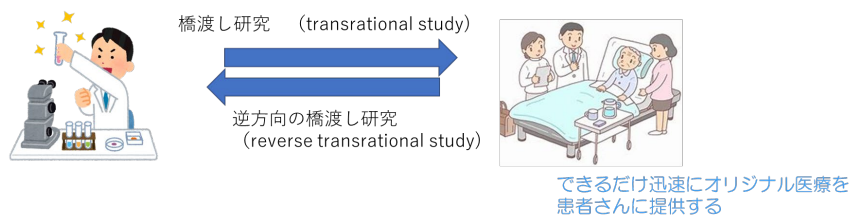


産官学が緊密に連携して臨床開発された膵がんの診断を補助する血液バイオマーカー（アポA2アイソフォーム）について

日本医科大学大学院医学研究科 生体機能制御学分野

本田一文

オリジナル医療の創生を目指した双方向性橋渡し研究



「膵がん検診の効率化を目指した血液バイオマーカーの開発」



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
Japan Agency for Medical Research and Development



日本医科大学
NIPPON MEDICAL SCHOOL



国立研究開発法人
国立がん研究センター
National Cancer Center Japan

双方向性橋渡し研究を基盤にしたオリジナル医療の創生

- ①オリジナル研究を通じて真に医療に還元する
- ②臨床現場の課題を抽出して、基礎研究の課題を探索して解決する。



橋渡し研究 (transrational study)



逆方向の橋渡し研究
(reverse transrational study)



できるだけ迅速にオリジナル医療を
患者さんに提供する

膵がん早期診断の血液バイオマーカー-apoA2 isoformの発見 検査キット開発にも成功、膵がん検診への実用化を目指す

充足されていない医療ニーズ

- ①膵がんは、固形がんで最悪な5・10年生存率（死亡率4位）。低侵襲早期診断法の開発が必須。
- ②膵がんは低頻度罹患率のため、医療経済性に見合った検診プログラムの開発が必要。

「膵がん検診の効率化を目指した血液バイオマーカーの開発」



病院・検診センター



血液検査による**早期膵がん**・
リスク疾患危険群の**絞り込み**

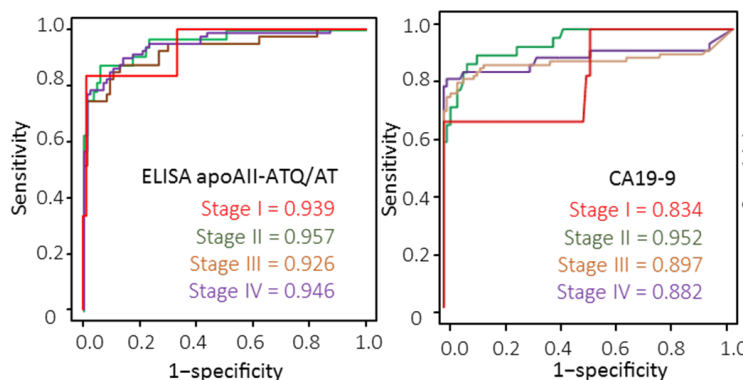


絞り込み群に対する**精密検査**



治癒切除可能な膵がんを効率的に発見 **死亡率の低減**

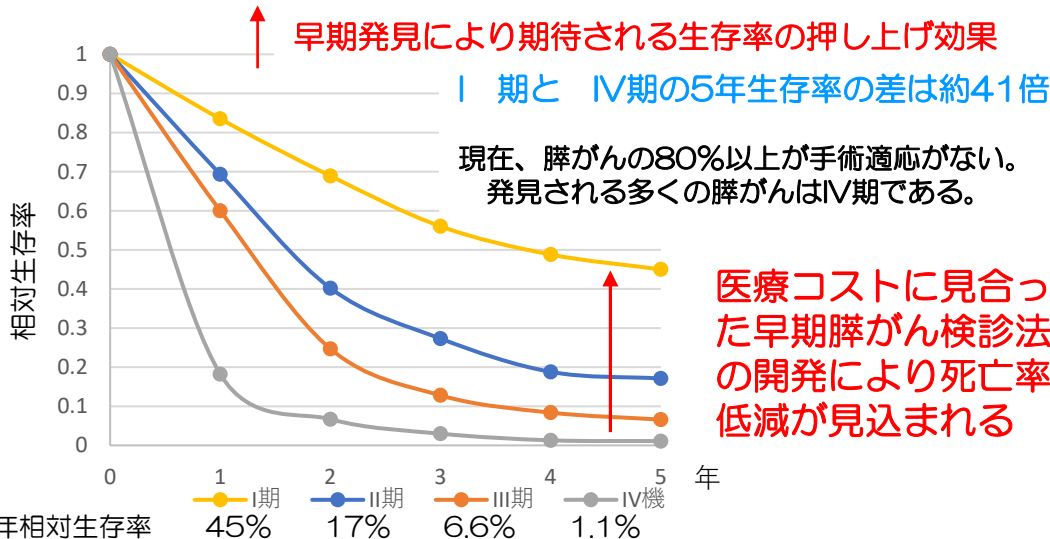
早期膵がんの血液バイオマーカーのキット化にも成功



米国がん研究所や国内の研究グループとの共同研究で既存バイオマーカーより早期膵がんやリスク疾患を有効に検出

AMED 革新的がん医療実用化研究事業
(研究代表 本田一文)

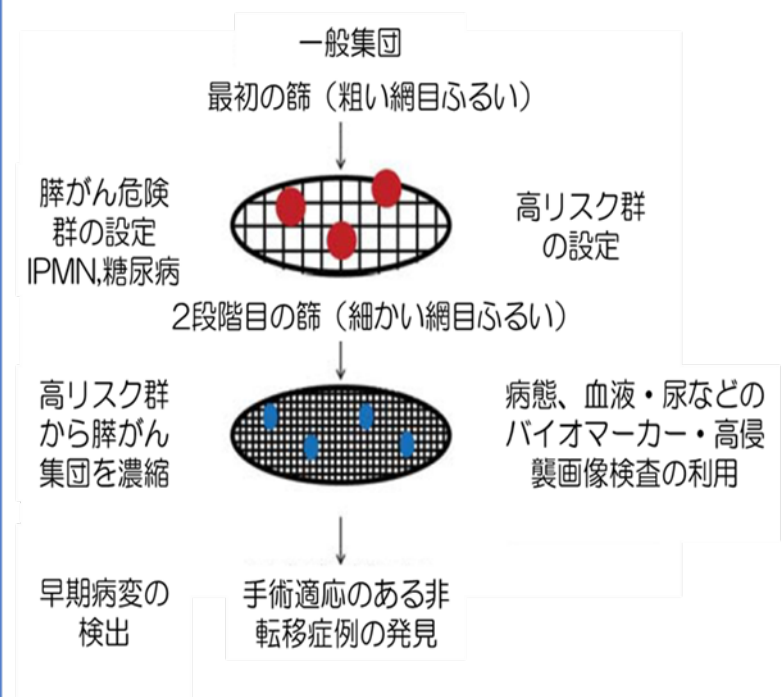
ステージ毎、膵がん相対生存率（全がん協 2007年データ利用）



5年相対生存率

膵がんの早期診断の進め方 戦略

図1：膵がん高危険群からmalignant potentialを持つ集団の層別化、早期発見の機会を増やす



米国疾病予防タスクフォース (USPSTF) 推奨

膵がんの年齢調整罹患率10万人に13人で無症候性集団に対する画像検査検診では、その有用性は有害性を超えるという証拠が見つからず、**無症候性集団に対する膵がん検診を推奨しない。家族性膵がんでは、5.8倍リスクが有意に高いため、検診の可能性は排除しない。**

