

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7531217号
(P7531217)

(45)発行日 令和6年8月9日(2024.8.9)

(24)登録日 令和6年8月1日(2024.8.1)

(51)国際特許分類		F I		
C 1 2 Q	1/6806(2018.01)	C 1 2 Q	1/6806	Z
C 1 2 Q	1/6869(2018.01)	C 1 2 Q	1/6869	Z
G 1 6 B	30/10 (2019.01)	G 1 6 B	30/10	

請求項の数 13 (全77頁)

(21)出願番号	特願2020-564491(P2020-564491)	(73)特許権者	518056003 ザ ジョンズ ホプキンス ユニバーシティ アメリカ合衆国、メリーランド州 2 1 2 1 8、ボルチモア、ノース・チャール ズ・ストリート 3 4 0 0
(86)(22)出願日	令和1年5月17日(2019.5.17)	(74)代理人	100189131 弁理士 佐伯 拓郎
(65)公表番号	特表2021-525069(P2021-525069 A)	(74)代理人	100182486 弁理士 中村 正展
(43)公表日	令和3年9月24日(2021.9.24)	(74)代理人	100147289 弁理士 佐伯 裕子
(86)国際出願番号	PCT/US2019/032914	(72)発明者	ヴェルクレスク, ヴィクター イー. アメリカ合衆国 メリーランド州 2 1 0 3 6 デイトン, ビッグ ブランチ ドラ イブ 1 4 0 6 4
(87)国際公開番号	WO2019/222657		
(87)国際公開日	令和1年11月21日(2019.11.21)		
審査請求日	令和4年5月16日(2022.5.16)		
(31)優先権主張番号	62/673,516		
(32)優先日	平成30年5月18日(2018.5.18)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(31)優先権主張番号	62/795,900		
(32)優先日	平成31年1月23日(2019.1.23)		
	最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 癌を査定および/または処置するためのセルフリーDNA

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

癌を有するとして哺乳動物を特定する方法であって、

前記哺乳動物から取得された試料から取得されたセルフリーDNA(c f DNA)断片を加工して配列決定ライブラリーにすること；

配列決定された断片を取得するために、前記配列決定ライブラリーを低カバレッジ全ゲノム配列決定に供すること；

マッピングされた配列のウィンドウを取得するために、前記配列決定された断片をゲノムにマッピングすること；および

c f DNA断片長を決定するために、マッピングされた配列の前記ウィンドウを分析し、前記c f DNA断片長を参照c f DNA断片化プロファイルと比較すること、ここで前記参照c f DNA断片化プロファイルは健康な哺乳動物のc f DNA断片化プロファイルである；および

前記哺乳動物から得られた前記c f DNA断片化プロファイルが前記参照c f DNA断片化プロファイルと異なる場合に、癌を有するとして前記哺乳動物を特定すること；を含む、方法(ただし、ヒトに対する医療行為を除く)。

【請求項2】

前記マッピングされた配列が数十~数千のウィンドウを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記ウィンドウが非重複ウィンドウである、請求項1~2に記載の方法。

【請求項 4】

前記ウィンドウが、それぞれ約 500 万の塩基対を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

c f D N A 断片化プロファイルが各ウィンドウ内で決定される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

c f D N A 断片化プロファイルが断片サイズ中央値を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

c f D N A 断片化プロファイルが断片サイズ分布を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 8】

前記 c f D N A 断片化プロファイルが、マッピングされた配列の前記ウィンドウ中での、長さ 151 b p ~ 長さ 220 b p である大きな c f D N A 断片に対する長さ 100 b p ~ 長さ 150 b p である小さな c f D N A 断片の比率を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記 c f D N A 断片化プロファイルが、ゲノムにわたるウィンドウ中での小さな c f D N A 断片の配列カバレッジを含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 10】

前記 c f D N A 断片化プロファイルが、ゲノムにわたるウィンドウ中での大きな c f D N A 断片の配列カバレッジを含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

前記 c f D N A 断片化プロファイルが、ゲノムにわたるウィンドウ中での小さなおよび大きな c f D N A 断片の配列カバレッジを含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

前記 c f D N A 断片化プロファイルが全ゲノムにわたる、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 13】

前記 c f D N A 断片化プロファイルがサブゲノム区間にわたる、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

関連出願の相互参照

本願は、2018年5月18日に出願された米国特許出願第62/673,516号の恩典を主張し、2019年1月23日に出願された米国特許出願第62/795,900号の恩典を主張する。先行出願の開示は、本願の開示の一部と考えられる（および参照により、その中に組み込まれる）。

40

【0002】

連邦政府の資金拠出に関する陳述

本発明は、国立衛生研究所からの助成金番号CA121113を受けて、アメリカ合衆国政府の支援を得て為された。アメリカ合衆国政府は、本発明に一定の権利を有する。

【背景技術】**【0003】****1. 技術分野**

本文書は、癌を有する哺乳動物（例えば、ヒト）を査定し、および/または処置するための方法および材料に関する。例えば、本文書は、癌（例えば、限局性癌）を有するとし

50

て哺乳動物を特定するための方法および材料を提供する。例えば、本文書は、癌を有する哺乳動物をモニタリングし、および/または処置するための方法および材料を提供する。

【0004】

2. 背景事情

全世界におけるヒトの癌の罹患率および死亡率の多くは、処置の有効性がより低いこれらの疾患の診断の遅れの結果である (Torreら、2015 CA Cancer J Clin 65:87; およびWorld Health Organization, 2017 Guide to Cancer Early Diagnosis)。残念なことに、患者を広く診断および処置するために使用することができる臨床的に証明された生物マーカーは、広く利用可能でない (Mazzucchelli, 2000 Advances in clinical pathology 4:111; Ruibal Morell, 1992 The International journal of biological markers 7:160; Galliら、2013 Clinical chemistry and laboratory medicine 51:1369; Sikaris, 2011 Heart, lung & circulation 20:634; Linら、2016 in Screening for Colorectal Cancer: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. (Rockville, MD); Waneboら、1978 N Engl J Med 299:448; およびZauber, 2015 Dig Dis Sci 60:681)。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【文献】 Torreら、2015 CA Cancer J Clin 65:87

【文献】 World Health Organization, 2017 Guide to Cancer Early Diagnosis

【文献】 Mazzucchelli, 2000 Advances in clinical pathology 4:111

【文献】 Ruibal Morell, 1992 The International journal of biological markers 7:160

【文献】 Galliら、2013 Clinical chemistry and laboratory medicine 51:1369

【文献】 Sikaris, 2011 Heart, lung & circulation 20:634

【文献】 Linら、2016 in Screening for Colorectal Cancer: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. (Rockville, MD)

【文献】 Waneboら、1978 N Engl J Med 299:448

【文献】 Zauber, 2015 Dig Dis Sci 60:681

【発明の概要】

【0006】

セルフリーDNAの最近の分析は、このようなアプローチが早期診断のための新たな道筋を与え得ることを示唆する (Phallenら、2017 Sci Transl Med 9; Cohenら、2018 Science 359:926; Alix-Panabieresら、2016 Cancer discovery 6:479; Siravegnaraら、2017 Nature reviews. Clinical oncology 14:531; Haberら、2014 Cancer discovery 4:650; Husainら、2017 JAMA 318:1272; およびWanら、2017 Nat Rev Cancer 17:223)。

【 0 0 0 7 】

本文書は、哺乳動物中の（例えば、哺乳動物から取得された試料中の）セルフリーDN A（cfDNA）断片化プロファイルを決定するための方法および材料を提供する。いくつかの事例では、癌を有するとして哺乳動物を特定するために、哺乳動物中のcfDNA断片化プロファイルを決定することを使用することができる。例えば、哺乳動物から（例えば、哺乳動物から取得された試料から）取得されたcfDNA断片は、低カバレッジ全ゲノム配列決定に供することができ、配列決定された断片は、cfDNA断片化プロファイルを決定するために、ゲノムに（例えば、非重複ウィンドウ中に）マッピングされ、査定されることができる。本文書は、癌を有するまたは有すると疑われる哺乳動物（例えば、ヒト）を査定し、および/または処置するための方法および材料も提供する。いくつかの事例において、本文書は、癌を有するとして哺乳動物を特定するための方法および材料を提供する。例えば、哺乳動物から取得された試料（例えば、血液試料）は、少なくとも部分的にcfDNA断片化プロファイルに基づいて、当該哺乳動物が癌を有するかどうかを決定するために査定することができる。いくつかの事例において、本文書は、癌を有する哺乳動物をモニタリングし、および/または処置するための方法および材料を提供する。例えば、哺乳動物を処置するために、（例えば、少なくとも部分的にcfDNA断片化プロファイルに基づいて）癌を有するとして特定された哺乳動物に、1または複数の癌処置を実施することができる。

10

【 0 0 0 8 】

癌の早期検出および位置決定のための非侵襲性的方法が本明細書に記載されている。血中cfDNAは、癌を有する患者に非侵襲性診断の道筋を与えることができる。本明細書において実証されているように、早期遮断のための断片のDNA評価（DELFI（DNA Evaluation of Fragments for early Interception））が開発され、乳癌、結腸直腸癌、肺癌、卵巣癌、膵臓癌、胃癌または胆管癌を有する236人の患者の他、245人の健康な個体のcfDNAの全ゲノム断片化パターンを評価するために使用された。これらの分析は、健康な個体のcfDNAプロファイルが白血球のヌクレオソームの断片化パターンを反映するのに対して、癌を有する患者は変化した断片化プロファイルを有することを明らかにした。DELFIは、98%の特異性で、7つの癌の種類の中で、57%~99%超の範囲の検出の感度を有し、75%の症例で、癌の原発組織を限られた数の部位に特定した。（例えば、DELFIを用いて）cfDNAを査定することは、癌の早期検出のためのスクリーニングアプローチを提供することができる。これは、癌を有する患者の処置が成功する可能性を増加させることができる。（例えば、DELFIを用いて）cfDNAを査定することは、癌をモニタリングするためのアプローチを提供することもでき、これは、癌を有する患者の処置の成功および改善された転帰の可能性を増加させることができる。さらに、cfDNA断片化プロファイルは、限られた量のcfDNAから、安価な試薬および/または機器を使用して取得することができる。

20

30

【 0 0 0 9 】

一般に、本文書の一態様は、哺乳動物のcfDNA断片化プロファイルを決定するための方法の特徴とする。この方法は、前記哺乳動物から取得された試料から取得されたcfDNA断片を加工して配列決定ライブラリーにすること、配列決定された断片を取得するために、前記配列決定ライブラリーを全ゲノム配列決定（例えば、低カバレッジ全ゲノム配列決定）に供すること、マッピングされた配列のウィンドウを取得するために、前記配列決定された断片をゲノムにマッピングすること、およびcfDNA断片長を決定するために、マッピングされた配列の前記ウィンドウを分析すること、を含むことができ、または本質的にこれらからなることができる。マッピングされた配列は、数十~数千のウィンドウを含むことができる。マッピングされた配列のウィンドウは、非重複ウィンドウであり得る。マッピングされた配列のウィンドウは、それぞれ、約500万塩基対を含むことができる。cfDNA断片化プロファイルは、各ウィンドウ内で決定することができる。cfDNA断片化プロファイルは、断片サイズ中央値を含むことができる。cfDNA断

40

50

片化プロファイルは、断片サイズ分布を含むことができる。cfDNA断片化プロファイルは、マッピングされた配列のウィンドウ中での、大きなcfDNA断片に対する小さなcfDNA断片の比率を含むことができる。cfDNA断片化プロファイルは、全ゲノムにわたることができる。cfDNA断片化プロファイルは、サブゲノム区間（例えば、染色体の一部中の区間）にわたることができる。

【0010】

別の態様において、本文書は、癌を有するとして哺乳動物を特定するための方法の特徴とする。この方法は、哺乳動物から取得された試料中のcfDNA断片化プロファイルを決定的こと、前記cfDNA断片化プロファイルを参照cfDNA断片化プロファイルと比較すること、および前記哺乳動物から取得された試料中の前記cfDNA断片化プロファイルが前記参照cfDNA断片化プロファイルと異なる場合に、癌を有するとして前記哺乳動物を特定すること、を含むことができ、またはこれらから本質的になることができる。参照cfDNA断片化プロファイルは健康な哺乳動物のcfDNA断片化プロファイルであり得る。参照cfDNA断片化プロファイルは、健康な哺乳動物から取得された試料中のcfDNA断片化プロファイルを決定的ことによって生成されることができる。参照DNA断片化パターンは、参照ヌクレオソームcfDNA断片化プロファイルであり得る。cfDNA断片化プロファイルは断片サイズ中央値を含むことができ、cfDNA断片化プロファイルの断片サイズ中央値は、参照cfDNA断片化プロファイルの断片サイズ中央値より短いことがあり得る。cfDNA断片化プロファイルは断片サイズ分布を含むことができ、cfDNA断片化プロファイルの断片サイズ分布は、参照cfDNA断片化プロファイルの断片サイズ分布と比べて、少なくとも10ヌクレオチド異なり得る。cfDNA断片化プロファイルは、大きなcfDNA断片に対する小さなcfDNA断片の比率を含む、断片化パターンの位置依存的な差を含むことができ、ここで、小さなcfDNA断片は長さ100塩基対(bp)~150bpであり得、大きなcfDNA断片は長さ151bp~220bpであり得、cfDNA断片化プロファイル中の断片比率の相関は、参照cfDNA断片化プロファイルの断片比率の相関より低いことがあり得る。cfDNA断片化プロファイルは、ゲノムにわたる、小さなcfDNA断片、大きなcfDNA断片または小さなcfDNA断片と大きなcfDNA断片の両方の配列カバレッジを含むことができる。癌は、結腸直腸癌、肺癌、乳癌、胆管癌、膵臓癌、胃癌または卵巣癌であり得る。比較の工程は、全ゲノムにわたるウィンドウ中で、cfDNA断片化プロファイルを参照cfDNA断片化プロファイルと比較することを含むことができる。比較の工程は、サブゲノム区間（例えば、染色体の一部中の区間）にわたって、cfDNA断片化プロファイルを参照cfDNA断片化プロファイルと比較することを含むことができる。哺乳動物は、癌を処置するための癌処置を以前に実施されたことがあり得る。癌処置は、手術、術後補助化学療法、術前補助化学療法、放射線療法、ホルモン療法、細胞傷害性療法、免疫療法、養子T細胞療法、標的療法またはこれらの任意の組み合わせであり得る。前記方法は、癌処置（手術、術後補助化学療法、術前補助化学療法、放射線療法、ホルモン療法、細胞傷害性療法、免疫療法、養子T細胞療法、標的療法またはこれらの任意の組み合わせ）を哺乳動物に実施することを含むこともできる。哺乳動物は、癌処置の実施後における癌の存在に対してモニターされ得る。

【0011】

別の態様において、本文書は、癌を有する哺乳動物を処置するための方法の特徴とする。この方法は、癌を有するとして哺乳動物を特定することを含むことができ、または癌を有するとして哺乳動物を特定することから本質的になることができ、ここで、前記特定は、前記哺乳動物から取得された試料中のcfDNA断片化プロファイルを決定的こと、cfDNA断片化プロファイルを参照cfDNA断片化プロファイルと比較すること、および前記哺乳動物から取得されたcfDNA断片化プロファイルが前記参照cfDNA断片化プロファイルと異なる場合に、癌を有するとして前記哺乳動物を特定すること；および前記哺乳動物に癌処置を実施すること、を含む。哺乳動物は、ヒトであり得る。癌は、結腸直腸癌、肺癌、乳癌、胃癌、膵臓癌、胆管癌または卵巣癌であり得る。癌処置は、手

10

20

30

40

50

術、術後補助化学療法、術前補助化学療法、放射線療法、ホルモン療法、細胞傷害性療法、免疫療法、養子T細胞療法、標的療法またはこれらの組み合わせであり得る。参照cfDNA断片化プロファイルは健康な哺乳動物のcfDNA断片化プロファイルであり得る。参照cfDNA断片化プロファイルは、健康な哺乳動物から取得された試料中のcfDNA断片化プロファイルを決定することによって生成されることができ、参照DNA断片化パターンは、参照ヌクレオソームcfDNA断片化プロファイルであり得る。cfDNA断片化プロファイルは断片サイズ中央値を含むことができ、ここで、cfDNA断片化プロファイルの断片サイズ中央値は、参照cfDNA断片化プロファイルの断片サイズ中央値より短い。cfDNA断片化プロファイルは断片サイズ分布を含むことができ、ここで、cfDNA断片化プロファイルの断片サイズ分布は、参照cfDNA断片化プロファイルの断片サイズ分布と比べて、少なくとも10ヌクレオチド異なる。cfDNA断片化プロファイルは、マッピングされた配列のウィンドウ中での、大きなcfDNA断片に対する小さなcfDNA断片の比率を含むことができ、ここで、小さなcfDNA断片は長さ100bp~150bpであり、大きなcfDNA断片は長さ151bp~220bpであり、cfDNA断片化プロファイル中の断片比率の相関は、参照cfDNA断片化プロファイルの断片比率の相関より低い。cfDNA断片化プロファイルは、ゲノムにわたるウィンドウ中での小さなcfDNA断片の配列カバレッジを含むことができる。cfDNA断片化プロファイルは、ゲノムにわたるウィンドウ中での大きなcfDNA断片の配列カバレッジを含むことができる。cfDNA断片化プロファイルは、ゲノムにわたるウィンドウ中での小さなおよび大きなcfDNA断片の配列カバレッジを含むことができる。比較の工程は、全ゲノムにわたり、cfDNA断片化プロファイルを参照cfDNA断片化プロファイルと比較することを含むことができる。比較の工程は、サブゲノム区間にわたり、cfDNA断片化プロファイルを参照cfDNA断片化プロファイルと比較することを含むことができる。哺乳動物は、癌を処置するための癌処置を以前に実施されることがあり得る。癌処置は、手術、術後補助化学療法、術前補助化学療法、放射線療法、ホルモン療法、細胞傷害性療法、免疫療法、養子T細胞療法、標的療法またはこれらの組み合わせであり得る。前記方法は、癌処置の実施後における癌の存在に対して哺乳動物をモニタリングすることも含むことができる。

10

20

【0012】

別段の定義がなければ、本明細書で使用されている全ての技術用語および科学用語は、当業者によって通常理解される意味と同一の意味を有する。本発明を実施するために、本明細書に記載されているものと類似のまたは均等な方法および材料を使用することができるが、以下には、適切な方法および材料が記載されている。本明細書中に挙げられている全ての刊行物、特許出願、特許および他の参考文献は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。抵触が生じる場合には、定義を含む本明細書が優越する。さらに、材料、方法および実施例は例示に過ぎず、限定することを意図していない。

30

【0013】

本発明の1または複数の実施形態の詳細は、添付の図面および以下の記述中に記載されている。本発明の他の特徴、目的および利点が、本明細書および図面からならびに特許請求の範囲から明らかになるであろう。

40

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1】例示的なDELFIアプローチの模式図。健康な個体および癌を有する患者のコホートから血液を収集する。血漿画分からヌクレオソーム保護されたcfDNAを抽出し、加工して配列決定ライブラリーとし、全ゲノム配列決定を通じて調べ、ゲノムマッピングし、ゲノムにわたる異なるウィンドウ中でcfDNA断片プロファイルを決定するために分析した。個体を健康としてまたは癌を有するとして分類するために、および全ゲノムcfDNA断片化パターンを用いて、腫瘍原発組織を特定するために、機械学習アプローチを使用する。

【図2】分析された変動の数および腫瘍由来cfDNA断片分布に基づいた、非侵襲性癌

50

検出のシミュレーション。表記された割合の腫瘍由来分子での、c f D N Aの癌変動を検出する確率を評価するために、異なる数の腫瘍特異的変動を用いて、モンテカルロシミュレーションを行った。平均2000ゲノム当量のc f D N Aおよび任意の変動の5またはそれを超える観察の必要性を仮定して、シミュレーションを行った。これらの分析は、腫瘍特異的変動の数を増加させることは、循環する腫瘍D N Aの検出感度を向上させることを示している。

【図3】腫瘍由来c f D N A断片の分布。乳癌、結腸直腸癌、肺癌または卵巣癌を有する30人の患者から得た腫瘍特異的変動を含有する42の座位のc f D N A断片長の累積密度関数が、95%信頼帯(青)とともに示されている。変異c f D N A断片の長さは、これらの座位における野生型c f D N A断片(赤)と比較して、サイズが著しく異なった。

10

【図4】図4Aおよび図4Bは、腫瘍由来c f D N AのG C含量および断片長。A、G C含量は、変異した断片および変異していない断片について類似していた。B、G C含量は断片長と相関していなかった。

【図5】生殖系列c f D N A断片の分布。乳癌、結腸直腸癌、肺癌または卵巣癌を有する38人の患者から得た生殖系列変動(非腫瘍由来)を含有する44座位の断片長の累積密度関数が、95%信頼帯とともに示されている。生殖系列変異(青)を有する断片の長さは、野生型c f D N A断片長(赤)と同等であった。

【図6】造血系c f D N A断片の分布。乳癌、結腸直腸癌、肺癌または卵巣癌を有する28人の患者から得た造血系変動(非腫瘍由来)を含有する41座位の断片長の累積密度関数が、95%信頼帯とともに示されている。多重検定に対する補正後に、変異した造血系c f D N A断片(青)と野生型c f D N A断片(赤)のサイズ分布に有意な差は存在しなかった($p = 0.05$)。

20

【図7】図7A~図7Fは、健康な個体および癌を有する患者におけるc f D N A断片化プロファイル。A、約9x全ゲノム配列決定から得られた全ゲノムc f D N A断片化プロファイル(長い断片に対する短い断片の比率として定義される)が、30人の健康な個体(上)および8人の肺癌患者(下)に対して、5Mbのピンで示されている。B、1Mbの解像度での、1番染色体から得られた、健康なc f D N A(上)、肺癌c f D N A(中央)および健康なリンパ球(下)の断片化プロファイルならびにリンパ球プロファイルの分析。健康なc f D N Aプロファイル中央値の標準偏差と等しい標準偏差で、健康なリンパ球プロファイルをスケール調整した。健康なc f D N Aパターンは、健康なリンパ球中のc f D N Aパターンを極めて忠実に反映していたが、肺癌c f D N Aプロファイルはより多様であり、健康なプロファイルおよびリンパ球プロファイルの両方と異なっている。C、健康なc f D N A(上)およびヌクレアーゼ消化された健康なリンパ球(中央)から100kのbピンを使用し、ゼロを中央に配置した隣接ヌクレオソーム間の平滑化された距離中央値が、以前に報告されたリンパ芽球様細胞のHi-C分析(下)を通じて得られたゲノムコンタクト行列に対する第一固有ベクトルとともに図示されている。健康なc f D N Aヌクレオソーム距離は、ヌクレアーゼ消化されたリンパ球中の距離およびリンパ芽球様Hi-C分析から得られた距離を極めて忠実に反映していた。健康な個体($n = 30$)からのc f D N A断片化プロファイルは、リンパ球(D)、健康なc f D N A(E)およびリンパ球ヌクレオソーム(F)距離の断片化プロファイル中央値に高い相関を有していたが、肺癌を有する患者は、より低い相関を有していた。

30

40

【図8】健康な個体および肺癌を有する患者におけるc f D N A断片長の密度。健康な個体($n = 30$ 、灰色)および肺癌を有する患者($n = 8$ 、青色)に対して、c f D N A断片長が示されている。

【図9】図9Aおよび図9Bは、c f D N A断片化プロファイルの分析のための全ゲノム配列データのサブサンプリング。A、高カバレッジ(9x)全ゲノム配列決定データを、2x、1x、0.5x、0.2xおよび0.1x倍のカバレッジになるようにサブサンプリングした。それぞれのサブサンプリングされた倍数カバレッジに対して、30人の健康な個体および8人の肺癌を有する患者に対する5Mbピンでの平均を中央に配置した全ゲノム断片化プロファイルが、青色で示されたプロファイル中央値とともに図示されている

50

。B、健康な個体および肺癌を有する患者に対する9×カバレッジでの当初プロファイルに対するサブサンプリングされたプロファイルのピアソン相関。

【図10】治療の間のcfDNA断片化プロファイルおよび配列変動。標的化されたチロシンキナーゼ阻害剤(黒い矢印)での処置を受けているNSCLC患者(n=19)からの連続的採血中での癌の検出およびモニタリングを、標的化配列決定(上)および全ゲノム断片化プロファイル(下)を用いて行った。各事例について、下側パネルの縦軸は、健康cfDNA断片化プロファイル中央値に対する各試料の相関の1倍を示す。エラーバーは、変異アレル頻度に対する二項検定から得られた信頼区間および全ゲノム断片化プロファイルに対するフィッシャー変換を用いて計算された信頼区間を図示する。これらのアプローチは、cfDNAの異なる側面(特定の変動と比較される全ゲノム)を分析するが、治療にตอบสนองしている患者および安定なまたは進行する疾患を有する患者について、標的化配列決定および断片化プロファイルは類似していた。断片化プロファイルはゲノム変化およびエピゲノム変動の両方を反映するのに対して、変異アレル頻度は個別の変異のみを反映するので、変異アレル頻度単独では、健康な個体に対する断片化プロファイルの相関の絶対的水準を反映しないことがあり得る。

10

【図11】図11A~図11Cは、健康な個体および癌を有する患者中のcfDNA断片化プロファイル。A、腫瘍組織の平行的分析が実施された結腸直腸癌患者における、腫瘍コピー数変化(上)との関連での断片化プロファイル(下)。セグメント平均の分布および整数コピー数が、表記の色で上部右に示されている。変化された断片化プロファイルは、コピー中立であったゲノムの領域中に存在し、コピー数変化を有する領域中でさらに影響を受けた。B、健康な個体および癌を有する患者に対する1~2×全ゲノム配列決定から得られたGC調製された断片化プロファイルが、5Mbウィンドウを用いて、癌の種類ごとに図示されている。健康プロファイル中央値が黒色で示されており、98%信頼帯が灰色で示されている。癌を有する患者については、各プロファイルは、健康な中央値に対するそれらの相関に基づいて色が付されている。C、癌試料の10%超が健康な断片比率中央値から3標準偏差を超える断片比率を有していれば、ウィンドウはオレンジ色で示されている。これらの分析は、癌を有する個体のcfDNA中におけるゲノムにわたる多数の位置依存的変動を強調する。

20

【図12】図12Aおよび図12Bは、健康な個体および結腸直腸癌を有する1人の患者におけるコピー中立領域中のcfDNA断片長のプロファイル。A、無作為に選択された25人の健康な個体に対する、1~6番染色体中の211のコピー中立ウィンドウ中の断片化プロファイル(灰色)。20%の推定変異アレル頻度を有する結腸直腸癌を有する患者(CGCR291)については、癌断片長プロファイルは、およそ10%の腫瘍寄与に希釈された(青)。AおよびB、健康な試料および癌患者に対する断片プロファイルの周辺密度は大幅な重複を示すが(A、右)、断片化プロファイルの可視化(A、左)および主成分分析における健康な試料からの結腸直腸癌患者の分離(B)によって明らかであるように、断片化プロファイルは異なる。

30

【図13】図13Aおよび図13Bは、cfDNA断片の全ゲノムにわたるGC補正。配列決定カバレッジに対するGC含量の効果を推測および調節するために、非重複100kbゲノムウィンドウ中のカバレッジを常染色体にわたって計算した。各ウィンドウに対して、並列された断片の平均GCを計算した。A、2人の無作為に選択された健康な被験者(CGPLH189およびCGPLH380)および検出不能な異数性を有する(PASコア<2.35)2人の癌患者(CGPLL161およびCGPLBR24)に対する未加工カバレッジのloess平滑化(上列)。loessモデルによって予測された平均カバレッジを差し引いた後に、常染色体カバレッジ中央値に残余のスケールを調整し直した(下列)。断片長もカバレッジバイアスをもたらし得るので、このGC補正手順は、短い(150bp)および長い(151bp)断片に対して別々に行った。19番染色体上の100kbピン(青い点)は、loessモデルによって予測されるより少ないカバレッジを一貫して有するが、このようなアプローチは、カバレッジに対する染色体のコピー数の効果を除去するので、本発明者らは、染色体的特異的補正を実施しなかった。

40

50

B、総合すると、健康な被験者および3未満のPAスコアを有する癌患者間で、短いまたは長い断片カバレッジと補正後GC含量の間には、限定的な相関が見出された。

【図14】機械学習モデルの模式図。癌患者または健康な個体の特徴を有するとしてcfDNAを分類できるかどうかを調べるために、勾配ブースティング機械学習を使用した。この機械学習モデルは、ゲノム全体を通じたウィンドウ中での断片化サイズおよびカバレッジ特性ならびに染色体腕およびミトコンドリアDNAのコピー数を含んだ。各試料が1つの分割に無作為に割り当てられ、分割の9つ（データの90%）が訓練用に使用され、1つの分割（データの10%）が試験用に使用される10分割交差検証アプローチを使用した。単一の交差検証から得られる予測精度は、試験および訓練セットの10個の可能な組み合わせに対する平均である。この予測精度は、患者の最初の無作為化由来のバイアスを反映し得るので、分割への患者の無作為化を含め、手順全体を10回繰り返した。全ての事例について、特徴選択およびモデル推定は訓練データに対して実施され、試験データに対して検証されて、試験データは特徴選択のために決して使用されなかった。最終的に、健康であるまたは癌を有する可能性が高いとして個体を分類するために使用することができるDELFISコアが得られた。

10

【図15】反復された10分割交差検証にわたるAUCの分布。215人の健康な個体および208人の癌を有する患者のコホートに対する100AUCの25、50および75パーセンタイルが破線によって示されている。

【図16】図16Aおよび図16Bは、染色体腕コピー数変化およびミトコンドリアゲノム表現（representation）の全ゲノム分析。A、各常染色体腕に対するZスコアが、健康な個体（ $n = 215$ ）および癌を有する患者（ $n = 208$ ）に対して図示されている。縦軸は、ゼロに正常なコピーを図示しており、正および負の値は、それぞれ、腕の増加および減少を示している。50を上回るまたは-50を下回るZスコアを表記値で閾値とする。B、ミトコンドリアゲノムにマッピングされている読み取りデータの割合が、健康な個体および癌を有する患者に対して図示されている。

20

【図17】図17Aおよび図17Bは、DELFISを用いた癌の検出。A、機械学習アプローチにおいて、cfDNA断片化プロファイルおよびその他の全ゲノムにわたる特徴を用いて癌を検出するための受信者操作者特性が、215人の健康な個体および208人の癌を有する患者のコホートに対して図示されており（DELFIS、 $AUC = 0.94$ ）、95%以上の特異性には青色の影が付されている。染色体腕コピー数（Chrコピー数（ML））およびミトコンドリアのゲノムコピー数（mtDNA）の機械学習分析が表記の色で示されている。B、DELFIS複合アプローチを使用する個別の癌の種類分析は、0.86~0.99超の範囲のAUCを有していた。

30

【図18】ステージごとの癌のDELFIS検出。機械学習アプローチにおいて、cfDNA断片化プロファイルおよびその他の全ゲノムにわたる特徴を用いて癌を検出するための受信者操作者特性が、215人の健康な個体および208人の癌を有する患者の各ステージのコホートに対して図示されており、95%以上の特異性には青色の影が付されている。

【図19】DELFIS原発組織予測。胆管癌、乳癌、結腸直腸癌、胃癌、肺癌、卵巣癌および膵臓癌のDELFIS組織予測に対する受信者操作者特性が図示されている。癌の種類別のクラス内での試料サイズを増加させるために、90%の特異性で検出された症例が含まれ、肺癌コホートには、従前の処置を有する18人の肺癌患者から得たベースラインcfDNAデータの追加を補充した（例えば、Shenら、2018 Nature、563:579-583参照）。

40

【図20】DELFISおよび変異をベースとしたcfDNAアプローチを用いた癌の検出。乳癌、胆管癌、結腸直腸癌、胃癌、肺癌または卵巣癌を有する126人の患者のコホートにおいてDELFIS（緑）および変異特定のための標的化配列決定（青）を独立に行った。それぞれのアプローチおよびアプローチの組み合わせによって検出された個体の数が、98%の特異性でDELFIS検出に対して、99%超の特異性で標的化配列決定に対して、および98%の特異性で組み合わせに対して示されている。NDは、検出されなかったことを示す。

50

【発明を実施するための形態】

【0015】

本文書は、哺乳動物中の（例えば、哺乳動物から取得された試料中の）cfDNA断片化プロファイルを決定するための方法および材料を提供する。本明細書において使用される「断片化プロファイル」、「断片化パターンの位置依存的差」および「ゲノムにわたる位置依存的な様式での断片サイズおよびカバレッジの差」という用語は等価であり、互換的に使用されることができる。いくつかの事例では、癌を有するとして哺乳動物を特定するために、哺乳動物中のcfDNA断片化プロファイルを決定することを使用することができる。例えば、哺乳動物から（例えば、哺乳動物から取得された試料から）取得されたcfDNA断片は、低カバレッジ全ゲノム配列決定に供することができ、配列決定された断片は、cfDNA断片化プロファイルを決定するために、ゲノムに（例えば、非重複ウィンドウ中に）マッピングされ、査定されることができる。本明細書において記載されているとおり、癌を有する哺乳動物のcfDNA断片化プロファイルは、（例えば、断片長において）、健康な哺乳動物（例えば、癌を有さない哺乳動物）のcfDNA断片化プロファイルより不均一である。したがって、本文書は、癌を有するまたは有すると疑われる哺乳動物（例えば、ヒト）を査定し、モニタリングし、および/または処置するための方法および材料も提供する。いくつかの事例において、本文書は、癌を有するとして哺乳動物を特定するための方法および材料を提供する。例えば、哺乳動物から取得された試料（例えば、血液試料）は、少なくとも部分的に当該哺乳動物のcfDNA断片化プロファイルに基づいて、当該哺乳動物中の癌の存在、および必要に応じて原発組織を決定するために査定することができる。いくつかの事例において、本文書は、癌を有するとして哺乳動物をモニタリングするための方法および材料を提供する。例えば、哺乳動物から取得された試料（例えば、血液試料）は、少なくとも部分的に当該哺乳動物のcfDNA断片化プロファイルに基づいて、当該哺乳動物中の癌の存在を決定するために査定することができる。いくつかの事例では、本文書は、癌を有するとして哺乳動物を特定し、当該哺乳動物を処置するために当該哺乳動物に1または複数の癌処置を実施するための方法および材料を提供する。例えば、少なくとも部分的に哺乳動物のcfDNA断片化プロファイルに基づいて当該哺乳動物が癌を有するかどうかを決定するために、当該哺乳動物から取得された試料（例えば、血液試料）を査定することができ、当該哺乳動物に、1または複数の癌処置を実施することができる。

10

20

30

【0016】

cfDNA断片化プロファイルは、1または複数のcfDNA断片化パターンを含むことができる。cfDNA断片化パターンは、任意の適切なcfDNA断片化パターンを含むことができる。cfDNA断片化パターンの例としては、断片サイズ中央値、断片サイズ分布、大きなcfDNA断片に対する小さなcfDNA断片の比率およびcfDNA断片のカバレッジが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの事例では、cfDNA断片化パターンは、断片サイズ中央値、断片サイズ分布、大きなcfDNA断片に対する小さなcfDNA断片の比率およびcfDNA断片のカバレッジのうち、2またはそれより多く（例えば、2、3または4）を含む。いくつかの事例では、cfDNA断片化プロファイルは、全ゲノムcfDNAプロファイル（例えば、ゲノムにわたるウィンドウ中の全ゲノムcfDNAプロファイル）であり得る。いくつかの事例では、cfDNA断片化プロファイルは、標的化領域プロファイルであり得る。標的化された領域は、ゲノムの任意の適切な部分（例えば、染色体の領域）であり得る。本明細書に記載されているとおり、cfDNA断片化プロファイルを決定することができる染色体の領域の例には、染色体の一部（例えば、2q、4p、5p、6q、7p、8q、9q、10q、11q、12qおよび/または14qの一部）および染色体腕（例えば、8q、13q、11qおよび/または3pの染色体腕）が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの事例では、cfDNA断片化プロファイルは、2またはそれを超える標的化領域のプロファイルを含むことができる。

40

【0017】

50

いくつかの事例では、cfDNA断片化プロファイルは、cfDNA断片長の変化（changes）（例えば、変動（alterations））を特定するために使用することができる。変動は、ゲノム全域にわたる変動であり得、または1もしくは複数の標的化された領域/座位中の変更であり得る。標的領域は、1または複数の癌特異的変動を含有する任意の領域であり得る。癌特異的変動およびその染色体の位置の例としては、表3（添付書類C）に示されているものおよび表6に示されているもの（添付書類F）が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの事例では、cfDNA断片化プロファイルは、約10の変動～約500の変動（例えば、約25～約500、約50～約500、約100～約500、約200～約500、約300～約500、約10～約400、約10～約300、約10～約200、約10～約100、約10～約50、約20～約400、約30～約300、約40～約200、約50～約100、約20～約100、約25～約75、約50～約250または約100～約200の変動）を特定する（例えば、同時に特定する）ために使用することができる。

10

【0018】

いくつかの事例では、cfDNA断片化プロファイルは、腫瘍由来DNAを検出するために使用することができる。例えば、cfDNA断片化プロファイルは、癌を有するまたは癌を有すると疑われる哺乳動物のcfDNA断片化プロファイルを、参照cfDNA断片化プロファイル（例えば、健康な哺乳動物のcfDNA断片化プロファイルおよび/または癌を有するもしくは癌を有すると疑われる哺乳動物からの健康な細胞のヌクレオソームのDNA断片化プロファイル）と比較することによって腫瘍由来のDNAを検出するために使用することができる。いくつかの事例では、参照cfDNA断片化プロファイルは、健康な哺乳動物から以前に生成されたプロファイルである。例えば、本明細書に提供されている方法は、健康な哺乳動物中の参照cfDNA断片化プロファイルを決定するために使用することができ、その参照cfDNA断片化プロファイルは、癌を有するまたは癌を有すると疑われる哺乳動物中の試験cfDNA断片化プロファイルと将来比較するために（例えば、コンピュータまたはその他の電子的保存媒体中に）保存することができる。いくつかの事例では、健康な哺乳動物の参照cfDNA断片化プロファイル（例えば、保存されたcfDNA断片化プロファイル）は、全ゲノムにわたって決定される。いくつかの事例では、健康な哺乳動物の参照cfDNA断片化プロファイル（例えば、保存されたcfDNA断片化プロファイル）は、サブゲノム区間にわたって決定される。

