

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

平成 28 年度 総括研究報告書

研究代表者 桑田 健

平成 29 ( 2017 ) 年 5 月

目次

I . 総括研究報告

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 ----- 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----- 6

小松 嘉人、畑中 豊

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----- 8

畑中 豊、桑田 健

3 . 連携ネットワーク構築に関する研究（筑波大学） ----- 11

野口 雅之、森脇 俊和

III . 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 13



厚生労働科学研究費補助金  
統括研究報告書

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

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

分子標的治療など個別化医療の対象となる数%の対象症例を抽出するために必要な病理・臨床ネットワークについて、日本病理学会およびGI-SCREENと連携し検討した。

日本病理学会と連携し、1) 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、2) 病理組織検体を用いた診療報酬「第3部検査」に分類される検査項目への関与、3) 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、4) Precision Medicineへの病理診断部門の対応を中心に検討し、現状と今後の課題をまとめた。あわせて診療として実施される薬事承認済み治療薬に対するコンパニオン診断に関する情報提供体制を構築した。また診療報酬第3部「検査」に属するEGFR検査の精度管理を病理部門等で実施する施設に対して実施した。

今後導入が予想される検査について、国立がん研究センター東病院が主体となり実施する臨床研究GI-SCREENと連携し、次世代シーケンサーを用いたクリニカルシーケンスの実施に求められる病理組織検体中DNAの質を検討した。DNA断片化の評価法として CT値が有効であることを示した。今後 CT値を用いた病理組織検体の品質管理につなげられる可能性がある。

臨床研究における病理組織検体の取り扱い手順を病理医・臨床医が共有し、臨床研究中核病院等で実施される臨床研究に地域医療機関を受診する患者が参加するためのモデルを示した。

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

分子標的治療薬に対するコンパニオン診断など、先端のがん医療の実施には質の高い病理診断が要求される。一方、本邦における病理医不足は深刻で、今後増加する新規診断法に十分な対応はできない。本研究班では先端のがん医療を全国すべてのがん患者が享受できるよう、がん診療連携拠点病院などがん診療にかかわる全国病理診断部門をつなぐ病理ネットワークを提唱し、その実現に必要な政策提案を行う。あわせて、地域病理連携を利用した臨床研究推進のための臨床・病理ネットワークについて考察する。本研究は先端医療の開発・実施に豊富な経験と実績を有する国立がん研究センターがイニシアチブをとり、地域医療圏のどこからでも先端

的がん医療にアクセスできる環境を整備する。

## B. 研究方法

本邦における個別化医療実現に向けた病理への命題として

- 1) 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
- 2) 病理組織検体を用いた診療報酬「第3部検査」に分類される検査項目への関与
- 3) 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
- 4) Precision Medicine への病理診断部門の対応

を中心に日本病理学会と連携しながら現状の把握と今後の課題を明らかにした。

また国立がん研究センター東病院が主体となり実施する臨床研究SCRUM-Japanと連携し、次世代シーケンサーによるクリニカルシーケンス実施のために全国分担施設から提出された病理組織検体中のDNAの質など新規遺伝子検査法のための病理組織検体の標準化に向けた基礎データおよび基盤整備を行った。あわせて、病理診断ネットワークについて広域型ネットワークと地域完結型病理診断ネットワークのメリット、デメリットについて考察した。

(倫理面への配慮)

本研究では、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従い、対象となる患者よりインフォームドコンセントを取得し、また研究実施については各施設の倫理審査委員会による承認を受けて実施される。本研究は「ヘルシンキ宣言」の精神のもと、患者の人権に十分配慮し、患者が不利益や危険を被らないように十分な配慮を行う。なお本研究では次世代シーケンサー技術など新規診断法についての検討が行われるが、ヒトゲノム情報を対象とした研究は含まれない。

