

**推奨作成関連資料⑤ CQ3-1～CQ3-5** ※項目をクリックすると該当ページへとジャンプいたします

[3-1 CQ3-1 エビデンスプロファイル](#)

[3-2 CQ3-1 Evidence to Decision テーブル](#)

[3-3 CQ3-1 文献検索式と文献選択](#)

[3-4 CQ3-1 アブストラクトテーブル \(RCT\)](#)

[3-5 CQ3-1 リスク・バイアステーブル \(RCT\)](#)

[3-6 CQ3-1 リスク・バイアサマリーとグラフ, フォレストプロット \(RCT\)](#)

[3-7 CQ3-1 結果のまとめ \(SoF\) テーブル \(RCT\)](#)

[3-8 CQ3-1 アブストラクトテーブル \(非 RCT\)](#)

[3-9 CQ3-1 リスク・バイアステーブル \(非 RCT\)](#)

[3-10 CQ3-1 リスク・バイアサマリーとグラフ, フォレストプロット \(非RCT\)](#)

[3-11 CQ3-1 結果のまとめ \(SoF\) テーブル \(非 RCT\)](#)

[3-12 CQ3-2 エビデンスプロファイル](#)

[3-13 CQ3-2 Evidence to Decision テーブル](#)

[3-14 CQ3-2 文献検索式と文献選択](#)

[3-15 CQ3-2 アブストラクトテーブル \(RCT\)](#)

[3-16 CQ3-2 リスク・バイアステーブル \(RCT\)](#)

[3-17 CQ3-2 リスク・バイアサマリーとグラフ, フォレストプロット \(RCT\)](#)

[3-18 CQ3-2 結果のまとめ \(SoF\) テーブル \(RCT\)](#)

[3-19 CQ3-3 エビデンスプロファイル](#)

[3-20 CQ3-3 Evidence to Decision テーブル](#)

[3-21 CQ3-3 文献検索式と文献選択](#)

[3-22 CQ3-3 アブストラクトテーブル \(RCT\)](#)

[3-23 CQ3-3 リスク・バイアステーブル \(RCT\)](#)

[3-24 CQ3-3 リスク・バイアサマリーとグラフ, フォレストプロット \(RCT\)](#)

[3-25 CQ3-3 結果のまとめ \(SoF\) テーブル \(RCT\)](#)

[3-26 CQ3-4 エビデンスプロファイル](#)

[3-27 CQ3-4 Evidence to Decision テーブル](#)

[3-28 CQ3-4 文献検索式と文献選択](#)

[3-29 CQ3-4 アブストラクトテーブル \(RCT\)](#)

[3-30 CQ3-4 リスク・バイアステーブル \(RCT\)](#)

[3-31 CQ3-4 リスク・バイアサマリーとグラフ, フォレストプロット \(RCT\)](#)

[3-32 CQ3-4 結果のまとめ \(SoF\) テーブル \(RCT\)](#)

[3-33 CQ3-5 エビデンスプロファイル](#)

[3-34 CQ3-5 Evidence to Decision テーブル](#)

[3-35 CQ3-5 文献検索式と文献選択](#)

[3-36 CQ3-5 アブストラクトテーブル \(RCT\)](#)

[3-37 CQ3-5 リスク・バイアステーブル \(RCT\)](#)

[3-38 CQ3-5 リスク・バイアサマリーとグラフ, フォレストプロット \(RCT\)](#)

[3-39 CQ3-5 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。

### 3-1 CQ3-1 エビデンスプロファイル

#### ◆ CQ3-1 RCT\*

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	AZA	POCY	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
死亡												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious <sup>3</sup>	none	0/71 (0.0%)	1/73 (1.4%)	RR 0.34 (0.01 to 8.27)	9 fewer per 1000 (from 14 fewer to 100 more)	⊕⊕○○ LOW <sup>3</sup>	CRITICAL
再燃												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	not serious	not serious	very serious <sup>3</sup>	none	11/71 (15.5%)	10/73 (13.7%)	RR 1.13 (0.51 to 2.50)	18 more per 1000 (from 67 fewer to 205 more)	⊕○○○ VERY LOW <sup>1,3</sup>	CRITICAL
重篤合併症発現												
1	randomised trials	serious <sup>2</sup>	not serious	not serious	very serious <sup>3</sup>	none	8/71 (11.3%)	7/73 (9.6%)	RR 1.18 (0.45 to 3.07)	17 more per 1000 (from 53 fewer to 198 more)	⊕○○○ VERY LOW <sup>2,3</sup>	CRITICAL
末期腎不全												
1	randomised trials	serious <sup>4</sup>	not serious	not serious	very serious <sup>3</sup>	none	2/71 (2.8%)	2/73 (2.7%)	RR 1.03 (0.15 to 7.10)	1 more per 1000 (from 23 fewer to 167 more)	⊕○○○ VERY LOW <sup>3,4</sup>	CRITICAL

MD : mean difference, RR : relative risk

\* : 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. 盲検化されていないため、BVAS 判定にバイアスリスクあり。
2. 盲検化されていない。各重篤合併症の定義が不明確。
3. 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。
4. 盲検化されていない。末期腎不全の定義が不明確。

#### ◆ CQ3-1 非 RCT\*

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	AZA	POCY	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
2 年再燃												
1	cohort studies	serious <sup>1</sup>	not serious	not serious	very serious <sup>2</sup>	all plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect dose response gradient	11/44 (25.0%)	20/84 (23.8%)	RR 1.05 (0.55 to 1.99)	12 more per 1000 (from 107 fewer to 236 more)	⊕○○○ VERY LOW <sup>1,2</sup>	CRITICAL
4 年再燃												
1	cohort studies	serious <sup>1</sup>	not serious	not serious	serious <sup>3</sup>	all plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect dose response gradient	22/44 (50.0%)	29/84 (34.5%)	RR 1.45 (0.95 to 2.20)	155 more per 1000 (from 17 fewer to 414 more)	⊕○○○ VERY LOW <sup>1,3</sup>	CRITICAL

MD : mean difference, RR : relative risk

\* : 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. 再燃に関する交絡変数が検討されていない。
2. 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。
3. 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。

### 3-2 CQ3-1 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	AZA による治療は寛解維持治療の標準療法として重要である
	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	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 checked="" type="radio"/> 大きな不確実性や多様性がない可能性 <input 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	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	VI 患者アンケート調査【1】 - (5) (本文 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 の長期使用には伴う安全性の問題が伴う。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 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		望ましい効果は大きくないが、CY の累積使用量の増加に伴う膀胱癌リスクの増加から、AZA による膀胱癌リスク軽減を考慮した。 VI 患者アンケート調査【4】(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 type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> 不明 <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	どちらの薬剤も容易に使用可能
	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 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	（追加資料） コストは <b>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』</b> を参照 （3）寛解維持治療 1 年 ①GC+AZA100mg/日 （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	AZA の方がややコスト高だが、長期使用における POCY と AZA の安全性（膀胱癌リスク）を考慮すると、AZA による少々の負担は大きくはないだろう。
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 checked="" 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 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 （追加資料） <b>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』</b> 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	AZA の方がやや高額のため
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 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	非専門医でも治療可能であり実現性が高い
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	非専門医でも治療可能であり実現性が高い

### 3-3 CQ3-1 文献検索式と文献選択

#### ◆PubMed 検索式

#7 Add Search #5 AND #6 68 12:18:42

#6 Add Search cyclophosphamide 62732 12:18:12

#5 Add Search #1 AND #2 AND #3 AND #4 79 12:17:44

#4 Add Search (Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("1994"[PDAT] : "3000"[PDAT])) 7665228 12:17:24

#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 12:16:50

#2 Add Search azathioprine 19806 12:16:15

#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 12:15:01

検索日 : 2015/1/12

#### ◆医中誌検索式

#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 ((Azathioprine/TH or Azathioprine/AL) or (Azathioprine/TH or アザチオプリン/AL)) and ((Cyclophosphamide/TH or Cyclophosphamide/AL) or 経口シクロホスファミド/AL) 632

#7 #5 and #6 0

検索日 : 2015/1/17

## ◆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

azathioprine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1997

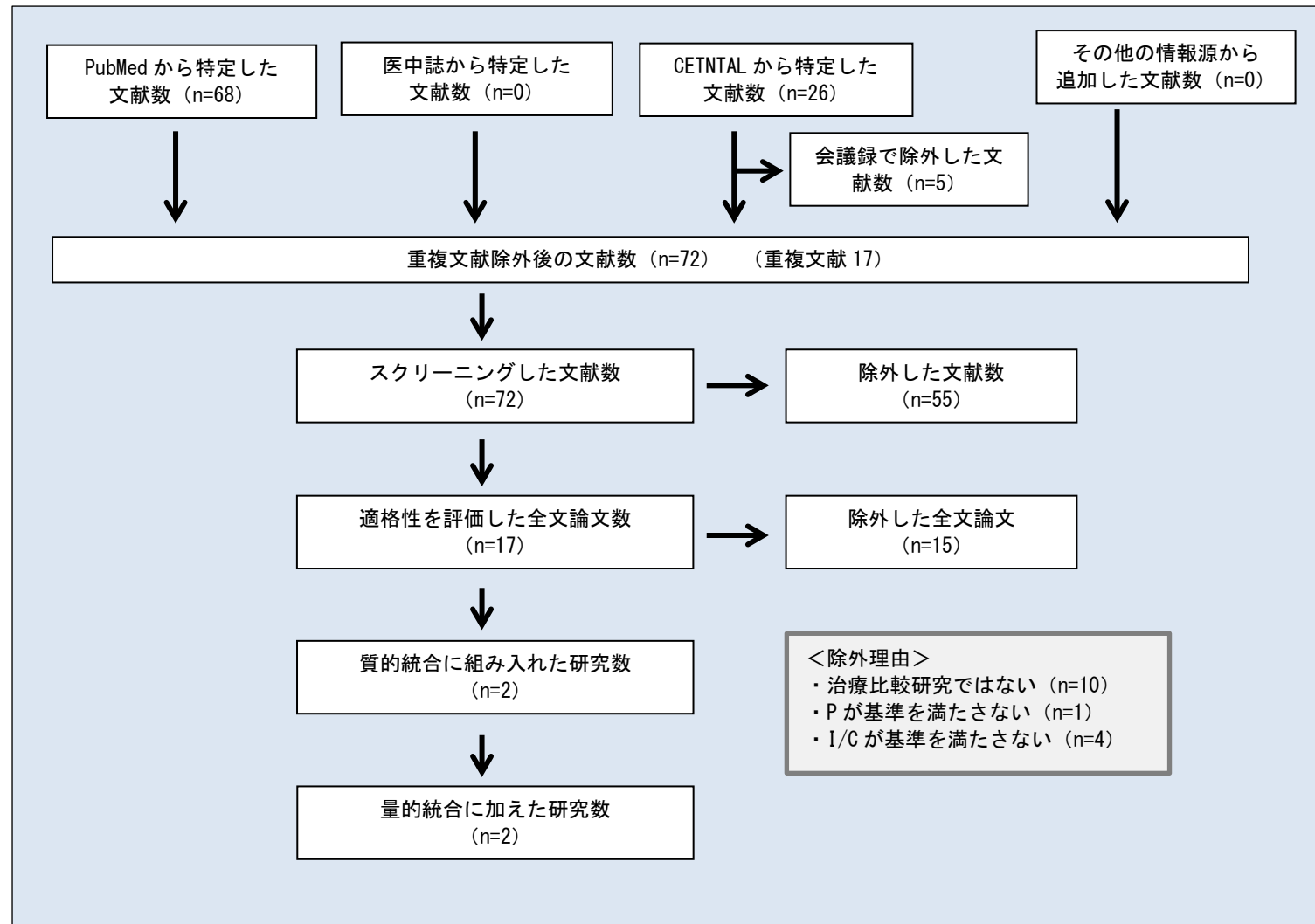
#7

#5 and #6 26

Publication Year from 1994 to 2015, in Trials

検索日 : 2015/1/17

## ◆文献選択



### 3-4 CQ3-1 アブストラクトテーブル (RCT)

◆Jayne D, et al. N Engl J Med 2003;349:36-44.

試験デザイン	RCT
主な実施国	欧州 11 か国
組み入れ基準 (EUVAS 病型分類などもあれば記載)	18～75 歳. 新規に診断された 155 名 (GPA, MPA, RLV (CHCC1992). 腎および／または他の重要臓器病変. ANCA 陽性 (陰性の場合, 組織学的な裏付けあり)
除外基準	1 年以内に cytotoxic drug 使用, 他の自己免疫疾患合併, HBe 抗原血症, HCV, HIV 感染, sCr>5.7mg/dL, 癌, 妊娠
介入方法	ランダム化と寛解導入 (POCY 2mg/kg/日+PSL1mg/kg/日で開始, PSL は 12 週までに 0.25mg/kg/日に減量. 60 歳以上は PO CY25mg/日減量. WBC<4000 で中止). 寛解判定 (3 か月まで, 3～6 か月) 後, AZA (2mg/kg/日) または PO CY (1.5mg/kg/日) +PSL 10mg/日. 12 か月以後は AZA 1.5mg/kg/日+PSL 7.5mg/日. 18 か月まで追跡.
観察期間	18 か月間
寛解, 再燃などの定義	<ul style="list-style-type: none"> <li>・寛解判定基準; BVAS で新規病変・悪化なし. 持続病変は 1 コ以下.</li> <li>・再燃判定基準; —Major: 重要臓器に関する 24 項目のうち, 少なくとも一つが悪化または新規に出現. —Minor: 少なくともその他 3 項目が悪化あるいは新規に出現.</li> </ul>
評価可能なアウトカム と評価時期	再燃, 重篤合併症発現, 重篤感染症発現, 末期腎不全; 18 か月 患者 QOL, 不可逆的な臓器障害 (VDI) は生データなく「有意差なし」の記載のみ 死亡は, 治療群別の死亡率が不明なため評価不能だが寛解維持療法を施行後の死亡は 144 例中 1 例のみ (著者問い合わせで死亡 1 例は PO CY 群, 12 か月).
参加者の年齢 (平均など)	平均 58 歳 (20～77)
参加者の基礎疾患内訳	GPA 95 人 (61%) MPA 60 人 (39%)
腎病変患者の割合 (記載あれば)	146 (94%)
腎病変 (Cr など) 程度	平均 GFR49.2 mL/min (95%CI: 43.7～54.6); エントリー時



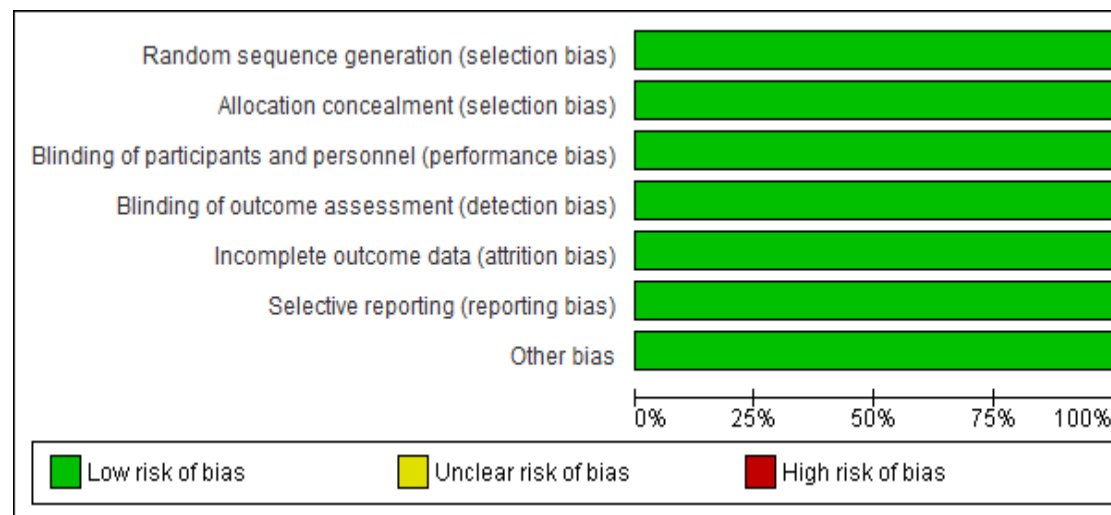
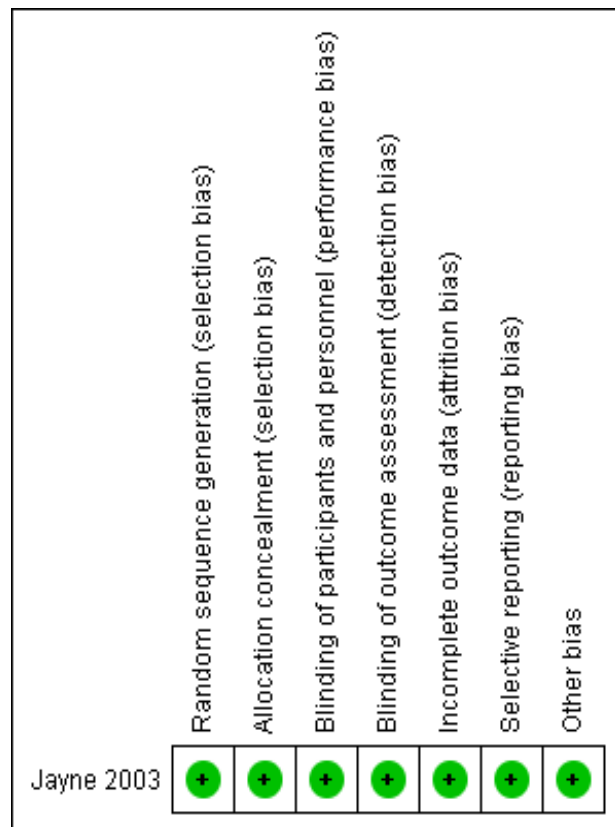
### 3-5 CQ3-1 リスク・バイアステーブル (RCT)

	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)
死亡	Jayne, 2003	RCT	GC+POCY vs. GC+AZA	71 (AZA)	0	73 (POCY)	1	low	low	low	low	low	low	low	盲検化がされていないが生死の判定は盲検化に影響されないので low
再燃	Jayne, 2003	RCT	GC+POCY vs. GC+AZA	71 (AZA)	11	73 (POCY)	10	low	low	high	high	low	low	low	盲検化がされていないため、BVAS の判定は評価者の影響を受けるので high.
重篤合併症発現	Jayne, 2003	RCT	GC+POCY vs. GC+AZA	71 (AZA)	8	73 (POCY)	7	low	low	high	high	low	low	low	各重篤合併症の定義が不明確のため、非盲検によるバイアスリスクあり.
末期腎不全	Jayne, 2003	RCT	GC+POCY vs. GC+AZA	71 (AZA)	2	73 (POCY)	2	low	low	high	high	low	low	low	ESRF の定義が不明確のため、非盲検によるバイアスリスクあり.
患者 QOL (SF-36)	Jayne, 2003	RCT	GC+POCY vs. GC+AZA	71 (AZA)	(差なし)	73 (POCY)	(差なし)	low	low	high	low	low	low	low	盲検化がされていないため、対象者の自己評価にバイアスリスクあり.
不可逆的な臓器障害 (VDI)	Jayne, 2003	RCT	GC+POCY vs. GC+AZA	71 (AZA)	(差なし)	73 (POCY)	(差なし)	low	low	high	high	low	low	low	盲検化がされていないため、VDI の判定は評価者の影響を受けるので high.

