

事例検討⑫ 資料

乳がんに対するオラパリブのコンパニオン診断としてのMyChoice

アカデミア・アセンブリ 全体会議 検討日

(1) 2024年10月31日 (木)

(2) 2024年12月26日 (木)

注意事項

- この資料は、アカデミア・アセンブリ全体会議における事例検討の際に提示されたものです（一部修正が加えられている場合があります）。
- 薬剤の使用に関しては、必ず最新の添付文書をご参照ください。本資料には本邦未承認の情報が含まれる場合がありますが、そのような使用を推奨するものではありません。
- 医学・薬学の知見は日々更新されるため、本資料の内容が最新の科学的根拠と一致しているとは限りません。必ず最新の研究やガイドラインを確認してください。
- 本資料の利用によって生じた損害や不利益について、アカデミア・アセンブリおよび資料作成者は一切の責任を負いかねます。
- 許可なく本資料を二次利用または配布することはご遠慮ください。
- 本資料の情報には、外部文献やガイドラインを参照したものが含まれています。詳細については、該当する出典をご確認ください。
- 本資料は一般的な情報提供を目的としたものであり、特定の患者への適用可否については、必ず専門家の判断を仰いでください。
- また、アカデミア・アセンブリにおいて実施したアンケート調査の結果は、特定の治療を推奨するものではありません。

(1) 2024年10月31日 (木)

乳がんに対するオラパリブのコンパニオン診断としてのMyChoice

• PMDA 2024年9月版

No.	販売名	成分名*	適応	適応判定に利用可能な体外診断用医薬品又は医療機器**	検査項目
40	リムバーザ錠100 mg 同 錠150 mg	オラパリブ	乳癌	BRACAnalysis診断システム	BRCA1/2遺伝子変異
				MyChoice診断システム	
			卵巣癌	BRACAnalysis診断システム	
				FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル	
				MyChoice診断システム	相同組換え修復欠損
			前立腺癌	FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル	BRCA1/2遺伝子変異
				BRACAnalysis診断システム	
				FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイル	
			膵癌	BRACAnalysis診断システム	

乳がんに対するオラパリブのコンパニオン診断としてMyChoice診断システムが承認されている

Myriad HP

Myriad genetics®

医療関係者の皆さま

患者さん・一般の皆さま

ニュース

ミリアドについて

お問い合わせ

Search ...

BRACAnalysis診断システム

CDx 乳癌

CDx 卵巣癌

CDx 膵癌

CDx 前立腺癌

HBOC 遺伝性乳癌卵巣癌症候群

MyChoice診断システム

CDx 卵巣癌

MyRiskマルチ遺伝子パネル検査

セミナーアーカイブス

処理した腫瘍検体より取得されたゲノムDNAを用い、①ゲノム不安定性の状態(Genomic Instability Status:GIS)の評価と、②生殖細胞系列および体細胞のBRCA1/2遺伝子のバリエーションと大規模な再構成(Large Rearrangement:LR)の検出・分類の両方により相同組換え修復欠損(HRD)を評価します。GIS は、HRDに関連する3つのバイオマーカーであるヘテロ接合性の消失(Loss of Heterozygosity:以下LOH)、テロメアアレル不均衡(Telomeric Allelic Imbalance:以下TAI)、大規模な状態遷移(Large-scale State Transition:以下LST)のアルゴリズム的測定を介して評価しスコア化されます。

相同組換え修復欠損 (HRD) の評価項目

① 腫瘍ゲノム不安定性の状態 (GIS) | LOH
ヘテロ接合性の消失 + TAI
テロメアアレル不均衡 + LST
大規模な状態遷移

●ゲノム全体に渡るLOH、TAI、LSTを包括的に評価



<https://myriadgenetics.jp/all-products/#mychoice-overview>

**2024 年 8 月（第 6 版）

*2024 年 7 月（第 5 版）

製造販売承認番号：30200BZI00022000

プログラム 01 疾病診断用プログラム

高度管理医療機器

体細胞遺伝子変異解析プログラム（抗悪性腫瘍薬適応判定用）（70159013）

*MyChoice 診断システム®

【形状・構造及び原理等】

本品を用いた検査システムの概要

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

【使用目的又は効果】

本品は、腫瘍組織から抽出したゲノムDNAのゲノム不安定性の状態（GIS）の評価による相同組換え修復欠損（HRD）を検出し、又、腫瘍組織から抽出したゲノムDNA中の*BRCA1*又は*BRCA2*遺伝子変異を検出し、ニラパリプトシル酸塩水和物の単剤投与、又はオラパリブとベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用投与の卵巣癌患者への適応を判定するための補助に用いられる。オラパリブの単剤投与の適応の判定は、*BRCA1*又は*BRCA2*遺伝子変異の結果のみに基づいて行う。

貯 法：室温保存

有効期間：4年

劇薬、処方箋医薬品^{注)}リムパーザ[®]錠 100mgリムパーザ[®]錠 150mgLynparza[®] Tablets 100mg・150mg

	錠100mg	錠150mg
承認番号	23000AMX00022	23000AMX00023
販売開始	2018年4月	

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

4. 効能又は効果

- 白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法
- BRCA遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法
- 相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む初回化学療法後の維持療法
- **がん化学療法歴のあるBRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌**
- **BRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法**
- BRCA遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌
- BRCA遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法

5. 効能又は効果に関連する注意

〈がん化学療法歴のあるBRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性の**手術不能又は再発乳癌**〉

1.5.8 本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある患者を対象とすること。

2.5.9 承認された体外診断用医薬品又は医療機器^{注)}を用いた検査により、**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）を有する**ことが確認された患者に投与すること。

〈BRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性で**再発高リスクの乳癌における術後薬物療法**〉

1.* 5.10 本剤の術前薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。

2.* 5.11 臨床試験に組み入れられた患者の再発高リスクの定義、前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[\[17.1.6 参照\]](#)

