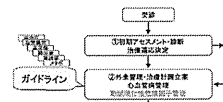


## 動脈硬化性疾患における各疾患ガイドラインの活用

- 日本高血圧学会 高血圧治療ガイドライン 2009 → 2014
- 日本糖尿病学会 糖尿病治療ガイド 2012-2013  
科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013
- 日本動脈硬化学会 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012  
脂質異常症治療ガイド 2013
- 日本腎臓病学会 慢性腎臓病(CKD)診療ガイド 2012  
エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン 2013
- 日本肥満学会等 メタボリックシンドローム診断基準 2005  
肥満症診断基準 2011
- 日本痛風・核酸代謝学会 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン 2010
- 日本肝臓学会 NASH・NAFLDの診療ガイド 2010
- 日本循環器学会 各種心血管疾患の診療ガイドライン

ガイドラインを全て網羅することは困難。初期診療に必要な部分だけを抽出し、専門医と役割分担。病院・地域の実情に即したHospital Customized Guidelines

## 動脈硬化症管理コンテンツ



### 受診時アセスメント

### 疾患別コンテンツ

<p>受診時アセスメント (1)</p>	<p>動脈硬化症</p>	<p>糖尿病</p>	<p>脂質異常症</p>
<p>受診時アセスメント (2)</p>	<p>高血圧症</p>	<p>高尿酸血症</p>	<p>要紹介・疾患リスト</p>
<p>腎臓病</p>	<p>外傷性疾患</p>	<p>メタボリックシンドローム</p>	<p>等マア前病において積極的に治療が必要な心血管病</p>

外来管理の実際； 55歳男性 (HT, DM, DL, metabolic syndrome, liver dysfunction, CHF)

The screenshot displays a medical management system interface. At the top, there is a patient information section with fields for name, age (55 years), sex (male), and date of birth (December 14, 1958). Below this is a 'Login Information' section with fields for login ID, name, department, and position. The main area is a flowchart titled 'B2: 動脈硬化性危険因子の管理 (定期的経過観察)' (Management of Arteriosclerotic Risk Factors (Regular Follow-up)). The flowchart shows various steps and decision points, such as '受診' (Visit), '検査' (Examination), and '経過観察' (Follow-up). A table titled 'ThinkingNavi' is overlaid on the flowchart, showing a list of lab tests and their results.

ThinkingNavi	実施回数	適用回数	適用ステータス
全項目アセスメント集約版	1	1	開始
受診時アセスメント症状初	1	1	開始
脂質異常 コテンツ	1	0	-
腎機能異常 コテンツ	0	0	-
糖尿病 コテンツ	1	1	開始
脂肪肝 コテンツ	1	1	開始
メタボリックシンドローム コテンツ	1	1	開始
高血圧 コテンツ	1	1	開始
高尿酸血症 コテンツ	0	0	-
医師読取リスト	0	0	-

II. 結果

2013年10月～2014年9月の1年間に、循環器内科外来初診 (担当医 M 外来) の患者で、何らかの理由があって循環器内科外来を受診希望あるいは受付にて循環器内科外来へ誘導を受けた患者を対象とした。他院からの紹介患者や定期受診なしの患者も含めた。

対象総数は、107人であった。平均年齢は 68.65 歳 (41 歳～100 歳)、男性 69 人、女性 38 人であった。

動脈硬化症管理因子数は、 $3.08 \pm 1.37$  (0～7) であった。動脈硬化症管理因子としては、高血圧、脂質異常症、糖尿病・耐糖能異常、慢性腎臓病、高尿酸血症、メタボリック症候群・肥満症、脂肪肝・肝機能異常、現在の喫煙があげられた (喫煙は問診票で確認した)。

動脈硬化症の初期管理受診状況について述べる。

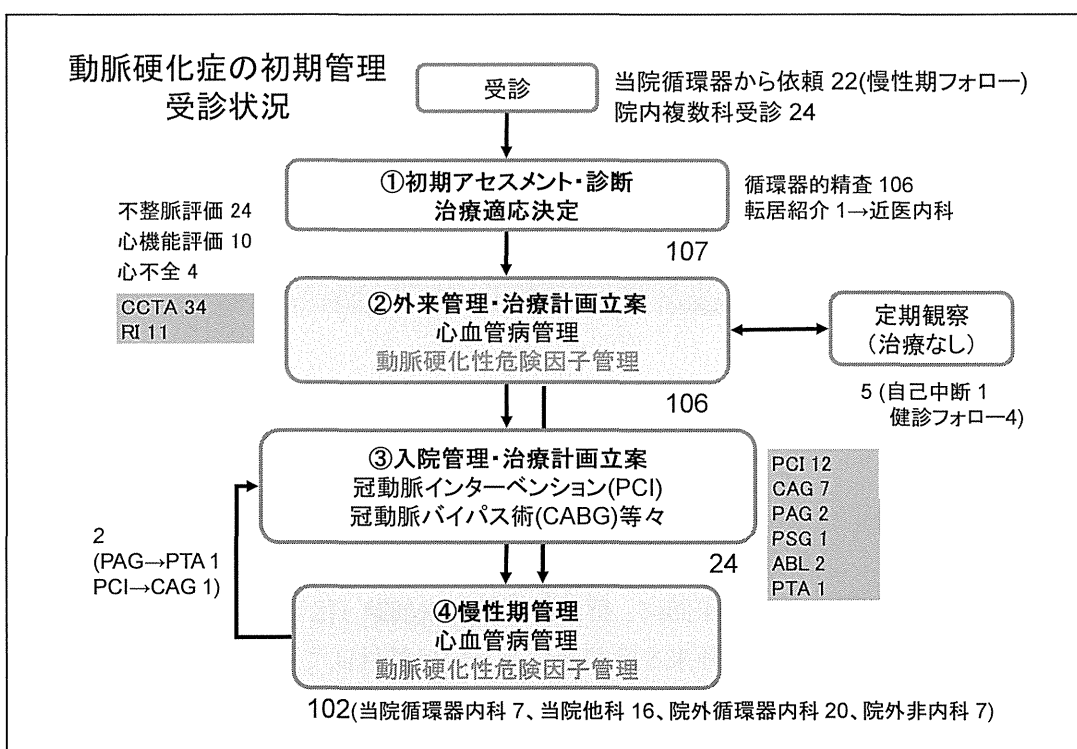
「初診受診」のユニットに入って患者の中で、当該病院循環器から慢性期フォローとして依頼された患者が 22 名、院内の複数科を受診している患者が 24 名、存在した。

