

MPA/GPA 推奨⑤ 推奨作成関連資料

CQ1-7 エビデンスプロファイル

CQ1-7 Evidence to Decision テーブル

CQ1-7 文献検索式と文献選択

CQ1-7 アブストラクトテーブル (RCT)

CQ1-7 リスク・バイアステーブル (RCT)

CQ1-7 リスク・バイアスサマリーとグラフ (RCT)

CQ1-7 フォレストプロット (RCT)

CQ1-7 結果のまとめ (SoF) テーブル (RCT)

資料作成：厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究班 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。

©一般社団法人 日本リウマチ学会, 2023. Printed in Japan

QQ1-7 エビデンスプロファイル*

| Certainty assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Certainty | Importance |
|---------------------------|-------------------|----------------------|---------------|--------------|----------------------|----------------------|--------------------|--------------------|---------------------------|---|-----------------------|------------|
| No of studies | Study design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | GC 減量投与 | GC 標準投与 | Relative (95% CI) | Absolute (95% CI) | | |
| 死亡 (6 ヶ月) ⁴ | | | | | | | | | | | | |
| 2 | randomized trials | not serious | not serious | not serious | not serious | not serious | 3.6% | 4.6% | RR 0.78 (0.53 to 1.15) | 10 fewer per 1,000 (from 22 fewer to 7 more) | high | 重大 |
| 寛解 (6 ヶ月) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomized trials | not serious | not serious | not serious | not serious | not serious | 49/69 (71.0%) | 45/65 (69.2%) | RR 1.03 (0.82 to 1.28) | 18 more per 1,000 (from 137 fewer to 173 more) | high | 重大 |
| 重篤な有害事象 (6 ヶ月) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomized trials | not serious | not serious | not serious | not serious | not serious | 13/69 (18.8%) | 24/65 (36.9%) | RR 0.51 (0.28 to 0.91) | 181 fewer per 1,000 (from 330 fewer to 32 fewer) | high | 重大 |
| 重篤な有害事象 (1 年) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomized trials | not serious | not serious | not serious | not serious | not serious | 231/353 (65.4%) | 218/351 (62.1%) | RR 1.05 (0.94 to 1.18) | 33 more per 1,000 (from 38 fewer to 104 more) | high | 重大 |
| 末期腎不全 (6 ヶ月) ⁴ | | | | | | | | | | | | |
| 2 | randomized trials | not serious | not serious | not serious | serious ¹ | not serious | 1.4% | 1.5% | RR 0.95 (0.67 to 1.34) | 1 fewer per 1,000 (from 5 fewer to 5 more) | moderate ¹ | 重大 |
| 重篤な感染症 (6 ヶ月) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomized trial | not serious | not serious | not serious | not serious | not serious | 5/69 (7.2%) | 13/65 (20.0%) | RR 0.36 (0.14 to 0.96) | 128 fewer per 1,000 (from 242 fewer to 13 fewer) | high | 重大 |
| 重篤な感染症 (1 年) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomized trial | not serious | not serious | not serious | not serious | not serious | 96/353 (27.2%) | 116/351 (33.0%) | RR 0.82 (0.66 to 1.03) | 59 fewer per 1,000 (from 126 fewer to 9 more) | high | 重大 |
| 患者 QOL SF-36 PCS (6 ヶ月) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomized trial | serious ² | not serious | not serious | not serious | not serious | 69 | 65 | - | MD 6.30 higher (2.60 lower to 15.20 higher) | moderate ² | 重要 |

| 患者 QOL SF-36 PCS (1年) | | | | | | | | | | | | |
|------------------------|-------------------|----------------------|-------------|-------------|---------------------------|-------------|--------------------|--------------------|-----------------------------|---|-------------------------|----|
| 1 | randomized trial | serious ² | not serious | not serious | not serious | not serious | 353 | 351 | - | MD 1.29 higher (0.26 lower to 2.84 higher) | moderate ² | 重要 |
| 患者 QOL SF-36 MCS (6ヶ月) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomized trial | serious ² | not serious | not serious | not serious | not serious | 69 | 65 | - | MD 0.40 lower (4.70 lower to 3.90 higher) | moderate ² | 重要 |
| 患者 QOL SF-36 MCS (1年) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomized trial | serious ² | not serious | not serious | not serious | not serious | 353 | 351 | - | MD 0.97 higher (0.24 lower to 2.18 higher) | moderate ² | 重要 |
| 再燃 (6ヶ月) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomized trials | serious ² | not serious | not serious | very serious ³ | not serious | 3/69 (4.3%) | 0/65 (0%) | RR 6.60 (0.35 to 125.35) | 43 more per 1,000 (from 5 fewer to 92 more) | very low ^{2,3} | 重要 |
| 再燃 (1年) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomized trials | serious ² | not serious | not serious | not serious | not serious | 149/353 (42.2%) | 158/351 (45.0%) | RR 0.94 (0.79 to 1.11) | 28 fewer per 1,000 (from 101 fewer to 45 more) | moderate ² | 重要 |

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: アウトカム測定によるバイアスがあるため。

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: Michael Walsh 2020 の報告はイベント発生数が不明のため、Shunsuke Furuta 2021 のコントロールイベント割合から算出した。

Evidence to Decision テーブル

CQ1-7 ANCA 関連血管炎の寛解導入治療では，グルココルチコイド+シクロホスファミド（またはリツキシマブ）を用いる場合，グルココルチコイドの通常レジメンと減量レジメンのどちらが有用か？

| 基準 1. 問題 この問題は優先事項か？ | | |
|--|---|---|
| 判断 | リサーチエビデンス | 追加的考察 |
| <input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく，いいえ <input type="radio"/> おそらく，はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない | グルココルチコイド (GC) にリツキシマブ (RTX) あるいはシクロホスファミド (CY) を加える寛解導入治療が標準治療となり，GC を減量することができるかどうかは，有害事象を減らす上でも重要である。 | 採用論文は 2 つであるが，2 つの論文の GC 減量方法は異なる。 *Walsh ら，2020 (PEXIVAS) GC 減量治療：パルス後 PSL 体重 1 mg/kg から 1 週毎に減量し，15～16 週で約 0.1mg/kg 程度に減量。 *Furuta ら 2021 (LoVAS)：重症者が含まれないことに留意する GC 減量治療：0.5 mg/kg にて開始，減量 7～8 週 5 mg/body，21～24 週 OFF/body |
| 基準 2. 望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものか？ | | |
| 判断 | リサーチエビデンス | 追加的考察 |
| <input type="radio"/> わずか <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない | RTX または CY 併用下の GC の標準量に比較した GC 減量量のレジメは 1. 重大なアウトカムについて ・死亡は，6 か月の観察期間で 1,000 人当たり 10 人減少 (-22～7)，NTT 100 ・寛解は，6 か月の観察期間で 1,000 人当たり 18 人増加 (-137～173)，NTT 56 ・末期腎不全は，6 か月 1,000 人当たり 1 人減少 (-5～5)，NTT 91 2. 重要なアウトカムについて ・再燃について検討した。再燃 6 か月の成績は Furuta 2021，で再燃 1 年は Walsh 2020 の成績である。前者は後者より介入群の GC 初期量が少なく，減量スピードが早い。再燃 6 か月 1,000 人当たり 43 人増加 (-5～956)，NTT 23 であり，減量治療で再燃が多かった。減量スピードがやや遅い後者での再燃 1 年では，1,000 人当たり 27 人減少 (-94～50)，NTT 37 であり，減量治療でも再燃が多いことはなかった。 | 死亡 (6 か月) および末期腎不全 (6 か月) の解析に関して，採用した 2 論文のうち 1 論文 (Walsh) で得られたデータは観察期間内に発生したアウトカムの HR であった。本邦の 1 論文 (Furuta ら 2021) のコントロールイベント割合から算出したデータを用いて，Furuta の論文と統合した。 Walsh ら 2020 (PEXIVAS) の論文でも，HR は 0.78 [0.53-1.17] で，有意差はないが，介入群が望ましい方向性を示す同様の成績であった。 Walsh らの論文でも末期腎不全 (6 か月) の HR は 0.96 [0.68-1.34] であり，有意差はないが，介入群が望ましい方向性を示す同様の成績であった。 6 か月 (Furuta ら 2021：対照 65 名，介入 69 名) *1 年 (Walsh ら 2020：対照 351 名，介入 353 名) |
| 基準 3. 望ましくない効果 予期される望ましくない効果はどの程度のものか？ | | |

| 判断 | リサーチエビデンス | 追加的考察 |
|--|---|--|
| <input type="radio"/> 大きい <input checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない | <p>RTX または CY 併用下の GC の標準量に比較した GC 減量量のレジメンは</p> <p>1. 重大なアウトカムについて</p> <ul style="list-style-type: none"> 重篤な有害事象は、6 か月で 1,000 人当たり 181 人減少 (-330~-32), NTT 5.5. 1 年で 1,000 人当たり 33 人増加 (-38~104), NTT 30. 重篤な感染症は、6 か月で 1,000 人当たり 128 人減少 (-242~-13), NTT 8. 1 年で 1,000 人当たり 59 人減少 (-126~9), NTT 17. <p>2. 重要なアウトカムについて</p> <ul style="list-style-type: none"> QOL については 身体的側面は、SF-36 PCS 6 か月は、MD 6.3 高く (-2.60~15.20), SF-36 PCS 1 年は、MD 1.29 高く (-0.26~2.84), GC 減量レジメのほうが有意差はないが望ましい傾向にあった. 精神的側面では、SF-36 MCS 6 か月は、MD 0.4 低く (-4.70~3.90), SF-36 MCS 1 年は、MD 0.97 高く (-0.24~2.18), ほぼ同等であった. <p>重篤な感染症に関しては GC 減量レジメ (介入) 群が、6 か月では有意差をもって少なく、それ以外では有意差を認めなかったため、中等度 (減少), とした.</p> | <p>6 か月 (Furuta ら 2021 : 対照 65 名, 介入 69 名) *1 年 (Walsh ら 2020 : 対照 351 名, 介入 353 名)</p> |

基準 4. エビデンスの確実性 効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

| 判断 | リサーチエビデンス | 追加的考察 |
|---|--|-------|
| <input type="radio"/> 非常に弱い <input type="radio"/> 弱 <input checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 強 <input type="radio"/> 採用研究なし | <p>「重大な」アウトカムにおける介入の効果を見ると、患者にとって同じ方向ではなかったため、アウトカム全般のエビデンスの確実性は最も低いものを採用し、「中」とした.</p> | |

