

## 『手術残余ヒト消化管検体の利活用による医薬品の消化管吸収特性・消化管毒性の新規評価系の構築』の研究に対するご協力をお願い

研究責任者

研究機関名: 筑波大学 医学医療系

所属: 消化器外科

氏名: 小田 竜也

### (1) はじめに

この説明文書は「手術残余ヒト消化管検体の利活用による医薬品の消化管吸収特性・消化管毒性の新規評価系の構築」の研究に関する内容について説明したものです。この研究についてご理解・ご賛同いただける場合は、研究の対象者として研究にご参加くださいますようお願い申し上げます。また、この研究に参加されなくても不利益を受けることは一切ありませんのでご安心ください。もし、おわかりになりにくいことがありましたら、どうぞ遠慮なく担当者にお尋ねください。

### 当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けていることについて

臨床研究を実施する場合は、研究に参加される方の権利を守るため、研究を実施することの適否について研究倫理委員会での審査が必要です。今回の臨床研究につきましては東京大学大学院薬学系研究科 人を対象とする研究倫理審査委員会での審査・承認され、かつ共同研究に参画する各研究機関の長の許可を得ています。

### 研究の背景について

口から飲んだ医薬品が、血液に入って全身に分布するためには、まず消化管の中に入った薬が血液側へ吸収される必要があります。消化管における医薬品の吸収は、多くのたんぱく質の働きによって制御されていることが知られています。例えば、消化管の上皮細胞の中には、細胞の中に入ってきた薬を構造変換して無毒化する代謝反応に関わる酵素群が多数存在することが知られています。また、消化管細胞の細胞膜上には、薬の細胞内外への透過・輸送を促したり妨げたりする取り込み/排出トランスポーター（輸送担体）と呼ばれるたんぱく質群が数多く存在することが知られています。

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、医薬品の消化管吸収の効率は、上述の代謝酵素・トランスポーターの機能が複雑に絡み合って決定されます。一方で、これら分子の種類や機能は、動物とヒトでは大きく異なることから、動物実験の結果に基づきヒトの消化管吸収効率を予測することは困難であることが分かっています。また、これまで創薬の過程で医薬品の消化管吸収率の予測に使われてきた大腸がん由来不死化細胞(Caco-2 細胞)も、ヒト消化管とは代謝酵素やトランスポーター分子の発現量が大きく異なることが分かって

おり、必ずしも医薬品の消化管吸収効率の予見性は良くないことが指摘されていました。

また、医薬品の有害事象の中で最も頻度が多いものとして、消化器毒性が挙げられます。消化器毒性は、下痢や悪心・嘔吐、粘膜の傷害など様々な症状として表れ、またその原因も様々であることから、医薬品による消化器毒性のリスクを未然にチェックするには、原因ごとにそのリスクを探索できる複数の細胞実験系を作製して評価する必要があると考えます。しかしながら、現時点でその方法論については確立したものがなく、また、ヒトでの消化器毒性の出方については、動物実験の結果との間に大きな種差があることが知られており、ヒトでのリスク評価は困難であるとされてきました。

このような状況の中で、よりヒトにおける消化管の状況を反映した、医薬品の消化管吸収率や吸収特性、様々な消化器毒性リスクの予測を可能とする、動物実験に頼らず、培養皿の上に培養したヒト由来の細胞を用いた新しい実験系の構築が望まれているのが現状です。

## 研究の目的・意義について

本研究の目的は、手術時に切除された組織検体のうち小腸部分からヒト小腸幹細胞を単離・培養した後、そこから培養皿の上に分化させた小腸細胞に薬物を添加することにより、ヒトにおける医薬品の消化管吸収の効率を予測したり、医薬品の投与によって引き起こされる下痢や悪心・嘔吐等様々な消化器毒性のリスクを予測するための新たな実験方法を提案することです。

