

# 第16回技術説明会

2019年3月8日 シスメックス株式会社

# 目次



1. ご挨拶

代表取締役会長兼社長 家次 恒

- 2. 技術戦略の概要とデジタル革命への取り組み
  - (1)技術戦略の概要

取締役 専務執行役員

浅野 薫

- (2) デジタル革命への取り組み
- 3. 技術開発の進捗報告
  - (1) ゲノム医療
  - (2) リキッドバイオプシー
  - (3) 新たな取り組み



# 1. ご挨拶

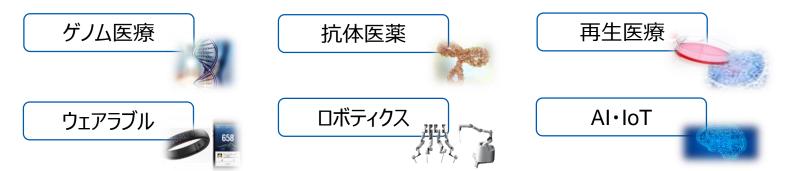
## 代表取締役会長兼社長 家次 恒

Copyright© Sysmex Corporation Sysmex Corporation

# 外部環境の変化



## ■ 技術革新



## ■ 市場環境



# ポートフォリオの拡充・変革





新たな取り組み

AI・IoT、ビッグデータの活用

バイオ診断薬センター稼働

IVD領域での持続的成長に加え、 ポートフォリオ変革により成長スピードを加速

## バイオ診断薬への挑戦



## より価値の高い検査の提供に向けて、診断薬の進化に挑戦する

<バイオ診断薬センター> (2019年4月稼働予定)

バイオ診断薬の原料調達および原料開発、診断薬開発、生産から物流までを一貫 (血液凝固、免疫、ライフサイエンス分野などの事業強化)





バイオ原料の 安定確保

バイオ診断薬の 品質・性能向上

新規項目の 開発加速 生産リードタイムの 短縮

# Al/IoT・ビッグデータ領域での技術開発



## 次世代の医療・診断を支えるITソリューション・プラットフォーム

### 検査機器×Al·loT



検査室のデジタル化サービス活動の効率化Etc.

データを価値ある情報へ変換

## データ解析による付加価値の向上



+





診断精度の向上

ビッグデータのAI解析による 検査の付加価値向上

### 先端医療×Al·loT

- 医療機関の遠隔モニタリング
- 遠隔診療や予防医療を支援するネットワークサービス
- 新たな診断法の開発(疾病予測、画像解析) 等

先端医療分野における 医療ITソリューションの提供

## 本日の発表テーマ





新たな取り組み

AI・IoT、ビッグデータの活用

バイオ診断薬センター稼働

IVD領域での持続的成長に加え、 ポートフォリオ変革により成長スピードを加速



# 2. 技術戦略の概要とデジタル革命への取り組み

取締役 専務執行役員 浅野 薫

- (1) 技術戦略の概要
- (2) デジタル革命への取り組み

Copyright© Sysmex Corporation Sysmex Corporation

# (1) 技術戦略の概要 ヘルスケア市場

の充実

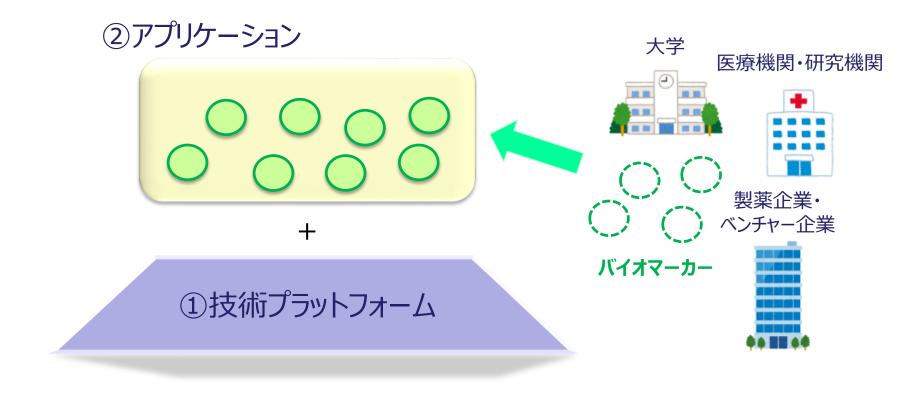


リキッドバイオプシーを 健康管理 中心とした技術プラット フォームの拡充 医療 検査情報の活用 内科的治療 外科的治療 新たな医療技術に (治療薬) (手術) 対する 固別化 技術資産の活用 医療 再生医療 /細胞療法 予防·先 /遺伝子治療 体外診断 (IVD) 新興玉 新興国市場に向けた 製品ポートフォリオ

