

遺伝子解析研究計画書

課題名	末梢血遺伝子発現解析を用いた薬物安全性バイオマーカーの検索			
研究責任者 (申請者)	所属 氏名	薬理学講座臨床薬理学部門 安藤 仁	職名	准教授

1 試料等提供者の選定方針

本学附属病院で治療中であり、以下の選択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

【選択基準】

1. 次の①～④のいずれかの疾患であると診断されており、主治医より各試験薬（単独または複数）による治療が必要と判断され、その薬物療法の開始（初回または再開）に同意している。

すでに他の試験薬による治療を受けている場合も除外しない。また、試験薬の再開とは1ヶ月間以上の休薬期間があった場合とする。

①関節リウマチ

試験薬 メトトレキサート
ブシラミン
レフルノミド
エタネルセプト

②切迫流・早産

試験薬 リトドリン

③前立腺癌

試験薬 リュープロレリン
フルタミド
ピカルタミド
リン酸エストラムスチンナトリウム

④口腔咽頭真菌症

試験薬 イトラコナゾール

2. 年齢：20歳以上
3. 性別：不問
4. 入院，外来：不問
5. 本人から本研究への参加の同意が文書で得られる。

【除外基準】

1. 添付文書上，試験薬の使用が禁忌である。
2. 併用禁忌薬により治療中である場合，その薬物を中止できない。
3. 試験薬による薬物療法の既往があり，その中止後1ヶ月未満である。
4. 高度の貧血（ヘモグロビン濃度<8 g/dL）が確認されている。
5. 多胎妊娠中である。
6. その他，医師により被験者として不適当と判断された。

2 研究の目的、意義、方法、期間、予測される結果・危険・不利益、個人情報の保護の方法

(1) 目的

多くの薬物は重篤な有害反応をきたすことがあり、臨床において重大な問題となっている。現在のところ、薬物の毒性は前臨床（動物実験）や治験の段階でチェックしているが、それだけでは一般臨床で使用する際の薬物有害反応の出現予測は十分に出来ない。そこで本研究では、有害反応が知られている薬物を使用する患者から末梢血を薬物投与前後に採取し、末梢血における薬物有害反応に関連した遺伝子群とその発現パターンを明らかにし、遺伝子発現情報に基づいた正確かつ簡便な新規薬物有害反応予測システムを構築することを目的とする。さらに、遺伝子発現パターンから毒性メカニズムが推測できた場合には、その有害反応の予防法の開発も目指す。

(2) 意義

従来の毒性試験よりも正確かつ詳細な薬物有害反応予測システムを開発することにより、臨床で使用される薬物の安全性が飛躍的に向上する。また、毒性メカニズム解明とその予防法開発により、毒性が危惧される薬物を使用せざるを得ない時の安全性も向上し、有害反応で苦しむ患者を減らすことが可能となる。

(3) 方法

本研究において対象とする薬物とその起こりうる重篤な有害反応は次のとおりである。

関節リウマチ治療薬

メトトレキサート	—————	肝障害・腎障害・間質性肺炎
ブシラミン	—————	肝障害・腎障害・間質性肺炎
レフルノミド	—————	肝障害・間質性肺炎
エタネルセプト	—————	間質性肺炎

切迫流・早産治療薬

リトドリン	—————	肝障害
-------	-------	-----

前立腺癌治療薬

リュープロレリン	—————	肝障害・間質性肺炎
フルタミド	—————	肝障害・間質性肺炎
ビカルタミド	—————	肝障害・間質性肺炎
リン酸エストラムスチンナトリウム	—	肝障害・血栓塞栓症

真菌症治療薬

イトラコナゾール	—————	肝障害
----------	-------	-----

主治医より各試験薬による治療が必要と判断され、その薬物療法の開始（初回または再開）に同意した患者より、本研究への協力の同意を文書にて取得し、その後に血液検体を以下の内容およびタイミングで末梢静脈より採取する。

【関節リウマチ患者】 予定人数 各試験薬 50名ずつ 計 200名

アレルギー・リウマチ科で治療中の患者を対象に、外来、病棟もしくは臨床薬理学教室にて採血を行う。

① 試験薬投与前（投与前開始前1ヶ月以内）

RNA用採血 5ml および血清保存用採血 5ml 計 10ml

一般血液・生化学検査用採血（血算、白血球分画、AST、ALT、 γ -GTP、ALP、BUN、Cr、UAを含めた主治医の必要と判断する項目） *この検査は保険診療で行う。

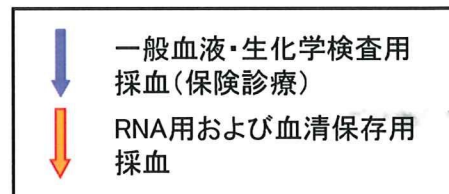
- ② 試験薬投与後 初回の外来再診日（入院継続中の場合は試験薬投与1ヵ月後）
 RNA用採血 5 ml および血清保存用採血 5 ml 計 10 ml
 一般血液・生化学検査用採血（血算、白血球分画、AST、ALT、 γ -GTP、ALP、BUN、Cr、UAを含めた主治医の必要と判断する項目） *この検査は保険診療で行う。
- ③ 試験薬投与後1ヶ月以上が経過した②以降の外来再診日（入院継続中の場合は試験薬投与2ヵ月後）
 RNA用採血 5 ml および血清保存用採血 5 ml 計 10 ml
 一般血液・生化学検査用採血（血算、白血球分画、AST、ALT、 γ -GTP、ALP、BUN、Cr、UAを含めた主治医の必要と判断する項目） *この検査は保険診療で行う。
- ただし、有害反応等により試験薬の投与を早期に中止する場合には、その時点で同内容の採血を行い終了とする。
- また、試験薬の追加や変更があった場合には、被験者より参加中止の申し出がなければ、継続して新たな試験薬に対する採血（①～③）を行うこととする（新たな試験薬に対する①がそれまでの試験薬の②や③と重複する場合には採血を追加しない）。

