

遺伝子解析研究倫理審査提出研究計画書・患者説明文書・同意書

(平成14年3月11日申請,平成14年5月16日再提出

平成14年6月10日再々提出,平成14年6月21日研究許可決定通知

平成14年11月12日変更許可申請,平成15年1月8日変更許可再申請,平成15年2月3日変更許可決定通知,平成15年12月8日変更許可申請)

研究計画書

課題名:薬物による肝障害の予防に関する研究

研究責任者の所属・職・氏名:自治医科大学臨床薬理学講座 助手 大島康雄

1. 試料等提供者の選定方針(合理的に選択していることがわかる具体的な方法。試料等提供者が疾病や薬剤反応性異常を有する場合等にあっては、病名又はそれに相当する状態像の告知方法等。)

目標解析数は120で、研究参加に同意された順に研究に参加していただくことを基本方針とする。対象は肝臓の腫瘍性疾患など(肝臓原発の腫瘍・他臓器原発の腫瘍性疾患で肝臓への転移などが考えられるがこれらに限定はしない)のために、医学的に治療上肝臓の切除の適応があると判断された18才以上の患者で、書面で確認されたインフォームドコンセント((7)インフォームドコンセント説明文書および同意文書)を得ることができた患者でかつ以下の除外項目を有しない患者。

除外項目は、薬物性の肝障害を起こしている疑いが強い場合、遺伝性の疾患またはその疑いが濃厚である場合、またはその他担当者が不適切と認める場合。

2. 研究の目的、意義、方法(対象とする疾患、分析方法等。将来の追加、変更が予想される場合はその旨。第一群試料等提供者の場合には研究の必要性、不利益を防止するための措置等。)、期間、予測される結果、予測される試料等提供者に対する危険及び不利益並びに個人に関する情報の保護の方法(匿名化しない場合の取扱いを含む。)

(ア) 目的

化学物質のヒト肝細胞障害時の遺伝子発現を明らかにすることにある。化学物質を肝臓の細胞に *in vitro* で作用させた場合の遺伝子発現の変化を肝障害が懸念される化学物質とそうでない化学物質などで GeneChip® を用いて比較検討する。従来の前臨床試験としての毒性試験において、齧歯類などの小動物や細胞株を用いた検討では肝障害(細胞障害)を引き起こさないが、個体としてのヒトでは肝障害を引き起こす化学物質がある。このような現在の前臨床研究では見過ごされるような場合でも、遺伝子レベルでは何らかの変化が生じている可能性は高いと考えられる。そこで、本研究ではこの遺伝子レベルでの変化を検出することを目的とする。

(イ) 意義

遺伝子発現情報を基に肝障害を来しうる化学物質を、開発段階で検出するための基礎データの構築

(ウ) 方法

様々な化学物質を *in vitro* で肝臓の細胞に作用させた場合の遺伝子発現の変化を GeneChip®を用いて検討する

(エ) 期間

研究許可を得てから平成 19 年 6 月 30 日まで

(オ) 予測される結果

当研究班でのデータとしては、非腫瘍性(または非罹患部)の肝臓組織を用いて、様々な化学物質を作用させた場合の遺伝子発現プロファイルが得られる。肝障害が懸念される化学物質とそうでない化学物質の遺伝子発現プロファイルを比較することにより肝障害を来す可能性の高い化学物質に特異的な遺伝子発現プロファイルデータベースを構築することが予定されている。中期的には、これらの情報と齧歯類や細胞株での遺伝子プロファイリングの相関を検討し、ヒトにおける化学物質性肝障害の発現を齧歯類などの小動物での研究や細胞株を利用した *in vitro* 実験で予測する方法を探る

(カ) 予測される試料等提供者に対する危険及び不利益

手術は全て臨床上適応がある場合のみであり、切除範囲も臨床上必要な範囲のみに限定する。手術の臨床上適応・切除範囲および術式は、外科の治療方針に則り、最終的には術前カンファランスの出席者の合意をもとに選択される。本研究では予定切除範囲内の非腫瘍部分(または非罹患部)を分離して使用する。術者や助手など手術に直接関わるスタッフは検体を切除し、これを控えている検体処理要員へ渡すのみであるので、手術時間が著しく延長する可能性は低いと考えられる。これまでも病理検査目的での試料の処理は当院で安全に行われてきており、本研究のための試料提供により手術上の危険性および不利益はないと考える

