(変異)
を蛍光プローブと相補的複合体形成

フローサイトメリー分離

フローサイトメーター法による蛍光分離解析



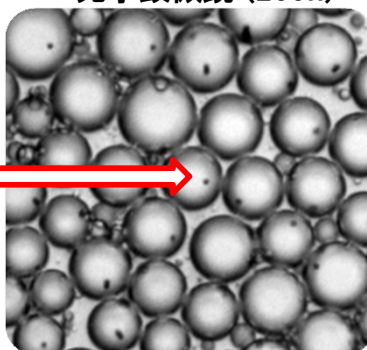
※液滴エマルジョンの特徴

•液滴サイズ:
直径:3-10 μm

•液滴密度:
 $\sim 1.5 \times 10^6$ ビーズ量/ μl

磁気ビーズ
直径1 μm

光学顕微鏡 (200x)



PCR: Polymerase Chain Reaction (ポリメラーゼ連鎖反応)

OncoBEAMアッセイフローの自動化への取り組み

煩雑な工程の一部自動化(リキッドハンドリング装置の導入)

✓省力化 (約80%削減)

✓短期化 (3日から2日に短縮)

①DNA抽出



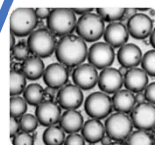
②PCR試薬調製



③PCR



④エマルジョン PCR試薬調製



OncoBEAMリキッドハンドリング装置

⑥エマルジョンPCR



⑦エマルジョン破砕



⑧蛍光プローブハイブリダイゼーション



⑨洗浄



⑩フローサイトメトリー分離解析



BEAMing法によるリキッドバイオプシー解析の臨床意義(1)



◆ 従来の組織検体による遺伝子変異をほぼ同等の性能でリキッドバイオプシー検査が可能

出典	癌種	マーカー	患者数	解析方法		一致率
				組織	血漿	
AACR 2013 バイエル社オーラル発表 (AACR; American Association for Cancer Research)	非小細胞 肺がん	EGFR KRAS	78	PCR法 PCR法	BEAMing法 BEAMing法	99% 92%
ASCO 2014 アストラゼネカ社ポスター発表 (ASCO; American Society for Clinical Oncology)	非小細胞 肺がん	EGFR(L858R) エクソン19欠損	38	PCR法	BEAMing法	93% 93%
CCR 2012 Higgins ら論文発表 (CCR; Clinical Cancer Research)	乳がん	PIK3CA	34	BEAMing法	BEAMing法	100%
JCO 2010 Angenedt ら論文発表 (JCO; Journal of Clinical Oncology)	乳がん	PIK3CA	50	BEAMing法	BEAMing法	100%
Nature Medicine 2013 Vogelstein ら論文発表	大腸がん	KRAS	10	サンガー シーケンス法	BEAMing法	100%
ASCO 2013 GSK社ポスター発表 (ASCO; American Society for Clinical Oncology)	メラノーマ	BRAF (V600E/ V600K)	305	PCR法	BEAMing法	95.7%

腫瘍組織検査が困難ながん種やがん患者に対して低侵襲的かつ簡便なコンパニオン診断薬の開発が可能

BEAMing法によるリキッドバイオプシー解析の臨床意義(2)



獲得耐性に関わる極微量の遺伝子変異対して、既存のPCR法よりも高い感度で検査が可能

- ✓ 非小細胞肺癌患者血漿検体(n=38)において、✓ 非小細胞肺癌患者におけるEGFR遺伝子T790M変異に関して、組織検体にて検出されなかった31例のうち、血漿検体(BEAMing法)では14例(45%)において遺伝子変異を検出

EGFR遺伝子	X社PCR法	BEAMing法
エクソン 19 欠損検査	82%	90%
L858R 変異検査	78%	100%
T790M 変異検査	29%	69%

ASCO 2014 A社ポスター発表(一部改変)
(ASCO; American society for Clinical Oncology)

BEAMing法は治療モニタリングにも有用

ESMO 2014 C社ポスター発表
(ESMO; European Society for Medical Oncology)

