

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)
分担研究報告書

薬剤安全性の評価の産科ガイドラインへの反映：
診療ガイドラインと利益相反

研究分担者 中山 健夫 京都大学大学院医学研究科 健康情報学 教授

研究要旨

信頼される診療ガイドラインの重要な要件の一つとして適切な利益相反のマネジメントが挙げられている。薬剤安全性の評価を産科ガイドラインへの適切に反映することは、これまで使用を抑制していた可能性のある妊婦に対する薬剤の使用を広げる方向の議論を行うことになる。その場合には特に製薬企業との個人レベル、組織レベル、そして経済的・非経済的な利益相反のマネジメント、その透明性・公正性の確保が、他の領域以上に診療ガイドラインとして信頼性を担保していくための必要条件となるだろう。

A. 目的

信頼される診療ガイドラインの重要な要件の一つとして適切な利益相反のマネジメントが挙げられている。薬剤安全性の評価を産科ガイドラインへの反映するために、留意すべき利益相反の課題について検討を行なった。

B. 研究方法

文献的検討。

C. 結果

診療ガイドライン(clinical practice guidelines: CPG)におけるエビデンスの扱いは個々の研究結果だけでなく、システマティックレビュー(systematic review: SR)から得られる「エビデンス総体(body of evidence)」が重視される¹⁾。CPGは疫学的な手法による臨床研究の結果であるエビデンス総体をもとに、後述する重要な要因を総合的に考慮して推奨(recommendations)を決定する。厳密に作成

されたCPGであっても、個々の臨床場面における意思決定を一つに限定するものではないこと、すなわちCPGには直接的な拘束力がないことを理解し、臨床医にはそれを慎重に活用していく姿勢が求められる²⁾。

CPGの適切な活用には、まずエビデンスに基づく医療(evidence-based medicine: EBM)の適切な理解が鍵となる。1991年にカナダの臨床疫学者Guyattが提唱したEBMは³⁾、質の高い医療を求める社会的な意識の高まりとともに臨床の場に広く普及した。EBMはしばしば「臨床家の勘や経験ではなく、科学的根拠(エビデンス)を重視して行う医療」と説明されるが、EBMを提唱したHaynesらは「現時点の最良の臨床研究によるエビデンス」、「医療者の熟練」、「患者の価値観」、そして「患者の臨床的状況と置かれた環境」をよりよい患者ケアのための意思決定の要因として挙げ、EBMはこれらの要素を統合したものと定義している⁴⁾。すなわち、研究による「エビデンス」と、臨床家の総合判断による実践である

「EBM」は同義ではない。大規模臨床試験の結果としての「エビデンス」だけで「EBM」が確定し、臨床現場の判断が自動的に決まるわけではない。Haynesらが強調する「エビデンスが決めるのではなく、人間が(総合判断で)決める」(“Evidence does not make decisions, people do”)⁵⁾という言葉はEBMの本質と言える。

以前のCPGでは研究によるエビデンス以外の要因の考慮が必ずしも十分ではなかったが、現在の作成法ではエビデンスを尊重しつつ、他の要因を考慮した総合判断で推奨が決定されている。臨床現場では無批判にCPGを利用するのではなく、EBMの4要素に立ち戻り、個別の患者に慎重に適用し活用することで(推奨を「行わない」という選択も含めて)、より良い医療判断に役立てることが求められる。

米国医学研究所は”Clinical Practice Guidelines: We Can Trust”において、信頼される(trustworthy)CPGの要件として以下を挙げている⁶⁾。

- 1 既存のエビデンスのSRに基づく
- 2 専門家や関連組織の代表者など、知識のある学際パネルによって作成される
- 3 患者の中で特に重要な患者グループや患者の希望を適宜考慮している。
- 4 歪曲や偏り、利益相反(conflict of interest: COI)を最小化する明示的で透明性の高い過程に基づく。
- 5 ケアの選択肢とアウトカムを論理的・明示的に説明し、エビデンスの質と推奨の強さの両方を段階づける。
- 6 重要な新エビデンスが現れたら適宜、推奨の更新を考慮する。

日本では1999年に厚生省(現・厚生労働省)がEBMの手法を用いたCPG作成に着手した。2002年から日本医療機能評価機構Mindsが、CPGや関連情報、一般向け解説