研究担当科：アレルギー・リウマチ科

対象疾患： 関節リウマチ

予定人数： 各試験薬50名ずつ 計200名

試験薬：
 メトトレキサート
 ブシラミン
 レフルノミド
 エタネルセプト



同意取得 ↓ または ↓



* 有害反応等により試験薬の投与を早期に中止する場合には、その時点で ↓ ↓ を行い終了とする。

【切迫流・早産患者】 予定人数 50名

産婦人科で治療中の患者を対象に、外来、病棟もしくは臨床薬理学教室にて採血を行う。

① 試験薬投与前（投与開始前2週間以内）

RNA用採血 5 ml および血清保存用採血 5 ml 計 10 ml

一般血液・生化学検査用採血（血算、白血球分画、T-bil、AST、ALT、 γ -GTP、ALP、LDH、CPK、Amy、BUN、Cr、UA） 5 ml *研究費でSRLへ提出する。

② 試験薬を経口薬で開始しそのまま継続した場合———試験薬投与開始1～3週間後

試験薬を静脈内投与で開始した場合———試験薬投与開始1週間後

（静脈内投与期間が1週間未満の場合も含む）

試験薬を経口薬で開始し静脈内投与に変更した場合——静脈内投与開始1週間後

（静脈内投与期間が1週間未満の場合も含む）

のいずれか

RNA用採血 5 ml および血清保存用採血 5 ml 計 10 ml

一般血液・生化学検査用採血（血算，白血球分画，T-bil，AST，ALT， γ -GTP，ALP，LDH，CPK，Amy，BUN，Cr，UA） 5 ml *研究費でSRLへ提出する。

- ③ 試験薬を経口薬で開始しそのまま継続した場合——試験薬投与終了時
試験薬を静脈内投与で開始した場合——試験薬投与開始2週間後
（静脈内投与期間が2週間未満の場合も含む）
試験薬を経口薬で開始し静脈内投与に変更した場合——静脈内投与開始2週間後
（静脈内投与期間が2週間未満の場合も含む）

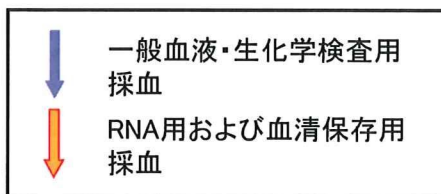
の最も早い時点

RNA用採血 5 ml および血清保存用採血 5 ml 計 10 ml

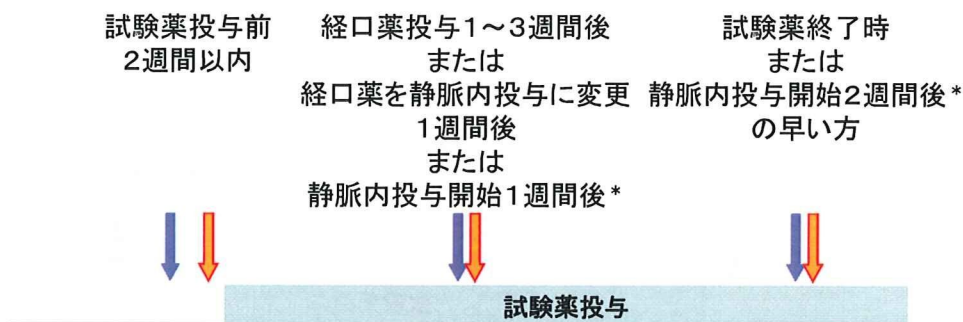
一般血液・生化学検査用採血（血算，白血球分画，T-bil，AST，ALT， γ -GTP，ALP，LDH，CPK，Amy，BUN，Cr，UA） 5 ml *研究費でSRLへ提出する。

