

C-CAT 調査結果 説明書

第 2.15 版

改版履歴

| 版数 | 更新日 | 更新者 | 更新内容 |
|-----|------------|-------|---|
| 1.0 | 2019/06/07 | C-CAT | 初版発行のため |
| 1.1 | 2019/06/25 | C-CAT | サンプル C-CAT 調査結果のイメージ更新および差し替えのため 一部文言の修正のため |
| 2.0 | 2019/10/21 | C-CAT | FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル検査に対応した C-CAT 調査結果の記載内容による説明事項の追記、レイアウト変更、および文言修正のため |
| 2.1 | 2019/12/23 | C-CAT | ToMMo のアレル頻度情報追加に伴う C-CAT 調査結果のレイアウト変更のため マーカー名に関する補足事項を注意事項・免責事項に追記したため |
| 2.2 | 2020/01/09 | C-CAT | 臨床的意義の記載内容に関する説明事項変更のため |
| 2.3 | 2020/10/05 | C-CAT | CKDB1、アノテーションロジックの改修および C-CAT 調査結果表紙記載の注意喚起文言追加によるサンプル C-CAT 調査結果のイメージおよび記載文言の修正のため |
| 2.4 | 2020/12/23 | C-CAT | CKDB1、アノテーションロジックの改修および C-CAT 調査結果のレイアウト変更によるサンプル C-CAT 調査結果のイメージおよび説明記載の修正のため |
| 2.5 | 2021/3/26 | C-CAT | CKDB1、アノテーションロジックの改修および C-CAT 調査結果のレイアウト変更によるサンプル C-CAT 調査結果のイメージおよび説明記載の修正のため |
| 2.6 | 2021/6/21 | C-CAT | NCC オンコパネルのバージョンアップに伴う C-CAT 調査結果のレイアウト変更によるサンプル C-CAT 調査結果のイメージおよび説明記載の修正のため。 |
| 2.7 | 2021/7/27 | C-CAT | FoundationOne Liquid CDx の販売開始に伴う C-CAT 調査結果のレイアウト変更によるサンプル C-CAT 調査結果のイメージおよび説明記載の修正のため。 |
| 2.8 | 2021/10/22 | C-CAT | CKDB1、アノテーションロジックの改修および C-CAT 調査結果のレイアウト変更、FoundationOne Liquid CDx 版 C-CAT 調査結果バージョン 2.0 提供開始によるサンプル C-CAT 調査結果のイメージおよび説明記載の修正のため。 |
| 2.9 | 2021/12/03 | C-CAT | CKDB1、アノテーションロジックの改修および C-CAT 調査結果のレイアウト変更によるサンプル C-CAT 調査結果のイメージおよび説明記載の修正のため。 |

| 版数 | 更新日 | 更新者 | 更新内容 |
|------|-----------|-------|--|
| 2.10 | 2022/1/21 | C-CAT | CKDB1、アノテーションロジックの改修によるサンプル C-CAT 調査結果のイメージおよび説明記載の修正のため。 |
| 2.11 | 2022/3/25 | C-CAT | CKDB1、アノテーションロジックの改修および C-CAT 調査結果のレイアウト変更および CKDB2 の使用終了によるサンプル C-CAT 調査結果のイメージおよび説明記載の修正のため。 |
| 2.12 | 2022/3/29 | C-CAT | 診療検索ポータルへの Web リンクについての補足説明追加のため。 |
| 2.13 | 2022/6/24 | C-CAT | 注意事項・免責事項の修正のため。 |
| 2.14 | 2022/9/30 | C-CAT | CKDB1、アノテーションロジックの改修によるサンプル C-CAT 調査結果のイメージおよび説明記載の修正のため。 |
| 2.15 | 2023/1/27 | C-CAT | JAX-CKB 論文エビデンスの利用開始によるサンプル C-CAT 調査結果のイメージおよび説明記載の修正のため。 |

目次

| | |
|--|----|
| 1. 本書の目的 | 1 |
| 2. 本書の表記について | 1 |
| 2.1. 用語 | 1 |
| 2.2. 表記ルール | 1 |
| 3. C-CAT 調査結果の構成と表記内容 | 2 |
| 3.1. C-CAT 調査結果の構成概要 | 2 |
| 3.2. C-CAT 調査結果の章立て | 5 |
| 3.3. C-CAT 調査結果の各項目説明 | 6 |
| 注意喚起と C-CAT に関連するお知らせ | 6 |
| 3.3.1. 基本項目 | 6 |
| 3.3.2. 調査結果 | 9 |
| 3.3.3. 候補となる臨床試験一覧 | 32 |
| 3.3.4. 変異遺伝子の詳細 | 33 |
| 3.3.5. 参考文献 | 34 |
| 3.3.6. 使用ソフトウェアバージョン | 35 |
| 3.3.7. エビデンスレベル定義 | 36 |
| 3.3.8. 米国エビデンスレベル (AMP/ASCO/CAP Guidelines) | 36 |
| 3.3.9. 注意事項・免責事項 | 37 |
| 4. 知識データベース (Cancer Knowledge DataBase) について | 38 |
| 4.1. C-CAT 調査結果の生成イメージ (全体概要) | 38 |
| 4.2. CKDB1 について | 39 |
| 4.2.1. CKDB1 の処理概要 | 39 |
| 4.2.2. CKDB1 のデータベース構造 | 40 |
| 4.2.3. CKDB1 のアノテーションロジック、およびレポーティングポリシー | 41 |
| 4.2.4. C-CAT 調査結果レポーティングロジック (詳細) | 42 |
| 4.3. CKDB2 について | 45 |
| 4.3.1. CKDB2 の処理概要 | 46 |
| 4.3.2. 米国エビデンスレベル(Actionability) | 46 |
| 4.3.3. 米国エビデンスレベル(Pathogenicity) | 49 |
| 4.3.4. 注意事項 | 55 |
| 4.3.5. 海外臨床試験について | 55 |
| 5. 本書における免責事項 | 56 |

1. 本書の目的

本書は、がんゲノム情報管理センター（Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics：C-CAT）が構築した知識データベース（Cancer Knowledge DataBase：CKDB）と衛生検査所等検査施設、またはがんゲノム医療中核拠点病院等から C-CAT へ送られてくるゲノム解析結果を基にして患者ごとに作成する C-CAT 調査結果（C-CAT Findings）についての閲覧方法、およびレポートポリシーを説明するものです。

2. 本書の表記について

2.1. 用語

本資料の説明で使用している重要なキーワードについて説明します。

[C-CAT 調査結果]

C-CAT 調査結果は、衛生検査所等検査施設、またはがんゲノム医療中核拠点病院等から送られてくるゲノム解析結果に対し C-CAT が構築した知識データベース（Cancer Knowledge DataBase：CKDB）を基に解釈・臨床的意義付けを行い患者ごとに作成した調査結果です。

[CKDB1]

CKDB1 は国内外に存在する公知のゲノム医療関連データベース（公共データベース）や C-CAT へ提供されたデータを基に、遺伝子変異情報（マーカー）、薬剤、国内臨床試験の情報を集約し、医療従事者の視点で精査（キュレーション）した知識データベースです。

衛生検査所等検査施設、またはがんゲノム医療中核拠点病院等から C-CAT へ送られてくるゲノム解析結果、およびがんゲノム医療中核拠点病院等から得られる症例情報等を入力情報とし、臨床的意義やエビデンスレベル、関連する薬剤や臨床試験の情報を付与（アノテーション）して C-CAT 調査結果へ出力する機能を有します。

[CKDB2]

CKDB2 は QIAGEN 社から提供される QIAGEN Clinical Insight -Interpret(QCI-I)の知識データベースです。2022 年 3 月 25 日に CKDB2 の利用を終了しました。2022 年 3 月 25 日の改訂以前に作成された C-CAT 調査結果については以下の記載をご参照ください。

CKDB1 由来でのアノテーションに加え、衛生検査所等検査施設、またはがんゲノム医療中核拠点病院等から C-CAT へ送られてくるゲノム解析結果、およびがんゲノム医療中核拠点病院等から得られる症例情報等を入力情報とし、変異に対する病原性と臨床的意義に関する分類（米国エビデンスレベル）、関連する海外臨床試験、変異遺伝子の詳細、および参考文献を C-CAT 調査結果へ出力する機能を有します。

2.2. 表記ルール

C-CAT 調査結果説明は、CKDB1 と CKDB2 の 2 つのデータベースを使用しております。記載結果が、どちらのデータベースから記載されているかが分かるように、下記のように表記しております。



…赤枠で囲った項目の値は CKDB1 から情報を記載していることを意味します。



…緑枠で囲った項目の値は CKDB2 から情報を記載していることを意味します。

3. C-CAT 調査結果の構成と表記内容

3.1. C-CAT 調査結果の構成概要

C-CAT 調査結果報告の書式構成は、ヘッダ、ボディ、フッタの3構成となっています。

【ヘッダ部】 C-CAT 調査結果報告書の1ページ目に記載される情報です。

【ボディ部】 調査結果の報告内容が記載されます。

【フッタ部】 C-CAT 調査結果報告書の全頁に共通で記載される情報です。

【ヘッダ部】


C-CAT調査結果



c-cat-findings_20220914_5123456789

【ボディ部】

c-cat-findings_20220914_5123456789



本調査結果は、専門家による会議（エキスパートパネル）の参考資料として用いられるものとして作成されており、**「患者さんが原本又は複写物を受け取ることを想定して作成されたものではない」**旨、注意喚起をさせていただきます。

患者さんからの情報公開請求等に応じて交付する場合には、この趣旨（以下2点）をご理解いただき、患者さんに丁寧にご説明した上で、交付いただきますよう改めてお願い致します。

① 記載されている情報が個々の患者さんに当てはまるかどうかは、その患者さんの主治医等を含めた**専門家による解釈を必要とします。**これにあたり、患者さんが参加可能か否かを検討していただく候補臨床試験を幅広く掲載しており、**掲載された臨床試験が患者さんに適していることや当該試験に患者さんが参加できることを保証するものではありません。**

※C-CAT調査結果のみを見ると、患者さんが参加できる臨床試験が多数あるかのように誤解される可能性があります。**臨床試験の適格条件や実施状況等による登録の可否については、エキスパートパネルあるいは主治医から、臨床試験の連絡先等に確認いただいた上で、患者さんにご説明ください。**

② 各臨床試験の連絡先は、①に記載の通り、医療関係者が必要に応じて問合せできるように記載しているもので、**患者さんからの問合せ先ではないことにご留意ください。**

お知らせ

① **海外臨床試験情報等の掲載を終了します**
2022年3月25日（金）に海外臨床試験情報等、以下の掲載を終了しました。
・米国エビデンス（「2 調査結果」、「5 参考文献」）
・海外臨床試験（「3 候補となる臨床試験一覧」等）
・変異遺伝子の詳細（「4 変異遺伝子の詳細」）
詳細は2022年3月の重要なお知らせをご覧ください。

② **C-CAT診療検索ポータルをご活用ください！**
診療検索ポータルでは、本症例と同じ遺伝子変異を持つ他症例の診療情報を参照することができます。
C-CAT調査結果の「マーカー」部分に掲載されたリンクから、直接、診療検索ポータルを参照できるようになりました。
閲覧には診療検索ポータルのログイン権限が必要です。
操作方法は「C-CATがんゲノム検査ポータル」から「C-CATライブラリ」に入り「診療検索ポータル操作マニュアル」をご覧ください。

1 基本項目

1-1 患者

| | | | | | |
|------|-----------------------------------|--------|---------------|--------|------------------|
| 登録ID | 5123456789 | 患者識別ID | 00NOA18073105 | 検体識別番号 | 1616006918073100 |
| 年齢 | 62歳 | 性別 | 女 | | |
| がん種 | Breast, Invasive Breast Carcinoma | | | | |

1-2 医療機関

| | |
|--------|---------|
| 中核拠点病院 | 大学病院E |
| 連携病院 | テスト病院E1 |


1-3 検査

| | | | |
|-------|--------------------------|------|--|
| 検体採取日 | 2020/05/11 | パネル名 | OncoGuide™ NCC オンコパネル システム ver.2.02-01 |
| 検査検体 | tumor and matched-normal | | |

1-4 次世代シーケンサーによるシーケンシングサンプル情報

| No. | 検体種別 | DNA-seq/ RNA-seq | 重複率 | マッピング率 | 平均読取深度 | 読取深度の 中央値 | サンプルの状態 |
|-----|--------|---------------------|-------|--------|---------|--------------|---------|
| 1 | tumor | DNA-seq | 40.12 | 92.34 | 1612.00 | 1582.00 | |
| 2 | normal | DNA-seq | 26.00 | 92.38 | 765.20 | 682.00 | |

2



【ボディ部】

2 調査結果

DNAマーカー検出数

| 塩基置換、挿入、欠失 | コピー数変化 | 遺伝子再構成、構造異型 | 塩基置換、挿入、欠失 (生殖細胞系列変異) |
|------------|--------|-------------|--------------------------|
| 4 | 2 | 2 | 2 |

| その他のバイオマーカー検出数 |
|----------------|
| 2 |

承認薬・臨床試験

▲ 薬剤への到達性の指標をご参照ください。

| 国内承認薬 | 国内臨床試験中 | 国内適応外薬 | 海外臨床試験中 | FDA承認薬 | FDA適応外薬 |
|-------|---------|--------|----------|--------|---------|
| 5 | 29 | 9 | 掲載していません | 6 | 12 |

遺伝子変異以外のバイオマーカー

「■番号」は参考文献へのリンク、「●番号」は国内臨床試験、「▲番号」は海外臨床試験の詳細情報へのリンクです。

| No. | マーカー | 枝番 | エビデンスタイプ | 臨床的意義 | エビデンスレベル | 薬剤 | 薬剤への到達性 |
|-----|----------------------|----|------------|----------------------|------------|----------------------------------|--|
| 1 | MSI high 57.89 % | 1 | Predictive | Sensitivity/Response | A | pembrolizumab ■ 1 | 国内承認薬 FDA承認薬 国内臨床試験中 (6件) ● 1~6 |
| | | 2 | Predictive | Sensitivity/Response | C | ipilimumab + nivolumab ■ 1 | 国内適応外薬 FDA適応外薬 |
| | | 3 | Predictive | Sensitivity/Response | C | nivolumab ■ 1 | 国内適応外薬 FDA適応外薬 国内臨床試験中 (8件) ● 7~14 |
| | | 4 | Oncogenic | Oncogenic | F ■ 3,4 | | |
| 2 | TMB 34.56 Muts/Mb | 1 | Predictive | Sensitivity/Response | A | pembrolizumab ■ 1 | 国内承認薬 FDA承認薬 国内臨床試験中 (6件) ● 1~6 |

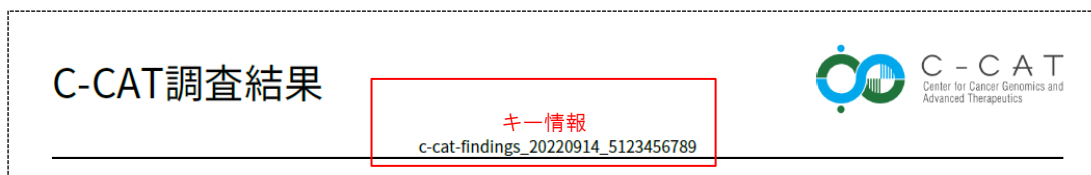
塩基置換、挿入、欠失 (DNA)

