

## MPA/GPA 推奨⑩⑪ 推奨作成関連資料

CQ3-2 エビデンスプロファイル

CQ3-2 Evidence to Decision テーブル

CQ3-2 文献検索式と文献選択

CQ3-2 アブストラクトテーブル (RCT)

CQ3-2 リスク・バイアステーブル (RCT)

CQ3-2 リスク・バイアスサマリーとグラフ

CQ3-2 フォレストプロット (RCT)

CQ3-2 結果のまとめ (SoF) テーブル (RCT)

CQ3-3 エビデンスプロファイル

CQ3-3 Evidence to Decision テーブル

CQ3-3 文献検索式と文献選択

CQ3-3 アブストラクトテーブル (RCT)

CQ3-3 リスク・バイアステーブル (RCT)

CQ3-3 リスク・バイアスサマリーとグラフ

CQ3-3 フォレストプロット (RCT)

CQ3-3 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

## CQ3-2 エビデンスプロファイル

### ◆CQ3-2 MPA/GPA の寛解維持治療では、リツキシマブの定期的投与と末梢血 B 細胞数/ANCA 値に応じた投与のどちらが有用か？

Certainty assessment							No. of patients		Effect		Certainty	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Tailored RTX	Fixed RTX	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
死亡 (28 か月)												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	not serious	not serious	very serious <sup>2</sup>	none	1/81 (1.2%)	3/81 (3.7%)	RR 0.33 (0.04 to 3.14)	25 fewer per 1,000 (from 36 fewer to 79 more)	⊕○○○ VERY LOW	重大
再燃 (28 か月)												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	not serious	not serious	serious <sup>3</sup>	none	13/81 (16.0%)	8/81 (9.9%)	RR 1.63 (0.71 to 3.71)	62 more per 1,000 (from 29 fewer to 268 more)	⊕⊕○○ LOW <sup>1,3</sup>	重大
重篤な有害事象 (28 か月)												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	not serious	not serious	serious <sup>3</sup>	none	26/81 (32.1%)	31/81 (38.3%)	RR 0.84 (0.55 to 1.28)	61 fewer per 1,000 (from 172 fewer to 107 more)	⊕⊕○○ LOW <sup>1,3</sup>	重大
重篤な感染症 (28 か月)												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	not serious	not serious	not serious	none	9/81 (11.1%)	16/81 (19.8%)	RR 0.56 (0.26 to 1.20)	87 fewer per 1,000 (from 146 fewer to 40 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>1</sup>	重大
不可逆的な臓器障害 (VDI) (28 か月)												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	not serious	not serious	not serious	none	81 (1.99±1.57) <sup>4</sup>	81 (2.09±1.97) <sup>4</sup>	—	MD 0.1 lower (0.65 lower to 0.45 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>1</sup>	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: 介入群に偏ってプロトコルからの逸脱がありアウトカムの発生に影響した可能性がある (High risk).

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 (0.75, 1.25) をまたいでいる、イベント数が両群併せて 5 件以下。

3: 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 (0.75, 1.25) をまたいでいる。

4: 両群に有意差なし。

## Evidence to Decision テーブル

CG3-2 ANCA 関連血管炎の寛解維持治療では、リツキシマブの定期的投与と末梢血 B 細胞数/ANCA 値に応じた投与のどちらが有用か？

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	AAV ではしばしば再燃を生じる。RTX は AAV に対して保険収載されている。さらに末梢血 B 細胞を反映する CD19 の測定もかのである。AAV の寛解維持治療に対する RTX の投与タイミングについて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 type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input checked="" type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	RTX の定期投与 (Fixed RTX) と末梢血 B 細胞数/ANCA 値に応じた投与 (Tailored RTX) の比較で、  重大なアウトカムについて、 1. 死亡 (28 か月) に関する介入群 (Tailored RTX) の効果推定値は 1,000 人当たり 25 減少 (-36~79), NNT 40 であった。 2. 再燃 (28 か月) に関する介入群 (Tailored RTX) の効果推定値は 1,000 人当たり 62 増加 (-29~268), NNT 16.4 であった。  以上より、死亡は Tailored RTX のほうが Fixed RTX よりもやや優れる方向にあったが、再燃は Fixed RTX のほうが優れる方向にあった。得られる効果の程度より、望ましい効果はさまざまとした。	
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	<p>RTXの定期投与（Fixed RTX）と末梢血B細胞数/ANCA値に応じた投与（Tailored RTX）の比較で、</p> <p>重大なアウトカムについて、</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 重篤な有害事象に関する介入群（Tailored RTX）の効果推定値は1,000人当たり61減少（-172～107）、NNT 16.1であった。</li> <li>2. 重篤な感染症に関する介入群（Tailored RTX）の効果推定値は1,000人当たり87減少（-146～40）、NNT 11.5であった。</li> </ol> <p>以上より、重篤な有害事象および重篤な感染症はTailored RTXのほうがFixed RTXよりもやや優れる方向にあった。得られる効果の程度より、望ましい効果は「小さい」とした。</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 checked="" type="radio"/> 非常に弱い <input type="radio"/> 弱 <input 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、非常に弱い（非常に低い）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>主要なアウトカムについて重要な不確実性またはばらつきはおそらくないと考える。</p> <p>『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 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 checked="" type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>28か月後の「死亡」、「重篤な有害事象」、「重篤な感染症」は介入群（Tailored RTX）のほうが対照群（Fixed RTX）よりもリスクが低い、「再燃」はリスクが高い。</p> <p>以上より、望ましい効果と望ましくない効果のバランスは「さまざま」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 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 checked="" type="radio"/> 採用研究なし	寛解維持治療における Tailored RTX と Fixed RTX の費用対効果を検討した根拠となるエビデンスはない。	対照群と介入群でのリツキシマブ総投与量の評価がされていないこと、再燃時のリツキシマブ投与、CD19 測定等費用対効果の評価が十分なされていない。 薬剤費については対照群 (Fixed RTX) では18か月間で RTX (500 mg/回) 132,999 円×4 回=531,996 円である。一方、介入群 (Tailored RTX) では再燃時に RTX を投与するため、薬剤費は不明である。 ANCA, CD19 細胞数, CD20 細胞数, T/B 細胞比の保険適用があり、検査費は4,000 円程度である。 検査費用の負担は大きくないが、再燃すると再寛解のための費用が増加する。
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 type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少 <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 分からない		介入群で RTX 投与回数が少なくなるが、モニタリングのための通院や検査が必要となる。
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 checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない		保険診療で施行可能
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		RTX は顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症に対して保険適用がある。また ANCA, CD19 細胞数, CD20 細胞数, T/B 細胞比は顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽

<p><input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない</p>		<p>腫症に対して保険適用があり、「おそらく、はい」とした。ただし、施設によってはモニタリングのための追加の通院が必要なため対応がしづらい施設もある。</p>
---	--	---

## CQ3-2 文献検索式と文献選択

### ◆Pubmed 検索式

#1 "Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated vasculitis"[mh] OR (("antibodies, antineutrophil cytoplasmic"[mh] OR (antibod\*[tiab] AND (antineutrophil[tiab] OR anti-neutrophil[tiab]) AND cytoplasmic[tiab]) OR anca[tiab]) AND vasculi\*[tiab]) OR "microscopic polyangiitis"[mh] OR "microscopic polyangiitis"[tiab] OR "granulomatosis with polyangiitis"[mh] OR "granulomatosis with polyangiitis"[tiab] OR (wegener\*[tiab] AND granulomatosis[tiab]) OR "churg strauss syndrome"[mh] OR (churg[tiab] AND strauss[tiab]) OR "eosinophilic granulomatosis with polyangiitis"[tiab] OR (renal[tiab] AND vasculi\*[tiab]) OR (small[tiab] AND vessel\*[tiab] AND vasculi\*[tiab]) OR (rapid\*[tiab] AND progress\*[tiab] AND glomerulonephri\*[tiab]) OR (pauci[tiab] AND immune[tiab] AND glomerulonephri\*[tiab]) OR (crescentic[tiab] AND glomerulonephri\*[tiab])

#2 rituximab[mh] OR rituximab[tiab]

#3 ((randomized controlled trial [pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR (clinical trial[pt])) OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab] OR "case control studies"[mh] OR "cohort studies"[mh] NOT ("case reports"[pt] OR "case report\*"[tiab] OR "case series"[tiab])

#4 (English[la] OR Japanese[la]) AND ("2000"[pdat] : "3000"[pdat]) NOT ((animals[mh]) NOT (humans[mh]))

#5 #1 AND #2 AND #3 AND #4

484 Hit (2021/1/15)

Search	Actions	Details	Query	Results	Time
#5	...	>	Search: #1 AND #2 AND #3 AND #4 Sort by: Most Recent	484	00:14:58
#4	...	>	Search: (English[la] OR Japanese[la]) AND ("2000"[pdat] : "3000"[pdat]) NOT ((animals[mh]) NOT (humans[mh])) Sort by: Most Recent	15,320,883	00:13:07
#3	...	>	Search: ((randomized controlled trial [pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR (clinical trial[pt])) OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab] OR "case control studies"[mh] OR "cohort studies"[mh] NOT ("case reports"[pt] OR "case report*"[tiab] OR "case series"[tiab]) Sort by: Most Recent	6,126,693	00:12:56
#2	...	>	Search: rituximab[mh] OR rituximab[tiab] Sort by: Most Recent	24,866	00:12:49
#1	...	>	Search: "Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated vasculitis"[mh] OR (("antibodies, antineutrophil cytoplasmic"[mh] OR (antibod*[tiab] AND (antineutrophil[tiab] OR anti-neutrophil[tiab]) AND cytoplasmic[tiab]) OR anca[tiab]) AND vasculi*[tiab]) OR "microscopic polyangiitis"[mh] OR "microscopic polyangiitis"[tiab] OR "granulomatosis with polyangiitis"[mh] OR "granulomatosis with polyangiitis"[tiab] OR (wegener*[tiab] AND granulomatosis[tiab]) OR "churg strauss syndrome"[mh] OR (churg[tiab] AND strauss[tiab]) OR "eosinophilic granulomatosis with polyangiitis"[tiab] OR (renal[tiab] AND vasculi*[tiab]) OR (small[tiab] AND vessel*[tiab] AND vasculi*[tiab]) OR (rapid*[tiab] AND progress*[tiab] AND glomerulonephri*[tiab]) OR (pauci[tiab] AND immune[tiab] AND glomerulonephri*[tiab]) OR (crescentic[tiab] AND glomerulonephri*[tiab]) Sort by: Most Recent	23,013	00:12:42

## ◆CENTRAL 検索式

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

#2 MeSH descriptor: [Antibodies, Antineutrophil Cytoplasmic] explode all trees

#3 (((antibody antineutrophil cytoplasmic) OR anca) AND vasculitis) OR (microscopic polyangiitis) OR (granulomatosis with polyangiitis) OR (Wegener granulomatosis) OR (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis) OR (churg-strauss syndrome) OR (renal AND vasculitis) OR (small vessel vasculitis) OR (rapidly progressive glomerulonephritis) OR (pauci immune glomerulonephritis) OR (crescentic glomerulonephritis) Word variations have been searched

#4 rituximab

#5 (#1 OR #2 OR #3) AND #4 with Publication Year from 2000 to present , in Trials

282 Hit (2021/1/15)

-	+	#1	MeSH descriptor: [Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis] explode all trees	MeSH ▾	162
-	+	#2	MeSH descriptor: [Antibodies, Antineutrophil Cytoplasmic] explode all trees	MeSH ▾	70
-	+	#3	(((antibody antineutrophil cytoplasmic) OR anca) AND vasculitis) OR (microscopic polyangiitis) OR (granulomatosis with polyangiitis) OR (Wegener granulomatosis) OR (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis) OR (churg-strauss syndrome) OR (renal AND vasculitis) OR (small vessel vasculitis) OR (rapidly progressive glomerulonephritis) OR (pauci immune glomerulonephritis) OR (crescentic glomerulonephritis)) (Word variations have been searched)	S ▾	Limits 1006
-	+	#4	rituximab	Limits	4899
-	+	#5	(#1 OR #2 OR #3) AND #4 with Publication Year from 2000 to present , in Trials	Limits	282