このような研究は、将来の医薬品開発において、開発された新薬の消化管吸収効率や消化器毒性の発現リスクの予測や、既存の医薬品の消化管吸収・毒性発現の個人差の要因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。

## (2) 研究の方法及び期間について

### 研究の方法について

#### 【研究に参加いただける方】

- ・筑波大学医学部附属病院で、膵臓・大腸疾患のため外科手術を受ける方
- ・同意取得時に 20 歳以上の方
- ・ご本人から文書で同意が得られている方

#### 【小腸組織検体の採取について】

膵臓・大腸疾患のため外科手術を受けた際の切除検体中に含まれる小腸組織のうち、病理診断に影響のない部分を研究に使わせていただきたいと思います。本研究の目的で、通常の治療上必要な処置を超えて組織を切除することはありません。

採取された小腸組織は、保存用の液体に浸して冷蔵状態のまま、共同研究機関の研究者が検体を輸送して、実験に供します。

#### 【情報の収集について】

年齢、性別、疾患名、服薬歴、喫煙歴、飲酒歴に関する情報については、筑波大学附属病院消化器外科より別紙「共同研究機関リスト」に記載のある各共同研究機関のうち筑波大学(生命環境系)、東京大学、北里大学へ匿名化した状態で電子媒体にパスワードをかけて提供されます。

#### 【研究内容】

手術残余の小腸組織から、別紙「共同研究機関リスト」に記載のある各共同研究機関にて小腸幹細胞

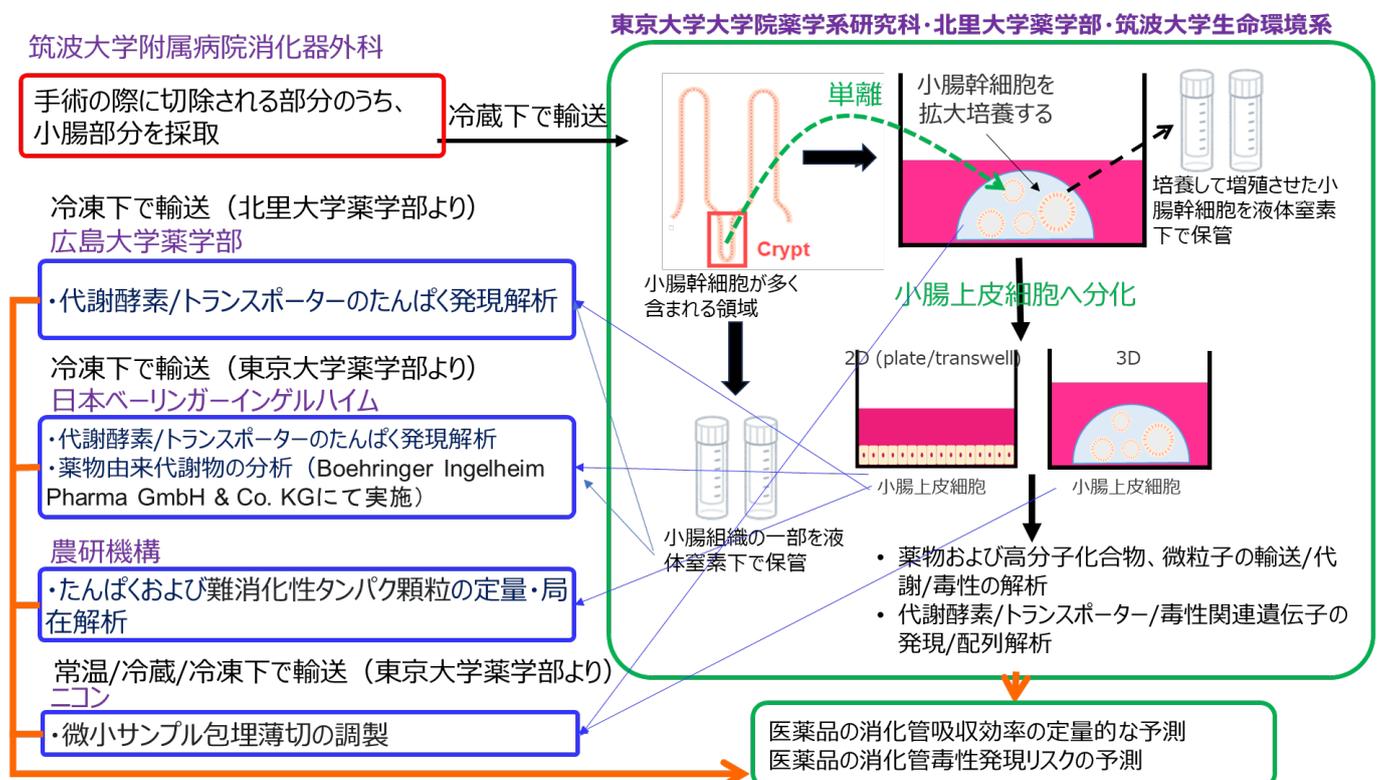
\*1 を単離し、ゲル内に埋め込んで 3 次元培養します。また、必要に応じて得られた細胞の培地成分を適切に変えることによって、小腸上皮細胞\*2 へと変換して、各種医薬品の細胞膜を介した輸送や代謝能力や細胞傷害性など細胞に対する毒性を測定する実験を行います。また、医薬品の消化管吸収や消化器毒性に影響を与える代謝酵素やトランスポーター、毒性発現関連遺伝子やたんぱく質の量を定量し、元の消化管組織と比較します(たんぱく質発現量の定量は、広島大学薬学部、日本ベーリンガーインゲルハイム(株)神戸医薬研究所にて実施します)。小腸細胞において、医薬品からどのような代謝物がつくられるのか探索します(日本ベーリンガーインゲルハイム(株)神戸医薬研究所を通じて、Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG に試料の一部を送付し、解析を実施します)。なお、Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG に送付する試料はゲノム等の情報を含みません。解析するためのサンプルの調製の一部を、(株)ニコン ニコンヘルスケア R&D センター(湘南)にて実施します。

