資料4

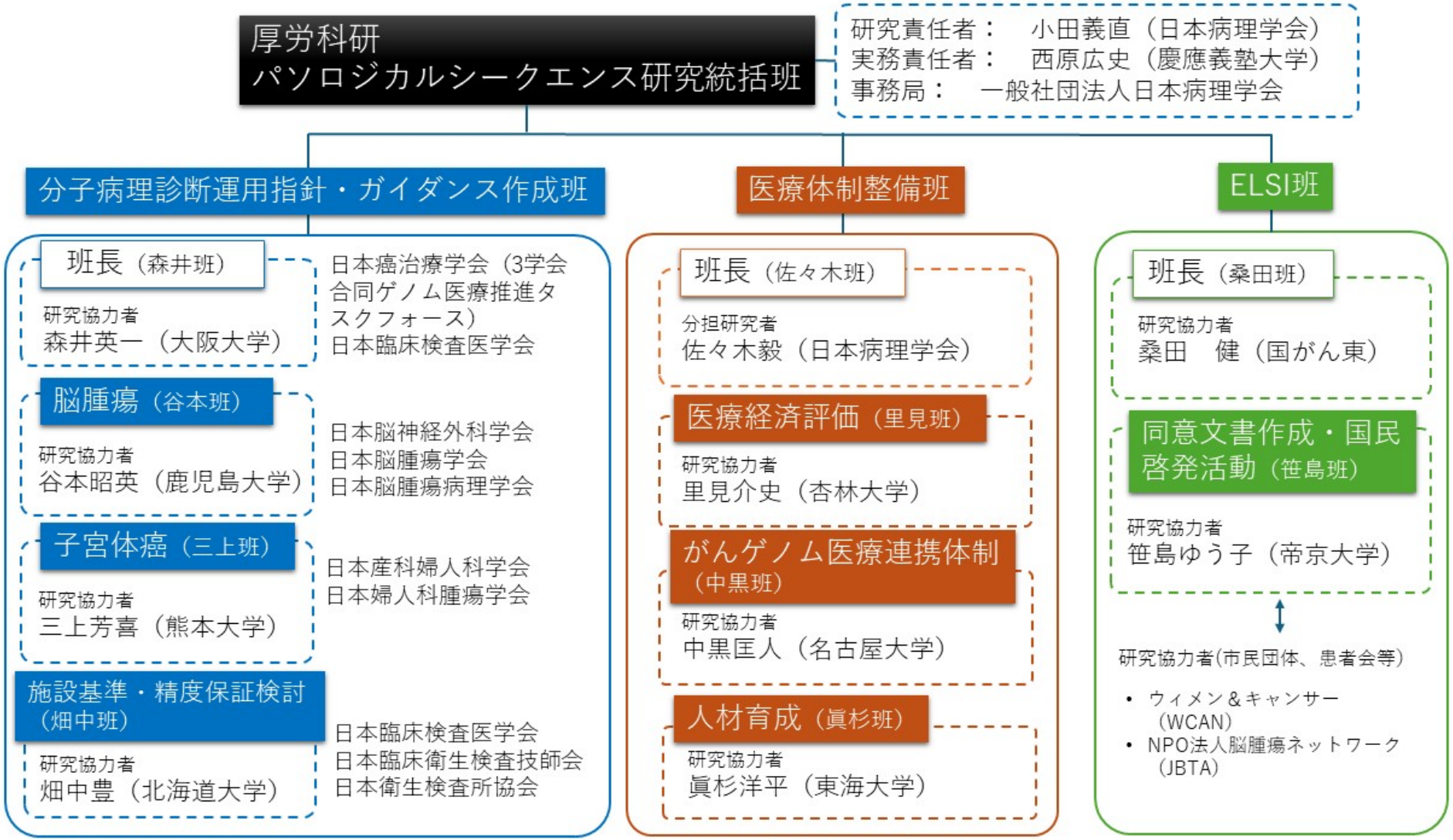
厚労科研
病理診断を目的としたゲノム検査（パソロジカルシークエンス）の実施に対する検査体制の整備と、遺伝子プロファイルを元にした病理遺伝子診断の指針の策定

