

コクランレビュー作成におけるGRADEシステム(アプローチ)の利用・GRADEシステムを利用した診療ガイドライン作成チェックリスト:

治療介入編 Ver.2.0 2012.7.17.

0		ガイドラインパネル編成、プロセス確立	
1	ガイドライン作成委員	患者・臨床医の疑問(CQ)収集	
2		計画書作成	疑問の定式化
3			アウトカムの選択
4			アウトカムの相対的な重要性の判定
5			疾患定義・適格基準など
6			網羅的に検索する
7		適格基準(選択基準、除外基準)で論文を選ぶ	
8		アウトカムごとにデータを収集する	
9	システムティックレビュー(SR)作成担当者(後半は、GLのための場合、作成委員会が行う場合もあり)	SR作成	アウトカムごとに個々の研究および研究全般のバイアスのリスク(RoB)を評価する
10			研究内のRoBの判定(例; RCTの場合)
11			ランダム化
12			隠蔽化
13			ブラインド
14			その他
15			コクランの色テーブル(O印)作成
16			その研究(within a study)のRoB確認
17			コクランの色グラフ(横棒で%)作成
18			複数の研究(across studies)からRoB評価
19			メタ分析をする(不可能な場合もある)
20			メタ分析計算/フォレストプロット作成/ファンネルプロット作成/(感度分析など)
21			
22	アウトカムごとにエビデンスの質を評価する	グレードダウン5要因	limitations(risk of bias)/SRのacross studiesのRoBを直接的に反映
23			inconsistency
24			indirectness
25			imprecision
26			publication bias
27	グレードアップ3要因	グレードアップ3要因	効果の程度
28			交絡因子
29			用量反応
30		各アウトカムについて、エビデンスの質(body of evidence)	
31		エビデンス・プロファイル作成、SOF表作成	
32		医療資源に関する資料作成	
33		アウトカムの相対的な重要度の再評価	
34	ガイドラインパネル会議	そのCQの全体(overall)のエビデンスの質の判定	
35	推奨の強さ・方向の評価作成	推奨決定の4要因	全体(overall)のエビデンスの質
36			利益と害のバランス
37			価値観と好み
38			資源の利用(コスト)
39		推奨度評価の合意形成(必要なら GRADEgrid)	
40	ガイドライン作成委員	推奨の作成	
41		外部評価	
42		【診療ガイドライン作成後】配布および普及	
43		【診療ガイドライン作成後】ガイドラインの管理	
44		【診療ガイドライン作成後】質の改善および実行	

ガイドライン作成委員

0 ガイドラインパネル編成、プロセス確立

Note: 分野横断的なメンバーで編成し、利益相反(conflict of interest: COI)の公表を行うこと。また、パネル全員は、“GRADEを使う”ということに同意することが必要である

1 患者・臨床医の疑問(CQ)収集

Note: clinical questionのみでなく、patient questionも収集が望ましい

厳密な計画書作成

2 疑問の定式化

Note: 一覧表とすること

3 アウトカムの選択

Note: 患者にとって重要なアウトカムの全てを選択する事

4 アウトカムの相対的な重要性の判定

Note: 相対的に9段階に重要度を分類するが、これは、GL作成の各段階で再検討が必要

5 疾患定義・適格基準など

Note: 定義や基準は、できる限り参考文献をつけると読者が役立つ
各CQの成分とCQに採用するエビデンスの研究デザインを決める

システマティックレビュー(SR)作成担当者(後半は、作成委員会が行う場合もあり)

Note: 既存の質の高い、最新のSRがあれば、それを利用し必要であれば追加レビューを行うものであり、必ずSRを行わなければならないということではない
Guidelines International Network(G-I-N)では、SRIは、PRISMAに従うべきであるとしている
本チェックリストでは、GL作成のためであるのでSR(コクランレビュー)として必須でない事項も含まれている
多くの場合で、コクランレビューを利用できるかもしれないが、コクランレビューでさえ、患者にとって重大・重要なアウトカムをすべて報告していることは少なく(特に害)、追加が必要になる
コクランレビューは、前半のSR作成まででなく、後半のアウトカムごとのエビデンスの質を作成するところまでが推奨されています(GL作成のためのエビデンスの質と評価基準が異なるので注意が必要である)