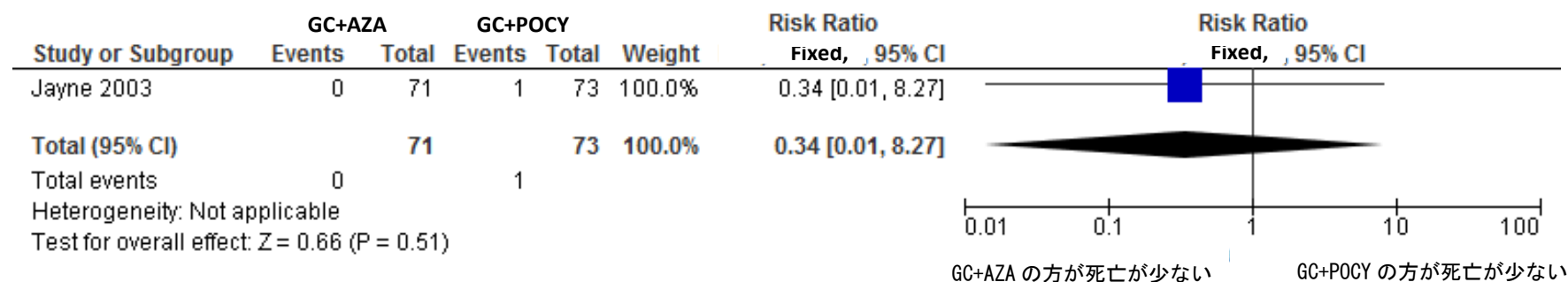
◆目次へ戻る◆

### 3-6 CQ3-1 リスク・バイアスサマリーとグラフ, フォレストプロット (RCT)

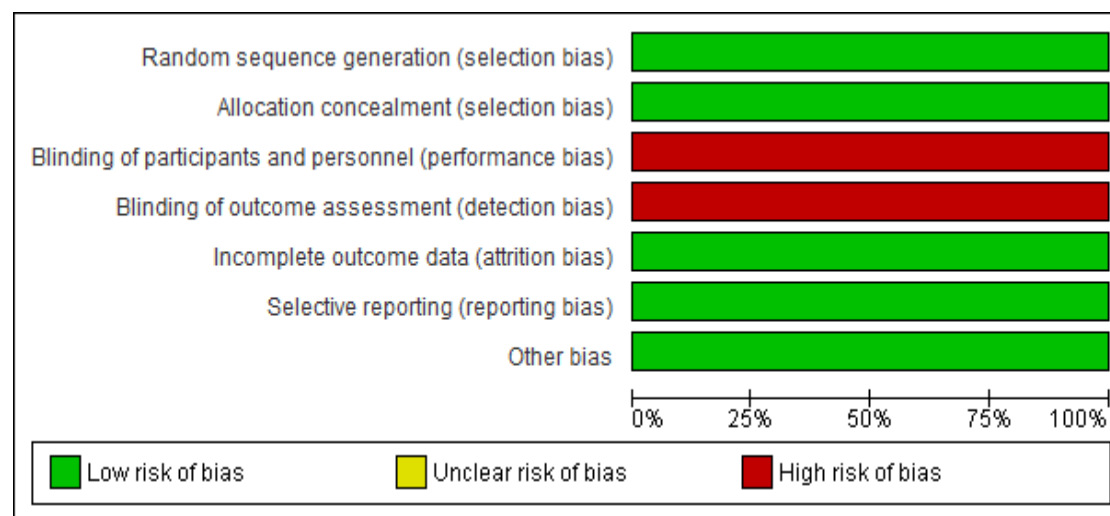
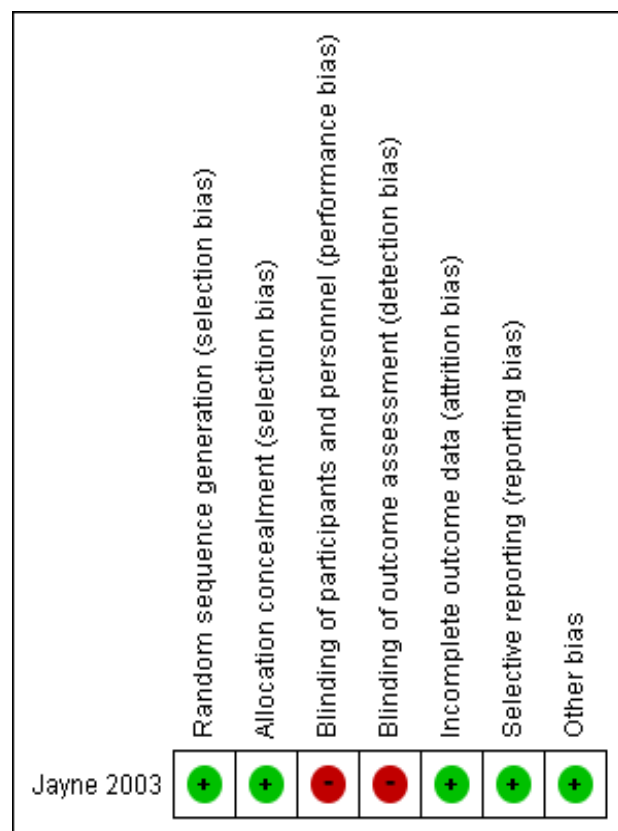
#### ◆CQ3-1: Risk of Bias 図 死亡 (18 か月)



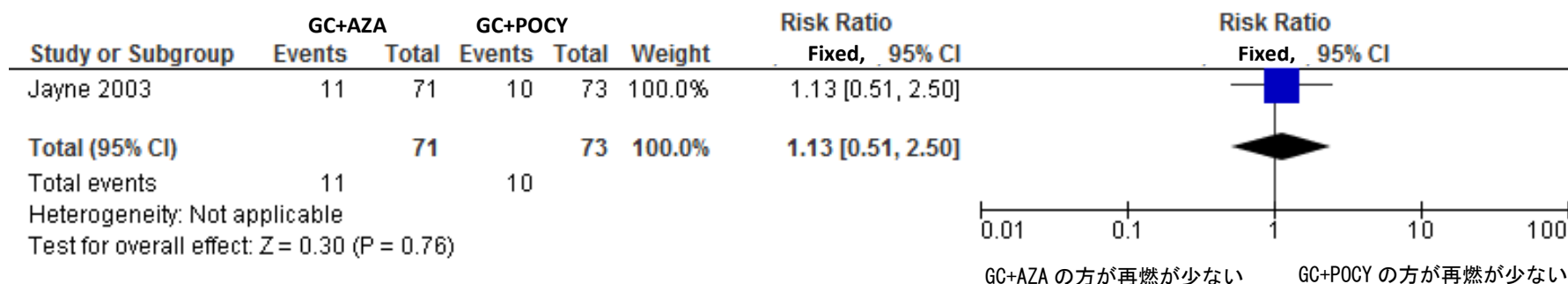
#### ◆CQ3-1: フォレストプロット 死亡 (18 か月)



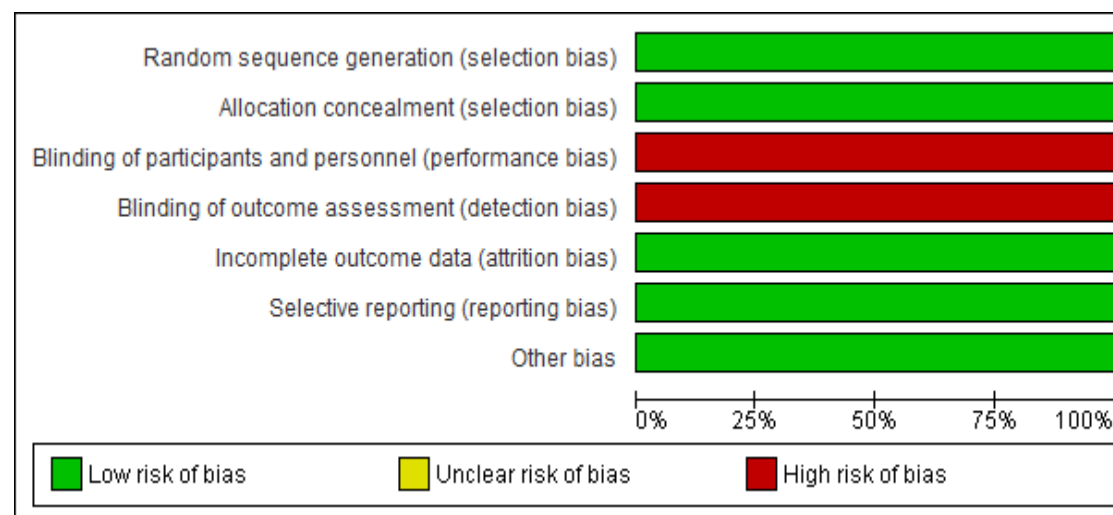
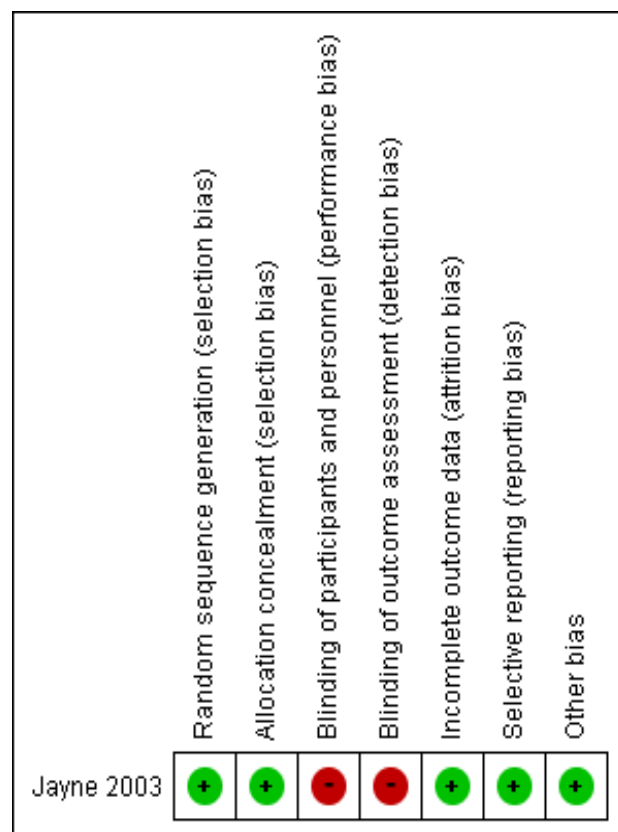
◆CQ3-1:Risk of Bias 図 再燃 (18 か月)



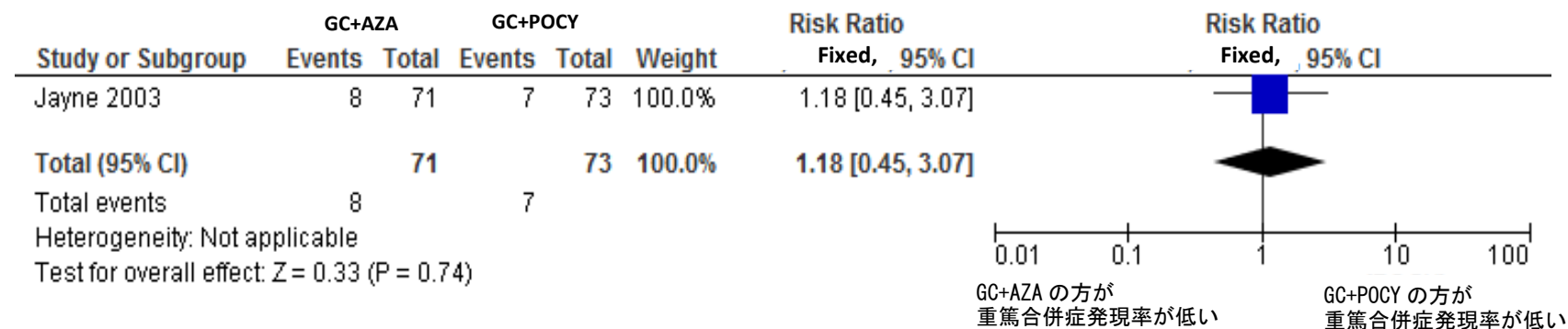
◆CQ3-1:フォレストプロット 再燃 (18 か月)



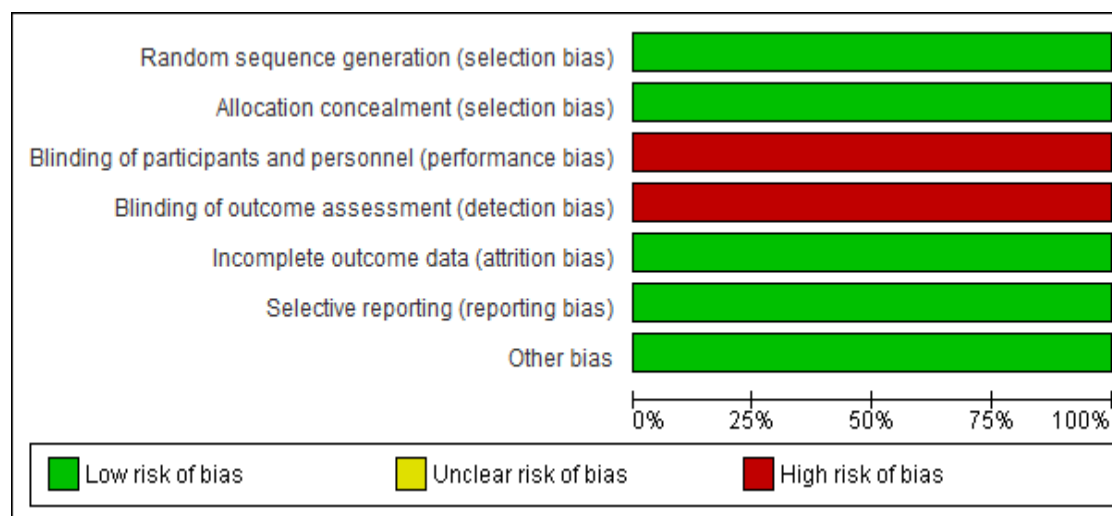
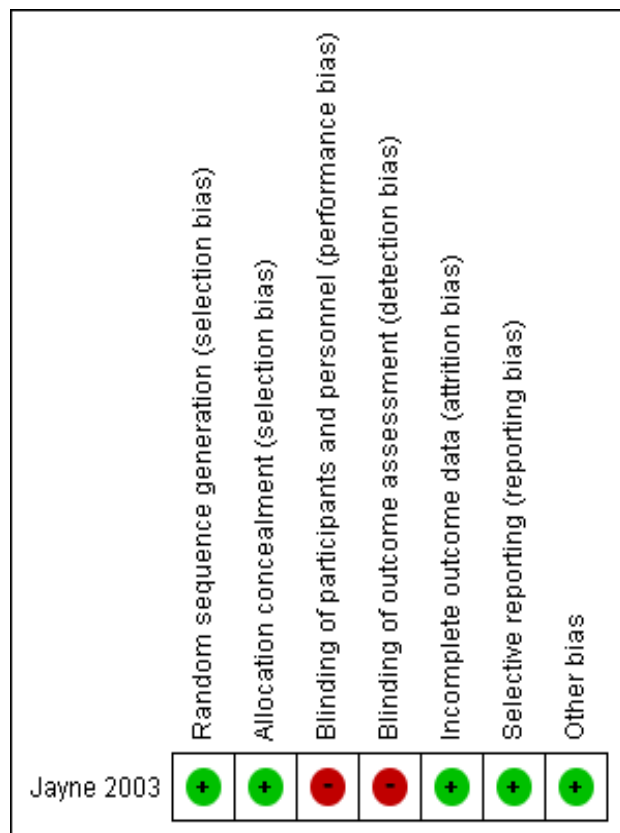
◆CQ3-1:Risk of Bias 図 重篤合併症発現（18 か月）



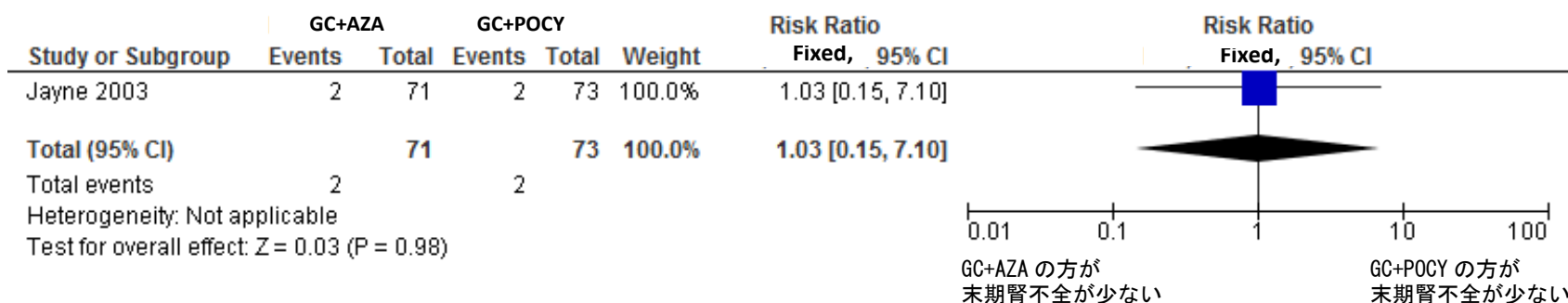
◆CQ3-1:フォレストプロット 重篤合併症発現（18 か月）



◆CQ3-1:Risk of Bias 図 末期腎不全（18 か月）



◆CQ3-1:フォレストプロット 末期腎不全（18 か月）



◆目次へ戻る◆

### 3-7 CQ3-1 結果のまとめ (SoF) テーブル (RCT)

CQ3-1 : ANCA 関連血管炎の寛解維持治療では, グルココルチコイド+経口シクロホスファミド経口とグルココルチコイド+経口シクロスポリン のどちらが有用か？

Setting:  
Intervention: AZA  
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 AZA				
死亡	Study population		RR 0.34 (0.01 to 8.27)	144 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW <sup>3</sup>	
	14 per 1000	5 per 1000 (0 to 114)				
再燃	Study population		RR 1.13 (0.51 to 2.50)	144 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW <sup>1,3</sup>	
	137 per 1000	145 per 1000 (70 to 342)				
重篤合併症発現	Study population		RR 1.18 (0.45 to 3.07)	144 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW <sup>2,3</sup>	
	96 per 1000	113 per 1000 (43 to 294)				
末期腎不全	Study population		RR 1.03 (0.15 to 7.10)	144 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW <sup>3,4</sup>	
	27 per 1000	28 per 1000 (4 to 194)				

\*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

- 盲検化されていないため, BVAS 判定にバイアスリスクあり.
- 盲検化されていない. 各重篤合併症の定義が不明確.
- 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.
- 盲検化されていない. 末期腎不全の定義が不明確.

### 3-8 CQ3-1 アブストラクトテーブル（非 RCT）

◆Slot MC, et al. Arthritis Rheum 2004;51:269-273.

試験デザイン	コホート研究
主な実施国	オランダの1センター
組み入れ基準 (EUVAS 病型分類などもあれば記載)	1990 年～2000 年に診断された AAV128 名 (GPA, MPA, EGPA, RLV (CHCC). 全例 ANCA 陽性
除外基準	(上記期間中の AAV 全例が対象)
介入方法	寛解導入療法として, POCY 2mg/kg/日+PSL 1mg/kg/日 (最大 60mg/日) で開始, 4～6 週後, PSL は 30mg/日まで 2 週ごとに 10mg/日ずつ減量. その後, 2～4 週ごとに 5mg ずつ減量. 90～96 年は寛解導入後に POCY 25mg/3 か月で減量し, 中止. 19 年以降は AZA 2mg/kg/日に変更, 以後 25mg/3 か月で減量し, 中止.
観察期間	平均 5.3 年 (1.0～11.5 年)
寛解, 再燃などの定義	<ul style="list-style-type: none"> <li>寛解判定基準 ; BVAS 0 であって, 正常 CRP 値</li> <li>再燃判定基準 ; 生検による血管炎の活動性の証明とともに血管炎による臨床徴候の存在, 肺結節性病変の出現</li> </ul>
評価可能なアウトカム と評価時期	再燃 (2 年目と 4 年目).
参加者の年齢 (平均など)	AZA-group: 平均 48 歳 (SD±18) POCY only-group: 平均 57 歳 (SD±13)
参加者の基礎疾患内訳	全体 : 128 例 PR3-ANCA 陽性 93 人 (73%) MPO-ANCA 陽性 35 人 (27%)
腎病変患者の割合 (記載あれば)	AZA-group: 37 (84%) POCY-group: 62 (74%) 全体 : 77.3 (%)
腎病変 (Cr など) 程度	記載なし

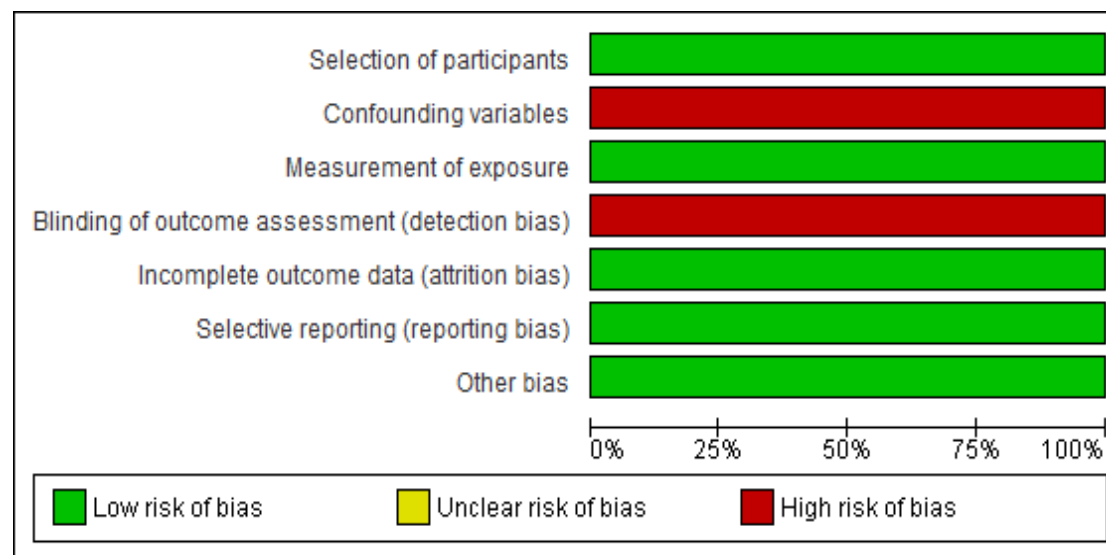
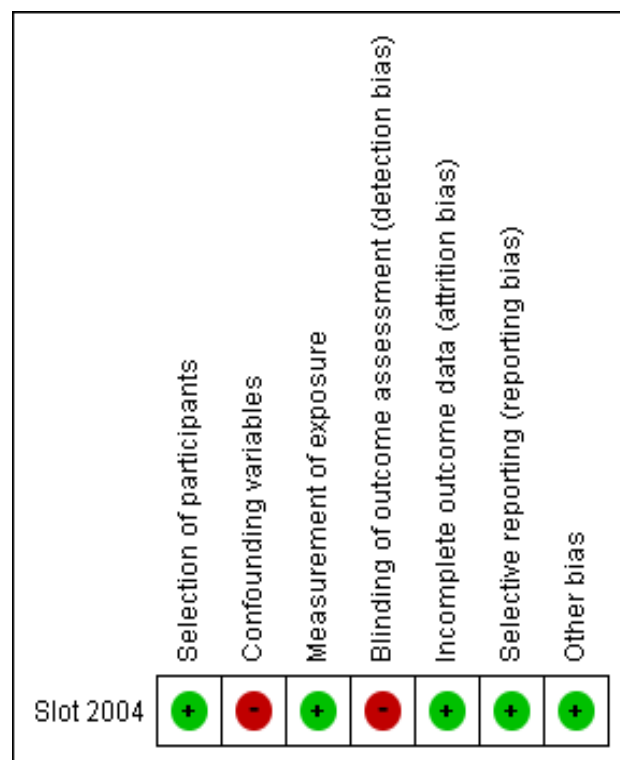
3-9 CQ3-1 リスク・バイアステーブル（非 RCT）

