

TECHNICAL INFORMATION

2020/11/24 (ver. 2)

2020/9/9 (ver. 1)

Approval number : 30200BZI00022000

Category : Program 01 Disease diagnostic program

Highly Controlled Medical Device

Somatic Cell Mutation Analysis Program (for anti-cancer drug adaptation judgment) (70159013)

myChoice 診断システム

*【Shape, Structure and Principle, etc.】

Description for diagnostic tests using this system (device)

myChoice診断システム is a companion CDx program which is a next generation sequencing-based *in vitro* diagnostic test, that assesses homologous recombination deficiency through tumor genomic instability (GI) [via an algorithmic measurement of Loss of Heterozygosity (LOH), Telomeric Allelic Imbalance (TAI), and Large-scale State Transitions (LST)] and detects and classifies sequence variants and large rearrangements (LR) in the *BRCA1* and *BRCA2* genes, using DNA obtained from fixed tumor tissue.

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.

Each variant identified is checked 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 the recommendations of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) for standards in the interpretation and reporting of sequence variations (Richards et al 2015) 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

Clinically significant variants are those classified as “deleterious” or “suspected deleterious”. Myriad’s variant database contains over 19,000 classified *BRCA1* and *BRCA2* variants. Less than 1% of the variants that will be identified during the sequencing process will be novel, and therefore require review for classification. Variants seen for the first time will be sent to the New Mutations Committee, which is composed of Myriad employees, for classification.

This product’s diagnostic program provides a Health Care Provider (HCP) with the combined interpretation of the sequencing and large rearrangement (LR) analyses and the Genomic Instability Status (GIS). A positive Myriad HRD result due to either the presence of a pathogenic mutation in *BRCA1* or *BRCA2* (sequencing or LR) or a GIS above a defined threshold is correlated with homologous recombination deficiency (HRD).

***【Intended Use or Indication】**

This device is used to detect homologous recombination deficiency (HRD) by assessing Genomic Instability Status (GIS) and *BRCA1* and *BRCA2* gene mutations in genomic DNA extracted from tumor specimens. Results are used as an aid to determine the eligibility of patients with ovarian cancer for niraparib tosilate hydrate monotherapy treatment or olaparib in combination with bevacizumab treatment. Eligibility of patients for olaparib monotherapy treatment should be based on *BRCA1* and *BRCA2* gene mutations only.

***【Usage Method, etc.】**

After testing has been completed, a secure email portal will be used for viewing the list of variants identified through testing, the Genomic Instability score, and 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. Within the secure email portal will be a secure email from Myriad that will provide the Interim Report, which contains a list of all variants identified from testing and the Genomic Instability score.

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) Open the secure email from Myriad to open the Interim Report
- 4) Review the list of variants Genomic Instability score and request the patient's Test Report by selecting, "View Final Test Report"
- 5) View and print the patient's Test Report

The Interim Report 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 (i.e. Favor Polymorphisms and Polymorphisms). The patient's Test Report will include the Genomic Instability Status (GIS) and the Tumor *BRCA1/BRCA2* Mutation Status for the patient. A positive or negative GIS is determined by a numeric threshold, based on the patient's Genomic Instability score (an algorithmic measurement of LOH, TAI, and LST). The classification and information for each variant that is clinically significant (deleterious or suspected deleterious) will be listed on the patient report. When multiple variants are provided on the report, the overall interpretation of the Tumor *BRCA1/BRCA2* Mutation Status is based on the variant with the most clinical significance. Variants of uncertain significance and other findings where the clinical significance is unknown are listed on the second page of the patient report.

Patients evaluated with the myChoice診断システム test that are determined to have a positive Genomic Instability Status or to carry a deleterious or suspected deleterious *BRCA1* or *BRCA2* mutation can be considered for treatment with niraparib tosilate hydrate or olaparib in combination with bevacizumab under the supervision of a HCP. Patients evaluated with the myChoice診断システム test that are determined to carry a deleterious or suspected deleterious *BRCA1* or *BRCA2* mutation can be considered for treatment with olaparib monotherapy under the supervision of a HCP. 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 family members. Variants of Uncertain Significance (VUS) are variants whose clinical significance has not yet been determined. Patients determined to carry a VUS cannot be

considered for treatment with niraparib tosilate hydrate or olaparib if they do not also carry a deleterious or suspected deleterious *BRCA1* or *BRCA2* mutation.