## C. 研究結果

- 1) 先端のがん医療実施のための病理ネットワークの構築に関する検討

日本病理学会と連携し、本邦で質の保証された病理診断を持続的に実施する上で重要と考えられる項目について、現状および今後の課題を検討した。

新規コンパニオン診断(CoDx)導入・実施に関する情報・技術提供体制

現 ・がん診療拠点病院において新規 CoDx

状	<p>は早期に導入されるが、衛生検査機関での実施率が高い。また検査導入時、検査法等に関する情報が限られている(本研究班成果)。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・病理学会は、新規導入される CoDx について、各種関連学会とともに判定アルゴリズムやガイドライン作成に関与している。その情報をホームページに掲載し、学会員向けに情報発信している。</li> <li>・病理学会精度管理委員会 Web ページにおいて、各種ガイドライン・ガイダンス等がリンクされ閲覧可能となっている(本研究班が関与)。</li> <li>・病理学会は日本病理診断精度保証機構とともに、各施設で実施する病理検査・診断(特に免疫染色)に対する外部精度管理・保証を実施している(本研究班が参加)。</li> </ul>
課題	<ul style="list-style-type: none"> <li>・病理学会が、病理組織検体を用いる CoDx に関して導入早期から、恒久的・効率的に情報提供可能なシステムを整備することが推奨される。</li> <li>・病理学会等が提供する CoDx に関する情報は、製薬・試薬メーカー等が提供する情報(ガイドライン等)と統合することが望ましい。</li> <li>・病理組織検体を用いる CoDx に関する情報は臨床検査技師へも提供されることが望ましい。</li> <li>・病理組織検体を用いる CoDx の導入に際し、病理学会地方会等の活用(診断講習会など)についての検討が望ましい。</li> </ul>

ホルマリン固定・パラフィン包埋 (FFPE) 病理組織検体を用いた診療報酬「第3部検査」に分類される検査項目(主に遺伝子検査)への関与

現 状	<ul style="list-style-type: none"> <li>・がん診療拠点病院において、診療報酬「第3部検査」に属する検査のうち病理組織検体を使用する検査項目については、75%以上の施設で病理診断部門が対応している(本研究班成果)。</li> <li>・病理組織検体を使用するものであっても、病理学会は診療報酬「第3部検査」項目には積極的な情報提供等の関与は行っていない。</li> <li>・平成 27-28 年度、本研究班は病理学会</li> </ul>
--------	--

	と共同で医療施設および衛生検査施設を対象とした肺癌 EGFR 遺伝子解析に関する EQA を実施した(本研究班成果)。
課題	<ul style="list-style-type: none"> <li>・病理診断に携わる病理医および臨床検査技師が、病理組織検体を対象とする遺伝子検査等について一定の知識を有していることが望ましい。</li> <li>・病理学会が、病理組織検体を対象とする遺伝子検査に関する情報提供や遺伝子検査に対応した病理組織検体取り扱いに関するプレアナリシス段階の標準化を行うことが望ましい。</li> <li>・医療機関で実施される病理組織検体を用いた遺伝子検査に対する精度保証・精度管理が推奨される。</li> </ul>

#### 衛生検査機関において実施される CoDx の精度管理

現状	<ul style="list-style-type: none"> <li>・衛生検査機関で実施される病理組織検体を用いた CoDx の結果判定についての精度管理・保証体制は整備されていない。</li> <li>・「保険医療機関間の連携による病理診断(第13部病理診断 通則)」の改定(平成28年診療報酬改定)により「病理診断科を標榜する医療機関」における病理診断実施が可能となった。</li> </ul>
課題	<ul style="list-style-type: none"> <li>・CoDx としての免疫染色を衛生検査機関において実施する場合、判定を医療機関において実施するなどによる精度管理・保証導入等について考慮する。</li> </ul>

#### Precision Medicineへの病理診断部門の対応

現状	<ul style="list-style-type: none"> <li>・次世代シーケンサーを用いた網羅的がん遺伝子変異解析について、多施設臨床研究(GI-SCREEN)の検討から FFPE 病理組織検体中の DNA の質の施設間格差の存在や経年劣化の可能性が明らかになっている(本研究班成果)</li> <li>・病理学会は、ゲノム等オミックス解析の成功の鍵となる病理組織検体の採取・標本作製に関する検討を行い、「ゲノム研究用病理組織検体取り扱い規程」を策定した。</li> <li>・欧米ではがんゲノム解析およびその結果(ゲノム情報)解釈を行う Molecular</li> </ul>
----	--