アウトカムの種類	研究内容の特徴			主な結果				Risk of Bias for Non-randomized Studies (RoBANS)						その他
	著者名・報告年	方法 (コホート研究?)	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	参加者の 選択	交絡 変数	暴露の 測定	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	バイアスのコメント (high のとき 理由を記載)
2 年再燃	Slot, 2004	コホート	寛解後の AZA への切り替え vs. CY 継続	44	76 (%) 11	84	76 (%) 20	low	high	low	high	low	low	再燃に関する主要な 交絡変数が検討されて いない。
4 年再燃	Slot, 2004	コホート	寛解後の AZA への切り替え vs. CY 継続	44	51 (%) 22	84	65 (%) 29	low	high	low	high	low	low	再燃に関する主要な 交絡変数が検討されて いない。

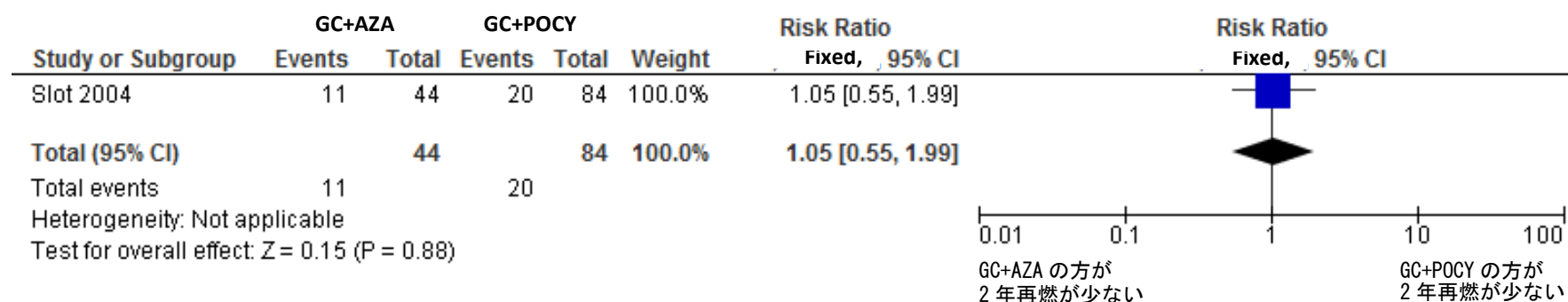


### 3-10\_CQ3-1 リスク・バイアスサマリーとグラフ, フォレストプロット (非 RCT)

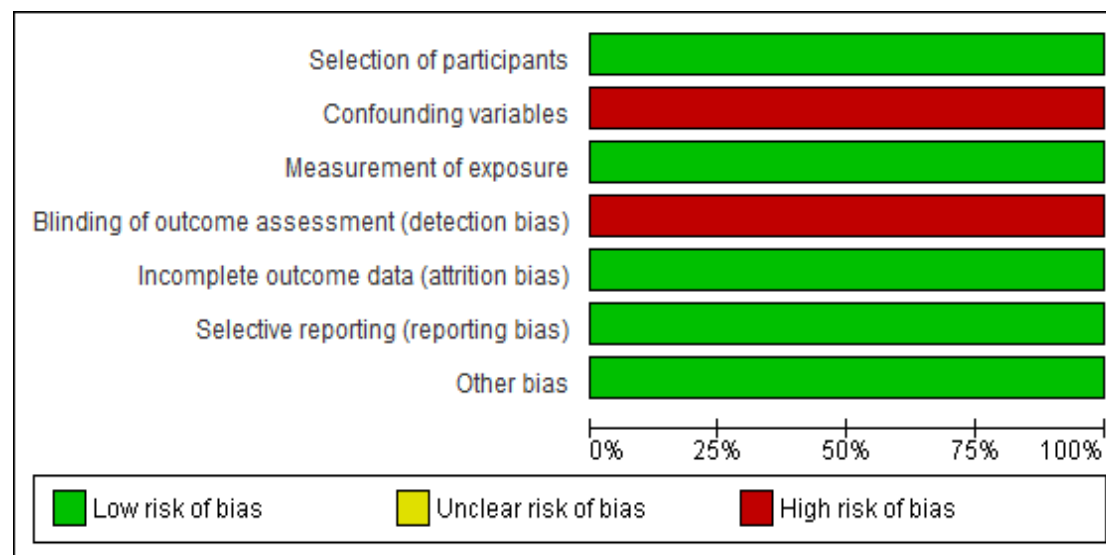
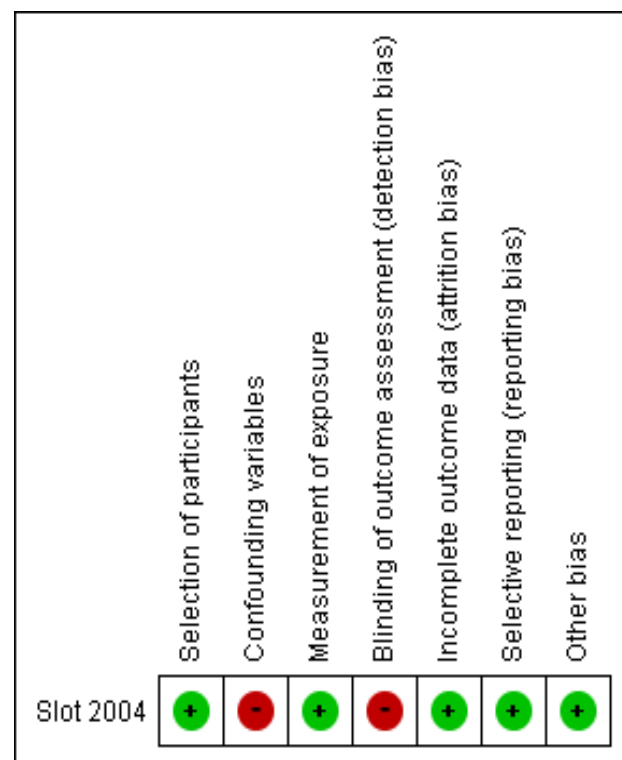
#### ◆CQ3-1: Risk of Bias 図 再燃 (24 か月)



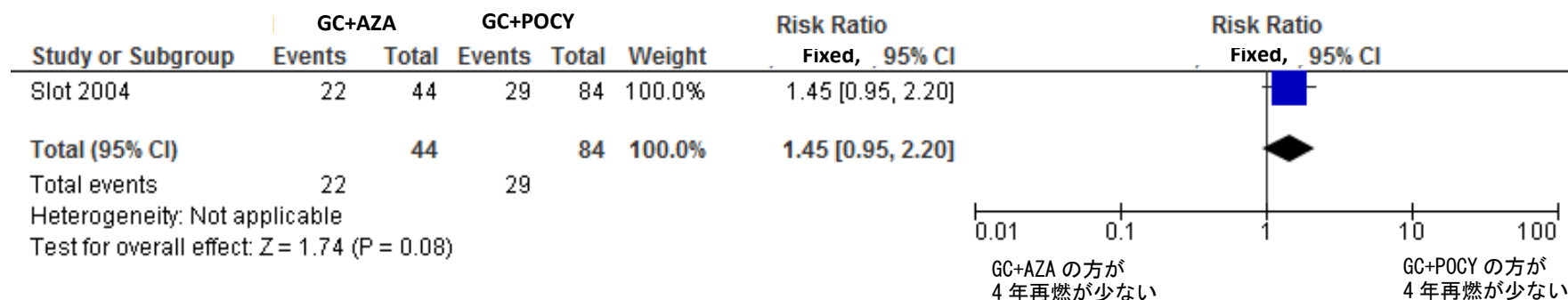
#### ◆CQ3-1: フォレストプロット 再燃 (24 か月)



◆CQ3-1:Risk of Bias 図 再燃 (48 か月)



◆CQ3-1:フォレストプロット 再燃 (48 か月)



### 3-11 CQ3-1 結果のまとめ (SoF) テーブル (非 RCT)

CQ3-1 : ANCA 関連血管炎の寛解維持治療では, グルココルチコイド+経口シクロホスファミドとグルココルチコイド+アザチオプリンのどちらが有用か?

Setting:  
Intervention: AZA  
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 AZA				
2 年再燃	Study population		RR 1.05 (0.55 to 1.99)	128 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW <sup>1,2</sup>	
	238 per 1000	250 per 1000 (131 to 474)				
4 年再燃	Study population		RR 1.45 (0.95 to 2.20)	128 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW <sup>1,3</sup>	
	345 per 1000	500 per 1000 (328 to 759)				

\*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. 再燃に関する交絡変数が検討されていない。
2. 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。
3. 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。

◆目次へ戻る◆

3-12 CQ3-2 エビデンスプロファイル \*

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	RTX	AZA	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
死亡												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious <sup>1</sup>	none	0/57 (0.0%)	2/58 (3.4%)	RR 0.20 (0.01 to 4.15)	28 fewer per 1000 (from 34 fewer to109 more)	⊕⊕○○ LOW <sup>1</sup>	CRITICAL
再燃												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>2</sup>	none	3/57 (5.3%)	17/58 (29.3%)	RR 0.18 (0.06 to 0.58)	240 fewer per 1000 (from 276 fewer to 123 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>2</sup>	CRITICAL
重篤合併症発現												
1	randomised trials	serious <sup>3</sup>	not serious	not serious	very serious <sup>1</sup>	none	25/57 (43.9%)	25/58 (43.1%)	RR 1.02 (0.67 to 1.54)	9 more per 1000 (from 142 fewer to 233 more)	⊕○○○ VERY LOW <sup>1,3</sup>	CRITICAL
重篤感染症発現												
1	randomised trials	serious <sup>4</sup>	not serious	not serious	very serious <sup>1</sup>	none	11/57 (19.3%)	8/58 (13.8%)	RR 1.40 (0.61 to 3.22)	55 more per 1000 (from 54 fewer to 306 more)	⊕○○○ VERY LOW <sup>1,4</sup>	CRITICAL

MD : mean difference, RR : relative risk  
\* : 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. 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。  
3. 盲検化されていない。重篤合併症の定義が不明確。  
4. 盲検化されていない。重篤感染症の定義が不明確。

### 3-13 CQ3-2 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"/> おそろくいいえ <input type="radio"/> 不確実 <input type="radio"/> おそろくはい <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	RTX による治療は寛解維持治療の新規標準療法・AZA の代替療法・難治例に対する寛解維持治療として重要である。
	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 checked="" type="radio"/> 大きな不確実性や多様性がない可能性 <input 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		CQ3-1 と同様 VI 患者アンケート調査【1】 - (5) (本文 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 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		RR 点推定値は RTX の方が大きい 95%信頼区間は広く対照と差はなし。 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
	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 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		

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	CQ1-3, CQ1-4 と同様。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。 <b>推奨作成関連資料⑥</b> <b>共通資料 C『日本腎臓学会都道府県別専門医数』</b> <b>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』</b> <b>共通資料 E『日本呼吸器学会都道府県別専門医数』</b> 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	（追加資料） コストは <b>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』</b> を参照 (3) 寛解維持治療 1 年 ①GC+AZA 100mg/日 ②GC+RTX 1,000mg/6 か月 (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により非再燃率は高くなるが、コストは大幅に増加する
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 checked="" 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 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 <b>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』</b> 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	施設によって RTX できる・できないことがあり、高額療養を使うにしても収入により異なることがあること、寛解維持となった場合は医療費助成されなくなる可能性。 (CQ1-3, CQ1-4 では施設間の差を特に考慮した。) <b>VI 患者アンケート調査【3】</b> (p37 図 10)で患者 preference 参照
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	保険適用がないとはいえない。ただし、用法用量の違いの問題がある
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	寛解維持治療での RTX 使用は安全面の観点においても一般医で可能であろう。

### 3-14 CQ3-2 文献検索式と文献選択

#### ◆PubMed 検索式

#7 Add Search #5 AND #6 20 12:23:27

#6 Add Search rituximab 13411 12:22:09

#5 Add Search #1 AND #2 AND #3 AND #4 79 12:17:44

#4 Add Search (Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("1994"[PDAT] : "3000"[PDAT])) 7665228 12:17:24

#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 12:16:50

#2 Add Search azathioprine 19806 12:16:15

#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 12:15:01

検索日 : 2015/1/12

#### ◆医中誌検索式

#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 結節性多発性動脈炎/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 結節性多発性動脈炎/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 ((Azathioprine/TH or Azathioprine/AL) or (Azathioprine/TH or アザチオプリン/AL)) and ((Rituximab/TH or Rituximab/AL) or (Rituximab/TH or リツキシマブ/AL)) 137

#7 #5 and #6 0

検索日 : 2015/1/17

## ◆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

azathioprine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1997

#5

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

#6

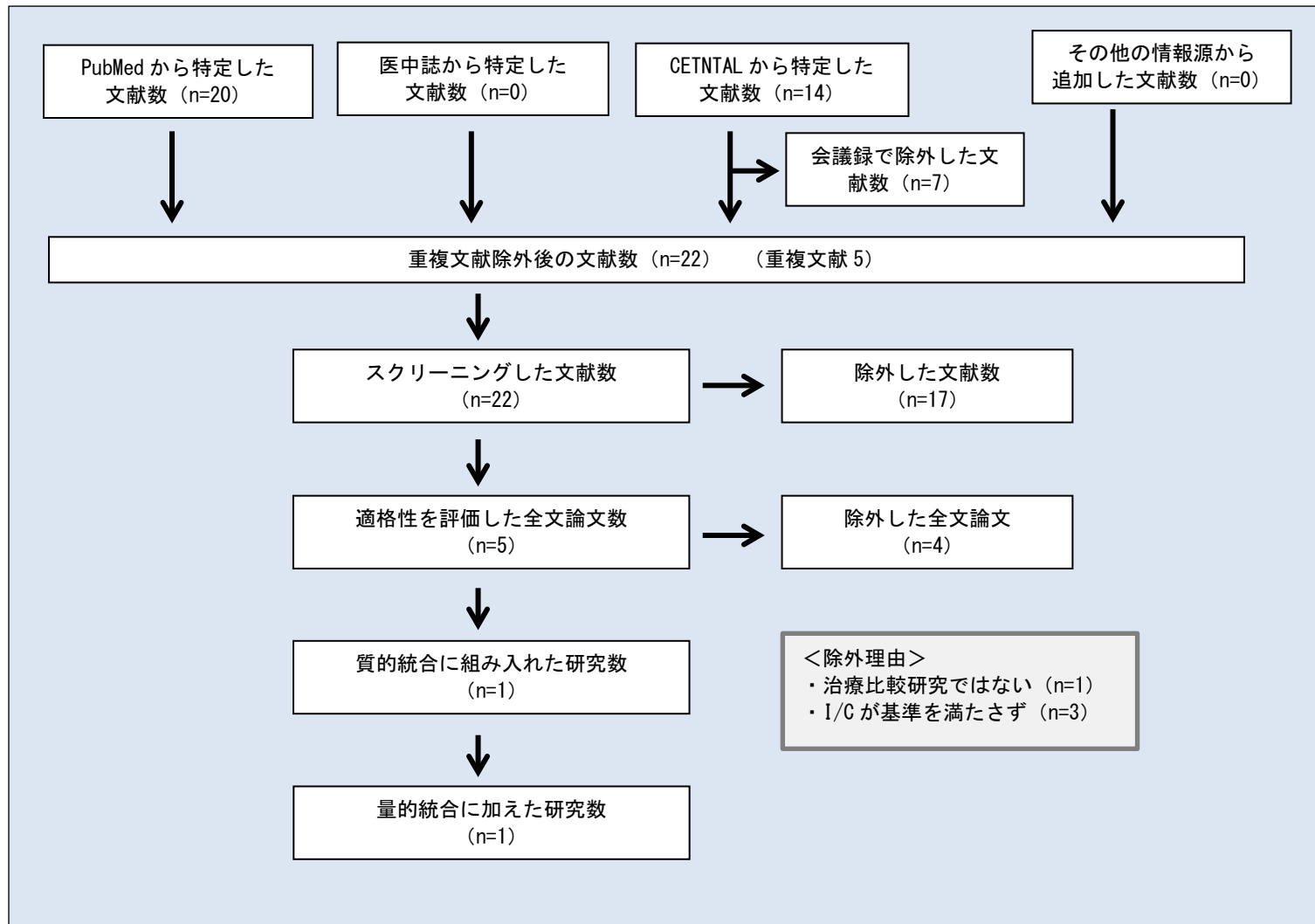
#3 and #4 and #5 14

Publication Year from 1994 to 2015, in Trials

検索日 : 2015/1/17



## ◆文献選択



### 3-15 CQ3-2 アブストラクトテーブル (RCT)

◆Guillevin L, et al. N Engl J Med 2014;371:1771-1780.

試験デザイン	RCT
主な実施国	フランス
組み入れ基準 (EUVAS 病型分類などもあれば記載)	18～75 歳. 新規診断例または再発例 155 名 (GPA, MPA, RLV (CHCC1992). ANCA 陽性, 組織学的に証明された血管炎またはその両方
除外基準	以前にリツキシマブまたは他の生物学的製剤による治療を受けた患者
介入方法	寛解導入 (PSL 1mg/kg/日と免疫抑制剤 (POCY, IVCY) で開始 (mPSL パルスおよび血漿交換, IVIG の併用も含む), PSL は徐々に減量. 寛解判定 (4～6 か月) 後, RTX 500mg (day 0, 14, 6・12・18 か月) または AZA に割付. AZA は 2mg/kg/日で開始. 12 か月間は維持し, その後 1.5mg/kg/日を 6 か月, 1m/kg/日と減量し 4 か月. PSL は減量を進め, 割付後少なくとも 18 か月は低用量で維持, 以後の継続または中止については医師の判断.
観察期間	28 か月間
寛解, 再燃などの定義	<ul style="list-style-type: none"> <li>・寛解判定基準; BVAS ver3 が 0 点</li> <li>・再燃判定基準;  <ul style="list-style-type: none"> <li>—Major : BVAS&gt;0 で, かつ, 少なくとも一つの重要臓器障害の悪化若しくは出現, 生命を脅かす症状またはその両方.</li> <li>—Minor : BVAS&gt;0 で, かつ, major には該当しないが, 治療軽度の治療強化が必要であるもの.</li> </ul> </li> </ul>
評価可能なアウトカムと評価時期	主要評価項目 : major 再燃 (28 か月) 副次評価項目 : minor 再燃, 有害事象発現, 死亡 (28 か月)
参加者の年齢 (平均など)	平均 55 歳 (SD±13)
参加者の基礎疾患内訳	GPA 87 人 (76%) MPA 23 人 (20%) RLV 5 人 (4%)
腎病変患者の割合 (記載あれば)	81/115 (70%)
腎病変 (Cr など) 程度	平均 GFR 63.9 mL/min/1.73m <sup>2</sup> (SD±29.7) ; エントリー時 平均 GFR 62.9 mL/min/1.73m <sup>2</sup> (SD±42.3) ; 再燃時

