**2025 年 2 月（第 7 版）
*2024 年 8 月（第 6 版）

製造販売承認番号：30200BZI00022000

プログラム 01　疾病診断用プログラム

高度管理医療機器

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）（70159013）

MyChoice 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

本品は、次世代シーケンシングベースの *in vitro* 診断検査であり、固定腫瘍組織から取得された DNA を使用し、［ヘテロ接合性の消失（LOH）、テロメアアレルの不均衡（TAI）、及び大規模な状態遷移（LST）のアルゴリズム的測定を介して］腫瘍ゲノム不安定性（GI）を評価し、*BRCA1* 及び *BRCA2* 遺伝子におけるシーケンスバリアント及び大規模な再構成（LR）を検出及び分類するコンパニオン診断プログラムである。

患者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ーにある Myriad 社へ輸送される。各バリアントを過去に分類したバリアント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アントは、複数の情報源に基づく客観的基準を適用して分類する。バリアント分類プロセス及び基準（根拠）は、米国遺伝医学・ゲノミクス学会（ACMG）のシーケンスバリアントの解釈及び報告に関する勧告（Richards ほか、2015）に従って確立され、Myriad 社で同定されたバリアント全てに適用されている。*BRCA1* 及び *BRCA2* 遺伝子のバリアントは次の 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アント
- 遺伝子多型の可能性
- 遺伝子多型

臨床的意義があるバリアントは、「病的変異」又は「病的変異疑い」に分類されるバリアントである。Myriad 社のバリアントデータベースには、19,000 種類を超える *BRCA1* 及び *BRCA2* 遺伝子のバリアントが含まれている。シーケンシングプロセス中に同定されるバリアントのうち、1%未満が新規のバリアントであり、分類のためにレビューが必要とされる。初めて確認されたバリアントは、Myriad 社の従業員で構成される New Mutations Committee（新突然変異委員会）に送付され、分類される。

本品の診断プログラムは、シーケンシング及び大規模な再構成（LR）解析及びゲノム不安定性の状態（GIS）の複合的な解釈を医療従事者に提供する。*BRCA1* 又は *BRCA2* 遺伝子における病因性変異（シーケンシング又は LR）あるいは所定の閾値を超える GIS のいずれかによる Myriad HRD 陽性結果は、相同組換え修復欠損（HRD）と相関する。

**** 【使用目的又は効果】**

本品は、下表の医薬品の適応判定の補助を目的として、ゲノム不安定性の状態（GIS）及び遺伝子変異の評価により Myriad 相同組換え修復欠損（HRD）を検出する。

がん種	遺伝子変異等	治療薬
乳癌	*BRCA1/BRCA2* 遺伝子変異	オラパリブ
卵巣癌	*BRCA1/BRCA2*遺伝子変異	オラパリブ
	Myriad HRDの定義として： ・ *BRCA1/BRCA2*遺伝子変異及び／又は ・ GIS	オラパリブ及びベバシズマブ（遺伝子組換え）
		ニラパリブトシル酸塩水和物

***【使用方法等】**

[MailGate の使用方法]

検査終了後、セキュア e メールポータルから、検査で同定されたバリアントの一覧、ゲノム不安定性スコア、及び当該患者の検査報告書を閲覧できる。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。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アントの一覧、ゲノム不安定性スコアが記載された中間報告を含む Myriad 社からのセキュア e メールが届く。

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) Myriad 社からのセキュア e メールを開封し、中間報告を開く。
4) バリアント一覧及びゲノム不安定性スコアをレビュー後、「最終検査報告書確認（View Final Test Report）」を選択して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 の使用方法]

検査終了後、セキュアポータルから、患者の中間報告書、検査で同定されたバリアントの一覧、ゲノム不安定性スコア、及び当該患者の検査報告書を閲覧できる。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アント一覧（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) 当該患者のバリアント一覧（中間報告）をレビューする。
4) “承認”を選択して、バリアント一覧（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。

