

※※2021年7月1日(第9版)
※2020年10月22日(第8版)

製造販売承認番号:23000BZI00008000

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)

BRACAnalysis 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

BRACAnalysis 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。Myriad 社にて、ゲノム DNA を抽出する。*BRCA1* 及び *BRCA2* 遺伝子のシーケンスバリエント (ヌクレオチド配列が変化するもの) は、PCR 及びサンガ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、各バリエントを過去に分類したバリエ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エントは、複数の情報源に基づく客観的基準を適用して分類する。バリエント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ント全てに適用されている。*BRCA1* 及び *BRCA2* 遺伝子のバリエントは次の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エント
- 遺伝子多型の可能性
- 遺伝子多型

各バリエントの分類がバリエント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ント一覧 (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ント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ント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ントは、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ント (VUS) に分類されたバリエントは、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ント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。

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。この報告書には、血液検体を再送付する際の検査キットの入手方法及び検査依頼書で指定する検査に関する説明を記載する。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、膵癌患者又は前立腺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】

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ントの一覧及び当該患者の検査報告書を開覧する。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ントの一覧、「バリエント一覧 (中間報告)」を含む Myriad 社からのセキュア e メールが届く。
- 4) バリエント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。

「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。複数のバリエーション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ーション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ーション (VUS) は、臨床的意義が未確定のバリエーションである。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、オラパリブによる治療を受けられない。

【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ーションの分類及び解釈は、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、バリエーション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ーション及びゲノム再構成 (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ーションが存在する場合
 - 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 試験への組み入れに使用した検査間の一貫率

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 CDx 対	(97.6, 99.3)	(98.4, 100)	(98.8, 99.9)
BRACAnalysis CDx 対	226/227 99.6%	409/411 99.5% ¹	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 ¹ 学療法 ²		オラパリブ 300 mg 1日2回 ¹ 化学療法 ²	
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、ピノレルビン又はエリプリンから選択)

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、治験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 D081FC0001 (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 ¹	プラセボ	オラパリブ 300 mg 1日1回 ^a	プラセボ
PFS				
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—腺癌におけるオラパリブ投与 - D081FC0001 (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腺癌患者検体を用いて評価された。

(1) POLO 試験の概要

D081FC0001 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) の転移性腺癌患者を対象に、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[®]検査 (9 例) 又は Myriad BRACAnalysis CDx[®]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[®]又は BRACAnalysis CDx[®]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 gBRCA 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経路に關与するその他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gBRCA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：総	180/256	99/131	25/43	17/19
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。

※【臨床的意義—HBOC 症候群】

生殖細胞系列のBRCA1及びBRCA2遺伝子変異は、遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (HBOC) の最も重要な原因である。BRCA1又はBRCA2のいずれかの変異が遺伝している女性は、乳癌の生涯リスクが43~87%、卵巣癌のリスクが16~63%となっている¹⁴。男性の変異保因者は、乳癌及び前立腺癌のリスクが有意に増加し^{5,6}、いずれの性別でも保因者は、膀胱癌及びおそらく黒色腫のリスクが増加する⁷⁻¹¹。世界中で300~500名に1名がBRCA1又はBRCA2の変異を保因すると推定されており、最新のデータから、これらの推定値はアジア系人種¹²、具体的には日系人¹³でも同様であることが示唆される。ますます多くの公表されたエビデンスにより、癌予防、早期検出及び悪性腫瘍の治療を通して患者により良いアウトカムをもたらすことが可能な医学的管理の決定を導く上で、リスクがある患者における変異の特定は重要な臨床的有用性を有することが示されている。この結果、規定された癌の病歴及び/又は家族歴の基準を満たす患者でのBRCA1及びBRCA2の臨床分析を推奨した多数の専門学会によるガイドラインが施行されている。