## ◆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 顕微鏡的多発血管炎/TH or 多発血管炎性肉芽腫症/TH or ウェゲナー肉芽腫/AL or 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/TH or チャーグストラウス症候群/AL or アレルギー性肉芽腫性血管炎/AL or (腎限局/AL and (血管炎/TH or 血管炎/AL)) or anca 関連腎炎/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

#2 Rituximab/TH or Rituximab/AL or リツキシマブ/AL

#3 (LA=日本語) and (PT=症例報告・事例除く) and (PT=原著論文) and (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) and (PDAT=2000/1/1://)

#4 #1 and #2 and #3  
2 Hit (2021/1/15)

#1	<input type="checkbox"/> 血管炎-抗好中球細胞質抗体関連/TH or anca 関連血管炎/AL or 顕微鏡的多発血管炎/TH or 多発血管炎性肉芽腫症/TH or ウェゲナー肉芽腫/AL or 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/TH or チャーグストラウス症候群/AL or アレルギー性肉芽腫性血管炎/AL or (腎限局/AL and (血管炎/TH or 血管炎/AL)) or anca 関連腎炎/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	18,949
#2	<input type="checkbox"/> Rituximab/TH or Rituximab/AL or リツキシマブ/AL	12,224
#3	<input type="checkbox"/> (LA=日本語) and (PT=症例報告・事例除く) and (PT=原著論文) and (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) and (PDAT=2000/1/1://)	142,397
#4	<input type="checkbox"/> #1 and #2 and #3	2

## <EBMASE>

#1 'anca associated vasculitis'/exp OR (('neutrophil cytoplasmic antibody'/exp OR (antibod\*:ab,ti AND (antineutrophil:ab,ti OR 'anti neutrophil':ab,ti) AND cytoplasmic:ab,ti) OR anca:ab,ti) AND vasculi\*:ab,ti) OR 'microscopic polyangiitis'/exp OR 'microscopic polyangiitis':ab,ti OR 'wegener granulomatosis'/exp OR 'wegener\* granulomatosis':ab,ti OR 'granulomatosis with polyangiitis':ab,ti OR 'churg strauss syndrome'/exp OR (churg:ab,ti AND strauss:ab,ti) OR 'eosinophilic granulomatosis with polyangiitis':ab,ti OR (renal:ab,ti AND vasculi\*:ab,ti) OR (small:ab,ti AND vessel\*:ab,ti AND vasculi\*:ab,ti) OR (rapid\*:ab,ti AND progress\*:ab,ti AND glomerulonephri\*:ab,ti) OR (pauci:ab,ti AND immun\*:ab,ti AND glomerulonephri\*:ab,ti) OR (crescentic:ab,ti AND glomerulonephri\*:ab,ti)

#2 'rituximab'/mj OR rituximab:ab,ti

#3 ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled clinical trial'/exp OR 'clinical trial'/exp OR 'drug therapy'/exp OR randomly:ab,ti OR randomized:ab,ti OR placebo:ab,ti OR trial:ab,ti OR groups:ab,ti OR 'case control study'/exp OR 'cohort study'/exp) NOT ('case report'/exp OR 'case study'/exp OR 'case report':ab,ti OR 'case study':ab,ti OR 'case series':ab,ti)

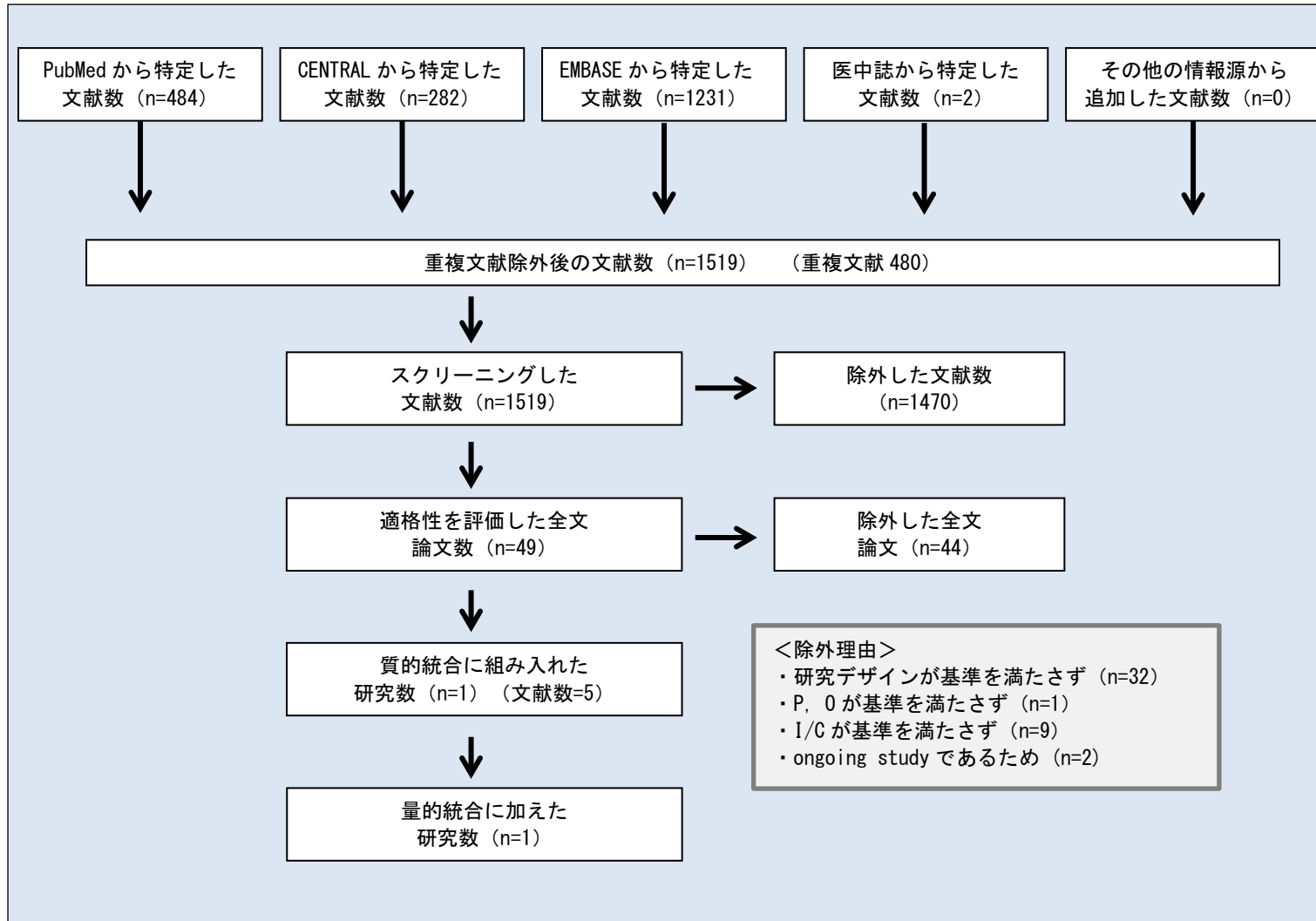
#4 (english:la OR japanese:la) AND [2000-3000]/py NOT ('animal'/exp NOT 'human'/exp)

#5 [embase]/lim

#6 #1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5  
1231 Hit (2021/1/15)

<input type="checkbox"/>	#6	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5	1,231
<input type="checkbox"/>	#5	[embase]/lim	26,843,553
<input type="checkbox"/>	#4	('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled clinical trial'/exp OR 'clinical trial'/exp OR 'drug therapy'/exp OR randomly:ab,ti OR randomized:ab,ti OR placebo:ab,ti OR trial:ab,ti OR groups:ab,ti OR 'case control study'/exp OR 'cohort study'/exp) NOT ('case report'/exp OR 'case study'/exp OR 'case report':ab,ti OR 'case study':ab,ti OR 'case series':ab,ti)	7,031,419
<input type="checkbox"/>	#3	(english:la OR japanese:la) AND [2000-3000]/py NOT ('animal'/exp NOT 'human'/exp)	19,443,156
<input type="checkbox"/>	#2	'rituximab'/mj OR rituximab:ab,ti	48,664
<input type="checkbox"/>	#1	'anca associated vasculitis'/exp OR 'anca associated vasculitis':ab,ti OR (('neutrophil cytoplasmic antibody'/exp OR 'neutrophil cytoplasmic antibody':ab,ti AND (antineutrophil:ab,ti OR 'anti neutrophil':ab,ti) AND cytoplasmic:ab,ti) OR anca:ab,ti) AND vasculi*:ab,ti) OR 'microscopic polyangiitis'/exp OR 'microscopic polyangiitis':ab,ti OR 'wegener granulomatosis'/exp OR 'wegener* granulomatosis':ab,ti OR 'granulomatosis with polyangiitis':ab,ti OR 'churg strauss syndrome'/exp OR (churg:ab,ti AND strauss:ab,ti) OR 'eosinophilic granulomatosis with polyangiitis':ab,ti OR (renal:ab,ti AND vasculi*:ab,ti) OR (small:ab,ti AND vessel*:ab,ti AND vasculi*:ab,ti) OR (rapid*:ab,ti AND progress*:ab,ti AND glomerulonephri*:ab,ti) OR (pauci:ab,ti AND immun*:ab,ti AND glomerulonephri*:ab,ti) OR (crescentic:ab,ti AND glomerulonephri*:ab,ti)	38,668

◆文献選択



## CQ3-2 アブストラクトテーブル

### CQ3-2 MPA/GPA の寛解維持治療では、リツキシマブの定期的投与と末梢血 B 細胞数/ANCA 値に応じた投与のどちらが有用か？

◆Charles P, et al. Ann Rheum Dis. 2018;77(8):1143-1149.

