

向精神薬の適正処方、減薬基準、減薬方法などに関するエビデンスの抽出方法 の策定

研究分担者 渡辺 範雄

京都大学大学院医学研究科 健康増進・行動学分野 准教授

研究要旨

ガイドライン、またその推奨根拠であるエビデンス創出のための系統的レビューを作成するためには、客観的視点により透明性や再現性を保った正しい方法論を用いる必要がある。

本分担研究では、本研究班において作成する向精神薬ガイドライン全体に関して、先述の方法論の質を一定水準以上で担保するための指針作りを行なった。

まず、初年度は系統的レビュー作成の世界標準であるコクラン系統的レビューの作成方法論や、ガイドライン作成の世界標準である GRADE についての情報を収集し、本研究班で使用する指針としてまとめた。

二年目には指針をマニュアルとしてまとめ、各向精神薬班に使用してもらうことで、各班の系統的レビューや推奨作成の質の担保を計ると同時に、マニュアルの改訂を行った。また各班の作業過程に、コメントやアドバイスという形で支援を行った。

A . 研究目的

本補助金研究班全体では、向精神薬(抗不安薬、睡眠薬、抗うつ薬、気分安定薬、精神刺激薬等)が高用量・多剤使用、または長期漫然と投与されるのを避けるため、これら向精神薬の適正処方を実践するための、ガイドラインと応用指針を作成するのが目標である。

このガイドラインや応用指針を作成するためには、臨床的慣例やエキスパートの経験に重きを置いて策定するのではなく、国内外のよくデザインされた臨床研究の結果を収集し、またより現時点で妥当性の高い方法で研究の質を評価したうえでそれに応じた重み付けを行って解釈する必要がある。また、臨床研究では資金・人的資源やエフォートの関係から、どうしてもサンプルサイズが小さく偶然誤差の影響を受けてしまうため、決定的結論に至らないものも多い。そのような場合、異質性に留意しながらメタアナリシス等の統計学的方法を用いて量的統合を行うことで、個々の研究の偶

然誤差を克服できる場合がある。そのため、量的統合を含み、かつ再現性かつ透明性を担保した系統的レビューを行うことが必要である。

ただし、系統的レビュー・メタアナリシスでは定式化された研究疑問に対して回答を与えることはできるものの、それだけではガイドラインの推奨には至らない。例えばある治療に関して治療対象者に推奨するためには、その治療によってもたらされる益のアウトカムが害のアウトカムを上回らなければいけない。いうまでもなく、向精神薬には症状緩和という益作用だけではなく、代謝系・循環器系・神経学的有害事象や耐性・依存等の有害事象があり、両方のアウトカムを同時に勘案しないと推奨には至らない。

また精神科疾患の臨床研究には特有の問題点がある。有害事象には、認知機能低下のように長期追跡して初めて明らかになるものや、転倒・大腿骨頸部骨折のように因果関係の特定が難しくまた頻度が低く無作為割り付け対照試験では把握が難し

いアウトカムがある。さらに、アウトカムは精神症状の重症度や、治療反応・寛解・再燃・再発の定義は、質問紙や重症度評価表などのソフトアウトカムで定義されるため、測定の問題からある一つの研究内だけではなく研究間の異質性も高いことが容易に予想される。

本研究のガイドライン作成では、向精神薬の種類・また精神疾患のカテゴリーを超えてこれらの問題を最小化し、統一した方法で系統的レビューを行う必要がある。本分担研究では、これらの問題を同定し、それに対する方法論を確立し、各向精神薬に関する系統的レビュー・ガイドライン作成の際の基礎確立することを目的とする。

B．研究方法

本分担研究では、本研究班において作成する向精神薬ガイドライン全体に関して、方法論の質を一定水準以上で担保するための指針作りを行なった。まず、前年度までに各国の向精神薬適正化のためのガイドラインを見て問題抽出を行い、次に下記の精神疾患のみならず広くヘルス・ケアの系統的レビューを行う際の標準となっている、Cochrane Handbook of Systematic reviews、GRADE システム、Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017 等の資料をもとに、本研究での方法論的指針をまとめた。

本年度は、指針をマニュアルとしてまとめ、各向精神薬班に使用してもらうことで、各班の系統的レビューや推奨作成の質の担保を計ると同時に、マニュアルの改訂を行った。また各班の作業過程に、コメントやアドバイスという形で支援を行った。

C．研究結果

系統的レビュー作成の統一指針・マニュアルに関しては添付資料 1 にまとめた。

また解釈・推奨作成に関する結果は、添付資料 1

と 2 にまとめた。

またここに添付はしていないが、全ての向精神薬グループの作成したスコープ・系統的レビュー・推奨に目を通し、必要に応じてコメント・アドバイスをを行うなど、支援を行った。

さらにこの過程で、統合方法論指針をブラッシュアップし、今後も様々な領域で再利用可能なものとした。

D．考察

系統的レビュー・推奨作成の統一指針を作成した。現在考えうる限りの最善のものになったと考えられ、本研究のみならず、今後作成されるガイドライン等にも再利用されることを期待する。

E．結論

系統的レビュー・ガイドライン作成には、主観的偏りや利益相反の影響がなく、再現性・妥当性・透明性が高い方法論が必要である。本分担研究でこれを担ったことで、今後もより有用な向精神薬使用ガイドラインが作成されることが期待される。

F．研究発表

1. 論文発表

1. [Watanabe N](#), Horikoshi M, Shinmei I, Oe Y, Narisawa T, Kumachi M, Matsuoka Y, Hamazaki K, Furukawa TA. Brief mindfulness-based stress management program for a better mental state in working populations - Happy Nurse Project: a randomized controlled trial. J Affect Disord. 2019; In press.

