好意により、代表者が無償で個人輸入し、主治医より申請のあった患者に配布するという形で治療が行われており、少なくとも 71 症例の患者で使用されている。低血糖発症時期と開始時投与量との関係（表 3）および、ジアゾキシドの投与開始時期（図１）と投与期間（図 2）を下に示す。低血糖症は、約 3 分の 1 が新生児期に発症しており、1 歳未満の発症が 86%を占めている。ジアゾキシド治療前に治療歴があった症例では、ブドウ糖輸液やステロイド剤の投与が多かった。ジアゾキシドの開始時治療量は 1 歳未満で高用量であるが、初期には必ずしも十分量でなく、増量している例も見られた。

表 2. 低血糖症小児患者におけるジアゾキシドの血中濃度 [12]

症例	体重	年齢	用法・用量	$t_{1/2}$	C_{max}	C_{min}
1	6.1kg	4ヶ月	60mg を 1 時間以上かけて点滴静注	24hr	23μg/mL	13μg/mL（投与 20hr 後）
2	17kg	5 歳	6mg/kg 初回経口投与	17hr	22μg/mL	7μg/mL（投与 24hr 後）
3	20.4kg	5 歳	7mg/kg 長期経口投与後中止	19hr	45μg/mL	12.5μg/mL（投与 40hr 後）

表 3. 低血糖発症時期と開始時投与量との関係 [6]

低血糖発症時期	1週以内	2週～1歳未満	1歳以降	計
症例数	24	37	10	71
開始時治療量 (mg/kg)	7.8±4.1 (1.4～16.7)	6.7±2.6 (2.4～12.0)	4.7±2.2 (2.0～7.5)	6.7±3.2 (1.4～16.7)

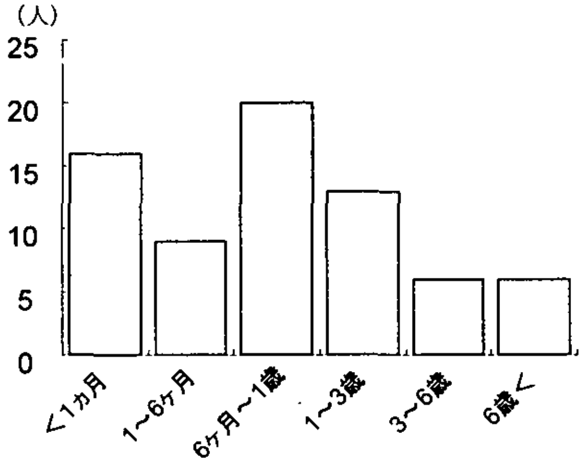


図 1. ジアゾキシドの投与開始時期 [6]

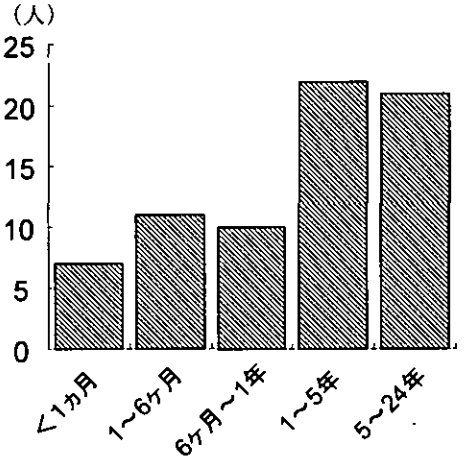


図 2. ジアゾキシドの投与期間 [6]

D. 考察

ジアゾキシドは現在日本では未承認薬であり、治療量と有効性、安全性との関係は明らかとなっていない。このような状態で使用を続けると、医師の立場からは、自己責任の下で使用するにもかかわらず、必要で確かな情報が不足しているというリスクが常に伴い、患者の立場からは、適正な治療を受けられるまでに時間を要する、すなわち投与の開始、あるいは適正な投与量の決定までに時間を要してしまう恐れがある。診断から治療開始までの時間が予後を左右する本疾患においては大きなリスクと言わざるを得ない。本薬剤を適正に使用するためには、治療量と血中濃度の関係および血中濃度と治療効果、副作用との関係を明らかにすることが必要である。

本薬剤は半減期が長いにも関わらず一日3回投与が行われているため、定常状態では最高血中濃度とトラフ値の差が少なく、ほぼ一定の濃度を保っていると考えられる。小児患者を対象として血中濃度を測定する場合、採血回数や採血量に制限がある上、外来治療では、採血時間帯も限られる。そこで、一人あたりの採血点数が少なくても多数の患者からデータを得ることにより解析が可能となる母集団薬物動態試験が有用であると考えられる。

今後は、血中濃度測定を行って母集団薬物動態（PPK）解析を実施し、薬効評価の方法や時期について検討した上で、血中濃度と臨床効果および副作用の関係解析（PK/PD 解析）を行うことにより、ジアゾキシドの適正な使用法を明らかにできると期待される。

E. 結論

高インスリン血性低血糖症に対するジアゾキシドの現在の使用実態と本薬剤の薬物動態特性を調査した。これらの情報は今後の PPK 解析およびPK/PD 解析を行うにあたり有用である。

F. 健康危険情報

該当する内容はない。

G. 研究発表

本研究課題に関する発表はない。

H. 参考資料

1) 児玉浩子. 低血糖症. 白木和夫・前川喜平総編集. 小児科学, 医学書院, 1997 ; 353-358
2) Nelson textbook of pediatrics 17th ed, Saunders, 2004
3) Pediatric endocrinology: physiology pathophysiology and clinical aspects 2nd ed, Williams & Wilkins, 1993
4) 小池明美, 岡村暁子, 八十嶋弘一, 他. 乳児特発性低血糖症の2例－ダイアゾキサイド治療前後のインスリン分泌能の検討－. 日児誌, 1997 ; 101 : 1057-1062
5) Menni, F. de Lonlay, P. Sevin, C. et al. Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. Pediatrics, 2001; 107: 476-479.
6) 田中敏章, 藤枝憲二, 横谷進, 他. 高インスリン血性低血糖症に対する diazoxide の有効性と安全性. 日児誌, 2003 ; 107 : 29-34
7) 臨床薬物動態・薬物相互作用ガイドライン研究班編. 医薬品の臨床薬物動態試験. じほう, 2003
8) 長秀男. インスリン過剰症. 小児内分泌学 V, 中山書店, 1986 ; 80-94
9) Drug information for the health care professional USP-DI 19th Ed, 1999
10) Ogilvie RI et al., Diazoxide concentration-response relation in hypertension. Hypertension. 1982; 4: 167-73
11) Pruitt AW et al., Metabolism of diazoxide in man and experimental animals. J.