試験デザイン	RCT (open-label, two-group, parallel design, randomized trial) MAINRITSAN-2 試験
主な実施国	162 patients from 59 centers in France
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>● GPA または MPA (CHCC 分類 1944 で定義) を初発ないし再発した 18 歳以上の患者で、標準的な寛解導入療法 (グルココルチコイド+CY or MTX or RTX のいずれかを併用していることと定義) により完全寛解 (BVAS=0 と定義) を達成していること</li> <li>● シクロホスファミドやメトトレキサート最終投与から 1 か月、RTX 最終投与から 4~6 か月経過していること</li> </ul>
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 他の全身性血管炎、感染症や悪性腫瘍に伴う二次性血管炎</li> <li>● フランスのガイドラインに準拠しない寛解導入療法を受けた</li> <li>● 血管炎の活動性が残存</li> <li>● 文書による同意が取得できないまたは拒否した</li> <li>● コンプライアンス不良</li> <li>● 試験薬に対するアレルギーや過敏症</li> <li>● 妊娠や授乳中</li> <li>● HIV/HBV/HCV 感染症</li> <li>● 組み入れ前 3 か月間における重篤な感染症</li> <li>● 血管炎の診断 5 年間における悪性腫瘍の既往</li> <li>● 組み入れ前の 4 週間における別の臨床試験への参加</li> <li>● 有害事象のリスクを高めうる、ないしは試験薬投与やプロトコール通りの追跡調査の妨げとなりうる医学的・精神的な障害を有する</li> <li>● 重症免疫不全</li> <li>● 組み入れ前 4 週間における生ワクチンの接種</li> <li>● 重症 COPD (VEMS &lt; 50 % or dyspnea grade III)</li> <li>● 慢性心不全 (NYHA III or IV)</li> <li>● 最近の急性冠症候群 (血管炎によらないもの)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>● フランスの健康保険に加入していない</li> </ul> <p>(論文中には記載なく、プロトコールにのみ記載がある除外基準：チャージ・ストラウス症候群、組み入れ前 4 週間におけるコントロール不良のウイルス・細菌・真菌・抗酸菌感染症、組み入れ前 1 年間における深部感染症 (筋膜炎・骨髄炎・化膿性関節炎)、慢性の重症感染症や再発性の感染症、重症感染症の原因となる基礎疾患)</p>
介入方法	<p>①介入群 (Individually-tailored group) 【81 例】</p> <p>割付時に RTX 500mg を投与し、以降 3 か月ごとに採血を行い、ANCA が陽転化ないし 2 倍以上に上昇した場合、または CD19 陽性 B 細胞数が <math>0/\text{mm}^3</math> を超えた場合に再投与を行う (再投与は 18 か月後まで可能)。</p> <p>②コントロール群 (Fixed-schedule group) 【81 例】</p> <p>割付時と 14 日後に RTX 500mg を投与し、以降は 6 か月後、12 か月後、18 か月後に RTX 500 mg を投与する。</p>
観察期間	28 か月
寛解、再燃などの定義	<p>再燃：AAV による症状の新規出現 or 悪化 (すなわち BVAS&gt;0)</p> <p>重症再燃：生命を脅かさないし重要臓器病変を伴うもの</p> <p>軽症再燃：上記以外の再燃</p>
評価可能なアウトカムと評価時期	<p>28 か月後の死亡割合、28 か月後の再燃割合、28 か月後の重篤合併症の発現割合、28 か月後の重篤感染症の発現割合、28 か月後の不可逆的な臓器障害 (VDI)</p> <p>(患者 QOL：SF-36 の収集についてプロトコールに記載あるが報告なし)</p>
参加者の年齢 (平均など)	<p>平均年齢：60.5 歳</p> <p>介入群：62 歳 (SD=14)、コントロール群：59 歳 (SD=13)</p>
参加者の基礎疾患内訳	<p>GPA：117 例 (72%)、MPA：45 例 (28%)</p> <p>初発：104 例 (64%)、再発：58 例 (36%)</p>
腎病変患者の割合 (記載あれば)	72% (116 人)：今回のエピソード時における腎病変の割合
腎病変 (Cr など) 程度	<p>GFR 平均値(SD)：介入群 55.6 (27.3) mL/min/1.73 m<sup>2</sup>、</p> <p>コントロール群の GFR：58.9 (27.0) mL/min/1.73 m<sup>2</sup></p>

CQ3-2 リスク・バイアステーブル

CQ3-2 MPA/GPAの寛解維持治療では、リツキシマブの定期的投与と末梢血B細胞数/ANCA値に応じた投与のどちらが有用か？

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か月)	Charles 2018	RCT	Tailored	Fixed	81	1	81	3	High	評価者以外是非盲検であり、tailored armで10人の被験者がプロトコール通りの再投与を受けておらず、死亡リスクの推定に影響した可能性がある。
再燃 (28か月)	Charles 2018	RCT	Tailored	Fixed	81	13	81	8	High	評価者以外是非盲検であり、tailored armで10人の被験者がプロトコール通りの再投与を受けておらず、再燃の増加に影響した可能性がある。
重篤合併症発現 (28か月)	Charles 2018	RCT	Tailored	Fixed	81	26	81	31	High	評価者以外是非盲検であり、tailored armで10人の被験者がプロトコール通りの再投与を受けておらず、重篤合併症の発現に影響した可能性がある。
重篤感染症発現 (28か月)	Charles 2018	RCT	Tailored	Fixed	81	9	81	16	High	評価者以外是非盲検であり、tailored armで10人の被験者がプロトコール通りの再投与を受けておらず、重篤感染症の発現に影響した可能性がある。
不可逆的な臓器障害 (VDI) (mean ±SD) (28か月)	Charles 2018	RCT	Tailored	Fixed	81	OM: 1.64 ± 1.41 28M: 1.99 ± 1.57	81	OM: 1.86 ± 1.70 28M: 2.09 ± 1.97	High	評価者以外是非盲検であり、tailored armで10人の被験者がプロトコール通りの再投与を受けておらず、VDIの増加に影響した可能性がある。

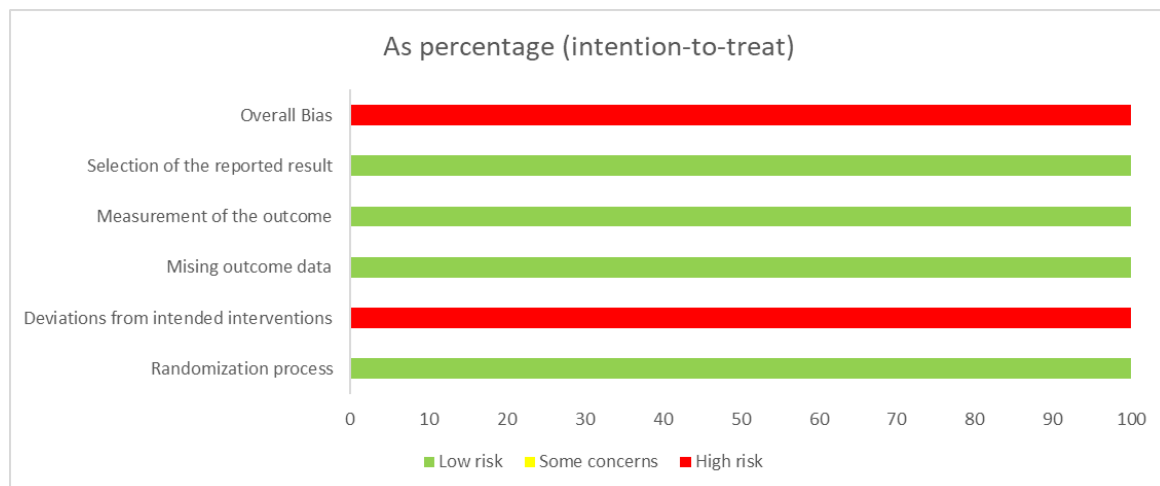
## CQ3-2 リスク・バイアスサマリーとグラフ

### ◆CQ3-2: Risk of Bias 死亡

	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Charles 2018	+	-	+	+	+	-

- + 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

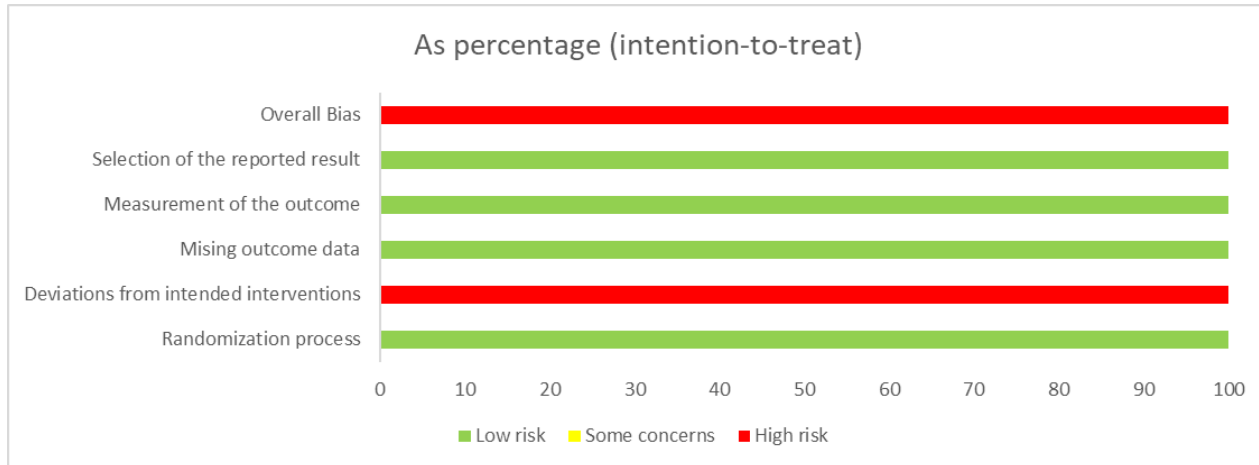


◆CQ3-2: Risk of Bias 再燃

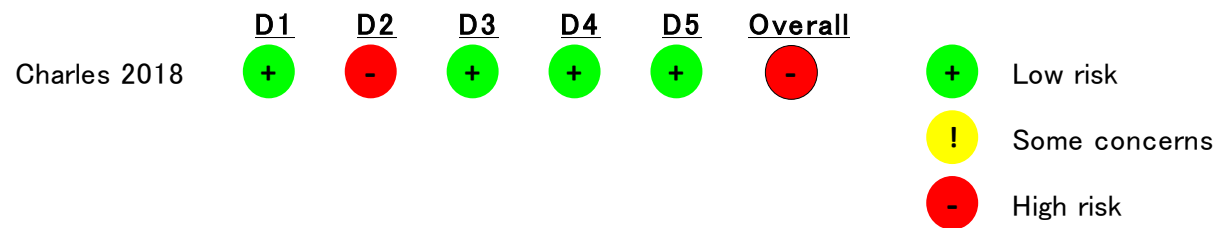
	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Charles 2018	+	-	+	+	+	-

- + Low risk
- ! Some concerns
- High risk

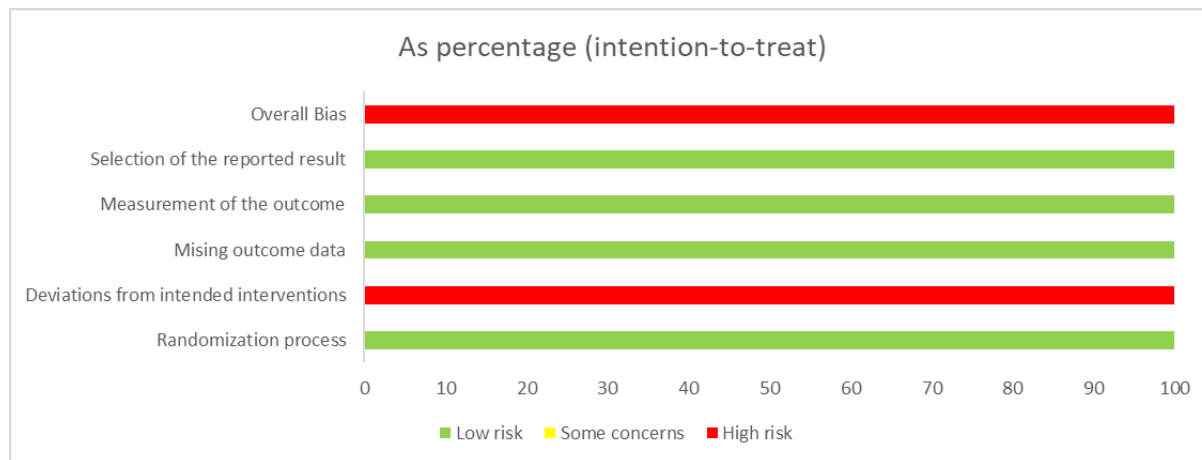
- D1 Randomisation process
- D2 Deviations from the intended interventions
- D3 Missing outcome data
- D4 Measurement of the outcome
- D5 Selection of the reported result