(キ) 個人に関する情報の保護の方法

本学の個人識別情報管理者により連結不可能匿名化が行われる

3. 試料等の種類及び量

試料等の種類: 肝臓切除領域のうち非罹患部分の組織 量: 1-10 g 程度. 予定人数: 120 人

4. 共同研究機関の名称(あらかじめ共同研究機関を特定できない場合にはその理由及び将来参加が予測される共同機関の類型)。共同研究者の職・氏名

厚生労働省(国立医薬品衛生研究所), 毒性部室長 菅野純 ら との共同研究となる予定である

5. 研究責任者、インフォームド・コンセントのための説明者その他研究実施担当者の所属・職名及び氏名

## 研究責任者

自治医科大学臨床薬理学講座 助手 大島康雄

## インフォームド・コンセントのための説明者その他研究実施担当者

自治医科大学外科学講座 教授 永井秀雄

自治医科大学外科学講座 教授 安田是和

自治医科大学臨床薬理学講座 教授 藤村昭夫

自治医科大学臨床薬理学講座 助手 大島康雄

## 6. インフォームド・コンセントのための手続及び方法

別紙説明書により研究責任者または説明者が説明する。同意が得られた場合には書面として記録に残す

## 7. インフォームド・コンセントを受けるための説明文書及び同意文書

別紙のとおり

## 8. 代諾者等を必要とする試料等提供者が予定されている場合には、その試料等が研究のために必須である理由及び代諾者等の選定に関する基本的な考え方

試料等提供者が未成年である場合は本研究においては本人の同意および代諾者の同意を必要とする。痴呆などのため代諾が必要となる場合は代諾者の同意を必要とする。代諾者の選定は、試料提供者の意志を尊重することができ、試料提供者について十分理解をしている成人であって、任意後見人・親権者・後見人もしくは保証人が定まっているときはその人または本人の配偶者・成人の子・父母・成人の兄弟姉妹・孫・祖父母・同居の親族またはそれらに準ずると考えられるひとを優先的に代諾者として考慮する。

## 9. 遺伝情報の開示に関する考え方

連結不可能匿名化のため開示しない

## 10. 研究実施前提供試料等を使用する場合には、その試料等の提供の時期、提供を受けたときの同意の有無、同意を得ている場合にはその内容、同意がない又は不十分な場合には研究対象として使用する必要性

本研究において研究実施前提供試料等を使用する予定はない

## 11. 他の研究実施機関から試料等又は遺伝情報の提供を受ける場合には、他の研究実施機関が受けるインフォームド・コンセントの内容

本研究において国立衛生研究所を含む基礎研究を行っている他の研究機関から動物実験などの基礎的遺伝情報の提供を受ける可能性がある。本研究では発現解析が目的であり、ヒトゲノム遺伝子情報の提供を受ける可能性はない。

12. 試料等又は遺伝情報を国内外の公的研究機関、営利を目的としない団体の研究機関又は他の大学に対して提供する場合には、次の事項
- ア 提供の必要性
  - イ 提供先の機関名
  - ウ 大学において行われる匿名化の方法
  - エ 匿名化しない場合には、その理由及び個人識別情報を含む情報の保護の方法
  - オ 試料等を提供する機関において、提供する試料等の遺伝子解析研究を行うか否か
  - カ 反復、継続して提供するか否か

本研究において収集された試料を国内外の公的研究機関／営利を目的としない団体の研究機関または他の大学に対して提供する予定はない

13. 試料等若しくは遺伝情報を国内外の営利を目的とする団体の研究実施機関に提供する場合又は国内外の民間の機関に遺伝子解析の一部の作業若しくは研究用資材の作成を委託する場合には、次の事項
- ア 提供の必要性
  - イ 提供先の機関名
  - ウ 大学において行われる匿名化の方法
  - エ 提供先における責任者の氏名、責任体制及び予定する契約の内容

本研究において試料等若しくは遺伝情報を国内外の営利を目的とする団体の研究実施機関に提供する場合又は国内外の民間の機関に遺伝子解析の一部の作業若しくは研究用資材の作成を委託する予定はない

14. 研究期間の終了後に研究遂行者が試料等を大学で保存する場合には、保存の方法及び必要性(他の研究への利用の可能性及び予測される研究内容を含む。)

試料は研究期間終了後まではフリーザーに凍結保存される。基本的には研究期間終了後は廃棄処分される。しかし、他の研究への利用について同意が得られた検体については、研究期間終了後に保存されている検体を使用して追加解析を行うことがある。これは学会で発表した時または論文を投稿した時に他の科学者から、研究の学術的価値をより高める目的で追加実験をすすめられることが希でないし、また、より学術的価値の高い研究へと発展させることは全ての研究について求められていることである。一方、本研究と明らかに趣旨の異なる研究への利用に関しては再度遺伝子解析研究の許可を申請してから行う。

15. ヒト細胞・遺伝子・組織バンクに試料等を提供する場合には、当該バンクを運営する機関の名称、当該バンクの名称及び責任者の氏名並びに試料等の匿名化の方法

本研究においてヒト細胞・遺伝子・組織バンクに試料等を提供する予定はない

16. 試料等を廃棄する場合には、廃棄の方法及びその際の匿名化の方法

試料を廃棄する時はオートクレーブした後に廃棄される。この時点では試料には、個人情報とは連結不可能なIDコードが付されているのみであるため、またオートクレーブ後は試料から遺伝情報を抽出するのが困難となるため通常の廃棄物として処分される

17. 第二群、第三群又は第四群試料等提供者から試料等の提供を受ける場合には、遺伝カウンセリングの必要性の有無(第一群試料等提供者から試料等の提供を受ける場合には、試料等提供者等からの求めに応じ、遺伝カウンセリングを実施するものとする。)

本研究は第三群試料等提供者からの試料提供となる。連結不可能匿名化を実施しての解析なので遺伝カウンセリングは必要ない

## 18. 研究資金の調達方法

厚生労働省・文部科学省・経済産業省などの公的グラント(研究資金)及び民間の研究助成金などをもって研究を実施する

### 遺伝子解析研究(研究題目薬物による肝障害の予防に関する研究)への協力のお願いと説明文書

これから、あなたにこの遺伝子解析研究への協力をお願いするため、研究の内容や研究協力に同意していただくための手続などについて説明します。

この説明を十分に理解し、研究に協力しても良いと考えられた場合には、「遺伝子解析研究への協力についての同意書」に署名又は記名・押印し、同意したということをはっきり示してくださいようお願いします。

