

(4) 予測される研究結果と被験者の危険・不利益

遺伝子解析研究の成果が、被験者に直接利益を与えないが、将来、解析対象となる疾病や薬剤反応性異常の克服に寄与する可能性について伝える。

また、研究によって、被験者が遺伝的素因を有することが確定されることがまれには存在すること、その場合、倫理的・法的・社会的問題が生じうることも告げる。さらに、試料採取において、身体的な危険が予想される場合には、それについても説明する。

(5) 研究計画、方法の開示

希望により、他の試料等提供者の個人情報保護や遺伝子解析研究の独創性の確保に支障が生じない範囲で、その試料等を用いた遺伝子解析研究の研究計画、遺伝子解析の方法等の資料を入手または閲覧することができることを告げる。

(6) 試料および診療情報の匿名化

匿名化（氏名、生年月日、住所などの個人を特定できる情報を取り除き、代わりに新たな符号をつけることなどによって、試料や情報の由来する個人を特定できなくすること）を行うこと、提供者と新たにつける符号との対応表は厳重に管理され、解析を行う研究者は誰のものかわからない状態で研究を行うことなどを説明する。

(7) 試料、診療情報、遺伝情報の他の研究機関への提供

試料、診療情報、またはそれから得られた遺伝情報を他の機関へ提供する場合は必ず匿名化されることを説明し、倫理審査委員会により、個人識別情報を含む情報の取扱い、提供先の機関名、提供先における利用目的が妥当であることについて、審査されていることを説明する。

(8) 研究結果の開示

この遺伝子解析研究は、多くの被験者の協力を得て、その治療に用いる薬剤の副作用がでる集団とそうでない集団など、それぞれの集団の間に遺伝子の違いがあるかどうかを比べるものであること、その結果、なんらかの違いが見いだされたとしても、その違いと病気との関係などを明らかにするには、まだまだ多くの研究が必要であることなどから、遺伝子情報は誰にも開示しないことについて説明する。

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、倫理審査委員会の意見を聞いた上で、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とを説明する。

研究の進み具合やその成果、学術的な意義は定期的に分かりやすい形で広く公表されること、また、提供者の求めがあればそれに応じて説明することを告げる。

(9) 知的財産権、研究成果の公表

将来、遺伝子解析研究の成果が知的財産権を生み出す可能性があり、その場合、当該知的財産権は研究機関や研究者などに属し、被験者には帰属しないことを説明する。また、試料から得られた遺伝情報などの研究成果は、匿名化により試料等提供者を特定できなくした上で、学会発表やデータベースとして公表される場合があることを告げる。

(10) 試料、診療情報の保管と廃棄

被験者の生体試料や診療情報は、研究計画書に明記され、倫理審査委員会の承認を得たうえで、インフォームド・コンセントの範囲内で、将来の研究のための資源として保管されることがあること、この場合、被験者に対し、その必要性、保管の方法、期間、場所、および匿名化の方法を告げる。廃棄に当たっては、その方法と匿名化の方法を説明する。

(11) 試料提供の対価

試料提供に当たっての対価はないこと、また、研究結果によって、診療が必要になった場合、被験者の医療費負担が生じうることを告げる。

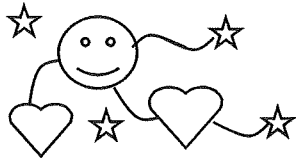
(12) 遺伝カウンセリングの実施

第二群生体試料等提供者について遺伝カウンセリングが必要となる状況は多くないが、倫理審査委員会がその必要性を指摘した場合、あるいは被験者の希望がある場合には、それを援助・支援するための遺伝カウンセリングの体制が整備され、あるいは紹介できることを説明する。

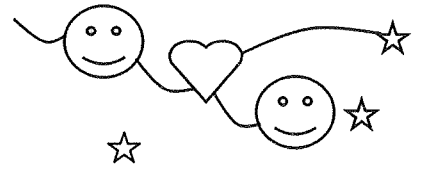
(13) その他

被験者が、病気のことや遺伝子解析研究に関して、不安に思うこと、他に説明してほしいことがある場合、主治医、インフォームド・コンセント担当者に相談できること、あるいは研究実施機関に問い合わせることができることを説明する。

「くすりの効き目の個人差に関係する遺伝子の研究的検査」への協力をお願い



協力して下さる患者様へのご説明



同じ「くすり」をのんでも、人によって「くすりの効き目」に違いが出てきます。このような「体質の違い」はその人の持つ遺伝子の違いによって生じることがあります。

禁煙を望む喫煙者は増加していますが、タバコに含まれるニコチンに対する依存のため、その多くが禁煙に成功していません。このニコチン依存や禁煙時の離脱症状を、くすりを使用することによって緩和し、禁煙達成を手助けするために禁煙補助薬が使用されます。現在、治療薬として、ニコチンパッチやバレニクリン（チャンピックス[®]錠）が使われますが、これら二つのくすりの使用方法や作用は異なり、どちらのくすりが患者さんに適したくすりであるか、判断することはできません。

