

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**

**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 27 年度 総括研究報告書**

**研究代表者 桑田 健**

**平成 28 (2016) 年 5 月**

目 次

I . 総括研究報告	
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 -----	1
桑田 健、土井 俊彦、吉野 孝之、土原 一哉、加藤 健、関根 茂樹、石川 雄一、高 橋 俊二、野口 雅之、森脇 慎二、中島 孝、山崎健太郎、畑中 豊、小松 嘉人	
II . 分担研究報告	
1 . 診療・臨床研究における地域完結型病理連携ネットワーク構築に関する研究 小松 嘉人、畑中 豊 -----	19
2 . 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-----	21
畑中 豊、桑田 健	
3 . 地域臨床衛生検査技師会と診療・臨床研究拠点病院との検査の質保証に係る連携 の在り方に関する研究 -----	23
畑中 豊	
4 . 連携ネットワーク構築に関する研究（筑波大学） -----	25
野口 雅之	
III . 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	27

厚生労働科学研究費補助金  
総括研究報告書

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

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

病理診断は、これまでの形態診断から免疫組織化学や遺伝子増幅・変異検査などの情報を包括する診断へと変化してきている。特に近年、分子標的治療薬に対するコンパニオン診断(CDx)が導入され、本邦のがん診療にかかわる病理部門の負担増につながっている可能性がある。本年度は、(1)実臨床としての承認済みコンパニオン診断(CoDx)実施のためのネットワークと(2)臨床研究等における未承認検査実施に関わるネットワークの2つの側面について検討を行った。

(1)実臨床としての承認済みコンパニオン診断(CoDx)実施のためのネットワークについては、がん診療連携拠点病院病理部門における CDx 実施の現状と今後のサポート体制を考察した。(2)臨床研究等における未承認検査実施に関わるネットワークとしては、今後診療での導入も期待される次世代シーケンサーを用いたクリニカルシーケンスへの病理組織標本の利用について考察した。

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  
森脇 慎二 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  
畑中 豊 北海道大学 講師  
小松 嘉人 北海道大学 センター長

A. 研究目的

病理診断は、これまでの形態診断から免疫組織化学や遺伝子増幅・変異検査などの情報を包括する診断へと変化してきている。特に近年、分子標的治療薬に対するコンパニオン診断(CDx)が導入されているが、この実施には質の高い病理診断が要求される。本邦における病理医不足の状況を踏まえると、今後増加する新規診断法に対応するためには、病理医および病理診断部門に対する十分なサポート体制の確立が急

務である。このため、がん診療連携拠点病院病理診断部門における免疫染色ならびに遺伝子検査の現状を把握し、CoDx実施をサポートする臨床・病理連携ネットワーク体制に求められる要素を明確にする。

あわせて、本邦において実施される臨床研究等における新規診断技術として、今度導入が期待される次世代シーケンサー(NGS)を用いたクリニカルシーケンス(遺伝子変異・コピー数変化)を例に、がんゲノム医療に資する病理組織標本の在り方について、国立がん研究センターなどが実施する多施設共同研究と連携し、病理ネットワークモデルを用いた情報共有の有効性と、NGS解析に資する病理組織標本の在り方について考察する。

B. 研究方法

実臨床としての承認済みコンパニオン診断(CoDx)実施のためのネットワークに関して、昨年度の班研究内容として実施した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アンケートの最終的な回答を集計し、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。あわせて、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。

臨床研究等における未承認検査実施に関わるネットワークに関して、NGSを用いたクリニカルシーケンスに資する病理組織標本に関する検討としては、国立がん研究センター東病院が中心となり実施する他施設臨床研究SCRUM-Japan/GI-SCREENと連携し、そこにおける臨床・病理双方からの要望の抽出と、参加施設病理部門への情報提供、ならびに病理組織標本を用いたNGSクリニカルシーケンス実施における問題点を抽出した。

#### (倫理面への配慮)

がん診療連携拠点病院へのアンケート実施については、国立がん研究センター倫理審査委員会において疫学指針等の対象外であることを確認の上、実施した。

NGSを用いたクリニカルシーケンスに関する検討については、連携したSCRUM-Japan/GI-SCREEN研究で求められる要件を順守した。

### C. 研究結果

#### A. 実臨床としての承認済みコンパニオン診断(CoDx)実施のためのネットワークについて

がん診療連携拠点病院(409施設)を対象にCDxおよび遺伝子検査に関するアンケートを実施し、最終的に345施設(84.4%)より回答を得た。

##### 1. CDxおよび遺伝子検査について

###### 1) 実施状況について

・今回調査したCDxおよび遺伝子検査の実施率は、2項目を除き90%以上であった。90%を下回った2項目はGIST c-kitおよび骨軟部悪性腫瘍遺伝子検査であり、いわゆる希少癌に対するものであった。

・乳癌・胃癌HER2 IHCを除き、自施設病理部門での実施率はいずれも50%未満であった。

・診療報酬「第3部検査」に該当する検査項目についても、5-10%の施設では病理部門で実施されていた。一方、検査部門での実施はいずれも2%未満であった。

・いずれの検査についても、自施設病理での実施割合は地域群に比べ都道府県群で高かった。

###### 2) 個々の症例に対する検査実施の判定

・いずれの検査項目についても、個々の症例に対する検査実施判定は主に臨床科が行っていた。

・例外的に骨軟部悪性腫瘍遺伝子検査実施については検査実施施設の68%において病理部門が判定していた。正確な理由は確認できていないが、この検査が病理組織診断に関連することから病理側の要望・関心が高く、一方

現時点で特定の治療薬選択には結びついていないことから臨床側の要望は低いことなどが関与しているかもしれない。

・乳癌HER2 IHC・FISHについては、検査実施判定に関わる部門として病理部門と臨床科が拮抗していた。これらの検査は一定条件(たとえば浸潤癌やIHC2+)を満たした場合、自動的に検査を実施するなどの手順をとっていることが反映されているかもしれない。

・検査実施判定については、都道府県群と地域群で大きな差は認めなかった。

##### 3) 外注先

・HER2免疫染色と骨軟部悪性腫瘍遺伝子検査を除けば、いずれも95%以上は衛生検査施設への委託であった。現状としてがん診療連携拠点病院制度を活用した検査委託はほとんど実施されていないと考えられる。

・骨軟部悪性腫瘍遺伝子検査については、外注先として34%が大学病院・都道府県がんセンターを挙げていた。しかし都道府県群においても25%の施設が都道府県群の施設を外部委託先として挙げており、同一医療圏(都道府県)内ではなく特定施設が全国規模で検査を委託実施していることが予想される。

##### 4) 外注時の検体提出

・診療報酬「第3部検査」に属するものも含め、すべての検査項目について70%以上の施設で病理部門より検体提出がなされていた。

・検査部門からの検体提出が10%前後で認められた。ただし検査部門からの検体提出について、「衛生検査施設への検体提出は委託検査室(ブランチラボ)が一括管理しているため」との理由を付記した施設もあった。

・地域群に比して都道府県群では臨床科の関与が目立っていた。

##### 5) 検査結果受け取り

・検体提出時に比べ、臨床科において実施される頻度が増加した(病理部門で実施される頻度が減少した)。

・臨床科が検査結果を受け取っている施設は都道府県群で顕著であった。

##### 6) 外注時の結果報告

・診療報酬「第13部病理診断」に属する項目についても、検査外注時に病理部門から結果報告しない施設が存在した。特に肺癌ALK IHCおよびFISH検査についてはそれぞれ28、32%の施設が病理部門からは検査結果報告されていなかった。

・一方、臨床報酬「第3部検査」に属する項目については66%以上の施設において病理部門から検査結果報告がなされていた。

・都道府県群では外注時に病理部門から検査結果報告される頻度が低く、「第13部病理診

断」に属する項目であっても、大腸癌 EGFR IHC、肺癌 ALK IHC および肺癌 ALK FISH については病理部門から検査結果報告を実施している施設は 40%未満であった。

・一方、地域群では「第 3 部検査」に属するものも含めすべての検査項目について 75%の施設で病理部門からの検査結果報告が行われていた。

・都道府県群において、外注時の検査結果受け取りから結果報告に病理部門が関与する率が低い理由は十分把握できていないが、地域群施設では検査結果への関心の有無にかかわらず病理部門が結果報告せざるを得ない、一方都道府県群では分子標的治療をより迅速に開始するために（病理部門を介さず）直接検査結果受け取りを希望している、などの背景が存在する可能性がある。

7)業務内容について全体を通じて

・検査承認後 1 年未満（アンケート実施時）の肺癌 ALK IHC も含めて 90%以上の施設で検査が実施されており、新規検査法の導入は比較的円滑に実施されていると考えられた。一方、標準治療となった分子標的治療薬適応判定に必須である CDx について、承認から数年以上を経た項目でも実施していない施設があることは、一部のがん診療連携拠点病院では標準治療の提供を十分行えない可能性を意味する。今後 CDx 未実施施設についてその理由と改善策の検討が必要であろう。

・外注検査において、特に都道府県群では病理診断に属する検査項目でも結果報告に病理部門が関与しない率が高い。衛生検査施設で実施される検査には病理診断としての結果判定は含まれておらず、このような精度管理の担保されない検査結果が直接臨床科に渡っている現状は危惧される。

・免疫染色・遺伝子検査実施に関わる状況は都道府県がんセンター・大学付属病院とそれ以外の地域がん診療連携拠点病院で異なっている。今後全国の病理部門に対する CDx 実施サポート体制を考える上で、両者の状況・意見を反映させたものにする必要がある。

2. 新規免疫染色/FISH・遺伝子検査の導入・実施に関する要素と、病理診断部門ネットワークに関する結果のまとめと考察

・新規検査法に関する情報入手先として、現状は試薬・機器メーカーや製薬企業の頻度が 43%以上あった。

B. 臨床研究等における未承認検査実施に関わるネットワークについて

SCRUM-Japan/GI-SCREEN において NGS 解析された病理組織標本に関するデータを用いて、

もっとも高かった。一方、病理診断部門ネットワークなどとして今後提供を受ける際の提供元としては病理学会が第一位であり、続いて国立がん研究センター、厚労省と公共的機関が上位を占めた。

