

TECHNICAL INFORMATION

**2020/10/22 (ver. 8)

*2019/11/13 (ver.7)

Approval number etc.: 23000BZI00008000

Category: Program 01 Disease diagnostic program

Highly Controlled Medical Device

Germline mutation analysis program (For determine the risk of acquiring disease) (71058013)

Germline mutation analysis program (Eligibility screening for anticancer drug) (61777003)

BRACAnalysis 診断システム

*【Shape, Structure and Principle, etc.】

Description for diagnostic tests using this system (device)

The BRACAnalysis 診断システム diagnostic system provides a Health Care Provider (HCP) with the classification of a patient's clinically significant mutations. Whole blood is collected from the patient in an EDTA blood collection tube. The patient specimen is packaged together with a test request form and held for pickup by a designated distributor in Japan. The specimen is collected and shipped by the distributor to the Myriad laboratory in Salt Lake City, UT, USA. Genomic DNA is extracted, and PCR and Sanger Sequencing is used to detect sequence variants in the *BRCA1* and *BRCA2* genes. Multiplex PCR analysis is used for the detection of large rearrangements in the *BRCA1* and *BRCA2* genes.

The BRACAnalysis 診断システム diagnostic program checks each variant against a database of previously classified variants. Variants not previously classified in the variant database, are classified by applying a defined set of objective criteria from multiple sources. The process and criteria (evidence) used to classify variants have been established in accordance with ACMG guidelines/standards and are consistently applied to all variants identified by Myriad. *BRCA1* and *BRCA2* variants are classified into one of the following five categories:

- Deleterious
- Suspected Deleterious
- Variant of Uncertain Significance
- Favor Polymorphism
- Polymorphism

When the classification for each variant has been loaded in the variant database, a notification is sent to the HCP. Through secure access the HCP reviews a list of variants identified during the processing of the patient's sample. Through the web-based application, the HCP will review the Interim Variant List, and then request generation and presentation of a report on the clinical significance of the variants based on the results of the analysis performed by this system. Variants classified as Deleterious or Suspected Deleterious are clinically significant and are reported as a "Positive" result. Variants classified as a Variant of Uncertain Significance (VUS) do not have sufficient data to determine whether or not they are clinically significant and unless a clinically significant variant is also identified, the test will be reported as "Negative". Variants classified as Polymorphism or Favor Polymorphism are not clinically significant and will not be included on the report. Patients carrying only Polymorphisms or Favor Polymorphisms will be reported as "Negative."

When a portion of the BRACAnalysis 診断システム test is unable to be analyzed, a new sample will be requested. The patient's Test Report will be provided to the HCP indicating the cancellation of the test. A Customer Service representative will contact the HCP to request an additional blood draw and explain the reason for the cancellation and the need for a new sample.

****【Intended Use or Indication】**

This device is used as an aid for detecting germline *BRCA1* or *BRCA2* gene mutations in genomic DNA extracted from whole blood and for determining the eligibility of patients with breast, ovarian, pancreatic, or prostate cancer for olaparib treatment.

This device is also used to identify individuals with a high risk of *BRCA*-Related Breast and/or Ovarian Cancer (HBOC) Syndrome and may be used as an aid for informing medical management decisions.

****【Usage Method, etc.】**

After testing has been completed, a secure email portal will be used for viewing the list of variants identified through testing, as well as the patient's Test Report. An email notification containing a link to a secure email portal will be sent to the Health Care Provider (HCP) indicated on the test request form. The HCP will be required to follow the following steps:

- 1) Click on the link to the secure email portal provided in the email
- 2) Enter the required login information (Registration for access to the secure email portal will be required when the secure email portal is accessed for the first time)
- 3) Within the secure email portal will be a secure email from Myriad containing a list of all variants identified from testing, the Interim Variant List
- 4) Review the list of variants and request the patient's Test Report by selecting, "View Final Test Report"
- 5) View and print the patient's Test Report

The Interim Variant List contains the list of all variants identified through the testing of the patient's sample, except for those variants for which definitive evidence indicates a lack of clinical significance. The patient's Test Report will indicate the "Positive" or "Negative" depending on the clinical significance of the variants identified during analyses performed using this system. The patient's Test Report of "Positive" will include the classification for each variant that is clinically significant (Deleterious or Suspected Deleterious germline *BRCA1* or *BRCA2* mutation). The classification information for these variants is provided on the report. The patient's Test Report of "Negative" will only display variants classified as a Variant of Uncertain Significance (VUS), if identified. Variants classified as Polymorphism or Favor Polymorphism are not clinically significant and will not be included on the report. Patients carrying only Polymorphisms or Favor Polymorphisms will be reported as "Negative." When multiple variants are provided on the report, the overall interpretation of the test results is based on the variant with the highest clinical significance.

Patients evaluated with the BRACAnalysis 診断システム test that are determined to carry a deleterious or suspected deleterious germline *BRCA1* or *BRCA2* mutation can be considered for treatment with olaparib under the supervision of a HCP. In addition, the test may identify patients at a high risk for HBOC Syndrome associated with *BRCA1* and *BRCA2* deleterious or suspected deleterious mutations. It is recommended that these test results be communicated to the patient in a setting that includes appropriate counselling due to potential implications for the patient and their family members. Variants of Uncertain Significance (VUS) are variants whose clinical significance have not yet been determined. Patients determined to carry a VUS (variant whose clinical significance has not yet been determined)

cannot be considered for treatment with olaparib without a Deleterious or Suspected Deleterious germline *BRCA1* or *BRCA2* mutation.

