

200926059A

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業

禁煙治療薬による喫煙関連疾患予防法の再評価と
効果的な禁煙指導法の確立と普及のための
多施設共同臨床試験

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 東 純一

平成22年4月

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業

禁煙治療薬による喫煙関連疾患予防法の再評価と
効果的な禁煙指導法の確立と普及のための
多施設共同臨床試験

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 東 純一

平成22年4月

目 次

I. 総括研究報告

禁煙治療薬による喫煙関連疾患予防法の再評価と
効果的な禁煙指導法の確立と普及のための多施設共同臨床試験 ----- 1

東 純一

(資料1) 禁煙補助薬の個別化適正投与方法確立のためのゲノム薬理学的研究実施計画書

(資料2) 同意書 (印刷原稿)

(資料3) 同意撤回書

II. 分担研究報告

1. ニコチン依存形成におけるニコチン代謝酵素活性の意義に関する研究 ----- 43

藤尾 慈

2. 遺伝子判定結果通知による禁煙維持率上昇に関する研究 ----- 46

南畝 晋平

(資料4) 遺伝子多型判定結果通知資料 (被験者用)

(資料5) 遺伝子多型判定結果通知資料 (担当医師用)

3. 禁煙外来実態調査に関する研究 ----- 53

菌 はじめ

(資料6) 禁煙外来実態調査アンケート (案)

4. 臨床試験コーディネーター養成、統括支援業務に関する研究 ----- 59

伊藤 継孝

(資料7) ポスター (縮小版)

5. 禁煙支援に応用可能な遺伝子多型の探索に関する研究 ----- 63

前田真貴子

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 67

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 69

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）
総括研究報告書

禁煙治療薬による喫煙関連疾患予防法の再評価と
効果的な禁煙指導法の確立と普及のための多施設共同臨床試験に関する研究

研究代表者 東 純一 兵庫医療大学薬学部長

研究要旨

多彩な喫煙関連疾患の予防策として「禁煙」に勝るものはない。喫煙は疾病であり、喫煙習慣によって形成されたニコチン依存により、禁煙には大きな困難が伴う。この問題を解決するには、個人に最適な禁煙指導法と禁煙補助薬の適正使用法とを考案する必要がある。本研究は禁煙支援を主目的とし、大規模臨床試験を実施して、「個の医療」に立脚する、日本人における喫煙習慣・禁煙指導に関する新たなエビデンスを構築する。

初年度は、個々の患者における禁煙補助薬に対する反応性の個体差の臨床評価を行うため、下記2項目を行った；

①ニコチン製剤とアセチルコリン受容体部分的遮断薬（バレニクリン）との禁煙達成に関する比較対照試験の実施体制整備と開始

②ニコチン依存および禁煙達成に寄与する遺伝子探索のためのゲノム薬理学（PGx）研究の開始

臨床試験については、臨床試験の実施体制を整備し、平成21年7月にキックオフミーティングを開催、臨床試験を開始した。平成21年度末までに、既に200例以上の喫煙者の参加を得た。

探索ゲノム薬理学的研究については、ニコチン依存および禁煙達成に関する遺伝子について文献的調査および基礎研究を行い、バレニクリンの薬理的ターゲットであるニコチン性アセチルコリン受容体(nAChR) $\alpha 4$ サブユニット他、複数の遺伝子多型がニコチン依存症に関わる可能性を見出した。更に新たな候補遺伝子探索を目的にニコチン依存形成機序の探索を行い、喫煙によりニコチン代謝酵素活性が誘導される可能性を見出した。すなわち、タバコ煙の含有成分がconstitutive androstane受容体を活性化し、ニコチン代謝に関与する代謝酵素が発現誘導されるという新たな知見を得た。

行政的側面からは、広く禁煙治療への関心を高めて本臨床研究への協力者を募るため、広報用ポスターを作成し、禁煙を望む喫煙者に禁煙外来の存在、禁煙治療における保険診療の適用の周知を、図っている。また、現在、我が国においては数多くの禁煙外来が設置されているが、その実態は不明瞭である。本臨床研究への参画施設を募集するにあたり、現在の禁煙外来の実態とその問題点に関するアンケートによる実態調査を開始した。また、本臨床試験では、一定の禁煙外来終了後、約10カ月のフォローアップ期間を設定し、フォローアップなどの禁煙達成率への寄与度を検討し、禁煙外来の質の向上を図る。本研究事業が禁煙達成率の向上に寄与し、国民の健康維持・増進に役立つ禁煙支援の基盤となるエビデンスを確立する。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び
所属研究機関における職名