BRCA1及びBRCA2遺伝子変異の有病率

一般集団では約300~500名に1名がBRCA1又はBRCA2の変異を保因する^{14,16}。女性の乳癌症例の約7%¹⁷及び卵巣癌症例の11~15%¹⁸⁻²⁰は、常染色体優性形式で遺伝するBRCA1又はBRCA2の変異に起因する。これらの推定値は主にヨーロッパ集団に由来するが、最新のデータは、数値がアジア系人種¹²及び日系人¹³でも同様であることを示唆している。以下の臨床的特徴は、BRCA変異の可能性を高めるもので^{2,21-31}、多数の学会のガイドライン及び技術評価で概説されているBRCA1及びBRCA2検査基準の基礎となっている^{9,52,63,64,68,69}。

- 50歳未満で診断された乳癌
- トリプルネガティブ乳癌 (エストロゲン受容体陰性、プロゲステロン受容体陰性、及びHER-2陰性)
- 上皮性卵巣癌、原発性腹膜癌、又は卵管癌 (診断時の年齢は問わない)
- 1名における2つの原発性乳癌
- 男性乳癌
- 生物学的血縁者における多数の乳癌症例
- 生物学的血縁者における乳癌と卵巣癌/原発性腹膜癌/卵管癌の両方の発症
- 乳癌 (診断時の年齢は問わない)
- 前立腺癌 (年齢は問わない)、管内前立腺癌で高グレード又は転移性のもの、又は他のHBOC関連癌の家族歴を有する男性に診断された前立腺癌

BRCA1及びBRCA2の変異は遺伝性乳癌卵巣癌症候群と一致する病歴を有する家族の約84%で認められる²。他の遺伝子も乳癌及び/又は卵巣癌のリスク増加と関連することが知られているが、BRCA1及びBRCA2は、その有病率、癌の高リスクを伴うこと、及びその結果生じる医学的管理への影響に基づき、これらの癌の遺伝性リスクの最も臨床的に重要な遺伝子であると広く認められている。

2件の独立した試験が、乳癌患者の5名に1名がBRCA1及びBRCA2検査の検討対象である病歴又は家族歴を有すると結論付けている³²⁻³³。プライマリケア又はマンモグラフィ検診で受診した未発症の女性のうち、約6%がさらなる評価並びにBRCA1及びBRCA2検査の検討対象である乳癌及び／又は卵巣癌の家族歴を報告している³⁴⁻³⁵。最後に、2005年の米国国民健康聞き取り調査（National Health Interview Survey）では、男性及び女性回答者の8.9%が、評価並びにBRCA1及びBRCA2検査の検討に関する米国予防医療サービス専門作業部会（U.S. Preventive Services Task Force）の基準を満たす乳癌及び卵巣癌の家族歴を有することが認められた³⁶。

BRCA1及びBRCA2検査の臨床的妥当性は、変異保因者、つまり特定の癌のリスクが有意に高い個人を正確に特定する能力に基づく。このことは、以下に要約する、多数の公表済みの文献で報告されている。さらに、公表済みのデータから、BRCA1又はBRCA2変異の検査で陰性である場合は、乳癌及び／又は卵巣癌の家族歴が既知でも、これらの癌のリスクが有意に高くないことが確認されている。

BRCA遺伝子変異による乳癌及び卵巣癌のリスク増加

BRCA1及びBRCA2遺伝子の変異に関連する乳癌及び卵巣癌のリスクの範囲は、多数の試験により特徴が明らかにされている。BRCA1及びBRCA2の遺伝性変異を有する女性の大多数は、介入を実施しなければ、乳癌及び／又は卵巣癌を発症する。低い方のリスク推定値は、選択していない一般集団における変異の分析に基づき、高い方の変異関連癌リスク推定値は、強い癌の既往歴を有する家族に由来する。一般的に、BRCA1及びBRCA2の変異がある場合、70歳までに乳癌を発症するリスクは43～87%である¹⁴。ただし、このリスクには家族間でばらつきが示されており、これは他の修飾因子に起因する可能性が最も高い^{1,6,37,39,44}。最も重要なことに、遺伝性乳癌は概して非遺伝性（散発性）のものより早い年齢で発症する。一般集団の女性が50歳未満で乳癌を発症する確率はわずか2%である⁴²。しかし、BRCA1又はBRCA2の変異を有する女性が50歳未満で乳癌を発症する確率は23～51%である^{2,3,4,40}。

