

Minds 診療ガイドライン作成マニュアル

2017

編集

小島原典子・中山健夫・森實敏夫・山口直人・吉田雅博

発行

公益財団法人日本医療機能評価機構

お願いとご注意

継続的に本書の改訂・修正を行っていきます。最新のバージョンであることをご確認ください。

本書の内容に対するコメントを募集しています。コメントは下にある「**ご連絡先**」へメールでご連絡ください。お寄せいただいたコメントは本書の改訂・修正の検討の際に参考にさせていただきます。

本書の引用例：

小島原典子・中山健夫・森實敏夫・山口直人・吉田雅博編集. Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017. 公益財団法人日本医療機能評価機構 EBМ 医療情報部. 2017.

Noriko Kojimahara, Takeo Nakayama, Toshio Morizane, Naohito Yamaguchi and Masahiro Yoshida eds. Minds Manual for Guideline Development 2017. Tokyo: Japan Council for Quality Health Care, 2017.

(バージョン・発行年は参照するバージョンの情報を反映してください)

本書の複製権・翻訳権・上映権・譲渡件・公衆送信権（送信可能化権を含む）は原著者または公益財団法人日本医療機能評価機構が保有します。本書の無断での転載・複製・印刷・配布・放送・公衆送信・翻訳・販売・貸与は、当機構が明確に許諾している場合、著作権法上で例外が認められている場合を除き禁じられています。複製および二次的な利用を検討される場合は、事前に当機構までご連絡ください。

ご連絡先

公益財団法人日本医療機能評価機構 EBМ 医療情報部 (Minds) 事務局

minds.help@jcqhc.or.jp

〒 101-0061 東京都千代田区三崎町 1-4-17 東洋ビル

TEL : 03-5217-2325 / FAX : 03-5217-2330

編集 (五十音順)

- 小島原典子 公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部 (Minds) 客員研究員
東京女子医科大学医学部衛生学公衆衛生学第二講座 准教授
- 中山 健夫 京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻 健康情報学分野 教授
- 森實 敏夫 公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部 (Minds) 客員研究主幹
慶應義塾大学医学部内科 非常勤講師
東邦大学医学部 客員教授
大船中央病院 消化器肝臓病センター 非常勤医師
- 山口 直人 公益財団法人日本医療機能評価機構 執行理事
東京女子医科大学医学部衛生学公衆衛生学第二講座 教授
- 吉田 雅博 公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部 (Minds) 客員研究主幹
国際医療福祉大学 市川病院 人工透析センター長・一般外科部長

執筆者 (五十音順)

- 奥村 晃子 公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部 (Minds) 副部長
- 河合富士美 聖路加国際大学学術情報センター図書館
- 清原 康介 公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部 (Minds) 客員研究員
東京女子医科大学医学部衛生学公衆衛生学第二講座 助教
- 小島原典子 東京女子医科大学医学部衛生学公衆衛生学第二講座 准教授
- 佐藤 康仁 公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部 (Minds) 客員研究員
東京女子医科大学医学部衛生学公衆衛生学第二講座 講師
- 畠山 洋輔 公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部 (Minds) 係長
- 森實 敏夫 公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部 (Minds) 客員研究主幹
慶應義塾大学医学部内科 非常勤講師
東邦大学医学部 客員教授
大船中央病院 消化器肝臓病センター 非常勤医師
- 山口 直人 公益財団法人日本医療機能評価機構 執行理事
東京女子医科大学医学部衛生学公衆衛生学第二講座 教授
- 吉田 雅博 公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部 (Minds) 客員研究主幹
国際医療福祉大学 市川病院 人工透析センター長・一般外科部長

編集事務局

菅原浩幸・田村恭子・篠原義人・中井美幸・佐々木祥

内容に関するご意見・お問い合わせ

公益財団法人日本医療機能評価機構 EBМ 医療情報部 (Minds) 事務局

minds.help@jcqhc.or.jp

〒 101-0061 千代田区三崎町 1-4-17 東洋ビル

TEL : 03-5217-2325 / FAX : 03-5217-2330



目次

編集・執筆者・編集事務局	(i)
はじめに	(v)
第1章 診療ガイドライン総論	(1)
1.1 「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル」について	(2)
1.2 本書の提案する方法の位置づけ	(3)
1.3 診療ガイドラインとは	(4)
1.4 診療ガイドラインの作成の全体像	(5)
1.5 診療ガイドラインの種類	(8)
1.6 診療ガイドラインに期待される役割	(9)
第2章 準備	(11)
2.0 概要	(12)
2.1 ステップ1：ガイドライン統括委員会の設置	(14)
2.2 ステップ2：ガイドライン作成手順およびスケジュールの決定	(15)
2.3 ステップ3：COI 管理方針の決定	(16)
2.4 ステップ4：ガイドライン作成資金の準備	(19)
2.5 ステップ5：ガイドライン作成組織の編成	(20)
第3章 スコープ	(31)
3.0 概要	(32)
3.1 ステップ1：スコープ全体の作成方針の決定	(34)
3.2 ステップ2：疾患トピックの基本的特徴の整理	(35)
3.3 ステップ3：クリニカルクエスチョン設定	(38)
3.4 ステップ4：システマティックレビューに関する事項、その他の事項の決定	(45)
3.5 ステップ5：スコープの確定	(48)
第4章 システマティックレビュー	(69)
4.0 概要	(70)
4.1 ステップ1：エビデンスの収集	(81)
4.2 ステップ2：スクリーニング	(89)
4.3 ステップ3：エビデンスの評価：個々の報告評価	(91)
4.4 ステップ4：エビデンス総体の評価	(100)
4.5 ステップ5：SR レポートの作成	(115)

4.6	(参考) Review Manager (RevMan) 5.2によるメタアナリシス	(116)
4.7	(参考) Rとmetaforパッケージを用いたメタアナリシス	(135)
第5章	推奨	(169)
5.0	概要	(170)
5.1	ステップ1: 推奨作成の具体的方法の決定	(171)
5.2	ステップ2: 推奨文草案の作成	(174)
5.3	ステップ3: 推奨の強さの判定、推奨の作成	(176)
5.4	ステップ4: 解説の執筆	(183)
5.5	ステップ5: 一般向けサマリーの執筆	(185)
5.6	GRADEシステムを用いる場合の資料	(186)
第6章	最終化	(213)
6.0	概要	(214)
6.1	ステップ1: 診療ガイドライン公開後の対応について協議と決定	(215)
6.2	ステップ2: 作成経過に関する報告事項の作成	(217)
6.3	ステップ3: ガイドライン草案の決定	(219)
6.4	ステップ4: 外部評価の実施	(223)
6.5	ステップ5: 診療ガイドライン最終案の決定	(228)
第7章	診療ガイドライン公開後の取り組み	(237)
7.0	概要	(238)
7.1	公開後の組織体制	(239)
7.2	導入	(240)
7.3	有効性評価	(245)
7.4	改訂	(246)
7.5	公開後の取り組みの決定プロセス	(250)
重要用語集		(255)
参考文献一覧		(265)

はじめに

公益財団法人日本医療機能評価機構は、平成14年度からEBM普及推進事業(Minds)を開始し、我が国で公表される診療ガイドラインの中で作成方法の面から信頼性が高いと判断された診療ガイドラインをホームページ上で公開してきた(<http://minds.jcqhc.or.jp/n/>)。さらにMindsでは、診療ガイドライン作成の主体である医学関係学会・研究会に対してEBMの考え方を重視した診療ガイドラインの作成方法を紹介し、作成を支援することを最重要事項と位置づけており、2007年には「Minds診療ガイドライン作成の手引き2007(以下、手引き2007)」を刊行して、その時点で最も妥当と思われる診療ガイドライン作成の手順を紹介した。しかし、それから5年以上が経過して、診療ガイドライン作成方法は世界的に大きく進展し、より良い作成方法が確立しつつある。そこで、Mindsでは手引き2007を大幅に改訂して、「Minds診療ガイドライン作成マニュアル(以下、マニュアル)」、そして、その要約版である「Minds診療ガイドライン作成の手引き2014」を刊行して、新しい作成方法を紹介することにした。マニュアルは、手引き2007の内容の多くを踏襲しているが、手引き2007年では十分に記載されていなかった項目について充実させた内容となっている。

マニュアルでは、「エビデンス総体(Body of Evidence)」の重要性が強調されている。診療ガイドラインの作成に当たっては、システムティックレビューという確立した方法によって、研究論文などのエビデンスを系統的な方法で収集し、採用されたエビデンスの全体をエビデンス総体として評価し統合することが求められる。また、マニュアルでは、「益と害(Benefit and Harm)のバランス」の重要性が強調されている。診療ガイドラインでは、ある臨床状況で選択される可能性がある複数の介入方法(診断、治療、予防、介護など)を比較して、最善と考えられる方法を推奨するが、その際に、介入の有効性と同等に、介入がもたらす有害面にも注意を払うべきという点を強調したものである。

想定される本マニュアルの利用者は、診療ガイドライン作成に関わるすべての方たちである。診療ガイドライン作成には、学会・研究会の理事など作成の意思決定に関わる人たち、診療ガイドラインの内容を企画し、推奨を決定する立場の人たち、あるいは、システムティックレビューを担当する人たちなどで、本マニュアルの記載内容は診療ガイドラインの作成プロセスに則っており、はじめから順番に読んでいただくことで診療ガイドライン作成の全体像を理解できる構成となっている。また、医学や疫学・生物学に関する特段の専門知識がなくても理解できるように配慮した。

診療ガイドラインの基礎となるエビデンスは世界共通だが、診療ガイドライン自体は、それが適用される国に固有の医療制度によって異なって当然であり、ガイドライン作成方法も、我が国に固有の事情を配慮することが望まれる。本マニュアルでは、海外で開発された診療ガイドライン作成方法を検討しつつ、我が国の医療にとって最も適切な診療ガイドラインのあり方を精査して本マニュアルに取り入れるように努めた。本マニュアルの作成に当たっては、執筆者が草案を作成し、複数回の編集会議によって内容の検討を重ね、内容を確定した。また、本マニュアルが紹介するのは作成方法の一つの考え方であり、すべての診療ガイドラインが、本書で示した作成方法に厳密に準拠することを求めるものではない。

本マニュアルが、我が国における診療ガイドラインのさらなる質の向上に役立ち、延いて

は、我が国の医療の質の向上に役立つことができれば、この上ない幸せである。

平成 26 年 3 月 31 日

公益財団法人日本医療機能評価機構 特命理事
東京女子医科大学医学部衛生学公衆衛生学第二講座 教授
山口 直人



Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017

第1章 診療ガイドライン総論

2016年3月15日版

1.1 「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル」について

「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007」刊行から5年以上が経過して、診療ガイドライン作成方法は世界的に大きく進展したため、「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル（以下、マニュアル）」を作成することになった。マニュアルは、Minds ウェブサイトに電子公開する。また、利用者の便宜を図るために、その要約版として、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014（以下、手引き 2014）」を刊行する。

マニュアルの特徴として、以下の3点を挙げることができる。第一は、継続的に掲載内容を改訂し、あるいは、新しいテーマを充実して、常に最新の診療ガイドライン作成方法を提供できるようにしたことである。書籍版の手引き 2014 では、紙面の都合で詳細な説明は省略した部分もあり、詳細は本マニュアルをご参照いただきたい。また、手引き 2014 では、治療に関するシステムティックレビューの実施と推奨作成が取り上げられているが、診断その他の問題に関する推奨作成の方法、既存のシステムティック論文の活用、既存の診療ガイドラインの適用（adaptation）、医療経済学的分析などについては、今後、マニュアルで解説を追加して行く予定である。マニュアルの特徴の第二は、診療ガイドライン作成の手順に沿って、作成をガイドする機能を充実させた点である。マニュアルでは、診療ガイドライン作成で使用するテンプレートを提供するが、それらのテンプレートを使用して診療ガイドラインを作成して行けるようなシステムを提供する予定である。マニュアルの特徴の第三は、豊富な事例の提供に努めた点である。特に、テンプレートの記載例を提供して、診療ガイドライン作成がスムーズに進むように配慮した。

本書では、Minds が提案する診療ガイドラインの作成方法を、作成過程の流れに沿って解説し、各作成過程で記載すべき内容と資料をテンプレートとして提示している。診療ガイドライン作成者が作成作業を進めて行くガイドとなるようにした。また、診療ガイドラインの利用者にとっても、診療ガイドラインの活用のポイントが理解できるように配慮した。

1.2 本書の提案する方法の位置づけ

本稿で提示する診療ガイドライン作成方法は、国際的に現時点で公開されている GRADE (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) system, The Cochrane Collaboration, AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality's), Oxford EBM center ほか提案する方法を参考に、我が国における診療ガイドライン作成に望ましいと考えられる方法を提案した。各々の原法を用いる場合は、原文献を参照することが望ましい。

本書は診療ガイドライン作成の1つの方法を紹介するものである。診療ガイドライン作成グループの実状に応じて一部を改変して用いることも可能である。

1.3 診療ガイドラインとは

現代医学の進歩はめざましい。世界中で最新の診断法、治療法、予防法の研究開発が進み、研究成果が論文として公表されており、そのような研究成果が一日も早く日常診療で実現されることが望まれる。また、最新・最善の医療の普及が進まずに、同じ疾患・病態であるにもかかわらず異なる医療の方法が並行して実施され、結果として、診療の質に無視できない格差が生じていることが懸念される場合もある。医師をはじめ医療者は教科書や学術雑誌を購読し学会に出席して、最新の研究成果の習得に努めるが、例えば、ランダム化比較試験(RCT)に限っても1年間に1万件近い新しい研究成果が論文として公表される現状では、個人の学習努力には限界がある。また、自己流の研究成果の解釈は恣意的な判断に陥りやすく、我が国の医療を必ずしも最善の方向には導かない。

このような最新エビデンスと日常診療の乖離を改善すべく導入の促進が図られてきたのが、診療ガイドラインである。診療ガイドラインは、日常診療の質の向上を図ることを目的として、その時点で最新のエビデンスを元に、最善の診療方法を推奨として医療者に提示する文書として導入が推進されてきた。

診療ガイドラインに第一に求められるのは、その信頼性である。第一線の医療者も患者も、診療ガイドラインが提示する推奨が信頼できると判断しなければ、それを活用しようとはしない。そして、診療ガイドラインの信頼性の源泉は、エビデンスに基づいて科学的な判断がなされていること、そして、作成プロセスに不偏性(unbiasedness)が確保されていて偏った判断の影響が許容範囲内にあることである。診療ガイドライン以外にも、専門書、診療支援システムなど、最新のエビデンスに基づいて作成される情報源は数多く存在するが、作成プロセスの不偏性という観点からは、診療ガイドラインに優るものはなく、診療ガイドラインは、診療の質の向上に不可欠な情報源である。

本書では、診療ガイドラインを以下のように定義する。

Minds 診療ガイドラインの定義

診療上の重要度の高い医療行為について、エビデンスのシステマティックレビューとその総体評価、益と害のバランスなどを考量して、患者と医療者の意思決定を支援するために最適と考えられる推奨を提示する文書。

1.4 診療ガイドラインの作成の全体像

「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007」と同様に、国際的に標準的な方法とされている「エビデンスに基づく医療 (evidence-based medicine; EBM)」に則って作成される。マニュアルでは、**作成プロセスの不偏性を担保するために三層構造の担当組織**を提案し、**益と害のバランスに配慮したエビデンス総体の評価が重要であることを強調した。**

1.4.1 三層構造の担当組織

学会・研究会等の理事会、あるいは、理事会内に設置されている常設委員会を本マニュアルでは「**ガイドライン統括委員会**」と呼ぶことにする。複数の学会等が協力して診療ガイドラインを作成する場合は、各学会からの代表者で構成される協議会的な委員会が、ガイドライン統括委員会に相当する。ガイドライン統括委員会は、診療ガイドライン作成を意思決定し、予算措置等をして、診療ガイドライン作成グループの設置を進める。「**ガイドライン作成グループ**」は、診療ガイドラインが取り上げるトピック、クリニカルクエスチョン (CQ)^{*1}などを決定して、スコープを確定する。「**システムティックレビューチーム (SR チーム)**」は、診療ガイドライン作成グループが設定した CQ に対して、スコープに記載された方法に則り、システムティックレビューを実施する。SR チームがまとめたサマリーレポートに基づき推奨を作成し、最終的にガイドラインをまとめるのは、ガイドライン作成グループの役割である。

ガイドライン統括委員会、ガイドライン作成グループ、SR チームの構成員は、一部兼任したり、他のグループと協議することはあり得るが、原則として独立してそれぞれの作業を進めることで、作成過程の透明性を確保する。完成した診療ガイドラインは、最終的にガイドライン統括委員会を含めた作成主体にて承認後公開される。

ガイドライン統括委員会は作成主体 (学会等) を代表する組織であるのに対して、ガイドライン作成グループは、学会員に限らず患者・市民も含めて様々な背景を持つ人たちが参加すべきであり、ガイドライン統括委員会とは異なる組織構成となる。また、SR チームは、システムティックレビューが実施できる技能を有することが求められるために別組織となることが想定される。

^{*1} クリニカルクエスチョンのほかに、ヘルスクエスチョン、ヘルスケアクエスチョン、レビュークエスチョン等の表現も用いられる。

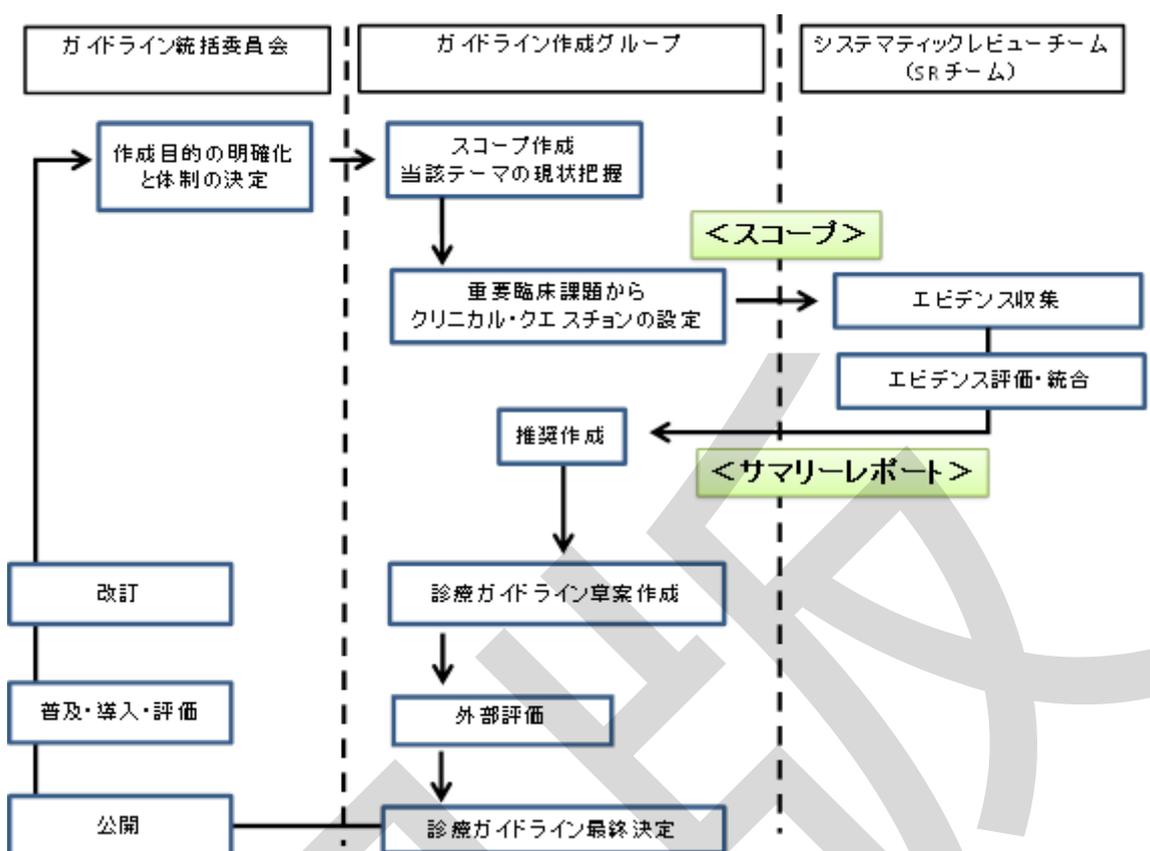


図 1-1 診療ガイドライン作成プロセスと担当組織

1.4.2 作成プロセスの不偏性

診療ガイドラインの作成プロセスには、エビデンス総体 (Body of Evidence) の評価、推奨の作成など、作成者の判断が求められる重要な場面が数多くある。作成者は、そのような判断に先入観が入り込まないように細心の注意を払うが、個人の努力には限界があり、判断の偏りを避けることは容易ではない。したがって、作成プロセスの全体について、判断の偏りを避ける仕組みを導入することが求められる。

判断の偏りが懸念される問題として利益相反 (COI) の問題がある。診療ガイドラインで言及される医薬品・医療機器に関連する企業の株の保有や金銭提供といった問題のほかに、研究費補助も経済的 COI の原因となり得る。自らが専門とする治療法にはポジティブな意見を持つ傾向があること、自分の職業上の地位が診療ガイドラインの推奨によって影響を受ける場合等にもアカデミック COI によって判断に偏りを生じることがあり得る。また、個人的な COI のほかに、学会等の診療ガイドラインを作成する組織全体についても配慮が必要である。

判断の偏りは、無意識のレベルでも影響することがあり、正しい判断をしようとする本人の意志のみでは限界がある。対策として、アカデミック COI については、様々な知的利害を持つ者をガイドライン作成グループ等の構成員に加えることにより、討論を通じて知的利

害のバランスをとることが有効である。また、経済的利害については、予めルールを定めておいて、作成委員会への参加、あるいは決定プロセスへの参加に制限を設ける方法が用いられる。さらに、すべての作成プロセスについて、判断と決定の根拠や理由を記述して公開することが求められる。

1.4.3 エビデンス総体の評価

ひとつの臨床上的問題（CQ）に対して収集し選択した全ての研究報告を、アウトカムごと、研究デザインごとに評価し、その結果をまとめたものをエビデンス総体と呼ぶ。臨床研究は、同一のテーマに対するものであっても、研究デザインの違い、研究対象の違い、介入方法の違い、アウトカムの測定方法の違い、統計的な不確実性などによって、必ずしも同一の結果を示すとは限らない。エビデンス総体を構成する臨床研究の論文を検索・収集し、評価・統合する一連のプロセスをシステマティックレビューといい、偏り（bias）を避ける最善の方法である。

1.4.4 益と害のバランス

介入によってもたらされる結果としてのアウトカムには、期待される効果（益）のみではなく、有害な事象（害）も含まれる。CQを設定する際には、考慮すべき益と害に関する重大なアウトカムを列挙し、そのすべてについてシステマティックレビューによってエビデンス総体を評価し、益と害のバランスを推奨決定に活かすことが重要である。なお、患者にとっての不利益としては、害としての患者アウトカムのほかに、費用負担の増加や身体的あるいは精神的な負担なども考慮が必要である。

*1 クリニカルクエスションのほかに、ヘルスクエスション、ヘルスケアクエスション、レビュークエスション等の表現も用いられる。

1.5 診療ガイドラインの種類

診療ガイドライン作成にシステマティックレビューによるエビデンス総体の評価と統合が組み込まれ、さらに、作成プロセスのすべてにわたって透明性を確保すべく、詳細な記述をすることになると、必然的に診療ガイドラインは数百ページ程度の膨大なものとならざるを得ない。本書で作成方法を提示するのは、このような「詳細版 (Full-version) 診療ガイドライン」である。一方、利用者が日常診療で活用する際には、システマティックレビューの詳細などは常に参照するものではなく、必要が生じたときに参照できるようにウェブサイトなどに公開されていれば良い。日常診療の診療支援として必要な内容をコンパクトにまとめたものを「実用版診療ガイドライン」と呼ぶことができる。さらに、多忙な日常診療の現場で参照できるようにクイックリファレンスガイドのような「簡易版診療ガイドライン」を作成することも有用である。診療ガイドラインの内容のエッセンスを患者あるいは一般国民に知ってもらうために「一般向けガイドライン解説」を作成することも重要である（詳細は第7章）。

1.6 診療ガイドラインに期待される役割

我が国の診療ガイドラインは、学会・研究会などの学術団体が、自主的な活動として作成している場合が多い。したがって、学会員が実施する診療を支援することが第一の目的となる。しかし、学術団体が発行する学術雑誌が、会員のみならず、我が国あるいは世界全体で研究成果を共有することを目指すのと同様に、診療ガイドラインも広く我が国の医療全体に貢献することが強く期待される。また、患者と医療者の意思決定を支援することを目指す以上、医療者のみでなく、患者・国民にも診療ガイドラインの考え方と内容を知ってもらう取り組みが重要となる。

診療ガイドラインの活用が期待される領域として、診療、教育、研究、そして、医療政策が考えられる。

○ 診療

患者と医療者の意思決定の支援は、最も重要で最優先されるべき診療ガイドラインの役割である。医療者と患者による意思決定の基礎資料として活用が期待される。また、患者は、診療ガイドラインの概要を知ることによって、これから受ける医療に対して見通しが持てて不安の解消につながり、医療者との話し合いがスムーズに進むことが期待される。

診療ガイドラインは、医療機関内における診療の質の向上の活動において、診療科等において、あるいは医療機関全体において、診療の内容をチームとして自己評価し、診療の質の向上を目指す取り組みにおいて中核に位置づけられるべきである。また、診療ガイドラインに基づいて作成されるクオリティインディケーター(QI)は、医療機関における診療の質を測定する客観的な指標として重要である。

我が国の医療は数多くの医療機関、多数の医療者が担っており、すべての医療機関、医療者が診療ガイドラインを診療の中心に位置づけることにより、我が国全体の診療の質の向上が期待される。また、異なる地域、異なる医療機関、そして、異なる医療者の間で、日常診療の内容にはある程度の多様性が生じるが、それが許容範囲を超え、診療の質に無視できない格差が生じないように、診療ガイドラインが広く活用されるべきである。

○ 教育

医学部等を卒業した医療者は、数十年にわたって医療を担うことになるが、現代医学の進歩はめざましく、生涯教育として最新医療の修得を続ける必要がある。学部教育では、診療ガイドラインの具体的内容よりも、診療ガイドライン活用の基本的な考え方を習得することが望まれる。

卒後の初期臨床研修・専門医研修では、指導者の下で、診療行為の実際を習得してゆ

くが、その際に診療ガイドラインが指導の中核となることにより、最新の医療を研修できると同時に、診療ガイドラインを日常診療で活用する具体的方法を習得することが期待できる。

さらに、生涯教育において、医療者が最新の医学・医療を継続的に習得して最善の医療を提供する上で、診療ガイドラインは最も重要な情報源となる。

○ **研究**

診療ガイドラインの作成過程でエビデンス総体の評価を行った際に、研究が不足していて十分なエビデンスが得られていない研究テーマが明らかとなる。そのような研究テーマを、優先度が高い研究課題として提案することにより、将来の研究促進に資することができる。

○ **医療政策**

我が国における医療の質は、医療機関、医療者の自主的な努力によって支えられているが、同時に、医療保険制度などの公的な仕組みによる影響も大きい。したがって、診療ガイドラインの提案する推奨が、医療保険制度などの医療制度、医療政策の決定に際して配慮されることが望ましい。

Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017

第2章 準備

2016年3月15日版

2.0 概要

本章では、診療ガイドライン作成前の準備段階で行うべき作業概要および手順について説明する。

2.0.1 ガイドライン作成に向けての準備

ガイドライン作成開始前の準備作業は、ステップ1からステップ5までの5つのステップに分けられる。

- ステップ1：ガイドライン統括委員会の設置
- ステップ2：ガイドライン作成手順およびスケジュールの決定
- ステップ3：COI（Conflict of Interest：利益相反）管理方針の決定
- ステップ4：ガイドライン作成資金の準備
- ステップ5：ガイドライン作成組織の編成

2.0.2 COIの管理方針

診療ガイドラインは、信頼性の高い情報源として医療現場を中心に広く社会に認識されることから、作成過程の厳密さやその透明性の担保は非常に重要であり、COIを開示し、COIへの対応策を講じる必要がきわめて高い。海外ではガイドライン上での推奨グレードの引き上げと学会や医師への企業献金の関連を問う報告などをはじめとし、社会的な注目を集めている。

診療ガイドライン作成開始前の準備段階から、診療ガイドライン作成におけるCOIの管理方針をあらかじめ決め、診療ガイドライン作成過程を通じてその方針に則って管理することが求められる。

2.0.3 ガイドライン作成への患者・市民参加

① 患者・市民参加の必要性

診療ガイドラインの目的は、医療の現場で患者と医療者による意思決定を支援することであり、医療者からの視点だけではなく、診療ガイドライン作成に患者・市民の視点を反映することが非常に重要である。診療ガイドラインを医療者のみで作成した場合、ガイドラインの対象集団の価値観や希望、重要視する点等について見落とししたり、配慮したようでも、実際には見誤ったりする可能性がある。対象集団の実状により即した方法で患者関連アウトカムを検討するためには、診療ガイドライン作成過程に患者・市民参加を図ることは必要不可欠である。

② ガイドライン作成への患者・市民参加の方法

- 1) ガイドライン作成グループメンバーや外部評価委員に対象集団から参加いただく。
- 2) スコープ作成時に対象集団も含めた協議、もしくは文献調査や質問紙調査結果等を検討

し協議を行う。

3) 推奨作成する際に、対象集団を含めた協議を行う。

4) ガイドラインの草案に対する外部評価の際に、対象集団からのフィードバックを受け、必要に応じた修正を施す。

③患者・市民参加のための準備——患者代表の募集・教育・研修

ガイドライン作成グループと患者間での協議を行う場合、より効果的な討議にするためには、患者参加のための教育・研修をはじめとした準備が必要になる。

たとえば、英国のNICE (National Institute for Health and Care Excellence) には患者・市民参加を促すプログラムがあり、このプログラムは、診療ガイドライン作成への患者参加を促し支援する他、患者団体の選定、診療ガイドライン作成グループに参加する患者の採用・教育研修、患者視点がNICEの診療ガイドラインに反映されているかどうかの確認を行う。

また、患者を公募や正式な応募プロセスにより選考した後に、以下のような内容の教育・研修ワークショップを開催している。

- ・ NICEの活動について
- ・ ガイドライン作成についての基礎知識（クエスションの設定、エビデンスの評価・批判的吟味、エビデンスレベル、推奨案の作成、他）
- ・ 医療経済について
- ・ 他の患者代表の経験について

2.1 ステップ1：ガイドライン統括委員会の設置

ガイドライン統括委員会は、作成主体のもとで、作成に関わる委員会の設置、予算の決定などの意思決定を担う委員会をいう。単一の学会・研究会の場合、その理事会、常設委員会などが当たることが多い。また、複数の学会・研究会が合同して診療ガイドラインを作成する場合は、各学会・研究会の代表者で構成される「協議会」のような組織がガイドライン統括委員会となることもあり得る。ガイドライン統括委員会の役割は、図 1-1 を参照のこと。

○手順

- (1) ガイドライン統括委員会メンバー候補の選定
- (2) ガイドライン統括委員会メンバーの決定

○テンプレート

(なし)

○記入方法

(なし)

○記入例

(なし)

2.2 ステップ2：ガイドライン作成手順およびスケジュールの決定

診療ガイドラインは、以下の作成手順により作成される。計画にあたっては、全体を通してどのくらいの時間が必要か、各手順にどの程度の時間と費用をかけるかを考慮し、具体的に立案するとよい。

作成主体とは診療ガイドライン作成に責任を持つ学会等の団体をいう。単一の学会・研究会の場合もあるが、選定されたテーマ/トピックによっては、関連する複数の学会・研究会が、準備の段階から合同して作成を進めることもある。たとえば、内科系学会と外科系学会、医科系学会と歯科系学会、医科系学会と看護系学会等、多様な専門的視点を得ることで、診療ガイドライン作成の全過程を通して、偏りの少ない診療ガイドラインの作成を実現できる。診療ガイドラインを作成する上で、偏りのない作成組織の編成は最も重要である。特に、ガイドライン統括委員長をはじめとした各組織の責任者の選出は、経済的、およびアカデミックな利害関係に配慮して慎重に行う。

・作成過程全体の手順

- 1) 作成目的の明確化
- 2) 作成主体の決定
- 3) 事務局・診療ガイドライン作成組織の編成
- 4) スコープ作成
- 5) システムティックレビュー
- 6) 推奨作成
- 7) 診療ガイドライン草案作成
- 8) 外部評価・パブリックコメント募集
- 9) 公開
- 10) 普及・導入・評価
- 11) 改訂

○テンプレート

【2-1 ガイドライン作成手順およびスケジュール】

○記入方法

【2-1 ガイドライン作成手順およびスケジュール 記入方法】

○記入例

(なし)

2.3 ステップ3：COI 管理方針の決定

COI (Conflict of Interest: 利益相反) とは、教育・研究に携わる専門家としての社会的責任と産学連携の活動に伴い生じる利益などが衝突・相反する状態のことをいう。COI は、アカデミック COI と経済的 COI に大別され、個人的な COI と同様に組織的な COI に対する検討、対応が求められる。

①COI の定義

- ・「厚生労働科学研究における利益相反の管理に関する指針」(2008年)

COI とは、具体的には、外部との経済的な利益関係等によって、公的研究で必要とされる公正かつ適正な判断が損なわれる、又は損なわれるのではないかと第三者から懸念が表明されかねない事態をいう。公正かつ適正な判断が妨げられた状態としては、データの改ざん、特定企業の優遇、研究を中止すべきであるのに継続する等の状態が考えられる。

- ・ ICMJE (国際医学雑誌編集者委員会) による生物医学雑誌への投稿のための統一規程 (2010年改訂版)

利益相反は、著者 (あるいは著者の所属機関)、査読者または編集者が、自らの意思決定に不適切な影響 (バイアス) を与える財政的または個人的な利害関係を有する場合に問題となる。(中略)

これらの利害関係は、影響力がごくわずかなものから、意思決定に多大な影響力をもつものまで多様である。(中略)

財政的利害関係 (雇用、顧問、株式の所有、謝礼金、報酬を受けた専門家証言など) は、もっともわかりやすい利益相反であり、雑誌、著者、そして科学そのものの信頼性をもっとも損なうものといえる。利益相反が存在する可能性の見落としや置き違えを防ぐために、このような情報は論文の一部となっている必要がある。

- ・ Institute of Medicine (IOM). Conflict of Interest in Medical Research, Education, and Practice. Washington, D. C.: National Academies Press; 2009.

利益相反とは、第一義的な利害 (研究の整合性、患者の福利、医学教育の質) に関係した専門家としての判断・行為に対して、二次的な利害 (金銭的収益だけではなく、専門家としての達成や、個人的な功績に対する認識や、友人・家族・学生・同僚に対する便宜) が不当に影響を与えてしまうリスクを生み出す状況のセットのことである。

②COI の種類

COI には、知的 COI (個人の専門性や好みなど)、職業上の利害 (昇進、キャリア形成など) が関係するアカデミック COI と、特定の企業/団体との経済的関係、研究費取得などが関係する経済的 COI に大別される (表 2-1)。個人的な COI と同様に、ガイ

ライン作成グループメンバーが所属する学会等組織のアカデミック COI、経済的 COI も診療ガイドライン作成に影響を及ぼす可能性がある。

表 2-1 COI の種類

	アカデミック COI	経済的 COI
個人的 COI	<ul style="list-style-type: none"> ・ 個人の専門性と好み ・ 昇進 ・ キャリア形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 特定の企業/団体から本人、家族への経済的利益の提供 ・ 研究費取得の利益 ・ 機器、人材、研究環境の提供
組織的 COI	<ul style="list-style-type: none"> ・ 学会・研究会が推奨する専門性 ・ 学会・研究会の学問的発展 ・ 利害関係のある他組織との競争 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 特定の企業/団体から学会・研究会への経済的支援 ・ 学会・研究会の経済的発展

○手順

(1) COI 管理方針 (COI 管理指針、COI 申告書) の決定

1) 個人的 COI への対応

診療ガイドライン作成組織の編成前に、候補者から経済的 COI の自己申告を診療ガイドライン統括委員会に提出してもらい、作成組織への参加の適否を検討する。診療ガイドラインの内容と関連する企業/団体等からの資金提供を受けている候補者はガイドライン作成上のいかなる役割も担わない、などの対応が必要である。特にガイドライン統括委員長、ガイドライン作成グループ責任者は、本ガイドラインに関連する COI の視点から、作成の中立性が担保できるか否か、外部からの疑念の対象にならないかについて、学会理事会等が十分検討を行った上で、適切な人物を選出する必要がある。

アカデミック COI への対応としては、特にガイドライン作成グループの構成員が特定の専門領域に偏らないように配慮する必要がある。

(対応策の例)

- ・ COI を有するメンバーをリーダーにしない。
- ・ COI を有するメンバーを全メンバーの 2/3 以上にしない。
- ・ 必要に応じて、COI を有するメンバーの役割制限を施す。
- ・ 多様なメンバー構成にする。
- ・ 推奨作成時には、特定の人物の意向が反映しないような合意形成方法をあらかじめ検討し準備する。

2) 組織的 COI への対応

組織的 COI の中で、診療ガイドライン作成資金は特に重要である。診療ガイドラインの内容に影響を与える可能性のある特定の団体からの寄付などが、診療ガイドラインの作成に影響を及ぼす可能性について、ガイドライン統括委員会において十分な議論が必要である。

組織的 COI の中のアカデミック COI への対応としては、診療ガイドラインの内容に関連

する可能性のある学会・研究会が幅広く参加し、合同で作成に当たることがきわめて重要である。

(2) ガイドライン作成グループメンバー等の候補者選定

(3) COI 申告依頼・申告内容変更受付

作成の過程で経済的な COI に変更が生じた場合は、ガイドライン作成グループ委員長に自己申告するように委員全員に周知する。

(4) 役割分担・役割範囲の決定

COI 申告内容に基づき、ガイドライン作成メンバー等の選定およびガイドライン作成過程における役割分担・役割範囲を決定する。

(5) COI に関する情報管理と開示

COI の管理と対応に関する事項は、診療ガイドライン上に公開すべきである。ただし、個人別に収集した COI 申告書は秘匿すべき個人情報が含まれている可能性があるため、診療ガイドライン統括委員会において厳重に管理し、診療ガイドライン公開後、次のガイドライン改訂までの間は保管する。

○テンプレート

【2-4 COI 報告 ① 経済的 COI 申告書例】

【2-5 COI 報告 ② 経済的 COI 申告サマリーと対応方針】

○記入方法

【2-4 COI 報告 ① 経済的 COI 申告書例 記入方法】

【2-5 COI 報告 ② 経済的 COI 申告サマリーと対応方針 記入方法】

○記入例

(なし)

2.4 ステップ4：ガイドライン作成資金の準備

診療ガイドライン作成にどの程度の資金が必要か予算を組み、作成資金をどこから拠出するのか記載する。診療ガイドライン作成に要する主な費用には、交通費、会議会場費、文献検索・収集に関わる費用、製本等公開のために必要な費用などがある。公的資金、企業資金だけでなく、学会の資金を使用する場合も記載する。

○手順

- (1) 作成資金の費用項目を挙げ、予算案を作成する。
- (2) 資金提供者を検討し、確保する。

○テンプレート

【2-3 ガイドライン作成資金】

○記入方法

【2-3 ガイドライン作成資金 記入方法】

○記入例

(なし)

2.5 ステップ5：ガイドライン作成組織の編成

診療ガイドライン作成組織には、ガイドライン統括委員会のもと、ガイドライン作成事務局、ガイドライン作成グループ、システマティックレビューチーム、外部評価委員会が必要である。ステップ2であらかじめ決定した作成組織編成方針に従って、組織編成を進めていく。

①診療ガイドライン作成事務局

診療ガイドライン作成の進行管理、ガイドライン作成組織のメンバー間の連絡、作成会議の日程調整、会議室の確保、文献収集等の事務作業、ガイドライン作成資金の管理などを担当する事務局を設置する。

②ガイドライン作成グループ (Guideline Development Group: GDG)

ガイドライン作成グループは、診療ガイドライン作成の企画書とも言うべきスコープを作成し、診療ガイドラインが取り上げるべき問題（クリニカルクエスチョン）を決定し、システマティックレビューの結果を受けて推奨を作成して診療ガイドライン草案を作成する責任を負う（図 1-1）。ガイドライン作成グループの編成は、ガイドライン統括委員会が行う。疾患の特性、どのようなガイドラインを作成するかにもよるが、10 数名で構成されることが多い。診療ガイドラインの内容に関係する多様な領域の専門家が幅広く含まれるべきである。診療ガイドラインが扱うトピックの専門家を複数の関連学会から利害関係を熟慮したうえでバランスよく選出するほか、プライマリケア医、看護師や薬剤師などの医療職、診療ガイドライン作成に関わる専門家（図書館員など医学文献検索専門家、疫学専門家、統計専門家）、医療経済学の専門家、法律家、患者・市民、政策担当者など、性別、経済的及びアカデミックな利害関係に配慮した多様なメンバーで編成することが望ましい。また、2.3 で述べた COI への配慮が必要である。

③システマティックレビューチーム (Systematic review team: SR チーム)

システマティックレビューチーム (SR チーム) は、システマティックレビュー (SR) を担当するグループであり、ガイドライン作成グループとは独立したチームとして、ガイドライン統括委員会の指示で編成される。SR チームのメンバーは、SR の方法についてトレーニングを受け、SR 作成の十分な経験を持っていることが望ましい。SR チームは、各 CQ に対して、既存のシステマティックレビュー論文の採用、海外の診療ガイドラインの適応 (adaptation) の可否を判断して、新たなシステマティックレビューが必要な場合は、それを実施する。我が国では、医師などの医療関係者が SR を行うことが多いと思われるが、文献検索を担当する図書館員など医学文献検索専門家、SR の方法論に習熟する疫学専門家・統計専門家などをチームに入れることでシステマティックレビューに必要な技術面のサポートを得ることが望まれる。また、2.3 で述べた COI への配慮が必要である。

④外部評価委員会の編成

外部評価委員は、診療ガイドライン草案を第三者の立場で評価し、改善のための助言を行う。外部評価委員は、ガイドライン統括委員会が任命する。2.3で述べたCOIへの配慮が必要である。利害関係にある複数の関連医学会の疾患専門医とプライマリケア医、その他の医療職、疫学専門家、経済学者、法律専門家、患者・市民などを指名して評価を受けるほか、テーマによっては、学会のウェブサイトなどに一定期間公開して幅広くパブリックコメントを求める方法も検討が必要になる。

○手順

- (1) 各組織のメンバー編成方針に従って、メンバー候補者を選定する。
- (2) COI 申告の依頼をする。
- (3) COI 申告内容に基づき、ガイドライン作成メンバー等の選定およびガイドライン作成過程における役割分担・役割範囲を決定する。

○テンプレート

【2-2 ガイドライン作成組織】

○記入方法

【2-2 ガイドライン作成組織 記入方法】

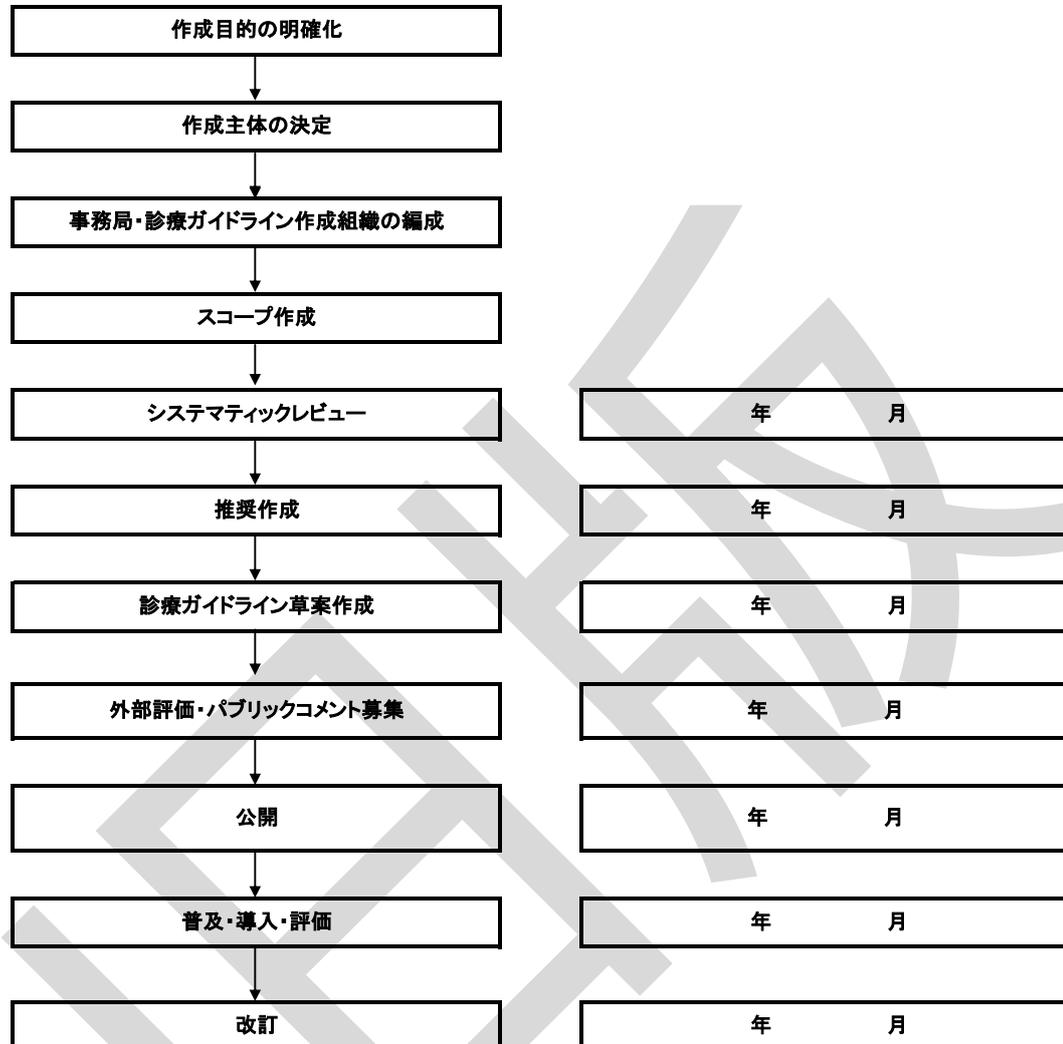
○記入例

(なし)

2章 テンプレート

【2-1 ガイドライン作成手順およびスケジュール】

タイムスケジュール



【2-4 COI 報告 ① 経済的 COI 申告書例】

診療ガイドライン名	
氏 名	
所 属	

上記の診療ガイドラインに関連する____年__月__日から____年__月__日の期間の企業・組織・団体との経済的関係について以下の通り申告する。

関連項目	申告基準	COIの有無	本人/家族	時期	企業・組織・団体名	備考
役員・顧問職	万円 以上/年	有・無	本人 家族			
株	万円 以上/年	有・無	本人 家族			
特許権使用料	万円 以上/年	有・無	本人 家族			
講演料	万円 以上/年	有・無	本人			
原稿料	万円 以上/年	有・無	本人			
研究費（受託・共同研究費）	万円 以上/年	有・無	本人			
奨学（奨励）寄付金	万円 以上/年	有・無	本人			
寄附講座	所属の有無	有・無	本人			
その他 ()	万円 以上/年	有・無	本人 家族			

申告日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

署名： _____ 印

【2-5 COI 報告 ② 経済的 COI 申告サマリーと対応方針】

COI 報告	
経済的 COI 申告サマリー	
上記への対応方針	

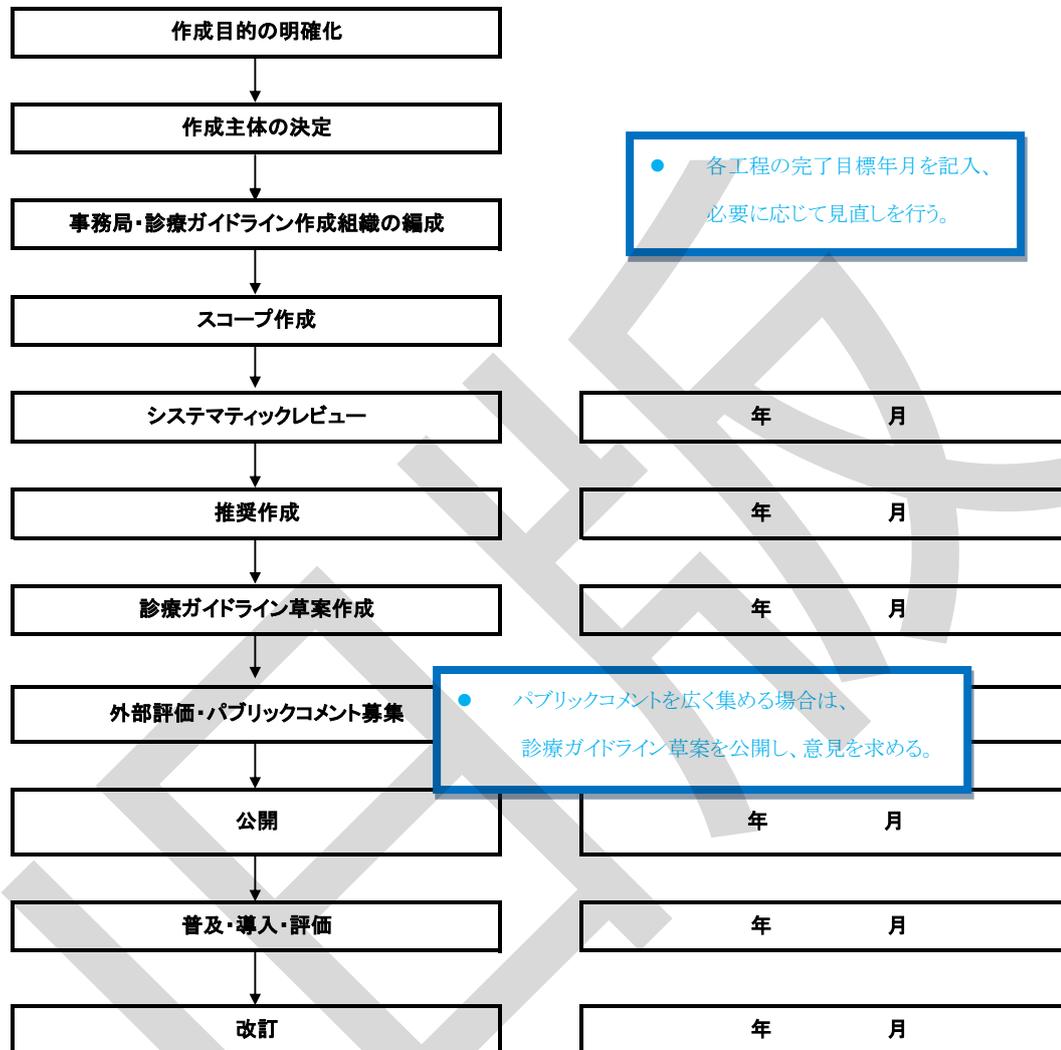
【2-3 ガイドライン作成資金】

費用項目	予算	資金提供者	備考

2章 記入方法

【2-1 ガイドライン作成手順およびスケジュール 記入方法】

タイムスケジュール



【2-4 COI 報告 ① 経済的 COI 申告書例：記入方法】

診療ガイドライン名	
氏 名	
所 属	

上記の診療ガイドラインに関連する____年__月__日から____年__月__日の期間の企業・組織・団体との経済的関係について以下の通り申告する。

関連項目	申告基準	COIの有無	本人/家族	時期	企業・組織・団体名	備考
役員・顧問職	万円以上 ／年	有・無	本人 家族			
株	万円以上 ／年	有・無	本人 家族			● 初回は、直近3年分について記載
特許権使用料	万円以上 ／年	有	本人 家族			● COIがある場合、関係が生じた時期について記載する
講演料	万円 以上／年	有・無	本人			● 実際に関係があったのが本人か家族か記載する。 ● 家族は一般に2親等以内
原稿料	万円 以上／年	有・無	本人			
研究費（受託・共同研究費）	万円以上 ／年	有・無	本人			
奨学（奨励）寄付金	万円以上 ／年	有・無	本人			
寄附講座	所属の 有無	有・無	本人			
その他 ()	万円 以上／年	有・無	本人 家族			

申告日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

署名： _____ 印

【2-2 ガイドライン作成組織 記入方法】

(1)ガイドライン 作成主体	学会・研究会名	対象となるテーマ/トピックスに関連する複数の 関連・協力学会で作成する。
	関連・協力学会名	
	関連・協力学会名	
	関連・協力学会名	

(2)ガイドライン 統括委員会	代表	氏名	所属機関/専門分野	所属学会	作成上の役割
	各代表者には ✓を入れる。		専門分野が明確に なるように記載する。		作成の役割、 担当を記載する。

(3)ガイドライン 作成事務局	代表	氏名	所属機関/専門分野	所属学会	作成上の役割

(4)ガイドライン 作成グループ	代表	氏名	所属機関/専門分野	所属学会	作成上の役割

(6)システムティック レビューチーム	代表	氏名	所属機関/専門分野	所属学会	作成上の役割

(7)外部評価委員会	代表	氏名	所属機関/専門分野	所属学会



Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017

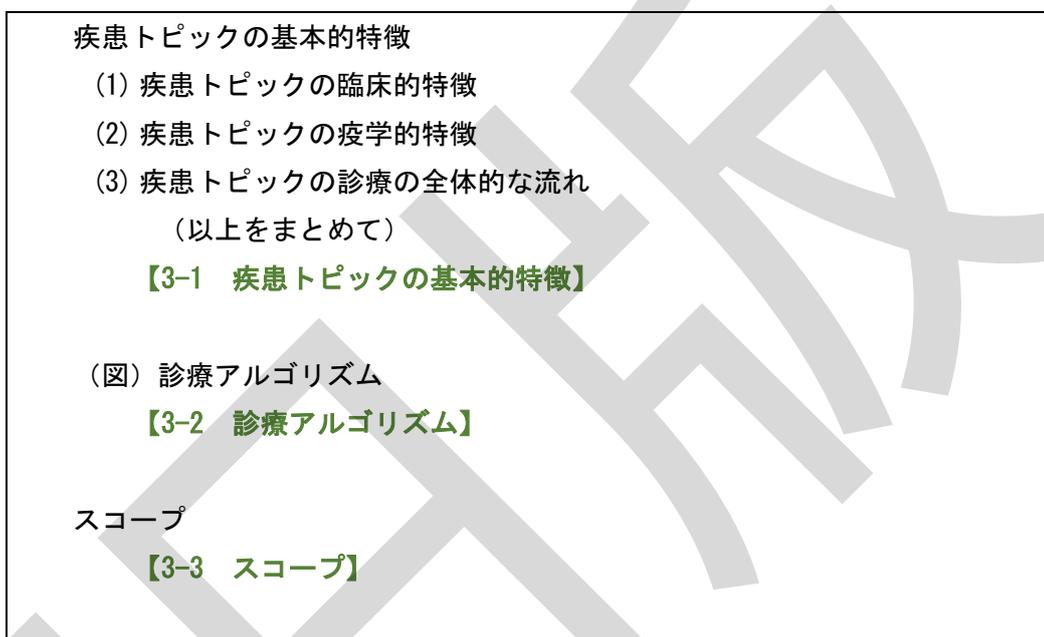
第3章 スコープ

2016年3月15日版

3.0 概要

スコープは、診療ガイドラインの作成にあたり、診療ガイドラインが取り上げる疾患トピック¹の基本的特徴、診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項、システマティックレビューに関する事項、推奨作成から最終化（finalization）、公開に関する事項などを明確にするために作成される文書であり、診療ガイドライン作成の企画書とも言える文書である。

標準的なスコープへの記載項目は、【3-3 スコープ】のような様式が多いが、本書では「疾患トピックの基本的特徴」も加えて、以下のボックス内の構成を提案する。



○ステップ

診療ガイドライン作成は、主に、ガイドライン作成グループとシステマティックレビューチーム（SR チーム）によって進められるが、スコープは、診療ガイドライン作成の開始に当たって、ガイドライン作成グループの協議によって作成する。草案を作成した段階で、外部評価委員による外部評価を実施する場合もある。また、診療ガイドラインの利用が想定される医療者、患者や、診療ガイドラインによって影響を受ける行政、団体など、すべての利害関係者の意見を聞くパブリックコメントのプロセスを経て確定する方法がとられることもある。スコープ作成の過程で変更の必要が生じた場合は、変更の理由、変更の承認プロセスを明記して変更を加え、日付とバージョンを明記して改訂版であることがわかるようにする。

¹ 疾患そのもののこともあるが、診断、治療、予防などのテーマに特化したトピックを取り上げることもあり得るので、「疾患トピック」とした。

スコープが確定されると、システマティックレビューのプロセスに進むため、確定後に内容を変更することはできない。したがって、ガイドライン作成グループの討議によって、確定する必要がある。



3.1 ステップ1：スコープ全体の作成方針の決定

本マニュアルでは、スコープで決定し記述すべき標準的な項目を提案してあるが、個々の診療ガイドラインの事情によって項目の追加あるいは省略はあり得るので、ガイドライン作成グループの最初の会議において、ガイドライン統括委員会の決定事項を確認した上で、スコープ全体の作成方針を決定する。

○手順

(1) ガイドライン統括委員会が決定した事項の確認

ガイドライン統括委員会が決定した事項を確認する。統括委員会からの口頭による説明、文書による提示などの方法がとられる。

(2) 診療ガイドライン作成プロセスの全体像の確認

本マニュアル1章「診療ガイドライン総論」などを元に、作成プロセスの全体像を確認する。患者・市民を代表する立場の委員など、診療ガイドライン作成に関して予備的な知識を持たない委員が参加することを前提に、委員全体で全体像を確認することが望ましい。

(3) スコープで記載する事項の決定

本マニュアルが提案するスコープのテンプレートをベースにしつつ、記載項目の追加あるいは省略について決定する。

3.2 ステップ2：疾患トピックの基本的特徴の整理

診療ガイドラインが取り上げる疾患トピックの基本的特徴を、臨床的特徴、疫学的特徴、診療の全体的な流れについて整理する。また、診療の全体的な流れについては、「診療アルゴリズム」として図示することが勧められる。これらの事項を整理することにより、診療の現状を整理し、診療ガイドラインが取り上げるべき事項を重要臨床課題として明確にして行くことが可能となる。

○手順

(1) 臨床的特徴、疫学的特徴の検討

臨床的特徴、疫学的特徴は、教科書のように網羅的に解説する必要はなく、診療ガイドラインの推奨を理解するために必要な事項を取り上げる。本マニュアルでは作業の効率化を図るために作業班が会議の前にドラフトを作成することを前提としており、ガイドライン作成グループ会議では、ドラフトを元に検討を進める。また、この部分の作成はスコープ作成の後半で行っても良い。

臨床的特徴としては、病態生理、臨床分類、歴史的事項などが主な記載事項となる。疫学的特徴としては、罹患率、死亡率、受療率、生存率などの現状、経年変化、地域特性などが主な記載事項となる。

(2) 診療の全体的な流れの検討

「診療の全体的な流れ」とは、診療ガイドラインが取り上げる疾患トピックにおける診療の全体像を、疾患の臨床分類と分類された各群の患者への治療の選択という形式でまとめたものである。

