

# C-CAT調査結果の改版内容

2020年12月23日

---

1. レイアウトの改版 .....	P.3
2. Resistanceエビデンスの見直し .....	P.8

# 1. レイアウトの改版

- 「2 調査結果」 欄にエビデンスごとに枝番を追加で付与
  - 関連する臨床試験や参考文献が認識しやすいようエビデンス単位に枝番を付与しました。

## Before

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	ABL1 F317L 0.26 (548/2141)	Oncogenic	Likely Onco- genic	F			Tier 2C Pathogenic 海外臨床試験中 (9件)

## After

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
1	ABL1 F317L 0.26 (548/2141)	1	Oncogenic	Likely Onco- genic	F ■ 3			Tier 2C Pathogenic 海外臨床試験中 (9件) ▲ 1~9

## ■ 「2 調査結果」欄のエビデンスに紐づく情報に対してPDF内リンクを追加

- エビデンスの参考文献や、臨床試験の情報が閲覧しやすくなるように、薬剤名等にPDF内リンクを付与しました。

### Before

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	ABL1 F317L 0.26 (548/2141)	Oncogenic	Likely Oncogenic	F			Tier 2C Pathogenic 海外臨床試験中 (9件)

### After

塩基置換、挿入、欠失 (DNA)								
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
1	ABL1 F317L 0.26 (548/2141)	1	Oncogenic	Likely Oncogenic	F ■ 3			Tier 2C Pathogenic 海外臨床試験中 (9件) ▲ 1~9
2	TP53 A307V 0.80 (376/469)	1				AMG 650(Trial Condition Match) ■ 19	国内臨床試験中 (1件) ● 1	Tier 2C Likely Pathogenic 海外臨床試験中

「■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。

がん化関与に関するエビデンスの参考文献は「エビデンスレベル」欄、薬剤エビデンスの参考文献は「薬剤」の欄にリンクを記載しています。

リンク先が多数存在する場合は「1~9」のように省略表記され、最も上に表示されたリンク先に遷移します。

## ■ 臨床試験情報の重複を排除

- 臨床試験情報を重複を排除した一覧表示に変更しました。また、国内臨床試験と海外臨床試験の一覧を分けて表示するように変更しています。

### Before

#### 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 (ABL1) を対象とした臨床試験

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	ABL1 p.F317L	A Phase Ib/II Study of the Safety and Pharmacology of Nilotinib to Prevent Paclitaxel-Induced Peripheral Neuropathy in Patients With Breast Cancer (NCT04205903)
国内/海外	海外	
フェーズ	Phase 1	

### After

#### 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	2-1, 3-2
フェーズ	フェーズ1
薬剤名	Drug: AMG 650
がん種	Advanced Solid Tumor
実施機関	Amgen
連絡先	866-572-6432   amgen.com

海外臨床試験一覧

▲ 1

マーカー番号	1	試験名称(試験ID、データ更新日)
フェーズ	Phase 1	A Phase Ib/II Study of the Safety and Pharmacology of Nilotinib to Prevent Paclitaxel-Induced Peripheral Neuropathy in Patients With Breast Cancer (NCT04205903)
薬剤名	nilotinib	
がん種	Breast cancer	
実施機関	The Ohio State University Comprehensive Cancer Center	
連絡先	OSUCCClinicaltrials@osumc.edu, 1-800-293-5066	

対応するマーカー(エビデンス)が複数存在する場合はマーカー番号と枝番の組み合わせを列挙します。

## ■ 参考文献情報の重複を排除

- 参考文献情報を重複を排除した一覧表示に変更しました。また、国内エビデンスに対する参考文献と海外エビデンスに対する参考文献の一覧を分けて表示するように変更しています。

### Before

5 参考文献		
文献番号	参考文献	マーカー番号
1	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.1-1 (国内)
2	Sequence and analysis of the human ABL gene, the BCR gene, and regions involved in the Philadelphia chromosomal translocation.	No.1 (海外)