# 技術プラットフォームの拡充とオープンイノベーション

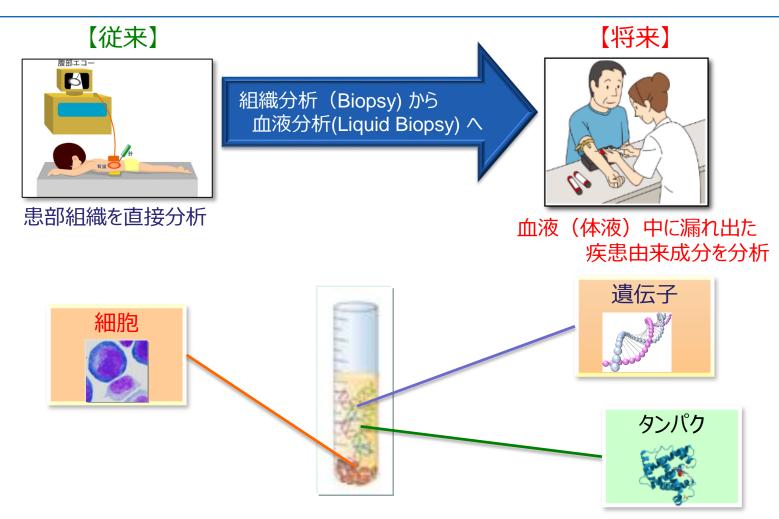


# まず技術プラットフォームを確立し、オープンイノベーションを推進して、 臨床価値の高いアプリケーション開発を行う



# リキッドバイオプシー



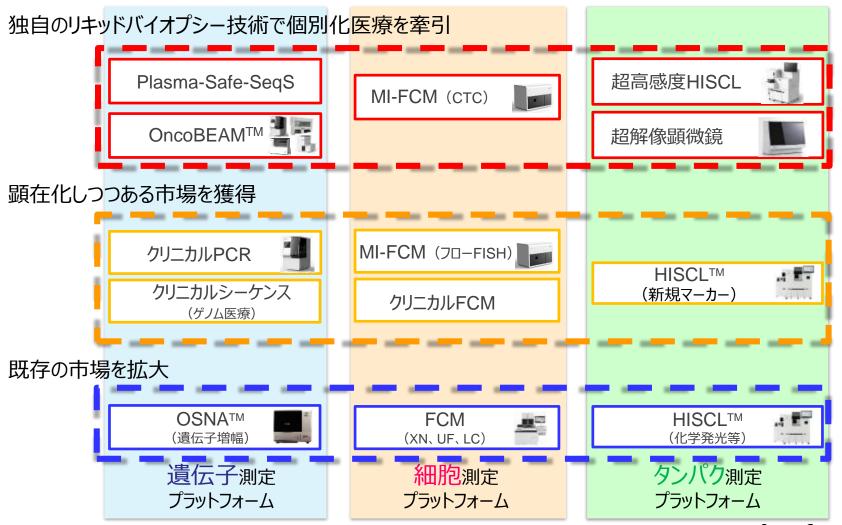


従来よりも、100~1,000倍の高感度検出が必要

# 技術プラットフォームの拡充

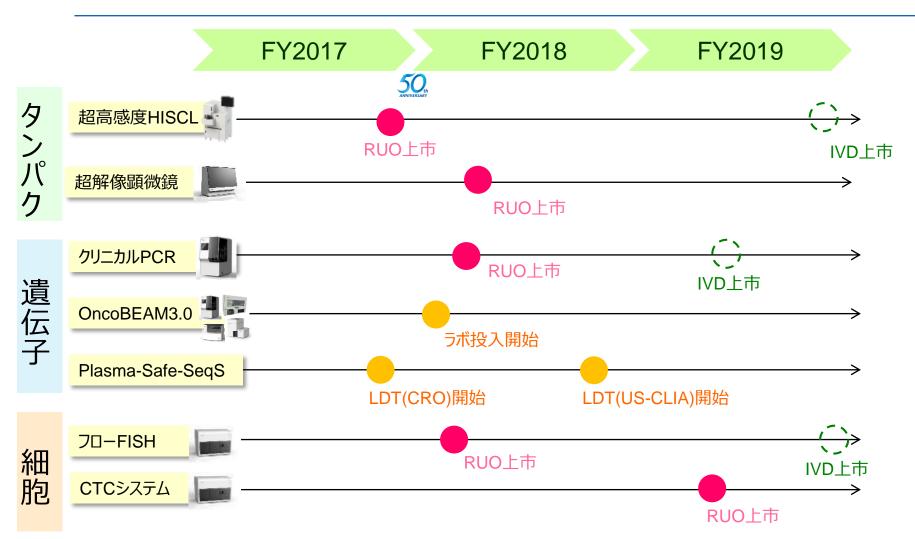


## 技術獲得フェーズを完了し、事業化フェーズへ



# 技術プラットフォームの上市計画

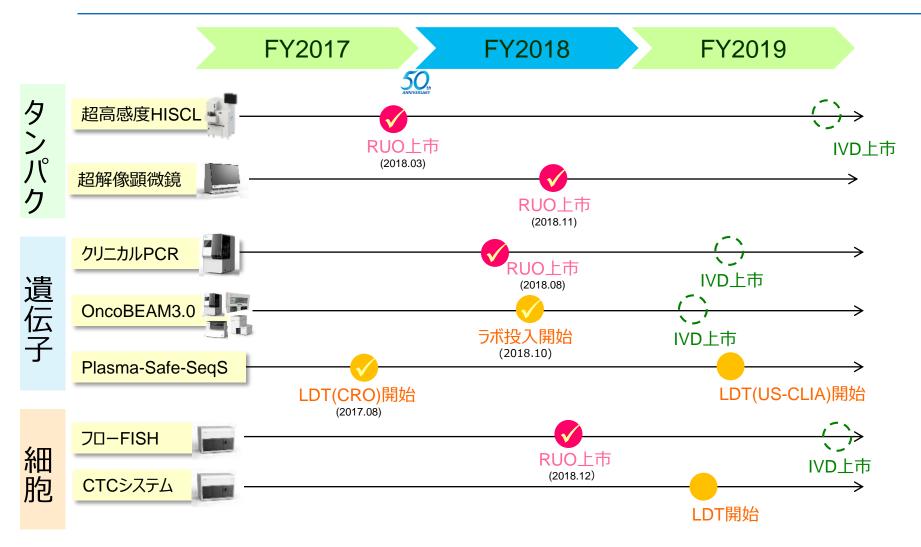




第15回技術説明会(2018.3)掲載分

# 技術プラットフォームの上市計画(アップデート)





第15回技術説明会(2018.3)からのアップデート

# (2) デジタル革命への取り組み



### インプット

データ集計・管理・分析

提供価値

医療情報システム 電子カルテ等

## 検査室

ヘマトロジー (XN New Function等)

血液凝固

その他分野

※ ヘマトロジー以外の機器にも 順次適用拡大

測定結果

精度管理 データ

装置□グ

検査 運用記録

# Caresphere<sup>TM</sup>

データを価値ある情報へ変換 (新たなビジネスモデル)

## アプリケーション

検査室 マネジメント 品質 マネジメント

オペレーションマネジメント

臨床支援

- ※ 順次アプリケーションを追加
- ※ アプリは種類によって有償化 (課金など)



## プラットフォーム

IoTやクラウドを活用したグローバルで 標準化されたプラットフォーム 医療コスト削減 (検査室の生産性向上等)

患者さんの負担軽減 (待5時間短縮等)

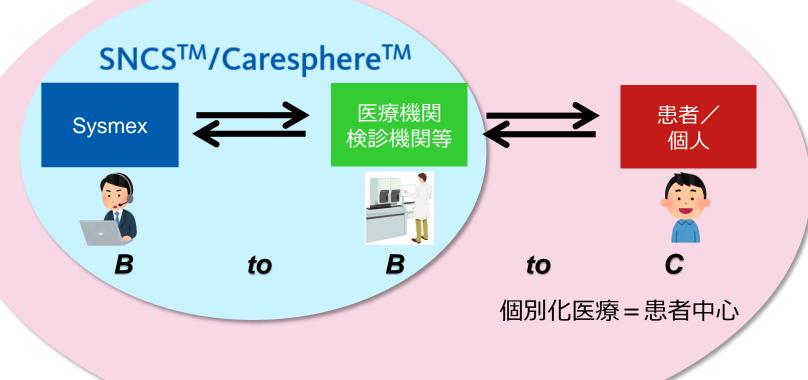
診断精度の向上 (臨床への示唆)

医療連携の実現 (検査データの標準化)

