

C-CAT 調査結果 説明書

第 1.1 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

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	4
3.3. C-CAT 調査結果の各項目説明	5
3.3.1. 基本項目	5
3.3.2. 調査結果	6
3.3.3. 候補となる臨床試験一覧	17
3.3.4. 変異遺伝子の詳細	19
3.3.5. 参考文献	20
3.3.6. 使用ソフトウェアバージョン	21
3.3.7. エビデンスレベル定義	22
3.3.8. 米国エビデンスレベル (AMP/ASCO/CAP Guidelines)	22
3.3.9. 注意事項・免責事項	23
4. 知識データベース (Cancer Knowledge DataBase) について	24
4.1. C-CAT 調査結果の生成イメージ (全体概要)	24
4.2. CKDB1 について	25
4.2.1. CKDB1 の処理概要	25
4.2.2. CKDB1 のデータベース構造	26
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	27
4.2.4. C-CAT 調査結果レポーティングロジック (詳細)	28
4.3. CKDB2 について	31
4.3.1. CKDB2 の処理概要	31
4.3.2. 米国エビデンスレベル(Actionability)	32
4.3.3. 米国エビデンスレベル(Pathogenicity)	34
4.3.4. 注意事項	40
4.3.5. 海外臨床試験について	40
5. 本書における免責事項	41

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、およびレポーティング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もので、中核拠点病院に送付されるものです。

[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から C-CAT へ送られてくるゲノム解析結果、および中核拠点病院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。

上記、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から C-CAT へ送られてくるゲノム解析結果、および中核拠点病院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 調査結果報告書の全頁に共通で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】 ヘッダと同じく、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_20190521_5123456789

【ボディ部】

1 基本項目

1-1 患者

登録ID	5123456789	患者識別ID	NOA18073105	検体識別番号	1616006918073100
年齢	62	性別	女	がん種	BREAST

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	2019/05/11	パネル名	oncopanel A
-------	------------	------	-------------

2 調査結果

概要

▲ 薬剤への到達性の指標をご参照ください。

検出変異数	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
体細胞変異：7 生殖細胞系列変異：2	3	4	3	28	6

塩基置換、挿入、欠失 (DNA)

No.	マーカー	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
1	ATM E2444K 0.39 (165/421)	Predictive	Sensitivity/Response	E	olaparib	国内承認薬 国内臨床試験中 (1件) FDA承認薬	Tier 2C Likely Pathogenic 海外臨床試験中 (10件)
		Oncogenic	Likely Pathogenic	F			
2	TP53 c.994-1G>A 0.80 (376/469)	Predictive	Sensitivity/Response	E	doxorubicin hydrochloride	国内承認薬 FDA承認薬	Tier 2C Pathogenic 海外臨床試験中 (1件)
		Oncogenic	Likely Oncogenic	F			
3	ABL1 F317L 0.26 (548/2141)						Tier 3 Uncertain Significance

遺伝子再構成(DNA)、構造異型(DNA)

No.	マーカー	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
4	GBA-NTRK1 q22-q23.1	Predictive	Sensitivity/Response	A	larotrectinib	国内臨床試験中 (1件) FDA承認薬	Tier 1A Pathogenic 海外臨床試験中 (7件)
		Predictive	Sensitivity/Response	B	entrectinib		
		Oncogenic	Oncogenic	F			
5	BCR-ABL1	Predictive	Sensitivity/Response	C	dasatinib	国内適応外薬 FDA承認薬	Tier 3

【フッタ部】


1/13

c-cat-findings_20190521_5123456789

作成日：2019年05月21日
レポートバージョン：0001.1

【ヘッダ】 ヘッダに記載される項目について説明します。

C-CAT調査結果



C - C A T

Center for Cancer Genomics and
Advanced Therapeutics

キー情報

c-cat-findings_20190521_5123456789

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。

頁番号

1/13

キー情報

c-cat-findings_20190521_5123456789

作成日：2019年05月21日

レポートバージョン：0001.1

項目	説明
頁番号	“印刷頁／全体ページ”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、【3.3.1.基本項目】を参照ください。
作成日	“C-CAT 調査結果”が作成した日が記載されます。
レポート バージョン	レポートのバージョンが記載されます。

3.2. C-CAT 調査結果の章立て

C-CAT 調査結果は、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。

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

検出された変異に関する遺伝子の詳細情報を記載します。詳細は【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

海外におけるエビデンスレベルに関する情報を記載します。詳細は【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

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	NOA18073105	検体識別番号	1616006918073100
年齢	62	性別	女	がん種	BREAST
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	2019/05/11	パネル名	oncopanel A		

