

推奨作成関連資料② CQ1-3, CQ1-4

1-22 CQ1-3, CQ1-4 文献検索式と文献選択

1-23 CQ1-3 エビデンスプロファイル

1-24 CQ1-3 Evidence to Decision テーブル

1-25 CQ1-3 アブストラクトテーブル (RCT)

1-26 CQ1-3 リスクバイアステーブル (RCT)

1-27 CQ1-3 リスク・バイアスサマリーとグラフ (RCT)

1-28 CQ1-3 フォレストプロット (RCT)

1-29 CQ1-3 結果のまとめ (SoF) テーブル (RCT)

1-30 CQ1-4 エビデンスプロファイル

1-31 CQ1-4 Evidence to Decision テーブル

1-32 CQ1-4 アブストラクトテーブル (RCT)

1-33 CQ1-4 リスク・バイアステーブル (RCT)

1-34 CQ1-4 リスク・バイアスサマリーとグラフ (RCT)

1-35 CQ1-4 フォレストプロット (RCT)

1-36 CQ1-4 結果のまとめ (SoF) テーブル (RCT)

資料作成：難治性血管炎に関する調査研究班 中・小型血管炎臨床分科会システマティックレビューチーム

本資料を無断で、複製、転用等する事を禁じます。なお、資料の内容を雑誌、書籍、CD-ROM 等へ転載、掲載する場合は、事前に 株式会社 診断と治療社 へご連絡下さい。

1-22 CQ1-3, CQ1-4 文献検索式と文献選択

◆PubMed 検索式

#7 Add Search #5 AND #6 56 11:47:06

#6 Add Search rituximab 13411 11:46:50

#5 Add Search #1 AND #2 AND #3 AND #4 339 10:20:01

#4 Add Search (Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("1994"[PDAT] : "3000"[PDAT])) 7665228 10:19:43

#3 Add Search (("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Controlled Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trial"[PT] OR "Case-Control Studies"[MH] OR "Cohort Studies"[MH] OR randomized[TIAB] OR randomly[TIAB] OR trial[TIAB] OR groups[TIAB]) NOT "Case Reports"[PT]) 3329496 10:19:25

#2 Add Search cyclophosphamide 62732 10:17:40

#1 Add Search ("Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis"[MH] OR (((antibodies OR antibody) AND (antineutrophil OR anti-neutrophil) AND cytoplasmic) OR anca AND vasculitis) OR (microscopic polyangiitis) OR "Granulomatosis with Polyangiitis"[MH] OR "Churg-Strauss Syndrome"[MH] OR (renal limited vasculitis) OR (small vessel vasculitis) OR (rapidly progressive glomerulonephritis) OR (pauci immune glomerulonephritis) OR (crescentic glomerulonephritis)) 14950 10:16:19

検索日 : 2015/1/12

◆医中誌検索式

CQ1-3

#1 ((血管炎-抗好中球細胞質抗体関連/TH or ANCA 関連血管炎/AL) or 血管炎-抗好中球細胞質抗体関連/TH or 顕微鏡的多発血管炎/TH or 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/TH or 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/TH or 多発血管炎性肉芽腫症/TH or 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/TH or (腎限局/AL and (血管炎/TH or 血管炎/AL)) or (pauci/AL and immune/AL) or 糸球体腎炎-急速進行性/TH or 抗糸球体基底膜抗体症/TH or ((多発動脈炎-結節性/TH or 多発動脈炎-結節性/AL) or (多発動脈炎-結節性/TH or 結節性多発動脈炎/AL) or (多発動脈炎-結節性/TH or 結節性多発動脈炎/AL) or (多発動脈炎-結節性/TH or 結節性動脈周囲炎/AL) and ((PDAT=1994/01/01:2006/12/31) or (DT=1994:2006)))) not (エリテマトーデス-全身性/TH or 全身性エリテマトーデス/AL or Goodpasture 症候群/AL or グッドパステア-症候群/AL or (IgA/TH and 血管炎/TH) or Henoch-Schoenlein/AL) 11,559

#2 ((血管炎-抗好中球細胞質抗体関連/TH or ANCA 関連血管炎/AL) or 血管炎-抗好中球細胞質抗体関連/TH or 顕微鏡的多発血管炎/TH or 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/TH or 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/TH or 多発血管炎性肉芽腫症/TH or 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/TH or (腎限局/AL and (血管炎/TH or 血管炎/AL)) or (pauci/AL and immune/AL) or 糸球体腎炎-急速進行性/TH or 抗糸球体基底膜抗体症/TH or ((多発動脈炎-結節性/TH or 多発動脈炎-結節性/AL) or (多発動脈炎-結節性/TH or 結節性多発動脈炎/AL) or (多発動脈炎-結節性/TH or 結節性多発動脈炎/AL) or (多発動脈炎-結節性/TH or 結節性動脈周囲炎/AL) and ((PDAT=1994/01/01:2006/12/31) or (DT=1994:2006)))) and (エリテマトーデス-全身性/TH or 全身性エリテマトーデス/AL or Goodpasture 症候群/AL or グッドパステア-症候群/AL or (IgA/TH and 血管炎/TH) or Henoch-Schoenlein/AL) 808

#3 #1 or #2 12,367

#4 (RD=メタアナリシス or RD=ランダム化比較試験 or RD=準ランダム化比較試験 or RD=比較研究 or コホート研究/TH or 症例対照研究/TH) and (CK=ヒト and (CK=成人(19~44) or CK=中年(45~64) or CK=高齢者(65~) or CK=高齢者(80~)) and PDAT=1994/01/01:2014/12/31) and (PT=原著論文) and (LA=日本語) 72,640

#5 #3 and #4 23

#6 ((Cyclophosphamide/TH or Cyclophosphamide/AL) or シクロホスファミドパルス/AL) and ((Rituximab/TH or Rituximab/AL) and or リツキシマブ/AL) 0

#7 #5 and #6 0

検索日 : 2015/1/13

CQ1-4

#1 ((血管炎-抗好中球細胞質抗体関連/TH or ANCA 関連血管炎/AL) or 血管炎-抗好中球細胞質抗体関連/TH or 顕微鏡的多発血管炎/TH or 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/TH or 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/TH or 多発血管炎性肉芽腫症/TH or 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/TH or (腎限局/AL and (血管炎/TH or 血管炎/AL)) or (pauci/AL and immune/AL) or 糸球体腎炎-急速進行性/TH or 抗糸球体基底膜抗体症/TH or ((多発動脈炎-結節性/TH or 多発動脈炎-結節性/AL) or (多発動脈炎-結節性/TH or 結節性多発動脈炎/AL) or (多発動脈炎-結節性/TH or 結節性多発動脈炎/AL) or (多発動脈炎-結節性/TH or 結節性動脈周囲炎/AL) and ((PDAT=1994/01/01:2006/12/31) or (DT=1994:2006)))) not (エリテマトーデス-全身性/TH or 全身性エリテマトーデス/AL or Goodpasture 症候群/AL or グッドパスチャー症候群/AL or (IgA/TH and 血管炎/TH) or Henoch-Schoenlein/AL) 11,559

#2 ((血管炎-抗好中球細胞質抗体関連/TH or ANCA 関連血管炎/AL) or 血管炎-抗好中球細胞質抗体関連/TH or 顕微鏡的多発血管炎/TH or 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/TH or 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/TH or 多発血管炎性肉芽腫症/TH or 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/TH or (腎限局/AL and (血管炎/TH or 血管炎/AL)) or (pauci/AL and immune/AL) or 糸球体腎炎-急速進行性/TH or 抗糸球体基底膜抗体症/TH or ((多発動脈炎-結節性/TH or 多発動脈炎-結節性/AL) or (多発動脈炎-結節性/TH or 結節性多発動脈炎/AL) or (多発動脈炎-結節性/TH or 結節性多発動脈炎/AL) or (多発動脈炎-結節性/TH or 結節性動脈周囲炎/AL) and ((PDAT=1994/01/01:2006/12/31) or (DT=1994:2006)))) and (エリテマトーデス-全身性/TH or 全身性エリテマトーデス/AL or Goodpasture 症候群/AL or グッドパスチャー症候群/AL or (IgA/TH and 血管炎/TH) or Henoch-Schoenlein/AL) 808

#3 #1 or #2 12,367

#4 (RD=メタアナリシス or RD=ランダム化比較試験 or RD=準ランダム化比較試験 or RD=比較研究 or コホート研究/TH or 症例対照研究/TH) and (CK=ヒト and (CK=成人(19~44) or CK=中年(45~64) or CK=高齢者(65~) or CK=高齢者(80~)) and PDAT=1994/01/01:2014/12/31) and (PT=原著論文) and (LA=日本語) 72,640

#5 #3 and #4 23

#6 ((Cyclophosphamide/TH or Cyclophosphamide/AL) or 経口シクロホスファミド/AL) and ((Rituximab/TH or Rituximab/AL) or リツキシマブ/AL) 2,820

#7 #5 and #6 0

検索日 : 2015/1/13

◆CENTRAL 検索式

#1
MeSH descriptor: [Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis] explode all trees 72

#2
(((antibody antineutrophil cytoplasmic) or anca) and vasculitis) or (microscopic polyangiitis) or (Granulomatosis with Polyangiitis) or (Churg Strauss Syndrome) or (renal limited vasculitis) or (small vessel vasculitis) or (rapidly progressive glomerulonephritis) or (pauci immune glomerulonephritis) or (crescentic glomerulonephritis):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 178

#3
#1or #2 197

#4
cyclophosphamide:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 7018

#5
#3 and #4 110

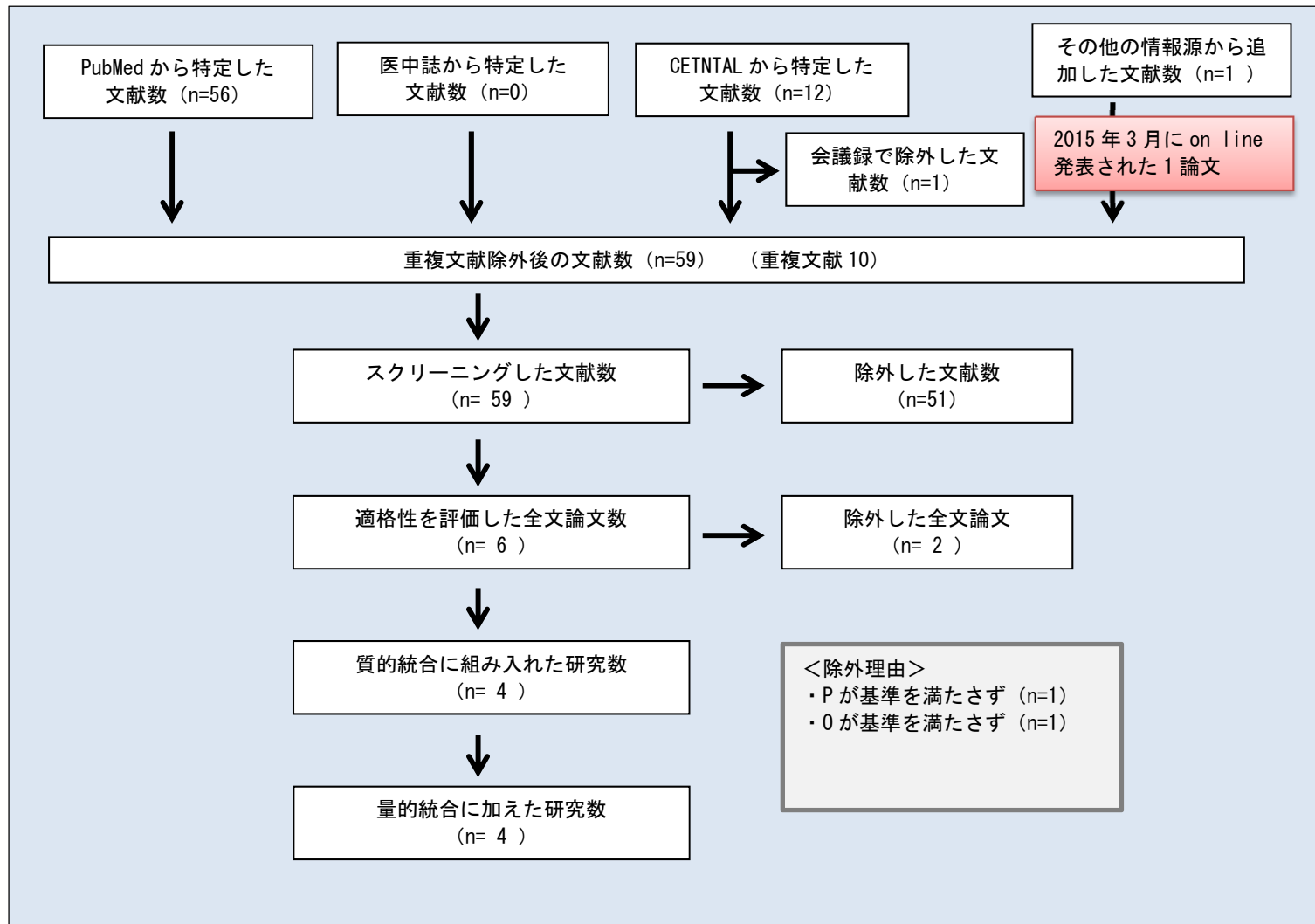
#6
rituximab:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1110

#7
#5 and #6 26

Publication Year from 1994 to 2015, in Trials

検索日 : 2015/1/13

◆文献選択



1-23 CQ1-3 エビデンスプロファイル*

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	RTX	IVCY	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
死亡（12 か月）												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ¹	none	6/33 (18.2%)	1/11 (9.1%)	RR 2.00 (0.27 to 14.84)	91 more per 1,000 (from 66 fewer to 1,000 more)	⊕⊕○○ LOW ¹	CRITICAL
寛解（12 か月）（2 か月以上 BVAS 0）												
1	randomised trials	serious ²	not serious	not serious	serious ³	none	30/33 (90.9%)	10/11 (90.9%)	RR 1.00 (0.81 to 1.24)	0 fewer per 1,000 (from 173 fewer to 218 more)	⊕⊕○○ LOW ^{2,3}	CRITICAL
寛解（12 か月）（6 か月以上維持された寛解）												
1	randomised trials	serious ²	not serious	not serious	very serious ¹	none	25/33 (75.8%)	9/11 (81.8%)	RR 0.93 (0.66 to 1.30)	57 fewer per 1,000 (from 245 more to 278 fewer)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,2}	CRITICAL
重篤合併症発現（12 か月）（grade3 以上）												
1	randomised trials	serious ²	not serious	not serious	very serious ¹	none	14/33 (42.4%)	4/11 (36.4%)	RR 1.17 (0.49 to 2.80)	62 more per 1,000 (from 185 fewer to 655 more)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,2}	CRITICAL
重篤合併症発現（12 か月）（入院を要するまたは生命の危険）												
1	randomised trials	serious ²	not serious	not serious	very serious ¹	none	12/33 (36.4%)	4/11 (36.4%)	RR 1.00 (0.41 to 2.47)	0 fewer per 1,000 (from 215 fewer to 535 more)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,2}	CRITICAL
重篤感染症発現（12 か月）												
1	randomised trials	serious ²	not serious	not serious	very serious ¹	none	6/33 (18.2%)	2/11 (18.2%)	RR 1.00 (0.24 to 4.25)	0 fewer per 1,000 (from 138 fewer to 591 more)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,2}	CRITICAL
再燃（12 か月）（2 か月以上寛解達成者における再燃）												
1	randomised trials	serious ²	not serious	not serious	very serious ¹	none	4/30 (13.3%)	1/10 (10.0%)	RR 1.33 (0.17 to 10.58)	33 more per 1,000 (from 83 fewer to 958 more)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,2}	IMPORTANT
死亡（24 か月）												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ¹	none	6/33 (18.2%)	3/11 (27.3%)	RR 0.67 (0.20 to 2.23)	90 fewer per 1,000 (from 218 fewer to 335 more)	⊕⊕○○ LOW ¹	CRITICAL
寛解（24 か月）（6 か月以上維持された寛解）												
1	randomised trials	serious ²	not serious	not serious	very serious ¹	none	20/33 (60.6%)	7/11 (63.6%)	RR 0.95 (0.56 to 1.61)	32 fewer per 1,000 (from 280 fewer to 388 more)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,2}	CRITICAL