作業班によるドラフトを元に、ガイドライン作成グループ会議で検討する。草案作成にあたっては、新しいエビデンスを把握し、確実に反映させるために、表3-1に示す様々な方法がとられる。委員による提案は、最も重要な情報であるが、委員編成による偏りには注意を要する。スコーピングサーチは偏りのない情報が得られる利点があるが、検索法に関する技術を要する。学会内外からの意見募集も診療現場のニーズを取り上げることができる利点がある。ただし、時間がかかるために、時間に余裕がない場合には、スコープ草案作成後のコメント募集として実施する方法も考慮すべきである。スコーピングサーチの具体的方法は、第4章のエビデンス検索に準じる。

表 3-1 診療の全体的な流れを把握するための情報収集の方法

委員による提案	診療ガイドライン作成グループ委員の専門知識に基づいての提案を出し合う。
スコーピングサーチ	文献検索による予備的な情報収集を実施する。海外で公表された診療ガイドライン、システマティックレビュー論文 (Cochrane など)、RCT などが検索の対象となる。
意見募集	学会員あるいは学会外から広く意見を募集する。

診療の全体的な流れは、診療アルゴリズムという形式で図示するのが効果的である。最も簡単な診療アルゴリズムの例を図 3-1 に示す。診療ガイドラインの対象疾患 X は、ステージ 1、ステージ 2 に分類されるが、ステージ 1 に対する治療としては、手術単独療法が既に確立しているのに対して、ステージ 2 に対する治療法としては、手術単独療法と手術+放射線療法の 2 種類が選択肢 (alternative care options) として考えられる例である。診療ガイドラインがエビデンス総体の評価によって推奨を作成するのは、ステージ 2 のように複数の選択肢が存在するクリニカルクエスチョンである。ステージ 1 のように治療法が確立している場合には、確立された治療法を簡単に記述するのみで十分であり、重要臨床課題、さらにはクリニカルクエスチョンとして取り上げる必要はない。

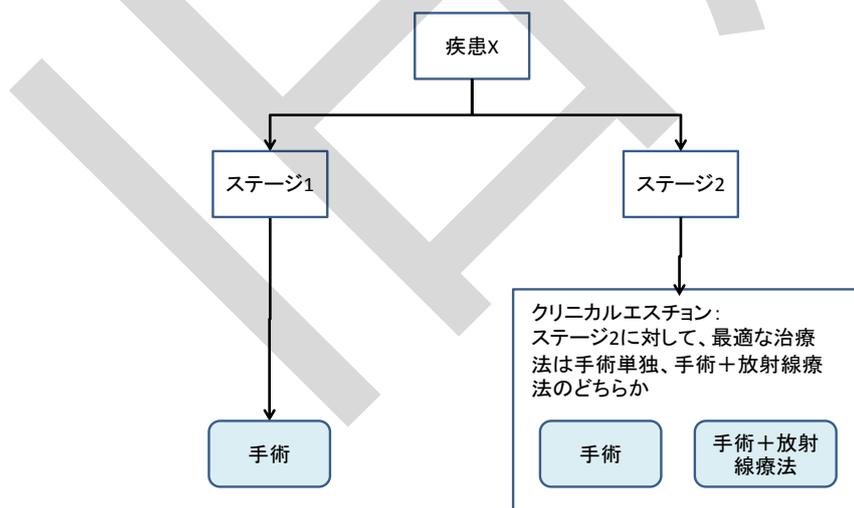


図 3-1 診療アルゴリズムの例

(3) 重要臨床課題の検討

疾患トピックの基本的特徴、特に、診療の全体的な流れ、診療アルゴリズムの検討結

果に基づいて、診療ガイドラインが取り上げる臨床上の課題を重要臨床課題（Key Clinical Issues）として決定する。重要臨床的課題としては、診断プロセスとして侵襲に高い検査を実施するか否か、最適な治療方法として何を選択すべきかなど、患者への介入に関して、患者と医療者が行う意思決定の重要ポイントの中で、アウトカムの改善が強く期待できる重要な臨床課題を重点的に取り上げる。また、診療プロセスの最適化が見込まれる大きな問題も取り上げられることがある。具体的には、新しい治療方法が登場してアウトカムの大きな改善が見込まれる課題、あるいは、長年の慣行によって複数の治療方法が混在し、患者アウトカムに無視できない格差が存在する課題などが重要な候補となる。

○テンプレート

【3-1 疾患トピックの基本的特徴】

【3-2 診療アルゴリズム】

○記入方法

【3-1 疾患トピックの基本的特徴 記入方法】

【3-2 診療アルゴリズム 記入方法】

○記入例

【3-1 疾患トピックの基本的特徴 記入例】

【3-2 診療アルゴリズム 記入例】

3.3 ステップ3：クリニカルクエスチョン設定

スコープで取り上げるべき重要臨床課題が決定したら、それをもとにしてクリニカルクエスチョン（Clinical Question：CQ）を設定する。ここでは、CQの定義を『スコープで取り上げることが決まった重要臨床課題（Key Clinical Issues）に基づいて、診療ガイドラインで答えるべき疑問の構成要素を抽出し、ひとつの疑問文で表現したもの』とする。

ひとつの重要臨床課題から設定されるCQの数は、ひとつのこともあれば、複数の場合もある（図3-2参照）。

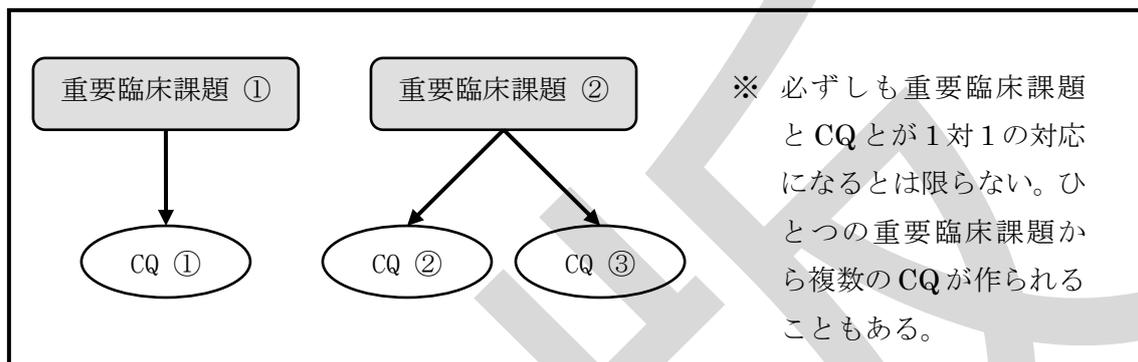


図3-2 CQ作成のイメージ

CQを明確に設定することは、この後で行うエビデンスの収集や推奨作成のために非常に重要である。CQの構成要素は、エビデンス検索を行う際の検索キーワード設定の基礎となる（4.1「エビデンスの収集」参照）。また、構成要素を明瞭に設定することでエビデンスの非直接性の評価の際に役立つ（4.3「エビデンスの評価：個々の報告評価」および4.4「エビデンス総体の評価」参照）。さらに、CQ設定時点で介入の益と害とに関するアウトカムを明確に定め、患者にとっての重要性を点数化しておくことは、推奨を作成する際に必要となる（5.2「推奨草案の作成」および5.3「推奨の作成、推奨の強さの判定」参照）。

○手順

CQの設定手順の一例として、まず重要臨床課題からCQの構成要素（P、I/C、O）を抽出し、次に抽出したOの相対的重要性を評価し、最後に抽出した構成要素を用いてCQを1文で表現するという方法がある（図3-3参照）。本項ではこの流れに沿って、重要臨床課題からCQを設定する手順を解説する。

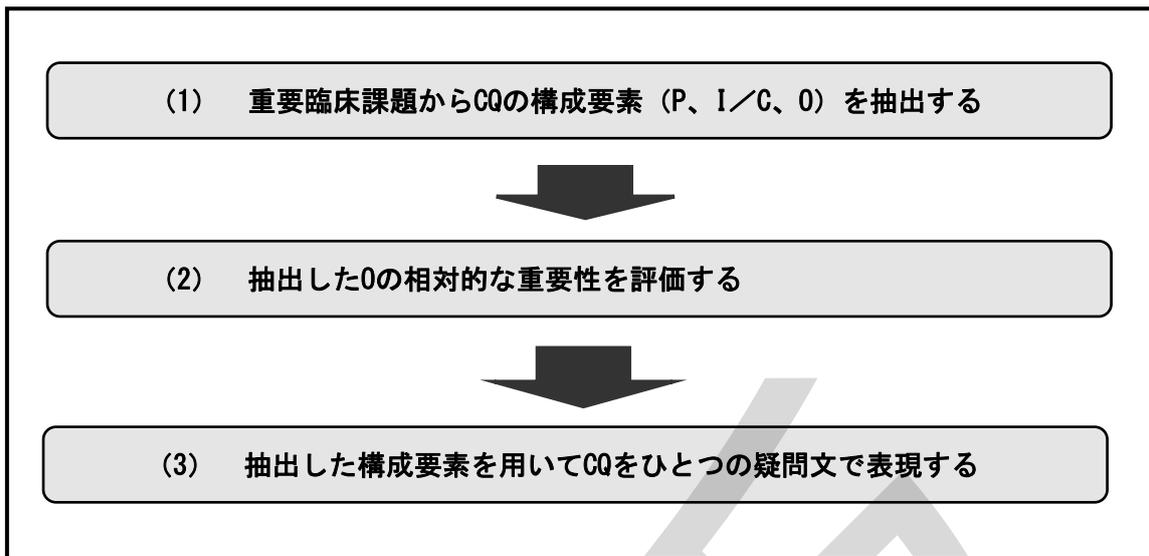


図 3-3 CQ 設定の手順

(1) CQ の構成要素の抽出

CQ の構成要素として一般的に用いられているのは、PICO (P: Patients, Problem, Population, I: Interventions, C: Comparisons, Controls, Comparators, O: Outcomes) と呼ばれる形式である。ここでは、重要臨床課題をもとにして CQ を設定する際に、これらの要素を詳細に抽出して記載する方法を紹介する。

● P の設定

P (Patients, Problem, Population) とは、介入を受ける対象のことである。ここでは、年齢や性別などの患者特性や症状・病態だけでなく、地理的要件などの要素も考慮する。すなわち、P とは、介入方法の選択が行われる『状況』そのものを指す。P の設定で考慮すべきポイントを以下に示す。

- ・ 介入の対象となる患者特性（性別や年齢など）を明確にする。
- ・ 疾患や病態、症状等を詳細に設定する。
- ・ 特定の地理的要件などがあればここに加える。
- ・ P が広義にわたる場合には、必要に応じて CQ を複数に分けることも検討する。
例えば、対象とする患者の年齢によって介入の選択肢が異なる状況がある場合には、年齢層別に CQ を設定することもあり得る。

● I/C の設定

I (Interventions) とは、設定した P に対して行うことを推奨するかどうか検討する介入の選択肢である。C (Comparisons, Controls, Comparators) は I と比較検討したい介入である。I と C は別々に設定されることもあるが、2つの介入を比較する際にどちらを I としてどちらを C とするべきか判断できない場合や、3つ以上の介入を同列に検討したい場合もあり得るため、ここでは I と C を特に明確には分けずに、I/C とし

てその選択肢をリストアップする方法を紹介する。I/C の設定で考慮すべきポイントを以下に示す。

- ・ P に対して行うことを推奨するかどうか検討したい介入の選択肢をリストアップする。
- ・ 介入の期間やアウトカムの評価時期などの時間的要素も考慮する。
- ・ 『無治療(プラセボ)』との比較を検討する場合、『無治療』も選択肢の中に入れ、選択肢の候補が1つだけにならない事に注意する。

● 0 の設定

0 (Outcomes) とは I/C で設定した介入を行った結果として起こりうるアウトカム事象(転帰事象) のことである。0 の設定で考慮すべきポイントを以下に示す。

- ・ どの介入が最も推奨されるか判断するための基準となりうるアウトカムを網羅的にリストアップする。
- ・ 患者にとって望ましい効果(すなわち、『益』のアウトカム: 死亡率の低下、QOLの向上、入院の減少など)、望ましくない効果(すなわち、『害』のアウトカム: 副作用、有害事象の発現など)の両方のアウトカムを取り上げる。
- ・ 可能な限り、『代替アウトカム』ではなく、『患者にとって重要なアウトカム』を取り上げる。代替アウトカムとは、検査値の変化など、臨床医が重視するかもしれない代理、代替、生理学的アウトカムである。患者にとって重要なアウトカムとは、生死や症状の変化など、患者自身が重視するであろう直接的なアウトカムである(表 3-2 参照)。

表 3-2 患者にとって重要なアウトカムと代替アウトカムの例

疾患・状況	患者にとって重要なアウトカム	代替アウトカム
糖尿病	糖尿病関連症状、入院、合併症	血糖、ヘモグロビン A1c
認知症	認知機能の障害、行動、介護負担	認知機能検査
骨粗しょう症	骨折	骨密度
ARDS	死亡率	酸素分圧
末期腎不全	QOL、死亡率	血中ヘモグロビン濃度
静脈血栓症	症候性静脈血栓症	無症候性静脈血栓症
慢性呼吸器系疾患	QOL、症状の増悪、死亡率	肺機能、運動能力
心血管障害・リスク	血管イベント、死亡率	血清脂質

(相原守夫 他. 診療ガイドラインのための GRADE システム - 治療介入 - より引用)

(2) 抽出した 0 の相対的な重要性の評価

上記のプロセスで検討するアウトカムが全てリストアップされたら、それぞれのア

アウトカムの重要性を評価して点数を付与し、必要に応じて数を絞り込む。

● アウトカムの重要性の点数化

それぞれのアウトカムが『介入を受ける患者にとってどの程度重要と考えられるか』を評価する。点数は1～9点とし、得点が高いほどそのアウトカムは患者にとって重要性が高いとする方法がとられることもあり、本書ではその方法を紹介する。点数の判定は、ガイドライン作成グループの経験や既存の研究結果に関する予備知識などに基づいて主観的かつ相対的に行う。また、評価には患者の視点を取り入れることが望ましいこともある。付与した点数からアウトカムを選択する方法としては、1～3点は『重要ではない』、4～6点は『重要』、7～9点は『重大』として分類（図3-4参照）して、実際にシステマティックレビューに含むアウトカムは『重要』なもの、『重大』なものを採用する、などがある。

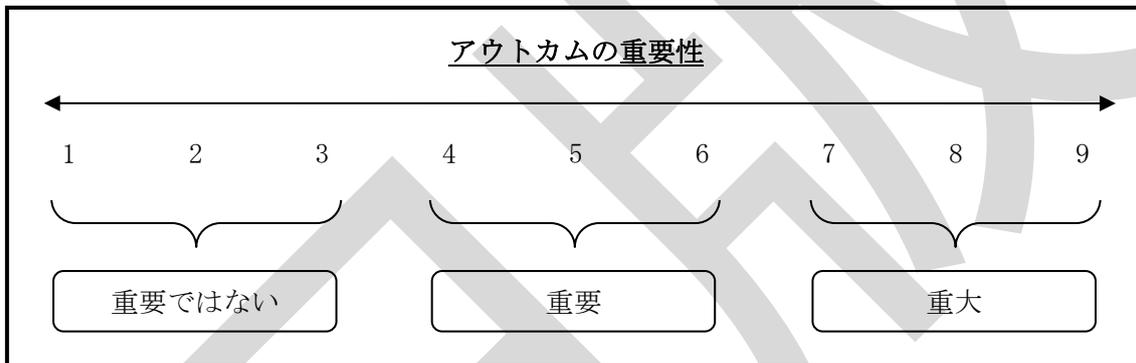


図3-4 アウトカムの重要性の点数と分類

● 点数化の一例

アウトカムの点数付与の具体例として、腎不全で高リン酸血症の患者に対するリン酸低下薬投与の有用性について検討したケースを紹介する。アウトカムの候補として、『死亡』、『骨折』、『軟部組織の石灰化による疼痛』、『疼痛を伴わない腹部膨満』の4つを取り上げたとする。ガイドライン作成グループ内で検討した結果、患者にとって極めて重大なアウトカムであると考えられる『死亡』には9点を付与し、『骨折』には7点を付与した。患者にとって重要だが重大とまではいえないと考えられる『軟部組織の石灰化による疼痛』には5点を付与した。また、患者にとっては重要といえない『疼痛を伴わない腹部膨満』には2点を付与した。ただし、これらはあくまで一例に過ぎず、同じアウトカムであっても、検討する患者の状態や対象とする疾患によってアウトカムの重要性も異なってくるため、点数が変わりうることに留意する。

● Delphi（デルファイ）法によるアウトカム点数決定の合意形成

各アウトカムの重要性の点数は、専門家や患者代表で構成されたガイドライン作成グ

ループ内で合意を形成して決定する。一般に、グループ内の意見を集約する方法として、会議や審議会、パネルディスカッションでの意見交換が用いられることが多い。しかし、これらの方法はグループにおける権威者や発言力のある者など、特定の人物の意見が結果に過度の影響を及ぼす可能性がある。このような影響力を極力排除する手段のひとつとして、デルファイ (Delphi) 法がある。Delphi 法は、多数の専門家や個人にアンケート調査を行い、その結果を回答者にフィードバックし、さらにアンケート調査を繰り返すことにより全体の回答や意見を絞っていく方法である。ここでは、この手法を用いて各アウトカム点数の合意形成を図るプロセスの例を紹介する。(図 3-5 参照)

はじめに合意形成のルールを決めておく。例えば、『3 点以内に全員の回答が集約されるまで投票を繰り返す。ただし投票回数は最大 5 回までとする。採用する点数は最終投票結果の中央値とする。』などである。合意形成のルール設定ができれば、中立的な立場のファシリテーターを一人決め、各メンバーは投票用紙にそれぞれのアウトカムの重要性の点数と、その点数を付けた理由を記述して匿名で投票する。ファシリテーターはメンバーの投票結果を集約し、結果を各人にフィードバックする。各メンバーはフィードバックされた結果を参考にして点数を再検討し、再度投票する。この投票とフィードバック、点数の再検討というプロセスを、事前に設定した合意形成のルールに従って繰り返し行う。リストアップされた全てのアウトカムについての合意形成が終了するまでこの作業を行う。

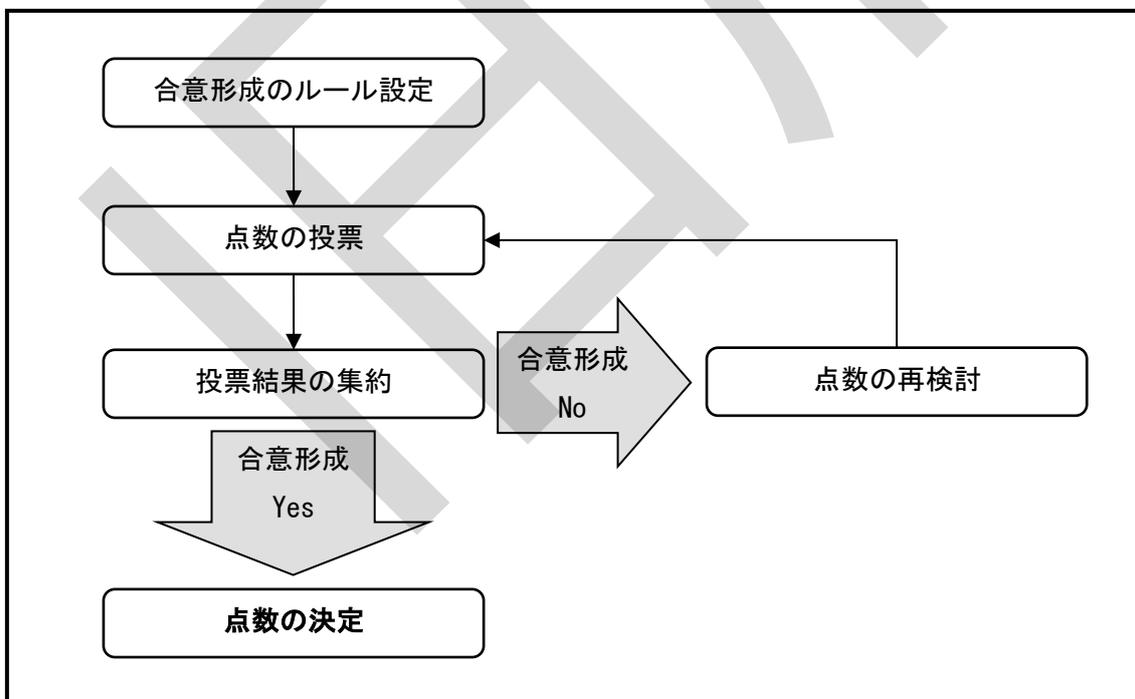


図 3-5 Delphi 法によるアウトカムの重要性点数の合意形成フローの例

● 採用するアウトカムの絞込み

『重大』または『重要』に分類されたアウトカムの数が多い場合は、必要に応じてアウトカムの絞込みを行う。採用するアウトカムの数はシステマティックレビューを行うメンバーの経験やスキル、診療ガイドライン作成にかけられる時間を考慮して決定する。ひとつの目安として、『重大』または『重要』に分類されたアウトカムのうち、重要性の得点が高いものから最大7個程度を上限として採用することもある。

● アウトカムの重要性の再評価

また、アウトカムの重要性の評価は、エビデンス検索後に再度行う場合もある。通常、重大または重要なアウトカムの選定はガイドライン作成に着手する前の、スコープ作成段階で決定しておくことが原則である。しかし、当初は考慮していなかったものの、エビデンスのレビューを通じて明らかになった重要なアウトカム（例えば深刻な有害事象など）があった場合などは、そのアウトカムをリストに追加し、アウトカムの重要性を再評価する。また、必要に応じて採用するアウトカムの絞込みも再度行う。

(3) 抽出した構成要素を用いたCQの表現

上記のプロセスで抽出した構成要素（P、I/C）を用いてCQをひとつの疑問文で表現する。考慮すべきポイントは、以下のとおりである。

- ・ 1つのセンテンスとする。
- ・ ?で終わる疑問文形式とする。
- ・ 「～推奨されるか?」、「～有用か?」などの疑問表現で締める。
- ・ I/Cは可能であれば全て列挙する。
- ・ 0は入れる必要はない。

特に、文末の疑問表現には注意する必要がある。CQの疑問に対応する回答として推奨文が作成されるが、例えば「～は有効か?」という疑問表現のCQを作成した場合、その回答は「～は有効である」または「～は有効でない」、「～は有効とはいえない」などになる。しかし、有効性がみとめられたとしても、副作用やコストを考慮すれば推奨できないという場合もあり、これらの回答は診療ガイドラインの推奨文としては不明瞭である。そのため、CQは「～推奨されるか?」などの言い回しで締め、対応する推奨文がI/Cで設定した治療を行ったほうが良いのか、行わないほうが良いのか明確になるように配慮することが望ましい。「推奨されるか?」という表現の他には、「有用か?」などの表現が用いられることもある。また、CQで検討するI/Cの数が非常に多く、ひとつの文の中に全てを書き入れると冗長になってしまう場合には、重要なものに絞るなどして簡潔に表現することもある。ただし、そのような場合にも、CQの構成要素が明瞭にわかるように、そのリストを別途明示しておくことが必要である。

2つの介入を比較検討するCQをひとつの文で表現する例として、『Pに対して、IとC（またはI₁とI₂）のどちらを用いることが推奨されるか?』などが考えられる。

(4) クリニカルクエスチョンの絞込み

上記のプロセスにより、全ての重要臨床課題について CQ を作成し終わったら、実際に診療ガイドラインで取り上げる CQ の絞込みを行う。日常診療において医療行為を選択する意思決定の場面が数多くあるが、診療ガイドラインでそのすべてを取り上げることは不可能である。システムティックレビューの実施にも多くの労力を要する。診断のために侵襲性の高い検査を実施するか否か、複数のオプションから治療方針を決定する場合など、患者アウトカムを左右する重要ポイントで、患者と医療者による意思決定の対象となる問題を厳選して CQ として取り上げてシステムティックレビューの対象とすることが望ましい。

実際には、ひとつの診療ガイドラインで扱うことが可能な CQ の数は、ガイドライン作成グループやシステムティックレビューチームの人数、経験やスキル、作成にかけられる資金や期間によって異なる。それぞれの CQ について、作成したい診療ガイドラインにとってどれほど重要であるか検討し、実際に取り上げる CQ を選択し、スコープのクリニカルクエスチョンリストに列挙する。

○テンプレート

【3-4 クリニカルクエスチョンの設定】

○記入方法

【3-4 クリニカルクエスチョンの設定 記入方法】

○記入例

【3-4 クリニカルクエスチョンの設定 記入例】

3.4 ステップ 4：システマティックレビューに関する事項、その他の事項の決定

診療ガイドライン作成プロセスの全体像は図 1-1 で示したとおりであり、ガイドライン作成グループが決定したスコープにしたがって、システマティックレビュー（SR）チームが SR を実施し、その後、SR の結果を基に、ガイドライン作成グループが、推奨作成と診療ガイドラインの最終化を進める。

SR は、ガイドライン作成グループとは独立した SR チームによって実施されることを想定しているため、スコープで決める SR の基本方針は、ガイドライン作成グループから SR チームへの「指示書」の性格を持つ。ただし、SR に関する基本方針は、スコープの中でガイドライン作成グループが決定する場合もあるが、スコープでの決定は最小限として、SR チームが SR プロトコルとして決定する場合もあり得る。また、ガイドライン作成グループと SR チームが協同して作成する方法も考えられる。

SR に関してスコープで決定すべき事項は、実施スケジュール、エビデンスの検索、エビデンスの選出、エビデンスの評価と統合の方法などに関する基本方針である。

○手順

(1) 実施スケジュールの検討

SR の所要日数は、エビデンスの検索とエビデンスの選出に要する日数、エビデンスの評価と統合に要する日数によって決まる。エビデンスの評価と統合に要する日数は、SR チームのレビューア人数と、CQ 数、そして、CQ ごとに評価対象となるアウトカム数の総和で決まる。CQ 数が多いと、それだけ SR チームへの負荷が大きくなり、所要時間も長くなる。

(2) エビデンス検索の方法の検討

エビデンスタイプとして、①個別研究論文（ランダム化比較試験（RCT）、非ランダム化比較試験（non-RCT）、観察研究など）、②システマティックレビュー（SR）論文、③既存の診療ガイドラインの中で、どれを検索対象とするかを決定し、検索の優先順位を明確にする。また、個別研究論文については、RCT、non-RCT、観察研究などの研究タイプの中で、検索対象に含める研究タイプを決定する。

検索式を決定する際の基本方針を決定する。また、ハンドサーチを行う場合は、サーチに偏りが生じない具体的方法について記載する。

検索の対象とするデータベースをエビデンスタイプ毎に決定する。

検索対象期間は、データベース毎に、検索範囲となる期間を年月日で明示する。

(3) エビデンス選出の方法の検討

既存の診療ガイドライン（CPG）、SR 論文、RCT、non-RCT、観察研究をどのように選出

し統合するか、優先順位と採用条件の基本方針を決定する。

採用条件については、CPG、SR論文、RCT、non-RCT、観察研究のそれぞれについて基本的な考え方を決定する。

(4) エビデンスの評価と統合の方法の検討

エビデンス総体の評価方法を決定する。また、エビデンス総体の示す強さの表現方法を決定する。

エビデンス総体の質的統合と量的統合に対する基本的な考え方を決定する。

○テンプレート

【3-3 スコープ】

○記入方法（説明されていない残りの記載項目について）

【3-3 スコープ 記入方法】

タイトル

診療ガイドラインのタイトルを記載する。改訂版の場合は、改訂版であることがタイトルからわかることが望ましい。正式タイトルと同時に、簡略タイトル（Short Title）を用いる場合は、それも記載する。

目的

診療ガイドラインが全体として取り組む患者アウトカムの改善を目的として記載する。

トピック

診療ガイドラインが取り上げるテーマを記述する。疾患全体を取り上げる場合は「疾患名」、疾患全体ではなく、例えば、治療のみを取り上げる場合は、「小児急性中耳炎の治療」のような組み合わせで、取り上げるトピックを明記する。

想定される利用者・利用施設

診療ガイドラインの活用が想定される施設、医療者などを明記する。施設としては、病院／診療所／介護施設／検診施設など、医療者としては、医師／看護職／保健師／理学療法士／などについて、また、医療のステージとして、一次医療（プライマリケア）／二次医療／三次医療の中で限定される場合には明記する。

既存のガイドラインとの関係

改訂版の場合は、どの診療ガイドラインの改訂版であることを明示する。また、改訂版ではないが、関連する診療ガイドラインがある場合は、関係を明示する。例えば、診断ガイ

ガイドラインが既に作成されていて、今回、作成する診療ガイドラインが同一疾患の治療ガイドラインである場合、その関連を明記する。

診療ガイドラインがカバーする範囲

診療ガイドラインが取り上げるトピックについて、より詳細な定義を行う。診療ガイドラインがカバーする範囲とカバーしない範囲を整理して記述することが望ましい。例えば、トピックとして、「高血圧症」を取り上げる場合、「診療ガイドラインがカバーするのは、本態性高血圧症である。二次性高血圧、妊娠高血圧は除外する。診療ガイドラインが対象とする年齢範囲は成人であり、小児期の高血圧は対象としない。」などと明確に範囲を記述する。

推奨作成の方法

推奨の作成は、ガイドライン作成グループが行う。コンセンサス形成のプロセスについて、オープンな討議による方法、投票による方法、デルファイ法などの formal consensus formation による方法などの中で採用する具体的方法を決定する。また、推奨決定の際に考慮する因子（エビデンスの強さ、益と害のバランス、患者の好みの多様性、経済的視点など）を決定する。推奨を文章で表現する際に準拠するルール、推奨の強さを表現する基準を予め決めておく。

最終化

完成した診療ガイドラインのドラフトを最終決定するための手続きを記載する。外部評価の実施、パブリックコメントの募集などが含まれる。

外部評価の具体的方法

外部評価として実施する方法を記載する。例えば、外部評価委員による評価、パブリックコメントの実施、一部の医療施設での試行などを記載する。

公開の予定

公開の予定期日、公開の方法などを記載する。

○記入例

【3-3 スコープ 記入例】

3.5 ステップ5：スコープの確定

ステップ4までで作成されたスコープ草案を確定する。確定にあたって、外部評価委員による外部評価を実施する場合もある。また、スコープをウェブサイトなどで公開して、広くパブリックコメントを募集する方法がとられることもある。以上のプロセスでスコープの内容を変更した場合には、変更の履歴、理由を明示することが望ましい。

以上の手順での意見を反映させた上で、ガイドライン作成グループがスコープを確定する。確定後には、スコープの内容を変更することはできない。

参考 スコープ作成の進め方の一例

第1回会議	診療ガイドライン作成プロセスの全体像の確認 スコープで決定すべき事項の確認 疾患トピックの基本的特徴、重要臨床課題とCQ設定の進め方の決定 (作業班による疾患トピックの基本的特徴／重要臨床課題／CQの検討案作成)
第2回会議	疾患トピックの基本的特徴／重要臨床課題／CQの検討・決定 (決定に至らない場合は会議を追加する) (作業班によるシステマティックレビューに関する検討案作成)
第3回会議	システマティックレビューの検討・決定 (作業班による推奨作成、最終化、公開など残された事項の検討案作成)
第4回会議	推奨作成、最終化、公開など残された事項の検討・決定 スコープ原案決定と公開 学会内外からの質問・コメントの受付
第5回会議	スコープ最終決定 今後の進め方についての確認

第1回会議

最初に、診療ガイドライン統括委員会が診療ガイドライン作成に関して決定した事項を確認する。次に、診療ガイドライン作成プロセスの全体像（本マニュアルでは、診療ガイドライン総論に記載されている事項）を委員全員で確認する。

次に、審議事項として、スコープに記載すべき事項を決定する。本マニュアルが提案するスコープの項目は標準的な例であり、個々の診療ガイドラインの特徴に応じて項目の追加あるいは省略はあり得る。

次に、スコープ作成で最も重要な事項の一つである疾患トピックの基本的特徴、重要臨床課題とクリニカルクエスチョン（CQ）決定に向けた作業の進め方を審議し決定する。その過程で、会議を効率的に進めるために作業班を設置することを考慮する。本マニュアルでは、作業班の設置を前提として説明を進める。

第2回会議で疾患トピックの基本的特徴、重要臨床課題、CQを決定することを前提として、作業班の行うべき作業として、スコーピングサーチ、意見募集を行うべきかどうかを決定する。作業班は、実施すると決められた情報収集の作業を実施して、第2回会議までに検討案を作成する。

第2回会議

疾患トピックの基本的特徴を踏まえて、重要臨床課題とCQの検討を行い決定する。（決定に至らない場合は会議を追加する。）

疾患トピックの基本的特徴、重要臨床課題、CQが決定したら、第3回会議の審議事項であるシステムティックレビューに関する審議事項を取り上げて、作業班が第3回会議までに実施する準備作業を決定する。

第3回会議

システムティックレビューに関する事項を検討し決定する。この会議には、システムティックレビューチーム（SRチーム）の中核メンバーが出席して協議に参加することもある。

システムティックレビューに関する事項が決定したら、次に、第4回会議の審議事項である推奨作成、診療ガイドラインの最終化、そして、公開に関する事項について、作業班が第4回会議までに実施する準備作業を決定する。

第4回会議

推奨作成、最終化、公開など、残された事項を検討し決定する。これまでの決定事項をまとめて、スコープ草案を決定する。スコープ草案は公開して、内外からの質問・コメントを受付ける期間を設けることが望ましい。

第5回会議

内外からのコメントを受けて、必要な修正を行い、スコープを最終決定する。そして、今

後の活動方針について審議・決定して終了する。



3章のテンプレート

【3-1 疾患トピックの基本的特徴】

臨床的特徴
疫学的特徴
診療の全体的な流れ

【3-2 診療アルゴリズム】

診療アルゴリズム (図)

【3-3 スコープ】

1. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項	
(1) タイトル	
(2) 目的	
(3) トピック	
(4) 想定される利用者、利用施設	
(5) 既存ガイドラインとの関係	
(6) 重要臨床課題	重要臨床課題 1 : 重要臨床課題 2 : 重要臨床課題 3 :
(7) ガイドラインがカバーする範囲	

(8) クリニカル クエスチョン(CQ) リスト	CQ1: CQ2: CQ3:
2. システマティックレビューに関する事項	
(1) 実施スケジュー ール	
(2) エビデンスの検 索	
(3) 文献の選択基 準、除外基準	
(4) エビデンスの 評価と統合の方法	
3. 推奨作成から最終化、公開までにに関する事項	
(1) 推奨作成の 基本方針	
(2) 最終化	
(3) 外部評価の具 体的方法	
(4) 公開の予定	

【3-4 クリニカルクエスチョンの設定】

スコープで取り上げた重要臨床課題 (Key Clinical Issue)				
CQ の構成要素				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	(指定なし ・ 男性 ・ 女性)			
年齢	(指定無し ・ _____)			
疾患・病態				
地理的要件				
その他				
I (Interventions) / C (Comparisons, Controls, Comparators) のリスト				
O (Outcomes) のリスト				
	Outcome の内容	益か害か	重要度	採用可否
O ₁		(益 ・ 害)	_____点	
O ₂		(益 ・ 害)	_____点	
O ₃		(益 ・ 害)	_____点	
O ₄		(益 ・ 害)	_____点	
O ₅		(益 ・ 害)	_____点	
O ₆		(益 ・ 害)	_____点	
O ₇		(益 ・ 害)	_____点	
O ₈		(益 ・ 害)	_____点	
O ₉		(益 ・ 害)	_____点	
O ₁₀		(益 ・ 害)	_____点	
作成した CQ				

3章の記入方法

【3-1 疾患トピックの基本的特徴 記入方法】

臨床的特徴
診療ガイドラインの推奨を理解し、診療で活用するために必要な臨床的事項を記載する。病態生理、臨床分類、歴史的事項など。
疫学的特徴
診療ガイドラインの推奨を理解し、診療で活用するために必要な疫学的事項を記載する。罹患率、死亡率、受療率、生存率などの現状、経年変化、地域特性など。
診療の全体的な流れ
実地で行われている診療の全体的な流れについて、解説する。 例えば、当該疾患がステージ1、ステージ2に臨床分類される場合 ステージ1： 手術療法が標準的治療として確立されている。 ステージ2： 手術療法、手術+放射線療法が並立しており、クリニカルクエスチョンとしての評価が必要（本ガイドラインで推奨作成）

【3-2 診療アルゴリズム 記入方法】

診療アルゴリズム（図）
解説の理解を助けるために、診療アルゴリズムの図を追加することが望ましい。上述の例でのステージ2のように、スコープ作成の段階ではクリニカルクエスチョンとして推奨作成の対象となっている場合は、スコープの段階では「クリニカルクエスチョン（CQ番号）として推奨作成」と記述しておき、推奨作成が完了した後に、推奨内容を追記して診療アルゴリズムとして完成する（6章）。

【3-3 スコープ 記入方法】

1. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項	
(1) タイトル	診療ガイドラインのタイトルを記載する。改訂版の場合は、改訂版であることがタイトルからわかることが望ましい。
(2) 目的	診療ガイドラインが全体として取り組む患者アウトカムの改善を目的として記載する。
(3) トピック	診療ガイドラインが取り上げるテーマを記述する。疾患全体を取り上げる場合は「疾患名」、疾患全体ではなく、例えば、治療のみを取り上げる場合は、「小児急性中耳炎の治療」のような組み合わせで、取り上げるトピックを明記する。
(4) 想定される利用者、利用施設	診療ガイドラインの活用が想定される施設、医療者などを明記する。
(5) 既存ガイドラインとの関係	改訂版の場合は、どの診療ガイドラインの改訂版であることを明示する。また、改訂版ではないが、関連する診療ガイドラインがある場合は、関係を明示する。
(6) 重要臨床課題	<p>診療ガイドラインが取り上げる課題を重要臨床課題 (Key Clinical Issues) として記述する。重要臨床課題を記述するに当たって、予備的な文献検索を実施して、課題の概略を把握する。</p> <p>重要臨床課題 1 : 重要臨床課題 2 : 重要臨床課題 3 :</p>
(7) ガイドラインがカバーする範囲	診療ガイドラインが取り上げるトピックについて、より詳細な定義を行う。診療ガイドラインがカバーする範囲とカバーしない範囲を整理して記述する。

<p>(8) クリニカル クエスチョン(CQ) リスト</p>	<p>「重要臨床課題」で取り上げられた課題を基に、患者にとって重要なアウトカムを改善するために必要な問題を CQ として設定する。スコープでは、設定された CQ を一覧表としてリストする。</p> <p>CQ1: CQ2: CQ3:</p>
<p>2. システマティックレビューに関する事項</p>	
<p>(1) 実施スケジュール</p>	<p>システマティックレビューの実施スケジュールを記述する。</p>
<p>(2) エビデンスの検索</p>	<p>エビデンスタイプとして、①個別研究論文（ランダム化比較試験（RCT）、非ランダム化比較試験（Non-RCT）、観察研究など）、②システマティックレビュー（SR）論文、③既存の診療ガイドラインの中で、どれを検索対象とするかを記載し、検索の優先順位を明確にする。また、個別研究論文については、RCT、Non-RCT、観察研究などの研究タイプの中で、検索対象に含める研究タイプを記載する。検索式を決定する際の基本方針を記載する。検索の対象とするデータベースをエビデンスタイプ毎に記載する。検索対象期間は、データベース毎に、検索範囲となる期間を年月日で記載する。</p>
<p>(3) 文献の選択基準、除外基準</p>	<p>既存の診療ガイドライン（CPG）、SR 論文、RCT、Non-RCT、観察研究をどのように選出し統合するか、優先順位と採用条件の基本方針を記載する。</p>
<p>(4) エビデンスの評価と統合の方法</p>	<p>選出された論文からなるエビデンスの評価方法を記載する。また、エビデンス総体の示す強さの表現方法を記載する。エビデンス総体の質的統合と量的統合に対する基本的な考え方を記載する。</p>
<p>3. 推奨作成から最終化、公開までに関する事項</p>	
<p>(1) 推奨作成の基本方針</p>	<p>コンセンサス形成の具体的方法、推奨作成の際に考慮する因子、推奨を文章で表現する際に準拠するルール、推奨の強さを表現する基準を予め決めて記述する。</p>

(2) 最終化	完成した診療ガイドラインの草案を最終決定するための手続きを記載する。
(3) 外部評価の具体的方法	外部評価として実施する方法を記載する。例えば、外部評価委員による評価、パブリックコメントの実施、一部の医療施設での試行など。
(4) 公開の予定	公開の予定期日、公開の方法などを記載する。

【3-4 クリニカルクエスションの設定 記入方法】

スコープで取り上げた重要臨床課題 (Key Clinical Issue)				
<ul style="list-style-type: none"> スコープで取り上げることに決まった重要臨床課題 (Key Clinical Issues) のひとつを書き入れる。 				
CQ の構成要素				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	(指定なし ・ 男性 ・ 女性)			
年齢	(指定無し ・ _____)			
疾患・病態	<ul style="list-style-type: none"> 介入方法の選択が行われる『状況』を詳細に設定し、書き入れる 			
地理的要件				
その他				
I (Interventions) / C (Comparisons, Controls, Comparators) のリスト				
<ul style="list-style-type: none"> 介入方法の選択肢として検討したいものを列挙する。 				
O (Outcomes) のリスト				
	Outcome の内容	益か害か (益 ・ 害)	重要度 _____点	採用可否
0 ₁				
0 ₂	<ul style="list-style-type: none"> 介入を行った結果として起こりうるアウトカム事象のうち、患者にとって重要と考えられるものを網羅的に列挙する。ここでは10個まで記入できるようにしてあるが、足りない場合は行数を増やして使用する。 			
0 ₃	<ul style="list-style-type: none"> 患者にとって望ましい効果であるアウトカムは『益』に、望ましくない効果であるアウトカムは『害』に○をつける。両方のアウトカムを少なくとも1つずつ取り上げる。 			
0 ₄	<ul style="list-style-type: none"> 合議の上で各アウトカムの重要度の点数を決定して書き入れ、システマティックレビューに含めるかどうかを○、×で採用可否に表記する。 			
0 ₅				
0 ₆				
0 ₇				
0 ₈				
0 ₉				
0 ₁₀		(益 ・ 害)	_____点	
作成した CQ				
<ul style="list-style-type: none"> 上で抽出した PICO を用いて CQ を 1 文で表現し、記載する。 				

3章の記入例

【3-1 疾患トピックの基本的特徴 記入例】

この記入例は英国 NICE の *Clinical Guideline 127 (2011)* をベースとして、いくつかの改変を加えて実例として作成したもので、NICE ガイドラインの翻訳でないことをご注意ください。

臨床的特徴
<p>NICE は、高血圧症のガイドラインを 2004 年に公表し、その中の薬物治療に関する部分は 2006 年に改訂版を公表した。</p> <p>高血圧症は通常は、たまたま血圧を測定して発見されるか、プライマリケアでの定期的な血圧測定で発見される。高血圧の診断は、開業医の診察室での血圧測定によってなされる場合が伝統的に多い。しかし、24 時間血圧自動測定 (Ambulatory Blood Pressure Monitoring; ABPM) の使用が増えつつあり、また、家庭での自動血圧計を用いた自己測定 (家庭血圧測定) も増えつつある。ABPM あるいは家庭血圧測定の使用、結果の解釈についてガイダンスが必要である。</p> <p>高血圧症の診断が確定した場合、簡単な臨床検査のセットの実施が推奨されている。また、高血圧症の治療を受ける患者が、他の治療 (スタチン、抗凝固剤) によって利益を受けるかどうかについて心血管リスクの定型評価が推奨されている。</p> <p>高血圧症の治療は、生活習慣へのアドバイスと薬物治療の両方が関わる。心血管リスクが低く、心血管疾患、臓器障害がない場合は、軽症の高血圧患者の管理は、生活習慣アドバイスのみで十分な場合もある。</p> <p>高血圧症の薬物療法には、様々な薬剤が利用可能である。患者個人毎に、薬物治療への反応は異なり、すべての患者に共通して最適な薬物は存在しない。この違いの一部は、年齢、人種差による。2006 年ガイドラインの原案作成時には、3 剤による治療に抵抗性を示す高血圧症に対する最適な治療オプションに関する情報が不足していた。</p> <p>2004 年ガイドライン、そして、2006 年ガイドラインの公表後に、十分な臨床試験データが公表された。これらのデータは、既存ガイドラインとの関連性についてレビューする必要があり、レビューを通じて、これまでの推奨の根拠となっているエビデンスをより強化し、ガイドラインに必要な重要なエビデンスギャップを埋めることになる。</p>
疫学的特徴
<p>高血圧症は早世の予防可能な原因の中で最も重要なものの一つである。高血圧症は、虚血性および出血性脳卒中、心筋梗塞、心不全、CKD、認知機能低下、早世の重要なリスク因子である。高血圧症は治療が行われない場合、段階的な血圧時の上昇を</p>

引き起こし、ついには、血管病変と腎病変により治療抵抗性を獲得する。

血圧値は正規分布し、正常血圧と高血圧を分ける明確なカットオフ値は存在しない。血圧値上昇によるリスク上昇は連続的であり、収縮期血圧の2mmHgの上昇は虚血性心疾患による死亡に7%の増加、脳卒中による死亡に10%の増加をもたらす。高血圧症は年齢とともに有病率が増加する。拡張期血圧の上昇は50歳以下の若年者で目立つが、加齢とともに、より大きな動脈が硬くなり、弾性がなくなって、収縮期血圧の上昇が顕著になってくる。成人の少なくとも4分の1、60歳以上では約半数が高血圧状態を持つ。

診療の全体的な流れ

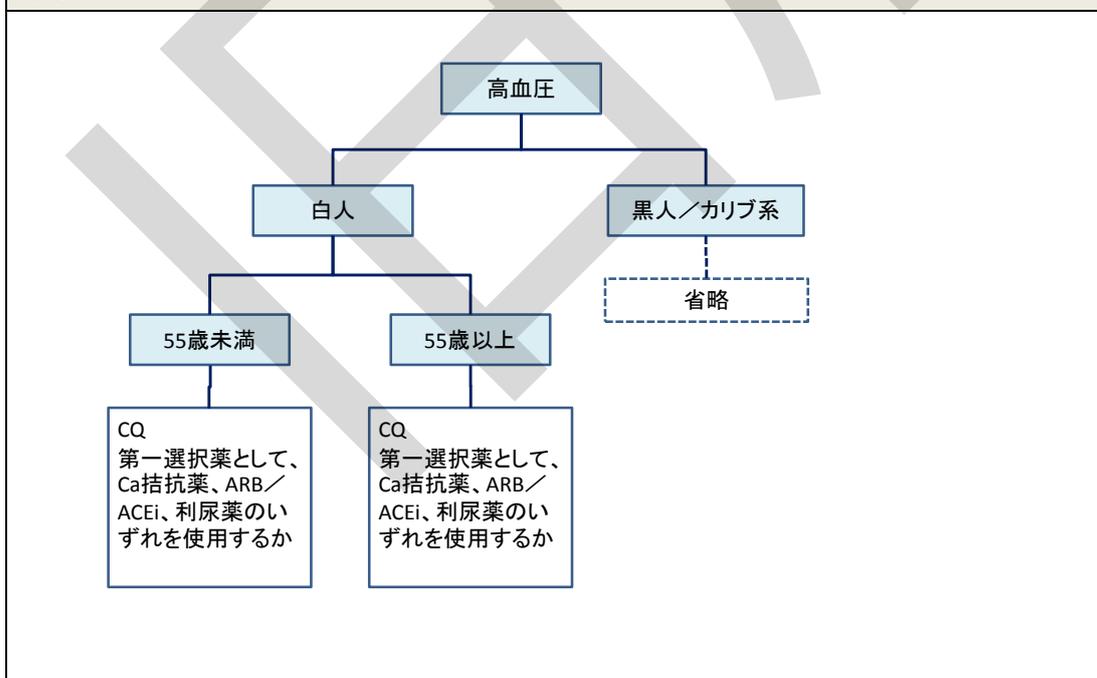
解説（薬物療法の一部のみを例示）

白人に対する降圧剤の第一選択薬として、カルシウムチャンネル拮抗薬（Ca拮抗薬）、ARBまたはACE阻害薬（ACEi）、サイアザイド様の利尿薬が使用されているが、どれが最適であるかについては定まっていない。

今回の診療ガイドラインでは、白人を55歳未満、55歳以上に分けて、第一選択薬としてどれが最適か検討する。

【3-2 診療アルゴリズム 記入例】

診療アルゴリズム（図）



【3-3 スコープ 記入例】

1. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項	
(1) タイトル	成人における本態性高血圧症の臨床管理 (簡略タイトル: 高血圧症)
(2) 目的	以下のアウトカムを改善することを目的とする <ul style="list-style-type: none"> ○ 全死因による死亡 ○ 脳卒中(虚血性、出血性) ○ 心筋梗塞 ○ 心不全 ○ 新規発症の糖尿病 ○ 血管処置(冠動脈、頸動脈の処置を含む) ○ 入院を要する狭心症 ○ 薬物治療の有害事象の代理指標としての臨床試験の脱落率
(3) トピック	成人の高血圧症の臨床管理
(4) 想定される利用者、利用施設	適用が想定される臨床現場 <ul style="list-style-type: none"> ○ 一次医療(プライマリケア) ○ 二次医療(救急は除く) ○ 地域保健機関
(5) 既存ガイドラインとの関係	本ガイドラインは、NICEが2004年に公表した「成人における高血圧症(持続的高血圧)」と、2006年に公表した「プライマリケアにおける成人高血圧症の管理」を部分改訂したものである。 2004年のガイドラインから6年が経過している。通常のガイドライン改定サイクルの一環としての改訂である
(6) 重要臨床課題	○ 重要臨床課題1:「血圧測定」 高血圧症は通常は、たまたま血圧を測定して発見されるか、プライマリケアでの定期的な血圧測定で発見される。高血圧の診断は、開業医の診察室で剤での血圧測定によってなされる場合が、伝統的に多い。しかし、24時間血圧自動測定(ABPM)の使用が増えつつあり、また、家庭での自動血圧計を用いた自己測定(家庭血圧測定)も増えつつある。ABPMあるいは家庭血圧測定の使用、

	<p>結果の解釈についてガイダンスが必要である。</p> <p>○ 重要臨床課題2:「成人の治療オプション」 高血圧症の治療は、生活習慣へのアドバイスと薬物治療の両方が関わる。心血管リスクが低く、心血管疾患、臓器障害がない場合は、軽症の高血圧患者の管理は、生活習慣アドバイスのみで十分な場合もある。高血圧症の薬物療法には、様々な薬剤が利用可能である。患者個人毎に、薬物治療への反応は異なり、すべての患者に共通して最適な薬物は存在しない。白人に対する降圧剤の第一選択薬として、カルシウムチャンネル拮抗薬 (Ca 拮抗薬)、ARB または ACE 阻害薬 (ACEi)、サイアザイド様の利尿薬が使用されているが、どれが最適であるかについては定まっていない。白人の成人を 55 歳未満、55 歳以上に分けて、第一選択薬としてどれが最適か検討する。</p> <p>○ 重要臨床課題3:「高齢者・他人種の治療オプション」 高血圧症の薬物治療において、患者個人毎の反応の違いの一部は、年齢、人種差による。特に、80 歳以上の高齢者や、アフリカおよびカリブ系の黒人、少数民族のニーズは、一般集団とは異なるので、特別の配慮が必要である。</p>
<p>(7) ガイドラインがカバーする範囲</p>	<p>本ガイドラインがカバーする範囲</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 高血圧症を有する成人 (18 歳以上) ○ 80 歳以上の高齢者 <p>本ガイドラインがカバーしない範囲</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 糖尿病を有する患者 ○ 小児、若年者 (18 歳未満) ○ 妊娠中の女性 ○ 二次性高血圧 ○ 進行性高血圧症 (グレードⅢの網膜症、脳症を有する重症急性高血圧症) の患者 ○ 救急治療における高血圧症の患者、血圧高値の患者 <p>本ガイドラインがカバーする臨床管理</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 24 時間自動血圧測定 (ABPM)

	<ul style="list-style-type: none"> ○ 家庭血圧測定 ○ 治療オプション <p>本ガイドラインがカバーしない臨床管理</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 高血圧症の予防 ○ 高血圧症のスクリーニング ○ 二次性高血圧の管理 ○ 治療を開始する血圧値 ○ 治療の継続
<p>(8) クリニカル クエスチョン(CQ) リスト</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ 重要臨床課題1:「血圧測定」のCQ <ul style="list-style-type: none"> ・ CQ1: 本態性高血圧症が疑われる成人において、高血圧症の診断を確定し、心血管イベントの発症を予測するために最適な血圧測定は、家庭高血圧測定、ABPM、診察室での測定のどれか? ・ CQ2: 本態性高血圧で治療中の成人において、治療への反応を調べ、心血管イベントの発症を予測するために最適な血圧測定は、家庭高血圧測定、ABPM、診察室での測定のどれか? ・ CQ3: 高血圧症を有する成人において、治療と診断を目的としてABPMを実施する際に、推奨されるプロトコールはどれか? ・ CQ4: 高血圧症を有する成人において、治療と診断を目的として家庭血圧測定を実施する際に、推奨されるプロトコールはどれか? ○ 重要臨床課題2:「成人の治療オプション」のCQ <ul style="list-style-type: none"> ・ CQ5: 高血圧症を有する55歳未満の白人の成人において、第一選択の単剤投与として、カルシウムチャンネル拮抗薬、ACEi/ARB、利尿薬のいずれを用いることが推奨されるか? ・ CQ6: 高血圧症を有する55歳以上の白人の成人において、第一選択の単剤投与として、カルシウムチャンネル拮抗薬、ACEi/ARN、利尿薬のいずれを用いることが推奨されるか? ○ 重要臨床課題3:「高齢者・他人種の治療オプション」のCQ <ul style="list-style-type: none"> ・ CQ7: 高血圧症を有する80歳以上の高齢者において、臨床的に最も推奨される薬物クラスはどれか?