2. Endo M, Odaira K, Ono R, Kurauchi G, Koseki A, Goto M, Sato Y, Kon S, [Watanabe N](#), Sugawara N, Takada H, Kimura E. Health-related quality of life and its correlates in Japanese patients with myotonic dystrophy type 1. Neuropsychiatr Dis Treat. 2019;15:219-226.

3. Akechi T, Mantani A, Kurata K, Hirota S, Shimodera S, Yamada M, Inagaki M, [Watanabe N](#),

Kato T, Furukawa TA, Investigators S. Predicting relapse in major depression after successful initial pharmacological treatment. *J Affect Disord*. 2019;250:108-113.

4. Akechi T, Kato T, Watanabe N, Tanaka S, Furukawa TA, Investigators S. Predictors of hypomanic and/or manic switch among patients initially diagnosed with unipolar major depression during acute-phase antidepressants treatment. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019;73(2):90-91.

5. Tong Z, Li F, Ogawa Y, Watanabe N, Furukawa TA. Quality of randomized controlled trials of new generation antidepressants and antipsychotics identified in the China National Knowledge Infrastructure (CNKI): a literature and telephone interview study. *BMC Med Res Methodol*. 2018;18(1):96.

6. Shimizu-Motohashi Y, Murakami T, Kimura E, Komaki H, Watanabe N. Exon skipping for Duchenne muscular dystrophy: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):93.

7. Onishi Y, Masuzawa Y, Horita N, Kawasaki Y, Watanabe N. Gabapentinoids for chronic post-thoracotomy pain after lung surgery in adults: Protocol. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018.

8. Kikuchi S, Naoki Y, Tajiri T, Watanabe N. Proton pump inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease [protocol]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018. Watanabe N, Matsuoka Y, Kumachi M, Hamazaki K, Horikoshi M, Furukawa TA.

2. 学会発表

1. Watanabe N. Late Breaking Trials 1: Brief mindfulness-based stress management program for a better mental state in working populations - Happy Nurse Project: a randomized controlled trial. Paper presented at: 77th Annual Scientific Meeting, American Psychosomatic Society; March 7, 2019; Vancouver,

BC, Canada.

2. 渡辺範雄, 香月富士日. 不眠の認知行動療法 研修会. 第18回日本認知療法・認知行動療法学会; 11月25日, 2018; 岡山.

3. 渡辺範雄. シンポジウム12: 精神療法の論文がアクセプトされるために エディターの立場から . 第18回日本認知療法・認知行動療法学会; 11月24日, 2018; 岡山.

4. 渡辺範雄. 教育講演2: 精神療法の臨床試験のはじめ方・広げ方. P 第18回日本認知療法・認知行動療法学会; 11月23日, 2018; 岡山.

5. 渡辺範雄. シンポジウム6: 行動嗜癖治療における心理社会的治療の現状と課題. 第77回日本公衆衛生学会総会; 10月24日, 2018; 福島.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

(添付資料 1)

系統的レビュー作成 統一方法論

渡辺 範雄

1. スコープ作成

再現性・透明性を担保したうえで、真に必要とされる研究疑問を設定するため、複数のエキスパートによる各向精神薬のグループで、系統的レビュー作成のためのスコープ作成を行う。スコープの内容・意義は下記のとおりである。

- A) 疾患トピックの基本的特徴をまとめる
- B) 今回カバーする臨床課題・範囲・臨床疑問(clinical question: CQ)を作成する (狭義のスコープ)
- C) 系統的レビューの計画を記載
- D) 推奨作成・公開方法の方法を述べる

CQの構成要素は、今や世界標準となっているPICO形式でまとめることとした。PICOは下記である。

P: population (対象者)

I: intervention (介入)

C: comparison (比較)

O: outcomes (アウトカム)

アウトカムに関しては、下記とする。

- a) 益と害の両方のアウトカムを列記する
- b) 検査値等ではなく、患者にとって重要な臨床アウトカムを取り上げる
- c) アウトカムの重要性を9段階評価し、複数で投票することで合意形成する: 1-3: 重要でない、4-6: 重要、7-9: 重大
- d) 重大、次いで重要なものを最大7項目選択益と害の両方のアウトカムを盛り込む
- e) 例えば重症度が連続変数で与えられる場合、一定の閾値を設けて「寛解/非寛解」「再燃/非再燃」のように二値変数で表現する(RCT論文中で報告なくてもあとから再計算可能)ことも考えられるが、これらはアウトカムとしては分け、また臨床的解釈の容易さを勘案して、原則的には二値変数のほうをより重要なものとして評価する

またCQは広すぎると包括的になるが異質性が増大するため結論が出にくくなり、レビュー作成の労力も増える。逆に狭すぎると一部の対象者にしか役に立たない限定的なものになるため、各向精神薬のグループのスコープは統括委員会で第三者的視点から客観的に再吟味する。

2. 文献検索

本研究は、治療介入の系統的レビューを行うため、原則的には無作為割り付け対照試験(RCT)を収集することを基本とする。しかしながら、向精神薬の長期予後・有害事象アウトカムや、頻度が少ないが重篤な有害事象アウトカムの情報を得るためには、比較的短期間かつ有効性を検証するための少人数サンプルとなりがちでRCTだけでは、不十分である。そのため、本研究ではRCTを検索することを基本とするが、上記のアウトカム情報を集めるために、積極的に観察研究を検索することも推奨する。ただし観察研究といえどもなるべく向精神薬継続群・中止群に分けた前向きコホート研究を収集すべきであり、向精神薬中止群のみを追跡した一群前後比較研究や、過去起点コホート研究(後ろ向きコホート研究)や症例対照研究はバイアス増加と言う観点から前向きコホート研究が無い場合に採用すべきであろう。また横断研究は、本研究では向精神薬とアウトカムの因果関係に重要な誤解を生じうるため、収集すべきではない。