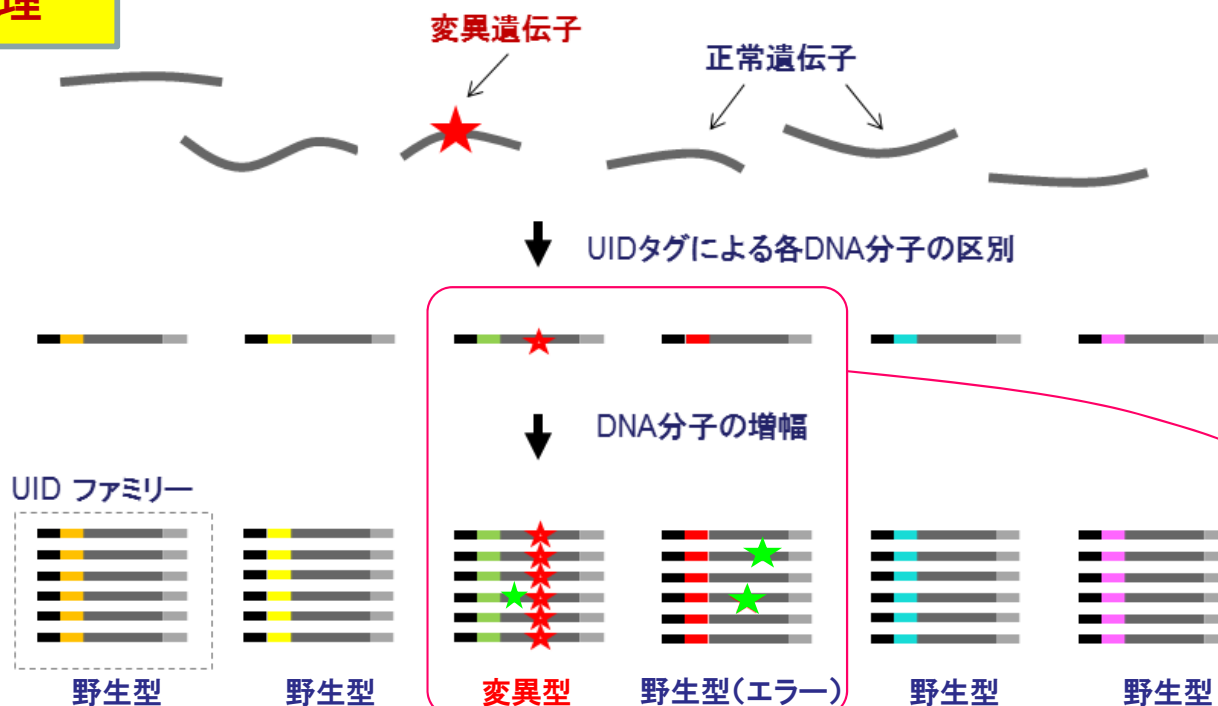
	組織	血漿	
患者	Y社PCR法	BEAMing法	Z社PCR法
1	not detected	mutant (2.243%)	
2	not detected	mutant (2.036%)	mutant
3	not detected	mutant (1.113%)	mutant
4	not detected	mutant (0.491%)	mutant
5	not detected	mutant (0.344%)	
6	not detected	mutant (0.34%)	mutant
7	not detected	mutant (0.124%)	
8	not detected	mutant (0.092%)	
9	not detected	mutant (0.08%)	not detected
10	not detected	mutant (0.059%)	
11	not detected	mutant (0.058%)	
12	not detected	mutant (0.054%)	not detected
13	not detected	mutant (0.026%)	not detected
14	not detected	mutant (0.024%)	

③ Plasma-Safe-SeqS (PSS)技術

Plasma-Safe-SeqS : シスメックス アイノステイクス社が開発した高感度NGS技術
NGS ; Next Generation Sequence (次世代遺伝子配列解析)

Plasma-Safe-SeqS (PSS)技術の原理

原理



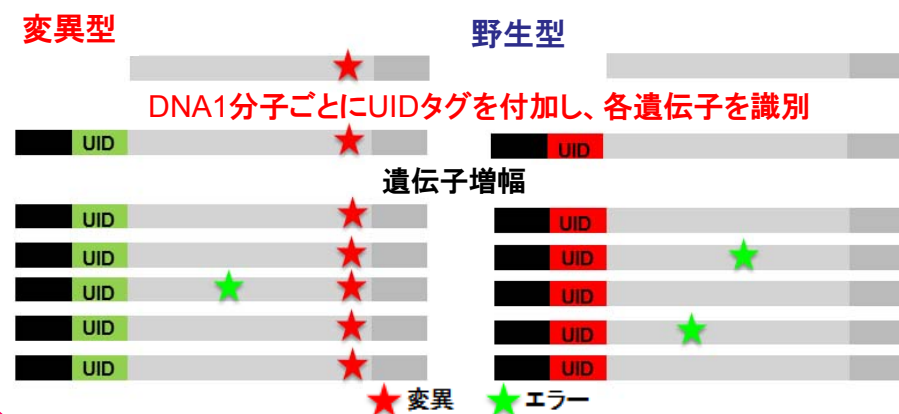
測定の流れ

- ① 血漿の分離及び血中循環DNA単離
- ↓
- ② UIDタグとの反応
- ↓
- ③ DNA分子の増幅反応
- ↓
- ④ 次世代シーケンサーによる標的遺伝子の配列解析