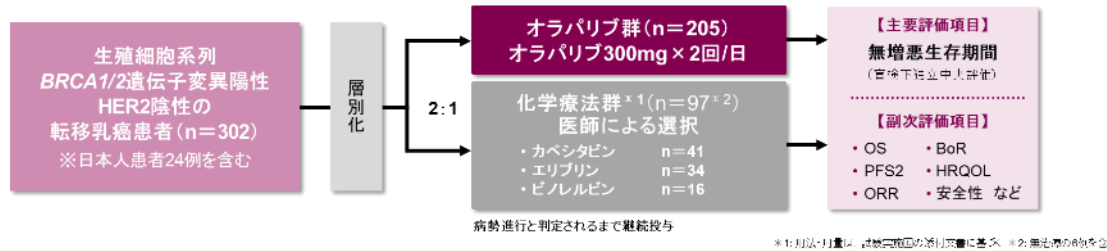
3.* 5.12 承認された体外診断用医薬品又は医療機器^{注)}を用いた検査により、**BRCA遺伝子変異を有することが確認された患者**に投与すること。

オラパリブ

転移再発 OlympiAD

目的 生殖細胞系列BRCA1/2遺伝子変異陽性のHER2陰性転移乳癌患者を対象として、オラパリブ単剤療法と医師が選択した化学療法の有効性と安全性を比較検討する

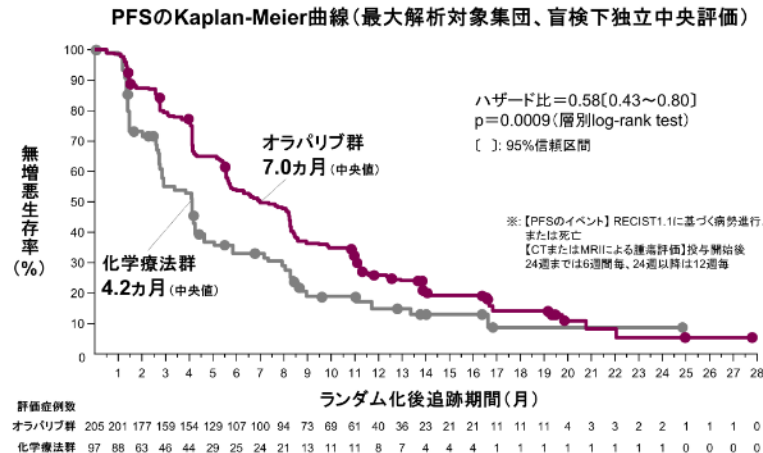
試験デザイン 非盲検ランダム化対照比較多施設共同第Ⅲ相試験



JIP-53760

国際共同第Ⅲ相試験 (OlympiAD)

無増悪生存期間 (PFS): 主要評価項目



Robson M, et al. N Engl J Med. 2017; 377(6): 523-533. [アストラゼネカ社による研究支援あり]
アストラゼネカ株式会社 社内資料 (臨床試験成績、国際共同第Ⅲ相試験) [承認時評価資料]

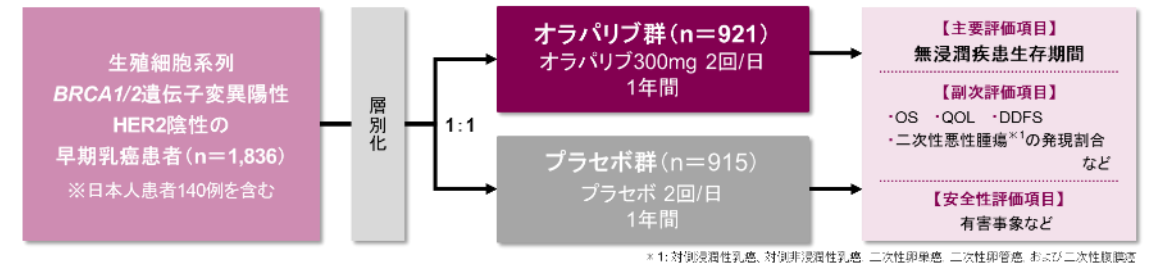
41

N Engl J Med. 2017; 377(6): 523-533.

術後高リスク Olympia

目的 gBRCA変異(+)かつHER2陰性高リスク早期乳癌患者を対象として化学療法後のオラパリブによる術後薬物療法の有効性と安全性を比較検討

試験デザイン 国際共同第Ⅲ相ランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験

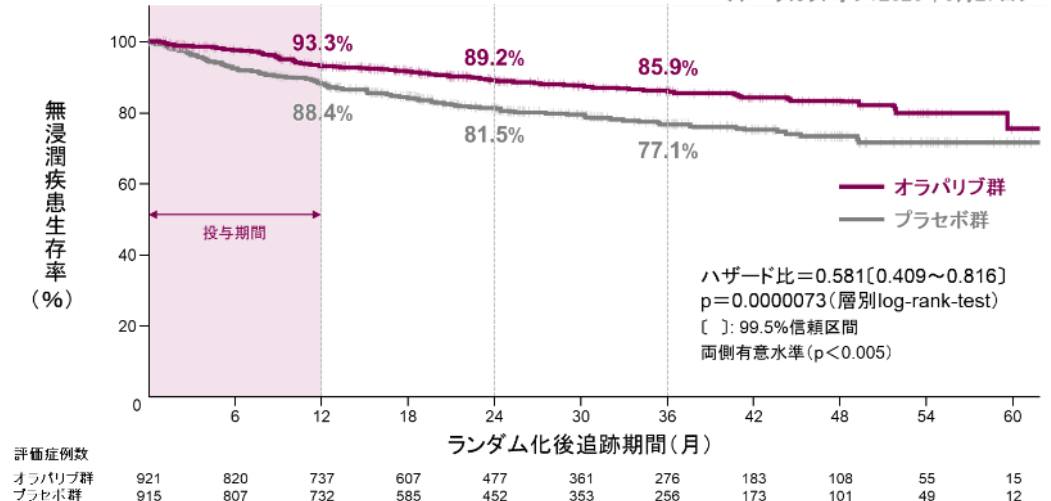


gBRCA変異(+): 生殖細胞系列BRCA1/2遺伝子変異陽性

*1: 対側浸潤性乳癌、対側非浸潤性乳癌、二次性卵巣癌、二次性腸管癌、および二次性膀胱癌
◆治療薬投与期間は最大12ヵ月 ◆同時併用が許容された薬剤
◆HR陽性の場合、内分泌療法の使用が可能 ◆ビスホスフォネート製剤