遺伝性BRCA1変異に起因する卵巣癌のリスクは、一般集団のリスクが1%未満であるのに対して、50歳までは13～23%、70歳までは39%～63%^{3,4,40}である。BRCA2の変異による卵巣癌のリスクは、50歳までは0.4～4%、70歳までは16.5%～27%^{2,4}である。

BRCA遺伝子変異による二次性癌のリスク増加

乳癌を発症した女性がBRCA1又はBRCA2変異を保因する場合、一般集団の女性と比較して、二次性癌のリスクが大幅に高い^{1,43,45-49}。最初の診断から5年以内の2回目の原発性乳癌のリスクは、BRCA1変異を有する女性では20%⁴⁷、BRCA2変異を有する女性では12%である⁴⁸。

ある最近の試験⁵⁰では、BRCA変異を保因する女性では、最初の乳癌の発症年齢が2回目の乳癌リスクの程度に影響する可能性があり、発症年齢が若いほど（40歳未満）、2回目の乳癌を発症するリスクが高くなることが示唆された。最初の乳癌を40歳未満で診断された女性は、BRCA1ファミリーの対側乳癌のリスクが有意に高かった（BRCA2ファミリーでも同様の傾向が認められたが、統計学的に有意ではなかった）。最初の乳癌を40歳未満で診断されたBRCA1変異ファミリーの女性のうち62.9%が25年以内に対側乳癌を発症した一方、最初の乳癌が40歳超であった女性では19.6%であった。Maloneらによる別の最近の試験では、非保因者と比較して、BRCA1及びBRCA2変異保因者は対側乳癌のリスクがそれぞれ4.5倍及び3.4倍高いことが認められた⁵¹。BRCA1変異保因者における対側乳癌発症の相対的リスクは、非保因

者と比較して、最初の診断時の年齢が低いほど増加し、35歳未満で診断された女性における対側乳癌リスクは11倍、35～44歳で診断された女性では4倍、45～54歳で診断された女性では2.6倍高かった。BRCA2変異保因者に関するデータでは、明確な年齢関連の傾向は示されなかった。

データから、BRCA1及びBRCA2変異保因者での乳癌後の卵巣癌の10年リスクはそれぞれ12.7%及び6.8%であることが示唆される⁴⁸。他の試験では、BRCA2変異保因者での乳癌診断後の卵巣癌のリスクは16%⁴³であり、BRCA1又はBRCA2変異を有する女性は、BRCA1/2変異を有さない女性と比較して、リスクが10倍高いことが示されている⁴⁶。卵巣癌のスクリーニングは有効でないため、全米総合癌情報ネットワーク（National Comprehensive Cancer Network : NCCN）及び米国婦人科腫瘍学会（Society of Gynecologic Oncology : SGO）は、変異陽性の女性は出産後、予防的両側卵管卵巣摘出術を受けることを推奨している⁵²⁻⁵³。

BRCA遺伝子変異を有する男性のリスク

これまで、BRCA1及びBRCA2変異の遺伝子検査を受けた男性は女性よりも少ない。しかし、BRCA1又はBRCA2変異を保因する男性は癌のリスクが有意に高い⁵⁴。BRCA2ファミリーの試験では、すべてのBRCA関連癌の累積リスクは、男性では70歳までで32%である一方、女性では90%であった⁴³。BRCA2変異保因者の場合、男性乳癌の生涯リスクは約6.8%である⁵。これは一般集団の男性乳癌のリスク0.1%（1000名中1名）と比較される⁴²。BRCA1ファミリーの男性乳癌リスクの特徴はそれほど明らかになっていないが、70歳までで最大1.2%と考えられる⁵。

