

# 臨床研究についての説明

## 研究課題名：『ヒト小腸を介した医薬品の吸収における代謝酵素・トランスポーターの関与の定量的な予測に関する検討』

### 1. 研究の現状、計画について

口から飲んだ医薬品が、血液に入って生体内に分布するためには、まず消化管から血液側へ薬物が吸収される必要があります。従って、この吸収の効率の個人差は、薬効や副作用の個人差につながると考えられます。消化管には、医薬品を含む外来異物を多く体内に取り込まないようにするための防御機構が存在するとされています。例えば、消化管の細胞内には、吸収された化合物の化学構造を変換して無毒化するための代謝に関わる酵素が存在することが知られています。また、細胞の膜上には、細胞膜を介した化合物の透過を促したり妨げたりするための、取り込み/排出トランスポーター（輸送担体）が数多く存在することが知られています。先にも述べたとおり、医薬品の消化管吸収は、全身での薬の暴露を決める上で重要な役割を果たすわけですが、吸収の効率は、上述の代謝酵素・トランスポーターの機能の総体として決定されます。従って、これら分子個々の機能が医薬品の消化管吸収にとってどの程度重要であるかを決めておくことは、将来の医薬品開発における新薬の消化管吸収効率の予測研究や、既存の医薬品の吸収の個人差の要因の探索につながる可能性が考えられ、薬の適正使用に貢献できると考えています。

そこで、本研究では、ヒト消化管組織をそのまま利用して、化合物の消化管における透過性を定量的に評価できる Ussing chamber 法\*という方法を用いて、医薬品の消化管吸収率に影響を与える分子の機能を調べることを目的とします。また、ヒト消化管組織から消化管上皮細胞を単離して、細胞レベルでの酵素・トランスポーターの機能を評価する実験系の構築も目指します。さらに、酵素・トランスポーターの遺伝子の配列には個人間で違いが存在し、その違いが時に酵素・トランスポーターの蛋白質の機能に影響を与え、個人差の要因になることが知られています。従って、必要に応じて、ヒト消化管組織よりゲノム DNA を調製し、代謝酵素・トランスポーターの遺伝子配列について解析を実施する可能性があります。

その際に用いるヒト消化管組織を提供していただきたいというのが、あなたへのお願いとなります。

\*Ussing chamber 法：消化管組織を専用のセルに進展させてはさみ、片側のチャンバーに化合物をいれて、反対側のチャンバーから経時的にサンプルをとって、薬物濃度を測定することで、組織の内外への化合物の輸送を経時的に追跡可能な実験系のこと。

### 2. 研究方法

病気の治療として必要な手術において摘出された検体から、**消化管組織の一部**を研究用に利用させて頂きたいと思っております（約 2g）。手術で摘出した検体の一部は、患者様の病理学的診断に使用されます。しかし、この病理診断では摘出した臓器のすべてを使用することは通常なく、残りは破棄されます。われわれが使用させて頂きたいのは、この破棄される消化管組織の一部分となります。なお、研究試料を採取するために必要のない部分を手

術で余分に切り取ったり、検体採取のために手術創を大きくする、といったことは全くありません。また、採取された組織は採取後速やかに匿名化され、外部へと輸送される際には、ID とのみ対応付けすることにより、プライバシーは守られます。

採取された消化管組織は、東京大学大学院薬学系研究科分子薬物動態学教室（楠原洋之、前田和哉）へと輸送された後、Ussing chamber 法を用いた医薬品の消化管吸収性を評価する実験系に供したり、細胞を単離し初代培養系を確立することで、細胞系における医薬品の輸送を観察する実験系に供することで、医薬品のヒト消化管における吸収特性、とりわけ薬物代謝酵素およびトランスポーターの機能が吸収に与える影響について研究を実施します。また、研究データの解釈に必要なような患者様の背景情報（年齢、性別、疾患名、服薬歴、喫煙歴、飲酒歴）について情報を抽出いたします。

また、必要に応じて、ヒト消化管組織よりゲノム DNA を調製し、代謝酵素・トランスポーター遺伝子について配列を確認することを行います。

### **3. 副作用等、危険性がないこと**

本来治療として必要とされる分の切除検体を御提供頂くのみなので、提供によって余計に体に負担がかかったり、手術の合併症が起こりやすくなる、といった危険性は全くありません。

### **4. 本人の自由意思による同意であること**

本研究は患者さんの自発的同意と協力によって行われ、同意するかどうかは患者さん御本人の自由です。

### **5. 同意しない場合でも不利益を受けないこと**

研究材料の提供を拒否しても、治療に影響は全くありませんし、今後も何ら不利益を被ることはありません。

### **6. 研究に参加した場合に受ける提供者の利益**

御協力頂いた患者様に、短期間のうちに直接研究で得られた利益が提供できる、ということは恐らくありません。しかし、研究の成果は、将来の医薬品開発における適切なヒト消化管吸収性の予測へとつながるものであり、創薬の効率化につながる知見が得られるものと考えております。