・各施設における新規検査導入判定にもっとも影響するのは臨床科であり、今後新規検査法が登場した際にも臨床科の希望に沿った形で導入・実施されると予想される。

・新規検査法導入に当たり、実施設での実施か外注かの判断にもっとも影響するのは検査設備であった。免疫染色については各抗体に対応した（多くは同一メーカーの）自動染色免疫装置が必要となることが多く、各施設が保有する自動免疫装置と異なるメーカーの抗体が CDx として承認された場合には、外注検査として対応される頻度が増加すると予想される。

・実施設での実施か外注かの判断について、検査頻度は上位に入ったが、陽性頻度を上げた施設は少数であった。このことから希少癌が自施設での実施になりにくい一方、頻度の高いがん種（たとえば 4 大がん）では希少フラクションであっても自施設で実施する可能性が高いと予想される。

・外注時の検査内容について確認していない施設が 22%あった。外注時の病理部門からの結果報告を行わない施設が 9-38%存在することと合わせて、外注となった検査については病理部門がその精度管理等に強い関心を示さない可能性がある。

・病理診断部門ネットワークについては 90%以上の施設から肯定的な意見であった。そこでの提供を希望されている情報は分子標的治療薬から検査実施・判定に至るまで包括的な内容であった。

・病理診断部門ネットワークとして有用と考えられる形態は、Web ベースのものやレクチャー・講習会であった。たとえば前者は病理学会 HP 等を介して全国に提供、後者は各医療圏の状況を踏まえ都道府県がん診療連携拠点病院が中心になり地域病院を対象に実施するなどが想定される。

・新規 CDx 情報について、病理診断部門ネットワークに載せるタイミングは薬事承認直後 40%と最も高かったが、臨床試験の段階からも含め薬事承認以前での情報提供希望が検討した。病理組織標本中の DNA 断片化の指標となる CT 値が NGS 解析成功・不成功の指標となることが分かった。各施設から提出された病理標本について CT 値の分布には施設間格差が存在した。またそれを反映して、各施設における NGS 解析の最終的な成功率にも

施設間格差が存在した。あわせて、提出検体の作成年代別の統計では、病理組織標本作製から3年程度で80%程度であるが、その後急速に低下し標本作製から5年で54%にまで減少していた。このような病理組織標本中のDNAの劣化についてはこれまで明らかになっておらず、今後本邦におけるゲノム医療推進において考慮すべき要素と考えられた。

#### E. 結論

個別化医療の実施に必要な分子標的治療薬に対するコンパニオン診断や病理標本を用いた遺伝子診断を実施していく上での病理診断サポート体制」として

新規コンパニオン診断の導入・実施に関する情報・技術提供体制

病理組織標本を用いた診療報酬「第3部検査」に分類される検査項目への関与

衛生検査施設において実施されるコンパニオン診断に対する精度管理

の確立が必要であると考えられた。

これらに対する問題解決には日本病理学会との連携が必須と考えられたため、同学会理事長深山正久東大教授に本研究班との連携について公式に依頼し、医療業務委員会（委員長森井栄一大阪大学教授）を窓口として、抽出された問題解決に向けた検討を行うこととなった。

また今後導入が予想されるNGS解析にあたり、その対象となる病理組織標本中のDNAの質に施設間格差があることが明らかになっており、その結果を用いた治療法選択に影響が出る可能性がある。今後その原因を特定し改善策を立てるとともに、現状をがん診療にかかわる臨床・病理部門双方で共有していく必要がある。

#### 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

桑田 健、コンパニオン診断を支える国内インフラ整備、第62回日本病理学会秋季特別総会 シンポジウム、東京、2015年11月

#### 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

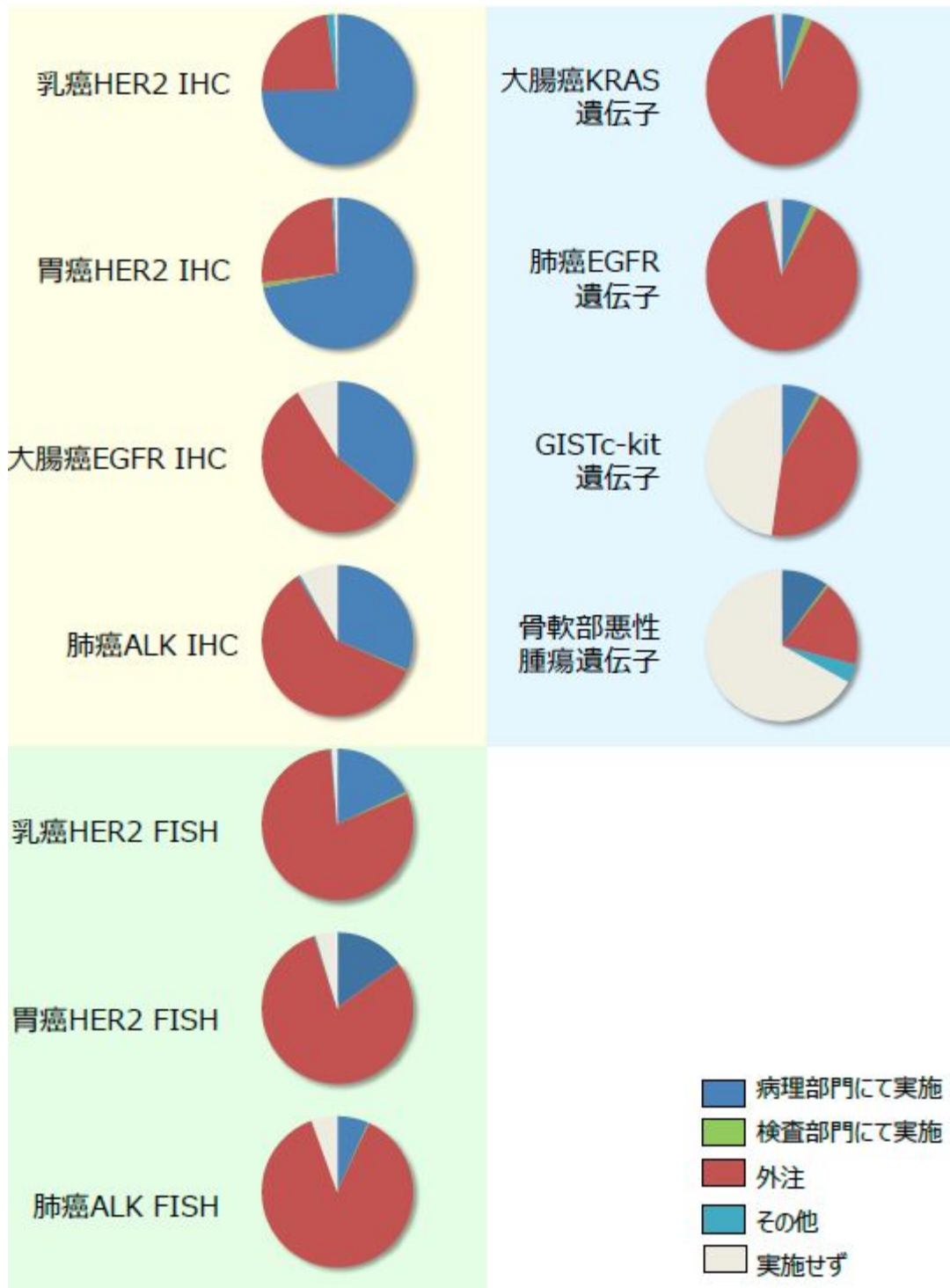
3. その他

特記すべきものなし

(資料)

付1. 実施状況まとめのグラフ

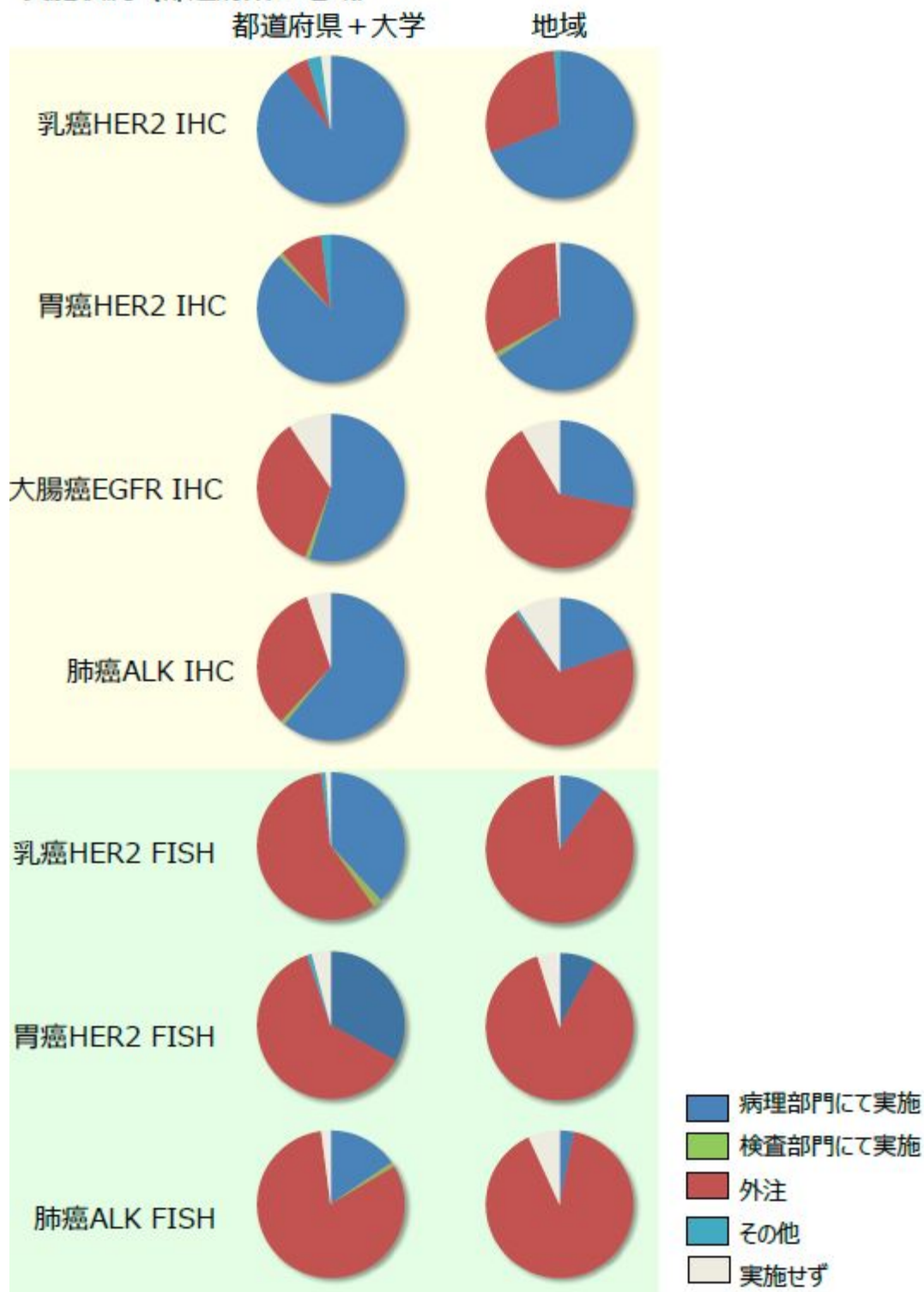
実施状況 (全施設)



