

説明文書・同意書

安全性情報

上記以外に電子化している文書があれば、具体的に記載してください。

--

③治験関連文書の保存先はどこですか？（複数選択可）

あてはまるものをすべてチェックしてください。

自施設内専用サーバー

DVD-R等の記録媒体

カット・ドゥ・スクエアに保存

その他のクラウドサーバー等に保存

その他（ ）

④バックアップを行っていますか？

はい いいえ

⑤電子ファイルは、原本として保存していますか？

はい（一部電子化した場合も含む） いいえ

Q3：①IRB開催時にIRB委員等へ配布する資料について、以下から一つだけ選んでください。

すべて電子化している

一部電子化している

電子化していない

⇒「電子化していない」と回答された方は、【設問4のQ3-⑥】へ

②どのような方法で配布もしくは閲覧していますか？あてはまるものをすべてチェックしてください。

タブレット端末（iPadなど）に事務局でデータを保存して委員に配布している

DVD-R等の記録媒体にデータを保存して委員配布している

カット・ドゥ・スクエアを利用して委員に配布している

委員がタブレット端末を用いて専用システムにアクセスし、文書を閲覧する

委員が文書管理専用システム等にアクセスし、文書を端末にダウンロードする

その他（ ）

③IRB委員等に配布する資料について、文書を電子化している審議処理区分を選択してください。あてはまるものをすべてチェックしてください。

新規審議

継続審議（治験に関する変更）

継続審議（重篤な有害事象）

継続審議（緊急回避の為の逸脱）

継続審議（継続審査）

継続審議（副作用情報等）

その他

④ IRB 委員等に配布する資料について、電子化している文書を選択してください。あてはまるものをすべてチェックしてください。新規審議と継続審議で電子化による状況が異なる場合も、いずれかで電子化している場合はチェックしてください。

治験実施計画書

治験薬概要書

症例報告書の見本

説明文書

治験責任医師、治験分担医師となるべき者の氏名を記載した文書

治験責任医師等となるべき者の履歴書

治験の費用に関する事項を記載した文書

被験者の健康被害の補償に関する事項を記載した文書

被験者の募集の手順に関する資料

安全性情報

モニタリングに関する手順書

モニタリング報告書

監査に関する計画書及び業務に関する手順書

監査報告書

治験薬の管理に関する事項を記載した文書

GCP 省令の規定により自ら治験を実施する者及び実施医療機関に従事する者が行う通知に関する事項を記載した文書

実施医療機関が自ら治験を実施する者の求めに応じて GCP 省令第 41 条第 2 項各号に掲げる記録（文書を含む）を閲覧に供する旨を記載した文書

実施医療機関が GCP 省令又は治験実施計画書に違反することにより適正な治験に支障を及ぼしたと認める場合には、自ら治験を実施する者は治験を中止することができる旨を記載した文書

その他治験が適正かつ円滑に行われることを確保するために必要な事項を記載した文書

上記以外に電子化している文書があれば、具体的に記載してください。

⑤ IRB 委員へ配布する資料について、外部に情報が漏洩しないようにするためのセキュリティ対策を行っていますか。当てはまるものすべてを選択してください。

IRB 委員の電子データ取り扱いに関する規定を定めた手順書を作成し、手順に基づく運用を行っている。

ファイル自体、もしくはファイルを保存した端末にパスワード等で利用権限を設定

おおいにあった あった

あまりなかった なかった 負担が増えた

Q 5 : 情報管理の改善について。以下から一つだけ選んでください。

おおいにあった あった

あまりなかった なかった 負担が増えた

Q 6 : その他、どのようなことについて、効果があったのか具体的に記載してください。

設問 7 : 標準業務手順書 (SOP) について

Q 1 : 電子ファイルの授受、保存並びに破棄を行うにあたり、標準業務手順書 (SOP) で手順を定めていますか？

はい いいえ 準備中

⇒ 「いいえ」「準備中」と回答された方は、【設問 8】へ。

Q 2 : 標準業務手順書 (SOP) にはどのような項目を規定していますか？あてはまるものをすべてチェックしてください。

授受 保存 破棄 その他 ()

設問 8 : 電子ファイルの取扱いについて、困っていることはありますか？

はい いいえ

※上記で「はい」と回答された方は、お困りになっている内容を具体的に記載してください。

設問 9 : 「治験関連文書における電磁的記録の活用に関する基本的考え方について」に関して

Q 1 : 平成 25 年 7 月 1 日付、事務連絡「治験関連文書における電磁的記録の活用に関する基本的考え方について」(以下「基本的考え方」という。)を、知っていますか？

はい いいえ

⇒ 「いいえ」と回答された方は、【設問 10】へ。

Q 2 : 治験関連文書の授受または保存に、電子ファイルを用いることに、「基本的考え方」は影響しましたか？ 以下から一つだけ選んでください。

すでに取り組んでいた電子ファイルでの授受または保存の範囲や方法を変更した

すでに取り組んでいた電子ファイルでの授受または保存の範囲や方法の変更の検討を始めた

新たに電子ファイルでの授受または保存を行うようになった

新たに電子ファイルでの授受または保存の検討を始めた

具体的な検討はしていない

⇒「すでに取り組んでいた電子ファイルでの授受または保存の範囲や方法を変更した」「変更の検討を始めた」と回答された方は、【Q3、Q5】にお答えください。

⇒「具体的な検討はしていない」と回答された方は、【Q4】のみにお答えください。

⇒「新たに電子ファイルでの授受または保存を行うようになった」「検討を始めた」と回答された方は、【Q5】のみにお答えください。

Q3：Q2で、すでに取り組んでいた電子ファイルでの授受または保存を「変更した」「変更の検討を始めた」と回答された方は、具体的に変更または検討された点について、記載してください。

Q4：Q2で、「具体的な検討はしていない」と回答された方は、電子ファイルの授受または保存を、具体的に検討していない理由を選択してください。あてはまるものをすべてチェックしてください。

- 紙媒体による管理方法に特に不便を感じていないため
- 電子ファイルを用いることによるメリットがわからないため
- 電子ファイルの活用に伴う機材等の費用負担が大きい
- 電子ファイルの活用のためにSOPを策定する手間がかかるため
- セキュリティ面で不安があるため
- 電子ファイルによる適切な管理方法がよくわからないため
- その他（ ）

Q5：Q2で、「具体的な検討はしていない」と回答された方以外にお尋ねします。「基本的考え方」は、貴施設の治験関連文書の電子化の促進に役に立ちましたか？ 以下から一つだけ選んでください。

- おおいに役にたった
- 役にたった
- あまり役にたたなかった
- 役にたたなかった
- その他（ ）

設問10：製薬協が作成した「治験手続きの電磁化における標準業務手順書（案）」（以下「製薬協 SOP 案」という。）を知っていますか？（標準業務手順書案は製薬協のホームページから入手できます

<http://www.jpma.or.jp/information/evaluation/allotment/electric.html>)

