

第5章 付録 ⑦ CQ27

2. エビデンスの収集と選定 (CQ27)

CQ 27 全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか

資料作成：自己免疫疾患に関する調査研究班

本資料を無断で、複製・転用等することを禁じます。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」へご連絡ください。

ASD CQ27

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	小児例(全身型若年性特発性関節炎)の治療
CQ	全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか
データベース	PubMed
日付	2015/09/16
検索者	高橋

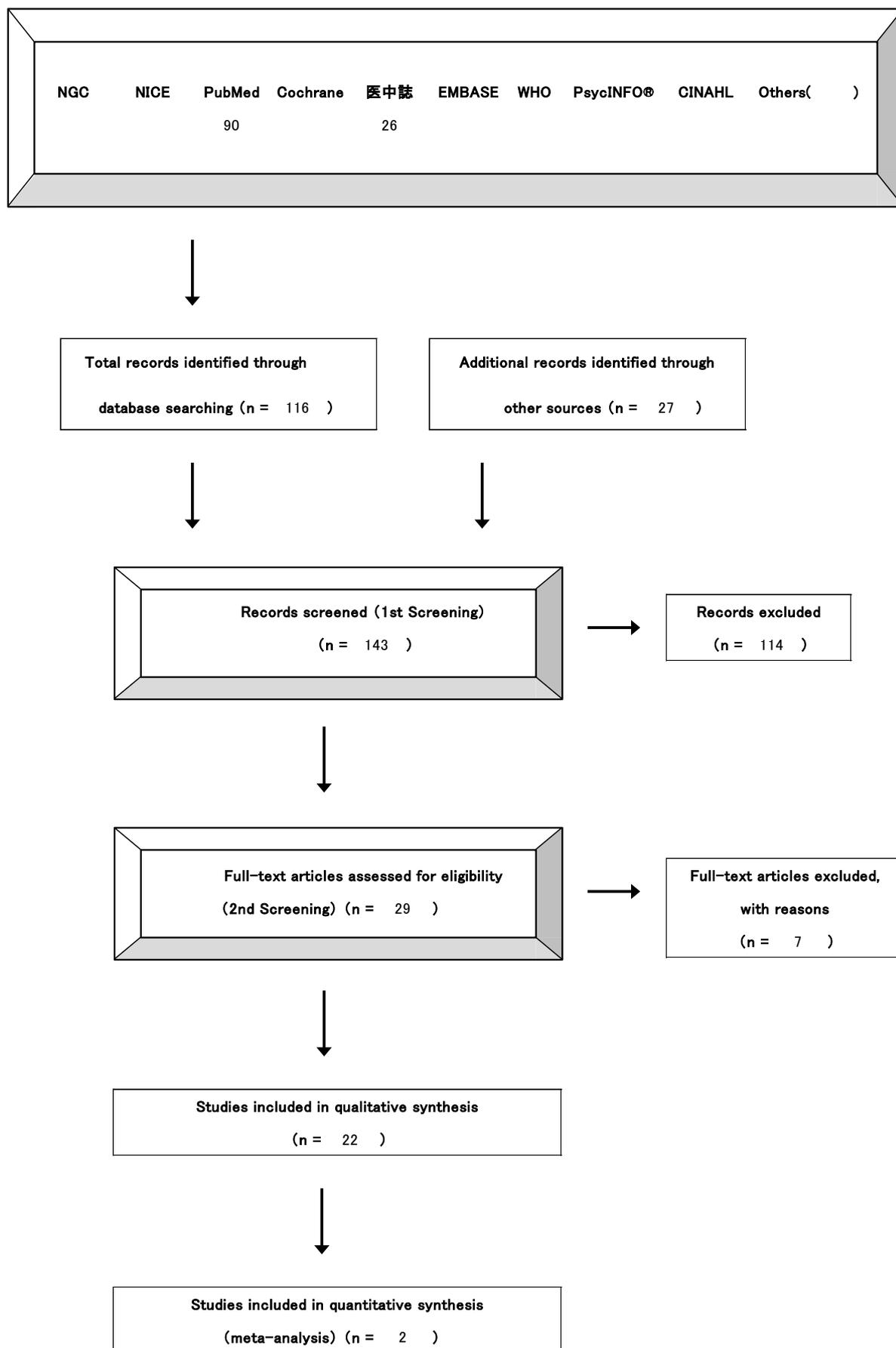
#	検索式	文献数
#1	Arthritis,Juvenile[MH] OR "systemic juvenile idiopathic arthritis"	8687
#2	(Biological Factors[MH] OR Biological Products[MH]) OR ((biopharmaceutical OR biologic OR biological) and (drug OR agent*)) OR (Adrenal Cortex Hormones[MH] OR Adrenal Cortex Hormones[PA]) OR ("TNF inhibitor" OR "TNF inhibitors" OR "Tumor Necrosis Factor " OR "Tumor Necrosis Factors ") OR ("IL-6 inhibitor" OR "IL-6 inhibitors" OR "Interleukin-6 inhibitor" OR "Interleukin-6 inhibitors") OR ("IL-1 inhibitor" OR "IL-1 inhibitors" OR "Interleukin-1 inhibitor" OR "Interleukin-1 inhibitors") OR "selective T cell costimulation blocker" OR infliximab[NM] OR adalimumab[NM] OR TNFR-Fc fusion protein[NM] OR golimumab[NM] OR certolizumab pegol[NM] OR Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein[MH] OR abatacept[NM]	3780794
#3	("2000/01/01"[PDat] : "2015/05/31"[PDat]) AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR Japanese[lang])	6448076
#4	(randomized controlled trial[PT] or systematic[SB] or meta-analysis[PT])	654259
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	90

タイトル	小児例(全身型若年性特発性関節炎)の治療
CQ	全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか
データベース	医中誌
日付	2015/09/16
検索者	高橋

#	検索式	文献数
#1	関節炎・若年性/TH or 全身型若年性特発性関節炎/AL 184	184
#2	tnf 阻害薬/AL	866
#3	Il-6 阻害薬/AL	51

#4	IL-1 阻害薬/AL	9
#5	Infliximab/TH	8,092
#6	Etanercept/TH	3,779
#7	Adalimumab/TH	2,423
#8	Golimumab/TH	330
#9	("Certolizumab Pegol"/TH or Certolizumab/AL)	191
#10	Tocilizumab/TH	2,803
#11	Anakinra/TH	184
#12	Abatacept/TH	927
#13	T 細胞選択的共刺激調整剤/AL	1
#14	#15 #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14	13,464
#15	(PT=会議録除く and CK=ヒト and PDAT=2000/01/01:2015/05/31) 2,632,008	2,632,008
#16	#1 and #15 and #16	26

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
De Benedetti F, et al. Arthritis Rheumatol 2015	open label, phase III	systemic JIA	tocilizumab	none	growth and growth-related laboratory parameters		
Ilowite NT, et al. Arthritis Rheumatol 2014	RCT	systemic JIA	riloncept	placebo	clinical response, safety		
Ringold S, et al. Arthritis Reumatol 2013	guideline	systemic JIA				✓	ガイドラインの引用文献をSRに追加することとした
Toussi SS, et al. Clin Infect Dis 2013	review	JIA, inflammatory bowel disease	TNF inhibitor			✓	対象が systemic JIA での解析が無いため除外
Ruperto N, et al. N Eng J Med 2012	RCT	systemic JIA	canakinumab	placebo	adapted ACR 30, glucocorticoid tapering, time to flare		
De Benedetti F, et al. N Eng J med 2012	RCT	systemic JIA	tocilizumab	placebo	ACR 30. adverse events		
Decelle K, et al. Ann Pharmacother 2012	review	JIA	tocilizumab			✓	systematic review ではないため除外

Kemper AR, et al. BMC Pediatr 2012	review	JIA	DMARDs			✓	JIA 全体が対象であり、systematic review ではないため除外
McMahan R, et al. J Manag Care Pharm 2012	review	JIA	DMARDs			✓	JIA 全体が対象であり、systematic review ではないため除外
DeWitt EM, et al. Arthritis care Res 2012	treatment consensus	systemic JIA				✓	systematic review に基づいていないため除外
Quartier P, et al. Ann Rheum Dis 2011	RCT	systemic JIA	anakinra	placebo	ACR 30 response, CRP, ESR		
Ruperto N, et al. Arthritis Rheum 2010	open label, phase III	JIA	abatacept	placebo	ACR response, safety		
Ruperto N, et al. Lancet 2008	RCT	JIA	abatacept	placebo	ACR response, disease flare		
Nigrovic PA, et al. Arthritis Rheum 2011	retrospective	systemic JIA	anakinra	none	clinical course, adverse events		
Zeft A, et al. J Clin Rheumatol 2009	retrospective	systemic JIA	anakinra	none	corticosteroid dose, laboratory parameters		

Pascual V, et al. J Exp Med 2005	case series	systemic JIA	anakinra	none	clinical response		
Lequerre T, et al. Ann Rheum Dis 2008	case series	systemic JIA	anakinra	none	clinical response		
Ruperto N, et al. Arthritis Rheum 2012	open label, phase II	systemic JIA	canakinumab	none	ACR response, safety		
Russo RA, et al. J Rheumatol 2009	case series	systemic JIA	TNF inhibitor	none	clinical course		
Kimura Y, et al. J Rheumatol 2005	case series	systemic JIA	TNF inhibitor	none	clinical course, adverse events		
Inaba Y, et al. Mod Rheumatol 2013	case series	systemic JIA	tocilizumab	none	radiologic analysis		
Yokota S, et al. Arthritis Rheum 2005	case series	systemic JIA	tocilizumab	none	clinical course		
Woo P, et al. Arthritis Res Ther 2005	prospective, phase II	systemic JIA	tocilizumab	none	clinical effectiveness, safety		
Inaba Y, et al. Ann Rheum Dis 2011	retrospective	systemic JIA	tocilizumab	none	radiologic analysis of large joints		

Yokota S, et al. Ann Rheum Dis 2005	prospective,	systemic JIA	tocilizumab	none	clinical efficacy, growth, adverse events		
Yokota S, et al. Lancet 2008	RCT	systemic JIA	tocilizumab	placebo	ACR pedi response, CRP, adverse events		
Mietteunen PM, et al. Rheumatology (Oxford) 2011	case series	MAS with pediatric rheumatic disease	anakinra	none	clinical course		
Bruck N, et al. J Clin Rheumatol 2011	case series	systemic JIA associated MAS	anakinra	none	clinical course		
Kelly A, et al. Nat Clin Pract Rheumatol 2008	case report	systemic JIA associated MAS	anakinra	none	clinical course	✓	case report のため除外

【4-4 引用文献リスト】

Yokota S. Lancet 371:998-1006, 2008	Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial
De Benedetti F. N Engl J Med 367:2385-95, 2012	Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis.
De Benedetti F. Arthritis Rheumatol 67:840-8, 2015	Catch-up growth during tocilizumab therapy for systemic juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III trial.

Woo P. Arthritis Res Ther 7:R1281-8, 2005	Open label phase II trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement.
Yokota S. Arthritis Rheum 52:818-25, 2005	Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis
Inaba Y. Ann Rheum Dis 70:1693-5, 2011	Radiographic improvement of damaged large joints in children with systemic juvenile idiopathic arthritis following tocilizumab treatment.
Inaba Y. Mod Rheumatol 23:667-73, 2013	Radiologic analysis of the effect of tocilizumab on hands and large joints in children with systemic juvenile idiopathic arthritis.
Quartier P. Ann Rheum Dis 70:747-54, 2011	A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial).
Pascual V. J Exp Med 201:1479-86, 2005	Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade.
Lequerre T. Ann Rheum Dis 67:302-8, 2008	Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France.
Zeft A. J Clin Rheumatol 15:161-4, 2009	Anakinra for systemic juvenile arthritis: the Rocky Mountain experience.
Nigrovic PA. Arthritis Rheum 63:545-55, 2011	Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series.
Mietteunen PM. Rheumatology (Oxford) 50:417-9, 2011	Successful treatment of severe paediatric rheumatic disease-associated macrophage activation syndrome with interleukin-1 inhibition following conventional immunosuppressive therapy: case series with 12 patients.
Bruck N. J Clin Rheumatol 17:23-7, 2011	Rapid and sustained remission of systemic juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome through treatment with anakinra and corticosteroids
Ruperto N. N Engl J Med 367:2396-406, 2012	Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis.
Ruperto N. Arthritis Rheum 64:557-67, 2012	A phase II, multicenter, open-label study evaluating dosing and preliminary safety and efficacy of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features.

	Ilowite NT. Arthritis Rheumatol 66:2570-9, 2014	Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of rilonacept in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis.
	Russo RA. J Rheumatol 3:1078-82, 2009	Clinical remission in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor agents.
	Kimura Y. J Rheumatol 32:935-42, 2005	Etanercept treatment in patients with refractory systemic onset juvenile rheumatoid arthritis.
	Ruperto N. Lancet 372:383-91, 2008	Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial
	Ruperto N. Arthritis Rheum 62:1792-802, 2010	Long-term safety and efficacy of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis.
不採用論文	Ringold S. Arthritis Rheumatol 40:936-42, 2013	Race, ethnicity, and disease outcomes in juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional analysis of the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) Registry.
	Toussi SS. Clin Infect Dis 57:1318-30, 2013	Infections in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis and inflammatory bowel disease treated with tumor necrosis factor- α inhibitors: systematic review of the literature.
	Decelle K. Ann Pharmacother 46:822-9, 2012	Tocilizumab for the treatment of juvenile idiopathic arthritis.
	Kemper AR. BMC Pediatr 12:29, 2012	Systematic review of disease-modifying antirheumatic drugs for juvenile idiopathic arthritis.
	McMahan R. J Manag Care Pharm 18(1 Suppl B):1-16, 2012	Summary of AHRQ's Comparative Effectiveness Review of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs for Children with Juvenile Idiopathic Arthritis.
	DeWitt EM. Arthritis care Res (Hoboken) 64:1001-10, 2012	Consensus treatment plans for new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis.
	kelly A. Nat Clin Pract Rheumatol 4:615-20, 2008	A case of macrophage activation syndrome successfully treated with anakinra.
その他の引用論文	Ringold S. Arthritis Rheum 65:2499-512, 2013 [1]	2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	トシリズマブ
対照	プラセボ(従来治療)

* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		O1: 症状の改善																									
個別研究		バイアスリスク*															リスク人数(アウトカム率)					効果指標(種類)		効果指標(値)		信頼区間	
		選択バイアス		実行バイアス		検出バイアス		症例減少バイアス		その他			非直接性*														
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)					
Woo P, et al. Arthritis Res Ther 2005.	準RCT	-2	-2	-2	-2	-2	-2	0	0	-1	-2	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA					
Yokota S, et al. Lancet 2008.	RCT	0	0	0	0	0	-2	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	55	39	mm/100mm	51.5	4.5	mm/100mm					
Fabrizio DB, et al. NEJM 2012.	RCT	0	0	0	0	0	-2	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	56.3	54.4	mm/100mm	60.3	21.8	mm/100mm					
Fabrizio DB, et al. AR 2015.	RCT	0	0	0	0	0	-2	0	0	0	-1	0	0	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA					

コメント(該当するセルに記入)

非盲検化試験	非盲検化試験	非盲検化試験	非盲検化試験	非盲検化試験	脱落症例あり	Competing interestsに記載あり	One arm	治療後VAS記載なし	VAS (baseline)	VAS (12週)	VAS (baseline)	VAS (12週)						
					脱落症例あり	Fundingに記載あり			VAS (baseline)	VAS (12週)	VAS (baseline)	VAS (12週)						
					脱落症例あり				VAS (baseline)	VAS (12週)	VAS (baseline)	VAS (12週)						
					脱落症例あり													

【4-5 評価シート 介入研究】																												
診療ガイドライン	全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																											
対象	全身型若年性特発性関節炎																											
介入	トシリズマブ																											
対照	プラセボ(従来治療)																											
		* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階 まともは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる 各アウトカムごとに別紙にまとめる																										
アウトカム	O2: 病態の改善																											
個別研究	バイアスリスク*																											
	選択バイアス		実行バイアス		検出バイアス		症例減少バイアス		その他			非直接性*			リスク人数(アウトカム率)													
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間			
Woo P, et al. Arthritis Res Ther 2005.	準RCT	-2	-2	-2	-2	-2	-2	0	0	-1	-2	0	0	-2	0	-1	NA	NA	NA	9	6	66						
Yokota S, et al. Lancet 2008.	RCT	0	0	0	0	0	-2	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	23	4	17	20	16	90	RR	4.6	95%CI: 1.84-11.51			
Fabrizio DB, et al. NEJM 2012.	RCT	0	0	0	0	0	-2	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	37	9	24.3	75	68	90.7	RR	3.3	95%CI: 2.10-6.61			
Fabrizio DB, et al. AR 2015.	RCT	0	0	0	0	0	-2	0	0	0	-1	0	0	-2	0	0	NA	NA	NA	32.2	1.6	NA						
コメント(該当するセルに記入)																												
		非盲検化試験	非盲検化試験	非盲検化試験	非盲検化試験	非盲検化試験	脱落症例あり					Competing interestに記載あり			One arm											ACR30(6週)達成率		
							脱落症例あり					Fundingに記載あり								ACR30(12週)達成率						ACR30(12週)達成率		
							脱落症例あり													ACR30(12週)達成率						ACR30(12週)達成率		
							脱落症例あり														JADAS-71 (baseline)	JADAS-71 (12ヶ月)						

【4-5 評価シート 介入研究】																									
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																							
対象		全身型若年性特発性関節炎																							
介入		トシリズマブ																							
対照		プラセボ(従来治療)																							
アウトカム		O3:再発抑制																							
個別研究		バイアスリスク*										リスク人数(アウトカム率)													
研究コード	研究デザイン	選択バイアス		実行バイアス		検出バイアス		症例減少バイアス		その他		非直接性*				リスク人数(アウトカム率)				効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間			
		ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)				介入群分母	介入群分子	(%)
Woo P, et al. Arthritis Res Ther 2005.	準RCT	-2	-2	-2	-2	-2	-2	0	0	-1	-2	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Yokota S, et al. Lancet 2008.	RCT	0	0	0	0	0	-2	0	0	-1	-1	0	0	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Fabrizio DB, et al. NEJM 2012.	RCT	0	0	0	0	0	-2	0	0	0	-1	0	0	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Fabrizio DB, et al. AR 2015.	RCT	0	0	0	0	0	-2	0	0	0	-1	0	0	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
コメント(該当するセルに記入)																									
		非盲検化試験	非盲検化試験	非盲検化試験	非盲検化試験	非盲検化試験	脱落症例あり			Competing interestsに記載あり				One arm											
							脱落症例あり			Fundingに記載あり															
							脱落症例あり																		
							脱落症例あり																		

* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

【4-5 評価シート 介入研究】																										
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																								
対象		全身型若年性特発性関節炎																								
介入		トシリズマブ																								
対照		プラセボ(従来治療)																								
アウトカム		O4: 副腎皮質ステロイドの減量																								
個別研究		バイアスリスク*										リスク人数(アウトカム率)														
研究コード	研究デザイン	選択バイアス		実行バイアス		検出バイアス		症例減少バイアス		その他		非直接性*				リスク人数(アウトカム率)				効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間				
		ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)				介入群分母	介入群分子	(%)	
Woo P, et al. Arthritis Res Ther 2005.	準RCT	-2	-2	-2	-2	-2	-2	0	0	-1	-2	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA				
Yokota S, et al. Lancet 2008.	RCT	0	0	0	0	0	-2	0	0	-1	-1	0	0	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA				
Fabrizio DB, et al. NEJM 2012.	RCT	0	0	0	0	0	-2	0	0	0	-1	0	0	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA				
Fabrizio DB, et al. AR 2015.	RCT	0	0	0	0	0	-2	0	0	0	-1	0	0	-2	0	-1	NA	NA	NA	0.33	0.06	mg/kg/day				
コメント(該当するセルに記入)																										
		非盲検化試験	非盲検化試験	非盲検化試験	非盲検化試験	非盲検化試験	脱落症例あり				Competing interestに 記載あり					One arm										
							脱落症例あり				Fundingに 記載あり															
							脱落症例あり																			
							脱落症例あり														ステロイド 用量 (PSL換 算): 6- baseline	ステロイ ド用量 (PSL換 算): 6- 12ヶ月				

* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

【4-5 評価シート 介入研究】																									
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																							
対象		全身型若年性特発性関節炎																							
介入		トシリズマブ																							
対照		プラセボ(従来治療)																							
アウトカム		O5:薬剤フリー寛解例の増加																							
個別研究		バイアスリスク*											リスク人数(アウトカム率)												
研究コード	研究デザイン	選択バイアス		実行バイアス		検出バイアス		症例減少バイアス		その他			非直接性*				リスク人数(アウトカム率)						効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
		ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	対照群分子 (%)	介入群分子	介入群分子 (%)					
Woo P, et al. Arthritis Res Ther 2005.	準RCT	-2	-2	-2	-2	-2	-2	0	0	-1	-2	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Yokota S, et al. Lancet 2008.	RCT	0	0	0	0	0	-2	0	0	-1	-1	0	0	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Fabrizio DB, et al. NEJM 2012.	RCT	0	0	0	0	0	-2	0	0	0	-1	0	0	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Fabrizio DB, et al. AR 2015.	RCT	0	0	0	0	0	-2	0	0	0	-1	0	0	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
コメント(該当するセルに記入)																									
		非盲検化試験	非盲検化試験	非盲検化試験	非盲検化試験	非盲検化試験	脱落症例あり				Competing interestsに 記載あり				One arm										
							脱落症例あり				Fundingに 記載あり														
							脱落症例あり																		
							脱落症例あり																		

* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	トシリズマブ
対照	プラセボ(従来治療)

* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	O6: マクロファージ活性化症候群の減少
-------	----------------------

個別研究	バイアスリスク*																	
	選択バイアス		実行バイアス		検出バイアス		症例減少バイアス			その他		非直接性*			リスク人数(アウトカム率)			

研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Woo P, et al. Arthritis Res Ther 2005.	準RCT	-2	-2	-2	-2	-2	-2	0	0	-1	-2	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Yokota S, et al. Lancet 2008.	RCT	0	0	0	0	0	-2	0	0	-1	-1	0	0	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Fabrizio DB, et al. NEJM 2012.	RCT	0	0	0	0	0	-2	0	0	0	-1	0	0	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Fabrizio DB, et al. AR 2015.	RCT	0	0	0	0	0	-2	0	0	0	-1	0	0	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA			

コメント(該当するセルに記入)

	非盲検化試験	非盲検化試験	非盲検化試験	非盲検化試験	非盲検化試験	脱落症例あり		Competing interestsに記載あり						One arm												
						脱落症例あり		Fundingに記載あり																		
						脱落症例あり																				
						脱落症例あり																				

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	トシリズマブ
対照	プラセボ(従来治療)

* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	O7: 成長(身長・体重)の確保
-------	------------------

個別研究

バイアスリスク*

選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他	非直接性*	リスク人数(アウトカム率)
--------	--------	--------	----------	-----	-------	---------------

研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Woo P, et al. Arthritis Res Ther 2005.	準RCT	-2	-2	-2	-2	-2	-2	0	0	-1	-2	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Yokota S, et al. Lancet 2008.	RCT	0	0	0	0	0	-2	0	0	-1	-1	0	0	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Fabrizio DB, et al. NEJM 2012.	RCT	0	0	0	0	0	-2	0	0	0	-1	0	0	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Fabrizio DB, et al. AR 2015.	RCT	0	0	0	0	0	-2	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	3	6.9	cm/year			

コメント(該当するセルに記入)

	非盲検化試験	非盲検化試験	非盲検化試験	非盲検化試験	非盲検化試験	脱落症例あり	Competing interestsに記載あり		One arm																
						脱落症例あり	Fundingに記載あり																		
						脱落症例あり																			
						脱落症例あり															成長速度 (baseline)	成長速度 (6-12ヶ月)			

【4-5 評価シート 介入研究】	
診療ガイドライン	全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	トシリズマブ
対照	プラセボ(従来治療)

* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		O9: 医療費負担の増加																							
個別研究		バイアスリスク*																							
		選択バイアス		実行バイアス		検出バイアス		症例減少バイアス		その他				非直接性*				リスク人数(アウトカム率)				効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子				(%)
Woo P, et al. Arthritis Res Ther 2005.	準RCT	-2	-2	-2	-2	-2	-2	0	0	-1	-2	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Yokota S, et al. Lancet 2008.	RCT	0	0	0	0	0	-2	0	0	-1	-1	0	0	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Fabrizio DB, et al. NEJM 2012.	RCT	0	0	0	0	0	-2	0	0	0	-1	0	0	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Fabrizio DB, et al. AR 2015.	RCT	0	0	0	0	0	-2	0	0	0	-1	0	0	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA			

コメント(該当するセルに記入)								
	非盲検化試験	非盲検化試験	非盲検化試験	非盲検化試験	非盲検化試験	脱落症例あり	Competing interestsに記載あり	One arm
						脱落症例あり	Fundingに記載あり	
						脱落症例あり		
						脱落症例あり		

【4-5 評価シート 介入研究】	
診療ガイドライン	全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	トシリズマブ
対照	プラセボ(従来治療)

* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		O10: 免疫抑制剤の中止																							
個別研究		バイアスリスク*																							
		選択バイアス		実行バイアス		検出バイアス		症例減少バイアス		その他				非直接性*				リスク人数(アウトカム率)							
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Woo P, et al. Arthritis Res Ther 2005.	準RCT	-2	-2	-2	-2	-2	-2	0	0	-1	-2	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Yokota S, et al. Lancet 2008.	RCT	0	0	0	0	0	-2	0	0	-1	-1	0	0	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Fabrizio DB, et al. NEJM 2012.	RCT	0	0	0	0	0	-2	0	0	0	-1	0	0	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Fabrizio DB, et al. AR 2015.	RCT	0	0	0	0	0	-2	0	0	0	-1	0	0	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA			

コメント(該当するセルに記入)

		非盲検化試験	非盲検化試験	非盲検化試験	非盲検化試験	非盲検化試験	脱落症例あり			Competing interestsに記載あり				One arm												
							脱落症例あり			Fundingに記載あり																
							脱落症例あり																			
							脱落症例あり																			

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	トシリズマブ
対照	プラセボ(従来治療)

*バイアスリスク、非直接性

各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階

まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

** 上昇要因

各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階

まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		O1: 症状の改善																									
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*				リスク人数(アウトカム率)										
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他																					
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反関係	効果減弱	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	対照群分子	(%)	介入群分子	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間	
Yokota S, et al. A&R 2005.	コホート研究	-2	-2	-1	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Inaba Y, et al. ARD 2011.	コホート研究	-2	-2	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Inaba Y, et al. Mod Rheumatol 2013.	コホート研究	-2	-2	-2	-2	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA			

コメント(該当するセルに記入)

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	トシリズマブ
対照	プラセボ(従来治療)

*バイアスリスク、非直接性

各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階

まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

** 上昇要因

各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階

まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		O2: 病態の改善																									
個別研究		バイアスリスク*						上昇要因**			非直接性*				リスク人数(アウトカム率)												
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他																					
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	対照群分子 (%)	介入群分子	介入群分子 (%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間			
Yokota S, et al. A&R 2005.	コホート研究	-2	-2	-1	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	0	-1	NA	NA	NA	11	10	90.9			
Inaba Y, et al. ARD 2011.	コホート研究	-2	-2	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Inaba Y, et al. Mod Rheumatol 2013.	コホート研究	-2	-2	-2	-2	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA			

コメント(該当するセルに記入)

4-6 評価シート 観察研究																										
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																								
対象		全身型若年性特発性関節炎																								
介入		トシリズマブ																								
対照		プラセボ(従来治療)																								
アウトカム		O3: 再発抑制																								
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**					非直接性*				リスク人数(アウトカム率)								
研究コード	研究デザイン	選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例バイアス	その他		まとめ	量反応関係	効果減弱	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	対照群分子 (%)	介入群分子	介入群分子 (%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間		
		背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス																			
Yokota S, et al. A&R 2005.	コホート研究	-2	-2	-1	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA		
Inaba Y, et al. ARD 2011.	コホート研究	-2	-2	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA		
Inaba Y, et al. Mod Rheumatol 2013.	コホート研究	-2	-2	-2	-2	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA		
コメント(該当するセルに記入)																										

*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

** 上昇要因
各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

【4-6 評価シート 観察研究】																											
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																									
対象		全身型若年性特発性関節炎																									
介入		トシリズマブ																									
対照		プラセボ(従来治療)																									
アウトカム		O4: 副腎皮質ステロイドの減量																									
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**					非直接性*				リスク人数(アウトカム率)									
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他		まとめ																			
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間	
Yokota S, et al. A&R 2005.	コホート研究	-2	-2	-1	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Inaba Y, et al. ARD 2011.	コホート研究	-2	-2	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Inaba Y, et al. Mod Rheumatol 2013.	コホート研究	-2	-2	-2	-2	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
コメント(該当するセルに記入)																											

*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

** 上昇要因
各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

【4-6 評価シート 観察研究】																											
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																									
対象		全身型若年性特発性関節炎																									
介入		トシリズマブ																									
対照		プラセボ(従来治療)																									
アウトカム		O5: 薬剤フリー寛解例の増加																									
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**					非直接性*				リスク人数(アウトカム率)									
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他		まとめ																			
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間	
Yokota S, et al. A&R 2005.	コホート研究	-2	-2	-1	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Inaba Y, et al. ARD 2011.	コホート研究	-2	-2	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Inaba Y, et al. Mod Rheumatol 2013.	コホート研究	-2	-2	-2	-2	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
コメント(該当するセルに記入)																											

*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

** 上昇要因
各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

【4-6 評価シート 観察研究】																											
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																									
対象		全身型若年性特発性関節炎																									
介入		トシリズマブ																									
対照		プラセボ(従来治療)																									
アウトカム		O6: マクロファージ活性化症候群の減少																									
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**					非直接性*				リスク人数(アウトカム率)									
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他		まとめ																			
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反関係	効果減弱	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	対照群分子 (%)	介入群分子	介入群分子 (%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間			
Yokota S, et al. A&R 2005.	コホート研究	-2	-2	-1	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Inaba Y, et al. ARD 2011.	コホート研究	-2	-2	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Inaba Y, et al. Mod Rheumatol 2013.	コホート研究	-2	-2	-2	-2	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
コメント(該当するセルに記入)																											

*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

** 上昇要因
各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

【4-6 評価シート 観察研究】																											
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																									
対象		全身型若年性特発性関節炎																									
介入		トシリズマブ																									
対照		プラセボ(従来治療)																									
アウトカム		O7: 成長(身長・体重)の確保																									
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*				リスク人数(アウトカム率)										
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他		まとめ																		量反応関係	効果減弱交絡
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	対照群分子 (%)	介入群分子	介入群分子 (%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間			
Yokota S, et al. A&R 2005.	コホート研究	-2	-2	-1	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Inaba Y, et al. ARD 2011.	コホート研究	-2	-2	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Inaba Y, et al. Mod Rheumatol 2013.	コホート研究	-2	-2	-2	-2	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
コメント(該当するセルに記入)																											

*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

** 上昇要因
各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

【4-6 評価シート 観察研究】																																																	
診療ガイドライン	全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																																																
対象	全身型若年性特発性関節炎																																																
介入	トシリズマブ																																																
対照	プラセボ(従来治療)																																																
アウトカム	O8: 感染症の増加																																																
個別研究		バイアスリスク*												上昇要因**			非直接性*			リスク人数(アウトカム率)																													
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他																																											
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反関係	効果減弱	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間																							
Yokota S, et al. A&R 2005.	コホート研究	-2	-2	-1	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-2	NA	NA	NA	2	11	18.2																										
Inaba Y, et al. ARD 2011.	コホート研究	-2	-2	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA																										
Inaba Y, et al. Mod Rheumatol 2013.	コホート研究	-2	-2	-2	-2	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA																										
コメント(該当するセルに記入)																																																	

*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

** 上昇要因
各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

【4-6 評価シート 観察研究】																											
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																									
対象		全身型若年性特発性関節炎																									
介入		トシリズマブ																									
対照		プラセボ(従来治療)																									
アウトカム		O9: 医療費負担の増加																									
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*				リスク人数(アウトカム率)										
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他		まとめ																			
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	対照群分子 (%)	介入群分子	介入群分子 (%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間			
Yokota S, et al. A&R 2005.	コホート研究	-2	-2	-1	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Inaba Y, et al. ARD 2011.	コホート研究	-2	-2	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA				
Inaba Y, et al. Mod Rheumatol 2013.	コホート研究	-2	-2	-2	-2	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA				
コメント(該当するセルに記入)																											

*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

** 上昇要因
各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

【4-6 評価シート 観察研究】																											
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																									
対象		全身型若年性特発性関節炎																									
介入		トシリズマブ																									
対照		プラセボ(従来治療)																									
アウトカム		O10: 免疫抑制剤の中止																									
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**					非直接性*				リスク人数(アウトカム率)									
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他		まとめ																			
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	対照群分子 (%)	介入群分子	介入群分子 (%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間			
Yokota S, et al. A&R 2005.	コホート研究	-2	-2	-1	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Inaba Y, et al. ARD 2011.	コホート研究	-2	-2	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Inaba Y, et al. Mod Rheumatol 2013.	コホート研究	-2	-2	-2	-2	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
コメント(該当するセルに記入)																											

*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

** 上昇要因
各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	トシリズマブ
対照	プラセボ(従来治療)

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
 * 各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 ** エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階
 *** 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

エビデンス総体		リスク人数(アウトカム率)												効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント
アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非一貫性*	不精確*	非直接性*	その他(出版バイアスなど)*	上昇要因(観察研究)*	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)						
O1: 症状の改善	RCT/3 準RCT/1 コホート/3	-1	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA				中(B)	8	2つのRCTでトシリズマブによる症状の有意な改善あり
O2: 病態の改善	RCT/3 準RCT/1 コホート/3	-1	0	0	0	0	0	13	60	NA	84	95	NA	RR	3.93	95%CI: 2.42-6.40	中(B)	7	2つのRCTでトシリズマブによる病態の有意な改善あり
O3: 再発抑制	RCT/3 準RCT/1 コホート/3	-2	-2	-2	-2	-2	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA				非常に弱(D)	7	評価なし
O4: 副腎皮質ステロイドの減量	RCT/3 準RCT/1 コホート/3	-1	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	0.33	0.06	mg/kg/day				中(B)	7	1つのRCTでトシリズマブによる副腎皮質ステロイドの有意な減量効果あり
O5: 薬剤フリー寛解例の増加	RCT/3 準RCT/1 コホート/3	-2	-2	-2	-2	-2	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA				非常に弱(D)	6	評価なし
O6: マクロファージ活性化症候群の減少	RCT/3 準RCT/1 コホート/3	-2	-2	-2	-2	-2	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA				非常に弱(D)	7	評価なし

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	27	全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか
P	全身型若年性特発性関節炎	
I	トシリズマブ	
C	プラセボ(従来治療)	
臨床的文脈		小児例の治療
O1	症状の改善	
非直接性のまとめ	2つのRCTにおいて認めなかった。	
バイアスリスクのまとめ	2つのRCTにおいて低かった。	
非一貫性その他のまとめ	2つのRCTにおいて認めなかった。	
コメント	2つのRCTにおいて、トシリズマブ全身投与により症状が有意に改善した。	
O2	病態の改善	
非直接性のまとめ	2つのRCTにおいて認めなかった。	
バイアスリスクのまとめ	2つのRCTにおいて低かった。	
非一貫性その他のまとめ	2つのRCTにおいて認めなかった。	
コメント	2つのRCTにおいて、トシリズマブ全身投与により病態が有意に改善した。	
O3	再発抑制	
非直接性のまとめ	3つのRCT、1つの準RCT、3つのコホート研究において高度だった。	
バイアスリスクのまとめ	3つのRCT、1つの準RCT、3つのコホート研究において高度だった。	
非一貫性その他のまとめ	3つのRCT、1つの準RCT、3つのコホート研究において高度だった。	
コメント	3つのRCT、1つの準RCT、3つのコホート研究のいずれにおいても、トシリズマブによる再発抑制は検討されなかった。	
O4	副腎皮質ステロイドの減量	
非直接性のまとめ	1つのRCTにおいて認めなかった。	
バイアスリスクのまとめ	1つのRCTにおいて低かった。	
非一貫性その他のまとめ	1つのRCTにおいて認めなかった。	
コメント	1つのRCTにおいて、トシリズマブ全身投与によりステロイドの有意な減量効果がみられた。	
O5	薬剤フリー寛解例の増加	
非直接性のまとめ	3つのRCT、1つの準RCT、3つのコホート研究において高度だった。	
バイアスリスクのまとめ	3つのRCT、1つの準RCT、3つのコホート研究において高度だった。	
非一貫性その他のまとめ	3つのRCT、1つの準RCT、3つのコホート研究において高度だった。	
コメント	3つのRCT、1つの準RCT、3つのコホート研究のいずれにおいても、トシリズマブによる薬剤フリー寛解例の増加は検討されなかった。	
O6	マクロファージ活性化症候群の減少	
非直接性のまとめ	3つのRCT、1つの準RCT、3つのコホート研究において高度だった。	
バイアスリスクのまとめ	3つのRCT、1つの準RCT、3つのコホート研究において高度だった。	

非一貫性その他のまとめ	3つのRCT、1つの準RCT、3つのコホート研究において高度だった。
コメント	3つのRCT、1つの準RCT、3つのコホート研究のいずれにおいても、トシリズマブによるマクロファージ活性化症候群の減少は検討されなかった。
07	成長(身長・体重)の確保
非直接性のまとめ	1つのRCTにおいて認めなかった。
バイアスリスクのまとめ	1つのRCTにおいて低かった。
非一貫性その他のまとめ	1つのRCTにおいて認めなかった。
コメント	1つのRCTにおいて、トシリズマブ全身投与により成長の有意な改善がみられた。
08	感染症の増加
非直接性のまとめ	2つのRCTにおいて認めなかった。
バイアスリスクのまとめ	2つのRCTにおいて低かった。
非一貫性その他のまとめ	2つのRCTにおいて低かった。
コメント	2つのRCTにおいて、トシリズマブ全身投与により感染症が有意に増加した。
09	医療費負担の増加
非直接性のまとめ	3つのRCT、1つの準RCT、3つのコホート研究において高度だった。
バイアスリスクのまとめ	3つのRCT、1つの準RCT、3つのコホート研究において高度だった。
非一貫性その他のまとめ	3つのRCT、1つの準RCT、3つのコホート研究において高度だった。
コメント	3つのRCT、1つの準RCT、3つのコホート研究のいずれにおいても、トシリズマブによる医療費負担の増加は検討されなかった。
010	免疫抑制剤の中止
非直接性のまとめ	3つのRCT、1つの準RCT、3つのコホート研究において高度だった。
バイアスリスクのまとめ	3つのRCT、1つの準RCT、3つのコホート研究において高度だった。
非一貫性その他のまとめ	3つのRCT、1つの準RCT、3つのコホート研究において高度だった。
コメント	3つのRCT、1つの準RCT、3つのコホート研究のいずれにおいても、トシリズマブによる免疫抑制剤の中止は検討されなかった。
011	関節機能障害の抑止
非直接性のまとめ	2つのコホート研究において高度だった。
バイアスリスクのまとめ	2つのコホート研究において高度だった。
非一貫性その他のまとめ	2つのコホート研究において高度だった。
コメント	2つのコホート研究において、トシリズマブ全身投与により関節機能障害が有意に改善した。