	<ul style="list-style-type: none"> ・ CQ8: 高血圧症を有するアフリカおよびカリブ系の黒人成人において、最も推奨される薬物クラスはどれか？
<p>2. システマティックレビューに関する事項</p>	
<p>(1) 実施スケジュール</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ 文献検索に1ヶ月 ○ 文献の選出に2ヶ月 ○ エビデンス総体の評価と統合に2ヶ月
<p>(2) エビデンスの検索</p>	<p>(1) エビデンスタイプ :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 既存の診療ガイドライン、SR/MA 論文、個別研究論文を、この順番の優先順位で検索する。優先順位の高いエビデンスタイプで十分なエビデンスが見いだされた場合は、そこで検索を終了してエビデンスの評価と統合に進む。 ○ 個別研究論文としては、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、観察研究を検索の対象とする。 <p>(2) データベース :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 個別研究論文については、Medline、Embase、Cinahl ○ SR/MA 論文については、Medline、The Cochrane Library ○ 既存の診療ガイドラインについては、Guideline International Network の International Guideline Library、米国 AHRQ の National Guideline Clearinghouse <p>(3) 検索の基本方針 :</p> <p>介入の検索に際しては、PICO フォーマットを用いる。P と I の組み合わせが基本で、ときに C も特定する。O については特定しない。</p> <p>(4) 検索対象期間 :</p> <p>すべてのデータベースについて、2010年11月末まで The Cochrane Library は、2010 issue 4 まで</p>
<p>(3) 文献の選択基準、除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ 採用条件を満たす CPG、SR 論文が存在する場合は、それを第一優先とする。 ○ 採用条件を満たす CPG、SR 論文がない場合は、個別研究論文を対象として de novo で SR を実施する。

	<ul style="list-style-type: none"> ○ de novo SRでは、採用条件を満たすRCTを優先して実施する。 ○ 採用条件を満たすRCTがない場合には観察研究を対象とする。 ○ 採用条件を満たす観察研究がない場合は、SRは実施しない。
(4) エビデンスの評価と統合の方法	<ul style="list-style-type: none"> ○ エビデンス総体の強さの評価は、「Minds作成の手引き2014」の方法に基づく。 ○ エビデンス総体の統合は、質的な統合を基本とし、適切な場合は量的な統合も実施する。
3. 推奨作成から最終化、公開までに関する事項	
(1) 推奨作成の基本方針	<ul style="list-style-type: none"> ○ 推奨の決定は、作成グループの審議に基づく。意見の一致をみない場合には、投票を行って決定する。 ○ 推奨の決定には、エビデンスの評価と統合で求められた「エビデンスの強さ」、「益と害のバランス」の他、「患者の価値観の多様性」、「経済学的な視点」も考慮して、推奨とその強さを決定する。
(2) 最終化	<ul style="list-style-type: none"> ○ 外部評価を実施する ○ パブリックコメントを募集して結果を最終版に反映させる
(3) 外部評価の具体的方法	<ul style="list-style-type: none"> ○ 外部評価委員が個別にコメントを提出する。ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。 ○ パブリックコメントに対しても同様に、ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。
(4) 公開の予定	<ul style="list-style-type: none"> ○ 外部評価、パブリックコメントへの対応が終了したら、ガイドライン統括委員会が公開の最終決定をする。 ○ 公開の方法は、ガイドライン作成グループとガイドライン統括委員会が協議の上決定する。

【3-4 クリニカルクエスションの設定 記入例①】

スコープで取り上げた重要臨床課題 (Key Clinical Issue)				
重要臨床課題 2 : 「成人の治療オプション」 高血圧症の治療は、生活習慣へのアドバイスと薬物治療の両方が関わる。心血管リスクが低く、心血管疾患、臓器障害がない場合は、軽症の高血圧患者の管理は、生活習慣アドバイスのみで十分な場合もある。高血圧症の薬物療法には、様々な薬剤が利用可能である。患者個人毎に、薬物治療への反応は異なり、すべての患者に共通して最適な薬物は存在しない。白人に対する降圧剤の第一選択薬として、カルシウムチャンネル拮抗薬 (Ca 拮抗薬)、ARB または ACE 阻害薬 (ACEi)、サイアザイド様の利尿薬が使用されているが、どれが最適であるかについては定まっていない。白人の成人を 55 歳未満、55 歳以上に分けて、第一選択薬としてどれが最適か検討する。				
CQ の構成要素				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	(指定なし ・ 男性 ・ 女性)			
年齢	(指定無し ・ 成人 (18~54 歳))			
疾患・病態	高血圧症 (収縮期血圧 140mmHg 以上または拡張期血圧 90mmHg 以上)			
地理的要件	特になし			
その他	白人			
I (Interventions) / C (Comparisons, Controls, Comparators) のリスト				
・ カルシウムチャンネル拮抗薬 ・ ACEi / ARB ・ 利尿薬				
O (Outcomes) のリスト				
	Outcome の内容	益か害か	重要度	採用可否
0 ₁	全死亡率の低下	(益 ・ 害)	9 点	○
0 ₂	脳卒中の予防	(益 ・ 害)	8 点	○
0 ₃	虚血性心疾患の予防	(益 ・ 害)	8 点	○
0 ₄	高尿酸血症の発症	(益 ・ 害)	6 点	○
0 ₅	糖尿病の発症	(益 ・ 害)	6 点	○
0 ₆				
0 ₇				
0 ₈		(益 ・ 害)	_____ 点	
0 ₉		(益 ・ 害)	_____ 点	
0 ₁₀		(益 ・ 害)	_____ 点	
作成した CQ				
高血圧症を有する 55 歳未満の白人の成人において、第一選択の単剤投与として、カルシウムチャンネル拮抗薬、ACEi / ARB、利尿薬のいずれを用いることが推奨されるか？				

【3-4 クリニカルクエスチョンの設定 記入例②】

スコープで取り上げた重要臨床課題 (Key Clinical Issue)				
○脳梗塞に対する急性期治療としての血栓溶解療法(静脈内投与)の有効性について検討する。				
○2009年のガイドラインでは、血栓溶解療法は発症後3時間以内の投与に限られていた。				
○これを、発症3時間を越えた患者への投与の有効性について検討する。				
CQの構成要素				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	(指定なし ・ 男性 ・ 女性)			
年齢	(指定なし ・ 80歳未満)			
疾患・病態	発症後3時間を越えた急性脳梗塞患者			
地理的要件	特になし			
その他	日本人			
I (Interventions) / C (Comparisons, Controls, Comparators) のリスト				
<ul style="list-style-type: none"> ・6時間以内のrt-PA投与 ・投与しない 				
O (Outcomes) のリスト				
	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
0 ₁	総死亡率の低下	(益 ・ 害)	7点	○
0 ₂	脳卒中の予防	(益 ・ 害)	9点	○
0 ₃	虚血性心疾患の予防	(益 ・ 害)	6点	○
0 ₄		(益 ・ 害)	____点	
0 ₅		(益 ・ 害)	____点	
0 ₆		(益 ・ 害)	____点	
0 ₇		(益 ・ 害)	____点	
0 ₈		(益 ・ 害)	____点	
0 ₉		(益 ・ 害)	____点	
0 ₁₀		(益 ・ 害)	____点	
作成したCQ				
80歳未満の発症後3時間を越えた急性脳梗塞患者に対して、6時間以内のrt-PA投与を推奨するか？				

Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017

第4章
システマティックレビュー

2017年12月27日版

4.0 概要

診療ガイドラインは推奨を作成するために、存在するすべてのエビデンスを科学的に活用することが望まれる。そのため、システマティックレビューが行われる。システマティックレビューでは包括的に研究の検索を行い、一定の基準で選定された研究論文を一定の基準で評価しアウトカムごとにエビデンス総体のエビデンスの強さを決定することが望ましい。ひとつのCQには複数のアウトカムが設定されるので、アウトカムごとに選定された研究集合ができ、それらがさらに研究デザインごとにまとめられることになる。

なお、エビデンスに対する評価について、質、レベル、限界、強さ、確信度、確実性などの言葉が同じ意味で用いられてきている。Mindsでは、広義のエビデンスに対する評価を「エビデンスの確実性」とし、推奨を考慮しない段階で行われるシステマティックレビューでは効果指標の確実性に対する確信という意味で「エビデンスの確実性（質）」、もしくは、「エビデンスの質」という言葉を用い、推奨作成の段階では推奨を支持する強さに対する確信という意味で「エビデンスの確実性（強さ）」、もしくは、「(エビデンス総体の)エビデンスの強さ」という言葉を用いる。なお、この分類は、GRADEアプローチでシステマティックレビューのエビデンスの確実性と推奨作成におけるエビデンスの確実性では異なる定義を用いることが明確化されている(Hultcrantz 2017; Turner 2009) ことにも対応している。

診療ガイドライン作成のためのシステマティックレビューは科学的作業であるとともに医療へ直接影響を与えるものであることを認識し、科学性、包括性、透明性、不偏性の確保に努めることが望ましい。

システマティックレビューによりそれぞれのアウトカムに対する効果の大きさとその不確実性が効果指標の統合値と信頼区間として示される。それらが、益と害の評価の科学的根拠となる。

包括性を確保するため、データベース検索の際の検索式を工夫するとともに、必要に応じてハンドサーチも実行することが望ましい。透明性を高めるため、用いたデータベース、検索方法、検索式を記録する。可能であれば、論文タイトル、アブストラクトによる一次スクリーニング、全文に基づく二次スクリーニングはあらかじめ定めた採用基準、除外基準に基づいて行い、採用論文のリストを作成するとともに、不採用論文のリストを作成することが望ましい。

可能であれば、アウトカムごとに作成された研究集合の個別論文およびそれらを統合したエビデンス総体のエビデンス評価を一定の基準で行う。定性的な評価と定量的な評価の両者に基づき最終的にエビデンスの強さを評価し、最後にアウトカム横断的にエビデンス総体の総括の評価を行い、推奨作成を行うことが望ましい。

エビデンス評価の基準については、国際的に共通の認識があるので(Agency for Healthcare Research and Quality 2012; Berkman 2014; Higgins 2011a; Higgins 2011b; Deeks 2013; Schünemann 2013)、それらに準じて行うことが望ましい。

4.0.1 システマティックレビューの定義

システマティックレビューの定義はさまざまに行われているのが現状である。「システマティックレビュー」という言葉が「メタアナリシス」と同義語で用いられていることもある。しかし、実際にはメタアナリシスを伴わないシステマティックレビューも存在し、システマティックレビューではないメタアナリシスもありうるので、完全な同義語ではない。

IOMはシステマティックレビューを以下のように定義している。「特定の問題に絞って、類似したしかし別々の研究の知見を見つけ出し、選択し、評価し、まとめるために、明確で計画された科学的方法を用いる科学研究。別々の研究からの結果の定量的統合（メタアナリシス）を含むことも含まないこともある」（IOM 2011a: 21; IOM 2011b: 23）。メタアナリシスとは「研究標本から特定の集団に対する推定と適用を可能とすることを企図して、類似した研究の結果を定量的に結合するために統計学的方法を用いるシステマティックレビューである」（IOM 2011a: 21）。いずれの定義も方法論的側面に着目した定義となっている。また、統合（Synthesis）とは、「綿密な情報の照合、結合およびシステマティックレビューの結果のまとめのこと」と定義している（IOM 2011a: 173）。

方法論的な面からの定義として IOM の定義に賛同するものであるが、ゴールに基づく基準¹として考えると、システマティックレビューと呼べるための条件としては、1. 参照した研究に漏れが無い、2. 採択された研究に偏りが無い、3. 中立の立場で一定の基準に基づき各研究を評価：①アウトカムに及ぼす効果の大きさ、②効果の確実性、4. 結論に評価の結果が反映されている、を提案する（図 4-1）。

¹ システマティックレビューの要件を目標としてどれだけ達成しているかという観点から設定する基準である。いわゆるチェックリストによって研究を評価する際に、各項目が合致するかどうかを見ていく評価基準は分類評価基準 Criteria-based と呼ばれる。これに対して、理想的な状態を目標として想定して、それをどれだけ達成できたかを見ていく評価基準は目標評価基準 Goal-based と呼ぶ。

システマティックレビュー

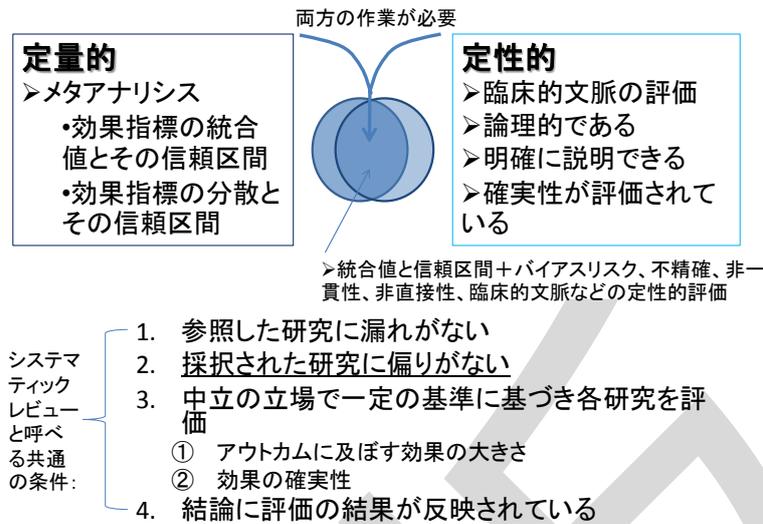


図 4-1 定量的システマティックレビューと定性的システマティックレビュー

実際の作業の面から定義すると、システマティックレビュー (systematic review) とは、「クリニカルクエスチョンに対して、研究を網羅的に調査し、研究デザインごとに同質の研究をまとめ、バイアスを評価しながら分析・統合を行うこと」である。

コクランレビューをはじめとし、数多くのシステマティックレビューあるいはメタアナリシスが発表されている。現在、システマティックレビューを計画時点で登録するウェブサイト「PROSPERO」が運用されているので、診療ガイドラインのためのCQに基づくシステマティックレビューも論文としての発表を計画する場合には、個々にPROSPEROに登録することを検討すべきである。

・PROSPERO(International prospective register of systematic reviews)

<http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>

システマティックレビューの事前登録をするときには、表 4-1 のようなシステマティックレビューのプロトコルが必要である。登録をしないときでも、スコープに記載されたシステマティックレビューの方法に加えてプロトコルを作成することが望ましい。

表 4-1 システマティックレビュープロトコール

項目	記載事項	注
対象文献データベース	<input type="checkbox"/> PubMed/Medline <input type="checkbox"/> 医中誌 Web <input type="checkbox"/> The Cochrane Library <input type="checkbox"/> その他 ()	
ハンドサーチ	<input type="checkbox"/> 実施せず <input type="checkbox"/> 実施 対象医学誌： 方法：	
Grey Literature	<input type="checkbox"/> 採用せず <input type="checkbox"/> 採用 対象研究： <input type="checkbox"/> 学会抄録 <input type="checkbox"/> プロシーディングス <input type="checkbox"/> 厚労省班会議資料 <input type="checkbox"/> 行政資料 <input type="checkbox"/> その他 ()	
スクリーニング方法	一次スクリーニング： 二次スクリーニング： 不一致時の対処：	
データの抽出法		
研究デザインの分類	RCT、非ランダム化比較試験、コホート研究、症例対照研究、 横断研究、症例集積、症例報告、その他 ()	
個別研究で評価したバイアスリスクおよびその他の評価項目	選択バイアス (ランダム化、コンシールメント) 実行バイアス (盲検化) 測定バイアス (盲検化) 症例減少バイアス (不完全アウトカム報告) その他 (選択的アウトカム報告) 非直接性 (PICO)	
それぞれの項目の評価法と結果の分類	各ドメインは高、中/疑い、低の3段階 まとめは高、中、低の3段階	
エビデンス総体の評価項目	バイアスリスク、非一貫性、不精確、出版 (報告) バイアス	
メタアナリシスの方法	ランダム効果モデル、固定効果モデル、 その他 (具体的名称)	
用いられた効果指標	リスク比、オッズ比、リスク差 (率差)、NNT、率、感度、特異度、正診率など	
付随した解析	<input type="checkbox"/> 感度分析 <input type="checkbox"/> メタリグレーション <input type="checkbox"/> その他 ()	
メタアナリシスの結果の提示法	<input type="checkbox"/> 効果指標値と95%信頼区間 <input type="checkbox"/> Forest plot <input type="checkbox"/> Funnel plot <input type="checkbox"/> その他 ()	

4.0.2 定性的および定量的システマティックレビュー

・定性的システマティックレビュー

研究や除外された研究の数、対象の特性と数、比較と介入、バイアスリスクの評価などを記述し、深い理解を与えるために定性的にまとめたものをいう。定性的な評価の結果を効果指標の値の調整に用いる手法が開発されているが一般的ではないので、定性的システマティックレビューの結果は最終的にエビデンスの強さの判定に反映させる。

参考として、IOMの定性的統合の主要な目的とわれわれの考える定性的システマティックレビューにおける実際の作業について表4-2に示す。IOMは採択された研究や除外された研究の数、サンプルサイズ、比較された介入、バイアスリスクの評価などの記述にとどまらず、介入がどのように役立つか、誰のためか、どのような状況で用いられるかなどについてより深い理解を与えるものとして定性的システマティックレビューを位置づけている²。

表4-2 定性的システマティックレビューの主要な目的

目的	該当する実際の作業
1. 臨床的展望の中で利用者に方向付けを与える	臨床課題あるいはクリニカルクエストの臨床的文脈における位置づけ。
2. 研究中に参加者に実際に起きたことを記述する	害、脱落の頻度と理由も評価する。
3. エビデンス総体を論評する	バイアスリスク、非一貫性、非直接性などを評価する。
4. なぜ結果が異なるかを説明する個々の研究のデザインおよび実行の相違点を明らかにする	非一貫性、研究間の異質性を評価する。
5. 個々の研究のデザインおよび実行が実世界の臨床的状況との関連にどのように影響するかを述べる	非直接性を評価する。
6. エビデンスの全般的まとめとセッティングと患者集団に基づく亜群解析の結果を取り込む	非直接性を評価する。
7. 研究が不十分あるいは結果が異なる患者集団に対する注意を促す	非直接性を評価する。
8. メタアナリシスの結果の堅牢さを解釈し評価する	感受性分析の結果、報告バイアスの評価をする。
9. システマティックレビューの結果が医療界や社会の通念と異なるかを記述する	専門医、患者代表の評価を取り込む。

² 定量的統合あるいは定性的統合という場合は、かならずしもシステマティックという概念を含んでいない。得られるすべてのエビデンスを統合する場合は定量的システマティックレビューと定量的統合、また、定性的システマティックレビューと定性的統合は同じものになる。システマティックレビューで行われるメタアナリシスと単なるメタアナリシスも同様の関係にあり、メタアナリシスは一部の研究だけを定量的に統合する場合にも適用される。

・ 定量的システマティックレビュー（メタアナリシス）

定量的システマティックレビューでも、いわゆるメタアナリシスの前にバイアスの評価など定性的な評価を行い、定量的に統合できるか異質性(heterogeneity)を検討する必要がある。メタアナリシスとは、効果指標の値が統計学的に統合され、統合値と信頼区間を計算し、定量的統合を行うことである。

メタアナリシスの原理を簡単に解説すると、いくつかの集団のサンプル数と平均値が分かっているが、個々のサンプルの測定値は分からない場合に、全体の平均値を求めることに類似している。分散 σ^2 の正規分布に従う母集団からの n 個のランダムサンプルの分散は、中心極限定理より σ^2/n である。したがって、このランダムサンプルの分散の逆数 n/σ^2 はサンプル数 n に比例することになり、分散の逆数で各集団の平均値を重み付けして算出した平均値は全体の平均値となるというのが原理である。

・ 定性的システマティックレビューと定量的システマティックレビューの関係

システマティックレビューとメタアナリシスを同じものとみなすと、複数の類似した研究の効果指標の値を統計学的手法で統合することがシステマティックレビューであるという考えが生じてしまう。個別の研究のサンプルサイズはさまざまに研究の実行の厳密さもさまざまなので、バイアスリスクなどによる研究の質は研究により異なり、得られた結果の確実性はさまざまである。各研究の質をなんらかのチェックリストで評価し、その結果をスコア化し、効果指標の値の重み付けに用いるメタアナリシスが提案されたが、その後その手法の問題点が指摘され、そのような研究の質による効果指標の調整は、現在では用いないことが推奨されている(Juni P 1999)。一方、バイアスリスクの各項目を定量的に評価し、それを効果指標の値の調整に用いる方法が提案され(Turner RM 2009)、うまく機能することが示されているが、高度のスキルが要求されるため、一般化するにいたっていない。

このような状況で、診療ガイドライン作成のためのシステマティックレビューでは効果指標の値をメタアナリシスの手法で統合し、エビデンス総体の定性的評価の結果によって、エビデンスの確実性の評価をする方法がとられている。たとえば、生存をアウトカムとしてRCTのメタアナリシスによりハザード比0.5、95%信頼区間0.41~0.61という結果が得られていて、効果が高いとみなされる場合でも、各研究のバイアスリスクが高く、研究間の非一貫性も高く、非直接性も高いと判定されれば、エビデンス総体の強さはAではなくBと判定する。これは、もし定性的評価を効果指標の統合値と信頼区間に反映させることが可能であれば、真のハザード比が0.6で信頼区間が0.38~0.94であると推定するという事に相当する。すなわち、効果がより小さめで、確実性が低いとみなすことになる。

複数の研究をエビデンス総体としてまとめる場合に、研究デザイン、対象、介入、対照、アウトカム(PICO)や効果指標の類似性が十分な場合には、定量的システマティックレビューが可能である。しかしそうでない場合には、個々の研究が効果指標の値を提示していても、定量的システマティックレビューはできない場合もある。また、定量的な効果指標の値が得

られない研究の場合もありうる。これらすべての研究をエビデンス総体としてまとめ、確実性を評価し、最終的にエビデンスの確実性（強さ）を評価することが望ましい。

定性的システマティックレビューは定量的システマティックレビューと並行して行われるものと、定量的システマティックレビューすなわちメタアナリシスが適用できない複数の研究に適用されるものがある。前者では、バイアスリスク、不精確、非一貫性、非直接性、出版（報告）バイアス、臨床的文脈などの評価を行うことが定性的システマティックレビューに該当する。一方、後者では対象となる研究で、研究デザインが異なったり、PICOのずれがあるため、バイアスリスク (Guyatt 2011c)、不精確 (Guyatt 2011e)、非一貫性 (Guyatt 2011f)、非直接性 (Guyatt 2011g)、出版（報告）バイアス (Guyatt 2011d) の評価に加え、臨床的文脈を明確にし、論理的で明確な説明をし、確実性を評価することが重要となる。

たとえば、RCTが1件、症例対照研究が1件しかないような場合でも、それぞれの効果指標の評価と、定性的な評価は可能であり、それらをまとめて結論を導き出すことはシステマティックレビューと呼ぶことができる。

4.0.3 診療ガイドラインのためのシステマティックレビューと通常のシステマティックレビュー

コクランレビューをはじめとし、数多くのシステマティックレビューあるいはメタアナリシスが発表されている。これらのシステマティックレビューの多くは診療ガイドライン作成を目的として行われたものではない。これら通常のシステマティックレビューと診療ガイドラインのためのシステマティックレビューにはいくつかの相違点がある。表 4-3 にそれをまとめた。通常のシステマティックレビューはエビデンスの確実性（質）を明らかにすることを目的としており、診療ガイドライン作成のためのシステマティックレビューは推奨と関連したエビデンスの確実性（強さ）を明らかにすることを目的としている。

表 4-3 診療ガイドラインのためのシステマティックレビューと通常のシステマティックレビュー

項目	診療ガイドライン作成のための SR	通常の SR
目的	益と害の判定のためにエビデンスの強さを明らかにする。	効果の大きさと確実性を明らかにする（効果指標の統合値と信頼区間）。
研究の対象者	属性が限定的でより特異的。	同一疾患で属性が広範囲。
アウトカム	複数の益のアウトカムと害のアウトカムに対する効果が評価される。	ひとつの益の主要アウトカムを中心に効果が評価されることが多い。
害のアウトカム	<ul style="list-style-type: none"> ・ 益のアウトカムと同じように重要性が評価される。 ・ 観察研究も対象とされ包括的に解析される。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 副次的に扱われる。 ・ RCT の統合では頻度の低い害は解析されない。
統合対象研究のデザイン	異なる研究デザインを含む。	ひとつの研究デザイン。
非直接性	PICO の各項目について CQ との類似性が評価される。	統合される研究間の類似性が評価される。
研究の質の評価	同じ研究でもアウトカムごとにあるいは非直接性により異なる可能性がある。	研究ごとに一意的に決めることが可能。
文献の管理	ひとつの文献が複数のアウトカム、あるいは CQ に関連し、複雑になりやすい。	比較的単純。
文献の選定	アウトカムごとに行うと同じ文献を何回もチェックしなければならない。	アウトカムがひとつであれば比較的単純。
研究の集合	ひとつの介入でアウトカムごとに複数の集合が必要。	ひとつの介入でひとつの集合がある。

これらの相違点で特に注意すべき点は、診療ガイドラインのためのシステマティックレビューでは益と害のアウトカムの両方が重要視されること、同じ研究でもアウトカムが異なると質の評価が異なること、同じ研究が異なるアウトカムに対して適用される可能性があるため文献管理が複雑になることである。

4.0.4 既存のシステマティックレビューの利用

診療ガイドライン作成を目的としたシステマティックレビューは、通常のシステマティックレビューとは異なり、中立的立場からエビデンス総体の強さを評価し推奨の決定を目的としている。特に注意すべき点は、明確な CQ に対する網羅的文献検索 (McDonagh 2013) と文献採用基準が求められること、益と害のアウトカムの両方が重要視されること、同じ研

究でもアウトカムが異なると質の評価が異なること、同じ研究が異なるアウトカムに対して適用される可能性があるため文献管理を一元的に行う工夫が必要となることである。

既に同じCQに対応するシステマティックレビューが出版されている場合には、それを利用することが可能な場合もある。図4-2にその際の方針を示す(White 2009)。既に同じCQに対応する診療ガイドラインが出版されている場合には、診療ガイドラインについてはThe Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE II)、A Measurement Tool to Assess systematic Reviews (AMSTAR)などのツールを用いて評価し、質の高いものを選択し、その中に含まれるシステマティックレビューの利用については上記の既存のシステマティックレビューの場合と同じ方針を採用する。

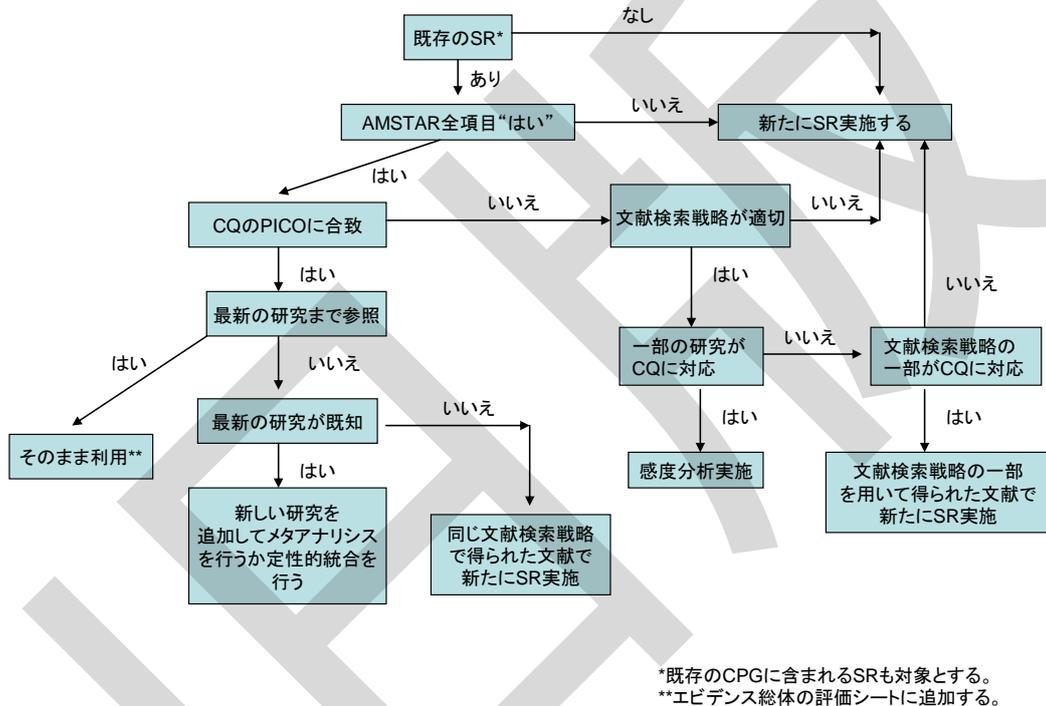


図4-2 既存のシステマティックレビューを利用する場合の方針

- 1) 統合結果をそのまま利用する。
- 2) 論文で採択されているもとの研究のデータを再評価し、もとの研究から臨床クエスチョンに適合するものを選択してシステマティックレビューを行う。
- 3) 同じ文献検索戦略を用いて得られた文献で新たにシステマティックレビューを行う。
- 4) 新しい研究を追加してメタアナリシスを行うか定性的な統合を行う。
- 5) 文献検索戦略の一部を用いて得られた文献で新たにシステマティックレビューを行う。

どの方針を用いるかは、そのシステマティックレビュー出版後の新たな研究がどれくらいあるか、それらの結果を含めると結果が変わる可能性があるかなどを評価して決める。

4.0.5 エビデンス総体の評価 (4.4 参照)

診療ガイドラインの作成においてシステマティックレビューを実施し、診療ガイドラインには、エビデンスの評価、その強さと限界について、明確に提示することが望ましい。なお、エビデンスの強さは研究デザインのみで決定されるのではなく、報告内容を詳細に評価検討し、場合によってはさらにメタアナリシスを行って評価することが望ましい。

エビデンス評価は、アウトカムごとに行い、エビデンス総体 (Body of Evidence) の強さと限界を明確に記載することが望ましい。エビデンス総体とは、ある臨床上の問題 (クリニカルクエスション: CQ) に対して収集しえた全ての研究報告を、アウトカムごと、研究デザインごとに評価し、その結果をまとめたものである。このアウトカムは、スコープ作成時に、一つの CQ に対して、「患者にとって重要、重大な各アウトカム」として列挙されたものである (Guyatt 2011b)。

エビデンス総体をアウトカム横断的に統合した全体を、「エビデンス総体の総括」と呼ぶ。ガイドライン作成過程において、CQ に対する推奨診療を提示する場合 (第5章参照) に、エビデンス総体の総括としての強さを一つだけ決定する (Guyatt 2011a)。

表 4-4 エビデンスの確実性の評価と判定方法の具体的作業

1) 臨床の疑問に対し、アウトカムを列挙し、重大、重要なアウトカムを採用

2) 採用された一つ一つのアウトカムに対し以下の作業を行う

3) 研究デザインによる分類 (RCT 群、観察研究群としてまとめる)

4) RCT に対するエビデンスの確実性の評価

エビデンスの確実性の評価を下げる項目

- (1) バイアスリスク (risk of bias)
- (2) 非直接性 (indirectness)
- (3) 非一貫性 (inconsistency)
- (4) 不精確 (imprecision)
- (5) 出版 (報告) バイアス (publication bias)

各論文に対し
て評価:

STEP1

全論文に対して

5項目評価:

STEP2

5) 観察研究に対するエビデンスの確実性の評価

エビデンスの確実性の評価を上げる項目

- (1) 効果が大きい (large effect)
- (2) 用量-反応勾配あり (dose-dependent gradient)
- (3) 可能性のある交絡因子が提示された効果を減弱させている

(plausible confounder)

注意: 各項目の重み付けは CQ によって異なる

4.0.6 エビデンスの強さの考え方

診療ガイドラインにおけるエビデンスの強さは、その治療効果推定値に対する我々の確信が、ある特定の推奨を支持する上で、どの程度適切かを反映している (Balshem 2011)。その際に、複数の益と害のアウトカムに対するそれぞれのエビデンスの確実性を臨床的文脈全体の中で相互の判断への影響を考慮した上で決めることが GRADE Working Group から提言されており (Hultcrantz 2017)、システマティックレビューの段階のエビデンス総体の確実性、すなわち、エビデンスの確実性 (質) と、推奨作成段階のエビデンス総体の確実性、すなわち、エビデンスの確実性 (強さ) が異なる場合がありうる。システマティックレビュー段階のエビデンス総体の確実性はエビデンスの質の評価として確定しておき、推奨作成の時点で評価が変わる場合は、その説明を記録することが望ましい。

エビデンスの確実性は、個々の研究報告の研究デザインのみに基づいて決定されるのではなく、①個々の報告内容を詳細に評価検討したうえで、②場合によってはさらに統合解析を行って、アウトカムごとにまとめられた研究報告の「総体」としてのエビデンスが決定される。

システマティックレビュー段階でのエビデンス総体のエビデンスの確実性の基準については、作成グループにおいて採用する基準をあらかじめ決めておくことが望ましい。表 4-5 に Minds で推奨するエビデンスの確実性の例を示す。これは GRADE アプローチと同じ分類である。

表 4-5 エビデンス総体のエビデンスの確実性 (質)

A (高):	効果の推定値に強く確信がある
B (中):	効果の推定値に中程度の確信がある
C (低):	効果の推定値に対する確信は限定的である
D (とても低い):	効果の推定値がほとんど確信できない

○ステップ

- (1) エビデンスの収集
- (2) スクリーニング
- (3) エビデンスの評価：個々の報告評価
- (4) エビデンス総体の評価
- (5) SR レポートの作成

4.1 ステップ1：エビデンスの収集

4.1.1 先行するガイドラインの検索

国内・海外の先行する診療ガイドラインの検索は、現状把握のためのスコーピングサーチの一環としてスコープ作成時に行うことが望ましい。表 4-6 に示すように、NGC (National Guideline Clearinghouse)、NICE (National Institute for Health and Care Excellence) などを検索する。国内の質の高いガイドラインは Minds (マインズ) ガイドラインライブラリに掲載されているので、特に他の作成団体による先行するガイドラインが公表されている場合は十分に吟味し、整合性について予め検討する。

表 4-6 主な診療ガイドライン検索のためのデータベース

データベース名	組織名	国名	URL	閲覧要件
National Guideline Clearinghouse (NGC)	Agency for Health care Research and Quality (AHRQ)	米国	http://guideline.gov/	
NICE Evidence Search	National Institute for Health Care Excellence (NICE)	英国	http://www.evidence.nhs.uk/	
International Guideline Library	Guidelines International Network (GIN)	国際組織	http://www.g-i-n.net/	要契約
Minds ガイドラインライブラリ	(公財) 日本医療機能評価機構	日本	http://minds.jcqhc.or.jp/	

4.1.2 文献検索データベース

網羅的な検索を行うため、MEDLINE/PubMed³、The Cochrane Library⁴、医中誌 Web の3つのデータベースは必ず検索する。医学領域の EMBASE⁵や JMEDPlus、社会・心理学的研究の PsycINFO[®]、看護研究の CINAHL など、重要なデータベースも併せて検索する。必要と

³ MEDLINE には PubMed 以外に OVID 等の商用データベースもある。

⁴ The Cochrane Library には The Cochrane Database of Systematic Review (CDSR)、The York Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE)、The Cochrane Controlled Trials Register (CENTRAL) などのデータベースがある。例えば CENTRAL だけを検索した場合は CENTRAL と、指定していない場合は The Cochrane Library と記載する。

⁵ ランダム化比較試験に関しては、The Cochrane Library の Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) から検索可能だがタイムラグがあるので少なくとも最新2年分は検索することが望ましい。

考えられる場合は、PROSPERO、臨床試験登録、会議録、医薬品副作用情報なども検索することを検討する。特に、事前登録された大規模な未発表のRCTが既知である時には、Grey Literature Report (New York Academy of Sciences) などの情報も積極的に拾い上げる。

表 4-7 主な文献検索データベース

重要度	データベース名	URL	閲覧要件
必須	PubMed	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	
	MEDLINE	http://gateway.ovid.com/autologin.html など	要契約
	The Cochrane Library	http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html	全文参照は要契約
	医中誌 Web	http://www.jamas.or.jp/	要契約
重要	EMBASE	http://www.embase.com/	要契約
	PsycINFO®	http://www.apa.org/pubs/databases/psycinfo/index.aspx	要契約
	CINAHL	http://www.ebscohost.com/	要契約
	JMEDPlus	http://jdream3.com/	要契約
その他の情報源	Grey Literature Report (New York Academy of Sciences)	http://www.greylit.org/home (New York Academy of Sciences)	
	Open Gray	http://www.opengrey.eu/	
	Clinical Trials.gov	http://clinicaltrials.gov/	
	Virtual Health Library	http://regional.bvsalud.org/php/index.php?lang=en	
	World Health Organization (WHO)	http://apps.who.int/trialsearch/	
	UMIN 臨床試験登録	http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm	
	国立保健医療科学院	http://rctportal.niph.go.jp/	臨床研究(試験)情報検索

4.1.3 文献検索戦略

4.1.3.1 文献検索概要

SR チームは、CQ ごとにキーワード、シソーラス (MeSH など) を組み合わせた検索式を 2 名 (1 名は図書館員など医学文献検索専門家などであることが望ましい) が独立して立

て、最適な検索式を作成し、データベースごとに検索式、検索期間、検索日を記載する。検索者が1名しか得られない場合は検索式の査読を受けることも検討する。

適切な検索を行うためには、ガイドライン作成グループと検索担当者との間で重要臨床課題とCQに対する理解の共有が重要となるため、両者の共同作業が重要である。いつ共同作業が必要かはいくつかの時点に分けて考えるとよい：①検索語句（キーワード）を選出する時点、②検索式を作成する時点、③検索実施後検索結果が得られた時点（たとえば、文献数が多すぎたり少なすぎたりした場合）、④文献選定後に漏れやデータベースの追加などで検索の見直しが必要になった時点。それぞれの時点で独立作業と、照合とピアレビュー・修正の共同作業を行うことがありうる。また、複数の検索式が用いられ、文献検索と文献の選定作業が同時進行するような場合には、すでに選定作業の終了した文献集合を除くなど、選定作業に重複が生じないような工夫が必要である。

システマティックレビューの検索式査読のためのガイドラインPRESSが開発されている（McGowan 2016）。検索文献の引用文献、教科書の参照など、文献検索以外に情報収集を行った場合は記録しておく。ただし、検索式以外で得られた文献の追加については委員会での検討が必要である。

通常のデータベース検索では不十分と考えられる場合は、ハンドサーチが重要な手段となる。すべての検索、文献選択の経過は、テンプレート【4-2】に示すように、CQごとに、PRISMA声明のフローダイアグラムを改変した文献検索フローチャートに記載する。

4.1.3.2 検索の進め方

システマティックレビュー、臨床研究は、PICOのP、I、（C）を用いて網羅的に検索されるが、害と不利益を含んだ幅広いアウトカムを拾うため、検索式に0は含めない。論文数が多い場合も言語などのフィルターを用いての絞り込みは原則として行わない。プロトコルに予め記載されている場合には作業量に応じて以下のような絞り込みを行うこともやむを得ない。益のアウトカムに関する検索例を以下に示す。

タイトル:	Stroke and t-PA
発症6時間以内の80歳未満の急性脳塞栓患者に対して (patients)、発症3時間以降のrt-PA投与は(intervention)は推奨されるか?	
データベース:	PubMed
日付:	2017/08/19
検索者:	NK/FK

PubMed 検索例 1 <益の検索>

#	検索式	文献数
1	"acute ischemic stroke" [TIAB]	10074
2	"acute ischaemic stroke" [TIAB]	1550
3	"Brain Ischemia" [Mesh]	93949
4	"Stroke" [Mesh]	106970
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	152123
6	"Tissue Plasminogen Activator" [Mesh]	17046
7	rt-pa[TIAB]	2554
8	alteplase[TW]	1559
9	#6 OR #7 OR #8	18150
10	#5 AND #9	4879
11	#10 AND (Meta-Analysis[PT] OR systematic[SB])	265
12	#10 AND "Randomized Controlled Trial" [PT]	278

PubMed 検索例 2 <益の検索>

#	検索式	文献数
1	"Cerebrovascular Disorders" [Mesh:NoExp]	44796
2	"Brain Ischemia" [Mesh]	93949
3	"Carotid Artery Diseases" [Mesh:NoExp] OR "Carotid Artery Thrombosis" [Mesh]	22895
4	"Stroke" [Mesh:NoExp] OR "Brain Infarction" [Mesh]	106697
5	"Hypoxia-Ischemia, Brain" [Mesh]	4637
6	"Cerebral Arterial Diseases" [Mesh:NoExp] OR "Intracranial Arterial Diseases" [Mesh:NoExp]	2792
7	"Intracranial Embolism and Thrombosis" [Mesh:NoExp]	8680
8	stroke*[TW] OR apoplex*[TW] OR "cerebral vascular"[TW] OR cerebrovasc*[TW] OR cva[TW] OR "transient ischemic	347096

	attack*[TW] OR "transient ischaemic attack*[TW] OR tia[TW]	
9	brain[TW] OR cerebr*[TW] OR cerebell*[TW] OR vertebrobasil*[TW] OR hemispher*[TW] OR intracran*[TW] OR intracerebral[TW] OR infratentorial[TW] OR supratentorial[TW] OR "middle cerebral"[TW] OR mca*[TW] OR "anterior circulation"[TW]	1687529
10	ischemi*[TW] OR ischaemi*[TW] OR infarct*[TW] OR thrombos*[TW] OR emboli*[TW] OR occlus*[TW] OR hypoxi*[TW]	1072537
11	#9 AND #10	214979
12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #11	475382
13	"Tissue Plasminogen Activator"[Mesh]	17046
14	"PLAT protein, human" [Supplementary Concept]	90
15	plasminogen[TW] OR plasmin[TW] OR tPA[TW] OR t-PA[TW] OR rtPA[TW] OR rt-PA[TW]	74954
16	alteplase[TW]	1559
17	#13 OR #14 OR #15 OR #16	75260
18	#12 AND #17	9971
19	<u>#18 AND (Meta-Analysis[PT] OR systematic[SB])</u>	<u>449</u>
20	("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Controlled Clinical Trial"[PT] OR randomized[TIAB] OR placebo[TIAB] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh: noexp] OR randomly[TIAB] OR trial[TI]) NOT (Animals[MH] NOT Humans[MH])	1020982
21	<u>#18 AND #20</u>	<u>1810</u>

4.1.3.3 害の検索の進め方

観察期間が短いため RCT に含まれる害のアウトカムでは不十分なことが多い。積極的に害についての研究を探す場合は、検索式から研究デザイン (RCT) 等の絞込み条件を外し、“adverse effects”、“chemically induced”、“complications”などのサブヘディングを掛け合わせる方法がある。害に関する検索方法は確立しておらず今後の研究が期待される。また、益の検索の結果、十分な害に関するエビデンスが収集される場合は害の検索は省略可能である。

4.1.3.4 費用対効果の検索の進め方

cost や economics などの Mesh やテキストワードを掛け合わせて検索する。

PubMed 検索例<コストの検索>

#	検索式	文献数
1	"acute ischemic stroke"[TIAB]	10074
2	"acute ischaemic stroke" [TIAB]	1550
3	"Brain Ischemia"[Mesh]	93949
4	"Stroke"[Mesh]	106970
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	152123
6	"Tissue Plasminogen Activator" [Mesh]	17046
7	rt-pa[TIAB]	2554
8	alteplase[TW]	1559
9	#6 OR #7 OR #8	18150
10	#5 AND #9	4879
11	cost[TIAB] OR costs[TIAB] OR economic*[TW] OR "Costs and Cost Analysis"[Mesh]	893717
12	<u>#10 AND #11</u>	<u>177</u>

4.1.3.5 PubMedにおける研究デザインの絞り込み方法

Tag を用いるのが簡便で精密な検索方法である。慣れない場合や予備検索ではフィルターで publication type (PT) を指定する方法と、Clinical Queries を使用する簡易な方法がある。最終的には Tag を用いて検索式を記録することを推奨する。

- 1) フィルターで publication type (PT) を指定する場合は Type of Article のメニューから Clinical Trial、Meta-Analysis、Randomized Controlled Trial (RCT、Clinical Trial に含まれる)、Practice Guideline などを選択し限定することができる。
- 2) PubMed の Clinical Queries (高い質のエビデンス検索のフィルター) は、診療ガイドライン作成のための文献検索では勧められていない。
- 3) Cochrane には PubMed 検索用の RCT フィルターが用意されている (Higgins2011b)。

Box 6.4. a 感度最大化バージョン (2008 revision); PubMed format
 randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial
 [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR drug therapy [sh]
 OR randomly [tiab] OR trial [tiab] OR groups [tiab]

Box 6.4. b 感度・正確度最大化バージョン (2008 revision); PubMed
 format
 randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial
 [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR clinical trials

as topic [mesh: noexp] OR randomly [tiab] OR trial [ti]
NOT(animals [mh] NOT humans [mh])

Cochrane の検索戦略の考え方は以下の通りである。

1. 検索式は3つの検索語句のセットからなる。1)対象（健康状態を表す語句）P、2)介入を表す語句 I、3)研究デザイン。
2. 検索戦略の開発は、すでに引き出された文献集合に基づいて、検索語句が修正・改変される、繰り返しプロセスである。
3. 検索式の修正、再検索を繰り返していくと、追加で見つかる文献の数は減少し、それ以上の繰り返しのリターンが労力に見合わない点に達する。
4. 多すぎる異なる検索コンセプトは避けること。しかし、それぞれのコンセプトの中で広範な同義語と関連語句（フリーテキストと制御された語彙の用語の両方を含む）を OR で結合して用いること。
5. 異なるコンセプトを AND で結合すること。
6. RCT のための感度最大化検索フィルターを最初使用し、多すぎたら感度・正確度最大化フィルターを用いる。
7. 新しい文献の検索にはインデックスされていない文献用に別の検索を行う（可能な場合）。

4.1.3.6 PubMedにおける言語や期間、人間の絞り込み方法

- 1) 動物を除外するとき

NOT (“animals” [MeSH] NOT “humans” [MeSH])

- 2) 英語に絞るとき

（言語による絞り込みは原則としてしないが、やむをえないとき）

AND English [LA]

- 3) 改訂版など、検索期間を出版年で指定するとき

AND “2000” [PDAT] : “2013/01/31” [PDAT]

既存の診療ガイドライン・システマティックレビューに、臨床研究の文献を追加する場合にも、前回検索以降の論文を検索する。その場合は掲載されている検索式を参考にすることができるが、検索式に問題がある場合にはすべての期間で検索し直すことも考慮する。

また、今後患者・介護者の価値観・意向に関する研究、費用対効果分析に関する研究の増加が予測されるが、その際の検索方法、検索フィルターが実用的なレベルで開発される可能性がある（Wessels 2016; van Hoorn 2016; Zhang 2017）。

4.1.4 文献の再検索

文献検索にて、未発表の大規模な研究が把握された場合、または診療ガイドライン

出版までの間に重要な研究が追加された可能性がある場合は、文献検索をアップデートしてもよい。

○手順

- (1) 検索式の作成
- (2) 検索の実行

○テンプレート

- 【4-1 データベース検索結果】
- 【4-2 文献検索フローチャート】

○記入方法

- 【4-1 データベース検索結果 記入方法】
- 【4-2 文献検索フローチャート 記入方法】

○記入例

- 【4-1 データベース検索結果 記入例】
- 【4-2 文献検索フローチャート 記入例】

4.2 ステップ2：スクリーニング

4.2.1 一次スクリーニング

原則としてSRチーム2名が独立して一次スクリーニングを行う。一次スクリーニングでは、タイトル、アブストラクトからCQに合っていないもの、採用基準に合致しないものを除外する。たとえば、明らかに臨床研究、疫学研究のデザインでないもの（Letter、系統的でない総説）、医薬品の臨床試験のうちPhase I相当するもの、法令、官庁からの通知なども、採用基準に合致しない場合は除外する。抄録で判断できないものは原則として残す。

2名の結果を照合し、二次スクリーニング用データセットを作成し、文献を収集する。

4.2.2 二次スクリーニング

原則としてSRチーム2名が独立してフルテキストを読み、二次スクリーニングを行う。選択基準に合った論文を選び、2名の結果を照合するが、2名の意見が異なる場合は第3者の意見を取り入れ、採用論文を決定する。研究の二次スクリーニング後の一覧表を【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】としてまとめる。

4.2.3 文献集合の作成

エビデンスの統合は研究デザインごとにまとめられたアウトカムについて行われ、さらにそれらがまとめられてエビデンス総体を形成する。【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】にまとめられた文献集合をアウトカムごと、研究デザインごとに並べ替え、エビデンス総体の評価の準備をする。

4.2.4 文献集合の管理

電子的に収集した文献をインターネット上のクラウドなどで共有する、或いは大量に印刷して配布する行為は、著作権侵害に当たる可能性があるので十分注意する。文献は、文献コードによって一元的に管理することが望ましい。文献管理の方法はいくつかあるが、異なるCQで何度も同じ文献が出てくる可能性があることから、著者名、発行年で本文中に挿入し、CQごとにまとめて引用文献を記載するハーバード方式（例：Smith J 2013）を推奨する。引用文献は、CQごとに採用論文、不採用論文、その他の引用論文に分けて筆頭著者のアルファベット順に列挙する。以下に本文中の記載例を示す。ハーバード方式では、同年に公表された論文は、登場順にアルファベット（a, b, c……）を付して区別するが、診療ガイドライン作成のための引用には年内の発行順にこだわる必要はない。

- 1) 1件のRCT（Smith J 2013a）では、・・・
- 2) 米国の大規模研究（Smith J 2013b）では、・・・
- 3) Smith A 2013らの報告によれば、・・・

1)、2)は同一人物の2013年の研究、3)は別の人物の研究であることがわかる。

不採用論文についてはその理由を記録に残すことが重要である。

○手順

- (1)一次スクリーニング
- (2)二次スクリーニング
- (3)文献の管理方針を決定する
- (4)方針にしたがって管理する
- (5)引用文献を記載する

○テンプレート

【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

【4-4 引用文献リスト】

○記入方法

【4-3 二次スクリーニング後の一覧表 記入方法】

【4-4 引用文献リスト 記入方法】

○記入例

【4-3 二次スクリーニング後の一覧表 記入例】

【4-4 引用文献リスト 記入例】

4.3 ステップ3：エビデンスの評価：個々の報告評価（STEP1）

エビデンスを評価し、強さと限界について、明確に提示することが望ましい。エビデンスの質は研究デザインのみで決定されるのではなく、報告内容を詳細に評価検討し、場合によってはさらにメタアナリシスを行って評価することが望ましい。エビデンス評価は、アウトカムごとに行い、総体としてのエビデンス（Body of Evidence）の質あるいは限界を明確に記載することが望ましい。

4.3.1 論文の選出・選択

系統的検索によって収集された文献（4.1「エビデンスの収集」4.2「スクリーニング」参照）を基に、以下の論文選出・選択作業を行う。

○診療ガイドラインやシステマティックレビューが抽出された場合

現在作成中のCQと比較して、

- ・P（対象は同一か）、I（介入は同一か）、C（対照は同一か）、O（アウトカムは同一か）等の詳細な設定を詳しく評価し、さらにCQに関係する全てのアウトカムが診療ガイドラインやシステマティックレビューに含まれているかを確認する。一致しない領域に対しては、下記の「非直接性（Indirectness）」の評価時に参考にする。また、ランダム化とコンシールメント（割付の隠蔽化）について、再評価が必要である。
- ・診療ガイドラインやシステマティックレビューが検索対象とした期間を確認し、その後に新たなRCT等が出ている場合は、これを含めて再度評価する。場合によってはメタアナリシスを行う。

○システマティックレビューが複数抽出された場合

- ・上の「診療ガイドラインやシステマティックレビューが抽出された場合」と同様の評価を行い、場合によってはメタアナリシスを行う。
- ・益と害の評価に十分な情報があると判定される場合は、観察研究の評価が省略できる場合がある。

○除外論文の取り扱い

- ・抽出された論文のうち、除外論文とされたものは、その論文名と除外理由を本文中に記載する。

○益の評価における観察研究の取り扱い

- ・益の評価でシステマティックレビューや十分なRCTがある場合は、観察研究の評価が省略できる場合がある。

○害の評価における観察研究の取り扱い

- ・RCTが複数抽出されて、観察期間が十分長い場合は、観察研究の評価を省略できる場合があるが、特に害の評価においてはRCTのみでは限界があることを認識すべきである。これは、RCTの研究対象症例数が益の視点から決定されているからであり、害について

は、観察研究も評価対象とすることが望ましい。

- ・薬剤副作用情報、添付文書も重要な情報である。

4.3.2 個々の報告に対する評価 (STEP 1)

アウトカムごとにまとめられた文献集合の個々の論文について、研究デザインごとに、【4-5 評価シート 介入研究】、【4-6 評価シート 観察研究】を用いて、バイアスリスク、非直接性(indirectness)を評価し、対象人数を抽出する。その際、効果指標の提示方法が異なる場合は、リスク比、リスク差などに統一して記載する。RevManなどを用いてメタアナリシスと併せて計算すると簡便である。ランダム化比較試験でもバイアスの影響を受けている可能性があるので (Chess 2013; Hamm 2010)、個々の研究についていくつかのドメイン・項目別にバイアスリスクの評価を行う。

4.3.2.1 バイアスリスク (Risk of bias) 評価：個々の研究についての評価 (Higgins 2011b の 8.8-9 を引用改変)

4.3.2.1.1 原則

以下の Cochrane risk of bias tool による原則 (Higgins 2011a) を参考とする。

1. 質評価用のチェックリストあるいは尺度は用いない。
2. 内的妥当性は、非直接性とは分けて評価する。
3. 方法の記載や報告の不備ではなく研究結果から推測して評価する (Mhaskar 2012)。
4. 評価者の判断が必要であり、機械的には決められない。
5. バイアスリスクの内、重要視すべきドメインあるいは項目は一律ではない。
6. 研究対象は患者全体を代表しているものとして評価し、症例を除外することによってバイアスが小さくなる操作が行われてないか注意する。
7. アウトカムごとに分けて評価を行う。

また、評価者間の一致率は項目によって異なり、全体として中等度であることが知られているので (Hartling 2013; Hartling 2011; Vale 2013)、2名の評価者で異なる結果の場合は、コンセンサスを得て決定する。

4.3.2.1.2 バイアスリスクのドメイン・項目と定義

バイアスリスクはドメインによって分類され、さらに各ドメインに評価項目が含まれる。現時点では、各バイアスリスクのドメインには一つまたは二つの評価項目が含まれている。

表 4-8 ランダム化比較試験の場合のバイアスリスク

ドメイン	評価項目
選択バイアス	ランダム化（ランダム配列の生成、ベースライン不均衡）
	割り付けの隠蔽（コンシールメント）
実行バイアス	参加者と医療提供者の盲検化
検出バイアス	アウトカム測定者の盲検化
症例減少バイアス	不完全アウトカムデータ
	ITT 解析非実施
その他のバイアス	選択的アウトカム報告
	早期試験中止バイアス
	その他のバイアスの可能性

各ドメインの概念はランダム化比較試験だけでなく観察研究にも適用される。

臨床研究におけるバイアスは数多く報告されており（Berkman 2014; Dechartres 2011; Viswanathan 2012）、研究ごとに異なるバイアスが異なる影響を与えている可能性がある。可能であれば、バイアスがアウトカムに影響する大きさ magnitude、方向 direction を評価すべきであるが、臨床的な知識・経験がないと判定が難しいことが多いので、大きなバイアスのリスクの程度、すなわちバイアスリスクとして判定することが一般的である。バイアスリスクが高い研究は過大評価になっているという報告が多いが（van Tulder 2009）、疾患、介入、アウトカムによって異なる可能性があり（Fenwick 2008）、個別の判断が重要である。

○選択バイアス

研究対象の選択の偏りにより生じるバイアス。特に、比較される群の研究対象が介入や危険因子への曝露以外の点で異なることによってアウトカムに影響を受けるバイアス（Armijo-Olivo 2015; Britton 1999; Savovic 2012）。

例：比較試験でランダム割り付けが行われていないため比較される群の年齢構成が異なり、平均年齢が高い方がアウトカムが悪くなる。

- ・アウトカムの差が介入あるいはリスクファクターへの曝露によるものかどうかを考える。
- ・非ランダム化比較試験や歴史的対照群を用いる場合など、比較される群のさまざまな特性がもともと異なる場合には、選択バイアスが生じる。

◇項目：ランダム化

- ・ランダム配列の生成

ランダム系列生成：患者の割付がランダム化されているか、さらにランダム化の方法が乱数表やコンピューターランダム化など適正なものかについて詳細に記載されているかを検討する（Kjaergard 2001）。

Chalmers ら（1983）の 145 件の急性心筋炎の RCT を検討した報告では、割付を盲検

化した RCT では死亡率が 8.8%であったのに対し、患者を盲検化しなかった RCT では 24.4%、ランダム化が行われなかった試験では 58.1%であったとされている。

・ベースラインの不均衡

症例登録時にアウトカムに影響を与える患者属性（年齢、重症度、病期など）に比較する群間で差がないかを検討する。これらの情報は、Patients' profile の表にまとめられていることが多い。

ランダム配列の生成とベースラインの不均衡はランダム化に関わるバイアスリスクとして、区別して評価してもよい。

◇項目：割り付けの隠蔽（コンシールメント）

患者を組み入れる担当者に組み入れる患者の隠蔽化がなされているかを検討する。介入現場での割付ではなく登録センターや中央化などの方法が有用である（Kuntz 2007; Herbison 2011; Nuesch 2009a; Wood 2008; Pildal 2007; Schulz 1995）。

Herbison ら（2011）は、389 件の RCT を解析した結果、「double blind」の記載があっても、割付の隠蔽化が不明瞭な場合はバイアスリスクが高くなり、Pooled ratios of odds ratios (RORs) は 0.86 (95%CI: 0.78-0.96) であったと報告している。

- ・観察研究の場合は比較される群のアウトカムに影響を与えうる背景因子がそろっているかを評価する。また、傾向係数を用いた解析（プロペンシティー解析）が行われているかを評価する。
- ・診断法の研究の場合は実臨床でその診断法が実施される群が対象になっているか（Single-gate study）、任意に集められた群が比較されているか（Two-gate study）を評価する。

○実行バイアス

◇項目：参加者と医療提供者の盲検化

比較される群で介入・ケアの実行に系統的な差がある場合に生じるバイアス（Armi jo-Olivo 2017; Krogh 2015; Gurusamy 2009）。

例：ランダム化比較試験で割り付けが分かっしまい、医療提供者がケアを変えてしま
う、あるいは患者が他の治療を受けてしまうなどによってアウトカムに差が出る。

- ・介入群か非介入群か、あるいはどの介入が行われているのかを、患者からわからなくする（単盲検）ことに加えて、医療提供者にもわからなくしているか（二重盲検）を評価する。患者のプラセボ効果や医療提供者のバイアスを排除することを目的とする。
- ・盲検化されていない場合は、それが結果に及ぼす影響を評価する。

○検出バイアス

◇項目：アウトカム測定者の盲検化

比較される群でアウトカム測定に系統的な差がある場合に生じるバイアス

(Hrobjartsson 2012; Liu 2011)。

例：ランダム化比較試験で測定者が割り付けを知ってしまい、新しい治療法に有利な測定結果を出してしまう。

- ・アウトカム測定者が盲検化されているかどうかを評価する。
- ・盲検化されていない場合は、それが結果に及ぼす影響を評価する。
- ・観察研究の場合は、アウトカム測定が正確で、適切なタイミングで行われているか、測定記録が正確かなどを評価する。

○症例減少バイアス

比較される群で解析対象となる症例の減少に系統的な差がある場合に生じるバイアス。

- ・それぞれの主アウトカムに対するデータが完全に報告されているか（解析における採用および除外データを含めて）、アウトカムのデータが不完全なため、症例を除外していないかを評価する (Nuesch 2009b)。
- ・症例の除外が結果に影響するほど大きいかを評価する。

◇項目：不完全アウトカムデータ

症例の減少した分の症例はアウトカムが不明であると考えられるので、不完全アウトカムデータとしてとらえられる (Riley 2004)。

例：患者が通院を止めてしまい脱落症例となる、副作用により治療を中断し脱落症例となるような場合アウトカムのデータが不完全となるが、その程度が比較する群で異なり、それが群間のアウトカム評価の差に影響する。

◇項目：ITT 解析非実施

ITT 解析は治療企図分析のことで、RCT の統計解析において、脱落例やプロトコール非合致例を無効例あるいは何らかの方法で補完されたアウトカムの例として割り付け通りに解析することである。評価統合する報告が RCT の場合は ITT 解析が行われていない場合には、バイアスが生じている可能性を疑う。

○その他のバイアスリスク

◇項目：選択的アウトカム報告

測定された複数のアウトカムの内一部しか報告されていない場合、効果の大きい都合のいい結果だけが報告されるという報告バイアスを生じる可能性がある (Bialy 2014; Norris 2012; Ioannidis 2011; Dwan 2010; Kirkham 2010; Kyzas 2005; Chan 2004b; Chan 2004a)。

- ・登録された研究プロトコール（研究計画書）に記載されたアウトカムがすべて報告されているかどうかを評価する。

◇項目：早期試験中止バイアス

中間解析が計画されたデザインでないにもかかわらず、あるいは適切に計画された Adaptive study design でないにもかかわらず、当初計画されたサンプルサイズを満たす前に効果が証明されたとして中止された臨床試験の場合、効果が過大評価されるバイアスが

生じる可能性がある (Bassler 2013; Schou 2013; Hughes 1992)。

- ・あらかじめ多段階の試験が計画されたかどうかを評価する。
- ・O'Brien-Flemming 法、ベジアン解析などの方法が採用されているかどうか評価する。

◇項目：その他のバイアス

上記のバイアス以外のバイアスの可能性。

- ・COI (利益相反) とは、教育・研究に携わる専門家としての社会的責任と、産学連携活動に伴い生じる利益などが衝突・相反する状態である。COI の開示・管理等の記載から、結果が COI から影響を受けていないか評価する。
- ・多変量解析により交絡因子の調整が行われているかを評価する。
- ・その他のバイアスがありうるか評価する。たとえば、単施設での臨床試験は多施設の臨床試験と異なり (Inaba 2009)、前者でより過大評価になるバイアスも報告されている (Unverzagt 2013; Bafeta 2012)。また、営利組織から資金提供を受けた臨床試験はポジティブな結果が多いことが報告されている (Als-Nielsen 2003)。

*バイアスリスク判定方法

コクランバイアスリスクツール (Higgins 2011a) では研究結果あるいは結論に顕著な影響を与えるバイアスを実質的なバイアスと定義し、実質的バイアスの可能性が高い場合にバイアスリスクは“高”、可能性がないか低い場合に“低”、可能性が不明か可能性はあってもその効果あるいは結果への影響が不明の場合は“不明”の判定をする。ただし、どの程度の大きさのバイアスを実質的バイアスとするかはレビュアーが決める必要がある。また、バイアスの方向と大きさの判定が困難な場合は、不明とする。研究ごとのバイアスリスクのまとめは推奨レベルになっており、今までのコクランレビューでは必須実行になっていない。現在コクランバイアスリスクツール v2.0 が発表されており、それぞれのバイアスのドメインについてシグナリングクエスションに No, Probably No, No information, Probably Yes, Yes のいずれかに答えながら、最終的に高 High、いくらかの懸念 Some concerns、低 Low の3段階で評価する方法へ改訂が予定されている (Higgins 2016)。

コクランバイアスリスクツールでは一つの研究でバイアスリスクのひとつのドメインあるいは項目が“高”の判定をする場合、その研究のバイアスリスクのまとめは“高”と判定することを前提とする。複数の研究のまとめは各研究のサンプルサイズとイベント率で重みづけしてエビデンス総体として評価する。

Minds の判定方法は以下の通りである。

1. それぞれの論文について評価する。

バイアスは、上記の各要素について、評価者の判断によって、高リスク (-2)、中/疑い (-1)、低リスク (0) の3段階で評価する。その判断は評価者の知識、経験、専門領域などの影響を受けるため、評価者によって異なる判定がなされることがありうる。できるだけ、2名の評価者により、判定が異なる場合には、意見を

調整し統一する。

バイアスのリスクがあるかないか、リスクが高いか低いか、リスクが高い場合どの程度高いかという評価が行われる。

2. バイアスリスク「まとめ」の判定

ステップ1の表 ほとんどが -2 ・「まとめ」⇒ とても深刻なリスク(-2)
3種が混じる ・「まとめ」⇒ 深刻なリスク (-1)
ほとんどが 0 ・「まとめ」⇒ リスクなし (0)

4.3.2.2 非直接性(indirectness)：個々の研究

非直接性にはさまざまな名称が用いられてきたが (Turner 2009; Atkins 2011)⁶、ある研究から得られた結果が、現在考えている CQ や臨床状況・集団・条件へ適応しうる程度を示す。CQ の PICO の各項目と研究の PICO とのずれが結果にどのように影響するかを推定し、CQ で問われている効果推定値を明らかにする。

非直接性の評価は疾患専門家でないとは困難である。日本人を対象とした診療ガイドラインで欧米人を対象にした研究を利用する場合、遺伝的背景、医療環境、生活習慣などの違いのアウトカムへの影響を推定する必要がある。個々の研究報告に対する評価を行ったうえで、エビデンス総体の評価を行う。

