

JCOG1807CA1

JCOG1807C「肺尖部胸壁浸潤癌に対する化学放射線療法後の術前後デュルバルマブもしくはデュルバルマブ維持療法を併用した集学的治療に関する非ランダム化試験」の附随研究

肺尖部胸壁浸潤癌に対する化学放射線療法後の術前後デュルバルマブもしくは
デュルバルマブ維持療法を併用した集学的治療における

バイオマーカー探索的研究計画書 ver. 1.2

Efficacy and safety of Durvalumab before and after Operation Or durvalumab as maintenance
therapy after Chemoradiotherapy Against superior sulcus Non-small cell lung cancer

グループ代表者: 渡辺 俊一

国立がん研究センター中央病院 呼吸器外科

研究代表者: 坪井 正博

国立がん研究センター東病院 呼吸器外科

〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1

研究事務局: 青景 圭樹

国立がん研究センター東病院 呼吸器外科

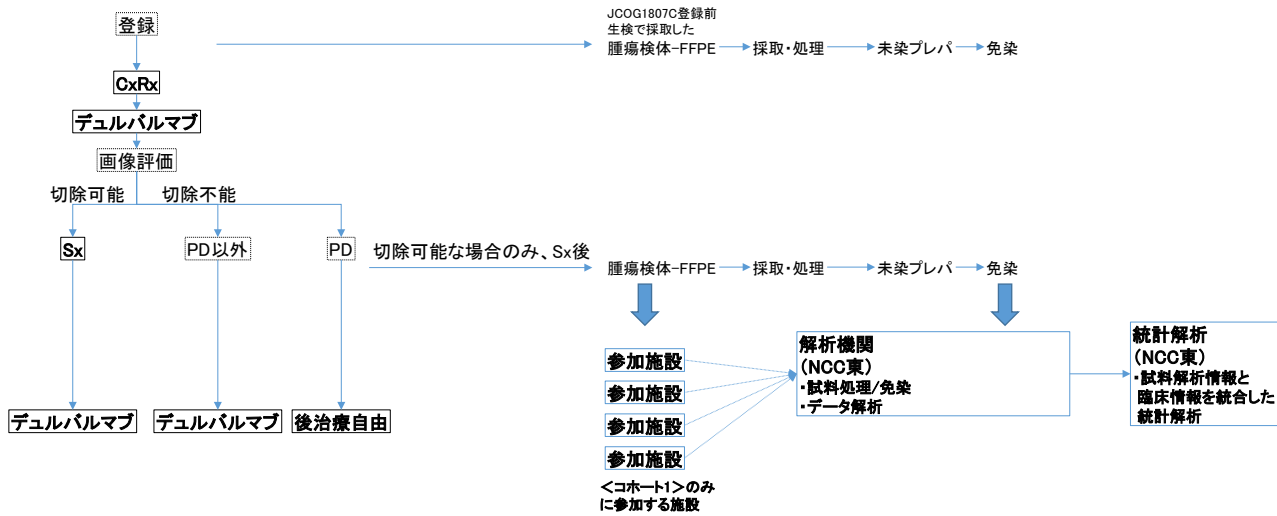
〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1

2021年12月7日 JCOGプロトコール審査委員会審査承認
2022年6月3日 ver. 1.1改訂 JCOG効果・安全性評価委員会承認 6月10日発効
2022年8月4日 ver. 1.2改訂 JCOG効果・安全性評価委員会承認 8月22日発効