#### 1 遺伝子と病気

「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、病気にかか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。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。

1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、細胞の一つ一つに全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、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。

ほとんど全ての病気は、その人の生れながらの体質(遺伝素因)と病原体、生活習慣などの影響(環境因子)の両者が合わさって起こります。遺伝素因と環境因子のいずれか一方が病気の発症に強く影響しているものもあれば、がんや動脈硬化などのように両者が複雑に絡み合っているものもあります。遺伝素因は遺伝子の違いに基づくものですが、遺伝子の違いがあればいつも病気になるわけではなく、環境因子との組合せも重要です。

#### 2 研究に協力するかどうかを考えるために

この研究は、現在解析可能な全ての遺伝子発現について、その発現を解析し、化学物質の有害反応を予測することが可能かどうかを調べることを目的としています。

あなたは、何らかの病気のために肝臓の摘出術が必要です。あなたの摘出肝臓組織を診療記録とともに、この研究に使用させていただきたいのです。

次に、あなたが、この研究に協力するかどうかを決めるために理解していただきたい事項について、順次説明します。

## 1. 研究協力の任意性と撤回の自由

研究協力の同意するかどうかは任意です。あなたの自由意志で決めてください。協力の同意されてもされなくても、当院では同じように最善の医療を提供いたします。

いったん同意された場合でも、不利益を受けることなく、いつでも一方的に文書により同意を撤回することができます。その場合は提供いただいた肝臓組織や遺伝子解析の結果は破棄され、診療記録もそれ以降は本研究のために用いられることはありません。ただし、同意を撤回したとき既に研究結果が論文などで公表されていた場合や試料等が誰のものか完全に分からないようにする連結不可能匿名化されていた場合など、肝臓組織や遺伝子解析の結果を破棄できないことがあります。

## 2. あなたが選ばれた理由

この研究では、肝臓組織について調べますので、肝臓の摘出術が必要と診断された方全てに研究への協力をお願いしています。あなたは、肝臓の摘出術が必要と診断されましたので、研究への協力をお願いすることにしました。

## 3. 研究の目的、意義、方法、期間、試料等の種類及び量

### (ア) 目的

化学物質のヒト肝細胞障害時の遺伝子発現を明らかにすることにあります。

### (イ) 意義

遺伝子発現情報を基に肝障害を来しうる化学物質を、開発段階で検出するための基礎データの構築

### (ウ) 方法

取り出した肝臓組織に様々な化学物質を作用させ、遺伝子発現の変化を解析します

### (エ) 期間

研究許可を得てから平成 19 年 6 月 30 日まで

### (オ) 試料等の種類量

試料等の種類：肝臓切除領域のうち非罹患部分の組織 量：術式によるが最大 10 g 程度(部分切除術 1-2g 程度、区域切除 5g程度、葉切除 10g程度)

正常組織が切除されてしまう理由は：

自治医科大学附属病院での肝臓腫瘍の手術では多くの場合、治療目的の病変以外の正常組織もやむなく切除しています。これは例えば部分切除術であれば切除の操作上完全に正常組織と病変部位を分離することが困難であるためです。さらに、安全性を確保する目的で区域切除・葉切除を行う場合には腫瘍と同一の区域内・葉内の正常組織が切除されます。このように本研究で利用させていただきます組織は、病変に付随してやむなく切除されてしまう正常組織であります。さらに術式については本研究へご協力していただくかどうかにかかわらず外科学教室で病気の治療として最善と考えられる方法を選択いたします。実際にやむなく切除されてしまう正常組織は、腫瘍部位、腫瘍サイズ、術式により幅があります。

#### 4. 研究責任者の氏名、職名及び所属名

大島康雄, 助手, 自治医科大学臨床薬理学講座

#### 5. 予想される研究結果

非腫瘍性(または非罹患部)の肝臓組織を用いて、様々な化学物質を作用させた場合の遺伝子発現情報が得られます。肝障害が懸念される化学物質とそうでない化学物質の遺伝子発現情報を比較すると肝障害を来しやすい化学物質に特異的な遺伝子発現情報を得られることが予想されます。中期的には、これらの情報と齧歯類での遺伝子発現情報の相関を検討し、ヒトにおける化学物質性肝障害の発現を齧歯類などの小動物での研究や動物を使用しない試験管内での実験などで予測する方法を探ります

#### 6. 試料等を提供した人にとって予想される危険、利益及び不利益

提供いただく試料肝組織の採取は、手術で切除された肝臓を処理して使用します。手術そのものは試料の提供の有無にかかわらず最善と判断される方法で常に行いますので、試料提供により加わる危険性は全くありません。試料をいただきましたら個人情報と完全に切り離して解析されますので、解析結果がいかなるものであれ個人情報とリンクしてご提供いただいた方にとって不利益となる可能性はありませんが、解析結果を今後の患者さんご本人の治療へ直接結びつけて役に立てることもできません。研究データが蓄積し、肝臓に障害を引き起こしうる化学物質を早期に発見することができるようになれば、これらのデータが社会に還元され、多くの方の役に立つと言う意味では間接的には患者さんへの利益になると言えます。