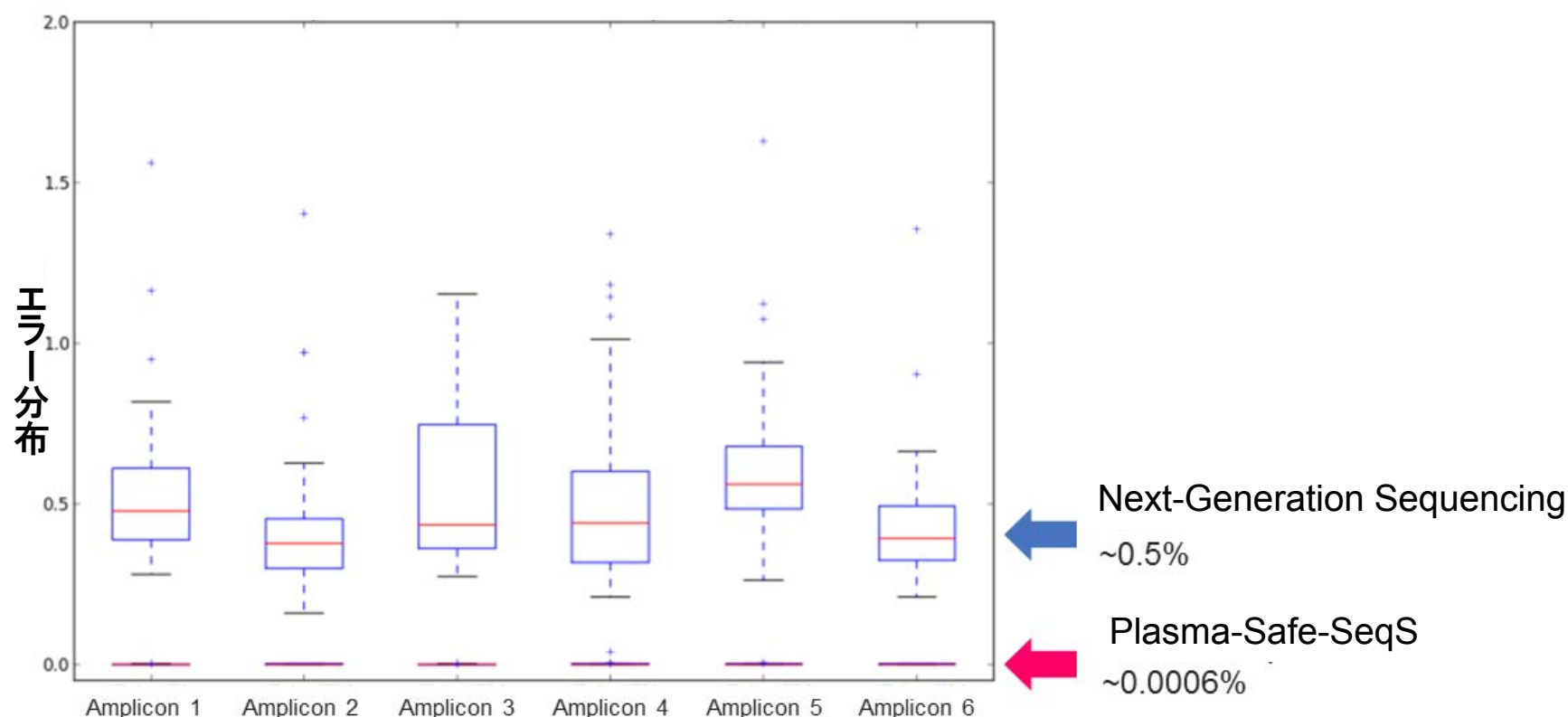
【特長】

- 標的とするDNA分子特異的に遺伝子変異配列を検出することができ、エラー率低減が見込める
 - 超高感度(遺伝子変異の検出限界が一般的なNext-Generation Sequencing(NGS)が1%程度であるのに対し、PSSは0.01%程度)
- リキッドバイオプシー検体の高感度マルチ遺伝子変異検査に有用

UID: unique identifier(固有識別子)



