

201411005A

別添1

厚生労働科学研究費補助金

がん対策推進総合研究事業
(がん政策研究事業)

先端のがん医療実施のための地域完結型病理診断
および臨床・病理連携ネットワークの構築に関する研究

平成26年度 総括研究報告書

研究代表者 桑田 健

平成27(2015)年 5月

目 次

I. 総括研究報告	
先端的がん医療実施のための地域完結型病理診断 および臨床・病理連携ネットワークの構築に関する研究 -----	1
桑田 健 (資料) がん診療連携拠点病院病理診断部門におけるコンパニオン診断(CDx)実施状況ならびに CDx実施をサポートするネットワークに対する要望に関するアンケート調査用紙	
II. 分担研究報告	
1. 先端的医療の現状と臨床的ニーズの抽出 ならびにコンパニオン診断実施体制整備に関する研究 -----	15
土井俊彦、土原 一哉、加藤 健、関根 茂樹、石川 雄一、高橋俊二 中島 孝、山崎健太郎	
2. 連携ネットワーク構築に関する研究 -----	19
吉野 孝之、野口 雅之	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	21

厚生労働科学研究費補助金
総括研究報告書

先端がん医療実施のための地域完結型病理診断および臨床・病理連携ネットワーク
の構築に関する研究

研究代表者 桑田 健 国立がん研究センター東病院 副科長

研究要旨

分子標的治療薬の適応を決めるコンパニオン診断(CDx)が病理診断において重要な役割を果たすようになった。本邦では病理専門医は 2000 余名しか存在せず、今後増加する新規 CDx に対応することは難しくなると予想される。また臨床研究や新薬開発のための治験において、特定がん腫のなかで数%しか存在しない希少フラクション抽出のための検査実施が要求されている。このため、本邦において先端がん医療、特に個別化医療の実施には臨床・病理連携ネットワークの構築が重要と考えられる。研究班初年度に当たる本年度は、がん診療連携拠点病院病理診断部門に対するアンケート実施を中心に、本邦病理診断部門における CDx 実施状況の把握と CDx 実施における病理診断サポートのためのネットワーク構築に向けた検討事項を確認した。

分担研究者

土井 俊彦 国立がん研究センター早期・探索
的臨床研究センター 科長
吉野 孝之 国立がん研究センター東病院
科長
土原 一哉 国立がん研究センター早期・探索
的臨床研究センター 分野長
加藤 健 国立がん研究センター中央病院
医長
関根 茂樹 国立がん研究センター中央病院
医長
石川 雄一 がん研究会がん研究所 部長
高橋 俊二 がん研究会有明病院 部長
野口 雅之 筑波大学大学院 教授
遠藤 慎治 筑波大学大学院 講師
中島 孝 静岡県立静岡がんセンター 部長
山崎健太郎 静岡県立静岡がんセンター 医長

報共有、②臨床研究をサポートする希少フラクション抽出の異なる 2 つの観点からネットワークを形成することが望まれる。

本研究班では、先端がん医療実施のための地域完結型病理診断および臨床・病理連携ネットワークの構築を提案しており、その実現に向けた病理診断部門の現状について、がん診療連携拠点病院病理診断部門における (CDx) 実施状況ならびに CDx 実施をサポートするネットワークに対する要望等を調査確認する。

B. 研究方法

がん診療連携拠点病院 (51 都道府県がん診療連携拠点病院、356 地域がん連携拠点病院、1 特定領域がん診療連携拠点病院、1 地域がん診療病院) 計 409 施設の病理診断部門宛にアンケート (資料) を実施した。その回答を集計し、がん診療連携拠点病院病理診断部門における CDx 実施状況を把握した。調査対象とした検査項目として、診療報酬上の第 13 部病理に掲載される乳癌 HER2 免疫染色、乳癌 HER2 遺伝子増幅、胃癌 HER2 免疫染色、胃癌 HER2 遺伝子増幅、大腸癌 EGFR 免疫染色、肺癌 ALK 免疫染色、肺癌 ALK 染色体転座検査に加え、第 3 部検査に掲載される大腸癌 KRAS 遺伝子変異、肺癌 EGFR 遺伝子変異、消化管間質腫瘍 KIT 遺伝子変異、骨軟部悪性腫瘍遺伝子検査を含めた。各項目については、実施状況 (検査実施の有無および自施設・外部委託の別)、検査実施を判定する部門、検査外部委託時の委託

A. 研究目的

分子標的治療薬の適応を決めるコンパニオン診断(CDx)が病理診断において重要な役割を果たすようになった。病理専門医が絶対的に不足する現状で、全国の病理医が今後増加する新規CDxに対応することは難しくなると予想される。一方で、新薬開発のための治験や臨床研究において特定のがん腫のなかで数%しか存在しない希少フラクション抽出のための臨床ネットワークが形成されている。本邦の病理診断部門についても① 新規薬剤承認早期に全国の病理部門におけるCDx実施を円滑に行うための情

先、検体提出部門、結果受け取り部門ならびに病理部門からの検査結果の有無等を検討した。

上記に加え、各病理診断部門における新規 CDx 導入に関する現状と、今後の CDx 実施をサポートするネットワークについての意見を確認した。新規 CDx 導入については、検査実施に必要な情報の入手先、検査実施可否の判定、自施設実施か外部委託かの判定基準、外部委託先決定要因、外部委託時の委託先での検査内容確認の有無について検討した。病理診断部門における CDx 実施をサポートするネットワークについては、望まれるネットワークの形態、提供される情報・技術の内容、ネットワーク利用予定の有無、情報提供のタイミング、提供元等を含めた。

(倫理面への配慮)

