

## プログラム 01 疾病診断用プログラム 高度管理医療機器

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）（71058003）  
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）（71058013）

### \*BRCAAnalysis 診断システム®

#### 【形状・構造及び原理等】

##### 本品を用いた検査システムの概要

BRCAAnalysis診断システムは、患者の臨床的に意義のある遺伝子変異の分類を医療従事者に提供するコンパニオン診断プログラムである。EDTA採血管に採取した患者の全血検体を検査依頼書と共に梱包し、指定された日本の販売業者が集荷するまで保管する。検体は販売業者によって集荷され、米国ユタ州ソルトレークシティにあるMyriad社へ輸送される。BRCA1及びBRCA2遺伝子のシーケンスバリエーション（ヌクレオチド配列が変化するもの）は、PCR及びサンダーシーケンシングにより検出する。BRCA1及びBRCA2遺伝子の大規模な再構成は、マルチプレックスPCRにより検出する。

本品の診断プログラムにより、各バリエーションを過去に分類したバリエーションのデータベースと照合する。過去に分類されたことがなくデータベースにないバリエーションは、複数の情報源に基づく客観的基準を適用して分類する。バリエーション分類プロセス及び基準（根拠）はACMGガイドライン・基準に従って確立され、Myriad社で同定されたバリエーション全てに適用されている。BRCA1及びBRCA2遺伝子のバリエーションは次の5つのカテゴリーのいずれかに分類される。

- 病的変異
- 病的変異疑い
- 臨床的意義不明のバリエーション
- 遺伝子多型の可能性
- 遺伝子多型

各バリエーションの分類がバリエーションデータベースに格納されると、医療従事者に通知が送付される。医療従事者はセキュアアクセスにより、患者の検体処理により特定されたバリエーション一覧（中間報告）をレビューする。ウェブベースのアプリケーションを介して、医療従事者は患者のバリエーションの一覧をレビューし、本プログラムによる解析結果に基づくバリエーションの臨床的意義に関する検査報告書の作成及び提示を指示する。病的変異、病的変異疑いに分類されたバリエーションは、臨床的意義があり「陽性」として報告される。臨床的意義不明のバリエーション（VUS）に分類されたバリエーションは、臨床的意義があるかどうかを決定するのに十分なデータを持っておらず、臨床的に意義のあるバリエーションが同定されない限り、「陰性」として報告される。遺伝子多型、遺伝子多型の可能性に分類されたバリエーションは、臨床的な意義はなく報告書に明記されない。遺伝子多型、遺伝子多型の可能性のみを保有する患者は、「陰性」として報告される。

本品により一部の解析結果が得られなかった場合は、残りの検査を完了するために、新たな検体の提出を求める。そ

の際、一部の検査で解析結果が得られなかったことを検査報告書に記載し、医療従事者に提出する。さらに、カスタマーサービス担当者が医療従事者に連絡して再採血を依頼し、すべての結果が得られていない理由及び新たな検体が必要である旨を説明する。

#### 【使用目的又は効果】

本品は、全血から抽出したゲノムDNA中の生殖細胞系列のBRCA1又は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、膀胱癌患者又は前立腺癌患者への適応、若しくはタラゾパリプ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、本品は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。

#### \*\*【使用方法等】

##### 【MailGateの使用手法】

検査終了後、セキュアeメールポータルにより、検査により同定されたバリエーションの一覧及び当該患者の検査報告書を閲覧する。検査依頼書に記載された医療従事者に、セキュアeメールポータルへのリンクを含むeメール通知が届く。医療従事者が行う手順は以下のとおりである。

- 1) eメールで通知されるセキュアeメールポータルへのリンクをクリックする。
- 2) ログイン情報を入力する（セキュアeメールポータル初回操作時にはセキュアeメールポータルの初期登録が必要）。
- 3) セキュアeメールポータルの中に、検査で同定されたバリエーションの一覧、「バリエーション一覧（中間報告）」を含むMyriad社からのセキュアeメールが届く。
- 4) バリエーションの一覧をレビュー後、「最終検査報告書確認（View Final Test Report）」を選択し当該患者の検査報告書の送付を依頼する。
- 5) 当該患者の検査報告書をレビューし印刷する。

