

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

国立がん研究センター研究開発費 30-A-1

「造血器腫瘍における個別化医療の実現を目指した遺伝子解析/パネルの開発」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

「高齢者多発性骨髄腫に対する標準治療の確立と治療効果・耐性獲得に関わる分子基盤の探索」班

# JCOG1911A1

JCOG1911「高齢者または移植拒否若年者の未治療多発性骨髄腫患者に対するダラツムマブ+メルファラン+プレドニゾン+ボルテゾミブ(D-MPB)導入療法後のダラツムマブ単独療法とダラツムマブ+ボルテゾミブ併用維持療法のランダム化第Ⅲ相試験」の附随研究

## 多発性骨髄腫に対するダラツムマブ併用化学療法における効果予測因子および抵抗性機序に関する探索的研究計画書 ver. 1.2

An exploratory study investigating prognostic biomarker and resistance mechanism for daratumumab-based chemotherapy in multiple myeloma

グループ代表者: 丸山 大

がん研究会有明病院 血液腫瘍科

研究代表者:丸山 大

がん研究会有明病院 血液腫瘍科

〒135-8550 東京都江東区有明 3-8-31

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)

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

井口 亜美

慶應義塾大学病院 血液内科

〒160-0016 東京都新宿区信濃町 35

本体研究JCOG1911 研究事務局 兼 試料解析研究事務局:鈴木 智貴

名古屋市立大学病院 血液・腫瘍内科

〒467-8602 愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町川澄 1

2021年5月7日

ver.1.0 JCOG プロトコール審査委員会 承認

2024年3月12日

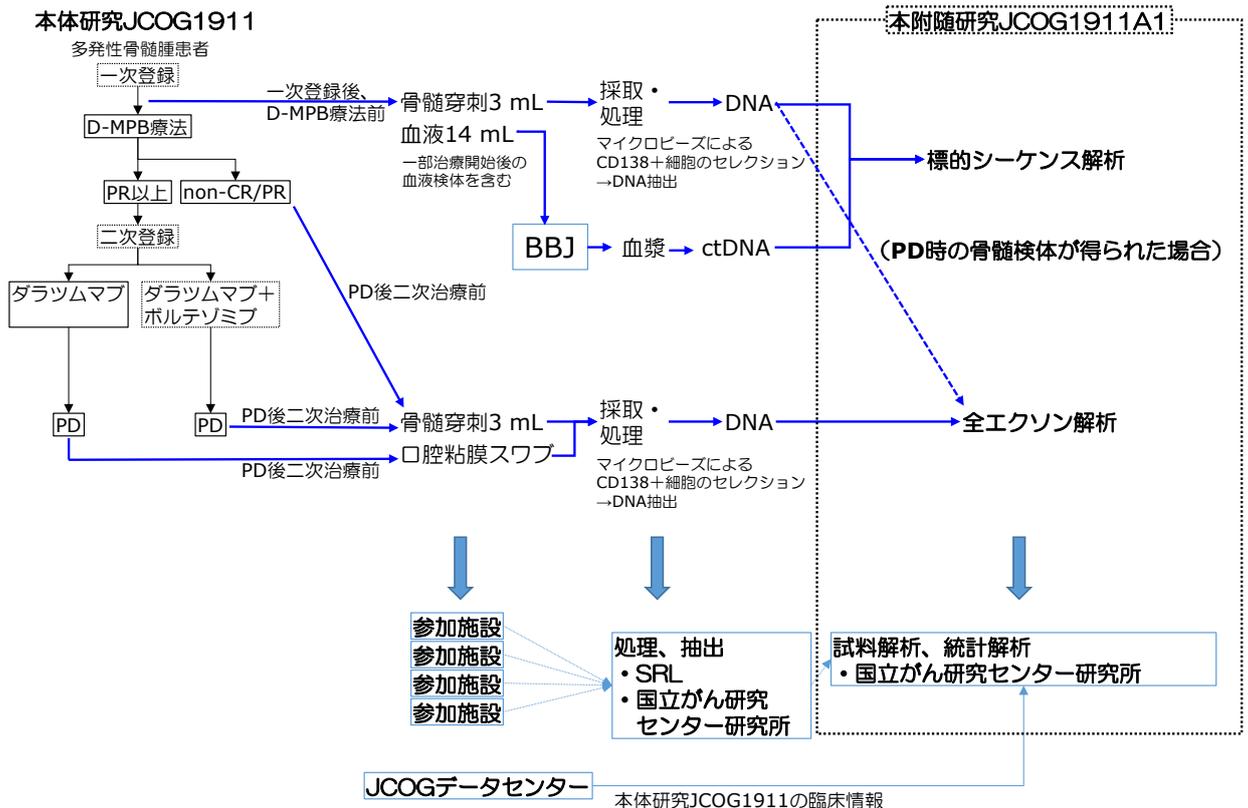
ver.1.1 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会 承認 3月18日発効

