

日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会合同

次世代シーケンサー等を用いた
遺伝子パネル検査に基づく
がん診療ガイドンス

(第 1.0 版)

2017 年 10 月 11 日

発刊にあたり

近年の次世代シーケンサー等のバイオテクノロジーの革新により、遺伝子解析技術も格段に進歩しました。それにより、少量のがん組織臨床検体を用いたゲノム解析を行い、がんの遺伝子異常に基づくがん分子標的薬等の治療法の選択が可能となってきました。各種のがんの遺伝子異常の解明が進むと、同一の遺伝子異常が異なったがん種の発がんや進展に重要な役割を果たしていることが多いことが分かり、分子標的薬治療の時代では臓器横断的な視野が必要になっています。

次世代シーケンサー等を用い多数の遺伝子を一度に解析し、治療方針を決定することはがんの治療成績の向上に繋がると期待され、**precision medicine**の一部としてゲノム医療の推進の一翼を担っています。わが国においてゲノム医療を実地診療で実践するためには遺伝子パネル検査を実装する必要がありますが、これに先立ち日本臨床腫瘍学会では、日本癌治療学会、日本癌学会と合同で、固形がんを対象とするガイドンスを発刊することになりました。本ガイドンスは、がん薬物療法を受けられる固形がんの患者さんを対象とした遺伝子パネル検査を保険診療下で実施する際に懸念される事項に関し、一定の方向性を示す内容となっています。造血器腫瘍と固形がんでは対象となる遺伝子や活用方法が異なるため、今回のガイドンスの対象とはしませんでした。現在得られている最新のエビデンスを基に立案し、外部査読を経て作成いたしました。この場を借りて、本ガイドンス作成に関わるすべての関係者に厚く御礼申し上げます。一方、ガイドラインやガイドンスは遅滞なくアップデートする必要があります。今後、がんゲノム医療に関する知見が急速に蓄積されていくことは必定であり、今後も本ガイドンスを定期的に改定していくことが計画されています。

本ガイドンスが有効に活用され、がんゲノム医療の実装に貢献し、一日でも早く患者さんの役に立つことを祈念しています。

2017年10月吉日

公益社団法人 日本臨床腫瘍学会
理事長 南 博信

発刊にあたり

日本癌治療学会では、わが国におけるがん遺伝子パネル検査の臨床実装に先立ち、日本臨床腫瘍学会、日本癌学会と合同で、固形がんを対象とする「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネルに基づくがん診療ガイドランス」を策定し、この度発刊することになりました。近年の遺伝子研究の進歩と解析技術の発展により、一度に多くの遺伝子を網羅的に解析し、個々のがんにおける遺伝子変異に基づいた治療を実施するいわゆる **Precision Cancer Medicine** の時代が到来しつつあります。この新たな時代の到来により、がんに罹患した患者さんにごがん遺伝子パネル検査とその結果得られる情報を適正に提供するための体制構築が求められています。今回、わが国におけるがんに関連した主要3学会が学際的に協力し本ガイドランスを速やかに作成し、発刊に至ったことは大変意義深いことであると存じております。本ガイドランスは、最新のエビデンスを基に立案し、外部評価を経て作成されています。今後、がん遺伝子パネル検査を実施する際の重要な礎となるものと期待しています。

今後、がん遺伝子パネル検査を用いた **Precision Cancer Medicine** は様々な変化を伴いながら発展していくものと期待されます。**Precision Cancer Medicine** に関する最新の情報を医療従事者のみならず国民の皆様適切に伝えるために、本ガイドランスも改定を続けていくことが必要と思います。本ガイドランスが、がん遺伝子パネル検査の臨床実装において、医療現場の効果的な道標になり、より良い医療が患者さんに届けられることを心より祈念しています。

最後に、本ガイドランス作成にあたり、大変お忙しい中、学会の枠を超えて御協力くださった皆様に心より厚く御礼申し上げます。

2017年10月吉日

一般社団法人 日本癌治療学会
理事長 北川雄光

発刊にあたり

21世紀に入って分子標的治療薬が次々に登場し、がんの診断・治療法は革命的なスピードで変化してきました。ヒトゲノムの全塩基配列が解読されてまだ十数年ですが、次世代シーケンサーが登場し、ゲノム解析の結果が臨床の場に応用される時代となっています。米国オバマ前大統領が2015年1月の一般教書演説で **Precision Medicine Initiative** を提唱して以来、世界中がこの動きに呼応し、日本でもゲノム情報を用いて治療介入するゲノム医療が開始に向けて急速に進む結果となりました。一方で、がんのゲノム医療の実現にあたっては、標準の手順書を定めて品質保証下での遺伝子パネル解析を行うことが不可欠であり、同時に倫理支援や遺伝カウンセラーの充実、将来に向けては人工知能の活用や知識データベースの充実など、取り組むべき喫緊の課題も浮かび上がってきています。

本ガイドンスはこうした次世代シーケンサーなどを用いた遺伝子パネルに基づいたがんゲノム医療の実践にあたり、有効な治療法が見出せない病態の固形癌を中心に、新しい治療の選択や確定診断、予後予測の情報を提供し治療方針の決定に役立てることを目的として、日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会、日本癌学会の3学会の協力の元に作成され、発刊されることとなりました。

本ガイドンスの作成にご尽力くださいました関係者の皆様に厚く御礼を申し上げますとともに、本ガイドンスが活用され、我が国のゲノム医療の実践に役立つことを祈念いたします。

2017年10月吉日

日本癌学会
理事長 宮園 浩平

日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会合同
次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づく
がん診療ガイドライン作成ワーキンググループ (WG)

- WG 長 西尾 和人 (近畿大学医学部ゲノム生物学教室)
- 副 WG 長 山本 昇 (国立がん研究センター中央病院呼吸器内科)
- 委 員 秋田 弘俊 (北海道大学大学院医学研究科腫瘍内科学分野)
石岡 千加史 (東北大学加齢医学研究所臨床腫瘍学分野)
小寺 泰弘 (名古屋大学大学院医学系研究科消化器外科)
角南 久仁子 (国立がん研究センター中央病院病理・臨床検査科)
鈴木 達也 (国立がん研究センター中央病院血液腫瘍科)
武田 真幸 (近畿大学医学部附属病院腫瘍内科)
土原 一哉 (国立がん研究センター先端医療開発センターゲノムトランスレーショナルリサーチ分野)
武藤 学 (京都大学大学院医学研究科腫瘍薬物治療学講座)
安井 弥 (広島大学大学院医歯薬保健学研究科分子病理学研究室)
山崎 健太郎 (静岡県立静岡がんセンター消化器内科)
若井 俊文 (新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器・一般外科学分野)
- 外部評価委員 梅村 茂樹 (国立がん研究センター東病院呼吸器内科)
梅本 久美子 (国立がん研究センター東病院肝胆膵内科)
川添 彬人 (国立がん研究センター東病院消化管内科)
木村 元 (国立がん研究センター東病院肝胆膵内科)
久保木 恭利 (国立がん研究センター東病院先端医療科, 消化管内科, 先端医療開発センター新薬臨床開発分野)
小金丸 茂博 (国立がん研究センター東病院先端医療科)
古川 孝広 (国立がん研究センター東病院先端医療科, 乳腺・腫瘍内科, 先端医療開発センター新薬臨床開発分野)
小谷 大輔 (国立がん研究センター東病院消化管内科)
坂井 和子 (近畿大学医学部ゲノム生物学)
澤田 憲太郎 (国立がん研究センター東病院消化管内科)

設樂 紘平 (国立がん研究センター東病院消化管内科, 先端医療開発センター新薬臨床開発分野)

新垣 清登 (国立がん研究センター東病院先端医療科)

高橋 秀明 (国立がん研究センター東病院先端医療科, 肝胆膵内科, 先端医療開発センター新薬臨床開発分野)

内藤 陽一 (国立がん研究センター東病院先端医療科, 乳腺・腫瘍内科, 希少がんセンター, 先端医療開発センター新薬臨床開発分野)

中村 能章 (国立がん研究センター東病院消化管内科)

原野 謙一 (国立がん研究センター東病院先端医療科, 乳腺・腫瘍内科)

坂東 英明 (国立がん研究センター東病院消化管内科)

福岡 聖大 (国立がん研究センター東病院消化管内科)

藤本 祐未 (国立がん研究センター東病院乳腺・腫瘍内科)

松本 慎吾 (国立がん研究センター東病院呼吸器内科, 先端医療開発センタートランスレーショナルリサーチ分野)

松本 寛史 (国立がん研究センター東病院消化管内科)

三島 沙織 (国立がん研究センター東病院消化管内科)