以下の項目について検討する。

- ・ 研究対象集団の違い (applicability)

(例) 年齢が異なる：CQ では、85 歳未満を対称にしているが、研究論文には年齢制限を設けていない。

- ・ 介入の違い (applicability)

(例) 薬剤の投与量、投与方法が異なる：欧米の報告では 100mg の NSAIDs 坐薬を推奨しているが、日本には 50mg までの剤形しかない。

- ・ 比較の違い

(例) 設定した CQ と検索収集した研究報告で、コントロールか別の介入かが、異なる。介入の直接比較でなく、共通の対照を介した間接比較である。

- ・ アウトカム測定の違い (surrogate outcomes) :

(例) 設定した CQ と検索収集した研究報告で、アウトカム測定が異なる。

<非直接性判定方法> 非直接性が高(-2)

非直接性が中／疑い(-1)

非直接性が低 (0)

なお、もし個別研究については非直接性の評価は実施せず、エビデンス総体の評価の際に

⁶ 非直接性のうち、対象者の相違について適用可能性として分離する考え方もある。AHRQ はそのような考え方を採用しており、非直接性の概念はアウトカムが代理アウトカムであるような場合と、介入の比較が、head-to-head ではなく間接的に行われている場合に限定して用い、適用可能性については臨床において医療者が判断することを前提としている。

実施するのであれば、テンプレート 4-3 二次スクリーニング後の一覧表を作成する際に、PIC0 の各項目に非直接性の判断に必要な情報を入力しておく必要がある。その情報は研究対象者の適格基準・除外基準ではなく、実際に解析対象となった例の属性を含む必要がある。介入についても日本で実行可能な介入との差を判断できる情報が必要である。

4.3.2.3 値の抽出

アウトカムが名義変数で二値変数の場合、例えば治癒と非治癒、発症と非発症、改善と非改善などのような場合は、それぞれの群の症例数（分母=リスク人数）とアウトカム生起例数（分子=イベント数）を抽出する。これらの値からは、リスク比、リスク差、オッズ比などの効果指標の統合値がメタアナリシスによって算出される。

アウトカムが、連続変数、例えば入院日数、臨床検査の測定値などの様な場合は、それぞれの群の平均値と標準偏差の値を抽出する。これらの値からは、平均値差または標準化平均値差が統合値として算出される。

生存分析の結果の場合は、各群の症例数とハザード比とその標準誤差を抽出する。ハザード比とその標準誤差からメタアナリシスが行われるが、これらの値が直接記載されていない場合には、計算が必要となる（Tierney 2007）。ハザード比と95%信頼区間、ログランク検定の結果、ハザード比と総イベント数、などさまざまな指標から計算することが可能である。

○手順

- (1) 論文の選択・選出
- (2) 個々の研究報告に対する評価
 - (2)-1 バイアスリスクの評価
 - (2)-2 非直接性の評価
 - (2)-3 値の抽出

○テンプレート

【4-5 評価シート 介入研究】（RCT 評価用）

【4-6 評価シート 観察研究】（観察研究評価用）

○記入方法

【4-5 評価シート 介入研究 記入方法】（RCT 評価用）

【4-6 評価シート 観察研究 記入方法】（観察研究評価用）

○記入例

【4-5 評価シート 介入研究 記入例】(RCT 評価用)

【4-6 評価シート 観察研究 記入例】(観察研究評価用)



4.4 ステップ4：エビデンス総体の評価（STEP2）

4.4.1 エビデンス総体とエビデンス総体の総括

（1）エビデンス総体（body of evidence）

ある臨床上の問題（クリニカルクエスチョン：CQ）に対して収集しえた全ての研究報告を、アウトカムごと、研究デザインごとに評価し、その結果をまとめたものをエビデンス総体（body of evidence）と呼ぶ。

このアウトカムは、スコープ作成時に、一つのCQに対して、「患者にとって重要、重大な各アウトカム」として列挙されたものである。

（2）エビデンス総体の総括

エビデンス総体をアウトカム横断的に統合した全体を、「エビデンス総体の総括」と呼ぶ。ガイドライン作成過程において、CQに対する推奨診療を提示する場合（第5章参照）に、エビデンス総体の総括としてのエビデンスの確実性（強さ）を一つだけ決定する（Guyatt 2013a）。

論理的には推奨への影響が最も大きいアウトカムに対するエビデンス総体のエビデンスの確実性（強さ）をエビデンス総体の総括の確実性（強さ）として設定すべきである。たとえば、益と害のバランスが、益に傾き、益の大きさが十分であると判断した場合、その益のアウトカムに対するエビデンス総体のエビデンスの確実性（強さ）を総括のエビデンスの確実性（強さ）として設定することが妥当である。

なお、GRADEアプローチでは推奨にとって重大なアウトカムに対するエビデンス総体の確実性のうち一番低いものに決定する。

（3）研究デザインの評価とエビデンスレベル

このように、エビデンスに関する評価は、エビデンス総体に関する評価、および、後述するように複数のアウトカムに対するエビデンス総体を見渡してエビデンス総体の全体に関する評価を行うことで、推奨に関するエビデンスの強さについての評価とする。

「研究報告単位の研究デザインのみに基づいたエビデンスレベル付け」は、行なわなくてもよい。

4.4.2. エビデンス総体評価

一つのアウトカムで選択抽出された複数の論文をまとめて、エビデンス総体を評価する。RCT、観察研究など研究デザインごとにそれぞれの文献集合をまとめ直し、改めてバイアスリスク、非直接性を評価し、これに加え、非一貫性（inconsistency）、不精確（imprecision）、出版バイアス（publication bias）などを評価する。

システマティックレビューを疾患専門家以外が行った場合、非直接性の評価には限界がある。また、推奨の方向や強さが想定できない状態で、エビデンスの確実性（強さ）

を決定するのも困難であろう。そのような場合は、システマティックレビューでのエビデンス総体の評価と推奨作成時の最終的なエビデンス総体の評価は異なる可能性があることを前提に、前者をエビデンスの確実性（質）、後者をエビデンスの確実性（強さ）として記録することが望ましい。

- ・現在目的としているひとつのアウトカムが、論文の評価項目（エンドポイント）として記載されている論文を全て抽出する。さらに、これらの論文を研究デザインごとにまとめる。以降、まとめられた論文を対象として作業を行う。
- ・上記ステップ3で行った「バイアスリスク評価」結果を、あるアウトカムに関連して抽出され、まとめられた論文の全てを対象として統合し、「バイアスリスク評価」のまとめを記載する。

非直接性（indirectness）については、各個別の論文に対して行われ、かつ、一つのアウトカムに関してまとめられた複数の論文間の評価にも用いられる。

- ・同様の作業を、非一貫性（inconsistency）、不精確（imprecision）、出版（報告）バイアス（publication bias）に対しても行い、バイアスリスク、非直接性と合わせて計5項目を評価する。
- ・上記5項目を用いて、一つのアウトカムに対するエビデンスの総体を評価し、記載する。
- ・アウトカムごとにまとめられたエビデンス総体の確実性（質）はシステマティックレビュー一段階で、表4-6で示す分類で評価が付けられる。推奨作成の段階では、エビデンスの確実性（強さ）として、評価する。Mindsが推奨するエビデンス総体のエビデンスの確実性（強さ）は表4-9の通りであり、GRADEアプローチと同じ分類である。

表 4-9 エビデンス総体のエビデンスの確実性（強さ）

A（強）：	効果の推定値が推奨を支持する適切さに強く確信がある
B（中）：	効果の推定値が推奨を支持する適切さに中程度の確信がある
C（弱）：	効果の推定値が推奨を支持する適切さに対する確信は限定的である
D（とても弱い）：	効果の推定値が推奨を支持する適切さにほとんど確信できない

- ・なお、この後、推奨を決定する作業として、各アウトカムに対するエビデンスの総体の評価結果を見渡して、アウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ（エビデンス総体の総括）を決定することになる（第5章推奨参照）。この過程はいわばSTEP3である。この作業はシステマティックレビューには含まれない。
- ・決定されたエビデンスの強さは、QOとその推奨に対するエビデンスの強さを意味し、「検索し統合されたエビデンス総体が、推奨をささえるものとしてどれほど適切か」を示している。決定にあたっては、益と害も考慮し、推奨文作成に最も重要な要素となったエビデンス総体のレベルを選択する。

4.4.3. エビデンスの確実性の評価を下げる5項目

エビデンス総体について次の5つの項目で評価を行う。

①バイアスリスク

前述のステップ3の結果をまとめて、バイアスリスク評価として記載する。

②非直接性(indirectness)

前作業として行われているステップ3で、各個別研究に対して評価された非直接性をまとめた上で、プールされた論文全体が、現在考えているCQや臨床状況・集団・条件へ適応しうる程度を再度検討する。

・研究対象集団の違い

(例) 年齢が異なる：CQでは、85歳未満を対象にしているが、研究論文には年齢制限を設けていない。

・介入の違い

・比較の違い

(例) 設定したCQと検索収集した研究報告で、コントロールか別の介入かが異なる。

・アウトカム測定の違い：

(例) 設定したCQと検索収集した研究報告で、アウトカム測定が異なる。

<非直接性判定方法>

とても深刻な非直接性あり (-2)

深刻な非直接性あり (-1)

非直接性なし (0)

③非一貫性 (inconsistency)

アウトカムに関連して抽出された全て(複数)の研究をみると、報告によって治療効果の推定値が大きく異なる(すなわち、結果に異質性(heterogeneity)または、ばらつきが存在する)ことを指し、根本的な治療効果に真の差異が存在することを意味する。

<非一貫性判定方法>

とても深刻な非一貫性あり (-2)

深刻な非一貫性あり (-1)

非一貫性なし (0)

研究間の結果のばらつきは、サンプリングエラーに伴う偶然の偏り、バイアスによる偏り、非直接性による偏り、説明できない偏りによって生じる。これらの偏りの程度が研究ごとに異なるため、結果にバラつきが生じる。ここで言う非一貫性は説明できない結果のばらつきのことである(Guyatt 2011f)。

非一貫性の判定は、メタアナリシスの結果として得られるフォレストプロットを見て、リスク比、ハザード比などの相対効果指標の点推定値の分布のばらつきと95%信頼区間の重なりを評価して行う。(バラつきが大きく出やすいので、オッズ比、リスク差は用いるべきでない)。

統計学的な異質性 (I^2 値、 τ^2 値、Q 統計値の P 値、 H^2 値を指標とする) は臨床的な異質性と研究方法の異質性が原因で生じるが、かならずそれらを検出できるとは限らない。あくまで非一貫性の根拠の一つとして使用すべきである。コクランハンドブックあるいは GRADE ハンドブック (Schünemann 2013) では I^2 値について以下のような基準が提示されているが、重なりが多いので I^2 値だけで非一貫性の判定をするのは困難である。

<40%	may be low
30 - 60%	may be moderate
50 - 90%	may be substantial
75 - 100%	may be considerable

臨床的な異質性と研究方法の異質性の判断を行ったうえで、統計学的な異質性の指標を参考にし、フォレストプロットで 95%信頼区間がすべての研究で重なっているかを見て、全体として判断することが望ましい。

④不精確 (imprecision)

サンプルサイズやイベント数が少なく、そのために効果推定値の信頼区間が幅広い。プロットコールに示された予定症例数が達成されていることが必要。

<不精確判定方法>	とても深刻な不精確さあり (-2)
	深刻な不精確さあり (-1)
	不精確さなし (0)

不精確の判断方法については、議論の多いところである (Schünemann 2016)。GRADE アプローチではシステマティックレビューの段階と推奨作成の段階で異なる不精確の定義を用いている (Schünemann 2013; Guyatt 2011e)。

前者の場合、メタアナリシスの結果をひとつの臨床試験の結果とみなした場合に必要なサンプルサイズである最適情報量 optimal information size (OIS) を満たすかどうか、次に無効果の効果推定値 (例えばリスク比なら 1.0、リスク差なら 0) が 95%信頼区間に含まれるかを判定する。OIS が満たされない場合は、2000 から 4000 例という症例数の場合以外はレートダウンする。OIS が満たされ、95%信頼区間に含まれない場合は、ダウングレードしない。もし OIS の基準が満たされ、95%信頼区間が無効果を含む (例えば、リスク比の信頼区間が 1.0 を含む) 場合は、重要な益あるいは重要な害を除外することができない場合には、不精確によりレートダウンする。この場合でも、効果が大きく、重要な益あるいは害があると考えられる場合にはレートダウンしない。

推奨作成の段階では、信頼区間の上・下限値が決断閾値の片側にあるかどうかを考慮する。治療推奨と非推奨の臨床決断閾値を信頼区間がまたぐかどうか? もし、そうなら (すなわち、信頼区間が閾値と交差する)、点推定値と信頼区間がどこにあっても不精確によりレートダウンする。もし、信頼区間が交差しなければ、OIS を満たすかどうかをみる、あるいは、イ

ベント率が非常に低くサンプルサイズが非常に大きい(少なくとも2000例、おそらく4000例)を見る。いずれも満たされない場合は、不精確によりレートダウンする。

ただし、例外としてイベント率が低く、サンプルサイズが大きい場合は、OISの基準は適用せず信頼区間の基準だけで判定する。

OISの計算にはRのパッケージ TrialSize (Zhang 2017)、ウェブツールとしてフリーで提供されている Center for Clinical Trials (CCT) (2017)、Cancer Research And Biostatistics (CRAB) : Statistical Tools (CRAB 2017) を利用することができる。

最近、Hultcrantz Mら(2017)は益のアウトカムに対するエビデンス総体の確実性の決定には、害のアウトカムに対するエビデンス総体の確実性が影響を与えるので、複数のアウトカム全体の文脈を織り込んだ確実性の決定が、推奨作成のためには必要だと述べている。そのためには、一つのアウトカムに対するエビデンス総体の確実性の評価のために臨床閾値を設定する際に、他のアウトカムに対するその介入の効果の大きさと不確実性を考慮しながら決めたいうで、不精確の評価を決め、そのエビデンス総体の確実性を決める必要がある。臨床閾値の設定は価値観に影響されるので、エビデンスの確実性の概念に含めるべきかという議論も今後必要な段階である。

⑤出版(報告)バイアス(publication bias): 複数の研究の総合評価

研究が選択的に出版されることによって、根底にある益と害の効果が系統的に過小評価または過大評価されることをいう(Guyatt 2011d; Hedin 2016; Driessen 2015; Roest 2015; Niemeyer 2012; Poorolajal 2010; Mcguire 2010; Lee 2006; McLeod 2004; Song 2000; Song 2010)。臨床試験計画時のサンプルサイズ設定で過小に設定するため(Clark 2013)、研究結果が有意にならず出版されにくくなる可能性も報告されている(Aberreg 2010)。亜群解析として出版された研究は過大評価が多いことも報告されている(Hahn 2000)。

なお、個別の論文評価としての、選択的アウトカム報告バイアスは、前述のバイアスリスクとして評価する。

<出版バイアス判定方法>	とても深刻な出版バイアスあり (-2)
	深刻な出版バイアスあり (-1)
	出版バイアスなし (0)

出版バイアスの評価は、メタアナリシスの際に作成するFunnel plotの目視、およびEgger、Beg 検定結果で $P < 0.1$ を基準として総合的に判断する。Funnel plotではサンプルサイズの小さい、精度の低い研究の効果指標が左右に均等に分布していない場合、出版バイアスを疑う。

出版バイアスへの対処法としてTrim and fill method(van Aert 2016; Watzlawick 2014; Schwarzer 2010; Sterne 2001)などが用いられているが、感度分析の一環として施行することが勧められている(Peters 2007)。

4.4.4. 観察研究のエビデンス評価

観察研究のエビデンス評価の考え方も、RCTと同様である。ただし、エビデンスとして対象となる論文は、前向きコホート研究や、各国の国民規模の症例対照研究などの背景が十分調整された研究や大規模な研究である。

観察研究の場合は、エビデンス総体のエビデンスの強さは「弱」から評価を開始する。しかし、稀ながら、研究結果によっては、観察研究のエビデンスの強さの評価を、「中」あるいは「強」に上げることもある。いろいろな理由によりRCTを行うことが難しいが、その介入の効果が極めて大きく、明らかに有効で、日常診療で通常行われている場合などが該当する。基本原則は、エビデンスがある推奨を支持するのにどれだけ確かで、確信できるかによって判定されることは、RCTと同様である。

観察研究のエビデンスの強さ評価する場合には、前述4.4.3で挙げた項目で強さを下げることとを考慮するほかに、次の項目で強さを「中」に上げることも検討する（Guyatt 2011h）。

①介入による大きな効果（large effect）

飛行機から降下する場合、パラシュートを使うとほとんど救命され、使わないとほとんど死亡することが多いが、介入の効果が極めて大きい場合にはエビデンスの強さを上げることを考慮しても良い。介入（治療）を行うとほとんど救命され、行わないとほとんど死亡するような場合が相当する。

<判定>

効果が非常に大きい(very large) RR >5 または< 0.2 (+2)

効果が大きい(large) RR >2 または< 0.5 (+1)

上記以外 (0)

②用量-反応勾配(dose-dependent gradient)

報告では介入の量（回数、投与方法）が少ないが、より多くの量の介入を行えば、有意差が出ていただろうということが考えられる場合には、エビデンスの強さを上げることを考慮しても良い。

<判定>

非常に大きな用量-反応勾配が考えられる (+2)

大きな用量-反応勾配が考えられる (+1)

上記以外 (0)

③可能性のある交絡因子による効果の減弱（plausible confounder）

報告の中に調整できていない交絡因子があり、その交絡因子が報告されている効果を減弱させていると想定される場合には、エビデンスの強さを上げることを考慮しても良い。たとえば、介入を行った群には高齢者、糖尿病の患者が多かったため、効果としての死亡率がわずかしか改善しなかったが、もし、背景が均一化されれば大きな有意差が出ていただろうと想定される場合などが相当する。

<判定>

- 可能性のある交絡因子が、効果を大きく減弱させていると考えられる (+2)
- 可能性のある交絡因子が、効果を減弱させていると考えられる (+1)
- 上記以外 (0)

なお、観察研究の評価を省略する場合は、その理由を記載し、エビデンスの強さは「弱」のままとする。

4.4.5 エビデンスの統合

4.4.5.1 定性的システマティックレビュー

エビデンス総体を質的に統合することを定性的システマティックレビューという。定性的システマティックレビューは各研究のバイアスリスクの評価と非直接性の評価、それらを反映したエビデンス総体のバイアスリスクと非直接性の評価、エビデンス総体を構成する研究間の非一貫性、不精確、報告（出版）バイアスなどの評価と臨床的文脈の評価も含まれる。4.4.1～4.4.4までをまとめる作業のことである。

なお、定量的システマティックレビューを行った場合でも、効果指標の統合値と信頼区間だけでエビデンスの強さを決定せず、定性的システマティックレビューの結果もエビデンスの強さの評価に反映させるため、診療ガイドライン作成において必須の作業となる。

4.4.5.2 定量的システマティックレビュー（メタアナリシス）

研究結果をまとめる際に統計学的に効果指標の値を統合しその信頼区間とともに提示するのが定量的システマティックレビュー、すなわち、メタアナリシスである。

診療ガイドライン作成のためのシステマティックレビューで、研究デザインが同じで、PICOの各項目の類似性が高い場合には、効果指標を量的に統合するメタアナリシスが可能となる。メタアナリシスの結果、効果指標の統合値と信頼区間が得られるとともに、Forest plot、Funnel plotが得られる。これらのプロットは非一貫性、不精確、出版バイアスの判定にも有用となる。診療ガイドライン作成におけるシステマティックレビューは定量的システマティックレビューすなわちメタアナリシスだけではなくかならず定性的システマティックレビューを同時に行う必要がある。

メタアナリシスが実行できる場合には、その結果はエビデンス総体の強さを検討するひとつの項目となる。たとえば、ある介入が統計学的有意に、そして顕著に良いアウトカムを導くという結果が出ている場合には、エビデンスの強さを上げることを考慮しても良い。また、小さな差しかないという結果が出ている場合には、エビデンスの強さを上げる結果ではないと判断しても良い。そして、有意な差がない場合には、エビデンスの強さを下げることが考慮しても良い。

・メタアナリシスが省略できる場合

メタアナリシスは必ずしも必須ではない。次の場合にはメタアナリシスは省略できる可

能性がある。

①定性的にエビデンスの強さが保証できる場合

すなわち、エビデンスの強さが定性的評価から論理的に説明ができ、効果の確実性が保証されていると評価可能である場合は、メタアナリシスを省略しても良い。たとえば、対象とした論文がすべて同じ結論である場合などがこれに相当する。

②同じ研究デザインの研究報告が1つしかない場合

あるアウトカム・介入群に関する報告のうち、同じ研究デザインについての報告が1つしかない場合には、その報告自体の値しか統合に利用することができないため、メタアナリシスの必要がない。

③ガイドライン作成グループによって定められたCQおよび方法と同様のメタアナリシスがある場合

たとえばコクランレビューや先行する診療ガイドラインのシステマティックレビューが、ガイドライン作成グループの定めた方法とほぼ同様であり、その結果を利用できると判断する場合には、そのメタアナリシスの結果をエビデンスの評価に用いることが可能である。ただし、これらのレビュー報告後に新たな研究報告がなされている可能性があり、さらなる注意深い検索が必要である。

・メタアナリシスのためのソフトウェア

メタアナリシスのためのソフトウェアは無料のものも含め多数存在するので、それぞれが使いやすいと思われるものを必要な機能に応じて使用すれば良い。

コクラン共同計画はシステマティックレビューを行うための Review Manager (RevMan) (現バージョンは 5.3) とよばれるソフトウェアを無料で提供しており、その中にメタアナリシスのプログラムが含まれている。ウェブサイトからダウンロードして自由に使用することができる。RevMan では各研究の名称や介入などを順次入力し、データを入力するテーブルを作成してから、データを入力し、メタアナリシスを実行する。同じデータからリスク比、オッズ比、率差などを指標としたメタアナリシスを行うことができ、Forest plot を Word などに貼り付け可能な形で出力できる (4.6 参照)。

また、統計解析のオープンプラットフォームである R でもメタアナリシス用のさまざまなパッケージが公開されており、これらを利用することも可能である。リスク比、リスク差、オッズ比、ハザード比、平均値差などの効果指標を用いるのであれば、metafor を用いることができる。Excel でデータを用意し、簡単な操作でメタアナリシスを実行し、Forest plot, Funnel plot などの結果を得ることができる (4.7 参照)。

・効果指標

メタアナリシスでは複数の研究結果を統合するが、統合されるのは効果指標の値である。効果指標にはさまざまなものがあるが、リスク比 (Risk Ratio, RR、相対危険度 Relative Risk, RR)、オッズ比 (Odds Ratio, OR)、率差 (Rate Difference, RD またはリスク差 Risk

Difference, RD)、平均値差 (Mean Difference, MD)、標準化平均値差 (Standardized Mean Difference, SMD)、ハザード比 (Hazard ratio, HR)、その他が用いられている。

効果指標の値は、効果の強さあるいは大きさを定量的に表すものであることから、効果サイズ effect size と呼ばれる。また、効果指標は一定の分布に従うが正規分布に従う場合には、ばらつきの指標として標準偏差 Standard deviation を用いることができる。効果指標の分布の標準偏差は、標準偏差と呼ばれる場合もあるが標準誤差 Standard error と呼ばれる場合もあるが同じ意味で用いられている。

以下に、これら効果指標の算出について解説する。

○四分表

Two-by-two table

	Outcome(+)	Outcome(-)	Sum
Treated: Intervention(+)	r_i^T *	$n_i^T - r_i^T$	n_i^T
Control: Intervention(-)	r_i^C	$n_i^C - r_i^C$	n_i^C

*The number of events in the treatment group in the ith study.

効果指標算出の元になる四分表

2群の率(割合)からRR、ORなどが算出される。rはアウトカム陽性(イベント生起)例の人数、nは各群の総症例数、iは研究番号を表す。

①リスク比

リスク比の算出。リスク比 = $(r_i^T/n_i^T)/(r_i^C/n_i^C)$ である。リスク比の自然対数は正規分布に従い、その分布の標準偏差(標準誤差 Standard error)は $\sqrt{(1/r_i^T + 1/r_i^C - 1/n_i^T - 1/n_i^C)}$ で計算される。リスク比はそれぞれの群の率の比に相当するが、対数変換するとそれぞれの群の率の対数の差になるため、モデル化が容易である。対数化したリスク比、標準誤差を用いて、統合値および95%信頼限界を算出し、指数変換 Exponential transformation してもとのスケールに戻すことが行われる。その際には、標準誤差の平方=分散の逆数で重み付けした平均値を求める(固定効果モデル)。分散に研究間の分散を加算して重み付けするとランダム効果モデルとなる。なお、割り算の分母が0になる場合には、r および n-r に 0.5 を加算する。

②オッズ比

オッズ比は $[r_i^T(n_i^C-r_i^C)]/[r_i^C(n_i^T-r_i^T)]$ で求められる。オッズ比の自然対数は正規分布に従い、その分布の標準偏差（標準誤差 standard error）は $\sqrt{[1/r_i^C+1/(n_i^C-r_i^C)+1/r_i^T+1/(n_i^T-r_i^T)]}$ で計算される。なお、割り算の分母が0になる場合には、r および n-r に 0.5 を加算する。

③率差（リスク差）

率差は $r_i^T/n_i^T-r_i^C/n_i^C$ で求められる。2 群の率の差は正規分布に従い、その分布の標準偏差（標準誤差 standard error）は $\sqrt{[r_i^T(n_i^T-r_i^T)/(n_i^T)^3]+[r_i^C(n_i^C-r_i^C)/(n_i^C)^3]}$ で計算される。

④標準化平均値差

標準化平均値差 SMD として、Hedge's unbiased estimator が推奨されているが、Cohen's d, Hedge's g, Glass's Δ なども用いられている。

Effect sizes in the *d* family for continuous variables

- Cohen's $d = (M_1 - M_2)/SD_{pooled}$

$$SD_{pooled} = \sqrt{\frac{\sum(X_A - \bar{X}_A)^2 + \sum(X_B - \bar{X}_B)^2}{n_A + n_B - 2}}$$

- Glass's $\Delta = (M_1 - M_2)/SD_{control}$

- Hedges' $g = (M_1 - M_2)/SD_{pooled}^*$

$$SD_{pooled}^* = \sqrt{\frac{(n_A - 1)SD_A^2 + (n_B - 1)SD_B^2}{n_A + n_B - 2}}$$

連続変数の場合の効果指標の例

⑤ハザード比

HR は RR と類似した概念であるが、時間イベントアウトカムの場合、すなわち生存分析の場合に適用される。Cox の比例ハザード解析、カプラン・マイヤー生存解析、ログランク検定などの結果から HR と信頼区間を算出することが可能である。

⑥その他

治療必要数（Number Needed to Treat, NNT）は RR とベースラインリスク、あるいは RD から算出できるが、理解が容易な効果指標であり、今後可能なかぎり提示すべきで

ある。RR の信頼区間が 1.0 を挟んでいる場合には、Number Needed to Treat for Benefit (NNTB) と Number Needed to Treat for Harm (NNTH) の値が ∞ を挟んだ形になる。生存分析に基づく NNT の計算も可能である。

アウトカムが害 Harm の場合には、Number needed to harm, NNH が、介入がスクリーニング検査の場合には Number needed to screen, NNS が用いられる。

RR、OR はログ変換（自然対数）することによって、正規分布に従うので、ログ変換後に正規分布を前提とした統合を行うことが多い。

・ 統合のモデル：固定効果モデル/ランダム効果モデル

固定効果モデルでは統合の対象となった研究以外の研究は想定しないで、それらの研究の効果指標の平均値を求めることになるといえる。ランダム効果モデルでは、実際の統合の対象となった研究以外の研究が母集団として想定され、母集団からランダムに抜き出されたのが統合の対象となった研究であると考えられる。

したがって、研究間の異質性があるからランダム効果モデルを用いるという考えは誤りであり、一方で、固定効果モデルによる効果指標の統合値は対象となった研究だけをまとめたものとしてはまったく正しいといえる。しかしながら、臨床研究は多くの異質性を生む要素があることが多いので、ランダム効果モデルによる統合値を算出することが推奨されている (Fu R 2014)。

固定効果モデルの計算法の一例を示す。分散に基づく方法である。分散の逆数 inverse variance を重み付けに用いて効果指標の平均値を算出する。

固定効果モデルでは、各研究の分散だけが重み付けに用いられる。

$$M = \frac{\sum W_i M_i}{\sum W_i} \quad W_i = 1/V_i = N_i/s_i^2$$
$$V_M = \frac{1}{\sum W_i} \quad M \pm 1.96 * \sqrt{V_M} \quad Z = |\ln(M)| / \sqrt{V_M}$$

重みとして分散の逆数を用いる Variance-based method

Inverse variance-based method とも呼ばれる。M が統合値、W は重みであり、分散の逆数である。V は分散である。Z は有意差検定に用いられる (1.96 以上で有意)。

研究間の異質性の検出には Q 統計値や I² 統計値が用いられている。検出力が低いため、P<0.1 で有意とする場合も多い。これら 2 つの統計値の算出法に関しても一般化 Q 統計値を標準的に用いるべきであるという考えもある。

$$Q = \sum W_i M_i^2 - \frac{(\sum W_i M_i)^2}{\sum W_i} \quad Q > k - 1 = df \rightarrow \text{heterogeneity (+)}$$

$$I^2 = \frac{Q - df}{Q} \times 100\% \quad T^2 = \frac{Q - df}{\sum W_i - \frac{\sum W_i^2}{\sum W_i}}$$

$$W_i^* = 1/V_i^* = 1/(V_i + T^2)$$

ランダム効果モデルと Q 統計値、I² 統計値

T²は τ^2 の推定値 (データに基づき算出された効果指標の研究間の分散)。i は研究番号、M は効果指標の値、V は分散、W は重みである。統合値は上記の式で W の代わりに W* を用いて計算する。DerSimonian-Laird の方法に基づく。

また、統計学的異質性に基づいて固定効果モデル ($p > 0.10$)、ランダム効果モデル ($p < 0.10$) とすることは推奨されない。メタアナリシスの対象とした研究以外の研究は想定せず、対象研究の効果指標の平均値を知りたいのであれば、固定効果モデルの統合値がそれに相当する。また、ランダム効果モデルで研究間の分散である τ^2 が 0 になる場合は、固定効果モデルと同じ結果となる。

また、ランダム効果モデルの結果は効果指標の平均値 μ とその信頼区間および効果指標の分布の標準偏差すなわち上記の τ の 2 つのパラメータの解釈が必要になる。多くの場合、 μ の値とその 95% 信頼区間が評価の対象とされ、95% 信頼区間が 1 を挟んでいなければ、有意であり、効果があるというように解釈されている。しかしながら、このような結果はすべての研究の効果指標の平均値のとりうる値についての解釈であり、個々の研究の効果指標のばらつきは別に考える必要がある。したがって、将来同じような研究が行われた場合には、得られる効果指標の値がどのように分布するかについては、 μ と τ の両者の値に基づいたベイジアン推測が必要になる。そのためには、ランダム効果モデルベイジアンメタアナリシスが必要となる。

・感度分析 Sensitivity analysis

メタアナリシスを行う際に、ある仮定を設定する必要があるったり、任意の選定あるいは決断が必要であったりする場合、その仮定や選定を変えた場合に結果がどのように変動するかを見るのが感度分析である。

データから実行が可能である限り、感度分析を行うことが推奨される。

・システマティックレビューチームとメタアナリシス

システマティックレビューの実行には文献検索のスキルおよびメタアナリシスのための統計学的知識とスキルが必要とされる。また、文献の選定、感度分析、メタリグレッションの妥当性を確保するためには実診療に通暁している必要がある。したがって、多くの分野の

専門家から構成されるチームでシステマティックレビューを実行することが望まれる。

しかしながら、わが国の現状では、システマティックレビューチームに医学統計学の専門家をそれぞれ配置することは多くの場合困難であり、メタアナリシスの実行は、その知識・スキルを持つメタアナリシス担当者と同領域の専門家の協力の下に実行することが望まれる。

4.4.6 エビデンスの強さに関する判定および表記方法

・総合的評価 (cf. 算術和)

エビデンスの強さに関する各要素・項目は、「-2」、「-1」、「0」、「+1」、「+2」といった数値を用いて評価を行っているが、「-2」は「-1」の2倍低いという意味ではなく、「-2 (とても深刻な問題)」は「-1 (深刻な問題)」という程度を示す指標として用いる。つまり、「 $-1-2-2=-5$ 」になるという計算式ではない。それぞれのまとめの評価は、それぞれの評価項目の算術和ではなく、評価者の総合的判断によって決定する (Juni 1999; Linde 1999)。たとえば、観察研究のエビデンスの評価を上げる3項目とも「+1」であれば、エビデンスの強さが「弱」から「中 (+1)」に上昇判定される。

・エビデンス総体としてのエビデンスの強さの評価

エビデンス総体としてのエビデンスの強さの評価は、研究デザインをベースにして評価を開始するが、評価を下げる項目、評価を上げる項目を考慮し、最終的な強さを決定する。

具体的には、RCTのみでまとめられたエビデンス総体の評価は「強」、観察研究 (コホート、ケースコントロール研究)のみでまとめられたエビデンス総体の評価は「弱」、症例報告、症例集積研究のみでまとめられたエビデンス総体の評価は「とても弱」として初期評価を与える。次に、エビデンスの強さの評価を下げる5項目、上げる3項目の検討を行う。そして、メタアナリシスが実行可能である場合にはメタアナリシスを実行する。初期評価と項目評価とメタアナリシスの結果を総合して、エビデンスの強さをA「強」、B「中」、C「弱」、D「非常に弱」に分類する。

・エビデンスの強さの判定作業に関する注意事項

次のような場合には特別な対応を検討しても良い。

①RCTが、一つしかない場合

原則としてエビデンス総体は、弱と判定するがその内容 (バイアスリスク、非直接性やエビデンスの強さの評価を上げる項目) を吟味して総合判定する。

②コクランレビューで内容が評価されている論文を用いる場合

コクランレビューのエビデンス評価 (バイアスリスク、非一貫性、不精確、出版バイアス等) を利用することもできる (=コクランレビューの多くは、GRADEアプローチで評価されている)。

③海外のガイドラインを利用する場合

海外のガイドラインが、ガイドライン作成グループによって決められた方法と同様な方法によって作成されている(たとえば、GRADE アプローチ、などで作成されている)場合は、それぞれのエビデンス評価(バイアスリスク、非一貫性、不精確、出版バイアス等)を利用しても良い。ただし、診療ガイドラインの推奨内容に関しては、コンセンサスや海外の医療事情が盛り込まれているので、そのままエビデンスとして利用することは難しい。

④一つのCQに対して、RCTと観察研究がある場合

RCTと観察研究は別シートで評価する。最初から一括して評価しないことが重要である。作業としては、RCTのエビデンス総体と観察研究のエビデンス総体をそれぞれ評価し、必要がある場合には、それぞれの評価結果を総合して評価する。

例えば、RCTでは追跡期間が短く、有意差なしとされた内容が、コホート研究では長い追跡期間の結果、大きな有意差が示されることがある。このような場合は、コホート研究のバイアスが影響しているためなのか、追跡期間が十分長いために有意差が出たのかについては、ガイドライン作成グループで検討を行う必要がある。その上で、エビデンスの強さを決定する。

⑤専門家の意見/コンセンサス

専門家の意見や、コンセンサスは、エビデンスとしては用いないが、重要なエビデンスの引用や、方向性、追試の必要な臨床研究の考え方など重要な情報源になる可能性がある。

⑥先行する診療ガイドライン

また、過去に出版された診療ガイドラインを取り上げる場合、ガイドライン全体(特に推奨文)としては、コンセンサスが含まれるのでエビデンスとしては用いられない。一方、そのガイドライン作成で行われた、それぞれのCQに対する文献収集や選択、統合などによって作成されたシステマティックレビューの結果やエビデンス評価(バイアスリスク、非一貫性、不精確、出版バイアス等)については、必要に応じて利用しても良い。

⑦害の評価と症例集積研究/症例報告

症例集積研究や症例報告は原則としてエビデンスの強さは「非常に低い」と判定される。しかし、前述のごとく「害」の評価では重要な情報となる場合があり、注意が必要である。

○手順

(1)評価を下げる5項目を評価する

(1)-1 観察研究の場合は、評価を上げる3項目も評価する

(2)定性的システマティックレビューをまとめる

(3)メタアナリシスを行える場合はメタアナリシスを行い、結果をまとめる

(4)エビデンス総体の強さを評価する

○テンプレート

- 【4-7 評価シート エビデンス総体】
- 【4-8 定性的システマティックレビュー】
- 【4-9 メタアナリシス】

○記入方法

- 【4-7 評価シート エビデンス総体 記入方法】
- 【4-8 定性的システマティックレビュー 記入方法】

○記入例

- 【4-7 評価シート エビデンス総体 記入例】
- 【4-8 定性的システマティックレビュー 記入例】
- 【4-9 メタアナリシス 記入例】

4.5 ステップ5：SRレポートの作成

システマティックレビューチームは、定性的または定量的システマティックレビューの結果をエビデンス総体の強さとしてSRレポートにまとめ、推奨作成を行うガイドライン作成グループに提出する。

CQのうち、適切な論文が検索されなかった場合、または検索されたすべての論文の質が高くなかった場合など、将来的な研究が必要と判断される場合は、Future research questionとして記載する。

ガイドライン作成グループは、提出されたSRレポートをもとに推奨作成のステップに進む。したがって、添付の資料も含めて、推奨決定の作業において必要・十分な情報を提示できることに留意する。

SRレポートにはGRADEアプローチで用いられている結果のまとめ表 Summary of Findings (SoF) table (Guyatt 2011a; Guyatt 2013b; Guyatt 2013c; Carrasco-Labra 2015; Carrasco-Labra 2016) を作成してもよい。SoFは以下の7つの要素を含む。

1. すべての重要・重大な望ましい・望ましくないアウトカム
2. これらのアウトカムのベースラインリスク
3. 介入群のリスク（イベント率）あるいは絶対リスク減少（絶対効果指標）
4. リスク比、ハザード比などの相対効果指標
5. 参加者の人数（総数）と研究数
6. アウトカムごとのエビデンス総体の確実性
7. コメントあるいは説明

○テンプレート

【4-10 SRレポートのまとめ】

【4-11 Future research question】

○記入方法

【4-10 SRレポートのまとめ 記入方法】

【4-11 Future research question 記入方法】

○記入例

【4-10 SRレポートのまとめ 記入例】

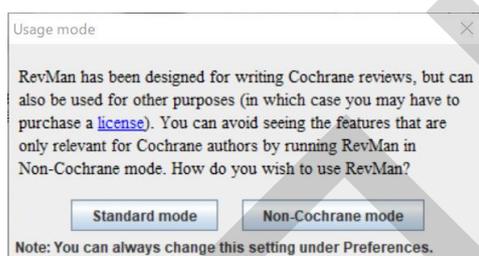
【4-11 Future research question 記入例】

4.6 (参考) Review Manager (RevMan) 5.3によるメタアナリシス

コクラン共同計画によりフリーで提供されている Review Manager (RevMan) は、システマティックレビューを効率よく、共通の基盤で行うために開発されており、文献の管理やレビューの管理、論文から抽出したデータの管理などの機能が強力である。その中にメタアナリシスのツールも付属しており、広く使用され、RevMan を用いた論文も多数発表されている。

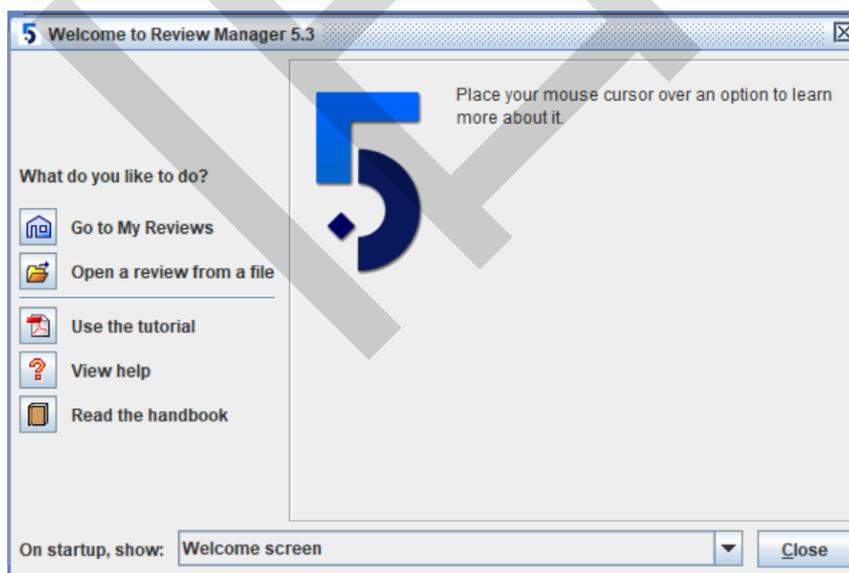
2017年8月時点の RevMan の最新はバージョン 5.3.5 である。Cochrane のウェブサイト (<http://ims.cochrane.org/revman/download>) よりダウンロードできる。Windows、Mac、Linux それぞれの OS に対してプログラムが用意されている。ここでは、Windows 版を用いて RevMan5 を用いたメタアナリシスの手順を主に解説する。最後にバイアスリスクの評価結果の入力と解説する。

RevMan を起動する。最初は使用モードを設定する画面が出る。

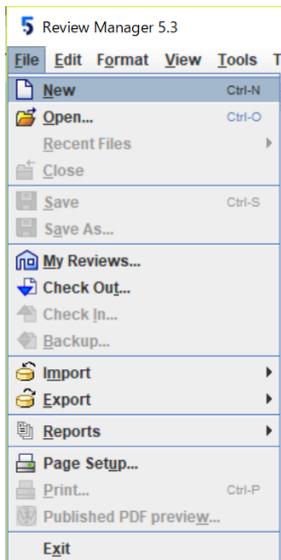


ここでは Standard mode を選択する。

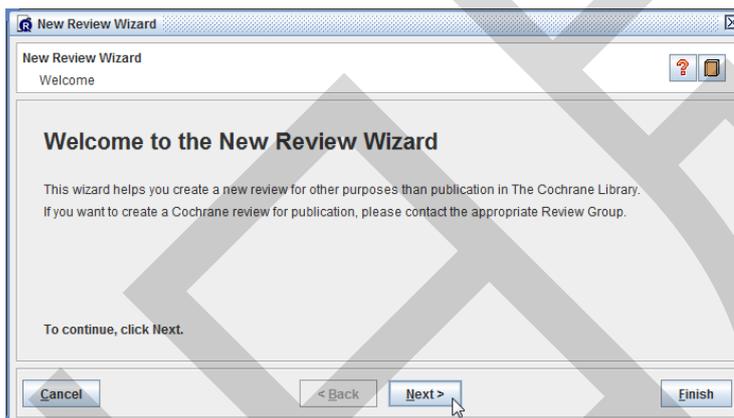
RevMan が開かれるので、右下の Close をクリックしていったんウィンドウを閉じる。



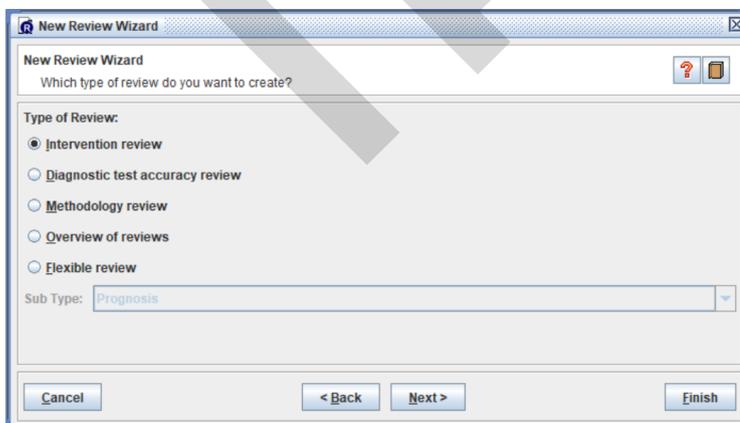
FileメニューからNewを選択する。



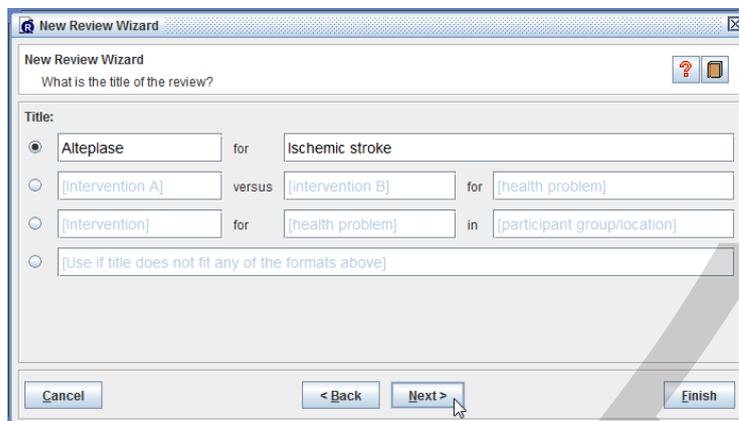
New Review Wizardの画面が開かれるのでNextをクリックする。



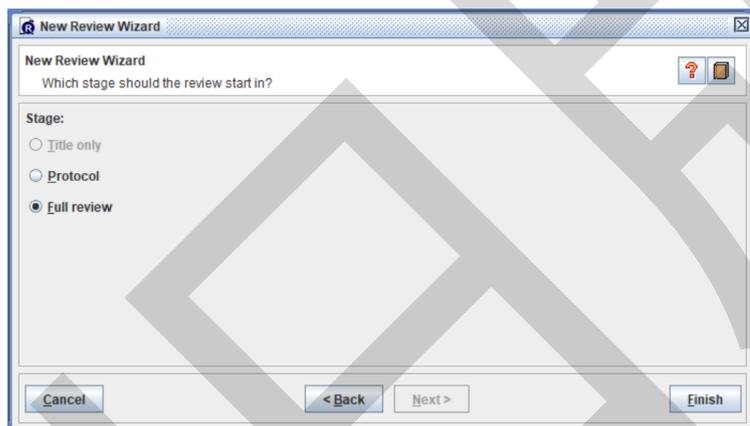
Type of Reviewを選択する。ここでは、Intervention Reviewを選択し、Nextをクリックする。



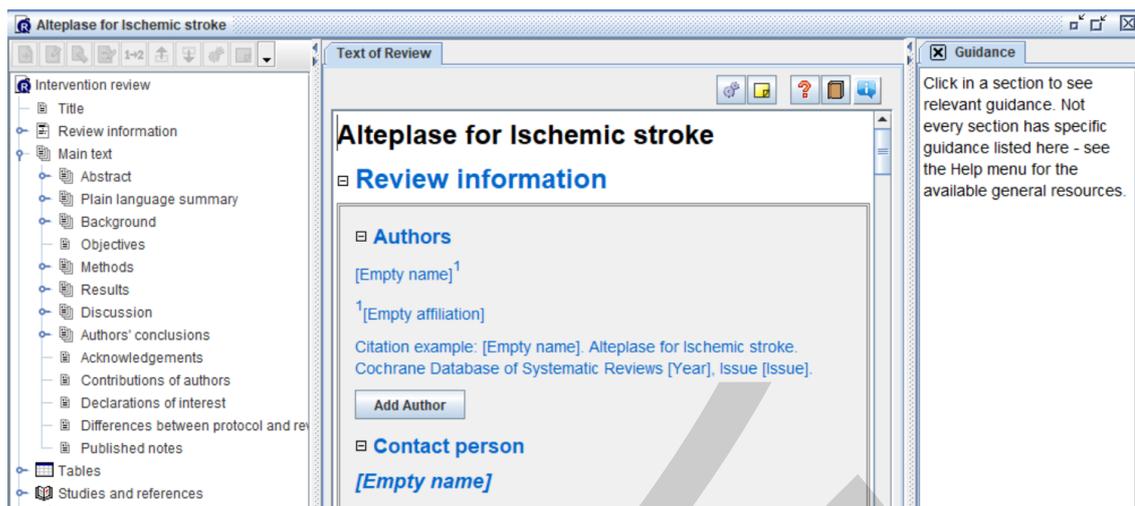
Review に付けるタイトルを入力する。いずれかのラジオボタンを選択し書き込み、Next をクリックする。[Alteplase] for [ischemic stroke]と入力（カギカッコ内を入力）。



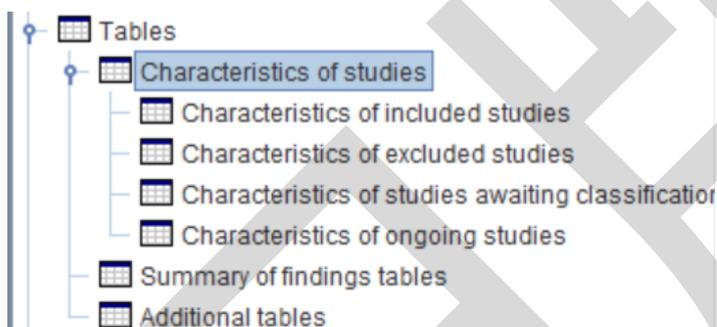
Review のステージを選択する。ここでは、Full review を選択し、Finish をクリックする。



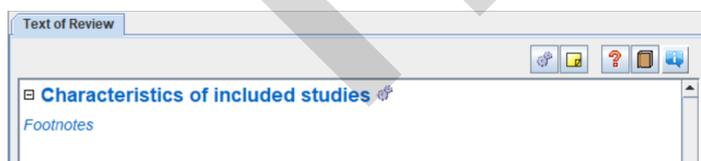
右側の Text of Review の画面にタイトルそのほかの情報が表示される。左側のサイドバーには、Review を構成するさまざまな要素が表示される。サイドバーではプレットの向きによってメニューが開かれたりたたまれたりする。この時点で File メニューからファイルとして保存することもできる。拡張子は .rm5 でファイル名はデフォルトではタイトルと同じであるが、変更することもできる。



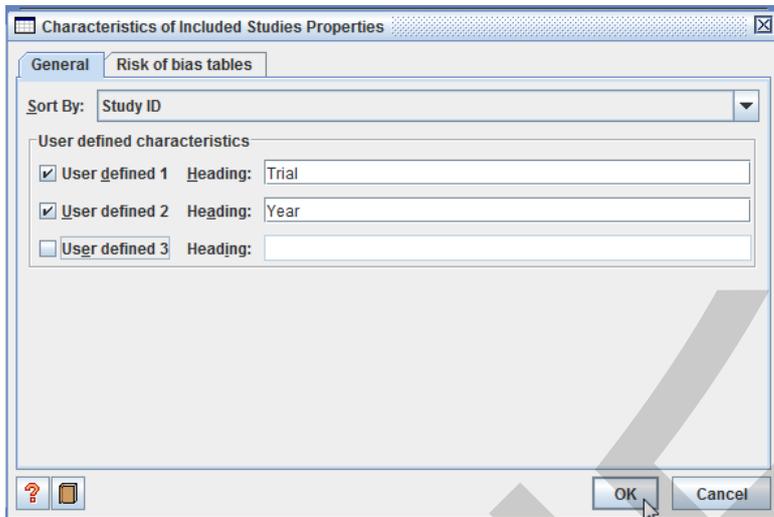
ここで、Tables のプレットをクリックし、次いで Characteristics of included studies のプレットをクリックする。



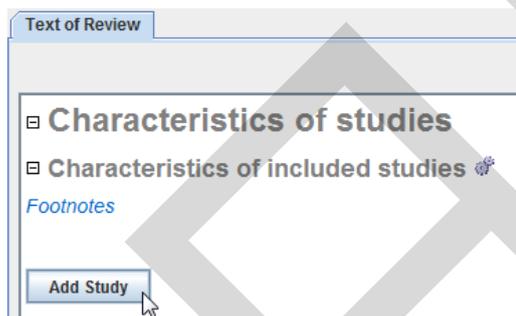
Characteristics of studies の行をクリックすると、右の Text of Review の画面は自動的にスクロールして一番上の行が Characteristics of studies となる。左側の Characteristics of included studies をダブルクリックするか、右の画面の Characteristics of included studies の右側のプロパティを表す  ボタンをクリックする。



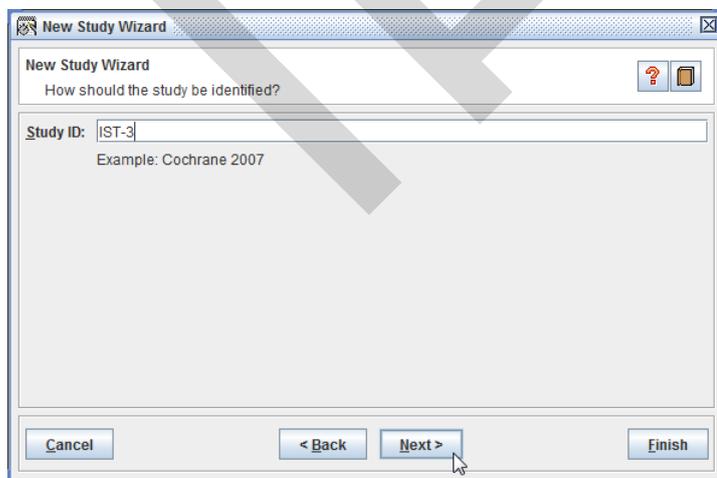
臨床試験の名称と発表年を入力するために Heading を Trial と Year の2つ設定し、OK をクリックする。



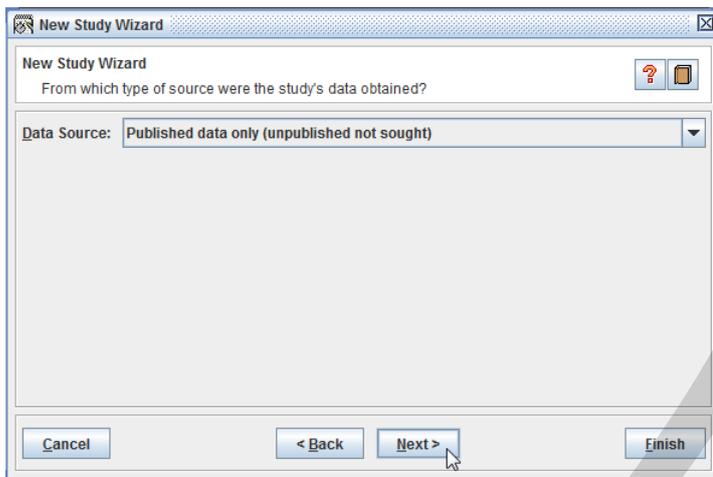
右の Text of Review の画面で、Characteristics of included studies の左の+のブレットをクリックし、Add Study ボタンをクリックする。



Trial の名称を入力して Next をクリックする。Trial の名称ではなく、著者名や番号などでも構わない。



出版されたデータを用いるので、そのまま Next をクリックする。

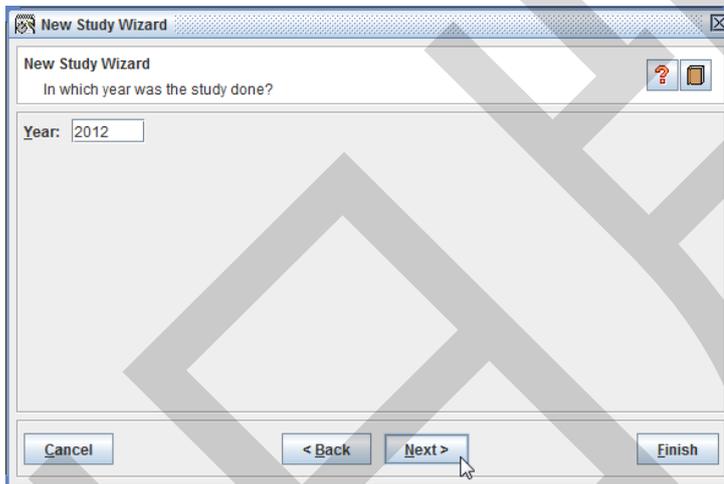


New Study Wizard
From which type of source were the study's data obtained?

Data Source: Published data only (unpublished not sought)

Cancel < Back Next > Finish

年度を入力して Next をクリックする。

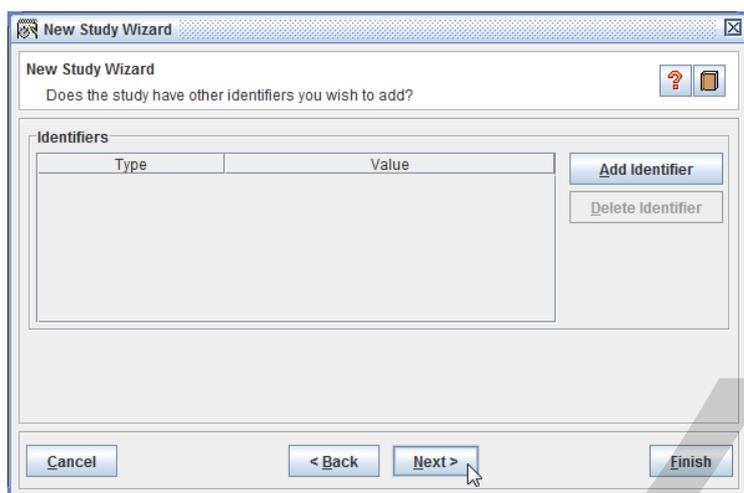


New Study Wizard
In which year was the study done?