20

30

【0019】

いくつかの事例では、cfDNA断片化プロファイルは、癌（例えば、結腸直腸癌、肺癌、乳癌、胃癌、膵臓癌、胆管癌および/または卵巣癌）を有するとして哺乳動物（例えば、ヒト）を特定するために使用することができる。

【0020】

cfDNA断片化プロファイルは、cfDNA断片サイズパターンを含むことができ、cfDNA断片は任意の適切なサイズであり得る。例えば、cfDNA断片は、約50塩基対（bp）～約400bpの長さであり得る。本明細書に記載されているとおり、癌を有する哺乳動物は、健康な哺乳動物中のcfDNA断片サイズ中央値より短いcfDNA断片サイズ中央値を含有するcfDNA断片サイズパターンを有することができる。健康な哺乳動物（例えば、癌を有さない哺乳動物）は、約166.6bp～約167.2bp（例えば、約166.9bp）のcfDNA断片サイズ中央値を有するcfDNA断片サイズを有することができる。いくつかの事例では、癌を有する哺乳動物は、健康な哺乳動物中のcfDNA断片サイズより平均して約1.28bp～約2.49bp（例えば、約1.88bp）短いcfDNA断片サイズを有することができる。例えば、癌を有する哺乳動物は、約164.11bp～約165.92bp（例えば、約165.02bp）のcfDNA断片サイズ中央値を有するcfDNA断片サイズを有することができる。

40

【0021】

cfDNA断片化プロファイルは、cfDNA断片サイズ分布を含むことができる。本明細書に記載されているとおり、癌を有する哺乳動物は、健康な哺乳動物中のcfDNA

50

断片サイズ分布より可変的である c f D N A サイズ分布を有することができる。いくつかの事例では、サイズ分布は、標的化された領域内であり得る。健康な哺乳動物（例えば、癌を有さない哺乳動物）は、約 1 または約 1 未満の標的化された領域の c f D N A 断片サイズ分布を有することができる。いくつかの事例では、癌を有する哺乳動物は、健康な哺乳動物中の標的化された領域の c f D N A 断片サイズ分布より長い（例えば、10、15、20、25、30、35、40、45、50 b p もしくはそれより長いまたはこれらの数字の間の塩基対の任意の数）標的化された領域の c f D N A 断片サイズ分布を有することができる。いくつかの事例では、癌を有する哺乳動物は、健康な哺乳動物中の標的化された領域の c f D N A 断片サイズ分布より短い（例えば、10、15、20、25、30、35、40、45、50 b p もしくはそれより短いまたはこれらの数字の間の塩基対の任意の数）標的化された領域の c f D N A 断片サイズ分布を有することができる。いくつかの事例では、癌を有する哺乳動物は、健康な哺乳動物中の標的化された領域の c f D N A 断片サイズ分布より約 47 b p 小さい～約 30 b p 長い標的化された領域の c f D N A 断片サイズ分布を有することができる。いくつかの事例では、癌を有する哺乳動物は、c f D N A 断片の長さが平均 10、11、12、13、14、15、15、17、18、19、20 b p またはそれを超える差の標的化された領域の c f D N A 断片サイズ分布を有することができる。例えば、癌を有する哺乳動物は、c f D N A 断片の長さが平均約 13 b p の差の標的化された領域の c f D N A 断片サイズ分布を有することができる。いくつかの事例では、サイズ分布は、全ゲノムサイズ分布であり得る。健康な哺乳動物（例えば、癌を有さない哺乳動物）は、全ゲノムに短いおよび長い c f D N A 断片の極めて類似した分布を有することができる。いくつかの事例では、癌を有する哺乳動物は、全ゲノムに、c f D N A 断片サイズの 1 または複数の変動（例えば、増加および減少）を有することができる。1 または複数の変動は、ゲノムの任意の適切な染色体の領域であり得る。例えば、変動は、染色体の一部の中に存在し得る。c f D N A 断片サイズの 1 または複数の変動を含有することができる染色体の一部の例としては、2 q、4 p、5 p、6 q、7 p、8 q、9 q、10 q、11 q、12 q および 14 q の一部が挙げられるが、これらに限定されない。例えば、変動は、染色体腕全域（例えば、染色体腕全体）であり得る。

【0022】

c f D N A 断片化プロファイルは、大きな c f D N A 断片に対する小さな c f D N A 断片の比率および参照断片比率に対する断片比率の相関を含むことができる。本明細書において使用される場合、大きな c f D N A 断片に対する小さな c f D N A 断片の比率に関して、小さな c f D N A 断片は、長さ約 100 b p ~ 長さ約 150 b p であり得る。本明細書において使用される場合、大きな c f D N A 断片に対する小さな c f D N A 断片の比率に関して、大きな c f D N A 断片は、長さ約 151 b p ~ 長さ 220 b p であり得る。本明細書において記載されているとおり、癌を有する哺乳動物は、健康な哺乳動物におけるより低い（2 倍低い、3 倍低い、4 倍低い、5 倍低い、6 倍低い、7 倍低い、8 倍低い、9 倍低い、10 倍低いまたはそれより低い）断片比率の相関（例えば、1 または複数の健康な哺乳動物から得られる D N A 断片比率などの参照 D N A 断片比率に対する c f D N A 断片比率の相関）を有することができる。健康な哺乳動物（例えば、癌を有さない哺乳動物）は、約 1（例えば、約 0.96）の断片比の相関（例えば、1 または複数の健康な哺乳動物から得られる D N A 断片比率などの参照 D N A 断片比率に対する c f D N A 断片比率の相関）を有することができる。いくつかの事例では、癌を有する哺乳動物は、健康な哺乳動物中の断片比率の相関（例えば、1 または複数の健康な哺乳動物から得られる D N A 断片比率などの参照 D N A 断片比率に対する c f D N A 断片比率の相関）より平均で約 0.19 ~ 約 0.30（例えば、約 0.25）低い断片比率の相関（例えば、1 または複数の健康な哺乳動物から得られる D N A 断片比率などの参照 D N A 断片比率に対する c f D N A 断片比率の相関）を有することができる。

【0023】

c f D N A 断片化プロファイルは、全ての断片のカバレッジを含むことができる。全ての断片のカバレッジは、カバレッジのウィンドウ（例えば、非重複ウィンドウ）を含むこ

10

20

30

40

50

とができる。いくつかの事例では、全ての断片のカバレッジは、小さな断片（例えば、長さ約100bp～約150bpの断片）のウィンドウを含むことができる。いくつかの事例では、全ての断片のカバレッジは、大きな断片（例えば、長さ約151bp～約220bpの断片）のウィンドウを含むことができる。

【0024】

いくつかの事例では、cfDNA断片化プロファイルは、癌（例えば、結腸直腸癌、肺癌、乳癌、胃癌、膵臓癌、胆管癌または卵巣癌）の原発組織を特定するために使用することができる。例えば、cfDNA断片化プロファイルは、限局性癌を特定するために使用することができる。cfDNA断片化プロファイルが標的化領域プロファイルを含む場合には、癌の原発組織を特定するために、本明細書に（例えば、表3（添付書類C）におよび/または表6（添付書類F）に）記載されている1または複数の変動を使用することができる。いくつかの事例では、癌の原発組織を特定するために、染色体領域中の1または複数の変動を使用することができる。

10

【0025】

cfDNA断片化プロファイルは、任意の適切な方法を用いて取得することができる。いくつかの事例では、哺乳動物（例えば、癌を有するまたは癌を有すると疑われる哺乳動物）から得たcfDNAは、全ゲノム配列決定（例えば、低カバレッジ全ゲノム配列決定）に供され、ゲノムにマッピングされ、cfDNA断片長を決定するために分析されることができる配列決定ライブラリーへ加工することができる。マッピングされた配列は、ゲノムを包含する非重複ウィンドウ中で分析することができる。ウィンドウは、任意の適切なサイズであり得る。例えば、ウィンドウは、長さ数千～数百万の塩基であり得る。1つの非限定的な例として、ウィンドウは、約5メガ塩基（Mb）長であり得る。任意の適切な数のウィンドウをマッピングすることができる。例えば、数十～数千のウィンドウをゲノム中でマッピングすることができる。例えば、数百～数千のウィンドウをゲノム中でマッピングすることができる。cfDNA断片化プロファイルは、各ウィンドウ内で決定することができる。いくつかの事例では、cfDNA断片化プロファイルは、実施例1に記載されているとおりに取得することができる。いくつかの事例では、cfDNA断片化プロファイルは、図1に示されているとおりに取得することができる。

20

【0026】

いくつかの事例では、本明細書に記載されている方法および材料は、機械学習を含むこともできる。例えば、機械学習は、（例えば、cfDNA断片のカバレッジ、cfDNA断片の断片サイズ、染色体のカバレッジおよびmtDNAを用いて）変化された断片化プロファイルを特定するために使用することができる。

30

【0027】

いくつかの事例では、本明細書に記載されている方法および材料は、癌（例えば、結腸直腸癌、肺癌、乳癌、胃癌、膵臓癌、胆管癌および/または卵巣癌）を有するとして哺乳動物（例えば、ヒト）を特定するために使用される唯一の方法であり得る。例えば、cfDNA断片化プロファイルを決定することは、癌を有するとして哺乳動物を特定するために使用される唯一の方法であり得る。

【0028】

いくつかの事例では、本明細書に記載されている方法および材料は、癌（例えば、結腸直腸癌、肺癌、乳癌、胃癌、膵臓癌、胆管癌および/または卵巣癌）を有するとして哺乳動物（例えば、ヒト）を特定するために使用される1または複数のさらなる方法と一緒に使用することができる。癌を有するとして哺乳動物を特定するために使用される方法の例には、1または複数の癌特異的な配列変動を特定すること、1または複数の染色体の変動（例えば、異数性および再編成）を特定すること、およびその他のcfDNA変動を特定することが含まれるが、これらに限定されない。例えば、cfDNA断片化プロファイルを決定することは、癌を有するとして哺乳動物を特定するために、哺乳動物のゲノム中の1または複数の癌特異的な変異を特定することと一緒に使用することができる。例えば、cfDNA断片化プロファイルを決定することは、癌を有するとして哺乳動物を特定するた

40

50

めに、哺乳動物のゲノム中の1または複数の異数性を特定することと一緒に使用することができる。

【0029】

いくつかの態様において、本文書は、癌を有するまたは有すると疑われる哺乳動物（例えば、ヒト）を査定し、モニタリングし、および/または処置するための方法および材料も提供する。いくつかの事例において、本文書は、癌を有するとして哺乳動物を特定するための方法および材料を提供する。例えば、哺乳動物から取得された試料（例えば、血液試料）は、少なくとも部分的に当該哺乳動物のcfDNA断片化プロファイルに基づいて、当該哺乳動物が癌を有するかどうかを決定するために査定することができる。いくつかの事例では、本文書は、哺乳動物中の癌の位置（例えば、解剖学的部位または原発組織）を特定するための方法および材料を提供する。例えば、哺乳動物から取得された試料（例えば、血液試料）は、少なくとも部分的に当該哺乳動物のcfDNA断片化プロファイルに基づいて、当該哺乳動物中の癌の原発組織を決定するために査定することができる。いくつかの事例では、本文書は、癌を有するとして哺乳動物を特定し、当該哺乳動物を処置するために当該哺乳動物に1または複数の癌処置を実施するための方法および材料を提供する。例えば、少なくとも部分的に哺乳動物のcfDNA断片化プロファイルに基づいて当該哺乳動物が癌を有するかどうかを決定するために、当該哺乳動物から取得された試料（例えば、血液試料）を査定することができ、当該哺乳動物に、1または複数の癌処置を実施することができる。いくつかの事例において、本文書は、癌を有する哺乳動物を処置するための方法および材料を提供する。例えば、哺乳動物を処置するために、（例えば、少なくとも部分的に当該哺乳動物のcfDNA断片化プロファイルに基づいて）癌を有するとして同定された哺乳動物に、1または複数の癌処置を実施することができる。いくつかの事例では、癌処置（例えば、本明細書に記載されている癌処置のいずれも）の最中にまたは後に、哺乳動物は、モニタリングを受けることができ（または、増加したモニタリングのために選択されることができ）および/またはさらなる診断試験を受けることができる。いくつかの事例では、モニタリングは、例えば、本明細書に記載されているとおりに哺乳動物のcfDNA断片化プロファイルを決定するために哺乳動物から得られた試料（例えば、血液試料）を査定することによって、癌を有するまたは癌を有すると疑われる哺乳動物を査定することを含むことができ、処置に対する応答を特定するためにおよび/または癌（例えば、残存する癌）を有するとして哺乳動物を特定するために、経時的なcfDNA断片化プロファイルの変化を使用することができる。

【0030】

任意の適切な哺乳動物が、本明細書に記載されているとおりに、査定され、モニターされ、および/または処置されることができる。哺乳動物は、癌を有する哺乳動物であり得る。哺乳動物は、癌を有すると疑われる哺乳動物であり得る。本明細書に記載されているとおりに査定され、モニターされ、および/または処置されることができる哺乳動物の例としては、ヒト、サルなどの霊長類、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ブタ、ヒツジ、マウスおよびラットが挙げられるが、これらに限定されない。例えば、癌を有するまたは癌を有すると疑われるヒトは、本明細書に記載されているとおりにcfDNA断片化プロファイルを決定するために査定されることができ、必要に応じて、本明細書に記載されているとおりに1または複数の癌処置で処置されることができる。

【0031】

哺乳動物から得られる任意の適切な試料が、本発明に記載されているとおりに査定される（例えば、DNA断片化パターンに対して査定される）ことができる。いくつかの事例では、試料は、DNA（例えば、ゲノムDNA）を含むことができる。いくつかの事例では、試料は、cfDNA（例えば、循環腫瘍DNA（ctDNA））を含むことができる。いくつかの事例では、試料は流体試料（例えば、液体生検）であり得る。DNAおよび/またはポリペプチドを含有することができる試料の例としては、血液（例えば、全血、血清または血漿）、羊膜、組織、尿、脳脊髄液、唾液、痰、気管支肺胞洗浄液、胆汁、リンパ液、囊胞液、便、腹水、パパニコロースメア、母乳および呼気凝縮液が挙げられるが

10

20

30

40

50

、これらに限定されない。例えば、血漿試料は、本明細書に記載されているとおりに c f DNA 断片化プロファイルを決定するために査定することができる。

【0032】

本明細書に記載されているとおりに査定される（例えば、DNA断片化パターンに対して査定される）べき、哺乳動物から得られる試料は、任意の適切な量の c f DNA を含むことができる。いくつかの事例では、試料は、限られた量の DNA を含むことができる。例えば、c f DNA 断片化プロファイルは、例えば、Phallenら、2017 Sci Transl Med 9; Cohenら、2018 Science 359:926; Newmanら、2014 Nat Med 20:548; および Newmanら、2016 Nat Biotechnol 34:547) に記載されているものなどの他の c f DNA 分析方法のために通例必要とされるより少ない DNA を含む試料から取得することができる。

10

【0033】

いくつかの事例では、試料は、（例えば、試料から DNA および/またはポリペプチドを単離および/または精製するために）処理することができる。例えば、DNA 単離および/または精製は、細胞溶解（例えば、洗浄剤 (detergents) および/または界面活性剤を用いて）、タンパク質除去（例えば、プロテアーゼを用いて）および/または RNA 除去（例えば、RNアーゼを用いて）を含むことができる。別の例として、ポリペプチド単離および/または精製は、細胞溶解（例えば、洗浄剤 (detergents) および/または界面活性剤を用いて）、DNA 除去（例えば、DNアーゼを用いて）および/または RNA 除去（例えば、RNアーゼを用いて）を含むことができる。

20

【0034】

癌の任意の適切な種類を有するまたは有すると疑われる哺乳動物は、本明細書に記載されている方法および材料を用いて、（例えば、c f DNA 断片化プロファイルを決定するために）査定され、および/または（例えば、1または複数の癌処置を哺乳動物に実施することによって）処置されることができる。癌は、任意のステージの癌であり得る。いくつかの事例では、癌は、早期ステージの癌であり得る。いくつかの事例では、癌は、無症候性癌であり得る。いくつかの事例では、癌は、（例えば、外科的切除後および/または癌治療後の）残存疾患および/または再発であり得る。癌は、任意の種類の癌であり得る。本明細書に記載されているとおりに査定、され、モニターされ、および/または処置されることができる癌の種類の例としては、結腸直腸癌、肺癌、乳癌、胃癌、膵臓癌、胆管癌および卵巣癌が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0035】

本明細書に記載されているとおりに癌を有するまたは癌を有すると疑われる哺乳動物を処置する場合、哺乳動物は、1または複数の癌処置を実施されることができる。癌処置は、任意の適切な癌処置であり得る。本明細書に記載されている1または複数の癌処置は、任意の適切な頻度で（例えば、1回または数日から数週の範囲の期間にわたって複数回）哺乳動物に実施することができる。癌処置の例としては、術後補助化学療法、術前補助化学療法、放射線療法、ホルモン療法、細胞傷害性療法、免疫療法、養子 T 細胞療法（例えば、キメラ抗原受容体および/または野生型もしくは改変された T 細胞受容体を有する T 細胞）、標的療法、例えば、キナーゼ阻害剤（例えば、転座または変異など特定の遺伝的病変を標的とするキナーゼ阻害剤）、（例えば、キナーゼ阻害剤、抗体、二重特異的抗体）の投与、シグナル伝達阻害剤、二重特異的抗体または抗体断片（例えば、BiTE）、モノクローナル抗体、免疫チェックポイント阻害剤、手術（例えば、外科的切除）または上記の任意の組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの事例では、癌処置は、癌の重度を低減し、癌の症候を低減し、および/または哺乳動物内に存在する癌細胞の数を低減させることができる。

40

【0036】

いくつかの事例では、癌処置は、免疫チェックポイント阻害剤を含むことができる。免疫チェックポイント阻害剤の非限定的な例としては、ニボルマブ（オプジーブ）、ペムブ

50

ロリズマブ(キートルーダ)、アテゾリズマブ(テセントリク)、アベルマブ(バベンチオ)、デュルバルマブ(イミフィンジ)、イピリムマブ(ヤーボイ)が挙げられる。例えば、Pardoll(2012)Nat. Rev. Cancer 12:252-264; Sunら、(2017)Eur Rev Med Pharmacol Sci 21(6):1198-1205; Hamanishiら、(2015)J. Clin. Oncol. 33(34):4015-22; Brahmerら、(2012)N Engl J Med 366(26):2455-65; Ricciutiら、(2017)J. Thorac Oncol. 12(5):e51-e55; Ellisら、(2017)Clin Lung Cancer pii:S1525-7304(17)30043-8; Zou and Awad(2017)Ann Oncol 28(4):685-687; Sorscher(2017)N Engl J Med 376(10):996-7; Huiら、(2017)Ann Oncol 28(4):874-881; Vansteenkisteら、(2017)Expert Opin Biol Ther 17(6):781-789; Hellmannら、(2017)Lancet Oncol. 18(1):31-41; Chen(2017)J. Chin Med Assoc 80(1):7-14を参照。

10

【0037】

いくつかの事例では、癌処置は、養子T細胞療法(例えば、キメラ抗原受容体および/または野生型もしくは改変されたT細胞受容体を有するT細胞)であり得る。例えば、Rosenberg and Restifo(2015)Science 348(6230):62-68; Chang and Chen(2017)Trends Mol Med 23(5):430-450; Yee and Lizee(2016)Cancer J. 23(2):144-148; Chenら、(2016)Oncoimmunology 6(2):e1273302; 米国特許出願公開第2016/0194404号; 米国特許出願公開第2014/0050788号; 米国特許第2014/0271635号; 米国特許第9,233,125号を参照; 参照により、それらの全体が本明細書に組み込まれる。

20

【0038】

いくつかの事例では、癌処置は化学療法剤であり得る。化学療法剤の非限定的な例として、アマサクリン、アザシチジン、アキサチオプリン(axathioprine)、ペバシズマブ(またはその抗原結合断片)、プレオマイシン、プスルファン、カルボプラチン、カベシタピン、クロラムブシル、シスプラチン、シクロホスファミド、シタラピン、ダカルバジン、ダウノルピシン、ドセタキセル、ドキシフルリジン、ドキシソルピシン、エピルピシン、エルロチニブ塩酸塩、エトポシド、フィウダラビン(fiudarabine)、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、ゲムシタピン、ヒドロキシ尿素、イダルピシン、イホスファミド、イリノテカン、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン、メルカプトプリン、メトトレキサート、マイトマイシン、ミトキサントロン、オキサリプラチン、パクリタキセル、ペメトトレキサド、プロカルバジン、全トランスレチノイン酸、ストレプトゾシン、タフルボシド、テモゾロミド、テニボシド、チオグアニン、トポテカン、ウラムスチン、バルルピシン、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピン

30

40

【0039】

(例えば、少なくとも部分的に哺乳動物のcfDNA断片化プロファイルに基づいて)本明細書に記載されているとおりに癌を有するまたは癌を有すると疑われる哺乳動物をモニタリングする場合には、モニタリングは、癌処置の経過前、間および/または後であり得る。本明細書に提供されているモニタリングの方法は、1もしくは複数の癌処置の有効性を決定するために、および/または増加されたモニタリングのために哺乳動物を選択するために使用することができる。いくつかの事例では、モニタリングは、本明細書に記載

50

されているとおりに c f D N A 断片化プロファイルを特定することを含むことができる。例えば、c f D N A 断片化プロファイルは、癌を有するまたは有すると疑われる哺乳動物へ1または複数の癌処置を投与する前に取得することができ、1または複数の癌処置を前記哺乳動物に実施することができ、1または複数の c f D N A 断片化プロファイルは癌処置の経過の間に取得することができる。いくつかの事例では、c f D N A 断片化プロファイルは、癌処置（例えば、本明細書に記載されている癌処置のいずれも）の間に変化することができる。例えば、哺乳動物が癌を有するという指標となる c f D N A 断片化プロファイルは、哺乳動物が癌を有しないという指標となる c f D N A 断片化プロファイルへ変化することができる。このような c f D N A 断片化プロファイルの変化は、癌処置が奏功していることを示し得る。逆に、c f D N A 断片化プロファイルは、癌処置（例えば、本明細書に記載されている癌処置のいずれも）の間に、静止状態（例えば、同一またはおよそ同一）を保つことができる。このような静止した c f D N A 断片化プロファイルは、癌処置が奏功していないことを示すことができる。いくつかの事例では、モニタリングは、1または複数の癌処置（例えば、1または複数の癌処置の有効性）をモニタリングすることができる慣用の技術を含むことができる。いくつかの事例では、増加したモニタリングのために選択された哺乳動物は、増加したモニタリングのために選択されていない哺乳動物と比較して増加した頻度で診断試験（例えば、本明細書に開示されている診断試験のいずれも）を実施されることができる。例えば、増加したモニタリングのために選択された哺乳動物は、1日2回、毎日、週2回、毎週、月2回、毎月、3ヶ月ごとに、半年ごとに、毎年の頻度でまたはこれらの中の任意の頻度で診断試験を実施されることができる。いくつかの事例では、増加したモニタリングのために選択された哺乳動物は、増加したモニタリングのために選択されていない哺乳動物と比較して、1または複数のさらなる診断試験を実施されることができる。例えば、増加したモニタリングのために選択される哺乳動物は、2つの診断試験を実施されることができるのに対して、増加したモニタリングのために選択されなかった哺乳動物は、単一の診断試験のみを実施される（または診断試験を実施されない）。いくつかの事例では、増加したモニタリングのために選択された哺乳動物は、さらなる診断試験のために選択することも可能である。腫瘍または癌（例えば、癌細胞）の存在が（例えば、本明細書に開示されている様々な方法のいずれかによって）特定されたら、哺乳動物は、増加したモニタリング（例えば、哺乳動物中の腫瘍もしくは癌の進行を査定するためにおよび/または変異などの1もしくは複数の癌生物マーカーの発達を査定するために）とさらなる診断試験（例えば、腫瘍または癌のサイズおよび/または正確な位置（例えば、原発組織）を決定するために）の両方を受けることが有益であり得る。いくつかの事例では、1または複数の癌処置は、癌生物マーカーが検出された後におよび/または哺乳動物の c f D N A 断片化プロファイルが改善もしくは悪化されていない後に、増加したモニタリングのために選択されている哺乳動物に対して実施することができる。本明細書に開示されているまたは本分野において公知の癌処置のいずれをも実施することができる。例えば、増加したモニタリングのために選択された哺乳動物はさらにモニターすることができ、増加したモニタリング期間を通じて癌細胞の存在が維持されていれば、癌処置を実施することができる。これに加えてまたはこれに代えて、増加したモニタリングのために選択された哺乳動物は癌処置を実施され、癌処置が進行するにつれてさらにモニターすることができる。いくつかの事例では、増加したモニタリングのために選択された哺乳動物が癌処置を実施された後に、増加したモニタリングは1または複数の癌生物マーカー（例えば、変異）を明らかにするであろう。いくつかの事例では、このような1または複数の癌生物マーカーは、異なる癌処置を実施するための原因を与えるであろう（例えば、耐性変異が癌処置の間に癌細胞中に発生し得、この耐性変異を保有する癌細胞は元の癌処置に対して耐性である）。

【 0 0 4 0 】

（例えば、少なくとも部分的に哺乳動物の c f D N A 断片化プロファイルに基づいて）本明細書に記載されているとおりに癌を有するとして哺乳動物が特定される場合には、特定は、癌処置の経過前および/または間であり得る。本明細書に提供されている癌を有す

10

20

30

40

50

るとして哺乳動物を特定する方法は、(例えば、処置のいずれかの経過前に癌を有するとして)哺乳動物を特定するために、および/またはさらなる診断試験のために哺乳動物を選択するために、第一の診断として使用することができる。いくつかの事例では、哺乳動物が癌を有することが決定されたら、哺乳動物は、さらなる試験を実施され得、および/またはさらなる診断試験のために選択され得る。いくつかの事例では、本明細書に提供されている方法は、慣用技術が早期ステージ癌を有する哺乳動物を診断することが可能である期間より前の期間において、さらなる診断試験のために哺乳動物を選択するために使用することができる。例えば、さらなる診断試験のために哺乳動物を選択するための本明細書に提供されている方法は、哺乳動物が慣用の方法によって癌と診断されていないときに、および/または哺乳動物が癌を保有することが知られていないときに使用することができる。いくつかの事例では、さらなる診断試験のために選択される哺乳動物は、さらなる診断試験のために選択されていない哺乳動物と比較して増加した頻度で診断試験(例えば、本明細書に開示されている診断試験のいずれも)を実施されることができ、さらなる診断試験のために選択される哺乳動物は、1日2回、毎日、週2回、毎週、月2回、毎月、3ヶ月ごとに、半年ごとに、毎年の頻度でまたはこれらの中の任意の頻度で診断試験を実施されることができ、いくつかの事例では、さらなる診断試験のために選択される哺乳動物は、さらなる診断試験のために選択されていない哺乳動物と比較して1または複数のさらなる診断試験を実施されることができ、さらなる診断試験のために選択された哺乳動物は、2つの診断試験を実施されることができ、さらなる診断試験のために選択されなかった哺乳動物は、単一の診断試験のみを実施される(または診断試験を実施されない)。いくつかの事例では、診断試験方法は、(例えば、少なくとも部分的に哺乳動物のcfDNA断片化プロファイルに基づいて)当初検出された癌と同じ種類の癌(例えば、同じ組織または起源を有する)の存在を決定することができる。これに加えてまたはこれに代えて、診断試験方法は、当初検出された癌と異なる種類の癌の存在を決定することができる。いくつかの事例では、診断試験方法はスキャンである。いくつかの事例では、スキャンは、コンピュータ断層撮影法(CT)、CT血管造影(CTA)、食道造影図(バリウム嚥下(swallow))、バリウム注腸、磁気共鳴画像法(MRI)、PETスキャン、超音波(例えば、気管支内超音波、超音波内視鏡検査)、X線、DEXASキャンである。いくつかの事例では、診断試験方法は、肛門鏡検査、気管支鏡検査(例えば、自己蛍光気管支鏡検査、白色光気管支鏡検査、ナビゲーション気管支鏡検査)、大腸内視鏡検査、デジタル乳房トモシンセシス、内視鏡的逆行性膵胆管造影(ERCP)、食道胃十二指腸内視鏡検査(oesophagogastroduodenoscopy)、マンモグラフィ、パパニコロースメア、婦人科内診、ポジットロン放出断層撮影・コンピュータ断層撮影法(PET-CT)スキャンなどの身体検査である。いくつかの事例では、さらなる診断試験のために選択された哺乳動物は、増加したモニタリングのために選択されることもできる。腫瘍または癌(例えば、癌細胞)の存在が(例えば、本明細書に開示されている様々な方法のいずれかによって)特定されたら、哺乳動物は、増加したモニタリング(例えば、哺乳動物中の腫瘍もしくは癌の進行を査定するためにおよび/または変異などの1もしくは複数の癌生物マーカーの発達を査定するために)とさらなる診断試験(例えば、腫瘍または癌のサイズおよび/または正確な位置を決定するために)の両方を受けることが有益であり得る。いくつかの事例では、癌処置は、癌生物マーカーが検出された後および/または哺乳動物のcfDNA断片化プロファイルが改善もしくは悪化されていない後に、さらなる診断試験のために選択されている哺乳動物に対して実施される。本明細書に開示されているまたは本分野において公知の癌処置のいずれをも実施することができる。例えば、さらなる診断試験のために選択された哺乳動物には、さらなる診断試験を実施することができ、腫瘍または癌の存在が確認されれば、癌処置を実施することができる。これに加えてまたはこれに代えて、さらなる診断試験のために選択された哺乳動物は癌処置を実施されることができ、癌処置が進行するにつれてさらにモニターされることができ、いくつかの事例では、さらなる診断試験のために選択された哺乳動物が癌処置を実施された後に、追加の試験は1または複数の癌生物

10

20

30

40

50

マーカー（例えば、変異）を明らかにするであろう。いくつかの事例では、このような1または複数の癌生物マーカー（例えば、変異）は、異なる癌処置を実施するための原因を与えるであろう（例えば、耐性変異が癌処置の間に癌細胞中に発生し得、この耐性変異を保有する癌細胞は元の癌処置に対して耐性である）。

【0041】

本発明は、以下の実施例においてさらに記載されるが、以下の実施例は特許請求の範囲に記載されている本発明の範囲を限定するものではない。

【実施例】

【0042】

実施例1：癌を有する患者におけるセルフリーDNA断片化

10

セルフリーDNAの分析は、特定の遺伝子の標的化配列決定に主に焦点を当ててきた。このような研究は、癌を有する患者中の少数の腫瘍特異的変動の検出を可能にするが、全ての患者が、とりわけ、早期ステージの疾患を有する患者が検出可能な変化を有するわけではない。セルフリーDNAの全ゲノム配列決定は、癌患者中の染色体異常および再編成を同定することができるが、このような変動の検出は、1つには、少数の異常な染色体変化を正常な染色体変化と区別することが難しいために困難であった（Learyら、2010 *Sci Transl Med* 2:20ra14；およびLearyら、2012 *Sci Transl Med* 4:162ra154）。その他の取り組みは、癌と正常な組織の間で、ヌクレオソームパターンおよびクロマチン構造が異なり得ること、ならびに癌を有する患者中のcfDNAが異常なcfDNA断片サイズおよび位置をもたらし得ることを示唆してきた（Snyderら、2016 *Cell* 164:57；Jahrら、2001 *Cancer Res* 61:1659；Ivanovら、2015 *BMC Genomics* 16(Suppl 13):S1）。しかしながら、cfDNAのヌクレオソームフットプリント分析のために必要とされる配列決定の量は、日常的な分析に対しては実現困難である。

20

【0043】

任意のセルフリーDNAアプローチの感度は、検査される潜在的な変動の数の他、このような変化を検出する技術的および生物学的限界に依存する。典型的な血液試料は1mLの血漿当たり約2000ゲノム当量のcfDNAを含有し（Phallenら、2017 *Sci Transl Med* 9）、単一の変動の検出の理論的限界は、野生型分子に対して数千に1つの変異体を超えることはできない。同数のゲノム当量中により多量の変動を検出するアプローチは、循環中に癌を検出することに関して感度がより高いであろう。モンテカルロシミュレーションは、わずか数個～数十または数百検出される潜在的異常の数を増加させることは、cfDNA中の複数のメチル化変化の近年における確率分析と同様、何桁も検出限界を改善できる可能性を秘めることを示す（図2）。

30

【0044】

本研究は、全ゲノム配列決定を用いて、癌の検出および原発組織のさらなる特定のためのDELFIと呼ばれる新規方法を提示する（図1）。本アプローチは、健康な血液細胞DNAのパターンを腫瘍由来のDNAと区別し、原発腫瘍組織を特定するために、cfDNA断片化プロファイルおよび機械学習を使用する。245人の健康な個体および多くの患者は限局性疾患を示す、乳癌、結腸直腸癌、肺癌、卵巣癌、膵臓癌、胃癌または胆管癌を有する236人の患者から得たcfDNAの遡及的分析のために、DELFIを使用した。このアプローチが、0.95の特異性を維持しながら、癌患者を健康な個体から識別することに関して0.80以上の感度を有すると仮定すると、少なくとも200人の癌患者の研究は、0.95またはそれを超える所望の特異性にて、0.06の許容誤差で真の感度の推定を可能にするであろう。

40

【0045】

材料および方法

患者および試料の特徴

健康な個体から得た血漿試料ならびに乳癌、肺癌、卵巣癌、結腸直腸癌、胆管癌または

50

胃癌を有する患者から得た血漿および組織試料は、ILS Bio / Bioreclamation、オーフス大学、コペンハーゲン大学のヘアレウ病院、ヴィドローヴェ (Hvidovre) 病院、ユトレヒト大学の大学附属病院、アムステルダム大学の大学附属病院、オランダ癌研究所および、カリフォルニア大学サンディエゴ校から入手した。全ての試料は、参加機関での研究使用に対するインフォームドコンセントを得て、施設内治験審査委員会によって承認されたプロトコールの下で入手した。健康な個体からの血漿試料は、大腸内視鏡検査またはパパニコロースメアなど日常的なスクリーニングの際に取得した。癌の既往歴がなく、陰性のスクリーニング結果であれば、個体は健康と考えた。

【0046】

乳癌、結腸直腸癌、胃癌、肺癌、卵巣癌、膵臓癌および胆管癌を有する個体からの血漿試料は、腫瘍切除または治療の前に、診断の際に取得した。複数の時点にわたって cfDNA 断片化プロファイルの変化に関して分析された 19 人の肺癌患者は、抗 EGFR または抗 ERBB2 治療での処置を受けていた (例えば、Phallenら、2019 Cancer Research 15, 1204-1213 参照)。本研究に含まれた全ての患者に対する臨床データが表 1 (添付書類 A) 中に列記されている。性別は、X および Y 染色体表現のゲノム分析を通じて確認した。胃癌患者の病的ステージ決定は、術前補助療法後に行った。腫瘍ステージが不明な試料には、ステージ X または不明と記した。

10

【0047】

ヌクレオソーム DNA 精製

生きて凍結されたリンパ球を、健康な男性 (C0618) および女性 (D0808-L) から得た白血球から浄化した (Advanced Biotechnologies Inc., Eldersburg, MD)。EZ Nucleosomal DNA Prep Kit (Zymo Research, Irvine, CA) を用いるヌクレオソーム DNA 精製のために、 1×10^6 細胞の分割試料を使用した。最初に、 $100 \mu\text{l}$ の Nuclei Prep Buffer で細胞を処理し、氷上で 5 分間インキュベートした。200g で 5 分間の遠心後、上清を廃棄し、

20

$100 \mu\text{l}$ の Atlantis Digestion Buffer でまたは $100 \mu\text{L}$ の小球菌ヌクレアーゼ (MN) Digestion Buffer で、沈降した核を 2 回処理した。最後に、42 °C で 20 分間、0.5 U の Atlantis dsDNA アーゼで、または 37 °C で 20 分間、1.5 U の MN アーゼで、細胞の核 DNA を断片化した。5X MN Stop Buffer を用いて反応を停止させ、Zymo-Spin (商標) IIC Column を用いて、DNA を精製した。Bioanalyzer 2100 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA) を用いて、溶出された細胞核 DNA の濃度および品質を分析した。

30

【0048】

cfDNA の試料調製および配列決定

全血は、EDTA 管中に集めて、直ちにもしくは 4 °C での保存後 1 日以内に処理するか、またはモニタリング分析の一員であった 3 人の癌患者については、 Streck 管中に集め、収集の 2 日以内に処理した。800g で、10 分間、4 °C での遠心によって、血漿および細胞成分を分離した。任意の残存する細胞破片を除去するために、再度、18,000g、室温で、血漿を遠心し、DNA 抽出の時点まで -80 °C で保存した。Qiagen Circulating Nucleic Acids Kit (Qiagen GmbH) を用いて、血漿から DNA を単離し、LoBind 管 (Eppendorf AG) 中に溶出した。Bioanalyzer 2100 (Agilent Technologies) を用いて、cfDNA の濃度および品質を査定した。

40

【0049】

他の文献に記載されているとおりに 5 ~ 250 ng の cfDNA を使用する全ゲノム配列決定および標的化配列決定のために NGS cfDNA ライブラリーを調製した (例えば、Phallenら、2017 Sci Transl Med 9: eaan2415 参照)。簡潔に述べると、製造業者の指針に 4 つの主な改変を加え、NEB Next D

50

NA Library Prep Kit for Illumina [New England Biolabs (NEB)] を用いて、ゲノムライブラリーを調製した；(i) 溶出および管への移動工程に際しての試料喪失を最小化するために、ライブラリー精製工程はオンビーズAMPure XPアプローチを使用した（例えば、Fisherら、2011 Genome Biol 12；R1参照）；(ii) NEB Next End Repair, A-tailing およびアダプター連結酵素および緩衝液体積は、オンビーズAMPure XP精製戦略を収容するのに適切なように調整した；(iii) それぞれ、6または8bpバーコードを有する標準的なIlluminaシングルまたはデュアルインデックスアダプターに代えて、連結反応において、8塩基対(bp)バーコードを有する8つのユニークなIlluminaデュアルインデックスアダプターのプールを使用した；(iv) cfDNAライブラリーは、Phusion Hot Start Polymeraseを用いて増幅した。

