

MPA/GPA 推奨⑨ 推奨作成関連資料

CQ3-1 エビデンスプロファイル

CQ3-1 Evidence to Decision テーブル

CQ3-1 文献検索式と文献選択

CQ3-1 アブストラクトテーブル (RCT)

CQ3-1 リスク・バイアステーブル (RCT)

CQ3-1 リスク・バイアサマリーとグラフ

CQ3-1 フォレストプロット (RCT)

CQ3-1 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

CQ3-1 エビデンスプロファイル

◆CQ3-1 RCT*

Certainty assessment							No. of patients		Effect		Certainty	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	RTX (介入)	AZA (対照)	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
死亡 (28 か月)												
1	RCT	Not serious	Not serious	Not serious	Very serious ¹	None	0/57 (0.0%)	2/58 (3.4%)	RR 0.20 (0.01 to 4.15)	28 fewer per 1,000 (from 34 fewer to 109 more)	⊕⊕○○ LOW ¹	Critical
死亡 (60 か月)												
1	RCT	Not serious	Not serious	Not serious	Very serious ¹	None	0/57 (0.0%)	4/58 (6.9%)	RR 0.11 (0.01 to 2.05)	61 fewer per 1,000 (from 69 fewer to 72 more)	⊕⊕○○ LOW ¹	Critical
再燃 (major) (28 か月)												
1	RCT	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	3/57 (5.3%)	17/58 (29.3%)	RR 0.18 (0.06 to 0.58)	240 fewer per 1,000 (from 276 fewer to 123 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Critical
再燃 (major+minor) (28 か月)												
1	RCT	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	9/57 (15.8%)	26/58 (44.8%)	RR 0.35 (0.18 to 0.68)	431 fewer per 1,000 (from 368 fewer to 144 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Critical
再燃 (major) (60 か月)												
1	RCT	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	14/57 (24.6%)	27/58 (46.6%)	RR 0.53 (0.31 to 0.90)	219 fewer per 1,000 (from 322 fewer to 48 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Critical
再燃 (major+minor) (60 か月)												
1	RCT	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	25/57 (43.9%)	36/58 (62.1%)	RR 0.71 (0.49 to 1.01)	180 fewer per 1,000 (from 317 fewer to 5 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Critical
重篤な有害事象 (28 か月)												
1	RCT	Not serious	Not serious	Not serious	Serious ²	None	25/57 (43.9%)	25/58 (43.1%)	RR 1.02 (0.67 to 1.54)	9 more per 1,000 (from 142 fewer to 233 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²	Critical
重篤な感染症 (28 か月)												
1	RCT	Not serious	Not serious	Not serious	Serious ²	None	11/57 (19.3%)	8/58 (13.8%)	RR 1.40 (0.61 to 3.22)	55 more per 1,000 (from 54 fewer to 306 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²	Critical

Certainty assessment							No. of patients		Effect		Certainty	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	RTX (介入)	AZA (対照)	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
重篤な感染症 (60 か月)												
1	RCT	Not serious	Not serious	Not serious	Serious ²	None	15/57 (26.3%)	16/58 (27.6%)	RR 0.95 (0.52 to 1.74)	14 fewer per 1,000 (from 133 fewer to 204 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²	Critical
QOL (SF-36 PCS 改善) (24 か月)												
1	RCT	Serious ³	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	35	26	-	MD 3.95 higher (0.28 lower to 8.17 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE ³	Critical
QOL (SF-36 MCS 改善) (24 か月)												
1	RCT	Serious ³	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	35	26	-	MD 4.23 lower (8.29 lower to 0.17 lower)	⊕⊕⊕○ MODERATE ³	Critical

CI: confidence interval, RR: risk ratio, MD: Mean difference

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

1: アウトカムの発生が両群合わせて最適情報量を満たさないため。

2: 効果推定値の信頼区間が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: 欠損データと評価者の自己評価による影響を受けるため。

Evidence to Decision テーブル

Q03-1 ANCA 関連血管炎の寛解維持治療では、グルココルチコイド+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？

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 関連血管炎ではしばしば再燃が生じる。RTX は多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に対して 2013 年に保険適応が得られている。寛解維持療法において従来の標準療法である AZA に対する RTX の有用性を検討することは重要である。	
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 checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	寛解維持療法における RTX と AZA の比較で、 1. 重大なアウトカムについて RTX の AZA に対する効果推定値は以下のとおり、 RTX は AZA に対して、 ・ 死亡 (28 か月) : 1,000 人当たり、28 人減少 (34 人減少～109 人増加), NNT 29 人 ・ 死亡 (60 か月) : 1,000 人当たり、61 人減少 (69 人減少～72 人増加), NNT 15 人 ・ 再燃 (major) (28 か月) : 1,000 人当たり、240 人減少 (276 人減少～123 人減少), NNT 4.2 人 ・ 再燃 (major+minor) (28 か月) : 1,000 人当たり、431 人減少 (368 人減少～144 人減少), NNT 3.4 人 ・ 再燃 (major) (60 か月) : 1,000 人当たり、219 人減少 (322 人減少～48 人減少), NNT 4.6 人 ・ 再燃 (major+minor) (60 か月) : 1,000 人当たり、180 人減少 (317 人減少～5 人増加), NNT 5.5 人 ・ 患者身体的 QOL (SF36-PCS) (24 か月) : 3.95 高い (0.28 低い～8.17 高い) ・ 患者精神的 QOL (SF36-MCS) (24 か月) : 4.23 低い (8.29 低い～-0.17 高い) 以上より RTX は AZA に比べて死亡は減少の方向性にあり、再燃は major, major+minor とともに大きく減少させた。また患	

