

## 本日のプログラム

- ◆ご挨拶/厚生労働省医政局技術情報推進室
- ◆「診療ガイドライン：国内外の動向」 中山健夫
- ◆「診療ガイドラインのPDCAサイクルの実現—PCAPSを用いた院内標準診療の設計・患者計画の立案・実施評価・改善—」  
水流聡子 ・ 飯塚悦功
- ◆「医療安全とガイドライン」 棟近雅彦
- ◆「臨床試験登録と公開 - 知財・時期・sponsor -」 津谷喜一郎
- ◆「当事者としての患者・患者支援者-PiGLの活用について-」 栗山真理子
- ◆「ガイドラインの法的課題—最近の判決例から」 稲葉 一人
- ◆「臨床医学系学会における診療ガイドライン作成の課題と可能性」  
吉田雅博
- ◆「Choosing wiselyと日本の診療」 東尚弘
- ◆意見交換

## 壮中年期の虚血性心疾患患者における心臓リハビリテーション :レセプトデータベースによるエビデンス診療ギャップの解析

- 虚血性心疾患 (Ischemic heart disease: IHD) にかかる医療費は増加傾向にあることなどから、IHDの発症予防ならびに再発予防は重要な課題である
- 特に、少子高齢社会である本邦では、疾病による労働力損失を避けるため、壮中年期に対する予防が肝要

### IHDの再発予防治療

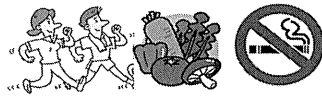
- 薬物療法(アスピリン、β遮断薬など)
- 心臓リハビリテーション(以下、心リハ)

2015/1/5

14

## 心臓リハビリテーション

運動療法を中心に栄養指導や禁煙、服薬指導  
など生活習慣全般の指導・教育を実施する



### 心臓リハビリテーションの効果

- 再入院率の減少(リスク比0.69)
- 死亡率の減少(リスク比0.87)
- QOL向上

Heran BS et al. Cochrane Database Syst Rev. 2011

2015/1/5

15

## IHD患者に対する心リハ実施の推奨

### 1 心筋梗塞

『心血管疾患のリハビリテーションに関するガイドライン(2011年改訂版)』より抜粋

クラス I:

3. 運動負荷試験によるリスク評価と運動処方に基づく

き、  
行い  
推奨

### 2 心臓外科手術後

クラス I

1. 冠動脈バイパス術 (coronary artery bypass grafting:

CAI  
およ  
れる

### 3 狭心症・冠動脈インターベンション

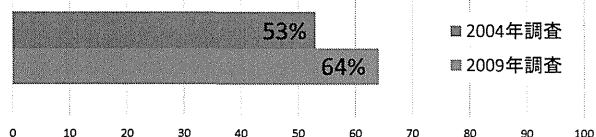
クラス I

1. 冠動脈疾患 (coronary artery disease: CAD) 患者への予後改善を目的とした心リハの実施は推奨される (エビデンスレベル A)

## 現状の課題

### ➤ 心リハ実施施設数が不足している (中西, 2011)

心筋梗塞患者に対し  
心リハを実施している病院の割合



しかし、各施設の心リハ実施患者の割合や実施内容、心リハ実施の関連要因は不明

17

## 目的

➤ 壮中年期IHD患者の心リハ実施状況の調査

➤ 心リハの実施に関連する要因の探索的検討

2015/1/5

18

## 方法

### ■ 使用データ

(株)日本医療データセンターのレセプトデータベース

### ■ 対象者

2006年4月～2013年8月にIHDに対し冠動脈バイパス術 (CABG)または経皮的冠動脈形成術 (PCI)の入院治療を受けた、20～64歳の患者

### ■ 主要なアウトカムと解析

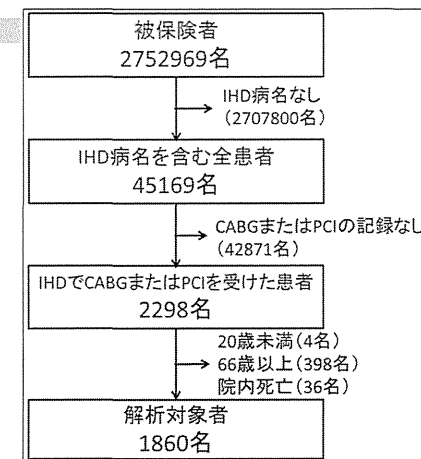
心リハ実施割合 =  $\frac{\text{心リハを実施した患者}}{\text{IHDにて治療を受けた患者}}$

心リハ実施関連要因: 多重ロジスティック回帰分析

2015/1/5

19

## 結果と考察



2015/1/5

20

## 壮中年期IHD患者における 心リハ実施割合

✓ 壮中年期IHD患者の心リハ実施割合 23.7%

オランダの先行研究:

外来心リハ実施割合42.4%(65歳以上の患者含む)

海外の先行研究と比較しても、  
本邦の心リハ実施割合は低い

2015/1/5

21

## 心リハ実施の関連要因 :IHD病名と手術

### 【促進要因】

#### ➢ ACS

- 入院期間10-14日間
- クリニカルパスに心リハを含む

### 【阻害要因】

#### ➢ 安定狭心症とその他のIHD

- 入院期間3-4日
- クリニカルパスに心リハを含まない

#### ➢ CABG

- 心臓血管外科
- 外科領域では術後のリハは一般的
- ガイドラインに心リハの記載あり

#### ➢ PCI

- 循環器内科
- ガイドラインに心リハの記載なし

2015/1/5

22

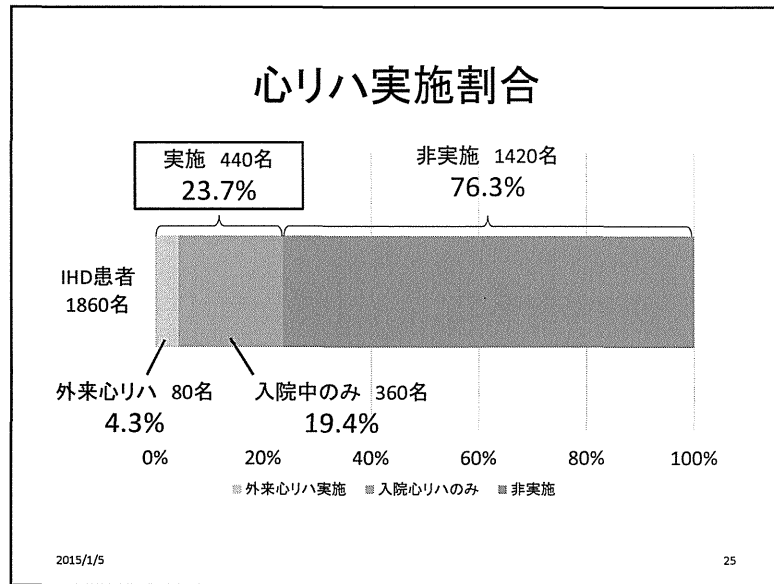
## 結論

- 壮中年期のIHD患者における心リハ実施割合は、諸外国と比較しても極めて低い
- 心リハ実施割合の向上には各種対策が必要
  - 心リハ施設の増設
  - 病院間の連携強化
  - ガイドラインの整備
  - クリニカルパスの見直し

2015/1/5

23

Back Slides



### 心リハ実施関連要因の検討 多重ロジスティック回帰分析の結果

要因	オッズ比	95%信頼区間
促進要因	手術 (Reference: PCI)	
	CABG	5.26 (2.42-11.44)
	重症例	
補助循環	3.89 (1.96-7.70)	
静注カテコラミン	2.95 (2.04-4.28)	
阻害要因	年齢	1歳ごと
	0.97 (0.95-0.99)	
	主なIHD病名 (Reference: ACS)	
	安定狭心症	0.17 (0.12-0.25)
	その他のIHD	0.23 (0.10-0.58)
併存症	慢性腎不全	0.16 (0.06-0.46)
病院規模	500床以上	0.66 (0.47-0.94)

PCI: 経皮的冠動脈形成術 CABG: 冠動脈バイパス術  
IHD: 虚血性心疾患 ACS: 急性冠症候群

2015/1/5 26

### 患者背景

		全体 (n=1860)	
		n	(%)
年齢(歳)	中央値(四分位)	56 (50-60)	
性別	男性 : 女性	1693 : 167	(91.0 : 9.0)
IHD病名	ACS	1179	(63.4)
	安定狭心症	607	(32.6)
	その他のIHD	74	(4.0)
手術	PCI : CABG	1796 : 64	(96.6 : 3.4)
入院日数	中央値(四分位)	8 (4-15)	

IHD: 虚血性心疾患 ACS: 急性冠症候群 PCI: 経皮的冠動脈形成術  
CABG: 冠動脈バイパス術

2015/1/5 27

### EBM: evidence-based medicine

- 根拠に基づく医療
- 「臨床家の勘や経験ではなく科学的な根拠 (エビデンス) を重視して行う医療」・・・?
- “EBM is the integration
  - of best research evidence
  - with clinical expertise
  - and patient values”