医療経済評価小班

杏林大学医学部病理学教室

里見介史

研究体制


厚労科研
パソロジカルシークエンス研究統括班
研究責任者：　小田義直（日本病理学会）
実務責任者：　西原広史（慶應義塾大学）
事務局：　一般社団法人日本病理学会
分子病理診断運用指針・ガイダンス作成班
班長（森井班）
研究協力者
森井英一（大阪大学）
日本癌治療学会（3学会合同ゲノム医療推進タスクフォース）
日本臨床検査医学会
脳腫瘍（谷本班）
研究協力者
谷本昭英（鹿児島大学）
日本脳神経外科学会
日本脳腫瘍学会
日本脳腫瘍病理学会
子宮体癌（三上班）
研究協力者
三上芳喜（熊本大学）
日本産科婦人科学会
日本婦人科腫瘍学会
施設基準・精度保証検討（畑中班）
研究協力者
畑中豊（北海道大学）
日本臨床検査医学会
日本臨床衛生検査技師会
日本衛生検査所協会
医療体制整備班
班長（佐々木班）
分担研究者
佐々木毅（日本病理学会）
医療経済評価（里見班）
研究協力者
里見介史（杏林大学）
がんゲノム医療連携体制（中黒班）
研究協力者
中黒匡人（名古屋大学）
人材育成（眞杉班）
研究協力者
眞杉洋平（東海大学）
ELSI班
班長（桑田班）
研究協力者
桑田　健（国がん東）
同意文書作成・国民啓発活動（笹島班）
研究協力者
笹島ゆう子（帝京大学）
研究協力者(市民団体、患者会等)
• ウィメン＆キャンサー（WCAN）
• NPO法人脳腫瘍ネットワーク（JBTA）

目的

- がんゲノム研究の発展と次世代シークエンサーの普及により、腫瘍診断学の国際基準となっているWHO分類において、分子分類が確立されている。
- 脳腫瘍と子宮体癌を対象に、病理診断を目的としたゲノム検査実施に対する検査運用指針の策定を行い、保険収載を目指す。

医療・社会体制整備に関する検討班
1）病理診断を目的としたがんゲノム検査の保険点数案の提示
2）パソロジカルシークエンス実施体制の普及に向けた医療機関、検査センターへの啓蒙活動
3）パソロジカルシークエンス保険診療化に必要な人材育成プログラムの確立と実装