藤尾 慈・大阪大学大学院薬学研究科・教授
南畝晋平・兵庫医療大学薬学部・講師
菌 はじめ・菌はじめクリニック・院長
伊藤継孝・薬効ゲノム情報株式会社・
代表取締役社長
前田真貴子・兵庫医療大学薬学部・講師

加藤正隆・かとうクリニック・院長
田那村雅子・医療法人社団至心会田那村内科
小児科・副院長
内藤毅郎・内藤内科クリニック・院長
西 耕一・石川県立中央病院・診療部長
能登啓文・富山県立中央病院・副院長
船本全信・医療法人社団有晃会ふなもと
クリニック・理事長
松岡 宏・愛媛県立今治病院・副院長
村松弘康・中央内科クリニック・副院長
森田純二・木村内科呼吸器科医院・名誉院長
山田修久・山田菊地医院・院長
服部 薫・兵庫医療大学・技術補佐員

研究協力者氏名・所属機関名及び
所属研究機関における職名

稲本 望・済生会滋賀県病院・健康管理部部長
今本千衣子・医療法人社団今本内科医院・副院長

A. 研究目的

虚血性心疾患、COPD、癌などの喫煙関連疾患の予防や治療に禁煙は必須である。しかし、多くの喫煙者は、禁煙の重要性を認識しながらもニコチン依存症のため禁煙を達成できない。従って、効果的な禁煙治療法の確立は、国民の健康増進・医療費削減の観点から極めて重要で、行政が取り組むべき最重要課題である。

日本の禁煙治療はニコチン置換療法に加え、2008年1月から $\alpha 4\beta 2$ ニコチン受容体部分作動薬バレニクリンが禁煙治療薬として承認された。しかし、バレニクリンが先行して販売されている米国では副作用（吐気、頭痛、うつ、自殺願望）に対する警告がFDAより出されている。今後は、ニコチン製剤あるいはバレニクリンの個別化適正投与を行い、より安全で有効な禁煙治療を実施することが重要になると予測される。日本人と欧米人では薬物への応答性が異なることより、本研究は、我が国における質の高い禁煙支援を主目的とし、日本人における喫煙習慣に関する新たなエビデンスを構築し、個々の患者におけるニコチン製剤とバレニクリンに対する有効性および安全性の個体差の評価を行うことを目的とし、多施設共同臨床試験を実施する。

B. 研究方法

平成21年度は次の2項目を主目標として研究を開始した。

- ① ニコチン製剤とバレニクリン（アセチルコリン受容体部分的遮断薬）との禁煙達成に関する比較対照臨床試験の体制整備
- ② ニコチン依存、禁煙達成率および禁断症状に関連する遺伝子多型の探索

① 多施設共同臨床試験遂行のための体制整備

日本禁煙学会の協力の下、平成21年4月より臨床試験研究体制を整備し、同年7月にキックオフミーティングを開催し、「禁煙補助薬の個別化適正投与方法確立のためのゲノム薬理学的研究実施計画書」（資料1）に基づき臨床試験を開始した。

（倫理面への配慮）

本臨床研究の実実施計画書にも記載している通り、研究等の対象となる個人の人権擁護については、遺伝子は通常の採血により得られた血液から取り出すので身体的危険はなく、解析には日常診療から得られた結果を用いるので、人間の尊厳を損なうような方法は含んでいない。また、遺伝子情報を含む個人情報外部に流出した際にその情報に基づいた差別行為を産み出す可能性がある。

このような可能性を防ぐため、本研究では、個人情報の管理を厳重に行う。具体的には、個人情報を院内で匿名化し、血液サンプル、診療情報、個人識別情報を兵庫医療大学に提供する。提供された個人情報は、個人情報識別管理者が連結匿名化し、解析担当者に提供する。さらに、個人情報の管理には専用のコンピューターを用いて行い、教室内外のネットワークとは接続しないようにする。

また、研究等の対象となる者に理解を求め、同意を得る方法については以下1)~5)に示す方法によって行う。

- 1) 患者への説明：
禁煙外来で診療を担当する担当医が行う
- 2) 説明者に対する説明項目：
実施計画書添付資料5「説明者のための参考資料」参照。
- 3) 説明文書：
実施計画書添付資料6「患者さんへの説明文書」参照。
- 4) 同意書：
資料2「同意書」（3枚複写）参照
正を医療施設に、複は兵庫医療大学と患者本人が保管する。
- 5) 代諾者の選定に関する基本的な考え方：
代諾者による同意取得の予定なし