IDFSのKaplan-Meier曲線 (最大解析対象集団、盲検下独立中央評価)

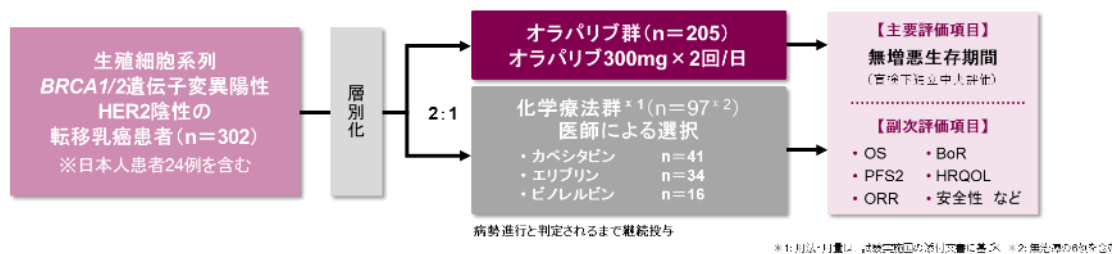
<データカットオフ: 2020年3月27日>



N Engl J Med. 2021 Jun 24;384(25):2394-2405.

PARP阻害薬

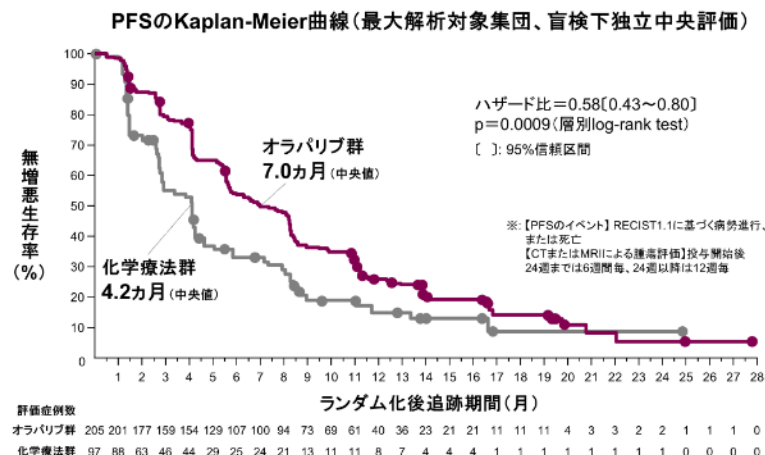
Olaparib OlympiAD



JP-53760

国際共同第Ⅲ相試験 (OlympiAD)

無増悪生存期間 (PFS): 主要評価項目



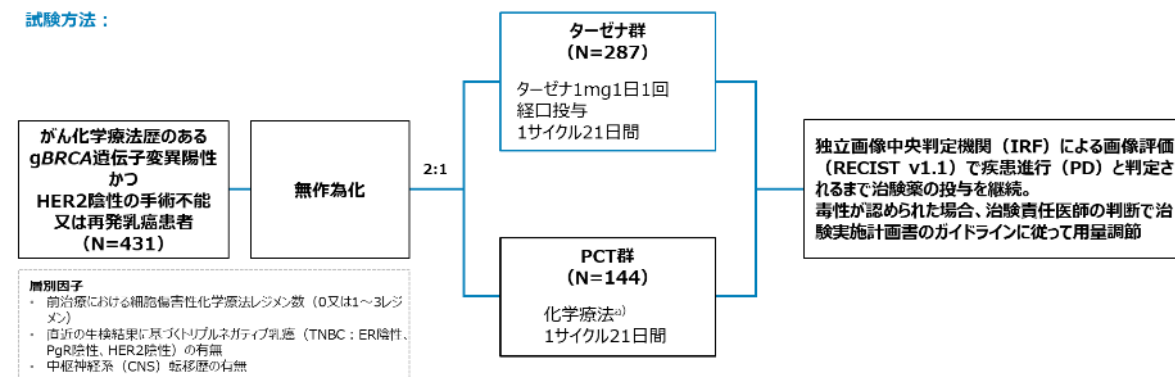
Robson M, et al. N Engl J Med. 2017; 377(6): 523-533. [アストラゼネカ社による研究支援あり]
アストラゼネカ株式会社 社内資料 (臨床試験成績、国際共同第Ⅲ相試験) [承認時評価資料]

41

N Engl J Med. 2017; 377(6): 523-533.

Talazoparib EMBRACA

試験方法:



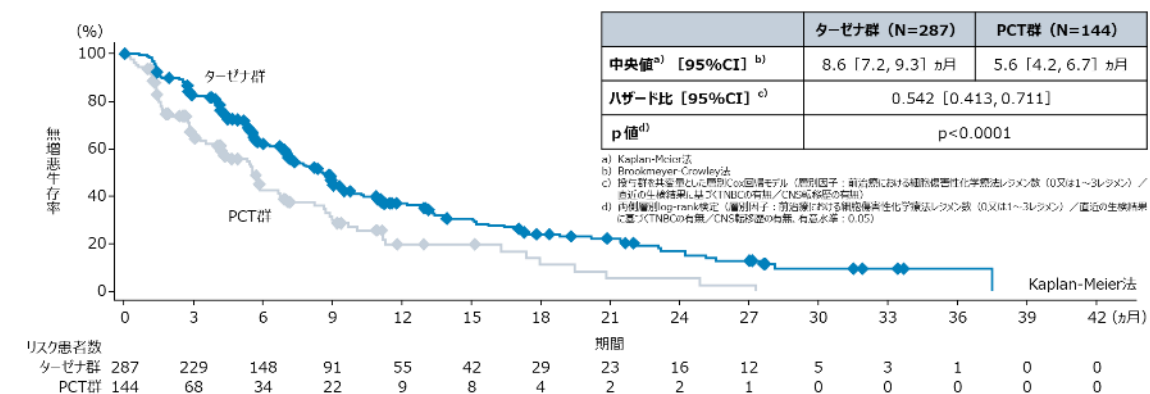
Ⅳ. ターゼナの臨床試験 ②海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA [C3441009] 試験) (海外データ)