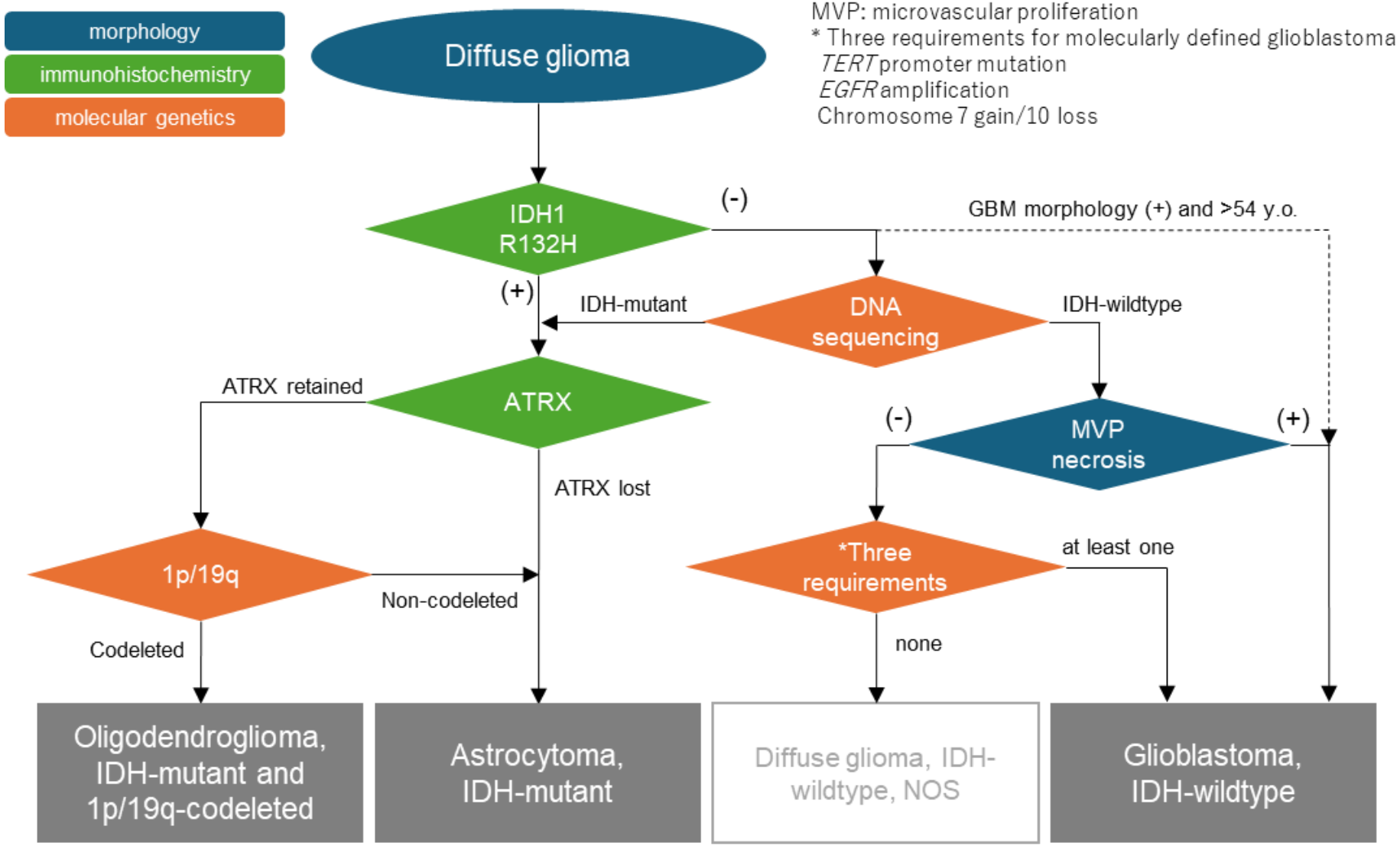
要望内容

- 悪性腫瘍遺伝子病理組織標本作製
- 悪性腫瘍遺伝子病理診断加算

要望内容

- 悪性腫瘍遺伝子病理組織標本作製
- 悪性腫瘍遺伝子病理診断加算

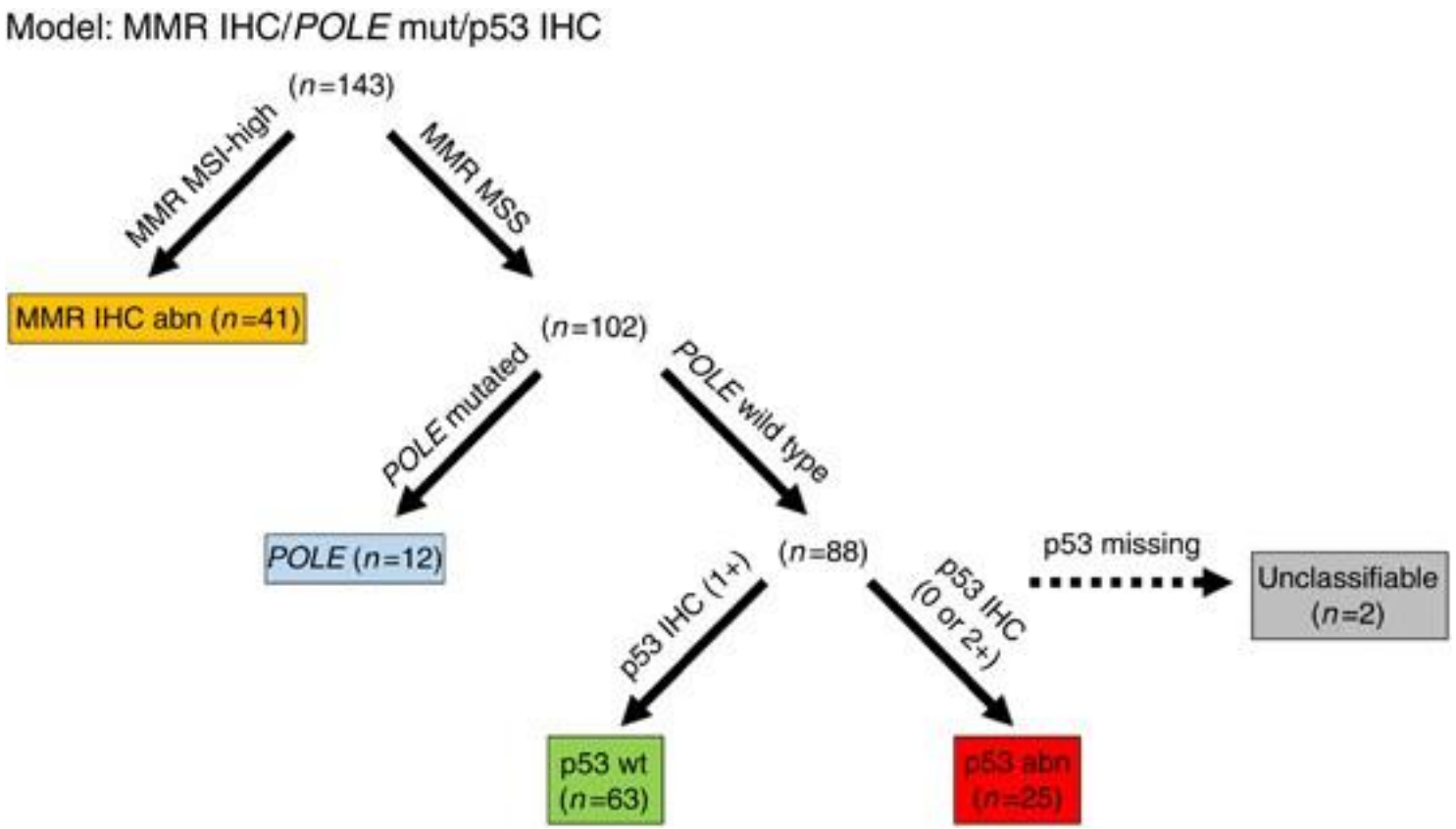
脳腫瘍の分子分類



Satomi *et al.* **Pathol Int.** 2024

婦人科腫瘍の分子分類

PROMISE（Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer）



Talhouk A & McConechy MK et al. British Journal of Cancer. 2015.

参考：分子解析の実際のコスト感

- 各種コストの目安（人件費含まず）
  - IHC：5,000円/枚
  - FISH：20,000円/枚
  - DNA抽出：1,000円/サンプル（※1）
  - PCR：1,000円/アンプリコン
  - Sanger：600円/アンプリコン
  - Nanopore：3万円/ラン（※2）
  - NGS：12～15万円（※3）