ただし，有害反応等により試験薬の投与を中止する場合には，その時点で同内容の採血を行い終了とする。

研究担当科：産婦人科
対象疾患：切迫流・早産
予定人数：50名
試験薬：リトドリン



同意取得 ↓ または ↓



* 静脈内投与を1週間未満あるいは2週間未満で終了した場合も含む。

● 有害反応等により試験薬の投与を早期に中止する場合には，その時点で ↓ ↓ を行い終了とする。

【前立腺癌患者】 予定人数 計 50名

泌尿器科で治療中の患者を対象に，外来，病棟もしくは臨床薬理学教室にて採血を行う。

《フルタミドまたはビカルタミドまたはリン酸エストラムスチンナトリウム投与患者》

- ① 試験薬投与前（投与開始前1ヶ月以内）

RNA用採血 5 ml および血清保存用採血 5 ml 計 10 ml

一般血液・生化学検査用採血（血算，白血球分画，AST，ALT， γ -GTP，ALPを含めた主治医の必要と判断する項目） *この検査は保険診療で行う。

- ② 試験薬投与後 初回の外来再診日（入院継続中の場合は試験薬投与1週間後）

RNA用採血 5 ml および血清保存用採血 5 ml 計 10 ml

一般血液・生化学検査用採血（血算，白血球分画，AST，ALT， γ -GTP，ALP を含めた主治医の必要と判断する項目） *この検査は保険診療で行う。

- ③ 試験薬投与後 1ヶ月以上が経過した②以降の外來再診日（入院継続中の場合は試験薬投与 1ヵ月後）

RNA用採血 5 ml および血清保存用採血 5 ml 計 10 ml

一般血液・生化学検査用採血（血算，白血球分画，AST，ALT， γ -GTP，ALP を含めた主治医の必要と判断する項目） *この検査は保険診療で行う。

ただし，有害反応等により試験薬の投与を中止する場合には，その時点で同内容の採血を行い終了とする。

また，試験薬の変更があった場合には，被験者より参加中止の申し出がなければ，継続して新たな試験薬に対する採血（①～③）を行うこととする（新たな試験薬に対する①がそれまでの試験薬の②や③と重複する場合には採血を追加しない）。

研究担当科：泌尿器科

対象疾患：前立腺癌

予定人数：前立腺癌患者全体で50名

試験薬：フルタミド

ビカルタミド

リン酸エストラムスチンナトリウム

↓ 一般血液・生化学検査用採血（保険診療）
↓ RNA用および血清保存用採血

同意取得 ↓ または ↓

試験薬投与前
1ヶ月以内

試験薬投与後
初回外來再診時
または
投与1週間後

試験薬投与1ヶ月以降の
初回外來再診時
または
投与1ヵ月後



試験薬投与

*有害反応等により試験薬の投与を早期に中止する場合には，その時点で ↓ ↓ を行い終了とする。

《リュープロレリン投与患者》

- ④ リュープロレリン投与前（投与開始前1ヶ月以内）

RNA用採血 5 ml および血清保存用採血 5 ml 計 10 ml

一般血液・生化学検査用採血（血算，白血球分画，AST，ALT， γ -GTP，ALP を含めた主治医の必要と判断する項目） *この検査は保険診療で行う。

- ⑤ リュープロレリン投与後 初回の外來再診日（入院継続中の場合は試験薬投与 1ヶ月後）

RNA用採血 5 ml および血清保存用採血 5 ml 計 10 ml

一般血液・生化学検査用採血（血算，白血球分画，AST，ALT， γ -GTP，ALP を含めた主治医の必要と判断する項目） *この検査は保険診療で行う。

- ⑥ リュープロレリン投与開始6ヶ月～1年後

RNA用採血 5 ml および血清保存用採血 5 ml 計 10 ml

一般血液・生化学検査用採血（血算，白血球分画，AST，ALT， γ -GTP，ALP を含めた

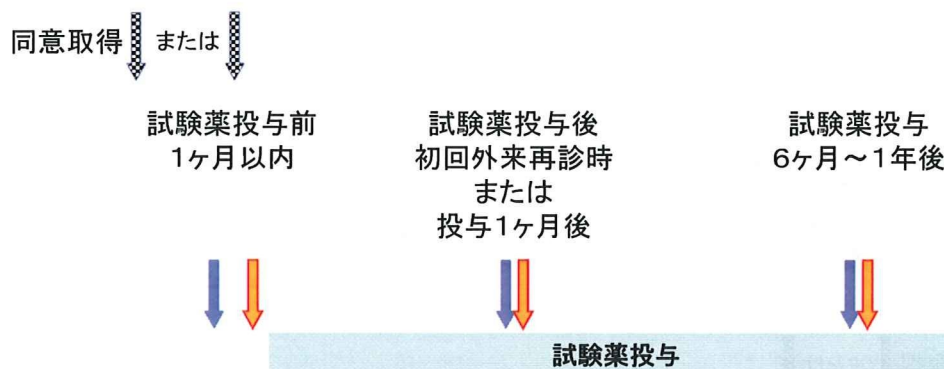
主治医の必要と判断する項目) *この検査は保険診療で行う。

ただし、有害反応等により試験薬の投与を中止する場合には、その時点で同内容の採血を行い終了とする。

また、リュープロレリンをフルタミドあるいはピカルタミドと併用している場合には、両試験薬に対する採血(①~③)を行い、採血時点が重複する場合には採血項目を重複させない。

研究担当科：泌尿器科
対象疾患：前立腺癌
予定人数：前立腺癌患者全体で50名
試験薬：リュープロレリン

↓ 一般血液・生化学検査用
採血(保険診療)
↓ RNA用および血清保存用
採血



*有害反応等により試験薬の投与を早期に中止する場合には、その時点で ↓ ↓ を行い終了とする。

【口腔咽頭真菌症患者】 予定人数 50名

歯科口腔外科で治療中の患者を対象に、外来、病棟もしくは臨床薬理学教室にて採血を行う。

① 試験薬投与前(投与開始前1ヶ月以内)

RNA用採血 5 ml および血清保存用採血 5 ml 計 10 ml

一般血液・生化学検査用採血(血算, 白血球分画, T-bil, AST, ALT, γ -GTP, ALP, LDH, BUN, Cr, UA) 5 ml *保険診療で行わない場合にはSRLへ提出する。

