



# BRCAAnalysis<sup>®</sup> 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阻害剤の投与可否判断およびHBOCスクリーニングを補助します



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

使用目的または効果: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遺伝子変異を検出し、オラパリブの乳癌患者、卵巣癌患者、膵癌患者または前立腺癌患者への適応、もしくはタラゾパリブトシル酸塩の乳癌患者への適応を判定するための補助に用いられる。また、BRCA関連遺伝性乳癌卵巣癌(HBOC)症候群のリスクが高い患者を特定し、医学的管理を決定するための補助に用いられる。

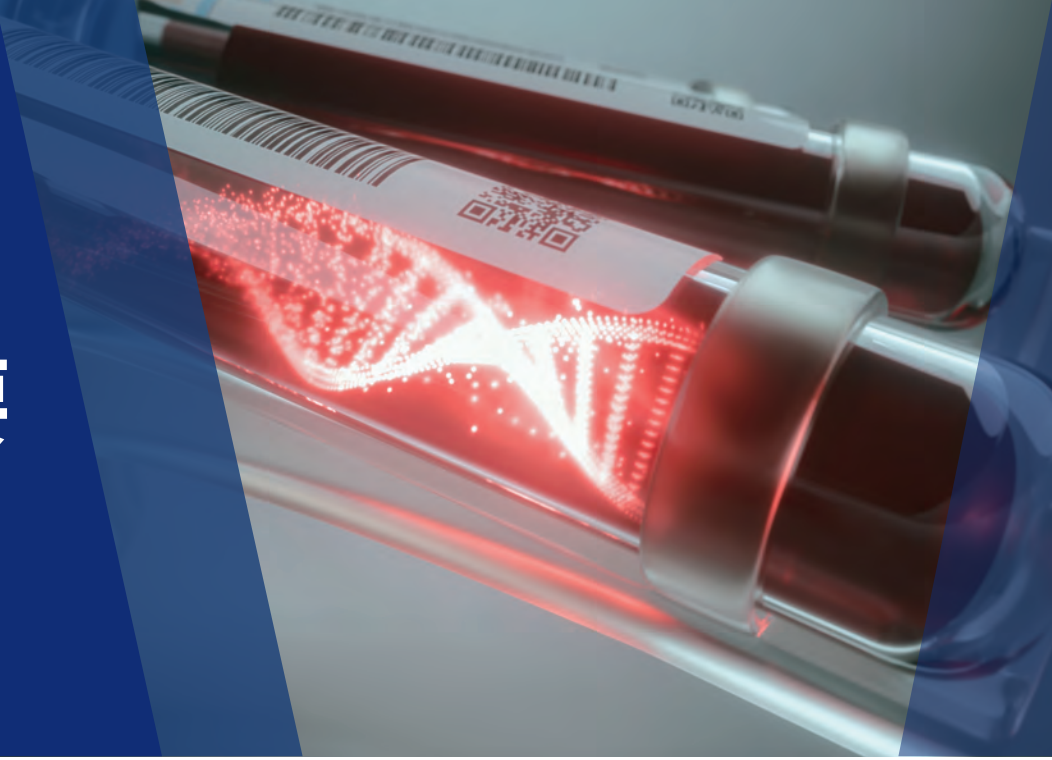




# Contents

製品概要 .....	3
乳癌 .....	5
卵巣癌 .....	10
膀胱癌 .....	13
前立腺癌 .....	16
HBOC .....	21

# 製品概要



## 1 BRACAnalysis® 診断システムとは

BRACAnalysis® 診断システムはポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ (PARP) 阻害剤の投与可否判断を補助するまたは乳癌患者および卵巣癌患者における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ことを目的とした遺伝子検査 (医療機器プログラム) です。

本検査では受検者の全血から採取したゲノムDNAを抽出し、BRCA1/2遺伝子の塩基配列を決定します。この過程において検出されたバリエーションはMyriad Genetics, Inc.のデータベースとの照合または独自の分析手法を経て分類されます。検査報告書は次頁で示す4つのパターンで構成された最終結果を伴い、医療機関に対して電子的に提供されます。

## 2 技術情報

BRACAnalysis® 診断システムは、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構成されます。

### シーケンシング

BRCA1およびBRCA2遺伝子のシーケンスはサンガー法を用いており、BRCA1およびBRCA2遺伝子の全コーディング領域を解析できるように最適化されています。

BRCA1遺伝子については22のコーディングエクソンが解析対象です。エクソン1および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が解析対象です。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塩基対および3'末端側10塩基対を含む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の反復配列等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

Myriad Genetics, Inc.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BART™ (BRACAnalysis Large Rearrangement Test) 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解析です。

## 3 検査結果のパターン

### Positive (陽性)

定義	報告書の結果表記	検査目的別の医学的管理
検出されたバリエントがPathogenic variant (病的バリエント) またはLikely pathogenic variant (病的疑いのあるバリエント) に分類された	DELETERIOUS (病的変異あり) SUSPECTED DELETERIOUS (病的変異疑い)	CDx: PARP阻害剤の投薬が可能 HBOC: 予防的切除、アクティブサーベイランスの検討対象。家系構成員に対するシングルサイト検査が推奨される。

### Negative (陰性)

定義	報告書の結果表記	検査目的別の医学的管理
病的なバリエントが検出されなかった	NEGATIVE (病的変異なし)	CDx: PARP阻害剤の投薬は不可 HBOC: BRACAnalysis <sup>®</sup> 診断システムでの技術範囲内において、BRCA1/2の関与が否定される。家族歴等に応じて、遺伝学的リスク再評価に基づく適切な情報提供が推奨される。

### VUS (Variant of Uncertain Significance: 臨床的意義不明バリエント)

定義	報告書の結果表記	検査目的別の医学的管理
検出されたバリエントは検査実施時点において臨床的に意義不明である	VUS (臨床的意義不明バリエント)	CDx: PARP阻害剤の投薬は不可 HBOC: 医学的管理方法の決定には利用不可 VUSの解釈は将来修正される可能性があるため、継続的なフォローが推奨される。

### Inconclusive (不確定)

定義	報告書の結果表記	検査目的別の医学的管理
大規模再構成を示唆するパターンが得られたが、それが生物学的であるか、測定上の特異性であるかの判定に至らない	INCONCLUSIVE (不確定)	CDx: PARP阻害剤の投薬は不可 HBOC: 医学的管理方法の決定には利用不可