※1 外注では6,000-10,000円
※2 50－100アンプリコン可
※3 鹿児島大学脳腫瘍パネル
※4 外注で5万円（Sanger）

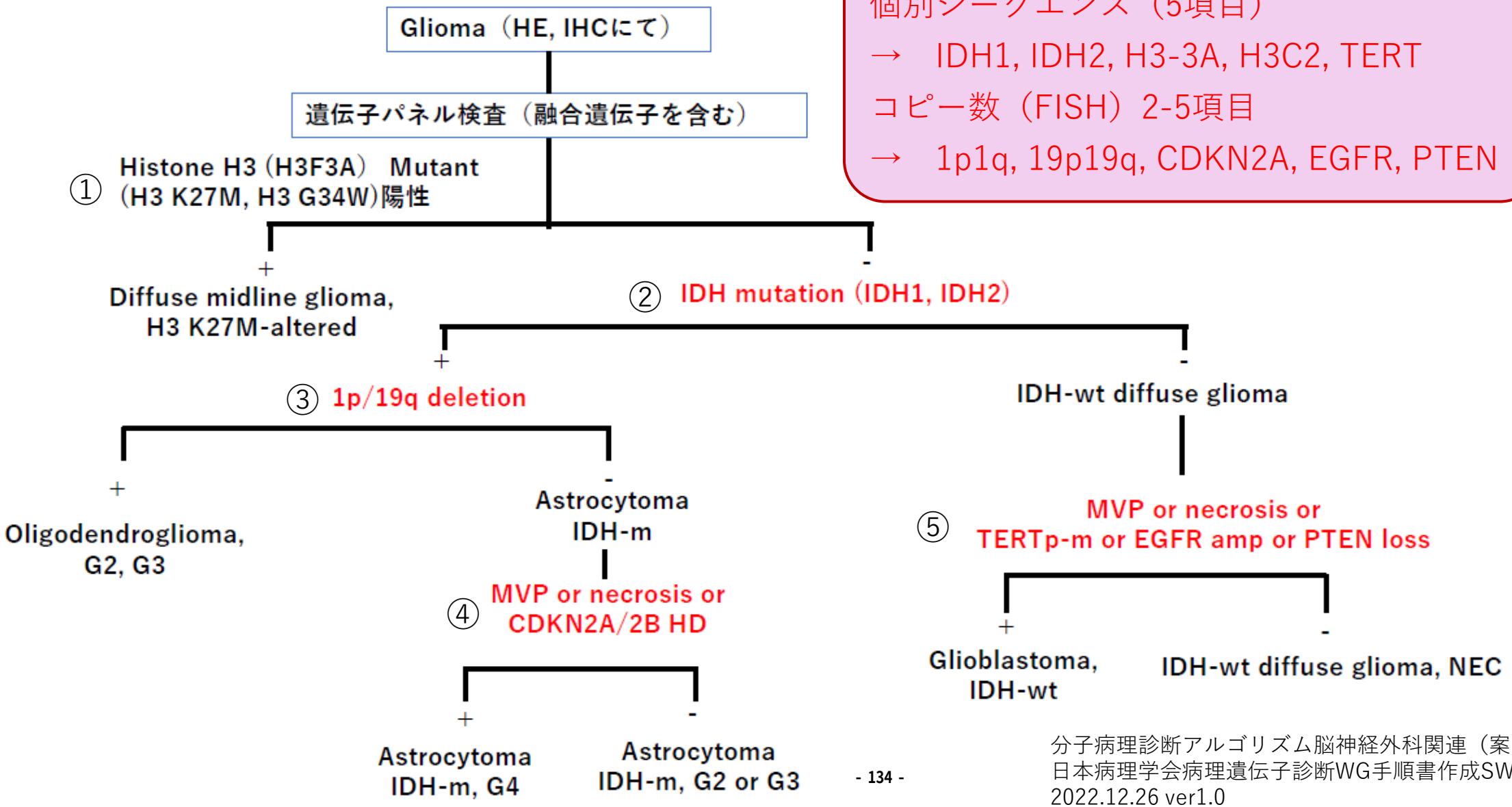
- 要検討：SNVは一つのアンプリコンで賄えるが、*POLE*（複数のホットスポット※4）や *TP53*（多数のホットスポット）は複数のアンプリコンが必要となる
- 参考：MEBGENは5,000点

[体外診断用医薬品]
製品名：MEBGEN™ BRAF 3 キット
承認番号：30500EZX00044000
使用目的：腫瘍組織から抽出したDNA中のBRAF遺伝子変異（V600E）の検出（ダブラフェニブメシル酸塩及びトラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物の悪性腫瘍患者等への適応判定の補助）
測定原理：PCR-rSSO法
保険点数：5,000 点
D004－2 悪性腫瘍組織検査 1悪性腫瘍遺伝子検査 ロ 処理が複雑なもの
キ 固形腫瘍（肺癌及び大腸癌を除く。）におけるBRAF遺伝子検査（PCR-rSSO法）
ク 悪性リンパ腫におけるBRAF遺伝子検査（PCR-rSSO法）

参考：既収載保険点数

検査・分類	保険点数	備考
D006-19 がんゲノムプロファイリング検査	44,000 + 12,000	固形癌対象、一定の要件あり
D004-2 悪性腫瘍組織検査「イ」処理が容易なもの（1）	2,500 （4,000/6,000/8,000）	医薬品の適応判定の補助等に用いるもの IDH1 2025年9月1日新規収載
D004-2 悪性腫瘍組織検査「イ」処理が容易なもの（1）	2,100	その他のもの
D004-2 悪性腫瘍組織検査「ロ」処理が複雑なもの	5,000 (8,000/12,000)	
D006−24 肺癌関連遺伝子多項目同時検査	12,500	
N005−4 ミスマッチ修復タンパク免疫染色（免疫抗体法）病理組織標本作製	2,700	
N002 免疫染色（免疫抗体法）病理組織標本作製	400	4種加算 1,200点
D006−5 染色体検査（全ての費用を含む。） FISH法を用いた場合	2,477	
D006-4 遺伝学的検査（処理容易なもの）	3,880	遺伝子疾患検査
D006-4 遺伝学的検査（処理複雑なもの）	5,000	遺伝子疾患検査
D006-4 遺伝学的検査（極めて複雑なもの）	8,000	遺伝子疾患検査