付2. 実施状況まとめのグラフ（参考）

\* 都道府県がん診療連携拠点病院および大学附属病院（都道府県+大学）群と大学付属病院を除く地域診療連携拠点病院（地域）群に分けた集計

実施状況（都道府県vs地域）





実施状況（都道府県vs地域）

都道府県+大学

地域

大腸癌KRAS  
遺伝子



肺癌EGFR  
遺伝子



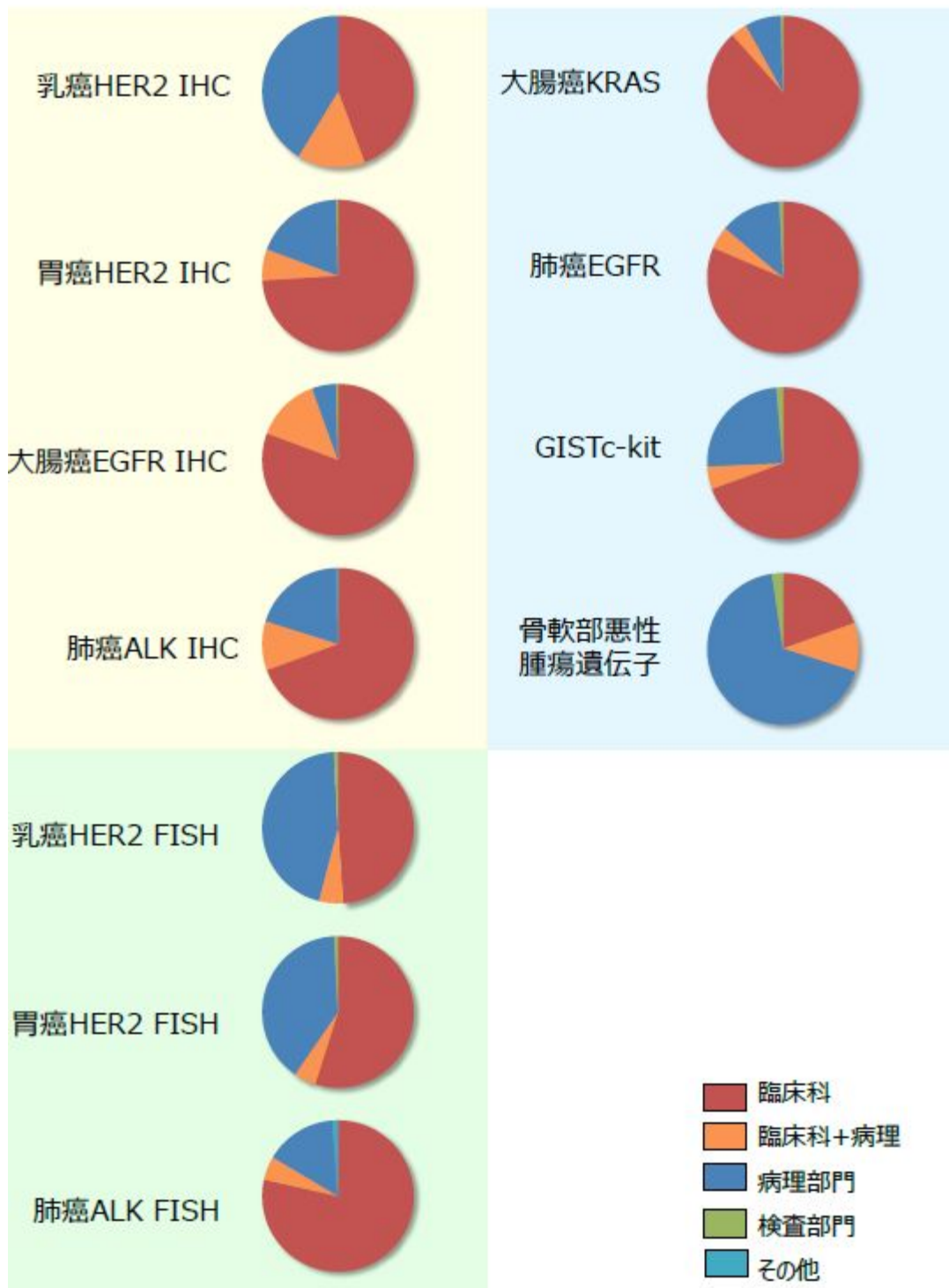
GISTc-kit  
遺伝子



骨軟部悪性  
腫瘍遺伝子

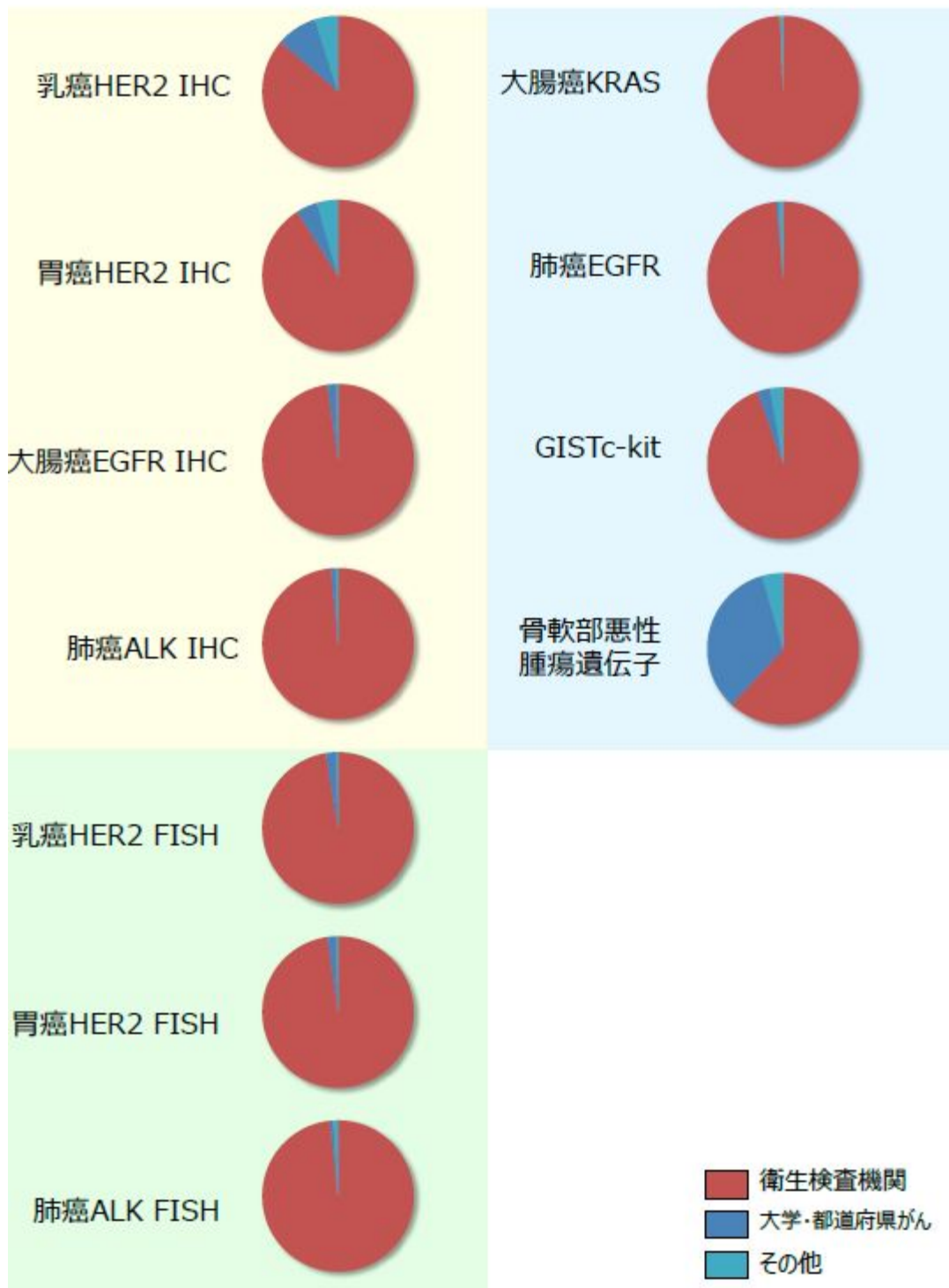


付3. 検査実施決定まとめのグラフ  
 個々の症例に対する検査実施決定（全施設）

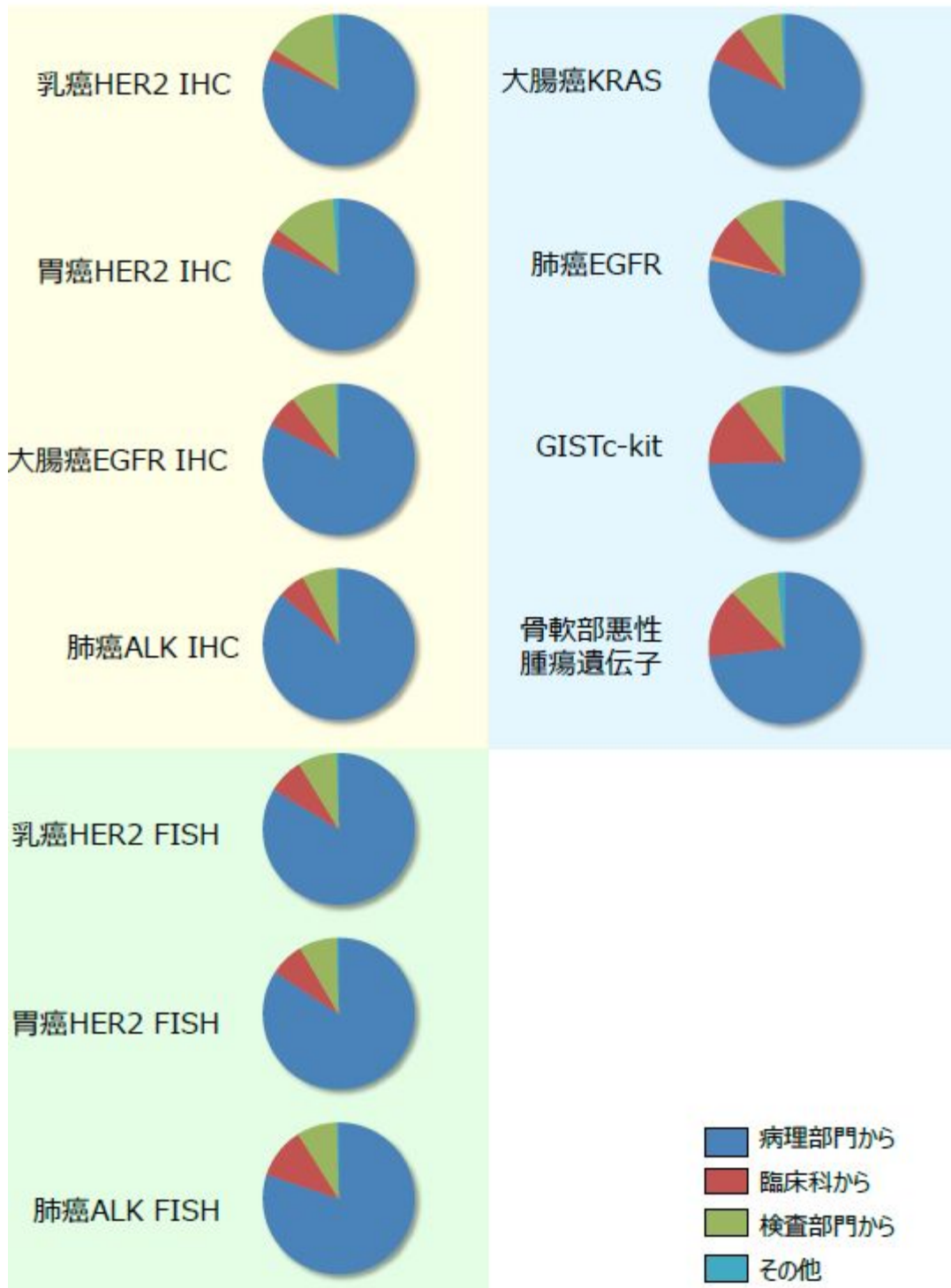


付4. 外注先まとめのグラフ

外注先 (全施設)

