

# 第20回技術説明会

2023年3月3日  
シスメックス株式会社

# Index

- 1 オープニングプレゼンテーション  
代表取締役会長兼社長 CEO  
家次 恒
- 2 中期経営計画におけるR&Dの取り組み  
取締役 専務執行役員 CTO  
浅野 薫
- 3 重点分野における検査価値の創出  
診断薬エンジニアリング本部長  
大橋 達也
- 4 中枢神経系疾患診断に向けた取り組み  
取締役 常務執行役員  
吉田 智一

## 用語集

- 本資料に掲載されている情報は、現在入手可能な情報による判断および仮定に基づき算出しており、判断や仮定に内在する不確定性および今後の事業運営や内外の状況変化により、計画が変更される可能性があります。
- 製品・サービス&サポート（開発中のものを含む）に関する情報が含まれていますが、その内容は宣伝広告を目的としているものではありません。

1

# オープニングプレゼンテーション

代表取締役会長兼社長 CEO  
家次 恒

## Sysmex Way

長期経営目標  
(2025)

中期経営計画  
(～2024.3)

### Mission

ヘルスケアの進化をデザインする。

### Value

私たちは、独創性あふれる  
新しい価値の創造と、  
人々への安心を追求し続けます。

### Mind

私たちは、情熱としなやかさをもって、  
自らの強みと最高のチームワークを  
発揮します。

## 長期ビジョン

### 特徴のある先進的なヘルスケアテスト企業

Unique & Advanced Healthcare Testing Company

## ポジショニング目標

- ・ 新たな診断価値を創出するIVDグローバルTop 5
- ・ 治療を最適化する個別化診断のリーディングカンパニー
- ・ プライマリケアの進展に貢献するソリューションプロバイダー
- ・ 価値と安心を提供する魅力あふれる会社
- ・ スピード豊かな経営を実践する One Sysmex

## 価値創出にむけた源泉

### 技術プラットフォーム



細胞測定

タンパク測定

遺伝子測定

### 製品・サービス・品質の提供



機器



専用試薬



IT・ソフトウェア



精度管理

# 20年間の環境変化と取り組み

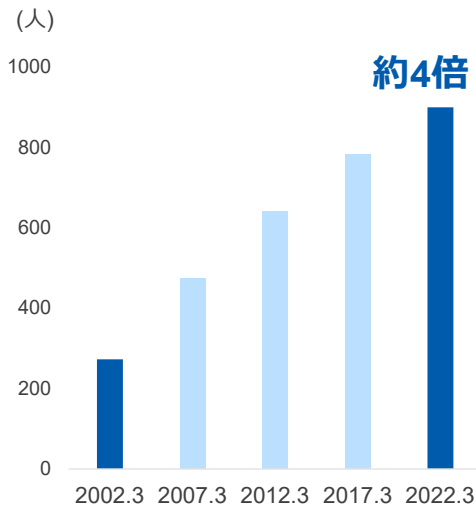
	2000年～	2010年～	2020年～
医療	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ 分子標的治療薬の導入</li><li>✓ 治療から予防へ (生活習慣病など)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ 検査の高度化による国・地域間の医療格差拡大</li><li>✓ さらなる医療費の増大</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ COVID-19パンデミック</li><li>✓ オンライン医療の普及</li><li>✓ 医療費の適正化</li></ul>
技術	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ ヒトゲノム解読</li><li>✓ 遺伝子検出技術の台頭</li><li>✓ 電子カルテなど医療のICT化</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ 次世代シーケンサーの台頭</li><li>✓ 高速通信技術の飛躍</li><li>✓ オートメーション技術の進化</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ 個別化診断の実用化</li><li>✓ リキッドバイオプシーの実装</li><li>✓ 遠隔やバーチャル技術の実装</li></ul>
当社	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ 研究開発費：約40億円 (2002年3月期実績)</li><li>✓ 中央研究所を開設</li><li>✓ テクノパークを開設</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ リキッドバイオプシーの取り組み</li><li>✓ ユニークな検査項目の拡充 (OSNA™、肝線維化マーカーなど)</li><li>✓ IT製品の強化</li><li>✓ グローバル開発体制の強化</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ 研究開発費：335億円 (2023年3月期計画)</li><li>✓ XR™シリーズのグローバル展開</li><li>✓ ユニークな検査の進化 (アルツハイマー型認知症検査など)</li></ul>

## 研究開発費



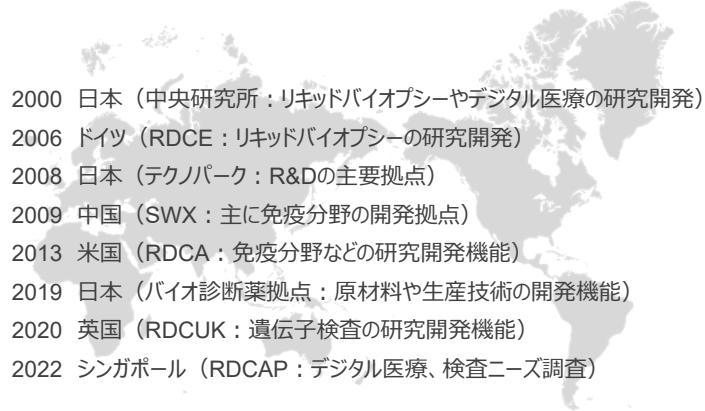
過去20年間の投資総額：約3,000億円  
・ヘマトロジー分野の進化  
(XEシリーズ → XN™シリーズ → XRシリーズ)  
・免疫検査分野およびライフサイエンスの拡充

## 研究開発人員数※



20年間で約1,000名規模まで拡大  
・競争力を高める多様な専門人材の獲得、育成  
(機構系、バイオ系、ソフトウェア系など)  
※国内人員のみ

## 研究開発拠点

- 
- 2000 日本 (中央研究所：リキッドバイオシーやデジタル医療の研究開発)
  - 2006 ドイツ (RDCE：リキッドバイオシーの研究開発)
  - 2008 日本 (テクノパーク：R&Dの主要拠点)
  - 2009 中国 (SWX：主に免疫分野の開発拠点)
  - 2013 米国 (RDCA：免疫分野などの研究開発機能)
  - 2019 日本 (バイオ診断薬拠点：原材料や生産技術の開発機能)
  - 2020 英国 (RDCUK：遺伝子検査の研究開発機能)
  - 2022 シンガポール (RDCAP：デジタル医療、検査ニーズ調査)

世界6カ国に拠点を展開  
・最先端技術と顧客ニーズをグローバルに獲得

## コアコンピタンス



ヘマトロジー  
グローバルシェアNo.1



グローバルな  
販売・サービス体制



研究開発力  
(機器、試薬、IT)



生産体制



多様な人材

## マテリアリティと貢献するSDGs

Mission : ヘルスケアの進化をデザインする。

### ダイアグノスティクス事業

- ・免疫検査項目の拡充
- ・ヘマトロジー分野の深化 (FCM)

### 診断+疾患マネジメント

- ・個別化医療 (がん、認知症など)
- ・希少疾患 (遺伝性疾患など)

### デジタル トランスフォーメーション

- ・Caresphere™
- ・デジタル医療

### 新たな領域への挑戦

- ・再生細胞医療
- ・メディカルロボット

健康寿命の延伸

医療アクセスの向上

医療の高度化

医療費の適正化

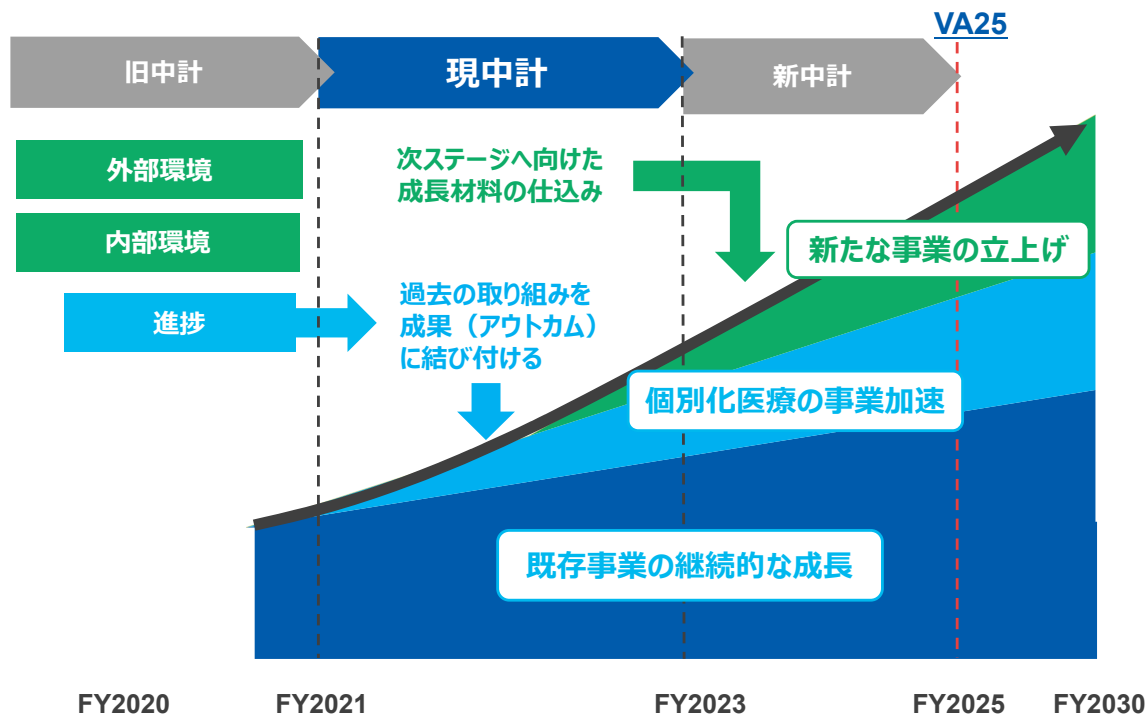
2

## 中期経営計画 (2022年3月期～2024年3月期) におけるR&Dの取り組み

取締役 専務執行役員 CTO  
浅野 薫

- (1) デジタル医療への取り組み
- (2) 再生細胞医療への取り組み





## 重点アクション

- ① 成長性・収益性の向上を目指した新製品の投入加速、新興国戦略の推進
- ② 重点分野（血液凝固、免疫、ライフサイエンス）への積極的な投資による高成長の実現
- ③ 非連続な成長実現のための新たな事業の育成（MR事業およびさらなる技術・事業開発）
- ④ グループのデジタル化推進と顧客価値創出に向けたDXの実現
- ⑤ 戦略実行に資する人材ポートフォリオの充実と多様な人材を活かす魅力ある組織風土への転換
- ⑥ サステナビリティ経営の強化・実践に向けたビジョン策定、施策展開

- デジタル医療

検査データを活用した新たな事業を創出する

- 再生細胞医療

細胞検査や細胞ハンドリング技術を活用し、再生細胞医療事業に参入する

## (1) デジタル医療への取り組み

世界的な高齢化の進行や医療費の高騰

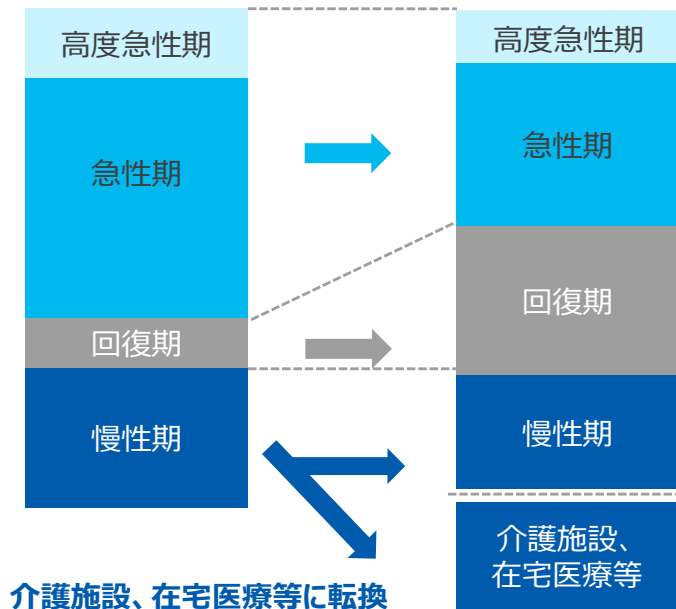


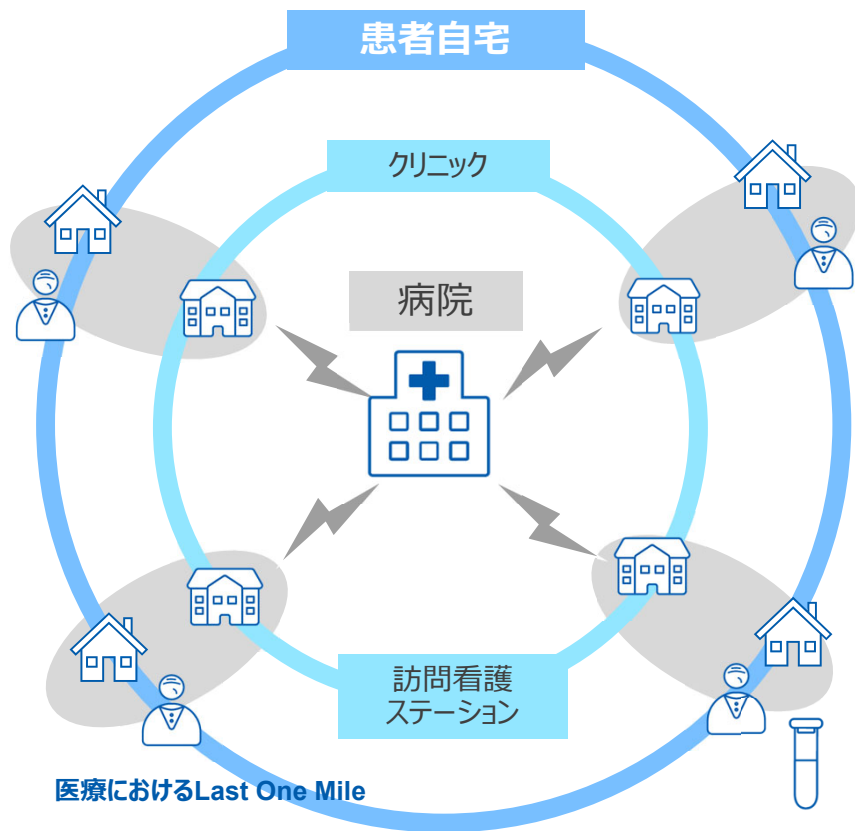
限られた医療資源を有効活用するために

- 医療機能の分散化
- 医療情報の連携
- 個人データの活用

医療のデジタルフォーメーション

## 医療機能の分散化





## シスメックスの取り組み

- 医療機能の分散化

クリニックや訪問検査に対応できる  
デバイスの開発



コンパクト免疫測定装置



薬剤感受性検査の  
機器および試薬カートリッジ  
(Sysmex Astrego AB)