◆CQ3-2: Risk of Bias 図 重篤な有害事象



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



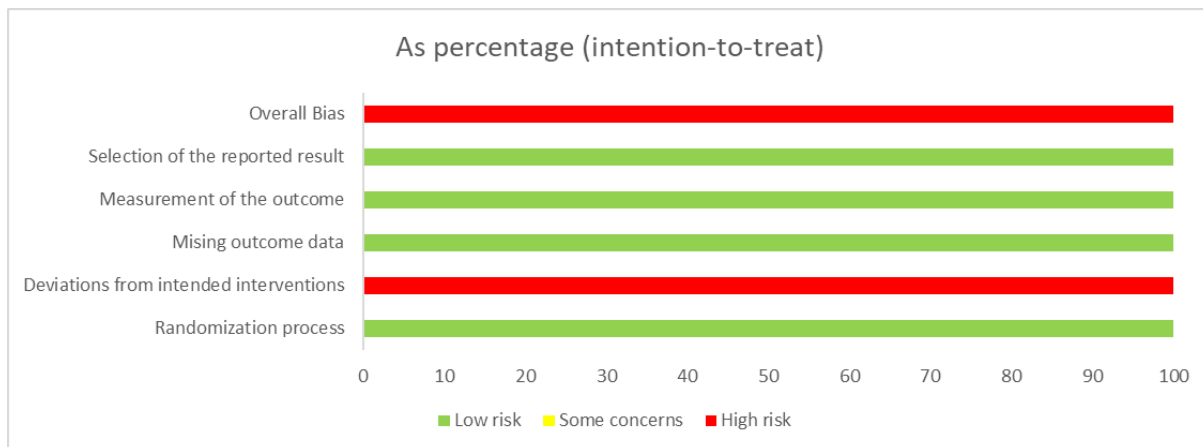


◆CQ3-2: Risk of Bias 図 重篤感染症発現

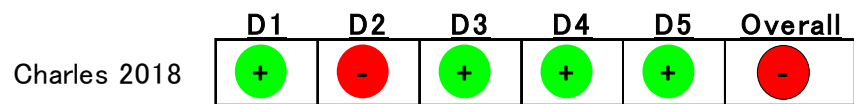
	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Charles 2018	+	-	+	+	+	-

- + Low risk
- ! Some concerns
- High risk

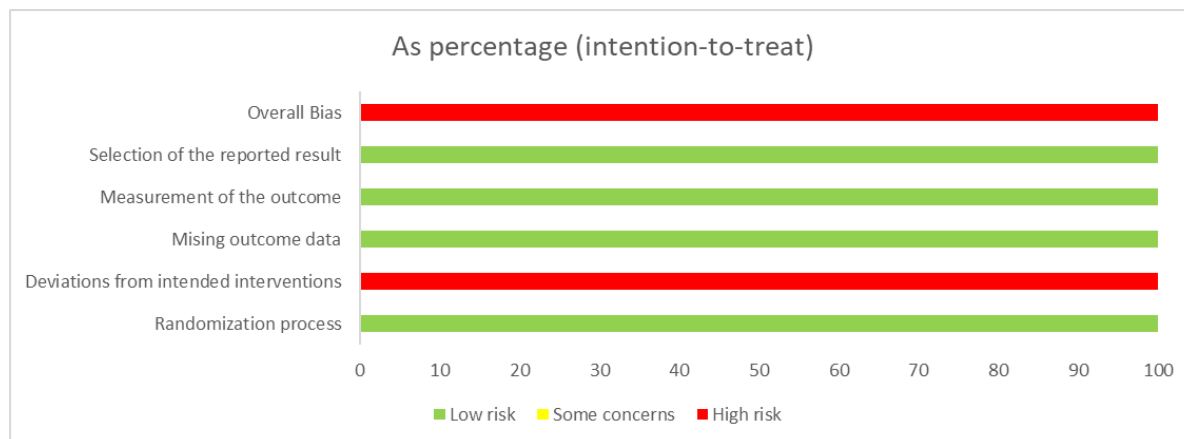
- D1 Randomisation process
- D2 Deviations from the intended interventions
- D3 Missing outcome data
- D4 Measurement of the outcome
- D5 Selection of the reported result



◆CQ3-2: Risk of Bias 図 不可逆的な臓器障害(VDI)

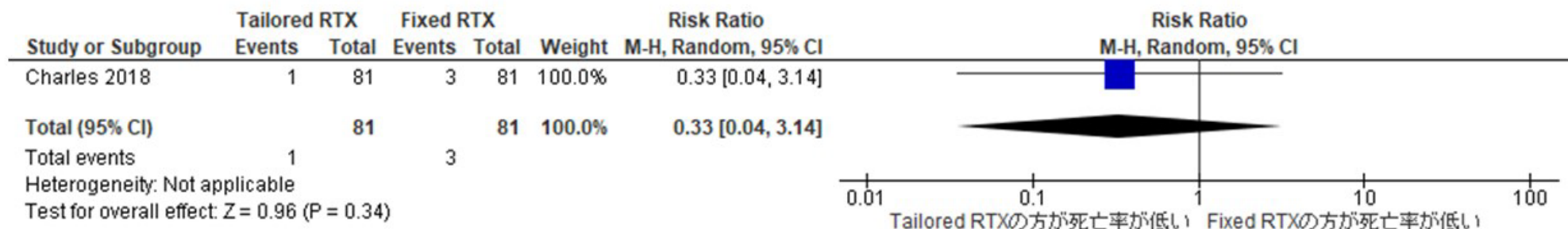


- D1 Randomisation process
- D2 Deviations from the intended interventions
- D3 Missing outcome data
- D4 Measurement of the outcome
- D5 Selection of the reported result

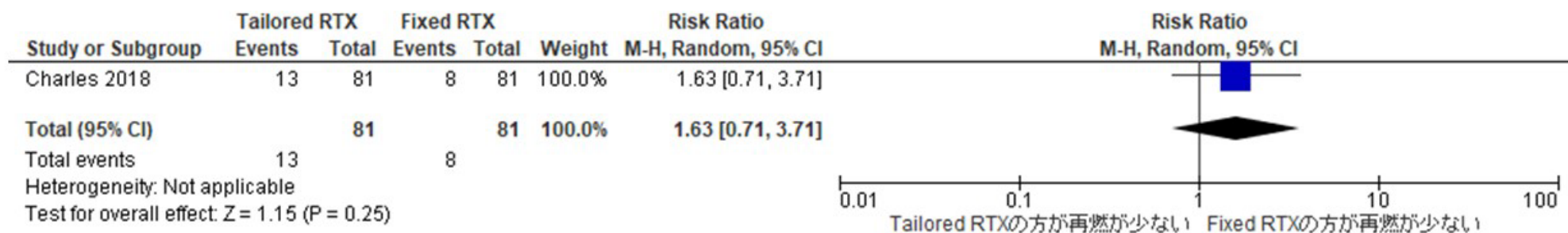


## CQ3-2 フォレストプロット

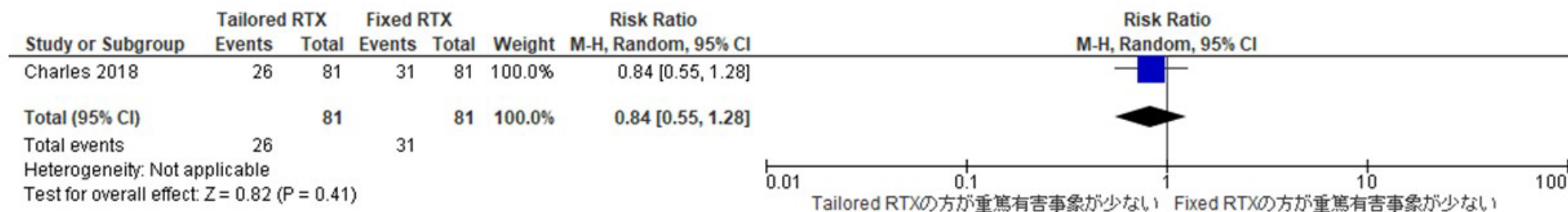
### ◆CQ3-2:フォレストプロット 死亡(28 か月)



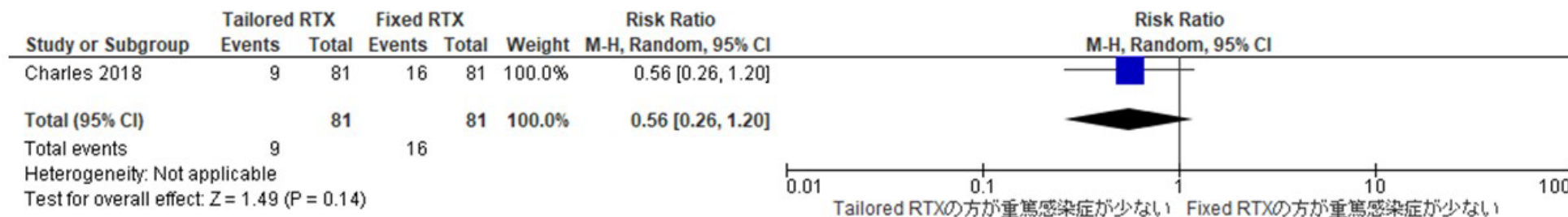
### ◆CQ3-2:フォレストプロット 再燃(28 か月)



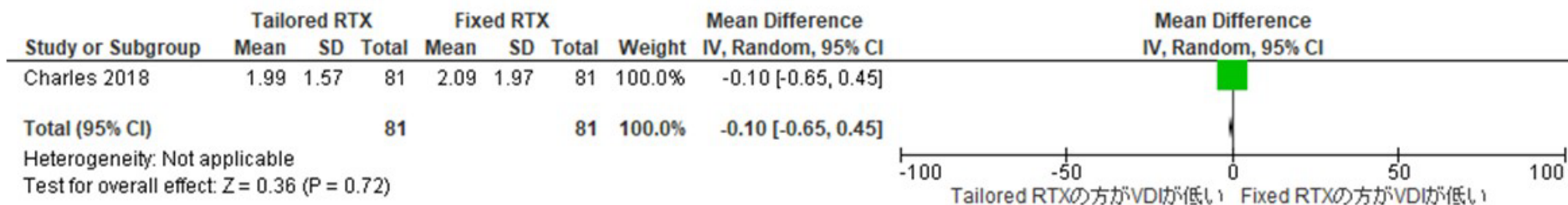
◆CQ3-2: フォレストプロット 重篤有害事象(28 か月)



◆CQ3-2: フォレストプロット 重篤感染症(28 か月)



◆CQ3-2: フォレストプロット VDI(28 か月)



## CQ3-2 結果のまとめ (SoF) テーブル

### CQ3-2 : MPA/GPA の寛解維持治療では、リツキシマブの定期的投与と末梢血 B 細胞数/ANCA 値に応じた投与のどちらが有用か？

Patient or population: AAV

Intervention: Tailored RTX

Comparison: Fixed RTX

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Fixed RTX	Risk with Tailored RTX				
死亡 (28 か月)	37 per 1,000	<b>12 per 1,000</b> (1 to 116)	RR 0.33 (0.04 to 2.14)	162 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW <sup>1,2,3</sup>	
再燃 (28 か月)	99 per 1,000	<b>161 per 1,000</b> (70 to 366)	RR 1.63 (0.71 to 3.71)	162 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW <sup>1,2</sup>	
重篤合併症発現 (28 か月)	383 per 1,000	<b>321 per 1,000</b> (210 to 490)	RR 0.84 (0.55 to 1.28)	162 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW <sup>1,2</sup>	
重篤感染症発現 (28 か月)	198 per 1,000	<b>111 per 1,000</b> (51 to 237)	RR 0.56 (0.26 to 1.20)	162 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>1</sup>	
不可逆的な臓器障害 (VDI) (28 か月) "	The mean VDI (28M) was <b>2.09</b>	<b>MD 0.1 lower</b> (0.65 lower to 0.45 higher)	-	162 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>1</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

## Explanations

1. 介入群に偏ってプロトコールからの逸脱がありアウトカムの発生に影響した可能性がある
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 (0.75, 1.25) をまたいでいる
3. イベント数が両群併せて 5 件以下