IRF判定によるPFS【主要評価項目、検証的解析結果】

有効性

対象・方法及び本試験の安全性は成績スライドをご参照ください。

ターゼナ群で統計学的に有意なPFSの延長が認められ、PCT群に対するターゼナ群の優越性が検証された。



【判定基準】IRF判定によるPFS: 無増悪からIRFの画像評価 (RECIST v1.1) でPDと判定される日又は原因不明の死亡日のいずれか早い時点までの期間。

社内資料: 海外第Ⅲ相試験 (EMBRACA [C3441009] 試験) <有効性・安全性> [承認時評価資料]

N Engl J Med 2018;379:753-63.

PARP阻害薬

	OlympiAD	EMBRACA
PARP阻害薬	オラパリブ	タラゾパリブ
対象	gBRCA1/2 mutant、18歳以上 HER2(-) 転移性乳がん アンスラサイクリンおよびタキサン既治療 ホルモン陽性：1レジメン以上のホルモン療法、ホルモン不適であること Hb$\geq$10	gBRCA1/2 mutant、18歳以上 HER2(-) 手術不能局所進行/転移性乳がん アンスラサイクリンおよび/またはタキサン既治療 ホルモン療法規定なし Hb$\geq$9
治療ライン	0～2	0～3
対象群	カペシタビン、エリブリン、ビンoreルビン	カペシタビン、エリブリン、ビンoreルビン、 ゲムシタビン
PS	0-1	$\leq$ 2
プラチナ製剤	治療中PDでなければ許容	術前・術後のみ許容
脳転移	コントロールされていれば許容、 PSL<10mg	コントロールされていること、 ステロイド不可
BRCA test	Myriad BRCA analysis test	Myriad Genetics or other laboratory approved by BioMarin
文献	Robson M, et al. N Engl J Med 2017;377:523-33. Robson M, et al.: Ann Oncol. 2019; 30(4): 558-566.	Litton JK, et al. N Engl J Med 2018;379:753-63. Litton JK, et al. Ann Oncol. 2020;31:1526-1535.

PARP阻害薬

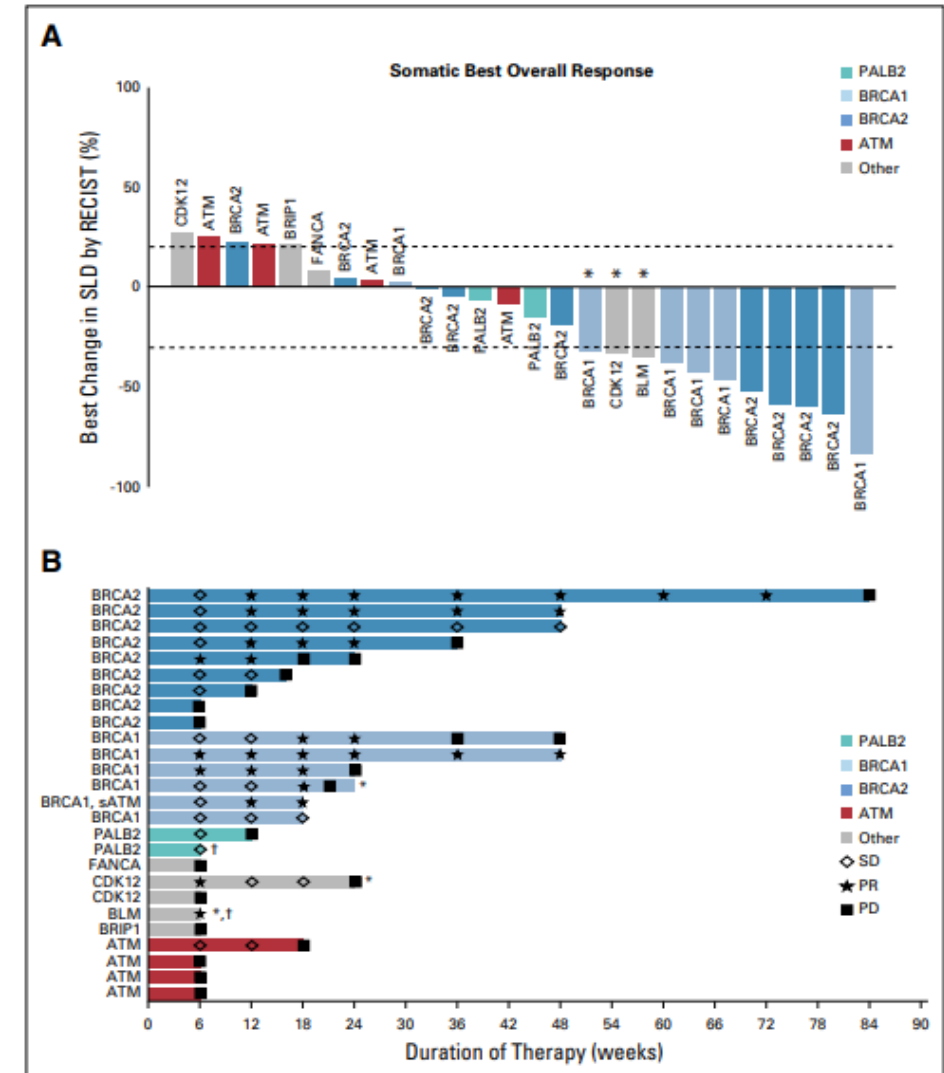
	OlympiAD	EMBRACA
患者数	302 (205 対 97)	431 (287 対 144)
プライマリーエンドポイント	PFS (central)	PFS (central)
PFS	7.0 vs 4.2 months (HR 0.58、 p<0.001)	8.6 vs 5.6 months (HR 0.54、 p<0.001)
奏効割合	59.9% (vs 28.8%)	62.6% (vs 27.2%)
OS	19.3 vs 17.1 months (HR 0.90、 p = 0.513)	19.3 vs 19.5 months (HR 0.848、 p = 0.17)
背景	PS-0 : 72.2% TNBC : 49.8% Locally advanced : 0 BRCA1 : 57.1% Platinum : 29.3% 1st line : 33.2%	PS-0 : 53.3% 、PS-2 : 2.1% TNBC : 45.3% Locally advanced : 5.2% BRCA1 : 46.3% Platinum : 16.0% 1st line/4th line : 38.7%/4.2%
対象群サブグループ (duration of response)	カペシタビン : 41 エリブリン : 34 ビノレルビン : 16	カペシタビン : 55 (4.1 months) エリブリン : 50 (2.9 months) ビノレルビン : 9 (4.2 months) ゲムシタビン : 12 (5.5 months) vs 6.1 months (talazoparib)
対象群の後治療	PARP inhibitor : 8.2% Platinum chemotherapy : 45.4%	PARP inhibitor : 32.6% Platinum chemotherapy : 41.7%

