

C. 研究結果

1. モデルの検討

まず、血中濃度を発生させる前の患者のデータを作成した。体重および投与量は投与の実態²⁾に沿って作成した。血中濃度は定常状態において測定するものとした。投与間隔に比べ半減期が非常

に長いため、まず、投与間隔内の血中濃度をすべて平均濃度に近似する持続注入モデルで解析を行った。次に、採血ポイントを8時間ごとの投与の直前とし、分布容積および消失速度定数を適当な値に固定して1-コンパートメントモデルで解析を行い、持続注入モデルの場合と比較検討した。

持続注入モデル

$$C_{ss} = D / (CL \cdot \tau)$$

C_{ss} : 定常状態平均血中濃度

D : 投与量

CL : クリアランス

τ : 投与間隔

1-コンパートメントモデル

$$C = \frac{F \cdot D \cdot K_a}{V_d (K_a - CL/V_d)} \left[\exp \left\{ -\frac{CL}{V_d} \cdot t \right\} - \exp \left\{ -K_a \cdot t \right\} \right]$$

F : バイオアベイラビリティ

D : 投与量

K_a : 吸収速度定数

V_d : 分布容積 (実際は V_d/F となる)

CL : クリアランス (実際は CL/F となる)

t : 投与後の時間

PKパラメータは、

$$CL = 0.005 \text{ mL/kg} \cdot \text{hr}^{-1}$$

$$V_d = 0.2 \text{ L/kg} \text{ (文献値⁴⁾より)}$$

$K_a = 1$ (t_{max} が3~4時間と想定される⁵⁾ため)に固定した。 CL の個体間誤差モデルは次式に従う絶対誤差モデルとした。

$$CL_i = CL_{pop}(1 + \eta_i)$$

CL_i : 患者*i*のクリアランス

CL_{pop} : 母集団平均クリアランス

η_i : 患者*i*の個体間変動を表す確率変数

(平均0、分散 ω_i^2)

ここで、 $\omega^2 = 0.15$ (C.V.=38.7%)とした。

また、個体内変動(残差変動)モデルは次式に従う絶対誤差モデルとした。

$$C_j = C(1 + \varepsilon_j) \text{ または } C_{ssj} = C_{ss}(1 + \varepsilon_j)$$

C_j または C_{ssj} : 血中濃度の実測値

C または C_{ss} : 血中濃度の期待値

ε_j : 個体内変動を表す確率変数

(平均0、分散 σ_j^2)

ここで、 $\sigma_j^2 = 0.1$ (C.V.=31.6%)とした。

以上の条件で擬似的に 32 人分の血中濃度データを 200 セット発生させ、それぞれのデータセットに基づいて解析を行い、PPK パラメータのクリアランス (CL)、CL の個体間変動 (η_{CL})、個体内変動 (ε) を得た。

シミュレーションの結果、どちらのモデルを用いても、すべての解析が成功し、CL を求めることができた。推定 CL の正確さおよび精度を示す 200 データセットの CL の平均値および SD も、両方のモデルでほとんど違いはなかった(図 2, 3)。

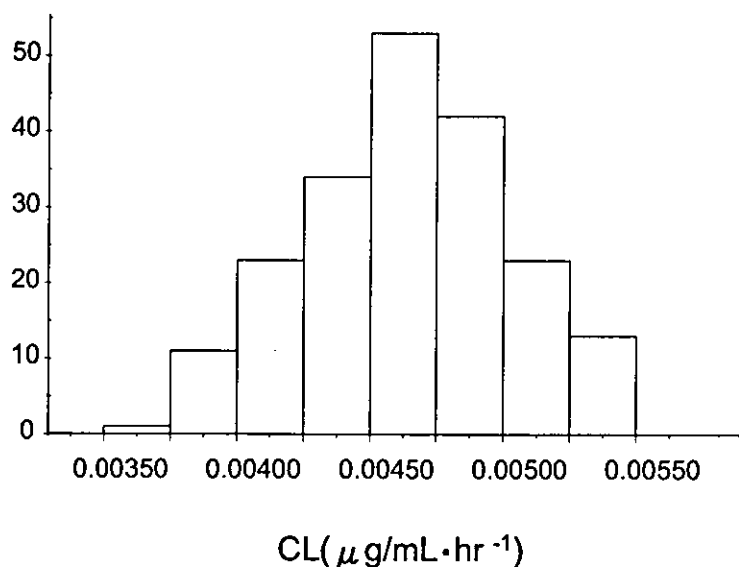


図 2 持続注入モデルによるシミュレーション結果

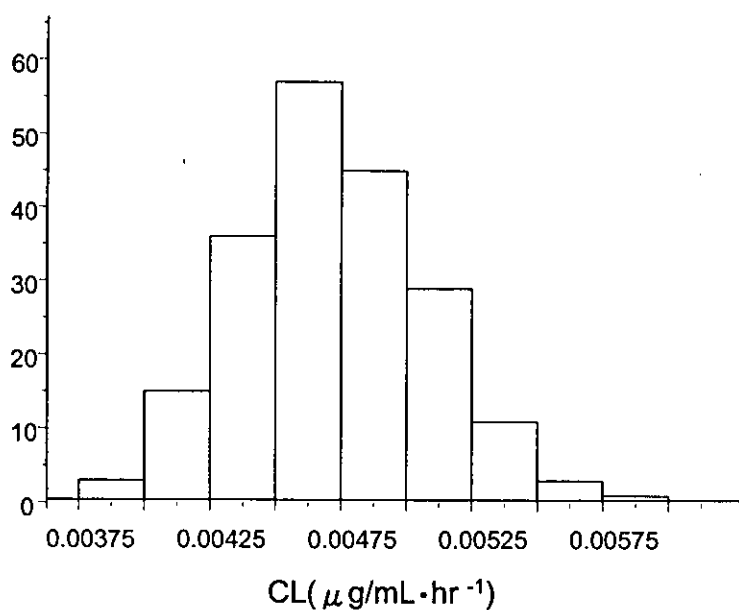


図 3 1-コンパートメントモデルによるシミュレーション結果

2. 採血時点の検討

患者背景は『1.モデルの検討』と同じとした。採血時点は一点を投与 12 時間後のトラフ値、もう一点を投与 2、4、6、8、10 時間後として、分

布容積 (Vd) を 0.2L/kg に固定し、推定 CL の正確さと精度を比較検討した。Vd の値を固定せず同時に推定できるかどうか合わせて検討した。得られたパラメータの評価は次式によって行った⁶⁾。

$$\% E_{(k)} = \frac{k\text{th replicate parameter estimate} - \text{true population parameter value}}{\text{true population parameter value}} \times 100$$