##### 【Myriad Provider Portalの使用手法】

検査終了後、セキュアポータルにより、患者のバリエーション一覧（中間報告）、検査により同定されたバリエーションの一覧及び当該患者の検査報告書を閲覧する。検査依頼書に記載された医療従事者に、セキュアポータルへのリンクを含むeメール通知が届く。同セキュアポータル内で、医療従事者は当該患者のバリエーション一覧（中間報告）及び検査報告書を入手することができる。医療従事者が行う手順は以下のとおりである。

- 1) e メールで通知されるセキュアポータルへのリンクをクリックする。
- 2) ログイン情報を入力する（セキュアポータル初回操作には事前のセキュアポータルの初期登録が必要）。
- 3) 当該患者のバリエント一覧（中間報告）をレビューする。
- 4) “承認”を選択して、バリエント一覧（中間報告）を受理する。
- 5) “結果を表示”を選択して、当該患者の検査報告書を依頼する。
- 6) 当該患者の検査報告書をレビューし印刷する。

「バリエント一覧（中間報告）」は、当該患者検体の検査により同定された全バリエントの一覧（決定的なエビデンスに基づき臨床的に意義がないと判断されるバリエントを除く）を含む。当該患者の検査報告書には、本プログラムを用いた解析を通じ特定されたバリエントの臨床的意義に応じ、「陽性」又は「陰性」の記載がされる。「陽性」の検査報告書では、「臨床的に意義のあるバリエント（BRCA1及びBRCA2遺伝子における病的変異又は病的変異疑い）」の分類が記載され、これらのバリエント分類の情報が検査報告書として提供される。「陰性」の検査報告書では、同定された場合「臨床的意義が不明のバリエント（VUS）」として分類されたバリエントのみが記載される。遺伝子多型、遺伝子多型の可能性に分類されたバリエントは、臨床的な意義はなく報告書に明記されない。遺伝子多型、遺伝子多型の可能性のみを保有する患者は、「陰性」として報告される。複数のバリエント分類が報告書に記載されるが、検査結果の総合的な解釈は、最も臨床的意義のあるバリエントに基づいたものとなる。

BRACAnalysis診断システムにより検査を実施し、BRCA1及びBRCA2遺伝子における病的変異又は病的変異疑いに分類された変異を有する患者は、医師の診断のもと、オラパリブ又はタラゾパリプトシル酸塩の投与可否の判断がなされる。さらに、本検査ではBRCA1及びBRCA2遺伝子における病的変異又は病的変異疑いに関連するHBOC症候群のリスクが高い患者を特定できる。患者及びその家族への潜在的な影響による適切なカウンセリングを含む状況では、これらの検査結果を患者に伝えることが推奨される。臨床的意義が不明のバリエント（VUS）は、臨床的意義が未確定のバリエントである。VUSに分類された患者は、BRCA1及びBRCA2遺伝子に病的変異又は病的変異疑いがない場合、オラパリブ又はタラゾパリプトシル酸塩による治療を受けない。

#### 【使用上の注意】

##### ＜重要な基本的注意＞

- 本検査の依頼にあたっては、関連学会より提示される施設要件を満たすことを確認すること。
- 患者の家系に基づき本品による検査を実施する際には、未発症者の遺伝学的検査に係る学会関連ガイドラインも参照すること。
- 過去に同種骨髄移植を受けたことがある患者は本品による検査を受けないこと。
- 検査を検討している患者が白血病等の血液悪性腫瘍と診断された場合、生殖細胞系列の遺伝子変異状態が反映されず、結果が陽性（病的変異又は病的変異疑い）となる可能性があることから、本品による検査を行わないこと。
- 同定された全てのバリエントの分類及び解釈は、結果