安田 華世 (国立がん研究センター東病院消化管内科)

吉野 孝之 (国立がん研究センター東病院消化管内科, 先端医療開発センタートランスレーショナルリサーチ分野)

1. はじめに

分子生物学の進歩により、がん細胞の悪性形質獲得に関連のある複数の遺伝子異常（以下ゲノム変異）が同定され、薬物療法の治療効果予測、がんの分類・確定診断及び予後予測に用いることが期待されている。多様ながんのゲノム変異について、検索する遺伝子の種類が増えると、個々の遺伝子を検索するために必要な検体の確保が困難になる場合や、検査に係る時間が増加する場合、最良の治療法を選択するための十分な情報を得ることが困難になる場合が生じる。本ガイドランスで対象とする遺伝子パネル検査は、個々の人におけるがんのゲノム変異を明らかにし、その特性に応じた最適ながん治療の機会を供与することを目的とし、複数のゲノム変異が同時に検出可能な遺伝子パネルを用いて次世代シーケンサー等によるゲノム変異を解析する検査である。遺伝子パネルには、薬物療法の有効性、確定診断及び予後予測に係る既知の遺伝子が含まれ、遺伝子変異、欠失、挿入、遺伝子融合、コピー数異常等の情報を一度に明らかにする。本ガイドランスは、遺伝子パネル検査により、有効な治療法が見出せない病態の固形がんを中心とした種々のがんに対して、新しい治療の可能性、確定診断、予後予測等の情報を提供し、最適な薬物療法等の治療方針を決定することを第 1 の目的として、現時点の臨床的位置づけを記したものである。したがって、コンパニオン診断薬やそれに類する遺伝子関連検査が存在する非小細胞肺癌や大腸がんなどのがん種においては、その検査を優先することを前提に記載している。遺伝子パネルに搭載される一部の遺伝子がコンパニオン診断薬として承認・使用される場合には、コンパニオン診断部分は、各学会等で示されているガイドラインに従い、標準的治療法を決定する。また、診断治療技術の進展等により将来的に遺伝子パネル検査の対象とする範囲は変わり得るものである。

2. 遺伝子パネル検査全般における考え方

本ガイドランスで対象とする遺伝子パネル検査は、主に固形がん細胞・組織に生じる変異を検出する。したがって、原則として生殖細胞系列のゲノム変異を対象としない。また、造血器腫瘍は、検査方法、対象となる遺伝子、活用方法等に固形がんとの違いが大きく、本ガイドランスでは対象としない。本ガイドランスでは遺伝性腫瘍、造血器腫瘍に関しては、参照程度の記載に留め、別途定められる予定のガイドランスを参照する。

遺伝子パネル検査は、薬物療法の治療効果予測を主たる目的としており、薬物療法の対象であり且つ標準的治療法の無い患者を対象とし、原則として、患者一人につき 1 回を限度とするが、薬物療法無効後に新たに生検等の検体を取得できた症例についてはこの限りではない。また、遺伝子パネルに治療方針の決定に資する診断及び予後予測の為の遺伝子を含む場合の検査回数についても薬物療法の治療効果予測を目的とする場合と同様である。

検査時期は、がんの種類に応じて適切な時期を定める（項目 3.1 に記載）。遺伝子パネル検査は、原則として、医薬品医療機器法の承認を得た DNA シーケンサー、シーケンシングサンプル調製試薬、テンプレート DNA 調製試薬及び解析プログラムを用いることとする。

3. がんの類型に応じた遺伝子パネル検査の活用

遺伝子パネル検査の臨床使用を考えるにあたり、本ガイドランスの作成においては、まず、固形がんにおける診療時期に従った一般的な活用法の検討を行った。続いて、がんの特性に応じた検討を行い、特に遺伝子パネル検査が活用されるべきがん種について記載した。

3-1 一般的な検査の対象と時期に関する考え方

① 薬物療法開始前

標準的治療が無いが、薬物療法の対象となる固形がん患者を主たる対象とし、がんゲノム情報に基づいた精緻な治療方針の検討のため、遺伝子パネル検査による治療薬の選択に係るゲノム変異情報を得る目的で、原則として薬物療法開始前に実施する。遺伝子パネルには診断及び予後予測に係る遺伝子も含まれる場合があり、当該がん種において同ゲノム変異が検出された場合、より良好な予後が期待できる治療法を選択する等の目的で使用する。また、現時点では遺伝子パネルに搭載される一部の遺伝子がコンパニオン診断薬として承認・使用される場合には、各学会等で示されるガイドライン・ガイドランスに従って標準的治療法を決定する。

② 標準的治療後に進行した病態に対する新規治療の探索

治療選択においては、各学会のガイドライン等で示されている標準的治療を優先し、必要に応じてコンパニオン診断薬を用いて、治療薬の適応等に係る診断を行う。遺伝子パネル検査は、標準的治療後に再発あるいは進行した病態の患者を対象とし、有効性を期待できる治療薬を決定するために実施する。生検等が可能である場合には、遺伝子パネル検査実施のために必要な検体を採取するが、採取困難な場合はこの限りではなく、診断時等の保存検体を使用してもよい。

3-2 がんの特性に応じた検討を行い、特に遺伝子パネル検査が活用されるべきがん種について

① 小児がん・希少がん

小児がん・希少がんは罹患する患者が少なく、診断が困難となることや標準的治療が確立されていない等の場合がある。したがって、診断時にゲノム変異所見に基づく診断の補助や予後予測、治療方針の決定を目的として、あるいは、薬物療法を行う前に、有効性の期待できる治療薬の選択を目的として、遺伝子パネル検査を実施する。

② 原発不明がん

原発不明がんは診断及び治療方針の決定に時間を要する場合が多い。したがって、ゲノム変異所見に基づく診断の補助や、有効性が期待できる治療薬の選択を目的として、遺伝子パネル検査を実施する。

③ その他のがん

造血器腫瘍、遺伝性腫瘍に関する取扱いは別途関連学会等によって定められるガイドラ

イン・ガイドランスを参照する。

4. 遺伝子パネル検査に供する検体の品質管理について

遺伝子パネル検査は、一般社団法人日本病理学会ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程等を参考に、適切に品質管理された検体を用いる。

5. 遺伝子パネル検査を行う医療機関等の要件

遺伝子パネル検査を行う医療機関等には、検査プロセス等の品質を保証できること、検査結果の客観性・妥当性のある解釈ができること、及び検査結果に基づいて治験を含めた臨床試験や先進医療等の保険外併用療養等の適切な制度に基づき、治療を提供できること等が求められる。具体的な医療機関の要件等については、がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会報告書(参考資料1)を受けて、厚生労働省において今後検討されるがんゲノム医療中核拠点病院(仮称)等の指定要件を参照する。

6. 遺伝子パネル検査を行う際の説明と同意

多数の遺伝子を対象とした遺伝子パネル検査を実施することにより、「偶発的所見・二次的所見」の発見の可能性が高まる。また、遺伝子パネル検査により必ずしも治療選択肢が提示できるとは限らず、またエビデンスレベルの低いゲノム変異に基づく治療選択には限界があること等に留意する必要がある。したがって、遺伝子パネル検査を行う際には、事前に検査の有用性、検査の限界、検査結果を治療方針に利用する際の制限について説明するとともに、必要に応じて遺伝性腫瘍の専門家と協力して生殖細胞系列遺伝子変異などの偶発的所見・二次的所見の可能性などを説明し、患者あるいは代諾者の同意を得る。

遺伝子パネル検査結果に基づいて治療方針を決定する際には、平成28年度日本医療研究開発機構ゲノム医療実用化推進研究事業「メディカル・ゲノムセンター等におけるゲノム医療実施体制の構築と人材育成に関する研究」(研究代表者 国立がん研究センター 中釜 斉) サブテーマ2 別冊報告書「偶発的所見・二次的所見への対応についての検討と提言」(分担研究者 大阪大学大学院医学系研究科 加藤 和人)(参考資料2)等を参照し、結果返却プロセスにおける「知る権利/知らないでいる権利」の保障、本人が不同意の場合の家族への開示等について配慮する。

7. 遺伝子パネル検査のポストアナリシス段階の取扱い

個人情報の保護に関する法律及び行政手続きにおける特定の個人を識別するための番号の利用等に関する法律の一部を改正する法律(平成27年9月改正、平成29年5月30日全面施行)において、個人情報の定義が明確化された。「個人情報の保護に関する法律についてのガイドライン(通則編)」(平成29年3月一部改正)ではゲノムデータのうち、全核ゲノムシーケンスデータ、全エクソームシーケンスデータ、全ゲノム一塩基多型(single

nucleotide polymorphism; SNP) データ、互いに独立な 40 箇所以上の SNP から構成されるシーケンスデータ、9 座位以上の 4 塩基単位の繰り返し配列等の遺伝情報により本人を認証することができるものは「個人識別符号」、ゲノムデータに医学的なアノテーションを付与した「ゲノム情報」は「要配慮個人情報」に該当するとされ、その取扱いに留意する必要がある。