#### 7. 研究計画などを見たいとき

希望があれば、個人情報の保護や研究の独創性の確保に支障を来さない範囲内で、この研究計画の内容を見ることができます。また、遺伝子を調べる方法等に関する資料が必要な場合も用意いたします。

#### 8. 個人情報の保護

遺伝子解析の結果は、いろいろな問題を引き起こす可能性があるために、他人に漏れないように取扱いを慎重にしています。解析を開始する前に、あなたの肝臓や診療情報からは住所、名前等が削られ、代わりに新しい符号がつけられます。これを匿名化といいます。

あなたとこの符号とを結びつける対応表は、本研究では作成されません。これを連結不可能匿名化といいます。

#### 9. 試料等又はそれから得られた遺伝情報を他の機関へ提供する可能性

厚生労働省(国立医薬品衛生研究所)、毒性部室長 菅野純らとの共同研究となる可能性があります。本研究と並行して行われる、動物や細胞株などを使用した基礎研究は厚生労働省の研究所などで行われ、我々の研究と照らし合わせて、それらは完成した研究成果となります。この場合も、遺伝子発現の情報は、どの患者さん由来の細胞における遺伝子発現であるかは完全に判らない形で情報が提供されます。

#### 10. 遺伝子解析結果の伝え方

この研究では、どの解析結果がどの患者さんの肝臓由来の情報であったか完全にわからない形で行われますので、解析結果を個々の患者さんやご家族に伝えることは不可能です。

## 11. 知的財産権が生じたとき

遺伝子解析の結果として特許権などが生じる可能性があります。その権利は、大学や研究者等に属し、あなたには属しません。また、その特許権などにより経済的利益が生じる可能性があります。あなたはこれについても権利がありません。

## 12. 研究結果の公表

ご協力によって得られた結果は、個人が誰であるか分からないようにした上で、学会や学術雑誌、データベースなどで公に発表されることがあります。また、研究資金の提供者である厚生労働省や文部科学省やその関連機関などや民間の研究助成団体などとの間に結ばれた契約に従い、それぞれの資金提供者へ報告書を作成提出することになります。この場合も研究へ参加した個人が特定できないようにした上で報告書が作成されます。

## 13. 試料等の保存、使用及び廃棄の方法

提供いただいた試料である非罹患部肝臓組織およびこれより抽出いたしました核酸は、自治医科大学臨床薬理学において厳重に保管し、本研究のために使用されます。一方、病理組織は通常の手術標本として自治医科大学附属病院病理診断部で臨床診断のために処理され、通常の方法で保管されます。非罹患部の組織に関して、もし、あなたが同意していただければ、将来の研究のための貴重な資源として研究終了後も保管させていただきます。この場合も、(8)で説明した方法により、誰の試料か分からないようにしたまま、試料を使い切るまで保管します。試料を廃棄する場合は、匿名のまま密封容器に廃棄するか又は焼却処分します。将来、試料を医学研究に用いる場合には、改めて研究計画書を提出し、自治医科大学生命倫理委員会等の承認を受けます。

## 14. 試料等をヒト細胞・遺伝子・組織バンクに提供し、一般的に研究資源として分譲する可能性

試料等をヒト細胞・遺伝子・組織バンクに提供し、一般的に研究資源として分譲する予定はありません

## 15. 遺伝カウンセリングの利用

本研究に関連した遺伝子解析結果と関連した遺伝カウンセリングは行いません。疑問点は担当医にご相談ください。

## 16. 試料等の提供は無償・無報酬

遺伝子解析は研究費によって行なわれますので、あなたが費用を負担することはありません。また、この研究への協力に対して、あなたへの報酬は支払われません。

この研究の費用は、厚生労働省など公的機関からの研究費や民間の研究助成金などの研究費によっています。

## 17. 問い合わせ、苦情の受付

この遺伝子解析研究についてのお問い合わせは、研究責任者までご連絡下さい。苦情がある場合は、自治医科大学大学事務部学事課(電話 0285-44-7044)で受け付けます。

平成 年 月 日

研究責任者:自治医科大学[臨床薬理学講座・助手・大島康雄]

〒329-0498 栃木県河内郡南河内町薬師寺 3311-1 電話 0285-58-7388



遺伝子解析研究への協力についての同意書

自治医科大学学長 高久史磨 殿

私は、遺伝子解析研究：研究題目薬物による肝障害の予防に関する研究に関して、 から説明文書を用いて説明を受け、その方法、危険性、分析結果のお知らせの方法等について十分理解しました。ついては、次の条件で研究に協力することに同意します。

説明を受け理解した項目(□の中にご自分でチェックの印を付けてください。)

- 遺伝子について
- 研究の協力は任意で協力しなくても不利益を受けないこと。同意の撤回も文書によって自由に行うことができること。
- 研究の目的と方法
- 希望により研究計画書等を見ることができること。
- 試料等提供者にもたらされる利益と不利益
- 個人情報の保護の方法
- 遺伝子解析結果の説明の方針
- 研究結果の公表
- 研究から財産権が生じても試料等提供者には帰属しないこと。
- 研究終了後の試料等の取扱いの方針
- 解析に関する費用負担は無く、試料等の提供に対する報酬の支払いも無いこと。
- 希望により遺伝カウンセリングが受けられること。