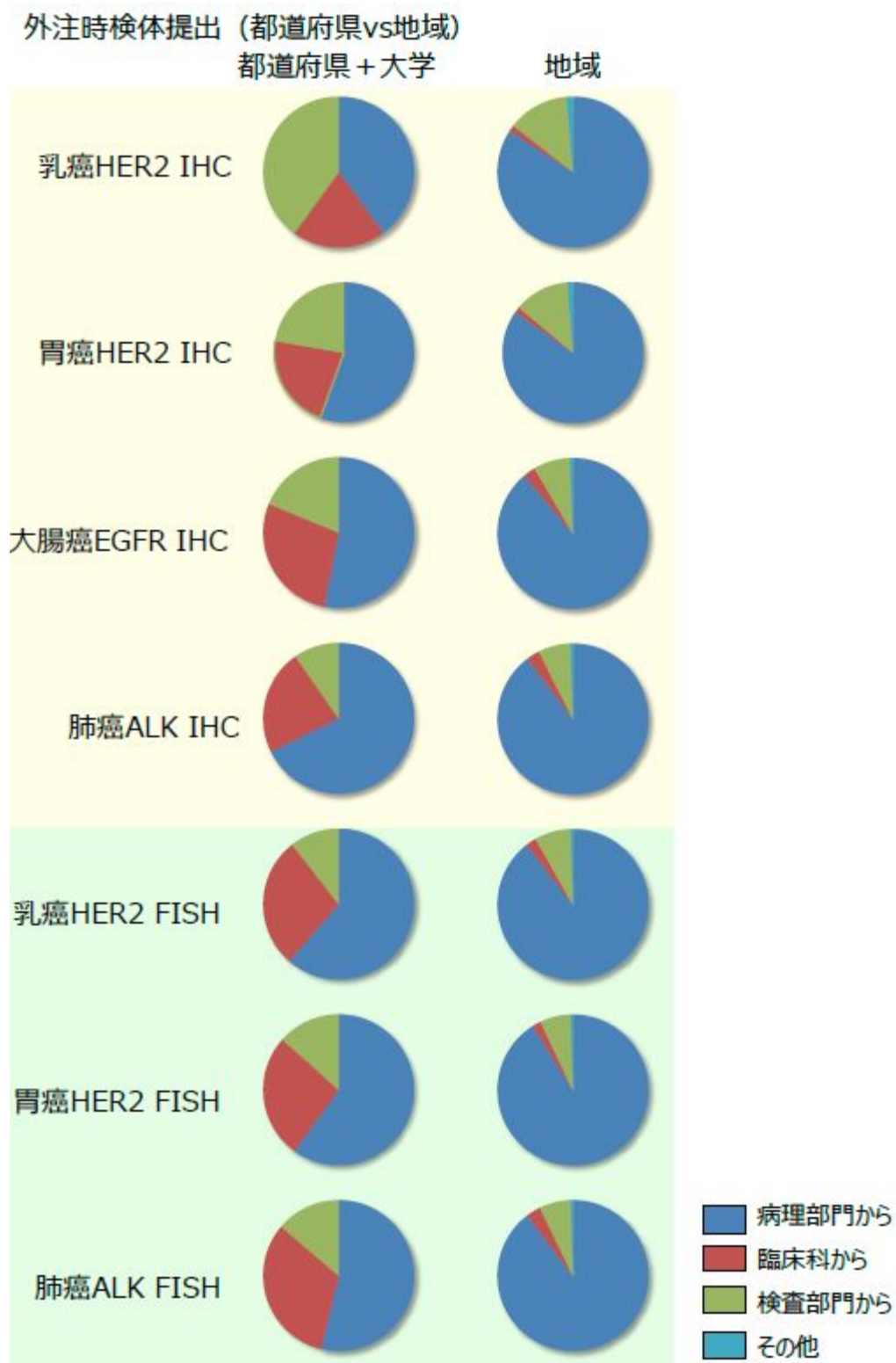


付 5. 外注時検体提出のまとめのグラフ  
 外注時検体提出（全施設）



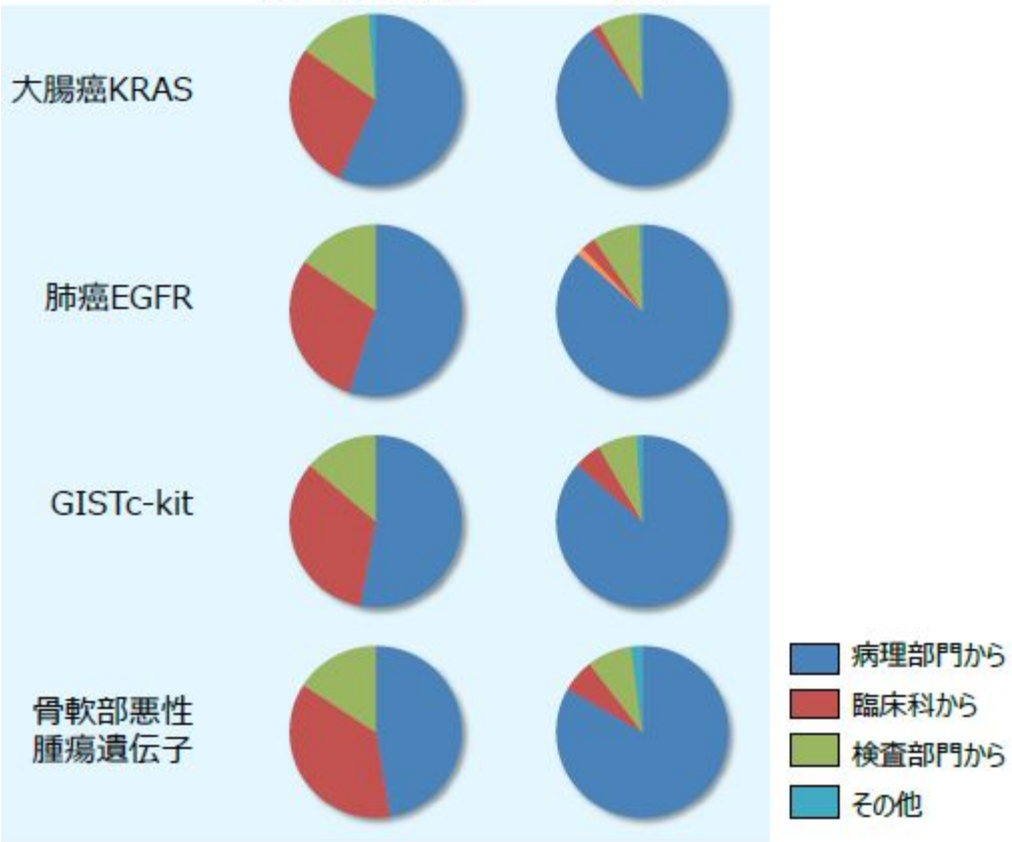
付6. 外注時検体提出のまとめのグラフ（参考）

\* 都道府県がん診療連携拠点病院および大学附属病院（都道府県+大学）群と大学付属病院を除く地域診療連携拠点病院（地域）群に分けた集計

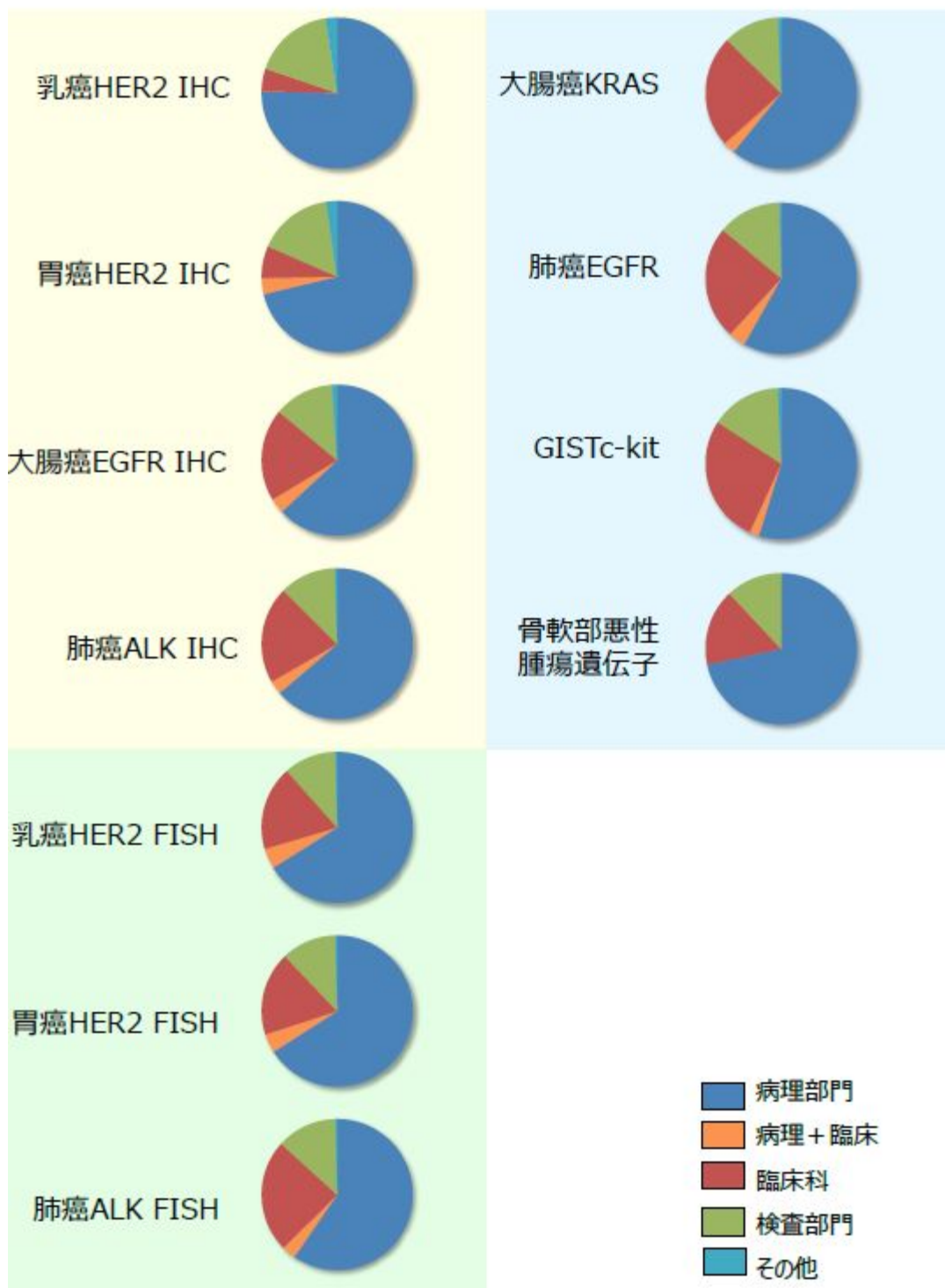