BRCA1及びBRCA2の変異も前立腺癌のリスク上昇と関連している。リスクの正確な推定は様々であるが、BRCA2変異は一貫してBRCA1変異よりも有意に高いリスクをもたらすことが明らかになっている。様々な試験を通じ、BRCA2変異を有する男性のリスク上昇は最大8.6倍、BRCA1変異を有する男性では最大4倍と推定されている^{66,70}。英国及びアイルランドの男性を対象とした最近の前向き解析では、85歳までのリスクは、BRCA2では60%、BRCA1では30%と推定されている⁶⁷。日本人前立腺癌患者を対象とした大規模解析では、変異を有しない日本人対照者と比較して、BRCA2変異を有する前立腺癌患者のリスクは5.6倍上昇することが示されている。BRCA1変異を有する男性に認められたリスクの2.3倍の上昇は統計的に有意ではなかった⁶⁵。高悪性度又は転移性の前立腺癌の男性は、進行度の低い男性に比べてBRCA2変異を有する可能性が高いことが複数の研究から明らかになっている^{72,73}。さらに他の研究でも、BRCA2変異は若年齢及び診断時のステージの進行と関連しており、全死亡率も高いことが確認されている^{63,66,68,70,71}。これらの同じ特徴がBRCA1の変異とどの程度関連しているかは不明である。このエビデンスに基づき、専門学会は、BRCA2変異の有無、場合によってはBRCA1変異の有無を前立腺癌スクリーニング戦略及び前立腺癌の診断を受けた男性の治療決定に考慮すべきであると推奨している^{62,63,68}。

その他の癌のリスク

BRCA1又はBRCA2変異を有する男性及び女性はいずれも、一般集団と比較して、膵癌のリスクが増加する^{7,9,26,30,31,43,56,57}。ただし、BRCA2変異保因者は、膵癌のリスクが80歳までで最大7%であり、BRCA1変異保因者よりもリスクが高いと考えられる^{89,76}。遺伝性癌遺伝子パネルを用いて検討された膵癌患者を対象とした複数の試験を通じて、BRCA2変異が最も多く、その中で、この遺伝子が本疾患の遺伝的リスクに最も大きく寄与していることが示唆されている^{74,77,81}。既に膵癌と診断された患者に対する治療の示唆だけでなく、膵

癌の家族歴を有するBRCA2及びBRCA1変異保因者に対して臨床試験において磁気共鳴胆管膵管造影 (MRCP) や内視鏡超音波検査 (EUS) などの方法を用いて膵癌スクリーニングを検討することも推奨されている^{9,52,69}。

BRCA変異保因者は、一般集団と比較して、結腸直腸癌のリスクが高いことが報告されている。具体的には、BRCA1保因者では2倍^{56,58}、BRCA2保因者では3倍¹⁹のリスク増加が認められた。しかし、追加の試験ではこのリスク増加は認められなかったため、真の関連性は不明のままである^{8,43,59}。現時点では、変異保因者の大腸癌スクリーニングについての専門学会のガイドラインは存在しない。

BRCA2変異保因者では、一般集団と比較して、黒色腫のリスクが2.5倍高いことが報告されている^{10,11}。BRCA1変異保因者での黒色腫のリスク増加は認められていない。NCCNガイドラインでは、変異保因者に対し、紫外線への曝露回避や年1回の全身皮膚検査などの一般的なメラノーマリスクの管理について助言することが推奨されている。

日本人患者2例を含む小規模な試験では、胆道癌患者にBRCA1及びBRCA2変異が認められている⁷⁸⁻⁸⁰。このデータは予備的なものであるため、現時点では変異保因者におけるこの癌のリスク管理に関する専門学会の勧告は出していない。