1. 私は上記の項目のすべての□にチェックの印を記入した上で、私の提供する試料(肝組織)等が、本遺伝子解析研究に使用されることに同意します。

本人又は代諾者の署名又は記名・捺印

2. 上記1で同意された方は、下記の2-1又は2-2のどちらかを選択し、番号を丸で囲み、署名又は記名・捺印してください。

2-1 提供する試料等を本研究のみに使用し、かつ本研究の終了時には速やかに破棄してください。

2-2 提供する試料等が本研究に使用されるとともに長期間保存され、将来新たに計画・実施される遺伝子の解析を含む医学研究に使用されることに同意します。

本人又は代諾者の署名又は記名・捺印

平成 年 月 日

本人の氏名

住所

電話

本人又は代諾者の署名又は記名・捺印

代諾者の場合は本人との関係

代諾者の住所

電話

説明者の職名・氏名

説明者の署名又は記名・捺印

**(患者が未成年の場合は本人と代諾者の2通必要です。患者が痴呆などのため代諾者が同意する場合は本人の同意書は必要ありません)**

別記様式第1号 (第6条関係)

遺伝子解析研究許可申請書

平成 18 年 8 月 20 日

自治医科大学  
学長 高久 史磨 殿

申請者 (研究責任者)  
所 属 薬理学講座臨床薬理学部門  
職 名 助手  
氏 名 大島康雄 印

所属長  
職 名 教授  
氏 名 藤村昭夫 印

※受付番号：第 号

1 課題名：発現解析による薬物副作用の予測									
2 研究目的及び研究の概要 (詳細は研究計画書に記載すること) 本学附属病院の口腔外科外来患者のうち小手術 (埋伏第三大臼歯の抜歯) 予定の患者において、塩酸セフカペンピボキシル投与前後の末梢血単核球の網羅的遺伝子発現を解析する									
3 研究の種類： <input checked="" type="radio"/> 遺伝子発現 <input type="radio"/> 体細胞 <input type="radio"/> 生殖細胞系列 <input type="radio"/> その他									
4 研究期間： 許可を得てから平成 20 年 12 月 31 日まで									
5 研究実施担当者 (主な者：研究計画書に全員記載すること) <table border="0"> <tr> <td>所 属</td> <td>職 名</td> <td>氏 名</td> </tr> <tr> <td>臨床薬理学部門</td> <td>特別研究員</td> <td>津田英利</td> </tr> <tr> <td>口腔外科</td> <td>非常勤医員</td> <td>小尾友梨</td> </tr> </table>	所 属	職 名	氏 名	臨床薬理学部門	特別研究員	津田英利	口腔外科	非常勤医員	小尾友梨
所 属	職 名	氏 名							
臨床薬理学部門	特別研究員	津田英利							
口腔外科	非常勤医員	小尾友梨							
6 試料等の提供を依頼する対象者 本学附属病院の口腔外科外来患者のうち小手術 (埋伏第三大臼歯の抜歯) 予定の成人患者									
7 試料等の種類： 末梢血 量： 2ml を2回採血、合計4ml 予定人数：20名									
8 試料等の匿名化の有無： <input checked="" type="radio"/> 有 [ <input type="radio"/> 連結可能 <input checked="" type="radio"/> 連結不可能 ] <input type="radio"/> 無									
9 研究実施前提供試料等の使用の有無： 有 [種類： A群 B群 C群 ] <input checked="" type="radio"/> 無									
10 代諾者等の必要性の有無： 有 [理由： ] <input checked="" type="radio"/> 無									
11 予測される試料等提供者に対する危険及び不利益並びに個人情報の保護の方法 <b>薬剤の使用に関連した危険性</b> ：日常診療で汎用される薬物を承認された用法用量で使用するため、 薬剤使用と関連した危険性は研究と関連して増加しない。 <b>手技に関連した危険性</b> ：手技に関連した危険性は研究と関連して増加しない。 <b>個人情報の流出の危険性</b> ：研究者らは個人情報を保管しないため個人情報の流出の危険性はない。									
12 遺伝カウンセリングの必要性： 有 <input checked="" type="radio"/> 無									

注意事項 1 規程第6条第2項に定める事項を記載した研究計画書を添付すること。

2 ※印は記入しないこと。

研究計画書

課題名	発現解析による薬物副作用の予測			
研究責任者 (申請者)	所属	薬理学講座臨床薬理学部門	職名	助手
	氏名	大島 康雄		

(1) 被験者の選定方針

本学附属病院の口腔外科外来患者のうち小手術（抜歯）予定患者のうち以下の選定基準をすべて満たし、かつ、除外基準のいずれにも該当しない患者

1. 選択基準

埋伏第三大臼歯[dens molaris, 通称”親不知（おやしらず）”]を抜歯予定  
年齢20歳以上、60歳以下  
性別は問わない

2. 除外基準

腎機能障害（血清クレアチニン0.2 mg/dl以上）  
肝機能異常（ALT, AST, T-bil, LDH, ALPのいずれか正常範囲を超える）  
臨床、心筋梗塞・心不全を有するまたは疑われる所見を有する  
糖尿病・高血圧に対する薬物療法中  
塩酸セフカペンピボキシルおよびフロモックス（塩野義）の成分への過敏症の既往  
セフェム系抗生物質への過敏症の既往

(2) 研究の意義、目的、方法

(1) 目的

薬物有害事象と関連した遺伝子発現を確認する事により、遺伝子発現情報に基づいた薬物の副作用予測システムを構築するとともに、毒性メカニズムへアプローチを行う。毒性予測およびメカニズム解明を通して、より効率的で安全性の高い創薬の推進および、薬物の適正使用を通しての治療法の改善・健康の増進を目的とする

