PI3K/AKT/mTOR 経路の遺伝子変異を含む稀な遺伝子異常を有する小細胞肺癌の臨床病理学的、分子生物学的特徴を明らかにするための前向き観察研究

国立がん研究センター東病院　呼吸器内科

2015 年　5 月 27 日　国立がん研究センター研究倫理審査委員会　ver1.1 承認
2015 年　7 月　3 日　国立がん研究センター研究倫理審査委員会　ver1.2 承認
2017 年　5 月　2 日　国立がん研究センター研究倫理審査委員会　ver1.3 承認
2018 年　9 月 25 日　国立がん研究センター研究倫理審査委員会　ver1.4 承認

2015 年 3 月 11 日　プロトコール ver 1.0 作成
2015 年 5 月　5 日　プロトコール ver 1.1 作成
2015 年 7 月　2 日　プロトコール　ver 1.2　作成
2017 年 3 月 10 日　プロトコール　ver 1.3　作成
2018 年 8 月 13 日　プロトコール　ver 1.4　作成

研究代表者
国立がん研究センター東病院　呼吸器内科
後藤功一

研究事務局
国立がん研究センター東病院　呼吸器内科
後藤功一、梅村茂樹、宇田川響

1. 目的

「PI3K/AKT/mTOR 経路の遺伝子変異を含む稀な遺伝子異常を有する小細胞肺癌の臨床病理学的、分子生物学的特徴を明らかにするための前向き観察研究」は、小細胞肺癌の臨床検体を用いて遺伝子解析を実施し、PI3K/AKT/mTOR 経路の遺伝子変異陽性小細胞肺癌を同定して、その臨床病理学的、分子生物学的特徴を明らかにすることを目的とする。同時に、小細胞肺癌におけるその他のがん関連遺伝子の体細胞遺伝子異常についてもプロファイリングを行い、それぞれの遺伝子異常を有する小細胞肺癌の臨床病理学的、分子生物学的特徴を明らかにすることを目的とする。

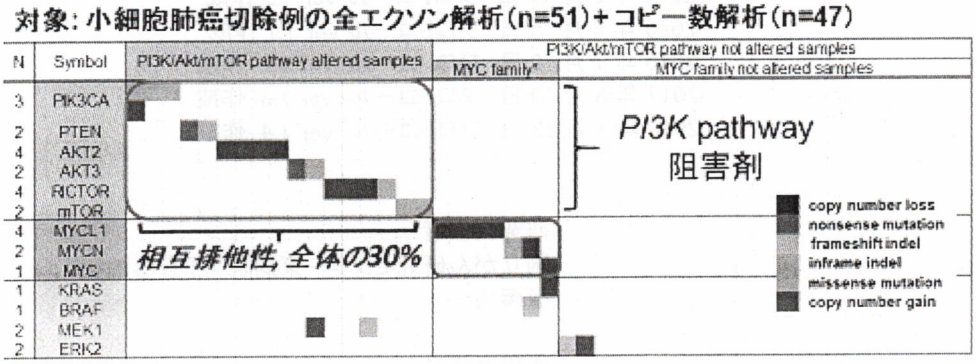
2. 背景

【小細胞肺癌の現況】

小細胞肺癌は、増殖が速く、他臓器やリンパ節に転移しやすい悪性度が高い腫瘍である。化学療法や放射線治療の感受性は比較的良好であるが、いったん治療で奏効が得られても、その多くの患者で再発/増悪が認められる。予後に関して、限局型小細胞肺癌では生存期間中央値が20-28ヵ月、進展型小細胞肺癌では9-13ヵ月と報告されており、長期無病生存が得られることは少ない[1,2,3]。

近年、非小細胞肺癌においていくつかのドライバー遺伝子が同定され、EGFR遺伝子変異例に対するEGFRチロシンキナーゼ阻害薬(ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ)や、ALK融合遺伝子陽性例に対するALKチロシンキナーゼ阻害薬(クリゾチニブ、アレクチニブ)は既に臨床応用されており、従来の化学療法と比較して、著しい治療成績の改善が認められている。小細胞肺癌に関しても、15種類を超える様々な分子標的治療薬の臨床試験が行われたが、シスプラチン+イリノテカン療法あるいは、シスプラチン+エトポシド療法などの既存の殺細胞性抗癌剤を上回る新規薬剤はこの20年間見つかっておらず、予後の改善がほとんど得られていないのが現状である[4]。その原因としては、肺腺癌とは対照的に、分子生物学的な発生機序に基づいた分子標的治療薬が開発されていないことが挙げられる。

図1 小細胞肺癌切除例の網羅的遺伝子解析の結果: [7] より改変



細胞株	PI3K/AKT/mTOR	pAKT expression	MYC amplification	BEZ235 IC50 (nM)
H82	-	-	-	58.3
H209	-	-	+	29.7
H446	*PTEN* loss	+	+	33.3
H1048	*PIK3CA* mutation	+	-	5.4
H1694	*AKT3* amplified	-	-	52.5

【小細胞肺癌の網羅的遺伝子解析による治療標的:PI3K/AKT/mTOR 経路の同定】

分子生物学的な発生機序に基づいた分子標的治療薬を開発するには、網羅的遺伝子解析により、治療標的を同定することが必要である。しかし肺腺癌とは対照的に、小細胞肺癌に関しては、これまで欧米人を対象とした少数例(約 20 例)の網羅的遺伝子解析の報告が 2 つ存在するのみで[5,6]、未だに有望な治療標的が同定されていない。我々は、日本人小細胞肺癌切除例 50 例の全エクソン解析[7]、進行例 90 例の標的遺伝子解析を行ったところ、切除例においても進行例においても、細胞増殖・生存に関わるがん関連パスウェイに含まれる1群:PI3K/AKT/mTOR 経路、に変異を有するものを高頻度(約 30-40%)に認め、PI3K/AKT/mTOR 経路が小細胞肺癌の発がんにおいて重要な役割を担っている可能性が示唆された。また小細胞肺癌で癌化に関与するといわれている、MYC family の遺伝子増幅とも相互排他性が成り立っていた[図 1]。

更に、PI3K/AKT/mTOR 経路に変異を有する小細胞肺癌由来細胞株を用いて、分子標的薬剤の効果について予備的な検証を行ったところ、PI3K/AKT/mTOR 経路に変異を有し MYC の増幅のない細胞株において、PI3K 経路の阻害剤の感受性が最も良好であった[図 1]。これらの結果から、PI3K/AKT/mTOR 経路と小細胞肺癌の発生への関連が強く示唆され、PI3K/AKT/mTOR 経路が、分子標的薬の治療標的となり得ると考えられた。

他にも、PI3K/AKT/mTOR が小細胞肺癌において、腫瘍形成に重要な役割を担っていて、治療標的として有望であることを示唆する報告が、多数存在する[8-12]。小細胞肺癌は高頻度にがん抑制遺伝子:TP53、RB1 の両者に変異を有しており、マウスモデルで Rb/p53 ノックアウトにより、小細胞肺癌を生じた[13]。Rb/p53 をノックアウトした小細胞肺癌のマウスモデルでは、PTEN(PI3K/AKT/mTOR 経路の構成因子:後述)欠失が腫瘍増殖を促進した[14]ことから、マウス小細胞肺癌においては PTEN が腫瘍増殖に重要な役割を担っていることが示唆された。この現象は、他のがん腫には認められず小細胞肺癌に固有な現象であったことから、PI3K/AKT/mTOR 経路が、特に小細胞肺癌の増殖に重要な役割を担っていると考えられた。

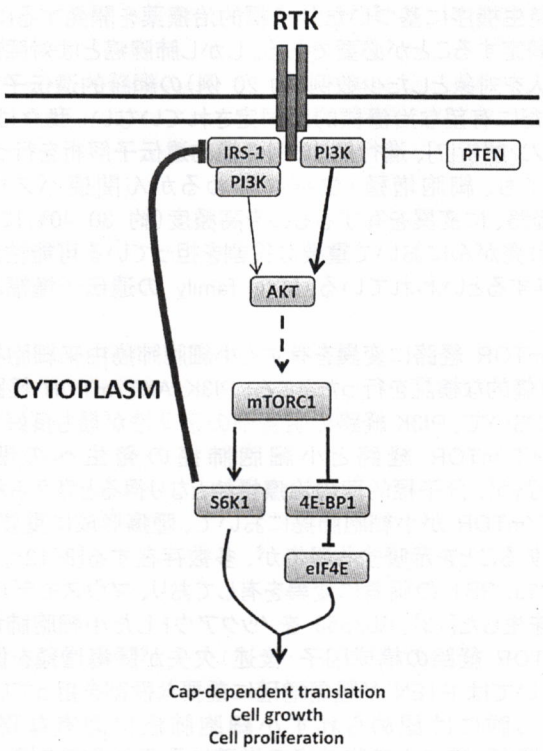
【PI3K/AKT/mTOR シグナルと、各種のがんにおける PI3K/AKT/mTOR 経路の変化】

ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ(PI3K)は、細胞の増殖、生存、細胞骨格系およびグルコース輸送などの様々な細胞プロセスの制御に関与する脂質キナーゼファミリーである[15]。PI3K は、セカンドメッセンジャーであるホスファチジルイノシトール 3,4,5-三リン酸(PIP3)の生成を触媒する。PIP3 は、Akt および PDK1 に代表される多数の標的タンパク質を活性化する。これらのタンパク質キナーゼの下流標的には、mTOR, BCL2 関連細胞死促進タンパク質(BAD)、フォークヘッド型転写因子 O1(FOXO)などがあり、PI3K からの増殖、成長および生存シグナルに大きく関与する[16,17]。PI3K 経路の活性化は、様々なヒトのがんに関与するとされている。ヒトのがんでは、PI3K の触媒サブユニットをコードする遺伝子である PI3K-α遺伝子(PIK3CA)の突然変異の頻度が高く[18]、特に前立腺癌[19]や結腸直腸癌[20]などで変異が認められている。また、PTEN の欠失による Akt の活性化が、前立腺癌[21]、乳癌[22]、神経膠腫[23]など、多くの悪性腫瘍で認められている。

PI3K 経路の過剰発現や活性化もがんの予後不良に関係していると考えられている。乳癌患者では、PIK3CA の変異および PTEN の欠失がトラスツズマブ耐性の原因であることがわかっている。それぞれの因子がトラスツズマブ治療後の予後不良因子であり、両因子を併せて解析することによって、高リスク患者を特定する能力が向上した[24]。

mTOR は、PI3K の下流にあるセリン/スレオニンキナーゼであり[17,25]、mTOR 複合体(mTORC)1 および mTORC2 の 2 種類の複合体を介して、成長および増殖を制御している。mTORC1 は、天然ラパマイシンの標的であり、S6 キナーゼおよび真核生物翻訳開始因子の 4E 結合タンパク質(4EBP)を介して翻訳を制御する。一方、mTORC2 は Akt の活性を制御する。現在、mTOR 阻害薬には悪性腫瘍の治療薬として臨床開発中のものや、すでに承認を受けているものがある[26]。

図 2 : PI3K/AKT/mTOR 経路: [25] より引用



【PI3K/AKT/mTOR 経路の変異と PI3K 経路阻害剤の感受性】

1) PIK3CA, PTEN

PI3K は現時点で 8 種類同定されていて、その構造などにより、大きく class I, class II, class III の 3 つに分けることができる。この中で細胞のがん化において重要なのは、class I PI3K で、PI3K α PI3K β PI3K γ PI3K δが含まれる。このうち PI3K α(p110 α)をコードする遺伝子が PIK3CA である。一方で、がん抑制遺伝子 PTEN は、ホスファチジルイノシトールの脱リン酸化を担っていて、その変異・不活性化が PI3K 経路の活性化につながっている。

PI3K/AKT/mTOR 阻害剤のレビューで、PIK3CA 遺伝子もしくは PTEN 遺伝子に変異を有する患者では、変異のない患者と比較して、PI3K/AKT/mTOR 経路の阻害剤の奏効割合が 3 倍であったことが報告されている[27]。つまり PIK3CA 遺伝子, PTEN 遺伝子に変異を有する場合、PI3K/AKT/mTOR 経路の阻害剤の効果が期待できる。PIK3CA 遺伝子変異は小細胞肺癌の約 4%[5-7, 28]、PTEN 遺伝子変異は小細胞肺癌の約 4%[5-7, 28] と、低頻度である。

2) TSC1, TSC2

TSC1/TSC2 のヘテロダイマーは、mTORC1 を調節する重要な分子であり、TSC1 もしくは TSC2 の変異・不活性化が mTORC1 の活性化につながっている。腎癌[29]、膀胱癌[30]において、TSC1 の変異を有する例で、PI3K/AKT/mTOR 経路阻害剤の有効性が示されている。TSC1 遺伝子変異は小細胞肺癌の約 1-2% [5-7,28]、TSC2 遺伝子変異は小細胞肺癌の約 1-2%[5-7,28] と、低頻度である。

