

診断薬事業の動向とMAST, セラテスタム

The Business Trend of In-Vitro Diagnostics: MAST and Seratestam.

澤崎 健 Takeshi Sawazaki
メディカル事業ユニット 開発グループ

診断薬に使用されている基本技術には抗原抗体反応や酵素反応などがある。前者は主に免疫検査で利用され感度や特異性が高く、例えば感度ではpg/mLの濃度まで測定可能である。後者は生化学検査に用いられることが多く、測定工程が単純で迅速な測定ができ、装置もシンプルな設計が可能となる。メディカル事業ユニットはアレルギー事業とPOCT(Point-of-Care Testing)事業を2つの柱として事業展開を図っており、アレルギー事業ではMAST(マストイムノシステムズ)、POCT事業はセラテスタムを市場に製品供給している。MASTは200 μLの血清で33項目のアレルギーを同時に診断できる免疫検査試薬である。セラテスタムは現在22項目がラインアップされた生化学検査試薬で、2次元バーコードに測定パラメータなどの情報が記録されており、熟練の検査技師以外でも操作可能である。今後は患者のQOL(Quality of Life)向上の動向に現在の診断薬事業をマッチングさせ、20年後は現在の製品群の販売を拡大し、国内、欧米のみならず全世界で診断薬を展開する企業になりたいと考えている。

Antigen-antibody and enzyme reactions are basic technologies used for in-vitro diagnostics. The antigen-antibody reaction has high sensitivity and measurement specificity; for example, the concentration of pg/mL is expected as a detection limit. The enzyme reaction technology enables rapid measurement based on a simple principle, which also means the design of the instrument can be kept simple. Medical Business Unit of Hitachi Chemical is developing allergy and POCT (Point-of-Care Testing) businesses as two cores. We are currently marketing MAST for the allergy business and Seratestam for the POCT business respectively. MAST is an immunological diagnostic capable of measuring 33 allergens simultaneously with 200μL of serum. Seratestam is a biochemical diagnostic capable of measuring 22 items with information on a two-dimensional bar code, which records measurement parameters etc. A skilled laboratory technician is not needed to operate the Seratestam. The current business of in-vitro diagnostics is aligned to the trend among patients for QOL (Quality of Life) improvement. The future goal is to expand sales of current products and become a company that spreads diagnostic reagents, not only domestically, in Europe and the America but worldwide within the next 20 years.

1 診断薬とは

診断薬は、人体に直接試薬を投与する体内診断薬と血液や尿などに含まれている成分を調べる体外診断薬の2種類に分類される。両者とも疾病などの診断における有力な補助手段となり得るが、日立化成では体外診断薬のみを製品としてラインアップしており、研究開発も体外診断薬に特化している。

日本の薬事法において診断薬は「専ら疾病の診断に使用されることが目的とされている医薬品のうち、人又は動物の身体に直接使用されることのないものをいう」と定義されている。従って、法律上診断薬は医薬品の範疇であるため製品の開発や製造、管理などは厳しいルールに従う必要がある。メディカル事業ユニットは従来の薬事法認可に加え、2005年に国際標準規格ISO13485を取得してこのルールに対応している。

2 診断薬に使用されている技術

診断薬は体内の微量成分を正確に測定する必要があるが、それを可能にするための最も基本的な要素技術は抗原抗体反応である。例えば、細菌に感染すると体内に抗体ができるが、この抗体を測定することで間接的に感染の有無を検査する方法がある。診断薬を開発する場合、測定対象となる抗体と特異的に反応する抗原(この場合、細菌由来のタンパク質など)を材料として測定系を構築する。また、これとは逆に、体内の特定の物質を測定したい場合、測定対象となる物質と特異的に反応する抗体をあらかじめ作製しておき、それを材料に用いる。抗原抗体反応は感度や特異性が非常に高く、例えば感度ではpg/mLの濃度まで測定可能である。

