

201021035A

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患・糖尿病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22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 東 純一

平成23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22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 東 純一

平成23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
ーニコチンパッチ使用経験調査ー 実施計画書

(資料2) 同意書

(資料3) 同意撤回書

II. 分担研究報告

1. 喫煙による薬物代謝酵素誘導の分子メカニズムに関する研究 ----33

藤尾 慈

2. 禁煙外来実態調査に関する研究 ----- 37

菌 はじめ

(資料4) 禁煙外来実態調査アンケート

3. 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 ----- 45

南畝 晋平

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 ----- 47

伊藤 継孝

5. 禁煙支援に応用可能な遺伝子型の探索に関する研究 ----- 49

前田真貴子

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 53

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 55

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。

2年目の本年度は、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、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、および、禁煙外来実態調査アンケートを実施した。

臨床試験については、平成21年度に臨床試験の実施体制を整備し、臨床試験を開始した。平成22年度も喫煙者のエントリーを継続し、平成22年度末までに約700例の喫煙者の試験参加の同意を得た。

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) α 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の他の薬物代謝酵素が誘導される可能性を見だした。

行政的側面からは、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。本研究を進めるにあたって禁煙外来の質を見極める必要があると判断し、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行った。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

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・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
志賀遼太・大阪大学薬学部・5回生
長井裕美・大阪大学薬学部・5回生
中越あすか・兵庫医療大学薬学部・4回生
寺元真那・兵庫医療大学薬学部・4回生
梅川小夜子・兵庫医療大学・薬学部3回生

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

天貝賢治・茨城県立中央病院・消化器内科部長
今本千衣子・医療法人社団今本内科医院・副院長
加藤正隆・かとうクリニック・院長
竹本恭彦・大阪市立大学大学院医学研究科
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

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α4β2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、自殺願望など）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

1. 臨床試験の実施継続

平成21年度に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を行い、本年度も引き続き、臨床試験を進めた。平成23年1月30日に本研究協力者と共に班会議を開催し、各施設での進捗状況と問題点、今後の方針などについて検討を行った。

また、本年度は新たな試験として、本臨床研究への参加同意を得る以前に、これまでにニコチンパッチを用い禁煙外来にて禁煙治療を受けたことのある喫煙者あるいは非喫煙者を対象としたサブスタディー（試験名：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ーニコチンパッチ使用経験調査ー）の実施を計画し、以下の要領で実施計画書を作成した（資料1）。

（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。

更に、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1「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2「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）および資料3「同意撤回書」参照
同意書については、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。

2. ニコチン依存および禁煙達成に関連する遺伝子および遺伝子型の探索

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* 遺伝子型とニコチン依存度との関連

臨床試験参加の同意を得ることのできた喫煙者を対象にCYP2A6*1、*4、*7、*9の判定をPCR法にて行った。更に、1日の喫煙本数および起床後1本目のタバコを吸い始めるまでの時間をニコチン依存度の指標とし、CYP2A6遺伝子型とニコチン依存度との関連を検討した。

3) 喫煙による薬物代謝酵素誘導の分子メカニズムに関する研究

昨年度、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、代謝酵素CYP2B6が喫煙により発現誘導されることを再構成培養細胞系による実験結果として報告した。

本年度は、昨年度作製した再構成培養細胞系を用いて、薬物代謝酵素、トランスポーターの主流煙抽出物質による発現誘導を検討した。

3. 禁煙外来実態調査

2006年4月、我が国で禁煙治療が保険適用になり、保険診療を行う医療機関は2011年3月に12000施設を超えた。一方で、医療機関により、禁煙外来への取組みの質に差があることは否めないことが想定できることより、禁煙外来の現状について調査研究を行うこととした。

禁煙外来実態調査を行うにあたり、調査研究用アンケートを作成した(資料4)。調査対象は、日本禁煙学会認定専門指導者が所属する医療機関とし、1096名の指導者に調査用紙を郵送した。調査期間は、平成22年8月～平成22年10月末までとし、アンケート回答時の施設状況や禁煙治療体制を調査した。

C. 研究結果

1. 臨床試験の実施

本年度末までに約700例の喫煙者の試験参加の同意を得ることを行った。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型の探索を行った。

平成23年3月末日までに、17施設において約746例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月から臨床試験が開始され、1年間の追跡期間が終了した症例数は204例であった。尚、204例には、禁煙外来に途中で来なくなった症例、副作用などで投薬が中止になった症例なども含まれている。そのため、全症例において1年間の

