

# 2 推奨の作成手順

エビデンスの検索から推奨の作成までの流れを図1に示す。

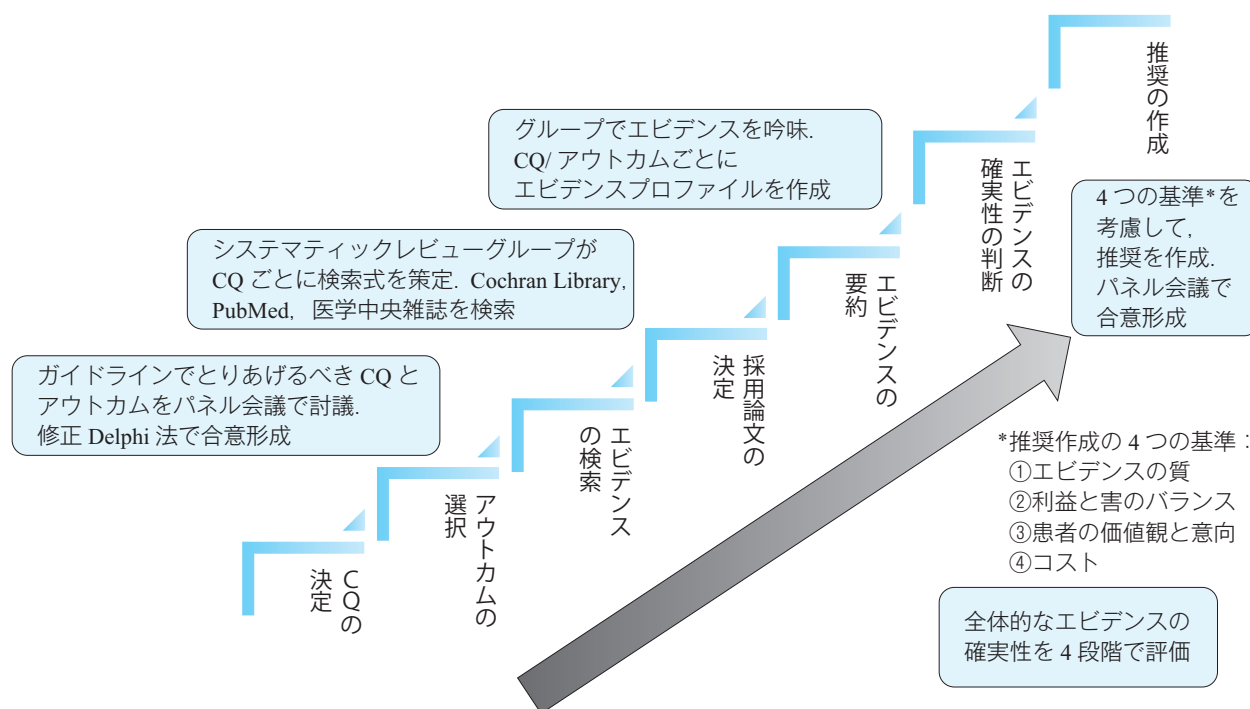


図1 推奨の作成までの流れ

## 1) エビデンスの採用基準, エビデンスの検索方法

全18名の診療ガイドライン(CPG)作成グループメンバーと12名のシステマティックレビュー(SR)グループメンバーがペアを組み、共同して推奨作成のためのSRを行った。

担当者がクリニカルクエスション(CQ)ごとにキーワード、検索式を決め、PubMed, The Cochrane Library, 医学中央雑誌Webについて、特定非営利活動法人日本医学図書館協会に検索を依頼した。前回のCPG作成時に用いた文献検索期間が2005年～2012年8月であったので、原則として2012年9月～2019年9月を検索期間としたが、CQによりその前後を含めることも可とした。CQごとの検索期間は各解説文を参照のこと(「第3章2. クリニカルクエスションと推奨」p.20)。組み入れ対象とする研究デザインは、ランダム化比較試験(RCT)、縦断的コホート研究、横断研究とした。検索はSR文献とそれ以外の文献に分けて行った。

## 2) SRの方法

検索結果は各CQに対して2名がペアになり、担当者がタイトル、アブストラクト、必要な場合は本文を読み、CQに合致しているかを吟味し、副担当者がその過程と結果について確認した。検索過程をフローチャートにして明示し(図2)、不採用論文については不採用とした理由を記録することとした。

CQに合致する既存のSRが存在する場合、SRのレビューの質、関連性、最新性を評価し、そのまま採用するか、新たなSRを行うかを判断した。SRの質の評価にはAMSTARチェックリスト<sup>1)</sup>を用いた。追加的エビデンスが必要と担当者が判断した場合、および既存のSRが存在しない場合には、新規のSRを行うこととした。引用検索、ハンドサーチを行うかについては、担当者の判断に任せられた。未出版データについては、今回は対象としなかった。メタ解析を行うかどうかの判断も担当者の判断に委ねた。