遺伝子パネル検査レポートは、遺伝子パネル検査結果の医学的解釈が可能な専門家集団（エキスパートパネル）により作成される。作成されるべきレポートの内容、記載内容は以下のとおりである。

① レポート内容

遺伝子パネル検査レポートには、下記の項目を含むことが望ましい。

- ・ 検体及びデータの品質（保証）
- ・ 検出されたゲノム変異の生物学的意義づけとエビデンスレベル
- ・ 二次的所見の有無とそれに関連するエビデンスレベル
- ・ 次のとるべきアクションに関する勧告とその予想されるリスク
- ・ 治療薬の適用状況
- ・ 関連する治療薬の治験情報の有無等

② エビデンスレベルによる分類

遺伝子パネル検査によって取得された個々のゲノム変異に関するエビデンスレベルの定義は、欧米における標準化された定義との大きな乖離は望ましくない。その為、欧米で公表されているエビデンスレベルとの整合性に留意した上で、我が国の実情に合わせて定義する（別表 1）。また、治療効果に関するエビデンスレベルについては、対応例を記載した。今後、集積された知見に基づき「診断」及び「予後」に係る遺伝子についてもエビデンスレベルに基づく対応例を追記していく。遺伝子パネル検査によって取得された情報は、別表 2 に記載するエビデンスレベル及びがんゲノム知識データベース（別表 3）を用い、可能な限り本ガイドランスのエビデンスレベルに基づいた標準的な記載を行うことが望ましい。本ガイドランスでは、試行的に、現時点で我が国において開発あるいは開発準備中のがん遺伝子パネルに搭載されているがん関連遺伝子で、期日内に希望のあった遺伝子を対象とし、本ガイドランスのエビデンス分類に基づきエビデンスレベルを設定した。遺伝子及びそれぞれのエビデンスレベルについて外部評価を経て、エビデンスレベルの記載が難しい遺伝子等を除き、別表 2 に記載した。また、遺伝性腫瘍に関する遺伝子について ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) の勧告及び NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ガイドラインに記載のある遺伝子のうち、遺伝性腫瘍に関連する遺伝子を追加した。したがって、別表 2 は今後も継続的に改訂されるものである。

③ 治療選択肢の記載

ゲノム変異毎の適応がん種、これまでのエビデンスレベルに加え、国内外で運用されている各種のがんゲノム知識データベースの検索結果などを踏まえて、治療選択肢を提供す

るように努める。原則、エビデンスレベル 2 以上のものは、患者の理解を得つつ、患者の状態等を踏まえて、治療を行うべきであるため、治験を含めた臨床試験や先進医療等の保険外併用療養等の適切な制度に基づいた情報と共に治療選択肢を文書で提供する。

別表 1 遺伝子パネル検査結果のエビデンスレベル分類

別表 2 遺伝子パネル検査結果のエビデンスレベル (1.0 版)

別表 3 がんゲノム知識データベース (1.0 版)

参考資料 1 がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会報告書

参考資料 2 「メディカル・ゲノムセンター等におけるゲノム医療実施体制の構築と人材育成に関する研究」(研究代表者 国立がん研究センター 中釜 斉) サブテーマ 2 別冊報告書「偶発的所見・二次的所見への対応についての検討と提言」

別表1 エビデンスレベル分類

治療効果	エビデンスレベル分類	エビデンスレベルに基づく対応例 ⁽¹⁾
1A	当該がん種においてコンパニオン診断薬として薬事承認されたバイオマーカー(遺伝子異常)	コンパニオン診断の結果もふまえ承認された治療薬の使用を考慮する。
1B	当該がん種においてコンパニオン診断薬(もしくはコンプリメンタリー診断薬)としてFDAで承認されたバイオマーカー(遺伝子異常)	十分な科学的根拠があり、治験・先進医療・薬価基準収載医薬品の適応外使用等の評価療養や患者申出療養等の保険外併用療養費制度の利用を考慮する。
	当該がん種においてバイオマーカーによる患者選択を行なう前向き臨床試験もしくはメタ解析データにより、抗がん薬の臨床的有用性に対する一貫性のある結果が得られているバイオマーカー(遺伝子異常)	
2A	当該がん種において前向き臨床試験 ⁽²⁾ のサブグループ解析により、抗がん薬の臨床的有用性を示す結果が得られているバイオマーカー(遺伝子異常)	科学的根拠があり、治験・先進医療・薬価基準収載医薬品の適応外使用等の評価療養や患者申出療養等の保険外併用療養費制度の利用を考慮する。
2B	異なるがん種において薬事承認されている、もしくは抗がん薬の臨床的有用性を示す結果が得られているバイオマーカー(遺伝子異常)	科学的根拠があり、治験・先進医療・薬価基準収載医薬品の適応外使用等の評価療養や患者申出療養等の保険外併用療養費制度の利用を考慮する。
3A	科学的知見に基づく症例報告等 ⁽³⁾ により抗がん薬の臨床的有用性との関連が報告されているバイオマーカー(遺伝子異常)	ヒトへの投与の報告があることを踏まえ、患者や治験等の状況を踏まえて、エキスパートパネルでの議論を経て、治療選択枝等の結果返却の有無を決定すべきである。科学的根拠は十分ではないが治験・先進医療等を考慮してもよい。
3B	in vitro 及びin vivo での薬力学的評価により抗がん薬の治療効果との関連が報告されているバイオマーカー(遺伝子異常)	一定の科学的根拠があるが、ヒトへの投与がないことから、原則結果を返却しないが、近い将来エビデンスレベルが上がるが見込まれるため、がんゲノム情報管理センター(仮称)への情報登録を行う。
4	がんに関与することが知られている遺伝子異常	現時点で治療選択に関する科学的根拠はないが、情報の蓄積、活用を通じて、エビデンスレベルの向上を促進し、治療選択を拡充させるため、がんゲノム情報管理センター(仮称)への情報登録を行う。

診断	エビデンスレベル分類 (引用:米国3学会合同ガイダンス PMID: 27993330)
1	診断に有用であることが、ガイドラインに示されている遺伝子異常
2	診断に有用であることが、十分な規模の臨床試験で示され、専門家間でコンセンサスが得られている遺伝子異常
3	診断に有用であることが、複数の小さな臨床試験で示されている遺伝子異常
4	単独、もしくは他のバイオマーカーとの組み合わせで診断に有用である可能性が、複数の小さな臨床試験もしくは症例報告で示されている遺伝子異常

予後	エビデンスレベル分類 (引用:米国3学会合同ガイダンス PMID: 27993330)
1	予後判断に有用であることが、ガイドラインに示されている遺伝子異常
2	予後判断に有用であることが、十分な規模の臨床試験で示され、専門家間でコンセンサスが得られている遺伝子異常
3	予後判断に有用であることが、複数の小さな臨床試験で示されている遺伝子異常
4	単独、もしくは他のバイオマーカーとの組み合わせで予後判断に有用である可能性が、複数の小さな臨床試験もしくは症例報告で示されている遺伝子異常

脚注 (1) エビデンスレベルに基づく対応は各医療機関でのエキスパートパネルによる十分な検討のうえで決定されなければならない。

(2) 第II相試験以上の試験報告を対象とする。

(3) 第I相試験の試験報告も対象とする。

別表2 エビデンスレベル(2017年8月21日時点のデータ)