報告書が発行された時点での科学的知見に基づくものである。新たな科学的知見が得られるに従い、バリエントの分類及び解釈が変わる場合がある。

- 本品は BRCA1 及び BRCA2 遺伝子のプロモーター及びコーディングエクソンにおけるバリエント及びゲノム再構成（欠失又は重複）を検出するように設計されている。このため、以下のような場合に偽陰性の結果を生じる場合がある。
  - 本品の検査領域外に患者治療に影響を与える可能性のあるバリエントが存在する場合
  - プライマー部位の希少な遺伝子多型により、アレルの増幅が不均衡となる場合
  - RNA転写産物のプロセッシングエラーが生じる場合
  - 重複とならない挿入変異である場合
- また、duplicationとtriplicationは検査で区別できない可能性がある。
- EDTA 採血管に採取された患者の全血は集荷されるまで常温で保管する。採血から集荷までの期間は 5 日以内とする。

##### ＜その他の注意＞

- オラパリブ又はタラゾパリプトシル酸塩の本邦における最新の添付文書を参照の上使用すること。

#### 【臨床成績－乳癌におけるオラパリブ投与－D0819C00003 (OLYMPIAD)】

本品の臨床性能は、オラパリブのOlympiAD試験に組み入れられた乳癌患者検体を用いて評価された。アストラゼネカ社は、Myriad社と提携して、オラパリブのコンパニオン診断システムであるBRACAnalysis CDxを開発した。Myriad社は、日本では、BRACAnalysis CDxについて、コンパニオン診断プログラムとしての使用を目的として、販売名「BRACAnalysis診断システム」として製造販売承認を取得した。

##### (1) OlympiAD 試験の概要

本試験は gBRCA 遺伝子変異陽性の HER2 陰性転移性乳癌患者（転移性乳癌に対する前治療としての化学療法は2レジメン以下）302例を対象とし、オラパリブ群（300 mg 錠を1日2回投与）又は医師が選択した化学療法群（カペシタビン、ピノレルピン又はエリブリンから選択）に2:1の比で無作為割付けした非盲検無作為化対照比較多施設共同第III相試験D0819C00003（OlympiAD試験）である。主要評価項目は、盲検独立中央評価（BICR）による無増悪生存期間（PFS）とした。

OlympiAD試験全体として、無作為割付けした302例のうち299例についてBRACAnalysis CDxによるプロスペクティブな検査又は再検査を行った。これはOlympiAD試験の最大解析対象集団の99%に相当する。gBRCA遺伝子変異に関し、病的変異又は病的変異疑いであることが確認されたのは297例である。

##### (2) OlympiAD 試験の組み入れに用いられた各施設検査と本検査システムの判定一致率

本試験への患者組入れ条件は、病的変異又は病的変異疑いに分類されるBRCA1又はBRCA2の遺伝子変異を有することであった。適格性判定用のBRCA遺伝子変異の記録としては、各施設で実施し症例報告書に記載された検査結果又はMyriad社がプロスペクティブに実施した検査結果のいずれでもよいこととした。OlympiAD試験のスクリーニング開始時点では、オラパリブの投与可否を判定するコンパニオン診断システムのBRACAnalysis CDxはFDA承認前であった

め、Myriad社によるプロスペクティブな検査はCLIAに準拠したBRACAnalysisを用いて開始した。BRACAnalysis CDx とBRACAnalysisは同じ検査法を用いて主要解析を行い、同じバリエーション分類手順を用いているため、同等である。

十分な検体が得られた患者全例を対象に、Myriad社のBRACAnalysis CDxによる再検査を実施した。

OlympiAD試験で得られたBRACAnalysis CDxと各施設のgBRCA遺伝子検査結果について一致率の解析を行った。またBRACAnalysis CDxとBRACAnalysisとの比較を行った。患者の適格性（gBRCA遺伝子変異陽性及び陰性）に関する陽性一致率及び陰性一致率、並びに全体一致率を下表に示す。