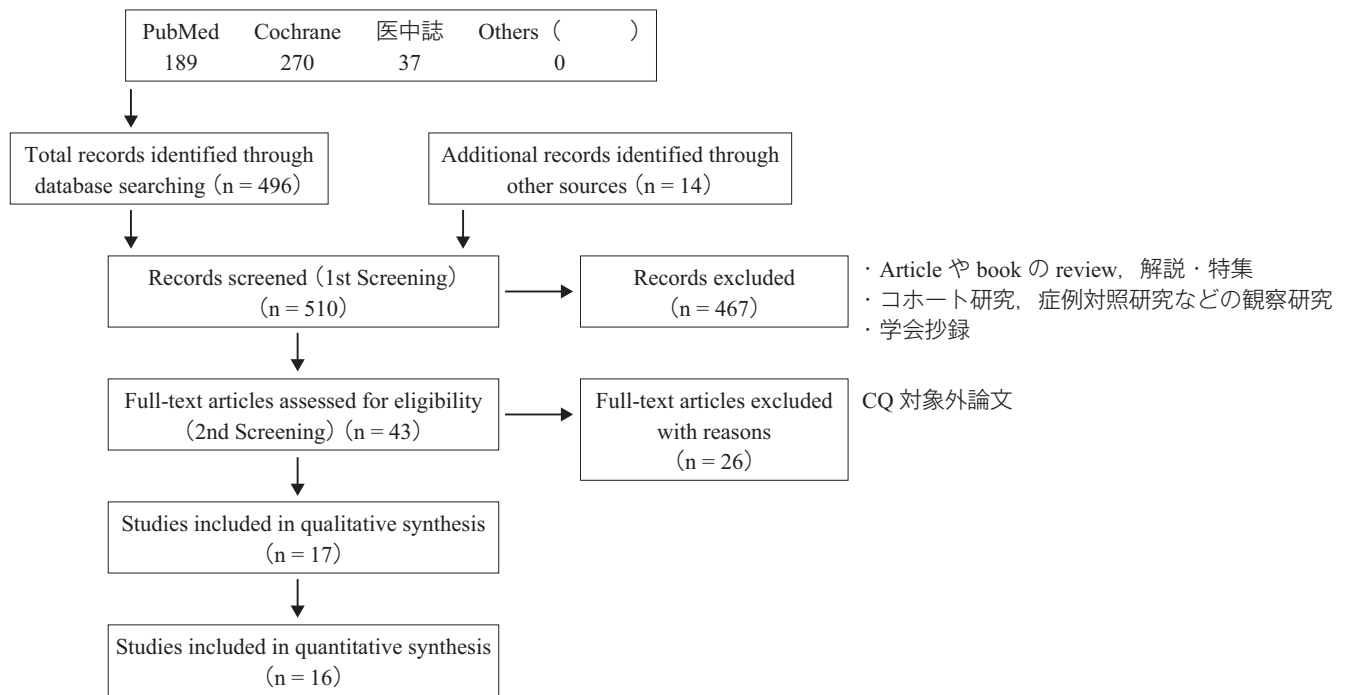


図2 文献検索フローチャートの例

### 3) エビデンスの要約

CQに合致した文献から、各アウトカムに関する効果の推定値、予期される利益や害、エビデンスの確実性やコストについて必要なデータを抽出し、エビデンスプロファイルを作成した（クイックリファレンス p.ii 参照）。エビデンスプロファイルの作成前に、本ガイドラインで取り上げる重大アウトカムについて、疫学者2名を含むCPG作成グループ、患者代表3名、アドバイザー1名によるパネルメンバーで討議し、GRADE working Groupの推奨<sup>2)</sup>に従い最終的に7個に絞り込んだ。有効性に関して、複合指標（DAS28、SDAIなど）、ACR改善基準、HAQ、TSS、薬剤継続率、安全性に関して、死亡および重篤副作用とした。ただし、古くから使用されているメトトレキサート（MTX）と一部の従来型抗リウマチ薬（csDMARD）においては、複合指標によるエビデンスが十分存在しないため、圧痛関節数（TJC）・腫脹関節数（SJC）を代替指標とし、合併症を有する患者の薬物治療についても、独自のアウトカムを最大7個まで設定した。整形外科領域については術後合併症、人工関節再置換頻度を共通のアウトカムとし、ほかに手術部位ごとのアウトカムを設定した。

エビデンスの質の評価およびエビデンスプロファイルの作成には、ガイドライン作成支援のためのフリーソフトウェア RevMan<sup>3)</sup> および GRADEpro GDT<sup>4)</sup> の使用を推奨し、外部講師を招いて作成方法に関する研修会を行った。作業は適宜、メールやWebミーティングを行い、意見交換しながら進めた。