	Pathologist の存在が重要となっている
課題	<ul style="list-style-type: none"> <li>・「ゲノム研究用病理組織検体取り扱い規程」や GI-SCREEN での検討データをもとに、病理学会が Precision Medicine 実現に必要な診療用の病理組織取り扱いに関する規程を策定することが望ましい。</li> <li>・病理形態に加え、ゲノム情報に関する知識を習得した Molecular pathologist を日本病理学会が関連学会等と連携する形で育成していくことが望ましい。</li> </ul>

#### 2) クリニカルシーケンス導入のための地域臨床・病理ネットワークの構築に関する検討

GI-SCREEN に提出された病理組織検体中 DNA の質に関して、施設間格差が存在したことから、検体採取からホルマリン固定開始までの時間、ホルマリン濃度・中性緩衝の有無、固定時間に関する調査を実施した。病理組織検体中 DNA の断片化が進んでいた4施設について、病理組織標本作製・保管条件の特徴を検討した。いずれの施設も10%中性緩衝ホルマリンを使用していた。しかし、生検検体の固定時間について、4施設中3施設が24時間以上であった(=生検検体の固定時間が24時間以上と回答した施設のすべてがDNA断片化の程度が進んだ施設であった)。特にこのうち1施設については、手術検体に比して生検検体で解析不可となる割合が優位だったことから、(手術検体よりも微小な)生検検体において固定時間の延長による過固定がDNA断片化に影響している可能性が示唆された。

以上踏まえて、病理組織検体中 DNA の質確保における地域ネットワークの重要性について検討を加えた。まず病理組織検体中 DNA 断片化について自施設と他施設で作製された検体での差異を検討した。研究代表者所属施設から提出された大腸癌生検検体51例中他施設作製標本は25%であった。DNA断片化が進んでいた10例中他院作製標本が50%であった。また地域連携を進める分担研究者所属施設では全登録症例43%が地域医療機関からの症例で各施設であった。クリニカルシーケンスデータによる個別化医療の提供は地域中核医療機関での導入が進むと考えられるが、その解析対象となる病理組織検体

については地域医療機関で実施されたものが使用される可能性も高い。病理組織標本作製にかかわる条件を中核医療機関のみならず、地域医療機関ならびに衛生検査機関でも標準化し、品質管理および質保証することが必要と考えられる。

3) 病理組織検体を利用する遺伝子検査の精度管理・精度保証（日本病理学会との連携）  
昨年度に引き続き、医療機関および衛生検査機関を対象とした体細胞遺伝子検査の検査精度の実態把握のため、国内での実施件数が最も多い EGFR 遺伝子変異検査を対象とした調査研究を行った。

## 2. 前年度までの研究成果

研究初年度、がん診療連携拠点病院へのアンケートを実施し、病理診断部門が対応する新規検査項目については比較的早期から円滑に導入されていること、多くは衛生検査施設への外注によるものであることが明らかになった。また都道府県がん診療連携拠点病院での FISH 法や遺伝子変異検査の実施率は低く、地域での検査体制を都道府県がんセンターないし大学病院に集約することは実際的ではないと考えた。また今後質の保証された病理診断を行っていく上で、新規 CoDx の導入・実施に関する情報・技術提供体制、病理組織検体を用いた診療報酬「第3部検査」に関する情報・技術提供体制、衛生検査施設において実施される CoDx の精度管理をあげ、第2年度より日本病理学会と連携した検討を実施している。

初年度より次世代シーケンサー技術を用いたクリニカルシーケンスについて、SCRUM-Japan と連携し、臨床・病理ネットワークモデルを構築し、病理組織検体を用いたクリニカルシーケンス実施に関する情報共有を図った。また、病理組織検体中 DNA の質には施設間格差が存在すること、また病理組織検体中 DNA は経年的に劣化することが明らかにした。この情報を日本病理学会と共有し、日本病理学会が別途検討した「ゲノム研究用病理組織検体取り扱い規程」との集約も含めた形で診療としての病理診断に還元するなどの対応を検討することとなった。