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アントの一覧（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「遺伝子多型の可能性」や「遺伝子多型」といったバリアントを除く）を含む。当該患者の検査報告書には、当該患者のゲノム不安定性の状態（GIS）及び腫瘍 *BRCA1/BRCA2* 遺伝子変異状態が記載される。GIS 陽性又は陰性は、当該患者のゲノム不安定性スコア（LOH、TAI、LST のアルゴリズム的測定）に基づく数値閾値によって決定される。臨床的に意義のある各バリアントの分類及び情報（病的変異又は病的変異疑い）は、患者報告書に記載される。複数のバリアント分類が報告書に記載されるが、腫瘍 *BRCA1*/*BRCA2* 遺伝子変異状態の総合的な解釈は、最も臨床的意義のあるバリアントに基づいたものとなる。臨床的意義が不明のバリアント及び臨床的意義が不明な他所見は、患者報告書の 2 ページ目に記載される。

本品により検査を実施し、ゲノム不安定性の状態陽性と判断された患者、あるいは *BRCA1* 及び *BRCA2* 遺伝子における病的変異又は病的変異疑いに分類された変異を有する患者は、医師の診断のもと、ニラパリブトシル酸塩水和物の投与可否の判断、又はオラパリブとベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用投与の判断がなされる。*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（単剤療法）の投与可否の判断がなされる。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アント（VUS）は、臨床的意義が未確定のバリアントである。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の変異を有しない場合、ニラパリブトシル酸塩水和物又はオラパリブによる治療を受けられない。

適切と判断される場合は、新たな検体が要請されることがある。カスタマーサービス担当者が医療従事者に連絡して新たな検体を依頼し、新たな検体が必要な理由を説明する。

【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。
- 医薬品の治療への適格性の判断は、患者報告書の内容を全て確認した上で行うこと。具体的には、患者報告書の冒頭での「Myriad 社による HRD の状態」の判定結果のみで、医薬品の適応判定を行わずに、ゲノム不安定性の状態、腫瘍 *BRCA1* 及び *BRCA2* 遺伝子変異の状態、両方の結果を考慮して行うこと。ニラパリブトシル酸塩水和物の投与可否の判断、又はオラパリブとベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用投与の判断は、「ゲノム不安定性の状態」及び「腫瘍 *BRCA1* 及び *BRCA2* 遺伝子変異の状態」（すなわち、「Myriad 社による HRD の状態」が陽性）の結果に基づき行うこと。オラパリブ単剤療法の判断は、腫瘍 *BRCA1* 及び *BRCA2* 遺伝子変異の状態の結果のみに基づき行うこと。
- 本検査は、*BRCA1* 及び *BRCA2* 遺伝子の特定領域内における腫瘍 DNA 変異を検出するよう設計されている。本検査は、生殖細胞系バリアントと体細胞系バリアントを区別しない。遺伝子コーディング領域及び非コーディングイントロン領域の一部はシーケンス解析により解析され、通常、各エクソンの 5'末端近位 20 塩基対（bp）及び 3 末端遠位 10bp を超えない。患者治療に影響を与える可能性がある検査領域外の他バリアントは検出されない。
- プローブ下における長いインデル又は再構成により、不均衡なアレル濃縮が生じる可能性がある。本アッセイでは、長さが 25bp を超えるインデルを検出することができる。しかし、特定のインデルを検出する能力は、変異の位置及び性質、局所シーケンスコンテキスト、DNA の品質、提供される検体中の非腫瘍 DNA 含量の影響を受ける可能性がある。
- 本検査は、*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が、大規模な再構成欠失及び重複の検出は、提出された検体の品質に依存する。全遺伝子の複製及び欠失は、本品のアッセイでは検出できない可能性がある。その他の末端重複は、臨床的意義不明のバリアントとして報告される。
- 本品による検査では検出されない特定の挿入、逆位、特定の調節変異などのまれな遺伝子異常が存在する可能性がある。しかし、本アッセイは、解析対象遺伝子における異常の大多数を除外すると考えられる。
- 同定された全てのバリア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、バリアントの分類及び解釈が変わる場合がある。
- 本システムは *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シーケンシングバリア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アントが存在する場合
  - ・RNA 転写産物のプロセ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
- 設定した検出限界（LOD）未満のアレル頻度における変化は、一貫して検出されない可能性がある。シークエンスバリアントのアレル頻度 LOD は、200 ng で測定した検体で～ 6.5-8%、7.5 ng で測定した検体で～10-20%である。LR のアレル頻度 LOD は、200 ng で測定した検体で～20-30%、7.5 ng で測定した検体で～40-50%である。
- 検体の腫瘍細胞と良性細胞の細胞核の比率が設定した LOD を下回る場合は、ゲノム不安定性の状態（GIS）を判定できない場合がある。最適な DNA インプットレベル（200 ng 等）で、GIS LOD の腫瘍細胞率は～20%-30%である。最低の DNA インプットレベル（7.5 ng）では、LOD の腫瘍細胞率は～40-49%である。