表 BRACAnalysis CDx とOlympiAD試験への組入れに使用した検査間の一一致率

検査	陽性一致率 (95%CI)	陰性一致率 (95%CI)	全体一致率 (95%CI)
BRACAnalysis CDx対	228/229 99.6%	229/229 100%	457/458 99.8%
BRACAnalysis	(97.6, 99.3)	(98.4, 100)	(98.8, 99.9)
BRACAnalysis CDx対	226/227 99.6%	409/411 99.5% <sup>1</sup>	635/638 99.5%
各施設のBRCA 遺伝子検査	(97.6, 100.0)	(98.3, 99.9)	(98.6, 99.9)

1：各施設のBRCA遺伝子検査のうち、一施設の検査のみがプロスペクティブであったため、陰性一致率は当該検査施設の結果のみから算出した。

全体として、OlympiAD試験におけるBRACAnalysis CDx とその他の検査との一一致率は非常に高かった。BRACAnalysis CDxと各施設の検査結果の全体一致率は99%を超えており、この結果はBRACAnalysis CDxとBRACAnalysisの結果の全体一致率と合致していた。

#### 検査結果の不一致

##### BRACAnalysis と BRACAnalysis CDx

OlympiAD試験の適格性に影響を及ぼす可能性のある、BRACAnalysis CDxとBRACAnalysisの結果の不一致が1例に認められ、この患者はBRCA1:IVS19+2insTと報告された。BRACAnalysisで検査した時点において、このバリエーションの分類は「病的変異」であったが、ACMGガイドライン(Richards et al 2015)改訂に伴い、BRACAnalysis CDxを実施時点では「臨床的意義不明のバリエーション」の分類に変更された。

##### 各施設の検査と BRACAnalysis CDx

各施設の検査結果に基づき2例が組入れ不適格と判定されたが、後にBRACAnalysis CDxにより適格であったことが確認された。うち1例では、施設の検査で変異が検出されなかったが、BRACAnalysis CDxで「病的変異」に分類されるAlu挿入が検出された。他方の1例では、施設検査及びBRACAnalysis CDxのいずれにおいてもBRCA1:M18R(172T>G)が報告されたが、施設ではこのバリエーションを「臨床的意義不明のバリエーション」とし、Myriad社では「病的変異疑い」に分類した。さらに、各施設の検査結果に基づき2例を組み入れたが、後にMyriad社により変異陰性とされた。うち1例は施設の検査によりBRCA1:5385insCバリエーションが報告されたが、BRACAnalysisにより変異陰性とされたため、上記の表には含めなかった。2例目は、施設検査及びBRACAnalysis CDxのいずれにおいてもBRCA1:IVS9-2A>Cバリエーションが検出されたが、このバリエーションの分類は「病的

変異疑い」、Myriad社では「臨床的意義不明のバリエーション」であった。

また、別の2例を各施設のBRCA検査結果に基づきOlympiAD試験に組み入れたが、BRACAnalysis CDxによる確認用の検体が入手できなかった。

#### (3) OlympiAD試験の最大解析対象集団と本品陽性集団の有効性の比較結果

最大解析対象集団(FAS)及びBRACAnalysis CDxによりgBRCA遺伝子変異が陽性であることが確認された部分集団の臨床試験結果を下表に示す。

D0819C00003 (OlympiAD試験)の臨床試験結果

	最大解析対象集団 (FAS)		BRACAnalysis CDx でgBRCA遺伝子変異陽性 と確認された集団	
	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>
PFS				
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、ビノレルビン又はエリブリンから選択）

BRACAnalysis CDxによりgBRCA遺伝子変異が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た（7.4カ月vs 4.2カ月、病勢進行又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、BRACAnalysis CDxによるgBRCA遺伝子変異陽性集団の結果は、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た。