### CQ3-3 エビデンスプロファイル

#### ◆CQ3-3 MPA/GPA の寛解維持治療では、リツキシマブの短期間投与と長期間投与のどちらが有用か？

Certainty assessment							No. of patients		Effect		Certainty	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	RTX	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
死亡 (28 か月)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	Very serious <sup>1</sup>	none	0/50 (0%)	0/47 (0%)	推定不可	0 per 1,000	⊕⊕○○ Low <sup>1</sup>	重大
再燃 (28 か月)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	2/50 (4.0%)	12/47 (25.5%)	RR 0.16 (0.04 to 0.66)	214 fewer per 1,000 (from 245 fewer to 87 fewer)	⊕⊕⊕⊕ High	重大
不可逆的な臓器障害 (VDI) (28 か月)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	50	47	—	MD 0.5 higher (0.18 lower to 1.18 higher)	⊕⊕⊕⊕ High	重要
QOL (SF-36 PFS 改善) (28 か月)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	46	43	—	MD 2.2 lower (11.52 lower to 7.12 higher)	⊕⊕⊕⊕ High	重大
QOL (SF-36 MCS 改善) (28 か月)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	46	43	—	MD 1.7 lower (10.73 lower to 7.33 higher)	⊕⊕⊕⊕ High	重大
重篤な有害事象 (28 か月)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>2</sup>	none	12/50 (24.0%)	14/47 (29.8%)	RR 0.81 (0.42 to 1.56)	59 fewer per 1,000 (from 185 fewer to 139 more)	⊕⊕⊕○ Moderate <sup>2</sup>	重大
重篤な感染症 (28 か月)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>2</sup>	none	6/50 (12.0%)	4/47 (8.5%)	RR 1.41 (0.42 to 4.69)	35 more per 1,000 (from 49 fewer to 314 more)	⊕⊕⊕○ Moderate <sup>2</sup>	重大

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: アウトカムの発生が両群併せて5件以下。

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 (0.75, 1.25) をまたいでいる。

### CQ3-3 Evidence to Decision テーブル

#### CQ3-3 ANCA 関連血管炎の寛解維持治療では、リツキシマブ短期間投与とリツキシマブ長期間投与のどちらが有用か？

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 checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	AAV ではしばしば再燃を生じるため、寛解維持治療として、RTX の短期間投与と長期間投与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 checked="" type="radio"/> 大きい <input 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	RTX の介入群（長期投与； RTX 群）と対照群（短期投与； placebo 群）の比較で、 重大なアウトカムについて、 1. 死亡（28 か月）は、介入群（RTX 群）と対照群（placebo 群）のいずれも 0 例であり推定不可であった。 2. 再燃（28 か月）は、介入群の対照群（短期投与群）に対する効果推定値は、1,000 人当たり 214 人減少（-245~-87），NNT 25 であった。 3. QOL（SF-36）は、Physical functioning scale 改善で介入群の対照群（短期投与群）に対する効果推定値は MD 2.2 低下（-11.52~7.12），Mental component scale で MD 1.7 低下（-10.73~7.33）であった。 重要なアウトカムについて、 1. 不可逆的な臓器障害（VDI）は、介入群の対照群（短期投与群）に対する効果推定値は MD 0.5 増加（-0.18~1.18）であった。 以上より、望ましい効果は「大きい」と判断した。	
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 type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input checked="" type="radio"/> さまざま	RTX の介入群（長期投与； RTX 群）と対照群（短期投与； placebo 群）の比較で 重大なアウトカムについて、 重篤な有害事象に関する介入群（RTX 群）の効果推定値は 1,000 人当たり 59 人減少（-185~139），NNT 15.9 であった。	



○ 分からない	重症感染症に関する介入群 (RTX 群) の効果推定値は 1,000 人当たり 35 人増加 (-49~314), NNT 28.6 であった。 以上より、望ましくない効果は、「さまざま」と判断した。	
<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> <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	<b>リサーチエビデンス</b> 死亡に関しては、アウトカムの発生がないことから推奨作成の判断材料とはならない。 死亡以外の「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。	<b>追加的考察</b>
<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> <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	<b>リサーチエビデンス</b> 主要な重大アウトカムに対して、重要な不確実性やばらつきはないと考えられる。 『ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017』36 ページ 図 5 参照	<b>追加的考察</b>
<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> <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	<b>リサーチエビデンス</b> 28 か月後の「再燃」は介入群 (RTX 群) のほうが対照群 (placebo 群) よりもリスクが低い。「重篤な有害事象」「不可逆的な臓器障害 (VDI)」「QOL (SF-36)」「重篤な感染症」はさまざまである。 以上より、効果のバランスは「介入が優れている」とした。	<b>追加的考察</b>
<b>基準 7. 費用対効果</b> 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？		
<b>判断</b> <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 type="radio"/> 介入の費用対効果がよい <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 採用研究なし	<b>リサーチエビデンス</b> 寛解維持治療における長期投与と短期投与の費用対効果を検討した根拠となるエビデンスはない。	<b>追加的考察</b> 介入群 (RTX 群) と対照群 (placebo 群) の薬剤費の差は、RTX (500 mg/回) 132,999 円×3 回=398,997 円である。 再燃時に RTX を投与するため、薬剤費は不明である。 薬剤費は対照群 (placebo 群) のほうが少ないが、再燃時の再寛解導入のための費用が十分に検討されていないため、「分からない」とした。

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 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 checked="" type="radio"/> 分からない		6 か月に 1 回の点滴治療が必要であるが、再燃時には必要資源量が増加する
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 checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない		保険診療で施行可能
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 checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない		RTX は顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症の寛解導入療法として保険適用があり、長期投与により再燃の減少が期待できるため、「おそらく、はい」とした。

## CQ3-3 文献検索式と文献選択

### ◆Pubmed 検索式

- #1 "Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated vasculitis"[mh] OR (("antibodies, antineutrophil cytoplasmic"[mh] OR (antibod\*[tiab] AND (antineutrophil[tiab] OR anti-neutrophil[tiab]) AND cytoplasmic[tiab]) OR anca[tiab]) AND vasculi\*[tiab]) OR "microscopic polyangiitis"[mh] OR "microscopic polyangiitis"[tiab] OR "granulomatosis with polyangiitis"[mh] OR "granulomatosis with polyangiitis"[tiab] OR (wegener\*[tiab] AND granulomatosis[tiab]) OR "churg strauss syndrome"[mh] OR (churg[tiab] AND strauss[tiab]) OR "eosinophilic granulomatosis with polyangiitis"[tiab] OR (renal[tiab] AND vasculi\*[tiab]) OR (small[tiab] AND vessel\*[tiab] AND vasculi\*[tiab]) OR (rapid\*[tiab] AND progress\*[tiab] AND glomerulonephri\*[tiab]) OR (pauci[tiab] AND immune[tiab] AND glomerulonephri\*[tiab]) OR (crescentic[tiab] AND glomerulonephri\*[tiab])
- #2 rituximab[mh] OR rituximab[tiab]
- #3 ((randomized controlled trial [pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR (clinical trial[pt])) OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab] OR "case control studies"[mh] OR "cohort studies"[mh] NOT ("case reports"[pt] OR "case report\*"[tiab] OR "case series"[tiab])
- #4 (English[la] OR Japanese[la]) AND ("2000"[pdat] : "3000"[pdat]) NOT ((animals[mh]) NOT (humans[mh]))
- #5 #1 AND #2 AND #3 AND #4
- 484 Hit (2021/1/15)

Search	Actions	Details	Query	Results	Time
#5	...	>	Search: #1 AND #2 AND #3 AND #4 Sort by: Most Recent	484	00:14:58
#4	...	>	Search: (English[la] OR Japanese[la]) AND ("2000"[pdat] : "3000"[pdat]) NOT ((animals[mh]) NOT (humans[mh])) Sort by: Most Recent	15,320,883	00:13:07
#3	...	>	Search: ((randomized controlled trial [pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR (clinical trial[pt])) OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab] OR "case control studies"[mh] OR "cohort studies"[mh] NOT ("case reports"[pt] OR "case report*"[tiab] OR "case series"[tiab]) Sort by: Most Recent	6,126,693	00:12:56
#2	...	>	Search: rituximab[mh] OR rituximab[tiab] Sort by: Most Recent	24,866	00:12:49
#1	...	>	Search: "Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated vasculitis"[mh] OR (("antibodies, antineutrophil cytoplasmic"[mh] OR (antibod*[tiab] AND (antineutrophil[tiab] OR anti-neutrophil[tiab]) AND cytoplasmic[tiab]) OR anca[tiab]) AND vasculi*[tiab]) OR "microscopic polyangiitis"[mh] OR "microscopic polyangiitis"[tiab] OR "granulomatosis with polyangiitis"[mh] OR "granulomatosis with polyangiitis"[tiab] OR (wegener*[tiab] AND granulomatosis[tiab]) OR "churg strauss syndrome"[mh] OR (churg[tiab] AND strauss[tiab]) OR "eosinophilic granulomatosis with polyangiitis"[tiab] OR (renal[tiab] AND vasculi*[tiab]) OR (small[tiab] AND vessel*[tiab] AND vasculi*[tiab]) OR (rapid*[tiab] AND progress*[tiab] AND glomerulonephri*[tiab]) OR (pauci[tiab] AND immune[tiab] AND glomerulonephri*[tiab]) OR (crescentic[tiab] AND glomerulonephri*[tiab]) Sort by: Most Recent	23,013	00:12:42

## ◆CENTRAL 検索式

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

#2 MeSH descriptor: [Antibodies, Antineutrophil Cytoplasmic] explode all trees

#3 (((antibody antineutrophil cytoplasmic) OR anca) AND vasculitis) OR (microscopic polyangiitis) OR (granulomatosis with polyangiitis) OR (Wegener granulomatosis) OR (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis) OR (churg-strauss syndrome) OR (renal AND vasculitis) OR (small vessel vasculitis) OR (rapidly progressive glomerulonephritis) OR (pauci immune glomerulonephritis) OR (crescentic glomerulonephritis) Word variations have been searched

#4 rituximab

#5 (#1 OR #2 OR #3) AND #4 with Publication Year from 2000 to present , in Trials

282 Hit (2021/1/15)

-	+	#1	MeSH descriptor: [Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis] explode all trees	MeSH	162	
-	+	#2	MeSH descriptor: [Antibodies, Antineutrophil Cytoplasmic] explode all trees	MeSH	70	
-	+	#3	(((antibody antineutrophil cytoplasmic) OR anca) AND vasculitis) OR (microscopic polyangiitis) OR (granulomatosis with polyangiitis) OR (Wegener granulomatosis) OR (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis) OR (churg-strauss syndrome) OR (renal AND vasculitis) OR (small vessel vasculitis) OR (rapidly progressive glomerulonephritis) OR (pauci immune glomerulonephritis) OR (crescentic glomerulonephritis)) (Word variations have been searched)	S	Limits	1006
-	+	#4	rituximab	Limits	4899	
-	+	#5	(#1 OR #2 OR #3) AND #4 with Publication Year from 2000 to present , in Trials	Limits	282	

## ◆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 顕微鏡的多発血管炎/TH or 多発血管炎性肉芽腫症/TH or ウェグナー肉芽腫/AL or 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/TH or チャーグストラウス症候群/AL or アレルギー性肉芽腫性血管炎/AL or (腎限局/AL and (血管炎/TH or 血管炎/AL)) or anca 関連腎炎/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

#2 Rituximab/TH or Rituximab/AL or リツキシマブ/AL

#3 (LA=日本語) and (PT=症例報告・事例除く) and (PT=原著論文) and (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) and (PDAT=2000/1/1://)

#4 #1 and #2 and #3  
2 Hit (2021/1/15)

#1	<input type="checkbox"/>	血管炎-抗好中球細胞質抗体関連/TH or anca 関連血管炎/AL or 顕微鏡的多発血管炎/TH or 多発血管炎性肉芽腫症/TH or ウェグナー肉芽腫/AL or 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/TH or チャーグストラウス症候群/AL or アレルギー性肉芽腫性血管炎/AL or (腎限局/AL and (血管炎/TH or 血管炎/AL)) or anca 関連腎炎/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	18,949
#2	<input type="checkbox"/>	Rituximab/TH or Rituximab/AL or リツキシマブ/AL	12,224
#3	<input type="checkbox"/>	(LA=日本語) and (PT=症例報告・事例除く) and (PT=原著論文) and (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) and (PDAT=2000/1/1://)	142,397
#4	<input type="checkbox"/>	#1 and #2 and #3	2