基準 5. 価値観 人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？

| 判断 | リサーチエビデンス | 追加的考察 |
|---|--|-------|
| <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし | <p>リサーチエビデンスはなし. 重大なアウトカムに対して、ばらつきはおそらくないと考えられる 『ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017』36 ページ 図 5 参照</p> | |

| 基準 6. 効果のバランス 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？ | | |
|--|--|--|
| 判断 | リサーチエビデンス | 追加的考察 |
| <input type="radio"/> 比較対照が優れている <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input checked="" type="radio"/> おそらく介入が優れている <input type="radio"/> 介入が優れている <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない | <p>GC 減量が早く、総量も少ない Furuta らの結果のほうが、望ましい効果の方向性の程度が強い。</p> <p>しかし、Furuta らの研究で6か月の時点での再燃も多く見られ、半年以内に再導入治療が必要である可能性は高くなるが、Walsh らの研究の1年の成績をみると再燃27人減少（有意差なし）であるので、減量のスピードについてはなお検討する必要がある。</p> <p>全体のバランスをみるとおそらく介入が優れているとした。望ましい効果がわずかであり、望ましくない効果が中等度減少するためおそらく介入が優れているとした。</p> | <p>今後他剤（アパコパンなど）の併用で再燃が減れば、さらに減量群が有用となる可能性がある。</p> |
| 基準 7. 費用対効果 その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらを支持するか？ | | |
| 判断 | リサーチエビデンス | 追加的考察 |
| <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input checked="" type="radio"/> 介入の費用対効果がよい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 採用研究なし | | <p>プレドニゾロン自体は安価であるが、使用量は減量レジメのほうが少ないので介入群の費用対効果が良い。また、感染症に対する予防治療薬、感染症の治療薬などの費用も考慮すると介入の費用対効果が良いと考える。</p> |
| 基準 8. 必要資源量 資源利用はどの程度大きいのか？ | | |
| 判断 | リサーチエビデンス | 追加的考察 |
| <input type="radio"/> 大きな増加 <input type="radio"/> 中等度の増加 <input type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input checked="" type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない | | <p>両群とも基本的な薬剤は変わりがなく、安価な GC で若干の服薬量が異なるので薬剤費の差は無視できるほどの減少である。</p> <p>薬剤費はわずかな差であるが、GC の服薬量で退院が決まる施設では、介入群のほうが入院期間が短くなる可能性があり、必要入院医療費が減少する可能性がある。</p> |
| 基準 9. 容認性 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？ | | |
| 判断 | リサーチエビデンス | 追加的考察 |

| | | |
|--|--|---|
| <input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない | | RTX または CY 併用下で mPSL 1g~3g 治療後の GC の減量レジメンあるいはさらに少ないステロイド量のレジメンであり、GC の有害事象を減じることができるので妥当である。重症者について、減量度合いは検討の余地がある |
|--|--|---|

基準 10. 実行可能性 その介入は実行可能か？

| 判断 | リサーチエビデンス | 追加的考察 |
|--|-----------|---|
| <input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない | | GC の減量のみなので実行可能である。しかし、減量レジメンが、用いられた文献の方法でよいのかという問題もある。 |

CQ1-7 文献検索式と文献選択

◆Medline 検索式

1. Granulomatosis with Polyangiitis.sh. or (Polyangiitis adj2 Granulomatosis).tw. or (Wegener\$ adj2 Granulomatosis).tw. or Microscopic Polyangiitis.sh. or Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis.sh. or (anca associated vasculitis).mp. or Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis.tw. or Microscopic Polyangiitis.tw. or Eosinophilic Granulomatous Vasculiti\$.tw. or EGPA.tw. or Churg-Strauss Syndrome.sh. or Churg-Strauss Syndrome.tw. or Churg-Strauss vasculitis.tw. or Allergic Granulomato\$.tw. or Allergic Angiiti\$.tw. or Allergic Granulomato\$ Angiiti\$.tw. or GPA.tw. or MPA.tw. or ((renal or kidney\$) and vasculitis).tw. or rapidly progressive glomerulonephritis.tw. or glomerular necrosis.tw. or (crescent\$ and glomerular\$.tw. or (anti-neutrophil cytoplasmic antibod\$ or antineutrophil cytoplasmic antibod\$.tw. 63495
2. (randomized controlled trial.pt. or controlled clinical trial.pt. or randomized.ab. or placebo.ab. or drug therapy.fs. or randomly.ab. or trial\$.ab. or groups.ab.) not (exp animals/ not humans.sh.) 4421067
3. exp Cyclophosphamide/ or (cyclophosph\$ or carloxan or clafen or cytophosphan or cytoxan or sendoxan or endoxan or neosar or nsc-26271 or procytox or b-518 or ifosfamide or iso endoxan or isophosphamide or iphosphamide or isofosfamide or holoxan or nsc-109\$ or asta z 4942 or cfx or phosphoramid mustard\$.tw. 77805
4. exp Rituximab/ or (rituximab or RTX or rituxan).tw. or ((CD20 or CD-20 or CD 20) adj3 antibod\$.tw. or (ANTI-CD20 or ANTI CD20).tw. 28007
5. exp Adrenal Cortex Hormones/ or exp Prednisolone/ or (prednisone or prednisolone or glucocorticoid\$ or hydroxycorticosteroid\$ or methylprednisolone or corticosteroid\$ or steroid\$ or hydrocortisone or betamethasone or dexamet?asone).tw 678873
6. 1 and 2 and (3 or 4) and 5 1703
7. limit 6 to yr="2000-Current" 1214

検索日 : 2020/12/3

◆CENTRAL 検索式

1. granulomatosis:ti,ab,kw or wegener granulomatos*:ti,ab,kw or (polyangiitis near/2 granulomatosis):ti,ab,kw or (Wegener* near/2 Granulomatosis):ti,ab,kw or microscopic polyangi*:ti,ab,kw or churg strauss syndrome:ti,ab,kw or churg strauss vasculitis:ti,ab,kw or allergic granulomato* angiitis*:ti,ab,kw or allergic angiiti*:ti,ab,kw or wegener*:ti,ab,kw or MPA:ti,ab,kw or GPA:ti,ab,kw or (systemic near/3 vasculitis):ti,ab,kw or ((renal or kidney*) and vasculitis):ti,ab,kw or rapidly progressive glomeruloneph*:ti,ab,kw or (glomerular* and necrosis):ti,ab,kw or (glomerular* and crescent*):ti,ab,kw or (anti-neutrophil cytoplasmic antibod* or antineutrophil cytoplasmic antibod*):ti,ab,kw or anca associated vasculitis:ti,ab,kw or Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis:ti,ab,kw or Eosinophilic Granulomatous Vasculiti*:ti,ab,kw or EGPA:ti,ab,kw 3337
2. MeSH descriptor: [Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis] explode all trees 162
3. (cyclophosph* or carloxan or clafen or cytophosphan or cytoxan or sendoxan or endoxan or neosar or nsc-26271 or procytox or b-518 or ifosfamide or iso endoxan or isophosphamide or iphosphamide or isofosfamide or holoxan or nsc-109\$ or asta z 4942 or cfx or phosphoramid mustard\$):ti,ab,kw 13341
4. MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees 5490
5. (rituximab or RTX or rituxian):ti,ab,kw or (CD20 near/3 antibod*):ti,ab,kw or (CD-20 near/3 antibod*):ti,ab,kw or (CD 20 near/3 antibod*):ti,ab,kw or (ANTI-CD20 or ANTI CD20):ti,ab,kw 5224
6. MeSH descriptor: [Rituximab] explode all trees 1273
7. (prednisone or prednisolone or glucocorticoid\$ or hydroxycorticosteroid\$ or methylprednisolone or corticosteroid\$ or steroid\$ or hydrocortisone or betamethasone or dexamet?asone):ti,ab,kw 60588
8. MeSH descriptor: [Adrenal Cortex Hormones] explode all trees 14445
9. MeSH descriptor: [Prednisolone] explode all trees 4902
10. MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees 3993
11. MeSH descriptor: [Hydrocortisone] explode all trees 6009
12. MeSH descriptor: [Betamethasone] explode all trees 1455
13. MeSH descriptor: [Dexamethasone] explode all trees 4580
14. (#1 or #2) and ((#3 or #4) or (#5 or #6)) and (#7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13) 305
15. #14 with Publication Year from 2000 to present, in Trials 284

検索日 : 2020/12/3

◆EMBASE 検索式

1. (Polyangiitis NEAR/2 Granulomatosis):ab,ti OR (Wegener\$ NEAR/2 Granulomatosis):ab,ti OR 'wegener granulomatosis'/exp OR 'wegener\$ granulomatosis':ab,ti OR 'microscopic polyangiitis'/exp OR 'microscopic polyangiitis':ab,ti OR 'GPA':ab,ti OR 'MPA':ab,ti OR 'churg strauss syndrome'/exp OR 'churg strauss syndrome':ab,ti OR 'Churg-Strauss vasculitis':ab,ti OR 'allergic granulomato* angiitis*':ab,ti OR 'Allergic Granulomato*':ab,ti OR 'Allergic Angiiti*':ab,ti OR 'Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis':ab,ti OR 'Eosinophilic Granulomatous Vasculiti*':ab,ti OR 'EGPA':ab,ti OR 'rapidly progressive glomerulonephritis'/exp OR 'rapidly progressive glomerulonephritis':ab,ti OR 'ANCA associated vasculitis'/exp OR 'ANCA associated vasculitis':ab,ti OR 'neutrophil cytoplasmic antibody'/exp OR ('anti-neutrophil cytoplasmic antibod*' OR 'antineutrophil cytoplasmic antibod*'):ab,ti OR ((renal OR kidney*) AND vasculitis):ab,ti OR 'glomerular necrosis':ab,ti OR (crescent* AND glomerular*):ab,ti OR (systemic NEAR/3 vasculitis):ab,ti 90506
2. ('randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'Double Blind Procedure'/de OR 'Single Blind Procedure'/de OR 'Crossover Procedure'/de OR (clinica* NEAR/3 trial\$):ab,ti OR ((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) NEAR/3 (mask* OR blind* OR method*)):ab,ti OR 'placebo'/exp OR 'placebo\$':ab,ti OR 'random\$':ab,ti OR ((control\$ OR prospectiv\$) NEAR/3 (trial\$ OR method\$ OR stud\$)):ab,ti OR (crossover\$ OR cross?over\$):ab,ti) NOT (('animals'/exp OR 'invertebrate'/exp OR 'animal experiment'/de OR 'animal model'/de OR 'animal tissue'/de OR 'animal cell'/de OR 'nonhuman'/de) NOT (('animals'/exp OR 'invertebrate'/de OR 'animal experiment'/de OR 'animal model'/de OR 'animal tissue'/de OR 'animal cell'/de OR 'nonhuman'/de) AND ('human'/de OR 'normal human'/de OR 'human cell'/de))) 2255972
3. 'cyclophosphamide'/exp OR (cyclophosph\$ OR carloxan OR clafen OR cytophosphan OR cytoxan OR sendoxan OR endoxan OR neosar OR nsc?26271 OR procytox OR b?518 OR ifosfamide OR 'iso endoxan' OR isophosphamide OR iphosphamide OR isofosfamide OR holoxan OR nsc?109\$ OR 'asta z 4942' OR cfx OR 'phosphoramid mustard\$'):ab,ti 230069
4. 'rituximab'/exp OR (rituximab OR RTX OR rituxan):ab,ti OR ((CD20 OR 'CD-20' OR 'CD 20') NEAR/3 antibod\$):ab,ti OR ('ANTI-CD20' OR 'ANTI CD20'):ab,ti 89757
5. 'glucocorticoid'/exp OR 'betamethasone'/exp OR 'corticosteroid'/exp OR 'dexamethasone'/exp OR 'prednisolone'/exp OR 'prednisone'/exp OR 'hydrocortisone'/exp OR 'hydroxycorticosteroid'/exp OR 'methylprednisolone'/exp OR (prednisone OR prednisolone OR glucocorticoid\$ OR hydroxycorticosteroid\$ OR methylprednisolone OR corticosteroid\$ OR steroid\$ OR hydrocortisone OR betamethasone OR dexamet?asone):ab,ti 1247277
6. #1 AND #2 AND (#3 OR #4) AND #5 AND [2000-2021]/py 961

