

## MPA/GPA 推奨⑥ 推奨作成関連資料

CQ1-8 エビデンスプロファイル

CQ1-8 Evidence to Decision テーブル

CQ1-8 文献検索式と文献選択

CQ1-8 アブストラクトテーブル (RCT)

CQ1-8 リスク・バイアステーブル (RCT)

CQ1-8 リスク・バイアサマリーとグラフ (RCT)

CQ1-8 フォレストプロット (RCT)

CQ1-8 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

## CQ1-8 エビデンスプロファイル

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	アバコパン	GC	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
寛解（6か月）												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious <sup>a</sup>	not serious	none	120/166 (72.3%)	115/164 (70.1%)	RR 1.03 (0.90 to 1.18)	21 more per 1,000 (from 70 fewer to 126 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
寛解（12か月）												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious <sup>a</sup>	not serious	none	109/166 (65.7%)	90/164 (54.9%)	RR 1.20 (1.00 to 1.43)	110 more per 1,000 (from 0 fewer to 236 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
死亡（12か月）												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	none	2/166 (1.2%)	4/164 (2.4%)	RR 0.49 (0.09 to 2.66)	12 fewer per 1,000 (from 22 fewer to 40 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
eGFR改善（6か月）												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious <sup>a</sup>	not serious	none	121	127	-	MD 2.9 higher (2.65 higher to 3.15 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
eGFR改善（12か月）												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious <sup>a</sup>	not serious	none	119	125	-	MD 3.2 higher (2.95 higher to 3.45 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
重篤な有害事象（12か月）												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious <sup>a</sup>	not serious	none	70/166 (42.2%)	74/164 (45.1%)	RR 0.93 (0.73 to 1.19)	32 fewer per 1,000 (from 122 fewer to 86 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
重篤な感染症（12か月）												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	none	22/166 (13.3%)	25/164 (15.2%)	RR 0.87 (0.51 to 1.48)	20 fewer per 1,000 (from 75 fewer to 73 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
再燃（6か月）												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	none	9/120 (7.5%)	14/115 (12.2%)	RR 0.62 (0.28 to 1.37)	46 fewer per 1,000 (from 88 fewer to 45 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
再燃（12か月）												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious <sup>a</sup>	not serious	none	16/158 (10.1%)	33/157 (21.0%)	RR 0.48 (0.28 to 0.84)	109 fewer per 1,000 (from 151 fewer to 34 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
QoL（EQ-5D改善）												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious <sup>a</sup>	not serious	none	149	146	-	MD 5.9 higher (5.58 higher to 6.22 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT

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

a: 両群とも介入前に GC 投与がされており効果推定値に影響した可能性があるが、グレードはダウンするほどではないと判断した。

b: 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。

Evidence to Decision テーブル

CQ1-8 ANCA 関連血管炎の寛解導入治療でシクロホスファミドまたはリツキシマブと併用するのは、高用量グルココルチコイドとアバコパ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	ANCA 関連血管炎に対する新たな治療薬としてアバコパンが発売されたため、この課題は優先事項であると考える。	
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 type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input checked="" type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	1. 重大なアウトカムについて avacopan 群の GC 群に対する効果推定値は、 ・寛解：1,000 人当たり 6 か月で 21 人増加（70 人減少～126 人増加）、12 か月で 110 人増加（0～236 人増加）  2. 重要なアウトカムについて ・患者 QOL：avacopan 群で EQ-5D の mean difference は 5.9 高い（5.58 高い～6.22 高い） ・再燃：6 か月で 1,000 人当たり 46 人減少（88 人減少～45 人増加）、12 か月で 109 人減少（151 人減少～34 人減少）  重大なアウトカム指標の寛解において、avacopan 群が望ましい効果が高く、「望ましい効果は「大きい」とした。	
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 type="radio"/> 中 <input checked="" 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	1. 重大なアウトカムについて avacopan 群の GC 群に対する効果推定値は、 ・死亡（12 か月）：1,000 人当たり 12 人減少（22 人減少～40 人増加） ・重篤な有害事象（12 か月）：1,000 人当たり 32 人減少（122 人減少～86 人増加） ・重篤な感染症（12 か月）：1,000 人当たり 20 人減少（75 人減少～73 人増加）	

	重大なアウトカム指標の全てにおいて、いずれも avacopan 群が望ましくない効果は少ないため、「望ましくない効果は「小さい」とした。	
<b>基準 4. エビデンスの確実性</b> 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？		
<b>判断</b>	<b>リサーチエビデンス</b>	<b>追加的考察</b>
<input type="radio"/> 非常に弱い <input type="radio"/> 弱 <input type="radio"/> 中 <input checked="" type="radio"/> 強 <input type="radio"/> 採用研究なし	望ましい効果は全てのアウトカム指標において、avacopan 群で大きく、望ましくない効果は全てのアウトカム指標において avacopan 群で小さいことから、全体としてエビデンスの確実性は「強」と判断した。	
<b>基準 5. 価値観</b> 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？		
<b>判断</b>	<b>リサーチエビデンス</b>	<b>追加的考察</b>
<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 type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	アウトカムの重要性に関するばらつきはおそらくないものと考え。 『ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017』36 ページ 図 5 参照	
<b>基準 6. 効果のバランス</b> 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？		
<b>判断</b>	<b>リサーチエビデンス</b>	<b>追加的考察</b>
<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 type="radio"/> おそらく介入が優れている <input checked="" 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	重大なアウトカムで、望ましい効果の寛解がアバコパン群で多く、望ましくない死亡・重篤な有害事象・重篤な感染症は、いずれもアバコパン群のほうが GC 群より少ないことから、効果のバランスは「介入（アバコパン）が優れている」とした。	