Plasma-Safe-SeqS(PSS)技術の特長



【今後の技術課題】

- ✓客観的かつ効率的な標的遺伝子マーカー選択
- ✓マーカーの有効性、疾患、薬剤等との相関性の検証
- ✓測定プラットフォームの確立

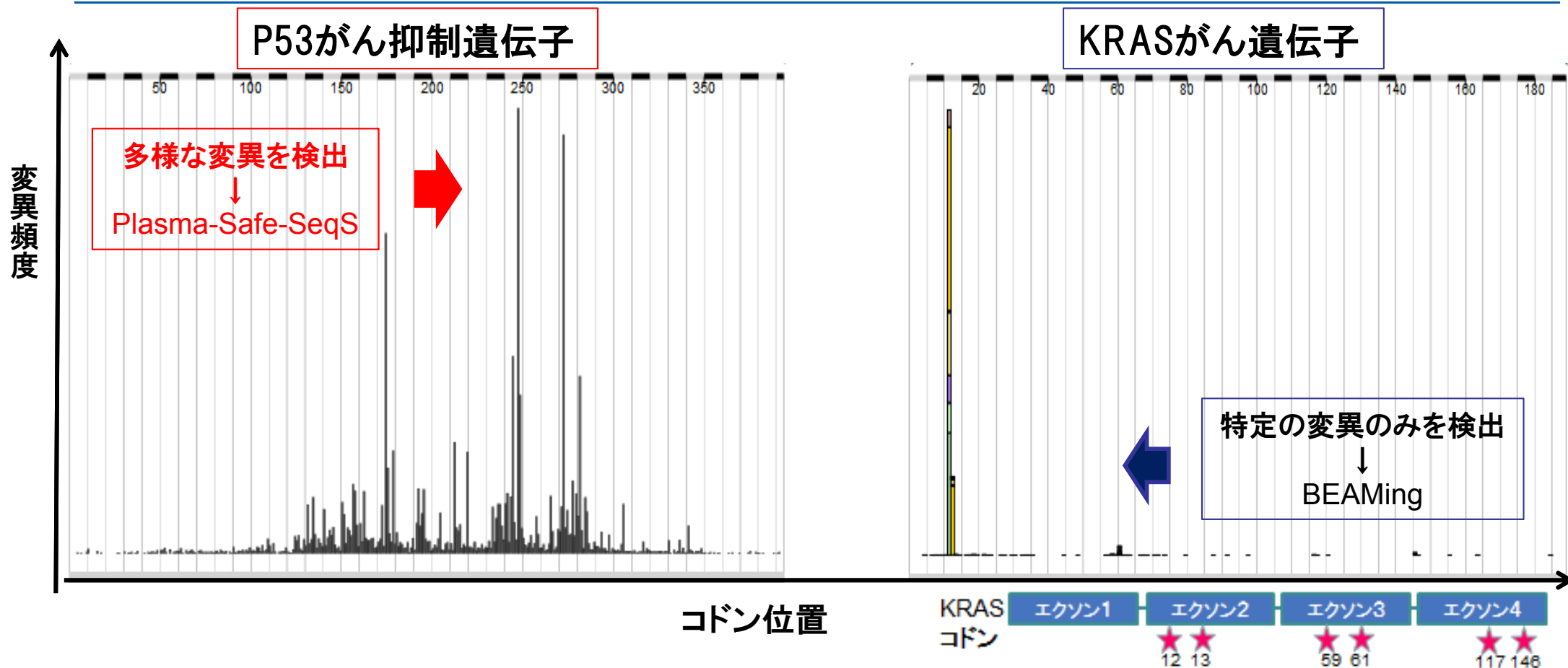
【診断応用への課題】

- ✓サンプルの前処理やデータ解析のワークフローの簡素化、医療従事者らに判り易いデータ表示

Plasma-Safe-SeqS技術関連文献

- Evaluation of DNA from the Papanicolaou test to detect ovarian and endometrial cancers. Kinde I, Bettgowda C, Wang Y, Wu J, Agrawal N, Shih IeM, Kurman R, Dao F, Levine DA, Giuntoli R, Roden R, Eshleman JR, Carvalho JP, Marie SK, Papadopoulos N, Kinzler KW, Vogelstein B, Diaz LA Jr (2013) Sci Transl. Med. 9;5(167):167ra4.
- Detection and quantification of rare mutations with massively parallel sequencing. Kinde I, Wu J, Papadopoulos N, Kinzler KW, Vogelstein B (2011) Proc Natl Acad Sci U S A. 108(23):9530-5.