＜その他の注意＞

- ニラパリブトシル酸塩水和物又はオラパリブ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。
- 本アッセイにより遺伝性乳癌・卵巣癌症候群の発症リスクに関する情報が得られることがあるが、そのような使用目的は医療機器としての承認を受けておらず、その臨床的意義や分析学的妥当性は日本の規制当局によって妥当と認められたものではない。

**** 【臨床成績】**

I. 臨床試験の概要 - ニラパリブトシル酸塩水和物 PR-30-5020-C (QUADRA)

ニラパリブトシル酸塩水和物の臨床試験 PR-30-5020-C（QUADRA）は、3 レジメン以上の化学療法歴を有する進行性、再発性、高悪性度漿液性上皮性卵巣癌、卵管癌、又は原発

性腹膜癌患者を対象にニラパリブトシル酸塩水和物の安全性及び有効性を評価した多施設共同、非盲検、単群試験であった。

a. PMA (Pre-Market Approval：市販前承認) の責任

患者の適格性を判定するため、腫瘍検体を中央検査機関に送付し、直ちに myChoice HRD CDx（HRD）検査を実施した。保存腫瘍組織又は新鮮腫瘍組織が必要とされた。

（注：治験実施計画書第 3 版［改訂 2、2016 年 5 月 24 日］の実装後に組み入れられた患者では、スクリーニング及び組み入れプロセスを促進するため、組み入れ前に検体が要求され、治験実施計画書において規定されたスクリーニング期間前に送付することができた。）

患者は、すでに生殖細胞系乳癌遺伝子（*BRCA*）変異（g*BRCA*m）が検出されていない限り、組み込み前に治験の中央検査機関による HRD 検査の結果を待つこととされた。また、g*BRCA*m 状態を判定するため、スクリーニング中に全患者から血液検体も採取された。g*BRCA* 状態が過去に陽性であることが確認されている場合、本試験の組み入れに HRD 検査結果を待つ必要はなかったが、確定的 HRD 検査は依然として実施する必要があった。

b. 有効性の結果

主要有効性評価項目は、RECIST（version 1.1）に定義される治験責任医師の評価によって確定された客観的奏効率（ORR）とされた。本評価項目の主要解析対象集団には、3 種類又は 4 種類の前治療（LOT）を受け、最後の白金製剤を含む治療において白金製剤感受性であった全 HRD 陽性腫瘍患者が含まれた。ポリ（ADP リボース）ポリメラーゼ（PARP）阻害剤（PARPi）による治療歴のある患者は主要解析対象集団から除外された。患者の最良総合効果（BOR）は、初回投与日から放射線学的疾患進行が最初に記録された日、その後の抗癌剤治療日、又は治験中止日のいずれか早い時点までのすべての時点での総合効果に基づいて判定された。BOR が確定された完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）のいずれかであった患者は、治療に反応したとみなされた（「奏効例」）。他すべての患者は治療に反応しなかったとみなされた（「非奏効例」）。

また、白金製剤感受性及びバイオマーカーで定義された集団を用いた事後解析も実施された。

治験責任医師等の評価によって確定された RECIST（version 1.1）に基づく ORR をバイオマーカーで定義した集団全体、そして以下のバイオマーカーのサブセットについて解析した。