PARP阻害薬

	OlympiAD	EMBRACA
有害事象 (G3以上)	血小板数減少 1.5% 貧血 16.1% 好中球数減少 9.3% 発熱性好中球数減少 0% 倦怠感/疲労 3.4% 悪心 0% 下痢 0.5%	血小板数減少 14.7% 貧血 39.2% 好中球数減少 20.9% 発熱性好中球数減少 0.3% 倦怠感/疲労 1.7% 悪心 0.3% 下痢 0.7%
適応など (乳がんのみ 抜粋)	・ がん化学療法歴のあるBRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌 ・ BRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法 〈がん化学療法歴のあるBRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌〉 5.8 本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある患者を対象とすること。 5.9 承認された体外診断用医薬品又は医療機器 注) を用いた検査により、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）を有することが確認された患者に投与すること。 〈BRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法〉 *5.10 本剤の術前薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。 *5.11 臨床試験に組み入れられた患者の再発高リスクの定義、前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.6 参照] *5.12 承認された体外診断用医薬品又は医療機器 注) を用いた検査により、BRCA遺伝子変異を有することが確認された患者に投与すること。	〈ターゼナカプセル0.25mg〉 / 〈ターゼナカプセル1mg〉 ・ がん化学療法歴のあるBRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌 〈がん化学療法歴のあるBRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌〉 5.3 本剤の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。 5.4 本剤の投与は、以下のいずれかに該当する患者を対象とすること。 アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある患者 アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤又はタキサン系抗悪性腫瘍剤のいずれかを含む化学療法歴があり、他方に適応のない患者 5.5 承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いた検査により、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）を有することが確認された患者に投与すること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である： https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

TBCRC 048試験 : Somatic BRCA変異の場合

- Purpose:** Olaparib, a poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor (PARPi), is approved for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative metastatic breast cancer (MBC) in germline (g)*BRCA1/2* mutation carriers. Olaparib Expanded, an investigator-initiated, phase II study, assessed olaparib response in patients with MBC with somatic (s)*BRCA1/2* mutations or g/s mutations in homologous recombination (HR)-related genes other than *BRCA1/2*.
- Methods:** Eligible patients had MBC with measurable disease and germline mutations in non-*BRCA1/2* HR-related genes (cohort 1) or somatic mutations in these genes or *BRCA1/2* (cohort 2). Prior PARPi, platinum-refractory disease, or progression on more than two chemotherapy regimens (metastatic setting) was not allowed. Patients received olaparib 300 mg orally twice a day until progression. A single-arm, two-stage design was used. The primary endpoint was objective response rate (ORR); the null hypothesis ($\leq 5\%$ ORR) would be rejected within each cohort if there were four or more responses in 27 patients. Secondary endpoints included clinical benefit rate and progression-free survival (PFS).
- Results:** Fifty-four patients enrolled. Seventy-six percent had estrogen receptor-positive HER2-negative disease. Eighty-seven percent had mutations in *PALB2*, *sBRCA1/2*, *ATM*, or *CHEK2*. In cohort 1, ORR was 33% (90% CI, 19% to 51%) and in cohort 2, 31% (90% CI, 15% to 49%). **Confirmed responses** were seen only with g*PALB2* (ORR, 82%) and ***sBRCA1/2* (ORR, 50%) mutations. Median PFS was 13.3 months (90% CI, 12 months to not available/computable [NA]) for g*PALB2* and 6.3 months (90% CI, 4.4 months to NA) for *sBRCA1/2* mutation carriers.** No responses were observed with *ATM* or *CHEK2* mutations alone.
- Conclusion:** PARP inhibition is an effective treatment for patients with MBC and g*PALB2* or *sBRCA1/2* mutations, significantly expanding the population of patients with breast cancer likely to benefit from PARPi beyond g*BRCA1/2* mutation carriers. These results emphasize the value of molecular characterization for treatment decisions in MBC.



FoundationOneでコンパニオン検査の対象となる遺伝子が見つかった場合 遺伝子パネル検査の保険適用に係る留意点：厚生労働省

問 「日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会合同 次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドンス（第1.0版 2017年10月11日）」（以下、「3学会ガイドンス」という。）に基づき、遺伝子パネル検査の対象となる患者であって、コンパニオン検査が存在する遺伝子の異常について、当該遺伝子パネル検査を用いて確認された場合、当該遺伝子異常に係る医薬品投与に際して、改めてコンパニオン検査を用いた遺伝子異常の確認を行う必要があるか。

（答） 遺伝子パネル検査後に開催されるエキスパートパネルが、添付文書・ガイドライン・文献等を踏まえ、当該遺伝子異常に係る医薬品投与が適切であると推奨した場合であって、主治医が当該医薬品投与について適切であると判断した場合は、改めてコンパニオン検査を行うことなく当該医薬品を投与しても差し支えない。

なお、この場合の遺伝子パネル検査に用いられる検体は、3学会ガイドンスにおいても「生検等が可能である場合には、遺伝子パネル検査実施のために必要な検体を採取するが、採取困難な場合はこの限りではなく、診断時等の保存検体を使用しても良い。」と記載されていることを踏まえ、再生検が困難な場合には、保存検体を使用しても差し支えない。