そのため、RCTと観察研究の収集について、下記に分けて述べる。

RCTを収集した系統的レビューを行う際には、言語や出版年・出版国の制約を用いず網羅的検索を行うべきである。そうでない場合、出版バイアスの影響で治療介入の過大評価につながる事が知られている。そのため、本研究では感度を最大限に上昇した網羅的検索を行うため、検索戦略を下記とした。また、検索式作成にはある程度の知識が必要なため、CQの周辺領域のコクランレビューがあればその検索式をまず参考とするべきである。さらに周辺に検索式作成に長けた医療情報スペシャリスト・図書館員等がいれば、助言を仰ぐことを推奨する。また、検索日、検索結果は常にバックアップ等をとって元ものを保存しておき、のちのPRISMAフローチャート(該当研究の選択過程を示すフローダイアグラム)作成に備える。

a) 文献データベースはMedlineだけではなく、最低でもCENTRAL

(<http://cochranelibrary-wiley.com/cochranelibrary/search?searchRow.searchOptions.searchProducts=clinicalTrials> Doi)、EMBASE(<https://www.embase.com/>)の3つを用いる。EMBASEは国立精神・神経医療研究センター(NCNP)で2018年6月いっぱいには検索可能であるので、検索式を作成した時点で各グループのNCNPメンバーがいればそのメンバーが検索し、なければ主任研究者の三島先生に送る。また各疾患グループにて研究登録レジストリー(WHOのICTRP search portal <http://apps.who.int/trialsearch/>)も検索して、ongoing studyとして系統的レビュー中でも報告することで、将来のアップデートに備える。

医中誌Web(<http://search.jamas.or.jp/>)は日本語文献を検索するためには唯一のデータベースで、本データベースに収録されている研究のほとんどは日本人を研究対象者として組み込んでいると考えられるため、本研究で作成したCQとの人種的異質性は最小となる。また査読の有無・質の問題から、掲載されている研究の質は英語原著雑誌よりも低い可能性はあるが、出版バイアスを減じて網羅的検索を行うという本研究班のポリシーからは、一応検索対象データベースとして考慮すべきであろう。

b) 検索には、言語・出版年・出版国等で制限を入れない。これは出版バイアスを減じるためである。

c) 検索式は、出版バイアスの影響を最低限にするため、先述のPICO4要素の全部は使わず、PとI、および研究デザインのフィルター(後述。CENTRALではフィルターは不要で、PとIだけ用いる)の3要素を用いる。実際の検索式は

(Pの要素をORで結ぶ)AND(Iの要素をORで結ぶ)AND(RCTフィルター)

という形になる。

- d) これの P と I には類義語やシソーラスを用いて該当論文を最大限に収集できることを目指す
- e) PubMed 等のインデックスを用いて無作為割り付け対照試験を同定するのではなく、コクランで準備された専用の高感度フィルターを用いる。検索は特異度をあげる(検索結果で出てきた研究数は少なく、該当論文の絶対数は少ないかもしれないが、包含基準チェックの労力は少ない)よりも、感度を上げる(検索結果で出てきた研究数が多く包含基準チェックの労力が多いが、該当論文の絶対数を多く含む可能性が高い)検索を行う。例えば、コクランハンドブック中で推奨される PubMed での高感度フィルターは下記である。コピーして使用することを推奨する。

```
(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] groups [tiab])
```

また Ovid Medline における高感度フィルターは下記である。

```
1 randomized controlled trial.pt.
2 controlled clinical trial.pt.
3 randomized.ab.
4 placebo.ab.
5 drug therapy.fs.
6 randomly.ab.
7 trial.ab.
8 groups.ab.
9 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8
10 exp animals/ not humans.sh.
11 9 not 10
```

もしこの検索式で、登録基準チェックが不可能な量の文献が同定された際には、やはりコクランで開発された高感度と高特異度を併せ持つ下記フィルターを利用する。

PubMed は下記。

```
((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]))
```

Ovid medline では下記。

```
1 randomized controlled trial.pt.
2 controlled clinical trial.pt.
3 randomized.ab.
4 placebo.ab.
5 clinical trials as topic.sh.
6 randomly.ab.
7 trial.ti.
8 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7
9 exp animals/ not humans.sh.
10 8 not 9
```

PubMed の検索ヘルプページや各大学図書館が作成している日本語ガイダンスも適宜参考にすることを推奨する。

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3827/#pubmedhelp.Search_Field_Descriptions_and
http://www.lib.med.kyoto-u.ac.jp/pdf/pubmed_howto.pdf

f) Medline は PubMed(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)だけでなく、Ovid Medline(<http://www.ovid.com/site/catalog/databases/901.jsp>), Web of Science、SCOPUS、EBOSCO などの様々なプラットフォームが検索のためのインターフェースを提供しており、検索方法(フィールドタグ、演算子、検索式のナンバリングの可否)や検索式の保存方法が異なり、全てが互換性あるわけではない。しかし、PubMed は無料で手軽に検索可能であり、また Ovid はコクランレビューの検索式で主に用いているプラットフォームであるため、本研究班ではこの 2 つのどちらかを用いることを推奨する。この 2 つのプラットフォーム間の相互変換対応表を下記に示す。

