

## コンパニオン診断型ゲノム診断の検査精度の実態把握に関する研究

研究分担者 畑中 豊 北海道大学病院 特任講師  
研究代表者 桑田 健 国立がん研究センター東病院 科長

### 研究要旨

近年、病理検体を用いた悪性腫瘍の体細胞遺伝子検査は急増しており、年間10万件以上が、コンパニオン診断として実施されている。このうち肺癌EGFR変異検査は、その半数以上を占めており、多くは検査センターによって実施されている。一方、2014年度に行った本研究および日本病理学会が行った調査では、当該検査の院内実施率は約8%と、医療機関での実施も徐々に進んでいることが明らかとなった。しかし医療機関で実施される検査の精度については、本邦に外部精度評価システムがないことなどから実態が明らかとなっていない。マルチプレックスゲノム診断が今後臨床導入されていくにあたり、現在のコンパニオン診断型のゲノム診断の実態把握は、質保証の在り方を考える上で重要となる。本研究では、EGFR変異検査に焦点を絞りし検査精度に関する実態調査を行った。

### A. 研究目的

病理組織・細胞検体を用いた体細胞遺伝子検査のうち、本邦で最も実施件数が多くかつ院内実施率が高いEGFR変異検査に焦点を絞って検査精度に関する調査を行い、当該検査の検査精度の現状把握を行うとともに、コンパニオン診断型のゲノム診断の外部精度評価における在り方に関する検討を行った。本研究は日本病理学会・精度管理委員会(委員長:日本大学医学部教授 増田しのぶ)およびその親委員会である医療業務委員会(委員長:大阪大学医学部教授 森井 英一)と本研究班との合同で行った。

### B. 研究方法

#### 1. 本調査研究への参加施設

日本病理学会認定施設のうちメーリングリスト登録のある施設へ電子メール案内、日本病理学会ホームページ上およびニュースレターで告知を行い、参加申込のあった自施設でEGFR変異検査を実施している医療機関26施設を対象に行った(施設区分:都道府県がん診療連携拠点病院12施設(46%)、地域がん診療連携拠点病院12施設(46%)、その他は2施設(8%))。また協力企業によるリファレンス検査は、体外診断用医薬品(IVD)承認品販売企業2社、登録衛生検査所3社、また上記告知より参加協力の申出のあった企業1社において行った。

#### 2. 研究デザイン

精度調査には、米国CAPサーベイ等において利用実績がある、遺伝子改変技術により作製された変異型および野生型細胞株のFFPE標準サンプル3種(#1;野生型、#2;80% L858R/ T790M変異型、#3;33% G719S変異型:Horizon Diagnostics社)を用いた。研究事務局よりFFPE標準サンプルの一斉発送を行い、各医療機関は、到着後2週間以内に同サンプルからの

EGFR変異検査を実施した。実施後、所定の記入フォームへの結果記入ならびに質保証に関するアンケート調査への回答記入後、研究事務局へ返送した。

(倫理面への配慮)

本検討では臨床検体を用いていないため該当しない。

### C. 研究結果

#### 1. 精度調査の結果

サンプル#1の野生型、サンプル#2のex21/L858R変異型では、すべての参加医療機関で、FFPE標準サンプルの変異の有無と一致した結果が得られた。一方、サンプル#2のex20/T790M変異型では26施設中4施設(15%)が不一致となり、このうち2施設(8%)は、当該変異型の測定が対象外となっていた。さらにサンプル#3のex18/G719S変異型では26施設中9施設(35%)が不一致となり、このうち7施設(27%)は、当該変異型の測定が対象外となっていた。このうち、IVD法(Therascreen法[Scorpions-ARMS法]およびCobas法)を使用していた5施設では、サンプル#1、#2、#3のいずれのサンプルにおいて、野生型/変異型が適切に検出された(サンプル#3についてはG719Xとして検出)。