② 試験薬投与後 初回の外来再診日(入院継続中の場合は試験薬投与3日後)

RNA用採血 5 ml および血清保存用採血 5 ml 計 10 ml

一般血液・生化学検査用採血(血算, 白血球分画, T-bil, AST, ALT, γ -GTP, ALP, LDH, BUN, Cr, UA) 5 ml *保険診療で行わない場合にはSRLへ提出する。

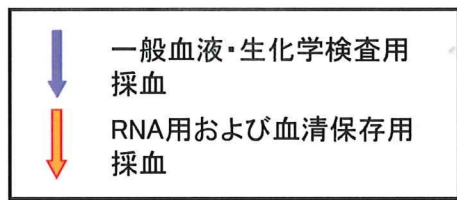
③ 試験薬投与後1週間以上が経過した②以降の外来再診日(入院継続中の場合は試験薬投与1週間後)

RNA用採血 5 ml および血清保存用採血 5 ml 計 10 ml

一般血液・生化学検査用採血(血算, 白血球分画, T-bil, AST, ALT, γ -GTP, ALP, LDH, BUN, Cr, UA) 5 ml *保険診療で行わない場合にはSRLへ提出する。

ただし、有害反応等により試験薬の投与を中止する場合には、その時点で同内容の採血を行い終了とする。

研究担当科：歯科口腔外科
対象疾患：口腔咽頭真菌症
予定人数：50名
試験薬：イトラコナゾール



* 有害反応等により試験薬の投与を早期に中止する場合には、その時点で ↓ を行い終了とする。

一般血液・生化学検査値とともに、臨床経過（有害反応の出現の有無）を主治医もしくは診療録より収集する。

得られた RNA 用末梢血検体より RNA を抽出し、Affymetrix Gene Chip システムを用い、網羅的遺伝子発現解析を行う。解析結果を用い、各試験薬に特徴的な遺伝子発現変化、各臓器障害をきたし得る薬物群に共通の遺伝子発現変化、有害反応をきたした患者に特徴的な遺伝子発現（投与前および投与後）を明らかにすることを試みる。選択した遺伝子群については、real-time PCR 法にて mRNA 発現量を確認する。その結果、有害反応を予測する遺伝子マーカーが見つかり、そのマーカー遺伝子の発現量（もしくは発現変化）が血清を用いた検査（たとえばマーカー蛋白の定量など）にて予測できる可能性が生じた場合には、保存しておいた血清を用いてその検証を行う。また、遺伝子マーカーが血中薬物濃度に影響している可能性がある場合には、保存血清を用いて薬物濃度測定を行う。

(4) 期間

許可を得てから平成 23 年 3 月 31 日まで

(5) 予測される結果・危険・不利益

予測される結果

遺伝子発現解析による鋭敏な薬物有害反応の予測が可能となり、有害反応を生じない安全な薬物を効率的に開発できるようになる。また、有害反応の機序が明らかとなり、個々の患者の有害反応予測や有害反応予防にもつながる。

予測される危険・不利益

本研究により被験者に実施される行為は採血のみであり、その量は比較的少なく、高度の貧血を有する患者は除外するため、被験者の危険は十分に小さい（研究のための 1 回の採血量は 10 ml であり、1 ヶ月間に採血される量は最大でも 40 ml を超えない）。一般血液・生化学検査を研究費で行う場合も、有害反応のチェックにつながるため、危険性よりもむしろ診

療の安全性が向上する。

本研究は本学附属病院で標準的な保険診療を受ける患者を対象として実施し、本研究への参加により治療法や通院間隔に影響がでることがないように研究を計画しているため、不利益もないと予測される。

(6) 個人情報の保護の方法

研究責任者は、被験者のエントリー後に直ちに識別コードを付し、試料、臨床データ、解析結果等の匿名化を行う。また、匿名化の対応表は、手書きのノートのみに記載し、施設の上、厳重に管理し、個人情報の保護を徹底する。

なお、外注検査会社 SRL へ依頼する一般血液・生化学検査については、異常値出現時の被験者の安全を第一に考慮し、通常の外注検査依頼と同様に匿名化はしない。ただし、検査結果を研究用に使用する際には匿名化した状態でのみ使用する（検査報告書の個人情報部分は切り離してシュレッダーにかける）。

3 試料等の種類、量、予定人数

種類	静脈血	量	ほとんどの場合は計 20~45 ml	予定人数	350 名
----	-----	---	--------------------	------	-------

4 共同研究機関の名称、共同研究者の職名、氏名、役割

なし

5 研究者等の所属・職名及び氏名

(1) インフォームド・コンセントのための説明を行う研究者等(インフォームド・コンセントを受けない研究の場合を含む)