⑨Somatic BRCA1/2 mutationについて

- F1CDxで、BRCA1/2変異が検出された場合（オラパリブの適応が“生殖細胞系列”に限定されないという前提で）、オラパリブの使用を推奨しますか？
- 何らかの状況で、体細胞系列のBRCA1/2病的バリエーションが判明している場合に、乳がん再発高リスクの場合、「術後」オラパリブを推奨しますか？

(2) 2024年12月26日 (木)

乳がんに対するオラパリブの適応とコンパニオン診断②

・PMDA 2024年11月19日版

No.	販売名	成分名*	適応	適応判定に利用可能な体外診断用医薬品又は医療機器**	検査項目
41	リムバーザ錠100 mg 同 錠150 mg	オラパリブ	乳癌	BRACAnalysis診断システム	BRCA1/2遺伝子変異
				MyChoice診断システム	
			卵巣癌	BRACAnalysis診断システム	相同組換え修復欠損
				FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル	
				MyChoice診断システム	BRCA1/2遺伝子変異
			前立腺癌	FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル	BRCA1/2遺伝子変異
				BRACAnalysis診断システム	
				FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイル	
			膵癌	BRACAnalysis診断システム	ミスマッチ修復機能正常
			子宮体癌	ベンタナ OptiView PMS2 (A16-4)	
				ベンタナ OptiView MSH2 (G219-1129)	
				ベンタナ OptiView MSH6 (SP93)	
				ベンタナ OptiView MLH1 (M1)	

乳がんに対するオラパリブのコンパニオン診断としてMyChoice診断システムが承認されている

**2024 年 8 月（第 6 版）

*2024 年 7 月（第 5 版）

製造販売承認番号：30200BZI00022000

プログラム 01 疾病診断用プログラム

高度管理医療機器

体細胞遺伝子変異解析プログラム（抗悪性腫瘍薬適応判定用）（70159013）

*MyChoice 診断システム®

【形状・構造及び原理等】

本品を用いた検査システムの概要

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

【使用目的又は効果】

本品は、腫瘍組織から抽出したゲノムDNAのゲノム不安定性の状態（GIS）の評価による相同組換え修復欠損（HRD）を検出し、又、腫瘍組織から抽出したゲノムDNA中の*BRCA1*又は*BRCA2*遺伝子変異を検出し、ニラパリプトシル酸塩水和物の単剤投与、又はオラパリブとベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用投与の卵巣癌患者への適応を判定するための補助に用いられる。オラパリブの単剤投与の適応の判定は、*BRCA1*又は*BRCA2*遺伝子変異の結果のみに基づいて行う。

FoundationOneでコンパニオン検査の対象となる遺伝子が見つかった場合 遺伝子パネル検査の保険適用に係る留意点：厚生労働省

問 「日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会合同 次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドンス（第1.0版 2017年10月11日）」（以下、「3学会ガイドンス」という。）に基づき、遺伝子パネル検査の対象となる患者であって、コンパニオン検査が存在する遺伝子の異常について、当該遺伝子パネル検査を用いて確認された場合、当該遺伝子異常に係る医薬品投与に際して、改めてコンパニオン検査を用いた遺伝子異常の確認を行う必要があるか。

（答） 遺伝子パネル検査後に開催されるエキスパートパネルが、添付文書・ガイドライン・文献等を踏まえ、当該遺伝子異常に係る医薬品投与が適切であると推奨した場合であって、主治医が当該医薬品投与について適切であると判断した場合は、改めてコンパニオン検査を行うことなく当該医薬品を投与しても差し支えない。

なお、この場合の遺伝子パネル検査に用いられる検体は、3学会ガイドンスにおいても「生検等が可能である場合には、遺伝子パネル検査実施のために必要な検体を採取するが、採取困難な場合はこの限りではなく、診断時等の保存検体を使用しても良い。」と記載されていることを踏まえ、再生検が困難な場合には、保存検体を使用しても差し支えない。

抗悪性腫瘍剤／
ポリアデノシン5'ニリン酸リボースポリメラーゼ(PARP)阻害剤
オラパリブ錠

日本標準商品分類番号
874291

リムパーザ®錠 100mg

リムパーザ®錠 150mg

Lynparza® Tablets 100mg・150mg

貯 法：室温保存
有効期間：4年

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

〈がん化学療法歴のあるBRCA 遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌〉

5.8 本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある患者を対象とすること。

5.9 承認された体外診断用医薬品又は医療機器^{注)}を用いた検査により、**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)を有することが確認された患者に投与すること。

〈BRCA 遺伝子変異陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法〉

**5.10 本剤の術前薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。

**5.11 臨床試験に組み入れられた患者の再発高リスクの定義、前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.6参照]

**5.12 承認された体外診断用医薬品又は医療機器^{注)}を用いた検査により、BRCA 遺伝子変異を有することが確認された患者に投与すること。

抗悪性腫瘍剤／
ポリアデノシン5'ニリン酸リボースポリメラーゼ(PARP)阻害剤
オラパリブ錠

日本標準商品分類番号
874291

リムパーザ®錠 100mg

リムパーザ®錠 150mg

Lynparza® Tablets 100mg・150mg

貯 法：室温保存
有効期間：4年

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

〈がん化学療法歴のあるBRCA 遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌〉

5.8 本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある患者を対象とすること。

5.9 承認された体外診断用医薬品又は医療機器^{注)}を用いた検査により、BRCA 遺伝子変異**を有することが確認された患者に投与すること。

〈BRCA 遺伝子変異陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法〉

5.10 本剤の術前薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。

5.11 臨床試験に組み入れられた患者の再発高リスクの定義、前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.6参照]

