

# MyChoice<sup>®</sup> 診断システム

HRD Companion Diagnostic Test

腫瘍組織の相同組換え修復欠損 (HRD) を検出し  
PARP阻害剤の投与可否の判定を補助します



卵巣癌



高度管理医療機器

販売名: MyChoice診断システム  
一般的名称: 体細胞遺伝子変異解析プログラム (抗悪性腫瘍薬適応判定用)  
承認番号: 30200BZ100022000

Myriad  
genetics

Health. Illuminated.

# 腫瘍組織の相同組換え修復欠損を検出し PARP阻害剤の投与可否の判断を補助します

## ① MyChoice<sup>®</sup>診断システムとは

MyChoice診断システムは、PARP阻害薬のオラパリブ（製品名：リムパーザ）およびニラパリブ（製品名：ゼジューラ）の投与可否判断に用いられ、相同組換え修復欠損（Homologous Recombination Deficiency: HRD）を検出するための、次世代シーケンシングベースのコンパニオン診断プログラムです。卵巢癌患者を対象とします。

固定処理した腫瘍検体より取得されたゲノムDNAを用い、①ゲノム不安定性の状態（Genomic Instability Status: GIS）の評価と、②生殖細胞系列および体細胞系列のBRCA1/BRCA2遺伝子のバリエーションと大規模な再構成（Large Rearrangement: LR）の検出・分類の両方により相同組換え修復欠損（HRD）を評価します。GISは、HRDに関連する3つのバイオマーカーであるヘテロ接合性の消失（Loss of Heterozygosity: 以下、LOH）、テロメアアレル不均衡（Telomeric Allelic Imbalance: 以下、TAI）、大規模な状態遷移（Large-scale State Transition: 以下、LST）のアルゴリズム的測定を介して評価し、スコア化されます。

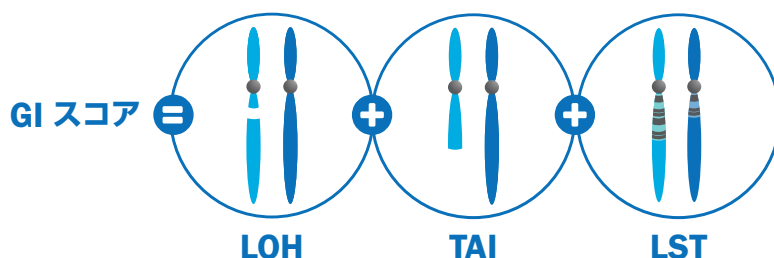


## 相同組換え修復欠損 (HRD) の評価項目

### ① 腫瘍ゲノム不安定性の状態 (GIS) | LOH + TAI + LST

ヘテロ接合性の消失 + テロメアアレル不均衡 + 大規模な状態遷移

- ゲノム全体に渡るLOH、TAI、LSTを包括的に評価



### ② BRCA1/BRCA2 バリエント状態 | シークエンスバリエント + 大規模遺伝子再構成

- 腫瘍組織から抽出したゲノムDNA中のBRCA1/BRCA2の生殖細胞系列および体細胞変異を検出・分類

留意事項：生殖細胞系列の変異と、体細胞の変異の区別はできません。

- ① LOH、TAIおよびLSTの集計量解析に基づいて、ゲノム不安定性 (GI) スコアが算出されます。バリデートされたカットオフ値により、検査報告書にはGISが陽性 (42以上) または陰性として報告されます。
- ② 固定処理した患者の腫瘍検体 (ホルマリン固定パラフィン包埋検体：FFPE) より検出されたバリエントを、MyChoice診断システムにより解析し、BRCA1/BRCA2の各バリエントは、ミリアド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、またはミリアド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)」、「臨床的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)」と「臨床的意義が不明のバリエント (VUS)」の分類のいずれかが報告され、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。

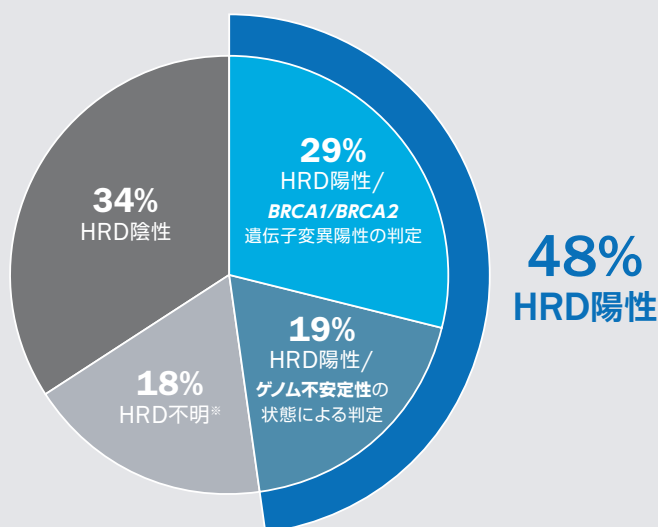
# 腫瘍組織の相同組換え修復欠損を検出し PARP阻害剤の投与可否の判断を補助します