【4-9 メタアナリシス】

CQ		CQ27: 全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																																																																		
P	全身型若年性特発性関節炎	I	トシリズムブ																																																																	
C	プラセボ	O	病態の改善																																																																	
研究デザイン	RCT	文献数	2	コード	1) Yokota S, et al. Lancet 2008. 2) Fabrizio DB, et al. NEJM 2012.																																																															
モデル	ランダム効果モデル	方法	Inverse-variance method (RevMan 5.3)																																																																	
効果指標	リスク比 (RR)	統合値	3.93 (2.42 - 6.40) P= <0.000001																																																																	
Forest plot	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">介入群 (TCZ)</th> <th colspan="2">対照群</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th colspan="2">Risk Ratio</th> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>M-H, Fixed, 95% CI</th> <th>Risk Ratio</th> <th>M-H, Fixed, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Yokota S, et al. Lancet 2008.</td> <td>16</td> <td>20</td> <td>4</td> <td>23</td> <td>23.6%</td> <td>4.60</td> <td>[1.84, 11.51]</td> </tr> <tr> <td>Fabrizio DB, et al. NEJM 2012.</td> <td>68</td> <td>75</td> <td>9</td> <td>37</td> <td>76.4%</td> <td>3.73</td> <td>[2.10, 6.61]</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td>95</td> <td></td> <td>60</td> <td>100.0%</td> <td>3.93</td> <td>[2.42, 6.40]</td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td colspan="2">84</td> <td colspan="2">13</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="8">Heterogeneity: Chi² = 0.15, df = 1 (P = 0.70); I² = 0%</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Test for overall effect: Z = 5.52 (P < 0.00001)</td> </tr> </tbody> </table>					Study or Subgroup	介入群 (TCZ)		対照群		Weight	Risk Ratio		Events	Total	Events	Total	M-H, Fixed, 95% CI	Risk Ratio	M-H, Fixed, 95% CI	Yokota S, et al. Lancet 2008.	16	20	4	23	23.6%	4.60	[1.84, 11.51]	Fabrizio DB, et al. NEJM 2012.	68	75	9	37	76.4%	3.73	[2.10, 6.61]	Total (95% CI)		95		60	100.0%	3.93	[2.42, 6.40]	Total events	84		13					Heterogeneity: Chi ² = 0.15, df = 1 (P = 0.70); I ² = 0%								Test for overall effect: Z = 5.52 (P < 0.00001)							
	Study or Subgroup	介入群 (TCZ)		対照群			Weight	Risk Ratio																																																												
Events		Total	Events	Total	M-H, Fixed, 95% CI	Risk Ratio		M-H, Fixed, 95% CI																																																												
Yokota S, et al. Lancet 2008.	16	20	4	23	23.6%	4.60	[1.84, 11.51]																																																													
Fabrizio DB, et al. NEJM 2012.	68	75	9	37	76.4%	3.73	[2.10, 6.61]																																																													
Total (95% CI)		95		60	100.0%	3.93	[2.42, 6.40]																																																													
Total events	84		13																																																																	
Heterogeneity: Chi ² = 0.15, df = 1 (P = 0.70); I ² = 0%																																																																				
Test for overall effect: Z = 5.52 (P < 0.00001)																																																																				
	コメント: トシリズムブは、プラセボと比較して、病態を有意に改善させる。																																																																			
Funnel plot																																																																				
	コメント: 研究数が少ないため省略																																																																			
その他の解析	施行せず				コメント:																																																															
メタリグレッション																																																																				
感度分析																																																																				

【4-9 メタアナリシス】

CQ		CQ27: 全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																																																														
P	全身型若年性特発性関節炎	I	トシリズマブ																																																													
C	プラセボ	O	感染症の増加																																																													
研究デザイン	RCT	文献数	2	コード	1) Yokota S, et al. Lancet 2008. 2) Fabrizio DB, et al. NEJM 2012.																																																											
モデル	ランダム効果モデル	方法	Inverse-variance method (RevMan 5.3)																																																													
効果指標	リスク比 (RR)	統合値	2.25 (1.48 - 3.41) P= 0.0001																																																													
Forest plot	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">介入群 (TCZ)</th> <th colspan="2">対照群</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th rowspan="2">Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI</th> <th rowspan="2">Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI</th> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Yokota S, et al. Lancet 2008.</td> <td>2</td> <td>21</td> <td>4</td> <td>23</td> <td>18.0%</td> <td>0.55 [0.11, 2.69]</td> <td rowspan="2"> </td> </tr> <tr> <td>Fabrizio DB, et al. NEJM 2012.</td> <td>69</td> <td>75</td> <td>13</td> <td>37</td> <td>82.0%</td> <td>2.62 [1.68, 4.08]</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td>96</td> <td></td> <td>60</td> <td>100.0%</td> <td>2.25 [1.48, 3.41]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td>71</td> <td></td> <td>17</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="8">Heterogeneity: Chi² = 3.48, df = 1 (P = 0.06); I² = 71%</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Test for overall effect: Z = 3.80 (P = 0.0001)</td> </tr> </tbody> </table> <p>コメント: トシリズマブは、プラセボと比較して、感染症を有意に増加させる。</p>					Study or Subgroup	介入群 (TCZ)		対照群		Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Events	Total	Events	Total	Yokota S, et al. Lancet 2008.	2	21	4	23	18.0%	0.55 [0.11, 2.69]		Fabrizio DB, et al. NEJM 2012.	69	75	13	37	82.0%	2.62 [1.68, 4.08]	Total (95% CI)		96		60	100.0%	2.25 [1.48, 3.41]		Total events	71		17					Heterogeneity: Chi ² = 3.48, df = 1 (P = 0.06); I ² = 71%								Test for overall effect: Z = 3.80 (P = 0.0001)							
Study or Subgroup	介入群 (TCZ)		対照群		Weight		Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI																																																								
	Events	Total	Events	Total																																																												
Yokota S, et al. Lancet 2008.	2	21	4	23	18.0%	0.55 [0.11, 2.69]																																																										
Fabrizio DB, et al. NEJM 2012.	69	75	13	37	82.0%	2.62 [1.68, 4.08]																																																										
Total (95% CI)		96		60	100.0%	2.25 [1.48, 3.41]																																																										
Total events	71		17																																																													
Heterogeneity: Chi ² = 3.48, df = 1 (P = 0.06); I ² = 71%																																																																
Test for overall effect: Z = 3.80 (P = 0.0001)																																																																
Funnel plot	<p>コメント: 研究数が少ないため、省略</p>																																																															
その他の解析	施行せず				コメント:																																																											
メタリグレーション																																																																
感度分析																																																																

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	アナキンラ
対照	プラセボ(従来治療)

* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		O1: 症状の改善																								
個別研究		バイアスリスク*																								
		選択バイアス		実行バイアス		検出バイアス		症例減少バイアス		その他			非直接性*			リスク人数(アウトカム率)						効果指標(種類)		効果指標(値)		信頼区間
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間	
Pierre Q, et al. 2011	RCT	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	12	1	8.333	12	8	66.67	RR	8	95%CI 1.17-54.5	

コメント(該当するセルに記入)

						ITTが行われていない。																					

【4-5 評価シート 介入研究】																									
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																							
対象		全身型若年性特発性関節炎																							
介入		アナキンラ																							
対照		プラセボ(従来治療)																							
アウトカム		O2: 病態の改善																							
個別研究		バイアスリスク*																							
		選択バイアス		実行バイアス		検出バイアス		症例減少バイアス			その他				非直接性*			リスク人数(アウトカム率)							
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Pierre Q, et al. 2011	RCT	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	12	1	8.333	12	8	66.67	RR	8	95%CI 1.17-54.5
コメント(該当するセルに記入)																									
						ITTが行われていない。																			

* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

【4-5 評価シート 介入研究】																									
診療ガイドライン	全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																								
対象	全身型若年性特発性関節炎																								
介入	アナキンラ																								
対照	プラセボ(従来治療)																								
		* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階 まともは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる 各アウトカムごとに別紙にまとめる																							
アウトカム	O3:再発抑制																								
個別研究	バイアスリスク*																								
	選択バイアス		実行バイアス		検出バイアス		症例減少バイアス		その他				非直接性*				リスク人数(アウトカム率)								
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Pierre Q, et al. 2011	RCT	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	-2	0	12	NA	NA	12	NA	NA	NA	NA	NA
コメント(該当するセルに記入)																									
						ITTが行われていない。									アウトカムの記載なし			アウトカムの記載なし			アウトカムの記載なし				

【4-5 評価シート 介入研究】																									
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																							
対象		全身型若年性特発性関節炎																							
介入		アナキンラ																							
対照		プラセボ(従来治療)																							
		* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階 まともは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる 各アウトカムごとに別紙にまとめる																							
アウトカム		O4: 副腎皮質ステロイドの減量																							
個別研究		バイアスリスク*																							
		選択バイアス		実行バイアス		検出バイアス		症例減少バイアス		その他			非直接性*			リスク人数(アウトカム率)									
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Pierre Q, et al. 2011	RCT	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	-2	0	12	NA	NA	12	NA	NA	NA	NA	NA
コメント(該当するセルに記入)																									
						ITTが行われていない。																			

【4-5 評価シート 介入研究】																										
診療ガイドライン	全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																									
対象	全身型若年性特発性関節炎																									
介入	アナキンラ																									
対照	プラセボ(従来治療)																									
		* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階 まともは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる 各アウトカムごとに別紙にまとめる																								
アウトカム	O5:薬剤フリー寛解例の増加																									
個別研究	バイアスリスク*																									
	選択バイアス		実行バイアス		検出バイアス		症例減少バイアス		その他				非直接性*				リスク人数(アウトカム率)									
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間	
Pierre Q, et al. 2011	RCT	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	-2	-1	12	NA	NA	12	NA	NA	NA	NA	NA	
コメント(該当するセルに記入)																										
						ITTが行われていない。										アウトカムの記載なし		アウトカムの記載なし			アウトカムの記載なし					

【4-5 評価シート 介入研究】																										
診療ガイドライン	全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																									
対象	全身型若年性特発性関節炎																									
介入	アナキンラ																									
対照	プラセボ(従来治療)																									
アウトカム	O6: マクロファージ活性化症候群の減少																									
個別研究	バイアスリスク*																									
	選択バイアス		実行バイアス		検出バイアス		症例減少バイアス		その他			非直接性*			リスク人数(アウトカム率)											
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間	
Pierre Q, et al. 2011	RCT	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	-2	-1	12	NA	NA	12	NA	NA	NA	NA	NA	NA
コメント(該当するセルに記入)																										
						ITTが行われていない。																				

* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

【4-5 評価シート 介入研究】																									
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																							
対象		全身型若年性特発性関節炎																							
介入		アナキンラ																							
対照		プラセボ(従来治療)																							
アウトカム		O7: 成長(身長・体重)の確保																							
個別研究		バイアスリスク*																							
		選択バイアス		実行バイアス		検出バイアス		症例減少バイアス		その他				非直接性*				リスク人数(アウトカム率)							
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Pierre Q, et al. 2011	RCT	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	-2	-1	12	NA	NA	12	NA	NA	NA	NA	NA
コメント(該当するセルに記入)																									
						ITTが行われていない。																			

* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

【4-5 評価シート 介入研究】																									
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																							
対象		全身型若年性特発性関節炎																							
介入		アナキンラ																							
対照		プラセボ(従来治療)																							
アウトカム		O8: 感染症の増加																							
個別研究		バイアスリスク*																							
		選択バイアス		実行バイアス		検出バイアス		症例減少バイアス		その他			非直接性*			リスク人数(アウトカム率)									
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Pierre Q, et al. 2011	RCT	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	12	2	16.67	12	2	16.67	RR	1	95%CI 0.17-5.98
コメント(該当するセルに記入)																									
						ITTが行われていない。																			

* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

【4-5 評価シート 介入研究】																										
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																								
対象		全身型若年性特発性関節炎																								
介入		アナキンラ																								
対照		プラセボ(従来治療)																								
アウトカム		O9: 医療費負担の増加																								
個別研究		バイアスリスク*																								
		選択バイアス		実行バイアス		検出バイアス		症例減少バイアス		その他			非直接性*			リスク人数(アウトカム率)						効果指標(種類)		効果指標(値)		信頼区間
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間	
Pierre Q, et al. 2011	RCT	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	-2	-1	12	NA	NA	12	NA	NA	NA	NA	NA	NA
コメント(該当するセルに記入)																										
						ITTが行われていない。																				

* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

【4-5 評価シート 介入研究】																										
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																								
対象		全身型若年性特発性関節炎																								
介入		アナキンラ																								
対照		プラセボ(従来治療)																								
アウトカム		O10:免疫抑制剤の中止																								
個別研究		バイアスリスク*																								
		選択バイアス		実行バイアス		検出バイアス		症例減少バイアス		その他			非直接性*			リスク人数(アウトカム率)						効果指標(種類)		効果指標(値)		信頼区間
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間	
Pierre Q, et al. 2011	RCT	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	-2	0	12	NA	NA	12	NA	NA	NA	NA	NA	NA
コメント(該当するセルに記入)																										
						ITTが行われていない。																				

* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

【4-5 評価シート 介入研究】																									
診療ガイドライン	全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																								
対象	全身型若年性特発性関節炎																								
介入	アナキンラ																								
対照	プラセボ(従来治療)																								
		* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる 各アウトカムごとに別紙にまとめる																							
アウトカム		O11:関節機能障害の抑止																							
個別研究		バイアスリスク*																							
		選択バイアス		実行バイアス		検出バイアス		症例減少バイアス		その他				非直接性*				リスク人数(アウトカム率)							
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Pierre Q, et al. 2011	RCT	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1	-1	12	NA	NA	12	NA	NA	NA	NA	NA
コメント(該当するセルに記入)		ITTが行われていない。 症状のある関節の数の変化の記載はあるが、機能評価は不十分 詳細な人数の記載なし 詳細な人数の記載なし																							

【4-6 評価シート 観察研究】	
診療ガイドライン	全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	アナキンラ
対照	プラセボ(従来治療)

*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

** 上昇要因
各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		O3: 再発抑制																									
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**					非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例バイアス	その他	その他	その他																			
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反	効果	効果	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	対照群分子	(%)	介入群分子	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間	
Peter A. et al. 2011	症例集積	-2	-2	-2	-1	0	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	46	NA	NA	NA	NA	NA
Andrew Z. et al. 2009	症例集積	-2	-2	-2	-1	0	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	33	NA	NA	NA	NA	NA
Virginia P. et al. 2005	症例集積	-2	-2	-2	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	9	NA	NA	NA	NA	NA
Lequerre T. et al. 2008	症例集積	-2	-2	-2	-1	0	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	20	NA	NA	NA	NA	NA
Miettune PM. et al. 2011	症例集積	-2	-2	0	-1	0	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	0	-2	-2	NA	NA	NA	12	12	100	NA	NA	NA
Normi B. et al. 2011	症例集積	-2	-1	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	0	-2	-2	NA	NA	NA	2	2	100	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)																											
		アナキンラの使用症例のみでの検討	アナキンラに併用した免疫抑制剤の統一がない。	アウトカムの評価のタイミングが一定ではない	脱落症例の詳細が不明																						

【4-6 評価シート 観察研究】																											
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																									
対象		全身型若年性特発性関節炎																									
介入		アナキンラ																									
対照		プラセボ(従来治療)																									
アウトカム		O4: 副腎皮質ステロイドの減量																									
個別研究		バイアスリスク*						上昇要因**				非直接性*				リスク人数(アウトカム率)											
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他																					
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間	
Peter A. et al. 2011	症例集積	-2	-2	-2	-1	0	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	0	-2	NA	NA	NA	46	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Andrew Z. et al. 2009	症例集積	-2	-2	-2	-1	0	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	0	-2	NA	NA	NA	33	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Virginia P. et al. 2005	症例集積	-2	-2	-2	-2	0	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	0	-2	NA	NA	NA	9	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Lequerre T. et al. 2008	症例集積	-2	-2	-2	-1	0	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	0	-2	NA	NA	NA	20	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Miettune PM. et al. 2011	症例集積	-2	-2	0	-1	0	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	0	-2	NA	NA	NA	12	7	58.33	NA	NA	NA	
Normi B. et al. 2011	症例集積	-2	-1	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	0	-2	NA	NA	NA	2	2	100	NA	NA	NA	
コメント(該当するセルに記入)																											
		アナキンラの使用症例のみでの検討	アナキンラに併用した免疫抑制剤の統一がない。	アウトカムの評価のタイミングが一定ではない	脱落症例の詳細が不明																						

*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

** 上昇要因
各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	アナキンラ
対照	プラセボ(従来治療)

*バイアスリスク、非直接性

各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階

まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

** 上昇要因

各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階

まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	O6: マクロファージ活性化症候群の減少
-------	----------------------

個別研究	バイアスリスク*							上昇要因**	非直接性*				リスク人数(アウトカム率)				
	選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他												

研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Peter A. et al. 2011	症例集積	-2	-2	-2	-1	0	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	0	-2	NA	NA	NA	6	5	83.33	NA	NA	NA
Andrew Z. et al. 2009	症例集積	-2	-2	-2	-1	0	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	0	-2	NA	NA	NA	33	0	0	NA	NA	NA
Virginia P. et al. 2005	症例集積	-2	-2	-2	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	9	NA	NA	NA	NA	NA
Lequerre T. et al. 2008	症例集積	-2	-2	-2	-1	0	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	20	NA	NA	NA	NA	NA
Miettune PM. et al. 2011	症例集積	-2	-2	0	-1	0	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-1	-2	NA	NA	NA	12	12	100	NA	NA	NA
Normi B. et al. 2011	症例集積	-2	-1	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	0	-2	NA	NA	NA	2	2	100	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

		アナキンラの使用症例のみでの検討	アナキンラに併用した免疫抑制剤の統一がない。	アウトカムの評価のタイミングが一定ではない	脱落症例の詳細が不明									アナキンラに加えステロイドやその他の免疫抑制剤の併用がある。	対照群が存在しない			対照群が存在しない	対照群が存在しない	対照群が存在しない						
--	--	------------------	------------------------	-----------------------	------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--------------------------------	-----------	--	--	-----------	-----------	-----------	--	--	--	--	--	--

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	アナキンラ
対照	プラセボ(従来治療)

*バイアスリスク、非直接性

各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階

まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

** 上昇要因

各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階

まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	O7: 成長(身長・体重)の確保
-------	------------------

個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**			非直接性*				リスク人数(アウトカム率)										
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Peter A. et al. 2011	症例集積	-2	-2	-2	-1	0	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	46	NA	NA	NA	NA	NA
Andrew Z. et al. 2009	症例集積	-2	-2	-2	-1	0	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	33	NA	NA	NA	NA	NA
Virginia P. et al. 2005	症例集積	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	9	NA	NA	NA	NA	NA
Lequerre T. et al. 2008	症例集積	-2	-2	-2	-1	0	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	20	NA	NA	NA	NA	NA
Miettune PM. et al. 2011	症例集積	-2	-2	0	-1	0	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	12	NA	NA	NA	NA	NA
Normi B. et al. 2011	症例集積	-2	-1	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	100	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

		アナキンラの使用症例のみでの検討	アナキンラに併用した免疫抑制剤の統一がない。	アウトカムの評価のタイミングが一定ではない	脱落症例の詳細が不明																					
--	--	------------------	------------------------	-----------------------	------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

【4-6 評価シート 観察研究】																											
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																									
対象		全身型若年性特発性関節炎																									
介入		アナキクラ																									
対照		プラセボ(従来治療)																									
アウトカム		O8: 感染症の増加																									
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**					非直接性*				リスク人数(アウトカム率)									
研究コード	研究デザイン	選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例バイアス	その他	まとめ	量反関係	効果減弱	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	対照群分子	(%)	介入群分子	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間		
		背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整																				その他のバイアス	
Peter A. et al. 2011	症例集積	-2	-2	-2	-1	0	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	0	-2	NA	NA	NA	45	NA	NA	NA	NA	NA	
Andrew Z, et al. 2009	症例集積	-2	-2	-2	-1	0	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	0	-2	NA	NA	NA	33	1	3.03	NA	NA	NA	
Virginia P, et al. 2005	症例集積	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	0	-2	NA	NA	NA	9	1	11.11	NA	NA	NA	
Lequerre T, et al. 2008	症例集積	-2	-2	-2	-1	0	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	0	-2	NA	NA	NA	20	5	NA	NA	NA	NA	
Miettune PM, et al. 2011	症例集積	-2	-2	0	-1	0	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	12	NA	NA	NA	NA	NA	
Normi B, et al. 2011	症例集積	-2	-1	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	0	-2	NA	NA	NA	2	0	0	NA	NA	NA	
コメント(該当するセルに記入)																											
		アナキクラの使用症例のみでの検討	アナキクラに併用した免疫抑制剤の統一がない。	アウトカムの評価のタミミンクが一定ではない	脱落症の細が不明																						

*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

** 上昇要因
各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

【4-6 評価シート 観察研究】																											
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																									
対象		全身型若年性特発性関節炎																									
介入		アナキナラ																									
対照		プラセボ(従来治療)																									
アウトカム		O9: 医療費負担の増加																									
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**					非直接性*				リスク人数(アウトカム率)									
研究コード	研究デザイン	選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例バイアス	その他		まとめ	量反関係	効果減弱	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	対照群分子	(%)	介入群分子	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間	
		背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス																				
Peter A. et al. 2011	症例集積	-2	-2	-2	-1	0	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	46	NA	NA	NA	NA	NA
Andrew Z, et al. 2009	症例集積	-2	-2	-2	-1	0	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	33	NA	NA	NA	NA	NA
Virginia P, et al. 2005	症例集積	-2	-2	-2	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	9	NA	NA	NA	NA	NA
Lequerre T, et al. 2008	症例集積	-2	-2	-2	-1	0	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	20	NA	NA	NA	NA	NA
Miettune PM, et al. 2011	症例集積	-2	-2	0	-1	0	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	12	NA	NA	NA	NA	NA
Normi B, et al. 2011	症例集積	-2	-1	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	2	NA	NA	NA	NA	NA
コメント(該当するセルに記入)																											
		アナキナラの使用症例のみでの検討	アナキナラに併用した免疫抑制剤の統一がない。	アウトカムの評価のタイミングが一定ではない	脱落症例の詳細が不明																						