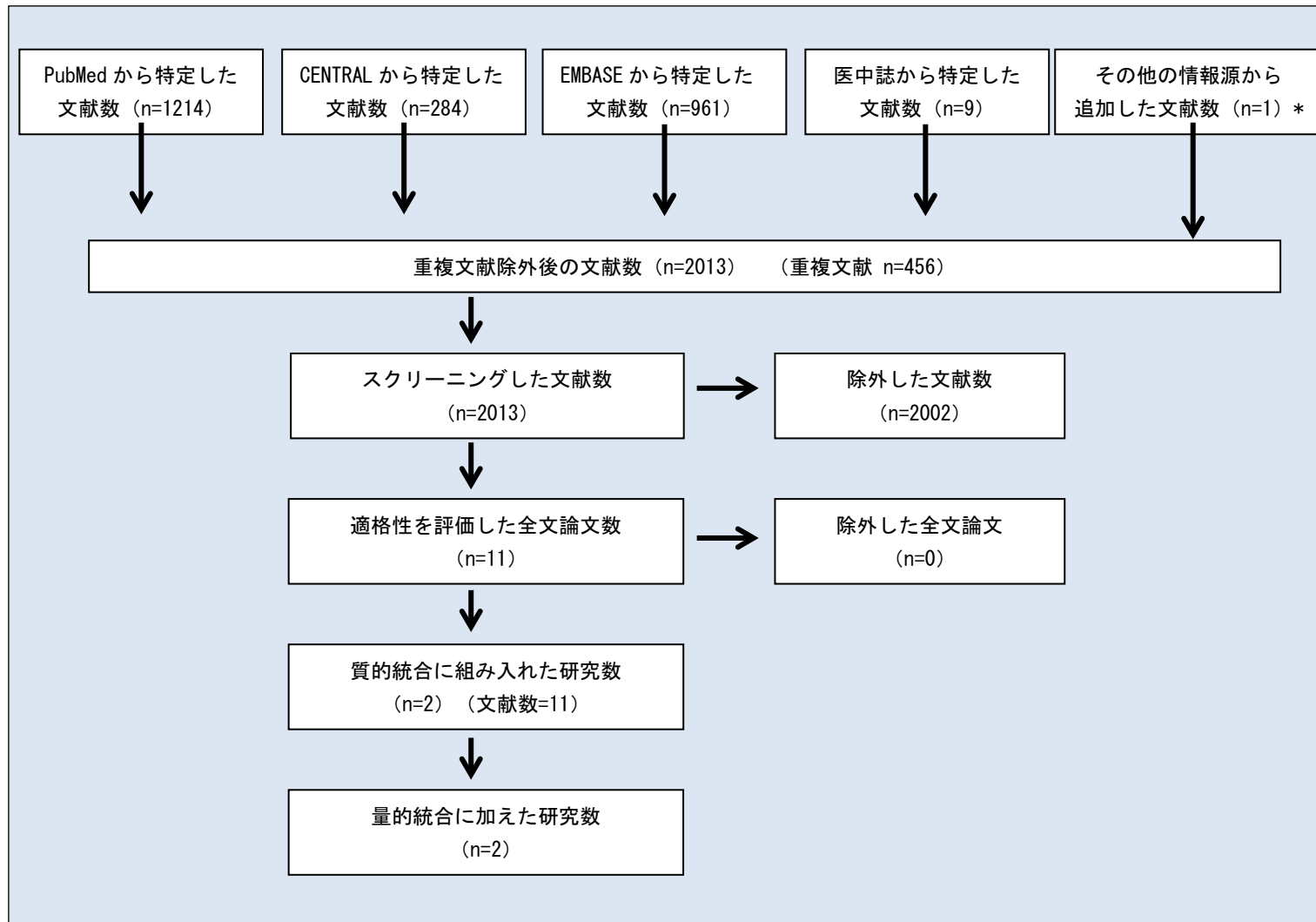
検索日 : 2020/12/3

◆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 (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 糸球体腎炎-急速進行性/AL or 多発動脈炎-結節性/TH or 多発動脈炎-結節性/AL or 結節性多発動脈炎/AL 18,215
2. (LA=日本語 (PT=症例報告・事例除く) AND (PT=原著論文) RD=メタアナリシス,ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験,比較研究 (CK=ヒト) AND (CK=成人(19~44),中年(45~64),高齢者(65~),高齢者(80~)) PDAT=2000/1/1://) 102,287
3. Cyclophosphamide/TH or Cyclophosphamide/AL or シクロフォスファミド/AL or エンドキサン/AL 29,031
4. Rituximab/TH or Rituximab/AL or リツキシマブ/AL or リツキサン/AL 12,198
5. 副腎皮質ホルモン/TH or 副腎皮質ホルモン/AL or glucocorticoid/AL or グルココルチコイド/AL or betamethasone/AL or ベタメタゾン/AL or Dexamethasone/AL or デキサメタゾン/AL or Prednisolone/AL or プレドニゾロン/AL or Prednisone/AL or プレドニゾン/AL or hydrocortisone/AL or ヒドロコルチゾン/AL or corticosteroid/AL or コルチコステロイド/AL or hydroxycorticosteroid/AL or ヒドロキシコルチコステロイド/AL or methylprednisolone/AL or メチルプレドニゾロン/AL or steroid/AL or ステロイド/AL 262,743
6. #1 and #2 and (#3 or #4) and #5 9

検索日：2020/12/3

◆文献選択



* 2020年12月3日の検索日以降、2021年6月に出版された1論文

採用論文の方法概要

CQ1-7 MPA/GPA の寛解導入治療では、グルココルチコイド+シクロホスファミドまたはリツキシマブを用いる場合、グルココルチコイドの通常レジメンと減量レジメンのどちらが有用か？

Michael Walsh et al. N Engl J Med. 2020;382:622-631.

| | |
|-----------------------------|--|
| 試験デザイン | オープンラベル RCT 非劣性試験 (PEXIVAS trial) |
| 主な実施国 | 日本、カナダ、アメリカ合衆国、フランス、オーストラリアを含む 16 ヶ国 |
| 組み入れ基準 (EUVAS 病型分類などもあれば記載) | 1.GPA または MPA (新規発症または再発) および 2.PR3-ANCA または MPO-ANCA 陽性 および 3.以下の少なくとも 1 つによって定義される重度の血管炎： a.以下の両方を示す腎症状： i.巣状壊死性糸球体腎炎を示す腎生検、または糸球体性血尿または赤血球円柱および蛋白尿によって特徴付けられる活動性の尿沈渣所見 および ii.eGFR < 50mL/分/1.73m ² b.以下によって定義される活動性血管炎に起因する肺出血： i.肺出血に合致する胸部 XP または CT 上のびまん性肺浸潤陰影 および ii.他の原因の肺浸潤を除外できること (例：肺うっ血または肺感染症) および iii.以下の少なくとも 1 つ： 1)気管支鏡検査における肺胞出血の所見、または気管支肺胞洗浄における血性液の増加 2)喀血の所見 3)原因不明の貧血 (<10g/dL)、または明らかなヘモグロビンの低下 (>1g/dl) 4)二酸化炭素拡散能の増加 |

| | |
|-----------------|---|
| 除外基準 | <p>1.GPA または MPA 以外の血管炎</p> <p>2.抗糸球体基底膜抗体検査陽性、または腎生検で糸球体への免疫グロブリンの線状沈着の証明</p> <p>3.ランダム化直前における>21 日間の透析、または腎移植の既往</p> <p>4.15 歳未満</p> <p>5.妊娠</p> <p>6.ランダム化直前の 28 日間以内における>1 回のシクロホスファミドの IV 投与および/または>14 日間のシクロホスファミドの経口投与および/または>14 日間のプレドニゾン/プレドニゾロン投与 (>30mg/日) および/または>1 回のリツキシマブ投与</p> <p>7. 試験担当医師の見解において、シクロホスファミド/リツキシマブ、グルココルチコイドが使用できない、または血漿交換が行えない病態や併存疾患、また逆に血漿交換治療を必須とする併存疾患がある場合</p> <p>8. ランダム化以前 3 ヶ月以内に血漿交換を実施している場合</p> |
| 介入方法 | <p>Reduced-Dose GC/ Standard-Dose GC：ステロイド量に関しては Table 1 のプロトコールで治療。同時に CY 静注もしくは CY 経口もしくは RTX を併用。免疫抑制剤投与後は、寛解維持療法として AZA を内服。</p> <p>CY 静注：CY15mg/kg（最大で 1 回 1.2g）を最初の 3 回は 2 週間隔、それ以降は 3 週間隔</p> <p>CY 内服：CY2mg/kg（最大で 1 日 200mg）</p> <p>最低 13 週まで、最大で 26 週まで</p> <p>年齢、腎機能、リンパ球数で用量は調節</p> <p>RTX：375mg/m² を参加 14 日以内に投与し、残りの 3 回は基本 7 日後に投与（計 4 回投与）。</p> |
| 観察期間 | 2010 年 6 月～2016 年 9 月にランダム化し、最長で 2017 年 7 月 30 日まで観察 |
| 末期腎不全、寛解維持などの定義 | <p>末期腎不全：12 週以上の腎代替療法（人工透析もしくは腹膜透析）もしくは腎移植が必要な状態</p> <p>寛解：BVAS/WG=0</p> <p>寛解維持：無作為化後 6 ヶ月以内に寛解を達成し、12 ヶ月まで再燃なし</p> <p>重篤合併症：永久的な障害、入院または入院の長期化、生命を脅かす、または死亡に至る医学的事象</p> <p>重篤感染症：抗生物質の静注療法や入院治療を必要とした、もしくは死亡の原因となった感染症</p> |
| 評価可能なアウトカムと評価時期 | <p>SR での採用アウトカム</p> <p>1. 死亡：観察期間内</p> <p>2. 寛解：評価なし</p> |

| | |
|----------------------------------|--|
| | <p>3. 重篤合併症：観察期間内</p> <p>4. 末期腎不全：観察期間内</p> <p>5. 重篤感染症：1年以内</p> <p>6. 患者 QOL (SF-36 PCS, MCS)：1年後</p> <p>7. 再燃：観察期間内</p> <p>その他のアウトカム</p> <p>1. 死亡もしくは末期腎不全</p> <p>2. 患者 QOL (EQ-5D index score, thermometer score)</p> |
| 参加者の年齢(平均±SD) | <p>Reduced-Dose GC：63.3±14.2 (歳)</p> <p>Standard-Dose GC：63.1±13.9 (歳)</p> |
| 参加者の ANCA 内訳 | <p>Reduced-Dose GC：PR3-ANCA 40.5%、MPO-ANCA 59.5%</p> <p>Standard-Dose GC：PR3-ANCA 40.7%、MPO-ANCA 59.3%</p> |
| 参加者の肺胞出血の程度 | <p>Reduced-Dose GC：なし 72.8%、非重症 18.4%、重症 8.8%</p> <p>Standard-Dose GC：なし 72.9%、非重症 18.5%、重症 8.5%</p> |
| 参加者の免疫抑制剤の内訳 | <p>Reduced-Dose GC：CY 静注 50.7%、CY 経口 34.0%、RTX 15.3%</p> <p>Standard-Dose GC：CY 静注 49.9%、CY 経口 34.5%、RTX 15.7%</p> |
| Cr (中央値[四分位点]) (μ mol/l) | <p>Reduced-Dose GC：320[190、480]</p> <p>Standard-Dose GC：335[219、502]</p> |

Table 1 PEXIVAS試験のステロイド量

| Week | Standard | | | Reduced-dose | | |
|-------|-------------------------------|----------|--------|-------------------------------|----------|--------|
| | <50 kg | 50-75 kg | >75 kg | <50 kg | 50-75 kg | >75 kg |
| | Pulse | Pulse | Pulse | Pulse | Pulse | Pulse |
| 1 | 50 | 60 | 75 | 50 | 60 | 75 |
| 2 | 50 | 60 | 75 | 25 | 30 | 40 |
| 3-4 | 40 | 50 | 60 | 20 | 25 | 30 |
| 5-6 | 30 | 40 | 50 | 15 | 20 | 25 |
| 7-8 | 25 | 30 | 40 | 12.5 | 15 | 20 |
| 9-10 | 20 | 25 | 30 | 10 | 12.5 | 15 |
| 11-12 | 15 | 20 | 25 | 7.5 | 10 | 12.5 |
| 13-14 | 12.5 | 15 | 20 | 6 | 7.5 | 10 |
| 15-16 | 10 | 10 | 15 | 5 | 5 | 7.5 |
| 17-18 | 10 | 10 | 15 | 5 | 5 | 7.5 |
| 19-20 | 7.5 | 7.5 | 10 | 5 | 5 | 5 |
| 21-22 | 7.5 | 7.5 | 7.5 | 5 | 5 | 5 |
| 23-52 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| >52 | Investigators' Local Practice | | | Investigators' Local Practice | | |