➤ 「1 基本項目」として以下の情報を記載します。

患者の基本情報に関する記載になります。

項目	説明
登録 ID	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	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	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 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年齢を記載します。
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	電子カルテシステムのテンプレートで入力されたがん種を記載します。

検査依頼元の医療機関名の記載になります。

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中核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中核拠点病院と連携を行っている病院名を記載します。 連携先病院が存在しない場合はハイフン(-)で記載されます。

検査に関する情報が記載されます。

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。

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) 概要
- (2) 塩基置換、挿入、欠失 (DNA)
- (3) 遺伝子再構成 (DNA)、構造異型 (DNA)
- (4) コピー数変化 (T/N 実施検査のみ)
- (5) 生殖細胞系列変異 (T/N 実施検査のみ)
- (6) 複合マーカーテーブル

(1) 概要

2 調査結果					
概要 ▲ 薬剤への到達性の指標をご参照ください。					
検出変異数	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
体細胞変異：7 生殖細胞系列変異：2	3	4	3	28	6

➤ 「2 調査結果」に関する概要が記載されます。

項目	説明
検出変異数	衛生検査所等検査施設で検出された変異数の集計結果を、体細胞変異と、生殖細胞系列変異に分けて記載します。
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	検出された変異に対する海外臨床試験中の合計数を記載します。 記載される件数は、【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。

➤ 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は”概要”以外の項目は記載されません
下記の記載となります。

2 調査結果					
概要 ▲ 薬剤への到達性の指標をご参照ください。					
検出変異数	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
体細胞変異：0 生殖細胞系列変異：0	0	0	0	0	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

3 候補となる臨床試験一覧

マーカーに適合する候補となる臨床試験は検索されませんでした。

4 変異遺伝子の詳細

変異遺伝子の詳細情報は検索されませんでした。

5 参考文献

参考文献情報は検索されませんでした。

(2) 塩基置換、挿入、欠失 (DNA)

塩基置換、挿入、欠失 (DNA)							
No.	マーカー	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
1	ATM E2444K 0.39 (165/421)	Predictive	Sensitivity/Response	E	olaparib	国内承認薬 国内臨床試験中 (1件) FDA承認薬	Tier 2C Likely Pathogenic 海外臨床試験中 (10件)
		Oncogenic	Likely Pathogenic	F			
2	TP53 c.994-1G>A 0.80 (376/469)	Predictive	Sensitivity/Response	E	doxorubicin hydrochloride	国内承認薬 FDA承認薬	Tier 2C Pathogenic 海外臨床試験中 (1件)
		Oncogenic	Likely Oncogenic	F			

➤ 塩基置換、挿入、欠失 (DNA) として検出されたマーカーの情報が記載されます。

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)
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：癌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、P16【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。
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。
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。 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。

項目	説明
米国エビデンスレベル	<p>米国のエビデンスレベルを記載します。</p> <p>記載される内容は、【4.3.2. 米国エビデンスレベル(Actionability)】，および【4.3.3. 米国エビデンスレベル(Pathogenicity)】をご参照ください。</p> <p>海外臨床試験中ありの場合、件数を()内に記載します。</p> <p>但し、表示される件数は最大で10件までとなります。</p>

(3) 遺伝子再構成 (DNA)、構造異型 (DNA)

遺伝子再構成(DNA)、構造異型(DNA)							
No.	マーカー	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
4	GBA-NTRK1 q22-q23.1	Predictive	Sensitivity/Response	A	larotrectinib	国内臨床試験中 (1件) FDA承認薬	Tier 1A Pathogenic 海外臨床試験中 (7件)
		Predictive	Sensitivity/Response	B	entrectinib		
		Oncogenic	Oncogenic	F			

➤ 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が記載されます。

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 (ハイフン(-)で結合して表記) 2行目：サイトバンド
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：癌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、P16【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。
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。
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。 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	米国のエビデンスレベルを記載します。 記載される内容は、【4.3.2. 米国エビデンスレベル(Actionability)】、および【4.3.3. 米国エビデンスレベル(Pathogenicity)】をご参照ください。 海外臨床試験中ありの場合、件数を()内に記載します。 但し、表示される件数は最大で 10 件までとなります。

(4) コピー数変化 (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。

コピー数変化 (T/N実施検査のみ)							
No.	マーカー	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
6	CDK4 2.1342 chr12:57, 747, 727-57, 752, 447	Predictive	Sensitivity/Response	C	palbociclib	国内承認薬 国内臨床試験中 (1件) FDA承認薬	Tier 2C Pathogenic 海外臨床試験中 (10件)