# 個別化医療実現に必要なデジタルプラットフォーム







## 株式会社オプティムとの協業



## 株式会社オプティムとの協業による、AI・IoTを活用した 次世代医療ITソリューションの開発



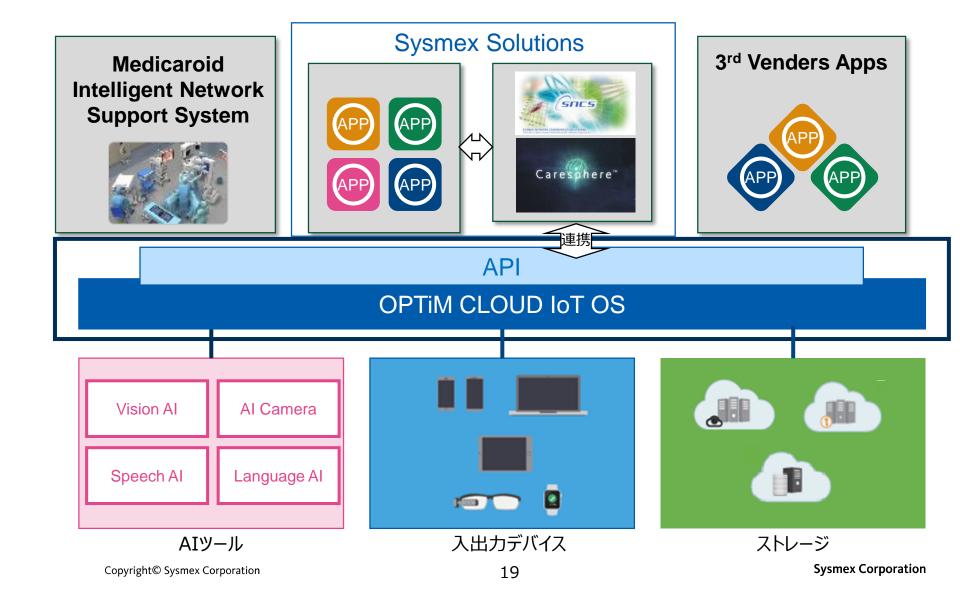




- ✓ 医療機器の遠隔モニタリングや、問い合わせ対応へのAI活用など 医療機関の効率化・品質向上を支援するサービスの開発
- ✓ 検査情報とAI解析を組み合わせた製品・サービスの付加価値向上
- ✓ ゲノム情報や検査情報のAI解析による疾病発症予測
- ✓ 遠隔診療や予防医療を支援するネットワークサービスの開発

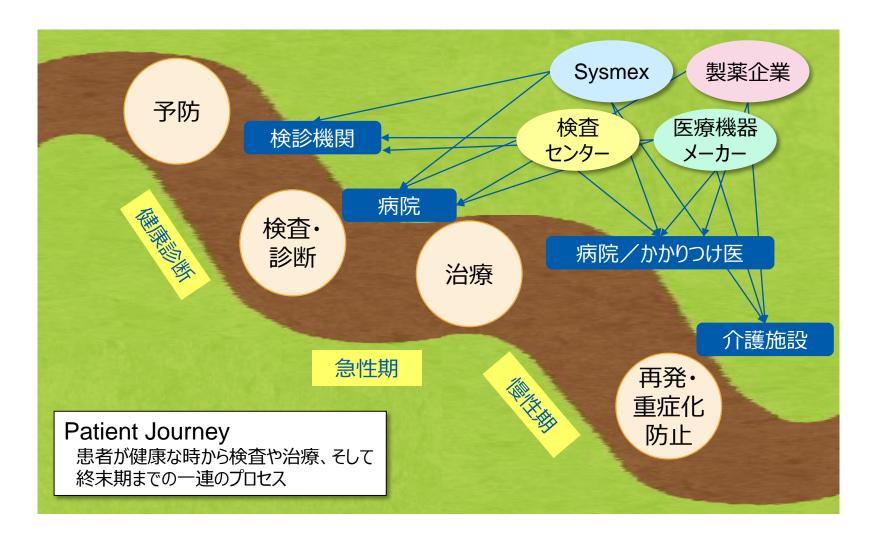
## システム構成





# Patient Journeyを支えるエコシステム







# 3. 技術開発の進捗報告

## 技術戦略本部長 辻本 研二

- (1) ゲノム医療
- (2) リキッドバイオプシー
- (3) 新たな取り組み

Copyright© Sysmex Corporation Sysmex Corporation

# 「OncoGuide™ NCCオンコパネル システム」を用いたがんゲノムプロファイリング検査の全体像

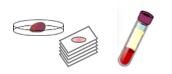


#### 外部認証を受けた臨床検査室

検査説明·同意取得 検体採取

同一固形がん患者の

- ·腫瘍組織 (FFPE)
- ·非腫瘍細胞(全血)





■ 「OncoGuide™ NCCオンコパネル システム」

OncoGuide™ NCCオンコパネル キット





NGS解析用ライブラリーの調製

NextSeq 550Dx システム (イルミナ株式会社)



#### Raw data

AGRAGCACCTGGAGA ACTCATGTGCACACA TTGACTTACCCACTT GCACACATTGACTTA CCCACTTGCACACAT TGACTTA.....

#### 塩基配列を決定

- •腫瘍組織由来ライブラリー
- •非腫瘍細胞由来ライブラリー



#### OncoGuide™ NCCオンコパネル 解析プログラム



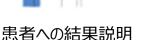
#### Report



- ・塩基配列をデータベースと照合
- •遺伝子異常を検出し、アノテーション 情報を付与

#### 結果説明·治療選択





薬剤選択





専門家(がん専門医・ゲノム研究者・カウンセラーなど)による遺伝子異常の情報に基づく個々の患者に最適な治療方針の選定

(がんゲノム医療中核拠点病院にて 実施)

#### 治療候補の情報



治療薬、臨床試験 の候補

がんゲノム 情報管理センター (C-CAT)