はい いいえ

⇒「いいえ」と回答された方は【設問13】へ

設問 1 1 : 製薬協 SOP 案を参考に標準業務手順書を作成又は修正しようと考えていますか？

はい いいえ

⇒ 「はい」と回答された方は【設問 1 3】へ

設問 1 2 : 製薬協 SOP 案を参考にしないのは何故ですか？

--

設問 1 3 : 治験関連文書を電磁的記録のあり方等について、今後、取扱いを示してほしいことなどがあれば記載してください。

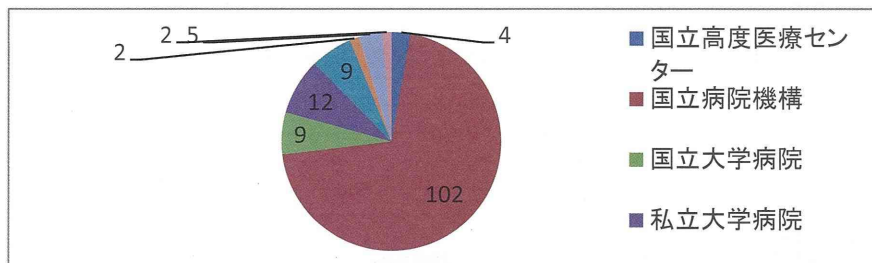
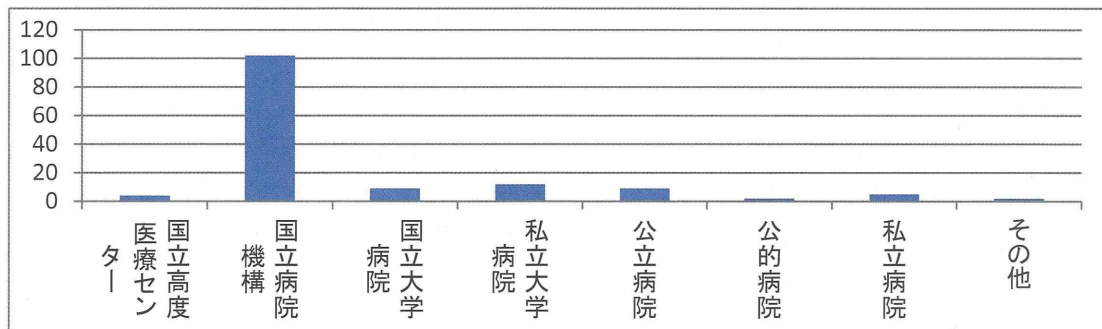
--

設問 1 4 : 治験関連文書の授受または保存について、今後あるべき姿など、ご意見等ございましたら記載してください。

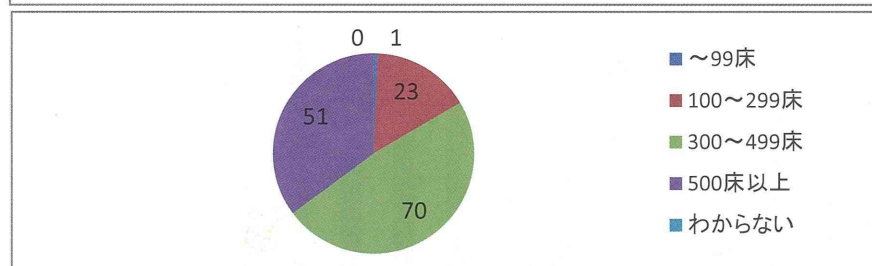
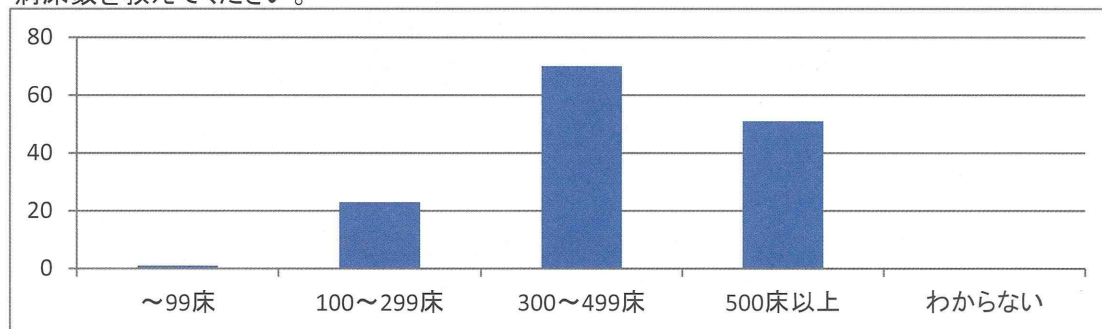
--

設問1
貴施設についてお答え下さい。

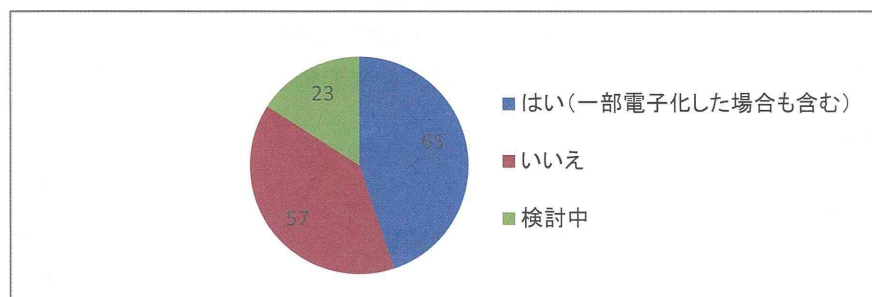
Q2 経営母体について教えてください。



Q3 病床数を教えてください。



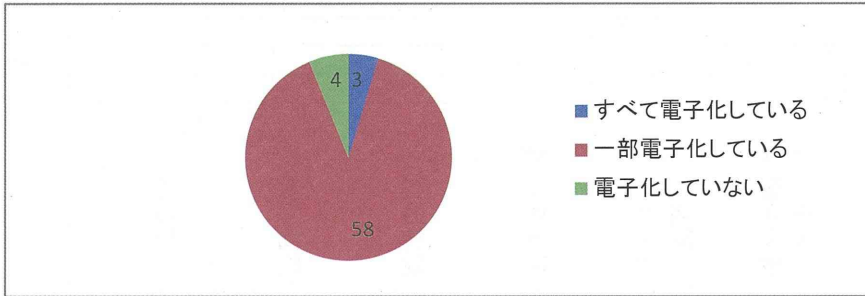
設問3
貴施設では、治験依頼者等と実施医療機関の長及び治験責任医師との間、実施医療機関の長と治験審査委員会との間で、GCP省令に基づき授受される治験関連文書（以下、治験関連文書という）の、作成・交付・受領・保存のすべて、またはいずれかにおいて、以下に述べる電磁的な取り扱い（以下「電子ファイル」と呼ぶ）を、していますか？