➤ コピー数変化 (T/N 実施検査のみ) として検出されたマーカーの情報が記載されます。

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：コピー数変化の値 ($\log_2 R$) 3 行目：遺伝子の座標
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：癌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、P16【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。
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。
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。 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	米国のエビデンスレベルを記載します。 記載される内容は、【4.3.2. 米国エビデンスレベル(Actionability)】、および【4.3.3. 米国エビデンスレベル(Pathogenicity)】をご参照ください。 海外臨床試験中ありの場合、件数を()内に記載します。 但し、表示される件数は最大で 10 件までとなります。

(5) 生殖細胞系列変異 (T/N 実施検査のみ)

生殖細胞系列変異 (T/N実施検査のみ)							▲ 非がん部組織由来のDNA解析結果を表示しております。
No.	マーカー	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
8	BRCA2 R2318* 0.51 (102/200)	Predictive	Sensitivity/Response	A	olaparib	国内承認薬 国内臨床試験中 (1件) FDA承認薬	—

- 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が記載されます。

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)
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 Predisposing : 遺伝性疾患に対するエビデンス
臨床的意義疾患名	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、P16【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。 エビデンスタイプが Predisposing の場合のみ、臨床的意義の下に疾患名が記載されます。
エビデンスレベル	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が記載されます。臨床的意義がない場合は空白となります。 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が記載されます。それ以外はエビデンスレベルが空白となります。 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。
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。

項目	説明
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。 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	米国エビデンスレベルは記載されません。“－”が記載されます。

(6) 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。

No.	複合マーカー	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
10	ABL1 F317L + BCR-ABL1 fusion	Predictive	Sensitivity/Re-sponse	C	ponatinib hydrochloride	国内適応外薬

➤ 複合マーカーとして検出されたマーカーの情報が記載されます。

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。
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：癌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、P16【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。
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。
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。 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。

臨床的意義の記載内容

臨床的意義は、公共データベースである CIViC に登録されている情報を参照しています。
2019年6月1日時点で下記が登録されております。

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

<https://civicdb.org/help/evidence/evidence-types>

Sensitivity/Response
Resistance
Neutral
Unknown
Pathogenic
Oncogenic
Likely Oncogenic
Uncertain significance
Likely benign
Benign/Likely benign
Likely pathogenic
Conflicting interpretations of pathogenicity
Pathogenic/Likely pathogenic
Benign

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。

No.1：体細胞変異 (ATM) を対象とした臨床試験

マーカー番号	1-1	試験名称(試験ID、データ更新日)
対象マーカー		新たに診断された進行卵巣癌患者を対象として、デュルバルマブと化学療法及びペバシズマブとの併用投与後にデュルバルマブ、ペバシズマブ及びオラパリブを維持療法として投与する無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第III相試験 (JapicCTI-184212 , 2018/11/21)
国内/海外	国内	
フェーズ	フェーズ3	
薬剤名	ペバシズマブ, デュルバルマブ, オラパリブ, プラセボ オラパリブ, デュルバルマブ プラセボ, カルボプラチン+バクリタキセル	
がん種	進行卵巣癌	
実施機関 (連絡先)	アストラゼネカ (RD-clinical-information-Japan@astrazeneca.com)	

マーカー番号	1	試験名称(試験ID、データ更新日)
対象マーカー	ATM p.E2444K	A PHASE 2 STUDY TO EVALUATE SAFETY AND ANTI-TUMOR ACTIVITY OF AVELUMAB IN COMBINATION WITH TALAZOPARIB IN PATIENTS WITH BRCA OR ATM MUTANT TUMORS (NCT03565991)
国内/海外	海外	
フェーズ	Phase 2	
薬剤名	talazoparib	
がん種	Solid tumor	
実施機関 (連絡先)	Pfizer CT.gov Call Center (ClinicalTrials.gov_Inquiries@pfizer.com, 1-800-718-1021)	

- 検出されたマーカーに対する、臨床試験の一覧が記載されます。

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通し番号を“-”で結合した番号です。臨床試験の情報が付与されたマーカーのみ記載されます。
対象マーカー	臨床試験で対象とするマーカー名を記載します。
試験名称	臨床試験の正式名称を記載します。
国内/海外	国内/海外の識別を記載します。
フェーズ	臨床試験のフェーズが記載されます。
薬剤名	臨床試験で検証される薬剤名が記載されます。
がん種	臨床試験の対象となるがん種が記載されます。
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）の名称が記載されます。
連絡先	実施機関の連絡先が記載されます。
試験名称（試験ID、データ更新日）	臨床試験の試験名称、臨床試験ID、データの更新日が記載されます。 国内/海外の項目が、国内の試験については、データ更新日が記載されます。 国内/海外の項目が、海外の試験については、データ更新日が記載されません。