2025年11月20日

ver.1.2 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会 承認 12月2日発効

## 0. 概要

### 0.1. シェーマ



### 0.2. 目的

JCOG1911「高齢者または移植拒否若年者の未治療多発性骨髄腫患者に対するダラツムマブ+メルファラン+プレドニゾロン+ボルテゾミブ(D-MPB)導入療法後のダラツムマブ単独療法とダラツムマブ+ボルテゾミブ併用維持療法のランダム化第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において、以下を探索的に検討する。

#### 1) 目的 1: 高齢者または移植拒否若年者の未治療多発性骨髄腫における遺伝子異常のベースラインデータの記述および臨床因子との関連の検討

治療前検体の標的シーケンスにより、本邦における移植非適応の未治療多発性骨髄腫の遺伝子異常のベースラインデータの記述、および、臨床因子との関連を検討する。

#### 2) 目的 2: D-MPB療法を受けた高齢者または移植拒否若年者の未治療多発性骨髄腫における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

D-MPB療法を受けた移植非適応の未治療多発性骨髄腫において、予後予測に有用な遺伝子異常を網羅的に探索する。

#### 3) 目的 3: D-MPB療法を受けた高齢者または移植拒否若年者の未治療多発性骨髄腫における遺伝子異常、細胞遺伝学的異常、臨床因子の組み合わせによる予後予測の有用性の検討

2)の試みにより新たに同定されたモデルに加えて、FISH検査等による細胞遺伝学的異常や臨床因子を組み合わせた場合の予後予測の有用性を検討する。

#### 4) 目的 4: D-MPB療法を受けた高齢者または移植拒否若年者の未治療多発性骨髄腫における治療抵抗性メカニズムの解明

治療前およびPD(progression disease)時検体を用いた全エクソン解析により、D-MPB療法の治療抵抗性に関わる遺伝子異常を網羅的に探索する。

#### 5) 目的 5: 高齢者または移植拒否若年者の未治療多発性骨髄腫における循環腫瘍DNA(ctDNA)における遺伝子異常の記述および臨床因子との関連の検討

本附随研究の登録患者のうちctDNAが収集された患者を対象として、ctDNAの標的シーケンスにより、ctDNA

で検出される遺伝子異常の記述、骨髓検体と ctDNA で得られた結果の比較、臨床因子との関連の検討を行う。

#### 6) 目的 6: D-MPB 療法を受けた高齢者または移植拒否若年者の未治療多発性骨髄腫における ctDNA の遺伝子異常による予後予測の有用性の検討

ctDNA における遺伝子異常や血漿 DNA 濃度により、D-MPB 療法を受けた移植非適応の未治療多発性骨髄腫において予後予測可能であるか評価する。さらに、FISH 検査等による細胞遺伝学的異常や臨床因子を組み合わせた場合の予後予測の有用性を検討する。また、骨髓検体における遺伝子異常による予後予測能と比較する。

### 0.3. 対象

JCOG1911「高齢者または移植拒否若年者の未治療多発性骨髄腫患者に対するダラツムマブ+メルファラン+ブレドニゾロン+ボルテゾミブ(D-MPB)導入療法後のダラツムマブ単独療法とダラツムマブ+ボルテゾミブ併用維持療法のランダム化第Ⅲ相試験」に一次登録された患者のうち、以下の選択規準を満たす患者を登録適格例とする。

#### 対象患者の選択規準

- 1) 以下の①および②を満たす。
  - ① 本研究 JCOG1911 において骨髓液・口腔粘膜の採取・提供の同意が得られ、D-MPB 療法開始前に附随研究用の骨髓液が採取済みまたは採取予定である。
  - ② 本附随研究にて、D-MPB 療法開始前に採取済みの骨髓液、および PD 時に採取する骨髓液、口腔粘膜を研究利用することについて同意が得られている。

<ver. 1.2 での追記事項>

本研究 JCOG1911 に一次登録された患者のうち、以下の選択規準を満たす患者を本研究の目的 5、6 の ctDNA に関する検討を行う対象とする。また、1) および 2) を満たす患者については、骨髓検体で得られた結果との比較も行う。