遺伝子パネル検査を用いた神経膠腫のMolecular classificationの提案



個別シークエンス（5項目）
→ IDH1, IDH2, H3-3A, H3C2, TERT
コピー数（FISH）2-5項目
→ 1p1q, 19p19q, CDKN2A, EGFR, PTEN

分子病理診断アルゴリズム脳神経外科関連（案）
日本病理学会病理遺伝子診断WG手順書作成SWG
2022.12.26 ver1.0

脳腫瘍個別解析

① H3-3AおよびH3C2変異 → 4,000点

② IDH1およびIDH2変異 → 4,000点

③ 1p/19q FISH → 2,477点

④ CDKN2A FISH → 2, 477点

⑤ TERT変異、EGFR FISH、およびPTEN FISH
→ 2,500点+2,477点+ 2,477点=7,454点

脳腫瘍解析コストの比較

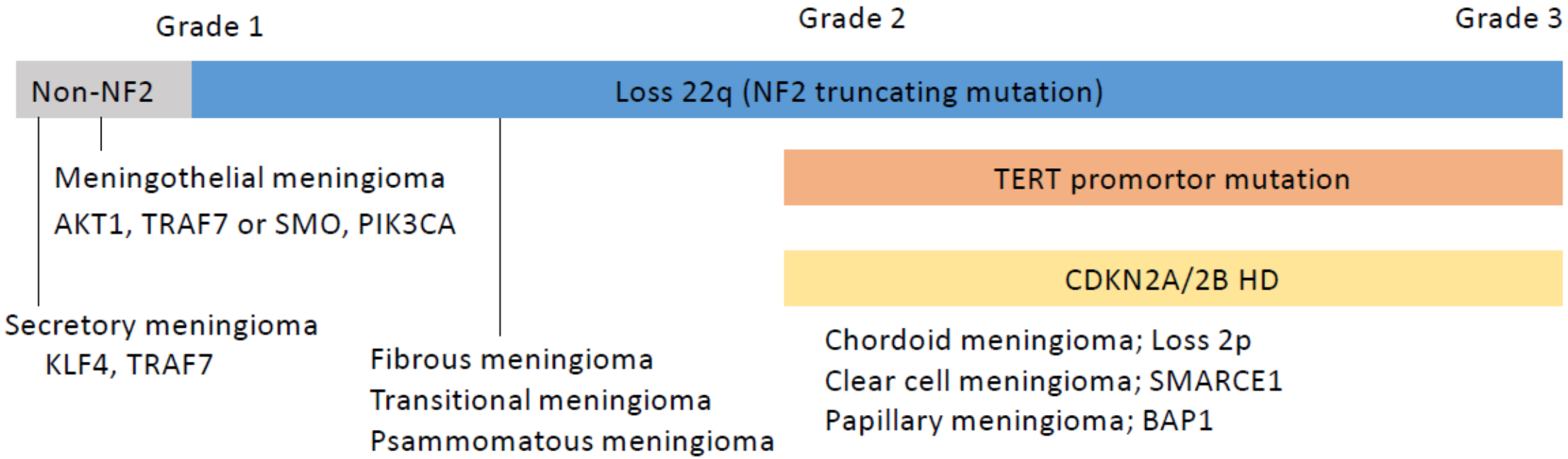
個別解析の場合

- 最も少ない膠芽腫, IDH野生型なら
  ①+②=8,000点
- 最も複雑な診断困難例では、