人間集団から疫学的手法で得られた一般論

貴重な個々の経験の積み重ね (・・・に基づく) 熟練・技能・直観的判断力

患者さんの希望、価値観

↑

診療ガイドライン

“Evidence-based Medicine: How to practice and teach EBM”, Sackett et al. BMJ 1996

## EBM (2011)

- Evidence-based medicine (EBM) requires the integration of the best research evidence with clinical expertise and our patient's unique values and circumstances.

their individual clinical state  
and the clinical setting

...患者の個別性+医療を行う「場」の考慮

## EBMにおける “Circumstances”

...their individual clinical state and the clinical setting

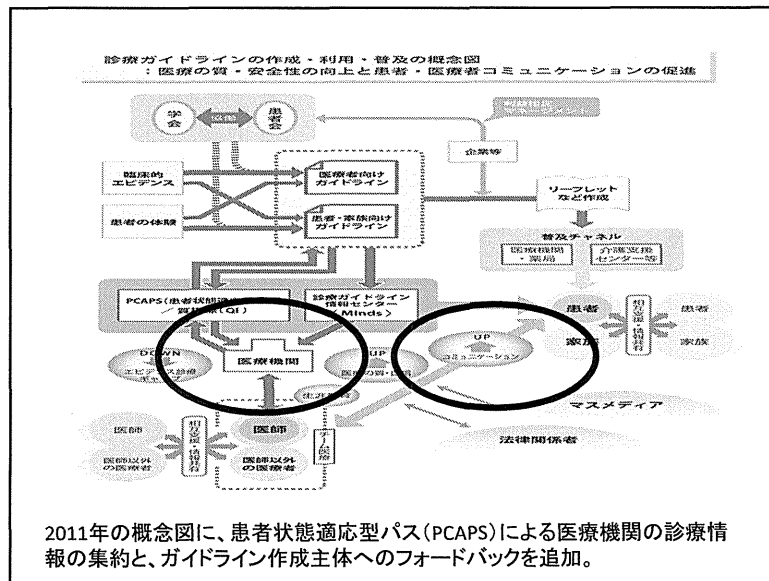
### 1. individual clinical state

- 個々の患者の臨床状況
- 疾病の重症度・進行度
- 患者自身の特性(性・年齢・併存症...)

### 2. clinical setting

- まったく同じ患者でも...
- 地域の診療所と大学病院
- 日本と海外
- ...医療の行われる「場」の重要性

30



2015年1月9日  
中山班公開フォーラム

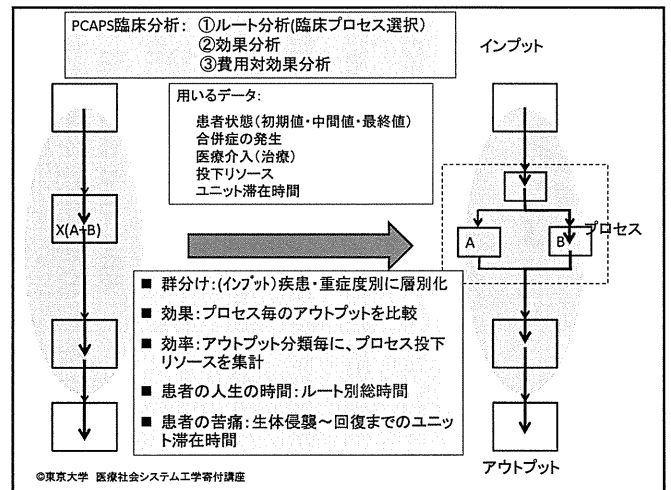
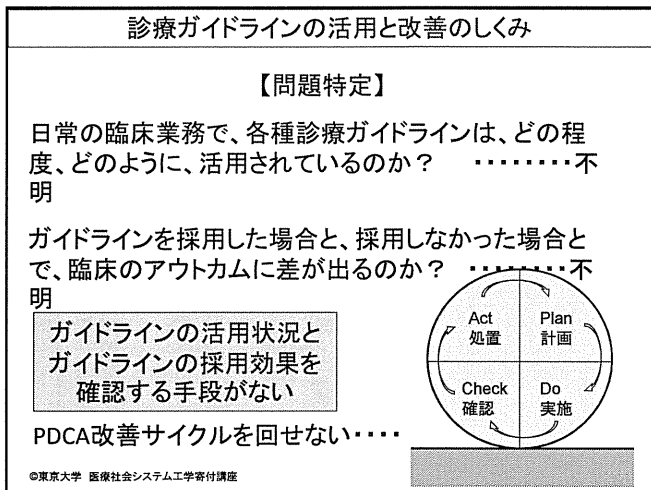
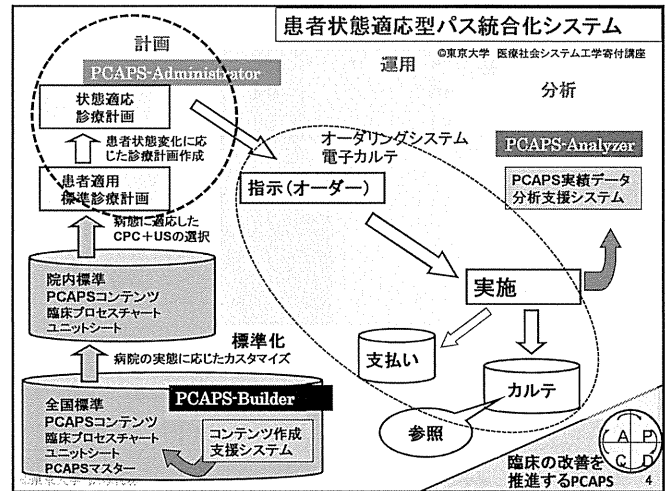
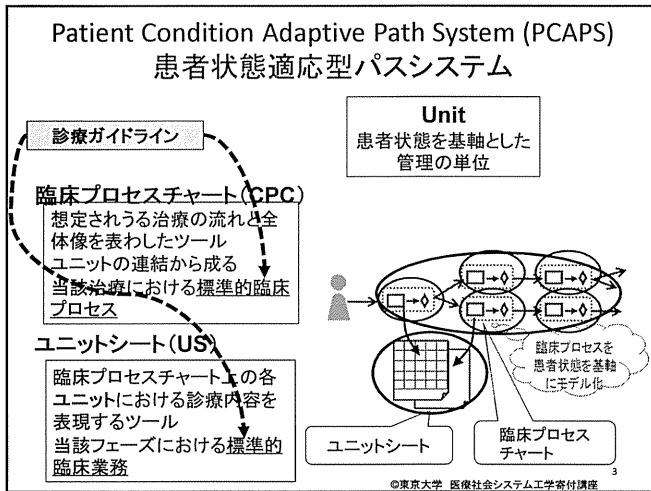
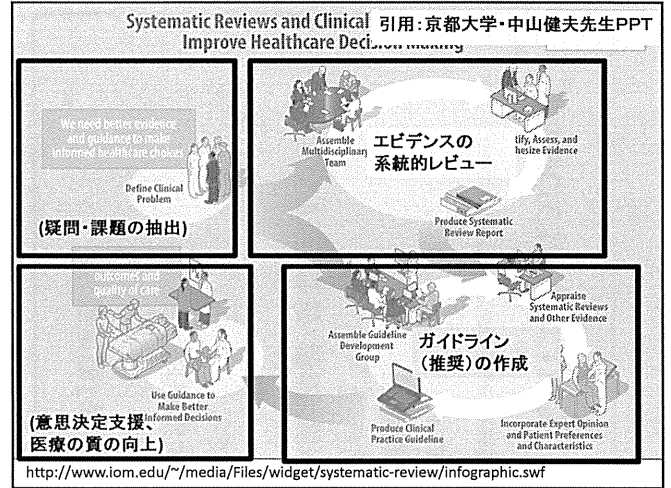
# 診療ガイドラインのPDCAサイクルの実現

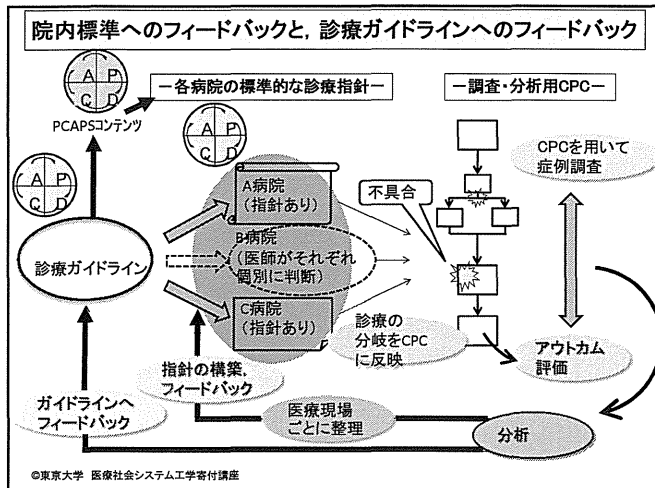
—PCAPSを用いた院内標準診療の設計・患者計画の立案・実施評価・改善—

水流聡子・飯塚悦功

東京大学大学院工学系研究科  
医療社会システム工学寄付講座

1





### 診療ガイドラインの活用と改善のしくみ

【問題解決のために】

**計測可能性**

- 臨床業務におけるガイドラインの活用状況
  - PCAPSコンテンツのCPCやUSIにガイドラインを組み込む
    - 病院標準コンテンツ化
    - 個別患者計画・指示・実施・記録
    - PCAPS構造化サマリー (可解析性の高いデータファイル)
  - PCAPSコンテンツを使いながら、ガイドラインを参照・採用したということの記録化を可能とする