3.3.4. 変異遺伝子の詳細

4 変異遺伝子の詳細		
マーカー	ATM	<p>概要</p> <p><i>ATM is a tumor suppressing serine/threonine protein kinase involved in DNA damage and repair [PMID:28847820, PMID:28782203, PMID:28825373]. Loss-of-function mutations and gene deletions cause ATM inactivation [PMID:28830922, PMID:27413114].</i></p>
マーカー	TP53	<p>概要</p> <p><i>TP53 is a transcription factor involved in cell growth and survival through regulation of apoptosis and cell cycle pathways [PMID:28886379, PMID:28637690]. Loss-of-function mutations, gain-of-function mutations, gene deletions, and loss of protein expression cause changes in TP53 activity [PMID:28607134, PMID:28783539, PMID:28423230, PMID:28390900].</i></p>

➤ 調査結果に記載されたマーカーの遺伝子の説明が記載されます。

項目	説明
マーカー	変異のマーカー名が記載されます。
概要	<p>検出された遺伝子情報の説明が記載されます。参考元情報に関する文献は、5 参考文献に一覧として記載されます。</p> <p>概要に記載されている PMID の文献が【3.3.5. 参考文献】に記載されます。</p>

3.3.5. 参考文献

5 参考文献

文献番号	参考文献	マーカー番号
1	PMID: 20739657	No.1-1 (国内)
2	COSMIC登録数: 8	No.1-2 (国内)
3	The role of the ataxia telangiectasia mutated gene in lung cancer: recent advances in research.	No.1 (海外)
4	Deletion of 11q in Neuroblastomas Drives Sensitivity to PARP Inhibition.	No.1 (海外)
5	Chaperoning the DNA damage response.	No.1 (海外)
6	ATM-dependent pathways of chromatin remodelling and oxidative DNA damage responses.	No.1 (海外)
7	ATM Mutations in Cancer: Therapeutic Implications.	No.1 (海外)
8	PMID: 22698404	No.2-1 (国内)
9	PMID: 8023157, 11900253	No.2-2 (国内)
10	Dysfunctional diversity of p53 proteins in adult acute myeloid leukemia: projections on diagnostic workup and therapy.	No.2 (海外)
11	Mutant p53 in Cancer: Accumulation, Gain-of-Function, and Therapy.	No.2 (海外)
12	p53 Deletion promotes myeloma cells invasion by upregulating miR19a/CXCR5.	No.2 (海外)
13	p53: master of life, death, and the epigenome.	No.2 (海外)
14	Putting p53 in Context.	No.2 (海外)
15	Gain-of-function p53 activates multiple signaling pathways to induce oncogenicity in lung cancer cells.	No.2 (海外)
16	Multifunctional Abl kinases in health and disease.	No.3 (海外)
17	Somatically mutated ABL1 is an actionable and essential NSCLC survival gene.	No.3 (海外)
18	Kinase domain mutants of Bcr-Abl exhibit altered transformation potency, kinase activity, and substrate utilization, irrespective of sensitivity to imatinib.	No.3 (海外)
19	The capable ABL: what is its biological function?	No.3 (海外)

➤ 【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が一覧で記載されます。

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。参考文献の項目に複数の PMID が記載されている場合は参考文献のリンクの一覧が開きます。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。
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】に記載されたマーカーの No と、記載された内容行の通し番号がマーカー番号となります。エビデンスレベルの行毎に参考文献が記載されます。 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が記載されます。

3.3.6. 使用ソフトウェアバージョン

C-CAT CKDB	1.0.2	*3
refGene	20181125	
ensGene	20160222	
1000 Genomes	Phase_3(20170504)	
ESP6500	V2-SSA137	
ExAC	r0.3	
HGVD	v2.30(20170807)	
ToMMo	3.5kjpnv2-20181105	
COSMIC	v87(20181113)	
ClinVar	20190114	
レポートソフトウェアバージョン	1.00	
レイアウトバージョン	2.0	

- 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が記載されます。

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。 CKDB2 の情報は、QIAGEN 社の WebAPI(QCI-I)を使用して取得しておりますが、QCI-I のバージョンは、C-CAT 調査結果に記載されません。2019年5月24日時点のバージョンは 5.5.2019517 です。
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。
レポートソフトウェアバージョン	C-CAT 調査結果を出力するレポート出力システムのバージョンを記載します。
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

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
薬剤耐性に関与することが知られている。	R

【薬剤への到達性の指標】

- 1 当該がん種、国内承認薬がある。
- 2 当該がん種、国内臨床試験がある。
- 3 他がん種、国内承認薬がある(適応外)。
- 4 当該がん種、海外臨床試験がある。
- 5 がん種に関わらず、FDA承認薬がある。
- 6 上記以外。

- 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。

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

8 米国エビデンスレベル(AMP/ASCO/CAP Guidelines)