  ①+②+③+④+⑤=20,408点

一括解析の場合（NGS）

- CGP
  44,000点 + 12,000点
  =56,000点
- 分子病理解析
  （今回申請）

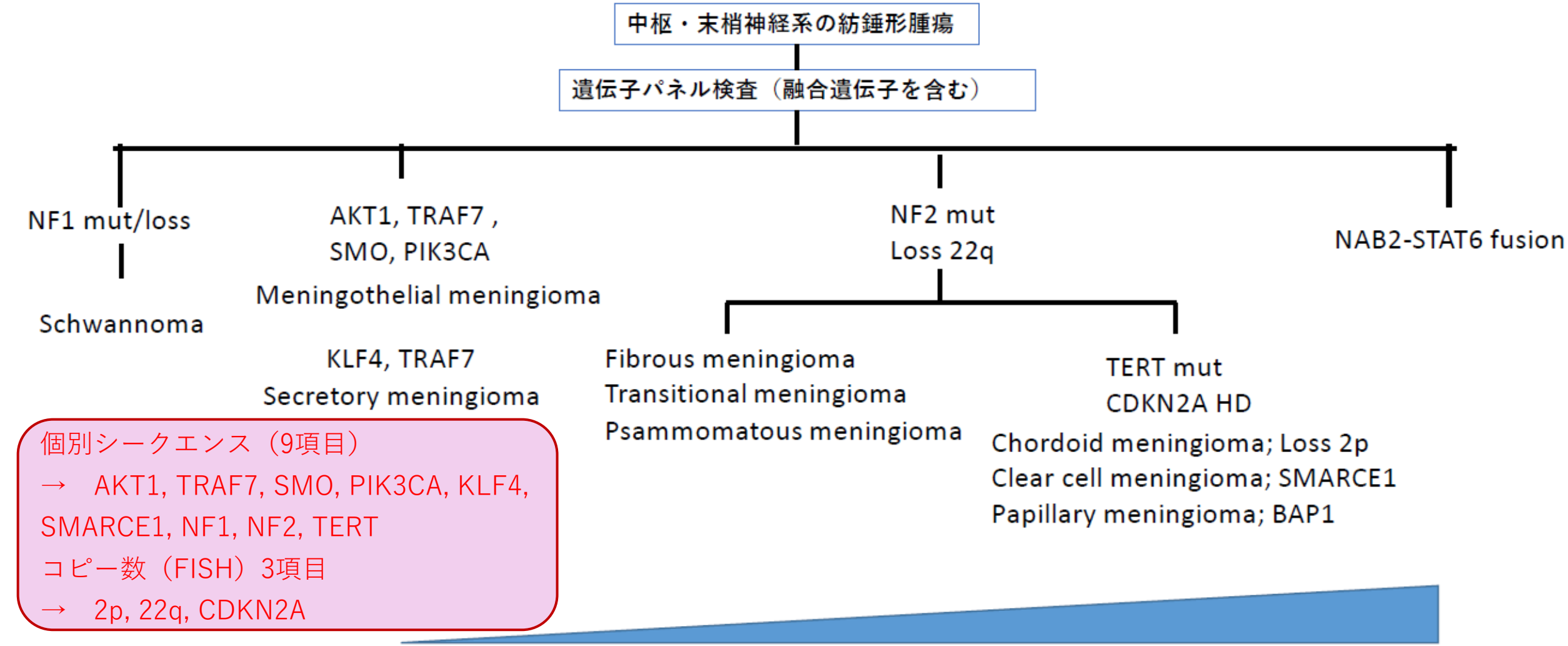
遺伝子パネル検査を用いた髄膜腫・神経鞘腫のMolecular classificationの提案



個別シークエンス（9項目）
→　AKT1, TRAF7, SMO, PIK3CA, KLF4, SMARCE1, NF1, NF2, TERT
コピー数（FISH）3項目
→　2p, 22q, CDKN2A

分子病理診断アルゴリズム脳神経外科関連（案）
日本病理学会病理遺伝子診断WG手順書作成SWG
2022.12.26 ver1.0

遺伝子パネル検査を用いた神経系の紡錘形腫瘍のMolecular classificationの提案



個別シークエンス（9項目）
→　AKT1, TRAF7, SMO, PIK3CA, KLF4, SMARCE1, NF1, NF2, TERT
コピー数（FISH）3項目
→　2p, 22q, CDKN2A