	<p>者身体的 QOL は RTX で優れる方向性にあったが、患者精神的 QOL は RTX が劣る方向性にあった。これらを踏まえて、望ましい効果は moderate (中) とした。</p>	
<p>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？</p>		
<p>判断</p> <p>○ 大きい ○ 中 ○ 小さい ○ わずか ● さまざま ○ 分からない</p>	<p>リサーチエビデンス</p> <p>RTX の AZA に対する効果推定値は以下のとおり、</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 重篤な有害事象 (28 か月) : 1,000 人当たり、9 人増加 (142 人減少~233 人増加), NNT 132 人 ・ 重篤な感染症 (28 か月) : 1,000 人当たり、55 人増加 (54 人減少~306 人増加), NNT 18 人 ・ 重篤な感染症 (60 か月) : 1,000 人当たり、14 人減少 (133 人減少~204 人増加), NNT 79 人 <p>28 か月の重篤な有害事象と重篤な感染症は RTX で増加する方向性であり、一方、60 か月の重篤な感染症は RTX で減少する方向性であった。</p> <p>以上より望ましくない効果はさまざまとした。</p>	<p>追加的考察</p>
<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？</p>		
<p>判断</p> <p>○ 非常に弱い ● 弱 ○ 中 ○ 強 ○ 採用研究なし</p>	<p>リサーチエビデンス</p> <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、low (低) とした。</p>	<p>追加的考察</p>
<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？</p>		
<p>判断</p> <p>○ 重要な不確実性またはばらつきあり ○ 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり ● 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし ○ 重要な不確実性またはばらつきはなし</p>	<p>リサーチエビデンス</p> <p>アウトカムの重要性に関するばらつきはほとんどないものと考ええる。 『ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017』36 ページ 図 5 参照</p>	<p>追加的考察</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>RTX は AZA に対して重篤な有害事象や重篤感染症を増やす方向性にはあるものの、それを上回り大きく再燃を抑制し、また死亡についても減少する方向性であった。</p> <p>以上より、おそらく介入群が優れているとした。</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 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	<p>寛解維持における RTX と AZA の費用対効果を検討した根拠となる研究エビデンスはない。</p>	<p>RTX 500mg 132,999 円, RTX-BS 500mg 91,210 円, AZA 50mg 109.1 円.</p> <p>半年間でかかる薬剤費は、RTX (500mg, 1 回) 132,999 円, RTX-BS (500mg, 1 回) 91,210 円, AZA (100 mg/日, 24 週間) は 36,657 円.</p> <p>なお、AZA の使用前には NUDT15 遺伝子 codon 139 多型解析 (費用 21,000 円) が必要である。</p> <p>RTX により再燃が減少して、再寛解導入が減少すれば、費用は相殺される。RTX では AZA に比べて、重篤な感染症が多い方向性にあるもの、再燃抑制効果はそれを上回り大きい。</p> <p>以上より、感染リスクの介入の費用対効果がおそらくよいものとする。</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 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		<p>薬剤費については、基準 7 の追加考察に記載したように、半年間の使用で、RTX (500mg, 1 回) 132,999 円, RTX-BS (500mg, 1 回) 91,210 円, AZA (100 mg/日, 24 週間) は 36,657 円。また、AZA の使用前には NUDT15 遺伝子 codon 139 多型解析 (費用 21,000 円) が必要。</p> <p>RTX は点滴治療であり、経口薬である AZA に比べて、人的資源を使用する。しかし、半年に 1 回と回数は少ない。</p>

		以上，薬剤費，人的資源ともに RTX が AZA より増加するが程度は小さい。
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		RTX, AZA とも顕微鏡的多発血管炎，多発血管炎性肉芽腫症に保険適用があり，使用は妥当である。
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		顕微鏡的多発血管炎，多発血管炎性肉芽腫症を診療する多くの施設において，RTX, AZA の使用は可能である。

CQ3-1 文献検索式と文献選択

◆Pubmed(Medline)検索式

#7 Add Search #5 AND #6

#6 Add Search rituximab

#5 Add Search #1 AND #2 AND #3 AND #4

#4 Add Search (Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND (“2015/1/1”[PDAT] : “2020/11/30”[PDAT]))

#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])

#2 Add Search azathioprine

#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))

検索日：2020年12月24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)

#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)

#3

#1 or #2

#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=2015/01/1:2020/11/30) and (PT=原著論文) and (LA=日本語)

#5

#3 and #4

#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))

#7

#5 and #6

検索日 : 2020年12月24日

◆CENTRAL検索式

#1

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

#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)