膵がんリスク群を絞り込めれば

効率的に早期膵がんを発見できる可能性

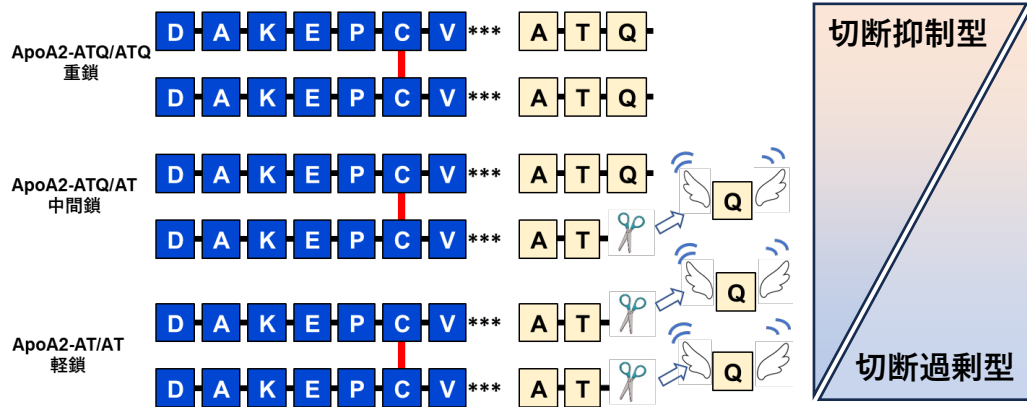


血液検査による膵がんリスク群の絞り込みは非常に重要

膵がん高リスク群

IPMN、慢性膵炎、膵嚢胞、膵管拡張、糖尿病、家族性膵がん

膵外分泌機能を鋭敏にとらえ膵がんを診断する血液バイオマーカー ApoA2-isoforms の同定と研究用試薬による臨床研究

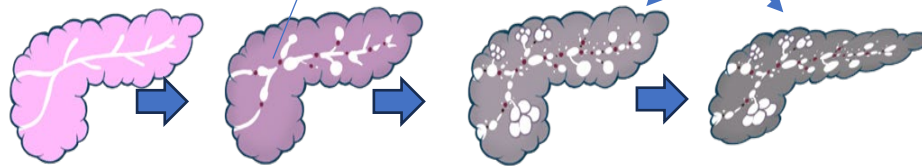


国内多施設共同研究



微小がんや嚢胞性病変の発生により膵管内圧の上昇

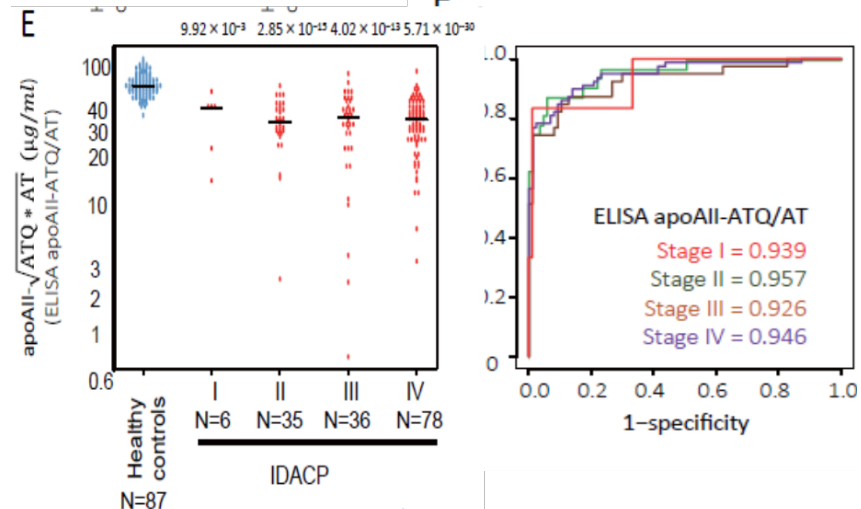
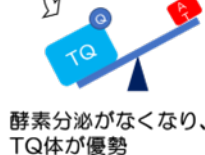
膵がんや膵萎縮、膵萎縮に伴い膵外分泌機能低下



正常

膵管内圧上昇（早期）
外分泌機能あり

膵管内圧上昇（膵荒廃）
外分泌機能低下



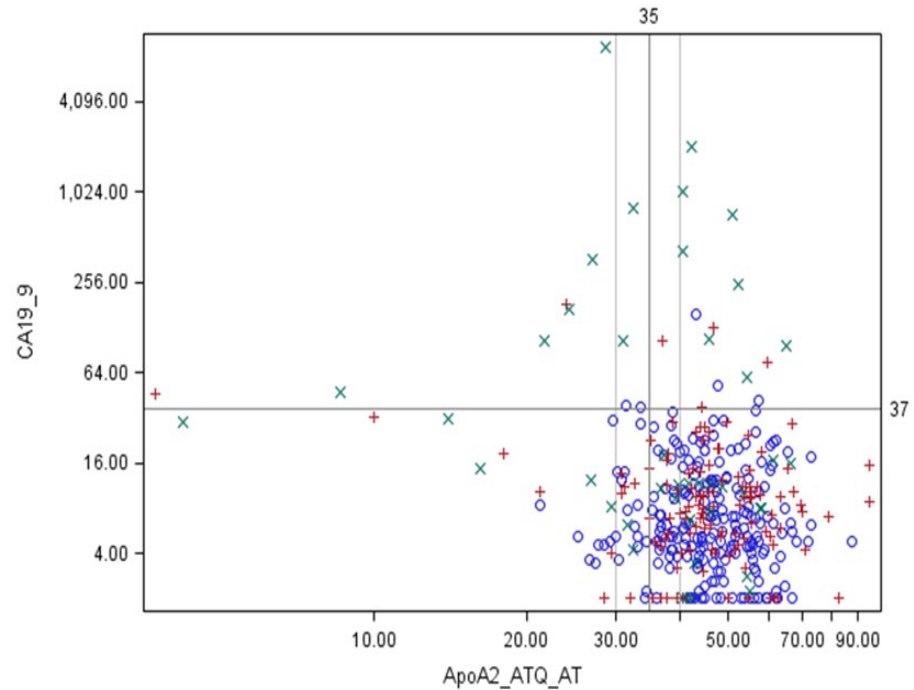
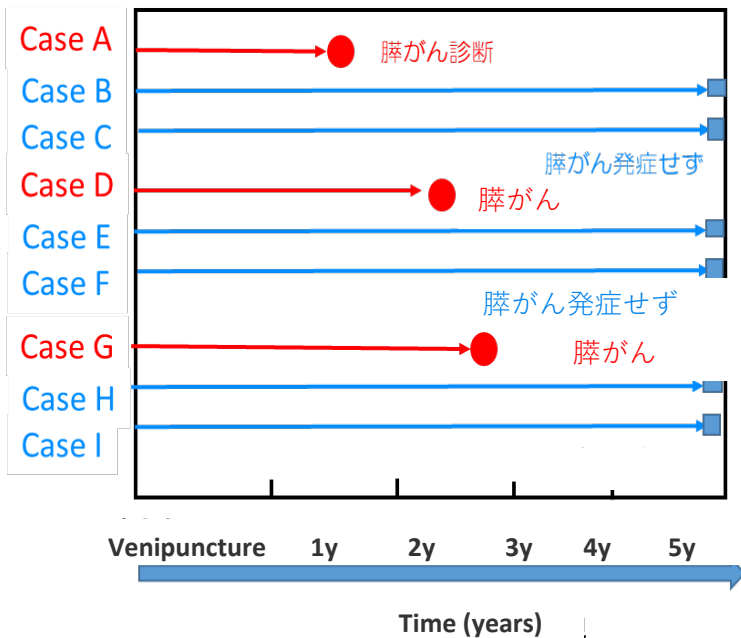
研究用試薬を用いた概念立証のための臨床研究

