

別記様式第 5 号 (第 15 条関係)

遺伝子解析研究変更許可決定通知書

平成 22 年 6 月 22 日

申請者 (研究責任者)
薬理学講座臨床薬理学部門
安藤 仁 殿

自治医科大学
学長 高久 史 磨



受付番号: 第 遺 10-08 号

課題等名

末梢血遺伝子発現解析による薬物有害反応の機序解明 (遺 09-03 の変更)

さきに申請のあった上記の課題について、遺伝子解析研究倫理審査委員会での審議及び審査結果を踏まえ、研究の実施を許可することに決定したので通知します。

なお、遺伝子解析研究倫理審査委員会の判定結果は下記のとおりでした。

記

判定結果	承認	条件付承認	変更の勧告	不承認	中止	その他
理由、条件、勧告 又は意見						

遺伝子解析研究計画書

課題名	末梢血遺伝子発現解析による薬物有害反応の機序解明			
研究責任者 (申請者)	所属	薬理学講座臨床薬理学部門	職名	准教授
	氏名	安藤 仁		

1 試料等提供者の選定方針

本学附属病院で診療中であり、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. 薬物有害反応と考えられる症状が出現している、もしくは、出現した。
薬の種類・用量・投与期間、対象疾患、有害反応の種類は不問とする。
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. 全身状態が悪く、同意取得に支障がある。
2. 高度の貧血（ヘモグロビン濃度<8 g/dL）が確認されている。
3. その他、医師により試料等提供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。有害反応の多くはその機序が不明であり、予防や治療が困難であることが少なくない。そこで本研究では、薬物有害反応を認めた患者を対象に有害反応出現時と回復後に末梢血を採取し、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することにより、薬物有害反応の機序を解明することを目的とする。

(2) 意義

薬物の毒性メカニズムが解明できれば、その予防法や治療法の開発、有害反応をきたさない薬物の創製につながり、薬物療法の安全性が飛躍的に向上する。

(3) 方法

何らかの薬物有害反応と考えられる症状が出現した患者より、本研究への協力の同意を文書にて取得した後に、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。

- 血液検体の内容
1回につき RNA用採血 5 ml および血清保存用採血 5 ml 計 10 ml
- 検体採取の時期（次の2回、または1回でも可）
 - ①有害反応出現時または症状消失後1週間以内
 - ②症状改善後
 いずれも、入院中または外来受診時とする。通常の診療において採血がある場合には、その採血時に追加で研究用検体を採取することとし、本研究のためだけの採血はできる

だけ行わないようにする。

①のみ、あるいは②のみのサンプリングも可とする。

臨床情報（臨床経過および各種検査結果）は、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 システムを用いて、網羅的遺伝子発現解析を行う。解析結果を用いて、各有害反応に特徴的な遺伝子発現変化を明らかにする。選択した遺伝子群については、real-time PCR 法により 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）により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り薬物有害反応の機序が明らかとなり、その予防や治療が可能となる。また、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。

予測される危険・不利益

本研究により提供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、提供者の危険は十分に小さい。また、本研究による提供者の費用負担はなく、採血は入院中または外来受診時のみに行う（本研究のためだけに来院することはない）ため、特に不利益はないと予測される。

(6) 個人情報の保護の方法

研究責任者は、提供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、電子ファイル化はせず、手書きのノートのみに記載し、同意書と同じく、キャビネットに施錠の上、厳重に保管し、個人情報の保護を徹底する。

3 試料等の種類、量、予定人数

種類	静脈血	量	10 ml/回, 2回または1回 計 20 ml または 10 ml	予定人数	100 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	研究実施者
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	同上
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	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	研究実施者
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	同上
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	研究実施者
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

(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	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。

提供者には、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、遺伝子発現解析の結果についても、各個人の結果を試料等提供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

外部の機関には提供・委託しない。

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、提供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

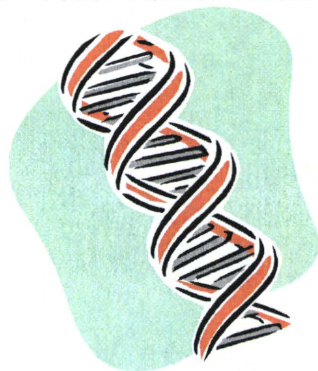
遺伝子発現解析研究 (研究題目 末梢血遺伝子発現解析による 薬物有害反応の機序解明) へのご協力のお願いとご説明