3) MTOR

MTOR (C1483, E1799, S2215)等の MTOR 遺伝子の変異が、mTORC1,2 を活性化し、in vivo, in vitro の両者で mTOR 阻害剤の感受性が良好であったことが報告されていて[31]、MTOR 遺伝子に活性型変異を有する場合、PI3K/AKT/mTOR 経路の阻害剤の効果が期待できる。MTOR 活性型変異は、小細胞肺癌の約 1%未満[5-7,28]と、極めて低頻度である。

4) AKT1

AKT1 (E17K)は、AKT1 遺伝子のプレクストリン相同ドメインの変異であり、様々ながん腫で高

頻度に生じる変異である。AKT1(E17K)により AKT1が活性化され、下流のタンパクのリン酸化を生じる[32-34]ため、治療標的として期待される遺伝子変異であると考えられる。AKT1(E17K)は、小細胞肺癌の約 1%[5-8, 28]と、極めて低頻度である。

以上より、PI3K/AKT/mTOR 経路の阻害剤の効果が期待できる遺伝子変異として、PI3KCA、PTEN、TSC1、TSC2、MTOR、AKT1 遺伝子変異を選択した。これらの 6 つの遺伝子のいずれかに変異を有するのは、小細胞肺癌の約 10-15%である。

【小細胞肺癌における PI3K/AKT/mTOR 経路の遺伝子変異】

PI3K/AKT/mTOR 経路の遺伝子変異は、肺癌の中でも特に小細胞肺癌の増殖、進展に強く関与していると考えられ、これまで分子標的治療薬の開発が進んでこなかった小細胞肺癌の新たなターゲットとして期待される遺伝子変化である。しかし、PI3K/AKT/mTOR 経路に変異を有する小細胞肺癌は、肺癌の約 15%を占める小細胞肺癌の中でも約 10-15%と希少な肺癌であり、その臨床病理学的、分子生物学的特徴は十分検討されていない。

肺腺癌に多く見られる EGFR 遺伝子変異陽性肺癌は、アジア人、女性、非喫煙者に頻度が高く、また、ALK 融合遺伝子陽性肺癌では、若年者、非喫煙者、女性、病理学的に印環細胞癌や篩状構造を有する例に頻度が高いといった特徴がある。小細胞肺癌の PI3K/AKT/mTOR 経路の変異陽性例においても、ある特定の特徴を有する可能性が示唆され、遺伝子変化を有さない小細胞肺癌との相違を検討することは、遺伝子変化の原因解明の上でも重要である。また、PI3K/AKT/mTOR 経路の遺伝子変異の同定により PI3K/AKT/mTOR 経路の遺伝子変異陽性小細胞肺癌患者に新たな治療法の選択肢を提供できる可能性が期待されることから、PI3K/AKT/mTOR 経路の遺伝子変異をスクリーニングし、その特徴を検討することは、PI3K/AKT/mTOR 経路の遺伝子変異陽性小細胞肺癌患者の治療戦略の検討、また希少な遺伝子変化のスクリーニングを効率的に進めていく上で、非常に有用であると考えられる。

大腸癌のような他がん腫では、PIK3CA の変異と MAPK 経路の活性型変異(KRAS 遺伝子変異、BRAF 遺伝子変異等)が共存し、これら MAPK 経路の活性型変異が、PI3K 経路の阻害剤の耐性に関与する可能性が報告されている[35,36]。また MYC family 遺伝子増幅も PI3K 経路の阻害剤の感受性に影響を与える可能性が報告されている[7,37]。そのため、PI3K/AKT/mTOR 経路の阻害剤の有効性を評価するためには、PI3K/AKT/mTOR 経路の遺伝子変異だけでなく、阻害剤の感受性に影響を与え得る、MAPK 経路の遺伝子変異(KRAS 遺伝子変異、BRAF 遺伝子変異)や、MYC family 遺伝子の増幅等を、同時に検索する必要がある。つまり、PI3K/AKT/mTOR 経路以外のがん関連遺伝子の体細胞遺伝子異常を含めて、包括的なプロファイリングを行う必要がある[7]。

小細胞肺癌は肺癌の中でも頻度が低く、その中でも希少な遺伝子変異を検出し包括的なプロファイリングを行うためには、日本全国の施設が協力してスクリーニングを行うシステムが必要となる。そこで、今回我々は、日本全国の研究協力施設より臨床検体を収集し、PI3K/AKT/mTOR 経路の遺伝子変異陽性小細胞肺癌を同定し、その臨床病理学的、分子生物学的特徴を明らかにすることを目的として、本研究を計画した。研究事務局は、遺伝子変化の有無により、小細胞肺癌の臨床病理学的因子(年齢、性別、喫煙歴、臨床病期、治療経過、予後等)を比較することで、遺伝子変異陽性例の特徴を検討する。また、日本人における小細胞肺癌の遺伝子変異の分布についても調査する。

3. 研究の対象(適格基準)

多施設共同遺伝子スクリーニングネットワークである、Lung Cancer Genomic Screening Project for Individualized Medicine in Japan (LC-SCRUM-Japan)に参加した施設において、下記の全てを満たす患者を登録可能とする。

1) 同意取得時に 16 歳以上である。
2) 病理学的(組織診、細胞診は問わない)に、小細胞肺癌の診断が得られている。
3) 化学療法を予定している小細胞肺癌(手術や化学放射線療法後の再発・再燃を含む。化学療法の治療歴は問わない)。
4) Eastern Cooperative Oncology Group performance status (PS)が 0-2
5) 主要臓器機能について以下の規準を満たしている(登録前 2 週間以内の検査で判断する)

① 好中球数　　：≧1500/mm^3
② ヘモグロビン　：≧8.0 g/dL
③ 血小板数　　：≧7.5×10^4/mm^3
④ AST, ALT　　：≦正常上限値×2.5(肝転移を有する患者では×5)
⑤ 総ビリルビン　：≦正常上限値×1.5

6) 重篤な併存疾患を有しない(例:間質性肺炎、コントロール不良な糖尿病・心疾患・感染症等)
7) 登録日から3ヶ月以上の生存が期待される。
8) 「5. 研究の方法」に記載しているような、遺伝子解析が可能な検体セットが過去に採取され、保存されている、または、2週間以内に採取予定である。ただし、採取予定の患者においては、遺伝子解析が可能な十分量の検体の採取が困難であった場合は、登録不可能である。
9) 本研究において遺伝子変化が特定された場合、臨床試験へ参加する希望が患者本人にある。
10) 本研究に関して、患者本人から文書で同意を得ている。

16歳以上を研究の対象とする根拠について
16歳以上40歳未満の思春期・若年成人(Adolescent and Young Adult, AYA世代)に発生する肺癌では、RET 融合遺伝子等、本研究で解析するような治療標的となり得る遺伝子異常が高頻度に検出されることが報告されている。従って、AYA世代の肺癌患者を本研究の対象に含めることは、本研究の目的であるこれらの遺伝子異常の臨床病理学的特徴を明らかにすることに寄与するのみならず、比較的予後不良とされるこれらの肺癌患者の治療開発にも寄与する可能性があるため、本研究の対象年齢を16歳以上とした。
16歳以上20歳未満(未成年者)の本研究への登録は、患者が十分な判断能力を有すると判断できる場合に限る。さらに、代諾者(親権者または後見人)の同席のもとで本研究の内容を分かり易く説明し、患者本人の文書による同意に加えて代諾者の文書同意も得る。

4. 目標症例数

前述の適格規準を満たす 1000 例を対象とする。これらの遺伝子解析により特定されたPI3K/AKT/mTOR 経路の遺伝子変異陽性小細胞肺癌の臨床病理学的、分子生物学的特徴を明らかにし、また小細胞肺癌におけるその他のがん関連遺伝子の体細胞遺伝子異常についてプロファイリングを行うことが本研究の主目的であるが、更にその情報を広く開示することによって、希少頻度の遺伝子変化陽性小細胞肺癌に対する治療開発を推進することも目指している。

5. 研究の方法

① 患者本人から本研究について既定の文書*で同意を得る。患者が未成年の場合には、患者本人に加えて代諾者(親権者または後見人)の文書同意を得る。
② Electronic data capture(EDC)を用いて患者登録を行い、EDC に発番された仮登録番号を同意文書に記載の上、同意文書を研究事務局に FAX にて送付する。なお、FAX する際、直接個人が特定されないように、患者氏名をマスキングする。ただし、後に提出する検体が、同一患者由来であることが間違い無く確認出来るように注意すること。同意文書の原本はカルテに保管する。
③ 事務局で適格性が確認された後に、EDC 上で登録番号が発行される。登録番号の発行をもって登録完了とする。

2018年8月現在、Compal Electronics 社と共同で、LC-SCRUM-Japan の新規 EDC システム及び、臨床ゲノムデータベースを構築中である。新規 EDC システム構築後は、新規システムを用いて患者登録を行う。

EDC の URL などは「EDC 操作マニュアル」にて別途通知する。
【EDC に関する問い合わせ】

国立がん研究センター 東病院 臨床研究支援部門
トランスレーショナルリサーチ推進部 バイオバンク・トランスレーショナルリサーチ支援室
TEL：04-7133-1111（内線 4036）
E-mail：tmd_dc@east.ncc.go.jp
受付時間：平日 9 時～16 時（祝祭日、土曜・日曜、年末年始は受け付けない）

① 下記【検体セット】に該当する検体を、株式会社エスアールエル・メディサーチ又は株式会社エスアールエルに、検査測定受託機関が準備する検査依頼書と一緒に（登録番号を必ず記入すること）提出する。
② 株式会社エスアールエルでは、提出された新鮮凍結検体または胸水から RNA/DNA を抽出する（新鮮凍結検体では検体量が乏しい場合には、ホルマリン固定パラフィン包埋ブロック（FFPE）からも RNA/DNA 抽出する場合がある）。
③ 抽出した RNA/DNA を用いて、Multiplex 遺伝子診断薬（Oncomine™ Comprehensive Assay (OCA) version 3 Thermo Fisher SCIENTIFIC）による遺伝子解析を行う。PI3K/AKT/mTOR 経路の遺伝子変異（PIK3CA 遺伝子変異、PTEN 遺伝子変異、AKT1 遺伝子変異、TSC1 遺伝子変異、TSC2 遺伝子変異、MTOR 遺伝子変異）を解析する。同時に PI3K/AKT/mTOR 経路の阻害剤の感受性に影響を与え得る、MAPK 経路の遺伝子変異（KRAS 遺伝子変異、BRAF 遺伝子変異）、MYC family（MYC、MYCL1、MYCN）の増幅を解析する。更に OCA を用いて、小細胞肺癌における、その他のがん関連遺伝子の体細胞遺伝子変化についても解析を行う。OCA の解析対象となる遺伝子変化に関しては、下記の図 2「OCAv3 遺伝子リスト」を参照のこと。なお、解析対象となる遺伝子変化の種類は、その時点の最新版の OCA の内容に基づいて決定されるため、随時変更される可能性がある。
④ 遺伝子解析後の残余 RNA/DNA は凍結保存する。
⑤ PI3K/AKT/mTOR 経路の遺伝子変異陽性例に関しては、適宜追加で、免疫染色や Fluorescent in situ hybridization（FISH）等を行い、PI3K/AKT/mTOR 経路や MYC family 遺伝子の、増幅や蛋白発現の有無を確認する。
⑥ Multiplex 遺伝子診断キット（OCA）で解析を行う複数の体細胞遺伝子変化のうち、PI3K/AKT/mTOR 経路の 6 つの遺伝子の変異（PIK3CA: 遺伝子変異、AKT1: 遺伝子変異、TSC1: 遺伝子変異、TSC2: 遺伝子変異、PTEN: 遺伝子変異、mTOR 遺伝子変異）、並びに PI3K/AKT/mTOR 経路の阻害剤の感受性に影響を与え得る MAPK 経路の 2 つの遺伝子の変異（KRAS 遺伝子変異、BRAF 遺伝子変異）の結果は、各担当医へ報告する。
⑦ 遺伝子解析の結果は、検体提出から約 3-5 週間後に各施設へ報告するとともに、研究事務局へも報告する。ただし、提出検体として細胞診検体を選択した場合、検体提出時に細胞診検査の結果が判明していない場合には、登録医が細胞診の結果を EDC に入力してから約 3-5 週間後に結果が報告される。
⑧ 研究事務局は、各遺伝子変異の頻度、種類、分布、またそれらの遺伝子変化を有する小細胞肺癌と関連する臨床病理学的因子（年齢、性別、喫煙歴、臨床病期、治療経過、予後等）を検討する。

図2:【Oncomine® Cancer Research Panel 遺伝子リスト】
下記の遺伝子リストは、定期的に更新される。なお本研究で検討する遺伝子変化の種類は、その時点の OCA の内容に基づいて決定される。