□SR作成<前半>

6 □網羅的に検索する

Note: 検索範囲は、記載が明記されていれば、各自で決定してよいが、網羅性が重要で司書の方など経験者に検索式をデータベースごとに相談することが望ましい
検索範囲を広げすぎても、収集されるエビデンスの質が高くなるとは限らない
害のアウトカムは、ランダム比較試験以外にも十分に検索し、エビデンスプロファイルに記載する

7 □適格基準(選択基準、除外基準)で論文を選ぶ

Note: 必ず2名で独立して評価して、意見の不一致がある場合は第三者に判断してもらい、議論の上で合意を得ること(RoBの評価や、グレードダウン・アップの評価も同様である)
除外論文などのコメントを一覧にすることを忘れないこと(コクランハンドブック7.2.5参照)

8 □アウトカムごとにデータを収集する

Note: エビデンスプロファイルやSoFに含むべき意思決定に重要なアウトカムの個数は7個を上限とする(コクランハンドブック)
検索して論文がないアウトカムも、重要・重大ならば、エビデンスプロファイルに記載すべである。
(アウトカム 7つ: 01,02,03,04,05,06,07)

9 □アウトカムごとに個々の研究および研究全般のバイアスのリスク(risk of bias・RoB)を評価する

01 02 03 04 05 06 07 アウトカムごとにチェックする

□ □ □ □ □ □ □ 研究内(within a study)のRoBの判定

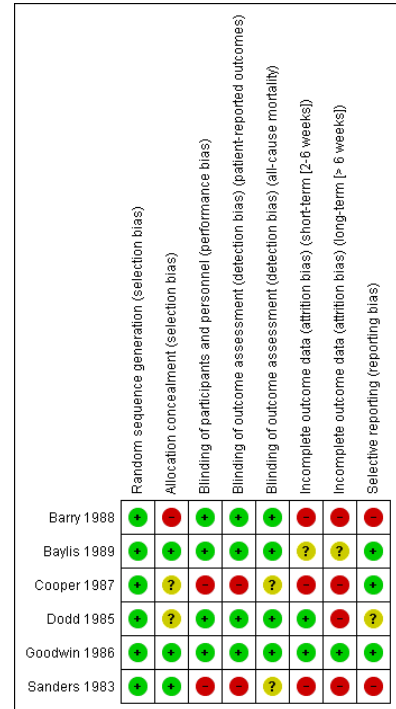
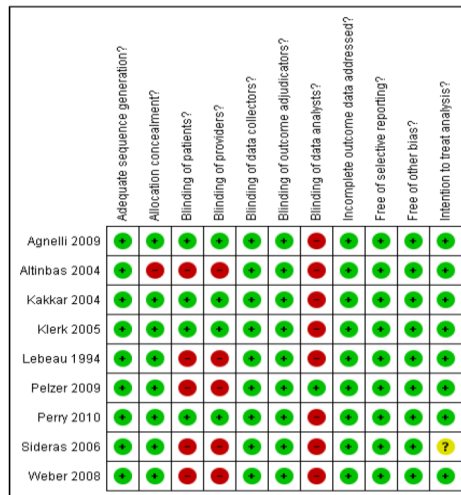
主要基準: 例としてランダム比較試験の場合(コクランハンドブック第8章参照)

- (1)Random sequence generation
- (2)Allocation concealment
- (3)Blinding of participants and personnel
- (4)Blinding of outcome assessment
- (5)Incomplete outcome data
- (6>Selective outcome reporting
- (7)Other bias

Note: 一つのアウトカムごとに、複数の研究に対し、RoB(ここでは、7項目)をチェックする以下(下左表)のように、アウトカムごとに含まれる研究は異なり、アウトカムによっては、同じ研究でもRoBの評価が異なることがある
 (1)あるアウトカムについて研究を選択し、(2)各研究のRoBを、そのアウトカムにみあった評価項目に従って、評価する、(3)そして、出来上がったサマリーを表示する、という手順である
 アウトカムごとに、risk of bias summaryならびにrisk of bias graphを作成するのが望まれる(下左図)

