

「リツキシマブによる低ガンマグロブリン血症・  
無顆粒球症に関連する遺伝子の探索研究」

へご協力をお願い

【説明同意文書】

第1.1版 2021年3月14日作成

研究責任者

所属 横浜市立大学医学部医学研究科

発生成育小児医療学

職・氏名 教授 伊藤 秀一

今から、あなたに、この遺伝子解析研究の内容について説明させていただきます。この研究に参加されるかどうかについては、この説明文書をよくお読みいただき、あなたの自由意思で決めていただきますよう、お願い致します。

なお、この研究に参加されるかどうかはあなたの自由です。試験に参加した後でも、いつでも自由にやめることができます。もし研究への参加を断ったとしても、あなたのこれからの治療に不利益になるようなことは一切ありません。説明の中でわかりにくい言葉や疑問、質問がありましたら、どんなことでも遠慮なくお尋ねください。なお、この研究は横浜市立大学ヒトゲノム・遺伝子研究等倫理委員会で許可を得ています。

許可番号： \_\_\_\_\_

## 1 リツキシマブによる低ガンマグロブリン血症・無顆粒球症とは？

お子さん（あなた）がかかっているネフローゼ症候群は、小児10万人当たり、年間2～5人が罹患するといわれています。多くの場合が原因は不明で、それらを特発性ネフローゼ症候群といいます。ネフローゼ症候群に対して最初に使用される薬剤はステロイドですが、症状改善後にステロイドの量を減らしたり中止をしたりすると再発してしまう頻回再発型ネフローゼ症候群やステロイド依存性ネフローゼ症候群、ステロイドを投与されていてもタンパク尿が続いてしまうステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対して、リツキシマブが使用されることがあります。リツキシマブ治療が始まったことにより、これまで治療が非常に難しかった、多くの難治性のネフローゼ症候群を改善させることができましたが、リツキシマブ投与後に、感染症から守ってくれる働きをするガンマグロブリンという血液中のタンパク質が少なくなったり（低ガンマグロブリン血症）、白血球のうちの好中球と呼ばれる、細菌と戦う役目をする好中球の値が非常に低くなってしまったり（無顆粒球症）する副作用を生じるお子さんがいらっしゃる事が分かってきました。これらの副作用が生じると、感染症を繰り返したり、重い感染症を引き起こしたりするため、ガンマグロブリン製剤や抗生剤の予防投与が必要となります。しかし、現在のところ、リツキシマブを投与する前に、どの患者さんがこれらの副作用を来すのか、予測できません。それで、患者さんごとの遺伝子（体の設計図）の違いが、この発症にかかわっている可能性を考えています。

## 2 この研究について

### (1) この研究を行う意義

「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。

親から子へ体質が「遺伝」するのは「遺伝子」が親から子へと伝えられるからです。この遺伝子には重要な働きがあります。その1つは、遺伝子が精密な「設計図」であるということです。この設計図のおかげで、ヒトの親の卵子と精子からヒト

の子ができあがるのです。また、毎日、からだで起きているほとんどすべてのことはこの遺伝子の働きと関係しています。タンパク質はこの遺伝子をもとに作られるもので、タンパク質の調節によってわれわれの生活が維持されています。

遺伝子にはいくつかの「型」があり、「遺伝子多型」と呼ばれています。この遺伝子の型の違いによって、お酒を飲んで赤くなる人とならない人などの体質が決まります。同じように、薬が効きやすい人と効きにくい人、あるいは副作用が出る人と出ない人も体質、つまり遺伝子多型によって決まることがあります。

これまではその薬が効くかどうか、あるいは副作用が出るかどうかを事前に知ることができなかつたため、まず薬を出して経過をみるしかありませんでした。今後、遺伝子多型の研究が進み、どの遺伝子多型がその薬の治療効果や副作用に関わっているかがわかれば、薬を飲む前に遺伝子多型を調べることにより、それぞれの患者さんに合った薬や投与量を選ぶことができるようになると期待されています。

