

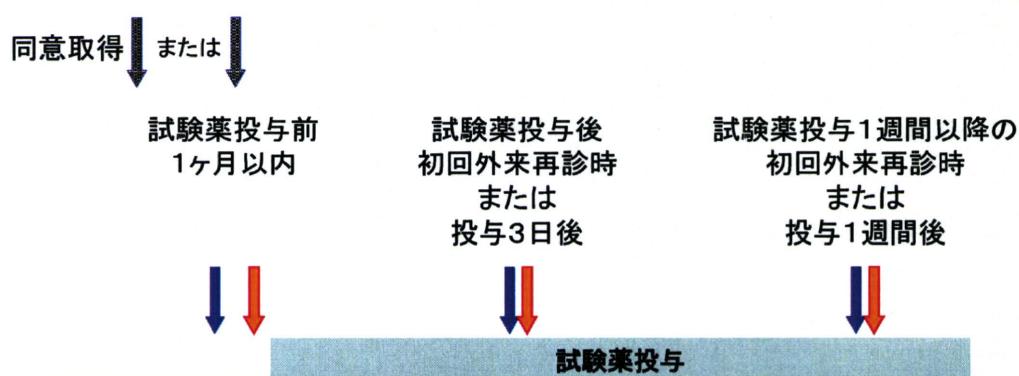
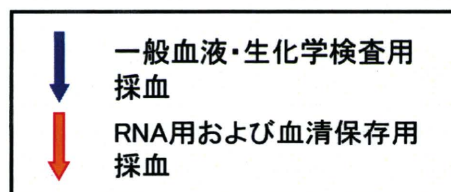
試験薬投与1週間後)

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。

【腎細胞癌患者】 予定人数 50名

附属病院およびさいたま医療センター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。

① エベロリムス投与前 (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

間質性肺炎マーカー (KL-6, SP-A, SP-D) 用採血 3 ml *研究費でSRLへ提出する。

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 エベロリムス投与後 初回の外来再診日 (入院継続中の場合は試験薬投与1ヶ月後)

RNA用採血 5 ml および血清保存用採血 5 ml 計 10 ml

間質性肺炎マーカー (KL-6, SP-A, SP-D) 用採血 3 ml *研究費でSRLへ提出する。

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 エベロリムス投与開始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

間質性肺炎マーカー (KL-6, SP-A, SP-D) 用採血 3 ml *研究費でSRLへ提出する。

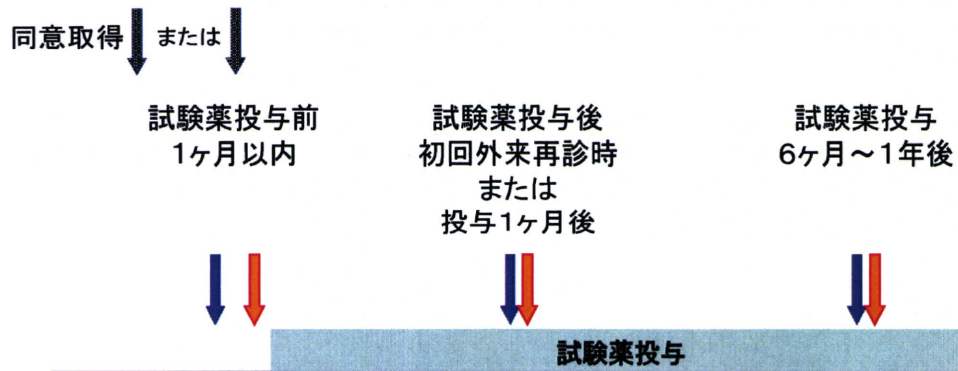
一般血液・生化学検査用採血 (血算, 白血球分画, AST, ALT, γ -GTP, ALP を含めた主治医の必要と判断する項目) *この検査は保険診療で行う。

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。

研究担当科：泌尿器科（附属病院・医療センター）
対象疾患：腎細胞癌
予定人数：50名
試験薬：エベロリムス

↓ 一般血液・生化学検査用採血（保険診療）
↓ RNA用・血清保存用採血
↓ 間質性肺炎マーカー用採血



* 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。

【三叉神経痛患者】 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。

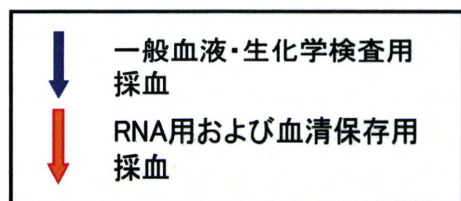
③ 試験薬投与後1週間以上が経過した②以降の外来再診日（入院継続中の場合は試験薬投与1ヶ月後）

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、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： 三叉神経痛
予定人数： 50名
試験薬： カルバマゼピン



* 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 26 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

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およびさいたま医療センター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。さいたま医療センターにおいても、同様に匿名化と対応表の管理を行う（管理責任者 鷲野 聡）。

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	500 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
アレルギー膠原病学	教授	簗田 清次	研究実施者
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	教授	吉尾 卓	同上
アレルギー膠原病学	講師	長嶋 孝夫	同上
アレルギー膠原病学	講師	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	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	シニアレジデント	室崎 貴勝	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	嗟峨 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	大学院生	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	馬場 洋介	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	有賀 治子	同上
産科婦人科学	病院助教	大丸 貴子	同上
産科婦人科学	病院助教	池田 伴衣	同上
産科婦人科学	病院助教	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	浅田 京子	同上
産科婦人科学	病院助教	今吉 真由美	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	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	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	研究実施者

