

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
「高齢者初発膠芽腫に対するテモゾロミド併用寡分割放射線治療の最適化に関する研究」
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

JCOG1910A1

JCOG1910「高齢者初発膠芽腫に対するテモゾロミド併用寡分割放射線治療に
関するランダム化比較第 III 相試験」の附随研究

高齢者初発膠芽腫における予後を予測するバイオマーカーに関する

探索的研究実施計画書 ver. 1.0

An Exploratory Biomarker Study in Elderly Patients with
Newly Diagnosed Glioblastoma

グループ代表者: 成田 善孝

国立がんセンター中央病院 脳脊髄腫瘍科

研究代表者: 荒川 芳輝

京都大学医学部附属病院 脳神経外科

〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町 54

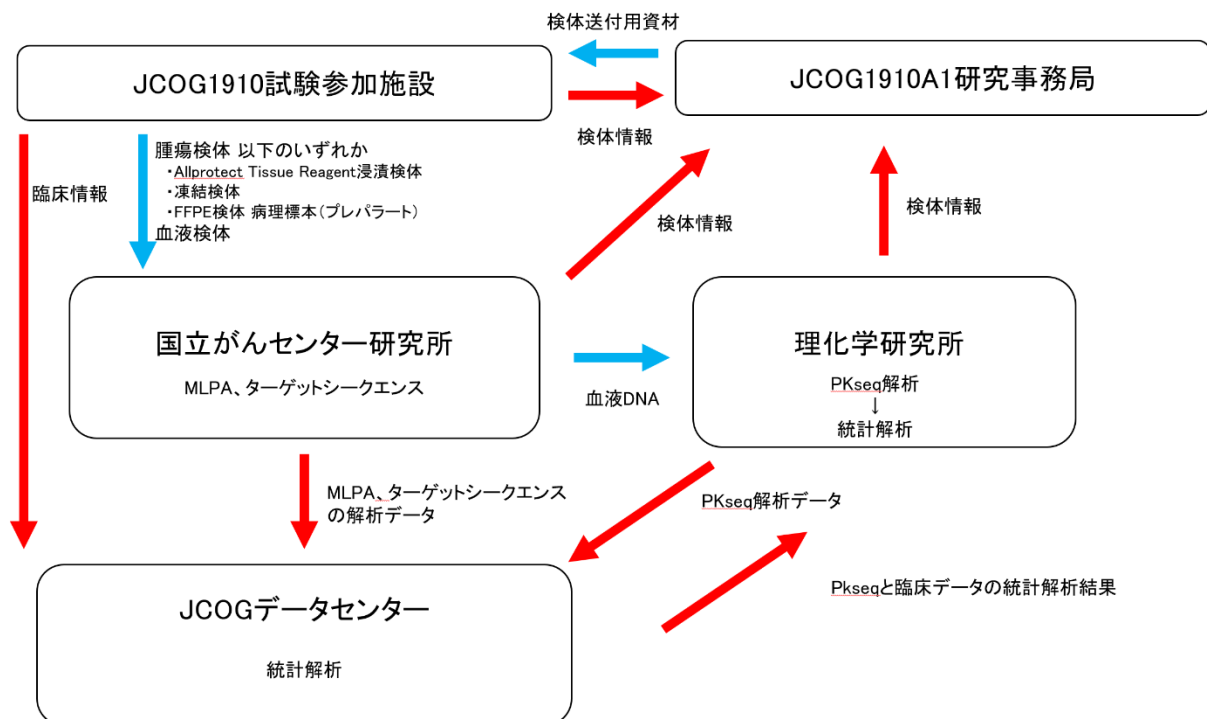
研究事務局: 峰晴 陽平

京都大学医学部附属病院 脳神経外科

〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町 54

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

JCOG1910「高齢者初発膠芽腫に対するテモゾロミド併用寡分割放射線治療に関するランダム化比較第Ⅲ相試験」の一次登録患者のうち、本附随研究の適格規準をすべて満たした患者を対象に、手術標本と血液を用いて以下を探索的に検討する。

- 1) **目的 1: 高齢者初発膠芽腫患者の分子生物学的な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**
- 2) **目的 2: 高齢者初発膠芽腫患者の有効性・安全性に関わるバイオマーカー解析**
- 3) **目的 3: 高齢者初発膠芽腫患者の薬剤応答性関連遺伝子解析**

0.3. 対象

JCOG1910「高齢者初発膠芽腫に対するテモゾロミド併用寡分割放射線治療に関するランダム化比較第Ⅲ相試験」に一次登録された患者のうち、本附随研究の実施に関する施設倫理審査委員会 (Institutional Review Board: IRB) 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。

