

遺伝子分析説明書兼同意書

この度は、イービーエス株式会社おくり遺伝子検査をご購入いただき、誠にありがとうございます。

検査に当たりまして、以下 1～18 までの説明文をご確認いただき、内容を十分ご理解・ご納得いただけましたら、

下面にご署名とその他必須記入事項のご記入をお願い致します。

イービーエス株式会社

1. 検査の目的

関節リウマチを治療するための第一選択薬（ある疾患に対して数ある治療薬のうち、最初に投与すべき治療薬として、厚生労働省が承認した薬として、メトトレキサートという薬があります。この薬は①高用量必要な人と低用量で足りる人、②肝障害や脱毛、間質性肺炎や骨髄抑制などの副作用が出やすい人と出にくい人がいることがわかっています（参考資料 1）。例えば、お酒に強い人と弱い人がいますが、これらの体質はある酵素の遺伝子により決められていると似ています（参考資料 2）。メトトレキサートも、個人ごとに関節リウマチを抑える必要用量が著しく異なり、ある患者様では 8mg/週 の投与で十分効果がある一方、別の患者では 16mg/週 の投与でも十分な効果が得られない場合があります。関節リウマチリウマチは進行性の病気で、放置しておくと、関節軟骨や骨の破壊が進んでいき、予後が不良となる可能性が高まります。そこで、できるだけ早くそれぞれの患者様の最適な用量を見つけ、骨破壊を食い止めることが予後を良好なものとする。

最近、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 (MTHFR) という酵素の遺伝子タイプを調べることで、この薬の用量の予測、副作用のうち、特に肝障害や脱毛についての副作用を予測する検査が開発されました（参考資料 3）。メトトレキサートの必要用量および肝障害や脱毛などの副作用に関連している MTHFR という酵素の遺伝子を検査し、最適な用量および肝障害や脱毛などの副作用が出やすい体質かどうかを調べます。これによりあなたに合った用量を予測し、できるだけ速やかにメトトレキサートの最適用量を見つけることを目的としています。この検査は、あなたに合ったメトトレキサートの用量を見つけるためにとても重要なものですが、遺伝子を調べる検査であるため、あなたに十分にご理解していただいてから検査を行う必要があります。また、この検査は、病気になりやすいかどうかの遺伝子を調べるものではありません。

2. MTHFR 遺伝子多型検査の臨床的意義

メトトレキサート (Methotrexate; MTX) は、関節リウマチ (rheumatoid arthritis; RA) の第一選択薬として最もよく使用されています。MTX の抗リウマチ作用の発現には、葉酸代謝拮抗作用があると考えられており、葉酸代謝の鍵酵素であるメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 (methylenetetrahydrofolate reductase; MTHFR) をコードする MTHFR 遺伝子に存在する遺伝子多型が、RA 患者の MTX への反応性に影響を及ぼすことが明らかとなっています。すなわち、MTX による治療を受けた RA 外来患者 106 人について、MTHFR C677T および A1298C 多型と MTX の効果または毒性との関連をレトロスペクティブに評価した研究が行われました 1)。さらに、その後、156 人 (C677T)、159 人 (A1298C) での再現研究も行われました 2)。その結果 A1298C 多型について C アレルを持つ患者は、持たない患者に比べて、MTX 服用量が少なく、また、3 カ月後の炎症反応 (C 反応性タンパクレベルおよび赤血球沈降速度) の改善率が大きかったという結果が報告されています。さらに、C677T 多型は、MTX 毒性と関連があり、副作用の発生頻度は、T アレルをもたない患者より、持つ患者で多かったという結果が報告されています 1) 2)。その他、別の研究グループによっても、MTX による治療を受けている RA 患者 236 人を対象に C677T SNP が検討され、C677T 多型をもつ患者では肝障害や脱毛などの有害事象により MTX が中止となる症例が多くなり、C677T SNP が MTX 毒性、特に肝毒性のマーカーになり得ることが報告されました 3)。