- 医療情報の連携

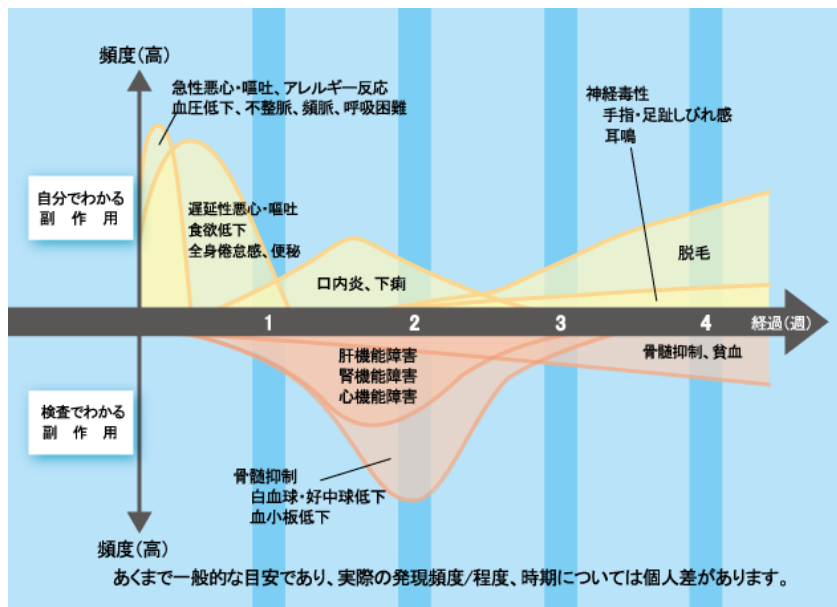
地域連携デジタルプラットフォーム

- 個人データの活用

検査データベース（ゲノム情報を含む）  
の構築と解析

治癒の見込み・副作用・人生計画など全人的医療が必要であるが、病院側は在宅の状況を把握できず、在宅は病院からの治療情報が与えられない。

## ■ 抗がん剤投与後の副作用



出典引用先：国立がん研究センターがん情報サービス「化学療法全般について」

## ■ 病院と地域ケアの問題点

外来病院



日常の抗がん剤副作用に対する患者の悩み

- ✓ 副作用の辛さを相談できない
- ✓ 食欲が落ちて下痢が続いていることをうまく説明できない
- ✓ 治療費の不安を打ち明けられない

訪問看護



訪問看護師の悩み

- ✓ なぜ今の治療方法が採用されているかわからない
- ✓ 今の症状が病気の増悪によるものか、薬の副作用なのかわからない

新しいデジタルヘルスの創造を目指し、シスメックスとオプティムの合併会社として  
2020年6月に設立



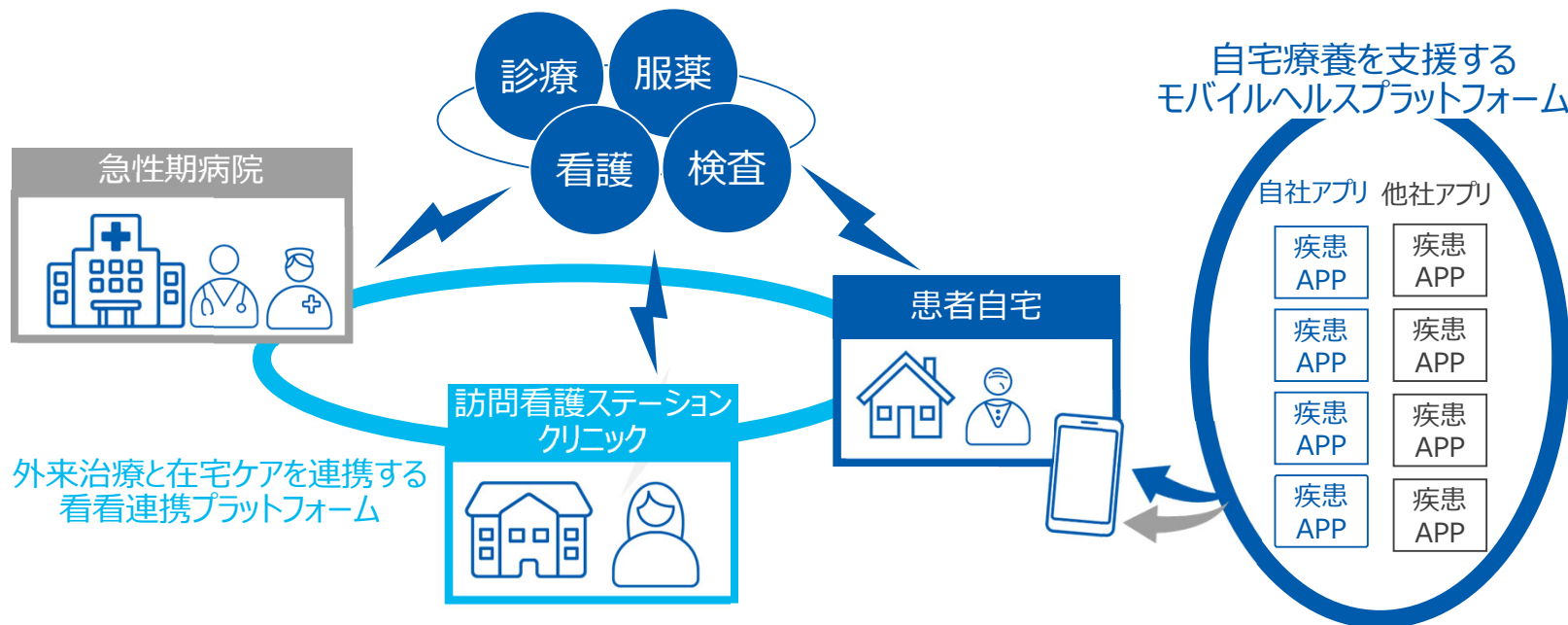
ディピューラメディカルソリューションズ株式会社

## 企業理念

「いのち」をつなぐ、「医療」をつなぐ

「ディピューラ／D'PULA」：Digital／Data の「D」 × 架け橋を表するギリシャ語「ゲピューラ」  
進化するデジタル技術を通じて、医療の新次元を創造し次世代へとつないでまいります

ディピューラのAI・IoT・ICT技術とシスメックスの検査技術を活用し、  
病院治療、訪問看護、自宅療養の三位一体を実現するデジタルプラットフォーム





# 病院と在宅をつなぐ看看連携アプリ「カレイドタッチ™」

病院看護師



検査情報

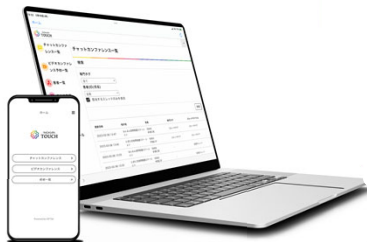
服薬状況



副作用



kaleido  
TOUCH™



診療情報

処方情報

治療計画



訪問看護師

## (2) 再生細胞医療への取り組み

体外診断で培った検査・バイオ技術

新たな品質管理法の導入

**再生細胞医療での価値創造**

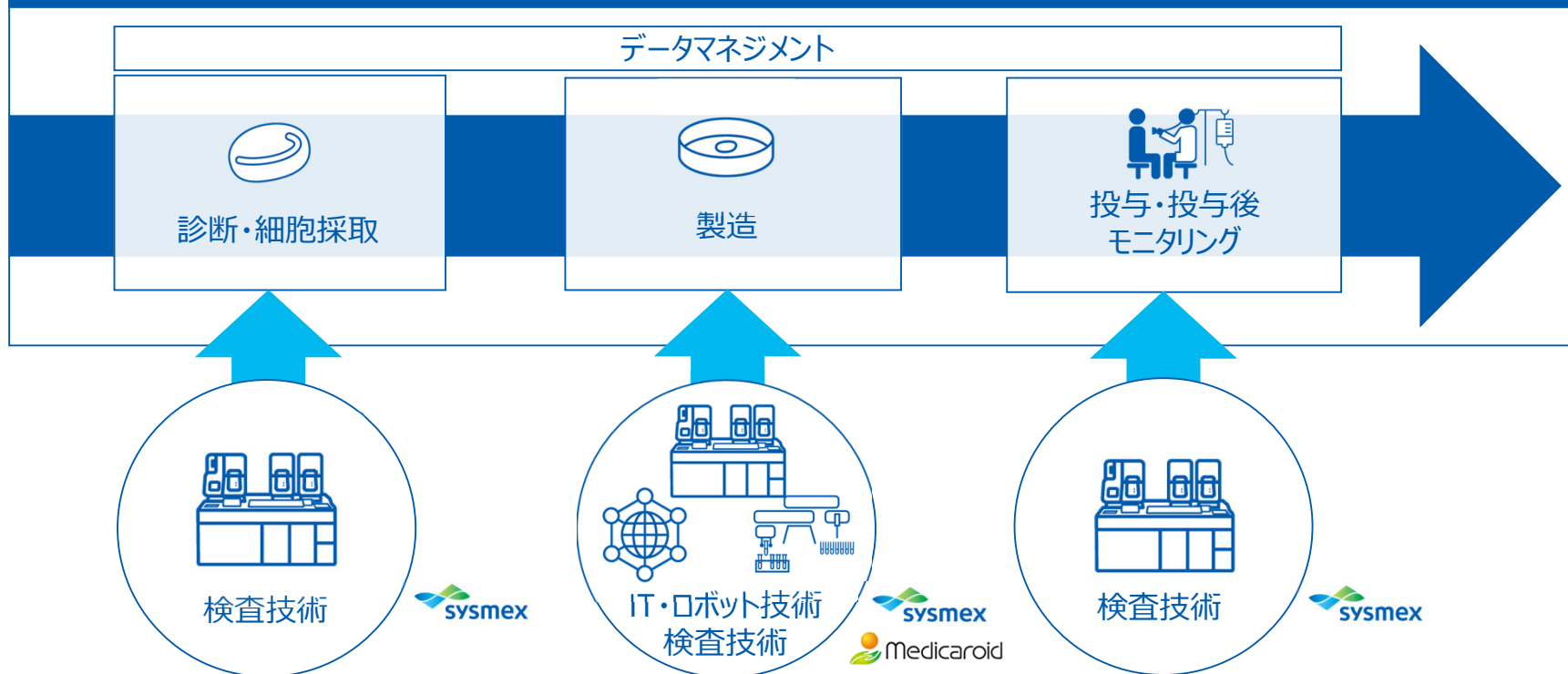
コスト低減や標準化

製造プロセスのデジタル化

自動化を実現するエンジニアリング力

ITによる品質・データマネジメント

## 再生医療等製品の研究開発・製造・販売



## 再生細胞医療のあらゆる場面で当社の技術がひかる

医療機器レベルの洗練された機器での  
評価（絶対定量によるセルカウント）

血球細胞のより正確な測定



全自動免疫測定装置HISCL™を用  
いた自動タンパクアッセイ

ELISAのタンパクアッセイを全自動化



培養液中miRNAを用いた未分化iPS  
細胞量の評価

非破壊によるiPS細胞混入否定試験

分子イメージングFCM（MI-1000）  
を用いた免疫シナプス試験

他家移植のための移植前適合性試験



ラボラトリーオートメーションを  
実現するロボット技術

細胞製造・品質検査の自動化



Caresphereなどの  
データの集計・管理・分析システム

製造データの連携





## 再生医療等製品の研究開発および早期事業化を目指し、合併会社\*を設立

造血幹細胞の増殖技術等を用いて細胞の可能性を引き出し、新たな治療機会を提供



ダイアグノスティクス事業や医療ロボット事業で  
培った品質検査やIoTの実績やノウハウ



再生医療等製品の開発・製造・販売のノウハウ  
日本初の他家由来の再生医療等製品販売の実績

\*2022年10月3日設立、出資比率は50:50。両社から派遣された各1名が代表権を持つ

2023年度目標：TPP\*決定と、両親会社の細胞操作技術を融合した非臨床試験の開始



\*TPP : Target Product Profile

# 再生細胞医療事業領域におけるタイムライン

グループシナジーにより、FY2025までにソリューションプロバイダー事業を本格的に立ち上げ、FY2030までに早期承認制度等を活用して再生医療等製品の上市を目指す



ユニークで競争力のある再生医療等製品の開発

再生医療等製品

再生医療等  
製品の創出

革新的細胞製造を実現するロボティクス・IT技術の開発

細胞製造の効率化・情報管理

再生細胞医療  
のソリューション  
プロバイダー

品質管理プラットフォームの開発

細胞品質管理・検査

FY2023

FY2025

FY2030



研究開発から生産・販売までを一貫した体制で、  
高品質なバイオ医薬品、再生医療等製品を患者の皆さんへ。

## 会社概要 (2022年3月31日現在)

会社名	JCRファーマ株式会社
所在地	兵庫県芦屋市春日町3番19号 (神戸市西区に生産研究拠点)
代表	代表取締役会長兼社長 芦田 信
設立	1975年9月13日
資本金	90億6,186万円
従業員数	816名(連結) / 797名(単体)