平均% E 値はそのパラメータの正確さを評価でき、% E 値の標準偏差 (S.D.) は推定の精度を示す。それぞれの採血時点での 3 つのパラメータの、平均% E 値とその S.D. を図 4 に示す。

一方、同じデータにより Vd の推定を試みたところ、二点目の採血時点が 2 時間後の時と 4 時間後の時にかろうじて 200 回の解析が成功したもの、得られた Vd は現実からかけ離れた値となり、事実上推定は困難であるという結果となった。

3. 投与間隔の違いが薬物動態パラメータの予測に影響するかどうかの検討

一日 3 回投与が、6、6、12 時間という不等間隔であった場合を想定すると、前日夜 - 当日朝服薬前と朝 - 昼服薬前では間隔が異なる。そこでト

ラフ濃度を測定する時間によって推定パラメータが影響を受けるかどうか検討した。推定パラメータの正確さと精度は式 (1) で求めた。その結果を図 5 に示す。採血点数は 2 点とし、採血時点は図の横軸に示した。

4. 服薬記録の誤りが薬物動態パラメータの予測にどのように影響するかの検討

服薬記録があいまいで、投与から採血時間までの間隔が実際と異なっていた場合、推定された CL がどのくらいのずれを生ずるか検討した。サンプリングの時間誤差は 30 分、1 時間、2 時間、3 時間、4 時間の時を検討した。その結果を図 6 に示す。また、推定されたパラメータは、時間の記録が正確だった場合とどれくらい違うか、次式によって計算した⁷⁾。その結果を図 7 に示す。

$$\text{net } \% E_{(k)} = \frac{\% E_{(k) \text{ error time}} - \% E_{(k) \text{ true time}}}{\dots (1) \% E_{(k) \text{ true time}}} \times 100$$

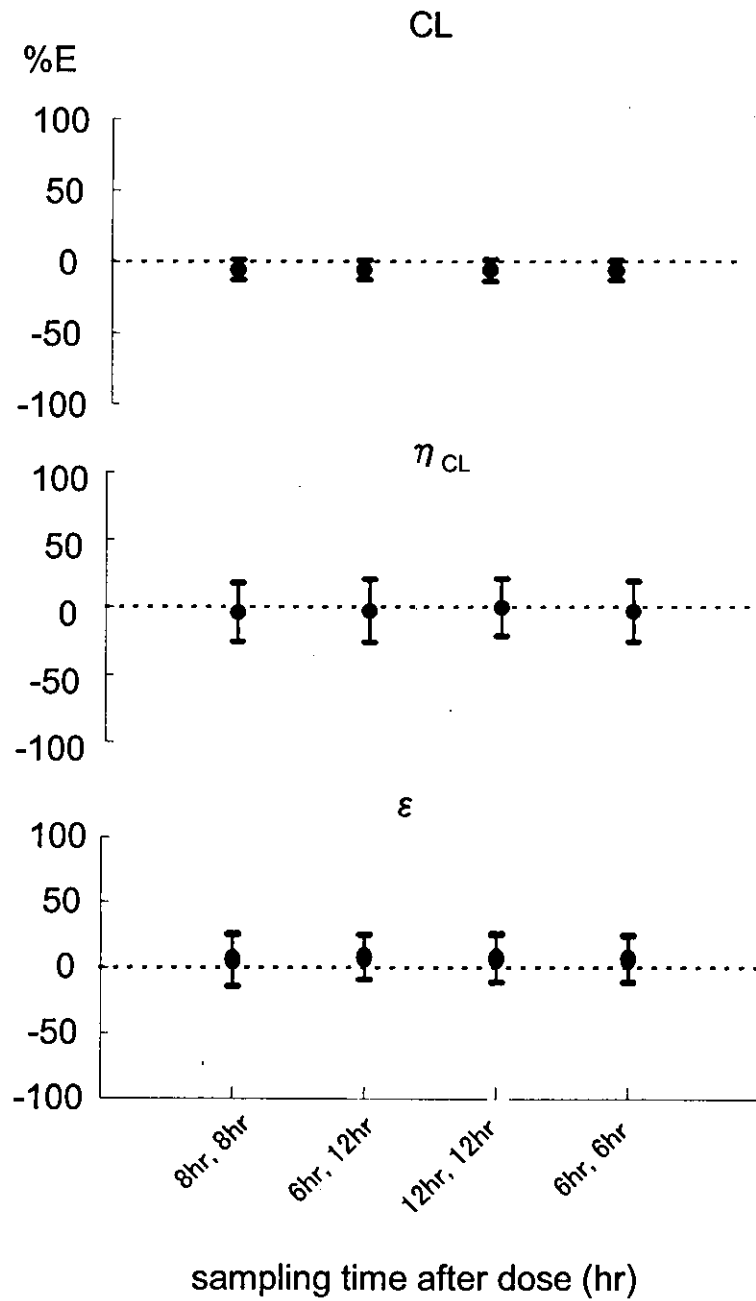


図 5. 投与間隔と得られたパラメータの偏りおよび精度との関係
(平均%E±S.D.)