Michael Walsh et al. *Trials*. 2013;14:73.

| | |
|-----------------------------|--|
| 試験デザイン | オープンラベル RCT 非劣性試験 (LoVAS trial) |
| 主な実施国 | 日本のみ |
| 組み入れ基準 (EUVAS 病型分類などもあれば記載) | <ol style="list-style-type: none"> 1.患者本人又は代諾者から文書での同意を得られていること 2.同意取得時年齢が 20 歳以上であること 3.2012 年の Chapel Hill 会議の定義に基づく ANCA 関連血管炎 (顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症もしくは腎限局型血管炎) の診断を新規になされていること 4.ELISA、CLEIA、もしくは FEIA 法で MPO-ANCA もしくは PR3-ANCA のいずれかが陽性であること |
| 除外基準 | <ol style="list-style-type: none"> 1.ANCA 関連血管炎としての治療を同意取得前に開始していること 2.eGFR<15ml/min の糸球体腎炎、2L/分以上の酸素投与を要する肺胞出血の合併 3.他の全身性自己免疫疾患の併存 4.HIV 感染、HBV・HCV の感染もしくは感染既往 5.妊娠中、授乳中、妊娠の可能性がある、医学的に許容される避妊方法をしていない女性 6.過去 5 年以内の悪性腫瘍の既往 7.過去 1 年以内の結核の既往 8.モノクローナル抗体による治療での重度のアレルギー反応、アナフィラキシーの既往 9.グルココルチコイド、免疫抑制剤、生物学的製剤、血漿交換、大量 γ グロブリン療法を必要とする可能性がある併存疾患 10.過去 6 ヶ月以内の B 細胞を標的とした生物学的製剤による治療 (例: リツキシマブ、ベリムマブ) 11.治験責任医師が本試験を安全に実施にできないと判断した場合 |
| 介入方法 | <p>Reduced-Dose GC/ High-Dose GC : ステロイド量に関しては Table 2 のプロトコールで治療。同時に RTX を併用。</p> <p>RTX : 375mg/m² を参加 7 日以内に静注で投与し、残りの 3 回は 1 週間毎に投与 (計 4 回投与)。</p> |
| 観察期間 | 2014 年 11 月~2019 年 12 月 |
| 末期腎不全、寛解維持などの定義 | <p>末期腎不全 : 6 週間以上の人工透析が必要で、回復の見込みがないもの。</p> <p>寛解 : BVAS ver3 が 0 (または全項目が低侵襲性/持続性の場合は 1 以下) で、経口プレドニゾロンが 10mg/日以下。</p> <p>重度の再燃 : 重篤な状態を示す BVAS ver3 の項目が新たに出現したことで、プレドニゾロン 20mg/日以上での投与、免疫抑制剤の増量、または他の免疫抑制剤の追加投与が必要であると治験責任医師が判断したもの。</p> |

| | |
|-----------------------------|--|
| | <p>軽度の再燃：「重度の再燃」の基準を満たさない新たな再燃。 なお、重度/軽度の区別なく記述された再燃は、両方のタイプを含む。</p> <p>重篤合併症：以下の7つの項目のうちのいずれか</p> <p>(1)死亡 (2)生命を脅かすもの (3)障害に至るもの (4)障害につながる危険性 (5)入院を必要とするもの、または既存の入院の長期化 (6)上記(1)～(5)による重篤な状態 (7)後世の先天性疾患・異常</p> <p>重篤感染症：死亡、障害、入院、または既存の入院の長期化に関連する感染症</p> |
| <p>評価可能なアウトカム と評価時期</p> | <p>SRでの採用アウトカム</p> <p>8. 死亡：6ヶ月後 9. 寛解：6ヶ月後 10. 重篤合併症：6ヶ月後 11. 末期腎不全：6ヶ月後 12. 重篤感染症：6ヶ月後 13. 患者 QOL (SF-36 PCS, MCS)：6ヶ月後 14. 再燃：6ヶ月後</p> <p>その他のアウトカム</p> <p><有効性></p> <p>1. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) ver3 を用いた疾患活動性の評価：6ヶ月後 2. 血管炎ダメージインデックス (VDI) による不可逆的ダメージの評価：6ヶ月後 3. Visualized Analogue Scale (VAS) による患者の一般評価：6ヶ月後 4. 6ヶ月間のグルココルチコイドの累積投与量</p> <p><安全性></p> <p>1. 治療を必要とする新規発症の糖尿病、高血圧、脂質異常症の割合：6ヶ月間 2. 治療を必要とする睡眠障害の割合：6ヶ月間</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>3. 抗生物質の点滴または経口投与を必要とした感染症の数および患者の割合：6ヶ月間</p> <p><探索的評価項目></p> <p>1. 免疫グロブリン濃度：6ヶ月後</p> <p>2. 全血B細胞数：6ヶ月後</p> <p>3. 血清CRP値：6ヶ月後</p> <p>4. 血清eGFR値：6ヶ月後</p> |
| 参加者の年齢の中央値 (四分位点) | <p>Reduced-Dose GC：73 (66-78) (歳)</p> <p>High-Dose GC：74 (68-78) (歳)</p> |
| 参加者のANCA内訳 | <p>Reduced-Dose GC：MPO-ANCA 86.9%、PR3-ANCA 13.0%</p> <p>High-Dose GC：MPO-ANCA 84.6%、PR3-ANCA 15.4%</p> |
| eGFRの中央値(四分位点) (mL/min/1.73m ²) | <p>Reduced-Dose GC：52.0 (31.4-74.6)</p> <p>High-Dose GC：55.3 (41.2-72.3)</p> |

Table 2 LoVAS試験のステロイド量

| Weeks | Reduced-dose regimen | High-dose regimen |
|-------|----------------------|-------------------|
| 1-2 | 0.5mg/kg/day | 1.0mg/kg/day |
| 3-4 | 0.25mg/kg/day | 0.8mg/kg/day |
| 5-6 | 7.5mg/body/day | 0.7mg/kg/day |
| 7-8 | 5mg/body/day | 0.5mg/kg/day |
| 9-10 | 4mg/body/day | 0.4mg/kg/day |
| 11-12 | 3mg/body/day | 0.35mg/kg/day |
| 13-16 | 2mg/body/day | 15mg/body/day |
| 17-20 | 1mg/body/day | 12.5mg/body/day |
| 21-24 | 0mg/body/day | 10mg/body/day |

Shunsuke Furuta et al.JAMA.2021;325:2178-2187.

CQ1-7 リスク・バイアステーブル

MPA/GPAの寛解導入治療では、グルココルチコイド+シクロホスファミドまたはリツキシマブを用いる場合、グルココルチコイドの通常レジメンと減量レジメンのどちらが有用か？

| アウトカムの種類 | 研究内容の特徴 | | | | 主な結果 | | | | | Risk of Bias | その他 |
|------------------------|----------------------|-----------|--------|--------|---------|------------|---------|------------|---|---------------|--------------------------------|
| | 著者名・報告年 | 方法 (RCT?) | 介入 | 対照 | 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 | 効果指標: 点推定値 (95% 信頼区間) | Overall Bias | バイアスのコメント (highのとき理由を記載) |
| 死亡 (6ヶ月) | Shunsuke Furuta 2021 | RCT | GC減量投与 | GC標準投与 | 69 | 2 | 65 | 3 | Risk ratio 0.63 (0.11 to 3.64) | Some concerns | |
| 死亡 (観察期間内) | Michael Walsh 2020 | RCT | GC減量投与 | GC標準投与 | 353 | 評価不能 | 351 | 評価不能 | Hazard ratio 0.78 (0.53 to 1.17) | Some concerns | |
| 寛解 (6ヶ月) | Shunsuke Furuta 2021 | RCT | GC減量投与 | GC標準投与 | 69 | 49 | 65 | 45 | Risk ratio 1.03 (0.82 to 1.28) | High risk | 評価者の盲検化がなく、アウトカムの判定に影響するリスクがある |
| 重篤合併症 (6ヶ月) | Shunsuke Furuta 2021 | RCT | GC減量投与 | GC標準投与 | 69 | 13 | 65 | 24 | Risk ratio 0.51 (0.28 to 0.91) | Some concerns | |
| 重篤合併症 (1年) | Michael Walsh 2020 | RCT | GC減量投与 | GC標準投与 | 353 | 231 | 351 | 218 | Risk ratio 1.05 (0.94 to 1.18) | Some concerns | |
| 末期腎不全 (6ヶ月) | Shunsuke Furuta 2021 | RCT | GC減量投与 | GC標準投与 | 69 | 0 | 65 | 1 | Risk ratio 0.31 (0.01 to 7.58) | Some concerns | |
| 末期腎不全 (観察期間内) | Michael Walsh 2020 | RCT | GC減量投与 | GC標準投与 | 353 | 評価不能 | 351 | 評価不能 | Hazard ratio 0.96 (0.68-1.34) | Some concerns | |
| 重篤感染症 (6ヶ月) | Shunsuke Furuta 2021 | RCT | GC減量投与 | GC標準投与 | 69 | 5 | 65 | 13 | Risk ratio 0.36 (0.14 to 0.96) | Some concerns | |
| 重篤感染症 (1年) | Michael Walsh 2020 | RCT | GC減量投与 | GC標準投与 | 353 | 96 | 351 | 116 | Risk ratio 0.82 (0.66 to 1.03) | Some concerns | |
| 患者QOL (SF-36 PCS, 6ヶ月) | Shunsuke Furuta 2021 | RCT | GC減量投与 | GC標準投与 | 69 | 評価不能 | 65 | 評価不能 | Absolute difference 6.3 (-2.6 to 15.2) | High risk | 評価者の盲検化がなく、アウトカムの判定に影響するリスクがある |
| 患者QOL (SF-36 PCS, 1年) | Michael Walsh 2020 | RCT | GC減量投与 | GC標準投与 | 353 | 評価不能 | 351 | 評価不能 | Mean difference 1.29 (-0.26 to 2.84) | High risk | 評価者の盲検化がなく、アウトカムの判定に影響するリスクがある |
| 患者QOL (SF-36 MCS, 6ヶ月) | Shunsuke Furuta 2021 | RCT | GC減量投与 | GC標準投与 | 69 | 評価不能 | 65 | 評価不能 | Absolute difference -0.4 (-4.7 to 4.0) | High risk | 評価者の盲検化がなく、アウトカムの判定に影響するリスクがある |

| アウトカムの種類 | 研究内容の特徴 | | | | 主な結果 | | | | | Risk of Bias | その他 |
|-------------------------|-------------------------|--------------|--------|--------|-------------|----------------|-------------|----------------|---|--------------|--|
| | 著者名・報告年 | 方法 (RCT?) | 介入 | 対照 | 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 | 効果指標: 点推定値 (95% 信頼区間) | Overall Bias | バイアスのコメント (highのとき理由を記載) |
| 患者QOL (SF-36 MCS、1年) | Michael Walsh 2020 | RCT | GC減量投与 | GC標準投与 | 353 | 評価不能 | 351 | 評価不能 | Mean difference 0.97 (-0.24 to 2.18) | High risk | 評価者の盲検化がなく、ア ウトカムの判定に影響する リスクがある |
| 再燃 (6ヶ月) | Shunsuke Furuta 2021 | RCT | GC減量投与 | GC標準投与 | 69 | 3 | 65 | 0 | Risk ratio 6.60 (0.35 to 125.35) | High risk | 評価者の盲検化がなく、ア ウトカムの判定に影響する リスクがある |
| 再燃 (1年) | Michael Walsh 2020 | RCT | GC減量投与 | GC標準投与 | 353 | 149 | 351 | 158 | Risk ratio 0.96 (0.84 to 1.09) | High risk | 評価者の盲検化がなく、ア ウトカムの判定に影響する リスクがある |