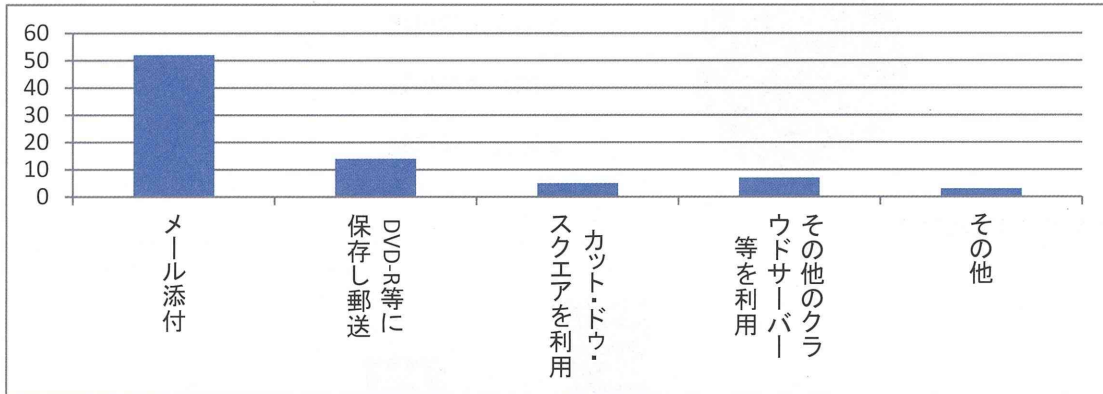
設問4

貴院における電子化の状況についてお答えください(複数回答可)。

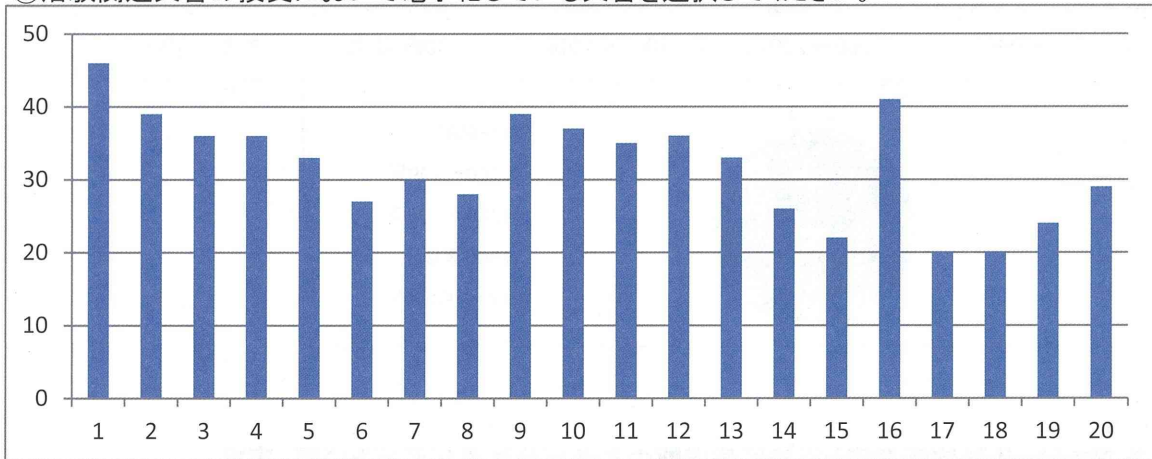
Q1 ①治験関連文書の授受(交付、受領)について。以下からひとつだけ選んでください。



②治験関連文書の授受は、どのような方法で行っていますか？(複数回答可)

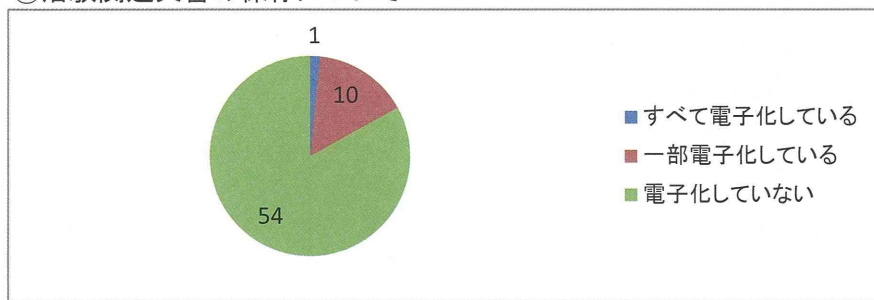


③治験関連文書の授受において電子化している文書を選択してください。

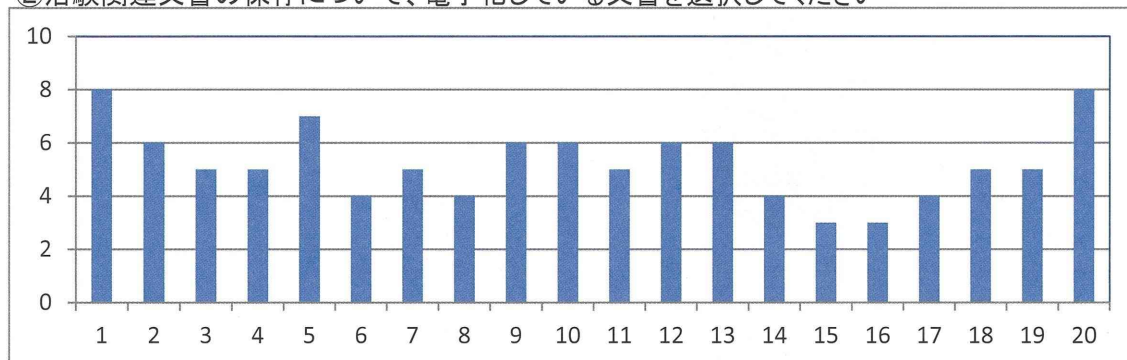


- | | |
|--|-------------------------|
| 1 書式1 履歴書 | 11 書式12 重篤な有害事象に関する報告書 |
| 2 書式2 治験分担医師・治験協力者リスト | 12 書式16 安全性情報等に関する報告書 |
| 3 書式3 治験依頼書 | 13 書式17 治験終了(中止・中断)報告書 |
| 4 書式4 治験審査依頼書 | 14 書式18 開発の中止等に関する報告書 |
| 5 書式5 治験審査結果通知書 | 15 参考書式1 治験に関する指示・決定通知書 |
| 6 書式6 治験実施計画書等修正報告書 | 16 参考書式2 直接閲覧実施連絡票 |
| 7 書式8 緊急の危険を回避するための治験実施計画書からの逸脱に関する報告書 | 17 治験実施計画書 |
| 8 書式9 緊急の危険を回避するための治験実施計画書からの逸脱に関する通知書 | 18 治験薬概要書 |
| 9 書式10 治験に関する変更申請 | 19 説明文書・同意書 |
| 10 書式11 治験実施状況報告書 | 20 安全性情報 |

Q2 ①治験関連文書の保存について

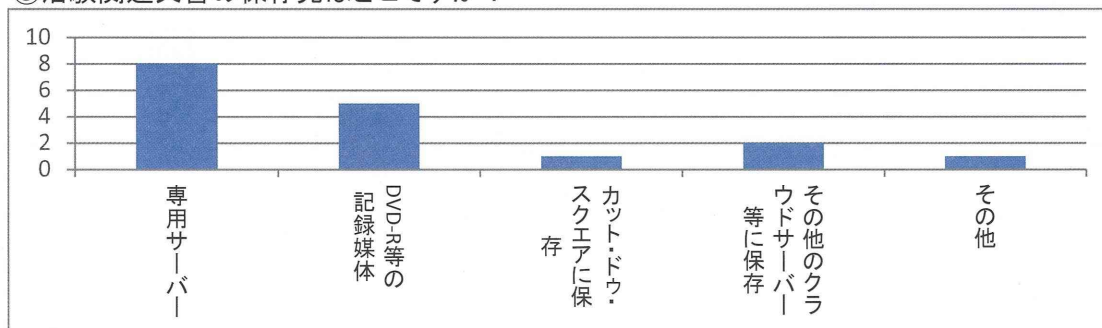


②治験関連文書の保存について、電子化している文書を選択してください

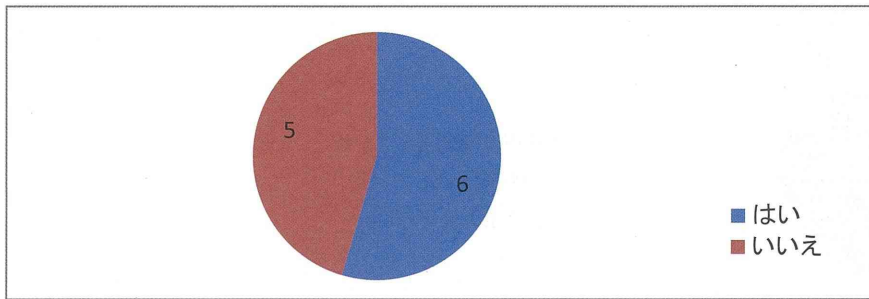


- | | |
|--|-------------------------|
| 1 書式1 履歴書 | 11 書式12 重篤な有害事象に関する報告書 |
| 2 書式2 治験分担医師・治験協力 | 12 書式16 安全性情報等に関する報告書 |
| 3 書式3 治験依頼書 | 13 書式17 治験終了(中止・中断)報告書 |
| 4 書式4 治験審査依頼書 | 14 書式18 開発の中止等に関する報告書 |
| 5 書式5 治験審査結果通知書 | 15 参考書式1 治験に関する指示・決定通知書 |
| 6 書式6 治験実施計画書等修正報告書 | 16 参考書式2 直接閲覧実施連絡票 |
| 7 書式8 緊急の危険を回避するための治験実施計画書からの逸脱に関する報告書 | 17 治験実施計画書 |
| 8 書式9 緊急の危険を回避するための治験実施計画書からの逸脱に関する通知書 | 18 治験薬概要書 |
| 9 書式10 治験に関する変更申請 | 19 説明文書・同意書 |
| 10 書式11 治験実施状況報告書 | 20 安全性情報 |