### Special Interpretationについて

典型的な病的変異または病的変異疑いとは異なります。Special Interpretationを伴う変異はAmerican College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) の標準的な分類推奨を用いることが難しく、複雑な解釈の必要性を示しています。(Richards S et al., Genet Med, 17(5):405- 24,2015) Special Interpretationを伴うBRCA1またはBRCA2変異が報告された場合、受検者に対するPARP阻害剤の投薬判定については現時点で十分なデータがありません。

## 4 VUSにおけるバリエントの再分類

VUS (Variant of Uncertain Significance: 臨床的意義不明バリエント) は遺伝子検査で比較的容易に検出されるバリエントです。このため、VUSに対しては追加的な検証と適切な再分類が求められます。

Myriad Genetics, Inc.では通常、American College of Medical Genetics (ACMG) およびAssociation for Molecular Pathology (AMP) ガイドラインに準拠したバリエント分類を実施しています。加えてこれまで実施した検査結果の蓄積を基礎として、VUSの再分類を継続的に実施しています。

バリエントの分類が下記の要領で変更された場合、医療機関に対してすでに報告済みの検査結果についての改訂検査報告書が電子的に提供されます。

- VUSがPathogenic / Likely pathogenicに再分類された場合
- Pathogenic / Likely pathogenic がVUSに再分類された場合



# 乳癌



## 1 BRCA1/2 遺伝子検査の意義について

乳癌は女性の癌の中で最も罹患率が高い癌で、全部位のおよそ20%を占めており、全乳癌の4%がBRCA1/2遺伝子の病的バリエーションに起因しています。生殖細胞系列BRCA1またはBRCA2遺伝子に病的バリエーションを有する場合、乳癌および卵巣癌を発症するリスクが非常に高くなり、70歳までに乳癌を発症するリスクは87%にもなり、卵巣癌を発症するリスクが44%まで上昇するといわれています<sup>1</sup>。さらに、過去に癌と診断された病的バリエーション保因者は、異時性の原発性癌を発症するリスクが有意に上昇します。

2018年7月、アストラゼネカのPARP阻害剤オラパリブの乳癌への適応が拡大され、「がん化学療法歴のあるBRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能または再発乳癌」の治療薬として追加されました。BRCA1/2遺伝子変異を有するHER2陰性転移性乳癌治療において、オラパリブの効果と安全性を化学療法群と比較検証する非盲検無作為化国際多施設共同第Ⅲ相試験（OlympiAD試験）では、化学療法群に比べて無増悪生存期間（PFS）を有意に延長し、病勢進行または死亡のリスクを42%低減することが示されました<sup>2</sup>。

2022年8月、オラパリブの適応が再度拡大され、「BRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌」の患者に対する薬物療法として追加されました。生殖細胞系列BRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性の高リスク早期乳癌で、根治的な局所治療および術前または術後補助化学療法を完了した患者を対象に、術後薬物療法として投与しました。その結果、オラパリブの有効性および安全性をプラセボと比較検討する、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同第Ⅲ相試験（OlympiA試験）では、無浸潤疾患生存期間（iDFS）の統計学的に有意かつ臨床的に意義のある延長を示し、浸潤性乳がんの再発、二次がん、または死亡リスクを42%低下させました<sup>3</sup>。

2024年1月、ファイザーはPARP阻害剤タラゾパリブトシル酸塩の単剤療法による「がん化学療法歴のあるBRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌」の治療薬として、国内における製造販売承認を取得しました。EMBRACA試験は転移乳癌に対する化学療法歴があり、生殖細胞系列BRCA遺伝子変異を有する局所進行または転移乳癌患者を対象に、本剤と治験責任医師が選択した化学療法を比較する第3相、非盲検、無作為化、並行、2群、多施設共同試験です。タラゾパリブ群は治験責任医師が選択した化学療法群と比較して、主要評価項目の無増悪生存期間の延長を示し、忍容性は良好でした。また、国内第1相試験では、BRCA遺伝子変異陽性HER2陰性の局所進行または転移乳癌の日本人患者を対象に、本剤の有効性および安全性を評価し、臨床的に意味のある抗腫瘍効果が示されました。

## 2 臨床試験概要

### OlympiAD試験の最大解析対象集団とgBRCAバリエーション陽性集団の有効性の比較結果

(社内資料より引用)

最大解析対象集団 (FAS) およびBRCAAnalysis CDx<sup>®</sup>によりgBRCA1/2遺伝子バリエーションが陽性 (gBRCAバリエーション陽性) であることが確認された集団の臨床試験結果を表1に示します。BRCAAnalysis CDx<sup>®</sup>によりgBRCAバリエーション陽性であることが確認された297例においては、オラパリブ群で標準治療群に比べ、PFS中央値が有意に延長しました (7.4か月vs4.2か月、病勢進行または死亡のハザード比 0.57、95%信頼区間:0.41~0.78、P=0.0005)。以上より、BRCAAnalysis CDx<sup>®</sup>によるgBRCAバリエーション陽性集団の結果は、OlympiAD試験の全体集団302例の結果と同様であり、本検査の有用性が裏付けられました。

表1 D0819C00003 (OlympiAD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バリエーション陽性集団	
	オラパリブ300 mg 1日2回 <sup>*1</sup>	医師の選択した 化学療法 <sup>*2</sup>	オラパリブ300 mg 1日2回 <sup>*1</sup>	医師の選択した 化学療法 <sup>*2</sup>
<b>PFS</b>				
イベント発現例数: 全例数 (%)	163/205 (79.5)	71/97 (73.2)	160/202 (79.2)	71/95 (74.7)
無増悪生存期間の 中央値 (月)	7.0	4.2	7.4	4.2
ハザード比 (95% CI)	0.58 (0.43-0.80)		0.57 (0.41-0.78)	
P値 (両側)	P=0.0009		P=0.0005	

\*1: 錠剤

\*2: 医師の選択した化学療法 (カペシタビン、ピノレルビンまたはエリブリンから選択)

## OlympiA試験の最大解析対象集団とgBRCA陽性集団の有効性の比較結果

(社内資料より引用)