外注時検体提出 (都道府県vs地域)  
都道府県+大学

地域



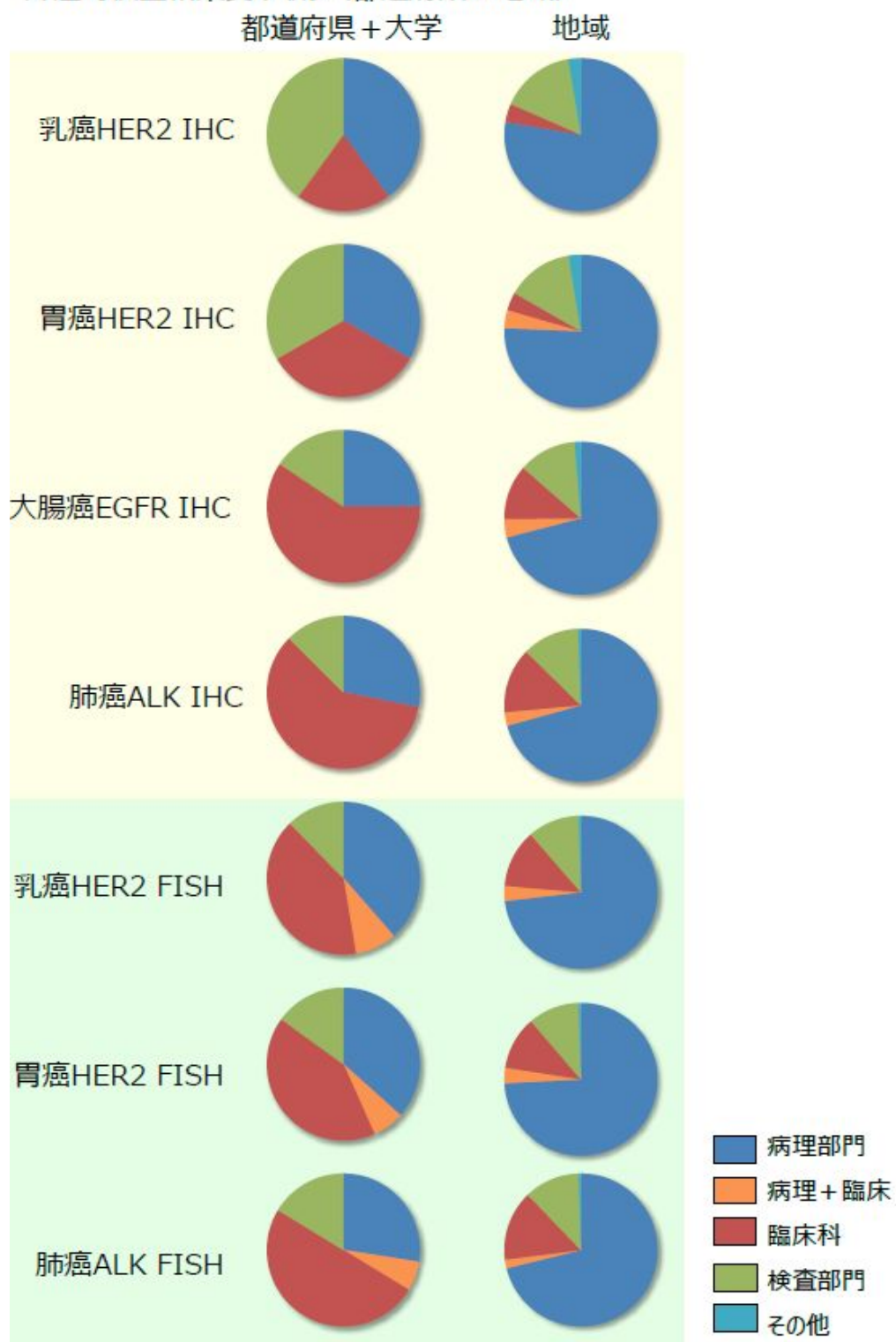
付7. 外注時結果受け取りのまとめのグラフ  
 外注時検査結果受け取り（全施設）



付 8. 外注時結果受け取りのまとめのグラフ (参考)

\* 都道府県がん診療連携拠点病院および大学附属病院(都道府県+大学)群と大学付属病院を除く地域診療連携拠点病院(地域)群に分けた集計

外注時検査結果受け取り(都道府県vs地域)