一方、酵素と基質の特異反応を利用した測定系もある。例えば、体内の酵素活性を測定する場合、その酵素に特異的な基質を用いる方法がある。この方法は抗原抗体反応ほど感度が高くないが、単に基質を混ぜるだけでよいため測定工程が単純で迅

速な測定ができる。また、反応の進行を色の変化で追うことができるため、測定装置の検出部は分光光度計で十分でありシンプルな設計が可能となる。

そのほかの要素技術としてPCR(Polymerase Chain Reaction)がある。これは、遺伝子を増幅させる方法で、ごく僅かな遺伝子でも検出できるため細菌やウイルスの検査に多く用いられている。

3 診断薬の市場と動向

日本の診断薬市場は、感染症検査が最も大きく年間600億円、次いで免疫検査(アレルギー検査など免疫反応を利用した検査)と生化学検査(肝機能検査など体内の酵素・脂質・電解質などを調べる検査)がそれぞれ560億円、腫瘍マーカーが230億円の順になっている(一般社団法人・日本臨床検査薬協会統計2010年度より)。

近年、市場が急速に拡大しているのがPOCT市場である。米国では既に年間約90億米ドルの市場を形成し、日本市場も1,000億円を超えている。

POCTとは、開業医の診察室などの「患者の近いところ」で行われる検査の総称である。検査結果をもとに医師が迅速な判断と処置を施すことができ、治療の経過観察や予後のモニタリングまで行えるため診療の質の向上に役立つ検査として注目されている。

4 日立化成の診断薬

メディカル事業ユニットはアレルギー事業とPOCT事業を2つの柱として事業展開を図っている。前者はMASTを中心としたアレルギー診断薬が、後者はセラテスタムとして現在22項目がラインアップされている。

4.1 MAST(マストイムノシステムズ)

MASTは血清中のIgEと呼ばれる抗体を測定しアレルギーを調べる診断薬である(図1)。アレルギーとIgEは密接に関わっており、例えばスギ花粉症の人にはスギアレルゲンに対する特異的IgEが血液中に存在している。

MASTの最大の特徴は33項目のアレルゲン特異的IgEを同時に検査できることである。専用反応容器の固相に33種類のアレルゲンがそれぞれ独立して固定化されており、血清を分注後約6時間で33項目のアレルギー検査が完了する¹⁾。

MASTの測定原理を図2に示す。第1ステップとして固相に固定化されているアレルゲンと血清中のアレルゲン特異的IgEを反応させる。第2ステップとして酵素標識抗ヒトIgE抗体を反応させ、アレルゲン-特異的IgE-酵素標識抗体の複合体を形成させる。最後に発光試薬(ルミノールと過酸化水素)を分注し、専用ルミノメータを用いて発光量を測定する。



図1 MASTの構成
(左：専用測定装置ルミノメータ、右：試薬)

Figure 1 The Components of MAST
(Left : Luminometer; Specialized Measurement Instrument
Right : Reagents)

表1 MASTの測定項目

Table 1 The Measurement Items of MAST

No.	項目名	No.	項目名
1	コナヒョウヒダニ	18	アスペルギルス
2	ハウスダストI	19	ラテックス
3	ネコ皮膚屑	20	ソバ
4	イヌ皮膚屑	21	コムギ
5	オオアワガエリ	22	ピーナッツ
6	ハルガヤ	23	ダイズ
7	カモガヤ	24	コメ
8	ブタクサ混合物I	25	マグロ
9	ヨモギ	26	サケ
10	スギ	27	エビ
11	ヒノキ	28	カニ
12	ハンノキ	29	チェダーチーズ
13	シラカンバ	30	ミルク
14	ベニシリウム	31	牛肉
15	クラドスポリウム	32	鶏肉
16	カンジダ	33	卵白
17	アルテルナリア		