そこでこのたび、当院では、禁煙補助薬（バレニクリンあるいはニコチンパッチ）の効き目に関係する遺伝子を調べることで、患者さんひとりひとりの禁煙治療に役立てるための調査研究を行うことになりました。この臨床試験は、大阪大学大学院薬学研究科および兵庫医療大学と共同で行います。

つきましては、あなたに、この研究へのご協力をお願いいたします。本文書は、くすりの効き目と遺伝子との関係や研究内容などについて説明したものです。この文書をよく理解した上で、あなたが研究への参加に同意していただける場合には、「同意書」に署名して頂きたく、お願い申し上げます。もちろん、同意を頂けない場合にも、それを理由にあなたが診療において不利益を被ることはありません。

以下に、遺伝子解析に関する説明と臨床試験協力への同意に関するいくつかの重要な点を説明します。

《遺伝子とは・・・》

「遺伝」という言葉は、「親の体質が子に伝わること」を言います。ここでいう「体質」の中には、顔かたち、体つきのほか、性格、くすりの効き目の違いや病気にかかりやすいことなども含まれます。ある人の体質は、遺伝だけでなく、生まれ育った環境によっても決まりますが、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。「遺伝子」とは人間の身体をつくる設計図に相当するもので、人間の身体はこの遺伝子の指令に基づいて維持されています。ヒトには2万個以上の遺伝子があると考えられています。人間の身体は、約60兆個の細胞と呼ばれる基本単位からなっていますが、この細胞の核と呼ばれる部分に遺伝子の実体となる物質であるDNAが存在しています。ヒトはDNAを2セットずつ持っています。そのDNAを両親から1セットずつ受け取るため、わたしたちは両親の体質を半分ずつ受け継ぐことになります。

《病気やくすりの効き目と遺伝子は関係があるの?》

ほとんどすべての病気は、その人の生まれながらの体質（遺伝素因）と病原体、生活習慣などの環境の影響（環境因子）の両者が合わさって起こります。「くすりの効きやすさ」や「副作用の出やすさ」も遺伝素因と環境因子の組み合わせによって決まります。遺伝素因と環境因子のいずれか一方がくすりの効きやすさなどに強く影響している場合もあれば、両者が複雑にからみ合っていることもあります。遺伝素因は遺伝子の違いに基づくものです。遺伝子の違いがあればいつもくすりの効きやすさなどが違うわけではありませんが、遺伝子の違いによってくすりの効き目が変わってくるようなくすりもたくさんあると考えられています。

《ニコチン依存度の強さと遺伝子は関係があるの?》

ニコチンに対する依存度の強さには、個人差が存在します。喫煙者は、体の中のニコチンが分解され、体内からなくなると、それを補おうとしてタバコを吸うとされています。したがって、この個人差の原因の一つとして、ニコチンを分解する力が人によって異なることが挙げられます。チトクロムP450(CYP) 2A6は、ニコチンを分解する酵素であり、この酵素の遺伝子の型が違えば、ニコチンを分解する力も違ってきます。CYP2A6の力が強いと、ニコチンが体内からなくなりやすくなります。逆に、CYP2A6の力が弱いと、ニコチンが体内からなくなりにくくなります。

《遺伝子の解析って、どんなことをするの?》

この研究では、禁煙外来に来院し、禁煙治療を開始しようとする患者さんにご協力頂き、禁煙補助薬（バレニクリンあるいはニコチンパッチ）の効き目や、ニコチン依存に関係があると考えられる遺伝子のみを調べます。その目的は、くすりの効き目や副作用に関係があると考えられる遺伝子の型を調べ、それがくすりの効き目の個人差に影響しているかどうかを知ることです。これにより、将来的には一人ひとりの遺伝子型に基づいてくすりの種類を選ぶことで、くすりによる副作用を避けたり治療効果をあげたりと、その人により適した治療ができるようになると考えられます。

そのために、あなたの血液(5mL程度)を診療記録とともに、この研究に利用させていただきたいのです。血液の採取については通常の採血と同じです。

具体的には、まず、あなたにこの臨床試験への協力をお願いするため、本試験の内容を含め、あなたが同意するための手続きについて説明を行います。

以下の説明をよくお読みいただき、ご不明な点は担当医師にご確認いただいた上で、内容を十分に理解し、あなたがこの試験に協力しても良いと考えられる場合には、同意書にご署名をお願いいたします。

《この臨床試験についての説明》

1. この臨床試験への参加は、あなたの自由です。

1. この臨床試験への協力に同意するかどうかはあなたの自由です。強制はいたしません
2. 同意しなくても（拒否しても）、あなたの不利益になるようなことはいっさいありません
3. いったん同意した後でも、あなたが不利益を受けることなく、いつでも同意を取り消すことができます。その場合は、採取した血液や遺伝子を調べた結果などは廃棄され、診療記録などもそれ以降は研究目的に用いられることはありません。ただし、同意を取り消した時点で研究結果が論文などで公表されていた場合のように、血液や遺伝子を調べた結果などを廃棄することができない場合がありますので、ご了承願います。
4. 参加を決めるときや参加してからわからないこと、不安なこと、もっと詳しく知りたいことがあれば、いつでも聞いてください。そのための相談窓口も設けています。