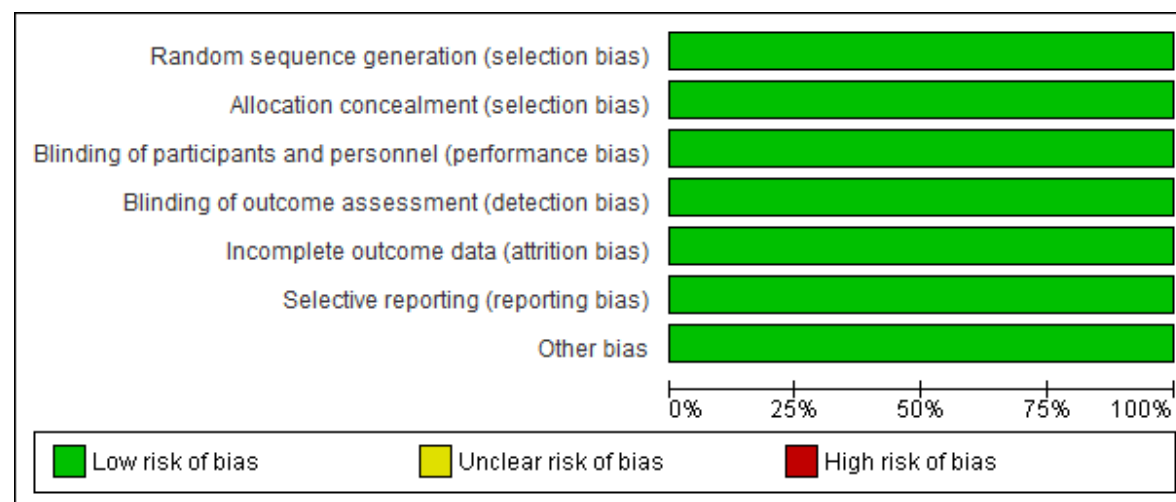
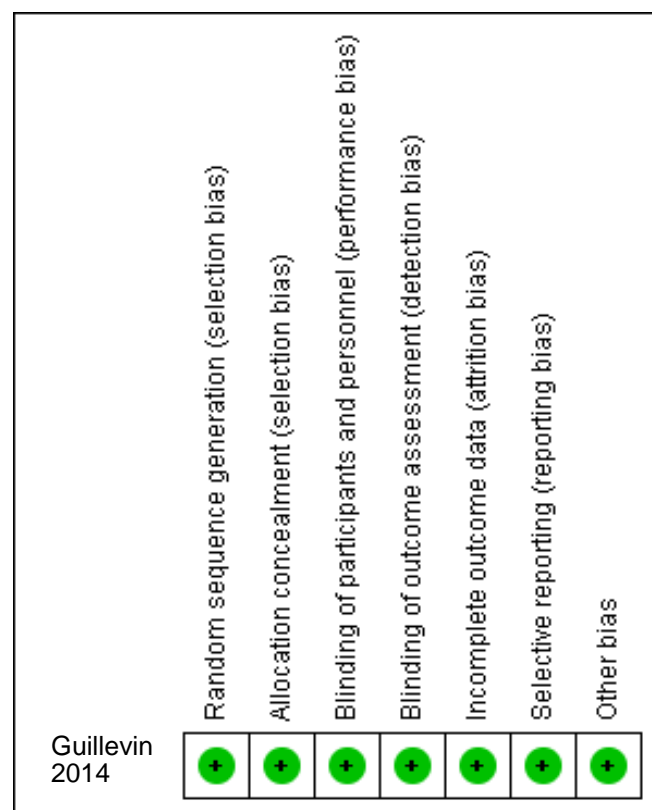
◆目次へ戻る◆

### 3-16 CQ3-2 リスク・バイアステーブル (RCT)

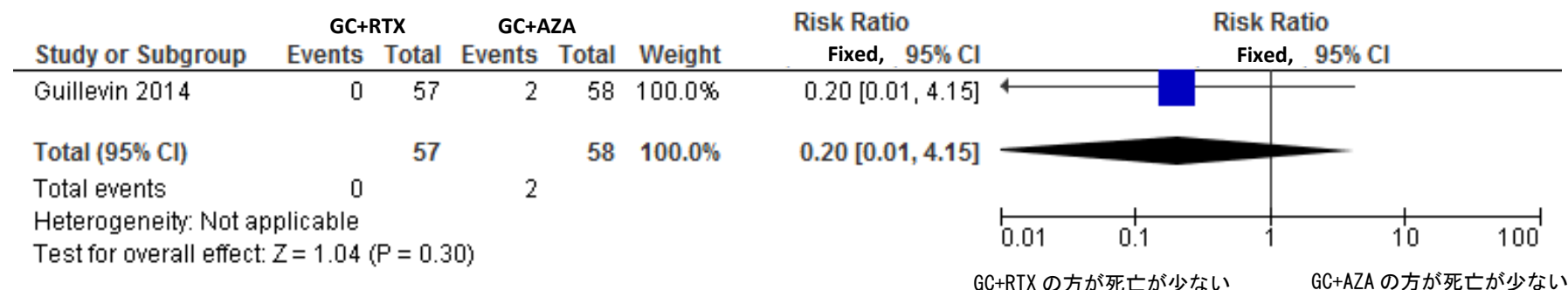
	研究内容の特徴			主な結果				Risk of Bias							その他
アウトカムの種類	著者名・報告年	方法 (RCT?)	介入方法 (簡単に)	介入群 全症例数	介入群 イベント 症例数	対照群 全症例数	対照群 イベント 症例数	割り付け 方法	割り付けの 隠ぺい	対象者・ ケア提供者 の盲検化	アウトカム 評価者の 盲検化	不完全な アウトカム	アウトカム 報告 バイアス	その他バイアス (早期試験中止・ 医療機関数)	バイアスの コメント (highのとき 理由を記載)
死亡	Guillevin, 2014	RCT	GC+AZA vs. GC+RTX	57 (RTX)	0	58 (AZA)	2	low	low	low	low	low	low	low	盲検化がされていないが生死の判定は盲検化に影響されないの で low
再燃	Guillevin, 2014	RCT	GC+AZA vs. GC+RTX	57 (RTX)	3	58 (AZA)	17	low	low	high	low	low	low	low	盲検化がされていないが、データ委員会において再評価・検証されている。
重篤合併症 発現	Guillevin, 2014	RCT	GC+AZA vs. GC+RTX	57 (RTX)	25	58 (AZA)	25	low	low	high	high	low	low	low	各重篤合併症の定義が不明確のため、非盲検によるバイアスリスクあり。
重篤感染症 発現	Guillevin, 2014	RCT	GC+AZA vs. GC+RTX	57 (RTX)	11	58 (AZA)	8	low	low	high	high	low	low	low	重篤感染症の定義が不明確のため、非盲検によるバイアスリスクあり。

### 3-17 CQ3-2 リスク・バイアスサマリーとグラフ, フォレストプロット (RCT)

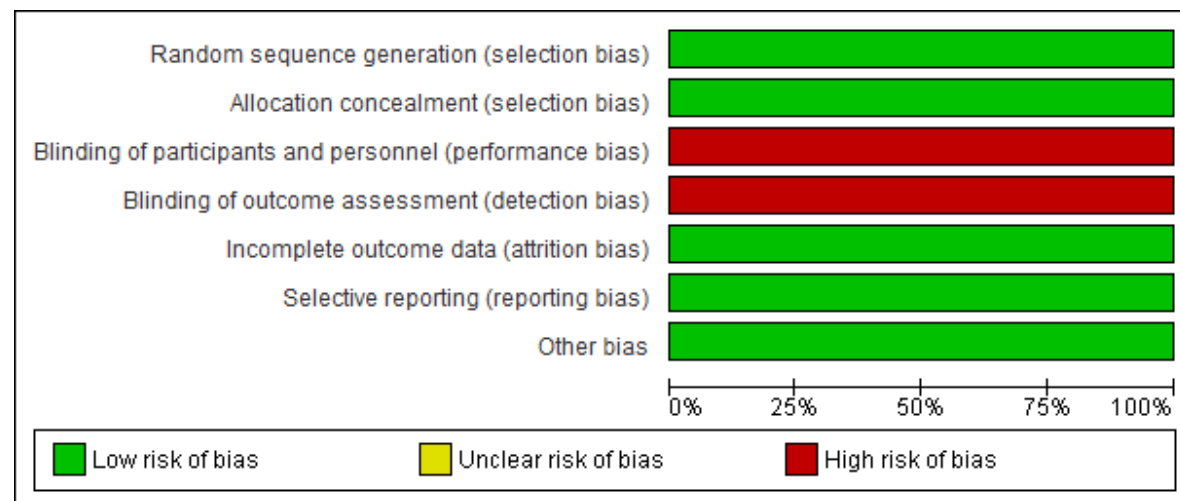
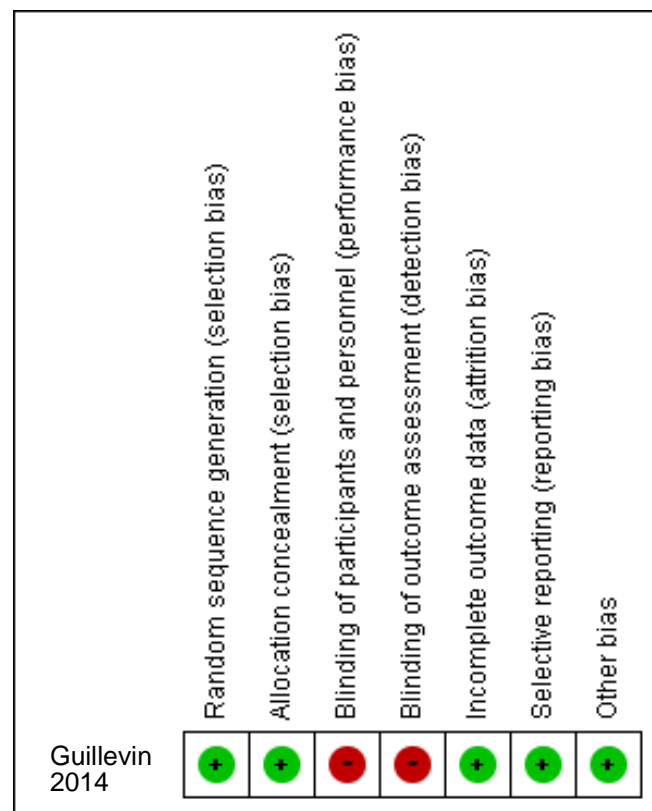
#### ◆CQ3-2: Risk of Bias 図 死亡 (28 か月)



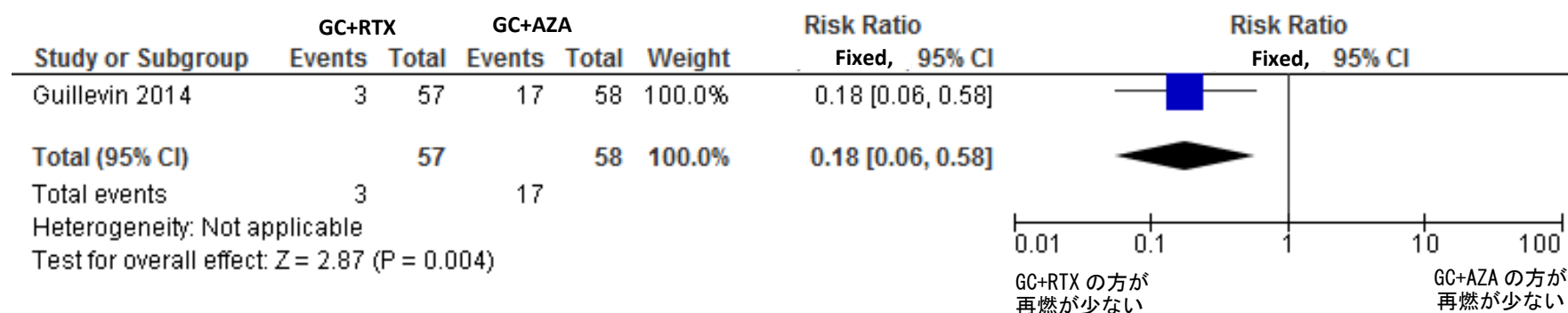
#### ◆CQ3-2: フォレストプロット 死亡 (28 か月)



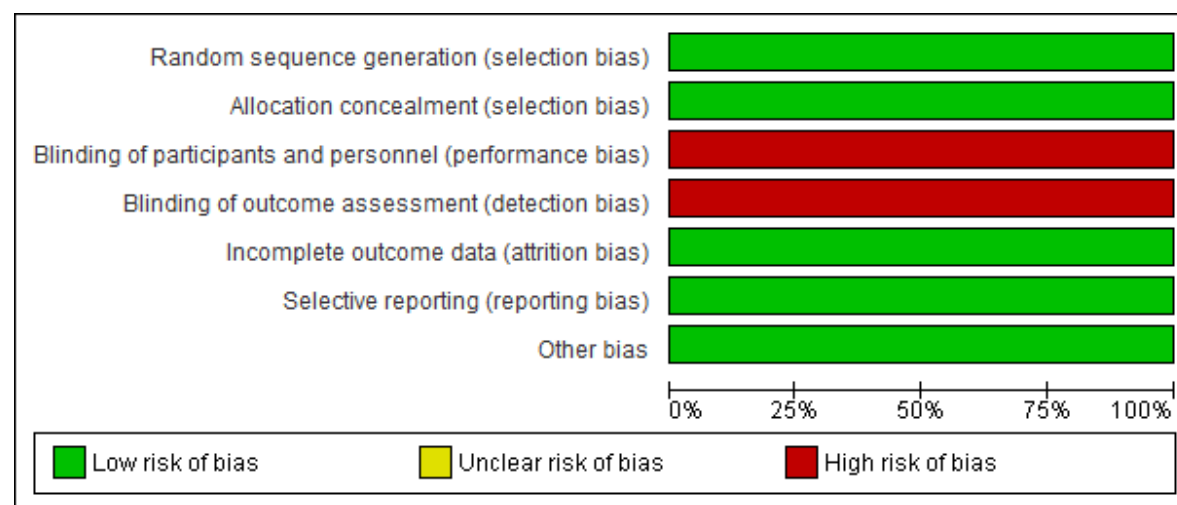
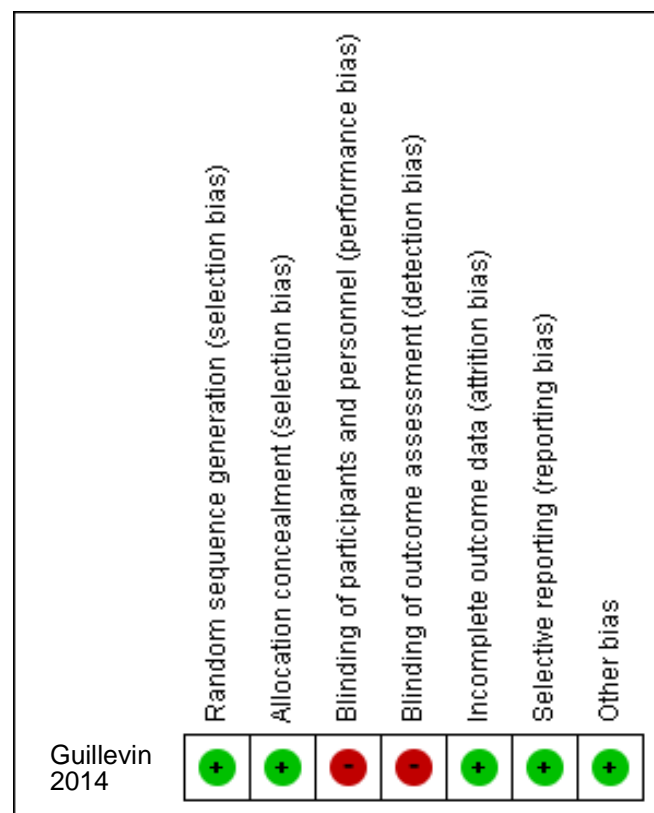
◆CQ3-2:Risk of Bias 図 再燃 (28 か月)



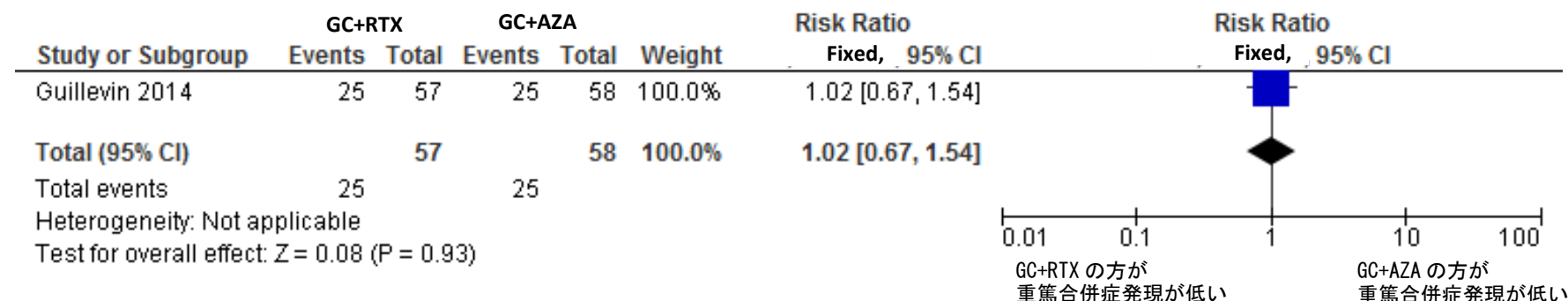
◆CQ3-2: フォレストプロット 再燃 (28 か月)



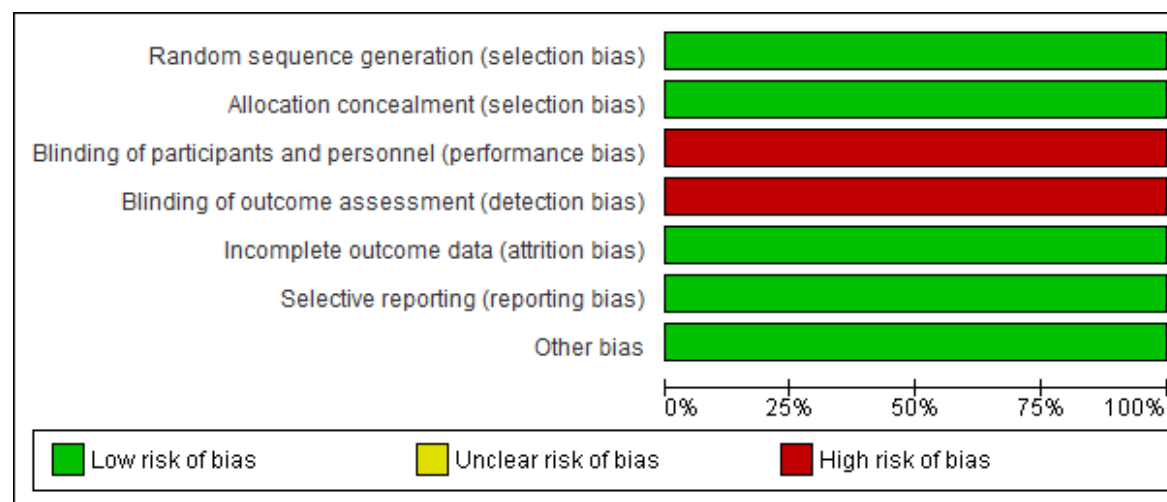
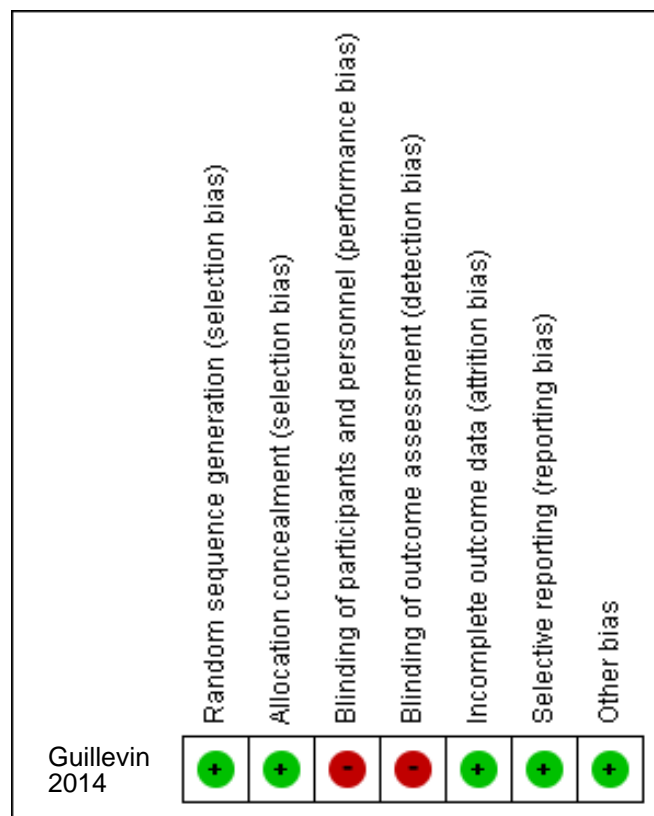
◆CQ3-2:Risk of Bias 図 重篤合併症発現 (28 か月)



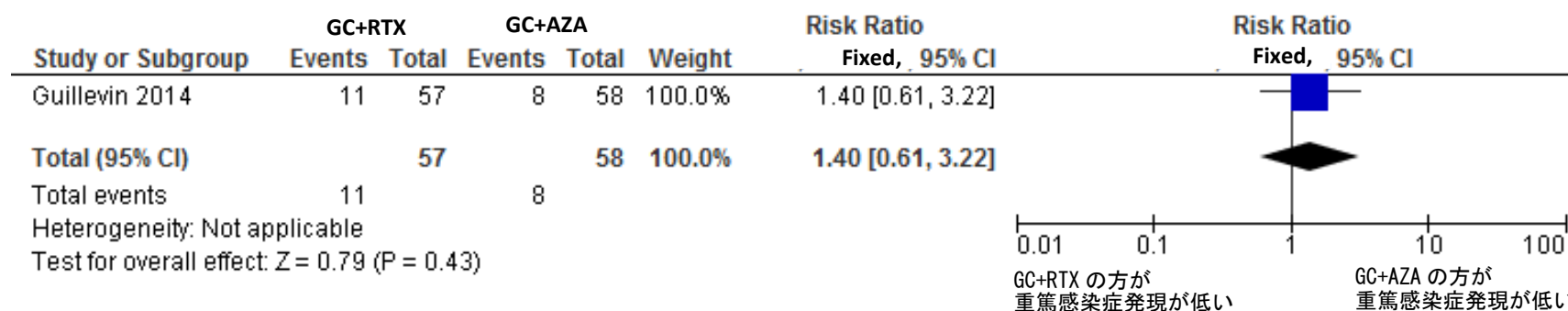
◆CQ3-2: フォレストプロット 重篤合併症発現 (28 か月)



◆CQ3-2:Risk of Bias 図 重篤感染症発現 (28 か月)



◆CQ3-2: フォレストプロット 重篤感染症発現 (28 か月)