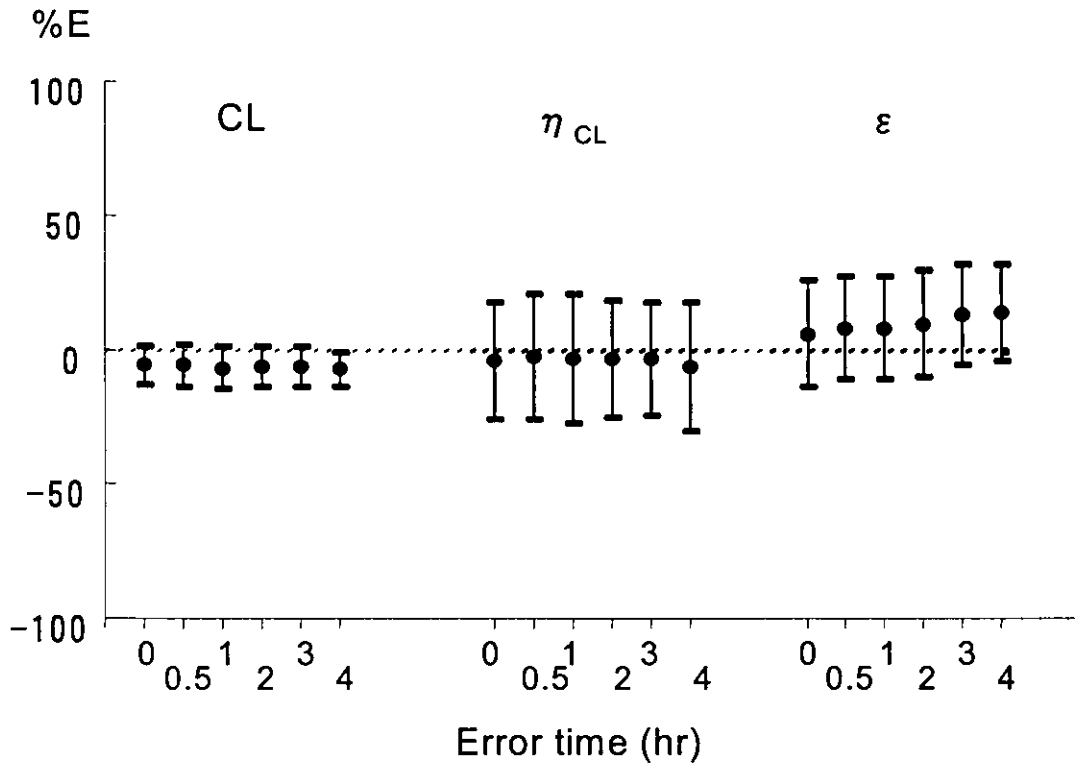


図 6. 投与記録の誤差時間と得られたパラメータの偏りおよび精度との関係 (平均% $E \pm S.D.$)

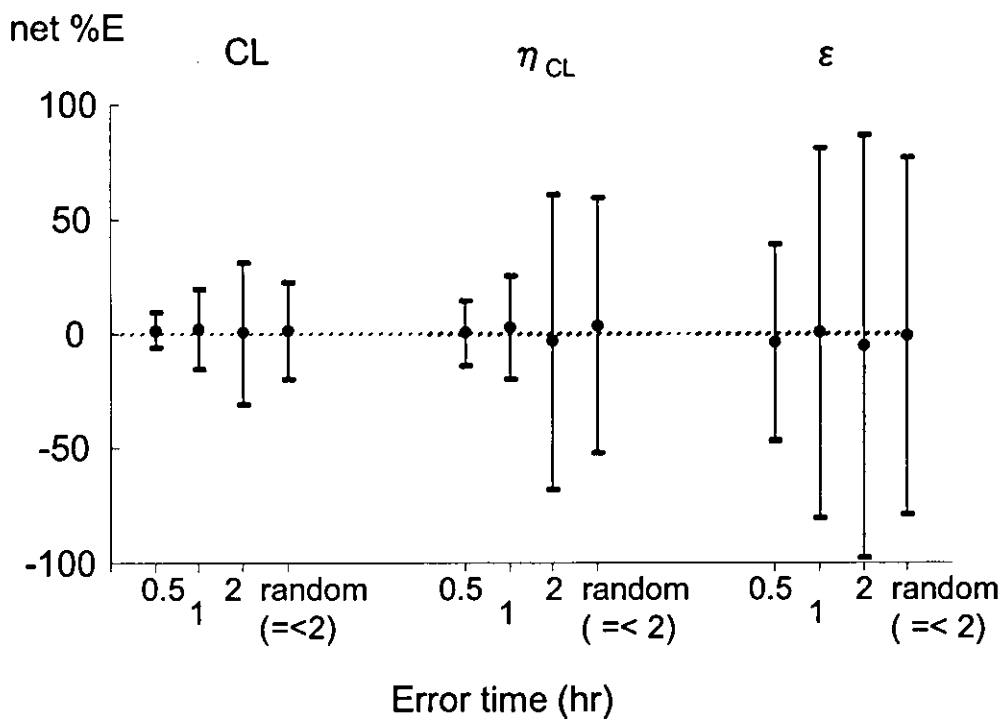


図 7. 投与記録の誤差時間と得られたパラメータの偏りおよび精度との関係 (平均 net% $E \pm S.D.$)

5. 一人あたりの採血点数の検討

最後に、トラフ血中濃度データを一人あたり 3 点測定できた場合の推定パラメータの精度につ

いて検討した。その結果を図 8 に示す。

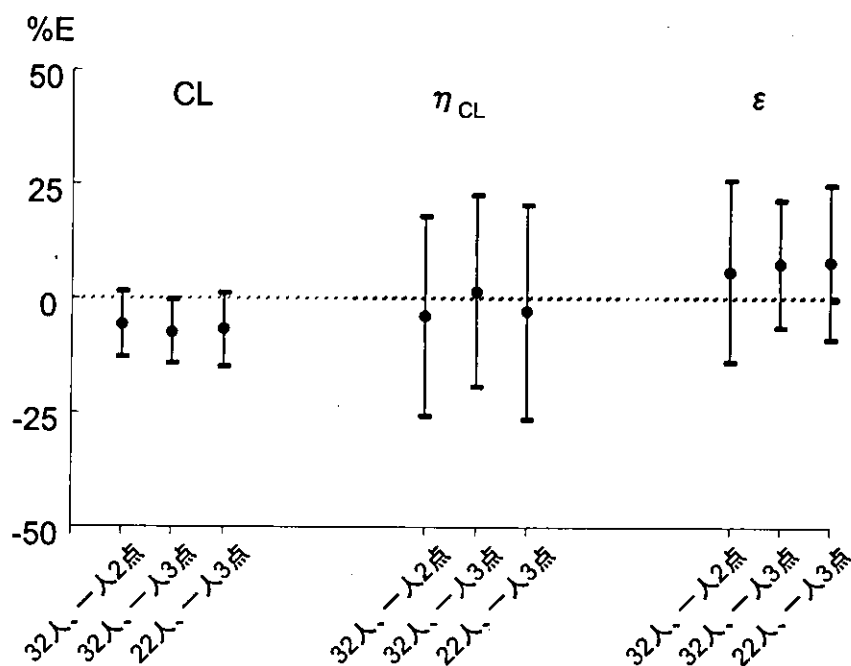


図 8. 採血点数と得られたパラメータの偏りおよび精度との関係 (平均% E \pm S.D.)