MASTには表1に記載されている33種類のアレルゲンが使用されている。33種類すべてのアレルゲンにおいて抽出・精製方法が異なるうえ、固定化方法も多様であるため、MASTを製造するにあたり多くの技術、ノウハウが注ぎ込まれている。また、製品開発や品質維持に欠かせない血清サンプルについても充実したライブラリーを保有しており、アレルギー事業を展開するうえで大きなアドバンテージとなっている。

MASTは僅か200 μLの血清量で33項目を測定できるというもう1つの特徴を持つ。これは採血量が限られる乳幼児の検査に対して特に有効であり、小児科などの特定の診療科を意識した項目の開発も視野に入れている。

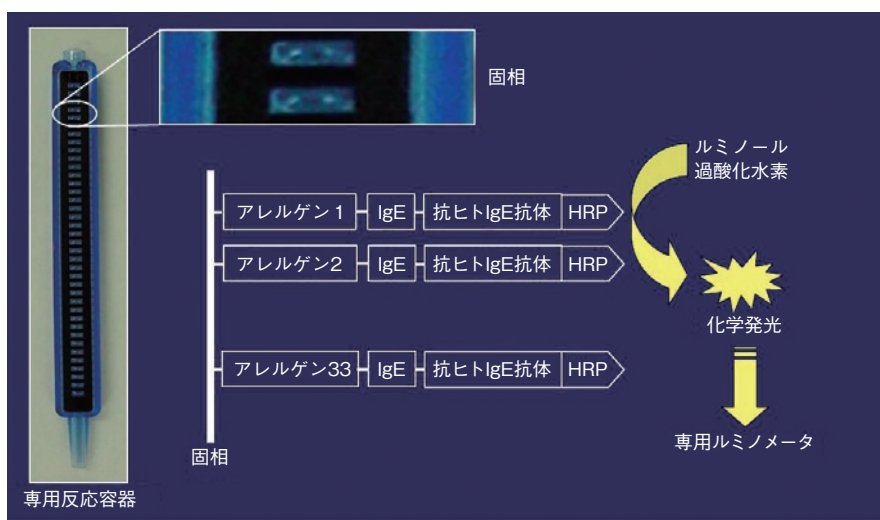


図2 MASTの測定原理

HRP：西洋ワサビ由来過酸化水素分解酵素

Figure 2 The MAST Measurement Principle

4.2 セラテスタム

セラテスタムには生化学項目を中心に、国内では現在22項目がラインアップされている(表2)。22項目の中には特定検診や特定保健指導に必須な8項目が含まれており、医師に対して生活習慣病に関する重要な情報を与えることができる。

セラテスタムは大型自動分析装置用の液状試薬を用いているため大型機との互換性が高く、コンパクトな専用カートリッジに試薬が封入されているため取り扱いが容易であるという特徴を持つ。また、2次元バーコードが専用カートリッジに貼付されており、検体と試薬をセットするだけで装置が自動的にバーコード情報を読み込んで測定を開始する。そのため、熟練の検査技師がいなくても操作可能である(図3)。

セラテスタムの測定原理の1例を図4に示す。第1ステップとして血清を反応セルに分注し、第2ステップとして希釈試薬が反応セルに入り血清が希釈される。次いで測定対象物質と反応する試薬が分注され、対象物質の濃度に比例して増加(または減少)する吸光度の変化量を測定する。測定時間は約15分間である。攪拌機能がなくても試薬が十分混合されるように設計されており、その分装置もシンプルになっている。

2次元バーコードには測定パラメータやキャリブレーションデータなどが記録されているため、オペレータは自らパラメータを設定する必要がなく、さらにキャリブレーションも省略できるため簡便な操作を可能としている。現在は生化学の項目が中心であるが、既に欧州でも販売を開始しており、米国についてはNa, K, Clの電解質項目を新たに開発したので現在市場投入の準備をしている。