本臨床試験の主要評価項目は、Standardized Definitions for Efficacy End Points (SDEEP) による無浸潤疾患生存期間 (iDFS) としました。試験対象集団は、Myriad Integrated BRCAAnalysis<sup>®</sup> 検査、BRCAAnalysis CDx<sup>®</sup> 検査または実施医療機関の検査結果によりgBRCAバリエーション陽性の早期乳癌患者1,836例です。本試験では、オラパリブ群でプラセボ群と比較し、浸潤性疾患の再発又は死亡のリスクが42%低下したことから、iDFSの改善は統計的に有意であり、臨床的意義がありました (iDFS HR 0.58、95% CI 0.46 - 0.73、 $p < 0.0001$ )。

BRCAAnalysis CDx<sup>®</sup> 検査の有用性は、前向き又は後向きでのBRCAAnalysis CDx<sup>®</sup> 検査によりgBRCAバリエーション陽性の早期乳癌患者1,623例のサブセットに基づいています (iDFS HR 0.53、95% CI 0.41 - 0.68)。無作為化された1,836例中213例については、BRCAAnalysis CDx<sup>®</sup> によりgBRCAバリエーション陽性が確認されませんでした。このうち185例は検査未実施であり、27例はgBRCAバリエーション陽性以外のバリエーションが報告され、1例は誤った試験IDで検査を実施しました。gBRCAバリエーション陽性の1,623例の臨床転帰データにおいて、浸潤性疾患の再発又は死亡のリスクが47%低下しました。総合すると、これらの結果はOlympiA試験の集団全体で認められた結果と非常に類似しており、検査の有用性を裏付けています。

BRCAAnalysis CDx<sup>®</sup> 検査によりgBRCAバリエーション陽性に分類された患者の臨床転帰の結果を表2に示します。

表2 臨床試験D081CC00006 (OlympiA) の臨床試験結果

	最大解析対象集団 (FAS)		ミリアドの検査でgBRCAバリエーション陽性集団	
	オラパリブ300 mg 1日2回	プラセボ	オラパリブ300 mg 1日2回	プラセボ
n	921	915	816	807
事象 (%)	106 (12)	178 (20)	94 (12)	168 (21)
HR (95% CI)	0.58 (0.46 - 0.74)		0.53 (0.41 - 0.68)	
P値 (両側)	<0.0001		該当なし*	

\*: 正式な検査を実施せず



## EMBRACA 試験の全解析対象集団と本品陽性集団の有効性の比較結果

(社内資料より引用)

主要評価項目である全解析対象集団の盲検下独立中央評価による無増悪生存期間の中央値は、タラゾパリブ群で8.6ヵ月、化学療法群で5.6ヵ月であり、ハザード比は0.54 (95%信頼区間: 0.41, 0.71; 両側層別ログランク検定  $p < 0.0001$ ) で、タラゾパリブ群で統計学的に有意な無増悪生存期間の延長が認められました。

BRACAnalysis<sup>®</sup> 診断システムの有用性は、BRACAnalysis CDx<sup>®</sup> 検査で前向きおよび後ろ向き検査によりgBRCAバリエント陽性患者の部分集団354例 (全体の82%) において示されました。この部分集団にはBRACAnalysis<sup>®</sup> CLIAによる検査結果とBRACAnalysis CDx<sup>®</sup> 検査による再検査結果の一致が確認され、BRACAnalysis CDx<sup>®</sup> 検査で陽性であった症例 (タラゾパリブ群: 41例、PCT群: 19例) が含まれます。

BRACAnalysis CDx<sup>®</sup> 検査によるBRCA1/2変異 (病的又は病的変異疑い) 集団354例の臨床試験結果は表3のとおりです。タラゾパリブ群では、進行又は死亡のリスクが47%減少し、PFSの中央値はPCT群の5.6ヵ月に対し、タラゾパリブ群は8.5ヵ月でした。これらの結果は、EMBRACA試験の主要解析の結果と同等であり、BRACAnalysis<sup>®</sup> 診断システムの有用性が裏付けられました。

表3 臨床試験 C3441009 (EMBRACA) の臨床試験結果

全解析対象集団の盲検下独立中央評価によるPFS		
	タラゾパリブ	PCT*
解析対象例数、N	N=287	N=144
イベント数、n (%)	186 (65%)	83 (58%)
中央値 (月)	8.6	5.6
ハザード比 (95% 信頼区間) ; 両側p値	0.54 (0.41, 0.71); <0.0001	
BRACAnalysis CDx <sup>®</sup> 検査集団の盲検下独立中央評価によるPFS		
解析対象例数、N	N=238	N=116
イベント数、n (%)	144 (61%)	67 (58%)
中央値 (月)	8.5	5.6
ハザード比 (95% 信頼区間) ; 両側p値	0.53 (0.39, 0.72); <0.0001	

\*: 医師が選択した化学療法 (カペシタビン、エリブリン、ゲムシタビン又はビノレルビンのいずれかを選択)

### 3 承認情報について

HER2陰性の手術不能または転移再発の乳癌患者、もしくはHER2陰性の術後再発高リスクの乳癌患者でPARP阻害剤による治療法の選択を目的とする。

### 4 保険適用について

BRCA1/2遺伝子検査 (D006-18 BRCA1/2遺伝子検査 20,200 点)

(注) 適用の詳細については、医科診療報酬点数表の留意事項をご確認ください。

### 5 治療について

癌種	薬剤	適応*
乳癌	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)	<ul style="list-style-type: none"><li>・ がん化学療法歴のあるBRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能または再発乳癌</li><li>・ BRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法</li></ul>
	薬剤名: ターゼナ 一般名: タラゾパリプトシル酸塩 (ファイザー株式会社)	がん化学療法歴のあるBRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌

\*: 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。

### 6 関連学会について

乳癌患者に対するコンパニオン診断としてのBRCA遺伝学的検査に関連する情報については、以下の関連学会のウェブサイトをご参照ください。

関連学会	ウェブサイトURL
日本乳癌学会 (JBCS)	<a href="https://www.jbcs.gr.jp/">https://www.jbcs.gr.jp/</a>
日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構 (JOHBOC)	<a href="https://johboc.jp/">https://johboc.jp/</a>

#### 参考文献

1. D.Fort, et al. Analysis of the BRCA1 and BRCA2 Genes in Breast Cancer Families. AJHG. 62, 3, March 1998.
2. 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.
3. Tutt ANJ et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. N Engl J Med. 2021;384(25):2394-2405.