末期腎不全（24 か月）(ESRD/生存者)												
1	randomised trials	serious ²	not serious	not serious	very serious ¹	none	2/27 (7.4%)	0/8 (0.0%)	RR 1.61 (0.08 to 30.46)	0 fewer per 1,000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,2}	CRITICAL
重篤合併症発現（24 か月）(grade3 以上)												
1	randomised trials	serious ²	not serious	not serious	very serious ¹	none	16/33 (48.5%)	4/11 (36.4%)	RR 1.33 (0.57 to 3.14)	120 more per 1,000 (from 156 fewer to 778 more)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,2}	CRITICAL
重篤合併症発現（24 か月）(入院を要するまたは生命の危険)												
1	randomised trials	serious ²	not serious	not serious	very serious ¹	none	20/33 (60.6%)	4/11 (36.4%)	RR 1.67 (0.73 to 3.82)	244 more per 1,000 (from 98 fewer to 1,000 more)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,2}	CRITICAL
重篤感染症発現（24 か月）												
1	randomised trials	serious ²	not serious	not serious	very serious ¹	none	11/33 (33.3%)	2/11 (18.2%)	RR 1.83 (0.48 to 7.02)	151 more per 1,000 (from 95 fewer to 1,000 more)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,2}	CRITICAL
再燃（24 か月）(2 か月以上寛解達成者における再燃)												
1	randomised trials	serious ²	not serious	not serious	very serious ¹	none	7/30 (23.3%)	2/10 (20.0%)	RR 1.17 (0.29 to 4.73)	34 more per 1,000 (from 142 fewer to 746 more)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,2}	IMPORTANT

CI: Confidence interval, RR: Risk ratio
* : 採用されたもののデータが利用できず解析できなかったアウトカムは、表に記載していない。
1. 効果推定値の信頼区間は相当な利益と相当な害の双方の臨床決断閾値をまたぐため。
2. 盲検化されていない。
3. イベント数・サンプル数が最適情報量の基準を満たさないため。

1-24 CQ1-3 Evidence to Decision テーブル

基準 CRITERIA		判定 JUDGEMENTS	リサーチエビデンス RESEARCH EVIDENCE	追加事項 ADDITIONAL CONSIDERATIONS
問題 PROBLEM	その問題は優先順位が高いですか？ Is there a problem priority?	<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらくいいえ <input type="radio"/> 不確実 <input type="radio"/> おそらくはい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない	記載の根拠となるエビデンスなし	AAV の寛解導入治療において、標準的治療法である IVCY が禁忌または効果不十分な患者、または再発・再燃患者において、代替治療が必要である。
	より重篤な問題や緊急性のある問題は、より優先順位が高くなる			
その治療の利益と害 BENEFITS & HARMS OF THE OPTIONS	このエビデンスの全体的な信頼性（確信の程度）はどれですか？ What is the overall certainty of this evidence?	<input type="radio"/> 研究なし <input checked="" type="radio"/> 非常に低い <input type="radio"/> 低い <input type="radio"/> 中等度 <input type="radio"/> 高い	エビデンスの全体的な信頼性 →エビデンスプロファイルの“Quality”を参照 予想される望ましい効果・望ましくない効果の大きさ →エビデンスプロファイルの“Effect”を参照	なし
	主要なアウトカムにどれだけの価値を置くかについて、重大な不確実性がありますか？ Is there important uncertainty about how much people value the main outcomes?	<input type="radio"/> 不確実性や多様性が大きい <input type="radio"/> 不確実性や多様性が大きい可能性 <input type="radio"/> 大きな不確実性や多様性がない可能性 <input checked="" type="radio"/> 大きな不確実性や多様性がない <input type="radio"/> 価値を置いているかどうか不明		CQ1-1 と同様。 VI 患者アンケート調査【1】 - (5) (p36 図 5) 参照
	予想される望ましい効果は大きいですか？ Are the desirable anticipated effects large?	<input type="radio"/> いいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> 不明 <input type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない		本邦のコホート研究における治療データは推奨作成関連資料⑥ 共通資料 A『わが国でのコホート研究の治療成績』参照
	予想される望ましくない効果は小さいですか？ Are the undesirable anticipated effects small?	<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> 不明 <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない		RTX の方が多い方向だが、有意ではない 本邦のコホート研究における合併症の頻度については VII 害について「2.1 重篤な感染症の発現状況」(p39)参照。 CY の膀胱癌リスク増加については VII 害について「3.2.3 悪性腫瘍リスク」(p41)参照。
	望ましい効果は望ましくない効果よりも大きいですか？ Are the desirable effects large relative to undesirable effects?	<input type="radio"/> いいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> 不明 <input type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない		

資源利用 RESOURCE USE	必要とされる資源は少ないですか？ Are the resources required small?	<input type="radio"/> いいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> 不明 <input type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない	記載の根拠となるエビデンスなし	学会・研究班によるステートメントにて、「RTX 療法は、緊急時に十分な対応ができる医療施設において、AAV の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例にのみ行うことが望ましい」とされており、投与可能な施設と不可能な施設がある。RTXの方がコストを要する。 推奨作成関連資料⑥ 共通資料 C『日本腎臓学会都道府県別専門医数』 共通資料 D『日本リウマチ学会都道府県別内科系専門医数』 共通資料 E『日本呼吸器学会都道府県別専門医数』 参照
	増分コストは正味の利益（利益から害を引いた残り）に比べて小さいですか？ Is the incremental cost small relative to the net benefits?	<input type="radio"/> いいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> 不明 <input type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない	（追加事項） コストは 推奨作成関連資料⑥ 共通資料 F『モデルケースにおける医療費』 参照 (1) 寛解導入治療（24 週間） ①GC のみを行った場合 ②GC+IVCY 750mg/4 週、 ③GC+RTX 500mg/週×4 (4) 合併症のコスト ①肺炎で 2 週間入院 ②腎盂腎炎で 2 週間入院	RTX は効果の割にコストがかかる VI 患者アンケート調査【2】-(3) (p37 図 8)参照
公平さ EQUITY	健康格差への影響は何でしょうか？ What would be the impact on health inequities? 健康格差を減らす政策やプログラムはより優先される	<input type="radio"/> 増加 <input type="radio"/> たぶん増加 <input type="radio"/> 不明 <input type="radio"/> たぶん減少 <input type="radio"/> 減少 <input checked="" type="radio"/> 一概には言えない	特定疾患医療受給者証による自己負担限度額 入院：0～23,100 円/月 外来：0～11,550 円/月 （対象患者が生計中心者の場合、限度額は上記の 1/2） 推奨作成関連資料⑥ 共通資料 F『モデルケースにおける医療費』 の直接医療費と特定疾患医療受給者証による医療費助成後の自己負担額	IVCY, RTX とともに施設によって入院・外来、あるいは 1 泊・2 泊などの違いがあり、施設によって異なる自己負担費用が発生する可能性あり。
受け入れ ACCEPTABILITY	そのオプションは主要なステークホルダーに受け入れられますか？ Is the option acceptable to key stakeholders?	<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない	記載の根拠となるエビデンスなし	RTX は保険収載されている。しかし、RTX は CY に比べて薬剤費は高価なため、保険者や行政には歓迎されない可能性がある。
実現可能性 FEASIBILITY	そのオプションは実現が可能ですか？ Is the option feasible to implement?	<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> 不確実 <input type="radio"/> たぶんはい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない	記載の根拠となるエビデンスなし	VI 患者アンケート調査【2】-(3) (p37 図 8)参照

1-25 CQ1-3 アブストラクトテーブル (RCT)

◆Jones RB, et al, N Engl J Med 2010;363:211-232.

試験デザイン	RCT (open-label, two-group, parallel design, randomized trial) RITUXVAS 試験
主な実施国	44 patients from eight centers in Europe and Australia
組み入れ基準 (EUVAS 病型分類などもあれば記載)	新たに診断された GPA/MPA/腎限局血管炎 (EGPA や SLE は対象外) + 腎障害 (生検で証明された壊死性腎炎または尿赤血球沈査または尿赤血球円柱), ANCA 陽性
除外基準	過去の CY 使用, HBeAg 陽性・HCVA b 陽性・HIV の既感染, 悪性腫瘍既往
介入方法	①RTX 群: RTX 375 mg/m ² /wk ×4 (第 1, 2, 3, 4 週) + IVCY 15 mg/kg ×2 (第 1, 3 週) + mPSL 1g 【33 例】 ②コントロール群: IVCY (3~6 か月, 2 週ごと, 計 6-10 回) + mPSL 1g → (3~6 か月で寛解となったら) AZA 2 mg/kg 【11 例】 ※両群ともステロイドについては, mPSL 1000mg のパルス を 1 回後, PSL 1mg/kg (最大 60mg) で開始し, 0.75mg/kg (1 週後) →0.5mg/kg (2 週後) →0.4mg/kg (3 週後) →0.33mg/kg (6 週後) →0.25mg/kg (8 週後) →12.5mg (16 週後までに) →10mg (20 週後までに) →7.5mg (24 週後までに) →5mg (28 週後までに) →0mg (18~24 か月までに) と漸減する.
観察期間	12 か月
寛解, 再燃などの定義	◆ 寛解: 2 か月以上 BVAS 0 点を維持. ◆ 維持された寛解: 少なくとも 6 か月の BVAS 0 点. ◆ 再燃: BVAS で反映される活動性血管炎による疾患活動性の再発ないし新規出現 ◆ 進行性疾患: 血尿または蛋白尿が持続し, GFR の改善がないか, BVAS で示される主要腎外病変が持続
評価可能なアウトカムと評価時期	寛解 (12 か月時点での維持された寛解), 重篤合併症発現, 重篤感染症発現, 患者 QOL (SF-36), 再燃: 12 か月
参加者の年齢 (平均など)	年齢中央値: 68 歳 (RTX 群), 67 歳 (コントロール群)
参加者の基礎疾患内訳	GPA: 18 例・4 例, MPA: 12 例・4 例, 腎限局血管炎: 3 例・3 例 (RTX 群・コントロール群)
腎病変患者の割合 (記載あれば)	100%
腎病変 (Cr など) 程度	GFR 中央値 (第 1-3 四分値): 20 (5~44)・12 (9~33) mL/min/1.73m ² (RTX 群・コントロール群)

◆Jones RB, et al. Ann Rheum Dis 2015;74:1178-1182.

試験デザイン	RCT (open-label, two-group, parallel design, randomized trial) RITUXVAS 試験
主な実施国	44 patients from eight centers in Europe and Australia
組み入れ基準 (EUVAS 病型分類などもあれば記載)	新たに診断された GPA/MPA/腎限局血管炎 (EGPA や SLE は対象外) + 腎障害 (生検で証明された壊死性腎炎または尿赤血球沈査または尿赤血球円柱), ANCA 陽性
除外基準	過去の CY 使用, HBeAg 陽性・HCVA b 陽性・HIV の既感染, 悪性腫瘍既往
介入方法	①RTX 群: RTX 375mg/m ² /wk ×4 (第 1, 2, 3, 4 週) + IVCY 15mg/kg ×2 (第 1, 3 週) + mPSL 1g 【33 例】 ②コントロール群: IVCY (3~6 か月, 2 週ごと, 計 6~10 回) + mPSL 1g → (3~6 か月で寛解となったら) AZA 2mg/kg 【11 例】 ※両群ともステロイドについては, mPSL 1,000mg のパルス を 1 回後, PSL 1mg/kg (最大 60mg) で開始し, 0.75mg/kg (1 週後) →0.5mg/kg (2 週後) →0.4mg/kg (3 週後) →0.33mg/kg (6 週後) →0.25mg/kg (8 週後) →12.5mg (16 週後までに) →10mg (20 週後までに) →7.5mg (24 週後までに) →5mg (28 週後までに) →0mg (18~24 か月までに) と漸減する.
観察期間	24 か月
寛解, 再燃などの定義	◆ 寛解: 2 か月以上 BVAS 0 点を維持. ◆ 維持された寛解: 少なくとも 6 か月の BVAS 0 点. ◆ 再燃: BVAS で反映される活動性血管炎による疾患活動性の再発ないし新規出現 ◆ 進行性疾患: 血尿または蛋白尿が持続し, GFR の改善がないか, BVAS で示される主要腎外病変が持続
評価可能なアウトカムと評価時期	寛解 (24 か月時点での維持された寛解), 重篤合併症発現, 重篤感染症発現, 患者 QOL (SF-36), 非再燃率: 24 か月
参加者の年齢 (平均など)	年齢中央値: 68 歳 (RTX 群), 67 歳 (コントロール群)
参加者の基礎疾患内訳	GPA: 18 例・4 例, MPA: 12 例・4 例, 腎限局血管炎: 3 例・3 例 (RTX 群・コントロール群)
腎病変患者の割合 (記載あれば)	100%
腎病変 (Cr など) 程度	GFR 中央値 (第 1-3 四分値): 20 (5~44)・12 (9~33) mL/min/1.73m ² (RTX 群・コントロール群)

1-26 CQ1-3 リスク・バイアステーブル(RCT)

	研究内容の特徴			主な結果				Risk of Bias							その他
アウトカム の種類	著者名・ 報告年	方法 (RCT?)	介入方法 (簡単に)	介入群 全症例数	介入群 イベント 症例数	対照群 全症例数	対照群 イベント 症例数	割り付け 方法	割り付け の隠ぺい	対象者・ ケア提供者 の 盲検化	アウトカム 評価者 の盲検化	不完全な アウトカム	アウトカム 報告 バイアス	その他バイアス (早期試験中 止・医療機関数)	バイアスの コメント (high のとき 理由を記載)
12 か月 死亡	Jones, 2010	RCT	RTX 375 mg/m2/wk × 4 (第 1, 2, 3, 4 週) + IVCY 15 mg/kg × 2 (第 1, 3 週) + mPSL 1g (介入群) または IVCY (3~6 か月, 2 週ごと, 計 6~10 回) + mPSL 1g → (3~6 か月で寛解となったら) AZA 2 mg/kg (対照群). 全例 GC パルス+経口 GC あり.	33	6	11	1	low	low	low	low	low	low	low	オープン試験であり, 盲検化がない. ただし, 生存率については, hard endpoint として, 「対象者・ケア提供者の盲検化」「アウトカム評価者の盲検化」は low にする.
12 か月 寛解 (2 か月以上 BVAS 0)	Jones, 2010	RCT	RTX 375 mg/m2/wk × 4 (第 1, 2, 3, 4 週) + IVCY 15 mg/kg × 2 (第 1, 3 週) + mPSL 1g (介入群) または IVCY (3~6 か月, 2 週ごと, 計 6~10 回) + mPSL 1g → (3~6 か月で寛解となったら) AZA 3 mg/kg (対照群). 全例 GC パルス+経口 GC あり.	33	30	11	10	low	low	high	high	low	low	low	オープン試験であり, 盲検化がない.
12 か月 寛解 (6 か月以上維持された寛解)	Jones, 2010	RCT	RTX 375 mg/m2/wk × 4 (第 1, 2, 3, 4 週) + IVCY 15 mg/kg × 2 (第 1, 3 週) + mPSL 1g (介入群) または IVCY (3~6 か月, 2 週ごと, 計 6~10 回) + mPSL 1g → (3~6 か月で寛解となったら) AZA 4 mg/kg (対照群). 全例 GC パルス+経口 GC あり.	33	25	11	9	low	low	high	high	low	low	low	オープン試験であり, 盲検化がない.

