

日本医療研究開発機構 医療研究開発推進事業費補助金 ゲノム研究バイオバンク事業  
「利活用を目的とした日本疾患バイオバンクの運営・管理」

国立がん研究センター研究開発費 2023-J-01

「ナショナルセンターバイオバンクネットワークプロジェクト等連携に参画する国立がん研究センター等バイオバンクの整備と運用」班

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

# JCOG1918A1

JCOG 登録患者を対象とした有害事象・治療効果に関する PGx 解析

研究計画書 ver. 1.2

Pharmacogenomics study for genes related with drug response using samples from

JCOG biobank

研究代表者 : 松田 浩一

東京大学大学院 新領域創成科学研究科  
〒108-8639 東京都港区白金台 4-6-1 総合研究棟 6F

研究事務局 : 薮田 泰誠

国立研究開発法人理化学研究所 生命医科学研究センター  
〒230-0045 神奈川県横浜市鶴見区末広町 1 丁目 7-22

2020 年 3 月 4 日

JCOG プロトコール審査委員会承認

2021 年 8 月 5 日

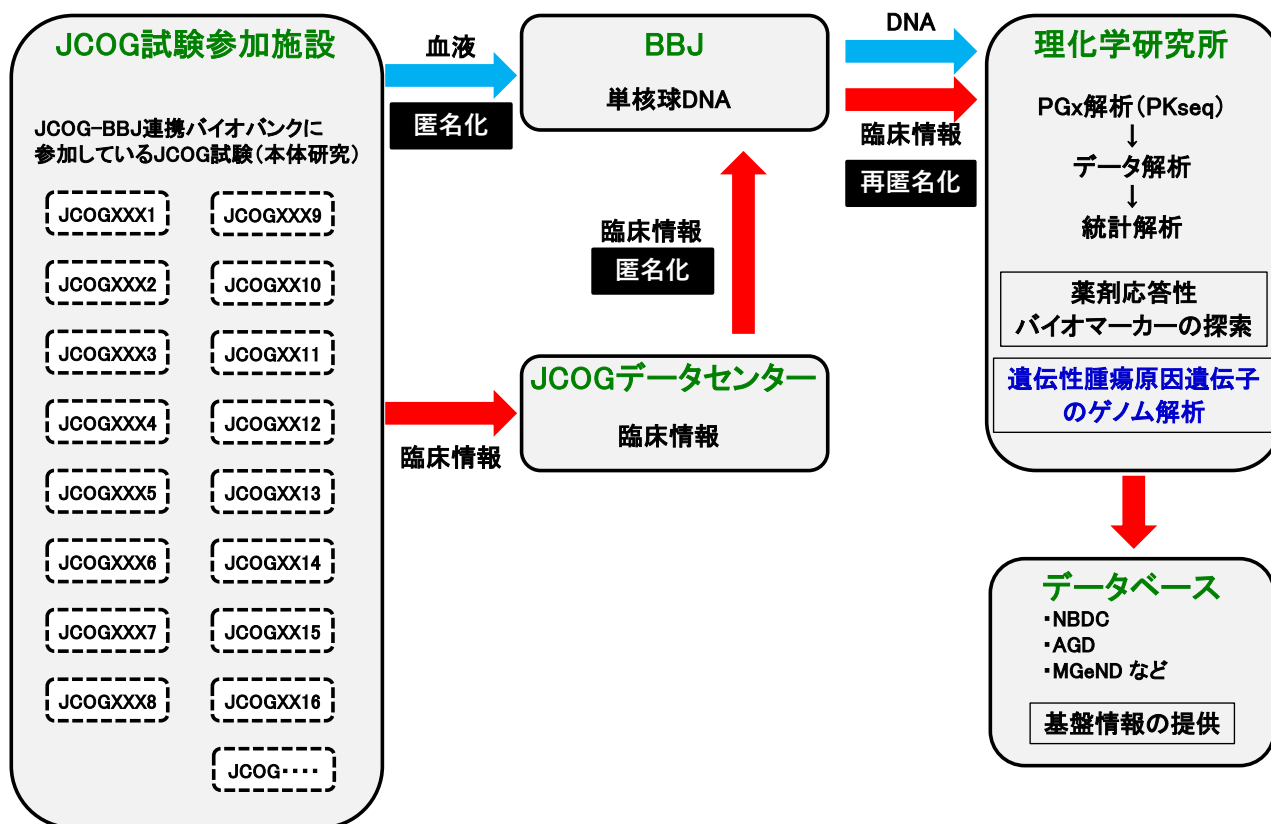
ver. 1.1 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 8 月 5 日発効