Strong Significance	Tier 1A	Biomarker predicts response or resistance to an FDA or EMA approved therapy, according to drug label or professional guidelines for this diagnosis Biomarker included in professional guidelines is prognostic or diagnostic for this diagnosis
	Tier 1B	Biomarker predicts response or resistance to a therapy for this diagnosis based on well-powered studies Biomarker is prognostic or diagnostic for this diagnosis based on well-powered studies
Potential Significance	Tier 2C	Biomarker is associated with response or resistance to an FDA or EMA approved therapy, according to drug label or professional guidelines but only for different diagnosis Biomarker is an inclusion criterion for an active clinical trial Biomarker is prognostic or diagnostic based on multiple small studies
	Tier 2D	Biomarker shows plausible response or resistance based on case or preclinical studies Biomarker may assist in disease diagnosis or prognosis based on small studies
Uncertain Significance	Tier 3	Biomarker has uncertain clinical significance and not known to be likely benign or benign

[https://jmd.amjpathol.org/article/S1525-1578\(16\)30223-9/fulltext](https://jmd.amjpathol.org/article/S1525-1578(16)30223-9/fulltext)

- C-CAT 調査結果に記載されている米国エビデンスレベルの定義内容を記載します。
詳細については【4.3.2. 米国エビデンスレベル(Actionability)】および【4.3.3. 米国エビデンスレベル(Pathogenicity)】をご参照ください。

3.3.9. 注意事項・免責事項

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構築した知識データベースと商用データベース（QIAGEN Clinical Insight*1）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、データベースやシステムに関しても今後の実際の運用を踏まえさらに充実や改善の余地があると考えており、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たり、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はありません。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るわけではないため、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マッチ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い合わせください。
 - 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、システム的な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との整合性を確認するとともに、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、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。
 - ⑩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責任を負うものではありません。

*1 QIAGEN Clinical Insight (QCI™) is a variant analysis, interpretation and decision support tool for research and clinical labs analyzing human genetics data and is not intended to be used for diagnostic purposes.
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QIAGEN Clinical Insight - Interpret 由来となります。

以上

- C-CAT 調査結果の取り扱いに関する注意事項、および免責事項の記載になります。

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）

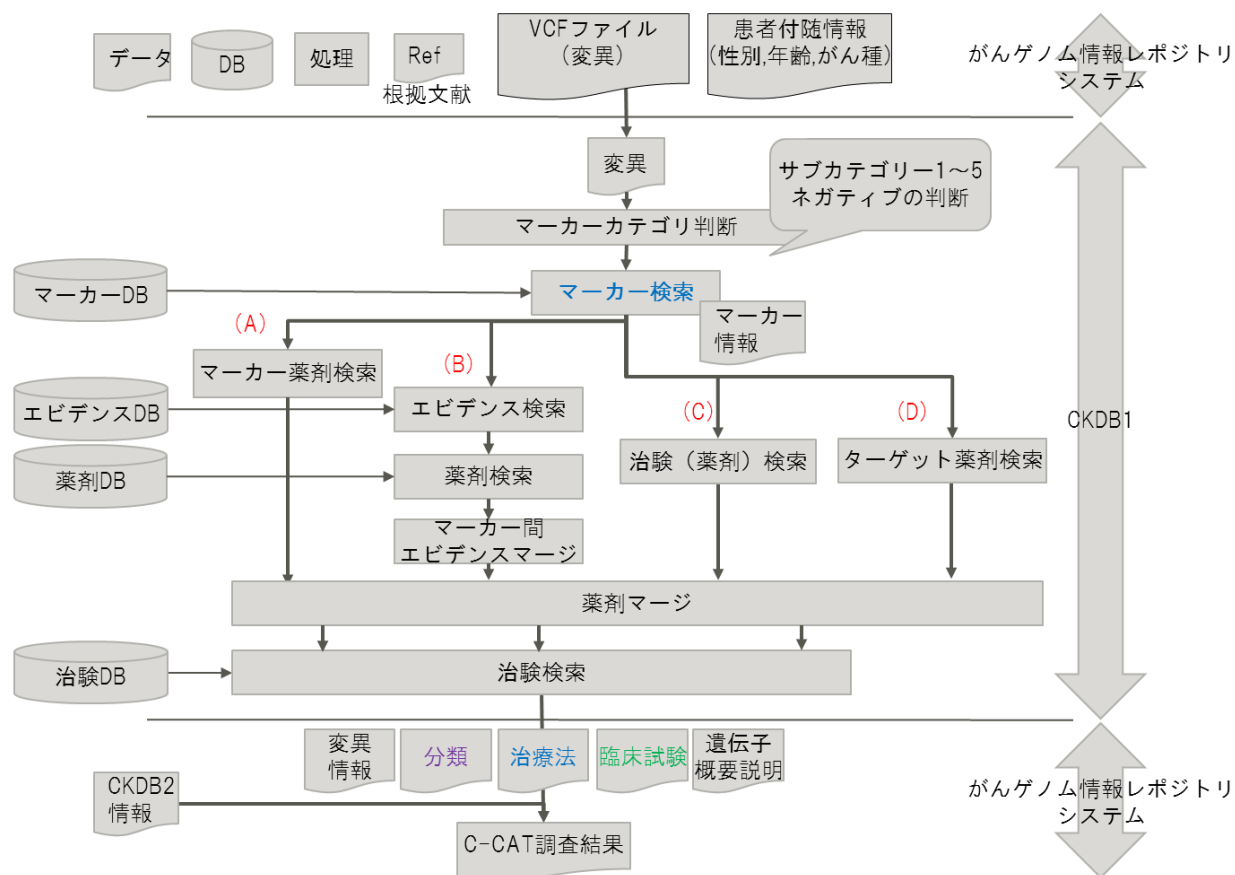
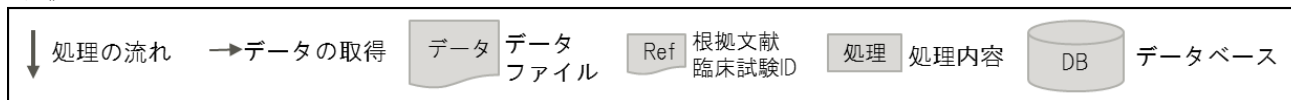
C-CAT 調査結果は、衛生検査所等検査施設から送られてくるゲノム解析結果に対し C-CAT が構築した知識データベース（Cancer Knowledge DataBase：以下、CKDB1）と商用サービスである QIAGEN Clinical Insight（以下、CKDB2）を基に解釈・臨床的意義付けを行い患者ごとに作成したものです。