#3

#1 or #2

#4

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

#5

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

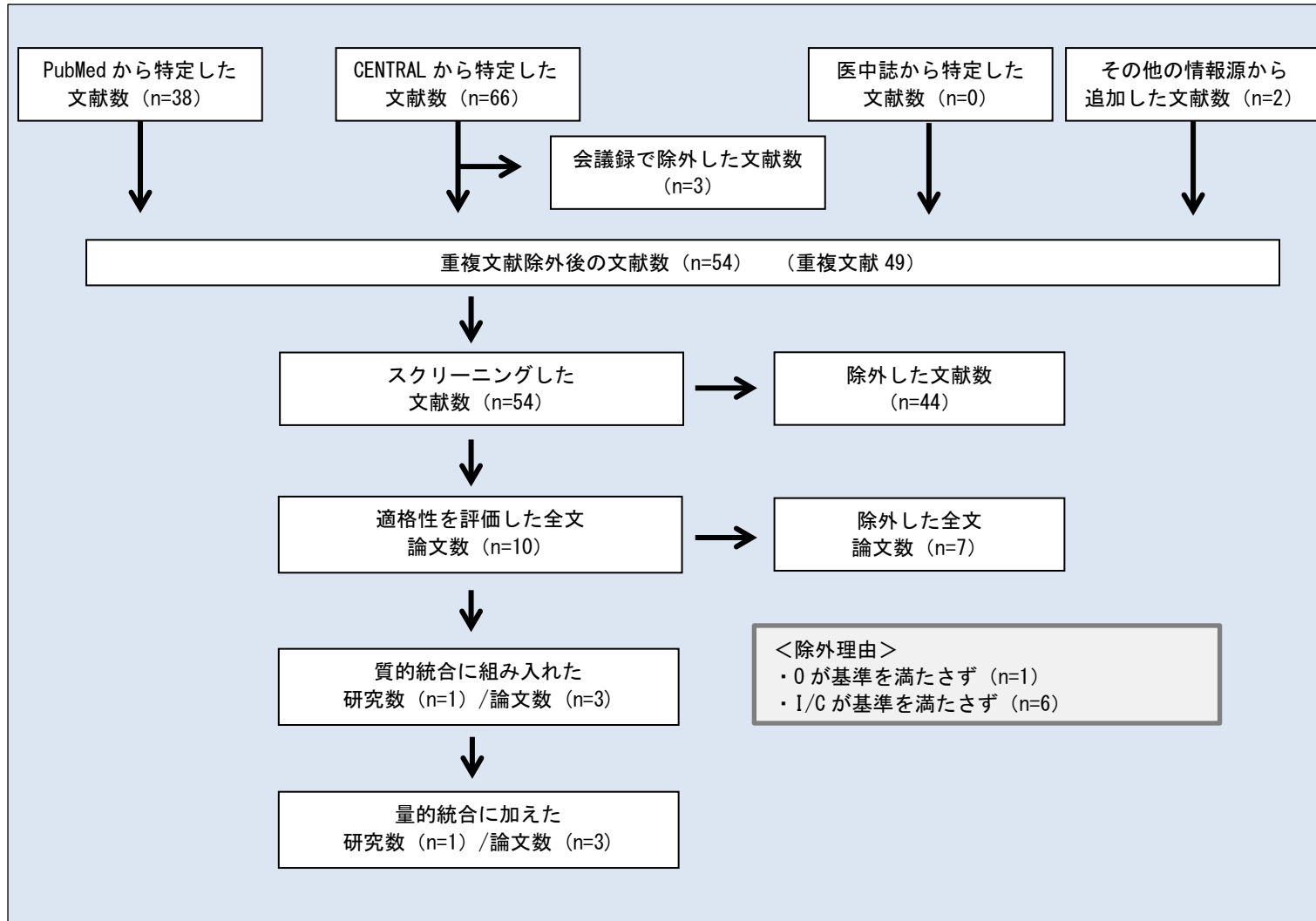
#6

#3 and #4 and #5

Publication Year from 2015 to 2020, in Trials

検索日 : 2020年12月24日

◆文献選択



CQ3-1 アブストラクトテーブル

CQ3-1 MPA/GPA 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？

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

試験デザイン	フェーズ III, 前向き国際多施設共同ランダム化オープンラベル並行群間試験
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)	診断時年齢が 18~75 歳の ACR1990 あるいは Chapel Hill 基準を満たし, 新規発症または再発後初回導入治療を受け寛解にある GPA, MPA, RLV で, ANCA 陽性または組織学的に証明された血管炎あるいはその両方を満たす症例. さらに免疫抑制治療からランダム化までの期間が 1 カ月を超えない症例.
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ Churg-Strauss 症候群やその他の全身性血管炎患者 ・ ステロイドと免疫抑制療法で寛解に至らない患者 ・ 抗 CD20 または抗 TNFα 抗体製剤による治療を受けた患者 ・ ヒト化あるいはマウスモノクローナル抗体に重篤なアレルギー反応の既往がある患者 ・ シクロホスファミドやステロイド, アザチオプリン, リツキシマブにアレルギーあるいは禁忌である患者 ・ アロプリノールを投与されている患者 ・ 妊娠中や授乳中の患者 ・ 結核などの長期治療を要する制御できていない, 進行性の感染症のある患者 ・ HIV, HBV あるいは HCV 感染のある患者 ・ ランダム化前の 3 か月以内にその他の重篤な感染症の報告のある患者 ・ 深部組織感染症の既往のある患者 ・ 重篤な慢性あるいは再発性の感染症の既往あるいは重篤な感染症罹患が予見される状態にある患者 ・ 試験参加 4 週間前に生ワクチン接種のある患者 ・ 重篤な COPD のある患者 ・ NYHA III or IV の心不全/急性冠動脈疾患の直近罹患がある患者 ・ 血管炎診断の 5 年以内に進行性悪性腫瘍あるいは血液腫瘍と診断された患者 ・ 試験薬の効果が不適切とされる全身性疾患のある患者 ・ 高度な免疫抑制下 ・ 4 週以内に他の臨床試験に参加
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の併用を含む), PSL

	<p>は徐々に減量し寛解達成後 (4~6 か月後), RTX と AZA に割付を行った (2 つの群で 66%は新規発症例, 残りの 33%は再燃例). PSL は減量を進め, 割付後少なくとも 18 ヶ月は低用量で維持. 以後の継続または中止については医師の判断とした.</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ RTX <p>500mg を免疫抑制治療の中止 1 カ月以内に経静脈的に計 5 回投与した (D0, D15, M6, M12, M18).</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ AZA <p>経口薬として 2mg/kg/日で開始. 12 ヶ月間は維持し, その後 1.5mg/kg/日を 6 カ月, 1mg/kg/日を 4 カ月投与 (初回投与 22 ヶ月後中止). 200mg/日を超えないよう, 投与量は体重に基づき, 25 の倍数に最も近い量とした.</p>
観察期間	52 ヶ月間
寛解、再燃などの定義	<ul style="list-style-type: none"> ・ 寛解判定基準 : <p>BVAS version3 が 0 点</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 再燃判定基準 : <p>Major : BVAS>0 で, かつ少なくとも 1 つ以上の重要臓器障害の悪化もしくは出現, 生命を脅かす症状またはその両方 Minor : BVAS>0 で, Major には該当しないが, 治療強化が必要であるもの</p>
評価可能なアウトカムと評価時期	<p>主要評価項目 : 28 ヶ月時における Major 再燃</p> <p>副次評価項目 : 有害事象とその重症度, ANCA 検出, 死亡, Minor 再燃, 維持治療終了 10 ヶ月後の累積ステロイド投与量と投与期間</p>
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	<p>GPA 87 人 (76%)</p> <p>MPA 23 人 (20%)</p> <p>RLV 5 人 (4%)</p>
腎病変患者の割合 (記載あれば)	81/115 (70%)
腎病変 (Cr など) 程度	<p>平均 GFR 63.9 mL/min/1.73m² (SD±29.7) : エントリー時</p> <p>平均 GFR 62.9 mL/min/1.73m² (SD±42.3) : 再燃時</p>

◆Pugnet G, et al. Clin Exp Rheumatol 2016;34(Suppl 97):S54-9.

