

研究名：「第 VIII、第 IX 因子製剤のインヒビター発生要因に関する研究

—第 VIII 因子、第 IX 因子、サイトカイン遺伝子異常に関する研究—

研究についての説明文書

■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。ある人の体の状態は、遺伝とともに、生まれ育った環境によって決まりますが、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」という言葉に「子」という字が付き「遺伝子」となると、「遺伝を決定する小単位」という科学的な言葉になります。人間の場合、3 万数千個以上の遺伝子が働いていますが、その本体は「DNA」という物質です。「DNA」は、A、T、G、C という 4 つの印の連続した鎖です。印は、1 つの細胞の中で約 30 億個あり、その印がいくつかつながって遺伝子を形作っています。このつながりが遺伝子です。1 つの細胞の中には 3 万数千個以上の遺伝子が散らばって存在しています。この遺伝情報を総称して「ゲノム」という言葉で表現することもあります。人間の体は、60 兆個の細胞から成り立っていますが、細胞の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 2 つの重要な働きがあります。1 つは、遺伝子が精密な「人体の設計図」であるという点です。受精した 1 つの細胞は、分裂を繰り返してふえ、1 個 1 個の細胞が「これは目の細胞」「これは腸の細胞」というように決まりながら、最終的には 60 兆個まで増えて人体を形作りますが、その設計図はすべて遺伝子に含まれています。第 2 の重要な役割は「種の保存」です。両親から子どもが生まれるのもやはり遺伝子の働きです。人類の祖先ができてから現在まで「人間」という種が保存されてきたのは、遺伝子の働きによります。

■遺伝と病気

こうした非常に大事な役割を持つ遺伝子の違いはさまざまな病気の原因になります。完成された人体を形作る細胞で遺伝子に違いが起きると、違いのある細胞を中心にその人限りの病気が発生することがあります。これを体細胞変異と言い、がんがその代表的な病気です。一方、ある遺伝子に生まれつき違いがある場合には、その違いが子、孫へと伝わります。この場合、遺伝する病気が出てくる可能性が生じます。

このように説明すると、遺伝子の変化が必ず病気を引き起こすと思われるかもしれませんが、遺伝子の変化が病気を引き起こすことはむしろきわめてまれなことと考えられています。たとえば、一人ひとりの顔や指紋が違っているのと同じように、人にはそれぞれ生まれつき遺伝子に違いがあり、そのほとんどは病気との直接の関わりがないことがわかってきました。

また、人体を形作る 60 兆個の細胞では、頻繁に遺伝子の変化が起きていますが、そのほとんどは病気との関わりがありません。遺伝子変異のごく一部の変化のみが病気を引き起

こし、遺伝する病気として気が付かれることになるのだと思われます。

■ 遺伝子解析研究への協力について

この研究はすでに厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）「第 VIII、第 IX 因子製剤のインヒビター発生要因に関する研究: Japan Hemophilia Inhibitor Study(J-HIS)」に協力することに同意を頂いた血友病 A、および血友病 B の患者さんを対象としています。そのために、あなたの血液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の危険度は通常の採血と同じです。

具体的には、まず、あなたにこの研究への協力をお願いするため、研究の内容を含め、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。あなたがこの説明をよく理解でき、あなたが研究に協力して血液を提供することに同意してもよいと考える場合には、研究への協力の同意書に署名することにより、同意の表明をお願いいたします。

■ 「第 VIII、第 IX 因子製剤のインヒビター発生要因に関する研究 : Japan Hemophilia Inhibitor Study(J-HIS)の

本研究では第 VIII 因子や第 IX 因子そして免疫に関係するたんぱく質であるサイトカイン（TNF- α 、IL-10、CTLA-4）の遺伝子解析を行います。これらの情報がインヒビター発生と関係しているのかを確かめるためには患者さんの臨床的情報とあわせて解析することが必要です。そこで、すでに同意いただいて実施しました「第 VIII、第 IX 因子製剤のインヒビター発生要因に関する研究 : Japan Hemophilia Inhibitor Study(J-HIS)の臨床的情報をこの研究にも利用させていただくことについて同意をいただきたい」と思います。

■ 研究に協力するかどうかを考えるために

(1) この研究への協力の同意はあなたの自由意志で決めてください。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、あなたが不利益を受けることなく、いつでも同意を取り消すことができ、その場合、研究への協力の同意に対する撤回文書（末尾に添付）を提出していただければ、採取した血液や遺伝子を調べた結果などは破棄され、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などのように、血液や遺伝子を調べた結果などについては廃棄することができない場合があります。