12 か月 重篤合併症 発現 (grade3 以上)	Jones, 2010	RCT	RTX 375 mg/m2/wk ×4 (第1, 2, 3, 4 週) + IVCY 15 mg/kg ×2 (第1, 3 週)+mPSL 1g (介入群) または IVCY (3~6 か月,2 週ごと, 計 6~10 回)+ mPSL 1g → (3~6 か月で寛解となったら) AZA 5 mg/kg (対照群). 全例 GC パルス+経口 GC あり.	33	14	11	4	low	low	high	high	low	low	low	オープン試験であり, 盲検化がない.
12 か月 重篤合併症 発現 (入院を要するまたは生命の危険)	Jones, 2010	RCT	RTX 375 mg/m2/wk ×4 (第1, 2, 3, 4 週) + IVCY 15 mg/kg ×2 (第1, 3 週)+mPSL 1g (介入群) または IVCY (3~6 か月,2 週ごと, 計 6~10 回)+ mPSL 1g → (3~6 か月で寛解となったら) AZA 6 mg/kg (対照群). 全例 GC パルス+経口 GC あり.	33	12	11	4	low	low	high	high	low	low	low	オープン試験であり, 盲検化がない.
12 か月 重篤感染症 発現	Jones, 2010	RCT	RTX 375 mg/m2/wk ×4 (第1, 2, 3, 4 週) + IVCY 15 mg/kg ×2 (第1, 3 週)+mPSL 1g (介入群) または IVCY (3~6 か月,2 週ごと, 計 6~10 回)+ mPSL 1g → (3~6 か月で寛解となったら) AZA 7 mg/kg (対照群). 全例 GC パルス+経口 GC あり.	33	6	11	2	low	low	high	high	low	low	low	オープン試験であり, 盲検化がない.
12 か月 再燃 (2 か月以上寛解達成者における再燃)	Jones, 2010	RCT	RTX 375 mg/m2/wk ×4 (第1, 2, 3, 4 週) + IVCY 15 mg/kg ×2 (第1, 3 週)+mPSL 1g (介入群) または IVCY (3~6 か月,2 週ごと, 計 6~10 回)+ mPSL 1g → (3~6 か月で寛解となったら) AZA 8 mg/kg (対照群). 全例 GC パルス+経口 GC あり.	30	4	10	1	low	low	high	high	low	low	low	オープン試験であり, 盲検化がない. 2 か月以上寛解達成者における再燃

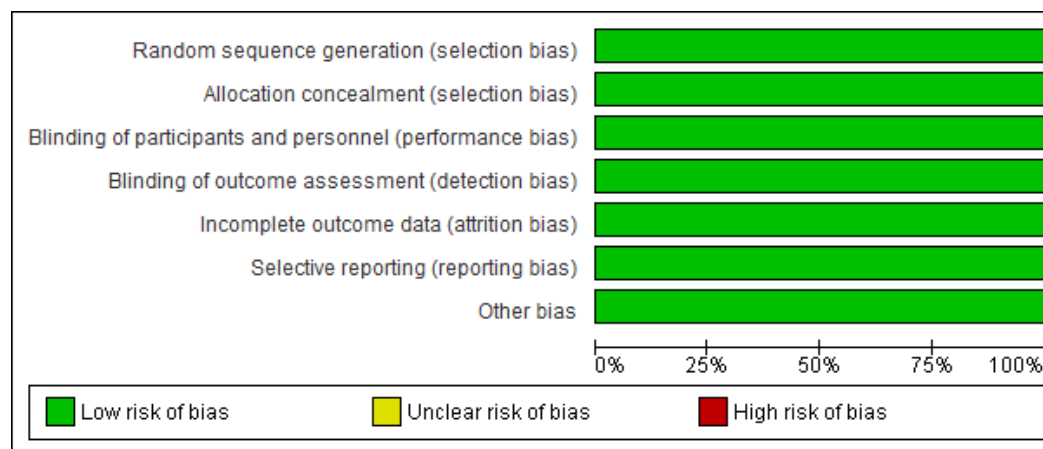
24 か月 死亡	Jones, 2010 (Jones, 2015)	RCT	RTX 375 mg/m2/wk ×4 (第1, 2, 3, 4 週) + IVCY 15 mg/kg ×2 (第1, 3 週)+mPSL 1g (介入群) または IVCY (3~6 か月,2 週ごと, 計 6~10 回)+ mPSL 1g → (3 ~6 か月で寛解となったら) AZA 2 mg/kg (対照群). 全例 GC パル ス+経口 GC あり.	33	6	11	3								
24 か月 寛解 (6 か月以 上維持され た寛解)	Jones, 2010 (Jones, 2015)	RCT	RTX 375 mg/m2/wk ×4 (第1, 2, 3, 4 週) + IVCY 15 mg/kg ×2 (第1, 3 週)+mPSL 1g (介入群) または IVCY (3~6 か月,2 週ごと, 計 6~10 回)+ mPSL 1g → (3 ~6 か月で寛解となったら) AZA 3 mg/kg (対照群). 全例 GC パル ス+経口 GC あり.	33	20	11	7								
24 か月 末期腎不全 (ESRD/生存 者)	Jones, 2010 (Jones, 2015)	RCT	RTX 375 mg/m2/wk ×4 (第1, 2, 3, 4 週) + IVCY 15 mg/kg ×2 (第1, 3 週)+mPSL 1g (介入群) または IVCY (3~6 か月,2 週ごと, 計 6~10 回)+ mPSL 1g → (3 ~6 か月で寛解となったら) AZA 4 mg/kg (対照群). 全例 GC パル ス+経口 GC あり.	27	2	8	0								
24 か月 重篤合併症 発現 (grade3 以 上)	Jones, 2010 (Jones, 2015)	RCT	RTX 375 mg/m2/wk ×4 (第1, 2, 3, 4 週) + IVCY 15 mg/kg ×2 (第1, 3 週)+mPSL 1g (介入群) または IVCY (3~6 か月,2 週ごと, 計 6~10 回)+ mPSL 1g → (3 ~6 か月で寛解となったら) AZA 5 mg/kg (対照群). 全例 GC パル ス+経口 GC あり.	33	16	11	4								

24 か月 重篤合併症 発現 (入院を要 するまたは 生命の危険)	Jones, 20 10 (Jones, 2015)	RCT	RTX 375 mg/m2/wk × 4 (第 1, 2, 3, 4 週) + IVCY 15 mg/kg × 2 (第 1, 3 週) + mPSL 1g (介入群) または IVCY (3~6 か月, 2 週ごと, 計 6~10 回) + mPSL 1g → (3 ~6 か月で寛解となったら) AZA 6 mg/kg (対照群). 全例 GC パル ス+経口 GC あり.	33	20	11	4								
24 か月 重篤感染症 発現	Jones, 20 10 (Jones, 2015)	RCT	RTX 375 mg/m2/wk × 4 (第 1, 2, 3, 4 週) + IVCY 15 mg/kg × 2 (第 1, 3 週) + mPSL 1g (介入群) または IVCY (3~6 か月, 2 週ごと, 計 6~10 回) + mPSL 1g → (3 ~6 か月で寛解となったら) AZA 7 mg/kg (対照群). 全例 GC パル ス+経口 GC あり.	33	11	11	2								
24 か月 再燃	Jones, 20 10 (Jones, 2015)	RCT	RTX 375 mg/m2/wk × 4 (第 1, 2, 3, 4 週) + IVCY 15 mg/kg × 2 (第 1, 3 週) + mPSL 1g (介入群) または IVCY (3~6 か月, 2 週ごと, 計 6~10 回) + mPSL 1g → (3 ~6 か月で寛解となったら) AZA 8 mg/kg (対照群). 全例 GC パル ス+経口 GC あり.	30	7	10	2								2 か月以上寛解達成 者における再燃

1-27 CQ1-3 リスク・バイアスサマリーとグラフ (RCT)

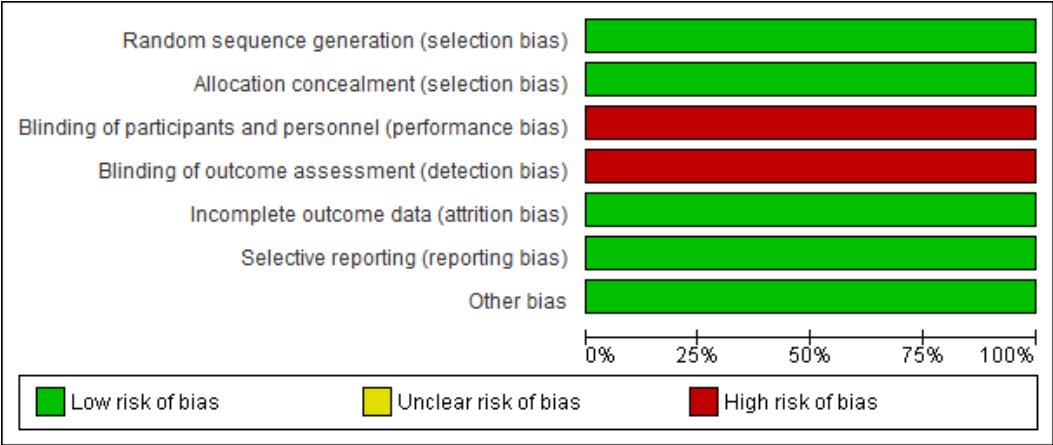
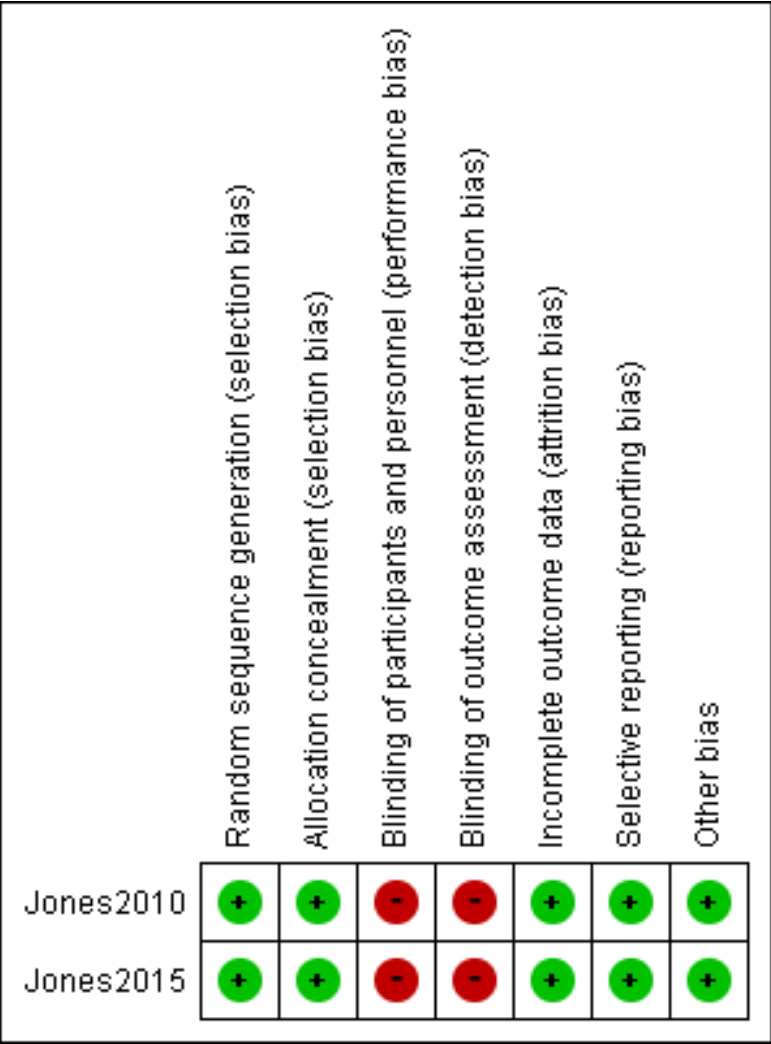
◆CQ1-3: Risk of Bias 図 死亡(1,2年)

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Jones2010	+	+	+	+	+	+	+
Jones2015	+	+	+	+	+	+	+



- オープン試験であり、盲検化がない。ただし、死亡については、hard endpoint として、「対象者・ケア提供者の盲検化」「アウトカム評価者の盲検化」は low にする。

◆CQ1-3: Risk of Bias 図 死亡以外(1,2 年)

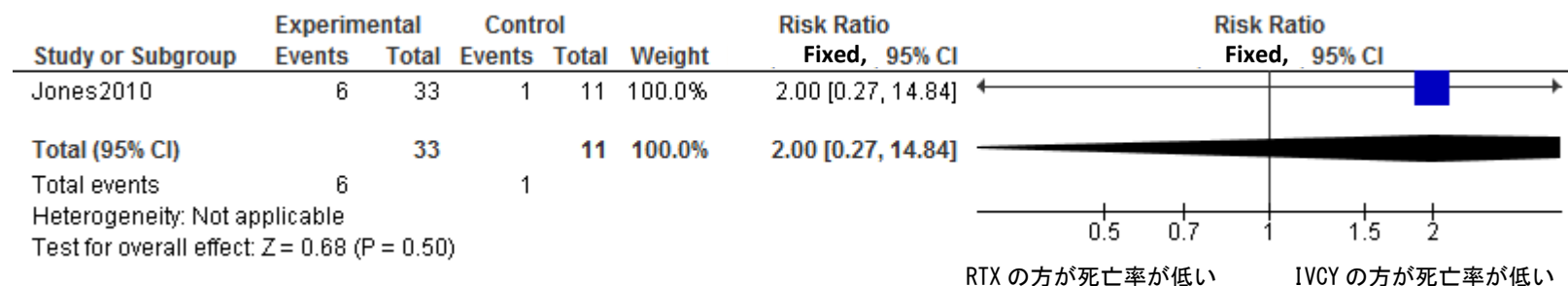


- オープン試験であり、盲検化がない。ただし、死亡については、hard endpoint として、「対象者・ケア提供者の盲検化」「アウトカム評価者の盲検化」は low にする。

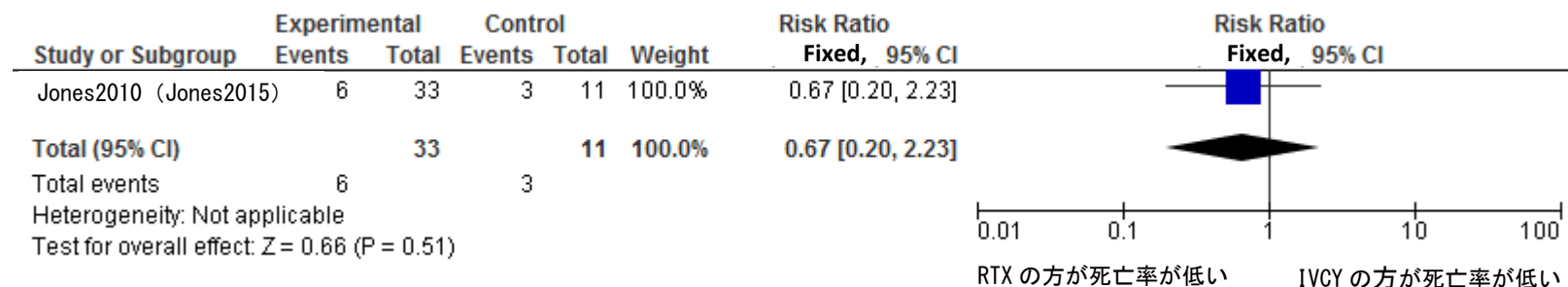
1-28 CQ1-3 フォレストプロット (RCT)

◆CQ1-3: フォレストプロット 死亡(1, 2 年)

死亡(1 年)

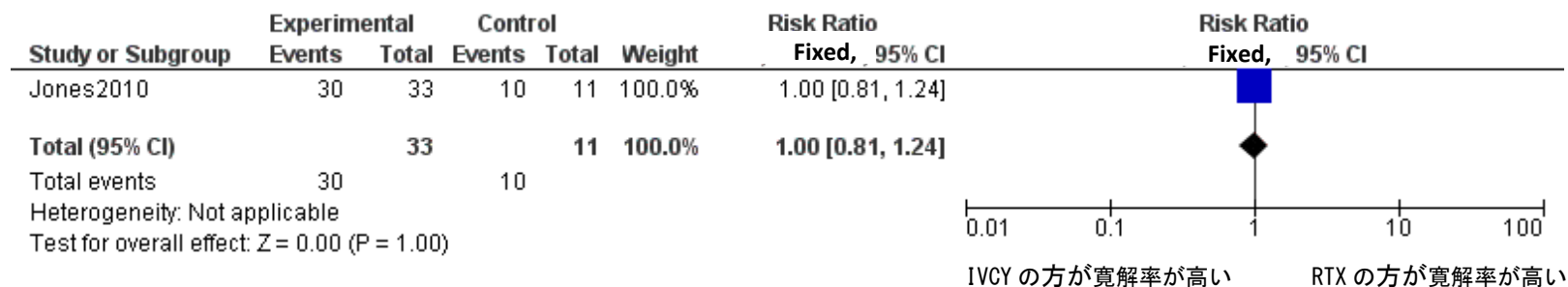


死亡(2 年)