## ② 卵巣癌におけるMyChoice<sup>®</sup>診断システムによる HRD検査の意義について

癌が発症するためには、父方と母方からそれぞれ受け継いだ癌抑制遺伝子の両方に変化またはバリエーションが生じる必要があります。遺伝性乳癌または卵巣癌の場合、BRCA1/BRCA2遺伝子の最初のバリエーションは遺伝的に受け継がれていますが、もう一方の正常なBRCA1/BRCA2遺伝子により正常なDNA修復が行われます。しかし、体細胞（腫瘍細胞）での突然変異やエピジェネティックな修飾（DNAのメチル化によって生じる遺伝子サイレンシングなど）により正常であったBRCA1/BRCA2遺伝子も不活化されると（ヘテロ接合性の消失：LOH）、細胞は正確性では劣る別のDNA修復機構に依存せざるを得なくなるため、エラーが蓄積します。相同組換え修復の主役となるBRCA1/BRCA2遺伝子の病的バリエーションによって相同組換え修復機構が破綻した結果、ゲノム不安定化を引き起こし、最終的に癌化のリスクを高めると考えられています。

BRCA1/BRCA2遺伝子の生殖細胞系列（遺伝性）バリエーションまたは体細胞（腫瘍）バリエーションを有する卵巣癌患者は、PARP阻害薬により効果が得られることが示されています<sup>1-3</sup>。最近の研究では、患者の腫瘍におけるBRCA1/BRCA2遺伝子の状態に加えて、HRDに関連するバイオマーカーであるLOH、TAIおよびLSTによりゲノム不安定性の状態を評価することによって、HRDはPARP阻害薬投与後のPFS延長に関連する因子であることが示されています<sup>4-6</sup>。PAOLA-1試験（後述）では、BRCA1/BRCA2バリエーション保持者に加え、さらに20%近くがHRD陽性であり<sup>7</sup>、これは卵巣癌患者の約50%がPARP阻害薬に反応すると特定できることを意味します。

PAOLA-1試験におけるHRD陽性の割合<sup>7</sup>



※内訳：HRD検査の中止/失敗15%、HRD欠測（検体未送付）3%

卵巣は骨盤内臓器であるために腫瘍が発生しても初期の段階では自覚症状に乏しく、40～50%の症例が診断時に予後不良なⅢ・Ⅳ期症例です<sup>8, 9</sup>。進行例における治療成績の向上が卵巣癌治療の重要な課題となっており、相同組換え修復経路に着目した治療法が期待されてきました。

武田薬品工業株式会社のPARP阻害剤ニラパリブトシル酸塩水和物(以下、ニラパリブ、製品名:ゼジューラ)は、2020年9月に「①卵巣癌における初回化学療法後の維持療法、②白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法、③白金系抗悪性腫瘍剤感受性の相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌」を適応症として国内承認を取得しています。同月、腫瘍における相同組換え修復欠損(HRD)の状態を判定して、ニラパリブが適応となる再発卵巣癌患者を選別するために、MyChoice診断システムが承認されました。この承認にあたり示されたQUADRA試験<sup>10</sup>は、3レジメン以上の化学療法歴を有する再発性、高異型度上皮性卵巣癌、卵管癌、または原発性腹膜癌患者を対象に、ニラパリブの安全性および有効性を評価した第Ⅱ相、非盲検、単群多施設共同試験であり、HRD陽性の被験者はMyChoice診断システムの解析結果に基づいて事前に判定されました。本試験は主要評価項目を達成し、主要解析対象集団(3または4レジメン以上の化学療法歴、HRD陽性、白金製剤感受性、およびPARP阻害剤未治療の患者(n=47))において、奏効率(ORR)は27.7%(95%CI:15.6~42.6、片側p値=0.00053)でした<sup>7, 10</sup>(表1)。