臨床薬理学	准教授	安藤 仁	研究責任者
臨床薬理学	教授	藤村 昭夫	研究総括者
臨床薬理学	講師	太田 昌一郎	研究実施者
アレルギー膠原病学	教授	箕田 清次	同上
アレルギー膠原病学	准教授	岩本 雅弘	同上
医学教育センター	教授	岡崎 仁昭	同上
臨床試験センター	准教授	吉尾 卓	同上
アレルギー膠原病学	助教	長嶋 孝夫	同上
アレルギー膠原病学	助教	永谷 勝也	同上
アレルギー膠原病学	助教	釜田 康行	同上
アレルギー膠原病学	病院助教	青木 葉子	同上
アレルギー膠原病学	病院助教	大西 佐知子	同上
アレルギー膠原病学	シニアレジデント	高鳥 志乃	同上
アレルギー膠原病学	シニアレジデント	松本 和子	同上
アレルギー膠原病学	シニアレジデント	池ノ谷 紘平	同上
アレルギー膠原病学	シニアレジデント	丸山 暁人	同上
アレルギー膠原病学	シニアレジデント	本根 杏子	同上
アレルギー膠原病学	医員 (大学院生)	星野 東明	同上
アレルギー膠原病学	医員 (大学院生)	松山 泰	研究実施者

アレルギー膠原病学	非常勤講師	佐藤 英智	同上
アレルギー膠原病学	副手	奈良 浩之	同上
産科婦人科学	教授	鈴木 光明	同上
産科婦人科学	教授	松原 茂樹	同上
産科婦人科学	教授	柴原 浩章	同上
産科婦人科学	准教授	泉 章夫	同上
産科婦人科学	講師	竹井 裕二	同上
産科婦人科学	准教授	渡辺 尚	同上
産科婦人科学	准教授	藤原 寛行	同上
産科婦人科学	講師	薄井 里英	同上
産科婦人科学	講師	高見澤 聡	同上
産科婦人科学	講師	嵯峨 泰	同上
産科婦人科学	学内講師	桑田 知之	同上
産科婦人科学	学内講師	鈴木 達也	同上
産科婦人科学	学内講師	町田 静生	同上
産科婦人科学	助教	種市 明代	同上
産科婦人科学	助教	平野 由紀	同上
産科婦人科学	病院助教	佐藤 尚人	同上
産科婦人科学	病院助教	島田 和彦	同上
産科婦人科学	病院助教	永井 崇	同上
産科婦人科学	病院助教	高橋 佳容子	同上
産科婦人科学	病院助教	斎藤 裕	同上
産科婦人科学	病院助教	高橋 寿々代	同上
産科婦人科学	病院助教	橋本 裕子	同上
産科婦人科学	病院助教	有賀 治子	同上
産科婦人科学	臨床助教	岡島 毅	同上
産科婦人科学	病院助教	奥野 さつき	同上
産科婦人科学	病院助教	佐藤 友美	同上
産科婦人科学	病院助教	廣瀬 典子	同上
産科婦人科学	臨床助教	浅田 京子	同上
産科婦人科学	臨床助教	石田 洋一	同上
産科婦人科学	臨床助教	金子 由佳	同上
産科婦人科学	臨床助教	今吉 真由美	同上
産科婦人科学	臨床助教	猿山 美幸	同上
産科婦人科学	臨床助教	橘 直之	同上
産科婦人科学	臨床助教	高橋 寿子	同上
産科婦人科学	臨床助教	大井 朝子	同上
産科婦人科学	臨床助教	小林 真実	同上
産科婦人科学	臨床助教	坂本 有希	同上
産科婦人科学	臨床助教	鈴木 はる奈	同上
産科婦人科学	臨床助教	田中 こよみ	同上
産科婦人科学	非常勤講師	高橋 佳代	同上
産科婦人科学	副手	平嶋 周子	研究実施者

産科婦人科学	非常勤医員	鈴木 寛正	同上
産科婦人科学	非常勤医員	高橋 詳史	同上
産科婦人科学	非常勤医員	伊志嶺 めぐみ	同上
産科婦人科学	副手	吉田 美海	同上
泌尿器科学	教授	森田 辰男	同上
泌尿器科学	助教	黒川 真輔	同上
泌尿器科学	講師	湯澤 政行	同上
泌尿器科学	講師	小林 実	同上
泌尿器科学	講師	鈴木 一実	同上
泌尿器科学	病院助教	古清水 岳志	同上
泌尿器科学	病院助教	貫井 昭徳	同上
泌尿器科学	シニアレジデント	熊丸 貴俊	同上
泌尿器科学	シニアレジデント	中野 一彦	同上
泌尿器科学	シニアレジデント	久保 太郎	同上
泌尿器科学	シニアレジデント	小松 健二	同上
歯科口腔外科学	教授	草間 幹夫	同上
歯科口腔外科学	講師	野口 忠秀	同上
歯科口腔外科学	准教授	神部 芳則	同上
歯科口腔外科学	助教	伊藤 弘人	同上
歯科口腔外科学	病院助教	土屋 欣之	同上
歯科口腔外科学	病院助教	篠崎 泰久	同上
歯科口腔外科学	病院助教	宮城 徳人	同上
歯科口腔外科学	シニアレジデント	加藤 領子	同上
歯科口腔外科学	シニアレジデント	上野 泰宏	同上
歯科口腔外科学	シニアレジデント	菊池 公治	同上
歯科口腔外科学	シニアレジデント	仙名 あかね	同上
歯科口腔外科学	シニアレジデント	高橋 淳	同上
歯科口腔外科学	シニアレジデント	大谷津 幸生	同上
歯科口腔外科学	シニアレジデント	山本 亜紀	同上
歯科口腔外科学	ジュニアレジデント	渡辺 秀紀	同上
歯科口腔外科学	ジュニアレジデント	杉山 知子	同上
歯科口腔外科学	ジュニアレジデント	小澤 道子	同上
歯科口腔外科学	ジュニアレジデント	川島 理恵	同上
歯科口腔外科学	ジュニアレジデント	中井 雄一郎	同上
歯科口腔外科学	ジュニアレジデント	林 昭光	同上
歯科口腔外科学	ジュニアレジデント	林 宏美	同上