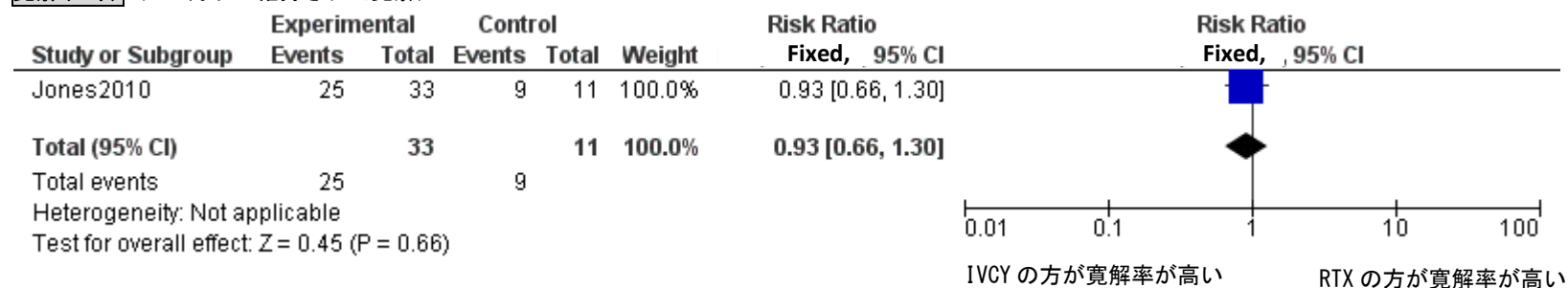


◆CQ1-3: フォレストプロット 死亡以外(1, 2 年)

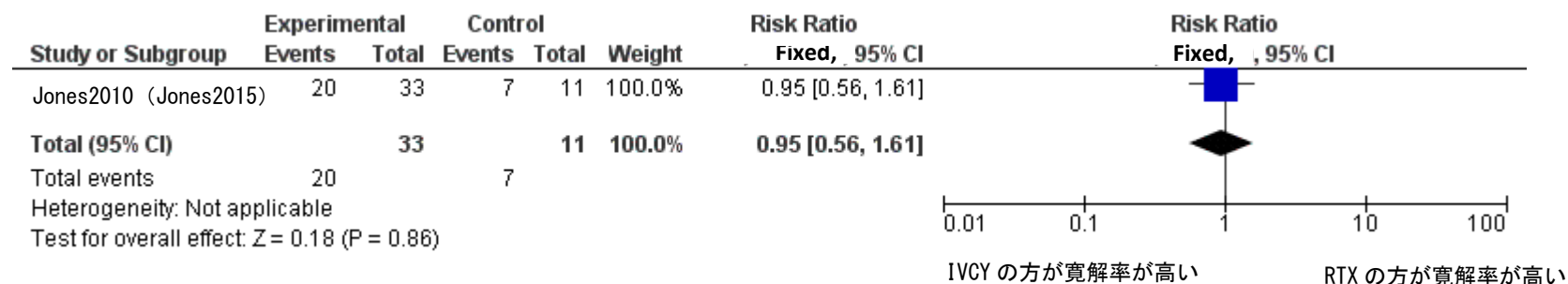
寛解(1 年) (2 か月以上 BVAS 0)



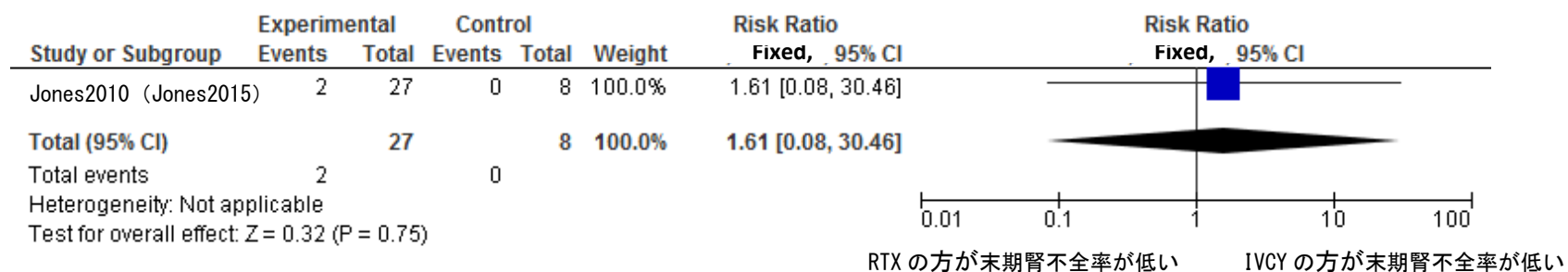
寛解(1年) (6か月以上維持された寛解)



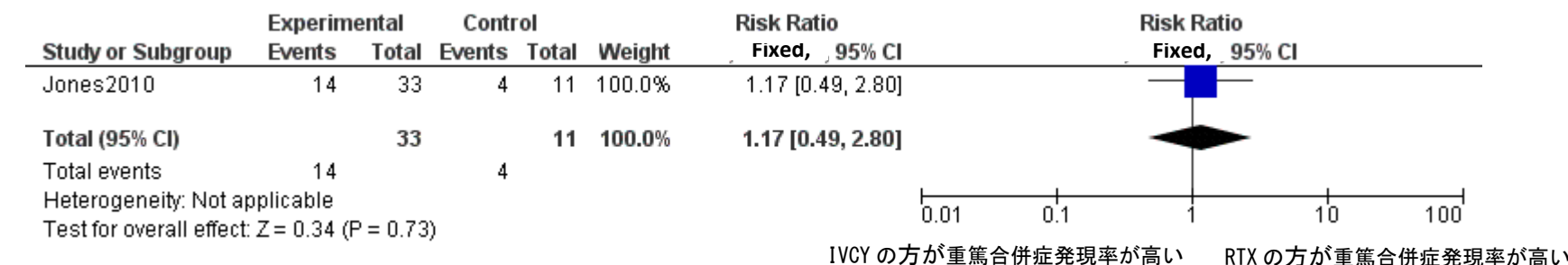
寛解(2年) (6か月以上維持された寛解)



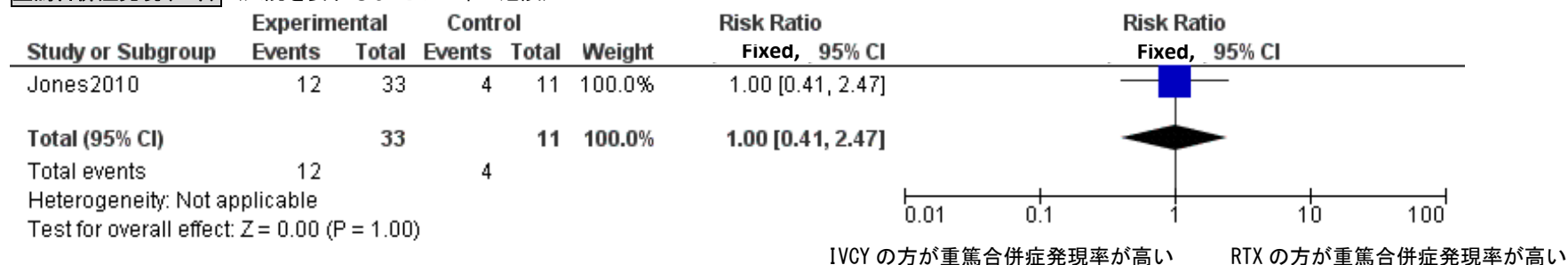
末期腎不全(2年)



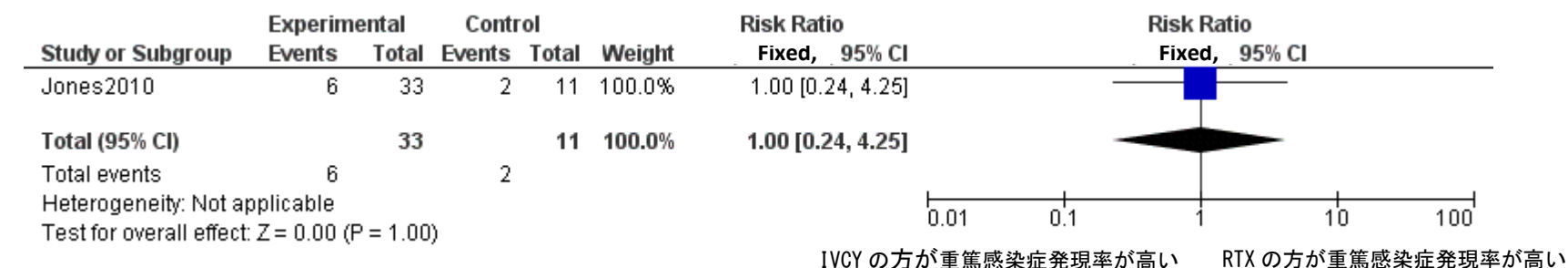
重篤合併症発現(1年) (grade3以上)



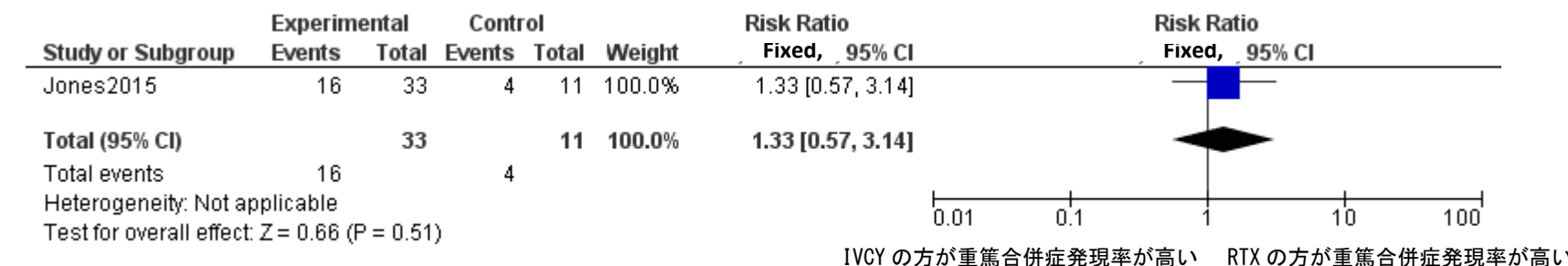
重篤合併症発現(1年) (入院を要するまたは生命の危険)



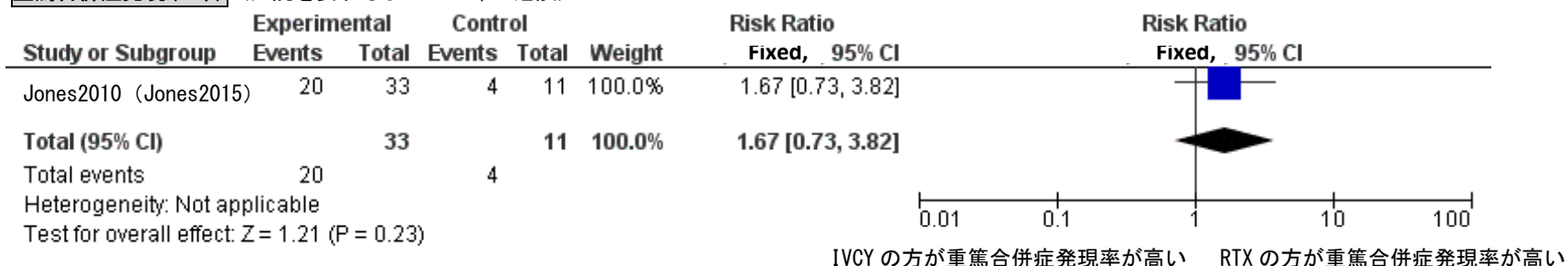
重篤感染症発現(1年)



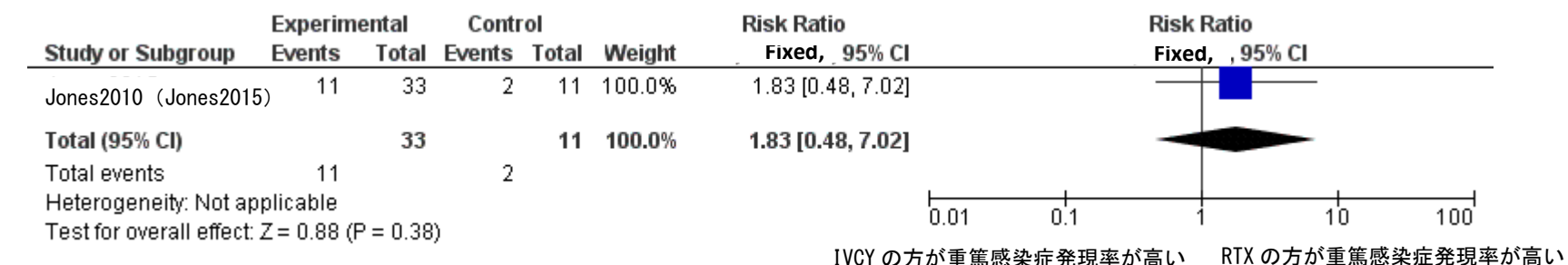
重篤合併症発現 (2 年) (grade3 以上)



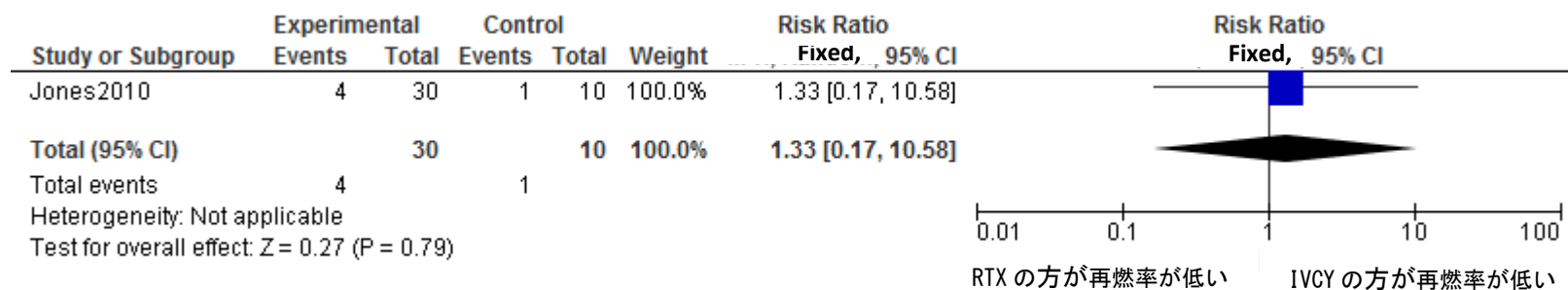
重篤合併症発現 (2 年) (入院を要するまたは生命の危険)