などを提供すると共に、CPG策定者向けの情報を提供しており、国内の拠点となっている(図1)。MindsはCPG作成マニュアルを定期的に更新しており、最新版(Mindsマニュアル2020 version 3.0)¹⁾では、CPGを「健康に関する重要な課題について、医療利用者と提供者の意思決定を支援するために、システムティックレビューによりエビデンス総体を評価し、益と害のバランスを勘案して、最適と考えられる推奨を提示する文書」と定義している。

我が国のCPG策定主体は臨床系学会が中心であるため、CPGの策定は、学会内での適切な組織つくりと方針の決定から始まる。

Mindsの作成マニュアル、日本医学会利益相反委員会によるCPG策定参加資格基準ガイドランス(以下、基準ガイドランス)⁷⁾のいずれも、各学会において常設委員会としてCPG統括委員会を設置し、診断、治療、予防にかかるCPGの新たな策定または改訂を行うため、その傘下に個々作業を進めるCPG策定委員会(ガイドライン作成グループ)、SRチーム、外部評価委員(委員会)を設置することを求めている。それらの委員会、グループ、チームに参加するすべての個人本人とその配偶者、1親等親族または収入・財産的利益を共有する者がCOI開示の対象となる。参加者が所属する組織・部門にかかる組織COIの申告については、参加者の研究内容に関連して所属組織・部門(研究機関、病院、学部あるいはセンターなど)の長が受け入れている研究費と奨学(奨励)寄附金の2項目が申告の対象とされている。

これらのCOIは各学会に置かれているCOIを所掌する常設の委員会に報告される。個々のCPGにおける個々の委員のCOIへの対応は、全体の方針は統括委員会で協議され、各論的な運用は各ガイドライン作成グループに委ねられる。基準ガイドランスではCPG策定参加者のCOI管理の手順として図2を示している。参加資格の基本的な考え方としては、参加

候補者の COI 状態が社会的に容認される範囲を超えていると判断される場合や、CPG が策定され、その内容の推奨に関連して、利害を有する当該企業・団体などから、参加者本人またはその配偶者、1親等親族または収入・財産的利益を共有する者に対して直接あるいは間接的に大きな経済的利益がもたらされる可能性が想定される場合には、原則として当該候補者を CPG 策定に参加させるべきでないといわれている。作成グループの委員長については、自己申告された個人 COI と組織 COI をもとに、金額区分①(ガイダンスで示す3区分の内、もっとも低い金額)の各項目の基準値をいずれも超えない場合、策定作業に参画し議決権を持つことが出来るとしている、しかし委員長の立場の影響力の大きさから、ある特定の企業・営利団体に対して金額区分①の項目が複数あり、当該の医療用医薬品などの推奨に大きく影響する可能性があれば、利害関係が少ない委員を副委員長として、その業務を適宜代行させるなどの措置を求めている。

ガイドライン作成グループは CPG の企画書として「スコープ」を作成し、重要臨床課題を明確化して、具体的に取り上げるべき臨床疑問(clinical question:CQ)を決める。各 CQ に対して SR を行い、その結果を参照し、他の要因を考慮した総合判断で推奨を作成し、CPG 草案を作成する。SR とは CQ に対し、恣意的な文献の選択や除外を避け、系統的・明示的に適切な研究を同定、選択、評価を行なうことで作成するレビューであり、偏りの無いエビデンス総体を示すものとなる。

CPG 作成法の世界標準となりつつある GRADE システム⁸⁾、そして Minds による方法は、研究論文としてのエビデンス(総体)と、臨床家や患者を含む様々な立場の関係者の総意形成を大きな特徴としている。推奨を決定する際の議論のポイントとして GRADE から派生した DECIDE プロジェクトが EtD (evidence to decision) フレームワークを開発し、Minds

マニュアル 2020 でもその活用が勧められている。最終的な推奨(「する・しない」の方向性と、「強い・弱い(条件付き)」の強さ)の決定では、投票が行われることが主流になりつつある。その際に、メンバーから事前に開示された経済的・非経済的な COI に基づき、投票の可否を判断する。各 CQ での推奨決定で投票したメンバーの人数と、誰が投票を控えたかも個々に明記する。希少疾患・難病の CPG では、策定に参加する専門家が限られており、製薬企業の治験などに関与していることが少なくないため、一般的な疾患の CPG 作成において望ましいとされる基準に依ると、発言・投票ができるメンバーが過剰に減ってしまう懸念がある。そのような場合には、COI 状態を作成メンバーが認識し、自省的・自制的な議論と投票を行うこと、そのような状況も CPG において記述することで、透明性を高めようとする努力も十分意味があると言える。