Year: 2012

Cancel < Back Next > Finish

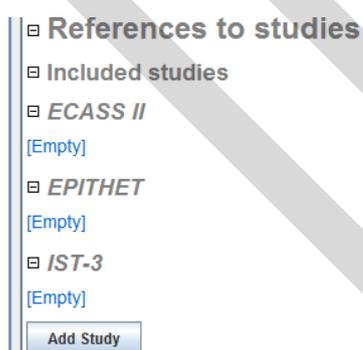
次に、研究の特徴などを入力する画面となる。ここでは、不要なので、そのまま Finish をクリックする。



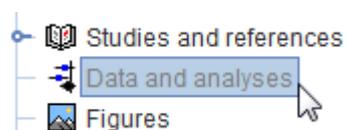
以上で1つの研究の属性を入力した。入力した研究の名称が右の画面に表示されるようになる。



さらに Add Study をクリックして必要な研究をすべて入力する。ここでは、3つの研究を入力した。以下の画面の様に入力した3つの研究のタイトルが表示される。データはまだ入力していないので、各名称の下に [Empty] と表示されている。



次に、左側のサイドバーの Data and analyses をクリックする。

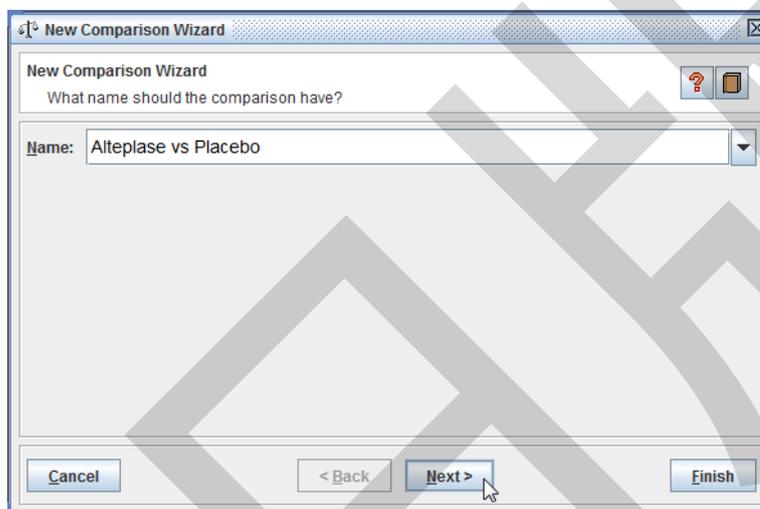


右側の画面に Add comparison のボタンが表示されているので、それをクリックする。

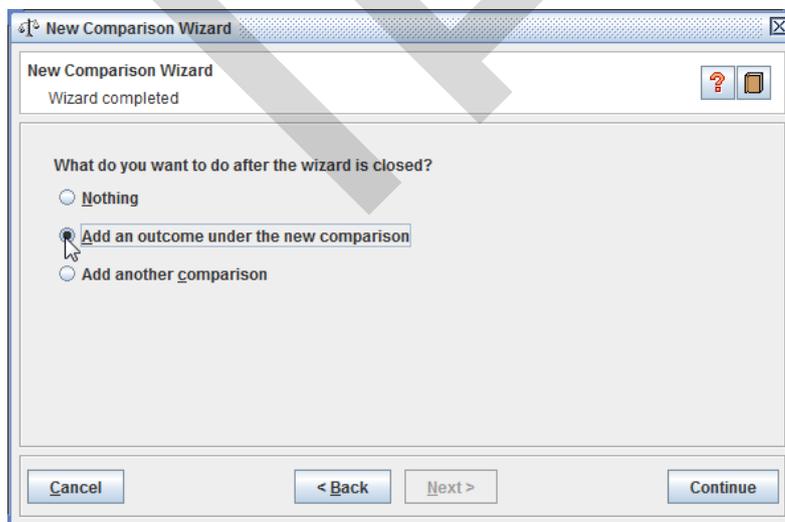
☐ Data and analyses



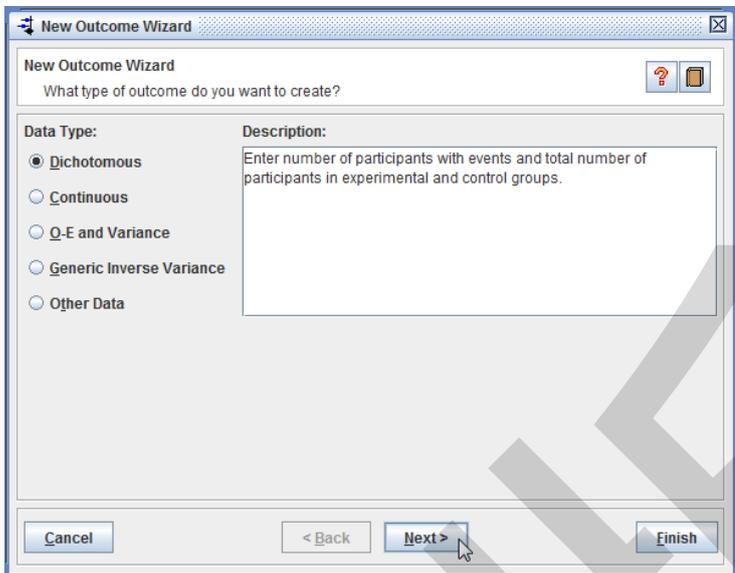
New Comparison Wizard の画面が表示される。まず、比較の名称を入力し、Next をクリックする。ここでは Alteplase vs Placebo と入力。(ここで、いったん Finish で終了してから、あとで右側の Text of Review の画面で表示される Add Outcome ボタンをクリックして以下のデータの入力を行うこともできる。)



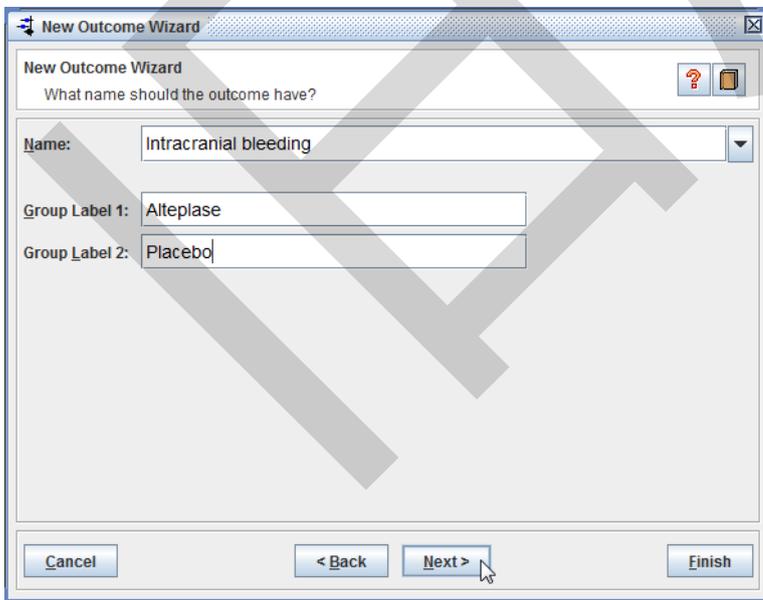
続けて比較の対象となるアウトカムを入力するため、Add an outcome under comparison を選択し Continue をクリックする。



New Outcome Wizard の画面が表示されるので、比較されるデータ型を選択し、Next をクリックする。ここでは、Dichotomous を選択。



アウトカムの名称と比較される 2 群のラベルを入力する。Group Label 1: と Group Label 2: はデフォルトでは Experimental と Control となっているので、それぞれを書き換える。ここでは、名称を Intracranial bleeding、群のラベルは Alteplase、Placebo とする。入力したら、Next をクリックする。



メタアナリシスの方法、効果指標、モデルを設定する画面が出るので、それぞれラジオボタンを選択する。ここでは、Inverse Variance、Risk Difference、Random Effects を選択する。Next をクリックする。

New Outcome Wizard
Which analysis method do you want to use?

Statistical Method

- Peto
- Mantel-Haenszel
- Inverse Variance
- Exp[(O-E) / Var]

Analysis Model

- Fixed Effect
- Random Effects

Effect Measure

- Peto Odds Ratio
- Odds Ratio
- Risk Ratio
- Risk Difference
- Mean Difference
- Std. Mean Difference
- Name of Effect Measure:

Cancel < Back Next > Finish

メタアナリシスの結果を出力する際の項目を選択する画面となる。Totals and subtotals、95%、95%を選択して、Next をクリックする。

New Outcome Wizard
Which analysis details do you want to use?

Totals

- Totals and subtotals
- Subtotals only
- No totals

Study Confidence Interval

- 90%
- 95%
- 99%

Total Confidence Interval

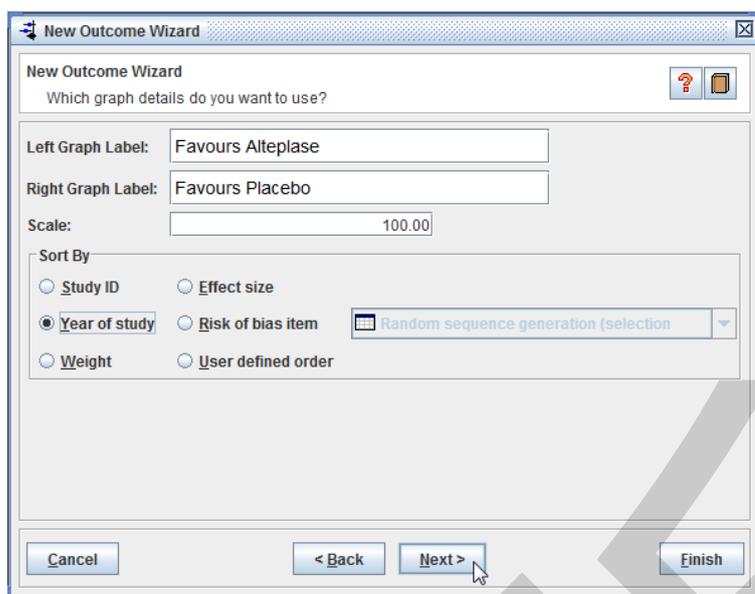
- 90%
- 95%
- 99%

Advanced Options

- Test for subgroup differences
- Swap event and non-event

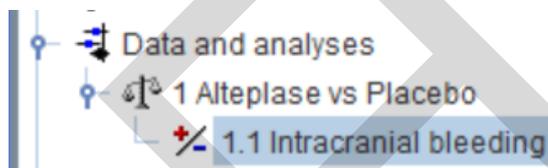
Cancel < Back Next > Finish

フォレストプロットでの表示に関するデータ設定の画面が出るので、必要に応じて入力・選択する。Left Graph Label、Right Graph Label はデフォルトで Favors [experimental]、Favors [control]となっているが、ここでは、かぎかっこの部分をそれぞれ Alteplase、Placebo と書き換え、Sort By は Year of study を選択する。Next をクリックする。



次の画面でいったん Finish する。

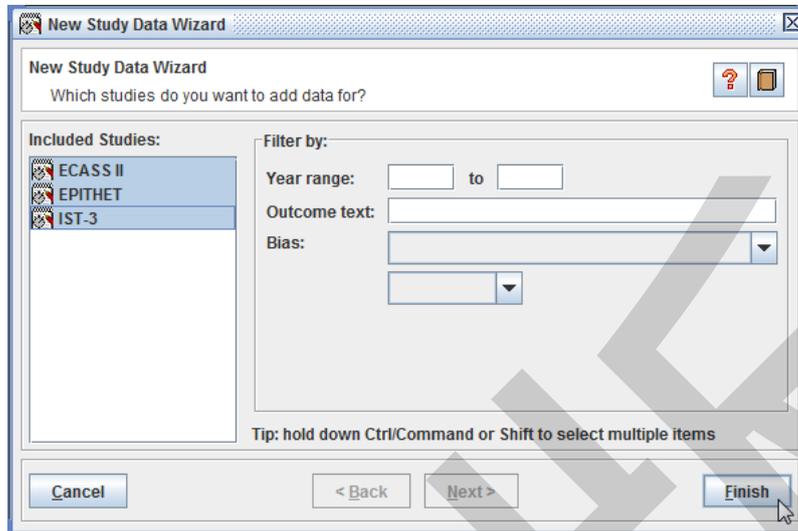
次に、左のサイドバーの Data and analyses の下に今設定した Outcome が表示されているので、その部分 1.1 Intracranial bleeding をダブルクリックする。



右の Text Review の画面にそのアウトカムに関するデータが表示される。まだデータを入力していない状態なので、症例数は 0 が表示されている。

Study or Subgroup	Alteplase		Placebo		Weight	Risk IV, Random, ...
	Events	Total	Events	Total		
Total (95% CI)		0		0		
Total events	0		0			
Heterogeneity: Not ...						
Test for overall effe...						

ここで、上に並んでいるアイコンの一番左の+のついたアイコンをクリックすると、データ入力する研究名称を選択する画面が出る。左側に研究名称の一覧が表示されるので、そこから選択して Finish をクリックする。今回は、3つ全部を選択する (Control キーを押しながら選択すると複数選択が可)。



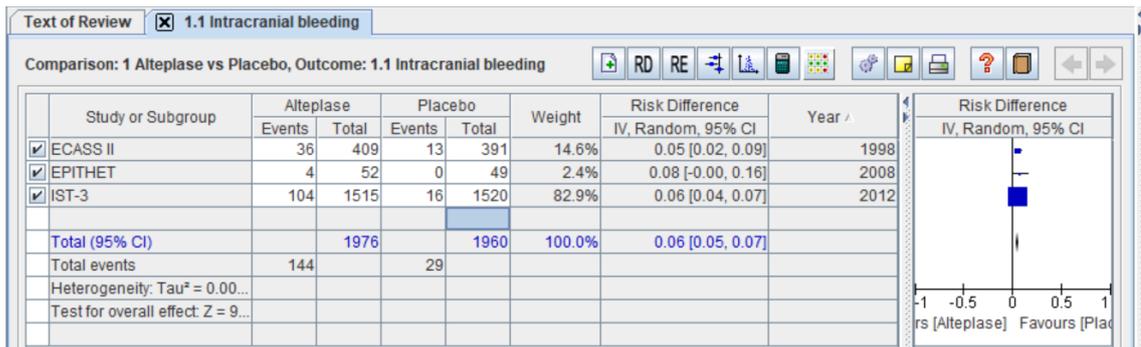
右側の Text of Review の画面に表が表示されるので、各研究の介入群と対照群の総症例数とイベント生起例数を入力する。先ほど Year でソートする設定にしたので、年度順に研究名称が並んで表示されている。

Text of Review [X] 1.1 Intracranial bleeding

Comparison: 1 Alteplase vs placebo, Outcome: 1.1 Intracranial bleeding

Study or Subgroup	Alteplase		Placebo		Weight	Risk Diff IV, Randor
	Events	Total	Events	Total		
<input checked="" type="checkbox"/> ECASS II	0	0	0	0		No
<input checked="" type="checkbox"/> EPITHET	0	0	0	0		No
<input checked="" type="checkbox"/> IST-3	0	0	0	0		No
Total (95% CI)		0		0		No
Total events	0		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Not applicable						

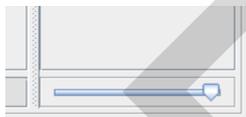
背景が白のセルにデータを順次入力し、すべての値の入力を終了すると以下の結果が得られる。



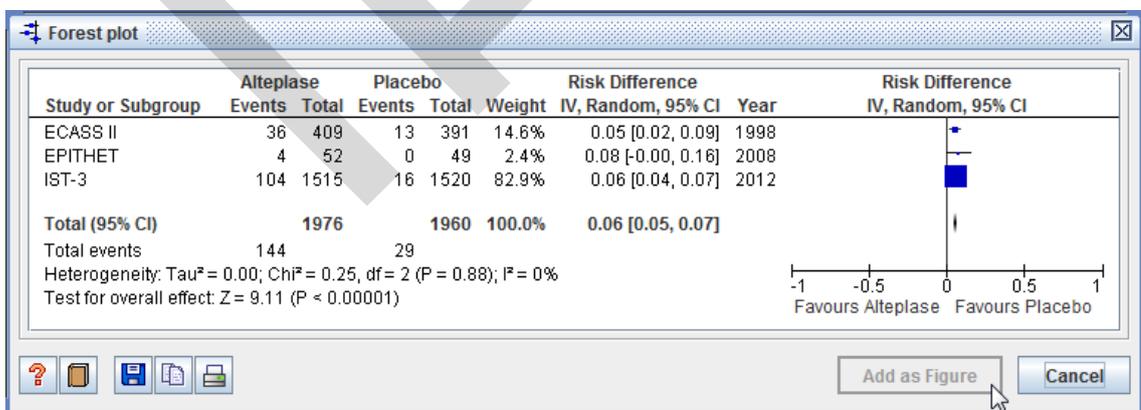
この画面で、右上のボタンによって、さまざまな変更ができるようになっている。一番左側のボタンはさらに研究を追加する場合に用いる。2つ目のボタンは現在 RD (Risk Difference) の結果を表示していることを示しており、クリックすると OR オッズ比、RR リスク比へと変更される。3つ目のボタンは RE、すなわちランダム効果モデル Random effects model を用いていることを示しており、このボタンをクリックすると FE、Fixed effects model に変更できる。これらはすぐ結果に反映され何度も変更可能である。



右下のスケールのボタンを移動させると、グラフの大きさが変わる。

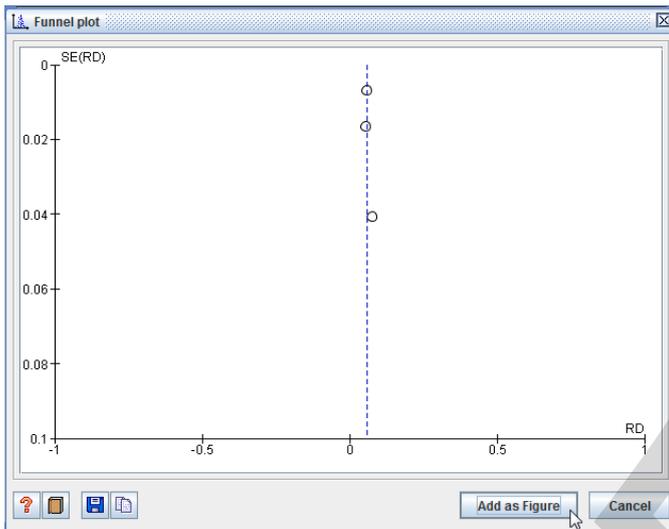


4つ目のボタンをクリックすると Forest plot を別画面に表示する。Forest plot を表示した状態で Add as Figure をクリックするとその画面の情報が Figures の情報に追加される。

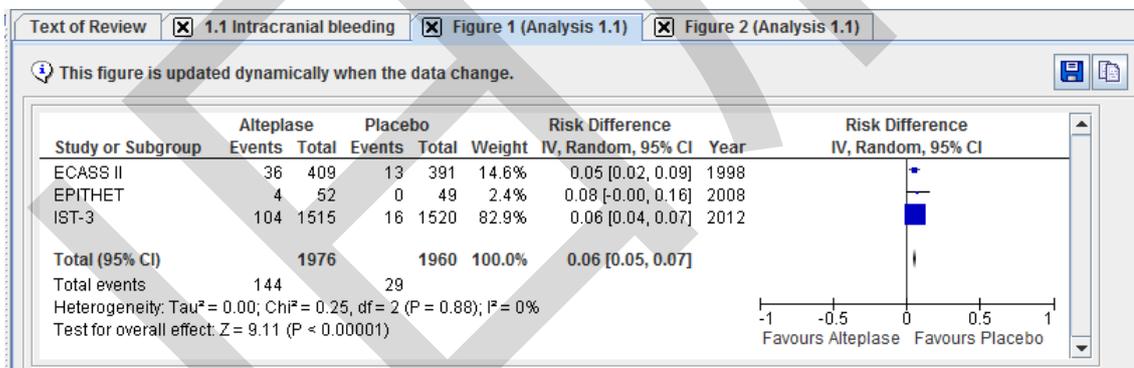


5つ目のボタンをクリックすると Funnel plot が表示される。Add as figure をクリ

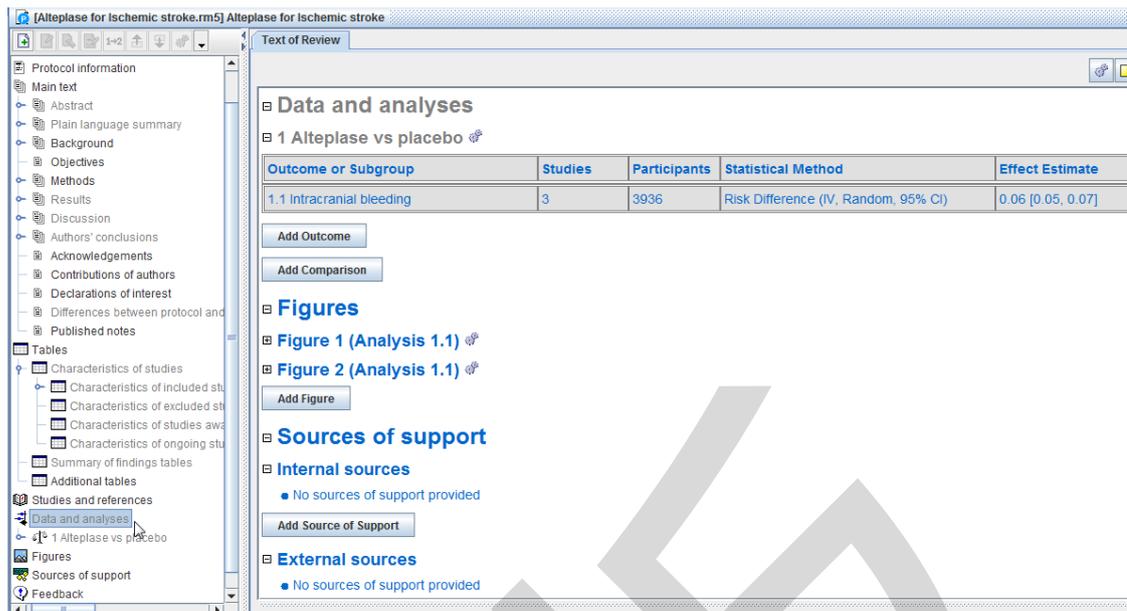
ックすると、この図を Figures の情報に追加できる。



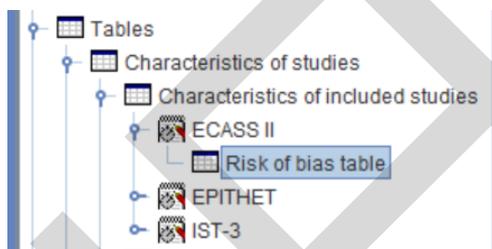
Add as figure で情報を Figures に追加すると、右画面の上のタブの部分に Figure 1、Figure 2 と表示されるようになる。クローズボックスをクリックすると閉じることができる。また、画面を保存する場合は、右上にある保存ボタンを、そしてコピーして Word などに貼り付けたい場合には、その隣のコピーボタンをクリックするとクリップボードにコピーされるので、それを貼り付けることができる。



以上の作業を済ませて、左のサイドバーから Data and analyses をクリックすると作業の結果が右の画面に表示される。右画面のたとえば Figure 1 (Analysis 1.1) の + ボタンをクリックすると Forest plot がその下に表示される。Figure 2 は Funnel plot である。また、これらの文字列の部分ダブルクリックすると Text of Review のタブの隣に Figure 1 (Analysis 1.1) というタブが表示されるとともに、上記の画面と同じように右側の画面に Figure が表示される。



各研究のバイアスリスクの評価を行いたい場合には、左のサイドバーの Characteristics of included studies で Risk of bias table をダブルクリックする。

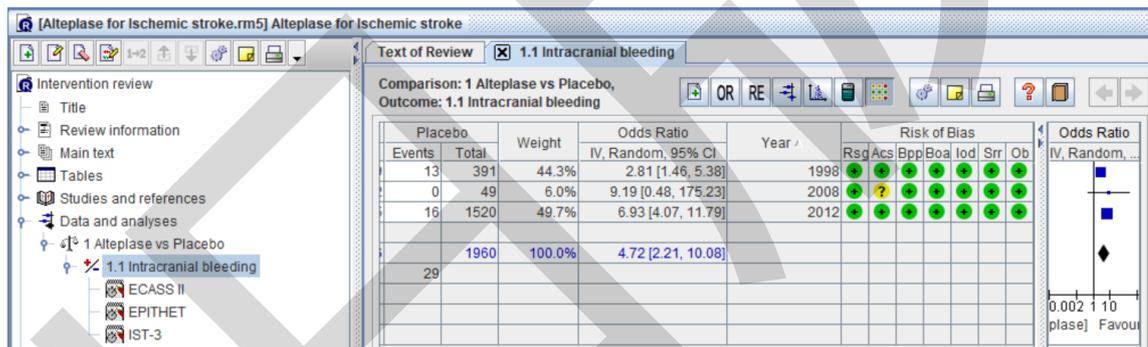


その研究のバイアスリスクの判定を入力する画面が出るので、それぞれ Authors' judgement のポップアップメニューから選択する。さらにその根拠を Support for judgements に入力する。その結果は Data and analyses の画面に反映される。

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Unclear risk	
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear risk	
Incomplete outcome data (attrition bias)	Unclear risk	
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	
Other bias	Unclear risk	

作業を終了するときには、Fileメニューからファイルとして保存する。

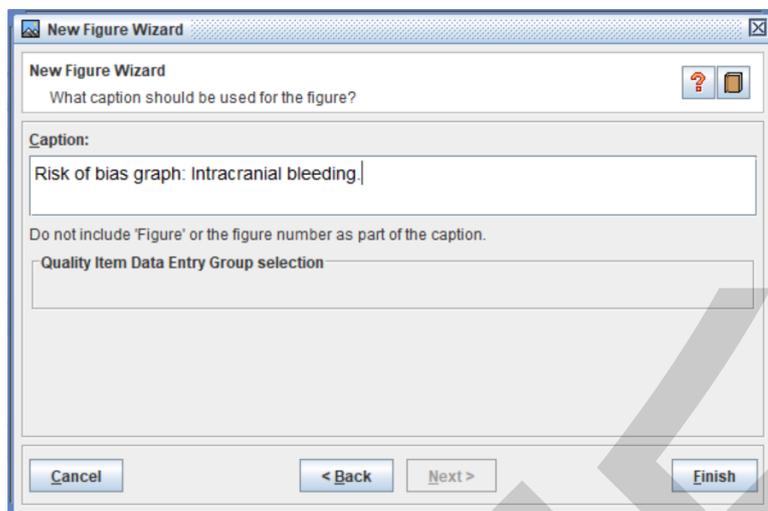
Risk of bias tableの設定を、すべての研究について終了後、保存したファイルを開き、Data and analysesの1.1 Intracranial bleedingをダブルクリックすると、右上のRisk of bias figureのボタンが押されて状態であれば、右の画面にRisk of bias figureが追加されて表示される。



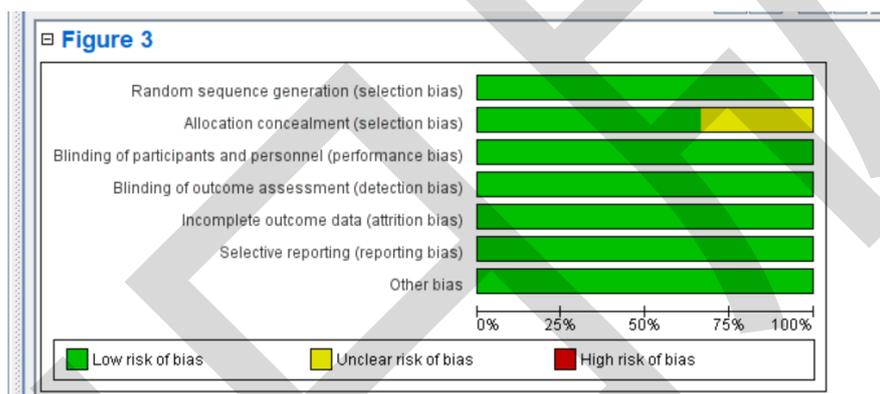
Risk of bias graphは左のサイドバーでFiguresをクリックして、右の画面でAdd Figureをクリックする。



Risk of bias graph を選択して Next をクリックし、Caption を入力して、Finish をクリックする。

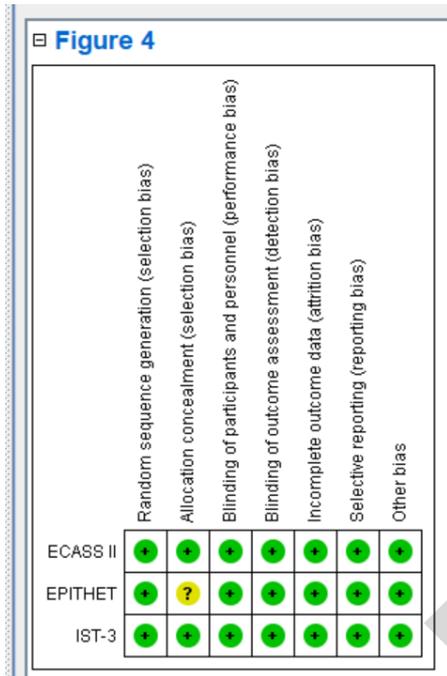


右の画面に表示される。



同じ手順で Risk of bias summary を選択すると、Risk of bias figure が右の画面に表示される。ここで言う Summary の意味は対象となった複数の研究の評価結果を、研究全体をまとめて表示するという意味で、研究ごとのバイアスリスクのまとめや、エビデンス総体のバイアスリスクを一つの値で表したものではない。

Fileメニューからファイルとして保存すると、追加・変更箇所がすべて保存される。



以上。

RevMan 使用時の注意点

RevMan (Review Manager)はコクランシステマティックレビュー作成を目的に作られているため、診療ガイドライン作成のための利用時には機能の一部を利用することになる。上記のようにRisk of bias summary figure およびRisk of bias graph figure を作成することができるが、研究ごとのsummary of risk of biasは、図には含まれていないこと、また、エビデンス総体の確実性を評価する際にはサンプルサイズによる重みづけが必要であるが、図にはそれが表示されていないことに注意し、適切な判定をすることが望まれる。また、Cochrane risk of bias tool の個別のバイアスリスクの評価の基準については92ページを参照。

また、表に示すように、コクランのバイアスリスクのHigh, Unclear, Lowの判定からGRADEのVery serious limitation, Serious limitation, No serious limitationの判定への変換作業が必要になる。

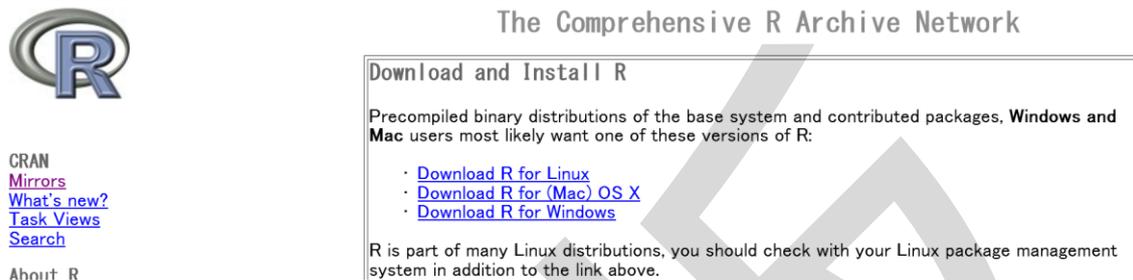
Risk of bias	Across studies	Interpretation	Considerations	GRADE assessment of study limitations
Low risk of bias.	Most information is from studies at low risk of bias.	Plausible bias unlikely to seriously alter the results.	No apparent limitations.	No serious limitations, do not downgrade.
Unclear risk of bias.	Most information is from studies at low or unclear risk of bias.	Plausible bias that raises some doubt about the results.	Potential limitations are unlikely to lower confidence in the estimate of effect.	No serious limitations, do not downgrade.
			Potential limitations are likely to lower confidence in the estimate of effect.	Serious limitations, downgrade one level.
High risk of bias.	The proportion of information from studies at high risk of bias is sufficient to affect the interpretation of results.	Plausible bias that seriously weakens confidence in the results.	Crucial limitation for one criterion, or some limitations for multiple criteria, sufficient to lower confidence in the estimate of effect.	Serious limitations, downgrade one level.
			Crucial limitation for one or more criteria sufficient to substantially lower confidence in the estimate of effect.	Very serious limitations, downgrade two levels.

Cochrane handbook for systematic reviews for interventions (Version 5.1) Table 12.2.d (Higgins 2011a)

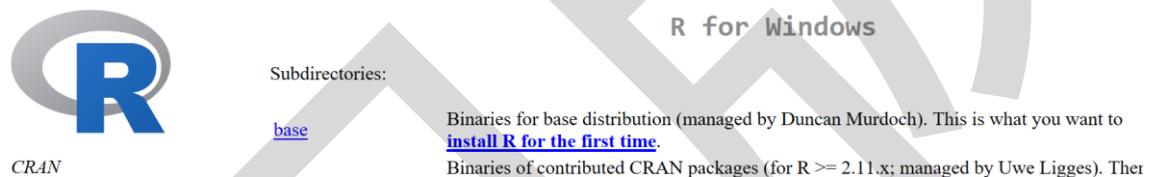
4.7 (参考) R と metafor パッケージを用いたメタアナリシス

R のインストール

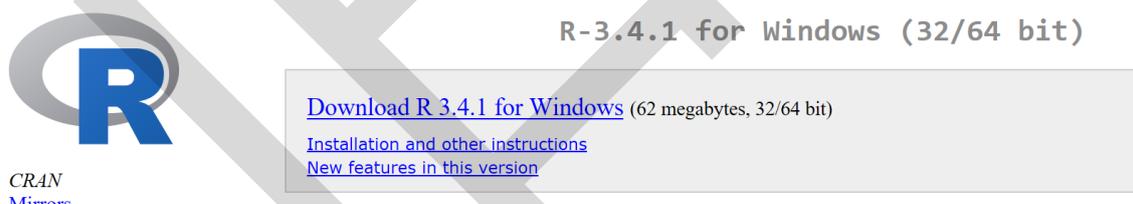
R のプログラムは The Comprehensive R Archive Network (CRAN) のウェブサイト <http://cran.r-project.org/> からダウンロード可する。OS のプラットフォームとして Windows、Linux、Mac に対応したバージョンが用意されている。



Windows の場合であれば、Download for Windows をクリックし、次の画面で install R for the first time をクリックする。



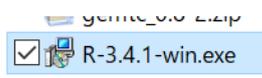
次の画面で Download R “バージョン No.” for Windows をクリックして R-3.0.1-win.exe ファイルをダウンロードする。



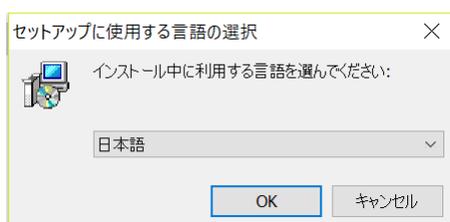
ブラウザーの下の方に保存ボタンが現れるので、名前を付けて保存を選び、ダウンロードのフォルダなどにファイルを保存する。



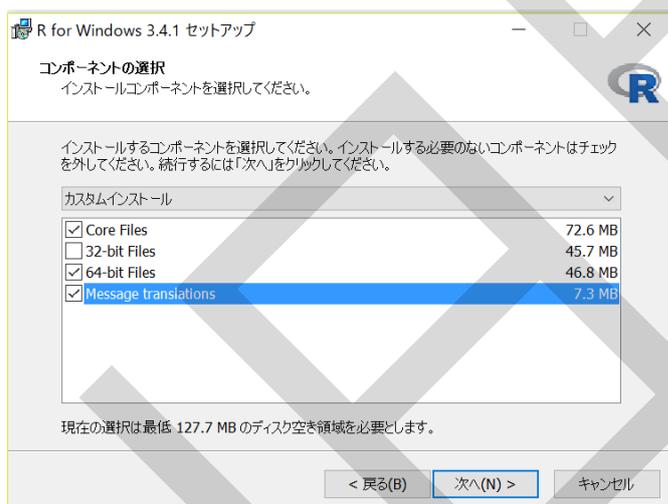
ダウンロードしたファイルをダブルクリックして、インストールを開始する。



コンピュータへの変更を確認する画面が出るので、OK をクリックし、言語を選択する画面となるので、日本語を選択し、インストール中の表示を日本語にする。



あとはセットアップウィザードが開始されるので指示に従って、インストールする。途中でコンポーネントの選択画面が出るので、Message translation にチェックを入れておくと、インストールされた R のメニューが日本語表示となる。



32 ビット版と 64 ビット版が選択できるので、各自の PC に合わせていずれかをインストールすればよいが、両方をインストールすることもできる。スタートメニューにアイコンを置くか、デスクトップにアイコンを置くかなどの設定はインストールの過程で選択できるのは他のソフトウェアの場合と同様である。

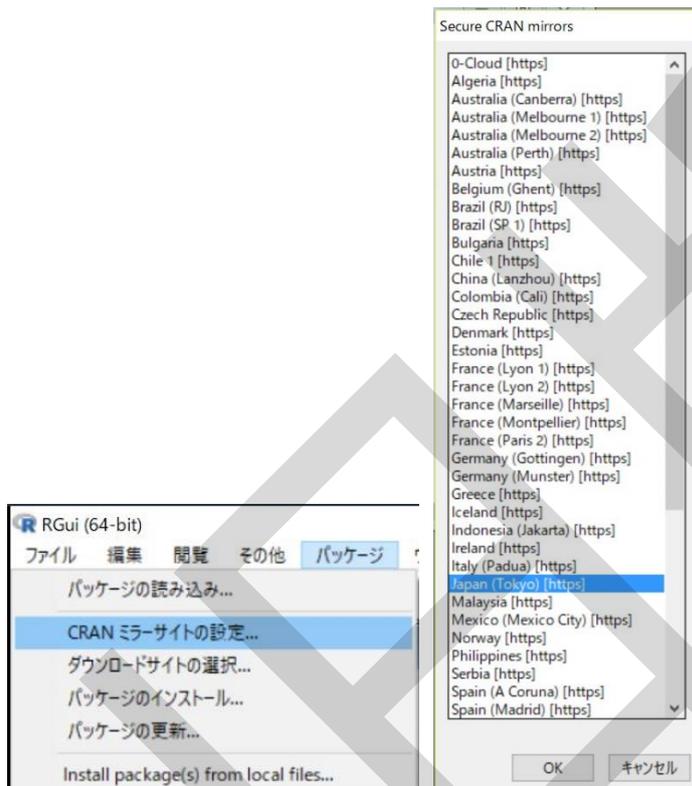
デスクトップにおかれた R のアイコン。



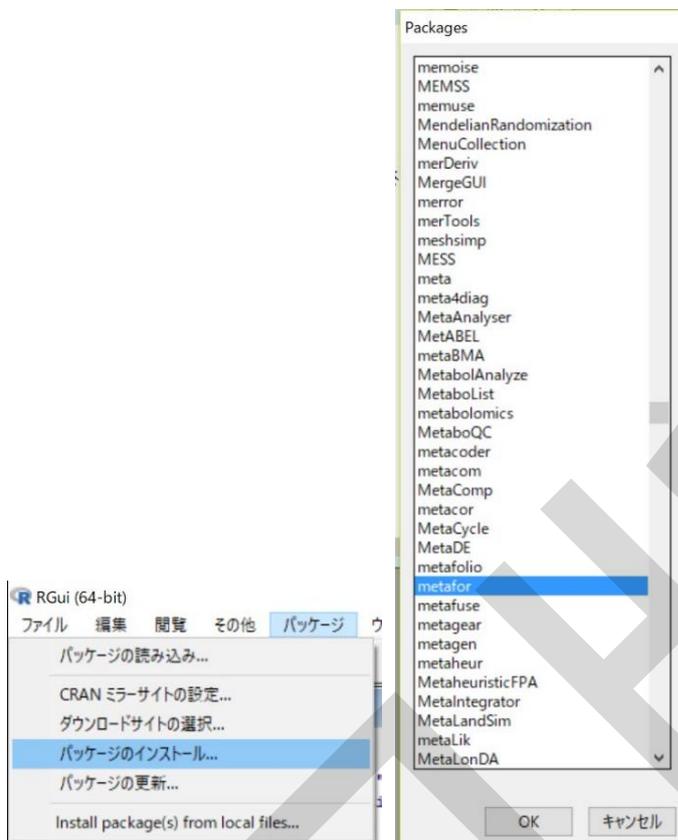
パッケージのインストール

R は特定の解析を目的としたパッケージと呼ばれるプログラムが世界中の開発者により提供されている。Viechtbauer W 氏が開発したメタアナリシスのためのパッケージ metafor (Viechtbauer 2017) を用いてメタアナリシスを行い、Gordon M 氏の開発した Forest plot のためのパッケージ forestplot (Gordon 2017) を用いる。

R を起動後、パッケージメニューから CRAN ミラーサイトの設定を選択し、一覧から Japan Tokyo (https) を選択して、OK をクリックする。



次に、パッケージメニューからパッケージのインストールを選択し、表示されたパッケージの一覧から目的のパッケージを探し、選択して、OK をクリックする。



他の forestplot パッケージについても同様の操作を行う。

通常、管理者権限で Windows を用いている場合は、Program Files フォルダの中の R フォルダの中の library フォルダにパッケージがインストールされる。R のパッケージメニューからパッケージの読み込みを選択するとインストール済みのパッケージを確認することができる。インストール作業は最初に一度行うだけである。

メタアナリシスのためのデータの準備

必要なデータは Excel で用意できるので、評価シートの一部を用いて用意することができる。データのラベル名はそのまま、ラベルのカラムのテキストは内容に応じて変更する。効果指標の種類は略称によって判断してメタアナリシスを実行する。

アウトカムが二分変数で効果指標がリスク比の場合の例を以下に示す。同じデータで RR を RD に変え、Risk Ratio を Risk Difference に変えれば、リスク差を効果指標としてメタアナリシスを行う。OR, Odds Ratio に変えれば、オッズ比を効果指標とする。

アウトカム 治癒					
研究コード	対照群		介入群		ラベル
	総例数	アウトカム +例数	総例数	アウトカム +例数	
author	nc	cpos	nt	tpos	label
Salminen P 2015	273	272	257	186	Author Year
Vons C 2011	119	104	120	72	Surgery
Hansson J 2009	167	142	202	83	Antibiotics
Styrud J 2006	124	124	128	97	Healing
Eriksson S 1995	20	20	20	13	Risk Ratio
					RR

この行のラベル名は変更不可
 略称(RR, OR, RD, HR,MD)
 表示用の効果指標名
 効果指標の種類を指定。略称のいずれか。

効果指標がハザード比の場合の例を以下に示す。

アウトカム 死亡(ハザード比)					
研究コード	対照群		介入群		ラベル
	総例数	効果指標 値	総例数	標準誤差	
author	nt	nc	yi	sei	label
Doffoel M 2008	62	61	-0.0726	0.1972	Author Year
Lo CM 2002	40	40	-0.6931	0.245	BSC
Llovet JM 2002	40	35	-0.755	0.4661	TACE
Pelletier G 1998	37	36	-0.0834	0.2659	Death
Groupe d'Etude 1995	50	46	-0.3425	0.2303	Hazard Ratio
Pelletier G 1990	21	21	0.3946	0.343	HR

略称(RR, OR, RD, HR,MD)

アウトカムが連続変数で効果指標が平均値差の場合の例を以下に示す。

アウトカム 入院日数							
研究コード	対照群			介入群			ラベル
	総例数	平均値	標準偏差	総例数	平均値	標準偏差	
author	n2i	m2i	sd2i	n1i	m1i	sd1i	label
Eriksson 1995	20	3.4	1.9	20	3.1	3	Author Year
Styrud 2006	124	2.6	1.2	128	3	1.4	Appendectomy
Turhan 2009	183	2.4	0.14	107	3.14	0.1	Antibiotics
Vons 2011	119	3.04	1.5	120	3.96	4.87	Days in hospital
							Mean Difference
							MD

略称(RR, OR, RD, HR,MD)

メタアナリシスの実行

インターネットに接続された状態で、R を起動し、ファイルメニューから新しいスクリプトでエディタ画面を開き、次のスクリプトを書き込む、あるいはこの画面からコピーして貼り付ける。後で利用することを考えて、ファイルメニューから保存を選択して metaclip.R というファイル名で保存しておく。以後使用する際はファイルメニューからスクリプトを開く で開いて用いる。

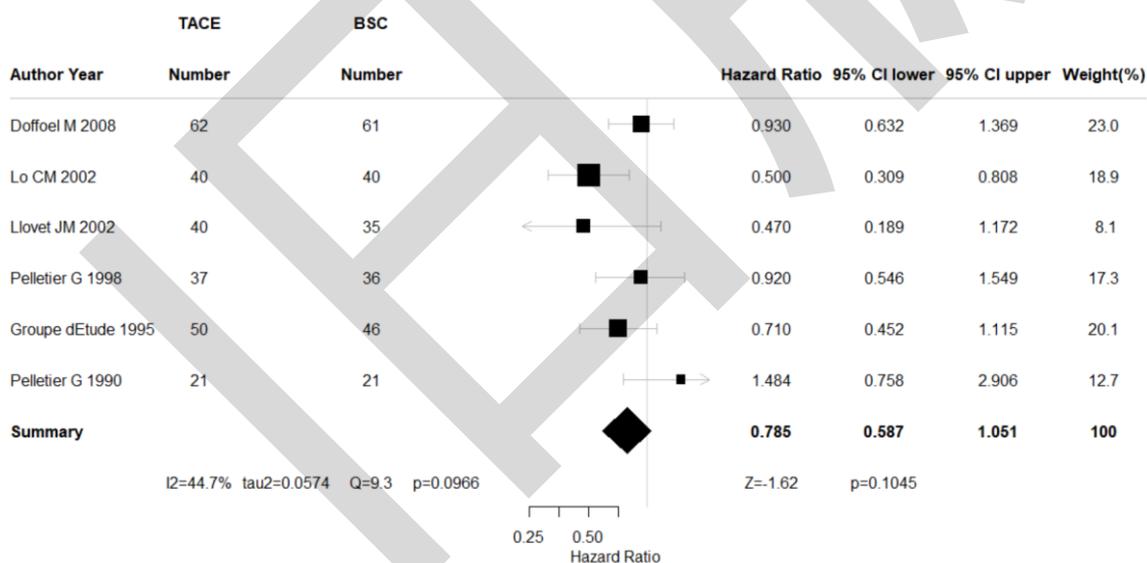
metaclip.R

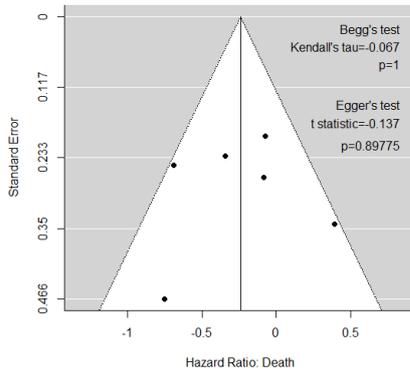
```
#1. クリップボード経由でデータ読み込み：ヘッダーあり
exdat=read.delim("clipboard", sep="¥t", header=TRUE)      # Windows
exdat=read.delim(pipe("pbpaste"), sep="¥t", header=TRUE)  # Mac
#2. スクリプトを読み込んでメタアナリシスを実行。
source("http://zanet.biz/med/useRj/scripts/forest_metafor_b.R")
```

Excel を起動して、データファイルを開き、上記の太枠の範囲を選択し、コピー操作を行う。

Rに戻り、上記スクリプトの#1を実行する。Windowsの場合は、#Windowsと書いてある行にカーソルを置き、実行ボタンをクリックする(またはCtrl+R)。Macの場合は、#Macと書いてある行にカーソルを置き、Command+Enterキーを押す。この操作により、データがクリップボードを経由してRに手渡される。

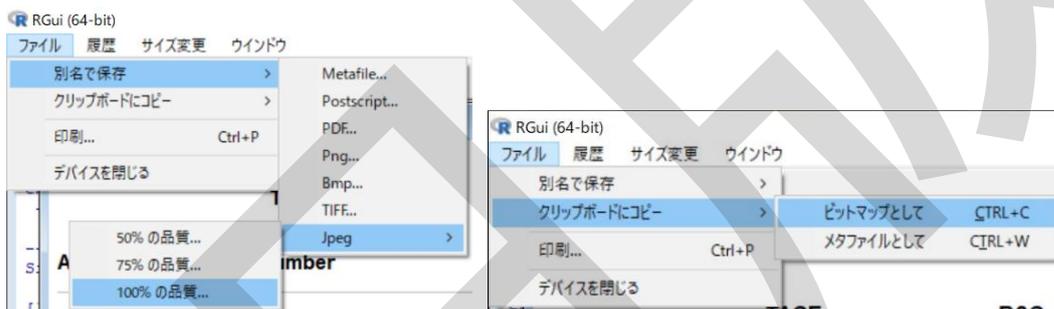
続いて、#2のスクリプト source(……)の行にカーソルを置いて、同様に実行させるとForest plotとFunnel plotが描画される。





Forest plot はウィンドウの大きさを変更して、全部が見えるようにする。

プロットを選択した状態で、ファイルメニューからファイルとして保存したり、クリップボードにコピーして Excel、Word や PowerPoint に貼り付けたりすることができる。



注)

リスク比、リスク差、オッズ比、ハザード比、平均値差を効果指標としたメタアナリシスを metafor で実行し、Forest plot は forestplot、Funnel plot は metafor で作成するスクリプト metafor_forest_b.R はサーバにおいてあり、それをインターネットを介して、R で読み込んで実行させている。メタアナリシスの手法はランダム効果モデルを用い、Restricted maximum likelihood method で処理を行っている。RevMan で用いられている DerSimonian-Laird method とはわずかに統合値が異なる場合がある。

スクリプトファイルをローカルに置いて使用したい場合は、以下の URL から ZIP ファイルをダウンロードして解凍し、metaclip.R と forest_metafor_b.R の二つのファイルをどこかのフォルダに置く。R を起動後、ファイルメニューからディレクトリの変更 を選択し、そのフォルダを作業ディレクトリとして選択する。ファイルメニューからスクリプトを開く を選択し、metaclip.R を開いて、#1 のスクリプトで Excel からデータを読み込み、#3 のスクリプトを実行する。

URL: http://zanet.biz/med/useRj/scripts/forest_metafor_b.zip

また、スクリプトファイルを使用時にウェブサイトから読み込んで解析を実行することも可能である。この場合は、スクリプトを各自管理する必要がなく、解析用のデータを Excel で用意するだけで済む。

URL: <http://zanet.biz/med/useRs/>



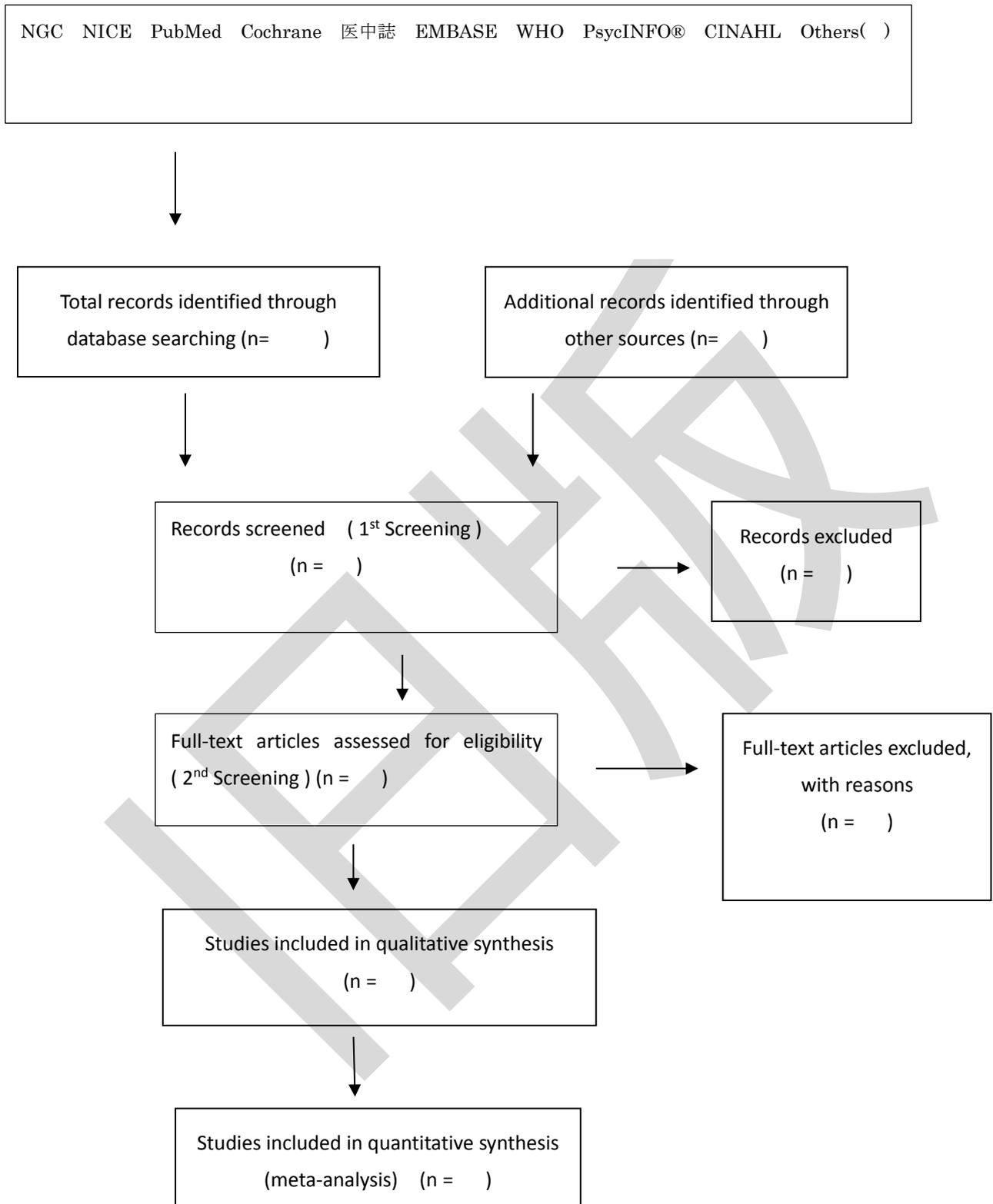
4章テンプレート

【4-1 データベース検索結果】

タイトル:
CQ:
データベース:
日付:
検索者:

＃	検索式	文献数

【4-2 文献検索フローチャート】 PRISMA 声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント

【4-4 引用文献リスト】

	文献 ID	書誌情報
採用論文		
不採用論文		
その他の引用論文		

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン 対象 介入 対照	バイアスリスク、非直接性				バイアスリスク、非直接性				バイアスリスク、非直接性				バイアスリスク、非直接性				バイアスリスク、非直接性				
	選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	バイアスリスク*	選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	バイアスリスク*	選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	バイアスリスク*	選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	バイアスリスク*	選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	バイアスリスク*	
アウトカム	*バイアスリスク、非直接性 各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階 まとめば“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる																				
個別研究	**上昇要因 各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階 まとめば“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる 各アウトカムごとに別紙にまとめる																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	アウトカム測定	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	交差調整	他のバイアス	量反応関係	効果の大きさ	対照介入	アウトカム	まとめ	対照群母	対照群分子	介入群母	介入群分子	介入率(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
コメント(該当するセルに記入)																					

絶対効果指標の結果を記入する場合の表。

評価シート エビデンス総体用		エビデンス総体																						
対象	介入	対照	研究デザイン/研究数	ハイアリスリスク	非一貫性	不精確性	非直接性	上界要因 (観察研究)	その他 (出版バイアスなど)	対照群分母	介入群分母	介入群分子 (%)	対照群分子 (%)	リスク人数(アウトカム率)	効果指標 (種類)	効果指標 統合値	95%信頼区間	エビデンスの強さ	重要性	コメント	絶対効果	効果指標 統合値	95%信頼区間	
CO																								
エビデンスの強さはROTCは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート。 *各ドメインは、“高(+2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階 エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階 重要性はアウトカムの重要性(1~9)																								
SIO																								

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ		
P		
I		
C		
臨床的文脈		

01	
非直接性のまとめ	
バイアスリスクのまとめ	
非一貫性その他のまとめ	
コメント	

02

03

:
:

【4-9 メタアナリシス】

GQ			
P		I	
C		O	
研究デザイン		文献数	
コード			
モデル		方法	
効果指標		統合値	(-) P=
Forest plot			
	コメント:		
Funnel plot			
	コメント:		
その他の解析			コメント:
メタリグレッション			
感度分析			

【4-10 SR レポートのまとめ】



目録

【4-10-2 結果のまとめ (SoF summary of findings)】

結果のまとめ (SoF) 表						
重要臨床課題:						
疾患/対象者						
セッティング:						
介入:						
対照:						
アウトカム 対象者数 (研究数)	相対効果 (95% CI)	期待される絶対効果* (95% CI)			エビデンス確 実度	何が起きるか?
		対照	介入	差		
アウトカム1: 介入						
経過観察期間:						
対象者1					⊕⊕⊕⊕ 高	
対象者数(研究数)	%	% (~)	% 少ない (~ 少ない)	Due to		
対象者1					⊕⊕⊕○ 中	
対象者数(研究数)	%	% (~)	% 少ない (~ 少ない)	Due to		
アウトカム2: 経過観察期間:					⊕⊕○○ 低	
対象者数(研究数)	%	% (~)	% 少ない (~ 少ない)			
アウトカム3: 経過観察期間:					⊕○○○ 非常に低	
対象者数(研究数)	%	% (~)	% 少ない (~ 少ない)	Due to		
アウトカム4: 経過観察期間:					⊕○○○ 非常に低	
対象者数(研究数)	%	% (~)	% 少ない (~ 少ない)			
	*					
	**					
解説						
	1					
	2					
	3					
	4					
	5					
	6					
	7					
	8					
	9					
	10					
	11					
	12					

【4-11 Future Research Question】

--



4章 記入方法

【4-1 データベース検索結果 記入方法】

タイトル:	混同のないようすべてのテンプレートにタイトルを記載する
CQ:	混同のないようすべてのテンプレートに CQ 番号と CQ 文を記載する
データベース:	データベース名とその検索期間を記載
日付:	検索日を記載
検索者:	2名の検索者を記載。公開時には削除または、イニシャルに変更すること。

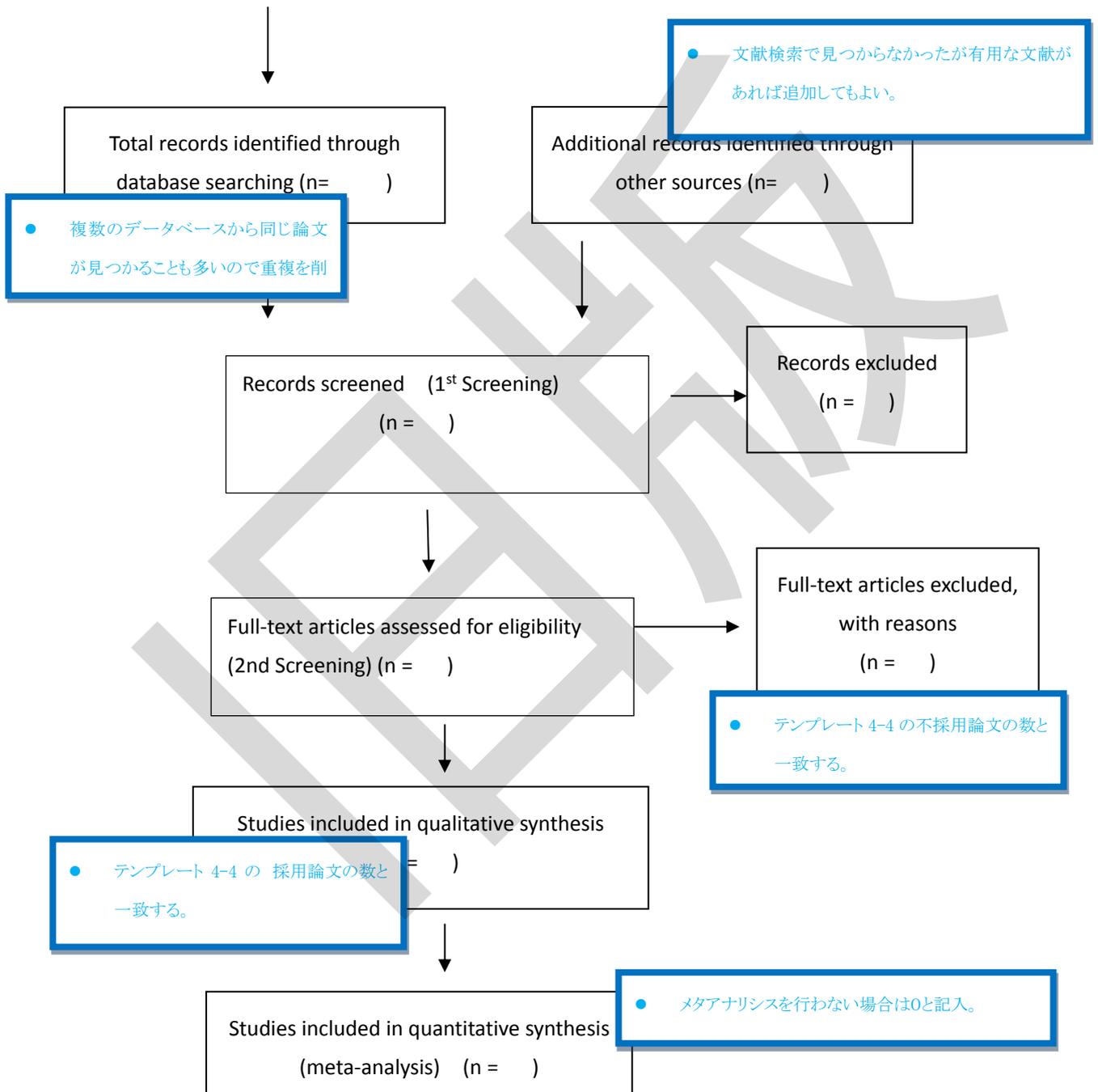
#	検索式	文献数
	検索式を AND/OR、ti/ab/kw などを含めて記載	文献数を記載
	最終検索結果は上でも下でもよいが統一して記載する	