アウトカム-1(全死亡率)	研究1・2・3・4・5・6・7・8・9
アウトカム-2(大出血)	研究1・2・3・4・5・6・7・8・9
アウトカム-3(小出血)	研究1・2・3・4・5・8・9
アウトカム-4(症候性VTE)	研究1・2・3・5・6・7・8
アウトカム-5(QOL)	研究9

Figure 1. 'Risk of bias' summary - mortality at 12 months: review authors' judgements about each methodological quality item for each included study that evaluated mortality

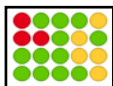


RevManでは、RoB tableの項目で、outcome groupを設定できるが、上右図のように一つの研究内のRoBとして表示され、上左図のようにアウトカム別のrisk of bias summaryとrisk of bias graphが作成されるわけでない

- ・上右図は、コクランハンドブックV5・2008年p204図8.6.cであるが、アウトカムごとにRoBのサマリーを記載しているのではないので誤解を生みやすい図であることに注意されたい
- ・上左図は、コクランレビューCD006652 Fig.1であり11項目のRoBである

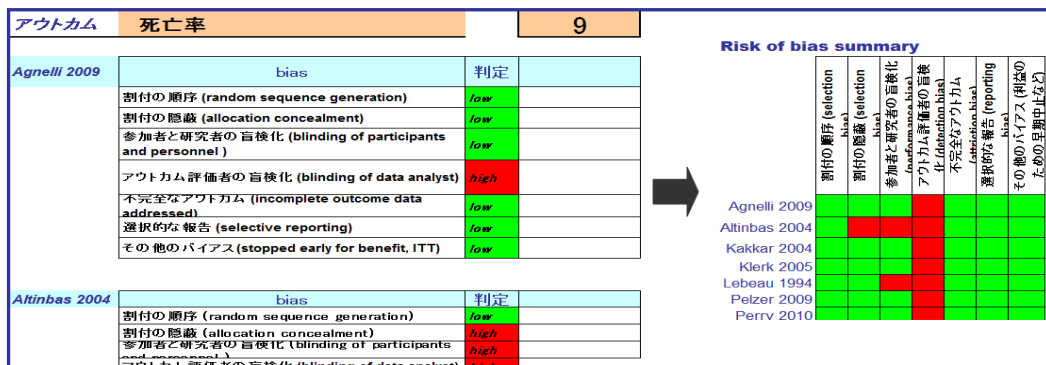
アウトカムごとにRoBのサマリーを記載図にする場合、アウトカムごとにRoBの入力を再度行い、作りなおす必要がある(アウトカム別のSoF表の作成は、RevMan上でも可能であるが、risk of bias summaryとrisk of bias graphは、アウトカム別とならない)
 アウトカムによっては、同じ研究でもRoBの評価が異なることがある

10 コクランの色テーブル(四角の中の○・risk of bias summary)を作成する



Note: Review Manager (RevMan) のソフトを利用する事が望まれるが、エクセルを使っても解析可能である(下図 risk_of_bias_excel(相原作成)使用)
A summary table of review authors' judgements for each risk of bias item for **each study**.