この研究では、リツキシマブによる低ガンマグロブリン血症・無顆粒球症に関連する遺伝子多型を探します。この際に、リツキシマブによりこれらの副作用を来した患者さんと、来さなかつた患者さんの遺伝情報と比較することで、原因がはっきりする可能性がより高くなります。同時に、血液中の、ガンマグロブリンを産生する白血球の機能がどうなっているかも、詳しく調べ、副作用を来した患者さんの状態と来さなかつた患者さんの状態と比較します。将来的には、リツキシマブの使用を開始する前に遺伝子検査を行うことで、低ガンマグロブリン血症・無顆粒球症が起こりやすいか起こりにくいかを予測した上で、より適切なリツキシマブによる治療法を確立することが期待されます。

## (2) この研究の目的

この研究は、遺伝子解析研究によって得られたデータと、日常の診療記録および検査結果などの臨床データをあわせて、リツキシマブによる低ガンマグロブリン血症・無顆粒球症に関連する遺伝子を明らかにすること、そして白血球の機能を調べることでそれらの副作用の病態を詳しく把握することを目的としています。

## (3) この研究を行う期間

2021 年の研究開始から 2025 年 3 月までとします。

## (4) この研究を行う方法

この研究への参加についての同意をいただいた後、通常の採血時に、血液検体を追加で採取します（無顆粒球症を来した患者さんからは 2ml、低ガンマグロブリン血症を来した患者さんあるいは副作用を来さなかつた患者さんからは 6ml）。低ガンマグロブリン血症をきたした患者さんの血液の一部は横浜市立大学で白血球の機能について調べ、その他の血液は国立研究開発法人 理化学研究所に送られ DNA 上の全ての遺伝情報（全ゲノム）における遺伝子多型を調べます。

## (5) 他の研究機関への試料・情報の提供について

提供していただいた検体は、国立研究開発法人 理化学研究所でDNA上の全ての遺伝情報（全ゲノム）における遺伝子多型を調べます。

ア 提供する研究機関、研究代表者

理化学研究所 生命医科学研究センター ファーマコゲノミクス研究チーム  
チームリーダー 蓮田 泰誠

イ 提供する試料・情報の種類

血液 2 ml から抽出したDNA

ウ 提供の方法

匿名化してから送付します。

エ 匿名化の方法

番号を割り振り、番号を用いて処理していきます。

### 3 予測される研究結果及び予測される危険や不利益

(1) 予測される研究結果

この研究は、今後のより適切なリツキシマブによる治療法の確立に役立つと考えられます。

(2) 予測される危険や不利益

この研究は、通常診療で採血する際に追加で採取した血液検体を用いる研究であり、研究対象者の症状や治療経過に影響を与えないものと考えています。また、解析結果は外部に漏れないように厳重に管理・保管され、全てのデータは匿名化されるので、あなたがこの研究に参加することによって不利益が生じる可能性は、ほとんどないと思われれます。なお、研究成果を公表する際は個人が特定される形では公表いたしません。

### 4 参加の自由と同意の撤回について

この研究への協力の同意はあなたの自由意思で決めてください。決して強制はいたしません。また、いつでも同意を取り消すことができます。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ます。その場合は、DNA（または血液）試料、解析結果は廃棄され、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などのように、解析結果などを廃棄することができない場合があります。

### 5 研究結果の取り扱いについて

この研究で得られる情報からは、科学的に十分な意義付けが困難であるため、解析結果は原則として開示しません。しかしながら、解析を行った遺伝子などについての情報があなたの治療に役立つことが明らかになった場合や、あなたやあなたの血縁者がその結果を知ることが有益であると判断された場合には、あなた（必要に応じてあなたの血縁者も含みます）の意思を確認した上で、研究倫理委員会による審議を経て、遺伝情報