#### 【臨床成績—卵巣癌におけるオラパリブ投与—

##### D0818C00001 (SOLO1)

SOLO1臨床試験で採取された卵巣癌患者のサンプルを用いて、BRACAnalysis診断システムの臨床的有用性を評価した。

##### 1. SOLO1試験の概要

D0818C00001 (SOLO1)試験は、白金製剤を含む化学療法による一次治療で奏効が認められた後に新たに進行卵巣癌（原発性腹膜癌及び/又は卵管癌を含む）と診断された、「病的変異」又は「病的変異疑い」と予測される（病的である/機能喪失に至ることが判明している又は予測される）BRCA変異（BRCA1又はBRCA2変異を確認）を有する患者を対象にオラパリブ単独維持療法の有効性を評価する第3相無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験である。本試験で得られた臨床成績を基に評価を行った。SOLO1試験では合計391例が無作為に割り付けられ、うち386例においてMyriad社BRACAnalysis又はBRACAnalysis CDxを用いた検査が前向き又は後向きに行われた。さらに5例が、中国の検査機関で得られた結果に基づき組み入れられた。サンプル輸出に関する制限のため、これらの中国の

サンプルをMyriad社で後向きに検査することはできなかった。

## 2. SOLO1 試験において被験者の組入れに用いられた各実施医療機関での BRCA 検査結果と Myriad 社 gBRCA 検査結果との一致率

SOLO1 臨床試験では、被験者の適格性基準として、BRCA1 又は BRCA2 遺伝子における「病的変異」又は「病的変異疑い」のエビデンスが必要であった。BRCA 変異が適格性基準を満たすことを示すエビデンスとして、各実施医療機関で得られた BRCA 変異検査結果又は Myriad 社が前向きに実施した検査結果を利用することが可能であった。SOLO1 試験のスクリーニング開始時点では、BRACAnalysis CDx（日本での販売名は BRACAnalysis 診断システム）は利用できなかったため、Myriad 社での前向き検査は、CLIA（Clinical Laboratory Improvement Amendments）規制に準拠した BRCA 検査である Myriad 社 BRACAnalysis 検査を用いて開始された。BRACAnalysis 検査と BRACAnalysis 診断システムは、主要分析法及びバリエーション分類手順が同じであることから、同等の検査であるとみなすことができる。

結果が入手可能であった 208 例を対象に、各実施医療機関の検査と Myriad 社 gBRCA 検査の間で、報告された適格性の一致率を算出した。上記のうち、Myriad 社 gBRCA 検査により適格な変異を保有すると判定された被験者は 205 例であった。陽性一致率は 98.6%（95%信頼区間 95.6～99.5）と算出された。

前向き検査（n=3）を実施した唯一の実施医療機関は中国の機関であった。Myriad 社の検査機関へのサンプル輸出が許可されなかったため、陰性一致率及び各実施医療機関の検査結果との総一致率を算出することはできなかった。

## 各実施医療機関での検査と Myriad 社 gBRCA 検査との結果の不一致

適格性判定に関して、各実施医療機関の検査結果と Myriad 社の gBRCA 検査結果が一致しなかった被験者は合計 3 例であった。

2 例については、実施医療機関での BRCA 検査結果が腫瘍検査から得られたものであったと報告された。生殖細胞系列の変異を検査する Myriad 社 BRCA 検査では、上記 2 例のサンプルで同定された変異は検出されなかった。これらの変異は、その後、腫瘍に基づく BRCA 変異検査で確認されたため、体細胞系列の「病的変異」として判定された。これは SOLO1 試験の BRCA 変異に関する適格性基準を満たすものであった。

3 例目は、実施医療機関の検査で「病的変異」に分類された。Myriad 社 gBRCA 検査により検査を行い、Myriad 社のバリエーション分類基準を用いて分類した場合は、当該症例は「臨床的意義不明のバリエーション（VUS）」として分類された。このバリエーションは、実施医療機関の分類基準に従って「病的変異」として分類されたことが確認されたため、治療実施計画書に従って無作為に割り付けられた。