Copyright© Sysmex Corporation 22 Sysmex Corporation

# 「OncoGuide™ NCCオンコパネル システム」の 臨床導入に向けたこれまでの取り組み



2015年10月 がんクリニカルシークエンスの臨床導入に向け

国立がん研究センター中央病院内に国際基準に準拠した検査室

(SCI-Lab: Sysmex Cancer Innovation Laboratory) を開設

2016年5月~2017年5月 国立がん研究センターが主導するTOP-GEARプロジェクト第2期へ参画

SCI-Labにてクリニカルシークエンスを担当

2017年2月 厚生労働省の先駆け審査指定を受ける

2018年4月~2019年3月 国立がん研究センター中央病院による先進医療実施

(2018年12月登録終了) 理研ジェネシスのイノベーションゲノムセンター

(IGC・川崎事業所)にて検査を受託

2018年6月 製造販売承認申請

2018年12月25日 製造販売承認取得

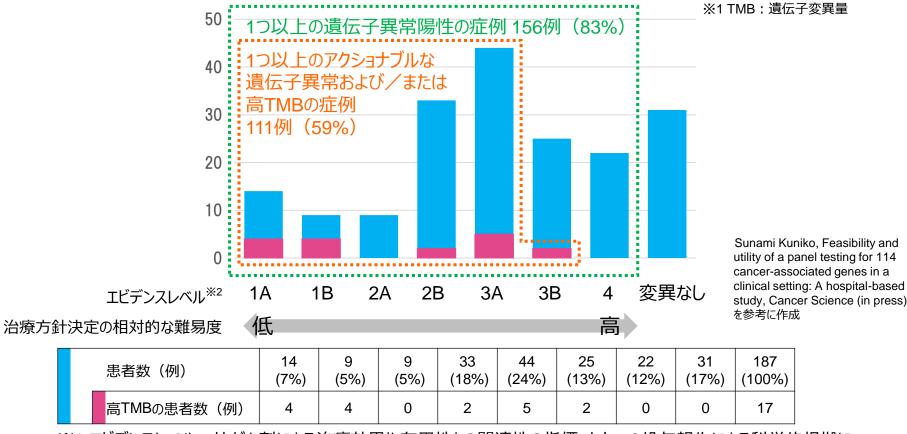
2019年2月 評価療養としてアッセイサービスを開始

2019年~ がんゲノム情報管理センター (C-CAT) との連携推進

# 臨床研究成績 TOP-GEARプロジェクト第2期



- アクショナブル遺伝子異常率 -
  - 遺伝子プロファイル情報が得られた187例のうち、109例(58%)に、ヒトへの投与報告による 科学的根拠が得られている遺伝子異常(アクショナブル異常)を検出
  - 高TMB<sup>※1</sup>(10/Mb以上)の2例を含めると、アクショナブル遺伝子異常を有する症例は111例(59%)



※2 エビデンスレベル: 抗がん剤による治療効果や有用性との関連性の指標。ヒトへの投与報告による科学的根拠に基づき薬事承認が得られている診断薬がある遺伝子異常をレベル1とし、関連性が低くなるに伴いレベルが下がる

# 臨床研究成績 TOP-GEARプロジェクト第2期 - 遺伝子異常に合致した薬剤投与 -



## 本検査で同定されたアクショナブル遺伝子異常に合致した薬剤が25例に投与された

薬剤種別	がん種	遺伝子異常	対応する薬剤
治験薬	卵巣がん	KRAS 遺伝子変異	pan-RAF 阻害剤
治験薬	大腸直腸がん	KRAS 遺伝子変異	pan-RAF 阻害剤
治験薬	大腸直腸がん	BRAF 遺伝子変異	pan-RAF 阻害剤
治験薬	膵がん	KRAS 遺伝子変異	Pan-RAF 阻害剤
治験薬	膵がん	KRAS 遺伝子変異	ERK 阻害剤
治験薬	食道がん	FGFR2 遺伝子増幅	FGFR2 阻害剤
治験薬	血管肉腫	MDM2 遺伝子増幅	HDM2 阻害剤
治験薬	脂肪肉腫	MDM2 遺伝子増幅	HDM2 阻害剤
治験薬	非小細胞肺がん	高TMB	免疫チェックポイント 阻害剤
治験薬	非小細胞肺がん	高TMB	免疫チェックポイント 阻害剤
治験薬	非小細胞肺がん	RET 遺伝子融合	Alectinib
治験薬	乳がん	HER2 遺伝子増幅	HER2 ADC
治験薬	肝外胆管がん	HER2 遺伝子増幅	HER2 ADC
治験薬	原発不明がん※1	PIK3CA 遺伝子変異	TORC1/2 阻害剤
治験薬	アポクリン腺がん	FGFR2 遺伝子融合	FGFR 阻害剤
適応外使用	炎症性偽腫瘍	ALK 遺伝子融合	Alectinib
適応外使用	肥満細胞腫	KIT 遺伝子変異	lmatinib
適応外使用	非小細胞肺がん	RET 遺伝子融合	Lenvatinib
適応外使用	組織球肉腫	MAP2K1 遺伝子変異	Trametinib
承認薬	原発不明がん	ALK 遺伝子融合	Alectinib
承認薬	非小細胞肺がん	EGFR 遺伝子変異 (exon 20 挿入変異)	Afatinib
承認薬	非小細胞肺がん	EGFR 遺伝子変異 (rare variant)	Afatinib
承認薬	非小細胞肺がん	EGFR 遺伝子変異 (rare variant)	Gefitinib
承認薬	非小細胞肺がん	ROS1 遺伝子融合	Crizotinib
承認薬※2	悪性黒色腫	高TMB	Nivolumab

<sup>※1</sup> 原発巣は肺と診断

<sup>※2</sup> 本来、遺伝子異常の確認を必要としない承認薬であるが、治療効果が見込まれることから、当薬剤の投与が選択された

## 理研ジェネシスにおける先進医療の受託解析









試薬、プログラム



### 理研ジェネシス イノベーションゲノムセンター がんゲノムプロファイリング検査の受託が可能な外部認証を受けた臨床検査室

- ▶ 国立がん研究センター中央病院が実施する先進医療において、理研ジェネシスにて受託解析を実施(2018年4月~2019年3月)
- がんゲノム医療中核拠点病院・連携病院49施設、317症例(2019年1月31日時点)の解析を完了 (2018年12月 343症例で登録終了)
- 保険診療下での受託検査に向けた実施体制を強化

## 「OncoGuide<sup>TM</sup> NCCオンコパネル システム」の特長



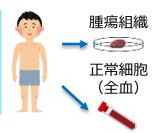
## ① 国内完結型

- •日本語のレポート、専用窓口での問合せ対応
- ・患者様、臨床医、病理部門、検査部門に対し、シスメックスが培ってきたきめ細やかなサービスサポートを提供
  - 例)検体の品質不良の場合でも検体の再提出を受付(1回)。DNA量不足の場合でも参考値として返却

### ② マッチドペア解析による信頼性の高い体細胞遺伝子異常の検出

•精度のよい合計変異出現率(TMB)の算出、体細胞遺伝子変異と生殖細胞系列遺伝子変異の区別が可能

同一患者の 正常細胞の配列を 参照する解析 (マッチドペア解析)