A new sample may be requested if deemed appropriate. A Customer Service representative will contact the HCP to request an additional specimen and explain the reason a new specimen is being requested.

【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.
- Eligibility for treatment with drug should be determined after the patient report has been reviewed in its entirety. More specifically, a decision for eligibility for treatment with drug should not be made based solely on the results of the "Myriad HRD Status" at the beginning of the patient report, but after consideration of both the Genomic Instability Status and/or Tumor Mutation *BRCA1/BRCA2* Status. The decision to prescribe niraparib tosilate hydrate or olaparib in combination with bevacizumab should be based on the Genomic Instability Status and/or Tumor Mutation *BRCA1/BRCA2* Status (i.e. positive Myriad HRD Status). The decision to prescribe olaparib monotherapy should be based only on the Tumor Mutation *BRCA1/BRCA2* Status.
- The test is designed to detect tumor DNA variants within specific regions of the *BRCA1* and *BRCA2* genes. This test does not determine whether variants are germline or somatic. Gene coding regions and portions of non-coding intronic regions are analyzed by sequence analysis and typically do not extend more than 20 base pairs (bp) proximal to the 5' end and 10 bp distal to the 3' end of each exon. Additional variants outside of the assessed regions that may impact patient care will not be detected.
- Unequal allele enrichment may result from long indels or rearrangements under probe. Indels > 25 bp in length can be detected by this assay. However, the ability to detect any particular indel may be impacted by the location and nature of the mutation, the local sequence context, the DNA quality, and the non-tumor DNA content in the sample provided.
- The test has been designed to detect genomic rearrangements (i.e., deletions or duplications) involving the promoter and coding exons of *BRCA1* and *BRCA2*, however, the detection of large rearrangement deletions and duplications is dependent on the quality of the submitted specimen. Whole gene duplications and deletions may not be detected by the myChoice 診断システム assay. Other terminal duplications are reported as variants of uncertain significance.
- There may be uncommon genetic abnormalities such as specific insertions, inversions, and certain regulatory mutations that will not be detected by this product. This analysis, however, is believed to rule out the majority of abnormalities in the genes analyzed.
- 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 sequencing 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 mutations result in some types of errors in RNA transcript processing
 - When mutations are insertions that do not result in duplications

【Other Precautions】

- When this product is used, the latest Technical Information for niraparib tosilate hydrate or olaparib in Japan should be referenced.
- This assay may provide information on the risk of Hereditary Breast and Ovarian Cancer syndrome. However, this assay has not been approved for such a purpose, and the Japanese regulatory authority has not acknowledged that its clinical significance or analytic validity are appropriate.

【Clinical Significance】

I. Summary of Clinical Study - Niraparib Tosilate Hydrate PR-30-5020-C (QUADRA)

The niraparib tosilate hydrate clinical study PR-30-5020-C (QUADRA) was a multicenter, open-label, single-arm clinical trial designed to evaluate the safety and efficacy of niraparib tosilate hydrate in patients with advanced, relapsed, high-grade serous epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer who had received three or more previous chemotherapy regimens.

a. Accountability of Premarket Approval (PMA)

To determine patient eligibility, a tumor sample was sent to a centralized laboratory for immediate myChoice HRD CDx (HRD) testing. Archival or fresh tumor tissue was required. (*Note: for patients enrolled after implementation of protocol version 3 [amendment 2; 24 May 2016], the sample was required prior to enrollment and could be sent in advance of the protocol-defined screening period in order to facilitate the screening and enrollment process*). Patients were to wait for the results from the on-study centralized HRD testing prior to enrollment unless they had a previously detected germline breast cancer gene (*BRCA*) mutation (*gBRCAm*). Blood samples were also collected for all patients during screening for determination of *gBRCAm* status. If *gBRCA* status was previously confirmed positive, then it was not necessary to wait for HRD testing results for enrollment into the study; however, confirmatory HRD testing still needed to be performed.

b. Effectiveness Results

The primary efficacy endpoint was Investigator-assessed confirmed objective response rate (ORR) as defined by RECIST (version 1.1). The primary analysis population for this endpoint included all patients with HRD positive tumors who received 3 or 4 prior lines of therapy (LOT) and whose disease was platinum-sensitive to the last platinum based therapy. Patients with prior poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor (PARPi) treatment were not included in the primary analysis population. The patient's best overall response (BOR) was determined based on the overall responses at all timepoints between the date of the first dose and the date of first documented radiological disease progression, the date of subsequent anticancer therapy, or the date of study discontinuation, whichever occurred first. Patients with a BOR of either confirmed complete response (CR) or confirmed partial response (PR) were considered to have responded to treatment ("responders"). All other patients were considered not to have responded to treatment ("non-responders").