アンケート内容について国立がん研究センター倫理審査委員会へ確認依頼し、疫学指針等の対象外であることを確認の上、実施した。

C. 研究結果

平成 26 年 11 月に各施設病理診断部門へアンケートを送付した。当初の回答締切り期日を同年 12 月末と設定し、平成 27 年 1 月末までに 276 施設からの回答を得た(回答率 67.5%)。未回答施設への再度アンケート送付を実施し、集計中である(平成 27 年 5 月現在)。上記 276 施設からの回答による中間解析結果を以下に示す。

1. がん診療連携拠点病院病理部門における CDx 実施状況について

1. 検査実施状況

乳癌 HER2 免疫染色・遺伝子増幅検査、胃癌 HER2 免疫染色・遺伝子増幅検査、肺癌 EGFR 遺伝子変異検査、大腸 KRAS 遺伝子変異検査については 95%以上、大腸 EGFR 免疫染色、肺癌 ALK 免疫染色・融合遺伝子検査についても 90%以上の施設で実施されていた。

2. 検査実施施設における自施設・外部委託別

乳癌および胃癌 HER2 免疫染色を除けば、いずれの検査も外部委託による実施が過半数を占めていた。大学付属病院を含めた都道府県がん診療連携拠点病院(都道府県がん拠点病院)とその他の地域がん連携拠点病院(地域がん拠点病院)を比較した検討では、外部委託率は地域がん拠点病院においてより高い傾向にあったが、都道府県がん拠点病院においても、乳癌および胃癌 HER2 遺伝子増幅検査や肺癌 ALK 検査、肺癌 EGFR 遺伝子変異検査、大腸 KRAS 遺伝子変異検査の自施設での実施率は

50%未満であった。

3. 外部委託検査検査での委託先の内訳

今回検討したすべての検査項目において、検査委託先としては衛生検査機関(臨床検査会社)が 80%以上を占めていた。一方地域がん拠点病院において、がん診療連携拠点病院体制を利用した都道府県がん拠点病院に属する施設への委託率は 10%未満であった。

4. 個々の症例における検査実施判断

乳癌 HER2 免疫染色を除けば、いずれの項目についても、個々の症例に対する検査実施判断は臨床部門によるものであった。また、乳癌 HER2 免疫染色実施についても、病理診断部門単独で検査実施を決定できる施設は 50%に満たなかった。

5. 外部委託検査実施時の検体提出に関わる部門

肺癌 EGFR 検査を除けば、外部委託時の検体(薄切切片)提出は病理診断部門が行っていた。この比率は都道府県がん拠点病院に比して、地域がん拠点病院でより顕著であった。

6. 外部委託検査実施の検査結果受け取り

臨床部門が検査受け取りに関与する割合は検体提出時よりも高くなり、この傾向は都道府県がん拠点病院でより顕著であった。特に大腸 EGFR 免疫染色、肺癌 ALK 免疫染色・融合遺伝子、肺癌 EGFR 遺伝子変異、大腸 KRAS 遺伝子変異検査は外部委託を実施する過半数の施設で臨床部門単独で検査結果を受け取っていた。一方、地域がん拠点病院では上記を含むすべての検査項目において、過半数の施設で病理部門が検査結果受け取りを実施していた。

7. 外部委託検査実施自の病理部門からの結果報告

地域がん拠点病院においては、すべての項目について 75%以上の施設で病理部門から検査結果報告が実施されていた。一方、都道府県がん拠点病院では過半数以上の施設で病理部門からの報告が行われていた検査項目は乳癌および胃癌 HER2 免疫染色・遺伝子増幅検査のみであった。

II. 新規 CDx 導入について

各施設において CDx を実施する理由として、臨床部門からの要望が 80%と最も高く、続いて保険収載される項目であった。また自施設での検査実施か外部委託かの判断要因としては、自施設の機器・設備で実施可能かどうか最も高く、続いて病理医・検査技師のマンパワー、コスト(保険点数に対する検査実施にかかる実施)であった。検査を外部委託す

る際、委託先での検査実施内容を確認していない施設も 20%以上存在した。

III. CDx 情報を提供するネットワークについて

がん診療連携拠点病院病理部門における CDx 実施をサポートするネットワークについては 90%以上の施設から賛同を得た。その提供元としては日本病理学会を提示したものが過半数を越えており、続いて国立がん研究センター、厚労省であった。その形態としてはホームページなど常時閲覧可能なものへの希望が 80%を越えており、続いてレクチャー講演会が続いた。提供して欲しい内容としては結果判定法、検体取扱い、検査実施、治療薬に関する要望がいずれも 70%を超えていた。また各 CDx 情報を提供する時期については薬事承認時とする意見がもっとも多かったが、治験段階および薬事承認申請時とする意見もそれぞれ 20%程度であった。

D. 考察

都道府県がん拠点病院のみならず地域がん拠点病院においても、今回検討したほぼすべての検査項目について 95%以上の実施率であり、本邦において保険収載された CDx の普及は進んでいると考えられた。ただし CDx の実施はガイドライン等で規定される標準治療の実施に必須であり、すべてのがん診療連携拠点病院においてすべての検査項目に対する実施率 100%を目指す必要がある。

一方地域がん拠点病院においては HER2 免疫染色以外の検査は衛生検査機関に依存している。また都道府県がん拠点病院は地域がん拠点病院よりも自施設病理部門での検査実施率が高いものの、免疫染色を除けば過半数の施設は検査を外部委託している。また外部施設委託先としては衛生検査機関がほとんどを占めており、がん診療連携拠点病院制度を活用した検査実施連携の頻度は極めて低い。衛生検査機関において実施される CDx 検査については、今後実施状況の把握や精度管理を含めた検討が必要になると予想される。また本邦における臨床研究を推進する上で、今後衛生検査機関では提供されない未承認検査の実施が必要になる可能性があり、特に臨床研究中核拠点として機能する施設では未承認検査を精度管理下で実施可能な環境を整える必要性が生じる可能性がある。