*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

** 上昇要因
各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

【4-6 評価シート 観察研究】																											
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																									
対象		全身型若年性特発性関節炎																									
介入		アナキンラ																									
対照		プラセボ(従来治療)																									
アウトカム		O10: 免疫抑制剤の中止																									
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**					非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
研究コード	研究デザイン	選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他		まとめ	量反関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	対照群分子	(%)	介入群分子	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間	
		背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス																				
Peter A. et al. 2011	症例集積	-2	-2	-2	-1	0	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	46	NA	NA	NA	NA	NA
Andrew Z, et al. 2009	症例集積	-2	-2	-2	-1	0	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	33	NA	NA	NA	NA	NA
Virginia P, et al. 2005	症例集積	-2	-2	-2	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	9	NA	NA	NA	NA	NA
Lequerre T, et al. 2008	症例集積	-2	-2	-2	-1	0	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	20	NA	NA	NA	NA	NA
Miettune PM, et al. 2011	症例集積	-2	-2	0	-1	0	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	12	NA	NA	NA	NA	NA
Normi B, et al. 2011	症例集積	-2	-1	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	2	NA	NA	NA	NA	NA
コメント(該当するセルに記入)																											
		アナキンラの使用症例のみでの検討	アナキンラに併用した免疫抑制剤がない。	アウトカムの評価のタイミングが一定ではない	脱落症例の詳細が不明									アナキンラに加えステロイドやその他免疫抑制剤の併用がある。	対照群が存在しない	アウトカムの記載なし		対照群が存在しない	対照群が存在しない	対照群が存在しない							アウトカムの記載なし

*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

【4-6 評価シート 観察研究】																											
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																									
対象		全身型若年性特発性関節炎																									
介入		アナキンラ																									
対照		プラセボ(従来治療)																									
アウトカム		O11: 関節機能障害の抑止																									
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**					非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
研究コード	研究デザイン	選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他		まとめ	量反関係	効果減弱	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	対照群分子 (%)	介入群分子	介入群分子 (%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間			
		不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス																						
Peter A. et al. 2011	症例集積	-2	-2	-2	-1	0	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-1	-2	NA	NA	NA	35	31	88.57	NA	NA	NA	
Andrew Z. et al. 2009	症例集積	-2	-2	-2	-1	0	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-1	-2	NA	NA	NA	32	24	75	NA	NA	NA	
Virginia P. et al. 2005	症例集積	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-1	-2	NA	NA	NA	8	6	75	NA	NA	NA	
Lequerre T. et al. 2008	症例集積	-2	-2	-2	-1	0	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	0	-2	NA	NA	NA	20	NA	NA	NA	NA	NA	
Miettune PM, et al. 2011	症例集積	-2	-2	0	-1	0	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	12	NA	NA	NA	NA	NA	
Normi B. et al. 2011	症例集積	-2	-1	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	2	NA	NA	NA	NA	NA	
コメント(該当するセルに記入)																											
		アナキンラの使用症例のみでの検討	アナキンラに併用した免疫抑制剤の統一がない。	アウトカムの評価のタイミングが一定ではない	脱落症例の詳細が不明																						

*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

** 上昇要因
各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	アナキンラ
対照	プラセボ(従来治療)

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
 * 各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 ** エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階
 *** 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

エビデンス総体		リスク人数(アウトカム率)											効果指標(種類)	効果指標値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント	
		研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非一貫性*	不精確*	非直接性*	その他(出版バイアスなど)*	上昇要因(観察研究)*	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母							介入群分子
O1: 症状の改善	観察研究/6 RCT/1	-1	0	-1	-1	0	0	12	1	8.333	12	8	66.67	RR	8	95%CI 1.17-54.5	中(B)		観察研究でも高い割合で改善を認めており、RCTでも有意な改善を認めている。
O2: 病態の改善	観察研究/6 RCT/1	-1	0	-1	-1	0	0	12	1	8.333	12	8	66.67	RR	8	95%CI 1.17-54.5	中(B)		観察研究でも高い割合で改善を認めており、RCTでも有意な改善を認めている。
O3: 再発抑制	観察研究/6 RCT/1	-1	0	-1	-2	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	弱(C)		CQに対するエビデンスがない。
O4: 副腎皮質ステロイドの減量	観察研究/6 RCT/1	-1	0	-1	-2	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	弱(C)		CQに対するエビデンスがない。
O5: 薬剤フリー寛解例の増加	観察研究/6 RCT/1	-1	0	-1	-2	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	弱(C)		CQに対するエビデンスがない。

O6: マクロファージ活性化症候群の減少	観察研究 /6 RCT/ 1	-1	0	-1	-2	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	弱(C)	CQに対するエビデンスがない。
O7: 成長(身長・体重)の確保	観察研究 /6 RCT/ 1	-1	0	-1	-2	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	弱(C)	CQに対するエビデンスがない。
O8: 感染症の増加	観察研究 /6 RCT/ 1	-1	0	-1	-1	0	0	12	2	16.67	12	2	16.67	RR	1	95%CI 0.17-5.98	中(B)	RCTでは対照群と比べてアナキブラ投与群で感染症の発症には有意な差はなかった。	
O9: 医療費負担の増加	観察研究 /6 RCT/ 1	-1	0	-1	-2	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	弱(C)	CQに対するエビデンスがない。
O10: 免疫抑制剤の中止	観察研究 /6 RCT/ 1	-1	0	-1	-2	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	弱(C)	CQに対するエビデンスがない。
O11: 関節機能障害の抑止	観察研究 /6 RCT/ 1	-1	0	-1	-2	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	弱(C)	CQに対するエビデンスがない。

コメント(該当するセルに記入)

O1: 症状の改善	一つのRCTのみしかなく、そのた観察研究では、アナキブラ使用症例でのみの検討になっている。	RCTが存在するが、サンプル数が少ない。	RCTでは非直接性は高いが、観察研究では対照群の設定がない。																
-----------	---	----------------------	--------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

O2: 病態の改善		一つのRCTのみしかなく、そのた観察研究では、アナキエラ使用症例でのみの検討になっている。	RCTが存在するが、サンプル数が少ない。	RCTでは非直接性は高いが、観察研究では対照群の設定がない。													
O3: 再発抑制		一つのRCTのみしかなく、そのた観察研究では、アナキエラ使用症例でのみの検討になっている。	RCTが存在するが、サンプル数が少ない。	CQIに対するアウトカムが設定されていない。													
O4: 副腎皮質ステロイドの減量		一つのRCTのみしかなく、そのた観察研究では、アナキエラ使用症例でのみの検討になっている。	RCTが存在するが、サンプル数が少ない。	CQIに対するアウトカムが設定されていない。													

O5: 薬剤フリー寛解例の増加		一つのRCTのみしかなく、そのた観察研究では、アナキノン使用症例でのみの検討になっている。		RCTが存在するが、サンプル数が少ない。	CQIに対するアウトカムが設定されていない。															
O6: マクロファージ活性化症候群の減少		一つのRCTのみしかなく、そのた観察研究では、アナキノン使用症例でのみの検討になっている。		RCTが存在するが、サンプル数が少ない。	CQIに対するアウトカムが設定されていない。															
O7: 成長(身長・体重)の確保		一つのRCTのみしかなく、そのた観察研究では、アナキノン使用症例でのみの検討になっている。		RCTが存在するが、サンプル数が少ない。	CQIに対するアウトカムが設定されていない。															

O8: 感染症の増加		一つのRCTのみしかなく、そのた観察研究では、アナキエラ使用症例でのみの検討になっている。	RCTが存在するが、サンプル数が少ない。	RCTでは非直接性は高いが、観察研究では対照群の設定がない。															
O9: 医療費負担の増加		一つのRCTのみしかなく、そのた観察研究では、アナキエラ使用症例でのみの検討になっている。	RCTが存在するが、サンプル数が少ない。	CQIに対するアウトカムが設定されていない。															
O10: 免疫抑制剤の中止		一つのRCTのみしかなく、そのた観察研究では、アナキエラ使用症例でのみの検討になっている。	RCTが存在するが、サンプル数が少ない。	CQIに対するアウトカムが設定されていない。															

O11: 関節機能障害の抑止		一つのRCTのみしかなく、そのた観察研究では、アナキノンラ使用症例でのみの検討になっている。		RCTが存在するが、サンプル数が少ない。	CQIに対するアウトカムが設定されていない。														
----------------	--	--	--	----------------------	------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	27	全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか
P	全身型若年性特発性関節炎	
I	アナキンラ	
C	プラセボ(従来治療)	
臨床的文脈		小児例の治療
O1	症状の改善	
非直接性のまとめ	一つの RCT では非直接性は比較的高いと考えられるが、残る 6 つの観察研究では、対照群を欠いているため中等度とした。	
バイアスリスクのまとめ	一つの RCT のみしかなく、そのた観察研究では、アナキンラ使用症例でのみの検討になっている。	
非一貫性その他のまとめ	一つの RCT 及び 6 つの観察研究では非一貫性は認められなかった。	
コメント	一つの RCT 及び 6 つの観察研究で、同じ指標で評価はしていないが、RCT ではサンプル数は少ないものの、症状の有為な改善が認められ、アナキンラの効果が期待できると考える。	
O2	病態の改善	
非直接性のまとめ	一つの RCT では非直接性は比較的高いと考えられるが、残る 6 つの観察研究では、対照群を欠いているため中等度とした。	
バイアスリスクのまとめ	一つの RCT のみしかなく、そのた観察研究では、アナキンラ使用症例でのみの検討になっている。	
非一貫性その他のまとめ	一つの RCT 及び 7 つの観察研究では非一貫性は認められなかった。	
コメント	一つの RCT 及び 7 つの観察研究で、同じ指標で評価はしていないが、RCT ではサンプル数は少ないものの、症状の有為な改善が認められ、アナキンラの効果が期待できると考える。	
O3	再発抑制	
非直接性のまとめ	RCT 及び観察研究でアウトカムの設定がないもしくはあっても詳細な記載なく高度とした。	
バイアスリスクのまとめ	一つの RCT のみしかなく、そのた観察研究では、アナキンラ使用症例でのみの検討になっている。	
非一貫性その他のまとめ	一つの RCT 及び 6 つの観察研究では非一貫性は認められなかった。	
コメント		
O4	副腎皮質ステロイドの減量	
非直接性のまとめ	RCT 及び観察研究でアウトカムの設定がないもしくはあっても詳細な記載なく高度とした。	
バイアスリスクのまとめ	一つの RCT のみしかなく、そのた観察研究では、アナキンラ使用症例でのみの検討になっている。	
非一貫性その他のまとめ	一つの RCT 及び 6 つの観察研究では非一貫性は認められなかった。	
コメント	一つの RCT 及び 6 つの観察研究ではエビデンスはなかった。	
O5	薬剤フリー寛解例の増加	
非直接性のまとめ	RCT 及び観察研究でアウトカムの設定がないもしくはあっても詳細な記載なく高度とした。	
バイアスリスクのまとめ	一つの RCT のみしかなく、そのた観察研究では、アナキンラ使用症例でのみの検討になっている。	
非一貫性その他のまとめ	一つの RCT 及び 6 つの観察研究では非一貫性は認められなかった。	
コメント	一つの RCT 及び 6 つの観察研究ではエビデンスはなかった。	

O6	マクロファージ活性化症候群の減少
非直接性のまとめ	RCT 及び観察研究でアウトカムの設定がないもしくはあっても詳細な記載なく高度とした。
バイアスリスクのまとめ	一つの RCT のみしかなく、そのた観察研究では、アナキンラ使用症例でのみの検討になっている。
非一貫性その他のまとめ	一つの RCT 及び 6 つの観察研究では非一貫性は認められなかった。
コメント	
O7	成長(身長・体重)の確保
非直接性のまとめ	RCT 及び観察研究でアウトカムの設定がないもしくはあっても詳細な記載なく高度とした。
バイアスリスクのまとめ	一つの RCT のみしかなく、そのた観察研究では、アナキンラ使用症例でのみの検討になっている。
非一貫性その他のまとめ	一つの RCT 及び 6 つの観察研究では非一貫性は認められなかった。
コメント	一つの RCT 及び 6 つの観察研究ではエビデンスはなかった。
O8	感染症の増加
非直接性のまとめ	一つの RCT では非直接性は比較的高いと考えられるが、残る 7 つの観察研究では、対照群を欠いているため中等度とした。
バイアスリスクのまとめ	一つの RCT のみしかなく、そのた観察研究では、アナキンラ使用症例でのみの検討になっている。
非一貫性その他のまとめ	一つの RCT 及び 6 つの観察研究では非一貫性は認められなかった。
コメント	一つの RCT 及び 6 つの観察研究では感染症の増加は見られなかった。
O9	医療費負担の増加
非直接性のまとめ	RCT 及び観察研究でアウトカムの設定がないもしくはあっても詳細な記載なく高度とした。
バイアスリスクのまとめ	一つの RCT のみしかなく、そのた観察研究では、アナキンラ使用症例でのみの検討になっている。
非一貫性その他のまとめ	一つの RCT 及び 6 つの観察研究では非一貫性は認められなかった。
コメント	一つの RCT 及び 6 つの観察研究ではエビデンスはなかった。
O10	免疫抑制剤の中止
非直接性のまとめ	RCT 及び観察研究でアウトカムの設定がないもしくはあっても詳細な記載なく高度とした。
バイアスリスクのまとめ	一つの RCT のみしかなく、そのた観察研究では、アナキンラ使用症例でのみの検討になっている。
非一貫性その他のまとめ	一つの RCT 及び 6 つの観察研究では非一貫性は認められなかった。
コメント	一つの RCT 及び 6 つの観察研究ではエビデンスはなかった。
O11	関節機能障害の抑止
非直接性のまとめ	RCT 及び観察研究でアウトカムの設定がないもしくはあっても詳細な記載なく高度とした。
バイアスリスクのまとめ	一つの RCT のみしかなく、そのた観察研究では、アナキンラ使用症例でのみの検討になっている。
非一貫性その他のまとめ	一つの RCT 及び 6 つの観察研究では非一貫性は認められなかった。
コメント	一つの RCT 及び 6 つの観察研究ではエビデンスはなかった。

【4-5 評価シート 介入研究】																										
診療ガイドライン	全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																									
対象	全身型若年性特発性関節炎	* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階 まともは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる																								
介入	カナキヌマブ	各アウトカムごとに別紙にまとめる																								
対照	プラセボ(従来治療)																									
アウトカム	O2: 病態の改善																									
個別研究		バイアスリスク*																								
		選択バイアス		実行バイアス		検出バイアス		症例減少バイアス		その他				非直接性*				リスク人数(アウトカム率)								
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとも	対象	介入	対照	アウトカム	まとも	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間	
Ruperto et al. 2012	RCT	0	0	0	0	0	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-1	0	41	NA	NA	43	NA	NA	NA	NA	NA
コメント(該当するセルに記入)																										
							placebo群が37/41例でday29に到達せず、dataが欠損			primary endpointの差異が早期に有意となったため予定症例数に達せずに早期中止						開始後day29の検査結果									canakinuma群では、発熱・皮疹といった全身症状の改善、CRP、白血球数、好中球数、フェリチンの低下が示されているが、対照群は37/41例がday29に至らず脱落しており、dataが欠損している	

【4-5 評価シート 介入研究】																									
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																							
対象		全身型若年性特発性関節炎																							
介入		カナキマブ																							
対照		プラセボ(従来治療)																							
* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階 まとは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる 各アウトカムごとに別紙にまとめる																									
アウトカム		O3:再発抑制																							
個別研究		バイアスリスク*																			効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間		
		選択バイアス		実行バイアス		検出バイアス		症例減少バイアス		その他			非直接性*			リスク人数(アウトカム率)									
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)			
Ruperto et al. 2012	RCT	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	50	NA	NA	50	NA	NA	Hazard Ratio	0.36	0.17-0.75
コメント(該当するセルに記入)																									
										primary endpointの差異が早期に有意となったため予定症例数に達せずに早期中止														カプランマイヤー法を用いた再燃抑制の比較では、再燃が認められないのはcanakinumab群は74%に対して、placebo群25%であり、統計学的に有意な再発リスクの減少が確認された	

【4-5 評価シート 介入研究】																											
診療ガイドライン	全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																										
対象	全身型若年性特発性関節炎																										
介入	カナキマブ																										
対照	プラセボ(従来治療)																										
		* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階 まとは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる 各アウトカムごとに別紙にまとめる																									
アウトカム	O4: 副腎皮質ステロイドの減量																										
個別研究		バイアスリスク*																									
		選択バイアス		実行バイアス		検出バイアス		症例減少バイアス		その他			非直接性*			リスク人数(アウトカム率)											
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間		
Ruperto et al. 2012	RCT	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-2	0	-1	NA	NA	NA	128	57	45	NA	NA	NA		
コメント(該当するセルに記入)																											
										primary endpointの差異が早期に有意となったため予定症例数に達せずに早期中止															open label phaseにおけるステロイド減量に関して評価		open label phaseのentry時にステロイドを投与されていた128例のうち57例(45%)でステロイドが減量され、42例でステロイドが中止された

【4-5 評価シート 介入研究】																										
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																								
対象		全身型若年性特発性関節炎																								
介入		カナキヌマブ																								
対照		プラセボ(従来治療)																								
* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階 まとは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる 各アウトカムごとに別紙にまとめる																										
アウトカム		O5: 薬剤フリー寛解例の増加																								
個別研究		バイアスリスク*																								
		選択バイアス		実行バイアス		検出バイアス		症例減少バイアス		その他				非直接性*				リスク人数(アウトカム率)								
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間	
Ruperto et al. 2012	RCT	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
コメント(該当するセルに記入)																										
										primary endpointの差異が早期に有意となったため予定症例数に達せずに早期中止															薬剤フリー寛解に関するアウトカムは設定されていないが、withdrawal phaseの最終観察時においてはplacebo群となった50例中17例(37%)でinactive diseaseの状態を維持していた(canakinumab群は62%)	

【4-5 評価シート 介入研究】																										
診療ガイドライン	全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																									
対象	全身型若年性特発性関節炎																									
介入	カナキマブ																									
対照	プラセボ(従来治療)																									
		* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階 まとは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる 各アウトカムごとに別紙にまとめる																								
アウトカム	O6: マクロファージ活性化症候群の減少																									
個別研究		バイアスリスク*																								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他			非直接性*			リスク人数(アウトカム率)													
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間	
Ruperto et al. 2012	RCT	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	-1	0	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
コメント(該当するセルに記入)		<p>primary endpointの差異が早期に有意となったため予定症例数に達せずに早期中止</p> <p>6か月以内のMAS合併症例は除外されている</p> <p>MASに関するアウトカムは設定されていない</p> <p>MAS合併例は試験開始時に除外され、試験中にMASを合併した症例数も少なく、評価できない</p>																								

【4-5 評価シート 介入研究】																										
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																								
対象		全身型若年性特発性関節炎																								
介入		カナキマブ																								
対照		プラセボ(従来治療)																								
アウトカム		O7: 成長(身長・体重)の確保																								
個別研究		バイアスリスク*											非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																		
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間	
Ruperto et al. 2012	RCT	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
コメント(該当するセルに記入)		<p>primary endpointの差異が早期に有意となったため予定症例数に達せずに早期中止</p> <p>成長に関するアウトカムは設定されていない</p> <p>成長に関するアウトカムは設定されていない</p>																								

* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

【4-5 評価シート 介入研究】																											
診療ガイドライン	全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																										
対象	全身型若年性特発性関節炎		* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階 まとは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる																								
介入	カナキヌマブ		各アウトカムごとに別紙にまとめる																								
対照	プラセボ(従来治療)																										
アウトカム		O8: 感染症の増加																									
個別研究		バイアスリスク*																									
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他			非直接性*			リスク人数(アウトカム率)														
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間		
Ruperto et al. 2012	RCT	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA		
コメント(該当するセルに記入)																											
									primary endpointの差異が早期に有意となったため予定症例数に達せずに早期中止							canakinumab投与15日における修正ACR30 responseで評価									canakinumab群でplacebo群より感染合併が高頻度であったが、統計学的有意差は無かった		