第2年度に日本病理学会と連携し、EGFR 遺伝子変異解析の外部精度保証を行い、遺伝子検査を自施設で実施する場合には、薬剤開発状況に対する情報提供が重要であること

を示した。

## D. 考察

本研究は、平成24年6月施行「がん政策推進基本計画」の<病理診断>において取り組むべき施策として挙げられた「中央病理診断などの連携体制の構築」の実現を目指したものである。がん診療連携拠点病院など全国病理診断部門をつなぐ病理ネットワーク構築により、個別化医療実施に必要な病理診断・検査情報の共有化とその精度管理を図れる。特にこの推進のために、日本病理学会が中心となり、継続的な情報提供体制が重要と考えられたため、日本病理学会と連携し、CoDxに関わるホームページでの情報提供体制や診療報酬第3部「検査」に含まれるが病理組織検体を用いて実施される遺伝子検査についての外部精度保証を実施した。今後日本病理学会が取り組むべき課題として 新規CoDx導入・実施に関する情報・技術提供体制、ホルマリン固定・パラフィン包埋（FFPE）病理組織検体を用いた診療報酬「第3部検査」に分類される検査項目（主に遺伝子検査）への関与、衛生検査機関において実施されるCoDxの精度管理、Precision Medicineへの病理診断部門の対応の4つをあげ、それらに対する現状と今後取り組むべき課題についての議論を行っている。これらの情報は日本病理学会とも共有され、今後の本邦における病理診断部門の在り方についての提言などに利用される予定である。

本研究班で得られた知見は本年度より発足するAMED「産学連携全国がんゲノムスクリーニング事業 SCRUM-Japan」で組織した遺伝子スクリーニング基盤を利用した、多施設多職種専門家から構成されたExpert Panelによる全国共通遺伝子解析・診断システムの構築および研修プログラムの開発」研究班などと共有し、今後その体制整備に生かす予定である。また日本病理学会が平成29年5月現在作成を行っている「ゲノム診療用病理組織検体取り扱い規程」の作成にも利用される予定である。

## E. 結論

分子標的治療など個別化医療の対象となる数%の対象症例を抽出するために必要な病理・臨床ネットワークについて、日本病理学会およびGI-SCREENと連携し検討した。

日本病理学会との連携として、薬事承認済

み治療薬に対するコンパニオン診断に関する情報提供体制を構築した。診療報酬第3部「検査」に属するEGFR検査の精度管理を病理部門等で実施する施設に対して実施した。今後の課題について日本病理学会とも情報共有し、今後の本邦における病理診断の在り方などに利用される。

GI-SCREENとの連携により、NGS解析(クリニカルシーケンス)の実施に求められる病理組織検体の質の評価法として CT値が有効であることを示した。今後 CT値を用いた病理組織検体の品質管理につなげられる。臨床研究における病理組織検体の取り扱い手順を病理医・臨床医が共有し、臨床研究中核病院等で実施される臨床研究に地域医療機関を受診する患者が参加するためのモデルを示した。

F．健康危険情報  
特記すべきことなし。

#### G．研究発表

##### 1. 論文発表

桑田 健 ゲノム医療実現に向けた病理・検査の質の保証：わが国の現状と課題  
医学のあゆみ 258 ; 377-385、 2016  
西野 和美, 西尾 和人, 畑中 豊ほか(日本肺癌学会バイオマーカー委員会). 肺癌患者におけるEGFR遺伝子変異検査の手引き(第3版). 日本肺癌学会. 2016

##### 2. 学会発表

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

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他

特記すべきことなし

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、昨年度に引き続き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

本邦において先端の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、昨年度構築した北海道モデルの運用について検証を行った。

B. 研究方法

1. Hokudai GI screen の継続運営

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、昨年度と同様の運営を行った (HGIS はコア事務局とコア病理事務局によって運営: 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担当。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検体作製に関する役割を担当)。また連携協力施設と HGIS 間の運用についても昨年度同様に行った (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)