「①初期アセスメント・診断：治療適応決定」のユニットを通過した患者は、107名であった。

「②外来管理・治療計画立案：心血管病管理、動脈硬化性危険因子管理」のユニットに移行した患者は106名であった。1名は本人住所の近医に紹介となった。

「③入院管理・治療計画立案：冠動脈インターベンション(PCI)・冠動脈バイパス術(CABG)等々」のユニットに移行した患者は24名であった。

「④慢性期管理：心血管病管理、動脈硬化性危険因子管理」のユニットで管理された患者は、102名(当院循環器内科 7、当院他科 16、院外循環器内科 20、院外非内科 7)であった。



当該システムを患者毎に運用しながら、疾病管理記録を残すことができた。その間にガイドラインの参照状況・採用状況を記録することができた。この記録から、患者毎の、動脈硬化症管理因子の内訳、動脈硬化症管理因子の複数合併の状況、心血管合併症(major cardiovascular disease)症例における管理因子、について、集計・整理することができた。

ガイドライン活用状況を記録し、その結果としてどのような疾病管理状態にあるかを分析するツールとして、本システムは使えることが示唆された。

#### IV. 現行の診療ガイドラインに関する意見交換

現行のガイドラインについて、PCAPS 研究会で領域別に試行されている取り組みで重視している点について、ファシリテータとともに意見交換を行った。医療の質向上にとって、ガイドラインをうまく活用する方法論の開発は、現状の課題の克服に必要と判断された。以下に、意見交換の主要発言を一覧化した。

A 医師：ガイドラインの骨子から外来診療において重要な点を抽出し活用する視点が重要。多様なガイドラインの変更に対応できることが大切である。

B 医師：川崎病ガイドライン 2013 の全てに対応してみた。文言の差に注意が必要と理解できた

C 医師：ガイドラインと医療現場の違いに対応する必要がある。根幹となるガイドライン自体の評価が必要と考える。

A 医師：背景の違いにより様々だということが分かった。ガイドラインの作成側と使用側等、様々な視点に立てたらよい。

ファシリテータ：今までのガイドラインは縦割りであった。専門家は症例の具体的知識を持つべきだと思われる。

C 医師：他分野との目標共有が重要である。

D 医師：個人の理解力を支えるようなデータの可視化が重要である。

ファシリテータ：今後のガイドラインについてどう考えるかを伺いたい。

B 医師：川崎病は日本発信・東洋人特有の病気である。だから日本がリーダーシップをとって進めていく必要がある。しかしながら、地域間の医療リソースの改善をまず実現させる必要がある。

ファシリテータ：専門医と専門医以外の医者との区切りは難しい。専門医以外でも使えるガイドラインを整備していく必要がある。

C 医師：ガイドライン作成にかかわる全体を円滑に進めていく方法論はないのか。

ファシリテータ：ガイドラインの細かな修正よりも発行期間を長くしても大きく修正を加えるべきかもしれない。

A 医師：ガイドラインによるエビデンスと医療者自身の経験をミックスする方法論が必要である。

ファシリテータ：エビデンスと経験の両側を、うまく記録できることが重要である。

厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）  
社会的責任に応える医療の基盤となる診療ガイドラインの課題と可能性の研究  
分担研究報告書

臨床試験登録と知財・公開時期・sponsor

分担研究者 津谷喜一郎 東京大学大学院薬学系研究科・医薬政策学特任教授

研究要旨

WHOによるInternational Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)の全15のData Providerの内、米国のClinicaltrials.govはPrimary Registryではないこと、日本のJPRNは3つの登録システムの情報を統合した形でPrimary Registryになっていること、の点でユニークである。2005年4月のWHO会議で議論された”locked box”の概念が、WHOでは2006年5月の会議で否定されたが、日本にはそれが適切に伝わらず、2014年12月までその概念が生き続けていた。臨床試験を登録すべきsponsorは、日本の3つの臨床試験登録システムでは、「実施責任組織」、「実施者」、「主要な実施責任組織」と異なる形で訳され、また他に「主導者」、「研究責任者」、「治験依頼者」の訳語が存在した。2015年3月に発行される日本医学会医学雑誌編集者会議の「医学雑誌編集ガイドライン」では、sponsorには「主宰者」、funderには「資金提供者」の用語が用いられることとなった。これらの正しい用語によって、1次研究である臨床試験の登録の正しい認識が高まり、publication biasを減ずることになり、SRの質向上に役立つことになろう。

研究協力者

唐 文涛 東京大学大学院薬学研究科医薬政策学博士学生  
長澤道行 東京大学大学院薬学研究科医薬政策学特任研究員

A. 研究目的

米国医学研究所 (Institute of Medicine: IOM) の1990年の診療ガイドライン (clinical practice guidelines: CPGs)の定義は2011年に改訂され、「エビデンスのシステムティックレビュー(systematic review: SR)に基づき、患者ケアの最適化を目的とする推奨を含む文書」となった。

当研究分担者は昨2013年度のテーマは「診療ガイドラインとシステムティックレビュー」として、CPGs作成の基盤であるSRの現状と使われ方について、SRとメタアナリシス (Meta-analysis: MA) の定義と両者の関係、SRの現存数、日本のCPGs作成において使われたSR、CPGsにおいてクリニカル・クエスチョン(CQs)から推奨を導くのにどのような研究デザインが用いられたかを分析した。

日本医療機能評価機構のMindsは「Minds診療ガイドライン作成のマニュアル」(ver. 1.0, 2014.3.31, ver.1.1, 2014.7.23)をwebsiteで公開し、また『Minds診療ガイドライン作成の手引き2014』(医学書院, 2014.4)を発行し

た(Minds websiteでもアクセス可能)。当分担研究者はこれらの、主にSRの章の作成に外部評価委員として協力してきた。この際に先の研究結果が用いられた。

本年度は、CPGs作成におけるSRの主たる対象となる臨床試験について、以下のリサーチクエスチョンを設定して調査分析し、必要なものに対しては対応を行った。

- ・臨床試験登録制度、特にICTRPと日本の登録制度の現状はどのようなものか？
- ・臨床試験登録を行うsponsorのコンセプトと日本語訳の現状はどうなっているのか？

B. 研究方法

- (1) 文献調査
- (2) Google search
- (3) GenevaのWHO本部でのICTRPを担当するGhassan Karam, Technical officer, Department of Knowledge, Ethics and Research, Health Systems and Innovationとのインタビュー

## C. 研究結果

### (1) 臨床試験登録制度の現状

#### 1) WHO の ICTRP に関係する臨床試験登録システム

WHO は世界中で実施される臨床試験を one click で検索できる Search Portal である International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP) を 2007 年 5 月 4 日にスタートした。2014 年 10 月末日時点で、そこへの "Data Provider" として、Brazil, China, Cuba, Korea, Republic of, Germany, India, Iran, Japan, The Netherlands, Thailand, Sri Lanka, USA の 12 か国、Australia と New Zealand の 2 か国連合、EU 諸国、Africa 諸国、さらに ISRCTN としてヨーロッパ諸国を主とし初期から設立されたものの計 15 が存在する。