D. 考察

医薬品を適正に使用するためには、まず適用患者における PK 情報が必要である。そのために本研究では、ジアゾキシドの PPK 解析を実施するためのシミュレーションを行った。PPK 解析の利点は、医薬品情報としての PPK パラメータのみならず、適用患者における PK/PD を評価できる点にある。PPK パラメータの推定精度を高めることは、AUC すなわち薬物の曝露量の推定精度を高めることになり、良質なデータに基づく PK/PD 解析が行えるものと期待できる。

シミュレーションの結果、データ収集が可能な例数でも定常状態での血中濃度を一人 2 点測定できれば CL を求める PPK 解析は可能であること

がわかった。CL を推定するモデル式は、マルチプルトラフスクリーンを想定したこと、および本薬剤の半減期に比べ投与間隔が非常に狭いことなどを理由に、まず持続注入モデルを想定したが、投与時間および採血時間の記録を元に 1-コンパートメントモデルでも解析可能であった。採血時点は、投与間隔内であればどの時点で採血してもほぼ同様の精度で CL を推定できた。しかし、1-コンパートメントモデルによる解析でも、Vd を固定値とし CL を求めるにとどまり、定常状態の血中濃度が一人あたり 2~3 点では、Vd を求めることはできなかった。これは、半減期に比べ投与間隔が非常に短く、しかも内服投与であることから、投与後のピーク血中濃度とトラフ血中濃度の差が捉えにくいからであると考えられる。もし、個体間変動および個体内変動を小さく設定して、

内服後2時間および4時間後の血中濃度データも合わせて得られれば、Vdを推定できると示唆される。また、必ずしも投与間隔が1日8時間ごとのような等間隔でなくても、トラフ濃度を2点測定したときのCLの推定精度は同等であることがわかった。従って、前日夜に服薬し、朝服薬前に外来で血液サンプルを採取する場合や、朝に服薬して昼の服薬前に外来で血液サンプルを採取する場合というように、外来診察時間の影響で、投与から採血までの時間が異なっても解析できると考えられ、投与実態に即した解析が行えることがわかった。服薬記録があいまいな場合や、誤っていた場合、CLの推定に対する影響は比較的少ないと言われているが、誤差時間が大きくなるに従い、正確な時間で解析したときのパラメータより推定値の分布が広くなり、精度が悪くなると考えられる。したがって、採血前の服薬時間を正確に記録することが必要であることを改めて確認できた。最後に一人あたりの採血点数を増やすことによる利点を検討した結果、一人3点に増やした場合、個体内変動の推定精度が高くなることがわかった。また、同じ採血点数でも一人2点32人(64点)より一人3点22人(66点)の方がやや精度が良くなる傾向があり、可能であれば一人あたりの血中濃度データは多いほうが望ましい。

小児患者を対象とした試験では、大きな個人差を生みやすいが、データは臨床使用を反映したものになるため貴重な情報と言える。実施可能な例数でまず検討を始めることが重要であるという背景から、比較的少ない例数、しかも採血点数は一人2点という厳しい条件の下、C.V.値も比較的大きな値に設定したシミュレーションをあえて行ってみた。使用実態に即した条件下でジアゾキシドのPPK解析が行えるというシミュレーション結果は、本薬剤の薬物動態試験を開始するにあたり有用な情報となる。

E. 結論

小児患者を対象としたジアゾキシドのPPK解析は、30人前後の患者から、定常状態の血中濃度データを一人あたり2点以上測定できれば可能であると考えられる。PPK解析により推定されたCLから各患者の曝露量が推定でき、有効性・安全性との関係解析(PK/PD解析)が行えれば、本薬剤の用法・用量を合理的に設定できる。今後は、適切なPD指標の検討が必要である。

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) 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
- 2) 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
- 3) Beal, SL. Sheiner, LB. NONMEM users guide, NONMEM Project Group, University of California, San Francisco. 1992
- 4) Ogilvie RI et al., Diazoxide concentration-response relation in hypertension. Hypertension. 1982; 4: 167-73
- 5) Pruitt AW et al., Disposition of diazoxide in children. Clin. Pharmacol. Ther. 1974; 14: 73-82
- 6) al-Banna MK, Kelman AW, Whiting B. Experimental design and efficient parameter estimation in population pharmacokinetics. J Pharmacokinet Biopharm. 1990, 18: 347-60.
- 7) Sun H, Ette EI, Ludden TM. On the recording of sample times and parameter

estimation from repeated measures
pharmacokinetic data. *J Pharmacokinet
Biopharm.* 1996; 24: 637-50.

(資料)

厚生労働科学研究費補助金

(小児疾患臨床研究:小児疾患臨床研究分野 若手医師・協力者活用等に要する研究)

総合研究報告書

薬理遺伝学的検査の実施における個人情報匿名化および臨床データ利用の効率化に関する検討

高橋孝雄 (慶應義塾大学医学部小児科 教授)

研究要旨 薬理遺伝学的研究を円滑に進めるためには、患者のゲノム情報を的確に解析するとともに、臨床情報を確実に集積することが必要である。European Medicines Evaluation Agency(EMA)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。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、臨床情報の集積の際に、個人情報を保護するためのシステム開発を推進した。同様に、電子診療録から、抗癌剤の副作用発症に関する時系列データを系統的に抽出するプログラム・モジュールを開発した。本プログラムはとくに化学療法後の特定のイベントの発生の有無を評価する生存分析のための前処理に有用である。

研究協力者

小崎健次郎 慶應義塾大学医学部小児科 助教授
鮫島 葉月 慶應義塾大学医学部小児科 研究員

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言う」と定義している。

A. ソフトウェア開発の目的

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

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、匿名化のプロセスに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。