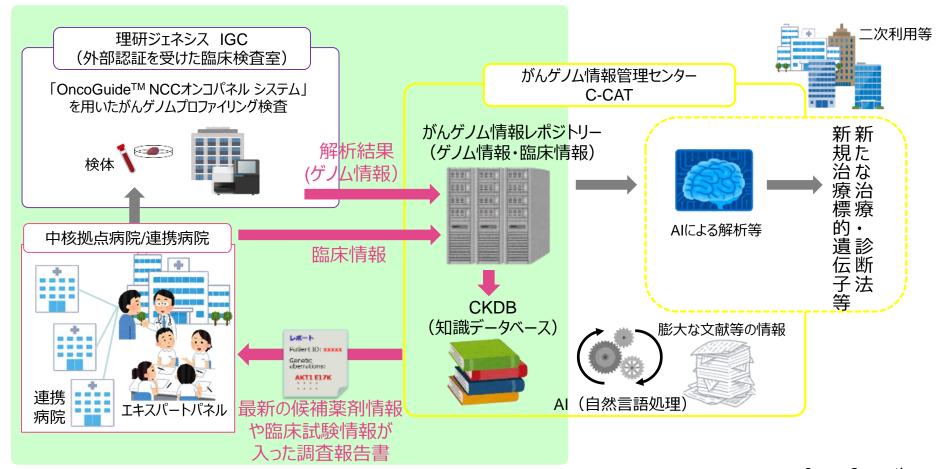


## 「OncoGuide<sup>TM</sup> NCCオンコパネル システム」の特長



## ③ がんゲノム情報管理センター(C-CAT)との連携により、最新の知見に基づく治療機会を提供

がんゲノム情報管理センター(C-CAT):知識データベース(CKDB)による最新の候補薬剤情報や 臨床試験情報の提供





# 3. 技術開発の進捗報告

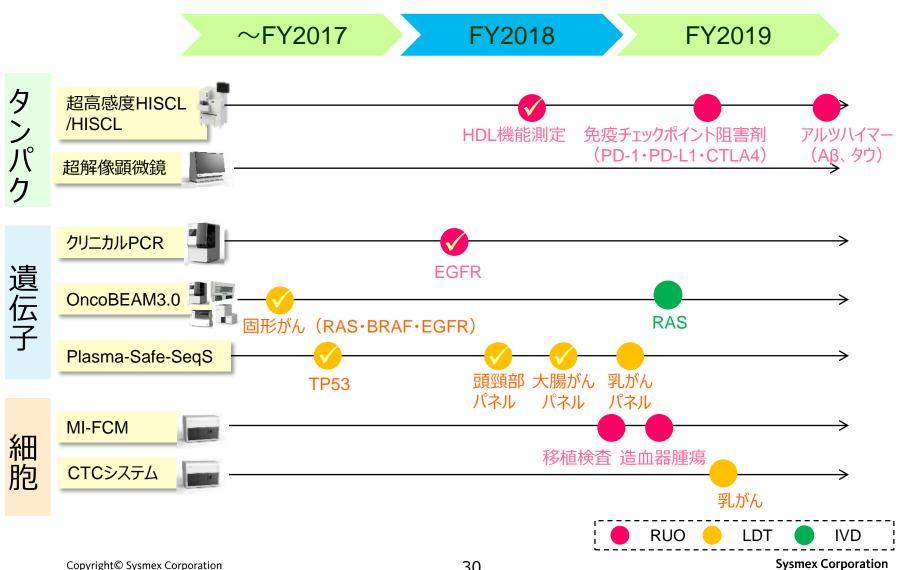
## 執行役員 中央研究所長 吉田 智一

- (1) ゲノム医療
- (2) リキッドバイオプシー
- (3) 新たな取り組み

Copyright© Sysmex Corporation Sysmex Corporation

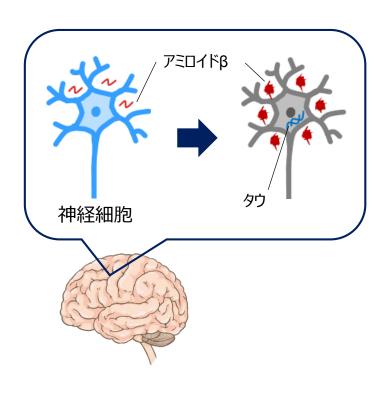
# アプリケーションの拡充



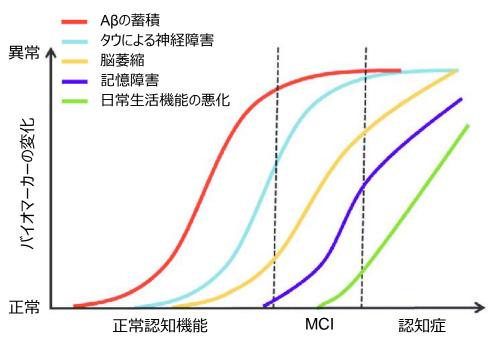




## アミロイドβ (Aβ) やタウの脳内蓄積を如何に早期に検出するかが重要



## アルツハイマー病の進行イメージ





#### 死後脳:確定診断 → イメージング/脳脊髄液 → 脳脊髄液/血液 → 血液

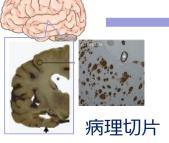
- イメージングと 脳脊髄液BM (Aβ, タウなど) による診断の可能性
- BM (Aβ, タウ, ニューロフィラメント) プ ロファイルによる認知症診断の可能性

2000 2010 2018

> 画像検査 MRI/f MRI

脳脊髄液 たんぱく質測定 血液

たんぱく質測定



出展: Disease Models & Mechanism (2018) 11

脳脊髄液





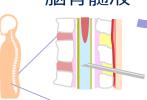
出展: Disease Models & Mechanism (2018) 11



HISCL/超高感度HISCL (Aβ, タウ)