0. 概要

0.1. シェーマ

<コホート1>のみに参加する施設

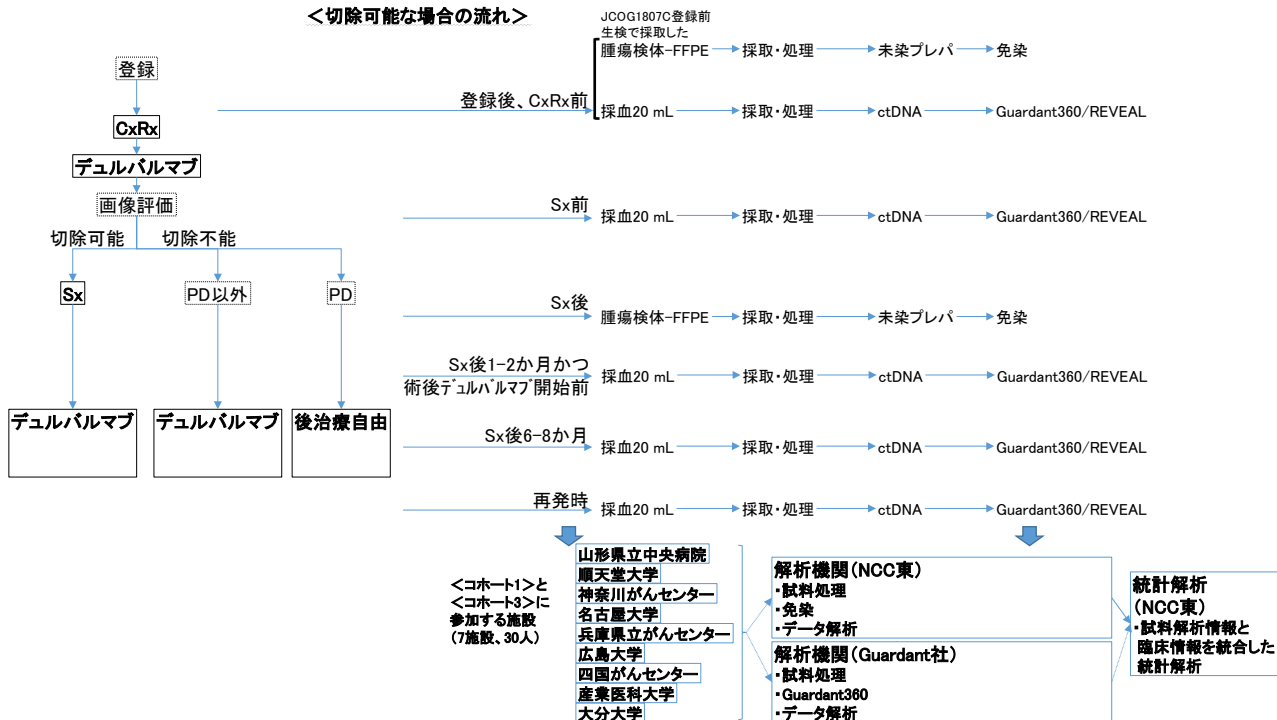


<コホート1>、<コホート3>に参加する施設

対象: 以下の施設から JCOG1807C に登録された患者

山形県立中央病院、順天堂大学医学部附属順天堂医院、神奈川県立がんセンター、名古屋大学病院
 兵庫県立がんセンター、広島大学病院、四国がんセンター、産業医科大学、大分大学医学部附属病院

