

第 108 回 日本病理学会総会 学会レポート

会期：5月9日（木）～5月11日（土）

会場：東京国際フォーラム

株式会社インテージヘルスケア オンコロジー領域専門グループ：森田十徳、安達未羽

- 参加目的の一つに、今年度からスタートする「がんゲノム医療」を目前に、要となるはずの病理医の気概、現時点での問題点などが把握することがあった。
- 一部の先進的な病理医を除くとまだまだ認識・やる気もイマイチな様子であった。比較的若手の病理医が演者・聴衆として多い傾向で唯一、日本肺病理学会といった“肺”に特化した会は～200名くらいが参加しており混雑していた。
- がんゲノム医療において、病理医は検体の精度管理・サンプル作成、レポートの解釈・判断（含：エキスパートパネル）といった工程で活躍することが望まれており、新たに分子病理専門医を創設し教育と普及に力を入れるようだ（暫定で全国 87 名を選定、エキスパートパネル実施の中核となる）。



はじめに

本邦で製造販売承認がなされている遺伝子パネル検査 *各メーカーのリリース内容をもとに弊社で作成

OncoGuide™ NCC オンコパネル システム：以降、NCC オンコパネル

- 国立がん研究センターとシスメックスにて開発されたシステム。
- 腫瘍組織から 114 のがん関連遺伝子に関するプロファイルを取得する。
- コンパニオン診断薬としての機能はない。
- がん患者の腫瘍細胞と血液中のリンパ球から DNA の情報を得るため、正常細胞の遺伝子（SNPs など）との比較により、腫瘍細胞でのみに発現している遺伝子変異を確認することが可能。

FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル：以降、FoundationOne

- ファウンデーション・メディシン社により開発されたシステム。
- 腫瘍細胞から 324 の遺伝子変異を確認することが可能。
- コンパニオン診断薬として非小細胞肺癌、悪性黒色腫、乳がん、直腸・結腸がんにおける医薬品の適応判定の補助として使用が可能。

オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム：以降、オンコマイン

- サーモフィッシャーサイエンティフィックにより開発されたシステム
- オンコマイン Dx Target Test CDx システム：BRAF 遺伝子変異(V600E)の検出による医薬品の非小細胞肺癌患者への適応を判定するコンパニオン診断薬として 18 年 4 月に製造販売承認を取得した検査。
- BRAF 遺伝子変異以外に、新たに 3 種類の遺伝子変異（合計 4 種類）に拡大された。

遺伝子パネル検査に関する情報 *複数の演者が同様のことをコメント

🌀 保険承認のタイミングについて *未確定情報であることを注意* :

- 📦 オンコマインは6月(11,700点予定)
- 📦 NCC オンコパネル・FoundationOne は7月か8月頃となる可能性がある。

🌀 検査レポートについて :

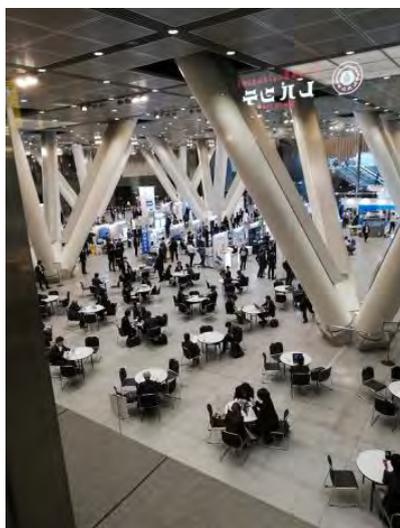
- 📦 オンコマインは、検査を依頼した施設へ直接返送される。
- 📦 NCC オンコパネル・FoundationOne といったゲノムプロファイリングを行う検査は、がんゲノム情報管理センター(C-CAT)を必ず通るようになる予定。
- 📦 各検査レポートの他にC-CATのレポート(3営業日以内に作成される予定)が同時に送付される。
*中核/拠点病院(指定予定)の他、連携病院にも直接送付されるか未定である(決定によっては、オリジナルレポートは中核/拠点病院といったエキスパートパネルを実施する施設のみの可能性もある)。
 - ◇ C-CATのレポートには、アノテーションや国内の治験・臨床研究情報も記載される。
 - ◇ エキスパートパネルでは、C-CATレポート(または検査会社レポート、どちらを主に用いるのかは未定)を基に実施する。
 - ◇ C-CATには遺伝子情報の他に症例情報(治療内容、経過など)を登録する必要があるが、情報を登録が臨床医の手間となる可能性があり調整中とのこと。

症例情報の登録は大変?