表1 QUADRA (ニラパリブ単群試験)<sup>7, 10</sup>

主要評価項目	ニラパリブ群 n=47
ORR (95%CI)	27.7% (15.6~42.6)

アストラゼネカ社のPARP阻害剤オラパリブ(製品名:リムパーザ)は、2018年1月に「白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法」について国内適応承認を取得、2019年6月には「BRCA遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法」、2020年12月に「相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるベバシズマブ(遺伝子組換え)を含む初回化学療法後の維持療法」の適応拡大が承認されました。MyChoice診断システムは、「BRCA遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法」および「相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるベバシズマブ(遺伝子組換え)を含む初回化学療法後の維持療法」を適応症としたオラパリブの投与可否判断補助として、追加承認されました。

## 腫瘍組織の相同組換え修復欠損を検出し PARP阻害剤の投与可否の判断を補助します

BRCA1/BRCA2遺伝子変異陽性卵巣癌におけるオラパリブの有効性は、SOLO1試験<sup>11</sup>で示されています。SOLO1試験は、白金製剤を含む初回化学療法に対して奏効を示し、BRCA1/BRCA2のいずれかに「病的変異」または「病的変異疑い」に分類される変異を有する、進行高異型度上皮性卵巣癌（原発性腹膜癌および/または卵管癌）の患者を対象に、オラパリブによる単独維持療法の有効性を検討した第Ⅲ相、二重盲検、プラセボ対照多施設共同試験です。本試験では主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）の延長を達成し、オラパリブ群はプラセボ群に比較し、病勢進行または死亡のリスクが70%低下することが示されました（ハザード比:0.30、95%CI:0.23~0.41、 $p<0.001$ ）<sup>7, 11</sup>（表2）。

表2 SOLO1（プラセボ比較対照試験）<sup>7, 11</sup>

	オラパリブ群 n=260	プラセボ群 n=131
PFS中央値	未到達	13.8ヵ月
ハザード比 (95%CI)	0.30 (0.23~0.41)	

SOLO1試験では、患者の血液検体から抽出されたDNA中の生殖細胞系列でのBRCA1/BRCA2遺伝子バリエントが評価されました。一方で、SOLO1試験に登録された患者より採取された利用可能な残余腫瘍検体より抽出したDNA中の腫瘍BRCA1/BRCA2遺伝子バリエントの検査がMyChoice診断システムにより行われ、292例の患者のうち、284例（97.2%）が腫瘍BRCA1/BRCA2遺伝子バリエント陽性であることが示されました<sup>7</sup>。バリエント分類の更新や検査手法の違いなどによる差異はありますが、相関性が高く、これらの結果に基づきMyChoice診断システムの臨床的有用性が示されました。

HRD陽性の進行卵巣癌に対する、ベバシズマブを含む初回治療後の維持療法としてのオラパリブ/ベバシズマブ併用療法の有効性は、PAOLA-1試験<sup>7, 12</sup>におけるサブグループ解析で示されています。PAOLA-1試験は進行卵巣癌と診断され、標準治療である白金製剤/タキサン製剤併用化学療法とベバシズマブ（化学療法との併用および維持療法）による治療を受けた、高異型度漿液性または類内膜卵巣癌、卵管癌または原発性腹膜癌患者を対象として、オラパリブ/ベバシズマブ併用療法の有効性と安全性をプラセボ/ベバシズマブ併用療法と比較した、無作為化第Ⅲ相、二重盲検、プラセボ対照多施設共同試験です。本試験は主要評価項目であるPFSの延長を達成し（ハザード比：0.59、95%CI：0.49～0.72、 $p < 0.001$ ）、そのサブグループ解析によればHRD陽性患者でオラパリブのベネフィットが得られることが示されました（ハザード比：0.33、95%CI：0.25～0.45）。一方で、HRD陰性患者のサブグループにおいてはハザード比1.00（95%CI：0.75～1.35）であり、PFSの延長効果は認められませんでした<sup>7, 12</sup>。

#### 全解析対象集団およびMyChoice診断システムにより定義されたサブグループにおける有効性の比較<sup>7</sup>

PAOLA-1試験では、MyChoice HRD plus研究用検査によりHRD状態が判定されましたが、同試験のDNAをMyChoice診断システムによる検査にて探索的解析<sup>7</sup>を行ったところ、その結果に一貫性があり、MyChoice診断システムの有用性が示されました（表3）。