## 注力分野

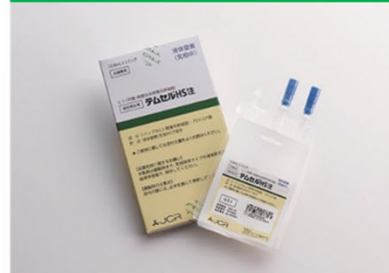
### バイオ医薬品



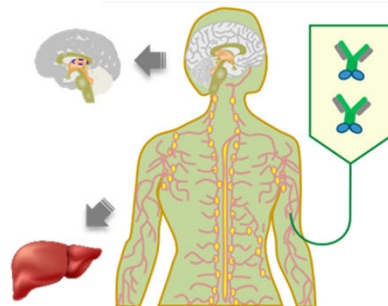
## 独自のバイオ技術

再生医療等製品

ヒト(同種)骨髄由来間葉系幹細胞  
テムセル®HS注



## 血液脳関門通過技術



3

## 重点分野における検査価値の創出

診断薬エンジニアリング本部長  
大橋 建也

- (1) 免疫検査分野の取り組み
- (2) ライフサイエンスの取り組み

## (1) 免疫検査分野の取り組み

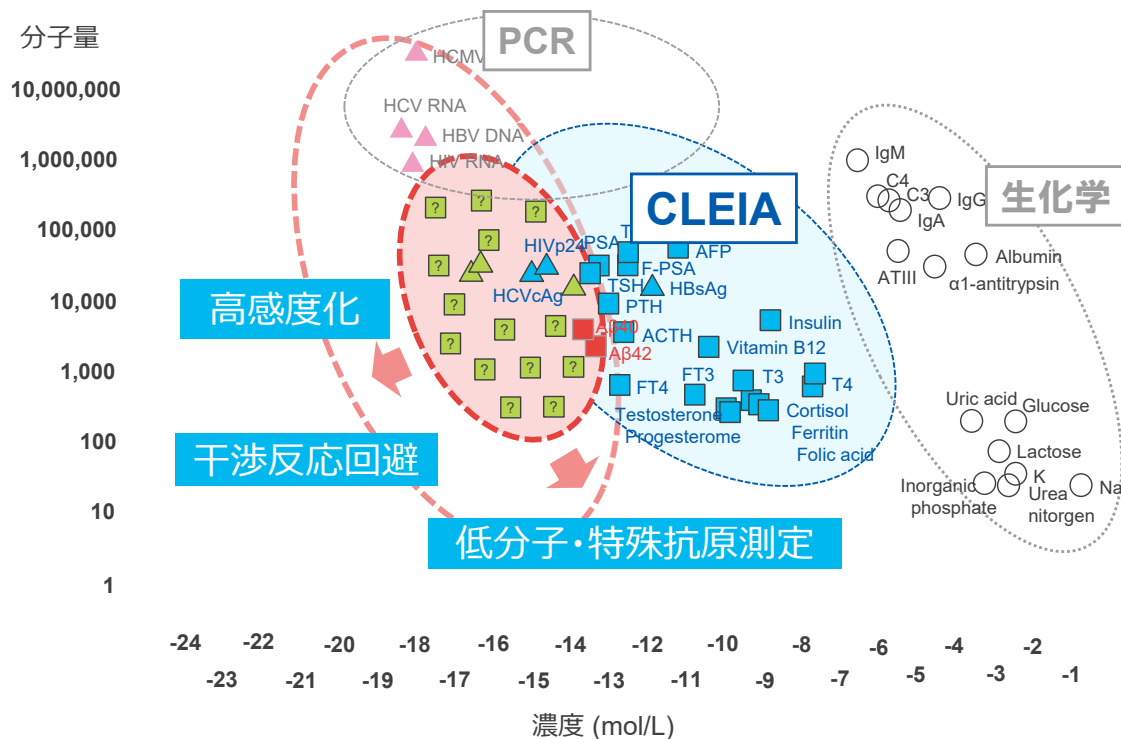
# HISCL試薬ポートフォリオの進捗（日本・中国地域）

日本： M2BPGi™・アミロイドβといった当社独自項目により市場プレゼンスを発揮

中国： 中国開発拠点の活用などによりラインアップを拡充し、パネル検査に対応することで市場競争力を向上

	(項目数)	日本（46項目）	<input type="checkbox"/> 独自項目	中国（57項目）
肝炎・感染症	16	HBs抗原, HBs抗体, HBe抗原, <b>M2BPGi</b> , SARS-CoV-2抗原		HBs抗原, HBs抗体, HBe抗原, HBe抗体, HBc抗体, HCV抗体, HIV抗原抗体
がん	14	AFP, CA125, CA15-3, PSA, CEA, PIVKA-II		CA72-4, CA50, CA242, AFP, CA125, CA15-3, PSA, CEA
心疾患	3	NT-proBNP, トロポニンT, ANP		NT-proBNP, トロポニンT, CK-MB, MYO
甲状腺	3	FT3, FT4, TSH		FT3, FT4, TSH, T3, T4
性腺ホルモン	—			PGT, E2, T-hCG, F-hCG, HGH
認知症	2	<b>Aβ1-40, Aβ1-42</b>		—
その他	8	TAT, PIC, TM, tPAI-C, フェリチン, インスリン, <b>IFN-λ3, TARC</b>		TAT, PIC, TM, tPAI-C, フェリチン, インスリン, C-peptide

高感度化、低分子・特殊抗原測定、干渉反応回避により臨床的バリューを創出する



## 1. 高感度化

- 親和性の高い抗体・ノイズの低減

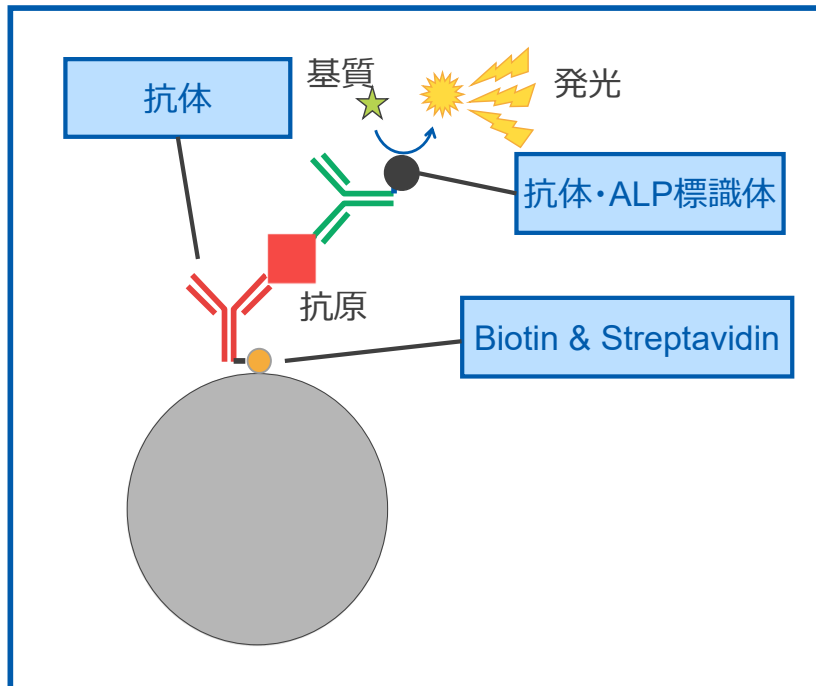
## 2. 低分子・特殊抗原測定

- 不安定な構造などを有する抗原を認識できる抗体の開発・選別

## 3. 干渉反応回避

- 干渉反応を低減し、正しい測定結果に繋げる

免疫試薬の性能は高機能原材料により決定される



## 抗体

基本性能に加えて疾患特異性が確認された抗体

## 抗体・ALP標識体

遺伝子工学を用いた均一な分子の使用による高感度化

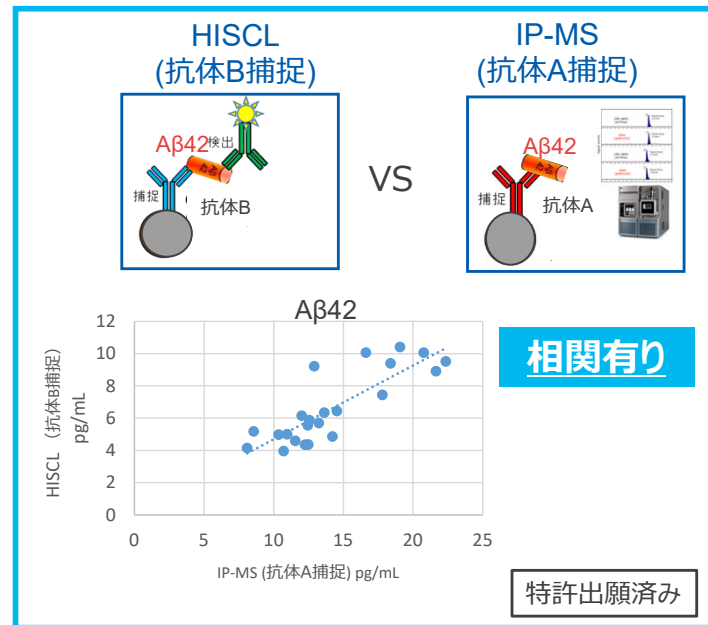
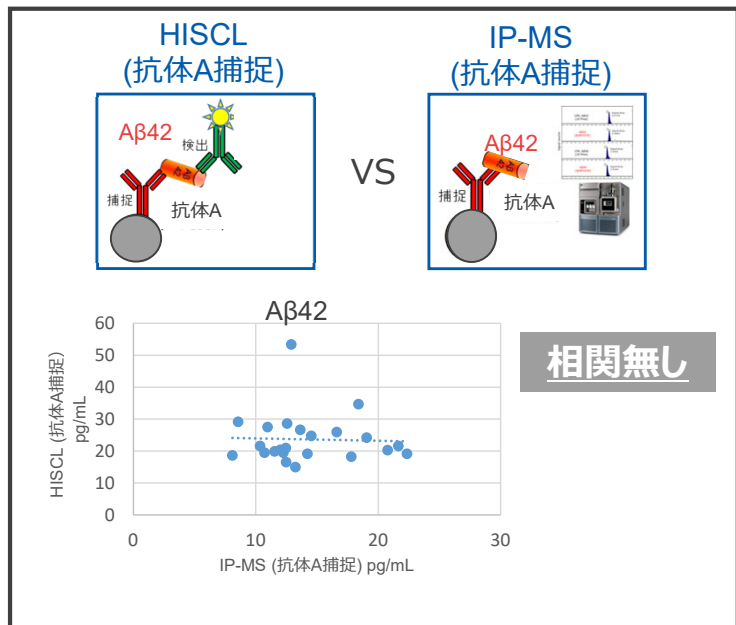
## Biotin & Streptavidin

オリジナリティの高い新規物質の開発による干渉回避

# 試薬用抗体選定時に臨床有用性を確認する

原料抗体の選定条件に特異性・親和性に加えて臨床有用性評価を実施

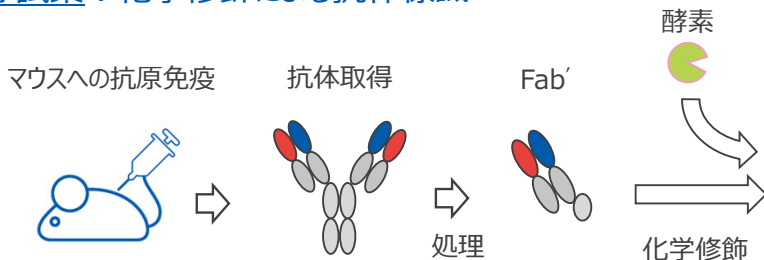
## ■ アミロイドベータ42(Aβ42)用抗体の臨床検体反応性確認



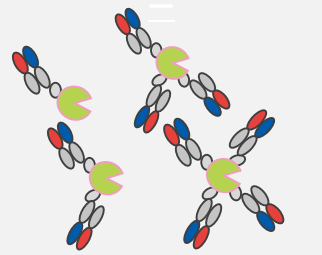
# 抗体-酵素融合体を用いた試薬開発

均一かつ高活性を有する抗体-酵素融合体の製品適用を実施

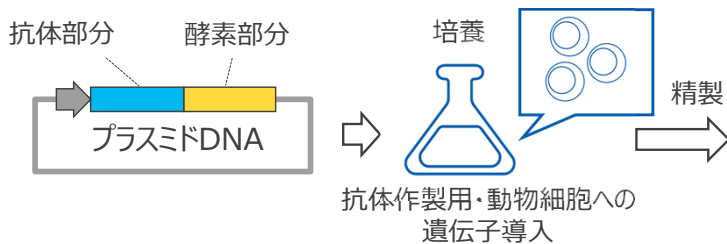
## ■ 既存試薬：化学修飾による抗体標識



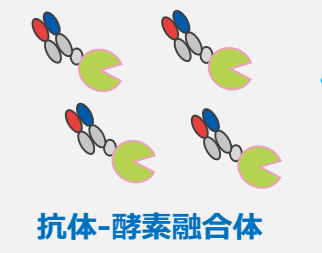
### 抗体と酵素の比率が不均



## ■ 新規試薬：抗体-酵素融合体の遺伝子組換えにより発現 (バイオ診断技術センターにて開発)



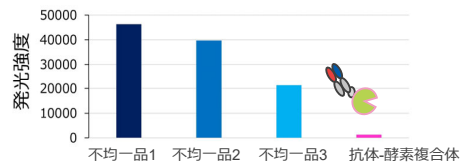
### 抗体と酵素の比率が均一



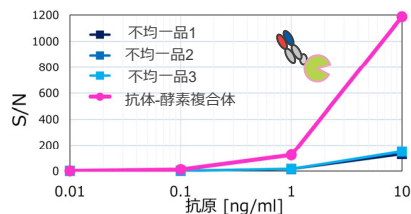
特許出願済み

COVID-19抗体測定試薬で実用化

### バックグラウンド



### 反応性





# 光学異性体ストレプトアビジン/ビオチン法

全く新規のアイデアと技術による干渉反応の回避

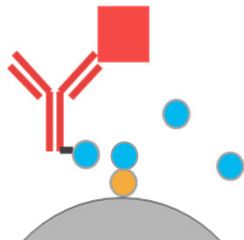
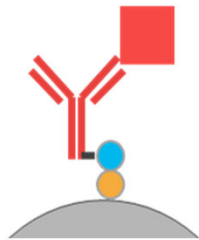
## 課題