## 3. SOLO1 試験の最大の解析対象集団と、Myriad 社の検査で gBRCA 変異陽性と判定された集団における有効性の比較

Myriad 社 BRACAnalysis 検査又は BRACAnalysis CDx 検査を用いて前向き又は後向きに実施された検査で生殖細胞系列の BRCA1 及び/又は BRCA2 遺伝子に「病的変異」又は「病的変異疑い」があることが確認された 383 例の卵巣癌患者のサブセットに基づき、BRACAnalysis 診断システムの有効性を評価した。最大の解析対象集団と、Myriad 社の検査で gBRCA 変異陽性と判定された集団における臨床転

帰データを下表に示す。

表 臨床試験 D0818C00001 (SOLO1 試験) の臨床試験結果

	最大の解析対象集団 (FAS)		Myriad 社の検査で gBRCA 変異陽性確定	
	オラパリブ 300 mg 1 日 1 回 <sup>1</sup>	プラセボ	オラパリブ 300 mg 1 日 1 回 <sup>2</sup>	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	

### 1—錠剤

生殖細胞系列の BRCA1/2 変異が確認された 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又は死亡のリスクが 70% 低下した（HR=0.30、95%信頼区間：0.22～0.40、p<0.0001、表 1）。中央値 41 カ月間の追跡調査後、PFS 中央値はオラパリブ群では未達、プラセボ群では 13.8 カ月であった。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、BRACAnalysis 診断システムの有効性が裏付けられる。

## 【臨床成績—肺癌におけるオラパリブ投与—D081FC00001 (POLO)】

本品の臨床性能は、オラパリブの POLO 試験に組み入れられた肺癌患者検体を用いて評価された。

### (1) POLO 試験の概要

D081FC00001 試験 (POLO 試験) は、白金製剤を含む一次化学療法開始後少なくとも 16 週以降に病勢進行がみられない生殖細胞系列の BRCA 遺伝子変異 (病的変異又は病的変異疑い) 陽性 (gBRCAm) の転移性肺癌患者を対象に、オラパリブによる単独維持療法の有効性を検討した無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第 III 相試験である。POLO 試験に無作為割付けされた 154 例のうち 150 例が Myriad BRACAnalysis<sup>®</sup>検査 (9 例) 又は Myriad BRACAnalysis CDx<sup>®</sup>検査 (141 例) のいずれかの検査を使用し、生殖細胞系列の BRCA 遺伝子変異 (病的変異又は病的変異疑い) 陽性であることが確認された。これは POLO 試験の最大解析対象集団の 97.4%に相当する。

### (2) POLO 試験における各実施医療機関の BRCA 検査結果と Myriad gBRCA 検査の判定一致率

51 例が実施医療機関で既存の gBRCA 遺伝子変異状態を有していたため、POLO 試験のスクリーニング Part 2 より参加した。このうち、44 例が実施医療機関での BRCA 遺伝子検査結果と Myriad 社での gBRCA 検査結果の両方を所有していた。実施医療機関での BRCA 遺伝子検査及び Myriad 社での gBRCA 遺伝子変異検査により報告された治療適格性の一致率を算出したところ 44 例全例で Myriad 社での gBRCA 遺伝子変異検査による治療適格性が確定された。

### (3) POLO 試験の最大解析対象集団と本品陽性集団の有効性の比較結果

Myriad 社の BRACAnalysis 診断システムの有用性は、Myriad BRACAnalysis<sup>®</sup>又は BRACAnalysis CDx<sup>®</sup>のいずれかの検査で「病的変異」又は「病的変異疑い」に分類される生殖細胞系列の BRCA1/2 遺伝子変異陽性であることが確認

された転移性膵腺癌患者集団 150 例において示された。4 例は Myriad 社へ検体が提出されず、生殖細胞系列の *BRCA* 遺伝子変異陽性であることが確認できなかった。最大解析対象集団及び Myriad *gBRCA* 遺伝子変異陽性集団の臨床試験結果を下表に示す。