項目	PubMed	Ovid Medline	Elsevier Embase.com	使用例など
検索式の項目ごとのナンバリング	不可能。最終的には検索式は一行になる。	可能。検索式は一行または複数行になる	可能。検索式は一行または複数行になる	PubMed の Advanced search builder は入れ子演算子検索が出来ないため、推奨しない
検索式の保存	アカウントに保存、または文章として管理可能	アカウントに保存	アカウントに保存	アカウントの事前作成が必要
結果の保存	アカウントに保存	アカウントに保存	アカウントに保存	
結果の出力	テキスト、文献管理ソフト対応フォーマット	テキスト、文献管理ソフト対応フォーマット	テキスト、CSV、文献管理ソフト対応フォーマット	
論理演算子	AND, OR, NOT (必ず大文字)	and, or, not	AND, OR, NOT (必ず大文字)	Ovid では or/2-10 1 and 11 などナンバリングで指定が可能
位置演算子	存在せず	adj#	NEAR/n NEXT/n	Ovid で”A adj2 B”は「A の周囲 2 語以内に B がある」の意 Embase で A NEAR/5 B では A,B が 5 単語以内で隣接、A NEXT/5 B では A,B

				が 5 単語以内かつ、 この順序で隣接
前方一致トラ ンケーション	*	\$	*	depress* depress\$
ワイルドカー ド	存在せず	#, ?	?(任意の一文 字) *(任意の文字 列)	behavio?ral
シソーラス	Mesh 語尾に[mh] (自動的に下 位語も含む)	Mesh exp ###/ (exp をつける と下位語も 含む)	Emtree /exp (exp をつけると 下位語も含む)	animals[mh] exp animals/
シソーラスの Subheadings	MeSH Subheadings 語尾に[sh] (自 動的に下位語 も含む)	MeSH Subheadings sh.	医薬品に特化し た Drug subheadings や、 疾病の Disease subheadings が ある	シソーラスの更に下 位語。
出版タイプ	語尾に[pt]	語尾に.pt.	コクランフィル ター使用のこと	randomized controlled trials.pt.
テキストワー ド	語尾に[tw]			書誌情報の全てのテ キスト検索
タイトル	語尾に[ti]	語尾に.ti.	語尾に:ti	
タイトルと要 約	語尾に[tiab]	語尾に.tw.	:ti,ab,kw(スパー スがあるとエラ ーになる)	

検索式の洗練化は下記のように行う。

1. 各グループにおいて、マニュアルに沿ってまずは Ovid Medline または PubMed の検索式を、研究デザインごとに作成する。
2. 各グループにおいて、それを使って実際に検索し、その検索式が動くかどうか確認する。
3. 各グループにおいて、検索式が動くならば その検索式でヒットした件数(X)、似た研究テーマの先行系統的レビューや予備的検索から既に把握していた、その研究デザインかつ今回の研究テーマに当てはまる研究の件数(Y)、その検索結果で Y のうち含まれていた研究件数(Z)をメモする
4. 各グループにおいて、なるべく Y=Z になるまで検索式を修正する

5. Y=Z が達成されたら、検索式チェックワーキンググループに最終的な XYZ の数とともに検索式を送る
6. フィルターが異なるので、RCT 検索式と観察研究検索式は上記 1-4 の段階を分けて行なう

g) CENTRAL(<http://cochranelibrary-wiley.com/cochranelibrary/search?searchRow.searchOptions.searchProducts=clinicalTrialsDoi>)はコクランの管理する主に RCT を集積したデータベースである。そのため、RCT を同定するフィルターを準備する必要はない。この検索式作成も、CQ の周辺領域のコクランレビューがあればその検索式を修正して作成する。具体的には、

- 1) 上記サイトから”Search”タブを用いてテキストワードを追加
- 2) ”Medical Terms (MeSH)”タブにて Medline と同じシソーラス用語を追加する。
- 3) これらはそれぞれのタブ内にある”Add to Search Manager”を使うことで、履歴が残り”Search Manager”タブ内で編集することができる。
- 4) 検索式は項目ごとにナンバリングされ、and / or 等の Boolean 演算子は”#1 or #2”のように入力することで使用できる。

基本的には、Medline で用いた検索語をそのまま上記方法にて CENTRAL で使用する。研究デザインのフィルターの入力はいらない。

h) EMBASE(は欧州の薬物療法研究に強いデータベースである。Medline と同様、様々な研究デザインの文献を含むため、RCT を同定するフィルターが必要である。コクランハンドブックにある、Ovid 版 EMBASE の高感度 RCT フィルターを下記に示す。これを OR でつないでいくことでフィルターとする。

free-text terms: random\$; factorial\$; crossover\$; cross over\$; cross-over\$; placebo\$; doubl\$ adj blind\$; singl\$ adj blind\$; assign\$; allocat\$; volunteer\$

index terms, known as EMTREE terms: crossover-procedure; double-blind procedure; randomized controlled trial; single-blind procedure

Elsevier 版 Embase では、例えば下記(ADHD 班作成)。

```
'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti
```

EMBASE の統制シソーラス用語は、Medline の MeSH とは異なる EMTREE と呼ばれるものである。そのため、Medline で作成した検索式で用いた MeSH は EMTREE 内の似た概念のものを検索して置き換える必要がある。

EMBASE.com の検索に関して

Embase には Ovid、Elsevier 等の複数のベンダーがあり、それぞれインターフェースや検索式文法は異なる。保健医療科学院の所有するものは Elsevier が提供する EMBASE.com(<https://www.embase.com/login>)であり、これに関する検索のヒントを下記に示す。保健医療科学院の図書館には事前に訪問する日時を e-mail で伝えておくと、先方に親切。(当日書いても入館可能)