「■番号」は参考文献へのリンク、「●番号」は国内臨床試験、「▲番号」は海外臨床試験の詳細情報へのリンクです。

| No. | マーカー | 枝番 | エビデンスタイプ | 臨床的意義 | エビデンスレベル | 薬剤 | 薬剤への到達性 | 米国エビデンスレベル |
|-----|--|----|------------|------------------|----------|--|--|------------|
| 3 | ABL1 p.F336L 26.0% (548/2,141) 全がん種バリエーション頻度: 0.02% (0/37,093) がん種別バリエーション頻度: 0.02% (0/190) がん種別遺伝子変異頻度: 0.00% (0/190) | 1 | Oncogenic | Likely Oncogenic | F ■ 5 | | | |
| | | 2 | | | | nilotinib(Drug Target Match) ■ 28 | 国内適応外薬 FDA適応外薬 国内臨床試験中 (1件) ● 15 | |
| | | 3 | | | | ponatinib hydrochloride(Drug Target Match) ■ 28 | 国内適応外薬 FDA適応外薬 国内臨床試験中 (1件) ● 15 | |
| | | 4 | Predictive | Resistance | R2* | dasatinib ■ 6 | 国内適応外薬 | |
| | | 5 | Predictive | Resistance | R2* | imatinib mesy- late ■ 7 | 国内適応外薬 FDA適応外薬 | |

【フッタ部】

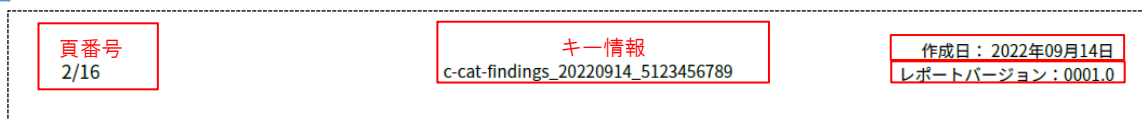
【ヘッダ】 ヘッダに記載される項目について説明します。



| 項目 | 説明 |
|------|---|
| キー情報 | c-cat-findings の固定文字列 + 作成日(YYYYMMDD) + 登録 ID を記載します。 ID の説明は、【3.3.1 基本項目】を参照ください。 |

【ボディ】 ボディの内容は、【3.2.C-CAT 調査結果の章立て】にて説明します。

【フッタ】 フッタに表示される項目について説明します。



| 項目 | 説明 |
|-----------|---|
| 頁番号 | “印刷頁／全体頁” の形式で記載します。 |
| キー情報 | c-cat-findings の固定文字列+ 作成日(YYYYMMDD) + 登録 ID を記載します。 ID の説明は、【注意喚起と C-CAT に関連するお知らせ】を参照ください。 |
| 作成日 | “C-CAT 調査結果” を作成した日を記載します。 |
| レポートバージョン | レポートの版数を記載します。 |

3.2. C-CAT 調査結果の章立て

C-CAT 調査結果は、注意喚起と C-CAT に関連するお知らせに加え 9 章で構成されており、以下のような構成となっています。各章に記載されている内容について説明します。

注意喚起と C-CAT に関連するお知らせ

C-CAT 調査結果が「患者さんが原本又は複写物を受け取することを想定して作成されたものではない」ことの注意喚起を記載します。また、C-CAT に関連するお知らせを記載します。

1 基本項目

患者や医療機関、検査に関する情報を記載します。詳細は【3.3.1 基本項目】をご参照下さい。

2 調査結果

検出された変異の数や、マーカー、エビデンスレベル、エビデンスタイプなどに関する情報を記載します。詳細は【3.3.2.調査結果】をご参照下さい。

3 候補となる臨床試験一覧

検出された変異を対象とする臨床試験の情報を記載します。詳細は【3.3.3. 候補となる臨床試験一覧】をご参照下さい。

4 変異遺伝子の詳細

CKDB2 の利用終了にともない検出された変異に関する遺伝子の詳細情報の記載を終了しました。2022 年 3 月 25 日の改訂以前に作成された C-CAT 調査結果については【3.3.4. 変異遺伝子の詳細】をご参照下さい。

5 参考文献

検出されたマーカーに関する論文など、参考となる文献の情報を記載します。詳細は【3.3.5. 参考文献】をご参照下さい。

6 使用ソフトウェアバージョン

アノテーションおよび C-CAT 調査結果を生成する際に使用した、ソフトウェアのバージョンおよびデータベースのバージョンを記載します。詳細は【3.3.6. 使用ソフトウェアバージョン】をご参照下さい。

7 エビデンスレベル定義

治療効果に関するエビデンスレベルの分類について記載します。詳細は【3.3.7. エビデンスレベル定義】をご参照下さい。

8 米国エビデンスレベル


CKDB2 の利用終了にともない海外におけるエビデンスレベルに関する情報の記載を終了しました。2022 年 3 月 25 日改訂以前に作成された C-CAT 調査結果については【3.3.8. 米国エビデンスレベル (AMP/ASCO/CAP Guidelines)】をご参照下さい。

9 注意事項・免責事項

C-CAT 調査結果に関する注意事項、および免責事項を記載します。詳細は【3.3.9. 注意事項・免責事項】をご参照下さい。

3.3. C-CAT 調査結果の各項目説明

注意喚起と C-CAT に関連するお知らせ



本調査結果は、専門家による会議（エキスパートパネル）の参考資料として用いられるものとして作成されており、**「患者さんが原本又は複写物を受け取ることを想定して作成されたものではない」**旨、注意喚起をさせていただきます。

患者さんからの情報公開請求等に応じて交付する場合には、この趣旨（以下2点）をご理解いただき、患者さんに丁寧にご説明した上で、交付いただきますよう改めてお願い致します。

① 記載されている情報が個々の患者さんに当てはまるかどうかは、その患者さんの主治医等を含めた**専門家による解釈を必要とします。**これにあたり、患者さんが参加可能か否かを検討していただく候補臨床試験を幅広く掲載しており、**掲載された臨床試験が患者さんに適していることや当該試験に患者さんが参加できることを保証するものではありません。**

※C-CAT調査結果のみを見ると、患者さんが参加できる臨床試験が多数あるかのように誤解される可能性があります。**臨床試験の適格条件や実施状況等による登録の可否については、エキスパートパネルあるいは主治医から、臨床試験の連絡先等に確認いただいた上で、患者さんにご説明ください。**

② 各臨床試験の連絡先は、①に記載の通り、医療関係者が必要に応じて問合せできるように記載しているもので、**患者さんからの問合せ先ではないことにご留意ください。**

お知らせ

① **海外臨床試験情報等の掲載を終了します**
 2022年3月25日（金）に海外臨床試験情報等、以下の掲載を終了しました。
 ・米国エビデンス（「2 調査結果」、「5 参考文献」）
 ・海外臨床試験（「3 候補となる臨床試験一覧」等）
 ・変異遺伝子の詳細（「4 変異遺伝子の詳細」）
 詳細は2022年3月の重要なお知らせをご覧ください。

② **C-CAT診療検索ポータルをご活用ください！**
 診療検索ポータルでは、本症例と同じ遺伝子変異を持つ他症例の診療情報を参照することができます。
 C-CAT調査結果の「マーカー」部分に掲載されたリンクから、直接、診療検索ポータルを参照できるようになりました。
 閲覧には診療検索ポータルのログイン権限が必要です。
 操作方法は「C-CATがんゲノム検査ポータル」から「C-CATライブラリ」に入り「診療検索ポータル操作マニュアル」をご覧ください。

- C-CAT 調査結果に関する注意喚起を赤枠内に記載します。新規導入された遺伝子パネル検査に対する調査結果では上記に加えて以下の文言を赤枠の上部に記載しています。
 「**新規導入された遺伝子パネル検査に対する調査結果については、特に注意して目視確認を行い、精度確保に努めていますが、本調査結果を活用する際には、エキスパートパネル等において十分なお確認をお願いします。**」
- C-CAT に関連するお知らせを水色枠内に記載します。

3.3.1. 基本項目

1 基本項目

1-1 患者

| | | | | | |
|------|-----------------------------------|--------|---------------|--------|------------------|
| 登録ID | 5123456789 | 患者識別ID | 00NOA18073105 | 検体識別番号 | 1616006918073100 |
| 年齢 | 62歳 | 性別 | 女 | | |
| がん種 | Breast, Invasive Breast Carcinoma | | | | |

1-2 医療機関

| | |
|--------|---------|
| 中核拠点病院 | 大学病院E |
| 連携病院 | テスト病院E1 |

1-3 検査

| | | | |
|-------|--------------------------|------|--|
| 検体採取日 | 2020/05/11 | パネル名 | OncoGuide™ NCC オンコパネル システム ver.2.02-01 |
| 検査検体 | tumor and matched-normal | | |

1-4 次世代シーケンサーによるシーケンシングサンプル情報

| No. | 検体種別 | DNA-seq/ RNA-seq | 重複率 | マッピング率 | 平均読取深度 | 読取深度の 中央値 | サンプルの状態 |
|-----|--------|---------------------|-------|--------|---------|--------------|---------|
| 1 | tumor | DNA-seq | 40.12 | 92.34 | 1612.00 | 1582.00 | |
| 2 | normal | DNA-seq | 26.00 | 92.38 | 765.20 | 682.00 | |

➤ 「1 基本項目」として以下の情報を記載します。

患者の基本情報を記載します。

| 項目 | 説明 |
|---------|---|
| 登録 ID | がんゲノム医療中核拠点病院等で発番された登録 ID を記載します。 |
| 患者識別 ID | がんゲノム医療中核拠点病院等で発番された患者識別 ID を記載します。 |
| 検体識別番号 | がんゲノム医療中核拠点病院等で発番された検体を識別するための検体識別番号を記載します。 |
| 年齢 | C-CAT 調査結果を作成した日時点の対象患者の年齢を以下の形式で記載します。20 歳未満の場合は、月齢も記載します。 「20 歳」「19 歳 11 ヶ月」 |
| 性別 | C-CAT 入力ツール、および C-CAT 入力テンプレートで入力された対象患者の性別を記載します。 |
| がん種 | C-CAT 入力ツール、および C-CAT 入力テンプレートで入力されたがん種を記載します。がん種は入力されたがん種とそのがん種に対応する Oncotree 第一階層のがん種を以下の形式で記載します。 「Oncotree 第一階層, 入力されたがん種」 |

検査依頼元の医療機関名を記載します。

| 項目 | 説明 |
|--------|--|
| 中核拠点病院 | C-CAT 入力ツール、および C-CAT 入力テンプレートで入力されたがんゲノム医療中核拠点病院、およびがんゲノム医療拠点病院の病院名称を記載します。 |
| 連携病院 | C-CAT 入力ツール、および C-CAT 入力テンプレートで入力されたがんゲノム医療連携病院を記載します。 がんゲノム医療連携病院が存在しない場合はハイフン“-”を記載します。 |

検査に関する情報を記載します。

| 項目 | 説明 |
|-------|--|
| 検体採取日 | C-CAT 入力ツール、および C-CAT 入力テンプレートで入力された対象患者の検体を採取した日付を yyyy/mm/dd 形式で記載します。 |
| パネル名 | パネルの正式名称およびパネルバージョンを記載します。 |
| 検査検体 | 検査で使用する検体の組み合わせを記載します。 <ul style="list-style-type: none"> ・ tumor-only : 腫瘍検体のみで解析を行っている場合 ・ tumor and matched-normal : 腫瘍検体と正常検体の検査で使用している場合 ・ tumor-only (cell-free) : セルフリー検体のみで解析を行っている場合 ・ tumor (cell-free) and matched-normal : セルフリー検体と正常検体の検査で使用している場合 |

シーケンシングサンプルに関する情報を記載します。

項目に記載された内容の意図する意味には検査会社ごとに違いがありますため、個別の C-CAT 調査結果に記載された内容の意味について確認が必要な場合は各検査会社へお問合せください。

| 項目 | 説明 |
|-----------------|---|
| No | 検体種別と由来検体に応じて表示される情報に対し通番を記載します。 |
| 検体種別 | 腫瘍検体 (tumor) か正常検体 (normal) かを記載します。 |
| DNA-seq/RNA-seq | 得られた検出結果が DNA 検体由来 (DNA-seq) か RNA 検体由来 (RNA-seq) かを記載します。 |
| 重複率 | 重複率 (%) を記載します。 |
| マッピング率 | マッピング率 (%) を記載します。 |
| 平均読取深度 | 平均読取深度を記載します。 |
| 読取深度の中央値 | 読取深度の中央値を記載します。 |
| サンプルの状態 | 「コンタミ」のような疑わしい DNA または RNA サンプルの状態の場合に、サンプルの状態を記載します。 <ul style="list-style-type: none">・ contaminated : コンタミの可能性・ deaminated : FFPE DNA におけるシトシンの脱アミノ化が顕著な可能性・ fragmented : (FFPE DNA) 断片化が顕著な可能性・ degraded : (RNA) 分解が顕著な可能性 |

3.3.2. 調査結果

➤ 「2 調査結果」として以下の項目で情報を記載します。

- (1) DNA マーカー検出数
- (2) 承認薬・臨床試験
- (3) 遺伝子変異以外のバイオマーカー
- (4) 塩基置換、挿入、欠失 (DNA)
- (5) 遺伝子再構成 (DNA)、構造異型 (DNA)
- (6) コピー数変化
- (7) 生殖細胞系列変異 (T/N 実施検査のみ)
- (8) 複合マーカーテーブル
- (9) 検査会社のコメント

(1) DNA マーカー検出数

| 2 調査結果 | | | |
|----------------|--------|-------------|--------------------------|
| DNAマーカー検出数 | | | |
| 塩基置換、挿入、欠失 | コピー数変化 | 遺伝子再構成、構造異型 | 塩基置換、挿入、欠失 (生殖細胞系列変異) |
| 4 | 2 | 2 | 2 |
| その他のバイオマーカー検出数 | | | |
| 2 | | | |

➤ 「2 調査結果」のDNA マーカー検出数を記載します。

| 項目 | 説明 |
|-----------------------|---|
| 塩基置換、挿入、欠失 | 遺伝子パネル検査で検出された変異のうち塩基置換、挿入、欠失を集計し算出した値を記載します。 |
| コピー数変化 | 遺伝子パネル検査で検出された変異のうちコピー数変化を集計し算出した値を記載します。 |
| 遺伝子再構成、構造異型 | 遺伝子パネル検査で検出された変異のうち遺伝子再構成、構造異型を集計し算出した値を記載します。 |
| 塩基置換、挿入、欠失 (生殖細胞系列変異) | 遺伝子パネル検査で検出された変異のうち生殖細胞系列変異の塩基置換、挿入、欠失を集計し算出した値を記載します。 ※遺伝子パネル検査が生殖細胞系列変異を検査対象外としている場合、生殖細胞系列変異の値はハイフン“-”を記載します。 |
| その他のバイオマーカー検出数 | 遺伝子パネル検査で検出された変異のうち遺伝子変異以外のバイオマーカーを集計し算出した値を記載します。 |

▶ 変異が検出されなかった時の表示

変異が検出されなかった場合、DNA マーカー検出変異数は下記の記載となります。

| DNAマーカー検出数 | | | |
|----------------|--------|-------------|--------------------------|
| 塩基置換、挿入、欠失 | コピー数変化 | 遺伝子再構成、構造異型 | 塩基置換、挿入、欠失 (生殖細胞系列変異) |
| 0 | 0 | 0 | 0 |
| その他のバイオマーカー検出数 | | | |
| 0 | | | |