遺伝子	変異様式	がん種または症候群	意義	エビデンスレベル	薬剤	反応性	海外のガイドライン等/PMID等	国内の診療ガイドライン等	備考
ABL1	融合	慢性骨髄性白血病/急性リンパ性白血病	治療効果	1A	イマチニブ/ボスチニブ/ダサチニブ/ニロチニブ/ボナチニブ	感受性	NCCN Guidelines Chronic Myeloid Leukemia/Acute Lymphoblastic Leukemia		造血器腫瘍
ABL1	Y253H, E255K/V, V299L, T315A, T315I, F317L/V/I/C,	慢性骨髄性白血病/急性リンパ性白血病	治療効果	1B	イマチニブ/ボスチニブ/ダサチニブ/ニロチニブ/ボナチニブ	抵抗性	NCCN Guidelines Chronic Myeloid Leukemia		造血器腫瘍
ABL2	融合	急性リンパ性白血病	治療効果	3B	ダサチニブ	感受性	25207766		造血器腫瘍 ダサチニブ:日本で承認済み(再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病) *当該バイオマーカーは未承認
ACTN4	増幅	肺がん	予後	3			23899839		
AKT1	活性化変異(E17K)	卵巣がん/乳がん/固形がん	治療効果	3A	AZD5363	感受性	26351323/28489509		
AKT1	活性化変異(E17K)	大腸がん/卵巣がん/乳がん	治療効果	3B	アロステリックAKT阻害薬	感受性	17611497/23134728		
AKT1	増幅	肺がん	治療効果	3A	シスプラチン	抵抗性	17616691		
AKT2	増幅	肺がん	治療効果	2B	エベロリムス	感受性	25982012		
AKT2	増幅	固形がん	治療効果	3B	MK2206	感受性	ENA 2014 #373		
AKT3	活性化変異	悪性黒色腫		4			18813315		
ALK	融合	非小細胞肺がん	治療効果	1A	クリゾチニブ/アレクチニブ/セリチニブ	感受性	23724913/24670165/28501140	肺癌におけるALK免疫染色 プラクティカルガイド	
ALK	L1196M/G1202R/G1269Aなど	非小細胞肺がん	治療効果	2A	クリゾチニブ	抵抗性	28185914	肺癌におけるALK免疫染色 プラクティカルガイド	
ALK	活性化変異	神経芽腫	治療効果	3B	クリゾチニブ	感受性	21838707/22072639		
ALK	融合	大腸がん	治療効果	3A	cediranib	感受性	26933125		
ALK	増幅/融合	乳がん	治療効果	3B	クリゾチニブ	感受性	24102046		
ALK	融合	甲状腺未分化がん	治療効果	3A	クリゾチニブ	感受性	24687827		
ALK	融合	肉腫	治療効果	3A	クリゾチニブ	感受性	26942346		
ALK	融合/活性化変異	炎症性筋線維芽細胞腫瘍	治療効果	3A	クリゾチニブ	感受性	26823889/25028698		
ALK	融合	未分化大細胞リンパ腫/炎症性筋線維芽細胞腫瘍	治療効果	2A	クリゾチニブ	感受性	23598171		造血器腫瘍
APC	機能欠失変異	家族性大腸腺腫症/大腸がん	診断	1			ACMG SF v2.0/NCCN Guidelines Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal	大腸がん診療における遺伝子関連検査のガイダンス、軟部腫瘍診療ガイドライン	生殖細胞系列変異
APC	機能欠失変異	大腸がん	治療効果	3B	タンキラーゼ阻害薬	感受性	22440753	大腸がん診療における遺伝子関連検査のガイダンス	
AR	W741/T878A	前立腺がん	治療効果	3B	エンザルタミド	感受性	23779130/24639562/24002034		エンザルタミド:日本で承認済み(去勢抵抗性前立腺癌) *当該バイオマーカーは未承認
AR	F877L	前立腺がん	治療効果	3A	エンザルタミド	抵抗性	23779130		エンザルタミド:日本で承認済み(去勢抵抗性前立腺癌) *当該バイオマーカーは未承認
AR	L702H/T878A	前立腺がん	治療効果	3A	アピラテロン酢酸エステル	抵抗性	26537258		アピラテロン酢酸エステル:日本で承認済み(去勢抵抗性前立腺癌) *当該バイオマーカーは未承認
ARAF	活性化変異	非小細胞肺がん	治療効果	2B	ソラフェニブ	感受性	24569458		
ARAF	活性化変異	ラングハンス組織球腫	治療効果	3B	ベムラフェニブ	感受性	24652991		
ARID1A	機能欠失変異	卵巣がん	治療効果	3B	EZH2阻害薬	感受性	25686104		
ARID1A	機能欠失変異	卵巣がん	治療効果	3B	ダサチニブ	感受性	27364904		
ARID1A	機能欠失変異	膀胱がん	予後	3			25175170/23650517		
ARID1A	機能欠失変異	乳がん/卵巣がん	治療効果	3B	PI3K阻害薬	感受性	24979463		
ARID1A	機能欠失変異	神経芽細胞腫	予後	3			23202128		
ATM	機能欠失変異	乳がん	診断	1			NCCN Guidelines Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian		生殖細胞系列変異
ATM	機能欠失変異	胃がん/前立腺がん	治療効果	2B	olaparib	感受性	26510020		
ATM	機能欠失変異	大腸がん	治療効果	3A	ATR阻害薬	感受性	ENA 2015 #A48		
ATM	機能欠失変異	膵がん	予後	3			25423555		
ATR	機能欠失変異	卵巣がん/乳がん	治療効果	3B	veliparib	感受性	23548269		
AXL	活性化変異	非小細胞肺がん	治療効果	3	エルロチニブ	抵抗性	22751098		
BAP1	機能欠失変異	悪性黒色腫/悪性胸膜中皮腫/腎がん	治療効果	3B	HDAC阻害薬/PARP阻害薬/EZH2阻害薬	感受性	22038994/22683710/26437366		
BAP1	機能欠失変異	腎がん	予後	3			23797736/23792563		
BCL2L11	機能欠失変異	肺がん	治療効果	3A	ゲフィチニブ	抵抗性	22426421		多型
BMPR1A	機能欠失変異	若年性ポリポーシス症候群/大腸がん	診断	1			ACMG SF v2.0/NCCN Guidelines Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal		生殖細胞系列変異
BRAF	活性化変異	悪性黒色腫	治療効果	1A	ベムラフェニブ/ダブラフェニブ	感受性	12068308/21639808/22663011	皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン	

別表2 エビデンスレベル(2017年8月21日時点のデータ)