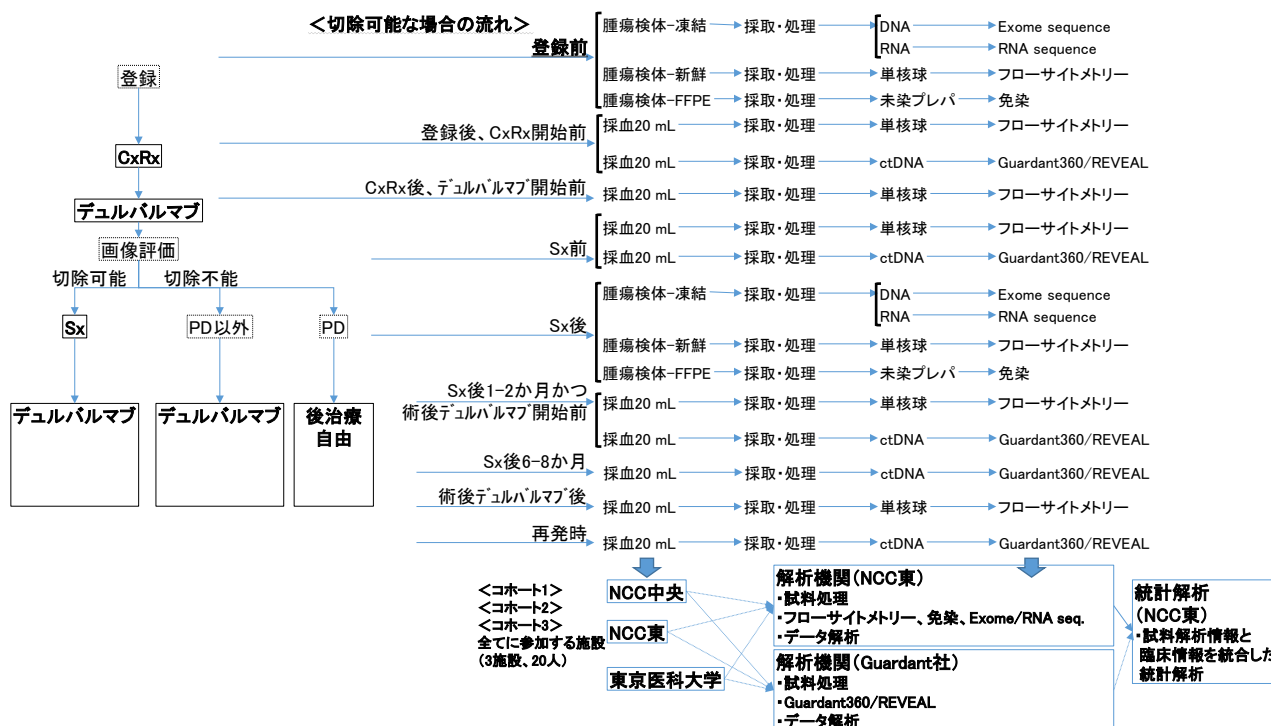
<切除可能な場合の流れ>



<コホート1>、<コホート2>、<コホート3>すべてに参加する施設

対象: 以下の施設から JCOG1807C に登録された患者

国立がん研究センター東病院、国立がん研究センター中央病院、東京医科大学



0.2. 目的

JCOG1807C「肺尖部胸壁浸潤癌に対する化学放射線療法後の術前後デュルバルマブもしくはデュルバルマブ維持療法を併用した集学的治療に関する非ランダム化試験」の候補患者および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において、以下を探索的に検討する。

1) 目的 1: 免疫プロファイル変化と腫瘍壊死の誘導効果の検討(コホート 1)

2) 目的 2: 本体研究 JCOG1807C のプロトコル治療による免疫状態、Tumor mutation burden (TMB) などの変動の評価(コホート 2)

3) 目的 3: 本体研究 JCOG1807C のプロトコル治療による治療効果、有害事象、予後に関連するバイオマーカーの探索(コホート 2、コホート 3)

0.3. 対象

JCOG1807C「肺尖部胸壁浸潤癌に対する化学放射線療法後の術前後デュルバルマブもしくはデュルバルマブ維持療法を併用した集学的治療に関する非ランダム化試験」に登録予定の 84 例のうち、試料の他機関提供を含めて本附随研究計画書に関する倫理審査委員会 (Institutional Review Board: IRB) などの審査承認に基づく医療機関の長の承認が得られ、原発巣からの生検で採取された腫瘍検体、血液が得られる患者を対象とする。

0.3.1. 対象患者の選択規準

1) コホート 1 の選択規準

以下のすべてを満たす患者を本附随研究のコホート 1 の登録適格例とする。

- 1) JCOG1807C に登録されている。
- 2) 以下のいずれかを満たす。
 - a) 本附随研究への参加について患者本人から文書による同意が得られている。
 - b) 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試料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。