その場合、“3 候補となる臨床試験一覧”、“4 変異遺伝子の詳細”、“5 参考文献”の内容は記載されません。

例) 変異が検知されなかった場合の記載例

| |
|--|
| <p>3 候補となる臨床試験一覧</p> <p>※ 下記の治験・臨床試験については、詳細な適格基準・除外基準に合致しているか否か、患者登録受付中であるか否か、「実施機関（連絡先）」への確認が必要となります。</p> <p>国内臨床試験一覧</p> <p>臨床試験情報の掲載をしていません。</p> <p>海外臨床試験一覧</p> <p>臨床試験情報の掲載をしていません。</p> |
| <p>4 変異遺伝子の詳細</p> <p>変異遺伝子の詳細情報の掲載をしていません。</p> |
| <p>5 参考文献</p> <p>国内</p> <p>参考文献情報の掲載をしていません。</p> <p>海外</p> <p>参考文献情報の掲載をしていません。</p> |

▶ 遺伝子パネル検査が生殖細胞系列変異を検査対象外としている時の表示

遺伝子パネル検査が生殖細胞系列変異を検査対象外としている場合、生殖細胞系列変異の検出数は、下記の通り、ハイフン“-”を記載します。

また、p.20【(7) 生殖細胞系列変異 (T/N 実施検査*1 のみ)】の情報は C-CAT 調査結果に記載されません。

| 2 調査結果 | | | |
|----------------|--------|-------------|--------------------------|
| DNAマーカー検出数 | | | |
| 塩基置換、挿入、欠失 | コピー数変化 | 遺伝子再構成、構造異型 | 塩基置換、挿入、欠失 (生殖細胞系列変異) |
| 4 | 2 | 4 | - |
| その他のバイオマーカー検出数 | | | |
| 2 | | | |

(2) 承認薬・臨床試験

| 承認薬・臨床試験 | | | | | |
|----------|---------|--------|----------|--------|---------|
| 国内承認薬 | 国内臨床試験中 | 国内適応外薬 | 海外臨床試験中 | FDA承認薬 | FDA適応外薬 |
| 5 | 29 | 9 | 掲載していません | 6 | 12 |

⚠ 薬剤への到達性の指標をご参照ください。

➤ 「2 調査結果」の承認薬・臨床試験の内訳を記載します。

| 項目 | 説明 |
|---------|---|
| 国内承認薬 | 検出された変異に対する国内承認薬の合計数を記載します。 記載される件数は、【4.2.3. CKDB1 のアノテーションロジック、およびレポーティングポリシー】に説明する経路にて算出しております。 |
| 国内臨床試験中 | 検出された変異に対する国内臨床試験中の合計数を記載します。 記載される件数は、【4.2.3. CKDB1 のアノテーションロジック、およびレポーティングポリシー】に説明する経路にて算出しております。 |
| 国内適応外薬 | 検出された変異に対する国内適用外薬の合計数を記載します。 記載される件数は、【4.2.3. CKDB1 のアノテーションロジック、およびレポーティングポリシー】に説明する経路にて算出しております。 |
| 海外臨床試験中 | 2022年3月25日にCKDB2の利用を終了したため、「掲載していません」と記載します。 2022年3月25日の改訂以前に作成されたC-CAT調査結果については、【4.3.1. CKDB2の処理概要】に説明する経路にて算出しております。 |
| FDA承認薬 | 検出された変異に対するFDA承認薬の合計数を記載します。 記載される件数は、【4.2.1. CKDB1の処理概要】に説明する経路にて算出しております。 |
| FDA適応外薬 | 検出された変異に対するFDA適応外薬の合計数を記載します。 記載される件数は、【4.2.1. CKDB1の処理概要】に説明する経路にて算出しております。 |

(3) 遺伝子変異以外のバイオマーカー

遺伝子変異以外のバイオマーカー

「■番号」は参考文献へのリンク、「●番号」は国内臨床試験、「▲番号」は海外臨床試験の詳細情報へのリンクです。

| No. | マーカー | 枝番 | エビデンスタイプ | 臨床的意義 | エビデンスレベル | 薬剤 | 薬剤への到達性 |
|-----|----------------------|----|------------|----------------------|-----------|---------------------------------|---|
| 1 | MSI high 57.89 % | 1 | Predictive | Sensitivity/Response | A | pembrolizumab ■1 | 国内承認薬 FDA承認薬 国内臨床試験中 (6件) ●1-6 |
| | | 2 | Predictive | Sensitivity/Response | C | ipilimumab + nivolumab ■1 | 国内適応外薬 FDA適応外薬 |
| | | 3 | Predictive | Sensitivity/Response | C | nivolumab ■1 | 国内適応外薬 FDA適応外薬 国内臨床試験中 (8件) ●7-14 |
| | | 4 | Oncogenic | Oncogenic | F ■3,4 | | |
| 2 | TMB 34.56 Muts/Mb | 1 | Predictive | Sensitivity/Response | A | pembrolizumab ■1 | 国内承認薬 FDA承認薬 国内臨床試験中 (6件) ●1-6 |

- 遺伝子変異以外のバイオマーカーとして検出されたマーカー情報を記載します。
 ※対象とするバイオマーカーは Tumor Mutational Burden (TMB)、Microsatellite Status (MSI)、Loss of Heterozygosity score (LOH) です。なお、血液検体を使用する検査の場合には Blood Tumor Mutational Burden を TMB として記載します。
 ※エビデンス情報はバイオマーカーのステータスを元に紹介されますが、遺伝子パネル検査結果においてそのステータスが提供されない場合がございます。その場合、TMB に限り検査数値が 10 以上であれば TMB high のステータスとみなしてエビデンス情報を紹介しています。

| 項目 | 説明 |
|----------|---|
| No | 検出された情報に対し通番を記載します。 |
| マーカー | バイオマーカー名を記載します。 1 行目 : バイオマーカー名とバイオマーカーのステータス 2 行目以降 : バイオマーカーの検査数値と単位 |
| 枝番 | エビデンスに対し通番を記載します。 エビデンスが存在しない行には記載されません。 |
| エビデンスタイプ | バイオマーカーのステータスのエビデンスタイプとして以下を記載します。 Predictive : 薬剤効果に対するエビデンス Oncogenic : がん化因子に対するエビデンス |
| 臨床的意義 | バイオマーカーのステータスに対する臨床的意義を記載します。 記載される臨床的意義の詳細は、p.26【臨床的意義の記載内容】をご参照ください。臨床的意義が登録されていない項目は、空白となります。 |

| 項目 | 説明 |
|----------|---|
| エビデンスレベル | <p>C-CAT で定義されたエビデンスレベルを記載します。</p> <p>記載される内容は、【3.3.7. エビデンスレベル定義】をご参照ください。</p> <p>エビデンスタイプが Oncogenic の場合は参考文献へのリンク番号が記載されます。リンク番号を押下すると該当の参考文献にページ遷移します。</p> |
| 薬剤 | <p>バイオマーカーのステータスに対する薬剤を記載します。</p> <p>開発フェーズの低い薬剤においては、治験成分記号や開発番号が掲載されることもあります。</p> <p>記載される薬剤は、【4.2.3. CKDB1 のアノテーションロジック、およびレポートポリシー】に説明する経路にて検出しております。</p> <p>エビデンスタイプが Predictive の場合は参考文献へのリンク番号が記載されます。リンク番号を押下すると該当の参考文献にページ遷移します。</p> |
| 薬剤への到達性 | <p>バイオマーカーのステータスに対する薬剤への到達性を記載します。</p> <p>国内臨床試験中ありの場合、件数を()内に記載します。また、該当の臨床試験情報へのリンク番号が記載されます。リンク番号を押下すると該当の臨床試験情報にページ遷移します。</p> <p>薬剤への到達性は【4.2.3. CKDB1 のアノテーションロジック、およびレポートポリシー】に説明する経路にて検出しております。</p> |

(4) 塩基置換、挿入、欠失 (DNA)

塩基置換、挿入、欠失 (DNA)

「■番号」は参考文献へのリンク、「●番号」は国内臨床試験、「▲番号」は海外臨床試験の詳細情報へのリンクです。

| No. | マーカー | 枝番 | エビデンスタイプ | 臨床的意義 | エビデンスレベル | 薬剤 | 薬剤への到達性 | 米国エビデンスレベル |
|-----|---|----|------------|------------------|--------------------------|---|---|------------|
| 3 | ABL1 p.F336L 26.0% (548/2,141) 全がん種バリエーション頻度: 0.00% (0/37,093) がん種別バリエーション頻度: 0.00% (0/190) がん種別遺伝子変異頻度: 0.00% (0/190) | 1 | Oncogenic | Likely Oncogenic | F ■ 5 | | | |
| | | 2 | | | | nilotinib (Drug Target Match) ■ 28 | 国内適応外薬 FDA適応外薬 国内臨床試験中 (1件) ● 15 | |
| | | 3 | | | | ponatinib hydrochloride (Drug Target Match) ■ 28 | 国内適応外薬 FDA適応外薬 国内臨床試験中 (1件) ● 15 | |
| | | 4 | Predictive | Resistance | R2* | dasatinib ■ 6 | 国内適応外薬 | |
| | | 5 | Predictive | Resistance | R2* | imatinib mesylate ■ 7 | 国内適応外薬 FDA適応外薬 | |
| 4 | TP53 p.A268V 80.0% (376/469) 全がん種バリエーション頻度: 0.00% (0/37,093) がん種別バリエーション頻度: 0.00% (0/190) がん種別遺伝子変異頻度: 58.9% (112/190) | 1 | | | | AMG 650 (Trial Condition Match) ■ 25 | 国内臨床試験中 (1件) ● 16 | |

➤ 塩基置換、挿入、欠失 (DNA) として検出されたマーカー情報を記載します。

| 項目 | 説明 |
|------|---|
| No | 検出された情報に対し通番を記載します。 |
| マーカー | 変異のマーカー名を記載します。 1 行目 : 遺伝子名 2 行目 : 変異の情報 3 行目 : アレル頻度 (変異リード数/総リード数) 4 行目 : ToMMo のアレル頻度情報 5 行目 : ExAC のアレル頻度情報 6 行目 : 1000G のアレル頻度情報 7-8 行目 : 全がん種バリエーション頻度 9-10 行目 : がん種別バリエーション頻度 11-12 行目 : がん種別遺伝子変異頻度 ※3 行目: アレル頻度 (変異リード数/総リード数) の値そのものおよびその一部の値は記載されない場合があります。 ※4-6 行目: 各種 SNP データベースに登録が無いマーカーの場合、本行は記載しません。 ※各頻度情報の詳細は、p.30【頻度情報の記載】をご参照ください。 |

| 項目 | 説明 |
|----------------|--|
| 枝番 | エビデンスに対し通番を記載します。 エビデンスが存在しない行には記載されません。 |
| エビデンス タイプ | 変異のエビデンスタイプとして以下を記載します。 Predictive：薬剤効果に対するエビデンス Oncogenic：がん化因子に対するエビデンス |
| 臨床的意義 | 変異に対する臨床的意義を記載します。 記載される臨床的意義の詳細は、p.26【臨床的意義の記載内容】をご参照ください。臨床的意義が登録されていない項目は、空白となります。 |
| エビデンス レベル | C-CAT で定義されたエビデンスレベルを記載します。 記載される内容は、【3.3.7. エビデンスレベル定義】をご参照ください。 エビデンスタイプが Oncogenic の場合は参考文献へのリンク番号が記載されます。リンク番号を押下すると該当の参考文献にページ遷移します。 |
| 薬剤 | 変異に対する薬剤を記載します。 開発フェーズの低い薬剤においては、治験成分記号や開発番号が掲載されることもあります。 記載される薬剤は、【4.2.3. CKDB1 のアノテーションロジック、およびレポーティングポリシー】に説明する経路にて検出しております。 エビデンスタイプが Predictive の場合は参考文献へのリンク番号が記載されます。リンク番号を押下すると該当の参考文献にページ遷移します。 |
| 薬剤への到達性 | 変異に対する薬剤への到達性を記載します。 国内臨床試験中ありの場合、件数を()内に記載します。また、該当の臨床試験情報へのリンク番号が記載されます。リンク番号を押下すると該当の臨床試験情報にページ遷移します。 薬剤への到達性は【4.2.3. CKDB1 のアノテーションロジック、およびレポーティングポリシー】に説明する経路にて検出しております。 |
| 米国エビデンス レベル | 2022年3月25日にCKDB2の利用を終了しました。現在米国エビデンスレベルは記載していません。 |

(5) 遺伝子再構成 (DNA)、構造異型 (DNA)

遺伝子再構成(DNA)、構造異型(DNA) 「■番号」は参考文献へのリンク、「●番号」は国内臨床試験、「▲番号」は海外臨床試験の詳細情報へのリンクです。

| No. | マーカー | 枝番 | エビデンスタイプ | 臨床的意義 | エビデンスレベル | 薬剤 | 薬剤への到達性 | 米国エビデンスレベル |
|-----|--|----|------------|----------------------|----------|----------------------|---|--------------------------|
| 7 | GBA-NTRK1 gene fusion q22-q23.1 全がん種バリエーション頻度: 0.00% (0/37,093) がん種別バリエーション頻度: 0.00% (0/190) がん種別遺伝子1変異頻度: 0.00% (0/190) がん種別遺伝子2変異頻度: 1.05% (2/190) | 1 | Predictive | Sensitivity/Response | A | entrectinib ■ 1 | 国内承認薬 FDA承認薬 国内臨床試験中 (1件) ● 15 | |
| | | 2 | Predictive | Sensitivity/Response | A | larotrectinib ■ 1 | 国内承認薬 FDA承認薬 | |
| | | 3 | Oncogenic | Likely Oncogenic | F ■ 8 | | | |
| | | 4 | | | | | repretrectinib(Trial Condition Match) ■ 27 | 国内臨床試験中 (2件) ● 18, 19 |

➤ 遺伝子再構成 (DNA)、構造異型 (DNA) として検出されたマーカーの情報を記載します。

| 項目 | 説明 |
|------|---|
| No | 検出された情報に対し通番を記載します。 |
| マーカー | <p>変異のマーカー名を記載します。</p> <p>1-2行目: 遺伝子名 3行目: サイトバンド 4-5行目: 全がん種バリエーション頻度 6-7行目: がん種別バリエーション頻度 8-11行目: がん種別遺伝子変異頻度</p> <p>※1行目: 遺伝子名に遺伝子再構成のタイプが記載される場合があります。 遺伝子再構成のタイプ詳細は p.29【遺伝子再構成のタイプ記載内容】をご参照ください。また、融合遺伝子の転写方向が確定していない場合には2通りの転写方向を考慮してマーカーを2つ掲載しています。その場合に、臨床的意義付けを検索した際の転写方向がわかるように遺伝子名の後ろに「(C-CAT: GBA-NTRK1)」と記載します。</p> <p>※3行目: サイトバンドの値は記載されない場合があります。</p> <p>※8-11行目: マーカーが融合遺伝子の場合、がん種別遺伝子変異頻度は、融合遺伝子の上流と下流の遺伝子の頻度として、それぞれ「がん種別遺伝子1変異頻度」、「がん種別遺伝子2変異頻度」を記載します。</p> <p>※各頻度情報の詳細は、p.30【頻度情報の記載】をご参照ください。</p> |
| 枝番 | <p>エビデンスに対し通番を記載します。</p> <p>エビデンスが存在しない行には記載されません。</p> |

| 項目 | 説明 |
|----------------|--|
| エビデンス タイプ | 変異のエビデンスタイプとして以下を記載します。 Predictive：薬剤効果に対するエビデンス Oncogenic：がん化因子に対するエビデンス |
| 臨床的意義 | 変異に対する臨床的意義を記載します。 記載される臨床的意義の詳細は、p.26【臨床的意義の記載内容】をご参照ください。臨床的意義が登録されていない項目は、空白となります。 |
| エビデンス レベル | C-CAT で定義されたエビデンスレベルを記載します。 記載される内容は、【3.3.7. エビデンスレベル定義】をご参照ください。 エビデンスタイプが Oncogenic の場合は参考文献へのリンク番号が記載されます。リンク番号を押下すると該当の参考文献にページ遷移します。 |
| 薬剤 | 変異に対する薬剤を記載します。 開発フェーズの低い薬剤においては、治験成分記号や開発番号が掲載されることもあります。 記載される薬剤は、【4.2.3. CKDB1 のアノテーションロジック、およびレポーティングポリシー】に説明する経路にて検出しております。 エビデンスタイプが Predictive の場合は参考文献へのリンク番号が記載されます。リンク番号を押下すると該当の参考文献にページ遷移します。 |
| 薬剤への到達性 | 変異に対する薬剤への到達性を記載します。 国内臨床試験中ありの場合、件数を()内に記載します。また、該当の臨床試験情報へのリンク番号が記載されます。リンク番号を押下すると該当の臨床試験情報にページ遷移します。 薬剤への到達性は【4.2.3. CKDB1 のアノテーションロジック、およびレポーティングポリシー】に説明する経路にて検出しております。 |
| 米国エビデンス レベル | 2022年3月25日にCKDB2の利用を終了しました。そのため現在米国エビデンスレベルは記載していません。 |