C-CATへの臨床情報登録は、主に以下の理由に基づいている。

- 遺伝子パネル検査は保険診療(国民皆保険)で実施される為にデータなどは「国(国民)の財産」といった意味があること
- また、将来的にデータの二次活用(新たな治験・臨床研究を通じた薬剤開発や遺伝子パネル検査の有効性評価など)を実施する目的があるため、事前にデータを収集しておかないと意味がない。

ただし現時点でC-CATのデータを“だれ”が、“どのように利用できる”のかなど詳細は何も決まっていない様子。



遺伝子パネル検査の現状

🦋 国立がん研究センター中央病院

- 📦 NCC オンコパネルでは、現時点で 2 つのオリジナルレポートがある。
 - 1枚はシークエンシングレポート（詳細）
 - ・ 臨床的な意味の有無に関わらず、全ての変異などの情報が記載されている。
 - ・ 生殖細胞系列、体細胞変異も分けて記載されている（判別が可能）。
 - もう1枚はサマリーレポート
 - ・ 病的な意味がある変異のみが記載。生殖細胞系列・体細胞変異別の情報は記載されない。
 - * 薬剤の紐付けはなされない（知的財産の問題）、**エキスパートパネル**で紐付けを行う。
- 📦 週1回のエキスパートパネル実施、1回1時間 最大15症例を検討している。
- 📦 エキスパートパネルでは、以下の内容を討論する。
 - 検体・データの品質確認
 - 患者の臨床情報報告・確認（主治医から前治療、薬剤歴など）
 - 検査データを基にした検討
 - エビデンスレベル 3A 以上の actionable gene を検討
 - * 3学会合同ガイドラインを参考
- 📦 TOP-GEAR プロジェクトの概要（[Sunami K et al. Cancer Sci. 2019 Apr;110\(4\):1480-1490](#)）
 - 622 症例のうち、91%で検査が実施できた
 - うち、81.5%で検査結果が得られた
 - 1つ以上の何らかの遺伝子異常が見つかったのは 83.4%
 - 検査結果を基に薬剤投与まで結びついたのは 13.4%
 - 13.4%が妥当な数値かどうかは議論の余地あり。高額な費用で十数%であること、現在は国立がん研究センターで実施しているため治験へのアクセス率が高いが、地方などでは治験へのエントリーも限られてしまう。
- 📦 エビデンスレベルが高い遺伝子変異（CDx が既にあるようなもの）は、FoundationOne の遺伝子数と変わらない。より実臨床に則したパネルは、NCC オンコパネル（TMB も測定は可能）。
- 📦 日本人に合わせた遺伝子、国産パネルである。

🦋 慶応大学：<https://genomics-unit.pro/genomeunit/>

- 📦 臨床研究（患者負担は無し）で PleSSision-Rapid を実施している。悪性腫瘍と診断され、（慶応大学で）手術を行う**患者全員が対象**。
- 📦 週2回のエキスパートパネル実施
- 📦 年間で 4,000 例の実施を予定（保険適応後、国は保険で年間 5,000 例が上限と想定している）
 - * 国とほぼ同数とアピールあり、私大でがんゲノム医療中核拠点は慶応だけとのこと。
- 📦 TAT は約 1 カ月
- 📦 何らかの driver gene が見つかる患者割合（92%）
何らかの薬剤を推奨可能な患者（59%）

🍷 愛知がんセンター：FoundationOne

- ❖ バイオプシー検体は、検査まで実施できないことが手術検体と比べ多かった。
- ❖ Overall で 30%程度の検体で検査が実施できなかった。
 - 理由は、主に腫瘍細胞の含有量（DNA 不足）
 - 検査開始前に、「サンプル不良」として連絡が来るので無駄は生じない。
 - 現時点だと「もう、○枚のスライドを追加で出せないか？」などやり取りができる
- ❖ ファウンデーション・メディシン社の病理医と腫瘍細胞含有割合を比較したところ、研修前は明らかなオーバーエスティメイトであった。研修後は大きな差はなかったため、病理医の研修・慣れは必須であるとの考え。

*以下の演題をもとに作成

特別シンポジウム 1 がんゲノム医療と病理

[座長]

柴田 龍弘 (東京大学医科学研究所ゲノム医科学分野)

西原 広史 (慶應義塾大学医学部腫瘍センターゲノム医療ユニット)

[SS1-1] [筆頭著者] 西原 広史 (慶應大・医・腫瘍センター)

がんゲノム医療における分子病理専門医の役割

コンパニオンミーティング 14. 日本肺病理学会 肺癌における遺伝子パネル検査の実装

[オーガナイザー]

谷田部 恭 (愛知県がんセンター中央病院 遺伝子病理診断部)