2. この臨床試験への協力をお願いする方(参加していただきたい方)

禁煙しようとする意欲のある患者さん（20歳以上）で、決められた時期に、禁煙治療のために当院を受診できる方。

3. この臨床試験のテーマ

禁煙補助薬の効き方やニコチン依存に影響を与える遺伝子の型を探し出す研究

4. この臨床試験の目的

この試験は、ニコチン依存や禁煙補助薬（バレニクリンあるいはニコチンパッチ）の効き目・副作用に関係があると考えられる遺伝子の型を調べ、それらがくすりの効き目や副作用発現の個人差に影響しているかどうかを知ることです。その最終目的は、一人ひとりの遺伝子型に基づいてくすりの種類を選ぶことで、副作用を避けたり、治療効果を上げたりすることです。

5. この臨床試験の認証

本研究内容は、大阪大学に設置されている大阪大学研究倫理審査委員会、および兵庫医療大学に設置されている兵庫医療大学倫理審査委員会で承認を受けています。

6. 試験実施機関および責任者氏名

この臨床試験が行われる機関と責任者は別紙の表に示すとおりです。
※添付資料 試験実施機関及び責任者氏名一覧を参照してください。

7. この臨床試験で使う2つの禁煙補助薬について

この臨床試験で使う禁煙補助薬は次の2種類です。

- ・バレンクリン（チャンピックス[®]錠）：経口剤
0.5mg を1日1回、3日間 → 0.5mg を1日2回、4日間 → 1mg を1日2回、11週間
（治療期間は12週間になります。）
- ・ニコチンパッチ（ニコチネル[®]TT S[®]）：経皮吸収剤
1日30mg を4週間 → 1日20mg を2週間 → 1日10mg を2週間
（治療期間は8週間になります）

※添付資料 研究全体のスケジュールも参照してください。

8. この臨床試験の方法 <添付資料 研究全体のスケジュールを参照してください>

1. まず、治療を開始する前に検査をします。（事前検査）

検査項目：問診、身長、体重、呼気中一酸化炭素濃度検査

事前検査の結果、担当医師が本試験に参加するのに不相当と判断した場合は、試験参加をご遠慮いただきます。

2. 6. で説明した二つのくすりのうち、どちらのくすりでも治療するかを決めます。

3. 遺伝子検査のための血液を通常の方法で5 ml 程度採血します。

- ・1回のみのもので、採血にともなう危険性はほとんどありません。
- ・この血液試料からDNA をとりだして、遺伝子の型やはたらきを調べます。
- ・調べる対象となる遺伝子は、ニコチン依存や禁煙補助薬の効果・副作用に関係すると考えられる遺伝子です。
- ・採血は当院で行います。遺伝子型の判定などは兵庫医療大学薬学部 臨床ゲノム薬理学講座で行います。

4. 試験期間中の検査について

どちらのくすりを使用した場合でも、治療効果や安全性を確認するための検査（禁断症状・喫煙衝動・喫煙の影響に関する問診、体重、呼気中一酸化炭素濃度検査）を、定期的に行います。検査時期（添付資料参照）やくすりの使用方法などについては、担当医師の指示を守ってください。

5. 禁煙治療終了後の調査について

あなたの健康状態や禁煙状況について調べるために、治療開始後16～52週目に、1ヶ月に1回（計11回）、電話かメールで、主治医からいくつかの質問をさせて頂くこととなりますので、ご協力よろしくお願ひします。

9. この臨床試験の方法などの特記事項

1. 禁煙補助薬の効き目の違いには、いろいろな遺伝子が関係しています。このため、ニコチンを分解して体の外に排泄する働きをする酵素(CYP2A6)などの遺伝子の型を調べます。
2. この研究から得られる結果は、あなたを含めた協力者の方々を全体として観察したもので、あなた一人を観察した結果から結論づけられたものではありません。
3. この研究は、研究に関与する医師などによって十分吟味され、計画が立てられています。また、この研究を実施すべきかどうかについては、各施設及び兵庫医療大学に設置された倫理審査委員会により公正な目で審議され、承認されています。
4. あなたの希望があれば、他の方のプライバシー保護に支障が生じない範囲内で、この研究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は用意します。

10. 個人情報(プライバシー)の保護について

遺伝子の研究結果は、プライバシーについて様々な問題を引き起こす可能性があるため、他の人に漏れないように、取扱いを慎重に行う必要があります。この研究では以下の方法で個人情報を保護します。