(6) コピー数変化

コピー数変化

「■番号」は参考文献へのリンク、「●番号」は国内臨床試験、「▲番号」は海外臨床試験の詳細情報へのリンクです。

| No. | マーカー | 枝番 | エビデンスタイプ | 臨床的意義 | エビデンスレベル | 薬剤 | 薬剤への到達性 | 米国エビデンスレベル |
|-----|---|----|------------|----------------------|--------------|---|---|------------|
| 9 | CDK4 Amplification log2 fold-change: 2.13 chr12: 58,141,510- 58,146,093 全がん種バリエーション頻度: 2.23% (829/37,093) がん種別バリエーション頻度: 2.63% (5/190) がん種別遺伝子変異頻度: 2.63% (5/190) | 1 | Predictive | Sensitivity/Response | C | palbociclib ■ 12, 13 | 国内臨床試験中 (6件) ● 20~25 | |
| | | 2 | Oncogenic | Oncogenic | F ■ 14-16 | | | |
| | | 3 | | | | abemaciclib (Drug Target Match) ■ 29 | 国内承認薬 FDA承認薬 国内臨床試験中 (5件) ● 15, 24, 26~28 | |

➤ コピー数変化として検出されたマーカーの情報を記載します。

| 項目 | 説明 |
|----------|--|
| No | 検出された情報に対し通番を記載します。 |
| マーカー | 変異のマーカー名を記載します。 1行目 : 遺伝子名 2-3行目 : コピー数変化の値と単位 4-5行目 : 遺伝子の座標 6-7行目 : 全がん種バリエーション頻度 8-9行目 : がん種別バリエーション頻度 10-11行目 : がん種別遺伝子変異頻度 ※2-3行目 : コピー数変化の値と単位、4-5行目 : 遺伝子の座標は記載されない場合があります。 ※各頻度情報の詳細は、p.30【頻度情報の記載】をご参照ください。 |
| 枝番 | エビデンスに対し通番を記載します。 エビデンスが存在しない行には記載されません。 |
| エビデンスタイプ | 変異のエビデンスタイプとして以下を記載します。 Predictive : 薬剤効果に対するエビデンス Oncogenic : がん化因子に対するエビデンス |
| 臨床的意義 | 変異に対する臨床的意義を記載します。 記載される臨床的意義の詳細は、p.26【臨床的意義の記載内容】をご参照ください。臨床的意義が登録されていない項目は、空白となります。 |

| 項目 | 説明 |
|------------|---|
| エビデンスレベル | <p>C-CAT で定義されたエビデンスレベルを記載します。</p> <p>記載される内容は、【3.3.7. エビデンスレベル定義】をご参照ください。</p> <p>エビデンスタイプが Oncogenic の場合は参考文献へのリンク番号が記載されます。リンク番号を押下すると該当の参考文献にページ遷移します。</p> |
| 薬剤 | <p>変異に対する薬剤を記載します。</p> <p>開発フェーズの低い薬剤においては、治験成分記号や開発番号が掲載されることもあります。</p> <p>記載される薬剤は、【4.2.3. CKDB1 のアノテーションロジック、およびレポーティングポリシー】に説明する経路にて検出しております。</p> <p>エビデンスタイプが Predictive の場合は参考文献へのリンク番号が記載されます。リンク番号を押下すると該当の参考文献にページ遷移します。</p> |
| 薬剤への到達性 | <p>変異に対する薬剤への到達性を記載します。</p> <p>国内臨床試験中ありの場合、件数を()内に記載します。また、該当の臨床試験情報へのリンク番号が記載されます。リンク番号を押下すると該当の臨床試験情報にページ遷移します。</p> <p>薬剤への到達性は【4.2.3. CKDB1 のアノテーションロジック、およびレポーティングポリシー】に説明する経路にて検出しております。</p> |
| 米国エビデンスレベル | <p>2022年3月25日にCKDB2の利用を終了しました。そのため現在米国エビデンスレベルは記載していません。</p> |

(7) 生殖細胞系列変異 (T/N 実施検査^{*1}のみ)

*1 T/N 実施検査とは、Tumor (腫瘍細胞) と Normal (正常細胞)、両方の DNA を解析した検査のことです。

「■番号」は参考文献へのリンク、「●番号」は国内臨床試験、「▲番号」は海外臨床試験の詳細情報へのリンクです。
▲ 非がん部組織由来のDNA解析結果を表示しております。

生殖細胞系列変異 (T/N実施検査のみ)

| No. | マーカー | 枝番 | エビデンスタイプ | 臨床的意義疾患名 | エビデンスレベル | 薬剤 | 薬剤への到達性 | 米国エビデンスレベル |
|-----|---|----|--------------|--|----------|---|---|------------|
| 11 | BRCA2 p.R2318* 51.0% (102/200) ※ToMMo = 0.02% 全がん種バリエーション頻度: 0.04% (16/37,093) がん種別バリエーション頻度: 0.00% (0/190) がん種別遺伝子変異頻度: 1.58% (3/190) | 1 | Predictive | Sensitivity/Response | A | olaparib ■ 1 | 国内承認薬 FDA承認薬 | — |
| | | 2 | Predictive | Sensitivity/Response | A | talazoparib ■ 2 | FDA承認薬 | |
| | | 3 | Predictive | Sensitivity/Response | C | bevacizumab + olaparib ■ 1 | 国内適応外薬 FDA適応外薬 | |
| | | 4 | Predictive | Sensitivity/Response | C | niraparib ■ 1 | 国内適応外薬 FDA適応外薬 国内臨床試験中 (3件) ● 15, 28, 29 | |
| | | 5 | Predictive | Sensitivity/Response | C | platinum compound ■ 20 | | |
| | | 6 | Predictive | Sensitivity/Response | C | rucaparib ■ 2 | FDA適応外薬 | |
| | | 7 | Predisposing | Pathogenic Breast-ovarian cancer, familial 2 | F | ■ 21 | | |
| | | 8 | | | | niraparib + pinitesipib (Trial Condition Match) ■ 27 | 国内臨床試験中 (1件) ● 29 | |

➤ 生殖細胞系列変異 (T/N 実施検査のみ) として検出されたマーカーの情報を記載します。

| 項目 | 説明 |
|----|---------------------|
| No | 検出された情報に対し通番を記載します。 |

| 項目 | 説明 |
|----------|---|
| マーカー | <p>変異のマーカー名を記載します。</p> <p>1行目：遺伝子名 2行目：変異の情報 3行目：アレル頻度（変異リード数/総リード数） 4行目：ToMMoのアレル頻度情報 5-6行目：全がん種バリエーション頻度 7-8行目：がん種別バリエーション頻度 9-10行目：がん種別遺伝子変異頻度</p> <p>※3行目：アレル頻度（変異リード数/総リード数）の値は記載されない場合があります。</p> <p>※4行目：SNP データベースに登録が無いマーカーの場合、本行を記載しません。また、ToMMoのアレル頻度情報以外に、ExACのアレル頻度情報1000Gのアレル頻度情報が記載される場合があります。</p> <p>※7行目以降：各頻度情報の分子の値は検体種別（tumor/normal）を区別して算出し記載していますが、分母の値は検体種別（tumor/normal）を区別して算出していません。そのため、C-CAT 登録症例における生殖細胞系列変異の頻度情報を正確に記載したものではありません。</p> <p>※各頻度情報の詳細は、p.30【頻度情報の記載】をご参照ください。</p> |
| 枝番 | <p>エビデンスに対し通番を記載します。</p> <p>エビデンスが存在しない行には記載されません。</p> |
| エビデンスタイプ | <p>変異のエビデンスタイプとして以下を記載します。</p> <p>Predictive：薬剤効果に対するエビデンス Predisposing：遺伝性疾患に対するエビデンス</p> |
| 臨床的意義疾患名 | <p>変異に対する臨床的意義を記載します。</p> <p>記載される臨床的意義の詳細は、p.26【臨床的意義の記載内容】をご参照ください。臨床的意義が登録されていない項目は、空白となります。</p> <p>エビデンスタイプがPredisposingの場合のみ、臨床的意義の下に疾患名を記載します。</p> |

| 項目 | 説明 |
|------------|--|
| エビデンスレベル | <p>エビデンスタイプが Predictive の場合、臨床的意義があればエビデンスレベルを記載します。臨床的意義がない場合は空白となります。</p> <p>エビデンスタイプが Predisposing の場合、臨床的意義が Pathogenic, Likely Pathogenic であればエビデンスレベルを記載します。それ以外はエビデンスレベルが空白となります。</p> <p>C-CAT で定義されたエビデンスレベルを記載します。</p> <p>記載される内容は、【3.3.7. エビデンスレベル定義】をご参照ください。</p> <p>エビデンスタイプが Predisposing の場合は参考文献へのリンク番号が記載されます。リンク番号を押下すると該当の参考文献にページ遷移します。</p> |
| 薬剤 | <p>変異に対する薬剤を記載します。</p> <p>開発フェーズの低い薬剤においては、治験成分記号や開発番号が掲載されることもあります。</p> <p>記載される薬剤は、【4.2.3. CKDB1 のアノテーションロジック、およびレポートポリシー】に説明する経路にて検出しております。</p> <p>エビデンスタイプが Predictive の場合は参考文献へのリンク番号が記載されません。リンク番号を押下すると該当の参考文献にページ遷移します。</p> |
| 薬剤への到達性 | <p>変異に対する薬剤への到達性を記載します。</p> <p>国内臨床試験中ありの場合、件数を()内に記載します。また、該当の臨床試験情報へのリンク番号が記載されます。リンク番号を押下すると該当の臨床試験情報にページ遷移します。</p> <p>薬剤への到達性は【4.2.3. CKDB1 のアノテーションロジック、およびレポートポリシー】に説明する経路にて検出しております。</p> |
| 米国エビデンスレベル | <p>米国エビデンスレベルは記載されません。ハイフン “-” を記載します。</p> |

(8) 複合マーカー*2 テーブル

*2 複合マーカーとは、複数のマーカーの組み合わせにて意味を成すマーカーです。

複合マーカーテーブル

「■番号」は参考文献へのリンク、「●番号」は国内臨床試験、「▲番号」は海外臨床試験の詳細情報へのリンクです。

| No. | 複合マーカー | 枝番 | エビデンスタイプ | 臨床的意義 | エビデンスレベル | 薬剤 | 薬剤への到達性 |
|-----|--------------------------------------|----|------------|----------------------|----------|--------------------------------|---|
| 13 | ABL1 p.F336L BCR-ABL1 gene fusion | 1 | Predictive | Sensitivity/Response | C | ponatinib hydrochloride ■22 | 国内適応外薬 FDA適応外薬 国内臨床試験中(1件) ●15 |
| | | 2 | Predictive | Resistance | R2* | dasatinib ■23 | 国内適応外薬 |
| | | 3 | Predictive | Resistance | R2* | imatinib mesylate ■24 | 国内適応外薬 FDA適応外薬 |

➤ 複合マーカーとして検出されたマーカーの情報を記載します。

| 項目 | 説明 |
|----------|---|
| No | 検出された情報に対し通番を記載します。 |
| 複合マーカー | 変異のマーカー名を記載します。 |
| 枝番 | エビデンスに対し通番を記載します。 エビデンスが存在しない行には記載されません。 |
| エビデンスタイプ | 変異のエビデンスタイプとして以下を記載します。 Predictive：薬剤効果に対するエビデンス Oncogenic：がん化因子に対するエビデンス |
| 臨床的意義 | 変異に対する臨床的意義を記載します。 記載される臨床的意義の詳細は、p.26【臨床的意義の記載内容】をご参照ください。臨床的意義が登録されていない項目は、空白となります。 |
| エビデンスレベル | C-CAT で定義されたエビデンスレベルを記載します。 記載される内容は、【3.3.7. エビデンスレベル定義】をご参照ください。 エビデンスタイプが Oncogenic の場合は参考文献へのリンク番号が記載されます。リンク番号を押下すると該当の参考文献にページ遷移します。 |
| 薬剤 | 変異に対する薬剤を記載します。 開発フェーズの低い薬剤においては、治験成分記号や開発番号が掲載されることもあります。 記載される薬剤は、【4.2.3. CKDB1 のアノテーションロジック、およびレポートポリシー】に説明する経路にて検出しております。 エビデンスタイプが Predictive の場合は参考文献へのリンク番号が記載されます。リンク番号を押下すると該当の参考文献にページ遷移します。 |

| 項目 | 説明 |
|---------|--|
| 薬剤への到達性 | <p>変異に対する薬剤への到達性を記載します。</p> <p>国内臨床試験中ありの場合、件数を()内に記載します。また、該当の臨床試験情報へのリンク番号が記載されます。リンク番号を押下すると該当の臨床試験情報にページ遷移します。</p> <p>薬剤への到達性は【4.2.3. CKDB1 のアノテーションロジック、およびレポーティングポリシー】に説明する経路にて検出しております。</p> |

(9) 検査会社のコメント

| 検査会社のコメント | |
|-----------|---|
| 対象変異 | コメント |
| 全体 | OncoGuide NCCオンコパネル システムからレポートされる合計変異出現率をTMB値として掲載しています。本合計変異出現率によるTMB判定の手法は臨床的に確立されたものではありません。 |
| 全体 | OncoGuide NCCオンコパネル システムからレポートされるMSI判定の手法は臨床的に確立されたものではありません。 |
| 全体 | 本検査は固形がん患者を対象とした腫瘍組織の包括的なゲノムプロファイリング検査であり、遺伝性の疾患の診断を目的とするものではありません。本検査で検出された生殖細胞系列バリエーションに関する患者への結果開示の判断は、施設のエキスパートパネルと、施設の明文化された規定に基づき行ってください。 |

▶ 検査会社から提供されたコメントを記載します。

コメントは遺伝子パネル検査実施を実施した検査会社が記載した内容であり、その内容についてC-CATでは確認をおこなっておりません。そのため、C-CAT 調査結果におけるアノテーション内容と、コメント内容が矛盾する可能性がございます。

| 項目 | 説明 |
|------|--|
| 対象変異 | 全体と記載します。 コメントが検査結果全体を対象としていることを示します。 |
| コメント | 検査会社から提供されたコメントを記載します。 |