3. MTHFR 遺伝子多型のプロフィール

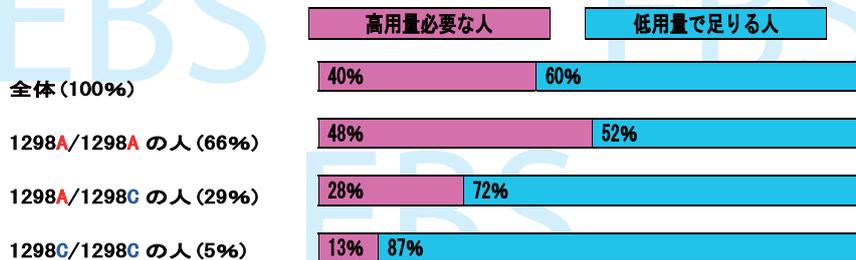
MTHFR 遺伝子は染色体 1p36.3 に位置し、ほぼ 17kb の DNA を含み、11 個のエクソンを有する。

遺伝子多型	MTHFR C677T	MTHFR A1298C
RS ナンバー	rs1801133	rs1801131
アミノ酸置換	Ala222Val	Glu429Ala
領域	Exon 4	Exon 7
作用 ^{4,5)}	この変異により MTHFR の酵素蛋白が熱不安定性となり、酵素活性が低下するとともに、血漿中ホモシステインレベルの上昇と関係する	この変異により酵素活性が低下する。
アレル頻度 ^{6,7)}	T アレルの頻度 日本人 0.41 白人 0.34	C アレルの頻度 日本人 0.22 白人 0.32
MTHFR 活性比 ^{5,8)}	野生型 (C/C) の活性に対し、ヘテロ型 (C/T) は約 60% の活性、変異型ホモ (T/T) は約 30% の活性を有する。	野生型 (A/A) の活性に対し、変異型ホモ (C/C) は約 30% の活性を有する。

1. MTHFR 遺伝子内の 2 か所の遺伝子多型検査

(1) MTHFR A1298C 検査

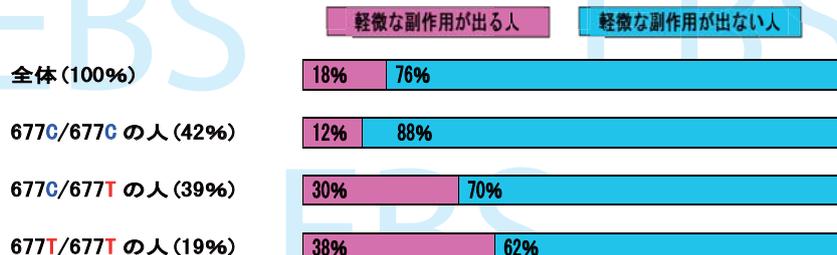
MTHFR A1298C の検査では、メトトレキサートの最終用量（次第に用量を増やしていき最後にとどつく量）を予測します。



※この検査では、関節リウマチのなりやすさ、なりにくさはわかりません。

(2) MTHFR C677T 検査

MTHFR C677T の検査では、メトトレキサートによる肝障害・消化管症状・疲労感・脱毛・皮疹等の比較的軽微な副作用の、起きやすさ、起きにくさを予測します。深刻な間質性肺炎や骨髄抑制の副作用は予測できません。



※この検査では、関節リウマチのなりやすさ、なりにくさはわかりません。

参考文献

- 1)Urano W, et al.Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene were associated with both the efficacy and the toxicity of methotrexate used for the treatment of rheumatoid arthritis, as evidenced by single locus and haplotype analyses. Pharmacogenetics. 2002 Apr;12(3):183-190.
- 2)Taniguchi A et al. Validation of the associations between single nucleotide polymorphisms or haplotypes and responses to disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a proposal for prospective pharmacogenomic study in clinical practice. Pharmacogenet Genomics. 2007 Jun;17(6):383-390
- 3)van Ede AE, et al. The C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: a genetic risk factor for methotrexate-related elevation of liver enzymes in rheumatoid arthritis patients. Arthritis Rheum. 2001 Nov;44(11):2525-2530.
- 4)Kang SS, et al. Intermediate homocysteinemia: a thermolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase. Am J Hum Genet. 1988 Oct;43(4):414-421.
- 5)Weisberg I, et al. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. Mol Genet Metab. 1998 Jul;64(3):169-72.
- 6)Inoue S, et al. Pharmacogenetic study of methylenetetrahydrofolate reductase and thymidylate synthase in Japanese and assessment of ethnic and gender differences. Pharmacogenomics. 2007 Jan;8(1):41-47.
- 7)Zetterberg H, et al. Increased frequency of combined methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C mutated alleles in spontaneously aborted embryos. Eur J Hum Genet. 2002 Feb;10(2):113-8.
- 8)Hashiguchi M, et al. Methotrexate. Jpn J Clin Pharmacol Ther. 2008;39(6):247-253.