協力企業(6社)で実施されたリファレンス検査(IVD法:5社、非IVD法:4社[PNA-LNA Clamp法、PCR-Invader法、ダイレクトシーケンス法、Q-probe法]:3社は2法実施)においても、すべての検査法で野生型/変異型が適切に検出された。

#### 2. アンケート調査の結果

遺伝子変異検査の実施体制に関する調査結果では、施設認定取得状況については、ISO15189認定取得施設は全体の20%にとどまった。遺伝

子変異検査の実施部門としては、病理検査・診断部門が全体の半数以上を占めていた。内部精度管理体制については、検体前処理や変異検査法に関する SOP 整備は約 80%の施設で、また内部精度管理の実施やその記録の保管は約 60%の施設で対応がされている一方、外部精度評価への参加は 30%に満たない状況であった。

#### D. 考察

現在、EGFR 遺伝子では数多くの変異の種類が報告されているものの、治療効果予測上の意義が不明なものが多数含まれている。このうち IVD 法では、主要な感受性変異である ex21/L858R 変異や ex19/DEL 変異に加え、EGFR 阻害剤治療の効果予測上の意義が明らかとなっている出現頻度の低い感受性変異 (ex18/G719X 変異、ex20/L861Q 変異) や抵抗性変異 (ex20/T790M 変異、ex20/INS 変異) の検出が可能となっており、保険点数は 2500 点での算定が可能となっている。一方、非 IVD 法でも保険診療が可能 (この場合は 2100 点) となっているが、どの範囲までの変異型を検出するかは、医療機関側に委ねられている。実際本研究においても、非 IVD 法実施施設では、施設間で変異検出項目数にばらつきが認められた。5%以下の低頻度の変異型のうち、効果予測上の意義が明らかとなっている ex18/G719X 変異 (1.9%)、ex20/L861Q 変異 (1.6%)、ex20/INS 変異 (2.1%) の 3 変異型を併せると全体の 5%以上を占める。患者利益の観点から、こうした変異型の取りこぼしを防ぐためにも、今後、非 IVD 法での検出対象変異型の明確化が必要と思われる。

本精度調査で変異割合の高い FFPE 標準サンプルを用いたが、ex20/T790M 変異検出を行った 24 施設 (未測定 of 2 施設を除く) のうち 2 施設で変異が検出されず、ex18/G719X 変異検出を行った 19 施設 (未測定 of 7 施設を除く) のうち 2 施設で変異が検出されず、いずれも非 IVD 法での実施であった。このことから、とくに医療機関において非 IVD 法を用いる場合、より高次の内部精度管理体制が必要と思われた。

#### E. 結論

関係学会と協議し、低頻度の変異型を含め効果予測上の意義が明らかな検出対象とすべき変異型の範囲の明確化が必要と思われた。

関係学会より医療機関における質保証についてのガイダンス等の整備が行い、非 IVD 法を使用する医療機関の質保証体制の要件を明確化する必要があるように思われた。

また上述のコンパニオン診断型のゲノム診断 (悪性腫瘍の体細胞遺伝子検査) の実態を踏まえ、今後、薬事承認/保険診療下のマルチプレックスゲノム診断、薬事未承認法 (LDT) によるマルチプレックスゲノム診断など、医療機関の区分/階層化とこれに対応する質保証体制の要件の明確化は喫緊の課題と考えられた。

#### 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

畑中 豊, 松野 吉宏. ドライバー遺伝子変異検査法の現状と課題: コンパニオン診断薬の開発と臨床応用. 第 56 回 日本肺癌学会学術集会 シンポジウム, 横浜, 2015 年

畑中 豊, 桑田 健, 増田 しのぶ. 肺癌 EGFR 遺伝子変異検査の検査精度に関する調査研究. 第 105 回日本病理学会総会, 仙台, 2016 年

増田 しのぶ, 中西 陽子, 桑田 健, 畑中 豊. ホルマリン固定パラフィン包埋切片を用いた核酸を対象とした検査. 第 105 回日本病理学会総会, 仙台, 2016 年

#### 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