このうち米国を除いた 14 の登録システムは "Primary Registry" と称され、基本的に各国 1 つのシステムとなっている。米国は "Data Provider" ではあるが、"Primary Registry" ではない。一方、日本は歴史的経緯から、UMIN-CTR、JapicCTI、JMACCT の 3 つが併存し、これらの情報を統合した Japan Primary Registries Network (JPRN) が、Primary Registry として 2008 年 10 月 17 日から存在する。

International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations (IFPMA, 国際製薬団体連合会) は、各国の製薬企業の業界団体と一部の製薬企業から成り立つ。WHO と公式関係を持つ非政府組織である (NGO in official relation with WHO)。だが IFPMA は上記の ICTRP とは別個に、独立した臨床試験登録システムを持ち、2000 年代中頃から配下の製薬企業が sponsor した臨床試験を登録してきた。だが 2014 年 4 月にそのシステムを廃止した。

#### 2) ICTRP に登録される必須 20 項目 (WHO Trial Registration Data Set) 中の公開タイミング (Disclosure Timing) の議論の歴史

必須 20 項目は、これまでに 4 つの version が存在する。

##### Version 1.0 25-27 Apr 2005, Geneva

"Technical Consultation on Trial Registration Standards" の会議で公表されたものである。この会議には、IFPMA や PhRMA (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America) など参加し、知財が流出して

しまうことに対する強い反対があり、"locked box" のシステムをつくって、臨床試験のフルタイトル、介入、サンプルサイズ、主要アウトカム評価項目、副次アウトカム評価項目の 5 項目はそこに入れておき、一定時間が経過した時点で出すということが議論され記録に残された。

この会議の報告は日本の雑誌に日本語で紹介された (松葉尚子, 津谷喜一郎. 「WHO 技術諮問会議・臨床試験の登録基準」参加報告. 薬理と治療 2005;33(6): 560-6, [http://www.lifescience.co.jp/yk/jpt\\_online/ottawa/index\\_ottawa.html](http://www.lifescience.co.jp/yk/jpt_online/ottawa/index_ottawa.html))。

##### Version 1.1 19 May 2006, Brussel

International Clinical Trial Day で公開されたものである。先の 2005 年 4 月の会議の約半年後 Scientific Advisory Working Group (SAWG, 17-18 November 2005) が開催され、"locked box" システムの是非について「公開時期に関するポリシー」(Disclosure Timing Policy) として関係者からのコメントを 2 回にわたって募集し、各コメントは、公式諮問会議 (Formal Consultation, 26 April 2006) で報告され、議論された。これらのコメントは、ClinicalTrials.gov、UMIN、IFPMA、PhRMA、EFPIA、日本のエーザイを含む各製薬企業などから多数あり、すべて ICTRP の "News and events" の "Archive" に公開されている。

ついで Second SAWG (27-28 April 2006) の会議で議論された。ここで、"locked box" の概念は否定され、最終結果が 2006 年 5 月 19 日のベルギー・ブリュッセルで開催された「国際臨床試験日」(International Clinical Trial Day) で公表されたという経緯であった。

この間、日本からの参加はあったものの、その経緯が日本で論文などで公開されなかったため、2005 年 4 月の "locked box" の概念がそのまま生き続けた。UMIN-CTR の FAQ では以下の記述が 2014 年 12 月 16 日に「見え消し」で削除されるまで余分に約 8 年半生き続けたことになる。

Q: 入力したデータがすべて公開されるのでしょうか？

A: (省略) なお、臨床試験に関する情報の一部 (試験名・主要アウトカム評価項目・副次アウトカム評価項目・介入・目標参加者数) は、登録は必要であるが、公開

を留保できる仕様に、将来的に変更する予定です(※UMIN-CTR の対応時期は不明です)。このようにする理由は、WHO(世界保健機関)が開催した臨床試験登録に関する国際的な指針を検討した会議において、これらのデータの公開を留保することが許容されたためです。

その後、以下の2つの version が公開され、2014年10月末時点で version 1.2.1 が最新である。

Version 1.2.0 4-5 Nov 2009, Geneva  
1st meeting of Advisory Group  
Committee on Clinical Trial Registration  
and Reporting (AGCTRR)

Version 1.2.1 11-12 Nov 2011, Geneva  
1st meeting of the Registry Network of  
ICTRP

## (2) Sponsor の概念の混乱と整理

### 1) 日本における用語の混乱

カタカナの「スポンサー」は、『世界ふしぎ発見』は日立グループがスポンサーのようにテレビ番組のスポンサーを想起させ、通常「資金提供者」とイメージされる。

しかし臨床試験や臨床試験登録では異なる意味を持つ。WHO GCP (1995)と ICH GCP(1996)の定義では、"The individual, organization, group or other legal entity which takes responsibility for initiating, managing and/or financing a study"である。

2007年に日本での用語法の誤りは指摘された(津谷喜一郎, 澤田 弘, 臨床試験の sponsor はスポンサーではない. 臨床薬理 2007; 38 Supple: S268,

<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~utdpm/jsct/jsct07-08.pdf>)

また"Primary sponsor"の種々の日本語訳が使われてきた。日本の3つの登録システムのうち、UMIN-CTR では「実施責任組織」、Japic-CTI では「実施者」、JMACCT では「主要な実施責任組織」である。

これらの用語は JPRN ができた 2008 年以降も使われ続けた。

日本では、他に、「主導者」、「研究責任者」、「治験依頼者」などが用いられてきた。このうち「治験依頼者」は ICH-GCP の日本版である新 GCP(1998 年全面施行)でも用いら

れた。これは臨床試験の主体が不明確であった旧 GCP(1989)の名残の用語で、医療機関や医師側から見て、治験は「企業から依頼される」関係を反映したものである。1998 年から数えると約 17 年間、誤用が続いていることになる。

さらに、日本医学会臨床部会利益相反委員会による 2011 年 8 月発行の「医学研究の COI マネージメントに関するガイドライン」では「企業スポンサー」や「スポンサーである企業名」の表現が見られる。またノバルティスによるディオバン®のデータ操作が「ディオバン事件」として 2012 年からスキャンダルとして報じられた後、利益相反(conflict of interest: COI)への関心が高まり、2014 年 2 月に改訂された日本医学会利益相反委員会による同ガイドラインにおいては「スポンサー (資金提供者)」とされている。

### 2) 用語の整理と authorization

日本医学会医学雑誌編集者組織委員会は 2013 年から「医学雑誌編集ガイドライン」作成の作業を進めてきた。このガイドラインには利益相反状態に対する対応が含まれるため、一部、日本医学会利益相反委員会との共同作業がなされた。ここでこの用語法の誤りが指摘されることとなった。

また WHO の ICTRP では "The Primary Sponsor may or may not be the main funder" と sponsor と funder を区別している。一方米国の Clinicaltrials.gov は sponsor が双方の意味で用いられ COI 管理上好ましくない。