4.2. CKDB1 について

4.2.1. CKDB1 の処理概要

VCF から得られた変異情報と、対象患者の疾患名から、臨床的意義やエビデンスレベル、及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



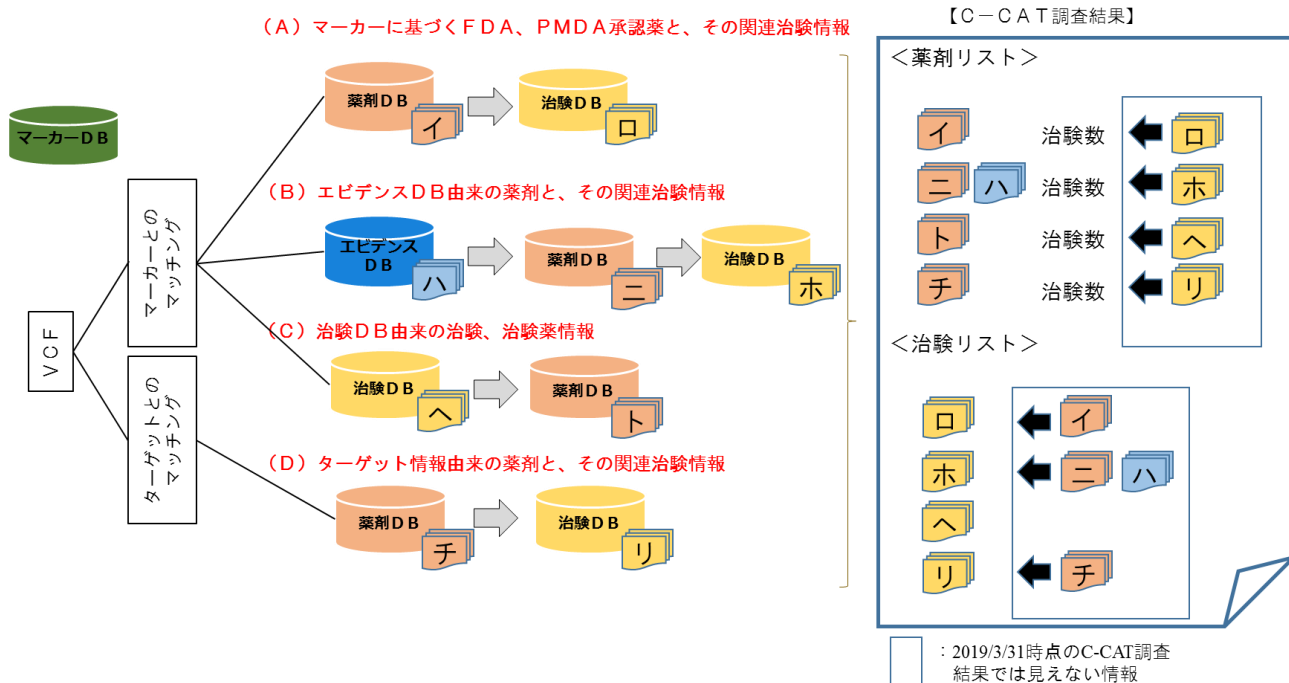
4.2.2. CKDB1 のデータベース構造

➤ 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	<p>がん関連遺伝子マーカーのリスト。 例) <i>EGFR</i> T790M 例) <i>BRCA1</i> germline mutation</p> <p>※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。</p>
薬剤 DB	<p>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。</p>
エビデンス DB	<p>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）、癌化因子（Oncogenic）に関するエビデンスを整理したものです。</p> <p>※診断、予後予測因子は調査結果に使用していません。</p>