今回検討したほぼ全ての検査項目について、その実施を判定するのは臨床部門であり、CDx に関してその実施当事者である病理診断部門

が積極的に関与していく環境ではないことは懸念される。特に外部検査委託時には検体提出や検査結果受取りに臨床部門が関与しており、都道府県がん拠点病院では検査結果受け取りに病理部門が全く関与しない施設が過半数をしめる検査項目が複数認められた。このことは、今後各施設において未承認検査実施が必要な臨床研究を実施する上での障害となる可能性が危惧される。

一方で、地域がん拠点病院では大腸 KRAS および肺癌 EGFR 遺伝子変異検査など第 3 部検査に記載される検査項目についても 75%の施設において病理診断部門が検体提出から結果報告までを実施していた。現行では第 3 部検査項目への病理診断部門の関与について診療報酬は設定されていない。病理診断医の減少に歯止めをかけるためにも、何らかの改善が求められる。

病理診断部門における CDx 実施をサポートするネットワークについては、90%以上の施設より肯定的な意見が上がっており、今後実現に向けた具体策の立案をおこなう。提供元としては日本病理学会を挙げた施設が多く、来年度以降、日本病理学会と協調したかたちでの政策提案を進めてゆく予定である。その際の形態としてもっとも希望の多かったホームページについては、日本病理学会（ないし日本病理学会各種委員会により委託されるもの）のほか、国立がん研究センターがん対策情報センターなどが提供する Web サイトなどが候補に挙がる。またレクチャー講習会については、各都道府県レベルでがん診療連携拠点病院制度下で実施される各種集会などの活用も検討して行く。

CDx 実施をサポートするネットワークにおいて提供される内容およびその提供開始時期については、治療薬に対する情報提供希望も 70%程度の施設から挙がり、また情報提供開始時期も治験段階からを挙げた施設が 20%近く存在した。これらの情報についての情報提供は日本病理学会のみでは困難であり、今後その運用については関連する各種学会（日本臨床腫瘍学会など）との連携が必須である。

E. 結論

都道府県がん拠点病院のみならず地域がん拠点病院においても CDx 実施は普及している。一方、都道府県がん拠点病院においても、免疫染色以外の検査項目は衛生検査機関に依存しており、一律に地域がん拠点病院に対する技術提供や CDx 集約化を都道府県がん拠点病

院に要求することは難しいと考えられる。

個別化医療実施に必要な検査に関する情報・技術を提供する病理ネットワークについての要望が高いことが確認された。そこでは検体取り扱いから結果判定、薬剤情報も含めた包括的な内容が求められている。また地域がん拠点病院における実施状況も踏まえて、その対象は診療報酬「第3部検査」項目も含まれる必要があると考える。CDx情報はウェブを介して中央から一括で発信、レクチャーや講習会等を介した個別サポートは都道府県拠点病院が提供する体制をベースとして今後検討を継続する予定である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

特記すべきものなし

資料 がん診療連携拠点病院病理診断部門におけるコンパニオン診断(CDx)実施状況ならびに CDx 実施をサポートするネットワークに対する要望に関するアンケート

貴施設名ならびにご記入者の情報をお教えてください。

貴施設名	
お名前	
役職（任意）	

次ページからの Q1 から Q14 の項目についてお答えください（項目によっては、設問が複数ある場合がございます）。

該当する番号に丸（○）をお付けください。

括弧付の選択肢を選択された場合には、括弧内に詳細をご記載ください。

*なお、設問 Q13 にあります「コンパニオン診断」とは

特定の医薬品の有効性又は安全性の向上等の目的で使用する次のいずれかに該当するものであって、当該医薬品の使用に不可欠な体外診断用医薬品又は医療機器（単に疾病の診断等を目的とする体外診断用医薬品又は医療機器を除く）であること。

- （1）特定の医薬品の効果がより期待される患者を特定するための体外診断用医薬品又は医療機器
- （2）特定の医薬品による特定の副作用について、それが発現するおそれの高い患者を特定するための体外診断用医薬品又は医療機器
- （3）特定の医薬品の用法・用量の最適化又は投与中止の判断を適切に実施するために必要な体外診断用医薬品又は医療機器

（平成 25 年 7 月 1 日 薬食審査初 0701 第 10 号）

を指し、肺癌に対する Gefitinib (Iressa)/Elrotinib (Tarceva®) の適応を決める EGFR 遺伝子変異検査、大腸癌に対する Cetuximab (Erbix®)/Panitumumab (Vectibix) 適応を決める KRAS 遺伝子変異検査、乳癌・胃癌に対する Trastuzumab (Herceptin) の適応を決める HER2 検査（免疫組織化学染色・遺伝子増幅検査）などがあります。

Q1 乳癌 HER2 免疫組織化学染色についておたずねします。

(1) 貴院での実施状況をお教えてください。

1. 自施設病理部門で実施している 2. 自施設検査部門で実施している 3. 外注している 4. 実施していない 5. その他 ()
--

(2) 実施されている方におたずねします。各症例について免疫組織化学染色を実施するかどうか判断（もしくは依頼）するのは？

1. 臨床科 2. 病理部門 3. 検査部門 4. その他 ()