武島 幸男 (広島大学大学院医歯薬保健学研究科 病理学研究室)

[主催]

日本肺病理学会

[CM-14-2] [演者] 角南 久仁子 (国立がん研究センター中央病院 病理・臨床検査科)

NCC Oncopanel の実際

[CM-14-3] [演者] 酒井 康裕 (兵庫県立がんセンター 病理診断科)

OncoPrint Target Dx test and BRAF testing

[CM-14-4] [演者] 谷田部 恭 (愛知県がんセンター中央病院 遺伝子病理診断部)

FoundationOne CDx

スイーツセミナー7 中外製薬株式会社

[座長]

桑田 健 (国立がん研究センター東病院 病理科・臨床検査科)

[共催]

中外製薬株式会社

[SS7] 17:00~17:50 [演者] 谷田部 恭 (愛知県がんセンター 遺伝子病理診断部)

病理医からみた FoundationOne CDx がんゲノムプロファイルの実際

遺伝子パネル検査に際し、病理医がやるべきこと

🦋 臨床医も含め、各遺伝子パネル検査の内容を理解し状況により使い分ける必要がある。

*** 病理医としても知っておく必要がある！**

オンコマイン：Amplicon 法 予め各遺伝子に特異的なプローブで PCR 法

- 未知の遺伝子変異は見つけれない
- 他と比べ、より少数の腫瘍細胞（DNA 量）で実施可能
- SRL、LSI（新たに参入）など複数の検査会社がサービスを受託する予定だが、各会社により求められるサンプル調整法や検体量が異なっているので注意が必要
- 「特定の遺伝子（複数）を手っ取り早く」といった用途で用いる（肺がんのみ）

NCC オンコパネル、FoundationOne：Hybrid capture 法

- CGP；Comprehensive Genomic Profiling
- シーケンスを読むことで未知の遺伝子変異なども見つけれられる
- データエラーが少ない
- ただし、DNA 量が必要で時間も掛かる
 - アカデミアの立場として、FoundationOne の CDx 機能として現時点で認められていない MSI、ROS1、BRAF など CDx の再検査は科学的には不要だと思う。
 - 厚生労働省の判断次第だが、各学会等と考える必要がある（検体量、準備の負担は大きい）

NCC オンコパネルと FoundationOne の違い *2019 年 5 月時

	NCC オンコパネル	FoundationOne
解析遺伝子数	114 遺伝子	324 遺伝子
検体	FFPE/血液/抽出 DNA いずれか	FFPE
必要 DNA 量	200 ng	50 ng
マッチドペア解析	○	× 腫瘍検体のみ
体細胞遺伝子異常	○	○ 生殖細胞系列変異との区別はない
MSI	×	○
TMB	○ (1.2MB)	○ (1.8MB)
検査実施場所	国内	海外
実施可能施設 (院内)	ゲノム医療中核拠点病院	—

※マッチドペア解析…正常組織（血液）と腫瘍検体を同時に検査し、患者の SNP などのノイズを除いた解析を実施する。

- NCC オンコパネルで検出可能な生殖細胞系列遺伝子は 13 種類程。遺伝性変異が検出される可能性もあるが、がん患者・家族のうち 7 割が『遺伝性腫瘍かどうか共有したい』と考えている。
<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/imsut/files/190212jhg.pdf>
- MSI は CDx が存在するので、パネル検査になくとも臨床上は困らないと予想
- TMB はいずれも検出可能だが、正常細胞を用いた体細胞変異がないと比較しづらい。
FoundationOne は体細胞変異のみを検出できないが、豊富なデータベースにより組み合わせで体細胞変異も解析できるようになってきている。

🦋 **検体採取から固定までの精度管理（臨床医にはできないこと）**

- ゲノム研究用病理組織検体取扱い規定（日本病理学会）に基づく

🦋 **サンプル作成の精度管理（臨床医にはできないこと）**

- 🦋 腫瘍由来 DNA を確保するために、提出する検体として 20～30%以上の腫瘍含有量が必要（厚さ×スライド枚数）
- 🦋 見た目判断する必要があるが、慣れるまでは難しい（多く見積もりがち）
 - Driver gene の変異は片アリルで生じる。
30%の腫瘍細胞含有でも半分の 15%しか変異アリルは含まれない。
腫瘍細胞の不均一性、標的の遺伝子変異の発生頻度などを考えると腫瘍細胞は多ければ多いほど良い。
 - ただし、パネル検査後に CDx 検査や別の検査を実施する可能性もあるため、全て使い切る訳にはいかない。