【4-5 評価シート 介入研究】																										
診療ガイドライン	全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																									
対象	全身型若年性特発性関節炎	* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階 まともは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる																								
介入	カナキヌマブ	各アウトカムごとに別紙にまとめる																								
対照	プラセボ(従来治療)																									
アウトカム	O9: 医療費負担の増加																									
個別研究		バイアスリスク*																								
		選択バイアス		実行バイアス		検出バイアス		症例減少バイアス		その他			非直接性*			リスク人数(アウトカム率)										
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとも	対象	介入	対照	アウトカム	まとも	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間	
Ruperto et al. 2012	RCT	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
コメント(該当するセルに記入)																										
										primary endpointの差異が早期に有意となったため予定症例数に達せずに早期中止															医療費に関するアウトカムは設定されていない	

【4-5 評価シート 介入研究】																										
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																								
対象		全身型若年性特発性関節炎																								
介入		カナキマブ																								
対照		プラセボ(従来治療)																								
アウトカム		O10:免疫抑制剤の中止																								
個別研究		バイアスリスク*											リスク人数(アウトカム率)													
		選択バイアス		実行バイアス		検出バイアス		症例減少バイアス			その他				非直接性*				リスク人数(アウトカム率)							
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間	
Ruperto et al. 2012	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
コメント(該当するセルに記入)		<p>primary endpointの差異が早期に有意となったため予定症例数に達せずに早期中止</p> <p>免疫抑制剤の中止に関するアウトカムは設定されていない</p> <p>免疫抑制剤の中止に関するアウトカムは設定されていない</p>																								

* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

【4-5 評価シート 介入研究】																										
診療ガイドライン	全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																									
対象	全身型若年性特発性関節炎	* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階 まとは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる																								
介入	カナキヌマブ	各アウトカムごとに別紙にまとめる																								
対照	プラセボ(従来治療)																									
アウトカム	O11: 関節機能障害の抑止																									
個別研究		バイアスリスク*																								
		選択バイアス		実行バイアス		検出バイアス		症例減少バイアス		その他			非直接性*			リスク人数(アウトカム率)										
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間	
Ruperto et al. 2012	RCT	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
コメント(該当するセルに記入)																										
										primary endpointの差異が早期に有意となったため予定症例数に達せずに早期中止																関節破壊の抑止に関するアウトカムは設定されていない

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	カナキマブ
対照	プラセボ(従来治療)

*バイアスリスク、非直接性

各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階

まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

** 上昇要因

各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階

まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		バイアスリスク*																							信頼区間		
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**			非直接性*			リスク人数(アウトカム率)						効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間				
研究コード	研究デザイン	選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他		まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	対照群分子 (%)	介入群分子	介入群分子 (%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間			
		不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	対照群分子 (%)	介入群分子 (%)																				
Ruperto, et al. 2012	症例集積	0	-2	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	25	15	60	NA	NA	NA	

コメント(該当するセルに記入)

		再発時に canakinumab を投与しており、薬剤投与のタイミングは症例により異なる	長期の有効性は、初期反応が見られた症例のみで評価	脱落例が存在する																						初期治療後15日での ACR30 達成率は60%、最終観察時において初期治療有効群で canakinumab を継続された13例中11例で ACR30 を維持
--	--	--	--------------------------	----------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	カナキマブ
対照	プラセボ(従来治療)

*バイアスリスク、非直接性
 各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

** 上昇要因
 各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		O2: 病態の改善																								
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**			非直接性*					リスク人数(アウトカム率)									
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	対照群分子 (%)	介入群分子	介入群分子 (%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間		
Ruperto, et al. 2012	症例集積	0	-2	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	25	15	60	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

		再発時に canakinumab を投与しており、薬剤投与のタイミングは症例により異なる	結果の詳細は明記されていない	脱落例が存在する																						各検査所見は、responder群で初期治療後15日までに速やかに低下したのに対して、nonresponder群では低下しない
--	--	--	----------------	----------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---

【4-6 評価シート 観察研究】																											
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																									
対象		全身型若年性特発性関節炎																									
介入		カナキマブ																									
対照		プラセボ(従来治療)																									
アウトカム		O3:再発抑制																									
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**					非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他		まとめ																			
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	対照群分子 (%)	介入群分子	介入群分子 (%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間			
Ruperto, et al. 2012	症例集積	0	-2	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	15	NA	NA	NA	NA	NA	
コメント(該当するセルに記入)																											
			再発時に canakinumab を投与しており、薬剤投与のタイミングは症例により異なる	再燃までの期間について評価	脱落例が存在する									対照群は設定されていない	再燃までの期間を評価						初期反応が見られ、長期経過観察に移行した症例				投与量と再発期間に関する解析から canakinumab>3mg/kgの投与により30日以内の再燃は7%(95% CI 1-23)と推測		

*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

** 上昇要因
各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

【4-6 評価シート 観察研究】																										
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																								
対象		全身型若年性特発性関節炎																								
介入		カナキマブ																								
対照		プラセボ(従来治療)																								
アウトカム		O4: 副腎皮質ステロイドの減量																								
個別研究		バイアスリスク*						上昇要因**				非直接性*				リスク人数(アウトカム率)										
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	対照群分子 (%)	介入群分子	介入群分子 (%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間		
Ruperto, et al. 2012	症例集積	0	-2	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	0	-1	NA	NA	NA	15	NA	NA	NA	NA	NA
コメント(該当するセルに記入)		再発時に canakinumab を投与しており、薬剤投与のタイミングは症例により異なる 初期反応が見られた症例のみで評価 脱落例が存在する 対照群は設定されていない responder群において baseline でステロイドが投与されていた11例中8例でステロイドが減量され、4例は中止に至った																								

*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

** 上昇要因
各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

【4-6 評価シート 観察研究】																											
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																									
対象		全身型若年性特発性関節炎																									
介入		カナキマブ																									
対照		プラセボ(従来治療)																									
アウトカム		O5: 薬剤フリー寛解例の増加																									
個別研究		バイアスリスク*						上昇要因**				非直接性*				リスク人数(アウトカム率)											
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他																					
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	対照群分子 (%)	介入群分子	介入群分子 (%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間			
Ruperto, et al. 2012	症例集積	0	-2	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA		
コメント(該当するセルに記入)																											
			再発時に canakinumab を投与しており、薬剤投与のタイミングは症例により異なる	長期の有効性は、初期反応が見られた症例のみで評価	脱落例が存在する																				薬剤フリー寛解に関するアウトカムは設定されていない		

*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

** 上昇要因
各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

【4-6 評価シート 観察研究】																											
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																									
対象		全身型若年性特発性関節炎																									
介入		カナキマブ																									
対照		プラセボ(従来治療)																									
アウトカム		O6: マクロファージ活性化症候群の減少																									
個別研究		バイアスリスク*						上昇要因**				非直接性*				リスク人数(アウトカム率)						効果指標(種類)		効果指標(値)		信頼区間	
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他																					
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	対照群分子 (%)	介入群分子	介入群分子 (%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間			
Ruperto, et al. 2012	症例集積	0	-2	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
コメント(該当するセルに記入)			再発時に canakinumab を投与しており、薬剤投与のタイミングは症例により異なる	長期の有効性は、初期反応が見られた症例のみで評価	脱落例が存在する																				MASに関するアウトカムは設定されていないが、観察期間中のMAS発症は認められなかった		

*バイアスリスク、非直接性
 各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

** 上昇要因
 各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

【4-6 評価シート 観察研究】																											
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																									
対象		全身型若年性特発性関節炎																									
介入		カナキマブ																									
対照		プラセボ(従来治療)																									
アウトカム		O7: 成長(身長・体重)の確保																									
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**					非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
研究コード	研究デザイン	選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他		まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	対照群分子 (%)	介入群分子	介入群分子 (%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間			
		不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス																						
Ruperto, et al. 2012	症例集積	0	-2	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
コメント(該当するセルに記入)																											
			再発時に canakinumab を投与しており、薬剤投与のタイミングは症例により異なる	長期の有効性は、初期反応が見られた症例のみで評価	脱落例が存在する																				成長に関するアウトカムは設定されていない		

*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

** 上昇要因
各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

【4-6 評価シート 観察研究】																										
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																								
対象		全身型若年性特発性関節炎																								
介入		カナキマブ																								
対照		プラセボ(従来治療)																								
アウトカム		O8: 感染症の増加																								
個別研究		バイアスリスク*						上昇要因**					非直接性*				リスク人数(アウトカム率)									
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	対照群分子 (%)	介入群分子	介入群分子 (%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間		
Ruperto, et al. 2012	症例集積	0	-2	0	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	0	-1	NA	NA	NA	23	NA	NA	NA	NA	NA
コメント(該当するセルに記入)			再発時に canakin umab を投与しており、薬剤投与のタイミングは症例により異なる																						感染症は頻度が高い有害事象と記載(詳細は記載されず)、重篤な有害事象としてEBウイルス感染が記載	

*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

** 上昇要因
各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

【4-6 評価シート 観察研究】																																	
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																															
対象		全身型若年性特発性関節炎																															
介入		カナキマブ																															
対照		プラセボ(従来治療)																															
アウトカム		O9: 医療費負担の増加																															
個別研究		バイアスリスク*						上昇要因**					非直接性*					リスク人数(アウトカム率)															
研究コード	研究デザイン	選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	対照群分子 (%)	介入群分子	介入群分子 (%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間										
		不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	背景因子の差																		ケアの差	対照群分子 (%)	介入群分子 (%)	効果指標(種類)	効果指標(値)					
Ruperto, et al. 2012	症例集積	0	-2	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
コメント(該当するセルに記入)																																	
			再発時に canakinumab を投与しており、薬剤投与のタイミングは症例により異なる	長期の有効性は、初期反応が見られた症例のみで評価	脱落例が存在する																												医療費に関するアウトカムは設定されていない

*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

** 上昇要因
各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

【4-6 評価シート 観察研究】																											
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																									
対象		全身型若年性特発性関節炎																									
介入		カナキマブ																									
対照		プラセボ(従来治療)																									
アウトカム		O10:免疫抑制剤の中止																									
個別研究		バイアスリスク*						上昇要因**					非直接性*					リスク人数(アウトカム率)									
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他																					
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	対照群分子 (%)	介入群分子	介入群分子 (%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間			
Ruperto, et al. 2012	症例集積	0	-2	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA		
コメント(該当するセルに記入)																											
			再発時に canakinumab を投与しており、薬剤投与のタイミングは症例により異なる	長期の有効性は、初期反応が見られた症例のみで評価	脱落例が存在する																			免疫抑制剤の中止に関するアウトカムは設定されていない			

*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

** 上昇要因
各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

【4-6 評価シート 観察研究】																											
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																									
対象		全身型若年性特発性関節炎																									
介入		カナキマブ																									
対照		プラセボ(従来治療)																									
アウトカム		O11: 関節機能障害の抑止																									
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**					非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
研究コード	研究デザイン	選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他		まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	対照群分子 (%)	介入群分子	介入群分子 (%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間			
		不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス																						
Ruperto, et al. 2012	症例集積	0	-2	-2	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
コメント(該当するセルに記入)																											
			再発時に canakinumab を投与しており、薬剤投与のタイミングは症例により異なる	結果の詳細は明記されていない	脱落例が存在する																					関節破壊に関するアウトカムは設定されていない	

*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

** 上昇要因
各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	カナキヌマブ
対照	プラセボ(従来治療)

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
 * 各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 ** エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階
 *** 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

エビデンス総体								リスク人数(アウトカム率)										
アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非一貫性*	不精確*	非直接性*	その他(出版バイアスなど)*	上昇要因(観察研究)*	対照群分子	対照群分子 (%)	介入群分子	介入群分子 (%)	効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント	
O1: 症状の改善	RCT/1 症例集積/1	-1	0	-1	-1	0	0	43	36	84	41	4	10 RR	8.581	3.351-21.974	中(B)	8	両研究ともACRコアセット30%改善率を中心に評価され、特にRCTでは発熱を加えた修正ACR30改善率について、canakinumab群で有意に達成頻度が高い(P<0.001)
O2: 病態の改善	RCT/1 症例集積/1	-1	0	-1	-1	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	弱(C)	7	両研究とも検査所見の改善が示されているが、RCTではplacebo群が試験脱落のためにデータが示されていない
O3: 再発抑制	RCT/1 症例集積/1	-1	-1	-1	-1	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	中(B)	7	RCTでは、ACR30達成後にcanakinumab継続群およびplaceboへの切り替え群を比較して、canakinumabによる再発抑制が確認された
O4: 副腎皮質ステロイドの減量	RCT/1 症例集積/1	-1	0	-1	-2	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	弱(C)	7	ステロイド減量に関してはplaceboとの比較は実施されていないが、両研究においてcanakinumab投与後のステロイド減量が確認された
O5: 薬剤フリー寛解例の増加	RCT/1 症例集積/1	-1	0	-1	-2	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	6	薬剤フリー寛解に関するアウトカムは設定されていない

O6: マクロファージ活性化症候群の減少	RCT/1 症例集積/1	-1	0	-1	-2	0	0	NA	非常に弱(D)	7	MASに関するアウトカムは設定されていない								
O7: 成長(身長・体重)の確保	RCT/1 症例集積/1	-1	0	-1	-2	0	0	NA	非常に弱(D)	7	成長に関するアウトカムは設定されていない								
O8: 感染症の増加	RCT/1 症例集積/1	-1	-1	-1	-1	0	0	NA	弱(C)	6	canakinumab投与により感染症増加の可能性がある								
O9: 医療費負担の増加	RCT/1 症例集積/1	-1	0	-1	-2	0	0	NA	非常に弱(D)	6	医療費に関するアウトカムは設定されていない								
O10: 免疫抑制剤の中止	RCT/1 症例集積/1	-1	0	-1	-2	0	0	NA	非常に弱(D)	6	免疫抑制剤の中止に関するアウトカムは設定されていない								
O11: 関節機能障害の抑止	RCT/1 症例集積/1	-1	0	-1	-2	0	0	NA	非常に弱(D)	7	関節機能障害に関するアウトカムは設定されていない								

コメント(該当するセルに記入)

		症例集積を含みバイアスリスクは中等度		ともに予定症例数に達せずに早期終了となり、不精確については中等度	ACRコアセットを中心とした評価														
		RCTではplacebo群のデータが欠損しており、また症例集積を含みバイアスリスクは中等度		ともに予定症例数に達せずに早期終了となり、不精確については中等度	検査所見を主体に評価														

		症例集積を含みバイアスリスクは中等度	再発抑制はRCTでのみ解析されている	RCTでは、placebo群が早期脱落したため、検査データが欠損している。ともに予定症例数に達せず早期終了となっている	症例集積研究では、再発抑制に関するアウトカムは設定されていない													
		症例集積を含みバイアスリスクは中等度		ともに予定症例数に達せず早期終了となり、不精確については中等度	placeboとの比較が実施されていない													
		症例集積を含みバイアスリスクは中等度		ともに予定症例数に達せず早期終了となり、不精確については中等度	薬剤フリー寛解に関するアウトカムは設定されていない													
		症例集積を含みバイアスリスクは中等度		ともに予定症例数に達せず早期終了となり、不精確については中等度	MASに関するアウトカムは設定されていない													

		症例集積を含みバイアスリスクは中等度		ともに予定症例数に達せず早期終了となり、不精確については中等度	成長に関するアウトカムは設定されていない													
		症例集積を含みバイアスリスクは中等度	感染症の増加に関するエビデンスはRCTのみに基づいている	ともに予定症例数に達せず早期終了となり、不精確については中等度	症例集積研究では、placeboとの比較なし													
		症例集積を含みバイアスリスクは中等度		ともに予定症例数に達せず早期終了となり、不精確については中等度	医療費に関するアウトカムは設定されていない													
		症例集積を含みバイアスリスクは中等度		ともに予定症例数に達せず早期終了となり、不精確については中等度	免疫抑制剤の中止に関するアウトカムは設定されていない													

		症例集 積を含 みバイ アスリ スクは 中等 度		ともに 予定症 例数に 達せず に早期 終了と なり、 不精確 につい ては中 等 度	関節機 能障害 に関する アウト カムは 設定さ れてい ない													
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	27	全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか
P	全身型若年性特発性関節炎	
I	カナキヌマブ	
C	プラセボ(従来治療)	
臨床的文脈		小児例の治療
O1	症状の改善	
非直接性のまとめ	症状の客観的評価の主体は ACR コアセットが中心であるが、RCT では発熱を加えた修正 ACR30 改善率が用いられていることから、非直接性については中等度とした	
バイアスリスクのまとめ	症例集積を含むことからバイアスリスクは中等度とした	
非一貫性その他のまとめ	両試験は、症状の改善において有効である点で一致しており、非一貫性は特になし	
コメント	全身型 JIA の関節症状および発熱などの全身症状に対して canakinumab は有効である	
O2	病態の改善	
非直接性のまとめ	評価は、血液検査所見が主体となるため、非直接性は中等度とした	
バイアスリスクのまとめ	症例集積を含むことからバイアスリスクは中等度とした	
非一貫性その他のまとめ	両試験は、ともに血液検査所見が改善している点で一致しており、非一貫性は特になし	
コメント	両試験ともに canakinumab 投与後に血液検査所見が改善を認めており、placebo 群との比較が実施できないが、病態の改善において有効である可能性がある	
O3	再発抑制	
非直接性のまとめ	症例集積研究では、再発抑制に関するアウトカムは設定されていないため、非直接性は中等度とした	
バイアスリスクのまとめ	症例集積を含みバイアスリスクは中等度とした	
非一貫性その他のまとめ	再発抑制は RCT でのみ解析されているため、非一貫性は中等度とした	
コメント	RCT では、ACR30 達成後に canakinumab 継続群および placebo への切り替え群を比較して、canakinumab による再発抑制が確認されており、canakinumab は全身型 JIA の再発抑制効果を持つ可能性がある	
O4	副腎皮質ステロイドの減量	
非直接性のまとめ	placebo との比較が実施されていないため、非直接性は高度とした	
バイアスリスクのまとめ	症例集積を含むことからバイアスリスクは中等度とした	
非一貫性その他のまとめ	両試験は、ともに canakinumab 投与後にステロイドの減量が得られている点で一致しており、非一貫性は特になし	
コメント	ステロイド減量に関しては placebo との比較は実施されていないが、両研究において canakinumab 投与後のステロイド減量が確認されており、canakinumab は全身型 JIA においてステロイドの減量効果を有している可能性がある	
O5	薬剤フリー寛解例の増加	
非直接性のまとめ	薬剤フリー寛解に関するアウトカムは設定されていないため、非直接性は高度とした	
バイアスリスクのまとめ	症例集積を含むことからバイアスリスクは中等度とした	
非一貫性その他のまとめ	薬剤フリー寛解に関するアウトカムは設定されていないため、非一貫性は特になし	

コメント	薬剤フリー寛解に関するアウトカムは設定されていないが、RCT では withdrawal phase の最終観察時においては placebo 群となった 50 例中 17 例(37%)で inactive disease の状態を維持していた(canakinumab 群は 62%)
O6	マクロファージ活性化症候群の減少
非直接性のまとめ	マクロファージ活性化症候群に関するアウトカムは設定されていないため、非直接性は高度とした
バイアスリスクのまとめ	症例集積を含むことからバイアスリスクは中等度とした
非一貫性その他のまとめ	マクロファージ活性化症候群に関するアウトカムは設定されていないため、非一貫性は特になし
コメント	マクロファージ活性化症候群の減少に関するエビデンスは認められなかった
O7	成長(身長・体重)の確保
非直接性のまとめ	成長に関するアウトカムは設定されていないため、非直接性は高度とした
バイアスリスクのまとめ	症例集積を含むことからバイアスリスクは中等度とした
非一貫性その他のまとめ	成長に関するアウトカムは設定されていないため、非一貫性は特になし
コメント	成長の確保に関するエビデンスは認められなかった
O8	感染症の増加
非直接性のまとめ	症例集積研究では placebo との比較ないため、非直接性は中等度とした
バイアスリスクのまとめ	症例集積を含むことからバイアスリスクは中等度とした
非一貫性その他のまとめ	感染症の増加に関するエビデンスは RCT のみに基づいており、非一貫性は中等度とした
コメント	canakinumab 投与により感染症が増加する可能性がある
O9	医療費負担の増加
非直接性のまとめ	医療費に関するアウトカムは設定されていないため、非直接性は高度とした
バイアスリスクのまとめ	症例集積を含むことからバイアスリスクは中等度とした
非一貫性その他のまとめ	医療費に関するアウトカムは設定されていないため、非一貫性は特になし
コメント	医療費に関するエビデンスは認められなかった
O10	免疫抑制剤の中止
非直接性のまとめ	免疫抑制剤の中止に関するアウトカムは設定されていないため、非直接性は高度とした
バイアスリスクのまとめ	症例集積を含むことからバイアスリスクは中等度とした
非一貫性その他のまとめ	免疫抑制剤の中止に関するアウトカムは設定されていないため、非一貫性は特になし
コメント	免疫抑制剤の中止に関するエビデンスは認められなかった
O11	関節機能障害の抑止
非直接性のまとめ	関節機能障害に関するアウトカムは設定されていないため、非直接性は高度とした
バイアスリスクのまとめ	症例集積を含むことからバイアスリスクは中等度とした
非一貫性その他のまとめ	関節機能障害に関するアウトカムは設定されていないため、非一貫性は特になし
コメント	関節機能障害の抑止に関するエビデンスは認められなかった