(3) (1) で外注している、を選択された方にお聞きいたします。

①外注先は？	1. 大学病院 2. 都道府県がんセンター 3. それ以外の医療機関 () 4. 衛生検査機関 (臨床検査会社) 5. その他 ()
②外注先へ検体提出は？	1. 病理部門から 2. 検査部門から 3. 臨床科から 4. その他 ()
③外注検査結果の受け取りは？	1. 病理部門 2. 検査部門 3. 臨床科 4. その他 ()
④病理部門から外注検査結果を報告する場合、その形式は？	1. 病理診断報告書として報告する 2. 検査報告書など病理診断報告書とは別に報告する 3. 病理部門からは報告しない 4. その他 ()

Q2 乳癌 HER2 遺伝子増幅 (FISH/DISH) 検査についておたずねします。

(1) 貴院での実施状況をお教えてください。

1. 自施設病理部門で実施している 2. 自施設検査部門で実施している 3. 外注している 4. 実施していない 5. その他 ()
--

(2) 実施されている方におたずねします。各症例について検査を実施するかどうか判断（もしくは依頼）するのは？

1. 臨床科 2. 病理部門 3. 検査部門 4. その他 ()

(3) (1) で外注している、を選択された方にお聞きいたします。

①外注先は？	1. 大学病院 2. 都道府県がんセンター 3. それ以外の医療機関 () 4. 衛生検査機関 (臨床検査会社) 5. その他 ()
②外注先へ検体提出は？	1. 病理部門から 2. 検査部門から 3. 臨床科から 4. その他 ()
③外注検査結果の受け取りは？	1. 病理部門 2. 検査部門 3. 臨床科 4. その他 ()
④病理部門から外注検査結	1. 病理診断報告書として報告する

果を報告する場合、その形式は？	2. 検査報告書など病理診断報告書とは別に報告する 3. 病理部門からは報告しない 4. その他 ()
-----------------	---

Q3 胃癌 HER2 免疫組織化学染色についておたずねします。

(1) 貴院での実施状況をお教えてください。

1. 自施設病理部門で実施している 2. 自施設検査部門で実施している 3. 外注している 4. 実施していない 5. その他 ()
--

(2) 実施されている方におたずねします。各症例について免疫組織化学染色を実施するかどうか判断（もしくは依頼）するのは？

1. 臨床科 2. 病理部門 3. 検査部門 4. その他 ()

(3) (1) で外注している、を選択された方にお聞きいたします。

①外注先は？	1. 大学病院 2. 都道府県がんセンター 3. それ以外の医療機関 () 4. 衛生検査機関（臨床検査会社） 5. その他 ()
②外注先へ検体提出は？	1. 病理部門から 2. 検査部門から 3. 臨床科から 4. その他 ()
③外注検査結果の受け取りは？	1. 病理部門 2. 検査部門 3. 臨床科 4. その他 ()
④病理部門から外注検査結果を報告する場合、その形式は？	1. 病理診断報告書として報告する 2. 検査報告書など病理診断報告書とは別に報告する 3. 病理部門からは報告しない 4. その他 ()

Q4 胃癌 HER2 遺伝子増幅（FISH/DISH）検査についておたずねします。

(1) 貴院での実施状況をお教えてください。

1. 自施設病理部門で実施している 2. 自施設検査部門で実施している 3. 外注している 4. 実施していない 5. その他 ()
--

(2) 実施されている方におたずねします。各症例について検査を実施するかどうか判断（もしくは依頼）するのは？

1. 臨床科 2. 病理部門 3. 検査部門 4. その他 ()

(3) (1) で外注している、を選択された方にお聞きいたします。

①外注先は？	1. 大学病院 2. 都道府県がんセンター 3. それ以外の医療機関 () 4. 衛生検査機関（臨床検査会社） 5. その他 ()
②外注先へ検体提出は？	1. 病理部門から 2. 検査部門から 3. 臨床科から 4. その他 ()
③外注検査結果の受け取りは？	1. 病理部門 2. 検査部門 3. 臨床科 4. その他 ()

④病理部門から外注検査結果を報告する場合、その形式は？	1. 病理診断報告書として報告する 2. 検査報告書など病理診断報告書とは別に報告する 3. 病理部門からは報告しない 4. その他 ()
-----------------------------	--

Q5 大腸癌 EGFR 免疫組織化学染色についておたずねします。

(1) 貴院での実施状況をお教えてください。

1. 自施設病理部門で実施している 2. 自施設検査部門で実施している 3. 外注している 4. 実施してない 5. その他 ()

(2) 実施されている方におたずねします。各症例について免疫組織化学染色を実施するかどうか判断（もしくは依頼）するのは？

1. 臨床科 2. 病理部門 3. 検査部門 4. その他 ()

(3) (1) で外注している、を選択された方にお聞きいたします。

①外注先は？	1. 大学病院 2. 都道府県がんセンター 3. それ以外の医療機関 () 4. 衛生検査機関 (臨床検査会社) 5. その他 ()
②外注先へ検体提出は？	1. 病理部門から 2. 検査部門から 3. 臨床科から 4. その他 ()
③外注検査結果の受け取りは？	1. 病理部門 2. 検査部門 3. 臨床科 4. その他 ()
④病理部門から外注検査結果を報告する場合、その形式は？	1. 病理診断報告書として報告する 2. 検査報告書など病理診断報告書とは別に報告する 3. 病理部門からは報告しない 4. その他 ()

Q6 大腸癌 KRAS 遺伝子変異検査についておたずねします。

(1) 貴院での実施状況をお教えてください。

1. 自施設病理部門で実施している 2. 自施設検査部門で実施している 3. 外注している 4. 実施してない 5. その他 ()

(2) 実施されている方におたずねします。各症例について検査を実施するかどうか判断（もしくは依頼）するのは？

1. 臨床科 2. 病理部門 3. 検査部門 4. その他 ()