## <EBMASE>

#1 'anca associated vasculitis'/exp OR (('neutrophil cytoplasmic antibody'/exp OR (antibod\*:ab,ti AND (antineutrophil:ab,ti OR 'anti neutrophil':ab,ti) AND cytoplasmic:ab,ti) OR anca:ab,ti) AND vasculi\*:ab,ti) OR 'microscopic polyangiitis'/exp OR 'microscopic polyangiitis':ab,ti OR 'wegener granulomatosis'/exp OR 'wegener\* granulomatosis':ab,ti OR 'granulomatosis with polyangiitis':ab,ti OR 'churg strauss syndrome'/exp OR (churg:ab,ti AND strauss:ab,ti) OR 'eosinophilic granulomatosis with polyangiitis':ab,ti OR (renal:ab,ti AND vasculi\*:ab,ti) OR (small:ab,ti AND vessel\*:ab,ti AND vasculi\*:ab,ti) OR (rapid\*:ab,ti AND progress\*:ab,ti AND glomerulonephri\*:ab,ti) OR (pauci:ab,ti AND immun\*:ab,ti AND glomerulonephri\*:ab,ti) OR (crescentic:ab,ti AND glomerulonephri\*:ab,ti)

#2 'rituximab'/mj OR rituximab:ab,ti

#3 ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled clinical trial'/exp OR 'clinical trial'/exp OR 'drug therapy'/exp OR randomly:ab,ti OR randomized:ab,ti OR placebo:ab,ti OR trial:ab,ti OR groups:ab,ti OR 'case control study'/exp OR 'cohort study'/exp) NOT ('case report'/exp OR 'case study'/exp OR 'case report':ab,ti OR 'case study':ab,ti OR 'case series':ab,ti)

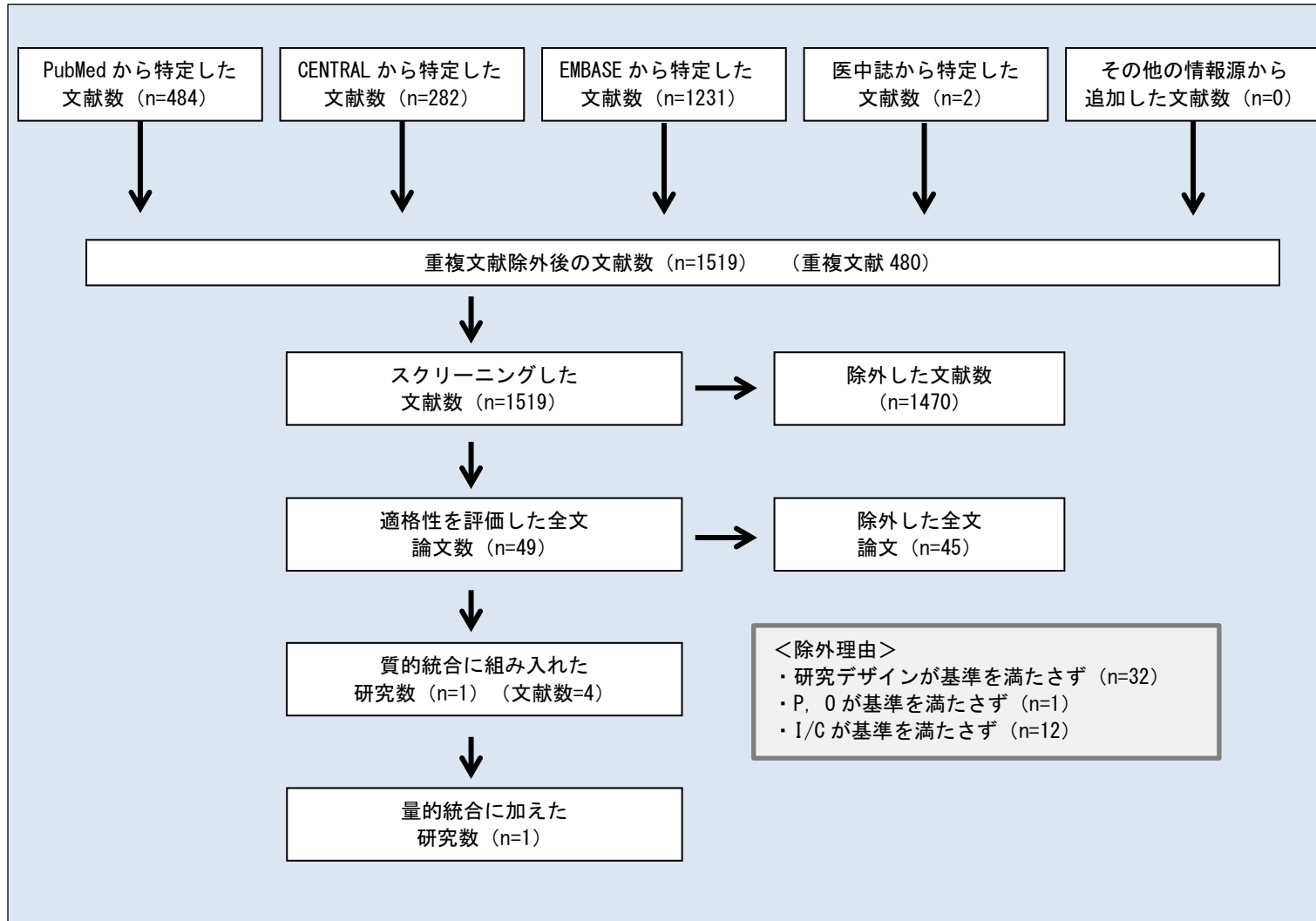
#4 (english:la OR japanese:la) AND [2000-3000]/py NOT ('animal'/exp NOT 'human'/exp)

#5 [embase]/lim

#6 #1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5  
1231 Hit (2021/1/15)

<input type="checkbox"/>	#6	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5	1,231
<input type="checkbox"/>	#5	[embase]/lim	26,843,553
<input type="checkbox"/>	#4	('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled clinical trial'/exp OR 'clinical trial'/exp OR 'drug therapy'/exp OR randomly:ab,ti OR randomized:ab,ti OR placebo:ab,ti OR trial:ab,ti OR groups:ab,ti OR 'case control study'/exp OR 'cohort study'/exp) NOT ('case report'/exp OR 'case study'/exp OR 'case report':ab,ti OR 'case study':ab,ti OR 'case series':ab,ti)	7,031,419
<input type="checkbox"/>	#3	(english:la OR japanese:la) AND [2000-3000]/py NOT ('animal'/exp NOT 'human'/exp)	19,443,156
<input type="checkbox"/>	#2	'rituximab'/mj OR rituximab:ab,ti	48,664
<input type="checkbox"/>	#1	'anca associated vasculitis'/exp OR 'anca associated vasculitis':ab,ti OR (('neutrophil cytoplasmic antibody'/exp OR 'neutrophil cytoplasmic antibody':ab,ti AND (antineutrophil:ab,ti OR 'anti neutrophil':ab,ti) AND cytoplasmic:ab,ti) OR anca:ab,ti) AND vasculi*:ab,ti) OR 'microscopic polyangiitis'/exp OR 'microscopic polyangiitis':ab,ti OR 'wegener granulomatosis'/exp OR 'wegener* granulomatosis':ab,ti OR 'granulomatosis with polyangiitis':ab,ti OR 'churg strauss syndrome'/exp OR (churg:ab,ti AND strauss:ab,ti) OR 'eosinophilic granulomatosis with polyangiitis':ab,ti OR (renal:ab,ti AND vasculi*:ab,ti) OR (small:ab,ti AND vessel*:ab,ti AND vasculi*:ab,ti) OR (rapid*:ab,ti AND progress*:ab,ti AND glomerulonephri*:ab,ti) OR (pauci:ab,ti AND immun*:ab,ti AND glomerulonephri*:ab,ti) OR (crescentic:ab,ti AND glomerulonephri*:ab,ti)	38,668

◆文献選択



### CQ3-3 アブストラクトテーブル

#### CQ3-3:MPA/GPA の寛解維持治療では、リツキシマブの短期間投与と長期間投与のどちらが有用か？

◆Charles P, et al. Ann Intern Med. 2020;173:179–187.

試験デザイン	RCT
主な実施国	フランス
組み入れ基準 (EUVAS 病型分類などもあれば記載)	MAINRITSAN3 試験 (組み入れ基準は 18 歳以上の GPA または MPA 患者で、寛解導入療法 (グルココルチコイドと +CY or MTX or RTX の併用) により完全寛解 (BVAS=0) を達成) を完遂した者のうち、MAINRITSAN2 試験開始後 28 ヶ月まで完全寛解が維持でき、かつ試験期間延長の同意を得た者。グルココルチコイド増量のみで MAINRITSAN2 試験終了時に寛解を達成できた軽微な再燃患者を含む。
除外基準	MAINRITSAN2 試験中の重篤な再燃 以下はプロトコールにのみ記載 1. EGPA 2. ヒト化またはマウスモノクローナル抗体製剤投与での重篤なアレルギーまたはアナフィラキシー症状の既往 3. 妊娠または授乳中の女性 4. HIV、HCV、HBV 感染症 5. 組み入れ時の難治性感染症 6. 組み入れ前 3 ヶ月以内の重篤な感染症 7. 重症閉塞性肺疾患 (FEV <50 または dyspnea stage III) 8. 心不全 (NYHA IV) 9. 1 ヶ月以内の急性冠症候群 10. 組み入れ 5 年以内の治療中の悪性腫瘍または血液疾患 11. 重症免疫不全 12. 別の臨床試験への参加 13. 研究参加に支障をきたす精神疾患 14. フランスの健康保険に未加入 15. 難治性心疾患

介入方法	介入群は6ヶ月後、12ヶ月後、18ヶ月後に RTX 500 mg を投与。コントロール群は同じタイミングにプラセボ投与。28ヶ月まで追跡。
観察期間	3ヶ月ごと28ヶ月間
寛解、再燃などの定義	再燃判定基準：BVAS>0 の新規・再燃・悪化病変の出現
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> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 死亡：28ヶ月</li> <li>2. 再燃：28ヶ月</li> <li>3. 不可逆的な臓器障害（VDI）：28ヶ月</li> <li>4. 重篤合併症発現：28ヶ月</li> <li>5. 重篤感染症発現：28ヶ月</li> <li>6. 患者 QOL（SF-36）：28ヶ月</li> </ol> <p>その他のアウトカム</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 重篤な再燃</li> <li>2. 軽微な再燃</li> <li>3. 合併症発現</li> <li>4. 感染症発現</li> <li>5. グルココルチコイド累積投与量</li> <li>6. 血清γグロブリン濃度</li> <li>7. ANCA、CD19+B 細胞と再燃との関係</li> </ol>
参加者の年齢（平均など）	RTX 群：64.6±10.7 歳、placebo 群：63.1±11.2 歳
参加者の基礎疾患内訳	GPA 68 人（70%）、MPA 29 人（30%） 初発 57 人（59%）、再燃 40 人（41%）（MAINRITSAN3 組み入れ時）
腎病変患者の割合（記載あれば）	63%（61 人）（MAINRITSAN3 組み入れ時）
腎病変（Cr など）程度	RTX 群の eGFR：55±25 mL/min/1.73m <sup>2</sup> 、 placebo 群の eGFR：64±22 mL/min/1.73m <sup>2</sup>