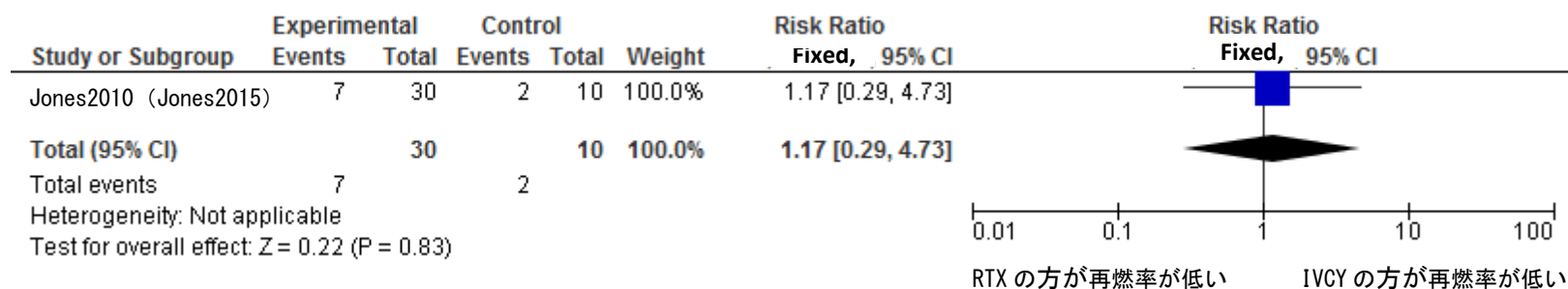
重篤感染症発現 (2 年)



再燃(1年) (2か月以上寛解達成者における再燃)



再燃(2年) (2か月以上寛解達成者における再燃)



1-29 CQ1-3 結果のまとめ (SoF) テーブル (RCT)

CQ1-3 : ANCA 関連血管炎の寛解導入治療にグルココルチコイド+静注シクロホスファミドパルスとグルココルチコイド+リツキシマブのどちらが有用か？

Setting:

Intervention: RTX

Comparison: IVCY

Outcomes	Anticipated absolute effects*(95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with IVCY	Risk with RTX				
死亡 (12 か月)	91 per 1,000	182 per 1,000 (25 to 1,000)	RR 2.00 (0.27 to 14.84)	44 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ¹	
寛解 (12 か月) (2 か月以上 BVAS 0)	909 per 1,000	909 per 1,000 (736 to 1,000)	RR 1.00 (0.81 to 1.24)	44 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{2,3}	
寛解 (12 か月) 6 か月以上維持された寛解)	818 per 1,000	761 per 1,000 (540 to 1,000)	RR 0.93 (0.66 to 1.30)	44 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,2}	
重篤合併症発現 (12 か月) (grade3 以上)	364 per 1,000	425 per 1,000 (178 to 1,000)	RR 1.17 (0.49 to 2.80)	44 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,2}	
重篤合併症発現 (12 か月) (入院を要するまたは生命の危険)	364 per 1,000	364 per 1,000 (149 to 898)	RR 1.00 (0.41 to 2.47)	44 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,2}	
重篤感染症発現 (12 か月)	182 per 1,000	182 per 1,000 (44 to 773)	RR 1.00 (0.24 to 4.25)	44 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,2}	
再燃 (12 か月) (2 か月以上寛解達成者における再燃)	100 per 1,000	133 per 1,000 (17 to 1,000)	RR 1.33 (0.17 to 10.58)	40 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,2}	
死亡 (24 か月)	273 per 1,000	183 per 1,000 (55 to 608)	RR 0.67 (0.20 to 2.23)	44 (1 study)	⊕⊕○○ LOW ¹	
寛解 (24 か月) (6 か月以上維持された寛解)	636 per 1,000	605 per 1,000 (356 to 1,000)	RR 0.95 (0.56 to 1.61)	44 (1 study)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,2}	
末期腎不全 (24 か月) (ESRD/生存者)	0 per 1,000	0 per 1,000 (0 to 0)	RR 1.61 (0.08 to 30.46)	35 (1 study)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,2}	
重篤合併症発現 (24 か月) (grade3 以上)	364 per 1,000	484 per 1,000 (207 to 1,000)	RR 1.33 (0.57 to 3.14)	44 (1 study)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,2}	
重篤合併症発現 (24 か月) (入院を要するまたは生命の危険)	364 per 1,000	607 per 1,000 (265 to 1,000)	RR 1.67 (0.73 to 3.82)	44 (1 study)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,2}	
重篤感染症発現 (24 か月)	182 per 1,000	333 per 1,000 (87 to 1,000)	RR 1.83 (0.48 to 7.02)	44 (1 study)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,2}	
再燃 (24 か月) (2 か月以上寛解達成者における再燃)	200 per 1,000	234 per 1,000 (58 to 946)	RR 1.17 (0.29 to 4.73)	40 (1 study)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,2}	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. 効果推定値の信頼区間は相当な利益と相当な害の双方の臨床決断閾値をまたぐため.

2. 盲検化されていない

3. イベント数・サンプル数が最適情報量の基準を満たさないため.

1-30 CQ1-4 エビデンスプロファイル*

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	RTX	POCY	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
死亡（6 か月）												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ¹	none	1/99 (1.0%)	2/98 (2.0%)	RR 0.49 (0.05 to 5.37)	10 fewer per 1,000 (from 19 fewer to 89 more)	⊕⊕○○ LOW ¹	CRITICAL
完全寛解（6 か月）（GC 中止）												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ²	none	63/99 (63.6%)	52/98 (53.1%)	RR 1.20 (0.94 to 1.52)	106 more per 1,000 (from 32 fewer to 276 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²	CRITICAL
寛解（6 か月）（PSL 10 mg/d 以下）												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ²	none	70/99 (70.7%)	61/98 (62.2%)	RR 1.14 (0.93 to 1.39)	87 more per 1,000 (from 44 fewer to 243 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²	CRITICAL
重篤合併症発現（6 か月）（grade3 以上）												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ²	none	22/99 (22.2%)	32/98 (32.7%)	RR 0.68 (0.43 to 1.08)	104 fewer per 1,000 (from 26 more to 186 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²	CRITICAL
重篤合併症発現（6 か月）（grade4 以上）												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ¹	none	8/99 (8.1%)	4/98 (4.1%)	RR 1.98 (0.62 to 6.36)	40 more per 1,000 (from 16 fewer to 219 more)	⊕⊕○○ LOW ¹	CRITICAL
重篤感染症発現（6 か月）												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ¹	none	7/99 (7.1%)	7/98 (7.1%)	RR 0.99 (0.36 to 2.72)	1 fewer per 1,000 (from 46 fewer to 123 more)	⊕⊕○○ LOW ¹	CRITICAL
再燃（6 か月）												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ¹	none	11/99 (11.1%)	14/98 (14.3%)	RR 0.78 (0.37 to 1.63)	31 fewer per 1,000 (from 90 fewer to 90 more)	⊕⊕○○ LOW ¹	IMPORTANT
死亡（18 か月）												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ¹	none	2/99 (2.0%)	2/98 (2.0%)	RR 0.99 (0.14 to 6.89)	0 fewer per 1,000 (from 18 fewer to 120 more)	⊕⊕○○ LOW ¹	CRITICAL
完全寛解（12 か月）（GC 中止）												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ²	none	47/99 (47.5%)	38/98 (38.8%)	RR 1.22 (0.89 to 1.69)	85 more per 1,000 (from 43 fewer to 268 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²	CRITICAL
完全寛解（18 か月）（GC 中止）												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ²	none	39/99 (39.4%)	32/98 (32.7%)	RR 1.21 (0.83 to 1.76)	69 more per 1,000 (from 56 fewer to 248 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²	CRITICAL
18 か月の間どこかで完全寛解（GC 中止）												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ²	none	76/99 (76.8%)	70/98 (71.4%)	RR 1.07 (0.91 to 1.27)	50 more per 1,000 (from 64 fewer to 193 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²	CRITICAL
寛解（12 か月）（PSL 10 mg/d 以下）												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ³	none	59/99 (59.6%)	60/98 (61.2%)	RR 0.97 (0.78 to 1.22)	18 fewer per 1,000 (from 135 fewer to 135 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ³	CRITICAL

寛解（18 か月）（PSL 10 mg/d 以下）												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ²	none	54/99 (54.5%)	52/98 (53.1%)	RR 1.03 (0.79 to 1.33)	16 more per 1,000 (from 111 fewer to 175 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²	CRITICAL
18 か月の間どこかで寛解（PSL 10 mg/d 以下）												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ³	none	82/99 (82.8%)	84/98 (85.7%)	RR 0.97 (0.86 to 1.09)	26 fewer per 1,000 (from 77 more to 120 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE ³	CRITICAL
18 か月の間どこかで寛解（GC 量問わず）												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ³	none	89/99 (89.9%)	89/98 (90.8%)	RR 0.99 (0.90 to 1.08)	9 fewer per 1,000 (from 73 more to 91 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE ³	CRITICAL
重篤合併症発現（18 か月）												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ⁴	none	42/99 (42.4%)	37/98 (37.8%)	RR 1.12 (0.80 to 1.58)	45 more per 1,000 (from 76 fewer to 219 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ⁴	CRITICAL
重篤感染症発現（18 か月）												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ¹	none	12/99 (12.1%)	11/98 (11.2%)	RR 1.08 (0.50 to 2.33)	9 more per 1,000 (from 56 fewer to 149 more)	⊕⊕○○ LOW ¹	CRITICAL
再燃（18 か月）												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ¹	none	24/76 (31.6%)	20/70 (28.6%)	RR 1.11 (0.67 to 1.82)	31 more per 1,000 (from 94 fewer to 234 more)	⊕⊕○○ LOW ¹	CRITICAL
QOL（SF-36 PCS 改善）（6 か月）												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ³	none	98 ⁵	96 ⁵	-	MD 0.1 lower (3.03 lower to 2.83 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE ³	IMPORTANT
QOL（SF-36 MCS 改善）（6 か月）												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ³	none	98 ⁵	96 ⁵	-	MD 2.6 higher (0.99 lower to 6.19 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE ³	IMPORTANT
QOL（SF-36 PCS 改善）（18 か月）												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ³	none	97 ⁵	96 ⁵	-	MD 0 (3.13 lower to 3.13 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE ³	IMPORTANT
QOL（SF-36 MCS 改善）（18 か月）												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ³	none	97 ⁵	96 ⁵	-	MD 2.6 higher (0.71 lower to 5.91 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE ³	IMPORTANT

CI: Confidence interval, RR: Risk ratio; MD: Mean difference

* : 採用されたもののデータが利用できず解析できなかったアウトカムは、表に記載していない。

1. 効果推定値の信頼区間は相当な利益と相当な害の双方の臨床決断閾値をまたぐため。

2. 効果推定値の信頼区間は相当な利益の臨床決断閾値をまたぐため。

3. イベント数・サンプル数が最適情報量の基準を満たさないため。

4. 効果推定値の信頼区間は相当な害の臨床決断閾値をまたぐため。

5. 両群間で有意差なし。

1-31 CQ1-4 Evidence to Decision テーブル

基準 CRITERIA		判定 JUDGEMENTS	リサーチエビデンス RESEARCH EVIDENCE	追加事項 ADDITIONAL CONSIDERATIONS
問題 PROBLEM	その問題は優先順位が高いですか？ Is there a problem priority? より重篤な問題や緊急性のある問題は、より優先順位が高くなる	<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらくいいえ <input type="radio"/> 不確実 <input type="radio"/> おそらくはい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない	記載の根拠となるエビデンスなし	AAV の寛解導入治療において、標準的治療法である POCY が禁忌または効果不十分な患者、または再発・再燃患者において、代替治療が必要である。
	このエビデンスの全体的な信頼性（確信の程度）はどれですか？ What is the overall certainty of this evidence?	<input type="radio"/> 研究なし <input type="radio"/> 非常に低い <input checked="" type="radio"/> 低い <input type="radio"/> 中等度 <input type="radio"/> 高い	エビデンスの全体的な信頼性 →エビデンスプロファイルの“Quality”を参照 予想される望ましい効果・望ましくない効果の大きさ →エビデンスプロファイルの“Effect”を参照	なし
その治療の利益と害 BENEFITS & HARMS OF THE OPTIONS	主要なアウトカムにどれだけの価値を置けるかについて、重大な不確実性がありますか？ Is there important uncertainty about how much people value the main outcomes?	<input type="radio"/> 不確実性や多様性が大きい <input type="radio"/> 不確実性や多様性が大きい可能性 <input type="radio"/> 大きな不確実性や多様性がない可能性 <input checked="" type="radio"/> 大きな不確実性や多様性がない <input type="radio"/> 価値を置いているかどうか不明		CQ1-1 と同様。 VI 患者アンケート調査【1】 - (5) (p36 図 5) 参照
	予想される望ましい効果は大きいですか？ Are the desirable anticipated effects large?	<input type="radio"/> いいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> 不明 <input type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない		本邦のコホート研究における治療データは推奨作成関連資料⑥ 共通資料 A『わが国でのコホート研究の治療成績』参照。
	予想される望ましくない効果は小さいですか？ Are the undesirable anticipated effects small?	<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> 不明 <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない		本邦のコホート研究における合併症の頻度は VII 害について「2.1 重篤な感染症の発現状況」(p39)参照。 CY の膀胱癌リスク増加については VII 害について「3.2.3 悪性腫瘍リスク」(p41)参照。
	望ましい効果は望ましくない効果よりも大きいですか？ Are the desirable effects large relative to undesirable effects?	<input type="radio"/> いいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> 不明 <input type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない		V 患者アンケート調査【2】 - (3), 【4】 (p37 図 8, p38 図 11) 参照

資源利用 RESOURCE USE	必要とされる資源は少ないですか？ Are the resources required small?	<input type="radio"/> いいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> 不明 <input type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない	記載の根拠となるエビデンスなし	学会・研究班によるステートメントにて、「RTX 療法は、緊急時に十分な対応ができる医療施設において、AAV の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例にのみ行うことが望ましい」とされており、投与可能な施設と不可能な施設がある。RTX の方がコストを要する。 推奨作成関連資料⑥ 共通資料 C『日本腎臓学会都道府県別専門医数』 共通資料 D『日本リウマチ学会都道府県別内科系専門医数』 共通資料 E『日本呼吸器学会都道府県別専門医数』 参照
	増分コストは正味の利益（利益から害を引いた残り）に比べて小さいですか？ Is the incremental cost small relative to the net benefits?	<input type="radio"/> いいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> 不明 <input type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない	（追加事項） コストは 推奨作成関連資料⑥ 共通資料 F『モデルケースにおける医療費』 を参照 （1）寛解導入治療（24 週） ①GC のみを行った場合 ②GC+POCY100mg/日 ③GC+RTX500mg/週×4 （4）合併症のコスト ①肺炎で 2 週間入院 ②腎盂腎炎で 2 週間入院	RTX は効果の割にコストがかかる
公平さ EQUITY	健康格差への影響は何でしょうか？ What would be the impact on health inequities? 健康格差を減らす政策やプログラムはより優先される	<input type="radio"/> 増加 <input type="radio"/> たぶん増加 <input type="radio"/> 不明 <input type="radio"/> たぶん減少 <input type="radio"/> 減少 <input checked="" type="radio"/> 一概には言えない	特定疾患医療受給者証による自己負担限度額 入院：0～23,100 円/月 外来：0～11,550 円/月 （対象患者が生計中心者の場合、限度額は上記の 1/2） 推奨作成関連資料⑥ 共通資料 F『モデルケースにおける医療費』 の直接医療費と特定疾患医療受給者証による医療費助成後の自己負担額	RTX は施設によって入院・外来、あるいは 1 泊・2 泊などの違いがあり、施設によって異なる自己負担費用が発生する可能性あり。
受け入れ ACCEPTABILITY	そのオプションは主要なステークホルダーに受け入れられますか？ Is the option acceptable to key stakeholders?	<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない	記載の根拠となるエビデンスなし	RTX は保険収載されている。 しかし、RTX は CY に比べて薬剤費は高価なため、保険者や行政には歓迎されない可能性がある。
実現可能性 FEASIBILITY	そのオプションは実現が可能ですか？ Is the option feasible to implement?	<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> 不確定 <input type="radio"/> たぶんはい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない	記載の根拠となるエビデンスなし	VII 患者アンケート調査【2】 - (3) (p37 図 8) 参照

1-32 CQ1-4 アブストラクトテーブル (RCT)

◆Stone JH, et al. N Engl J Med 2010;363:221-232.