(3) (1) で外注している、を選択された方にお聞きいたします。

①外注先は？	1. 大学病院 2. 都道府県がんセンター 3. それ以外の医療機関 () 4. 衛生検査機関 (臨床検査会社) 5. その他 ()
②外注先へ検体提出は？	1. 病理部門から 2. 検査部門から 3. 臨床科から 4. その他 ()
③外注検査結果の受け取り	1. 病理部門 2. 検査部門 3. 臨床科

は？	4. その他 ()
④病理部門から外注検査結果を報告する場合、その形式は？	1. 病理診断報告書として報告する 2. 検査報告書など病理診断報告書とは別に報告する 3. 病理部門からは報告しない 4. その他 ()

Q7 肺癌 ALK 免疫組織化学染色についておたずねします。

(1) 貴院での実施状況をお教えてください。

1. 自施設病理部門で実施している 2. 自施設検査部門で実施している 3. 外注している 4. 実施していない 5. その他 ()
--

(2) 実施されている方におたずねします。各症例について免疫組織化学染色を実施するかどうか判断（もしくは依頼）するのは？

1. 臨床科 2. 病理部門 3. 検査部門 4. その他 ()

(3) (1) で外注している、を選択された方にお聞きいたします。

①外注先は？	1. 大学病院 2. 都道府県がんセンター 3. それ以外の医療機関 () 4. 衛生検査機関（臨床検査会社） 5. その他 ()
②外注先へ検体提出は？	1. 病理部門から 2. 検査部門から 3. 臨床科から 4. その他 ()
③外注検査結果の受け取りは？	1. 病理部門 2. 検査部門 3. 臨床科 4. その他 ()
④病理部門から外注検査結果を報告する場合、その形式は？	1. 病理診断報告書として報告する 2. 検査報告書など病理診断報告書とは別に報告する 3. 病理部門からは報告しない 4. その他 ()

Q8 肺癌 ALK 染色体転座(FISH法)検査についておたずねします。

(1) 貴院での実施状況をお教えてください。

1. 自施設病理部門で実施している 2. 自施設検査部門で実施している 3. 外注している 4. 実施していない 5. その他 ()
--

(2) 実施されている方におたずねします。各症例について検査を実施するかどうか判断（もしくは依頼）するのは？

1. 臨床科 2. 病理部門 3. 検査部門 4. その他 ()

(3) (1) で外注している、を選択された方にお聞きいたします。

①外注先は？	1. 大学病院 2. 都道府県がんセンター 3. それ以外の医療機関 () 4. 衛生検査機関（臨床検査会社） 5. その他 ()
②外注先へ検体提出は？	1. 病理部門から 2. 検査部門から 3. 臨床科から 4. その他 ()

③外注検査結果の受け取りは？	1. 病理部門 2. 検査部門 3. 臨床科 4. その他 ()
④病理部門から外注検査結果を報告する場合、その形式は？	1. 病理診断報告書として報告する 2. 検査報告書など病理診断報告書とは別に報告する 3. 病理部門からは報告しない 4. その他 ()

Q9 肺癌 EGFR 遺伝子変異検査についておたずねします。

(1) 貴院での実施状況をお教えてください。

1. 自施設病理部門で実施している 2. 自施設検査部門で実施している 3. 外注している 4. 実施していない 5. その他 ()
--

(2) 実施されている方におたずねします。各症例について検査を実施するかどうか判断(もしくは依頼)するのは？

1. 臨床科 2. 病理部門 3. 検査部門 4. その他 ()

(3) (1) で外注している、を選択された方にお聞きいたします。

①外注先は？	1. 大学病院 2. 都道府県がんセンター 3. それ以外の医療機関 () 4. 衛生検査機関 (臨床検査会社) 5. その他 ()
②外注先へ検体提出は？	1. 病理部門から 2. 検査部門から 3. 臨床科から 4. その他 ()
③外注検査結果の受け取りは？	1. 病理部門 2. 検査部門 3. 臨床科 4. その他 ()
④病理部門から外注検査結果を報告する場合、その形式は？	1. 病理診断報告書として報告する 2. 検査報告書など病理診断報告書とは別に報告する 3. 病理部門からは報告しない 4. その他 ()

Q10 消化管間質腫瘍(GIST) KIT 遺伝子変異検査についておたずねします。

(1) 貴院での実施状況をお教えてください。

1. 自施設病理部門で実施している 2. 自施設検査部門で実施している 3. 外注している 4. 実施していない 5. その他 ()
--

(2) 実施されている方におたずねします。各症例について検査を実施するかどうか判断(もしくは依頼)するのは？

1. 臨床科 2. 病理部門 3. 検査部門 4. その他 ()

(3) (1) で外注している、を選択された方にお聞きいたします。

①外注先は？	1. 大学病院 2. 都道府県がんセンター 3. それ以外の医療機関 () 4. 衛生検査機関 (臨床検査会社) 5. その他 ()
②外注先へ検体提出は？	1. 病理部門から 2. 検査部門から 3. 臨床科から

	4. その他 ()
③外注検査結果の受け取りは？	1. 病理部門 2. 検査部門 3. 臨床科 4. その他 ()
④病理部門から外注検査結果を報告する場合、その形式は？	1. 病理診断報告書として報告する 2. 検査報告書など病理診断報告書とは別に報告する 3. 病理部門からは報告しない 4. その他 ()

Q11 骨軟部悪性腫瘍遺伝子検査についておたずねします。

(1) 貴院での実施状況をお教えてください。

1. 自施設病理部門で実施している 2. 自施設検査部門で実施している 3. 外注している 4. 実施していない 5. その他 ()
--

(2) 実施されている方におたずねします。実施されている項目をお教えてください。

1. EWS-FLI1 遺伝子 2. TLS-CHOP 遺伝子 3. SYT-SSX 遺伝子 4. その他 ()
--

(3) 実施されている方におたずねします。各症例について検査を実施するかどうか判断(もしくは依頼)するのは？

1. 臨床科 2. 病理部門 3. 検査部門 4. その他 ()