CQ3-3 リスク・バイアステーブル

CQ3-3 MPA/GPAの寛解維持治療では、リツキシマブの短期間投与と長期間投与のどちらが有用か？

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)
例 非再燃率	Jayne 2003	RCT	AZA	POCY	71	60	73	63	High	盲検化がされていないため。BVASの判定は評価者の影響を受けるのでhigh。
28ヶ月死亡	Charles 2020	RCT	RTX	placebo	50	0	47	0	Low	
28ヶ月再燃	Charles 2020	RCT	RTX	placebo	50	2	47	12	Low	
28ヶ月不可逆的な臓器障害 (VDI) (mean±SD)	Charles 2020	RCT	RTX	placebo	50	0M: 2.2±1.9 28M: 2.2±1.8	47	0M: 1.6±1.6 28M: 1.7±1.6	Low	
28ヶ月QOL(SF-36 PFS改善) (mean±SD)	Charles 2020	RCT	RTX	placebo	46	0M: 61.8±22.6 28M: 59.9±22.2	43	20.8 28M: 62.1±24.5	Low	
28ヶ月QOL(SF-36 MCS改善) (mean±SD)	Charles 2020	RCT	RTX	placebo	46	0M: 66.0±20.6 28M: 61.5±21.2	43	0M: 62.5±20.8 28M: 63.2±24.0	Low	
28ヶ月重篤合併症発現	Charles 2020	RCT	RTX	placebo	50	12	47	14	Low	
28ヶ月重篤感染症発現	Charles 2020	RCT	RTX	placebo	50	6	47	4	Low	

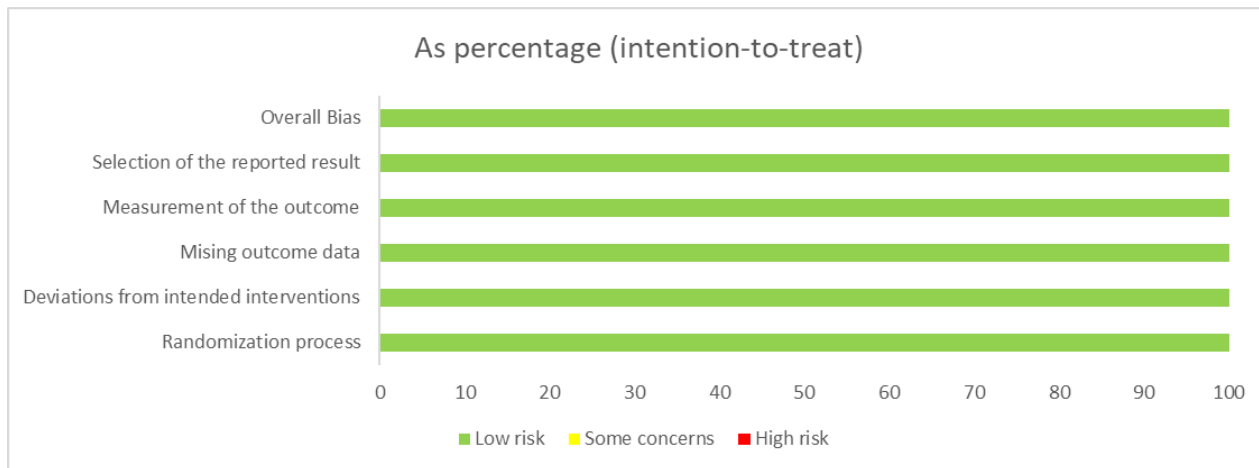
### CQ3-3 リスク・バイアステーブル

#### ◆CQ3-3:リスク・バイアスマサリーと死亡

	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Charles 2020	+	+	+	+	+	+

- ⊕ 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

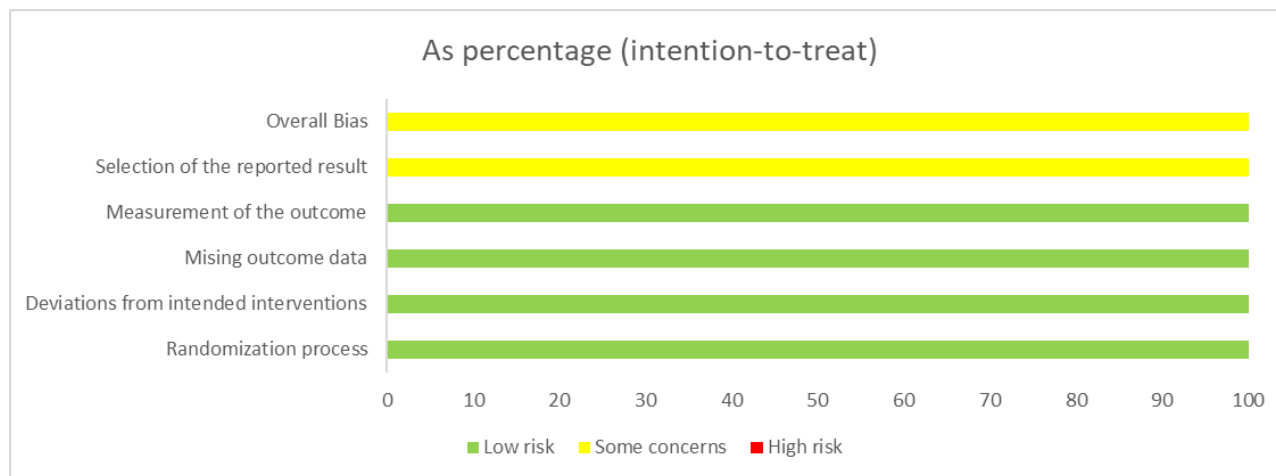


◆CQ3-3:リスク・バイアスサマリーと図 再燃

	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Charles 2020	+	+	+	+	+	+

- + 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

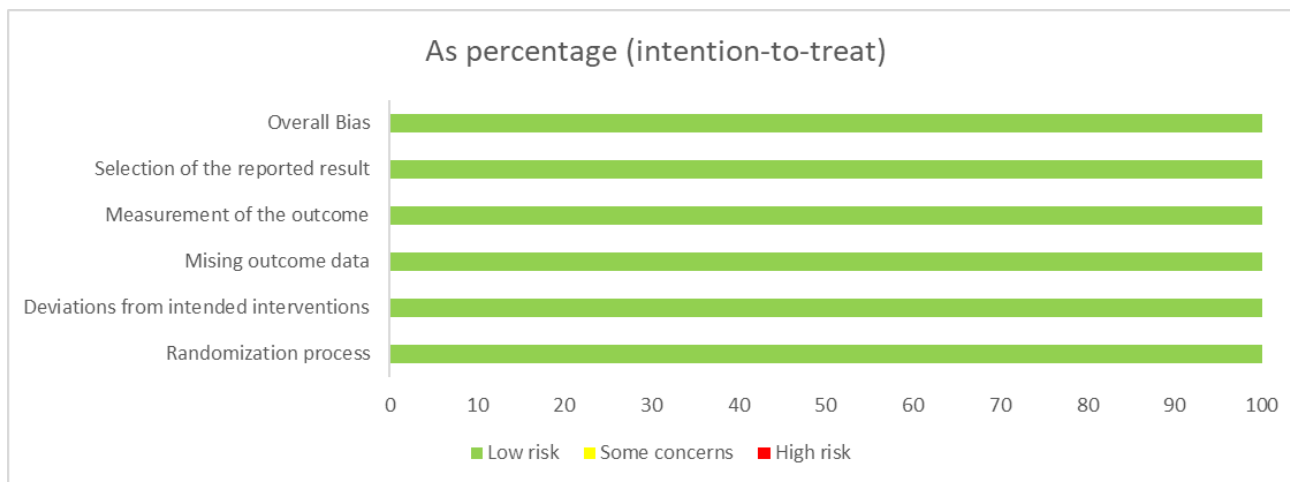


◆CQ3-3:リスク・バイアスサマリーと図 不可逆的な臓器障害 (VDI)

	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Charles 2020	+	+	+	+	+	+

- + 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

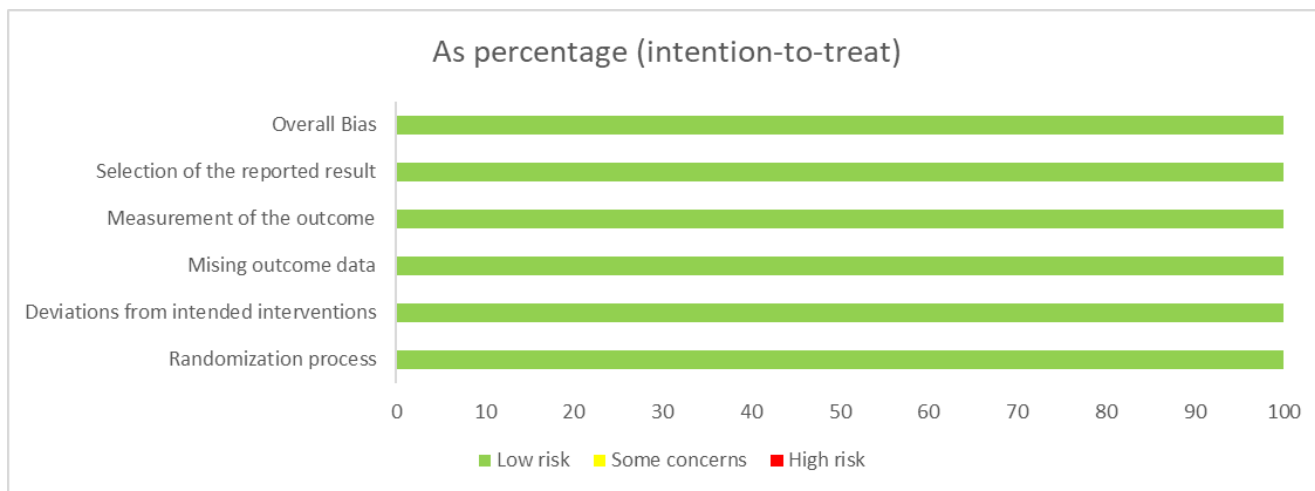


◆CQ3-3:リスク・バイアスサマリーと図 QOL

	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Charles 2020	+	+	+	+	+	+

- + 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

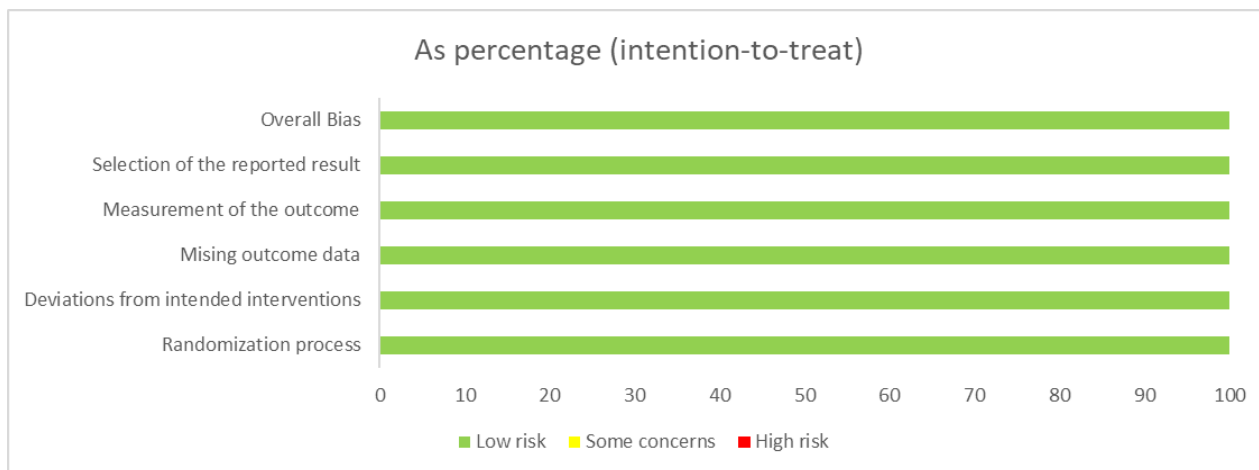


◆CQ3-3:リスク・バイアスサマリーと図 重篤合併症発現

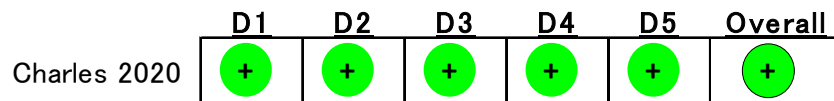
	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Charles 2020	+	+	+	+	+	+