遺伝子	変異様式	がん種または症候群	意義	エビデンスレベル	薬剤	反応性	海外のガイドライン等/PMID等	国内の診療ガイドライン等	備考
BRAF	活性化変異	悪性黒色腫	治療効果	1A	トラメチニブ	感受性	22663011	皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン	
BRAF	活性化変異	悪性黒色腫	治療効果	1B	cobimetinib + ベムラフェニブ	感受性	27480103		
BRAF	活性化変異	大腸がん	治療効果	2A	encorafenib + セツキシマブ	感受性	28363909		
BRAF	活性化変異	非小細胞肺がん	治療効果	1B	ダブラフェニブ	感受性	27283860/27080216		
BRAF	活性化変異	大腸がん	治療効果	2A	ダブラフェニブ + トラメチニブ	感受性	26664139/26392102	大腸がん診療における遺伝子関連検査のガイダンス	
BRAF	活性化変異	非小細胞肺がん/エルドハイム・チェスター病/ランゲルハンス細胞組織球症	治療効果	2A	ベムラフェニブ	感受性	26287849		
BRAF	融合	悪性黒色腫/悪性紡錘細胞腫瘍	治療効果	3A	トラメチニブ/ベバシズマブ + テムシロリムス + ソラフェニブ	感受性	26314551		
BRAF	融合	悪性黒色腫 (BRAF V600E変異)	治療効果	3	ベムラフェニブ	抵抗性	28539463		
BRAF	融合	肺がん/小児脳腫瘍	治療効果	3B	ソラフェニブ	感受性	24727320		
BRCA1	機能欠失変異	遺伝性乳がん・卵巣がん症候群/乳がん/卵巣がん/前立腺がん	診断	1			ACMG SF v2.0/NCCN Guidelines Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian	乳癌診療ガイドライン、卵巣がん治療ガイドライン	生殖細胞系列変異
BRCA1	機能欠失変異	卵巣がん	治療効果	1B	olaparib/rucaparib	感受性	19553641/25366685	卵巣がん治療ガイドライン	
BRCA1	機能欠失変異	乳がん	治療効果	2A	olaparib	感受性	ASCO 2017 #LBA4	乳癌診療ガイドライン	
BRCA1	機能欠失変異	膵がん	予後	3			25072261		
BRCA1	機能欠失変異	膵がん	治療効果	3A	olaparib	感受性	21934105		
BRCA2	機能欠失変異	遺伝性乳がん・卵巣がん症候群/乳がん/卵巣がん/前立腺がん/膵がん/黒色腫	診断	1			ACMG SF v2.0/NCCN Guidelines Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian	乳癌診療ガイドライン	生殖細胞系列変異
BRCA2	機能欠失変異	卵巣がん	治療効果	1B	olaparib/rucaparib	感受性	19553641/25366685	卵巣がん治療ガイドライン	
BRCA2	機能欠失変異	乳がん	治療効果	2A	olaparib	感受性	ASCO 2017 #LBA4	乳癌診療ガイドライン	
BRIP1	機能欠失変異	卵巣がん	診断	1			NCCN Guidelines Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian		生殖細胞系列変異
BTK	C481S	マンデル細胞リンパ腫/慢性リンパ性白血病	治療効果	2A	イブルチニブ	抵抗性	25082755/24869598/27199251		造血器腫瘍
CCND1	増幅	悪性黒色腫	治療効果	3A	CDK4/6阻害薬	感受性	ASCO 2014 #2528		
CCND2	増幅	肺がん	治療効果	3A	palbociclib	感受性	NCT02154490		
CCND2	増幅	固形がん	治療効果	3B	CDK4/6阻害薬	感受性	22471707		
CCND3	増幅	固形がん	治療効果	3B	CDK4/6阻害薬	感受性	22471707		
CCND3	機能欠失変異	血管免疫芽球性T細胞リンパ腫		4			24345752		造血器腫瘍
CCND3	増幅	尿路上皮がん		4			23887298		
CCND3	活性化変異	パーキットリンパ腫	治療効果	3B	palbociclib	感受性	22885699		造血器腫瘍
CCND3	融合	マンデル細胞リンパ腫		4			21945515		造血器腫瘍
CD274	増幅	固形がん	治療効果	3B	PD-L1阻害薬	感受性	25079317		
CDK4	増幅	脂肪肉腫	治療効果	2A	palbociclib	感受性	23569312		
CDK4	活性化変異	悪性黒色腫		4			8528263/11726500/11756559		
CDK4	増幅	食道腺がん	治療効果	3B	palbociclib	感受性	21593195		
CDK4	増幅	固形がん	治療効果	3B	ribociclib	感受性	NCT02187778		
CDK4	活性化変異	固形がん	治療効果	3B	ribociclib	感受性	NCT02187778		
CDKN2A	機能欠失変異	乳がん	治療効果	3A	palbociclib	感受性	26715889		palbociclib: FDAで承認済み(内分泌療法歴を有するHR陽性、HER2陰性の進行・転移性乳がん＜フルベストラントとの併用投与＞) *当該バイオマーカーは未承認
CDH1	機能欠失変異	遺伝性びまん性胃がん/乳腺小葉がん	診断	1			NCCN Guidelines Gastric Cancer/ Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and		生殖細胞系列変異
CDK6	増幅	乳がん	治療効果	3B	CDK4/6阻害薬	抵抗性	27748766		
CDK6	増幅	乳がん	治療効果	3B	ribociclib	感受性	NCT02187783/NCT01237236/ASCO 2016 #2528		ribociclib: FDAで承認済み(ホルモン受容体陽性HER2陰性の進行・転移性閉経後乳がん) *当該バイオマーカーは未承認
CDK6	増幅/活性化変異	固形がん/脂肪肉腫	治療効果	3B	ribociclib	感受性	NCT02187783/NCT01237236/ASCO 2014 #2528^		
CDKN1A	機能欠失変異	固形がん	治療効果	3B	CDK2/4阻害薬	感受性	22471707/22997239		
CDKN1B	機能欠失変異	固形がん	治療効果	3B	CDK2/4阻害薬	感受性	22471707		
CDKN2B	機能欠失変異	固形がん/膠芽腫	治療効果	3B	CDK4/6阻害薬	感受性	22471707/22711607		
CHEK2	機能欠失変異	乳がん	診断	1			NCCN Guidelines Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian/Colorectal		生殖細胞系列変異

別表2 エビデンスレベル(2017年8月21日時点のデータ)

遺伝子	変異様式	がん種または症候群	意義	エビデンスレベル	薬剤	反応性	海外のガイドライン等/PMID等	国内の診療ガイドライン等	備考
CREBBP	機能欠失変異	非小細胞肺癌	治療効果	3B	C646	感受性	26603525		
CRKL	増幅	肺癌(EGFR変異陽性)	治療効果	3B	EGFR阻害薬	抵抗性	22586683		
CTNNB1	活性化変異	子宮体がん	治療効果	2B	エベロリムス + レトログール	感受性	25624430		
CTNNB1	活性化変異	デスマイド型線維腫瘍	予後	4			18832571		
CUL3	機能欠失変異	腎がん		4			23797736		
DDR2	活性化変異	非小細胞肺癌	治療効果	2B	ダサチニブ + エルロチニブ	感受性	22328973/23932362		
EGFR	活性化変異(Exon 19欠失/L858R)	肺癌	治療効果	1A	ゲフィチニブ/エルロチニブ/アファチニブ/オシメルチニブ/dacomitinib	感受性	16115929/15118073/21531810/20479403/17545553/20522446/23816963/15118073/20573926/23816960/15118073/21531810	肺癌患者におけるEGFR遺伝子変異検査の手引き	
EGFR	活性化変異(G719X/L861Q/S768I)	肺癌	治療効果	1A	ゲフィチニブ/エルロチニブ/アファチニブ/オシメルチニブ/dacomitinib	感受性	21531810/20522446/20573926/25668120/26773740/26051236	肺癌患者におけるEGFR遺伝子変異検査の手引き	
EGFR	T790M/Exon 20挿入	肺癌	治療効果	1A	ゲフィチニブ/エルロチニブ/アファチニブ/dacomitinib	抵抗性	26051236	肺癌患者におけるEGFR遺伝子変異検査の手引き	
EGFR	T790M	肺癌	治療効果	1A	オシメルチニブ	感受性	27959700	肺癌患者におけるEGFR遺伝子変異検査の手引き	
EGFR	S492R	大腸がん	治療効果	3A	Sym004	感受性	25962717		
EGFR	細胞外領域変異	大腸がん	治療効果	3A	セツキシマブ/パニツムマブ	抵抗性	22270724/25623215/27929064		
EGFR	細胞外領域変異	神経膠芽腫	治療効果	3B	エルロチニブ	感受性	17177598		
EGFR	活性化変異	大腸がん	治療効果	3B	セツキシマブ	抵抗性	22270724		
EGFR	P546S	頭頸部がん	治療効果	3B	セツキシマブ	感受性	23578570		
ENO1	機能欠失変異	神経膠芽腫	治療効果	3B	エノラーゼ阻害薬	感受性	22895339		
EP300	機能欠失変異	肺癌/大腸がん/食道がん		4			26168399/26873401		
EPCAM	機能欠失変異	リンチ症候群/大腸がん/子宮内膜がん/卵巣がん/胃がん/尿路上皮がん	診断	1			NCCN Guidelnes Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal		生殖細胞系変異
ERBB2	増幅	乳がん	治療効果	1A	トラスツズマブ/ラパチニブ/ペルツズマブ/トラスツズマブ エムタンシン	感受性	11248153/16236737/17192538/25693012/28581356/23020162/24793816	乳癌診療ガイドライン	
ERBB2	増幅	胃がん	治療効果	1A	トラスツズマブ	感受性	20728210	胃癌治療ガイドライン	
ERBB2	増幅	大腸がん	治療効果	2A	トラスツズマブ/ペルツズマブ	感受性	ASCO-GI 2017 #676		
ERBB2	増幅	大腸がん	治療効果	2A	トラスツズマブ/ラパチニブ	感受性	27108243		
ERBB2	増幅	胆道がん	治療効果	2A	トラスツズマブ/ペルツズマブ	感受性	ASCO-GI 2017 #402		
ERBB2	増幅	尿路上皮がん	治療効果	2B	トラスツズマブ/ペルツズマブ	感受性	ASCO-GI 2017 #676		
ERBB2	活性化変異	肺癌	治療効果	3A	トラスツズマブ/ペルツズマブ	感受性	ASCO-GI 2017 #676		
ERBB2	活性化変異	肺癌	治療効果	3A	dacomitinib	感受性	25899785		
ERBB2	増幅	唾液腺がん	治療効果	2A	トラスツズマブ/ペルツズマブ	感受性	ASCO 2017 #6086		
ERBB2	増幅	唾液腺がん	治療効果	2A	トラスツズマブ/ドセタキセル	感受性	AHNS 2016 #S207		
ERBB2	活性化変異	肺癌	治療効果	3A	ラパチニブ	感受性	23950206		
ERBB2	活性化変異	肺癌	治療効果	3A	トラスツズマブ/アファチニブ	感受性	16775247/22325357		
ERBB2	増幅	乳がん	治療効果	1B	neratinib	感受性	26874901		
ERBB2	活性化変異	肺癌	治療効果	3B	ERBB2阻害薬	感受性	22908275		
ERBB3	活性化変異	膀胱がん	治療効果	2B	アファチニブ	感受性	27044931		
ERBB3	活性化変異	大腸がん	治療効果	2B	抗EGFR抗体薬	感受性	25520391		
ERBB3	活性化変異	乳がん	治療効果	2B	ラパチニブ	感受性	26530965		
ERBB3	活性化変異	大腸がん/胃がん	治療効果	3B	抗HER3抗体薬/ペルツズマブ/PI3K阻害薬/MEK阻害薬/ラパチニブ/トラスツズマブ	感受性	23680147		
ERBB3	活性化変異	肺癌	治療効果	3B	ラパチニブ/アファチニブ	感受性	24727320		
ERBB4	融合	肺癌	治療効果	2B	ラパチニブ/アファチニブ	感受性	24727320		
ERBB4	活性化変異	悪性黒色腫	治療効果	3B	ラパチニブ	感受性	19718025		
ERBB4	活性化変異	悪性黒色腫	治療効果	3B	ラパチニブ	感受性	19718025		
ESR1	活性化変異	乳がん	治療効果	2A	内分泌療法	抵抗性	26122181		
ESR1	活性化変異	乳がん	治療効果	3B	CDK4/6阻害薬	感受性	25991817		
EZH2	活性化変異	悪性リンパ腫	治療効果	2A	tazemetostat	感受性	27222667		
FANCA	機能欠失変異	前立腺がん	治療効果	3A	olaparib	感受性	26510020		
FANCC	機能欠失変異	膀胱がん	治療効果	2A	化学療法(シスプラチンベース)	感受性	26238431		
FBXW7	機能欠失変異	大腸がん	治療効果	3B	シロリムス	感受性	23558291		
FGFR1	増幅	乳がん	治療効果	2B	FGFR阻害薬	感受性	25193991		
FGFR2	活性化変異	胃がん	治療効果	3A	LY2874455	感受性	28122360		
FGFR2	活性化変異	子宮体がん	治療効果	3A	dovitinib	感受性	25981814		
FGFR2	融合	胆道がん/乳がん/神経膠芽腫	治療効果	3B	PD173074	感受性	22837387/23558953/24122810		
FGFR3	融合	膀胱がん/神経膠芽腫	治療効果	3B	PD173074	感受性	22837387/23558953		
FGFR3	活性化変異	膀胱がん	治療効果	3B	ボナチニブ	感受性	22238366		
FGFR4	活性化変異	横紋筋肉腫	治療効果	3B	FGFR阻害薬	感受性	24124571		