10

【0050】

全ゲノムライブラリーは、直接配列決定された。標的化ライブラリーについては、製造業者の指針にしたがって、Agilent SureSelect 試薬および58遺伝子を標的とするハイブリダイゼーションプローブの特別注文の組を使用して、捕捉を行った（例えば、Phallenら、2017 Sci Transl Med 9：eaan2415参照）。Phusion Hot Start Polymerase (NEB) を用いて、捕捉されたライブラリーを増幅した。DNA 1000 Kit (Agilent Technologies) を用いて、Bioanalyzer 2100上で、捕捉されたcfDNAライブラリーの濃度および品質を査定した。標的化ライブラリーは、Illumina HiSeq 2000/2500 (Illumina) 上で、100bpのペアードエンドランを用いて配列決定された。

20

【0051】

cfDNAから得た標的化配列決定データの分析

cfDNA試料に対する標的化NGSデータの分析は、他の文献に記載されているとおりに実施した（例えば、Phallenら、2017 Sci Transl Med 9：eaan2415参照）。簡潔に述べると、Illumina CASAVA (Consensus Assessment of Sequence and Variation) ソフトウェア（バージョン1.8）を用いて、デュアルインデックスアダプター配列の逆多重化およびマスキングを含む、一次処理を完了した。NovoAlignを用いて、配列読み取りデータをヒト参照ゲノム（バージョンhg18またはhg19）に対して並列し、ニードルマン・ウンシュ法を用いて、選択した領域をさらに再並列した（例えば、Jonesら、2015 Sci Transl Med 7：283ra53参照）。配列変動の位置は、異なるゲノムビルドによって影響を受けなかった。関心対象の標的化領域にわたって、VariantDxを用いて（例えば、Jonesら、2015 Sci Transl Med 7：283ra53参照）(Personal Genome Diagnostics, Baltimore, MD)、点変異、小さな挿入および欠失からなる候補変異を同定した。

30

【0052】

cfDNA分子の断片長を分析するために、cfDNA分子からの各読み取り対は、30以上のPhredクオリティスコアを有することが必要であった。同じ開始、終末およびインデックスバーコードを有することとして定義される全ての2つ組みのctDNA断片は除去した。各変異に対して、読み取り対の一方または両方が所定位置に変異した（または野生型）塩基を含有した断片のみが含められた。この分析は、RパッケージRsamtoolsおよびGenomic Alignmentsを用いて行った。

40

【0053】

体細胞変異が特定された各ゲノム座位に対して、変異体対立遺伝子を含有する断片の長さを、野生型対立遺伝子の断片の長さと比較した。100を超える変異体断片が同定された場合には、平均断片長を比較するために、ウェルチの2標本t検定を使用した。100

50

未満の変異体断片を有する座位については、ブートストラップ手順を実行した。具体的には、野生型対立遺伝子を含有する復元N断片を標本抽出した、ここで、Nは、変異を有する断片の数を表す。野生型断片の各ブートストラップ反復に対して、その長さの中央値を計算した。p値は、観察された変異体断片長中央値と同じまたはより極端な野生型断片長中央値を有するブートストラップ反復の割合として推定した。

【0054】

c f DNA から得た全ゲノム配列決定データの分析

Illumina CASAVA (Consensus Assessment of Sequence and Variation) ソフトウェア (バージョン 1.8.2) を用いて、デュアルインデックスアダプター配列の逆多重化およびマスキングを含む、c f DNA 試料に対する全ゲノムNGSデータの一次処理を行った。配列読み取りデータは、ELANDを用いて、ヒト参照ゲノム (バージョン hg19) に対して並列した。

10

【0055】

いずれかの読み取りに対して30未満のMAPQスコアを有する読み取り対およびPCR重複を取り除いた。hg19常染色体を、26,236の隣接する非重複100kbピンにタイル化した。読み取りデータがDukeブラックリスト領域に陥るので (例えば、hgdownload.cse.ucsc.edu/goldenpath/hg19/encodeDCC/wgEncodeMapability/参照)、最低のカバレッジを有する10%のピンによって示される低マッピング可能性領域は取り除いた (例えば、Fortinら、2015 Genome Biol 16:180参照)。このアプローチを用いて、セントロメアおよびテロメア領域を含むhg19参照ゲノムの361Mb (13%) が除外された。短い断片は、100~150bpの長さを有するとして定義し、長い断片は、151~220bpの長さを有するとして定義した。

20

【0056】

ゲノムのGC含量に起因するカバレッジのバイアスを考慮するために、各100kbピンに対して計算されたカバレッジに対する平均断片GCの散布図に対して、スパン3/4とする局所的に重み付けられたloess平滑化を適用した。断片長によって、血漿中でのカバレッジに対するGC効果の差が生じる可能性を考慮するために、短い断片と長い断片に対して、このloess回帰を別個に実施した (例えば、Benjaminら、2012 Nucleic Acids Res 40:e72参照)。loessモデルから得たGCによって説明される短いおよび長いカバレッジに対する予測を差し引き、GCと相関しない短および長に対する残余を得た。カバレッジの全ゲノム中央値短および長推定値を加算し直すことによって、残余を元のスケールに戻した。試料間でカバレッジに対するGC効果の差が生じる可能性を考慮するために、各試料に対してこの手順を繰り返した。特徴空間およびノイズをさらに軽減するために、5Mbピン中のGC調整された総カバレッジを計算した。

30

【0057】

健康な被験体から得た断片長の可変性を、癌を有する患者中の断片と比較するために、各個体に対する短~長断片化プロファイルの標準偏差を計算した。2つの群中の標準偏差をウィルコクソン順位和検定によって比較した。

40

【0058】

染色体腕コピー数変化の分析

コピー数変化に対する腕レベルでの統計を開発するために、他の文献に記載されているとおりの血漿中の異数性検出のためのアプローチ (例えば、Learyら、2012 Sci Transl Med 4:162ra154参照) を採用した。このアプローチは、ゲノムを非重複50KBピンに分割し、スパンを3/4とするloessによる補正後に、このピンに対して、GC補正されたlog2リードデプスが得られた。このloessをベースとする補正は、上に概述されているアプローチと同等であったが、より小さなピンにおける外れ値への頑健性を増加させるためにlog2スケールで評価され、断片長によって層別化しない。コピー数変化に対する腕特異的Zスコアを得るために、それぞれ

50

、50の健康な試料の独立した組から得られたGRスコアの平均および標準偏差によって、各腕に対するGC調整された平均リードデプス(GR)を中心配置し、スケール調整した。

【0059】

cfDNAからのミトコンドリアの並列された読み取りデータの分析

ミトコンドリアのゲノムに当初マッピングした全ゲノム配列読み取りデータをbamファイルから抽出し、他の文献に記載されているとおり(例えば、Langmeadら、2012 Nat Methods 9:357-359参照)、Bowtie2を用いて、エンドツーエンドモードで、hg19参照ゲノムに再並列した。両方のメイトが30以上のMAPQでミトコンドリアゲノムに並列するように、得られた並列された読み取りデータにフィルターをかけた。ミトコンドリアゲノムにマッピングする断片の数を計数し、元のbamファイル中の断片の総数の百分率に変換した。

10

【0060】

癌分類のための予測モデル

断片化プロファイルを用いて健康者を癌患者と区別するために、確率的勾配ブースティングモデルを使用した(gbm(gradient boosting model));例えば、Friedmanら、2001 Ann Stat 29:1189-1232;およびFriedmanら、2002 Comput Stat Data An 38:367-378参照)。平均0および単位標準偏差を有するように、各試料について、全ての504のピンに対するGC補正された総および短断片カバレッジを中心配置し、スケール調整した。さらなる特徴には、39の常染色体腕およびミトコンドリア表現の各々に対するZスコアが含まれた(log10変換された、ミトコンドリアにマッピングされた読み取りデータの割合)。このアプローチの予測誤差を推定するために、他の文献に記載されているとおりに、10分割交差検証を使用した(例えば、Efronら、1997 J Am Stat Assoc 92,548-560参照)。各交差検証実行において訓練データに対してのみ行われた特徴選択は、高度に相関した(相関>0.9)またはほぼゼロの分散を有するピンを除去した。パラメータをn.trees=150、interaction.depth=3、shrinkage=0.1およびn.minobsinnode=10として、Rパッケージ、gbmパッケージを用いて、確率的勾配ブースト機械学習を実行した。分割への患者の無作為化から生じる予測誤差を平均するために、10分割交差検証手順を10回繰り返した。2000ブートストラップの反復から98%に固定された感度および95%特異性に対する信頼区間が得られた。

20

30

【0061】

腫瘍原発組織分類のための予測モデル

90%の特異性で癌患者として正しく分類される試料に対して(n=174)、原発組織を分類するために、別個の確率的勾配ブースティングモデルを訓練した。予測のために使用した肺試料の数が少ないことを考慮するために、後期ステージ肺癌患者から得た18cfDNAベースライン試料がモニタリング分析から含められた。10分割交差検証を10回反復することによって、モデルの性能特性を評価した。このgbmモデルは、癌分類モデルにおけるのと同じ特徴を用いて訓練された。先述のとおり、交差検証の間に各訓練データセット内で、互いに0.9を上回る相関を示した特徴またはほぼゼロの分散を有した特徴は除去した。組織クラス確率は、各患者につき10回の反復にわたって平均し、最高の確率を有するクラスを予測される組織とみなした。

40

【0062】

ヒトリンパ球由来のヌクレオソームDNAおよびcfDNAの分析

ヌクレアーゼ処理されたリンパ球から、全ゲノムcfDNA分析に関して記載されているとおりに、断片サイズを5Mbピンで分析した。ヌクレアーゼ処理されたリンパ球細胞株から、ヌクレオソーム位置の全ゲノムマップを構築した。このアプローチによって、循環する断片のカバレッジの局所的なバイアスが特定され、分解から保護された領域を示している。ゲノム中の各塩基対にスコア付けするために、「ウィンドウ・ポジショニング・

50

スコア」(WPS)を使用した(例えば、Snyderら、2016 Cell 164 : 57参照)。各塩基周囲を中心とした60bpのスライドするウィンドウを用いて、ウィンドウに完全にまたがる断片の数から1つの末端のみがウィンドウ中に存在する断片の数を差し引いたものとして、WPSを計算した。ヌクレオソームから生じる断片は167bpの中央値長を有するので、高いWPSは、ヌクレオソームの位置の可能性を示唆した。移動中央値を用いて、WPSスコアをゼロで中央に配置し、コルモゴロフ・ズルベンコフィルタを用いて平滑化した(例えば、Zurbenko, The spectral analysis of time series. North-Holland series in statistics and probability; Elsevier, New York, NY, 1986参照)。50~450bpの正のWPSの10スパンについては、ヌクレオソームピークは、そのウィンドウにおける中央値を上回るWPSを有する塩基対の組として定義した。9xの配列カバレッジでの、30人の健康な個体から得たcfDNAに対するヌクレオソーム位置の計算を、リンパ球DNAに対するのと同様に決定した。健康なcfDNA中のヌクレオソームが代表的であったことを確保するために、2またはそれを超える個体中に同定されたヌクレオソームのみからなる、ヌクレオソームのコンセンサストラックを定義した。隣接するヌクレオソーム間の距離中央値をコンセンサストラックから計算した。

【0063】

検出感度のモンテカルロシミュレーション

腫瘍由来の変動を有する分子を検出する確率を推定するために、モンテカルロシミュレーションを使用した。簡潔に述べると、多項分布から100万分子を生成した。m変動でのシミュレーションのために、確率pで野生型分子をシミュレートし、m腫瘍変動の各々を確率(1-p)/mでシミュレートした。次に、g*m分子を復元的に無作為抽出した、ここで、gは、血漿1ml中のゲノム当量の数を表す。腫瘍変動がsまたはそれを超える回数抽出されれば、そのサンプルは癌由来と分類した。シミュレーションを1000回繰り返して、癌指標によって、コンピュータシミュレーションでのサンプルが癌として正しく分類される確率を推定する。g=2000およびs=5に設定して、腫瘍変動の数を2乗ずつ1から256まで、腫瘍由来分子の割合を0.0001%から1%まで変動させた。20

【0064】

統計解析

全ての統計解析は、Rバージョン3.4.3を用いて行った。健康対癌および原発組織の分類を実施するために、Rパッケージcaret(バージョン6.0-79)およびgbm(バージョン2.1-4)を使用した。モデル出力からの信頼区間は、pROC(バージョン1.13)Rパッケージを用いて取得した(例えば、Robinら、2011 BMC bioinformatics 12:77参照)。この集団中での診断されていない癌症例の有病率が高い(100人の健康者当たり1または2症例)と仮定すると、0.95の特異性および0.8の感度を有するゲノムアッセイは、有用な操作特性(0.25の陽性的中率およびほぼ1の陰性的中率)を有するであろう。検定力計算は、200人超の癌患者およびほぼ等しい数の健康な対照の分析が、0.95またはそれを超える所望の特異性で、0.06の許容誤差での感度の推定が可能となることを示唆する。40

【0065】

データおよびコードの利用可能性

本研究において使用された配列データは、研究アクセッション番号EGAS00001003611およびEGAS00001002577で、European Genome-phenome Archiveに寄託した。分析のためのコードは、github.com/Cancer-Genomics/delfi_scriptsで入手可能である。

【0066】

結果

DELFIは、断片化パターンの全ゲノム分析を通じて、cfDNA中の多数の異常の同時分析を可能にする。この方法は、低カバレッジ全ゲノム配列決定および単離されたcfDNAの分析を基礎とする。マッピングされた配列は、ゲノムを覆う非重複ウィンドウ中で分析される。概念的には、ウィンドウのサイズは、数千~数百万塩基の範囲であり得、ゲノム中に、数百~数千のウィンドウがもたらされる。1~2×ゲノムカバレッジという限られた量でさえ、ウィンドウ当たり20,000超の読み取りデータを与えるので、cfDNA断片化パターンを評価するために、5Mbウィンドウを使用した。各ウィンドウ内で、cfDNA断片のカバレッジおよびサイズ分布を調べた。健康な集団および癌集団中での全ゲノム断片化プロファイルの変動を評価するために、このアプローチを使用した(表1;添付書類A)。パターンが健康であるまたは癌に由来する可能性があるかどうかを決定するために、ある個体からの全ゲノムパターンを参照集団と比較することができる。全ゲノムプロファイルは、全般的な断片サイズ分布においては見逃され得る特定組織に付随する位置的差異を明らかにするので、これらのパターンは、cfDNAの組織源も示唆し得る。

【0067】

癌由来のcfDNA分子は、非癌細胞由来のcfDNAよりサイズがより可変的であり得ることが見出されたので、cfDNAの断片化サイズに焦点を当てた。乳癌、結腸直腸癌、肺癌または卵巣癌を有する患者から(表1(添付書類A)、表2(添付書類B)および表3(添付書類C))捕捉され、高カバレッジで配列決定された(43,706の総カバレッジ、8,044の異なるカバレッジ)標的化領域から得たcfDNA断片を最初に調べた。81人の患者から得た165の腫瘍特異的変動(患者当たり1~7変動の範囲)を含有する座位の分析によって、中央値変異体cfDNA断片の長さ(野生型cfDNA断片の長さの間に6.5bp(95%CI、5.4~7.6bp)の平均絶対差が明らかとなった(図3、表3(添付書類C))。変異体cfDNA断片のサイズ中央値は、

野生型配列の当該領域より3番染色体の位置41,266,124で30塩基小さく、11番染色体の位置108,117,753で47塩基大きいという範囲であった(表3;添付書類C)。変異した断片と変異していない断片に対してGC含量は同様であり(図4a)、GC含量と断片長の間に関連は存在しなかった(図4b)。38人の患者から得られた44の生殖系列変動の同様の分析は、異なる対立遺伝子の断片長間に1bp未満の中央値cfDNAサイズ差を特定した(図5、表3(添付書類C))。さらに、同一個体の血漿、パフィーコートおよび腫瘍から得たDNAの以前の配列比較を通じて、クローン性造血に関連する41の変動が特定された。腫瘍由来の断片とは異なり、造血性変動を有する断片と野生型断片との間に有意な差は存在しなかった(図6、表3(添付書類C))。総合すると、癌由来cfDNA断片長は、ある種のゲノム領域において、非癌cfDNA断片と比較して、有意により可変的であった($p < 0.001$ 、分散比検定)。これらの差は、高次クロマチン構造の変化の他、癌中でのその他のゲノムおよびエピゲノム異常によるものであり得ること、位置特異的な態様でのcfDNA断片化は、それ故、癌検出のための特有の生物マーカーとしての役割を果たすことが仮定された。

【0068】

標的化配列決定は、限られた数の座位のみを分析するので、cfDNA断片化中のさらなる異常を検出するためのより大規模な全ゲノム分析を調査した。ステージI~III疾患を有する8人の肺癌患者ならびに30人の健康な個体から得た約4mlの血漿からcfDNAを単離した(表1(添付書類A)、表4(添付書類D)および表5(添付書類E))。cfDNAを次世代配列決定ライブラリーへ変換するために高効率アプローチが使用され、約9×カバレッジで全ゲノム配列決定を実施した(表4;添付書類D)。総じて、健康な個体のcfDNA断片長はより大きく、167.3bpの断片サイズ中央値であったのに対して、癌を有する患者は163.8の断片サイズ中央値を有していた($p < 0.01$ 、ウェルチのt検定)(表5;添付書類E)。ゲノムにわたる位置依存的な態様での断片サイズおよびカバレッジの差を調べるために、配列決定された断片をそれらのゲノム起源にマッピングし、ゲノムの約2.6Gbを覆う5Mbのサイズである504ウィンド

ウ中で断片長を評価した。各ウィンドウに対して、より大きな c f D N A 断片 (1 5 1 ~ 2 2 0 b p) に対する小さな c f D N A 断片 (長さ 1 0 0 ~ 1 5 0 b p) の割合の他に、全体的なカバレッジを決定し、各試料に対して全ゲノム断片化プロファイルを取得するために使用した。

【 0 0 6 9 】

健康な個体は、ゲノム全体を通じて極めて類似した断片化プロファイルを有していた (図 7 および 図 8) 。 c f D N A 中に通常観察される断片化パターンの起源を調べるために、2人の健康な個体の浄化されたリンパ球から核を単離し、ヌクレオソームの D N A 断片を得るために、D N A ヌクレアーゼで処理した。観察された健康な個体中の c f D N A パターンの分析によって、リンパ球ヌクレオソーム D N A 断片化プロファイル (図 7 b および 7 d) およびヌクレオソーム距離 (図 7 c および 7 f) への高い相関が明らかとなった。ゲノムの三次元構造を調べるための H i - C 法 (例えば、L i e b e r m a n - A i d e n ら、2 0 0 9 S c i e n c e 3 2 6 : 2 8 9 - 2 9 3 ; および F o r t i n ら、2 0 1 5 G e n o m e B i o l 1 6 : 1 8 0 参照) を用いて明らかにされたところによると、リンパ球中のヌクレオソーム間の距離中央値は、リンパ芽球様細胞の開放した (A) および閉鎖した (B) 区画に相関していた (図 7 c) 。これらの分析は、正常な c f D N A の断片化パターンが、正常な血液細胞のクロマチン構造を概ね反映するヌクレオソーム D N A パターンの結果であることを示唆する。

【 0 0 7 0 】

健康な c f D N A とは異なり、癌を有する患者は、異なる領域において断片サイズの増加および減少を伴う複数の明確なゲノムの相違を有していた (図 7 a および 7 b) 。標的化分析から得られた本発明者らの観察と同様に、健康な個体と比べて、癌を有する患者に対して、全ゲノムで断片長のより大きな多様性も存在した。

【 0 0 7 1 】

癌を有する患者を健康な個体と識別するために c f D N A 断片長パターンを使用することができかどうかを決定するために、健康な個体から計算された断片長中央値プロファイルと比較される、長い c f D N A 断片に対する短い c f D N A 断片の割合の全ゲノム相関分析を各試料に対して行った (図 7 a 、 7 b および 7 e) 。 c f D N A 断片のプロファイルは健康な個体間では極めて一貫していた (0 . 9 9 の相関中央値) のに対して、癌患者間での全ゲノム断片比率の相関中央値は 0 . 8 4 であった (0 . 1 5 低い、9 5 % C I 0 . 0 7 ~ 0 . 5 0 、 p < 0 . 0 0 1 、 ウィルコクソン順位和検定 ; 表 5 (添付書類 E)) 。癌患者の断片化プロファイルを健康なリンパ球における断片化プロファイルまたはヌクレオソーム距離と比較すると、類似の相違が観察された (図 7 c 、 7 d および 7 f) 。 G C 含量に起因する断片化プロファイルの潜在的なバイアスを考慮するために、局所的に重み付けられた平滑化を各試料に独立して適用し、この調整後にも、健康な個体と癌患者間における断片化プロファイルの差が残存することを見出した (健康者に対する癌患者の相関中央値 = 0 . 8 3) (表 5 ; 添付書類 E) 。

【 0 0 7 2 】

約 2 x 、約 1 x 、約 0 . 5 x 、約 0 . 2 x および約 0 . 1 x ゲノムカバレッジで、癌を有する患者の c f D N A から 9 x カバレッジで、全ゲノム配列データのサブサンプリング分析を行い、0 . 5 x ゲノムカバレッジにおいてさえ、変化された断片化プロファイルが容易に特定されることが決定された (図 9) 。これらの観察に基づいて、配列変動のモニタリングと類似した様式で、標的療法の間断片化プロファイルが変化し得るかどうかを評価するために、1 ~ 2 x のカバレッジで全ゲノム配列決定を行った。部分的な X 線応答を有する 5 人、安定な疾患を有する 8 人、進行性疾患を有する 4 人および測定不能な疾患を有する 2 人を含む 1 9 人の非小細胞肺癌患者から、抗 E G F R または抗 E R B B 2 治療の間に得た c f D N A を評価した (表 6 ; 添付書類 F) 。図 1 0 に示されているように、治療の間の断片化プロファイルの異常の程度は、標的化配列決定を用いて決定された E G F R または E R B B 2 変異アレル頻度のレベルとよく一致した (変異アレル頻度の断片化プロファイルへのスピアマン相関 = 0 . 7 4) 。全ゲノムおよび変異ベースの方法は統計

10

20

30

40

50

学的に関係がなく、従前の治療によってこれらの患者中で抑制され得る異なる c f D N A 変動を調べるので、この相関は特筆すべきである。注目すべきことに、6ヶ月またはそれを超える無進行の生存を有した全ての症例は、断片化プロファイルによって決定されたところ、治療の開始後に、c t D N A の下降を示し、または極めて低レベルの c t D N A を有していたのに対して、不良な臨床転帰を有する症例は、c t D N A の増加を有していた。これらの結果は、腫瘍由来 c f D N A の存在を検出するための断片化分析の実現可能性を実証し、このような分析が処置の間の癌患者の定量的モニタリングにとっても有用であり得ることを示唆する。

【0073】

腫瘍組織の平行的分析が得られた腫瘍患者中での既知のコピー数変化との関連で、断片化プロファイルを調べた。これらの分析は、変化された断片化プロファイルがコピー中立であったゲノムの領域中に存在したこと、およびコピー数変化を有する領域中でこれらがさらに影響を受け得ることを実証した(図11aおよび図12a)。位置依存的な断片化パターンの差は、これらの領域中で、健康な c f D N A から癌由来の c f D N A を区別するために使用することができた(図12a、b)のに対して、全般的な c f D N A 断片サイズ測定はこのような差を見逃したであろう(図12a)。

【0074】

これらの分析を、癌患者および健康な個体の独立したコホートに拡張した。乳癌(n=54)、結腸直腸癌(n=27)、肺(n=12)、卵巣癌(n=28)、膵臓癌(n=34)、胃癌(n=27)または胆管癌(n=26)を含む合計208人の癌を有する患者および癌を有さない215人の個体から得た c f D N A の、1~2xカバレッジでの全ゲノム配列決定を行った(表1(添付書類A)および表4(添付書類D))。全ての癌患者は処置未経験であり、大半が切除可能な疾患を有していた(n=183)。短いおよび長い c f D N A 断片カバレッジの G C 調整後に(図13a)、ゲノム全体にわたるウィンドウ中で断片のカバレッジおよびサイズ特性を調べた(図11b、表4(添付書類D)および表7(添付書類G))。G C 含量へのカバレッジの全ゲノム相関は限られており、癌患者と健康な個体間でのこれらの相関の差は観察されなかった(図13b)。健康な個体は高度に一致した断片化プロファイルを有したのに対して、癌を有する患者は高い変動性を有し、健康なプロファイル中央値に対する相関が減少していた(表7:添付書類G)。癌患者の中で、ゲノム中において最も一般的に変化を受けた断片化ウィンドウの分析によって、分析された癌の種類全体にわたって中央値60の影響を受けたウィンドウが明らかになり、癌を有する個体中に c f D N A の断片化の位置依存的変動が多数存在することが強調される(図11c)。

【0075】

癌を有する個体を検出するために、位置依存的断片化変化を使用することができるかどうかを決定するために、勾配木ブースティング機械学習モデルを実施して、癌患者または健康な個体の特徴を有するとして c f D N A を分類し、10分割交差検証を10回繰り返すことによって、このアプローチの性能特性を推定することができるかどうかを調べた(図14および15)。機械学習モデルは、ゲノム全体を通じたウィンドウ中での G C 調整された短いおよび長い断片カバレッジ特性を含んだ。単一スコアではなく、染色体腕依存性特徴からのコピー数変化に対する機械学習分類器も開発され(図16aおよび表8(添付書類H))、健康な個体から癌を区別することに同じく役立ち得るので、ミトコンドリアのコピー数変化も含められた(図16b)。D E L F I のこの実施を用いて、健康または癌を有するとして患者を分類するために使用することができるスコアが得られた。208人の癌患者のうち152人が検出された(73%の感度、95% C I 67%~79%)が、215人の健康な個体のうち4人が誤って分類された(98%の特異性)(表9)。95%の特異性の閾値において、切除可能な(ステージI~III)患者のうち79%(183人のうち145人)および転移性(ステージIV)の患者のうち82%(22人のうち18人)を含む、癌を有する患者の80%が検出された(95% C I、74%~85%)(表9)。癌を有する患者を検出するための受信者操作者特性分析は0.94のA

10

20

30

40

50

U Cを有し(9 5 % C I 0 . 9 2 ~ 0 . 9 6)、癌の種類の間で、膵臓癌の0 . 8 6 から肺癌および卵巣癌の0 . 9 9 以上までの範囲にわたっており(図 1 7 a および 1 7 b)、全てのステージ全体で0 . 9 2 以上のA U Cを有していた(図 1 8)。D E L F I 分類器スコアは、癌患者または健康な個体のいずれの間でも、年齢とともに異ならなかった(表 1 ; 添付書類 A)。

【表 1】

表 9. 癌検出に対するD E L F I の成績

	分析された 個体	95%特異性			98%特異性			
		検出された 個体	感度	95% CI	検出された 個体	感度	95% CI	
健康	215	10	-	-	4	-	-	
癌	208	166	80%	74%-85%	152	73%	67%-79%	
種類	乳房	54	38	70%	56%-82%	31	57%	43%-71%
	胆管	26	23	88%	70%-98%	21	81%	61%-93%
	結腸直腸	27	22	81%	62%-94%	19	70%	50%-86%
	胃	27	22	81%	62%-94%	22	81%	62%-94%
	肺	12	12	100%	74%-100%	12	100%	74%-100%
	卵巣	28	25	89%	72%-98%	25	89%	72%-98%
	膵臓	34	24	71%	53%-85%	22	65%	46%-80%
ステージ	I	41	30	73%	53%-86%	28	68%	52%-82%
	II	109	85	78%	69%-85%	78	72%	62%-80%
	III	33	30	91%	76%-98%	26	79%	61%-91%
	IV	22	18	82%	60%-95%	17	77%	55%-92%
	0, X	3	3	100%	29%-100%	3	100%	29%-100%

【0 0 7 6】

モデルの予測精度への断片サイズおよびカバレッジ、染色体腕コピー数またはミトコンドリアのマッピングの寄与を査定するために、反復した10分割交差検証手順を実施して、これらの特徴の性能特性を分離して査定した。断片カバレッジ特徴単独(AUC = 0 . 9 4)は全ての特徴を合わせた分類器とほぼ同一であることが観察された(AUC = 0 . 9 4)(図 1 7 a)。これに対して、染色体のコピー数変化の分析はより低い性能(AUC = 0 . 8 8)を有していたが、個別のスコア(AUC = 0 . 7 8)またはミトコンドリアのマッピング(AUC = 0 . 7 2)に基づくコピー数変化より予測性が高かった(図 1 7 a)。これらの結果は、断片カバレッジが本発明者らの分類器にとって主要な寄与因子であることを示唆する。全ての特徴は同じゲノム配列データから得ることができるので、予測モデル中に全ての特徴を含めることは、癌を有する患者の検出のために相補的な様式で寄与し得る。

【0 0 7 7】

断片化プロファイルは組織間で異なり得る断片化の領域差を明らかにするので、c f D N A パターンがこれらの腫瘍の原発組織を特定することができるかどうかを調べるために、類似の機械学習アプローチを使用した。このアプローチは、乳癌に対する76%、胆管癌に対する44%、結腸直腸癌に対する71%、胃癌に対する67%、肺癌に対する53%、卵巣癌に対する48%および膵臓癌に対する50%を含めて、61%の精度(95% CI 53% ~ 67%)を有することが見出された(図 1 9、表 1 0)。異常なc f D N A を有する患者が2つの原発部位のうち1つに割り当てられることを考慮すると、精度は75%(95% CI 69% ~ 81%)に増加した(表 1 0)。全ての腫瘍の種類に対して、D E L F I による原発組織の分類は無作為な割り当てによって決定されたものより有意に高かった(p < 0 . 0 1、二項検定、表 1 0)。

10

20

30

40

50

【表 2】

表 10. DELFI 原発組織予

癌の種類	検出された患者		最上位予測		上位2予測		無作為割り当て	
	患者	患者	患者	精度 (95% CI)	患者	精度 (95% CI)	患者	精度
乳房	42	32	32	76% (61%-88%)	38	91% (77%-97%)	9	22%
胆管	23	10	10	44% (23%-66%)	15	65% (43%-84%)	3	12%
結腸直腸	24	17	17	71% (49%-87%)	19	79% (58%-93%)	3	12%
胃	24	16	16	67% (45%-84%)	19	79% (58%-93%)	3	12%
肺	30	16	16	53% (34%-72%)	23	77% (58%-90%)	2	6%
卵巣	27	13	13	48% (29%-68%)	16	59% (38%-78%)	4	14%
脾臓	24	12	12	50% (29%-71%)	16	67% (45%-84%)	3	12%
合計	194	116	116	61% (53%-67%)	146	75% (69%-81%)	26	13%

*検出された患者は、90%特異性でのDELF I検出に基づく。肺コホートは、従前の治療を有する追加の肺癌患者を含む。

【0078】

癌特異的な配列変動は癌を有する患者を特定するために使用することができるので、DELFIをこのアプローチと組み合わせることが癌検出の感度を増加させることができるかどうかを評価した(図20)。DELFIおよび標的化配列決定の両方を使用する処置未経験の癌患者の部分集団から得たcfDNAの分析によって、患者の82%(126のうち103)が断片化プロファイルの変動を有するのに対して、66%(126のうち83)が配列変動を有することが明らかとなった。1%を超える変異アレル頻度を有する症例の89%超がDELFIによって検出されたのに対して、1%未満の変異アレル頻度を有する症例については、DELFIによって検出された頻度は、標的化配列決定を用いて

10

20

30

40

50

検出できなかった症例を含めて80%であった(表7;添付書類G)。これらのアプローチを一緒に使用すると、組み合わせた検出感度は、98%の特異性で、91%(126の患者のうち115)に増加した(図20)。

【0079】

総合すると、全ゲノムcfDNA断片化プロファイルは、癌患者と健康な個体間で異なる。ゲノム全体を通じた位置依存的様式での断片長およびカバレッジの変動性は、特定の座位でのcfDNAのまたは全般的な断片サイズの従前の分析の一見すると矛盾する観察を説明し得る。癌を有する患者においては、cfDNA中の不均一な断片化パターンは、血液および新生物細胞の両方からのヌクレオソームDNAの混合物の結果であるように見受けられる。これらの研究は、微量のcfDNAから数十ないし可能性としては数百の腫瘍特異的異常を同時分析するための方法を提供し、cfDNAのより感度の高い分析の可能性を失わせてきた制約を克服する。DELFI分析は、配列または全般的断片化サイズに焦点を当ててきた従来のcfDNA分析法より高い割合の癌患者を検出した(例えば、Phallenら、2017 Sci Transl Med 9:eaan2415; Cohenら、2018 Science 359:926; Newmanら、2014 Nat Med 20:548; Bettgowdaら、2014 Sci Transl Med 6:224ra24; Newmanら、2016 Nat Biotechnol 34:547参照)。本実施例で実証されたように、DELFIを他のcfDNA変動の分析と組み合わせることは、検出の感度をさらに増加させ得る。断片化プロファイルはヌクレオソームのDNAパターンと関連するように見受けられるので、DELFIは、腫瘍由来cfDNAの原発源を決定するために使用され得る。分析された患者の半分超での循環腫瘍DNAの源の特定は、臨床的な特徴、メチル化の変化を含む他の生物マーカーおよびさらなる診断アプローチを含めることによってさらに改善され得る(Ruibal Morell, 1992 The International journal of biological markers 7:160; Galliら、2013 Clinical chemistry and laboratory medicine 51:1369; Sikaris, 2011 Heart, lung & circulation 20:634; Cohenら、2018 Science 359:926)。最後に、このアプローチは、特異的な変動に焦点を当てるアプローチに典型的なディープシーケンシングの必要がなく、少量の全ゲノム配列決定のみを必要とする。この性能特性およびDELFIのために必要とされる限られた量の配列決定は、本発明者らのアプローチが癌を有する患者のスクリーニングおよび管理のために広く適用可能であることを示唆する。

【0080】

これらの結果は、全ゲノムcfDNA断片化プロファイルが、癌患者と健康な個体間で異なることを実証する。したがって、cfDNA断片化プロファイルは、ヒト癌を検出するための非侵襲性アプローチのさらなる研究および応用にとって重要な意義を有し得る。

他の実施形態

【0081】

その詳細な記載とともに本発明を記載してきたが、先述の記載は例示することを意図し、本発明の範囲を限定することを意図するものではなく、本発明の範囲は添付の特許請求の範囲によって規定されることを理解すべきである。他の態様、利点および改変が以下の特許請求の範囲内に属する。

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

患者	患者の種別	試料の種類	病名	発症時の年齢	性別	ステージ	TNM分類	原発臓器の部位	組織学的所見	分化の程度	診断時の転移の部位	血中の腫瘍マーカー (ng/ml)	腫瘍の大きさ (cm)	手術の計画	術後の経過
COP-1501	肺癌	肺癌	肺がん	51	F	Ⅲ	T2N1M0	肺	腺癌	不明	なし	3.3	14.4	Y	N
COP-1502	肺癌	肺癌	肺がん	52	F	Ⅲ	T2N1M0	肺	腺癌	不明	なし	3.1	22.4	Y	N
COP-1503	肺癌	肺癌	肺がん	53	F	Ⅲ	T2N1M0	肺	腺癌	不明	なし	3.1	22.4	Y	N
COP-1504	肺癌	肺癌	肺がん	54	M	Ⅲ	T2N1M0	肺	腺癌	不明	なし	3.3	22.4	Y	N
COP-1505	肺癌	肺癌	肺がん	55	M	Ⅲ	T2N1M0	肺	腺癌	不明	なし	3.3	22.4	Y	N
COP-1506	肺癌	肺癌	肺がん	56	F	Ⅲ	T2N1M0	肺	腺癌	不明	なし	3.3	22.4	Y	N
COP-1507	肺癌	肺癌	肺がん	57	F	Ⅲ	T2N1M0	肺	腺癌	不明	なし	3.3	22.4	Y	N
COP-1508	肺癌	肺癌	肺がん	58	F	Ⅲ	T2N1M0	肺	腺癌	不明	なし	3.3	22.4	Y	N
COP-1509	肺癌	肺癌	肺がん	59	F	Ⅲ	T2N1M0	肺	腺癌	不明	なし	3.3	22.4	Y	N
COP-1510	肺癌	肺癌	肺がん	60	F	Ⅲ	T2N1M0	肺	腺癌	不明	なし	3.3	22.4	Y	N
COP-1511	肺癌	肺癌	肺がん	61	F	Ⅲ	T2N1M0	肺	腺癌	不明	なし	3.3	22.4	Y	N
COP-1512	肺癌	肺癌	肺がん	62	F	Ⅲ	T2N1M0	肺	腺癌	不明	なし	3.3	22.4	Y	N
COP-1513	肺癌	肺癌	肺がん	63	F	Ⅲ	T2N1M0	肺	腺癌	不明	なし	3.3	22.4	Y	N
COP-1514	肺癌	肺癌	肺がん	64	F	Ⅲ	T2N1M0	肺	腺癌	不明	なし	3.3	22.4	Y	N
COP-1515	肺癌	肺癌	肺がん	65	F	Ⅲ	T2N1M0	肺	腺癌	不明	なし	3.3	22.4	Y	N
COP-1516	肺癌	肺癌	肺がん	66	F	Ⅲ	T2N1M0	肺	腺癌	不明	なし	3.3	22.4	Y	N
COP-1517	肺癌	肺癌	肺がん	67	F	Ⅲ	T2N1M0	肺	腺癌	不明	なし	3.3	22.4	Y	N
COP-1518	肺癌	肺癌	肺がん	68	F	Ⅲ	T2N1M0	肺	腺癌	不明	なし	3.3	22.4	Y	N
COP-1519	肺癌	肺癌	肺がん	69	F	Ⅲ	T2N1M0	肺	腺癌	不明	なし	3.3	22.4	Y	N
COP-1520	肺癌	肺癌	肺がん	70	F	Ⅲ	T2N1M0	肺	腺癌	不明	なし	3.3	22.4	Y	N
COP-1521	肺癌	肺癌	肺がん	71	F	Ⅲ	T2N1M0	肺	腺癌	不明	なし	3.3	22.4	Y	N
COP-1522	肺癌	肺癌	肺がん	72	F	Ⅲ	T2N1M0	肺	腺癌	不明	なし	3.3	22.4	Y	N
COP-1523	肺癌	肺癌	肺がん	73	F	Ⅲ	T2N1M0	肺	腺癌	不明	なし	3.3	22.4	Y	N
COP-1524	肺癌	肺癌	肺がん	74	F	Ⅲ	T2N1M0	肺	腺癌	不明	なし	3.3	22.4	Y	N
COP-1525	肺癌	肺癌	肺がん	75	F	Ⅲ	T2N1M0	肺	腺癌	不明	なし	3.3	22.4	Y	N
COP-1526	肺癌	肺癌	肺がん	76	F	Ⅲ	T2N1M0	肺	腺癌	不明	なし	3.3	22.4	Y	N
COP-1527	肺癌	肺癌	肺がん	77	F	Ⅲ	T2N1M0	肺	腺癌	不明	なし	3.3	22.4	Y	N
COP-1528	肺癌	肺癌	肺がん	78	F	Ⅲ	T2N1M0	肺	腺癌	不明	なし	3.3	22.4	Y	N
COP-1529	肺癌	肺癌	肺がん	79	F	Ⅲ	T2N1M0	肺	腺癌	不明	なし	3.3	22.4	Y	N
COP-1530	肺癌	肺癌	肺がん	80	F	Ⅲ	T2N1M0	肺	腺癌	不明	なし	3.3	22.4	Y	N
COP-1531	肺癌	肺癌	肺がん	81	F	Ⅲ	T2N1M0	肺	腺癌	不明	なし	3.3	22.4	Y	N
COP-1532	肺癌	肺癌	肺がん	82	F	Ⅲ	T2N1M0	肺	腺癌	不明	なし	3.3	22.4	Y	N
COP-1533	肺癌	肺癌	肺がん	83	F	Ⅲ	T2N1M0	肺	腺癌	不明	なし	3.3	22.4	Y	N
COP-1534	肺癌	肺癌	肺がん	84	F	Ⅲ	T2N1M0	肺	腺癌	不明	なし	3.3	22.4	Y	N
COP-1535	肺癌	肺癌	肺がん	85	F	Ⅲ	T2N1M0	肺	腺癌	不明	なし	3.3	22.4	Y	N
COP-1536	肺癌	肺癌	肺がん	86	F	Ⅲ	T2N1M0	肺	腺癌	不明	なし	3.3	22.4	Y	N
COP-1537	肺癌	肺癌	肺がん	87	F	Ⅲ	T2N1M0	肺	腺癌	不明	なし	3.3	22.4	Y	N
COP-1538	肺癌	肺癌	肺がん	88	F	Ⅲ	T2N1M0	肺	腺癌	不明	なし	3.3	22.4	Y	N
COP-1539	肺癌	肺癌	肺がん	89	F	Ⅲ	T2N1M0	肺	腺癌	不明	なし	3.3	22.4	Y	N
COP-1540	肺癌	肺癌	肺がん	90	F	Ⅲ	T2N1M0	肺	腺癌	不明	なし	3.3	22.4	Y	N
COP-1541	肺癌	肺癌	肺がん	91	F	Ⅲ	T2N1M0	肺	腺癌	不明	なし	3.3	22.4	Y	N
COP-1542	肺癌	肺癌	肺がん	92	F	Ⅲ	T2N1M0	肺	腺癌	不明	なし	3.3	22.4	Y	N
COP-1543	肺癌	肺癌	肺がん	93	F	Ⅲ	T2N1M0	肺	腺癌	不明	なし	3.3	22.4	Y	N
COP-1544	肺癌	肺癌	肺がん	94	F	Ⅲ	T2N1M0	肺	腺癌	不明	なし	3.3	22.4	Y	N
COP-1545	肺癌	肺癌	肺がん	95	F	Ⅲ	T2N1M0	肺	腺癌	不明	なし	3.3	22.4	Y	N
COP-1546	肺癌	肺癌	肺がん	96	F	Ⅲ	T2N1M0	肺	腺癌	不明	なし	3.3	22.4	Y	N
COP-1547	肺癌	肺癌	肺がん	97	F	Ⅲ	T2N1M0	肺	腺癌	不明	なし	3.3	22.4	Y	N
COP-1548	肺癌	肺癌	肺がん	98	F	Ⅲ	T2N1M0	肺	腺癌	不明	なし	3.3	22.4	Y	N
COP-1549	肺癌	肺癌	肺がん	99	F	Ⅲ	T2N1M0	肺	腺癌	不明	なし	3.3	22.4	Y	N
COP-1550	肺癌	肺癌	肺がん	100	F	Ⅲ	T2N1M0	肺	腺癌	不明	なし	3.3	22.4	Y	N