尚、本臨床試験は、兵庫医療大学倫理委員会および大阪大学ゲノム倫理委員会の承認の下において実施している。

平成22年3月21日には、研究代表者、研究分担者および担当医師らと共に中間報告会（班会議）を開催し、これまでの進捗状況報告、研究を進めていくにあたって改善すべき点、今後の課題などを話し合い、平成22年度の研究遂行に向け情報・意見交換を行った。

② ニコチン依存および禁煙達成に関連する遺伝子多型の探索

1) スクリーニング解析

アセチルコリン受容体遺伝子、ドパミンニューロン関連遺伝子、セロトニンニューロン関連遺伝子などニコチン作用部位となる中枢神経系遺伝子、肥満関連遺伝子などについて文献調査を行い、ニコチン依存、禁煙達成、ニコチン離脱に関連する可能性のある候補遺伝子（50遺伝子144遺伝子多型）を挙げ、これまでに収集してきた喫煙者約700例のゲノムサンプルを用いて、遺伝子多型判定を行った。一部の遺伝子多型解析はシーケノム株式会社に委託した。

2) ニコチン代謝酵素 Cytochrome P450 (CYP) 2A6*7判定法の確立とニコチン依存度との関連

我々はこれまでに、ニコチンの体内動態に関与するCYP2A6の遺伝子多型がニコチン依存の個体差に影響を及ぼす可能性について報告してきた (*Pharmacogenomics J.* 6 (2): 115-9)。その際に判定した遺伝子多型は、CYP2A6*1、*4、*9のみであった。近年、CYP2A6の活性低下を招く遺伝子多型としてCYP2A6*7が報告されたことより、*7の判定を含め*1、*4、*9の判定をPCR法にて行い、CYP2A6遺伝子多型とニコチン依存度との関係について検討を行った。

3) ニコチン依存形成におけるニコチン代謝酵素活性の意義

ニコチン代謝酵素活性が喫煙により誘導される可能性を想起し、タバコ煙に含有される成分によるニコチン代謝酵素の発現誘導への影響について検討した。これまで、喫煙者の脳内でCYP2B6の発現が上昇していることは報告されているが、喫煙とCYP2B6発現上昇との関連は不明であった。

本研究では、喫煙のCYP2B6発現に対する影響を明らかにするため、肝細胞培養株HepG2細胞とタバコ抽出物 (Cigarette Smoke Extraction; CSE) を用い、分子生物学的手法にて検討した。

C. 研究結果

① 臨床試験の体制整備

平成22年3月末日までに、13施設において200症例以上の被験者から文書による同意を取得し、本臨床試験への協力を得て連結可能匿名化試料を集積することができた。平成21年7月から臨床試験を開始したことより、第一症例もエントリー後52週間の観察期間 (追跡調査期間) 中である。

3月21日開催の中間報告会で、使用薬剤としてバレニクリンが多く、ニコチンパッチ使用症例については、レトロスペクティブ調査をサブ試験として組入れることとした。

更に、研究協力を呼び掛けるにあたり、禁煙外来の実態調査を実施し、質の高い禁煙治療を行うことのできる医療機関の体制整備を実施することを決議した。

② ニコチン依存および禁煙達成に関連する遺伝子多型の探索

1) スクリーニング解析

スクリーニング解析結果より、以下の7遺伝子13遺伝子多型がニコチン依存に影響を与える可能性のある候補遺伝子として絞り込んだ。

- ・ニコチン性アセチルコリン受容体α4サブユニット (rs2273504, rs1044397, rs2236196)
- ・ニコチン性アセチルコリン受容体β4サブユニット (rs2072658, rs12072348, rs2072660)
- ・ドパミントランスポーター (rs28363170)
- ・チロシン水酸化酵素 (rs6356)
- ・GABA受容体 (rs3750344, rs1537959, rs1435252)
- ・セロトニン受容体 (rs1800042)
- ・セロトニントランスポーター (rs57098334)

肥満関連遺伝子および禁煙達成、ニコチン離脱に関連する可能性のある遺伝子については、12週間の追跡期間終了後に関連解析を行う。

2) ニコチン代謝酵素 CYP2A6*7判定法の確立とニコチン依存度との関連

CYP2A6は遺伝子多型の存在によりCYP2A6の酵素活性に個体差が生じることより、CYP2A6*1/*1、*1/*4、*1/*7、*1/*9、*9/*9を保有する被験者をニコチン代謝能の高い群 (高活性群)、一方、CYP2A6 *4/*7、*7/*7、*7/*9 保有者を低い群 (低活性群) との2群に分け、ニコチン依存との関係について解析した。

その結果、高活性群では強いニコチン依存者の割合が低活性群に比べ有意に高かった。

また、これまでの解析では、*7保有者は*1保有者として層別されていたので、低活性群の比率がこれまで約10%であったが、今回、*7の判定方法が確立したことにより、低活性群の比率が約20%となった。