追跡期間終了後、症例検討会を行い、解析対象症例のデータ固定を行い、最終解析を行うことを平成23年1月30日開催の班会議で決定した。また、本研究では、バレニクリンとニコチンパッチの有効性および安全性を比較することを目的としている。しかし、これまでのところバレニクリンによる治療症例が圧倒的多く、ニコチンパッチ使用症例数が少ないことより、レトロスペクティブ調査をサブ試験として新たに組入れることとした。実施計画書の作成を行い、平成23年3月25日に兵庫医療大学の倫理委員会の承認を得、平成23年度より症例のエントリーを開始している。

2. ニコチン依存および禁煙達成に関連する遺伝子および遺伝子型の探索

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 $\alpha 4$ サブユニット (rs2273504, rs1044397, rs2236196)
- ・ニコチン性アセチルコリン受容体 $\beta 4$ 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)

更に、これらの内から、バレニクリン服用時に発現した副作用との関連傾向にある候補遺伝子型を確認したが、全症例の追跡期間終了後、解析対象症例を固定した後に、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と共に詳細に解析を行い、報告する。

2) ニコチン代謝酵素 *Cytochrome P450 (CYP)2A6* 遺伝子型とニコチン依存度との関連

これまで我々は、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てきた。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いことを証明してきた。

本年度、本試験にこれまでにエントリーされた症例で1日の喫煙本数と起床後1本目のタバコを吸うま

での時間について情報を得ることのできた喫煙者を対象に、CYP2A6遺伝子型とニコチン依存度との関連を検討したところ、これまでと同様の解析結果を得ることができた ($\chi^2 = 6.49$, $d=1$, $P < 0.05$, $n=199$)。

3) 喫煙による薬物代謝酵素誘導の分子メカニズムに関する研究

CYP以外の薬物代謝酵素およびトランスポーターの主流煙抽出物による発現誘導を検討した結果、UGT1A1が主流煙抽出物により発現誘導されること、またその発現誘導には、constitutive androstane receptor (CAR)依存性および非依存性シグナルを介すること、CAR非依存性の発現誘導には、arylhydrocarbon receptor (Ahr)を介していることが明らかになった。

3. 禁煙外来実態調査

禁煙外来実態調査アンケートを行った結果、初診時間、禁煙支援スタッフ数、および、一月当りの禁煙外来来院者数は、禁煙達成率に影響を与える可能性を確認することができた。

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。

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。

禁煙外来の取り組みや診療形態は、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。そこで、今回の試験を進めるにあたり、禁煙外来診療の質に着目するに至り、実態調査を行うに至った。実態調査アンケートでは、呼気一酸化炭素測定機器を保有せず、禁煙外来の保険診療を行っている、と回答する施設もあり、禁煙外来の質に問題のある施設の存在が明確となった。

また、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の希望者が多いことが理由として挙げられた。

今後、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。また、細胞生物学的検討により、新たな候補遺伝子として、UGT1A1の可能性を見出した。今後更なる検討を加え、UGT1A1のニコチン依存、離脱症状への影響などについて検討する予定である。

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23年3月末日までに約700名以上の喫煙者が本臨床試験にエントリーされた。

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23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

- ① Washio, I. Maeda, M., Sugiura, C., Shiga, R., Yoshida, M., Nonen, S., Fujio, Y., Azuma, J. (2011) Cigarette smoke extract induces CYP2B6 through constitutive androstane receptor in hepatocytes. *Drug Metab. Dispos.* **39**, 1-3
- ② 前田真貴子、東 純一. ニコチン依存に関連する遺伝子は？ 肥満と糖尿病 (真興社). Vol. 9. No.5: 705-707 (2010)
- ③ 前田真貴子、東 純一. ニコチン受容体とタバコ依存. 専門医のための精神科臨床リュミエール (中山書店) Vol.16. p.236-238. (2010)

2. 学会発表

国内学会

- ① 志賀遼太, 杉浦知佳, 鷺尾育美, 前田真貴子, 吉田光宏, 南畝晋平, 藤尾慈, 東純一: 喫煙による薬物代謝酵素CYP2B6誘導に対する核内レセプターCARの関与 第32回日本臨床薬理学会年会, 2010年12月1日~3日 (京都)
- ② 黒瀬光一、西川潤、石渡和也、南畝晋平、東純一、奥川学、加藤正樹、木下利彦、伊藤継孝、黒沢亨、長谷川隆一、斎藤嘉朗、平塚一幸. 抗うつ薬SSRI、SNRIによる嘔気の発現に関する遺伝子マーカーの探索 第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会 合同大会 2010年12月7日~10日
- ③ 第131回日本薬学会年会 2011年3月28~31日 (静岡、東日本大震災のため開催中止) ニコチン性アセチルコリン受容体 $\alpha 4$ サブユニット遺伝子多型 *rs2273504* とニコチン依存度との関連について. 前田 真貴子, 杉浦 知佳, 志賀 遼太, 藤尾 慈, 東 純一
- ④ 第5回日本禁煙学会学術総会, 2010年9月19日~20日 (愛媛). 【禁煙学会認定研究】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) 研究の進捗状況. 前田真貴子、菌はじめ、菌 潤、杉浦知佳、