● 検索を行ったDBの数だけ作成されるが、代表的なもののみ診療ガイドライン作成に記載してもよ

【4-2 文献検索フローチャート 記入方法】 PRISMA 声明を改変

NGC NICE PubMed Cochrane 医中誌 EMBASE WHO PsycINFO® CINAHL Others()

- 各 CQ 毎に使用した文献データベース別に、検索した研究デザインの合計文献数を記載。使用しなかったものは NA とする。CQ の数だけできるが、代表的なものを診療ガイドライン巻末に資料として掲載する。



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表 記入方法】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
著者名、出版名 で一元的に管理		サンプル数、 セッティン グ、Pの特徴 を記載	介入の特徴	比較の 特徴	記載されて いるOとそ の形式		
		<ul style="list-style-type: none"> 二次スクリーニングには残ったが、バイアスリスクの検討などで後に除外された論文がある場合はここに明記し、コメントに理由を記載する。 					

【4-4 引用文献リスト 記入方法】

	文献 ID	書誌情報
採用論文	ハーバード式による文献整理 ID で、本文と対応させる	4-3 二次スクリーニング後の一覧表に残った、システマティックレビューに使用した論文の書誌情報
不採用論文	ハーバード式による文献整理 ID で、本文と対応させる	4-3 二次スクリーニング後の一覧表からその後のステップで削除された論文の書誌情報
その他の引用論文	ハーバード式による文献整理 ID で、本文と対応させる	総論や、疫学などシステマティックレビューを行わない章において引用した論文の書誌情報

【4-8 定性的システマティックレビュー 記入方法】

CQ	管理番号	CQの文章を記入。
P	CQの文章を補則する十分詳細な記述。タイミングやセッティングも必要に応じて記述する。	
I	介入の詳細。	
C	比較は1:1の比較が望ましいが、必要に応じて複数の比較を	
臨床的文脈	診療のプロセスのどこに位置づけられるか、診断、治療、予防、予後予測、その他のいずれに分類されるかなどを記述する。	

01	害のようにCQの文章に表れない場合もあるがエビデンス総体の対象がわかるように記述する。
非直接性のまとめ	CQと得られたエビデンス総体との乖離について記述する。介入の比較が非直接的である場合や日本人患者への適用に問題がある場合には必ず記述する。
バイアスリスクのまとめ	特に問題となるバイアスリスク、推奨の決定に影響を及ぼすバイアスリスクを記述する。
非一貫性その他のまとめ	複数の研究間の相違の大きさ、信頼区間やバイアスリスクから判定した不確実性、効果の大きさなどについてまとめを記述する。研究デザインが異なるものをまとめた場合はそれについて記述する。
コメント	このアウトカムに関するエビデンス総体の評価において特に注意すべき点があればそれを記述する。

02

03

:

【4-10-1 SR レポートのまとめ 記入方法】

【4-8 定性的システマティックレビュー】、【4-9 メタアナリシス】の結果をまとめる。

【4-11 Future Research Question 記入方法】

現在までの研究では解明されていない課題から、将来の研究で回答が得られるであろう臨床的クエスチョンを作成する。以下の項目を記述する。

- ・ リサーチクエスチョン
- ・ 背景
- ・ 可能な研究計画の概略

4章 記入例

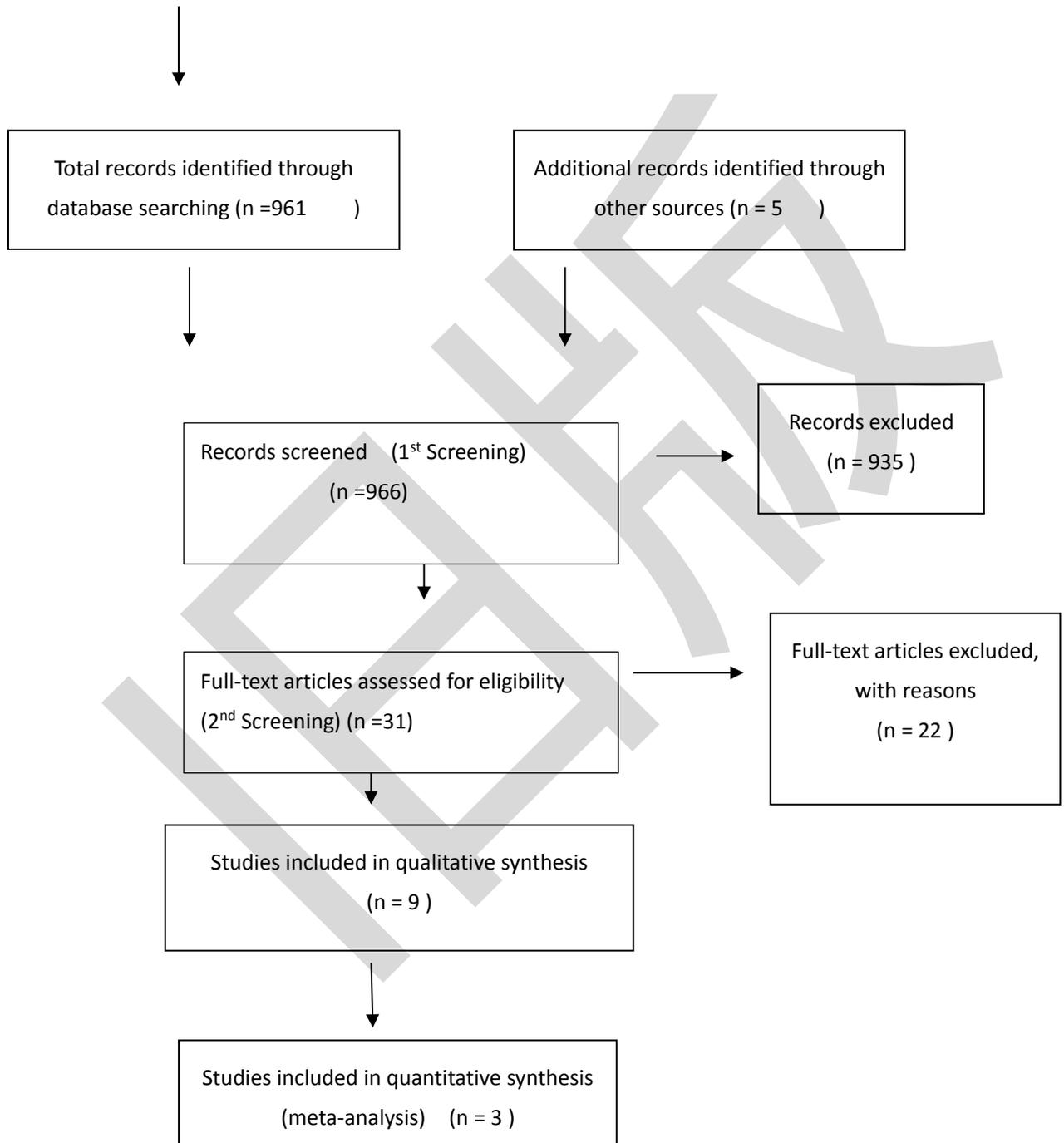
【4-1 データベース検索結果 記入例】

タイトル:	Stroke and t-PA
CO1	発症 6 時間の脳梗塞患者に対して t-PA 静脈投与は未治療に比べて総死亡を減少させるか。
データベース:	The Cochrane Library
日付:	2013/11/02
検索者:	NK/FK

#	検索式	文献数
10	#3 and #9	415
9	#6 or #7 or #8	2430
8	alteplase:ti, ab, kw	373
7	rt-pa :ti, ab, kw	501
6	tissue plasminogen activator:ti, ab, kw	2133
5	#3 and #4	4156
4	stroke:ti, ab, kw	19227
3	#1 or #2	10673
2	ischaemic:ti, ab, kw	2530
1	ischemic:ti, ab, kw	8427

【4-2 文献検索フローチャート 記入例】 PRISMA 声明を改変

NGC	NICE	PubMed	Cochrane	医中誌	EMBASE	WHO	PsycINFO®	CINAHL	Others()
78	69	354	415	74	204	NA	NA	NA	NA



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表 記入例】

文献	研究 デザ イン	P	I	C	O	除 外	コメン ト
The IST-3 collaborat ive group, 2012	RCT	3035 patients were enrolled by 156 hospitals in 12 countries	0.9 mg/kg intraven ous rt- PA	control	independent, as defined by an Oxford Handicap Score (OHS) of 0-2 at 6 months		1617 (53%) were older than 80 ys.

【4-4 引用文献リスト 記入例】

	文献 ID	書誌情報
採用論文	The IST-3 collaborative group, 2012	The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. Lancet. 2012. 379 (9834):2352-2363.
不採用論文		
その他の引用論文		

【4-5 評価シート介入研究 記入例】

診療ガイドライン	虚血性脳卒中に対するアルテプラザー
対象	虚血性脳卒中(79歳までの成人)
介入	6時間以内のアルテプラザー0.6mg/kg静注
対照	プラセボ

* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
 各アウトカムごとに別紙にまとめ

アウトカム	バイアスリスク*		非直接性*		リスク人数(アウトカム率)						効果指標(値)	信頼区間						
	選択バイアス	検出バイアス	対象介入	対照介入	アウトカム	対照群母	対照群分子	介入群母	介入群分子	介入群分子 (%)			対照群分子 (%)					
研究デザイン	ランダム化	コンシメント	盲検化	盲検化	不完全アウトカムデータ	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対照群母	対照群分子 <td>介入群母</td> <td>介入群分子 <td>対照群分子 (%) <td>介入群分子 (%) <td>効果指標(種類) <td>効果指標(値) <td>信頼区間</td> </td></td></td></td></td>	介入群母	介入群分子 <td>対照群分子 (%) <td>介入群分子 (%) <td>効果指標(種類) <td>効果指標(値) <td>信頼区間</td> </td></td></td></td>	対照群分子 (%) <td>介入群分子 (%) <td>効果指標(種類) <td>効果指標(値) <td>信頼区間</td> </td></td></td>	介入群分子 (%) <td>効果指標(種類) <td>効果指標(値) <td>信頼区間</td> </td></td>	効果指標(種類) <td>効果指標(値) <td>信頼区間</td> </td>	効果指標(値) <td>信頼区間</td>	信頼区間
IST-3	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	1520	407	1515	408	26.8	26.9	RR	1.006	0.89 - 1.13
EPITHET	RCT	0	-1	0	0	0	0	0	-1	49	7	52	13	14.3	25	RR	1.75	0.76 - 4.02
ECASS II	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	391	42	409	43	10.7	10.5	RR	0.979	0.65 - 1.46

コメント(該当するセルに記入)

IST-3																			
EPITHET		4名のプロクランダム化			脱落例あり										90日時点判定				
ECASS II		1-3時間と3-6時間が混在したが差がなし													90日時点判定				

【4-7 評価シート エビデンス総体 介入研究 記入例】

診療ガイドライン	虚血性脳卒中に対するアルテプラゼ																																																						
対象	虚血性脳卒中(79歳までの成人)																																																						
介入	6時間以内のアルテプラゼ0.6mg/kg静注																																																						
対照	プラセボ																																																						
エビデンス総体	エビデンスの強さはRCTは”強(A)”からスタート。観察研究は弱(C)からスタート。 *各ドメインは”高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階 **エビデンスの強さは”強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階 ***重要性はアウトカムの重要性(1~9)																																																						
アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク	非一貫性	非直接性	その他(出版バイアスなど)	上昇要因(観察研究)	対照群分母	対照群分子	介入群分母	介入群分子	効果指標(種類)	効果指標値	信頼区間	エビデンスの強さ	重要性	コメント																																							
	6カ月後の総死亡	RCT/3	0	0	-1	0	1960	456	0.233	1976	RR	1.010	0.905-1.139	A	9	差がない。																																							
	6カ月後の依存性(mRS0-2)	RCT/3	0	0	-1	0	1960	1226	0.626	1976	RR	0.923	0.827-1.041	B	7	mRS0-2がアウトカム																																							
	1週間以内の脳出血	RCT/3	0	0	-1	0	1961	29.5	0.015	1977	RR	4.437	2.013-9.777	A	9	脳出血例のほとんどが死亡																																							
総死亡	<p>依存性</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study or Subgroup</th> <th>Alteplase Events</th> <th>Alteplase Total</th> <th>Placebo Events</th> <th>Placebo Total</th> <th>Weight</th> <th>Risk Ratio</th> <th>IV, Random, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IST-3</td> <td>13</td> <td>52</td> <td>7</td> <td>49</td> <td>1.8%</td> <td>1.01</td> <td>[0.89, 1.13]</td> </tr> <tr> <td>EPITHET</td> <td>43</td> <td>409</td> <td>42</td> <td>391</td> <td>7.7%</td> <td>1.75</td> <td>[0.76, 4.02]</td> </tr> <tr> <td>ECASS II</td> <td>4</td> <td>409</td> <td>42</td> <td>391</td> <td>7.7%</td> <td>0.98</td> <td>[0.65, 1.46]</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td>464</td> <td>1976</td> <td>456</td> <td>1960</td> <td>100.0%</td> <td>1.01</td> <td>[0.91, 1.13]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Total events: 464 (Alteplase), 456 (Placebo) Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.70, df = 2 (P = 0.43); I² = 0% Test for overall effect: Z = 0.24 (P = 0.81)</p>															Study or Subgroup	Alteplase Events	Alteplase Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Risk Ratio	IV, Random, 95% CI	IST-3	13	52	7	49	1.8%	1.01	[0.89, 1.13]	EPITHET	43	409	42	391	7.7%	1.75	[0.76, 4.02]	ECASS II	4	409	42	391	7.7%	0.98	[0.65, 1.46]	Total (95% CI)	464	1976	456	1960	100.0%	1.01	[0.91, 1.13]
Study or Subgroup	Alteplase Events	Alteplase Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Risk Ratio	IV, Random, 95% CI																																																
IST-3	13	52	7	49	1.8%	1.01	[0.89, 1.13]																																																
EPITHET	43	409	42	391	7.7%	1.75	[0.76, 4.02]																																																
ECASS II	4	409	42	391	7.7%	0.98	[0.65, 1.46]																																																
Total (95% CI)	464	1976	456	1960	100.0%	1.01	[0.91, 1.13]																																																
頭蓋内出血	<p>依存性</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study or Subgroup</th> <th>Alteplase Events</th> <th>Alteplase Total</th> <th>Placebo Events</th> <th>Placebo Total</th> <th>Weight</th> <th>Risk Ratio</th> <th>IV, Random, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ECASS II</td> <td>36</td> <td>409</td> <td>13</td> <td>391</td> <td>44.8%</td> <td>2.65</td> <td>[1.43, 4.92]</td> </tr> <tr> <td>EPITHET</td> <td>4</td> <td>52</td> <td>0</td> <td>49</td> <td>6.2%</td> <td>8.49</td> <td>[0.47, 153.70]</td> </tr> <tr> <td>IST-3</td> <td>104</td> <td>1515</td> <td>16</td> <td>1520</td> <td>49.0%</td> <td>6.52</td> <td>[3.87, 10.99]</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td>144</td> <td>1976</td> <td>29</td> <td>1960</td> <td>100.0%</td> <td>4.43</td> <td>[2.07, 9.48]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Total events: 144 (Alteplase), 29 (Placebo) Heterogeneity: Tau² = 0.24; Chi² = 4.95, df = 2 (P = 0.08); I² = 60% Test for overall effect: Z = 3.83 (P = 0.0001)</p>															Study or Subgroup	Alteplase Events	Alteplase Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Risk Ratio	IV, Random, 95% CI	ECASS II	36	409	13	391	44.8%	2.65	[1.43, 4.92]	EPITHET	4	52	0	49	6.2%	8.49	[0.47, 153.70]	IST-3	104	1515	16	1520	49.0%	6.52	[3.87, 10.99]	Total (95% CI)	144	1976	29	1960	100.0%	4.43	[2.07, 9.48]
Study or Subgroup	Alteplase Events	Alteplase Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Risk Ratio	IV, Random, 95% CI																																																
ECASS II	36	409	13	391	44.8%	2.65	[1.43, 4.92]																																																
EPITHET	4	52	0	49	6.2%	8.49	[0.47, 153.70]																																																
IST-3	104	1515	16	1520	49.0%	6.52	[3.87, 10.99]																																																
Total (95% CI)	144	1976	29	1960	100.0%	4.43	[2.07, 9.48]																																																

【4-7 評価シート エビデンス総体 観察研究 記入例】

評価シート エビデンス総体用		エビデンス総体										コメント(該当するセルに記入)								
診療ガイドライン	自己免疫性肝炎	研究デザイン/研究数	バイアスリスク	非一貫性	不精確	非直接性	その他(出版バイアスなど)	上界要因(観察研究)	対照群母	対照群子	(%群分)	介入群母	介入群子	介入(%)	効果指標(種類)	効果指標(統合値)	信頼区間	エビデンスの強さ	重要性	コメント
対象	自己免疫性肝炎	コホート研究/3	-2	0	-1	-2			8	7	0.9	540	101	0.187	NA	NA	NA	弱(C)	8	PSL+AZPまたはPSL単独は寛解導入に有効と考えられる。
介入	PSL+AZAまたはPSL単独																			
対照	無治療																			
エビデンスの強さはRCTは"強(A)"からスタート、観察研究は弱(C)からスタート。 *各ドメインは"高(-2)"、"疑い(-1)"、"低(0)"の3段階 エビデンスの強さは"強(A)"、"中(B)"、"弱(C)"、"非常に弱(D)"の4段階 重要性はアウトカムの重要性(1~9)		リスク人数(アウトカム率)																		
		軽症例のみ。寛解率は81%。																		

【4-9 メタアナリシス 記入例】

CQ	CQ19 虚血性脳卒中患者で発症後6時間以内のt-PA投与は非投与と比べ6ヵ月後の自立性を改善するか？																																																														
P	発症後6時間以内の虚血性脳卒中	I	t-PA静脈内1回投与																																																												
C	プラセボ	O	6ヵ月後の自立性																																																												
研究デザイン	RCT	文献数	3																																																												
コード	IST-3, EPITHET, ECASS II																																																														
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method (RevMan5.2)																																																												
効果指標	リスク比	統合値	0.92 (0.84 - 1.03) P= 0.17																																																												
Forest plot	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">Alteplase</th> <th colspan="2">Placebo</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th colspan="2">Risk Ratio</th> <th rowspan="2">Year</th> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>IV, Random, 95% CI</th> <th>IV, Random, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IST-3</td> <td>961</td> <td>1515</td> <td>986</td> <td>1520</td> <td>60.1%</td> <td>0.98</td> <td>[0.93, 1.03]</td> <td>2012</td> </tr> <tr> <td>EPITHET</td> <td>28</td> <td>52</td> <td>29</td> <td>49</td> <td>8.3%</td> <td>0.91</td> <td>[0.65, 1.28]</td> <td>2008</td> </tr> <tr> <td>ECASS II</td> <td>187</td> <td>409</td> <td>211</td> <td>391</td> <td>31.6%</td> <td>0.85</td> <td>[0.74, 0.97]</td> <td>1998</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td>1976</td> <td></td> <td>1960</td> <td>100.0%</td> <td>0.93</td> <td>[0.84, 1.03]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td>1176</td> <td></td> <td>1226</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 3.62, df = 2 (P = 0.16); I² = 45% Test for overall effect: Z = 1.37 (P = 0.17)</p> <p>コメント: NNT=1/(1-0.92)=12.5程度の効果が期待されるという結果であるが、有意水準に達していない。</p>			Study or Subgroup	Alteplase		Placebo		Weight	Risk Ratio		Year	Events	Total	Events	Total	IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI	IST-3	961	1515	986	1520	60.1%	0.98	[0.93, 1.03]	2012	EPITHET	28	52	29	49	8.3%	0.91	[0.65, 1.28]	2008	ECASS II	187	409	211	391	31.6%	0.85	[0.74, 0.97]	1998	Total (95% CI)		1976		1960	100.0%	0.93	[0.84, 1.03]		Total events	1176		1226					
Study or Subgroup	Alteplase		Placebo		Weight	Risk Ratio		Year																																																							
	Events	Total	Events	Total		IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI																																																								
IST-3	961	1515	986	1520	60.1%	0.98	[0.93, 1.03]	2012																																																							
EPITHET	28	52	29	49	8.3%	0.91	[0.65, 1.28]	2008																																																							
ECASS II	187	409	211	391	31.6%	0.85	[0.74, 0.97]	1998																																																							
Total (95% CI)		1976		1960	100.0%	0.93	[0.84, 1.03]																																																								
Total events	1176		1226																																																												
Funnel plot	<p>コメント: 出版バイアスを示唆する分布は認められない。</p>																																																														
その他の解析	施行せず。		コメント:																																																												
メタリグレーション																																																															
感度分析																																																															

【4-10-2 結果のまとめ表 SoF 記入例】

結果のまとめ (SoF) 表						
成人の急性虫垂炎において抗菌薬投与による保存的治療は外科的虫垂切除術と比べ推奨できるか？						
疾患/対象者:	18歳以上の成人で、急性虫垂炎で穿孔、膿瘍形成などの合併症をともなわないもの					
セッティング:	医療体制の確立した地域					
介入:	アモキシシリン+クラブリン酸の抗菌薬投与による保存的治療					
対照:	外科的虫垂切除(開腹術および腹腔鏡下手術は問わない)					
アウトカム 対象者数 (研究数)	相対効果 (95% CI)	期待される絶対効果 (95% CI)			エビデンスの 確実性	何が起きるか？
		対照	介入	差		
虫垂炎の再発					⊕⊕⊕⊕⊕	
1年					高	
949名(4件)	リスク比 41.39 (10.26 ~ 167.05)	100.0%	77.80%	22.1% 多い (14.0~30.3% 多い)	バイアスリスク、 非直接性が認められる ^{1,2} が絶対リスク減少は0.14 ~ 0.303で、臨床的閾値を0.05に設定した場合確実性は高い	抗菌薬投与は治療率が低く、1ヶ月以内に手術を受けずに済んでも、1年以内に再発して手術を受けることになる例が14~30%程度ある。
虫垂切除術(1ヶ月以内)					⊕⊕⊕⊕⊖	
1年					中	
1061名(4件)	リスク比 0.09 (0.061-0.143)	99.8%	8.60%	90.4% 多い (86.3%~ 94.4%少ない)	バイアスリスク、 非直接性があるが ^{1,2} 閾値を85%少ないに設定すると確実性は中等度と考える。	抗菌薬投与で最初の1ヶ月間手術を受けずに済む者が90%程度いる。
主要な合併症					⊕⊕⊕⊖⊖	
1年					低	
969名(4件)	リスク比 0.58 (0.355-0.955)	8.0%	5.00%	2.5% 少ない (6.3%少ない ~1.2%多い)	バイアスリスク、 非直接性があり ^{1,2} 閾値2%少ない~2%多いに設定すると、範囲から外れる確率がかなり高く、確実性は低いと考える。	各割り付け群全体で見ると、抗菌薬投与群のほうが手術を受けないで済む者が多いので、合併症は少なくなる。
その他の合併症					⊕⊕⊕⊖⊖	
1年					中	
949名(4件)	リスク比 0.22 (0.088-0.540)	13.0%	2.00%	9% 少ない (17.2%少ない ~2%少ない)	バイアスリスク、 非直接性があるが ^{1,2} 閾値を2%少ないに設定すると確実性は中等度と考える。	各割り付け群全体で見ると、抗菌薬投与群のほうが手術を受けないで済む者が多いので、合併症は少なくなる。
入院期間					⊕⊕⊕⊖⊖	
0~14日					中	
1050名(4件)	—	平均値 2.83日	平均値 3.23日	0.39日長い (0.25日延長 ~0.59日延長)	バイアスリスク、 非直接性 ^{1,2} が認められるが、1日以上の延長の可能性は低い。	抗菌薬投与の方が入院期間がわずかに長くなる。
病休期間					⊕⊕⊕⊖⊖	
0~14日					低	
1017名(3件)	—	平均値 13.8日	平均値 9.043日	3.6日短い (7.93日短縮 ~0.74日延長)	バイアスリスク、 非直接性、非一貫性 ^{1,2,3} が認められる。	抗菌薬投与の方が病休期間が短くなる可能性がある
* 略語: CI(信頼区間)						
解説						
1 ランダム割り付け、コンシールメントに問題がある研究が多く、また、手術の施行に伴う実行・検出の盲検化ができないため、バイアスリスクに問題がある。						
2 合併症を伴う症例が多く含まれているために、古い研究では診断法に問題があり、日本の現状と比べ、より進行した例が多く対象に含まれている可能性が高いため、非直接性に問題がある研究が多い。抗菌薬の種類も研究により異なる。						
3 Forest plotで信頼区間の重ならない研究があり、 ^{1,2} 統計量が大きく非一貫性に問題がある。						

診療ガイドライン作成マニュアル 2017

第5章 推奨

2017年12月27日版

5.0 概要

システマティックレビューチームがエビデンス評価を行った後、その結果やその他資料を用いて推奨、およびその強さを決定する。その際、推奨をどれほど強く支えられるかという意味のエビデンスの確実性（強さ）がそのまま推奨の強さになるのではない。システマティックレビューの結果やその他の資料を用いて、原則として合意形成のための診療ガイドラインパネル会議等を行う。合意形成方法の基本的な考え方は偏りのない決定方法を用いることである。

この場合、合意形成過程で行われた投票等の結果の提示や、推奨を作成する方法と最終的な決定に至るまでの方法、経過を記載することが望ましい。

○ステップ

- (1) 推奨作成の具体的方法の決定
- (2) 推奨文草案の作成
- (3) 推奨の作成、推奨の強さの判定
 - ① 手順
 - ② 推奨決定会議のために準備する資料作成
 - ③ 推奨決定会議進行の具体的な方法について
- (4) 解説の執筆
 - ① 解説に記載すべき具体的な内容
- (5) 一般向けサマリーの執筆
- (6) GRADE システムを用いる場合の資料
 - ① EtD framework (DECIDE)
 - ② GRADE Grid

5.1 ステップ1：推奨作成の具体的方法の決定

「推奨作成の基本的方針」についてはスコープで決められているが、推奨作成の作業に入る前に、ここでさらに具体的、詳細な方法について決定しておく。

○手順

(1) 推奨を決定する方法（方式）の確認

決定方法は、フォーマルな合意形成方法（Delphi法、NGT、GRADE grid、他）やその他の合意形成会議方法のいずれを用いても良い。この場合、合意しなかった部分やその解決法も明記しなければならない。以下では、推奨を決定する方法の例を挙げておく。

① Delphi法 (Dalkey et al. 1969)

個別に評価し、その結果を得て、再度個別に評価を行い、その結果からコンセンサス、および、合意/不一致を決定する。途中でパネルの討議を行う機会は設けない。

(3.3「クリニカルクエスチョン設定」Delphi法参照)

② 修正 Delphi法：RAND/UCLA Appropriateness Method; RAM (Fitch et al. 2001)

検討すべき事項について適切な情報を与えられた専門家が、まずは個別に評価を行い（第1ラウンド）、その評価結果を資料とした会議での討議後に、再度個別に評価を行う（第2ラウンド）。第2ラウンドの結果として得られた中央値をもとに、推奨についてのコンセンサスを決定する。その際、二極化した場合などの場合には、合意ではなく不一致と判断する。

③ Nominal Group Technique; NGT

検討すべき事項について、パネル全体が参加する会議でそれぞれの考えを発表し、そこで出て来たことの重要性をパネルが個別に評価する。その結果を集計して、コンセンサスを形成する。

④ GRADE grid (Jaeschke et al. 2008)

検討すべき事項について、診療ガイドライン作成委員会の委員全体が参加する会議でそれぞれの考えを発表し、その結果をもとに、投票を行う（5.6「(参考) GRADE システムを用いる場合の資料」参照）。投票結果の判定方法は、事前に検討し決定しておく（下記(3)参照）。投票項目は、強く推奨するか、弱く推奨するか、さらに「実施する」ことを推奨するか、実施しないことを推奨するかの分類となる。複数回の投票を行っても意見の集約が得られない場合は、稀に推奨の強さを提示できないことも想定されるが、可能な限り明確に提示することが望ましい。

⑤Consensus Development Conference

検討すべき事項について、パネル全体が参加する会議で、互いに許容可能なコンセンサスを作る義務が負わされて、文献レビュー、プレゼンテーション、聴衆による討議を経て、報告書に対する参加者の合意をもって終了とする。NIH Consensus Development Conference が代表的なものであるが、その方法は各国で独自に進化している。

⑥その他の合意形成会議

全員参加の検討会議を経て、合議制で総合的な結果を導く。発展的な討議により、予想を超えた推奨案が提示される可能性もある。

(2) 投票等による基準を確認・決定する

投票等によって推奨の強さなどを決定する場合には、診療ガイドライン作成グループの全会一致とはならないことが多い。したがって、診療ガイドライン作成グループ全体の意見として提示するための基準をあらかじめ確認・決定しておくことが望ましい。

推奨の強さを決定する際には、全体としての同意が得られなかった場合にやむを得ず「推奨なし」と決定せざるを得ないこともある。しかし、診療現場では何らかの決断をくたさないといけないので、可能な限り推奨を提示する努力をすることが望ましい。

例) 多数の投票が特定の方向に賛成であり、20%以下が反対の方向に投票された（中立的な投票も認めていた）場合、一方（特定の診療を実施すること、もしくは実施しないこと）を推奨する。特定の推奨を弱いではなく強いとするには、70%以上が「強い」と投票する必要がある。もし、「強い」を支持する投票が70%未満であった場合は、推奨は強さの分類において弱いとされる（Jaeschke et al. 2008; Dellinger et al. 2008）。

例) 70%以上の同意の集約をもって全体の意見とする。同意するまで投票を繰り返す。

例) 70%以上の同意が集約された場合は、推奨の強さを決定する。全ての項目が70%未満の場合は、結果を公表したうえで再投票する。本行程を3回繰り返しても決定できない場合は、「推奨なし」とする。

(3) 推奨、推奨の強さの表現方法について確認・決定する

推奨文、および、推奨の強さの表現について、あらかじめ確認しておく。

推奨について、特定の介入の実施／非実施が問題となっている場合は、「実施することを推奨する」もしくは「実施しないことを推奨する」、また、3つ以上の選択肢（A、B、C……）が問題となる場合は、「Aを実施することを推奨する」、「Bを実施することを推奨する」、もしくは、「Cを実施することを推奨する」という提示方法になる。

推奨の強さ、および、推奨文の記載方法の例を以下に挙げておく。

①推奨の強さの記載方法

推奨の強さ：強く推奨する

推奨の強さ：弱く推奨する（提案する、条件付きで推奨する）

（推奨の強さ「なし」：明確な推奨ができない）

②推奨文の記載方法

推奨文は、上記推奨の強さ①に、エビデンスの確実性（強さ）を併記する。

推奨の強さ	エビデンスの確実性
強い	強い
弱い	中程度
	弱い
	非常に弱い

以上の内容が読者に理解されるように推奨文を記載する。

例1) 患者 P に対して治療 I を行うことを推奨する

= (強い推奨、エビデンスの確実性が強い)

例2) 患者 P に対して治療 I を行うことを条件付きで推奨する

= (弱い推奨、エビデンスの確実性が弱い)

例3) 患者 P に対して治療 I を行わないことを提案する

= (弱い推奨、エビデンスの確実性が非常に弱い)

例4) 患者 P に対して治療 I を行わないことを強く推奨する

= (強い推奨、エビデンスの確実性が中程度)

内容によっては、このような記載方法が難しい場合がある。そのようなときは、臨床場面で誤解なく理解されるように文脈に沿った自然な表現になるよう工夫する必要がある。

なお、推奨の提示において、「患者 P に対して治療 I を行うことを推奨しない」という表現は用いないということに注意が必要である。実施すべきでないという推奨を提示するのであれば、「患者 P に対して治療 I を行なわないことを推奨する」となる。また、診療行為を行うかどうかの指針を示すものであるので、「患者 P に対して治療 I は有効である」という文言も不適切である。

5.2 ステップ2：推奨文草案の作成

診療ガイドライン作成グループ (GDG) で推奨、推奨の強さを決定するための資料として、推奨草案を作成する。

推奨文草案は推奨作成、推奨の強さの決定を行う際の資料となるものである。本資料の作成を誰が担当するべきかについては作成組織の構成等によって異なるが、SR の結果を受けて CQ の担当者が作成する、SR を担当した人が委員長や GDG の中の担当者等のチェックを受けつつ作成する、などの方法が考えられる。

推奨を執筆する際には、診療ガイドラインが活用される場面、利用者が望む情報を想定した記載が望まれる。とりわけ、明確さ (SIGN 2011: 40) は重要であり、標準的な形式で記述し、さらに強い推奨を提示する場合にはその遵守の程度が評価できるように明確にされるべきである (IOM 2011: 131)。

○手順

(1) 推奨に関連する価値観や好みを提示する

推奨草案を作成するにあたっては、当該 CQ に対して提示された全アウトカムの中で、エビデンスの評価結果を受けて、改めてアウトカムの重要性について相対的に評価し、重大・重要 (main outcomes) と考えられる価値を有するアウトカムを中心として作成する。場合によっては、全アウトカムの総まとめを推奨文として表記する。

例：癌疾患において、致死率減少というアウトカムを重要視した。

(2) CQ に対するエビデンスの総括 (overall evidence across outcomes) を記載する

アウトカムごとに評価したエビデンス総体をまとめて、1つの CQ に対するエビデンスの総括としてのエビデンスの確実性 (強さ) を1つ記載する。さらに、その判定の具体的な資料となった事項や効果推定値等についても記載する。

GRADE では、重大とされたアウトカムの中から、一番弱いエビデンスの確実性 (強さ) をエビデンスの総括としてのエビデンスの確実性 (強さ) として採用するとされている (Guyatt 2013)。

(3) 推奨の強さを判定する要素について仮の判定を行う

推奨の強さを判定する要素について、システマティックレビューのサマリーレポート (や、その他必要に応じて収集した資料) をもとに、暫定的な判定を行う。また、その評価の結果を導いた根拠について補足事項として記述しておく。

例：テンプレート【5-1 推奨文草案】や、GRADE EtD frameworks 等を用いる

(4) 推奨草案を提示する

原則として、CQ に対する答えとしての推奨の草案を作成する。パネル会議での議論

の基本資料として、重要である。

ただし、場合によっては、草案作成時点で草案文章を示すことが推奨作成、推奨の強さの決定に関する議論を方向付けしてしまう可能性があると思定される場合、記載しない方法もある。たとえば、推奨の内容として、行うこと、行わないことの推奨が定まらない場合には、記載をしないでおくことで、GDGでのオープンな議論がしやすくなることもある。

推奨の記載方法は、前述の「患者P に対して介入I を行うことを推奨する／行わないことを推奨する」の形式を基本とする。「患者P に対して介入I を行うことを推奨しない」や「患者P に対して介入I が有効である」とはしないことに注意が必要である。

○テンプレート

【5-1 推奨文草案】

○記入方法

(なし)

○記入例

【5-1 推奨文草案 記入例】

5.3 ステップ3：推奨の作成、推奨の強さの判定

担当者がまとめた推奨文草案に関する資料をもとに、推奨を作成し、推奨の強さを決定する。推奨は、システマティックレビューチームが作成したサマリーレポートの結果などを基にして判定される。その際、重大なアウトカムに関するエビデンスの確実性（強さ）に加えて、益と害のバランスなどを検討して決定する。さらに、価値観や好み、コストや資源の利用についても十分考慮することが望ましい（Jaeschke et al. 2008; Andrews et al. 2013a; Andrews et al. 2013b）。

○手順

(1) CQに対する1つの総括評価を行う

システマティックレビューチームが作成したエビデンス総体の作業シートを用い、アウトカムごとに評価されたエビデンス総体の「エビデンスの確実性（強さ）」を統合して、CQに対するエビデンスの総括（overall evidence）を提示する。

エビデンス総括評価は、上記の推奨草案作成時に用いた「重大・重要と考えられる価値を有するアウトカム」を用いて、エビデンス総体のエビデンスの確実性（を考慮して決定される）。

エビデンスの確実性（強さ）決定の基本原則は、その治療効果推定値に対する我々の確信が、ある特定の推奨を支持する上で、どの程度十分かである。

表 5-1 推奨決定のための、アウトカム全般のエビデンスの確実性（強さ）

A（強）：	効果の推定値が推奨を支持する適切さに強く確信がある
B（中）：	効果の推定値が推奨を支持する適切さに中程度の確信がある
C（弱）：	効果の推定値が推奨を支持する適切さに対する確信は限定的である
D（とても弱い）：	効果の推定値が推奨を支持する適切さにほとんど確信できない

(2) 推奨の強さの決定に影響する要因を評価する

推奨を決定する際には、以下の項目を検討する必要がある。なお、以下の項目について、「はい」の回答が多いと、推奨度が「強い」とされる可能性が高くなる。

①アウトカム全般に関する全体的なエビデンスの確実性（強さ）

アウトカム全般の、全体的なエビデンスの確実性（強さ）が強いほど、推奨は「強い」とされる可能性が高く、逆に全体的なエビデンスの確実性（強さ）が弱いほど、推奨は「弱い」とされる可能性が高くなる。エビデンスの確実性（強さ）決定の基本原則は、その治療効果推定値に対する確信が、ある特定の推奨を支持する上でどの程度十分かである。

・判定結果の表記は、「はい」「いいえ」のいずれかとする。

「はい」: 明らかに当てはまる場合

「いいえ」: 「はい」以外のすべて

②望ましい効果（益）と望ましくない効果（害と負担など）のバランス

まず、益と害を比較することから始める。重要度（下記 a）により重み付けした効果の大きさ（下記 b）を、益と害のそれぞれで合計し、比較考量する。

a. 重要度（重み付け）については、CQ リスト（テンプレート 3-4）の重要度、および総体評価リスト（テンプレート 4-7）の重要度を参考にするが、推奨作成に当たって改めてアウトカムごとの重要度を再評価・決定する。益と害のバランスを評価する際にアウトカムの重要性を評価する考え方には次のようなものがある。

- ・アウトカム 1 は、アウトカム 2 に対して何倍重要か？
- ・最も重要度の低いアウトカムに比べ、他のアウトカムは何倍重要か？
- ・アウトカム 1 を重要度 9 とした場合、アウトカム 3 の重要度はどれほどか？

b. 効果の大きさは、各アウトカムにおける絶対効果（リスク差）を指標として考慮すべきである。

次に、上記のようにして「益」が「害」を上回るか評価した上で、さらに「負担」も合わせて、望ましい効果（益）と望ましくない効果（害と負担）のバランスの評価を行う。副作用や有害事象といった「害」は、意図せず起きる負の事象である。それに対して、負担は意図した上で起きる負の事象であり、通院や入院などの負担や、たとえば手術の切開やそれに伴う痛み、手術痕や機能喪失などのことである。

- ・たとえば、決定木のような手法はバランスを考慮する際の強力な手続きの一つになりうる
- ・望ましい効果（益）と望ましくない効果（害や負担など）の差が大きければ大きいほど、推奨が強くなる可能性が高い。
- ・正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいくほど、益の確実性が減じられ、推奨が「弱い」とされる可能性が高くなる
- ・判定結果の表記は、「はい」「いいえ」のいずれかとする。

「はい」: 明らかに当てはまる場合

「いいえ」: 「はい」以外のすべて

③推奨の強さの評価の際に考慮すべき要因

a. 患者の価値観や好み、負担の確実さ（あるいは相違）

- ・価値観や好みに確実性（一致性）があるか検討する。

検討方法例：先行研究を引用する、新たにアンケート調査を行う、等

- ・ばらつきがあればあるほど、または価値観や好みにおける不確実性が大きければ大きいほど、推奨が「弱い」とされる可能性が高くなる。
- ・パネリストに患者や家族が入ることが望ましい。メンバーに患者・家族が属してい

ない場合は、患者がどう思うか委員が推定することになり、限界があると認識する必要がある。

b. コストや資源の利用：正味の益がコストや資源に十分見合ったものかどうか

- ・明らかにコストに見合った利益があると判定できるか？
- ・コストに関する報告があれば利用する。
- ・保険診療であればそのことを記載する。
- ・コストに関する領域については、検討課題が多く残っている。

患者の価値観や、コスト分析については、今後診療ガイドラインにどのように反映するかについての科学的な研究がおこなわれるものと期待している。

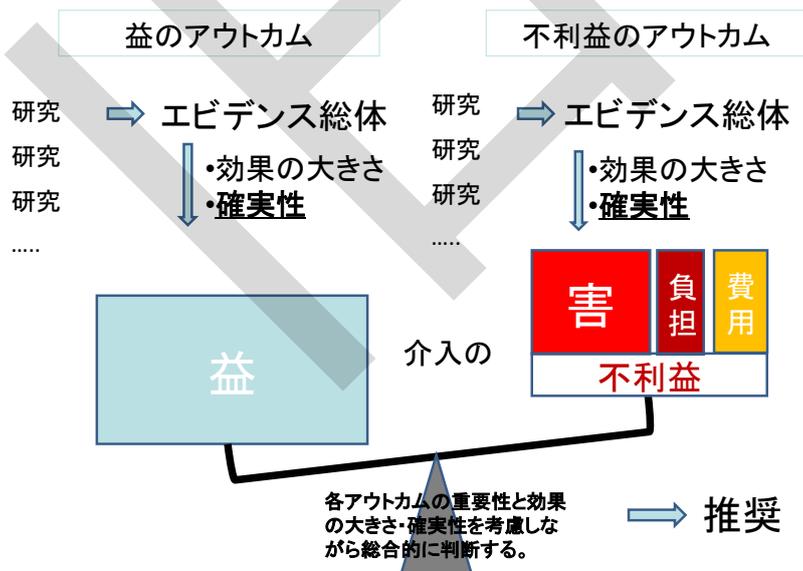
(3) 4つの項目（エビデンスの確実性、望ましい効果と望ましくない効果のバランス、価値観・好み、コスト、等）を考慮したうえで、推奨の向きと強さを考える際に、すべての項目のバランスを考慮する。

費用は治療に伴う金銭的負担だけでなく、経過観察のために発生する費用も含めて考える。また、費用対効果の研究が行われていれば参照する。

(参考) すべての要素を考慮した判定の例

まず、益と害を比較することから始め、害に負担を加え、さらにコストを加え、最終的に、すべての要素を含めて、益と不利益（害、負担、コスト）のバランスを考える。

すべての不利益を考慮しても、益が勝るとき、その介入を推奨することになる。



“個人として社会として、得られるものとそのための対価”

図 5-1 益と不利益のバランス

(4) 推奨の強さの判定、推奨の作成

先に定めた推奨決定の方法・基準を用いて、上記結果を基に、CQに対する推奨文(案)に対する推奨の強さを決定する。エビデンスの確実性(強さ)、益と害のバランスを中心に、患者の価値観や好み、負担、コストを加味して総合的に勘案して決定する。

○推奨決定会議のために準備する資料作成

・準備する資料リスト

CQ リスト (テンプレート 3-1)

個々の研究報告の評価結果 (テンプレート 4-6、4-7)

エビデンス総体評価結果 (テンプレート 4-8)

メタ解析のレポート

推奨原案 (テンプレート 5-1)

EtD frameworks を用いる場合は準備する

その他必要に応じた資料

○推奨決定会議進行の具体的な方法について

1. コンセンサス決定方法の種類と詳細内容

①修正 Delphi 法 (RAND/UCLA Appropriate Method) による合意形成方式

提案された推奨案に対する同意の度合いを、まったく同意しない(1)～強く同意する(9)で評価、集計する。投票の中央値、IQR(四分位範囲)を用いて、多くの意見が7～9に集約されたことで、同意と判定する方法である。詳細は、原著(Fitch et al. 2001)を参照されたい。

②NGT 法による合意形成方式 (expert panel)

ブレインストーミング+投票によって検討項目に対アイデアの優先付けを行う形式です。9～12人の少数の参加者(nominal group)によって行われる。参加者が多い場合は6人以内の小グループに別れることもある。

(第一段階) ひとつの検討項目に対して参加者全員が、一定時間熟考し、すべての意見を書き出す。参加者は、書き出した意見を、一つ一つ説明する。この説明を参加者全員が順に行なう。それぞれの意見に対して、共感や相乗りは歓迎されるが、否定的な意見は原則禁止とする。

すべての意見が検討されたら、出された意見の中で、似た意見を集約する。

(第二段階) 集約された意見に対して、参加者各自が点数をつける。

例1: それぞれの意見に対して、まったく同意しない(1)～きわめて同意する(9)で記載する

例2: すべての意見の中で、自分が最も同意するものを7つ選ぶ。その中で、自

分が最も同意するものを7点、以下1点まで点数をつける。

(第三段階) 点数の分布を表にして、参加者全員にフィードバックする。フィードバックされた内容について参加者全員で討論する。

(第四段階) 参加者各自が再度点数をつける。最終的な分布を再度表にまとめて参加者全員にフィードバックする。

③GRADE gridによる合意形成方式 (GRADE Working Group 2011; Jaeschke et al. 2008)

作成した推奨草案に対して、下記投票用紙を用いて投票を行う。推奨の強さの4項目のいずれかに投票し、その得票率があらかじめ決めておいた一定の集中(例: 70%、80%、場合によっては100%)を得た場合に同意とする方式。

なお、Aという介入とBという介入の双方が、推奨される場合は、「ある限定的な状況ではA、またある限定的な状況ではB」という選択肢もありうる。

参考 GRADE grid

(GRADE システムで診療ガイドラインパネルが投票を行う場合の合意形成方法)

GRADE gridによる合意形成フォーム (投票用紙)				
CQ :				
推奨草案 :				
推奨の強さ	強い	弱い	弱い	強い
推奨の内容	介入支持の強い推奨	介入支持の条件付き(弱い)推奨	介入反対の条件付き(弱い)推奨	介入反対の強い推奨
推奨の表現	「実施する」ことを推奨する。	「実施する」ことを提案(条件付きで推奨)する。	「実施しない」ことを提案(条件付きで推奨)する。	「実施しない」ことを推奨する。
投票 (右のいずれかに○)				

2. 会議進行の具体例

1) 会議開会宣言 : 議長

2) 推奨度決定に関する合意形成方法についての確認：議長、作成方法論担当委員

3) 投票者、棄権者の確定

CQ 毎に、経済的 COI、学術的 COI を確認し、投票棄権者を確定し、記載する。仮に、議長に COI がある場合は、作成方法論担当委員、またはこれに類する委員が会議進行を担当し、議長は当該 CQ に関するコンセンサス会議に参加を行わないことになる。
(COI については、第2章 利益相反の項を参照)

4) 推奨案の討議

資料をもとに、推奨について検討する。必要に応じて、担当者が資料の内容について案内する。

推奨決定会議では、議論の結果全員一致で同意が得られれば、決定とする。一方、意見がばらつく場合は、投票を行う。

5) 投票

投票は、診療ガイドラインパネル（ガイドライン作成グループ委員）が行う。診療ガイドラインパネルや推奨決定方法は、スコープ作成の時点で決定されるべきである。推奨決定作業は、推奨文や推奨の強さ決定に直接関係するため、その人選は、公平で偏りのないことが重要で、投票は、患者などの非専門家も含めて可能な限り全員参加で行うことが奨められる。システムティックレビューチームのメンバーなどの診療ガイドラインパネル以外の人は投票には参加しない。

投票は、独立して行うことが基本である。例として、アンサーパッドを用いる、無記名投票用紙利用、インターネット投票、などがある。アンサーパッドを用いた投票は、集計も早く、再投票も行える利点があるが、費用がかさむ点と、投票者がその場のテンポ（流れ）に流されやすい欠点を理解することが必要である。また、無記名投票は、周囲のさまざまな影響を受けない利点はあるが、記名投票は、各パネル委員が自分の立場を明らかにし、責任をもって投票するという意味で有用な場合もある。

6) 投票による推奨の決定

一回目の投票で、事前に決めておいた得票分布が得られれば、決定とする。

一回目の投票で、意見の集中が見られなかった場合は、再度投票が行われる。この場合、Delphi 法では、投票結果を示したうえで、討論なしに再投票を繰り返す。一方、NGT 法や、RAND/UCLA Appropriate Method (修正デルファイ法)、GRADE grid 法を用いた場合は、結果を示した上で、十分な討論を行って、再投票する。

コンセンサスが得られるまで、投票を繰り返すが、あらかじめ設定した回数繰り返しても意見の集約が得られない場合、「推奨の強さは決定できない (Not graded)」とし、その経過や結果の要約を解説に記載する（ただし、これはなるべく避ける）。

7) 補：公聴会、外部評価

診療ガイドライン案に対して、公聴会での結果や、外部評価委員の意見が、推奨文・推奨の強さに取り入れる場合は、診療ガイドラインパネルによる推奨決定会議を

再度開催する必要があるが、場合によっては、インターネットを用いた投票等も考慮すべきである。

○テンプレート

【5-1 推奨文草案】

【5-2 推奨の強さ決定投票用紙】

【5-3 推奨提示】

○記入方法

(なし)

○記入例

【5-1 推奨文草案 記入例】

【5-2 推奨の強さ決定投票用紙 記入例】

【5-3 推奨提示 記入例】

5.4 ステップ4：解説の執筆

CQ および対応する推奨文、推奨の強さが決定された後、解説の文章を執筆する。

診療ガイドライン作成グループは、最終的に推奨が決定するまでの過程を診療ガイドラインの本文に記載する。SR チームが作成した SR レポートのまとめやその他の資料の内容にあわせて、推奨決定の過程を詳細に記載する。

SR レポートの中に RCT のエビデンスの強さを下げた記載や観察研究のエビデンスの強さを上げた記載がある場合など、その理由を解説に記載する。

また、推奨とそれを支持するエビデンスの対応関係が明確になるように、SR で用いた文献を章末または巻末に提示することが望ましい。

用いる表現は明瞭にし、あいまいでないように努める。複数の介入を比較する場合は、全てに順位付けすることに固執せず、臨床の現場で役立つように、柔軟な表現を心がける。

○手順

解説に記載すべき具体的な内容

推奨決定に採用した各研究の強みと限界、定性的・定量的システマティックレビューの結果を「日本語として流暢な文章で記載する」

1. CQ が重要な臨床課題である旨の背景

2. エビデンス評価

アウトカムごとに SR を行った過程と結果（説明）

検索：各アウトカムについて、系統的文献検索を行った結果、採用した論文数

評価：個々の論文を評価した結果

統合：エビデンス総体としての評価とそれぞれのアウトカムごとのエビデンスのまとめ。メタアナリシスを行った場合は、その結果も記載し、この推奨に至った経緯を解説する。

3. 益と害のバランス評価

SR で得られた望ましいアウトカムと望ましくないアウトカムのバランスを比較検討した内容を記載する。

なお、CQ 設定の際に、介入の結果である益と害のアウトカムを挙げるが、それがシステマティックレビューの結果としてそのまま益と害にならない場合もある。たとえば、CQ 設定時には「全生存（の改善）」を益のアウトカムと設定したが、総体評価を行ったところ死亡が増えるという結果になる可能性もある。

本章では、総体評価した結果を「患者にとって好ましい効果」と「患者にとって好ましくない効果」に大別し、2群のバランス評価を行って記載する。

4. 患者の価値観・希望

患者の価値観・希望の多様性や不確実性について検討した結果を記載する。

患者の価値観・希望を調べる際には、患者会の意見や手記等、可能な範囲で採用する。

患者（という専門家）の意見は、エビデンスとしては採用されないが、推奨決定の1因子となる。検索可能な範囲で情報を探し求める努力をする。

5. コスト評価、介入の外的妥当性評価

現在、日本で作成されるガイドラインの基本的な視点は、個別の患者の視点

(individual patient perspective) である。この場合、保険診療であるか否かは、きわめて重要な情報である。保険診療でない介入方法については、それを明記した上で、SRの結果やビデンス総体等を提示する。

<参考>集団としての視点 (population perspective) : 作成するガイドラインが国民全体といった集団の視点で作成される場合には、ある推奨が、日本の国家予算を揺るがすような甚大な経費を要することが考えられる場合、臨床適応性なしと判定し、推奨の強さを下げる等の対応を行うことも考えられる。

6. 推奨がどうしても決定できないときは、稀に「明確な推奨ができない」とする場合もある。この場合、その経過と討論内容を本文中に記載する。

推奨に関する外部評価が寄せられた場合には、当該推奨の決定について記載する章に、外部評価と検討の内容を記載する。

推奨決定コンセンサス会議において、委員から出された反対意見の内容についても（少数意見も含めて）記載する

○テンプレート

【5-4 推奨作成の経過】

○記入方法

【5-4 推奨作成の経過 記入方法】

○記入例

(なし)

5.5 一般向けサマリーの執筆

診療ガイドライン作成グループは、患者・市民にも理解できる平易な言葉でCQと推奨を簡単に解説する一般向けサマリーを執筆する。ここで執筆した一般向けサマリーをまとめて一般向けの診療ガイドライン関連資料を作成することもできる。

○手順
(なし)

○テンプレート
【5-5 一般向けサマリー】

○記入方法
【5-5 一般向けサマリー 記入方法】

○記入例
(なし)

5.6 GRADE システムを用いる場合の資料

これまでに示してきた方法は海外で開発されてきた様々な診療ガイドラインの作成方法を参考にして、日本の診療ガイドライン作成において適切と考えられる方法をまとめた提案である。したがって、診療ガイドライン作成グループが、診療ガイドライン作成において、本マニュアルが参照してきた様々な作成方法の「オリジナル」に従う必要があると判断した場合には、オリジナルを参照し、オリジナルに準拠して作成を行う必要がある。

参考のために、本マニュアルを作成するに当たって参考にした方法の1つである GRADE アプローチが用いているテンプレートを挙げておく (GRADE Working Group 2011)。

参考 GRADE アプローチで診療ガイドラインパネルが検討する推奨草案

1. CQ	
2. 推奨草案	
3. 推奨に関連する価値観や好み (検討した各アウトカム別に、一連の価値観を想定する) (例: この推奨の作成に当たっては、致死率の高い疾患における死亡の回避を重要視した)	
4. 重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの質 (エビデンスレベル) (いずれかに○)	
5. 推奨の強さの判定 (下記の4項目について判定し、総合して判定する)	
推奨の強さに影響する要因	判定
アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる)	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
益と害のバランスが確実 (コストは含まず) ・望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。 ・正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きければ大きいほど、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる)	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
患者の価値観や好み、負担の確実さ (あるいは相違) ・価値観や好みに確実性 (一致性) があるか? ・逆に、ばらつきがあればあるほど、または価値観や好みにおける不確実性が大きければ大きいほど、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
正味の利益がコストや資源に十分見合ったものかどうか ・コストに見合った利益があると判定できるか? (コストに関する報告があれば利用する。)	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ

「はい」の回答が多いと、推奨度が「強い」とされる可能性が高くなる。

○EtD frameworks (DECIDE)

(1) 基本情報

・DECIDE プロジェクトと EtD frameworks について

①GRADE では、推奨決定の手順として、DECIDE (Development and Evaluation Communication Strategies to Support Inframed Decisions and Practice Based on Evidence) プロジェクトによって開発された、Evidence to Decisions (EtD) Framework の利用を紹介している。

②基本となる website:

・DECIDE プロジェクト <http://www.decide-collaboration.eu/>

・Evidence to Decision (EtD) Frameworks

<https://ietd.epistemonikos.org/#/help/guidance>

③DECIDE トップページの記事

DECIDE was a 5-year project which ran from January 2011 to December 2015. It was co-funded by the European Commission under the Seventh Framework Programme. The project objective is "to improve the dissemination of evidence-based recommendations by building on the work of the GRADE Working Group to develop and evaluate methods that address the targeted dissemination of guidelines". Here are the key DECIDE tools developed in the project:

<Key DECIDE tools>

GRADEproGDT – GRADEpro Guideline Development Tool

Multilayered presentation formats for clinical practice guidelines

EtD – Evidence to Decision framework

iEtD – interactive Evidence to Decision tool

iSoF – interactive Summary of Findings table

Producing patient versions of guidelines – chapter 7 of the Guidelines International Network (G-I-N) Public Toolkit

Electronic GRADE-based decision aid prototype

GET IT – Glossary

(2) EtD framework の内容

具体的に、テンプレートを使う手順は、

①GRADEproGDT ホームページ <https://gradepro.org/>

②ログイン/サインアップ 各個人で

③「ようこそ！」画面は、一番下の「はじめに」で、次の画面へ移行します。

④ Individual perspective と population perspective について

推奨を決定する場合に、患者個別の立場から推奨を考える場合 (Individual patient perspective) と、国民や社会、集団としての医療費等を考慮して推奨を考える場合 (Population perspective) が考えられる。診療ガイドライン作成時のスコープによって選択されるべきである。選択した立場によって、検討項目は変化するが、必要によって、項目は付け加えることが可能であり、十分に吟味すべきである。

現在の日本の診療ガイドラインでは、原則として、Individual patient perspective を用いることが勧められる。

- a) Population perspective (テンプレート*)
- b) Individual patient perspective (テンプレート**)

(3) EtD framework は、誰が作るか？

GRADE では、明確に定義されていないが、SR グループとパネルの合同作業となる場合が多い。最終成果物の最終責任は、パネル会議が持つ。

(4) EtD framework (評価テーブル) の解説と記載方法

テンプレートは、GRADE EtD に合わせ、基本のフォーマットを提示している。

診療ガイドライン作成のスコープにあわせて、選択し、項目を追加して用いる。

以下で、EtD の使い方を紹介する (Moberg et al. 2015; Alonso-Coello et al. 2016a; Alonso-Coello et al. 2016b)。

<疑問>

- ・臨床質問 (CQ) : Intervention vs. Comparison は、Population に使うべきか?
- ・集団: 対象集団 Population
- ・介入: Intervention
- ・比較対照: Comparison
- ・主要なアウトカム: 複数ある場合は列挙する
- ・セッティング: 本診療ガイドラインが利用される環境や背景等
(例) 医療体制の確立した地域
- ・視点: 本診療ガイドラインがカバーする視点、臨床場面における Individual perspective (個人視点) と Population perspective (集団視点) 等を選択する
- ・背景: 本課題の背景と重要臨床課題であることを明記する

<評価>

①問題: この問題は優先事項ですか?