risk of bias summaryはROBテーブルの評価結果を単に図示しているだけである



11 その一つの研究(within a study)の、そのアウトカムに対するRoBの確認

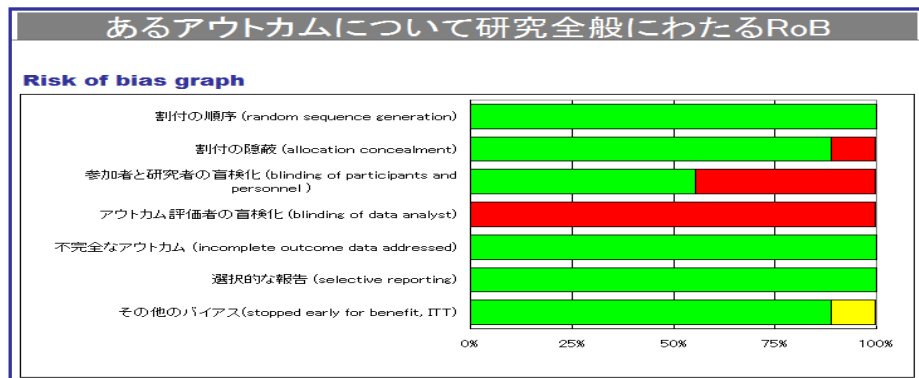
Note: 主要基準の何%がリスクが高いと判定されたらという画一的なものでない
“論文そのもの”に対して、「この論文は、low risk of bias」などという評価するのでなく、あくまでも、「この論文は、“このアウトカムについて”low risk of bias研究といえる」と評価するだけである(実際は、これも記載はない)

12 コクランの色グラフ(横棒で%記載の方・risk of bias graph (percentages))を作成する



Note: Review Manager (RevMan) のソフトを利用する事が望まれるが、エクセルを使っても解析可能である(下図 risk_of_bias_excel使用)。
A plot of the distribution of review authors' judgements **across studies** for each risk of bias item.

risk of bias graphはrisk of bias summary図の縦横の表示を変えただけである



13 01 02 03 04 05 06 07 アウトカムごとにチェックする

□ □ □ □ □ □ □ 複数の研究(across studies)から各アウトカムのRoB評価

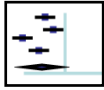
Note: 主要基準の何%がリスクが高いと判定されたらという画一的なものでない
評価の重要ポイントは、脚注に記載すること
コクランレビューのみを考える場合、7つ以上のアウトカムに対して評価することもある

14

□メタ分析をする(メタ分析が不可能な場合もある)

01 02 03 04 05 06 07 アウトカムごとにチェックする

□ □ □ □ □ □ □



メタ分析計算

フォレストプロット(串刺し図・forest plot)

ファンネル・プロット(漏斗状図・funnel plot)

感度分析・サブグループ分析等

Note: メタ分析ができない研究もあるので、脚注に記載する
RevManで、メタ分析のためのデータを入力すると、フォレストプロット・ファンネルプロットが自動的に作成可能
ファンネル・プロットは、視覚的な評価でもあり解釈には注意すること

□アウトカムごとに複数の論文からのエビデンスの質の評価を繰り返す<後半>

Note: ここからの作業は、実質はSR担当者であるが、SRを公開するためでなくGLのためのエビデンスの質の評価のため、作成委員会としての作業ともいえる
基本的には、診療ガイドラインパネル会議の前に資料を用意するのであるが、評価の判定に害にみあった有効性を、パネル合意のもとで評価するため、画一的に区別することは困難である
第1ステップでグレードダウンを評価して、第2ステップでグレードアップを評価するというのではなく、常に、評価は全ての要因が関連していると考えて実施しないといけない
GL作成としてGRADEシステムを利用する場合、すでに公開されたコクランレビューを利用するならば、コクランレビューで作製されたSoF表のアウトカムごとのエビデンスの質は、SRを公開するために評価されたため、GLのための評価にパネル合意のもとで変更する必要がある(たとえば、imprecisionなどの判定基準が異なる)

15

01 02 03 04 05 06 07 アウトカムごとにチェックする

□ □ □ □ □ □ □ 研究デザイン: RCTか観察研究

Note: アウトカムによっては、文献が見つからない、あるいは一件のみということもある
エキスパートの意見はエビデンスとはいわない

01 02 03 04 05 06 07 アウトカムごとにチェックする

□ □ □ □ □ □ □ グレードダウン5要因

limitations (risk of bias)

inconsistency

indirectness

imprecision

publication bias

Note: limitationsは、SRのacross studiesのRoB確認し、これを直接的に反映する
近年、limitationの用語を使用せずに、RoBのままとしている場合が多くなっている
いずれも、基準とする値が参考として示されているが、一律にカットオフ値を決めるものではなく、オーバーラップしていることに注意
RRとして0.75と1.25が経験的によく用いられるが、アウトカムごとに設定してもよい
imprecisionでは、「治療を推奨するかしないかの閾値」を、SRでは設定しないが、GLでは設定するため、「body of evidenceの質」が、SRとGLで異なる可能性がある
imprecisionの評価でも、RoBを考慮するなど、5要因を明確に区別できるものでもないし、imprecisionの評価そのものも、ありなしと2者択一でもなく連続的なものである