治験 DB	<p>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、マーカーを整理したものです。</p>

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（及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

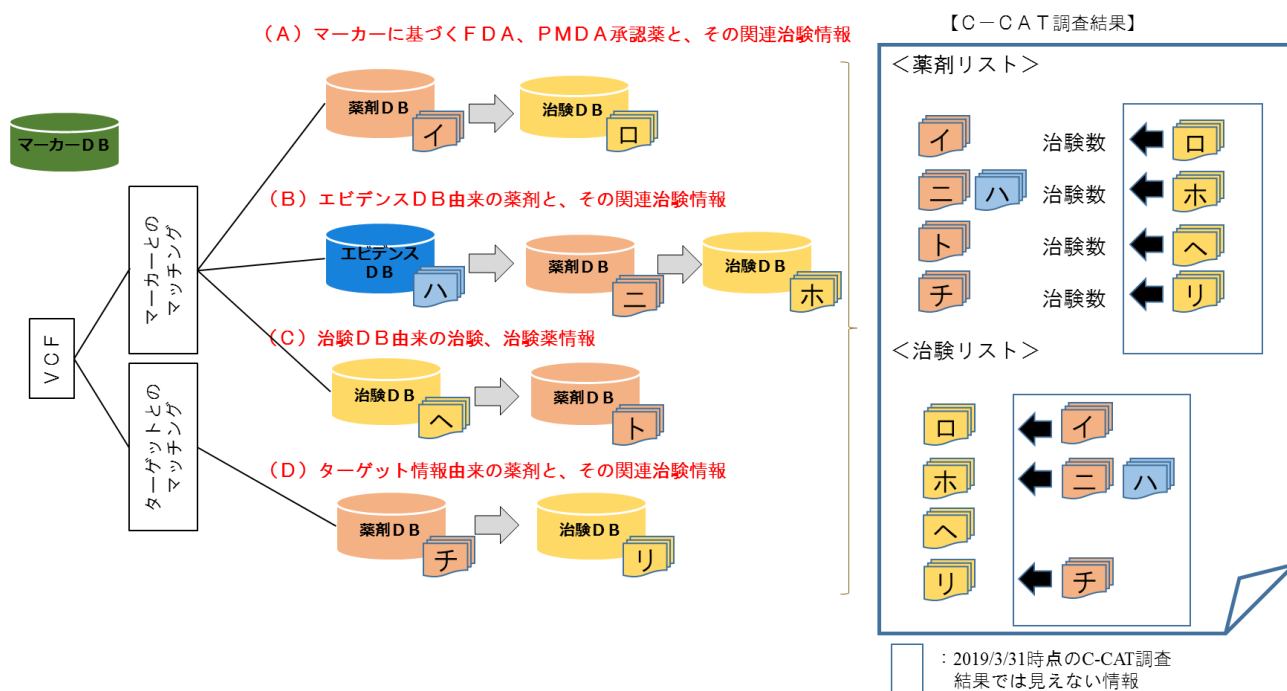
(C) 治験DB由来の治験、治験薬情報

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（及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	・ マーカー 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の紹介情報を探索するための経路です。
ポイント	・ マーカー 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