****【Precautions for Use】**

<Important Precautions>

- It should be confirmed that medical sites satisfy the conditions specified by the related societies before requesting a genetic test.
- Refer to the guideline related to the genetic testing for the unaffected patients issued by academic society, when the BRACAnalysis 診断システム test will be conducted with based on patient family history.
- Patients who have undergone a previous allogeneic bone marrow transplant should not be tested with BRACAnalysis 診断システム.
- Patients under consideration for testing who have been diagnosed with a hematologic malignancy, such as leukemia, could generate a positive (deleterious or suspected deleterious) result that does not reflect mutation status in the germline and therefore should not receive testing with BRACAnalysis 診断システム.
- The classification and interpretation of all variants identified reflects the current state of scientific understanding at the time the result report is issued. In some instances, the classification and interpretation of variants may change as scientific information becomes available.
- This system is designed to detect variants and genomic rearrangements (deletions or duplications) involving the promoter and coding exons of *BRCA1* and *BRCA2*. As such, use in the following cases may lead to false negative results.
- When there are variants that may impact patient care outside of the assessed regions.
- When unequal allele amplification is resulted from rare polymorphisms under primer sites.
- When mutations result in some types of errors in RNA transcript processing
- When mutations are insertions that do not result in duplications

Also, in some instances, this system cannot clearly differentiate a duplication from a triplication.

- Whole blood collected in an EDTA blood collection tube is to be held at ambient temperature for pickup which should occur within 5 days of the blood draw.

【Other Precautions】

- When this product is used, the latest Technical Information for olaparib in Japan should be referenced.

【Clinical Significance – Olaparib Treatment in Breast Cancer – D0819C00003 (OLYMPIAD)】

The clinical utility of the BRACAnalysis 診断システム test has been evaluated using breast cancer patient samples collected from the OlympiAD clinical study. AstraZeneca partnered with Myriad to develop BRACAnalysis CDx as a companion diagnostic for olaparib. Myriad submitted BRACAnalysis CDx, for use as a companion diagnostic program, in Japan under the brand name BRACAnalysis 診断システム.

(1) Overview of OlympiAD Study

Clinical results are based on a Phase III, randomised, controlled, open-label, multicentre study D0819C00003 (OlympiAD), in which 302 *gBRCAm* patients who had received no more than 2 prior lines of chemotherapy for metastatic breast cancer and were HER2-negative were randomised 2:1 to receive either olaparib (300 mg bd, tablet formulation) or physician’s choice of chemotherapy (capecitabine, eribulin, or vinorelbine). The primary endpoint was Progression Free Survival (PFS) as determined by blinded independent central review (BICR).

Overall, of the 302 patients randomized onto OlympiAD, 299 were tested, either prospectively or retrospectively, using the BRACAnalysis CDx test. This represented 99% of the full analysis set in OlympiAD. 297 patients were confirmed to carry a deleterious or suspected deleterious *gBRCA* mutation.

(2) Concordance between local *BRCA* results used for enrolment of patients and the BRACAnalysis CDx test

Within the OlympiAD clinical study, patients were required to have documented evidence of a deleterious or suspected deleterious mutation in *BRCA1* or *BRCA2*. Evidence of a qualifying *BRCA* mutation could be from either *BRCA* mutation result generated by local testing or from prospective testing performed by Myriad. As the to-be-marketed BRACAnalysis CDx test, was not available at the time of the start of screening in OlympiAD, prospective testing at Myriad began by using Myriad’s *BRCAAnalysis* test, a *BRCA* test provided as a CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments) regulated test. The *BRCAAnalysis* test can be considered equivalent to the to-be-marketed BRACAnalysis CDx test as the two tests use the same assay methodology for the primary analysis and the same variant classification procedure.

All appropriate patients that were not prospectively tested at Myriad, with sufficient material available, were subsequently retrospectively tested using BRACAnalysis CDx.

Concordance analyses were performed between the BRACAnalysis CDx results, and local germline *BRCAm* results in OlympiAD. Comparisons were also made between the BRACAnalysis CDx test and the *BRCAAnalysis* test.

Positive percent agreement and Negative percent agreement and overall percent agreement for patient eligibility (*gBRCAm* and non *gBRCAm*) are calculated and presented in the table below.

Percent Agreement between BRACAnalysis CDx and Tests used for Enrolment onto OlympiAD

Comparison	Positive percent agreement (95%CI)	Negative percent agreement (95%CI)	Overall percent agreement (95%CI)
BRACAnalysis CDx vs <i>BRCAAnalysis</i>	228/229 99.6% (97.6, 99.3)	229/229 100% (98.4, 100)	457/458 99.8% (98.8, 99.9)
BRACAnalysis CDx vs local testing	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: Negative percent agreement with local laboratories could only be calculated using results from one laboratory, as only one local laboratory performed prospective testing.