を確認



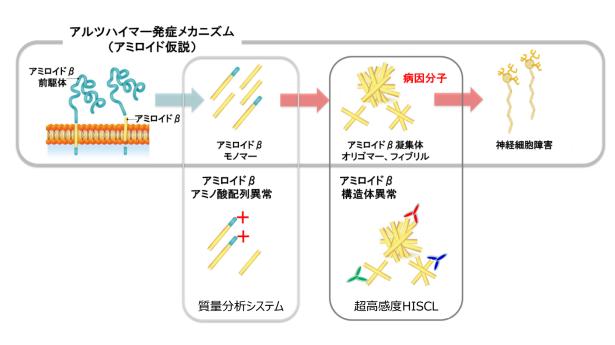


**Sysmex Corporation** Copyright© Sysmex Corporation 32

血液



## 関連バイオマーカー測定に幅広く対応するHISCL/超高感度HISCL多項目化を推進



### HISCL/超高感度HISCL

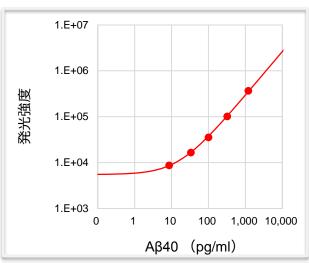


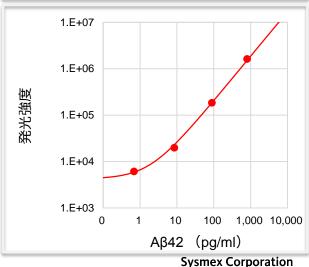
## 【開発完了】

- Aβ40
- Aβ42
- タウ

### 【開発中】

- リン酸化Tau
- ニューロフィラメント軽鎖
- タウ重合体

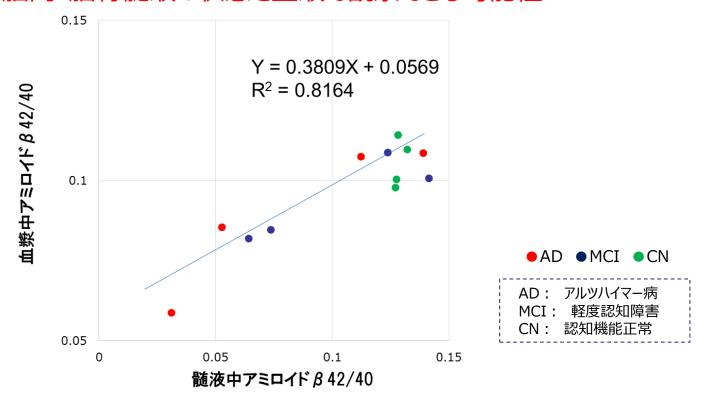






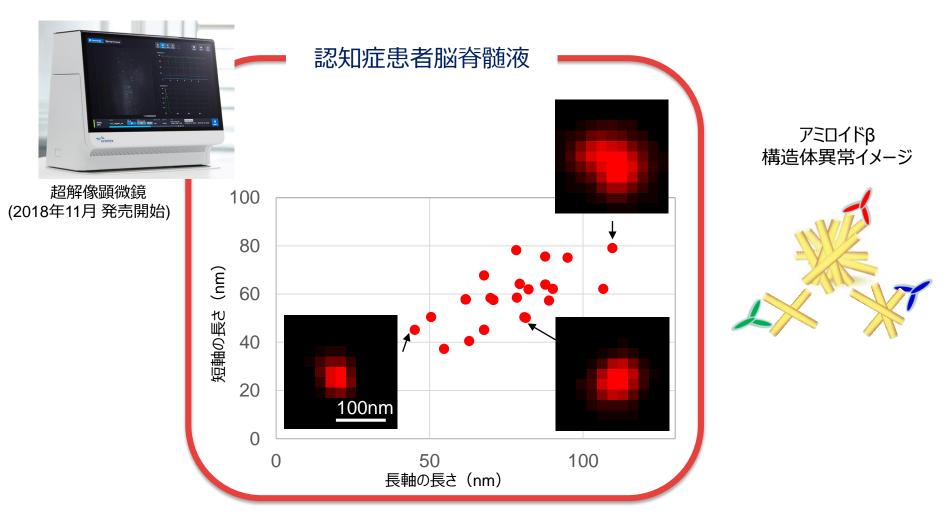
## HISCLを用いてヒト検体における血漿と脳脊髄液のAβ42/40比の相関性を確認

- 脳内・脳脊髄液の状態を血液で観察できる可能性 -



今後は、アミロイドPETのプレスクリーニングとしての有用性検証や 多項目化による新たな臨床有用性の創出を目指す





認知症患者血液検体の解析を開始予定 (2019年~)

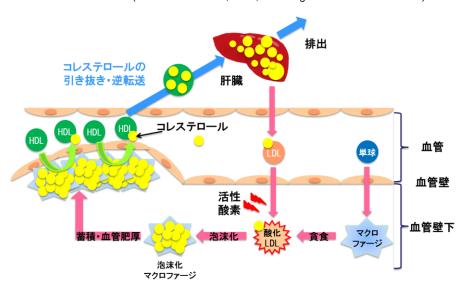
# ①タンパク測定プラットフォーム/アプリケーション HDL機能測定



## HDLの機能評価法による心血管リスクの診断法を開発

動脈硬化性疾患のリスク予測に対して「HDLがどの 程度機能しているか」が重要視されてきている

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

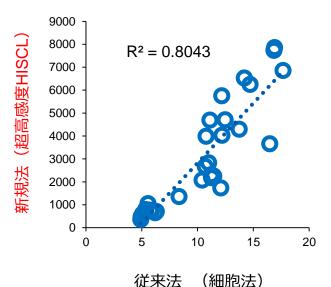


## 【課題】

従来の手法は煩雑、かつ特殊な設備環境が必要で臨床応用、標準化が困難



超高感度HISCLで測定

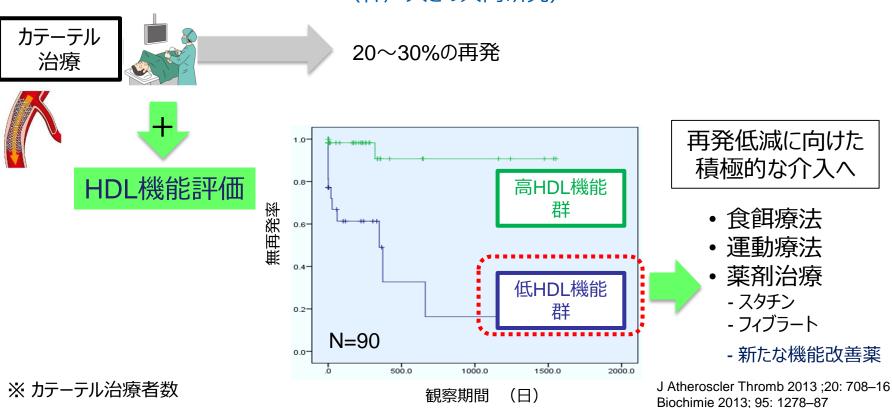


従来法と自動化法の良好な相関を確認

# ①タンパク測定プラットフォーム/アプリケーション HDL機能測定



# 高HDL機能群では冠動脈疾患の治療予後が良好であることを確認 (神戸大との共同研究)



※ カテーテル治療者数約30万人/年(日本)約100万人/年(米国)

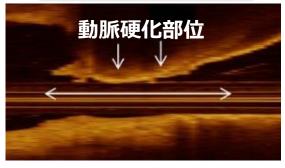
第64回 日本心臓病学会学術集会

# ①タンパク測定プラットフォーム/アプリケーション HDL機能測定



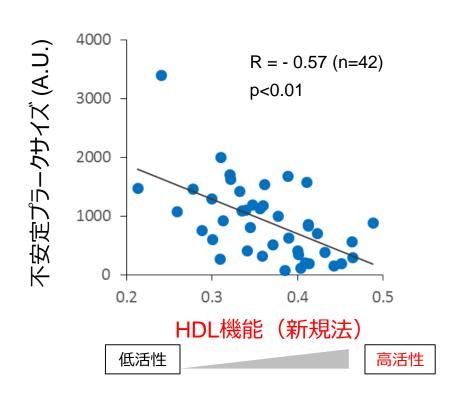
### 不安定プラークサイズとの相関性を確認(神戸大との共同研究)