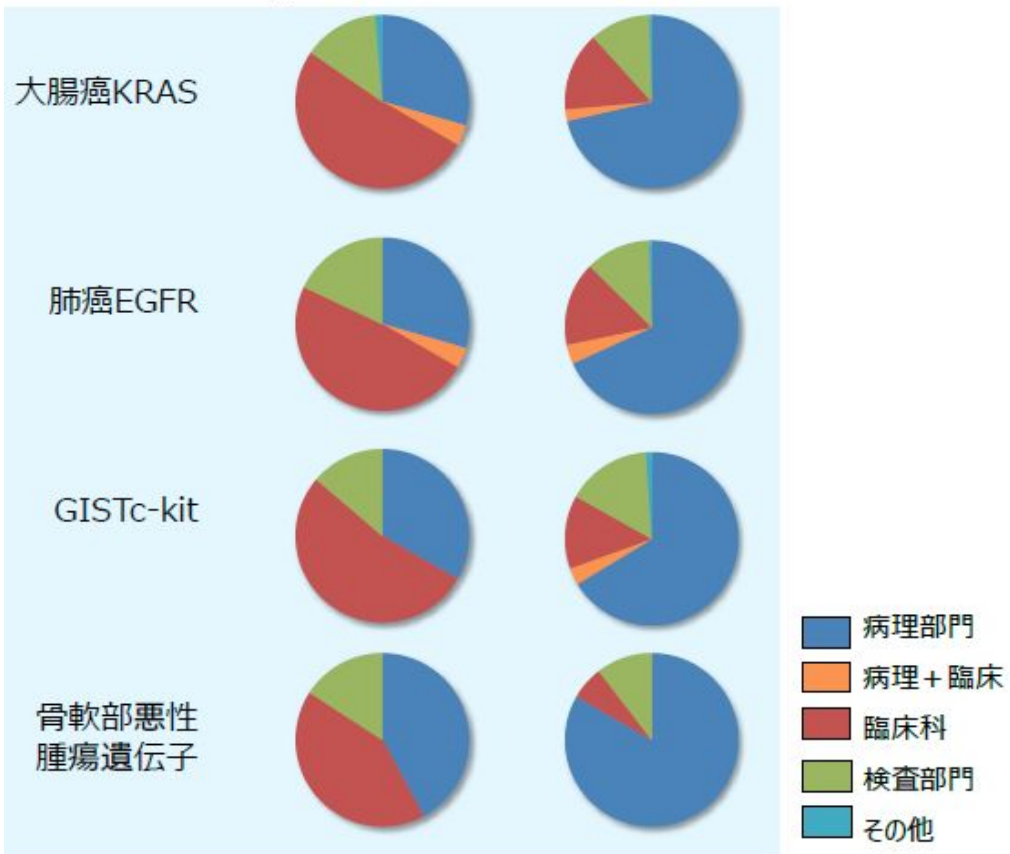




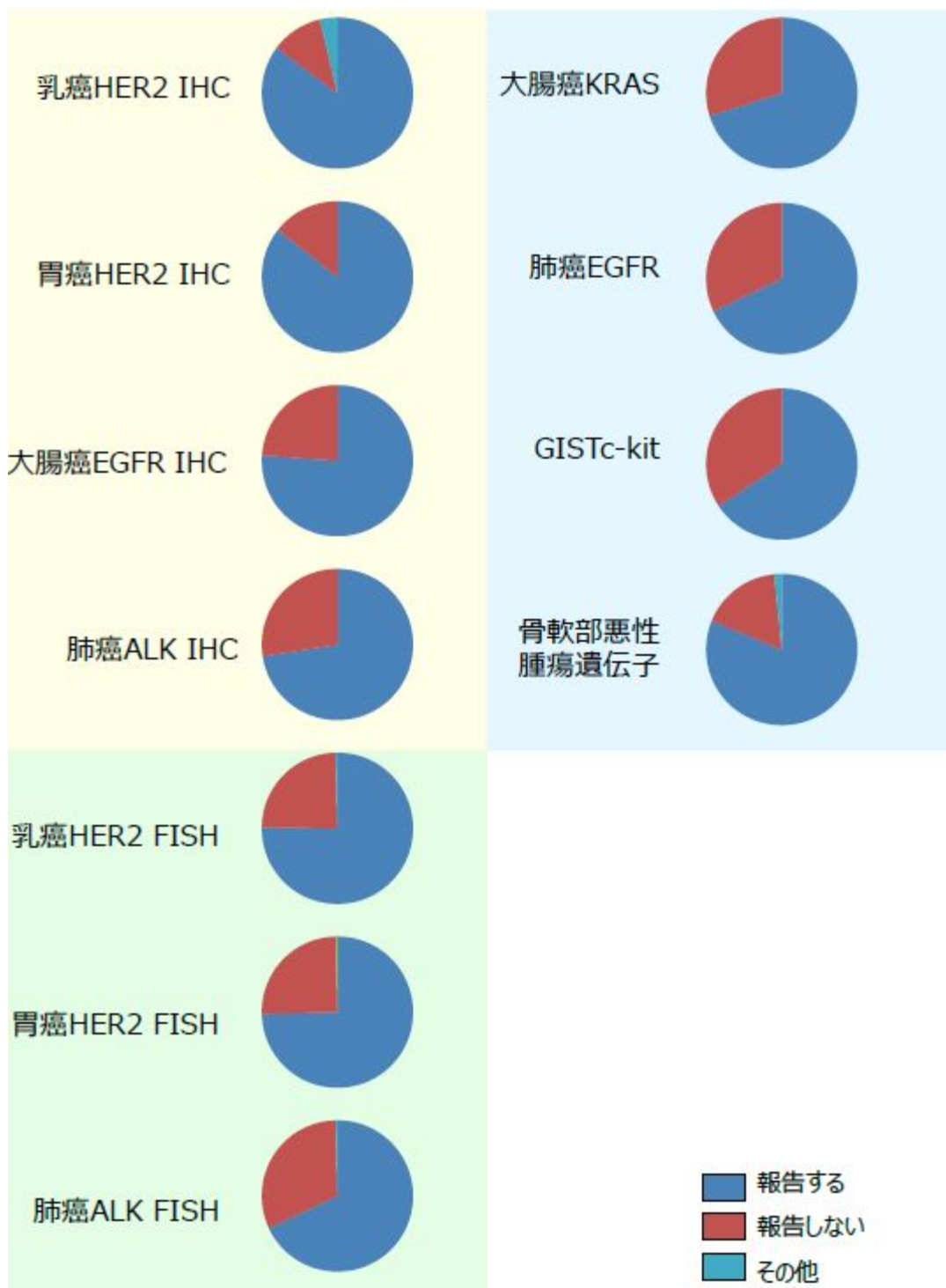
外注時検査結果受け取り（都道府県vs地域）

都道府県+大学

地域



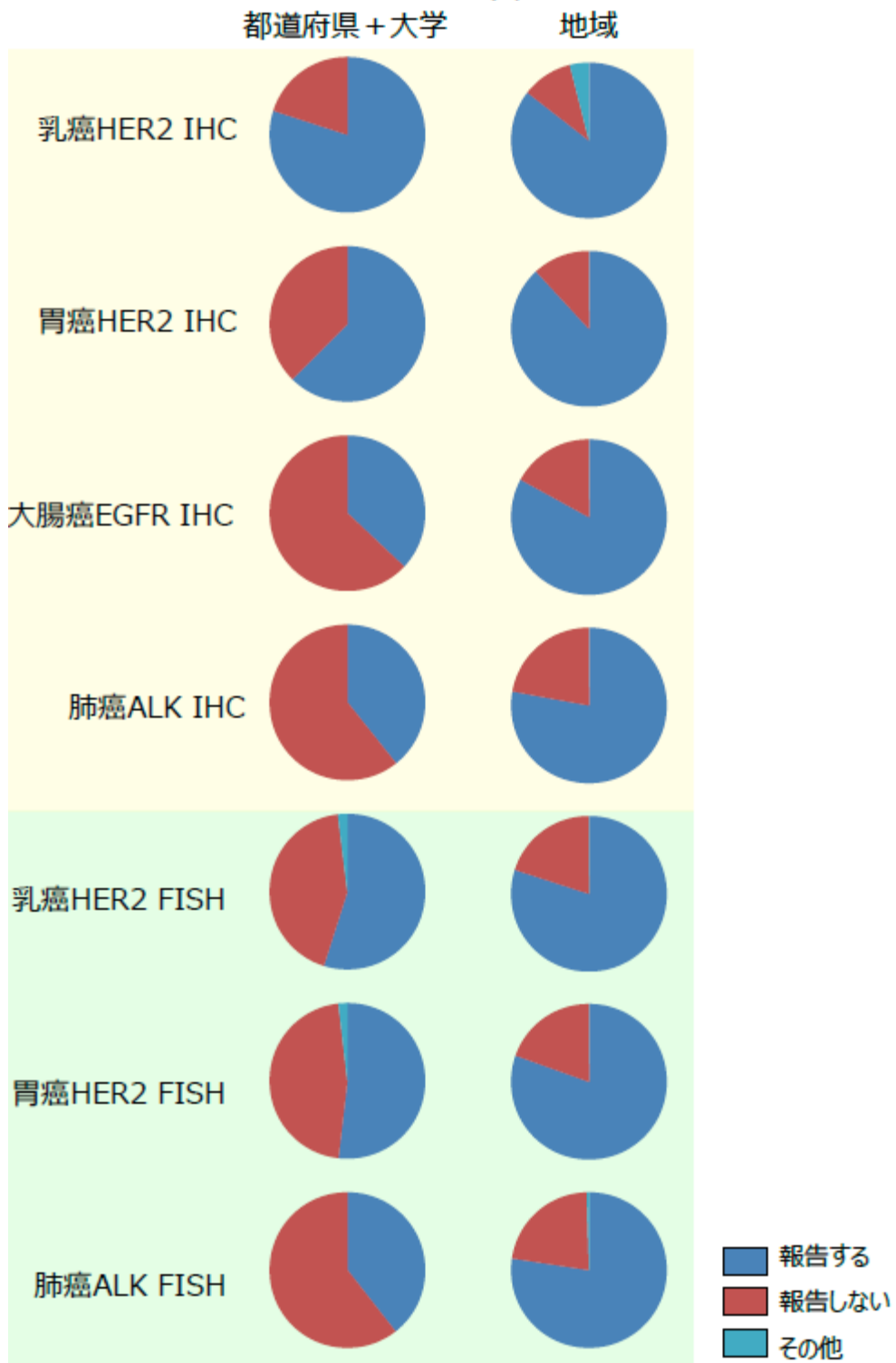
付 9. 外注時病理部門からの結果報告まとめのグラフ  
 外注時病理部門からの検査結果報告（全施設）