このような個人情報の適切な管理を前提とし、薬理遺伝学的研究では、より複合的な薬理遺伝学的情報を管理するプログラム・モジュールが求められている。

薬効や副作用を評価するために多重回帰モデル・ロジスティック回帰モデル・生存分析など多種の統計モデルが使用される。統計解析において患者のゲノム情報は、説明変数の一つに位置づけられる。統計解析の実施にあたっては、各種の臨床情報が説明変数・非説明変数となり、これらの情報を確実かつ正確

に集積することが必要である。そこで我々は、薬理遺伝学的情報管理システムの整備基盤の一環として、治療開始後の各種臨床パラメータの経時変化を系統的に表示するためのプログラム・モジュールを開発した。

B. ソフトウェア開発の概要

< I 個人情報匿名化システム >

①匿名化の方法に関する分類

European Medicines Evaluation Agency (EMA) 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。EMA 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。

< II 統計補助モジュール開発 >

白血病の化学療法後の副作用の発症には、二値的に定義できる事象と、閾値により定義しなければならない事象の二種類がある。後者の例は末梢血検査値・生化学的検査の検査値である。イベントの発生を統一的に扱うためには、治療中の検査の推移を明示することが必要である。

以下に、移植細胞数の推移を例に取り、システム運用の実際を例示する。

C. プログラムの実際

< I 個人情報匿名化システム >

① 匿名化の方法に関する分類

single coded sample, 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、EMA 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関係のない第 3 者によって保存される。第 3 者としては、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 Consent 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

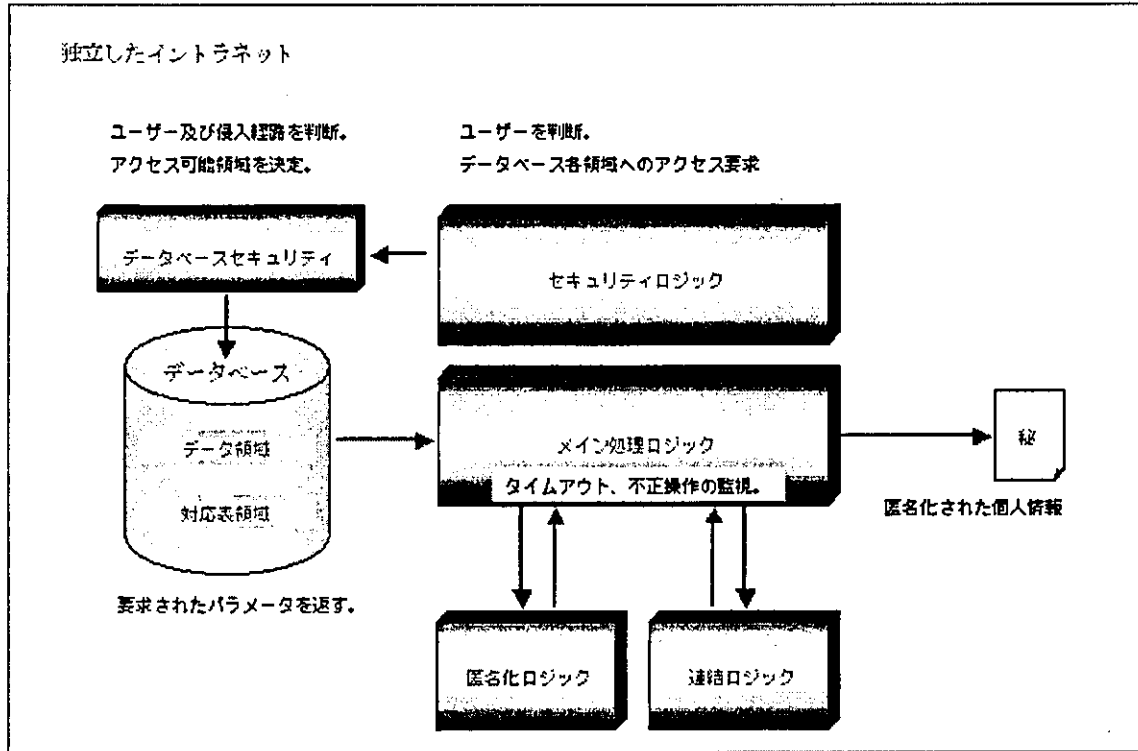
文部科学省、厚生労働省、経済産業省のヒトゲノム遺伝子解析研究に関する倫理指針に記載されている匿名化の過程は、「試料等に付随する情報のうち、ある情報だけでは特定の人を識別できない情報であっても、各種の名簿等のほかで入手できる情報と組み合わせることによりその人を識別できる場合は、組み合わせに必要な情報の全部または一部を取り除いて、その人が識別できないようにする」と記載されている。この定義によれば、single coded sample, double coded sample, anonymised sample, anonymous samples のいずれかの匿名化を行うことが必要と考えられる。