別表2 エビデンスレベル(2017年8月21日時点のデータ)

遺伝子	変異様式	がん種または症候群	意義	エビデンスレベル	薬剤	反応性	海外のガイドライン等/PMID等	国内の診療ガイドライン等	備考
FLCN	機能欠失変異	甲状腺未分化がん/腎細胞がん	治療効果	3A	エベロリムス	感受性	25295501/23995526		エベロリムス:日本で承認済み(根治切除不能又は転移性の腎細胞癌) *当該バイオマーカーは未承認
FLT3	活性化変異	急性骨髄性白血病	治療効果	1B	midostaurin/ソラフェニブ /quizartinib/crenolanib/gilteritinib	感受性	NCCN Guidelines Acute Myeloid Leukemia/European LeukemiaNet recommendations/27895058/		造血管腫瘍 midostaurin:FDAで承認済み(未治療のFLT3変異陽性の急性骨髄性白血病)
FLT3	活性化変異	急性骨髄性白血病	予後	1			NCCN Guidelines Acute Myeloid Leukemia/European LeukemiaNet		造血管腫瘍
GNA11	機能欠失変異	悪性黒色腫	治療効果	3B	トラメチニブ + GSK2126548	感受性	22733540		
GNAQ	機能欠失変異	悪性黒色腫	治療効果	3B	トラメチニブ + GSK2126548	感受性	22733540		
GNAQ	機能欠失変異	悪性黒色腫	治療効果	3B	sotrastaurin	感受性	22665968		
HDAC2	機能欠失変異	前立腺がん	治療効果	3A	olaparib	感受性	26510020		
HRAS	活性化変異	大腸がん	治療効果	3A	パニツムマブ	抵抗性	26561417		
HRAS	活性化変異	がん由来細胞株	治療効果	3B	MEK阻害薬/mTOR阻害薬	感受性	26544513		
IDH1	R132	神経膠腫	予後	1			23532369		
IDH1	活性化変異	神経膠腫	治療効果	3B	AGI-5198	感受性	23558169		
IDH1	活性化変異	胆管がん	治療効果	3B	ダサチニブ	感受性	27231123		
IDH2	R172	神経膠腫	予後	1			23532369		
IDH2	活性化変異	胆管がん	治療効果	3B	ダサチニブ	感受性	27231123		
IGF1R	活性化変異	肺がん	治療効果	3B	エルロチニブ	抵抗性	24458568		
IGF2	活性化変異	大腸がん		4			25632036		
IL7R	機能欠失変異	急性Tリンパ球性白血病	治療効果	3B	ブレドニゾロン	抵抗性	27997540		造血管腫瘍
JAK1	機能欠失変異	悪性黒色腫	治療効果	3A	ペムブロリズマブ	抵抗性	27433843		
JAK1	活性化変異	Ph-like急性リンパ芽球性白血病	治療効果	3B	ルキシリチニブ	感受性	22955920		造血管腫瘍
JAK1	活性化変異	肝細胞がん		4			23788652		
JAK1	活性化変異	急性Tリンパ球性白血病		4			18559588		造血管腫瘍
JAK2	活性化変異	骨髄増殖性腫瘍	診断	1			NCCN Guidelines Myeloproliferative Neoplasms, WHO classification of tumors of the hemato- poietic and lymphoid tissues		造血管腫瘍
JAK2	活性化変異	骨髄増殖性腫瘍	治療効果	1B	ルキシリチニブ	感受性	NCCN Guidelines Myeloproliferative Neoplasms, WHO classification of tumors of the hemato- poietic and lymphoid tissues		造血管腫瘍 ルキシリチニブ:日本で承認済み(骨髄線維症、真性多血症) *当該バイオマーカーは未承認
JAK2	活性化変異	急性骨髄性白血病	治療効果	3A	ルキシリチニブ	感受性	22422826		造血管腫瘍
JAK2	活性化変異	急性リンパ球性白血病		4			19470474		造血管腫瘍
JAK3	活性化変異	T細胞性リンパ腫	治療効果	3B	トファシチニブ	感受性	21821710		造血管腫瘍
JAK3	活性化変異	NK/T細胞性リンパ腫	治療効果	3B	トファシチニブ	感受性	22705984		造血管腫瘍
JAK3	活性化変異	急性巨核芽球性白血病		4			16843266		造血管腫瘍
JAK3	活性化変異	急性骨髄性白血病		4			20400977		造血管腫瘍
JAK3	活性化変異	急性巨核芽球性白血病		4			18397343		造血管腫瘍
KDM6A	機能欠失変異	膀胱がん	治療効果	3B	EZH2阻害薬	感受性	28228601		
KDR	活性化変異	大腸がん	治療効果	3A	レゴラフェニブ	感受性	27004155		レゴラフェニブ:日本で承認済み(治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌) *当該バイオマーカーは未承認
KDR	活性化変異	乳がん/血管肉腫	治療効果	3B	VEGFR阻害薬	感受性	24569783/19723655		
KEAP1	機能欠失変異	肺がん	治療効果	3B	クロベタゾールプロピオン酸エステル	感受性	28504720		
KIT	活性化変異	消化管間質腫瘍	治療効果	2A	イマチニブ/スニチニブ/レゴラフェニブ	感受性	FDA Guidelines	GIST診療ガイドライン	イマチニブ:日本で承認済み(KIT(CD117)陽性消化管間質腫瘍)/スニチニブ:日本で承認済み(イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍)/レゴラフェニブ:日本で承認済み(がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍) *当該バイオマーカーは未承認
KIT	活性化変異	悪性黒色腫	治療効果	2A	イマチニブ	感受性	NCCN Guidelines		
KIT	活性化変異	胸腺がん	治療効果	3A	ソラフェニブ/イマチニブ/スニチニブ/ダサチニブ	感受性	19461405/21969494/23375402		
KIT	活性化変異	肥満細胞腫	治療効果	2A	イマチニブ	感受性	22370312		
KIT	活性化変異	肥満細胞腫	治療効果	2A	ダサチニブ	感受性	18559612		
KIT	活性化変異	肥満細胞腫	治療効果	3B	イマチニブ/ボナチニブ	感受性	22301675		
KIT	活性化変異	セミノーマ	治療効果	3B	イマチニブ	感受性	14695343		

別表2 エビデンスレベル(2017年8月21日時点のデータ)