**表 D081FC0001 (POLO 試験) の臨床試験結果**

	最大の解析対象集団 (FAS)		Myriad 社の検査で <i>gBRCA</i> 変異陽性確定	
	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	

Myriad 社の検査による *gBRCA* 遺伝子変異陽性集団 150 例の PFS データは以下の通りである。HR : 0.55 (95% CI 0.36~0.84 ; p=0.0060)、PFS 中央値は、オラパリブ群で 7.4 カ月、プラセボ群で 3.8 カ月であった。以上の結果は、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付けられた。

**【臨床成績—前立腺癌におけるオラパリブ投与—**

**D081DC00007 (PROfound)**

本品の臨床性能は、オラパリブのPROfound試験に組み入れられた転移性去勢抵抗性前立腺癌患者検体を用いて評価された。

**(1) PROfound 試験の概要**

D081DC00007試験 (PROfound試験) は、新規ホルモン製剤 (NHA) 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患者 (mCRPC) を対象に、オラパリブ (300 mg、1日2回、錠剤) 又は治験担当医師の選択したNHA (アピラテロン酢酸エステル又はエンザルタミド) を2:1の比率で無作為割付けした、非盲検多施設共同第III相試験である。*BRCA1*、*BRCA2*又は*ATM*のいずれかに遺伝子変異を有する患者はコホートA (その他12のHRR関連遺伝子のうち1種類との複数の変異を有することを問わず)、HRR経路に関与するその他12の遺伝子 (*BARD1*、*BRIP1*、*CDK12*、*CHEK1*、*CHEK2*、*FANCL*、*PALB2*、*PPP2R2A*、*RAD51B*、*RAD51C*、*RAD51D*、*RAD54L*) のいずれかに変異を有する患者はコホートBに振り分けられた。

無作為割付けされた387例のうち288例で血液検体を用いた検査を実施した。Myriad BRACAnalysis CDx®検査を用いて、生殖細胞系列の*BRCA*遺伝子変異を検討し、288例中62例の患者 (21.5%) に*BRCA1*又は*BRCA2*のいずれかに機能喪失変異 (病的変異又は病的変異疑い) を有することが確認された。

**(2) PROfound 試験の最大解析対象集団と本品陽性集団の有効性の比較結果**

Myriad社のBRACAnalysis診断システムの有用性は、BRACAnalysis CDx®検査で「病的変異」又は「病的変異疑い」に分類される生殖細胞系列の*BRCA1/2*遺伝子変異陽性であることが確認されたmCRPC患者62例において示された。

最大解析対象集団及びMyriad社の検査による *gBRCA* 遺伝子変異陽性集団の臨床試験結果を下表に示す。

**表 D081DC00007 (PROfound 試験) の臨床試験結果**

	最大の解析対象集団 (FAS)		Myriad 社の検査で <i>gBRCA</i> 変異陽性集団	
	オラパリブ 300 mg 1日2回	治験担当医師の選択した NHA	オラパリブ 300 mg 1日2回	治験担当医師の選択した NHA
BICR 評価による rPFS (イベント発現割合 72%)				
イベント数 :	180/256	99/131	25/43	17/19
総被験者数 (%)	(70.3)	(75.6)	(58.1)	(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

Myriad社の検査による *gBRCA* 遺伝子変異陽性集団62例の

rPFSデータは以下の通りである。

コホートA+Bにおいて、HR : 0.08 (95% CI 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NHA群で1.9カ月であった。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

NHAと比較して統計的に有意で臨床的に意義のあるrPFSの

延長が認められ、BRACAnalysis診断システムの有用性が裏

付けられた。

**【臨床成績—乳癌におけるタラゾパリブ投与— C3441009**

**(EMBRACA)】**

本品の臨床性能は、タラゾパリブトシル酸塩 (以降、タラゾパリブ) の C3441009 試験 (EMBRACA) 試験に組み入れられた乳癌患者検体を用いて評価された。