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。

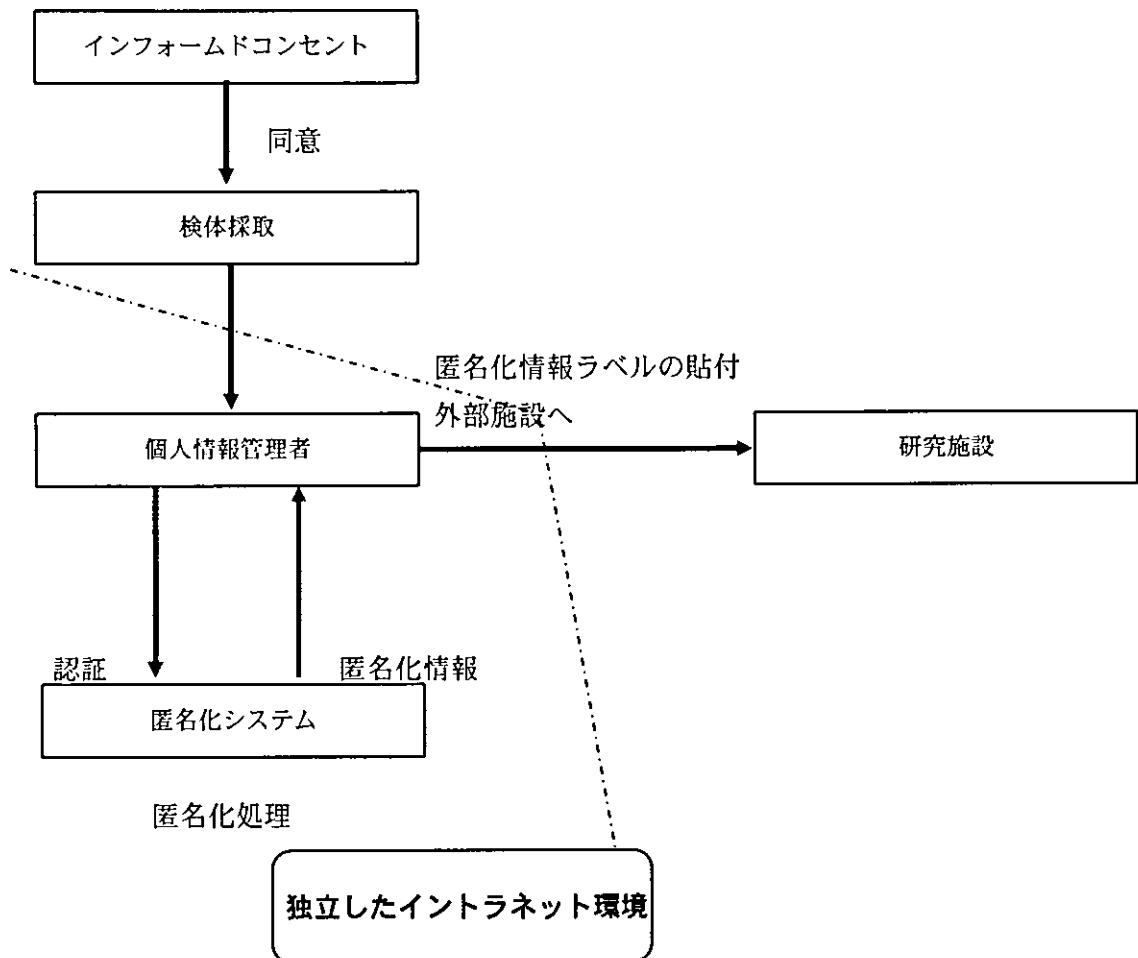
以下にシステムフロー、業務フローを示す。ここで、自施設で検体を採取し、自施設内の研究室で検体を解析する際にも、研究室を「外部研究施設」として扱う。その理由として、研究室には、テクニシャン等、医師・看護師等、医療法規上、守秘義務のない担当者が作業に従事していることが挙げられる。

システムフロー

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、セキュリティレベルを維持しつつ、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