(2) 研究の意義

申請者らは現在*in vitro*リンパ球の網羅的遺伝子発現解析を通して、薬物の有害反応と関連した遺伝子を見いだす基礎研究を実施している。本研究ではこれらの基礎的研究を通して得られた遺伝子発現情報が患者さんの中で、再現されるか否かについて研究を行う。

### 3) 方法

#### 臨床試料等の採取の手順

通常の診療では、特別な合併症等の問題のない症例では第三大臼歯の抜去は3回（以上）の受診が行われ、2回目の受診の午後が手術日に予定される。

#### 1回目受診：

術前検査（採血）：手術数日前、日常診療と同様に行う、同意の得られた患者については術前検査の採血に加え、研究用の2ml（1回目）の末梢血の採血を行う。

#### 2回目受診：手術当日

手術手技は日常診療と同様に行う。被験者は昼食後（術前）に1回塩酸セフカペンピボキシル100mg（1回目）を服用する。被験者は手術終了後の夕食後に塩酸セフカペンピボキシル100mg（2回目）を服用する。

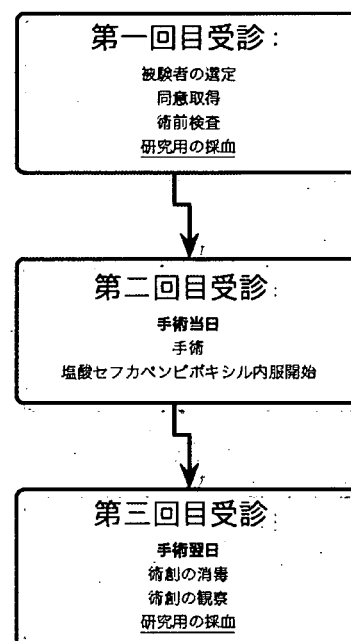
#### 3回目受診：手術翌日

術後の消毒・術創の確認を日常診療と同様に行う。被験者は手術翌日の朝食後に、塩酸セフカペンピボキシル100mg（3回目）を服用する。研究用の2ml（2回目）の末梢血の採血を行う。

#### 発現解析

得られた末梢血サンプルよりRNAが抽出する。Affymetrix GeneChip システムを用いて網羅的解析を行うとともに、定量PCR法を利用して発現解析を行う。

#### 臨床試料採取スケジュール



#### (4) 期間

許可されてから平成20年12月31日まで

(5) 予測される結果

申請者らが*in vitro*で行ってきた基礎研究における網羅的遺伝子発現解析と本研究における結果の類似性・相違が明らかとなる。安全で効率的な創薬及び薬物による毒性メカニズムの解明の推進が期待される

(6) 予測される試料等提供者に対する危険及び不利益

薬剤の使用に関連した危険性：

使用する薬物は同様の抜歯時に日常診療で汎用されている薬物であり、用法用量は日常的に使用する範囲内であり、かつ、添付文書上の用法用量内であり、適正使用の範囲内であるため、薬剤使用と関連した危険性は研究と関連して増加しない。

手技に関連した危険性：

手技に関しては、日常診療と同様に行う。手技に関連した危険性は研究と関連して増加しない。

個人情報の流出の危険性：

研究者らは個人情報は保管しないため個人情報の流出の危険性はない。

不利益：

通常は手術翌日には消毒・術創の確認のみであるが、本研究に参加する事により採血が必要となる。手術前検査時の採血量が2ml程度増加する。採血に伴う疼痛はあるが、深刻な不利益とは認識していない。

(7) 個人情報保護の方法

連結不可能匿名化を行う

3 試料等の種類及び量

末梢血 量： 2ml を2回採血、合計4ml 予定人数：20名

4 共同研究機関

なし

5 研究責任者等の所属、職名、氏名

1. 研究責任者

臨床薬理学部門 助手 大島康雄

2. インフォームドコンセントのための説明者

口腔外科 非常勤医員 小尾友梨, 口腔外科 助手 野口忠秀, 口腔外科 助教授 神部芳則, 口腔外科 教授 草間幹夫

3. 研究実施者, その他

臨床薬理学部門 特別研究員 津田英利 遺伝子発現解析, 臨床薬理学部門 教授 藤村昭夫

6 インフォームド・コンセントのための手続き

臨床研究計画の概要について、説明文書により患者に説明する。試験参加に同意を得た場合には、説明を行った医師名、同意した被験者の氏名、住所、同意年月日を記載し被験者及び医師の両名が署名する。得たインフォームドコンセント書類は自治医科大学臨床薬理学部門にて保管する。

7 インフォームド・コンセントを受けるための説明事項及び同意文書

別添同意説明文書の通り

8. 代諾者等を必要とする試料等提供者が予定されている場合には、その試料等が研究のために必須である理由及び代諾者等の選定に関する基本的な考え方

代諾者を必要とする資料提供者は予定しない

9. 遺伝情報の開示に関する考え方

連結不可能匿名化を行うため、個人を特定することができない  
したがって、試料提供者へ遺伝子発現情報を開示しない

10 研究実施前提供試料等を使用する場合には、その試料等の提供の時期、提供を受けたときの同意の有無、同意を得ている場合にはその内容、同意がない又は不十分な場合には研究対象として使用する必要性

研究実施前提供試料等は使用しない

11 他の研究実施機関から試料等又は遺伝情報の提供を受ける場合には、他の研究実施機関が受けるインフォームド・コンセントの内容

試料等又は遺伝情報の提供は受けない

12 試料等又は遺伝情報を国内外の公的研究機関、営利を目的としない団体の研究機関又は他の大学に対して提供する場合には、次の事項...