# 卵巣癌



## 1

### BRCA1/2 遺伝子検査の意義について

生殖細胞系列BRCA1またはBRCA2遺伝子に病的バリエントを有する場合、乳癌及び卵巣癌を発症するリスクが非常に高くなり、70歳までに乳癌を発症するリスクは87%にもなり、卵巣癌を発症するリスクが44%まで上昇するといわれています<sup>1</sup>。さらに、過去に癌と診断された病的バリエント保持者は、異時性の原発性癌を発症するリスクが有意に上昇します。

卵巣は骨盤内臓器の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、およそ40-50%の症例が予後不良なⅢ・Ⅳ期の進行症例であることから、進行症例における治癒成績の向上が卵巣癌治療の重要な課題となっており<sup>2</sup>、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。

アストラゼネカ社のPARP阻害剤オラパリブは、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」、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」を適応症として承認を取得しました。

初発のBRCA遺伝子変異陽性卵巣癌患者を対象とし、オラパリブの単剤維持療法の有効性をプラセボと比較、評価することを目的とした第Ⅲ相試験（SOLO1）において、オラパリブ投与群はプラセボ投与群との比較で、病勢進行あるいは死亡のリスクを70%低減させ、統計学的有意かつ臨床的意義のある無増悪生存期間（PFS）の延長が示されました<sup>3</sup>。



## 2

## 臨床試験概要

### SOLO1試験の最大の解析対象集団と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)

BRCAAnalysis<sup>®</sup> 検査またはBRCAAnalysis CDx<sup>®</sup> 検査を用いて、前向きまたは後向きに実施された試験で生殖細胞系列のBRCA1および/またはBRCA2遺伝子に「病的バリエント」または「病的バリエント疑い」があることが確認された(gBRCAバリエント陽性)383例の卵巣癌患者のサブセットに基づき、BRCAAnalysis<sup>®</sup> 診断システムの有効性を評価しました。最大の解析対象集団と、当社の検査でgBRCAバリエント陽性と判定された集団における臨床転帰データを表1に示します。

gBRCAバリエント陽性が確認された383例の臨床転帰データによると、オラパリブ群では、プラセボ群と比較して、いずれの時点でも病勢進行または死亡のリスクが70%低下し(HR=0.30、95% 信頼区間:0.22~0.40、p<0.0001)、中央値41か月間の追跡調査後、PFS中央値はオラパリブ群では未達、プラセボ群では13.8か月でした。総合すると、上記の結果はSOLO1試験の391例の被験者で認められた結果とほぼ同様であり、BRCAAnalysis<sup>®</sup> 診断システムの有効性が裏付けられます。

表1 D0818C00001 (SOLO1試験) の臨床転帰データ (社内資料より引用)

	最大解析対象集団 (FAS)		ミアードの検査でgBRCAバリエント陽性集団	
	オラパリブ300 mg 1日2回*	プラセボ	オラパリブ300 mg 1日2回*	プラセボ
<b>PFS</b>				
イベント数: 総被験者数 (%)	102/260 (39)	96/131 (73)	99/253 (39)	95/130 (73)
PFS 中央値 (月)	未達	13.8	未達	13.8
HR (95%信頼区間)	0.30 (0.23-0.41)		0.30 (0.22-0.40)	
P値 (両側)	<0.0001		<0.0001	

\*:錠剤

### 3 承認情報について

初発の進行卵巣癌患者の血液を検体とし、抗悪性腫瘍剤による治療法の選択を目的とする。

### 4 保険適用について

BRCA1/2遺伝子検査D006-18 BRCA1/2遺伝子検査 20,200点)

(注) 適用の詳細については、医科診療報酬点数表の留意事項をご確認ください。

### 5 治療について

癌種	薬剤	適応*
卵巣癌	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遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法

\*: 適用に関する詳細は、医薬品の最新の添付文書をご確認ください。

### 6 関連学会について

卵巣癌患者に対するコンパニオン診断としてのBRCA遺伝学的検査に関連する情報については、以下の関連学会のウェブサイトをご参照ください。

関連学会	ウェブサイトURL
日本婦人科腫瘍学会 (JSGO)	<a href="https://jsgo.or.jp/">https://jsgo.or.jp/</a>
日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構 (JOHBOC)	<a href="https://johboc.jp/">https://johboc.jp/</a>

#### 参考文献

1. D. Fort, et al. Genetic Heterogeneity and Penetrance Analysis of the BRCA1 and BRCA2 Genes in Breast Cancer Families. *Am J Hum Genet.* 1998;62 (3) :676-89 [PMID: 9497246]
2. 卵巣癌治療ガイドライン 2015 年版 日本婦人科腫瘍学会
3. K. Moore, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2018;379 (26) :2495-2505. [PMID: 3034588]

# 膵癌



## 1

### 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<sup>1</sup>、最初の診断から5年以上生存している患者は10%未満とされています<sup>2</sup>。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エーションを持っていると推定されています<sup>2</sup>。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に病的バリエーションを持つ細胞など) 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遺伝子に病的バリエーション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<sup>3,4,5</sup>。

POLO試験<sup>2</sup>は、生殖細胞系列のBRCA1/2遺伝子に病的バリエーション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遺伝子バリエーションをもち、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<sup>2</sup>。



## 2

### 臨床試験概要

#### POLO 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)

BRACAnalysis<sup>®</sup> 診断システムの有用性は、BRACAnalysis<sup>®</sup> またはBRACAnalysis CDx<sup>®</sup> のいずれかの検査で「病的バリエント」または「病的バリエント疑い」に分類される生殖細胞系列のBRCA1/2遺伝子バリエント陽性 (gBRCAバリエント陽性) であることが確認された転移性膵臓癌患者集団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バリエ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バリエ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バリエント陽性集団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<sup>®</sup> 診断システムの有用性が裏付けられました。

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バリエント陽性集団	
	オラパリブ300 mg 1日2回*	プラセボ	オラパリブ300 mg 1日2回*	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	

\*:錠剤

## 3

### 承認情報について

治療切除不能な膵臓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する。

## 4 保険適用について

BRCA1/2遺伝子検査 (D006-18 BRCA1/2遺伝子検査 20,200点)

(注) 適用の詳細については、医科診療報酬点数表の留意事項をご確認ください。

## 5 治療について

癌種	薬剤	適応*
膵癌	薬剤名: リンパーザ 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。

## 6 関連学会について

膵癌患者に対するコンパニオン診断としてのBRCA遺伝学的検査に関連する情報については、以下の関連学会のウェブサイトをご参照ください。

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

### 参考文献

- 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
- Golan T, et al. Maintenance olaparib for germline BRCA-Mutated metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381(4):317-327. [PMID: 31157963]
- 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]
- 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]
- 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*