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

患者	患者の性別	試料の種類	取点	診断開始の年齢	性別	ステージ	TMS分類	研究機種の部位	組織病理学的診断	分化の程度	診断時の年齢の位置	血中の抗体濃度 (mg/ml)	血中の抗体濃度 (mg/ml)	診断した抗体の種類	プロファイル分析	プロファイル分析	プロファイル分析	標準化
CEP-14038	男性	CEPNA	前頭葉主幹野	71	F	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.6	13.79	CEPNA	Y	Y	Y	N
CEP-14039	男性	CEPNA	前頭葉主幹野	80	M	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.6	13.4	CEPNA	Y	Y	Y	N
CEP-14040	男性	CEPNA	前頭葉主幹野	88	M	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.5	8.37	CEPNA	Y	Y	Y	N
CEP-14041	男性	CEPNA	前頭葉主幹野	87	M	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.5	8.59	CEPNA	Y	Y	Y	N
CEP-14042	男性	CEPNA	前頭葉主幹野	87	M	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.5	8.27	CEPNA	Y	Y	Y	N
CEP-14043	男性	CEPNA	前頭葉主幹野	87	M	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.4	8.69	CEPNA	Y	Y	Y	N
CEP-14044	男性	CEPNA	前頭葉主幹野	87	M	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.4	8.43	CEPNA	Y	Y	Y	N
CEP-14045	男性	CEPNA	前頭葉主幹野	85	M	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.4	8.21	CEPNA	Y	Y	Y	N
CEP-14046	男性	CEPNA	前頭葉主幹野	85	M	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.4	8.71	CEPNA	Y	Y	Y	N
CEP-14047	男性	CEPNA	前頭葉主幹野	85	M	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.4	8.79	CEPNA	Y	Y	Y	N
CEP-14048	男性	CEPNA	前頭葉主幹野	84	M	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.4	7.70	CEPNA	Y	Y	Y	N
CEP-14049	男性	CEPNA	前頭葉主幹野	84	M	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.4	6.28	CEPNA	Y	Y	Y	N
CEP-14050	男性	CEPNA	前頭葉主幹野	84	M	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.4	6.28	CEPNA	Y	Y	Y	N
CEP-14051	男性	CEPNA	前頭葉主幹野	84	M	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.4	11.53	CEPNA	Y	Y	Y	N
CEP-14052	男性	CEPNA	前頭葉主幹野	83	M	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.4	4.41	CEPNA	Y	Y	Y	N
CEP-14053	男性	CEPNA	前頭葉主幹野	83	M	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.4	7.28	CEPNA	Y	Y	Y	N
CEP-14054	男性	CEPNA	前頭葉主幹野	83	M	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.4	7.28	CEPNA	Y	Y	Y	N
CEP-14055	男性	CEPNA	前頭葉主幹野	82	M	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.3	5.40	CEPNA	Y	Y	Y	N
CEP-14056	男性	CEPNA	前頭葉主幹野	82	M	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.3	5.40	CEPNA	Y	Y	Y	N
CEP-14057	男性	CEPNA	前頭葉主幹野	82	M	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.3	5.40	CEPNA	Y	Y	Y	N
CEP-14058	男性	CEPNA	前頭葉主幹野	82	M	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.3	5.40	CEPNA	Y	Y	Y	N
CEP-14059	男性	CEPNA	前頭葉主幹野	82	M	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.3	5.40	CEPNA	Y	Y	Y	N
CEP-14060	男性	CEPNA	前頭葉主幹野	81	M	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.3	5.40	CEPNA	Y	Y	Y	N
CEP-14061	男性	CEPNA	前頭葉主幹野	81	M	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.3	5.40	CEPNA	Y	Y	Y	N
CEP-14062	男性	CEPNA	前頭葉主幹野	81	M	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.3	5.40	CEPNA	Y	Y	Y	N
CEP-14063	男性	CEPNA	前頭葉主幹野	81	M	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.3	5.40	CEPNA	Y	Y	Y	N
CEP-14064	男性	CEPNA	前頭葉主幹野	81	M	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.3	5.40	CEPNA	Y	Y	Y	N
CEP-14065	男性	CEPNA	前頭葉主幹野	81	M	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.3	5.40	CEPNA	Y	Y	Y	N
CEP-14066	男性	CEPNA	前頭葉主幹野	81	M	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.3	5.40	CEPNA	Y	Y	Y	N
CEP-14067	男性	CEPNA	前頭葉主幹野	81	M	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.3	5.40	CEPNA	Y	Y	Y	N
CEP-14068	男性	CEPNA	前頭葉主幹野	81	M	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.3	5.40	CEPNA	Y	Y	Y	N
CEP-14069	男性	CEPNA	前頭葉主幹野	81	M	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.3	5.40	CEPNA	Y	Y	Y	N
CEP-14070	男性	CEPNA	前頭葉主幹野	81	M	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.3	5.40	CEPNA	Y	Y	Y	N
CEP-14071	男性	CEPNA	前頭葉主幹野	81	M	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.3	5.40	CEPNA	Y	Y	Y	N
CEP-14072	男性	CEPNA	前頭葉主幹野	81	M	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.3	5.40	CEPNA	Y	Y	Y	N
CEP-14073	男性	CEPNA	前頭葉主幹野	81	M	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.3	5.40	CEPNA	Y	Y	Y	N
CEP-14074	男性	CEPNA	前頭葉主幹野	81	M	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.3	5.40	CEPNA	Y	Y	Y	N
CEP-14075	男性	CEPNA	前頭葉主幹野	81	M	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.3	5.40	CEPNA	Y	Y	Y	N
CEP-14076	男性	CEPNA	前頭葉主幹野	81	M	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.3	5.40	CEPNA	Y	Y	Y	N
CEP-14077	男性	CEPNA	前頭葉主幹野	81	M	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.3	5.40	CEPNA	Y	Y	Y	N

10

20

30

40

50

【表 3 - 4】

番号	遺物の種類	試料の種類	測定	測定時期	性別	文字	TM分	所産地	組織学的診断	分化程度	放射線	身長(m)	測定された DNA (bp)	染色体カリー	全ゲノム解析	腫瘍の遺伝子	腫瘍の プロファイル	腫瘍の タイプ
C0P147	遺骨	SENA	骨質	51	F	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.1	7.29	7.29	Y	Y	H	N
C0P148	遺骨	SENA	骨質	52	F	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.5	6.73	6.73	Y	Y	H	N
C0P149	遺骨	SENA	骨質	53	F	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.9	6.38	6.38	Y	Y	H	N
C0P150	遺骨	SENA	骨質	54	F	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.3	6.25	6.25	Y	Y	H	N
C0P151	遺骨	SENA	骨質	55	F	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.2	6.25	6.25	Y	Y	H	N
C0P152	遺骨	SENA	骨質	56	F	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.4	14.44	14.44	Y	Y	H	N
C0P153	遺骨	SENA	骨質	57	F	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.2	6.24	6.24	Y	Y	H	N
C0P154	遺骨	SENA	骨質	58	F	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.5	16.16	16.16	Y	Y	H	N
C0P155	遺骨	SENA	骨質	59	F	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.4	6.11	6.11	Y	Y	H	N
C0P156	遺骨	SENA	骨質	60	F	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.0	4.89	4.89	Y	Y	H	N
C0P157	遺骨	SENA	骨質	61	F	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.5	13.18	13.18	Y	Y	H	N
C0P158	遺骨	SENA	骨質	62	F	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.8	4.18	4.18	Y	Y	H	N
C0P159	遺骨	SENA	骨質	63	F	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.5	13.18	13.18	Y	Y	H	N
C0P160	遺骨	SENA	骨質	64	F	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.5	13.18	13.18	Y	Y	H	N
C0P161	遺骨	SENA	骨質	65	F	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.5	13.18	13.18	Y	Y	H	N
C0P162	遺骨	SENA	骨質	66	F	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.5	13.18	13.18	Y	Y	H	N
C0P163	遺骨	SENA	骨質	67	F	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.5	13.18	13.18	Y	Y	H	N
C0P164	遺骨	SENA	骨質	68	F	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.4	5.24	5.24	Y	Y	H	N
C0P165	遺骨	SENA	骨質	69	F	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.4	5.24	5.24	Y	Y	H	N
C0P166	遺骨	SENA	骨質	70	F	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.4	5.24	5.24	Y	Y	H	N
C0P167	遺骨	SENA	骨質	71	F	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.4	5.24	5.24	Y	Y	H	N
C0P168	遺骨	SENA	骨質	72	F	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.4	5.24	5.24	Y	Y	H	N
C0P169	遺骨	SENA	骨質	73	F	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.4	5.24	5.24	Y	Y	H	N
C0P170	遺骨	SENA	骨質	74	F	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.4	5.24	5.24	Y	Y	H	N
C0P171	遺骨	SENA	骨質	75	F	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.4	5.24	5.24	Y	Y	H	N
C0P172	遺骨	SENA	骨質	76	F	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.4	5.24	5.24	Y	Y	H	N
C0P173	遺骨	SENA	骨質	77	F	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.4	5.24	5.24	Y	Y	H	N
C0P174	遺骨	SENA	骨質	78	F	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.4	5.24	5.24	Y	Y	H	N
C0P175	遺骨	SENA	骨質	79	F	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.4	5.24	5.24	Y	Y	H	N
C0P176	遺骨	SENA	骨質	80	F	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.4	5.24	5.24	Y	Y	H	N
C0P177	遺骨	SENA	骨質	81	F	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.4	5.24	5.24	Y	Y	H	N
C0P178	遺骨	SENA	骨質	82	F	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.4	5.24	5.24	Y	Y	H	N
C0P179	遺骨	SENA	骨質	83	F	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.4	5.24	5.24	Y	Y	H	N
C0P180	遺骨	SENA	骨質	84	F	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.4	5.24	5.24	Y	Y	H	N
C0P181	遺骨	SENA	骨質	85	F	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.4	5.24	5.24	Y	Y	H	N
C0P182	遺骨	SENA	骨質	86	F	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.4	5.24	5.24	Y	Y	H	N
C0P183	遺骨	SENA	骨質	87	F	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.4	5.24	5.24	Y	Y	H	N
C0P184	遺骨	SENA	骨質	88	F	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.4	5.24	5.24	Y	Y	H	N
C0P185	遺骨	SENA	骨質	89	F	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.4	5.24	5.24	Y	Y	H	N
C0P186	遺骨	SENA	骨質	90	F	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.4	5.24	5.24	Y	Y	H	N
C0P187	遺骨	SENA	骨質	91	F	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.4	5.24	5.24	Y	Y	H	N
C0P188	遺骨	SENA	骨質	92	F	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.4	5.24	5.24	Y	Y	H	N
C0P189	遺骨	SENA	骨質	93	F	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.4	5.24	5.24	Y	Y	H	N
C0P190	遺骨	SENA	骨質	94	F	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.4	5.24	5.24	Y	Y	H	N
C0P191	遺骨	SENA	骨質	95	F	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.4	5.24	5.24	Y	Y	H	N
C0P192	遺骨	SENA	骨質	96	F	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.4	5.24	5.24	Y	Y	H	N
C0P193	遺骨	SENA	骨質	97	F	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.4	5.24	5.24	Y	Y	H	N
C0P194	遺骨	SENA	骨質	98	F	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.4	5.24	5.24	Y	Y	H	N
C0P195	遺骨	SENA	骨質	99	F	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.4	5.24	5.24	Y	Y	H	N
C0P196	遺骨	SENA	骨質	100	F	MA	MA	MA	MA	MA	MA	4.4	5.24	5.24	Y	Y	H	N

10

20

30

40

50

【表 4 - 1】

添付書類 B : 表 2. 標的化 c f DNA 分析の要約

患者	患者の種類	時点	断片プロファイル 分析	変異分析	読みの長さ	標的領域中 の塩基	グノムにマッピング された塩基	標的領域にマッピング された塩基	標的領域にマッピング されたパーセント	船カ/レツジ	買はるか/レツジ
CGRC281	結腸癌腫瘍	術前、処置未経験	Y	Y	100	80930	7501465930	371389756	50%	43345	10352
CGRC282	結腸癌腫瘍	術前、処置未経験	Y	Y	100	80930	5735035200	3088886973	46%	36448	8683
CGRC283	結腸癌腫瘍	術前、処置未経験	Y	Y	100	80930	6303214003	2918734206	45%	33117	5953
CGRC284	結腸癌腫瘍	術前、処置未経験	Y	Y	100	80930	7788972600	3611795709	50%	46016	12071
CGRC285	結腸癌腫瘍	術前、処置未経験	Y	N	100	80930	8240630200	3478039753	42%	40787	5828
CGRC286	結腸癌腫瘍	術前、処置未経験	Y	Y	103	80930	5718555930	2988540356	51%	33912	10180
CGRC287	結腸癌腫瘍	術前、処置未経験	Y	N	100	80930	75580826100	3717222432	49%	43545	5870
CGRC288	結腸癌腫瘍	術前、処置未経験	Y	N	100	80930	12501036400	6196369764	49%	71196	9517
CGRC289	結腸癌腫瘍	術前、処置未経験	Y	Y	100	80930	7810629000	4121595690	53%	48098	10398
CGRC300	結腸癌腫瘍	術前、処置未経験	Y	Y	100	80930	8648090300	3862285136	46%	46354	5758
CGRC301	結腸癌腫瘍	術前、処置未経験	Y	Y	100	80930	7538758100	3696481348	49%	43024	6618
CGRC302	結腸癌腫瘍	術前、処置未経験	Y	Y	100	80930	8573659300	4349400574	51%	51006	13799
CGRC303	結腸癌腫瘍	術前、処置未経験	Y	Y	100	80930	5224046400	2905714343	48%	24395	8372
CGRC304	結腸癌腫瘍	術前、処置未経験	Y	Y	100	80930	5752112600	2942170330	51%	34462	10298
CGRC305	結腸癌腫瘍	術前、処置未経験	Y	Y	100	80930	7213584100	3726363480	52%	40516	9899
CGRC306	結腸癌腫瘍	術前、処置未経験	Y	Y	100	80930	7075979100	3552441889	50%	41507	7372
CGRC307	結腸癌腫瘍	術前、処置未経験	Y	Y	100	80930	7572687100	3482191519	46%	40793	9680
CGRC308	結腸癌腫瘍	術前、処置未経験	Y	Y	100	80930	7946738000	3895908986	49%	45224	11809
CGRC309	結腸癌腫瘍	術前、処置未経験	Y	Y	100	80930	8487455600	3921079811	46%	45736	10739
CGRC310	結腸癌腫瘍	術前、処置未経験	Y	Y	100	80930	9005659500	4678912441	53%	54713	11139
CGRC311	結腸癌腫瘍	術前、処置未経験	Y	Y	100	80930	6328162700	3276563864	50%	38324	6044
CGRC312	結腸癌腫瘍	術前、処置未経験	Y	Y	100	80930	7683294300	3316719187	43%	38952	4622
CGRC313	結腸癌腫瘍	術前、処置未経験	Y	N	100	80930	5874099200	2286148722	38%	33821	6506
CGRC314	結腸癌腫瘍	術前、処置未経験	Y	N	100	80930	5983148500	3362767492	49%	39414	9664
CGRC315	結腸癌腫瘍	術前、処置未経験	Y	Y	100	80930	7487252900	3775566051	50%	44034	8686
CGRC316	結腸癌腫瘍	術前、処置未経験	Y	Y	100	80930	10384720400	5533857153	52%	54693	14088
CGRC317	結腸癌腫瘍	術前、処置未経験	Y	Y	100	80930	7058877800	3686494216	52%	43536	10944
CGRC318	結腸癌腫瘍	術前、処置未経験	Y	Y	100	80930	6860041100	3326367413	48%	39077	11571
CGRC319	結腸癌腫瘍	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	7485342200	3863577483	53%	47327	10502
CGRC320	結腸癌腫瘍	術前、処置未経験	Y	Y	100	80930	7058703200	3450548135	49%	40888	10198
CGRC321	結腸癌腫瘍	術前、処置未経験	Y	Y	100	80930	7203602900	3633386892	50%	43985	5499
CGRC322	結腸癌腫瘍	術前、処置未経験	Y	N	100	80930	7203969100	3756323705	52%	44580	3243
CGRC323	結腸癌腫瘍	術前、処置未経験	Y	Y	100	80930	8767144700	4189126827	48%	48781	8336
CGRC324	結腸癌腫瘍	術前、処置未経験	Y	N	100	80930	7771889100	3944576290	51%	46518	5014
CGRC325	結腸癌腫瘍	術前、処置未経験	Y	N	100	80930	7972574600	4034801201	51%	48338	6151
CGRC326	結腸癌腫瘍	術前、処置未経験	Y	Y	100	80930	8597346400	4333410573	50%	51390	7351
CGRC327	結腸癌腫瘍	術前、処置未経験	Y	N	100	80930	73939611700	3800666199	51%	45063	8052
CGRC328	結腸癌腫瘍	術前、処置未経験	Y	Y	100	80930	80284837700	4179383804	52%	49380	5831
CGRC329	結腸癌腫瘍	術前、処置未経験	Y	N	100	80930	79388693600	4095565110	52%	48397	3808
CGRC330	結腸癌腫瘍	術前、処置未経験	Y	N	100	80930	7214889500	3706843098	51%	43905	3074
CGRC331	結腸癌腫瘍	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	8803159200	3688208527	42%	43106	11957
CGRC332	結腸癌腫瘍	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	8478611500	3425540889	40%	40328	9592
CGRC333	結腸癌腫瘍	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	5942167600	3008232737	45%	38823	2300
CGRC334	結腸癌腫瘍	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	8192868200	2383173431	29%	28233	7973
CGRC335	結腸癌腫瘍	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	7448272200	3925665341	53%	46679	5582
CGRC336	結腸癌腫瘍	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	5884744600	298609912	51%	35490	4141
CGRC337	結腸癌腫瘍	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	6943451600	3533145275	51%	41998	5762
CGRC338	結腸癌腫瘍	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	7424916400	3848923016	52%	45678	4682
CGRC339	結腸癌腫瘍	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	7306546400	3639910409	50%	43152	5205
CGRC340	結腸癌腫瘍	術前、処置未経験	N	Y	103	80930	7864650300	3336939252	42%	39667	4502
CGRC341	結腸癌腫瘍	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	7691674800	3642919375	49%	43379	4656
CGRC342	結腸癌腫瘍	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	7938270200	237068877	30%	28256	4858
CGRC343	結腸癌腫瘍	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	8013175960	3046754994	38%	38127	3425
CGRC344	結腸癌腫瘍	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	6013454600	3022036300	50%	35813	4259
CGRC345	結腸癌腫瘍	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	7227212400	3188723303	44%	37992	5086

10

20

30

40

50

【表 4 - 2】

患者	患者の種類	時点	断片プロファイル 分析	変異分析	高炉炉内長	橋脚領域中 の塩基	ガンにマッピング された塩基	橋脚領域にマッピング された塩基	橋脚領域にマッピング されたパーセント	総カバレッジ	覆ひるカバレッジ
CGRC369	結腸直腸癌	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	7819657700	423110101	5%	5040	2566
CGRC367	結腸直腸癌	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	6982043200	3363063897	51%	39844	5639
CGRC368	結腸直腸癌	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	8042246400	4101646000	51%	48636	11471
CGRC370	結腸直腸癌	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	6940330100	3198954121	46%	38153	4826
CGRC373	結腸直腸癌	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	6587201700	3120080095	47%	37734	5150
CGRC376	結腸直腸癌	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	6727865100	3162416807	47%	37735	3445
CGRC377	結腸直腸癌	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	6716339700	3131415570	47%	37160	4524
CGRC378	結腸直腸癌	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	6823869600	2411086720	37%	28728	3230
CGRC379	結腸直腸癌	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	6993252100	3371981103	48%	39939	2051
CGRC380	結腸直腸癌	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	7097496300	2710244460	38%	32020	3251
CGRC381	結腸直腸癌	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	6961636100	3287050981	47%	38749	9357
CGRC382	結腸直腸癌	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	6859048700	2562326566	37%	30040	5146
CGRC384	結腸直腸癌	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	7012798800	3293964933	47%	39156	3633
CGRC385	結腸直腸癌	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	7542017900	3366570505	45%	39884	3686
CGRC386	結腸直腸癌	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	6876509600	3054412286	45%	36431	2767
CGRC387	結腸直腸癌	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	7398664700	3047254560	41%	35141	6675
CGRC388	結腸直腸癌	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	6926392900	3137284985	48%	37285	5114
CGRC389	結腸直腸癌	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	6851203500	3101009441	47%	36764	6123
CGRC390	結腸直腸癌	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	7280616800	3376667595	47%	40048	4388
CGRC391	肺癌	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	5988248500	3202871881	47%	37978	5029
CGLU316	肺癌	処置前、- 5 3 日	Y	N	100	80930	7864415100	1991331171	25%	23601	3655
CGLU316	肺癌	処置前、- 5 3 日	Y	Y	100	80930	7502891600	3730963390	50%	44252	3956
CGLU316	肺癌	処置前、- 5 3 日	Y	N	100	80930	6822516900	3187050470	48%	37813	3539
CGLU344	肺癌	処置前、- 2 1 日	Y	N	100	80930	6151628500	1947630979	30%	23044	4430
CGLU344	肺癌	処置前、- 2 1 日	Y	Y	100	80930	7942910900	214700178	15%	13955	8053
CGLU344	肺癌	処置前、- 2 1 日	Y	Y	100	80930	5838083100	2291108925	38%	27057	4303
CGLU344	肺癌	処置前、- 2 1 日	Y	N	100	80930	7685982000	372274528	48%	43845	3471
CGLU359	肺癌	処置前、- 2 日	Y	N	100	80930	7080245300	1271487982	18%	15109	2354
CGLU359	肺癌	処置前、- 2 日	Y	N	100	80930	7076131900	1482448715	21%	17593	4275
CGLU369	肺癌	処置前、- 2 日	Y	N	100	80930	6904701700	2124680124	31%	29230	5276
CGLU369	肺癌	処置前、- 2 日	Y	N	100	80930	7033452200	3162186578	45%	37668	6682
CGLU373	肺癌	処置前、- 2 日	Y	N	100	80930	6362672200	3053520576	48%	36137	6261
CGLU373	肺癌	処置前、- 2 日	Y	N	100	80930	6517189600	3192944468	49%	38096	8040
CGLU373	肺癌	処置前、- 2 日	Y	Y	100	80930	7757146300	3572596542	46%	42378	5306
CGPLBR100	乳癌	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	7190699100	3273648804	46%	38784	4454
CGPLBR101	乳癌	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	7296064600	3759278051	51%	44794	3249
CGPLBR102	乳癌	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	7428228000	3810385415	51%	45555	9784
CGPLBR103	乳癌	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	6879394900	3289988319	49%	38679	7613
CGPLBR104	乳癌	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	7040334400	3495542468	50%	41786	6748
CGPLBR38	乳癌	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	7180389200	3718096781	52%	44316	9448
CGPLBR39	乳癌	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	7810293900	4057576506	52%	48098	9868
CGPLBR40	乳癌	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	7745701500	3805232203	49%	45084	11065
CGPLBR41	乳癌	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	7568080500	3652442341	48%	43333	12948
CGPLBR44	乳癌	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	7900894600	383600101	49%	46336	10847
CGPLBR48	乳癌	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	7017744200	3288110568	47%	38672	8344
CGPLBR49	乳癌	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	5825044200	2811554623	46%	30860	8652
CGPLBR55	乳癌	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	5784711600	2673457893	46%	31274	10429
CGPLBR57	乳癌	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	8309154800	430956261	52%	51143	8328
CGPLBR59	乳癌	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	8638181000	4381502018	51%	52108	5657
CGPLBR61	乳癌	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	8199457700	4152328555	47%	48261	5865
CGPLBR63	乳癌	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	8163709700	3952010528	48%	46755	8522
CGPLBR67	乳癌	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	7026253100	3542447304	50%	43156	7752
CGPLBR68	乳癌	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	8264533600	3886089896	45%	43516	4773
CGPLBR69	乳癌	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	7629312300	4078969547	53%	48389	7402
CGPLBR69	乳癌	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	7571601600	3887384512	51%	46322	7047

10

20

30

40

50

【表 4 - 3】

患者	患者の種類	時点	即時プロファイル 分析	変更分析	読み取り長	標的領域中の の塩基	クノムにマッピング された塩基	標的領域にマッピング されたハニート	総カバレッジ	異なるカバレッジ
CGPLBR70	乳癌	術前、処置未経験	Y	Y	100	80930	7251780700	3641330706	43203	8684
CGPLBR71	乳癌	術前、処置未経験	Y	Y	100	80930	9515402600	4469996391	43203	6695
CGPLBR72	乳癌	術前、処置未経験	Y	Y	100	80930	8556946900	4389761697	52081	5632
CGPLBR73	乳癌	術前、処置未経験	Y	Y	100	80930	7959392300	4036933338	47555	8791
CGPLBR74	乳癌	術前、処置未経験	Y	N	100	80930	8524536400	4039000590	48252	7013
CGPLBR75	乳癌	術前、処置未経験	Y	Y	100	80930	8390379100	3860569885	46955	6319
CGPLBR76	乳癌	術前、処置未経験	Y	Y	100	80930	7774235200	3883622420	46192	9623
CGPLBR77	乳癌	術前、処置未経験	Y	N	100	80930	7572797600	3259363429	38568	8253
CGPLBR80	乳癌	術前、処置未経験	Y	N	100	80930	9846529600	3147476593	37201	5895
CGPLBR82	乳癌	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	8236705200	4170485005	49381	12319
CGPLBR83	乳癌	術前、処置未経験	Y	Y	100	80930	7434568100	387685019	43628	5458
CGPLBR86	乳癌	術前、処置未経験	Y	Y	100	80930	761626500	3844791327	43400	7048
CGPLBR87	乳癌	術前、処置未経験	Y	Y	100	80930	6194021300	3010486010	43560	5306
CGPLBR88	乳癌	術前、処置未経験	Y	Y	100	80930	6071567200	2847926237	33845	10319
CGPLBR91	乳癌	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	7192457700	3460203404	41570	9512
CGPLBR92	乳癌	術前、処置未経験	Y	Y	100	80930	7678981800	360079233	42975	13680
CGPLBR93	乳癌	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	7665713307	3988713397	47866	10329
CGPLBR96	乳癌	術前、処置未経験	Y	N	100	80930	6257448700	2463664737	24341	7937
CGPLBR97	乳癌	術前、処置未経験	Y	N	100	80930	7114821600	3557656027	42468	10772
CGPLI36	健康	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	8919126300	1889395790	29570	1989
CGPLI36	健康	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	6085923400	2038546115	22719	1478
CGPLI37	健康	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	5557270200	1935301929	21673	2512
CGPLI42	健康	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	5792045400	2388036949	27197	2523
CGPLI43	健康	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	5658321700	2017813328	23228	1650
CGPLI45	健康	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	8485632200	2770176078	32829	3114
CGPLI46	健康	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	9403171100	1889395790	21621	1676
CGPLI47	健康	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	6016388500	2062382156	29489	1431
CGPLI48	健康	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	4958945300	1809625992	20762	1688
CGPLI49	健康	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	7953812200	2511363004	27006	1440
CGPLI50	健康	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	6969407600	2561286100	29177	2591
CGPLI51	健康	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	7822073300	2525091395	20809	1293
CGPLI52	健康	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	6936636600	2387322699	27029	2871
CGPLI54	健康	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	10371934700	2290621134	27175	3306
CGPLI55	健康	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	9912569200	2321962244	27082	3161
CGPLI56	健康	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	5777591800	2023874863	22616	1361
CGPLI57	健康	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	9249046000	1468929244	15843	1655
CGPLI59	健康	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	9726052100	2987875484	35427	2143
CGPLI63	健康	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	8638405000	2521574759	26589	1851
CGPLI64	健康	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	5438852600	906198502	11477	1443
CGPLI75	健康	術前、処置未経験	Y	N	100	80930	1505718480	1505718480	17805	3016
CGPLI76	健康	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	3885762725	3885762725	4982	4643
CGPLI77	健康	術前、処置未経験	Y	N	100	80930	7459115400	2537366345	30280	3131
CGPLI78	健康	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	7642048300	3946069880	46316	5358
CGPLI79	健康	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	7785475700	3910638227	45280	6714
CGPLI80	健康	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	7918361500	3589236395	42171	5062
CGPLI81	健康	術前、処置未経験	Y	N	100	80930	6646286900	3112368850	37119	3678
CGPLI82	健康	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	7744085000	3941700595	46820	5723
CGPLI84	健康	術前、処置未経験	Y	N	100	80930	6957686000	1447603106	17390	2875
CGPLI86	健康	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	8326493000	9969906122	47464	3647
CGPLI86	健康	術前、処置未経験	N	Y	100	80930	8684194700	4470145691	53386	5894
CGPLI89	健康	術前、処置未経験	Y	Y	100	80930	7510076900	3641504088	49507	4414
CGPLI13	肺癌	処置前、-2日	Y	N	100	80930	58693546100	1721618955	20587	6025
CGPLI13	肺癌	処置前、-2日	Y	Y	100	80930	619048700	2563658840	30728	6514
CGPLI13	肺癌	処置前、-2日	Y	N	100	80930	5864396500	1184237002	14331	3652
CGPLI13	肺癌	処置前、-2日	Y	Y	100	80930	5080197700	1373850586	16480	5389
CGPLI14	肺癌	処置前、-3日	N	Y	100	80930	8668655700	3980731089	48628	3148

10

20

30

40

50

【表 4 - 4】

患者	患者の種類	時点	胸片プロファイル 分析	変異分析	読取の長	標的領域中 の塩基	ゲノムにマップ された塩基	標的領域にマップ された塩基	標的領域にマップ されたイベント	能力バリエーション	異なるバリエーション
CGP.LL.U14	肺癌	処置前、-1日	N	Y	100	80930	8271049600	410592738	50%	50152	4467
CGP.LL.U14	肺癌	処置前、-3日	R	Y	100	80930	7149099200	3405754720	48%	40382	5170
CGP.LL.U14	肺癌	処置前、0日	N	Y	100	80930	6556332200	3286304484	50%	39004	4981
CGP.LL.U14	肺癌	処置後、0、3日	N	Y	100	80930	7411078300	3464236558	47%	41108	4259
CGP.LL.U14	肺癌	処置後、7日	N	Y	100	80930	7531807700	3752054349	50%	45830	2469
CGP.LL.U44	肺癌	術前、処置未経線	Y	Y	100	80930	8716827400	4245576524	48%	46370	10771
CGP.LL.U46	肺癌	術前、処置未経線	Y	N	100	80930	8636944200	4196033049	49%	49084	6988
CGP.LL.U47	肺癌	術前、処置未経線	Y	Y	100	80930	7416300600	3530746146	48%	41302	4691
CGP.LL.U161	肺癌	術前、処置未経線	R	Y	100	80930	7789148700	3280139772	42%	38588	12229
CGP.LL.U162	肺癌	術前、処置未経線	Y	Y	100	80930	7625452000	3470147667	46%	40918	10999
CGP.LL.U163	肺癌	術前、処置未経線	Y	Y	100	80930	8019232000	3946533983	49%	46471	12108
CGP.LL.U164	肺癌	術前、処置未経線	Y	N	100	80930	8111003900	3592746135	44%	42161	6347
CGP.LL.U166	肺癌	術前、処置未経線	Y	N	100	80930	8389514600	4147301817	49%	48770	8926
CGP.LL.U168	肺癌	術前、処置未経線	Y	Y	100	80930	7630630000	3668237773	50%	45625	9711
CGP.LL.U169	肺癌	術前、処置未経線	N	Y	100	80930	5378339300	4800407524	51%	36347	10261
CGP.LL.U174	肺癌	術前、処置未経線	Y	N	100	80930	7481844500	3967532518	41%	36321	5137
CGP.LL.U175	肺癌	術前、処置未経線	Y	Y	100	80930	8632324200	4002541589	47%	47084	7852
CGP.LL.U176	肺癌	術前、処置未経線	Y	Y	100	80930	8143695000	4054898929	50%	47108	5588
CGP.LL.U177	肺癌	術前、処置未経線	Y	Y	100	80930	8421611300	4197108808	50%	49476	8780
CGP.LL.U178	肺癌	術前、処置未経線	Y	N	100	80930	9483124700	4169577489	49%	46500	5445
CGP.LL.U179	肺癌	術前、処置未経線	Y	Y	100	80930	7774336700	3304945738	43%	39768	6862
CGP.LL.U180	肺癌	術前、処置未経線	Y	N	100	80930	8192813800	3937552475	48%	46498	6568
CGP.LL.U197	肺癌	術前、処置未経線	Y	Y	100	80930	7958779200	3962397881	39%	36381	5389
CGP.LL.U198	肺癌	術前、処置未経線	Y	Y	100	80930	7175247200	3545719100	49%	42008	6817
CGP.LL.U202	肺癌	術前、処置未経線	Y	N	100	80930	5840112600	3467503689	50%	40670	7951
CGP.LL.U203	肺癌	術前、処置未経線	N	Y	100	80930	7468749600	3762726574	50%	44500	9917
CGP.LL.U204	肺癌	術前、処置未経線	Y	Y	100	80930	7445026400	3703945153	50%	44317	6656
CGP.LL.U205	肺癌	術前、処置未経線	Y	Y	100	80930	9255429100	4360573991	47%	51627	9810
CGP.LL.U206	肺癌	術前、処置未経線	Y	Y	100	80930	7397914600	3635210205	49%	43016	7124
CGP.LL.U207	肺癌	術前、処置未経線	Y	Y	100	80930	7133043000	3736256011	52%	44291	8499
CGP.LL.U208	肺癌	術前、処置未経線	Y	Y	100	80930	7346976400	3865814032	52%	45782	8940
CGP.LL.U209	肺癌	術前、処置未経線	Y	N	100	80930	5723337800	3362344695	50%	39631	11945
CGP.LL.U244	肺癌	処置前、-7日	N	Y	100	80930	8305980600	4182616104	50%	50831	7959
CGP.LL.U244	肺癌	処置前、-1日	N	Y	100	80930	7739951100	3708487116	49%	45925	8652
CGP.LL.U244	肺癌	処置後、6日	N	Y	100	80930	8161928000	422532272	52%	51279	8646
CGP.LL.U244	肺癌	処置後、6日	N	Y	100	80930	8694937000	4437962699	50%	53862	7361
CGP.LL.U245	肺癌	処置前、-3日	N	Y	100	80930	7679282000	3935822054	51%	47768	7266
CGP.LL.U245	肺癌	処置前、0日	N	Y	100	80930	8685252600	4834686339	54%	58336	10394
CGP.LL.U245	肺癌	処置後、7日	N	Y	100	80930	8519229300	4489236927	53%	54083	10725
CGP.LL.U245	肺癌	処置後、2日	N	Y	100	80930	9031131000	4624739475	53%	58313	10998
CGP.LL.U246	肺癌	処置前、-2日	N	Y	100	80930	8520360900	3909800305	41%	42349	8086
CGP.LL.U246	肺癌	処置前、0日	N	Y	100	80930	5451467800	2826361657	52%	34243	8256
CGP.LL.U246	肺癌	処置後、9日	N	Y	100	80930	8137616600	4196038174	51%	50121	6468
CGP.LL.U246	肺癌	処置後、4日	N	Y	100	80930	8385724600	441323333	53%	53465	7383
CGP.LL.U264	肺癌	処置前、-1日	Y	N	100	80930	6294777700	3016326208	48%	36194	12136
CGP.LL.U264	肺癌	処置前、-1日	Y	N	100	80930	6185331000	3087683231	50%	37003	8388
CGP.LL.U264	肺癌	処置前、-1日	Y	N	100	80930	6274540300	2881143686	46%	34308	6817
CGP.LL.U264	肺癌	処置前、-1日	Y	N	100	80930	5701274000	1241270998	22%	14886	4273
CGP.LL.U265	肺癌	処置前、0日	Y	N	100	80930	6091276800	2922585558	48%	35004	7742
CGP.LL.U265	肺癌	処置前、0日	Y	N	100	80930	6430107500	2945653469	46%	38219	8574
CGP.LL.U265	肺癌	処置前、0日	Y	N	100	80930	5969510300	2792206995	46%	33423	8423
CGP.LL.U265	肺癌	処置前、0日	Y	N	100	80930	5884330500	2588386038	44%	30977	9603
CGP.LL.U266	肺癌	処置前、0日	Y	N	100	80930	5807524900	2347551479	40%	28146	5733
CGP.LL.U266	肺癌	処置前、0日	Y	N	100	80930	6064269600	2096939782	34%	24984	6221
CGP.LL.U266	肺癌	処置前、0日	Y	N	100	80930	5758913900	3458588005	51%	41432	7765
CGP.LL.U266	肺癌	処置前、0日	Y	N	100	80930	6519702000	2086370387	32%	25142	6588