膵がん発症や膵がん発症リスクによりapoA2アイソフォームの量比が変化する

国際共同研究による膵がん診断前検体を使った臨床研究 WHO IARC (国際がん研究機関) EPIC 研究



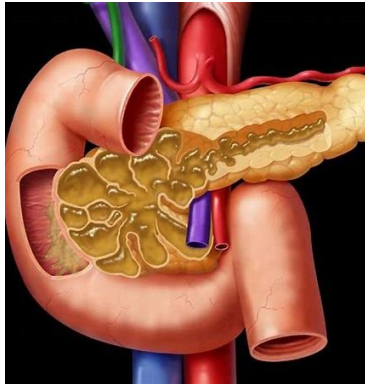
CA19-9とApoA2アイソフォームの両方がの
バイオマーカーが陽性になった場合はが
ん診断のリスクが高い



○ Control
× Panc Ca (0-1.5y) + Panc Ca (1.5-5y)

膵がん前がん病変IPMN高度異形成（上皮内がん相当）の発見の可能性 ハイデルベルグ大学（欧州最大のハイボリュームセンター）との共同研究

膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN）・・・膵がんの前がん病変



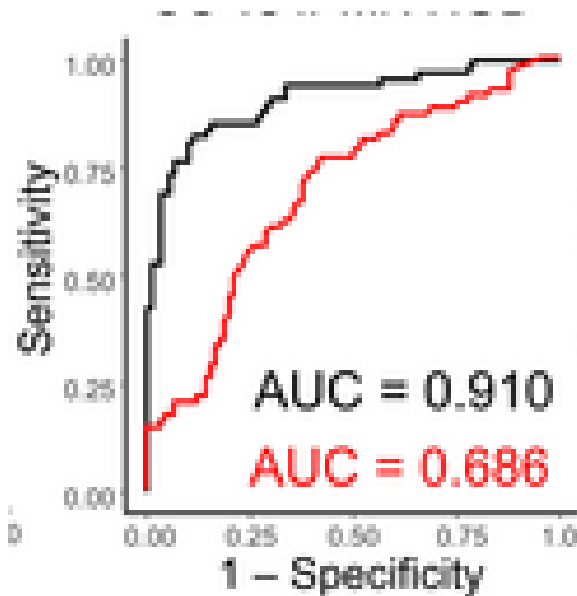
特に悪性度が高いIPMN 高度異形成

上皮内がんとほぼ同義

UNIVERSITÄT
HEIDELBERG
Zukunft. Seit 1386.



ApoA-ATQ/ATがIPMN 高度異形を健常者から判別する性能は、CA19-9に比較して高い。



APOA2-ATQ/AT

感度：70%

CA19-9

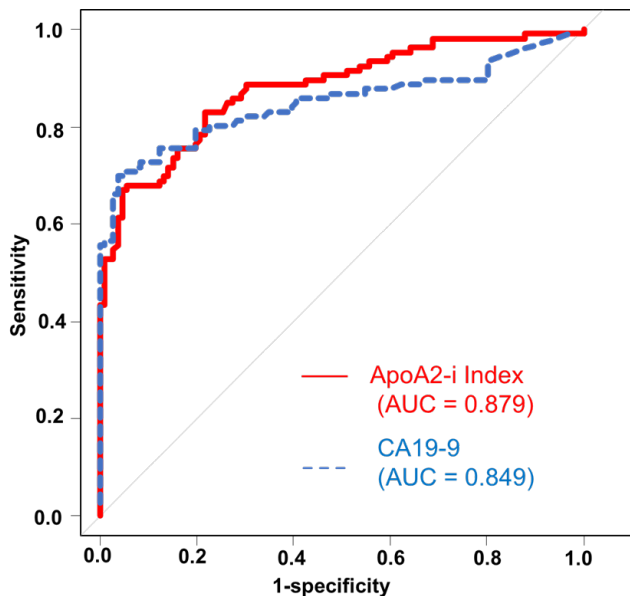
感度：14%

APOA2-iTQ 膵がんの診断を補助する血液バイオマーカーの体外診断用医薬品承認のための臨床性能試験

東レ（株）成果導出 QMS体制省令で診断用検査キット作製



写真：東レ（株）提供資料



PDAC	Stage	N	ApoA2-i IndexとCA19-9 それぞれの感度		ApoA2-i IndexとCA19-9を 組み合わせた時の感度		Specificity (%) [95% CI]		Specificity ApoA2-i Index (< 59.5µg/mL), CA19-9 (> 37U/mL)
			ApoA2-i Index (< 59.5µg/mL)	CA19-9 (> 37U/mL)	ApoA2-i Index (< 59.5µg/mL), CA19-9 (> 37U/mL)	ApoA2-i Index (< 59.5µg/mL)	CA19-9(37U/mL) (> 37U/mL)		
	ALL	106	63.2 [53.7, 71.8]	69.8 [60.5, 77.7]	87.7 [80.1, 92.7]	-	-	-	
	I	19	47.4 [27.3, 68.3]	36.8 [19.1, 59.0]	63.2 [41.0, 80.9]	-	-	-	
	IA	8	37.5 [13.7, 69.4]	37.5 [13.7, 69.4]	62.5 [30.6, 86.3]	-	-	-	
	IB	11	54.5 [28.0, 78.7]	36.4 [15.2, 64.6]	63.6 [35.4, 84.8]	-	-	-	
	IIB	11	54.5 [28.0, 78.7]	63.6 [35.4, 84.8]	81.8 [52.3, 94.9]	-	-	-	
	III	22	72.7 [51.8, 86.8]	77.3 [56.6, 89.9]	90.9 [72.2, 97.5]	-	-	-	
	IV	54	66.7 [53.4, 77.8]	79.6 [67.1, 88.2]	96.3 [87.5, 99.0]	-	-	-	
	I, II	30	50.0 [33.2, 66.8]	46.7 [30.2, 63.9]	70.0 [52.1, 83.3]	-	-	-	
	TS1	15	46.7 [24.8, 69.9]	33.3 [15.2, 58.3]	66.7 [41.7, 84.8]	-	-	-	
Healthy individuals		106	-	-	-	95.3 [89.4, 98.0]	95.3 [89.4, 98.0]	91.5 [84.6, 95.5]	