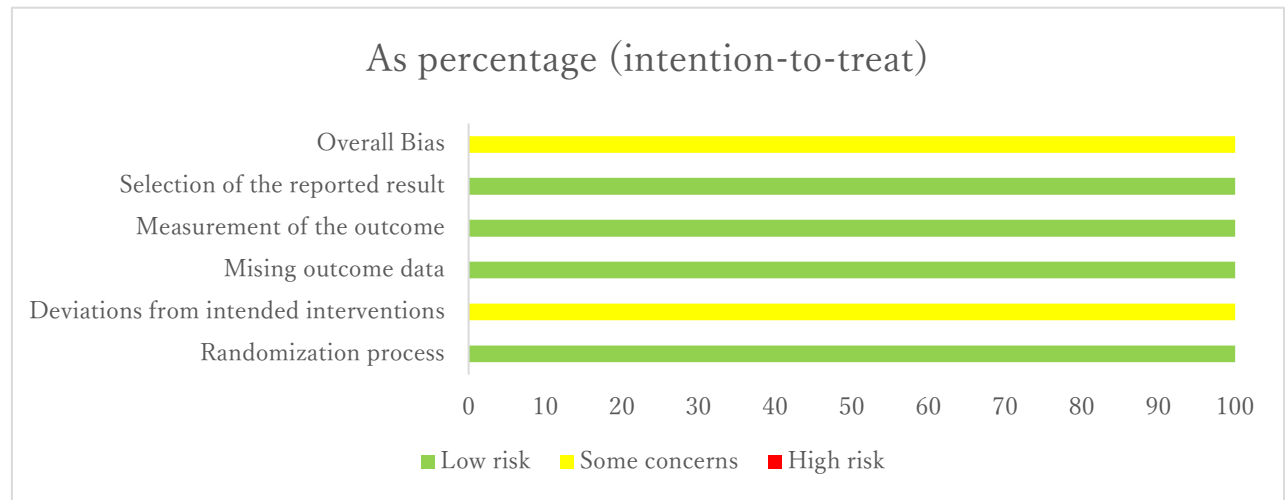
CQ1-7 リスク・バイアスサマリーとグラフ

◆CQ1-7: Risk of Bias 死亡

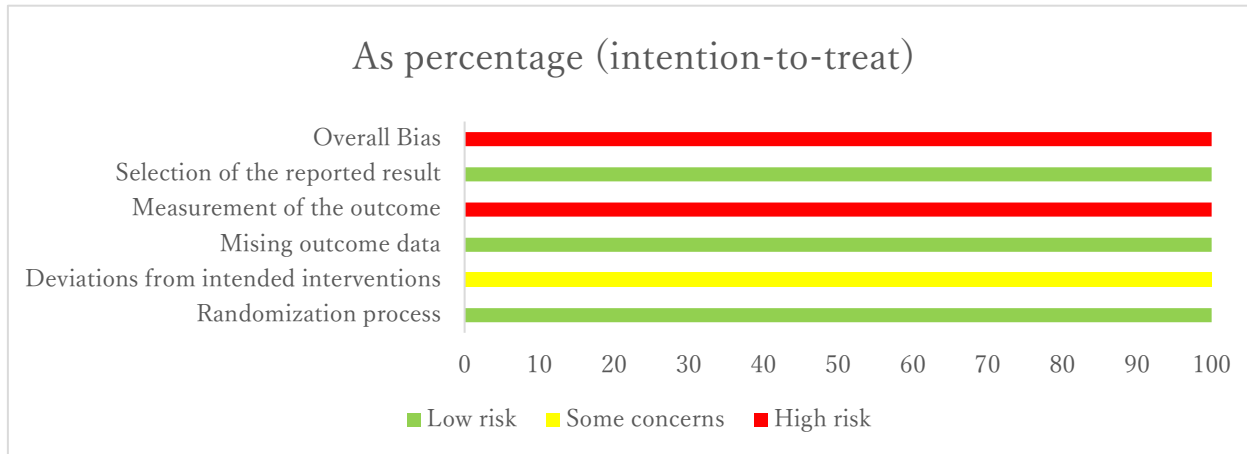
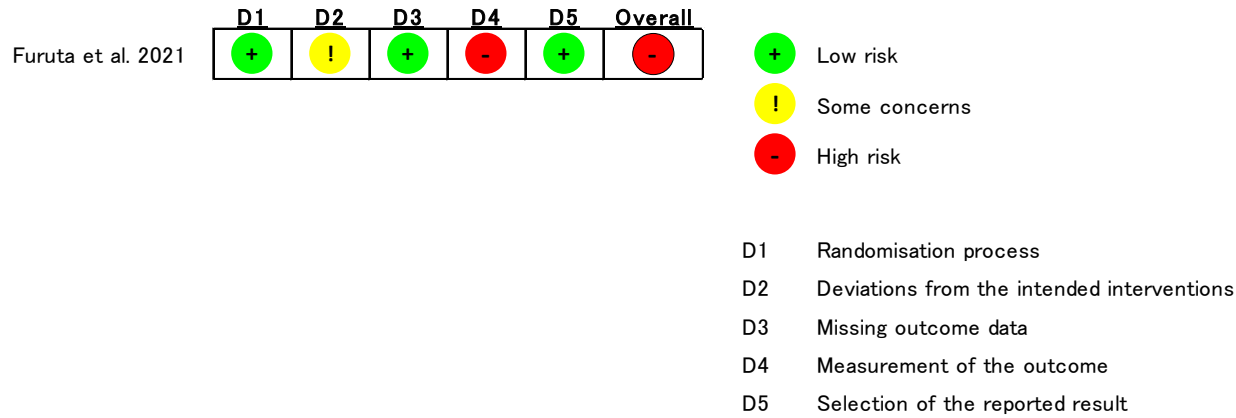
| | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | Overall |
|---------------------|----|----|----|----|----|---------|
| Michael et al. 2020 | + | ! | + | + | + | ! |
| Furuta et al. 2021 | + | ! | + | + | + | ! |

| | |
|---|---------------|
| + | Low risk |
| ! | Some concerns |
| - | High risk |

| | |
|----|--|
| D1 | Randomisation process |
| D2 | Deviations from the intended interventions |
| D3 | Missing outcome data |
| D4 | Measurement of the outcome |
| D5 | Selection of the reported result |



◆CQ1-7: Risk of Bias 図 寛解

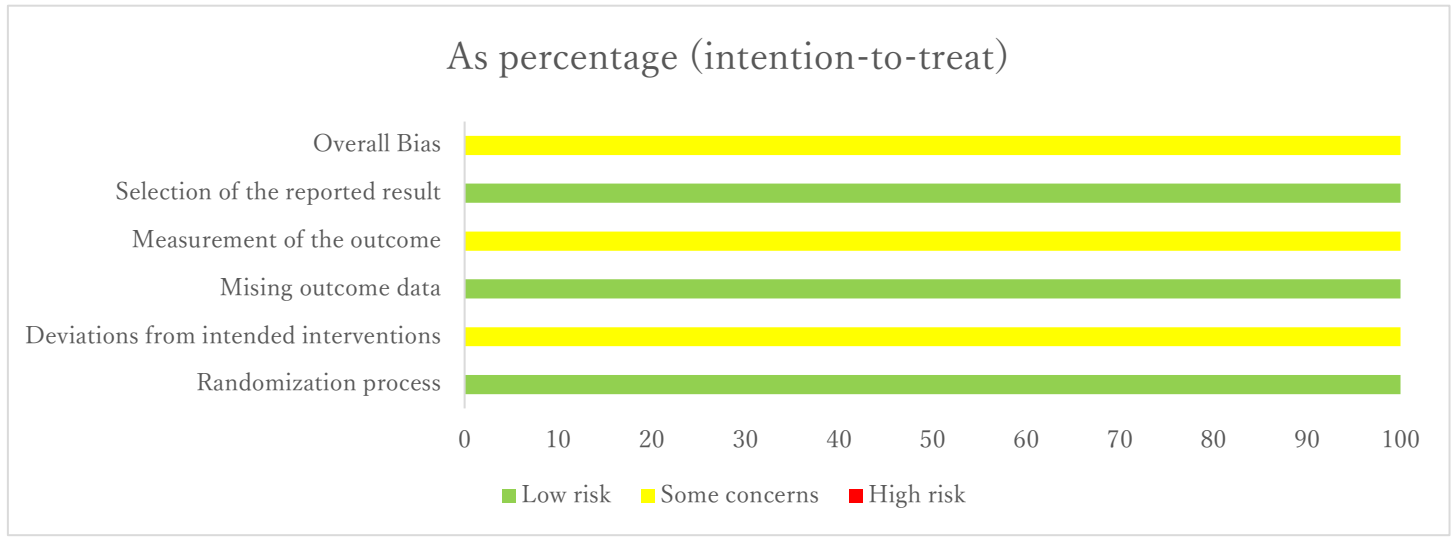


◆CQ1-7: Risk of Bias 図 重篤な合併症

| | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | Overall |
|---------------------|----|----|----|----|----|---------|
| Michael et al. 2020 | + | ! | + | ! | + | ! |
| Furuta et al. 2021 | + | ! | + | ! | + | ! |

+ Low risk
! Some concerns
- High risk

D1 Randomisation process
 D2 Deviations from the intended interventions
 D3 Missing outcome data
 D4 Measurement of the outcome
 D5 Selection of the reported result

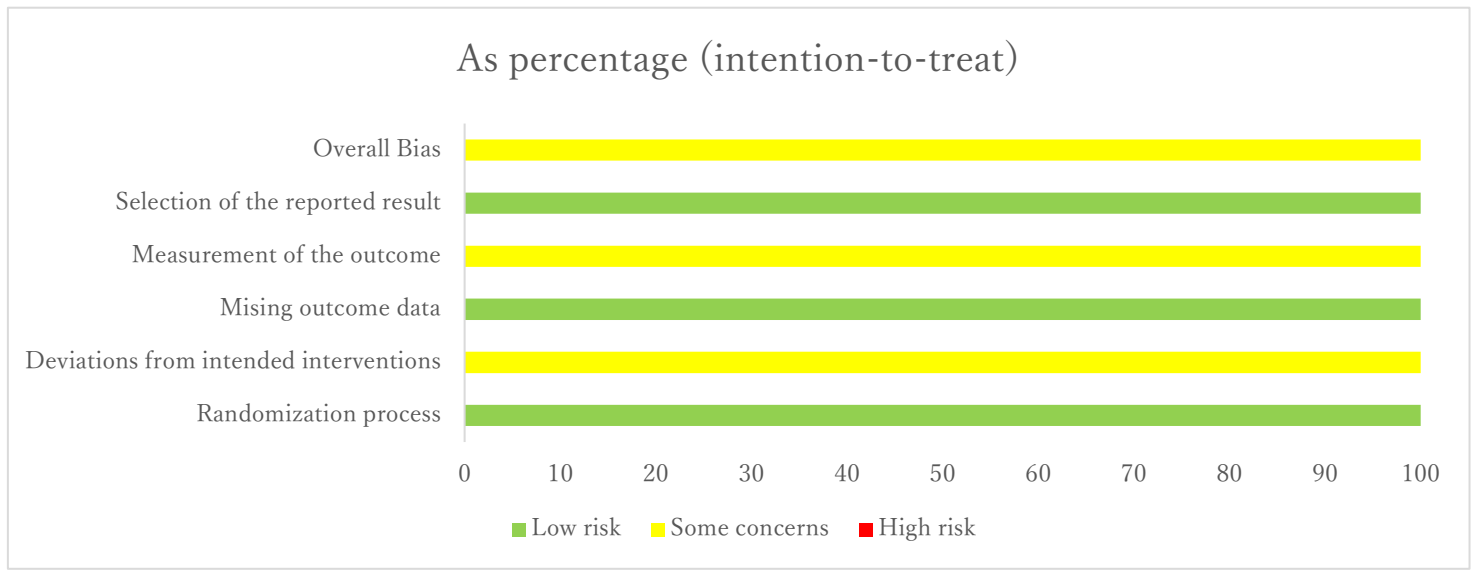


◆CQ1-7: Risk of Bias 図 末期腎不全

| | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | Overall |
|---------------------|----|----|----|----|----|---------|
| Michael et al. 2020 | + | ! | + | ! | + | ! |
| Furuta et al. 2021 | + | ! | + | ! | + | ! |