(2) 研究実施計画は以下の通りです。本研究計画は、奈良県立医科大学「医の倫理委員会」で審査され、奈良県立医科大学学長により承認されたものです。

研究題目	「第 VIII、第 IX 因子製剤のインヒビター発生要因に関する研究」—第 VIII 因子、第 IX 因子、サイトカイン遺伝子異常に関する研究—
研究機関名	奈良県立医科大学 小児科学教室
研究責任者	小児科学 教授 嶋 緑倫

研究分担者	小児科学 准教授 野上 恵嗣 地域医療学講座 特任助教 矢田 弘史 小児科学 助教 武山 雅博 小児科学 助教 志田 泰明 小児科学 大学院生 南 博明 小児科学 大学院生 古川 晶子 小児科学 大学院生 矢追 博明
対象とする疾患	血友病 A、血友病 B
調べる遺伝子名	血友病 A: 第Ⅷ因子遺伝子 TNF α 遺伝子、IL-10 遺伝子、CTLA-4 遺伝子 血友病 B: 第Ⅸ因子遺伝子 ただし、倫理委員会の許可を得た上で、調べる疾患関連遺伝子の種類が追加される可能性があります。
採取する血液	静脈血 約 5ml
研究期間	倫理審査委員会承認日 ~ 2018年3月31日
本解析に関する問い合わせ先と電話番号	奈良県立医科大学 小児科学教室 教授 嶋 緑倫 0744-22-3051 (代表)
共同研究機関	<ul style="list-style-type: none"> ・ 奈良県立医科大学附属病院 ・ 東京医科大学病院 ・ 聖マリアンナ医科大学病院 ・ 聖マリアンナ医科大学 横浜市西部病院 ・ 札幌徳州会病院 ・ 産業医科大学 ・ 静岡県立こども病院 ・ 九州大学病院 ・ 兵庫医科大学病院 ・ 荻窪病院 ・ 広島大学病院 ・ 鹿児島市立病院 ・ 安城更生病院 ・ 愛知三の丸病院 ・ 名古屋大学医学部 ・ 綾部市立病院 ・ 茨城県立こども病院 ・ 岩手県立大船渡病院 ・ 亀田総合病院 ・ 国立国際医療センター ・ 国立病院機構 西多賀病院 ・ 札幌医科大学 ・ 三重大学医学部附属病院 ・ 秋田大学医学部附属病院 ・ 新潟県立がんセンター新潟病院 ・ 聖隷浜松病院 ・ 相原内科医院 ・ 大館市立総合病院 ・ 大津赤十字病院

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 大分記念病院 ・ 大分県立病院 ・ 長野赤十字病院 ・ 東京大学医科学研究所附属病院 ・ 東北大学 ・ 日本赤十字社和歌山医療センター ・ 北野病院 ・ 獨協医科大学病院 ・ 鶴岡市立荘内病院 ・ 愛媛大学医学部附属病院 ・ 足利赤十字病院 ・ 帝京大学医学部附属病院 ・ 札幌北楡病院 ・ 釧路赤十字病院 ・ 国立成育医療研究センター ・ 高知赤十字病院 ・ 医療法人泉壽会 加納病院 ・ 久留米大学病院 ・ 公立那賀病院 ・ 旭川医科大学附属病院 ・ 国立病院機構四国こどもとおとなの医療センター ・ 東京都立小児総合医療センター ・ 福岡大学病院 ・ 帝京大学千葉総合医療センター ・ 宮崎大学医学部附属病院 ・ 千葉県こども病院 ・ 熊本赤十字病院 ・ 日本医科大学千葉北総病院 ・ 網走厚生病院 ・ 宮城県立こども病院 ・ 岩見沢市立総合病院 ・ 佐賀大学医学部附属病院
<p>本説明書作成日</p>	<p>初版) 平成 22 年 12 月 3 日 改定) 平成 24 年 3 月 27 日 改定) 平成 24 年 12 月 17 日 改定) 平成 26 年 5 月 1 日 改定) 平成 26 年 10 月 31 日</p>

研究目的：

血友病の治療は高純度製剤や遺伝子組み換え型製剤の開発や定期補充療法の普及により近年大きく進歩してきています。しかしながら、重症血友病患者の 20-30%に、製剤中の第 VIII 因子あるいは第 IX 因子に結合して失活させてしまうインヒビター（抗第 VIII 因子あるいは抗第 IX 因子同種抗体）が発生することがあります。インヒビターが発生すると製剤の効果は激減～消失することになり、従来の第 VIII 因子あるいは第 IX 因子製剤は効かなくなります。インヒビターが出現した場合、バイパス止血治療製剤を使用することになりますが、止血効果は不確実で、止血治療がきわめて困難になります。したがって、現代の血友病の治療においてインヒビターの発生は、感染症と並んで非常に重大な問題です。