# 前立腺癌



## 1 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、本邦の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)<sup>1</sup>。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およびBRCA2バリエーションの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、病的バリエーションを保有する男性の方が癌のリスクが有意に高く<sup>2</sup>、前立腺癌のリスク上昇にも関連しています。病的バリエーション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<sup>3</sup>、特にBRCA2のバリエーション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<sup>4</sup>。そのため、BRCA1/2のバリエーション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、相同組み換え修復経路に着目した治療法が期待されてきました。

PROfound試験<sup>5,6</sup>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多施設共同第Ⅲ相試験です<sup>6</sup>。

PROpel試験は、mCRPCと診断された後に化学療法および新規ホルモン製剤(NHA)による治療歴のない患者さんを対象に、アピラテロンおよびprednisoneまたはプレドニゾロンに加えてリムパーザを投与した群の有効性、安全性、忍容性をプラセボ、アピラテロンおよびprednisoneまたはプレドニゾロンとの併用群と比較検討する無作為化二重盲検多施設共同第Ⅲ相試験です。



## 2

## 臨床試験概要

### 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)

本試験の後向きでの生殖細胞系列の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、BRACAnalysis<sup>®</sup>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、BRACAnalysis<sup>®</sup>診断システムの有用性が裏付けられました。

\* 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

## PROpel試験（国際共同第III相試験）

リムパーゼ添付文書参照（アストラゼネカ株式会社）

遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）に対する薬物療法歴のない<sup>注1)</sup>mCRPC患者796例（本剤群399例、対照群397例、うち日本人は本剤群36例、対照群41例）を対象として、本剤300mg1日2回とアビラテロン酢酸エステル1000mg1日1回<sup>注2)</sup>併用投与の有効性及び安全性を、プラセボ1日2回とアビラテロン酢酸エステル1000mg1日1回併用投与と比較する無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第III相試験を実施した。なお、両側精巣摘除術を受けていない患者は、性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）アゴニスト又はアンタゴニスト療法が継続された。主要評価項目である治験担当医師の評価による画像診断に基づく無増悪生存期間（rPFS）において、本剤群は、プラセボ群に対して統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.66、95%信頼区間0.54～0.81、 $p < 0.0001$  [両側]）。rPFSの中央値は本剤群で24.8カ月、プラセボ群で16.6カ月であった。（2021年7月30日データカットオフ）

また、探索的に実施されたBRCA遺伝子（BRCA1またはBRCA2遺伝子）変異の有無別のrPFSおよび全生存期間（OS）の解析結果はそれぞれ表2のとおりであった。（データカットオフ: rPFS 2021年7月30日, OS 2022年10月12日）

注1) 無作為割付け4週間前までのピカルタミド、フルタミド等の抗アンドロゲン剤の使用は許容された。また、mCRPCとなる前のエンザルタミド、アパルタミド、又はダロルタミドの使用については、それらの治療中に病勢進行がなく、無作為割付け12カ月間以上前に投与が終了している場合に限り許容された。限局性前立腺癌に対する術前・術後薬物療法中及び遠隔転移を有するホルモン感受性前立腺癌におけるドセタキセルの使用は、それらの治療中又は治療直後に治療無効又は病勢進行の徴候が認められていなければ許容された。

注2) アビラテロン酢酸エステルは、プレドニゾロン又はprednisone（国内未承認）（いずれも5mg1日2回経口投与）と併用されました。

腫瘍組織検体又は血漿検体の少なくとも一方においてBRCA遺伝子変異陽性患者からのデータ

表2 PROpel試験: BRCA遺伝子変異の有無別のrPFS（治験担当医師による評価）及びOS

	遺伝子変異	投与群	例数	中央値（カ月）	ハザード比 <sup>*1</sup>
				[95%信頼区間]	[95%信頼区間]
rPFS	BRCA陽性 <sup>*2</sup>	本剤群	47	– [–, –]	0.23
		プラセボ群	38	8.4 [5.5, 14.8]	[0.12, 0.43]
	BRCA陰性 <sup>*3</sup>	本剤群	214	21.9 [16.6, 25.2]	0.86
		プラセボ群	213	16.7 [13.8, 19.4]	[0.66, 1.12]
OS	BRCA陽性 <sup>*2</sup>	本剤群	47	– [–, –]	0.39
		プラセボ群	38	23.0 [17.8, 34.2]	[0.14, 0.56]
	BRCA陰性 <sup>*3</sup>	本剤群	214	37.3 [32.7, 未到達]	1.06
		プラセボ群	213	38.0 [31.0, 未到達]	[0.81, 1.39]

–: 推定不可

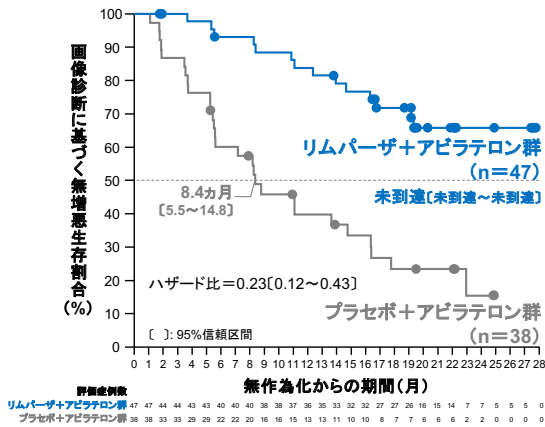
\*1: 投与群、BRCA遺伝子変異の有無、投与群とBRCA遺伝子変異の有無との交互作用項を含めた非層別Cox比例ハザードモデルにより算出