(3) (1) で外注している、を選択された方にお聞きいたします。

①外注先は？	1. 大学病院 2. 都道府県がんセンター 3. それ以外の医療機関 () 4. 衛生検査機関(臨床検査会社) 5. その他 ()
②外注先へ検体提出は？	1. 病理部門から 2. 検査部門から 3. 臨床科から 4. その他 ()
③外注検査結果の受け取りは？	1. 病理部門 2. 検査部門 3. 臨床科 4. その他 ()
④病理部門から外注検査結果を報告する場合、その形式は？	1. 病理診断報告書として報告する 2. 検査報告書など病理診断報告書とは別に報告する 3. 病理部門からは報告しない 4. その他 ()

Q12 上記 Q1-Q11 の免疫組織化学染色・遺伝子検査のうち貴院で実施されている項目（自施設での実施・外注の別を問わない）に関しておたずねします。

（１）免疫組織染色・遺伝子検査に関する情報入手先としてどのようなものを利用されていますか？（複数回答可）

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. 製薬企業（学会等でのランチョンセミナーを含む）2. 試薬・機器メーカー（学会等でのランチョンセミナーを含む）3. 日本病理学会（学会誌を含む）4. 日本病理学会以外の学会（学会誌を含む）5. 衛生検査機関（臨床検査会社）6. 他施設病理部門7. 臨床医8. 商業誌（病理と臨床など）9. その他（ ）10. 特に情報収集は行っていない |
|--|

（２）免疫組織化学染色・遺伝子検査を実施（自施設での実施・外注の別を問わない）することを決定されたのはどのような要因でしょうか？（複数回答可）

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. 保険収載される項目だから2. 病理部門での要望3. 臨床科からの要望4. その他（ ） |
|--|

（３）自施設で実施するか外注かを判断する要因はどれですか？（複数回答可）

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. 自施設の機器・設備で実施可能かどうか2. 病理医・臨床検査技師のマンパワー3. 検査実施・判断基準についての十分な情報が入手可能かどうか4. コスト（保険点数に対する検査実施にかかる実費）5. 検体提出から検査結果報告までの期間6. 検査実施頻度7. 陽性頻度8. その他（ ） |
|--|

（４）外注する場合、外注先を決定するのはどの部門でしょうか？（複数回答可）

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. 病理部門2. 検査部門3. 臨床科4. 事務部門（入札も含む）5. その他（ ） |
|--|

（５）外注する場合、委託先での検査実施内容（抗体の種類や FISH/DISH の別など）を確認・参考にしておられますか？

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. はい2. いいえ |
|--|

Q13 今後個別化医療を実施して行く上で、病理診断部門にとって有用と思われるネットワークについておたずねします。

(1) このようなネットワークの形態はどのようなものが良いと思われませんか？

- | | |
|----------------------|---------------|
| 1. 必要なときに閲覧可能なホームページ | 2. 電子メールによる配信 |
| 3. 紙ベースでの配信 | 4. レクチャーや講習会 |
| 5. その他 () | |

(2) コンパニオン診断が必要とされる新規分子標的治療薬を例として、このようなネットワークで提供されるものとして、どのような情報が有用でしょうか？(複数回答可)

- | |
|-----------------------------------|
| 1. 分子標的治療薬に関する情報 |
| 2. 固定法など検査結果に影響する検体取扱いに関する情報 |
| 3. 検査試薬・キットなど検査実施に関する情報 |
| 4. 免疫組織化学染色標本でのスコアリングなど結果判定に関する情報 |
| 5. その他 () |

(3) (2) でお答えいただいた内容を提供するネットワークがあれば、利用されますか？

- | | | |
|-------|--------|----------|
| 1. はい | 2. いいえ | 3. わからない |
|-------|--------|----------|

(4) コンパニオン診断が必要とされる新規分子標的治療薬について、このようなネットワークに情報を載せるとしたらどのようなタイミングが適切と思われませんか？

- | |
|------------------------------|
| 1. 臨床試験の段階から |
| 2. 治療薬もしくはコンパニオン診断薬の薬事承認申請直後 |
| 3. 治療薬もしくはコンパニオン診断薬の薬事承認直後 |
| 4. 治療薬もしくはコンパニオン診断薬の販売開始直後 |
| 5. その他 () |

(5) このようなネットワークはどこが提供するのが良いと思われませんか？(複数回答可)

- | | | |
|----------------|-----------------------|---------------|
| 1. 厚生労働省 | 2. 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) | 3. 国立がん研究センター |
| 4. 病理学会 | 5. 病理学会以外の学会 | 6. 製薬企業 |
| 7. 検査試薬・機器メーカー | 8. その他 () | |

Q14 本アンケートや個別化医療実施のための病理診断につきまして、ご意見がありましたらご記入ください。

--

厚生労働科学研究費補助金
分担研究報告書

先端的医療の現状と臨床的ニーズの抽出ならびにコンパニオン診断実施体制整備に関する研究

研究分担者 土井 俊彦 国立がん研究センター早期・探索的臨床研究センター 科長
土原 一哉 国立がん研究センター早期・探索的臨床研究センター 分野長
加藤 健 国立がん研究センター中央病院 医長
関根 茂樹 国立がん研究センター中央病院 医長
石川 雄一 がん研究会がん研究所 部長
高橋 俊二 がん研究会有明病院 部長
遠藤 慎治 筑波大学大学院 講師
中島 孝 静岡県立静岡がんセンター 部長
山崎健太郎 静岡県立静岡がんセンター 医長