### **7. 同意後も随時撤回できること**

研究へ同意した後も、どの段階においてもいつでも同意を撤回することができます。

### **8. 人権擁護に関すること**

われわれは『ヘルシンキ宣言』という人権擁護の戒めを遵守し、個人のプライバシーは完全に守られます。ヒト組織の収集・利用に当たっては厚生労働省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 平成 26 年 12 月 22 日(平成 27 年 3 月 31 日一部改訂)」に則り、提供して頂いた方に対する十分な配慮を行います。ヒト消化管検体を用いた医薬品の透過試験を実施する機関である東京大学大学院薬学系研究科分子薬物動態学教室に試料を提供する際には、氏名・個人情報特定できない形で行います。採取した組織は原則として研究終了後に速やかに廃棄されます。

## 9. 研究の費用負担に関する事項

研究に必要な費用は、筑波大学医学部および東京大学大学院薬学系研究科の研究者が保有する科学研究費補助金や研究財団の助成金などによって負担します。したがって、患者さんおよび御家族に負担がかかることはありません。

しかし、研究へ御協力頂いたからといって、医療費が安くなるなどの経済的なメリットを提供することはできない、という点についてもどうか御理解をお願い致します。

### ●本件に関するお問い合わせ先

本研究について何かお知りになりたい点や、疑問な点がありましたら、担当医師に遠慮なくお尋ね下さい。

本試験の責任医師：

大河内信弘 筑波大学臨床医学系 消化器外科・臓器移植学分野 教授

あなたの担当医師：

小田竜也	筑波大学臨床医学系	消化器外科・臓器移植学分野	教授
榎本剛史	筑波大学臨床医学系	消化器外科・臓器移植外科	講師
橋本真治	筑波大学臨床医学系	消化器外科・臓器移植外科	講師
大原祐介	筑波大学臨床医学系	消化器外科・臓器移植外科	講師

連絡先： 筑波大学消化器外科・臓器移植外科

住所：〒305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1

電話：029-853-3221

## \*\* 遺伝子検査を行う際の倫理的配慮について

今回の試験では、あなた由来のヒト消化管組織から取り出された DNA 試料を用いた遺伝子検査がなされます。この遺伝子検査は効果的な薬物治療法の確立に役立てられるために行われますが、その際にも試料として血液等を提供していただいたあなたの人権を尊重することが必要不可欠です。そのために以下のような事項について説明し、御理解いただいた上で試験への参加に協力していただけるかどうかを御自分の意思で決めてください。

また、将来的に遺伝子検査を行う場合は、改めて同意をいただき、倫理審査での承認を得ます。

### 遺伝子とは

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す。ヒトには約3～4万個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。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。

### 薬の効果と遺伝子

薬の効果や副作用の出方は、その人の生まれながらの体質（遺伝素因）と年齢、性、病気の状態、併用している薬の有無などの要因によって決まります。しかし、遺伝素因と年齢等のいずれか一方が効果や副作用の出方に強く影響しているものもあれば、両者が複雑に絡み合っただけで薬の効果や副作用の出方に差が生じる場合もあります。遺伝素因は遺伝子の違いに基づくものですが、遺伝子の違いがあればいつも薬の効果や副作用の出方に差が出るわけではなく、他の要因との組合せが重要であるのは先に述べたとおりです。しかし、薬の体の中での動きや作用部位での親和性の違いが遺伝子の性質によって決まることが少しずつ明らかにされ、一見遺伝とは関係しないように見える多くの薬の効果や副作用の個人差は遺伝子の違いに起因することも分かってきました。

#### 1) 遺伝子検査が行われる研究機関

東京大学大学院薬学系研究科 分子薬物動態学教室

(遺伝子検査担当者：楠原洋之 教授、前田和哉 講師)

#### 2) 遺伝子検査にかかる費用

上記の研究責任者の研究費等により支払われますので、あなたの負担はありません。

#### 3) 遺伝子検査の計画及び方法について

希望があれば、他の提供者の個人情報の保護や研究の独創性の確保に支障が生じない範囲で研究計画に関する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。

#### 4) 個人情報の保護

遺伝子検査の結果は、様々な社会的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り扱いを慎重に行う必要があります。あなたから提供された消化管組織は、住所・氏名・生年月日などが分からないようにし、代わりに新しく番号をつけます。こうす

ることによって、あなたの遺伝子検査の結果は解析を行う研究者にもあなたのものと分らなくなりす。

#### 5) 試料の他の研究への使用

本試験で提供していただいた試料は、本試験で計画される薬物の代謝・輸送に関わっている遺伝子の検査のために利用し、それ以外の遺伝子検査を行うことはありません。また、遺伝子検査結果についても本試験以外で利用することはありません。