表3 PAOLA-1試験における臨床成績（プラセボ比較対照試験）<sup>7</sup>

	主要解析		探索的解析 <sup>注</sup>			
	全解析対象集団		HRD状態陽性*		HRD状態陰性	
	オラパリブ/ ベバシズマブ群 n=537	プラセボ/ ベバシズマブ群 n=269	オラパリブ/ ベバシズマブ群 n=251	プラセボ/ ベバシズマブ群 n=125	オラパリブ/ ベバシズマブ群 n=180	プラセボ/ ベバシズマブ群 n=87
PFS中央値	22.1ヵ月	16.6ヵ月	39.3ヵ月	17.7ヵ月	16.6ヵ月	16.2ヵ月
ハザード比 (95%CI)	0.59 (0.49～0.72)		0.35 (0.26～0.48)		1.00 (0.75～1.34)	

\*HRD状態陽性の定義：MyChoice診断システムにおいて、GISコアのカットオフ値42以上かつ/または腫瘍のBRCA遺伝子バリエーション陽性。

注：文献12（本文中サブグループ解析）で示されている結果は、myChoice HRD plus研究用検査により判定したHRD状態での解析結果であり、表3のMyChoice診断システムによる探索的解析結果とは完全には一致しないが、一貫性がみられる。

# 腫瘍組織の相同組換え修復欠損を検出し PARP阻害剤の投与可否の判断を補助します

## 3 検査の使用目的

MyChoice診断システムは、腫瘍組織から抽出したゲノムDNAのゲノム不安定性の状態（GIS）の評価により相同組換え修復欠損（HRD）を検出し、また、腫瘍組織から抽出したゲノムDNA中のBRCA1またはBRCA2遺伝子バリエーションを検出し、PARP阻害剤の卵巣癌患者への適応を判定するための補助に用いられます。

留意事項：MyChoice診断システムは、ニラパリブまたはオラパリブの卵巣癌患者への適応を判定するための補助を目的に承認されています。本検査は遺伝性乳癌卵巣癌症候群（HBOC）検査の目的には使用できません。