試験デザイン	フェーズ III, 前向き国際多施設共同ランダム化オープンラベル並行群間試験
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)	診断時年齢が 18~75 歳の ACR1990 あるいは Chapel Hill 基準を満たし, 新規発症または再発後初回導入治療を受け寛解にある GPA, MPA, RLV で, ANCA 陽性または組織学的に証明された血管炎あるいはその両方を満たす症例. さらに免疫抑制治療からランダム化までの期間が 1 カ月を超えない症例.
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> • Churg-Strauss 症候群やその他の全身性血管炎患者 • ステロイドと免疫抑制療法で寛解に至らない患者 • 抗 CD20 または抗 TNFα 抗体製剤による治療を受けた患者 • ヒト化あるいはマウスモノクローナル抗体に重篤なアレルギー反応の既往がある患者 • シクロホスファミドやステロイド, アザチオプリン, リツキシマブにアレルギーあるいは禁忌である患者 • アロプリノールを投与されている患者 • 妊娠中や授乳中の患者 • 結核などの長期治療を要する制御できていない, 進行性の感染症のある患者 • HIV, HBV あるいは HCV 感染のある患者 • ランダム化前の 3 か月以内にその他の重篤な感染症の報告のある患者 • 深部組織感染症の既往のある患者 • 重篤な慢性あるいは再発性の感染症の既往あるいは重篤な感染症罹患が予見される状態にある患者 • 試験参加 4 週間前に生ワクチン接種のある患者 • 重篤な COPD のある患者 • NYHA III or IV の心不全/急性冠動脈疾患の直近罹患がある患者 • 血管炎診断の 5 年以内に進行性悪性腫瘍あるいは血液腫瘍と診断された患者 • 試験薬の効果が不適切とされる全身性疾患のある患者 • 高度な免疫抑制下 • 4 週以内に他の臨床試験に参加
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の併用を含む), PSLは徐々に減量し寛解達成後 (4~6 か月後), RTX と AZA に割付を行った (2 つの群で 66%は新規発症例, 残りの 33%は

	<p>再燃例). PSL は減量を進め, 割付後少なくとも 18 ヶ月は低用量で維持. 以後の継続または中止については医師の判断とした.</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ RTX <p>500mg を免疫抑制治療の中止 1 カ月以内に経静脈的に計 5 回投与した (D0, D15, M6, M12, M18).</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ AZA <p>経口薬として 2mg/kg/日で開始. 12 ヶ月間は維持し, その後 1.5mg/kg/日を 6 カ月, 1mg/kg/日を 4 カ月投与 (初回投与 22 ヶ月後中止). 200mg/日を超えないよう, 投与量は体重に基づき, 25 の倍数に最も近い量とした.</p>
観察期間	24 ヶ月間
寛解、再燃などの定義	<ul style="list-style-type: none"> ・ 寛解判定基準 : <p>BVAS version3 が 0 点</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 再燃判定基準 : <p>Major : BVAS>0 で, かつ少なくとも 1 つ以上の重要臓器障害の悪化もしくは出現, 生命を脅かす症状またはその両方 Minor : BVAS>0 で, Major には該当しないが, 治療強化が必要であるもの</p>
評価可能なアウトカムと評価時期	評価項目 : 24 ヶ月までの SF-36, HAQ を 3 か月ごとに測定
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	<p>GPA 87 人 (76%)</p> <p>MPA 23 人 (20%)</p> <p>RLV 5 人 (4%)</p>
腎病変患者の割合 (記載あれば)	81/115 (70%)
腎病変 (Cr など) 程度	<p>平均 GFR 63.9 mL/min/1.73m² (SD±29.7) : エントリー時</p> <p>平均 GFR 62.9 mL/min/1.73m² (SD±42.3) : 再燃時</p>

◆Terrier B, et al. Ann Rheum Dis 2018;77:1150-1156.

試験デザイン	フェーズ III, 前向き国際多施設共同ランダム化オープンラベル並行群間試験
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)	診断時年齢が 18~75 歳の ACR1990 あるいは Chapel Hill 基準を満たし, 新規発症または再発後初回導入治療を受け寛解にある GPA, MPA, RLV で, ANCA 陽性または組織学的に証明された血管炎あるいはその両方を満たす症例. さらに免疫抑制治療からランダム化までの期間が 1 カ月を超えない症例.
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> • Churg-Strauss 症候群やその他の全身性血管炎患者 • ステロイドと免疫抑制療法で寛解に至らない患者 • 抗 CD20 または抗 TNFα 抗体製剤による治療を受けた患者 • ヒト化あるいはマウスモノクローナル抗体に重篤なアレルギー反応の既往がある患者 • シクロホスファミドやステロイド, アザチオプリン, リツキシマブにアレルギーあるいは禁忌である患者 • アロプリノールを投与されている患者 • 妊娠中や授乳中の患者 • 結核などの長期治療を要する制御できていない, 進行性の感染症のある患者 • HIV, HBV あるいは HCV 感染のある患者 • ランダム化前の 3 か月以内にその他の重篤な感染症の報告のある患者 • 深部組織感染症の既往のある患者 • 重篤な慢性あるいは再発性の感染症の既往あるいは重篤な感染症罹患が予見される状態にある患者 • 試験参加 4 週間前に生ワクチン接種のある患者 • 重篤な COPD のある患者 • NYHA III or IV の心不全/急性冠動脈疾患の直近罹患がある患者 • 血管炎診断の 5 年以内に進行性悪性腫瘍あるいは血液腫瘍と診断された患者 • 試験薬の効果が不適切とされる全身性疾患のある患者 • 高度な免疫抑制下 • 4 週以内に他の臨床試験に参加
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の併用を含む), PSLは徐々に減量し寛解達成後 (4~6 か月後), RTX と AZA に割付を行った (2 つの群で 66%は新規発症例, 残りの 33%は