遺伝子	変異様式	がん種または症候群	意義	エビデンスレベル	薬剤	反応性	海外のガイドライン等/PMID等	国内の診療ガイドライン等	備考
KIT	活性化変異	急性骨髄性白血病	治療効果	3B	ダサチニブ	感受性	18559612		造血器腫瘍 ダサチニブ:日本で承認済み(慢性骨髄性白血病) *当該バイオマーカーは未承認
KRAS	活性化変異	大腸がん	治療効果	1A	セツキシマブ/パニツムマブ	抵抗性	NCCN Guidelines	大腸がん診療における遺伝子関連検査のガイダンス	
MAP2K1	活性化変異	悪性黒色腫	治療効果	3A	ベムラフェニブ	抵抗性	21383288		
MAP2K1	活性化変異(K57N)	肺がん	治療効果	3B	selumetinib	感受性	18632602		
MAP2K2	活性化変異(F52C)	悪性黒色腫	治療効果	3A	ベムラフェニブ	抵抗性	24463458		
MAP2K4	機能欠失変異	卵巣がん		4			21575258		
MAP3K1	機能欠失変異	乳がん		4			24386504		
MDM4	増幅	悪性黒色腫/神経膠腫		4			22820643/10626796		
MEN1	機能欠失変異	多発性内分泌腫瘍症1型	診断	1			ACMG SF v2.0		生殖細胞系列変異
MET	活性化変異	胃がん	治療効果	3A	クリゾチニブ	感受性	22042947		
MET	活性化変異	肺がん	治療効果	2B	クリゾチニブ	感受性	24192513		
MET	活性化変異	胃がん	治療効果	3B	PHA-665752 + クリゾチニブ	抵抗性	21266357		
MET	活性化変異	腎細胞がん		4			10327054		
MLH1	機能欠失変異	リンチ症候群/大腸がん/子宮内膜がん/卵巣がん/胃がん/尿路上皮がん	診断	1			ACMG SF v2.0/NCCN Guidelines Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal	大腸がん診療における遺伝子関連検査のガイダンス、小児がん診療ガイドライン	生殖細胞系列変異
MLH1	機能欠失変異	リンチ症候群	治療効果	1B	ペムプロリズマブ	感受性	28596308		ペムプロリズマブ:日本で承認済み(PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌) *当該バイオマーカーは未承認
MSH2	機能欠失変異	リンチ症候群/大腸がん/子宮内膜がん/卵巣がん/胃がん/尿路上皮がん	診断	1			ACMG SF v2.0/NCCN Guidelines Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal	大腸がん診療における遺伝子関連検査のガイダンス、小児がん診療ガイドライン	生殖細胞系列変異
MSH2	機能欠失変異	リンチ症候群	治療効果	1B	ペムプロリズマブ	感受性	28596308		ペムプロリズマブ:日本で承認済み(PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌) *当該バイオマーカーは未承認
MSH6	機能欠失変異	リンチ症候群/大腸がん/子宮内膜がん/卵巣がん	診断	1			ACMG SF v2.0/NCCN Guidelines Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal	大腸がん診療における遺伝子関連検査のガイダンス、小児がん診療ガイドライン	生殖細胞系列変異
MSH6	機能欠失変異	リンチ症候群	治療効果	1B	ペムプロリズマブ	感受性	28596308		ペムプロリズマブ:日本で承認済み(PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌) *当該バイオマーカーは未承認
MTOR	活性化変異	腎がん	治療効果	2B	エベロリムス/パゾパニブ	感受性	24625776		エベロリムス:日本で承認済み(根治切除不能又は転移性の腎細胞癌)/パゾパニブ:日本で承認済み(根治切除不能又は転移性の腎細胞癌) *当該バイオマーカーは未承認
MTOR	活性化変異	子宮体がん	治療効果	3B	シロリムス	感受性	24631838		
MTOR	活性化変異	腎細胞がん	治療効果	3B	シロリムス	感受性	24631838		
MUTYH	機能欠失変異	MUTYH関連ポリポーシス/大腸がん	診断	1			ACMG SF v2.0		生殖細胞系列変異
MYC	増幅	髄芽腫	治療効果	3B	JQ1	感受性	24297863		
MYCN	増幅	神経芽腫	予後	2			WHO Guidelines	小児がん診療ガイドライン	
NF2	機能欠失変異	神経線維腫症2型	診断	1			ACMG SF v2.0	軟部腫瘍診療ガイドライン	生殖細胞系列変異
NF2	機能欠失変異	神経線維腫症II型	治療効果	2A	ラパチニブ	感受性	22844108	軟部腫瘍診療ガイドライン	
NF2	機能欠失変異	乳がん	治療効果	3A	テムシロリムス	感受性	25878190		
NFE2L2	活性化変異	肺がん	治療効果	3B	放射線治療	抵抗性	27663899		
NOTCH1	活性化変異(フレームシフト)	乳がん	治療効果	3B	γセクレターゼ阻害薬	感受性	25564152		
NOTCH1	増幅	大腸がん	治療効果	3B	抗NOTCH1抗体薬	感受性	26152787		
NOTCH2	活性化変異(フレームシフト)	乳がん	治療効果	3B	γセクレターゼ阻害薬	感受性	25564152		
NOTCH3	増幅	卵巣がん		4			16778208		
NRAS	活性化変異	大腸がん	治療効果	1A	セツキシマブ/パニツムマブ	抵抗性	NCCN Guidelines	大腸がん診療における遺伝子関連検査のガイダンス	
NRAS	活性化変異	悪性黒色腫	治療効果	1B	binimetinib	感受性	28284557		
NRAS	活性化変異	横紋筋肉腫		4			23103856		
NRAS	活性化変異	急性骨髄性白血病	治療効果	3B	RAS阻害薬	感受性	16923573		造血器腫瘍
NRG1	融合	非小細胞肺癌がん(mucinous)	治療効果	3B	ラパチニブ/アファチニブ	感受性	24727320		
NT5C2	R367Q	急性リンパ球性白血病	治療効果	3B	化学療法	抵抗性	23377281		造血器腫瘍
NTRK1	融合	固形がん	治療効果	2A	汎Trk阻害薬	感受性	AACR 2016 #CT007/#CT008		
NTRK1	融合	肺がん	治療効果	3A	クリゾチニブ	感受性	ASCO 2013 #8023		
NTRK2	融合	神経芽腫	治療効果	3B	entrectinib	感受性	26797418		
NTRK3	融合	乳がん	治療効果	3B	midostaurin	感受性	21148487/23131561		
NTRK3	融合	乳がん	治療効果	3B	IGF1R阻害薬	感受性	21148487/23131561		

別表2 エビデンスレベル(2017年8月21日時点のデータ)