- ホームページで advanced search、以後 results タブを選択することで検索式にナンバリングした検索式ビルダーを利用できる
- major depression とだけ入力すると 'major' AND 'depression' の検索実行となる。二単語以上の用語を検索する場合はシングルクォーテーションマーク'を両端に使用し、'major depression' とする。
- 下記、ワイルドカードはシングルクォーテーション内にも有効。
- ワイルドカードとして、任意の一文字として "?" (例: wom?n → woman, women)、文字制限なく任意の文字列として "*" が利用できる。
- AND、OR、NOT、NEAR/n (例: A NEAR/5 B. A,B が 5 単語以内で順序を問わず隣接しているもの)、NEXT/n (例: A NEXT/5 B. A,B が 5 単語以内かつこの順序で隣接しているもの)などの演算子が使える。
- Emtree(シソーラス。統制語)は上部にある Emtree タブをクリックして検索し、目当てのものを選択した上で search 実行で results 欄の検索式ビルダーに追加される。途中、explode するか、major focus にするか選ぶ場面があるが、前者は on、後者は off にすると感度向上に役立つだろう。
- 検索式ビルダーは、あとから行単位で編集・削除可能。順番の入れ替えはできない模様だが、下記論理式で対処可能
- なるべく一行に複数の内容を盛り込むのではなく、行を分けて #7 AND #8 のようにあとから論理式で修正するほうが、編集が容易になる
- ただし、例えば薬剤名のシソーラス + フリーワード検索をする場合は 'suvorexant/exp OR 'suvorexant':ti,ab,kw などひとまとめにしても良いだろう
- 検索式の保存は、上部にある export で行う。CSV、テキスト等で保存しておくとうい。
- 検索結果は、results の下部に文献リストとして提示される。デフォルトだと 100 までだが、選択ボックスで全文献を選択できるのでそうしたうえで、export から RIS ファイルなどを選んで保存すれば文官管理ソフトで取り扱うのが容易になる
- これら export したファイルは、ローカルコンピューターの任意の場所にダウンロードされる。保健医療科学院のローカルコンピューターでは、USB フラッシュメモリ接続や G メール・Yahoo メールウェブサイトは利用できないが、ウェブサイトベースの dropbox やオンラインストレージサービス([fire storage http://firestorage.jp/](http://firestorage.jp/) など)は利用できるので、これらによって持ち出すことができるかもしれない。(注: 図書館はオフィシャルには推奨していない)

これらの検索結果は、Endnote 等の文献管理ソフトで扱える形式でダウンロードするか、または一般的な形式でダウンロードしてからソフトのインポート機能を使うなどすることで、いずれにせよこれらのソフトで扱えるように加工する。

文献管理ソフトにすべての検索結果を流し込んだのちに重複をソフトの機能を使って削除し、その削除したものを登録基準チェック以降で使用する。具体的には下記である。

1. Endnote その他文献管理ソフトを利用して、Medline 検索との duplicates を除く。Endnote のデフォルトでは著者・出版年・タイトルの 3 つすべてが一致する場合のみ引っかかるので、結果が今ひとつならばこ

れら 3 つの一つ外してみる(Endnote のメニューで Edit→Preferences→Duplicates、 で選ぶと選択できる)とか、条件を変えてみるとよい。

2. 除いたものを、Medline のときと同様に二人の研究者が独立して一次チェック(結果も記録しておく)、終了後二次チェックへ進む

また特殊例として、本研究で設定した CQ と合致する質の高い最近発表された系統的レビュー・メタ解析があった場合、その系統的レビューの検索日からのちに出版された重要な RCT があるかどうか検索する。あればその RCT を組み込んだレビューを新規に作成し(新規に検索された RCT の結果が既存のレビューのそれと同方向・同程度であれば必ずしもメタ解析は必要としない)、なければその系統的レビュー結果を引用することで推奨作成に進む。

またネットワークメタ解析のサブグループに CQ と合致する部分がある場合、その部分のみ抽出して上記を行う。ネットワークメタ解析では本研究の CQ よりも大きな CQ を設定して行っているため、サブグループとしての解析には多重比較を行う必要があるが、本研究の CQ ではサブグループ自体が主要なテーマであるので、そこだけ着目すれば多重比較にはならないため、エビデンスレベルを下げる等の考慮は必要ない。

観察研究の検索は、PI・研究デザインを用いる点では RCT と同様であるが、研究デザインのフィルターは観察研究用のものを用いる。BMJ Clinical Evidence Study design search filters

(<http://bestpractice.bmj.com/info/toolkit/learn-ebm/study-design-search-filters/>) を参考にすることを推奨する。

Ovid Medline cohort study strategy

1. exp cohort studies/
2. cohort\$.tw.
3. controlled clinical trial.pt.
4. epidemiologic methods/
5. limit 4 to yr=1971-1988
6. or/1-3,5

Embase cohort study strategy

1. exp cohort analysis/
2. exp longitudinal study/
3. exp prospective study/
4. exp follow up/
5. cohort\$.tw.
6. or/1-5

また参考までに、Ovid Medline における系統的レビューを同定する検索フィルターを下記に示す。

1. (review or review,tutorial or review, academic).pt.
2. (medline or medlars or embase or pubmed or cochrane).tw,sh.