16

17

18

19

20

01 02 03 04 05 06 07 アウトカムごとにチェックする

グレードアップ3要因

21
22
23

効果の程度
交絡因子
用量反応

Note: GRADEシステムでは、効果の大きさの指標として、RR>2または<0.5と、RR>5または<0.2を推奨している
グレードダウンの要因と切り離して評価するものではない
すなわち、limitations(RoB)が深刻なもの、あるいはimprecisionが非常に深刻なもので、エビデンスのレベルが下がったものを、“効果の程度が大きい”としてグレードを上げるようなことはしない

24 各アウトカムについて、エビデンスの質(body of evidence)
(総体エビデンスの質・body of evidence for each outcome across studies)を求める

01 02 03 04 05 06 07 アウトカムごとにチェックする

エビデンスの質(総体エビデンス・body of evidence)

⊕⊕⊕⊕ A
⊕⊕⊕⊙ B
⊕⊕⊙⊙ C
⊕⊙⊙⊙ D

Note: 上記の要因が、-1と-1が2つ存在したから、必ず2段階下げるということでなく、検討の結果1段階のみ下げるとすることもあり(GRADEproでは、表の作成があるので、より深刻な方のみを-1として調整する)、判断のポイントを脚注に書くこと

25 エビデンス・プロファイル作成、SOF表作成

Note: GRADEproを使用すれば、単に出力するだけである(他のソフトで作成してもよい)、また脚注など日本語入力も可、項目など英語表記だがワープロソフトに貼り付け後、日本語に変更可である

26 医療資源に関する資料作成

Note: 資源の利用を検討する場合、コストについて検討する前に、まず他のアウトカムに関するエビデンスの質を決定し、利益と不利益のバランスを検討する必要がある
資源の利用の重要性に関する意思決定は、この最初のステップを基に行うものである
たとえば、健康への正味の利益[net health benefits]に関するエビデンスが欠如している状況では、資源の影響について検討しても意味がない
また、介入の利益が不利益を大幅に上回る場合は、資源の利用を検討する意味は低くなる。通常、資源の利用が重要となるのは、利益と不利益が拮抗している場合である

ガイドラインパネル会議

Note: コクランレビュー以外の資料も必要である

ガイドラインパネル(特に執筆パネル)が、“対面会議”において、エビデンステーブル、ガイドライン草案(ここにはすでにQoEや推奨の強さなどが記載されている)を十分に検討してから全体のパネル会議を開くことになる(しかし、草案によって、医療消費者の意見が抑制されてはならないので、医療消費者の診療ガイドライン作成の経験が少ない場合は、いきなり草案を前提で議論するなどのことがないように配慮すること)

27 アウトカムの相対的な重要度の再評価

Note: 見直して、計画時の評価と異なることはあり、その理由も明記すること

28 そのCQの全体(overall)のエビデンスの質の判定



Note: CQ全体、つまり重大なアウトカム全般にわたるエビデンスの質(overall quality of evidence across outcomes)を、ひとつだけ決定する
重大なアウトカム間でエビデンスの質が異なり、かつ各アウトカムが異なる方向(利益と害)の場合は、全体的なエビデンスの質として、“最低のエビデンスの質”を採用する
全てのアウトカムが同じ方向(利益あるいは害)の場合は、全体的なエビデンスの質として、“最高のエビデンスの質”を採用する
重大なアウトカムが同じ方向かどうかは、RR=1を画一的に基準とするのではなく、推奨の意思決定のための閾値を設定して、それを基準とする(特に害)
実際の作業は、推奨決定の4要因の時に行うが、エビデンスの質と推奨の強さを混乱しないようにするため、別項目とした

推奨の強さ・方向の評価作成

推奨決定の4要因:

- 29 エビデンスの質
- 30 利益と害のバランス
- 31 価値観と好み
- 32 資源の利用(コスト)

Note: GRADEの推奨度の分類は、「強い」、「弱い」の2種類であるが、推奨の方向として、「実施する」、「実施しない」の2種類があるため、結果として推奨の表現は4通りとなる

33 推奨度評価の合意形成(必要なら GRADEgrid)



Note: GRADEにおける合意形成には、RAND法を使用する
GRADEproでは、no recommendationの欄があり、個人の判断としては良いが、最終的な合意としては、no recommendationの採用は望ましくない
パネル会議で、推奨の強さの決定のみでなく、実際の推奨文まで作成すると効率が良い
最終的な推奨文には、「Remarks:」として簡単な条件や注意点や少数意見などが書き込まれることがあるので、簡潔にまとめること

ガイドライン作成委員

Note: No34,35は、診療ガイドライン作成であり、No36,37,38は、診療ガイドライン作成後であり、ガイドラインの配布、実行、維持、ならびに診療への影響についてであるので、チェックリストとして分けて利用してもよい

34 □推奨の作成

Note: 実際の推奨文は、CQのPICOに厳密に一致しておらず、エビデンスの状況に合わせて、疾患の重症度や、サブグループのみの推奨の場合や、その他の条件などが加えられていることが多い
海外では、CQを記載せずに推奨文のみの記載が多い

たとえば、ACCPのPrevention of VTE in Nonsurgical Patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th edでは、コクランレビューCD006652の「P: patients with cancer who had no other therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation, I: Heparin, C: No heparin, O: Mortality/Symptomatic VTE/ Major bleeding」の推奨として、他のデータ(VKAsに関しては、レビューやエビデンスプロファイルの記載なし)も使用して、「4.2.1. In outpatients with cancer who have no additional risk factors for VTE, we suggest against routine prophylaxis with LMWH or LDUH (Grade 2B) and recommend against the prophylactic use of VKAs (Grade 1B).」と、リスクファクターがないという条件が追加されているなど、違いがある(アウトカムは、重大なものでまとめられる)

35 □外部評価

Note: ガイドラインの公開前には、エビデンスの検索と要約の方法、推奨の作成方法などの質を、なんらかの方法で評価すべきである
ガイドラインの質のチェックには、いくつかの手法が開発報告されており、WHOのGuidelines for guideline (GWG)チェックリスト、Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE)、Conference on Guideline Standardization (COGS)などがある
作成時の外部評価と作られた診療ガイドラインの質を評価する場合の区別をすることに注意されたい

36 □【診療ガイドライン作成後】配布および普及

Note: 一般医向け、患者向けパンフレットなどを作成

37 □【診療ガイドライン作成後】ガイドラインの管理

Note: 診療ガイドラインは、ガイドライン運営委員会によって毎年レビューされ、推奨事項の内容が現状に沿っているか、または中間研究によって改訂を許可するのに十分な情報が提供されているかどうかの判断が行われる
改訂が実施可能な計画を、ガイドライン作成前に検討するべきである

38 □【診療ガイドライン作成後】質の改善および実行

Note: 患者のケアを改善するためのパフォーマンス評価指標のベースとなる推奨事項を特定する

注意： 本チェックリストは、改訂されるので、最も新しい版を使用してください

著作権は、放棄しておりません

参考： 本チェックリストだけの使用は、誤用の可能性があるので、必ず、「相原守夫、他. 診療ガイドラインのためのGRADEシステム. 凸版メディア; 第1版. 2010」を参考にしてください

引用について： 診療ガイドラインにGRADEシステム (GRADEアプローチ) を利用したことを示すには、本チェックリストを引用文献とするのではなく、かならず、BMJやJCEの特集記事を読んだ後に、「The GRADE working group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004;328:1490-1494 」などを引用としてください

特に、JCEに掲載予定 (2012年度) の、GRADEシステムを利用したとする基準に従ってください

(改訂の可能性があるが、現時点でのGRADEワーキンググループ資料からの情報として、
www.grade-jpn.com/criteria_of_grade.doc に日本語訳が記載されているので参考にしたい)