1. あなたの血液などの試料や診療情報は、分析する前に試料や診療録の記録から、住所、氏名、生年月日などを削り、代わりに新しく符号をつけます。あなたの試料や情報はすべてこの符号で処理されます。こうすることによって、あなたの遺伝子の分析結果は、分析を行う研究者にも、あなたのものであることが分からなくなります。
2. あなたとこの符号を結びつける対応表は、当院で厳重に保管します。誰もあなたの遺伝情報を勝手に入手することはできず、あなたの個人情報がこの研究の研究機関から外部に漏れる心配はありません。また、データの保管・管理は専用のコンピューターを用いて行い、研究室内外のネットワークとは接続しないようにします。
3. ただし、遺伝子解析の結果をあなたに説明する場合など、必要に応じて、当院においてこの符号を元の氏名などに戻す操作を行い、結果をあなたにお知らせすることが可能になります。
4. あなたの血液など遺伝子解析のための試料は、兵庫医療大学薬学部臨床ゲノム薬理学分野で厳重に保管され、共同研究機関以外へ提供されることはありません。また、使用した試料等は研究終了後、兵庫医療大学において定められた方法で廃棄されます。

11. この研究に協力することによる利益と不利益

1. この研究で得られる CYP2A6 の遺伝子判定の結果が、あなたに有益な情報をもたらす可能性があります。たとえば、CYP2A6 の遺伝子の型によりその活性が弱くなることがあり、抗がん剤フトラフル（一般名：テガフル）およびそれを含む薬剤が効きにくくなる場合があります。より適切な薬剤の選択につながると考えられます。
2. この研究では、ご協力いただいた多くの方々を集団として、例えば、バレニクリンやニコチンパッチの効きやすい方々の遺伝子と効きにくい方々の遺伝子を比べます。その結果、何らかの違いが見つかったとしても、その違いとくすりの効き目の関係を明らかにするには、さらに詳しい研究が必要となることもあります。
3. この研究の成果は今後の医学の発展に寄与します。 その結果、将来、ひとりひとりの遺伝子型に応じた最適な薬物治療を受けることができるようになるかもしれません。
4. この研究の結果として特許権などが生じる可能性があります。あなたはこの特許権などが、自分のものであると言えます。
5. あなたが受ける不利益としては、採血時に注射針を刺す痛みがありますが、これは一般の検査採血時の痛みと同じです。
6. あなた自身の遺伝子解析結果が外部に漏れた場合、生命保険加入の際の障害などにつながる可能性が考えられます。これを防ぐため、あなたやご家族の個人情報を保護するための責任者を置くなどの配慮と、さまざまな工夫を施しています。そのため、遺伝子の研究結果があなたから提供された試料によるものであることが特定される恐れはありません。
7. この研究では、遺伝性であることがはっきりしている疾病や癌などの重篤な予後を示す疾病に関連する遺伝子の解析は行いません。
8. あなたの協力によって得られた研究成果を医学の専門誌あるいは学会に公表することがあります。その際には、個人が特定される形では公表しませんので、それによりあなたが不利益を受けることはありません。

12. 臨床試験に参加されない場合について

この臨床試験に参加されない場合でも、当院で行っている通常の禁煙治療を受けられます。

13. 治療にかかる費用について

この臨床試験は通常の診療の範囲内で行われるので、用いられる薬剤や通常の検査にはあなたの健康保険が適用されます。ただし、遺伝子検査の費用をあなたが負担することはありません。また、これらの治療によって健康被害が生じた場合の補償は一般診療での対応に準じて適切に行われます。

なお、謝礼などのお支払いはいたしません。

14. あなたへの結果報告

1. あなたには、あなたの遺伝子の判定結果を「知る権利」と「知らないままでいる権利」があります。CYP2A6遺伝子検査の結果報告については、あなたの希望に従います。なお、他の遺伝子検査項目については、遺伝子の型とニコチン依存との関係についてすぐに結果が出ないため、お知らせできないことをご了承ください。
2. あなたが「知る権利」を希望した場合、研究責任者または担当医師よりご本人に結果が報告されます。あなたの結果について気にかかることがあれば、どんなことでも担当医師にご相談ください。
3. 「知らないままでいる権利」を希望した場合でも、偶然に重大な病気との関係が見つかり、あなたやあなたの血縁者がその結果を知ることが有益であると判断される場合に限り、医師からあなたやあなたの血縁者に、その結果の説明を受けるか否かについて問い合わせることがあります。
4. 研究の進み具合やその成果、学術的な意義については、あなたの求めに応じて、わかりやすい形で説明されます。

15. あなたの試料を他の研究にも使わせていただけませんか？

この臨床試験のために提供していただくあなたの血液試料や診療情報は、医学の発展に伴って将来計画される別の研究にとっても貴重なものがあります。今後、くすりの効き目の違いなどに関わる新しい遺伝子がみつかる可能性もあります。もし、あなたが同意していただければ、他の薬剤の反応性に関係する遺伝子の研究のためにも使わせていただきたいと思います。

この場合も、8. で説明した方法により、あなたの個人情報保護した上で厳重に保管させていただきます。なお、将来、あなたの試料が他の研究に用いられる場合には、その研究計画が改めて倫理審査委員会において承認を受けた上で、使わせて頂きます。

16. あなたに守っていただきたいこと

きちんと禁煙治療を受けて、禁煙に成功していただきたいと願っています。そのため、以下の4点を守ってください。

1. くすりの使用方法、検査、来院日など、担当医師の指示を必ず守ってください。
2. 他の病院を受診した時や、自分で買ったくすりを飲んだ時は、必ず担当医師にお知らせください。
3. 体調がいつもと違うと感じたら、すぐに担当医師にお知らせください。
4. 禁煙外来終了後も健康状態や禁煙状況などについて、約10カ月間の追跡調査を行いますのでご協力下さい。