### 3-18 CQ3-2 結果のまとめ (SoF) テーブル (RCT)

CQ3-2: ANCA 関連血管炎の寛解維持治療では, グルココルチコイド+アザチオプリン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: AZA

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with AZA	Risk with RTX				
死亡	Study population		RR 0.20 (0.01 to 4.15)	115 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW <sup>1</sup>	
	34 per 1000	6 per 1000 (0 to 142)				
再燃	Study population		RR 0.18 (0.06 to 0.58)	115 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>2</sup>	
	293 per 1000	53 per 1000 (17 to 170)				
重篤合併症発現	Study population		RR 1.02 (0.67 to 1.54)	115 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW <sup>1,3</sup>	
	431 per 1000	440 per 1000 (289 to 664)				
重篤感染症発現	Study population		RR 1.40 (0.61 to 3.22)	115 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW <sup>1,4</sup>	
	138 per 1000	193 per 1000 (84 to 444)				

\*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. 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。
3. 盲検化されていない。重篤合併症の定義が不明確
4. 盲検化されていない。重篤感染症の定義が不明確



### 3-19 CQ3-3 エビデンスプロファイル \*

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	MTX	AZA	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
死亡												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious <sup>1</sup>	none	1/63 (1.6%)	0/63 (0.0%)	RR 3.00 (0.12 to 72.27)	0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ LOW <sup>1</sup>	CRITICAL
再燃												
1	randomised trials	serious <sup>2</sup>	not serious	not serious	very serious <sup>1</sup>	none	21/63 (33.3%)	23/63 (36.5%)	RR 0.91 (0.57 to 1.47)	33 fewer per 1000 (from 157 fewer to 172 more)	⊕○○○ VERY LOW <sup>1,2</sup>	CRITICAL
重篤合併症発現												
1	randomised trials	serious <sup>3</sup>	not serious	not serious	serious <sup>4</sup>	none	11/63 (17.5%)	5/63 (7.9%)	RR 2.20 (0.81 to 5.97)	95 more per 1000 (from 15 fewer to 394 more)	⊕⊕○○ LOW <sup>3,4</sup>	CRITICAL
重篤感染症発現												
1	randomised trials	serious <sup>5</sup>	not serious	not serious	very serious <sup>1</sup>	none	5/63 (7.9%)	1/63 (1.6%)	RR 5.00 (0.60 to 41.59)	63 more per 1000 (from 6 fewer to 644 more)	⊕○○○ VERY LOW <sup>1,5</sup>	CRITICAL
患者 QOL												
1	randomised trials	serious <sup>2</sup>	not serious	not serious	serious <sup>6</sup>	none	63 <sup>7</sup>	63 <sup>7</sup>	not estimable		⊕⊕○○ LOW <sup>2,6</sup>	CRITICAL

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ため、アウトカムの評価にバイアスリスクあり。
3. 盲検化されていない。重篤合併症の定義が明確でないため、バイアスリスクあり。
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. 盲検化されていない。重篤感染症の定義が明確でないため、バイアスリスクあり。
6. 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。
7. SF-36 の改善は両群間で差がなかったとの記載。

### 3-20 CQ3-3 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?  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	MTX による治療は寛解維持治療の AZA の代替療法として重要である。
	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 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
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 checked="" type="radio"/> 大きな不確実性や多様性がない可能性 <input 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		CQ3-1, CQ3-2 と同様 VI 患者アンケート調査【1】 - (5) (本文 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 checked="" type="radio"/> いいえ <input 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 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
	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 checked="" type="radio"/> いいえ <input 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		VI 患者アンケート調査【4】 (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 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	記載の根拠となるエビデンスなし	CQ1-5 と同様の判断基準。 少ないとは思われるが，腎臓内科，耳鼻科など診療科によっては使い慣れてはいない。 <b>推奨作成関連資料⑥ 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』</b>
	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 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 checked="" type="radio"/> 一概には言えない	（追加事項） コストは <b>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』</b> を参照 （3）寛解維持治療 1 年 ①GC+AZA 100mg/日 ③GC+MTX15mg/週・・MTX2.5 の製剤を使用（PSL 減量は①同様） （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	施設により MTX の 2.5mg 錠，2mg 錠の違いがありコストは異なる。MTX により合併症増加の可能性。コストと利益のバランスは，一概には言えない。
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	記載の根拠となるエビデンスなし <b>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』</b> 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	増分コストと正味の利益の関係が一概に言えないため。
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	CQ1-5 同様。保険適用外ではあるが実現は可能であろう
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 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	AAV では保険収載されていないため一般的には推奨できず，使用経験の豊富な専門医に限定されるかもしれない。

### 3-21 CQ3-3 文献検索式と文献選択

#### ◆PubMed 検索式

#7 Add Search #5 AND #6 35 12:29:30

#6 Add Search methotrexate 43885 12:28:18

#5 Add Search #1 AND #2 AND #3 AND #4 79 12:17:44

#4 Add Search (Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("1994"[PDAT] : "3000"[PDAT])) 7665228 12:17:24

#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 12:16:50

#2 Add Search azathioprine 19806 12:16:15

#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 12:15:01

検索日 : 2015/1/12

#### ◆医中誌検索式

#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 ((Azathioprine/TH or Azathioprine/AL) or (Azathioprine/TH or アザチオプリン/AL)) and ((Methotrexate/TH or Methotrexate/AL) or (Methotrexate/TH or メトトレキサート/AL)) 301

#7 #5 and #6 0

検索日 : 2015/1/17

## ◆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

azathioprine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1997

#5

methotrexate:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 5427

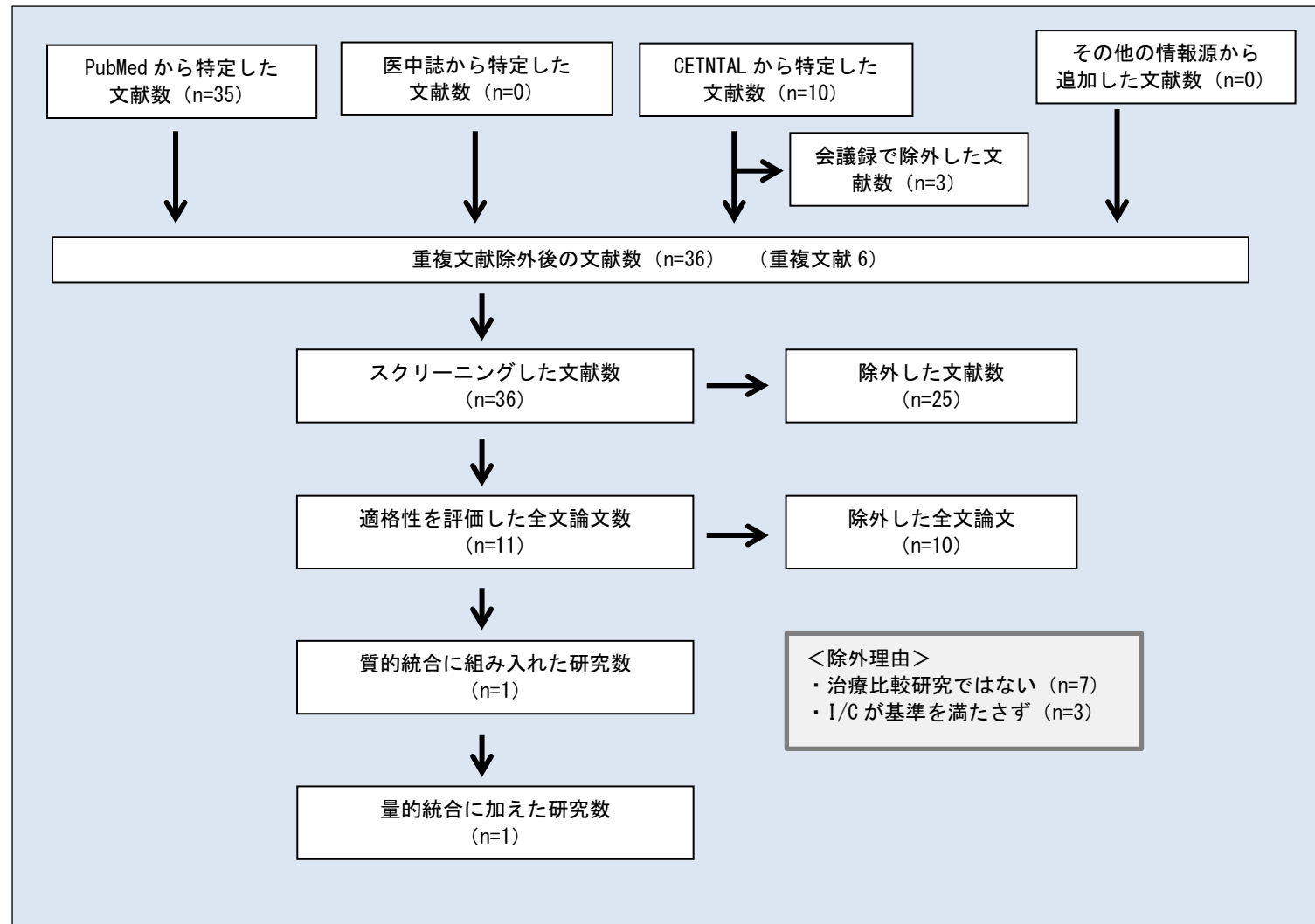
#6

#3 and #4 and #5 10

Publication Year from 1994 to 2015, in Trials

検索日 : 2015/1/17

## ◆文献選択



### 3-22 CQ3-3 アブストラクトテーブル (RCT)

◆Pagnoux C, et al. N Engl J Med 2008;359:2790-2809.

試験デザイン	RCT
主な実施国	フランスおよびベルギー
組み入れ基準 (EUVAS 病型分類などもあれば記載)	18 歳以上. 新規診断例 126 名 (GPA, MPA (ACR または CHCC1992). GPA は腎病変があるか, 少なくとも 2 臓器・組織障害または 1 臓器障害と全身症状があるもの. MPA は FFS 一つ以上. また, 血管炎の組織所見または ANCA 陽性.
除外基準	IVCY 治療開始前 1 か月以上のステロイド使用歴, 他の全身疾患, 癌, HIV, HBV, HCV 感染, 試験薬の禁忌, 妊娠, 避妊のない女性
介入方法	寛解導入 (IVCY, mPSL パルス, prednisone 1mg/kg/日で開始) 後, prednisone は徐々に減量し, 24 か月で中止. 寛解後, AZA または MTX に割付. AZA は 2mg/kg/日で開始. MTX は 0.3mg/kg/週で開始して 25mg/週まで増量. 維持療法 12 か月後, AZA または MTX は 3 か月で中止.
観察期間	12 か月間
寛解, 再燃などの定義	<ul style="list-style-type: none"> <li>寛解判定基準 ; BVAS が 0 点</li> <li>再燃判定基準 ; BVAS 1 項目以上の出現</li> </ul>
評価可能なアウトカム と評価時期	主要評価項目 : 有害事象 (12 か月) 副次評価項目 : 重篤有害事象, 再燃, QOL (12 か月)
参加者の年齢 (平均など)	AZA-group: 平均 56.3 歳 (21.6~79.2) MTX-group: 平均 59.8 歳 (25.2~78.6)
参加者の基礎疾患内訳	AZA-group: GPA48 人 (76%)    MPA15 人 (24%) MTX-group: GPA48 人 (76%)    MPA15 人 (24%)
腎病変患者の割合 (記載あれば)	AZA-group: 47 (75%) MTX-group: 48 (79%)
腎病変 (Cr など) 程度	AZA-group: 平均 Cr 1.52mg/dL (SD:1.15) ; 割付時 MTX-group: 平均 Cr 1.4mg/dL (SD:0.61) ; 割付時

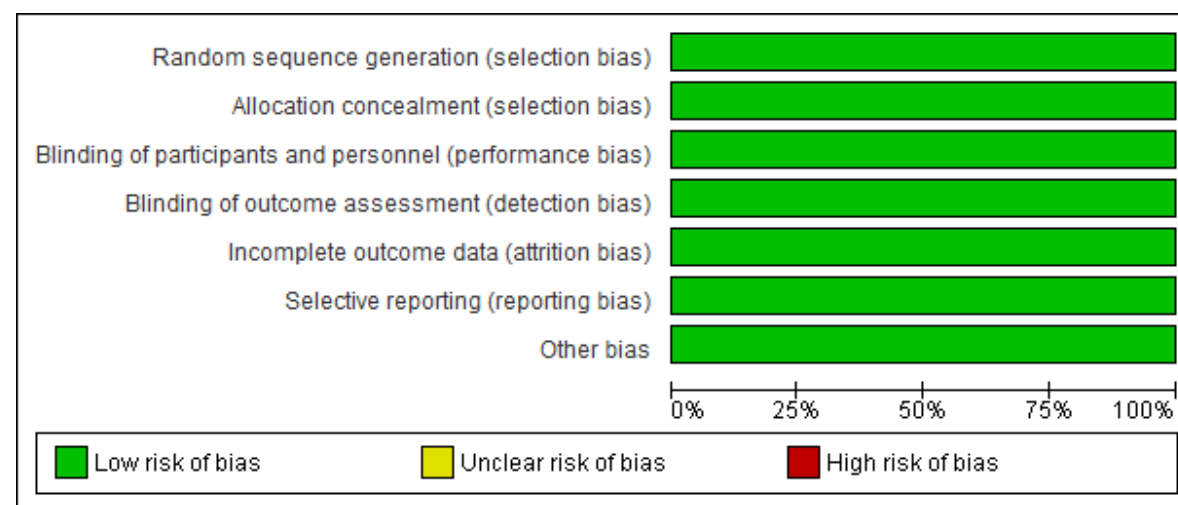
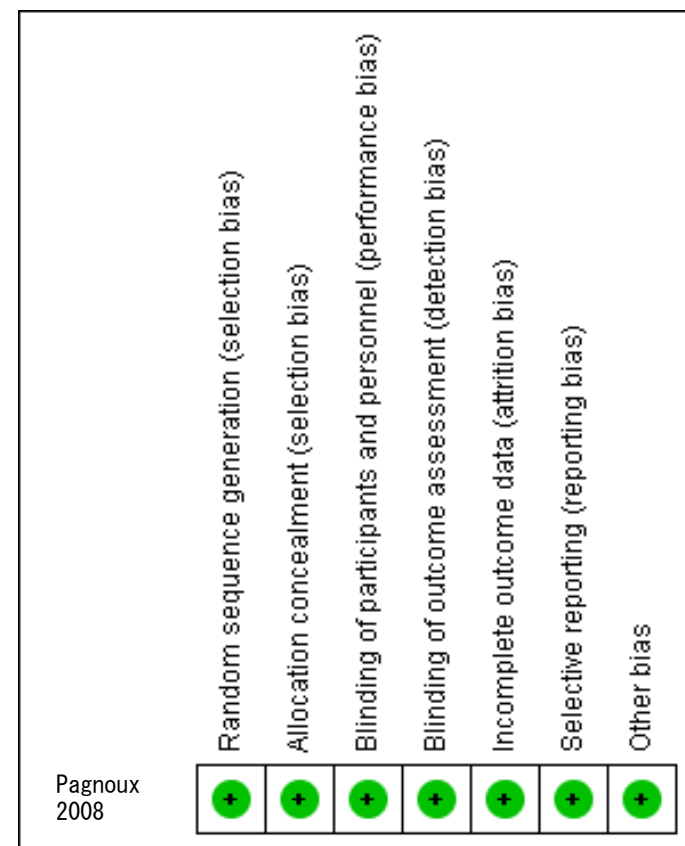
### 3-23 CQ3-3 リスク・バイアステーブル (RCT)

	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)
死亡	Pagnoux, 2008	RCT	MTX vs. AZA	63 (MTX)	1	63 (AZA)	0	low	low	low	low	low	low	low	
再燃	Pagnoux, 2008	RCT	MTX vs. AZA	63 (MTX)	21	63 (AZA)	23	low	low	high	high	low	low	low	盲検化されておらず、再燃の評価に影響を与える可能性があるため high
重篤合併症発現	Pagnoux, 2008	RCT	MTX vs. AZA	63 (MTX)	11	63 (AZA)	5	low	low	high	high	low	low	low	非盲検で physician の判断によるため high
重篤感染症発現	Pagnoux, 2008	RCT	MTX vs. AZA	63 (MTX)	5	63 (AZA)	1	low	low	high	high	low	low	low	非盲検で physician の判断によるため high
患者 QOL (SF-36)	Pagnoux, 2008	RCT	MTX vs. AZA	63 (MTX)	(no significant difference)	63 (AZA)	(no significant difference)	low	low	high	low	不明	high	low	差がなかったとの記載のみであり、不完全な報告に該当

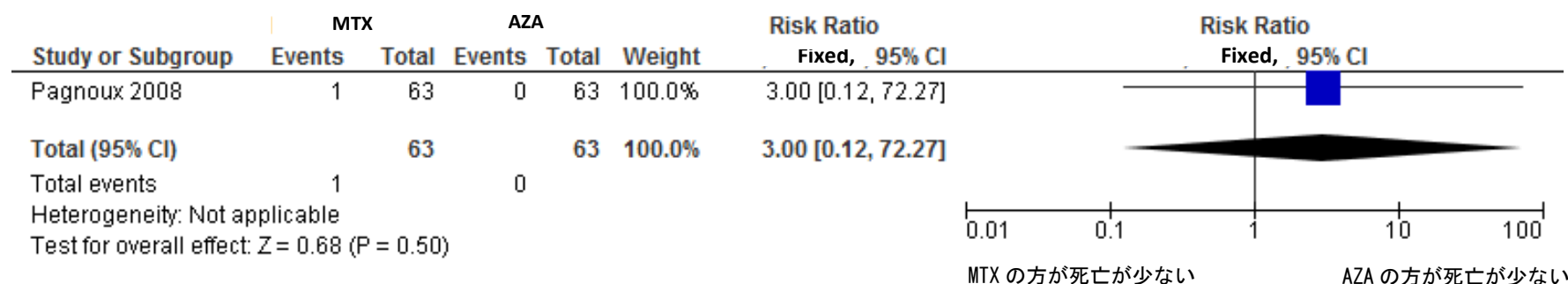


### 3-24 CQ3-3 リスク・バイアスサマリーとグラフ, フォレストプロット (RCT)

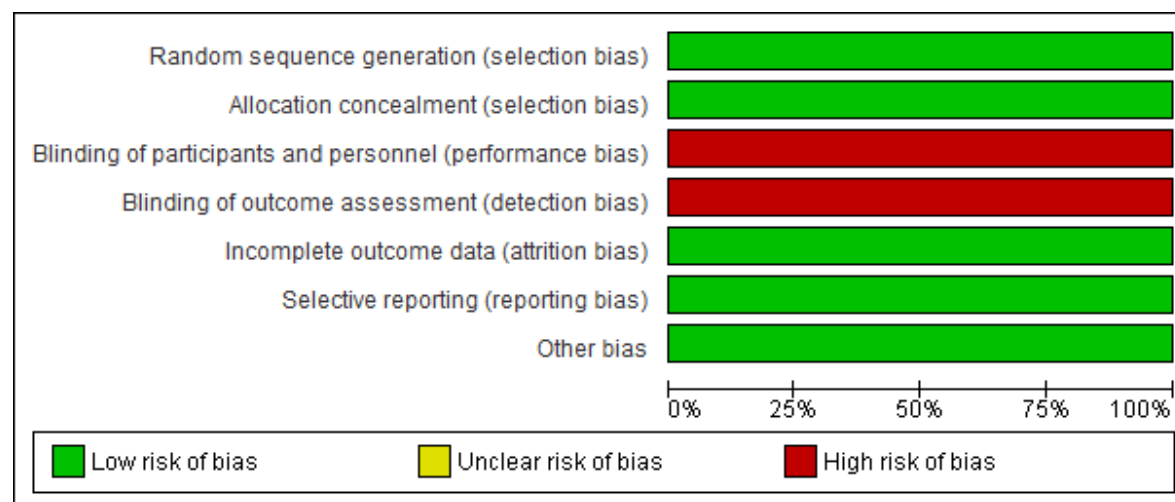
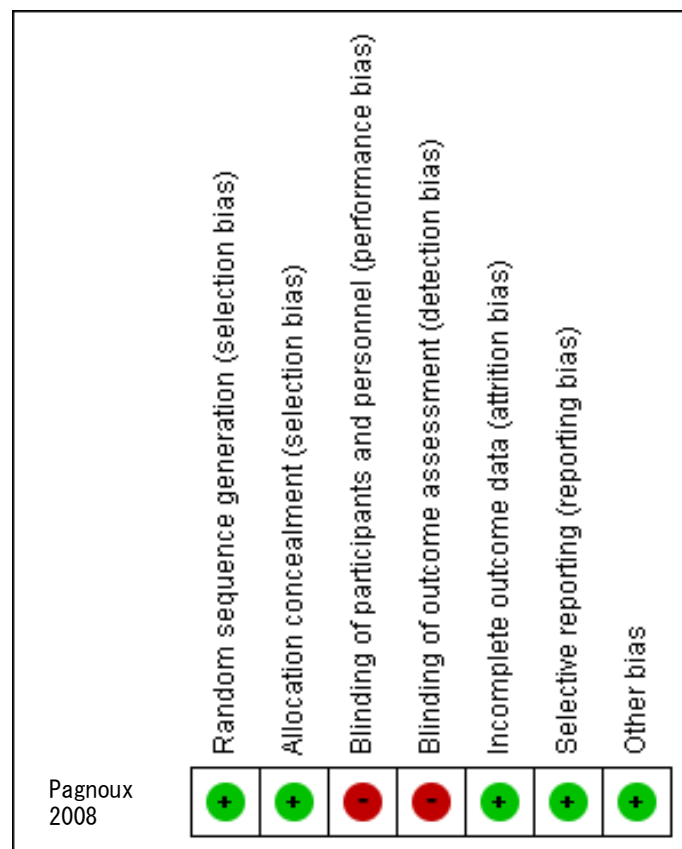
#### ◆CQ3-3: Risk of Bias 図 死亡 (12 か月)