そこで、医学雑誌編集者組織委員会と利益相反委員会との合同会議で、以下の用語法が提案された。

sponsor : 主宰者  
funder : 資金提供者  
fund : 資金, 資金提供する

これらの用語を含む「医学雑誌編集ガイドライン」案は、2015 年 2 月 18 日の第 82 回日本医学会定例評議委員会で承認された。

「医学雑誌編集ガイドライン」の最終版は 2015 年 3 月中に公表される予定である。

## D. 考察

### (1) 幻の”locked box”システム

2004年4月に提案された”locked box”の概念が2006年5月に否定されたにも関わらず、2014年12月まで「追加」で約8年半生き続けたのは情報化の時代に驚くべきことである。それが明らかになる契機は、健康食品であった。

2013年6月5日、内閣府規制改革会議の答申を受けた安倍総理大臣は、成長戦略第3弾スピーチにおいて、「健康食品の機能性表示を、解禁いたします。国民が自らの健康を自ら守る。そのためには、適確な情報が提供されなければならない」と発言した。

この政府方針を受けて、消費者庁は「食品の新たな機能性表示制度に関する検討会」を設立し、2013年12月20日に第1回の会議を開催した。2014年7月18日まで計8回の会議が開催され、同7月30日に報告書が公表され新制度の概要が明らかとなった。当研究分担者は、この検討会の委員として、「エビデンスに基づく機能性表示」の基本方針をもって臨み、臨床試験の登録制度の必要性を論じた。

その頃から、UMIN-CTRに健康食品の臨床試験の登録が多くなった。一方で、そのFAQに書かれている「登録は必要であるが、公開を留保できる」システムに関する問い合わせも増えた。

これを契機に、研究分担者がGenevaへ出張時に担当者にインタビューし、すでに2006年5月に”locked box”の概念は消滅していたことが明らかになったものである。幻の”locked box”システムに期待した一部の健康食品業界にとっては痛みを伴う事実解明になったかもしれない。

### (2) 1か国に3つの臨床試験がある合理性はあるのか？

製薬企業が多額のコストをかけて得た知的財産が途中で外に出してしまうようなシステムに反対するのは一面、当然である。

”locked box”ないしはWHOの決めた20項目を満たさないシステムを運用したいIFPMAは、WHOのICTRPとは別に独自の臨床試験登録制度を開始した。1968年のIFPMA創立時からのメンバーである日本製薬工業会(Japanese Pharmaceutical

Manufacturers Association: JPMA)はその方針に沿ったのであろう。JAPIC(日本医薬品情報センター)はJPMAと関係が深い組織である。そこで、UMIN-CTRとは別にJapic-CTIが開設された。ところがICTRPの基準を満たさない。そこで後に基準を満たすように修正しJPRNに参加した。

IFPMAの登録システムが2014年4月に消滅している現在、Japic-CTIの存続する合理性は何であろうか？

日本のもう一つの臨床試験登録システムであるJMACCTは日本医師会治験促進センターが管理運営しているものである。だが登録数は少ない。

2010年6月1日までのJPRNにおける累計登録数は4,750件で、そのうち(UMIN-CTR: 3,595 (75.7%)、Japic-CTI: 1,117 (23.5%)、JMACCT: 38(0.8%)であった(Tang WT, Fukuzawa M1, Ishikawa H, Tsutani K, Kiuchi T. Review of the registration of clinical trials in UMIN-CTR from 2 June 2005 to 1 June 2010 - focus on Japan domestic, academic clinical trials. *Trials* 2013; 14: 333.)

2015年2月末日時点では、UMIN-CTRは検索件数として約16,500件である。一方でJMACCTは207件である。UMIN-CTRに対する相対的な比は、2010年6月が95 : 1、2015年2月が80 : 1である。相対的にはいくらか増加してはいるが絶対値はひどく小さい。

これが存続する合理性は何であろうか？

### (3) 3つの臨床試験登録システムが併存するデメリットの可能性

先に、2004年4月に提案された”locked box”の概念が2006年5月に否定されたにも関わらず、2014年12月まで「追加」で約8年半生き続けた、としたが、その理由として日本では、3つの登録システムが併存することが考えられないだろうか？

すなわち管理上の情報が、WHOとJPRNと3つの登録システム間でスムーズにいきわたっていない可能性が考えられる。日本は世界で唯一、3つのシステムの情報を統合した形をとって”Primary Registry”になっている国である。これが一つであれば、ICTRPと日本の情報の疎通がよくなり、幻が約8年半続くことにはならなかったかもしれない。



#### (4) 「主宰者」の行方

臨床試験や臨床試験登録における sponsor の日本語訳の誤用は、「医学雑誌編集ガイドライン」が 2015 年 3 月に発行された後どうなるであろうか？おそらくは速やかに「主宰者」に置き換わるであろう。なぜなら母体として日本医学会の authority を持ったからである。

“locked box”は幻として 8 年半、sponsor の日本語訳は誤用として 18 年、それぞれ持続したこととなる。3 つの登録システムのトロイカ体制は何年持続するのであるか？

#### E. 結論

WHO による ICTRP の全 15 の Data Provider の内、米国の Clinicaltrials.gov は Primary Registry ではないこと、日本の JPRN は 3 つの登録システムの情報を統合した形で Primary Registry になっていること、の点でユニークである。2005 年 4 月の WHO 会議で議論された “locked box” の概念が、WHO では 2006 年 5 月の会議で否定されたが、日本にはそれが適切に伝わらず、2014 年 12 月までその概念が生き続けていた。臨床試験を登録すべき sponsor は、日本の 3 つの臨床試験登録システムでは、「実施責任組織」、「実施者」、「主要な実施責任組織」と異なる形で訳され、また他に「主導者」、「研究責任者」、「治験依頼者」の訳語が存在した。2015 年 3 月に発行される日本医学会医学雑誌編集者会議の「医学雑誌編集ガイドライン」では、sponsor には「主宰者」、funder には「資金提供者」の用語が用いられることとなった。これらの正しい用語によって、1 次研究である臨床試験の登録の正しい認識が高まり、publication bias を減ずることになり、SR の質向上に役立つことになろう。

#### F. 健康危険情報

特記すべき事項はない

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 唐 文涛, 河合富士美, 小島原典子, 津谷喜一郎. 診療ガイドラインとシステムティック・レビュー. 薬理と治療 2014; 42(3):189-96.

- 2) 津谷喜一郎. 食品の新たな機能性表示制度で求められるエビデンスのあり方. 薬理と治療 2014; 42(11): 837-9.

