

5. ラベリング

5.1 添付文書（案）

添付文書(案)

年 月 日(第1版)

承認番号:

プログラム 01 疾病診断用プログラム

クラス III 医療機器

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)

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、臨床的意義不明のバリエント（VUS）、又は遺伝子多型の可能性に分類されたバリエントの検査報告書が医療従事者に提供される。

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への適応を判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結果を閲覧する。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、「結果確認（View Test Results）」を選択し当該患者の検査報告書の送付を依頼する。
- 5) 当該患者の検査結果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、「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）」及び「臨床的意義が不明のバリエント（VUS）」並びに「遺伝子多型の可能性」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。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、オラパリブの投与可否の判断がなされる。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。
- 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】

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。

(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、ビンレルビ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 診断システム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 診断システムは 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 診断システムと 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 診断システムによる再検査を実施した。

OlympiAD 試験で得られた BRACAnalysis 診断システムと各施設の 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 診断システムと 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 診断システムと OlympiAD 試験への組み入れに使用した検査間の一致率

検査	陽性一致率 (95%CI)	陰性一致率 (95%CI)	全体一致率 (95%CI)
BRACAnalysis 診断システム 対 BRACAnalysis®	228/229 99.6% (97.6, 99.3)	229/229 100% (98.4, 100)	457/458 99.8% (98.8, 99.9)
BRACAnalysis 診断システム 対 各施設の BRCA 遺伝子検査	226/227 99.6% (97.6, 100.0)	409/411 99.5% ¹ (98.3, 99.9)	635/638 99.5% (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 診断システムとその他の検査との一致率は非常に高かった。BRACAnalysis 診断システム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 診断システムと 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 診断システム

OlympiAD 試験の適格性に影響を及ぼす可能性のある、BRACAnalysis 診断システムと 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 診断システムを実施時点では「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 診断システム

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 診断システム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 診断システムで「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 診断システム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 診断システム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 診断システム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 診断システムにより *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。

表 D0819C00003 (OlympiAD 試験) の臨床試験結果

	BRACAnalysis 診断システムで <i>gBRCA</i> 遺伝子変異陽性と確認された集団		オラパリ医師の選 ブ 300 mg 択した化 1 日 2 回 ¹ 学療法 ²	
	最大解析対象集団 (FAS)		オラパリ医師の選 ブ 300 mg 択した化 1 日 2 回 ¹ 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ブリンから選択)

BRACAnalysis 診断システムにより *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 診断システムによる *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。

【承認条件】

【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称】

選任製造販売業者

アストラゼネカ株式会社

電話:0120-310-567

(BRACAnalysis 診断システム お問い合わせ窓口)

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

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

5.2 設定根拠

表 53 設定根拠：禁忌・禁止及び使用上の注意

使用上の注意	設定根拠：本申請における本検査の使用目的は、実施した臨床バリデーション試験に基づくものである。解析検証試験及びバリデーション試験についても、本検査の性能に影響を及ぼす可能性のある特定の条件下で実施されている。これらにより、使用上の注意を設定した。 <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。 設定根拠：本品による診断は、乳腺専門医、がん薬物療法専門医、十分な乳癌薬物療法の経験を有する医師、あるいは、臨床遺伝専門医が所属する施設において実施される必要がある。 ● 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。 設定根拠：骨髄移植患者は遺伝的に異なる組織の移植を受けており、キメラ現象（異なる二名の細胞が共存すること）が引き起こされる。これによって、当該患者のシーケンシングでは、偽陽性又は偽陰性が生じる可能性があるため。 ● 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、生殖細胞系列或いは固形腫瘍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。 設定根拠：白血病等、血液悪性腫瘍と診断された患者では、生殖細胞系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ため。 ● 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もある。 設定根拠：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ため。 ● 本品は <i>BRCA1</i> 及び <i>BRCA2</i> 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。 設定根拠：本検査は、特定の検査対象領域を対象として設計し、バリデーションを実施した。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がある。また、本検査は、RNA 転写プロセスにおけるある種のエラー、及び転座や逆位等の稀な大規模再構成を検出するには設計されていない。さらに、複数エクソンの duplication と triplication を区別するには設計されていない。 • 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。 設定根拠：全血より抽出した DNA は凍結融解を繰り返すことで品質が劣化するおそれがある。Myriad 社では、DNA を抽出後、採血管を凍結し、再抽出が必要な場合に備える。その際、十分な量の DNA を得るために、検体の融解は再抽出時のみに限定することが望ましい。 <その他の基本的注意> • 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。 設定根拠：適応判定の補助に用いる際に、本品を適切に使用するための情報及び注意事項が添付文書に記載されるため。 • 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。 設定根拠：本品はオラパリブ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ため。
--	---

米国における添付文書をチ-1-1 BRACAnalysis CDx Technical Information (US)として添付する。

6. リスクマネジメント

6.1 実施状況

BRACAnalysis 診断システムのリスクマネジメントは、「JIS T 14971: 2012 医療機器 - リスクマネジメントの医療機器への適用」に従い Myriad 社で実施している。実施状況は、6.1.1 項及び 6.1.2 項に示す。