#### ◆CQ3-3: フォレストプロット 死亡 (12 か月)



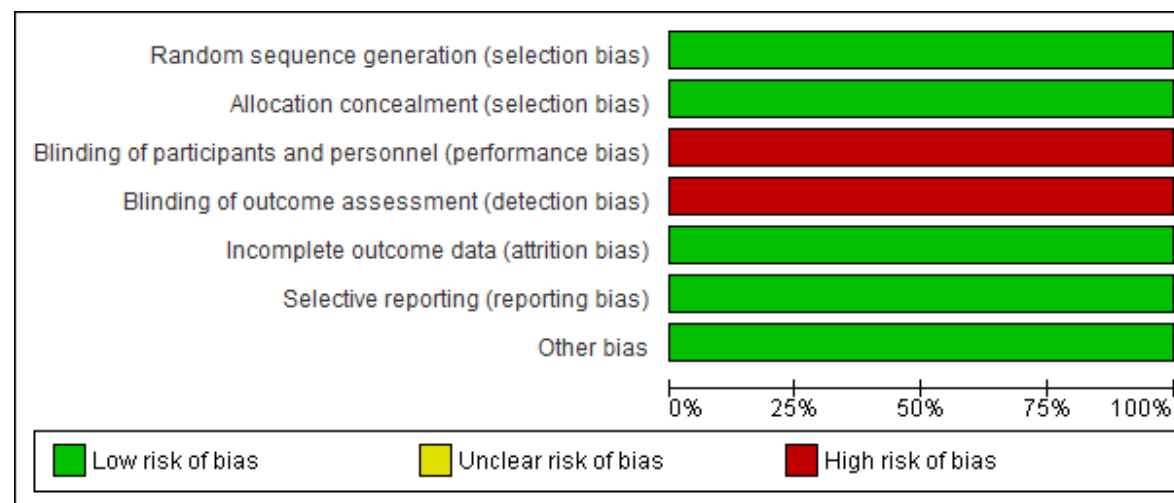
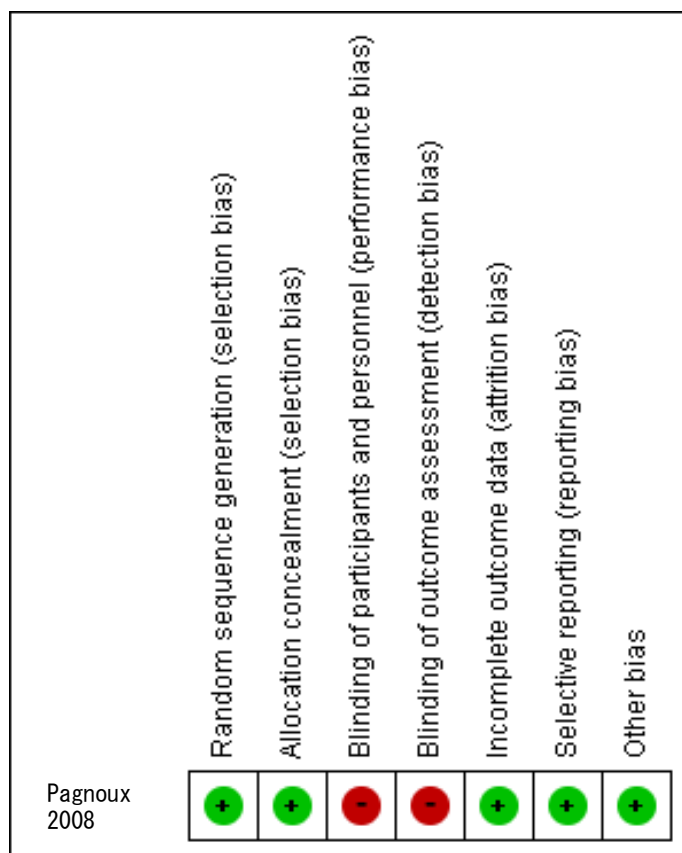
◆CQ3-3:Risk of Bias 図 再燃 (12 か月)



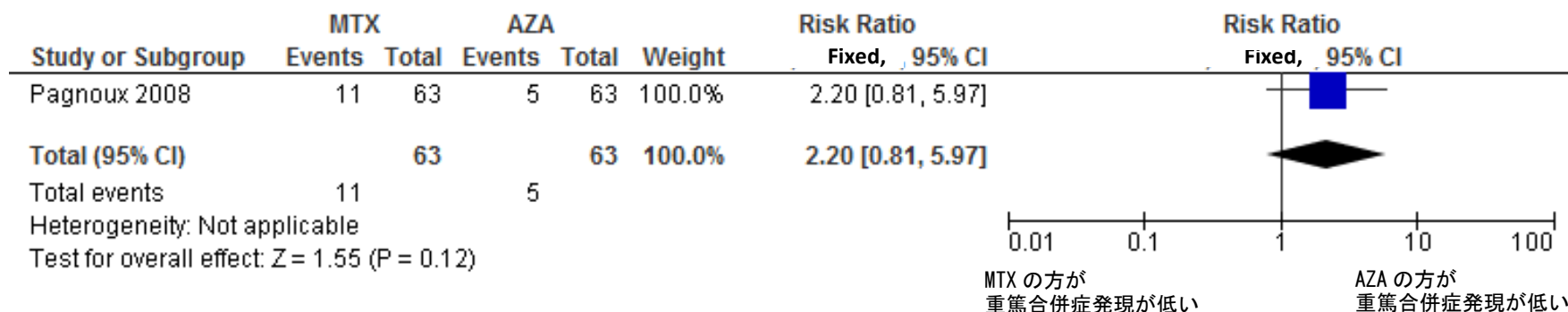
◆CQ3-3: フォレストプロット 再燃 (12 か月)



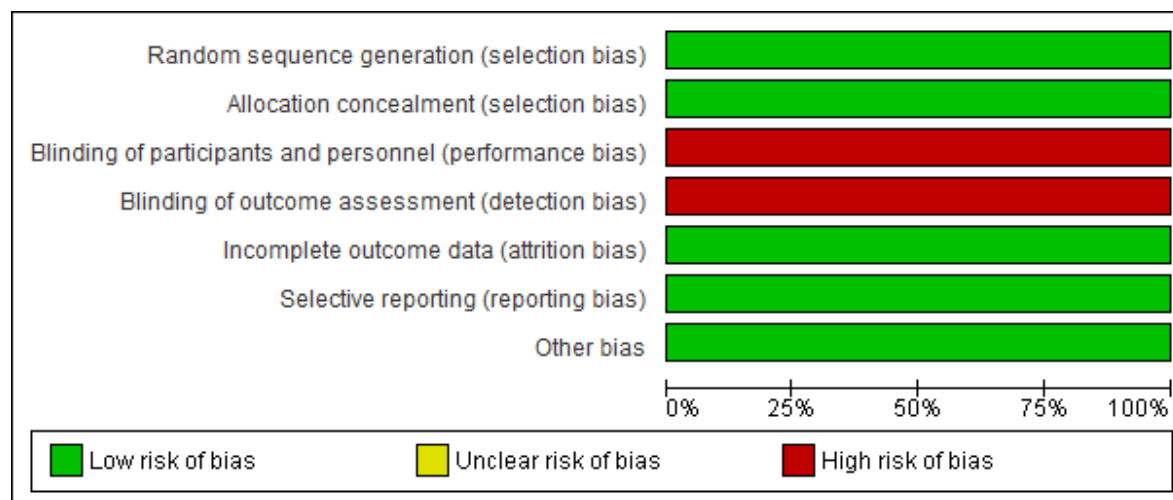
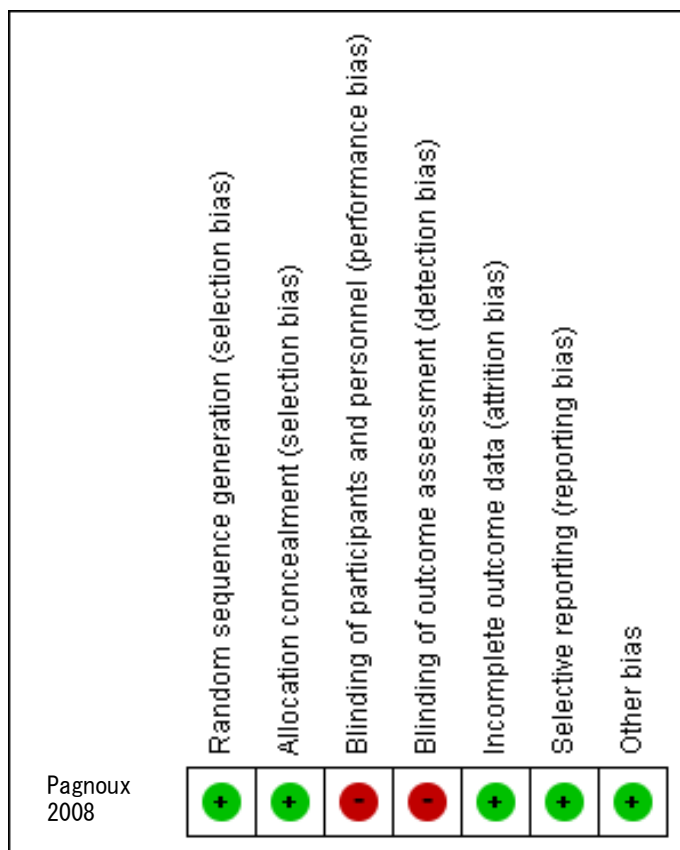
◆CQ3-3:Risk of Bias 図 重篤合併症発現（12 か月）



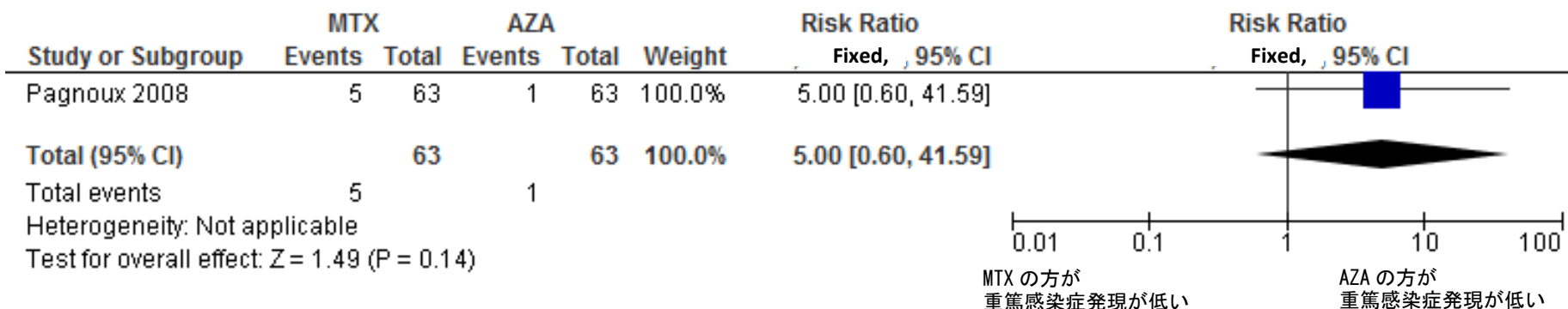
◆CQ3-3: フォレストプロット 重篤合併症発現（12 か月）



◆CQ3-3:Risk of Bias 図 重篤感染症発現（12 か月）



◆CQ3-3: フォレストプロット 重篤感染症発現（12 か月）



### 3-25 CQ3-3 結果のまとめ (SoF) テーブル (RCT)

CQ3-3 : ANCA 関連血管炎の寛解維持治療では, グルココルチコイド+アザチオプリンとグルココルチコイド+メトトレキサートのどちらが有用か?

Setting:  
Intervention: MTX  
Comparison: AZA

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with AZA	Risk with MTX				
死亡	Study population		RR 3.00 (0.12 to 72.27)	126 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW <sup>1</sup>	
	0 per 1000	0 per 1,000 (0 to 0)				
再燃	Study population		RR 0.91 (0.57 to 1.24)	126 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW <sup>1,2</sup>	
	365 per 1000	332 per 1,000 (208 to 537)				
重篤合併症発現	Study population		RR 2.20 (0.81 to 5.97)	126 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW <sup>3,4</sup>	
	79 per 1000	175 per 1,000 (64 to 474)				
重篤感染症発現	Study population		RR 5.00 (0.60 to 41.59)	126 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW <sup>1,5</sup>	
	16 per 1000	79 per 1,000 (10 to 660)				
患者 QOL	Study population		not estimable	126 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW <sup>2,6</sup>	
	— <sup>7</sup>	— <sup>7</sup>				

\*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ため、アウトカムの評価にバイアスリスクあり。
3. 盲検化されていない。重篤合併症の定義が明確でないため、バイアスリスクあり。
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. 盲検化されていない。重篤感染症の定義が明確でないため、バイアスリスクあり。
6. 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。
7. SF-36 の改善は両群間で差がなかったとの記載。

◆目次へ戻る◆

3-26 CQ3-4 エビデンスプロファイル \*

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	MMF	AZA	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
死亡												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious <sup>1</sup>	none	1/76 (1.3%)	1/80 (1.3%)	RR 1.05 (0.07 to 16.53)	1 more per 1000 (from 12 fewer to 194 more)	⊕⊕○○ LOW <sup>1</sup>	CRITICAL
再燃												
1	randomised trials	serious <sup>2</sup>	not serious	not serious	serious <sup>3</sup>	none	42/76 (55.3%)	30/80 (37.5%)	RR 1.47 (1.04 to 2.09)	176 more per 1000 (from 15 more to 409 more)	⊕⊕○○ LOW <sup>2,3</sup>	CRITICAL
重篤合併症発現												
1	randomised trials	serious <sup>4</sup>	not serious	not serious	very serious <sup>1</sup>	none	8/76 (10.5%)	13/80 (16.3%)	RR 0.65 (0.28 to 1.47)	57 fewer per 1000 (from 76 more to 117 fewer)	⊕○○○ VERY LOW <sup>1,4</sup>	CRITICAL
重篤感染症発現												
1	randomised trials	serious <sup>5</sup>	not serious	not serious	very serious <sup>1</sup>	none	3/76 (3.9%)	8/80 (10.0%)	RR 0.39 (0.11 to 1.43)	61 fewer per 1000 (from 43 more to 89 fewer)	⊕○○○ VERY LOW <sup>1,5</sup>	CRITICAL

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ため、BVAS 判定にバイアスリスクあり。
3. 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。
4. 盲検化されていない。重篤合併症の定義が不明確。
5. 盲検化されていない。重篤感染症の定義が不明確。

### 3-27 CQ3-4 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"/> 不確定 <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	MMF による治療は寛解維持治療の AZA の代替療法として重要である。
	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 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	なし
その治療の利益と害 BENEFITS & HARMS OF THE OPTIONS	どれだけの人が主要なアウトカムに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 checked="" type="radio"/> 大きな不確実性や多様性がない可能性 <input 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	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	CQ3-1, CQ3-2, CQ3-3 と同様. VI 患者アンケート調査【1】 - (5) (本文 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 checked="" type="radio"/> いいえ <input 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
	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		望ましい効果は大きくない。望ましくない効果は、おそらく小さい VI 患者アンケート調査【4】 (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 <hr/> <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	経口薬であることで AZA, MMF 両者に差はないが、MMF を使い慣れている医師は多くはない。 <b>推奨作成関連資料⑥</b> <b>共通資料 C『日本腎臓学会都道府県別専門医数』</b> <b>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』</b> 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 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 <hr/> <input checked="" type="radio"/> 一概には言えない	（追加資料） コストは <b>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』</b> を参照 （3）寛解維持治療 1 年 ①GC+AZA 100mg/日 ⑤GC+MMF 2,000mg/日 （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	MMF はコストがかかるものの、合併症が減る可能性。しかし、合併症は起きるか起きないか判断できない。
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 checked="" 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 <hr/> <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 <b>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』</b> 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	医療費助成がない場合は、健康格差が生じる可能性あり。
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 checked="" type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <hr/> <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	MMF は保険適用外である。
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 checked="" type="radio"/> 不確実 <input type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <hr/> <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	保険適用外で高額。査定される可能性があり実現困難かもしれない一方、実際に使用している地域・医師がいる。 <b>VI 患者アンケート調査【5】</b> （p38 図 12）参照



### 3-28 CQ3-4 文献検索式と文献選択

#### ◆PubMed 検索式

#7 Add Search #5 AND #6 26 12:37:35

#6 Add Search (mycophenolate mofetil) 8470 12:36:52

#5 Add Search #1 AND #2 AND #3 AND #4 79 12:17:44

#4 Add Search (Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("1994"[PDAT] : "3000"[PDAT])) 7665228 12:17:24

#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 12:16:50

#2 Add Search azathioprine 19806 12:16:15

#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 12:15:01

検索日 : 2015/1/12

#### ◆医中誌検索式

#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 ((Azathioprine/TH or Azathioprine/AL) or (Azathioprine/TH or アザチオプリン/AL)) and (("Mycophenolate Mofetil"/TH and "Mycophenolic Acid"/TH) and ("Mycophenolate Mofetil"/TH or ミコフェノール酸モフェチル/AL)) 90

#7 #5 and #6 0

検索日 : 2015/1/17

## ◆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

azathioprine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1997

#5

(mycophenolate mofetil):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1374

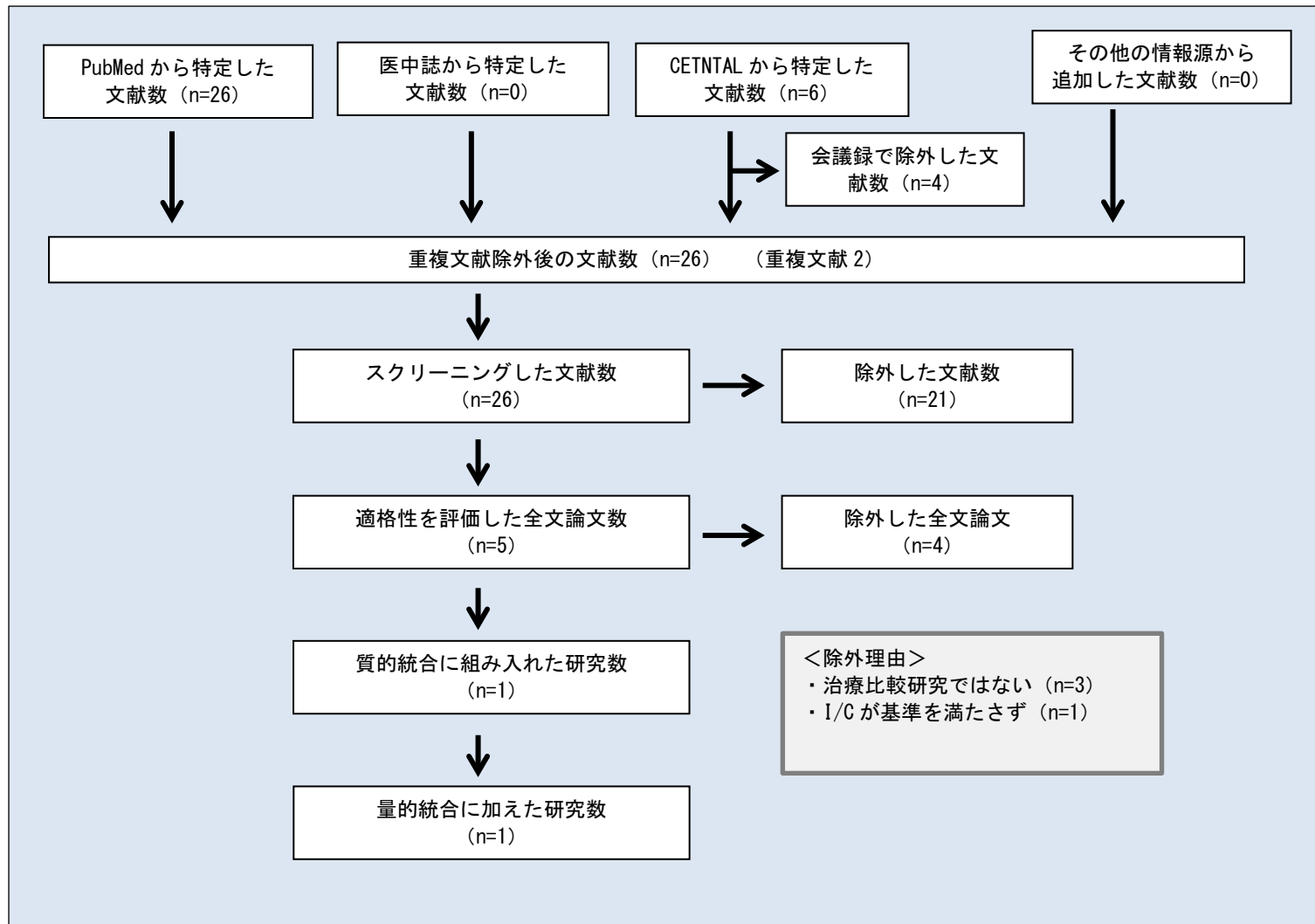
#6

#3 and #4 and #5 6

Publication Year from 1994 to 2015, in Trials

検索日 : 2015/1/17

## ◆文献選択



### 3-29 CQ3-4 アブストラクトテーブル (RCT)

◆Hiemstra TF, et al. JAMA 2010;304:2381-2388.