Pharmacol. Exp. Ther. 1974; 188:248-256

12) Pruitt AW et al., Disposition of diazoxide in children. Clin. Pharmacol. Ther. 1974; 14: 73-82

厚生労働科学研究費補助金
（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業　小児疾患に関する臨床研究）
平成15年度　分担研究報告書

小児科診療における効果的薬剤使用のための
遺伝子多型スクリーニングシステムの構築に関する研究

（主任研究者）小崎　健次郎（慶應義塾大学医学部小児科　助教授）

（分担研究課題）薬理遺伝学的検査の実施における個人情報匿名化に関する研究

（分担研究者）　高橋孝雄　（慶應義塾大学医学部小児科　教授）

研究要旨

薬剤代謝酵素の遺伝子多型を薬剤反応性の予測・副作用の予見に利用するためには、遺伝子検査の実施が不可欠である。European Medicines Evaluation Agency（EMEA）の薬理遺伝学における匿名化の定義についての position paper を参照して遺伝学研究における匿名化の問題を薬理遺伝学的立場から検討した。本研究班の分担研究「薬理遺伝学に対する患者の親の考え方についてのアンケート調査」で示したとおり、患者の多くは、individual feedback(個人の検査結果を患者に返す)を希望しており、single coded sample として匿名化をおこなうことが適切であると判断した。文部科学省、厚生労働省、経済産業省のヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針・遺伝医学関連学会の「遺伝学的検査に関するガイドライン」・日本衛生検査所協会の「ヒト遺伝子検査受託に関する倫理指針」を遵守した匿名化システムを設計し、その運用方法について検討した。

研究協力者
小崎健次郎　慶應大学医学部小児科　助教授
鮫島　葉月　慶應大学医学部小児科研究室
研究員

A．研究目的

薬剤代謝酵素の遺伝子多型を薬剤反応性の予測・副作用の予見に利用するためには、遺伝子検査の実施が不可欠である。我が国において遺伝子検査の実施にあたって遵守すべきガイドラインとして、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（文部科学省、厚生労働省、経済産業省）および遺伝医学関連学会（日本遺伝カウンセリング学会、日本遺伝子診療学会、日本産科婦人科学会、日本小児遺伝学会、日本人類遺伝学会、日本先天異常学会、日本先天代謝異常学会、日本マススクリーニング学会、日本臨床検査医学会、家族性腫瘍研究会）の発表した「遺伝学的検査に関するガイドライン」が発表されている。また、遺伝子検査を受託する日本衛生検査所協会（臨床検査会社の連合会）は「ヒト遺伝子検査受託に関する倫理指針」を発表している。これらの指針の中で共通して重視されている項目としてインフォームドコンセントの実施と、匿名化の実施である。

上記3ガイドラインのうち2ガイドラインに「匿名化」の定義が述べられている。文部科学省、厚生労働省、経済産業省のヒトゲノム遺伝子解析研究に関する倫理指針は、「匿名化」を「試料等に付随する情報のうち、ある情報だけでは特定の人を識別できない情報であっても、各種の名簿等のほかで入手できる情報と組み合わせることによりその人を識別できる場合は、組み合わせに必要な情報の全部また一部を取り除いて、その人が識別できないようにすることを言う」と定義している。

一方、日本衛生検査所協会のヒト遺伝子検査受託に

関する倫理指針は「ある人の個人識別情報が含まれている情報が外部に漏洩しないように、その人に関する情報から個人識別情報の全部又は一部を取り除き、代わりにその人と関わりのない符号又は番号を付すことをいう。検体に付随する情報のうち、ある情報だけでは特定の人を識別できない情報であっても、他で入手できる情報と組み合わせることによりその人を識別できる場合には、組合せに必要な情報の全部又は一部を取り除いて、その人が識別できないようにすることをいう」と定義している。

3 つのガイドラインの中 2 つのガイドラインで、匿名化のプロセス関する具体的な記載が行われている。遺伝医学関連学会「遺伝学的検査に関するガイドライン」には「遺伝学的検査の一部を他の検査機関・施設に委託するときには，試料を事前に匿名化し，個人識別情報を秘匿しなければならない」ことが記載されている。日本衛生検査所協会のヒト遺伝子検査受託に関する倫理指針には「衛生検査所は、ヒト遺伝子検査を受託するに当たり、被検者の個人名等が医療機関において符号又は番号により匿名化されるよう医療機関に協力を求める。また、衛生検査所は、匿名化された符号又は番号により検体の管理ができる体制を整備し、個人情報保護に努める。なお、ヒト遺伝子検査の結果は、担当医師のみに親展扱いで報告する」と記載されている。

薬理遺伝学的検査に焦点を絞って作成されたガイドラインは存在しないが、遺伝医学関連学会「遺伝学的検査に関するガイドライン」中には、「薬物に対する反応性の個体差を判定することを目的とする遺伝学的検査」について以下の事項が特記されている。「薬物代謝酵素の遺伝子多型検査による薬剤感受性診断は，直接治療に役立て得る情報であり，有用性が高いと考えられるが，この情報が遺伝的差別などに誤用されることのないよう，他の目的の遺伝学的検査と同様の注意が必要である」と明記されている。本研究では、遺伝学研究における匿名化の問題を薬理遺伝学的立場から検討した上で、匿名化を行うためのコンピュータ・システムのあり方についてプロトタイプを作成した。

B. 研究方法

①匿名化の方法に関する分類

European Medicines Evaluation Agency(EMEA)が、薬理遺伝学における匿名化の定義についての position paper を検討した。EMEA の定義を参照して、薬理学的研究のためにコンピュータ・プログラムを開発し、その運用方法について検討した。本研究班の山岸分担研究班の報告書で述べたように、薬理遺伝学的研究に参加する患者の殆どが、遺伝子検査結果に対して individual feedback を希望していることが明らかにされたため、連結可能匿名化を前提として、匿名化システムを開発した。

②連結可能匿名化のためのコンピュータ・プログラムの開発

連結可能匿名化を行うためのコンピュータ・システムのプロトタイプを作成した。

匿名化のための「エンジン」にあたる機能が中央コンピュータに設置されており、端末からこのエンジンにアクセスして、匿名化後の番号を得る。

1. 個人識別情報-ID 番号 (対応表)
1の対応表は個人識別情報と医療情報や研究結果を結びつける機能があり、個人識別情報管理者の管理下に置かれている。
2. ID 番号 － 個人医療情報
3. ID 番号 － 研究結果(データ)
4. 匿名化コード － 個人医療情報
5. 匿名化コード － 研究結果

2 から5はそれぞれ独立したデータベースとして管理されており、ID 項目を介して、各表が対応している。

C. 研究結果

① 匿名化の方法に関する分類

single codedsample,double coded sample, anonymised sample, anonymous samples の 4 種に分類している。