### After

5 参考文献		
国内		
文献番号	参考文献	マーカー番号
■ 1	PMDA	No.5-1, 6-2, 6-3, 6-5, 9-1
■ 2	FDA	No.5-2, 6-1, 6-4, 8-1, 9-2, 9-3, 9-5
■ 3	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.1-1
海外		
文献番号	参考文献	マーカー番号
■ 20	ABL tyrosine kinases: evolution of function, regulation, and specificity.	No.1, 6
■ 21	Cell lines and clinical isolates derived from Ph1-positive chronic myelogenous leukemia patients express c-abl proteins with a common structural alteration.	No.1, 6

対応するマーカー(エビデンス)が複数存在する場合はマーカー番号と枝番の組み合わせを列挙します。

## 2. Resistanceエビデンスの見直し



### ■ ResistanceエビデンスもResistanceの度合いに応じて三段階のレベルを導入

- エビデンスレベルRをR1、R2、R3に細分化しました。定義は以下の通りです。

#### Before

C-CAT調査結果 エビデンスレベル	C-CAT調査結果における定義
R	薬剤耐性に関与することが知られている。

#### After

C-CAT調査結果 エビデンスレベル	C-CAT調査結果における定義
R1	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。
R2	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。
R3	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予測されている。

## ■ ResistanceエビデンスもResistanceの度合いに応じて三段階のレベルを導入

- エビデンスレベルRをR1、R2、R3に細分化して出力される例です。

### Before

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
1	EGFR T790M	Predictive	Resistance	R	afatinib	国内承認薬 FDA承認薬
		Predictive	Sensitivity/Response	A	afatinib	国内承認薬 国内臨床試験中 (3件) FDA承認薬
		Predictive	Resistance	R	dacomitinib	国内承認薬

### After

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	EGFR T790M	1	Predictive	Resistance	R1	afatinib ■ 3~5	国内承認薬 FDA承認薬
		2	Predictive	Sensitivity/Response	A	afatinib ■ 1	国内承認薬 FDA承認薬 国内臨床試験中 (3件) ● 1~3
		3	Predictive	Resistance	R2	dacomitinib ■ 6	国内承認薬

前ページの定義に応じてエビデンスレベルがR1, R2で表記されるよう変更になりました。

## ■ Resistanceエビデンスの出力対象マーカーを拡張

- Resistanceを示す薬剤が症例に対して適応外であっても紹介するよう変更しました。  
※適応外は承認がん種、承認マーカーいずれかもしくは両方の不一致を指します。  
(詳細は次ページ)
- 適応外の症例に対して紹介される場合はエビデンスレベルの後ろに「\*」がつきます。

Before

がん種：Breast

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
11	ABL1 F317L, BCR-ABL1 fusion	Predictive	Sensitivity/Response	C	ponatinib hydrochloride	国内適応外薬 FDA承認薬

After

がん種：Breast

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
9	ABL1 F317L, BCR-ABL1 fusion	1	Predictive	Sensitivity/Response	C	ponatinib hydrochloride ■ 15	国内適応外薬 FDA承認薬
		2	Predictive	Resistance	R2*	dasatinib ■ 16	国内適応外薬

薬剤「dasatinib」は慢性骨髄性白血病や急性リンパ性白血病(フィラデルフィア染色体 BCR-ABL1 fusionを有する)に対して承認されていますので、この症例には適応外の薬剤ですが、今後Resistanceエビデンスが存在する場合は出力されるようになります。

■ Resistanceを示す薬剤が症例に対して適応外と判定する基準について説明します。

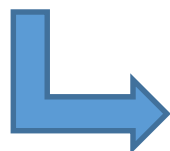
- 薬剤「dasatinib」の国内承認条件は以下の2つがあります。

承認条件①：慢性骨髄性白血病の症例

承認条件②：フィラデルフィア染色体を有する急性リンパ性白血病の症例  
(フィラデルフィア染色体はBCR-ABL1の融合遺伝子を指します)

- ここで先ほどの症例がん種と遺伝子変異に応じて以下の判定がなされます。

がん種	遺伝子変異(マーカー)	承認条件①	承認条件②
Breast	ABL1 F317L, BCR-ABL1fusion	がん種不一致のため適応外と判定	がん種不一致かつマーカー条件不一致のため適応外と判定



承認条件①、承認条件②ともに適応外と判定されるため、結果、適応外と判定しています。