近赤外線による 血管内の画像診断



不安定プラークを有する 心疾患既往患者

第64回 日本心臓病学会学術集会



- ・画像診断との組合せによる新たな病態把握
- ・プラークサイズ変化のリスク予測

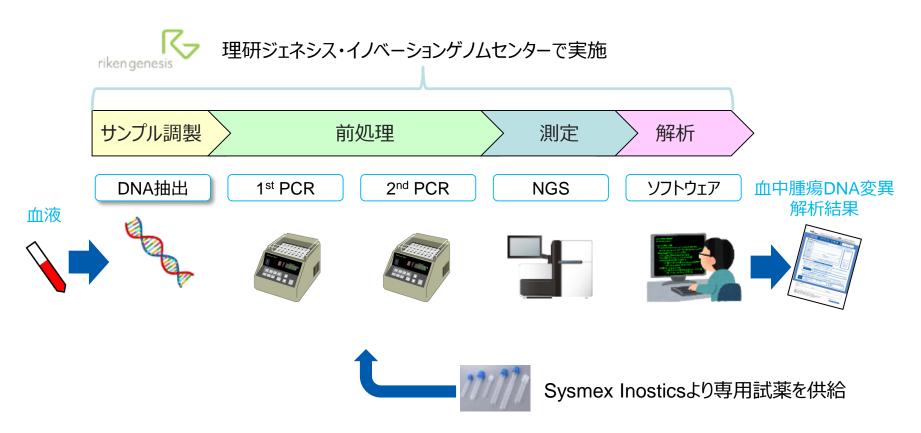


新たな治療機会の提供の可能性

# ②遺伝子測定プラットフォーム/アプリケーション Plasma-Safe-SeqS技術

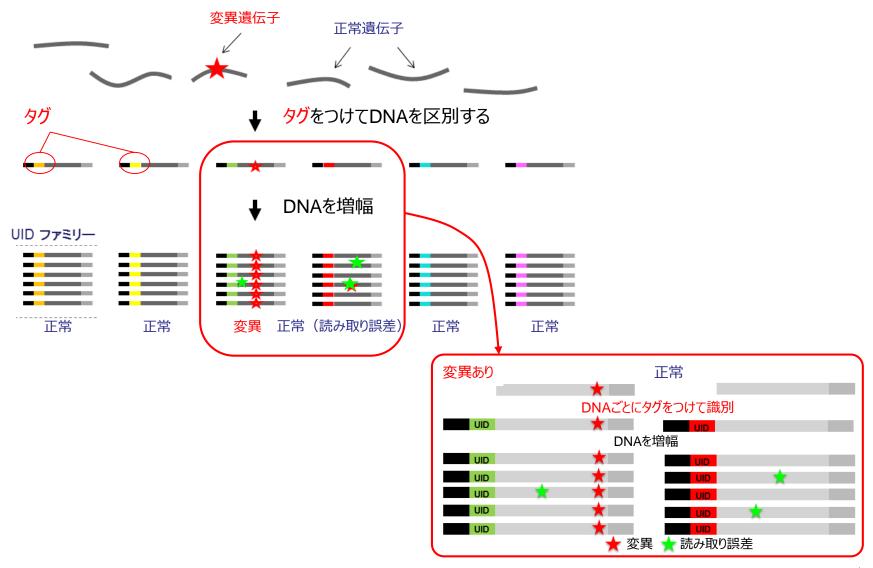


# 血液中の希少な遺伝子を検出するPlasma-Safe-SeqS技術



# ②遺伝子測定プラットフォーム/アプリケーション Plasma-Safe-SeqS技術



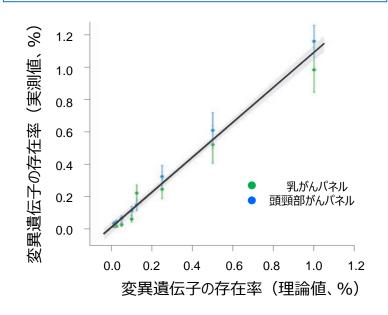


# ②遺伝子測定プラットフォーム/アプリケーション Plasma-Safe-SeqS技術



#### 競合他社と比較し、5~6倍の高感度 100% Plasma-Safe-SeqS 変異遺伝子の検出率 ← 5-6倍 → 90% 85% Competitor 2 75% 0.1 0.2 0.25 0.3 0.05 0.15 変異遺伝子の存在率 (%)

### 低頻度の変異に対しても正確な検出が可能

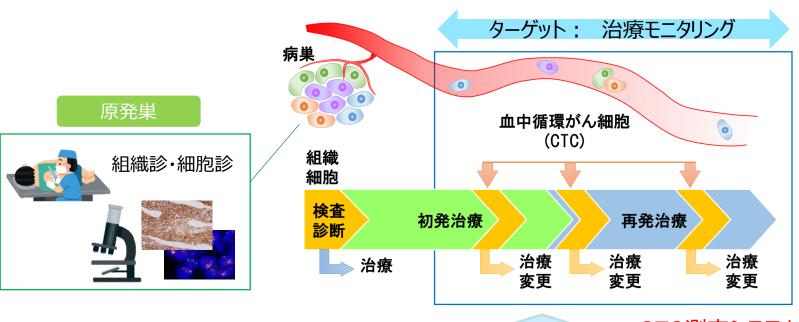


頭頚部がん/大腸がん/乳がんのパネル検査について CRO/LDTサービスを順次開発・サービス開始

# ③細胞測定プラットフォーム/アプリケーション Circulating Tumor Cell (CTC) 測定



## CTC検出によるがん(治療効果)モニタリング検査の実現



#### CTC測定システムの活用



# ③細胞測定プラットフォーム/アプリケーション Circulating Tumor Cell (CTC) 測定



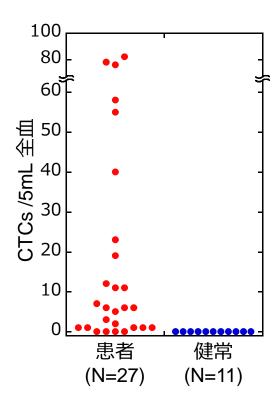
## 臨床検体を用いた CTC 測定を実証

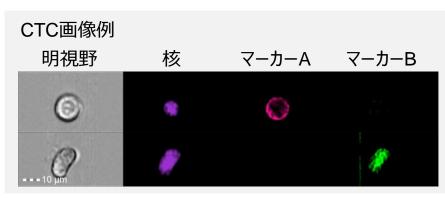
■ 臨床評価結果



再発・転移を有する乳がん\* 患者末梢血 5 ml

健常女性末梢血 5 ml





国立がん研究センター 東病院と臨床検体を用いた性能評価を継続中 2019年度にラボアッセイサービスを開始予定

## ③細胞測定プラットフォーム/アプリケーション 再生医療:他家移植のための移植適合性試験の開発



### 免疫シナプス形成を対象とした、新規の移植前適合性試験の確立

他家移植において 最適なドナーを選択すること 副作用の抑制 免疫抑制剤の使用の低減



免疫反応性 検出



患者リンパ球と移植される細胞を用いた 副作用予測・移植後治療のための検査を開発

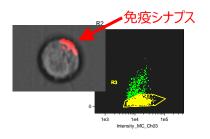
# 移植適合性が高い場合



移植細胞

移植適合性が低い場合

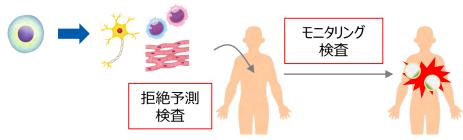






ヘリオス社/大日本住友製薬社/ 京都大学iPS研究所と共同研究を実施

iPS細胞 種々の細胞、器官





# 3. 技術開発の進捗報告

## 技術戦略本部長 辻本 研二

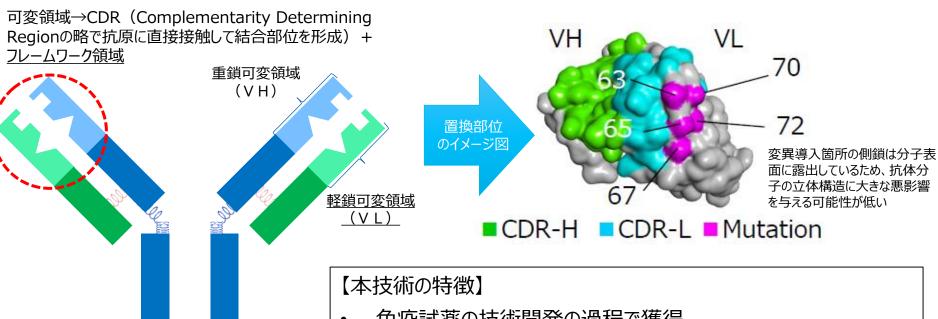
- (1) ゲノム医療
- (2) リキッドバイオプシー
- (3) 新たな取り組み