(2) その他の研究担当者 (インフォームド・コンセントの説明を行わない者)

臨床薬理学	研究員	津田 英利	遺伝子発現解析
臨床薬理学	助教	牛島 健太郎	有害反応機序解析
分子薬理学	准教授	輿水 崇鏡	同上
分子薬理学	助教	土屋 裕義	同上

6 インフォームド・コンセントのための手続及び方法

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。研究への参加に同意を得た場合には、説明を行った医師名を記載し、同意書に同意年月日、住所の記載と、氏名の自署または記名押印をしていただく。同意書類は研究責任者が保管する。
被験者には、説明文書とともに同意撤回文書を手渡し、希望時の同意撤回を容易にする。

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

説明文書、同意書、同意撤回文書は別紙のとおり

8 代諾者等を必要とする提供者の予定

なし

9 遺伝情報の開示に関する考え方

本研究では遺伝子自体は解析しないため、該当しない。また、遺伝子発現解析は匿名化した状況下でのみ行うため、各個人の結果を被験者に開示することはない。

10 研究実施前提供試料等の使用

なし

11 他の研究機関からの試料等又は遺伝情報の提供を受ける場合

なし

12 外部の機関に試料等若しくは遺伝情報を提供する場合又は研究の一部を委託する場合の
必要性、外部機関の名称等及び匿名化の方法

(1) 必要性

本研究で使用する一般血液・生化学検査を、主治医が保険診療において施行の必要がないと判断した場合には、保険診療外（研究費）で検査を行う。その際に、被験者および被験者の保険者に費用の請求がなされないことがないように、検査は附属病院内ではなく外注で行う。

(2) 外部機関

株式会社 エスアールエル (SRL) 宇都宮営業所 宇都宮市鶴田町 1557-1
一般血液・生化学検査のみを依頼する。

(3) 本学で行う匿名化の方法

異常値出現時の被験者の安全を第一に考慮し、通常の外注検査依頼と同様に匿名化はしない。ただし、検査結果を研究用に使用する際には匿名化した状態でのみ使用する（検査報告書の個人情報部分は切り離してシュレッダーにかける）。

13 試料等の保存

(1) 研究遂行中の試料等の保管

保管責任者の所属・職名・氏名	研究責任者
保管場所及び方法	臨床薬理学の研究室の冷凍庫に匿名化した状態で保管する。

(2) 研究期間の終了後の試料等の保存

採取した血清、血液および抽出・合成された核酸は臨床薬理学において匿名化のまま保存し、本研究期間終了後は直ちに廃棄する。ただし、本研究の解析には長期間を要するため、研究期間終了後に新たな有害反応予測マーカーや有害反応発症機序が推察された場合に備えて、被験者より同意が得られた場合に限り、血清と核酸の保存を継続する。なお、本研究以外の目的で試料を利用する必要がある場合には、新たに自治医科大学遺伝子解析研究倫理審査委員会の審査をうける。

14 ヒト細胞・遺伝子・組織バンクへの試料等の提供

試料等は提供しない。

15 試料等の廃棄方法及びその際の匿名化の方法

試料等は匿名化された状態でオートクレーブ処理し破棄する。

16 遺伝カウンセリングの必要性及びその体制

遺伝子発現のみを解析するため、遺伝カウンセリングの必要性はない。

17 研究資金の調達方法

平成 20 年度 厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）
研究課題名 「トキシコゲノミクス研究の臨床への展開」（課題番号 H20-バイオ一般-003）
（平成 22 年度まで継続予定）

同意説明文書

遺伝子発現解析研究 (研究題目 末梢血遺伝子発現解析を用いた 薬物安全性バイオマーカーの検索) へのご協力のお願いとご説明

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を同意していただくための手続などについて説明します。

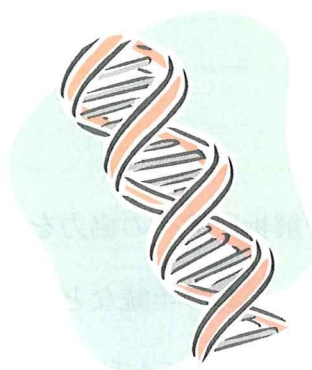
この説明を十分に理解し、研究に協力しても良いと考えられた場合には、「遺伝子発現解析研究への協力についての同意書」に署名又は記名・押印し、同意したということをはっきり示してくださるようお願いいたします。

関節リウマチの治療のために次の治療薬を使用する予定の患者様用

メトトレキサート (製品名 リウマトレックス メソトレキサートなど)
ブシラミン (製品名 リマチルなど)
レフルノミド (製品名 アラバ)
エタネルセプト (製品名 エンブレル)