- + Low risk
- ! Some concerns
- High risk

- D1 Randomisation process
- D2 Deviations from the intended interventions
- D3 Missing outcome data
- D4 Measurement of the outcome
- D5 Selection of the reported result

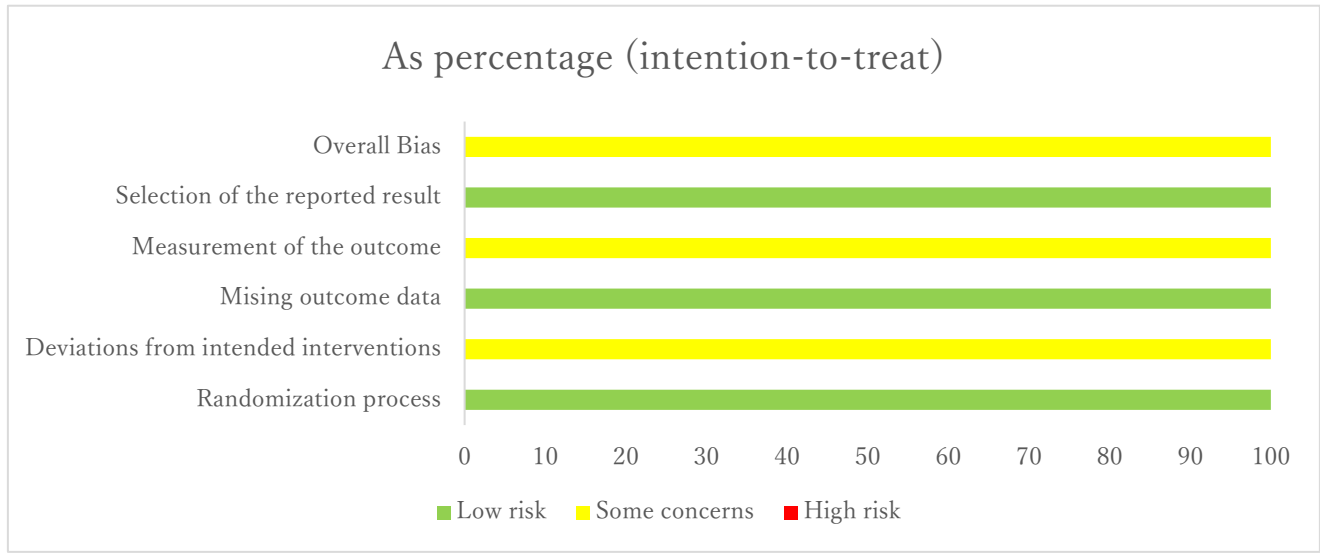


◆CQ1-7: Risk of Bias 図 重篤な感染症

| | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | Overall |
|---------------------|----|----|----|----|----|---------|
| Michael et al. 2020 | + | ! | + | ! | + | ! |
| Furuta et al. 2021 | + | ! | + | ! | + | ! |

+ Low risk
! Some concerns
- High risk

D1 Randomisation process
 D2 Deviations from the intended interventions
 D3 Missing outcome data
 D4 Measurement of the outcome
 D5 Selection of the reported result

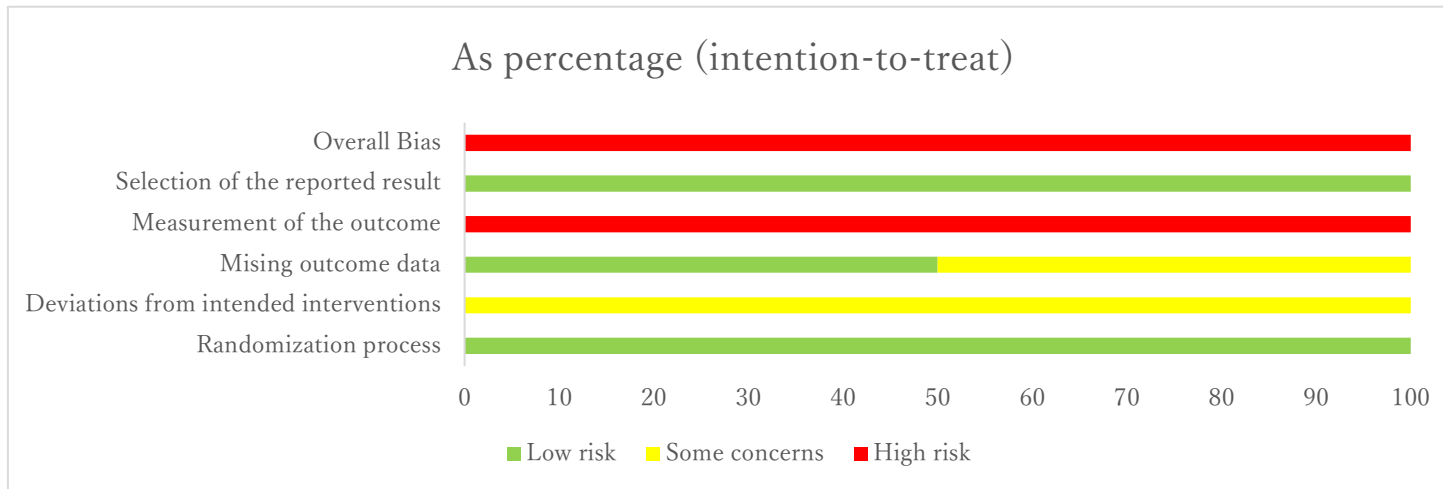


◆CQ1-7: Risk of Bias 図 患者 QOL(SF-36 PCS)

| | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | Overall |
|---------------------|----|----|----|----|----|---------|
| Michael et al. 2020 | + | ! | + | - | + | - |
| Furuta et al. 2021 | + | ! | ! | - | + | - |

+ Low risk
! Some concerns
- High risk

D1 Randomisation process
 D2 Deviations from the intended interventions
 D3 Missing outcome data
 D4 Measurement of the outcome
 D5 Selection of the reported result

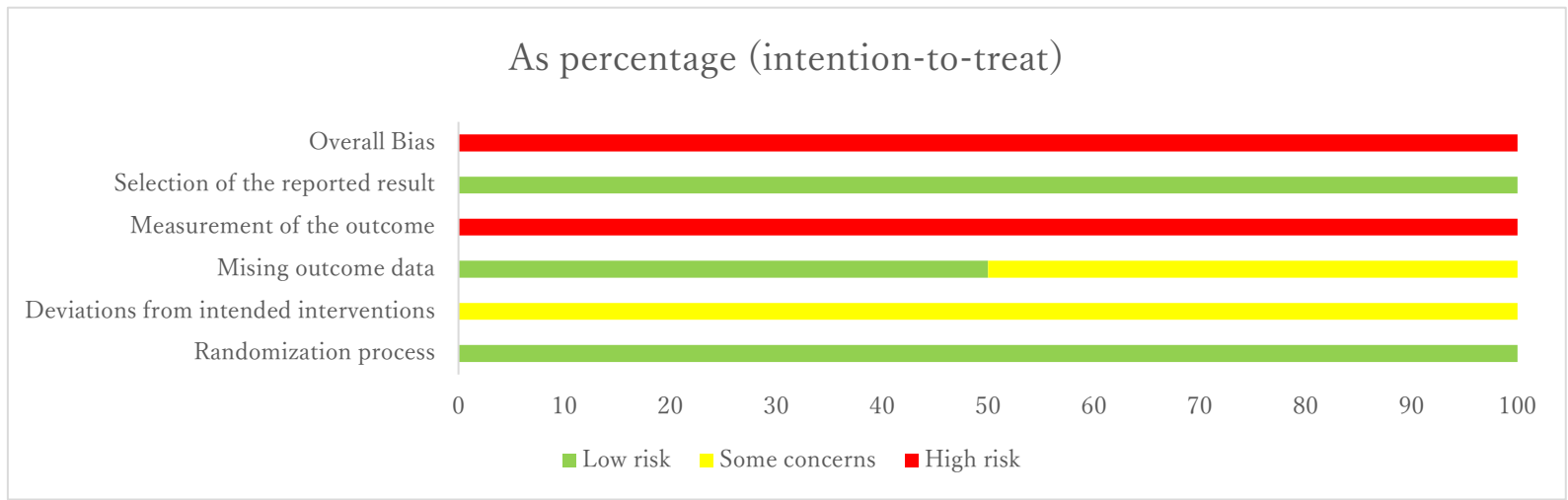


◆CQ1-7: Risk of Bias 図 患者 QOL(SF-36 MCS)

| | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | Overall |
|---------------------|----|----|----|----|----|---------|
| Michael et al. 2020 | + | ! | + | - | + | - |
| Furuta et al. 2021 | + | ! | ! | - | + | - |

+ Low risk
! Some concerns
- High risk

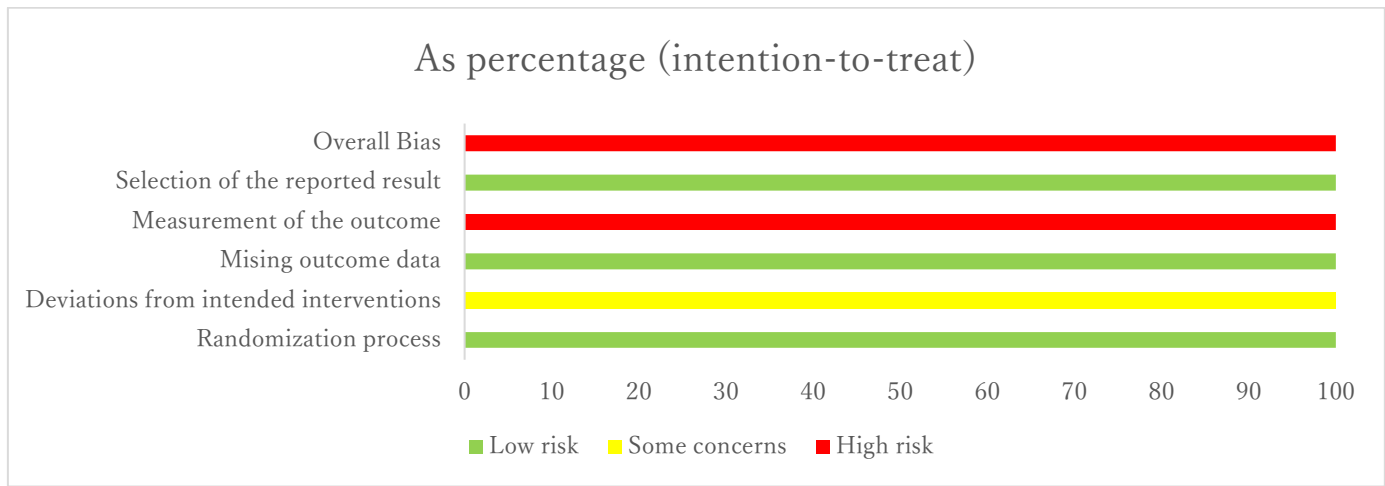
D1 Randomisation process
 D2 Deviations from the intended interventions
 D3 Missing outcome data
 D4 Measurement of the outcome
 D5 Selection of the reported result