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 checked="" type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input 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	コストは、アバコパンの薬価が1錠（10mg）1403.9円で、常用量が1回30mgを1日2回（1日60mg）なので、1日8423.4円、1か月（30日）あたりでは252,702円と極めて高価となり、コスト面では逆にバランスは極めて悪い。ただし、MPA/GPAは指定難病に指定されているため、患者の実際のコスト負担は、薬価の差ほどは大きくないと思われ、正味の利益の大きさをみるとバランスは「アバコパンがおそらくよい」と判定した。	
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 checked="" type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input 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		ともに内服薬で大きな違いはない
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		アバコパンは製造販売承認を得て保険適用となることがわかった。販売はまだであるが、保険診療で使用できるため妥当である。
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		ともに内服薬であり、販売されれば実行は容易である

## CQ1-8 文献検索式と文献選択

### ◆PubMed 検索式

#1 "Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis"[Mesh]

#2 "Antibodies, Antineutrophil Cytoplasmic"[Mesh]

#3 "Churg-Strauss Syndrome"[Mesh]

#4 "Granulomatosis with Polyangiitis"[Mesh]

#5 "Microscopic Polyangiitis"[Mesh]

#6 ("Vasculitis"[Mesh] OR vasculiti\*[tiab]) AND (ANCA\*[tiab] OR antineutrophil\*[tiab] OR anti-neutrophil\*[tiab])

#7 "anca associated vasculitis"[tiab] OR polyangiiti\*[tiab] OR churg strauss syndrome\*[tiab] OR "churg strauss vasculitis"[tiab] OR "eosinophilic granulomatosis with polyangiitis"[tiab] OR eosinophilic granulomatous vasculiti\* [tiab] OR EGPA[tiab] OR allergic granulomato\* [tiab] OR allergic angiiti\* [tiab] OR wegener\*[tiab] OR "granulomatosis with polyangiitis"[tiab] OR GPA[tiab] OR microscopic polyangiiti\* [tiab] OR MPA[tiab] OR (renal\*[tiab] AND vasculiti\*[tiab]) OR "small vessel vasculitis"[tiab] OR "rapidly progressive glomerulonephritis"[tiab] OR "pauci immune"[tiab] OR crescentic\*[tiab]

#8 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7

#9 "avacopan"[tiab] OR CCX168[tiab] OR "C5a receptor antagonist"[tiab] OR "C5aR inhibitor"[tiab] OR C5a[tiab]

#10 #8 AND #9

71 件

検索日 2020 年 12 月 16 日

### ◆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) or (腎炎-抗好中球細胞質抗体関連/TH or or ANCA 関連腎炎/AL)

#2 Avacopan/AL or アバコパン/AL or CCX168/AL or C5a receptor antagonist/AL or C5aR inhibitor/AL or C5a/AL

#3 #1 and #2

11 件

検索日 2020 年 12 月 16 日

## ◆CENTRAL 検索式

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

#2 MeSH descriptor: [Churg-Strauss Syndrome] explode all trees

#3 MeSH descriptor: [Granulomatosis with Polyangiitis] explode all trees

#4 MeSH descriptor: [Microscopic Polyangiitis] explode all trees

#5 wegener\*

#6 rapidly progressive glomeruloneph\*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#7 glomerular\* and crescent\*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#8 anti-neutrophil cytoplasmic antibod\* or antineutrophil cytoplasmic antibod\*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#9 anca associated vasculitis or 'microscopic polyangi\*' or granulomatosis or 'churg strauss syndrome' or (renal AND vasculitis) or 'allergic granulomato\*' OR small vessel vasculitis or rapidly progressive glomerulonephritis or pauci immune glomerulonephritis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#10 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9

#11 avacopan or CCX168 or C5a receptor antagonist or C5aR inhibitor or C5a:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#12 #10 and #11

28 件

検索日 2020 年 12 月 16 日

## ◆EMBASE 検索式

1. 'granulomatosis'/exp OR granulomatosis:ab,ti

2. 'wegener granulomatosis'/exp OR 'wegener AND granulomatosis'

3. 'microscopic polyangiitis'/exp OR 'microscopic polyangiitis':ti,ab

4. 'vasculitis'/exp OR vasculitis:ti,ab OR 'anca associated vasculitis'

5. 'churg strauss syndrome'/exp OR 'churg strauss syndrome':ti,ab

6. 'rapidly progressive glomerulonephritis'/exp OR 'rapidly progressive glomerulonephritis':ti,ab

7. 'neutrophil cytoplasmic antibody'/exp OR 'anti-neutrophil cytoplasmic antibod\$' OR 'anti neutrophil cytoplasmic antibod\$'

8. 1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7

9. 'avacopan'/exp OR avacopan:ti,ab OR CCX168:ti,ab

10. 'complement component c5a receptor antagonist'/exp OR 'c5a'