Post hoc analyses were also conducted in subgroups defined by platinum sensitivity and biomarkers.

Investigator-assessed confirmed ORR as defined by RECIST (version 1.1) was analyzed for the biomarker-defined population overall and in the following biomarker subsets:

- *tBRCAm* (regardless of platinum sensitivity)
- Non-*tBRCA*/GIS positive platinum-sensitive

In the biomarker-defined population, meaningful ORR and duration of response (DOR) were observed among all subgroups, including the following:

- In the HRD positive cohort (n=98), the ORR was 24.4% and the median DOR was 8.3 months.
- In patients with *tBRCAm* tumors (n=63), the ORR was 28.6% and median DOR was 9.2 months. When this group was analyzed by platinum sensitivity status, patients with *tBRCAm* platinum-sensitive disease (n=18) had an ORR of 38.9%; patients with *tBRCAm* platinum-resistant disease (n=21) had an ORR of 28.5%; and patients with *tBRCAm* platinum-refractory disease (n=16) had an ORR of 18.8%.
- In patients with non-*tBRCA*/GIS positive platinum-sensitive disease (n=35), the ORR was 20.0% and median DOR was 6.6 months.

c. Conclusions

In summary, the efficacy results from the PR-30-5020-C (QUADRA) clinical study demonstrated that the magnitude of clinical benefit expected from niraparib tosilate hydrate treatment can be predicted by the clinical benefit continuum defined by clinical and molecular biomarkers. In line with the continuum of benefit based on molecular and clinical biomarkers, the highest response rates were observed among patients with tumors that were GIS positive and platinum-sensitive or *tBRCAm* regardless of platinum sensitivity status.

*II. Summary of Clinical Study - Olaparib D0817C00003 (PAOLA-1)

The clinical utility of the Myriad myChoice[®] CDx has been evaluated using ovarian cancer patient samples collected from the PAOLA-1 clinical trial.

1. Overview of PAOLA-1 Study

A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study was conducted in 806 patients (537 patients in the olaparib/bevacizumab group, 269 patients with placebo/bevacizumab) with newly diagnosed, advanced (FIGO stage IIIB-IV), high grade epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer treated with standard first-line treatment, combining platinum-taxane chemotherapy and bevacizumab concurrent with chemotherapy and in maintenance to evaluate the efficacy and safety of olaparib (tablet) 300 mg given twice daily in combination with bevacizumab) in comparison with placebo in combination with bevacizumab.

Additionally, PFS was investigated in exploratory biomarkers subgroups using the Myriad myChoice[®] Plus test to further understand the consistency of treatment effect of olaparib across potential predictive and prognostic factors.

Myriad HRD status is based on the Genomic Instability Status (GIS) and/or Tumor Mutation *BRCA1/BRCA2* (*tBRCAm*) Status. A positive Myriad HRD status is determined either by presence of a

tBRCA1/2 mutation or by a Genomic Instability (GI) score at or above cut-off of 42 in the absence of a BRCA1/2 mutation.

Of the 806 randomised patients in PAOLA-1, 755 (93.7%) had a Myriad tBRCA available and 664 (82.4%) had an available Myriad HRD status with the myChoice® HRD plus RUO test. With the myChoice® CDx, a total of 755/806 (93.7%) patients were considered for testing. A total of 700/806 (86.8%) patients had a valid tBRCA result and 643/806 (79.8%) had a valid HRD status result.

2. Concordance between the myChoice® HRD plus RUO test and the myChoice® CDx in PAOLA-1

The concordance between the Myriad myChoice® HRD plus RUO test and Myriad's myChoice® CDx for HRD status at cut-off 42 for patients with a valid result for both tests, was as follows:

OPA: 97.8% (95% CI 96.3%, 98.8%)

PPA: 98.6% (95% CI 96.8%, 99.6%)

NPA: 96.6% (95% CI 93.7%, 98.4%)

3. Comparison of efficacy between PAOLA-1 full analysis set and the subgroups determined by Myriad myChoice® CDx

PAOLA-1 met its primary objective, demonstrating a statistically significant and clinically meaningful improvement in PFS in the FAS for olaparib vs placebo when added to bevacizumab (HR 0.59; 95% CI 0.49 to 0.72; p<0.0001). Olaparib prolonged PFS by a median of 5.5 months over placebo. The clinical outcome data for the Full Analysis Set and the efficacy data from post-database lock exploratory analyses performed in the subset of patients for whom Myriad HRD status for cut-off ≥42 defined by the Myriad myChoice® CDx test are shown in the following table.