17. その他

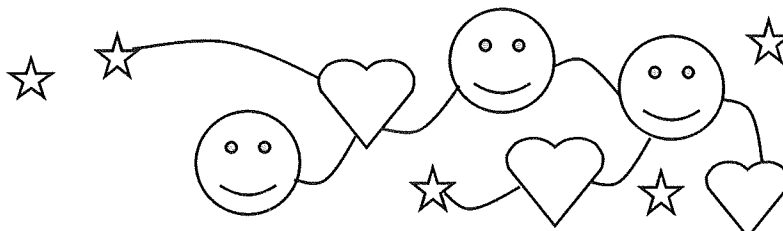
あなたが、禁煙治療のことや遺伝子解析研究に関して、不安に思うことやわからないこと、他に説明してほしいことがありましたら、担当医師、試験についての説明を行った者に相談するか、あるいは以下の相談窓口まで、いつでもご連絡下さい。

また、遺伝カウンセリングもご紹介できますので、お気軽に担当医師にご相談ください。

18. 問い合わせなど相談窓口の連絡先

- ◆ 菌はじめクリニック 菌はじめ（日本禁煙学会理事）
お問い合わせ先： 電話 06-6848-5823
- ◆ 兵庫医療大学薬学部臨床ゲノム薬理学分野 東 純一（日本禁煙学会員）
お問い合わせ先： 電話 078-304-3140
- ◆ 兵庫医療大学薬学部臨床ゲノム薬理学分野 前田真貴子（日本禁煙学会員）
お問い合わせ先： 電話 078-304-3143

平成 年 月 日



添付資料：試験実施機関及び責任者氏名一覧

試験実施機関及び責任者氏名一覧

機関名	責任者氏名	職名
兵庫医療大学 薬学部	東 純一	学部長（臨床ゲノム薬理学）
兵庫医療大学 薬学部	前田真貴子	講師（臨床ゲノム薬理学）
菌はじめクリニック	菌はじめ	院長
かとうクリニック	加藤正隆	院長
済生会滋賀県病院	稲本 望	健康管理部部長
富山県立中央病院	能登啓文	副院長
山田菊地医院	山田修久	院長
医療法人社団今本内科医院	今本千衣子	副院長
医療法人社団至心会 田那村内科小児科	田那村雅子	医師
ふなもとクリニック	船本全信	理事長
石川県立中央病院	西 耕一	診療部長
内藤内科クリニック	内藤毅郎	院長
愛媛県立今治病院	松岡 宏	副院長
中央内科クリニック	村松弘康	副院長
木村内科呼吸器科医院	森田純二	名誉院長

3 枚目減感 同意書

私は「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」(研究代表者 東純一)について、担当医師()から説明文書に基づき説明を受け、その方法、危険性、判定結果の通知方法などについて十分に理解しました。ついては、次の条件で研究協力に同意いたします。

説明を受け理解した項目(□の中にご自分でレを付けて下さい。)

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> 遺伝子の分析を行うこと | <input type="checkbox"/> 遺伝子解析結果の開示 |
| <input type="checkbox"/> 研究協力の任意性と撤回の自由 | <input type="checkbox"/> 研究成果の公表 |
| <input type="checkbox"/> 研究目的と意義及び方法と期間 | <input type="checkbox"/> 研究から生じる知的財産権の帰属 |
| <input type="checkbox"/> 研究対象者として選ばれた理由 | <input type="checkbox"/> 遺伝子解析研究終了後の試料等の取扱の方針 |
| <input type="checkbox"/> 研究計画書等の開示 | <input type="checkbox"/> 費用負担に関する事項 |
| <input type="checkbox"/> 試料提供者にもたらされる利益および不利益 | <input type="checkbox"/> 遺伝カウンセリングの体制 |
| <input type="checkbox"/> 個人情報の取り扱い(個人情報保護) | |
| <input type="checkbox"/> この研究に係る資金源、研究者等の関連組織との関り | |

前頁のすべての□にチェックを入れた方は、1~3の「はい」または「いいえ」に○を付け、署名して下さい。

1. 提供する試料等が、本遺伝子解析研究に使用されることに同意します。(はい ・ いいえ)
2. CYP2A6 遺伝子型の判定結果の個別通知を希望します。(はい ・ いいえ)
3. 私の試料等が保存され、将来新たに計画・実施される薬の応答性に関する遺伝子解析を含む医学薬学研究に使用されることに同意します。(はい ・ いいえ)

署名日： 年 月 日 ご本人氏名： _____

上記につき、私が説明し、同意されたことを確認します。

同意確認日： 年 月 日

所 属： _____

説明者氏名： _____

この書類は当院で保管し、複写をご本人にお渡しいたします。ご協力ありがとうございました。

患者識別コード： _____

2 枚目減感

遺伝子検査はすべて識別コードのみで取り扱います。検査施設でご本人を特定することはできません。

患者本人保管用

同意書

私は「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」(研究代表者 東純一)について、担当医師()から説明文書に基づき説明を受け、その方法、危険性、判定結果の通知方法などについて十分に理解しました。ついては、次の条件で研究協力に同意いたします。