- t*BRCAm*（白金製剤感受性に関わらず）
- 非 t*BRCA*/GIS 陽性白金製剤感受性

バイオマーカーで定義された集団では、以下を含むすべてのサブグループにおいて有意義な ORR 及び奏効期間（DOR）が認められた。

- HRD陽性コホート（n=98）において、ORRは24.4%、DOR中央値は8.3ヵ月であった。
- t*BRCAm* 患者（n=63）において、ORR は 28.6%、DOR 中央値は 9.2 ヵ月であった。本群を白金製剤感受性状態で解析した場合、t*BRCAm* 白金製剤感受性疾患患者（n=18）の ORR は 38.9%、t*BRCAm* 白金製剤抵抗性患者（n=21）の ORR は 28.5%、t*BRCAm* 白金製剤不応性患者（n=16）では、ORR は 18.8%であった。
- 非 t*BRCA*/GIS 陽性白金製剤感受性疾患患者（n=35）における ORR は 20.0%、DOR 中央値は 6.6 ヵ月であった。

c. 結論

要約すると、PR-30-5020-C（QUADRA）試験の有効性結果から、ニラパリブトシル酸塩水和物による治療に期待される臨床的ベネフィットの程度は、臨床及び分子バイオマーカーによって定義される臨床的ベネフィットの連続体によって予測できることが実証された。分子バイオマーカー及び臨床バイオマーカーに基づくベネフィットの連続体と一致して、最も高い奏効率は、白金製剤感受性の状態に関わらず、GIS 陽性及び白金製剤感受性又は t*BRCAm* 腫瘍を有する患者において認められた。

II. 臨床試験の概要 – オラパリブ D0817C00003 (PAOLA-1)

本品の臨床性能は、オラパリブの PAOLA-1 試験から収集された卵巣癌患者の検体を用いて評価された。

1. PAOLA-1 試験の概要

新たに進行卵巣癌（FIGO 進行期分類 III 期又は IV 期）であると診断され、標準的な初回化学療法である白金 製剤／タキサン製剤併用化学療法とベバシズマブ（化学療法との併用及び維持療法）による治療を受けた高異型度上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌患者 806 例（オラパリブ／ベバシズマブ群 537 例、プラセボ／ベバシズマブ群 269 例）を対象として、オラパリブ（錠剤）300 mg1 日 2 回及びベバシズマブ併用投与注 1）の有効性及び安全性をプラセボ及びベバシズマブ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。

さらに、潜在的な予測因子及び予後因子におけるオラパリブの治療効果の一貫性についての理解を深めるため、Myriad myChoice® HRD plus 検査によるバイオマーカーのサブグループに基づいて PFS の探索的な解析を実施した。

Myriad HRD 状態は、ゲノム不安定性の状態（GIS）及び腫瘍 *BRCA1/BRCA2* 遺伝子変異陽性（t*BRCAm*）状態に基づいている。Myriad HRD 状態陽性とは、t*BRCA1/2* 遺伝子変異を有するか、又は *BRCA1/2* 遺伝子変異を有さない場合は予め規定したカットオフ値以上の GI スコアであることにより決定される。

PAOLA-1 試験に無作為割付けされた 806 例の患者のうち、755 例（93.7%）は Myriad t*BRCA* 遺伝子変異検査結果を有し、664 例（82.4%）は Myriad myChoice® HRD plus 研究用検査による Myriad HRD 状態の結果が得られた。Myriad myChoice® CDx については、806 例のうち 755 例の患者（93.7%）が検査の対象になると考えられた。総じて 806 例中 700 例（86.8%）の患者は t*BRCA* 遺伝子変異の検査結果が得られ、643 例（79.8%）は Myriad HRD 状態の検査結果が得られた。

2. PAOLA-1 試験における Myriad myChoice® HRD plus 研究用検査及び Myriad myChoice® CDx の同等性

Myriad myChoice® HRD plus 研究用検査と Myriad 社の myChoice® CDx の HRD 状態に関する同等性は、両検査の検査結果が得られている患者で HRD 状態のカットオフ値 42 の場合において、以下のとおりであった。

