

国立がん研究センター研究開発費 2020-J-3

「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 18ck0106349h0002

「未治療低腫瘍量進行期濾胞性リンパ腫に対するリツキシマブ早期介入に関するランダム化比較第Ⅲ相試験:  
JCOG1411」

# JCOG1411A1

JCOG1411「未治療低腫瘍量進行期濾胞性リンパ腫に対するリツキシマブ療法早期介入に関する  
ランダム化比較第Ⅲ相試験」の附随研究

**未治療低腫瘍量進行期濾胞性リンパ腫における予後を予測するバイオマーカーの  
探索的研究計画書 ver. 1.1**

**An exploratory biomarker study in patients with low tumor burden of  
advanced stage follicular lymphoma**

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 :石澤 賢一

山形大学大学院医学系研究科 血液・細胞治療内科学講座

〒990-9585 山形県山形市飯田西 2-2-2

試料解析研究事務局

:片岡 圭亮

国立がん研究センター研究所 分子腫瘍学分野/

慶應義塾大学医学部内科学(血液)

本体研究研究事務局 兼 試料解析研究事務局

:福原 規子

東北大学病院 血液内科

〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1

2019年9月4日

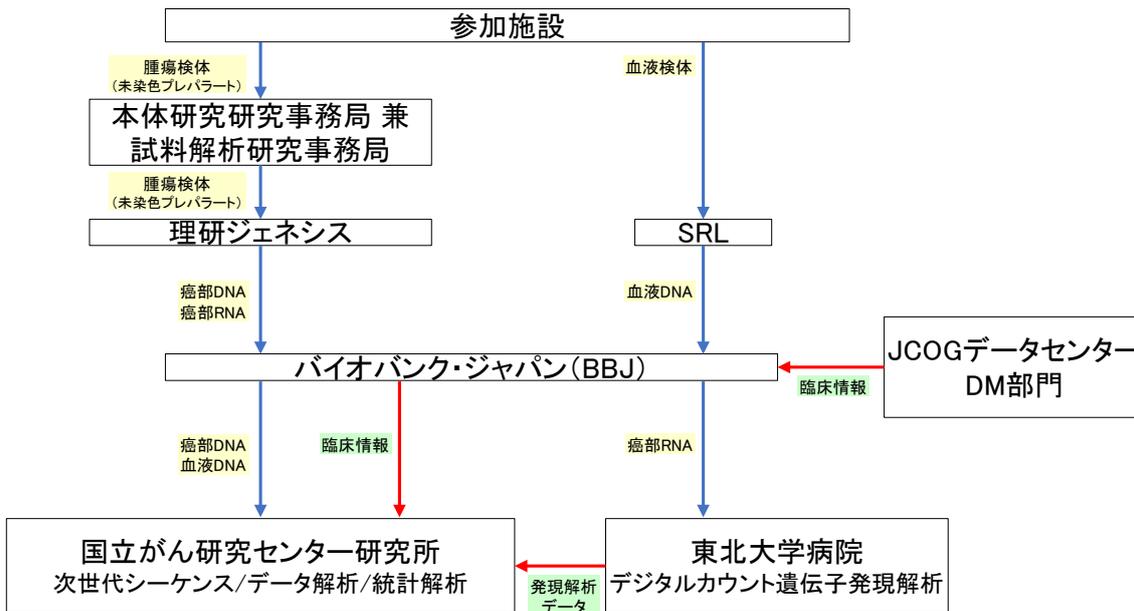
JCOG プロトコール審査委員会審査承認

2021年7月1日

ver. 1.1 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 7月1日発効

## 0. 概要

### 0.1. シェーマ



### 0.2. 目的

JCOG1411「未治療低腫瘍量進行期濾胞性リンパ腫に対するリツキシマブ療法早期介入に関するランダム化比較第 III 相試験」の登録患者のうち、「JCOG-バイオバンク・ジャパン連携バイオバンク」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おり、かつ治療前の腫瘍検体のホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 薄切標本の提出が可能な患者において、以下の 4 点を次世代シーケンスおよびデジタルカウント遺伝子発現解析を用いて探索的に解析することを目的とする。

#### 1) 目的 1: 低腫瘍量進行期濾胞性リンパ腫の遺伝子異常および遺伝子発現シグニチャーのベースラインデータの記述、および、臨床病理学的因子との関連の検討

- ① 低腫瘍量進行期濾胞性リンパ腫の遺伝子異常のベースラインデータの記述
- ② 低腫瘍量進行期濾胞性リンパ腫の遺伝子発現シグニチャーのベースラインデータの記述
- ③ 濾胞性リンパ腫における遺伝子異常および遺伝子発現シグニチャーと臨床病理学的因子の関連の検討

#### 2) 目的 2: 臨床因子と遺伝子異常 (m7-FLIPI) または遺伝子発現 (LYSA23) を組み合わせた既存のモデルによる予後予測の有用性の検証

- ④ 既存の遺伝子異常モデル (m7-FLIPI) による予後予測の有用性の検証
- ⑤ 既存の遺伝子発現モデル (LYSA23) による予後予測の有用性の検証