表2 セラテスタムの測定項目

Table 2 The Measurement Items of Seratestam

No.	項目名	
1	ALP	酵素
2	γ-GTP	
3	LD	
4	GOT/AST	
5	GPT/ALT	
6	AMY	
7	CK	
8	GLU	糖・脂質
9	TG	
10	T-CHO	
11	HbA1c	
12	HDL-C	
13	LDL-C	蛋白, 含窒素
14	CRE	
15	BIL	
16	BUN	
17	UA	
18	TP	
19	ALB	
20	CRP	
21	CA	電解質
22	IP	

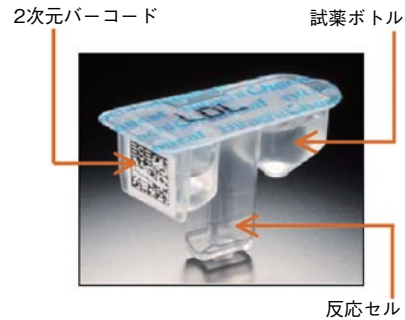


図3 セラテスタムの構成
 (左：測定装置クリニカルアナライザー、右：試薬(専用カートリッジ))
 Figure 3 The Components of Seratestam
 (Left : Clinical Analyzer; Specialized Full-Automatic Analyzer
 Right : Reagents)

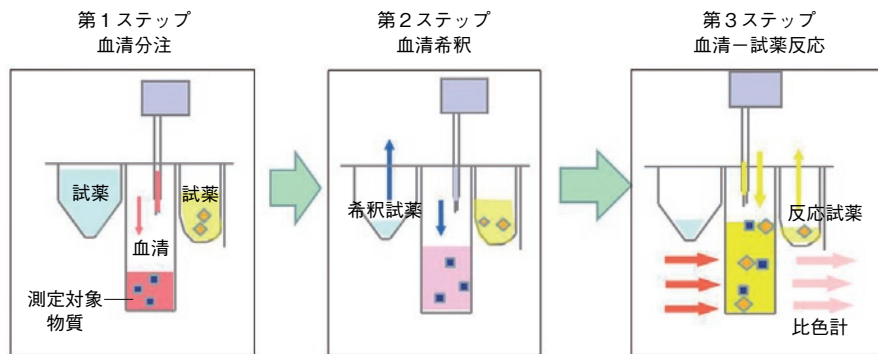


図4 セラテスタムの測定原理
 Figure 4 The Measurement Principle for Seratestam

5 20年後を見据えた診断薬事業について

今後の医療は患者のQOL向上が1つのキーワードとなる。病気の早期発見がますます重要になると考えられ、感度や特異性、迅速性などの基本性能の向上が要求されるだろう。

また、現在は疾患を特定する1つの手段として診断薬が用いられているが、健常人が自分の健康を自ら管理する時代がすぐそこまで来ている。診断薬に予防診断という付加価値を付けることで新たな市場の産出が期待される。そして、個人に即したテーラーメイド医療も今後重要になってくる。医療機関と家庭がオンラインで結ばれて、病院に行かなくても検査結果や医師の指導が受けられるようになるだろう。

日立化成は、患者のQOL向上のために現在の診断薬事業をどのようにマッチングさせていくかを考えている。アレルギー事業に関しては現在の検査センタ中心のビジネスモデルを継続しつつ、MASTの全自動測定機の開発を図りグローバルな拡販戦略を執る。そして、現在は血液中のIgEを測定しているが、試薬の感度を大きく向上させることで尿や唾液などの検体を用いたアレルギー診断に挑戦したい。

POCT事業では、成人病検査項目を中心にユニークな項目を開発し品揃えの充実を図りたいと考えている。現行のセラテスタムは生化学項目しか測定できないが、免疫測定機能を付加し、さらに小型化、迅速化をめざす。家庭にも設置できるような超小型装置を開発し、各人の健康管理に使える仕様で予防診断という新しい市場に参入したい。

20年後は現在の製品群の販売を拡大し、国内、欧米のみならず全世界で診断薬を展開する企業になりたいと考えている。

【参考文献】

- 1) 澤崎 健 他, 日立評論, 86, 749, 2004