2) コホート2の選択規準

以下のすべてを満たす患者を本附随研究のコホート2の登録適格例とする。

- 1) 以下のいずれかの施設からJCOG1807Cに登録予定である。
 - a) 国立がん研究センター東病院
 - b) 国立がん研究センター中央病院
 - c) 東京医科大学病院
- 2) JCOG1807Cの登録前に実施された原発巣からの生検の実施前に、本附随研究への参加について患者本人から文書による同意が得られている。

3) コホート3の選択規準

以下のすべてを満たす患者を本附随研究のコホート3の登録適格例とする。

- 1) 以下のいずれかの施設からJCOG1807Cに登録されている。
 - a) 国立がん研究センター東病院
 - b) 国立がん研究センター中央病院
 - c) 東京医科大学病院
 - d) 山形県立中央病院
 - e) 順天堂大学医学部附属順天堂医院
 - f) 神奈川県立がんセンター
 - g) 名古屋大学病院
 - h) 兵庫県立がんセンター
 - i) 広島大学病院
 - j) 国立病院機構四国がんセンター
 - k) 産業医科大学
 - l) 大分大学医学部附属病院
- 2) 本附随研究への参加について患者本人から文書による同意が得られている。

0.4. 方法**1) 医療機関の承認**

JCOG1807CA1 参加施設において、本プロトコルの施設倫理審査委員会等の審査承認に基づき本附随研究実施に関する研究機関の長の承認を得る。

2) 同意取得

- (1) **国立がん研究センター中央病院、国立がん研究センター東病院、東京医科大学以外の施設**
本附随研究についての説明を行い、同意を取得する。
- (2) **国立がん研究センター中央病院、国立がん研究センター東病院、東京医科大学のみ**
本体研究 JCOG1807C プロトコル「8.1.1. 登録までに行う検査(登録前であれば時期を問わない)」に規定する「組織検査」を実施する前に、本附随研究についての説明を行い、同意を取得する。

3) 試料の採取および標本作成等

- (1) <コホート1のみに参加する施設(11.11.参照)>

① 病理組織試料

試料	用途	薄切条件、枚数	作業内容	送付先
腫瘍組織 -FFPE	免疫染色用	4 μm厚×10枚	未染色プレパラートを作製する。	国立がん研究センター 東病院 呼吸器外科

- (2) <コホート1とコホート3に参加する施設>

山形県立中央病院、順天堂大学医学部附属順天堂医院、神奈川県立がんセンター、名古屋大学病院、兵庫県立がんセンター、広島大学病院、四国がんセンター、産業医科大学、大分大学医学部附属病院

① 病理組織試料

試料	用途	薄切条件、枚数	作業内容	送付先
腫瘍組織 -FFPE	免疫染色用	4 μm厚×10枚	未染色プレパラートを作製する。	国立がん研究センター 東病院 呼吸器外科

② 血液検体

試料	用途	1回あたりの採血量	作業内容	送付先
血液-血漿	Guardant360/REVEAL 用	20 mL	採血後、速やかに混和し常温にて保存。速やかにフェデックスを通じて送付する。	Guardant Health 社

1. Guardant360/REVEAL 用

Guardant360/REVEAL 用の採血は、本体研究 JCOG1807C プロトコールで規定する以下の計 5 ポイント（手術不能例は 4 ポイント）で採血する（図 4.1.4.a、図 4.1.4.b 参照）。採血後は速やかに混和し常温にて保存し、可能なら採血当日、遅くとも採血翌日にはフェデックス(11.10.)を通じて Guardant Health 社に送付する。

i) 本体研究 JCOG1807C にて「手術可能」と判断された場合

- ・ 「6.1.1. - 1)化学放射線療法」開始前
- ・ 「6.1.3. 手術」前
- ・ 手術日を day 1 として day 28-63(1-約 2 か月)、かつ「6.1.4. 術後デュルバルマブ療法」開始前
- ・ 手術日を day 1 として day 168-224(6-8 か月)
- ・ 再発時(再発と判断した日から 28 日以内)

ii) 本体研究 JCOG1807C にて「手術不能」と判断された場合

- ・ 「6.1.1. - 1)化学放射線療法」前
- ・ 「6.1.1.-2)術前デュルバルマブ療法」の 2 コース目投与日より、「6.1.5. 追加デュルバルマブ療法」開始前
- ・ 「6.1.1.-2)術前デュルバルマブ療法」の 2 コース目投与日を day 1 として、day 196-252(7-9 か月)
- ・ 増悪時(増悪と判断した日から 28 日以内)