	<p>再燃例). PSL は減量を進め, 割付後少なくとも 18 ヶ月は低用量で維持. 以後の継続または中止については医師の判断とした.</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ RTX <p>500mg を免疫抑制治療の中止 1 カ月以内に経静脈的に計 5 回投与した (D0, D15, M6, M12, M18).</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ AZA <p>経口薬として 2mg/kg/日で開始. 12 ヶ月間は維持し, その後 1.5mg/kg/日を 6 カ月, 1mg/kg/日を 4 カ月投与 (初回投与 22 ヶ月後中止). 200mg/日を超えないよう, 投与量は体重に基づき, 25 の倍数に最も近い量とした.</p>
観察期間	60 ヶ月間
寛解、再燃などの定義	<ul style="list-style-type: none"> ・ 寛解判定基準 : <p>BVAS version3 が 0 点</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 再燃判定基準 : <p>Major : BVAS>0 で, かつ少なくとも 1 つ以上の重要臓器障害の悪化もしくは出現, 生命を脅かす症状またはその両方 Minor : BVAS>0 で, Major には該当しないが, 治療強化が必要であるもの</p>
評価可能なアウトカムと評価時期	<p>主要評価項目 : 60 ヶ月時における初回の Major 再燃 副次評価項目 : 初回の Major or Minor 再燃, 有害事象とその重症度, 死亡</p>
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	<p>GPA 87 人 (76%) MPA 23 人 (20%) RLV 5 人 (4%)</p>
腎病変患者の割合 (記載あれば)	81/115 (70%)
腎病変 (Cr など) 程度	<p>平均 GFR 63.9 mL/min/1.73m² (SD±29.7) : エントリー時 平均 GFR 62.9 mL/min/1.73m² (SD±42.3) : 再燃時</p>

CQ3-1 リスク・バイアステーブル

CQ3-1 MPA/GPA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？

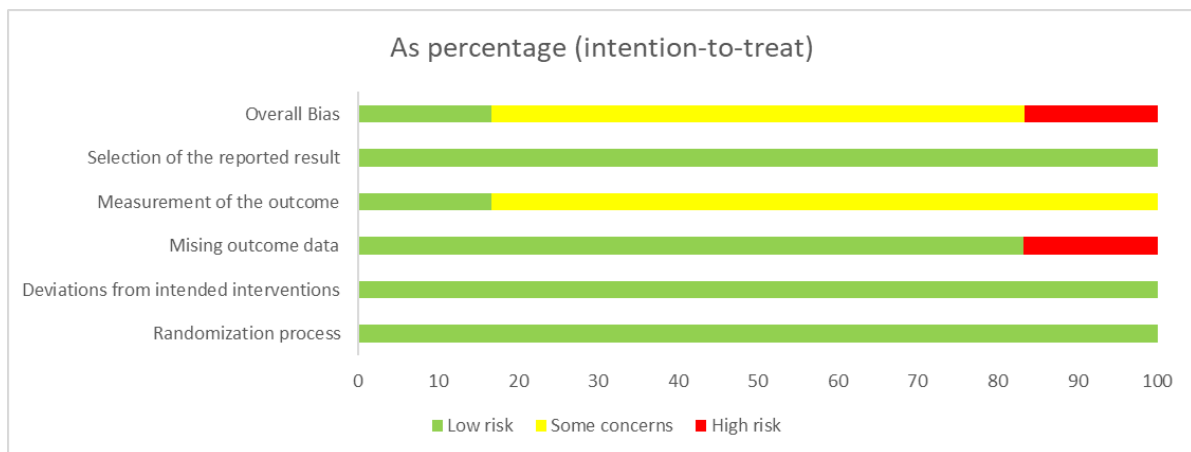
アウトカムの種類	研究内容の特徴				主な結果				Risk of Bias	その他
	著者名・報告年	方法 (RCT?)	介入	対照	介入群全症例数	介入群イベント症例数	対照群全症例数	対照群イベント症例数	Overall Bias	バイアスのコメント (highのとき理由を記載)
死亡 (28ヶ月)	Guillevin, 2014	RCT	GC+RTX	GC+AZA	57	0	58	2	Low	
死亡 (60ヶ月)	Terrier, 2018	RCT	GC+RTX	GC+AZA	57	0	58	4	Low	
再燃 (major) (28ヶ月)	Guillevin, 2014	RCT	GC+RTX	GC+AZA	57	3	58	17	Some concerns	
再燃 (major+minor) (28ヶ月)	Guillevin, 2014	RCT	GC+RTX	GC+AZA	57	9	58	26	Some concerns	
再燃 (major) (60ヶ月)	Terrier, 2018	RCT	GC+RTX	GC+AZA	57	14	58	27	Some concerns	
再燃 (major+minor) (60ヶ月)	Terrier, 2018	RCT	GC+RTX	GC+AZA	57	25	58	36	Some concerns	
重篤合併症発現 (28ヶ月)	Guillevin, 2014	RCT	GC+RTX	GC+AZA	57	25	58	25	Some concerns	
重篤合併症発現 (60ヶ月)	Terrier, 2018	RCT	GC+RTX	GC+AZA	57	評価不能	58	評価不能	Some concerns	
重篤感染症発現 (28ヶ月)	Guillevin, 2014	RCT	GC+RTX	GC+AZA	57	11	58	8	Some concerns	
重篤感染症発現 (60ヶ月)	Terrier, 2018	RCT	GC+RTX	GC+AZA	57	15	58	16	Some concerns	
SF-36 PCS (24ヶ月)	Pugnet, 2016	RCT	GC+RTX	GC+AZA	35	評価不能	26	評価不能	High	欠損データと評価者の自己評価による影響を受けるた
SF-36 MCS (24ヶ月)	Pugnet, 2016	RCT	GC+RTX	GC+AZA	35	評価不能	26	評価不能	High	欠損データと評価者の自己評価による影響を受けるた