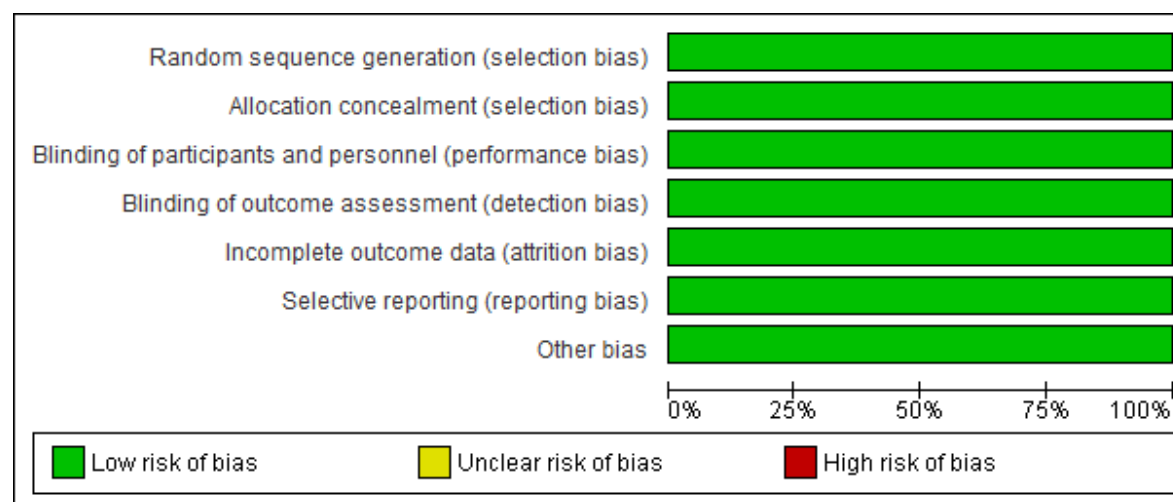
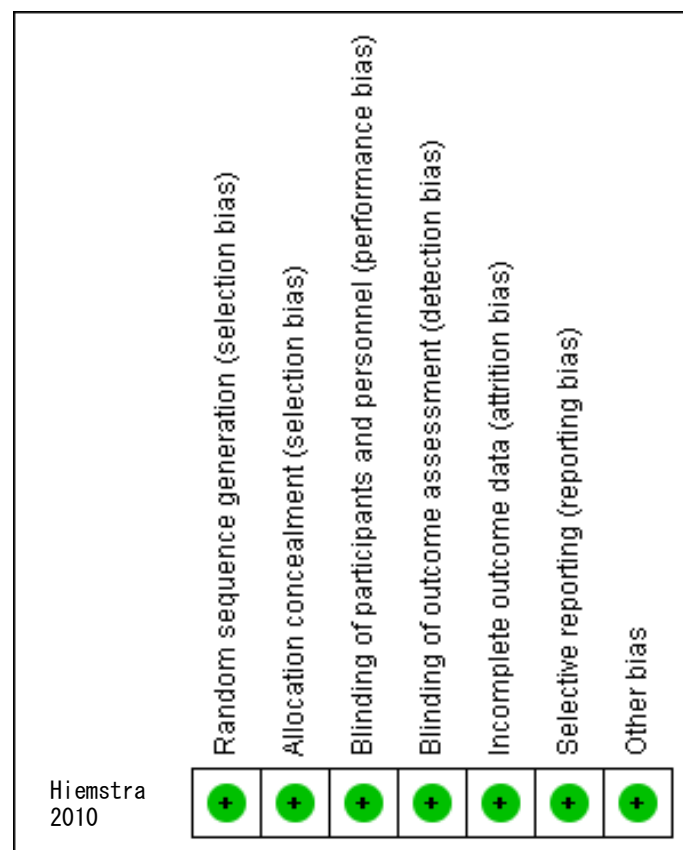
試験デザイン	RCT
主な実施国	欧州 11 개국
組み入れ基準 (EUVAS 病型分類などもあれば記載)	18~75 歳. 新規診断例 126 名 (GPA, MPA (CHCC1992). ANCA 陽性.
除外基準	Cytotoxic drug 使用歴, 他の自己免疫疾患, HBV, HCV, HIV, 活動性マイコバクテリア感染, 癌
介入方法	寛解導入 (POCY/IVCY, PSL 1mg/kg/日で開始, PE や mPSL パルスも可.) 後, PSL は徐々に減量し, 24 か月で中止. 寛解後, AZA または MMF に割付. AZA は 2mg/kg/日で開始. MMF は 2,000mg/日で開始. AZA または MMF は 42 か月で中止.
観察期間	48 か月間 (最大 51 か月)
寛解, 再燃などの定義	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 寛解判定基準 ; BVAS が 0 点</li> <li>・ 再燃判定基準 ; -Major 主要臓器障害の出現 -Minor 重症度の小さな病変の再発または新規出現</li> </ul>
評価可能なアウトカムと評価時期	主要評価項目 : 再燃 (48 か月) 副次評価項目 : 有害事象, VDI, eGFR, 蛋白尿
参加者の年齢 (平均など)	AZA-group: 平均 55.1 歳 (SD 15.2) MMF-group: 平均 54.2 歳 (SD 12.8)
参加者の基礎疾患内訳	AZA-group: GPA 55 人 (68.7%) MPA 25 人 (31.3%) MMF-group: GPA 45 人 (59.2%) MPA 31 人 (40.8%) 全体 : GPA 100 人 (64%) MPA 56 人 (36%)
腎病変患者の割合 (記載あれば)	記載なし
腎病変 (Cr など) 程度	AZA-group: IQR Cr 2.9 mg/dL (1.1~3.5) ; 寛解時 MMF-group: IQR Cr 2.7 mg/dL (1.2~3.6) ; 寛解時

### 3-30 CQ3-4 リスク・バイアステーブル (RCT)

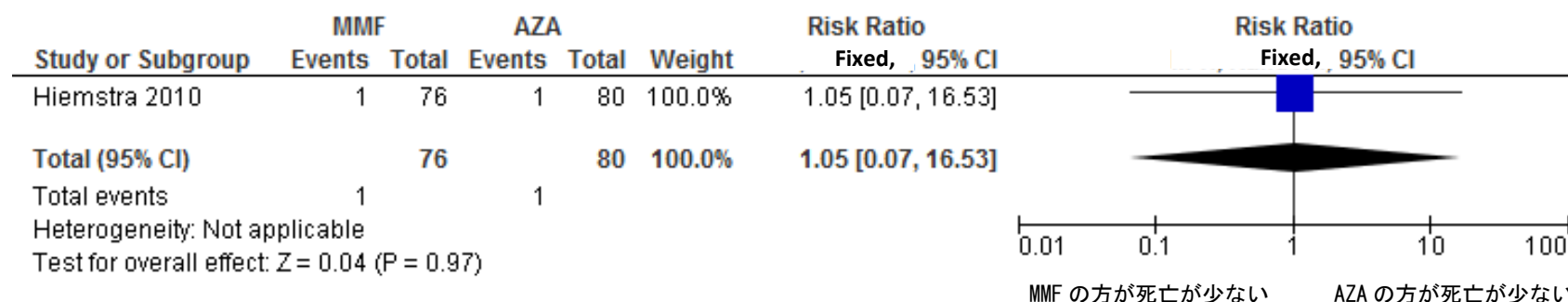
	研究内容の特徴			主な結果				Risk of Bias							その他
アウトカムの種類	著者名・報告年	方法 (RCT?)	介入方法 (簡単に)	介入群 全症例数	介入群 イベント 症例数	対照群 全症例数	対照群 イベント 症例数	割り付け 方法	割り付け の隠ぺい	対象者・ ケア提供者 の盲検化	アウトカム 評価者の 盲検化	不完全な アウトカム	アウトカム 報告 バイアス	その他バイアス (早期試験中止・ 医療機関数)	バイアスのコメント (high のとき 理由を記載)
死亡	Hiemstra, 2010	RCT	MMF vs. AZA	76 (MMF)	1	80 (AZA)	1	low	low	low	low	low	low	low	
再燃	Hiemstra, 2010	RCT	MMF vs. AZA	76 (MMF)	42	80 (AZA)	30	low	low	high	high	low	low	low	盲検化されておらず、再燃の評価に影響を与える可能性がある
重篤合併症 発現	Hiemstra, 2010	RCT	MMF vs. AZA	76 (MMF)	8	80 (AZA)	13	low	low	high	high	low	low	low	非盲検で physician の判断によるため high
重篤感染症 発現	Hiemstra, 2010	RCT	MMF vs. AZA	76 (MMF)	3	80 (AZA)	8	low	low	high	high	low	low	low	非盲検で physician の判断によるため high
VDI	Hiemstra, 2010	RCT	MMF vs. AZA	76 (MMF)	(2)	80 (AZA)	(2)	low	low	high	high	low	low	low	盲検化されておらず VDI の評価に影響を与える可能性がある

### 3-31 CQ3-4 リスク・バイアスサマリーとグラフ, フォレストプロット (RCT)

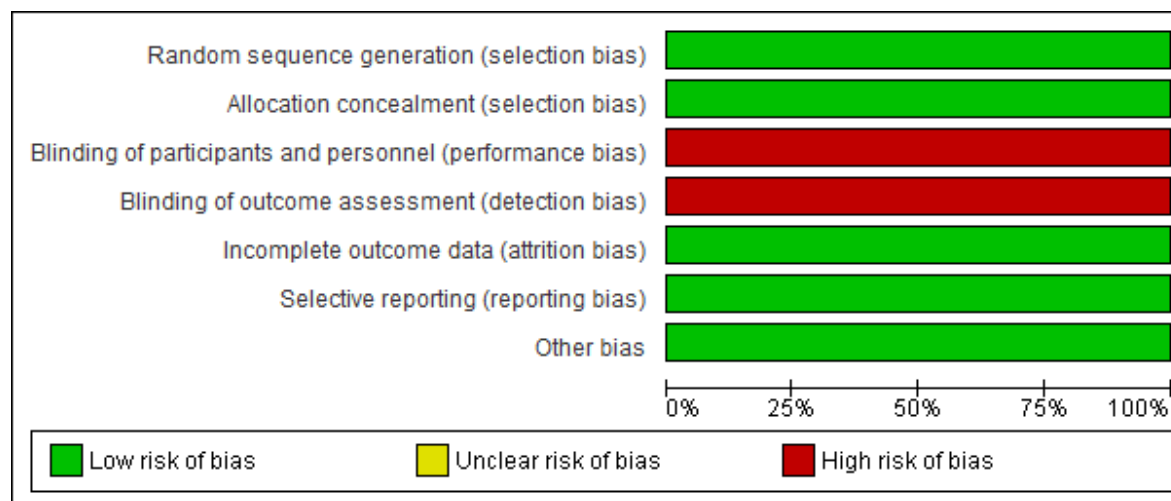
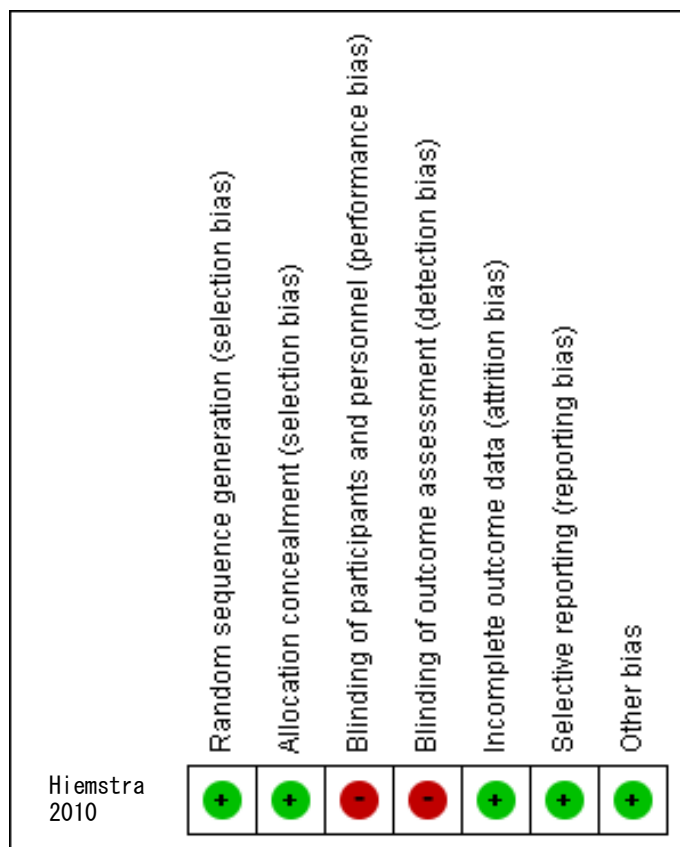
#### ◆CQ3-4: Risk of Bias 図 死亡 (48 か月)



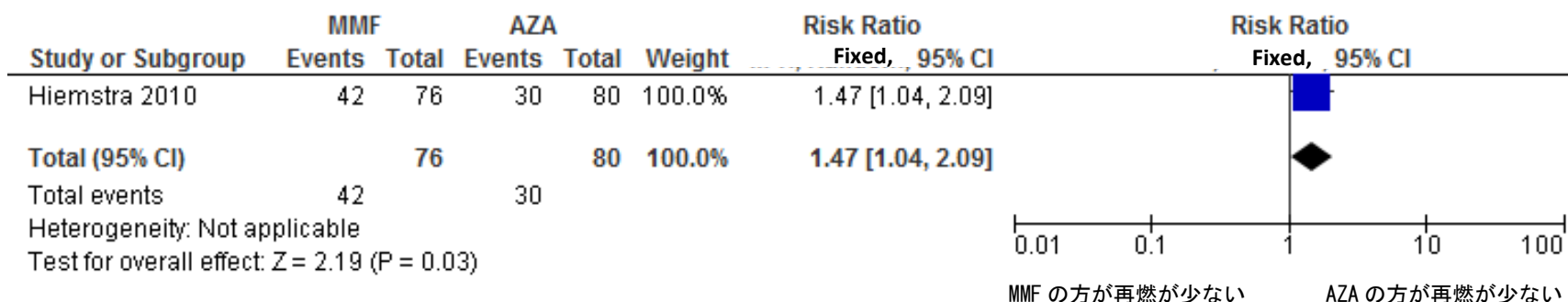
#### ◆CQ3-4: フォレストプロット 死亡 (48 か月)



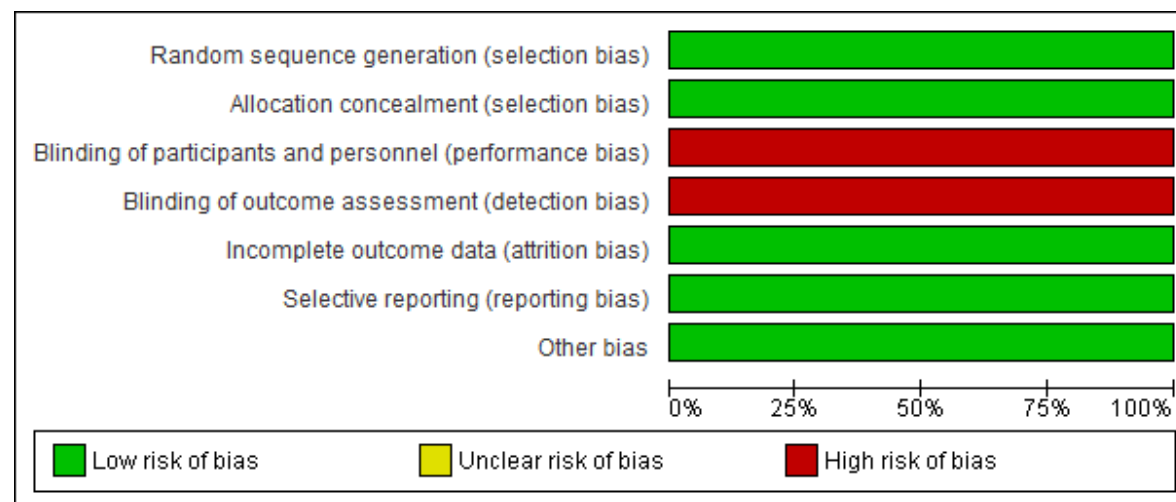
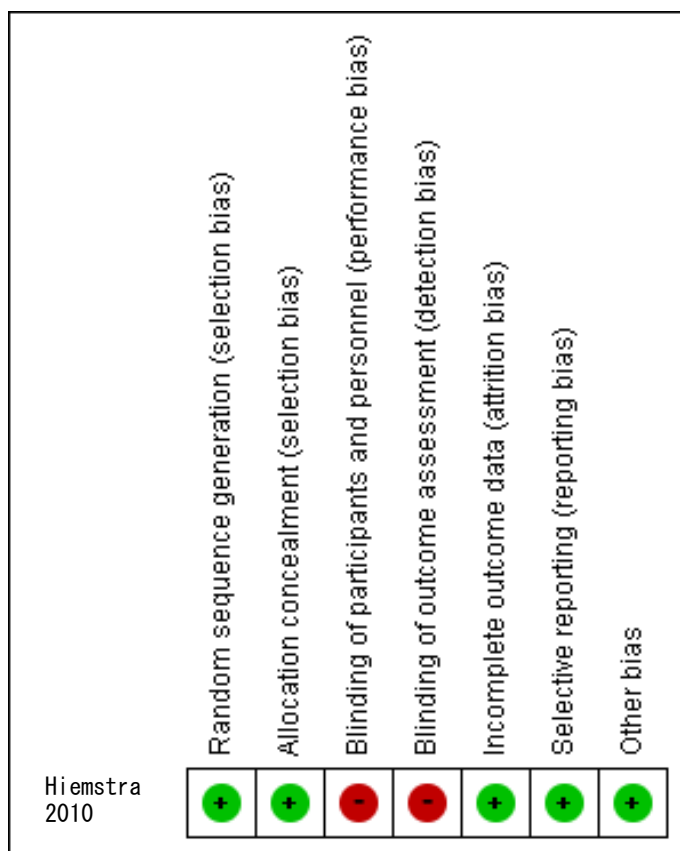
◆CQ3-4:Risk of Bias 図 再燃 (48 か月)



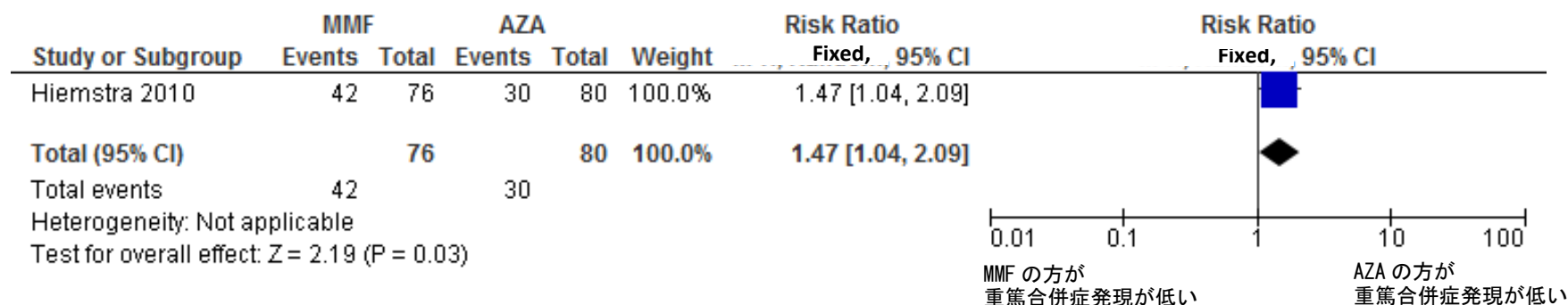
◆CQ3-4: フォレストプロット 再燃 (48 か月)