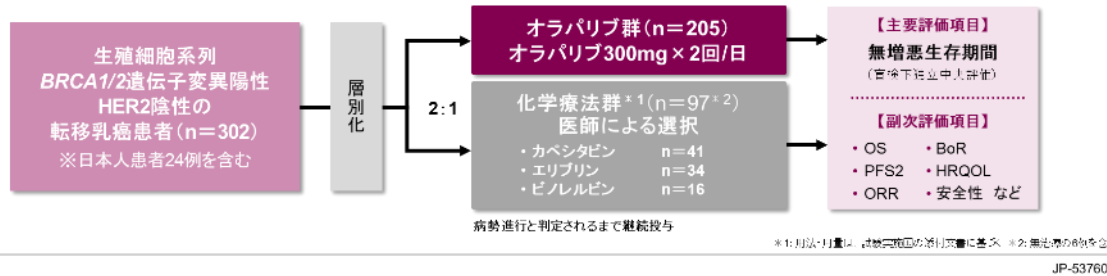
5.12 承認された体外診断用医薬品又は医療機器^{注)}を用いた検査により、BRCA 遺伝子変異を有することが確認された患者に投与すること。

オラパリブ

転移再発 OlympiAD

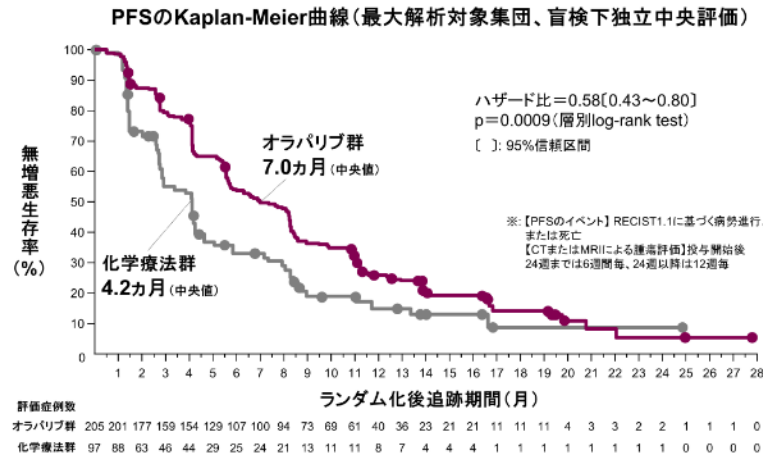
目的 生殖細胞系列BRCA1/2遺伝子変異陽性のHER2陰性転移乳癌患者を対象として、オラパリブ単剤療法と医師が選択した化学療法の有効性と安全性を比較検討する

試験デザイン 非盲検ランダム化対照比較多施設共同第Ⅲ相試験



国際共同第Ⅲ相試験 (OlympiAD)

無増悪生存期間 (PFS): 主要評価項目



Robson M, et al. N Engl J Med. 2017; 377(6): 523-533. [アストラゼネカ社による研究支援あり]
アストラゼネカ株式会社 社内資料 (臨床試験成績、国際共同第Ⅲ相試験) [承認時評価資料]

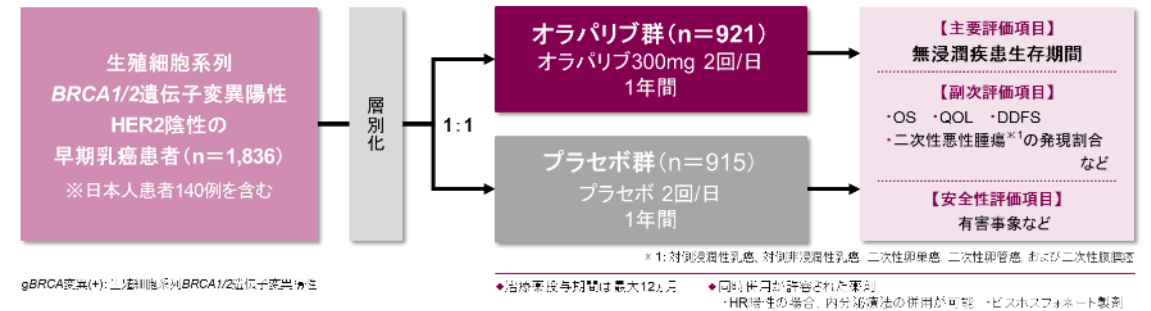
41

N Engl J Med. 2017; 377(6): 523-533.

術後高リスク Olympia

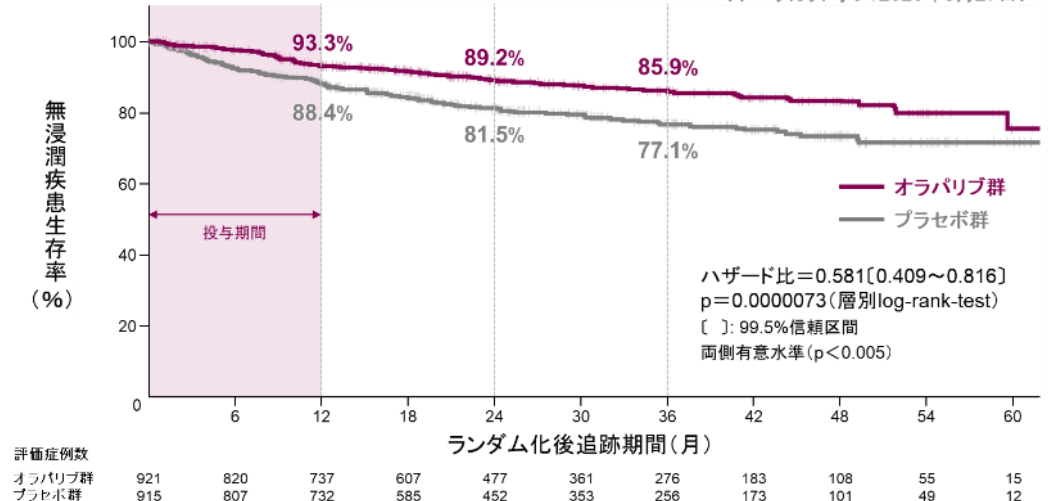
目的 gBRCA変異(+)かつHER2陰性高リスク早期乳癌患者を対象として化学療法後のオラパリブによる術後薬物療法の有効性と安全性を比較検討

