

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的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

「高齢者多発性骨髄腫患者に対する至適な分子標的療法と高齢者評価ツールの確立および治療効果と毒性に関するバイオマーカーの探索的研究」

厚生労働省革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業

「バイオマーカーを活用した分子標的薬の有効性・安全性の効率的評価法の確立」班

JCOG1105A1

JCOG1105「高齢者または移植拒否若年者の未治療症候性骨髄腫患者に対する
melphalan+prednisolone+bortezomib (MPB) 導入療法のランダム化第 II 相試験」
の附随研究

MPB 療法の治療効果と有害事象を予測するバイオマーカーの探索的研究計画書

ver. 1.4

A pilot study for the predictive biomarker of response and adverse events
in MPB therapy

グループ代表者:永井 宏和

国立病院機構名古屋医療センター 血液内科

研究代表者 :飯田 真介

名古屋市立大学病院 血液・腫瘍内科

〒467-8601 愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1

研究事務局 :李 政樹

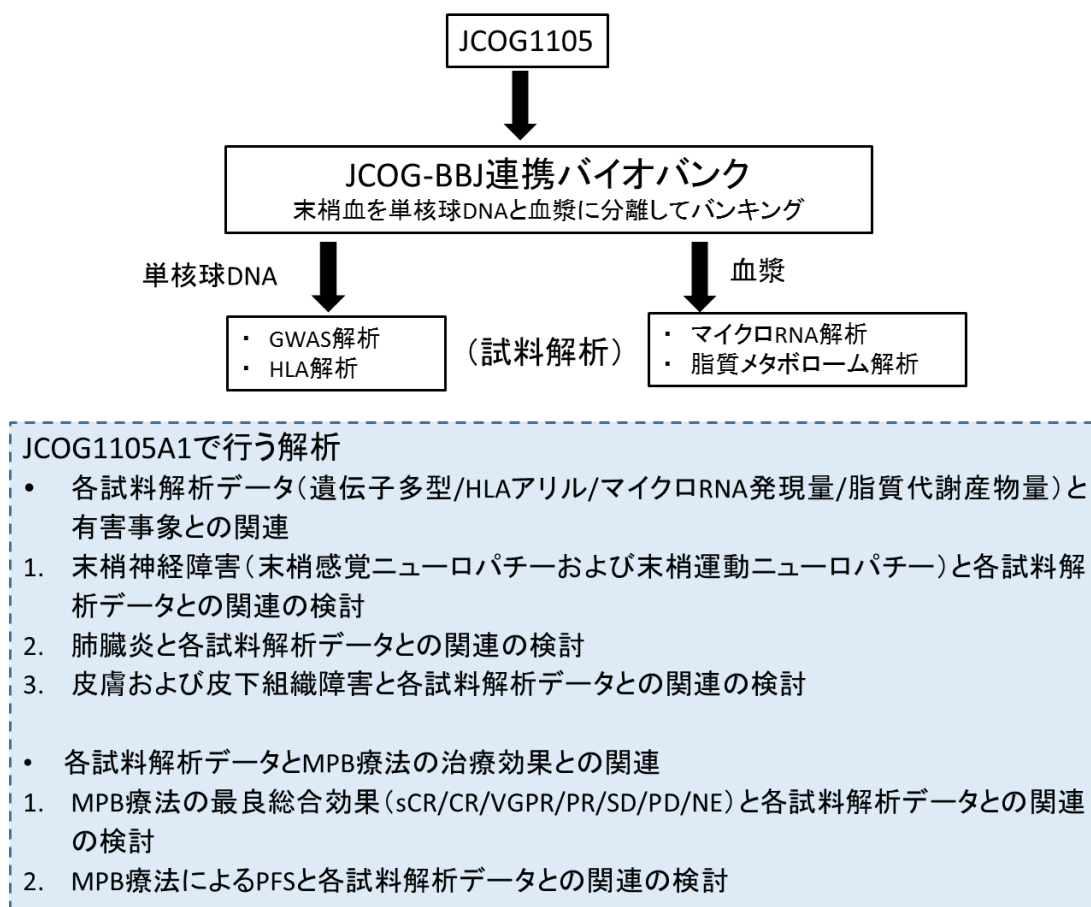
名古屋市立大学病院 血液・腫瘍内科

〒467-8601 愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1

2017年8月17日	JCOG プロトコール審査委員会審査承認
2019年2月26日	ver. 1.1 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 2月26日発効
2021年3月11日	ver. 1.2 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 3月12日発効
2023年3月14日	ver. 1.3 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 3月15日発効
2025年2月7日	ver. 1.4 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 2月10日発効