説明を受け理解した項目(□の中にご自分でレを付けて下さい。)

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> 遺伝子の分析を行うこと | <input type="checkbox"/> 遺伝子解析結果の開示 |
| <input type="checkbox"/> 研究協力の任意性と撤回の自由 | <input type="checkbox"/> 研究成果の公表 |
| <input type="checkbox"/> 研究目的と意義及び方法と期間 | <input type="checkbox"/> 研究から生じる知的財産権の帰属 |
| <input type="checkbox"/> 研究対象者として選ばれた理由 | <input type="checkbox"/> 遺伝子解析研究終了後の試料等の取扱いの方針 |
| <input type="checkbox"/> 研究計画書等の開示 | <input type="checkbox"/> 費用負担に関する事項 |
| <input type="checkbox"/> 試料提供者にもたらされる利益および不利益 | <input type="checkbox"/> 遺伝カウンセリングの体制 |
| <input type="checkbox"/> 個人情報の取り扱い(個人情報保護) | |
| <input type="checkbox"/> この研究に係る資金源、研究者等の関連組織との関り | |

前頁のすべての□にチェックを入れた方は、1~3の「はい」または「いいえ」に○を付け、署名して下さい。

1. 提供する試料等が、本遺伝子解析研究に使用されることに同意します。(はい ・ いいえ)
2. CYP2A6 遺伝子型の判定結果の個別通知を希望します。(はい ・ いいえ)
3. 私の試料等が保存され、将来新たに計画・実施される薬の応答性に関する遺伝子解析を含む医学薬学研究に使用されることに同意します。(はい ・ いいえ)

署名日： 年 月 日 ご本人氏名： _____

上記につき、私が説明し、同意されたことを確認します。

同意確認日： 年 月 日

所 属： _____

説明者氏名： _____

本同意確認書は、患者さんご自身で保管して下さい。

遺伝子検査はすべて識別コードのみで取り扱います。検査施設でご本人を特定することはできません。

大学保管用

同意確認書

「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」について、私が説明文書に基づき説明をし、次の条件で下記の患者さん（匿名化）が本研究に協力されることに同意したことを確認します。

説明を受け理解した項目（□の中にご自分で を付けて下さい。）

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> 遺伝子の分析を行うこと | <input type="checkbox"/> 遺伝子解析結果の開示 |
| <input type="checkbox"/> 研究協力の任意性と撤回の自由 | <input type="checkbox"/> 研究成果の公表 |
| <input type="checkbox"/> 研究目的と意義及び方法と期間 | <input type="checkbox"/> 研究から生じる知的財産権の帰属 |
| <input type="checkbox"/> 研究対象者として選ばれた理由 | <input type="checkbox"/> 遺伝子解析研究終了後の試料等の取扱いの方針 |
| <input type="checkbox"/> 研究計画書等の開示 | <input type="checkbox"/> 費用負担に関する事項 |
| <input type="checkbox"/> 試料提供者にもたらされる利益および不利益 | <input type="checkbox"/> 遺伝カウンセリングの体制 |
| <input type="checkbox"/> 個人情報の取り扱い（個人情報保護） | |
| <input type="checkbox"/> この研究に係る資金源、研究者等の関連組織との関り | |

前頁のすべての にチェックを入れた方は、1～3の「はい」または「いいえ」に を付け、署名して下さい。

1. 提供する試料等が、本遺伝子解析研究に使用されることに同意します。（はい ・ いいえ ）
2. CYP2A6 遺伝子型の判定結果の個別通知を希望します。（はい ・ いいえ ）
3. 私の試料等が保存され、将来新たに計画・実施される薬の応答性に関する遺伝子解析を含む医学薬学研究に使用されることに同意します。（はい ・ いいえ ）

署名日： 年 月 日

上記につき、私が説明し、同意されたことを確認します。

同意確認日： 年 月 日

所 属： _____

説明者氏名： _____

本同意確認書は、兵庫医療大学薬学部臨床ゲノム薬理学分野で保管いたします。

患者識別コード： _____

遺伝子検査はすべて識別コードのみで取り扱います。検査施設でご本人を特定することはできません。

ver.090713

同意撤回書

_____ 殿

私は、「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」への参加に同意し同意書に署名しましたが、その同意を撤回いたしたく、ここに同意撤回書を提出します。

平成 年 月 日

(署名・捺印)

