BRACAnalysis®診断システム

CDx and HBOC Test

生殖細胞系列のBRCA1/2遺伝子のバリアントを検出し PARP阻害剤の投与可否の判断を補助します

膵癌

高度管理医療機器

販売名:BRACAnalysis診断システム

一般的名称:生殖細胞系列遺伝子変異解析プログラム(抗悪性腫瘍薬適応判定用)
生殖細胞系列遺伝子変異解析プログラム(罹患リスク判定用)

承認番号:23000BZI00008000

Myriad genetics

Health. Illuminated.

生殖細胞系列の*BRCA1/2*遺伝子のバリアントを検出し PARP阻害剤の投与可否の判断を補助します

1 BRACAnalysis®診断システム（以下、*BRCA1/2*遺伝子検査）とは

*BRCA1/2*遺伝子検査とは、生殖細胞系列の*BRCA1*または*BRCA2*遺伝子に変異（バリアント）を有する乳癌患者、卵巣癌患者、膵癌患者、前立腺癌患者において、ポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ（PARP）阻害剤の投与可否の判断を補助するために用いられます。日本で初めて認可されたPARP阻害剤、オラパリブ（薬剤名：リムパーザ）の適切な投与を行うためのコンパニオン診断プログラムです。

また本検査は2020年4月以降、乳癌患者および卵巣癌患者において遺伝性乳癌卵巣癌症候群（HBOC）を特定し、医学的管理を決定するための診断プログラムとして保険診療で用いることができるようになりました。

本検査では患者血液のDNAから*BRCA1/2*遺伝子検査によりバリアントを解析します。各バリアントは、当社のバリアント分類データベースに格納された分類済みバリアントのリストと照合、または当社独自の分析手法を用いて、「病的変異あり（DELETERIOUS）または病的変異疑い（SUSPECTED DELETERIOUS）」（以下、病的バリアント）、「臨床的意義が不明なバリアント（VUS）」、「病的変異なし（NEGATIVE）」に分類され、これらのバリアント分類の情報が検査結果として報告されます。検査報告書には「病的変異あり（DELETERIOUS）または病的変異疑い（SUSPECTED DETELERIOUS）」、「臨床的意義が不明なバリアント（VUS）」の分類のいずれかが提供され、遺伝子多型の可能性や遺伝子多型として分類されたバリアントは「病的変異なし（NEGATIVE）」として報告されます。

2 膵癌における*BRCA1/2*遺伝子検査の意義について

膵癌は診断と治療の難しい癌で、診断がついた時点で切除できる患者が20%程度と低く、再発率も高いため[1]、最初の診断から5年以上生存している患者は10%未満と言われています[2]。特に遠隔転移を有する膵癌は治療が困難で、予後不良です。

膵癌患者の4～7%は、*BRCA1*または*BRCA2*遺伝子に生殖細胞系列の病的バリアントを持っていると推定されています[2]。これらの遺伝子は、相同組換えによる二本鎖DNA切断の修復に役立ち、ゲノム安定性の維持に機能している癌抑制遺伝子です。相同組換えが不十分な細胞（*BRCA1/2*に病的バリアントを持つ細胞など）は、オラパリブなどのPARP阻害剤に感受性があり、生殖細胞系列の*BRCA1/2*遺伝子に病的バリアントを持つ乳癌または前立腺癌患者および卵巣癌患者に有用であることが証明されています[3,4,5]。

POLO試験[2]は、生殖細胞系列の*BRCA1/2*遺伝子に病的バリアントをもつ遠隔転移を有する膵腺癌患者における、オラパリブ単剤維持療法の有用性をプラセボと比較検討し、評価することを目的としたランダム化二重盲検第Ⅲ相試験です。生殖細胞系列の*BRCA1/2*遺伝子バリアントをもち、プラチナ製剤を含む一次化学療法後16週以内に病勢進行がなかった遠隔転移を有する膵腺癌患者を対象とした本試験では、プラセボ群と比較してオラパリブ投与群における無増悪生存期間（PFS）の臨床的に有意な延長が認められました。PFSの中央値は、プラセボ群が3.8か月であったのに対し、オラパリブ群は7.4か月でした[2]。