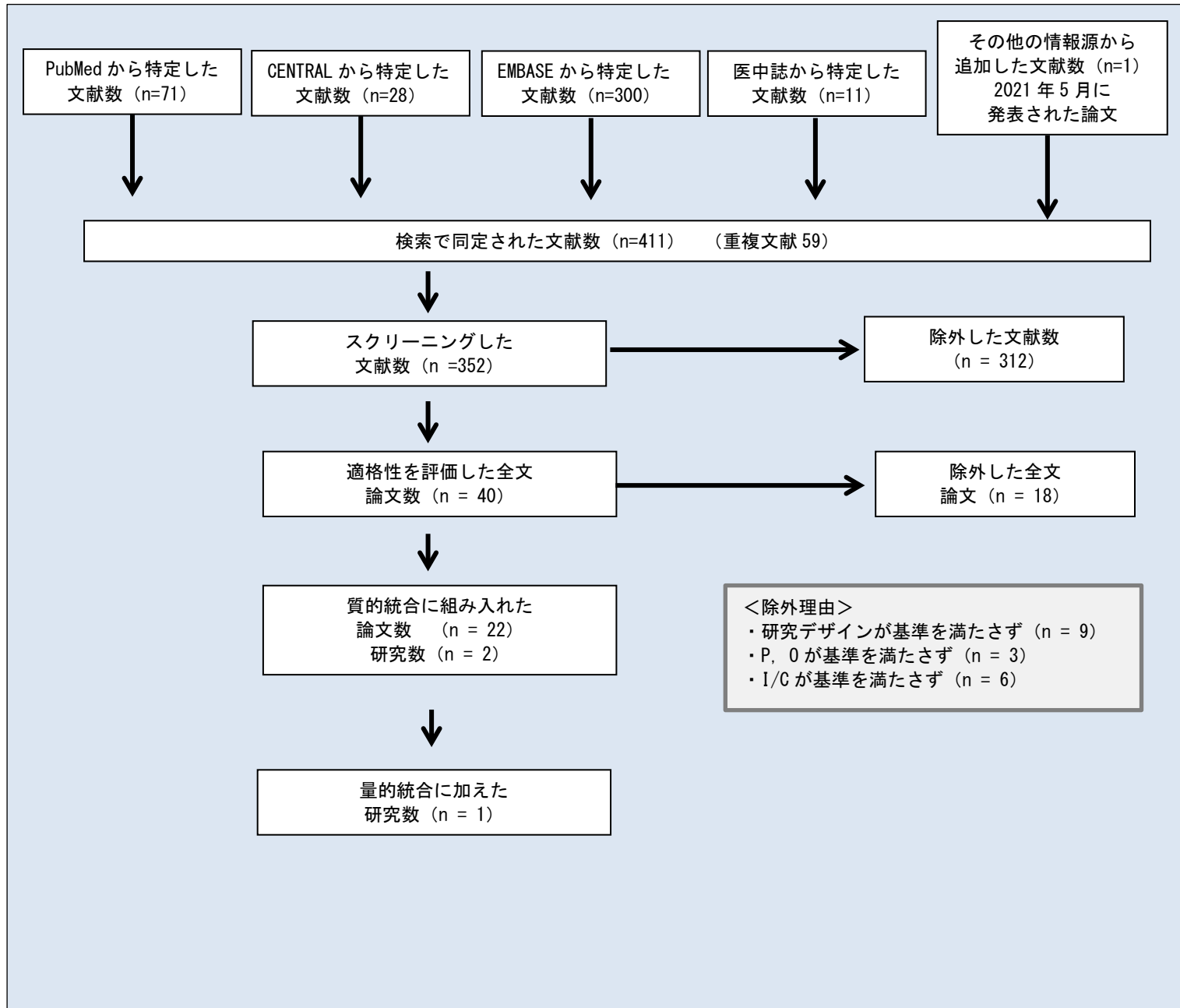
11. 9 OR 10

12. 8 AND 11

300 件

検索日 2020 年 12 月 16 日

◆文献選択





## CQ1-8 アブストラクトテーブル

### CQ1-8 MPA/GPA の寛解導入治療でシクロホスファミドまたはリツキシマブと併用するのは、高用量グルココルチコイドとアバコパンのどちらが有用か？

#### ◆ADVOCATE 試験: David R.W. Jayne et al. N Engl J Med. 2021;384(7):599-609.

試験デザイン	プラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験
主な実施国	全世界 20 カ国 143 施設(本邦含む)
組み入れ基準 (EUVAS 病型分類などもあれば記載)	<ul style="list-style-type: none"><li>スクリーニング期間 14 日以内。</li><li>対象は 12 歳以上の男女</li><li>GPA, MPA (Chapel Hill 定義に合致) の患者</li><li>CY または RTX による治療が必要となる新規または再発症例</li><li>PR3-ANCA もしくは MPO-ANCA 陽性</li><li>eGFR: 15mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上</li><li>BVAS version3 の「主要」項目が 1 つ以上、または「非主要」項目が 3 つ以上、または血尿とタンパク尿の「腎」項目が少なくとも 2 つ以上あること</li></ul>
除外基準	<ul style="list-style-type: none"><li>肺胞出血で人工呼吸器管理が必要な患者</li><li>その他の多臓器自己免疫疾患を有する患者</li><li>凝固障害、出血性疾患を有する患者</li><li>スクリーニング 12 週間以内に透析または血漿交換が必要な患者</li><li>腎移植を受けた患者</li><li>12 週間以内に CY を投与された患者、スクリーニング前 12 カ月以内に RTX を投与された患者 (B 細胞の再構成を伴った 6 ヶ月以内の患者、CD19 細胞数が 0.01x10<sup>9</sup>/L より少ない)</li><li>4 週間以内に累積 3g 以上のグルココルチコイド静脈内投与、またはスクリーニング前 6 週間以上にわたりプレドニゾン換算 1 日 10mg 以上を経口投与した患者。</li></ul>
介入方法	2 群比較 PSL 60 mg 群 Avacopan 30mg 群 すべての群で CY-AZ もしくは RTX を使用
観察期間	52 週