高用量のビオチンサプリメント摂取により、測定対象者の血液中に高濃度のビオチンが含まれると、まれに正確性が低下するリスクが発生。

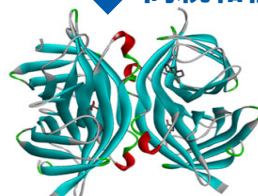
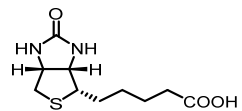
● Streptavidin

● Biotin



## 光学異性体とは？

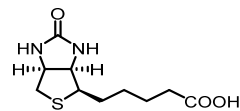
従来法



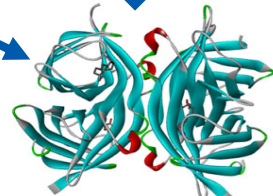
L-アミノ酸から成る  
ストレプトアビジン

鏡像関係

本法（光学異性体）

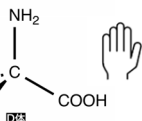
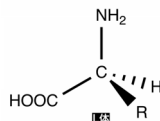


低親和性



D-アミノ酸から成る  
ストレプトアビジン

鏡



特許出願済み

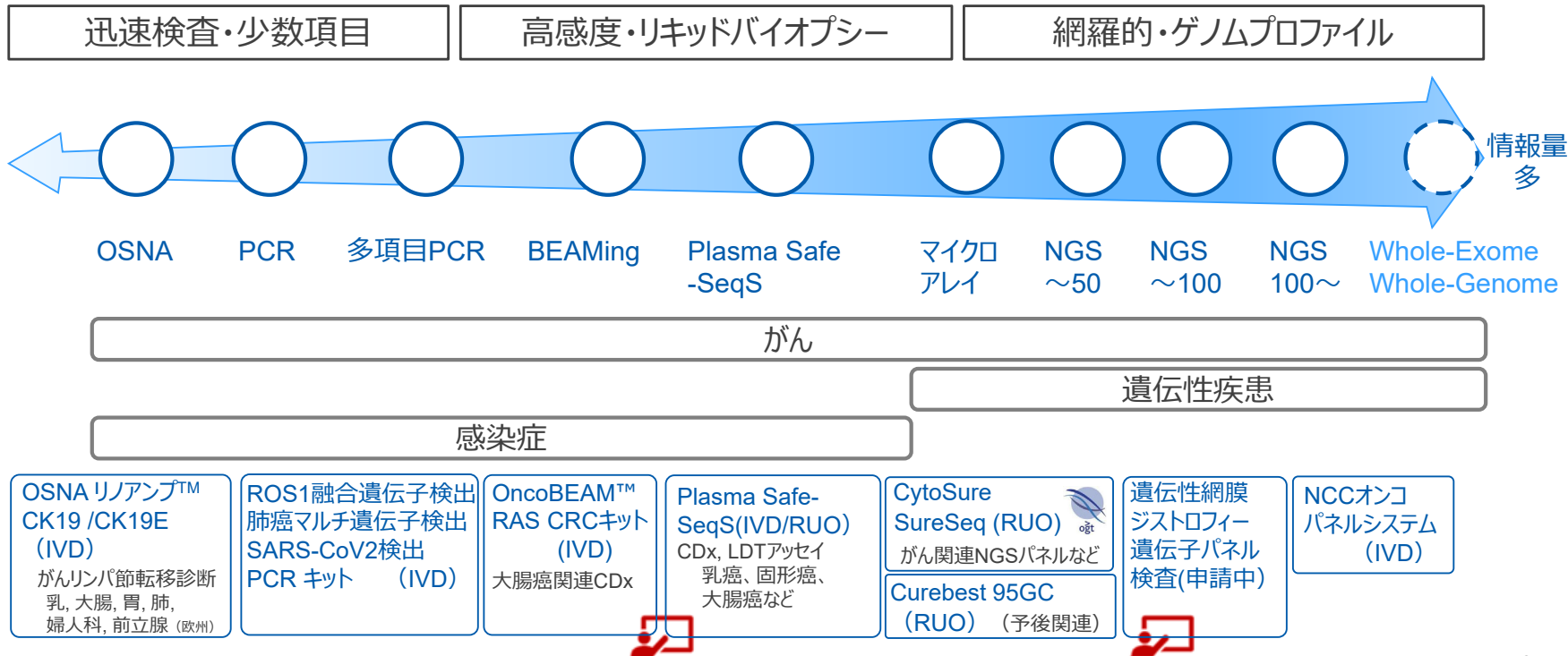
# Index

## (2) ライフサイエンスの取り組み

- ・高感度NGS技術 Plasma Safe-SeqSについて
- ・遺伝子パネル検査技術について

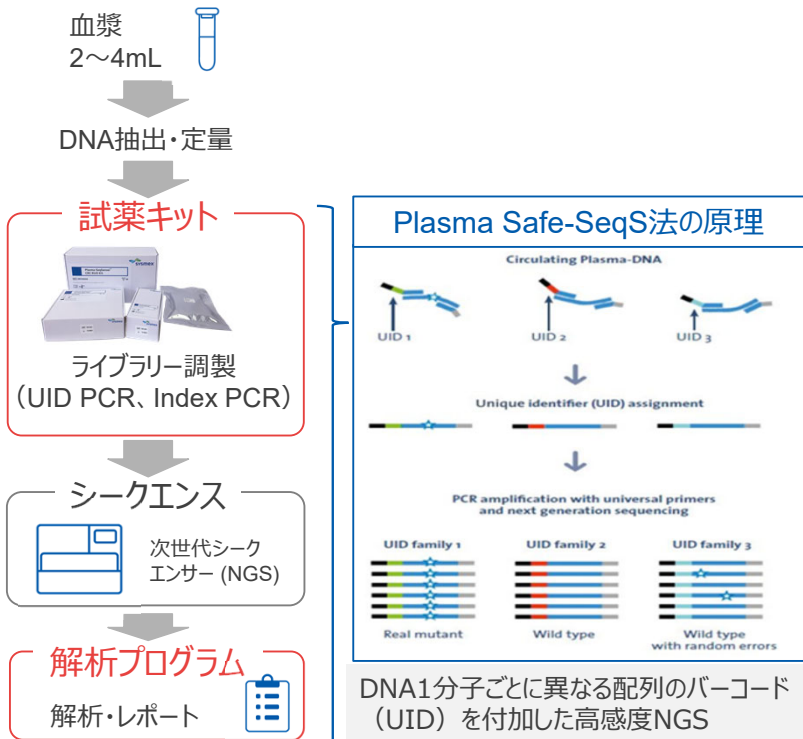
# ライフサイエンス/個別化医療実現に向けた主な技術

迅速検査から網羅的解析まで幅広く臨床ニーズをカバーする技術アセットを活かし個別化医療に展開

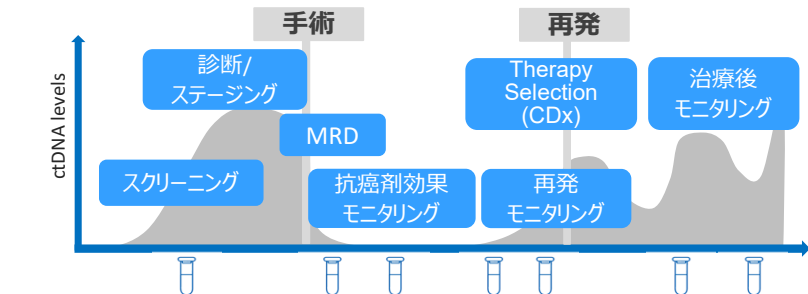


# 高感度NGS技術 Plasma Safe-SeqSの今後の臨床展開

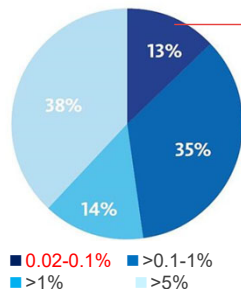
一般的なNGSに比べて2桁程度高感度になる技術でリキッドバイオプシーに対応



0.1%以下の変異アレル頻度を検出できる高感度が要求される

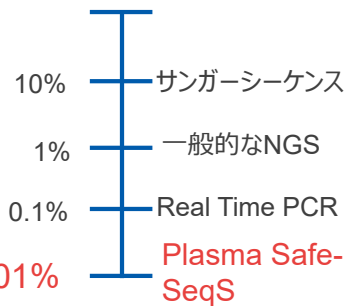


■ リキッドバイオプシーにおける大腸癌RAS変異アレル頻度



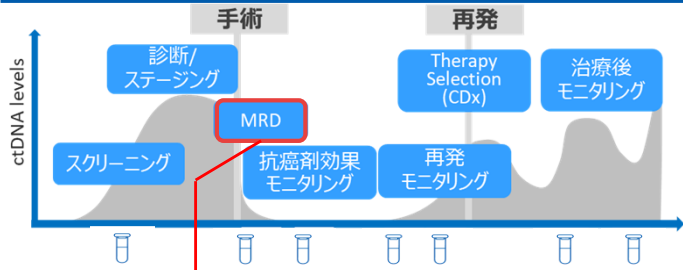
13%の症例が変異アレル頻度 <0.1%

■ 検出感度



# 高感度NGS技術 Plasma Safe-SeqSの今後の臨床展開

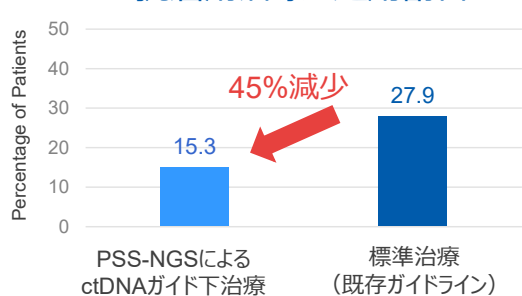
リキッドバイオプシー臨床用途の拡大に向け、MRD（微小残存病変）検出や治療選択に関するエビデンス収集中



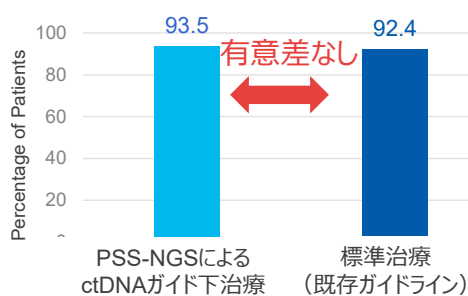
5癌種を対象にしたCE-IVDD/RUOキット、6種類のLDTアッセイに展開

## 大腸癌MRD検出用パネル (N ENGLJ MED 386:24 及びASCO 2022データを一部改変)

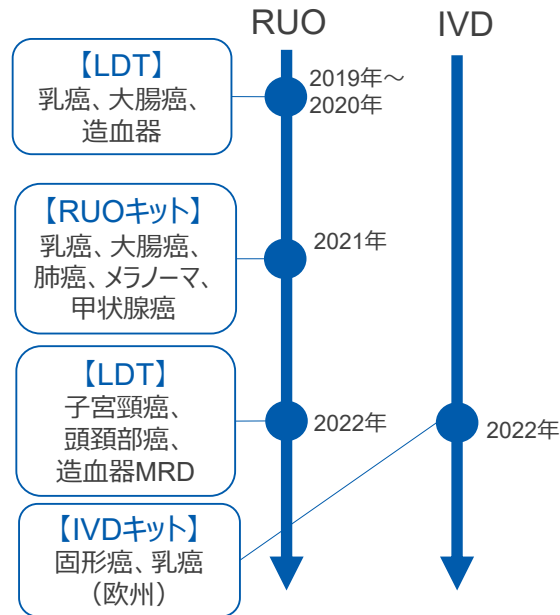
### 抗癌剤治療の適用割合



### 2年無再発生存期間



ctDNAのMRD検出により、適切な患者への抗がん剤治療が実現可能であることを示唆



## IRD患者一人ひとりのQOL向上に向けた最善なケアを支援する個別化診断

### IRD（遺伝性網膜ジストロフィー）

- 本邦の**失明原因の上位、難病指定**
- 根本的治療法が存在しない
- **遺伝子補充療法が進展**

欧米では遺伝子治療が承認され、国内でも臨床試験が進行



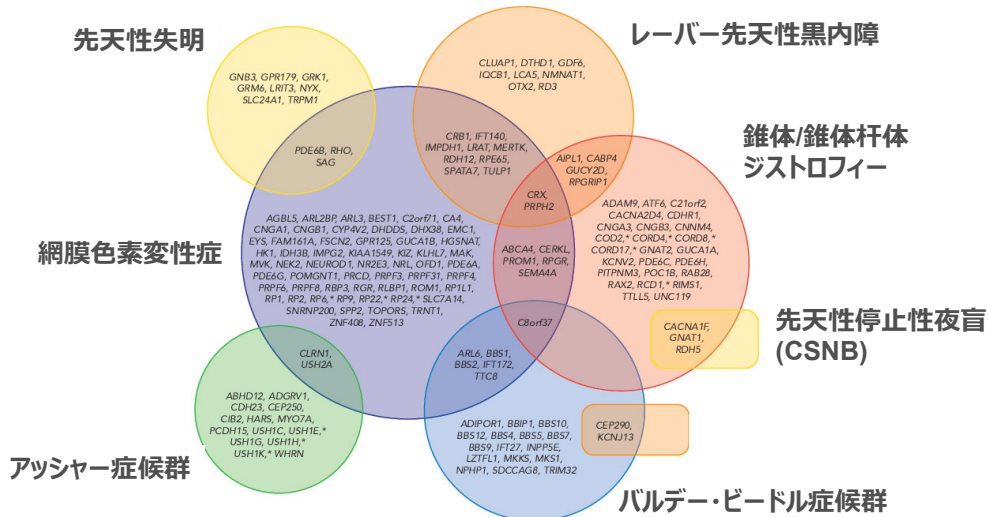
健康人の視野

IRD患者の視野

出所：NIH National Eye Institute

### 多遺伝子パネルの必要性

- 約**300**の原因遺伝子が報告され、原因遺伝子ごとに症状や重症度に違い
- ロービジョンケア計画には**原因遺伝子の特定が重要**



E.Pennesi 「Brave New World : GENE THERAPY FOR INHERITED RETINAL DISEASE」引用

# 遺伝性網膜ジストロフィーにおける遺伝子パネル検査システム

シスメックスグループが保有する遺伝子パネル検査のアセットを活用して、  
遺伝性網膜ジストロフィーにおける遺伝子パネル検査システムを開発

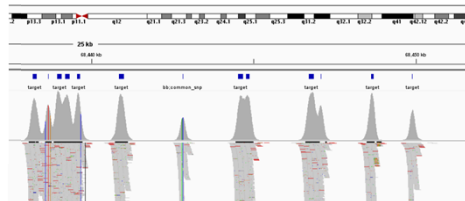
## 保有する遺伝子パネル検査のアセット

遺伝子変異解析セット(がんゲノムプロファイリング検査用)