POLO 試験の最大解析対象集団と*gBRCA*バリアント陽性集団の有効性の比較結果

（社内資料より引用）

ミリアドのBRACAnalysis®診断システムの有用性は、ミリアドBRACAnalysis®またはBRACAnalysis CDx®のいずれかの検査で「病的バリアント」または「病的バリアント疑い」に分類される生殖細胞系列の*BRCA1/2*遺伝子バリアント陽性（*gBRCA* バリアント陽性）であることが確認された転移性膵腺癌患者集団150例において示されました。4例はミリアドへ検体が提出されず、*gBRCA*バリアント陽性であることが確認できませんでした。最大解析対象集団およびミリアド*gBRCA*バリアント陽性集団の臨床試験結果を表1に示します。ミリアドの検査による*gBRCA*バリアント陽性集団150例のPFS中央値は、オラパリブ群で7.4か月、プラセボ群で3.8か月、HR：0.55（95% CI 0.36～0.84；p=0.0060）でした。以上の結果から、POLO試験の最大解析対象集団154例の結果と概ね一致しており、BRACAnalysis®診断システムの有用性が裏づけられました。

表1 D081FC00001（POLO 試験）の臨床試験結果（社内資料より引用）

	最大解析対象集団（FAS）		ミリアドの検査で*gBRCA*バリアント陽性集団	
	オラパリブ300 mg 1日2回[1]	プラセボ	オラパリブ300 mg 1日2回[1]	プラセボ
PFS				
イベント数：総被験者数（%）	60/92（65.2）	44/62（71.0）	59/89（66.3）	44/61（72.1）
PFS 中央値（月）	7.4	3.8	7.4	3.8
HR（95% 信頼区間）	0.53（0.346-0.815）		0.55（0.358-0.842）	
P値（両側）	p=0.0038		p=0.0060	

1：錠剤

生殖細胞系列の*BRCA1/2*遺伝子のバリアントを検出し PARP阻害剤の投与可否の判断を補助します

3 膵癌における検査の使用目的

全血から抽出したゲノムDNA中の生殖細胞系列の*BRCA1*または*BRCA2*遺伝子バリアントを検出し、オラパリブの膵癌患者への適応を判定するための補助に用います。

4 *BRCA1/2*遺伝子検査の保険適用について

2021年1月より、治癒切除不能な膵癌患者の血液を検体とし、PARP阻害剤による治療法の選択を目的とした場合に、*BRCA1/2*遺伝子検査（D006-18 *BRCA1/2*遺伝子検査 20,200点）が保険適用されました。

（注）適用の詳細については、診療報酬点数の留意事項をご確認ください。

5 *BRCA1/2*遺伝子検査結果について

■ 陽性（+）である場合

病的変異あり
「DELETERIOUS」または
病的変異疑い
「SUSPECTED DELETERIOUS」

▶

*BRCA1/2*遺伝子に病的なバリアントがある、または病的と疑われるバリアントがある。

■ 陰性（−）である場合

病的変異なし
「NEGATIVE」

▶

*BRCA1/2*遺伝子に病的バリアントは見つからなかった：
ただし、*BRCA1/2*遺伝子以外の遺伝子に病的バリアントがある可能性は否定できない。

■ 臨床的意義が不明なバリアント（VUS）である場合

臨床的意義が不明なバリアント
「Variant of Uncertain Significance（VUS）」

▶

*BRCA1/2*遺伝子に何らかのバリアントが見つかったが、膵癌の発症と関連しているかについてははっきりしていない。その結果、リスク評価に使用できない。
バリアントの再分類：
今後集積されるデータにより、患者の*BRCA1/2*遺伝子バリアント状態の意義に臨床的に重要な変更が生じた場合や、以前にVUSと判断されたが、その後病的バリアントはない、または病的バリアントありに再分類された場合、最新の報告書が医療専門家に提供されます。