インヒビターの発生する原因についてはあまりまだよくわかっていません。しかし、第 VIII 因子や第 IX 因子の欠損した重症の患者さんに多いことは以前より知られています。凝固因子が完全に欠損しているかどうかを判断することは、現在血友病の臨床的診断に用いられている第 VIII 因子あるいは第 IX 因子の活性のみでは困難です。近年、血友病の遺伝

子異常や免疫反応に関係しているサイトカインと呼ばれる化学物質がインヒビターの発生に関与していることが欧米の調査研究で明らかになってきました。しかしながら、わが国では、血友病の患者さんの遺伝子異常とインヒビターに関する全国規模の調査は今まで実施されていませんでした。この研究を実施することはインヒビターの発生が予測できることになり、血友病の治療上きわめて重要な情報となります。また、なぜインヒビターが出現するのかを明らかにすることは血友病の研究においてもきわめて重要です。

研究方法：

既に遺伝子検査の情報が存在する場合には、それらのデータを匿名化した後、データセンターへ送付されます。これらの遺伝子検査の結果がインヒビターの発生と関係しているかについて明らかにするために「第 VIII、第 IX 因子製剤のインヒビター発生要因に関する研究：Japan Hemophilia Inhibitor Study(J-HIS)で得られた臨床情報とあわせて評価します。

なお、遺伝子検査が未実施の場合には、静脈より 5ml を 1 回血液を通常の方法で採血します。これにともなう危険性はほとんどありません。その後、指定された検査機関で血液などの検体に含まれる DNA という物質を取り出し、対象となる遺伝子（第 VIII 因子遺伝子、第 IX 因子遺伝子、サイトカインの遺伝子）を解析します。これらが他の人とどのように違うか、症状との関係はどうか、治療の効果はどうかなどについて調べます。実際にはあなたの血液からゲノム DNA を抽出し、それぞれの疾患に対応する遺伝子を解析します。

研究計画などを見たいとき：

希望があれば、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などに関する資料が必要な場合も用意します。

(3) 遺伝子解析を受けた場合に考えられる利益および不利益

診断が確実な場合、遺伝子解析によって診療方針が大きく変わることがありません。また診断が確実となり、予防・早期診断などに有益な可能性があります。本研究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、将来新しい知見に基づく病気の予防や治療を受けることができる可能性があります。

遺伝子を分析する研究の結果として、特許権など、ひいてはそれに基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を所有することはできません。

一方、あなたが受ける不利益としては、遺伝子検査を新規に実施する場合、採血を必要といたします。血液の採取の危険度は通常の採血と同じです。したがって、本研究による健康被害を受ける可能性は低く、健康被害への補償はありません。

また、本研究ではあなた自身の遺伝子解析結果は特定できないよう厳重に管理しています。結果を本学からは絶対に漏らさないことをお約束します。この研究では多くの方々を

対象として、集団として分析を行い、研究成果を公表する際には、個人が特定される形では公表しませんので、それにより不利益を受けることはありません。

(4) 個人情報の保護について

患者さん個人の情報を保護することは、法で定められた医師の義務です。遺伝子解析の結果は、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、取扱いを慎重に行っています。解析を開始する前に、あなたの検体や診療情報からは住所、氏名などが削られ、代わりに新しく符号がつけられます（「匿名化」と言います）。あなたとこの符号とを結びつける対応表は、検体を採取した本学の個人情報管理者が厳重に管理します（「連結可能匿名化」と言います）。こうすることによって、あなたの遺伝子の解析を行う実施者には符号しか分からず、誰の検体を解析しているのか分かりません。ただし、結果を本人に説明する場合には、検体を採取した期間において、この符号を元どおりに戻します。

(5) 遺伝子解析の結果の伝え方

遺伝子解析の結果についての説明は、本人が希望される場合、本人に対してのみ行い、たとえ家族に対しても本人の承諾または書面での依頼がなければ結果を告げることはありません。なお、本人が結果を知らないでいたいと、最初から、あるいは途中から表明した場合は、遺伝子解析の結果はお伝えしません。

(6) 解析結果の公表

ご協力によって得られた研究の成果は、提供者本人やその家族の氏名などが明らかにならないようにした上で、学会発表や学術雑誌およびデータベース上等で公に発表されることがあります。

(7) 研究から生じる知的財産権について

結果に基づいて、特許等の知的財産権が生じる可能性があります。この知的財産権は、提供された検体やそこに含まれている遺伝子情報そのものに対してではなく、研究者達が研究やその結果の応用を行うことによって初めて生まれてきた価値に対するものです。ですから、「検体や遺伝子情報を提供したのだから、その検体・遺伝子情報に関わる知的財産権を当然もつはずだ」と、あなたが主張することはできません。また、その知財産有権により経済的利益が生じても、同じ理由によりあなたはその権利を主張できません。