Overall, the coincidence rate between the BRACAnalysis CDx diagnostic system and other tests in the OlympiAD test was very high. The overall concordance rate of the BRACAnalysis CDx diagnostic system and the laboratory results of each facility exceeded 99%, and this result was in agreement with the overall concordance rate of the results of the BRACAnalysis CDx Diagnostic System and BRACAnalysis®.

Discordant Results

BRACAnalysis and BRACAnalysis CDx

One patient had a discordant result between the BRACAnalysis CDx and the BRACAnalysis test which would have impacted eligibility for OlympiAD. This patient reported *BRCA1*:IVS19+2insT using both tests. At the time of the BRACAnalysis test this variant was classified as a deleterious mutation. However this classification had been revised at the time of the BRACAnalysis CDx to a variant of uncertain significance based on revised ACMG guidelines (Richards 2015).

Local Testing and BRACAnalysis CDx

Two patients were ineligible for enrolment based on local test results that were later determined to be eligible based on the to-be-marketed BRACAnalysis CDx test. One patient had no mutation detected using the local test but had an Alu insertion detected by the BRACAnalysis CDx test, classified as a deleterious mutation. The second patient was reported to carry *BRCA1*: M18R (172T>G) by both the local test and BRACAnalysis CDx, the local laboratory classified this as a variant of uncertain significance whereas Myriad classified the variant as a suspected deleterious mutation.

Additionally, two patients were enrolled based on local test result that were not confirmed as *gBRCAm* by Myriad. One patient reported by a local test to carry *BRCA1*:5385insC, was determined to have no mutation detected by the BRACAnalysis test and therefore is not included in the comparison table above. The second patient was confirmed by both the local test and BRACAnalysis CDx to have the *BRCA1*:IVS9-2A>C variant, classified as suspected deleterious by the local test but classified as a variant of uncertain significance by Myriad.

There were 2 patients who entered the OlympiAD clinical study based on a local *BRCA* test result but no specimen was available for confirmation by the to-be-marketed BRACAnalysis CDx test.

(3) Comparison of efficacy between OlympiAD full analysis set and the population who have been determined to be *gBRCAm* by the BRACAnalysis CDx

The clinical outcome data for the Full Analysis Set and the subset of patients determined to be *gBRCAm* using the BRACAnalysis CDx is shown in the following table.

Clinical Outcome Data of Clinical Study D0819C00003 (OlympiAD)

	Full Analysis Set (FAS)		BRACAnalysis CDx <i>gBRCAm</i> confirmed	
	Olaparib 300 mg bd ¹	Physicians choice chemotherapy ²	Olaparib 300 mg bd ¹	Physicians choice chemotherapy ²
PFS				
Number of events: total	163:205	71:97	160:202	71:95
number of patients (%)	(79.5)	(73.2)	(79.2)	(74.7)
Median PFS (months)	7.0	4.2	7.4	4.2
HR (95% CI)	0.58 (0.43-0.80)		0.57 (0.41-0.78)	
P-value (2-sided)	P=0.0009		P=0.0005	

1: tablet formulation

2: Physician's choice of chemotherapy consisting of either capecitabine, eribulin or vinorelbine

The clinical outcome data for the 297 patients with confirmed *gBRCAm* status by BRACAnalysis CDx was as follows: Median progression-free survival was significantly longer in the olaparib group than in the standard-therapy group (7.4 months vs. 4.2 months; hazard ratio for disease progression or death, 0.57; 95% confidence interval, 0.41 to 0.78; $P < 0.001$). Taken together, the results in the subset of *gBRCAm* patients tested with the BRACAnalysis CDx were very similar to those observed in the 302 patients in the overall OlympiAD study, which supports the effectiveness of the device.

【Clinical Significance – Olaparib Treatment in Ovarian Cancer – D0818C00001 (SOLO1)】

The clinical utility of the BRACAnalysis 診断システム test has been evaluated using ovarian cancer patient samples collected from the SOLO1 clinical trial.

1. Overview of SOLO1 Study

Clinical results are based on a Phase III, randomised, double blind, placebo controlled, multicentre study D0818C00001 (SOLO1), to assess the efficacy of olaparib maintenance monotherapy in newly diagnosed advanced ovarian cancer patients (including patients with primary peritoneal and/or fallopian tube cancer) with *BRCA* mutations (documented mutation in *BRCA1* or *BRCA2*) that were predicted to be deleterious or suspected deleterious (known or predicted to be detrimental/lead to loss of function) who had responded following first-line platinum based chemotherapy.

Overall, of the 391 patients randomized onto SOLO1, 386 were tested, either prospectively or retrospectively, using the Myriad BRACAnalysis or BRACAnalysis CDx tests. 5 additional patients were enrolled based on results from a laboratory in China. Due to sample export restrictions, these samples could not be retrospectively tested by Myriad.

2. Concordance between local *BRCA* results used for enrolment of patients and the Myriad *gBRCA* test results in SOLO1

Within the SOLO1 clinical study, patients were required to have documented evidence of a deleterious or suspected deleterious mutation in *BRCA1* or *BRCA2*. Evidence of a qualifying *BRCA* mutation could be from either a *BRCA* mutation result generated by local testing or from prospective testing performed by Myriad. As the BRACAnalysis CDx test (Brand Name: BRACAnalysis 診断システム in Japan) was not available at the time of the start of screening in SOLO1, prospective testing at Myriad began by using Myriad's BRACAnalysis test, a *BRCA* test provided as a CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments) regulated test. The BRACAnalysis test can be considered equivalent to the BRACAnalysis 診断システム test as the two tests use the same assay methodology for the primary analysis and the same variant classification procedure.