##### 2. 学会発表

- 1) 津谷喜一郎. 編集ガイドラインと COI. 日本医学雑誌編集者会議 (JAMJE) 第 7 回シンポジウム. 東京, 2014.11.5, [[http://jams.med.or.jp/jamje/007jamje\\_06.html](http://jams.med.or.jp/jamje/007jamje_06.html)]

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

分担研究報告書（平成 26 年度）  
診療ガイドラインの法的・社会的課題の研究  
ーガイドラインの法的位置づけを明確にする研究ー

研究分担者 中京大学法科大学院教授 稲葉一人

研究協力者 中京大学法科大学院 平田幸代

研究要旨

厚生労働科学研究（診療ガイドライン関連課題）は、2001年から始まり、平成 26 年度は、「社会的責任に応える医療の基盤となる診療ガイドラインの課題と可能性の研究」が始まり、本年はその 1 年目であり、「診療ガイドラインの法的・社会的課題の研究」は、当初から検討されている課題である。平成 26 年度も、前年度までに検討した法的・社会的課題を総覧し、その問題検討への方向性を検討した。

以下、その中心的な成果を示す。

（1）診療ガイドラインが社会（患者・家族）との関係で最も問われるのは、医療訴訟においてであるが、法的な責任が問われるのは、医療者の「過失」（診療行為の適否）と、医療者の患者家族への説明義務のそれぞれの「基準」として使われる可能性である。

（2）「過失」の基準としては、かつては、最判昭 36 年 2 月 16 日東大梅毒輸血事件等の厳しい基準があったが、最近の判例（判決）を検討する限りにおいて、特段不適切な使い方や、診療ガイドラインの趣旨の無理解・誤解等はなく、かえって、岡山地判平 25 年 11 月 13 日抗生剤使用についての医師の裁量権を認めた判決からすると、診療ガイドラインを「拘束的なもの」「一義的なもの」と考えることはなく、「医師の（臨床の）裁量」と両立するものと認めるもので、概ね問題は顕在化していない。

（3）もっとも、最判平 14 年 11 月 8 日が、医師には最新情報の収集義務があると示しているので、診療ガイドラインがそのような（収集）対象に当たるという主張には要注意である。また、最判平 8 年 1 月 29 日は、添付文書（能書）に従わなかった場合にはその合理的理由が必要としたので、診療ガイドラインがあり、一定の推奨があるにも関わらずこれをしなかった場合には、その説明を求められるということが考えられる。その意味で、現在最も重要な点が、「Evidence-practice gap」であると考えられる。

（4）説明義務については、術前の説明についての最判平 13 年 11 月 27 日等を踏まえると、概ね判例は説明義務の基準については医療者に厳しいことが想定されているが、説明義務の前提となる医療水準と治療行為に関する医療水準は異なるとする仙台高裁秋田支判平 15 年 8 月 27 日を踏まえると、今後、診療ガイドラインはより説明義務の基準として用いられることが予想される。

（5）なお、ガイドラインの作成経緯や Minds への掲載の経緯について言及した判決（大阪高裁平成 26 年 10 月 31 日判決）が出たので、今後この点についても検討が必要である。

## A. 研究目的

診療ガイドラインは、医療者の中では、行動（行為）の導き（誘導）が一つの目的とされているが、診療ガイドラインが、ある行為（診療等の介入非介入）の推薦を程度の差を含めて示している以上、医療社会を超えて、社会規範の前提としての行動規範を基礎づけることがあるのは当然である。したがって、診療ガイドラインの社会的意味を考える趣旨は、「ガイドラインは発出される以上、医療界を超えて使われ、参照されることは必至であり、社会で適切に使われる限りにおいては、問題はないが、不適切な使われ方（一方的な使われ方、その持っている限界を超えての使われ方、誤解に基づく使われ方等）は避けたいし、そのような事態があれば、適切に「ガイドライン作成者」に注意を喚起し、他方、社会に対して適切な情報の提供をすべきである。」という趣旨は一貫している。

そこで、社会、特に多くの医療訴訟の判決での扱われ方や、訴訟に携わる者、また、医療の第三者評価に関わる者が参照する文献等を中心として検討することは極めて有用であり、これらを踏まえてより社会的意味を検討することが必要であり、また、今後の社会的側面での課題を同定することができる。

## B. 方法

平成26年度

1 診療ガイドラインと社会の関係についてこれまでの研究の成果に本年度の判例・文献調査によれば、概ね次のような基本的コンセンサスが確認される。

- (1) ガイドラインができれば、必ず、社会との接点の問題はでてくる。不適切な（誤解、偏見）関係は避けることは、診療ガイドラインの適切な発展には欠かせない基盤である。
- (2) 法とガイドラインは異なる。また、行政のガイドラインと学会が専門的立場から作成するガイドラインとも異なる。しかし、共通する行為の規範として役割はあり、ガイドラインが法化していくこともある。
- (3) 研究ガイドラインの領域と臨床ガイドラインの領域は異なる。
- (4) 臨床のガイドラインによっても、疾患により、あるいは、ガイドラインの趣旨によって異なる。
- (5) ガイドラインは、医師の裁量権と関係する。
- (6) ガイドラインは、医療水準と関係する。
- (7) ガイドラインは、過失の一応の推定と関係する。
- (8) 医療訴訟では、診療行為等が、ガイドラインに違反しているという主張と、ガイドラインと一致しているという主張が考えられる。
- (9) 医療訴訟では、ガイドラインは、診療行為の基準としてだけでなく、患者・家族への説明義務の基準として影響を持つ。

2 その上で、今後検討しなければならない課題を確認する、

(1) 診療ガイドラインが社会（患者・家族）との関係で最も問われるのは、医療訴訟においてであるが、法的な責任が問われるのは、医療者の「過失」（診療行為の適否）と、医療者の患者家族への説明義務のそれぞれの「基準」として使われる可能性がある。

(2) 「過失」の基準としては、かつては、最判昭36年2月16日・東大梅毒輸血事件等の厳しい基準があったが、最近の判例（判決）を検討する限りにおいて、特段不適切な使い方や、その趣旨の無理解等はなく、かえって、岡山地判平25年11月13日・抗生剤使用についての医師の裁量権を認めた判決からすると、診療ガイドラインを「拘束的なもの」「一義的なもの」と考えることはなく、「医師の（臨床の）裁量」を認めるもので、概ね問題はない。もっとも、最判平14年11月8日は、医師の最新情報の収集義務を示しているので、診療ガイドラインがそのような対象に当たるとい主張には注意を要する。また、最判平8年1月29日は、添付文書（能書）に従わなかった場合にはその合理的理由を示すことが必要であるとしているので、診療ガイドラインがあり、一定の推奨があるにも関わらずこれをしなかった場合には、その説明を求められるということが考えられる。その意味で、過失との関係で現在最も重要な点が、「Evidence-practice gap」であると考えられる。臨床で診療ガイドラインとプラクティスの間にギャップがあった場合、医療者は、「過失」がないとするために、まず「診療ガイドラインを知っていなければならず」、また、仮に知っていても「なぜその内容に従わなかったのか（なぜ臨床上の行為（作為・不作為）を選択したのか）の理由を示さなければならない。

