

国立がん研究センター研究開発費 2023-J-03

「成人固形がんに対する標準治療確立のための基盤研究」班

日本医療研究開発機構委託研究開発費革新的がん医療実用化研究事業

「進行頭頸部がんに対する術後補助療法の標準治療確立のための多施設共同研究」

# JCOG1008A1

JCOG1008「局所進行頭頸部扁平上皮癌術後の再発ハイリスク患者に対する 3-Weekly CDDP を同時併用する術後補助化学放射線療法と Weekly CDDP を同時併用する術後補助化学放射線療法に関するランダム化第 II/III 相試験」の附随研究

**局所進行頭頸部扁平上皮癌術後再発ハイリスク患者の術後補助化学放射線療法の予後・治療効果・有害事象を予測するバイオマーカー研究実施計画書 ver. 1.1**

**Biomaker study to predict clinical outcomes of postoperative chemoradiotherapy in high risk patients with SCCHN: JCOG1008**

グループ代表者: 清田 尚臣

神戸大学医学部附属病院 腫瘍血液内科

研究代表者: 田原 信

国立がん研究センター東病院 頭頸部内科

〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1

研究事務局: 榎田 智弘

国立がん研究センター東病院 頭頸部内科

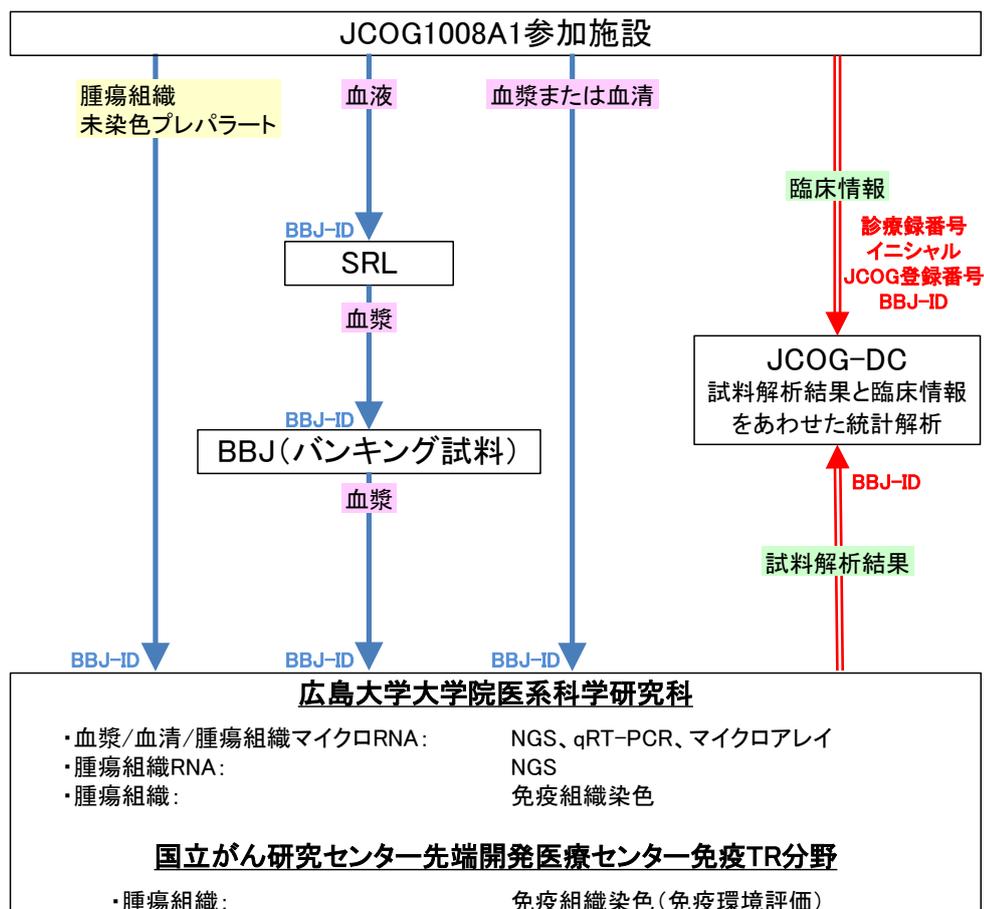
〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1