尚、本臨床試験にエントリーされた被験者がCYP2A6遺伝子多型の判定結果の返却を希望する場合に限り、判定結果を禁煙外来終了時 (12週後) に医療機関の担当者を介して被験者に通知した。

3) ニコチン依存形成におけるニコチン代謝酵素活性の意義

HepG2細胞をタバコ抽出成分 (Cigarette Smoke Extraction; CSE) 含有培地で培養し検討した。その結果、CSEによりCYP2B6の発現が誘導されること、その過程には human constitutive androstane receptor (hCAR) の活性化が必須であることを見出した。

また、CSEにはhCARのリガンドとなる物質が存在することを明らかにした。

D. 考察

本研究は、日本人における喫煙習慣に関する新たなエビデンスを構築し、科学的根拠に基づいて個々の患者に最適な禁煙治療法を提案することを目的とし、平成21年7月より多施設共同大規模臨床試験を開始した。

禁煙外来の取組みや診療形態は、医療機関によって均一ではない。しかし、本試験では、各禁煙治療薬規定の投与方法に基づき、禁煙外来に真摯に取り組んでいる医師が自主的に参画している。特に個人情報保護の観点および医師と患者との信頼関係の重要性を鑑み、主治医あるいは施設の禁煙指導者による1年間の追跡調査を依頼している。また、禁煙外来担当医師および研究担当者らとは、各施設の進捗状況の確認、情報・意見交換などをリアルタイムで円滑に行えるように、メーリングリストを利用している。これらの情報交換により禁煙外来におけるバイアスの軽減が図られる。

中間報告会では、ニコチンパッチ症例の集積が困難な状況が指摘された。今後症例数を確保するための方策を検討し、過去にニコチンパッチで禁煙治療を受けた喫煙者を対象にレトロスペクティブ試験を実施することとなった。ニコチンパッチの症例が集まりにくい原因は、ニコチンパッチがOTC化され数社から販売されていること、それに伴い禁煙外来ではバレニクリン処方希望者が多いことが理由として挙げられた。

本研究計画の当初、ニコチン依存に関与する候補遺伝子多型による層別化において、最小数群を10名と想定し、目標症例数を各薬剤群それぞれ750例ずつと設定した。しかし、新たにCYP2A6*7群の設定により、低活性群の比率が10%から約20%となったことより、検出力を低下させずに目標症例数を1/2にすることが可能となり、各群350例（有効性解析対象者数）と再設定した。

ニコチン依存、肥満関連、禁煙達成、ニコチン離脱に関連する可能性のある遺伝子探索については、文献調査より50遺伝子144遺伝子多型についてスクリーニング解析を行った。このスクリーニング対象遺伝子にCARは取り上げていなかったが、今回、ニコチン代謝酵素誘導にhCARが関与する可能性が確認されたことより、CARをニコチン依存形成に関連する遺伝子として解析することにした。

さらに、本スクリーニングにおいて候補遺伝子として絞り込まれた遺伝子多型と各薬剤の有効性・安全性との関連解析結果を用い、事前に個人の遺伝子解析を行うことにより、治療前に薬物療法の適応、禁煙補助薬選択の根拠及び副作用発現の可能性を予測し個々の治療方針決定「個の医

療」に応用する予定である。

特に、遺伝子情報を利用して、ニコチン離脱に伴う肥満やうつ症状などの精神症状等の問題となる事象発現の可能性を予測できれば、治療前から適切な対処ができる。

更に、ニコチン依存症に関わる遺伝子多型解析およびそのメカニズムに関する基礎的研究を行うことは、他の違法薬物依存症と同様、喫煙がニコチンという薬物による依存症であることを周知させ、社会に対してタバコ問題の深刻さについての科学的エビデンスに基づく警鐘を鳴らす根拠となる。また、広く依存形成に関わる因子を見出す可能性もある。これらの知見が、ニコチン依存症治療やタバコ対策推進の必要性を施策に反映させる一助となることを期待する。

E. 結論

平成21年度7月より、日本人における禁煙治療薬に関するエビデンス構築のための多施設共同臨床試験を開始した。特に質の高い臨床研究遂行を目指し、平成21年3月末日までに200名以上の喫煙者が本臨床試験にエントリーされた。現在、追跡調査期間中の元喫煙者は、間もなく禁煙開始後1年目を迎えようとしている。