10

20

30

40

50

【表 4 - 5】

患者	患者の種類	時点	動カプロファイル 分析	変態分析	読み取り長	標的領域中の の塩基	グリムにマッピング された塩基	標的領域にマッピング された塩基	動的領域にマッピング された塩基	総カバレッジ	異なるカバレッジ
CGPFLU267	肺炎	処置前、-1日	Y	N	100	89330	661051200	2576388619	31095	31095	4485
CGPFLU267	肺炎	処置前、-1日	Y	N	100	89330	6156102000	2866081726	30714	30714	5309
CGPFLU267	肺炎	処置前、-1日	Y	N	100	89330	6180795700	1630789700	2013434756	23802	3885
CGPFLU269	肺炎	処置前、0日	Y	N	100	89330	6221168800	1469802843	17799	17799	6098
CGPFLU269	肺炎	処置前、0日	Y	N	100	89330	5393981600	1698331125	20084	20084	5252
CGPFLU269	肺炎	処置前、0日	Y	N	100	89330	5831612800	152114856	18067	18067	6210
CGPFLU271	肺炎	処置後、2.5 9日	Y	N	100	89330	6229704000	1481468974	17606	17606	4633
CGPFLU271	肺炎	処置後、2.5 9日	Y	N	100	89330	6134466400	1351029957	16170	16170	7024
CGPFLU271	肺炎	処置後、2.5 9日	Y	N	100	89330	6461684600	1922578435	19433	19433	5792
CGPFLU271	肺炎	処置後、2.5 9日	Y	N	100	89330	5742811200	2346421128	28171	28171	5723
CGPFLU271	肺炎	処置後、2.5 9日	Y	N	100	89330	5863993000	1897782705	20320	20320	5937
CGPFLU43	肺炎	処置前、-1日	Y	N	100	89330	6579870000	3002046491	35907	35907	5445
CGPFLU43	肺炎	処置前、-1日	Y	N	100	89330	6264606900	3015077187	36162	36162	5704
CGPFLU43	肺炎	処置前、-1日	Y	N	100	89330	5997743000	2986908757	35673	35673	6228
CGPFLU43	肺炎	処置前、-1日	Y	N	100	89330	6026251500	2881177666	34568	34568	7221
CGPFLU43	肺炎	処置前、0日	Y	N	100	89330	6222093400	3523036056	41165	41165	3614
CGPFLU68	肺炎	処置後、0. 5日	Y	N	100	89330	8365119500	4271264008	48608	48608	6891
CGPFLU68	肺炎	処置後、7日	Y	N	100	89330	6787785300	3443698418	40192	40192	3643
CGPFLU68	肺炎	処置後、17日	Y	N	100	89330	6213229400	312026966	36413	36413	3550
CGPFLU68	肺炎	処置前、0日	Y	N	100	89330	3621578746	2086908757	42719	42719	8959
CGPFLU68	肺炎	処置前、0日	Y	N	100	89330	7679685680	4004736253	46851	46851	6387
CGPFLU68	肺炎	処置前、0日	Y	N	100	89330	8569178000	3316053733	39274	39274	2851
CGPFLU68	肺炎	処置前、0日	Y	N	100	89330	7662469600	3781596306	44097	44097	7959
CGPFLU68	肺炎	処置後、7日	Y	N	100	89330	7055686600	3336612564	39877	39877	5034
CGPFLU68	肺炎	処置後、2.2日	Y	N	100	89330	8335998600	3694796769	36061	36061	2822
CGPLOW11	肺炎	標的、処置前経路	Y	Y	100	89330	7073634200	3402308123	39620	39620	4089
CGPLOW12	肺炎	標的、処置前経路	Y	Y	100	89330	8924062200	3324863050	36796	36796	7185
CGPLOW13	肺炎	標的、処置前経路	Y	Y	100	89330	6552080100	3181854993	37340	37340	6114
CGPLOW14	肺炎	標的、処置前経路	Y	Y	100	89330	6766755600	3264807084	38340	38340	7931
CGPLOW15	肺炎	標的、処置前経路	Y	Y	100	89330	7895673800	3408426665	39997	39997	7712
CGPLOW15	肺炎	標的、処置前経路	Y	Y	100	89330	7239201600	3322286607	38653	38653	6644
CGPLOW16	肺炎	標的、処置前経路	Y	Y	100	89330	8970739900	4344286233	61069	61069	1947
CGPLOW17	肺炎	標的、処置前経路	Y	N	100	89330	8910310400	2805245462	32628	32628	4337
CGPLOW18	肺炎	標的、処置前経路	Y	N	100	89330	8173037600	464432407	47714	47714	5182
CGPLOW19	肺炎	標的、処置前経路	Y	Y	100	89330	7732136900	3672564396	43620	43620	1127
CGPLOW20	肺炎	標的、処置前経路	Y	Y	100	89330	7559602000	3678700179	43230	43230	4872
CGPLOW21	肺炎	標的、処置前経路	Y	Y	100	89330	8946033900	4616565466	64612	64612	12777
CGPLOW22	肺炎	標的、処置前経路	Y	Y	100	89330	8680136900	4093934586	46912	46912	9715
CGPLOW23	肺炎	標的、処置前経路	Y	Y	100	89330	9580699600	3425331774	40810	40810	9460
CGPLOW24	肺炎	標的、処置前経路	N	Y	100	89330	8634372000	427238165	50736	50736	8669
CGPLOW25	肺炎	標的、処置前経路	N	Y	100	89330	8973095000	3390206368	40188	40188	5856
CGPLOW26	肺炎	標的、処置前経路	N	Y	100	89330	7041036300	3728878681	44341	44341	8950
CGPLOW26	肺炎	標的、処置前経路	N	Y	100	89330	7429238900	3753051715	45130	45130	4155
CGPLOW31	肺炎	標的、処置前経路	N	Y	100	89330	8961394000	4621836729	59429	59429	5488
CGPLOW32	肺炎	標的、処置前経路	N	Y	100	89330	8344636800	4737988353	57234	57234	5488
CGPLOW37	肺炎	標的、処置前経路	N	Y	100	89330	8634372000	4164432898	50648	50648	8934
CGPLOW38	肺炎	標的、処置前経路	N	Y	100	89330	8634435400	4462787065	53769	53769	6124
CGPLOW40	肺炎	標的、処置前経路	N	Y	100	89330	9689640700	493400900	69049	69049	7721
CGPLOW41	肺炎	標的、処置前経路	N	Y	100	89330	7689013600	3861448629	46292	46292	4459
CGPLOW42	肺炎	標的、処置前経路	N	Y	100	89330	9638516300	4864154366	66502	66502	7632
CGPLOW43	肺炎	標的、処置前経路	N	Y	100	89330	8756607100	4515478918	54661	54661	4310
CGPLOW44	肺炎	標的、処置前経路	N	Y	100	89330	7576710600	4120933922	46903	46903	4669
CGPLOW46	肺炎	標的、処置前経路	N	Y	100	89330	9346036300	5037820346	61204	61204	3927
CGPLOW47	肺炎	標的、処置前経路	N	Y	100	89330	1098062000	5491367628	66363	66363	6895
CGPLOW48	肺炎	標的、処置前経路	N	Y	100	89330	7638287800	3338901337	40332	40332	4086
CGPLOW49	肺炎	標的、処置前経路	N	Y	100	89330	10076209000	5519696866	67117	67117	5937

10

20

30

40

50

【表 4 - 6】

患者	患者の種類	時点	照片プロファイル 分析	要分析	読み取り率	標的領域中 の塩基	グリノミマツピ 塩基	標的領域にマツピ 塩基	マツピ塩基	標的領域にマツピ 塩基	マツピ塩基	単なるカレツジ
CGPL0V5C	卵巣癌	術前、処置未経線	N	Y	100	80930	8239290400	4472380276	54%	54150	3836	
CGPLPA118	胆管癌	術前、処置未経線	N	Y	100	80930	9094827000	4828332902	53%	57021	4632	
CGPLPA12	胆管癌	術前、処置未経線	N	Y	100	80930	7303323100	3996160379	55%	47240	7875	
CGPLPA124	胆管癌	術前、処置未経線	N	Y	100	80930	7573482600	3965807442	52%	46388	8659	
CGPLPA126	胆管癌	術前、処置未経線	N	Y	100	80930	7004953600	4061463168	51%	47812	19408	
CGPLPA128	胆管癌	術前、処置未経線	N	Y	100	80930	7248238300	2244188735	31%	26436	3413	
CGPLPA129	胆管癌	術前、処置未経線	N	Y	100	80930	7599939900	4003729004	53%	47182	5733	
CGPLPA130	胆管癌	術前、処置未経線	N	Y	100	80930	6973946500	1247144905	18%	14691	1723	
CGPLPA131	胆管癌	術前、処置未経線	N	Y	100	80930	7236237900	3370864342	47%	36681	5054	
CGPLPA134	胆管癌	術前、処置未経線	N	Y	100	80930	729888100	3754545844	52%	44505	7023	
CGPLPA136	胆管癌	術前、処置未経線	N	Y	100	80930	747669700	4073979408	54%	48134	5244	
CGPLPA140	胆管癌	術前、処置未経線	N	Y	100	80930	7364654600	3771765342	51%	44479	7080	
C6ST102	胃癌	術前、処置未経線	N	Y	100	80930	571604630	2944802894	46%	31359	4633	
C6ST110	胃癌	術前、処置未経線	N	Y	100	80930	9179231500	4298269768	47%	51666	3873	
C6ST114	胃癌	術前、処置未経線	N	Y	100	80930	715157230	3254967293	46%	38496	4839	
C6ST13	胃癌	術前、処置未経線	N	Y	100	80930	6448701500	3198545984	50%	36515	6731	
C6ST141	胃癌	術前、処置未経線	N	Y	100	80930	6791091300	3440277391	51%	40752	5404	
C6ST16	胃癌	術前、処置未経線	N	Y	100	80930	6399470600	2391380289	46%	35354	8148	
C6ST19	胃癌	術前、処置未経線	N	Y	100	80930	6947324000	3136367777	47%	37401	4892	
C6ST28	胃癌	術前、処置未経線	N	Y	100	80930	6288486100	2884897963	46%	34538	2886	
C6ST30	胃癌	術前、処置未経線	N	Y	100	80930	6141213100	3109994694	51%	37194	2955	
C6ST32	胃癌	術前、処置未経線	N	Y	100	80930	6669130300	3099120469	44%	36726	3635	
C6ST33	胃癌	術前、処置未経線	N	Y	100	80930	6560399400	3168371917	48%	37916	4697	
C6ST36	胃癌	術前、処置未経線	N	Y	100	80930	7049791400	2992801875	42%	35620	6737	
C6ST41	胃癌	術前、処置未経線	N	Y	100	80930	6979053100	3224965662	46%	36300	4019	
C6ST45	胃癌	術前、処置未経線	N	Y	100	80930	6730812300	2944524276	48%	35254	4745	
C6ST47	胃癌	術前、処置未経線	N	Y	100	80930	5961460000	3069353351	52%	37038	3112	
C6ST48	胃癌	術前、処置未経線	N	Y	100	80930	6416652700	1497230327	23%	17762	2410	
C6ST56	胃癌	術前、処置未経線	N	Y	100	80930	5816344500	1274709429	22%	15281	2924	
C6ST80	胃癌	術前、処置未経線	N	Y	100	80930	5969064500	3298497188	52%	39692	5280	
C6ST81	胃癌	術前、処置未経線	N	Y	100	80930	8658697400	1519121452	18%	17998	6419	

10

20

30

40

50

【表 5 - 1】

添付書類C：表3. 癌患者における標的化cfDNA断片分析

患者	発症の種類	診断時のステージ	変動の種類	遺伝子	アミノ酸(タンパク質)	ヌクレオチド	変異の場所	ホットスポットの変動	組織中に検出された変動	変異アレル頻度	カバーレージ	原cDNA断片サイズ(bp)	25bpにのびるcDNA断片サイズ(bp)	cDNA断片サイズ範囲	cDNA断片サイズ中心値
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	STK11	393C>C	chr19_1201027_1201027_C.T	腫瘍	あり	なし	0.14%	11568	100	151	167	165
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	TP53	272A>G	chr17_7571134_7571134_C.T	腫瘍	あり	なし	6.10%	11779	100	155	167	165
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	FRAS	1670K>K	chr17_7571134_7571134_C.T	腫瘍	あり	なし	22.83%	11026	100	156	166	166
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	FRAS	135V>A	chr12_25398284_25398284_C.G	腫瘍	あり	あり	14.63%	732	97	132	167	167
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	AFC	12802>X	chr5_11217936_11217936_C.T	腫瘍	あり	あり	11.23%	7216	101	152	167	167
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	PK3CA	1483P>K	chr5_11217936_11217936_C.T	腫瘍	あり	あり	11.55%	10757	86	154	166	167
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	FRAS	545E>K	chr3_17863682_17863682_C.G	腫瘍	あり	あり	18.11%	5426	100	151	171	167
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	PK3CA	146A>V	chr2_2537881_2537881_G.A	腫瘍	あり	あり	1.41%	6120	101	157	167	166
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	CTNBB1	411>A	chr3_1126124_1126124_G.A	腫瘍	あり	あり	0.13%	10893	100	152	169	166
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	EGFR	2284_4C>G	chr7_5524955_5524955_C.G	腫瘍	NA	あり	31.95%	7587	97	156	166	171
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	TP53	178C>S	chr17_7571134_7571134_C.T	腫瘍	なし	あり	0.35%	7672	100	156	168	170
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	APC	2139P>L	chr5_11211692_11211692_C.T	腫瘍	あり	あり	0.14%	7339	100	166	166	167
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	APC	1587C>X	chr5_11217936_11217936_C.T	腫瘍	あり	あり	5.13%	84	84	137	167	170
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	POGFR	48-4C>T	chr4_3512496_3512496_C.T	腫瘍	なし	なし	0.45%	12054	89	157	164	170
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	EHF1	104G>V	chr2_20111316_20111316_C.A	腫瘍	なし	なし	0.34%	8330	100	157	167	165
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	EGFR	922E>K	chr7_5524955_5524955_C.G	腫瘍	なし	あり	30.48%	8330	99	161	166	172
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	KIT	18>F	chr4_5524233_5524233_C.T	腫瘍	NA	あり	41.36%	3690	100	159	165	170
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	DNMT3A	869P>H	chr2_2545724_2545724_C.T	腫瘍	あり	あり	0.08%	1302	100	169	168	171
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	DNMT3A	714S>C	chr2_2545724_2545724_C.T	腫瘍	あり	あり	0.11%	13475	93	168	168	170
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	PK3CA	414S>V	chr2_2545854_2545854_G.C	腫瘍	なし	なし	0.55%	5816	100	158	166	166
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	DNMT3A	710C>G	chr2_2545854_2545854_G.C	腫瘍	なし	なし	0.30%	11995	96	151	165	165
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	DNMT3A	728R>G	chr2_2545854_2545854_G.C	腫瘍	なし	なし	0.12%	7487	100	162	170	173
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	DNMT3A	237T>X	chr11_10819847_10819847_C.T	腫瘍	なし	なし	0.15%	5881	100	156	169	169
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	TP53	141C>Y	chr17_7571134_7571134_C.T	腫瘍	なし	なし	0.21%	24784	84	133	165	164
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	BRAF	800V>E	chr7_14045338_14045338_A.T	腫瘍	あり	あり	0.65%	11753	95	154	165	165
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	TP53	173V>L	chr17_7571134_7571134_C.T	腫瘍	なし	あり	0.09%	13967	95	159	169	169
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	DNMT3A	755F>S	chr2_2545854_2545854_G.C	腫瘍	なし	なし	0.21%	10167	81	161	168	172
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	DNMT3A	2173>G>A	chr2_2545854_2545854_G.C	腫瘍	なし	なし	0.17%	10845	100	161	168	172
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	EGFR	1131>S	chr7_5527308_5527308_A.T	腫瘍	なし	なし	0.22%	18168	100	153	167	164
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	ATM	3077-15>A	chr11_108140134_108140134_G.A	腫瘍	なし	なし	0.27%	10502	100	152	165	165
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	ATM	3038R>Q	chr11_108140134_108140134_G.A	腫瘍	なし	なし	0.43%	12947	101	154	165	165
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	GNA11	213P>Q	chr19_3118524_3118524_C.T	腫瘍	なし	あり	0.11%	12507	100	159	169	171
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	TP53	273P>H	chr17_7571134_7571134_C.T	腫瘍	なし	あり	0.19%	10301	100	158	168	166
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	TP53	198P>X	chr17_7571134_7571134_C.T	腫瘍	なし	なし	0.12%	8654	161	167	165	165
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	CDKN2A	107R>C	chr19_3118524_3118524_C.T	腫瘍	なし	なし	8.02%	3437	90	159	167	171
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	KRAS	61Q>K	chr12_25380277_25380277_G.T	腫瘍	あり	あり	7.30%	8030	100	152	163	168
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	POGFR	200T>S	chr2_2545724_2545724_C.T	腫瘍	NA	あり	34.76%	4385	103	158	167	170
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	EGFR	618P>R	chr7_55235103_55235103_A.G	腫瘍	なし	あり	6.30%	7395	81	162	166	166
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	PK3CA	548E>A	chr3_17863682_17863682_C.G	腫瘍	なし	なし	0.98%	4885	100	152	170	167
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	ERBB4	1158P>X	chr2_21221556_21221556_G.A	腫瘍	なし	あり	38.73%	3793	100	156	166	171
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	JAK2	803>V	chr5_506362_506362_G.G	腫瘍	なし	なし	0.59%	6863	100	156	170	170
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	GNA5	5912A>G	chr22_24145400_24145400_A.G	腫瘍	なし	あり	0.34%	10055	100	156	168	168
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	BRAF	201R>C	chr2_5748420_5748420_C.T	腫瘍	あり	あり	0.24%	7526	102	156	167	165
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	BRAF	600D>E	chr7_14045338_14045338_A.T	腫瘍	あり	あり	0.38%	8823	78	157	167	168
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	FBXW7	468D>C	chr7_14045338_14045338_A.T	腫瘍	あり	あり	0.31%	10608	100	155	167	168
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	ERBB4	173V>V	chr2_21221556_21221556_G.A	腫瘍	なし	なし	0.15%	13169	90	158	168	171
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	EGFR	869P>H	chr7_5524955_5524955_C.G	腫瘍	あり	あり	0.06%	16247	100	159	168	169
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	DNMT3A	848P>L	chr7_5524955_5524955_C.G	腫瘍	なし	あり	27.83%	7779	100	169	164	169
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	APC	148Q>X	chr5_11217936_11217936_C.T	腫瘍	あり	あり	0.11%	14067	92	167	170	165
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	AKT1	17E>K	chr14_10324651_10324651_C.T	腫瘍	あり	あり	2.79%	13036	85	167	170	169
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	BRAF	600D>E	chr7_14045338_14045338_A.T	腫瘍	あり	あり	3.00%	9084	101	157	168	168
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	FRAS	123V>V	chr2_25398284_25398284_C.A	腫瘍	あり	あり	0.13%	7193	100	163	165	164
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	AFC	1514E>X	chr5_11217936_11217936_C.T	腫瘍	なし	あり	0.11%	14889	100	152	166	164
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	APC	1521E>X	chr5_11217936_11217936_C.T	腫瘍	なし	あり	0.15%	10273	100	153	166	164
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	APC	665P>H	chr2_2545724_2545724_C.T	腫瘍	なし	あり	0.86%	8456	94	160	166	164
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	DNMT3A	760S>S	chr5_112174170_112174170_G.G	腫瘍	なし	あり	0.59%	4719	100	180	172	173
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	NRAS	61Q>K	chr12_25380277_25380277_G.T	腫瘍	あり	あり	0.47%	3391	101	167	172	170
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	NRAS	123>S	chr12_25380277_25380277_G.T	腫瘍	あり	あり	0.17%	5313	100	166	166	174
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	APC	878R>X	chr5_11217936_11217936_C.T	腫瘍	あり	あり	0.07%	8150	171	161	168	174
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	NRAS	123>D	chr12_25380277_25380277_G.T	腫瘍	あり	あり	2.50%	4884	100	158	165	169
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	DNMT3A	738L>D	chr2_2545854_2545854_G.C	腫瘍	なし	あり	0.30%	8902	100	154	168	170
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	APC	157E>X	chr5_11217936_11217936_C.T	腫瘍	なし	あり	0.38%	7228	100	167	168	169
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	NRAS	123>D	chr12_25380277_25380277_G.T	腫瘍	あり	あり	0.27%	8738	94	155	167	169
G6ORC231	結腸直腸癌	IV	腫瘍由来	FBXW7	568P>C	chr4_11524728_11524728_G.A	腫瘍	あり	あり	0.25%	5623	101	158	166	166

10

20

30

40

50

【表 5 - 2】

患者	患者の病歴	診断時の ステータス	変動の種類	遺伝子	アミノ酸 (タンパク質)	スクリプト	変動の種類	変動の 種類	ホットスポット の変動	機能低下 を起こした 変動	変異 割合	変異 割合	25パーセント cDNA断片サイズ (bp)	cDNA断片 サイズ範囲 (bp)	cDNA断片 サイズ範囲 (bp)
CGCR0316	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	TP53	245G>S	chr7:757548:757548_C.T	腫瘍	点変異	あり	あり	12.80%	100	166	163	175
CGCR0316	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	CDKN2A	1M>R	chr9:21974655:21974655_A.C	腫瘍	点変異	あり	あり	6.52%	93	164	163	165
CGCR0316	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	CTNNA1	37S>G	chr3:41268113:41268113_C.G	腫瘍	点変異	あり	あり	5.74%	100	165	165	162
CGCR0316	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	EGFR	2702_S>T	chr7:55268407:55268407_C.T	腫瘍	点変異	なし	なし	0.11%	85	166	166	166
CGCR0316	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	ATM	300R>P	chr11:198236087:198236087_C.T	腫瘍	点変異	あり	あり	0.13%	100	166	166	163
CGCR0317	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	TP53	220Y>C	chr7:7576190:7576190_T.C	腫瘍	点変異	あり	あり	0.36%	84	166	166	164
CGCR0317	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	ATM	1028M>R	chr11:109142132:109142132_T.C	腫瘍	点変異	あり	あり	0.23%	100	166	166	165
CGCR0317	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	TP53	216R>X	chr5:112128143:112128143_C.T	腫瘍	点変異	あり	あり	0.49%	101	166	166	163
CGCR0318	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	DNMT3A	688W>X	chr2:25465989:25465989_C.T	腫瘍	点変異	あり	あり	0.25%	98	170	170	170
CGCR0320	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	KIT	18L>F	chr4:55924233:55924233_C.T	腫瘍	点変異	なし	なし	34.75%	100	170	175	175
CGCR0320	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	ERBB4	76R>W	chr2:212599475:212599475_G.A	腫瘍	点変異	なし	なし	11.63%	100	174	174	174
CGCR0321	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	CDMT2A	12S>L	chr9:21974732:21974732_G.A	腫瘍	点変異	なし	なし	0.20%	88	167	174	174
CGCR0321	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	DNMT3A	862R>H	chr2:25457242:25457242_C.T	腫瘍	点変異	あり	あり	0.08%	94	159	170	170
CGCR0321	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	EGFR	511S>Y	chr7:55225225:55225225_C.A	腫瘍	点変異	なし	なし	4.65%	100	159	172	172
CGCR0322	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	TP53	125Y>R	chr7:7579313:7579313_C.C	腫瘍	点変異	あり	あり	19.58%	100	170	170	170
CGCR0323	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	TP53	673_22A>G	chr7:7577610:7577610_T.C	腫瘍	点変異	なし	なし	43.03%	89	159	165	165
CGCR0323	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	BRAF	600V>E	chr7:140453136:140453136_A.T	腫瘍	点変異	あり	あり	22.23%	102	165	168	168
CGCR0323	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	ERBB4	681E>A	chr2:21245194:21245194_T.G	腫瘍	点変異	なし	なし	1.00%	102	165	168	168
CGCR0324	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	EGFR	687Y>R	chr7:7577548:7577548_C.T	腫瘍	点変異	あり	あり	13.44%	100	160	175	175
CGCR0324	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	TP53	245G>S	chr7:757548:757548_C.T	腫瘍	点変異	あり	あり	35.28%	103	166	174	174
CGCR0324	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	PKC3CA	104P>R	chr1:55236900:55236900_C.T	腫瘍	点変異	なし	なし	1.78%	99	159	167	173
CGCR0325	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	BRAF	600V>E	chr7:140453136:140453136_A.T	腫瘍	点変異	あり	あり	3.32%	104	159	167	167
CGCR0325	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	TP53	175P>H	chr7:7578409:7578409_C.T	腫瘍	点変異	あり	あり	75.25%	102	150	167	170
CGCR0325	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	KRAS	128S>V	chr12:23382684:23382684_C.A	腫瘍	点変異	あり	あり	42.87%	100	166	167	167
CGCR0326	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	TP53	108E>X	chr7:7578409:7578409_C.T	腫瘍	点変異	あり	あり	8.61%	102	161	171	171
CGCR0326	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	STK11	734A>Y>A	chr9:121715147:121715147_G.T	腫瘍	点変異	なし	なし	84.87%	72	153	169	177
CGCR0327	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	TP53	483M>H	chr9:121715147:121715147_G.T	腫瘍	点変異	なし	なし	1.2%	100	147	163	163
CGCR0328	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	KRAS	13G>D	chr12:23382684:23382684_C.T	腫瘍	点変異	あり	あり	27.03%	106	166	168	168
CGCR0328	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	KRAS	13G>D	chr12:23382684:23382684_C.T	腫瘍	点変異	あり	あり	1.94%	106	166	168	168
CGCR0328	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	APC	878R>X	chr5:112172917:112172917_G.T	腫瘍	点変異	あり	あり	2.35%	101	158	172	172
CGCR0328	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	PKC3CA	1047H>L	chr3:178927457:178927457_G.T	腫瘍	点変異	あり	あり	3.45%	101	154	167	167
CGCR0328	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	TP53	139E>X	chr7:7578409:7578409_C.T	腫瘍	点変異	あり	あり	1.71%	108	161	171	171
CGCR0328	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	APC	139E>X	chr7:7578409:7578409_C.T	腫瘍	点変異	あり	あり	18.25%	104	161	175	175
CGCR0328	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	TP53	241S>P	chr7:7577560:7577560_A.S	腫瘍	点変異	あり	あり	2.57%	105	164	174	174
CGCR0328	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	AR	382P>R	chrX:86769163:86769163_G.S	腫瘍	点変異	なし	なし	9.64%	85	158	166	166
CGCR0328	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	DNMT3A	862P>H	chr2:25457242:25457242_C.T	腫瘍	点変異	なし	なし	10.77%	79	162	173	173
CGCR0328	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	DNMT3A	705S>T	chr2:25457242:25457242_C.T	腫瘍	点変異	なし	なし	1.85%	99	162	173	173
CGCR0328	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	PDGFRA	859D>M	chr4:55153699:55153699_A.S	腫瘍	点変異	なし	なし	10.83%	100	169	171	171
CGCR0328	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	EGFR	689P>Q	chr7:55240762:55240762_A.T	腫瘍	点変異	なし	なし	0.18%	100	164	170	170
CGCR0328	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	DNMT3A	749P>S	chr2:25457242:25457242_C.T	腫瘍	点変異	なし	なし	34.81%	101	167	174	174
CGCR0328	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	GNAS	201R>H	chr2:57484421:57484421_G.A	腫瘍	点変異	なし	なし	0.19%	101	158	169	169
CGCR0328	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	PKC3CA	345N>K	chr2:57484421:57484421_G.A	腫瘍	点変異	なし	なし	0.68%	101	153	166	166
CGCR0328	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	EGFR	403N>E	chr2:57484421:57484421_G.A	腫瘍	点変異	なし	なし	4.42%	101	153	166	166
CGCR0328	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	DNMT3A	862P>H	chr2:25457242:25457242_C.T	腫瘍	点変異	なし	なし	0.11%	97	165	170	170
CGCR0328	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	PKC3CA	549S>K	chr3:178927457:178927457_G.T	腫瘍	点変異	なし	なし	1.89%	87	168	168	168
CGCR0328	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	DNMT3A	1930D>A	chr2:21226302:21226302_T.G	腫瘍	点変異	なし	なし	0.26%	100	167	166	166
CGCR0328	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	DNMT3A	774E>Y	chr2:25457242:25457242_C.T	腫瘍	点変異	なし	なし	6.50%	100	167	166	166
CGCR0328	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	CTNNA1	30Y>S	chr9:41268113:41268113_C.C	腫瘍	点変異	なし	なし	1.29%	100	155	167	167
CGCR0328	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	EDH1	231Y>N	chr2:205108158:205108158_A.T	腫瘍	点変異	なし	なし	41.74%	101	154	165	165
CGCR0328	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	ATM	2832R>H	chr11:198216546:198216546_G.A	腫瘍	点変異	なし	なし	89.16%	100	158	169	169
CGCR0328	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	APC	157E>D	chr5:112178222:112178222_A.C	腫瘍	点変異	なし	なし	40.25%	107	160	173	173
CGCR0328	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	TP53	273P>H	chr7:7577120:7577120_C.T	腫瘍	点変異	あり	あり	0.10%	86	166	168	168
CGCR0328	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	APC	1532D>G	chr7:7577120:7577120_C.T	腫瘍	点変異	あり	あり	44.03%	100	157	170	170
CGCR0328	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	ALK	708S>P	chr5:11217686:11217686_A.G	腫瘍	点変異	なし	なし	3.27%	95	173	174	174
CGCR0328	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	ERBB4	150A>E	chr2:21262583:21262583_G.T	腫瘍	点変異	なし	なし	35.58%	102	168	169	169
CGCR0328	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	AR	20>1G>T	chrX:86769163:86769163_G.S	腫瘍	点変異	なし	なし	38.21%	103	173	174	174
CGCR0328	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	KOR	1947H>R	chr3:178927457:178927457_G.T	腫瘍	点変異	あり	あり	0.14%	103	162	172	172
CGCR0328	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	PKC3CA	1290S>N	chr3:178927457:178927457_G.T	腫瘍	点変異	あり	あり	0.4%	104	168	171	171
CGCR0328	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	PKC3CA	1047H>R	chr3:178927457:178927457_G.T	腫瘍	点変異	あり	あり	36.57%	104	168	177	177
CGCR0328	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	PTEN	170S>I	chr10:89711881:89711881_G.A	腫瘍	点変異	なし	なし	6.11%	100	158	169	169
CGCR0328	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	CDKN2A	1C3>L	chr9:41268113:41268113_C.C	腫瘍	点変異	なし	なし	2.29%	96	166	166	166
CGCR0328	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	AR	728R>D	chrX:86769163:86769163_G.S	腫瘍	点変異	なし	なし	4.26%	106	164	174	174
CGCR0328	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	ATM	322E>K	chr5:112178222:112178222_A.C	腫瘍	点変異	なし	なし	34.9%	103	165	177	177
CGCR0328	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	ERBB4	539Y>S	chr2:21262583:21262583_G.T	腫瘍	点変異	なし	なし	17.48%	100	164	175	175
CGCR0328	結腸癌腫瘍	胃	腫瘍由来	STK11	354F>L	chr9:1223125:1223125_C.S	腫瘍	点変異	なし	なし	44.31%	98	160	166	166

10

20

30

40

50

【表 5 - 6】

平均CDNA断片サイズと 平均野生型CDNA断片サイズとの 差の調整されたP値		平均野生型CDNA断片サイズと 平均調整されたCDNA断片サイズとの 差の調整されたP値		平均調整されたCDNA断片サイズと 平均野生型CDNA断片サイズとの 差の調整されたP値	
平均野生型CDNA断片サイズ (bp)	平均調整されたCDNA断片サイズ (bp)	平均野生型CDNA断片サイズ (bp)	平均調整されたCDNA断片サイズ (bp)	平均野生型CDNA断片サイズ (bp)	平均調整されたCDNA断片サイズ (bp)
163	172	398	1616	184	354
175	180	400	1858	184	396
165	172	399	1410	170	348
170	177	397	2368	160	339
166	173	388	49	180	296
180	178	400	140	173	324
172	177	400	115	179	329
171	174	388	6	188	378
180	183	400	124	182	385
194	199	399	153	195	399
184	188	400	41	195	373
194	198	399	149	188	312
182	184	397	20	215	357
193	195	397	5538	183	354
202	203	397	178	201	357
195	195	397	1390	198	400
195	195	397	102	186	392
185	189	396	30	175	372
203	210	391	39	200	399
188	188	399	741	190	340
193	193	396	69	197	342
172	179	397	125	183	325
195	198	397	3659	192	366
177	183	395	873	191	360
171	174	397	107	192	366
202	209	400	187	193	362
179	179	395	1918	182	366
178	182	374	545	182	381
193	195	397	25	182	351
195	194	400	53	185	366
179	179	397	40	178	309
198	198	399	38	181	326
205	205	397	217	144	259
168	168	397	268	188	391
193	195	397	111	147	379
188	184	400	76	182	346
179	186	400	9632	181	399
191	190	400	377	201	384
191	189	400	123	198	371
187	189	400	31	199	387
202	202	400	5288	201	400
196	201	400	102	199	372
181	182	397	30	191	311
181	181	400	64	178	318
179	179	399	2543	192	392
191	192	398	25	187	365
179	181	399	25	184	340
171	177	399	60	169	327
172	179	399	26	184	344
188	184	398	35	195	380
176	178	397	4000	178	397
176	178	395	2390	184	400
182	184	400	28	179	338
194	194	400	3645	194	399
180	180	398	15	221	400
188	188	400	2987	186	399
188	188	400	88	193	373
178	184	399	3339	184	400
179	187	391	3193	180	389
185	186	398	13	175	323
197	201	400	4140	171	353
191	194	400	209	173	325
163	163	400	16	173	325
211	230	400	41	194	398
193	193	400	3445	175	357
197	199	400	23	186	345
193	195	399	1787	182	398
204	207	400	4100	194	400