3. (scisearch or psychinfo or psycinfo).tw,sh.
4. (psychlit or psyclit).tw,sh.
5. cinahl.tw,sh.
6. ((hand adj2 search\$) or (manual\$ adj2 search\$)).tw,sh.
7. (electronic database\$ or bibliographic database\$ or computerized database\$ or online database\$).tw,sh.
8. (pooling or pooled or mantel haenszel).tw,sh.
9. (peto or dersimonian or der simonian or fixed effect).tw,sh.
10. (retraction of publication or retracted publication).pt.
11. or/2-10
12. 1 and 11
13. meta-analysis.pt.
14. meta-analysis.sh.
15. (meta-analys\$ or meta analys\$ or metaanalys\$).tw,sh.
16. (systematic\$ adj5 review\$).tw,sh.
17. (systematic\$ adj5 overview\$).tw,sh.
18. (quantitativ\$ adj5 review\$).tw,sh.
19. (quantitativ\$ adj5 overview\$).tw,sh.
20. (quantitativ\$ adj5 synthesis\$).tw,sh.
21. (methodologic\$ adj5 review\$).tw,sh.
22. (methodologic\$ adj5 overview\$).tw,sh.
23. (integrative research review\$ or research integration).tw.
24. or/13-23
25. 12 or 24

i) 各向精神薬グループは、下記のように検索式を洗練させ、検索式チェック WG に送る

1. 各グループにおいて、マニュアルに沿ってまずは Ovid Medline または PubMed の検索式を作成する
 2. 各グループにおいて、それを使って実際に検索し、その検索式が動くかどうか確認する
 3. 各グループにおいて、検索式が動くなれば その検索式でヒットした件数(X)、既に把握していた研究の件数(Y)、その検索結果で Y のうち含まれていた研究件数(Z)をメモする
 4. 各グループにおいて、なるべく Y=Z となるまで検索式を修正する
 5. Y=Z が達成されたら、検索式チェック WG に最終的な XYZ の数とともに検索式を送る
 6. フィルターが異なるので、RCT 検索式と観察研究検索式は上記 1-4 の段階を分けて行なう
- ただし、ある年に自分たちの CQ と同じテーマのコクランレビューをはじめとする質のよい SR が出た場合にはそれ以後の研究に限定し、その SR の情報とともに限定した経緯を検索式チェック WG に報告する

3. 登録基準チェック

原則として登録基準チェックは、タイトル・要約のみで判断する第一段階と、それを通過したものの全文をチェックする第二段階とに分ける。各段階は二人以上の独立した評価者が行い、不一致の場合はディスカッションにて決定する。論文は語数制限のため情報不足の場合は、積極的にプロトコル論文を探し、また trail registry を検索して方法の追加情報を求めるべきである。重大な決断に影響を与える研究(サンプルサイズやイベント率が大きく重みづけが大きくなることが予想されるなど)の場合、原著者に直接問い合わせることも積極的に行う。

具体的な注意点を下記に示す。

- a) 登録基準チェックでは、PICO と研究デザインの合わせて 5 要素のうち、0 の要素を除いた PIC・研究デザインの 4 要素について行い、0 についての判定は行わない。これはアウトカム報告バイアスにより論文中に報告されていない可能性があり、原著者に問い合わせることで入手できる可能性があるためである。
- b) 登録基準チェックでは、第一段階では Exclude / Possibly include のどちらかに判定する。Possibly include のものに関してはフルテキストを入手し、第二段階に進む。第一段階でフルテキストは見ない。第二段階ではフルテキストを見て、Exclude / Include / Possibly include の 3 つのうちのいずれかに判定する。Possibly include では、関連する研究計画書論文を探すか、原著者に問い合わせるなど追加情報を探索し、そのうえでもう一度 Exclude / Include を判定する。
- c) 登録基準チェックの第一段階は Rayyan(<https://rayyan.qcri.org/welcome>)というウェブサイト・スマートフォンアプリを用いて行うことを推奨する。最初に登録が必要であること、論文を個別番号で管理できないこと、Rayyan 自体のサーバーで結果を管理してクラウド利用するため稀に同期がうまくいかない、などの不利益があるが、包含基準・除外基準に該当するキーワードをハイライトして光らせることができ、チェックのスピードアップができる。結果は CSV として出力できるため、エクセルの関数等を使って二人の独立評価者の一致・不一致を同定することが容易である。

具体的な手順としては、

Endnote 等の文献管理ソフトで担当者数に応じて、担当論文を切り分ける。例えば担当者が 4 人いて文献が 1000 個あるならば、1-500、501-1000 等で切り分けてファイルを作り、セーブしておく。切り分けは、出版年度ではなく著者名(アルファベット)等で並べて行うのがよいだろう。

Endnote なら EndNote Export、Refman なら RIS 形式のファイルを作り、セーブする。

それぞれの担当者が、自分のアカウントで Rayyan を起動させ、同画面から担当文献リストをアップロードする。

Include/Exclude 関連用語を入力し、チェックを始める

- d) 第一段階が終わったらエクセル表等で結果をまとめたうえで、もう一度スコープをディスカッションして見直し、具体化・明文化したほうがよいところは改訂する。
- e) 第二段階に向けて第一段階で該当可能性のあると判断された論文のフルテキスト入手を行う。所属大学・研究所図書館の電子ジャーナルサービスや、文献相互貸借サービスを利用すると良い。それでも入手不可能ならば 原著者にメール等で論文 PDF の送付を依頼する、 クレジットカードにて出版社経由で購入する、等を検討する。