Gene List for OCAv3

Hotspot Genes				Full-Length Genes		Copy Number Genes		Gene Fusions (Inter and Intragenic)	
AKT1	FGFR1	MAP2K1	RAF1	ARID1A	NOTCH1	AKT1	IGF1R	AKT2	MYB
AKT2	FGFR2	MAP2K2	RET	ATM	NOTCH2	AKT2	KIT	ALK	MYBL1
AKT3	FGFR3	MAP2K4	RHEB	ATR	NOTCH3	AKT3	KRAS	AR	NF1
ALK	FGFR4	MAPK1	RHOA	ATRX	PALB2	ALK	MDM2	AXL	NOTCH1
AR	FLT3	MAX	ROS1	BAP1	PIK3R1	AR	MDM4	BRAF	NOTCH4
ARAF	FOXL2	MDM4	SF3B1	BRCA1	PMS2	AXL	MET	BRCA1	NRG1
AXL	GATA2	MED12	SMAD4	BRCA2	POLE	BRAF	MYC	BRCA2	NTRK1
BRAF	GNA11	MET	SMO	CDK12	PTCH1	CCND1	MYCL	CDKN2A	NTRK2
BTK	GNAQ	MTOR	SPOP	CDKN1B	PTEN	CCND2	MYCN	EGFR	NTRK3
CBL	GNAS	MYC	SRC	CDKN2A	RAD50	CCND3	NTRK1	ERBB2	NUTM1
CCND1	H3F3A	MYCN	STAT3	CDKN2B	RAD51	CCNE1	NTRK2	ERBB4	PDGFRA
CDK4	HIST1H3B	MYD88	TERT	CHEK1	RAD51B	CDK2	NTRK3	ERG	PDGFRB
CDK6	HNF1A	NFE2L2	TOP1	CREBBP	RAD51C	CDK4	PDGFRA	ESR1	PIK3CA
CHEK2	HRAS	NRAS	U2AF1	FANCA	RAD51D	CDK6	PDGFRB	ETV1	PPARG
CSF1R	IDH1	NTRK1	XPO1	FANCD2	RB1	EGFR	PIK3CA	ETV4	PRKACA
CTNNB1	IDH2	NTRK2		FANCI	RNF43	ERBB2	PIK3CB	ETV5	PRKACB
DDR2	JAK1	NTRK3		FBXW7	SETD2	ESR1	PPARG	FGFR1	PTEN
EGFR	JAK2	PDGFRA		MLH1	SLX4	FGF19	RICTOR	FGFR2	RAD51B
ERBB2	JAK3	PDGFRB		MRE11A	SMARCA4	FGF3	TERT	FGFR3	RAF1
ERBB3	KDR	PIK3CA		MSH2	SMARCB1	FGFR1		FGR	RB1
ERBB4	KIT	PIK3CB		MSH6	STK11	FGFR2		FLT3	RELA
ERCC2	KNSTRN	PPP2R1A		NBN	TP53	FGFR3		JAK2	RET
ESR1	KRAS	PTPN11		NF1	TSC1	FGFR4		KRAS	ROS1
EZH2	MAGOH	RAC1		NF2	TSC2	FLT3		MDM4	RSPO2
								MET	RSPO3
									TERT

Assay	Configuration	Unique Genes	DNA	RNA
OCAv3	OCAv3 DNA + OCAv3 RNA	161	146	51

【説明同意文書の記載項目】
1. 臨床研究とこの説明文書について
2. 参加の自由について
3. あなたの病状と治療について
4. がん細胞の遺伝子異常について
5. PI3K/AKT/mTOR経路の遺伝子異常について
6. この臨床研究の意義と目的及び、肺がんの遺伝子研究組織(LC-SCRUM-Japan)について
7. PI3K/AKT/mTOR経路の遺伝子変異陽性の小細胞肺がんに対する治療薬について
8. この臨床研究の方法について
9. この臨床研究への参加により予想される利益と不利益について
10. この臨床研究に参加しない場合の治療法について
11. 遺伝カウンセリングについて
12. あなたが負担する費用について
13. 健康被害が発生した場合の対応・補償について
14. この臨床研究全体の実施予定期間(研究期間)と参加する予定の患者さんの数について
15. 個人情報の取り扱いとデータ提供について
16. 検体の取り扱いについて
17. 残った検体の保存と、将来の研究への利用について
18. 知的財産権の帰属先
19. 研究成果の公表について
20. この臨床研究の資金と利益相反について
21. この臨床研究の倫理審査について
22. この臨床研究の研究組織について
23. 研究事務局および、当施設での連絡先について

【研究事務局及び、問い合わせ先】
国立がん研究センター東病院 呼吸器内科

後藤 功一、梅村 茂樹、宇田川 響
事務担当:村田 由利
電話:04-7133-1215(事務局直通, FAX 兼用)
E-mail: yurmurat@east.ncc.go.jp

【受付時間】
平日 9-16 時(祝祭日、土曜・日曜、年末年始は受け付けない)

【検体セット】
下記の検体セット 1 または 2 のいずれかを選択する。

(検体セット 1)
同時に実施された病理検査により、小細胞肺癌の存在が確認された下記の 2 種類の検体(①新鮮凍結検体+②未染プレパラート 5 枚)を共に提出すること。

① 新鮮凍結検体:下記のいずれかの検体が提出可能である(喀痰は受け付けない)
1) 手術検体であれば 5 ミリ立方以上、気管支鏡による生検検体であれば遺伝子解析が実施可能と考えられる充分量(生検検体 2-3 個以上が望ましい)の組織を-80℃で凍結保存したもの。ただし、組織内の癌細胞の存在が病理学的に確認されていることが必要である。
2) 気管支擦過洗浄液、リンパ節穿刺針洗浄液などの液性検体を遠心分離して作成したペレットのみを-80℃で凍結保存したもの(RNA の保存液の追加は不要である)。ただし、同時に提出した細胞診検査で癌細胞の存在が病理学的に確認されていることが必要である。
3) 気管支擦過洗浄液、リンパ節穿刺針洗浄液などの液性検体を遠心分離せずにそのまま提出することも可能である。その場合は、液性検体を 10℃以下に冷蔵保存し、24 時間以内(可能な限り検査当日)に提出すること。24 時間以上経過した液性検体は RNA の抽出が困難になるため受け付けない。これらの液性検体を提出する場合には、同時に提出した細胞診検査で癌細胞の存在が病理学的に確認されていることが必要である。なお、同時に実施した細胞診検査の結果が判明する前に検体を提出することも可能だが、後日、細胞診の結果が判明次第、「EDC 操作マニュアル」に従って、速やかにその結果をEDCへ入力すること。細胞診用の検体では、癌細胞の存在が確認された時のみ遺伝子解析を実施する(連絡が無い場合は遺伝子解析を実施しない)。

② 採取組織でホルマリン固定パラフィン包埋ブロックを作製した後に 4-5 μm 厚で薄切した 未染プレパラート 5 枚

(検体セット 2)
胸水 80-100 ml(腹水、心嚢水も可)。
専用の容器に入れ、10℃以下に冷蔵保存して、採取後 24 時間以内(可能な限り採取当日)に提出すること。24 時間以上経過した胸水は、RNA の抽出が困難になるため受け付けない。胸水を提出する場合には、同時に提出した細胞診検査で癌細胞の存在が病理学的に確認されていること(Class IV またはV)が必要である。ただし、検体提出以前(8 日以内)に実施した細胞診で同胸水に癌細胞が含まれていることが確認されている場合は、細胞診検査を新たに実施しなくても、細胞診陽性と考えて検体の提出は可能である。その場合、登録適格性確認票内に陽性判明日を記載する。なお、同時に実施した細胞診検査の結果が判明する前に検体を提出することも可能だが、後日、細胞診の結果が判明次第、「EDC 操作マニュアル」に従って、速やかにその結果をEDCへ入力すること。細胞診で癌細胞の存在が確認された時のみ、遺伝子解析を実施する(連絡が無い場合は遺伝子解析を実施しない)。

【測定費用】

Multiplex 遺伝子解析の検査費用は、日本医療研究開発機構（AMED）研究費「希少遺伝子変異を有する小細胞肺癌に対する新規治療法の確立に関する研究、研究代表者： 国立がん研究センター東病院 呼吸器内科 後藤 功一）」から負担するため、患者及び、研究協力施設への経済的負担は発生しない。

【臨床病理学情報及び、検体の追加提出依頼の可能性について】

本研究の結果に基づいて、PI3K/AKT/mTOR 経路の遺伝子変異陽性小細胞肺癌の臨床病理学的、分子生物学的特徴を明らかにするとともに、小細胞肺癌における希少頻度の遺伝子変化の測定方法の確立と、診断薬の開発を目指している。このため、研究協力施設には、遺伝子変化陽性/陰性を問わず、後日追加で、臨床病理学情報（あくまで個人が特定されない範囲の情報に限る）や、未染プレパラート 10 枚程度の提出を研究事務局から依頼する場合がある。追加検体の提出が必要とされる時には、改めて LC-SCRUM-Japan へ参加している研究協力施設へ可能な範囲の検体の再提出をお願いする予定である。

6. 遺伝子解析法について

全ての遺伝子解析は、国立がん研究センターと株式会社エスアールエルとの間で業務委託契約締結を行ったうえで、株式会社エスアールエルが行う。株式会社エスアールエルが本研究の中で測定した遺伝子解析結果以外の、他の施設等で測定された遺伝子解析結果については参考所見とし、本研究における正式な測定結果としては採用しない。

【Multiplex 遺伝子診断薬（Oncomine™ Comprehensive Assay version 3（OCA v3））について】

今回用いる遺伝子スクリーニングキットである OCA v3 は、多種類の遺伝子を同時に測定出来る遺伝子診断薬キットとして Thermo Fisher Scientific 社が開発した遺伝子診断薬である。OCA v3 は検体より抽出された DNA, RNA に対しマルチプレックス PCR にて 161 遺伝子のターゲット領域を増幅し、その領域の体細胞における異常検出を実施する。DNA 由来のシークエンスからは Hotspots mutation （SNV, In/Del）, CNV を検出し、RNA 由来のシークエンスからは Fusion Gene の検出を行う。異常検出の内訳は以下の通りである。

- 87 遺伝子：Hotspots mutation の検出
- 48 遺伝子（Suppressor Gene）：DEL mutations & CNV loss の検出のため CDS 全長のシークエンスの実施
- 43 遺伝子：CNV を検出
- 51 遺伝子：Fusion を検出

本研究で検討するその他のがん関連遺伝子異常の種類は、その時点の Multiplex 遺伝子診断薬の内容に基づいて決定される。なお本研究で検討する遺伝子検査はその時点で最適な測定方法で行う方針であり、測定方法は一定の期間使用した後に再評価され、その時点で最適な別の測定会社、測定方法があれば切り替えを検討する。

株式会社エスアールエルは、OCA の CLIA ラボであるライフテクノロジー社ライフラボと同等の Quality を担保することを目的とした同等性試験、標準作業手順書の作成を、ライフテクノロジー社との契約に基づいて実施しており、Quality は確保されると考える。なお、同等性試験の結果は、株式会社エスアールエルおよびライフテクノロジー社でレポートとして共有される。

なお、OCA を用いた multiplex 遺伝子解析は、version 1.3 のプロトコールが承認された後に新たに登録された患者のみを対象とし、過去の登録患者の保存している RNA/DNA を用いた解析は実施しない。

7. 臨床病理学的、分子生物学的特徴の検討とデータベースの作成及び、研究成果・知的財産権等の帰属

本研究では、PI3K/AKT/mTOR経路の遺伝子変異陽性小細胞肺癌において、他の遺伝子変化との関連性や臨床病理組織学的データとの関連性を検討し、その特徴を明らかにすることを目的としている。臨床情報としては、診療施設名、年齢、生年月日(任意)、性別、喫煙歴、同意取得日、提出検体の種類・採取日・採取方法・採取部位、組織型、Performance status(PS)、臨床病期、転移・再発部位、治療経過、治療効果、予後(転帰)等を収集する。これらの臨床情報は EDC を用いて研究参加施設が SCRUM-Japan データベースへ登録する。なお、上記の臨床情報の登録にあたり、希望する研究参加施設には、株式会社アクセライズ・サイトから専用の CRC を派遣し、EDC 入力業務のサポートを行う。この CRC 派遣の費用は、全て公的研究費等で負担するため、患者及び、研究協力施設への経済的負担は発生しない。なお、CRC 派遣費用を負担する研究費は随時変更となるため、その詳細については、国立がん研究センター SCRUM-Japan のホームページ(http://www.scrum-japan.ncc.go.jp/index.html)で詳細を公開する。