臨床的意義の記載内容

臨床的意義は、公共および C-CAT 独自のデータベースに登録されている情報を参照しています。
特に、がん化の変異に対しては独自のデータベースを参照しております。
2021 年 10 月 10 日時点での出力形式は下記の通りです。

<公共データベース BRCA Exchange 由来の臨床的意義>

| |
|-------------------------|
| Benign |
| Likely benign |
| Pathogenic |
| Uncertain significance |
| not provided,Pathogenic |

登録されている臨床的意義の内容については、下記 Web ページをご参照ください。
<https://brcaexchange.org/help#what-data-sources-and-fields-are-provided-in-clinical-significance-tiles>

<公共データベース CIViC 由来の臨床的意義>

| |
|----------------------|
| Resistance |
| Sensitivity/Response |

登録されている臨床的意義の内容については、下記 Web ページをご参照ください。
<https://civicdb.org/help/evidence/evidence-types>

< 公共データベース ClinVar 由来の臨床的意義 >

Benign
Benign/Likely benign
Conflicting interpretations of pathogenicity
Conflicting interpretations of pathogenicity, association, risk factor
Likely benign
Likely pathogenic
Likely pathogenic, other
Pathogenic
Pathogenic/Likely pathogenic
Uncertain significance
drug response
not provided
other
risk factor

登録されている臨床的意義の内容については、下記 Web ページをご参照ください。

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/docs/clinsig/>

< 公共データベース COSMIC 由来の臨床的意義 >

Likely Pathogenic

COSMIC に登録のあるマーカーには臨床的意義に関する情報が付与されていないため、一律で Likely Pathogenic として登録しております。

< 商用データベース JAX-CKB 由来の臨床的意義 >

Sensitivity/Response

JAX-CKB に登録のある Response Type の値が sensitive または predicted - sensitive であるエビデンスの臨床的意義を一律で Sensitivity/Response として登録しております。

<C-CAT 独自のデータベースを参照する臨床的意義>

| 臨床的意義 | 意味 |
|----------------------|------------------|
| Inconclusive | 決定的なエビデンスはない |
| Likely Neutral | がん化への関与が示唆されていない |
| Likely Oncogenic | がん化への関与が示唆される |
| Oncogenic | がん化に関与する |
| Resistance | 薬剤耐性を持つ |
| Sensitivity/Response | 薬剤感受性が示唆される |

遺伝子再構成のタイプの記載内容

遺伝子再構成のタイプは、検査会社が報告する内容を記載しています。

下表の説明は、その遺伝子再構成のタイプの一般的な意味を記載しています。

実際には検査会社ごとで意図する意味に違いがありますため、

個別の C-CAT 調査結果に記載された遺伝子再構成のタイプの意味について

確認が必要な場合は各検査会社へお問合せください。

< 遺伝子再構成のタイプと説明 >

| 遺伝子再構成のタイプ | 説明 |
|----------------------------------|---|
| gene fusion | 2 つの遺伝子が結合する変異 |
| frameshift gene fusion | ヌクレオチドの挿入または欠失によるコドンの読み枠のずれを伴う 2 つの遺伝子が 1 つのユニットとして結合する変異 |
| bidirectional gene fusion | 転写の方向が異なる 2 つの遺伝子が結合する変異 |
| tandem duplication / duplication | リファレンスにおける元の配列と比較して、1 つまたは複数のヌクレオチドのコピーがその配列に隣接して挿入される変異 |
| long deletion / deletion | ヌクレオチドの欠失により遺伝子内の領域が欠失した変異 |
| inversion | 染色体が 2 点で切断され、逆向きに再結合する変異 |
| truncation | 遺伝子の翻訳領域の長さが大幅に短くなる変異 |
| splice variant | RNA におけるスプライシングパターンが変化する変異 |
| rearrangement / other | 上記以外の遺伝子再構成 |

頻度情報の記載

ToMMo、Exome Aggregation Consortium(ExAC)、1000 人ゲノムプロジェクトのアレル頻度情報を ToMMo、ExAC、1000G として記載しております。Exome Aggregation Consortium、1000 人ゲノムプロジェクトのアレル頻度情報は東アジア人種におけるアレル頻度情報を表示しています。

また、C-CAT に登録された症例における頻度情報として「がん種別バリエーション頻度」「がん種別バリエーション頻度」「がん種別遺伝子変異頻度」を記載しています。集計対象となる C-CAT に登録された症例は「6 使用ソフトウェアバージョン」の C-CAT 登録データを参照ください。

<SNP データベースの頻度情報の説明>

| 頻度情報の種類 | 説明 |
|---------|---|
| ToMMo | ToMMo におけるアレル頻度情報 |
| ExAC | Exome Aggregation Consortium における東アジア人種のアレル頻度情報 |
| 1000G | 1000 人ゲノムプロジェクトにおける東アジア人種のアレル頻度情報 |

<C-CAT 登録症例における頻度情報の説明>

| 頻度情報の種類 | 説明 |
|-------------------|---|
| 全がん種バリエーション頻度 | 同一遺伝子変異を持つ症例数 / C-CAT に登録された全症例数 (全がん種)(*1)(*2)) |
| がん種別バリエーション頻度(*3) | 当該がん種で同一遺伝子変異を持つ症例数 / C-CAT に登録された当該がん種の症例数(*1)(*2)) |
| がん種別遺伝子変異頻度(*3) | 当該がん種で同一遺伝子においてエビデンスレベル F が付与される変異を持つ症例数 / C-CAT に登録された当該がん種の症例数(*1) マーカーが融合遺伝子の場合、融合遺伝子の上流と下流の遺伝子について、それぞれがん種別遺伝子 1 変異頻度、がん種別遺伝子 2 変異頻度を記載 |

(*1)C-CAT に登録された全症例数および C-CAT に登録された当該がん種の症例数は、検出対象とする遺伝子のパネルによる差異を考慮せず、すべての対象症例数を集計しています。

(*2) gene fusion 以外の遺伝子再構成の頻度情報は集計の対象外としているため「掲載対象外」と記載します。

(*3)当該がん種における集計は、「入力されたがん種」でおこなわれています。例えば Non-Small Cell Lung Cancer と Lung の症例は区別して集計しています。

＜診療検索ポータルへの Web リンクの説明＞

頻度情報に設定された Web リンクから診療検索ポータルへ直接アクセスすることができます。診療検索ポータルは IPsec 版と TLS 版の 2 つの環境が存在し、URL が異なります。本 Web リンクからアクセス可能な環境は IPsec 版です。IPsec 版の診療検索ポータルにアクセス可能な環境からご利用ください。また、本 Web リンクからアクセスする際には診療検索ポータルへの事前ログインが必要です。

表示される診療検索ポータルのページは以下の検索結果ページです。関連する遺伝子変異を持つ他症例の診療情報を参照できます。

なお、C-CAT 調査結果に記載される頻度情報の値と診療検索ポータルでの検索結果件数は集計期間の違い、集計のポリシーの違いによって異なることがあります。

| Web リンクの記載 | 診療検索ポータルでの検索結果 |
|---------------|---|
| 全がん種バリエーション頻度 | 「マーカー」、「検体種別」で検索した結果 |
| がん種別バリエーション頻度 | 「入力されたがん種」、「マーカー」、「検体種別」で検索した結果 |
| がん種別遺伝子変異頻度 | 「入力されたがん種」、「遺伝子」、「検体種別」、「Ev.F のみにチェック」（エビデンスレベル F が付与されたマーカーに限定する）、「変異区分」で検索した結果 ※変異区分は C-CAT 調査結果で検出された遺伝子変異の変異区分に従います。 |

3.3.3. 候補となる臨床試験一覧

3 候補となる臨床試験一覧

※ 下記の治験・臨床試験については、詳細な適格基準・除外基準に合致しているか否か、患者登録受付中であるか否か、「実施機関（連絡先）」への確認が必要となります。

国内臨床試験一覧

● 1

| | | |
|--------|--|---|
| マーカー番号 | 1-1, 2-1 | 試験名称[試験ID (データ更新日)、製薬企業からの追加情報提供日] |
| フェーズ | フェーズ2 | 特定の固形がん患者を対象としたMK-7684Aの単独療法及び他の抗悪性腫瘍剤との併用療法を評価する試験 [JRCT2031210335 (2021/10/28), -] |
| 薬剤名 | Vibostolimab / ペムプロリスマブ, ペムプロリスマブ, レンパチニブメシル酸塩 | |
| がん種 | 特定の固形がん | |
| 実施機関 | MSD株式会社 | |
| 連絡先 | msdjrc@merck.com | |

● 2

| | | |
|--------|------------------------------------|--|
| マーカー番号 | 1-1, 2-1 | 試験名称[試験ID (データ更新日)、製薬企業からの追加情報提供日] |
| フェーズ | フェーズ1 | M21-410, ABBV-514単独静脈内注射投与及びペムプロリスマブ又はbudigalimab併用投与の非小細胞肺癌患者、頭頸部扁平上皮癌患者及び固形がん成人患者における有害事象と薬物動態の評価試験 [JRCT2031210386 (2022/02/05), 2021/12/03] |
| 薬剤名 | ABBV-514, ABBV-181 | |
| がん種 | 非小細胞肺癌 (NSCLC), 頭頸部扁平上皮癌 (HNSCC) | |
| 実施機関 | アッヴィ合同会社 | |
| 連絡先 | AbbVie_JPN_info_clingov@abbvie.com | |

海外臨床試験一覧

臨床試験情報の掲載をしていません。

➤ 検出されたマーカーに対する、臨床試験の一覧を記載します。

| 項目 | 説明 |
|--------|---|
| マーカー番号 | 「2 調査結果」に記載されたマーカーの No と、記載された内容行の枝番を“-”で結合した番号です。臨床試験の情報が付与された内容行を列挙します。 |
| フェーズ | 臨床試験のフェーズを記載します。 |
| 薬剤名 | 臨床試験で検証される薬剤名を記載します。 |
| がん種 | 臨床試験の対象となるがん種を記載します。 |
| 実施機関 | 臨床試験を依頼した製薬企業、医療機関、もしくは臨床試験責任者（医師、研究者）の名称を記載します。 |
| 連絡先 | 実施機関の連絡先を記載します。 |

| 項目 | 説明 |
|------------------------------------|---|
| 試験名称[試験ID (データ更新日)、製薬企業からの追加情報提供日] | <p>臨床試験の試験名称、臨床試験 ID、データの更新日、製薬企業からの追加情報提供日を記載します。</p> <p>青文字でかつ下線リンクとなっている試験 ID を押下すると臨床試験情報の掲載元 Web サイトの URL が開きます。</p> <p>国内/海外の項目が、『国内』の試験については、データ更新日と製薬企業からの追加情報提供日を記載します（『海外』の場合は記載されません）。</p> <p>『製薬企業からの追加情報提供日』とは、その試験のデータ登録において、C-CAT が製薬企業等から追加で情報提供を受けた最新の日付を指します（追加情報提供が無い場合は『-』と記載されます）。</p> |

3.3.4. 変異遺伝子の詳細

4 変異遺伝子の詳細

変異遺伝子の詳細情報の掲載をしていません。

- 2022年3月25日にCKDB2の利用を終了しました。そのため現在変異遺伝子の詳細は記載していません。

3.3.5. 参考文献

| 5 参考文献 | | |
|-------------------|--|--|
| 国内 | | |
| 文献番号 | 参考文献 | マーカー番号 |
| ■ 1 | PMDA | No. 1-1 , 1-2 , 1-3 , 2-1 , 7-1 , 7-2 , 8-4 , 8-5 , 8-7 , 11-1 , 11-3 , 11-4 |
| ■ 2 | FDA | No. 8-1 , 8-2 , 8-6 , 10-1 , 11-2 , 11-6 |
| ■ 3 | Cancer Genome Atlas Network "Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer." Nature(2012) PMID:22810696 | No. 1-4 |
| ■ 4 | Cyriac Kandoth et al. "Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma." Nature(2013) PMID:23636398 | No. 1-4 |
| ■ 5 | Simona Soverini et al. "BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet." Blood(2011) PMID:21562040 | No. 3-1 |
| 海外 | | |
| 参考文献情報の掲載をしていません。 | | |

➤ 【3.3.2 調査結果】で検出されたマーカーに対する参考文献を記載します。

| 項目 | 説明 |
|--------|---|
| 文献番号 | 参考文献の一覧に対して通し番号を記載します。 青文字でかつ下線リンクとなっている文献番号を押下すると参考文献の URL が開きます。黒文字の文献番号にはリンクがありません。 |
| 参考文献 | PMID、参考文献名、または公共データソースの情報を記載します。 2022年3月25日にCKDB2の利用を終了しました。そのため、現在、米国エビデンスレベルや海外臨床試験等に関する参考文献は記載していません。 |
| マーカー番号 | エビデンスレベルが国内の場合、【3.3.2. 調査結果】に記載された遺伝子変異の No と、記載された内容行の枝番がマーカー番号となります。同一の参考文献を参照する内容行がある場合には列挙して記載します。エビデンスレベルが海外の場合は、【3.3.2. 調査結果】に記載されたマーカーの No がマーカー番号となります。【3.3.4. 変異遺伝子の詳細】の概要にある PMID の参考文献の論文タイトルを記載します。 マーカー番号を押下すると【3.3.2. 調査結果】に記載された遺伝子変異の No と、記載された内容行の枝番にページ遷移します。 |

3.3.6. 使用ソフトウェアバージョン

| 6 使用ソフトウェアバージョン | | |
|-------------------|-------------------|----|
| C-CAT CKDB | 5.0.0 | |
| refGene | 20191020 | *3 |
| ensGene | v32(20191028) | |
| 1000 Genomes | Phase_3(20170504) | |
| ExAC | r0.3 | |
| ToMMo | 8.3kjp-20200831 | |
| C-CAT登録症例のデータの集計日 | 2022年8月21日 | |
| レイアウトバージョン | 2.16 | |

▶ 元情報となる使用ソフトウェアおよびデータベースのバージョンを記載します。

| ソフトウェア名 | 説明 |
|--|---|
| C-CAT CKDB | CKDB1 のデータベースバージョンを記載します。 |
| 公共データベース *3：本書の説明では、各種データベースをまとめて「公共データベース」と記載していません。 | CKDB1 の元情報となる公共データベースのバージョンを記載します。 |
| C-CAT 登録症例のデータの集計日 | C-CAT 調査結果に記載する C-CAT 登録症例における頻度情報のデータ集計日を記載します。C-CAT 登録症例における頻度情報の詳細は、p.30【頻度情報の記載】をご参照ください。 |
| レイアウトバージョン | C-CAT 調査結果のレイアウト定義のバージョンを記載します。 |