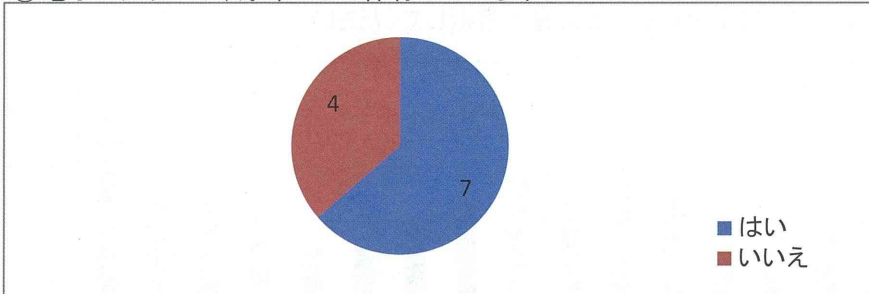
③治験関連文書の保存先はどこですか？



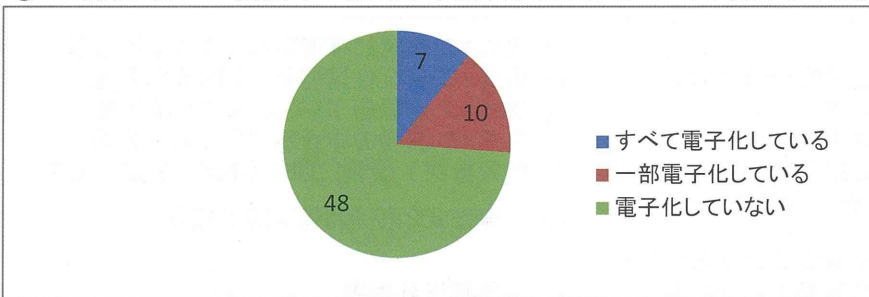
④バックアップを行っていますか？



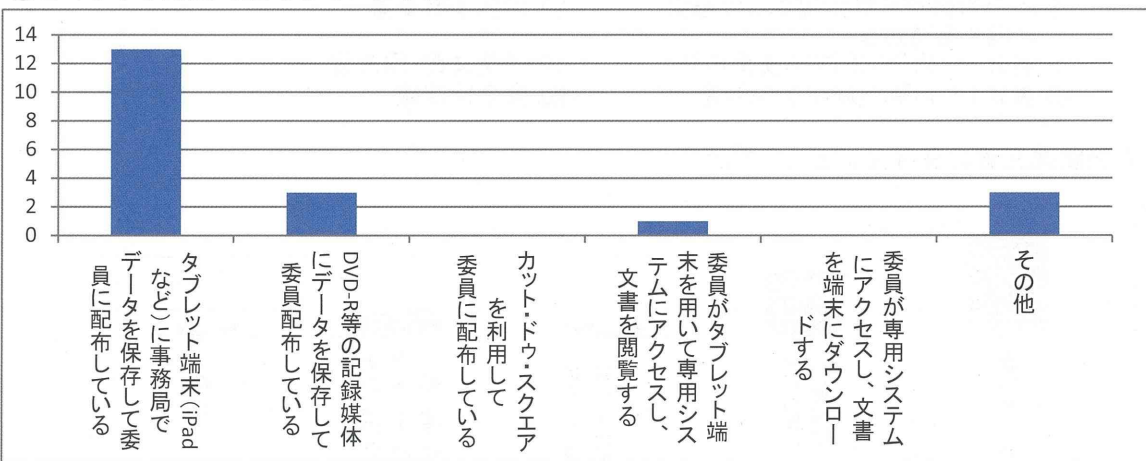
⑤電子ファイルは、原本として保存していますか？



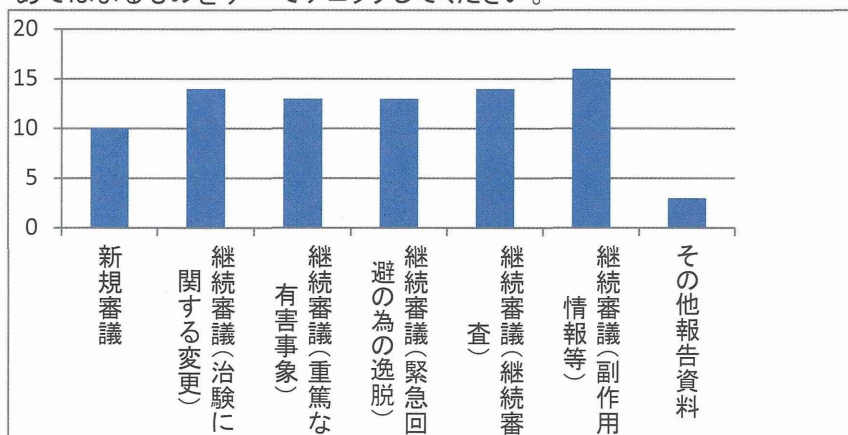
Q3 ①IRB開催時にIRB委員等へ配布する資料。以下から一つだけ選んでください。