\*2: 腫瘍組織検体又は血漿検体の少なくとも一方においてBRCA遺伝子変異陽性の患者

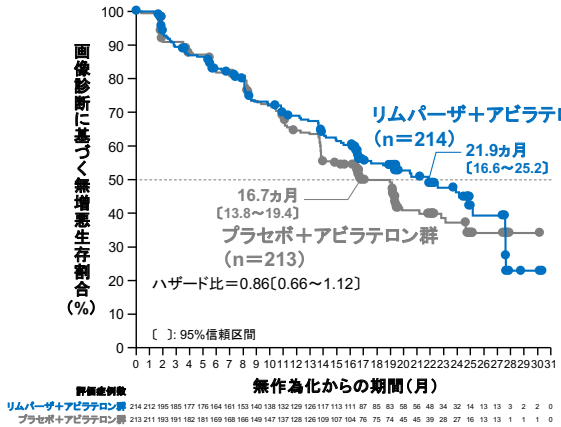
\*3: 腫瘍組織検体及び血漿検体の両方においてBRCA遺伝子変異陰性の患者

# BRCA変異ステータス別のrPFS 主要評価項目のサブグループ解析[事後解析]

BRCA変異陽性集団 \*1



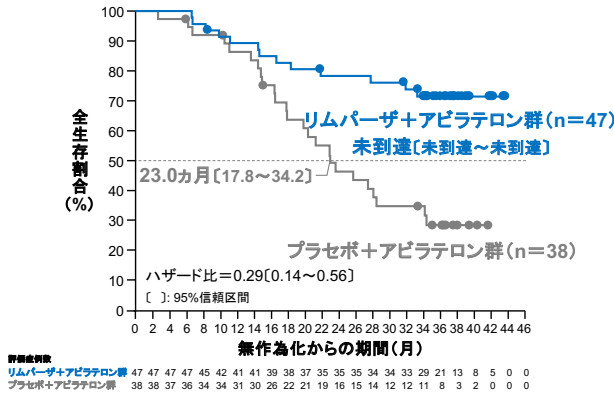
BRCA変異陰性集団 \*2, †



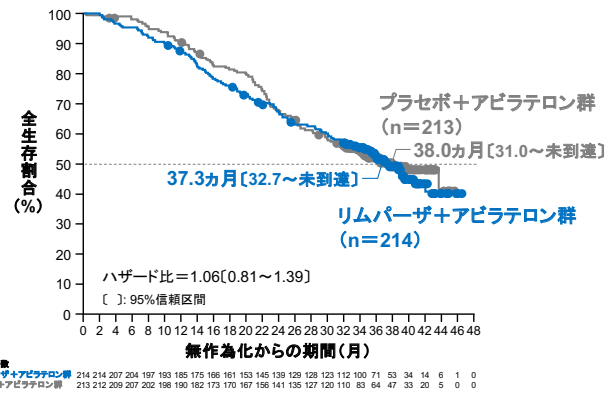
\*1: 腫瘍組織検体又は血漿検体の少なくとも一方においてBRCA遺伝子変異陽性の患者  
\*2: 腫瘍組織検体及び血漿検体の両方においてBRCA遺伝子変異陰性の患者  
※: 本解析は事前に計画されたものではないが、承認審査過程において当局の求めに応じて実施した  
†: 承認外の症例が含まれているが、承認時に評価された成績のため示した  
データカットオフ日: 2021年7月30日  
引用: リムバーザ錠(前立腺癌)総合製品情報概要

# BRCA変異ステータス別のOS 副次評価項目のサブグループ解析[事後解析]

BRCA変異陽性集団 \*1



BRCA変異陰性集団 \*2, †



\*1: 腫瘍組織検体又は血漿検体の少なくとも一方においてBRCA遺伝子変異陽性の患者  
\*2: 腫瘍組織検体及び血漿検体の両方においてBRCA遺伝子変異陰性の患者  
※: 本解析は事前に計画されたものではないが、承認審査過程において当局の求めに応じて実施した  
†: 承認外の症例が含まれているが、承認時に評価された成績のため示した  
データカットオフ日: 2022年10月12日  
引用: リムバーザ錠(前立腺癌)総合製品情報概要

398例中389例 (97.7%) に有害事象が認められ、貧血197例 (49.5%)、悪心122例 (30.7%)、疲労114例 (28.6%) であった (データカットオフ 2022年10月12日)。

### 3 承認情報について

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する。

### 4 保険適用について

BRCA1/2遺伝子検査 (D006-18 BRCA1/2遺伝子検査 20,200点)

(注) 適用の詳細については、医科診療報酬点数表の留意事項をご確認ください。

### 5 治療について

癌種	薬剤	適応*
前立腺癌	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。

### 6 関連学会について

前立腺癌患者に対するコンパニオン診断としてのBRCA遺伝学的検査に関連する情報については、以下の関連学会のウェブサイトをご参照ください。

関連学会	ウェブサイトURL
日本泌尿器科学会 (JUA)	<a href="https://www.urol.or.jp/">https://www.urol.or.jp/</a>
日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構 (JOHBOC)	<a href="https://johboc.jp/">https://johboc.jp/</a>

#### 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]



# HBOC



## 1 遺伝性乳癌卵巣癌症候群とは

遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (Hereditary Breast and Ovarian Cancer: HBOC) は狭義にはBRCA1あるいはBRCA2の生殖細胞系列の病的バリエントに起因する乳癌および卵巣癌をはじめとするがんの易罹患性症候群であり、常染色体顕性遺伝形式を示します。