(3) 患者家族への説明義務については、術前の説明についての最判平13年11月27日等を踏まえると、概ね判例は説明義務の基準については医療者に厳しいことが想定されているが、説明義務の前提となる医療水準と治療行為に関する医療水準は異なるとする仙台高裁秋田支判平15年8月27日を踏まえると、今後、診療ガイドラインはより説明義務の基準として用いられることが予想される。したがって、単に診療の基準としてだけではなく、ガイドラインを（時には）示しながら、患者家族に説明する、ないし、同意書の内容としての説明に、診療ガイドラインに沿った説明が必要となると判断される可能性がある。

(4) 医療法が改正され、平成27年10月から院内事故調査、第三者型事故調査が始まるが、「標準治療との隔たりないし一致」を見ようとする客観評価では、より診療ガイドラインが重視されることが想定される。

(5) なお、ガイドラインの作成経緯やMindsへの掲載の経緯について言及した判決（大阪高裁平成26年10月31日判決）が出たので、今後この点についても検討が必要である。

#### D. 考察

先行する平成22年度では、診療ガイドラインが、判決例の中で、どのように用いられているか（主として、原告患者側から提出されているか、被告医療者側から提出されているか、その機能を、判決の結果との関係で検討した「平成22年度「診療ガイドラインの

裁判における機能に関する研究」(第一、第二、第三研究)が、更に平成23年度は、判決例データベースと、その後収集された判決例データベース追加分の中で、診療ガイドラインを判決例の中で、どのように表現されているかを抽出してすることで、より、判決において、診療ガイドラインが(適切に)理解されているか否かを、より具体的に検討をした(平成23年度「診療ガイドラインの裁判における適切な理解に関する研究」)が、このような判例調査は、医療者側の危惧感を払しょくする意味でも、極めて有用である。

また、本研究一年度目にあたる平成24年度に行った、診療ガイドラインの社会的な側面としての、収集可能ないくつかの代表的な文献等での取り上げ方を記述し、また、平成25年度は、医療訴訟の判決での扱われ方や、訴訟に携わる者、また、医療の第三者評価に関わる者が参照する文献から、ガイドラインの位置づけの文献調査をしてきた。平成26年度もこれまでの判例の再検討、最近出た判決や文献調査を行った。

## E. 結論

今後の診療ガイドラインの社会的側面での研究課題を同定する。

(1) 過失との関係で現在最も重要な点が、「Evidence-practice gap」であると考えられる。臨床で診療ガイドラインとプラクティスの間にギャップがあった場合、医療者は、「過失」がないとするために、まず「診療ガイドラインを知っていなければならず」、また、仮に知っていても「なぜその内容に従わなかったのか(なぜ临床上の行為(作為・不作為)を選択したのか)の理由を示さなければならない。今後は、このようなgap自体の確認、その広がり、その理由等の如何によっては、診療ガイドラインの意味づけが異なり、実際の訴訟での攻撃防御に影響を与える。

(2) 今後、診療ガイドラインはより説明義務の基準として用いられることが予想されることから、ガイドラインを前提とした、あるいは、ガイドラインを使った説明の仕方、同意書との関係等について幅広い研究が必要となる。

(3) ガイドラインの作成経緯やMindsでの掲載の経緯について言及した判決(大阪高裁平成26年10月31日判決)が出たことから、今後Minds掲載の法的な意味等についても検討する必要がある(逆にMinds掲載の目的や審査の手続きが問われる)。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## Minds の搭載経過について詳述した判決（大阪高裁平成 26 年 10 月 31 日判決）

### イ カンガルーケア・ガイドラインの作成の経緯及びその内容等

（ア）NICU内で行われるカンガルーケアについては、病的新生児を対象としているため、NICUごとに導入基準・除外基準・中止基準を明確に定め、安全性に十分配慮されていたのに対し、正期産新生児に行われる早期母子接触は、前記アのとおり、出生直後の非常に不安定な時期に行われるケアでありながら、その安全性について十分に吟味されないうまま、優しい動物をイメージするカンガルーケアという名の下でブランド化して国内に普及した。しかし、その後、学会において、早期母子接触中の急変例の報告が相次ぎ、早期母子接触が危険であるかのような報道も相次ぎ、一部の産科医師による早期母子接触に対する否定的な発表も続いたことを受けて、医学的にも有効性の高い早期母子接触をいかに安全に行うかを啓蒙する目的で、主に新生児科及び小児科の医師からなるカンガルーケア・ガイドラインワーキンググループによって、平成 21 年 4 月までに、「根拠と総意に基づくカンガルーケア・ガイドライン」（本件ガイドライン。甲 B 2 は平成 22 年 3 月 25 日に発行された、「普及版」の改訂版、甲 B 3 8 は平成 22 年 2 月に発行された改訂 2 版である。）が作成された。なお、本件ガイドラインは、厚生労働科学研究費補助金（医療安全・医療技術評価総合研究事業）「診療ガイドラインの新たな可能性と課題：患者・一般国民との情報共有と医療者の生涯学習（H19-医療-一般-017）」による研究の一環として作成されたものである。

本件ガイドラインの作成に際しては、日本で行われているカンガルーケアのあり方を系統的に検討し、正期産児と早産児・低出生体重児、あるいは全身状態が安定している時期の介入・まだ不安定な時期の介入という形で分類し、漏れのないように考察することとされたが、全身状態が安定した時期の正期産児へのカンガルーケアは既に効果・安全性の面で問題のないことが明らかとなっており、「医療的ケア」とは考えられないため、残りの項目を 3 つのトピックに分け、3 つのクリニカル・クエスション、すなわち、トピック 1：全身状態のある程度落ち着いた低出生体重児に対して 24 時間継続して実施するカンガルーケアは安全かつ有効か、トピック 2：集中治療下の、状態のまだ安定していない早産児・低出生体重児に対するカンガルーケアは安全かつ有効か、トピック 3：健康な正期産児に出生直後に実施するカンガルーケア（早期母子接触）は安全かつ有効か、について検討することとされた。

本件ガイドラインの作成に際しては、文献の検索については医療系データベースを検索するとともに、ガイドライン作成メンバーの人的ネットワークにより、まだ発表されていない研究などがあれば、それらも含めて検討することとし、検索は、平成 17 年 1 月 25 日以後平成 20 年 5 月 1 日までの間継続的に行われた。そして、得られた科学的根拠を基に、ガイドライン作成メンバーにおいて仮推奨が策定された。さらに、より客観的、無作為に評価するために、ガイドライン作成メンバーとは別に、公募によって、一般・患者代表、新生児科医師、小児科医師、産婦人科医師、助産師、看護師、心理の専門家、医療安