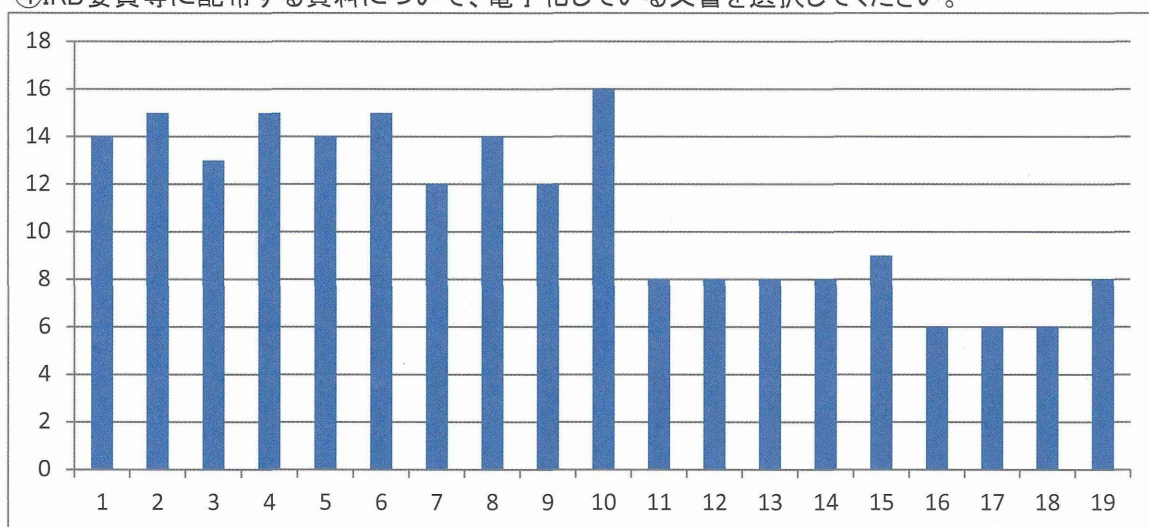
②どのような方法で配布していますか？



③IRB委員等に配布する資料について、文書を電子化している審議処理区分を選択してください。あてはまるものをすべてチェックしてください。

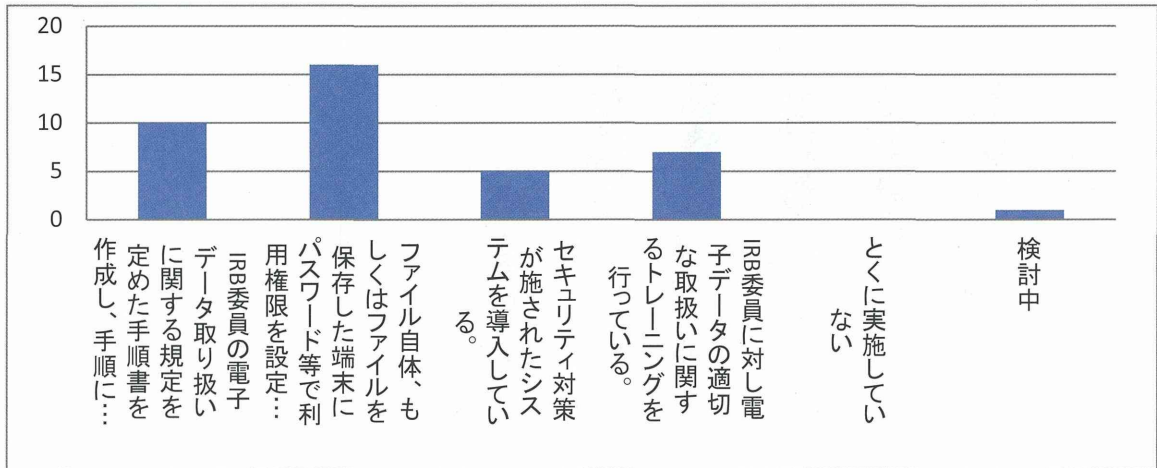


④IRB委員等に配布する資料について、電子化している文書を選択してください。

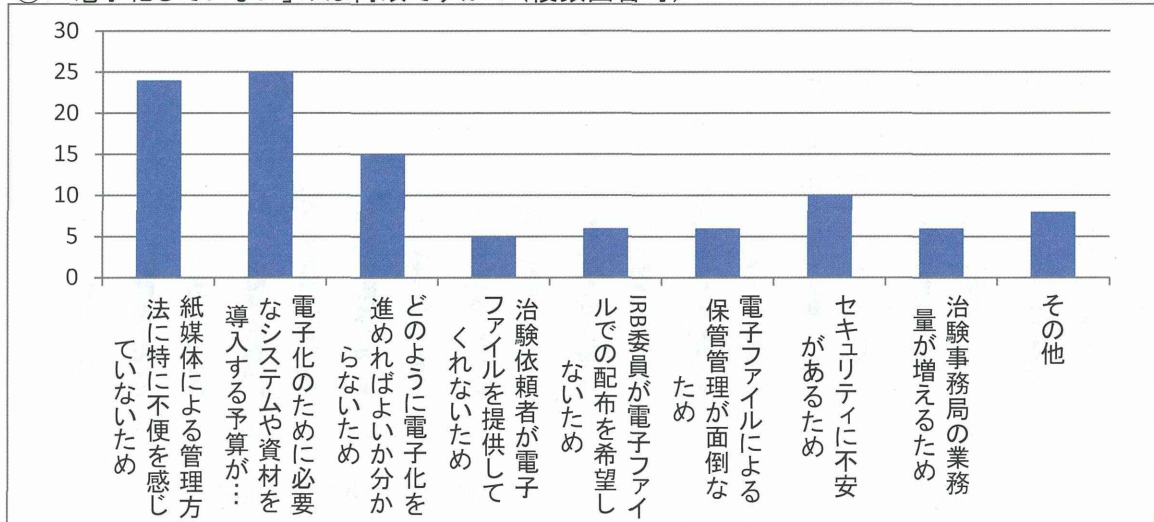


- | | |
|---------------------------------|--|
| 1 治験実施計画書 | 11 モニタリングに関する手順書 |
| 2 治験薬概要書 | 12 モニタリング報告書 |
| 3 症例報告書の見本 | 13 監査に関する計画書及び業務に関する手順書 |
| 4 説明文書 | 14 監査報告書 |
| 5 治験責任医師、治験分担医師となるべき者の氏名を記載した文書 | 15 治験薬の管理に関する事項を記載した文書 |
| 6 治験責任医師等となるべき者の履歴書 | 16 GCP省令の規定により自ら治験を実施する者及び実施医療機関に従事する者が行う通知に関する事項を記載した文書 |
| 7 治験の費用に関する事項を記載した文書 | 17 実施医療機関が自ら治験を実施する者の求めに応じてGCP省令第41条第2項各号に掲げる記録(文書を含む)を閲覧に供する旨を記載した文書 |
| 8 被験者の健康被害の補償に関する事項を記載した文書 | 18 実施医療機関がGCP省令又は治験実施計画書に違反することにより適正な治験に支障を及ぼしたと認める場合には、自ら治験を実施する者は治験を中止することができる |
| 9 被験者の募集の手順に関する資料 | 19 その他治験が適正かつ円滑に行われることを確保するために必要な事項を記載した文書 |
| 10 安全性情報 | |

⑤ IRB委員へ配布する資料について、外部に情報が漏洩しないようにするためのセキュリティ対策を行っていますか。当てはまるものすべてを選択してください。

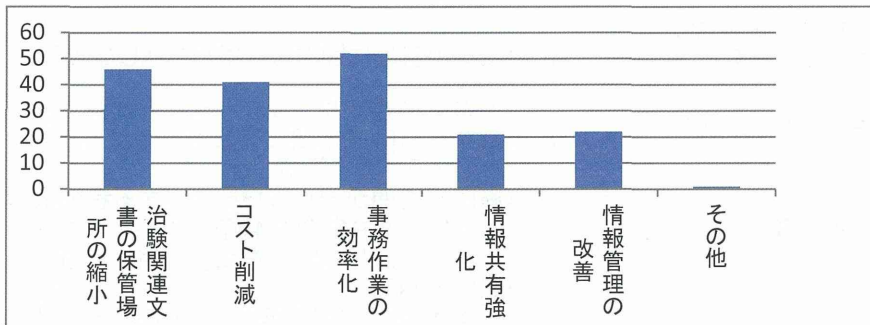


⑥:「電子化していない」のは何故ですか？(複数回答可)



設問5

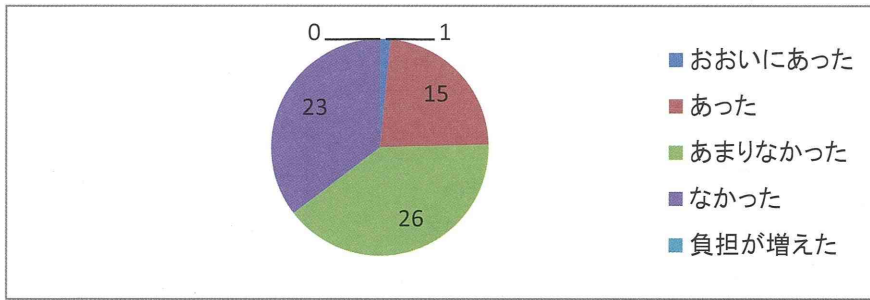
電子ファイルにより交付、受領または保存を開始するにあたり、どのような効果を期待していましたか？(期待していますか？)