研究要旨

先端的医療である個別化医療の実施、特に分子標的治療薬の適応判定にはバイオマーカーの確認が必須である。一方新規薬剤開発や臨床研究において、特定の遺伝子プロファイル等による層別化と希少フラクションの抽出が重要となり、多施設を結ぶ臨床ネットワークが構築されている。これらバイオマーカー検索のために病理組織標本は有用であり、今後の臨床研究実施には病理部門の関与が欠かせない。一方、承認後の分子標的治療薬適応を決めるバイオマーカー検索はコンパニオン診断(CDx)として実施されているが、本邦ではこれに携わる病理診断医が圧倒的に不足し、今後増加が予想される新規分子標的治療薬の普及に支障をきたしかねない状況である。

本研究では、本研究班分担研究者が所属する各施設の現状から、先端的がん医療実施のための地域完結型病理診断を実施する上で求められる臨床・病理連携ネットワーク構築に向けた臨床および病理部門の現状把握ならびに今後の検討課題を抽出した。

A. 研究目的

本邦における都道府県内における病理診断体制として、大学医学部病理学教室や付属病院病理部門との個別なつながりを別にすれば、それぞれの拠点病院間ならびに地域がん診療病院が有機的につながる病理診断・教育・情報共有のためのネットワークの現状は十分把握されていない。また地域がん診療連携拠点病院における病理組織診断は衛生検査施設に依存すると考えられているが、CDxについては都道府県がん診療連携拠点病院においても衛生検査施設に委託する率が高くなっていると予想される。

本研究班分担研究者が所属する各施設の現状から、本邦において先端的がん医療実施のための地域完結型病理診断を実施する上で求められる臨床・病理連携ネットワーク構築に向けた臨床および病理部門の現状把握ならびに今後の検討課題の抽出を行う。

B. 研究方法

各分担研究者が所属する、本邦のがん診療

ならびに臨床研究の中心となる 5 施設の病理ならびに臨床部門における情報を収集し、国内外新薬開発情報ならびに先端的遺伝子解析技術も含め、各分担研究者の施設における先端的医療の現状を臨床的ニーズについて臨床医の立場から、また CDx 実施体制整備について病理医の立場から情報提供し、問題点の把握と解決策を探る。またコンパニオン診断集約化について北海道大学での試みについて北海道大学の畑中豊講師から、また希少癌フラクションに対する臨床研究実施のための国立がん研究センター東病院での取り組みについて国立がん研究センター東病院の後藤功一科長より情報提供を受け、今後本邦における臨床・病理ネットワークに求められる事項について検討する。

(倫理面への配慮)

本検討は各施設における研究・業務実施状況調査であり、個人情報等に関する情報は含まれない。

C. 研究結果

分子標的治療薬の適応を決める CDx 実施が病理診断において重要な役割を果たすようになってきている。病理専門医が絶対的に不足する現状で、全国の病理医が今後増加する新規 CDx に対応することは難しくなると予想される。都道府県レベルで地域内の病理専門医向け講演会等を実施しているところもあるが、全国で共通した実施体制にはなっていない。またがん連携拠点病院であっても、一人病理医であったりして、必ずしもすべての臓器に対する十分対応ができる状況とは言えない。一方で、新薬開発のための治験や臨床研究において特定のがん腫のなかで数%しか存在しない希少フラクション抽出のためのネットワークが形成されている。病理医も i) 新規薬剤承認早期に全国の病理部門における CDx 実施を円滑に行うための情報共有、ii) 臨床研究をサポートする希少フラクション抽出の 2 点に対応するためのネットワークを形成する必要がある。

都道府県内における病理診断体制として、それぞれの都道府県がん診療連携病院と各地域がん診療連携拠点病院が有機的につながる病理診断・教育・情報共有のためのネットワークは貴重と考えられる。また地域がん診療連携拠点病院における病理組織診断は衛生検査施設に依存すると考えられるが、CDx については都道府県がん診療連携拠点病院においても衛生検査施設に委託する率が高くなっている（国立がん研究センターがん研究開発費落合班データによる）。また CDx に関する精度管理に関しては、本年度病理学会等が中心となり NPO 法人「日本病理精度保証機構(JPQAS)」が設立されたが、その対象は病理学会ならびに各種学会認定施設において一般的に施行される免疫染色になると想定され、遺伝子増幅・変異検査に関する精度管理体制は完成されていない。

北海道における病理専門医数は人口比にすると全国平均より高い(2.06 人/10 万人)が、面積比にすると全国最低である。またその多くは都市部(札幌・旭川)に集中している。肺癌における EGFR/ALK CDx アルゴリズムについて、EGFR 判定を先行させた後に ALK 検査を実施した場合は 10 日以上が必要となり、特に遠隔地では TAT はさらに延長する可能性がある。診療報酬改定により保険医療連携病院間における病理診断に管理加算が算定できるようになったことを受け、北大では道内 CDx 拠点病院機能の整備を進めている。変異検査法の選択(特に IVD/LDT, 承認/未承認)や精度

管理や変異検査法選択を検討している。

全国規模での RET 癒合遺伝子スクリーニングを目的とした LC-SCRUM および RET 融合遺伝子陽性肺癌(RET 肺癌)に対する RET-inhibitor の効果を検証する LURET 試験を実施している。現在 171 施設が参加する全国ネットワークが形成されており、患者登録元となる施設は大学病院やがんセンターに限らない。RET 肺癌に対する臨床試験は本邦のほか、米国、韓国等でも実施されているが、海外では患者の抽出が課題となっている。遺伝子診断には FPPE, 凍結組織、体腔液を用いているが、いずれも診断に十分なクオリティーが保たれており、判定困難となったものはがん細胞の存在自体が確認できなかった体腔液検体など少数にとどまる。登録された症例・検体は他の遺伝子検査が実施可能な IC となっており、他の遺伝子変異・癒合遺伝子を標的とした臨床試験が計画されている。