Concordance of treatment eligibility reported by the local test and the Myriad *gBRCA* tests was calculated for 208 patients where results were available. Of these, 205 were determined as carrying an eligible mutation by the Myriad *gBRCA* tests. Positive percent agreement is calculated as 98.6% (95% CI 95.6-99.5).

The only local laboratory to perform prospective testing (n=3) was in China. As sample export to Myriad's laboratory was not granted, the negative percent agreement and overall percent agreement with local laboratories could not be calculated.

Discordant Results between local testing and the Myriad *gBRCA* tests

In total, there were 3 patients where the local test results and the Myriad *gBRCA* test results were discordant with respect to treatment eligibility:

For 2 patients the local *BRCA* test was reported to have been generated from tumour testing. The mutations identified in these two samples were not reported by the Myriad *BRCA* test, a germline mutation test. These mutations were subsequently confirmed using a tumour based *BRCA* mutation

test and are therefore considered to be somatic deleterious mutations, thus meeting the *BRCAm* eligibility criteria for SOLO1.

The third patient was classified by a local laboratory as having a deleterious mutation. When tested by the Myriad *gBRCA* test and classified using Myriad's variant classification criteria, the case was classified as VUS. The variant was confirmed to be classified as deleterious according to the classification criteria for the local site, and therefore, the patient was randomised in line with the protocol.

3. Comparison of efficacy between SOLO1 full analysis set and the population determined to be *gBRCAm* by Myriad testing

The effectiveness of the BRACAnalysis 診断システム test was based on a subset of 383 ovarian cancer patients confirmed to carry a deleterious or suspected deleterious germline *BRCA1* and/or *BRCA2* mutations following prospective or retrospective testing performed with either the Myriad BRACAnalysis test or the BRACAnalysis CDx test. The clinical outcome data for the Full Analysis Set and the patients determined to be *gBRCAm* by Myriad is shown in the following table.

Clinical Outcome Data of Clinical Study D0818C00001 (SOLO1)

	Full Analysis Set (FAS)		Myriad <i>gBRCAm</i> confirmed	
	Olaparib 300 mg bd ^a	Placebo	Olaparib 300 mg bd ^a	Placebo
PFS				
Number of events: total number of patients (%)	102:260 (39)	96:131 (73)	99:253 (39)	95:130 (73)
Median PFS (months)	Not reached	13.8	Not reached	13.8
HR (95% CI)	0.30 (0.23-0.41)		0.30 (0.22-0.40)	
P-value (2-sided)	<0.0001		<0.0001	

a- tablet formulation

The clinical outcome data for the 383 patients with a confirmed germline *BRCA1/2* mutation was as follows: a 70% reduction in the risk of disease progression or death at any point in time for olaparib vs placebo treated patients (HR 0.30; 95% CI 0.22-0.40; p<0.0001). After a median follow-up of 41 months, median PFS was not reached on the olaparib arm vs 13.8 months for placebo. Taken together, these results are very similar to those observed in the 391 patients in the SOLO1 study, which supports the effectiveness of the BRACAnalysis 診断システム device.

**【Clinical Significance – Olaparib Treatment in Pancreatic Cancer – D081FC00001 (POLO)】

The clinical utility of the BRACAnalysis 診断システム test has been evaluated using pancreatic cancer patient samples collected from the POLO clinical trial.

1. Overview of POLO Study

The olaparib clinical study D081FC00001 (POLO) was a Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial to assess the efficacy of Lynparza maintenance treatment in patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas who have a deleterious or suspected deleterious germline *BRCA* mutation (*gBRCAm*) and whose disease had not progressed after at least 16 weeks of first-line platinum-based chemotherapy.

Overall, of the 154 patients randomized in the global POLO cohort, 150 were tested with either the Myriad BRACAnalysis[®] test (n=9) or the Myriad BRACAnalysis CDx[®] test (n=141) and all 150 patients

were confirmed to carry a deleterious or suspected deleterious germline *BRCA* mutation. The PMA cohort represented 97.4% of the full analysis set in the global POLO cohort.

2. Concordance between local *BRCA* results and the Myriad *gBRCA* test results in POLO

A total of 51 patients screened as part of the POLO study joined the study as they had a prior known local *gBRCAm* status. Out of those 51 patients, 44 had both a local *BRCA* result and a Myriad *gBRCA* test. Concordance of treatment eligibility reported by the local test and the Myriad *gBRCA* tests was calculated for 44 patients enrolled locally where Myriad results were available. Of these, 44 (100%) were determined as carrying an eligible mutation by the Myriad *gBRCA* tests.

3. Comparison of efficacy between POLO full analysis set and the population determined to be *gBRCAm* by Myriad testing

The effectiveness analysis for BRACAnalysis 診断システム test was based on a subset of 150/154 metastatic pancreatic adenocarcinoma patients who were confirmed with a deleterious or suspected deleterious germline *BRCA1/2* mutation by either the Myriad BRACAnalysis® test or the Myriad BRACAnalysis CDx® test. Four patients were not confirmed to have a germline *BRCA* mutation by the Myriad test as no sample was submitted for testing. The clinical outcome data for the Full Analysis Set and the patients determined to be *gBRCAm* by Myriad is shown in the following table.