CQ3-1 リスク・バイアスサマリーとグラフ

<u>Outcome</u>	<u>Study ID</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Overall</u>
Death at 28m	MAINRITSAN 2014	+	+	+	+	+	+
Death at 60m	MAINRITSAN 2018	+	+	+	+	+	+
Relapse(major) at 28m	MAINRITSAN 2014	+	+	+	!	+	!
Relapse(major+minor) at 28m	MAINRITSAN 2014	+	+	+	!	+	!
Relapse(major) at 60m	MAINRITSAN 2018	+	+	+	!	+	!
Relapse(major+minor) at 60m	MAINRITSAN 2018	+	+	+	!	+	!
sAE at 28m	MAINRITSAN 2014	+	+	+	!	+	!
sAE at 60m	MAINRITSAN 2018	+	+	+	!	+	!
severe infection at 28m	MAINRITSAN 2014	+	+	+	!	+	!
severe infection at 60m	MAINRITSAN 2018	+	+	+	!	+	!
SF-36 PCS at 24m	Clin Exp Rheumatol 2016	+	+	-	!	+	-
SF-36 MCS at 24m	Clin Exp Rheumatol 2016	+	+	-	!	+	-

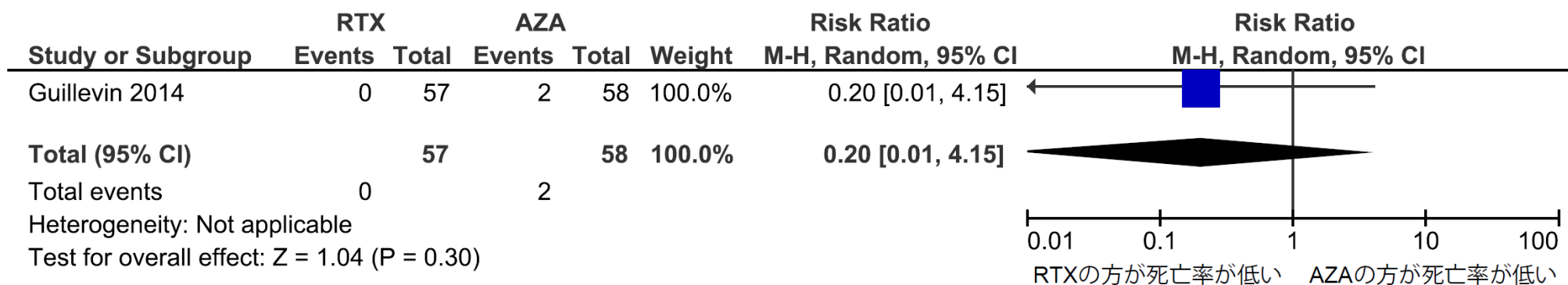
+ Low risk
! Some concerns
- High risk

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

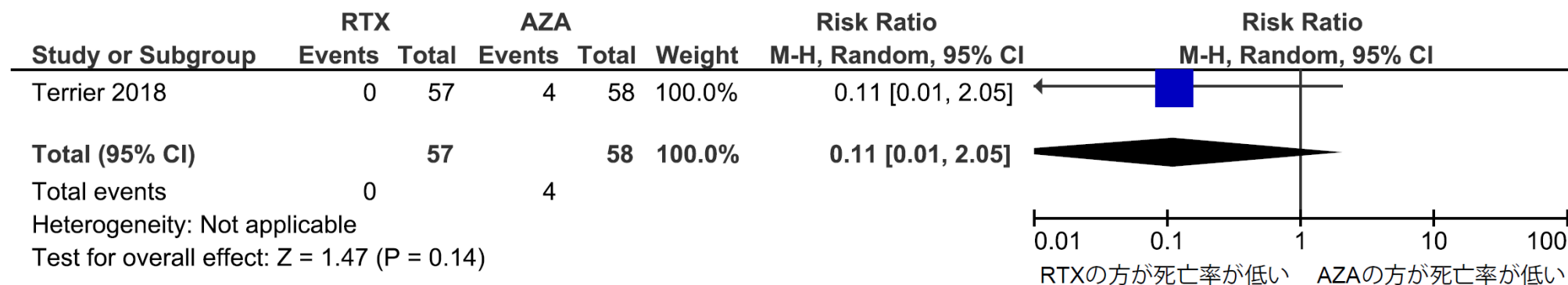


CQ3-1 フォレストプロット

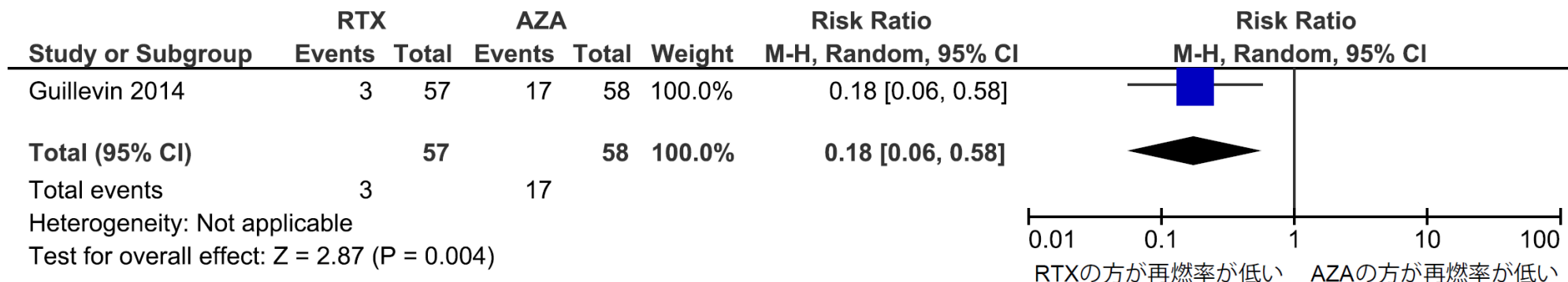
◆CQ3-1:フォレストプロット 死亡(12 か月)



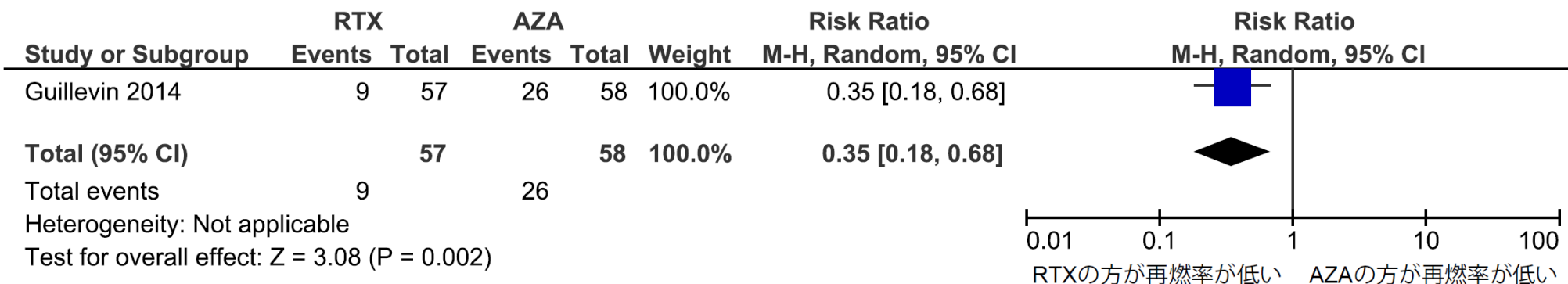
◆CQ3-1:フォレストプロット 死亡(60 か月)



◆CQ3-1: フォレストプロット 再燃(major) (28 か月)



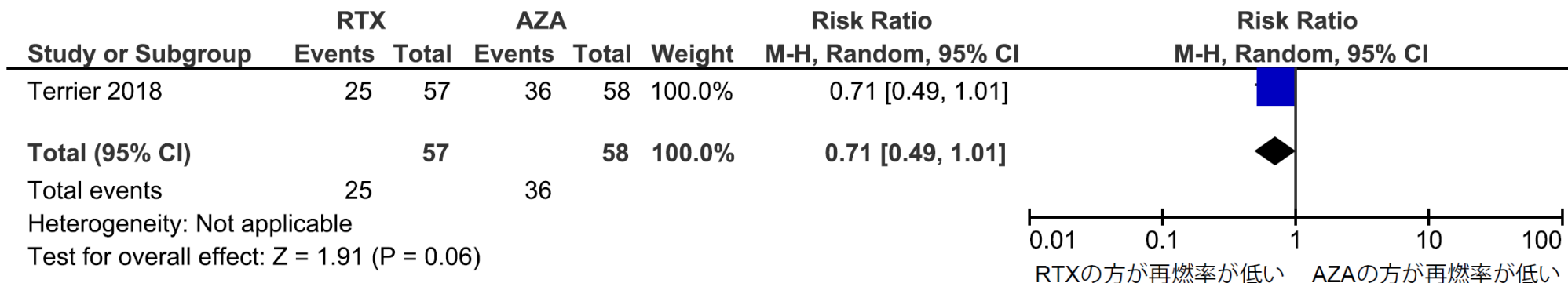
◆CQ3-1: フォレストプロット 再燃(major+minor) (28 か月)



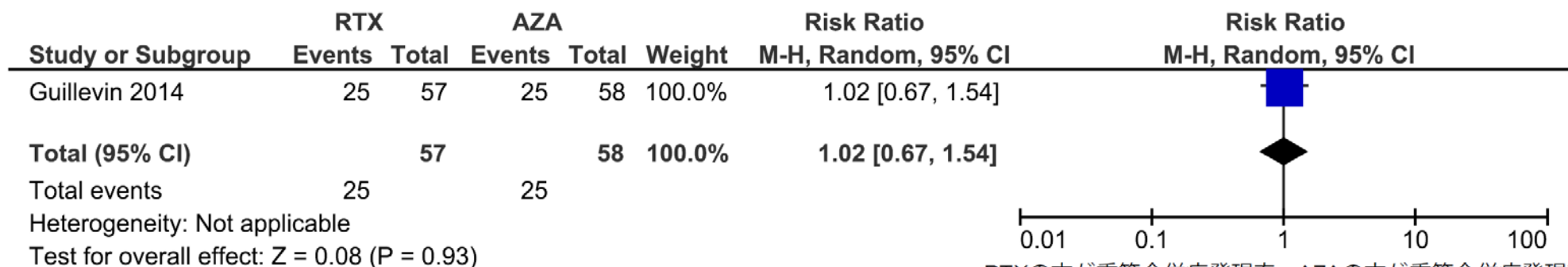
◆CQ3-1: フォレストプロット 再燃(major) (60 か月)