Clinical outcome (PFS by investigator assessment) of PAOLA-1

FAS		myChoice® CDx Myriad HRD positive		myChoice® CDx Myriad HRD status negative		myChoice® CDx Myriad HRD status unknown	
Olaparib/ bevacizumab ab (n=537)	Placebo/bevacizumab (n=269)	Olaparib/ bevacizumab ab (n=251)	Placebo/bevacizumab (n=125)	Olaparib/ bevacizumab ab (n=180)	Placebo/bevacizumab (n=87)	Olaparib/ bevacizumab ab (n=106)	Placebo/bevacizumab (n=57)
Number of events/total number of patients (%)							
280/537 (52.1)	194/269 (72.1)	87/251 (34.7)	86/125 (68.8)	135/180 (75.0)	68/87 (78.2)	58/106 (54.7)	40/57 (70.2)
Median PFS (months)							
22.1	16.6	39.3	17.7	16.6	16.2	22.1	15.3
HR (95% CI)							
0.59 (0.49, 0.72)		0.35 (0.26-0.48)		1.00 (0.75-1.34)		0.68 (0.45-1.02)	

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

CI : 信頼区間、 PFS : 無増悪生存期間。

*III. Summary of Clinical Study - Olaparib D0818C00001 (SOLO1)

The clinical utility of the Myriad myChoice[®] CDx has been evaluated using ovarian cancer patient samples collected from the SOLO1 clinical trial.

1. Overview of SOLO1 Study

SOLO1 (Study Code D0818C00001) is a Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled, multi-centre study to assess the efficacy of olaparib maintenance monotherapy in high risk advanced ovarian cancer patients (including patients with primary peritoneal and / or fallopian tube cancer) with a documented mutation in *BRCA1* or *BRCA2* that is predicted to be deleterious or suspected deleterious (known or predicted to be detrimental/lead to loss of function) who have responded following first line platinum based chemotherapy.

The SOLO1 trial was designed to recruit *BRCAm* patients i.e., germline *BRCAm* (*gBRCAm*) or somatic *BRCAm* (*sBRCAm*). The entry criteria for patients in SOLO1 included the requirement to have a deleterious or suspected deleterious *BRCA1* or *BRCA2* mutation (from blood or tumour specimens), determined prior to study entry from an existing local *BRCA* mutation test or from prospective testing using the Myriad BRACAnalysis[®] or BRACAnalysis CDx test. Local results that could not be confirmed by the Myriad assay were excluded from the final analysis. Due to sample export restrictions, local and prospective testing for patients within China was performed by a laboratory within the country.

SOLO1 met its primary objective, demonstrating a substantial improvement in progression-free survival (PFS) by investigator assessment for patients treated with olaparib compared with placebo. This PFS improvement was statistically significant and clinically relevant, as evidenced by the magnitude of effect: 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 0.23 to 0.41; $p < 0.0001$), with a median PFS not reached on the olaparib arm vs 13.8 months for placebo.

2. Concordance between Myriad *tBRCA* test and Myriad *gBRCA* test in SOLO1

It is to be expected that a tumour *BRCA* test and a germline *BRCA* test will not be fully concordant since germline tests are unable to detect somatic variants. In addition, there may be uncommon genetic abnormalities such as specific insertions, inversions, and certain regulatory mutations that will not be detected. Overall, treatment eligibility was concordant in 284/292 (97.2%, 8 patients reported as non-*tBRCAm*)

- Percent positive agreement between the Myriad *gBRCA* and Myriad *tBRCA* tests results was calculated as 97.6% (95% CI 95.07% to 99.02%).
- Negative percent agreement between cases confirmed as germline *BRCA* negative and a Myriad *tBRCA* test have been presented for LIGHT study. The negative percent agreement was 88.8% (95% CI, 84.3%, 92.3%).