◆CQ1-7: Risk of Bias 図 再燃

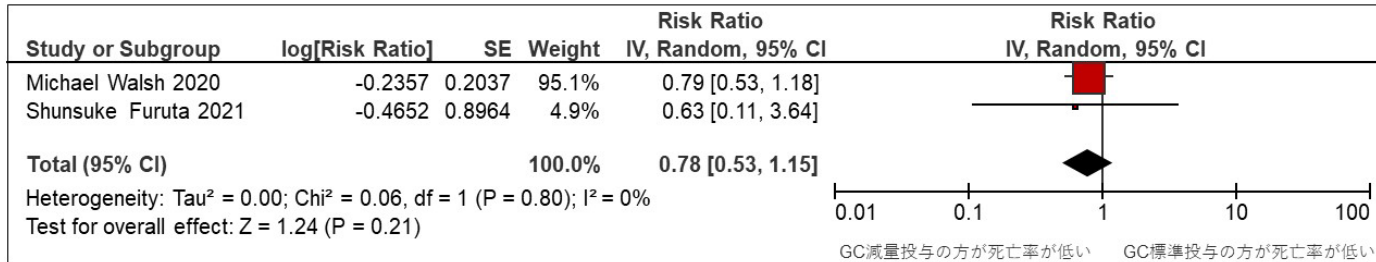
| | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | Overall | |
|---------------------|----|----|----|----|----|---------|---------------|
| Michael et al. 2020 | + | ! | + | - | + | - | Low risk |
| Furuta et al. 2021 | + | ! | + | - | + | - | Some concerns |
| | | | | | | | High risk |

| | |
|----|--|
| D1 | Randomisation process |
| D2 | Deviations from the intended interventions |
| D3 | Missing outcome data |
| D4 | Measurement of the outcome |
| D5 | Selection of the reported result |



CQ1-7 フォレストプロット

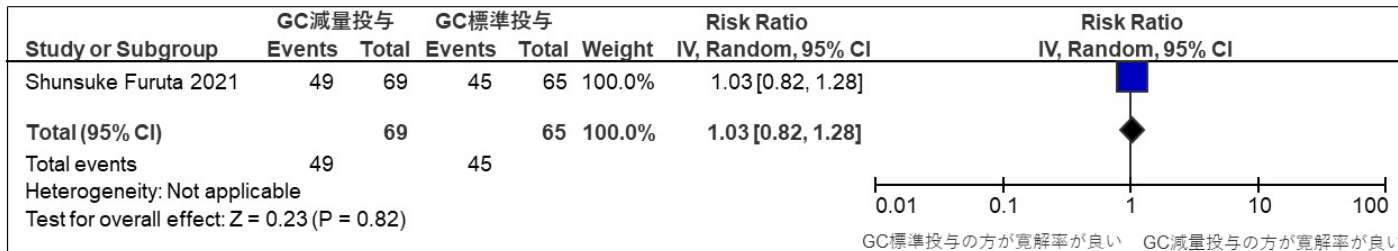
◆CQ1-7:フォレストプロット 死亡(6か月)



Michaelらの結果には、6カ月目時点の死亡のデータがないため、Hazard ratioを利用した。

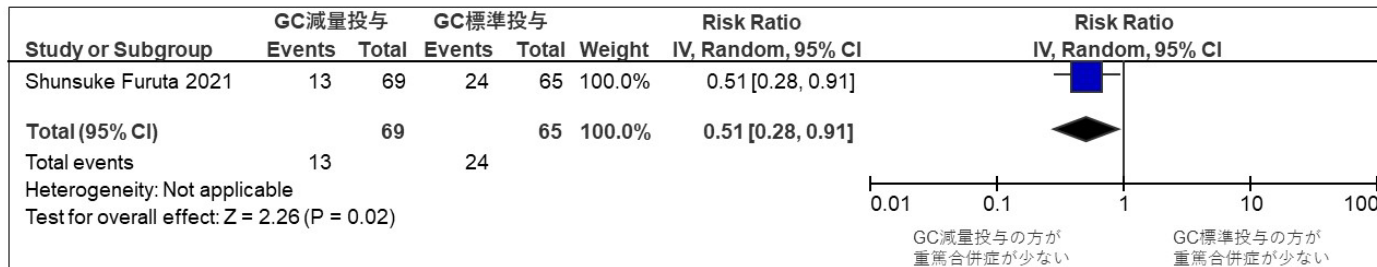
- ROB →
- Imprecision →
- Inconsistency →
- Indirectness →
- Publication bias →

◆CQ1-7:フォレストプロット 寛解(6か月)



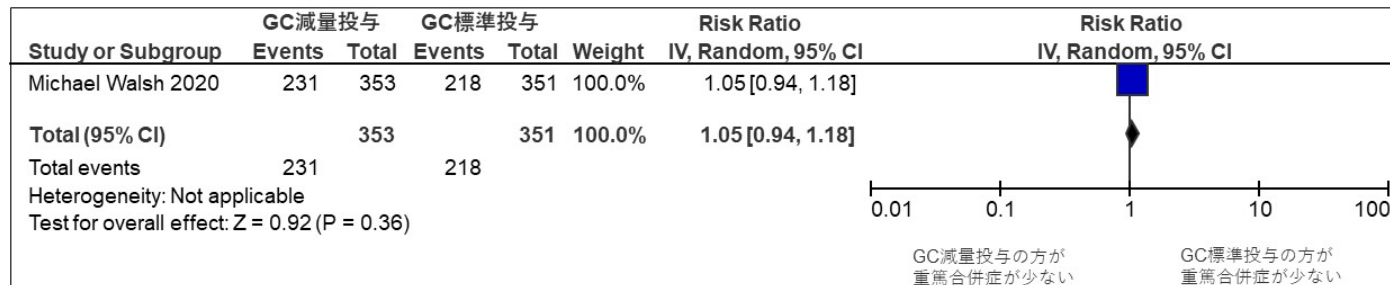
- ROB →
- Imprecision →
- Inconsistency →
- Indirectness →
- Publication bias →

◆CQ1-7:フォレストプロット 重篤合併症(6か月)



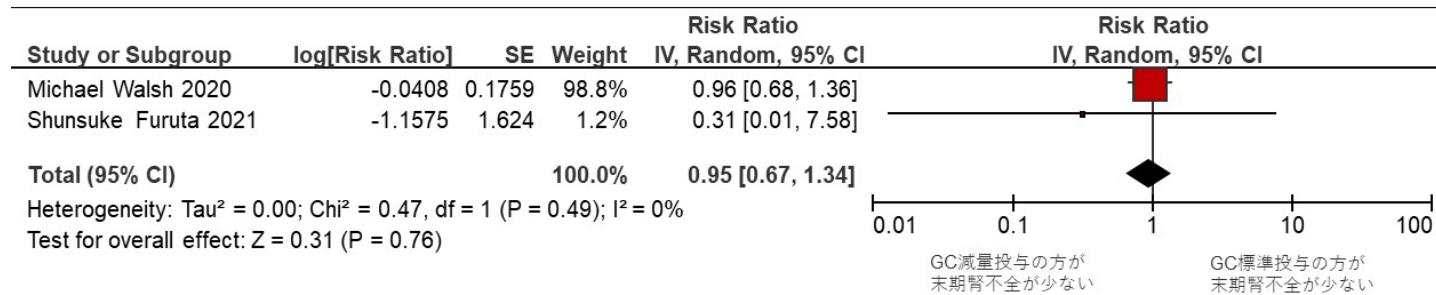
- ROB →
- Imprecision →
- Inconsistency →
- Indirectness →
- Publication bias →

◆CQ1-7:フォレストプロット 重篤合併症(1年)



- ROB →
- Imprecision →
- Inconsistency →
- Indirectness →
- Publication bias →

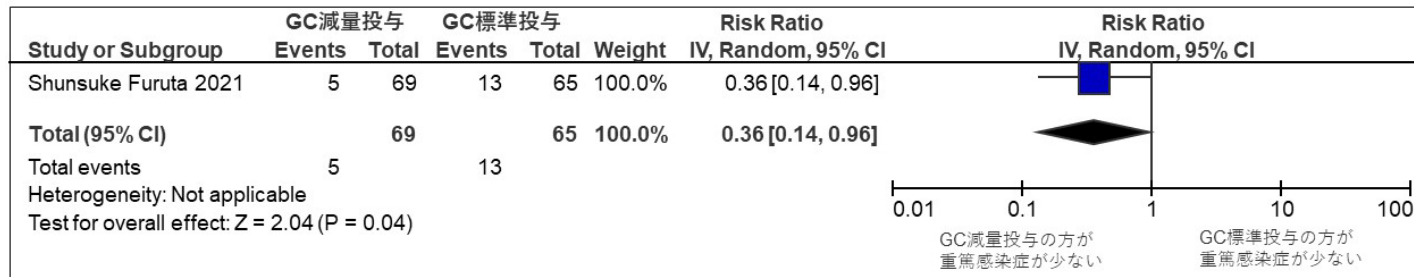
◆CQ1-7:フォレストプロット 末期腎不全(6か月)



Michaelらの結果には、6か月目時点の末期腎不全のデータがないため、Hazard ratioを利用した。

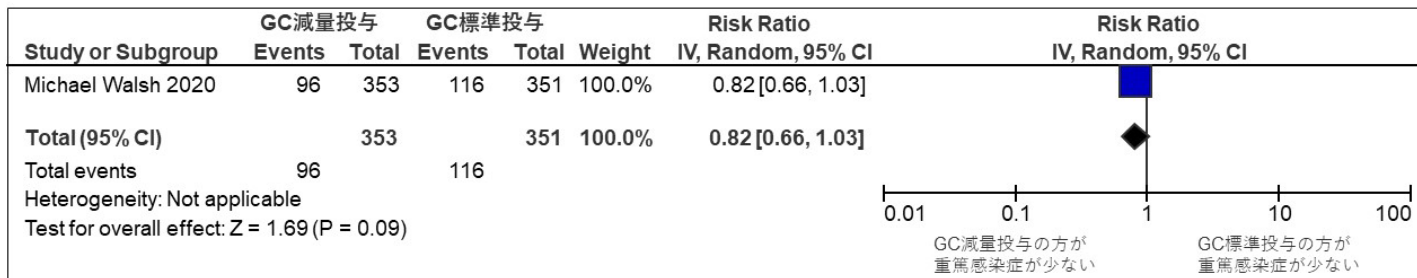
- ROB →
- Imprecision ↓
- Inconsistency →
- Indirectness →
- Publication bias →

◆CQ1-7:フォレストプロット 重篤感染症(6か月)