8

©東京大学 医療社会システム工学寄付講座

### 診療ガイドラインの活用と改善のしくみ

【問題解決のために】

**分析可能性**

- 採用効果
  - ③ガイドラインを採用した場合と、採用しなかった場合とで、臨床のアウトカムに差が出るのか？
- 改善状態の計測・評価
  - ④ガイドラインの目的に適合しているか (適合度を確認する指標とその計測方法の開発)
  - ⑤改善活動が推進されているか (改善状態を確認する指標とその計測方法の開発)

9

©東京大学 医療社会システム工学寄付講座

### 診療ガイドラインの活用と改善のしくみ

【計測可能性の適用事例】

- 褥瘡 (褥瘡コンテンツの作成状況とCPC検証調査)
  - 黒木ひろみ (聖路加国際病院)
  - 渡邊千登世 (聖路加国際大学大学院看護学研究所)
  - 大森美保 (東京大学)
- 乳がん(手術) (乳がんガイドラインの組み込みによる推奨標準の実際)
  - 青儀健二郎 (国立病院機構四国がんセンター)
- リンパ浮腫 (リンパ浮腫診療ガイドライン～Evidence-basedガイドライン普及への課題～)
  - 北村 薫 (ナグモクリニック福岡)
- 動脈硬化性心血管病管理システム (多重ガイドラインの臨床活用に関する支援システムの必要性和患者毎疾病管理の最適化)
  - 盛重邦雄 (社会医療法人 雪の聖母会 聖マリア病院)
- COPD (COPDガイドラインにおける増悪治療の取り扱いと実臨床)
  - 茂木 孝 (日本医科大学呼吸ケアクリニック)

10

©東京大学 医療社会システム工学寄付講座

### 診療ガイドラインの活用と改善のしくみ

【計測可能性の適用事例】

- 褥瘡 (褥瘡コンテンツの作成状況とCPC検証調査)
  - 黒木ひろみ (聖路加国際病院)
  - 渡邊千登世 (聖路加国際大学大学院看護学研究所)
  - 大森美保 (東京大学)
- 乳がん(手術) (乳がんガイドラインの組み込みによる推奨標準の実際)
  - 青儀健二郎 (国立病院機構四国がんセンター)
- リンパ浮腫 (リンパ浮腫診療ガイドライン～Evidence-basedガイドライン普及への課題～)
  - 北村 薫 (ナグモクリニック福岡)
- 動脈硬化性心血管病管理システム (多重ガイドラインの臨床活用に関する支援システムの必要性和患者毎疾病管理の最適化)
  - 盛重邦雄 (社会医療法人 雪の聖母会 聖マリア病院)
- COPD (COPDガイドラインにおける増悪治療の取り扱いと実臨床)
  - 茂木 孝 (日本医科大学呼吸ケアクリニック)

11

©東京大学 医療社会システム工学寄付講座

### 褥瘡コンテンツの作成過程

皮膚排泄ケア認定看護師がどこに着目して創の判断をしているかをヒアリングする。

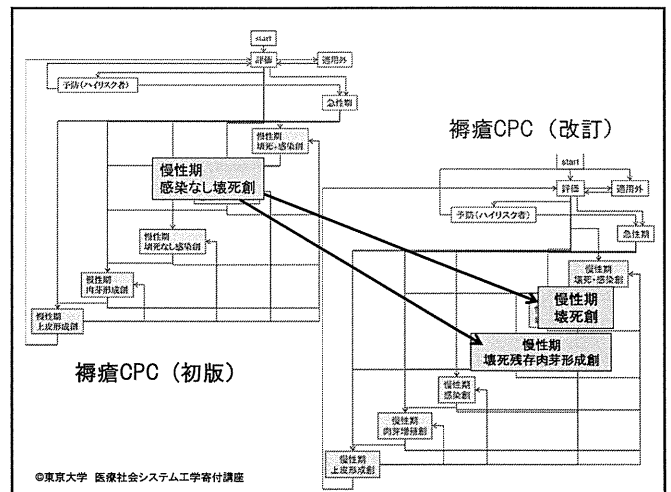
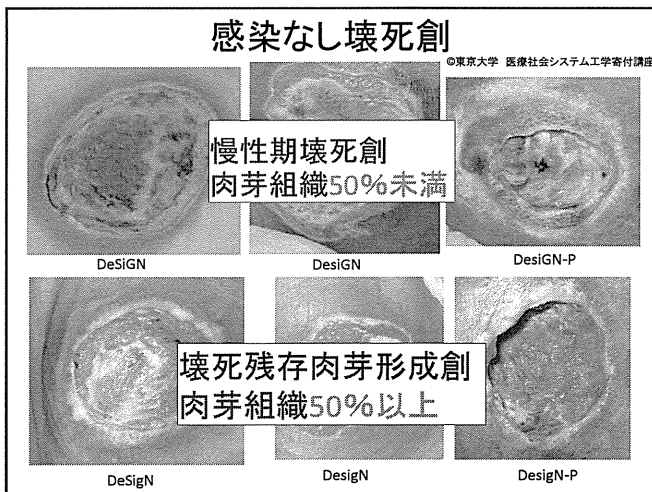
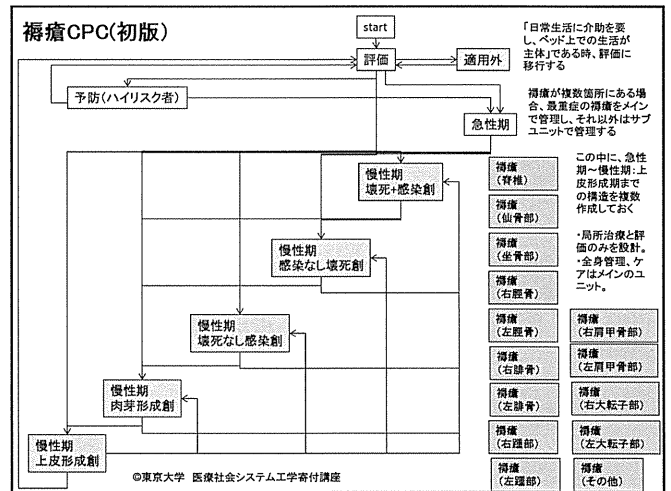
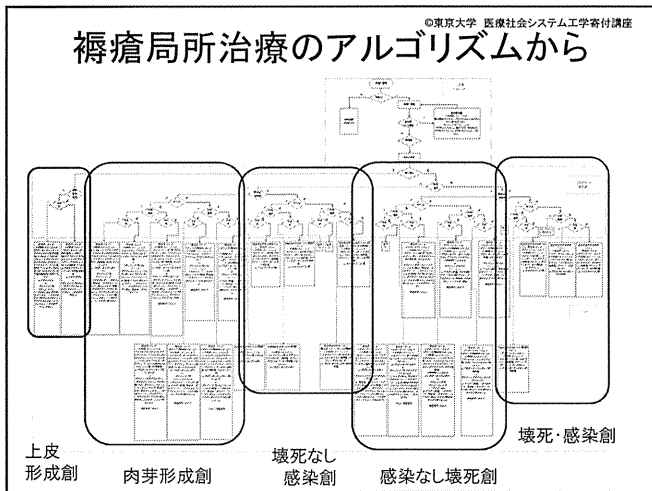
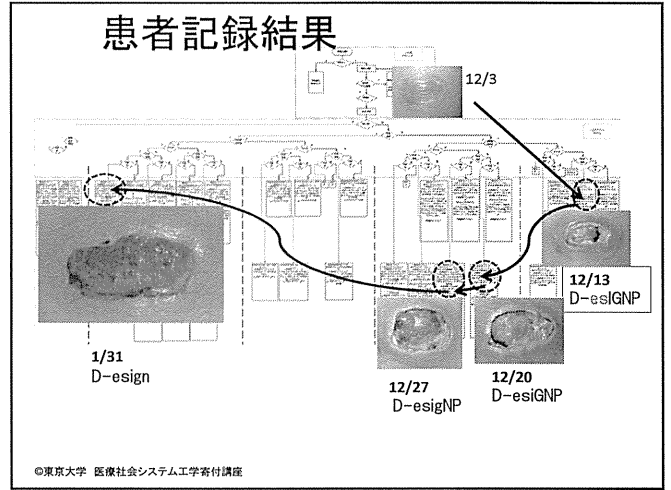
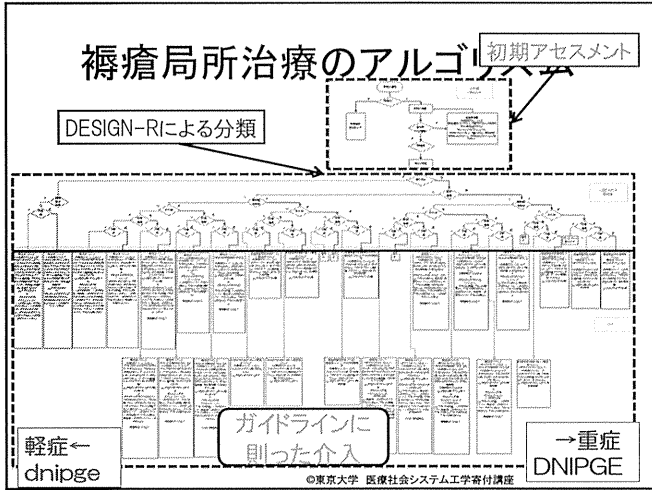
DESIGN-RIに基づいた創の評価と状態に応じた介入方法(薬剤と創傷被覆材等)を、褥瘡予防・管理ガイドライン(第3版)に則りフローチャートの形式で示す。