前述の我が国のガイドラインにおいては「匿名化」は「連結可能匿名化」「連結不能匿名化」に分類されている。これに対して、EMEAのposition paperは、それぞれのカテゴリーをさらに2個に分類している。すなわち「連結可能匿名化」検体はsingle coded sample、double coded sampleの二つにわけられ、「連結不能匿名化」検体はanonymised sample, anonymous samplesの二つに分けられる。なお、「匿名化」のないサンプルはIdentified sampleと称される。

i) Identified samples:

Identified samplesは名前、社会保険被保険者番号などの個人が特定できる情報が記載された検体である。通常の診療と同様の方法で取り扱われる。このような検体と検体から得られたデータは、患者の個人名と簡単に関連づけることが出来るため、データを研究対象から取り除いたり、患者の情報を更新したり、結果を患者に知らせることが用意である。また、研究の蓋然性を調査する場合に、患者とデータの関連を確認することが容易である。その反面、患者の遺伝性検査の結果が、患者の個人識別情報と直接に結びついているため、通常の医療検体と同レベルでしか患者のプライバシーを保護し得ない。

ii) Single coded sample

Single coded sampleは単一のコード番号が割り当てられ、記載されている検体である。研究者がコードと患者のデータを結びつける暗号表(key)を所有する。患者の個人識別情報(subject's identity)と薬理遺伝学的解析結果は分離され、薬理遺伝学的データを有する研究者が、簡単に患者の個人識別情報にアクセスすることはできず、暗号表を参照することによって、患者の個人識別情報が得られる。必要があれば、特定の患者の検体の解析を中止したり、患者の解析結果を患者または患者の担当医に返すことが出来る。
患者個人と薬理遺伝学的情報の関連表の維持は、単一のcodeにより維持されているので、各個人のデータが正確であるかどうか確認することが出来る。Code化された標本をもつ研究者が薬理遺伝学的データにアクセスすることができるので、医師患者間の守秘義務を含めて患者のプライバシーに対する安全対策の程度は、臨床試験と同程度であると考えられる。

iii) Double-coded sample

Double-coded sampleは第2のcodingの仕組みの採用によりさらなる安全対策を講じている。第1のcodeのみしか知らない研究者には、第2のcodeを知らせない。この方法を用いれば、解析結果を知っている研究者は、第1のcodeまでしか戻ることが出来ない。第1のcodeと第2のcodeの対応表を使用することによってはじめて患者個人と薬理遺伝学的データの対応を知ることが可能となる。第1のcodeと第2のcodeの対応表は研究に直接に関係のない第3者によって保存される。第3者しては、法的・品質管理・臨床的・統計的な秘密情報についての守秘義務に関して信用のおける組織、あるいは研究に直接関係ない政府機関、法的機関、その他が挙げられる。
single coded sampleと同様に、必要があるばあいには、特定の患者標本の解析を中止したり、患者の解析結果を患者または患者の担当医に返し、データの収集法が適切であるかどうか確認することが可能である。しかし、どのような場合に薬理遺伝学的解析結果を個人にたどることが出来るのかと云うことは、あらかじめ研究プロトコルに明記し、患者へのインフォームドコンセントにも記載しておかなければならない。

iv) Anonymised sample

Anonymised sampleはDouble-coded sampleから第1暗号表・第2暗号表を削除したサンプルである。最初にSingle coded sampleとして検体を収集した後、暗号表を抹消した場合、identified sampleとして収集された後、検体のラベルを抹消した場合もAnonymised sampleと考えて良い。特定患者の標本の解析することを中止することや患者の解析結果を患者または患者の担当医に返すこと、データの収集法が適切であるかどうか確認することはいずれも不可能である。一般的に云って、Anonymised sampleの使用は科学的作業仮説を生み出すための研究段階には適しているが、臨床試験においては適切な方法ではない。

v) Anonymous samples

Anonymous samples の場合にはサンプルと個人識別情報の間を関連づける情報が全く存在しない。Anonymous samples においては、患者集団に関する情報(糖尿病患者等)についての情報をもつことがあるが、データから個々の患者に戻ることができるような個別の患者に関するデータは存在しない。臨床的な情報は“男性、年齢 50-55 歳、コレステロール値 240 mg / dl 以上”といった、概括的な情報に限られる。多くの場合には、臨床的な情報は全くない。ある種の薬理遺伝学的研究において、anonymous sample が有用である。

