

BRACAnalysis[®] 診断システム

CDx and HBOC Test

生殖細胞系列のBRCA1/2遺伝子のバリエーションを検出し
PARP阻害剤の投与可否の判断を補助します



前立腺癌



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: 23000BZ100008000

Myriad
genetics

Health. Illuminated.

生殖細胞系列のBRCA1/2遺伝子のバリエントを検出し 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(バリエント)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として用いることができるようになりました。

本検査ではBRCA1およびBRCA2遺伝子における遺伝子バリエントの存在を分析します。患者血液のDNAからBRCA1/2遺伝子検査によりバリエントを解析します。各バリエントは、当社のバリエント分類データベースに格納された分類済みバリエ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、病的バリエント)、「臨床的な意義が不明なバリエント(VUS)」、「病的変異なし(NEGATIVE)」に分類され、これらのバリエ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 DELETERIOUS)」または「臨床的意義が不明なバリエント(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エントは「病的変異なし(NEGATIVE)」として報告されます。

2

前立腺癌におけるBRCA1/2 遺伝子検査の意義について

前立腺癌の中には進行がゆっくりで、ラテント癌や偶発癌として発見されるような寿命に直接影響しないと考えられる癌もある一方、日本での2020年の前立腺癌罹患数は95,600人以上で男性癌の中で最も多く、2018年の死亡数(12,700人以上) 男性癌の中では6番目に多い部位です(2020年のがん統計予測)¹。臨床的に診断される前立腺癌の一部は進行して致死的であり、転移を伴う症例では新規ホルモン製剤 (ARAT: アンドロゲン受容体軸標的薬) や放射線治療など積極的な治療介入が望まれます。

これまでBRCA1/2 遺伝子検査を受けた男性の数は女性よりも少ないですが、病的バリエントを保有する男性の方が癌のリスクが有意に高く²、前立腺癌のリスク上昇にも関連しています。病的バリエントを有さない前立腺癌患者に比べると、リンパ節転移の頻度が高く予後不良を示し³、特にBRCA2のバリエントでは比較的若年発症が多く、病期が進行して診断されるため悪性度も高く、生存期間の中央値は2.1年に過ぎません⁴。そのため、BRCA1/2のバリエントを悪性度の高い予後不良のマーカーとしてとらえることもできるため、相同組換え修復 (HRR) 経路に着目した治療法が期待されてきました。

PROfound試験^{5,6}は、新規ホルモン製剤 (ARAT) による前治療が無効であった相同組換え修復 (HRR) 関連遺伝子変異陽性の転移性去勢抵抗性前立腺癌 (mCRPC) 患者を対象に、オラパリブ投与群とARAT投与群を比較した非盲検無作為化国際多施設共同第III相試験です⁶。

ARAT投与群と比較して、オラパリブ投与群において、Cohort A 群 (腫瘍検体でBRCA1/2またはATMバリエント) では66%の統計学的有意かつ臨床的意義のあるリスク低減 (HR 0.34; 95% CI 0.25~0.47; $p < 0.0001$) を示し、無増悪生存期間 (PFS) の中央値において3.8カ月の延長 (オラパリブ群: 7.4カ月、治験担当医師の選択したARAT群: 3.6カ月) が認められました。

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

PROfound試験の最大解析対象集団とgBRCAバリエント陽性集団の有効性の比較結果

(社内資料より引用)

本試験のレトロスペクティブな生殖細胞系列のBRCA検査 (288例) によりBRCA1/2遺伝子に病的バリエント (「病的変異」または「病的変異疑い」) が確認された62例 (gBRCAバリエント陽性集団) において、BRCAAnalysis[®]診断システムの有用性は示されました。