SCRUM-Japan データベースへ登録された全ての遺伝子情報、臨床病理学的情報に関しては、国立がん研究センター東病院 臨床研究支援部門 トランスレーショナルリサーチ推進部バイオバンク・トランスレーショナルリサーチ支援室の管理下で同室内の保管庫およびサーバールームにて厳重に保管され、定期的に保管状況を専属の職員が確認し、研究終了後 10 年間保管する。データ解析や収集を委託する際などに外部機関でデータを取り扱う場合は、研究事務局の責任の下で匿名化されたものを提供し、廃棄する際は匿名化されたまま廃棄する。検体及びデータの保管期間を延長する際などには改めて国立がん研究センター研究倫理審査委員会の承認を受ける。本研究で得られた全ての臨床病理学的、分子生物学的データ、本研究より得られた研究成果および当該研究成果に関する発明等の知的財産権等は、国立がん研究センターへ帰属するものとする。

また、2018年8月現在、国立がん研究センターとCompal Electronics社(台湾)で、LC-SCRUM-Japan の新規 EDC システム及び、臨床ゲノムデータベースのシステムを共同開発している。システム構築後は、登録時に新規 EDC システムを利用するとともに、この新規臨床ゲノムデータベースにこれまでのデータを全て移行し、また以後のデータを前向きに格納する。この新規データベースに登録された全ての遺伝子情報、臨床病理学的情報に関しても、国立がん研究センター東病院 呼吸器内科の管理下で保管庫およびサーバールームにて厳重に保管され、定期的に保管状況を専属の職員が確認し、研究終了後 10 年間保管する。

8. 個人情報の匿名化

本研究における遺伝子解析は、肺癌における体細胞遺伝子変化を解析する研究であるため、文部科学省、厚生労働省、経済産業省による「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」において、指針の対象外となることが明記されている。「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づき、個人情報保護のため、測定結果や臨床情報など本研究で得られたデータは、国立がん研究センターで匿名化して取り扱う。参加施設が患者を登録する際、EDC により研究固有の登録番号を生成し、個人に割り当てる事によって匿名化する。患者データや試料のやりとりにおいてはこの登録番号を用いる。患者識別は、登録番号と施設症例番号(ID) を併記した対応表でのみ可能であり、各研究機関(参加施設)において対応表を適切に管理する。患者データのやりとりにおいては、最大限プライバシーを保護する。また登録番号と臨床ゲノムデータベースを結びつける対応表は、本研究事務局、データセンターで厳重に保管する。個人情報が含まれる資料も施錠のうえ厳重に保管し、個人情報の保護に最善を尽くす。

9. 試料・情報の提供に関する記録の作成

本研究で採取した検体は、株式会社エスアールエルに搬送し解析する。株式会社エスアールエルでは検体受領後、受領日、提出元の医療機関名等を登録番号と共に研究事務局へ報告する。研究事務局では検体の流れを記録として残す。情報の授受については、「7. 臨床病理学的、分子生物学的特徴の検討とデータベースの作成及び、研究成果・知的財産権等の帰属」

に記載の通り、EDC の入力および閲覧履歴により管理する。

10. 被験者への負担/期待される利益、社会的利益ならびに遺伝子解析情報の開示

本研究に参加する患者に直接的な利益はない。スクリーニングされる遺伝子変化を対象にした新薬の臨床試験において、それらの新薬の効果による利益を得られる可能性が期待されるものの、まだ確実に有効性が示されているわけではない。以上より、現時点において本研究が参加した患者に利益をもたらす確証はない。

本研究へ臨床検体を提出するために、通常の肺癌診療において必要と考えられる検体量よりも余分の検体を患者から採取する必要が生じる場合があるが、追加で採取する検体量は、日常診療で採取する検体量を大きく超過するものではない。また、余分に検体を採取するにあたり、検査時間の延長や、出血など検査に伴う合併症の頻度の増加が想定されるが、これらも日常臨床で検体採取を行う際に想定されるリスクの範囲を大きく超えるものではなく、特別な対処が必要となるものではないと考えられる。既に保存されている検体を本研究に提出する場合には、患者への新たな肉体的負担は発生しない。

よって、本研究で被験者に新たに生じる負担は、日常臨床で想定された範囲を大きく超えるものではないと考えられる。

PI3K/AKT/mTOR 経路に遺伝子変異を有する小細胞肺癌の特徴の検討は十分ではなく、特に日本人における大規模な検討はこれまで認められない。本研究で希少である PI3K/AKT/mTOR 経路の遺伝子変異陽性小細胞肺癌を同定し、その臨床病理学的、分子生物学的特徴を検討することは、遺伝子変化の原因解明や治療戦略の検討、今後希少な遺伝子変化を効率的にスクリーニングする上で非常に有用であり、本研究の社会的な貢献度は大きいと思われる。また、PI3K/AKT/mTOR 経路以外のがん関連遺伝子の遺伝子変化についても同様であり、これらの遺伝子変化も分子標的治療の対象となりうる可能性があるが、いずれも希少変異であり、遺伝子変化の頻度、分布や患者背景に関しても検討が十分でない。一般的に、生検等で採取された肺癌病変の臨床検体は微量であり、PI3K/AKT/mTOR 経路に限定せず、複数の希少な遺伝子変化を一括で解析し、各遺伝子変化陽性例の特徴を明らかにすることは、効率的かつ有益である。

Multiplex 遺伝子診断キット（OCA）で解析を行う複数の体細胞遺伝子変化のうち、PI3K/AKT/mTOR 経路の 6 つの遺伝子の変異（PIK3CA: 遺伝子変異、AKT1: 遺伝子変異、TSC1: 遺伝子変異、TSC2: 遺伝子変異、PTEN: 遺伝子変異、MTOR 遺伝子変異）、並びに PI3K/AKT/mTOR 経路の阻害剤の感受性に影響を与え得る MAPK 経路の 2 つの遺伝子の変異（KRAS 遺伝子変異、BRAF 遺伝子変異）の結果に限り、各担当医へ報告する。これらの遺伝子変化の結果は、PI3K/AKT/mTOR 経路の阻害薬の治療適応を決める上で有益な情報となる可能性が高いと考えられるため、患者およびその家族が希望する場合は、担当医から本研究における検査・測定方法の限界などを充分に説明した上で、遺伝子解析結果を開示することが可能である。開示した内容についてはカルテに詳細を記載する。

遺伝子解析の原データは、研究事務局及び国立がん研究センター東病院　臨床研究支援部門 トランスレーショナルリサーチ推進部バイオバンク・トランスレーショナルリサーチ支援室及び、呼吸器内科で厳重に保管するが、上記以外の体細胞遺伝子変化については、現時点ではその臨床的意義が不明であり、治験/治療には直接は結びつかないため、各施設へ通常は報告しない。ただし、担当医や患者、家族が結果の開示を希望する場合には、残りの遺伝子変異の結果について開示することが可能である。

また、本研究は、がん細胞における体細胞遺伝子異常の検出を目的としているが、解析の結果、極めて低頻度ながら、偶発的に患者本人もしくは血縁者の生命に重大な影響を与え得るような、生殖細胞系列の遺伝子変異を疑う所見が得られる可能性がある。生殖細胞系列の遺伝子変異を疑う所見が得られた場合には、研究事務局は担当医と相談の上、偶発的所見の重要性、患者及びその家族の状況や希望、当該施設の診療体制などを充分に考慮して、結果を開示するか否かを検討する。なお患者及び家族へ結果を開示する場合には、その方法を慎重に検討する。担当医は、研究事務局と相談した結果に従って、遺伝カウンセリングや遺伝外来への紹介などを検討する。

なお、今後研究の進捗に伴い、各担当医に開示する遺伝子解析情報、本研究と関連すると

考えられる臨床試験の内容、に変更を生じる可能性がある。その詳細については、国立がん研究センター SCRUM-Japan のホームページ(http://www.scrum-japan.ncc.go.jp/index.html)に掲載するので参照すること。

11. 研究費用と利益相反、補償について

本研究は、測定費用の項に述べている研究費を資金源として実施する。この他に特定の団体から資金提供は受けておらず、金銭的、またその他の利害の衝突は想定されない。同様に問題となるような関連組織との関わりも認めない。以上から研究組織全体に関しての利益相反はない。また本研究で判明する各種の遺伝子変異を有する小細胞肺癌の治験への登録に関しては、研究代表者、研究事務局は一切関与しない。

本研究における利益相反の管理は、参加施設それぞれが、自施設の研究者に関して行う。研究代表者、研究事務局の利益相反に関しては、「国立がんセンターにおける利益相反(COI)管理指針」に基づいて厳密に管理する。

本研究に参加中、または終了後に、本研究に参加したことによる有害事象等の健康被害が発生した場合、通常の診療と同様に適切に対処する。その際の医療費は健康保険で負担し、本研究に参加することにより補償金が支払われることはない。また、この研究への参加に伴い、謝礼や交通費等が支払われることはない。

12. PI3K/AKT/mTOR 経路の変異陽性例における企業治験への参加について

本研究と並行して、「PI3K/AKT/mTOR 経路に変異を有する進行再発小細胞肺癌患者に対する PF 05212384 の第 II 相試験」を実施する。この医師主導治験は、国立がん研究センター東/中央病院、北海道大学、静岡がんセンター、名古屋大学、大阪市立総合医療センター、四国がんセンター、九州がんセンターの 8 施設で実施され、本研究で PI3K/AKT/mTOR 経路の遺伝子が陽性と判明した、進行再発小細胞肺癌が登録可能となる。詳細については、本研究の研究事務局へ問い合わせること。この医師主導治験は、規定の症例数が集まり次第終了となるため、本研究の研究期間が終了となる前であっても、当該治験への組み入れが不可となる可能性があることに注意が必要である。担当医は、遺伝子変化が判明した場合であっても、該当すると考えられる臨床試験へ登録できない可能性も考慮しておくこと。

なお、本研究は、医師主導治験とは切り離され、あくまで PI3K/AKT/mTOR 経路の遺伝子変化を伴う肺癌の診断及び疫学調査を目的としている。このため、本研究で診断された遺伝子変化を伴う肺癌を各治験へ登録するかどうかについて、研究代表者、研究事務局は一切関与しない。治験への登録は、各担当医の自発的な判断に基づいて検討される。

13. 試料等の保存と付随研究

プレパラート及び、新鮮凍結検体から得られた DNA/RNA などの残余試料と収集された臨床情報は、今後、希少頻度の遺伝子変化陽性肺癌の診断法の確立のため、また、可能な場合には、肺癌の診断、治療の発展に関わる将来的な研究に利用するため、国立がん研究センター東病院呼吸器内科と、国立がん研究センター東病院 臨床研究支援部門 トランスレーショナルリサーチ推進部バイオバンク・トランスレーショナルリサーチ支援室の管理の下で、専属の職員が定期的に保管状況を確認しながら、施錠された保管庫およびサーバールームにて、研究終了後 10 年間、匿名化番号とともに保管する。この際、被験者のプライバシーの保護は、一義的には事務局で検体に割り付けた固有の登録番号によるが、連結している臨床病理学的データに関しては、通常の診療情報と同等に慎重に扱い、研究代表者が、そのプライバシーの保護に関しては万全を期す。

試料等は、登録患者が廃棄を希望した場合、検体番号が読み取れなくなった場合、試料の取り違えや混入が起きたような場合、その他研究責任者が必要と認めた場合には、研究責任者の判断により、必要に応じて廃棄される場合がある。臨床試料から抽出した DNA/RNA の廃棄は、試料の番号などのラベルを完全に削除し、次亜塩素酸ナトリウムなどで DNA/RNA を破壊したうえで、医療用廃棄物として廃棄する。遺伝子解析結果及び臨床情報を必要に応じて廃棄する際は、復元不可能な方法でデータを廃棄する。なお、残余検体と収集された臨床情報の 2 次的な研究利用については、新たな研究計画書を作成し、国立がん研究センターの(場合に

よっては参加施設の）研究倫理審査委員会の承認を受ける。

14. 遺伝カウンセリング

本研究では、遺伝子解析の結果、偶発的に、患者本人もしくは血縁者の生命に重大な影響を与え得るような生殖細胞系列の遺伝子変異を疑う所見が得られる可能性がある。結果を開示された患者やその家族から希望があれば、当該施設の遺伝相談外来などの専門外来で遺伝カウンセリングを受けることが可能である。当該施設において専門外来などの診療体制が不充分である場合には、国立がん研究センター、もしくは対応可能な医療機関に患者を紹介し、遺伝相談外来などの専門外来で遺伝カウンセリングを受けることが可能である。

15. 研究期間

研究許可日から、2022 年 5 月までの約 7 年間とする。

16. 研究結果の公表

本研究で得られた PI3K/AKT/mTOR 経路の変異等の稀な遺伝子変異陽性小細胞肺癌の臨床病理学的・分子生物学的特徴、および小細胞肺癌における各種遺伝子変化の分布に関しては、研究終了後に速やかに国内外の学会、論文で公表する。