これらの実験データをもとにして、医薬品の消化管吸収効率や消化器毒性の発現リスクを予測したり、消化管吸収特性や消化器毒性の機序を明らかにするための方法論の構築を目指します。

さらに、代謝酵素・トランスポーター等医薬品の消化管吸収や消化器毒性に影響を与える遺伝子を対象として遺伝子変異解析を行い、その配列と本実験系から予測される医薬品の消化管吸収効率や吸収特性・消化器毒性発現との関連について明らかにし、消化管吸収・毒性発現の個人差の原因を探ります。

\*1 小腸幹細胞: 消化管に存在する複数種の細胞の元となる未分化細胞。増殖性が強く、培養で細胞数を増やしておいて、消化管吸収の評価に使う際には、小腸上皮細胞に分化させてから使用する。

\*2 小腸上皮細胞: 消化管腔内のひだ表面をおおっている細胞群で、栄養分や薬の吸収を制御する役割や消化管粘膜の形成、各種生理活性物質の産生など様々な役割を担う複数種の細胞からなる。



## 研究の期間

この研究は各研究機関の長の許可日から 2030 年 3 月 31 日の期間で実施されます。

### (3) この研究に参加いただける条件

本研究に参加いただける方は、

- ・筑波大学医学部附属病院で、膵臓・大腸疾患のため外科手術を受ける方
- ・同意取得時に 20 歳以上の方
- ・ご本人から文書で同意が得られている方

となります。

### (4) 研究に参加することにより生じる負担並びに予測されるリスク及び利益について

本研究では、本来の治療上必要を認める手術において切除され、本来は廃棄される部分となる小腸組織を本試験に使用させていただきますので、本試験に参加することによる危険性はないと考えられます。あなたの治療を行う上で、手術の際に小腸組織の一部が切除されますが、本試験のために小腸を余分に切除することは絶対にありません。採取した小腸組織を別紙「共同研究機関リスト」に記載のある各共同研究機関に提供後に行う細胞培養や遺伝子解析などは研究費で負担するため、あなたの負担となることはもちろんありません。