4. 検査受託の条件

当社は、以下の場合は、検査の申し込みを受け付けられないものとします。
 同意書が送付されないとき
 ①当社所定の方法により試料が採取、保存、または配送されていないとき
 ②試料が検査に適さない状態のとき
 ③他人の試料を送付したと疑われるとき
 ④その他当社が不適切と判断したとき
 試料の劣化等により本検査結果が当社の定める基準に達しない場合は再検査のために試料の再提出をお願いする場合がございます。本検査に必要な期間は、当社が試料を受領してから通常2週間です。但し、試料の状態、当社の解析能力、事業の状況等によって変わります。

5. 検査試料の取扱い方法

お客様（検査依頼者）からご送付された検体は、お名前や住所などの個人を特定できる情報を除いた形に加工（連結可能匿名化）した上で、DNAの抽出、遺伝子タイピングを行います。試料の返却のご要望は応じかねます。同意書は信書にあたります。郵送による試料の送付においては、当社の想定外の環境におかれた場合に、郵送中のトラブルや劣化が起こる可能性があることをご了承下さい。

6. 個人情報の取り扱い

お客様（検査依頼者）の個人遺伝情報をインターネットや電話回線と接続していないコンピューターで管理保護いたします。すべての情報の取扱は、当社が認証を取得している情報セキュリティの国際認証であるISO27001の規定により運用します。

7. 検査後の検査試料の取り扱い

検査終了後の試料を再検査の目的のために一定期間保管する場合があります。
 検査終了後の試料及び検査結果を連結可能匿名化した上で精度管理や品質保証に用いることがあります。
 研究目的に同意された方の試料を除き、3か月間保管の後に廃棄します。
 廃棄につきましては、医療廃棄物として指定業者に引き渡します。

8. 関連書類の取り扱い

遺伝子検査に付帯するご提出いただく書類に関しては、当社規定に基づき、管理します。

9. 検査結果の取り扱い

検査結果レポートは信書に当たります。郵便法、信書法に基づき特定記録郵便にて郵送致します。郵送中の郵便物の紛失や不着の責任は当社では負いません。

10. 検査結果により予測される不利益や影響

遺伝子情報が記載された検査結果レポートを不適切に第三者に開示すると、お客様や血縁者等が特定のサービスを受けられないなど、経済的な不利益を受けたり、知らない情報を知ってしまうなど社会的な苦痛を被ったりするおそれがあります。

11. キャンセル・同意の撤回方法

お申し込み後に検査を中止されることは可能です。本書末尾記載のお客様サポートセンターにお申し込みください。ご提出頂いた試料の検査がすでに検査センターにて終了している場合には返金されませんので、予めご了承下さい。

12. 個人遺伝情報の開示

お客様よりお問い合わせがあった場合は、情報の開示は検査依頼者自身に行い、電話又は文書で直接回答致します。代理人や第三者への開示は法律に基づき開示しなければいけない場合や、裁判所や警察などの公的機関から法令の定める事務を遂行するに支障をきたす場合にのみ開示します。

イービーエス株式会社 御中

私は、上記の遺伝子検査説明書兼同意書の1～18までの内容について十分理解しました。 □の中に自分で印(✓)をご記入ください。

本検査に同意しますか ※ 同意します 同意しません

医療機関に報告を希望しますか ※ 希望します 希望しません（医療機関：20歳未満の方は親権者のご署名をお願いいたします。また、小児（15歳未満）の方を対象とする場合は、親権者ご本人の同意を得ていることが前提となります。）