試験デザイン	RCT (a multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, noninferiority trial) RAVE 試験
主な実施国	米国およびオランダ
組み入れ基準 (EUVAS 病型分類などもあれば記載)	新規・再燃の GPA/MPA (EGPA は対象外), ANCA 陽性, BVAS/WG 3 点以上
除外基準	14 日以内のステロイド使用, 4 か月以内の CY 使用, 3 か月以内の血漿交換療法, 重篤な腎障害・肝障害・肺胞出血, 活動性全身性感染症, 深部感染症の既往, HBV・HCV・HIV の既感染, 5 年以内の悪性腫瘍, WBC 4,000 未満, Plt 12 万未満
介入方法	①治療群: RTX 375mg/m ² /wk ×4 (第 1, 2, 3, 4 週) + プラセボ CY → (3~6 か月で寛解となったら) プラセボ AZA 【99 例】 ②対照群: プラセボ RTX + CY 2mg/kg → (3~6 か月で寛解となったら) AZA 2mg/kg 【98 例】 ※両群ともステロイドについては, mPSL 1000 mg のパルス を 1-3 回後, prednisone (PDN) 1 mg/kg で開始し, 4 週終了までに PDN 40mg/day まで減量する。その後, 40mg/day を 2 週間継続後, 30mg→20mg→15mg→10mg→7.5mg→5mg→2.5mg→ 0mg/day と 2 週間ごとに漸減する (5 か月でステロイド中止)
観察期間	6 か月 (ただし, 2013 年に, 18 か月までの経過をみた論文も発表された)
寛解, 再燃などの定義	◆ 一次エンドポイント (寛解): BVAS/WG 0 点かつ 6 か月時点でステロイド中止 ◆ 二次エンドポイント (PDN 10mg/day 未満の治療下での寛解): ◆ 重篤な再燃: BVAS/WG がいったん改善した後に, BVAS/WG が 3 点以上増加ないし, 「皮膚壊疽, 強膜炎, 網膜の滲出物/出血, 感音性難聴, 腸間膜虚血, 肺胞出血, 赤血球円柱, 血清クレアチニン値のベースラインから 30%以上の上昇, 無菌性髄膜炎, 脊髄病変, 血管炎による脳血管障害, 脳神経麻痺, 感覚性末梢神経障害, 運動性多発性単神経炎」のいずれか最低一つの発生 ◆ 限定的な再燃: BVAS/WG がいったん改善した後に, 「関節痛/関節炎, 発熱 (38℃以上), 紫斑, 皮膚潰瘍, 口腔潰瘍, 結膜炎/上強膜炎, 眼窩腫瘤/眼球突出, ブドウ膜炎, 血性鼻排出物, 鼻痂皮形成, 副鼻腔病変, 唾液腺腫脹, 声門下炎症, 伝音性難聴, 心外膜炎, 胸膜炎, 肺結節または空洞, 血管炎に続発する他の肺浸潤像, 気管支内病変, 血尿」のいずれか一つ以上の新規発生ないし再発。なお, BVAS/WG が 3 点以下かつ/または評価者が標準的な治療法から CY の導入が必要と判断される場合は, 重篤な再燃と判断される。
評価可能なアウトカム と評価時期	寛解 (6 か月時点での寛解, および PSL 10mg/day 未満の治療下での寛解), 重篤合併症発現, 重篤感染症発現, 患者 QOL (SF-36), 再燃: 6 か月
参加者の年齢 (平均など)	発症時年齢平均値: 54.0 歳 (RTX 群), 51.5 歳 (コントロール群)
参加者の基礎疾患内訳	GPA: 75 例・76 例, MPA: 24 例・24 例, 判定不能: 1 例・0 例 (RTX 群・コントロール群)
腎病変患者の割合 (記載あれば)	66 例 (67%) (RTX 群), 66 例 (67%) (コントロール群)
腎病変 (Cr など) 程度	クレアチニークリアラランス平均値±標準偏差: 54±3・69±4 mL/min (RTX 群・コントロール群)

◆Specks U, et al. N Engl J Med 2013;369:417-427.

試験デザイン	RCT (a multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, noninferiority trial) RAVE 試験
主な実施国	米国およびオランダ
組み入れ基準 (EUVAS 病型分類などもあれば記載)	新規・再燃の GPA/MPA (EGPA は対象外), ANCA 陽性, BVAS/WG 3 点以上
除外基準	14 日以内のステロイド使用, 4 か月以内の CY 使用, 3 か月以内の血漿交換療法, 重篤な腎障害・肝障害・肺胞出血, 活動性全身性感染症, 深部感染症の既往, HBV・HCV・HIV の既感染, 5 年以内の悪性腫瘍, WBC 4,000 未満, Plt 12 万未満
介入方法	①治療群: RTX 375mg/m ² /wk × 4 (第 1, 2, 3, 4 週) + プラセボ CY → (3~6 か月で寛解となったら) プラセボ AZA 【99 例】 ②対照群: プラセボ RTX + CY 2mg/kg → (3~6 か月で寛解となったら) AZA 2mg/kg 【98 例】 ※両群ともステロイドについては, mPSL 1000mg のパルス を 1~3 回後, prednisone (PDN) 1 mg/kg で開始し, 4 週終了までに PDN 40 mg/day まで減量する。その後, 40mg/day を 2 週間継続後, 30mg→20mg→15mg→10mg→7.5mg→5mg→2.5mg→ 0mg/day と 2 週間ごとに漸減する (5 か月でステロイド中止)
観察期間	18 か月
寛解, 再燃などの定義	◆ 一次エンドポイント (寛解): BVAS/WG 0 点かつ 6 か月時点でステロイド中止 ◆ 二次エンドポイント (PSL 10mg/day 未満の治療下での寛解): ◆ 重篤な再燃: BVAS/WG がいったん改善した後に, BVAS/WG が 3 点以上増加ないし, 「皮膚壊疽, 強膜炎, 網膜の滲出物/出血, 感音性難聴, 腸間膜虚血, 肺胞出血, 赤血球円柱, 血清クレアチニン値のベースラインから 30%以上の上昇, 無菌性髄膜炎, 脊髄病変, 血管炎による脳血管障害, 脳神経麻痺, 感覚性末梢神経障害, 運動性多発性単神経炎」のいずれか最低一つの発生 ◆ 限定的な再燃: BVAS/WG がいったん改善した後に, 「関節痛/関節炎, 発熱 (38℃以上), 紫斑, 皮膚潰瘍, 口腔潰瘍, 結膜炎/上強膜炎, 眼窩腫瘤/眼球突出, ブドウ膜炎, 血性鼻排出物, 鼻痂皮形成, 副鼻腔病変, 唾液腺腫脹, 声門下炎症, 伝音性難聴, 心外膜炎, 胸膜炎, 肺結節または空洞, 血管炎に続発する他の肺浸潤像, 気管支内病変, 血尿」のいずれか一つ以上の新規発生ないし再発。なお, BVAS/WG が 3 点以下かつ/または評価者が標準的な治療法から CY の導入が必要と判断される場合は, 重篤な再燃と判断される。
評価可能なアウトカム と評価時期	寛解 (18 か月時点での寛解, および PSL 10mg/day 未満の治療下での寛解), 18 か月時点での重篤合併症発現, 18 か月時点での重篤感染症発現, 18 か月時点での患者 QOL (SF-36), 再燃: 18 か月
参加者の年齢 (平均など)	発症時年齢平均値: 54.0 歳 (RTX 群), 51.5 歳 (コントロール群)
参加者の基礎疾患内訳	GPA: 75 例・76 例, MPA: 24 例・24 例, 判定不能: 1 例・0 例 (RTX 群・コントロール群)
腎病変患者の割合 (記載あれば)	66 例 (67%) (RTX 群), 66 例 (67%) (コントロール群)
腎病変 (Cr など) 程度	クレアチニークリアラランス平均値±標準偏差: 54±3・69±4mL/min (RTX 群・コントロール群)

1-33 CQ1-4 リスク・バイアステーブル (RCT)

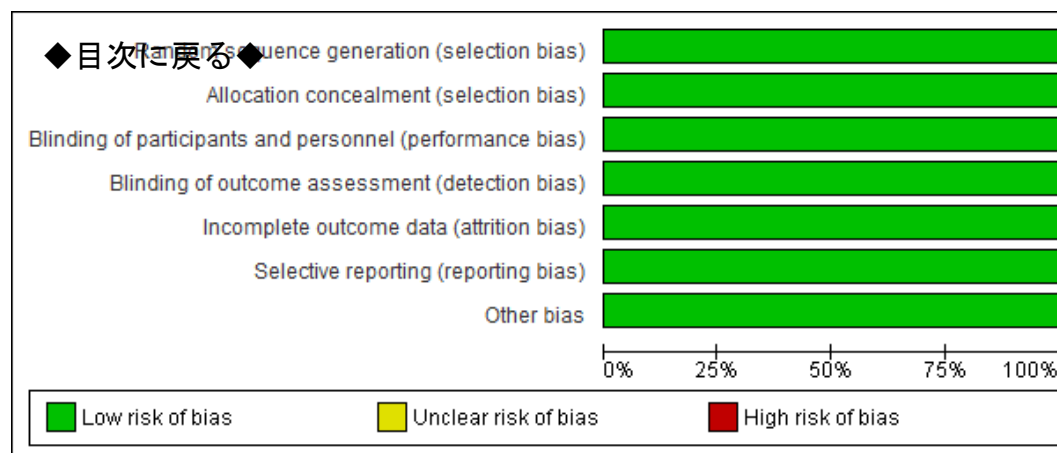
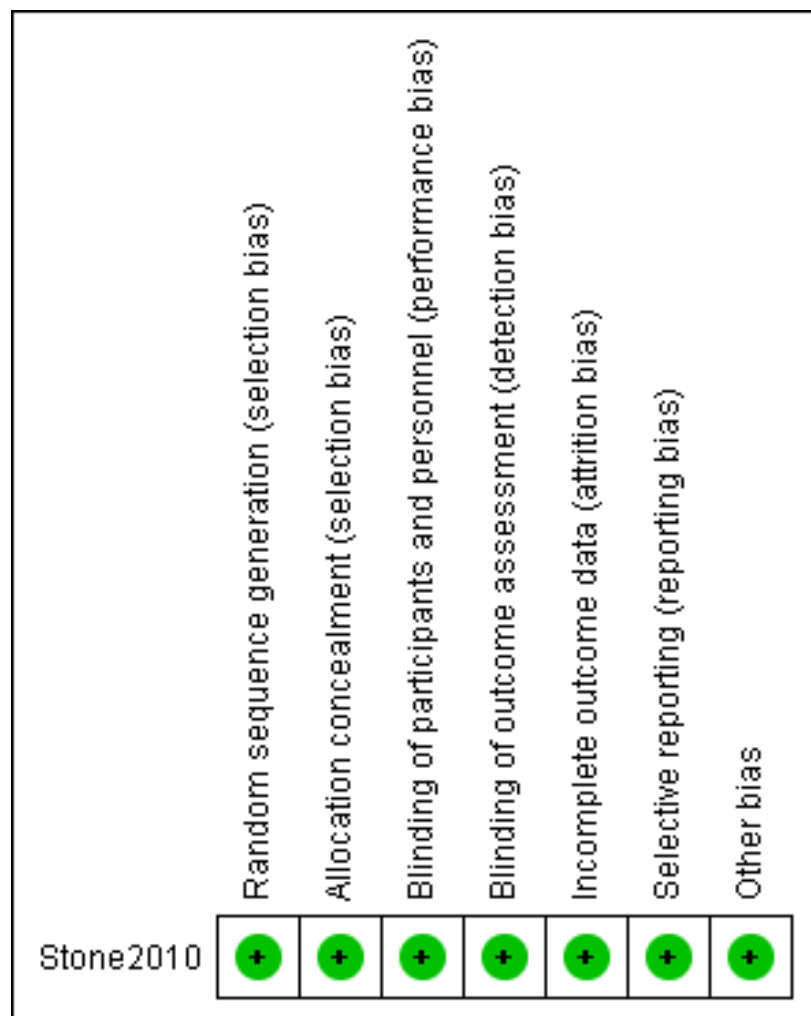
	研究内容の特徴			主な結果				Risk of Bias							その他
アウトカムの種類	著者名・報告年	方法 (RCT?)	介入方法 (簡単に)	介入群全症例数	介入群イベント症例数	対照群全症例数	対照群イベント症例数	割り付け方法	割り付けの隠ぺい	対象者・ケア提供者の盲検化	アウトカム評価者の盲検化	不完全なアウトカム	アウトカム報告バイアス	その他バイアス (早期試験中止・医療機関数)	バイアスのコメント (high のとき理由を記載)
6 か月死亡	Stone,2010	RCT	RTX 375mg/m2/wk × 4(介入群)または POCY 2mg/kg/day (対照群). 全例 GC パルス+経口 GC あり.	99	1	98	2	low	low	low	low	low	low	low	ランダム化の手法は論文本文中には明示されていないが, 追補プロトコルには記載あり. データ解析担当者が盲検化されていないと思われる. ただし, 死亡については, いずれにしても, hard endpoint として, 「対象者・ケア提供者の盲検化」「アウトカム評価者の盲検化」は low にする.
6 か月完全寛解 (GC 中止)	Stone,2010	RCT	RTX 375mg/m2/wk × 4(介入群)または POCY 2mg/kg/day (対照群). 全例 GC パルス+経口 GC あり.	99	63	98	52	low	low	low	low	low	low	low	ランダム化の手法は論文本文中には明示されていないが, 追補プロトコルには記載あり. データ解析担当者が盲検化されていないと思われる.
6 か月寛解 (PSL10mg/d 以下)	Stone,2010	RCT	RTX 375mg/m2/wk × 4(介入群)または POCY 2mg/kg/day (対照群). 全例 GC パルス+経口 GC あり.	99	70	98	61	low	low	low	low	low	low	low	ランダム化の手法は論文本文中には明示されていないが, 追補プロトコルには記載あり. データ解析担当者が盲検化されていないと思われる.
6 か月重篤合併症発現 (grade3 以上)	Stone,2010	RCT	RTX 375mg/m2/wk × 4(介入群)または POCY 2mg/kg/day (対照群). 全例 GC パルス+経口 GC あり.	99	22	98	32	low	low	low	low	low	low	low	ランダム化の手法は論文本文中には明示されていないが, 追補プロトコルには記載あり. データ解析担当者が盲検化されていないと思われる.
6 か月重篤合併症発現 (grade4 以上)	Stone,2010	RCT	RTX 375 mg/m2/wk × 4(介入群)または POCY 2 mg/kg/day (対照群). 全例 GC パルス+経口 GC あり.	99	8	98	4	low	low	low	low	low	low	low	ランダム化の手法は論文本文中には明示されていないが, 追補プロトコルには記載あり. データ解析担当者が盲検化されていないと思われる.