3.3.7. エビデンスレベル定義

➤ C-CATにて定義されたエビデンスレベルの内容を記載します。

| 7 エビデンスレベル定義 | |
|--|------------------------|
| 【治療効果に関するエビデンスレベル分類】 | |
| 基準 | 分類 |
| 当該がん種、国内承認薬がある/FDA承認薬がある/ガイドライン記載されている。 | A |
| 当該がん種、統計的信憑性の高い臨床試験・メタ解析と専門家間のコンセンサスがある。 | B |
| 他がん種、国内またはFDA承認薬がある/他がん種、統計的信憑性の高い臨床試験・メタ解析と専門家間のコンセンサスがある/がん種に関わらず、規模の小さい臨床試験で有用性が示されている。 | C |
| がん種に関わらず、症例報告で有用性が示されている。 | D |
| 前臨床試験 (in vitroやin vivo) で有用性が報告されている。 | E |
| がん化に関与することが知られている。 | F |
| 薬剤耐性への関与に関して、臨床試験で統計学的検定により確度高く耐性バリエーションであると判明している。 | R1 |
| 薬剤耐性への関与に関して、耐性二次変異などとして報告があり細胞実験や構造解析などで検証されている。 | R2 |
| 薬剤耐性への関与に関して、前臨床試験で耐性バリエーションと評価されている。 | R3 |
| R1, R2, R3は国内/FDAの承認薬についての耐性エビデンスです。他がん種におけるエビデンスの場合はアスタリスク (*) が表示されます。 | |
| 【薬剤への到達性の指標】 | |
| 国内承認薬 | : 当該がん種、国内承認薬がある。 |
| 国内適応外薬 | : 他がん種、国内承認薬がある(適応外)。 |
| FDA承認薬 | : 当該がん種、FDA承認薬がある。 |
| FDA適応外薬 | : 他がん種、FDA承認薬がある(適応外)。 |
| 国内臨床試験中 | : 当該がん種、国内臨床試験がある。 |
| 海外臨床試験中 | : 当該がん種、海外臨床試験がある。 |
| 空白 | : 上記以外。 |

3.3.8. 米国エビデンスレベル (AMP/ASCO/CAP Guidelines)

➤ 2022年3月25日にCKDB2の利用を終了しました。そのため現在米国エビデンスレベルは記載していません。

3.3.9. 注意事項・免責事項

➤ C-CAT 調査結果の取り扱いに関する注意事項、および免責事項を記載します。

9 注意事項・免責事項

- C-CAT調査結果（以下「本調査結果」という。）は、エキスパートパネルにおいて臨床情報等と併せて衛生検査所等が発行する遺伝子パネル検査結果報告書の解釈と活用を検討するための参考資料として提供されるものです。
 - 本調査結果は、エキスパートパネルにおける検討に資するよう、がんゲノム情報管理センターが公共のデータベースや商用データベース(JAX-CKB™¹)等を用いて構築した知識データベースを基に患者毎にゲノム解析結果に対して解釈・臨床的意義づけを行ったものですが、その活用には、次の点に十分に注意をお願いします。
 - ①本調査結果については、本国内において臨床検査として承認されたものではなく、現時点では臨床検査としての正確性が保証されたものではありません。その内容については、エキスパートパネルにおいて、適応性、妥当性、適時性などを判断の上で、活用する必要があります。
 - ②本調査結果は、特定の薬剤の効能効果を保証し、適応を示すものではなく、また、特定の薬剤の効能効果がないことや、適応や副作用がないことを示すものでもありません。個々の薬剤の使用に際しては、添付文書等に基づいて個々の治療を担当する医師が十分に検討を行ってください。
 - ③臨床試験に関して公開されている情報はゲノム医療を前提として記述されていないため、必ずしも遺伝子に紐付けされておらず、本調査結果において患者さんが参加可能な臨床試験を網羅的に掲載できていない可能性があります。また、掲載されている臨床試験が各患者さんに適応しているとは限りません。
 - ④臨床試験については、本調査結果に記載されていない適格条件や患者登録状況の変化等により患者さんが参加できないケースも考えられます。登録の可否については臨床試験の実施機関にお問合わせください。
 - ⑤本調査結果に掲載されている薬剤の一部は、国内又は海外で治験や臨床試験中の医薬品であり、未だ有効性・安全性が確立しているものではありませんので、個々の患者さんへの薬剤の使用や臨床試験への登録の是非については、エキスパートパネルや主治医の医学的判断のもとに検討してください。
 - ⑥医薬品の承認状況や科学的知見等は日々更新されています。これら国内外の情報のアップデートのタイミングの違いに伴い、本調査結果で収集されている情報が最新ではない可能性もあります。国内外の行政機関の判断内容と本調査結果の記載に相違がある場合には、前者の内容を優先してください。
 - ⑦本調査結果の品質については、細心の注意を払っていますが、人為的、システムのエラーが生じ得る可能性も否定できませんので、エキスパートパネルにおいては、遺伝子パネル検査結果報告書の整合性を確認すると共に、整合性等に関して疑問がある場合にはC-CATに照会いただきますようお願いいたします。
 - ⑧本調査結果は保険適用された遺伝子パネル検査結果報告書に記載されているバリエーションのみを検索対象としています。
 - ⑨本調査結果は、衛生検査所等が発行する遺伝子パネル検査結果報告書と異なるアルゴリズム(用いる代表転写産物の違い等)で調査報告する場合があるため、マーカー情報が異なって記述されることがあります。
 - ⑩本調査結果の塩基置換、挿入、欠失(DNA)、生殖細胞系列変異(T/N実施検査のみ)のマーカー欄には、ToMMo、Exome Aggregation Consortium(ExAC)、1000人ゲノムプロジェクトのアレル頻度情報をToMMo、ExAC、1000Gとして表示しております。Exome Aggregation Consortium、1000人ゲノムプロジェクトのアレル頻度情報は東アジア人種におけるアレル頻度情報を表示しています。
 - ⑪本調査結果のマーカー欄*1には、以下の定義でC-CATに登録された症例における頻度情報を表示しています。集計対象となるC-CATに登録された症例は6使用ソフトウェアバージョンのC-CAT登録データを参照ください。
 - ・ 全がん種バリエーション頻度：同一遺伝子変異を持つ症例数 / C-CATに登録された全症例数(全がん種)*2
 - ・ がん種別バリエーション頻度：当該がん種で同一遺伝子変異を持つ症例数 / C-CATに登録された当該がん種の症例数*2
 - ・ がん種別遺伝子変異頻度*3：当該がん種で同一遺伝子においてエビデンスレベルFが付与される変異を持つ症例数 / C-CATに登録された当該がん種の症例数*2
 - *1 頻度情報を表示するバリエーションは本調査結果の塩基置換、挿入、欠失(DNA)と遺伝子再構成(DNA)、構造異型(DNA)とコピー数変化、および生殖細胞系列変異(T/N実施検査のみ)に掲載するバリエーションを対象としています。
 - *2 C-CATに登録された全症例数、C-CATに登録された当該がん種の症例数はパネルによって検出対象とする遺伝子の差異を考慮せず、すべての対象症例数を集計しています。
 - *3 マーカーが融合遺伝子の場合、融合遺伝子の上流と下流の遺伝子について、それぞれがん種別遺伝子1変異頻度、がん種別遺伝子2変異頻度を記載します。
 - ⑫本調査結果では、以下の項目について衛生検査所等が発行する各遺伝子パネル検査結果報告書内容に基づき調査対象を決定しております。
 - ・ Tumor Mutational Burden / Blood Tumor Mutational Burden : TMB
 - ・ Microsatellite Status : MSI
 - ・ Loss of Heterozygosity score : LOH
 - ※ただし、FoundationOne CDxの場合、検査会社発行の遺伝子パネル検査結果報告書にLOHが報告されることがありますが本調査結果では調査対象外としております。
 - ⑬本調査結果と検査会社発行の検査報告書では遺伝子変異等の表記に差異が存在することがあります。その場合には検査会社発行の検査報告書の記載を優先して活用ください。
 - ⑭遺伝子パネル検査のパネル種別がFoundationOne Liquid CDxの場合、検査会社発行の遺伝子パネル検査結果報告書のBiomarker FindingsにはTumor Fractionの値が記載されますが、本情報はC-CATにシステムで処理可能な形式として提供されなため、本調査結果では調査対象外としております。
 - ⑮遺伝子パネル検査のパネル種別がFoundationOne Liquid CDxの場合、検査会社発行の遺伝子パネル検査結果報告書のOTHER ALTERATIONS & BIOMARKERS IDENTIFIEDに「# Variants in this gene may be derived from a nontumor source such as clonal hematopoiesis (CH)」と記載されている変異情報は、本調査結果で腫瘍由来の体細胞変異とみなして調査し、調査結果作成しております。
 - ⑯本調査結果は、遺伝子パネル検査が生殖細胞系列変異と体細胞変異を区別しない場合は、変異情報を体細胞変異とみなして調査し、調査結果作成しております。
 - ⑰本調査結果は、エキスパートパネルの参考資料として作成されたものであり、患者さんが原本又は複写物を受け取ることを想定して作成されたものではありません。
 - ⑱個々の治療は、患者に対する十分な説明を行った上で、個々の治療を直接担当する医師の責任及び判断に基づいて行うものであり、C-CATが治療に関する判断と結果、患者への説明についての責任を負うものではありません。
- *1 Somatic gene variant annotations and related content have been powered by The Jackson Laboratory® Clinical Knowledgebase (JAX-CKB™)

以上

4. 知識データベース (Cancer Knowledge DataBase) について

4.1. C-CAT 調査結果の生成イメージ (全体概要)

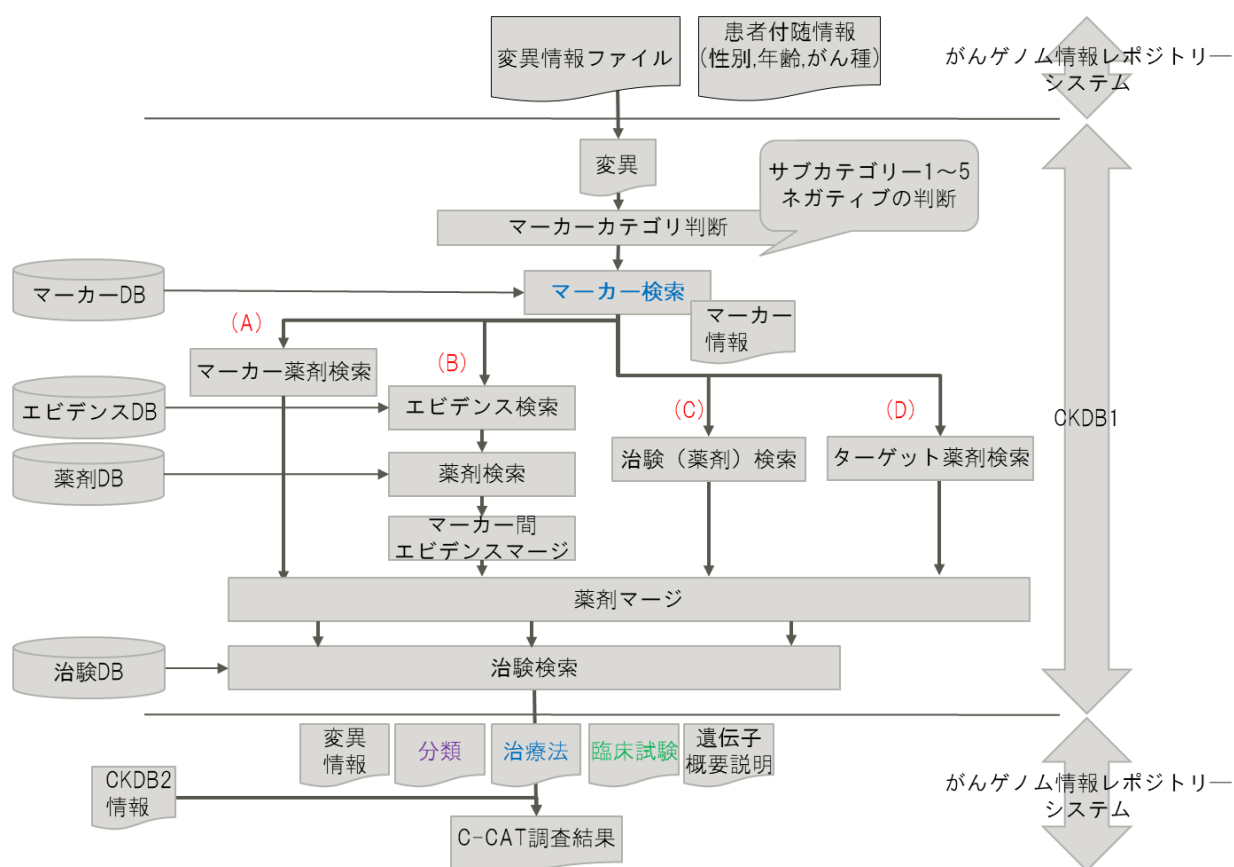
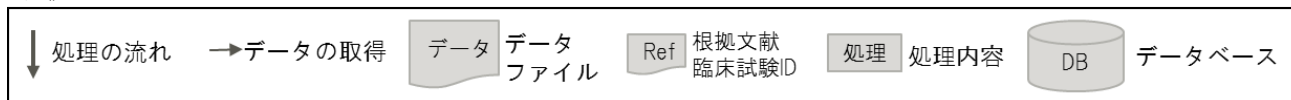
C-CAT 調査結果は、衛生検査所等検査施設、またはがんゲノム医療中核拠点病院等から送られてくるゲノム解析結果に対し C-CAT が構築した知識データベース (Cancer Knowledge DataBase : 以下、CKDB1) と商用サービスである QIAGEN Clinical Insight (以下、CKDB2) を基に解釈・臨床的意義付けを行い患者ごとに作成したものです。

4.2. CKDB1 について

4.2.1. CKDB1 の処理概要

変異情報ファイルと対象患者の疾患名から、臨床的意義やエビデンスレベル、および関連する薬剤や試験の情報を取得する処理を行います。図中の(A)~(D)は、CKDB 情報検索の経路、および優先順位 (A>B>C>D) となります。詳細については【4.2.3. CKDB1 のアノテーションロジック、およびレポートポリシー】をご参照ください。