I期やI/II期膵がん、2cm 以下膵がんを診断する感度の点推定値はCA19-9より同等程度、特異度は同じ
CA19-9単独のI/II期膵がんの感度は46.7%であるが、ApoA2-ATQ/ATを組み合わせると70%まで上昇できる

トップ > ニュース > プレスリリース > 膵がん患者血液中に変化するアポリポ蛋白A2アイソフォーム濃度を測定する体外診断用医薬品の製造販売承認申請について

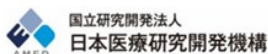
プレスリリース

膵がん患者血液中に変化するアポリポ蛋白A2アイソフォーム濃度を測定する体外診断用医薬品の製造販売承認申請について

2023年6月8日 膵がん診断補助の体外診断医薬品として厚生労働省から承認を得ました。



国立研究開発法人
 国立がん研究センター
 National Cancer Center Japan



News Release

2023年6月12日
 日本医科大学
 国立がん研究センター
 日本医療研究開発機構 (AMED)

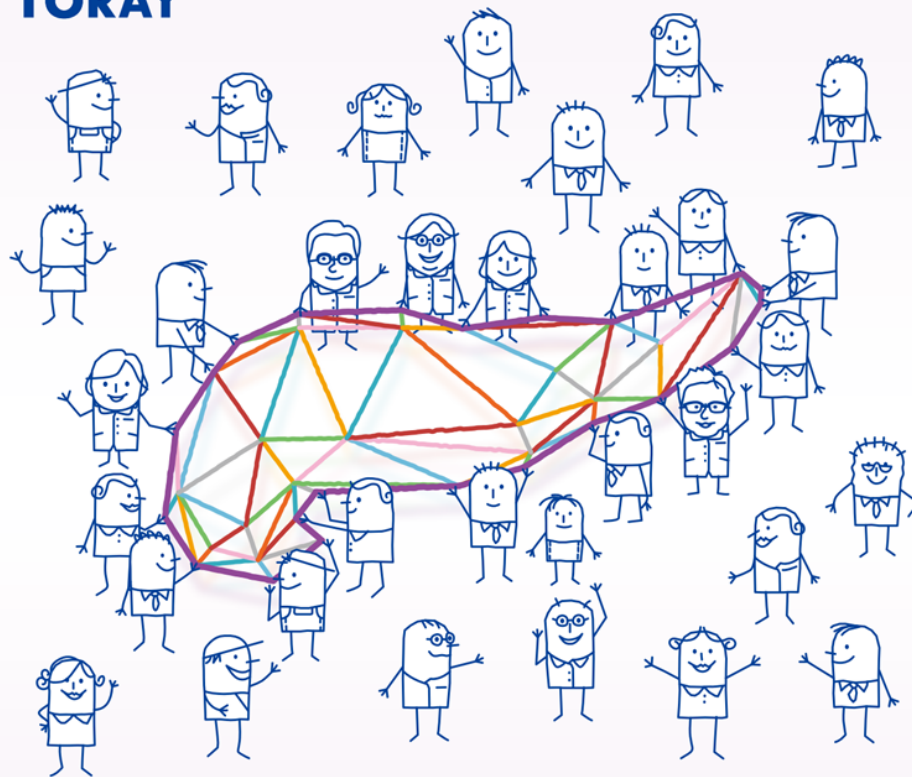
膵がんの診断を補助する体外診断用医薬品 「東レ APOA2-iTQ」の国内製造販売承認について

アポリポ蛋白 A2^{※1}(以下「APOA2」)は、C(カルボキシル)末端に、アラニン(A)、スレオニン(T)、グルタミン(Q)のアミノ酸配列を有し、血液中では、全長のタンパク質(以下「APOA2-ATQ」と)C末端が分解したアイソフォーム(以下「APOA2-AT」)が共存しています。

国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)の支援等により、日本医科大学 大学院医学研究科 本田一文大学院教授(前国立がん研究センター研究所早期診断バイオマーカー開発部門長)らが行った研究で、膵がん患者の血液中で、2種類のAPOA2アイソフォーム(APOA2-AT および APOA2-ATQ)の量比が変化することが見出されていました(参考文献参照)。

東レ株式会社(本社:東京都中央区、代表取締役社長:日覺 昭廣、以下「東レ」)は、日本医科大学(学長:弦間 昭彦)および国立がん研究センター(理事長:中益 斉)との共同研究の実施ならびに AMED の研究成果の活用により、2種類のAPOA2アイソフォームの末端構造をそれぞれ特異的に認識する抗体を独自に取得し、その抗体を用いて2種類のAPOA2アイソフォーム濃度を高精度に測定する検査薬を開発し、体外診断用医薬品として厚生労働省から製造販売承認を取得しました。本品は、血漿中のAPOA2の2種類のアイソフォーム濃度を測定することにより、膵がんの診断を補助します。

TORAY



膵癌の診断補助に 新たな選択肢

体外診断用医薬品 | 保険収載
 アポリポ蛋白A2アイソフォームキット



東レ APOA2-iTQ®

使用方法等は電子添文をご参照ください。

製造販売元
 東レ株式会社
 東京都中央区日本橋富町2丁目1番1号



https://www.apoa2.toray

2024年3月作成

膵がん診断を補助する腫瘍マーカー 2024年1月31日 血漿中のアポリポ蛋白A2 (APOA2) アイソフォーム測定 健康保険適応

体外診断用医薬品に係る保険適用決定区分及び価格（案）

販売名	決定区分	主な使用目的
東レ APOA2-iTQ	E3（新項目）	血漿中のアポリポ蛋白A2 (APOA2) アイソフォームの測定（膵癌の診断の補助）

保険点数取得

中医協 総-4-2
6 . 1 . 2 6

○ 保険償還価格

測定項目	測定方法	保険点数	準用保険点数
アポリポ蛋白 A2 (APOA2) アイソフォーム	ELISA 法（定量）	335 点	D009 腫瘍マーカー 2 癌胎児性抗原 (CEA) 99 点 D009 腫瘍マーカー 7 DUPAN-2 118 点 2 回分