- f) 第二段階チェックは Rayyan で管理するのではなく、エクセル表などで論文名・チェック者・除外の場合の判断理由(後述)を記載するやりかたで行うのがよいだろう。またこの段階で、同一研究(study)から複数の論文(article)が出ているのが分かった場合、Mishima 2018 など研究名をつけたうえで article をひもづけておくとよい。
- g) 登録基準チェックの第一段階・第二段階とも全て終了してから二人の独立研究者の一致・不一致をチェックするのではなく、最初の 10 個、次の 50 個、次の 100 個、など区切り、その都度ディスカッションを行うことで一致率を上げていく。またこのディスカッション時には、各グループの系統的レビュー第一著者経験者はディスカッションに三人目として加わり、チェック過程に重大な過誤がないかどうかスーパーバイズし、問題があれば積極的に二人の独立研究者にアドバイスを行う。
- h) 登録基準チェックの第一段階では不必要だが、第二段階で Exclude になった研究では、PIC・研究デザインのどの要素が該当しなかったのか、記録していく。のちの PRISMA フローチャートへの記載と、Excluded studies の表作成に必要な情報となる。
- i) 第一段階、第二段階とも二人の独立研究者のディスカッション前の結果を用いて、一致率・kappa 係数を報告することが望ましい。一致率の計算方法は下記。
1. 評価者甲も乙も include
 2. 甲 も 乙 も exclude
 3. 甲 は Include、乙 は exclude
 4. 甲 は exclude、乙 は include
- 一致率 $=\frac{1+2}{1+2+3+4}$
- kappa は統計ソフトウェアを用いて計算するとよいだろう。

4. 研究の質の評価・データ抽出

RCT の質の評価は Cochrane Risk of Bias tool を用いる。これは Minds の用意するものと同様である。ただし、現在第二版がコクラン側で開発中であるため、こちらが採用された場合には当研究班でもアップデートを検討する。

観察研究の質の評価は、Minds で準備したものをを用いる。他にも ROBINS、ROBANS、New Castle Ottawa scale などが知られているが、RCT の質の評価とは異なり、世界標準になっているものがない。そのため、次善の策として Minds のものを採用する。

データ抽出用紙は、「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017」の「【4-5 評価シート 介入研究】」などにあるものを各向精神薬グループで改訂して使用する。Minds のマニュアルには二値変数に関するワークシートしかないが、連続変数では基本的には各群の平均値・標準偏差・群内人数を記載する。これらが上記基本形式に沿って報告されていない場合(二値変数では人数ではなくパーセント、または群間リスク比・オッズ比、連続変数では標準偏差ではなく標準誤差や p 値、または群間の平均値差や信頼区間など)でも、各研究に報告されているとおりに抽出しておき、次項統計解析時に加工することで、異質性が大きな問題でない限りはメタアナリシスにて統合することを目指す。

研究の質の評価・データ抽出は二人以上の独立評価者が行い、登録基準チェックと同様、経験者がスーパーバイズしながら進める。

5. 統計解析

CQ に合致した複数集積され、かつ臨床的視点から異質性が少なく量的統合が可能と判断された場合、RevMan 等のソフトウェアを利用して量的統合を行う。この際、RCT と観察研究では分けてメタ解析を行う。一緒に行うべきではない。

量的統合の際には、下記で行う。

- a) 臨床的重要性の評価と、わかりやすさを重視して、重症度評価は連続尺度だけではなく、なるべく再燃・再発などの二値アウトカムを連続尺度から計算して行う。
- b) 統合結果はオッズ比やリスク差ではなくリスク比(RR)を用いて示す。これも解釈を容易にするためである。オッズ比のみでリスク比の報告がない RCT では、その RCT の対照群イベント率からオッズ比をリスク比に変換する(「付録」参照)。また連続変数において、平均値と標準誤差が報告されているが標準偏差が報告されていない場合、平均値と 95%信頼区間が報告されているが標準偏差が報告されていない場合、平均値と p 値の実数値が報告されている($P=0.03$)ものの標準偏差が報告されていない場合は、付録を使って標準偏差を計算することで、ソフトウェアに入力する。
- c) 上記で標準偏差の補完ができない場合、同一の系統的レビューに含まれた RCT でなるべく PICO・ベースライン特性が似ている研究の結果から標準偏差のみ、借用してそれを利用することを可とする。しかしそれを行ったうえで、このような研究を除いた感度分析をなるべく施行する。
- d) 標準化平均差(standardized mean difference、効果サイズ)とその 95%信頼区間は報告されているが、二値アウトカムが報告されていない場合は、「付録」を用いて対照群イベント率からリスク比を計算する。
- e) 欠測値を、混合モデルや MMRM で補完して報告している研究では、それを利用する。Per protocol 分析のデータのみが報告されていて ITT 解析が不可能な場合には、主解析としてのメタアナリシスには入れるが、感度分析としてこのような研究は除いた効果を見ることが望ましい。
- e) 統合モデルは、固定効果モデルではなくランダム効果モデルを用いる。本研究では研究間に一定以上の異質性が予想され、固定効果モデルでは信頼区間が不適切に狭くなり、結果の誤解につながる。

6. 解釈・推奨作成

GRADE の手法を用いる。具体的には下記である。

- a) アウトカムごとにエビデンス総体の質を 4 段階(High、Moderate、Low、Very low)で評価する。RCT だけで統合を行った場合には high でスタートし、観察研究だけで統合を行った場合は low でスタートする。
- b) これには、研究デザインの限界点、データの不正確さ、結果の非一貫性、エビデンスの直接性欠如、出版バイアス等の程度を勘案して、上述のエビデンスの質を再評価する

- c) これに、全体のエビデンスの質、益と害のバランス、文化的に許容される患者の立場からの価値観・好み、コスト(費用, 身体的, 時間的)・資源を勘案して推奨の有無、強弱を決定する。特に本研究班では、わが国の医療事情にも明るく患者になりうる市民にも研究班に参画してもらい、推奨作成の参考とする。

(添付資料 2)