寛解、再燃などの定義	<p>寛解 BVAS=0</p> <p>再燃：過去に寛解（BVAS=0）を達成した後、以下のような疾患の悪化を伴うもの</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ BVAS 大項目が 1 つ以上</li> <li>・ BVAS 副項目が 3 つ以上</li> <li>・ 2 回連続の受診時に BVAS 副項目の 1 つまたは 2 つ</li> </ul>
評価可能なアウトカムと評価時期	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 主要評価項目は、(1)26 週目に寛解を達成した患者の割合と、(2)52 週目に寛解を維持した患者の割合</li> <li>・ 統計解析 (1)26 週目の非劣性、(2)52 週目の非劣性、(3)52 週目の優越性、(4)26 週目の優越性、の順で検定。</li> <li>・ 副次評価項目は、最初の 26 週間のグルココルチコイド毒性指数 (GTI) によるグルココルチコイドによる毒性作用（累積悪化スコア [GTI-CWS] と集計改善スコア [GTI-AIS] の両方で測定）、4 週目に BVAS が 0、SF-36version2 および EQ-5D-5L で評価した健康関連の QOL のベースラインからの変化、再発 (time-to-event 解析で評価)、eGFR のベースラインからの変化、尿中アルブミン・クレアチニン比、尿中 MCP-1 ベースラインからの変化、VDI</li> </ul>
参加者の年齢（平均など）	<p>PSL 60 mg 群 60.5±14.5 歳 男女比 88:76 新規再燃比 114:50</p> <p>人種 白人アジア人黒人その他 140:15:2:7</p> <p>Avacopan 30mg 群 61.2±14.6 歳 男女比 98:68 新規再燃比 115:51</p> <p>人種 白人アジア人黒人その他 138:17:3:8</p>
参加者の基礎疾患内訳	<p>PSL 60 mg 群 GPA/MPA 90:74</p> <p>Avacopan 30mg 群 GPA/MPA 91:75</p>
腎病変患者の割合（記載あれば）	<p>PSL 60 mg 群 134 名 81.7%</p> <p>Avacopan 30mg 群 134 名 80.7%</p>
腎病変（Cr など）程度	<p>PSL 60 mg 群 eGFR 45.6±2.4, UACR 312(11-5367)</p> <p>Avacopan 30mg 群 eGFR 44.6±2.4, UACR 433(20-6461)</p>

◆CLEAR 試験: David R.W. Jayne et al. J Am Soc Nephrol. 2017;28(9):2756-2767.

試験デザイン	プラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験
主な実施国	欧州 10 カ国 32 施設
組み入れ基準 (EUVAS 病型分類などもあれば記載)	<ul style="list-style-type: none"> <li>対象は 18 歳以上の男女</li> <li>GPA, MPA (Chapel Hill 定義に合致) の患者</li> <li>CY または RTX による治療が必要となる新規または再発症例</li> <li>PR3-ANCA もしくは MPO-ANCA もしくは蛍光抗体法で ANCA 陽性</li> <li>eGFR: 20ml/min/1.73m<sup>2</sup>以上 (MDRD 法)、生検で腎血管炎が証明もしくは 2+もしくは 30/HPF 以上の血尿および 0.5g/gCr 以上のアルブミン尿</li> <li>BVAS version3 の「主要」項目が 1 つ以上、または「非主要」項目が 3 つ以上、または少なくとも「腎」項目が 2 つ以上あること</li> </ul>
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>重篤な病態 (急速進行性糸球体腎炎、grade3 の低酸素につながる肺胞出血、急速に発症する多発性単神経炎、中枢神経系病変) を有する患者</li> <li>その他の自己免疫疾患を有する患者</li> <li>凝固障害、出血性疾患を有する患者</li> <li>12 週間以内に CY を投与された患者、スクリーニング前 12 カ月以内に RTX を投与された患者 (B 細胞の再構成を伴った 6 ヶ月以内の患者、CD19 細胞数が 0.01x10<sup>9</sup>/L より少ない)</li> <li>12 週間以内に累積 3g 以上のグルココルチコイドを静脈内投与、またはスクリーニング前 6 週間以上にわたりプレドニゾン換算で 1 日 10mg 以上を経口投与した患者</li> </ul>
介入方法	<p>3 群比較</p> <p>PSL 60 mg + Placebo 群</p> <p>PSL 20mg + Avacopan 30mg 群</p> <p>PSL 非使用 + Avacopan 30mg 群</p> <p>すべての群で CY-AZ もしくは RTX を使用</p>
観察期間	24 週
寛解、再燃などの定義	<p>寛解 BVAS=0</p> <p>治療反応: BVAS がベースラインから少なくとも 50%減少し、非悪化</p>