			り.												ないと思われる.
6 か月 重篤感染症 発現	Stone,2010	RCT	RTX 375 mg/m2/wk × 4(介入群)または POCY 2 mg/kg/day (対照群). 全例 GC パルス+経口 GC あり.	99	7	98	7	low	low	low	low	low	low	low	ランダム化の手法は論文 本文中には明示されてい ないが, 追補プロトコル には記載あり. データ解析 担当者が盲検化されてい ないと思われる.
6 か月 再燃	Stone,2010	RCT	RTX 375 mg/m2/wk × 4(介入群)または POCY 2 mg/kg/day (対照群). 全例 GC パルス+経口 GC あり.	99	11	98	14	low	low	low	low	low	low	low	ランダム化の手法は論文 本文中には明示されてい ないが, 追補プロトコル には記載あり. データ解析 担当者が盲検化されてい ないと思われる. limited flare+severe flare.
18 か月 死亡	Stone, 2010 (Specks,2013)	RCT	RTX 375 mg/m2/wk × 4(介入群)または POCY 2 mg/kg/day (対照群). 全例 GC パルス+経口 GC あり.	99	2	98	2								
12 か月 完全寛解 (GC 中止)	Stone,2010 (Specks,2013)	RCT	RTX 375 mg/m2/wk × 4(介入群)または POCY 2 mg/kg/day (対照群). 全例 GC パルス+経口 GC あり.	99	47	98	38								
18 か月 完全寛解 (GC 中止)	Stone,2010 (Specks,2013)	RCT	RTX 375 mg/m2/wk × 4(介入群)または POCY 2 mg/kg/day (対照群). 全例 GC パルス+経口 GC あり.	99	39	98	32								
18 か月の間どこか で完全寛解 (GC 中止)	Stone,2010 (Specks,2013)	RCT	RTX 375 mg/m2/wk × 4(介入群)または POCY 2 mg/kg/day (対照群). 全例 GC パルス+経口 GC あり.	99	76	98	70								

12 か月寛解 (PSL 10 mg/d 以下)	Stone,2010 (Specks,2013)	RCT	RTX 375 mg/m2/wk × 4(介入群)または POCY 2 mg/kg/day (対照群). 全例 GC パルス+経口 GC あり.	99	59	98	60								
18 か月寛解 (PSL 10 mg/d 以下)	Stone,2010 (Specks,2013)	RCT	RTX 375 mg/m2/wk × 4(介入群)または POCY 2 mg/kg/day (対照群). 全例 GC パルス+経口 GC あり.	99	54	98	52								
18 か月の間どこかで寛解 (PSL 10 mg/d 以下)	Stone,2010 (Specks,2013)	RCT	RTX 375 mg/m2/wk × 4(介入群)または POCY 2 mg/kg/day (対照群). 全例 GC パルス+経口 GC あり.	99	82	98	84								
18 か月の間どこかで寛解 (GC 量問わず)	Stone,2010 (Specks,2013)	RCT	RTX 375 mg/m2/wk × 4(介入群)または POCY 2 mg/kg/day (対照群). 全例 GC パルス+経口 GC あり.	99	89	98	89								
18 か月 重篤合併症発現	Stone,2010 (Specks,2013)	RCT	RTX 375 mg/m2/wk × 4(介入群)または POCY 2 mg/kg/day (対照群). 全例 GC パルス+経口 GC あり.	99	42	98	37								
18 か月 重篤感染症発現	Stone,2010 (Specks,2013)	RCT	RTX 375 mg/m2/wk × 4(介入群)または POCY 2 mg/kg/day (対照群). 全例 GC パルス+経口 GC あり.	99	12	98	11								
再燃 (6～18 か月)	Stone,2010 (Specks,2013)	RCT	RTX 375 mg/m2/wk × 4(介入群)または POCY 2 mg/kg/day (対照群). 全例 GC パルス+経口 GC あり.	76	24	70	20								limited flare+severe flare

1-34 CQ1-4 リスク・バイアスサマリーとグラフ (RCT)

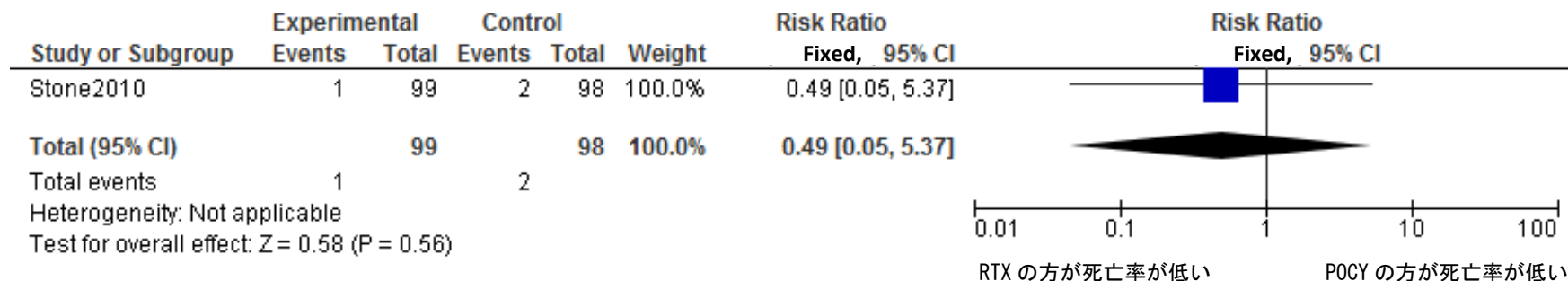
◆CQ1-4: Risk of Bias 図 全アウトカム(6, 18 か月)



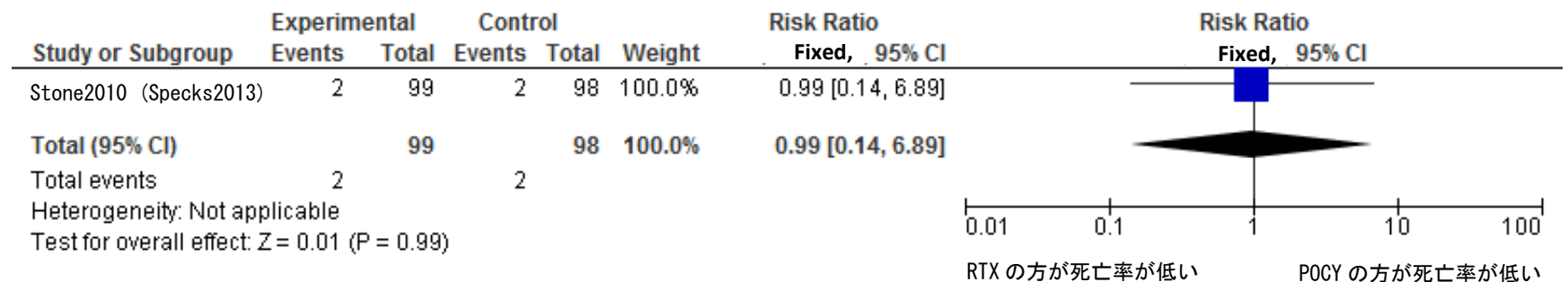
1-35 CQ1-4 フォレストプロット (RCT)

◆CQ1-4: フォレストプロット 全アウトカム(6, 18 か月)

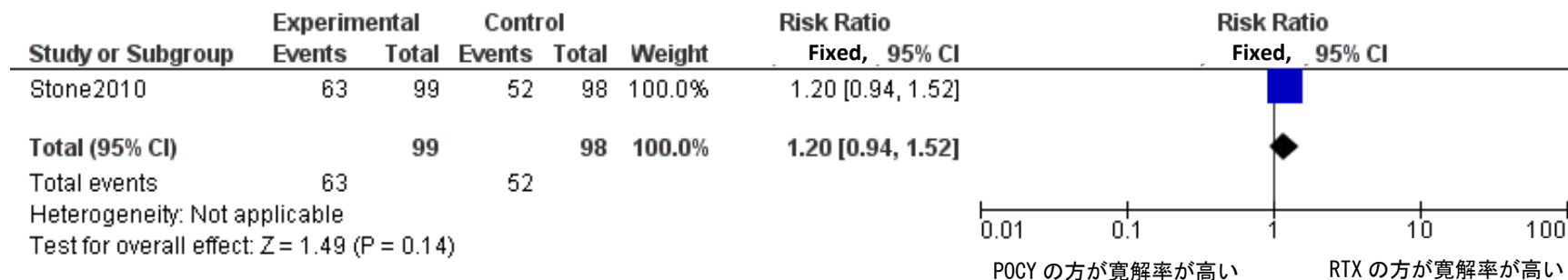
死亡(6 か月)



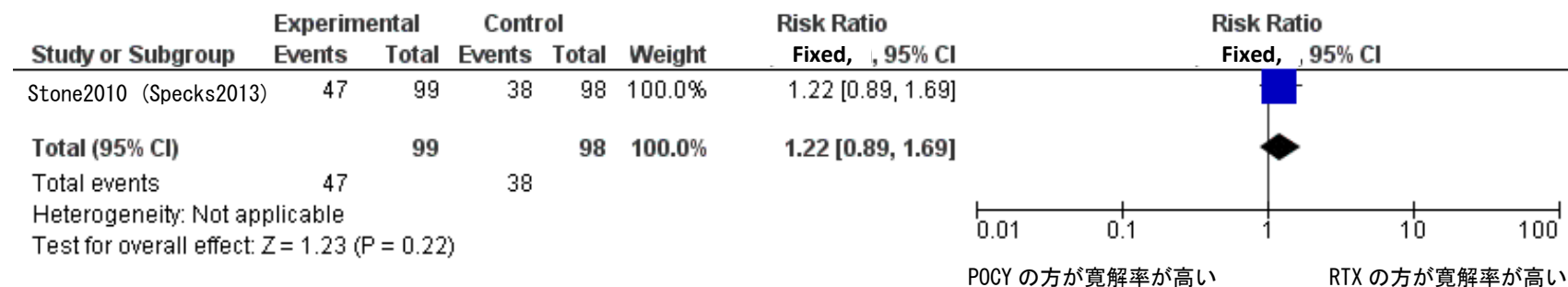
死亡(18 か月)



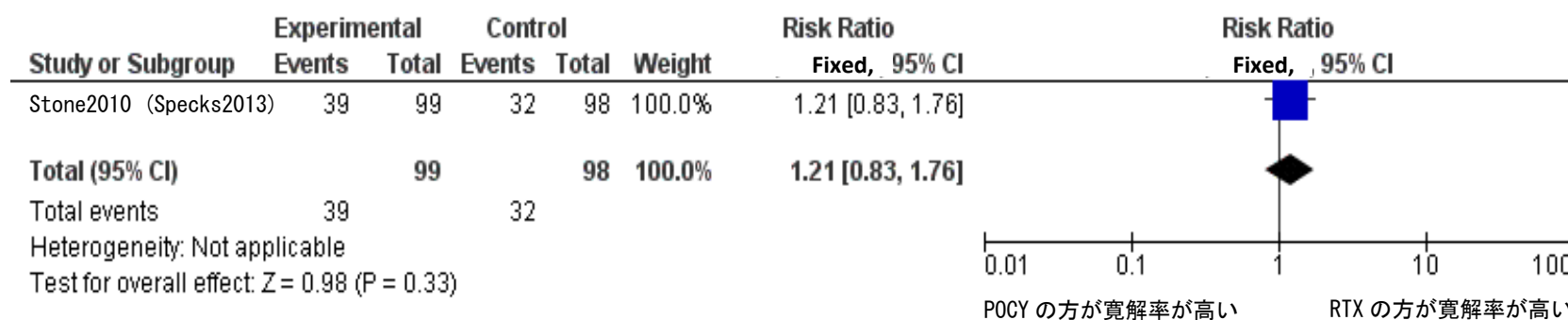
完全寛解 (6 か月) (GC 中止)



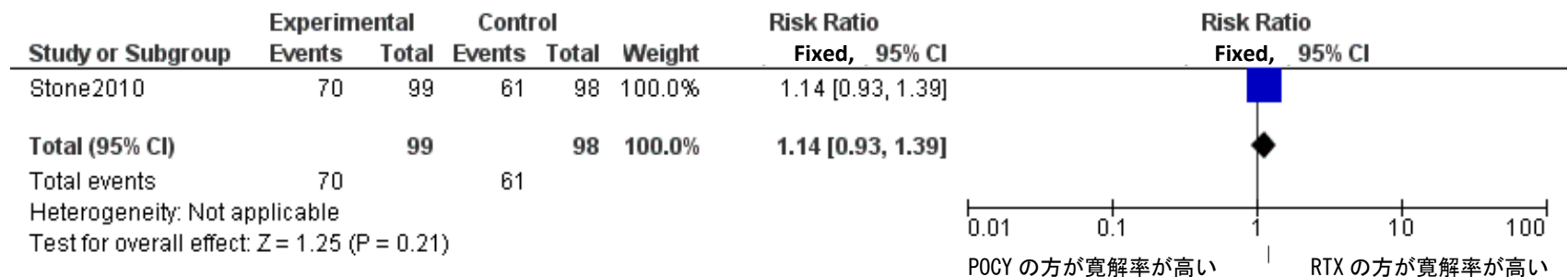
完全寛解 (12 か月) (GC 中止)



完全寛解 (18 か月) (GC 中止)



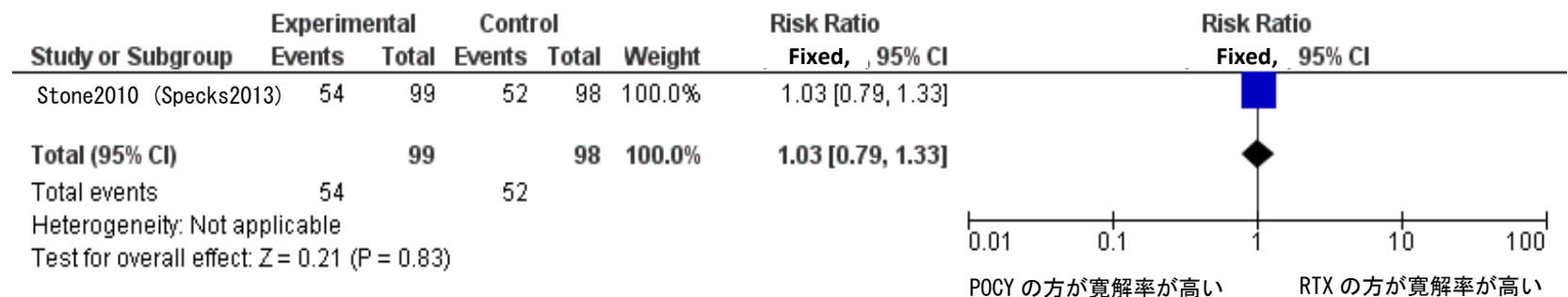
寛解(6か月) (PSL 10mg/d 以下)



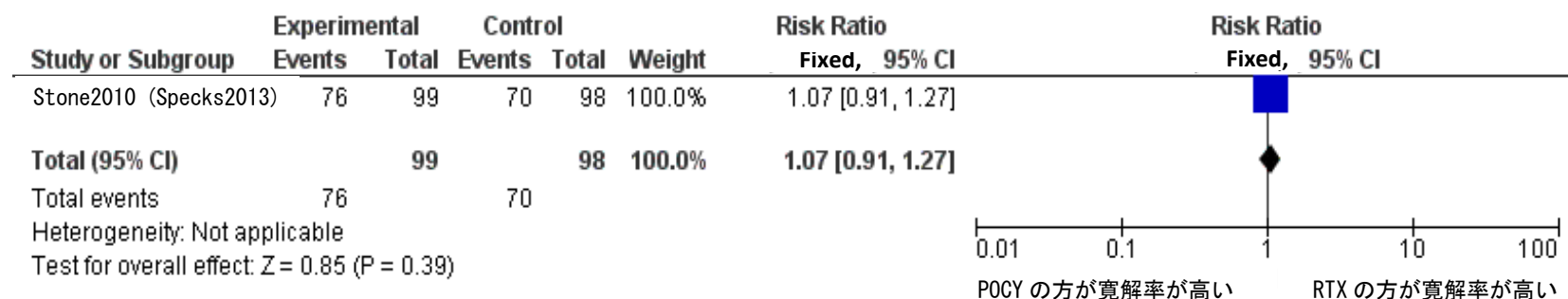
寛解(12か月) (PSL 10mg/d 以下)



寛解(18か月) (PSL 10mg/d 以下)



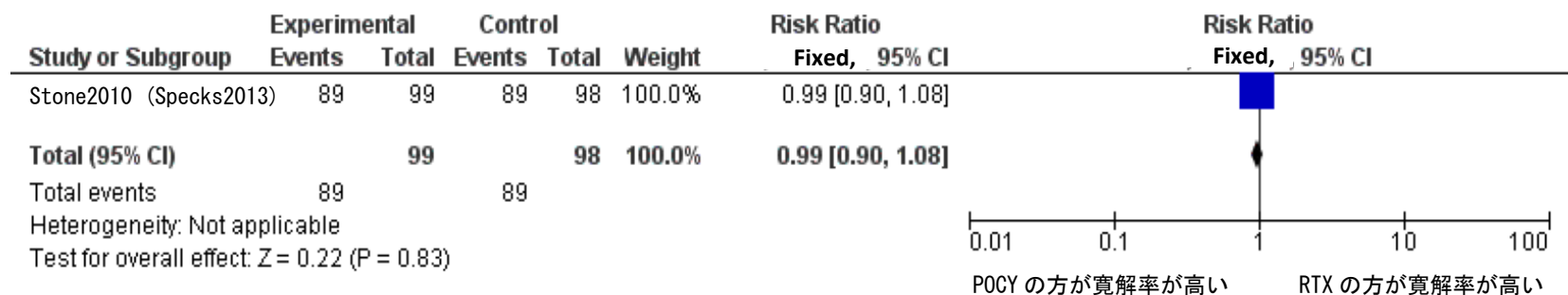
18 か月の間どこかで完全寛解 (GC 中止)