◆CQ3-4:Risk of Bias 図 重篤合併症発現（48 か月）

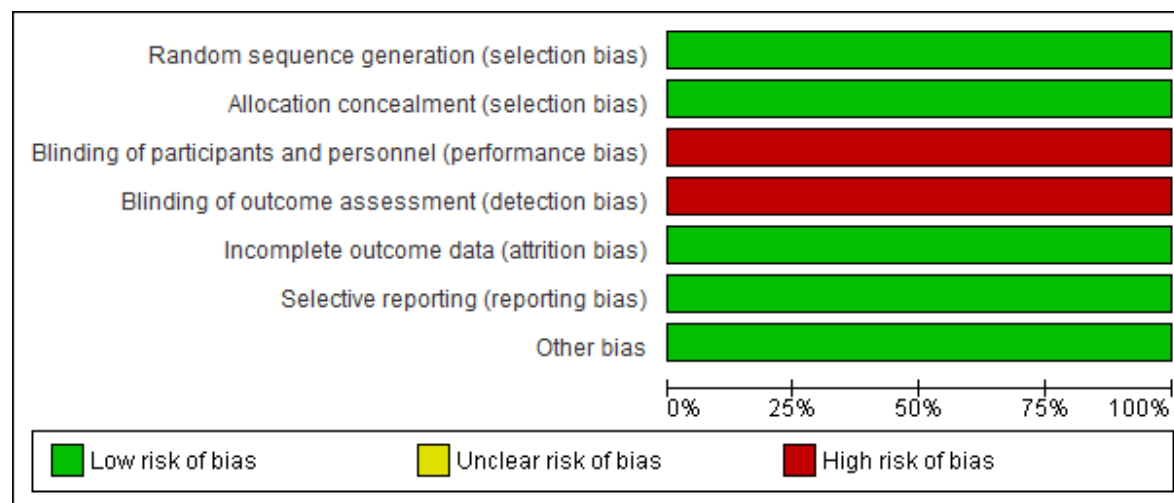
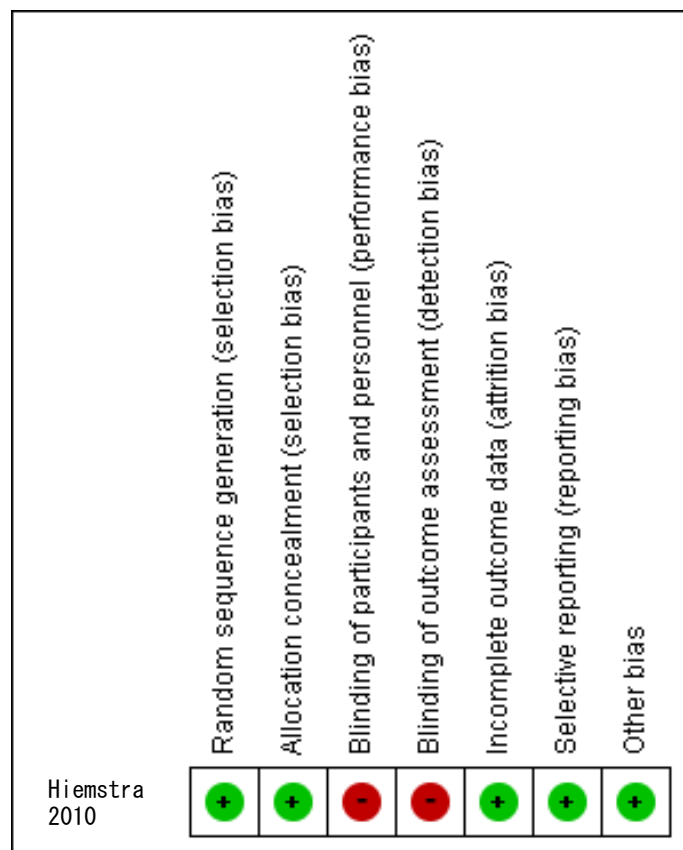


◆CQ3-4: フォレストプロット 重篤合併症発現（48 か月）

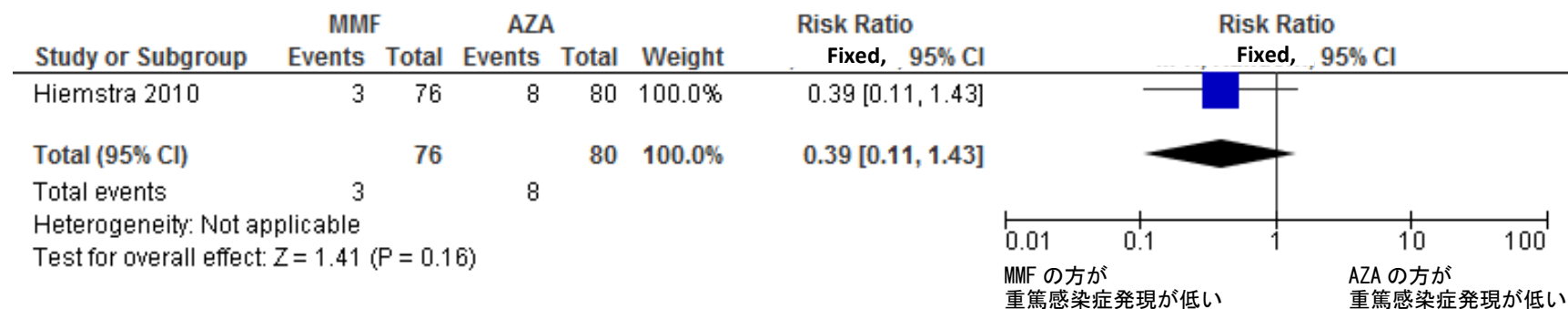




◆CQ3-4:Risk of Bias 図 重篤感染症発現（48 か月）



◆CQ3-4: フォレストプロット 重篤感染症発現（48 か月）



◆目次へ戻る◆

### 3-32 CQ3-4 結果のまとめ (SoF) テーブル (RCT)

CQ3-4 : ANCA 関連血管炎の寛解維持治療では, グルココルチコイド+アザチオプリンとグルココルチコイド+ミコフェノール酸モフェチルのどちらが有用か?

Setting:  
Intervention: MMF  
Comparison: AZA

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with AZA	Risk with MMF				
死亡	Study population		RR 1.05 (0.07 to 16.53)	156 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW <sup>1</sup>	
	13 per 1000	14 per 1,000 (1 to 207)				
再燃	Study population		RR 1.47 (1.04 to 2.09)	156 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW <sup>2,3</sup>	
	375 per 1000	551 per 1,000 (390 to 784)				
重篤合併症発現	Study population		RR 0.65 (0.28 to 1.47)	156 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW <sup>1,4</sup>	
	163 per 1000	106 per 1,000 (46 to 239)				
重篤感染症発現	Study population		RR 0.39 (0.11 to 1.43)	156 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW <sup>1,5</sup>	
	100 per 1000	39 per 1,000 (11 to 143)				

\*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ため, BVAS 判定にバイアスリスクあり
3. 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.
4. 盲検化されていない. 重篤合併症の定義が不明確
5. 盲検化されていない. 重篤感染症の定義が不明確

◆目次へ戻る◆

3-33 CQ3-5 エビデンスプロファイル \*

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	CsA	POCY	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
再燃												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	not serious	not serious	very serious <sup>2</sup>	none	10/16 (62.5%)	8/16 (50.0%)	RR 1.25 (0.67 to 2.32)	125 more per 1000 (from 165 fewer to 660 more)	⊕○○○ VERY LOW <sup>1,2</sup>	CRITICAL

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. 隠蔽化の方法が不明であり、かつ、関係者の盲検化にリスク。  
2. 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。

### 3-34 CQ3-5 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 checked="" type="radio"/> おそらくはい <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	本邦では CsA が使用されている実態がある。
	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   CQ3-1～CQ3-4 と同様。 <b>VI 患者アンケート調査【1】 - (5)</b> (本文 p36 図 5 参照) 参照
	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 checked="" type="radio"/> 大きな不確実性や多様性がない可能性 <input 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		
	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		
	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 checked="" 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		
	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 type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" 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 <b>推奨作成関連資料⑥</b> <b>共通資料 A『わが国でのコホート研究の治療成績』</b> 参照  CsA の害に関するアウトカムが記載されていない。  本邦のコホート研究における合併症の頻度は <b>VII 害について「2.1 重篤な感染症の発現状況」(p39)</b> 参照。 CY の膀胱癌リスク増加については <b>VII 害について「3.2.3 悪性腫瘍リスク」(p40)</b> 参照。  <b>VI 患者アンケート調査【4】(p38 図 11)</b> 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 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	記載の根拠となるエビデンスなし	いずれの治療も必要な資源は少なく、両者に差はない <b>推奨作成関連資料⑥</b> <b>共通資料 C『日本腎臓学会都道府県別専門医数』</b> <b>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』</b> <b>共通資料 E『日本呼吸器学会都道府県別専門医数』</b>
	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 checked="" type="radio"/> いいえ <input 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	（追加資料） コストは <b>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』</b> 参照 （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	効果をはっきりせず、コストがはっきり増える。 薬剤費のみ（2015年6月現在） CSA ネオオラル 50mg 483.00円、100mg/日として、 1か月で約3万円、6か月で約17万円 POCY エンドキサン錠 50 36.1円、100mg/日として、 1か月2,166円、6か月で約1.3万円
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 checked="" 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 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 <b>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』</b> 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	保険適用外であり、病院によって使用する・しないの差がみられる
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 checked="" type="radio"/> たぶんいいえ <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	保険適用外
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 checked="" type="radio"/> 不確実 <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	保険適用なく、地域によって査定される・しない、できる・できないで差がみられる

### 3-35 CQ3-5 文献検索式と文献選択

#### ◆PubMed 検索式

#7 Add Search #5 AND #6 9 12:47:02

#6 Add Search cyclosporin 49730 12:44:05

#5 Add Search #1 AND #2 AND #3 AND #4 339 12:42:44

#4 Add Search (Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("1994"[PDAT] : "3000"[PDAT])) 7665228 12:42:25

#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 12:42:02

#2 Add Search cyclophosphamide 62732 12:41:22

#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 12:40:46

検索日 : 2015/1/12

#### ◆医中誌検索式

#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 ((Ciclosporin/TH or Ciclosporin/AL) or (Ciclosporin/TH or シクロスポリン/AL)) 913

#7 #5 and #6 0

検索日 : 2015/1/17

## ◆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

cyclosporin\*:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 5084

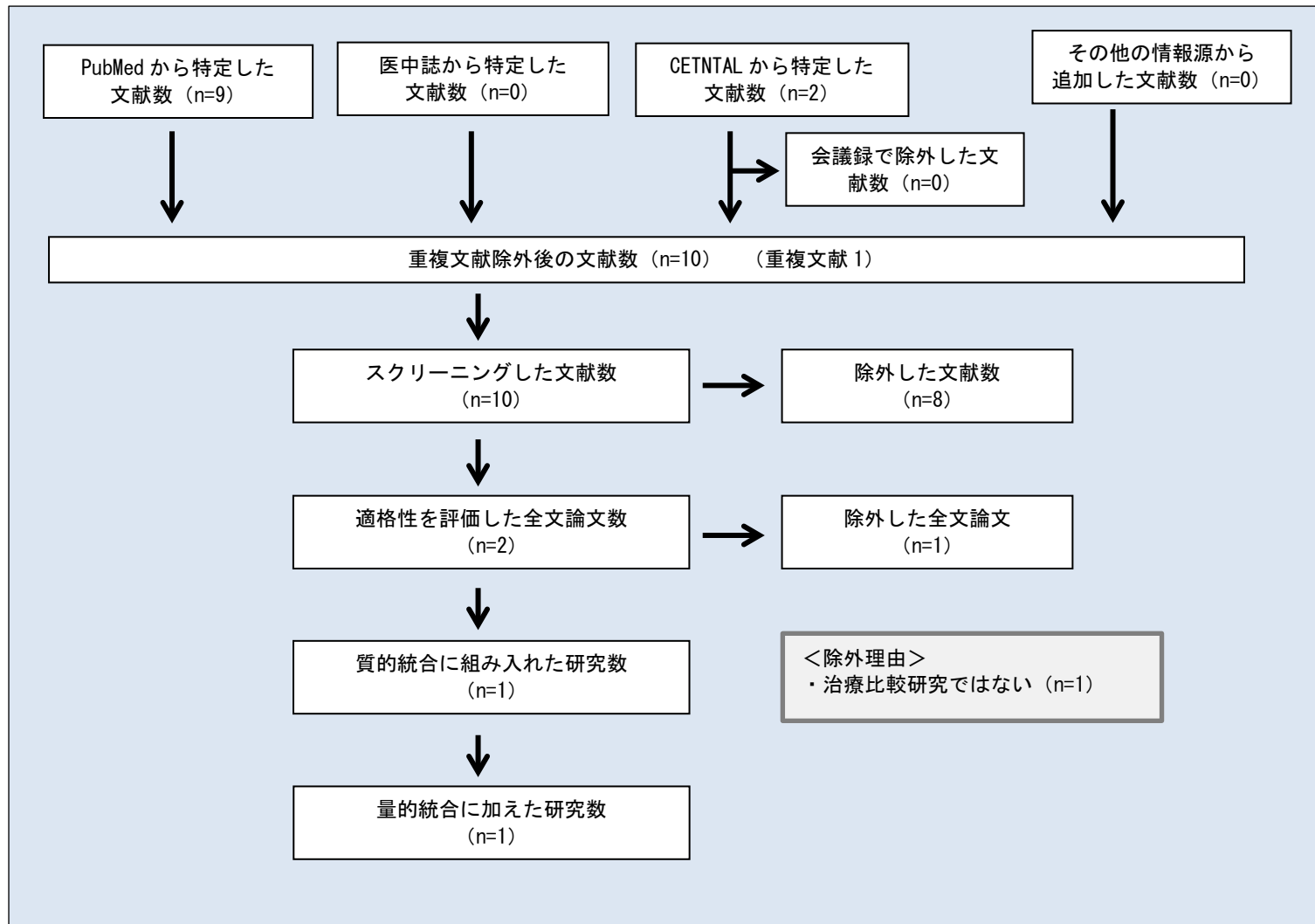
#7

#5 and #6 2

Publication Year from 1994 to 2015, in Trials

検索日 : 2015/1/15

## ◆文献選択





### 3-36 CQ3-5 アブストラクトテーブル (RCT)

◆Szpiert WM, et al. Nephrol Dial Transplant 2011;26:206-213.

試験デザイン	RCT
主な実施国	デンマーク
組み入れ基準 (EUVAS 病型分類などもあれば記載)	18～75 歳. 新規診断 GPA32 名 (臨床症状, 組織所見, C-ANCA/PR3-ANCA 陽性の最低二つで診断)
除外基準	Cytotoxic drug 使用歴, 他の自己免疫疾患, HBV, HCV, HIV, 活動性マイコバクテリア感染, 癌
介入方法	寛解導入 (POCY 1.5mg/kg/日, PSL80mg/日で開始, PE 群では PE 施行あり.) 後, 3 か月後に CsA 変更または PO CY 継続に割付. PSL は徐々に減量し, 9 か月で中止. CsA は 5mg/kg/日 で 9 か月間継続 (目標トラフ 150～200 $\mu$ mol/L). PO CY は同用量で 12 か月まで継続.
観察期間	12 か月間
寛解, 再燃などの定義	<ul style="list-style-type: none"> <li>・寛解判定基準 ; 登録時からの血清 Cr 減少 &gt;15%</li> <li>・再燃判定基準 ; -活動性疾患による臨床症状が存在し, かつ, 以下の因子のうち, 少なくとも三つがある場合 ; 1) ANCA 値の 2 倍以上の上昇, 2) 血清 Cr の 20%以上増加, 3) 蛋白尿の増加, 4) 赤沈または CRP の上昇</li> </ul>
評価可能なアウトカムと評価時期	死亡, 透析 (末期腎不全), 再燃, 複合イベント
参加者の年齢 (平均など)	全体 : 平均 57 歳 (27～77)
参加者の基礎疾患内訳	全体 : GPA32 人 (100%)
腎病変患者の割合 (記載あれば)	22/32 (69%) で血清 Cr 上昇
腎病変 (Cr など) 程度	全体 : 平均 Cr 240 $\mu$ mol/L (70～930) ; 割付時

◆目次へ戻る◆

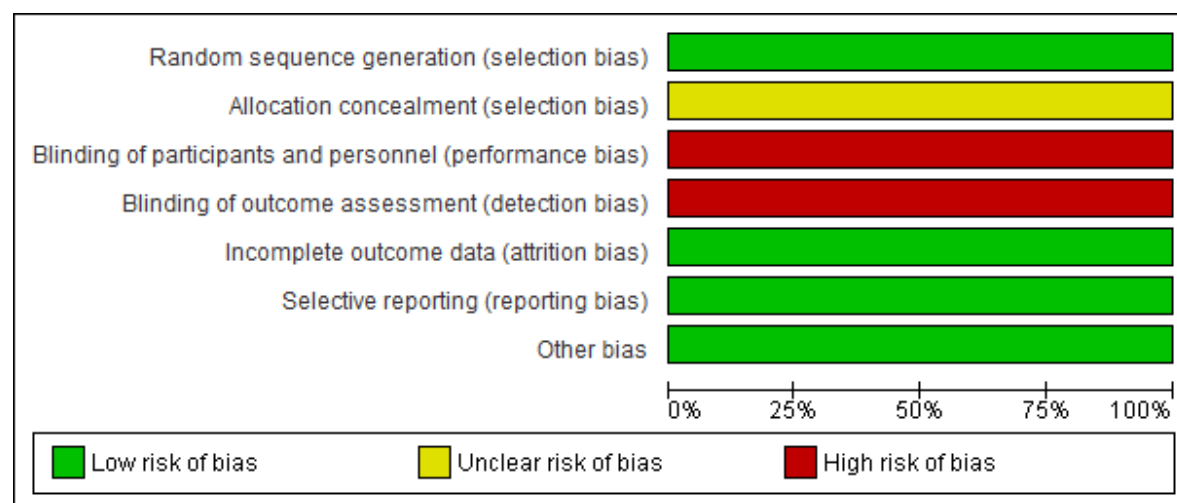
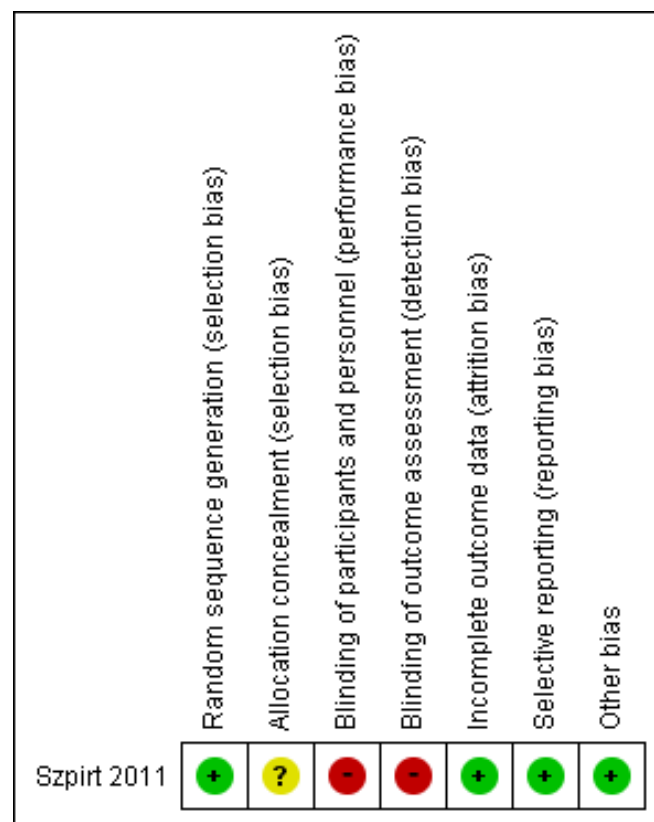
3-37 CQ3-5 リスク・バイアステーブル (RCT)

	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)
再燃	Szpirt, 2011	RCT	GC+CsA vs. GC+POCY	16 (CsA)	10	16 (POCY)	8	low	不明	high	high	low	low	low	割り付けの隠蔽化の方法が不明。盲検化されておらず、再燃の評価に影響を与える可能性がある

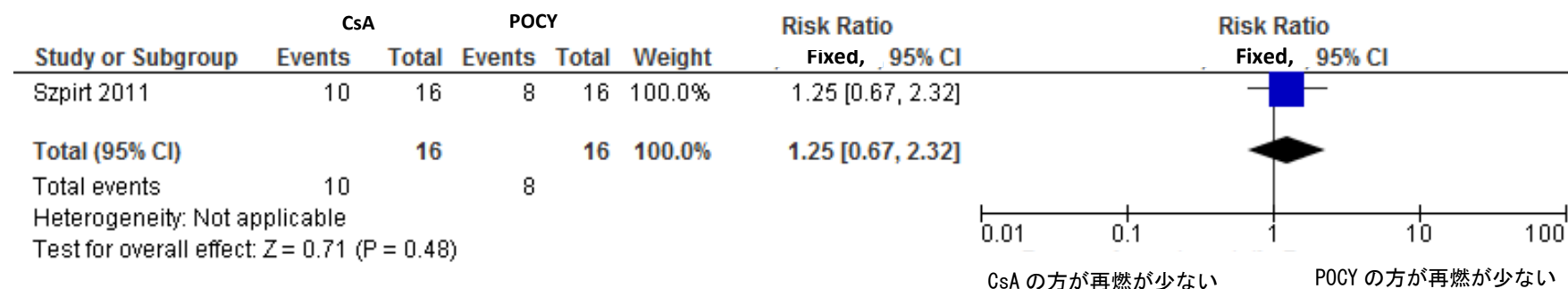
◆目次へ戻る◆

### 3-38 CQ3-5 リスク・バイアスサマリーとグラフ, フォレストプロット (RCT)

#### ◆CQ3-5: Risk of Bias 図 再燃 (12 か月)



#### ◆CQ3-5: フォレストプロット 再燃 (12 か月)



### 3-39 CQ3-5 結果のまとめ (SoF) テーブル (RCT)

CQ3-5: ANCA 関連血管炎の寛解維持治療では, グルココルチコイド+経口シクロホスファミドとグルココルチコイド+経口シクロスポリン のどちらが有用か?

Setting:

Intervention: CsA

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 CsA				
再燃	Study population		RR 1.25 (0.67 to 2.32)	32 (1RCT)	⊕○○○ VERY LOW <sup>1,2</sup>	
	500 per 1000	625 per 1000 (335 to 1110)				

\*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. 隠蔽化の方法が不明であり, かつ, 関係者の盲検化にリスク.
2. 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.

◆目次へ戻る◆