被験者(患者)氏名 _____ 印

住所・連絡先 _____

本研究に関する同意撤回書を受領したことを証します。

担当医師名 _____ 印

所 属 _____

厚生労働省科学研究費補助金 (循環器・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
分担研究報告書

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

研究分担者 藤尾 慈 大阪大学大学院薬学研究科 教授

研究要旨

喫煙の本質は、ニコチン依存症という疾患である。従って、科学的な禁煙治療法を確立するためには、ニコチン依存がいかんして形成されるかを解明する必要がある。これまで、我々は、ニコチンの主たる代謝酵素 *CYP2A6* 遺伝子多型とニコチン依存強度との相関を検討し、高い酵素活性が予想される遺伝子型を有する喫煙者は、強いニコチン依存を示すことを報告してきた。このことは、ニコチン代謝酵素活性の遺伝的要因の差異がニコチン依存形成に影響を及ぼすことを示しているが、臨床的には、同じ *CYP2A6* 遺伝子多型をもった喫煙者集団の中でもニコチン依存強度には症例ごとに大きな variation が存在する。その原因のひとつとして、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、ニコチン代謝能を有する薬物代謝酵素 *CYP2B6* が、煙草の煙に含有される成分で発現誘導されること、その過程に constitutive androstane receptor の活性化が必須であることを見出した。この知見は、喫煙行動が喫煙状況を悪化させるメカニズムを提唱する可能性がある。

A. 研究目的

喫煙の本質は、ニコチン依存という疾患であるにも関わらず、喫煙者のニコチン依存の形成過程に関する研究は極めて少ない。我々はこれまで、ニコチンの代謝酵素 *CYP2A6* の遺伝子多型とニコチン依存との関係を検討し、*CYP2A6* の活性が高い遺伝子多型を有する喫煙者では、ニコチン依存が形成されやすいことを報告してきた。しかしながら、ニコチン依存形成がすべて *CYP2A6* の遺伝子多型だけで説明がつくわけではなく、*CYP2A6* 活性が強い遺伝子型を持つ喫煙者集団内にもニコチン依存強度には症例ごとに大きな variation が存在する。その原因のひとつとして、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、既に他の研究室から報告されている。しかし、*CYP2B6* 発現上昇が、喫煙を直接の原因としているのかどうかは不明であった。

本研究では、肝細胞培養株 HepG2 細胞を用いて、喫煙の *CYP2B6* 発現に対する影響を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

Cigarette Smoke Extract (CSE) は、吸引機を用いて煙草 (セブンスター) の煙を phosphate buffered saline (PBS) をくぐらせることにより作製した。10本の煙草をくぐらせた 20ml の PBS を 100% の CSE とした。*CYP2B6*、*CYP1A2*、human constitutive androstane receptor (hCAR) の発現は、real time RT-PCR で行った。

用いたプライマーを以下の表に示す；

Primers used in real time RT-PCR analyses.

gene	方向	sequences
<i>CYP2B6</i>	順	CACCCTAACACCCCATGACCG
	逆	GATCACACCATATCCCCGGA
<i>CYP1A2</i>	順	CTTTGACAAGAACAGTGTCCG
	逆	AGTGTCCAGCTCCTTCTGGAT
<i>hCAR</i>	順	TGCTGCCTCTGGTCACACACTT
	逆	TCAATCTCATCTCTCTGGGTAAC
<i>GAPDH</i>	順	CAATGGAAATCCCATCACCATC
	逆	TGAAGACGCCAGTGGACTCC

hCAR を発現するアデノウイルスベクターは以下のようにして作製した；ヒト肝臓 cDNA ライブラリーから、PCR により *hCAR* cDNA を増幅した。その時用いたプライマーは、順；GGGGAATTCATGGC CAGTAGGGAAGATGAGCTGAGGAACTGTGTG GTATGTGG；逆；GGGAAGCTTTCAGCTGCAGATCTCCTGGAGCAGCGGCATCATGGCAG。次に *hCAR* cDNA を pCCMVpLpA ベクターに組み込んだ後、pJM19 ベクターとともに 293 細胞に co-transfection することによりアデノウイルスを作製した。

D. 考察

以上の結果から、cigarette smokeの中には、hCARのリガンドとなる物質が存在しており、その物質の刺激により、ニコチンの代謝酵素のひとつCYP2B6の発現が誘導されることが明らかになった。

これまで、cigarette smokeは、arylhydrocarbon receptor (AhR)を介してCYP1A2の発現を誘導することが知られていた。本研究は、cigarette smokeの薬物代謝酵素発現への影響の新しいメカニズムとして、hCARを介した酵素誘導機構があることを示したものである。

また、CSEは細胞傷害に関する研究で多く用いられてきているが、本研究は、hCARアデノウイルス系と組み合わせることで、CSEを用いて薬物代謝酵素の発現研究を行ったものである。この手法は、今後の喫煙科学の発展に寄与するものと考えられる。

E. 結論

今年度、研究分担者のグループは、CYP2A6の遺伝子多型判定という役割を果たしながら、喫煙がニコチンの代謝酵素CYP2B6を発現誘導することを明らかにした。これまで、遺伝子多型の研究から、ニコチン代謝活性が高い喫煙者ほど、ニコチン依存が形成されやすいことを報告してきた。本研究の結果は、喫煙がニコチン代謝活性を誘導するメカニズムの一端を示したものである。これらの知見から、喫煙がCYP2B6の発現誘導を介してニコチン代謝活性を高め、さらにニコチン依存を増強するという、「喫煙・ニコチン依存の悪循環モデル」が提唱できるかもしれない。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