APOA2-iTQの適正使用指針について▼

一般社団法人 日本膵臓学会
会員 各位



東レ株式会社と議論を続けておりましたAPOA2-iTQが、1月31日に保険適用されました。
厚生労働省より「適正使用指針」の周知徹底を求められておりますので、以下のPDFをご覧ください。

- ・体外診断用医薬品「東レAPOA2-iTQ」の適正使用指針
- ・保医発0131第6号 令和6年1月31日

日本膵臓学会 理事長 竹山 宜典
社会保険審議委員会 委員長 北野 雅之

今回の記者報告会の「きも」

中央社会保険医療協議会で、薬価が決定し、保険医療で一般の方が利用できるようになります。

検査に開始について、各医療機関にお尋ねください。

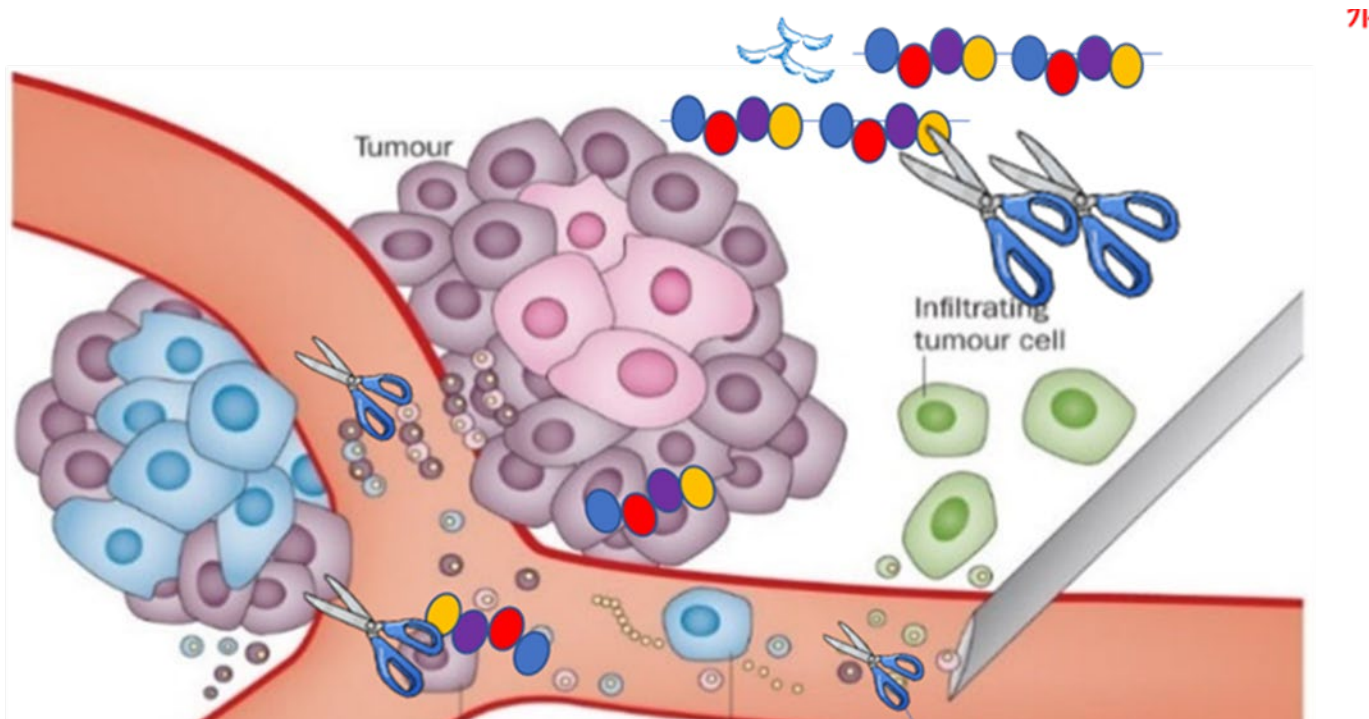
膵がんの血液腫瘍マーカーでは、CA19-9という既存の血液検査が実施されていますが、同等の性能を持つ血液バイオマーカーで保険収載されたのは40年ぶりです。

今回のバイオマーカー「アポA2 アイソフォーム」は、発見から研究用キットによる臨床性能の確認、QMS省令体制による体外診断医薬品の作製、PMDAプロトコル相談を経た臨床性能試験実施、性能評価、薬事申請、検査薬の社会実装は、AMED、日本医大、国がん、東レ（株）、日本対がん協会支部、国内の様々な共同研究機関、INPIT、NCIなどの産官学連携で実現したものです。

今後への思い
日本の強み・今後の課題

血液一滴から多種類のがんを一斉検出するリキッドバイオプシー

血液中を循環する腫瘍から漏れ出したタンパク質、糖鎖、核酸、代謝物、細胞などを多数組み合わせせてがんを早期診断するMulti Cancer Early Detection (MCED)が世界的に注目されています。



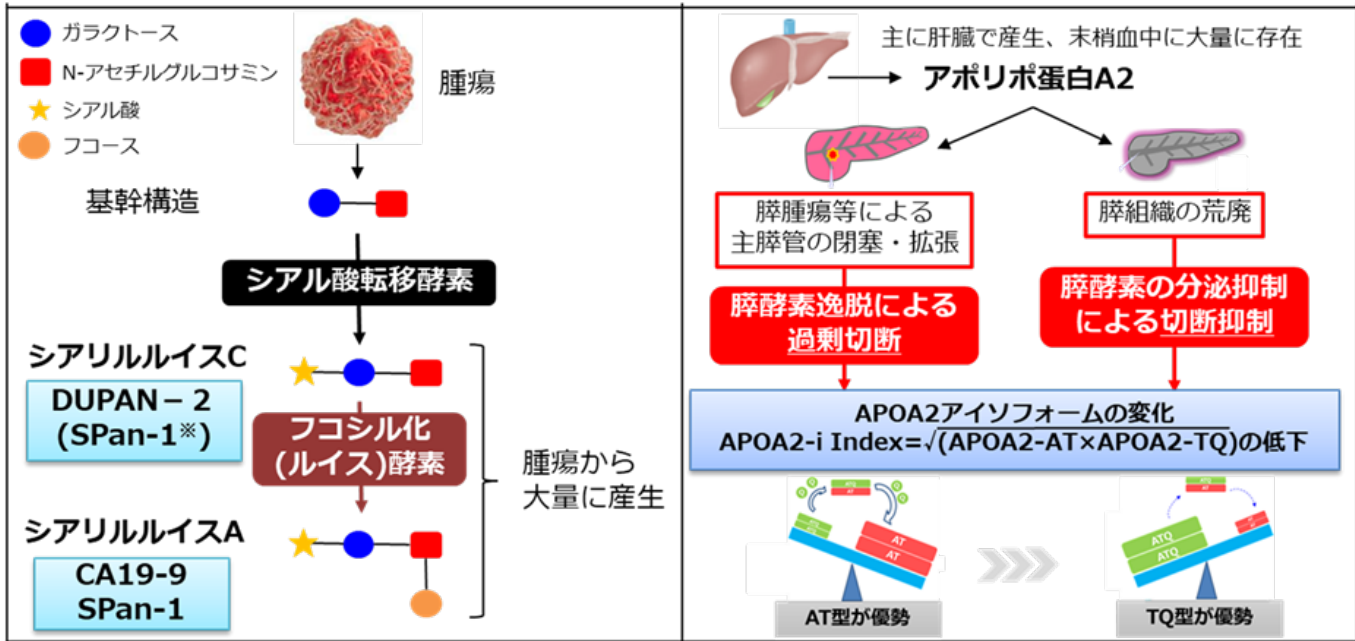
膵がんのような遺伝子変異が少ないがんは、遺伝子変異の蓄積が観察される頃には、進行がんの可能性

図10 「リキッドバイオプシー」から「臓器環境評価（弱り度）液性リスクマーカー」へ
 Liquid biomarkers for evaluation of organ environment.