#### 6) 遺伝子解析の試料を提供する人の権利

遺伝子検査に協力するかどうかは、あなたの自由意思で決定して下さい。強制はいたしません。また、同意しなくても、あなたの不利益になるようなことはありません。一旦同意した場合でも、あなたが不利益を被ることはなく、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組織検体や遺伝子を調べた結果などは廃棄され、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にすでに研究結果が論文などで公表されていた場合は、組織検体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もあります。

#### 7) 遺伝子解析研究結果の報告

今回の試験で得られる遺伝子検査の結果は、さらに詳しい研究が必要なものが多く、結果をどのように理解すべきかがはっきりと分かっていません。従って、個々の方について遺伝子検査の結果はお知らせすることはできません。

ただしあなたがその結果を知りたいと思われた場合には、研究の進み具合やその結果、学術的な意義については、あなたの求めに応じて、分かりやすい形で、公表あるいは説明がなされます。

#### 8) 遺伝子検査に協力していただくことの利益と不利益

今回の試験に参加することにより、あなたが個人的に受ける利益はありません。しかし、この試験によって解明された成果を社会へ還元することにより、その一員として、新しい知見にもとづく副作用の予防や適正な治療を受けることができます。遺伝子を解析する研究の結果として特許権など、ひいてはそれにもとづく経済的利益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せん。また、あなた自身の遺伝子解析結果が外部に漏れ、あなたやあなたの血縁者が社会的に不利な扱いを受けることがないように、あなたの個人情報がある今回の試験とは全く関係のない外部の人に漏れることを防ぐため、遺伝子検査結果は個人情報が全く分からないように番号で取り扱われます。また、今回の結果を医学雑誌や学会に公表する場合には、個人が特定されない形では公表しますので、それによりあなたが不利な扱いを受けることはありません。

#### 9) 遺伝子検査に関する問い合わせ先

あなたが遺伝子検査やその結果について、不安に思うことや相談したいことがある場合に備えて、ご説明やご相談に応じる担当者を用意しております。下記窓口にその旨をお知らせください。あなたからのご相談に応じて、遺伝子解析研究に対する専門のカウンセリング機関をご紹介します。

窓口：東京大学大学院薬学系研究科 分子薬物動態学教室 講師 前田 和哉

Tel : 03-5841-4772

\*\*\* 本試験に参加する研究者

研究責任者：

大河内信弘 筑波大学医学医療系 消化器外科・臓器移植外科学分野 教授

研究分担者

小田竜也 筑波大学臨床医学系 消化器外科・臓器移植外科 教授

橋本真治 筑波大学臨床医学系 消化器外科・臓器移植外科 講師

榎本剛史 筑波大学臨床医学系 消化器外科・臓器移植外科 講師

大原祐介 筑波大学臨床医学系 消化器外科・臓器移植外科 講師

楠原洋之 東京大学大学院薬学系研究科 分子薬物動態学教室 教授

前田和哉 東京大学大学院薬学系研究科 分子薬物動態学教室 講師

中山丈史 東京大学大学院薬学系研究科 分子薬物動態学教室 大学院生

寺島花野 東京大学大学院薬学系研究科 分子薬物動態学教室 大学院生

個人情報管理者

小川光一 筑波大学臨床医学系 消化器外科・臓器移植外科 講師

## 同意書（本人用）

筑波大学附属病院長 殿

私は、「ヒト小腸を介した医薬品の吸収における代謝酵素・トランスポーターの関与の定量的な予測に関する検討」の研究について、その目的、方法、その成果並びに個人情報の保護に関する事項について十分な説明を受けました。また、本研究への参加に同意しなくても何ら不利益を受けないことも確認した上で、手術検体の一部を研究目的として提供することに同意します。

ただし、この同意は、あくまでも私自身の自由意思によるものであり、随時撤回できるものであることを確認します。

手術により摘出された消化管検体の一部について

研究試料として利用することに同意します。

遺伝子検査を行うことに同意します。

平成 年 月 日

氏名（自署）\_\_\_\_\_

「ヒト小腸を介した医薬品の吸収における代謝酵素・トランスポーターの関与の定量的な予測に関する検討」の研究における手術検体の提供について、書面及び口頭により平成 年 月 日に説明を行い、上記のとおり同意を得ました。

説明者 所 属 \_\_\_\_\_

氏 名（自署）\_\_\_\_\_

## 同意撤回書（本人用）

筑波大学附属病院長 殿

私は「ヒト小腸を介した医薬品の吸収における代謝酵素・トランスポーターの関与の定量的な予測に関する検討」の研究における、手術検体の提供に同意し、同意書に署名しましたが、その同意を撤回いたします。

平成 年 月 日

氏名（自署）\_\_\_\_\_

「ヒト小腸を介した医薬品の吸収における代謝酵素・トランスポーターの関与の定量的な予測に関する検討」の研究における、手術検体の提供の同意撤回を確認いたしました。

平成 年 月 日

説明者 所 属 \_\_\_\_\_

氏 名（自署）\_\_\_\_\_