10

20

30

40

50

【表 6 - 1】

添付書類D：表4. 全ゲノムc f DNA分析の要約

患者	時点	分析の種類	患者の種類	読み取りの長さ	配列決定された総塩基	分析された高品質塩基	カバーレッジ
CGCRC291	術前処置未経験	WGS	結腸直腸癌	100	7232125000	4695396500	1.86
CGCRC292	術前処置未経験	WGS	結腸直腸癌	100	6794092800	4471065400	1.77
CGCRC293	術前処置未経験	WGS	結腸直腸癌	100	6373899600	5686178000	2.26
CGCRC294	術前処置未経験	WGS	結腸直腸癌	100	8061312000	5347045800	2.12
CGCRC296	術前処置未経験	WGS	結腸直腸癌	100	10072029200	6770998200	2.69
CGCRC299	術前処置未経験	WGS	結腸直腸癌	100	10871591600	7632723200	3.03
CGCRC300	術前処置未経験	WGS	結腸直腸癌	100	9894332600	6699951000	2.66
CGCRC301	術前処置未経験	WGS	結腸直腸癌	100	7957346200	5021002000	1.99
CGCRC302	術前処置未経験	WGS	結腸直腸癌	100	11871913000	8336275600	3.31
CGCRC304	術前処置未経験	WGS	結腸直腸癌	100	19011739200	12957614200	5.14
CGCRC305	術前処置未経験	WGS	結腸直腸癌	100	7177341400	489957200	1.91
CGCRC306	術前処置未経験	WGS	結腸直腸癌	100	8302233200	5608043600	2.23
CGCRC307	術前処置未経験	WGS	結腸直腸癌	100	8634729400	5342820000	2.12
CGCRC308	術前処置未経験	WGS	結腸直腸癌	100	8670094800	5934037200	2.35
CGCRC311	術前処置未経験	WGS	結腸直腸癌	100	6947634400	4704601800	1.87
CGCRC315	術前処置未経験	WGS	結腸直腸癌	100	5205544000	3419565400	1.36
CGCRC316	術前処置未経験	WGS	結腸直腸癌	100	6405386600	4447534800	1.76
CGCRC317	術前処置未経験	WGS	結腸直腸癌	100	6060390400	4104616600	1.63
CGCRC318	術前処置未経験	WGS	結腸直腸癌	100	6548768600	4439404800	1.76
CGCRC319	術前処置未経験	WGS	結腸直腸癌	100	10545294400	7355181600	2.92
CGCRC320	術前処置未経験	WGS	結腸直腸癌	100	5961999200	3945054000	1.57
CGCRC321	術前処置未経験	WGS	結腸直腸癌	100	8248095400	5614355000	2.23
CGCRC333	術前処置未経験	WGS	結腸直腸癌	100	10540267600	6915490600	2.74
CGCRC336	術前処置未経験	WGS	結腸直腸癌	100	10676581800	7087691800	2.81
CGCRC338	術前処置未経験	WGS	結腸直腸癌	100	13788172600	8970308600	3.56
CGCRC341	術前処置未経験	WGS	結腸直腸癌	100	10753467600	7311538200	2.90
CGCRC342	術前処置未経験	WGS	結腸直腸癌	100	11836966000	7552793200	3.00
CGH14	成人の浄化されたリンノ球	WGS	健康	100	36526427600	24950300200	9.90
CGH15	成人の浄化されたリンノ球	WGS	健康	100	29830855000	23754049400	9.43
CGLU316	処置前、- 5 3日	WGS	肺癌	100	10354123200	6896471400	2.74
CGLU316	処置前、- 4 日	WGS	肺癌	100	7670039200	5254938600	2.09
CGLU316	処置後、1 8日	WGS	肺癌	100	8155322000	5416262400	2.15
CGLU316	処置後、8 7日	WGS	肺癌	100	9442310400	6087893400	2.42
CGLU344	処置前、- 2 1日	WGS	肺癌	100	8728318800	5769097200	2.29
CGLU344	処置前、0 日	WGS	肺癌	100	11710249400	7826902600	3.11
CGLU344	処置後、0.1975日	WGS	肺癌	100	11569683000	7654701600	3.04
CGLU344	処置後、5 9日	WGS	肺癌	100	11042459200	6320138600	2.51
CGLU369	処置前、- 2 日	WGS	肺癌	100	8630932900	5779595800	2.29
CGLU369	処置後、1 2日	WGS	肺癌	100	9227709600	6136755200	2.44
CGLU369	処置後、6 8日	WGS	肺癌	100	7995282600	5239677200	2.08
CGLU369	処置後、1 1 0日	WGS	肺癌	100	8760541000	5626138000	2.23
CGLU373	処置前、- 2 日	WGS	肺癌	100	11746059600	7547485800	3.00
CGLU373	処置後、0.125日	WGS	肺癌	100	13601138800	9255579400	3.67
CGLU373	処置後、7 日	WGS	肺癌	100	11537896800	7654111200	3.04
CGLU373	処置後、4 7日	WGS	肺癌	100	8046326400	5397702400	2.14
CGPLBR100	術前処置未経験	WGS	乳癌	100	8440532400	5729474800	2.27
CGPLBR101	術前処置未経験	WGS	乳癌	100	9786253600	6673495200	2.65
CGPLBR102	術前処置未経験	WGS	乳癌	100	8664980400	5669781600	2.25
CGPLBR103	術前処置未経験	WGS	乳癌	100	9846936200	6662883400	2.64
CGPLBR104	術前処置未経験	WGS	乳癌	100	9443375400	6497061000	2.58
CGPLBR12	術前処置未経験	WGS	乳癌	100	7017577800	4823327400	1.91
CGPLBR18	術前処置未経験	WGS	乳癌	100	10309652800	7130386000	2.83
CGPLBR23	術前処置未経験	WGS	乳癌	100	9034484800	6219625800	2.47
CGPLBR24	術前処置未経験	WGS	乳癌	100	9891454200	6601857400	2.62
CGPLBR28	術前処置未経験	WGS	乳癌	100	7997607200	5400803000	2.14
CGPLBR30	術前処置未経験	WGS	乳癌	100	8502597200	5885822400	2.34
CGPLBR31	術前処置未経験	WGS	乳癌	100	12660086600	8551995600	3.39
CGPLBR32	術前処置未経験	WGS	乳癌	100	8773496000	5839034600	2.32
CGPLBR33	術前処置未経験	WGS	乳癌	100	10931742800	6967030800	2.76
CGPLBR34	術前処置未経験	WGS	乳癌	100	10861398600	7453225800	2.96
CGPLBR35	術前処置未経験	WGS	乳癌	100	9180163600	6156440200	2.44
CGPLBR36	術前処置未経験	WGS	乳癌	100	9159948400	6091817800	2.42
CGPLBR37	術前処置未経験	WGS	乳癌	100	10307505800	6929530600	2.75
CGPLBR38	術前処置未経験	WGS	乳癌	100	9983824000	6841725400	2.71
CGPLBR40	術前処置未経験	WGS	乳癌	100	10148823800	7024345400	2.79
CGPLBR41	術前処置未経験	WGS	乳癌	100	11168192000	7562945800	3.00
CGPLBR45	術前処置未経験	WGS	乳癌	100	8793780600	5011109400	2.38
CGPLBR46	術前処置未経験	WGS	乳癌	100	7228607600	4706130000	1.87
CGPLBR47	術前処置未経験	WGS	乳癌	100	7906911400	5341665000	2.12
CGPLBR48	術前処置未経験	WGS	乳癌	100	6992032000	4428636200	1.76
CGPLBR49	術前処置未経験	WGS	乳癌	100	7311195000	4559460200	1.81
CGPLBR50	術前処置未経験	WGS	乳癌	100	11107960600	7582776600	3.01

10

20

30

40

【表 6 - 2】

患者	時点	分析の種類	患者の種類	読み取りの長さ	配列決定された総塩基	分析された高品質塩基	カバーレッジ
CGPLBR51	術前処置未経験	WGS	乳癌	100	6393547400	5102068000	2.02
CGPLBR52	術前処置未経験	WGS	乳癌	100	9491894800	6141729000	2.44
CGPLBR55	術前処置未経験	WGS	乳癌	100	9380109800	6516855200	2.59
CGPLBR56	術前処置未経験	WGS	乳癌	100	12191816800	8293011200	3.29
CGPLBR57	術前処置未経験	WGS	乳癌	100	9847584400	6713638000	2.66
CGPLBR59	術前処置未経験	WGS	乳癌	100	7476477000	5059879200	2.01
CGPLBR50	術前処置未経験	WGS	乳癌	100	6531354500	4331253800	1.72
CGPLBR61	術前処置未経験	WGS	乳癌	100	9311029200	6430920800	2.55
CGPLBR63	術前処置未経験	WGS	乳癌	100	8971949000	6044008600	2.40
CGPLBR65	術前処置未経験	WGS	乳癌	100	7197301400	4835015200	1.92
CGPLBR68	術前処置未経験	WGS	乳癌	100	10003774000	6974918800	2.77
CGPLBR69	術前処置未経験	WGS	乳癌	100	10060881800	6903458200	2.74
CGPLBR70	術前処置未経験	WGS	乳癌	100	8824002600	6092533800	2.38
CGPLBR71	術前処置未経験	WGS	乳癌	100	10164136800	6994668600	2.78
CGPLBR72	術前処置未経験	WGS	乳癌	100	18416841400	12328783000	4.88
CGPLBR73	術前処置未経験	WGS	乳癌	100	10281460200	7078613200	2.81
CGPLBR76	術前処置未経験	WGS	乳癌	100	10105270400	6800705000	2.70
CGPLBR81	術前処置未経験	WGS	乳癌	100	5687126000	3273367200	1.30
CGPLBR82	術前処置未経験	WGS	乳癌	100	10576498600	7186662600	2.85
CGPLBR83	術前処置未経験	WGS	乳癌	100	8977124400	5947525000	2.35
CGPLBR84	術前処置未経験	WGS	乳癌	100	6272538600	4066670600	1.61
CGPLBR87	術前処置未経験	WGS	乳癌	100	8460954800	5375710200	2.13
CGPLBR88	術前処置未経験	WGS	乳癌	100	8665810400	5499898200	2.18
CGPLBR90	術前処置未経験	WGS	乳癌	100	6663468200	4392442400	1.74
CGPLBR91	術前処置未経験	WGS	乳癌	100	10933002400	7647842000	3.03
CGPLBR92	術前処置未経験	WGS	乳癌	100	10392674000	6493589000	2.58
CGPLBR93	術前処置未経験	WGS	乳癌	100	5659836000	3931108800	1.56
CGPLH189	術前処置未経験	WGS	健康	100	11400610400	7855568000	3.04
CGPLH190	術前処置未経験	WGS	健康	100	11444671600	7581175200	3.01
CGPLH192	術前処置未経験	WGS	健康	100	12199010800	8126604800	3.22
CGPLH193	術前処置未経験	WGS	健康	100	10201897600	6635285400	2.63
CGPLH194	術前処置未経験	WGS	健康	100	11005087400	7081652600	2.81
CGPLH196	術前処置未経験	WGS	健康	100	12891462800	8646881800	3.43
CGPLH197	術前処置未経験	WGS	健康	100	11961841600	8052855200	3.20
CGPLH198	術前処置未経験	WGS	健康	100	13605489000	8885716000	3.53
CGPLH199	術前処置未経験	WGS	健康	100	1815090200	5615316000	2.23
CGPLH200	術前処置未経験	WGS	健康	100	14400027600	9310342000	3.69
CGPLH201	術前処置未経験	WGS	健康	100	6208766800	4171848400	1.66
CGPLH202	術前処置未経験	WGS	健康	100	11282922800	7363530600	2.92
CGPLH203	術前処置未経験	WGS	健康	100	13540689600	9068747600	3.60
CGPLH205	術前処置未経験	WGS	健康	100	10343537800	6696988600	2.68
CGPLH208	術前処置未経験	WGS	健康	100	12796300000	8272073400	3.28
CGPLH209	術前処置未経験	WGS	健康	100	13123035400	8531813600	3.39
CGPLH210	術前処置未経験	WGS	健康	100	10184218800	6632204600	2.71
CGPLH211	術前処置未経験	WGS	健康	100	14655268200	8887067600	3.53
CGPLH300	術前処置未経験	WGS	健康	100	7062083400	4553351200	1.81
CGPLH307	術前処置未経験	WGS	健康	100	7239128200	4547897200	1.80
CGPLH308	術前処置未経験	WGS	健康	100	8512551400	5526653600	2.19
CGPLH309	術前処置未経験	WGS	健康	100	11664474200	7431836600	2.95
CGPLH310	術前処置未経験	WGS	健康	100	11045891000	7451506200	2.96
CGPLH311	術前処置未経験	WGS	健康	100	10406803200	6786479600	2.69
CGPLH314	術前処置未経験	WGS	健康	100	10371343800	6925866600	2.75
CGPLH315	術前処置未経験	WGS	健康	100	9508538400	6208744600	2.46
CGPLH316	術前処置未経験	WGS	健康	100	10131063600	6891181000	2.73
CGPLH317	術前処置未経験	WGS	健康	100	8364314400	5302232600	2.19
CGPLH319	術前処置未経験	WGS	健康	100	8780528200	5585897000	2.22
CGPLH320	術前処置未経験	WGS	健康	100	8956232800	5784619200	2.30
CGPLH322	術前処置未経験	WGS	健康	100	9563837800	6445517600	2.56
CGPLH324	術前処置未経験	WGS	健康	100	6765038600	4489201600	1.77
CGPLH325	術前処置未経験	WGS	健康	100	8008213400	5099262800	2.02
CGPLH326	術前処置未経験	WGS	健康	100	9554226200	6112544000	2.43
CGPLH327	術前処置未経験	WGS	健康	100	8239168800	5351260200	2.12
CGPLH328	術前処置未経験	WGS	健康	100	7197086800	4516594800	1.79
CGPLH329	術前処置未経験	WGS	健康	100	8921554800	5493709600	2.18
CGPLH330	術前処置未経験	WGS	健康	100	10693603400	7077793600	2.81
CGPLH331	術前処置未経験	WGS	健康	100	8982792000	5538096200	2.20
CGPLH333	術前処置未経験	WGS	健康	100	7856985400	5178828600	2.06
CGPLH335	術前処置未経験	WGS	健康	100	9370663400	6036739400	2.40
CGPLH336	術前処置未経験	WGS	健康	100	8002498200	5340331400	2.12
CGPLH337	術前処置未経験	WGS	健康	100	7399022000	4954467600	1.97
CGPLH338	術前処置未経験	WGS	健康	100	8917121600	6170827200	2.45
CGPLH339	術前処置未経験	WGS	健康	100	8591130800	5866411400	2.33
CGPLH340	術前処置未経験	WGS	健康	100	8946351000	538062000	2.13
CGPLH341	術前処置未経験	WGS	健康	100	7914788600	5200304800	2.06

10

20

30

40

50

【表 6 - 3】

患者	時点	分析の種類	患者の種類	読み取りの長さ	配列決定された総塩基	分析された高品質塩基	カバーレッジ
CGPLH342	術前処置未経験	WGS	健康	100	8633473000	5701972400	2.26
CGPLH343	術前処置未経験	WGS	健康	100	6694759800	4410679800	1.75
CGPLH344	術前処置未経験	WGS	健康	100	7626192400	4961476600	1.97
CGPLH345	術前処置未経験	WGS	健康	100	7121569400	4747223000	1.88
CGPLH346	術前処置未経験	WGS	健康	100	7707924600	4873321600	1.93
CGPLH35	術前処置未経験	WGS	健康	100	47305985200	4774186200	12.63
CGPLH350	術前処置未経験	WGS	健康	100	9745839800	6054055200	2.40
CGPLH351	術前処置未経験	WGS	健康	100	13317435800	8714465000	3.46
CGPLH352	術前処置未経験	WGS	健康	100	7659351600	4752309400	1.89
CGPLH353	術前処置未経験	WGS	健康	100	8435782400	5275098200	2.09
CGPLH354	術前処置未経験	WGS	健康	100	8018644000	4857577600	1.93
CGPLH355	術前処置未経験	WGS	健康	100	8624675800	5709726400	2.27
CGPLH356	術前処置未経験	WGS	健康	100	8817952800	5729596200	2.27
CGPLH357	術前処置未経験	WGS	健康	100	11931698200	7690004400	3.05
CGPLH358	術前処置未経験	WGS	健康	100	12802561200	8451274800	3.35
CGPLH36	術前処置未経験	WGS	健康	100	40173545600	3974810400	10.52
CGPLH380	術前処置未経験	WGS	健康	100	7280078400	4918566200	1.95
CGPLH351	術前処置未経験	WGS	健康	100	7493498400	4966813800	1.97
CGPLH362	術前処置未経験	WGS	健康	100	11345644200	7532133600	2.99
CGPLH363	術前処置未経験	WGS	健康	100	6117382800	3965852400	1.57
CGPLH364	術前処置未経験	WGS	健康	100	10823488400	7196657000	2.86
CGPLH365	術前処置未経験	WGS	健康	100	5938957400	3954556200	1.57
CGPLH366	術前処置未経験	WGS	健康	100	7063168800	4731853000	1.88
CGPLH367	術前処置未経験	WGS	健康	100	7119631800	4627888200	1.84
CGPLH368	術前処置未経験	WGS	健康	100	7726718400	4975233400	1.97
CGPLH369	術前処置未経験	WGS	健康	100	10967584200	7130966800	2.83
CGPLH37	術前処置未経験	WGS	健康	100	45970545400	4581328800	12.15
CGPLH370	術前処置未経験	WGS	健康	100	9237170800	6106373800	2.42
CGPLH371	術前処置未経験	WGS	健康	100	8077798800	5237076600	2.08
CGPLH380	術前処置未経験	WGS	健康	100	14049589200	8614241200	3.42
CGPLH381	術前処置未経験	WGS	健康	100	16743792000	10767882800	4.27
CGPLH382	術前処置未経験	WGS	健康	100	18474025200	12276437200	4.87
CGPLH383	術前処置未経験	WGS	健康	100	13215954000	8430420600	3.35
CGPLH384	術前処置未経験	WGS	健康	100	8481814000	5463636200	2.17
CGPLH385	術前処置未経験	WGS	健康	100	9596118800	6445445600	2.56
CGPLH386	術前処置未経験	WGS	健康	100	7399540400	4915484800	1.95
CGPLH387	術前処置未経験	WGS	健康	100	6860332800	4339724400	1.72
CGPLH388	術前処置未経験	WGS	健康	100	8679705600	5463945400	2.17
CGPLH389	術前処置未経験	WGS	健康	100	7266863600	4702386000	1.87
CGPLH390	術前処置未経験	WGS	健康	100	7509035800	4913901800	1.95
CGPLH391	術前処置未経験	WGS	健康	100	7252286000	4732404800	1.87
CGPLH392	術前処置未経験	WGS	健康	100	7302618200	4722407000	1.87
CGPLH393	術前処置未経験	WGS	健康	100	8879138000	5947871800	2.36
CGPLH394	術前処置未経験	WGS	健康	100	873031000	5589777400	2.22
CGPLH395	術前処置未経験	WGS	健康	100	7783904800	4907148000	1.95
CGPLH396	術前処置未経験	WGS	健康	100	7585667200	5076638200	2.01
CGPLH398	術前処置未経験	WGS	健康	100	13001418200	8607025000	3.42
CGPLH399	術前処置未経験	WGS	健康	100	9867699200	5526646000	2.19
CGPLH400	術前処置未経験	WGS	健康	100	10573939000	6290438200	2.50
CGPLH401	術前処置未経験	WGS	健康	100	9415150000	6139638000	2.44
CGPLH402	術前処置未経験	WGS	健康	100	5541458000	2972027800	1.18
CGPLH403	術前処置未経験	WGS	健康	100	6470913200	3549772600	1.41
CGPLH404	術前処置未経験	WGS	健康	100	7369651800	4120205000	1.64
CGPLH405	術前処置未経験	WGS	健康	100	7360238000	4293522600	1.70
CGPLH406	術前処置未経験	WGS	健康	100	6026125400	3426007400	1.36
CGPLH407	術前処置未経験	WGS	健康	100	7073375200	4079286800	1.62
CGPLH408	術前処置未経験	WGS	健康	100	8006103200	5121285600	2.03
CGPLH409	術前処置未経験	WGS	健康	100	7343124600	4432336600	1.76
CGPLH410	術前処置未経験	WGS	健康	100	7551842000	4818779600	1.91
CGPLH411	術前処置未経験	WGS	健康	100	6118676400	3636478400	1.44
CGPLH412	術前処置未経験	WGS	健康	100	7960821200	4935752200	1.96
CGPLH413	術前処置未経験	WGS	健康	100	7823405400	4927988400	1.92
CGPLH414	術前処置未経験	WGS	健康	100	7381312400	4743337200	1.88
CGPLH415	術前処置未経験	WGS	健康	100	7240754200	4162208800	1.65
CGPLH416	術前処置未経験	WGS	健康	100	7745658600	4670226000	1.85
CGPLH417	術前処置未経験	WGS	健康	100	7627498800	4403085600	1.75
CGPLH418	術前処置未経験	WGS	健康	100	9090285000	5094814000	2.02
CGPLH419	術前処置未経験	WGS	健康	100	7914120200	5078368800	2.02
CGPLH42	術前処置未経験	WGS	健康	100	39482040600	3901039400	10.32
CGPLH420	術前処置未経験	WGS	健康	100	7014307800	4711393600	1.87
CGPLH422	術前処置未経験	WGS	健康	100	9103972300	6053568800	2.40
CGPLH423	術前処置未経験	WGS	健康	100	10154714200	6128800200	2.43
CGPLH424	術前処置未経験	WGS	健康	100	11002394000	6573756000	2.61
CGPLH425	術前処置未経験	WGS	健康	100	14681352600	927257000	3.68

10

20

30

40

【表 6 - 4】

患者	時点	分析の種類	患者の種類	読み取りの長さ	配列決定された総塩基	分析された高品質塩基	カバーレッジ
CGPLH426	術前処置未経験	WGS	健康	100	8336734000	5177430800	2.05
CGPLH427	術前処置未経験	WGS	健康	100	8242924400	5632991800	2.24
CGPLH428	術前処置未経験	WGS	健康	100	8512550400	5634756600	2.22
CGPLH429	術前処置未経験	WGS	健康	100	8369802800	5477121400	2.17
CGPLH43	術前処置未経験	WGS	健康	100	38513193400	3815698400	10.10
CGPLH430	術前処置未経験	WGS	健康	100	10357365400	6841611000	2.71
CGPLH431	術前処置未経験	WGS	健康	100	7599875800	5006909000	1.99
CGPLH432	術前処置未経験	WGS	健康	100	7932532400	4932304200	1.86
CGPLH434	術前処置未経験	WGS	健康	100	10417028600	6865998800	2.76
CGPLH435	術前処置未経験	WGS	健康	100	8747793800	5677115200	2.25
CGPLH436	術前処置未経験	WGS	健康	100	7990589400	5228737800	2.07
CGPLH437	術前処置未経験	WGS	健康	100	10156991200	6935537200	2.75
CGPLH438	術前処置未経験	WGS	健康	100	9473604000	6445455600	2.56
CGPLH439	術前処置未経験	WGS	健康	100	8303723400	5439877200	2.16
CGPLH440	術前処置未経験	WGS	健康	100	9055233800	6018631400	2.39
CGPLH441	術前処置未経験	WGS	健康	100	10290682000	6896415200	2.74
CGPLH442	術前処置未経験	WGS	健康	100	9878551800	6591249800	2.82
CGPLH443	術前処置未経験	WGS	健康	100	9837225800	6360740800	2.52
CGPLH444	術前処置未経験	WGS	健康	100	9199271400	6755841600	2.28
CGPLH445	術前処置未経験	WGS	健康	100	8089236400	5218269800	2.07
CGPLH446	術前処置未経験	WGS	健康	100	7890664200	5181608000	2.06
CGPLH447	術前処置未経験	WGS	健康	100	7775775000	5120239800	2.03
CGPLH448	術前処置未経験	WGS	健康	100	8688964800	6605079200	2.22
CGPLH449	術前処置未経験	WGS	健康	100	8604545400	5527726600	2.19
CGPLH45	術前処置未経験	WGS	健康	100	39029653000	3774601200	9.98
CGPLH450	術前処置未経験	WGS	健康	100	8428254800	5439950000	2.16
CGPLH451	術前処置未経験	WGS	健康	100	8128877600	5186265600	2.08
CGPLH452	術前処置未経験	WGS	健康	100	6474313400	4216316400	1.67
CGPLH453	術前処置未経験	WGS	健康	100	9831832800	6224817600	2.47
CGPLH455	術前処置未経験	WGS	健康	100	7373753000	4593473600	1.82
CGPLH456	術前処置未経験	WGS	健康	100	8455416200	5457148200	2.17
CGPLH457	術前処置未経験	WGS	健康	100	8647618000	5534503800	2.20
CGPLH458	術前処置未経験	WGS	健康	100	6633156400	4415186000	1.75
CGPLH459	術前処置未経験	WGS	健康	100	8361048200	5497193800	2.18
CGPLH46	術前処置未経験	WGS	健康	100	35361464600	3516232800	9.30
CGPLH460	術前処置未経験	WGS	健康	100	6788936400	447262800	1.77
CGPLH463	術前処置未経験	WGS	健康	100	8534880800	5481759200	2.18
CGPLH464	術前処置未経験	WGS	健康	100	6692520000	4184463400	1.66
CGPLH465	術前処置未経験	WGS	健康	100	7772884600	4878430800	1.94
CGPLH466	術前処置未経験	WGS	健康	100	9056275000	5830877400	2.31
CGPLH467	術前処置未経験	WGS	健康	100	6931419200	4585861000	1.82
CGPLH468	術前処置未経験	WGS	健康	100	9334067400	6314830400	2.51
CGPLH469	術前処置未経験	WGS	健康	100	7376691000	4545245600	1.80
CGPLH47	術前処置未経験	WGS	健康	100	38486647600	3534883600	9.35
CGPLH470	術前処置未経験	WGS	健康	100	7899727600	5221650600	2.07
CGPLH471	術前処置未経験	WGS	健康	100	9200430800	6102371000	2.42
CGPLH472	術前処置未経験	WGS	健康	100	8143742400	5399946600	2.14
CGPLH473	術前処置未経験	WGS	健康	100	8123924600	5419825400	2.15
CGPLH474	術前処置未経験	WGS	健康	100	8853071400	6084059400	2.41
CGPLH475	術前処置未経験	WGS	健康	100	8115374000	5291718000	2.10
CGPLH476	術前処置未経験	WGS	健康	100	8163162800	5096869600	2.02
CGPLH477	術前処置未経験	WGS	健康	100	8350093200	5465469600	2.17
CGPLH478	術前処置未経験	WGS	健康	100	8259642200	5406518200	2.15
CGPLH479	術前処置未経験	WGS	健康	100	8027598800	5417376800	2.15
CGPLH48	術前処置未経験	WGS	健康	100	42232410000	4165893400	11.02
CGPLH480	術前処置未経験	WGS	健康	100	7832983200	5020127000	1.99
CGPLH481	術前処置未経験	WGS	健康	100	7578518800	4883280800	1.94
CGPLH482	術前処置未経験	WGS	健康	100	8279364800	5652263600	2.24
CGPLH483	術前処置未経験	WGS	健康	100	8660338800	582385200	2.31
CGPLH484	術前処置未経験	WGS	健康	100	8445420000	5794328000	2.30
CGPLH485	術前処置未経験	WGS	健康	100	8371255400	5490207800	2.18
CGPLH486	術前処置未経験	WGS	健康	100	8216712200	5506871000	2.19
CGPLH487	術前処置未経験	WGS	健康	100	7938294200	5309250200	2.11
CGPLH488	術前処置未経験	WGS	健康	100	8355603600	5453160000	2.16
CGPLH49	術前処置未経験	WGS	健康	100	33912191800	3310058000	8.76
CGPLH490	術前処置未経験	WGS	健康	100	7769712400	5175667800	2.05
CGPLH491	術前処置未経験	WGS	健康	100	9070904000	6011275000	2.39
CGPLH492	術前処置未経験	WGS	健康	100	7208727200	4753213800	1.89
CGPLH493	術前処置未経験	WGS	健康	100	10542882600	7225870800	2.87
CGPLH494	術前処置未経験	WGS	健康	100	10908197600	7046645000	2.80
CGPLH495	術前処置未経験	WGS	健康	100	8945040400	5891697800	2.34
CGPLH496	術前処置未経験	WGS	健康	100	10869729400	7549609000	3.00
CGPLH497	術前処置未経験	WGS	健康	100	9630567400	6473162800	2.57
CGPLH498	術前処置未経験	WGS	健康	100	10060232600	6744622800	2.68

10

20

30

40

【表 6 - 5】

患者	時点	分析の種類	患者の種類	読み取りの長さ	配列決定された総塩基	分析された高品質塩基	カバーレッジ
CGPLH499	術前処置未経験	WGS	健康	100	10221293600	6951282800	2.76
CGPLH500	術前処置未経験	WGS	健康	100	41248863600	4073272800	10.78
CGPLH501	術前処置未経験	WGS	健康	100	9703168200	6239893600	2.48
CGPLH502	術前処置未経験	WGS	健康	100	9104779800	6181602800	2.45
CGPLH503	術前処置未経験	WGS	健康	100	8514467400	5290881400	2.10
CGPLH504	術前処置未経験	WGS	健康	100	9019982200	6100383400	2.42
CGPLH505	術前処置未経験	WGS	健康	100	9320330200	6199750200	2.46
CGPLH506	術前処置未経験	WGS	健康	100	7499497400	4914559000	1.95
CGPLH507	術前処置未経験	WGS	健康	100	10526142000	6963312600	2.76
CGPLH508	術前処置未経験	WGS	健康	100	9091018400	6146678600	2.44
CGPLH509	術前処置未経験	WGS	健康	100	10989315600	7360201400	2.92
CGPLH510	術前処置未経験	WGS	健康	100	9729084600	6702691600	2.66
CGPLH511	術前処置未経験	WGS	健康	100	35967451400	3492633200	9.24
CGPLH512	術前処置未経験	WGS	健康	100	11162691600	7626795400	3.03
CGPLH513	術前処置未経験	WGS	健康	100	11688619600	8110427600	3.22
CGPLH514	術前処置未経験	WGS	健康	100	10726438400	7110078000	2.82
CGPLH515	術前処置未経験	WGS	健康	100	10701564200	7155271400	2.84
CGPLH516	術前処置未経験	WGS	健康	100	8822067000	5958773800	2.36
CGPLH517	術前処置未経験	WGS	健康	100	7792074800	5317464600	2.11
CGPLH518	術前処置未経験	WGS	健康	100	8642620300	5846439400	2.32
CGPLH519	術前処置未経験	WGS	健康	100	11915929600	8013937000	3.16
CGPLH520	術前処置未経験	WGS	健康	100	12804517400	8606661600	3.42
CGPLH521	術前処置未経験	WGS	健康	100	11513222200	7922798400	3.14
CGPLH522	術前処置未経験	WGS	健康	100	49247304200	4849631400	12.83
CGPLH523	術前処置未経験	WGS	健康	100	8942102400	6030683400	2.39
CGPLH524	術前処置未経験	WGS	健康	100	45399346400	4466164600	11.82
CGPLH525	術前処置未経験	WGS	健康	100	42547725000	4283337600	11.33
CGPLH526	術前処置未経験	WGS	健康	100	33460308000	3226338000	8.53
CGPLH527	術前処置未経験	WGS	健康	100	36504735200	3609125000	9.28
CGPLH528	術前処置未経験	WGS	健康	100	39642810600	3820011000	10.11
CGPLH529	術前処置未経験	WGS	健康	100	6408225000	4115487600	1.63
CGPLH530	術前処置未経験	WGS	健康	100	9915193600	6391657000	2.54
CGPLH531	術前処置未経験	WGS	健康	100	37447047600	3506737000	9.28
CGPLH532	術前処置未経験	WGS	健康	100	8158955800	5216049600	2.07
CGPLH533	術前処置未経験	WGS	健康	100	34275606800	3264508000	8.63
CGPLH534	術前処置未経験	WGS	健康	100	8058876800	5333551800	2.12
CGPLH535	術前処置未経験	WGS	健康	100	7545556000	4909732800	1.95
CGPLH536	術前処置未経験	WGS	健康	100	7865776800	5254772000	2.09
CGPLH537	術前処置未経験	WGS	健康	100	6890139000	4599387400	1.83
CGPLH538	術前処置未経験	WGS	健康	100	7757219400	5077408200	2.01
CGPLH539	術前処置未経験	WGS	健康	100	23882926000	2250344400	5.95
CGPLH540	術前処置未経験	WGS	健康	100	30631483600	3086042200	8.16
CGPLH541	術前処置未経験	WGS	健康	100	31651741400	3041290200	8.04
CGPLH542	術前処置未経験	WGS	健康	100	31165831200	3130079800	8.28
CGPLH543	術前処置未経験	WGS	健康	100	31936043000	3128488200	8.27
CGPLH544	術前処置未経験	WGS	健康	100	32965093000	3311371900	8.76
CGPLH545	術前処置未経験	WGS	健康	100	27035311200	2455084400	6.49
CGPLH546	術前処置未経験	WGS	健康	100	28447051200	2893358200	7.65
CGPLH547	術前処置未経験	WGS	健康	100	26702240200	2459494000	6.50
CGPLH548	術前処置未経験	WGS	健康	100	25176861400	2524467400	6.68
CGPLLU13	処置前、- 2 日	WGS	肺癌	100	9126585600	5915061800	2.35
CGPLLU13	処置後、5 日	WGS	肺癌	100	7739120200	5071745800	2.01
CGPLLU13	処置後、2 8 日	WGS	肺癌	100	9081585400	5764371600	2.29
CGPLLU13	処置後、9 1 日	WGS	肺癌	100	9576557600	6160760200	2.44
CGPLLU14	処置前、- 3 8 日	WGS	肺癌	100	13658198400	9033455800	3.56
CGPLLU14	処置前、- 1 6 日	WGS	肺癌	100	7178855800	4856648600	1.93
CGPLLU14	処置前、- 3 日	WGS	肺癌	100	7653473300	4818193600	1.91
CGPLLU14	処置前、0 日	WGS	肺癌	100	7861997400	5193256600	2.06
CGPLLU14	処置後、0、3 3 日	WGS	肺癌	100	7193040800	4889701600	1.93
CGPLLU14	処置後、7 日	WGS	肺癌	100	7102050000	4741432600	1.88
CGPLLU144	術前処置未経験	WGS	肺癌	100	4934813600	3415936400	1.36
CGPLLU147	術前処置未経験	WGS	肺癌	100	24409581000	2118672800	5.61
CGPLLU161	術前処置未経験	WGS	肺癌	100	8996813400	6016145000	2.39
CGPLLU162	術前処置未経験	WGS	肺癌	100	9709792400	6407866400	2.54
CGPLLU163	術前処置未経験	WGS	肺癌	100	9150620200	6063569800	2.41
CGPLLU165	術前処置未経験	WGS	肺癌	100	28374438400	2651139600	7.01
CGPLLU168	術前処置未経験	WGS	肺癌	100	5692739400	3695191000	1.47
CGPLLU169	術前処置未経験	WGS	肺癌	100	9093976600	5805320800	2.30
CGPLLU175	術前処置未経験	WGS	肺癌	100	33794818800	3418750400	9.04
CGPLLU178	術前処置未経験	WGS	肺癌	100	8778553800	5794950200	2.30
CGPLLU177	術前処置未経験	WGS	肺癌	100	3734614800	2578696200	1.02
CGPLLU180	術前処置未経験	WGS	肺癌	100	28305936600	2756034200	7.29
CGPLLU196	術前処置未経験	WGS	肺癌	100	23244959200	2218577200	5.86
CGPLLU202	術前処置未経験	WGS	肺癌	100	21110128200	1831279400	4.84

10

20

30

40

【表 6 - 6】

患者	時点	分析の種類	患者の種類	読み取りの長さ	配列決定された総塩基	分析された商品塩基	カバーレッジ
CGPLU203	術前処置未経験	WGS	肺癌	100	4304236600	2896429000	1.15
CGPLU205	術前処置未経験	WGS	肺癌	100	105022467000	7386684800	2.93
CGPLU206	術前処置未経験	WGS	肺癌	100	21688248200	2026666000	5.36
CGPLU207	術前処置未経験	WGS	肺癌	100	10806230600	7353049000	2.92
CGPLU208	術前処置未経験	WGS	肺癌	100	7795426800	5199545800	2.06
CGPLU209	術前処置未経験	WGS	肺癌	100	26174542000	2621961800	6.93
CGPLU244	処置前、-7日	WGS	肺癌	100	9967531400	6704365800	2.66
CGPLU244	処置前、-1日	WGS	肺癌	100	9547119200	5785172600	2.30
CGPLU244	処置後、6日	WGS	肺癌	100	9535898500	6452174000	2.56
CGPLU244	処置後、6.2日	WGS	肺癌	100	8783628600	5914149000	2.35
CGPLU245	処置前、-3.2日	WGS	肺癌	100	10025823200	6313303800	2.51
CGPLU245	処置前、0日	WGS	肺癌	100	9462480400	8612867800	2.62
CGPLU245	処置後、7日	WGS	肺癌	100	9143825000	6431013200	2.55
CGPLU245	処置後、2.1日	WGS	肺癌	100	9072713800	6368533000	2.53
CGPLU245	処置前、-2.1日	WGS	肺癌	100	9579787000	6458003400	2.58
CGPLU245	処置前、0日	WGS	肺癌	100	9542703600	6440535600	2.56
CGPLU245	処置後、9日	WGS	肺癌	100	9512646300	6300539200	2.50
CGPLU246	処置後、4.2日	WGS	肺癌	100	11136103000	7358747400	2.92
CGPLU264	処置前、-1日	WGS	肺癌	100	9196305000	6239803600	2.48
CGPLU264	処置後、6日	WGS	肺癌	100	8247416800	5600464200	2.22
CGPLU264	処置後、2.7日	WGS	肺癌	100	8681022200	5856109000	2.32
CGPLU264	処置後、6.9日	WGS	肺癌	100	8931976400	5974246000	2.37
CGPLU265	処置前、0日	WGS	肺癌	100	9460534000	6111185200	2.43
CGPLU265	処置後、3日	WGS	肺癌	100	8051601200	4984168600	1.98
CGPLU265	処置後、7日	WGS	肺癌	100	8082224500	5110092600	2.03
CGPLU265	処置後、8.4日	WGS	肺癌	100	8368637400	5369526400	2.13
CGPLU266	処置前、0日	WGS	肺癌	100	8583786400	5846473600	2.32
CGPLU266	処置後、1.6日	WGS	肺癌	100	8795793600	5984531400	2.37
CGPLU266	処置後、8.3日	WGS	肺癌	100	9157947600	6227735000	2.47
CGPLU266	処置後、3.2.8日	WGS	肺癌	100	7298456400	5049379000	2.00
CGPLU267	処置前、-1日	WGS	肺癌	100	10658657800	6892667000	2.73
CGPLU267	処置後、3.4日	WGS	肺癌	100	8492833400	5101897800	2.02
CGPLU267	処置後、9.0日	WGS	肺癌	100	12030314800	7757930400	3.08
CGPLU269	処置前、0日	WGS	肺癌	100	9170168000	5830454400	2.31
CGPLU269	処置後、9日	WGS	肺癌	100	8905640400	5298461400	2.10
CGPLU269	処置後、2.8日	WGS	肺癌	100	9455306600	5387927400	2.14
CGPLU271	処置後、2.5.9日	WGS	肺癌	100	8112060400	5404879000	2.14
CGPLU271	処置前、0日	WGS	肺癌	100	13150818200	8570453400	3.40
CGPLU271	処置後、6日	WGS	肺癌	100	9008880600	5854051400	2.32
CGPLU271	処置後、2.0日	WGS	肺癌	100	8670913000	5481577000	2.17
CGPLU271	処置後、10.4日	WGS	肺癌	100	8887441400	5609039000	2.23
CGPLU43	処置前、-1日	WGS	肺癌	100	8407811200	5203486400	2.06
CGPLU43	処置後、6日	WGS	肺癌	100	9264335200	5626714400	2.23
CGPLU43	処置後、2.7日	WGS	肺癌	100	8902293000	5485656200	2.18
CGPLU43	処置後、8.3日	WGS	肺癌	100	9201509200	5875084200	2.33
CGPLU86	処置前、0日	WGS	肺癌	100	9152729200	6248173200	2.48
CGPLU86	処置後、0.5日	WGS	肺癌	100	8703253000	4663028800	1.85
CGPLU86	処置後、7日	WGS	肺癌	100	6580121400	4559562400	1.81
CGPLU86	処置後、1.7日	WGS	肺癌	100	8653651800	5900136000	2.34
CGPLU88	処置前、0日	WGS	肺癌	100	8096528000	5605475400	2.18
CGPLU88	処置後、7日	WGS	肺癌	100	8283192200	5784217600	2.30
CGPLU88	処置後、2.9.7日	WGS	肺癌	100	9297110800	6407258000	2.54
CGPLU89	処置前、0日	WGS	肺癌	100	7842145200	5366095400	2.13
CGPLU89	処置後、7日	WGS	肺癌	100	7234220200	4930375200	1.96
CGPLU89	処置後、2.2日	WGS	肺癌	100	6242889800	4057361000	1.61
CGPLOV11	術前処置未経験	WGS	卵巣癌	100	8985130400	5871958600	2.33
CGPLOV12	術前処置未経験	WGS	卵巣癌	100	9705820000	6430505400	2.55
CGPLOV13	術前処置未経験	WGS	卵巣癌	100	10307849400	7029712000	2.79
CGPLOV15	術前処置未経験	WGS	卵巣癌	100	8472829400	5582142400	2.21
CGPLOV16	術前処置未経験	WGS	卵巣癌	100	10977781000	7538581600	2.99
CGPLOV19	術前処置未経験	WGS	卵巣癌	100	8800876200	5855304000	2.32
CGPLOV20	術前処置未経験	WGS	卵巣癌	100	8714443600	5895165800	2.26
CGPLOV21	術前処置未経験	WGS	卵巣癌	100	10180394800	7120260400	2.83
CGPLOV22	術前処置未経験	WGS	卵巣癌	100	10107760000	6821916800	2.71
CGPLOV23	術前処置未経験	WGS	卵巣癌	100	10643368800	7206330800	2.86
CGPLOV24	術前処置未経験	WGS	卵巣癌	100	6780929000	4623300400	1.83
CGPLOV25	術前処置未経験	WGS	卵巣癌	100	7617548600	5359975200	2.13
CGPLOV25	術前処置未経験	WGS	卵巣癌	100	11763101400	8178024400	3.25
CGPLOV28	術前処置未経験	WGS	卵巣癌	100	9522546400	6259423400	2.48
CGPLOV31	術前処置未経験	WGS	卵巣癌	100	9104831200	6109358400	2.42
CGPLOV32	術前処置未経験	WGS	卵巣癌	100	9222073600	6036150000	2.39
CGPLOV37	術前処置未経験	WGS	卵巣癌	100	8888328600	5871018200	2.37
CGPLOV38	術前処置未経験	WGS	卵巣癌	100	8756825200	5861538600	2.33
CGPLOV40	術前処置未経験	WGS	卵巣癌	100	9709391600	6654707200	2.64