3. Comparison of efficacy between SOLO1 full analysis set, Myriad *tBRCAm* subset, Myriad *gBRCAm* subset

Post-database lock exploratory analyses indicated that efficacy results are consistent between the FAS, the Myriad *tBRCAm* subset defined by the myChoice[®] CDx test and Myriad *gBRCAm* subset defined by the BRACAnalysis[®] CDx test.

Table Summary of key efficacy outcome variables (Full Analysis Set, Myriad tBRCAm subset, Myriad gBRCAm subset)

	Full Analysis Set n=391		Myriad tBRCA n=284		Myriad gBRCA n=383	
	Olaparib 300 mg bd (n=260)	Placebo (n=131)	Olaparib 300 mg bd (n=191)	Placebo (n=93)	Olaparib 300 mg bd (n=253)	Placebo (n=130)
PFS by Investigator Assessment (maturity 50.6%)						
Number of events/total number of patients (%)	102/260 (39.2)	96/131 (73.3)	75/191 (39.3)	69/93 (74.2)	99/253 (39.1)	95/130 (73.1)
Median PFS (months)	Not reached	13.8	Not reached	13.8	Not reached	13.8
HR (95% CI)	0.30 (0.23-0.41)		0.29 (0.21-0.41)		0.30 (0.22-0.40)	
P-value (2-sided)	p<0.0001		p<0.0001		p<0.0001	

【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 Pharmaceutical and Medical Device Act (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 tumor 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 for information of variant classification and genomic instability must be conducted as specified in the Remarks section of the attached application. When it is planned to revise the quality control method for information of variant classification and genomic instability 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11月24日（第2版）
2020年9月9日（第1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

myChoice 診断システムは、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ント及び大規模な再構成 (LR) を検出及び分類するコンパニオン診断プログラムである。

患者検体を検査依頼書と共に梱包し、指定された日本の販売業者が集荷するまで保管する。検体は販売業者によって集荷され、米国ユタ州ソルトレークシティにある Myriad 社へ輸送される。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、米国遺伝医学・ゲノミクス学会 (ACMG) のシーケンスバリエントの解釈及び報告に関する勧告 (Richards ほか、2015) に従って確立され、Myriad 社で同定されたバリ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

臨床的意義があるバリエントは、「病的変異」又は「病的変異疑い」に分類されるバリエントである。Myriad 社のバリエントデータベースには、19,000 種類を超える *BRCA1* 及び *BRCA2* 遺伝子のバリエントが含まれている。シーケンシングプロセス中に同定されるバリエントのうち、1%未満が新規のバリエントであり、分類のためにレビューが必要とされる。初めて確認されたバリエントは、Myriad 社の従業員で構成される New Mutations Committee (新突然変異委員会) に送付され、分類される。本品の診断プログラムは、シーケンシング及び大規模な再構成 (LR) 解析及びゲノム不安定性の状態 (GIS) の複合的な解釈を医療従事者に提供する。*BRCA1* 又は *BRCA2* 遺伝子における病理性変異 (シーケンシング又は LR) あるいは所定の閾値を超える GIS のいずれかによる Myriad HRD 陽性結果は、相同組換え修復欠損 (HRD) と相関する。

*【使用目的又は効果】

本品は、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、又はオラパリプトとベパシズマブ（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。オラパリプト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。

*【使用方法等】

検査終了後、セキュア e メールポータルから、検査で同定されたバリエントの一覧、ゲノム不安定性スコア、及び当該患者の検査報告書を閲覧できる。検査依頼書に記載された医療従事者に、セキュア e メールポータルへのリンクを含む e メール通知が届く。セキュア e メールポータルの中に、検査で同定されたバリエントの一覧、ゲノム不安定性スコアが記載された中間報告を含む Myriad 社からのセキュア e メールが届く。

医療従事者が行う手順は以下のとおりである。

- 1) e メールで通知されるセキュア e メールポータルへのリンクをクリックする。
- 2) ログイン情報を入力する（セキュア e メールポータル初回操作時にはセキュア e メールポータルの初期登録が必要）。
- 3) Myriad 社からのセキュア e メールを開封し、中間報告を開く。
- 4) バリエント一覧及びゲノム不安定性スコアをレビュー後、「最終検査報告書確認 (View Final Test Report)」を選択して当該患者の検査報告書の送付を依頼する。
- 5) 当該患者の検査報告書をレビューし印刷する。