遺伝子	変異様式	がん種または症候群	意義	エビデンスレベル	薬剤	反応性	海外のガイドライン等/PMID等	国内の診療ガイドライン等	備考
PALB2	機能欠失変異	乳がん	診断	1			NCCN Guidelines Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian		生殖細胞系列変異
PALB2	機能欠失変異	前立腺がん	治療効果	3A	olaparib	感受性	26510020		
PBRM1	機能欠失変異	腎がん	治療効果	3B	EZH2阻害薬	感受性	26552009		
PDGFRA	活性化変異	消化管間質腫瘍	治療効果	3B	イマチニブ/crenoranib	感受性	15928335/22745105	GIST診療ガイドライン	イマチニブ:日本で承認済み(KIT(CD117)陽性消化管間質腫瘍) *当該バイオマーカーは未承認
PDGFRA	活性化変異	神経膠腫	治療効果	3B	イマチニブ	感受性	23752188		
PDGFRA	融合/活性化変異	好酸球増加症	治療効果	3B	イマチニブ	感受性	21224473/19210352		
PDGFRB	融合	骨髄増殖性腫瘍	治療効果	1B	イマチニブ	感受性	16960151		イマチニブ:日本で承認済み(慢性骨髄性白血病) *当該バイオマーカーは未承認
PIK3CA	活性化変異	子宮がん		4			21266528		
PIK3CA	活性化変異	乳がん/膀胱がん		4			17376864		
PIK3CA	活性化変異	乳がん/大腸がん		4			15647370		
PIK3R1	機能欠失変異	神経膠芽腫	治療効果	3B	AKT阻害薬	感受性	23166678		
PIK3R1	機能欠失変異	子宮体がん	治療効果	3A	PI3K阻害薬	感受性	ASCO 2015 #11075		
PIK3R2	機能欠失変異	非小細胞肺がん		4			27835880		
PMS2	機能欠失変異	リンチ症候群/大腸がん/子宮内膜がん/卵巣がん	診断	1			ACMG SF v2.0/NCCN Guidelines Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal	大腸がん診療における遺伝子関連検査のガイダンス、小児がん診療ガイドライン	生殖細胞系列変異
PMS2	機能欠失変異	リンチ症候群	治療効果	1B	ペムブロリズマブ	感受性	28596308		ペムブロリズマブ:日本で承認済み(PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌) *当該バイオマーカーは未承認
POLD1	機能欠失変異	非小細胞肺がん	治療効果	2B	ペムブロリズマブ	感受性	25765070		ペムブロリズマブ:日本で承認済み(PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌) *当該バイオマーカーは未承認
POLE	機能欠失変異	非小細胞肺がん	治療効果	2B	ペムブロリズマブ	感受性	25765070		ペムブロリズマブ:日本で承認済み(PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌) *当該バイオマーカーは未承認
PRKCI	増幅	前立腺がん/肺がん	治療効果	3B	sonidegib	感受性	22189710/24525231		
PTCH1	機能欠失変異	基底細胞がん	治療効果	3A	vismodegib	感受性	19726763		vismodegib:FDAで承認済み(症状を有する転移性、又は手術や放射線治療が不適の局所進行基底細胞がん) *当該バイオマーカーは未承認
PTEN	機能欠失変異	PTEN過誤種症候群/大腸がん/乳がん/子宮内膜がん/卵巣がん/甲状腺がん	診断	1			ACMG SF v2.0/NCCN Guidelines Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian/Colorectal		生殖細胞系列変異
PTEN	機能欠失変異	乳がん	治療効果	3A	エベロリムス	感受性	27091708		エベロリムス:日本で承認済み(手術不能又は再発乳癌) *当該バイオマーカーは未承認
RAC1	活性化変異(P29S/C157Y)	悪性黒色腫	治療効果	3B	BRAF阻害薬	抵抗性	25056119/23382236		
RAD51C	機能欠失変異	卵巣がん	診断	1			NCCN Guidelines Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian		生殖細胞系列変異
RAD51D	機能欠失変異	卵巣がん	診断	1			NCCN Guidelines Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian		生殖細胞系列変異
RAF1	活性化変異	悪性黒色腫	治療効果	3B	BRAF阻害薬	抵抗性	23737487		
RAF1	活性化変異	前立腺がん	治療効果	3B	MEK阻害薬	感受性	20526349		
RAF1	活性化変異	前立腺がん	治療効果	3B	ソラフェニブ	感受性	20526349		
RAF1	活性化変異	骨肉腫	治療効果	3B	ソラフェニブ	感受性	24375110		
RB1	機能欠失変異	網膜芽細胞腫	診断	1			ACMG SF v2.0	小児がん診療ガイドライン	生殖細胞系列変異
RET	活性化変異	多発性内分泌腫瘍症2型/家族性甲状腺髄様がん	診断	1			ACMG SF v2.0	甲状腺腫瘍診療ガイドライン	生殖細胞系列変異
RET	活性化変異	甲状腺髄様がん	治療効果	2A	バンデタニブ	感受性	20065189/22025146		バンデタニブ:日本で承認済み(根治切除不能な甲状腺髄様がん) *当該バイオマーカーは未承認
RET	活性化変異	甲状腺髄様がん	治療効果	2A	cabozantinib	感受性	24002501		cabozantinib:FDAで承認済み(進行、転移性の甲状腺髄様がん) *当該バイオマーカーは未承認
RET	融合	非小細胞肺がん	治療効果	2A	cabozantinib/バンデタニブ	感受性	27825616/27825636		
RHOA	活性化変異	胃がん		4			24816255		
RNF43	機能欠失変異	固形がん	治療効果	3A	LGK974	感受性	25344691/ENA 2015 #C45/NCT01351103		

別表2 エビデンスレベル(2017年8月21日時点のデータ)

遺伝子	変異様式	がん種または症候群	意義	エビデンスレベル	薬剤	反応性	海外のガイドライン等/PMID等	国内の診療ガイドライン等	備考
ROS1	融合	非小細胞肺癌	治療効果	1A	クリゾチニブ	感受性	25264305	肺癌患者におけるROS1融合遺伝子検査の手引き	
ROS1	G2032R	非小細胞肺癌 (CD74-ROS1融合)	治療効果	3A	クリゾチニブ	抵抗性	23724914		
SDHAF2	機能欠失変異	遺伝性パラングリオーマ・褐色細胞腫症候群	診断	1			ACMG SF v2.0		生殖細胞系列変異
SDHB	機能欠失変異	遺伝性パラングリオーマ・褐色細胞腫症候群	診断	1			ACMG SF v2.0		生殖細胞系列変異
SDHC	機能欠失変異	遺伝性パラングリオーマ・褐色細胞腫症候群	診断	1			ACMG SF v2.0		生殖細胞系列変異
SDHD	機能欠失変異	遺伝性パラングリオーマ・褐色細胞腫症候群	診断	1			ACMG SF v2.0		生殖細胞系列変異
SETBP1	機能欠失変異	慢性骨髄性白血病	予後	3			23222956		造血器腫瘍
SETD2	機能欠失変異	がん由来細胞株	治療効果	3B	WEE1阻害薬	感受性	26602815		
SMAD4	機能欠失変異	若年性ポリポシス症候群/大腸がん	診断	1			ACMG SF v2.0/NCCN Guidelines Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal		生殖細胞系列変異
SMAD4	機能欠失変異	大腸がん	治療効果	3B	フルオロウラシル	抵抗性	12237773		
SMARCA4	機能欠失変異	肺がん	治療効果	3B	EZH2阻害薬	感受性	25629630		
SMARCB1	機能欠失変異	横紋筋肉腫	治療効果	3B	tazemetostat	感受性	23620515		
SMO	活性化変異	エナメル上皮腫	治療効果	3B	三酸化ヒ素	感受性	24859340		
SMO	活性化変異	髄芽腫	治療効果	3A	vismodegib	抵抗性	19726788		
SMO	活性化変異	基底細胞がん	治療効果	3A	vismodegib	抵抗性	25759020/25306392		
STAT3	活性化変異	大顆粒リンパ球性白血病	診断	1			WHO classification of tumors of the hemato- poietic and lymphoid tissues/22591296/22859607		造血器腫瘍
STAT3	活性化変異	大顆粒リンパ球性白血病		1			22591296		造血器腫瘍
STK11	機能欠失変異	ポイツ・ジエガース症候群/大腸がん/乳がん/膵がん/卵巣がん/胆嚢がん	診断	1			ACMG SF v2.0/NCCN Guidelines Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian/:Colorectal		生殖細胞系列変異
STK11	機能欠失変異	非小細胞肺癌	予後	2			26625312		
STK11	機能欠失変異	膵がん	治療効果	3A	エベロリムス	感受性	21189378		
TNK2	活性化変異	白血病	治療効果	3B	ダサチニブ	感受性	26677978		造血器腫瘍
TP53	機能欠失変異	リー・フラウメニ症候群/軟部組織肉腫/骨肉腫/乳がん/急性白血病/結腸がん/副腎皮質がん/脳腫瘍	診断	1			ACMG SF v2.0/NCCN Guidelines Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian/:Colorectal	小児がん診療ガイドライン、軟部腫瘍診療ガイドライン	生殖細胞系列変異
TSC1	機能欠失変異	結節性硬化症/脳腫瘍等	診断	1			ACMG SF v2.0	結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン	生殖細胞系列変異
TSC1	機能欠失変異	膀胱がん	治療効果	2A	エベロリムス	感受性	22923433		
TSC2	機能欠失変異	結節性硬化症/脳腫瘍等	診断	1			ACMG SF v2.0	結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン	生殖細胞系列変異
TSC2	機能欠失変異	甲状腺がん	治療効果	3A	エベロリムス	感受性	25295501		
VHL	機能欠失変異	フォン・ヒッペルリンドウ病/腎細胞がん等	診断	1			ACMG SF v2.0		生殖細胞系列変異
WT1	機能欠失変異	ウィルムス腫瘍	診断	1			ACMG SF v2.0	小児がん診療ガイドライン	生殖細胞系列変異

脚注: 体外診断用医薬品として開発が計画されているがん関連遺伝子パネルに搭載され、エビデンスレベルの設定可能な遺伝子を対象とした。生殖細胞系列変異としてACMG SF v2.0およびNCCN Guidelineに記載の遺伝子を対象とした。エビデンスレベルは別表1に従い治療効果、診断、予後ごとに分類した。薬剤名は国内の承認薬は一般名(カタカナ表記)、未承認薬(英語表記)、作用機序分類で記載した。

別表3 治療薬エビデンスレベルの参考データベース

データベース名	アドレス
CanDL	https://candl.osu.edu/browse
Cancer Genome Interpreter	https://www.cancergenomeinterpreter.org/biomarkers
CIViC	https://civic.genome.wustl.edu/home
OncoKB	http://oncokb.org