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。

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、これらの変化は病気の状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、薬の副作用の予防法や治療法の開発につながる事が期待されます。



2 研究に協力するかどうかを考えるために

残念なことに、あなたにも薬の副作用と思われる症状が出現しました。この研究は、その副作用がでるかでないかが予測可能か、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明らかにす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

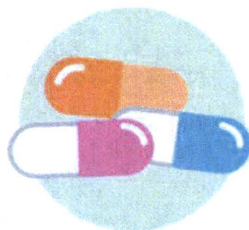
研究協力の同意するかどうかは任意です。あなたの自由意思で決めてください。協力の同意されてもされなくても、当院では同じように最善の医療を提供いたします。

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、薬の副作用と考えられる症状が出現した方を対象にしていますので、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、ほとんどの副作用は、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、副作用が起きているとき（または回復後1週間以内）と副作用が完全によくなったときにあなたから末梢血を少量ずついただき、副作用が起こったときに血液（血球）中の遺伝子発現がどのように変化していたかを調べます。そして、遺伝子発現パターンから副作用が生じる原因を解明し、副作用の予防法や治療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、「副作用がどうして起こるか」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や副作用を適切に治療することが可能になることが期待されます。さらに、副作用のない薬を作ることもできるかもしれません。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

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。

あなたにお願いすることは、少量（1回につき計 10 ml）の採血をさせていただくことのみです。採血は、副作用が起きているとき（または回復後 1 週間以内）と副作用が完全になくなったときの 2 回させていただきます。副作用がなくなってからすでに 1 週間以上が経っている場合には、1 回のみ採血をお願いします。また、副作用が完治する前に転院された場合などは、副作用が起きているときの血液のみを研究に使わせていただきます。なお、あなたの臨床情報を、主治医や診療録（電子カルテ）から集めさせていただきます。

遺伝子発現解析は、あなたから頂いた末梢血より 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、それぞれの副作用に特徴的な遺伝子発現変化を明らかにします。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により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、あなたの血清も研究期間終了時まで保存させていただきます。

研究期間

平成 21 年 1 月 14 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 2 回（計 20 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

薬の副作用の予測が可能となり、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、治療法の開発にもつながります。

(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。この研究のために費用をご負担いただくこともありません。

(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が分からなくなります。また、最近はインターネットやパソコン等を通じた個人情報の漏洩がしばしば問題となっていますので、個人を特定できる情報は、一切、電子ファイル化いたしません。



(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。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、あなたを含め誰にも解析結果を開示することはありません。

(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、血清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、あなたが同意してくだされれば、将来の研究のための貴重な資源としてそれらを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

遺伝子発現解析研究への協力についての同意書

自治医科大学学長 殿

私は、遺伝子発現解析研究:研究題目 末梢血遺伝子発現解析による薬物有害反応の機序解明 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。）

- 遺伝子発現と病気、薬の作用について
- 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できること。
- 研究の目的、意義、方法、期間、試料等の種類及び量
- 予想される結果と試料等提供者にもたらされる危険と不利益
- 希望により研究計画書等を見ることができること。
- 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。
- 研究結果の公表
- 研究終了後の試料等の取扱の方針
- 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。

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(血液、血清)等が、本遺伝子解析研究に使用されることに同意します。

本人の署名又は記名・捺印 _____ 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 提供する試料等が長期間保存され、将来新たに計画・実施される遺伝子発現解析を含む医学研究に使用されることに同意します。

本人の署名又は記名・捺印 _____ 印

平成 年 月 日

本人の住所 _____

氏名 _____ 印 (署名又は記名・捺印)

説明者の署名 _____

遺伝子解析研究への協力の同意撤回文書

自治医科大学学長 殿

私は、先般、遺伝子解析研究（課題名 末梢血遺伝子発現解析による薬物有害反応の機序解明）への協力の同意いたしましたでしたが、この度、本同意を撤回しますので、速やかに対処してください。