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

のバリエーション及び臨床的意義が不明な他所見は、患者報告書の 2 ページ目に記載される。

myChoice 診断システムにより検査を実施し、ゲノム不安定性の状態陽性と判断された患者、あるいは *BRCA1* 及び *BRCA2* 遺伝子における病的変異又は病的変異疑いに分類された変異を有する患者は、医師の診断のもと、ニラパリプトシル酸塩水和物の投与可否の判断、又はオラパリブとベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用投与の判断がなされる。*BRCA1* 及び *BRCA2* 遺伝子における病的変異又は病的変異疑いに分類された変異を有する患者は、医師の診断のもと、オラパリブ（単剤療法）の投与可否の判断がなされる。患者及びその家族への潜在的な影響による適切なカウンセリングを含む状況では、これらの検査結果を患者に伝えることが推奨される。臨床的意義が不明のバリエーション（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の変異を有しない場合、ニラパリプトシル酸塩水和物又はオラパリブによる治療を受けられない。適切と判断される場合は、新たな検体が要請されることがある。カスタマーサービスマン担当者が医療従事者に連絡して新たな検体を依頼し、新たな検体が必要な理由を説明する。

*【使用上の注意】

<重要な基本的注意>

- 本検査の依頼にあたっては、関連学会より提示される施設要件を満たすことを確認すること。
- 医薬品の治療への適格性の判断は、患者報告書の内容を全て確認した上で行うこと。具体的には、患者報告書の冒頭での「Myriad 社による HRD の状態」の判定結果のみで、医薬品の適応判定を行わずに、ゲノム不安定性の状態、腫瘍 *BRCA1* 及び *BRCA2* 遺伝子変異の状態、両方の結果を考慮して行うこと。ニラパリプトシル酸塩水和物の投与可否の判断、又はオラパリブとベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用投与の判断は、「ゲノム不安定性の状態」及び「腫瘍 *BRCA1* 及び *BRCA2* 遺伝子変異の状態」（すなわち、「Myriad 社による HRD の状態」が陽性）の結果に基づき行うこと。オラパリブ単剤療法の判断は、腫瘍 *BRCA1* 及び *BRCA2* 遺伝子変異の状態の結果のみに基づき行うこと。
- 本検査は、*BRCA1* 及び *BRCA2* 遺伝子の特定領域内における腫瘍 DNA 変異を検出するよう設計されている。本検査は、生殖細胞系バリエーションと体細胞系バリエーションを区別しない。遺伝子コーディング領域及び非コーディングイントロン領域の一部はシーケンス解析により解析され、通常、各エクソンの 5'末端近位 20 塩基対 (bp) 及び 3'末端遠位 10bp を超えない。患者治療に影響を与える可能性がある検査領域外の他バリエーションは検出されない。
- プローブ下における長いインデル又は再構成により、不均衡なアレール濃縮が生じる可能性がある。本アッセイでは、長さが 25bp を超えるインデルを検出することができる。しかし、特定のインデルを検出する能力は、変異の位置及び性質、局所シーケンスコンテキスト、DNA の品質、提供される検体中の非腫瘍 DNA 含量の影響を受ける可能性がある。
- 本検査は、*BRCA1* 及び *BRCA2* 遺伝子のプロモーター及びコーディングエクソンにおけるゲノム再構成（欠失又は重複）を検出するように設計されているが、大規模な再構成欠失及び重複の検出は、提出された検体の品質に依存する。全遺伝子の複製及び欠失は、myChoice 診断システムアッセイでは検出できない可能性がある。その他の末端重複は、臨床的意義不明のバリエーションとして報告される。

- 本品による検査では検出されない特定の挿入、逆位、特定の調節変異などのまれな遺伝子異常が存在する可能性がある。しかし、本アッセイは、解析対象遺伝子における異常の大多数を除外すると考えられる。
- 同定された全てのバリ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。
- 本システムは *BRCA1* 及び *BRCA2* 遺伝子のプロモーター及びコーディングエクソンにおけるシーケンシングバリ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があるバリエーションが存在する場合
 - 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

<その他の注意>

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

【臨床成績】

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

ニラパリプトシル酸塩水和物の臨床試験 PR-30-5020-C (QUADRA) は、3 レジメン以上の化学療法歴を有する進行性、再発性、高悪性度漿液性上皮性卵巣癌、卵管癌、又は原発性腹膜癌患者を対象にニラパリプトシル酸塩水和物の安全性及び有効性を評価した多施設共同、非盲検、単群試験であった。