	Non-responders: ステロイドレスキューを使用した場合
評価可能なアウトカム と評価時期	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 主要評価項目：12週時点の治療反応がみられた割合</li> <li>・ 副次評価項目：12週時点の腎病変に反応がみられた割合（eGFR, 血尿、アルブミン尿の改善）、BVAS=0となった患者割合、0週からの変化（BVAS, eGFR, UACR, 尿中赤血球, 尿 MCP-1/クレアチニン比, VDI, SF-36 version 2, EQ-5D-5L, ステロイドレスキュー有無）</li> <li>・ 評価時期：BVAS version 3(スクリーニング、0週、4週、12週、16週、24週)、尿アルブミン、MCP-1、尿クレアチニン、尿中赤血球数、血清クレアチニン、SF-36、EQ-5D-5L(0週、4週、12週、24週)、VDI(0週、12週、24週)</li> <li>・ ステロイド関連の副作用を中心にモニタリング</li> </ul>
参加者の年齢（平均など）	PSL 60 mg + Placebo 群 59.1±14.0 歳 男女比 17:6 新規再燃比 18:5 PSL 20mg + Avacopan 30mg 群 57.0±14.2 歳 男女比 14:8 新規再燃比 15:7 PSL 非使用 + Avacopan 30mg 群 57.4±14.0 歳 男女比 16:6 新規再燃比 16:6
参加者の基礎疾患内訳	PSL 60 mg + Placebo 群 GPA/MPA 10:12 (Unknown 1名) PSL 20mg + Avacopan 30mg 群 GPA/MPA 11:11 PSL 非使用 + Avacopan 30mg 群 GPA/MPA 12:10
腎病変患者の割合（記載あれば）	PSL 60 mg + Placebo 群 23名 100% PSL 20mg + Avacopan 30mg 群 21名 95% PSL 非使用 + Avacopan 30mg 群 21名 95%
腎病変（Cr など）程度	PSL 60 mg + Placebo 群 eGFR 47.6±15.1, UACR 354(28-5962) PSL 20mg + Avacopan 30mg 群 eGFR 52.5±26.7, UACR 279(24-2459) PSL 非使用 + Avacopan 30mg 群 eGFR 54.7±19.6, UACR 283(25-3051)

CQ1-8 リスク・バイアステーブル

CQ1-8 AMPA/GPAの寛解導入治療でシクロホスファミドまたはリツキシマブと併用するのは、高用量グルココルチコイドとアバコパンのどちらが有用か？

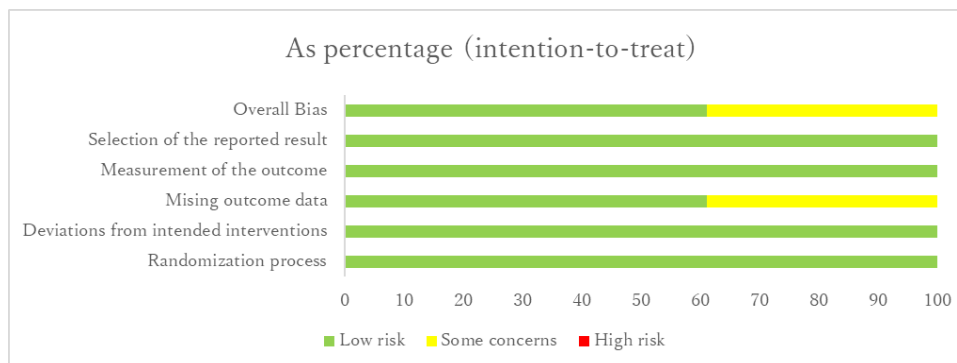
アウトカムの種類	研究内容の特徴				主な結果				Risk of Bias	その他
	著者名・報告年	方法 (RCT?)	介入	対照	介入群全症例数	介入群イベント症例数	対照群全症例数	対照群イベント症例数	Overall Bias	バイアスのコメント (highのとき理由を記載)
6M_寛解	Jayne DRW et al. 2021	RCT	Avacopan	Glucocorticoids	166	120	164	115	Low	
12M_寛解	Jayne DRW et al. 2021	RCT	Avacopan	Glucocorticoids	166	109	164	90	Low	
12M_死亡	Jayne DRW et al. 2021	RCT	Avacopan	Glucocorticoids	166	2	164	4	Low	
6M_eGFR	Jayne DRW et al. 2021	RCT	Avacopan	Glucocorticoids	121	5.8±1.0	127	2.9±1.0	Some concerns	
12M_eGFR	Jayne DRW et al. 2021	RCT	Avacopan	Glucocorticoids	119	7.3±1.0	125	4.1±1.0	Some concerns	
12M_合併症	Jayne DRW et al. 2021	RCT	Avacopan	Glucocorticoids	166	70	164	74	Low	
12M_重篤感染症	Jayne DRW et al. 2021	RCT	Avacopan	Glucocorticoids	166	22	164	25	Low	
6M_再燃	Jayne DRW et al. 2021	RCT	Avacopan	Glucocorticoids	120	9	115	14	Low	
12M_再燃	Jayne DRW et al. 2021	RCT	Avacopan	Glucocorticoids	158	16	157	33	Low	
6M_QOL_EQ-5D	Jayne DRW et al. 2021	RCT	Avacopan	Glucocorticoids	153	9.1±1.4	150	5.5±1.4	Some concerns	
12M_QOL_EQ-5D	Jayne DRW et al. 2021	RCT	Avacopan	Glucocorticoids	149	13.0±1.4	146	7.1±1.4	Some concerns	
3M_寛解	Jayne DRW et al. 2017	RCT	Avacopan	Glucocorticoids	21	7	20	8	Some concerns	
3M_死亡	Jayne DRW et al. 2017	RCT	Avacopan	Glucocorticoids	22	0	23	0	Low	
3M_eGFR	Jayne DRW et al. 2017	RCT	Avacopan	Glucocorticoids	21	56.1±5.2	20	52.8±3.6	Some concerns	
3M_合併症	Jayne DRW et al. 2017	RCT	Avacopan	Glucocorticoids	22	8	23	4	Low	
3M_重篤感染症	Jayne DRW et al. 2017	RCT	Avacopan	Glucocorticoids	22	1	23	1	Low	
3M_再燃	Jayne DRW et al. 2017	RCT	Avacopan	Glucocorticoids	22	3	23	2	Low	
3M_QOL_EQ-5D	Jayne DRW et al. 2017	RCT	Avacopan	Glucocorticoids	21	78±4	20	66±5	Some concerns	