(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 2017 年 3 月までの症例登録数は、GI-screen-CRC 試験では 195 症例 (うち連携協力施設は 100 症例/7 施設) GI-Screen-nonCRC 試験では 164 症例 (うち連携協力施設は 54 症例/6 施設) 合計 359 例 (うち連携協力施設は 154 症例/8 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 2 施設であった。また GI-screen-CRC-MSI 試験では 105 症例 (うち連携協力施設は 44 症例/6 施設) であった。

3. 連携協力施設における検体処理

昨年度、HGIS の 10 連携協力施設において使用されている固定液の種類が、10%中性緩衝ホルマリン、20%中性緩衝ホルマリン、20%非緩衝ホルマリン、非ホルマリン系固定液などバラツキがあることが確認された、これを踏まえ、HGIS の 10 連携協力施設のうち、北海道大学病院を含む 6 施設から提出されたホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 組織検体について、Ct 値を指標とした核酸品質について検討を行ったところ、高品質と判定された FFPE 検体の各施設における割合は、A 施設は 43% (n=44) B 施設は 39% (n=31) C 施設は 78% (n=18) D 施設は 30% (n=10) E 施設は 88% (n=8) F 施設は 57% (n=7) と、こちらも施設間差が認められた。

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。しかしながら 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、昨年同様、やはり診療と臨床研究のワークフローの統一化が難しく、直接の利活用には至らなかった。今後ワークフローの一本化に関するさらなる検討が必要と思われた。

Hokudai GI screen で取り扱った 3 試験はいずれも臨床研究(観察研究)として行ったものであるため、臨床研究支援体制のなかで薄切等の作業を行ったが、診療であればインシデントに相当するような事案も発生した。これら 3 試験はいずれも治験と連結したゲノムスクリーニング研究であり、これによって治験参加の可否が決定されることから、診療体制と同等の対応が不可欠となることと判断された。

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、それによる核酸品質の施設間差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昨年度と今年度の研究で確認できた一方で、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營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, 桑田 健, 増田 しのぶ, 酒井 康裕, 坂下 信悟, 南 優子, 元井 紀子, 大林 千穂, 谷田部 恭, 森井 英一. ドライバー遺伝子変異検査法の現状と課題: コン

パニオン診断の外部精度評価における新たな課題と取り組み(ワークショップ: 病理領域の外部精度管理). 第 106 回日本病理学会総会, 東京, 2017 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

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、病理組織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、昨年度に引き続き EGFR 変異検査に焦点を絞り検査精度に関する第 2 回の実態調査を行った。

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昨年度に引き続き行い、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 29 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は 8 施設（28%）、地域がん診療連携拠点病院 18 施設（62%）、その他は 3 施設（10%））。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、非承認品販売

企業 1 社、登録衛生検査所 4 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; 5% L858R 変異型、#2; 5% L861Q 変異型、#3; 20% T790M 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 ex21/ L858R 変異型、サンプル#3 の ex20/T790M 変異型では、97%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 ex21/L861Q 変異型では 29 施設中 8 施設（28%）が不一致となり、これら 8 施設

において、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9施設では、サンプル#1、#2、#3のいずれのサンプルにおいて、変異型が適切に検出された。

協力企業(7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、ダイレクトシーケンス法以外のすべての検査法で野生型/変異型が適切に検出された。参考検査として行ったダイレクトシーケンス法については、変異割合が5%であった#1と#2で不一致となった。

## 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14%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、内部精度管理の実施やその記録の保管も約70%の施設で対応がされていた。外部精度評価への参加は約半数が参加していた。

## 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、ex21/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。実際昨年度および本年度行った調査研究においても、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%)、ex21/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。本精度調査では用いた3標準サンプルのうち1サンプルは、低頻度の変異型(ex21/L861Q変異)であったが、昨年度の調査研究で用いた低頻度の変異型(ex18/G719X変異)同様、検出対象外としていた医療機関が30%近くを占めていた。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。