アルゴリズムを作成するにあたり、介入マトリクス表を作成し、アルゴリズムとの整合性を確認する。

アルゴリズムをもとに、臨床プロセスチャートを作成。

12

©東京大学 医療社会システム工学寄付講座



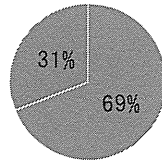


## 検証調査結果

施設ごとの症例数

施設	症例数
秋田社保	20
AIH	20
社保中	20
北海道社保	13
大久野	1
禎心会	12
計	97

褥瘡の発生状況



■ 新規 ■ 持ち込み

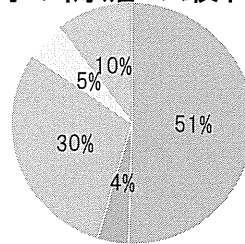
新規	持ち込み	合計
67	30	97

©東京大学 医療社会システム工学寄付講座

## 全症例の褥瘡の最終状態(転帰)

全症例

- 治癒
- 治癒後 死亡退院
- 治癒せず 退院
- 治癒せず 転院
- 死亡退院

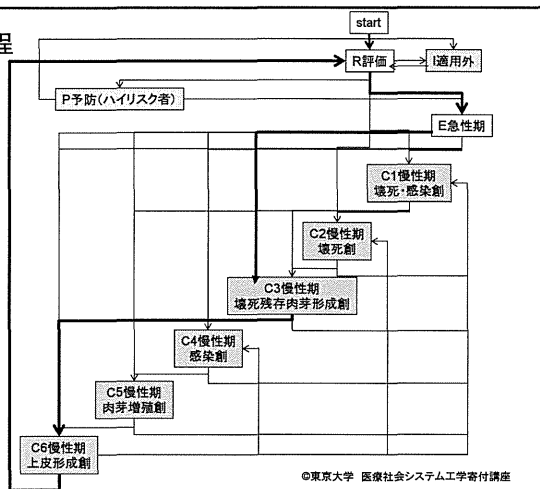


治癒症例数 (%)	新規	持ち込み
53 (100%)	38 (71.7%)	15 (28.3%)
日数: 17.46	18.03	12.93

©東京大学 医療社会システム工学寄付講座

## 治癒過程 症例①

褥瘡CPC14 (3件)



©東京大学 医療社会システム工学寄付講座

## 使用した局所治療とガイドライン推奨 治療との比較

©東京大学 医療社会システム工学寄付講座

ユニット名	症例数	推奨と一致	不一致	一致率
E:急性期	84	77	7	92%
C1:慢性期 壊死・感染症	5	5	0	100%
C2:慢性期 壊死症	22	16	6	73%
C3:慢性期 壊死残存肉芽形成創	14	13	1	93%
C4:慢性期 感染症	0	0	0	
C5:慢性期 肉芽増殖創	20	17	3	85%
C6:慢性期 上皮形成創	58	57	1	98%

## 褥瘡コンテンツの改善/実装/開発

- ・ 検証調査に関して
  - 治癒過程におけるユニット滞在日数と患者背景との関連を分析する
- ・ 褥瘡コンテンツに関して
  - ・ 医師の評価/承認、褥瘡学会の評価/承認を得る
  - ・ 電子カルテ上でDESIGN-Rで創状態を記載すると、該当ユニットに導かれ、局所処置の絞り込みが行えるようにする
  - ・ 診療報酬上記載しなくてはならない、他の褥瘡関連の記録類も電子カルテ上一括管理できるようにする
  - ・ 実装病院
    - 聖マリア病院(急性期大規模病院)
    - 大久野病院(回復期リハビリ病院)、他検討中
- ・ 今後の課題
  - 予防ケアの介入ロジックの作成

©東京大学 医療社会システム工学寄付講座

## 診療ガイドラインの活用と改善のしくみ

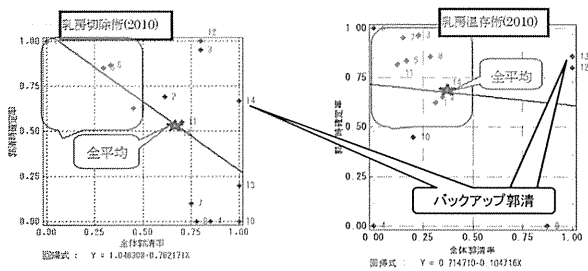
### 【計測可能性の適用事例】

- 褥瘡
  - (褥瘡コンテンツの作成状況とCPC検証調査)
  - 黒木ひろみ (聖路加国際病院)
  - 渡邊千登世 (聖路加国際大学大学院看護学研究科)
  - 大森美保 (東京大学)
- 乳がん(手術)
  - (乳がんガイドラインの組み込みによる推奨標準の実践)
  - 青儀健二郎 (国立病院機構四国がんセンター)
- リンパ浮腫
  - (リンパ浮腫診療ガイドライン～Evidence-basedガイドライン普及への課題～)
  - 北村 薫 (ナグモクリニック福岡)
- 動脈硬化性心血管病管理システム
  - (多重ガイドラインの臨床活用に関する支援システムの必要性和患者毎疾病管理の最適化)
  - 盛重邦雄 (社会医療法人 雪の聖母会 聖マリア病院)
- COPD
  - (COPDガイドラインにおける増悪治療の取り扱いと実臨床)
  - 茂木 孝 (日本医科大学呼吸ケアクリニック)

©東京大学 医療社会システム工学寄付講座

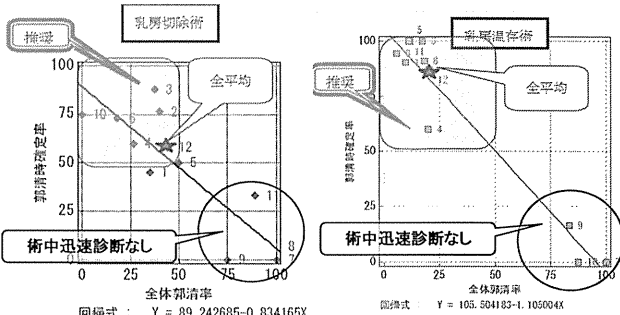
24

2010年度：4領域とも事例あり



乳房切除術(2011年)

乳房温存術(2011年)



診療ガイドライン組み込みにおける問題点

- 実際の臨床において、ガイドライン推奨との差は明らかでないものはない。
- しかし、推奨を実施する体制には、厳然と病院間格差がある。(現実的な差異)
  - ...コスト意識、リソース、時間、規制、患者希望、社会的ニーズ、医療者側の持つ観念、方法論
  - (ガイドラインではカバーできない領域)
  - PCAPSの詳細な解析からあぶりだされた
  - 本邦の医療の実態

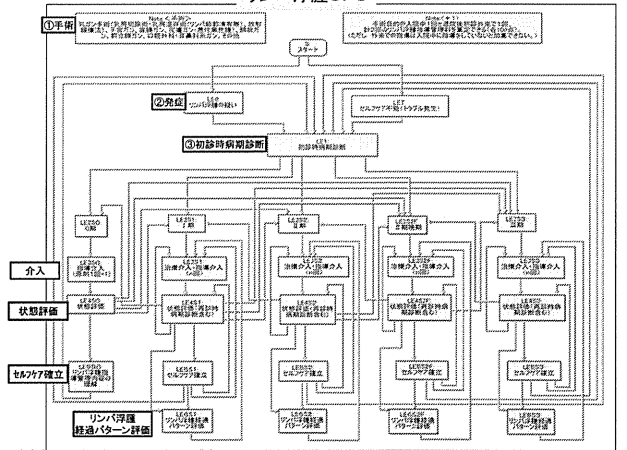
「ガイドラインの更新に伴うコンテンツのメンテナンス」→推奨手術が変わらない限りは現状維持