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

高齢者または移植拒否若年者の未治療症候性骨髄腫患者の末梢血単核球 DNA および血漿を解析することで、melphalan + prednisolone + bortezomib (MPB)療法の治療効果予測因子、有害事象(末梢性感覚ニューロパチーおよび末梢性運動ニューロパチー(末梢神経障害)、肺臓炎、皮膚および皮下組織障害)発症の予測因子となりうるバイオマーカーを探索することを目的とする。

- ・ 各試料解析データ(遺伝子多型/HLAアليل/マイクロRNA発現量/脂質代謝産物量)と有害事象
 - 1) 末梢神経障害(末梢性感覚ニューロパチーおよび末梢性運動ニューロパチー)と各試料解析データとの関連の検討
 - 2) 肺臓炎と各試料解析データとの関連の検討
 - 3) 皮膚および皮下組織障害と各試料解析データとの関連の検討

- ・ 各試料解析データとMPB療法の治療効果
 - 1) MPB療法の最良総合効果(sCR[※]/CR/VGPR^{※※}/PR/SD/PD/NE)と各試料解析データとの関連の検討(※sCR; stringent Complete Response、※※VGPR; Very Good Partial Response)
 - 2) MPB療法によるPFSと各試料解析データとの関連の検討

0.3. 対象

対象となる臨床試験: JCOG1105「高齢者または移植拒否若年者の未治療症候性骨髄腫患者に対する melphalan+prednisolone+bortezomib (MPB) 導入療法のランダム化第Ⅱ相試験」

本附随研究は、JCOG1105 に登録され、JCOG-バイオバンク・ジャパン連携バイオバンク実施計画書 (version 2.0) (共通バンキング)で JCOG-バイオバンク・ジャパン連携バイオバンク(JCOG-BBJ 連携バイオバンク)への試料の提供と将来の試料解析研究での利用について同意が得られた全患者を対象とする。ただし有効性の評価項目のうち最良総合効果の評価には 2 回の治療効果判定を要することから、最良総合効果に関する解析に関しては、2 コース未満で有害事象もしくは患者拒否によりプロトコール治療中止となった

患者を除外する。

0.4. 方法

JCOGリンパ腫グループ参加施設よりJCOG1105登録時に試料保存の同意が得られ、JCOG-BBJ連携バイオバンクに保存された末梢血の単核球ゲノム DNA および血漿を用いて、以下の試料解析および統計解析を行う。

末梢血単核球ゲノム DNA:ゲノム DNA の網羅的な遺伝子多型解析(遺伝子多型アレイを用いた解析を行い、必要時に次世代シーケンス法による全エクソン解析、全ゲノム解析を行う)により個々の患者における遺伝子多型データを抽出する。また、ゲノム DNA より各患者の HLA アリルを同定する。

末梢血血漿:血漿中に存在するマイクロ RNA を解析し、網羅的に発現の解析を行う。また、血漿中の脂質代謝産物もその発現を網羅的に解析する。

上記試料解析で得られた測定データと、治療効果・有害事象発現との関連の統計解析を統計解析実施施設が行う。

試料解析データと治療効果の相関に関しては、各最良総合効果群(sCR/CR vs. non CR、SD 以上 vs. PD)間の比較、PFS 良好(PFS が中央値よりも良好)群 vs. 不良(PFS が中央値よりも不良)群の比較などを行う。

測定データと有害事象の相関に関しては、末梢性感覚/運動ニューロパチーの重症度別比較(Grade 0-1 vs. 2-4)、肺臓炎の重症度別比較(Grade 0 vs. 1-4)、皮膚および皮下組織障害の重症度別(Grade 0-1 vs. 2-4)の比較を行う。