Clinical Outcome Data of Clinical Study D081FC00001 (POLO)

	Full Analysis Set (FAS)		Myriad <i>gBRCAm</i> confirmed	
	Olaparib 300 mg bd	Placebo	Olaparib 300 mg bd	Placebo
PFS				
Number of events: total number of patients (%)	60:92 (65)	44:62 (71)	59:89 (66)	44:61 (72)
Median PFS (months)	7.4	3.8	7.4	3.8
HR (95% CI)	0.53 (0.35-0.81)		0.55 (0.36-0.84)	
P-value (2-sided)	p=0.0038		p=0.0060	

bd: twice daily

The PFS data for the 150 patients in the confirmed Myriad *gBRCAm* subset was as follows: HR of 0.55 (95% CI 0.36-0.84; p=0.0060; the median was 7.4 months for olaparib vs 3.8 months for placebo). These results are almost identical to those observed in the 154 patients in the Full Analysis Set (FAS) from the POLO study, which supports the effectiveness of the BRACAnalysis 診断システム device.

**【Clinical Significance – Olaparib Treatment in Prostate Cancer – D081DC00007 (PROfound)】

The clinical utility of the BRACAnalysis 診断システム test has been evaluated using metastatic castration-resistant prostate cancer patient samples collected from the PROfound clinical trial.

1. Overview of PROfound Study

The olaparib clinical study D081DC00007 (PROfound) was a pivotal Phase III, randomized, open-label, controlled, multicenter study, in which patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and a HRR gene mutation who had progressed after prior treatment with an NHA were randomized 2:1 to receive either olaparib (300 mg twice daily, tablet formulation) or investigators choice of NHA (either abiraterone acetate or enzalutamide). Patients with mutations in *BRCA1*, *BRCA2* or *ATM* were randomized in Cohort A (irrespective of co-occurring mutations in one of the 12 other HRR genes), whereas patients with mutations among 12 other genes involved in the HRR pathway (*BARD1*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* or *RAD54L*) were randomized in Cohort B.

Of the 387 randomized patients, 288 patients had a blood sample successfully tested, with a conclusive result, for *gBRCA* mutations using the Myriad BRACAnalysis CDx[®] test. In total, 21.5% (62/288) of the patients were confirmed to carry a loss of function (deleterious or suspected deleterious) mutation in either *gBRCA1* or *gBRCA2*.

2. Comparison of efficacy between PROfound full analysis set and the population determined to be *gBRCAm* by Myriad testing

The effectiveness analysis for BRACAnalysis 診断システム test was based on a subset of 62 mCRPC patients who were confirmed with a deleterious or suspected deleterious germline *BRCA1/2* mutation by the Myriad BRACAnalysis CDx[®] test. The clinical outcome data for the Full Analysis Set and the patients determined to be *gBRCAm* by Myriad is shown in the following table.

Clinical Outcome Data of Clinical Study D081DC00007 (PROfound)

	FAS		Myriad <i>gBRCAm</i> subset	
	Olaparib 300 mg bd ^a	Investigators choice of NHA	Olaparib 300 mg bd ^a	Investigators choice of NHA
rPFS by BICR (maturity 72%)				
Number of events: total	180: 256	99: 131	25: 43	17: 19
number of patients (%)	(70.3)	(75.6)	(58.1)	(89.5)
Median rPFS [months]	5.82	3.52	10.12	1.87
HR (95% CI)	0.49 (0.38, 0.63)		0.08 (0.03, 0.18)	
p-value (2-sided)	<0.0001		<0.0001	

a-twice daily

The rPFS data for the 62 patients in the confirmed Myriad *gBRCAm* subset was as follows: HR of 0.08 (95% CI 0.03-0.18; p<0.0001; the median was 10.1 months for olaparib vs 1.9 months for investigators choice of NHA) in Cohort A+B. These results are consistent with the results of the FAS, demonstrating a statistically significant and clinically meaningful improvement in rPFS for olaparib compared with investigators choice of NHA, which supports the effectiveness of the Myriad BRACAnalysis CDx[®] device (Brand Name: BRACAnalysis 診断システム in Japan).

**【Clinical Significance – HBOC Syndrome】

Inherited germline mutations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes are the most important cause of Hereditary Breast and Ovarian Cancer (HBOC). Women who inherit a mutation in either *BRCA1* or *BRCA2* have a 43% to 87% lifetime risk for breast cancer, and a 16% to 63% risk for ovarian cancer.¹⁻⁴ Male mutation carriers have significantly increased risks for breast and prostate cancer^{5,6} and carriers of both genders

have an increased risk for pancreatic cancer and possibly melanoma.⁷⁻¹¹ It is estimated that between 1:300 and 1:500 individuals worldwide carry mutations in *BRCA1* or *BRCA2*, and current data indicates that these estimates are similar for individuals of Asian¹² and specifically Japanese ancestry.¹³ A growing body of published evidence has demonstrated that the identification of mutations in at-risk patients has significant clinical utility in guiding medical management that can lead to better patient outcomes through cancer prevention, early detection and treatment of malignancies. As a result, there are numerous professional society guidelines in place that recommend clinical analysis of *BRCA1* and *BRCA2* for patients meeting specified personal and/or family cancer history criteria.

