

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

「未治療高腫瘍量濾胞性リンパ腫に対するオビヌツズマブ+ベンダムスチン療法後のオビヌツズマブ維持療法の省略に関するランダム化第Ⅲ相試験」

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

# JCOG2008A1

JCOG2008「未治療高腫瘍量濾胞性リンパ腫に対するオビヌツズマブ+ベンダムスチン療法後のオビヌツズマブ維持療法の省略に関するランダム化第Ⅲ相試験」の  
附随研究

未治療高腫瘍量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. 1.0.0

An exploratory biomarker study in patients with high tumor burden 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 臨床研究センター

研究代表者 :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

研究事務局:

片岡 圭亮

慶應義塾大学医学部 内科学(血液)

160-8582 東京都新宿区信濃町 35

金 夏倫

慶應義塾大学医学部 内科学(血液)/

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

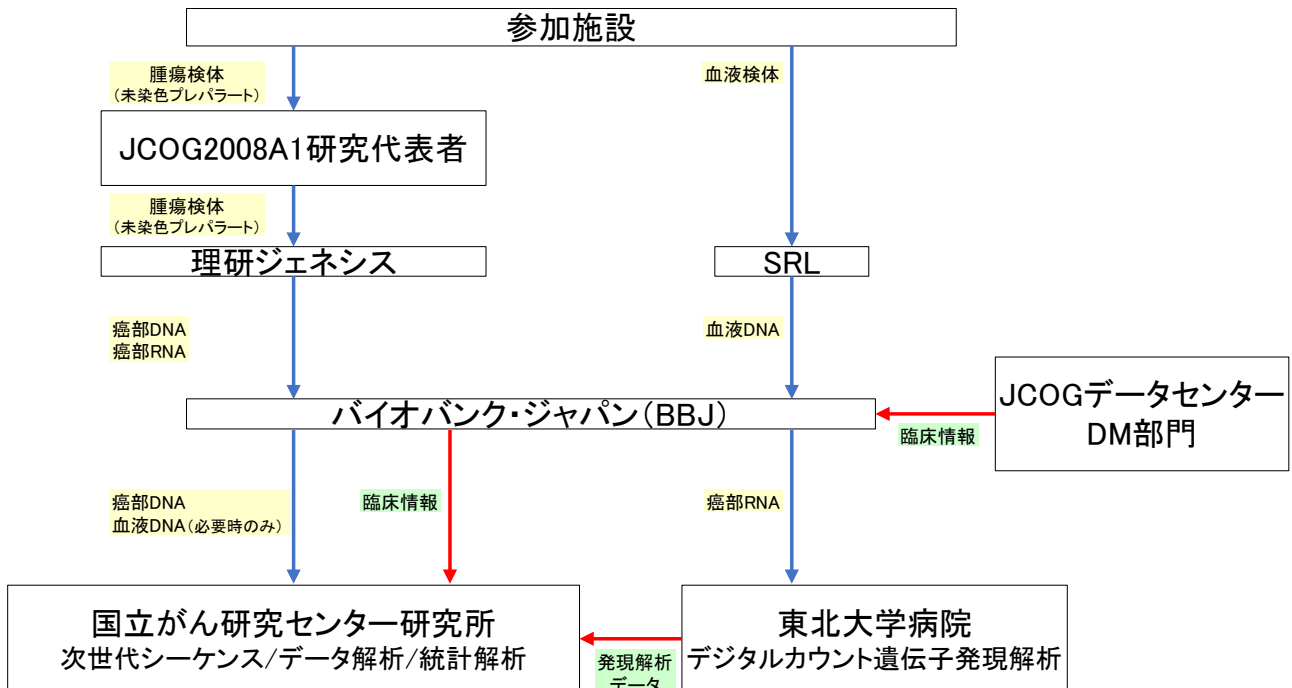
古林 勉

京都第一赤十字病院 血液内科

〒605-0981 京都府京都市東山区本町  
15-749

## 0. 概要

### 0.1. シェーマ



### 0.2. 目的

JCOG2008「未治療高腫瘍量濾胞性リンパ腫に対するオビヌツズマブ+ベンダムスチン療法後のオビヌツズマブ維持療法に関するランダム化第Ⅲ相試験」の一次登録患者のうち、「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5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) 高腫瘍量濾胞性リンパ腫の遺伝子異常ならびに遺伝子発現プロファイル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 高腫瘍量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 高腫瘍量濾胞性リンパ腫の遺伝子発現プロファイル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プロファイルのベースラインデータと臨床病理学的因子の関連の検討

#### 2) 高腫瘍量濾胞性リンパ腫における次世代シーケンスにより得られた遺伝子異常による予後予測の有用性の検討

- ① 既存の遺伝子異常を組み入れた予後予測モデル(m7-FLIPI)による予後予測の有用性の検証
- ② 本附随研究で同定した遺伝子異常を用いた予後予測の有用性の検証、さらに臨床因子を組み合わせた場合の予後予測性能の検証

#### 3) 高腫瘍量濾胞性リンパ腫の遺伝子発現プロファイリングによる予後予測の有用性の検討

- ① 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
- ② 本附随研究で探索した遺伝子発現シグニチャーを用いた予後予測の有用性の検証、さらに臨床因子を組み合わせた場合の予後予測性能の検証

#### 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

- ① 2)-②および3)-②の解析により新たに導かれた予後予測モデルの予後予測性能の検証と既存モデルの予後予測性能との比較
- ② 既存モデル、新規予後予測モデルによるオビヌツズマブ併用免疫化学療法を施行した患者のサブグループ

## ープにおける予後予測性能の検証

**5) 高腫瘍量濾胞性リンパ腫と低腫瘍量進行期濾胞性リンパ腫における、遺伝子異常および遺伝子発現プロファイルのベースラインデータの比較、および、予後予測の有用性の相互的な検討**

- ① JCOG1411A1 と本附随研究における遺伝子異常および遺伝子発現プロファイルのベースラインデータの比較
- ② 予後予測モデルの有用性の相互的な検討

**0.3. 対象**

JCOG2008「未治療高腫瘍量濾胞性リンパ腫に対するオビヌツズマブ+ベンダムスチン療法後のオビヌツズマブ維持療法の省略に関するランダム化第 III 相試験」の登録患者(一次登録患者数:500 人)のうち、JCOG-BBJ 連携バイオバンクの同意が得られた患者を対象とする。

**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。

- ・ JCOG2008 に一次登録されている。
  - ・ 「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パラフィン包埋(FFPE)腫瘍組織の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 の薄切切片を作製する(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 を必要時に利用する。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研究代表者に提出する。
- 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 を用いて次世代シーケンス解析を実施する。必要に応じて、血液 DNA の次世代シーケンス解析を実施し、腫瘍部 DNA の次世代シーケンス解析結果から正常細胞由来の変異を除外する。SureSelect カスタムキットを用いてライブラリ調製を行い、HiSeq、NextSeq あるいは NovaSeq 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 322 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/慶應義塾大学医学部内科学(血液)
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</li> </ul>	東北大学病院

	解析手法	試料解析実施施設
	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。 <ul style="list-style-type: none"> <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>	

### 5) 統計解析

統計解析責任者は、試料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、高腫瘍量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. 研究期間

研究許可日～2034 年 4 月まで

#### 0.6. 問い合わせ先

研究事務局: 片岡 圭亮

慶應義塾大学医学部 内科学(血液)  
160-8582 東京都新宿区信濃町 35

金 夏倫

慶應義塾大学医学部 内科学(血液)  
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

古林 勉

京都第一赤十字病院 血液内科  
〒605-0981 京都府京都市東山区本町 15-749