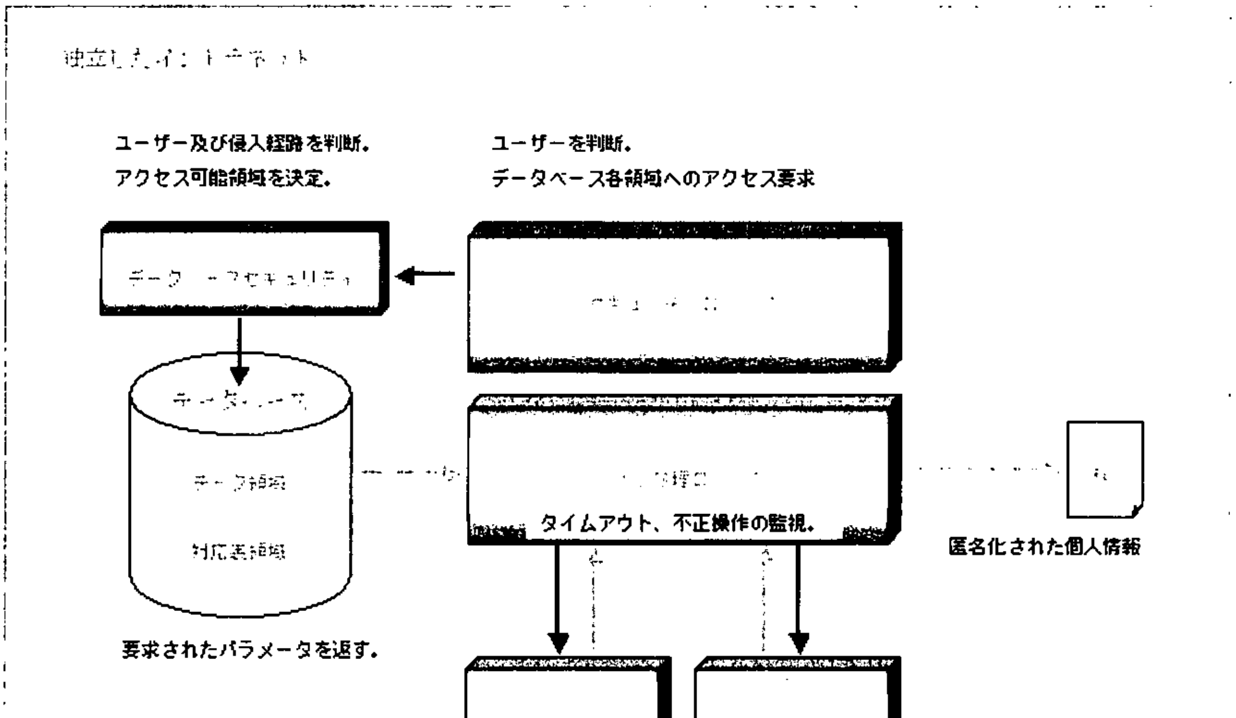
② 連結可能匿名化のためのコンピュータ・プログラムの作成

文部科学省、厚生労働省、経済産業省のヒトゲノム遺伝子解析研究に関する倫理指針に記載されている匿名化の過程は、「試料等に付随する情報のうち、ある情報だけでは特定の人を識別できない情報であっても、各種の名簿等のほかで入手できる情報と組み合わせることによりその人を識別できる場合は、組み合わせに必要な情報の全部また一部を取り除いて、その人が識別できないようにする」と記載されている。この定義によれば、single coded sample,double coded sample, anonymised sample, anonymous samples のいずれかの匿名化を行うことが必要と考えられる。

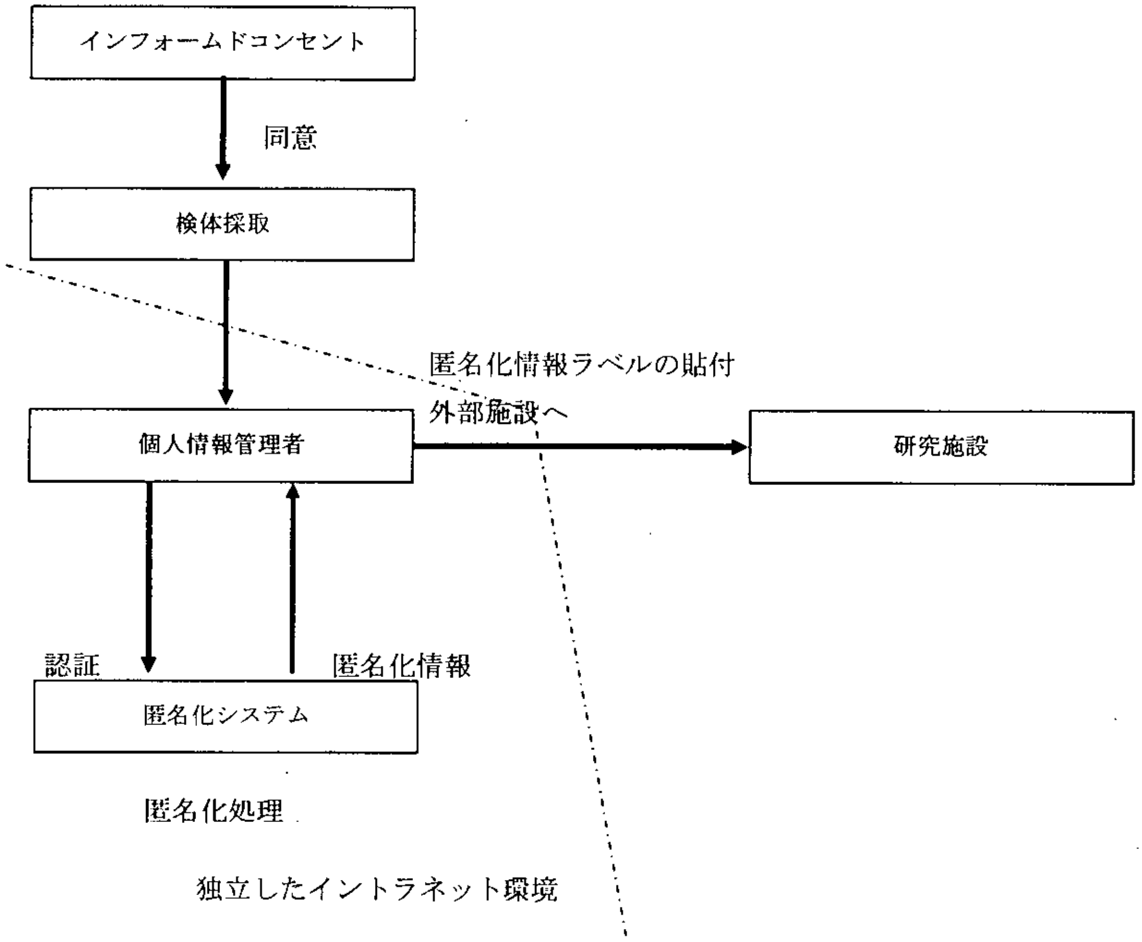
本研究班の分担研究「薬理遺伝学検査の運用の実際」で述べたように、患者の多くは、individual feedback(個人の検査結果を患者に返す)を希望しており、single coded sample として匿名化をおこなうことが適切であると判断した。
以下にシステムフロー、業務フローを示す。
ここで、自施設で検体を採取し、自施設内の研究室で検体を解析する際にも、研究室を「外部研究施設」として扱う。その理由として、研究室には、テクニシャン等、医師・看護師等、医療法規上、守秘義務のない担当者が作業に従事していることが挙げられる。

<u>システムフロー</u>

匿名化処理モジュールのシステムフローを示す。



業務フロー



- 匿名化方式

このためには氏名と暗号との関係を対応させたリストをデータベース内に保持する必要が生ずるが、個人情報管理者の権限をもつ医師のみがデータベース内の＊＊＊に接続できる権限を保有することで、セキュリティレヴェルを維持しつつ、出来る限り処理を自動化し匿名化にかかる労力を軽減させることに貢献している。

この個人情報に結びつくような情報にアクセスできるのは、倫理委員会にあらかじめ登録した医師だけに限り、その他の研究員はアクセスを許可していない。

- アルゴリズム

一般には「DES」方式と呼ばれる鍵長 56 ビットのアルゴリズムが多く使用されているが、近年のコンピュータのパフォーマンス向上等によって安全性が徐々に低下している為、本システムでは、「TripleDES」方式を採用し、基幹とした。これは「DES」を 3 回繰り返す構造をとり、鍵長の伸長、アルゴリズムの統計的偏りの減少を図り、暗号強度を高める方式である。さらに、一定の法則に従った検体番号を生成するにあたり、独自のアルゴリズムを実装し、これを実現した。

- 検体ラベル

匿名化された情報を、1 次元ラベルとして発行し、試料に貼付することが可能である。また、匿名化データの連結時に、入力の変わりにラベルをバーコードリーダーで読み取ることもできる。