Copyright© Sysmex Corporation Sysmex Corporation

# シスメックスの抗体親和性改変技術

抗体分子の構造

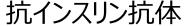




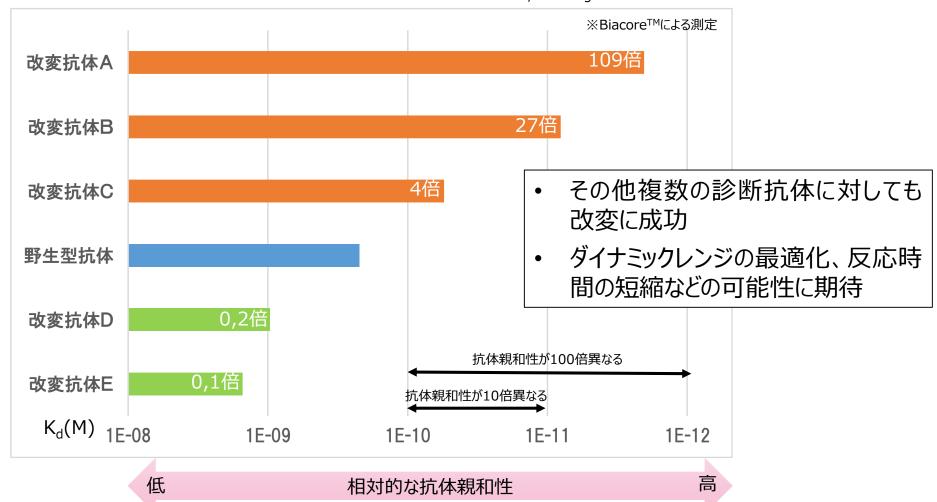
- 免疫試薬の技術開発の過程で獲得
- V L のフレームワーク領域の特定部位を荷電アミノ酸に置換
- この結果、抗体親和性(K<sub>d</sub>:解離定数)が格段に変化する (特にK<sub>d</sub>の構成要素であるk̄on (結合スピード)が変化)
- 汎用的な技術(概ねどの抗体にも適用可能)であり、短期間 で実施可能(評価も含めて1~2ヶ月程度)
- 日本において特許登録

# 診断抗体の改変事例





関連論文: Biochemistry and Biophysics Reports 15 (2018) 81–85, Fukunaga et.al

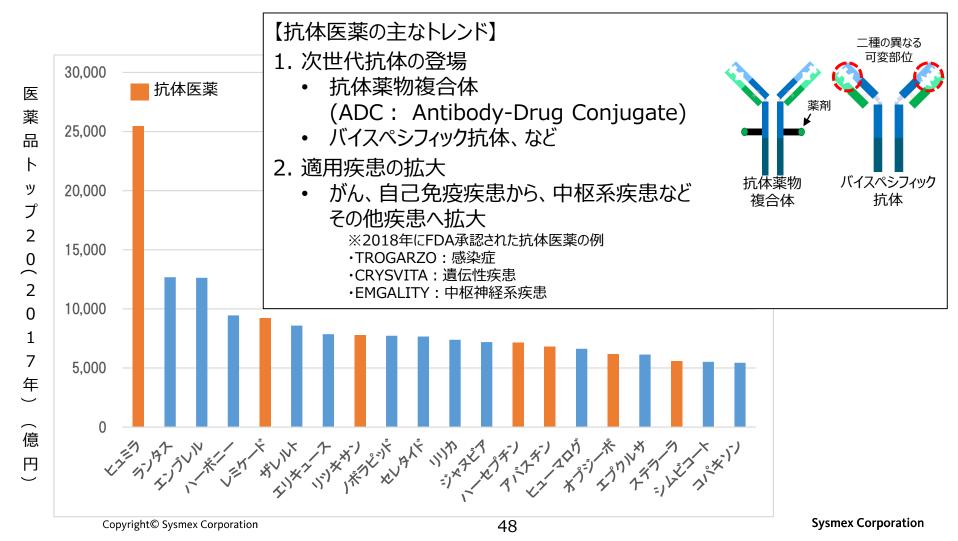


### 応用可能性:抗体医薬

## 抗体医薬市場



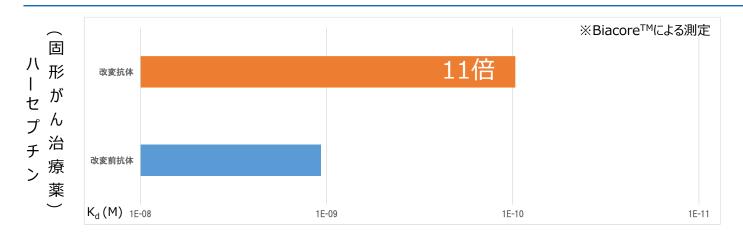
# 抗体は医薬品の主要なモダリティであり進化を続ける

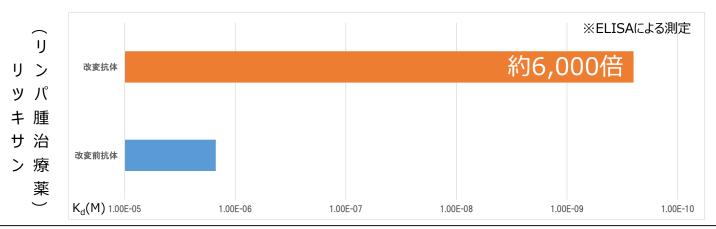


### 応用可能性:抗体医薬

# 改変事例







複数の製薬企業や研究機関と協業を推進中(In vitro\*1及びIn vivo\*2のデータ取得など)

※協業の対象となる抗体は、協業先が関心を持つもの

※1 In vitro:体外 ※2 In vivo:体内

# 今後の方向性



### 1. 技術力強化

バイオ診断薬センターを活用し、メカニズムの解明や性能向上を図る

### 2. 診断薬への展開

本技術を取り入れたHISCL試薬の研究開発を推進する

3. 抗体医薬など診断以外への応用可能性の検証

製薬企業、研究機関などとのオープンイノベーションを推進する

# Lighting the way with diagnostics