Prevalence of Mutations in *BRCA1* and *BRCA2*

Approximately 1:300 to 1:500 individuals in the general population carry mutations in *BRCA1* or *BRCA2*.¹⁴⁻¹⁶ Approximately 7% of female breast cancer cases¹⁷ and 11-15% of ovarian cancer cases¹⁸⁻²⁰ are caused by mutations in *BRCA1* or *BRCA2*, which are inherited in an autosomal dominant pattern. Although these estimates are derived primarily from European populations, current data indicates that the numbers are similar in individuals of Asian¹² and Japanese ancestry.¹³

The following clinical features increase the likelihood of a *BRCA* mutation^{2, 21-31} and form the basis for the *BRCA1* and *BRCA2* testing criteria outlined in numerous societal guidelines and technology assessments^{9,52,63,64,68,69}:

- Breast cancer diagnosed before age 50
- Triple negative breast cancer (estrogen receptor negative, progesterone receptor negative, and HER-2 negative)
- Epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer diagnosed at any age
- Two primary breast cancers in an individual
- Male breast cancer
- Multiple cases of breast cancer among biological relatives
- The occurrence of both breast cancer and ovarian/primary peritoneal/fallopian tube cancer among biological relatives
- Pancreatic cancer diagnosed at any age
- Prostate cancer at any age, if intraductal, high grade, or metastatic, or if diagnosed in a man with a family history of other HBOC-related cancers

Mutations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes account for approximately 84% of families with a clinical history consistent with hereditary breast and ovarian cancer.² While other genes are known to be linked to an increased breast and/or ovarian cancer risk, *BRCA1* and *BRCA2* are widely considered to be the most clinically significant genes for hereditary risk of these cancers based on their prevalence, associated high cancer risks, and the resulting medical management implications.

Two independent studies have concluded that 1 in every 5 patients with breast cancer has a personal or family history that warrants consideration of *BRCA1* and *BRCA2* testing.³²⁻³³ Among unaffected women seen in a primary care or screening mammography setting, approximately 6% report family histories of breast and/or ovarian cancer that warrant further evaluation and consideration of *BRCA1* and *BRCA2* testing.³⁴⁻³⁵ Finally, the 2005 National Health Interview Survey found that 8.9% of male and female respondents had family histories of breast and ovarian cancer that meet the US Preventive Services Task Force criteria for evaluation and consideration of *BRCA1* and *BRCA2* testing.³⁶

The clinical validity of *BRCA1* and *BRCA2* testing is based on its ability to accurately identify individuals who carry a mutation, and therefore, have significantly increased risks of certain cancers. This is documented in the extensive body of published literature, summarized below. In addition, published data confirms that individuals who test negative for a *BRCA1* or *BRCA2* mutation, known to be

associated with breast and/or ovarian cancer in their family, are NOT at significantly increased risk for these cancers.

***BRCA* Mutations Increase Breast and Ovarian Cancer Risk**

The range of risks for breast and ovarian cancer associated with mutations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes has been characterized through numerous studies. Without intervention, the majority of women with inherited mutations in *BRCA1* and *BRCA2* will develop breast and/or ovarian cancer. The lower estimates of risk are derived from analyses of mutations in an unselected general population of individuals, whereas higher estimates of mutation-associated cancer risk are derived from families with a strong history of cancer.

Generally, mutations in *BRCA1* and *BRCA2* are associated with a 43% to 87% risk of breast cancer by age 70¹⁻⁴, however, variability of this risk has been demonstrated among families, most likely due to other modifying factors.^{1,6,37,39,44} Most importantly, hereditary breast cancer occurs, on average, at an earlier age than the nonhereditary (sporadic) form. Women in the general population have only a 2% chance of developing breast cancer before age 50.⁴² However, a woman with a mutation in *BRCA1* or *BRCA2* has a 23% to 51% likelihood of developing breast cancer before reaching 50 years of age.^{2,3,4,40}

The risk of ovarian cancer due to inherited *BRCA1* mutations is 13 to 23% to age 50, and 39% to 63%^{3,4,40} by age 70, compared to the general population risk of <1%. Mutations in *BRCA2* confer a risk of ovarian cancer of 0.4 to 4% to age 50, and 16.5% to 27%²⁻⁴ by age 70.