13. 問い合わせ先・相談窓口

お客様が、病気のことや本遺伝子検査に関して、ご不安やご相談ございましたら、臨床遺伝専門医などをご紹介し、遺伝カウンセリングを受けることが可能です。本書末尾記載のお客様サポートセンターへお申し出ください。

14. 同意の確認

本同意書は本サービスの提供にかかる契約を構成する重要な書面になります。本同意書の写しはお客様ご自身で保管されるようお願いいたします。
 お客様が同意を撤回された場合は、本サービスの継続の有無、申込みの撤回の範囲を確認させて頂いた上で、当該撤回の範囲において試料の破棄を行います。

15. 免責事項

- ・本サービスは、医療行為ではありません。医師その他の専門家の指導があるときは当該指導に従ってください。
- ・当社は、本検査結果その他の本サービスにおいて提供される情報に起因してお客様及び第三者に損害が発生した場合でも、その責を負いません。
- ・当社は以下の事由によりお客様及び第三者に損害が発生した場合でも責任を負いません。
 - お客様が本検査を健康状態、体質、または疾患の診断を目的として利用したとき
 - お客様が本検査結果その他の本サービスにおいて提供される情報について個人的範囲を超えて利用したとき
 - 当社所定の方法によらずに試料を採取、保存、配送等をされたとき
 - 配送業者による配送において、配送業者が当社の想定外の取扱を行い、その結果、試料の劣化又は誤配送等が発生したとき
 - お客様の責に帰すべき事由によって、本検査のお申込みの受付ができなかったとき又は試料の劣化等により本検査結果が得られなかったとき
 - 技術及び研究の進展等により、検査結果その他の本サービスにおいて提供される情報に変更が生じたとき
 - 天災事変その他の不可抗力が発生し、検査結果の消失や使用不可能な状況に陥ったとき
 - 本サービスが終了したとき
 - 本同意書及び本書の変更
- ・当社は、本同意書及び本書の内容を変更することがあります。重要な変更については当社の管理するウェブサイトにおいて開示します。

16. 準拠法・管轄裁判所

- ・本同意書及び本書に関する準拠法は日本法とします。
- ・本同意書及び本書に関し、お客様と当社の間で訴訟が生じた場合、広島地方裁判所を第一審の専属的管轄裁判所とします。

17. 本検査に関するお問い合わせについて

- ・本検査に関するお問い合わせ先は以下のとおりです。
 電話：0120-050-595 平日 午前10時から午後6時（土・日・祝日除く）
- ・倫理審査委員会による審議内容の詳細については弊社 WEB サイト（http://www.e-b-s.co.jp）を御覧ください。

18. 検査結果の報告（本人および主治医への報告）

お客様が希望された場合に限り、遺伝子検査結果を医療機関に報告させていただきます。

以上の点を十分ご理解・ご納得頂けましたら、以下にご署名と必須記載項目のご記入をお願いいたします。

おくすり遺伝子検査 MTHFR

フリガナ ※	フリガナ ※	お申し込みご本人が15歳未満の場合、以下に☑をご記入ください。
ご本人署名 ※	親権者ご署名 ※	<input type="checkbox"/> 本人の同意を確認しました。
	フリガナ	本人の意思が確認できない場合は、本人の利益を代理する方が本人の代わり署名してください。
	代諾者ご署名 (必要に応じて)	
生年月日 ※ (西暦)	年	日
	性別 ※	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女
ご住所 兼 検査結果送付先 ※	〒	月
	都道府県	市区町村
ご自宅電話番号 ※	—	—
メールアドレス ※	コンマ、ハイフン、アンダーバーなどの記号もご記入ください。	

次回新たなおくすり遺伝子検査の案内を希望されますか。 ※ 希望する 希望しない □の中に印(✓)をご記入ください。

検査に関するお問い合わせ・個人情報の訂正・同意の撤回・検査の中止・苦情などは以下へご連絡ください。

イービーエス株式会社 お客様サポートセンター

☎ 0120-050-595 10時～18時(土・日・祝お休み)

この場所に、シールが貼られていない同意書は無効です。検査をお引き受けできませんので、予めご了承ください。

上記にシールが貼られていない場合は、検査をお引き受けできませんので、予めご了承ください。