OncoGuide™  
NCC オンコパネル システム



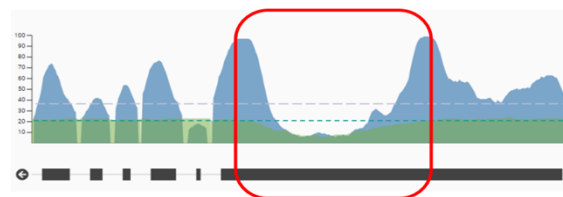
## 遺伝性網膜ジストロフィーのパネル検査システム



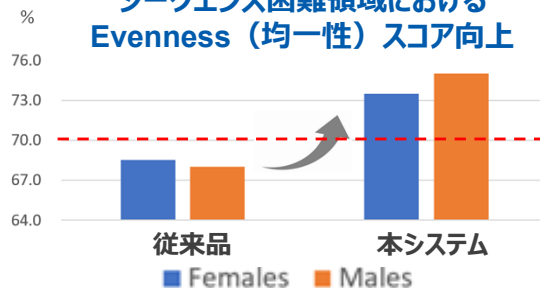
疾患に関連する**約80遺伝子**の  
抽出および変異解析

遺伝子キャプチャーキットのブースティングや  
タイリングの改良により、**シーケンス困難  
領域においても目標値を達成**

全エクソン検査ではシーケンス困難な領域



シーケンス困難領域における  
**Evenness (均一性) スコア向上**



4

## 中枢神経系疾患診断に向けた 取り組み

取締役 常務執行役員  
吉田 智一

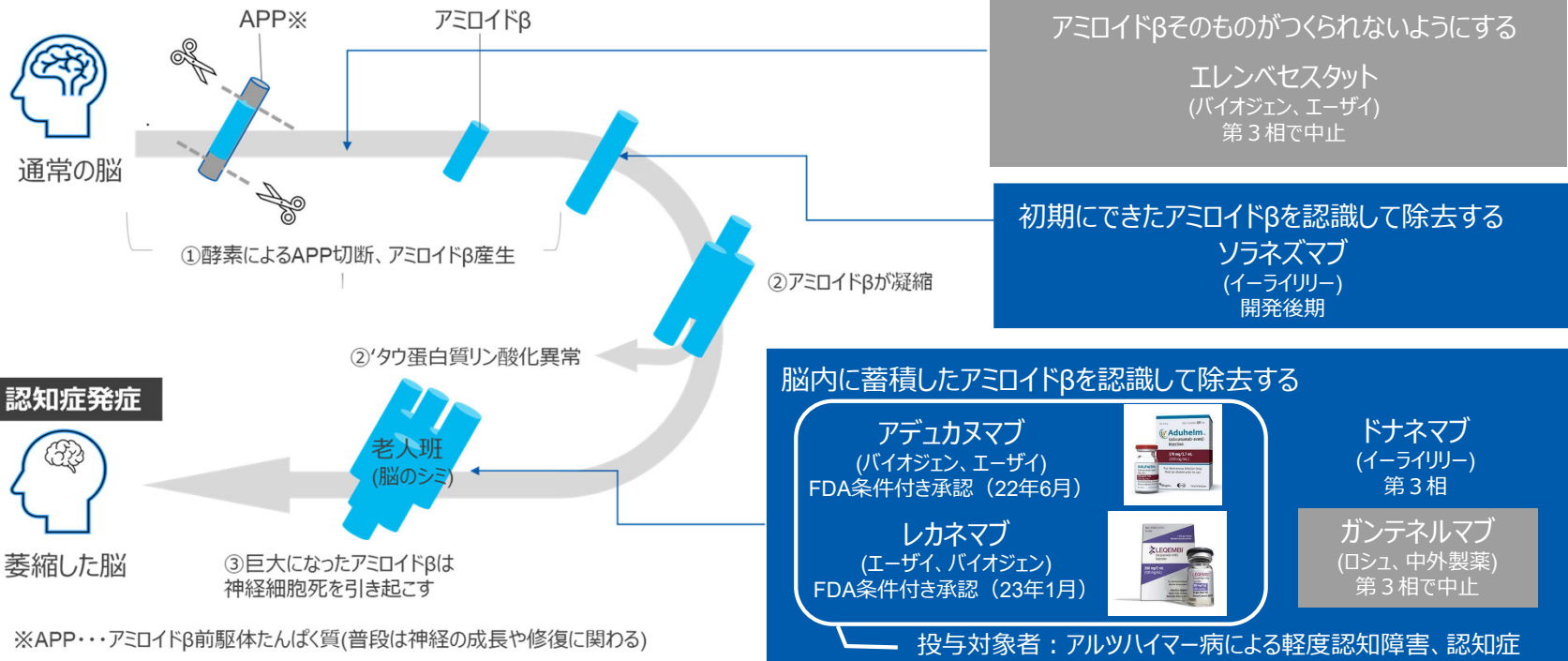
- (1) 認知症個別化医療の実現
- (2) 治療法研究の進展と共に進化する診断に向けた取り組み
- (3) さらなるリキッドバイオプシーを活用した中枢神経系疾患への取り組み



## (1) 認知症個別化医療の実現

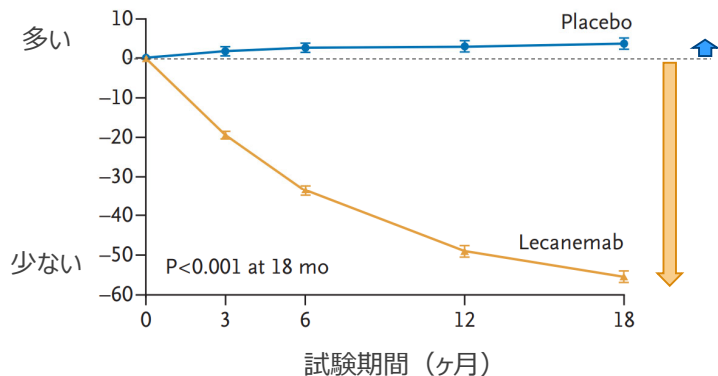
# 外部環境：アルツハイマー病に対する治療薬開発の進展

アルツハイマー病による軽度認知障害・軽度認知症を対象とした、アミロイドβ(Aβ)に対する治療薬の開発が成功



いかに脳内Aβの蓄積状態を早期に、正確に捉えるかが治療に重要

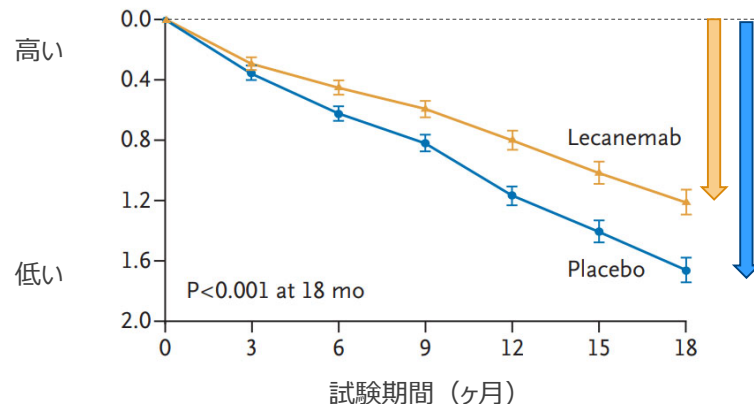
■ 脳内のAβの蓄積量と試験期間の関係  
(アミロイドPETで確認)



**No. of Participants**

Lecanemab	354	296	275	276	210
Placebo	344	303	286	259	205

■ 認知機能と試験期間の関係



**No. of Participants**

Lecanemab	859	824	798	779	765	738	714
Placebo	875	849	828	813	779	767	757

## 血液(血漿)：Aβ42、Aβ40、Aβコンポジット、p-Tau181、p-Tau217

- ・質量分析システム：C2N, 島津製作所
- ・全自動免疫測定システム：シスメックス (HISCL) Roche\* 富士レビオ\*

\*研究ステージ

感度/特異度、定量性

低侵襲、簡便性、標準化

侵襲性、簡便性

### 画像解析

- ・アミロイドPET：Siemens、GE、日立製作所 (イメージング剤 富士フイルム富山化学等)
- ・タウPET：Siemens、GE、日立製作所 (イメージング剤 Avid Radiopharmaceuticals)

### 動画解析

- ・眼球運動：Optina
- ・表情変化：FRONTEO

定量性、客観性

### 言語・認知機能

- ・長谷川式認知症スケール
- ・MMSE検査 (ミニメンタルテスト検査)
- ・アルツハイマー病評価スケール

侵襲性、簡便性

### 脳脊髄液 (CSF)：Aβ42、Aβ40、p-Tau181

- ・全自動免疫測定システム：Roche, 富士レビオ



## 全自動免疫測定装置 HISCL-5000 を用いた血液中Aβの高感度・定量測定



迅速測定

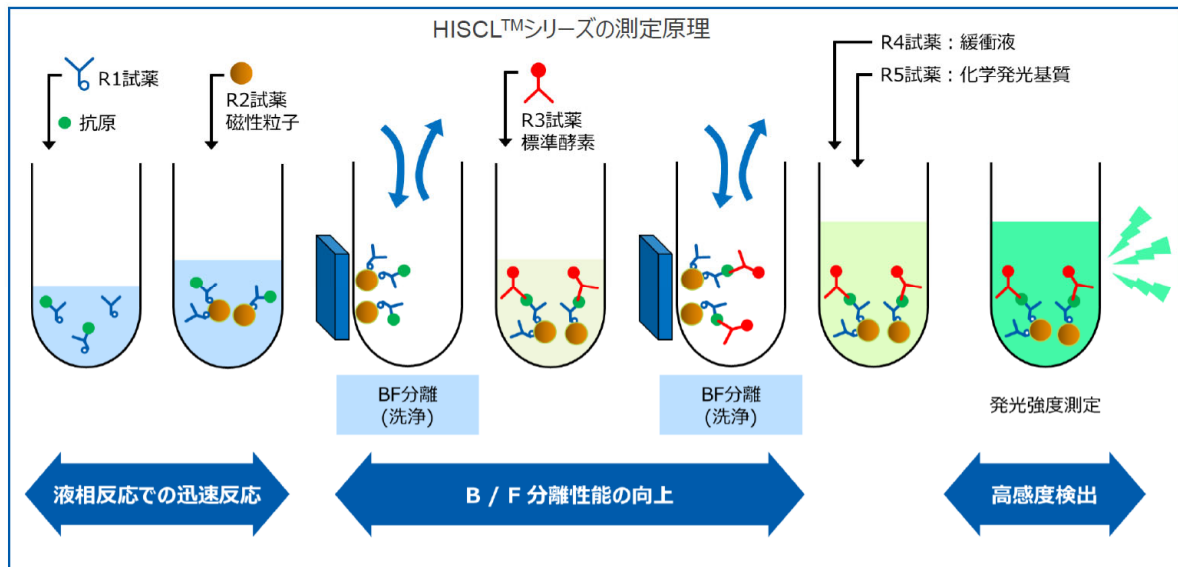
1測定あたり  
17 min

高い処理能力

1時間あたり  
最大200測定

少ないサンプル量

1測定あたり  
10~30  $\mu$ L



# 内部環境：性能およびHISCLシリーズの技術的特徴

企業・大学名	検体種	測定原理/マーカー	AUROC	感度	特異度
島津製作所*1	血液	質量分析法 Aβ40, 42, APP <sup>669-711</sup> 組み合わせ	0.91	0.86	0.82
ワシントン大学*1	血液	質量分析法 Aβ42/40比	0.88	0.88	0.76
C2N Diagnostic*1	血液	質量分析法 Aβ42/40比	0.81	-	-
ロシュ*1	血液	免疫測定法 Aβ42/40比	0.77	0.75	0.72
富士レビオ*1	脳脊髄液	免疫測定法 Aβ42/40比	0.86	0.82	0.82
シスメックス*2	血液	免疫測定法 Aβ42/40比	<b>0.86</b>	<b>0.88</b>	<b>0.72</b>