を開示することがあります。

## 6 遺伝カウンセリングについて

本研究は遺伝子を扱う研究ですが、生まれつきの遺伝子の変化が原因で発症する疾患を対象としていないため、研究の過程で別の疾患の原因となる遺伝子の変化が偶然発見されることはありません。つまり、遺伝カウンセリングの必要性は高い研究といえます。しかしながら、本研究などについての一般的な説明は可能であり、ご希望に応じ、費用を御負担頂いた（自費診療）うえで、横浜市立大学附属病院遺伝子診療部にて、遺伝カウンセリングを受けることもできます。その際は担当医師または研究責任医師にご相談下さい。

## 7 研究の費用負担及び利益相反について

この研究の解析に必要な費用はあなたが負担することはありません。この研究は、研究参加機関の研究費で実施されます。この研究に携わる全ての研究者によって費用を適正に使った研究が行われ、研究の公正さに影響を及ぼすような利害関係はありません。

## 8 プライバシーの保護について

プライバシー保護のためにDNA（または血液）試料、解析結果は誰のものかわからないようにして研究され、あなたを識別する情報（個人識別情報）は鍵をかけて厳重に保管されます。あなたの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で公に発表されることがあります。

## 9 健康被害の補償について

この研究は、通常診療で採血する際に追加で採取した血液検体を用いる研究であり、研究対象者の症状や治療経過に影響を与えないものと考えています。

## 10 研究実施計画書等の開示について

あなたのご希望があれば、本研究のさらに詳しい研究計画の内容や遺伝子を調べる方法等について、その内容をご説明いたします。また、今後あなたのご希望に応じて、本研究の進み具合やその成果、学術的な意義を、分かりやすい形で、あなたご自身に説明させていただきます。

## 11 関係者が研究の適正な実施のために診療に関する記録を閲覧すること

研究の適正な実施のために、モニタリング・監査に従事する者並びに倫理委員会が、必要な範囲内において当該研究対象者に関する情報を閲覧することがあります。

## 12 知的財産権について

この研究の成果によって知的財産権が生じた場合は、その権利はあなたではな

く研究機関側に帰属します。ご了承ください。

### 13 研究期間終了後の検体の取り扱いについて

この研究の実施期間は研究開始許可日から 2025 年 3 月 31 日まで予定していますが、もしあなたが同意して下さるなら、将来の更なる研究のために、研究期間終了後も引き続き検体を保管させて頂きたいと考えています。この場合、あなたの検体は横浜市立大学ヒトゲノム・遺伝子研究等倫理委員会で承認された研究に使用いたします。研究が決まりましたら、計画書に基づき改めてご説明させていただくか、大学ホームページに情報公開用文書を掲示いたします。

### 14 質問・連絡先

あなたがこの研究に関して知りたいこと、心配なことや相談がありましたら、すぐに私達にご質問、ご連絡ください。

#### 研究責任者の氏名、職名及び連絡先

医師氏名：伊藤 秀一                      職名：教授  
連絡先：045-787-2500  
横浜市立大学医学部医学研究科発生成育小児医療学

#### 分担医師の氏名、職名及び連絡先

医師氏名：村瀬 絢子                      職名：大学院生  
連絡先：045-787-2800  
横浜市立大学医学部医学研究科発生成育小児医療学

医師氏名：大宅 喬                      職名：研究生  
連絡先：045-787-2800  
横浜市立大学医学部医学研究科発生成育小児医療学

#### 個人情報管理者

医師氏名：竹内 正宣                      職名：助教  
連絡先：045-787-2800  
横浜市立大学医学部医学研究科発生成育小児医療学

なお、個人情報管理者と連絡が取れないときは、横浜市立大学附属病院医学・病院統括部臨床研究推進課倫理担当 045-370-7627 までお問い合わせください。

以上のことを十分ご理解いただいて、あなたの自由意思により、この研究に協力して下さるときには、「研究協力の同意書」へのご署名をお願いいたします。この説明文書をよく読んでご検討ください。

施設名：横浜市立大学医学部医学研究科発生成育小児医療学