既知の家族の遺伝子変異について検査が陰性であった場合の癌のリスク

BRCA1及びBRCA2遺伝子検査の検出力は、最初に家族における癌の原因として変異を特定できている場合に最も発揮され、他の家族にその変異が遺伝しているか評価することができる。BRCA変異が特定されたら、その変異について検査が陰性である血縁者は、癌の家族歴が強いものの、乳癌及び卵巣癌のリスク増加はない。Domchekらによる前向き試験では、既知の家族のBRCA1/2変異について陰性であった女性は浸潤性乳癌又は卵巣癌のいずれについても過剰なリスクを有さなかった。著者らは、これらの女性は、異型増殖症の既往又は変異を保因していない家族側の癌の重要な既往など、頻回なスクリーニングの必要性を示すその他の要因がない限り、乳癌スクリーニングに関する住民を対象としたガイドラインに従う必要があることを示唆している⁶⁰。その後公表された同様の試験でも、既知の家族の変異について検査が陰性であった女性で、乳癌リスクの統計学的に有意な全体的な増加は認められなかった⁶¹。したがって、癌リスクの遺伝子検査の最も重要なベネフィットの1つは、家族の変異を保因しないことが示される場合、不要な医学的介入を回避することができるということである。

(参考文献)

1. Ford D, et al. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Lancet*. 1994 343:692-5. PMID: 7907678.
2. Ford D, Easton DF, Stratton M, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *Am J Hum Genet*. 1998;62:676-89.
3. Chen S, et al. Characterization of BRCA1 and BRCA2 mutations in a large United States sample. *J Clin Oncol*. 2006 24:863-71. PMID: 16484695.
4. Mavaddat N, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst*. 2013 105:812-22. PMID: 23628597.
5. Tai YC, et al. Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2007 99:1811-4. PMID: 18042939.
6. Struwing JP, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med*. 1997 336:1401-8. PMID: 9145676.

7. Lynch HT, et al. BRCA1 and pancreatic cancer: pedigree findings and their causal relationships. *Cancer Genet Cytogenet*. 2005 158:119-25. PMID: 15796958.
8. van Asperen CJ, et al. Netherlands Collaborative Group on Hereditary Breast Cancer (HEBON) . Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary. *J Med Genet*. 2005 42:711-9. PMID: 16141007.
9. Goggins M, et al. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) consortium. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. *Gut*. 2020 Jan;69(1):7-17. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319352. Epub 2019 Oct 31. PubMed PMID: 31672839.
10. Gumaste PV, et al. Skin cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers. *Br J Dermatol*. 2015 172:1498-506. Epub 2015 Apr 29. PMID: 25524463.
11. Moran A, et al. Risk of cancer other than breast or ovarian in individuals with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Fam Cancer*. 2012 11:235-42. PMID: 22187320.
12. Hall MJ, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in women of different ethnicities undergoing testing for hereditary breast-ovarian cancer. *Cancer*. 2009 115(10):2222-33. PMID:19241424.
13. Nakamura S et al. Prevalence and differentiation of hereditary breast and ovarian cancers in Japan. *Breast Cancer*. 2015 22(5) 462-8. 24249303.
14. Antoniou AC, Gayther SA, Stratton JF, Ponder BA, Easton DF Risk models for familial ovarian and breast cancer. *Genet Epidemiol*. 2000;18:173-90.
15. Coughlin SS, Khoury MJ, Steinberg KK. BRCA1 and BRCA2 gene mutations and risk of breast cancer: public health perspectives. *Am J Prev Med*. 1999;16(2):91-98.
16. Anglican Breast Cancer Study Group. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of breast cancer cases. *Br J Cancer*. 2000;83:1301-8.
17. Claus EB, Schildkraut JM, Thompson WD, Risch NJ, et al. The genetic attributable risk of breast and ovarian cancer. *Cancer*. 199c;77:2318-2324.
18. Zhang S. et al. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2011 May 1;121(2):352-7.
19. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DEC, et al. Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet*. 2001;68:700-710.
20. Pal T, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer* 2005;104(12):2807-2816.
21. Frank TS, Deffenbaugh AM, Reid JE et al. Clinical characteristics of individuals with germline mutations in BRCA1 and BRCA2: Analysis of 10,000 individuals. *J Clin Oncol*. 2002 20:1480-1490.
22. Gonzalez-Angolo AM, et al. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple-receptor negative breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2011 Mar 1;17(5):1082-9.
23. Hartman, A.-R., Kaldate, R. R., Sailer, L. M., et al. (2011), Prevalence of BRCA mutations in an unselected population of triple-negative breast cancer. *Cancer*. doi: 10.1002/cncr.2657
24. Comen E, et al. Relative contributions of BRCA1 and BRCA2 mutations to "triple-negative" breast cancer in Ashkenazi women. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Mar 11. [Epub ahead of print]
25. Young SR, et al. The prevalence of BRCA1 mutations among young women with triple negative breast cancer. *BMC Cancer*. 2009 Mar 19;9:86.
26. Ferrone CR, et al. BRCA germline mutations in Jewish patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(3):433-8.