#### 3) 目的 3: 予後予測に有用な遺伝子異常または遺伝子発現の網羅的な探索と新たな予後予測モデルの構築

- ⑥ 予後予測に有用な遺伝子異常の網羅的な探索と新たな予後予測モデルの構築
- ⑦ 予後予測に有用な遺伝子発現の網羅的な探索と新たな予後予測モデルの構築

#### 4) 目的 4: 遺伝子異常、遺伝子発現、臨床因子の組み合わせによる予後予測の有用性の検討

- ⑧ 遺伝子異常、遺伝子発現に臨床因子を組み合わせた新たな予後予測モデルの構築
- ⑨ リツキシマブ早期介入の試験治療群と経過観察の標準治療群における遺伝子異常、遺伝子発現、臨床因子による予後予測能の違いの検討

### 0.3. 対象

JCOG1411「未治療低腫瘍量進行期濾胞性リンパ腫に対するリツキシマブ療法早期介入に関するランダム化比較第 III 相試験」に登録例 (予定登録数: 290 人) のうち腫瘍検体 (パラフィン包埋腫瘍組織標本: FFPE) が得られる患者を対象とする。

**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。

- JCOG1411 に登録されている。
- 「JCOG-バイオバンク・ジャパン連携バイオバンク」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。
- 治療前の腫瘍検体の FFPE 薄切標本の提出が可能である。
  - 日常診療で採取済みの腫瘍検体を提出し、本附随研究のための新たな採取は行わない。

**0.4. 方法****1) 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。

**2) 試料の採取および標本作製****① 腫瘍検体(未染色プレパラート)**

生検組織から DNA/RNA 抽出用に 5  $\mu$ m の薄切切片を作成する(腫瘍部 15 枚※)。未染色プレパラートには、試料登録時に発行される BBJ-ID をスライドガラスのフロスト部分に鉛筆で記入する。

**② 血液検体**

BBJ に保管された血液 DNA を利用する。JCOG-BBJ 連携バイオバンク実施計画書に従って、血液を採取、送付する。

**3) 試料の送付****① 腫瘍検体(未染色プレパラート)**

参加施設で作製された未染色プレパラート腫瘍部 15 枚は、試料登録時に発行される伝票と併せて本体研究研究事務局に提出する。

**② 血液検体**

JCOG-BBJ 連携バイオバンク実施計画書に従って、血液を採取、送付する。

**4) 試料解析、データ解析**

試料の解析手法、内容、実施施設は下表のとおりである。

表 0.4. 解析手法、内容、実施施設

	解析手法	試料解析実施施設
次世代シーケンス解析	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 腫瘍部 DNA および血液 DNA を用いて次世代シーケンス解析を実施する。SureSelect カスタムキットを用いてライブラリ調製を行い、Hiseq2500、Nextseq あるいは Novaseq6000 で次世代シーケンスを実施する。</li> <li>• Genomon プログラムを用いて、次世代シーケンス解析から得られた 324 遺伝子の変異の部位、塩基置換・アミノ酸置換の種類、アレル頻度について、解析およびデータ加工を行う。</li> </ul>	国立がん研究センター研究所
NanoString デジタルカウント遺伝子発現解析	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 腫瘍部 RNA を用いてデジタルカウント遺伝子発現解析を実施する。nCounter Immunology V2 Panel (594 遺伝子) および PANEL-PLUS (26 遺伝子) (NanoString Technologies 社) を用いて測定し、nCounter Analysis System で発現カウントを実施する。</li> <li>• 評価対象の遺伝子 (nCounter Immunology V2 Panel の免疫関連 579 遺伝子、LYSA23 の 23 遺伝子) の発現カウントを、内部コントロール遺伝子 (nCounter Immunology V2 Panel の 15 遺伝子、LYSA23 の 3 遺伝子 [ACTB, MRPS9, PGK1]) のカウントで補正した後に正規化を行う。解析およびデータ加工は、nSolver および R を用いる。</li> </ul>	東北大学病院

**5) 統計解析**

統計解析責任者は、データ解析実施施設から送付された試料解析結果と、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。この統合したデータセットを用いて、低腫瘍量進行期濾胞性リンパ腫における m7-FLIPI や LYSA23 の有用性の評価や、予後予測に有用な遺伝子異常または遺伝子発現の網羅的に探索するための統計解析を行う。

**0.5. 予定研究期間**

研究許可日～2027年12月まで

**0.6. 予定登録数(対象患者)**

JCOG1411の予定登録患者数290人のうち、220人程度

**0.7. 問い合わせ先**

片岡 圭亮

国立がん研究センター研究所 分子腫瘍学分野/慶應義塾大学医学部内科学(血液)  
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

福原 規子

東北大学病院 血液内科  
〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1