学会発表者、論文執筆者に関しては、研究代表者、研究事務局、共同研究者で相談のうえ、本研究へ関係した全ての研究協力者の中から、貢献度に応じて選定する。

17. 研究組織

研究参加施設においては、研究への参加について、各施設の倫理審査委員会の承認を受けることを必須とする。なお、各施設で倫理審査委員会の承認を受けた後に、承認決定通知書を研究事務局へ FAX または郵送にて必ず提出すること。研究事務局が、倫理審査委員会の承認決定通知書を受け取った後に、各施設から株式会社エスアールエルへの検体の提出が可能となる。また、研究の進捗に伴い研究組織を随時変更や追加する可能性があるため、研究組織に関する情報は、国立がん研究センターSCRUM-Japan のホームページ（http://www.scrum-japan.ncc.go.jp/index.html）に随時掲載して、公開する。

18. 研究機関の長への報告

研究事務局は、研究機関の長に対し 3 年に 1 回、研究の実施状況報告を行う。

【研究代表者】
国立がん研究センター東病院 呼吸器内科
後藤 功一

【研究事務局】
国立がん研究センター東病院 呼吸器内科
後藤 功一、梅村 茂樹、宇田川 響
事務担当：村田 由利

〒277-8577
千葉県柏市柏の葉 6-5-1
電話：04-7133-1215（事務局直通，FAX 兼用）
E-mail: yurmurat@east.ncc.go.jp

【検査実施機関】
株式会社エスアールエル
〒163-0409 東京都新宿区西新宿 2-1-1

【データ解析担当】

国立がん研究センター 東病院 臨床研究支援部門 トランスレーショナルリサーチ推進部 バイオバンク・トランスレーショナルリサーチ支援室 / 国立がん研究センター /先端医療開発センターゲノムトランスレーショナルリサーチ
岡本 渉

連絡先：〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1
TEL: 04-7133-1111
E-mail :wokamoto@east.ncc.go.jp

【データセンター】
国立がん研究センター東病院 臨床研究支援部門 トランスレーショナルリサーチ推進部 バイオバンク・トランスレーショナルリサーチ支援室
国立がん研究センター東病院 医局棟 4 階 呼吸器内科長室
連絡先：〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1
TEL：04-7133-1111（内線 4036）
E-mail: tmd_dc@east.ncc.go.jp

【ローカルデータマネージャー派遣会社】
株式会社アクセライズ・サイト
〒101-0052 東京都千代田区神田小川町一丁目 11 番地
TEL：03-5577-4175（代表）
http://www.accerisesite.co.jp/

【共同研究者】
国立がん研究センター東病院 呼吸器内科
仁保 誠治、葉 清隆、松本 慎吾、桐田 圭輔、善家 義貴

国立がん研究センター東病院 呼吸器外科
坪井 正博

国立がん研究センター 先端医療開発センター トランスレーショナルインフォマティクス分野
土原 一哉、三牧 幸代、牧野嶋 秀樹

国立がん研究センター 先端医療開発センター 臨床腫瘍病理分野
石井 源一郎

国立がん研究センター東病院 病院長
大津 敦

国立がん研究センター東病院 臨床研究支援部門
佐藤 暁洋

国立がん研究センター中央病院 呼吸器内科
大江 裕一郎

【研究参加施設】（別紙1）
本研究への国内参加施設は、研究の進捗に伴い随時変更、追加する。最新の研究参加施設は、国立がん研究センター SCRUM-Japan のホームページ（http://www.scrum-japan.ncc.go.jp/index.html）に、随時更新して掲載するので参照すること。

【遺伝子解析実施機関】

株式会社エスアールエル 特殊検査課

【EDC 及び臨床ゲノムデータベース構築】
Compal Electronics, Inc.
No. 581 & 581-1, Ruiguang Rd., Neihu District,Taipei City 11492, Taiwan, R.O.C
http://www.compal.com
+886 (0) 2-8797-8588

【ローカルデータマネージャー派遣会社】
株式会社アクセライズ・サイト
〒101-0052 東京都千代田区神田小川町一丁目 11 番地
TEL:03-5577-4175(代表)
http://www.accerisesite.co.jp/

委託された業務が遵守されていない場合には、当該業者へ業務の実施状況に関する報告書を提出させ、不遵守となった業務の内容、理由を明らかにするとともに、今後の改善点を明らかにして業者へ指導する。更に、1-2 ヶ月後に実施状況報告書の再提出を依頼し、改善状況を把握する。改善が得られない場合は、契約を打ち切り、新たな委託先を選定する。

参考文献

1. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al: Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. J Clin Oncol.2002; 20: 3054-60.
2. Kudoh S, Fujiwara Y, Takada Y, et al: Phase II study of irinotecan combined with cisplatin in patients with previously untreated small-cell lung cancer. West Japan Lung Cancer Group. J Clin Oncol.1998; 16: 1068-74.
3. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al: Japan Clinical Oncology Group. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2002; 346: 85-91.
4. William WN Jr, Glisson BS: Novel strategies for the treatment of small-cell lung carcinoma. Nat Rev Clin Oncol. 2011; 8: 611-9.
5. Peifer M, Fernández-Cuesta L, Sos ML, et al. Integrative genome analyses identify key somatic driver mutations of small-cell lung cancer. Nature genetics 2012; 44: 1104-10.
6. Rudin CM, Durinck S, Stawiski EW, et al. Comprehensive genomic analysis identifies SOX2 as a frequently amplified gene in small-cell lung cancer. Nature genetics 2012; 44: 1111-6.5.
7. Umemura S, Mimaki S, Makinoshima H, et al. Therapeutic priority of the PI3K/AKT/mTOR pathway in small cell lung cancers as revealed by a comprehensive genomic analysis. J Thorac Oncol 2014; 9: 1324-31.
8. Wakuda K, Kenmotsu H, Serizawa M et al. Molecular profiling of small cell lung cancer in a Japanese cohort. Lung Cancer 2014; 84:139-44.
9. Voortman J, Lee JH, Killian JK, et al. Array comparative genomic hybridization-based characterization of genetic alterations in pulmonary neuroendocrine tumors. Proc Natl Acad Sci USA 2012; 107: 13040–13045.
10. Wojtalla A, Fischer B, Kotelevets N, et al. Targeting the phosphoinositide 3-kinase p110-α isoform impairs cell proliferation, survival, and tumor growth in small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2013; 19: 96-105.
11. Shibata T, Kokubu A, Tsuta K, et al. Oncogenic mutation of PIK3CA in small cell lung carcinoma: a potential therapeutic target pathway for chemotherapy-resistant lung

cancer. Cancer Lett 2009; 283: 203–211.

12. Marinov M, Ziogas A, Pardo OE, et al. AKT/mTOR pathway activation and BCL-2 family proteins modulate the sensitivity of human small cell lung cancer cells to RAD001. Clin Cancer Res 2009; 15: 1277-87.
13. Meuwissen R, Linn SC, Linnoila RI, et al. Induction of small cell lung cancer by somatic inactivation of both Trp53 and Rb1 in a conditional mouse model. Cancer Cell 2003; 4: 181-189.
14. McFadden DG, Papagiannakopoulos T, Taylor-Weiner A, et al. Genetic and clonal dissection of murine small cell lung carcinoma progression by genome sequencing. Cell 2014; 156: 1298-1311.
15. Fruman DA, Meyers RE, Cantley LC. Phosphoinositide kinases. Annu Rev Biochem. 1998; 67: 481-507.
16. Fresno Vara JA, Casado E, de Castro J, et al. PI3K/Akt signalling pathway and cancer. Cancer Treat Rev. 2004; 30: 193-204.
17. Vivanco I, Sawyers CL. The phosphatidylinositol 3-Kinase AKT pathway in human cancer. Nat Rev Cancer. 2002; 2: 489-501.
18. Bardelli A, Velculescu VE. Mutational analysis of gene families in human cancer. Curr Opin Genet Dev. 2005; 15: 5-12.
19. Edwards J, Krishna NS, Witton CJ et al. Gene amplifications associated with the development of hormone-resistant prostate cancer. Clin Cancer Res. 2003; 9: 5271-81.
20. Oikonomou E, Pintzas A. Cancer genetics of sporadic colorectal cancer: BRAF and PI3KCA mutations, their impact on signaling and novel targeted therapies. Anticancer Res. 2006; 26: 1077-84.
21. Whang YE, Wu X, Suzuki H et al. Inactivation of the tumor suppressor PTEN/MMAC1 in advanced human prostate cancer through loss of expression. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998; 95: 5246-50.
22. Dai DL, Martinka M, Li G. Prognostic significance of activated Akt expression in melanoma: a clinicopathologic study of 292 cases. J Clin Oncol. 2005; 23: 1473-82.
23. Jiang Z, Pore N, Cerniglia GJ et al. Phosphatase and tensin homologue deficiency in glioblastoma confers resistance to radiation and temozolomide that is reversed by the protease inhibitor nelfinavir. Cancer Res. 2007; 67: 4467-73.

24. Berns K, Horlings HM, Hennessy BT et al. A functional genetic approach identifies the PI3K pathway as a major determinant of trastuzumab resistance in breast cancer. Cancer Cell. 2007; 12: 395-402.
25. Klempner SJ1, Myers AP, Cantley LC. What a tangled web we weave: emerging resistance mechanisms to inhibition of the phosphoinositide 3-kinase pathway. Cancer Discov. 2013; 3: 1345-54.
26. Tabernero J, Rojo F, Calvo E et al. Dose- and schedule-dependent inhibition of the mammalian target of rapamycin pathway with everolimus: a phase I tumor pharmacodynamic study in patients with advanced solid tumors. J Clin Oncol. 2008; 26: 1603-10.
27. Janku F, Hong DS, Fu S, et al. Assessing PIK3CA and PTEN in early-phase trials with PI3K/AKT/mTOR inhibitors. Cell Rep. 2014; 6: 377-387.
28. Ross JS, Wang K, Elkadi OR et al. Next-generation sequencing reveals frequent consistent genomic alterations in small cell undifferentiated lung cancer. J Clin Pathol. 2014; 67: 772-6.
29. Voss MH, Hakimi AA, Pham CG et al. Tumor genetic analyses of patients with metastatic renal cell carcinoma and extended benefit from mTOR inhibitor therapy. Clin Cancer Res 2014; 20: 1955-1964.
30. Iyer G, Hanrahan AJ, Milowsky MI et al. Genome sequencing identifies a basis for everolimus sensitivity. Science 2012; 338 (6104): 221.
31. Grabiner BC, Nardi V, Birsoy K, et al. A diverse array of cancer-associated MTOR mutations are hyperactivating and can predict rapamycin sensitivity. Cancer Discovery 2014; 4: 554-63.
32. Yi KH, Axtmayer J, Gustin JP, et al. Functional analysis of non-hotspot AKT1 mutants found in human breast cancers identifies novel driver mutations: implications for personalized medicine. Oncotarget 2013; 4: 29-34.
33. Carpten JD, Faber AL, Horn C, et al. A transforming mutation in the pleckstrin homology domain of AKT1 in cancer. Nature. 2007; 448: 439-444.
34. Landgraf KE, Pilling C, Falke JJ. Molecular mechanism of an oncogenic mutation that alters membrane targeting: Glu17Lys modifies the PIP lipid specificity of the AKT1 PH domain. Biochemistry. 2008; 47: 12260-12269.

35. Janku F, Lee JJ, Tsimberidou AM, et al. PIK3CA mutations frequently coexist with RAS and BRAF mutations in patients with advanced cancers. PLoS One. 2011; 6: e22769.
36. Janku F, Wheler JJ, Naing A, et al. PIK3CA mutations in advanced cancers: characteristics and outcomes. Oncotarget 2012; 3: 1566-1575.
37. Ilic N, Utermark T, Widlund HR, et al. PI3K-targeted therapy can be evaded by gene amplification along the MYC-eukaryotic translation initiation factor 4E (eIF4E) axis. Proc Natl Acad Sci U S A 2011; 108: E699-708.