最大解析対象集団 (FAS) およびミリアドの検査によるgBRCAバリエント陽性集団の臨床試験結果を下表1に示します。gBRCAバリエント陽性集団62例のrPFSデータは以下の通りです。Cohort A^{*}+B^{**}において、HR:0.08 (95% 信頼区間 0.03~0.18; p<0.0001)、rPFS中央値はオラパリブ群で10.1カ月、治験担当医師の選択したARAT群で1.9カ月でした。以上の結果は、PROfound試験の最大解析対象集団の結果と概ね一致しており、オラパリブ群において、治験担当医師の選択したARAT群と比較して統計学的有意かつ臨床的意義のあるrPFS延長が認められ、BRCAAnalysis[®]診断システムの有用性が裏づけられました。

* Cohort A: BRCA1/2またはATMのいずれかに病的バリエントを有する患者群 (その他12のHRR関連遺伝子のうち1種類との複数の病的バリエントを有することを問わず) なお、Cohort A には、ATMも含まれますが、薬剤はBRCA1/2陽性のみの適応となります。

** Cohort B: HRR経路に関与するその他12の遺伝子のいずれかに病的バリエントを有する患者群

表1 D081DC00007 (PROfound試験) の臨床試験結果 (社内資料より引用)

	最大の解析対象集団 (FAS)		ミリアドの検査でgBRCAバリエント陽性集団	
	オラパリブ300 mg 1日2回	治験担当医師の 選択したARAT	オラパリブ300 mg 1日2回	治験担当医師の 選択したARAT
BICR評価によるrPFS (イベント発現割合 72%)				
イベント数: 総被験者数 (%)	180/256 (70.3)	99/131 (75.6)	25/43 (58.1)	17/19 (89.5)
rPFS 中央値 (月)	5.82	3.52	10.12	1.87
HR (95%信頼区間)	0.49 (0.38-0.63)		0.08 (0.03-0.18)	
P値 (両側)	<0.0001		<0.0001	

BICR: 盲検下での独立中央判定

rPFS: 画像診断に基づく無増悪生存期間

3

前立腺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遺伝子バリエーションを検出し、オラパリブの前立腺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 (前立腺癌)

2021年1月より、転移性去勢抵抗性前立腺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。

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

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エントがある、
または病的と疑われるバリエントがある。

■ 陰性 (-) である場合

病的変異なし
「NEGATIVE」

BRCA1/2 遺伝子に病的バリエントは
見つからなかった：
ただし、BRCA1/2 遺伝子以外の遺伝子に
病的バリエ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エント (VUS) である場合

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

BRCA1/2 遺伝子に何らかのバリエントが見つ
かったが、前立腺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。
バリエントの再分類：
今後集積されるデータにより、患者のBRCA1/2
遺伝子バリエ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、
その後病的バリエントはない、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。

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ケ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。

シーケンシング: BRCA1 および BRCA2 遺伝子のシーケンスバリエ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エ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 BRACAnalysis 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
前立腺癌	病的バリエントの 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 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌

* 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

前立腺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の遺伝学的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
日本泌尿器科学会 (JUA)	https://www.urol.or.jp
日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構 (JOHBOC)	http://johboc.jp/

参考文献

1. 国立がん研究センターがん対策情報センター「がん登録・統計」
2. Hu C, et al. Association Between Inherited Germline Mutations in Cancer Predisposition Genes and Risk of Pancreatic Cancer. *JAMA*. 2018;319(23):2401-2409. [PMID: 29922827]
3. Tryggvadóttir L, Vidarsdóttir L, Thorgeirsson T, et al. Prostate cancer progression and survival in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2007; 99(12): 929-35. PMID: 17565157]
4. Mitra A, Fisher C, Foster CS, et al: IMPACT and EMBRACE Collaborators. Prostate cancer in male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers has a more aggressive phenotype. *Br J Cancer*. 2008; 98(2): 502-7. [PMID: 18182994]
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*
6. J. de Bono, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(22):2091-2102. [PMID: 32343890]



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. ©2021, Myriad Genetics GmbH. Not for distribution outside of Japan.