2022 年 7 月 6 日 JCOG プロトコール審査委員会承認

2024 年 11 月 11 日 ver. 1.1 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 11 月 18 日発効

## 0. 概要

### 0.1. シェーマ



### 0.2. 目的

JCOG1008「局所進行頭頸部扁平上皮癌術後の再発ハイリスク患者に対する 3-Weekly CDDP を同時併用する術後補助化学放射線療法と Weekly CDDP を同時併用する術後補助化学放射線療法に関するランダム化第 II/III 相試験」の登録患者のうち本附随研究の適格規準をすべて満たした患者において、以下を探索的に検討する。

目的 1: 予後予測のバイオマーカーとなりうるマイクロ RNA の探索

目的 2: 治療効果関連バイオマーカーとなりうるマイクロ RNA の探索

目的 3: 有害事象予測バイオマーカーとなりうるマイクロ RNA の探索

### 0.3. 対象

JCOG1008「局所進行頭頸部扁平上皮癌術後の再発ハイリスク患者に対する 3-Weekly CDDP を同時併用する術後補助化学放射線療法と Weekly CDDP を同時併用する術後補助化学放射線療法に関するランダム化第 II/III 相試験」に登録された患者のうち、試料の外部提供に関する IRB(施設倫理審査委員会: Institutional Review Board)承認に基づく研究機関の長の研究実施許可が得られ、以下の選択規準を満たす患者を対象とする。

#### 対象患者の選択規準

以下のすべてを満たす患者を本附随研究の登録適格例とする。

- 1) JCOG1008 に登録されている。
- 2) 以下のいずれか 1 つ以上を満たす。
  - ① 手術時の腫瘍組織のホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE)薄切標本が JCOG1008A1 参加施設に保管されており、提出が可能である。
  - ② 術前に採取された血漿または血清が JCOG1008A1 参加施設に保管されており、提出が可能である。

- ③ JCOG-BBJ 連携バイオバンク 共通バンキングで血漿が収集済みである。
- 3) 以下のいずれかを満たす。
- ① 本附随研究への参加について患者本人から文書で同意が得られている。  
以下に該当する場合は、倫理審査委員会の承認を得て、研究を行う機関の長の許可を受けたときに限り、既存試料を利用することができる。
- (1) 既に他界されている、あるいは、追跡不能となって説明ができないなど、同意を得ることができない。
- (2) 本附随研究参加時に、参加施設が導入している、将来的に他のヒトゲノム・遺伝子解析研究に利用される可能性についての包括的同意が得られている。
- ② JCOG-BBJ 連携バイオバンク 共通バンキングで血液の提供と保存病理組織の将来の研究利用に関する同意が得られている。

#### 0.4. 方法

##### 1) 医療機関の承認

JCOG1008 参加施設において、施設倫理審査委員会等の審査にて本プロトコールについて研究機関の長の承認を得る。

##### 2) 同意取得

本附随研究についての説明を行い、十分に考える時間を与え、患者が研究の内容をよく理解したことを確認した上で、研究参加について同意するか否かを確認する。患者本人が研究参加に同意した場合、付表の同意書または医療機関で定められた書式の本附随研究の同意書を用い、患者本人による署名を得る。

一方、既に死亡、あるいは追跡不能となって説明ができないなど、同意を得ることができない場合、どの研究対象者の試料・情報であるかが直ちに判別できないよう管理した上で、研究の実施について研究対象者に通知または公開し、インフォームド・コンセントを受けずに既存試料・情報を利用する。

また生体試料の収集に関して包括同意を取得している施設においては、事前に自施設で収集した組織や血液が使用可能な場合には、本附随研究の検体として使用可能とする。

##### 3) JCOG Web System への試料登録、伝票印刷

各施設の担当医は、JCOG Web System で試料登録を行い、伝票を印刷する。

##### 4) 試料の採取および標本作成

###### (1) 病理組織試料

プレパレート作製用のスライドガラスは研究事務局から事前に配付される。

病理組織試料の対象は、手術で摘出された腫瘍組織である。下表に従って作製したプレパレートを BBJ-ID を患者識別情報として研究事務局に送付する。研究事務局は試料を試料解析実施施設にそれぞれ送付する。