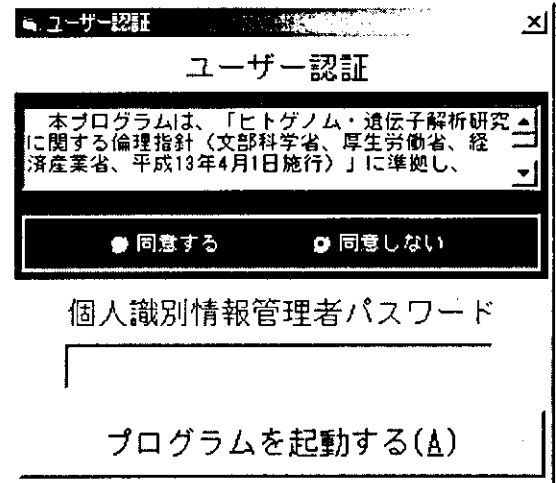


図 I-1. ユーザー認証

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。

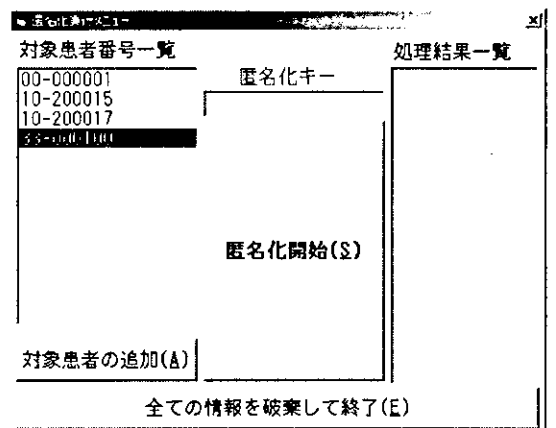


図 I-2. 匿名化実行実行メニュー

「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。

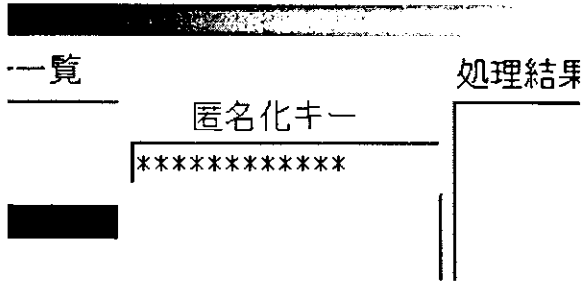


図 I-3.匿名化キー入力

「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。

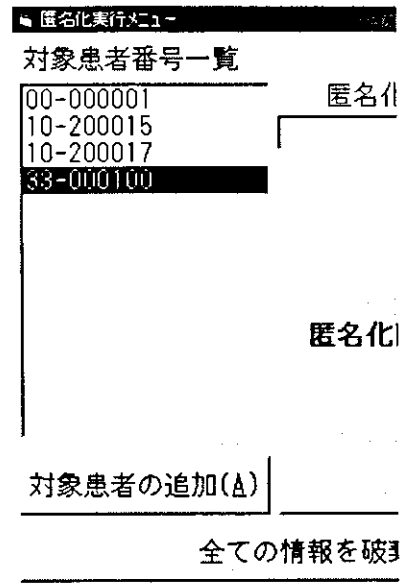


図 I-5.匿名化処理後

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

匿名化された情報に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。

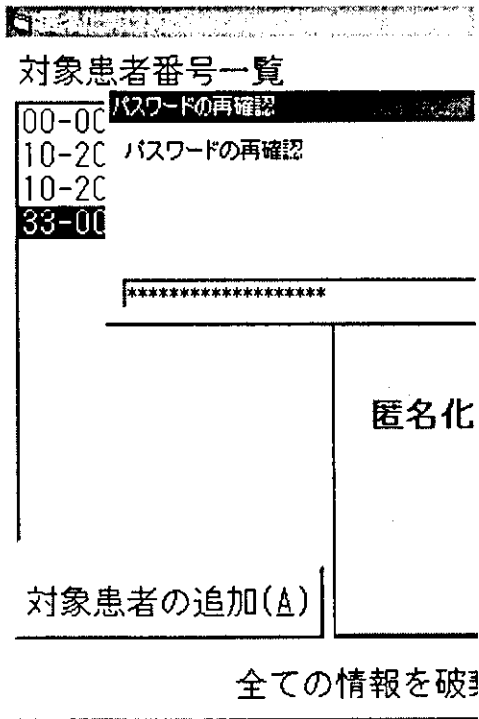


図 I-4.個人識別情報管理者パスワードの入力

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。

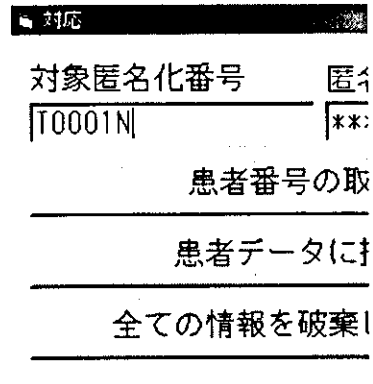


図 I-6.対応

「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。

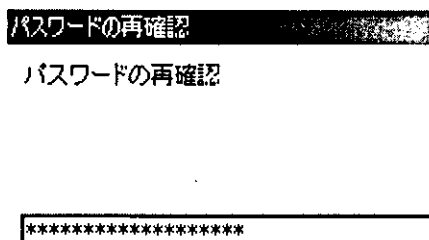


図 I -7.パスワードの再確認

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。

< II 統計補助モジュール開発 >

以下にソフトウェアインターフェイスを記載する。本システムでは、移植細胞数の推移データのエクセル出力が可能である。

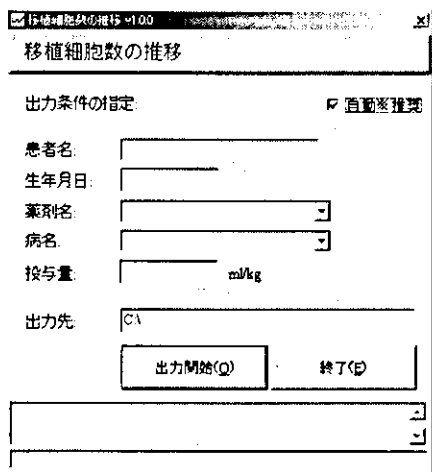


図 II -1 メイン画面

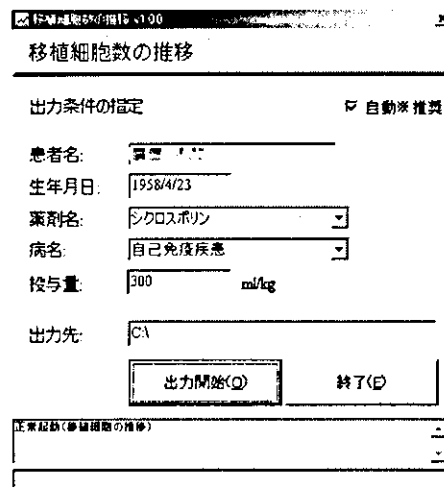


図 II -2 作業画面

出力条件を入力してから「出力開始ボタン」をクリックすることで、統計データがエクセルファイルに出力される。

患者名:対象となる患者氏名を入力。
生年月日:対象となる患者生年月日を入力。
薬剤名:対象となる薬剤名を選択。
病名:対象となる病名を選択。
投与量:対象となる薬剤の投与量を入力。
※ 全てAND条件。いずれか一つは必ず指定。
出力先:エクセルファイルの出力先ディレクトリを指定。

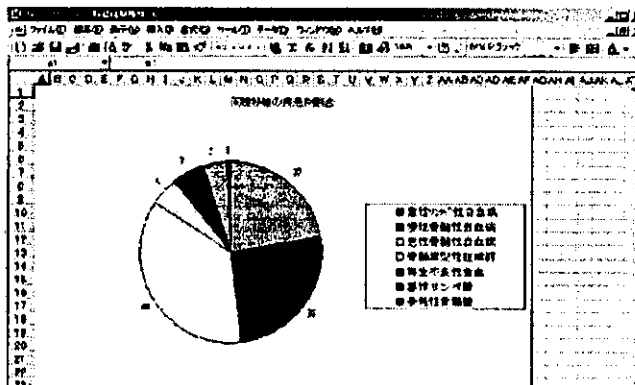
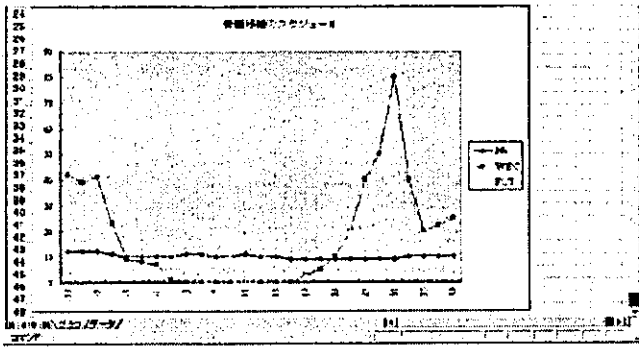


図 II -3 出力画面 1



図Ⅱ-4 出力画面2

各検索条件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。

出力されるデータには個人情報は一切含まれない。原データより抽出されたデータに対しては、Iの個人情報匿名化モジュールを用いて連結可能匿名化を行い、患者の個人情報が保護されるように留意した。

D. 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。

統計補助モジュールの開発により、化学療法後の副作用の発症に関する各種パラメータの時系列解析が促進された。特に、時系列解析・生存分析が不可欠

である血液腫瘍学分野の薬理学遺伝学的検討に極めて有用である。悪性腫瘍の治療プロトコルには同一薬剤が複数回使用されることが多いので、複数回実施される。複数試行される場合の拡張型ロジスティック回帰分析は、Generalized estimating equation(GEE)解析である。今後、GEE解析を円滑に進めるために、複数回の治療を行った際の各種パラメータの変動を重ね合わせて(overlay)表示する機能を加える必要がある。