### 4) エビデンスの確実性の判断

各CQについて、担当者が個々の重大なアウトカムに関するエビデンスの確実性の評価を行い、続いてアウトカム全般の評価を行った。

エビデンスの確実性の評価は、GRADE法に基づいて行った<sup>2)</sup>。GRADE法では、エビデンスの確実性は、研究デザインと8個のグレード要因によって評価される。RCTであればエビデンスの確実性のグレードは「高」、RCT以外は「低」から開始する。グレードを下げる要因として、①「バイアスのリスク」、②「非直接性」、③「不精確さ」、④「非一貫性」、および⑤「出版バイアス」の5個がある。グレードを上げる要因としては、①効果の程度が大きい、②用量反応勾配がみられる、③交絡因子による効果の過小評価がある、の3個があげられる。

担当者は各CQについて、GRADEpro GDT<sup>4)</sup>のフォーマットに準じて、アウトカムごとに研究数、患者数、研究デザイン、前述の8個のグレード要因、結果の要約、エビデンスの確実性、重要性をExcelファイルにまとめたものを作成した（クイックリファレンス p.ii 参照）。エビデンスの確実性の評価に「深刻」、 「非常に深刻」な項目がある場合は、脚注に判断の根拠を記載することとした。

なお、エビデンスの確実性の評価を行う際には、推奨の作成に用いるCQの再評価をパネルメンバーで討議した。その結果、ガイドラインから除外するCQはなかったが、移行期、周産期、医療経済、患者教育に関してはGRADE法を適用せず、より自由度をもたせ別章に掲載することとした。

## 5) 推奨の作成, 推奨の強さの決定

GRADE 法においては、推奨は「介入による望ましい効果が望ましくない効果を上回るか下回るかについて、どの程度確信できるかを示すもの」と定義されており、推奨の強さは4個の基準により決定される。4個の基準とは、①アウトカム全体のエビデンスの確実性、②望ましい効果と望ましくない効果とのバランス、③患者の価値観や意向、④コストや資源の利用である。

推奨の決定のために、各担当者は以下の資料を用意し、4個の基準についてサマリーを作成した。

- ①エビデンスプロファイル (クイックリファレンス p.ii 参照)：アウトカム全体のエビデンスの確実性のまとめ。
  - ②添付文書、PMS (市販後調査)：望ましくない効果については原著論文として出版されにくいことがわかっており、各薬剤の添付文書、PMS を資料の1つとした。
  - ③患者アンケート：治療に関する患者の価値観や意向については、新たに患者アンケートを行い、その結果を資料とした。
  - ④医科診療報酬点数表：コストに関する資料として採用した。
- 推奨の強さは「強い」と「弱い/条件付き」の2種類、推奨の方向は「実施する」か「実施しない」かの2種類とした。各担当者が提示した推奨案に対し、パネルメンバーによる診療ガイドライン修正 Delphi 法の投票により、同意度1~9点で7点以上を同意の基準とし、1回目の投票で70%以上、2回目、3回目の投票では3分の2以上の参加者が同意した場合に、合意が得られたと判断した。すべてのCQについて、初回の投票で合意が得られた (クイックリファレンス「5. CQと推奨一覧」p.vi 参照)。

## 6) 推奨の報告

パネル会議でのディスカッションをふまえ、各CQ担当者が

推奨文案を作成した。推奨文は、平易な表現で簡潔に推奨の強さと方向を示し、エビデンスの確実性、パネルメンバーの同意度と注意点を掲載した。また、解説文として、推奨の背景、エビデンスの要約、エビデンスの確実性、推奨の強さ決定の理由 (利益と害、患者の価値観・意向、コスト) を文献リストとともにまとめた。検索データベース、検索式 (図書館協会のデータ)、文献検索フローチャート、エビデンスプロファイル、フォレストプロットやその他の参考資料は Web 上に公開することとした。

担当者が作成した推奨文および解説文案はパネルメンバーによる確認・修正後に承認された。十分なエビデンスが得られない等の理由により、推奨文の内容は必ずしも当該CQと完全には対応しない場合がある。本診療ガイドラインは、一般社団法人日本リウマチ学会、一般社団法人日本小児リウマチ学会、公益社団法人日本整形外科学会で2週間パブリックコメントを募り、最終案を決定した。最終案を日本リウマチ学会に提出し、同学会理事会による審議・承認を受けた。また、公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM 普及推進事業 (Minds)<sup>5)</sup> による公開前評価を受けた。

### ■参考文献

- 1) Shea BJ, et al : BMJ 2017 ; 358 : j4008.
- 2) 相原守夫：診療ガイドラインのための GRADE システム 第3版。中外医学社 2018.
- 3) Cochrane training ; Review Manager (RevMan). <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman>
- 4) The GRADE working group. <http://www.gradeworkinggroup.org/>
- 5) 日本医療機能評価機構 EBM 普及推進事業 (Minds) ガイドラインライブラリ. <https://minds.jcqhcc.or.jp/>