従来の糖鎖マーカー（CA19-9, DUPAN2）

ApoA2-i（膵臓の外分泌機能評価）

がんリスク評価



・胃がん
 胃粘膜萎縮マーカー
 ペプシノーゲン

・肝がん
 肝臓線維化マーカー
 M2BPGi

日本のお家芸

従来型はリキッドバイオプシーの考え方が主流で、腫瘍から漏れ出す特異物質を探索する。
 ApoA2-i は膵臓の外分泌機能を見ていて、膵臓の外分泌機能の弱りぐわいや膵臓萎縮をみている。がん発生母地となる臓器微小環境を評価できれば、がん高リスク集団を濃縮でき、効率の良い検診法を構築できるのでは・・・

今回の研究で思ったこと

- ・ **新しい早期診断バイオマーカーが世の中に紹介されていく中で、そのエビデンスを明確にしていくことの重要性**
- ・ **早期診断バイオマーカーの有効性を迅速かつ公正に評価して、信頼性の高いものを社会実装していく仕組みが必要**

Early Detection Research Network Biomarkers: the key to early detection NCI EDRN

健常者と各種がん患者の血清検体が、性差・年齢差等のバイアスのない状態で保存されており、新しく開発されたバイオマーカー候補の検証作業を公的研究費NCIが進めている。
バイオマーカー開発の企業とのマッチング
FDA承認への補助



Clinical Chemistry 59:1
68-74 (2013)

Mini-Reviews

The Early Detection Research Network's Specimen Reference Sets:
Paving the Way for Rapid Evaluation of Potential Biomarkers

Ziding Feng,^{1*} Jacob Kagan,² Margaret Pepe,¹ Mark Thornquist,¹ Jo Ann Rinaudo,² Jackie Dahlgren,¹ Karl Krueger,² Yingye Zheng,¹ Christos Patriotic,² Ying Huang,¹ Lynn Sorbara,² Ian Thompson,² and Sudhir Srivastava²

This folder contains specimens available to EDRN and collected in EDRN protocols.

Set/Site	Storage	# Participants
BBD	Tumor tissue, slide	92
BREAST-REF	Serum, Plasma, Buffy coat	832
BRSCW	Serum, Plasma	536
COLON CANCER REF	Serum, Plasma, Whole urine	150
LIVER REF	Serum, Plasma	871
LUNG REF Set A Panel Pre-validation	Serum, Plasma	300
LUNG REF Set A Phase II Validation	Serum, Plasma	435
LUNG REF Set A Rapid Set	Serum, Plasma	162
LUNG REF Set B	Plasma	233
LUNG REF Set C	Serum, Plasma	354
MOFFITT	Whole blood, Serum, Plasma	
MSA	Serum, Whole urine, DNA from blood	497

System

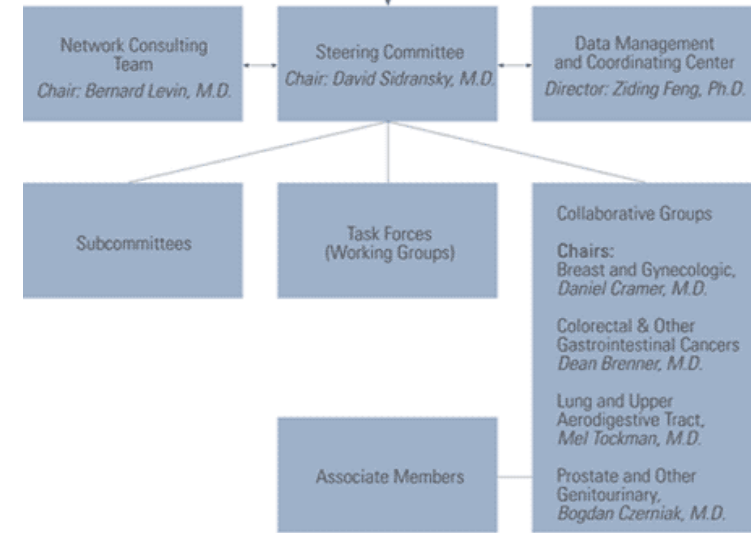
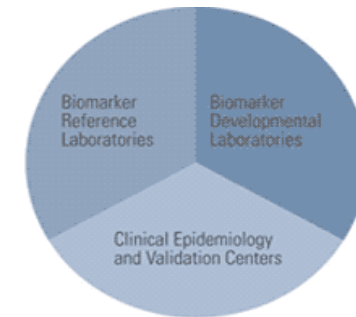
- Offline Site Specimen Summaries
- Reference Sets