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（第30回日本臨床薬理学会年会、横浜、2009年12月3日～5日）杉浦知佳，前田真貴子，植木理紗，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

G. 知的財産出願

該当なし

厚生労働省科学研究費補助金（循環器・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）
分担研究報告書

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

研究分担者 南畝晋平 兵庫医療大学薬学部 講師

研究要旨

喫煙が、肺がんや動脈硬化性疾患、慢性閉塞性肺疾患のリスクファクターになることは周知の事実であり、これらの疾患の治療や予防には禁煙が効果的であると考えられる。しかし、タバコに含まれるニコチンに対する依存のため、患者が禁煙を達成するのは困難である。禁煙補助剤が患者の禁煙に一定の効果を上げているが、禁煙補助剤の投与が許されている12週間経過以降、52週までの禁煙維持率は高くても35%前後である。我々は、本研究で行っている「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」の被験者に、ニコチン依存度の個人差を予測しうるCYP2A6遺伝子多型情報を通知することにより、禁煙維持率が上昇するのかを明らかにすることを目的とした。現在、研究参加の同意を取得した被験者は204名であり、このうちの97%が遺伝子多型判定結果の通知を希望している。臨床研究は2009年7月から開始となり、まだエントリーから52週が経過した被験者がおらず、多型結果通知と禁煙維持率との関連は今後検討していく。

A. 研究目的

喫煙が、肺がんや動脈硬化性疾患、慢性閉塞性肺疾患のリスクファクターになることは周知の事実であり、これらの疾患の治療や予防には禁煙が効果的であると考えられる。しかし、タバコに含まれるニコチンに対する依存のため、患者が禁煙を達成するのは困難である。禁煙補助剤が患者の禁煙に一定の効果を上げているのは事実であるが、例えば、バレニクリンの国内後期第Ⅱ相用量反応試験では、投与期間（12週間）終了直後の禁煙達成率は65.4%と高率であるが、投与終了後40週（投与開始から52週後）の禁煙維持率は34.6%であり、禁煙維持率が低い。このことから、禁煙補助剤投与終了後に禁煙をいかに維持させるかが重要であることが分かる。

本研究グループでは、タバコに含まれるニコチンの代謝に関わる薬物代謝酵素CYP2A6の遺伝子多型が、禁煙達成を妨げる要因であるニコチン依存に関連することを明らかにしている。

我々は、本研究で行う「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」の被験者にCYP2A6遺伝子多型判定結果を通知することが、禁煙補助剤投与終了後における被験者の禁煙維持率に寄与するのか、を明らかにすることを最終目標とした。

B. 研究方法

まず、研究参加同意書に「CYP2A6遺伝子型の判定結果の個別通知を希望します」という項目を設け、被験者に「はい」か「いいえ」に○をつ

けてもらうことにより、遺伝子型の通知を希望する被験者の割合を調査した。被験者のCYP2A6遺伝子型を判定し（分担研究者：藤尾慈が担当）、遺伝子型の通知を希望した被験者に対し、個別に封筒を用意しCYP2A6遺伝子型を通知した。各医療施設からの血液サンプル受け取り、遺伝子型判定、各医療施設への判定結果通知の各段階において、連結可能匿名化を行った（通知に用いた書式は、別に添付した）。被験者へのCYP2A6判定結果通知は、禁煙補助剤投与が終了する投与開始後12週目に行った。

C. 研究結果

平成22年3月31日現在、研究参加の同意を取得した被験者は204名であった。これら被験者の血液サンプルに対して連結可能匿名化を行い、ゲノム抽出、CYP2A6遺伝子多型判定が行われた。このうち、CYP2A6遺伝子多型判定結果の通知を希望しない被験者は10名であり、多型判定結果の通知を希望する被験者の割合は96.6%であった。被験者204名中、多型判定結果の通知を希望しない7名を除いた197名のうち、119名に関しては多型判定結果通知用の資料を、各参加医療機関に郵送済みである。

D. 考察

研究参加の同意を表明した被験者のうち96.6%がCYP2A6遺伝子多型判定結果の通知を希望しており、被験者が遺伝子情報に興味を示していることが伺える。「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」は2009年7月に開始されたことから、まだエントリーから52週が経過した被験者がおらず、多型結果通知と禁煙維持率と

の関連は今後検討していく。

遺伝子情報を臨床現場に応用するためには、臨床試験による科学的根拠の確立も必要であるが、治療を受ける患者の意識を無視することはできない。今後、上記内容を継続するとともに、「*CYP2A6* 遺伝子多型判定結果の通知により、被験者の禁煙モチベーションが上がるのか」を検討するためのアンケート調査を予定している。

E. 結論

研究参加の同意を表明した被験者のうち97%が*CYP2A6*遺伝子多型判定結果の通知を希望した。多型結果通知と禁煙維持率との関連は今後検討していく。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- ① 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 (第30回日本臨床薬理学会年会、横浜、2009年12月3日～5日) 杉浦知佳, 前田真貴子, 植木理紗, 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

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特になし