生殖細胞系列の*BRCA1/2*遺伝子のバリアントを検出し PARP阻害剤の投与可否の判断を補助します

6 *BRCA1/2*遺伝子検査の技術情報について

*BRCA1/2*遺伝子検査は、遺伝性乳癌卵巣癌（HBOC）症候群ならびに*BRCA1*および*BRCA2*遺伝子に関連する癌の分子診断検査の1つです。本検査は、コーディング領域の完全シークエンシングと大規模遺伝子再構成解析により実施されます。

シークエンシング：*BRCA1*および*BRCA2*遺伝子のシークエンスバリアント検出にはサンガー法を用いており、*BRCA1*および*BRCA2*遺伝子の全てのコーディング領域を解析できるように開発されています。増幅用プライマーは、*BRCA1*および*BRCA2*遺伝子において変化しやすいことが知られている領域を避けて設計するために、公共の情報（GenBank）およびミリアドで蓄積した独自の情報を元にバリアント調査を行っています。*BRCA1*遺伝子については22のコーディングエクソンを解析します。エクソン1及び4は非コーディング領域であるため解析されません。*BRCA2*遺伝子については、26のコーディングエクソンを解析しますが、非コーディング領域であるエクソン1については解析されません。プライマーは、各エクソンの5'末端側20塩基対及び3'末端側10塩基対を除く領域の配列を決定できるように設計され、*Alu*配列やホモポリマー配列等の反復配列が最小限となるように設計されています。

大規模遺伝子再構成解析：ミリアドでは、*BRCA1*および*BRCA2*遺伝子のコピー数異常を検出可能なPCRベースの技術BRAC*Analysis* Large Rearrangement Test（BART™）を開発しました。BART™は、*BRCA1*および*BRCA2*遺伝子の全エクソン、および全プロモーター領域における大規模な欠失、または重複を検出するために設計された定量マルチプレックスエンドポイント検査です。

7 治療について

適用する癌種	マーカー	薬剤	適応
膵癌	病的バリアントの *BRCA1/2*遺伝子	薬剤名：リムパーザ 一般名：オラパリブ （アストラゼネカ株式会社）	*BRCA*遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法

＊ 適応に関する詳細は、医薬品の最新の添付文書をご確認ください。

8 関連情報および学会について

膵癌患者に対するコンパニオン診断としての*BRCA1*あるいは*BRCA2*の遺伝子検査に関連する情報については以下の関連学会をご参照ください。

専門学会	ウェブサイトURL
日本膵臓学会（JPS）	https://www.suizou.org
日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構（JOHBOC）	http://johboc.jp/

MEMO

参考文献

1. *膵癌診療ガイドライン 2019 年版 日本膵臓学会膵癌治療ガイドライン改訂委員会編*
2. *Golan T, et al. Maintenance olaparib for germline BRCA-Mutated metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med. 2019; 381(4):317-327.[PMID: 31157963]*
3. *Robson M, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. N Engl J Med. 2017; 377(6):523- 533. [PMID: 28578601]*
4. *Moore K, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. N Engl J Med. 2018; 379(26):2495-2505, 2018. [PMID: 3034588]*
5. *M. Hussain, et al. PROfound: Phase III study of olaparib versus enzalutamide or abiraterone for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with homologous recombination repair (HRR) gene alterations. European Society for Medical Oncology Volume 30 | Supplement 5 | October 2019*

ミリアド・ジェネティクス合同会社

〒163-0455 東京都新宿区西新宿2丁目1番1号
新宿三井ビルディング55階

www.myriadgenetics.jp

Myriad, the Myriad logo, BRACAnalysis and the BRACAnalysis logo are either trademarks or registered trademarks of Myriad Genetics, inc., in the United States and other jurisdictions.
©2022, Myriad Genetics GmbH. Not for distribution outside of Japan.