CPG の評価法の一つに、AGREE (Appraisal of Guidelines Research and Evaluation) 共同計画による AGREE II⁹⁾がある。これは CPG 作成過程の客観性・透明性を評価する方法として、以下に示す6領域23項目(7段階評価)と総合評価2項目から成り、CPG の信頼性や課題を利用者が判断する手がかりとして広く普及している。このうち「領域6 編集の独立性」の2項目が COI と関連した内容となっている。Sasaki らは、日本の主要24疾患106CPG を調査し、11疾患(46%)では CPG の平均更新期間が5年以上であること、最新版の AGREEII 評価の結果、「領域1:対象と目的(74%)」「領域4 提示の明確さ(69%)」に比して、「領域2 利害関係者の参加(43%)」「領域3 作成の厳密さ(46%)」は中程度、利益相反に関する「領域6 編集の独立性(27%)」は「領域5 適用可能性(24%)」と共に不十分であったことを報告している⁹⁾。

COI マネジメントは公正な学術活動の必須要件であり、個々の研究以上に、臨床・社会

的な影響力が大きい CPG の策定における COI への配慮・対応は大きな課題である。海外では Lenzer による CPG における血栓溶解薬 tPA の推奨度の「格上げ」に米国心臓学会や有力医師への献金が影響していた可能性の指摘 10)、Choudhry によるガイドライン作成者の大半が研究資金供出を受けていたことの指摘 11) など、COI を巡る論文は多い。国内でも MRSA 感染症の治療ガイドライン 2017 年度版(日本感染症学会・日本化学療法学会)の作成委員 24 名のうち 22 名が合計数千万円の謝金(主に講演会の講師謝金)の受領の報告 12) などがある。

日本医学会利益相反委員会は、2017 年 3 月の CPG 策定参加資格基準ガイダンスの公表以降、関係者の意識の向上を目指し、当該学会の組織的な対応を求めている。個々の研究発表を対象とした同委員会の利益相反管理ガイドライン(COI 管理ガイドライン)は 2022 年に改訂され、COI 申告の項目は医学雑誌編集者国際委員会(ICMJE)に準じる形となった 13)。しかし、項目ごとの金額による開示規定は継続されており、「金額を問わずあらゆる COI」とされる国際標準とはまだ乖離がある。海外でも通常の研究活動以上に CPG 策定における COI 管理は厳しく行われている。こうした国際的な潮流を考慮して、先駆的に COI 開示を実施している学会の一つとして日本うつ病学会が挙げられる。たとえば、日本うつ病学会治療ガイドライン I. 双極性障害 2020 には、金額を問わない利益相反が開示されている 14)。

D. 考察 & E. 結論

米国では、サンシャイン法にもとづき、医薬品・医療機器産業から医師への支払いを国として情報公開している。我が国においては、経済(金銭)的な COI について、特定非営利活動法人医療ガバナンス研究所などが中心となって、利益相反データベースを公開している 15)。同

団体は CPG 策定の主体である学会の外側の視点を保って、40 本以上の利益相反に関する学術論文を国際誌に発表している。公開の形に違いはあるが、COI 管理の透明性確保の流れは今後もとどまることはないだろう。さらに経済(金銭)的な COI 以外の COI への対応も今後の大きな課題である。米国 Preventive Services Task Force は、非経済(金銭)的な COI の具体例として、作成母体以外の学会の理事職など、国の委員会や審議会委員、CPG の推奨に関わる研究に従事していることなどを挙げている 16)。Minds 作成マニュアルでは、個人・組織と経済的・経済的以外の 2 軸で COI を分けて記述し、一定の方向性を示しているが、各学会・関係者の共通認識を得るにはまだ至っていないのが現状である。