付 10. 外注時病理部門からの結果報告まとめのグラフ (参考)

\* 都道府県がん診療連携拠点病院および大学附属病院(都道府県+大学)群と大学付属病院を除く地域診療連携拠点病院(地域)群に分けた集計

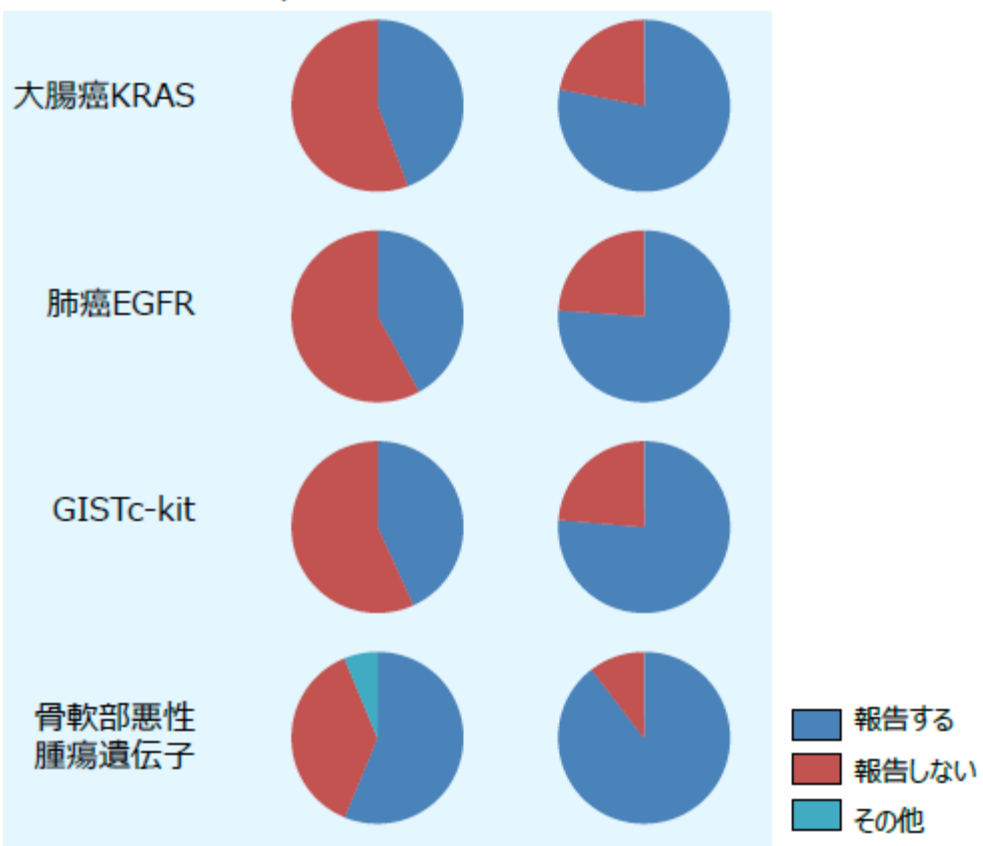
外注時病理部門からの検査結果報告 (都道府県vs地域)



外注時病理部門からの検査結果報告 (都道府県vs地域)

都道府県+大学

地域



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  
診療・臨床研究における地域完結型病理連携ネットワーク構築に関する研究

研究分担者 小松 嘉人 北海道大学病院 准教授  
畑中 豊 北海道大学病院 特任講師

## 研究要旨

本邦では病理診断に関わる病理専門医数は、米国の約 20% (人口補正時) に過ぎず、特にがん診療においては、日常病理診断のみならず、近年急増するコンパニオン診断、さらには今後臨床導入が進むことが想定されるゲノム診断などの分子診断に支障をきたす可能性が懸念されている。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不可欠となっており、拠点施設においては病理専門医を中心とする病理部門の集約的体制が必要となっている。これらの問題に対し、地域診療・臨床研究連携病理ネットワークの構築が試みられている。本研究では北海道エリアでの本ネットワークの構築を試み、課題等について検討した。

### A. 研究目的

本邦において先端的がん医療実施のための地域完結型の診療・臨床研究併合の病理ネットワークについて、北海道エリアをモデルに構築を試みた。

### B. 研究方法

#### 1. Hokudai GI screen の設置

SCRUM-Japan GI-screen 試験における「Hub and Spoke 構想」の一環として、道内 10 の連携協力施設 (affiliate) からなる臨床研究ネットワークの拠点として Hokudai GI screen (HGIS) を北海道大学病院に設置した。HGIS はコア事務局とコア病理事務局によって運営され、コア事務局は連携協力施設を統括し、連携協力施設が関わる本研究の一連の手順および内容の管理機能を有し、コア病理事務局は連携協力施設から提出された検体管理および標本作製に関する役割を担う。コア病理事務局については、地域のコンパニオン診断拠点機能を有する北海道大学病院病理部に併設した。

#### 2. HGIS を拠点とした連携運用手順の確立

連携協力施設と HGIS 間の運用は以下の手順により行った (研究協力者: 北海道大学病院助教 結城 敏志、主任技師 丸川 活司): 本試験への登録のため、連携協力施設は CRF 「適格性確認票」と「同意書」をコア事務局に FAX 等で送付する。コア事務局は、適格性の確認および同意書のチェックを行う。その後、適格性を満たした症例のみ、コア事務局がウェブ登録システムにて仮登録番号を発番する。

コア事務局は、仮登録番号を FAX 等で連携協力施設に連絡する。連携協力施設は CRF 等と標本作製に必要な検体の情報を、コア事務局とコア病理事務局に FAX 等で連絡し、連携協力施設は該当する病理 FFPE ブロック (もしくは未染標本) をコア病理事務局に送付する。

コア病理事務局は検体より薄切標本作製し、コア事務局に送付する。コア事務局は、GI screen 研究事務局に、同意書を定期的に送る。

GI screen 研究事務局は、コア事務局からの同意書を受け取り、登録番号 (本登録番号) を発番する。コア事務局は、コア病理事務局で受け取った検体を登録番号に置き換え、海外 CLIA ラボに送る。海外 CLIA ラボは、登録番号にて Core 事務局に解析結果を送付する。Core 事務局は Affiliate に、仮登録番号に置き換えた解析結果を送る。

(倫理面への配慮)

本検討は GI screen 試験下において実施するものであり、個人情報等の取り扱いはこれに準じた。

### C. 研究結果

#### 1. HGIS における連携協力施設の症例登録

HGIS への移行を 2015 年 10 月に行い、その後 2016 年 3 月までの症例登録数は、GI-screen-CRC 試験では 83 症例 (うち連携協力施設は 72 症例/7 施設)、また GI-Screen-nonCRC 試験では 30 症例 (うち連携協力施設は 13 症例/3 施設)、合計 113 例 (うち連携協力施設は 85 症例/7 施設) であった。連携協力

施設で症例登録のなかった施設は 5 施設であった。

## 2. コア病理事務局における対応

確立した連携の手順に従い、コア病理事務局の運営を行ったところ、全例で概ね順調に作業を遂行することが可能であった。連携協力施設からの検体において、ブロック到着からコア事務局へのブロック返却までの TAT は、GI-screen-CRC 試験では、平均 4.1 日（範囲：1～9 日）、GI-Screen-nonCRC 試験では、平均 3.4 日（範囲：2～6 日）と許容しうると考えられる範囲であった。代替検体の再提出となった症例は、CRC 試験と nonCRC 試験を合わせて 113 例中 5 症例で発生した。また一部の連携協力施設の検体において、FFPE ブロックが規格外の大きさであったため、コア病理事務局で薄切困難となる状況に遭遇した。

## 3. 連携協力施設における検体処理

HGIS の 10 連携協力施設における使用固定液の種類は、10%中性緩衝ホルマリンが 5 施設（うち 2 施設は、2015 年 3 月以前は 10%非緩衝ホルマリン）、20%中性緩衝ホルマリンが 3 施設、20%非緩衝ホルマリンが 1 施設、非ホルマリン系固定液が 1 症例とバラツキが認められた。

## D. 考察

HGIS において確立した連携協力施設とのネットワーク体制は、クリニカルシーケンス等のバイオマーカー検索や探索を含む臨床研究において、機能しうると判断された。

HGIS の病理事務局を、コンパニオン診断の地域拠点機能を有する北海道大学病院病理部に併設し、この機能の臨床研究ネットワークへの応用を試みたが、診療と臨床研究のワークフローの違いから、直接の利活用には至らず、診療・臨床研究の一体的な拠点（コア）機能の確

立には多くの課題解決が必要と思われた。

連携協力施設における検体処理などの病理技術には、施設間でバラツキが認められたことから、今後病理事務局からの発信による標準化が不可欠と思われた。

## E. 結論

プレシジョン医療研究において不可避な希少フラクションの抽出が可能となる地域完結型臨床研究の病理ネットワークの有用性が本研究で示された一方で、診療・臨床研究併合型の病理ネットワークの実現については、診療業務と臨床研究運営業務の十分なすりあわせが必要と判断された。

## 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．コンパニオン診断（CoDx）の規制と質保証：シンポジウム「病理業務におけるコンパニオン診断」．第 61 回 日本病理学会秋期特別総会，東京，2015 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