**1. C3441009 試験 (EMBRACA) 試験の概要**

C3441009試験は、生殖細胞系列の*BRCA*遺伝子変異 (病的変異又は病的変異疑い) 陽性かつHER2陰性であり、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤又はタキサン系抗悪性腫瘍剤 (禁忌でない場合) による治療歴を有する手術不能又は再発乳癌患者431例を対象に、タラゾパリブと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) の有効性を検討することを目的とした、無作為化、非盲検、並行群間、海外第III相試験である。タラゾパリブは、開始用量として1mgを1日1回連続経口投与した。

Myriad 社の中央検査または各治験実施施設で実施された検査の結果に基づき、431例の患者が無作為に割り付けられた。このうち、408例 (95%) は中央検査により特定された (BRACAnalysis CLIA : 114例、BRACAnalysis CDx : 294例)。BRACAnalysis CLIA で検査を受けた114例のうち、60例はBRACAnalysis CDxにより再検査を行い、全例で検査結果が一致した。また、23例 (5.3%) は各治験実施施設で実施された検査の結果に基づき組み入れられた。

**2. 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**

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カ月、化学療法群で5.6カ月であり、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た。

Myriad社のBRACAnalysis診断システムの有用性は、BRACAnalysis CDx検査で前向き及び後ろ向き検査により病的変異又は病的変異疑いに分類されるBRCA1/2変異を有する患者の部分集団354例（全体の82%）において示された。この部分集団にはBRACAnalysis CLIAによる検査結果とBRACAnalysis CDx検査による再検査結果の一致が確認され、BRACAnalysis CDx検査で陽性であった症例（タラゾパリブ群：41例、PCT群：19例）が含まれる。BRACAnalysis CDx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以下のとおりである。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ヵ月であった。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診断システムの有用性が裏付けられた。

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 <sup>a</sup>
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	

a - 医師が選択した化学療法（カペシタビン、エリブリン、ゲムシタビン又はピノレルビンのいずれかを選択

**\*【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称】**

**外国特例承認取得者**

ミリアド ジェネティック ラボラトリーズ, インク  
(Myriad Genetic Laboratories, Inc.)  
アメリカ合衆国

**選任製造販売業者**

ミリアド・ジェネティクス合同会社  
(Myriad Genetics G.K.)  
電話：03-4520-7080

**外国製造業者**

ミリアド ジェネティック ラボラトリーズ, インク  
(Myriad Genetic Laboratories, Inc.)  
アメリカ合衆国

Myriad Genetic Laboratories, Inc.、BRACAnalysis診断システム<sup>®</sup>、及びそれぞれのロゴは、米国及びその他の法域におけるMyriad Genetics, Inc.及びその子会社の商標又は登録商標です。

**【承認条件】**

1. 当分の間、承認後1年を経過するごとに、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和35年法律第145号。以下「法」という。）第23条の2の17第5項の規定により準用される法第23条の2の5第9項の規定に基づく書面による調査又は実地の調査を受けるとともに、バリエーション分類プロセスの運用状況について医薬品医療機器総合機構宛て報告すること。
2. 送付された血液サンプル及びこれから得られた情報について、別添申請書に規定された事項以外の目的に使用されないよう、必要な手続き及び適切な管理を行うとともに、不正なアクセスを防止するため最新のセキュリティ及びプライバシー保護に係る対策を講じること。
3. バリエーション情報の品質管理については、別添申請書の備考欄に記載したとおり行うこと。  
別添申請書の備考欄に記載したバリエーション情報の品質管理方法を変更しようとする場合（法第23条の2の5第15項の厚生労働省令で定める軽微な変更である場合を除く。）は、法第23条の2の17第5項の規定により準用される同法第23条の2の5第15項の規定に基づき、厚生労働大臣の承認を受けなければならない。なお、当該承認については、法第23条の2の17第6項の規定により、法第23条の2の5第17項、第23条の2の6及び第23条の2の7の規定が準用されることに留意されたい。