分子病理診断アルゴリズム脳神経外科関連（案）
日本病理学会病理遺伝子診断WG手順書作成SWG
2022.12.26 ver1.0

2023 FIGO staging system: Integrating molecular markers (when known)

◆遺伝子異常の有無によって、FIGO stageが変更となる

Stage designation	Molecular findings in patients with early endometrial cancer (Stages I and II after surgical staging)
Stage IAm POLEmut	*POLEmut* endometrial carcinoma, confined to the uterine corpus or with cervical extension, regardless of the degree of LVSI or histological type
Stage IICm p53abn	p53abn endometrial carcinoma confined to the uterine corpus with any myometrial invasion, with or without cervical invasion, and regardless of the degree of LVSI or histological type

m….for “molecular”

For ALL other situation molecular classification is recorded (but does not change FIGO stage)
goal: data collection, therapeutic implications

FIGO stage
according to **surgical/anatomical** and **histological findings** + **m**$_{\text{molecular classification}}$

examples:
FIGO IBm$_{\text{MMRd}}$
FIGO IIIC2m$_{\text{p53abn}}$
FIGO IIIA1m$_{\text{NSMP}}$

Int J Gynecol Obstet. 2023;162:383–394.

2023.12.18
佐々木先生、西原先生スライドより

2023 FIGOに基づく子宮内膜癌の想定治療スキーム

生検病理診断　　手術　　術後病理診断





Endometrial carcinoma

Stage IA → 経過観察 → この中に本来術後化学療法を受けるべき予後不良な群（IICm p53abn等)が含まれている

Stage IB-III → 術後補助化学療法



→ この中に本来術後化学療法が不要な予後良好な群（IAm POLEmut等)が含まれている

病理遺伝子診断



Stage IAm　POLE mut
Stage IA1
Stage IA2
Stage IA3

→ 経過観察

FIGO2023に従った病理遺伝子診断に必要な解析対象遺伝子

- TP53
- POLE
- MMR（MLH1, MSH2, PSH6, PMS2)
- TMB-H（最低100以上の遺伝子領域でのカウントが必要）
- MSI（最低5か所以上のリピート領域）

①遺伝子個別シークエンス：TP53, POLE
（それぞれ10か所、40か所のサンガーと仮定）
②MMR免疫組織化学　4項目
③MSI
④TMB（CGP?）

適切な術後治療の選択により、予後の改善、不要な有害事象の回避によるQOL向上を実現する

2023.12.18
佐々木先生、西原先生スライドより

子宮がん個別解析

① TP53およびPOLE → 8,000点

② MMR免疫組織化学 4項目 → 2,700点

③ MSI → 2,500点

④ TMB（CGP?） → 44,000点＋12,000点

子宮がん解析コストの比較

個別解析の場合

- TMBを解析しないと13,200点
- TMBのためにCGPを使うと69,200点

一括解析の場合（NGS）

- CGP
  44,000点 ＋ 12,000点
  ＝56,000点
- 分子病理解析
  （今回申請）

論理展開1：点数設定の妥当性

- 脳腫瘍では、病理診断のために一例当たり8,000-20,408点の保険料を要する。
- 子宮がん腫瘍では、病理診断のために一例当たり13,200-69,200点の保険料を要する。
- 分子病理診断は最大20,000点が妥当である。
- CGPを用いると一例あたり56,000点を要する。

論理展開2：個別解析との比較

- 年間発生数は、脳腫瘍は4,000例程度、子宮体癌は、19,000例程度と見積もられる。
- 個別解析を導入すると、
  脳腫瘍：（2,000x80,000円）＋（2,000x204,080）＝5.7億円
  子宮体癌：19,000人 x 692,000円＝131億4,800万円
- 分子病理診断を導入すれば、最大でも
  (4,000+19,000)x20万円＝46億円

論理展開3：CGPとの比較

- CGPは年間20,000例程度実施されており、112億円（56万円x20,000例）を要する。
- 分子病理診断の導入により、CGPが▲割が削減できれば、全体として■■円（78x▲億円-[(4,000+●●)x20万円]）の医療費が削減可能。

要望内容

- 悪性腫瘍遺伝子病理組織標本作製
- 悪性腫瘍遺伝子病理診断加算

悪性腫瘍遺伝子病理診断加算

- 病理医が解析結果を病理診断報告書に書き込んだことをもって加算する
- 200点を考えている