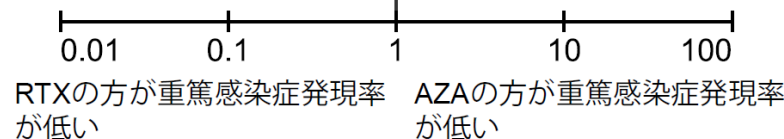
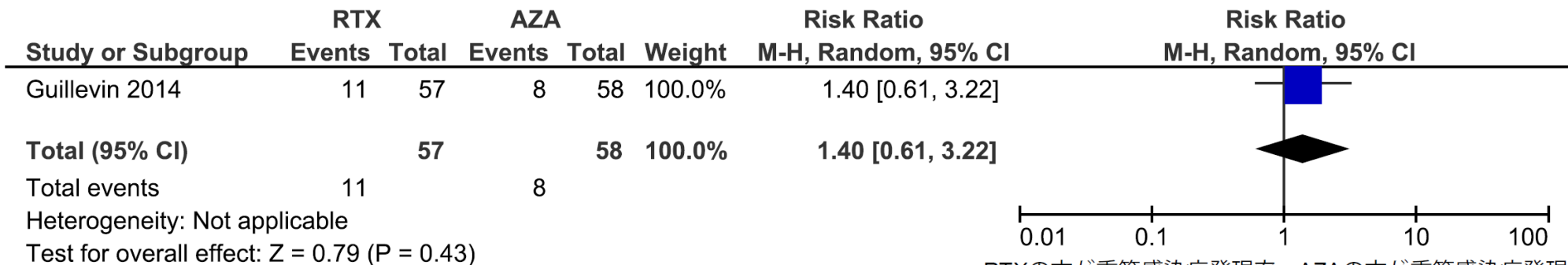
◆CQ3-1: フォレストプロット 再燃(major+minor) (60 か月)



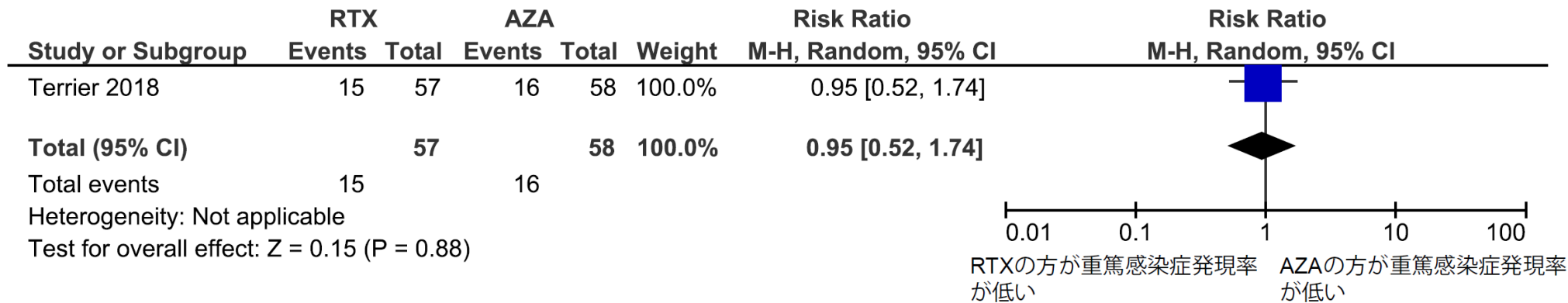
◆CQ3-1: フォレストプロット 重篤合併症(28 か月)



◆CQ3-1: フォレストプロット 重篤感染症(28 か月)



◆CQ3-1: フォレストプロット 重篤感染症(60 か月)



CQ3-1 結果のまとめ (SoF) テーブル (RCT)

CQ3-1: MPA/GPA 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？

Intervention: RTX
Comparison: AZA

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with AZA	Risk with RTX				
死亡 (28 ヶ月)	Study population		RR 0.20 (0.01 to 4.15)	115 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ¹	
	34 per 1,000	6 per 1,000 (0 to 142)				
死亡 (60 ヶ月)	Study population		RR 0.11 (0.01 to 2.05)	115 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ¹	
	69 per 1,000	8 per 1,000 (0 to 141)				
再燃 (major) (28 ヶ月)	Study population		RR 0.18 (0.06 to 0.58)	115 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
	293 per 1,000	53 per 1,000 (17 to 170)				
再燃 (major+minor) (28 ヶ月)	Study population		RR 0.35 (0.18 to 0.68)	115 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
	448 per 1,000	17 per 1,000 (80 to 304)				
再燃 (major) (60 ヶ月)	Study population		RR 0.53 (0.31 to 0.90)	115 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
	466 per 1,000	247 per 1,000 (144 to 418)				
再燃 (major+minor) (60 ヶ月)	Study population		RR 0.71 (0.49 to 1.01)	115 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
	621 per 1,000	441 per 1,000 (304 to 626)				
重篤合併症発現 (28 ヶ月)	Study population		RR 1.02 (0.67 to 1.54)	115 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²	
	431 per 1,000	440 per 1,000 (289 to 664)				
重篤感染症発現 (28 ヶ月)	Study population		RR 1.40 (0.61 to 3.22)	115 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²	
	138 per 1,000	193 per 1,000 (84 to 444)				

CQ3-1 結果のまとめ (SoF) テーブル (RCT)

CQ3-1: MPA/GPA 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？

Intervention: RTX
Comparison: AZA

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with AZA	Risk with RTX				
重篤感染症発現 (60 ヶ月)	Study population		RR 0.95 (0.52 to 1.74)	115 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²	
	276 per 1,000	262 per 1,000 (143 to 480)				
SF-36 PCS 改善 (24 ヶ月)	Study population		-	61 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ³	
SF-36 MCS 改善 (24 ヶ月)	Study population		-	61 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ³	

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

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

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

1: アウトカムの発生が両群合わせて最適情報量を満たさないため

2: 効果推定値の信頼区間が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: 欠損データと評価者の自己評価による影響を受けるため.