本 CQ が重要臨床課題であることを記述する。下記 4 項目で投票する。

- いいえ
- おそらく、いいえ

- おそらく、はい
- はい

→4項目の中から決めきれないときは、下記2項目のいずれかとする。

- さまざま
- 分からない

②望ましい効果：予期される望ましい効果はどの程度のものでしょうか？

判定の方法は、同様

②～④について、知見のまとめ（SoF）を「リサーチエビデンス」の欄に記載する

③望ましくない効果：予期される望ましくない効果はどの程度のものでしょうか？

④エビデンスの確実性：効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？

GRADEのエビデンスの確実性の評価に基づいて、下記から選択する

- 非常に低
- 低
- 中
- 高
- 採用研究なし

⑤価値観：人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はありますか？について、下記4項目から選択する。

- 重要な不確実性またはばらつきあり
- 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり
- 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし
- 重要な不確実性またはばらつきはなし

「リサーチエビデンス」の欄に、1. 関心のある主アウトカムの相対的な重要性や価値（主アウトカム、重要度、論文の確実度の表を記載する）2. 患者の価値観や希望として、患者の価値観や希望に関する報告、重要とはされていない追加アウトカム、有害事象等を記載する。

⑥効果のバランス：望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持しますか？について、表記の選択肢から選択する。

⑦必要資源量：資源要件（コスト）はどの程度大きいですか？について、選択肢から選択する。

⑧必要資源量に関するエビデンスの確実性：必要資源量（コスト）に関するエビデンスの確実性はなんですか？について、選択肢から選択する。

⑨費用対効果：その介入の費用対効果は介入または比較対照を支持しますか？について、選択肢から選択する。

⑩公平性：医療上の不公平さへの影響は何ですか？について、選択肢から選択する。

- 減る
- おそらく減る

- おそらく影響無し
- おそらく増える
- 増える

意見がばらつくときは、下記の選択肢から選択する。

- さまざま
- 分からない

「リサーチエビデンス」の欄に、エビデンスは収集された場合は、記載する。
パネリストが考慮すべきは次の点である。

- ・ エビデンスが収集されたか。
- ・ (医療上) 恵まれていない人ほど、その介入からの益を得られるか。
- ・ その介入は、長期間にわたり疾病負荷に関する不公平を改善するか。
- ・ 仮にその介入が活用されたときに、(医療上の) 不公平が増えないか？
- ・ 保障されるべきであるということを十分に考慮しているか？
- ・ なお、GRADE では、メンバー構成、スコープ作成、クリニカルクエスチョン設定、システマティックレビュー、推奨作成といった段階で公平性について検討する方法を提案している。推奨作成場面では、各項目について評価を行う中で公平性の観点から検討し、また、推奨が公平性に与える影響について考慮することを提案している (Welch 2017a; Akl 2017; Welch 2017b; Pottie 2017)。

⑪容認性：受け入れ可能性。この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？について、選択肢から選択する。

⑫実行可能性：その介入は実行可能ですか？について、選択肢から選択する。

「リサーチエビデンス」の欄に、エビデンスは収集された場合は、記載する。
パネリストが考慮すべき点

1. 推奨／診療ガイドラインの受け入れ可能性－投与量の変更は受け入れられるか？
2. 医療職種による特徴－知識（理解）
3. 介入の有用性
4. インセンティブと財源－医療費支払の構図
5. ケア提供組織－職員、システム、設備
6. 社会的、法的、社会的要素

(5) EtD framework（判断の要約テーブル）

EtD で作成した資料を要約する。推奨決定会議で、一見して全項目の配置が分かる。

(6) EtD framework（推奨の結論テーブル）の解説と記載方法

①推奨のタイプ：選択肢から選択する。

- 当該介入に反対する強い推奨

- 当該介入に反対する条件付きの推奨
- 当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨
- 当該介入の条件付きの推奨
- 当該介入の強い推奨

対照、介入の双方が推奨される場合にのみ「当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨」は選択可能である。

- ②推奨：推奨文を記載する。
- ③正当性：決定や推奨に至った根拠を簡潔に提示する。
- ④サブグループに関する検討事項：推奨作成において、検討したサブグループについて記載し、総括的な決定・推奨を特に改変した事項についてまとめを記載する。
- ⑤実施に関する検討事項：診療ガイドライン作成グループは、介入（オプション）の賛否について、特に受け入れ可能性や適応可能性を考慮し、あらゆる障壁への推奨の導入に対する責任を持つことに警鐘を鳴らす立場にある。
- ⑥監視（モニタリング）と評価：推奨が活用される場合に、どのような指標を用いて評価するかを提示する。
- ⑦研究上の優先事項（将来的な研究課題）：今後の臨床研究によって、不確実性を減少させられる重要な課題を検討し、提示する。

a) Population perspective (テンプレート*)

CQ :				
集団 :		背景と重要臨床課題		
介入 :				
比較対照 :				
主要なアウトカム : (複数の場合は列挙する)				
セッティング				
視点	population perspective			
基準		判定	リサーチエビデンス	追加事項
問題	この問題は、優先課題ですか？	<input type="radio"/> いいえ	(本 CQ が、重要臨床課題であることを記述)	
		<input type="radio"/> おそらく、いいえ		
		<input type="radio"/> おそらく、はい		
		<input type="radio"/> はい		
		<input type="radio"/> さまざま		
		<input type="radio"/> 分からない		
望ましい効果	予想される望ましい効果はどの程度のものでしょうか？	<input type="radio"/> わずか	知見のまとめ (SoF) を記載する	
		<input type="radio"/> 小さい		
		<input type="radio"/> 中		
		<input type="radio"/> 大きい		
		<input type="radio"/> さまざま		
		<input type="radio"/> 分からない		
望ましくない効果	予想される望ましくない効果はどの程度のものでしょうか？	<input type="radio"/> 大きい		
		<input type="radio"/> 中		
		<input type="radio"/> 小さい		
		<input type="radio"/> わずか		
		<input type="radio"/> さまざま		
		<input type="radio"/> 分からない		

エビデンスの確実性	効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？	<input type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 採用研究なし		
価値観	人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はありますか？	<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	1. 関心のある主アウトカムの相対的な重要性や価値（主アウトカム、重要度、論文の確実度の表を記載する） 2. 患者の価値観や希望 ・患者の価値間や希望に関する報告 ・重要とはされていない追加アウトカム ・有害事象	
効果のバランス	望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持しますか？	<input type="radio"/> 比較対照が優位 <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優位 <input type="radio"/> 介入も比較対照もどちらも支持しない <input type="radio"/> おそらく介入が優位 <input type="radio"/> 介入が優位 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない		

費用対効果	資源要件（コスト）はどの程度大きいですか？	<input type="radio"/> 大きなコスト	必要とされる資源（コスト）に関連した情報を記載する	
		<input type="radio"/> 中等度のコスト		
		<input type="radio"/> 無視できるほどのコストや節約		
		<input type="radio"/> 中等度の節約		
		<input type="radio"/> 大きな節約		
必要資源量に関するエビデンスの確実性	必要資源量（コスト）に関するエビデンスの確実性はなんですか？	<input type="radio"/> 非常に低		
		<input type="radio"/> 低		
		<input type="radio"/> 中		
		<input type="radio"/> 高		
		<input type="radio"/> 採用研究なし		
費用対効果	その介入の費用対効果は介入または比較対照を支持しますか？	<input type="radio"/> 比較対照が優位	費用に見合った効果が得られるのか？ （直接的、間接的、社会的な経費とその効果）	
		<input type="radio"/> 比較対照がおそらく優位		
		<input type="radio"/> 介入も比較対照もどちらも支持しない		
		<input type="radio"/> おそらく介入が優位		
		<input type="radio"/> 介入が優位		
		<input type="radio"/> さまざま		
		<input type="radio"/> 分からない		
公平性	医療上の不公平さへの影響は何ですか？	<input type="radio"/> 減る	エビデンスは収集されるか？ パネリストが考慮すべき点 1. (医療上) 恵まれていない人ほど、その介入からの益を得られるか？ 2. その介入は、長期間にわたり疾病負荷に関する不公平を改善するか 3. 仮にその介入が活用されたときに、(医療上の) 不公平が増えないか？ 保障されるべきであるということを十分に考慮しているか？	
		<input type="radio"/> おそらく減る		
		<input type="radio"/> おそらく影響無し		
		<input type="radio"/> おそらく増える		
		<input type="radio"/> 増える		
		<input type="radio"/> さまざま		
		<input type="radio"/> 分からない		

容認性	この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？	<input type="radio"/> いいえ		
		<input type="radio"/> おそらくいいえ		
		<input type="radio"/> おそらくはい		
		<input type="radio"/> はい		
		<input type="radio"/> さまざま		
		<input type="radio"/> 分からない		
実現可能性	その介入は実行可能ですか？	<input type="radio"/> いいえ	エビデンスは収集されるか？ パネリストが考慮すべき点 1. 推奨／診療ガイドラインの受け入れ可能性—投与量の変更は受け入れられるか？ 2. 医療職種による特徴—知識（理解） 3. 介入の有用性 4. インセンティブと財源—医療費支払の構図 5. ケア提供組織—職員、システム、設備 6. 社会的、法的、社会的要素	
		<input type="radio"/> おそらくいいえ		
		<input type="radio"/> おそらくはい		
		<input type="radio"/> はい		
		<input type="radio"/> さまざま		
		<input type="radio"/> 分からない		

判断の要約テーブル

問題	判断							意味
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない	
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない	
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない	
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない	
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし	
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおろくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし				
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない	
必要資源量	大きなコスト	中等度のコスト	無視できるほどのコストや節減	中等度の節減	大きな節減	さまざま	分からない	
必要資源量に関するエビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし	
費用対効果	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	採用研究なし	
公平性	減る	おそらく減る	おそらく影響無し	おそらく増える	増える	さまざま	分からない	
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない	
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない	

結論の決定テーブル

(疑問)

推奨のタイプ	当該介入に反対する強い推奨	当該介入に反対する条件付きの推奨	当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨	当該介入の条件付きの推奨	当該介入の強い推奨
	○	○	○	○	○
推奨					
正当性					
サブグループに関する検討事項					
実施にかかわる検討事項					
監視と評価					
研究上の優先事項					

b) Individual patient perspective (テンプレート**)

評価

CQ :				
集団 :		背景と重要臨床課題		
介入 :				
比較対照 :				
主要なアウトカム : (複数の場合は列挙する)				
セッティング				
視点	Individual perspective			
基準		判定	リサーチエビデンス	追加事項
問題	この問題は、優先課題ですか？	<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	(本 CQ が、重要臨床課題であることを記述)	
望ましい効果	予想される望ましい効果はどの程度のものでしょうか？	<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	知見のまとめ (SoF) を記載する	

望ましくない効果	予想される望ましくない効果はどの程度のものでしょうか？	<input type="radio"/> 大きい		
		<input type="radio"/> 中		
		<input type="radio"/> 小さい		
		<input type="radio"/> わずか		
		<input type="radio"/> さまざま		
		<input type="radio"/> 分からない		
エビデンスの確実性	効果に関する全体的なエビデンスの確実性は何ですか？	<input type="radio"/> 非常に低		
		<input type="radio"/> 低		
		<input type="radio"/> 中		
		<input type="radio"/> 高		
		<input type="radio"/> 採用研究なし		
価値観	人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はありますか？	<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり	1. 関心のある主アウトカムの相対的な重要性や価値（主アウトカム、重要度、論文の確実度の表を記載する） 2. 患者の価値観や希望 ・患者の価値観や希望に関する報告 ・重要とはされていない追加アウトカム ・有害事象	
		<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり		
		<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし		
		<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし		
効果のバランス	望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持しますか？	<input type="radio"/> 比較対照が優位		
		<input type="radio"/> 比較対照がおそらく優位		
		<input type="radio"/> 介入も比較対照もどちらも支持しない		
		<input type="radio"/> おそらく介入が優位		
		<input type="radio"/> 介入が優位		
		<input type="radio"/> さまざま		
		<input type="radio"/> 分からない		

公平性	医療上の不公平さへの影響は何ですか？	<input type="radio"/> 減る	エビデンスは収集されるか？ パネリストが考慮すべき点 1. (医療上) 恵まれていない人ほど、その介入からの益を得られるか？ 2. その介入は、長期間にわたり疾病負荷に関する不公平を改善するか 3. 仮にその介入が活用されたときに、(医療上の) 不公平が増えないか？ 保障されるべきであるということを十分に考慮しているか？	
		<input type="radio"/> おそらく減る		
		<input type="radio"/> おそらく影響無し		
		<input type="radio"/> おそらく増える		
		<input type="radio"/> 増える		
		<input type="radio"/> さまざま		
		<input type="radio"/> 分からない		
容認性	この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものですか？	<input type="radio"/> いいえ		
		<input type="radio"/> おそらくいいえ		
		<input type="radio"/> おそらくはい		
		<input type="radio"/> はい		
		<input type="radio"/> さまざま		
		<input type="radio"/> 分からない		
実現可能性	その介入は実行可能ですか？	<input type="radio"/> いいえ	エビデンスは収集されるか？ パネリストが考慮すべき点 1. 推奨/診療ガイドラインの受け入れ可能性—投与量の変更は受け入れられるか？ 2. 医療職種による特徴—知識(理解) 3. 介入の有用性 4. インセンティブと財源—医療費支払の構図 5. ケア提供組織—職員、システム、設備 6. 社会的、法的、社会的要素	
		<input type="radio"/> おそらくいいえ		
		<input type="radio"/> おそらくはい		
		<input type="radio"/> はい		
		<input type="radio"/> さまざま		
		<input type="radio"/> 分からない		

判断の要約テーブル

問題	判断							意味
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい	いいえ	さまざま	分からない	
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい	いいえ	さまざま	分からない	
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい	いいえ	さまざま	分からない	
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか	いいえ	さまざま	分からない	
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高	いいえ	さまざま	採用研究なし	
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつき可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし	いいえ	さまざま	分からない	
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない	
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい	いいえ	さまざま	分からない	
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい	いいえ	さまざま	分からない	

結論

(疑問)

推奨のタイプ	当該介入に反対する強い推奨	当該介入に反対する条件付きの推奨	当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨	当該介入の条件付きの推奨	当該介入の強い推奨
	○	○	○	○	○
推奨					
正当性					
サブグループに関する検討事項					
実施にかかわる検討事項					
監視と評価					
研究上の優先事項					

5章 テンプレート

【5-1 推奨文草案】

1. CQ		
2. 推奨草案		
3. 作成グループにおける、推奨に関連する価値観や好み（検討した各アウトカム別に、一連の価値観を想定する）		
4. CQに対するエビデンスの総括（重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ） A(強) B(中) C(弱) D(非常に弱い)		
5. 推奨の強さを決定するための評価項目（下記の項目について総合して判定する）		
推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明
アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ	
益と害のバランスが確実（コストは含まず） ・望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。 ・正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいほど、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ	
推奨の強さに考慮すべき要因 患者の価値観や好み、負担の確実さ（あるいは相違） 正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものかどうかなど		

明らかに当てはまる場合は「はい」とし、それ以外は、どちらとも言えないを含め「いいえ」とする

【5-2 推奨の強さ決定投票用紙】

CQ:	
推奨文:	
推奨 (いずれかに○)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 行うことを強く推奨する ・ 行うことを弱く推奨する (提案する) ・ 行わないことを弱く推奨する (提案する) ・ 行わないことを強く推奨する

【5-3 推奨提示】

CQ:	
推奨:	
推奨の強さ (いずれかに○)	1 (強い): 「実施する」、または、「実施しない」ことを推奨する 2 (弱い): 「実施する」、または、「実施しない」ことを提案する
エビデンスの強さ (いずれかに○)	A (強) B (中) C (弱) D (非常に弱)

(どうしても決定できないときは、稀に「明確な推奨ができない」とする場合もある。この場合、その経過と討論内容を本文中に記載する)

【5-4 推奨作成の経過、解説の記載】



図表

【5-5 一般向けサマリー】

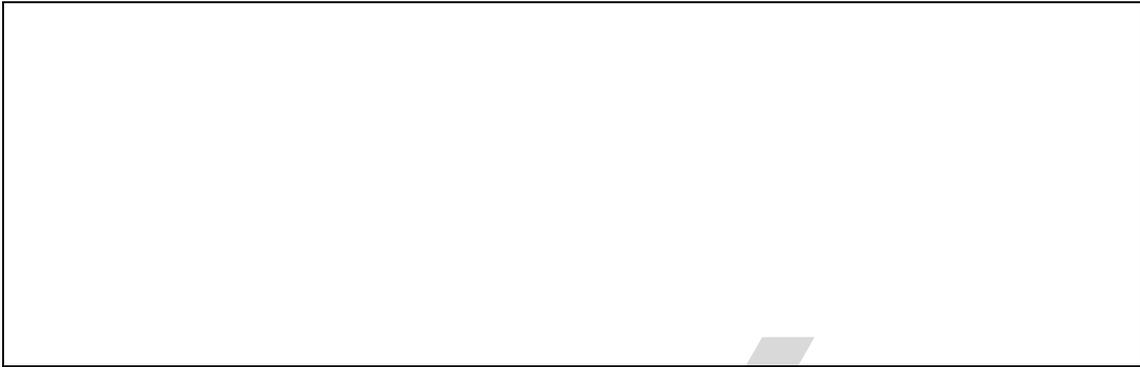


図 5-5-1

5章 記入方法

【5-1 推奨文案 記入方法】

1. CQ		
2. 推奨文案		
3. 作成グループにおける、推奨に関連する価値観や好み（検討した各アウトカム別に、一連の価値観を想定する） CQ に対して提示された全アウトカムの中で、推奨文案を作成するに当たって最も重要・重大と考えられる価値を有するもの、または、全アウトカムの総まとめを表記する。 （例：この推奨の作成に当たっては、致死率の高い疾患における死亡の回避を重要視した）		
4. CQ に対するエビデンスの総括（重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ） A(強) B(中) C(弱) D(非常に弱い)		
5. 推奨の強さを決定するための評価項目（下記の項目について総合して判定する）		
推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明
アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ	
益と害のバランスが確実（コストは含まず） ・望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。 ・正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいほど、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ	
推奨の強さに考慮すべき要因 患者の価値観や好み、負担の確実さ（あるいは相違） 正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものかどうかなど		

明らかに当てはまる場合は「はい」とし、それ以外は、どちらとも言えないを含め「いいえ」とする

【5-4 推奨作成の経過 記入方法】

推奨決定に採用した各研究の強みと限界、定性的・定量的システマティックレビューの結果を「日本語として流暢な文章で記載する」

1. CQが重要な臨床課題である旨の背景

2. エビデンス評価

アウトカムごとにSRを行った過程と結果（説明）

検索：各アウトカムについて、系統的文献検索を行った結果、採用した論文数

評価：個々の論文を評価した結果

統合：エビデンス総体としての評価とそれぞれのアウトカムごとのエビデンスのまとめ。メタアナリシスを行った場合は、その結果も記載し、この推奨に至った経緯を解説する。

3. 益と害のバランス評価

SRで得られた望ましいアウトカムと望ましくないアウトカムのバランスを比較検討した内容を記載する。

なお、CQ設定の際に、介入の結果である益と害のアウトカムを挙げるが、それがシステマティックレビューの結果としてそのまま益と害にならない場合もある。たとえば、CQ設定時には「全生存（の改善）」を益のアウトカムと設定したが、総体評価を行ったところ死亡が増えるという結果になる可能性もある。

本章では、総体評価した結果を「患者にとって好ましい効果」と「患者にとって好ましくない効果」に大別し、2群のバランス評価を行って記載する。

4. 患者の価値観・希望

患者の価値観・希望の多様性や不確実性について検討した結果を記載する。

患者の価値観・希望を調べる際には、患者会の意見や手記等、可能な範囲で採用する。

患者（という専門家）の意見は、エビデンスとしては採用されないが、推奨決定の1因子となる。検索可能な範囲で情報を探し求める努力をする。

5. コスト評価、介入の外的妥当性評価

現在、日本で作成されるガイドラインの基本的な視点は、個別の患者の視点（individual patient perspective）である。この場合、保険診療であるか否かは、きわめて重要な情報である。保険診療でない介入方法については、それを明記した上で、SRの結果やエビデンス総体等を提示する。

＜参考＞集団としての視点 (population perspective) : 作成するガイドラインが国民全体といった集団の視点で作成される場合には、ある推奨が、日本の国家予算を揺るがすような甚大な経費を要することが考えられる場合、臨床適応性なしと判定し、推奨の強さを下げる等の対応を行うことも考えられる。

6. 推奨がどうしても決定できないときは、稀に「明確な推奨ができない」とする場合もある。この場合、その経過と討論内容を本文中に記載する。

推奨に関する外部評価が寄せられた場合には、当該推奨の決定について記載する章に、外部評価と検討の内容を記載する。

推奨決定コンセンサス会議において、委員から出された反対意見の内容についても（少数意見も含めて）記載する

【5-5 一般向けサマリー 記入方法】

CQ 毎にシステマティックレビューの結果と推奨を、患者・市民にも理解できる平易な言葉で解説する。Q and A など、医療現場で意思決定に使用されることを想定して表現を工夫することが望ましい。

5章 記入例

【5-1 推奨文章案 記入例】

1. CQ 80歳未満の発症後3時間を越えた急性脳梗塞患者に対して、総死亡率低下、ADL保持、脳出血防止を考慮した場合、6時間以内のrt-PA投与は勧められるか？		
2. 推奨草案 80歳未満の発症後3時間を越えた急性脳梗塞患者に対して、総死亡率低下、ADL保持、脳出血防止を考慮した場合、6時間以内のrt-PA投与を行うことを提案する。		
3. 作成グループにおける、推奨に関連する価値観や好み（検討した各アウトカム別に、一連の価値観を想定する） 本CQに対する推奨の作成に当たっては、急性脳梗塞患者に対する死亡率の低下、ADL保持、脳出血防止を重要視した。		
4. CQに対するエビデンスの総括（重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ） A(強) B(中) C(弱) D(非常に弱い)		
5. 推奨の強さを決定するための評価項目（下記の項目について総合して判定する）		
推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明
アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる	<input checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ	エビデンスの強さはB
益と害のバランスが確実（コストは含まず） ・望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。 ・正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいほど、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる	<input type="checkbox"/> はい <input checked="" type="checkbox"/> いいえ	脳出血は増加するが、死亡率はほとんど差がなく、ADL保持も僅かに改善する。これは、アルテプラゼ投与によって改善する患者もいることを示している。
推奨の強さに考慮すべき要因 患者の価値観や好み、負担の確実さ（あるいは相違） 正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものかどうかなど この治療に対する患者（家族）の意向は、大きくばらつくと考えられる。 薬品の単価は高額だが、入院間延長による経費や介護費用等の増額も不明確である。		

明らかに当てはまる場合は「はい」とし、それ以外は、どちらとも言えないを含め「いいえ」とする

【5-2 推奨の強さ決定投票用紙 記入例】

<p>CQ: 80歳未満の発症後3時間を越えた急性脳梗塞患者に対して、総死亡率低下、ADL保持、脳出血防止を考慮した場合、6時間以内のrt-PA投与を行うべきか？</p>	
<p>推奨文: 80歳未満の発症後3時間を越えた急性脳梗塞患者に対して、総死亡率低下、ADL保持、脳出血防止を考慮した場合、6時間以内のrt-PA投与を行うことを提案する。</p>	
<p>推奨 (いずれかに○)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 行うことを強く推奨する <input checked="" type="radio"/> 行うことを弱く推奨する (提案する) ・ 行わないことを弱く推奨する (提案する) ・ 行なわないことを強く推奨する

【5-3 推奨提示 記入例】

<p>CQ: 80歳未満の発症後3時間を越えた急性脳梗塞患者に対して、総死亡率低下、ADL保持、脳出血防止を考慮した場合、6時間以内のrt-PA投与を行うべきか？</p>	
<p>推奨: 80歳未満の発症後3時間を越えた急性脳梗塞患者に対して、総死亡率低下、ADL保持、脳出血防止を考慮した場合、6時間以内のrt-PA投与を行うことを提案する。</p>	
<p>推奨の強さ (いずれかに○)</p>	<p>1 (強い): 「実施する」、または、「実施しない」ことを推奨する <input checked="" type="radio"/> 2 (弱い): 「実施する」、または、「実施しない」ことを提案する</p>
<p>エビデンスの強さ (いずれかに○)</p>	<p>A (強) <input checked="" type="radio"/> B (中) C (弱) D (非常に弱)</p>

(どうしても決定できないときは、稀に「明確な推奨ができない」とする場合もある。この場合、その経過と討論内容を本文中に記載する)



Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017

第 6 章 最終化

2016 年 3 月 15 日版

6.0 概要

推奨作成が終了した後に、それまでに作成した原稿を取りまとめて診療ガイドライン草案を作成し、外部評価等の手順を踏んで最終版を確定する一連の作業を最終化 (finalization) として本章でまとめる。

最終化の過程で、診療ガイドラインを公開して後の対応方針の決定 (7章) を行い、それを草案に反映させる。草案作成まではガイドライン作成グループが担当するが、診療ガイドラインの作成経過の報告を草案に反映させた上で、最終版を承認するプロセスは、ガイドライン統括委員会が行う。

○ステップ

推奨作成が完了した後に最終化のプロセスが開始される。ガイドライン作成グループが最終化のプロセスを完了する。

- (1) 診療ガイドライン公開後の対応について協議と決定
- (2) 作成経過に関する報告事項の作成
- (3) ガイドライン草案の決定
- (4) 外部評価の実施
- (5) 診療ガイドライン最終案の決定

6.1 診療ガイドライン公開後の対応について協議と決定

診療ガイドラインには、完成した診療ガイドラインを普及（dissemination）、導入（implementation）、そして、評価（assessment）するプロセス（図7-1）についても記載することが望ましい。具体的には、公開後の組織体制、導入、有効性評価、改訂について、継続的に実施する活動の内容を診療ガイドラインに記載する。

内容の詳細は7章を参照されたい。

○手順

- ・公開後に診療ガイドライン作成主体として実施すべき事項を整理し、それに対応できる公開後の組織体制を検討する。
- ・導入に関する事項としては、診療ガイドラインが広く活用されるための取り組みを検討することを目的として、活用の促進因子、阻害因子を整理する。さらに、阻害因子への対策として取り得る方策を検討し、実行可能性も検討して、公開後の取り組み案を決定する。

○テンプレート

(1) 公開後の組織体制

【7-1 公開後の組織体制】

(2) 導入

【7-2 導入】

(3) 有効性評価

【7-3 有効性評価】

(4) 改訂

【7-4 改訂】

○記入方法

(1) 公開後の組織体制 【7-1 公開後の組織体制 記入方法】

診療ガイドラインを公開した後に、ガイドライン統括委員会、ガイドライン作成グループなどが、どのような形で組織を継続するかについて方針を決定して、診療ガイドラインに記載する。

(2) 導入 【7-2 導入 記入方法】

導入とは、診療ガイドラインが、活用が想定される場で適切に活用されるように様々な工夫によって適用可能性（applicability）を高めることを言う。要約版の作成、多様な情報媒体の活用、診療ガイドライン活用の促進要因と阻害要因について、ガイドライン作成グループ会議で検討し、対応方針を記入する。

- ・要約版の作成

詳細版（Full version）診療ガイドラインを元に日常診療で参照が可能な「実用版」、

日常診療の現場で迅速に活用できるクイックレファレンスとしての「簡易版」を作成する場合は、その揚程を記載する。また、患者、家族等のために、診療ガイドラインを一般向けに解説する「一般向けガイドライン解説」を作成する場合は記載する。

- ・ 多様な情報媒体の活用

印刷版として、書籍、小冊子など、電子版として、ウェブサイトでの公開、オフラインアプリケーションによる提供など、利用媒体の予定について記載する。

- ・ 診療ガイドライン活用の促進要因と阻害要因

診療ガイドラインの導入を考える際に問題となる促進要因、阻害要因を、診療ガイドライン自体の問題、提供方法の問題、利用者側の問題などに分けて検討し、対応方針を記載する。

(3) 有効性評価 **【7-3 有効性評価 記入方法】**

診療ガイドラインの評価として、クオリティーインディケータ(QI)等による評価を実施するかどうか、その方針を検討して記載する。

(4) 改訂 **【7-4 改訂 記入方法】**

診療ガイドライン発行後の診療ガイドライン改訂に関する方針について、次の項目を中心に記載する。改訂に関する作業方法の詳細については7章の改訂に関する項を参照。

- ・ 実施時期

改訂版を発行する時期、もしくは、改訂作業を行う時期・タイミング

- ・ 実施方法

改訂について検討する方法

改訂するかどうかを判定する基準(例、エビデンスの変化、制度の変化、他)等

- ・ 実施体制

改訂についての検討を行う組織体制

○ 記入例

【7-1 公開後の組織体制 記入例】

【7-2 導入 記入例】

【7-3 有効性評価 記入例】

【7-4 改訂 記入例】

6.2 ステップ2：作成経過に関する報告事項の作成

草案に盛り込む内容の中で、以下のコンテンツを作成する。

(1) ガイドラインサマリー

診療ガイドラインが取り上げたCQと推奨のリストを提示する。

(2) 診療アルゴリズム

スコープ作成時に疾患トピックの基本的特徴として作成した診療アルゴリズムの図をもとに、ガイドラインで作成した推奨を反映して、診療アルゴリズムの最終版を作成する。

(3) 用語

診療ガイドラインの中で使用される重要用語について、定義を記載する。その際に、草案の中で、重要な用語が適切に統一されていることを確認する。また、診療ガイドラインの中で使用される略語について、一括して説明する。

(4) 作成経過

- ・ 作成方針
- ・ 使用上の注意
- ・ 利益相反
- ・ 作成資金
- ・ 組織編成
- ・ 作成工程

(1) ガイドラインサマリー、(2) 診療アルゴリズム、(3) 用語はガイドライン作成グループが作成する。(4) 作成経過は、診療ガイドライン統括委員会が決定した事項について記載する。その他に記載すべき項目がある場合は追加する。

○テンプレート

【6-1 ガイドラインサマリー】

【3-2 診療アルゴリズム】

【6-2 重要用語の定義】

【6-3 略語一覧】

【6-4 作成経過】

○記入方法

【6-1 ガイドラインサマリー 記入方法】

【3-2 診療アルゴリズム 記入方法】

【6-2 重要用語の定義 記入方法】

【6-3 略語一覧 記入方法】

【6-4 作成経過 記入方法】

○記入例
(なし)



6.3 ステップ 3 : ガイドライン草案の決定

ここまでで作成したテンプレートを元に、ガイドライン草案を作成する。

○手順

ガイドライン草案のレイアウトとテンプレートとの関係は以下の通りである。

—— * 目次 * ——

タイトルページ

タイトル

作成主体（学会名等）

版

発行年月日

前付

ガイドラインサマリー

【6-1 ガイドラインサマリー】

診療アルゴリズム

【3-2 診療アルゴリズム】

用語・略語一覧

【6-2 重要用語の定義】

【6-3 略語一覧】

(I) 作成組織・作成経過

1. 作成組織

1.1. 作成主体

1.2. ガイドライン統括委員会

1.3. ガイドライン作成グループ

1.4. システマティックレビューチーム

1.5. 外部評価委員会

1.6. ガイドライン作成事務局

(以上まとめて) **【2-2 ガイドライン作成組織】**

2. 作成経過

2. 1. 作成方針
 2. 2. 使用上の注意
 2. 3. 利益相反
 2. 4. 作成資金
 2. 5. 組織編成
 2. 6. 作成工程
- (以上をまとめて) **【6-4 作成経過】**

(Ⅱ) スコープ

1. 疾患トピックの基本的特徴
 1. 1. 臨床的特徴
 1. 2. 疫学的特徴
 1. 3. 疾患トピックの診療の全体的な流れ

(以上をまとめて) **【3-1 疾患トピックの基本的特徴】**
 2. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項
 3. システマティックレビューに関する事項
 4. 推奨決定から最終化、導入方針まで
- (2, 3, 4 をまとめて) **【3-3 スコープ】**

(Ⅲ) 推奨

1. CQ1 (各 CQ について以下の事項を記載する)
 1. 1. サマリー
 1. 1. 1. CQ 本文
 1. 1. 2. 推奨本文・推奨の強さ

(1. 1. 1 と 1. 1. 2 をまとめて) **【5-3 推奨提示】**
 1. 1. 3. 解説

【5-4 推奨作成の経過】
 1. 1. 4. 一般向けサマリー
- 【5-5 一般向けサマリー】**
1. 2. システマティックレビュー結果
 1. 2. 1. エビデンスの収集と選定

【4-1 データベース検索結果】
【4-2 文献検索フローチャート】
【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

【4-4 引用文献リスト】

1.2.2. エビデンスの評価と統合

【4-8 定性的システマティックレビュー】

【4-9 メタアナリシス】

1.2.3. システマティックレビュー・サマリー

【4-10 SR レポートのまとめ】

1.2.4. 引用文献

【4-4 引用文献リスト】

2. CQ2

:

:

(IV) 公開後の取り組み

診療ガイドラインの日常診療への導入と活用促進を図るための方策、改訂予定などを記載する。(追加)

1. 公開後の組織体制

【7-1 公開後の組織体制】

2. 導入

【7-2 導入】

3. 有効性評価

【7-3 有効性評価】

4. 改訂

【7-4 改訂】

(V) 付録

1. 参考資料

2. 作業資料

- ・ クリニカルクエスチョン設定表

【3-4 クリニカルクエスチョンの設定】

- ・ すべての文献検索データベースごとの検索式とフローチャート

【4-1 データベース検索結果】

【4-2 文献検索フローチャート】

※ 「1.2.1. エビデンスの収集と選定」と重複

- ・ エビデンスの評価シート アウトカム毎の STEP 1 シート

【4-5 評価シート 介入研究】

【4-6 評価シート 観察研究】

- ・ エビデンスの統合シート CQ 毎の STEP2 シート

【4-7 評価シート エビデンス総体】

- ・ 外部評価まとめ

【6-6 外部評価まとめ】

———— * 目次 * ————

○テンプレート
(なし)

○記入方法
(なし)

○記入例
(なし)

6.4 ステップ4：外部評価の実施

6.4.1 外部評価とは

外部評価とは、診療ガイドラインの作成中、または、診療ガイドラインを公表する前に、スコープ、クリニカルクエスション、システマティックレビュー、エビデンス評価、推奨、診療ガイドライン全体の草案などについて、それらを作成・実行したグループ以外から評価を受けることである。

診療ガイドライン（CPGs）作成過程全体を通して不偏性が考慮されることになるが、それでも作成過程、および、完成したCPGsから完全に偏りを排除することは非常に困難である。作成過程には限られた専門家が参加し、採用される考え方も限定的にならざるを得ないとされている（IOM 2011a: 131）。そこで、CPGsの不偏性をさらに高めるために、CPGsを作成したグループ以外から評価を受ける必要がある。そのような評価を外部評価と呼ぶ。

外部評価における「外部」の意味は診療ガイドライン作成グループの構成によって異なってくるが、ここでは、診療ガイドライン作成の実働に携わっているグループとは別の主体によって行われる評価のすべてを「外部」評価と呼ぶ。この中には、診療ガイドライン作成組織全体の外部から評価を受ける場合（パブリックコメント、コンサルテーション、など）、また、診療ガイドライン作成組織全体の中に、ガイドライン作成グループ（GDG）やシステマティックレビュー・チーム（SR チーム）とは別に評価を行う外部評価委員会（評価委員会、評価グループ、査読グループ、など）を設けて評価を受ける場合などが含まれる。

6.4.2 外部評価の計画（目的・段階・評価者・ツール）

外部評価を行うことの目的を設定し、その目的に見合った実施段階、評価者、方法を決定する。

診療ガイドラインの質を確かなものにするために、必要と考える外部評価を実施する段階・評価者・方法を決定する。

・外部評価を実施する段階

外部評価を受けることは、作成・公開の進行を一時停止することになるため、いつでもできるものではない。また、評価を受ける程度にまでは診療ガイドライン作成組織で内容を定めておく必要がある。ここでは、次の3つの段階で外部評価を受けることを提案したい。

1つ目はスコープの草案が完成した段階である。診療ガイドラインの企画書であるスコープはその後の作成過程全体の指針となるものであり、多様な利害関係者による評価

を受けることが望ましい。

2 つ目はシステマティックレビューのサマリーレポートの草案が完成した段階が挙げられる。サマリーレポートは推奨を作成する際のベースとなるものである。サマリーレポートの評価については、SR チーム内、もしくは、GDG による評価を行うことで、外部評価委員による評価やパブリックコメントを実施しなくても十分な場合も多いと考えられる。しかし、さらに専門的な観点から評価を受けることが必要であると判断した場合には、外部評価を実施しても良い。

3 つ目は診療ガイドライン全体の草案が完成した段階である。診療ガイドラインは、広く社会に大きな影響を与える可能性がある。そこで、診療ガイドライン全体としてその利用者にとって用いることができるものとなっているか、様々な利用者の観点から評価される必要がある。

・ 外部評価を行う評価者

外部評価を行う際には、誰に評価を受けるか明確にしておくことが望ましい。統括委員会が作成の方針を決める際に、外部評価を受けるにふさわしい集団が特定できている場合には、その集団からの代表者を集めた外部評価委員を選定しておく。また、広く利用者全般から評価を受けることが望ましいと考えられる場合には、パブリックコメントを受ける機会を設ける。このように、外部評価の主体としては、統括委員会の決めた外部評価委員と、パブリックコメント等の手段で評価を求める利用者一般がある。

・ 外部評価の方法・ツール

外部評価を実施する際には、草案に対して、外部評価委員や一般から自由な形式での記述的な評価を受けることが多い。記述的な方法で外部評価を実施することで、標準化されない多様な観点から意見を得ることができる。

外部評価委員を設定して特定の観点から評価を行うことを依頼する場合には、評価の観点を明確にし、標準化された形式で評価を実施することを考慮する。その際、評価の目的と一致する評価内容を含む CPGs の標準的な評価ツールがあれば、そのようなツールを利用しても良い。

たとえば、CPGs の作成方法や形式の妥当性の評価としては AGREE II (AGREE Next Steps Consortium 2009)、Institute of Medicine (IOM) の基準 (IOM 2011a) が、記載項目の評価としては COGS (Shiffman et al. 2003)、導入可能性の評価としては GLIA (Shiffman et al. 2005) が利用可能である。

また、CPGs を基礎づける SR の項目や方法についての評価には、AMSTAR (Shea et al. 2007)、PRISMA (Liberati et al. 2009)、または IOM の SR の基準 (IOM 2011b) が利用可能である。

診療ガイドラインの作成過程において患者・市民の視点を反映させるべきであることは言うまでもない。同様に、外部評価の段階でも患者参加は必要とされている (G-I-N

PUBLIC 2012)。患者や市民が、患者・市民の観点から CPGs を評価する標準的な項目は開発されていない。ただ、標準的な評価項目とはなっていないものの、NICE が提示している患者・支援者組織がスコープ、および、診療ガイドラインの草稿に対してコメントする複数の観点 (NICE 2013) は参考にしても良いと考えられる。

・段階・目的・評価者・ツールの組み合わせ

以上から、外部評価についてまとめると次のようになる。

表 6-1 外部評価の段階・目的・評価者・ツール

段階	スコープ草案	SR サマリーレポート	診療ガイドライン草案
目的	スコープの内（作成方法、CQ、診療の流れ・位置づけ、の妥当性を評価する	SR の内容（文献の包括性、エビデンスの統合・評価法、結果、他）の妥当性を評価する	診療ガイドライン全体の妥当性について評価する
評価者	外部評価委員 一般	(外部評価委員)	外部評価委員 一般
ツール	AGREE、GLIA、 IOM2011a、他	IOM2011b、PRISMA、 AMSTER、他	AGREE、GLIA、 IOM2011a、他

ここでは外部評価の 3 つの目的・段階を挙げたが、それ以外の外部評価を否定するものではない。外部評価の目的の設定に応じて必要な外部評価を実施することが望ましい。

ガイドライン作成グループは、システマティックレビューチームが作成したサマリーレポートの定性的システマティックレビュー、実施した場合はメタアナリシスの結果にあわせて、外部評価の検討の結果も踏まえた推奨決定の経過を、解説として詳細に記載する。

6.4.3 外部評価の検討と評価者への返答

外部評価を受けた場合、評価内容から診療ガイドラインを修正する必要性について検討し、内容によっては評価者に応答する。そして、この一連の過程をまとめて公表することが望ましい。

外部評価を実施し、CPGs の妥当性を検討した場合には、作成過程の透明性を確保するために、CPGs の他の作成過程と同様に、外部評価の過程を公表することが重要である。また、外部評価の過程を公表するだけでなく、GDG が外部評価に対して返答の必要と考える場合には、必要な匿名化を行った上で、その応答の内容についても公表することが望ましい。

ただし、評価内容すべてをまとめることは、外部評価の実情からすると現実的ではない。そのため、得られた外部評価のうちで、誤字脱字の指摘、修正の必要性を指摘しないコメントといったものを除いて、GDGがCPGsの内容に対して重大な評価内容であると判断するものに限ってまとめても良い。NICEでは、GDGが外部評価の内容を吟味できるように、外部評価の内容を標準的なフォーマットにしてまとめている（NICE 2012: 170-171）。

ここでは次のような項目で標準的な形式にまとめることを推奨する。その上で、公表することが望ましい。

- ・ 評価を受け付けた年月日
- ・ 評価を受けたバージョン（スコープ、CQ、SR、草稿、他）
- ・ 評価者／評価組織／グループ
- ・ 評価内容 ※検討箇所（節、ページ、CQ、推奨、他）を含む
- ・ 返答内容
- ・ 返答年月日

評価者にかかわる情報については、GDGが公表の必要があると考え、かつ、評価者がその公表を許可する場合に限り、公表するようにする。

6.3.4 評価結果と診療ガイドライン

外部評価の結果とその過程については、診療ガイドラインの詳細版の中で記載する。

外部評価の結果とその過程については、CPGsの詳細版の中で、外部評価の節を設けて明記する。評価者の氏名・所属・役職等については、評価者の許諾が得られた場合に限り記載する。外部評価結果の記載方法については、テンプレート「6-6 外部評価まとめ」を参照。

標準的な評価ツールを用いた評価を受けた場合には、その評価ツールの結果を記載する。

6.4.5 診療ガイドラインの発行後の外部評価

診療ガイドラインの発行後も、利用者からのフィードバックを受け付ける常設の仕組みを設ける。

CPGs発行後も、学会ウェブサイトなどで、利用者からのフィードバックを受け付ける常設の仕組みを設ける。ここで得られた評価をまとめ、改訂を検討する際の情報として活用しても良い。

○手順

- (1) 評価を受ける版と目的を設定する

- (2) 評価者を特定する
- (3) 評価を受ける方法を決定する
実施時期／期間、実施方法（インターネット、会議、他）、評価項目、など
- (4) 評価を受け付ける
 - (4)-1 上記の内容を実施する ※評価結果を公表することを明記する
 - (4)-2 標準的なフォーマットでまとめる
- (5) 外部評価の結果を吟味する
 - (5)-1 評価結果から CPGs の内容を検討する
 - (5)-2 修正の必要が生じた場合は、修正を行う
- (6) 評価者へ返答を行う（「外部評価の検討と評価者への返答」を参照）
 - (6)-1 評価結果に対する GDG の対応について返答する
 - (6)-2 変更した場合も、変更しなかった場合も、その理由を明示する
- (7) 評価結果をまとめて、CPGs の中で記載する

○テンプレート

【6-5 外部評価応答リスト】

【6-6 外部評価まとめ】

○記入方法

【6-5 外部評価応答リスト 記入方法】

外部評価の概要について、GDG で検討した結果をまとめる。外部評価の ID、評価を受け付けた年月日、評価を受けた版、評価者の情報、評価内容、評価に対する返答内容、返答を確定させた年月日を記載する。

【6-6 外部評価まとめ 記入方法】

外部評価を受けた場合、その結果をその目的ごとにまとめる。外部評価の目的、方法（版、期間、評価者、ツール、他）、評価過程、結果を記載する。

○記入例

【6-5 外部評価応答リスト 記入例】

【6-6 外部評価まとめ 記入例】

6.5 診療ガイドライン最終案の決定

外部評価で得られた意見を吟味して、必要な修正を加えた上で、診療ガイドライン最終案を決定する。

○手順

外部評価の終了後にガイドライン作成グループ会議を開催して、修正の要否を検討し、必要な修正を加えて最終案を作成する。

○テンプレート

(なし)

○記入方法

(なし)

○記入例

(なし)

6章 テンプレート

【6-1 ガイドラインサマリー】

ガイドラインサマリー

【6-2 重要用語の定義】

用語名	解説

【6-3 略語一覧】

略語名	正式名称

【6-4 作成経過】

項目	本文
作成方針	
使用上の注意	
利益相反	
作成資金	
組織編成	ガイドライン統括委員会：
	ガイドライン作成グループ：
	システマティックレビューチーム：
作成工程	準備：
	スコープ：
	システマティックレビュー：
	推奨作成：
	最終化：
	公開：

【6-5 外部評価応答リスト】

番号	受付年月日	版	評価者(所属・役職) 組織	評価内容	返答内容	返答年月日

【6-6 外部評価まとめ】

目的	
方法	版： 期間： 評価者： ツール： その他：
経過	
結果	

6 章 記入方法

【6-1 ガイドラインサマリー 記入方法】

ガイドラインサマリー
診療ガイドラインで取り上げた CQ と推奨の一覧を提示する

【6-2 重要用語の定義 記入方法】

用語名	解説
	診療ガイドラインの中で使用される重要用語の解説を提示する。専門医でなくとも診療ガイドラインが理解できるように配慮されることが望ましい。

【6-3 略語一覧 記入方法】

略語名	正式名称
	診療ガイドラインの中で頻繁に使用される略語について一括して正式名称を提示する。

【6-4 作成経過 記入方法】

項目	本文
作成方針	診療ガイドライン作成に当たって重視した全体的な方針を記載する。
使用上の注意	診療ガイドライン利用者が、利用にあたって注意すべき点を記載する。
利益相反	利益相反について記載する。
作成資金	作成資金の出所を記載する。
組織編成	ガイドライン統括委員会 編成の方針、過程、結果について記載する。
	ガイドライン作成グループ 編成の方針、過程、結果について記載する。
	システマティックレビューチーム 編成の方針、過程、結果について記載する。
	(他の委員会を組織した場合には追加する) 編成の方針、過程、結果について記載する。
作成工程	準備 委員会の開催など、実施事項、実施結果、問題点等について記載する。
	スコープ 委員会の開催など、実施事項、実施結果、問題点等について記載する。
	システマティックレビュー 委員会の開催など、実施事項、実施結果、問題点等について記載する。
	推奨作成 委員会の開催など、実施事項、実施結果、問題点等について記載する。
	最終化 委員会の開催など、実施事項、実施結果、問題点等について記載する。
	公開 委員会の開催など、実施事項、実施結果、問題点等について記載する。
	公開 委員会の開催など、実施事項、実施結果、問題点等について記載する。
	公開 委員会の開催など、実施事項、実施結果、問題点等について記載する。

【6-5 外部評価応答リスト 記入方法】

番号	受付年月日	版	評価者(所属・役職) 組織	評価内容	返答内容	返答年月日
	評価を受け付けた年月日を記載する	評価を受け付けた版を記載する	評価者の許可に基づき、評価者名、所属、役職を記載する	評価内容を記載する ※重要な検討事案だけをまとめる	返答内容を記載する	返答年月日を記載する
		例) 「スコープ」 「SRレポート」 「草稿」	※評価主体が組織の場合には、組織名を記載する			

【6-6 外部評価まとめ 記入方法】

目的	外部評価を行う目的を記載する。
方法	版： 期間： 評価者： ツール： その他：
経過	外部評価を実施した経過について記載する。 ※実施したことを日付順にまとめる
結果	外部評価の結果を記載する ※外部評価の内容、評価への応答をまとめて記載 ※まとめ表を抜粋して記載しても可 ※標準的なツールを用いて評価した場合は、その結果を表現する標準的な方法で記載

6章 記入例

【6-5 外部評価応答リスト 記入例】

番号	受付年月日	版	評価者(所属・役職) 組織	評価内容	返答内容	返答年月日
12)	2013/6/15	SRLレポート	●●▲▲ (■●大学◆科・准教授)	CQ5のシステマティックレビューにおいて、死亡に関する非直接性の評価が「低」と判断されているが、統合されている論文すべての用量が日本で認められている用量と大きく異なっており、この非直接性は「中」または「高」と評価すべきではないか。	システマティックレビューチームでは、当初用量の差は問題となるほど大きくはないと考え、「低」と判断していたが、評価を受けて再度検討し、「中」と改めることとした。	2013/7/30
13)	2013/9/7	草稿	○○△△ (□□大学◇科・准教授)	CQ12のエビデンス総体の評価において、治療法AとBの間で依存度に大きな差があり、治療法Aの方が依存度を明確に改善することが示されているにもかかわらず、推奨文では治療法Bを推奨している。治療法Aを推奨すべきではないか。	同CQにおいて、依存度の他に死亡率を考慮しており、確かに依存度では治療法Aの方が優れていることが示されていたが、作成グループでは、同時に検討した生存率を重視し、さらに、害の大きさを考慮した結果、治療法Bを推奨するに至った。評価を頂いた後に、推奨について再度検討を行ったが、上の理由により、やはり治療法Bを推奨することとした。	2013/11/11

【6-6 外部評価まとめ 記入例】

目的	草稿段階の診療ガイドラインの形式的な妥当性を確かめること。
方法	<p>版: 草稿</p> <p>期間: 2013年12月15日～2014年1月14日</p> <p>評価者: 診療ガイドラインの専門家、臨床の専門家の6名から構成される外部評価グループ(代表:○○△△)。外部評価グループは、診療ガイドライン作成グループが予め指定した。</p> <p>ツール: AGREE IIを用いた。</p> <p>その他: 外部評価グループのコメントの後に1ヶ月の修正期間を見込んだ。</p>
経過	<p>2012年12月15日に外部評価グループを決定した。</p> <p>2013年11月31日に草稿が完成した。</p> <p>2013年12月15日から2014年1月14日までの間に外部評価をするよう、外部評価グループに依頼した。外部評価グループは、AGREE IIを用いて個別に評価を行い、2014年1月6日に評価会議を実施し、評価の結果を共有し、共有の後に再度評価を行った。再度行われた評価結果を1月10日までに評価グループ代表に集め、結果を統合した。</p> <p>2014年1月31日に診療ガイドライン作成グループは編集会議を行い、外部評価の結果を吟味した。</p> <p>2014年2月1日～2014年3月1日まで、診療ガイドライン作成グループは、外部評価の結果を踏まえて内容の修正を行った。</p> <p>2014年3月5日、診療ガイドライン作成グループは編集会議を行い、外部評価の結果への応答について検討した。</p>
結果	<p>「対象と目的」「利害関係者の参加」の領域では問題なく、全体としてはおおむね良好である、との評価を得た。</p> <p>次の点について改善の提案を受けた。</p> <p>①「作成の厳密さ」について、エビデンス総体を評価する枠組みの提示が不十分である。</p> <p>②「提示の明確さ」について、個々の推奨の位置付けが不明である。</p> <p>③「適用可能性」について、コストに関する検討・記載が不十分である。</p> <p>④「編集の独立性」について、個人の利益相反に対する対応についての記載がない。</p> <p>以上の提案を受けて、次のような修正を行った。</p> <p>①→エビデンス総体を評価した際の評価シートを提示することとした。</p> <p>②→重要臨床課題に対応する推奨をフローチャートの形で提示した。</p> <p>③→推奨ごとにコストに関して再検討を行い、記載できるものは追記した。</p> <p>④→個人の利益相反については、学会の利益相反委員会で管理していること、その内容を追記した。</p>



Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017

第7章
診療ガイドライン公開後の取り組み

2016年3月15日版

7.0 概要

本手引きは、診療ガイドラインの作成方法を提案することを中心に解説したが、診療ガイドラインには、完成した診療ガイドラインを普及 (dissemination)、導入 (implementation)、そして、評価 (assessment) するプロセス (図 7-1) についても記載することが望ましい。

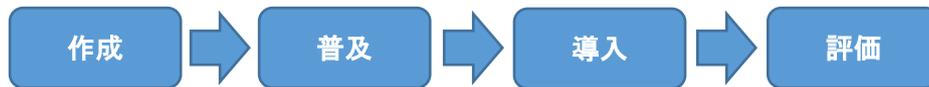


図 7-1 診療ガイドラインの作成、普及、導入、評価の4段階

以下の項目について、継続的に実施する活動の内容を診療ガイドラインに記載することが望ましい。

7.1 公開後の組織体制

診療ガイドラインを公開した後も、診療ガイドラインの導入促進、有効性評価、そして、診療ガイドラインの推奨に影響を及ぼす新たな研究の出現チェックなど、ガイドライン統括委員会、ガイドライン作成グループに求められる作業は多い。したがって、ガイドライン統括委員会、ガイドライン作成グループは、診療ガイドライン公開後も、次期のガイドライン統括委員会、ガイドライン作成グループが新たに編成されるまでは活動を継続することが望ましい。

○テンプレート

【7-1 公開後の組織体制】

○記入方法

【7-1 公開後の組織体制 記入方法】

○記入例

(なし)

7.2 導入

導入とは、診療ガイドラインが、活用が想定される場で適切に活用されるように様々な工夫によって適用可能性（applicability）を高めることを言う。

7.2.1 要約版の作成

詳細版を元に日常診療で参照が可能な「実用版」を、さらに、日常診療の現場で迅速に活用できるクイックレファレンスとしての「簡易版」も作成することによって活用の促進を図る。実用版、簡易版が作成された場合には、詳細版は必要に応じて適宜、参照する位置づけとなる。また、患者、家族等のために、診療ガイドラインを一般向けに解説する「一般向けガイドライン解説」の作成も強く望まれる。詳細版、実用版、簡易版の記載内容案を表7-1に示す。

表 7-1 実用版、簡易版、一般向けの掲載内容案

項目	詳細版	実用版	簡易版	一般向け
タイトルページ				
タイトル	○	○	○	○
作成主体	○	○	○	○
版	○	○	○	○
発行年月日	○	○	○	○
前付				
ガイドラインサマリー	○	○	○	○
診療アルゴリズム	○	○	○	○
用語・略語一覧	○	○	○	○
(I) 作成組織・作成方針				
1 作成組織				
1.1 作成主体	○	○		
1.2 ガイドライン統括委員会	○	○		
1.3 ガイドライン作成グループ	○	○		
1.4 システムティックレビューチーム	○	○		
1.5 外部評価委員会	○	○		
1.6 作成事務局	○	○		
2 作成経過				
2.1 作成方針	○	○		○
2.2 使用上の注意	○	○	○	○
2.3 利益相反	○	○		○

2.4	作成資金	○	○		○
2.5	組織編成	○	○		○
2.6	作成工程	○	○		○
(Ⅱ) スコープ					
1	疾患トピックの基本的特徴				
1.1	臨床的特徴	○	○		○
1.2	疫学的特徴	○	○		○
1.3	疾患トピックの全体的な流れ	○	○	○	○
(図) 診療アルゴリズム					
2	診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項	○	○		
3	システマティックレビューに関する事項	○	○		
4	推奨作成から最終化、導入方針まで	○	○		
(Ⅲ) 推奨					
1	CQ1				
1.1	サマリー				
1.1.1	CQ 本文	○	○	○	○
1.1.2	推奨本文・エビデンスの強さ・推奨の強さ	○	○	○	○
1.1.3	解説	○	○		○
1.1.4	一般向けサマリー	○	○		○
1.2	システマティックレビュー結果				
1.2.1	エビデンスの収集と選定	○			
1.2.2	エビデンスの評価と統合	○			
1.2.3	システマティックレビュー・サマリー	○	○		
1.2.4	引用文献	○	○		
2	CQ2				

:	:				
:	:				
(IV) 公開後の取り組み					
1	公開後の組織体制	○	○		
2	導入	○	○		
3	有効性評価	○	○		
4	改訂	○	○		
(V) 付録					
1	参考資料	○			
2	作業資料				
・	CQ 設定テンプレート	○			
・	すべての文献検索データベースごとの検索式とフローチャート	○			
・	エビデンス評価シート アウトカム毎 STEP1 シート	○			
・	エビデンス評価シート CQ 毎の STEP2 シート	○			
・	外部評価まとめ	○			

7.2.2 多様な情報媒体の活用

提供のメディアを有効活用することも導入による適応可能性の促進にとって重要である。表 7-2 に印刷版と電子版の比較を挙げる。

表 7-2 診療ガイドライン公開方法の比較

	印刷版	電子版
大分量への対応	学術雑誌：～10 ページ程度 書籍：～300 ページ程度 小冊子：～100 ページ程度	制限なし
診療現場での携行	学術雑誌、書籍：図書館、医局、外来などで閲覧 小冊子：ベッドサイドへの携行が可能	固定端末：図書館、医局等に設置できる。ベッドサイドへの携行は不適 ノート PC 端末：診療現場である程度の移動は可能 携帯端末：診療現場のあらゆる場所への携行が可能

必要な情報の検索	目次、索引による検索	多様な検索機能が利用可能
幅広い利用者への対応	学術雑誌：学会員に限られる場合あり 書籍：購入が必要 小冊子：配布による	オンライン情報提供：回線接続が必要。 オフラインアプリ：参照時にはオンライン接続は不要。
公開に必要な経費	学術雑誌：廉価で対応可能。 書籍：有償販売により経費調達が可能。 小冊子：無償提供の場合は作成主体の負担となる。	Minds サイト：無料 Minds オフラインアプリ：計画中 学会等のウェブサイト：ページ作成費用は作成主体の負担となる。

7.2.3 診療ガイドライン活用の促進要因と阻害要因

診療ガイドラインの導入を考える際には、診療ガイドライン自体の問題、提供方法の問題、利用者側の問題などを考える必要がある。

・診療ガイドライン自体の問題

診療ガイドラインが日常診療で活用されるかどうかを左右する最も重要な要素は、診療ガイドラインが信頼できるという認知を利用者側から得られることである。本手引きでは、システマティックレビューによるエビデンス総体の評価と統合、エビデンスとともに患者の価値観、好みの多様性、経済的視点も考慮した推奨の決定など、手引き2007では必ずしも明確に示されていなかった作成方法の詳細を提示した。

診療ガイドラインの体裁は、当初は教科書と同様に章節項による構成が少なくなかったが、手引き2007で推奨したこともあり、クリニカルクエスチョン（CQ）単位とした構成が着実に増えつつあり、意思決定支援に直結した構成となってきた。ただし、CQの中には、「～の疫学的特徴はなにか」など、診療上の意思決定とは無関係の質問も少なくないため改善が求められる。

・提供方法の問題

利用者が診療ガイドラインを必要とする場面で、必要とする情報を確実に提供できることが、診療ガイドラインの活用を促進する上で極めて重要である。診療ガイドラインは、参照の目的、必要な情報によって、詳細版、実用版、簡易版の3種類を作成することが望ましいと述べた。また、詳細版、実用版、簡易版の参照の場面を考えて、印刷版、電子版の中で適切なメディアを選択することが重要である。

・利用者側の問題

患者と医療者による意思決定を支援するのが診療ガイドラインの目的であるから、患

者、医療者が活用の主役である。ただし、我が国では診療ガイドラインの遵守は義務ではないから、利用者である患者と医療者が、自ら診療ガイドラインの提示する推奨を吟味して、その適用の可否を自主的に判断することになる。したがって、利用者である患者と医療者の診療ガイドラインに対する認知と態度が、診療ガイドラインの活用を左右する大きな因子となる。患者、医療者の双方に診療ガイドライン活用の具体的方法と注意点を伝える努力が求められる。

○テンプレート

【7-2 導入】

○記入方法

【7-2 導入 記入方法】

○記入例

(なし)

7.3 有効性評価

診療ガイドラインの評価としては、診療ガイドラインの導入によって患者アウトカムの改善を評価すべきであり、クオリティーインディケータ（QI）等による評価が考えられる。QI で取り上げられるのは、診療ガイドラインの推奨に基づいて診療が行われる割合、代理指標（surrogates）の改善の評価などが取り上げられる。また、診療ガイドラインに対する患者と医療者の満足度の評価も重要である。