試料	用途	薄切条件、枚数	作業内容	送付先	試料解析実施施設
腫瘍組織	RNA 抽出用、免疫組織染色用	4~5 $\mu$ m 厚 × 15 枚	未染色プレパレートを作製する。	国立がん研究センター東病院 頭頸部内科	広島大学大学院 医系科学研究科 細胞分子生物学研究室
	免疫組織染色用 (腫瘍免疫環境)	4~5 $\mu$ m 厚 × 5 枚			国立がん研究センター 先端開発医療センター 免疫 TR 分野

試料送付先

研究事務局: 榎田 智弘  
国立がん研究センター東病院 頭頸部内科  
〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1  
TEL: 04-7133-1111  
E-mail: tenokida@east.ncc.go.jp

試料搬送業者

日本郵便・JP エクスプレス

**(2) 血液検体****① 術前または JCOG1008 のプロトコール治療開始前に採取し、各施設で保管している血漿または血清**

研究事務局からの依頼に応じて、試料解析実施施設にドライアイスなど試料が融解しない条件で血漿または血清を送付する。BBJ-ID を患者識別情報として用いる。

**② JCOG-BBJ 連携バイオバンク共通バンキングで採取し、BBJ で保管している血漿**

JCOG-BBJ 連携バイオバンク実施計画書に従って、採取され、BBJ に保管された血漿を利用する。

**5) 試料解析**

本附随研究の試料解析は、広島大学大学院医系科学研究科にて行う。

**(1) 腫瘍組織および血漿中のマイクロ RNA の発現解析****① 次世代型シーケンサーを用いた RNA シークエンス**

次世代シーケンサーイルミナ NexSeq2000 あるいは Thermo Fisher Scientific Ion S5™ System を用いて RNA シークエンス解析を行う。個々の発現について、マイクロ RNA、isomiR、t-RFs などの小分子 RNA の発現とその標的遺伝子の発現との相関や RNA 変異情報、および変異の蛋白質への影響に関する情報などを加味した上で、臨床的に意味のある RNA の発現、マイクロ RNA などの小分子 RNA 等を抽出する。抽出した RNA およびマイクロ RNA の発現/発現量の、患者ごとのステータスを 2 値データ(関連の有無)の形式にしたデータセットを作成する。

**② 定量的 RT-PCR(qRT-PCR)**

ロッシュ ライトサイクラー480 システム II において qRT-PCR を行う。上記①で検出された発現変動のみられる小分子 RNA を対象として TaqMan primer 等を用いた標的マイクロ RNA を特異的かつ定量的に測定できる系を用いた発現定量解析を実施する。また、解析においては、適切な内部標準、外部標準を用いた評価で定量を行う。

**(2) 腫瘍組織の RNA の発現解析**

採取した組織から miReasy kit など適切な RNA 精製キットを用いて全 RNA を精製する。精製した RNA を用いて、次世代シーケンサーイルミナ NexSeq2000 を用いて RNA シークエンス解析を行う。個々の発現について、マイクロ RNA、isomiR、t-RFs などの小分子 RNA の発現とその標的遺伝子の発現との関連や RNA 変異情報、および変異の蛋白質への影響に関する情報などを加味した上で、臨床的に意味のある RNA の発現、マイクロ RNA などの小分子 RNA 等を抽出する。抽出した RNA およびマイクロ RNA の発現/発現量の、患者ごとのステータスを 2 値データ(関連の有無)の形式にしたデータセットを作成する。

**(3) 免疫組織染色**

免疫組織染色による評価を行う。個々の発現について、上記(1)、(2)の発現解析で得られた情報などを加味した上で、臨床的に意味のあるタンパク質の発現の検討や腫瘍免疫環境を評価する。

**6) 統計解析**

統計解析責任者は、試料解析実施施設より受領した試料解析結果と、JCOG データセンターのデータマネジメント部門から受領した臨床データを統合する。腫瘍組織における遺伝子発現、血漿中または血清中のマイクロ RNA の発現と、頭頸部扁平上皮癌の全生存期間、無再発生存期間、有害事象の発現等との関連を探索するための統計解析を行う。

**0.5. 研究期間**

研究期間は、研究許可日～2028 年 12 月までとする。

**0.6. 問い合わせ先**

研究代表者: 田原 信

国立がん研究センター東病院 頭頸部内科

〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1

研究事務局: 榎田 智弘

国立がん研究センター東病院 頭頸部内科

〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1