Plasma-Safe-SeqS(PSS)技術による遺伝子変異検出例

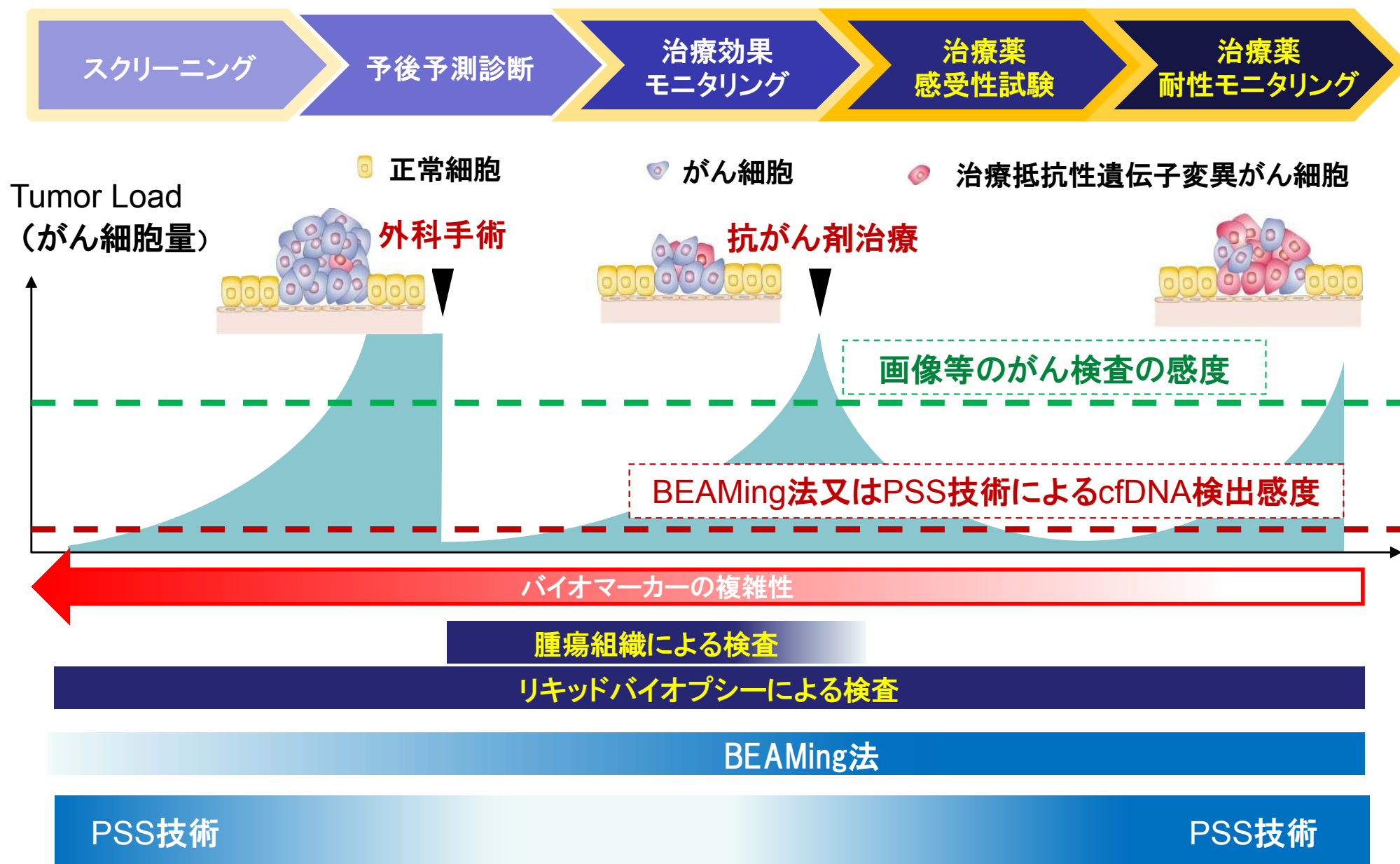


P53遺伝子の様に多数のコドンに変異が発生し、出現パターンが多様である遺伝子変異の特定には網羅的な遺伝子検索が可能なPlasma-Safe-SeqS技術が有用

KRAS遺伝子の様に、出現頻度の高い変異が特定のコードンに限られている場合には、特定の遺伝子変異を高感度に検出可能なBEAMing技術が有用

コドン(codon): タンパク質を構成するアミノ酸配列に翻訳される際の各アミノ酸に対応する3個1組の塩基配列
エクソン(exon): DNA又はRNAの塩基配列中で成熟RNAとして残る部分(残らない部分をイントロンと称す)

BEAMing技術及びPlasma-Safe-SeqS (PSS)技術による がん診断におけるcfDNA(cell free DNA)遺伝子検査の位置づけ



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