初年度の目標の一つであった臨床試験実施のための研究体制整備については、目標を達成した。追跡期間終了後の臨床データが集積次第、ニコチン依存、禁煙達成、ニコチン離脱症状などに関連する遺伝子多型との関連解析を実施する。ニコチン依存形成に関与する遺伝子多型および適正な禁煙治療薬の選択に関与する遺伝子多型の解析は、タバコによる犠牲者を減らすためのタバコ規制や社会システム構築の必要性を周知させるための科学的根拠となる。

また、個人に適した効果的な禁煙治療における「個の医療」の確立は、国民の健康増進・医療費削減の観点から極めて重要で、行政が積極的に取り組むべき最重要課題である。平成22年度も引き続き本臨床試験を介し、より多くの喫煙者が禁煙治療の保険適用施設を受診し、禁煙達成に導かれるよう、研究協力施設および禁煙外来受診者を増やすためのポスター・パンフレットなどを用い、本研究事業の広報活動を行い、国民の健康増進に向け禁煙支援を実施する。更に、個人に適した効果的な禁煙治療法「個の医療」確立のためのアルゴリズム作成に取り掛かる予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- ① 第31回日本臨床薬理学会年会, 2009年12月3日～12月5日(横浜). ニコチン代謝酵素CYP2A6遺伝子多型のニコチン依存度強度に与える影響. 杉浦知佳, 前田真貴子, 植木理沙, 谷口智子, 船本全信, 三浦源太, 鷺尾育美, 久保田智子, 竹本恭彦, 南畝晋平, 藤尾 慈, 東 純一
- ② 第4回日本禁煙学会学術総会, 2009年9月12日～13日(札幌). ニコチン代謝酵素CYP2A6遺伝子多型のニコチン依存強度に与える影響. 杉浦知佳, 前田真貴子, 植木理紗, 谷口智子, 船本全信, 蓮沼智子, 三浦源太, 丹下悦子, 鷺尾育美, 久保田智子, 増永結子, 南畝晋平, 藤尾 慈, 東 純一
- ③ 第4回日本禁煙学会学術総会, 2009年9月12日～13日(札幌). 科学的根拠に基づく禁煙支援に向けたニコチン依存形成に関するファーマコゲノミクス(ゲノム薬理学)研究: 禁煙学会認定研究としての進め方について. 東 純一, 前田真貴子, 菌 潤, 菌はじめ, 杉浦知佳, 稲本 望, 今本千衣子, 清水隆裕, 竹本恭彦, 能登啓文, 山代 寛, 山田修久, 藤尾 慈, 作田 学

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Ver.090718

禁煙補助薬の個別化適正投与法確立のためのゲノム薬理学的研究 実施計画書

はじめに

慢性閉塞性肺疾患（COPD）や肺癌、動脈硬化性循環器疾患などの予防や治療に、禁煙は必須である。禁煙を望む喫煙者は増加しているが、その多くはタバコに含まれるニコチンに対する依存（ND）のために、禁煙に成功していない。したがって、効果的な禁煙指導を行うことは、健康の増進という観点から非常に重要である。これまで日本で使用可能な禁煙補助薬は、ニコチン製剤のみであった。しかしながら、2008年1月に我が国でもα4B2ニコチン受容体部分作動薬である、経口禁煙補助薬のバレニクリンが承認された。これを受け、今後の禁煙治療は、個人個人に合わせてニコチン製剤もしくはバレニクリンを選択することが重要になると考えられる。

研究目的

本研究目的は、

- ①NDや離脱症状、禁煙治療によってもたらされる副作用に関係する遺伝子多型を探索する、
- ②NDに関連する薬物動態学的、および薬力学的要因の遺伝子型を組み合わせることで、適切な禁煙治療プログラムを確立する、
- ③NDや副作用に関係する遺伝子多型を考慮し、バレニクリンとニコチン置換療法の有効性および安全性を比較する

ことである。

期待される成果

遺伝子型を判定することにより、ニコチン依存形成機序の個人差を理解することが可能となる。また、禁煙補助薬に対する応答性や副作用等を予測し、個々に適した禁煙補助薬をあらかじめ選択することができ、禁煙達成率の上昇が期待される。

また、禁煙指導を効率よく行うことで、COPDや肺癌、動脈硬化性循環器疾患といった喫煙関連疾患のリスクが軽減され、医療費の削減につながると考えられる。さらに、広く一般市民にニコチン依存の強度には個人差が存在することを啓発し、喫煙者のニコチン依存度と禁煙へ理解を深め、個別化禁煙指導の一助になるものと期待する。

試験方法

対象：喫煙者および喫煙歴を有し、原則として保険診療を受けることができる成人とする。ただし、本研究の内容について十分な説明を受け、本研究への試料提供者となることに自由意思で文書同意（添付資料「同意書」参照）した者でなければならない。