A *BRCA* Mutation Increases the Risk of a Second Cancer

Women who have developed breast cancer are at greatly increased risk of a second cancer if they carry a mutation in *BRCA1* or *BRCA2* compared to women in the general population.^{1,43,45-49} The risk for a second primary breast cancer within five years of the initial diagnosis in women with *BRCA1* mutations is 20%,⁴⁷ and 12% for women who are positive for *BRCA2* mutations.⁴⁸

One recent study⁵⁰ suggested that the age of onset of the first breast cancer may play a role in the level of second breast cancer risk for a woman who carries a *BRCA* mutation, with a younger age of onset (under 40 years of age) correlating with a higher risk of a second breast cancer occurrence. Women diagnosed with initial breast cancer younger than age 40 had a significantly higher risk of contralateral breast cancer in *BRCA1* families (and a similar trend was seen in *BRCA2* families but not statistically significant). 62.9% of women from *BRCA1* mutation families with their first breast cancer diagnosed before age 40 developed contralateral breast cancer within 25 years compared to 19.6% of women whose first breast cancer was over age 40. Another recent study by Malone et al. found that, compared with noncarriers, *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers had a 4.5-fold and 3.4-fold increased risk of contralateral breast cancer, respectively.⁵¹ The relative risk of developing contralateral breast cancer in *BRCA1* mutation carriers compared to noncarriers increased with younger age at first diagnosis with an 11-fold increased contralateral breast cancer risk among women diagnosed before 35, a 4-fold increased risk for women diagnosed from 35-44, and a 2.6-fold increased risk for women diagnosed 45-54 years. Data regarding *BRCA2* mutation carriers did not show a clear age-related trend.

Data indicate that the 10-year risk for ovarian cancer AFTER a breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers is 12.7% and 6.8%, respectively.⁴⁸ Other studies have shown that the risk for ovarian cancer AFTER a breast cancer diagnosis in *BRCA2* mutation carriers is 16%⁴³ and women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation have a 10-fold increased risk compared to women who do not have a *BRCA1/2* mutation.⁴⁶ Due to the ineffectiveness of screening for ovarian cancer, the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) and the Society of Gynecologic Oncology (SGO) have recommended that mutation positive women have a prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy after child-bearing.⁵²⁻⁵³

Risks in Men with a *BRCA* Mutation

To date, fewer men than women have undergone genetic testing for *BRCA1* and *BRCA2* mutations. However, men who carry *BRCA1* or *BRCA2* mutations have a significantly increased risk of cancer.⁵⁴ In a study of *BRCA2* families, the cumulative risk of all *BRCA*-associated cancers in men was 32% by age 70, compared with 90% for women.⁴³

For *BRCA2* mutation carriers, the lifetime risk of male breast cancer is approximately 6.8%.⁵ This is compared to a risk of 0.1% (1 in 1000) for male breast cancer in the general population.⁴² The risk of male breast cancer in *BRCA1* families is less characterized, but may be up to 1.2% by age 70.⁵

Mutations in *BRCA1* and *BRCA2* are also associated with an increased risk of prostate cancer. Although precise estimates of the risk vary, mutations in *BRCA2* are consistently found to confer significantly higher risks than those in *BRCA1*. Across various studies the increase in risk has been estimated to be up to 8.6-fold in men with *BRCA2* mutations, and up to 4-fold in men with mutations in *BRCA1*.^{66,70} A recent prospective analysis of men from the United Kingdom and Ireland estimated risk to age 85 as 60% for *BRCA2* and 30% for *BRCA1*.⁶⁷ A large analysis of Japanese prostate cancer patients, compared to unaffected Japanese controls, found a 5.6-fold increased risk in men with *BRCA2* mutations. A 2.3-fold increased risk found in men with *BRCA1* mutations was not statistically significant.⁶⁵

Multiple studies have found that men with aggressive or metastatic prostate cancers are more likely to have *BRCA2* mutations compared to men with less advanced disease.^{72,73} Additional studies have established that *BRCA2* mutations are associated with earlier ages and more advanced stages of diagnosis, as well as higher overall mortality.^{63,66,68,70,71} It is not yet known to what extent these same features are also associated with mutations in *BRCA1*. Based on this evidence, professional societies recommend that *BRCA2* status, and possibly *BRCA1* status, should be factored into prostate cancer screening strategies, as well as treatment decisions for men with a prostate cancer diagnosis.^{62,63,68}

Risks of Other Cancers

Both men and women with mutations in *BRCA1* or *BRCA2* have an increased risk of pancreatic cancer compared to the general population.^{7-9,26,30,31,43,56,57} However, *BRCA2* mutation carriers, with a risk of pancreatic cancer of up to 7% by age 80, appear to be at higher risk than *BRCA1* mutation carriers.^{8,9,76} Across multiple studies of pancreatic cancer patients tested with panels of hereditary cancer genes, *BRCA2* mutations are the most, or among the most, common findings, suggesting that this gene may be the most significant contributor to hereditary risk for the disease.^{74-77,81} In addition to the treatment implications for individuals already diagnosed with pancreatic cancer, *BRCA2* and *BRCA1* mutation carriers with a family history of pancreatic cancer are recommended for consideration of pancreatic cancer screening within clinical trials using modalities such as magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) and endoscopic ultrasound (EUS).^{9,52,69}

An increased risk of colorectal cancer among *BRCA* mutation carriers, compared to the general population, has been described. Specifically, a two-fold increased risk was observed among *BRCA1* carriers,^{56,58} and a three-fold increased risk was observed among *BRCA2* carriers.¹⁹ However, additional studies have not observed this increased risk, so a true association remains unclear.^{8,43,59} At this time, there are no professional/societal guidelines for colorectal cancer screening in mutation carriers.