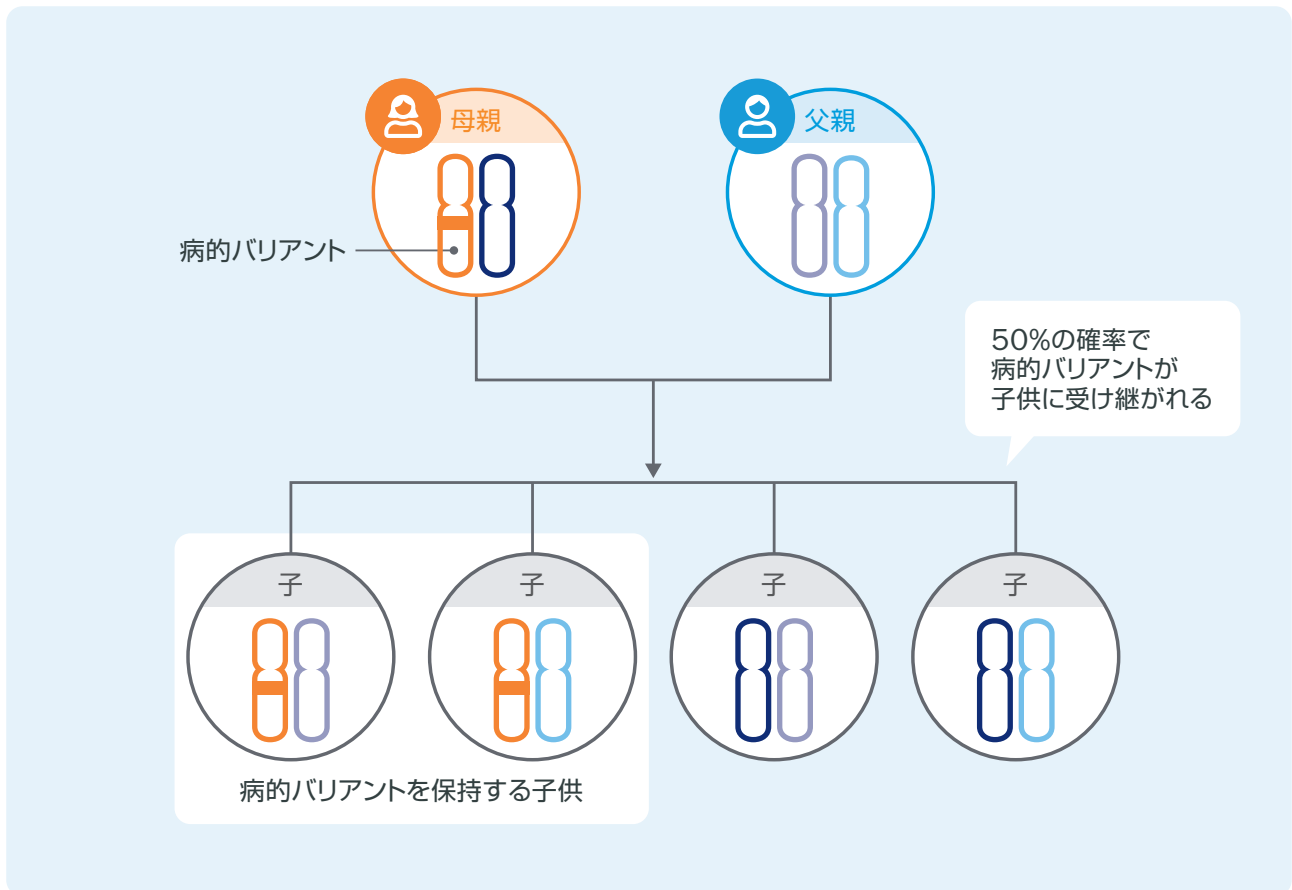
## 2 BRCA1/2 遺伝子検査の意義について

BRCA1/2遺伝子検査を受ける利点は、病的バリエントが見つかった場合、乳癌または卵巣癌を発症するリスクが高いと判断できることです。乳癌または卵巣癌の既発症者の場合、保険適応でのリスク低減手術の意思決定を行うためにBRCA1/2遺伝子検査が必要となります。また、BRCA1/2遺伝子検査の情報は、乳癌の早期発見のためのMRI検査など、他の医療マネジメントの決定にも重要です。

### 3

## BRCA1/2 遺伝子検査後の血縁者への影響について

BRCA1/2 遺伝子検査で病的バリエーションが見つかった場合、血縁者も同じバリエーションを保持している可能性があります。母親または父親どちらかが病的バリエーションを保持している場合、その病的バリエーションが子供に受け継がれる可能性は、性別に関係なく50%になります。



このような場合、血縁者に乳癌や卵巣癌の発症のリスクが一般より高い可能性があることを伝えることによって事前にかん予防の対策を立てることができます。

また、血縁者が希望する場合、血縁者が同じバリエーションを保持しているかを判定するための遺伝子検査で確認することができます。

# 4

## BRCA1/2 遺伝子検査の適応患者について

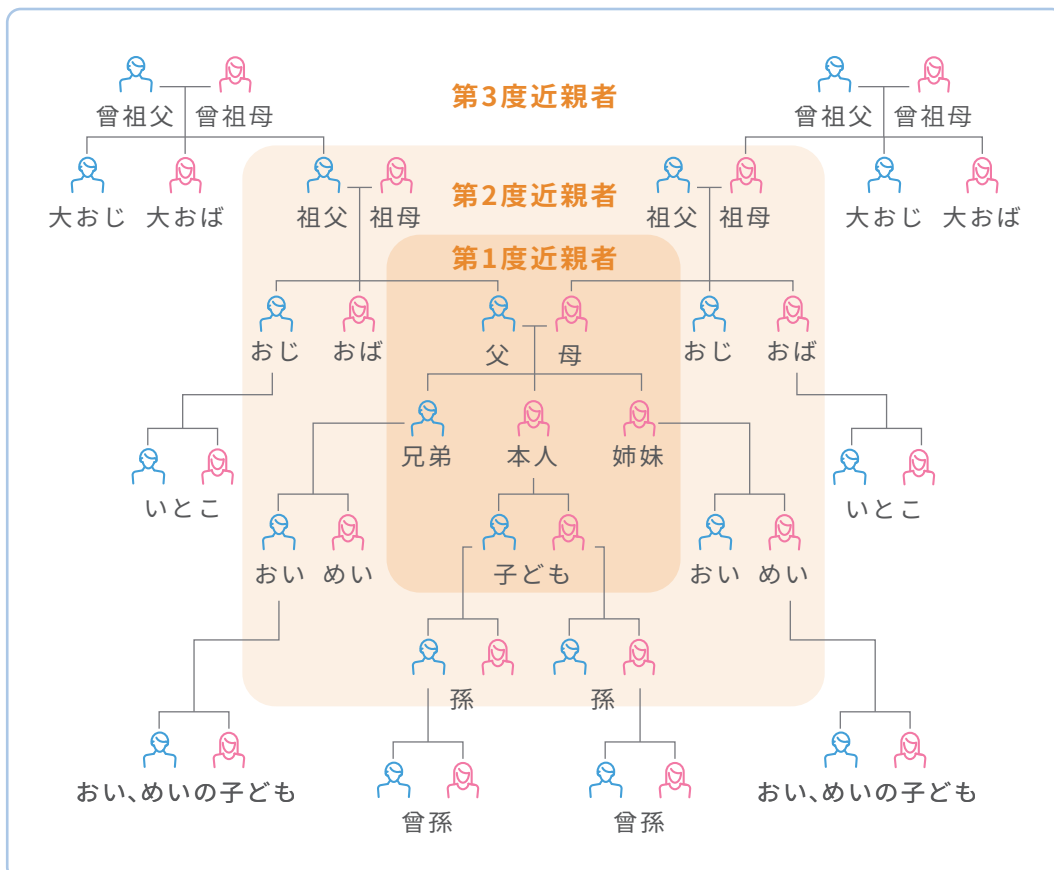
日本においては以下の条件を満たす患者に対して、BRCA1/2 遺伝子検査を行うことが推奨されます。