## 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



# 地域臨床衛生検査技師会と診療・臨床研究拠点病院との検査の質保証に係る連携の在り方に関する研究

研究分担者 畑中 豊 北海道大学病院 特任講師

## 研究要旨

本邦における病理技術の精度管理/精度保証において、日本臨床衛生検査技師会のみならず、各都道府県の臨床衛生検査技師会の果たす役割は極めて大きい。しかし近年は、病理技術の多様化や複雑化、また新技術を対象とした場合の精度管理関連事業の高コスト化など、十分な精度管理活動が行えない場合が少なくない。本年度、北海道臨床衛生検査技師会・病理細胞部門から、地域診療・臨床研究の病理拠点施設である北海道大学病院へ、複雑性の高い精度管理サーベイ実施に対し協力要請を受けたことを受け、同技師会・病理細胞部門と本研究班との合同で取り組み。地域臨床衛生検査技師会との精度管理活動における連携の在り方について検討を行った。

## A. 研究目的

地域臨床衛生検査技師会との検査の質保証に係る連携活動の在り方を検討するため、近年 ALK 検査開始を契機にコンパニオン診断での利用が急増し保険適用への希望が高まっている一方、プレアナリシス段階の標準化の遅れが懸念されているセルブロックについて、作製サーベイを実施した。本研究は北海道臨床衛生検査技師会・病理細胞部門(部門代表:北海道大学病院 主任技師 丸川 活司)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

北海道臨床衛生検査技師会・病理細胞部門から告知を行い参加申込のあった道内医療機関40施設を対象に行った。

### 2. 研究デザイン

ALK 陽性肺癌細胞株の大量培養およびそれらを用いたホルマリン固定細胞の浮遊液作製を北海道大学病院コンパニオン診断研究部門にて行い、研究事務局を通じてサーベイ参加40施設へ送付した。参加施設は、各施設の作製プロトコルに従いセルブロックを作製した後、研究事務局へ返送した。その後同研究部門にて、回収したセルブロックからセルブロックアレイ作製し、薄切標本作製し、ALK IHC 検査を施行した。各施設で作製されたセルブロックの技術評価は、北海道臨床衛生検査技師会・病理細胞部門員5名の同時観察下によるコンセンサス評価により行った。セルブロックの評価は、HE 染色標本にて細胞数を目視カウントし、その含有細胞数によって4段階評価(優、良、可、不可)で行い、またALK IHC 染色性評価は、3段階評価(優~良、可、不可)とした。

(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

セルブロック作製評価では、参加40施設のうち、優;28施設、良;6施設、可;2施設、不可;4施設と、診療上影響があると判断された施設(不可施設)は10%を占めた。またALK IHC 染色性評価では、優~良;30施設、可;5施設、不可;5施設と、診療上影響があると判断された施設は12.5%を占めた。

### 2. アンケート調査の結果

40施設で使用されていたセルブロック作製法は、遠心分離細胞収集法と細胞固化法の2法に大別され、(18施設)では、遠心管法、クライオバイアル法、コロンジオンバック法、ピペットチップ法の4法が、また(22施設)では、アルギン酸ナトリウム法、グルコマンナン法、アガロース法、OCTコンパウンド法、ゲル法、グルタルアルデヒド法の6法がそれぞれ用いられ、多種類の作製方法が使用されている実態が明らかとなった。

10種の方法のなかでは、細胞固化方法であるアルギン酸ナトリウム法を用いた施設が15施設(38%)と最も多く、次いで遠心分離細胞収集法である遠心管法とクライオバイアル法を用いた施設がそれぞれ7施設(18%)であった

## D. 考察

アンケート調査の結果より、セルブロック作製法では、かなり多種の方法が採用されている上、それらを用いた染色結果にはバラツキが認められたことから、今後エビデンスに基づく標準化が必要と考えられた。

## E. 結論

地域臨床衛生検査技師会における病理技術の精度管理事業や活動は、今後想定されるゲノム診断実施下においても、重要な役割を担うことが期待される。本年度の班研究では、病理検体を用いたクリニカルシーケンスの実施にあたっては、固定条件など各施設における病理技術などの適正化が重要であることが示された。地域の臨床衛生検査技師会では、すでに確立されたネットワークを有し、この利用は病理技術の標準化に資するものと考えられる。

本研究において試験的に行った地域臨床衛生検査技師会と、地域診療・臨床研究の病理拠点施設との連携は、今後想定されるゲノム診断実施下においても地域医療機関の質保証ネットワークの構築を可能とすると考えられた。

#### 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

丸川 活司, 畑中 豊, 本多 優奈, 平野 裕子, 東 学, 中島 真奈美, 今川 誠, 小熊 貴光, 東 恭悟, 松野 吉宏. ALK 陽性肺癌細胞株を用いた FFPE セルブロック作製に関する調査研究. 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

厚生労働科学研究費補助金  
分担研究報告書

地域病理連携ネットワーク構築に関する研究

研究分担者

野口 雅之 筑波大学医学部 教授

研究要旨

筑波大学を Hub 施設として、県内の主要な医療機関との間で患者サンプル及び、病理診断を始めとした臨床情報を相互に共有するつくばヒト組織診断センターを基軸とする地域におけるバイオバンク構想についての検討を行った。筑波大学におけるバイオバンクは平成 22 年から試験運用を行い、現在、肺がん、胃・大腸がん、肝臓がん、乳がん、泌尿器がん、悪性リンパ腫などの保存を行っている。筑波大学で運用するための IC 書類を他の病院でも使用可能なように変更した。実際に 2 人の常勤病理医が勤務する地域病院において試験使用を試みた。手術検体の保存については可能であったが、運用を常態化するのは対応する人的補償が無い限り難しいことがわかった。さらに病理医が常駐しない病院については外科医に頼る他方法がなく、現状として検体採取は困難であった。

A. 研究目的

Hub and Spoke 構想の元につくばヒト組織診断センター (THDC) を基軸として GI screen への登録症例の集積を続けた。本年度は将来的により多数のサンプルを集積し、総合的に研究利用できる検体集積システムの構築を行なうため、THDC に参加している病院群 (地域連携グループ) を軸とした県レベルのバイオバンク化を検討した。

B. 研究方法

THDC 参加施設 (13 病院) を北部病院群と南部病院群に分けてそれぞれ筑波大学附属病院水戸地域医療教育センター (JA 水戸協同病院) と筑波大学附属病院が基幹病院 (症例保管責任病院) となり、北部病院群としては北茨城市民病院、日立総合病院、県立中央病院、常陸大宮済生会病院、県西総合病院、水戸済生会病院、県立こども病院、の 7 病院、南部病院群としてはつくばセントラル病院、筑波記念病院、総合守谷第一病院、牛久愛和総合病院、龍ヶ崎済生会病院、JA とりで総合医療センターの 6 病院、の合計 13 施設が参加することの可能なシステムを策定する。本年度は筑波大学におけるバイオバンクに県立中央病院からの検体収集の可能性を探った。

(倫理面への配慮)

つくばヒト組織診断センター (THDC) では、筑波大学を Hub 施設として、県内の主要な医療機関との間で患者サンプル及び、病理診断を始めとした臨床情報を相互に共有すること運用を常態化するのは対応する人的補償が無

を可能としたプラットフォームを全国に先駆けて構築した。このプラットフォームを最大限に活用するべく、THDC の一部門として (後に筑波大学附属病院内の一部門として独立) バイオバンク部門が設置されており、早い段階から検体の採取、保管、個人情報保護や研究利用にあたって専任の担当者 (竹内朋代 日本病理学会・ゲノム病理組織取扱規約委員会委員) を置き、倫理面に関する配慮を行ってきた。具体的には、患者同意書などバンク業務については、文科省、厚労省及び経産省により作成された我が国のヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に則り運営されており、また、試料の提供にあたって、これら倫理指針に則った研究にのみ提供される体制を確立している。

C. 研究結果

筑波大学におけるバイオバンクは平成 22 年から試験運用を行い、現在、肺がん、胃・大腸がん、肝臓がん、乳がん、泌尿器がん、悪性リンパ腫などの保存を行っている。その総数は 1824 検体になる (昨年度収集件数は 379 検体)。大学病院内には 1 人の助教が専任職員として配置されている。学内で運用するための IC 書類を作成しているが、これを他の病院でも使用可能なように変更した。実際に 2 人の常勤病理医が勤務する茨城県立中央病院の婦人科において試験使用を試みた。手術検体の保存については可能であったが、予想していたように病理医が常駐する病院であってもい限り難しいことがわかった。さらに病理医

が常駐しない病院については外科医に頼る他方法がなく、現状としては検体採取は困難であることがわかった。

#### D. 考察

バイオバンクジャパン(BBJ)やナショナルセンターバイオバンクネットワークに代表される国家レベルでのバイオバンクは進められているが、地方の医療施設からでる貴重な標本についてのバンキングシステムは皆無である。GI screen プロジェクトに代表されるような症例集積事業では地方医療施設での適切な症例のバンキングが不可欠であり、患者への貴重な遺伝子情報のフィードバックも視野に入れれば、いわゆる地域バイオバンク (regional bio-bank) は価値が高い。今回の検討で人的サポートさえ得られれば地域バイオバンクシステムは構築可能であることがわかった。このような事業は地方自治体がサポートして進めるべき課題と考える。

#### E. 結論

地域における病理診断システム(つくばヒト組織診断センター)を利用すれば地域レベルでのバイオバンク構築が可能であることがわ

かった。

#### 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

竹内朋代、野口雅之、上川康、大河内信弘・創薬に向けたヒト細胞・組織の利用-つくばヒト組織バイオバンクセンターの取り組み-。レギュラトリーサイエンス学会誌 6:57-63, 2016.

##### 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

別添 4

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
特記すべきものなし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
竹内朋代、野口雅之、他	創薬に向けたヒト細胞・組織の利用-つくばヒト組織バイオバンクセンターの取り組み-	レギュラトリブサイエンス学会誌	6	57-63	2016