全の専門家からなる12名のガイドライン評価メンバーを募り、上記仮推奨に対する意見を求めるなどして、その評価と修正を繰り返すとともに、作成中の仮推奨をホームページ等で公開し、全国からパブリックオピニオンを募集し、そこで得られた意見も検討の対象とした上で、仮推奨の修正が行われ、各トピックについての推奨文が作成されるに至った。

本件ガイドラインの作成に当たったカンガルーケア・ガイドラインワーキンググループは、本件ガイドラインについて、決して守らなければならない規則ではなく、有効で安全なカンガルーケアを行うために利用しながら、使いやすいように育て上げていく道具として位置づけている。

(甲B2, 38, 甲B59の1)

(イ) 本件ガイドラインのトピック3は、正期産児に出生直後に行うカンガルーケアについてのものであるが、これについては、「健康な正期産児には、ご家族に対する十分な事前説明と、機械を用いたモニタリングおよび新生児蘇生に熟練した医療者による観察など安全性を確保した上で、出生後できるだけ早期にできるだけ長く、ご家族（特に母親）とカンガルーケアを実施することが薦められる。」とされており、「推奨グレード」は「B」とされている。なお、上記安全性の確保については、「今後さらなる研究、基準の策定が必要です。」との注記があり、また、上記カンガルーケアの開始時期及び継続時間については、「出生後30分以内から、出生後少なくとも最初の2時間、または最初の授乳が終わるまで、カンガルーケアを続ける支援をすることが望まれます。」との注記がある。

また、「推奨グレードB」については、「科学的根拠はランダム化比較試験またはランダム化比較試験のシステマティック・レビューを元にしてはいるが、その研究の利用には少し注意が必要でした。」との注記があり、さらに、「推奨グレードは、根拠になる情報の確かさや強さに基づいて付けられたものであり、その推奨の重要度を示すものではありません。」とされている。

そして、上記推奨に係る「科学的根拠の詳細」としては、生後早期のカンガルーケアの有効性、実施時間の検討及び実施対象の検討に続いて、安全性の検討として、「わが国の新生児集中治療室におけるアンケート調査から、出生直後のカンガルーケアにより重大な急変が生じた例は決してまれではなく、医療訴訟係争中の例も少なくないことが分かりました。また、健康な正期産児においても、カンガルーケア中に酸素飽和度が低下することが報告されています。」との記載がされている。その上で、「科学的根拠のまとめ」として、「健康な正期産児に実施する生後早期のカンガルーケアは、その有効性に関しては比較的質の高い科学的根拠が示されていますが、研究間のばらつきがあり、対象、実施のタイミング、実施時間などに一致した見解はありません。また、安全性に警鐘を鳴らす報告も見られました。」との記載がされている。

また、「科学的根拠から推奨へ」としては、「健康な正期産児に出生後、できるだけ早期にできるだけ長く、カンガルーケアを実施することで、その後の母乳育児、体温保持、母子相互関係に好影響を来し得ることが期待されます。しかし、実施中の呼吸、酸素飽和度

モニタリングは可能な限り厳重に行い、安全性に対して最大限配慮する必要があると考えます。」とされている。

(甲B2, 38)

(ウ) 本件ガイドラインについては、平成21年9月に、公益財団法人日本医療機能評価機構が厚生労働科学研究費補助金を受けて運営する事業であるMinds (マインズ) において、当該分野 (新生児, 臨床疫学) にある程度以上の専門知識を持つ3名から構成される外部評価メンバーにより、全体評価を含む合計24の項目について、独立した評価が行われた。その結果、ガイドラインの想定する利用者で既に試行されたことがある、ガイドラインの公表に先立って、外部審査がなされている、推奨の適用に伴う付加的な費用 (資源) が考慮されているとの各項目については、上記3名の評価者がほぼ一致して低い評価をし、また、患者の状態に応じて、可能な他の選択肢が明確に示されている、ガイドラインにモニタリング・監査のための主要な基準が示されているとの各項目については上記3名の評価者の評価が大きく分かれたものの、全体評価では、「あなたはこれらのガイドラインを診療に用いることを推奨しますか?」との問いに対して、上記3名が一致して「強く推奨する」と回答した。そして、本件ガイドラインは、平成22年3月14日に、Minds のホームページに掲載された。



平成26年度厚生労働科学研究費補助金  
(地域医療基盤開発推進研究事業)  
分担研究報告書

稀少疾患に対するガイドライン作成に関する研究

研究分担者 森 臨太郎

研究協力者 盛一 享徳

## 研究要旨

稀少疾患に対するガイドラインの作成は、一般的な疾患と異なりランダム化比較試験が行う事が難しく、また報告数そのものが少ないという現状があり、メタアナリシスを利用した統計学的手法による客観的なエビデンスを示すことが難しい。稀少疾患に対する推奨を決定する際には、専門家の意見が大きく影響を及ぼすこととなるが、医師、看護師、患者代表など関係当事者を集めたガイドライン作成委員による推奨決定の作成過程を透明化することで、ガイドライン自体の客観性を保つ出来ると考えられた。

### A 研究目的

診療ガイドラインはエビデンスに基づき、患者アウトカムの最適化を目的とする推奨の提示がその目的であるが、稀少疾患においては様々な制約から一般的な方法論でのガイドライン作成が困難となっている。稀少疾患に対するガイドライン作成には、どのような問題点が存在するかを検討することを目的とした。

### B 研究方法

稀少疾患に対するガイドライン作成について、世界各国とくに先進していると思われる欧州を中心に、方法論について情報収集を行った。情報は文献検索やインターネットを用いて行い、得られた情報を参考としつつ、我が国における稀少疾患におけるガイドライン作成方法論について検討を行った。

### C 研究結果

稀少疾患における「稀少」についての明確な定義は存在していない。我が国では、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律

(旧・薬事法) およびその運用について定めた厚生労働省令である医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則の中で、稀少疾病用の医薬品、医療機器、再生医療等製品の規程として、対象患者数が5万人という人数が掲げられている。一方米国では、患者数が20万人未満、欧州では患者数が人口1万人に対し5人以下、という定義がなされている。これらを同様の表記に改めた場合、我が国は人口1万人に対し4人、米国では人口1万人に対し7人となり、結果的に各々概ね同じような定義となっていた[1]。

稀少疾患では、その発症頻度の低さから、自然歴すら明かでないことがあり、また臨床試験を行おうとしても患者そのものの所在が明確でないことから、疾患登録データベースを構築すべきであるという見解が認められた[2]。また臨床試験を行う際の症例数の少なさをカバーするために、①多施設共同研究とする、②研究のプライマリアウトカムを、患者アウトカムではなく代替アウトカムとして、単施設や中規模サンプルサイズによるRTCが行われた事例が認められた [2, 3]。とくに創薬関連では Small clinical

trial (SCT) の技法にて稀少疾患の症例数の少なさを乗り越える試みが行われている [4, 5]。

一方で稀少疾患に対するガイドライン作成の方法論については、世界的にも未だ議論の最中であった。文献的には、ガイドラインの作成の方法論としては rare diseases も common diseases もエビデンス示すための方法は変わり無く、RTC が存在しないのであれば、たとえ逸話的な症例報告でも判断の参考として無視はしない、という方針での網羅的検索による文献収集が必要であろう [6]と考えられた。