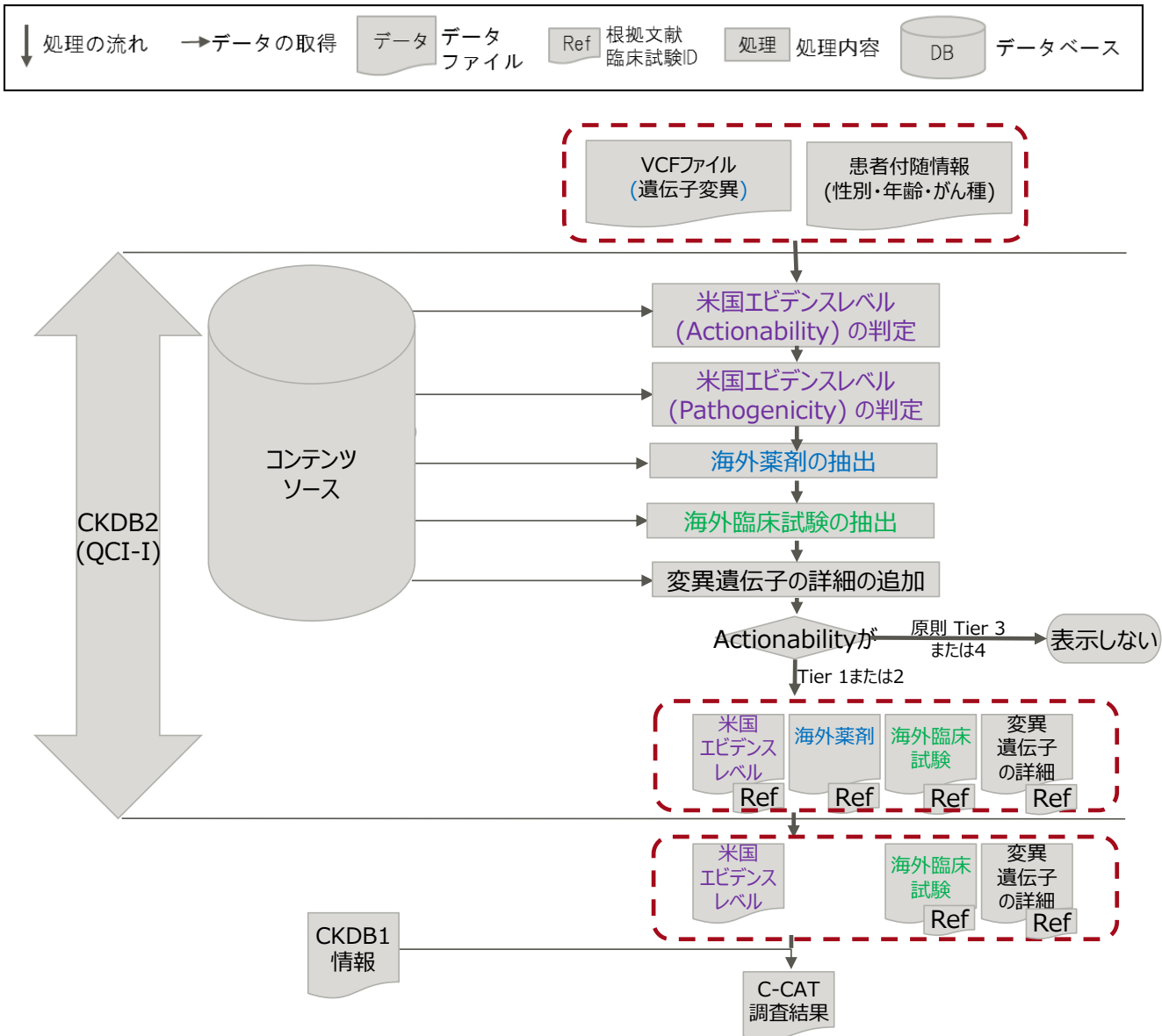
項目	内容
概略	<p>※ (A) ~ (D) で得られた医薬品、治験情報をまとめ、C-CAT 調査結果に提示します。</p> <p>※ 重複がある場合には、先の項目でピックアップされたものを優先します。</p> <p>((A) でも (C) でもマッチングする場合には (A) 根拠にして提示)</p>
ポイント	<p>A 経路：</p> <ul style="list-style-type: none"> マーカーに基づく効能・効果あり PMDA か FDA での認証薬 エビデンスレベルあり <p>B 経路：</p> <ul style="list-style-type: none"> マー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

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す。対応しているパネルは、NCC オンコパネルとなります。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) が記載されます。

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

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

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、変異電子の詳細は、QCI-Iに入力される遺伝子変異の数が400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を記載しません。
 - ・ 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件までが記載されます。
- ・ 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されます。

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及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。

◆お問い合わせ

C-CAT に関するお問い合わせは、下記までご連絡ください。

C-CAT ヘルプデスク宛

1. 受付時間

平日 9:00～17:00

(土日祝日および、12/28～1/3 は休みとなります。)

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

- ・ いただいたお問い合わせは順次対応いたしますが、場合によっては、専門部署調査に時間が必要となり、回答までにお時間をいただく場合がございますことを予めご了承ください。
- ・ 初めにお問い合わせいただいた際に、管理番号を発行させていただきます。次回以降、同件にてご連絡をいただく際には、発行された管理番号をお伝えいただくようお願い申し上げます。
- ・ [C-CAT 調査結果]の内容については、Eメールでお問い合わせをお願いいたします。

4. よくあるご質問

- ・ 問い合わせの多いご質問をまとめております。そちらも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」へと進んで下さい。

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

