

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築  
分担研究報告書

希少疾患ガイドラインに関する最近の動向

研究分担者 三重野 牧子 自治医科大学情報センター医学情報学准教授

**研究要旨** 遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患を含む希少疾患に関連して、診療ガイドライン策定に関する最近の動向について情報収集を行った。策定の方法論としては、GRADE アプローチに従う等の基本方針に大きな変化はないものの、ツールの評価とさらなるエビデンスの蓄積を進めていく必要があると考えられた。

**A. 研究目的**

本研究で対象としている遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患をはじめとする、希少難病・希少疾患にも関連したガイドライン策定に関する最近の動向について情報収集した。

**B. 研究方法**

診療ガイドライン策定のための資料としては、国内ではMinds（EBM普及推進事業）の提供資料を中心に、また、海外での動向についてはGRADE（Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations）（<http://www.gradeworkinggroup.org/>）に関連する資料、FDAの動向、また、EUでまとめられた希少疾患ガイドライン開発に関するプロジェクトRARE BESTPRACTICES（Platform for sharing best practices for management of rare diseases）（[www.rarebestpractices.eu](http://www.rarebestpractices.eu)）等からの新たな情報発信や検討事項の有無、最近の議論について情報収集を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は、既存文献検索および方法論研究であるため、個人情報保護に関する問題は生じない。

**C. 研究結果**

Mindsのガイドラインライブラリ（<https://m>

[inds.jcqh.or.jp/](https://minds.jcqh.or.jp/)）の提言に掲載されているように、希少疾患のみに特有の診療ガイドライン作成方法が提案されているわけではなく、基本的な方法は他の疾患と同様である。システマティックレビューを行い、害と益のバランスの評価等に基づいて推奨を決定する。すべてのプロセスにおいて、厳密な作成、プロセスの透明性の確保に留意する必要があることも同様である。希少疾患を対象とした場合は、当該疾患のレジストリの利用や自然史の把握、定性的なシステマティックレビュー、場合によっては推奨作成せずに研究提言の形に留めておくことも検討すべき事項となる。

EUでまとめられたRARE BESTPRACTICESは2013年1月～2016年12月に行われた4年間のプロジェクトであったが、正規プロジェクト終了後も参加メンバーを中心に様々な取り組みが継続しており、臨床疫学分野の主要雑誌であるJournal of Clinical Epidemiologyにも多くの報告が掲載されている。やはりGRADEアプローチに厳格に従うことが推奨されており、評価ツールとしてAGREEのReporting ChecklistとAGREE II instrumentを補助的に使うことが標準的な流れとなってきた。

すでに公開されている診療ガイドラインをシステマティックに評価する研究も、2022年内にいくつか報告されている。とくにUchidaらの報告（JMAJ, 2022;5(4):460-470）は日本にお

ける希少疾患の診療ガイドラインを対象に評価した研究であり、AGREE II instrumentを用いた評価を行っている。AGREE IIの6つのドメイン (Scope and Purpose, Stakeholder Involvement, Rigor of Development, Clarity of Presentation, Applicability, Editorial Independence) ごとに7件法スコアを算出している。その結果、Rigor of Developmentの点数が低く、また調査対象となった55の診療ガイドラインのうち12ガイドライン(22%)の推奨は、ケースレポートやケースシリーズのレビューからのエキスパートコンセンサスに拠っていたことが示されている。

その他、カナダのMcMasterグループのYaoらの報告(J Clin Epidemiol 2022;146:77-85)では、AGREE IIだけでなく様々なチェックリストも含めたレビューが行われていた。

#### D. 考察

診療ガイドライン策定は、対象が希少疾患に限らずとも、方法論としてはGRADEアプローチに従うこととAGREEのチェックリストを用いることが国際標準、あるいは強く推奨される方法としてしばしば挙げられている。希少疾患を含めたガイドラインを評価する研究も進んでいる。近年は、対象集団が少ない場合や希少疾患を対象とした臨床試験の方法論についての統計学的な研究も盛んになってきており、Partingtonの指摘(J Clin Epidemiol 2022; 144:93-101)のように、頻度論的アプローチの利用では

どうしても十分な検出力を有する目標症例数を達成できないが、ヒストリカルデータやエキスパートオピニオンを事前情報としたベイズ流アプローチの利用も提案されている。引き続き、適切な臨床試験実施によるエビデンスの蓄積も望まれる。

#### E. 結論

希少疾患を対象としたガイドライン策定に関する最近の動向について概観した。策定時にはGRADEアプローチに従うと同時に、さらなるエビデンス蓄積も重要である。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### 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(予定を含む)

##### 1. 特許取得

なし。

##### 2. 実用新案登録

なし。

##### 3. その他

なし。