0.3.1. 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) 本体研究 JCOG1910 に一次登録された患者である。
- 2) 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本人より文書による同意が得られている。
ただし、説明内容の理解・同意が可能であっても、神経症状によって患者本人の署名が困難である場合、患者本人の同意の確認の署名を代筆者が行っても良い。代筆者は以下の者から患者本人が指名する: 患者本人の配偶者、成人の子、父母、成人の兄弟姉妹、成人の孫、祖父母、同居の親族またはそれらの近親者に準ずると考えられる者。
 - 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。ただし、その場合は、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場合に限り、既存試料を利用することができる。

- 3) JCOG1910 本体研究にて以下のいずれかが提出可能である。
Allprotect Tissue Reagent 浸漬検体、凍結検体、FFPE 検体

0.4. 方法

1) 医療機関の承認

JCOG1910 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

本体研究 JCOG1910 に同意され、かつ本体研究 JCOG1910 において Allprotect Tissue Reagent 浸漬検体、凍結検体、FFPE 検体のいずれかが提出が可能な患者に対して、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。

生体試料の収集およびその研究利用に関して包括的同意を取得している施設において、その包括的同意の範囲内で事前に収集した Allprotect Tissue Reagent 浸漬検体、凍結検体、FFPE 検体から抽出した DNA 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) 検体の採取

(1) 腫瘍検体

試料	細切/薄切条件	備考
Allprotect Tissue Reagent 浸漬検体	5 mm 角×3 片	Allprotect Tissue Reagent 浸漬検体、凍結検体、FFPE 検体病理標本(プレパラート)のいずれかが、本体研究 JCOG1910 で提出が可能である
凍結検体	5 mm 角×3 片	
FFPE 検体病理標本(プレパラート)	4 μm 厚×5 枚	

(2) 血液検体

本附随研究では PKseq および、ターゲットシーケンス用として 1 ポイント、2 mL を採血する。採血管は研究事務局より事前に入手した EDTA 採血管(紫のスピッツ)を用いる。採血のタイミングは問わない。

4) 試料の送付

(1) 腫瘍検体

本附随研究では、本体研究 JCOG1910 で提出される腫瘍検体を用いるため、新たな腫瘍検体送付は行わない。

(2) 血液検体

2 mL を採取後、速やかに採血管を「腫瘍検体」とともに以下の「検体送付先」に冷蔵(冷凍)にて平日配達指定で送付する。配送業者は問わない。

5) 試料解析、データ解析

(1) MLPA 解析

国立がん研究センター研究所において、腫瘍検体より抽出された DNA を用いて MLPA 解析を行う。

SALSA MLPA®kit のうち 2 種の kit(品番:P088-Glioma1、P105-Glioma2)を用いて、1p、19q、TP53、PTEN、CDKN2A、p10 の LOH の有無、EGFR 遺伝子増幅を測定する。

DNA の調整後に、標的配列特異的 MLPA probe の hybridization を行い、その産物をキャピラリー電気泳動により分離した後に、サンプル中の probe 標的配列の量的変化を半定量する。

測定で得られた結果より、1p/19q co-deletion の有無、第 7 染色体増加、第 10 染色体欠失、EGFR 遺伝子増幅、CDKN2A/B 遺伝子欠失を判定する。

(2) PKseq 解析

理化学研究所にて、国立がん研究センター研究所から提供を受けた DNA を用いて PKseq を用いた PGx 解析を実施する。解析後のデータを用いて個々の患者の遺伝子型を決定する。

(3) ターゲットシーケンス解析

国立がん研究センター研究所において、腫瘍検体および末梢血単核球より抽出された DNA を用いてターゲットシーケンスを行う。SureSelect カスタムキット(Agilent Technologies 社)を用いてライブラリ調製を行い、HiSeq2500、Nextseq あるいは Novaseq(Illumina 社)でターゲットシーケンスを実施する。TERT プロモーター、BRAF、H3F3A についてはサンガーシーケンスも実施する。

6) 統計解析

統計解析実施施設(国立がん研究センターJCOG データセンター統計部門、理化学研究所 生命医科学研究センター)は、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、テモゾロミド併用寡分割照射を行った高齢者初発膠芽腫の予後因子や放射線感受性、テモゾロミドの治療効果に関わるバイオマーカー、薬剤応答性関連バイオマーカー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～2030年3月までとする。

0.6. 問い合わせ先

研究事務局: 峰晴 陽平

京都大学医学部附属病院 脳神経外科

〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町 54