除外基準：

- ① 未成年者
- ② インフォームド・コンセント取得が不可の患者
- ③ 重篤な疾患のため試験の終了が見込めない患者
- ④ 薬物アレルギーのある患者
- ⑤ 過去1年以内に原則として保険診療の禁煙治療を受診した患者
- ⑥ 両剤に禁忌となる腎障害のある患者
- ⑦ インターネットの禁煙アドバイス、企業内の禁煙サポート、有料の禁煙サポート、有料の禁煙冊子など、他の禁煙支援を受けている患者
- ⑧ 妊婦または授乳婦
- ⑨ その他、担当医が被験者として不適切と判断した患者

試験薬剤: バレニクリン (チャンピックス錠®) またはニコチンパッチ (ニコチネル®TTS®)

目標症例数: 各群 750 例 (予定)

追跡期間: 52 週間 (添付資料1「研究スケジュール」参照)

調査項目: 服薬状況、薬歴・既往歴、体重、呼気 CO 量、禁断症状など*を受診時に調査する (添付資料1「研究スケジュール」参照)。

*禁断症状は、「ミネソタ式 ニコチン禁断症状調査票」、「喫煙の影響に関する質問票」、「喫煙衝動に関する調査票」を用いて調査する (添付資料2「喫煙に関する質問表」参照)。

共同研究者: 添付資料3 共同研究者一覧参照

患者試料収集法と解析方法:

末梢血採血後、各施設にて冷凍保存 (-20 度)、もしくは、直ちにクール便にて兵庫医療大学へ送付 (添付資料4 サンプル送付手順参照)。届いた血液試料よりゲノム DNA を抽出し、PCR 等により遺伝子型の解析を行う。

インフォームド・コンセント取得方法:

- 1) 説明者: 各施設において、原則として試験内容を理解している担当者
- 2) 説明者に対する説明項目: (添付資料5「説明者のための参考資料」参照。ここに記載されている項目は必ず説明すること。)
- 3) 説明文書および同意文書: (添付資料6「患者さんへの説明文書」参照。ここに記載されている項目は必ず説明すること。)

試料提供者の安全性に関する問題点、予想される危険や不利益とそれらの対策

- 1) 試料提供者が採血時に「痛み」や「不快感」を起こしうる。しかし、通常採血であるため、安全性に問題はなく、手技面からの危険や不利益はないと考えられる。
- 2) 試料提供者のプライバシーを完全に保護するため、試料や診察記録等は連結可能な方法で各施設にて匿名化した後、兵庫医療大学に提供される。兵庫医療大学では、個人情報管理者が再度匿名化を行う。匿名化は、個人を特定することができる情報と一切関係のないランダム化されたコード(番号)を割り当てる方法で実施する。個人情報の管理は個人情報管理者が厳密に行うため、鍵のかかる保管庫などで保管する。遺伝子情報や診療情報が絶対に外部に漏れないように十分に注意を払う。
万一、研究機関において情報が漏れた場合は、本人を特定する情報がないため、個人への影響は考えにくい。その後、匿名化コードを変更することにより対応する。
医療機関にて漏れた場合は、患者さんが特定される可能性は否定できないため、本人にその旨通知し、主治医が改めて同意の意思を確認する。
- 3) 提供された試料は、鍵のかかる冷凍庫で保管し、実験に使用しない時には必ず鍵をかけておく。鍵の保管は試料保管管理者が行う。
- 4) 遺伝子研究では、試料提供者の就職・結婚・保険への加入などに関して不利益となる結果が得られる場合がある。これを回避するため、本研究では、遺伝子多型判定法開発の対象とする遺伝子を薬物動態関連遺伝子および薬物標的遺伝子に限定する。
- 5) 研究成果を第三者 (医学専門誌や学会など) に公表する際には、イニシャルなどプライバシーに関する情報はいっさい公表せず、プライバシーの保護に十分配慮する。

遺伝情報の開示に関する考え方

本研究では、試料提供者の喫煙に関する習慣性および禁煙補助薬の効果や副作用を、遺伝子判定結果より予測できる場合があり、被験者の個別化適正治療および禁煙指導に有益な情報を提供しうる。遺伝子多型判定結果の開示を希望する試料提供者に対しては、主治医などを介して CYP2A6 遺伝子多型のみを本人に通知する。インフォームド・コンセント時に遺伝情報開示を希望しない場合には、本人の意思を尊重し、遺伝子判定結果をいっさい通知しない。ただし、被験者の遺伝子解析の結果が被験者等の生命に重大な影響を与えることが判明し、かつ、有効な治療方法があるときは、被験者やその血縁者に対し、その情報の開示につき照会がなされることもある。この場合、試料提供機関の研究責任者または主治医が十分な説明を行うものとする。