10

20

30

40

【表 6 - 7】

患者	時点	分析の種類	患者の種類	読み取りの長さ	配列決定された総塩基	分析された高品質塩基	カバーレッジ
CGPLOV41	術前処置未経験	WGS	卵巣癌	100	8923625000	5973070400	2.37
CGPLOV42	術前処置未経験	WGS	卵巣癌	100	10719380400	7353214200	2.92
CGPLOV43	術前処置未経験	WGS	卵巣癌	100	10272169000	6423288600	2.55
CGPLOV44	術前処置未経験	WGS	卵巣癌	100	9861852600	6789185800	2.69
CGPLOV46	術前処置未経験	WGS	卵巣癌	100	8788956400	5789863400	2.30
CGPLOV47	術前処置未経験	WGS	卵巣癌	100	9380561800	6480763600	2.57
CGPLOV48	術前処置未経験	WGS	卵巣癌	100	9258552600	6380106400	2.53
CGPLOV49	術前処置未経験	WGS	卵巣癌	100	8787025400	6134503600	2.43
CGPLOV50	術前処置未経験	WGS	卵巣癌	100	10144154400	6984721400	2.77
CGPLPA112	術前処置未経験	WGS	膀胱癌	100	12740851400	9045622000	3.58
CGPLPA113	術前処置未経験	WGS	十二指腸癌	100	8802479000	5809030800	2.34
CGPLPA114	術前処置未経験	WGS	胆管癌	100	8792313600	6019061000	2.39
CGPLPA115	術前処置未経験	WGS	胆管癌	100	8636551400	5958809000	2.36
CGPLPA117	術前処置未経験	WGS	胆管癌	100	9128886200	6288833200	2.56
CGPLPA118	術前処置未経験	WGS	胆管癌	100	7931485900	5407532800	2.15
CGPLPA122	術前処置未経験	WGS	胆管癌	100	10886986000	7530118800	2.99
CGPLPA124	術前処置未経験	WGS	胆管癌	100	8562012400	5860171000	2.33
CGPLPA125	術前処置未経験	WGS	胆管癌	100	9715576600	6380321000	2.54
CGPLPA126	術前処置未経験	WGS	胆管癌	100	8056788800	5651600800	2.24
CGPLPA127	術前処置未経験	WGS	胆管癌	100	8000301000	5382876000	2.14
CGPLPA128	術前処置未経験	WGS	胆管癌	100	6165751600	4256521400	1.69
CGPLPA129	術前処置未経験	WGS	胆管癌	100	7143147400	4917370400	1.95
CGPLPA130	術前処置未経験	WGS	胆管癌	100	5664335000	3683919400	1.43
CGPLPA131	術前処置未経験	WGS	胆管癌	100	8292982000	5844942000	2.32
CGPLPA134	術前処置未経験	WGS	胆管癌	100	7088917000	5048867600	2.00
CGPLPA135	術前処置未経験	WGS	胆管癌	100	8759665600	5800618200	2.30
CGPLPA136	術前処置未経験	WGS	胆管癌	100	7539715800	5248227600	2.08
CGPLPA137	術前処置未経験	WGS	胆管癌	100	8391815400	5901273800	2.34
CGPLPA139	術前処置未経験	WGS	胆管癌	100	8992280200	6328314400	2.51
CGPLPA14	術前処置未経験	WGS	脾臓癌	100	8787706200	5731317600	2.27
CGPLPA140	術前処置未経験	WGS	胆管癌	100	16366641800	11218732000	4.45
CGPLPA141	術前処置未経験	WGS	胆管癌	100	15086298000	10114790200	4.01
CGPLPA15	術前処置未経験	WGS	脾臓癌	100	8255586800	5531677600	2.20
CGPLPA155	術前処置未経験	WGS	胆管癌	100	9457156800	6621881800	2.63
CGPLPA156	術前処置未経験	WGS	脾臓癌	100	9645395800	6728653000	2.67
CGPLPA155	術前処置未経験	WGS	胆管癌	100	8356604600	5829895800	2.31
CGPLPA168	術前処置未経験	WGS	胆管癌	100	10385661600	70481156800	2.86
CGPLPA17	術前処置未経験	WGS	脾臓癌	100	8073647400	4687908000	1.86
CGPLPA164	術前処置未経験	WGS	胆管癌	100	9014218400	6230922200	2.47
CGPLPA187	術前処置未経験	WGS	胆管癌	100	8883536200	6140874400	2.44
CGPLPA23	術前処置未経験	WGS	脾臓癌	100	9635452000	6246525400	2.46
CGPLPA25	術前処置未経験	WGS	脾臓癌	100	10077515400	6103322200	2.42
CGPLPA26	術前処置未経験	WGS	脾臓癌	100	8354272400	5725781000	2.27
CGPLPA28	術前処置未経験	WGS	脾臓癌	100	8477461600	5688846800	2.26
CGPLPA33	術前処置未経験	WGS	脾臓癌	100	7287615600	4586723800	1.82
CGPLPA34	術前処置未経験	WGS	脾臓癌	100	6122902400	4094828000	1.62
CGPLPA37	術前処置未経験	WGS	脾臓癌	100	12714888200	8527778200	3.38
CGPLPA38	術前処置未経験	WGS	脾臓癌	100	8525500600	5501341400	2.18
CGPLPA39	術前処置未経験	WGS	脾臓癌	100	10502663600	6812333000	2.70
CGPLPA40	術前処置未経験	WGS	脾臓癌	100	9083670000	5384717800	2.14
CGPLPA42	術前処置未経験	WGS	脾臓癌	100	5972126600	3890395200	1.54
CGPLPA46	術前処置未経験	WGS	脾臓癌	100	4720090200	2826298800	1.04
CGPLPA47	術前処置未経験	WGS	脾臓癌	100	7317385800	4543833000	1.80
CGPLPA48	術前処置未経験	WGS	脾臓癌	100	7553856200	5022895600	1.99
CGPLPA52	術前処置未経験	WGS	脾臓癌	100	5655875000	3551861600	1.41
CGPLPA53	術前処置未経験	WGS	脾臓癌	100	9504749000	6323344800	2.51
CGPLPA58	術前処置未経験	WGS	脾臓癌	100	8088090200	5118138200	2.03
CGPLPA59	術前処置未経験	WGS	脾臓癌	100	14547364600	961778600	3.82
CGPLPA67	術前処置未経験	WGS	脾臓癌	100	8222177400	5351172600	2.12
CGPLPA69	術前処置未経験	WGS	脾臓癌	100	7899181400	5006114800	1.99
CGPLPA71	術前処置未経験	WGS	脾臓癌	100	7349620400	4955417400	1.97
CGPLPA74	術前処置未経験	WGS	脾臓癌	100	6666371400	4571394200	1.81
CGPLPA76	術前処置未経験	WGS	脾臓癌	100	9755659800	6412606800	2.54
CGPLPA85	術前処置未経験	WGS	脾臓癌	100	10856223000	7309498600	2.90
CGPLPA86	術前処置未経験	WGS	脾臓癌	100	8743854000	5514523200	2.19
CGPLPA89	術前処置未経験	WGS	脾臓癌	100	8073791200	5390492800	2.14
CGPLPA93	術前処置未経験	WGS	脾臓癌	100	10390273000	7186589400	2.85
CGPLPA94	術前処置未経験	WGS	脾臓癌	100	11060347600	7641336400	3.03
CGPLPA95	術前処置未経験	WGS	脾臓癌	100	12416627200	7206503800	2.85
CGST102	術前処置未経験	WGS	胃癌	100	6637004600	4545072600	1.80
CGST11	術前処置未経験	WGS	胃癌	100	9718427800	6259679600	2.48
CGST110	術前処置未経験	WGS	胃癌	100	9319661600	6359317400	2.52
CGST114	術前処置未経験	WGS	胃癌	100	6665213000	4841171600	1.92
CGST13	術前処置未経験	WGS	胃癌	100	9284554800	6380843800	2.52

10

20

30

40

【表 6 - 8】

患者	時点	分析の種類	患者の種類	読み取りの長さ	配列決定された総塩基	分析された高品質塩基	カバレッジ
CGST131	術前処置未経験	WGS	胃癌	100	592438200	3860677200	1.53
CGST141	術前処置未経験	WGS	胃癌	100	8486390800	5860491000	2.33
CGST16	術前処置未経験	WGS	胃癌	100	13620725800	9377826000	3.72
CGST18	術前処置未経験	WGS	胃癌	100	7781288000	5278862400	2.09
CGST21	術前処置未経験	WGS	胃癌	100	7171165400	4403970800	1.63
CGST26	術前処置未経験	WGS	胃癌	100	8983961800	6053405600	2.40
CGST28	術前処置未経験	WGS	胃癌	100	9683035400	6745116400	2.68
CGST30	術前処置未経験	WGS	胃癌	100	8584096600	5741416000	2.28
CGST32	術前処置未経験	WGS	胃癌	100	8568194600	5783369200	2.29
CGST33	術前処置未経験	WGS	胃癌	100	9351699600	6448718400	2.56
CGST38	術前処置未経験	WGS	胃癌	100	8409876400	5770989200	2.29
CGST39	術前処置未経験	WGS	胃癌	100	10573763000	7587016000	3.01
CGST41	術前処置未経験	WGS	胃癌	100	9434854200	6609415400	2.62
CGST45	術前処置未経験	WGS	胃癌	100	8203858800	5625223000	2.23
CGST47	術前処置未経験	WGS	胃癌	100	8938597600	6178990600	2.45
CGST48	術前処置未経験	WGS	胃癌	100	9406628800	6517085200	2.59
CGST53	術前処置未経験	WGS	胃癌	100	9005374200	5854996200	2.32
CGST58	術前処置未経験	WGS	胃癌	100	10020368600	6133458400	2.43
CGST67	術前処置未経験	WGS	胃癌	100	9198135600	5911071000	2.35
CGST77	術前処置未経験	WGS	胃癌	100	8228789400	5119116800	2.03
CGST80	術前処置未経験	WGS	胃癌	100	10596963400	7283152800	2.89
CGST81	術前処置未経験	WGS	胃癌	100	8494881200	5838864000	2.32

10

20

30

40

50

【表 7】

添付書類 E : 表 5. 健康な個体および肺癌患者の高カバレルジ全ゲノム c f D N A 分析

患者	患者の種類	分析の種類	時点	診断時のステージ	cDNA 断片サイズ 中央値 (bp)	健康な個体の断片比率 プロファイル中央値への 断片比率プロファイルの相関	健康な個体の断片比率 プロファイル中央値への GC 補正された断片比率 プロファイルの相関	リンパ球の断片比率 プロファイル中央値に対する 断片比率プロファイルの相関	リンパ球とスクレオレオソーム距離 に対する断片比率プロファイル の相関
CGPLH75	健康	WGS	術前処置未経線	NA	108	0.977	0.952	0.920	-0.896
CGPLH77	健康	WGS	術前処置未経線	NA	108	0.970	0.960	0.934	-0.912
CGPLH80	健康	WGS	術前処置未経線	NA	108	0.955	0.949	0.950	-0.917
CGPLH81	健康	WGS	術前処置未経線	NA	167	0.949	0.949	0.989	-0.883
CGPLH82	健康	WGS	術前処置未経線	NA	168	0.969	0.949	0.954	-0.917
CGPLH83	健康	WGS	術前処置未経線	NA	167	0.949	0.939	0.919	-0.904
CGPLH84	健康	WGS	術前処置未経線	NA	163	0.967	0.948	0.951	-0.913
CGPLH82	健康	WGS	術前処置未経線	NA	167	0.946	0.958	0.952	-0.924
CGPLH85	健康	WGS	術前処置未経線	NA	168	0.961	0.973	0.945	-0.921
CGPLH87	健康	WGS	術前処置未経線	NA	168	0.968	0.970	0.951	-0.922
CGPLH85	健康	WGS	術前処置未経線	NA	167	0.968	0.976	0.948	-0.925
CGPLH88	健康	WGS	術前処置未経線	NA	168	0.947	0.984	0.948	-0.917
CGPLH88	健康	WGS	術前処置未経線	NA	168	0.959	0.985	0.950	-0.923
CGPLH60	健康	WGS	術前処置未経線	NA	167	0.960	0.968	0.952	-0.921
CGPLH36	健康	WGS	術前処置未経線	NA	168	0.955	0.954	0.955	-0.919
CGPLH42	健康	WGS	術前処置未経線	NA	167	0.973	0.953	0.948	-0.918
CGPLH43	健康	WGS	術前処置未経線	NA	166	0.952	0.958	0.953	-0.928
CGPLH59	健康	WGS	術前処置未経線	NA	163	0.970	0.955	0.951	-0.925
CGPLH45	健康	WGS	術前処置未経線	NA	169	0.965	0.950	0.949	-0.911
CGPLH47	健康	WGS	術前処置未経線	NA	167	0.952	0.944	0.954	-0.921
CGPLH46	健康	WGS	術前処置未経線	NA	168	0.966	0.955	0.953	-0.923
CGPLH63	健康	WGS	術前処置未経線	NA	168	0.977	0.968	0.939	-0.920
CGPLH61	健康	WGS	術前処置未経線	NA	168	0.935	0.955	0.957	-0.914
CGPLH57	健康	WGS	術前処置未経線	NA	169	0.955	0.954	0.955	-0.917
CGPLH89	健康	WGS	術前処置未経線	NA	168	0.958	0.951	0.950	-0.924
CGPLH26	健康	WGS	術前処置未経線	NA	166	0.940	0.957	0.959	-0.911
CGPLH64	健康	WGS	術前処置未経線	NA	169	0.960	0.940	0.949	-0.918
CGPLH78	健康	WGS	術前処置未経線	NA	165	0.956	0.936	0.958	-0.911
CGPLH76	健康	WGS	術前処置未経線	NA	168	0.960	0.957	0.953	-0.917
CGPLH75	肺癌	WGS	術前処置未経線	I	165	0.969	0.965	0.953	-0.917
CGPLU180	肺癌	WGS	術前処置未経線	I	166	0.946	0.928	0.944	-0.922
CGPLU180	肺癌	WGS	術前処置未経線	I	168	0.907	0.846	0.826	-0.818
CGPLU262	肺癌	WGS	術前処置未経線	I	163	0.972	0.946	0.928	-0.911
CGPLU180	肺癌	WGS	術前処置未経線	I	163	0.921	0.905	0.905	-0.843
CGPLU209	肺癌	WGS	術前処置未経線	II	163	0.924	0.961	0.815	-0.891
CGPLU147	肺癌	WGS	術前処置未経線	II	163	0.978	0.926	0.813	-0.824
CGPLU205	肺癌	WGS	術前処置未経線	III	168	0.953	0.919	0.836	-0.912
CGPLU205	肺癌	WGS	術前処置未経線	III	159	0.988	0.943	0.890	-0.481

10

20

30

40

50

【表 8 - 1】

添付書類 F : 表 6. c f DNA断片化プロファイルの全ゲノム分析および臨時的変異分析を使用する治療に対する応答のモニタリング

患者	患者の種類	分析の種類	時点	ステージ	無進行生存 (月)	健康な個体の腫瘍中プロファイル中央値への腫瘍出現率の相対的増幅	リンパ球中の腫瘍中プロファイルの相対的増幅	臨時的変異	最大変異 アレル頻度
CGPL1174	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置前, -3.8日	IV	15.4	0.941	0.841	EGFR 85L>Q	0.95%
CGPL1174	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置前, -1.6日	IV	15.4	0.933	0.833	EGFR 85L>Q	0.19%
CGPL1174	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置前, -3日	IV	15.4	0.908	0.814	EGFR 719S>S	0.49%
CGPL1174	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置後, 0日	IV	15.4	0.883	0.752	EGFR 85L>Q	1.35%
CGPL1174	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置後, 0, 3.3日	IV	15.4	0.870	0.820	EGFR 719S>S	1.05%
CGPL1174	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置後, 7日	IV	15.4	0.927	0.807	EGFR 85L>Q	0.00%
CGPL1188	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置前, 0日	IV	18.0	0.934	0.844	EGFR 745K>L<R>A>T	0.00%
CGPL1188	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置後, 2.9日	IV	18.0	0.939	0.799	EGFR 730T>M	0.15%
CGPL1188	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置後, 7日	IV	18.0	0.946	0.860	EGFR 745K>L<R>A>T	0.03%
CGPL1188	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置前, -7日	IV	18.0	0.960	0.706	EGFR 858L>R	4.98%
CGPL1188	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置前, -1日	IV	1.2	0.967	0.764	EGFR 62L>R	3.41%
CGPL1188	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置後, 6日	IV	1.2	0.703	0.659	EGFR 858L>R	5.57%
CGPL1188	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置後, 6.2日	IV	1.2	0.699	0.660	EGFR 858L>R	11.62%
CGPL1188	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置前, -3.2日	IV	1.7	0.871	0.724	EGFR 745K>L<R>A>K	10.60%
CGPL1188	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置前, 0日	IV	1.7	0.736	0.608	EGFR 745K>L<R>A>K	14.10%
CGPL1188	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置後, 7日	IV	1.7	0.731	0.559	EGFR 745K>L<R>A>K	8.55%
CGPL1188	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置後, 2.1日	IV	1.7	0.613	0.426	EGFR 745K>L<R>A>K	10.65%
CGPL1188	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置前, -2.1日	IV	1.3	0.867	0.757	EGFR 730T>M	0.48%
CGPL1188	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置前, 0日	IV	1.3	0.469	0.376	EGFR 858L>R	6.17%
CGPL1188	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置後, 9日	IV	1.3	0.674	0.746	EGFR 858L>R	1.72%
CGPL1188	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置後, 4.2日	IV	1.3	0.775	0.685	EGFR 858L>R	5.93%
CGPL1188	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置前, 0日	IV	12.4	0.917	0.630	EGFR 745K>L<R>A>T<S>D	0.00%
CGPL1188	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置後, 0.5日	IV	12.4	0.816	0.811	EGFR 745K>L<R>A>T<S>D	0.18%
CGPL1188	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置後, 7日	IV	12.4	0.868	0.694	EGFR 745K>L<R>A>T<S>D	0.60%
CGPL1188	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置後, 1.7日	IV	12.4	0.932	0.648	EGFR 745K>L<R>A>T<S>D	0.05%
CGPL1188	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置前, 0日	IV	6.7	0.864	0.729	EGFR 745K>L<R>A>T<S>D	0.42%
CGPL1188	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置後, 7日	IV	6.7	0.909	0.603	EGFR 745K>L<R>A>T<S>D	0.20%
CGPL1188	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置前, -2.2日	IV	5.7	0.853	0.681	EGFR 745K>L<R>A>T<S>D	0.05%
CGPL1188	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置前, -5.3日	IV	1.4	0.931	0.851	EGFR 139F>Q	15.72%
CGPL1188	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置後, 1.8日	IV	1.4	0.225	0.253	EGFR 139F>Q	45.67%
CGPL1188	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置後, 8.7日	IV	1.4	0.336	0.364	EGFR 6719A	33.39%
CGPL1188	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置前, -2.1日	IV	1.4	0.340	0.364	EGFR 139F>Q	56.01%
CGPL1188	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置前, 0日	IV	進行中	0.935	0.818	EGFR 6719A	0.00%
CGPL1188	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置後, 0.1875日	IV	進行中	0.918	0.774	EGFR 6719A	0.22%
CGPL1188	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置後, 5.9日	IV	5.93	0.953	0.800	EGFR 6746_A750G8H	0.40%
CGPL1188	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置前, -2日	IV	7.5	0.944	0.832	EGFR 6746_A750G8H	0.00%
CGPL1188	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置後, 1.2日	IV	7.5	0.825	0.626	EGFR 6746_A750G8H	20.61%
CGPL1188	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置後, 6.8日	IV	7.5	0.945	0.903	EGFR 6746_A750G8H	0.22%
CGPL1188	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置後, 1.1日	IV	7.5	0.866	0.869	EGFR 6746_A750G8H	0.16%
CGPL1188	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置前, -2日	IV	7.5	0.922	0.804	EGFR 6746_A750G8H	0.02%
CGPL1188	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置後, 0.125日	IV	進行中	0.951	0.853	EGFR 6746_A750G8H	0.00%
CGPL1188	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置後, 7日	IV	進行中	0.957	0.886	EGFR 6746_A750G8H	0.15%
CGPL1188	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置後, 4.7日	IV	進行中	0.951	0.880	EGFR 6746_A750G8H	0.00%
CGPL1188	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置前, -2日	IV	1.5	0.425	0.400	EGFR 6746_A750G8H	7.65%
CGPL1188	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置後, 5日	IV	1.5	0.272	0.257	EGFR 6746_A750G8H	13.10%
CGPL1188	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置後, 2.8日	IV	1.5	0.584	0.536	EGFR 6746_A750G8H	6.09%
CGPL1188	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置後, 9.1日	IV	1.5	0.530	0.513	EGFR 6746_A750G8H	9.29%
CGPL1188	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置前, -1日	IV	1.5	0.827	0.824	EGFR 6746_A750G8H	0.00%
CGPL1188	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置後, 6日	IV	進行中	0.927	0.788	EGFR 6746_A750G8H	0.15%
CGPL1188	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置後, 2.7日	IV	進行中	0.952	0.856	EGFR 6746_A750G8H	0.00%
CGPL1188	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置前, 6.9日	IV	進行中	0.962	0.894	EGFR 6746_A750G8H	0.00%
CGPL1188	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置前, 0日	IV	進行中	0.963	0.859	EGFR 6746_A750G8H	0.21%
CGPL1188	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置後, 3日	IV	進行中	0.949	0.844	EGFR 6746_A750G8H	0.21%
CGPL1188	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置後, 7日	IV	進行中	0.958	0.844	EGFR 6746_A750G8H	0.00%
CGPL1188	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置後, 8.4日	IV	進行中	0.946	0.825	EGFR 6746_A750G8H	0.00%
CGPL1188	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置前, 0日	IV	9.6	0.961	0.904	NA	0.00%
CGPL1188	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置後, 1.6日	IV	9.6	0.959	0.886	NA	0.00%
CGPL1188	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置後, 8.3日	IV	9.6	0.961	0.880	NA	0.00%
CGPL1188	肺癌	臨時的変異分析およびcWGS	処置後, 3.2.6日	IV	9.6	0.958	0.855	NA	0.00%

10

20

30

40

50

【表 8 - 2】

患者	患者の種類	分析の種類	時点	ステージ	腫瘍生存 (月)	腫瘍縮小率 プロファイル中央値への 対するプロファイルの相関	リンパ球マクロファージ に対するプロファイル の相関	絶対的変化	輸入変異 アレル頻度
CGP11037	肺癌	絶対的変化分析およびCAGS	処置前、-1日	IV	3.8	0.919	-0.863	EGFR L858R	1.93%
CGP11037	肺癌	絶対的変化分析およびCAGS	処置後、3.4日	IV	3.8	0.963	-0.889	EGFR L858R	0.14%
CGP11037	肺癌	絶対的変化分析およびCAGS	処置後、9.0日	IV	3.6	0.952	-0.876	EGFR L858R	0.38%
CGP11039	肺癌	絶対的変化分析およびCAGS	処置前、0日	IV	進行中	0.951	-0.864	EGFR L858R	0.13%
CGP11039	肺癌	絶対的変化分析およびCAGS	処置後、2.8日	IV	進行中	0.947	-0.864	EGFR L858R	0.05%
CGP11021	肺癌	絶対的変化分析およびCAGS	処置前、0日	IV	8.2	0.971	-0.864	EGFR L858R	3.35%
CGP11021	肺癌	絶対的変化分析およびCAGS	処置後、6日	IV	9.2	0.947	-0.869	EGFR E146/A500H	0.77%
CGP11021	肺癌	絶対的変化分析およびCAGS	処置後、2.0日	IV	8.2	0.952	-0.839	EGFR E146/A500H	0.05%
CGP11021	肺癌	絶対的変化分析およびCAGS	処置後、1.04日	IV	8.2	0.944	-0.910	EGFR E146/A500H	0.05%
CGP11043	肺癌	絶対的変化分析およびCAGS	処置前、-1日	IV	8.2	0.944	-0.931	NA	0.44%
CGP11043	肺癌	絶対的変化分析およびCAGS	処置後、6日	IV	8.2	0.944	-0.903	NA	0.05%
CGP11043	肺癌	絶対的変化分析およびCAGS	処置後、2.7日	IV	8.2	0.956	-0.889	NA	0.05%
CGP11043	肺癌	絶対的変化分析およびCAGS	処置後、8.3日	IV	8.2	0.959	-0.901	NA	0.70%
CGP11043	肺癌	絶対的変化分析およびCAGS	処置後、8.3日	IV	8.2	0.955	-0.896	NA	0.05%

10

20

30

40

50

【表 9 - 4】

患者	患者の種類	分析の種類	時点	診断時の ステージ	CDMA 断片サイズ 中央値(pp)	健康な個体の断片比率 プロファイル中央値への 断片比率プロファイル の相対比	健康な個体の断片比率プロファイル 中央値へのGC偏在された断片比率 プロファイルの相対比	ミトコンドリアDNA にマッピングされた 断片の割合	DELTAを用いて スコア	DELTAを用いて (95%特異性)	DELTAを用いて 検出	DELTAを用いて 検出 (98%特異性)	簡便化された 用いて検出した 変異アレル頻度*
CGP-L143	健康	WGS	健康	NA	170	0.9431	0.8801	0.027%	0.0519	N	N	N	-
CGP-L144	健康	WGS	健康	NA	171	0.9428	0.8795	0.026%	0.0518	N	N	N	-
CGP-L145	健康	WGS	健康	NA	167	0.9432	0.8795	0.026%	0.0518	N	N	N	-
CGP-L146	健康	WGS	健康	NA	163	0.9421	0.8809	0.026%	0.0517	N	N	N	-
CGP-L147	健康	WGS	健康	NA	167	0.9421	0.8814	0.026%	0.0517	N	N	N	-
CGP-L148	健康	WGS	健康	NA	167	0.9421	0.8814	0.026%	0.0517	N	N	N	-
CGP-L149	健康	WGS	健康	NA	167	0.9421	0.8814	0.026%	0.0517	N	N	N	-
CGP-L150	健康	WGS	健康	NA	167	0.9421	0.8814	0.026%	0.0517	N	N	N	-
CGP-L151	健康	WGS	健康	NA	167	0.9421	0.8814	0.026%	0.0517	N	N	N	-
CGP-L152	健康	WGS	健康	NA	167	0.9421	0.8814	0.026%	0.0517	N	N	N	-
CGP-L153	健康	WGS	健康	NA	167	0.9421	0.8814	0.026%	0.0517	N	N	N	-
CGP-L154	健康	WGS	健康	NA	167	0.9421	0.8814	0.026%	0.0517	N	N	N	-
CGP-L155	健康	WGS	健康	NA	167	0.9421	0.8814	0.026%	0.0517	N	N	N	-
CGP-L156	健康	WGS	健康	NA	167	0.9421	0.8814	0.026%	0.0517	N	N	N	-
CGP-L157	健康	WGS	健康	NA	167	0.9421	0.8814	0.026%	0.0517	N	N	N	-
CGP-L158	健康	WGS	健康	NA	167	0.9421	0.8814	0.026%	0.0517	N	N	N	-
CGP-L159	健康	WGS	健康	NA	167	0.9421	0.8814	0.026%	0.0517	N	N	N	-
CGP-L160	健康	WGS	健康	NA	167	0.9421	0.8814	0.026%	0.0517	N	N	N	-
CGP-L161	健康	WGS	健康	NA	167	0.9421	0.8814	0.026%	0.0517	N	N	N	-
CGP-L162	健康	WGS	健康	NA	167	0.9421	0.8814	0.026%	0.0517	N	N	N	-
CGP-L163	健康	WGS	健康	NA	167	0.9421	0.8814	0.026%	0.0517	N	N	N	-
CGP-L164	健康	WGS	健康	NA	167	0.9421	0.8814	0.026%	0.0517	N	N	N	-
CGP-L165	健康	WGS	健康	NA	167	0.9421	0.8814	0.026%	0.0517	N	N	N	-
CGP-L166	健康	WGS	健康	NA	167	0.9421	0.8814	0.026%	0.0517	N	N	N	-
CGP-L167	健康	WGS	健康	NA	167	0.9421	0.8814	0.026%	0.0517	N	N	N	-
CGP-L168	健康	WGS	健康	NA	167	0.9421	0.8814	0.026%	0.0517	N	N	N	-
CGP-L169	健康	WGS	健康	NA	167	0.9421	0.8814	0.026%	0.0517	N	N	N	-
CGP-L170	健康	WGS	健康	NA	167	0.9421	0.8814	0.026%	0.0517	N	N	N	-
CGP-L171	健康	WGS	健康	NA	167	0.9421	0.8814	0.026%	0.0517	N	N	N	-
CGP-L172	健康	WGS	健康	NA	167	0.9421	0.8814	0.026%	0.0517	N	N	N	-
CGP-L173	健康	WGS	健康	NA	167	0.9421	0.8814	0.026%	0.0517	N	N	N	-
CGP-L174	健康	WGS	健康	NA	167	0.9421	0.8814	0.026%	0.0517	N	N	N	-
CGP-L175	健康	WGS	健康	NA	167	0.9421	0.8814	0.026%	0.0517	N	N	N	-
CGP-L176	健康	WGS	健康	NA	167	0.9421	0.8814	0.026%	0.0517	N	N	N	-
CGP-L177	健康	WGS	健康	NA	167	0.9421	0.8814	0.026%	0.0517	N	N	N	-
CGP-L178	健康	WGS	健康	NA	167	0.9421	0.8814	0.026%	0.0517	N	N	N	-
CGP-L179	健康	WGS	健康	NA	167	0.9421	0.8814	0.026%	0.0517	N	N	N	-
CGP-L180	健康	WGS	健康	NA	167	0.9421	0.8814	0.026%	0.0517	N	N	N	-
CGP-L181	健康	WGS	健康	NA	167	0.9421	0.8814	0.026%	0.0517	N	N	N	-
CGP-L182	健康	WGS	健康	NA	167	0.9421	0.8814	0.026%	0.0517	N	N	N	-
CGP-L183	健康	WGS	健康	NA	167	0.9421	0.8814	0.026%	0.0517	N	N	N	-
CGP-L184	健康	WGS	健康	NA	167	0.9421	0.8814	0.026%	0.0517	N	N	N	-
CGP-L185	健康	WGS	健康	NA	167	0.9421	0.8814	0.026%	0.0517	N	N	N	-
CGP-L186	健康	WGS	健康	NA	167	0.9421	0.8814	0.026%	0.0517	N	N	N	-
CGP-L187	健康	WGS	健康	NA	167	0.9421	0.8814	0.026%	0.0517	N	N	N	-
CGP-L188	健康	WGS	健康	NA	167	0.9421	0.8814	0.026%	0.0517	N	N	N	-
CGP-L189	健康	WGS	健康	NA	167	0.9421	0.8814	0.026%	0.0517	N	N	N	-
CGP-L190	健康	WGS	健康	NA	167	0.9421	0.8814	0.026%	0.0517	N	N	N	-
CGP-L191	健康	WGS	健康	NA	167	0.9421	0.8814	0.026%	0.0517	N	N	N	-
CGP-L192	健康	WGS	健康	NA	167	0.9421	0.8814	0.026%	0.0517	N	N	N	-
CGP-L193	健康	WGS	健康	NA	167	0.9421	0.8814	0.026%	0.0517	N	N	N	-
CGP-L194	健康	WGS	健康	NA	167	0.9421	0.8814	0.026%	0.0517	N	N	N	-
CGP-L195	健康	WGS	健康	NA	167	0.9421	0.8814	0.026%	0.0517	N	N	N	-
CGP-L196	健康	WGS	健康	NA	167	0.9421	0.8814	0.026%	0.0517	N	N	N	-
CGP-L197	健康	WGS	健康	NA	167	0.9421	0.8814	0.026%	0.0517	N	N	N	-
CGP-L198	健康	WGS	健康	NA	167	0.9421	0.8814	0.026%	0.0517	N	N	N	-
CGP-L199	健康	WGS	健康	NA	167	0.9421	0.8814	0.026%	0.0517	N	N	N	-
CGP-L200	健康	WGS	健康	NA	167	0.9421	0.8814	0.026%	0.0517	N	N	N	-

10

20

30

40

50

【 図 面 】

【 図 1 】

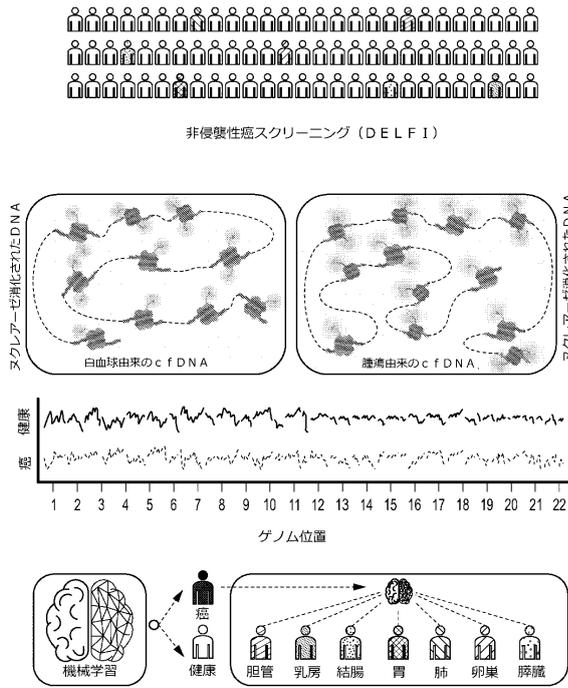


図 1

【 図 2 】

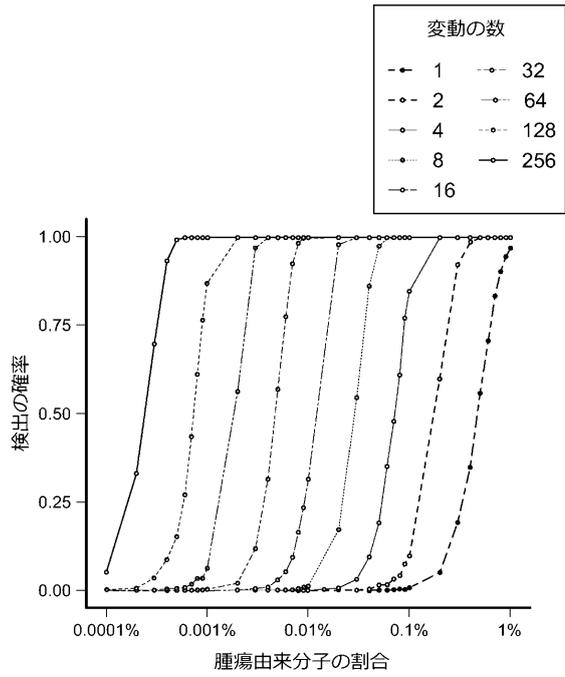


図 2

【 図 3 - 1 】

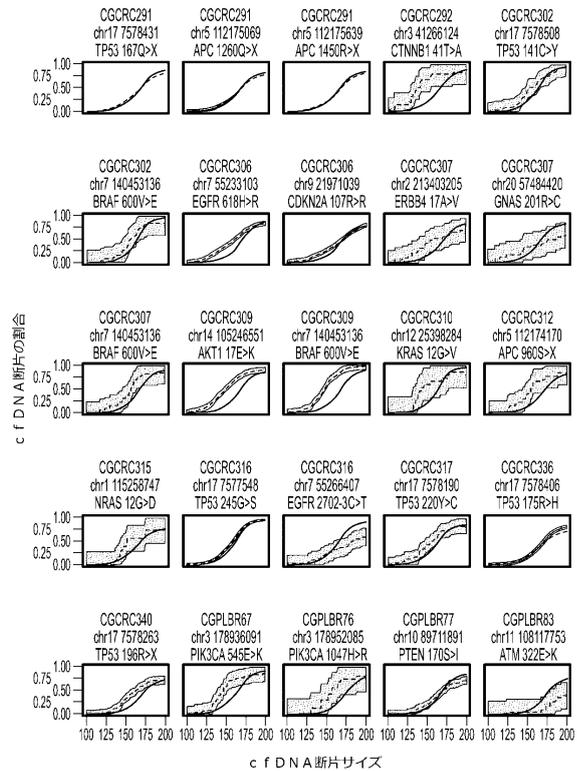


図 3

【 図 3 - 2 】

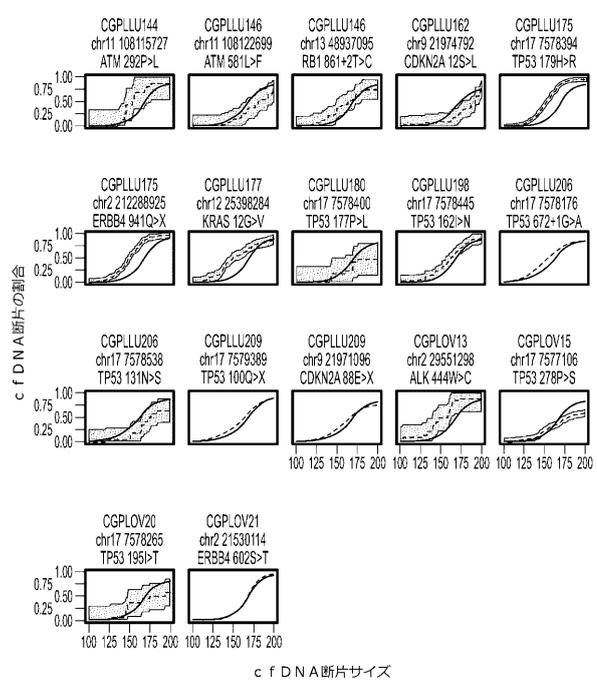


図 3 (続き)