プログラム機能

1.1.ユーザー認証

個人識別情報管理者のみが、プログラムを起動できる認証機能

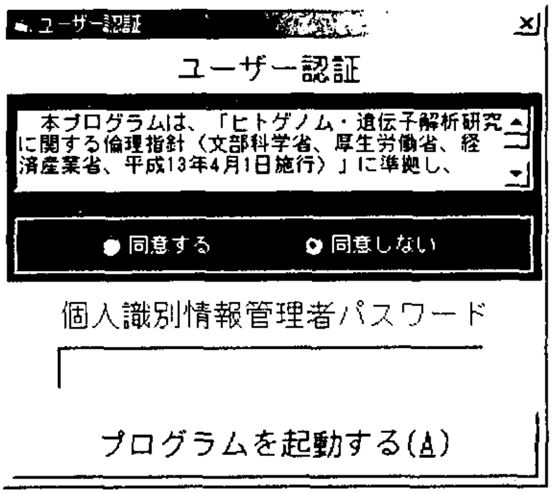


図 1.ユーザー認証

利用規約に「同意」し、かつ個人識別情報管理者パスワードを入力した場合に、プログラムを起動することが可能である。

1.2.匿名化処理

「対象患者の追加(A)」ボタンをクリックし、匿名化する患者番号を「対象患者番号一覧」リストへ追加する。ここへ追加された患者情報が匿名化処理の対象となる。

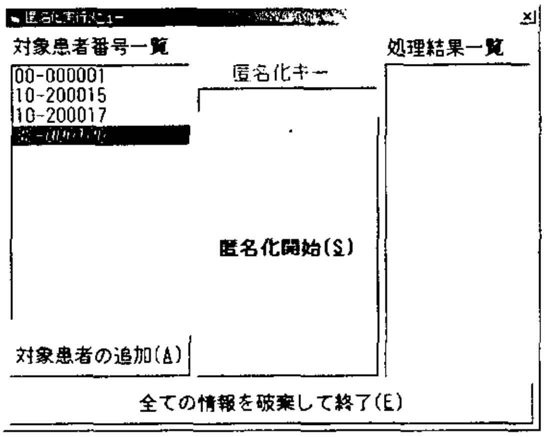


図 2.匿名化実行実行メニュー

「匿名化キー」は、匿名化処理の演算時にパラメータのひとつとして使用される。ここで指定したキーによって、のちに対応データを呼び出すことが可能となる。

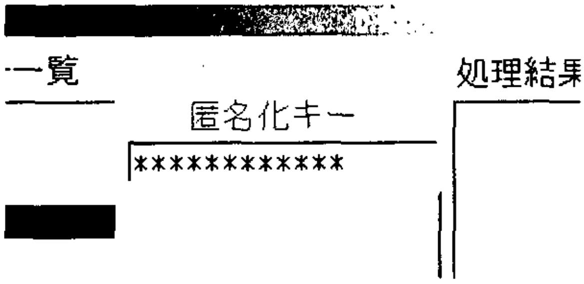


図 3.匿名化キー入力

「匿名化開始(S)」ボタンをクリックすると、再度、個人識別管理者パスワードを要求され、これを正しく入力したのち、匿名化処理が実行される。このとき、匿名化キーが未入力である、安易に想像されるキーを入力している、などの場合は処理が中断される。

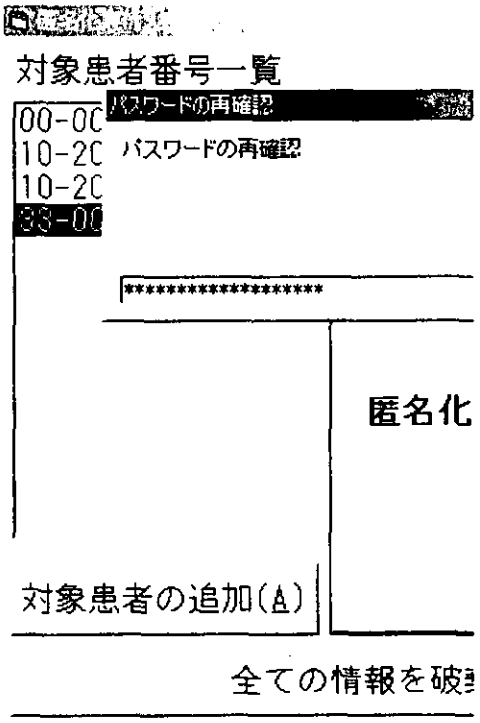


図 4.個人識別情報管理者パスワードの入力

匿名化処理が正常に実行されると、処理結果

一覧リストに匿名化後の番号が一覧表示される。

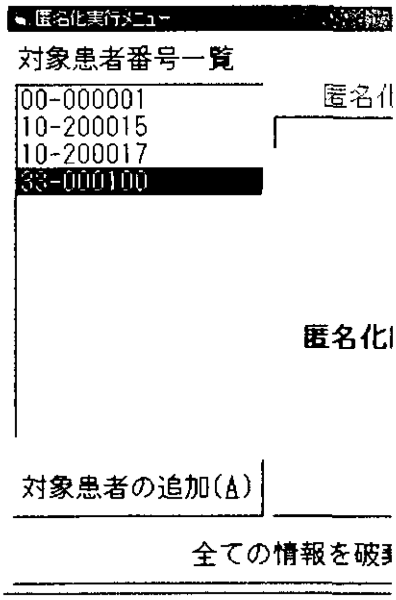


図 5.匿名化処理後

操作が終了したら、「全ての情報を破棄して終了(E)」をクリックし、プログラムを終了させる。同時に全ての情報が破棄され、匿名化に結びつく痕跡を残さない。

1.3. 対応処理

匿名化された情報を対応させる際の機能。対象匿名化番号に、匿名化された番号を入力し、匿名化キーにその対象匿名化番号を匿名化した際のキーを入力する。

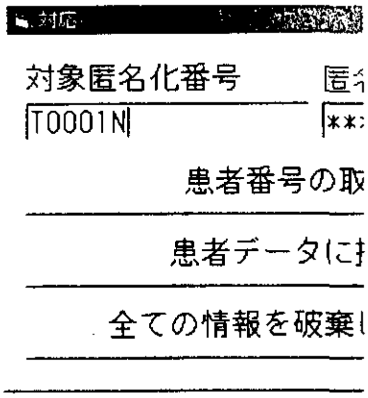


図 6.対応

「患者番号の取得(V)」ボタンをクリックすると、再度、個人識別情報管理者パスワードを要求され、これを正しく入力したのち、患者番号を取得する。

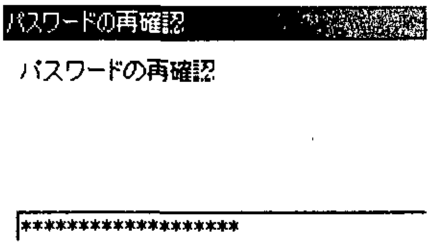


図 7.パスワードの再確認

患者番号を取得したら、「患者データに接続(C)」ボタンをクリックし、個人識別情報管理者パスワードを要求されるので、正しく入力すると該当の患者データにアクセスできる。