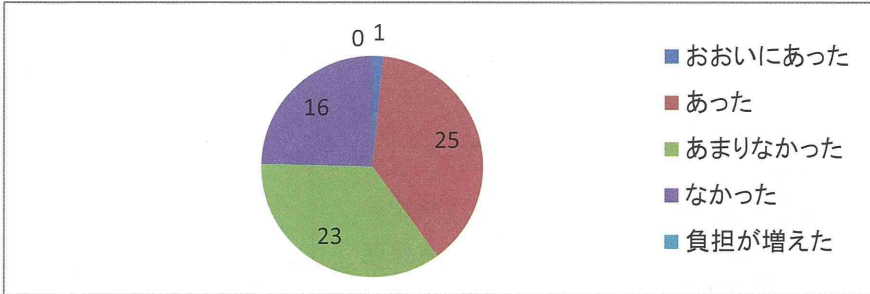
設問6

電子ファイルとして授受(交付、受領)または保存を行うことで、実際に効果は得られましたか。

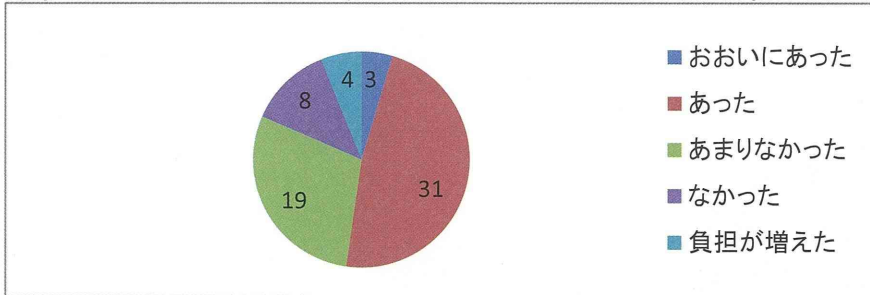
Q1 治験関連文書の保管場所の縮小について。以下から一つだけ選んでください。



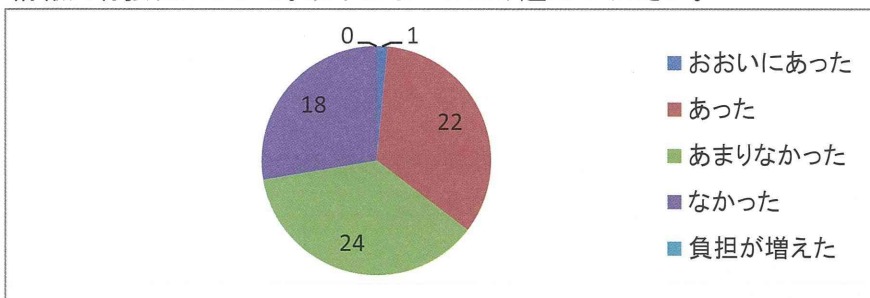
Q2 コスト削減について。以下から一つだけ選んでください。



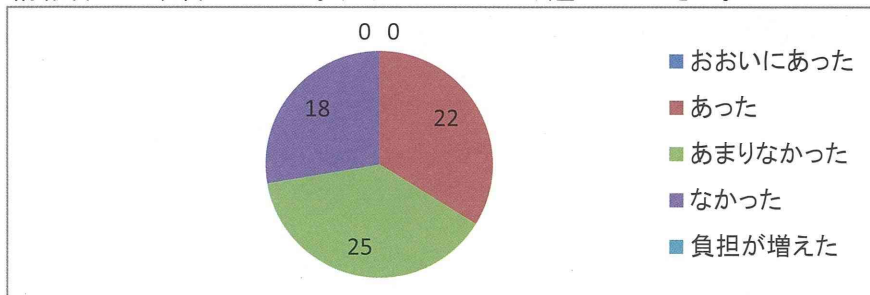
Q3 事務作業の効率化について。以下から一つだけ選んでください。



Q4 情報共有強化について。以下から一つだけ選んでください。



Q5 情報管理の改善について。以下から一つだけ選んでください。

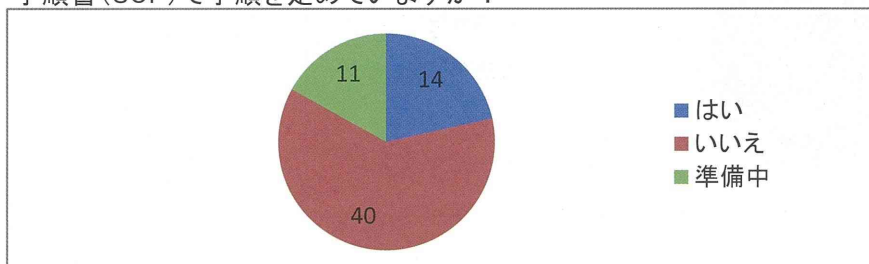


設問7

標準業務手順書(SOP)について。

電子ファイルの交付、受領または保存を行うにあたり、標準業務手順書(SOP)で手順を定めていますか？

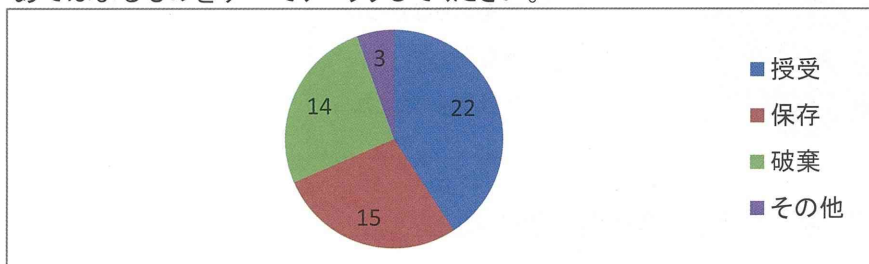
Q1



Q2

標準業務手順書(SOP)にはどのような項目を規定していますか？

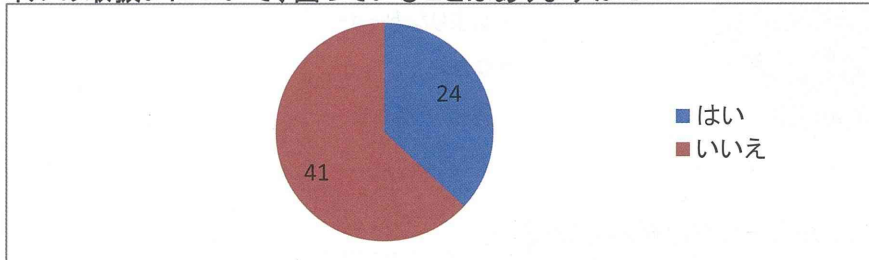
あてはまるものをすべてチェックしてください。



設問8

電子ファイルの取扱いについて、困っていることはありますか？

Q1

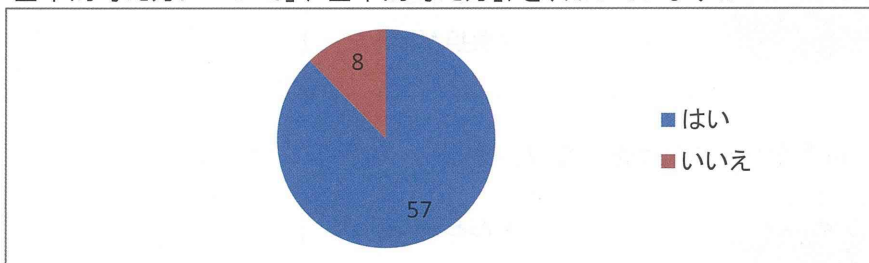


設問9

「治験関連文書における電磁的記録の活用に関する基本的考え方について」(以下「基本的な考え方」という)に関して。

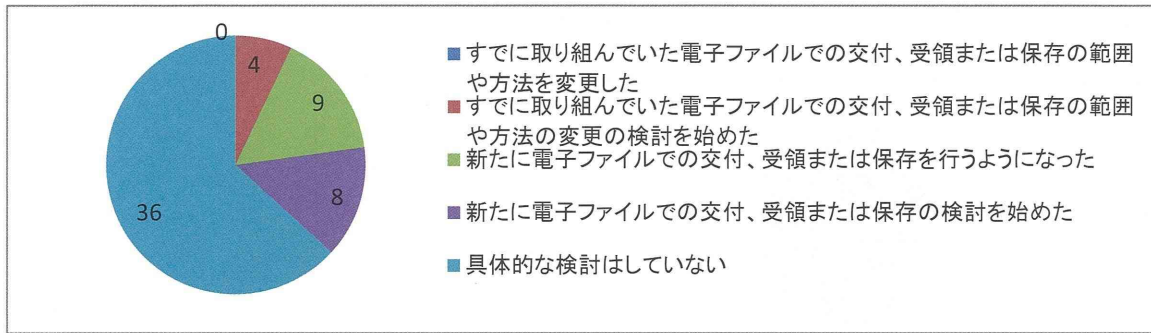
Q1

平成25年7月1日付、事務連絡「治験関連文書における電磁的記録の活用に関する基本的考え方について」(「基本的考え方」)を、知っていますか？



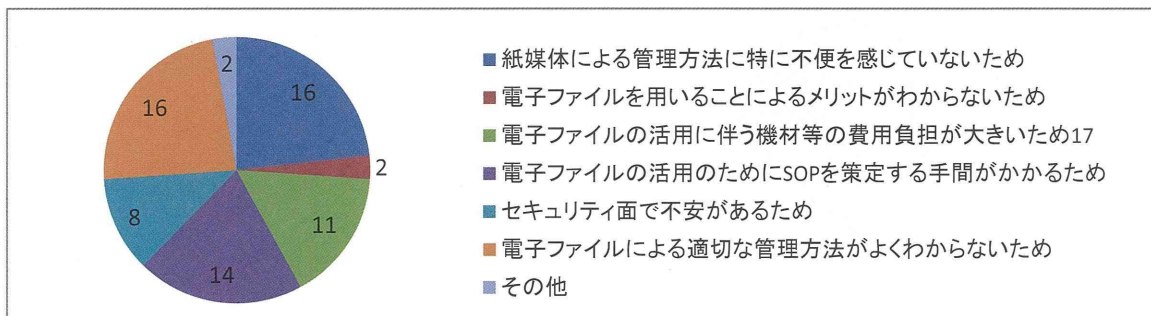
Q2

治験関連文書の交付、受領または保存に、電子ファイルを用いることに、「基本的考え方」は影響しましたか？



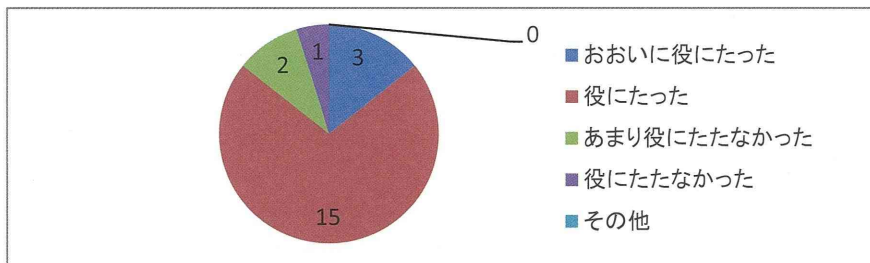
Q4

Q2で、「具体的な検討はしていない」と回答された方は、電子ファイルでの交付または保存を、具体的に検討していない理由を選択してください(複数回答可)。



Q5

Q2で、「具体的な検討はしていない」と回答された方以外に質問です。「基本的考え方」は、貴施設の治験関連文書の電子化の促進に役に立ちましたか？

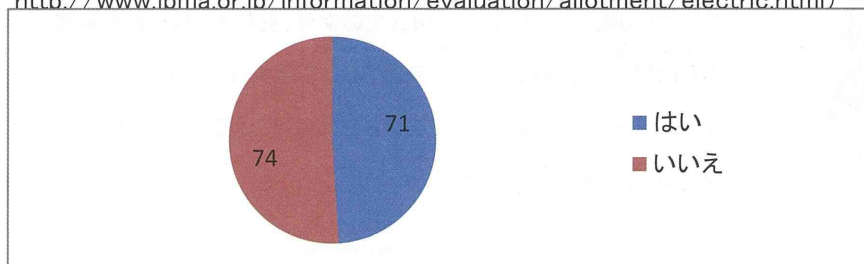


設問10

Q1

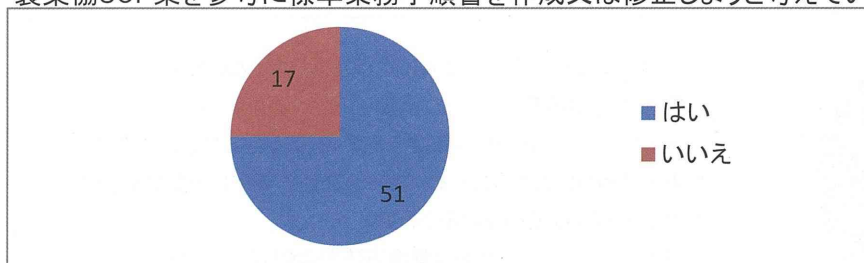
製薬協が作成した「治験手続きの電磁化における標準業務手順書(案)」(以下「製薬協SOP案」という。)を知っていますか？(標準業務手順書案は製薬協のホームページから入手できます。