(3) <コホート 1、コホート 2、コホート 3 すべてに参加する施設:

国立がん研究センター中央病院、国立がん研究センター東病院、東京医科大学のみ>

① 病理組織試料

組織試料		用途	薄切条件、枚数	作業内容	送付先	
組織-FFPE	原発巣の生検	がん部	免疫染色用	4 μm 厚 × 10 枚	未染色プレパラートを作製する。	国立がん研究センター東病院 呼吸器外科
	手術	がん部	腫瘍含有数評価用	4 μm 厚 × 1 枚	HE 染色を実施する。(未染色プレパラートと同梱送付)	
組織-新鮮	原発巣の生検	がん部	エクソームシークエンス用、RNA シークエンス用、	2-3 mm 角 × 3-5 個	細切した組織を生理食塩水入りの遠沈管 mini(25 mL)に氷上保存。速やかに送付する。	国立がん研究センター先端医療開発センター
		鉗子洗浄液-気管支鏡で採取した場合のみ	フローサイトメトリー用	10-20 mL	鉗子洗浄液を生理食塩水入りの遠沈管(50 mL)に氷上保存。速やかに送付する。	
	手術	がん部		2-3 mm 角 × 3-5 個	細切した組織を生理食塩水入りの遠沈管(50 mL)に氷上保存。	
		非がん部		2-3 mm 角 × 3-5 個	速やかに送付する。	

② 血液検体

試料	用途	1回あたりの採血量	作業内容	送付先
血液-単核球	フローサイトメトリー用	20 mL	採血後、速やかに混和し常温にて保存。速やか(3時間以内が望ましい)に国際空輸株式会社を通じて送付する。	国立がん研究センター 先端医療開発センター
血液-血漿	Guardant360/R EVEAL 用	20 mL	採血後、速やかに混和し常温にて保存。速やかにフェデックスを通じて送付する。	Guardant Health 社

2. フローサイトメトリー用

本体研究 JCOG1807C プロトコールで規定する以下の計 5 ポイント(手術不能例は 4 ポイント)で採血する。採血後は速やかに混和し常温にて保存。速やか(3 時間以内が望ましい)に国際空輸株式会社(11.10.)を通じて国立がん研究センター先端医療開発センターに送付する。

i) 本体研究 JCOG1807C にて「手術可能」と判断された場合

- 「6.1.1. - 1) 化学放射線療法」開始前
- 「6.1.1. - 2) 術前デュルバルマブ療法」開始前
- 「6.1.3. 手術」前
- 手術日を day 1 として、day 28-63(1-約 2 か月)、かつ「6.1.4. 術後デュルバルマブ療法」開始前
- 「6.1.4. 術後デュルバルマブ療法」後

ii) 本体研究 JCOG1807C にて「手術不能」と判断された場合

- 「6.1.1. - 1) 化学放射線療法」開始前
- 「6.1.1. - 2) 術前デュルバルマブ療法」開始前
- 「6.1.1.-2) 術前デュルバルマブ療法」の 2 コース目投与日以降、「6.1.5. 追加デュルバルマブ療法」開始前
- 「6.1.5. 追加デュルバルマブ療法」後