このとき、個人識別情報管理者パスワードを間違えると、取得した患者番号は破棄される。

操作が終了したら、「全ての情報を破棄して終了(E)」をクリックし、プログラムを終了させる。同時に全ての情報が破棄され、匿名化に結びつく痕跡を残さない。

D. 研究考察

文部科学省、厚生労働省、経済産業省のヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針・遺伝医学関連学会の「遺伝学的検査に関するガイドライン」・日本衛生検査所協会の「ヒト遺伝子検査受託に関する倫理指針」を遵守した匿名化システムを設計し、プロトタイプを設計した。上記3指針に従い、患者検体およびその関連するデータについて、single coded sample、double coded sample, anonymised sample, anonymous samples のいずれかの匿名化を行うことが必要と考えられた。本研究班の分担研究アンケート調査で述べたように、患者の多くは、individual feedback(個人の検査結果を患者に返す)を希望しており、single coded sample または double coded sample として匿名化をおこなうことが適切であると判断した。

本プロトタイプでは、single coded sample として匿名化を行ったが、今後セキュリティ・レベルを高める観点から double coded sample としての匿名化の利点・欠点について評価を進める必要がある。

E.結果

本分担研究では、慶應義塾大学病院の専用イントラネットの中のみで匿名化エンジンを運用した。外部施設からの検体を受け入れる際には外部施設で一旦匿名化を行い、慶應義塾大学医学部の研究室に受け入れる際に、再度、匿名化作業を行った。Virtual private network(VPN)を利用すればインターネット上に閉鎖的なネットワークを確保できるので、研究班に参加している 3 施設(慶應義塾大学医学部・国立成育医療センター・東京都立清瀬小児病院)間で匿名化エンジンを共有することが可能であると期待される。

今後、薬理遺伝学の発展に伴い、遺伝子検査の結果ばかりでなく、臨床情報からも患者の遺伝子型を類推しうるようになる可能性がある。たとえば、ある特異的な多型を有する患者のみに処方される薬剤があるならば、処方歴のみから患者の遺伝子型を推定しうることになる。今後、患者サンプルの匿名化暗号表ばかりでなく、患者の服薬歴についてのアクセス権を制限する必要が生じる可能性がある。本分担研究で設計した「匿名化プログラム」を応用して、複数の薬剤代謝酵素の遺伝子多型や服薬歴を含めた複合的な薬理遺伝学的情報を管理するプログラム・モジュールを開発する計画である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

＜論文発表＞

Kosaki K, Tamura K, Sato R, Samejima H, Tanigawara Y, Takahashi T. A major influence of CYP2C19 genotype on the steady-state concentration of N-desmethylclobazam. Brain and Development, in press.

＜学会発表＞

K Kosaki, Utaka T, Samejima H , Fujita H , Yahagi N , Takahashi T. The COPPER plate system: Effective use of DHPLC for clinical genetics and pharmacogenetics.
American College of Medical Genetics Annual Clinical Genetics Meeting, March 2004 Orlando, FL, USA

小崎健次郎、前山克宏、菅谷明則、百々秀心、山岸敬幸、高橋孝雄
CYP2C19*3 ヘテロ接合体患者におけるワーファリン投与量のメタ解析
第 107 回日本小児科学会学術集会、平成 16 年 4 月、岡山

H. 参考文献

[1]「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」文部科学省・厚生労働省・経済産業省. 2001 (http://www2.ncc.go.jp/elsi/)

[2]「ヒト遺伝子検査受託に関する倫理指針」社団法人日本衛生検査所協会. 2001 (http://www.jrcla.or.jp/news.html)

[3] Nuffield Council on Bioethics. Consultation with the public. In Pharmacogenetics: Ethical issues (2003).

[4] Nuffield Council on Bioethics. Ethical issues in treatment and clinical practice. In Pharmacogenetics: Ethical issues (2003).

[5] The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products - EMEA
Committee for proprietary Medicinal Products - CPMP
Position Paper on Terminology in Pharmacogenetics, 2003

厚生労働科学研究費補助金
（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業　小児疾患に関する臨床研究）
平成15年度　分担研究報告書

小児科診療における効果的薬剤使用のための
遺伝子多型スクリーニングシステムの構築に関する研究

（主任研究者）小崎　健次郎（慶應義塾大学医学部小児科　助教授）

（分担研究課題）薬理遺伝学に対する患者の親の考え方についてのアンケート調査

（分担研究者）　山岸敬幸　（慶應義塾大学医学部小児科　専任講師）

研究要旨

本邦における一般人の薬理遺伝学的研究に対する意識を明らかにする目的で、慶應義塾大学病院小児科一般外来を受診した患者および患者の保護者40名に対してアンケート票(添付)を直接に配布してアンケート調査を行った。アンケート内容は米国 NIH によって行われたアンケート調査票を参考にして作成した。① 回答者の大部分(97%)が、テーラーメード医療に興味を持ち、研究の推進にたいしても肯定的な意見をもっていることが明らかにされた。自身(あるいは子)が研究に参加しても良いと考える人が約 3/4 存在した。② 回答者の大部分(90%以上)が遺伝子検査結果について、individual feedback を希望した。③ 私企業を主体とする研究の推進には抵抗のある意見もあり、公的な病院(大学病院・国立病院等)を研究対象の場とし、政府補助金を財源として検討を進めることが望ましいと考えられた。

研究協力者
山岸千尋　慶應義塾大学医学部小児科
　　　　　若手医師
田村和代　慶應義塾大学医学部小児科
　　　　　若手医師

A. 研究目的

薬理遺伝学についての研究を通じて、副作用が少なく有効性の高い新薬が開発されるとの大きな期待がある。研究の方法論、倫理、政府による規制方針のあり方、臨床応用、医学、経済学的、法的名問題について、海外を中心に多角的な検討が行われているが、一般人が薬理遺伝学に対してどのような考え方をもっているかについての研究は少ない。