- 2) 「JCOG-バイオバンク・ジャパン(BBJ)連携バイオバンク」で血液の提供と将来の研究利用に関する同意が得られている。

### 0.4. 方法

#### 1) 医療機関の承認

本研究 JCOG1911 参加施設において、施設倫理審査委員会等の審査にて本附随研究実施計画書について研究機関の長の承認を得る。

#### 2) 同意取得

本研究 JCOG1911 に一次登録され、かつ本研究 JCOG1911 において骨髓液・口腔粘膜の採取・提供の同意が得られ、D-MPB 療法開始前の骨髓採取済みまたは予定の患者に対して、本附随研究参加への同意を得る。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。

<ver. 1.2 での追記事項>

骨髓液・口腔粘膜に加え、JCOG-BBJ 連携バイオバンクに保管された登録患者由来の血漿を利用する。「JCOG-バイオバンク・ジャパン連携バイオバンク実施計画書」ではバイオバンク・ジャパン(BBJ)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を得ているため、本附随研究で BBJ に保管された血漿を用いるにあたり当該患者からは新たに同意を取得しない。ただし、本附随研究に関する情報は JCOG ウェブサイト (<https://jcojg.jp/>) で公開し、患者が拒否できる機会を保障する。

#### 3) 患者登録

各施設の担当医は JCOG Web system で登録を行う。

#### 4) 検体の採取(本研究 JCOG1911 プロトコール「15.3-3」に基づいて採取)

##### (1) 骨髓

検体	採取時期	作業内容
骨髓液	D-MPB 療法開始前	患者より骨髓穿刺により 3 mL 採取し、専用容器 2 本に 1.5 mL ずつ分注し、2~3 回静かに転倒混和した後、出検まで冷蔵にて保存する。 出検までに JCOG web entry system のメールフォームを通じて検体搬送・処理業者に必ず連絡する。
	PD 時	

**(2) 口腔粘膜スワブ検体**

本附随研究では全エクソン解析用の正常コントロールとして口腔粘膜スワブ検体を採取する。

PD 時の骨髓検体採取と同じタイミングで採取することを推奨するが、次治療開始までの採取を許容する。また D-MPB 療法開始前や PD 時に骨髓液が採取できなかった場合は、口腔粘膜スワブ検体の採取は不要である。

**5) 試料の送付、処理****(1) 骨髓**

- ① マイクロビーズ Miltenyi Biotec 社の CD138 MicroBeads (Order no.130-051-301) と auto MACS Pro Separator を用いて CD138 陽性細胞をセレクション(濃縮)する。
- ② 濃縮した CD138 陽性細胞から DNA を抽出する。DNA の抽出は、フェノール・クロロホルム抽出法にて実施する。

**(2) 口腔粘膜スワブ検体**

口腔粘膜スワブ検体から QIAamp DNA Mini Kit を用いて DNA を抽出する。

**6) 試料解析、データ解析**

解析手法	実施施設名	備考
標的シーケンス	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)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 本体研究 JCOG1911 の D-MPB 療法開始前に採取された骨髓液および BBJ に保管された血漿を用いる。</li> <li>• 骨髓液より抽出した DNA および血漿より抽出した ctDNA を用いて標的シーケンスを実施する。</li> </ul>
全エクソン解析	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)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 本体研究 JCOG1911 の D-MPB 療法開始前および PD 時に採取された骨髓液をペアとして用いる。</li> <li>• PD 時に採取した口腔粘膜スワブ検体を正常コントロールとして用いる。</li> <li>• 骨髓液、口腔粘膜スワブより抽出した DNA を用いて全エクソン解析を実施する。</li> </ul>

**7) 統計解析**

統計解析実施施設(国立がん研究センター研究所 分子腫瘍学分野または慶應義塾大学医学部内科学(血液))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、未治療多発性骨髄腫患者の予後予測に有用な遺伝子異常や治療抵抗性メカニズムに関する遺伝子異常の網羅的な探索、遺伝子異常と細胞遺伝学的異常、臨床因子の組み合わせによる予後予測の有用性などを検討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～2032年1月までとする。

**0.6. 問い合わせ先**

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)  
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

井口 亜美

慶應義塾大学病院 血液内科  
〒160-0016 東京都新宿区信濃町 35

JCOG1911 研究事務局 兼 試料解析研究事務局:

鈴木 智貴

名古屋市立大学病院 血液・腫瘍内科  
〒467-8602 愛知県名古屋市長区瑞穂町川澄 1