本試験の具体的な流れは以下の 1)-8)である。

- 1) JCOG-BBJ 連携バイオバンクでバンキングされている試料のうち、JCOG 所有分から必要量を手入する。
- 2) 単核球 DNA および血漿は、BBJ の匿名化情報管理者により、BBJ バイオバンク ID から 2nd ID に再匿名化された後に試料解析実施施設に送付される。BBJ バイオバンク ID と 2nd ID の対応表は BBJ 内の匿名化情報管理者により厳重に保管される。
なお、単核球 DNA はマイクロプレートに必要量が分注された状態で、血漿はチューブ単位で試料解析実施施設に送付される。
- 3) 各試料解析実施施設で実施された試料解析の結果は、2nd ID とともに統計解析実施施設に送付される。
- 4) JCOG1105 で収集された臨床データは、JCOG-BBJ 連携バイオバンク調整事務局から BBJ 匿名化情報管理者へ、BBJ バイオバンク ID を患者識別番号として送付される。
- 5) BBJ 匿名化情報管理者は、この臨床データの再匿名化を行い、試料と同じ 2nd ID を付与した上で、統計解析実施施設へ臨床データの提供を行う。
- 6) 統計解析実施施設では、試料解析の結果と JCOG1105 で収集された臨床データを統合したデータセットを用いて遺伝子のステータスや有効性や安全性のアウトカムとの関連を調べるための統計解析を行う。
- 7) 統計解析終了後、統計解析実施施設は、統計解析結果(プログラム、ログ、アウトプット一式)・試料解析結果・臨床データの 3 点を JCOG データセンター統計部門に送付する。この際、患者識別番号として 2nd ID を用いる。
- 8) JCOG データセンター統計部門では統計解析実施施設から受領した上記 3 点を用いて validation を実施する。

0.5. 研究期間

研究期間は、本附随研究プロトコル承認から JCOG1105 の登録終了 3 年後の 2019 年 4 月までとする。
<ver. 1.1 での追記事項>

本附随研究は 2017 年 10 月 18 日に研究事務局の所属施設である名古屋市立大学病院の承認を得て開始されたが、試料解析実施施設における研究実施許可手続きのほか、解析そのものや解析で得られたデータの再確認等に時間を要した。

2019 年 1 月現在、GWAS 解析/HLA 解析/マイクロ RNA 解析/脂質メタボローム解析のそれぞれが進行中であるが、「10.2. 研究終了」に規定する主たる解析レポートを作成するには、各試料解析および統計解析に時間を要するため、研究期間を 2 年延長し、2021 年 4 月までに変更する。

<ver. 1.2 での追記事項>

2021年3月現在、HLA解析と脂質メタボローム解析は終了している。GWAS解析/マイクロRNA解析は、解析そのものや解析で得られたデータの再確認等に時間を要しており、「10.2. 研究終了」に規定する主たる解析レポートを作成するには、各試料解析データの統合や統計解析等に時間を要するため、研究期間を2年延長し、2023年4月までに変更する。

<ver. 1.3 での追記事項>

2023年3月現在、HLA解析、脂質メタボローム解析、マイクロRNA解析は終了している。

GWAS解析は、解析そのものや解析で得られたデータの再確認等に時間を要しており、「10.2. 研究終了」に規定する主たる解析レポートを作成するには、各試料解析データの統合や統計解析等に時間を要するため、研究期間を2年再延長し、2025年4月までに変更する。

<ver. 1.4 での追記事項>

2025年1月現在、HLA解析、脂質メタボローム解析、マイクロRNA解析は終了している。

GWAS解析は、解析そのものや解析で得られたデータの再確認等に、引き続き時間を要しており、「10.2. 研究終了」に規定する主たる解析レポートを作成するには、各試料解析データの統合や統計解析等に時間を要するため、研究期間をさらに2年再延長し、2027年4月までに変更する。

0.6. 問い合わせ先

研究事務局：李 政樹 名古屋市立大学病院 血液・腫瘍内科
〒467-8601 愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1