この分野で最も先進しているのはヨーロッパである。ヨーロッパでは、欧州委員会にて作成される欧州での研究の支援と育成のためのプログラム The Framework Programmes for Research and Technological Development の第7番目プログラム (FP7) において、稀少疾患に関する状況改善が目標とされている。このプログラムを背景に、Rare-Bestpractices と呼ばれるプロジェクトが進んでおり、この中でガイドライン作成手法についても検討が行われている [7]。同プロジェクトでは、GRADEシステム [8, 9] を中心に据えたアプローチを試みているようであった。

#### D 考察

現在各医療分野において、科学的根拠に基づいた診療ガイドラインの整備が行われてきており、エビデンスを念頭に置いた診療行為が行われることは、もはや当たり前前の状況となっている。しかしながら、稀少疾患においては、以下のような特殊な制約が存在している [10]。

- ① 患者数が乏しく患者も専門家も散在している
- ② 研究、治療、疾患情報などあらゆる資源が不足している
- ③ 患者数が少ないため、臨床研究のセッティングが困難である
- ④ 市場として医療製品の開発に関心が薄い
- ⑤ 一般大衆や医療スタッフへの情報提供に制限や欠落があり、地域差が生じている

以上の様な状況のため、稀少疾患においては医学的なニーズが未だ対処されておらず、診断までに時間がかかり、疾患に応じた適切な治療も存在していないことが多い。

稀少疾患では、ランダム化比較試験 (RTC) を行おうとすると発症頻度が少なすぎるため、十分な検出力を引き出すのに必要な対象者を集めるために、時間と資金がより多く必要となる。小児であれば更に困難となる。通常介入の効果を科学的に示すために、ランダム化比較試験行われるが、稀少疾患では、この手法を用いることは困難なことが多い。また臨床的疑問に対しての推奨を作成する際に、現在一般的に行われている、系統的レビューによるエビデンスの評価の際に中心的な役割を担う、RTC を中心とした研究を網羅的に収集し、必要に応じてメタアナリシスを行いエビデンスを評価する、という手法を用いることが困難となる。

ガイドラインの作成においては、網羅的検索による偏りのない情報の収集が重要であるとともに、ガイドラインの作成過程の透明性を示すことが重要である [11]。稀少疾患においても一般的な疾患と同様、可能な限り過去の報告を収集し、それを元に推奨を決定するという流れは守るべきであると思われるが、集められた報告には外的妥当性を示すことの出来る RTC が存在することはほとんど無いと考えて良いだろう。その場合には専門家の意見が推奨決定に大きな役割を果たすことになるが、推奨作成過程に客観性を示すことができるのであれば、ガイドラインの透明性は担保されると考えられる。

推奨は専門の医師だけでなく、看護師などのコメディカルや患者代表なども参加するガイドライン作成委員たちの総意にて決定されることから、客観的総意形成を行う事が、稀少疾患におけるガイドライン作成において非常に重要となる。客観的総意形成には、デルフィ法など幾つかの手法が存在しているが、今後は具体的にどのような手法によるガイドライン作成が、より望まれる形なのかを検討する必要があり、また実際に稀少疾患に対するガイドライン

の作成を試み、問題点などを明確化する必要もあると考えられた。

## E 結論

稀少疾患におけるガイドライン作成のプロセスは、基本的には通常の作成手法と同様に網羅的検索を行い、可能であればメタアナリシスを利用するのが望ましい。しかしながら現実的には少ないエビデンスの中で推奨を決定せざるを得ないことが多く、専門家の意見が推奨決定に大きな役割を与える。そこで推奨決定の際の作成過程を透明化することで、ガイドライン自身の客観性を引き上げる必要があり、推奨決定の際には客観的総意形成による事が望ましい。

### <参考文献>

- [1] 児玉知子, 富田奈穂子. 難病・希少疾患対策の国際的な動向. 保健医療科 2011; 60(2): 105-111.
- [2] Behera M, Kumar A, Soares HP, Sokol L, Djulbegovic B. Evidence-based medicine for rare diseases: implications for data interpretation and clinical trial design. Cancer Control. 2007;14(2): 160-6.
- [3] Kruer MC, Steiner RD. The role of evidence-based medicine and clinical trials in rare genetic disorders. Clin Genet. 2008; 74(3): 197-207.
- [4] European medicines Agency. Guideline on CT in Small Populations - Adopted.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003615.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003615.pdf)
- [5] Committee on Strategies for Small-Number-Participant Clinical Research Trials. Small clinical trials: issues and challenges. Institute of Medicine, National Academy Pr, Washington (DC); 2001.  
<http://www.iom.edu/~media/Files/Report%20Files/2003/Small-Clinical-Trials-Issues-and-Challenges/SmallN6pager.pdf>
- [6] Kremp et al.: Professional clinical guidelines for rare diseases: methodology. Orphanet Journal of Rare Diseases 2012 7(Suppl 2): A12.
- [7] Sejersen T, Giovane CD, Filippini G, et al. Methodology for production of best practice guidelines for rare diseases. Rare Diseases and Orphan Drugs - An International Journal of Public Health 2004; 1(1): 10-19.
- [8] Balshem H, Helfand M, Schunemann H, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol 2011; 64(4): 401-406.
- [9] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. J Clin Epidemiol 2011; 64(4): 395-400.
- [10] Domenica Taruscio. "Overview of RARE-Bestpractices EU Project". ECRD 2014 : The European Conference on Rare Diseases & Orphan Products, 8 to 10 May 2014.  
[http://www.rare-diseases.eu/wp-content/uploads/2014/05/0205\\_Domenica\\_TARUSCIO.pdf](http://www.rare-diseases.eu/wp-content/uploads/2014/05/0205_Domenica_TARUSCIO.pdf)
- [11] 山口直人, 吉田雅博 (2014). Minds 診療ガイドライン作成マニュアル Ver. 1.1(2014.07.23). 公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部  
[http://minds4.jcqhc.or.jp/minds/guideline/pdf/manual\\_all\\_1.1.pdf](http://minds4.jcqhc.or.jp/minds/guideline/pdf/manual_all_1.1.pdf)

## F 健康危険情報

当該情報無し。

G 研究発表

1. 論文発表  
なし。
2. 学会発表  
なし。

H 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得  
なし。
2. 実用新案登録  
なし。
3. その他  
なし。