一般人が薬理遺伝学的研究を支持するか、その背景にある考え方を理解しているのか、自ら研究に参加しても良いと考えているのか、どのような条件下なら参加しても良いと考えているのか、どの様な研究機関が主導する研究に信頼をおくのか、新薬の開発に対して楽観的な考えなのか、薬理遺伝学的研究が公衆の役に立つと期待しているのか、ゲノム研究に関してプライバシーの問題に関して重大な関心を寄せているのかを 2002 年に米国の NIH の研究グループが検討した。本研究では、大学病院の一般小児科外来に通院する親を対象としてアンケートを行い、本邦における一般人の薬理遺伝学的研究に対する意識調査を行った。

B.研究方法

NIH によって行われたアンケート調査票をもとにアンケート票を作成した。ただし、以下の点について、改変した。
①回答に必要な時間を短縮するため、アンケート項目を削減した。
②我が国の実情に会わない質問（民族・人種に関する質問、健康保険に関する質問を割愛した。（政府管掌保険のない米国と我が国の国情は異なる）
③米国でのインタビューは電話によるものであったが、本研究では、病院外来でアンケート票を直接に配布する方式を使った。このため、個人を間接的に特定しうる質問内容を削除した。

慶應義塾大学病院小児科一般外来を受診した患者および患者の保護者４０名に対してアンケート票(添付)を直接に配布してアンケート調査を行った。診察の受付時に研究協力者（小児科医師）が簡単な趣旨の説明をした後に、アンケート票を配布し、診察順番を待つ間に回答していただいた。最初に配布した医師がアンケートを直接に回収した。

オーダーメード医療についてのアンケート

慶應義塾大学病院小児科では、厚生労働省からの委託により、オーダーメード医療に関する無記名アンケート調査を行っています。

同じ薬を同じ分量飲んだとしても、効果があるかどうか・どの程度の効果があるか・副作用が起こりやすいかどうかは人によって違います。 このような個人差は従来、「体質の違い」として説明されていましたが、体質を決める因子についてはよく分かっていませんでした。最近になり、薬の効き方に関する体質の違いを、薬を分解する酵素の力の個人差によって一部説明できること、酵素の力の個人差は遺伝子検査によってある程度予測できることが分かってきました。そこで遺伝子検査によって、ひとりひとりの患者様に最適な薬を選び、適切な処方を行おうという考え方が注目されるようになりました。このような考え方は「オーダーメード医療」と呼ばれています。

小児科に通院中の患者様やご両親が「オーダーメード医療」という考え方についてどのようなイメージを持たれているかを知るために、アンケート調査に御協力をお願い致します。このアンケート票は以前に米国で行われたアンケート調査を参考にして作成されており、日米の考え方の違いを明らかにすることを目的としています。
アンケートにご協力いただければ幸です。なお、答えにくい質問にはお答えにならなくて結構です。

①「オーダーメード医療」の実現は、よりよい医療に貢献すると思いますか？

(a) 貢献すると思う　　(b) そんなに貢献しないと思う
(c) 少しは貢献すると思う　　(d) 全く貢献しないと思う

(d)を選んだ方は、簡単に理由を述べて頂けますか。

____

____

(d)を選んだ方、⑨へお進み下さい。

② 遺伝子検査によって最もよく効くと思われる薬を予測しようという考え方についてどう思われますか。

(a) 良い　　(c) どちらかというと悪い
(b) どちらかというと良い　　(d) 悪い

③ 遺伝子検査によって最適と思われる薬の量を予測しようという考え方についてどう思われますか。

(a) 良い　　(c) どちらかというと悪い
(b) どちらかというと良い　　(d) 悪い

「オーダーメード医療」の試みは始まったばかりであり、遺伝子検査の結果から、適切な薬の種類や量を確実に予測することは難しいのが現状です。「オーダーメード医療」を実現させるためには、遺伝子検査の結果と、薬の作用、副作用などとの関係について細かく検討する必要があり、そのためには多数の患者様のご協力が必要です。

④「オーダーメード医療」の研究に参加する機会があったとしたらどの様に感じられますか？

(a)　参加したい　　(c) どちらかというと参加したくない
(b) どちらかというと参加したい　　(d) 参加したくない

(d)を選んだ方は、簡単に理由を述べて頂けますか。

____

____

(d)を選んだ方、⑨へお進み下さい。

⑤ 研究が行われている途中では、遺伝子検査の結果から、実際の治療にすぐ役立つ情報、例えば、適切な薬やその量を確実に予測するための情報、が得られるとは限りません。あなたが研究に参加したと仮定した場合、とりあえず（すぐに治療に役立たなくても）遺伝子検査の結果を知りたいと思いますか。

(a)　現段階でわかっている範囲で教えて欲しい。
(b)　教えて欲しくない

⑥　「オーダーメード医療」を実現するための研究の中心となる機関について、大学病院・国立病院等の公的病院・それ以外の総合病院などが考えられます。研究の中心となる機関が、下記のそれぞれの場合、どの様に感じられますか？

i) 大学病院

(a) 是非参加したい　　(c) あまり参加したくない
(b) どちらかというと参加したい　　(d) 参加したくない

ii) 国立病院等の公的病院

(a) 是非参加したい　　(c) あまり参加したくない
(b) どちらかというと参加したい　　(d) 参加したくない

iii) それ以外の総合病院

(a) 是非参加したい　　(c) あまり参加したくない
(b) どちらかというと参加したい　　(d) 参加したくない

⑦「オーダーメード医療」を実現するための研究にかかる費用については、国（厚生労働省・文部科学省など）・検査会社・製薬会社などから支給されることが考えられます。研究費用を支援するのが下記のそれぞれの場合、どの様に感じられますか？

i) 検査会社

(a) 是非参加したい　　(c) あまり参加したくない
(b) どちらかというと参加したい　　(d) 参加したくない

ii) 製薬会社

(a) 是非参加したい　　(c) あまり参加したくない
(b) どちらかというと参加したい　　(d) 参加したくない

iii) 国（厚生労働省・文部科学省など）

(a) 是非参加したい　　(c) あまり参加したくない
(b) どちらかというと参加したい　　(d) 参加したくない

(c)(d) 参加したくない、を選んだ方は、⑨にお進み下さい。

⑧ 国はオーダーメード医療を実現するための研究を支援すべきだと考えますか。

(a) 是非支援すべきだ　　(c) あまり支援すべきでない
(b) どちらかというと支援すべきだ　　(d) 支援すべきでない。

(d)「支援すべきでない、を選んだ方は、簡単に理由を述べて頂けますか。

____
____

⑨ オーダーメード医療に対する考え方が性別や年齢によって異なるかどうか、検討させていただきたいと思います。よろしければ，以下の質問にお答えください。

このアンケートをもとにあなたにオーダーメード医療研究への参加をお願いすることは決してありません。

★アンケートにお答え頂いたのは，

1　患者様本人　　2　父　　3　母　　4　その他(　　)