○テンプレート

【7-3 有効性評価】

○記入方法

【7-3 有効性評価 記入方法】

○記入例

（なし）

7.4 改訂

7.4.1 改訂の意義

診療ガイドライン作成グループは、診療ガイドラインを常に患者と臨床家の意思決定に役立つ資料とするために、作成した診療ガイドラインの改訂を検討する必要がある。

診療ガイドライン (CPGs) は、作成時点におけるエビデンス、価値観、社会環境に基づいて作成されている。しかし、その作成時点での有効性が、その後も変化せずに持続するわけではない。50%の CPGs が 5.8 年で「時代遅れ」になるとされている (Shekelle et al. 2001)。

また、CPGs の推奨はエビデンスのシステマティックレビュー (SR) に基づいて作成されるが、SR の約半数は 5.5 年でその結論の変更が必要となるとされている (Shojania et al. 2007)。さらに、推奨を作成するには、エビデンスの SR だけではなく、患者の価値観、益と害のバランス、コストについて検討するが、これらの要素は、医療を取り巻く社会情勢の推移によってその内容が変化しうる。このように、CPGs を基礎づけている項目には「寿命」がある。

そこで、診療ガイドライン作成グループは、診療ガイドラインを常に患者と臨床家の意思決定に役立つ資料とするために、作成した診療ガイドラインの改訂を検討する必要がある。

しかし、どのような期間、どのような方法で改訂を行うかについては議論の余地があり、厳格な基準がないのが現状である (IOM 2011: 134; Alonso-Coello et al. 2011)。以下は、改訂の方法についての提案である。

7.4.2 改訂のタイミング

改訂は 3~4 年ごとを目安とする。

しかし、診療ガイドラインをより厳密に最新の状態にしておくために、期限を設定した改訂にあわせて、研究報告の定期的な検索、社会環境の変化の監視、先行版の発行後の外部評価のレビューなどに基づいた改訂の必要性を検討していくことが望ましい。

上述の通り、CPGs、SR の寿命は 5 年程度と考えられている。したがって、CPGs の改訂を改訂する期間は、ひとまず 5 年以内が目安とも言えるだろう。

しかし、論文としての結果の報告数は年々増加しているため、現在では 5 年より早く改訂することが望ましいと考えられる。SR に関して、コクラン共同計画では 2 年ごとの改訂を推奨している (Higgins and Green eds. 2011)。

診療ガイドラインのハンドブックでは、3 年ごと (NICE 2012: 189)、2~5 年 (WHO 2012:

52) など、様々な期間が示されている。

ここでは3~4年をひとつの目安としたい。

しかし、実際にはテーマや領域などによって適切な改訂の期間は異なると考えられる。Shojaniaら(2007)は、循環器領域とそれ以外で、SRが有効である期間が異なることを明らかにしている。また、社会環境、価値観も3~4年ごとに変化するわけではない。このようなことから、CPGs改訂について、先のように一律の改訂期間を設定することは現実的ではないと言えるかもしれない。

そこで、CPGsをより厳密に最新の状態にしておくために、期限を設定した改訂にあわせて、研究報告の定期的な検索、社会環境の変化の監視、先行版の発行後の外部評価のレビューなどに基づいた改訂の必要性を検討していくことが望ましい。

7.4.3 改訂の種類

診療ガイドラインの改訂を検討する場合には、改訂するかどうかだけでなく、どの程度の改訂が必要になるかを決定する必要がある。

診療ガイドラインの改訂の種類としては、全面改訂、部分改訂、追加、などがある。

改訂について検討する際には、改訂が必要であると判断される場合と、改訂は必要ないと判断される場合がある。また、特定の推奨のみ改訂が必要となる場合もあるだろうし、さらには、当初は検討されていなかったトピックについての推奨を検討することになる場合も想定される。部分的な修正や加筆修正が必要となる場合、もしくは、予め定めた改訂の時期に達したにもかかわらず改訂の必要がないと判断される場合に、一律にCPGs全体を再度同様に作成することは、資源的にも、時間的にも負担が大きい。そのため、CPGsの改訂を検討する場合には、改訂するかどうかだけでなく、どの程度の改訂が必要になるかを決定する必要がある。

CPGsの改訂の種類としては次のようなものが考えられる。

①全面改訂

CPGsで取り上げるトピックの位置づけが大きく変化し、重要臨床課題、クリニカルクエスチョン(CQ)から再度検討する必要が生じた場合には、CPGs全体の改訂である「全面改訂」を行う。その場合は、スコープ作成から外部評価までのCPGs作成の全過程を再度実施する。

②部分改訂

CPGsで取り上げるトピックの位置づけが大きく変化してはいないが、新しく考慮すべき報告が発表された、新たなケアの選択肢が制度的に承認されたなど、重要臨床課題の位置づけを再度検討する必要が生じた場合には、CPGsを構成するSR、推奨を部分的に再検討する「部分改訂」を行う。その場合は、重要臨床課題の位置づけを明確にし、

関連する部分（たとえば、CQ、SR、推奨、等）の作成過程を再度実施する。

③追加

新たな検査・治療法が登場したなど、先行する版では取り上げられていなかった重要臨床課題が生じた場合、その課題に限って対応する追加的な SR、推奨を作成する「追加」を行う。その場合、新しく設定した重要臨床課題の CPGs の中における位置づけを検討し、全面改訂、部分改訂の必要性についても考慮する。

④継続

予め設定した期間に達し、改訂について検討を行う際に、文献等のレビューはしたが、改訂する必要がないと判断した場合には、現在の CPGs の内容をそのまま維持する「継続」という選択肢を考慮する。この場合、そのような検討・判断を行った日時とその事由について CPGs 中に追記する。

⑤取り下げ

CPGs が対象とするトピックより包括的なトピックの CPGs が作成された、または、トピック自体が社会的な意義を失ったなど、作成された CPGs を公開しておく意義がなくなったと判断する場合は、利用者の混乱を避けるためにも、当該 CPGs の流通・掲載を停止する「取り下げ」を行う。この場合、取り下げた日時とその事由を関連する学会・研究会等のホームページで広く伝達するように努める。

これらの改訂のほかに、誤字・脱字を正したり、文言の意図を正確に伝えるように書き換えたりする「修正」なども考慮すべきである。

7.4.4 改訂の検討方法

継続的な改訂の検討を行う際には、継続的なエビデンスのモニタリング、外部評価の検討、ガイドライン作成グループ内での情報交換などを活用する。

GDG は CPGs 発行前に、CPGs 発行後の組織体制、改訂の方針について検討し、CPGs の中に記載する。CPGs 発行後には継続的に CPGs の改訂の検討を行う。

継続的なエビデンスのモニタリングとしては、CPGs 作成時に作成した検索式を定期的に検索すると良い。また、データベースの全てをモニタリングするのはコストがかかるため、主要 5 誌（『New England Journal of Medicine』『Lancet』『Annals of Internal Medicine』『BMJ』『JAMA』）、および、トピックに関連した主要誌のみに限定した検索を行うという方法も報告されている（Shekelle et al. 2001）。

継続的に改訂を検討する場合には、変化に応じて改訂をするかどうかの判断を行う「閾値」が重要となるが、Shekelle ら（2001）が挙げた改訂が必要となる 6 つの状況が参考になるだろう。

- ①介入の益と害に関するエビデンスの変化
- ②重要なアウトカムの変化

- ③可能な介入の変化
- ④現在行われている診療が最善であることを示すエビデンスの変化
- ⑤アウトカムに対する価値観の変化
- ⑥ヘルスケアに対する利用可能な資源の変化

改訂の必要性についての検討には参考資料「改訂検討シート」を利用しても良い。

GDGは、継続的な検討にもとづき、CPGsの部分的改訂、追加、継続、取り下げを実施しても良い。GDGは全面改訂の必要がある場合にはガイドライン統括委員会（EC）に改訂の必要性について報告し、ECは改訂の方針について検討する。

参考資料 改訂検討シート

重要臨床課題	
検討項目	次の項目に変化があるか？ <input type="checkbox"/> 介入の益と害に関するエビデンス <input type="checkbox"/> 重要なアウトカム <input type="checkbox"/> 可能な介入の変化 <input type="checkbox"/> 現在行われている診療が最適であることを示すエビデンス <input type="checkbox"/> アウトカムに対する価値観 <input type="checkbox"/> ヘルスケアに対する利用可能な資源
	※上の項目にチェックをつけた場合には、根拠を以下に記載。
改訂の要否	<input type="checkbox"/> 改訂の必要有り <input type="checkbox"/> 改訂の必要なし
	※根拠を以下に記載。

○テンプレート

【7-4 改訂】

○記入方法

【7-4 改訂 記入方法】

○記入例

【7-4 改訂 記入例】

7.5 公開後の取り組みの決定プロセス

公開後に取り組むべき事項は、ガイドライン作成グループが協議のうえ決定する。ガイドライン作成グループによって決定された方針は、診療ガイドライン草案に記載し、外部評価を経て、ガイドライン統括委員会による承認を得る。

○テンプレート

(なし)

○記入方法

(なし)

○記入例

(なし)

7章 テンプレート

【7-1 公開後の組織体制】

組織名称	公開後の対応
ガイドライン統括委員会	
ガイドライン作成グループ	
SR チーム	

【7-2 導入】

要約版の作成	
多様な情報媒体の活用	
診療ガイドライン活用の促進要因と阻害要因	

【7-3 有効性評価】

評価方法	具体的方針

【7-4 改訂】

項目	方針
実施時期	
実施方法	
実施体制	

7章 記入方法

【7-1 公開後の組織体制 記入方法】

組織名称	公開後の対応
ガイドライン統括委員会	継続、再編成、解散などの対応を記載する
ガイドライン作成グループ	継続、再編成、解散などの対応を記載する
SR チーム	継続、再編成、解散などの対応を記載する

【7-2 導入 記入方法】

要約版の作成	詳細版を元に、実用版、簡易版、一般向け解説などを作成する場合には、計画を記載する
多様な情報媒体の活用	印刷版として、学術雑誌、書籍、冊子など、電子版として、インターネットによる情報提供、携帯端末用の情報提供など、情報提供方法の計画を記載する。
診療ガイドライン活用の促進要因と阻害要因	診療ガイドライン自体、利用者への対応、提供方法などについて、診療ガイドライン活用の促進要因と阻害要因の分析結果を記載する。

【7-3 有効性評価 記入方法】

評価方法	具体的方針
方法の名称を記載する	方法の概要、対象となる医療機関、実施期間等について具体的に記載する。

【7-4 改訂 記入方法】

項目	方針
実施時期	改訂版を発行する時期、もしくは、改訂作業を行う時期・タイミング
実施方法	改訂について検討する方法 改訂するかどうかを判定する基準（例、エビデンスの変化、制度の変化、他）等
実施体制	改訂についての検討を行う組織体制

7章 記入例

【7-4 改訂 記入例】

項目	方針
実施時期	5年後に改訂版を発行することを目指し、3年後に改訂検討会議を行う。
実施方法	エビデンス、制度の変更にあわせて、全面改訂ないし部分改訂を行う。緊急の必要がある場合には、追加を行い、学会ホームページで公表する。
実施体制	診療ガイドライン作成グループの一部を診療ガイドライン検討グループとして、常設の改訂検討グループとする。



Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017

重要用語集

2016年3月15日版

英文

AGREE II (The Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II)

診療ガイドラインの作成方法および作成過程に焦点を当てて、ガイドラインの質を評価するためのツール。AGREE の改訂版。

AMSTAR (Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews)

システマティックレビューを評価するためのツール。

CINAHL® (Cumulative Index to Nursing & Allied Health)

看護学の文献データベース。

EMBASE

医学・薬学の文献データベース。

GRADE (The Grading of Recommendations Assessment, Development & Evaluation)

システマティックレビューや診療ガイドラインの作成の際に、エビデンスの質評価や推奨度を明確なプロセスで決定するためのシステムとして国際的な任意団体が発表した方法。

grey literature

灰色文献。一般的な出版が行われない文書。政府機関や学術機関、企業などが発行する文書。

IOM (Institute of Medicine)

米国の医学研究所。アメリカの政府機関に対して健康や医療に関する提言を行っている National Academy of Sciences の医学・医療部門。

ITT (intention-to-treat analysis)

治療企図分析のこと。ランダム化割り付け試験における統計解析において、脱落例やプロトコール破りがあつたとしても、これらも含めて割り付け通りに介入群と対照群を取り扱い、解析を行うこと。ITT を行う理由は、脱落例やプロトコール破りを除外すれば症例減少バイアスになる可能性があること、実際の介入においてもプロトコール破りは発生するため実行可能性の指標になること、ランダム割り付けが保証されるなどがある。

MeSH (Medical Subject Headings)

米国の国立医学図書館が開発したシソーラス。生命科学の用語集。

Minds (Medical Information Network Distribution Service)

日本の診療ガイドラインセンター。日本国内で発行された診療ガイドラインを評価選定し、その書誌情報およびガイドライン本文を Web サイトにて公開している。

NGC (National Guideline Clearinghouse)

米国の診療ガイドラインセンター。

NICE (National Institute for Health and Care Excellence)

英国のイングランドとウェールズにおける診療ガイドラインセンター。

NNT (number needed to treat)

治療必要人数のこと。一人のイベント発生を抑制するのに何人の治療が必要かを示す指標。NNT が小さいほど治療の効果は大きい。絶対リスク減少（率差あるいはリスク差）の絶対値の逆数。

PICO

患者の臨床問題や疑問点を整理する枠組み。P は Patients (患者), Problem (問題), Population (対象者), I は Interventions (介入), C は Comparisons (比較対照), Controls, Comparators (対照), O は Outcomes (アウトカム) を示す。Timing と Setting が追加されることもある。

PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)

システマティックレビューおよびメタアナリシスにおいて、報告すべき項目を明示した声明。

Propensity analysis

傾向スコア分析 (propensity score analysis) のこと。観察研究における解析方法。傾向スコアを算出して対象をマッチングすることで、選択バイアスを制御する統計解析の手法。実臨床の条件下での効果を明らかにしうることが期待されている。

PROSPERO (International prospective register of systematic reviews)

システマティックレビューの事前登録システム。

PsycINFO®

心理学の文献データベース。

PubMed/MEDLINE

米国国立医学図書館が運営し公開している医学の文献データベース。

SIGN (The Scottish Intercollegiate Guidelines Network)

英国のスコットランドにおける診療ガイドラインセンター。

The Cochrane Library

コクラン共同計画が提供する複数のデータベース。The Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) は、The Cochrane Library の中核データベース。

和文

一次研究

患者や健康者などを対象に実施した研究。ランダム化比較試験、コホート研究、症例対照研究、横断研究などが含まれる。

医中誌 Web

医学中央雑誌刊行会が刊行している我が国で発表された医学文献のデータベース。

益と害 (benefit and harm)

益は介入によってもたらされる期待される望ましい効果のこと。害は介入によってもたらされる有害事象のこと。

エビデンス総体 (body of evidence)

研究論文などのエビデンスを系統的な方法で収集し、採用されたエビデンスの全体を評価し統合したもの。介入とアウトカムの組み合わせごとにまとめられる。

エビデンスに基づく医療 (evidence-based medicine ; EBM)

最善の根拠を基に、臨床家の技能および患者の価値観や希望を考え合わせて、より良い医療を目指す医療の実践体系のこと。

横断研究 (cross-sectional study)

要因曝露と疾病/病態の有無を同時に調査することで、これらの関連を明らかにする研究方法である。要因曝露と疾病/病態発生との関連を比較的容易に明らかにすることができるが、因果関係を見極めるのが難しいのが欠点である。また、関連を問題にせず、有病率などを明らかにする目的で行われる有病調査も含まれるが、この場合は非比較研究としての横断研究である。診断法の研究では診断法の実施という介入が行われ、その結果と同時点での疾病

/病態の有無の関係が解析される横断研究が主体である。

オッズ比 (odds ratio)

オッズとは見込みのことであり、ある事象が起きる確率 p の起きない確率 $(1-p)$ に対する比である。オッズが1より大きいほどその事象の起きる確率が高く、1より小さいほど低くなる。オッズ比とは2つのオッズの比のことである。症例対照研究や横断研究で用いることが多い。

介入研究 (interventional study)

研究者の介入によって要因曝露を変化させることで、疾病発生の状況が変化するかを調べる研究方法。観察研究では完全に制御できない交絡因子が存在するが、介入研究ではランダム割り付けを実施することでこれら因子だけでなく測定できない因子も含め、介入以外の因子のバランスをとることが可能になる。

観察研究 (observational study)

要因曝露を人為的に介入せずに疾病発生などの状況を観察する研究方法。仮説の設定を目的とした記述疫学研究と、仮説の検証を目的とした分析疫学研究に分けることができる。分析疫学研究はさらに、生態学的研究、横断研究、コホート研究、症例対照研究などに分類される。

患者アウトカム

医療行為によって患者に生じる結果の全体のこと。死亡の回避などの効果(益)のみでなく、医療行為によって引き起こされる害(有害事象)も含まれる。

クオリティインディケーター (quality indicator ; QI)

医療の質の向上に取り組むための指標。

クリニカルクエスチョン (clinical question ; CQ)

臨床上的問題、課題。患者アウトカムを左右する意思決定のポイントに設定される。

交絡因子 (confounding factor)

要因曝露や介入と疾病/病態発生の観察に影響を与え、真の関係とは異なった観察結果をもたらす第三の因子のこと。疫学では、性別や年齢は交絡因子として取り扱う。交絡因子を制御するには、研究計画段階では、ランダム化 (randomization)、限定 (restriction)、マッチング (matching) を行う。統計解析段階では、層化 (stratification)、数学的モデリング (mathematical modeling) を用いた多変量解析を行う。交絡因子が制御されないと、要因曝露や介入とアウトカムの関係が見かけ上のものだけである可能性を否定できなくなる。

交絡因子は要因曝露や介入とアウトカムの両方に関係がある因子である。

コホート研究 (cohort study)

コホートとは、一定期間にわたって追跡される集団という意味である。コホート研究は、曝露群と非曝露群を設定して、追跡調査を行い疾病発生や死亡を把握することで、介入/要因曝露と疾病/病態発生（アウトカム）の関連を明らかにする研究方法である。観察の方向性は「要因曝露 → 疾病発生」であり、順行である。観察の時間の流れは前向きである。相対危険、寄与危険、累積罹患率などの疫学指標を明らかにすることができる。

コンシールメント (concealment)

割り付け方法の隠ぺい。割り付け方法について、対象者にも医療者にも知らせず、予見を可能な限り防ぐことにより選択バイアスを制御する方法。コンシールメントが保たれない場合は、意識的、無意識的に選択バイアスが発生する可能性がある。

サンプルサイズ (sample size)

研究対象者の数のこと。臨床研究におけるサンプルサイズは、多すぎても少なすぎても問題が生じる。特にサンプルサイズが必要な数に足りない場合で、統計的に有意差が認められなかった場合、真に差がないのか、サンプルサイズが不足するために有意差がみられなかったのか（検出力不足）判別できなくなる。

システマティックレビュー (systematic review)

学術文献を系統的に検索・収集し、類似した研究を一定の基準で選択・評価を行ったうえで、明確で科学的な手法を用いてまとめる研究またはその成果物のこと。定性的システマティックレビューとして、様々なバイアスを評価し、要因曝露/介入の効果への影響を推定するとともに統計学的手法を用いて効果指標が定量的に統合されるメタアナリシスが行われる。システマティックレビューは、メタアナリシスを含まない場合もある。

重要臨床課題 (key clinical issues)

診療ガイドラインが取り上げる臨床上の課題のこと。クリニカルクエスションの基になる。出版（報告）バイアス (publication bias) 研究が選択的に出版（報告）されることによって、益と害の効果が系統的に過小評価または過大評価されること。

症例集積 (case series)

共通の特性を持った患者についての分析。比較対照群は置かない。要因曝露と疾病発生の関係を検討することは難しい。

症例対照研究 (case-control study)

すでに疾病/病態が生起している症例群とそうでない対照群を設定して、それぞれの群における過去の介入/要因曝露状況を比較することで、介入/要因曝露と疾病/病態発生の関連を明らかにする研究方法である。観察の方向性は「要因曝露 ← 疾病発生」であり、逆行である。観察の時間の流れは後ろ向きである。過去のデータ測定のあいまいさやバイアスの影響が入りやすいことが欠点である。

症例報告 (case reports)

1 例または数例の患者についての詳細な記述。疾病の頻度やリスクについて推定することはできないが、仮説を設定する助けになるとともに、まれな疾病/病態への対処の参考になる。

診療ガイドラインの適応 (guideline adaptation)

新しい診療ガイドラインを作成する際に、他の組織で作成された既存の診療ガイドラインを新しい対象に合わせて利用すること。推奨、エビデンス、益と害、患者の価値観・希望、費用などの評価に基づき意思決定を支援する文章。診断、治療、予防などのための選択肢について推奨が作成される。

スコーピングサーチ

スコープを組み立てるための予備的な文献検索。どのような重要臨床課題があるかを探ることが行われる。

スコープ (scope)

診療ガイドラインが取り上げる事項や方法論を明確にするための文書。診療ガイドライン作成の企画書ともいえる文書。

単一群試験 (single arm trial)

介入群のみで、比較対照群を置かない臨床試験。期待される効果に一定の閾値を設定し、それを超えることを証明するようにデザインされる。

デルファイ (Delphi) 法

回答者グループに、あるテーマについて投票を実施し、その結果をフィードバックすることを数回繰り返すことで、回答者グループの意見を集約・収束させる技法。一部の意見に引きずられないようにするため無記名で行われる。

二次研究

すでに発表されている論文データを対象に実施する研究。システマティックレビューやメタアナリシスが含まれる。

バイアスリスク (risk of bias)

バイアス(系統的偏り)が研究結果に入り込むリスクのこと。研究の内的妥当性を評価する際に考慮する。

非一貫性 (inconsistency)

研究報告によって治療効果の推定値が異なる(ばらつきが存在する)こと。

非直接性 (indirectness)

一般的に外的妥当性 (external validity), 一般化可能性 (generalizability), 適用可能性 (applicability) と同義。Minds では, 現在考えているクリニカルクエスションと評価される論文の間の臨床状況・集団・条件との相違を示す。

非ランダム化比較試験 (non-randomized controlled trial: non-RCT)

ランダム割り付けを行わないで実施する比較試験。選択バイアスが大きくなりやすい。

ファンネルプロット (funnel plot)

システマティックレビューやメタアナリシスを実施する際に, 収集した文献に出版(報告)バイアスが存在しないか確認するために用いる。縦軸には精度(標本分散の逆数またはサンプルサイズ), 横軸には効果の大きさ(相対危険やオッズ比)をとり, 個々の研究をプロットする。バイアスが存在しない場合は, プロットは漏斗が逆さまになった形状を示す。出版(報告)バイアスが存在する場合は, グラフ下側の片方が空白になる。

フォレストプロット (forest plot)

メタアナリシスの結果を示す図である。各研究の効果指標値と信頼区間は, 四角と線で示す。四角(サンプルサイズ)が大きく, 線(信頼区間)が短いほど信頼性が高い研究である。メタアナリシスにより得られた統合値と信頼区間はひし形で表す。ひし形の中心は統合された相対危険やオッズ比, ひし形の幅は 95%信頼区間を示す。ひし形が 1 をまたがない場合, 有意差ありと判定できることが多い。

不精確 (imprecision)

サンプルサイズやイベント数が少ないため, 効果推定値の信頼区間が幅広いこと。

メタアナリシス (meta-analysis)

複数の研究結果について統計的方法を用いることで、効果指標の統合値と信頼区間を算出する方法。定量的システマティックレビューに用いられる。これらの研究結果を定量的に評価する際に実施する。結果はフォレストプロットとして表示する。出版（報告）バイアスの評価には、ファンネルプロットを実施し検討する。

盲検化 (blinding)

マスキング (masking) ともいう。情報バイアスの制御方法。対象者が介入群または対照群のどちらの群に割り付けられたのか、わからないように隠すこと。対象者がどちらの群に入ったのかわかってしまうと、判断、行動、心理に影響を与え、結果にも影響する可能性があるため実施する。医療者も盲検化の対象にする場合は、二重盲検化という。アウトカム測定者も盲検化される。

用量－反応勾配 (dose-dependent gradient)

量反応関係 (dose-response relationship) ともいう。要因曝露が増加するほど、相対危険が大きくなることあるいはその逆。因果関係の有無を判断する際の基準のひとつで、観察研究のエビデンス評価の一項目として位置づけられている。

ランダム化 (randomization)

ランダム割り付け (random allocation) とほぼ同義。選択バイアスや交絡バイアスの制御方法。コンピュータ生成乱数配列、乱数表などを用いて、すべての対象者が同じ確率で介入群または対照群になるかを決定すること。

ランダム化比較試験 (randomized controlled trial: RCT)

介入群と対照群にランダム割り付けを行い、介入の実施後、アウトカムを観察することで、介入群と対照群を比較する研究方法。介入の効果を明らかにするうえでは、最も優れた研究方法である。一次研究においては、エビデンスの強さは最も高いとみなされているが、実行可能性は限定されており、すべての臨床的文脈で実施できるわけではない。

リスク差 (risk difference)

2つのリスクの差、すなわちイベント生起率の差。絶対リスク減少、率差とも呼ばれる。

リスク比 (risk ratio)

2つのリスクの比、すなわちイベント生起率の比。相対危険 (relative risk) とも呼ばれる。1－リスク比は相対危険度減少率 (relative risk reduction) と呼ばれる。



Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017

参考文献

2017年12月27日版

1章

Institute of Medicine (IOM). 2011. Clinical Practice Guidelines We Can Trust.
Edited by Robin Graham, Michelle Mancher, Dianne Miller Wolman, Sheldon
Greenfield, and Earl Steinberg. Washington, D.C.: National Academies Press.

2章

AGREE Next Steps Consortium (2009). The AGREE II Instrument [Electronic
version] Retrieved February 28, 2013, from <http://www.agreetrust.org>

ICMJE. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals:
Writing and Editing for Biomedical Publication. available from
<http://www.icmje.org/> (2013.2.28accessed)

厚生労働省. 厚生労働科学研究における利益相反の管理に関する指針. 2008. available
from <http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kenkyujigyou/i-kenkyu/index.htmlorg/> (2013.2.28accessed)

Institute of Medicine (IOM). 2009. Conflict of Interest in Medical Research,
Education, and Practice. Washington, D. C.: National Academies Press.

日本医学会. 2011. 医学研究のCOI マネージメントに関するガイドライン.

G-I-N PUBLIC .G-I-N PUBLIC Toolkit: Patient and Public Involvement in
Guidelines.2012. available from <http://www.g-i-n.net/activities/gin-public/toolkit> (2013.2.28 accessed)

3章

相原守夫 他. 2010. 診療ガイドラインのための GRADE システム - 治療介入 -, 凸版メディア.

4章

Aberlegg SK, Richards DR, O'Brien JM: Delta inflation: a bias in the design of
randomized controlled trials in critical care medicine. Crit Care 2010;14:R77.
PMID: 20429873

Agency for Healthcare Research and Quality. Methods Guide for Effectiveness and
Comparative Effectiveness Reviews. AHRQ Publication No. 10(12)-EHC063-EF.
Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. April 2012. Chapters
available at: www.effectivehealthcare.ahrq.gov.

Als-Nielsen B, Chen W, Gluud C, Kjaergard LL: Association of funding and
conclusions in randomized drug trials: a reflection of treatment effect or
adverse events? JAMA 2003;290:921-8. PMID: 12928469

Armijo-Olivo S, Fuentes J, da Costa BR, Saltaji H, Ha C, Cummings GG: Blinding in

- Physical Therapy Trials and Its Association with Treatment Effects: A Meta-epidemiological Study. *Am J Phys Med Rehabil* 2017;96:34-44. PMID: 27149591
- Armijo-Olivo S, Saltaji H, da Costa BR, Fuentes J, Ha C, Cummings GG: What is the influence of randomisation sequence generation and allocation concealment on treatment effects of physical therapy trials? A meta-epidemiological study. *BMJ Open* 2015;5:e008562. PMID: 26338841
- Atkins D, Chang S, Gartlehner G, Buckley DI, Whitlock EP, Berliner E, Matchar D: Assessing the Applicability of Studies When Comparing Medical Interventions. Agency for Healthcare Research and Quality; January 2011. Methods Guide for Comparative Effectiveness Reviews. AHRQ Publication No. 11-EHC019-EF
- Bafeta A, Dechartres A, Trinquart L, Yavchitz A, Boutron I, Ravaud P: Impact of single centre status on estimates of intervention effects in trials with continuous outcomes: meta-epidemiological study. *BMJ* 2012;344:e813. PMID: 22334559
- Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Vist GE, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Norris S, Guyatt GH: GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011;64:401-6. PMID: 21208779
- Bassler D, Montori VM, Briel M, Glasziou P, Walter SD, Ramsay T, Guyatt G: Reflections on meta-analyses involving trials stopped early for benefit: is there a problem and if so, what is it? *Stat Methods Med Res* 2013;22:159-68. PMID: 22170891
- Berkman ND, Santaguida PL, Viswanathan M, Morton SC: The Empirical Evidence of Bias in Trials Measuring Treatment Differences. Agency for Healthcare Research and Quality (US) (Book). 2014; PMID: 25392898
- Bialy L, Vandermeer B, Lacaze-Masmonteil T, Dryden DM, Hartling L: A meta-epidemiological study to examine the association between bias and treatment effects in neonatal trials. *Evid Based Child Health* 2014;9:1052-9. PMID: 25504975
- Britton A, McKee M, Black N, McPherson K, Sanderson C, Bain C: Threats to applicability of randomised trials: exclusions and selective participation. *J Health Serv Res Policy* 1999;4:112-21. PMID: 10387403
- Cancer Research And Biostatistics (CRAB). Statistical Tools. 2017. (<https://stattools.crab.org/>)
- Carrasco-Labra A, Brignardello-Petersen R, Santesso N, Neumann I, Mustafa RA, Mbuagbaw L, Etzeandia Ikobaltzeta I, De Stio C, McCullagh LJ, Alonso-Coello P, Meerpohl JJ, Vandvik PO, Brozek JL, Akl EA, Bossuyt P, Churchill R, Glenton C, Rosenbaum S, Tugwell P, Welch V, Garner P, Guyatt G, Schünemann HJ: Improving

- GRADE evidence tables part 1: a randomized trial shows improved understanding of content in summary of findings tables with a new format. *J Clin Epidemiol* 2016;74:7-18. PMID: 26791430
- Carrasco-Labra A, Brignardello-Petersen R, Santesso N, Neumann I, Mustafa RA, Mbuagbaw L, Ikobaltzeta IE, De Stio C, McCullagh LJ, Alonso-Coello P, Meerpohl JJ, Vandvik PO, Brozek JL, Akl EA, Bossuyt P, Churchill R, Glenton C, Rosenbaum S, Tugwell P, Welch V, Guyatt G, Schünemann H: Comparison between the standard and a new alternative format of the Summary-of-Findings tables in Cochrane review users: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015;16:164. PMID: 25873338
- Center for Clinical Trials (CCT). Sample Size Calculation. 2017. (<http://www.cct.cuhk.edu.hk/cctwebsite/default.aspx>)
- Chalmers, T. C., P. Celano, H. S. Sacks, and H. Smith Jr.. 1983. Bias in treatment assignment in controlled clinical trials. *N Eng J of Med* 309(22):1358-61.
- Chan AW, Hrobjartsson A, Haahr MT, Gotzsche PC, Altman DG: Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA* 2004a ;291:2457-65. PMID: 15161896
- Chan AW, Krleza-Jeric K, Schmid I, Altman DG: Outcome reporting bias in randomized trials funded by the Canadian Institutes of Health Research. *CMAJ* 2004b ;171:735-40. PMID: 15451835
- Chess LE, Gagnier J: Risk of bias of randomized controlled trials published in orthopaedic journals. *BMC Med Res Methodol* 2013;13:76. PMID: 23758875
- Clark T, Berger U, Mansmann U: Sample size determinations in original research protocols for randomised clinical trials submitted to UK research ethics committees: review. *BMJ* 2013;346:f1135. PMID: 23518273
- Dechartres A, Charles P, Hopewell S, Ravaud P, Altman DG: Reviews assessing the quality or the reporting of randomized controlled trials are increasing over time but raised questions about how quality is assessed. *J Clin Epidemiol* 2011;64:136-44. PMID: 20705426
- Deeks JJ, Bossuyt PM and Gatsonis C eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 1.0.0*. The Cochrane Collaboration, 2013. (<http://methods.cochrane.org/sdt/handbook-dta-reviews>)
- Driessen E, Hollon SD, Bockting CL, Cuijpers P, Turner EH: Does Publication Bias Inflate the Apparent Efficacy of Psychological Treatment for Major Depressive Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis of US National Institutes of Health-Funded Trials. *PLoS One* 2015;10:e0137864. PMID: 26422604
- Dwan K, Gamble C, Kolamunnage-Dona R, Mohammed S, Powell C, Williamson PR:

- Assessing the potential for outcome reporting bias in a review: a tutorial. *Trials* 2010;11:52. PMID: 20462436
- Fenwick J, Needleman IG, Moles DR: The effect of bias on the magnitude of clinical outcomes in periodontology: a pilot study. *J Clin Periodontol* 2008;35:775–82. PMID: 18840153
- Fu R, et al: Chapter 12. Conducting Quantitative Synthesis When Comparing Medical Interventions. In *Methods Guide for Effectiveness and Comparative Effectiveness Reviews*. AHRQ Publication No. 10(14)–EHC063–EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. January 2014. Chapters available at: www.effectivehealthcare.ahrq.gov.
- Gordon, Max and Thomas Lumley. forestplot: Advanced Forest Plot Using 'grid' Graphics. 2017. (<https://cran.r-project.org/web/packages/forestplot/index.html>)
- Gurusamy KS, Glud C, Nikolova D, Davidson BR: Assessment of risk of bias in randomized clinical trials in surgery. *Br J Surg* 2009;96:342–9. PMID: 19283747
- Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, Norris S, Falck-Ytter Y, Glasziou P, DeBeer H, Jaeschke R, Rind D, Meerpohl J, Dahm P, Schünemann HJ: GRADE guidelines: 1. Introduction–GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011a ;64:383–94. PMID: 21195583
- Guyatt G, Oxman AD, Sultan S, Brozek J, Glasziou P, Alonso-Coello P, Atkins D, Kunz R, Montori V, Jaeschke R, Rind D, Dahm P, Akl EA, Meerpohl J, Vist G, Berliner E, Norris S, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ: GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. *J Clin Epidemiol* 2013a ;66:151–7. PMID: 22542023
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, Alderson P, Glasziou P, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ: GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* 2011b ;64:395–400. PMID: 21194891
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, Devereaux PJ, Montori VM, Freyschuss B, Vist G, Jaeschke R, Williams JW Jr, Murad MH, Sinclair D, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Whittington C, Thorlund K, Andrews J, Schünemann HJ: GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence—imprecision. *J Clin Epidemiol* 2011e ;64:1283–93. PMID: 21839614
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, Alonso-Coello P, Falck-Ytter Y, Jaeschke R, Vist G, Akl EA, Post PN, Norris S, Meerpohl J, Shukla VK, Nasser M, Schünemann HJ: GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence—indirectness. *J Clin Epidemiol* 2011g ;64:1303–10. PMID: 21802903

- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, Alonso-Coello P, Glasziou P, Jaeschke R, Akl EA, Norris S, Vist G, Dahm P, Shukla VK, Higgins J, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ: GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency. *J Clin Epidemiol* 2011f ;64:1294-302. PMID: 21803546
- Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Djulbegovic B, Atkins D, Falck-Ytter Y, Williams JW Jr, Meerpohl J, Norris SL, Akl EA, Schünemann HJ: GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias. *J Clin Epidemiol* 2011d ;64:1277-82. PMID: 21802904
- Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, Helfand M, Vist G, Kunz R, Brozek J, Norris S, Meerpohl J, Djulbegovic B, Alonso-Coello P, Post PN, Busse JW, Glasziou P, Christensen R, Schünemann HJ: GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables--binary outcomes. *J Clin Epidemiol* 2013b ;66:158-72. PMID: 22609141
- Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, Atkins D, Kunz R, Brozek J, Montori V, Jaeschke R, Rind D, Dahm P, Meerpohl J, Vist G, Berliner E, Norris S, Falck-Ytter Y, Murad MH, Schünemann HJ: GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011h ;64:1311-6. PMID: 21802902
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Montori V, Akl EA, Djulbegovic B, Falck-Ytter Y, Norris SL, Williams JW Jr, Atkins D, Meerpohl J, Schünemann HJ: GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol* 2011c ;64:407-15. PMID: 21247734
- Guyatt GH, Thorlund K, Oxman AD, Walter SD, Patrick D, Furukawa TA, Johnston BC, Karanickolas P, Akl EA, Vist G, Kunz R, Brozek J, Kupper LL, Martin SL, Meerpohl JJ, Alonso-Coello P, Christensen R, Schünemann HJ: GRADE guidelines: 13. Preparing summary of findings tables and evidence profiles--continuous outcomes. *J Clin Epidemiol* 2013c ;66:173-83. PMID: 23116689
- Hahn S, Williamson PR, Hutton JL, Garner P, Flynn EV: Assessing the potential for bias in meta-analysis due to selective reporting of subgroup analyses within studies. *Stat Med* 2000;19:3325-36. PMID: 11122498
- Hamm MP, Hartling L, Milne A, Tjosvold L, Vandermeer B, Thomson D, Curtis S, Klassen TP: A descriptive analysis of a representative sample of pediatric randomized controlled trials published in 2007. *BMC Pediatr* 2010;10:96. PMID: 21176224
- Hartling L, Bond K, Vandermeer B, Seida J, Dryden DM, Rowe BH: Applying the risk of bias tool in a systematic review of combination long-acting beta-agonists and inhaled corticosteroids for persistent asthma. *PLoS One* 2011;6:e17242.

PMID: 21390219

Hartling L, Hamm MP, Milne A, Vandermeer B, Santaguida PL, Ansari M, Tsertsvadze A, Hempel S, Shekelle P, Dryden DM: Testing the risk of bias tool showed low reliability between individual reviewers and across consensus assessments of reviewer pairs. *J Clin Epidemiol* 2013;66:973-81. PMID: 22981249

Hedin RJ, Umberham BA, Detweiler BN, Kollmorgen L, Vassar M: Publication Bias and Nonreporting Found in Majority of Systematic Reviews and Meta-analyses in *Anesthesiology Journals*. *Anesth Analg* 2016;123:1018-25. PMID: 27537925

Herbison P, Hay-Smith J, Gillespie WJ: Different methods of allocation to groups in randomized trials are associated with different levels of bias. A meta-epidemiological study. *J Clin Epidemiol* 2011;64:1070-5. PMID: 21474279

Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group: The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928. PMID: 22008217

Higgins, Julian PT and Sally Green eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0. 2011. (<http://handbook-5-1.cochrane.org/>)

Higgins JPT, Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Hróbjartsson A, Boutron I, Reeves B, Eldridge S. A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials In: Chandler J, McKenzie J, Boutron I, Welch V eds. *Cochrane Methods*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 10 (Suppl 1). dx.doi.org/10.1002/14651858.CD201601.

Hrobjartsson A, Thomsen AS, Emanuelsson F, Tendal B, Hilden J, Boutron I, Ravaut P, Brorson S: Observer bias in randomised clinical trials with binary outcomes: systematic review of trials with both blinded and non-blinded outcome assessors. *BMJ* 2012;344:e1119. PMID: 22371859

Hughes MD, Freedman LS, Pocock SJ: The impact of stopping rules on heterogeneity of results in overviews of clinical trials. *Biometrics* 1992;48:41-53. PMID: 1581492

Hultcrantz M, Rind D, Akl EA, Treweek S, Mustafa RA, Iorio A, Alper BS, Meerpohl JJ, Murad MH, Ansari MT, Katikireddi SV, Ostlund P, Tranaeus S, Christensen R, Gartlehner G, Brozek J, Izcovich A, Schünemann H, Guyatt G: The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence. *J Clin Epidemiol* 2017;. PMID: 28529184

Inaba Y, Chen JA, Mehta N, Bergmann SR: Impact of single or multicentre study design on the results of trials examining the efficacy of adjunctive devices to prevent distal embolisation during acute myocardial infarction.

- EuroIntervention 2009;5:375–83. PMID: 19736164
- Institute of Medicine (IOM). Clinical Practice Guidelines We Can Trust. Washington, D. C.; Institute of Medicine. (<http://www.nationalacademies.org/hmd/Reports/2011/Clinical-Practice-Guidelines-We-Can-Trust.aspx>)
- Institute of Medicine (IOM). Finding What Works in Health Care: Standards for systematic reviews. 2011. Washington, D. C.; Institute of Medicine. (<http://www.nationalacademies.org/hmd/Reports/2011/Finding-What-Works-in-Health-Care-Standards-for-Systematic-Reviews/Standards.aspx>)
- Ioannidis JP: Excess significance bias in the literature on brain volume abnormalities. Arch Gen Psychiatry 2011;68:773–80. PMID: 21464342
- Juni P, Witschi A, Bloch R, Egger M: The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis. JAMA 1999;282:1054–60. PMID: 10493204
- Kirkham JJ, Dwan KM, Altman DG, Gamble C, Dodd S, Smyth R, Williamson PR: The impact of outcome reporting bias in randomised controlled trials on a cohort of systematic reviews. BMJ 2010;340:c365. PMID: 20156912
- Kjaergard LL, Villumsen J, Gluud C: Reported methodologic quality and discrepancies between large and small randomized trials in meta-analyses. Ann Intern Med 2001;135:982–9. PMID: 11730399
- Krogh J, Hjorthoj CR, Jakobsen JC, Lindschou J, Kessing LV, Nordentoft M, Gluud C: DEPEROR: Risks of systematic errors in drug and non-drug randomized clinical trials assessing intervention effects in patients with unipolar depression. J Affect Disord 2015;179:121–7. PMID: 25863907
- Kunz R, Vist G, Oxman AD: Randomisation to protect against selection bias in healthcare trials. Cochrane Database Syst Rev 2007;MR000012. PMID: 17443633
- Kyzas PA, Loizou KT, Ioannidis JP: Selective reporting biases in cancer prognostic factor studies. J Natl Cancer Inst 2005;97:1043–55. PMID: 16030302
- Lee A, Copas JB, Henmi M, Gin T, Chung RC: Publication bias affected the estimate of postoperative nausea in an acupoint stimulation systematic review. J Clin Epidemiol 2006;59:980–3. PMID: 16895822
- Linde K, Scholz M, Ramirez G, Clausius N, Melchart D, Jonas WB: Impact of study quality on outcome in placebo-controlled trials of homeopathy. J Clin Epidemiol 1999;52:631–6. PMID: 10391656
- Liu CJ, LaValley M, Latham NK: Do unblinded assessors bias muscle strength outcomes in randomized controlled trials of progressive resistance strength training in older adults? Am J Phys Med Rehabil 2011;90:190–6. PMID: 21173683
- McDonagh M, Peterson K, Raina P, Chang S, Shekelle P. Avoiding Bias in Selecting

- Studies. Methods Guide for Comparative Effectiveness Reviews. (Prepared by the Oregon Health & Science University, McMaster University, and Southern California Evidencebased Practice Centers under Contract No. 290-2007-10057-I.) AHRQ Publication No. 13EHC045-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; February 2013. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- McGowan J et al. PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Explanation and Elaboration (PRESS E&E). Ottawa: CADTH; 2016. [internet]. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/CP0015_PRESS_Update_Report_2016.pdf
- McGuire W, Clerihew L: The effect of fluconazole prophylaxis in very low birthweight infants is overestimated by before-after studies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010;95:F182-7. PMID: 19822526
- McLeod BD, Weisz JR: Using dissertations to examine potential bias in child and adolescent clinical trials. *J Consult Clin Psychol* 2004;72:235-51. PMID: 15065958
- Mhaskar R, Djulbegovic B, Magazin A, Soares HP, Kumar A: Published methodological quality of randomized controlled trials does not reflect the actual quality assessed in protocols. *J Clin Epidemiol* 2012;65:602-9. PMID: 22424985
- Niemeyer H, Musch J, Pietrowsky R: Publication bias in meta-analyses of the efficacy of psychotherapeutic interventions for schizophrenia. *Schizophr Res* 2012;138:103-12. PMID: 22484024
- Norris SL, Holmer HK, Ogden LA, Fu R, Abou-Setta AM, Viswanathan MS, McPheeters ML: Selective Outcome Reporting as a Source of Bias in Reviews of Comparative Effectiveness. Agency for Healthcare Research and Quality (US) (Book). 2012; PMID: 22993870
- Nuesch E, Reichenbach S, Trelle S, Rutjes AW, Liewald K, Sterchi R, Altman DG, Juni P: The importance of allocation concealment and patient blinding in osteoarthritis trials: a meta-epidemiologic study. *Arthritis Rheum* 2009a ;61:1633-41. PMID: 19950329
- Nuesch E, Trelle S, Reichenbach S, Rutjes AW, Burgi E, Scherer M, Altman DG, Juni P: The effects of excluding patients from the analysis in randomised controlled trials: meta-epidemiological study. *BMJ* 2009b ;339:b3244. PMID: 19736281
- Peters JL, Sutton AJ, Jones DR, Abrams KR, Rushton L: Performance of the trim and fill method in the presence of publication bias and between-study heterogeneity. *Stat Med* 2007;26:4544-62. PMID: 17476644
- Pildal J, Hrobjartsson A, Jorgensen KJ, Hilden J, Altman DG, Gotzsche PC: Impact

- of allocation concealment on conclusions drawn from meta-analyses of randomized trials. *Int J Epidemiol* 2007;36:847-57. PMID: 17517809
- Poorolajal J, Haghdoost AA, Mahmoodi M, Majdzadeh R, Nasser-i-Moghaddam S, Fotouhi A: Capture-recapture method for assessing publication bias. *J Res Med Sci* 2010;15:107-15. PMID: 21526067
- Riley RD, Sutton AJ, Abrams KR, Lambert PC: Sensitivity analyses allowed more appropriate and reliable meta-analysis conclusions for multiple outcomes when missing data was present. *J Clin Epidemiol* 2004;57:911-24. PMID: 15504634
- Roest AM, de Jonge P, Williams CD, de Vries YA, Schoevers RA, Turner EH: Reporting Bias in Clinical Trials Investigating the Efficacy of Second-Generation Antidepressants in the Treatment of Anxiety Disorders: A Report of 2 Meta-analyses. *JAMA Psychiatry* 2015;72:500-10. PMID: 25806940
- Savovic J, Jones H, Altman D, Harris R, Juni P, Pildal J, Als-Nielsen B, Balk E, Gluud C, Gluud L, Ioannidis J, Schulz K, Beynon R, Welton N, Wood L, Moher D, Deeks J, Sterne J: Influence of reported study design characteristics on intervention effect estimates from randomised controlled trials: combined analysis of meta-epidemiological studies. *Health Technol Assess* 2012;16:1-82. PMID: 22989478
- Schou IM, Marschner IC: Meta-analysis of clinical trials with early stopping: an investigation of potential bias. *Stat Med* 2013;32:4859-74. PMID: 23824994
- Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG: Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995;273:408-12. PMID: 7823387
- Schünemann HJ: Interpreting GRADE's levels of certainty or quality of the evidence: GRADE for statisticians, considering review information size or less emphasis on imprecision? *J Clin Epidemiol* 2016;75:6-15. PMID: 27063205
- Schünemann, Holger, Jan Brożek, Gordon Guyatt and Andrew Oxman. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. 2013.
(<http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html>)
- Schwarzer G, Carpenter J, Rucker G: Empirical evaluation suggests Copas selection model preferable to trim-and-fill method for selection bias in meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 2010;63:282-8. PMID: 19836925
- Song F, Eastwood AJ, Gilbody S, Duley L, Sutton AJ: Publication and related biases. *Health Technol Assess* 2000;4:1-115. PMID: 10932019
- Song F, Parekh S, Hooper L, Loke YK, Ryder J, Sutton AJ, Hing C, Kwok CS, Pang C, Harvey I: Dissemination and publication of research findings: an updated review

- of related biases. *Health Technol Assess* 2010;14:iii, ix-xi, 1-193. PMID: 20181324
- Sterne JA, Egger M, Smith GD: Systematic reviews in health care: Investigating and dealing with publication and other biases in meta-analysis. *BMJ* 2001;323:101-5. PMID: 11451790
- Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, Burdett S, Sydes MR: Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials* 2007;8:16. PMID: 17555582
- Turner RM, Spiegelhalter DJ, Smith GC, Thompson SG: Bias modelling in evidence synthesis. *J R Stat Soc Ser A Stat Soc* 2009;172:21-47. PMID: 19381328
- Unverzagt S, Prondzinsky R, Peinemann F: Single-center trials tend to provide larger treatment effects than multicenter trials: a systematic review. *J Clin Epidemiol* 2013;66:1271-80. PMID: 23972520
- Vale CL, Tierney JF, Burdett S: Can trial quality be reliably assessed from published reports of cancer trials: evaluation of risk of bias assessments in systematic reviews. *BMJ* 2013;346:f1798. PMID: 23610376
- van Aert RC, Wicherts JM, van Assen MA: Conducting Meta-Analyses Based on p Values: Reservations and Recommendations for Applying p-Uniform and p-Curve. *Perspect Psychol Sci* 2016;11:713-729. PMID: 27694466
- van Hoorn R, Kievit W, Booth A, Mozygemba K, Lysdahl KB, Refolo P, Sacchini D, Gerhardus A, van der Wilt GJ, Tummers M: The development of PubMed search strategies for patient preferences for treatment outcomes. *BMC Med Res Methodol* 2016;16:88. PMID: 27473226
- van Tulder MW, Suttorp M, Morton S, Bouter LM, Shekelle P: Empirical evidence of an association between internal validity and effect size in randomized controlled trials of low-back pain. *Spine (Phila Pa 1976)* 2009;34:1685-92. PMID: 19770609
- Viechtbauer, Wolfgang. metafor: Meta-Analysis Package for R. 2017. (<https://cran.r-project.org/web/packages/metafor/index.html>)
- Viswanathan M, Berkman ND: Development of the RTI item bank on risk of bias and precision of observational studies. *J Clin Epidemiol* 2012;65:163-78. PMID: 21959223
- Watzlawick R, Sena ES, Dirnagl U, Brommer B, Kopp MA, Macleod MR, Howells DW, Schwab JM: Effect and reporting bias of RhoA/ROCK-blockade intervention on locomotor recovery after spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol* 2014;71:91-9. PMID: 24297045
- Wessels M, Hielkema L, van der Weijden T: How to identify existing literature on

- patients' knowledge, views, and values: the development of a validated search filter. *J Med Libr Assoc* 2016;104:320–324. PMID: 27822157
- White CM, Ip S, McPheeters M, et al. Using existing systematic reviews to replace de novo processes in conducting Comparative Effectiveness Reviews. In: Agency for Healthcare Research and Quality. *Methods Guide for Comparative Effectiveness Reviews* [posted September 2009]. Rockville, MD. Available at: <http://effectivehealthcare.ahrq.gov/healthInfo.cfm?infotype=rr&ProcessID=60>.
- Wood L, Egger M, Gluud LL, Schulz KF, Juni P, Altman DG, Gluud C, Martin RM, Wood AJ, Sterne JA: Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. *BMJ* 2008;336:601–5. PMID: 18316340
- Zhang Y, Coello PA, Brozek J, Wiercioch W, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Akl EA, Meerpohl JJ, Alhazzani W, Carrasco-Labra A, Morgan RL, Mustafa RA, Riva JJ, Moore A, Yepes-Núñez JJ, Cuello-García C, AlRayees Z, Manja V, Falavigna M, Neumann I, Brignardello-Petersen R, Santesso N, Rochweg B, Darzi A, Rojas MX, Adi Y, Bollig C, Waziry R, Schünemann HJ: Using patient values and preferences to inform the importance of health outcomes in practice guideline development following the GRADE approach. *Health Qual Life Outcomes* 2017;15:52. PMID: 28460638
- Zhang, Ed, Vicky Qian Wu, Shein-Chung Chow and Harry G. Zhang. *TrialSize*. 2017. (<https://cran.r-project.org/web/packages/TrialSize/index.html>)

5章

- Akl, Elie A., Vivian Welch, Kevin Pottie, et al. 2017. GRADE equity guidelines 2: considering health equity in GRADE guideline development: equity extension of the guideline development checklist. *Journal of Clinical Epidemiology* 90: 68–75.
- Alonso-Coello, Pablo, Holger Schünemann, Jenny Moberg, et al. 2016a. GRADE Evidence to Decision (EtD) Frameworks: a Systematic and Transparent Approach to Making Well Informed Healthcare Choices. 1: Introduction. *BMJ* 2016; 353:i2016.
- Alonso-Coello, Pablo, Andrew D. Oxman, Jenny Moberg, et al. 2016b. GRADE Evidence to Decision (EtD) Frameworks: a Systematic and Transparent Approach to Making Well Informed Healthcare Choices. 2: Clinical Practice Guidelines. *BMJ* 2016; 353:i2089.
- Andrews, Jeffrey C., Gordon Guyatt, Andrew D. Oxman, et al. GRADE guidelines: 14. Going from Evidence to Recommendations: the Significance and

- Presentation of Recommendations. *Journal of Clinical Epidemiology* 66: 719–725.
- Andrews, Jeffrey C., Holger Schünemann, Andrew D. Oxman, et al. 2013. GRADE guidelines: 15. Going from Evidence to Recommendation: Determinants of a Recommendation's Direction and Strength. *Journal of Clinical Epidemiology* 66: 726–735.
- Dalkey N, Brown B, Cochran S. The Delphi Method, III: Use of Self Ratings to Improve Group Estimates. Santa Monica, Calif: Rand Corp; November 1969. Publication RM-6115-PR.
- Dellinger, R. Phillip, Mitchell M. Levy, Jean M. Carlet, et al. 2008. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2008. *Critical Care Medicine* 36(1):296–327.
- Fitch, Kathryn, Steven J. Bernstein, Maria Dolores Aguilar, Bernard Burnand, Juan Ramon LaCalle, Pablo Lazaro, Mirjam van het Loo, Joseph McDonnell, Janneke Vader and James P. Kahan. The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual. Santa Monica, CA: RAND Corporation, 2001. https://www.rand.org/pubs/monograph_reports/MR1269.html. Also available in print form.
- GRADE Working Group. 2011. GRADE: Introductory Workshop Therapy GRADEpro version 20110822. GIN Berlin 2012.
- Guyatt G, Oxman AD, Sultan S, Brozek J, Glasziou P, Alonso-Coello P, Atkins D, Kunz R, Montori V, Jaeschke R, Rind D, Dahm P, Akl EA, Meerpohl J, Vist G, Berliner E, Norris S, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ: GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. *J Clin Epidemiol* 2013;66:151–7. PMID: 22542023
- Institute of Medicine (IOM). 2011. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. Edited by Robin Graham, Michelle Mancher, Dianne Miller Wolman, Sheldon Greenfield, and Earl Steinberg. Washington, D.C.: National Academies Press.
- Jaeschke, Roman, Gordon H. Guyatt, Phil Dellinger, Holger Schünemann, Mitchell M Levy, Regina Kunz, Susan Norris, and Julian Bion. 2008. Use of GRADE Grid to Reach Decisions on Clinical Practice Guidelines When Consensus is Elusive. *BMJ* (337): 327–330.
- Moberg J, Alonso-Coello P, Oxman AD. GRADE Evidence to Decision (EtD) Frameworks Guidance. Version 1.1 [updated May 2015], The GRADE Working Group, 2015. Available from:<https://ietd.epistemonikos.org/#/help/guidance>
- Pottie, Kevin, Vivian Welch, Rachael Morton, et al. 2017. GRADE equity guidelines 4: considering health equity in GRADE guideline development: evidence to

- decision process. *Journal of Clinical Epidemiology* 90: 84–91.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). 2011. SIGN 50: A Guideline Developer's Handbook. Revised Edition. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network.
- Welch, Vivian A, Elie A. Akl, Gordon Guyatt, et al. 2017a. GRADE equity guidelines 1: considering health equity in GRADE guideline development: introduction and rationale. *Journal of Clinical Epidemiology* 90: 59–67.
- Welch, Vivian A, Elie A. Akl, Kevin Pottie, et al. 2017b. GRADE equity guidelines 3: considering health equity in GRADE guideline development: rating the certainty of synthesized evidence. *Journal of Clinical Epidemiology* 90: 76–83.

6章

- AGREE Next Steps Consortium. 2009. The AGREE II Instrument [Electronic version]. Retrieved February 27, 2013, from <http://www.agreetrust.org>.
- Guidelines International Patient and Public Involvement Working Group (G-I-N PUBLIC) . 2012. G-I-N PUBLIC Toolkit: Patient and Public Involvement in Guidelines. Retrieved November 23, 2013. from <http://www.g-i-n.net/document-store/working-groups-documents/g-i-n-public/toolkit/toolkit-combined.pdf>.
- Higgins JPT, Green S eds. 2011. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. The Cochrane Collaboration, Available from www.cochrane-handbook.org.
- Institute of Medicine (IOM). 2011a. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. Edited by Robin Graham, Michelle Mancher, Dianne Miller Wolman, Sheldon Greenfield, and Earl Steinberg. Washington, D.C.: National Academies Press.
- Institute of Medicine. 2011b. *Finding What Works in Health Care: Standards for Systematic Reviews*. Edited by Jill Eden, Laura Levit, Alfred Berg, and Sally Morton. Washington, D.C.: National Academies Press.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. 2009. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies that Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLoS Med* 6(7): e1000100. doi:10.1371/journal.pmed.1000100.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). 2012. *The Guidelines Manual: Process and Methods Guide*. London: NICE.
- National Institute for Health and Care Excellence. 2013. *Factsheet 2: How organizations representing patients and cares can get involved. Factsheets for patients and cares: contributing to NICE clinical guideline*. London: NICE.

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). 2011. SIGN 50: A Guideline Developer's Handbook. Revised Edition. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network.
- Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, et al. 2007. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology* 7:10.
- Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM, et al. 2003. Standardized Reporting of Clinical Practice Guidelines: A Proposal from the Conference on Guideline Standardization. *Ann Intern Med* 139:493-8.
- Shiffman RN, Dixon J, Brandt C, et al. 2005. The Guideline Implementability Appraisal (GLIA): Development of an Instrument to Identify Obstacles to Guideline Implementation. *BMC Medical Informatics and Decision Making* 5(23).
- World Health Organization (WHO). 2012. WHO Handbook for Guideline Development. Geneva: World Health Organization.

7章

- Alonso-Coello P, Garcia LM, Carrasco JM, et al. 2011. The Updating of Clinical Practice Guidelines: Insights from an International Survey. *Implementation Science* 6: 107.
- Higgins JPT, Green S eds. 2011. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. The Cochrane Collaboration, Available from www.cochrane-handbook.org.
- Institute of Medicine (IOM). 2011. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. Edited by Robin Graham, Michelle Mancher, Dianne Miller Wolman, Sheldon Greenfield, and Earl Steinberg. Washington, D.C.: National Academies Press.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). 2012. *The Guidelines Manual: Process and Methods Guide*. London: NICE.
- Shekelle PG, Ortiz E, Rhodes S, et al. 2001. Validity of the Agency for Healthcare Research and Quality Clinical Practice Guidelines: How Quickly Do Guidelines Become Outdated? *JAMA* 286(12): 1461-1467.
- Shojania KG, Sampson M, Ansari MT, et al. 2007. How quickly do systematic reviews go out of date?: A survival analysis. *Ann Intern Med* 21:147(4):224-33.
- World Health Organization (WHO). 2012. WHO Handbook for Guideline Development. Geneva: World Health Organization.