泌尿器科学	学内講師	鈴木 一実	同上
泌尿器科学	助教	貫井 昭徳	同上
泌尿器科学	病院助教	越智 雅典	同上
泌尿器科学	病院助教	夏井 信輔	同上
泌尿器科学	病院助教	中野 一彦	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	久保 太郎	同上
泌尿器科学	シニアレジデント	小松 健司	同上
泌尿器科学	シニアレジデント	太田 茂之	同上
泌尿器科学	後期研修生	松井 宣昭	同上
歯科口腔外科学	教授	草間 幹夫	同上
歯科口腔外科学	シニアレジデント	井岡 友梨	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	佐瀬 美和子	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
歯科口腔外科学	ジュニアレジデント	河崎 立樹	同上
歯科口腔外科学	ジュニアレジデント	小山 潤	同上
歯科口腔外科学	ジュニアレジデント	井上 恵美	同上
医療センター泌尿器科	准教授	小林 裕	同上
医療センター泌尿器科	講師	松崎 敦	同上
医療センター泌尿器科	助教	鷲野 聡	同上
医療センター泌尿器科	臨床助教	平井 勝	同上
医療センター泌尿器科	臨床助教	斉藤 公俊	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	助教	細畑 圭子	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	有害反応機序解析

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しない。

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、検査は附属病院および医療センター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 (さいたま医療センター泌尿器科 助教 鷲野 聡)
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。

(さいたま医療センターの試料に関しては、匿名化した状態で一時的にセンター内の冷凍庫に保管し、その後、匿名化した状態のまま臨床薬理学に送付または研究者自身により搬送する。)

(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）

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

研究協力の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。

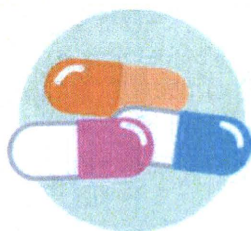
メトトレキサート（製品名 リウマトレックス メソトレキセートなど）

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。

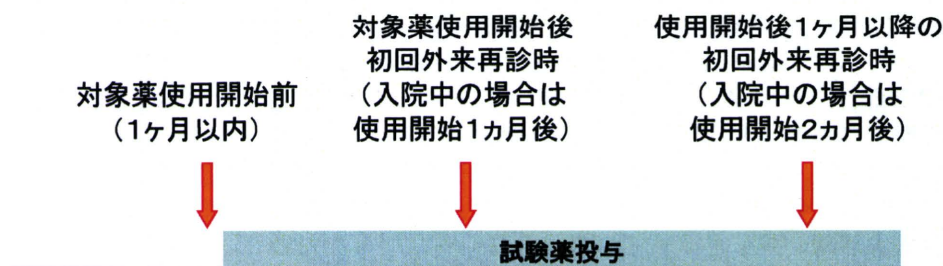
- ① 薬の使用を開始する前（1ヶ月以内）
- ② 薬を使用開始後の初回再診日（入院している場合は開始1ヶ月後）
- ③ 薬を使用開始後1ヶ月以上が経過した②以降の初回再診日（入院している場合は開始2ヶ月後）

*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 26 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ないため、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みに記載し、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

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。

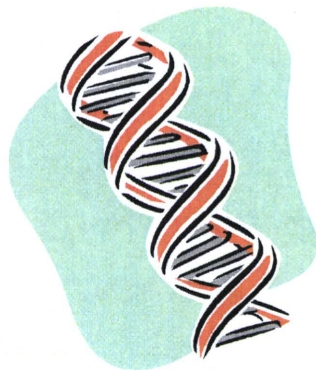
切迫流・早産の治療のために

リトドリン（製品名 ウテメリンなど）

を使用する予定の患者様用

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

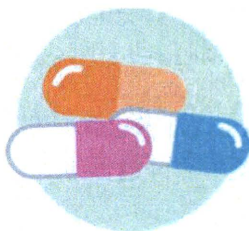
研究協力の同意するかどうかは任意です。あなたの自由意思で決めてください。協力の同意されてもされなくても、当院では同じように最善の医療を提供いたします。

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、切迫流産・早産の治療薬であるリトドリン（製品名 ウテメリンなど）も含まれるため、切迫流産・早産と診断され、リトドリンを使用する必要があり、その治療を開始することが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。

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、少量（1回につき計 15 ml）の採血を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。

リトドリンには肝障害の副作用が知られており、あなたの血液を用いてリトドリンによる遺伝子発現変化を調べます。実際に肝障害が起こっているかどうかは血液検査でしかわからないため、採血した血液の一部（5 ml）を用いて、一般的な血液・生化学検査（貧血の検査や肝機能、腎機能の検査）も行います。なお、これらの研究のための採血・検査費用は、研究費から支出しあなたへは請求いたしません。

研究用の採血は、次の3回、お願いいたします。

- ① リトドリンを使用する前（2週間以内）
- ② リトドリンを飲み薬で開始しそのまま継続した場合は内服後1～3週間後
リトドリンを注射薬で開始した場合は開始1週間後
リトドリンを飲み薬で開始し注射薬に変更した場合は変更1週間後のいずれか
- ③ リトドリンを飲み薬で開始しそのまま継続した場合は内服終了時
リトドリンを注射薬で開始した場合は開始2週間後
リトドリンを飲み薬で開始し注射薬に変更した場合は変更2週間後の最も早い時点

*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。

対象疾患： 切迫流・早産

対象薬： リトドリン