★あなたの性別

1　男性　　2　女性

★あなたの年齢　(丸で囲んで下さい)

10〜19歳 ・ 20〜29歳台 ・ 30〜39歳台 ・ 40〜49歳台 ・ 50〜59歳 ・ 60歳以上

御協力ありがとうございました。

C. 研究結果

アンケート票を配布した全員から回答を得ることができた。次ページに問いに対する答えをグラフ表示する。

3 名の回答者がアンケート票の自由記載欄に意見を寄せた。以下に原文のまま、引用する。

「成人の場合は、体格によらず投薬量が同じであることが、何かおかしいと思っていました。また、副作用についても人それぞれだと思います。わかってくれない医師が多いのが現状というのが悲しいところです。ぜひ、このような研究を進め、今後の医学発展に役立たせてください。」

「研究費用を支援するのが製薬会社の場合、その会社の薬が有利にならなければいいとおもう。」

「子供に処方されて薬で合わないものがあり、医療機関を受診するたびに説明しなくてはならない。検査で合う、合わないがはっきり示され、証明書のようなものを提示すればわかってもらえるようなシステムが確立するといいと思う」

D. 考察

本研究での結果についての考察

回答者の 72%が母親、17%が父親で、以下の回答は、主に親の意見を反映していると考えられる。

大部分の回答者がオーダーメード医療の実現がよりよい医療に貢献すると表明した。「貢献する」と回答した人が 87%をしめた。「全く貢献しない」と回答した人は 1 名のみであり、他は全員貢献すると回答した。

遺伝子検査により最も良く効く薬を予測することや最適な投薬量を予測することは「良いことである」と回答した人が 67%を占め「どちらかいうと良い」と答えた人が 27%であり、全体として 95%の人が肯定的な意見を表明した。

遺伝子検査により最適な投与量を予測することについても同様の傾向が認められた。

このように、オーダーメード医療全体に関しては肯定的な傾向が認められた。

研究への参加については、積極的な意見は少なくなり、「参加したい」と回答した人は 30%にとどまった。「どちらかというと参加したくない」人は 23%に上った。

遺伝子検査の結果は「知りたい」と述べた人が 92%をしめ、多くの人が individual feedback を求めることが明らかにされた。今回のアンケート結果は、相当数の人間が「連結可能匿名化」の研究スタイルを是認している可能性を示唆している。米国の検討結果でも、今回の検討でも、検査の結果が、参加者に戻されない「連結不能匿名化」された研究よりも、個人に検査結果が報告される研究形態を望むことが明らかにされた。Nuffield Council on Bioethics （英国）が実施した、薬理遺伝学に対する、個人や様々の組織（製薬企業・研究者等）に対するアンケートによれば、「研究者達は薬理遺伝学の研究から得られた遺伝情報を個人にフィードバックする必要があると考えますか？」という質問に対する回答の解析は以下の通りであった。「回答者の大部分は、研究参加者（訳注：=患者）が希望する場合には遺伝情報（訳注：=遺伝子検査結果）を個人に返す individual feedback を行うべきであると考えていた。（中略）回答者のうちのある者は、遺伝子検査結果についての確証が得られていて、臨床的な意義が明らかであるときのみ、individual feedback を行うべきであると述べている。（中略）」

われわれは、臨床的な意義のある研究成果が得ら

れた場合には、研究参加者に理解の出来る形で、individual feedback を行うことが望ましいと判断した。当研究班で実施した、クロバザムの研究では、CYP2C19 の遺伝子多型と、血中濃度の間に明確な相関を示した。この研究成果に「臨床的な意義がある」と判断したので、希望のあった研究参加者に、遺伝子検査の結果を書面でお返しし、その意義について説明した。

研究を行う施設として、大学病院＞国公立病院＞それ以外の病院の順で肯定的な意見が聞かれた。大学病院・国公立以外の病院では「参加したくない」・「どちらかというと参加したくない」という意見が全体の 57%を占めた。

研究費の支援については国からの支援に対して肯定的な意見が多く、「是非参加したい」「どちらかというと参加したい」が全体の 70%を占めた。検査会社や製薬会社が研究費用を支援する場合は、「是非参加したい」「どちらかというと参加したい」は全体の 50%にとどまった。
研究の主体となることが望ましい機関の種別について、米国の検討結果では、大学がもっとも好ましいと考えられている。製薬会社や政府の優先順位が低いことが特徴であった。

我が国においては、政府が主体となることが望ましいとの回答が多く、米国と対照的であった。我が国の主要大学・研究機関が国立であること、米国全般の政府の介入を好まない文化的風潮が反映していると考えられた。
我が国においては、公的な病院（大学病院・国立病院等）を研究対象の場とし、政府補助金を財源として検討を進めることが望ましいと考えられた。

最後に、「国がオーダーメード医療のための研究を支援すべきか」との問いに対して、「ぜひ支援すべき」が 59%、「どちらかというと支援すべき」が 28%と全体の 87%が国による薬理遺伝学的研究の支援に期待していた。

今回の調査対象が大学病院の一般小児科外来という特殊な集団を対処としていた点も考慮が必要で、より幅広い対象において再現性が得られるかどうか、また回答者の背景により、回答が異なるかどうか、さらに大規模な検討する必要がある。

E. 結論

大学病院の一般小児科外来受診者（主として両親）が薬理遺伝学的研究に対してもっているイメージをアンケートにより調査した。

① 回答者の大部分（97%）が、テーラーメード医療に興味を持ち、研究の推進にたいしても肯定的な意見をもっていることが明らかにされた。自身（あるいは子）が研究に参加しても良いと考える人が約 3/4 存在した。
② 回答者の大部分（90%以上）が遺伝子検査結果について、individual feedback を希望した。
③ 私企業を主体とする研究の推進には抵抗のある意見もあり、公的な病院（大学病院・国立病院等）を研究対象の場とし、政府補助金を財源として検討を進めることが望ましいと考えられた。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

小崎健次郎、前山克宏、菅谷明則、百々秀心、山岸敬幸、高橋孝雄
CYP2C19*3 ヘテロ接合体患者におけるワーファリン投与量のメタ解析
第 107 回日本小児科学会学術集会、平成 16 年 4

月、岡山

H. 参考文献

Rothstein M, and Hornung C.
Public attitudes about pharmacogenomics. InPharmakogenomics: Social, ethical, and clinical dimensions Rothstein Ed, Wiley-Liss, 2003.

Feigal D.W., Gutman S.I. Drug development, regulation, and genetically guided therapy. In Pharmacogenomics: Social, ethical, and clinical dimensions (Rothstein M ed), Wiley-Liss 2003.

Nuffield Council on Bioethic. Consultation with the public. In Pharmacogenetics: ethical issues 2003.