<http://www.ipma.or.jp/information/evaluation/allotment/electric.html>)



Q2

製薬協SOP案を参考に標準業務手順書を作成又は修正しようと考えていますか？



厚生労働科学研究費補助金

(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

治験活性化に資する GCP の運用等に関する研究

研究課題：ICH-GCP水準を担保する臨床試験体制整備と規制対応に関する研究

(医師主導治験等におけるモニタリング・監査について)

分担研究報告書

研究代表者：渡邊 裕司	浜松医科大学医学部 臨床薬理学講座
研究分担者：宮崎 生子	(独) 医薬品医療機器総合機構 規格基準部
花岡 英紀	千葉大学医学部附属病院 臨床試験部
大津 敦	(独) 国立がん研究センター 早期・探索臨床研究センター
研究協力者：成川 衛	北里大学大学院薬学研究科 医薬開発学
笠井 宏委	京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター
姚 香景	大阪大学大学院医学系研究科 早期・探索的臨床試験拠点
青谷 恵利子	北里大学臨床研究機構 臨床試験コーディネーティング部
安田 尚之	(独) 医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部
田島 康則	(独) 医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部
松井 和浩	(独) 医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部
高杉 和弘	日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会
白井 利明	日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会
松下 敏	日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会
山本 学	日本医師会治験促進センター 研究事業部
瀬戸 宏格	(独) 医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部
富安 里江	(独) 医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部
高浦 葉月	(独) 医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部
石田 真理	(独) 医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部
佐藤 暁洋	(独) 国立がん研究センター 研究支援センター
桑木 多佳子	(独) 国立がん研究センター 研究支援センター
須崎 友紀	大阪大学大学院医学部附属病院 未来医療開発部 大学病院臨床試験アライアンス 品質管理委員会*