## HISCL シリーズの技術的特徴

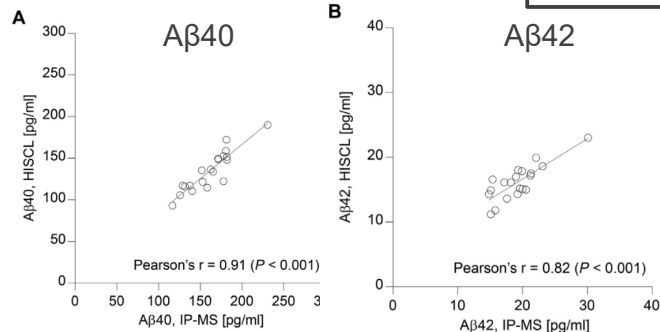
■ ユニークな抗体の組み合わせ

■ 全自動化



■ 特異的測定対象の確立(質量分析法での確認)\*3

特許出願済み



■ 高い測定精度 \*3

	測定精度 (%)
Aβ40	< 4.6
Aβ42	< 5.3

\*1：公開論文より引用 \*2：論文データ (K. Yamashita et al, Alz Res Ther 14, 86 (2022)) , アミロイドPET (読影法) に対する性能 \*3論文データ (K. Yamashita et al., BBRC 576 22-26(2021))





2023年1月7日  
エーザイ株式会社  
バイオジェン・インク

LEQEMBI™（レカネマブ）、米国においてアルツハイマー病治療薬としてフル承認に向けた生物製剤承認一部変更申請（sBLA）を提出

- 臨床第III相 Clarity AD 検証試験のデータに基づき、LEQEMBI の迅速承認取得後、同日にフル承認に向けた申請を提出

エーザイ株式会社（本社：東京都、代表執行役 CEO：内藤晴夫、以下 エーザイ）とバイオジェン・インク（Nasdaq: BIIB、本社：米国マサチューセッツ州ケンブリッジ、CEO：Christopher A. Viehbach、以下 バイオジェン）は、エーザイが LEQEMBI™ 注射 100 mg/mL 溶液（一般名：レカネマブ）について、迅速承認からフル承認への変更に向けた生物製剤承認一部変更申請（sBLA）を米国食品医薬品局（FDA）に提出したことをお知らせします。本 sBLA は、今後 FDA により申請受理の可否に関するバリデーションが行われます。LEQEMBI は、2023 年 1 月 6 日に、アルツハイマー病（AD）治療薬として米国 FDA から迅速承認された可溶性（プロフィブリル）および不溶性アミロイド  $\beta$ （A $\beta$ ）凝集体に対するヒト化 IgG1 モノクローナル抗体です。LEQEMBI による治療は、A $\beta$  病理が確認された AD による軽度認知障害または軽度認知症の当事者様において開始する必要があります。



2023年1月16日  
エーザイ株式会社  
バイオジェン・インク

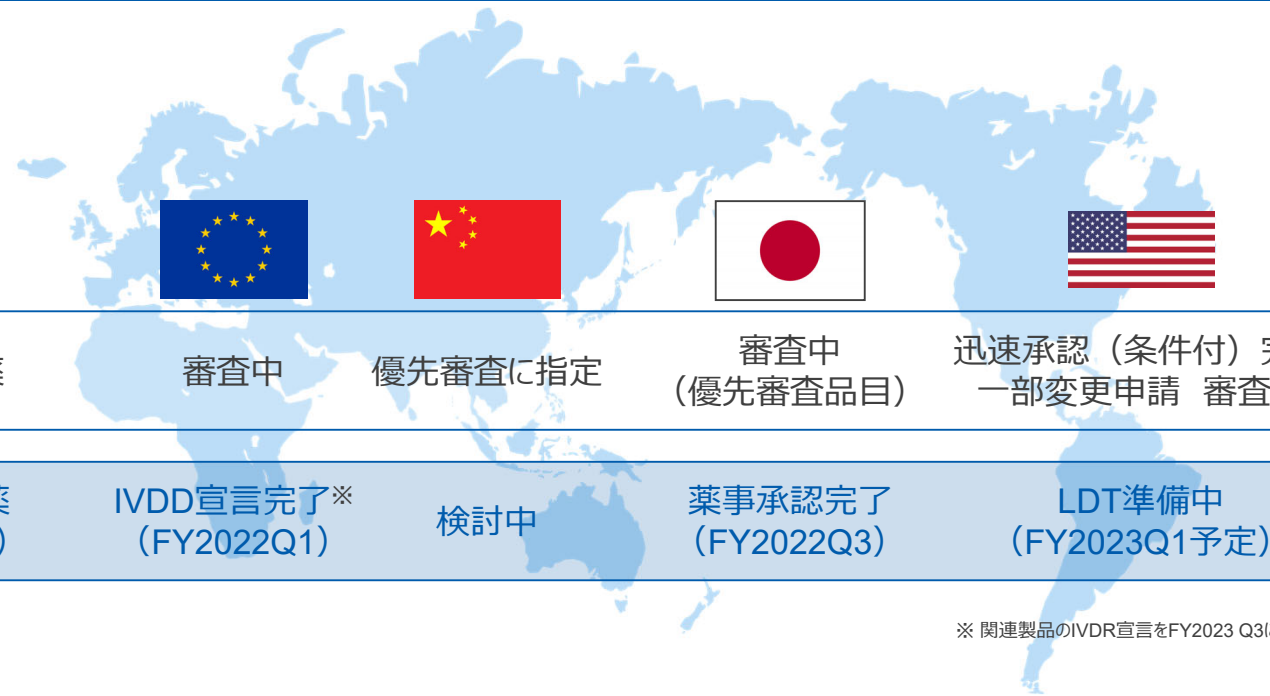
抗アミロイド  $\beta$  プロトフィブリル抗体「レカネマブ」について、日本において早期アルツハイマー病に係る適応で新薬承認を申請





エーザイ株式会社（本社：東京都、代表執行役 CEO：内藤晴夫、以下 エーザイ）とバイオジェン・インク（Nasdaq: BIIB、本社：米国マサチューセッツ州ケンブリッジ、CEO：Christopher A. Viehbach、以下 バイオジェン）は、本日、エーザイが抗アミロイド  $\beta$ （A $\beta$ ）プロトフィブリル抗体レカネマブ（一般名、米国ブランド名：LEQEMBI™）について、脳内アミロイド病理が確認されたアルツハイマー病（AD）による軽度認知障害（MCI）および軽度認知症（総称して早期 AD）に係る適応で、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）に新薬承認申請を行いましたのでお知らせします。

今回の申請は、レカネマブ投与による早期 AD の臨床症状の悪化抑制を実証した臨床第III相 Clarity AD 試験、臨床第IIb 相試験（201 試験）に基づくものです。また、本申請に先立ち、審査期間の短縮をめざして医薬品事前評価相談制度を活用しています。



治療薬承認に遅延なく、血液検査環境を提供するべく各地域展開を実行

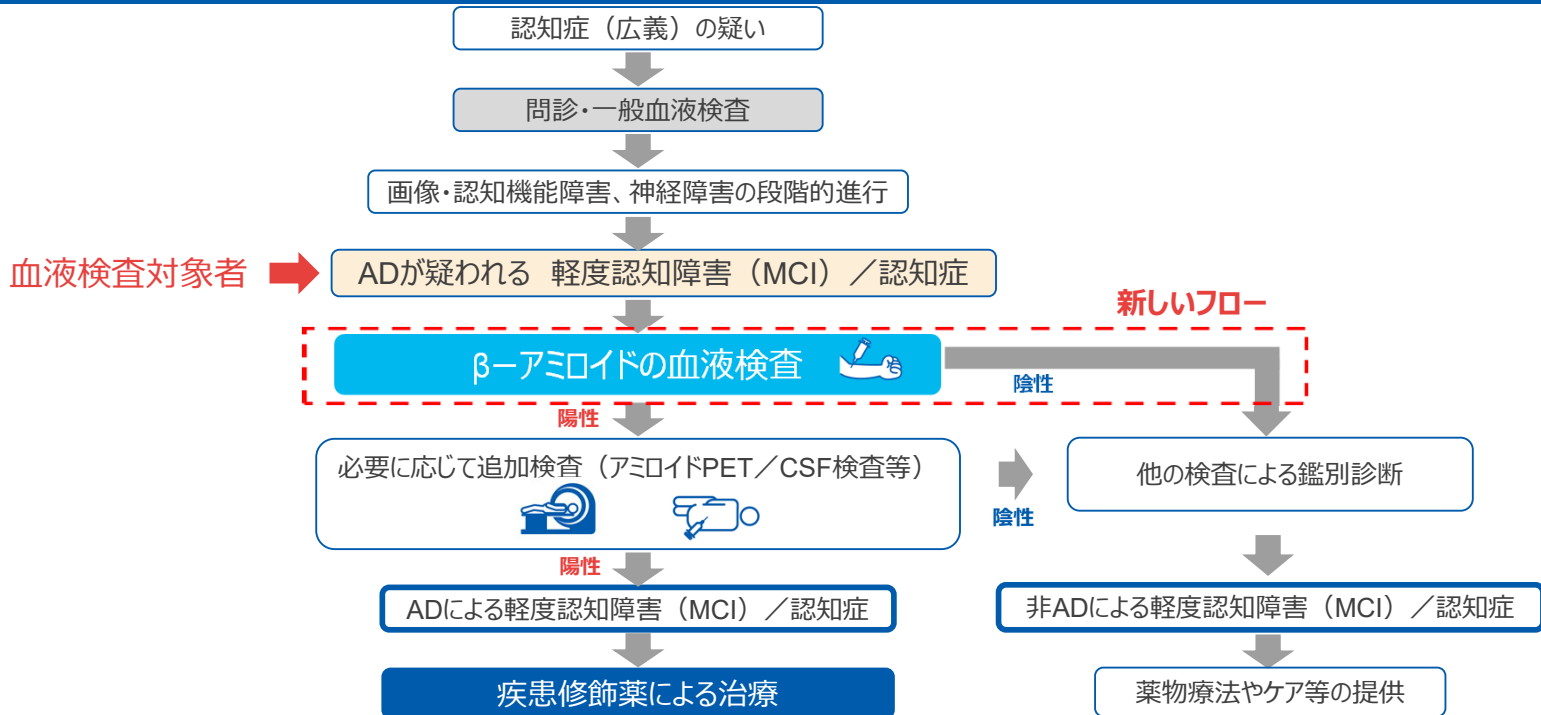


治療薬	 審査中	 優先審査に指定	 審査中 (優先審査品目)	 迅速承認 (条件付) 完了 一部変更申請 審査中
診断薬 (当社)	IVDD宣言完了※ (FY2022Q1)	検討中	薬事承認完了 (FY2022Q3)	LDT準備中 (FY2023Q1予定)

※ 関連製品のIVDR宣言をFY2023 Q3に完了予定

# A $\beta$ 血液検査を活用したアルツハイマー病（AD）診断フローイメージ

AD、非ADパターンの鑑別診断のためのプレスクリーニング  
血液検査により、身体的負担・社会的コストを軽減し、経時的測定が可能

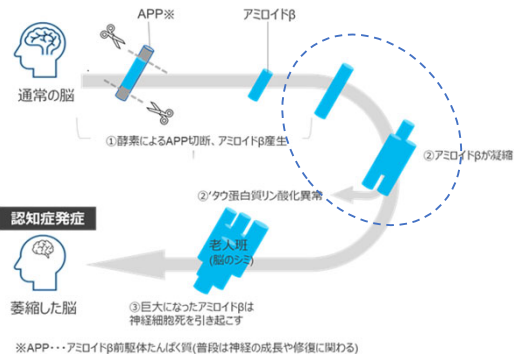


A large, solid blue rectangle on the left side of the slide.

## (2) 治療法研究の進展と共に 進化する診断に向けた取り組み

# Aβ を標的とする治療薬開発の動き

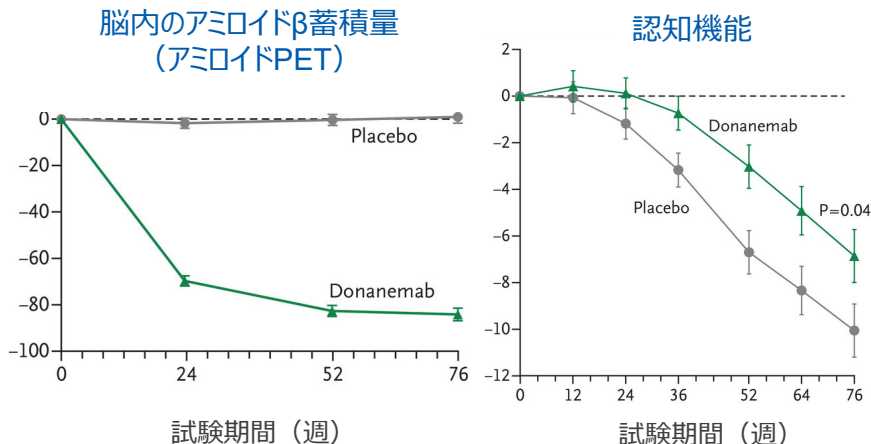
より早期の治療開始（早期投与）を目指した臨床研究や、レカネマブと同様にアミロイドβに作用する薬の治験（認識するフォームは異なる）が進む



## ◆治療薬のより早期の投与（Preclinical）に関する臨床研究が進行

- A4 study (Eli Lilly, 2014-)
- AHEAD study (Eisai, 2020-)
- Trailblazer 3 (Eli Lilly, 2022-)
- Skyline trial (Roche, Chugai, 2023-)
- DIAN-Trial Unit 3 (Wash U/Eisai)

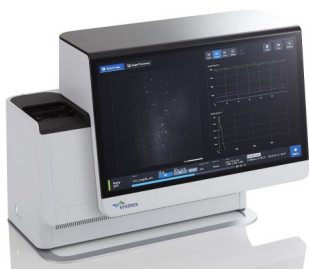
## ■レカネマブに続くAβ疾患修飾薬の臨床研究 (Eli Lilly : ドナネマブ)