推奨作成 統一方法論

推奨作成



京都大学 大学院医学研究科
社会健康医学系専攻

渡辺 範雄

noriowncu@gmail.com

本研究班の目的

下記の各向精神薬について、

1. 薬物療法の寛解・回復後の出口戦略
 - 1) 休薬・中止のタイミング・方法 または
 - 2) 生涯にわたる長期維持投与のいずれかを決定するための**重要かつ未解決かつ系統的レビュー実施可能なCQ**を、少なくとも1つ設定
2. そのCQに対する系統的レビューを作成する
3. 作成した**系統的レビュー**や**その他因子**から、**そのCQの出口戦略の推奨**を作成する

CQ1: 抗精神病薬（統合失調症スペクトラム障害の統合失調症）

CQ2: 抗うつ薬（抑うつ障害群のうつ病）

CQ3: 気分安定化薬（双極性障害の双極I型障害）

CQ4: 睡眠薬（睡眠・覚醒障害群の不眠障害）

CQ5: 抗不安薬（不安症群の全般不安症）

CQ6: ADHD治療薬（注意欠如・多動症）

全体の流れ

各向精神薬について班ごとに

1. スコープ作成
2. 系統的レビュー
3. 推奨作成

推奨作成

- 基本的には方向・強弱の2次元のみ
 - ・ 行うことを推奨する
行わないことを推奨する
 - ・ 強く～
弱く～
 - 強く：ほぼ全員に推奨される。
 - 弱く：患者が自身の価値観や好みに基づいて意思決定を行うのを許容。
介入を受け入れる場合も、受け入れない場合もあるだろう。
- 条件付きで行うことも

GRADE : EtDフレームワーク

- (1) この問題は優先課題ですか？
- (2) 診断の正確さは？（診断の診療ガイドラインの場合のみ）
- (3) 利益と害；望ましい効果は十分か？望ましくない効果は大きいのか？
- (4) 全体的なエビデンスの確実性(重大アウトカム)はどの程度か？
- (5) 主アウトカムに置く価値の大きさは、重要な不確実度やばらつきがあるか？
- (6) 望ましくない効果と望ましい効果のバランスは？
- (7) 必要とされるコストや資源（Resource use）は、どれだけか？
- (8) 医療上の不公平への影響は？
- (9) その介入は、主要な関係者に受け入れられますか？
- (10) その介入活用することは、現実的に可能ですか？

BMJ 2016;353:i2016 | doi: 10.1136/bmj.i2016

COI:		
	集団:	背景と重要臨床課題
	介入:	
	対照:	
	主アウトカム:	
	環境(背景):	
	観点:	

基準		判定例	根拠	備考
問題	この問題は優先課題か？	はい	資料の引用または理論的根拠の短い説明	
価値	人が主アウトカムに置く価値の大きさは、重要な不確実度やばらつきがあるか？	不確実度やばらつきがない		
望ましい効果	望ましいと期待された効果はどれほど十分か？	大きい		
望ましくない効果	望ましくないと予想された効果はどれほど大きいのか？	わずか		
エビデンスの確実性	効果のエビデンスの総合的な確実性は何か？	高		
効果のバランス	介入と比較対照に関して、望ましい効果と望ましくない効果のバランスはどうか？	介入側を支持する		
必要とされる資源	必要とされる資源(コスト)はどれほど大きいのか？	大きな節約		
必要とされる資源に関するエビデンスの確実性	必要とされる資源(コスト)に関するエビデンスの確実性は何か？	高		
費用対効果	介入と比較対照に関して、費用対効果はどうか？	介入側を支持する		
公平さ	医療上の不公平への影響はどうか？	減少させる		
受け入れ可能性	その介入は、主要な利害関係者に受け入れられますか？	はい		
実現可能性	その介入活用することは、現実的に可能ですか？	はい		

GRADE アプローチによる基本の4要因

- (1) 全体的なエビデンスの確実性は
- (2) 患者の価値観のばらつきには確実性があるか
- (3) 望ましくない効果に対し、望ましい効果のバランスは確実か
- (4) コストや資源消費は、正味の利益に見合うか

4項目全てがYesではない場合は、多くの場合「弱い推奨」となる。

推奨作成のための情報

- 価値観：アウトカムごとの重要性、患者の視点
- エビデンスの総括：
 - 複数のアウトカム全体を俯瞰する
 - 全体的なエビデンスの確実性 (強さ)
- 望ましい効果と望ましくない効果のバランス
 - 相対効果ではなく、絶対効果で比較
- コスト、費用対効果、保険診療でカバーできるか
- 資源の利用可能性、公平性
- 実行可能性

MINDS : 判断の要約

問題	判断						
	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	中	大		様々	分からない
望ましくない効果	大	中	小	わずか		様々	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			分からない
価値観	重要な不確実性、ばらつきあり	重要な不確実性、ばらつきの可能性あり	重要な不確実性、ばらつきはおそらくなし	重要な不確実性、ばらつきなし			
効果のバランス	対照が優位	対照が恐らく優位	介入も対象も優位ではない	恐らく介入が優位	介入が優位	様々	分からない
必要資源量	大きなコスト	中等度のコスト	無視できる程度のコスト	中等度の節減	大きな節減	様々	分からない
必要資源の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	対照が優位	対照が恐らく優位	介入も対照も優位ではない	恐らく介入が優位	介入が優位	様々	採用研究なし
公平性	減る	恐らく減る	おそらく影響なし	おそらく増える	増える	様々	分からない
宥認性	いいえ	恐らく、いいえ	恐らく、はい	はい		様々	分からない
実行可能性	いいえ	恐らく、いいえ	恐らくはい	はい		様々	分からない