診療ガイドラインの活用と改善のしくみ

【計測可能性の適用事例】

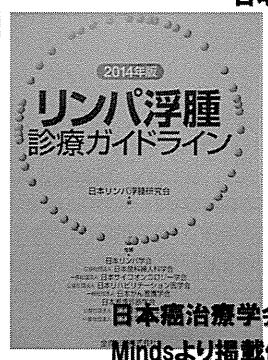
- 褥瘡 (褥瘡コンテンツの作成状況とCPC検証調査)
  - 黒木ひろみ (聖路加国際病院)
  - 渡邊千登世 (聖路加国際大学大学院看護学研究所)
  - 大森美保 (東京大学)
- 乳がん(手術) (乳がんガイドラインの組み込みによる推奨標準の実際)
  - 青橋健二郎 (国立病院機構四国がんセンター)
- リンパ浮腫 (リンパ浮腫診療ガイドライン～Evidence-basedガイドライン普及への課題～)
  - 北村 薫 (ナグモクリニック福岡)
- 動脈硬化性心血管病管理システム (多重ガイドラインの臨床活用に関する支援システムの必要性と患者毎疾病管理の最適化)
  - 盛重邦雄 (社会医療法人 雪の聖母会 聖マリア病院)
- COPD (COPDガイドラインにおける増悪治療の取り扱いと実臨床)
  - 茂木 孝 (日本医科大学呼吸ケアクリニック)

リンパ浮腫CPC



科学的根拠に基づいたリンパ浮腫診療のためのガイドライン(2014年版)

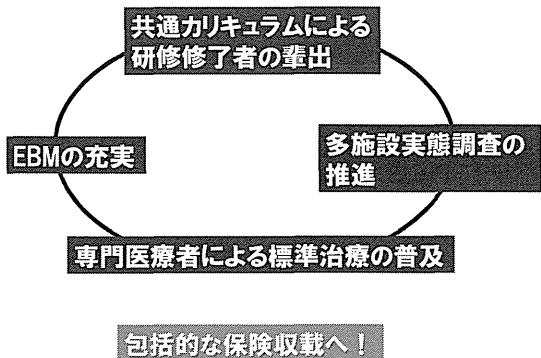
日本リンパ浮腫研究会 編



- 推薦
- 日本リンパ学会
  - 日本産婦人科学会
  - 日本サイコロジック学会
  - 日本リハビリテーション医学会
  - 日本理学療法士協会
  - 日本作業療法士協会
  - 日本がん看護学会
  - 日本看護診断学会

日本癌治療学会ガイドライン委員会に参画  
Mindsより掲載依頼あり

## リンパ浮腫診療の新たな展開



©東京大学 医療社会システム工学寄付講座

## 診療ガイドラインの活用と改善のしくみ

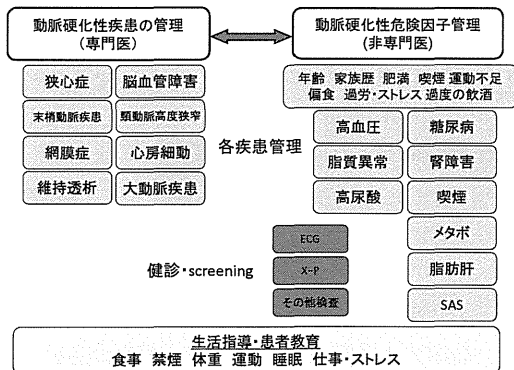
### 【計測可能性の適用事例】

- 褥瘡  
(褥瘡コンテンツの作成状況とCPC検証調査)  
黒木ひろみ (聖路加国際病院)  
渡邊千登世 (聖路加国際大学大学院看護学研究所)  
大森美保 (東京大学)
- 乳がん(手術)  
(乳がんガイドラインの組み込みによる推奨標準の実際)  
青儀健二郎 (国立病院機構四国がんセンター)
- リンパ浮腫  
(リンパ浮腫診療ガイドライン～Evidence-basedガイドライン普及への課題～)  
北村 薫 (ナグモクリニック福岡)
- 動脈硬化性心血管病管理システム  
(多重ガイドラインの臨床活用に関する支援システムの必要性和患者毎疾病管理の最適化)  
盛重邦雄 (社会医療法人 雪の聖母会 聖マリア病院)
- COPD  
(COPDガイドラインにおける増悪治療の取り扱いと実臨床)  
茂木 孝 (日本医科大学呼吸ケアクリニック)

©東京大学 医療社会システム工学寄付講座

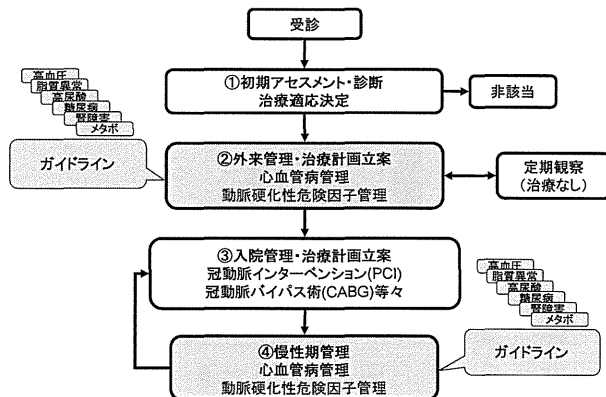
32

## 動脈硬化症管理



©東京大学 医療社会システム工学寄付講座

## 動脈硬化性心血管病の診療プロセス



©東京大学 医療社会システム工学寄付講座

## 動脈硬化性疾患における各疾患ガイドラインの活用

- 日本高血圧学会 高血圧治療ガイドライン 2009 → 2014
- 日本糖尿病学会 糖尿病治療ガイド 2012-2013  
科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013
- 日本動脈硬化学会 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012  
脂質異常症治療ガイド 2013
- 日本腎臓病学会 慢性腎臓病(CKD)診療ガイド 2012  
エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン 2013
- 日本肥満学会等 メタボリックシンドローム診断基準 2005  
肥満症診断基準 2011
- 日本痛風・核酸代謝学会 高尿酸血症・痛風の診療ガイドライン 2010
- 日本肝臓学会 NASH・NAFLDの診療ガイド 2010
- 日本循環器学会 各種心血管疾患の診療ガイドライン

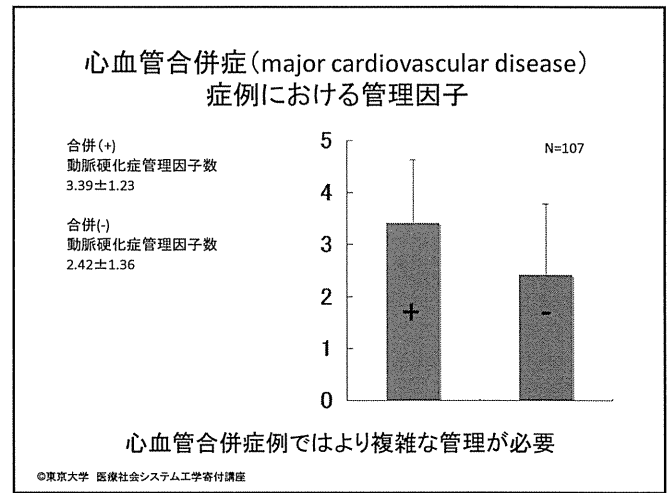
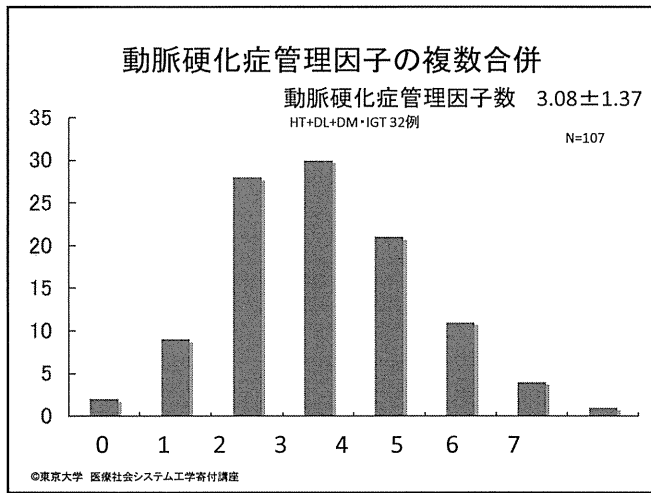
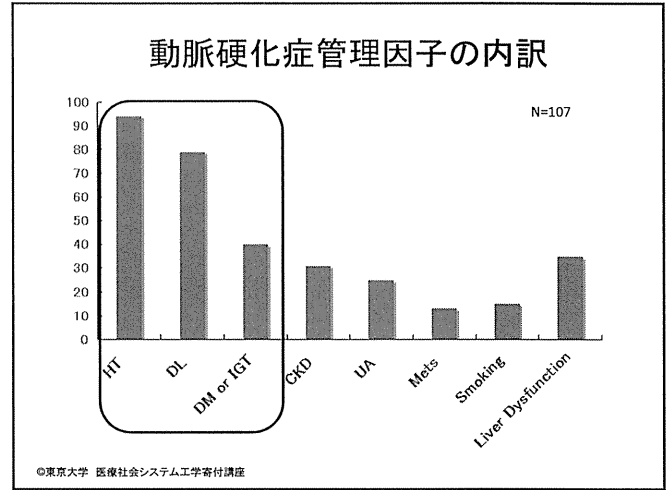
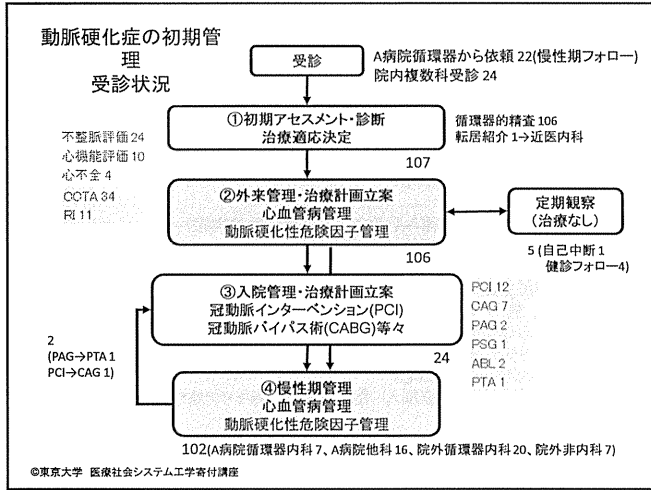
ガイドラインを全て網羅することは困難。初期診療に必要な部分だけを抽出し、専門医と役割分担。病院・地域の実情に即したHospital Customized Guidelines