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。

本分担研究で設計した匿名化プログラムおよび各種臨床パラメータの経時変化を系統的に表示するためのプログラムを応用し、今後は複数の薬剤代謝酵素の遺伝子多型や服薬歴を含めた、より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. 参考資料

- [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

人日本衛生検査所協会. 2001 (<http://www.jrcla.or.jp/news.html>)

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

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	出版年	ページ
<u>Udaka T</u> , <u>Torii C</u> , <u>Takahashi D</u> , <u>Mori T</u> , <u>Aramaki M</u> , <u>Kosaki R</u> , <u>Tanigawara Y</u> , <u>Takahashi T</u> , <u>Kosaki K</u> .	Comprehensive screening of the thiopurine methyltransferase polymorphisms by using denaturing high performance liquid chromatography.	Genetic Testing	印刷中		
<u>Kosaki K</u> , <u>Tamura K</u> , <u>Sato R</u> , <u>Samejima H</u> , <u>Tanigawara Y</u> , <u>Takahashi T</u>	A major influence of CYP2C19 genotype on the steady-state concentration of N-desmethylelobazam.	Brain Dev	26(8)	2004	530-4.
<u>Sasaki G</u> , <u>Ogata T</u> , <u>Ishii T</u> , <u>Kosaki K</u> , <u>Sato S</u> , <u>Homma K</u> , <u>Takahashi T</u> , <u>Hasegawa T</u> , <u>Matsuo N</u>	Micropenis and the 5alpha-reductase-2 (SRD5A2) gene: mutation and V89L polymorphism analysis in 81 Japanese patients.	J Clin Endocrinol Metab	88(7)	2003	3431-6
<u>Tatami S</u> , <u>Sarashina A</u> , <u>Yamamura N</u> , <u>Igarashi T</u> , <u>Tanigawara Y</u>	Population Pharmacokinetics of an Angiotensin II Receptor Antagonist, Telmisartan, in Healthy Volunteers and Hypertensive Patients.	Drug Metab Pharmacokin	18(3)	2003	203-11
<u>Tatami S</u> , <u>Sarashina A</u> , <u>Yamamura N</u> , <u>Igarashi T</u> , <u>Tanigawara Y</u> .	Relationship between pharmacokinetic parameters and occurrence of adverse events in clinical trials performed in Europe and United States for an angiotensin II receptor antagonist, telmisartan.	Drug Metab Pharmacokin	19(1)	2004	24-32
<u>Tatami S</u> , <u>Yamamura N</u> , <u>Sarashina A</u> , <u>Yong CL</u> , <u>Igarashi T</u> , <u>Tanigawara Y</u> .	Pharmacokinetic comparison of an angiotensin II receptor antagonist, telmisartan, in Japanese and western hypertensive patients using population pharmacokinetic method.	Drug Metab Pharmacokin	19(1)	2004	15-23
<u>Yahagi N</u> , <u>Kosaki R</u> , <u>Ito T</u> , <u>Mitsuhashi T</u> , <u>Shimada H</u> , <u>Tomita M</u> , <u>Takahashi T</u> , <u>Kosaki K</u>	Position-specific expression of Hox genes along the gastrointestinal tract.	Congenit Anom	44(1)	2004	18-26

Sasaki G, Ishii T, Sato S, Hoshino K, Morikawa Y, Kodama H, Matsuo N, <u>Takahashi T</u> , Hasegawa T	Multiple polypoid masses in the gastrointestinal tract in patient with Menkes disease on copper-histidine therapy	Eur J Pediatr	163(12)	2004	745-6
Homma K, Hasegawa T, Masumoto M, Takeshita E, Watanabe K, Chiba H, Kurosawa T, <u>Takahashi T</u> , Matsuo N	Reference values for urinary steroids in Japanese newborn infants: gas chromatography/mass spectrometry in selected ion monitoring.	Endocr J	50(6)	2003	783-92
小崎健次郎	【遺伝子診療の現状と方向性】 各遺伝子診療部の取り組み 慶応義塾大学における取り組み	SRL 宝函	28 巻 2 号	2004	66-69
小崎健次郎	【遺伝学はゲノム情報でどう変わるか ポストゲノム時代を展望する】 ゲノム情報と医療 ゲノム情報で医療はどう変わるのか	生物の科学 遺伝	別冊 15 号	2002	158-164
小崎健次郎, 佐藤玲子, 谷川原祐介	【小児薬物療法に関する最近の話題】 安全で効果的な小児薬物療法の展望	小児科	44 巻 9 号	2003	1321-1326
島崎紀子, 森鉄也, 吉原宏樹, 嶋田博之, 小崎健次郎, 高橋孝雄	GMP, MTX による ALL 維持療法における休薬期間と TPMT, MTHFR 多型の関連	日本小児血液学会雑誌	18 巻 4 号	2004	454
小崎健次郎, 田村和代, 佐藤玲子, 谷川原祐介, 高橋孝雄	CYP2C19 変異によるクロバザム活性中間体(N-デスマエチルクロバザム)定常状態血中濃度の変動	脳と発達	36 巻	2004	S171
島崎紀子, 森鉄也, 嶋田博之, 小崎健次郎, 高橋孝雄	メトトレキサート関連肝障害と MTHFR C677T 多型	日本小児科学会雑誌	108 巻 2 号	2004	214
小崎健次郎, 前山克博, 菅谷明則, 百々秀心, 山岸敬幸, 高橋孝雄	CYP2C9*3 ヘテロ接合体患者におけるワファリン投与量のメタ解析	日本小児科学会雑誌	108 巻 2 号	2004	183
島崎紀子, 森鉄也, 嶋田博之, 木下明俊, 小崎健次郎, 高橋孝雄	メトトレキサート関連急性毒性と薬物血中濃度・個体差の関連	日本小児血液学会雑誌	17 巻 4 号	2003	239
佐藤玲子, 谷川原祐介	【臨床に活かす PK/PD 薬物の体内動態と薬効・毒性】 抗菌薬の PK/PD	医薬ジャーナル	41 巻 1 号	2005	67-74
古道一樹, 林拓也, 仲澤麻紀, 土橋隆俊, 福島裕之, 山岸敬幸	ワファリン内服中, 止血困難な鼻出血を呈した CYP2C9*3 ヘテロ保因者	日本小児循環器学会雑誌	20 巻 3 号	2004	253