- 乳癌を発症しており、以下のいずれかに当てはまる。
  - ・ 45歳以下の乳癌発症
  - ・ 60歳以下のトリプルネガティブ乳癌発症
  - ・ 2個以上の原発性乳癌発症
  - ・ 第3度近親者内\*に乳癌、卵巣癌または膵癌発症者がいる
  - ・ 男性乳癌を発症
- 卵巣癌、卵管癌および腹膜癌を発症
- 癌発症者でPARP阻害剤に対するコンパニオン診断の適格基準を満たす場合、腫瘍組織プロファイリング検査でBRCA1または/かつBRCA2の生殖細胞系列の病的バリエーションの保持が疑われる。

HBOC診断を目的として当該検査を実施するに当たっては、日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診断制度機構編「遺伝性乳癌卵巣癌 (HBOC) 診療ガイドライン 2021年版<sup>1</sup>」を参照してください。

### \* 第3度近親者について

枠内が第3度近親者の対象になります。



# 5

## 保険適用について

BRCA1/2遺伝子検査と関連する遺伝カウンセリング、手術、フォローアップの保険適用に関しては、以下をご参照ください。

令和2年度診療報酬改定 Ⅱ-7-1 緩和ケアを含む質の高いがん医療の評価 -⑦

### 遺伝性乳癌卵巣癌症候群に対する治療等の評価

遺伝性乳癌卵巣癌症候群の症状である乳癌や卵巣・卵管癌を発症している患者における、BRCA遺伝子検査、遺伝カウンセリング、乳房切除及び卵巣・卵管切除等について評価を行う。

#### 検査

- 遺伝性乳癌卵巣癌症候群が疑われるものに対する生殖細胞系列のBRCA遺伝子検査について新たな評価を行う。  
(新) [BRCA1/2遺伝子検査 血液を検体とするもの](#)  
20,200点

#### 遺伝カウンセリング

- 遺伝カウンセリング加算の対象検査にBRCA1/2遺伝子検査を追加
- がん患者指導管理料の新設  
(新) [がん患者指導管理料 Ⅱ 医師が遺伝子検査の必要性等について文書により説明を行った場合](#) 300点

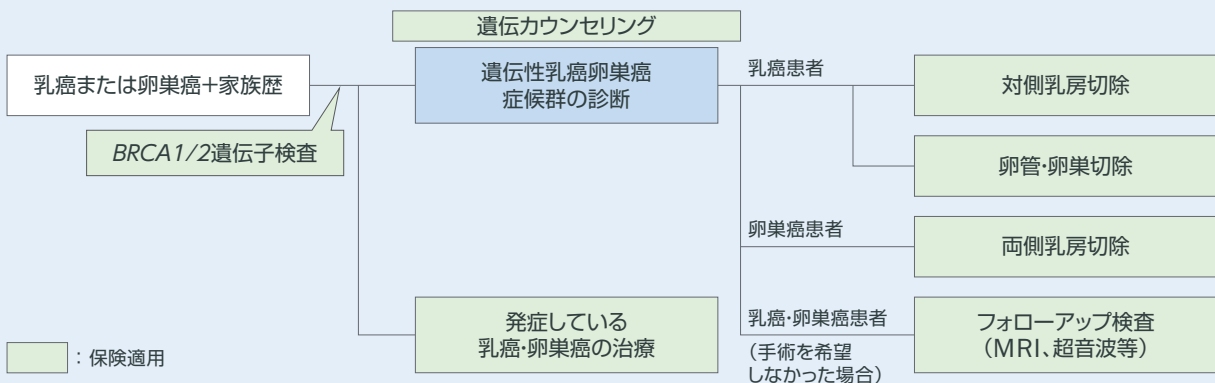
#### 手術

- 乳癌患者に対する対側の乳房切除術、卵巣・卵管切除術を評価。
  - 卵巣癌患者に対する乳房切除術を評価
- [算定要件]  
[K475 \(乳房切除術\)](#)、[K888 \(子宮附属器腫瘍切除術\)](#) に掲げる手術については、[遺伝性乳癌卵巣癌症候群患者に対して行った場合においても算定できる。](#)

#### フォローアップ

- 乳房切除術を選択しなかったものに対するフォローアップとして、乳房MRI加算を算定できるよう要件を見直す。
- [算定要件]  
乳腺の悪性腫瘍が疑われる患者に対して、手術適応及び術式を決定するため又は[遺伝性乳癌卵巣癌患者に対して、乳癌の精査を目的として1.5テスラ以上のMRI装置及び乳房専用撮像コイルを使用して乳房を描出した場合に限り算定する。](#)

※遺伝性乳癌卵巣癌症候群の評価のイメージ



HBOCに対する診療報酬の評価1(2020年度改定告示・通知(5)2 200305)<sup>2</sup>



## 6

## 関連学会について

HBOCに関連する情報については、以下の関連学会のウェブサイトをご参照ください。

関連学会	ウェブサイトURL
日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構 (JOHBOC)	<a href="https://johboc.jp/">https://johboc.jp/</a>
日本乳癌学会 (JBCS)	<a href="https://www.jbcs.gr.jp/">https://www.jbcs.gr.jp/</a>
日本婦人科腫瘍学会 (JSGO)	<a href="https://jsgo.or.jp/">https://jsgo.or.jp/</a>
日本泌尿器科学会 (JUA)	<a href="https://www.urol.or.jp/">https://www.urol.or.jp/</a>
日本膀胱学会 (JPS)	<a href="http://www.suizou.org/">http://www.suizou.org/</a>
日本人類遺伝学会 (JSHG)	<a href="https://jshg.jp/">https://jshg.jp/</a>

### 参考文献

1. 一般社団法人日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構 (JOHBOC) 遺伝性乳癌卵巣癌 (HBOC) 診療ガイドライン 2021年版
2. 厚生労働省 (MHLW) HBOCに対する診療報酬の評価1 (2020年度改定告示・通知 (5) 2 200305)





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)