©東京大学 医療社会システム工学寄付講座

## 動脈硬化症管理コンテンツ



©東京大学 医療社会システム工学寄付講座



▶ガイドラインを意識することで、疾患管理のquality向上が期待出来る。

▶治療目標が数値化されているガイドライン(DL, HT)は活用しやすい。

▶CKDガイドラインは、医療連携を重要視している。

▶動脈硬化症においては、高血圧、脂質異常、糖尿病を中心に管理、治療すると効率的である。

▶連携をスムーズに進めるため、医療機関のリソースをオープンにする必要がある。

▶情報を共有化するシステム作りが重要である。

©東京大学 医療社会システム工学寄付講座

### 診療ガイドラインの活用と改善のしくみ

#### 【計測可能性の適用事例】

- 褥瘡 (褥瘡コンテンツの作成状況とCPC検証調査)  
黒木ひろみ (聖路加国際病院)  
渡邊千登世 (聖路加国際大学大学院看護学研究科)  
大森美保 (東京大学)
- 乳がん(手術) (乳がんガイドラインの組み込みによる推奨標準の実践)  
青儀健二郎 (国立病院機構四国がんセンター)
- リンパ浮腫 (リンパ浮腫診療ガイドライン～Evidence-basedガイドライン普及への課題～)  
北村 薫 (ナグモクリニック福岡)
- 動脈硬化性心血管病管理システム (多重ガイドラインの臨床活用に関する支援システムの必要性和患者毎疾病管理の最適化)  
盛重邦雄 (社会医療法人 雪の聖母会 聖マリア病院)
- COPD (COPDガイドラインにおける増悪治療の取り扱いと実臨床)  
茂木 孝 (日本医科大学呼吸ケアクリニック)

©東京大学 医療社会システム工学寄付講座

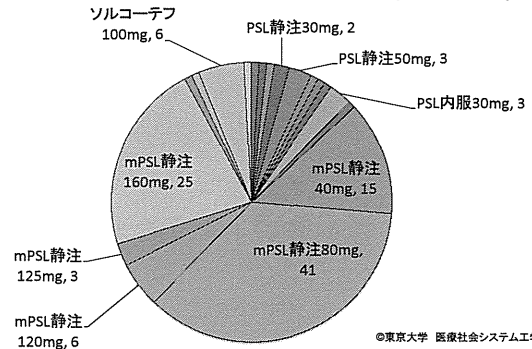
## 何が問題か？

- COPD増悪時にはステロイド投与が効果的であることが知られてきた
- しかし投与量, 期間, 投与開始のタイミングが明確ではない
- 多くのトライアルの結果から大まかな投与量と期間が推定された
- ガイドラインではこれらを基に処方目安として記載している
- 実臨床においてはかなり異なる感触あり

©東京大学 医療社会システム工学寄付講座

## 実際のステロイド投与状況 ～PCAPSによる治療内容の解析

### 初回ステロイド投与量(n=153)

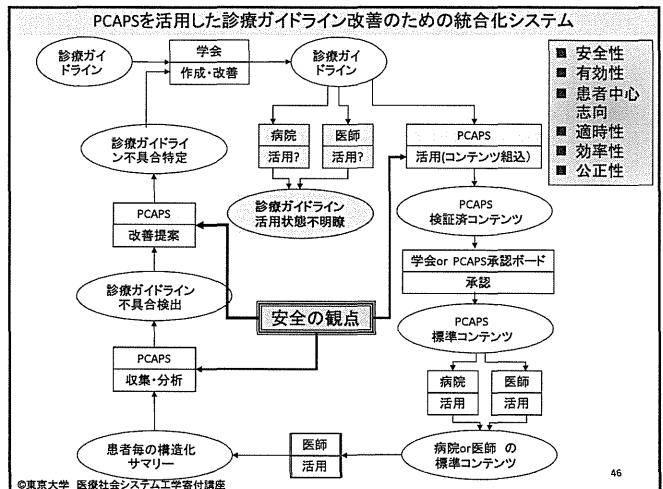


©東京大学 医療社会システム工学寄付講座

## COPD増悪時のステロイド投与の現状

- 実際にはガイドラインより投与期間が短い傾向あり
- 投与タイミングについてはまだ一定の指標があると言えない
- 前向き研究は国内では進んでいない為, 国外研究に依存
- 新たなエビデンスがさらに広まるまでの時間差も問題

©東京大学 医療社会システム工学寄付講座



## 結論

- PCAPSを用いることで, 診療ガイドラインの活用状態を把握することができる
- PCAPSを用いることで, 診療ガイドラインの活用/普及が促進される可能性がある
- PCAPSを用いることで, 診療ガイドラインの改善は, 以下のような観点から有用と判断される
  - 焦点となるデータの特定
  - データの取得
  - 分析
  - 改善案の提案
  - 合意形成

©東京大学 医療社会システム工学寄付講座

47

## 臨床知識の構造化

### 患者状態適応型パス PCAPS 診療プロセス質・安全保証システム確立

- 患者状態に応じたプロセス質保証
- 技術的根拠のある方法の標準化

### PCAPS臨床分析 改善のためのPDCAサイクルが回り始める

- 日常臨床の質・安全の向上
- 日常臨床の効率的な記録作成
- 可解析な臨床データの蓄積
- 自分のデータで自己評価し, 改善する
- 標準化によって, 複数病院の比較が可能
  - 自病院の立ち位置が明確になる
  - 問題特定ができる
- 組織的な改善活動が可能
  - 学会として, 病院群として……

©東京大学 医療社会システム工学寄付講座

48

# 医療安全とガイドライン

分担研究者  
棟近雅彦（早稲田大学）

## 本日の構成

- 医薬品リスク管理計画 (RMP: Risk Management Plan)
- RMPの収集とリスクの抽出
- MedDRAを用いたリスクのコーディング
- 今後の課題・将来展望

2

## 研究目的

- 2013年から、医薬品リスク管理計画として医薬品の安全な使用に関する情報がまとめられている。
- 医薬品リスク管理計画から、ガイドラインの改訂に役立つ情報を取得することが可能かどうか検討する。

3

## 医薬品リスク管理計画(RMP)

- 医薬品の開発から市販後までの一貫したリスク管理を文書化したもの

```

    graph TD
      A[医薬品リスク管理計画] --> B[安全性検討事項  
重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク、  
重要な不足情報]
      B --> C[医薬品安全性監視活動  
それぞれのリスクについて、  
情報を収集する活動を計画]
      B --> D[リスク最小化活動  
それぞれのリスクについて、  
それを最小化するための活動を計画]
      C --- E[通常：副作用発生の開示収集  
追加：市販後調査による情報収集  
使用感聴調査  
市販後臨床試験 等]
      D --- F[通常：添付文書  
添付文書の高品質化  
追加：市販後調査による情報提供  
適正使用のための資料の配布  
使用条件の策定 等]
          
```

PMDA, [http://www.info.pmda.go.jp/rmp/rmp\\_index.html](http://www.info.pmda.go.jp/rmp/rmp_index.html)

4

## RMPの公開状況

- 2014/9月までに提出された58件を対象とした

年月	件数
2013年8月	0
2013年9月	0
2013年10月	0
2013年11月	0
2013年12月	0
2014年1月	15
2014年2月	18
2014年3月	25
2014年4月	30
2014年5月	35
2014年6月	40
2014年7月	45
2014年8月	50
2014年9月	58

5

## 重要な特定されたリスクの抽出

- 例) アイリーア硝子体内注射液

1. 医薬品リスク管理計画の概要
  - 1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク

眼内炎

重要な特定されたリスクとした理由：  
国内外で実施された第III相試験 (AMD ; VIEW1 試験及び VIEW2 試験、CRVO ; COOPERNICUS 試験及び GALILEO 試験、PM における CNV ; MYRROR 試験、DME ; VISTA-DME 試験、VIVID-DME 試験及び VIVID-Exon 試験) において、本剤の硝子体内投与に伴い眼内炎上昇の発現が認められている (32例 / 2,957例、1.1%)。また、国内製薬販売後において、2014年8月31日までに眼内炎上昇が0例集積された。なお、2014年8月31日までに製品支えたバイアル数は216,140本で、本剤を投与された推定患者数は約57,500人 (AMD患者：約30,500人、CRVO患者：約7,000人) であった。