- + Low risk
- ! Some concerns
- High risk

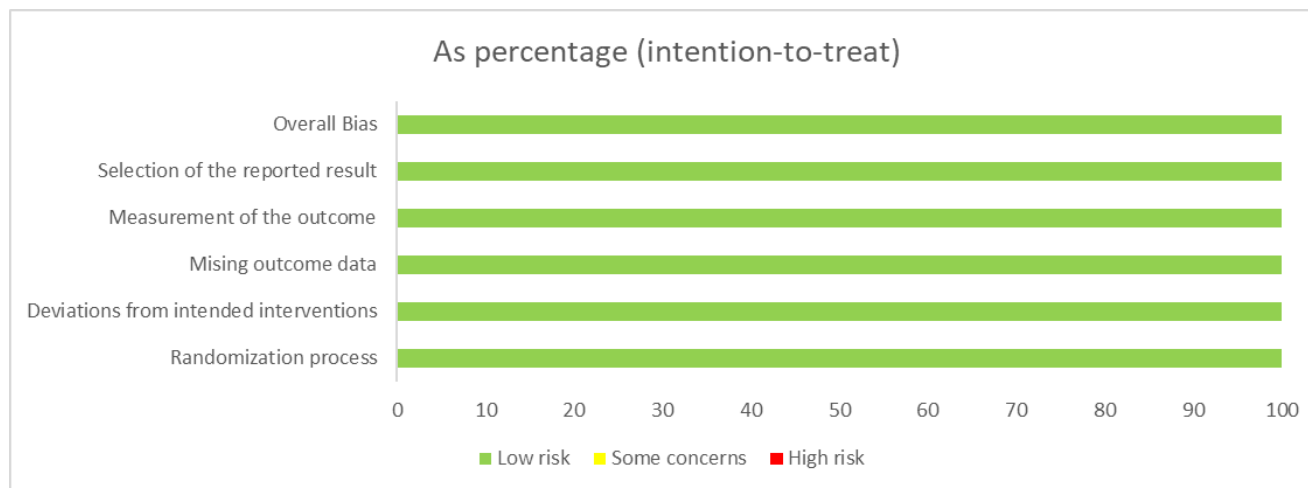
- D1 Randomisation process
- D2 Deviations from the intended interventions
- D3 Missing outcome data
- D4 Measurement of the outcome
- D5 Selection of the reported result



◆CQ3-3:リスク・バイアスサマリーと図 重篤感染症発現

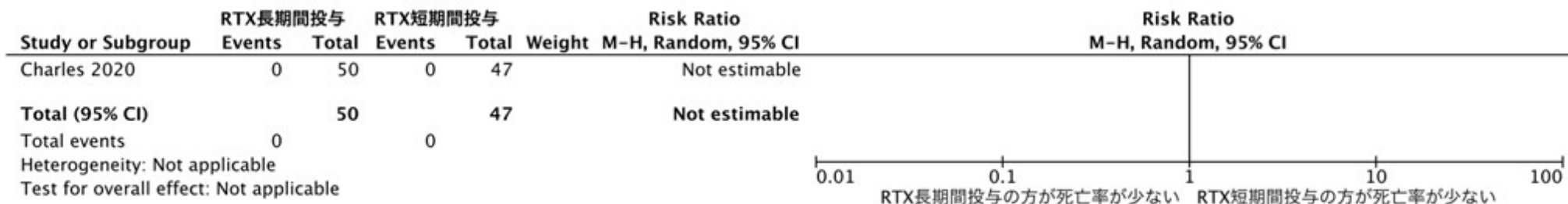


- D1 Randomisation process
- D2 Deviations from the intended interventions
- D3 Missing outcome data
- D4 Measurement of the outcome
- D5 Selection of the reported result

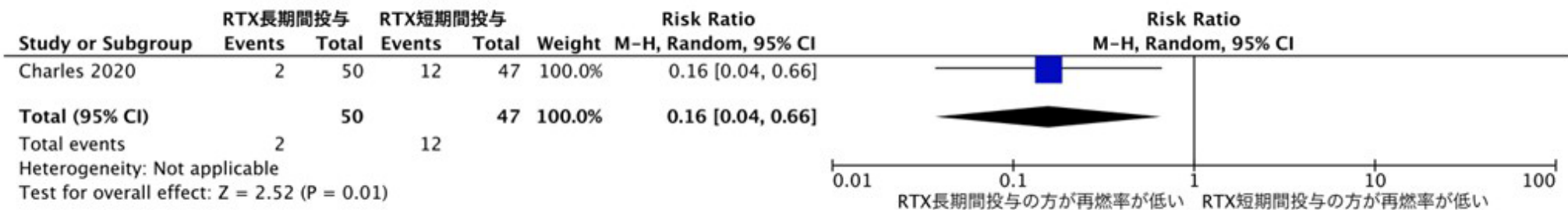


### CQ3-3 フォレストプロット

#### ◆CQ3-3:フォレストプロット 死亡(28 か月)

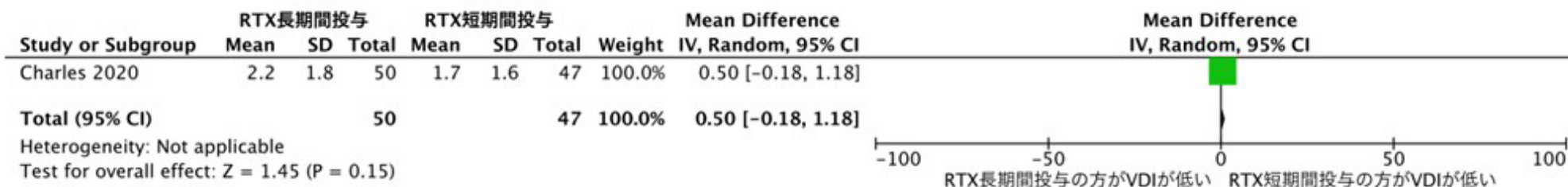


#### ◆CQ3-3:フォレストプロット 再燃(28 か月)

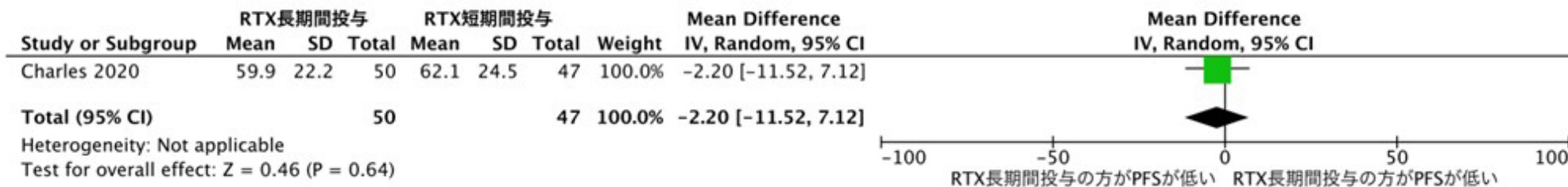




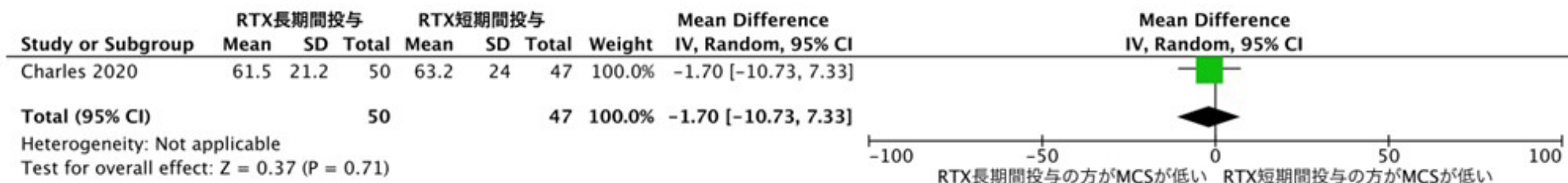
◆CQ3-3: フォレストプロット VDI(28 か月)



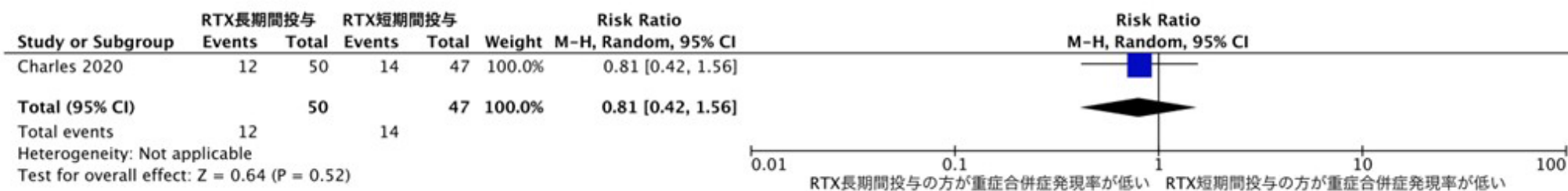
◆CQ3-3: フォレストプロット 患者 QOL(SF-36)PFS(28 か月)



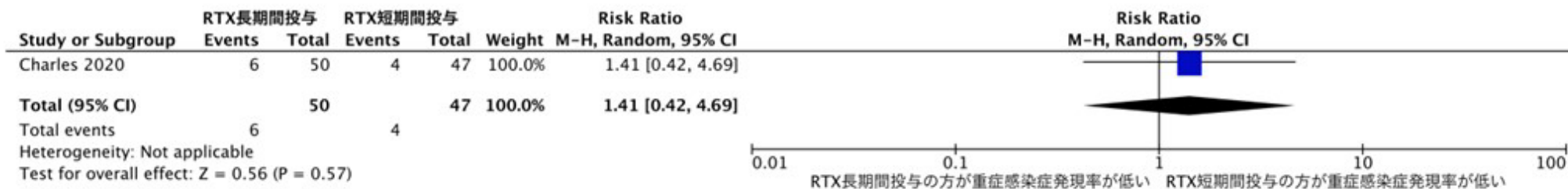
◆CQ3-3: フォレストプロット 患者 QOL(SF-36)MCS(28 か月)



◆CQ3-3: フォレストプロット 重症合併症発現(28 か月)



◆CQ3-3: フォレストプロット 重症感染症発現(28か月)



CQ 3-3 結果のまとめ (SoF) テーブル(RCT)

CQ3-3 : MPA/GPA の寛解維持治療では、リツキシマブの短期間投与と長期間投与のどちらが有用か？

Patient or population: AAV

Intervention: RTX

Comparison: Placebo

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Placebo	Risk with RTX				
死亡 (28 か月)	0 per 1,000	0 per 1,000	推定不可	97 (1 RCT)	⊕⊕○○ <sup>1</sup> Low	
再燃 (28 か月)	255 per 1,000	40 per 1,000 (11 to 135)	RR 0.16 (0.04 to 0.66)	97 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ High	
不可逆的な臓器障害 (VDI) (28 か月)	The mean VDI (28M) was 1.7	MD 0.5 higher (0.18 lower to 1.18 higher)	-	97 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ High	
SF-36 PFS 改善 (28 か月)	The mean PFS (28M) was 62.1	MD 2.2 lower (11.52 lower to 7.12 higher)	-	89 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ High	
SF-36 MCS 改善 (28 か月) (28 か月)	The mean MCS (28M) was 63.2	MD 1.7 lower (10.73 lower to 7.33 higher)	-	89 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ High	
重篤合併症発現 (28 か月)	298 per 1,000	240 per 1,000 (143 to 374)	RR 0.81 (0.42 to 1.56)	97 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderate <sup>2</sup>	

CQ 3-3 結果のまとめ (SoF) テーブル(RCT)

CQ3-3 : MPA/GPA の寛解維持治療では、リツキシマブの短期間投与と長期間投与のどちらが有用か？

Patient or population: AAV

Intervention: RTX

Comparison: Placebo

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Placebo	Risk with RTX				
重篤感染症発現 (28 か月)	85 per 1,000	120 per 1,000 (56 to 238)	RR 1.41 (0.42 to 4.69)	97 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderate <sup>2</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

## Explanations

1: アウトカムの発生が両群併せて 5 件以下

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 (0.75, 1.25) をまたいでいる