試験デザイン 国際共同第Ⅲ相ランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験



IDFSのKaplan-Meier曲線 (最大解析対象集団、盲検下独立中央評価)

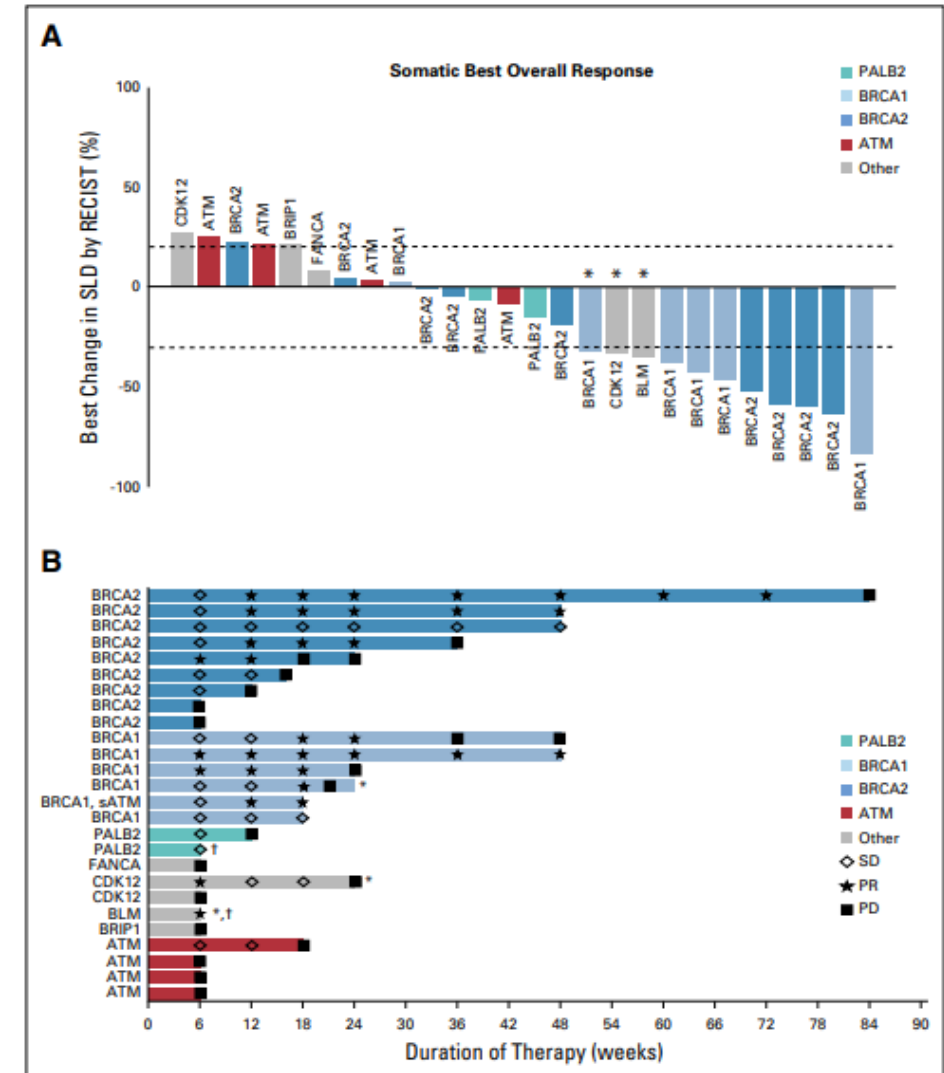
<データカットオフ: 2020年3月27日>



N Engl J Med. 2021 Jun 24;384(25):2394-2405.

TBCRC 048試験 : Somatic BRCA変異の場合

- Purpose:** Olaparib, a poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor (PARPi), is approved for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative metastatic breast cancer (MBC) in germline (g)*BRCA1/2* mutation carriers. Olaparib Expanded, an investigator-initiated, phase II study, assessed olaparib response in patients with MBC with somatic (s)*BRCA1/2* mutations or g/s mutations in homologous recombination (HR)-related genes other than *BRCA1/2*.
- Methods:** Eligible patients had MBC with measurable disease and germline mutations in non-*BRCA1/2* HR-related genes (cohort 1) or somatic mutations in these genes or *BRCA1/2* (cohort 2). Prior PARPi, platinum-refractory disease, or progression on more than two chemotherapy regimens (metastatic setting) was not allowed. Patients received olaparib 300 mg orally twice a day until progression. A single-arm, two-stage design was used. The primary endpoint was objective response rate (ORR); the null hypothesis ($\leq 5\%$ ORR) would be rejected within each cohort if there were four or more responses in 27 patients. Secondary endpoints included clinical benefit rate and progression-free survival (PFS).
- Results:** Fifty-four patients enrolled. Seventy-six percent had estrogen receptor-positive HER2-negative disease. Eighty-seven percent had mutations in *PALB2*, *sBRCA1/2*, *ATM*, or *CHEK2*. In cohort 1, ORR was 33% (90% CI, 19% to 51%) and in cohort 2, 31% (90% CI, 15% to 49%). **Confirmed responses** were seen only with g*PALB2* (ORR, 82%) and ***sBRCA1/2* (ORR, 50%) mutations. Median PFS was 13.3 months (90% CI, 12 months to not available/computable [NA]) for g*PALB2* and 6.3 months (90% CI, 4.4 months to NA) for *sBRCA1/2* mutation carriers.** No responses were observed with *ATM* or *CHEK2* mutations alone.
- Conclusion:** PARP inhibition is an effective treatment for patients with MBC and g*PALB2* or *sBRCA1/2* mutations, significantly expanding the population of patients with breast cancer likely to benefit from PARPi beyond g*BRCA1/2* mutation carriers. These results emphasize the value of molecular characterization for treatment decisions in MBC.



somatic BRCAとオラパリブ

- F1CDxでBRCA1/2病的バリエーションが検出された場合、オラパリブを使用しますか？

1. 乳がん術後で、再発高リスクの場合

(1) はい (2) いいえ (3) わからない/未定

2. 転移・再発乳がんの場合

(1) はい (2) いいえ (3) わからない/未定