2024 年 3 月 21 日

ver. 1.2 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 3 月 21 日発効

## 0. 概要

### 0.1. シェーマ



### 0.2. 目的

「JCOG-バイオバンク・ジャパン連携バイオバンク」(共通バンキング)および「JCOG1502C『治療切除後病理学的 Stage I/II/III 小腸腺癌に対する術後に関するランダム化比較第 III 相試験』の個別バンキング」(JCOG1502CB)の登録患者を対象に、末梢血単核球 DNA を用いてターゲット・シーケンス解析パネル「PKseq」によるファーマコゲノミクス (PGx) 解析を実施し、薬剤応答性 (有害事象、治療効果、生存期間、無増悪生存期間等) との関連の有無を探索的に検討する。またゲノム医療の基盤となるデータベースを構築する。

#### 1) 目的 1: 薬剤応答性関連遺伝子解析: 候補遺伝子解析

共通バンキングおよび JCOG1502CB の登録患者を対象に、ゲノム解析により PKseq の対象となる薬物動態関連 100 遺伝子のバリエーションにおける遺伝子型を決定する。また JCOG データセンターから提供された臨床情報を用いて、薬剤応答性との関連を検討し、薬剤応答性関連バイオマーカーの探索を実施する。これらの解析で新規マーカーが同定された場合は、共通バンキングで収集された別の末梢血単核球 DNA を用いた検証や追加の機能解析を実施し、遺伝因子が薬剤応答性を制御する機構の解明を試みる。

#### 2) 目的 2: 遺伝性腫瘍関連遺伝子のターゲット・シーケンス解析

遺伝性腫瘍の原因となる 27 遺伝子を解析し、各々の患者が持つ病的バリエーションを特定する。続いて、その病的バリエーションを持つ患者と持たない患者を比較し、各薬剤投与の治療効果を比較する。これらの解析で得られた結果について、共通バンキングで収集された別の末梢血単核球 DNA を用いた検証を実施する。

#### 3) 目的 2: 公的データベースへの登録

目的 1、2 で得られたゲノム情報を公的データベースへ登録し、将来的なゲノム医療を実施する上での基盤情報を提供する。

### 0.3. 対象

#### 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対象とする(別紙 1)。

- 本体研究に登録され、「JCOG-バイオバンク・ジャパン連携バイオバンク実施計画書」または、「JCOG1502C 登録患者の腫瘍組織試料・血液試料のバンキング実施計画書」で 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、JCOG-BBJ 連携バイオバンクに試料が保管されている患者
- プロトコール治療として化学療法が含まれている本体研究に登録された患者

プロトコール治療が免疫チェックポイント阻害薬等の抗体医薬品のみあるいは、インターフェロン単剤である本体研究は対象外とする。

本体研究において、個々の患者が実際に化学療法を受けたかどうかは問わない。

### 0.4. 方法

#### 1) 試料の種類

本附随研究では、JCOG-BBJ 連携バイオバンク実施計画書に従って採取され、BBJ に保管された末梢血の単核球 DNA を試料とする。

#### 2) 試料解析、データ解析

チトクローム P450(CYP)やグルタチオン転移酵素(GST)など 60 の薬物代謝酵素の関連遺伝子、SLC トランスポーターや ABC トランスポーターを含む 37 の薬物トランスポーター遺伝子、細胞内のチオプリン代謝や肝におけるビタミン K 代謝に関連する遺伝子である NUDT1、NUDT15、VKORC1 を含めた計 100 遺伝子をターゲットとしたシーケンス解析パネル「PKseq」により得られたデータを用いて、個々の患者の遺伝子型を決定する。

<ver. 1.1 での追記事項>

同様に遺伝性腫瘍の原因となる 27 遺伝子についてもターゲット・シーケンス解析により、個々の患者の病的バリエーションを同定する。

#### 3) 統計解析

統計解析責任者は、データ解析で得ら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、遺伝子多型等のバリエーションと有害事象との関連や治療効果、生存期間、無増悪生存期間等との関連を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～2024 年 3 月まで

<ver. 1.2 での追記事項>

本附随研究は 2020 年 4 月 27 日までに理化学研究所および国立がん研究センターの承認を得て 2020 年 5 月より試料解析に着手したが、対象としている本体研究の主たる/最終解析の時期が 2034 年 1 月以降である試験があるほか、新たに本附随研究への参加を希望する本体研究もあるため、研究期間を 2034 年 7 月までに変更する。

### 0.6. 予定登録数(対象患者)

共通バンキング、または大腸がん/肝胆膵グループの JCOG1502CB へのバンキングへに同意した患者 2,900 人程度

### 0.7. 問い合わせ先

蒔田 泰誠

国立研究開発法人理化学研究所 生命医科学研究センター  
〒230-0045 神奈川県横浜市鶴見区末広町 1 丁目 7-22