凡例



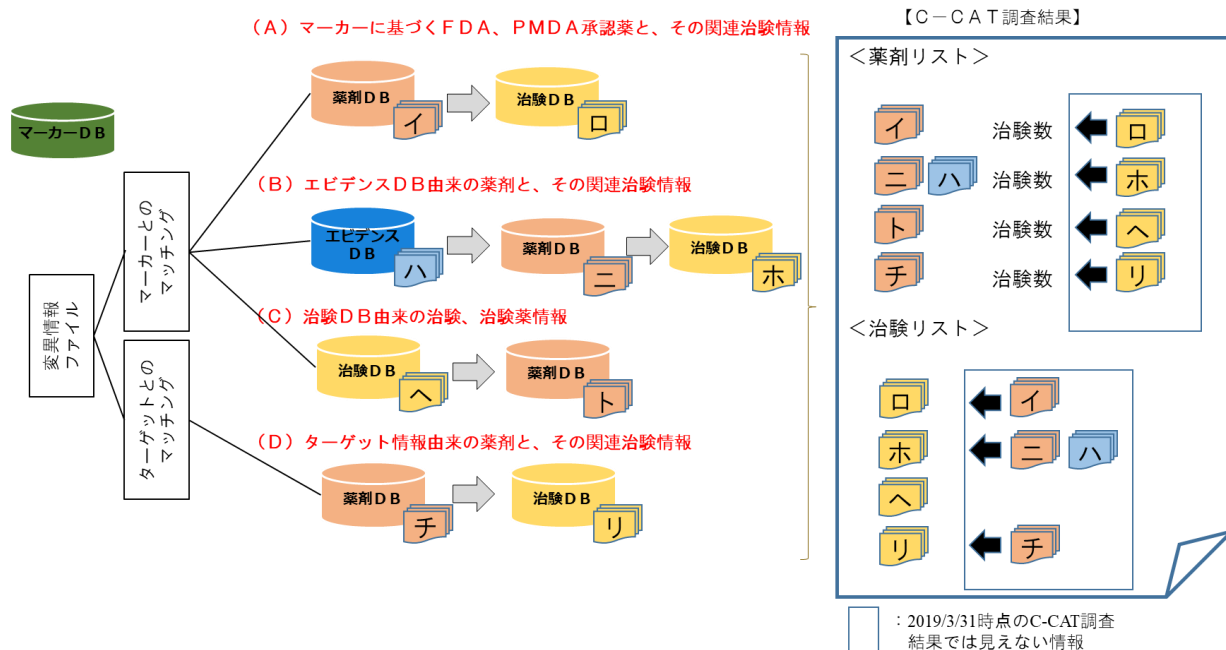
4.2.2. CKDB1 のデータベース構造

➤ CKDB1 は、下記の4つのデータベースで構成されています。

| データベース名 | 内容 |
|----------|---|
| マーカーDB | がん関連連遺伝子マーカーのリスト。 例) <i>EGFR</i> T790M 例) <i>BRCA1</i> germline mutation ※単独遺伝子変異以外に 2 つ以上の遺伝子変異の組み合わせでマーカーとする場合もあります。 |
| 薬剤 DB | がん関係薬剤のリスト。がん関連の国内承認薬、FDA 承認薬、国内開発中の薬剤を中心にリスト化し、承認対象疾患、マーカー、標的分子（ターゲット）を整理したものです。 |
| エビデンス DB | 公共データベース（CIViC, BRCA Exchange, ClinVar, COSMIC）および NCC のデータベースから薬剤効果（Predictive）、予後予測因子（Prognostic）、診断（Diagnostic）、遺伝性疾患（Predisposing）、がん化因子（Oncogenic）に関するエビデンスを整理したものです。 ※診断、予後予測因子は調査結果に使用していません。 |
| 治験 DB | 国内がん関連臨床試験のリスト。JAPIC、UMIN、JMACCT、jRCT、ClinicalTrials.gov からがん治療に関する試験をリスト化し、対象とする薬剤、疾患、マーカー、年齢、性別を整理したものです。 |

4.2.3. CKDB1 のアノテーションロジック、およびレポーティングポリシー

➤ CKDB1 に登録された情報から C-CAT 調査結果の内容を記載する経路に A~D の 4 経路があります。



| 経路 | 内容 |
|-----|---|
| (A) | マーカーに基づく効能・効果がFDA、PMDAで承認されている医薬品、およびその医薬品を使う臨床試験の情報を提示する経路です。 |
| (B) | エビデンスDBに登録されているエビデンスにより、治療効果がpredictiveな医薬品、およびその医薬品を使う臨床試験の情報を提示する経路です。 |
| (C) | 治験DBに登録されている情報により、患者のマーカーを対象とした治験（および当該治験内で用いられている薬剤）を提示する経路です。 |
| (D) | (A)～(C)に比べると根拠が弱くなるものの、マーカーによる情報が提示出来ない場合に、次善の策としてターゲットによるマッチングを行い、関連する医薬品、その医薬品を用いた治療を紹介する意義があると思われるために用意した経路です。 |

4.2.4. C-CAT 調査結果レポートニングロジック（詳細）

(A) マーカーに基づく FDA、PMDA 承認薬と、その関連治験情報

| 項目 | 内容 |
|------|---|
| 概略 | <p>マーカーに基づく効能・効果が FDA、PMDA で承認されている医薬品、およびその医薬品を使う臨床試験の情報を提示する経路です。</p> <p>承認薬の情報であるが、患者側から見ると自身のがんに対し、以下のいずれかの可能性あると考えており、②、③の場合は臨床試験を紹介する意味があります。</p> <p>①本邦で薬事承認範囲内 ②本邦では適応外使用 ③本邦では未承認</p> <p>※「イ」等は検索結果（以下同）</p> |
| ポイント | <ul style="list-style-type: none"> ・ マーカー Somatic と Germline を区別 <i>EGFR</i> mutation のような変異の範囲が広い場合は Oncogenic か Pathogenic を考慮 ・ がん種 問わない ・ エビデンスレベル 薬事承認範囲内：A 適用外使用：C |

(B) エビデンス DB 由来の薬剤と、その関連治験情報

| 項目 | 内容 |
|------|---|
| 概略 | <p>エビデンス DB に登録されているエビデンスにより、治療効果が predictive な医薬品、およびその医薬品を使う臨床試験の情報を提示する経路です。</p> |
| ポイント | <ul style="list-style-type: none"> ・ マーカー Somatic と Germline を区別 <i>EGFR</i> mutation のような変異の範囲が広い場合は Oncogenic か Pathogenic を考慮 ・ がん種 問わない ・ エビデンスレベル 患者のがんと同じ場合：A 以下 患者のがんと違う場合：C 以下 |

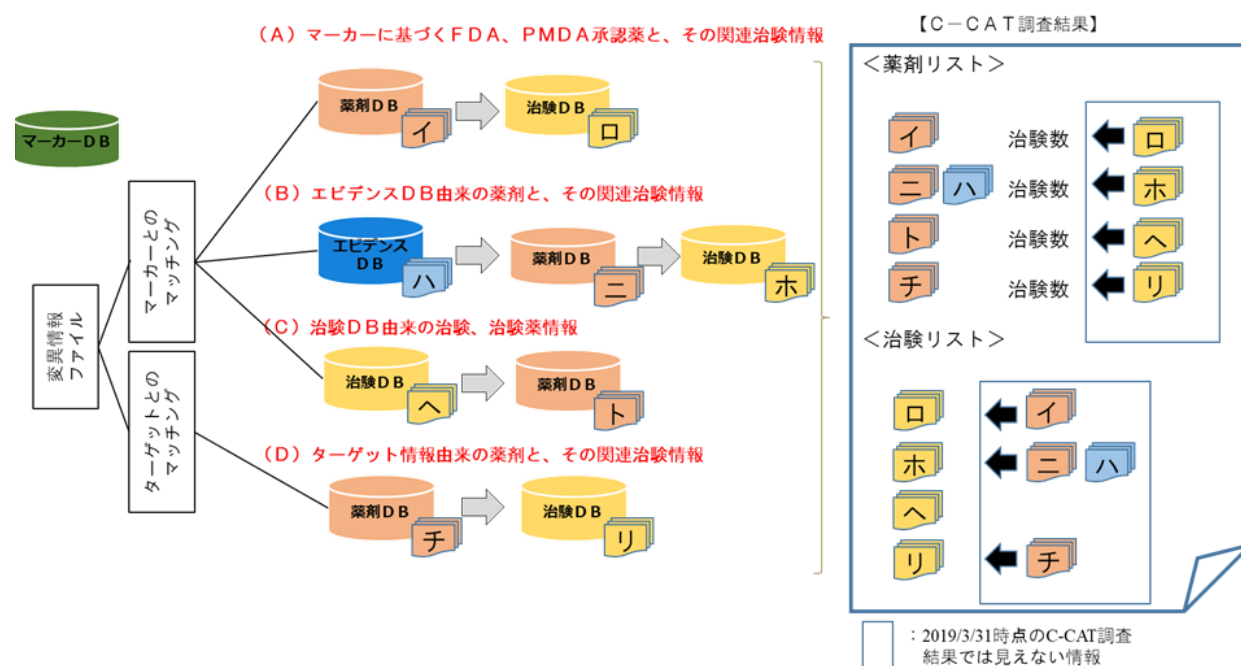
(C) 治験 DB 由来の治験、治験薬情報

| 項目 | 内容 |
|------|---|
| 概略 | 治験 DB に登録されている情報により、患者のマーカ―を対象とした臨床試験（および当該臨床試験内で用いられている薬剤）を提示する経路です。 ※開発中の医薬品の提示が主となるが、(A) や (B) で情報が得られない患者に対しては、次善の情報になり得ます。 ※薬剤 DB を参照するのは、治験 DB に治験成分記号・開発番号による薬剤情報しかない場合があり、そのような場合に、一般名称を引くためです。 |
| ポイント | ・ マーカ― Somatic と Germline を区別 ・ がん種 患者のがん種が一致する場合 ・ エビデンスレベル なし |

(D) ターゲット情報由来の薬剤と、その関連治験情報

| 項目 | 内容 |
|------|--|
| 概略 | (A) ～ (C) に比べると根拠が弱くなるものの、マーカ―による情報が提示出来ない場合に、次善の策としてターゲットによるマッチングを行い、関連する医薬品、その医薬品を用いた治療の紹介情報を探索するための経路です。 |
| ポイント | ・ マーカ― Somatic と Germline を区別 ・ がん種 患者のがん種が一致する場合 ・ ターゲット 入力変異の遺伝子名とターゲット名が同じ ・ エビデンスレベル なし |

➤ C-CAT 調査結果への出力イメージ



| 項目 | 内容 |
|------|---|
| 概略 | <p>※ (A) ~ (D) で得られた医薬品、治験情報をまとめ、C-CAT 調査結果に提示します。</p> <p>※重複がある場合には、先の項目でピックアップされたものを優先します。</p> <p>((A) でも (C) でもマッチングする場合には (A) 根拠にして提示)</p> |
| ポイント | <p>A 経路：</p> <ul style="list-style-type: none"> マーカーに基づく効能・効果あり PMDA か FDA での認証薬 エビデンスレベルあり <p>B 経路：</p> <ul style="list-style-type: none"> マーカーに基づかない承認薬などエビデンスレベルあり <p>C 経路：</p> <ul style="list-style-type: none"> Trial Condition Match と記載 <p>D 経路：</p> <ul style="list-style-type: none"> Drug Target Match と記載 |

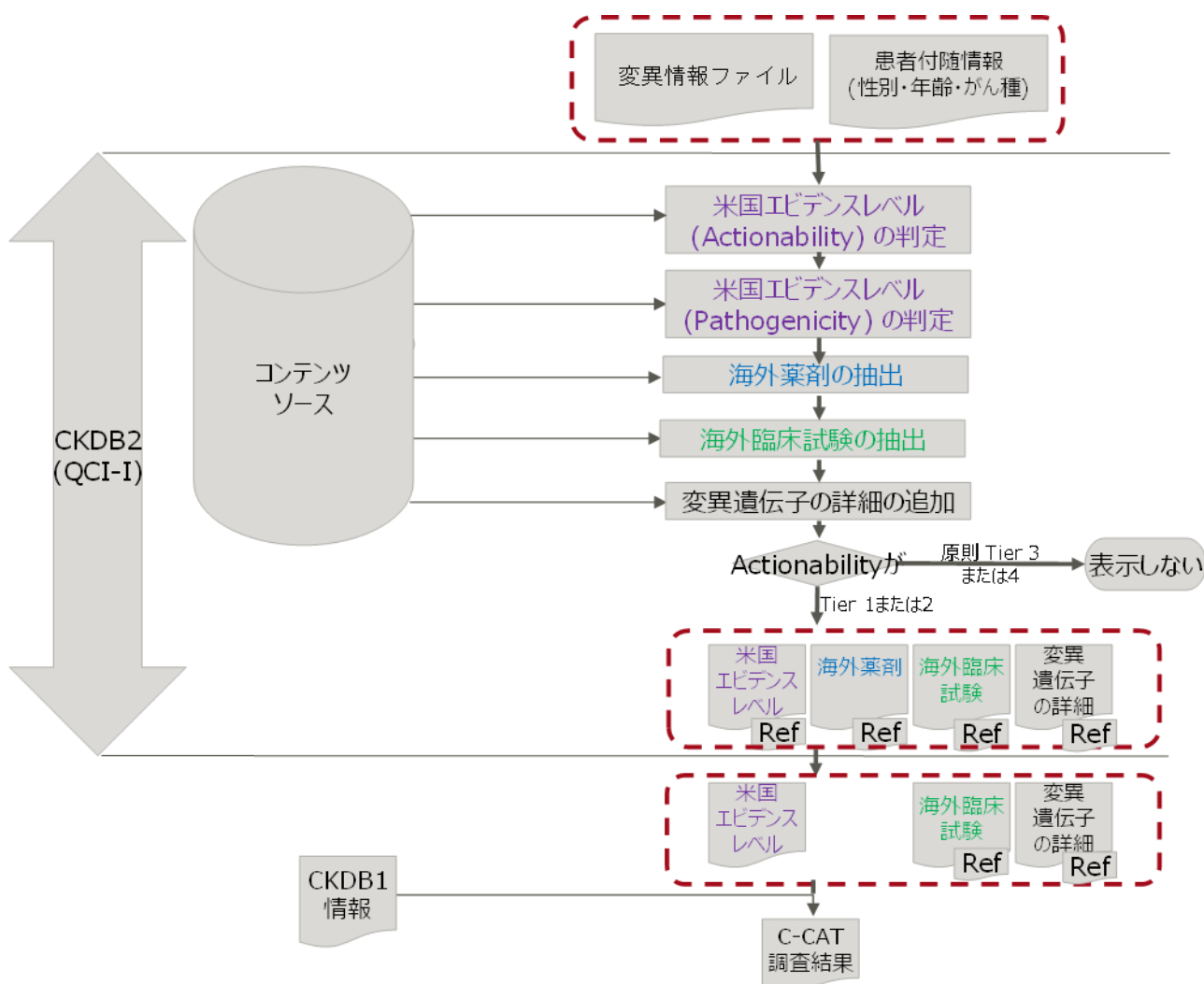
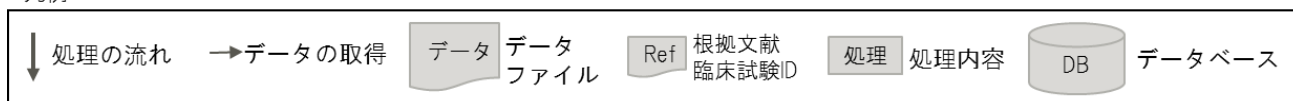
4.3. CKDB2 について

2022 年 3 月 25 日に CKDB2 の利用を終了しました。そのため現在 CKDB2 に由来する情報は C-CAT 調査結果に記載していません。2022 年 3 月 25 日の改訂以前に作成された C-CAT 調査結果については以下の記載をご参照ください。

4.3.1. CKDB2 の処理概要

CKDB2 は商用サービスである QIAGEN Clinical Insight - Interpret : QCI-I から情報を取得していません。対応しているパネルは、NCC オンコパネル、FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル、FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイルとなります。QCI-I は、臨床ゲノム研究室における次世代シーケンシング (NGS) から得られた変異の注釈付け、分類、レポートを実施するためのウェブベースのプラットフォームです。このプラットフォームは、興味のある変異と同じ変異を扱った臨床研究やデータセットを通じて、引用文献目録形式でレファレンスサポートを提供します。QCI-I は、ASCO, ACMG, CAP, AMP のような専門的なガイドラインに従って変異分類するルールベースのアプローチを使用し、解釈やレポートのサポートをしています。

凡例



4.3.2. 米国エビデンスレベル(Actionability)

CKDB2 は入力された遺伝子変異およびがん種に対して、以下の 3 つのカテゴリの Criteria を満たすか判断し、最上位の Actionability を採用します。