（様式６-1）

2018年09月25日

研究倫理審査委員会審査結果通知書

国立研究開発法人国立がん研究センター理事長　殿

国立研究開発法人国立がん研究センター研究倫理審査委員会

研究計画に関する申請あるいは報告について、当センターの手順書に基づき審査を行い、以下のとおり判定した。

研究課題番号	2014-423		
研究課題名	PI3K/AKT/mTOR経路の遺伝子変異を含む稀な遺伝子異常を有する小細胞肺癌の臨床病理学的、分子生物学的特徴を明らかにするための前向き観察研究		
研究責任者	東病院　呼吸器内科　後藤　功一		
適用となる倫理指針	■人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 □ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 □その他		
研究計画書等に関する情報	研究計画書の作成日：2018年08月13日　第1.4版（バージョン）　変更の有無 ■有　□無 説明同意文書の作成日：2018年08月13日　第1.4版（バージョン）　変更の有無 ■有　□無		
申請/報告の種別	□研究計画の新規申請　■研究計画の変更申請 □実施状況報告　□安全性情報に関する報告 □研究に関する不適切事案に関する報告 □その他		
審査方法	□通常（合議）審査（委員会開催日：　年　月　日） ■迅速審査（適用条件：軽微な変更） □研究倫理審査委員会委員長判断 □その他		
委員会判定日	2018年09月25日	判定	■承認　□条件付き承認　□却下 □保留（継続審査）　□差し戻し □非該当　□その他
付帯条件・勧告			
判定が承認以外の場合の理由、その他の意見			
備考			

（様式６-2）

2018年10月01日

研究許可申請に関する指示・決定通知書

後藤　功一　殿

国立研究開発法人国立がん研究センター理事長

（押印省略）

貴殿から申請あるいは報告のあった研究計画について、以下のとおり決定したので、通知する。

研究課題番号	2014-423	
研究課題名	PI3K/AKT/mTOR経路の遺伝子変異を含む稀な遺伝子異常を有する小細胞肺癌の臨床病理学的、分子生物学的特徴を明らかにするための前向き観察研究	
研究責任者	東病院　呼吸器内科　後藤　功一	
適用となる倫理指針	■人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 □ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 □その他	
研究計画書等に関する情報	研究計画書の作成日：2018年08月13日　第1.4版（バージョン）　変更の有無 ■有　□無 説明同意文書の作成日：2018年08月13日　第1.4版（バージョン）　変更の有無 ■有　□無	
申請/報告の種別	□研究計画の新規申請　■研究計画の変更申請 □実施状況報告　□安全性情報に関する報告 □研究に関する不適切事案に関する報告 □その他	
倫理審査委員会の情報・判定	委員会名：国立研究開発法人国立がん研究センター研究倫理審査委員会	
	判定日	2018年09月25日
	判定	■承認　□条件付き承認　□却下 □保留（継続審査）　□差し戻し □非該当　□その他
研究実施許可等の判定	■許可　□不許可　□差し戻し　□非該当 □その他	
国立がん研究センターにおける研究期間	自：2015年05月27日 至：2022年05月26日	
備考		

小細胞肺がんに関する研究へご協力のお願い

研究課題名：PI3K/AKT/mTOR 経路の遺伝子変異を含む稀な遺伝子異常を有する小細胞肺癌の臨床病理学的、分子生物学的特徴を明らかにするための前向き観察研究

【説明同意文書】

この冊子は、「PI3K/AKT/mTOR 経路の遺伝子変異を含む稀な遺伝子異常を有する小細胞肺癌の臨床病理学的、分子生物学的特徴を明らかにするための前向き観察研究」について詳しく説明した文書です。わからないことや心配なことがありましたら、遠慮なく質問してください。

研究代表者
国立がん研究センター東病院　呼吸器内科
後藤　功一

研究事務局
国立がん研究センター東病院　呼吸器内科
後藤　功一、梅村　茂樹、宇田川　響

2015年5月27日　国立がん研究センター研究倫理審査委員会　第1.2版　承認
2017年5月 2日　国立がん研究センター研究倫理審査委員会　第1.3版　承認
2018年9月25日　国立がん研究センター研究倫理審査委員会　第1.4版　承認

説明同意文書の作成日：2015年 3月11日　第1　版
2015年 5月 5日　第1.1版
2015年 5月20日　第1.2版
2017年 3月11日　第1.3版
2018年 8月13日　第1.4版

1. 臨床研究とこの説明文書について

病気の診断や治療方法の開発のためには多くの研究が必要です。現在行われている診断や治療方法も長い時間をかけて研究され、進歩してきました。国立がん研究センターも、がん医療の発展に貢献するため、さまざまな研究に積極的に取り組んでいます。こうした研究の中でも、患者さんにご協力頂いて行うものを、「臨床研究」と呼びます。臨床研究は、皆様のご理解とご協力によって初めて成立するものであり、現在ある診断方法、治療方法も、これまで研究に参加してくださった多くの方々のご協力の結果によるものです。

この説明文書は、「PI3K/AKT/mTOR 経路の遺伝子変異を含む稀な遺伝子異常を有する小細胞肺癌の臨床病理学的[1)]、分子生物学的[2)] 特徴を明らかにするための前向き観察研究[3)]」という、国立がん研究センターが中心となって、医師が研究者として主体的に行う多施設共同研究について説明するものです。臨床研究への参加について検討するうえで、担当医の説明を補い、この研究の内容を理解して、参加するかどうかを考えて頂くための資料となります。担当医から説明を聞き、分からないことがありましたら何でも質問してください。

注1)　年齢、性別、喫煙歴、肺がんの進行度（病期）、各種抗がん剤の治療効果などの診断、治療に関する情報や、顕微鏡で評価したがん組織の特徴との関係を評価すること

注2)　がんの発生に関与する遺伝子変化の頻度や遺伝子変化の種類（点突然変異、遺伝子増幅、遺伝子融合など）との関係性を評価すること

注3)　登録規準を満たす患者さんを新たに登録して評価していく研究

2. 参加の自由について

この研究に参加するかどうかは、あなた自身の考えでお決めください。

この研究に参加しない場合でも、あなたはなんら不利益を受けませんし、担当医と気まずくなることを心配する必要もありません。また、研究の参加に同意した後でも、いつでも、またどんな理由でも研究への参加をとりやめることができます。その場合も、あなたはなんら不利益を受けません。ただし、既に公表された研究成果については、途中からあなたの情報だけを削除することが困難でありますので、同意撤回までに公表された研究結果については、そのままあなたの情報を利用させていただくことをご了承下さい。同意撤回以降の新たな研究には、あなたの情報を使用することはありません。

これから 、この臨床研究についての詳しい説明をお読みになり、 また、担当医からの説明を受け、臨床研究の内容を理解し、参加を希望する場合は 、最後のページの同意書にサインをお願いします。また、本研究は 16 歳以上の方を対象としています。あなたが未成年である場合は、代諾者（両親や後見人）の方にも、この研究の内容を

理解していただいた上で、参加希望の場合は同意書の代諾者のところにサインをお願いします。

3. あなたの病状と治療について

これまでの検査の結果から、あなたの病気は、①肺がんの疑いがあること、②肺がんであること、③肺がんの再発が疑われることのいずれかであることが分かっています。

初めて肺がんが疑われたのであれば、今後、気管支鏡（気管支の中にカメラを入れて、肺や気管支の組織や細胞をとる検査）、針生検（からだの表面に局所麻酔をして、細い針を刺して組織や細胞をとる検査）、あるいは手術などを行い、見つかった病変が本当に肺がんなのかどうか診断していく必要があります。既に肺がんと分かっているようであれば、今後予定している治療の効果を予測するために、上記のような組織や細胞をとる検査を行う場合があります。また、再発の可能性が考えられたのであれば、本当に以前診断された肺がんの再発なのかどうか、また、今後行う予定の治療の効果を予測するために、再発した部分の組織や細胞をとって確認していく場合があります。

これらの検査で肺がんや肺がんの再発であることが分かった場合は、一般的な治療方法として、手術、抗がん剤、放射線療法などがあり、あなたの病気の進み具合と、全身状態に応じて、これらの治療法のうち、ひとつあるいはいくつかを組み合わせて治療を行っていくことになります。

4. がん細胞の遺伝子異常について

「遺伝」とは、「親の体質が子に伝わること」です。「体質」には、顔かたち、体つきのほか、病気に罹りやすいことなどが含まれます。人の体の状態は、遺伝とともに、生まれ育った環境によって決まりますが、遺伝は基本的な部分で人の体や性格の形成に重要な役割を果たしています。「遺伝」に「子」という字が付き「遺伝子」となると、「遺伝を決定する小単位」という科学的な言葉になります。ほとんど全ての生物では、遺伝子の本体は「DNA」という物質です。「DNA」は、A、T、G、Cという四つの塩基の連続した鎖です。塩基がいくつもつながって遺伝子になります。

一つの細胞の中には数万種類の遺伝子が散らばって存在しています。全ての遺伝情報を総称して「ゲノム」といいます。人体は約60兆個の細胞から成り立っていて、細胞の一つ一つにすべての遺伝子が含まれています。

遺伝子には二つの重要な働きがあります。一つは、遺伝子は精密な「体の設計図」です。受精した一つの細胞は、分裂を繰り返して増え、一個一個の細胞が、「これは目の細胞」、「これは腸の細胞」と決まりながら、最終的には約60兆個まで増えて人体を形作ります。二つ目は「種の保存」です。先祖から現在まで「人間」という種が保存されてきたのも、遺伝子の働きによります。こうした役割をもつ遺伝子の構造は、人

それぞれにわずかな違いがあり、その違いによって薬剤の作用の現れ方に差が出る可能性が考えられています。

正常な細胞が、がん細胞になるときには遺伝子にいろいろな異常が起こることが知られています。このためがん細胞は、正常細胞が持っている遺伝子とは異なる特有の遺伝子をもっています。これらの異常のため細胞の設計図が書き換えられ、がん細胞は正常の細胞とは異なる性質を示すと考えられています。

最近、がん細胞の遺伝子を調べることで、それぞれの患者さんに適切な治療法が選択できるようになってきました。がん細胞の特定の遺伝子に異常がある人とない人では、一部の治療薬の効果が大きく異なることが明らかにされています。このため、複数の重要な遺伝子を同時に調べ、適切ながんの治療を選択するために役立てようとする試みが世界中で行われています。

5. PI3K/AKT/mTOR 経路の遺伝子異常について

PI3K/AKT/mTOR 経路の遺伝子変異が発生する原因は明らかになっていませんが、遺伝子異常が起きた細胞は増殖が盛んになり、がん細胞に変化していきます。PI3K/AKT/mTOR 経路の遺伝子変異は、これまでに大腸がんや乳がんなどの様々ながんにおいて認められていますが、近年、肺がんにおいても、PI3K/AKT/mTOR 経路の遺伝子変異が認められることがわかってきました。

肺がんにおける PI3K/AKT/mTOR 経路の遺伝子変異は、基礎研究で、特に小細胞肺がんにおいて、腫瘍形成に重要な役割を担っている可能性が示されています。小細胞肺がんは、肺がん全体の約 15%を占めます。その中でも、PI3K/AKT/mTOR 経路の遺伝子変異は、小細胞肺がんの約 10-15%に認められます。単純計算では PI3K/AKT/mTOR 経路の遺伝子変異を有する小細胞肺がんは、全肺がんの 2%程度の頻度となり、希少頻度の肺がんと考えられます。基礎研究においては、この PI3K/AKT/mTOR 経路の遺伝子変異が原因で発生した肺がんには、この遺伝子異常に伴うがん細胞の活動を抑える薬剤が有効であることが報告されています。

6. この研究の意義と目的及び、肺がんの遺伝子研究組織（LC-SCRUM-Japan）について

小細胞肺がんに関して、PI3K/AKT/mTOR 経路の遺伝子変異は、発見されてまだ間もなく、またこの遺伝子変異を持つ肺がんは少数であることから、PI3K/AKT/mTOR 経路の遺伝子変異陽性の肺がんの特徴については、明らかになっていません。今後は、この肺がんの性別、年齢、喫煙歴など臨床背景に関する特徴や、様々な治療法による効果、予後について検討するとともに、この肺がんの組織や細胞を顕微鏡で観察し、どのような特徴を持つ肺がんなのか、また、遺伝子解析の結果に基づき、その他の様々な遺伝子とどのような関係にあるのかなど、その詳しい特徴を明らかにして、原因、治療法を開発していく必要があります。

この臨床研究は、日本全国の病院が参加する肺がんの遺伝子研究組織であるLC-SCRUM-Japan（エルシー・スクラム・ジャパン）：ホームページ（http://www.scrum-japan.ncc.go.jp/index.html）で行われる研究です。LC-SCRUM-Japanでは、全国の肺がん患者さんから肺がんの組織、細胞を集めて、その原因遺伝子を調べて、様々な遺伝子異常を認める肺がんを診断する研究を行っています。遺伝子異常の発生頻度が低い肺がんを見つけ出すためには、少数の病院で遺伝子検査を行っていても、なかなか発見は困難であるため、LC-SCRUM-Japanのような全国規模で遺伝子を調べる組織が必要になります。

この研究では、稀なPI3K/AKT/mTOR経路の遺伝子変異陽性の肺がんを全国から特定し、その特徴を明らかにすることを目的としています。もし、PI3K/AKT/mTOR経路の遺伝子変異の肺がんと判明した際には、並行して進行している新しい治療薬の臨床試験に登録して治療を受けられる可能性があります。ただし、臨床試験には様々な規準があるため、たとえPI3K/AKT/mTOR経路の遺伝子変異が陽性であっても、登録出来ないこともあることはご理解下さい。