27. Couch FJ, et al. The prevalence of BRCA2 mutations in familial pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007 Feb;16(2):342-6.
28. Hall MJ, et al. Family history of pancreatic cancer in a high-risk cancer clinic: implications for risk assessment. *J Genet Couns.* 2008 Aug;17(4):365-72.
29. Slater EP, et al. Prevalence of BRCA2 and CDKN2a mutations in German familial pancreatic cancer families. *Fam Cancer.* 2010 Sep;9(3):335-43.
30. Hahn SA, et al. BRCA2 germline mutations in familial pancreatic carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2003 Feb 5;95(3):214-21.
31. Murphy MM, et al. Evaluation of candidate genes MAP2K4, MADH4, ACVR1B, and BRCA2 in familial pancreatic cancer: deleterious BRCA2 mutations in 17%. *Cancer Res.* 2002 Jul 1;62(13):3789-93.
32. Shannon KM, et al. Model-based predictions of BRCA1/2 mutation status in breast carcinoma patients treated at an academic medical center. *Cancer.* 2002 Jan 15;94(2):305-13.
33. Dominguez FJ, et al. Prevalence of hereditary breast/ovarian carcinoma risk in patients with a personal history of breast or ovarian carcinoma in a mammography population. *Cancer.* 2005 Nov 1;104(9):1849-53.
34. Hughes KS, et al. Prevalence of family history of breast and ovarian cancer in a single primary care practice using a self-administered questionnaire. *Breast J.* 2003 Jan-Feb;9(1):19-25.
35. Bellcross CA et al. Evaluation of a breast/ovarian cancer genetics referral screening tool in a mammography population. *Genetics in Medicine.* 2009;11:783-789.
36. Hall IJ, Middlebrooks A and Coughlin SS. Population prevalence of first-degree family history of breast and ovarian cancer in the United States: implications for genetic testing. *The Open Health Services and Policy Journal.* 2008;1:4-37.
37. Antoniou A, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet.* 2003;72:1117-1130.
38. King MC, et al. Breast and Ovarian Cancer Risks Due to Inherited Mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science.* Oct 24 2003;643-646.
39. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol.* 2007 Apr 10;25(11):1329-33.
40. Easton DF, et al. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. *Am J Hum Genet.* 1995;56:265-271.
41. Whittemore AS, Gong G, Itnyre J. Prevalence and contribution of BRCA1 mutations in breast cancer and ovarian cancer: results from three U.S. population-based case-control studies of ovarian cancer. *Am J Hum Genet.* 1997;60:496-504.
42. DevCan: Probability of Developing or Dying of Cancer Software, Version 6.0. Statistical Research and Applications Branch, National Cancer Institute, 2005. <http://srab.cancer.gov/devcan>.
43. The Breast Cancer Linkage Consortium: Cancer Risks in BRCA2 Mutation Carriers. *J Natl Cancer Inst.* 1999;15:1310-1316.
44. Begg CB, et al. Variation of Breast Cancer Risk Among BRCA1/2 Carriers. *JAMA.* 2008 Jan 9;299(2):194-201.
45. Metcalfe K, et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol.* 2004;22:2328-2335.
46. Frank TS, et al. Sequence analysis of BRCA1 and BRCA2: correlation of mutations with family history and ovarian cancer risk. *J Clin Oncol.* 1998;16:2417-242.
47. Verhoog LC, et al. Survival and tumour characteristics of breast-cancer patients with germline mutations of BRCA1. *Lancet.* 1998;351:316-321.
48. Metcalfe KA, et al. The risk of ovarian cancer after breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Gynecol Oncol.* 2005 Jan;96(1):222-6.
49. Chen Y, et al. Epidemiology of contralateral breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999 Oct;8(10):855-61.