- 全体一致率[OPA]: 97.8% (95% CI 96.3%, 98.8%)
- 陽性一致率[PPA]: 98.6% (95% CI 96.8%, 99.6%)
- 陰性一致率[NPA]: 96.6% (95% CI 93.7%, 98.4%)

3.全解析対象集団及び Myriad myChoice® CDx により定義されたサブグループにおける有効性の比較

PAOLA-1 試験はその主要目的を達成し、ベバシズマブとオラパリブの併用投与はプラセボとベバシズマブの併用投与と比較して最大解析対象集団における PFS の統計学的有意で臨床的に意義のある延長を示した（HR：0.59、95% CI：0.49～0.72、p<0.0001）。オラパリブはプラセボと比較して 5.5 カ月 PFS を延長した。最大解析対象集団における臨床成績、及び Myriad myChoice® CDx を用いて定義した HRD 状態（カットオフ値 42）を有するサブグループにおけるデータ固定後に探索的に解析した有効性データを下表に示す。

PAOLA-1 試験における臨床成績（治験担当医師の評価による PFS）

	全解析対象集団		myChoice® CDx Myriad HRD 陽性		myChoice® CDx Myriad HRD 陰性		myChoice® CDx Myriad HRD 不明 (事後解析[a])	
	オラパリブ/ベバシズマブ (n=537)	プラセボ/ベバシズマブ (n=269)	オラパリブ/ベバシズマブ (n=251)	プラセボ/ベバシズマブ (n=125)	オラパリブ/ベバシズマブ (n=180)	プラセボ/ベバシズマブ (n=87)	オラパリブ/ベバシズマブ (n=106)	プラセボ/ベバシズマブ (n=57)
PFS（治験担当医師の評価による）								
イベント発現例数/全例数（%）	280/537 (52.1)	194/269 (72.1)	87/251 (34.7)	86/125 (68.8)	135/180 (75.0)	68/87 (78.2)	58/106 (54.7)	40/57 (70.2)
PFS 中央値（月）	22.1	16.6	39.3	17.7	16.6	16.2	22.1	15.3
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)		0.68 (0.45-1.02)	

a 全患者（HRD 陽性及び陰性、並びに検査の中止/不成功/欠測）を考慮した交互作用項を用いてハザード比及び関連する信頼区間を算出した.

CI：信頼区間、 PFS：無増悪生存期間.

III. 臨床試験の概要 – オラパリブ D0818C00001 (SOLO1)

本品の臨床性能は、オラパリブの SOLO1 試験から収集された卵巣癌患者の検体を用いて評価された。

1. SOLO1 試験の概要

D0818C00001 試験（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ている *BRCA* 遺伝子変異陽性（*BRCA1* 又は *BRCA2* のいずれかに「病的変異」又は「病的変異疑い」に分類される変異[有害であることが既知又は予測される／機能喪失を生じる変異]を有する）の進行高悪性度上皮性卵巣癌（原発性腹膜癌及び／又は卵管癌）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。

SOLO1 試験には、*BRCA* 遺伝子変異陽性患者（g*BRCA* 遺伝子変異陽性又は体細胞 *BRCA* [s*BRCA*]遺伝子変異陽性の患者）を組み入れることとした。本試験への患者組入れ基準として、組入れ前に、実施医療機関での *BRCA* 遺伝子変異に関する既存の検査結果、又は Myriad 社の BRACA*nalysis*®或いは BRACAnalysis CDx®によるプロスペクティブな検査結果に基づき、「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（血液又は腫瘍サンプルのいずれか）が検出されることを必要条件とした。実施医療機関での検査結果のうち Myriad 社による検査により変異が確認されなかった検体は、最終解析から除外した。検体の輸出規制のため、中国国内の各実施医療機関にてプロスペクティブに検査を実施した。