血液試料、ゲノム試料等を廃棄する場合

研究終了時、兵庫医療大学において定められている方法に従って廃棄する。

連絡先

兵庫医療大学 薬学部 臨床ゲノム薬理学分野

東 純一
TEL:078-304-3140
e-mail: xxx@xxx.xx.xx

前田真貴子
TEL:078-304-3143
e-mail: xxx@xxx.xx.xx

添付資料 2 喫煙に関する質問票 ver.090T09
MINWS

喫煙に関する質問票

患者様へ

これから、3種類の「喫煙に関する質問票」への回答に御協力をお願いします。
どうぞよろしくお願ひします。

I. 下記のそれぞれの質問について、この一日間（24 時間）のあなたの状態に一番よくあてはまる番号に○をつけてください。

	ぜんぜんあてはまらない	わずかにあてはまる	少しあてはまる	かなりあてはまる	非常にあてはまる
とてもタバコが吸いたい	0	1	2	3	4
気分が落ち込む	0	1	2	3	4
イライラ・欲求不満・怒りを感じる	0	1	2	3	4
不安を感じる	0	1	2	3	4
集中できない	0	1	2	3	4
落ち着かない	0	1	2	3	4
食欲が増す	0	1	2	3	4
寝つきが悪い	0	1	2	3	4
眠っても途中で目覚める	0	1	2	3	4

添付資料 2 喫煙に関する質問票 ver.090T09

施設名:

GSU-Brief

患者様 ID:

記 載 日: 平成 年 月 日

II. 以下の各項目について、今の心機に最もよくあてはまる番号に○をつけて下さい。

「全くあてはまらない」場合は、1 です。
数字が大きくなるほど、よくあてはまることとなります。7は、「全くその通り」です。

	いいえ	↑ 数字が大きくなるほど強くあてはまることを示す					
今タバコが吸いたいと思う	1	2	3	4	5	6	7
今タバコを吸えたら最高だと思う	1	2	3	4	5	6	7
今タバコが吸えるのであれば、たぶん吸う	1	2	3	4	5	6	7
今タバコを吸えれば、もっとうまく物事に対処できる	1	2	3	4	5	6	7
今はただタバコが吸いたいだけ	1	2	3	4	5	6	7
とてもタバコが吸いたい	1	2	3	4	5	6	7
今タバコを吸ったらおいしいだろう	1	2	3	4	5	6	7
今タバコが吸えるなら、ほとんど何でもする	1	2	3	4	5	6	7
タバコを吸ったら、今より気分が晴れるだろう	1	2	3	4	5	6	7
すぐにもタバコを吸うつもりだ	1	2	3	4	5	6	7

裏面に続きます。

添付資料3 共同研究者一覧 ver.100222

共同研究者一覧

1、菌はじめクリニック	院長	菌はじめ
2、かとうクリニック	院長	加藤正隆
3、済生会滋賀県病院	健康管理部部长	稲本 望
4、富山県立中央病院	副院長	能登啓文
5、山田菊地医院	院長	山田修久
6、医療法人社団今本内科医院	副院長	今本千衣子
7、医療法人社団至心会 田那村内科小児科	医師	田那村雅子
8、ふなもとクリニック	理事長	船本全信
9、石川県立中央病院	診療部長	西 耕一
10、内藤内科クリニック	院長	内藤毅郎
11、愛媛県立今治病院	副院長	松岡 宏
12、中央内科クリニック	副院長	村松 弘康
13、木村内科呼吸器科医院	名誉院長	森田 純二

添付資料4 サンプル送付手順

サンプル送付手順

- ① 患者さんから採血
- ② - 20℃（家庭用冷凍庫可）で保存
- ③ 各施設から集荷希望日時を臨床試験用マーキングリストにメール送信
e-mail address: pgx_smoke-free@ml.huhs.ac.jp
- ④ 担当者が佐川急便に連絡（飛脚クール便(冷凍)）
- ⑤ 銀色の保冷袋に血液サンプルと同意確認書を入れ、集荷担当者に渡す。
（送り状の準備は不要）