## CQ1-8 リスク・バイアスサマリーとグラフ

Outcome	Study ID	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
6M_寛解	ADOVOCATE	+	+	+	+	+	+
12M_寛解	ADOVOCATE	+	+	+	+	+	+
12M_死亡	ADOVOCATE	+	+	+	+	+	+
6M_eGFR	ADOVOCATE	+	+	!	+	+	!
12M_eGFR	ADOVOCATE	+	+	!	+	+	!
12M_合併症	ADOVOCATE	+	+	+	+	+	+
12M_重篤感染症	ADOVOCATE	+	+	+	+	+	+
6M_再燃	ADOVOCATE	+	+	+	+	+	+
12M_再燃	ADOVOCATE	+	+	+	+	+	+
6M_QOL_EQ-5D	ADOVOCATE	+	+	!	+	+	!
12M_QOL_EQ-5D	ADOVOCATE	+	+	!	+	+	!
3M_寛解	CLEAR	+	+	!	+	+	!
3M_死亡	CLEAR	+	+	+	+	+	+
3M_eGFR	CLEAR	+	+	!	+	+	!
3M_合併症	CLEAR	+	+	+	+	+	+
3M_重篤感染症	CLEAR	+	+	+	+	+	+
3M_再燃	CLEAR	+	+	+	+	+	+
3M_QOL_EQ-5D	CLEAR	+	+	!	+	+	!

- + Low risk
- ! Some concerns
- High risk

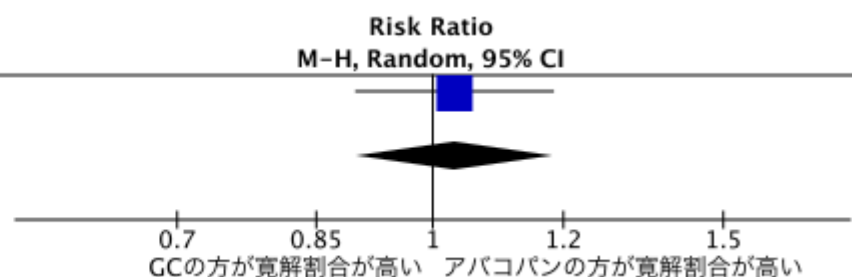
- D1 Randomisation process
- D2 Deviations from the intended interventions
- D3 Missing outcome data
- D4 Measurement of the outcome
- D5 Selection of the reported result



## CQ1-8 フォレストプロット

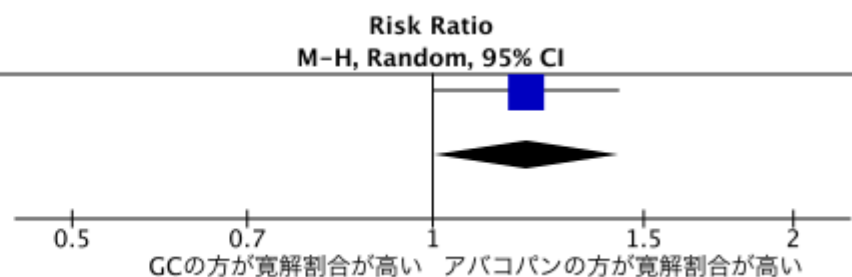
### ◆CQ1-8:フォレストプロット 寛解(6か月)

Study or Subgroup	アバコパン		GC		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Jayne 2021	120	166	115	164	100.0%	1.03 [0.90, 1.18]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>166</b>		<b>164</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.03 [0.90, 1.18]</b>
Total events	120		115			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.43 (P = 0.66)						



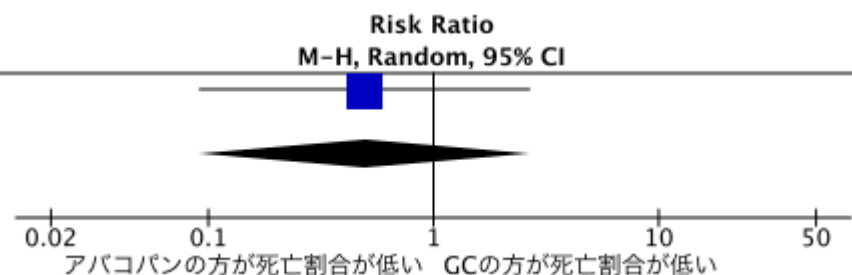
### ◆CQ1-8:フォレストプロット 寛解(12か月)

Study or Subgroup	アバコパン		GC		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Jayne 2021	109	166	90	164	100.0%	1.20 [1.00, 1.43]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>166</b>		<b>164</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.20 [1.00, 1.43]</b>
Total events	109		90			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.99 (P = 0.05)						



### ◆CQ1-8:フォレストプロット 死亡(12か月)

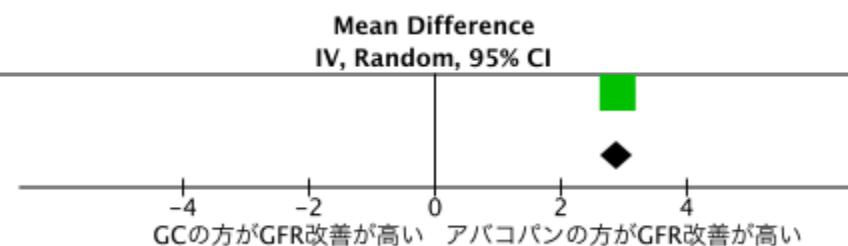
Study or Subgroup	アバコパン		GC		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Jayne 2021	2	166	4	164	100.0%	0.49 [0.09, 2.66]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>166</b>		<b>164</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.49 [0.09, 2.66]</b>
Total events	2		4			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.82 (P = 0.41)						