An increased risk of melanoma has been described in *BRCA2* mutation carriers with a 2.5-fold increase in risk compared to the general population.^{10,11} An increased risk of melanoma in *BRCA1* mutation carriers has not been observed. NCCN guidelines recommend that mutation carriers be counseled about general melanoma risk management, such as reducing exposure to UV radiation and annual full-body skin exams.

A small number of studies, including two of Japanese patients, have found *BRCA1* and *BRCA2* mutations in individuals with biliary tract cancer.⁷⁸⁻⁸⁰ This data is preliminary and at this time, there are no

professional/societal recommendations related to the management of risk for this cancer in mutation carriers.

Cancer Risks among Individuals Testing Negative for a Known Family Mutation

The power of *BRCA1* and *BRCA2* genetic testing is most fully realized when a mutation can first be identified as the cause of cancer in a family, allowing other family members to determine whether they inherited that mutation. Once a *BRCA* mutation has been identified, relatives who test negative for that mutation do not have an increased risk for breast and ovarian cancer, despite the strong family history of cancer. In a prospective study by Domchek et al., women who were negative for their known familial mutation in *BRCA1/2* had no excess risk of either invasive breast cancer or ovarian cancer; the authors suggest that these women should adhere to population based guidelines for breast cancer screening, unless they have other factors that indicate the need for increased screening, such as a personal history of atypical hyperplasia or a significant history of cancer on the side of the family that is NOT carrying the mutation.⁶⁰ A subsequently published similar study also found no statistically significant overall increase in breast cancer risk among women who tested negative for a known familial mutation.⁶¹ One of the most important benefits of genetic testing for cancer risk, therefore, is that it enables an individual to avoid unnecessary medical interventions if it can be shown that he/she does not carry the mutation in the family.

Referenced Literature

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.* 1990;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/cncr.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/cncr.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.

【Approval Conditions】

1. It is required to undergo the document-based or on-site inspection in compliance with the provisions of Article 23-2-5, Paragraph 9 of the Act on Securing Quality, Efficacy and Safety of Pharmaceuticals, Medical Devices, Regenerative and Cellular Therapy Products, Gene Therapy Products, and Cosmetics (Act No.145 of 1960, hereinafter referred to as the “Act”) pursuant to the provisions of Article 23-2-17, Paragraph 5 of the Act, and to submit an operational update report of the variant classification process to PMDA one year after approval and annually thereafter for the time being.

2. The applicant is required to take necessary measures and appropriate management strategies to ensure that blood samples and information obtained from them are not used for the purposes other than the items specified in the attached application form, and also implement the latest measures to ensure security and privacy to prevent unauthorized access.

3. The quality control of the variant information must be conducted as specified in the Remarks section of the attached application. When it is planned to revise the quality control method of the variant information specified in the Remarks section of the attached application (except for a minor revision defined in the MHLW Ordinance specified in Article 23-2-5, Paragraph 15 of the Act), the revision must be approved by the Minister of Health Labor and Welfare in compliance with the provisions of Article 23-2-5, Paragraph 15 of the Act pursuant to the provisions of Article 23-2-17, Paragraph 5 of the Act. The applicant should note that, for the approval of the above revision, the provisions of Article 23-2-5, Paragraph 17, Article 23-2-6 and Article 23-2-7 of the Act are applied pursuant to the provisions of Article 23-2-17, Paragraph 6 of the Act.

【Name or Designation etc. of Marketing Authorization Holder or Manufacturer】

Foreign Special Approval Holder

Myriad Genetic Laboratories, Inc. (*in Japanese*)
(Myriad Genetic Laboratories, Inc.)
US

DMAH

Micren Healthcare Co., Ltd.
TEL: 03-3513-6641

Foreign Manufacturer

Myriad Genetic Laboratories, Inc. (*in Japanese*)
(Myriad Genetic Laboratories, Inc.)
US

※※2020年10月22日(第8版)

※2019年11月13日(第7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)(61777003)

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 遺伝子のシーケンシングバリエント(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、オラバリブの乳癌患者、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、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 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)
各施設の BRCA 遺伝子検査	226/227 99.6%	409/411 99.5% ¹	635/638 99.5%
	(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

	BRACAnalysis CDx で <i>gBRCA</i> 遺伝子変異陽性と確認された集団		BRACAnalysis CDx で <i>gBRCA</i> 遺伝子変異陰性と確認された集団	
	最大解析対象集団 (FAS)	オラパリ医師の選択した化学療法 ¹	オラパリ医師の選択した化学療法 ²	オラパリ医師の選択した化学療法 ²
PFS				
イベント発現例数	163:205	71:97	160:202	71:95
数；全例数 (%)	(79.5)	(73.2)	(79.2)	(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。

(4) 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。

(5) 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 社のバリアント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ント (VUS)」として分類された。このバリエントは、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。

(6) 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 D0818C0001 (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 ¹	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—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[®]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肺癌患者集団 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 D081FC00001 (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— D081DC0007 (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

D081DC0007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た、非盲検多施設共同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、BRIPI、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 D081DC0007 (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¹⁻⁴。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、膀胱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、膀胱癌のリスクが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^{8,9,76}。遺伝性癌遺伝子パネルを用いて検討された膀胱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}。既に膀胱癌と診断された患者に対する治療の示唆だけでなく、膀

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. 1996;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/cncr.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/cncr.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ずること。

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