平成 年 月 日

本人 住所 _____
氏名 _____ (署名又は記名・捺印)
電話 _____

(お願い)

同意を撤回される場合は、本文書を研究責任者（臨床薬理学 安藤 仁）又は、同意書を提出した担当医にお渡しくださるか、あるいは次の住所にご郵送ください。

〒 329-0498

栃木県下野市薬師寺3311-1

自治医科大学 医学部 臨床薬理学 安藤 仁

資料3

別記様式第1号(第12条関係)

遺伝子解析研究許可申請書

平成21年 8月 28日

自治医科大学学長 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 准教授

氏名 安藤 仁



所属長

職名 教授

氏名 藤村昭夫



下記の遺伝子解析研究を実施したいので、自治医科大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する規程第12条の規定により、研究計画書等を添えて申請します。

記

※受付番号：第 _____ 号

課 題 名	アミオダロンによる肺障害の予測法の開発		
研究の種類	1 生殖細胞系列変異又は多型 2 体細胞変異 ③ 遺伝子発現 4 たんぱく質の構造又は機能		
提供を受ける試料等	種 類	量	予定人数
	末梢血	10ml/回, 1回または2回	100名
試料等の匿名化の有無	① 有 ② 無	① 連結可能匿名化 2 連結不可能匿名化 個人情報保護の方法：本学では匿名化された試料等のみを扱い、個人情報は入手しない。	
研究実施前提供試料等の使用の有無	有 (A群又はB群の場合は説明文書と同意書を添付すること。) ③ 無	1 A群(新たに行う遺伝子解析研究の研究目的と同じ目的の同意が得られている試料等) 2 B群(新たに行う遺伝子解析研究と同じ目的の同意ではないが、研究利用の同意が得られている試料等) 3 C群(研究に利用する同意が得られていない試料等)	
代諾者等の必要性の有無	有 ③ 無	理由：	
遺伝カウンセリングの必要性の有無	有 ③ 無	実施方法：	

※印は記入しないこと。

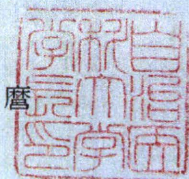
別記様式第3号（第14条関係）

遺伝子解析研究許可決定通知書

平成21年10月15日

申請者（研究責任者）
薬理学講座臨床薬理学部門
安藤 仁 殿

自治医科大学
学長 高久 史 磨



受付番号：第 遺09-25号

課題等名

アミオダロンによる肺障害の予測法の開発

さきに申請のあった上記の課題について、遺伝子解析研究倫理審査委員会での審議及び審査結果を踏まえ、研究の実施を許可することに決定したので通知します。

なお、遺伝子解析研究倫理審査委員会の判定結果は下記のとおりでした。

記

判定結果	承認	条件付承認	変更の勧告	不承認	中止	その他
理由、条件、勧告又は意見	東京女子医科大学の倫理委員会で承認された後に、研究を開始してください。					

遺伝子解析研究計画書

課題名	アミオダロンによる肺障害の予測法の開発			
研究責任者 (申請者)	所属	薬理学講座臨床薬理学部門	職名	准教授
	氏名	安藤 仁		

1 試料等提供者の選定方針

東京女子医科大学病院循環器内科で診療中の①または②の患者のうち、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者

- ① アミオダロンの投与が初めて開始される。
- ② アミオダロンによる肺障害の既往がある（ただし、担当医により治癒したと判断されている）。

【選択基準】

- 1. 年齢：20歳以上
- 2. 性別：不問
- 3. 入院、外来：不問
- 4. 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. 全身状態が悪く、同意取得に支障がある。
- 2. 高度の貧血（ヘモグロビン濃度<8 g/dL）が確認されている。
- 3. その他、医師により試料等提供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、個人情報保護の方法

(1) 目的

アミオダロンは、難治性、致死性不整脈に有効な第Ⅲ群抗不整脈薬であるが、有害反応として重篤な肺障害が知られている。アミオダロンによる肺障害は、投与患者の数%に出現し、致命的になることもあるため、臨床的に大きな問題となっている。しかし、現在のところ、その機序は不明であり、肺障害を十分に予測する方法もない。そこで本研究は、アミオダロンを投与する予定の患者またはアミオダロンによる肺障害の既往のある患者より末梢血を採取し、網羅的遺伝子発現解析を行うことにより肺障害を予測する遺伝子発現マーカーを探索する。