◆CQ1-8:フォレストプロット eGFR改善(6か月)

Study or Subgroup	アバコパン			GC			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Jayne 2021	5.8	1	121	2.9	1	127	100.0%	2.90 [2.65, 3.15]
<b>Total (95% CI)</b>			<b>121</b>			<b>127</b>	<b>100.0%</b>	<b>2.90 [2.65, 3.15]</b>

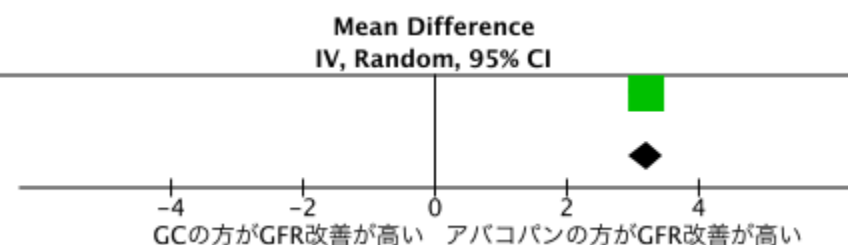
Heterogeneity: Not applicable  
Test for overall effect: Z = 22.83 (P < 0.00001)



◆CQ1-8:フォレストプロット eGFR改善(12か月)

Study or Subgroup	アバコパン			GC			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Jayne 2021	7.3	1	119	4.1	1	125	100.0%	3.20 [2.95, 3.45]
<b>Total (95% CI)</b>			<b>119</b>			<b>125</b>	<b>100.0%</b>	<b>3.20 [2.95, 3.45]</b>

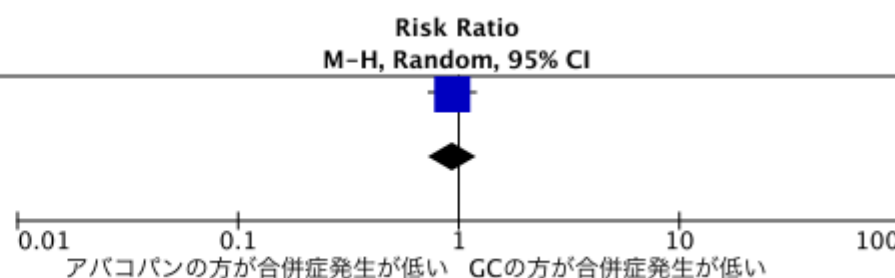
Heterogeneity: Not applicable  
Test for overall effect: Z = 24.99 (P < 0.00001)



◆CQ1-8:フォレストプロット 重篤な有害事象(12か月)

Study or Subgroup	アバコパン		GC		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Jayne 2021	70	166	74	164	100.0%	0.93 [0.73, 1.19]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>166</b>		<b>164</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.93 [0.73, 1.19]</b>
Total events	70		74			

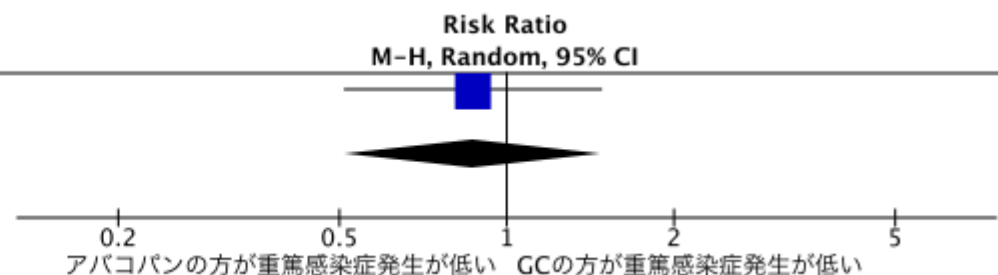
Heterogeneity: Not applicable  
Test for overall effect: Z = 0.54 (P = 0.59)





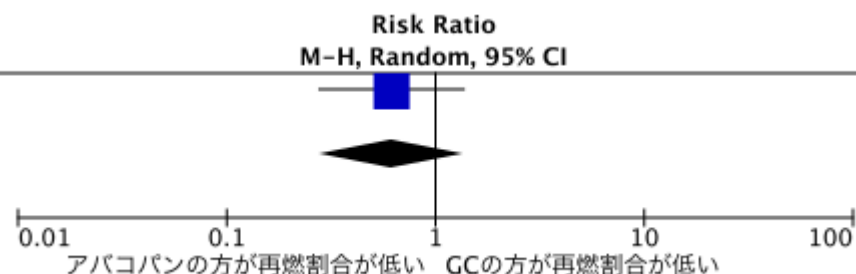
◆CQ1-8:フォレストプロット 重篤な感染症(12か月)

Study or Subgroup	アバコパン		GC		Weight	Risk Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI
Jayne 2021	22	166	25	164	100.0%	0.87 [0.51, 1.48]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>166</b>		<b>164</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.87 [0.51, 1.48]</b>
Total events	22		25			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.52 (P = 0.61)						