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	リロナセプト
対照	プラセボ(従来治療)

* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		O1: 症状の改善																							
個別研究		バイアスリスク*											リスク人数(アウトカム率)												
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他			非直接性*			リスク人数(アウトカム率)			効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間							
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム				まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)
Ilowitz, et al. 2014	準RCT	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	0	-1	0	0	0	-1	-1	13	33	39	26	35	74	OR	4.54	1.62-12.72

コメント(該当するセルに記入)

4週間のplacebo対象試験後、盲検下で全例がrilonacept治療に移行する							脱落例あり	secondary endpointについて一部の結果は示されていない	100例目標とされていたが、75例登録時点で終了															4週時点でのACR pedi 30達成はrilonacept群で有意に多い。ACR pedi 30達成に発熱なし、ステロイド減量により定義された治療反応達成までの期間は、rilonacept群で有意に短い。皮疹はリロナセプト群で頻度が低下。
---	--	--	--	--	--	--	-------	-------------------------------------	--------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

【4-5 評価シート 介入研究】																											
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																									
対象		全身型若年性特発性関節炎																									
介入		リロナセプト																									
対照		プラセボ(従来治療)																									
* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階 まともは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる 各アウトカムごとに別紙にまとめる																											
アウトカム		O2: 病態の改善																									
個別研究		バイアスリスク*																									
		選択バイアス		実行バイアス		検出バイアス		症例減少バイアス		その他				非直接性*				リスク人数(アウトカム率)									
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間		
Ilowite, et al. 2014	準RCT	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	0	-1	0	0	0	-1	0	34	NA	NA		36	NA	NA	NA	NA	NA	
コメント(該当するセルに記入)																											
	4週間のplacebo対象試験後、盲検下で全例がrilonacept治療に移行する						脱落例あり	secondary endpointについて一部の結果は示されていない	100例目標とされていたが、75例登録時点で終了							CRP、好中球数、D-dimer、フェリチン、ESR									4週時点での各検査所見の中央値は、rilonacept群で低値(統計学的解析は実施されていない)		

【4-5 評価シート 介入研究】																												
診療ガイドライン	全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																											
対象	全身型若年性特発性関節炎	* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階 まともは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる																										
介入	リロナセプト	各アウトカムごとに別紙にまとめる																										
対照	プラセボ(従来治療)																											
アウトカム	O3:再発抑制																											
個別研究	バイアスリスク*																											
	選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他				非直接性*				リスク人数(アウトカム率)															
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間			
Ilowite, et al. 2014	準RCT	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	0	-1	0	0	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA		
コメント(該当するセルに記入)																												
	4週間のplacebo対象試験後、盲検下で全例がrilonacept治療に移行する						脱落例あり	secondary endpointについて一部の結果は示されていない	100例目標とされていたが、75例登録時点で終了																再発抑制に関するアウトカムは設定されていない	再発抑制に関するアウトカムは設定されていない		

【4-5 評価シート 介入研究】																										
診療ガイドライン	全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																									
対象	全身型若年性特発性関節炎	* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階 まともは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる																								
介入	リロナセプト	各アウトカムごとに別紙にまとめる																								
対照	プラセボ(従来治療)																									
アウトカム	O4: 副腎皮質ステロイドの減量																									
個別研究	バイアスリスク*																									
	選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他			非直接性*			リスク人数(アウトカム率)															
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間	
Ilowite, et al. 2014	準RCT	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	0	-1	0	0	0	0	0	25	NA	NA	25	NA	NA	NA	NA	NA	
コメント(該当するセルに記入)																										
	4週間のplacebo対象試験後、盲検下で全例がrilonacept治療に移行する						脱落例あり	secondary endpointについて一部の結果は示されていない	100例目標とされていたが、75例登録時点で終了																ステロイド投与量はリロナセプト群で有意に減量(P=0.036)	

【4-5 評価シート 介入研究】																											
診療ガイドライン	全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																										
対象	全身型若年性特発性関節炎	* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階 まともは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる																									
介入	リロナセプト	各アウトカムごとに別紙にまとめる																									
対照	プラセボ(従来治療)																										
アウトカム	O5: 薬剤フリー寛解例の増加																										
個別研究		バイアスリスク*																		効果指標(種類)		効果指標(値)		信頼区間			
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他			非直接性*			リスク人数(アウトカム率)													
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)					
Ilowite, et al. 2014	準RCT	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	0	-1	0	0	0	-2	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
コメント(該当するセルに記入)																											
	4週間のplacebo対象試験後、盲検下で全例がrilonacept治療に移行する						脱落例あり	secondary endpointについて一部の結果は示されていない	100例目標とされていたが、75例登録時点で終了																		薬剤フリー寛解に該当するアウトカムは設定されていない

【4-5 評価シート 介入研究】																										
診療ガイドライン	全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																									
対象	全身型若年性特発性関節炎																									
介入	リロナセプト																									
対照	プラセボ(従来治療)																									
アウトカム		O6: マクロファージ活性化症候群の減少																								
個別研究		バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数(アウトカム率)									
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																		
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間	
Ilowitz, et al. 2014	準RCT	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	0	-1	0	0	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
コメント(該当するセルに記入)																										
	4週間のplacebo対象試験後、盲検下で全例がrilonacept治療に移行する																									
							secondary endpointについて一部の結果は示されていない	脱落例あり	100例目標とされていたが、75例登録時点で終了											MASに関するアウトカムは設定されていない						リロナセプト群、プラセボ群に各1例ずつbaselineでMAS併発例が含まれるが、治療効果に関する解析は行われていない

* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

【4-5 評価シート 介入研究】																											
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																									
対象		全身型若年性特発性関節炎																									
介入		リロナセプト																									
対照		プラセボ(従来治療)																									
アウトカム		O7:成長(身長・体重)の確保																									
個別研究		バイアスリスク*																									
		選択バイアス		実行バイアス		検出バイアス		症例減少バイアス		その他				非直接性*				リスク人数(アウトカム率)									
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間		
Ilowitz, et al. 2014	準RCT	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	0	-1	0	0	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
コメント(該当するセルに記入)																											
	4週間のplacebo対象試験後、盲検下で全例がrilonacept治療に移行する						脱落例あり	secondary endpointについて一部の結果は示されていない	100例目標とされていたが、75例登録時点で終了																成長に関するアウトカムは設定されていない	成長に関するアウトカムは設定されていない	

* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

【4-5 評価シート 介入研究】																										
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																								
対象		全身型若年性特発性関節炎																								
介入		リロナセプト																								
対照		プラセボ(従来治療)																								
* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階 まとは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる 各アウトカムごとに別紙にまとめる																										
アウトカム		O8: 感染症の増加																								
個別研究		バイアスリスク*																								
		選択バイアス		実行バイアス		検出バイアス		症例減少バイアス		その他			非直接性*			リスク人数(アウトカム率)					効果指標(種類)		効果指標(値)		信頼区間	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間	
Ilowitz, et al. 2014	準RCT	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	0	-1	0	0	0	-1	0	35	2	6	36	2	6	NA	NA	NA	
コメント(該当するセルに記入)																										
	4週間のplacebo対象試験後、盲検下で全例がriloncept治療に移行する						脱落例あり	secondary endpointについて一部の結果は示されていない	100例目標とされていたが、75例登録時点で終了							0~4週のdouble-blind期間での評価									0~4週までのdouble-blind pahseにおいて感染症の発症について両群間に有意な差は認めない	

【4-5 評価シート 介入研究】																																								
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																																						
対象		全身型若年性特発性関節炎																																						
介入		リロナセプト																																						
対照		プラセボ(従来治療)																																						
		* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階 まともは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる 各アウトカムごとに別紙にまとめる																																						
アウトカム		O9: 医療費負担の増加																																						
個別研究		バイアスリスク*														非直接性*							リスク人数(アウトカム率)																	
		選択バイアス		実行バイアス		検出バイアス		症例減少バイアス		その他				対象			介入				対照				アウトカム		まとめ		対照群分母		対照群分子		介入群分母		介入群分子		効果指標(種類)		効果指標(値)	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間															
Ilowite, et al. 2014	準RCT	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	0	-1	0	0	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA										
コメント(該当するセルに記入)		<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 20%;">4週間のplacebo対象試験後、盲検下で全例がrilonacept治療に移行する</div> <div style="width: 20%;">脱落例あり</div> <div style="width: 20%;">secondary endpointについて一部の結果は示されていない</div> <div style="width: 20%;">100例目標とされていたが、75例登録時点で終了</div> <div style="width: 20%;">医療費に関するアウトカムは設定されていない</div> <div style="width: 20%;">医療費に関するアウトカムは設定されていない</div> </div>																																						

【4-5 評価シート 介入研究】																												
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																										
対象		全身型若年性特発性関節炎																										
介入		リロナセプト																										
対照		プラセボ(従来治療)																										
アウトカム		O10:免疫抑制剤の中止																										
個別研究		バイアスリスク*																										
		選択バイアス		実行バイアス		検出バイアス		症例減少バイアス		その他			非直接性*			リスク人数(アウトカム率)												
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間			
Ilowite, et al. 2014	準RCT	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	0	-1	0	0	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
コメント(該当するセルに記入)																												
	4週間のplacebo対象試験後、盲検下で全例がrilonacept治療に移行する						脱落例あり	secondary endpointについて一部の結果は示されていない	100例目標とされていたが、75例登録時点で終了																併用される免疫抑制剤の中止に関するアウトカムは設定されていない			

* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

【4-5 評価シート 介入研究】																											
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																									
対象		全身型若年性特発性関節炎																									
介入		リロナセプト																									
対照		プラセボ(従来治療)																									
* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階 まともは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる 各アウトカムごとに別紙にまとめる																											
アウトカム		O11: 関節機能障害の抑止																									
個別研究		バイアスリスク*																									
		選択バイアス				実行バイアス		検出バイアス		症例減少バイアス		その他				非直接性*				リスク人数(アウトカム率)							
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとも	対象	介入	対照	アウトカム	まとも	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間		
Ilowitz, et al. 2014	準RCT	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	0	-1	0	0	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
コメント(該当するセルに記入)																											
	4週間のplacebo対象試験後、盲検下で全例がrilonacept治療に移行する						脱落例あり	secondary endpointについて一部の結果は示されていない	100例目標とされていたが、75例登録時点で終了																関節機能障害に関するアウトカムは設定されていない	関節機能障害に関するアウトカムは設定されていない	

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	リロナセプト
対照	プラセボ(従来治療)

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
 * 各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 ** エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階
 *** 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

エビデンス総体		リスク人数(アウトカム率)											効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント	
		研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非一貫性*	不精確*	非直接性*	その他(出版バイアスなど)*	上昇要因(観察研究)*	対照群母	対照群分子	(%)	介入群母							介入群分子
O1: 症状の改善	準 RCT/1	0	0	0	-1	0	0	13	33	39	26	35	74	OR	4.54	1.62-12.72	中(B)	8	4週時点でのACR pedi 30達成はrilonacept群で有意に多い。ACR pedi 30達成に発熱なし、ステロイド減量により定義された治療反応達成までの期間は、rilonacept群で有意に短い。皮疹はリロナセプト群で頻度が低下。
O2: 病態の改善	準 RCT/1	0	0	0	-1	0	0	34	NA	NA	36	NA	NA	NA	NA	NA	弱(C)	7	4週時点での各検査所見の中央値は、rilonacept群で低値(統計学的解析は実施されていない)
O3: 再発抑制	準 RCT/1	0	0	0	-2	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	7	再発抑制に関するアウトカムは設定されていない
O4: 副腎皮質ステロイドの減量	準 RCT/1	0	0	0	0	0	0	25	NA	NA	25	NA	NA	NA	NA	NA	中(B)	7	ステロイド投与量はリロナセプト群で有意に減量(P=0.036)
O5: 薬剤フリー寛解例の増加	準 RCT/1	0	0	0	-2	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	6	薬剤フリー寛解に該当するアウトカムは設定されていない
O6: マクロファージ活性化症候群の減少	準 RCT/1	0	0	0	-2	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	7	リロナセプト群、プラセボ群に各1例ずつbaselineでMAS併発例が含まれるが、治療効果に関する解析は行われていない
O7: 成長(身長・体重)の確保	準 RCT/1	0	0	0	-2	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	7	成長に関するアウトカムは設定されていない

O8: 感染症の増加	準 RCT/1	0	0	0	-1	0	0	25	NA	NA	25	NA	NA	NA	NA	NA	弱(C)	6	0~4週までのdouble-blind phaseにおいて感染症の発症について両群間に有意な差は認めない
O9: 医療費負担の増加	準 RCT/1	0	0	0	-2	0	0	NA	非常に弱(D)	6	医療費に関するアウトカムは設定されていない								
O10: 免疫抑制剤の中止	準 RCT/1	0	0	0	-2	0	0	NA	非常に弱(D)	6	併用される免疫抑制剤の中止に関するアウトカムは設定されていない								
O11: 関節機能障害の抑止	準 RCT/1	0	0	0	-2	0	0	NA	非常に弱(D)	7	関節機能障害に関するアウトカムは設定されていない								

コメント(該当するセルに記入)

					systemic JIAの全身症状に関する評価は不十分														
					CRP、好中球数、D-dimer、フェリチン、ESRで評価														
					再発抑制に関するアウトカムは設定されていない														
					薬剤フリー寛解に該当するアウトカムは設定されていない														
					MASに関するアウトカムは設定されていない														

					成長に関するアウトカムは設定されていない												
					0～4週のdouble-blind期間での評価												
					医療費に関するアウトカムは設定されていない												
					併用される免疫抑制剤の中止に関するアウトカムは設定されていない												
					関節機能障害に関するアウトカムは設定されていない												

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	27	全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか
P	全身型若年性特発性関節炎	
I	リロナセプト	
C	プラセボ(従来治療)	
臨床的文脈		小児例の治療
O1	症状の改善	
非直接性のまとめ	systemic JIA の全身症状に関する評価は不十分であり、非直接性は中等度とした	
バイアスリスクのまとめ	バイアスリスクは特に認められない	
非一貫性その他のまとめ	非一貫性は特に認められない	
コメント	4 週時点での ACR pedi 30 達成は rilonacept 群で有意に多い。ACR pedi 30 達成に発熱なし、ステロイド減量により定義された治療反応達成までの期間は、rilonacept 群で有意に短い。また皮疹はリロナセプト群で頻度が低下。以上から、rilonacept は systemic JIA の症状改善効果を有すると考えられる。	
O2	病態の改善	
非直接性のまとめ	CRP、好中球数、D-dimer、フェリチン、ESR が病態の評価に該当すると考えられ、非直接性は中等度とした	
バイアスリスクのまとめ	バイアスリスクは特に認められない	
非一貫性その他のまとめ	非一貫性は特に認められない	
コメント	4 週時点での各検査所見の中央値は、rilonacept 群で低値(統計学的解析は実施されていない)であり、rilonacept による病態改善効果を見ている可能性がある	
O3	再発抑制	
非直接性のまとめ	再発抑制に関するアウトカムは設定されておらず、非直接性は高度とした	
バイアスリスクのまとめ	バイアスリスクは特に認められない	
非一貫性その他のまとめ	非一貫性は特に認められない	
コメント	再発抑制に関するエビデンスは認められない	
O4	副腎皮質ステロイドの減量	
非直接性のまとめ	非直接性は認められない	
バイアスリスクのまとめ	バイアスリスクは特に認められない	
非一貫性その他のまとめ	非一貫性は特に認められない	
コメント	ステロイド投与量はリロナセプト群で有意に減量(P=0.036)できており、ステロイド減量効果を有すると考えられる	
O5	薬剤フリー寛解例の増加	
非直接性のまとめ	薬剤フリー寛解に関するアウトカムは設定されておらず、非直接性は高度とした	
バイアスリスクのまとめ	バイアスリスクは特に認められない	
非一貫性その他のまとめ	非一貫性は特に認められない	
コメント	薬剤フリー寛解に関するエビデンスは認められない	
O6	マクロファージ活性化症候群の減少	

非直接性のまとめ	マクロファージ活性化症候群に関するアウトカムは設定されておらず、非直接性は高度とした
バイアスリスクのまとめ	バイアスリスクは特に認められない
非一貫性その他のまとめ	非一貫性は特に認められない
コメント	マクロファージ活性化症候群に関するエビデンスは認められない
07	成長(身長・体重)の確保
非直接性のまとめ	成長に関するアウトカムは設定されておらず、非直接性は高度とした
バイアスリスクのまとめ	バイアスリスクは特に認められない
非一貫性その他のまとめ	非一貫性は特に認められない
コメント	成長に関するエビデンスは認められない
08	感染症の増加
非直接性のまとめ	0～4週目の double-blind 期間で評価されているのみであり、非直接性は中等度とした
バイアスリスクのまとめ	バイアスリスクは特に認められない
非一貫性その他のまとめ	非一貫性は特に認められない
コメント	0～4週までの double-blind phase において感染症の発症について両群間に有意な差は認めず、rilonacept は感染症増加に影響しない可能性がある
09	医療費負担の増加
非直接性のまとめ	医療費に関するアウトカムは設定されておらず、非直接性は高度とした
バイアスリスクのまとめ	バイアスリスクは特に認められない
非一貫性その他のまとめ	非一貫性は特に認められない
コメント	医療費に関するエビデンスは認められない
010	免疫抑制剤の中止
非直接性のまとめ	免疫抑制剤の中止に関するアウトカムは設定されておらず、非直接性は高度とした
バイアスリスクのまとめ	バイアスリスクは特に認められない
非一貫性その他のまとめ	非一貫性は特に認められない
コメント	免疫抑制剤の中止に関するエビデンスは認められない
011	関節機能障害の抑止
非直接性のまとめ	関節機能障害に関するアウトカムは設定されておらず、非直接性は高度とした
バイアスリスクのまとめ	バイアスリスクは特に認められない
非一貫性その他のまとめ	非一貫性は特に認められない
コメント	関節機能障害に関するエビデンスは認められない

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	TNF阻害薬
対照	プラセボ(従来治療)

*バイアスリスク、非直接性

各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階

まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

** 上昇要因

各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階

まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		O1: 症状の改善																								
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**			非直接性*				リスク人数(アウトカム率)							効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間	
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他	まとめ	量反応関係																		効果減弱交絡
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	対照群分子 (%)	介入群分子	介入群分子 (%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間		
Russo RA, et al. 2009	症例集積	-1	-2	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-2	NA	NA	NA	45	NA	NA	NA	NA	NA
Kimura Y, et al. 2005	症例集積	-2	-2	-2	-2	0	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-1	-2	NA	NA	NA	82	NA	NA	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	全例が全身症状を認める systemic JIAではない	TNF阻害薬の選択以外には、治療内容の規定はない	clinical remission達成は1回のみ	症例毎に治療期間は様々																					ACR pediおよびclinical remission達成による評価	ACR pedi 30達成は35例(78%)、11例(24%)がclinical remissionを達成。ただしremission達成と非達成を比較するとTNF阻害薬開始時にsystemic symptomsを伴う症例で有意にremission達成が少ない(p=0.03)
	retrospective studyであり、背景因子の差が大きい	etanercept使用以外の規定はない	retrospectiveに情報収集	臨床像の評価は最終評価時のみ																					baselineとlast follow up時のsystemic symptoms、joint painを認める症例数で評価	baseline、last follow upそれぞれにおいてsystemic symptoms、joint painを有する症例は45→21(p=0.612)、76→45(p=0.695)と減少しているが統計学的な有意差は認めず、治療効果というよりは自然経過の可能性の可能性を考慮されている