10

20

30

40

50

【 図 4 - 1 】

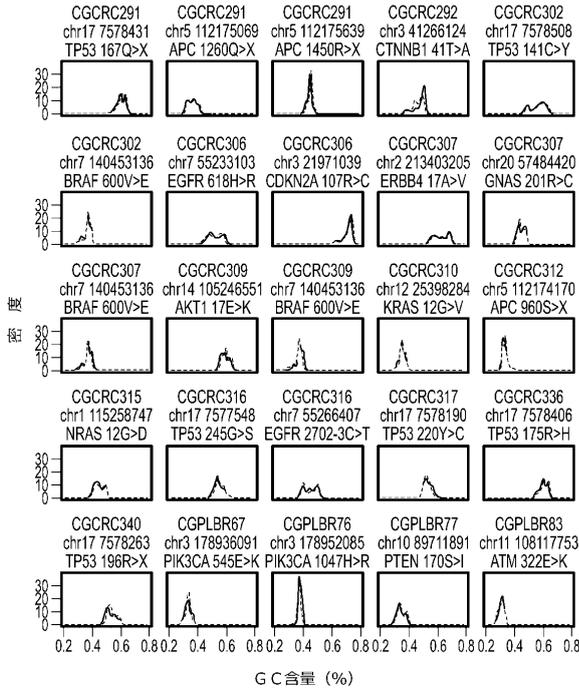
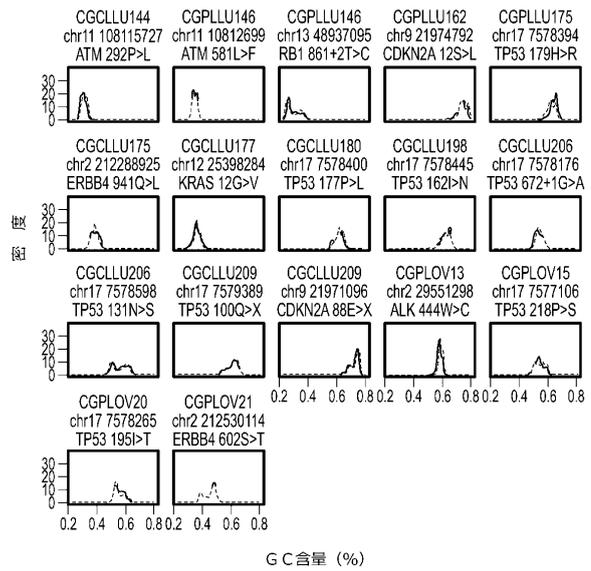


図 4 A

【 図 4 - 2 】



G C 含量 (%)

図 4 A (続き)

【 図 4 - 3 】

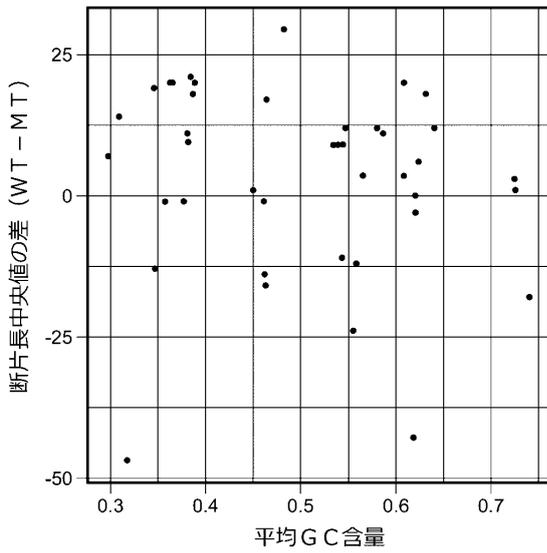
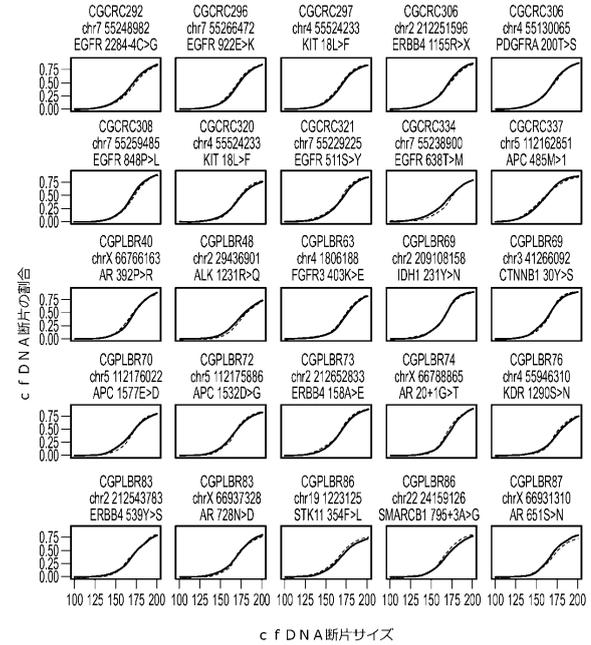


図 4 B

【 図 5 - 1 】



c f DNA 断片サイズ

図 5

10

20

30

40

50

【 図 5 - 2 】

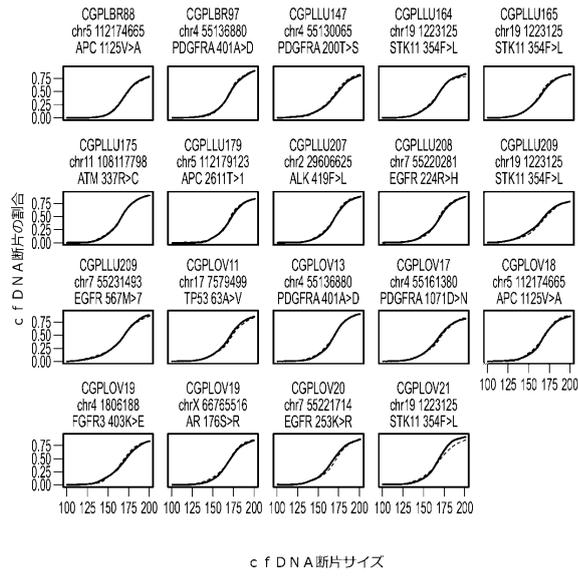


図 5 (続き)

【 図 6 - 1 】

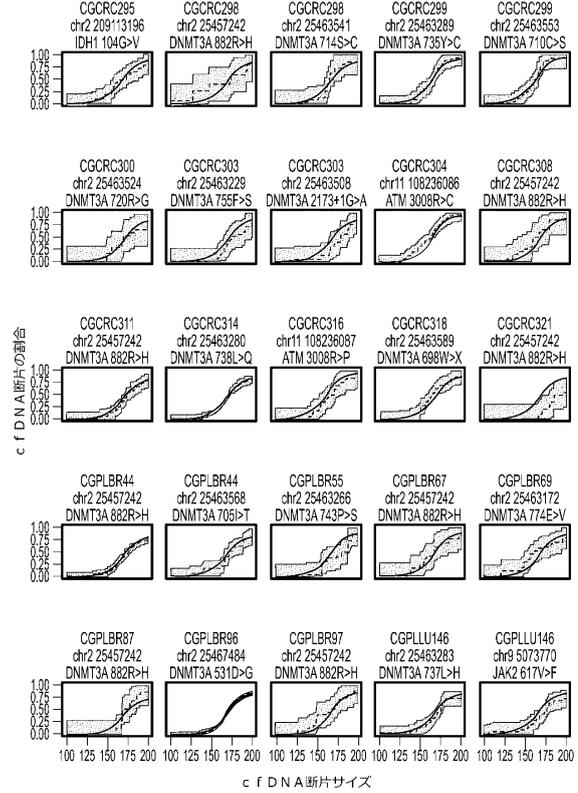


図 6

【 図 6 - 2 】

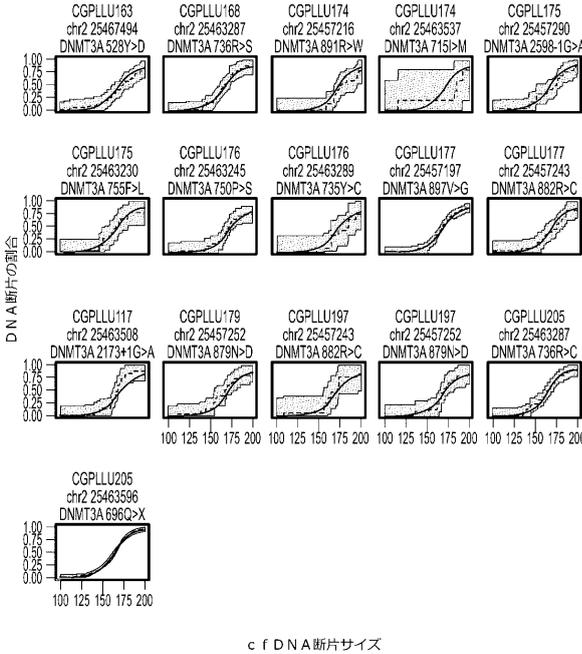


図 6 (続き)

【 図 7 - 1 】

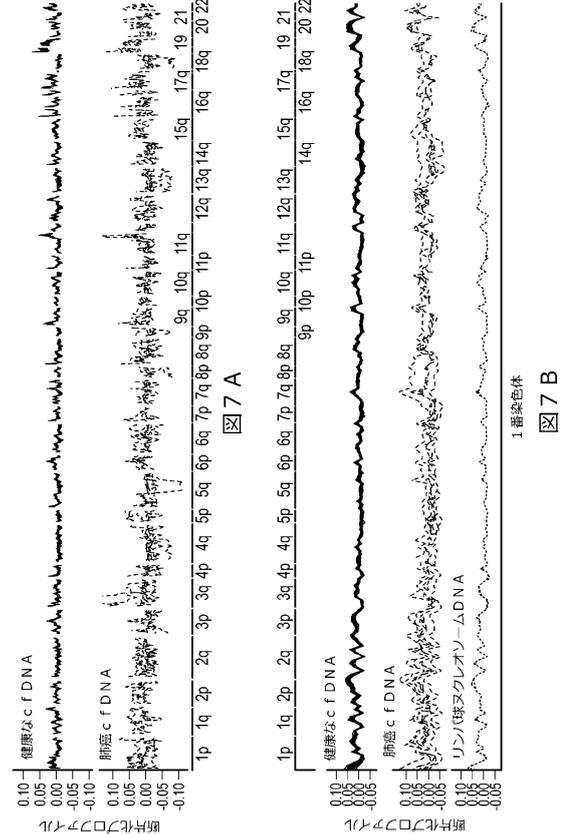


図 7 A

図 7 B

10

20

30

40

50

【 図 7 - 2 】

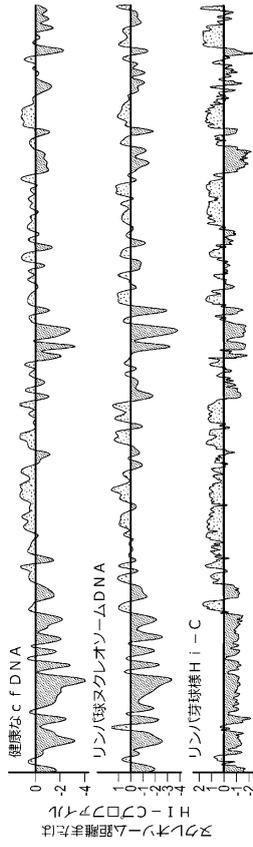


図 7 C

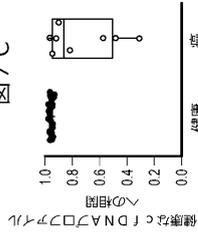


図 7 E

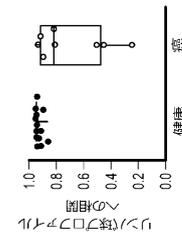


図 7 D

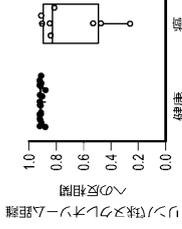


図 7 F

【 図 8 】

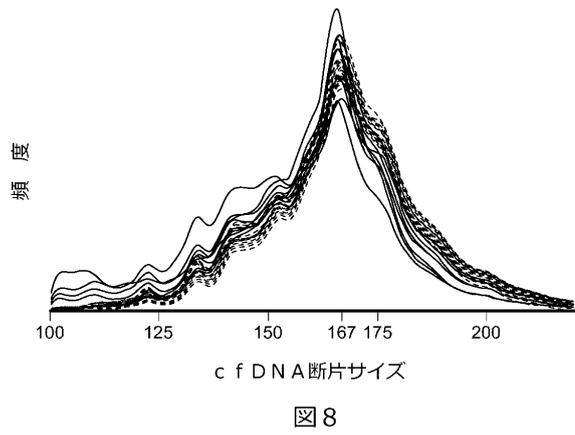


図 8

【 図 9 - 1 】

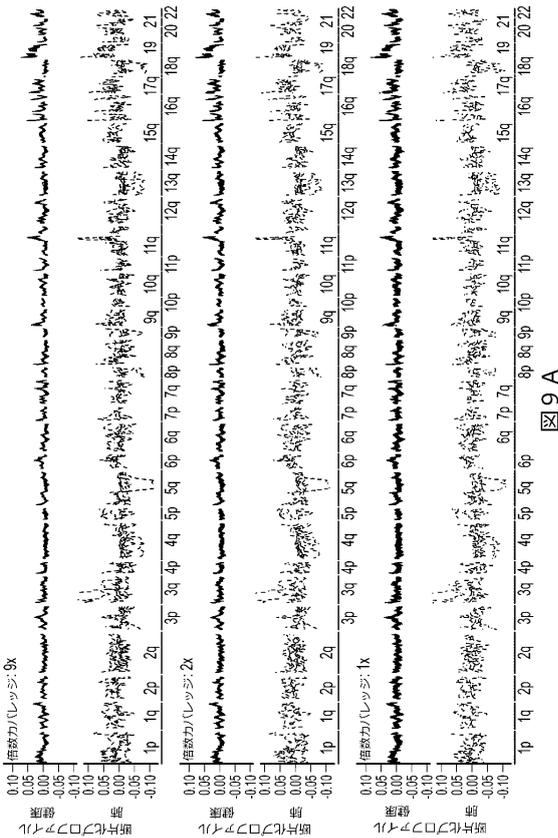


図 9 A

【 図 9 - 2 】

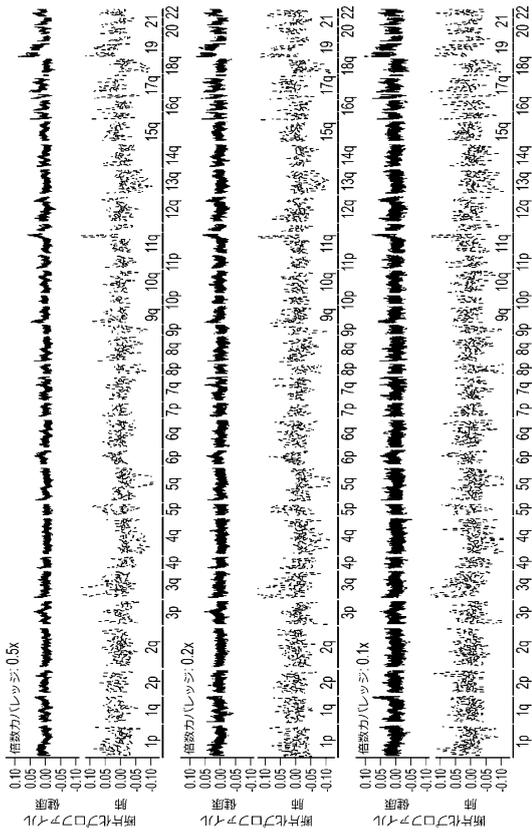


図 9 A (続き)

10

20

30

40

50

【図 9 - 3】

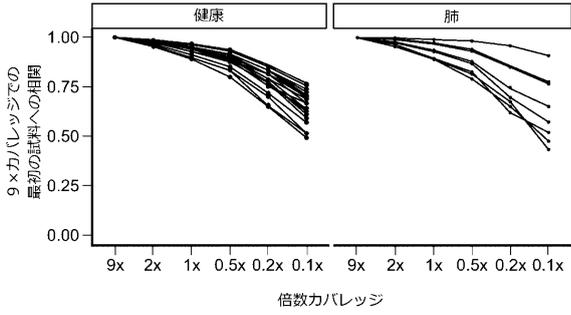


図 9 B

【図 10 - 1】

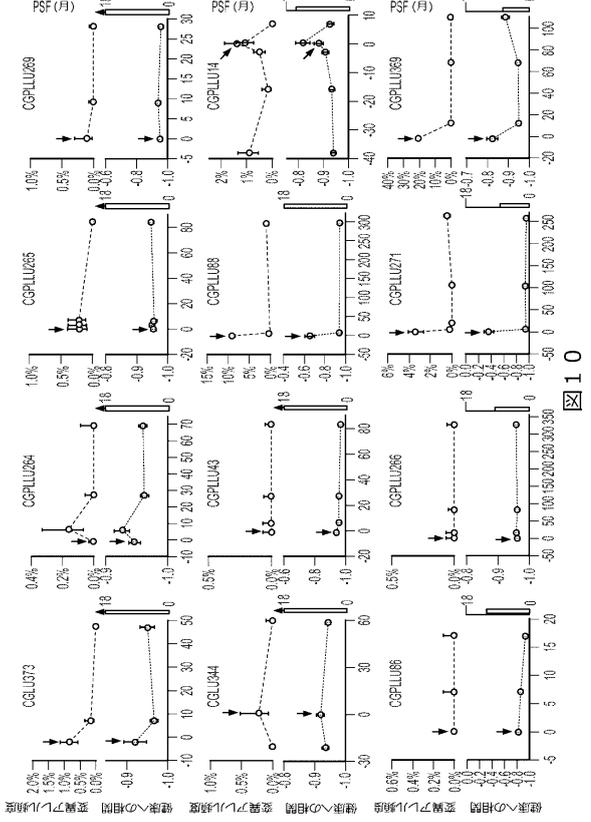


図 10

【図 10 - 2】

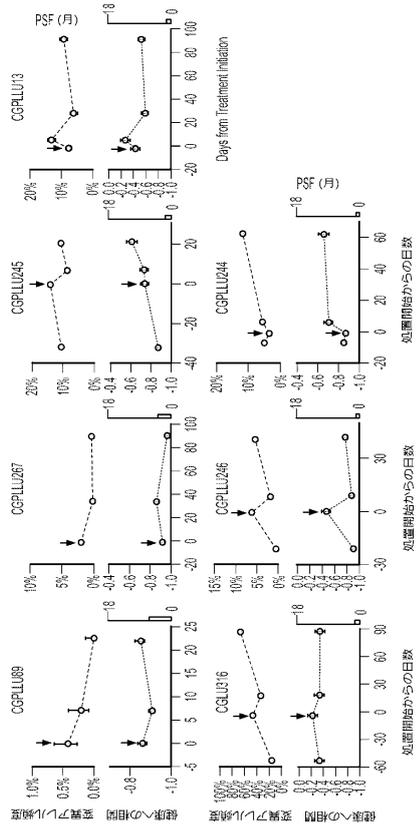


図 10 (続き)

【図 11 - 1】

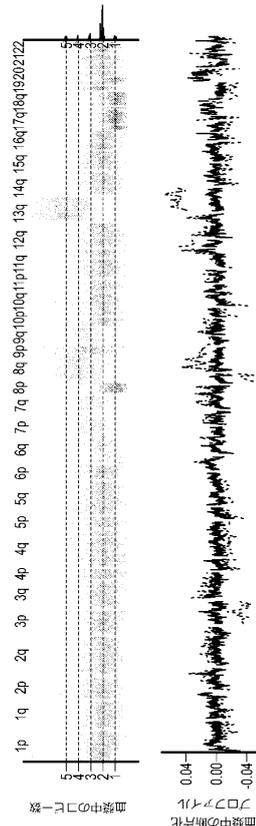


図 11 A

10

20

30

40

50

【 図 1 1 - 2 】

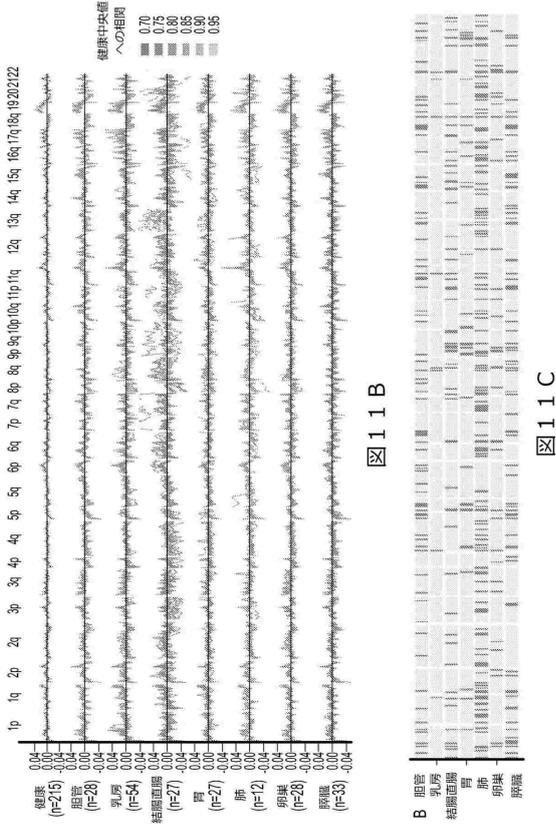


図 1 1 B

図 1 1 C

【 図 1 2 】

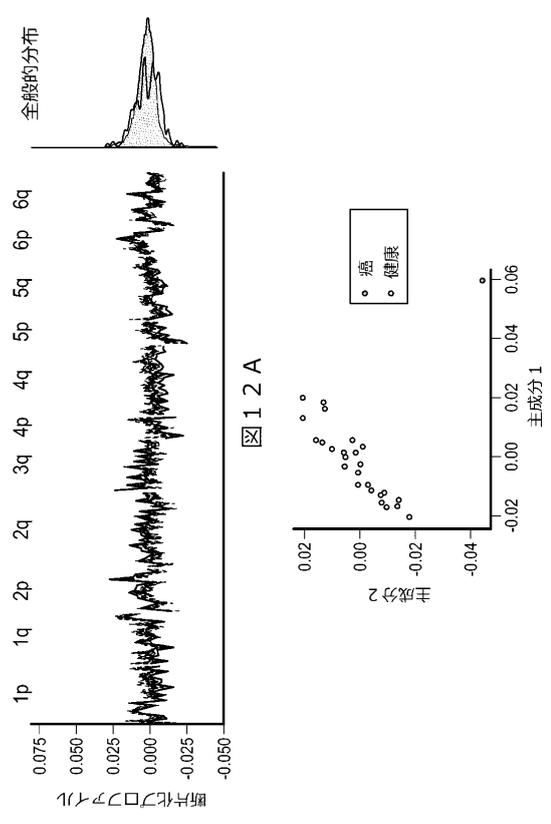


図 1 2 A

図 1 2 B

【 図 1 3 】

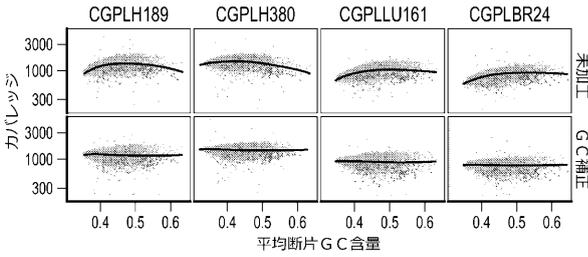


図 1 3 A

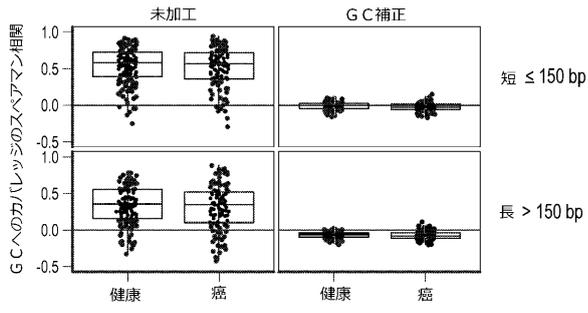


図 1 3 B

【 図 1 4 】

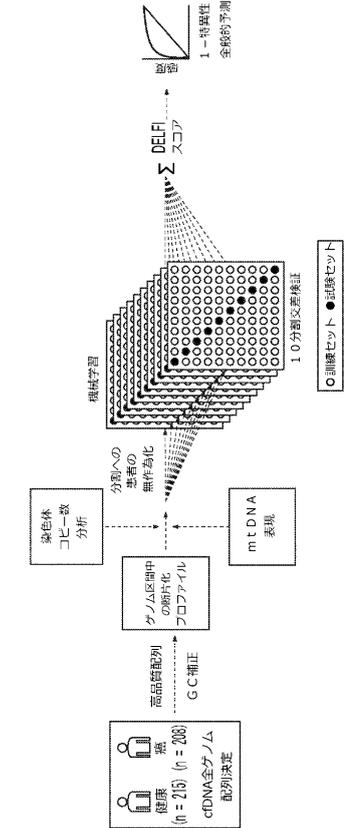


図 1 4

10

20

30

40

50

【 図 1 5 】

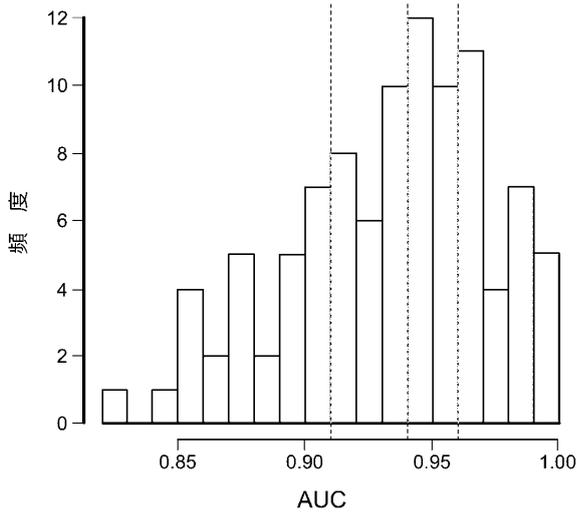


図 1 5

【 図 1 6 - 1 】

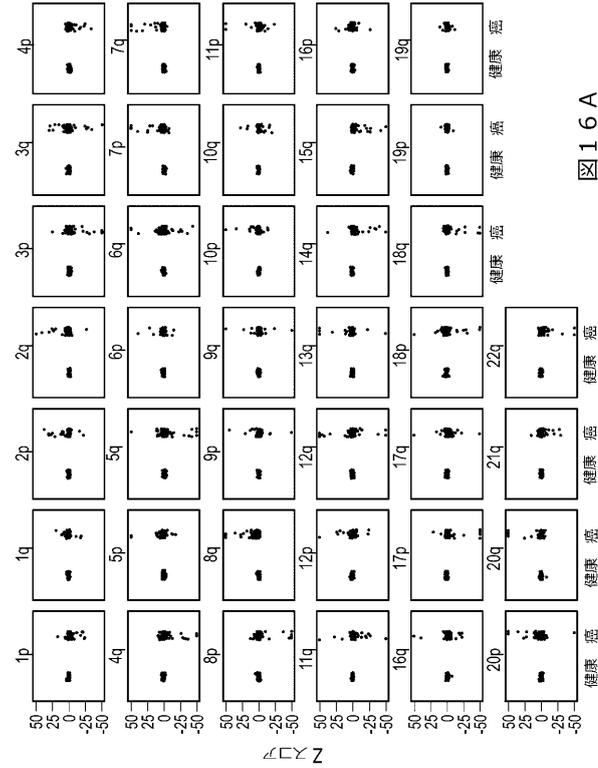


図 1 6 A

10

20

【 図 1 6 - 2 】

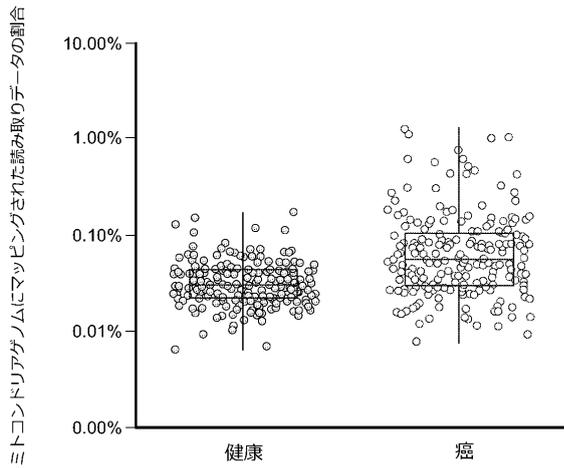


図 1 6 B

【 図 1 7 - 1 】

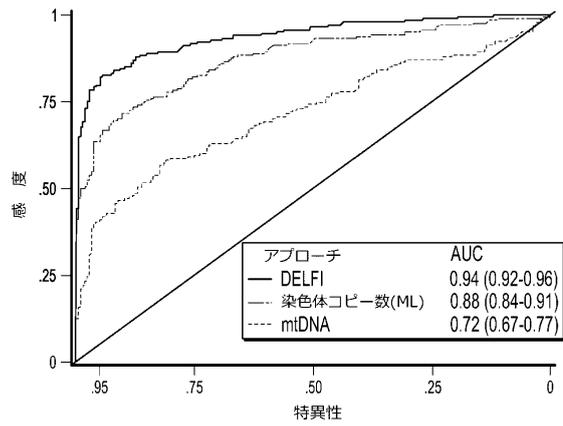


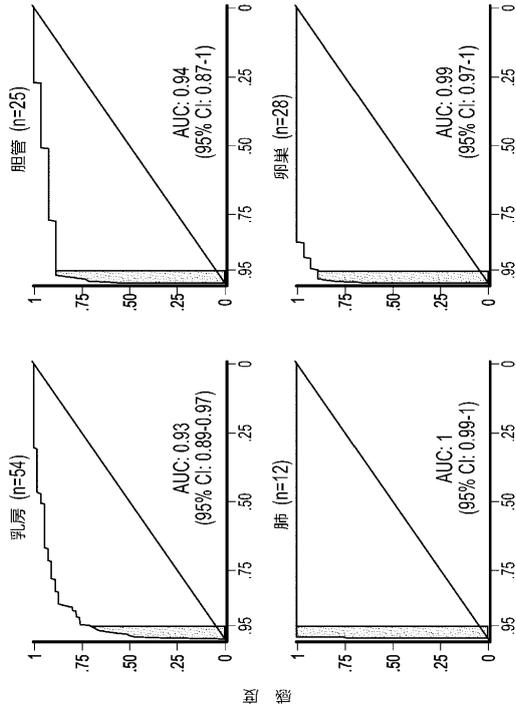
図 1 7 A

30

40

50

【図 17-2】



【図 17-3】

図 17 B

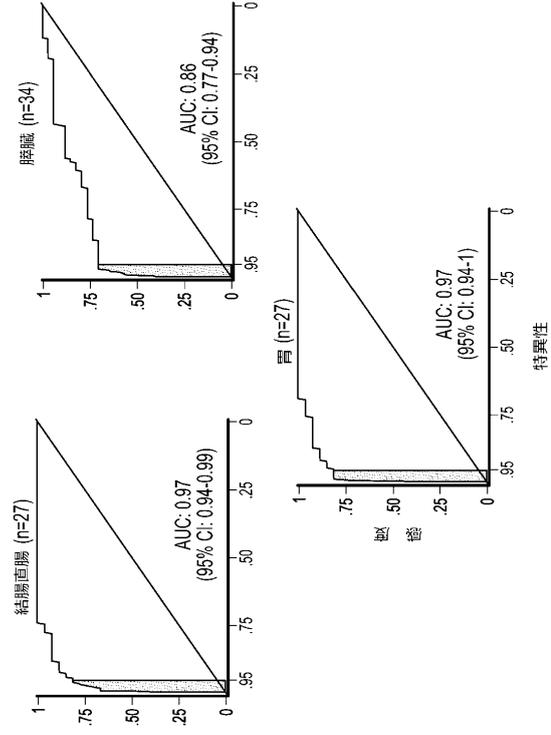


図 17 B (続き)

【図 18】

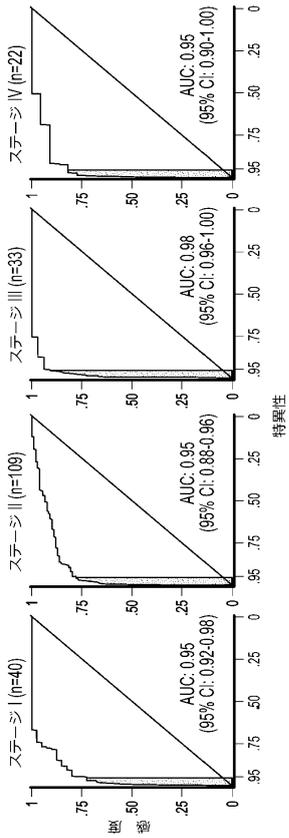


図 18

【図 19】

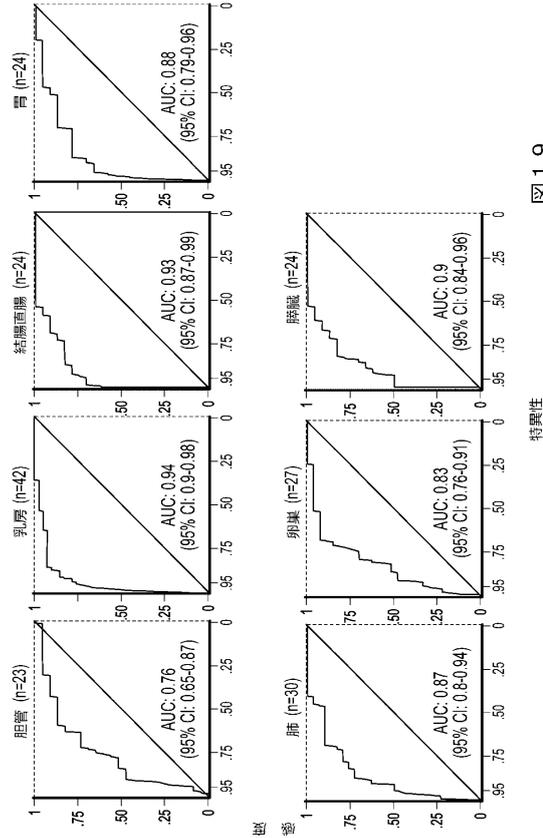


図 19

10

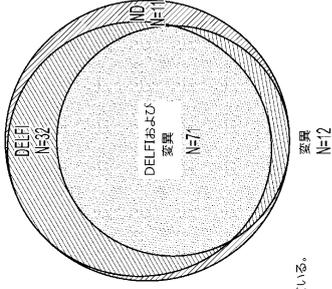
20

30

40

50

【図 20】



検出アプローチ	分析された患者	検出された患者	検出された患者の割合	95% CI
DELFI	126	103	82%	74%-88%
変異	126	83	66%	57%-74%
DELFIおよび変異	126	115	91%	85%-96%
I	32	27	84%	67%-95%
II	52	48	92%	81%-98%
III	25	23	92%	74%-98%
IV	16	16	100%	79%-100%

*それぞれ、9.8%、>9.9%および9.8%の特異性で、DELFI、配列変異ならびにDELFIおよび変異の組み合わせを用いて検出 (Detection) を行った。
 DELFIおよび変異の組み合わせを用いて検出 (Detection) を行った。
 ステージズを有する1人の患者を除く全ての症例に対して、ステージごとに、感度が含まれている。

図 20

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

前置審査

- (72)発明者 クリスティアーノ, スティーブン
アメリカ合衆国 メリーランド州 2 1 2 1 8 ボルチモア, ノース チャールズ ストリート 3 4 0 0
- (72)発明者 レアル, アレサンドロ
アメリカ合衆国 メリーランド州 2 1 2 1 8 ボルチモア, ノース チャールズ ストリート 3 4 0 0
- (72)発明者 ファーレン, ジリアン エー.
アメリカ合衆国 メリーランド州 2 1 2 3 1 ボルチモア, モイヤー ストリート 2 1 2 3
- (72)発明者 フィクセル, ジェイコブ
アメリカ合衆国 メリーランド州 2 1 2 1 8 ボルチモア, ノース チャールズ ストリート 3 4 0 0
- (72)発明者 アドレフ, ヴィルモス
アメリカ合衆国 メリーランド州 2 1 2 1 8 ボルチモア, ノース チャールズ ストリート 3 4 0 0
- (72)発明者 シャルプ, ロバート ビー.
アメリカ合衆国 メリーランド州 2 1 2 1 8 ボルチモア, ノース チャールズ ストリート 3 4 0 0

審査官 福間 信子

- (56)参考文献 MA X. et al. , Cell-Free DNA Provides a Good Representation of the Tumor Genome Despite Its Biased Fragmentation Patterns , PLOS ONE, 2017, vol. 12, no. 1, p. e0169231
CHANDRANANDA D., et al. , Investigating and Correcting Plasma DNA Sequencing Coverage Bias to Enhance Aneuploidy Discovery , PLOS ONE, 2014, vol. 9, no. 1, p. e86993

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 1 2 Q

C 1 2 N

C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)