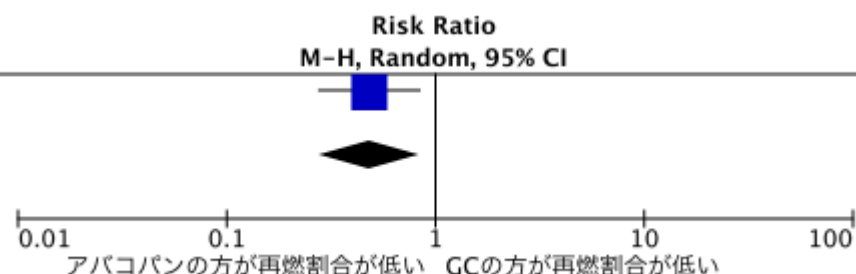
◆CQ1-8:フォレストプロット 再燃(6か月)

Study or Subgroup	アバコパン		GC		Weight	Risk Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI
Jayne 2021	9	120	14	115	100.0%	0.62 [0.28, 1.37]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>120</b>		<b>115</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.62 [0.28, 1.37]</b>
Total events	9		14			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.19 (P = 0.23)						



◆CQ1-8:フォレストプロット 再燃(12か月)

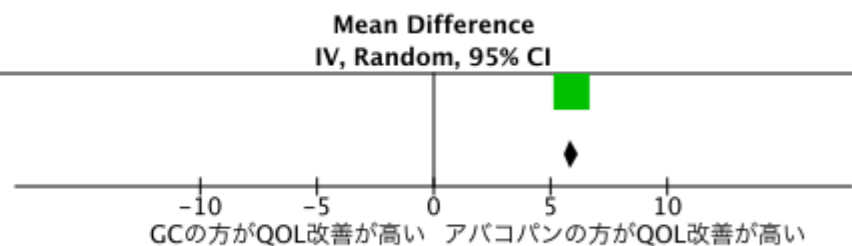
Study or Subgroup	アバコパン		GC		Weight	Risk Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI
Jayne 2021	16	158	33	157	100.0%	0.48 [0.28, 0.84]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>158</b>		<b>157</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.48 [0.28, 0.84]</b>
Total events	16		33			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 2.58 (P = 0.010)						



◆CQ1-8: フォレストプロット QoL(EQ-5D 改善)

Study or Subgroup	アバコパン			GC			Weight	Mean Difference	
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		IV, Random, 95% CI	95% CI
Jayne 2021	13	1.4	149	7.1	1.4	146	100.0%	5.90	[5.58, 6.22]
<b>Total (95% CI)</b>			<b>149</b>			<b>146</b>	<b>100.0%</b>	<b>5.90</b>	<b>[5.58, 6.22]</b>

Heterogeneity: Not applicable  
 Test for overall effect:  $Z = 36.19$  ( $P < 0.00001$ )



CQ1-8 結果のまとめ (SoF) テーブル

アバコパン compared to GC for ANCA 関連血管炎の寛解導入

Patient or population: ANCA 関連血管炎の寛解導入

Setting:

Intervention: アバコパン

Comparison: GC

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with GC	Risk with アバコパン				
寛解 (6 ヶ月)	701 per 1,000	<b>722 per 1,000</b> (631 to 827)	<b>RR 1.03</b> (0.90 to 1.18)	330 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH <sup>a</sup>	
寛解 (12 ヶ月)	549 per 1,000	<b>659 per 1,000</b> (549 to 785)	<b>RR 1.20</b> (1.00 to 1.43)	330 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH <sup>a</sup>	
死亡 (12 ヶ月)	24 per 1,000	<b>12 per 1,000</b> (2 to 65)	<b>RR 0.49</b> (0.09 to 2.66)	330 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>ab</sup>	
eGFR 改善 (6 ヶ月)	The mean eGFR 改善 (6 ヶ月) was 0	<b>MD 2.9 higher</b> (2.65 higher to 3.15 higher)	-	248 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH <sup>a</sup>	
eGFR 改善 (12 ヶ月)	The mean eGFR 改善 (12 ヶ月) was 0	<b>MD 3.2 higher</b> (2.95 higher to 3.45 higher)	-	244 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH <sup>a</sup>	
重篤合併症 (12 ヶ月)	451 per 1,000	<b>420 per 1,000</b> (329 to 537)	<b>RR 0.93</b> (0.73 to 1.19)	330 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH <sup>a</sup>	
重篤感染症 (12 ヶ月)	152 per 1,000	<b>133 per 1,000</b> (78 to 226)	<b>RR 0.87</b> (0.51 to 1.48)	330 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>ab</sup>	
再燃 (6 ヶ月)	122 per 1,000	<b>75 per 1,000</b> (34 to 167)	<b>RR 0.62</b> (0.28 to 1.37)	235 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>ab</sup>	
再燃 (12 ヶ月)	210 per 1,000	<b>101 per 1,000</b> (59 to 177)	<b>RR 0.48</b> (0.28 to 0.84)	315 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH <sup>a</sup>	
QoL (EQ-5D 改善)	The mean qoL (EQ-5D 改善) was 0	<b>MD 5.9 higher</b> (5.58 higher to 6.22 higher)	-	295 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH <sup>a</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; MD: Mean difference

## CQ1-8 結果のまとめ (SoF) テーブル

### アバコパン compared to GC for ANCA 関連血管炎の寛解導入

Patient or population: ANCA 関連血管炎の寛解導入

Setting:

Intervention: アバコパン

Comparison: GC

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with GC	Risk with アバコパン				

GRADE Working Group grades of evidence

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

**Moderate certainty:** 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 certainty:** Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

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

## Explanations

a. 両群とも介入前に GC 投与がされており効果推定値に影響した可能性があるが、グレードはダウンするほどではないと判断した。

b. 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。