1. Therapeutic Category

| Criteria | Source | Criteria ID | Tier |
|--|--------|-------------|------|
| Biomarker predicts a response to FDA or EMA approved therapies for this diagnosis | AMP | 1A-S1 | 1A |
| Biomarker included in professional guidelines is predictive of response to FDA or EMA approved therapies for this diagnosis | AMP | 1A-S2 | |
| Biomarker predicts resistance to FDA or EMA approved therapies for this diagnosis | AMP | 1A-R1 | |
| Biomarker included in professional guidelines is predictive of resistance to FDA or EMA approved therapies for this diagnosis | AMP | 1A-R2 | |
| Biomarker predicts a response to therapies for this diagnosis based on well-powered studies | AMP | 1B-S | 1B |
| Biomarker predicts resistance to therapies for this diagnosis based on well-powered studies | AMP | 1B-R | |
| Biomarker is associated with response to FDA or EMA approved therapies for a different diagnosis | AMP | 2C-S1 | 2C |
| Biomarker included in professional guidelines is associated with response to FDA or EMA approved therapies for a different diagnosis | AMP | 2C-S2 | |
| Biomarker is associated with resistance to FDA or EMA approved therapies for a different diagnosis | AMP | 2C-R1 | |
| Biomarker included in professional guidelines is associated with resistance to FDA or EMA approved therapies for a different diagnosis | AMP | 2C-R2 | |
| Biomarker serves as an inclusion criterion for one or more clinical trials | AMP | 2C-CT | |
| Biomarker shows plausible response based on case studies | AMP | 2D-S | 2D |
| Biomarker shows plausible response based on case studies | AMP | 2D-R | |
| Biomarker has uncertain clinical significance and not known to be likely benign or benign | AMP | 3 | 3 |
| Biomarker is classified as likely benign based on the ACMG/AMP guidelines | AMP | 4 | 4 |

2. Prognostic Category

| Criteria | Source | Criteria ID | Tier |
|--|--------|-------------|------|
| Biomarker included in professional guidelines is prognostic for this diagnosis | AMP | 1A-P | 1A |
| Biomarker is prognostic for this diagnosis based on well-powered studies | AMP | 1B-P | 1B |
| Biomarker is prognostic based on multiple small studies | AMP | 2C-P | 2C |
| Biomarker is plausibly prognostic for this diagnosis based on case studies | AMP | 2D-P | 2D |

3. Diagnostic Category

| Criteria | Source | Criteria ID | Tier |
|--|--------|-------------|------|
| Biomarker included in professional guidelines is diagnostic for this diagnosis | AMP | 1A-D | 1A |
| Biomarker is diagnostic for this diagnosis based on well-powered studies | AMP | 1B-D | 1B |
| Biomarker is diagnostic based on multiple small studies | AMP | 2C-D | 2C |
| Biomarker is plausibly diagnostic for this diagnosis based on case studies | AMP | 2D-D | 2D |

4.3.3. 米国エビデンスレベル(Pathogenicity)

CKDB2 は入力された遺伝子変異およびがん種に対して、以下の各 Criteria を満たすか判断し、後述のルールを用いて最終的な Pathogenicity を決定します。

1) Pathogenicity の Criteria

Cases Category (Direction: Pathogenic)

| Criteria | Source | Criteria ID | Strength |
|---|--------|-------------|-------------|
| At least 20 independent somatic observations of the alteration were found in literature | QIAGEN | PVS7 | Very Strong |
| De novo (both maternity and paternity confirmed) in a patient with the disease and no family history | ACMG | PS2 | Strong |
| The prevalence of the variant in affected individuals is significantly increased compared with the prevalence in controls | ACMG | PS4 | Strong |
| Alteration may promote sensitivity to an experimental drug | QIAGEN | PS5 | Strong |
| Alteration may confer resistance to an experimental drug | QIAGEN | PS6 | Strong |
| At least 10 independent somatic observations of the alteration were found in literature | QIAGEN | PS7 | Strong |
| For recessive disorders, detected in trans with a pathogenic variant | ACMG | PM3 | Moderate |
| Assumed de novo, but without confirmation of paternity and maternity | ACMG | PM6 | Moderate |
| At least 3 independent somatic observations of the alteration were found in literature | QIAGEN | PM7 | Moderate |
| Cosegregation with disease in multiple affected family members in a gene definitively known to cause the disease | ACMG | PP1 | Supporting |
| Patient's phenotype or family history is highly specific for a disease with a single genetic etiology | ACMG | PP4 | Supporting |

Cases Category (Direction: Benign)

| Criteria | Source | Criteria ID | Strength |
|---|--------|-------------|------------|
| Lack of segregation in affected members of a family | ACMG | BS4 | Strong |
| Observed in trans with a pathogenic variant for a dominant disorder or observed in cis with a pathogenic variant in any inheritance pattern or observed in cis or trans with a pathogenic variant (phase unknown) for a dominant disorder | ACMG | BP2 | Supporting |
| Variant found in a case with an alternate molecular basis for disease | ACMG | BP5 | Supporting |

Controls Category (Direction: Pathogenic)

| Criteria | Source | Criteria ID | Strength |
|--|--------|-------------|----------|
| Absent from controls (or at extremely low frequency if recessive) in Exome Sequencing Project, 1000 Genomes Project, or gnomAD | ACMG | PM2 | Moderate |

Controls Category (Direction: Benign)

| Criteria | Source | Criteria ID | Strength |
|--|--------|-------------|------------|
| Allele frequency is >5% in Exome Sequencing Project, 1000 Genomes Project, or gnomAD | ACMG | BA1 | Standalone |
| Allele frequency is greater than expected for disorder | ACMG | BS1 | Strong |
| Observed in a healthy adult individual for a recessive (homozygous), dominant (heterozygous), or X-linked (hemizygous) disorder, with full penetrance expected at an early age | ACMG | BS2 | Strong |
| Allele frequency for this somatic alteration is >1% in Exome Sequencing Project, 1000 Genomes Project, or gnomAD | QIAGEN | BS6 | Strong |

Functional Data Category (Direction: Pathogenic)

| Criteria | Source | Criteria ID | Strength |
|--|--------|-------------|------------|
| Alteration confers sensitivity to an approved drug | QIAGEN | PA1 | Standalone |
| Established common pathogenic founder mutation | QIAGEN | PA2 | Standalone |
| Alteration may confer resistance to an approved drug | QIAGEN | PA3 | Standalone |
| Variant is a gain of function mutation with literature references | QIAGEN | PA4 | Standalone |
| Variant is a loss of function mutation in tumor suppressor with literature references | QIAGEN | PA5 | Standalone |
| Well-established in vitro or in vivo functional studies supportive of a damaging effect on the gene or gene product | ACMG | PS3 | Strong |
| Located in a mutational hot spot and/or critical and well-established functional domain without benign variation | ACMG | PM1 | Moderate |
| Missense variant in a gene that has a low rate of benign missense variation and in which missense variants are a common mechanism of disease | ACMG | PP2 | Supporting |

Functional Data Category (Direction: Benign)

| Criteria | Source | Criteria ID | Strength |
|---|--------|-------------|----------|
| Well-established in vitro or in vivo functional studies show no damaging effect on protein function or splicing | ACMG | BS3 | Strong |

Databases Category (Direction: Pathogenic)

| Criteria | Source | Criteria ID | Strength |
|---|--------|-------------|------------|
| Reputable source recently reports variant as pathogenic, but the evidence is not available to the laboratory to perform an independent evaluation | ACMG | PP5 | Supporting |

Databases Category (Direction: Benign)

| Criteria | Source | Criteria ID | Strength |
|---|--------|-------------|------------|
| Reputable source recently reports variant as benign, but the evidence is not available to the laboratory to perform an independent evaluation | ACMG | BP6 | Supporting |

Functional Predictions Category (Direction: Pathogenic)

| Criteria | Source | Criteria ID | Strength |
|---|--------|-------------|-------------|
| Null variant (nonsense, frameshift, canonical +/- 1 or 2 splice sites, initiation codon) in a gene where loss of function (LOF) is a known mechanism of disease | ACMG | PVS1 | Very Strong |
| Variant is an inferred gain of function mutation in an oncogene | QIAGEN | PVS2 | Very Strong |
| Variant is a truncating mutation in a tumor suppressor | QIAGEN | PVS3 | Very Strong |
| Same amino acid change as a previously established pathogenic variant regardless of nucleotide change | ACMG | PS1 | Strong |
| Protein length change as a result of an in-frame deletion/insertion in a nonrepeat region or a stop-loss variant | ACMG | PM4 | Moderate |
| Novel missense change at an amino acid residue where a different missense change determined to be pathogenic has been seen before | ACMG | PM5 | Moderate |
| Fusion containing an oncogene with any partner supported by any curated data in the QIAGEN knowledge base | QIAGEN | PM8 | Moderate |
| Multiple lines of computational evidence support a deleterious effect on the gene or gene product (conservation, evolutionary, splicing impact, etc.) | ACMG | PP3 | Supporting |

Functional Predictions Category (Direction: Benign)

| Criteria | Source | Criteria ID | Strength |
|--|--------|-------------|------------|
| Missense variant in a gene for which primarily truncating variants are known to cause disease | ACMG | BP1 | Supporting |
| In-frame deletion/insertion in a repetitive region without a known function | ACMG | BP3 | Supporting |
| Multiple lines of computational evidence suggest no impact on the gene or gene product (conservation, evolutionary, splicing impact, etc.) | ACMG | BP4 | Supporting |
| A synonymous variant which does not create a donor (GT) or acceptor (AG) sequence and the nucleotide is not highly conserved | ACMG | BP7 | Supporting |

2) Pathogenicity の判定ルール

ACMG 2015 のガイドラインに準拠し、該当する Criteria ID の数をカテゴリ (PA, PVS, PS, PM, PP, BA, BVS, BS, BM, BP) ごとに数え、以下のルールから Pathogenicity を判定します。ただし、QIAGEN 社が独自に追加した Criteria が含まれます。

C-CAT 調査結果では下記判定結果が、Pathogenic, Likely pathogenic, Uncertain significance の場合、米国エビデンスレベル (Pathogenicity) を記載します。

(Richards, S. et al. Genet Med. 2015 May;17(5):405-24.を一部改変)

| | |
|-------------------------------|---|
| Pathogenic | |
| 1 | 1 Stand-Alone (PA1-PA5) OR |
| 2 | 1 Very Strong (PVS1-PVS7) AND |
| | a. ≥ 1 Strong (PS1-PS7) OR |
| | b. ≥ 2 Moderate (PM1-PM8) OR |
| | c. 1 Moderate (PM1-PM8) and 1 Supporting (PP1-PP5) OR |
| | d. ≥ 2 Supporting (PP1-PP5) |
| 3 | ≥ 2 Strong (PS1-PS7) OR |
| 4 | 1 Strong (PS1-PS7) AND |
| | a. ≥ 3 Moderate (PM1-PM8) OR |
| | b. 2 Moderate (PM1-PM8) AND ≥ 2 Supporting (PP1-PP5) OR |
| | c. 1 Moderate (PM1-PM8) AND ≥ 4 Supporting (PP1-PP5) |
| Likely pathogenic | |
| 1 | 1 Very Strong (PVS1-PVS7) AND 1 Moderate (PM1-PM8) OR |
| 2 | 1 Strong (PS1-PS7) AND 1-2 Moderate (PM1-PM8) OR |
| 3 | 1 Strong (PS1-PS7) AND ≥ 2 Supporting (PP1-PP5) OR |
| 4 | ≥ 3 Moderate (PM1-PM8) OR |
| 5 | 2 Moderate (PM1-PM8) AND ≥ 2 Supporting (PP1-PP5) OR |
| 6 | 1 Moderate (PM1-PM8) AND ≥ 4 Supporting (PP1-PP5) |
| Benign | |
| 1 | 1 Stand-Alone (BA1) OR |
| 2 | 2 Strong (BS1-BS6) |
| Likely benign | |
| 1 | 1 Strong (BS1-BS6) AND 1 Supporting (BP1-BP7) OR |
| 2 | 2 Supporting (BP1-BP7) |
| Uncertain significance | |
| 1 | いずれの Pathogenicity とも判断されなかった場合 |
| 2 | Pathogenic の Criteria (Criteria ID が P で始まる)と、Benign の Criteria (Criteria ID が B で始まる)が両方成立する場合 |

4.3.4. 注意事項

1) 米国エビデンスレベル、臨床試験および参考文献のうち海外と記載のあるもの、海外臨床試験中の数、変異遺伝子の詳細は、QCI-Iに入力される遺伝子変異の数が 1000 を超えると記載されません。

2) 米国エビデンスレベルについて

以下の場合には米国エビデンスレベルが記載されません。

- ・ Actionability が Tier 4、もしくは Pathogenicity が(Likely) Benign と判定された場合
- ・ GnomAD での population allele frequency が、1 パーセントよりも高い場合
- ・ 遺伝子間の領域にある遺伝子変異の場合

以下の場合には Actionability によらずに米国エビデンスレベルを記載します。

- ・ ACMG 59 遺伝子群に該当し、その遺伝子変異の評価が ACMG 59 に記載される疾患の症状に対して (Likely) Pathogenic と判定された場合

4.3.5. 海外臨床試験について

- ・ Actionability が Tier1 および Tier2 と判定された遺伝子変異に対する臨床試験を記載します。
- ・ Actionability が Tier3 と判定された場合は下記条件に合致した場合、臨床試験を記載します。

Amplification and gain of function in oncogene

(がん遺伝子の増幅による機能獲得変異)

Deletion and loss of function in tumor suppressor

(がん抑制遺伝子の欠失変異による機能喪失変異)

Fusion in preferred orientation in gain of function

(知られた方向での遺伝子融合による機能獲得変異)

Truncation, frameshift mutation in tumor suppressor and PVS1 triggered

(がん抑制遺伝子のトランケーションまたは、フレームシフトでPVS1の条件を満たす場合)

Missense in oncogene and gain of function in literature and PS3 triggered

(がん遺伝子のミスセンス変異で、文献で示されている機能獲得変異でPS3の条件を満たす場合)

Missense in tumor suppressor and loss of function in literature and PS3 triggered

(がん抑制遺伝子のミスセンス変異で、文献で示されている機能喪失変異でPS3の条件を満たす場合)

- ・ 米国全土の臨床試験を対象とします。
- ・ 疾患/遺伝子型が合致する臨床試験のうち、高いフェーズのものから上位 10 件までを記載します。
- ・ 患者の年齢、性別の情報が提供されている場合は、それらに矛盾のない臨床試験を考慮して記載します。

5. 本書における免責事項

1. 当資料で提供する情報の正確性および品質について万全を期すものの、その内容まで保証するものではありません。
2. 当資料に掲載された内容によって生じた損害等の一切の責任は負いません。
3. 本資料の無断コピー、内容の無断転載を禁止します。
4. QCI-Iに関する記述については、QIAGEN社より提供された英文資料を和訳し転記したのですが、解釈に相違がある場合は英語原文を優先します。

◆お問合せ

C-CAT へのお問合せは以下が窓口です。

C-CAT ヘルプデスク

1. 受付時間

平日 9:00～17:00

土日祝日および年末年始(12月29日～1月3日)は休止

2. 受付方法

(1) 電話 : 050-3000-6505

(2) Eメール : helpdesk_c-cat@ml.res.ncc.go.jp

3. 留意事項

- ・ お問合せは順次対応しますが、場合により専門部署調査に時間が必要なため、回答までに時間を要する場合があります。
- ・ お問合せに管理番号を発行します。次回以降、同件のお問合せにはこの管理番号を利用ください。
- ・ [C-CAT 調査結果]の内容については、Eメールでお問合せください。

4. よくあるご質問

- ・ 問合せの多い質問をまとめております。併せてご参照ください。
- ・ 下記リンクから「よくあるご質問」をクリックし、「C-CAT 調査結果」に関するご質問へ進みます。

URL : https://www.ncc.go.jp/jp/c_cat/jitsumushya/index.html