研究対象者の方がこの研究に参加することによる直接的な利益はありません。本研究に参加することによって、医薬品の消化管吸収率・消化器毒性の発現リスクやそのメカニズムがこれまで以上に精緻に予測できるようになれば、将来の新薬の開発がより安全かつ効率よく進む一助となると考えており、あなたの本研究への参加は医学への貢献になると考えています。

### (5) 研究への参加自由と同意の撤回について

この研究に参加するかしないかは、あなたの自由な意思で決めることができます。よくお考えの上、ご自分の意思で決めてください。この研究内容についてさらに詳しく知りたい場合は、研究実施計画書の開示を受けることができます。その場合には担当医にお尋ねください。この研究に参加しない場合でも、その後の診療において何ら不利益を受けることはありません。また、研究の参加に同意したあとでも、いつでもどんな理由でも研究参加を撤回することができます。その場合も、あなたはなんら不利益を受けず、あなたの病気に対する最善の処置を受けられることを保証します。この臨床研究への参加・不参加は、あなたの治療方針の決定には一切影響しません。

### (6) 研究に関する情報公開の方法について

本研究の結果は、氏名など個人を直ちに特定できる情報を削除した形で、国内外の医学関係の学会や医学系専門誌等に公表する予定です。

### 研究計画書及び研究の方法に関する資料の入手または閲覧の方法について

この研究に関して、研究計画や関係する資料をお知りになりたい場合は、個人情報の保護や研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、この研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手または閲覧することができますので、お申し出ください。

### (7) 個人情報の取扱いについて

研究に携わる者は、個人情報の取り扱いに注意して「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」、「個人情報の保護に関する法律」及び適用される法令、条例を遵守し、本研究においてもあなたの情報ならびに解析結果が他人に漏れないように取扱いを慎重に行います。

本研究で得られたあなたの小腸組織や指定した診療情報は個人を特定できないように新たに研究番号を付して匿名化（どの研究対象者の試料・情報であるかが直ちに判別できないように、加工又は管理）を行います。研究番号と個人を特定する情報（氏名や住所など）を結び付ける対応表は、筑波大学附属病院の研究責任者が管理し、匿名化した状態の小腸組織と診療情報を別紙「共同研究機関リスト」に記載のある各共同研究機関に提供します。遺伝子変異検査のデータも、研究番号により別紙「共同研究機関リスト」に記載のある各共同研究機関において管理されるため、個人が特定することができなくなっています。また、小腸組織の一部は、たんぱく質発現量の定量のため広島大学薬学部提供されます。

また、全ての研究データは、あなたの個人情報を個人が特定できる形で使用することはありません。

## (8) 試料・情報の保管及び廃棄の方法について

本研究で得た試料・情報等は、研究の中止または終了後少なくとも 5 年間、あるいは研究結果発表後 3 年が経過した日までの間のどちらか遅い期日まで、別紙「共同研究機関リスト」に記載のある各共同研究機関で保存させていただきます。保管期間終了後は、組織検体、細胞および診療情報は廃棄します。組織検体については個人識別情報を削除したのちその試料の種類に応じた適切な方法で廃棄し、情報については、コンピューターから削除し、紙に印刷された情報等はシュレッダーにて裁断します。