1 遺伝子発現と病気、薬の作用について

遺伝子とは人間の体をつくる設計図に相当するものです。ヒトには約2万5千個の遺伝子があると考えられます。ヒトの体は約60兆個の細胞から成り立っていますが、この細胞一つ一つにすべての遺伝子が含まれています。遺伝子には膨大な情報がDNA(デオキシリボ核酸)の配列という形で記録されています。その一部がRNA(リボ核酸)の配列に移し換えられ、その情報に従って蛋白質が組み立てられて機能を発揮することになります。すなわちヒトの体は遺伝子の指令に基づいて維持されています。それぞれの遺伝子から蛋白質が組み立てられる度合いは細胞の種類によって異なるため、心臓や肝臓などそれぞれの臓器の細胞が違った働きをもつことが可能となるわけです。また、糖尿病や癌など病的な状態ではさまざまな遺伝子の蛋白質への組み立て(これを遺伝子発現といいます)が増減しており、これらの変化は病態と密接に関連しているものと考えられます。同じように、薬の効きめや副作用の出やすさの個人差も、いくつかの遺伝子の遺伝子発現量の違いによって説明できるものと考えられます。したがって、さまざまな遺伝子発現の変化を詳しく調べることにより、病気の原因解明や新薬の開発、薬の副作用予防法の開発につながるものが期待されます。



2 研究に協力するかどうかを考えるために

あなたがこれから使用する予定の薬には、ごくまれではありますが、重い副作用が生じる場合があることが知られています。この研究は、その副作用の出現が予測可能かどうか、その副作用がどうして生じるのか、その副作用を予防するためにはどうすればよいのかを調べることを目的としています。

そこで、あなたの末梢血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

研究協力に同意するかどうかは任意です。あなたの自由意思で決めてください。協力に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末梢血や遺伝子発現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には、遺伝子発現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、薬の副作用と遺伝子発現の関連を調べるために、副作用の知られている薬をいくつか選びました。その薬の中には関節リウマチの治療薬も含まれるため、関節リウマチの診断を受け、次の抗リウマチ薬の少なくとも一つを使用する必要があり、これから使用することがすでに決まっているあなたに研究へのご協力をお願いしています。

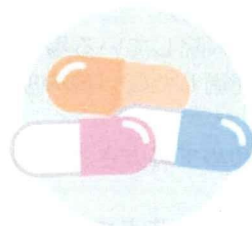
メトトレキサート（製品名 リウマトレックス メソトレキセートなど）

ブシラミン（製品名 リマチルなど）

レフルノミド（製品名 アラバ）

エタネルセプト（製品名 エンブレル）

なお、未成年の方、高度の貧血がある方は、本研究にご協力いただけません。



(3) 研究の目的、意義、方法、期間、試料等の種類及び量

研究の目的

多くの薬は重い副作用をきたすことがあり、治療をする上で大きな問題となっています。現在のところ、薬の毒性は動物実験や治験（薬を発売する前に行う、健康な人や患者さんに薬を試してみる試験）の段階でチェックしていますが、残念ながらそれだけでは実際に患者さんが使用する際の副作用の出現予測は十分に出来ません。事実、あなたがこれから使用する予定の薬にも、まれではありますが、重い副作用が生じる場合があることが知られています。しかしながら、そうした副作用が、どういう患者さんにどのような原因で起こってくるのかはわかっていません。

そこで、この研究では、その薬を使用する前と使用中にあなたから末梢血を少量いただき、その薬を飲むことによって血液（血球）中の遺伝子発現がどのように変化するかを調べます。そして、副作用と関連する遺伝子発現パターンを明らかにし、副作用が起こりやすいかどうかを予測できるシステムを開発します。さらに、遺伝子発現パターンから副作用が生じる原因を解明し、副作用の予防法を開発することを目指します。

研究の意義

現在は不可能な「副作用の予測」が可能になれば、副作用のでやすい患者さんではその薬を使用しない、あるいは、副作用のない新しい薬を作ることによって、副作用に苦しむ患者さんをなくすことができます。また、副作用がどうして生じるかがわかれば、副作用がでる危険が高い薬をどうしても使用しなくてはならない場合に、副作用が出現しないように予防することが可能になることが期待されます。したがって、この研究の成果は、薬の安全性を向上させることとなります。



研究の方法

あなたにお願いすることは、通常の診療における採血の際にこの研究のための採血 10 ml を追加させていただくことのみです。この研究のために、あなたの治療法を変更したり、外来を受診していただくことは一切ありません。また、この研究のための費用をあなたに請求することはありません。

対象となる薬と調べる副作用は次のとおりです。

メトトレキサート	肝障害・腎障害・間質性肺炎
ブシラミン	肝障害・腎障害・間質性肺炎
レフルノミド	肝障害・間質性肺炎
エタネルセプト	間質性肺炎

研究用の採血は、次の3回、お願いいたします。

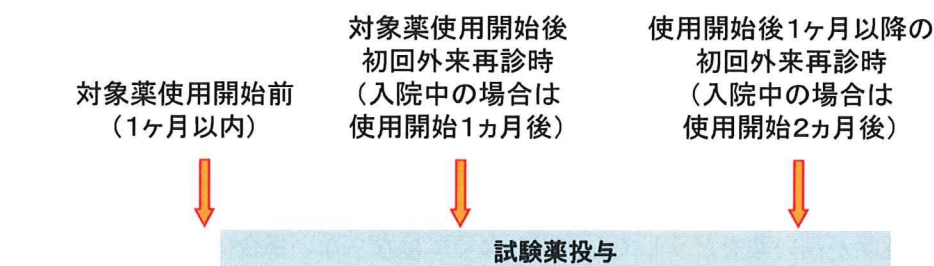
- ① 薬の使用を開始する前（1ヶ月以内）
- ② 薬を使用開始後の初回再診日（入院している場合は開始1ヶ月後）
- ③ 薬を使用開始後1ヶ月以上が経過した②以降の初回再診日（入院している場合は開始2ヶ月後）