## E. 結論

今後次世代シーケンサーの臨床導入に伴い、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進むと思われるが、現状では非IVD法における検出対象は、IVD法と同水準であることが望ましいと考えられる。

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, 桑田 健, 増田 しのぶ, 酒井 康裕, 坂下 信悟, 南 優子, 元井 紀子, 大林 千穂, 谷田部 恭, 森井 英一. ドライバー遺伝子変異検査法の現状と課題: コンパニオン診断の外部精度評価における新たな課題と取り組み(ワークショップ: 病理領域の外部精度管理). 第106回日本病理学会総会, 東京, 2017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

厚生労働科学研究費補助金  
分担研究報告書

筑波大学と地域連携協力施設による臨床・病理連携ネットワークの構築に関する研究

研究分担者 野口 雅之 筑波大学大学院・病理学・教授  
研究分担者 森脇 俊和 筑波大学大学院・内科学・講師

研究要旨

全国レベルの遺伝子プロファイリング研究において筑波大学消化器内科が本事務局と筑波大学連携協力施設との中間的事務局を担うことによって円滑に情報共有が行えたが、登録・検体作製業務の人的負担が大きくなることが分かった。

A．研究目的

筑波大学と地域連携協力施設間での地域連携協力施設からの登録業務、病理組織標本作製、地域連携協力施設への情報伝達の有用性を検討すること。

B．研究方法

全国レベルの遺伝子プロファイリング研究において、筑波大学消化器内科と県内の関連施設用の補足事項を盛り込んだプロトコールと、連絡用紙を作成し、各地域連携協力施設で患者から同意を得た後、筑波大学消化器内科内の事務局へ登録票等をFAXで送る。事務局はWebを用いてデータセンターに登録する。病理組織検体の作製については各地域連携協力施設から筑波大学病理へ依頼する。

(倫理面への配慮)

上記方法の内容について、文書を用いて説明し、文書による同意を得る。個人が特定出来る情報は施設外には出ない。同意撤回も可能とした。

C．研究結果

6施設が連携協力施設として参加した。全64症例が登録され、うち50%は連携協力施設からだった。メールでのやりとりはスムーズで、小会議の開催により情報共有は円滑にできた。事務局業務は1人の担当医で担った。データセンターとのやりとりについて事務局を介して行うため、倍の時間を要した。

D．考察

少人数のグループであるため、情報共有はしやすく、一体感を感じることが出来ることで登録数の増加は見込めたが、事務局業務を1人の担当医が行うのは負担が大きく業務に支障が発生しやすい。手順の標準化および専従の担当員の雇用の必要性があるだろう。

E．結論

地域連携協力施設による臨床・病理連携ネットワークの構築にはまだ改革の必要性はあるが、今後発展させていくに値する重要なモデルである。

F．健康危険情報

研究報告書にまとめて記載した

G．研究発表

1. 論文発表

竹内朋代、野口雅之 つくばヒト組織バイオバンクセンターの試みー ヒト試料の外部組織への分譲 バイオバンクの展開 p98-110, 2016

竹内朋代、野口雅之 ヒト試料バイオバンクー 現状と将来性ー Organ Biology 23(1); 21-28, 2016

2. 学会発表

なし

H．知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

特記すべきことなし

別添5

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
西野 和美, 西尾 和人, 畑中 豊ほか	肺癌患者におけるEGFR遺伝子変異検査の手引き (第3版)	日本肺癌学会バイオマーカー委員会	肺癌患者におけるEGFR遺伝子変異検査の手引き	日本肺癌学会	東京	2016	1-29
竹内朋代、野口 雅之ほか	つくばヒト組織バイオバンクセンターの試みーヒト試料の外部組織への分譲	奥田 純一、深尾立	バイオバンクの展開	上智大学出版	東京	2016年	98-110

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
桑田 健	ゲノム医療実現に向けた病理・検査の質の保証：わが国の現状と課題	学のあゆみ	258	377-382	2016
竹内朋代、野口 雅之ほか	ヒト試料バイオバンクー現状と将来性ー	Organ Biology	23(1)	21-28	2016