(8) 遺伝子解析が終わった検体がどう扱われるか

血液などの検体は、匿名化されたまま厳重に保存され、原則として本研究のためだけに使用され、研究終了後は破棄されます。

もし、あなたの同意がいただければ、将来の研究に使用するための貴重な研究資料として、研究終了後も保管させていただきます。この場合も、(4)で説明した方法により、誰の

検体かわからないようにしたまま、検体を使い切るまで保管します。検体を廃棄する場合は、匿名のまま、密封容器に廃棄あるいは焼却処分します。将来、検体を別の研究に用いる場合には、改めて研究計画書を提出し、該当する倫理審査委員会の承認を受けます。

(9) 遺伝子検査の費用は誰が払うのか

遺伝子検査はすべて研究責任者の研究費によって行われますので、その費用をあなたが払う必要はありません。しかし、交通費などは支給いたしません。

(10) 当該研究に係る資金源、起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり

本研究並びに遺伝子検査はすべて厚生労働省科学研究費によって行われます。企業より研究資金の提供等はありません。

(11) バンクへの協力

本研究はバンク事業への協力予定はありません。

(12) 遺伝の悩み及び遺伝子検査前後の不安に対する遺伝カウンセリング

病気のことや遺伝子検査に関して、不安に思うこと、相談したいことがある場合は、遺伝カウンセリング担当者（奈良県立医科大学 遺伝カウンセリング室の専門医）が相談を受けます。

診療を担当する医師やインフォームド・コンセント担当者等にその旨をお伝えください。

その場合、病気の予防・診断・治療に最善を期すだけでなく、患者さん・家族の方の気持ち、考え方、ライフスタイル、社会的背景を尊重し、納得のいくまであらゆることに関する相談・カウンセリングを行います。それによって、精神的にも最善の結果が得られるようフォローアップいたします。

遺伝カウンセリングの申込先

担当者：奈良県立医科大学 小児科学教室（総合周産期母子医療センター新生児集中治療部門） 西久保 敏也

（電話：0744-22-3051（代表））

(13) 問合せ・苦情の受付先

本研究についての問い合わせ先は3頁を参照のこと。

苦情がある場合は、奈良県立医科大学附属病院 医療相談室で受け付けます。

「第 VIII、第 IX 因子製剤のインヒビター発生要因に関する研究」
—第 VIII 因子、第 IX 因子、サイトカイン遺伝子異常に関する研究—
への協力の同意に対する撤回文書

奈良県立医科大学 学長 殿

私は、先般、「第 VIII、第 IX 因子製剤のインヒビター発生要因に関する研究」—第 VIII 因子、第 IX 因子、サイトカイン遺伝子異常に関する研究—への協力の同意を致しましたが、この度、本同意を下記の条件で撤回したく、速やかに対処してください。

研究協力への同意の撤回

提供した生体試料などが、本研究に使用されることへの同意を撤回します。

署名： _____

平成 年 月 日

氏名（試料等提供者本人または代諾者） _____

（代諾者の場合本人との関係： _____ ）

住所 _____

電話 _____（ _____ ）

署名 _____ 印 （本人の署名がある場合、印は不要）

撤回文書受け取り者の氏名及び職名 _____

撤回文書受け取り者の署名 _____ 印

なお、本撤回文書は、写しを作成し、原本を試料等提供者本人または代諾者が保管し、写しは撤回文書受け取り者または本研究責任者が保管することとする。なお、本文書受け取り者は、研究責任者にこの旨、本文書写しを添付して通知し、研究責任者は個人識別情報管理室の管理する対応表に基づき、該当する試料などを速やかに廃棄しなければならない。

同意書

様

この度、私（私の子ども）が「第VIII、第IX因子製剤のインヒビター発生要因に関する研究」—第VIII因子、第IX因子、サイトカイン遺伝子異常に関する研究—についての

研究に協力する にあたり、担当医師（小児科・_____）から その目的、必要性及び副作用等について別添の説明書により説明を伺い、下記の事項について十分理解しましたので、その研究に協力することに同意します。

同意年月日 平成 年 月 日

記

1. 「第VIII、第IX因子製剤のインヒビター発生要因に関する研究」—第VIII因子、第IX因子、サイトカイン遺伝子異常に関する研究—の必要性、方法について
2. 期待される研究効果について
3. 予想される副作用、合併症、並びに起こり得る危険性等について
4. 研究に対する協力を中止できる権利について
5. J-H I S研究の情報提供のお願いについて
6. （特に対象者からの質問や確認があった事項：必要に応じて記入）

患者（協力者）

住 所 _____
氏 名 _____ 印

[代諾者が要する場合]

代諾者（患者（協力者） _____との続柄 _____）

住 所 _____
氏 名 _____ 印

説明年月日 平成 年 月 日

説明（担当）医師 _____ 印

（説明は申請書にある担当医師から行うこと。）