薬剤安全性の評価を産科ガイドラインへの適切に反映することは、これまで使用を抑制していた可能性のある妊婦に対する薬剤の使用を広げる方向の議論を行うことになる。その場合には特に製薬企業との個人レベル、組織レベル、そして経済的・非経済的な利益相反のマネジメント、その透明性・公正性の確保が、他の領域以上に診療ガイドラインとして信頼性を担保していくための必要条件となるだろう。

[参考文献]

1. 公益財団法人日本医療機能評価機構 Minds 診療ガイドライン作成マニュアル編集委員会. Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver.3.0 https://minds.jcqh.or.jp/s/manual_2020_3_0 (accessed 2023 年 1 月 4 日)
2. 中山健夫. 診療ガイドラインに関する基本知識. 日常診療に活かす診療ガイドライン UP-TO-DATE 2022-2023(門脇孝・小室一成・宮地良樹監修). メディカルレビュー社:東京 2022; 18-23.
3. Guyatt G. Evidence-based medicine. ACP J

- Club. 1991;114: A16
4. Straus SE, Glasziou P, Richardson WS, Haynes RB. Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach it, 6th ed. Churchill Livingstone, 2019.
5. Haynes RB, Devereaux PJ, Guyatt GH. Physicians' and patients' choices in evidence-based practice. *BMJ*. 2002;324(7350):1350.
6. Institute of Medicine. Clinical practice guidelines we can trust. National Academy Press;2011.
7. 日本医学会利益相反委員会. 日本医学会診療ガイドライン策定参加資格基準ガイドランス. Published 2017.
https://jams.med.or.jp/guideline/clinical_guidance.pdf (accessed 2023年1月4日)
8. 相原守夫. 診療ガイドラインのためのGRADE システム(第3版). 凸版メディア;2018
9. Sasaki S, Imura H, Sakai K, Goto Y, Kitazawa K, Neff Y, Fujimoto S, Kaneyama J, Okumura A, Takahashi Y, Nakayama T. Updates to and quality of clinical practice guidelines for high-priority diseases in Japan. *Int J Qual Health Care*. 2019;31(10):G139-G145.
10. Lenzer J. Alteplase for stroke: money and optimistic claims buttress the "brain attack" campaign. *BMJ*. 2002;324:723-9.
11. Choudhry NK, Stelfox HT, Detsky AS. Relationships between authors of clinical practice guidelines and the pharmaceutical industry. *JAMA*. 2002;287:612-7.
12. Saito H, Tani Y, Ozaki A, Sawano T, Shimada Y, Yamamoto K, Tanimoto T. Financial ties between authors of the clinical practice guidelines and pharmaceutical companies: an example from Japan. *Clin Microbiol Infect*. 2019 Aug 8. pii: S1198-743X(19)30417-3.1.
13. 日本医学会利益相反委員会. 日本医学会 COI 管理ガイドライン 2022.
https://jams.med.or.jp/guideline/coi_guidelines_2022.pdf (Accessed 2023年1月4日)
14. 日本うつ病学会. 日本うつ病学会治療ガイドライン I .双極性障害 2020.
https://www.secretariat.ne.jp/jsmd/iinkai/katsudou/data/guideline_sokyoku2020.pdf (Accessed 2023年1月4日)
15. 特定非営利活動法人医療ガバナンス研究所. 製薬マネージャーデータベース「YEN FOR DOCS」. <https://yenfordocs.jp> (Accessed 2023年1月4日)
16. Ngo-Metzger Q, Moyer V, Grossman D, Ebell M, Woo M, Miller T, Brummer T, Chowdhury J, Kato E, Siu A, Phillips W, Davidson K, Phipps M, Bibbins-Domingo K. Conflicts of Interest in Clinical Guidelines: Update of U.S. Preventive Services Task Force Policies and Procedures. *Am J Prev Med*. 2018;54(1):S70-S80.
- F. 健康危機情報
なし
- G. 研究発表
中山健夫. 利益相反(COI)マネジメント:国内外の動向. 第25回 日本医療機能評価機構 Minds 診療ガイドライン作成に関する意見交換会 2023年2月10日
奥村晃子, 中山健夫. がん診療ガイドラインの普及・評価と問題点について. 腫瘍内科(印刷中)
中山健夫. 診療ガイドライン策定と利益相反. 「臨床研究の倫理と利益相反—マネージメントと考え方—」 クリニコ出版(近刊)
- H. 知的所有権の取得状況
なし