5

## データベースの作成

### ■ RMPの情報を整理した

薬品ID	薬品名	効果または効能	特定されたリスク	特定されたリスク数	提出年月	反応の有無
1	アイリーア硝子体内注射液 40mg/mL、アイリーア硝子体内注射用キット40mg/mL	中心脳下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性、網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管	網膜炎 眼圧上昇	2	2014.1	あり
2	アデムパス錠 0.5mg/1.0mg/2.5mg	外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血拴塞性脳高血圧症	低血圧 上部消化管運動障害(消化不良、腹部不快感、おくび、嚥下障害、胃炎、胃食道逆流) 肺静脈閉塞症(PVOD)を有する患者	3	2013.12	なし

7

## 特定されたリスクの分析に向けて

### ■ 先ほどのアデムパス錠の特定されたリスク

- 低血圧
- 上部消化管運動障害(消化不良、腹部不快感、おくび、嚥下障害、胃炎、胃食道逆流)
- 肺静脈閉塞症(PVOD)を有する患者

さまざまな概念・表現が混在しており、リスク(副作用)と思えないものも存在

なんらかの分類体系が必要

8

## MedDRA/J Ver.17.1J

■ MedDRAは、医薬品等の登録、記録文書および安全性監視における規制上のコミュニケーションに用いる目的で開発された

■ 検討したが、採用しなかったコーディング体系

- MEDIS-DC 標準病名マスター
- ICD-10

9

## コーディングの手順

■ 重要な特定されたリスク(報告語)について、MedDRAを用いて、

- 器官別大分類[SOC]
- 高位グループ用語[HLGT],
- 高位用語[HLT]
- 基本語[PT]
- 下層語[LLT]

■ 日本語または英語で検索

■ 報告語の一部や近い名称に置き換えて検索

10

## アデムパス錠のリスク

- 低血圧 10021097 PT
- 上部消化管運動障害(消化不良、腹部不快感、おくび、嚥下障害、胃炎、胃食道逆流)
  - 消化管運動障害 10061173 PT
  - 消化不良 10013946 PT
  - 腹部不快感 10000059 PT
  - おくび 10015137 PT
  - 嚥下障害 10013950 PT
  - 胃炎 10017853 PT
  - 胃食道逆流 10017884 LLT
- 肺静脈閉塞症(PVOD)を有する患者 検索不可

11

## 集計結果

- 60のRMP
- 321のリスク表現
- 225種、494個のコーディング結果

仮のコーディングが終了しているので、現状を報告する

12

## 分類困難なリスクの名称

件数	重要な特定されたリスク	可能な MedDRA 用語	検索階層
2	肺静脈閉塞症 (PVOD)を有する患者	肺水腫	PT
6	好中球減少	好中球減少症	PT
1	心血管系事象	心血管障害	PT
2	体液量減少に関連する事象	全体液量減少	HLT
7	低血糖	低血糖症	PT
2	心室頻拍	心室性頻脈	PT
1	パーキンソン症状	パーキンソン病	PT
1	十二指腸潰瘍穿孔	十二指腸潰瘍および穿孔	HLT
6	汎血球減少	汎血球減少症	PT
4	薬剤性過敏症候群	過敏症候群	LLT
1	自殺行動	自殺行為	PT
1	自己免疫現象	自己免疫障害	PT
1	重篤なうつ状態	うつ病	PT
1	眼瞼	眼瞼紅斑	PT
1	ワルファリンの作用増強による出血	出血	PT
1	血球減少	血球減少症	LLT

13

## 皮膚粘膜眼症候群 10030081

- スティーブンス・ジョンソン症候群に関する様々な表現(対象疾患もそれぞれ異なる)

名称	特定されたリスク
アネトロ	中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)
イーケブラ	皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) 中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群)
グラクティ	皮膚粘膜眼症候群 (スティーブンス・ジョンソン症候群) 及び 剥脱性皮膚炎を含む重症皮膚障害
テラピック	重篤な皮膚障害 (中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、薬剤性過敏症候群など)
ラミクタール	中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis) 及び 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)
リツキサン	皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群: SJS)、 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) 等の皮膚粘膜症状

14

## 今後の課題

- MedDRAによる分類の精査
- 重要な潜在的リスクと重要な不足情報に関する分析
- 疾患別のあり方
  - 疾患別GLに入れるべき項目の検討

15

## 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013

- 血糖降下薬による治療
  - 各薬剤に関する副作用の記述
- インスリン療法のリスク
  - インスリン投与によって低血糖、あるいは症例により糖尿病網膜症、神経障害の増悪を認めることがある。また、長期的リスクとして体重増加などにも注意が必要である。
- The Diabetes Control and Compilation Trial (DCCT) Research Group の論文等  
出典: 日本糖尿病学会

RMPからのリスク情報を試行的に抽出

16

## RMPの分析を通じて

- SU(スルホニル尿素)剤併用時の低血糖
  - 発現率の情報を論文以外からも抽出可能
  - 最小化活動として実施すべきことも記載

名称	種類	リスク発現率	医療者への情報提供	患者への情報提供
アブルウェイ	SGLT2阻害薬	14.7%	○	○
カナグル	SGLT2阻害薬	17.7%	○	○
グラクティブ	DPP-4阻害薬		○	○
ネシーナ	DPP-4阻害薬			○
ピクトーザ	GLP-1受容体作動薬			○
メトグルコ	ビグアナイド	13.7%	○	○
ルセファイ	SGLT2阻害薬	8.7%	○	○

17

ご清聴ありがとうございました

18



# 臨床試験登録と知財・公開時期・sponsor

平成26年度厚生労働科学研究費補助金  
社会的責任に応える医療の基盤となる診療ガイドラインの  
課題と可能性の研究  
公開フォーラム, 2015.1.10(土), 東京

津谷喜一郎

Kiichiro TSUTANI MD, PhD  
東京大学大学院薬学系研究科医薬政策学

There are no companies and others which have a COI relation with this presentation. <sup>1</sup>

# CONTENTS

## 1. CPG作成におけるSRの重要性の認識の高まり

2

### 診療ガイドラインとシステムティック・レビュー

Clinical Practice Guidelines and Systematic Review

著 次席 小島眞哉 博士  
副著者 津谷喜一郎 博士

#### ABSTRACT

The definition of clinical practice guidelines (CPGs) by Institute of Medicine (IOM, USA) was revised in 2011, and the term of "systematic review" (SR) was incorporated into this definition as the basis for CPGs development for the first time. In this review, we investigated the definitions and nature of published SRs in the world, the characteristics of database records and the evidence used for answering clinical questions in Japanese CPGs that are published by Minds (Medical Information Network Development Institute), which holds authority as Japanese CPGs clearinghouse. We found 23 differences among the definitions or descriptions of SR published by different organizations. IOM, The Cochrane Library (Wiley), BMJ Best Practice (BMJ) demonstrate a hierarchy of CPGs development: 1) publications by SR (the 2013 JGAP agreement), 2) SRs in the Cochrane Database of Systematic Reviews and 3) SRs in DORIS (Database of Reviews of Services of Interest), respectively. In 2013, the CPGs published by Minds before and after 2011, an increase in the proportion of CPGs without any record of database searched from 25.3% to 29.1% is one of the only SRs, but also other potential studies and case studies to answer clinical questions. We recommend that CPG development groups consider the method, quality, and inclusion of existing SRs as well as the relevance of SRs in developing high-quality CPGs in the future.

**KEY WORDS** Clinical practice guidelines, Systematic review, Mind, Clinical practice, Review of systematic reviews

#### はじめに

1990年代より臨床試験と並んで「ガイドライン」が医療の質向上に重要な役割を果たすようになった。

ガイドラインの作成には「エビデンス」が重要な役割を果たす。エビデンスの収集・評価・統合は「システムティック・レビュー」が行われる。

本邦では「診療ガイドライン」の作成が「エビデンス」に基づいて行われるようになった。本邦では「エビデンス」に基づいて「診療ガイドライン」が作成されるようになった。

3

The screenshot shows the Minds website interface. At the top, there is a search bar and navigation links. The main menu includes "メインメニュー" (Main Menu), "ガイドライン作成" (CPG Creation), and "English". Below the menu, there is a section titled "ガイドライン作成 最新トピック" (CPG Creation Latest Topics) with a link to "Minds診療ガイドライン「治療ガイドライン」の改訂資料(第1巻) (2014/7/23)". Another section titled "Minds診療ガイドライン作成情報" (Minds CPG Creation Information) contains two bullet points: 1) "Minds診療ガイドライン作成マニュアル" (Minds CPG Creation Manual) and 2) "Minds診療ガイドライン作成の進捗状況" (Minds CPG Creation Progress).