SOLO1 試験ではオラパリブ群においてプラセボ群と比較し、治験担当医師の評価に基づく PFS の大幅な延長が認められ、本試験は主要目的を達成した。この PFS の延長は、その効果の大きさから明らかなように、統計学的に有意かつ臨床的に意義のあるものであった。具体的には、オラパリブ群ではプラセボ群に比較し病勢進行又は死亡のリスクが全ての評価時点を通じて、平均で 70%低下した（HR 0.30、95% CI 0.23～0.41、p<0.0001）。PFS 中央値は、オラパリブ群では未到達、プラセボ群で 13.8 カ月であった。

2. SOLO1 試験における Myriad *tBRCA* 検査と Myriad *gBRCA* 検査との一致率

生殖細胞系列変異の検査では体細胞変異を検出することはできないため、Myriad *tBRCA* 検査と Myriad *gBRCA* 検査は完全に一致しない。さらに、検出されない特定の挿入、inversion 及び特定の制御変異などのまれな遺伝的異常がある場合がある。総じて、治療適格性に関する一致率は、97.2%（284/292、8 例では *tBRCA* 遺伝子変異が確認されなかった）であった。

- Myriad *tBRCA* 検査と Myriad *gBRCA* 検査の陽性一致率は、97.6%（95%CI：95.07%～99.02%）であった。
- 生殖細胞系列 *BRCA* 遺伝子変異陰性と確認された症例と Myriad *tBRCA* 検査との陰性一致率は、LIGHT 試験で示されている。陰性一致率は 88.8%（95% CI：84.3%～92.3%）であった。

3. SOLO1 最大解析対象集団、Myriad *tBRCA* 遺伝子変異陽性集団及び Myriad *gBRCA* 遺伝子変異陽性集団における有効性の比較

データベース固定後の探索的な解析により、有効性の結果は、最大解析対象集団、myChoice® CDx により定義される Myriad *tBRCA* 遺伝子変異陽性集団及び BRACAnalysis® CDx により定義される Myriad *gBRCA* 遺伝子変異陽性集団において一貫性が認められた。

表　　有効性評価項目の要約（最大解析対象集団、Myriad *tBRCA* 遺伝子変異陽性集団及び Myriad *gBRCA* 遺伝子変異陽性集団）

	最大解析対象集団（FAS） n=391		Myriad *tBRCA* 遺伝子変異陽性集団 n=284		Myriad *gBRCA* 遺伝子変異陽性集団 n=383	
	オラパリブ 300 mg bd (n=260)	プラセボ (n=131)	オラパリブ 300 mg bd (n=191)	プラセボ (n=93)	オラパリブ 300 mg bd (n=253)	プラセボ (n=130)
治験担当医師による評価に基づく PFS（イベント発現割合：50.6%）						
イベント発現例数/（%）	症例数	96/131 (73.3)	75/191 (39.3)	69/93 (74.2)	99/253 (39.1)	95/130 (73.1)
PFS 中央値（月）	未到達	13.8	未到達	13.8	未到達	13.8
ハザード比（95% CI）	0.30 (0.23-0.41)		0.29 (0.21-0.41)		0.30 (0.22-0.40)	
P 値（両側）	p<0.0001		p<0.0001		p<0.0001	

Ⅳ. 臨床試験の概要 – オラパリブ D081CC00006 (OlympiA)

オラパリブ臨床試験D081CC00006（OlympiA）は、生殖細胞系列*BRCA*変異があり、HER2が陰性の高リスク早期乳癌で、根治的な局所治療及び術前又は術後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されるオラパリブとプラセボを比較した有効性及び安全性を評価する、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照、多施設共同第Ⅲ相試験である。