50. Graeser MK, et al. Contralateral Breast Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *J Clin Oncol.* 2009 Dec 10;27(35):5862-4.
51. Malone et al. Population-Based Study of the Risk of Second Primary Contralateral Breast Cancer Associated With Carrying a Mutation in BRCA1 or BRCA2. *J Clin Oncol.* 2010 May 10;28(14):2404
52. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology v.1.2020 Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. Accessed at www.nccn.org
53. Committee on Practice Bulletins-Gynecology, Committee on Genetics, Society of Gynecologic Oncology. Practice Bulletin No 182: Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome. *Obstet Gynecol.* 2017;130:e110-e126
54. Liede A, et al. Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: A review of the literature. *J Clin Oncol.* 2004;22:735-42.
55. Kirchoff T, et al. BRCA mutations and risk of prostate cancer in Ashkenazi Jews. *Clinical Cancer Research.* 2004;10:2918-2.
56. Thompson D, et al. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:135.
57. Lal G, et al. Inherited predisposition to pancreatic adenocarcinoma: role of family history and germ-line p16, BRCA1, and BRCA2 mutations. *Cancer Res.* 2000 Jan 15;60(2):409-16.
58. Brose MS, et al. Cancer Risk Estimates for BRCA1 Mutation Carriers Identified in a Risk Evaluation Program. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94 1365-72.
59. Lin KM, et al. Colorectal cancer in hereditary breast cancer kindreds. *Diseases of the Colon and Rectum* 1999;42:1041-1045.
60. Domchek et al. Breast cancer risks in individuals testing negative for a known family mutation in BRCA1 or BRCA2. *Breast Cancer Res Treat.* 2010 Jan;119(2):409-14.
61. Korde LA, Mueller CM, Loud JT, et al.: No evidence of excess breast cancer risk among mutation-negative women from BRCA mutation-positive families. *Breast Cancer Res Treat* 125 (1): 169-73, 2011.
62. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology v.2.2019 Prostate Cancer Early Detection Accessed at www.nccn.org
63. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology v.4.2019 Prostate Cancer Accessed at www.nccn.org
64. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology v.1.2020 Pancreatic Cancer Accessed at www.nccn.org
65. Momozawa Y, et al. Germline pathogenic variants in 7,636 Japanese patients with prostate cancer and 12,366 controls. *J Natl Cancer Inst.* 2019 Jun 19. pii: djz124. doi: 10.1093/jnci/djz124. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31214711.
66. Pilarski R. The Role of BRCA Testing in Hereditary Pancreatic and Prostate Cancer Families. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2019 Jan;39:79-86. doi: 10.1200/EDBK_238977. Epub 2019 May 17. Review. PubMed PMID: 31099688.
67. Nyberg T, et al. Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study. *Eur Urol.* 2020 Jan;77(1):24-35. doi: 10.1016/j.eururo.2019.08.025. Epub 2019 Sep 6. PubMed PMID: 31495749; PubMed Central PMCID: PMC6926480.
68. Giri VN, et al. Role of Genetic Testing for Inherited Prostate Cancer Risk: Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference 2017. *J Clin Oncol.* 2018 Feb 1;36(4):414-424. doi: 10.1200/JCO.2017.74.1173. Epub 2017 Dec 13. Review. PubMed PMID: 29236593; PubMed Central PMCID: PMC6075860. (Giri 2018A)
69. Stoffel EM, et al. Evaluating Susceptibility to Pancreatic Cancer: ASCO Provisional Clinical Opinion. *J Clin Oncol.* 2019 Jan 10;37(2):153-164. doi: 10.1200/JCO.18.01489. Epub 2018 Nov 20. PubMed PMID: 30457921.
70. Page EC, et al. Interim Results from the IMPACT Study: Evidence for Prostate-specific Antigen Screening in BRCA2 Mutation Carriers. *Eur Urol.* 2019 Dec;76(6):831-842. doi:

10.1016/j.eururo.2019.08.019. Epub 2019 Sep 16. PubMed PMID: 31537406; PubMed Central PMCID: PMC6880781.

71. Mitra A, et al. Prostate cancer in male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers has a more aggressive phenotype. Br J Cancer. 2008 Jan 29;98(2):502-7. doi: 10.1038/sj.bjc.6604132. Epub 2008 Jan 8. PubMed PMID: 18182994; PubMed Central PMCID: PMC2361443.

72. Pritchard CC, et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med. 2016 Aug 4;375(5):443-53. doi: 10.1056/NEJMoa1603144. Epub 2016 Jul 6. PubMed PMID: 27433846; PubMed Central PMCID: PMC4986616.

73. Giri VN, et al. Germline genetic testing for inherited prostate cancer in practice: Implications for genetic testing, precision therapy, and cascade testing. Prostate. 2018 Mar;79(4):333-339. doi: 10.1002/pros.23739. Epub 2018 Nov 18. PubMed PMID: 30450585. (Giri 2018B)

74. Salo-Mullen EE, O'Reilly EM, Kelsen DP, Ashraf AM, Lowery MA, Yu KH, Reidy DL, Epstein AS, et al. Identification of germline genetic mutations in patients with pancreatic cancer. Cancer. 2015 Dec 15;121(24):4382-8. doi: 10.1002/ncr.29664. Epub 2015 Oct 6. PubMed PMID: 26440929; PubMed Central PMCID: PMC5193099.

75. Chaffee KG, et al. Prevalence of germ-line mutations in cancer genes among pancreatic cancer patients with a positive family history. Genet Med. 2018 Jan;20(1):119-127. doi: 10.1038/gim.2017.85. Epub 2017 Jul 20. PubMed PMID: 28726808; PubMed Central PMCID: PMC5760284.

76. Hu C, et al. Association Between Inherited Germline Mutations in Cancer Predisposition Genes and Risk of Pancreatic Cancer. JAMA. 2018 Jun 19;319(23):2401-2409. doi: 10.1001/jama.2018.6228. PubMed PMID: 29922827; PubMed Central PMCID: PMC6092184. (Hu 2018A)

77. Hu C, et al. Multigene Hereditary Cancer Panels Reveal High-Risk Pancreatic Cancer Susceptibility Genes. JCO Precis Oncol. 2018;2. doi: 10.1200/PO.17.00291. Epub 2018 Jul 25. PubMed PMID: 31497750; PubMed Central PMCID: PMC6731034. (Hu 2018B)

78. Maynard H, et al. Germline alterations in patients with biliary tract cancers: A spectrum of significant and previously underappreciated findings. Cancer. 2020 Feb 3. doi: 10.1002/ncr.32740. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32012241.

79. Terashima T, et al. Germline mutations in cancer-predisposition genes in patients with biliary tract cancer. Oncotarget. 2019 Oct 15;10(57):5949-5957. doi: 10.18632/oncotarget.27224. eCollection 2019 Oct 15. PubMed PMID: 31666926; PubMed Central PMCID: PMC6800267.

80. Wardell CP, et al. Genomic characterization of biliary tract cancers identifies driver genes and predisposing mutations. J Hepatol. 2018 May;68(5):959-969. doi: 10.1016/j.jhep.2018.01.009. Epub 2018 Jan 31. PubMed PMID: 29360550.

81. Takai E, et al. Germline mutations in Japanese familial pancreatic cancer patients. Oncotarget. 2016 Nov 8;7(45):74227-74235. doi: 10.18632/oncotarget.12490. PubMed PMID: 27732944; PubMed Central PMCID: PMC5342048.

【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。

【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

マイクレン・ヘルスケア株式会社
電話:03-3513-6641

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