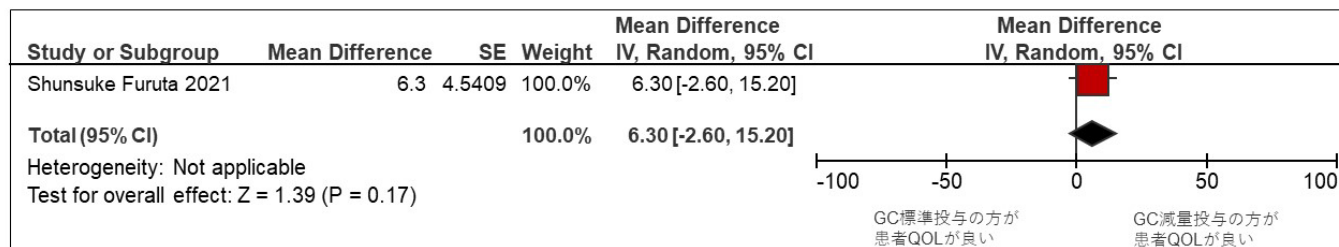
- ROB →
- Imprecision →
- Inconsistency →
- Indirectness →
- Publication bias →

◆CQ1-7:フォレストプロット 重篤感染症(1年)



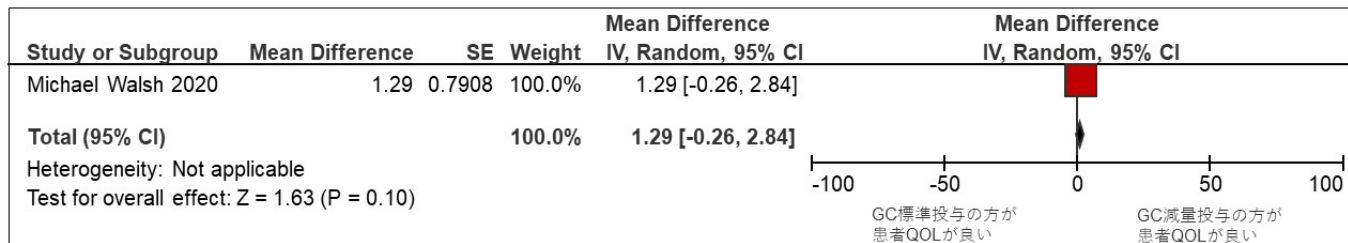
- ROB →
- Imprecision →
- Inconsistency →
- Indirectness →
- Publication bias →

◆CQ1-7:フォレストプロット 患者 QOL SF-36 PCS(6 か月)



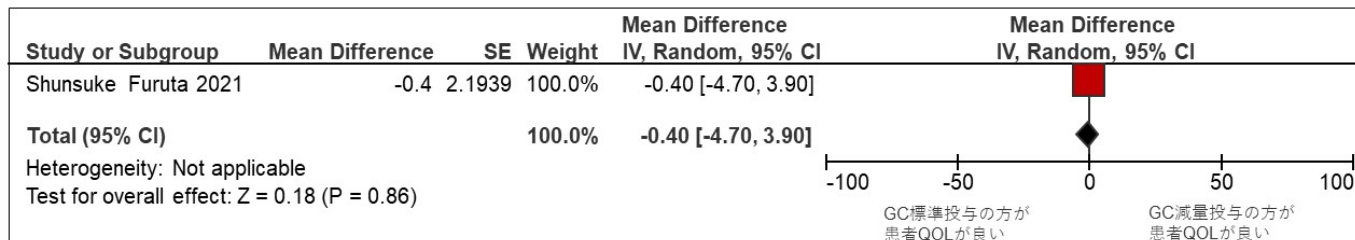
- ROB ↓
- Imprecision →
- Inconsistency →
- Indirectness →
- Publication bias →

◆CQ1-7:フォレストプロット 患者 QOL SF-36 PCS(1年)



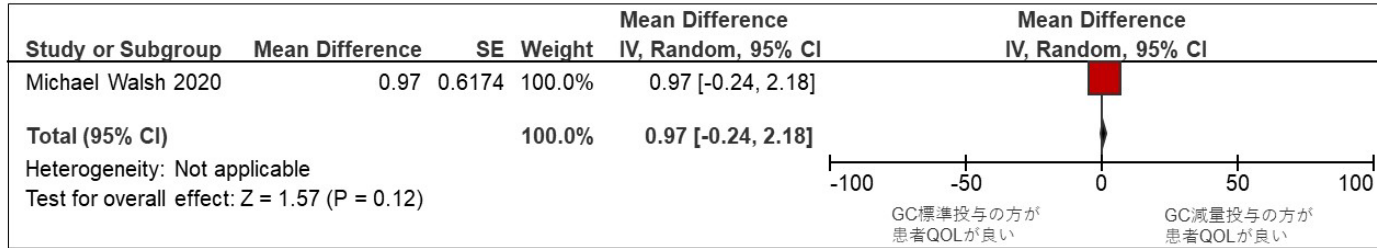
ROB ↓
 Imprecision →
 Inconsistency →
 Indirectness →
 Publication bias →

◆CQ1-7:フォレストプロット 患者 QOL SF-36 MCS(6か月)



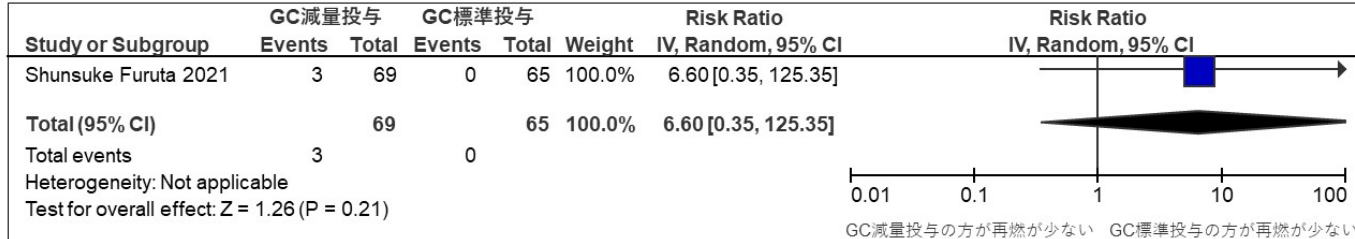
ROB ↓
 Imprecision →
 Inconsistency →
 Indirectness →
 Publication bias →

◆CQ1-7:フォレストプロット 患者 QOL SF-36 MCS(1年)



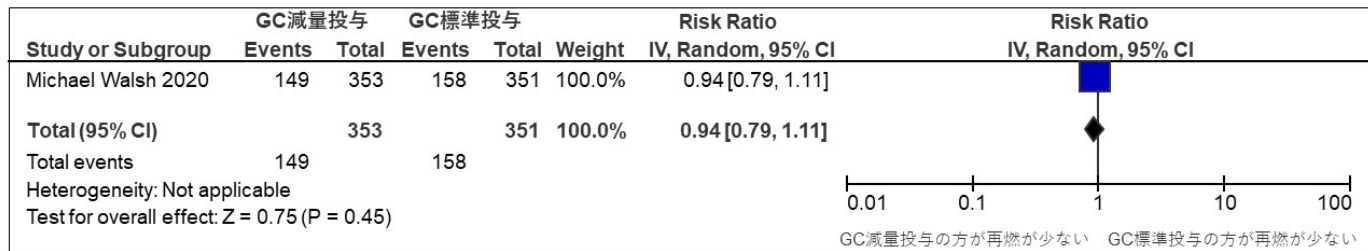
ROB ↓
Imprecision →
Inconsistency →
Indirectness →
Publication bias →

◆CQ1-7:フォレストプロット 再燃(6か月)



ROB ↓
Imprecision ↓ ↓
Inconsistency →
Indirectness →
Publication bias →

◆CQ1-7:フォレストプロット 再燃(1年)



- ROB ↓
- Imprecision →
- Inconsistency →
- Indirectness →
- Publication bias →

Summary of findings tables

1 Summary of findings

| CQ1-7 AAVの寛解導入治療でCYまたはRTXを用いる場合は、GC標準投与とGC減量投与ではどちらが有用か？ | | | | | | |
|--|--|--------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------------------|--|
| Patient or population: AAV患者 Intervention: GC減量投与 Comparison: GC標準投与 | | | | | | |
| Outcomes | Illustrative comparative risks* (95% CI) | | Relative effect (95% CI) | No of Participants (studies) | Quality of the evidence (GRADE) | Comments |
| | Assumed risk | Corresponding risk | | | | |
| | Risk with GC標準投与 | Risk with GC減量投与 | | | | |
| 死亡 (6ヶ月) | Study population 46 per 1000 | | RR 0.63 (0.11 to 3.64) | 838(2R CTs) | ⊕⊕⊕⊕ high | Michael Walsh 2020の報告はイベント症例数が不明のため、Shunsuke Furuta 2021のみをRelative effectに用いた。 |
| | 29 per 1000 (5 to 168) | | | | | |
| 寛解 (6ヶ月) | Study population 692 per 1000 | | RR 1.03 (0.82 to 1.28) | 134(1R CT) | ⊕⊕⊕⊕ high | |
| | 713 per 1000 (568 to 886) | | | | | |
| 重篤合併症 (6ヶ月) | Study population 369 per 1000 | | RR 0.51 (0.28 to 0.91) | 134(1R CT) | ⊕⊕⊕⊕ high | |
| | 188 per 1000 (103 to 299) | | | | | |
| 重篤合併症 (1年) | Study population 621 per 1000 | | RR 1.05 (0.94 to 1.18) | 704(1R CT) | ⊕⊕⊕⊕ high | |
| | 652 per 1000 (584 to 733) | | | | | |

| | | | | | | |
|-----------------------------|------------------|------------------------------------|---|----------------|--|---|
| 末期腎不全 (6ヶ月) | Study population | | RR 0.31 (0.01 to 7.58) | 838(2R CTs) | ⊕⊕⊕○ moderate 1 | Michael Walsh 2020の報告はイベント症例数が不明のため 、Shunsuke Furuta 2021のみをRelative effectに用いた。 |
| | 15 per 1000 | 5 per 1000 (0 to 117) | | | | |
| 重篤感染症 (6ヶ月) | Study population | | RR 0.36 (0.14 to 0.96) | 134(1R CT) | ⊕⊕⊕⊕ high | |
| | 200 per 1000 | 72 per 1000 (28 to 192) | | | | |
| 重篤感染症 (1年) | Study population | | RR 0.82 (0.66 to 1.03) | 704(1R CT) | ⊕⊕⊕⊕ high | |
| | 330 per 1000 | 271 per 1000 (218 to 340) | | | | |
| 患者QOL SF-36 PCS (6ヶ月) | | | - | 134(1R CT) | ⊕⊕⊕○ moderate 2 | |
| 患者QOL SF-36 PCS (1年) | | | - | 704(1R CT) | ⊕⊕⊕○ moderate 2 | |
| 患者QOL SF-36 MCS (6ヶ月) | | | - | 134(1R CT) | ⊕⊕⊕○ moderate 2 | |
| 患者QOL SF-36 MCS (1年) | | | - | 704(1R CT) | ⊕⊕⊕○ moderate 2 | |
| 再燃 (6ヶ月) | Study population | | RR 6.60 (0.35 to 125.3 5) | 134(1R CT) | ⊕○○○ very low ^{2,3} | イベント発生数が5以下のため、Imprecision は2段階Gradeを下げた。 GC標準投与のイベント発生数は0であった が、計算上0.5とした。 |
| | 8 per 1000 | 51 per 1000 (3 to 964) | | | | |
| 再燃 (1年) | Study population | | RR 0.94 (0.79 to 1.11) | 704(1R CT) | ⊕⊕⊕○ moderate 2 | |
| | 450 per 1000 | 423 per 1000 (356 to 500) | | | | |

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (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; **RCT** : Randomized Controlled Trial

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

Footnotes

- 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: アウトカム測定によるバイアスがあるため.
- 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.