D. 考察

CDx は治療に直結するため、CDx 拠点病院化を図る場合には検査の QA/QC の管理が重要となる。また ISO15189 取得など精度管理への対応を今後十分行う必要があり、衛生検査機関との連携も場合によっては必要と考えられる。

全国病理部門を結ぶネットワークを構築する場合、対象を診療のための承認済み検査と研究のための未承認検査に分けて検討する必要がある。希少癌抽出に向けたネットワークでは、参加施設における研究倫理審査の過程についての検討も必要である。

E. 結論

病理診断において、これまでの H.E. 染色など病理組織形態に基づく診断に加え、タンパク発現や遺伝子変異・増幅といったバイオマーカー検索が行われるようになってきた。特に後者は分子標的治療法の選択を決める CDx として実施される場合、その臨床的な重要性は高く、十分な理解と QA/QC を備えた上で実施しなければならない。また新たに承認を受けた新規治療薬を迅速に患者の元に届けるためには、全国の病理診断実施施設への CDx 情報伝達・技術移転が重要となる。本研究班では、がん診療連携拠点病院制度で整備されるがん診療連携体制が新規 CDx の導入・実施にあたり有効なネットワークになるのかどうかを検討するが、アンケートによるがん診療連携拠点病院におけるネットワークの現状把握が必要である。

特記すべきものなし

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記入した

G. 研究発表

1. 論文発表

特記すべきものなし

2. 学会発表

特記すべきものなし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

厚生労働科学研究費補助金
分担研究報告書

連携ネットワーク構築に関する研究

研究分担者 吉野 孝之 国立がん研究センター東病院 科長
野口 雅之 筑波大学医学部 教授

研究要旨

本邦では病理診断に関わる病理専門医は2000余名に過ぎず、病理組織標本を用いたコンパニオン診断のみならず病理診断の実施に支障をきたす可能性が指摘されている。また臨床研究においては特定のバイオマーカーにより層別化される希少フラクションの抽出のため、多施設からの症例登録が必要になっている。これらの問題に対し、地域病理連携ネットワークならびに全国臨床研究病理ネットワークの構築が試みられている。これらのネットワークの現状と今後の課題等について検討した。

A. 研究目的

本邦において先端のがん医療実施のための地域完結型病理診断を実施する上で求められる臨床・病理連携ネットワーク構築について、既存の臨床ないし病理ネットワークの現状を把握する。

B. 研究方法

現在臨床研究ならびに病理診断のためのネットワークを構築している臨床および病理分担研究者より情報提供し、問題点の把握と解決策を探る。

(倫理面への配慮)

本検討は各施設における研究・業務実施状況調査であり、個人情報等に関する情報は含まれない。

C. 研究結果

1. 病理診断ネットワーク

筑波大学では、地域病院からの病理医派遣、迅速診断対応やCPC等の実施要請に対し、個別に対応するのではなく、つくばヒト組織診断センター(THDC)として組織として対応している。当初の検討にて、県内の病理診断を数か所に集約、病理医間のネットワークによりコンサルテーションが容易に行えるようにすることが必要と考えられた。このため大学付属病院初期研修協力施設等での病理診断を受託し、高品質な病理診断の実施と冠者にとって必要な情報を臨床医に提供することを目的に平成19年4月にTHDCを設立した。このシステムは、集約された種々の診断を形成することで若手病理医の育成に役立ち、またつくばヒト組織バンクとして研究目的に使用可能

なヒト組織ライブラリーを作成することができる。2014年現在14病院が登録されている。

THDCの運用は筑波大学と各施設間の契約によるもので、保険医療機関連携による病理診断管理加算を利用したものではない。原則、病理診断にかかわる保険点数分が大学に支払われ、ここから病理後期研修医や技師に対する経費等が支出される。

2. 臨床ネットワーク

消化管がんスクリーニングシステムネットワークであるGI-Screenでは、Mu-PACKを用いて大腸癌における exon2 以外の KRAS, NRAS, PIK3CA, BRAF 変異割合を評価する多施設共同前向き臨床試験を実施している。検体を新規体外診断法開発等の目的に追加遺伝子検索可能なインフォームドコンセント(IC)を取得し、追加研究目的での使用を国立がん研究センターの研究倫理審査委員会承認のみで可能な契約としている。提出病理切片にはマクロダイセクション指定部位のマークなどが必要であり、病理手順が作成されている。検査自体は外部施設に一括委託し実施している。登録は順調に進んでおり、登録予定症例数を1000に増やす予定である。また各参加施設が地域関連病院の症例を登録する手順について筑波THDCを介した検討を計画している。

D. 考察

地域病理診断ネットワークの実施においては、その運用に係る費用負担のための各地域病院との契約体系や保険医療機関連携による病理診断管理加算を考慮する必要がある。

臨床研究ネットワークにおいて参加施設が地域病院からの登録を実施する場合には病理

組織標本の提出手順や倫理審査の在り方等を検討する必要がある。

E. 結論

病理診断と CDx 実施のための地域病理診断連携、ならびに希少フラクシオン抽出のための臨床研究ネットワークの有効性が示された。地域病理診断連携については、保険医療連携病院間における病理診断に管理加算制度の利用等も今後検討課題である。また臨床研究ネットワークへの地域医療機関からの症例登録における地域病理診療連携体制の役割も今後期待される。

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記入した

G. 研究発表

1. 論文発表
特記すべきものなし
2. 学会発表
特記すべきものなし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
特記すべきものなし