## 4 保険適用について

D006-23 遺伝子相同組換え修復欠損検査 32,200点

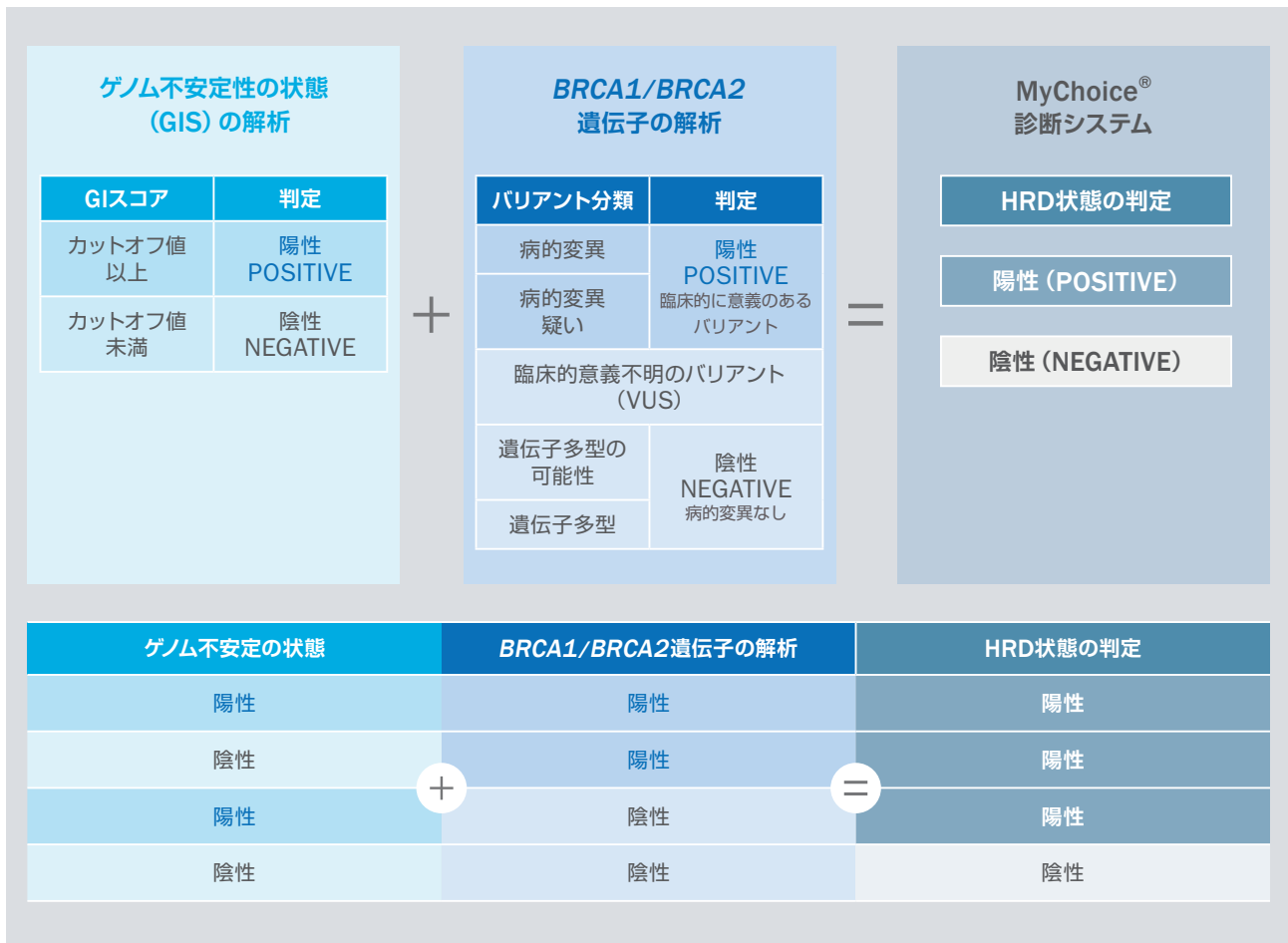
### 留意事項

1. 別に厚生労働大臣が定める施設基準を満たす保険医療機関において行われる場合に算定する。
2. 遺伝子相同組換え修復欠損検査は、卵巣癌患者の腫瘍組織を検体とし、抗悪性腫瘍剤による治療法の選択を目的として、次世代シーケンシングにより、相同組換え修復欠損の評価を行った場合に、患者1人につき1回に限り算定する。



## 5 検査結果について

MyChoice診断システムは、腫瘍細胞におけるゲノム不安定性状態の解析、およびBRCA1/BRCA2遺伝子の解析で構成される検査です。各解析で結果が判定され、2つの解析結果の組み合わせにより、MyChoice診断システムの検査結果（HRD状態）が判定されます。ゲノム不安定性の状態が陽性であり、かつ/またはBRCA1/BRCA2遺伝子で病的変異または病的変異疑いがある場合、HRD陽性と定義されます。



# 腫瘍組織の相同組換え修復欠損を検出し PARP阻害剤の投与可否の判断を補助します

## 6

### 検査技術情報

MyChoice診断システムでは、次世代シーケンシング (NGS) を利用し、固定された卵巣腫瘍検体より抽出したゲノムDNAを解析します。*BRCA1/BRCA2*シーケンシングバリエントおよび大規模再構成 (LR) バリエントを同定し、さらに同検体におけるゲノム不安定性の状態 (GIS) を評価します。

**次世代シーケンシング:** 製造元より提供されるまたは推奨されるプロトコールに従って、検体を分析します。得られたシーケンスデータは、イルミナソフトウェアを用いてBCL (バイナリ) からQSEQ (テキスト) 形式に変換します。

**シーケンシングバリエントおよびLRバリエント検出:** Burrows-Wheeler Transformation (BWT) アルゴリズムを用いて、トリミングしたシーケンスリードを*BRCA1*および*BRCA2*遺伝子の標的シーケンスにマッピングします。Needleman-Wunschアルゴリズムを実装したJAlignオープンソースソフトウェアを用いて、マッピングしたリードを*BRCA1*および*BRCA2*遺伝子の標的シーケンスと一致させます。*BRCA1*および*BRCA2*遺伝子の野生型シーケンスと比較して、推定的シーケンシングバリエントを同定します。また、*BRCA1*および*BRCA2*遺伝子の正規化塩基およびエクソンのカバレッジを算出し、LRバリエントを検出します。

**GISスコア:** GISスコアはHRDに関連する3つのバイオマーカーである**LOH**、**TAI**、**LST**により算出されます。GISスコアが定義したカットオフ値以上の場合、陽性結果となります。

- **LOH:** ヘテロ接合性の消失は、片方の親アレル\*の消失につながります。15Mbを超えるLOH領域は、相同組換え経路の欠陥と正の相関性を示します<sup>13</sup>。単一アレルの存在をカウントします。GISスコアの一部として使用されるLOHの計算は、Abkevichらが考察した方法<sup>13</sup>をミリアドが実施したものです。