→ **ブロック、切片作成の指示は病理医の判断が全て**

🦋 **検体管理（検体取り違いなどのリスクを如何に回避するか）（臨床医にはできないこと）**

- 🦋 （家族性腫瘍の事もあり、プライバシー保護の観点から）匿名で管理しないといけないところなどもあり、今後の課題。
- 🦋 先進医療の際、検体取り違いが生じたことある（NCC オンコパネル）。
NCC オンコパネルでは腫瘍組織と血液検体をセットで提出するが、遺伝情報が合致せずに判明した。
→ そういった意味でも腫瘍組織だけの検査だと取り違いリスクが高くなるのではないかな？
- 🦋 国立がん研究センター中央病院でエキスパートパネルを実施する場合、臨床情報の報告もあることから症例の間違いを防ぐ目的で氏名などをオープンにして運用している。

🦋 **エキスパートパネル/レポート作成（臨床医、バイオインフォーマティシャン、遺伝学医らとの協力が必須）**

- 🦋 レポート作成は病理医の業務でもあり、様々な情報をもとに病理医が責任を持つべき

黒子の業務（勉強することが多い、業務も増える、知的興奮があまりない）。ただし、病理医にしかできないことも多く、主体性をもって取り組んでいくしかない。覚悟が必要、何とかなる！

各関係者の視点も含め考えていくことが肝要

- 医療行政・施策の視点
- 患者の視点：
 - 切除不能・再発であれば、費用負担はあるが身体的な負担はない。以下のベネフィット/リスクも考慮する必要がある（遺伝子パネル検査を提案すると、概ね受け入れは良い）。
 - 何らかの変異がある/ない、治療提案ができる/できない、二次的所見ある/ない
- 臨床医の視点：治療方針を立てるため早めに知りたいとの希望がある
- 病理医の視点

*以下の演題をもとに作成

ランチョンセミナー14 シスメックス株式会社

[座長]

佐々木 毅 (東京大学大学院医学系研究科 次世代病理情報連携学講座)

[共催]

シスメックス株式会社

[LS14] [演者] 畑中 豊(北海道大学病院 ゲノム・コンパニオン診断研究部門)

がんゲノムプロファイリング検査の臨床運用：病理部門の役割

ランチョンセミナー19 ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社

[座長]

小田 義直 (九州大学大学院医学研究院 形態機能病理学)

[共催]

ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社

[LS19] [演者] 前田 大地 (大阪大学大学院医学系研究科 先端ゲノム医療学講座)

病理医から見たがんゲノム医療の実際

黒子の病理医にもっと注目して欲しい：診療報酬（点数）などの改定へ向け。

🔗 病理学会としての要望：http://pathology.or.jp/news/pdf/koudoushishin_18122.pdf

日本病理学会
国民のためのよりよい病理診断に向けた
行動指針 2019（案 v3） 平成 31 年 4 月

- 🔗 診療報酬の成り立ちなどの関係上、患者を診療しない”病理診断科（医師）”の位置づけ・定義付けが難しい様子（それでも徐々に良化しているらしい）。
- 🔗 中央検査室（血液など生化学検査を主に担当）と病理診断科で扱う検体、業務の一部が重複しているが、点数の付け方や実情（一人の患者に複数の処置をするが、1 回しか算定できない）とのギャップが生じていることが問題。
 - 🔗 悪性腫瘍における病理診断科（病理医）の業務内容、重要性をもっとアピールしていく必要がある。
 - 🔗 実情を説明できる現場の医師、理解のある議員とでタッグを組み、国会・厚生労働省で働きかけていく。

*以下の演題をもとに作成

シンポジウム 7 診療報酬・医療政策と病理

[座長]

北川 昌伸（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科包括病理学分野）

佐々木 毅（東京大学大学院医学系研究科次世代病理情報連携学講座）

[S7-1] [筆頭著者] 富岡 慎一（産業医大・医・公衆衛生）

先進各国の医療保険と診療報酬制度

[S7-2] [筆頭著者] 岸川 正大（医療法人長崎病理）

病理診断科診療所と診療報酬：その現状

[S7-3] [筆頭著者] 佐々木 毅（東京大学・医・次世代病理情報連携学）

平成 32 年診療報酬改定要望

[S7-4] [筆頭著者] 前島 基志（厚生労働省医政局地域医療計画課医療関連サービス室）

None Title

[S7-5] [筆頭著者] 秋野 公造（参議院議員）

None Title

(余談)

より先進的な病理医(スーパー分子病理専門医)は、既存遺伝子の exon のみを検査する”遺伝子パネル検査”では不十分で、将来的に全エクソーム解析、全ゲノムシーケンス、発現/プロテオーム解析などが最終的には必要との認識。

- 遺伝子パネル検査には既知の遺伝子(exon領域)しか載っていない。
 - 遺伝子変異を見つけることはできるが、薬剤の標的はタンパク質なので厳密にはパラレルではない。
 - ゲノムの構造異常やエピジェネティクスなどによる LOH の分析、更には enhancer や promoter 領域の異常、3'-UTR 領域の異常なども確認しないとイケない。
- * 現在、研究で行われている知識・技術も臨床におとす必要がある。究極の precision medicine.