米国を含む23ヵ国の420施設から患者1836例が登録された。本試験に登録するためには、*BRCA1*又は*BRCA2*のいずれかの遺伝子に病的変異又は病的変異疑いを裏付けるエビデンスがあることを要件とした。適格な*BRCA*変異のエビデンスは、実施医療機関での検査による既存の*BRCA*変異の結果（n=1114）、BRACAnalysis CDx®を用いてMyriad社（ユタ州ソルトレークシティ）が行ったプロスペクティブな検査（n=474、不適切な試験IDコードで検査した1例を加える）、又は中国人患者に対するBGI Clinical Laboratories（中国深圳）による検査（247例）の結果である。中国以外で登録された患者は、Myriad社で474検体がプロスペクティブに検査され、1091検体がレトロスペクティブに検査された。中国で無作為割付された患者247例のうち、85例はMyriad社の検査でレトロスペクティブに検査した。Myriad社で検査した患者は1650例で、そのうち164例がMyriad Integrated BRAC*Analysis*®による検査で、1486例がBRACAnalysis CDx®による検査であった。

OlympiA試験の腫瘍検体サブセットの無作為割付け後の解析を実施し、Myriad社のMyChoiceによる検査で腫瘍*BRCA1/2*m（t*BRCA1/2*m）と診断される集団を特定した。OlympiA試験におけるMyChoiceによる検査の臨床的性能は、腫瘍変異*BRCA1/BRCA2*（t*BRCA*）状態に基づいており、OlympiA試験に登録された患者から採取した腫瘍FFPE検体から得られた残存抽出DNAに基づいて実施された。

a) MyChoice PMAコホートの内訳

OlympiA試験に無作為割付けされた患者1836例のうち、1014例はMyChoiceによるレトロスペクティブ検査に利用可能であった。患者984例の検体がMyChoiceで検査され、946例について有効なt*BRCA1/2*結果が報告された。そのうち、MyChoiceによる検査で病的変異又は病的変異疑いのt*BRCA*変異が確認された患者は919例、病的変異又は病的変異疑いの*tBRCA*変異が確認されなかった患者は27例であった。OlympiA試験の最大の解析対象集団（FAS）の50.1%（919/1836）をPMAコホートが占めていた。

b) 有効性の結果

OlympiA試験の主要評価項目は、標準化されたSTEEPの定義に従って定義した無浸潤疾患生存期間（IDFS）であった。試験対象集団は、Myriad Integrated BRACAnalysis®及びBRACAnalysis CDx®による検査又は実施医療機関の検査結果により、病的変異又は病的変異疑いの生殖細胞系列*BRCA*変異が検出された早期乳癌患者1836例であった。

本試験では、オラパリブ群ではプラセボ群と比較して浸潤性疾患の再発又は死亡のリスクが41.9%低下したことから明らかなように、IDFSの改善は統計的に有意であり臨床的に意義のあるものであった（IDFSのHR：0.581、95% CI：0.455 - 0.737、p<0.0001）。

t*BRCA1/2*mの有効性は、MyChoiceでのレトロスペクティブな検査で、病的変異又は病的変異疑いの*tBRCA1/2*変異が確認された乳癌患者919例のサブセットに基づいて検討した。

レトロスペクティブな解析では、腫瘍*BRCA1/2*変異が確認された患者は、浸潤疾患の再発又は死亡のリスクが54.1%低下した（IDFSのHR：0.459、95% CI：（0.321-0.647））。これらの結果はOlympiA試験の対象集団全体で認められた結果と同等であり、MyChoiceの有効性を裏付けるものである。

MyChoiceでの検査により、病的変異又は病的変異疑いの生殖細胞系列*BRCA*変異に分類された症例の臨床転帰の結果を以下の表に要約した。

	FAS (1836 例)		**Myriad t*BRCA*m 確定例（919 例）**	
	オラパリブ 300 mg bd	**プラセボ**	**オラパリブ 300 mg bd**	**プラセボ**
n	921	915	462	457
イベント数（%）	106 (11.5%)	178 (19.5%)	47 (10.2%)	95 (20.8%)
HR（95% CI）	0.581 (0.455, 0.737)		0.459 (0.321-0.647)	
p 値（両側）	<0.0001	NA	<0.0001	NA*

* 正式な検定は未実施

【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、バリアント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. 送付された腫瘍組織検体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. バリアント分類及びゲノム不安定性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アント分類及びゲノム不安定性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。

【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., MyChoice診断システム®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。