添付資料5 説明者のための参考資料 ver.090709

《説明者のための参考資料》

三省指針より抜粋

厚生省におけるミレニアム・プロジェクトの一環として実施されている「遺伝子解析による疾病対策・創薬等に関する研究」においては、個体の持つ遺伝的な多様性と様々な疾病との関連を研究し、それを疾病の予防、早期発見、早期治療さらには薬剤の開発に応用し、人々の福祉に大きく貢献することが期待されている。一方、遺伝子解析により、被験者、その家族・血縁者さらには関連する疾病の罹患者が、様々な倫理的・法的・社会的問題に直面する可能性がある。この問題に対処するため、被験者およびその関係者の尊厳、人権および利益を保護することを目的とし、厚生科学審議会において、「遺伝子解析研究に付随する倫理問題等に対応するための指針」が作成された。しかし、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」が施行されるにあたって「遺伝子解析研究に付随する倫理問題等に対応するための指針」は廃止された（平成13年4月1日）。そして、この「遺伝子解析研究に付随する倫理問題等に対応するための指針」において定義された試料提供者区分による分類は新「指針」のもとでは行わないことになった。しかし、本研究の実施にあたって、この試料提供者区分が有用と考え、それに対応した説明文と共に計画書の申請にあたって利用することとする。

本研究の禁煙治療を必要とする患者は、この指針の「第二群試料等提供者」である。第二群試料等提供者とは、遺伝病と判断されない疾患にかかっている人、すなわち、一般の認知症、がん、高血圧、糖尿病、ぜんそく、薬剤反応性異常など遺伝素因の関与の程度が明らかでない病態を有する者およびその可能性のある者である。ただし、試料等提供の依頼はその病名などの告知を受けている人に限られる。本文書は、これらの被験者を対象に、研究協力へのインフォームド・コンセントに係る説明にあたる者が、必要な事項を十分に理解することを目的として作成されたものである。「第二群試料等提供者」においては、遺伝子解析研究を通じて得られた情報が、疾患等の予防・診断・治療の方針に影響を与える可能性は低いと考えられるが、説明に当たっては、被験者が遺伝子解析研究の持つ特殊性を十分に理解した上で、研究協力への同意を与えることができるよう配慮する必要がある。また、患者や家族のプライバシーを最大限に保護し、被験者からの質問に対しては、必要に応じて主治医や遺伝カウンセリング担当者等の協力を得て対応せねばならない。

なお、以下の文章においては、具体的なインフォームド・コンセントの手続きの進め方に応じて、担当者の成すべきことを説明した。

《説明に当たる者の資格》

インフォームド・コンセントの手続きにおける説明は、研究遂行者の一員であり、倫理審査委員会で承認された研究計画書のなかで「インフォームド・コンセントに係る一連の手続きにおけ

る説明者」として認められた人が行わなければならない。

《代諾について》

本研究では、被験者が、認知症等の疾患のため有効なインフォームド・コンセントを与えることができないと客観的に判断された場合には、原則としてその者から試料の提供を受けないものとする。すなわち、代諾は認めないものとする。

《具体的な手順》

インフォームド・コンセントの手続きにおける説明に当たっては、説明者は倫理審査委員会で認められた説明文書を用い、以下に述べる項目について適切かつ十分な説明を行い、説明を受ける者が自由意思に基づいて、試料等の提供への同意を表明できるようにしなければならない。

その上で、説明者は署名された同意書を医療機関にて厳重に保管し、その写しを被験者に渡す。

《説明事項》

(1) 研究協力の任意性と撤回の自由

被験者に対し、試料等の提供は任意であって、いったん同意した場合でも、いつでもそれを撤回できることを伝える。

さらに、被験者が試料提供に同意しない場合、あるいは同意を撤回した場合においても、疾病等の診療において不利益な扱いを受けないことを説明する。同意を撤回した場合、その撤回に係わる試料および研究結果は廃棄されるが、既に研究結果が公表されている場合、あるいは廃棄しないことにより被験者の個人識別情報を含む情報が明らかになるおそれが小さく、かつ廃棄作業が極めて過大である場合等やむを得ない場合には、試料や研究結果の廃棄はできないことがあることを説明する。

(2) 研究協力を要請する理由

被験者がいかなる理由で、遺伝素因の関与の程度が明らかでない疾患や薬剤反応性異常等を有する、あるいはその可能性があるかと判断されたかを述べ、当該疾患発症者で診断が確定している者とそうでない者などに分け、被験者の試料や診療情報をどのような研究に用いるかを説明する。

その上で、被験者の遺伝素因に関連すると推測される遺伝子、あるいは具体的な遺伝子が特定できない場合には、様々な遺伝子について調べることを方法も含め説明する。さらに、将来、解析対象となる疾病や薬剤反応性に関連する遺伝子を探索するために試料が保存、利用される可能性があることを説明する。

(3) 研究責任者の氏名および職名

研究責任者の氏名および職名を告げる。