更に、この研究では、治療薬の感受性に影響を与え得るPI3K/AKT/mTOR経路の遺伝子変異以外の、様々な遺伝子異常についても同時に調べます。

7. PI3K/AKT/mTOR経路の遺伝子変異陽性の小細胞肺がんに対する治療薬について

2016年より、PI3K/AKT/mTOR経路の遺伝子変異が認められた小細胞肺がんの患者さんを対象として、PI3K/AKT/mTOR経路の治療薬を用いた臨床試験が行われています。もし、あなたの肺がんが、PI3K/AKT/mTOR経路の遺伝子変異が陽性と判明した場合、こういった臨床試験に参加することが可能ですが、参加するかどうかについてはあなた自身の判断で自由に決めることができます。

8. この臨床研究の方法について

あなたがこの臨床研究に参加された場合には、肺がんの診断のために必要な量に加えて、研究用に余分に検体（細胞）をとらせて頂くことがあります。具体的には、気管支鏡や針生検で検体をとる場合に、同時に数回余分に検体をとらせて頂くことがあります。また、本研究に参加するために、再度検査を受けて頂く必要がある場合があります。ただし、過去の検査あるいは研究で採取して保存している検体が十分量あり、それらの検体がこの研究が規定する提出基準を満たしている場合には、本研究のために、新たな検体を採取するための検査を行う必要はありません。

提出されたあなたの検体は、専門の会社（株式会社エスアールエル）で遺伝子検査が行われます。2017年4月からは、米国のサーモフィッシャー社が開発したオンコマイン・コンプリヘンシブアッセイ（OCA）を用いて、約150種類の遺伝子の検査を行う予定であり、PI3K/AKT/mTOR経路の遺伝子変異およびPI3K/AKT/mTOR経

路以外のその他のがん関連遺伝子変化の有無について調べられます。

遺伝子解析の結果は 3～5 週間後に担当医へ報告されます。結果は、担当医からあなたに伝えられますが、結果の通知を望まない場合は、拒否することも可能です。その旨を担当医へお伝えください。この研究では、PI3K/AKT/mTOR 経路の遺伝子変異および、その他の多数の遺伝子変異の頻度、種類、分布を検討し、また、あなたを含めて登録された全ての患者さんの臨床情報（個人情報は保護されます）を用いて、PI3K/AKT/mTOR 経路の遺伝子変異陽性の肺がんに、年齢、性別、喫煙歴、病期、各種化学療法の治療効果、予後などの特徴がないかを検討していきます。

9. この臨床研究への参加により予想される利益と不利益について

1) 予想される利益

現在、肺腺がんでは、EGFR 遺伝子変異や ALK 融合遺伝子といった遺伝子変化を認めると、EGFR の治療薬や ALK の治療薬がよく効くことが既に知られています。同じように、PI3K/AKT/mTOR 経路の治療薬についても、PI3K/AKT/mTOR 経路の遺伝子変異が陽性である小細胞肺がんに対して、有効である可能性が基礎研究において示されています。このような遺伝子変異に対応する治療薬を「分子標的薬」と呼びます。小細胞肺がんは、肺腺がんと異なり、上記のような分子標的薬の開発が進んでおらず、現在の保険診療で用いられる通常の抗がん剤の効果も乏しく、治療の選択肢が非常に限られているのが現状です。今後、小細胞肺がんにおいても、遺伝子解析の結果に基づいて分子標的薬を開発し、治療法の選択肢を広げていくことは治療の進歩において非常に重要なことです。その前段階として、小細胞肺がんの遺伝子変異を検査し、その陽性例の特徴を検討することは、治療薬の効果がある程度期待される患者さんをあらかじめ選択出来る可能性を検討するうえで、非常に重要と考えられます。現在、PI3K/AKT/mTOR 経路の遺伝子変異の有無を判定する遺伝子検査は、研究目的以外の一般臨床では行われておらず、もし、この研究へあなたが参加した場合には、これらの遺伝子検査を無償で受けることができます。また、同時に PI3K/AKT/mTOR 経路の遺伝子変異以外のがん関連遺伝子変化についても調べることが可能です。前述の通り、PI3K/AKT/mTOR 経路の治療薬は、PI3K/AKT/mTOR 経路の遺伝子変異陽性小細胞肺がんに有効である可能性が、基礎研究において示されています。あなたの肺がんが PI3K/AKT/mTOR 経路の遺伝子変異陽性と判明した際には、PI3K/AKT/mTOR 経路の治療薬を用いた各種の臨床試験に参加することができ、現在の保険診療では行われていない PI3K/AKT/mTOR 経路の治療薬を治験として受けることが可能になります。ただし、本研究は、あくまで PI3K/AKT/mTOR 経路の遺伝子変異をはじめとする各遺伝子変異を有する小細胞肺がんの特徴を調べることだけを目的としているため、実際にこれらの臨床試験にあなたが登録するかどうかについて、一切関与することはありません。各臨床試験には、臨床経過、全身状態や検査結果に基づいた厳密な登録基準

がありますので、PI3K/AKT/mTOR 経路の治療薬の臨床試験の詳細な情報については担当医に確認し、実際に治験へ登録する際には、担当医とよく相談したうえであなたご自身の判断で決めて下さい。また、その基準を満たさない場合、あるいは臨床試験の登録が既に終了した場合には、たとえ PI3K/AKT/mTOR 経路に遺伝子変異を認め、登録を希望したとしても、登録できない場合があることは、予めご了承ください。

PI3K/AKT/mTOR 経路の遺伝子変異を有する小細胞肺がんの特徴はこれまで十分検討されておらず、本研究においてその特徴を検討することは、PI3K/AKT/mTOR 経路遺伝子変異の原因解明や今後の治療法の検討、開発の上で非常に有用であり、本研究の社会的な貢献度は大きいと考えられます。

PI3K/AKT/mTOR 経路以外の遺伝子変化に関しては、現時点では治療薬の臨床試験には、直接には結びつきません。しかし今後、新しい治療薬の臨床試験が開始となる可能性もあります。この研究における遺伝子解析の実施予定、関連する治療薬の臨床試験の内容は、随時変更になる可能性があるため、実際の遺伝子解析の実施状況については、担当医に御確認下さい。

2) 予想される不利益

気管支鏡や針生検により組織や細胞をとる場合には、余分に検体をとる可能性が生じるため、検査の時間が延長したり、喀血（肺、気管支から出血すること）、気胸（肺がパンクすること）などの合併症が起こったりする可能性があります。これらは、通常の診療でも起こりうることであり、発生した場合には、通常の診療と同じように担当医が適切に対処します。なお、余分に検体を採取する場合でも、採取する検体量は一般診療で採取する検体の量を大きく越えるわけではなく、組織や細胞をとる回数が数回増える程度です。極端に検査の回数が増えたり、検査時間が延長したりすることはなく、あなたの身体に強い負担がかかることはありません。過去の手術などの際に既に組織や細胞をとって保存してあり、その検体をこの臨床研究に利用する場合には、あなたに新たな負担がかかることはありません。

遺伝子検査については、その精度に限界があり、確実に結果が判明するわけではないため、遺伝子変異がないという結果が出ても、本当はあなたの肺がんに遺伝子異常がある可能性も考えられます。また、遺伝子異常は、治療薬の効果を完璧に予測出来る訳ではないこともあらかじめご理解下さい。

10. この臨床研究に参加しない場合の治療法について

この臨床研究に参加しなくても、肺がんに対する診療は通常通り受けられます。

11. 遺伝カウンセリングについて

今回、解析を行う遺伝子は、肺がんの原因となる遺伝子、肺がんの原因となる可

能性が考えられる遺伝子、または、肺がんの原因となるかどうか現時点では不明な遺伝子です。この研究で調べるのは、肺がんの細胞に限定して起きている遺伝子変化であるため、通常の「親の体質が子に伝わる」遺伝子とは別のものです。よって、あなたやあなたの家族に対する不利益につながる可能性は低いと考えられます。万が一、偶発的にあなたやあなたの血縁者の生命に重大な影響を与えるような「親の体質が子に伝わる」遺伝子変化が疑われた場合には、研究事務局と担当医でよく相談し、あなたの希望も考慮した上で、その結果をお伝えすることがあります。

あなたがこのような遺伝子解析に関して不安に思う場合や、相談したいことがある場合に備えて、国立がん研究センターでは、遺伝相談外来を行っています。ここでは、担当者があなたの相談をお受けすることが可能です。また、国立がん研究センター以外の病院の遺伝相談外来に紹介することも可能です。ご希望がある場合には、担当医にその旨申し出てください。

12. あなたが負担する費用について

この臨床研究における医療行為は通常の保険診療内で行われます。そのためこの研究に参加した場合、あなたの病気に対して行われる検査（血液検査、一般生化学的検査を含む）、副作用や合併症に対して行われる治療については通常診療として行なわれ、健康保険に従った自己負担によって支払われます。

ただし、遺伝子検査の費用については、この研究に関わる公的研究費で負担するため、遺伝子検査の費用があなたの経済的な負担となることはありません。なお、遺伝子検査の費用を実際に負担する公的研究費に関しては、国立がん研究センターSCRUM-Japanのホームページ（http://www.scrum-japan.ncc.go.jp/index.html）にその詳細を公開していますので、ご確認下さい。また、この研究への参加に伴い、謝礼や交通費などをお支払いすることはありません。

13. 健康被害が発生した場合の対応・補償について

この臨床研究に参加中、または、終了後に、この研究に参加したことが原因となって予想しなかった重い副作用等の健康被害が発生した場合は、通常の診療と同様に適切に対処いたします。その際の医療費は、あなたが加入している健康保険で、あなた自身にご負担頂くことになります。この臨床研究に参加することにより補償金が支払われることはありません。

14. この臨床研究全体の実施予定期間（研究期間）と参加する予定の患者さんの数について

この臨床研究は、各施設の研究許可日から2022年5月にかけて、約7年間行います。その間に、日本全国の病院から約1000名の患者さんに参加して頂く予定です。

15. 個人情報の取り扱いとデータ提供について

この臨床研究に参加すると、あなたの臨床情報が研究参加施設から登録されます。その際に、施設からの希望があれば、株式会社アクセライズ・サイトという会社から臨床研究コーディネーター（CRC）という臨床研究を支援する専門の人が施設に派遣され、臨床情報の登録に関してサポートを行います。あなたから得られた全ての臨床情報および検体は、あなたの名前ではなく、個人を容易に特定できないようにつけられた番号（症例登録番号）を用いて管理されます。臨床情報を含んだデータは、国立がん研究センター東病院 臨床研究支援部門 トランスレーショナルリサーチ推進部バイオバンク・トランスレーショナルリサーチ支援室および国立がん研究センター東病院呼吸器内科等のデータセンターで厳重に保管されます。保管期間は研究終了後10年間で、保管状況は定期的に専属の職員が確認します。この研究で得られた臨床情報および検体を、新しい研究のために第三者へ提供する必要が生じた場合も、データは個人を特定できない症例登録番号により管理され、第三者があなたの個人情報を個人が特定できる形で使用することはありません。また、これらのデータを破棄する場合も、症例登録番号のまま破棄されます。

各医療機関および、研究事務局では、これらの情報が外部に漏れないように、また、この研究の目的以外に使われないように、最大の努力をします。この臨床研究にご参加頂ける場合は、これらの個人情報の取り扱いについてご了承下さいますようお願いします。

また、この研究が適切に行われているかどうかを第三者の立場で確認するために、担当者が、あなたのカルテやその他の診療記録などを拝見することがあります。このような場合でも、担当者には守秘義務があり、あなたの個人情報は守られます。またこの研究で得られたデータを、この研究以外の目的で使用することはありません。

もし、あなたから得られた臨床情報および検体の破棄を希望される場合は、担当医までご連絡下さい。ご希望に添って、全ての臨床情報および検体を完全に破棄します。

＊本研究で利用される臨床情報は下記の通りです。
診療施設名、年齢、生年月日（任意）、性別、喫煙歴、同意取得日、提出検体の種類・採取日・採取方法・採取部位、肺がんの組織型、全身状態、臨床病期、病変の部位、治療経過、治療効果、予後など

16. 検体の取り扱いについて

採取した検体については、遺伝子検査を専門に行っている検査会社（株式会社エスアールエル　東京都新宿区西新宿2-1-1）に提出され、そこで、遺伝子検査が行われます。遺伝子検査の結果は3～5週間後に担当医に報告されると共に、研究事務

局にも報告されます。

研究事務局では、個人名が特定できないように登録番号が付けられて匿名化された後、臨床情報及び、全ての遺伝子解析の結果がデータとして保管されます。つまり、得られた遺伝子解析の情報は、個人を認識する情報とは完全に切り離されて保管されるため、受診した医療機関と国立がん研究センター東病院の研究事務局以外では、遺伝子情報から個人名を特定できなくなります。また、この研究を通して得られた臨床情報については、プライバシーを保護するため、秘密が守られます。あなたの名前や個人を識別する情報は、この研究の結果を発表する際に使用されることはありません。