3. Guardant360/REVEAL 用

Guardant360/REVEAL 用の採血は、本体研究 JCOG1807C プロトコールで規定する以下の計 5 ポイント(手術不能例は 4 ポイント)で採血する(図 4.1.4.a、図 4.1.4.b 参照)。採血後は速やかに混和し常温にて保存し、可能なら採血当日、遅くとも採血翌日にはフェデックス(11.10.)を通じて Guardant Health 社に送付する。

i) 本体研究 JCOG1807C にて「手術可能」と判断された場合

- 「6.1.1. - 1) 化学放射線療法」開始前
- 「6.1.3. 手術」前
- 手術日を day 1 として day 28-63(1-約 2 か月)、かつ「6.1.4. 術後デュルバルマブ療法」開始前
- 手術日を day 1 として day 168-224(6-8 か月)
- 再発時(再発と判断した日から 28 日以内)

ii) 本体研究 JCOG1807C にて「手術不能」と判断された場合

- 「6.1.1. - 1) 化学放射線療法」前
- 「6.1.1.-2) 術前デュルバルマブ療法」の 2 コース目投与日より、「6.1.5. 追加デュルバルマブ療法」開始前
- 「6.1.1.-2) 術前デュルバルマブ療法」の 2 コース目投与日を day 1 として、day 196-252(7-9 か月)
- 増悪時(増悪と判断した日から 28 日以内)

4) 試料解析、データ解析

(1) 免疫染色<コホート1>

国立がん研究センター先端医療開発センターにて抗 CD3 モノクローナル抗体、抗 CD8 モノクローナル抗体、抗 PD-1 モノクローナル抗体などによる免疫染色を行い、その染色性から陰性、陽性の2値に分類する。

(2) フローサイトメトリー<コホート2>

国立がん研究センター先端医療開発センターにて腫瘍検体の新鮮組織からはリンパ球を、血液からは末梢血単核細胞を分離した後に、抗 CD3 モノクローナル抗体、CD4 モノクローナル抗体、FOXP3 モノクローナル抗体などにより表面マーカーを標識し、マルチカラーフローサイトメトリーにて解析する。腫瘍に浸潤している白血球のうち、CD8T 細胞や制御性 T 細胞の割合などを評価する。

(3) エクソームシーケンス<コホート2>

国立がん研究センター先端医療開発センターにて腫瘍検体の新鮮組織から DNA を抽出後、エクソームシーケンスを実施する。コントロールとして血液由来の DNA を用いる。

エクソームシーケンス解析で得られた情報について、非癌部組織における DNA 変異情報や、変異のタンパク質への影響に関する情報などを加味した上で、臨床的に意味のある腫瘍由来 DNA の遺伝子変異を抽出する。抽出した遺伝子および塩基の、患者ごとのステータスを 2 値データ(変異有無)の形式にしたデータセットを作成する。

(4) RNA シークエンス<コホート2>

国立がん研究センター先端医療開発センターにおいて腫瘍検体の新鮮組織から RNA を抽出後、RNA シークエンス解析を行う。個々の発現について、変異や変異に伴うタンパク質への影響に関する情報などを加味した上で、臨床的に意味のある RNA の発現/発現量を抽出する。抽出した RNA の発現/発現量の、患者ごとのステータスを 2 値データ(変異有無)の形式にしたデータセットを作成する。

(5) Guardant360/REVEAL<コホート3>

Guardant Health 社において、血漿より抽出された ctDNA を用いてターゲットシーケンスを行う。

血漿中の ctDNA を single-molecule DNA barcoding にて PCR で増幅後、ライブラリーを作成し HiSeq2500 Sequencing System (Illumina, Inc.) を用いて pair-end sequencing によって ctDNA の同定/配列を決定する。74 遺伝子をターゲットとし、Guardant Health 社が独自に開発した変異コールで得られた情報にアノテーションが付与される。

5) 統計解析

統計解析実施施設(国立がん研究センター先端医療開発センター)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、肺尖部胸壁浸潤癌における腫瘍壊死の誘導効果と免疫プロファイル変化や、本体研究 JCOG1807C のプロトコール治療による治療効果、副作用、予後に関連するバイオマーカーなどを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～2030年2月まで

0.6. 問い合わせ先

研究事務局 : 青景 圭樹
 国立がん研究センター東病院 呼吸器外科
 〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1