Diagnosis

- With Cancer
- Without Cancer

Storage

- Whole blood
- Serum
- Plasma
- Red blood cells
- Buffy coat



体外診断用医薬品APOA2-iTQのNCI EDRN 早期膵がんリファレンスサンプルのブラインドテスト結果



図6：NCI EDRNリファレンスセット Stage-I/II 膵がんブラインド試験

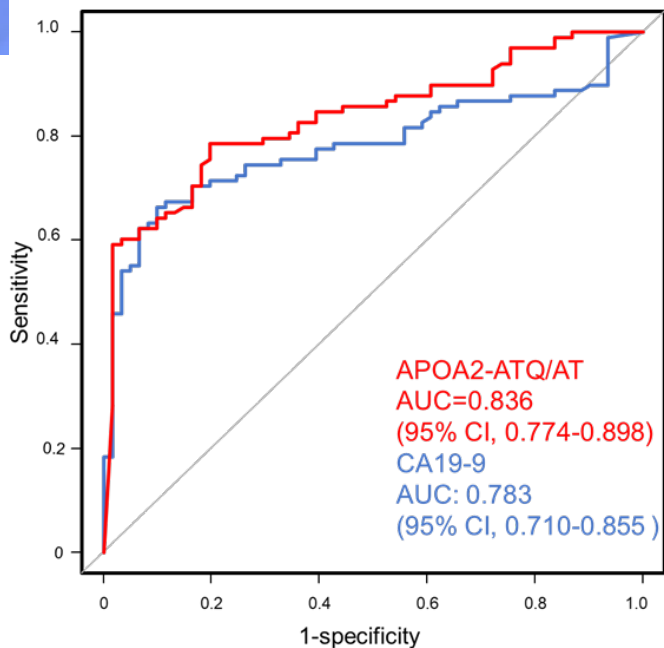


表2：NCI EDRN リファレンスセットのブラインド試験によるI/II膵がん患者のAPOA2-iTQの陽性率

	Stage *	N	Sensitivity (%)	
			ApoA2-ATQ/AT (< 54.47µg/mL**)	CA19-9 (> 37 U/mL**)
PDAC	I/II	98	60.2	54.1
	IA	7	57.1	28.6
	IB	40	55.0	55.0
	IIA	8	37.5	50.0
	IIB	42	69.0	57.1
	II***	1	100	100
Acute Biliary Obstruction	Benign	31	38.7	-
Chronic Pancreatitis		62	50.0	-
Healthy individuals' positive rates (Specificities)		61	4.9 (Specificity 95.1)	4.9 (Specificity 95.1)

NCI EDRN リファレンスサンプル Stage-I/II N=98

ApoA2-ATQ/AT: AUC 0.836 感度： 60.2% 特異度： 95.1% (健常者)
CA19-9: AUC 0.783 感度： 54.1% 特異度： 95.1% (健常者)

早期診断バイオマーカー検証プラットフォーム

The Platform for Evaluating Biomarkers of Cancer Early Detection (P-EBED)

SOPをそろえた
血液検体の他
施設集積



各専門家による臨床医の参加



バイオマーカー探索のための
オミクス研究者



日本人における盲検
と
体外診断薬申請支援

体外診断薬申請に向けた
レギュラトリーサイエンスの
専門家



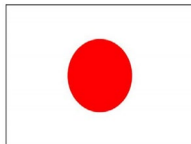
生物統計家



東京歯科大学
(口腔がん・唾液
腺疾患・健常者)

国がん中央 (がん全般・健常者)
日本医大 (肺がん)
東邦大 (消化器がん・乳がん・膵がん)

兵庫医大
(上部消化管
がん・良性疾
患・健常者)

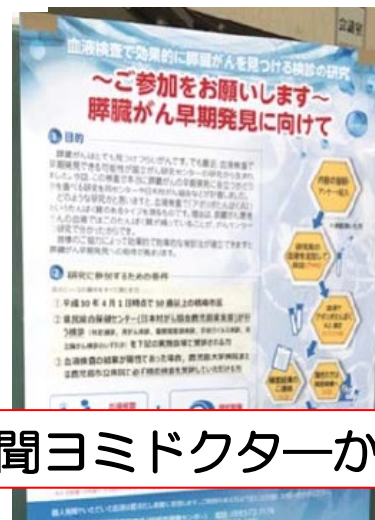
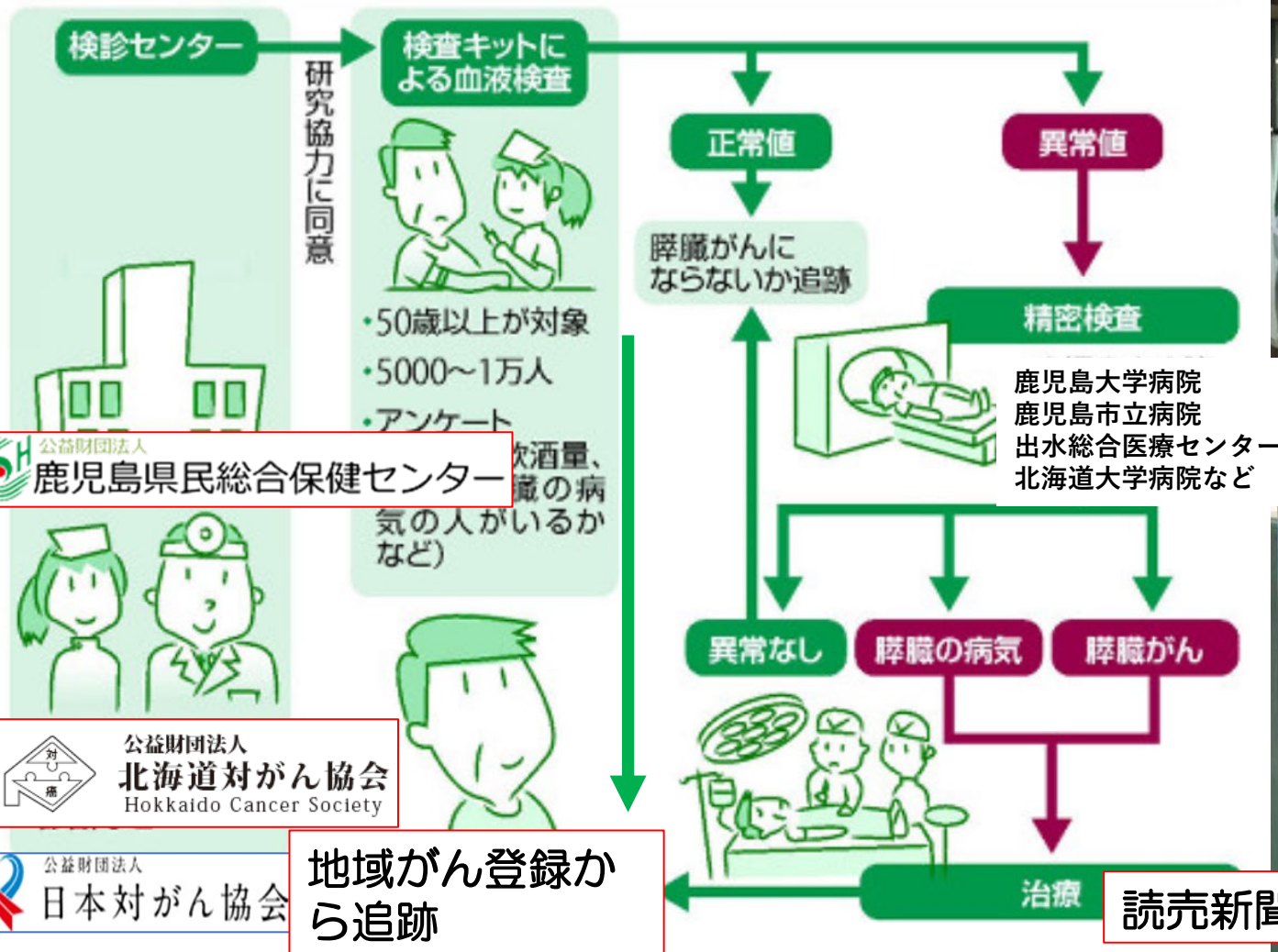


日本発バイオマーカー候補の薬事申請のためのデータ取得 薬事申請支援
海外発バイオマーカーの迅速検証、デバイスラグの解消

AMED次世代がん医療創生研究事業 (研究代表 本田一文)