17. 残った検体の保存と、将来の研究への利用について

今回、皆様より提供して頂いた検体やデータ（遺伝子情報および臨床情報。個人情報を含む。）は非常に貴重なものです。特に、今回測定するPI3K/AKT/mTOR経路の遺伝子変異の診断方法や、その他の遺伝子異常の診断方法を今後確立していくうえで、再現性を確認するためにも、非常に重要なものになります。そこで、皆様のご理解を頂けるなら、今回の研究で利用した後の残りの検体やデータについては、国立がん研究センター東病院呼吸器内科と、国立がん研究センター東病院 臨床研究支援部門 トランスレーショナルリサーチ推進部バイオバンク・トランスレーショナルリサーチ支援室の厳重な管理の元で研究終了後から10年間は保存して、今後、国立がん研究センターの職員等をはじめ、医療施設、大学、研究所、治療のための薬や医療機器を作る企業などが行う、人の疾患克服に貢献する将来の医学研究が計画された場合に役立てていきたいと考えていますので、ぜひご協力をお願いします。もちろん、その際にも、この研究と同様に参加者のプライバシーと利益は厳重に守られます。なお、今後の新たな研究へ使用する際や、研究終了後10年を超えて保管する場合には、研究代表者、事務局またはそれらから任命された責任ある立場の研究者が、改めて研究計画書を作成し、その都度、国立がん研究センター（場合によっては担当施設）の倫理審査委員会で研究の妥当性やプライバシーの保護の方法について審査を受ける必要があります。保存している検体やデータを勝手に研究に利用することはできませんので、ご安心ください。もし、この研究のみの参加を希望される場合は、検体の残りやデータは、この研究が終了した後直ちに廃棄いたします。

今後の他の研究への利用に関して同意して頂ける場合は、この研究の同意書の下段にも併せてご署名をお願いします。

18. 知的財産権の帰属先

皆様に提供していただいた検体についての財産権、また、本研究の結果として生じる可能性のある知的財産権及び、それに基づく経済的利益が将来的に発生する可能性がありますが、それらの権利は国立がん研究センターに帰属し、皆様は、この権

利を放棄することになります。

19. 研究成果の公表について

この臨床研究から得られた結果は、学会や医学雑誌などで公表します。発表に際し、あなたの名前など個人を特定できる情報を使用することはありません。なお、この研究の結果から特許権等が生まれることもありますが、その権利は本研究グループに帰属します。

20. この臨床研究の資金と利益相反について

1)「利益相反」の説明

臨床研究における利益相反とは、研究者が企業等から経済的な利益(謝金、研究費、株式等)の提供を受け、その利益の存在により臨床研究の結果に影響を及ぼす可能性がある状況のことをいいます。

2)利益相反の有無および内容説明に関する記載

この臨床研究は、日本医療研究開発機構(AMED)研究費「希少遺伝子変異を有する小細胞肺癌に対する新規治療法の確立に関する研究」を資金源として、実施します。この他に特定の団体から資金提供は受けていませんので、利益相反はありません。

一方、PI3K/AKT/mTOR 経路の遺伝子変異が陽性であった場合の治験登録に関して、研究代表者、研究事務局は一切関与しません。

3)利益相反の管理方法に関する記載

この臨床研究における利益相反の管理は、参加施設それぞれが自施設の研究者に関して行っています。国立がん研究センターにおける利益相反の管理は、国立がん研究センター利益相反委員会が行っていますので、詳細をお知りになりたい場合は、担当医までお問い合わせください。

21. この臨床研究の倫理審査について

この臨床研究を実施するにあたり、患者さんの人権や安全への配慮について、また、医学の発展に役立つかどうかについて、国立がん研究センター研究倫理審査委員会で検討され承認を受け、理事長の許可を得ています。またこの研究が、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従って計画された研究であることも審査されています。

22. この臨床研究の研究組織について

国立がん研究センター東病院　呼吸器内科

23. 研究事務局および、当施設での連絡先について

この臨床研究について何か知りたいことや、何か心配なことがありましたら、担当医または研究事務局に遠慮なくおたずね下さい。また、臨床研究終了後の結果についてお知りになりたい方も担当医におたずね下さい。

研究課題名:
「PI3K/AKT/mTOR 経路の遺伝子変異を含む稀な遺伝子異常を有する小細胞肺癌の臨床病理学的、分子生物学的特徴を明らかにするための前向き観察研究」

1) 研究事務局
国立がん研究センター東病院　呼吸器内科
後藤 功一、梅村 茂樹、宇田川 響　（事務担当）村田 由利
〒277-8577 千葉県柏市柏の葉6-5-1
Tel: 04-7133-1215（事務局直通,FAX兼用）

2) 当施設での連絡先
沖縄県立南部医療センター・こども医療センター 呼吸器内科
担当医/研究担当者: 東 正人
住所:901-1193 沖縄県島尻郡南風原町字新川118−1
電話番号:098-888-0123

3) 検査実施機関
株式会社エスアールエル
住所:〒163-0409 東京都新宿区西新宿2-1-1

同 意 文 書

ご本人保管用

沖縄県立南部医療センター・こども医療センター 病院長 殿

研究課題名:「PI3K/AKT/mTOR 経路の遺伝子変異を含む稀な遺伝子異常を有する小細胞肺癌の臨床病理学的、分子生物学的特徴を明らかにするための前向き観察研究」

1. 臨床研究とこの説明文書について
2. 参加の自由について
3. あなたの病状と治療について
4. がん細胞の遺伝子異常について
5. PI3K/AKT/mTOR経路の遺伝子異常について
6. この臨床研究の意義と目的及び、肺がんの遺伝子研究組織(LC-SCRUM-Japan)について
7. PI3K/AKT/mTOR経路の遺伝子変異陽性の小細胞肺がんに対する治療薬について
8. この臨床研究の方法
9. この臨床研究への参加により予想される利益と不利益
10. この臨床研究に参加しない場合の治療法について
11. 遺伝カウンセリングについて
12. あなたが負担する費用について
13. 健康被害が発生した場合の対応・補償について
14. この臨床研究全体の実施予定期間(研究期間)と参加する予定の患者さんの数
15. 個人情報の取り扱いとデータ提供について
16. 検体の取り扱いについて
17. 残った検体の保存と、将来の研究への利用について
18. 知的財産権の帰属先
19. 研究成果の公表について
20. この臨床研究の資金と利益相反について
21. この臨床研究の倫理審査について
22. この臨床研究の研究組織について
23. 研究事務局および、当施設での連絡先について

私は、本臨床研究について以上の項目を説明しました。

説明日:　　年　　月　　日

説明医師氏名:＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿(自署)

私はこの臨床研究に参加するにあたり、研究の内容について担当医より十分な説明を受けました。

臨床研究の内容を理解しましたので、この研究に参加することについて

□ 同意します。　□ 同意しません。

この臨床研究の中で収集された検体や情報が保管され、将来のがん研究に利用されることについて

□ 同意します。　□ 同意しません。

同意日:　　年　　月　　日

本人氏名:＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿(自署)

同意日:　　年　　月　　日

代諾者氏名:＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿続柄＿＿＿＿＿＿(自署)

同 意 文 書

医療機関保管用

沖縄県立南部医療センター・こども医療センター 病院長 殿

研究課題名:「PI3K/AKT/mTOR 経路の遺伝子変異を含む稀な遺伝子異常を有する小細胞肺癌の臨床病理学的、分子生物学的特徴を明らかにするための前向き観察研究」

1. 臨床研究とこの説明文書について
2. 参加の自由について
3. あなたの病状と治療について
4. がん細胞の遺伝子異常について
5. PI3K/AKT/mTOR経路の遺伝子異常について
6. この臨床研究の意義と目的及び、肺がんの遺伝子研究組織(LC-SCRUM-Japan)について
7. PI3K/AKT/mTOR経路の遺伝子変異陽性の小細胞肺がんに対する治療薬について
8. この臨床研究の方法
9. この臨床研究への参加により予想される利益と不利益
10. この臨床研究に参加しない場合の治療法について
11. 遺伝カウンセリングについて
12. あなたが負担する費用について
13. 健康被害が発生した場合の対応・補償について
14. この臨床研究全体の実施予定期間(研究期間)と参加する予定の患者さんの数
15. 個人情報の取り扱いとデータ提供について
16. 検体の取り扱いについて
17. 残った検体の保存と、将来の研究への利用について
18. 知的財産権の帰属先
19. 研究成果の公表について
20. この臨床研究の資金と利益相反について
21. この臨床研究の倫理審査について
22. この臨床研究の研究組織について
23. 研究事務局および、当施設での連絡先について

私は、本臨床研究について以上の項目を説明しました。

説明日:　　年　　月　　日

説明医師氏名:＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿**(自署)**

私はこの臨床研究に参加するにあたり、研究の内容について担当医より十分な説明を受けました。

臨床研究の内容を理解しましたので、この研究に参加することについて

□ 同意します。　□ 同意しません。

この臨床研究の中で収集された検体や情報が保管され、将来のがん研究に利用されることについて

□ 同意します。　□ 同意しません。

同意日:　　年　　月　　日

本人氏名　:＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿**(自署)**

同意日:　　年　　月　　日

代諾者氏名:＿＿＿＿＿＿＿＿**続柄**＿＿＿＿＿＿**(自署)**

LC-SCRUM-Japan 参加施設

プロジェクトの概要
メンバー
LC-SCRUM-Japan
GI-SCREEN-Japan
外部アドバイザー会議
ご寄付のお願い
参加方法（患者さん向け）
お問い合わせ

LC-SCRUM-Japanへの登録受付をIBIS研究を除き再開しました。

LC-SCRUM-Japanは全国規模の肺がん遺伝子診断ネットワークです。肺がんを対象とした現在進行中の4つの観察研究の参加施設と、その登録受付状況を掲載しています。（2018年10月9日時点）。

注：○：情報更新日の時点で各施設における倫理審査委員会の承認を得て、症例の登録を受け付けている施設。
注：準備中：情報更新日の時点で各施設における倫理審査委員会に承認申請中の施設。
注：-：情報更新日の時点でその研究に参加していない施設。

北海道・東北

北海道

施設名	診療科名	研究責任者	登録受付（注）			
			非小細胞肺がん	小細胞肺がん	IBIS	リキッド
北海道大学病院	内科I（第一内科）	榊原 純	準備中	準備中	-	準備中
KKR札幌医療センター	呼吸器内科	伊藤 健一郎	準備中	準備中	-	準備中
JCHO北海道病院	呼吸器センター呼吸器内科	原田 敏之	準備中	準備中	-	準備中
札幌医科大学附属病院	呼吸器・アレルギー内科	黒沼 幸治	-	-	-	-
稲渓仁会病院	呼吸器内科	菅谷 文子	-	-	-	-
旭川医科大学病院	呼吸器センター	佐々木 高明	準備中	準備中	-	準備中
国立病院機構 旭川医療センター	呼吸器内科	藤田 結花	準備中	準備中	-	準備中
帯広厚生病院	呼吸器内科	高村 圭	-	-	-	-
市立釧路総合病院	呼吸器内科	工藤 沙也香	-	-	-	-
北海道がんセンター	呼吸器内科	大泉 聡史	準備中	-	-	-
札幌南三条病院	呼吸器内科	西海 豊寛	-	-	-	-
名寄市立総合病院	呼吸器内科	石田 健介	-	-	-	-
勤医協中央病院	呼吸器センター内科	剱持 喜之	-	-	-	-
王子総合病院	呼吸器内科	池澤 靖元	○	○	-	準備中

青森県

施設名	診療科名	研究責任者	登録受付（注）			
			非小細胞肺がん	小細胞肺がん	IBIS	リキッド

宮崎県

施設名	診療科名	研究責任者	登録受付（注）			
			非小細胞肺がん	小細胞肺がん	IBIS	リキッド
宮崎県立宮崎病院	呼吸器内科	姫路 大輔	-	-	-	-
国立病院機構 宮崎東病院	腫瘍内科	森山 英士	準備中	準備中	-	準備中
宮崎大学医学部附属病院	呼吸器内科	松元 信弘	準備中	-	-	-

鹿児島県

施設名	診療科名	研究責任者	登録受付（注）			
			非小細胞肺がん	小細胞肺がん	IBIS	リキッド
南九州病院	呼吸器科	上川路 和人	-	-	-	-

沖縄県

施設名	診療科名	研究責任者	登録受付（注）			
			非小細胞肺がん	小細胞肺がん	IBIS	リキッド
浦添総合病院	呼吸器内科	石垣 昌伸	準備中	準備中	-	-
沖縄県立南部医療センター・こども医療センター	呼吸器内科	東 正人	準備中	準備中	-	準備中
琉球大学医学部付属病院	第一内科	古堅 誠	-	-	-	-
中部徳洲会病院	外科	河本 宏昭	-	-	-	-
国立病院機構沖縄病院	呼吸器内科	比嘉 太	-	-	-	-

国立研究開発法人 国立がん研究センター 東病院
郵便番号：277-8577
千葉県柏市柏の葉6-5-1
電話番号（代表番号）：04-7133-1111

Copyright © National Cancer Center All Rights Reserved.