研究要旨：臨床試験の質を確保するために QC, QA は言われて久しい。我が国では、医師主導治験等の研究成果を発表するにあたり世界標準の臨床試験の質の管理が必須となっており、そのためのモニタリング及び監査を行うことは喫緊の課題である。一方、リスクに基づくモニタリングという新しい概念も近年導入されている。本研究では医師主導治験等におけるモニタリング・監査のあり方を検討し、その考え方・具体的なモデル案について提言する。

A. 研究目的

臨床試験の質を確保するための方法として、その品質管理(QC)と品質保証(QA)に関する行為は、臨床試験の質の確保において非常に重要なものとなっている。

その中、臨床試験の科学性と、臨床試験のデータの質の確保は表裏一体の関係である。試験におけるモニタリング及び監査業務は、治験において、その質の確保に大きな役割を担ってきている。我が国の治験の質は、この確保の過程の中で、飛躍的に躍進してきたところである。

しかし、平成15年に薬事法が改正され、研究者主導による医師主導治験が実施可能となった。また、平成27年には統合指針が施行され、臨床試験全般においても、モニタリングおよび監査が必要とされるに至っている。さらに昨今の高血圧治療薬の臨床試験に関する事案は臨床試験の質のありようについて社会に大きく問題を提起した。現在、私たちは、臨床試験自体が、研究者の個人の信頼に付託された時代から、研究機関の責任において実施されることが社会から要請されるに至った変換期にあり、この中で臨床研究が実施されるものでなければならない。したがって、研究者が国際的に信頼に足る研究を行うためには、その科学性を裏打ちするものとして試験が適切に管理されているものにする必要がある。

一方、リスクに基づくモニタリング・監査という新しい概念が近年、技術の進展と

ともに導入されてきている。これは、従来の100%SDVの手法によるモニタリングや監査からの変換を求めるとともに、より適切な手法を効率的かつ効果的に行うことを目的とするもので、今後の指針となるべきものである。

本研究では、これらの状況を踏まえ、医師主導治験等におけるモニタリング・監査のあり方を調査検討するとともに、検討の結果として、考え方(案)及び具体的モデル案について提案するものである。

B. 研究方法

本ガイドラインの策定にあたっては、モニタリングチームと監査チームの2班を設置して検討を進めた。2班で、①基礎編、②モニタリング編、③監査編を検討し、結果は3部構成とした。

それぞれの編の構成にあつては、相互に意見交換をしたうえで、定期的に対面での会議を行い、内容整備を図っていった。

なお、基礎編では、そもそも臨床試験において実施すべき必須事項等をも含めることとした。

(倫理面への配慮)

本検討は、これまでの情報・考え方をもとに医師主導治験等におけるモニタリング・監査のあり方を検討するものであるため、倫理的問題は発生しない。

C. 研究結果

1 基礎編：本編では、そもそもの臨床試験における質の管理および保証についての基本的な考え方およびその背景、法的根拠等を整理した。また、用語の定義および CAPA についても添付資料として示す。以下、本編の目次を示す。

1. 序文
 - 1.1. 背景
 - 1.2. 目的と適用
2. 用語の定義
3. 品質システムの構築
 - 3.1. 臨床試験における品質管理・品質保証体制
 - 3.1.1. 品質管理・品質保証体制構築の必要性
 - 3.1.2. 担当者の役割・責務の明確化と標準業務手順書の重要性
 - 3.1.3. データ管理と記録の保存
 - 3.1.4. モニタリングと監査の役割
 - 3.2. 品質向上のための PDCA Cycle
 - 3.2.1. PDCA サイクルとは
 - 3.2.2. 早期の問題把握
 - 3.2.3. 発見された問題の解決（適切な CAPA の実施）
4. Risk Based Approach
 - 4.1. 基本的な考え方
 - 4.2. リスクの評価方法
 - 4.3. リスクの指標
5. 臨床研究実施体制の構築における留意点
 - 5.1. 臨床試験計画の倫理的、科学的妥当性

の確保

- 5.2. 研究機関の長による自己点検
- 5.3. 倫理審査委員会の役割
- 5.4. 教育・訓練の重要性
- 5.5. 人的資源の確保
- 5.6. 研究不正等への対応

参考文献

添付資料 1：用語の定義

添付資料 2：CAPA (Corrective Action & Preventive Action 是正措置・予防措置) の対応について

2 モニタリング編：本編では、モニタリングを行うための考え方とともに、添付資料には、最近のリスクに基づくモニタリング方法について、欧米のガイドラインを参考に、我が国でとりうると考えられる具体的方法論を整理した。本考え方では、いわゆる 100%SDV から、リスクを勘案した様々な手法を用いた臨床試験の質の管理体制への変換をも示している。以下、本編の目次を示す。

1. モニタリングの基本的考え方
 - 1.1. モニタリングを考える上での前提条件
 2. モニターの要件
 3. モニタリングの種類
 4. モニタリング計画および実施、報告
 - 4.1. モニタリング計画と手順書の作成、およびモニターの指名
 - 4.2. モニタリングにおけるモニターの責務

4.3.	モニタリング計画の策定及びその実施に関する具体的な方策	1.1.	監査の基本的考え方
4.3.1.	モニタリング計画及び手順書の策定時	1.2.	監査担当者の要件と任命
4.3.2.	モニタリングの方法や頻度、集中度等を選択する要素	1.3.	監査の種類
4.3.3.	モニタリング業務の実施	1.4.	監査の流れと頻度
4.3.4.	モニタリング業務実施時の確認事項	2.	Risk Based Approach に基づく監査計画の立案
4.4.	モニタリング報告書の作成	3.	監査の実施・報告
5.	モニタリング手順書の見直し	3.1.	監査の準備
6.	研究者（研究責任者）の責務	3.2.	監査の実施
添付資料1：	リスクに基づくモニタリング手順案 -医師主導治験を対象としたモニタリング計画の構築とそのモデルプラン-（案）	3.3.	監査の結果報告
添付資料2：	モニタリングにおけるチェック項目例	3.4.	監査証明書の発行
		3.5.	監査記録の保存
		4.	監査後の研究責任者、被監査部門等による対応
		4.1.	指摘事項に対する回答の作成
		4.2.	CAPA の作成、実行、管理
		添付資料1：	リスクに基づく試験毎の監査計画立案・実施手順の構築について
		添付資料1-別添1：	監査モデル案
		添付資料1-別添2：	監査計画書モデル案
		添付資料2：	監査チェックポイントとチェックリスト
3	監査編：本編では、監査に関していくつかの視点に基づいて具体的な方法を示した。システム監査と個別監査の従来の方法に加え、Routine Audit/For-cause Audit Risk Based Approach に基づく監査計画の立案、CAPA (Corrective & Preventive Action: 是正・予防措置) について整理した。また、研究責任者（或いは研究責任者が指名した者）の CAPA の作成から具体的な改善策の実行及び完了までのプロセス記録の管理を行う方法についても示した。以下、本編の目次を示す。	D.	まとめ
1.	監査		臨床試験の質の確保のため、本研究における考え方に、①欧米で進められる新たな手法と、②リスクに基づく管理という視点からみた手法、を取り込むことができた。これらの方法により、新しい形のモニタリング及び監査を実施機関において実施することが可能となる。しかしながら、本ガイドラインに示された方法は、様々検討