- PMA (Pre-Market Approval : 市販前承認) の責任
患者の適格性を判定するため、腫瘍検体を中央検査機関に送付し、直ちに myChoice HRD CDx (HRD) 検査を実施した。保存腫瘍組織又は新鮮腫瘍組織が必要とされた。
(注：治験実施計画書第 3 版 [改訂 2、2016 年 5 月 24 日] の実装後に組み入れられた患者では、スクリーニング及び組み入れプロセスを促進するため、組み入れ前に検体が要求され、治験実施計画書において規定されたスクリーニング期間前に送付することができた。)
患者は、すでに生殖細胞系乳癌遺伝子 (*BRCA*) 変異 (*gBRCAm*) が検出されていない限り、組み込み前に治験の中央検査機関による HRD 検査の結果を待つこととされた。また、*gBRCAm* 状態を判定するため、スクリーニング中に全患者から血液検体も採取された。*gBRCA* 状態が過去に陽性であることが確認されている場合、本試験の組み入れに HRD 検査結果を待つ必要はなかったが、確定的 HRD 検査は依然として実施する必要があった。
- 有効性の結果
主要有効性評価項目は、RECIST (version 1.1) に定義される治験責任医師の評価によって確定された客観的奏効率 (ORR) とされた。本評価項目の主要解析対象集団には、3 種類又は 4 種類の前治療 (LOT) を受け、最後の白金製剤を含む治療において白金製剤感受性であった全 HRD 陽性腫瘍患者が含まれた。ポリ (ADP リボース) ポリメラーゼ (PARP) 阻害剤 (PARPi) による治療歴のある患者は主要解析対象集団から除外された。患者の最良総合効果 (BOR) は、初回投与日から放射線学的疾患進行が最初に

記録された日、その後の抗癌剤治療日、又は治験中止日のいずれか早い時点までのすべての時点での総合効果に基づいて判定された。BOR が確定された完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR) のいずれかであった患者は、治療に反応したとみなされた (「奏効例」)。他すべての患者は治療に反応しなかったとみなされた (「非奏効例」)。

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

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

- ・ *tBRCAm* (白金製剤感受性に関わらず)
- ・ 非 *tBRCA*/GIS 陽性白金製剤感受性

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

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

c. 結論

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

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

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

1. PAOLA-1 試験の概要

新たに進行卵巣癌 (FIGO 進行期分類 III 期又は IV 期) であると診断され、標準的な初回化学療法である白金製剤/タキサン製剤併用化学療法とベバシズマブ (化学療法との併用及び維持療法) による治療を受けた高異型度上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌患者 806 例 (オラパリブ/ベバシズマブ群 537 例、プラセボ/ベバシズマブ群 269 例) を対象として、オラパリブ (錠剤) 300 mg/日 2 回及びベバシズマブ併用投与注 1) の有効性及び安全性をプラセボ及びベバシズマブ併用投与と比較する無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第 III 相試験を実施した。

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

Myriad HRD 状態は、ゲノム不安定性の状態 (GIS) 及び腫瘍 *BRCA1/BRCA2* 遺伝子変異陽性 (*tBRCAm*) 状態に基づいている。

Myriad HRD 状態陽性とは、*tBRCA1/2* 遺伝子変異を有するか、又は *BRCA1/2* 遺伝子変異を有さない場合は予め規定したカットオフ値以上の GI スコアであることにより決定される。

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

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

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

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

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

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

PAOLA-1 試験における臨床成績 (治験担当医師の評価による PFS)

	全解析対象集団		myChoice® CDx Myriad HRD 陽性		myChoice® CDx Myriad HRD 陰性		myChoice® CDx Myriad HRD 不明 (事後解析 ^{a)})	
	オラパリブ/ ペバシズマブ (n=537)	ペバシズマブ (n=269)	オラパリブ/ ペバシズマブ (n=251)	プラセボ/ ペバシズマブ (n=125)	オラパリブ/ ペバシズマブ (n=180)	プラセボ/ ペバシズマブ (n=87)	オラパリブ/ ペバシズマブ (n=106)	プラセボ/ ペバシズマブ (n=57)
PFS (治験担当医師の評価による)								
イベント発現例数/ 全例数 (%)	280/537 (52.1)	194/269 (72.1)	87/251 (34.7)	86/125 (68.8)	135/180 (75.0)	68/87 (78.2)	58/106 (54.7)	40/57 (70.2)
PFS 中央値 (月)	22.1	16.6	39.3	17.7	16.6	16.2	22.1	15.3
ハザード比 (95% CI)	0.59 (0.49, 0.72)		0.35 (0.26-0.48)		1.00 (0.75-1.34)		0.68 (0.45-1.02)	