研究用試薬による血液バイオマーカー apoA2アイソフォームによる膵がん検診の臨床研究実施に向けたフェージビリティ研究：最大13800人登録 追跡中

血液検査による検診の流れ



公益財団法人 鹿児島県民総合保健センター

公益財団法人 北海道対がん協会 Hokkaido Cancer Society

公益財団法人 日本対がん協会

地域がん登録から追跡

読売新聞ヨミドクターから

2017年7月4日 鹿児島県枕崎市での検診開始 (12000名の登録済)

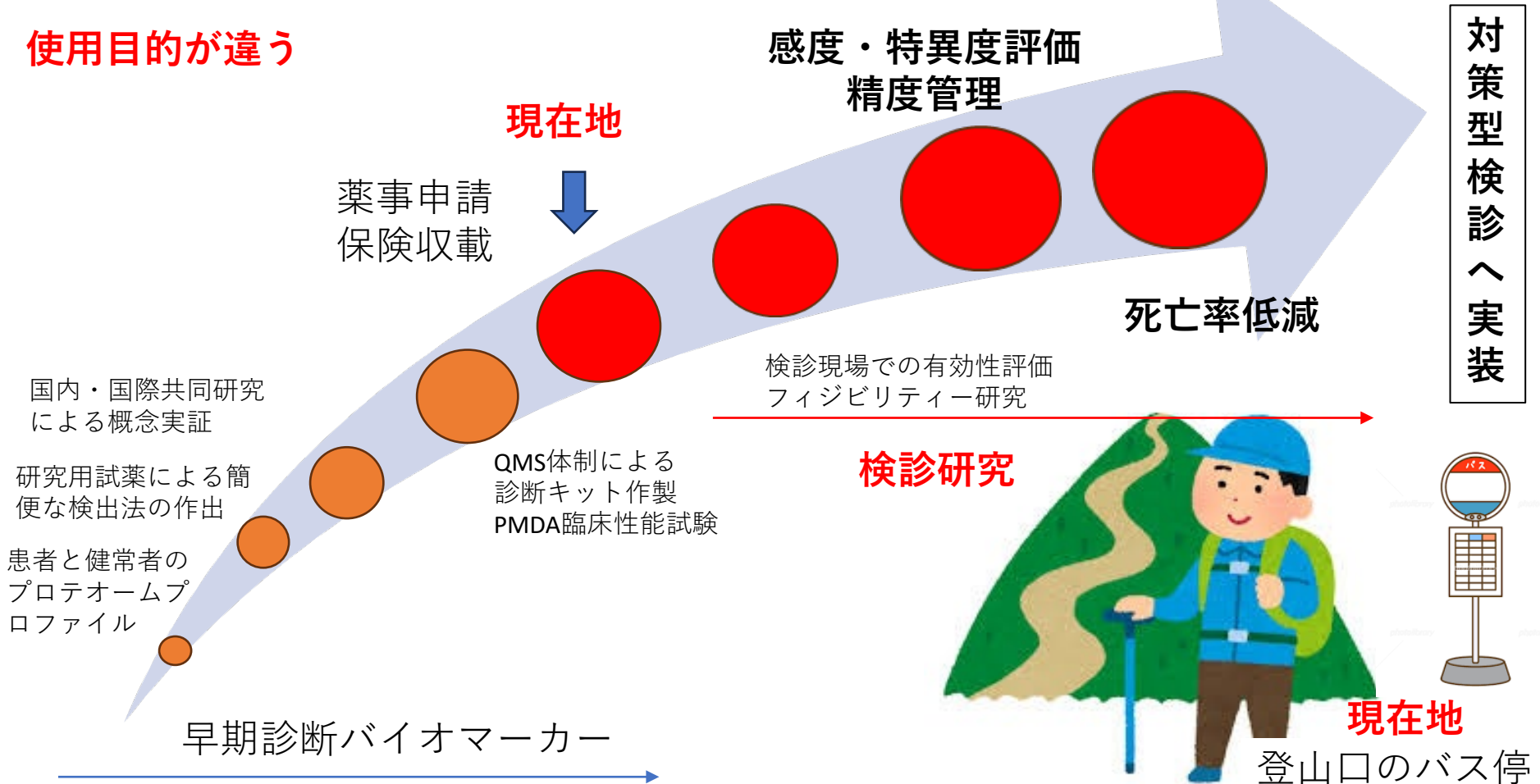
AMED革新的がん医療実用化研究事業 本田班 (H29-R1、研究代表 本田一文)

難治がん早期診断バイオマーカーが目指す最終ゴール

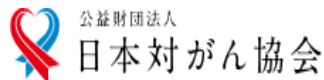
臨床現場（病院）・・・症状のある患者さんに腓がんかどうかを試す検査
早期診断バイオマーカー

がん予防・がん検診現場（検診センター）・・・症状がない集団やリスク集団から
腓がんの可能性のある集団を囲い込む検査 検診でのバイオマーカー

使用目的が違う



謝辞



鹿児島大学
井戸章雄, 田ノ上史郎, 岩下祐司,
坪内博仁, 藤田浩、桶谷 薫



日本医科大学・国立がん研究センター

三浦奈美, 鬼谷薫, 森泰昌, 吉本世一, 本間義崇, 平岡伸介, 藤原豊, 加藤健, 岩佐悟, 森
実千種, 上野 秀樹、吉田幸弘, 松田尚久, 庄司広和, 奈良聡, 渡辺俊一, 加城 歩, 岡谷し
のぶ, 坂元貴好, 武内恵子、佐藤浩

多施設共同研究機関

中森正二, 佐田尚宏, 井岡達也, 土田明彦, 安波洋一, 久津見弘, 太田 竜、岩切勝彦
藤田茂之, 島原政司, 奥坂拓志, 島田英昭, 柴原孝彦, 長島健悟, 金田隆、二神生爾
吉村健一, 鶴澤成一, 菊池正二郎, 加藤真吾, 落合大樹, 野呂林太郎、糸川典夫、

Heidelberg University

Dr. Klaus Felix, Prof. Markus W. Bucher



NCI Early Detection Research Network (EDRN)

Dr. S. Srivastava



神戸大学

吉田優, 東健, 小林隆, 西海信



熊本大学

大槻純男

日本対がん協会

垣添忠生, 小西宏、野村由美子



DKFZ.

Prof. Kaaks, Dr. Canzian

Fred Hutch Cancer Center

Prof. Huang, MS. Marsh



北海道大学

坂本直哉, 栗谷将城



Toray

小林道元、Jung Gimman



- AMED 革新がん的医療実用化研究事業「膀胱がん検診の効率化を目指した血液バイオマーカーの実用化」
- AMED 次世代がん医療創生研究事業「タンパク質・ペプチド修飾解析による早期がん・リスク疾患診断のための血液バイオマーカーの開発」
- AMED 次世代がん医療実用化研究事業「抗体基盤網羅的解析による消化器がんの血液バイオマーカーの開発」

難治がん予防・検診・早期診断に対する
末長いご支援をよろしくお願いします