一方で、今回の研究で得られた小腸検体は、とても貴重なものであり、この研究が終わった後も保管しておけば、将来新たな研究成果を生み出す可能性があります。そのため、この研究で用いた小腸検体およびそこから派生した培養細胞を将来の医学的研究のために使用することに同意いただいた方については、研究終了後も東京大学大学院薬学系研究科分子薬物動態学教室、筑波大学生命環境系伊藤弓弦研究室、北里大学薬学部薬剤学教室にて大切に保管させていただきます。将来別の研究に用いる場合には、改めて研究計画書を提出し、倫理委員会の承認を受けた後、機関長の許可を得て実施します。今の段階で想定しうる将来の研究とは、ヒト消化管細胞を用いた医薬品の体内動態や薬物誘導性消化器毒性の新規予測系の開発や、他の免疫細胞や腸内細菌などとの相互作用による機能変動に関する研究を想定しています。機関長の許可を得ましたら、オプトアウト<sup>\*3</sup> 資料を筑波大学消化器外科のウェブサイト (<https://www.md.tsukuba.ac.jp/clinical-med/ge-surg/link/Public-Document.html>) に掲示して、将来の研究についての情報を公開し、研究対象者となることを拒否できる機会を設けます。

<sup>\*3</sup> 臨床研究においては、参加される患者さんに個別に説明を行い、同意をとること(オプトイン)を基本としています。一方で、患者さんに負担のない研究については、患者から直接同意(インフォームドコンセント)を得る代わりに、患者さんに研究情報を公開し、拒否できる機会を保障する方法をオプトアウトと呼びます。なお、オプトイン、オプトアウトのいずれの場合においても、前述(7)にあるとおり、患者さんの個人情報個人が特定されないようように取扱います。

## (9) 研究から生じる知的財産権の帰属

研究から生じる知的財産権は、研究の主体や内容に基づき、別紙「共同研究機関リスト」に記載のある各共同研究機関に帰属します。

## (10) 利益相反、本研究の資金源について

この研究は、共同研究に参画する各研究室が有する国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 研究費や独立行政法人日本学術振興会の科学研究費補助金など公的機関からの研究費や、企業の研究開発費 (R&D 費) を用いて行われます。研究に関する利益相反は、各共同研究機関の利益相

反委員会で適切に管理されています。

#### (11)研究により得られた結果等の取扱いについて

本研究の結果は、将来の創薬研究に有益な情報や方法論をもたらす可能性もありますが、現時点では研究段階のためその有用性は明確ではありません。よって、本研究の結果をあなた個人に開示することはいたしません。

#### (12)経済的負担及び謝礼について

この研究は、通常の保険診療内で行われるため、一般診療に要する費用のうち自己負担分については、研究対象者の方に負担していただくこととなりますが、研究に参加することであなたの負担が増えることはありません。また、研究に参加していただいても、謝礼や交通費などの支給がないことをご了承ください。

#### (13)研究実施体制

##### 【研究責任者】

研究機関名：筑波大学 医学医療系

所属：消化器外科

職名：教授

氏名：小田 竜也

##### 【共同研究機関】

別紙「共同研究機関リスト」参照。

#### (14)当院の問い合わせ先・相談窓口

何かありましたら当院研究責任者もしくは担当医師等までご相談ください。

茨城県つくば市天久保 2 丁目 1 番地 1

筑波大学附属病院 消化器外科

研究責任者 小田 竜也

電話：029-853-7668(代表)

【共同研究機関リスト】

筑波大学（医学医療系）

研究代表者

小田竜也 医学医療系 消化器外科 教授

筑波大学（生命環境系）

研究代表者

伊藤弓弦 生命環境系 教授

東京大学

研究代表者

楠原洋之 薬学部 分子薬物動態学教室 教授

北里大学

研究代表者

前田和哉 薬学部 薬剤学教室 教授

広島大学

研究代表者

内田康雄 薬学部 分子システム薬剤学教室 教授

日本ベーリンガーインゲルハイム（株）/Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

研究代表者

松井明子 神戸医薬研究所 薬物動態安全性研究部 Group manager

農研機構

研究代表者

古澤 軌 本部企画戦略本部 新技術対策課 課長

（株）ニコン

研究代表者

坂神 純子 ヘルスケア事業部 ソリューション企画部 システム企画課長