試料等又は遺伝情報を提供しない

13 試料等若しくは遺伝情報を国内外の営利を目的とする団体の研究実施機関に提供する場合又は国内外の民間の機関に遺伝子解析の一部の作業若しくは研究用資材の作成を委託する場合には、次の事項...

試料等又は遺伝情報を提供しない

14 研究遂行中の試料等の保管場所及び管理者。研究期間の終了後に研究遂行者が試料等を大学で保存する場合には、保存の方法及び必要性

保管場所：臨床薬理学部門  
管理者：研究責任者  
研究機関終了後：試料を保管しない

15 ヒト細胞・遺伝子・組織バンクに試料等を提供する場合には、当該バンクを運営する機関の名称、当該バンクの名称及び責任者の氏名並びに試料等の匿名化の方法

試料等を提供しない

16 試料等を廃棄する場合には、廃棄の方法及びその際の匿名化の方法

試料等は焼却またはオートクレーブにより廃棄する  
試料採取時に個人情報を除き、固有IDを発生させて連結不可能匿名化する  
IDと個人を結びつける対照表は作成しない  
廃棄時には新たに匿名化を行わない。

17 第二群、第三群又は第四群試料等提供者から試料等の提供を受ける場合には、遺伝カウンセリングの必要性の有無

もっぱら遺伝子発現のみを解析するため、該当しない  
カウンセリングの必要性は無い

18 資金源

厚生労働省科学研究費補助金（萌芽的先端医療技術推進事業）



## 同意説明文書

遺伝子解析研究（研究題目 遺伝子発現解析による薬物有害反応の予測）への協力の  
お願いとご説明

これからあなたに、この臨床研究への協力をお願いするため、研究の内容や研究協力を同意していただくための手続きなどについて説明します。この説明を十分理解し、研究に協力しても良いと考えられた場合には、「研究同意書」に署名又は記名・押印して、同意したことをはっきり示してください。



### はじめに

この文書は当院で実施しています”遺伝子発現解析による薬物有害反応の予測”という臨床研究について説明したものです。担当医師からこの臨床研究の説明をお聞きになり、内容を充分理解していただいた上で、この臨床研究に参加されるかどうかを患者様自身で決めてください。この臨床研究に参加しても良いと考えられた場合には「同意書」にご署名いただきますようお願いいたします。また、わからない事があればご遠慮せずなんでもおたずねください。

#### 1 臨床研究への参加は任意であること

この臨床研究に参加するかどうかは患者様の自由意思で決めてください

#### 2 臨床研究への参加に同意しないことをもって不利益な対応を受けないこと

この臨床研究に参加されなくても今後の治療において不利益となる事はありません

#### 3 被験者又は代諾者等は、自らが与えたインフォームド・コンセントについて、いつでも不利益を受けることなく撤回することができること

この臨床研究への参加に同意した後でも、臨床研究が開始されてからでも、患者様が参加の中止を希望されればいつでも同意を撤回し、参加を辞退する事ができます。ただし、匿名化後のサンプルはどのサンプルがどの患者様のサンプルであるのかわからないため、あなたのサンプルのみを解析から除くことはできません。同意を撤回された後も本研究以外の最善の治療が行われますので治療上の不利益をおおむることはありません

#### 4 被験者として選定された理由

本研究が許可されてから、親知らずを抜歯される患者様の中で合併症のないかたすべてに研究への参加をお願いしております。具体的な基準は以下のように定めております。

本学附属病院の口腔外科外来患者様のうち小手術（抜歯）予定で以下の選定基準をすべて満たし、かつ、除外基準のいずれにも該当しない患者様

#### 1. 選択基準

埋伏（まいふく）親不知（おやしらず）を抜歯予定  
年齢20歳以上、60歳以下  
性別は問わない

#### 2. 除外基準

腎機能障害  
肝機能異常  
心筋梗塞・心不全を有する  
糖尿病・高血圧に対する薬物療法中  
フロモックス（塩野義）に含まれる成分に対する過敏症の既往を有する  
セフェム系抗生物質に対する過敏症の既往を有する

あなたは、この基準に適合していると考えられましたので、参加をお願い申し上げます。

## 5 臨床研究の意義、目的、方法及び期間

### 臨床研究の意義

薬物が国内で販売される際には、動物実験を含む様々な研究により安全であると判断されたものがヒトに使用されます。そうした安全性試験にもかかわらず国内で使用が許可されて後に、副作用のために販売が中止される薬物もあります。本研究の研究者ら（以下我々と称します）は、現行の安全性試験結果と臨床上の副作用発症との乖離（かいり）をうめるために、科学的な方法を模索しているところです。我々は、この問題解決のために薬物曝露後の遺伝子発現に注目し、フラスコ内で薬物と細胞の反応を引き起こした後に、同時に約45,000の遺伝子を網羅的に解析できるマイクロアレーと言う装置を用いて遺伝子発現を解析してきました。この基礎研究の中でさまざまな遺伝子発現が観察され、それぞれ副作用と関連している可能性が考えられました。しかし、あくまでも実験室のフラスコの中で起きている疑似的な反応を見ているにすぎません。本研究ではフラスコ内で得れた様々なデータがどこまでヒトの生体内で起きている現象なのかを明らかにするために、抗生物質を服用される患者様をお願いして、抗生物質服用前後の血液中の細胞の遺伝子発現を解析させていただきたいと思っております。これにより得られたデータをもとに、遺伝子発現情報を基にした薬物有害反応を予測するシステムを将来構築する上で重要な情報が得られると考えています。また、有害反応と関連した遺伝子発現情報より、薬物有害反応メカニズムを解析するきっかけが得られると考えております。