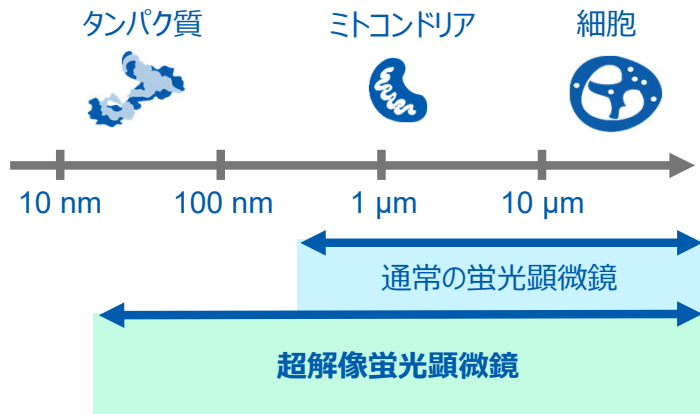
患者層別化、治療薬選択・効果予測・モニタリングに繋がる新しい検査が必要

疾患修飾薬のターゲットであるA $\beta$ 凝集体（オリゴマーやプロトフィブリル）の詳細な評価が可能な測定系を構築

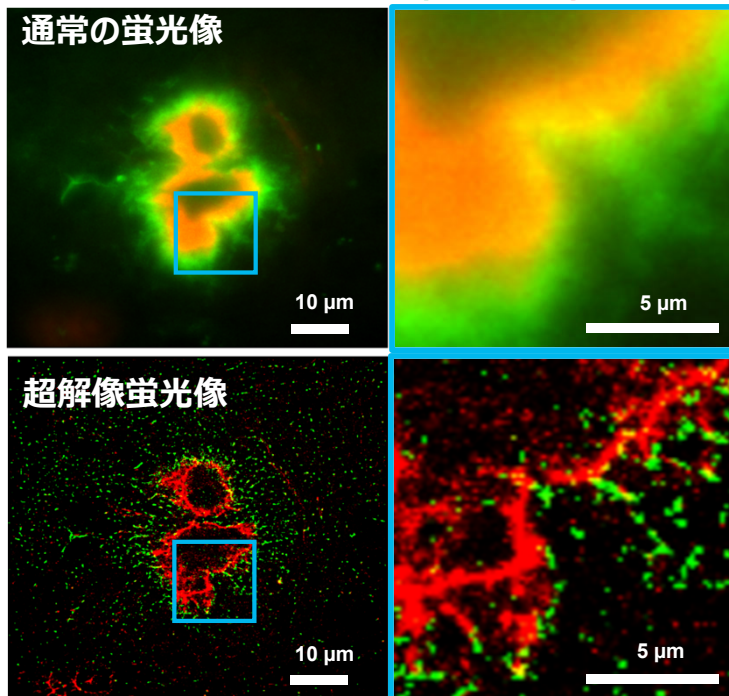
Single Molecule Fluorescence  
Microscope For Research Use  
HM-1000



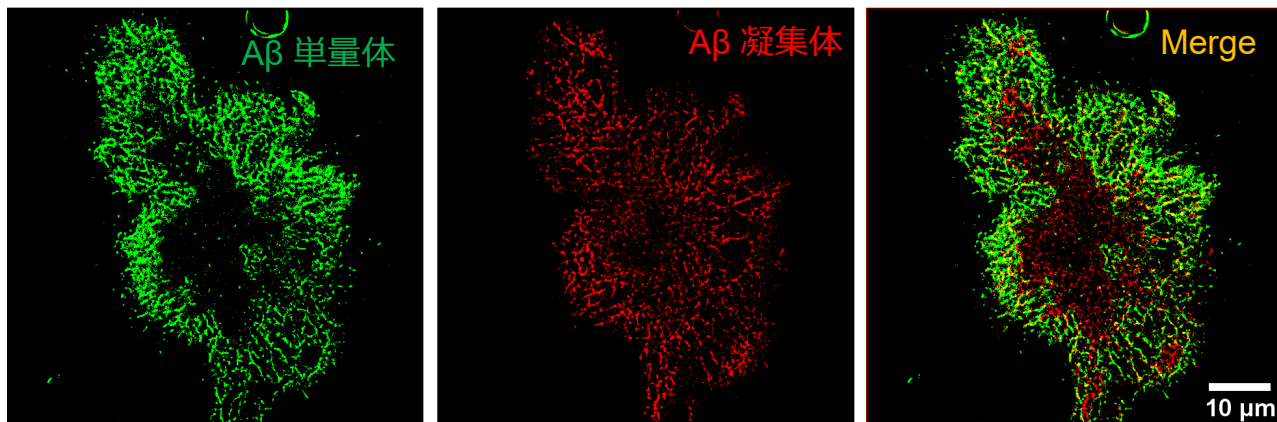
<画像解像度（空間分解能）>



マウスの脳切片の蛍光像（A $\beta$ 単量体 A $\beta$ 凝集体）



A $\beta$ 単量体とA $\beta$ 凝集体で染まり方、凝集密度の違いを確認  
今後認可される新しい治療薬の特性を精緻に分析することが可能に



### Compact region:

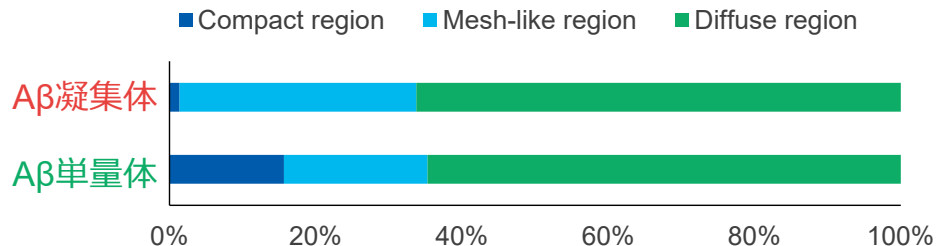
The unstained area in the center of the plaques.

### Mesh-like region:

The area formed by interweaving of individual A $\beta$  fibrils.

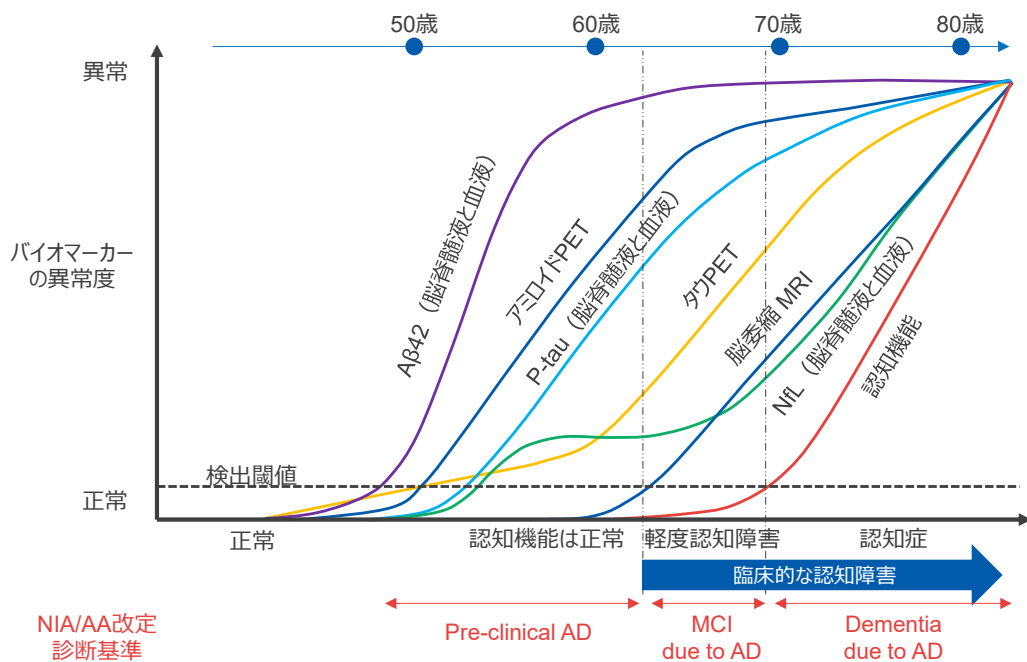
### Diffuse region:

The area other than above.



# 患者層別化に向けた取り組み ; 病状進行状況の診断

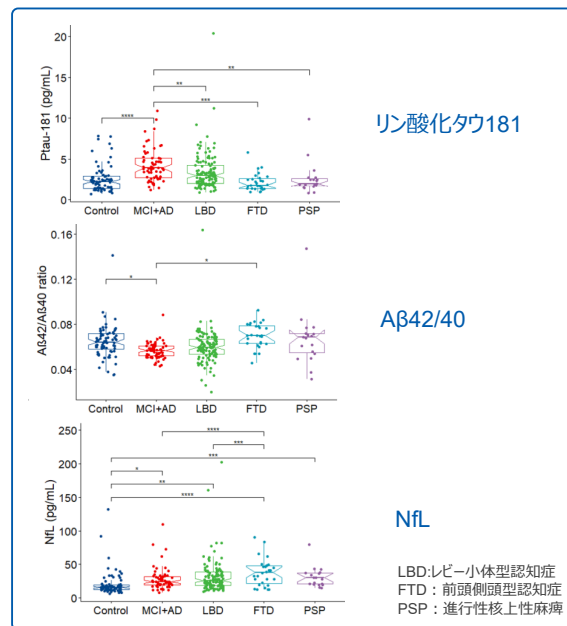
アルツハイマー病に関わるバイオマーカーは、疾患の進行に伴いATNの順で変化  
疾患の状態を把握するためには、それぞれのバイオマーカーの状況を把握することが重要



NIA/AA改定  
診断基準

O. Hansson Nat. Med.27, 954-963 (2021)及び徳田 老年期認知症研究会誌 Vol21 No.4 2017を参考に作成

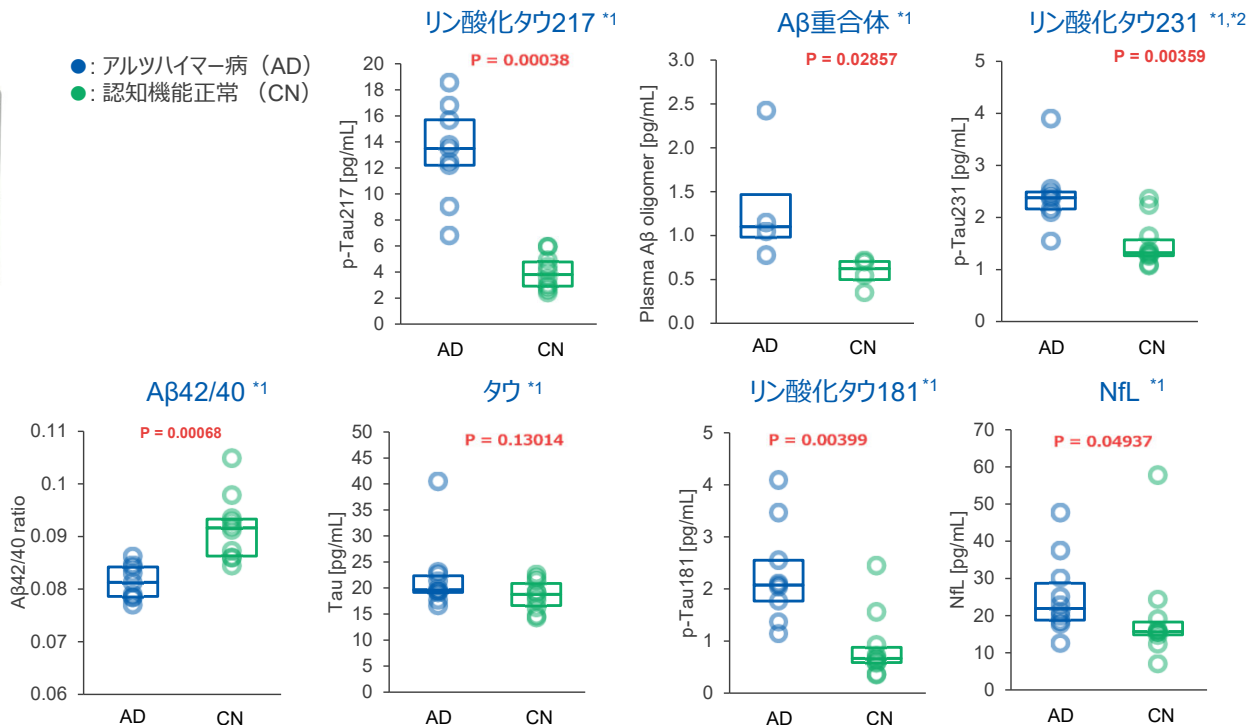
先行研究  
(J.Neurol Neurosurg Psychiatry (2022))