\*アレル (=対立遺伝子) : 相同染色体上の対になっている遺伝子同士

- **TAI:** 染色体のテロメア末端まで広がるアレル不均衡は、乳癌および卵巣癌で認められるゲノム異常の一種であることが示されています<sup>14</sup>。テロメア領域の1:1アレル比の不均衡をカウントします。GISスコアの一部として使用されるテロメアアレル不均衡の計算は、Birkbakらが考察した方法<sup>14</sup>をミリアドが実施したものです。

- **LST:** 大規模な状態遷移とは、10Mb以上の隣接領域間の染色体切断です。異常と正常なゲノムの領域間、または2つの異なる異常な領域間の遷移点をカウントします。腫瘍ゲノムにおけるLSTの推定は、Popovaらの方法<sup>15</sup>をミリアドが実施したものです。

## 7 治療について

腫瘍タイプ	治療	適応	バイオマーカー
卵巣癌	ゼジューラ (ニラパリブ)	<ul style="list-style-type: none"> <li>①卵巣癌における初回化学療法後の維持療法</li> <li>②白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法</li> <li>③白金系抗悪性腫瘍剤感受性の相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>① ②においてはなし</li> <li>③においてのみHRD陽性</li> </ul>
	リムパーザ (オラパリブ)	<ul style="list-style-type: none"> <li>①白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法</li> <li>②BRCA遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法</li> <li>③相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるペバシズマブ(遺伝子組換え)を含む初回化学療法後の維持療法</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>①においてはなし</li> <li>②においては病的バリエントのBRCA1/BRCA2遺伝子</li> <li>③においてはHRD陽性</li> </ul>

\*適応に関する詳細は、各医薬品の最新の添付文書をご確認ください。薬剤の適応については、学会のガイドラインをご確認ください。

## 8 関連情報および学会について

卵巣癌患者に対する、コンパニオン診断検査に関連するガイドラインについては、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
日本婦人科腫瘍学会	<a href="https://jsgo.or.jp/">https://jsgo.or.jp/</a>

#### 参考文献

1. Ledermann J, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Jul; 15(8): 852-861.
2. Kanjanapan Y, et al. Niraparib for the treatment of ovarian cancer. *Expert Opin Pharmacother.* 2017 Apr; 18(6): 631-640.
3. Mullen MM, et al. Novel treatment options in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: A review. *Gynecol Oncol.* 2019 Feb; 152(2): 416-425.
4. Heo YA, et al. Niraparib: A Review in Ovarian Cancer. *Target Oncol.* 2018 Aug; 13(4): 533-539.
5. McLachlan J, et al. The current status of PARP inhibitors in ovarian cancer. *Tumori.* 2016 Oct 13; 102(5): 433-440.
6. Kaye SB. Progress in the treatment of ovarian cancer-lessons from homologous recombination deficiency-the first 10 years. *Ann Oncol.* 2016 Apr; 27 Suppl 1: i1-i3.
7. 社内資料 : myChoice 診断システム承認時評価資料
8. Heintz AP, et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006 Nov; 95(Suppl 1): S161-192.
9. 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告. 2012年度患者年報. *日産婦誌.* 2014 Mar; 66(3): 1024-1038.
10. Moore KN, et al. Niraparib monotherapy for late-line treatment of ovarian cancer (QUADRA): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2019 May; 20(5): 636-648.
11. Moore K, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2018 Dec 27; 379(26): 2495-2505.
12. Ray-Coquard I, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Dec 19; 381(25): 2416-2428.
13. Abkevich V, et al. Patterns of genomic loss of heterozygosity predict homologous recombination repair defects in epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer.* 2012 Nov 6; 107(10): 1776-1782.
14. Birkbak NJ, et al. Telomeric allelic imbalance indicates defective DNA repair and sensitivity to DNA-damaging agents. *Cancer Discov.* 2012 Apr; 2(4): 366-375.
15. Popova T, et al. Ploidy and large-scale genomic instability consistently identify basal-like breast carcinomas with BRCA1/2 inactivation. *Cancer Res.* 2012 Nov 1; 72(21): 5454-5462.

The logo for Myriad genetics, featuring the word "Myriad" in a blue, sans-serif font with a vertical bar to its left, and the word "genetics" in a smaller, black, sans-serif font below it.

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](http://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.