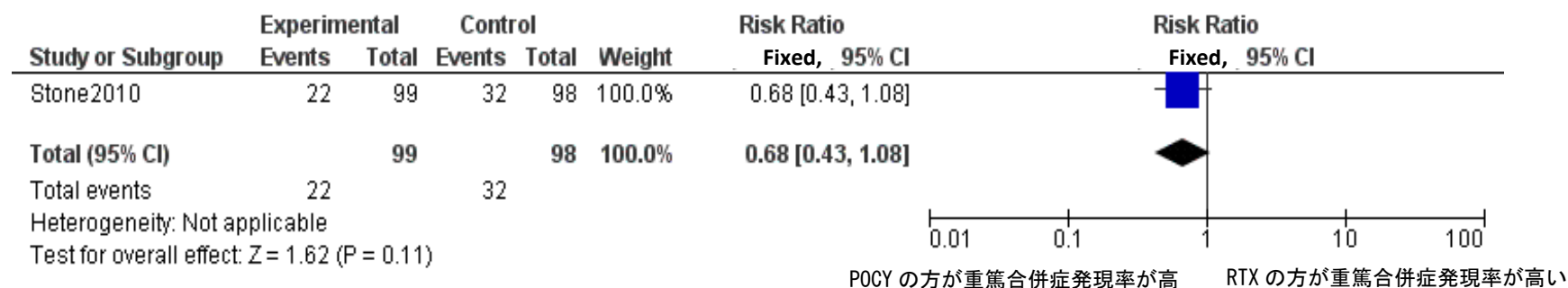
18 か月の間どこかで寛解 (PSL 10 mg/d 以下)



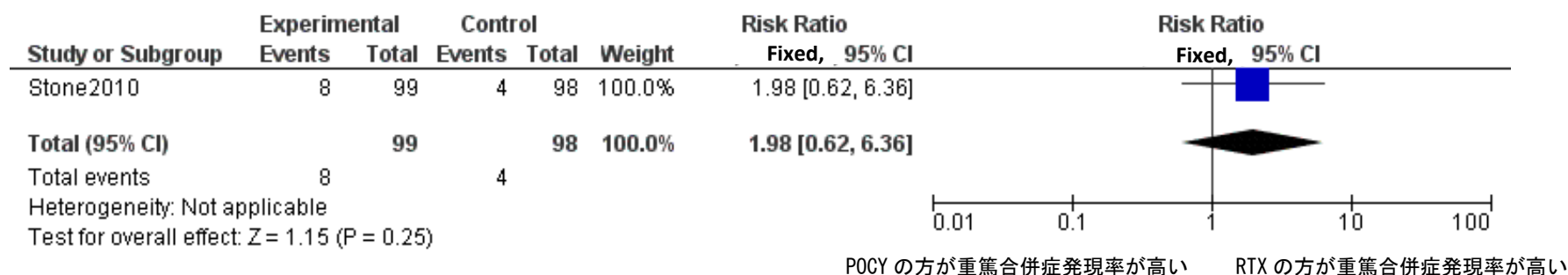
18 か月の間どこかで寛解 (GC 量問わず)



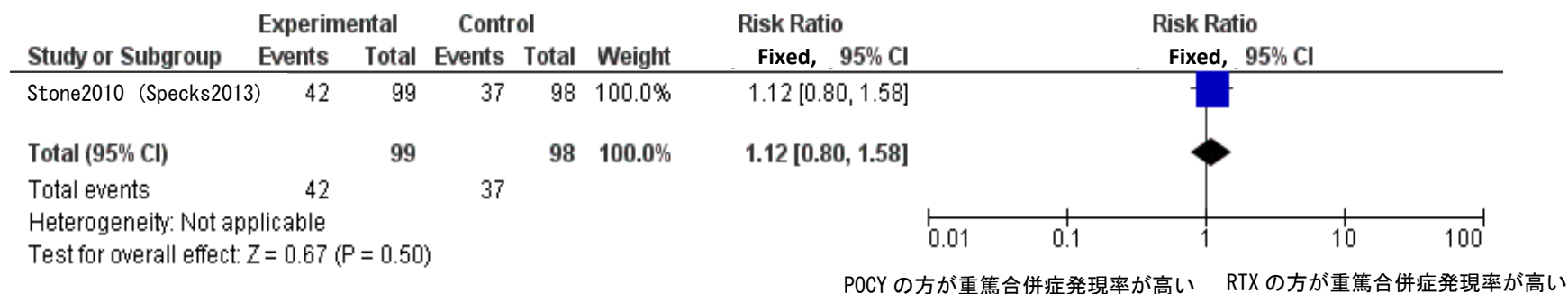
重篤合併症発現(6か月) (grade3以上)



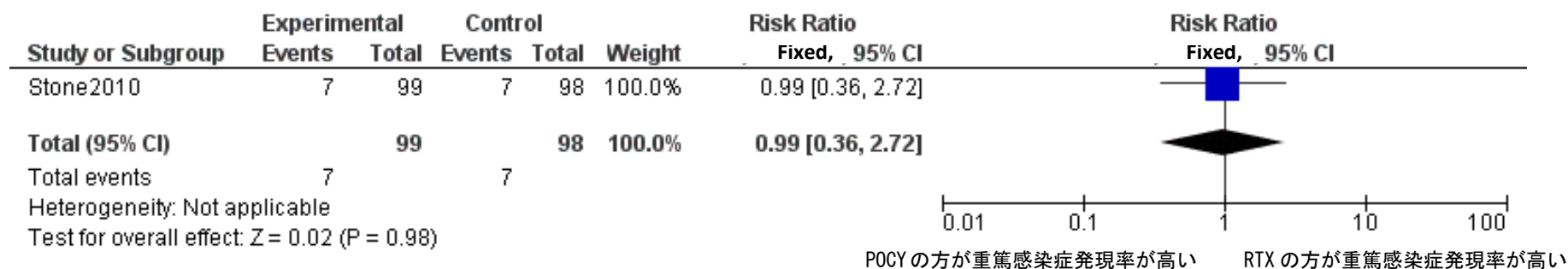
重篤合併症発現(6か月) (grade4以上)



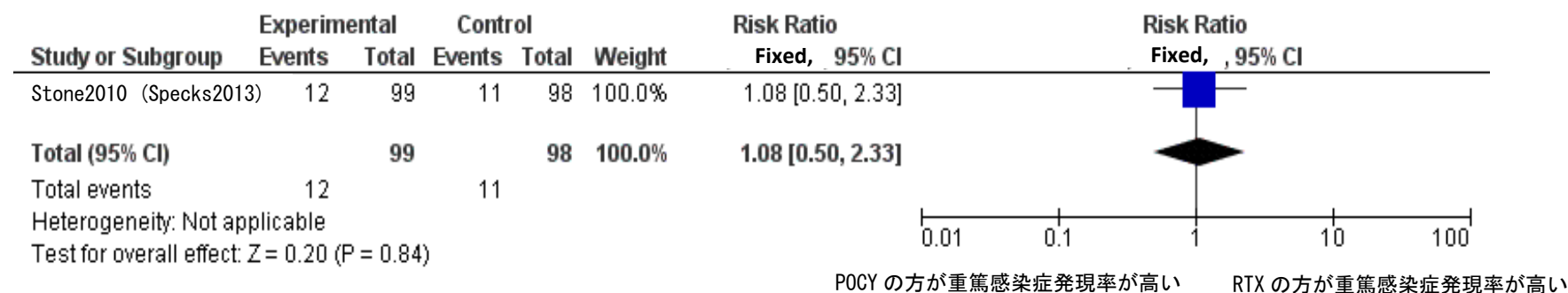
重篤合併症発現(18か月)



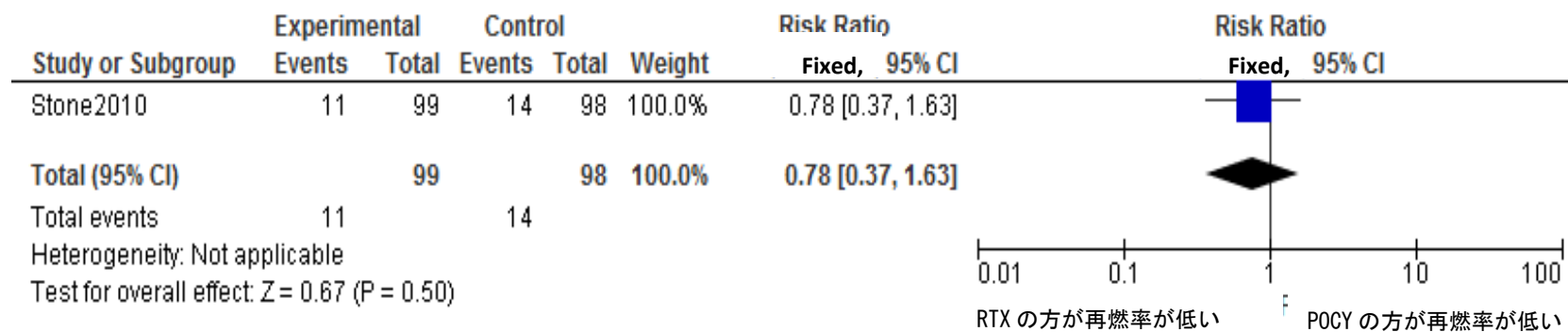
重篤感染症発現 (6 か月)



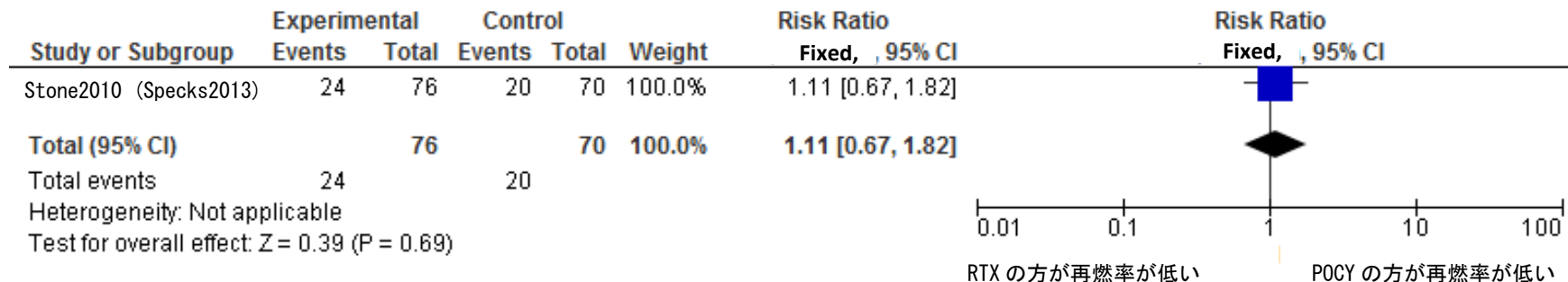
重篤感染症発現 (18 か月)



再燃 (6 か月)



再燃 (18 か月)



1-36 CQ1-4 結果のまとめ (SoF) テーブル (RCT)

CQ1-4 : ANCA 関連血管炎の寛解導入治療にグルコルチコイド+経口シクロホスファミドとグルコルチコイド+リツキシマブのどちらが有用か？

Setting:

Intervention: RTX

Comparison: POCY

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with POCY	Risk with RTX				
死亡 (6 か月)	20 per 1,000	10 per 1,000 (1 to 110)	RR 0.49 (0.05 to 5.37)	197 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ¹	
完全寛解 (6 か月) (GC 中止)	531 per 1,000	637 per 1,000 (499 to 807)	RR 1.20 (0.94 to 1.52)	197 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²	
寛解 (6 か月) (PSL 10 mg/d 以下)	622 per 1,000	710 per 1,000 (579 to 865)	RR 1.14 (0.93 to 1.39)	197 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²	
重篤合併症発現 (6 か月) (grade3 以上)	327 per 1,000	222 per 1,000 (140 to 353)	RR 0.68 (0.43 to 1.08)	197 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²	
重篤合併症発現 (6 か月) (grade4 以上)	41 per 1,000	81 per 1,000 (25 to 260)	RR 1.98 (0.62 to 6.36)	197 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ¹	
重篤感染症発現 (6 か月)	71 per 1,000	71 per 1,000 (26 to 194)	RR 0.99 (0.36 to 2.72)	197 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ¹	
再燃 (6 か月)	143 per 1,000	111 per 1,000 (53 to 233)	RR 0.78 (0.37 to 1.63)	197 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ¹	
死亡 (18 か月)	20 per 1,000	20 per 1,000 (3 to 141)	RR 0.99 (0.14 to 6.89)	197 (1 study)	⊕⊕○○ LOW ¹	
完全寛解 (12 か月) (GC 中止)	388 per 1,000	473 per 1,000 (345 to 655)	RR 1.22 (0.89 to 1.69)	197 (1 study)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²	
完全寛解 (18 か月) (GC 中止)	327 per 1,000	395 per 1,000 (271 to 575)	RR 1.21 (0.83 to 1.76)	197 (1 study)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²	
18 か月の間どこかで完全寛解 (GC 中止)	714 per 1,000	764 per 1,000 (650 to 907)	RR 1.07 (0.91 to 1.27)	197 (1 study)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²	
寛解 (12 か月) (PSL 10 mg/d 以下)	612 per 1,000	594 per 1,000 (478 to 747)	RR 0.97 (0.78 to 1.22)	197 (1 study)	⊕⊕⊕○ MODERATE ³	

寛解（18 か月）（PSL 10 mg/d 以下）	531 per 1,000	547 per 1,000 (419 to 706)	RR 1.03 (0.79 to 1.33)	197 (1 study)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²	
18 か月の間どこかで寛解 （PSL 10 mg/d 以下）	857 per 1,000	831 per 1,000 (737 to 934)	RR 0.97 (0.86 to 1.09)	197 (1 study)	⊕⊕⊕○ MODERATE ³	
18 か月の間どこかで寛解（GC 量問わず）	908 per 1,000	899 per 1,000 (817 to 981)	RR 0.99 (0.90 to 1.08)	197 (1 study)	⊕⊕⊕○ MODERATE ³	
重篤合併症発現（18 か月）	378 per 1,000	423 per 1,000 (302 to 597)	RR 1.12 (0.80 to 1.58)	197 (1 study)	⊕⊕⊕○ MODERATE ⁴	
重篤感染症発現（18 か月）	112 per 1,000	121 per 1,000 (56 to 262)	RR 1.08 (0.50 to 2.33)	197 (1 study)	⊕⊕○○ LOW ¹	
再燃（18 か月）	286 per 1,000	317 per 1,000 (191 to 520)	RR 1.11 (0.67 to 1.82)	146 (1 study)	⊕⊕○○ LOW ¹	
SF-36 PCS 改善（6 か月）			–	194 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ³	
SF-36 MCS 改善（6 か月）			–	194 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ³	
SF-36 PCS 改善（18 か月）			–	193 (1 study)	⊕⊕⊕○ MODERATE ³	
SF-36 MCS 改善（18 か月）			–	193 (1 study)	⊕⊕⊕○ MODERATE ³	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

- 1. 効果推定値の信頼区間は相当な利益と相当な害の双方の臨床決断閾値をまたぐため.
- 2. 効果推定値の信頼区間は相当な利益の臨床決断閾値をまたぐため.
- 3. イベント数・サンプル数が最適情報量の基準を満たさないため.
- 4. 効果推定値の信頼区間は相当な害の臨床決断閾値をまたぐため.