志賀直哉、今本千衣子、加藤正隆、木下正治、竹本恭彦、田那村雅子、内藤毅郎、西耕一、能登啓文、船本全信、松岡 宏、村松弘康、森田純二、山田修久、藤尾 慈、東 純一

国際学会

- ⑤ The American Heart Association Scientific Sessions 2010, November -7, 2010 (Chicago, IL, USA). The Gene Polymorphisms of CYP2A6 and the Nicotinic Acetylcholine Receptor $\alpha 4$ Subunit Influence Nicotine Dependence, which is one of the cardiovascular risk factors, In Japanese Smokers. Makiko Maeda, Chieko Nakajima-Taniguchi, Masanobu Funamoto, Genta Miura, Tomoko Kubota, Chika Sugiura, Ryota Shiga, Yasushi Fujio, Junichi Azuma

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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
ーニコチンパッチ使用経験調査ー

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α4β2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、

- ①ニコチン依存や離脱症状、禁煙治療によってもたらされる副作用に関する遺伝子多型を探索する、
- ②ニコチン依存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、
- ③ニコチン依存や副作用に関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、これまでにニコチン置換療法による禁煙治療を行った患者。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 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た患者
- ④ その他、担当医が被験者として不適切と判断する患者

対象薬剤：ニコチンパッチ（ニコチネル®TTS®）

目標症例数： 300 例（予定）

調査項目：薬剤使用状況、薬歴・既往歴、体重、呼気 CO 量、禁煙達成状況、副作用発現等を追跡調査する。

共同研究者：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。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 1 「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 2 「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: azuma@huhs.ac.jp

前田真貴子
TEL:078-304-3143
e-mail: makikom@huhs.ac.jp

共同研究者一覧

- | | | |
|---------------|------|-------|
| 1. 菌はじめクリニック | 院長 | 菌 はじめ |
| 2. 木村内科呼吸器科医院 | 名誉院長 | 森田 純二 |
| 3. 茨城県立中央病院 | 部長 | 天貝 賢二 |

《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。

(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

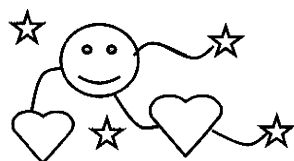
第二群生体試料等提供者について遺伝カウンセリングが必要となる状況は多くないが、倫理審査委員会がその必要性を指摘した場合、あるいは被験者の希望がある場合には、それを援助・支援するための遺伝カウンセリングの体制が整備され、あるいは紹介できることを説明する。

(13) その他

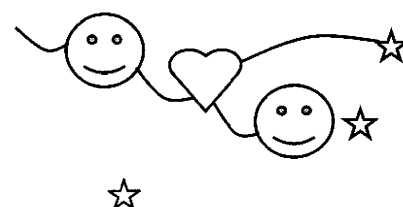
被験者が、病気のことや遺伝子解析研究に関して、不安に思うこと、他に説明してほしいことがある場合、主治医、インフォームド・コンセント担当者に相談できること、あるいは研究実施機関に問い合わせることができることを説明する。

「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

—ニコチンパッチ使用経験調査—



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。この調査研究は、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研究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（バレン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、あなたにこの臨床研究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。

《この臨床研究についての説明》

1. この臨床研究への参加は、あなたの自由です。

1. この臨床研究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すでに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、ご了承ください。
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. この臨床研究への協力をお願いする方(参加していただきたい方)

過去にニコチンパッチを用いて禁煙を試みた患者さん（20歳以上）。

3. この臨床研究のテーマ

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. この臨床研究の目的

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. この臨床研究の認証

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. この臨床研究における禁煙補助薬について

この臨床研究で薬剤を使用することはありません。過去のニコチンパッチでの治療経過情報、および禁煙の成否についての情報を調査のために使用させていただくことになります。

8. この臨床研究の方法

1. 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。
2. 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、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. この臨床研究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。