マルチクライアント調査 企画書より抜粋

インテージヘルスケア
がんゲノム診療に関する調査
マルチクライアント調査
【企画案】

2019年3月25日
2019年5月23日 ver.3

株式会社インテージヘルスケア

背景

- “がんゲノム診療元年”である本年、早ければ4月には遺伝子パネル検査が保険適応となる見込みである。既にゲノム医療が浸透し始めている欧米に後れを取るまいと、本邦でも厚労省が積極的かつ急ピッチで能取を行い整備を進めている。
- しかし、実際に推進している医師やがんゲノム医療中核拠点病院の医師はまだしも、市井の医師やがん拠点病院の医師でさえ、ゲノム医療に関する理解、準備が十分とは言えないのが現状。
- 未だ不確定要素も多く、厚労省もヨチヨチ状態ではあるものの、将来的にはゲノム医療が“あたりまえ”になるがん治療の現場が来ることが予想される。
- そこで、今後どのようにしてがんゲノム医療が浸透していくのか、幅広い層の医師、患者・家族の実態を経時的に把握し、リアルな声として発信していくことが重要であると考えた。

聴取項目案(医師)

浸透度	マインド把握
<ul style="list-style-type: none"> ✓ ゲノム医療/パネル検査 認知度(全体) ✓ パネル別認知度・検討・実施有無 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ パネル検査に関する懸念点 ✓ 对患者、の場合の懸念点 ✓ 今後の実施意向 ✓ 検討したのに実施しなかった理由 ✓ 積極的に勧めたい患者像
実態把握	情報入手に関して
<ul style="list-style-type: none"> ✓ パネル検査実施患者数 ✓ パネル別内訳 ✓ タイミング別内訳(初回/標準治療実施後) ✓ 検査実施目的 ✓ 実施後の治療への反映 ✓ 検査結果の返却期間 ✓ パネル検査実施の患者フロー 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 情報入手経路(実態) ✓ 好ましい情報入手経路 ✓ どのような情報を求めるか ✓ 各方面からの問い合わせ実態 ✓ 患者からの問い合わせ頻度

FACE
施設情報/診療科/がん種別持ち患者数/年代/エリア など

データの活用例①(医師調査)

浸透度 実態把握

市場への浸透をタイムリーに把握
→ターゲットは的外れではないか？
→自社製品への脅威/追い風になるのか？
ゲノム医療の“全体像”を捉えていくことが可能

- ゲノム医療がどのようにがん市場へ浸透していくのか施設/エリア/診療科/がん種/年齢…?
- まず使われ始めるのはどのような診療科？がん種？その後の伸び方に違いはあるか？
- パネル別の使われ方の違いは？施設、医師に特徴はあるのか？
- まずはどのような目的で使われ始めていくのか？

※データはダミーです

データの活用例②(医師調査)

マインド把握

医師のマインドを把握、分析
→既存治療にどの程度影響がありそうか？
→消極的な医師には何を伝えれば良い？
医師、施設の特徴をとらえ、適切な情報提供を可能に

- パネル検査に積極的な医師・施設とはどのような特徴？
- 検討したが実施に至らなかった理由は何が？→ハードルになっているのは？
- 医師が本当に求める情報とは何か？エリア、施設事情などで求める内容に違いがある？

情報入手に関して

※データはダミーです

企画内容

パネル検査の浸透度にフォーカスした、
医師対象のWEB調査をベースとして実施
患者 + αWEB調査、医師定性調査も検討中

2019年6月 2020年11-12月

医師調査
WEB: 第1回(6月) 第2回(7月) 第3回(11月) 第4回(12月)
医師の意向/期待/不安
医師の意向/期待/不安
医師の意向/期待/不安
医師の意向/期待/不安

患者調査
WEB: 患者、家族、一般消費者を対象
医師の意向/期待/不安

※データはダミーです

本件に関するお問い合わせ

株式会社インテージヘルスケア www.intage-healthcare.co.jp

〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台4-6 御茶ノ水ソラシティ13階 電話: 03-5294-8393 (会社代表)

オンコロジー領域のことなら **メディカル・ソリューション部 オンコロジー領域専門グループ**

メール: ant-onc@intage.com