## 最新知見に基づくバイオマーカーパネル化試薬の構築

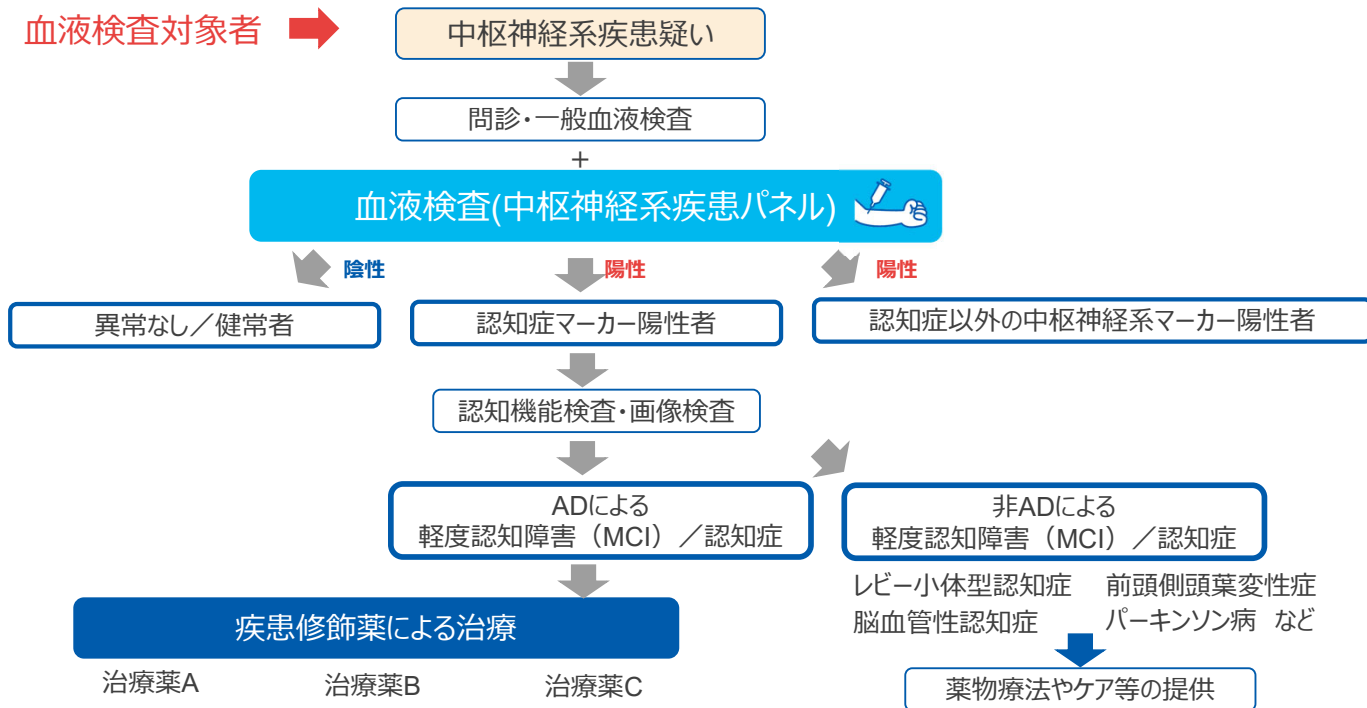


- : アルツハイマー病 (AD)
- : 認知機能正常 (CN)



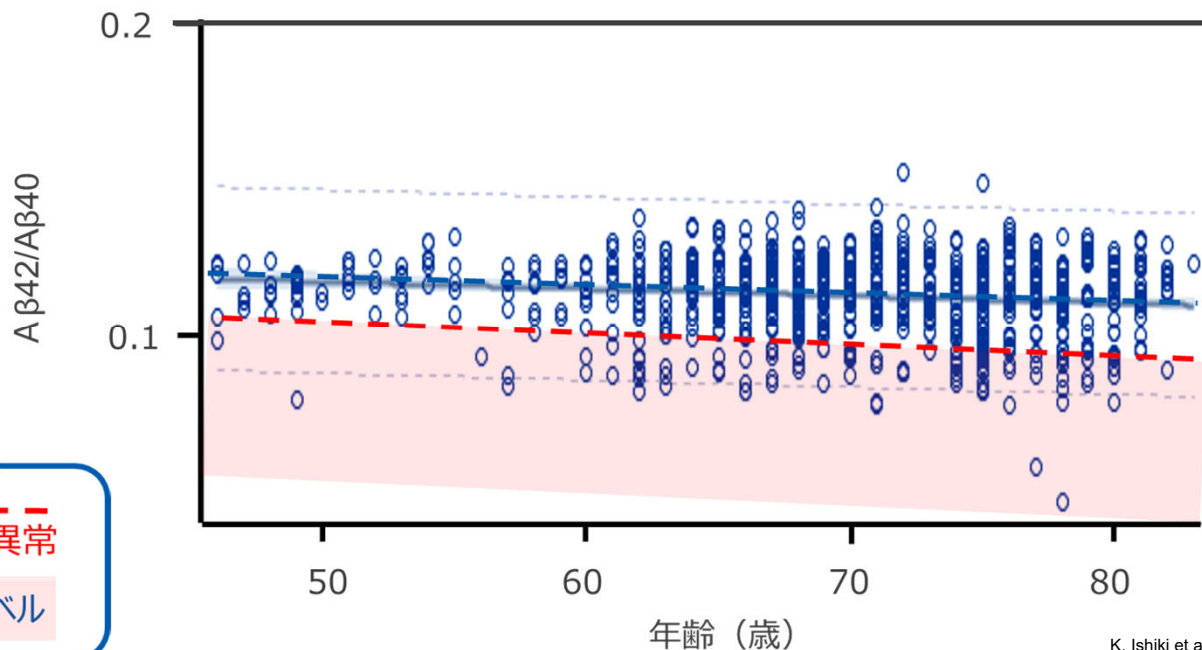


## 血液検査による中枢神経系疾患の鑑別、治療薬の選択



### (3) さらにリキッドバイオプシーを活用した 中枢神経系疾患への取り組み

コホート研究にて、加齢によるA $\beta$ の変化に関するデータを取得  
A $\beta$ 以外のデータも取得し、PreclinicalからMCI due to AD、ADの層別化の可能性の検証を進める



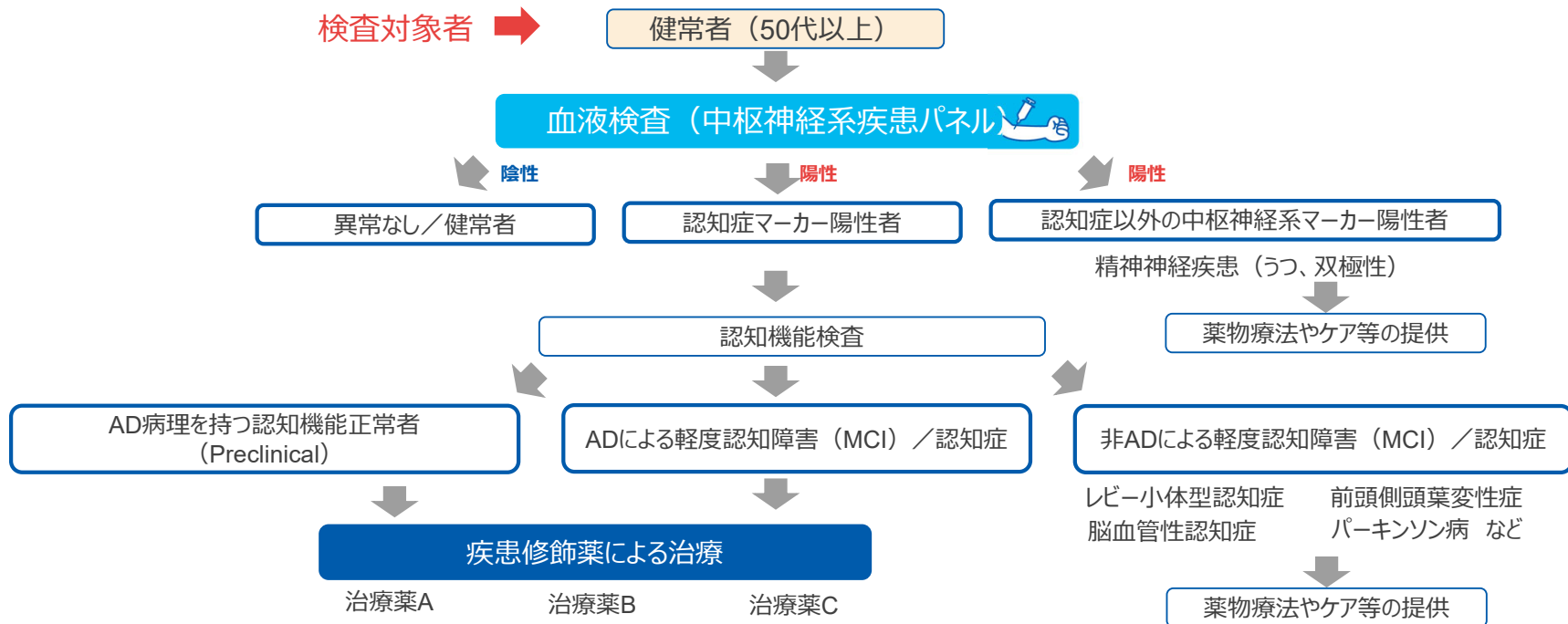
仮説として

---  
認知機能異常

要検査レベル

# リキッドバイオプシーを活用した中枢神経系疾患診断への挑戦

リキッドバイオプシー技術の展開により、身体的負担・社会的コストも軽減された健康社会の実現



# 用語集

用語	意味
ALP標識体	化学発光基質と反応するALP（Alkaline Phosphatase）酵素を抗体や抗原などと結合させた複合体の総称
APP	Amyloid-beta Precursor Protein（アミロイドβ前駆体タンパク質）の略。通常は神経の成長や修復に重要な役割を果たす（αセクレターゼによって切断された場合は無害だが、βおよびγセクレターゼによって切断されると、神経細胞に対して毒性のあるアミロイドβタンパク質が産生される）
Biotin & Streptavidin	免疫学的測定技術などに活用される相互作用する物質。ビオチンとストレプトアビジンは極めて高い親和性を示し、非常に強く結合する
CE-IVDD	欧州のIVD指令（IVD Directive）に適合し、CEマークを貼付したIVD製品
CSF検査	脳脊髄液を用いた検査の総称。脳や脊髄の病気の診断において欠くことのできない検査
ctDNA	circulating tumor DNAの略。血液中を循環するがん由来のDNA。リキッドバイオプシーによる検査で、非侵襲のがんバイオマーカーとして注目されている
Fab'	抗体を酵素消化と還元処理を行う事で作製することができ、抗原と結合する機能を有する断片
IP-MS	抗原と抗体の親和性を利用して、測定対象を特異的に分離後、分離物を同定・定量する手法
IRD	遺伝性網膜変性疾患。目の裏側にある網膜の光を感じる視細胞やこれに密着している上皮細胞に異常が生じる疾患
IVDD	欧州における体外診断用医療機器指令(IVDD; In Vitro Diagnostic Medical Device Directive)を示す
IVDR	欧州における体外診断用医療機器規則(IVDR; In Vitro Diagnostic Medical Device Regulation)を示す

用語	意味
LDT	Laboratory Developed Test（自家調製検査法）の略。特定の臨床検査ラポ内でのみ行われている高度化・複雑化したIVD検査などがこれに該当し、薬事未承認検査法である場合が多い
miRNA	マイクロRNA（miRNA）は20塩基程度の長さの1本鎖RNA分子であり、生命現象の微調整役として多くの遺伝子やタンパク質の発現制御に関っている。近年、エクソソームに内包されているmiRNAは、血液中の酵素による分解を免れるため安定であり、様々な疾患の病態や進行度合いによって量や種類が大きく変化するため疾患の診断に有用であることから、注目を集めている
MRD	Minimal Residual Disease（微小残存病変）の略。治療中および治療後も体内に残り、最終的には疾患の再発を引き起こす可能性がある少数の癌細胞
NGS	Next Generation Sequencerの略。次世代シーケンサーと呼ばれ、遺伝子の塩基配列を高速・大量に読み取る装置
NIA/AA診断基準	米国国立老化研究所（National Institute on Aging；NIA）と、アルツハイマー病協会（Alzheimer's Association；AA）による軽度認知障害またはアルツハイマー病の臨床基準の一つ
PET検査	Positron Emission Tomography（陽電子放出断層撮影法）の略。がんなどの病変や、血流状態を検査する画像診断法の一つ
Plasma-Safe-SeqS	増幅対象の遺伝子にタグを付けることで、本来の遺伝子変異と読み取りエラーとを識別する前処理技術
RAS	変異するとがんを引き起こすことが知られている遺伝子の一つ
Therapy Selection (CDx)	医薬品の効果や副作用を投薬前に予測し、適切な治療選択を行うこと（Companion Diagnostics; CDx）
アミロイドβ（Aβ）	アルツハイマー病患者の脳組織の病理学的特徴の一つである老人斑の主要構成成分であり、40個程度のアミノ酸から構成される
エクソン検査	全ゲノム領域のうち、エクソンと呼ばれる領域を解析する検査。エクソン領域は全ゲノム領域の約1%～1.5%であるが、タンパク質に翻訳される領域であるため機能的に重要であり、疾患の多くがエクソン領域の変異により引き起こされると推定されている

用語	意味
化学修飾	たんぱく質やDNAなどの生体高分子に含まれる特定の官能基を化学的に変化させて、活性や反応性などの機能を変化させること
干渉反応	抗原と抗体の反応に影響し、偽陽性や偽陰性の原因となる反応
光学異性体	立体構造が鏡の関係にある一対の構造で、回転しても重なり合わない物質
疾患修飾薬	疾患の原因となっている物質を標的として作用し、疾患の発症や進行を抑制する薬剤のこと
タウ	神経細胞に存在する微小管結合タンパク質の一つ。アルツハイマー型認知症の患者の脳には、老人斑とともに、異常にリン酸化されたタウタンパク質の沈着物が見られる
バックグラウンド	非特異的に結合した物質などを由来に発生する発光シグナルのノイズ信号
変異アレル頻度	同一染色体上にある対立遺伝子であり、遺伝情報に変異があるものの、一つの集団内に存在する割合
プラスミドDNA	染色体とは別個に存在し、独立して複製する小さなDNA分子。生存に必須ではないとされ、遺伝子組み換え操作のベクターとして多くの研究や産業に利用されている
免疫シナプス	免疫応答に重要なリンパ球と抗原提示細胞もしくは標的細胞との接触面に形成される分子複合体のこと
ライブラリー調製	NGSで解析するため、塩基配列読み取りに必要なプライマー結合領域やどのサンプル由来の配列かを区別するためのIndex配列、またはサンプル中のDNA1分子毎を区別するためのUIDを標的配列に付与すること。PCRによりUID配列を付与する操作をUID PCR、Index配列を付与する操作をIndex PCRと呼ぶ



Lighting the way **with diagnostics**