(2) 意義

アミオダロンによる肺障害出現を予測できれば、危険性が高い患者への投与をあらかじめ避けることが可能になる。さらに、アミオダロンの毒性メカニズムが明らかになれば、肺障害の予防法や肺障害のない薬物の開発につながり、不整脈治療の安全性が飛躍的に向上する。

(3) 方法

アミオダロンを投与する予定の患者より、本研究への協力の同意を文書にて取得した後に、投与前（1ヶ月以内）と投与後早期（投与開始1ヵ月後±2週間）に末梢静脈血を採取し、肺障害出現の有無を1年間以上観察する。また、アミオダロンによる肺障害の既往がある（現在は治癒している）患者からも文書にて同意取得後に1回のみ末梢血を採取する。提供者の予定人数は合わせて100名とする。これらの末梢血液中細胞の遺伝子発現を網羅的に解析し、肺障害出現の有無で発現パターンを比較することにより、肺障害を投与前または投与後早期に予測する遺伝子発現マーカーを探索する。さらに、同定した遺伝子マーカーや遺伝子パスウェイよりアミオダロンによる肺障害の機序を推察し、その解明につなげる。なお、採血は

入院中または外来受診時に行い、通常の診療において採血がある場合にはその採血時に追加で研究用検体を採取することとし、本研究のためだけの採血はできるだけ行わないようにする。採取する検体は1回につき、血液 10ml とし、そのうち 5ml を遺伝子発現解析に用い、残りの 5ml からは血清を採取する。

検体は、東京女子医科大学において二重連結可能匿名化した上で保存し、数回に分け匿名化の状態ですぐ自治医科大学に送付する。自治医科大学では、遺伝子発現用検体より RNA を抽出し、網羅的遺伝子発現解析は Affymetrix Gene Chip システムを用いて行う。選択した遺伝子群については、real-time PCR 法により mRNA 発現量を確認する。その結果、肺障害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）により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 24 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

アミオダロンによる肺障害の予測が可能になり、アミオダロンの安全性が向上する。

予測される危険・不利益

本研究により提供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、提供者の危険は十分に小さい。また、本研究による提供者の費用負担はなく、採血は入院中または外来受診時のみに行う（本研究のためだけに来院することはない）ため、特に不利益はないと予測される。

(6) 個人情報の保護の方法

提供者の個人情報は、東京女子医科大学にて二重連結可能匿名化する。本学では、匿名化された試料等のみを扱い、個人情報は入手しない。

3 試料等の種類、量、予定人数

種類	静脈血	量	10 ml/回, 2回または1回 計 20 ml または 10 ml	予定人数	100 名
----	-----	---	---------------------------------------	------	-------

4 共同研究機関の名称、共同研究者の職名、氏名、役割

東京女子医科大学 循環器内科学 准教授 志賀 剛 研究（試料等採取）の実施・統括
東京女子医科大学 循環器内科学 主任教授 萩原誠久 研究（試料等採取）責任者

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）

なし			
----	--	--	--

(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	准教授	安藤 仁	研究責任者
臨床薬理学	講師	太田昌一郎	研究実施者

臨床薬理学	助教	牛島健太郎	研究実施者
臨床薬理学	教授	藤村昭夫	研究統括者

6 インフォームド・コンセントのための手続及び方法

インフォームド・コンセントは、東京女子医科大学病院において東京女子医科大学の研究者が東京女子医科大学倫理委員会および同学長の承認を得た研究計画に則って行う。

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

東京女子医科大学倫理委員会および同学長の承認を得た説明文書、同意文書を用いて行う。

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、遺伝子発現解析の結果についても、各個人の結果を試料等提供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

東京女子医科大学から匿名化された試料等の提供を受ける。なお、個人情報の提供は受けない。

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

外部の機関には提供・委託しない。

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。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、新たに東京女子医科大学倫理委員会および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。