## 臨床研究の目的

本研究では薬物有害反応と関連した遺伝子発現を解析して、遺伝子発現情報に基づいた薬物の有害反応予測システムを構築するとともに、有害反応の発現メカニズムの解明を試みます。有害反応予測およびメカニズム解明を通して、より安全性の高い創薬を推進するとともに、薬物の適正使用を通して治療法の改善・健康の増進を行う事を目的とします

## 臨床研究の方法・期間

通常、特別な合併症等の問題のない限り、埋伏親不知の抜去の際は4回（以上）の受診が行われ、2回目の受診の午後が手術日に予定されます。そのときの状況で多少の手順の変更はあり得ますが、通常以下のようなスケジュールになります。以下のスケジュールの中で下線部分の採血以外は通常診療で行われているものと同様ですので、本臨床研究へのご参加いただかなくても行われるものです。

## スケジュール

### 1回目受診：

術前検査（採血）：手術数日前に、通常診療と同様に行います。同意の得られた患者様については術前検査および研究用[2ml(1回目)]の採血をさせていただきます。

### 2回目受診：手術当日

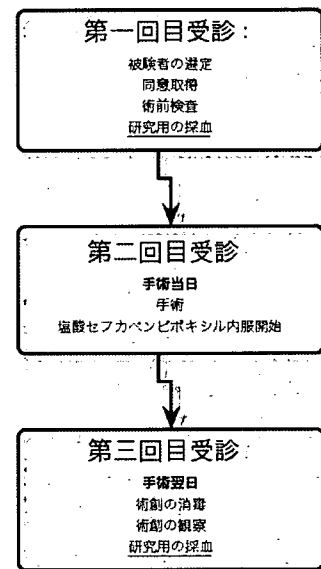
手術手技は通常診療と同様に行います。患者様には昼食後（術前）に1回塩酸セフカペンピボキシル100mg(1回目)を服用していただきます。さらに手術終了後、塩酸セフカペンピボキシル100mg (2回目) を夕食後に服用していただきます。

### 3回目受診：手術翌日

術後の消毒・術創の確認を通常診療と同様に行います。患者様には手術翌日の朝食後に、塩酸セフカペンピボキシル100mg (3回目)を服用していただきます。この日の受診時に研究用の[2ml (2回目)]の採血をさせていただきます。

臨床研究は3回目の受診時の採血で終了ですが、塩酸セフカペンピボキシル(100mg)は1日3回手術当日の術前から合計して3日間（合計9回）服用していただきます。さらに、手術1週間後に抜糸と術創確認のため受診していただきます。この点も通常診療で行われています通りです。手技として通常診療と異なる部分は、下線の採血のみです。

## 臨床試料採取スケジュール



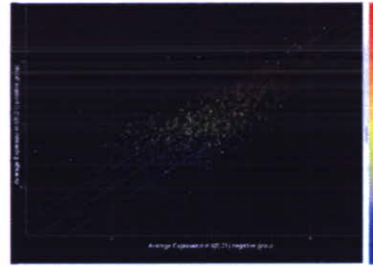
## 発現解析

採血させていただきました血液よりRNAを抽出します。Affymetrix GeneChip

システムを用いて網羅的解析を行うとともに、定量PCR法を利用して発現解析を行います。



GeneChipシステム（装置）



発現解析イメージ

## 6 研究者等の氏名及び職名

臨床薬理学部門	助手	大島康雄
臨床薬理学部門	教授	藤村昭夫
臨床薬理学部門	特別研究員	津田英利
口腔外科	非常勤医員	小尾友梨
口腔外科	助教授	神部芳則
口腔外科	教授	草間幹夫

## 7 予想される臨床研究の結果、臨床研究に参加することにより期待される利益及び起こりうる危険並びに必然的に伴う不快な状態、臨床研究終了後の対応

本研究により、安全な創薬及び薬物による有害反応の発現メカニズムの解明の推進が期待されますが、ご参加いただきます患者様個人には直接の利益はありません。試料提供に関わる料金は発生しませんので、研究に参加いただく事により、よけいにお支払いいただくことはありません。診療に関わる費用は通常通りお支払いいただきます。また、試料の提供に関しての報酬はありません。

### 薬剤の使用に関連した危険性：

使用する薬物は同様の抜歯時に通常診療で汎用されているものであり、用法用量は日常的に使用する範囲内、かつ、添付文書上の用法用量内であります。したがって、研究へ参加する事により、薬物使用と関連した危険性は増加しません。

### 手技に関連した危険性：

手技に関しては、通常診療と同様に行います。したがって、研究に参加する事により、手技に関連した危険性は増加しません。

### 個人情報の流出の危険性：

個人情報は研究者らは保管しません。したがって、個人情報の流出の危険性はありません。