*ほとんどの方の場合は、①対象薬が初めて処方される日（本日）、②次回再診日、③次々回再診日となります。

*薬の投与を早期に中止する場合には、その時点で研究用採血をお願いし、終了いたします。

*複数の対象薬を使用する場合には、もう一方の薬に対する採血もお願いいたします（その際にも、採血のタイミングが重複する場合には、1回分の採血および採血量のみで結構です）。

対象疾患： 関節リウマチ
対象薬： メトトレキサート
ブシラミン
レフルノミド
エタネルセプト



*対象薬の使用を早期に中止する場合には、その時点で ↓ をさせていただきます終了します。

遺伝子発現解析は、あなたから頂いた血液より RNA を抽出し、マイクロアレイ法という方法を用いて行います。マイクロアレイ法は、すべての遺伝子の発現量を一度に調べることができる方法です。あなたの結果を他の患者さんの結果と合わせて解析し、各対象薬に特徴的な遺伝子発現変化や、それぞれの副作用（肝障害・腎障害・間質性肺炎）に特徴的な遺伝子発現変化、副作用の起こった患者さんに特徴的な遺伝子発現パターンを明らかにします。マイクロアレイ法を用いることにより、1つや2つの遺伝子の発現変化では判定できない場合にも、複数の遺伝子の発現変化を合わせてみることでその特徴を同定できる可能性が高まります。選択した遺伝子群については、real-time PCR 法という方法でも遺伝子発現量を確認します。

こうした遺伝子発現量の測定はやや煩雑なのですが、遺伝子によってはその遺伝子が調節するタンパク質などの血中濃度で遺伝子発現量を代用できるかもしれません。もしも、タンパク濃度を指標とした評価法が確立すれば、簡単ないわゆる血液検査での副作用発現予測が可能になります。また、遺伝子によっては、薬の血中濃度に影響する可能性もあります。そこで今回は、血中のタンパク質や薬物などの濃度の測定が必要になった時のために、遺伝子発現解析用の血液とは別に、あなたの血清も保存させていただきます。

研究期間

平成 20 年 7 月 15 日から平成 23 年 3 月 31 日まで

試料の種類および量

静脈血 1 回 10 ml ほとんどの場合は計 30 ml



(4) 研究責任者の氏名、職名及び所属名

安藤 仁 臨床薬理学 准教授

(5) 予想される研究結果

遺伝子発現解析による薬の副作用予測が可能となり、個々の患者さんの副作用予測や副作用を生じない安全な薬の開発ができるようになります。また、副作用の原因が明らかとなり、副作用予防にもつながります。

(6) 試料等を提供した人にとって予想される危険及び不利益

本研究のためにご協力いただくことは通常の方法で行われる腕からの静脈血採血のみであり、その量は比較的少なく、また、高度の貧血を有する患者さんには参加をお願いしていません。この研究のために新たに加わる危険性はほとんどありません。この研究への参加によって、あなたの治療法が変更されたり、受診間隔が変更されたり、医療費が増加することはありませんので、あなたへの不利益もないと予想されます。

(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、遺伝子発現を調べる方法等に関する詳しい資料が必要な場合も用意いたします。

(8) 個人情報の保護

個人情報は、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、あなたの血液検体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、研究責任者が手書きのノートの上に記載し、施錠の上、厳重に管理します。これを連結可能匿名化といいます。こうすることによって、あなたの遺伝子発現解析を行なう者には符合しか分からず、誰の遺伝子発現を解析しているのかがわからなくなります。



(9) 試料等又はそれから得られた情報を他の機関へ提供する可能性

あなたからいただいた試料等またはそれから得られた情報を他の機関へ提供することはありません。

(10) 遺伝子発現解析結果の伝え方

遺伝子発現量の測定は匿名化した状況下でのみ行い、その結果は多くの患者さんの結果と合わせて解析します。すなわち、あなたの遺伝子発現解析結果がどれであるかは、私たちもわからないまま解析します。その結果、なんらかの結果が見出されたとしても、その意義を明らかにし、実際に応用するには、更に多くの研究が必要です。したがって、あなた自身の薬の使い方などにすぐに有益な結果が出る可能性は低いので、個人が同定できるかたちで解析結果を開示することは、相手が誰であっても、たとえあなたであっても、ありません。

(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、データベース上などで公に発表されることがあります。

(13) 試料等の保存、使用及び廃棄の方法

提供いただいた血液検体および抽出した核酸は、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。しかし、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

提供いただいた試料をヒト細胞・遺伝子・組織バンクに提供することはありません。

(15) 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、厚生労働科学研究費補助金によっています。

(16) 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 0285-58-7550）で受け付けます。

研究責任者：自治医科大学医学部薬理学講座臨床薬理学部門 准教授

安藤 仁

〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1 電話 0285-58-7388