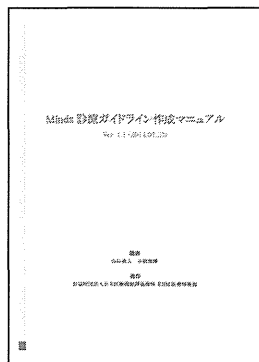
4

# Minds CPG 作成の「手引き」と「マニュアル」

Minds  
診療ガイドライン  
作成の手引き  
2014

著者: 小島眞哉 博士  
副著者: 津谷喜一郎 博士

診療ガイドライン作成者へのガイド  
ラインの改訂



# CONTENTS

## 1. CPG作成におけるSRの重要性の認識の高まり

## 2. 臨床試験登録の重要性の認識の高まり

6

## なぜ登録・公開が必要か？

1. パブリケーション・バイアス
2. 倫理
3. 臨床試験参加者募集

7

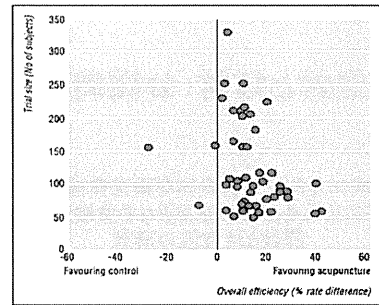


Fig. 1 Funnel plot of overall efficacy of acupuncture in treatment of stroke (49 trials), according to trial size [Tang JL, Zhan SY, Ernst E. Review of randomized controlled trials of traditional Chinese medicine. *BMJ* 1999 ; 319 : 160-1. より]

8

table2 Results of Controlled Clinical Trials of Interventions Other Than Acupuncture by Country

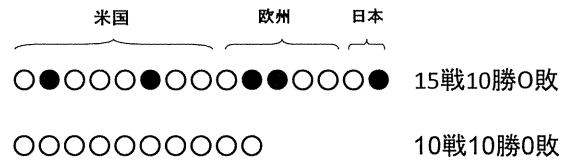
Country of Publication	Abstracts Screened	Abstracts Included	Favoring Test Treatment	
			Number	Percent
China	196	109	108	99
England	329	107	80	75
Japan	317	120	107	89
Russia/USSR	150	29	28	97
Taiwan	78	40	38	95
Total	1100	405	361	89

Vickers A, et al. *Controlled Clinical Trials* 1998; 19: 159-66

9

## Publication bias

○有効 and 安全  
●効かない or 危険



⇒誤った意思決定

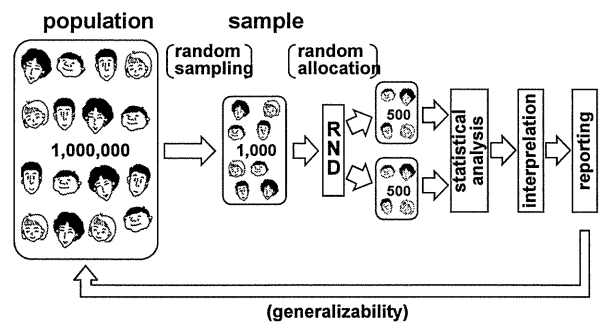
10

## 倫理

利他主義  
(altruism)

11

## Randomized Controlled Trial (RCT)



12

## 公共財

- 臨床試験の参加者は公衆(public)を構成する一員
- そこで得られたエビデンスは参加者が構成員である公衆に還元されるべき。
- 利他的な行為によって得られたものは公共財 (public goods)

13

## 1990年代から始まる動き

- (1980s 教育の分野のMeta-analysis)
- 1993 The Cochrane Collaboration 設立
- 2000.10 ヘルシンキ宣言修正(エジンバラ)
- 2004.6 GSKの Paxil (paroxetine) scandal
- 2004.9. 医学雑誌編集者国際委員会(ICMJE)
- 2004.10 オタワ会議 オタワ声明
- 2004.10 NY: WHO Int'l CT Registry Platform Meeting
- 2004.11 Mexico: Ministerial Summit on Health Res.
- 2005.1 国際製薬工業協会(IFPMA) 声明
- 2005.4 WHO Technical Consultation on CT Registration Standards Meeting
- 2005.6 UMIN-CTR 開始
- 2006.5.16 WHO International Clinical Trial Day (Brussels)
- 2008.10 ヘルシンキ宣言修正(ソウル)
- 2012 PROSPERO (systematic review of the 登録制度)
- 2013 UMIN-CTRでメタアナリシスの登録開始
- 2013.10 ヘルシンキ宣言修正(Fortaleza,ブラジル #36 trial =>study)

14

17

18

## Summary

- The objectives of this review were to summarize the evidence from randomized controlled trials (RCTs) on the effects of animal-assisted therapy (AAT). Studies were eligible if they were RCTs.
- Studies included one treatment group in which AAT was applied. We searched the following databases from 1990 up to October 31, 2012: MEDLINE via PubMed, CINAHL, Web of Science, Ichushi Web, GHL, WPRIM, and PsycINFO. We also searched all Cochrane Database up to October 31, 2012.
- Eleven RCTs were identified, and seven studies were about “Mental and behavioral disorders”.
- Types of animal intervention were dog, cat, dolphin, bird, cow, rabbit, ferret, and guinea pig. The RCTs conducted have been of relatively low quality. We could not perform meta-analysis because of heterogeneity.
- In a study environment limited to the people who like animals, AAT may be an effective treatment for mental and behavioral disorders such as depression, schizophrenia, and alcohol/drug addictions, and is based on a holistic approach through interaction with animals in nature.
- To most effectively assess the potential benefits for AAT, it will be important for further research to utilize and describe (1) RCT methodology when appropriate, (2) reasons for non-participation, (3) intervention dose, (4) adverse effects and withdrawals, and (5) cost.

19

## UMIN-CTRで「メタアナリシス」で自由語検索すると・・・

### UMIN-CTR 試験情報の検索結果

◀ BACK ▶ TOP ▶ ▶ 過去の検索履歴 ▶ 過去の検索履歴 ▶ 過去の検索履歴 ▶ 過去の検索履歴 ▶ 過去の検索履歴 ▶

- 検索条件の自由語検索のフォーマットが重要になります。
- 検索条件のフォーマットは自由語検索のフォーマットです。
- 検索条件のフォーマットは、検索結果に関する情報を目的としています。
- 特定の検索条件や用語については、検索結果や一般の用語に依存することは目的外です。
- 検索結果の検索履歴
- 1年以上更新されていない、かつ検索履歴が「検索履歴」に記録されていない検索履歴は背景が灰色で表示されます。
- 1年以上更新されていない、かつ検索履歴が「検索履歴」に記録されていない検索履歴は背景が灰色で表示されます。
- 全ての検索履歴は検索履歴によって行われています。

検索条件のフォーマット	試験情報名	対象者情報	実施者情報	試験実施状況	試験実施状況	試験実施状況	試験実施状況
UMIN00000000 2014/11/13	精神科病棟における高齢者患者の認知症予防プログラム	高齢者患者	精神科病棟	試験実施済み	試験実施済み	試験実施済み	試験実施済み
UMIN00000001 2015/02/18	小児がん患者に対する心理的ケアプログラム	小児がん患者	小児科病棟	試験実施済み	試験実施済み	試験実施済み	試験実施済み
UMIN00000002 2015/02/18	小児がん患者に対する心理的ケアプログラム	小児がん患者	小児科病棟	試験実施済み	試験実施済み	試験実施済み	試験実施済み
UMIN00000003 2015/02/18	小児がん患者に対する心理的ケアプログラム	小児がん患者	小児科病棟	試験実施済み	試験実施済み	試験実施済み	試験実施済み
UMIN00000004 2015/02/18	小児がん患者に対する心理的ケアプログラム	小児がん患者	小児科病棟	試験実施済み	試験実施済み	試験実施済み	試験実施済み
UMIN00000005 2015/02/18	小児がん患者に対する心理的ケアプログラム	小児がん患者	小児科病棟	試験実施済み	試験実施済み	試験実施済み	試験実施済み

上の3つが登録されたメタアナリシス。他は背景などにメタアナリシスの用語を含むもの。20

## DoH 2008, 2013

Seoul Oct 2008

19. Every clinical trial must be registered in a publicly accessible database before recruitment of the first subject.

Fortaleza, Brazil, October 2013

### Research Registration and Publication and Dissemination of Results

35. Every research study involving human subjects must be registered in a publicly accessible database before recruitment of the first subject.

21

## CONTENTS

1. CPG作成におけるSRの重要性の認識の高まり
2. 臨床試験登録の重要性の認識の高まり
3. SRの領域の広がり

22

2014.7.30

### 消費者庁 食品の新たな機能性表示制度に関する検討会報告書

23

#### (2)最終製品又は機能性関与成分に関する研究レビュー

平成 25 年度消費者庁予算事業「新たな機能性表示制度の検討に向けた消費者意向等に関する調査事業」の結果等を踏まえ、次の事項を満たしたものについて、機能性表示を認めることが適当である。

- 機能性関与成分に関するレビューを行う場合、当該レビューに係る成分と最終製品の成分の同等性が認められるかを考察すること。
- いずれの食品形状においても、Totality of Evidenceの観点から肯定的であると判断された機能であること。
- サプリメント形状の加工食品においては、摂取量を踏まえた臨床試験で肯定的な結果が得られていること。
- その他加工食品及び生鮮食品においては、摂取量を踏まえた臨床試験又は観察研究31で肯定的な結果が得られていること。
- 複数の機能性関与成分についてそれぞれ機能性を表示しようとする場合は、安全性及び有効性について相互作用等の有無が確認されているという前提のもと、成分ごとに機能性を実証すればよいこと。

24