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

CI: 信頼区間、PFS: 無増悪生存期間。

*III 臨床試験の概要 - オラパリブ D0818C00001 (SOLO1)

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

1. SOLO1 試験の概要

D0818C00001 試験 (SOLO1 試験) は、白金製剤を含む初回化学療法に対して奏効を示している *BRCA* 遺伝子変異陽性 (*BRCA1* 又は *BRCA2* のいずれかに「病的変異」又は「病的変異疑い」に分類される変異 [有害であることが既知又は予測される/機能喪失を生じる変異] を有する) の進行高悪性度上皮性卵巣癌 (原発性腹膜癌及び/又は卵管癌) の患者を対象に、オラパリブによる単独維持療法の有効性を検討した無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第 III 相試験である。

SOLO1 試験には、*BRCA* 遺伝子変異陽性患者 (*gBRCA* 遺伝子変異陽性又は体細胞 *BRCA* [*sBRCA*] 遺伝子変異陽性の患者) を組み入れることとした。本試験への患者組入れ基準として、組入れ前に、実施医療機関での *BRCA* 遺伝子変異に関する既存の検査結果、又は Myriad 社の BRACAnalysis® 或いは BRACAnalysis CDx® によるプロスペクティブな検査結果に基づき、「病的変異」又は「病的変異疑い」に分類される *BRCA1* 又は *BRCA2* の遺伝子変異 (血液又は腫瘍サンプルのいずれか) が検出されることを必要条件とした。実施医療機関での検査結果のうち Myriad 社による検査により変異が確認されなかった検体は、最終解析から除外した。検体の輸出規制のため、中国国内の各実施医療機関にてプロスペクティブに検査を実施した。

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

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

生殖細胞系変異の検査では体細胞変異を検出することはできないため、Myriad *tBRCA* 検査と Myriad *gBRCA* 検査は完全に一致しない。さらに、検出されない特定の挿入、inversion 及び特定の制御変異などのまれな遺伝的異常がある場合がある。総じて、治療

適格性に関する一致率は、97.2% (284/292、8 例では *tBRCA* 遺伝子変異が確認されなかった) であった。

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

3. SOLO1 最大解析対象集団、Myriad *tBRCA* 遺伝子変異陽性集団及び Myriad *gBRCA* 遺伝子変異陽性集団における有効性の比較
データベース固定後の探索的な解析により、有効性の結果は、最大解析対象集団、myChoice® CDx により定義される Myriad *tBRCA* 遺伝子変異陽性集団及び BRACAnalysis® CDx により定義される Myriad *gBRCA* 遺伝子変異陽性集団において一貫性が認められた。

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

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

【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、バリエント分類プロセスの運用状況について医薬品医療機器総合機構宛て報告すること。
2. 送付された腫瘍組織検体及びこれから得られた情報について、別添申請書に規定された事項以外の目的に使用されないよう、必要な手続き及び適切な管理を行うとともに、不正なアクセスを防止するため最新のセキュリティ及びプライバシー保護に係る対策を講じること。
3. バリエント分類及びゲノム不安定性情報の品質管理については、別添申請書の備考欄に記載したとおり行うこと。別添申請書の備考欄に記載したバリエント分類及びゲノム不安定性情報の品質管理方法を変更しようとする場合（法第 23 条の 2 の 5 第 15 項の厚生労働省令で定める軽微な変更である場合を除く。）は、法第 23 条の 2 の 17 第 5 項の規定により準用される同法第 23 条の 2 の 5 第 15 項の規定に基づき、厚生労働大臣の承認を受けなければならない。なお、当該承認については、法第 23 条の 2 の 17 第 6 項の規定により、法第 23 条の 2 の 5 第 17 項、第 23 条の 2 の 6 及び第 23 条の 2 の 7 の規定が準用されることに留意されたい。

【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称】

外国特例承認取得者

ミリアド ジェネティック ラボラトリーズ, インク
(Myriad Genetic Laboratories, Inc.)
アメリカ合衆国

選任製造販売業者

マイクレン・ヘルスクエア株式会社
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