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	TNF阻害薬
対照	プラセボ(従来治療)

*バイアスリスク、非直接性

各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

** 上昇要因

各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		O2: 病態の改善																								
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**					非直接性*					リスク人数(アウトカム率)							
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他	まとめ	量反応関係																	効果減弱交絡	効果の大きさ
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	対照群分子 (%)	介入群分子	介入群分子 (%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間		
Russo RA, et al. 2009	症例集積	-1	-2	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-2	NA	NA	NA	45	NA	NA	NA	NA	NA
Kimura Y, et al. 2005	症例集積	-2	-2	-2	-2	0	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-1	-2	NA	NA	NA	82	NA	NA	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	全例が全身症状を認める systemic JIAではない	TNF阻害薬の選択以外には、治療内容の規定はない	clinical remission達成は1回のみ	症例毎に治療期間は様々																					ACR pediおよびclinical remission達成による評価	ACR pedi 30達成は35例(78%)、11例(24%)がclinical remissionを達成。ただしremission達成と非達成を比較するとTNF阻害薬開始時にsystemic symptomsを伴う症例で有意にremission達成が少ない(p=0.03)
	retrospective studyであり、背景因子の差が大きい	etanercept使用以外の規定はない	retrospectiveに情報収集	臨床像の評価は最終評価時のみ																					ESR、CRPにて評価	baseline, last follow upそれぞれにおいてESR52.5±34.2→31.9±27.3(p=0.0001)と有意に低下したが、CRP(mg/l)13.5±21.8→12.3±29.4(p=0.880)と有意差は認めなかった

【4-6 評価シート 観察研究】																										
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																								
対象		全身型若年性特発性関節炎																								
介入		TNF阻害薬																								
対照		プラセボ(従来治療)																								
アウトカム		O3:再発抑制																								
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**			非直接性*				リスク人数(アウトカム率)					効果指標(種類)		効果指標(値)		信頼区間	
研究コード	研究デザイン	選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他		まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	対照群分子 (%)	介入群分子	介入群分子 (%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間		
		不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス																					
Russo RA, et al. 2009	症例集積	-1	-2	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-2	NA	NA	NA	45	NA	NA	NA	NA	NA
Kimura Y, et al. 2005	症例集積	-2	-2	-2	-2	0	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	82	NA	NA	NA	NA	NA
コメント(該当するセルに記入)																										
		全例が全身症状を認めるsystemic JIAではない	TNF阻害薬の選択以外には、治療内容の規定はない	clinical remission達成は1回のみ	症例毎に治療期間は様々																					寛解達成した11例中5例(45%)で再燃
		retrospective studyであり、背景因子の差が大きい	etanercept使用以外の規定はない	retrospectiveに情報収集	臨床像の評価は最終評価時のみ																					37例(45%)において1回以上の病状再燃を認めた

*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

** 上昇要因
各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

【4-6 評価シート 観察研究】																									
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																							
対象		全身型若年性特発性関節炎																							
介入		TNF阻害薬																							
対照		プラセボ(従来治療)																							
アウトカム		O4: 副腎皮質ステロイドの減量																							
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**			非直接性*				リスク人数(アウトカム率)					効果指標(種類)		効果指標(値)		信頼区間
研究コード	研究デザイン	選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	対照群分子 (%)	介入群分子	介入群分子 (%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間		
Russo RA, et al. 2009	症例集積	-1	-2	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	45	NA	NA	NA	NA	NA
Kimura Y, et al. 2005	症例集積	-2	-2	-2	-2	0	0	-2	0	0	0	0	-1	-2	-1	-2	NA	NA	NA	82	NA	NA	NA	NA	NA
コメント(該当するセルに記入)																									
	全例が全身症状を認めるsystemic JIAではない	TNF阻害薬の選択以外には、治療内容の規定はない	clinical remission達成は1回のみ	症例毎に治療期間は様々										対照群は設定されていない	ステロイド減量に関するアウトカムは設定されていない									ステロイド減量に関するアウトカムは設定されていない	
	retrospective studyであり、背景因子の差が大きい	etanercept使用以外の規定はない	retrospectiveに情報収集	臨床像の評価は最終評価時のみ										対照群は設定されていない	baseline、last follow up時のprednisolone量を比較									baseline、last follow upそれぞれにおいてprednisolone (mg/kg/day) 0.47 ± 0.64 → 0.26 ± 0.61 (p=0.01) と有意に減少していた。	

*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

** 上昇要因
各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

【4-6 評価シート 観察研究】																											
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																									
対象		全身型若年性特発性関節炎																									
介入		TNF阻害薬																									
対照		プラセボ(従来治療)																									
アウトカム		O5: 薬剤フリー寛解例の増加																									
個別研究		バイアスリスク*										上昇要因**			非直接性*			リスク人数(アウトカム率)									
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他																					
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	対照群分子 (%)	介入群分子	介入群分子 (%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間			
Russo RA, et al. 2009	症例集積	-1	-2	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	45	NA	NA	NA	NA	NA	
Kimura Y, et al. 2005	症例集積	-2	-2	-2	-2	0	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	82	NA	NA	NA	NA	NA	
コメント(該当するセルに記入)																											
		全例が全身症状を認めるsystemic JIAではない	TNF阻害薬の選択以外には、治療内容の規定はない	clinical remission達成は1回のみで	症例毎に治療期間は様々																						薬剤フリー寛解に関するアウトカムは設定されていない
		retrospective studyであり、背景因子の差が大きい	etanercept使用以外の規定はない	retrospectiveに情報収集	臨床像の評価は最終評価時のみ																						薬剤フリー寛解に関するアウトカムは設定されていない

*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

** 上昇要因
各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

【4-6 評価シート 観察研究】																												
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																										
対象		全身型若年性特発性関節炎																										
介入		TNF阻害薬																										
対照		プラセボ(従来治療)																										
アウトカム		O6: マクロファージ活性化症候群の減少																										
個別研究		バイアスリスク*										上昇要因**			非直接性*				リスク人数(アウトカム率)					効果指標(種類)		効果指標(値)		信頼区間
研究コード	研究デザイン	選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他			まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	対照群分子 (%)	介入群分子	介入群分子 (%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間			
		不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス																							
Russo RA, et al. 2009	症例集積	-1	-2	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-2	NA	NA	NA	45	NA	NA	NA	NA	NA	
Kimura Y, et al. 2005	症例集積	-2	-2	-2	-2	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	NA	NA	NA	82	NA	NA	NA	NA	NA		
コメント(該当するセルに記入)																												
		全例が全身症候を認めるsystemic JIAではない	TNF阻害薬の選択以外には、治療内容の規定はない	clinical remission達成は1回のみ	症例毎に治療期間は様々																					MASIに関するアウトカムは設定されていない		
		retrospective studyであり、背景因子の差が大きい	etanercept使用以外の規定はない	retrospectiveに情報収集	臨床像の評価は最終評価時のみ																					MASIに関するアウトカムは設定されていないが、経過中2例にMASを発症(治療開始後12カ月以上経過しての発症のため、治療とは無関係と判断)		

*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

** 上昇要因
各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

【4-6 評価シート 観察研究】																													
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																											
対象		全身型若年性特発性関節炎																											
介入		TNF阻害薬																											
対照		プラセボ(従来治療)																											
アウトカム		O7: 成長(身長・体重)の確保																											
個別研究		バイアスリスク*										上昇要因**		非直接性*				リスク人数(アウトカム率)						効果指標(種類)		効果指標(値)		信頼区間	
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他			まとめ	量反応関係	効果減弱交絡																		
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	対照群分子 (%)	介入群分子	介入群分子 (%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間					
Russo RA, et al. 2009	症例集積	-1	-2	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	45	NA	NA	NA	NA	NA			
Kimura Y, et al. 2005	症例集積	-2	-2	-2	-2	0	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	82	NA	NA	NA	NA	NA			
コメント(該当するセルに記入)																													
		全例が全身症状を認めるsystemic JIAではない	TNF阻害薬の選択以外には、治療内容の規定はない	clinical remission達成は1回のみで	症例毎に治療期間は様々													対照群は設定されていない							成長に関するアウトカムは設定されていない				
		retrospective studyであり、背景因子の差が大きい	etanercept使用以外の規定はない	retrospectiveに情報収集	臨床像の評価は最終評価時のみ													対照群は設定されていない							成長に関するアウトカムは設定されていない				

*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

** 上昇要因
各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	TNF阻害薬
対照	プラセボ(従来治療)

*バイアスリスク、非直接性
 各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
 ** 上昇要因
 各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		O8: 感染症の増加																								
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**			非直接性*				リスク人数(アウトカム率)						効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間		
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他	まとめ	量反応関係																	効果減弱交絡	効果の大きさ
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	対照群分子 (%)	介入群分子	介入群分子 (%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間		
Russo RA, et al. 2009	症例集積	-1	-2	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	45	NA	NA	NA	NA	NA
Kimura Y, et al. 2005	症例集積	-2	-2	-2	-1	0	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-1	-2	NA	NA	NA	82	NA	NA	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

		全例が全身症状を認めるsystemic JIAではない	TNF阻害薬の選択以外には、治療内容の規定はない	clinical remission達成は1回のみ	症例毎に治療期間は様々																					有害に関するアウトカムは設定されていない
		retrospective studyであり、背景因子の差が大きい	etanercept使用以外の規定はない	retrospectiveに情報収集	臨床像の評価は最終評価時のみ																					9例に感染症を認めたが、重篤な感染症は認められなかった

【4-6 評価シート 観察研究】	
診療ガイドライン	全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	TNF阻害薬
対照	プラセボ(従来治療)
<p>*バイアスリスク、非直接性 各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる</p> <p>** 上昇要因 各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階 まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる 各アウトカムごとに別紙にまとめる</p>	

アウトカム		O9: 医療費負担の増加																												
個別研究		バイアスリスク*														上昇要因**				非直接性*				リスク人数(アウトカム率)				効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他			量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	対照群分子 (%)	介入群分子	介入群分子 (%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間						
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	対照群分子 (%)	介入群分子	介入群分子 (%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間						
Russo RA, et al. 2009	症例集積	-1	-2	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	45	NA	NA	NA	NA	NA				
Kimura Y, et al. 2005	症例集積	-2	-2	-2	-2	0	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	82	NA	NA	NA	NA	NA				

コメント(該当するセルに記入)																											
		全例が全身症状を認める systemic JIAではない	TNF阻害薬の選択以外には、治療内容の規定はない	clinical remission達成は1回のみで	症例毎に治療期間は様々																						医療費に関するアウトカムは設定されていない
		retrospective studyであり、背景因子の差が大きい	etanercept使用以外の規定はない	retrospectiveに情報収集	臨床像の評価は最終評価時のみ																						医療費に関するアウトカムは設定されていない

【4-6 評価シート 観察研究】																											
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																									
対象		全身型若年性特発性関節炎																									
介入		TNF阻害薬																									
対照		プラセボ(従来治療)																									
アウトカム		O10:免疫抑制剤の中止																									
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**					非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
研究コード	研究デザイン	選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他		まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	対照群分子 (%)	介入群分子	介入群分子 (%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間			
		不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス																						
Russo RA, et al. 2009	症例集積	-1	-2	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	45	NA	NA	NA	NA	NA	
Kimura Y, et al. 2005	症例集積	-2	-2	-2	-2	0	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	82	NA	NA	NA	NA	NA	
コメント(該当するセルに記入)																											
		全例が全身症状を認めるsystemic JIAではない	TNF阻害薬の選択以外には、治療内容の規定はない	clinical remission達成は1回のみ	症例毎に治療は様々									対照群は設定されていない	免疫抑制剤の中止に関するアウトカムは設定されていない										免疫抑制剤の中止に関するアウトカムは設定されていない		
		retrospective studyであり、背景因子の差が大きい	etanercept使用以外の規定はない	retrospectiveに情報収集	臨床像の評価は最終評価時のみ									対照群は設定されていない	免疫抑制剤の中止に関するアウトカムは設定されていない										免疫抑制剤の中止に関するアウトカムは設定されていない		

*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

** 上昇要因
各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	TNF阻害薬
対照	プラセボ(従来治療)

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
 * 各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 ** エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階
 *** 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

エビデンス総体		リスク人数(アウトカム率)											効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント	
		研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非一貫性*	不精確*	非直接性*	その他(出版バイアスなど)*	上昇要因(観察研究)*	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母							介入群分子
O1: 症状の改善	症例集積/2	-2	-2	-2	-2	0	0	NA	NA	NA	127	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	1つの研究では全身症状合併例は臨床定期改善が乏しい可能性があり、1つの研究では症状の有意な改善に至っていない
O2: 病態の改善	症例集積/2	-2	-2	-2	-2	0	0	NA	NA	NA	127	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	7	1つの研究ではACR pedi 30改善が78%に達するが、1つの研究ではESRの有意な改善を認めるがCRPは有意な改善が認められなかった
O3: 再発抑制	症例集積/2	-2	-1	-2	-2	0	0	NA	NA	NA	127	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	7	ともに再発例が認められるが、抑制効果に関する評価は困難
O4: 副腎皮質ステロイドの減量	症例集積/2	-2	-1	-2	-2	0	0	NA	NA	NA	127	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	7	1つの研究で有意なステロイド投与量の減量を確認
O5: 薬剤フリー寛解例の増加	症例集積/2	-2	0	-2	-2	0	0	NA	NA	NA	127	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	6	ともに薬剤フリー寛解に関するアウトカムは設定されていない
O6: マクロファージ活性化症候群の減少	症例集積/2	-2	0	-2	-2	0	0	NA	NA	NA	127	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	7	ともにMASに関するアウトカムは設定されていない
O7: 成長(身長・体重)の確保	症例集積/2	-2	0	-2	-2	0	0	NA	NA	NA	127	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	7	ともに成長に関するアウトカムは設定されていない
O8: 感染症の増加	症例集積/2	-2	-1	-2	-2	0	0	NA	NA	NA	127	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	6	1つの研究で82例中9例に感染症が確認されたが、重篤な感染症は無かった

O9: 医療費負担の増加	症例集積/2	-2	0	-2	-2	0	0	NA	NA	NA	127	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	7	ともに医療費に関するアウトカムは設定されていない
O10: 免疫抑制剤の中止	症例集積/2	-2	0	-2	-2	0	0	NA	NA	NA	127	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	7	ともに免疫抑制剤の中止に関するアウトカムは設定されていない
O11: 関節機能障害の抑止	症例集積/2	-2	0	-2	-2	0	0	NA	NA	NA	127	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	7	ともに関節機能障害に関するアウトカムは設定されていない

コメント(該当するセルに記入)

	症例集積研究のみ	アウトカムの設定が異なる	アウトカムの評価は不十分	対照群の設定は無い																
	症例集積研究のみ	アウトカムの設定が異なる	アウトカムの評価は不十分	対照群の設定は無い																
	症例集積研究のみ	アウトカムの設定が異なる	アウトカムの評価は不十分	対照群の設定は無い																
	症例集積研究のみ	1つの研究の実の評価	アウトカムの評価は不十分	対照群の設定は無い																
	症例集積研究のみ		アウトカムの評価は不十分	対照群の設定は無い																
	症例集積研究のみ		アウトカムの評価は不十分	対照群の設定は無い																
	症例集積研究のみ		アウトカムの評価は不十分	対照群の設定は無い																
	症例集積研究のみ		アウトカムの評価は不十分	対照群の設定は無い																
	症例集積研究のみ		アウトカムの評価は不十分	対照群の設定は無い																
	症例集積研究のみ		アウトカムの評価は不十分	対照群の設定は無い																

		症例集積研究のみ		アウトカムの評価は不十分	対照群の設定は無い												
--	--	----------	--	--------------	-----------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	27	全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか
P	全身型若年性特発性関節炎	
I	TNF 阻害薬	
C	プラセボ(従来治療)	
臨床的文脈		小児例の治療
O1	症状の改善	
非直接性のまとめ	2つの症例集積研究をもとに評価しており、ともに対照群の設定が無く、非直接性は高度とした	
バイアスリスクのまとめ	2つの症例集積研究をもとに評価しており、バイアスリスクは高度とした	
非一貫性その他のまとめ	1つの研究でACR pedi 30改善は比較的高いが、一方で1つの研究ではbaseleneからの有意な全身症状、関節痛の改善が認められず、非一貫性は高度とした	
コメント	TNF阻害薬はsystemic JIAの症状改善に有効である可能性はあるが、特に全身症状に対しては有効性が低い可能性がある	
O2	病態の改善	
非直接性のまとめ	2つの症例集積研究をもとに評価しており、ともに対照群の設定が無く、非直接性は高度とした	
バイアスリスクのまとめ	2つの症例集積研究をもとに評価しており、バイアスリスクは高度とした	
非一貫性その他のまとめ	1つの研究でACR pedi 30改善は比較的高いが、一方で1つの研究ではbaseleneからの有意なCRPの改善が認められず、非一貫性は高度とした	
コメント	TNF阻害薬はsystemic JIAの病態改善に有効であるとはいえない	
O3	再発抑制	
非直接性のまとめ	2つの症例集積研究をもとに評価しており、ともに対照群の設定が無く、非直接性は高度とした	
バイアスリスクのまとめ	2つの症例集積研究をもとに評価しており、バイアスリスクは高度とした	
非一貫性その他のまとめ	研究中にともに再発例は認められており、対照群との比較はできないため、非一貫性は中等度とした	
コメント	TNF阻害薬はsystemic JIAの再発抑制効果を有するか判断するのは困難である	
O4	副腎皮質ステロイドの減量	
非直接性のまとめ	2つの症例集積研究をもとに評価しており、ともに対照群の設定が無く、非直接性は高度とした	
バイアスリスクのまとめ	2つの症例集積研究をもとに評価しており、バイアスリスクは高度とした	
非一貫性その他のまとめ	1つの研究でのみステロイドの減量効果が確認されており(一方は未評価)、バイアルリスクは中等度とした	
コメント	TNF阻害薬はsystemic JIAのステロイド減量効果を有する可能性がある	
O5	薬剤フリー寛解例の増加	
非直接性のまとめ	2つの症例集積研究をもとに評価しており、ともに対照群の設定が無く、非直接性は高度とした	
バイアスリスクのまとめ	2つの症例集積研究をもとに評価しており、バイアスリスクは高度とした	
非一貫性その他のまとめ	薬剤フリー寛解に関するアウトカムは設定されていないため、非一貫性は特になし	
コメント	TNF阻害薬による薬剤フリー寛解に関するエビデンスは認められなかった	
O6	マクロファージ活性化症候群の減少	
非直接性のまとめ	2つの症例集積研究をもとに評価しており、ともに対照群の設定が無く、非直接性は高度とした	

バイアスリスクの まとめ	2つの症例集積研究をもとに評価しており、バイアスリスクは高度とした
非一貫性その他の まとめ	MASに関するアウトカムは設定されていないため、非一貫性は特になし
コメント	TNF 阻害薬による MAS に関するエビデンスは認められなかった
07	成長(身長・体重)の確保
非直接性のまとめ	2つの症例集積研究をもとに評価しており、ともに対照群の設定が無く、非直接性は高度とした
バイアスリスクの まとめ	2つの症例集積研究をもとに評価しており、バイアスリスクは高度とした
非一貫性その他の まとめ	成長に関するアウトカムは設定されていないため、非一貫性は特になし
コメント	TNF 阻害薬による成長に関するエビデンスは認められなかった
08	感染症の増加
非直接性のまとめ	2つの症例集積研究をもとに評価しており、ともに対照群の設定が無く、非直接性は高度とした
バイアスリスクの まとめ	2つの症例集積研究をもとに評価しており、バイアスリスクは高度とした
非一貫性その他の まとめ	1つの研究でのみ感染症の合併に関する評価がされており、非一貫性は中等度とした
コメント	systemic JIA における感染症が増加するか判断するのは困難である
09	医療費負担の増加
非直接性のまとめ	2つの症例集積研究をもとに評価しており、ともに対照群の設定が無く、非直接性は高度とした
バイアスリスクの まとめ	2つの症例集積研究をもとに評価しており、バイアスリスクは高度とした
非一貫性その他の まとめ	医療費負担に関するアウトカムは設定されていないため、非一貫性は特になし
コメント	TNF 阻害薬による医療費に関するエビデンスは認められなかった
010	免疫抑制剤の中止
非直接性のまとめ	2つの症例集積研究をもとに評価しており、ともに対照群の設定が無く、非直接性は高度とした
バイアスリスクの まとめ	2つの症例集積研究をもとに評価しており、バイアスリスクは高度とした
非一貫性その他の まとめ	免疫抑制剤の中止に関するアウトカムは設定されていないため、非一貫性は特になし
コメント	TNF 阻害薬による免疫抑制剤の中止に関するエビデンスは認められなかった
011	関節機能障害の抑止
非直接性のまとめ	2つの症例集積研究をもとに評価しており、ともに対照群の設定が無く、非直接性は高度とした
バイアスリスクの まとめ	2つの症例集積研究をもとに評価しており、バイアスリスクは高度とした
非一貫性その他の まとめ	関節機能障害に関するアウトカムは設定されていないため、非一貫性は特になし
コメント	TNF 阻害薬による関節機能障害に関するエビデンスは認められなかった

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	アバタセプト
対照	プラセボ(従来治療)

* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		O1: 症状の改善																							
個別研究		バイアスリスク*																			効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間		
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他			非直接性*					リスク人数(アウトカム率)										
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)			
Rupeto N, et al. 2008	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-2	0	-2	0	-2	NA	NA	NA	37	24	65	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

試験は脱落についてABTとプラセボとを比較したRCT										ランダム化の対象症例は、open-label期にABT有効であった症例のみを対象とする		systemic JIAは37例(全体の20%)であり、全身症状が無いことが組み入れ基準となっている	abatacept 10mg/kg	治療効果はopen-labelの介入群のみでの評価されている	介入4か月後のACR pediatric response								ACR pediatric response 30%改善率			
----------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---	--	--	-------------------	--------------------------------	-------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	-------------------------------	--	--	--

【4-5 評価シート 介入研究】																										
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																								
対象		全身型若年性特発性関節炎																								
介入		アバタセプト																								
対照		プラセボ(従来治療)																								
* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階 まとは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる 各アウトカムごとに別紙にまとめる																										
アウトカム		O2: 病態の改善																								
個別研究		バイアスリスク*																								
		選択バイアス		実行バイアス		検出バイアス		症例減少バイアス		その他			非直接性*			リスク人数(アウトカム率)										
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間	
Rupeto N, et al. 2008	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-2	0	-2	0	-2	NA	NA	NA	190	NA	NA	NA	NA	NA	NA
コメント(該当するセルに記入)																										
	試験は脱落についてABTとプラセボとを比較したRCT									ランダム化の対象症例は、open-label期にABT有効であった症例のみを対象とする		systemic JIAは37例(全体の20%)であり、全身症状が無いことが組み入れ基準となっている	abatacept 10mg/kg	治療効果はopen-labelの介入群のみでの評価されている	CRP値推移										CRPはday113時点で有意に低下(P<0.0001)	

【4-5 評価シート 介入研究】																									
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																							
対象		全身型若年性特発性関節炎																							
介入		アバタセプト																							
対照		プラセボ(従来治療)																							
* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階 まともは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる 各アウトカムごとに別紙にまとめる																									
アウトカム		O3:再発抑制																							
個別研究		バイアスリスク*																							
		選択バイアス		実行バイアス		検出バイアス		症例減少バイアス		その他				非直接性*				リスク人数(アウトカム率)							
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとも	対象	介入	対照	アウトカム	まとも	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Rupeto N, et al. 2008	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-2	0	0	0	-2	62	33	53	60	12	20	hazard ratio	0.31	0.16-0.59
コメント(該当するセルに記入)																									
	試験は脱落についてABTとプラセボとを比較したRCT									ランダム化の対象症例は、open-label期にABT有効であった症例のみを対象とする		systemic JIAは37例(全体の20%)であり、全身症状が無いことが組み入れ基準となっている	abatacept 10mg/kg		ACR core variables 6項目中3項目で30%以上の悪化があり、1項目以上で30%以上の改善がない状態を再発と定義										発熱、皮疹といった全身症状の出現は、介入・対照群ともに認められなかった

【4-5 評価シート 介入研究】																										
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																								
対象		全身型若年性特発性関節炎																								
介入		アバタセプト																								
対照		プラセボ(従来治療)																								
* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階 まともは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる 各アウトカムごとに別紙にまとめる																										
アウトカム		O4: 副腎皮質ステロイドの減量																								
個別研究		バイアスリスク*																								
		選択バイアス		実行バイアス		検出バイアス		症例減少バイアス		その他				非直接性*				リスク人数(アウトカム率)								
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとも	対象	介入	対照	アウトカム	まとも	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間	
Rupeto N, et al. 2008	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-2	0	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
コメント(該当するセルに記入)																										
	試験は脱落についてABTとプラセボとを比較したRCT									ランダム化の対象症例は、open-label期にABT有効であった症例のみを対象とする		systemic JIAは37例(全体の20%)であり、全身症状が無いことが組み入れ基準となっている	abatacept 10mg/kg		ステロイド減量に関するアウトカムは設定されていない											

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	アバタセプト
対照	プラセボ(従来治療)

* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	O5: 薬剤フリー寛解例の増加
-------	-----------------

個別研究		バイアスリスク*														リスク人数(アウトカム率)						効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間		
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他			非直接性*																
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)				
Rupeto N, et al. 2008	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-2	0	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

試験は脱落についてABTとプラセボとを比較したRCT										ランダム化の対象症例は、open-label期にABT有効であった症例のみを対象とする		systemic JIAは37例(全体の20%)であり、全身症状が無いことが組み入れ基準となっている	abatacept 10mg/kg		薬剤フリー寛解に関するアウトカムは設定されていない											
----------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---	--	--	-------------------	--	---------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

【4-5 評価シート 介入研究】																										
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																								
対象		全身型若年性特発性関節炎																								
介入		アバタセプト																								
対照		プラセボ(従来治療)																								
* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階 まともは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる 各アウトカムごとに別紙にまとめる																										
アウトカム		O6: マクロファージ活性化症候群の減少																								
個別研究		バイアスリスク*																								
		選択バイアス		実行バイアス		検出バイアス		症例減少バイアス		その他				非直接性*				リスク人数(アウトカム率)								
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとも	対象	介入	対照	アウトカム	まとも	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間	
Rupeto N, et al. 2008	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-2	0	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
コメント(該当するセルに記入)																										
	試験は脱落についてABTとプラセボとを比較したRCT									ランダム化の対象症例は、open-label期にABT有効であった症例のみを対象とする		systemic JIAは37例(全体の20%)であり、全身症状が無いことが組み入れ基準となっている	abatacept 10mg/kg			有害事象を含めてMASの発症に関する解析は実施されていない										

【4-5 評価シート 介入研究】																									
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																							
対象		全身型若年性特発性関節炎																							
介入		アバタセプト																							
対照		プラセボ(従来治療)																							
* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階 まともは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる 各アウトカムごとに別紙にまとめる																									
アウトカム		O8: 感染症の増加																							
個別研究		バイアスリスク*																							
		選択バイアス		実行バイアス		検出バイアス		症例減少バイアス		その他			非直接性*			リスク人数(アウトカム率)					効果指標(種類)		効果指標(値)		信頼区間
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとも	対象	介入	対照	アウトカム	まとも	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Rupeto N, et al. 2008	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-2	0	0	0	-2	62	34	55	60	37	62	NA	NA	NA
コメント(該当するセルに記入)																									
	試験は脱落についてABTとプラセボとを比較したRCT									ランダム化の対象症例は、open-label期にABT有効であった症例のみを対象とする		systemic JIAは37例(全体の20%)であり、全身症状が無いことが組み入れ基準となっている	abatacept 10mg/kg		double-blind期の感染症の発症率について比較										Fischer's testで両群間に統計学的優位差なし(P=1.00)。感染症の内訳、重篤感染症についても有意差なし。

【4-5 評価シート 介入研究】																										
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																								
対象		全身型若年性特発性関節炎																								
介入		アバタセプト																								
対照		プラセボ(従来治療)																								
* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階 まともは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる 各アウトカムごとに別紙にまとめる																										
アウトカム		O9: 医療費負担の増加																								
個別研究		バイアスリスク*																								
		選択バイアス		実行バイアス		検出バイアス		症例減少バイアス		その他			非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとも	対象	介入	対照	アウトカム	まとも	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間	
Rupeto N, et al. 2008	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-2	0	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
コメント(該当するセルに記入)																										
	試験は脱落についてABTとプラセボとを比較したRCT									ランダム化の対象症例は、open-label期にABT有効であった症例のみを対象とする		systemic JIAは37例(全体の20%)であり、全身症状が無いことが組み入れ基準となっている		abatacept 10mg/kg		医療費に関するアウトカムは設定されていない										

【4-5 評価シート 介入研究】																										
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																								
対象		全身型若年性特発性関節炎																								
介入		アバタセプト																								
対照		プラセボ(従来治療)																								
* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階 まともは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる 各アウトカムごとに別紙にまとめる																										
アウトカム		O10:免疫抑制剤の中止																								
個別研究		バイアスリスク*																								
		選択バイアス		実行バイアス		検出バイアス		症例減少バイアス		その他				非直接性*				リスク人数(アウトカム率)								
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとも	対象	介入	対照	アウトカム	まとも	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間	
Rupeto N, et al. 2008	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-2	0	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
コメント(該当するセルに記入)																										
	試験は脱落についてABTとプラセボとを比較したRCT									ランダム化の対象症例は、open-label期にABT有効であった症例のみを対象とする		systemic JIAは37例(全体の20%)であり、全身症状が無いことが組み入れ基準となっている		abatacept 10mg/kg		免疫抑制剤の中止に関するアウトカムは設定されていない										

【4-5 評価シート 介入研究】																										
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																								
対象		全身型若年性特発性関節炎																								
介入		アバタセプト																								
対照		プラセボ(従来治療)																								
* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階 まともは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる 各アウトカムごとに別紙にまとめる																										
アウトカム		O11: 関節機能障害の抑止																								
個別研究		バイアスリスク*																								
		選択バイアス		実行バイアス		検出バイアス		症例減少バイアス		その他				非直接性*				リスク人数(アウトカム率)								
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとも	対象	介入	対照	アウトカム	まとも	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間	
Rupeto N, et al. 2008	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-2	0	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
コメント(該当するセルに記入)																										
	試験は脱落についてABTとプラセボとを比較したRCT									ランダム化の対象症例は、open-label期にABT有効であった症例のみを対象とする		systemic JIAは37例(全体の20%)であり、全身症状が無いことが組み入れ基準となっている		abatacept 10mg/kg		関節機能に関するアウトカムは設定されていない										

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	アバタセプト
対照	プラセボ(従来治療)

*バイアスリスク、非直接性

各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

** 上昇要因

各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		O1: 症状の改善																								
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**			非直接性*				リスク人数(アウトカム率)						効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間		
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	対照群分子 (%)	介入群分子	介入群分子 (%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間		
Ruperto N, et al. 2010	症例集積	-1	-1	0	-1	0	-1	-1	0	0	0	0	-2	0	-2	0	-2	NA	NA	NA	153	NA	NA	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	ABT以外の薬剤(MTX、steroid、NSAIDsなど)に関する規定は最低限	一部の症例が脱落	最終観察までの期間毎に異なる										153例中systemic JIAは32例(20.9%)	ABT10 mg/kg	対照群の設定なし	ACR pediatric response									ACR pediatric response 30%達成率は、double-blind期からのABT継続群(n=51)で90%、double-blind期にplaceboとなりABT投与に移行した群(n=47)で87%、初期にnon-responderでABT継続された群(n=22)で73%
--	--	----------	----------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	------------------------------	-------------	----------	------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	アバタセプト
対照	プラセボ(従来治療)

*バイアスリスク、非直接性

各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階

まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

** 上昇要因

各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階

まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		O2: 病態の改善																								
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**			非直接性*				リスク人数(アウトカム率)										
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他		まとめ															量反応関係	効果減弱	効果の大きさ	まとめ
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	対照群分子 (%)	介入群分子	介入群分子 (%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間		
Ruperto N, et al. 2010	症例集積	-1	-1	0	-1	0	0	-1	0	0	0	0	-2	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	153	NA	NA	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	ABT以外の薬剤(MTX、steroid、NSAIDsなど)に関する規定は最低限		一部の症例が脱落										153例中systemic JIAは32例(20.9%)	ABT10 mg/kg	対照群の設定なし	病態の評価に値するアウトカムは設定されていない										
--	--	--	----------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	------------------------------	-------------	----------	-------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

【4-6 評価シート 観察研究】																										
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																								
対象		全身型若年性特発性関節炎																								
介入		アバセプト																								
対照		プラセボ(従来治療)																								
アウトカム		O3:再発抑制																								
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**			非直接性*				リスク人数(アウトカム率)						効果指標(種類)		効果指標(値)		信頼区間
研究コード	研究デザイン	選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他		まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	対照群分子 (%)	介入群分子	介入群分子 (%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間		
		不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス																					
Ruperto N, et al. 2010	症例集積	-1	-1	0	-1	0	0	-1	0	0	0	0	-2	0	-2	-1	-2	NA	NA	NA	153	NA	NA	NA	NA	NA
コメント(該当するセルに記入)		ABT以外の薬剤(MTX, steroid, NSAIDsなど)に関する規定は最低限			一部の症例が脱落								153例中systemic JIAは32例(20.9%)	ABT10 mg/kg	対照群の設定なし	再発を定義したアウトカム測定は実施されていない								効果消失による脱落は、登録された153例中20例(double-blind期からのABT継続群60例中4例、double-blind期にplaceboとなりABT投与に移行した群62例中6例、初期にnon-responderでABT継続された36例中11例)		

*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

**上昇要因
各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

【4-6 評価シート 観察研究】																										
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																								
対象		全身型若年性特発性関節炎																								
介入		アバタセプト																								
対照		プラセボ(従来治療)																								
アウトカム		O4: 副腎皮質ステロイドの減量																								
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**			非直接性*				リスク人数(アウトカム率)										
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	対照群分子 (%)	介入群分子	介入群分子 (%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間		
Ruperto N, et al. 2010	症例集積	-1	-1	0	-1	0	0	-1	0	0	0	0	-2	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	153	NA	NA	NA	NA	NA
コメント(該当するセルに記入)		ABT以外の薬剤(MTX、steroid、NSAIDsなど)に関する規定は最低限 一部の症例が脱落 153例中systemic JIAは32例(20.9%) ABT10 mg/kg 対照群の設定なし ステロイド減量に関するアウトカムは設定されていない																								

*バイアスリスク、非直接性
 各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

** 上昇要因
 各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	アバタセプト
対照	プラセボ(従来治療)

*バイアスリスク、非直接性
 各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
 ** 上昇要因
 各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		O5: 薬剤フリー寛解例の増加																								
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**			非直接性*				リスク人数(アウトカム率)						効果指標(種類)		効果指標(値)		信頼区間
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	対照群分子 (%)	介入群分子	介入群分子 (%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間		
Ruperto N, et al. 2010	症例集積	-1	-1	0	-1	0	0	-1	0	0	0	0	-2	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	153	NA	NA	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

		ABT以外の薬剤(MTX、steroid、NSAIDsなど)に関する規定は最低限		一部の症例が脱落									153例中systemic JIAは32例(20.9%)	ABT10 mg/kg	対照群の設定なし	薬剤フリー寛解に関するアウトカムは設定されていない									
--	--	--	--	----------	--	--	--	--	--	--	--	--	------------------------------	-------------	----------	---------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--

【4-6 評価シート 観察研究】																										
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																								
対象		全身型若年性特発性関節炎																								
介入		アバタセプト																								
対照		プラセボ(従来治療)																								
アウトカム		O6: マクロファージ活性化症候群の減少																								
個別研究		バイアスリスク*						上昇要因**				非直接性*				リスク人数(アウトカム率)										
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	対照群分子 (%)	介入群分子	介入群分子 (%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間		
Ruperto N, et al. 2010	症例集積	-1	-1	0	-1	0	0	-1	0	0	0	0	-2	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	153	NA	NA	NA	NA	NA
コメント(該当するセルに記入)		ABT以外の薬剤(MTX、steroid、NSAIDsなど)に関する規定は最低限 一部の症例が脱落 153例中systemic JIAは32例(20.9%) ABT10 mg/kg 対照群の設定なし MASの発症は認められていない																								

*バイアスリスク、非直接性
 各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

** 上昇要因
 各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

【4-6 評価シート 観察研究】																										
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																								
対象		全身型若年性特発性関節炎																								
介入		アバタセプト																								
対照		プラセボ(従来治療)																								
アウトカム		O7: 成長(身長・体重)の確保																								
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**			非直接性*				リスク人数(アウトカム率)										
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他		まとめ																	対象	介入
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	対照群分子 (%)	介入群分子	介入群分子 (%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間		
Ruperto N, et al. 2010	症例集積	-1	-1	0	-1	0	0	-1	0	0	0	0	-2	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	153	NA	NA	NA	NA	NA
コメント(該当するセルに記入)		ABT以外の薬剤(MTX、steroid、NSAIDsなど)に関する規定は最低限 一部の症例が脱落 153例中systemic JIAは32例(20.9%) ABT10 mg/kg 対照群の設定なし 成長に関するアウトカムは設定されていない																								

*バイアスリスク、非直接性
 各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

** 上昇要因
 各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

【4-6 評価シート 観察研究】																										
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																								
対象		全身型若年性特発性関節炎																								
介入		アバセプト																								
対照		プラセボ(従来治療)																								
アウトカム		O8: 感染症の増加																								
個別研究		バイアスリスク*						上昇要因**						非直接性*				リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他		量反応関係		効果減弱交絡		効果の大きさ		対象		介入		対照		アウトカム		対照群分子		介入群分子		効果指標(種類)
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	対照群分子 (%)	介入群分子	介入群分子 (%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間		
Ruperto N, et al. 2010	症例集積	-1	-1	0	-1	0	0	-1	0	0	0	0	-2	0	-2	-1	-2	NA	NA	NA	153	NA	NA	NA	NA	NA
コメント(該当するセルに記入)		ABT以外の薬剤(MTX、steroid、NSAIDsなど)に関する規定は最低限		一部の症例が脱落								153例中systemic JIAは32例(20.9%)		ABT10 mg/kg		対照群の設定なし		観察期間中の有害事象として評価						観察期間中の重篤な感染症はデング熱、丹毒、胃腸炎、带状疱疹、細菌性髄膜炎、腎盂腎炎が各1例ずつ		

*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

** 上昇要因
各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	アバタセプト
対照	プラセボ(従来治療)

*バイアスリスク、非直接性
 各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

** 上昇要因
 各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		O9: 医療費負担の増加																								
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**			非直接性*				リスク人数(アウトカム率)						効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間		
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他	量反応関係	効果減弱交絡																	効果の大きさ	まとめ
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	対照群分子 (%)	介入群分子	介入群分子 (%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間		
Ruperto N, et al. 2010	症例集積	-1	-1	0	-1	0	0	-1	0	0	0	0	-2	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	153	NA	NA	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

		ABT以外の薬剤(MTX、steroid、NSAIDsなど)に関する規定は最低限		一部の症例が脱落									153例中systemic JIAは32例(20.9%)	ABT10 mg/kg	対照群の設定なし	医療費に関連したアウトカムは設定されていない									
--	--	--	--	----------	--	--	--	--	--	--	--	--	------------------------------	-------------	----------	------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--

【4-6 評価シート 観察研究】																										
診療ガイドライン		全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか																								
対象		全身型若年性特発性関節炎																								
介入		トシリズマブ																								
対照		プラセボ(従来治療)																								
アウトカム		O10:免疫抑制剤の中止																								
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**					非直接性*				リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	対照群分子 (%)	介入群分子	介入群分子 (%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間		
Ruperto N, et al. 2010	症例集積	-1	-1	0	-1	0	0	-1	0	0	0	0	-2	0	-2	-1	-2	NA	NA	NA	153	NA	NA	NA	NA	NA
コメント(該当するセルに記入)		ABT以外の薬剤(MTX、steroid、NSAIDsなど)に関する規定は最低限 一部の症例が脱落 153例中systemic JIAは32例(20.9%) ABT10 mg/kg 対照群の設定なし 免疫抑制剤の中止に関連したアウトカムは設定されていない																								

*バイアスリスク、非直接性
 各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

** 上昇要因
 各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	アバタセプト
対照	プラセボ(従来治療)

*バイアスリスク、非直接性
 各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
 ** 上昇要因
 各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		O11: 関節機能障害の抑止																								
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**			非直接性*				リスク人数(アウトカム率)						効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間		
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他	まとめ	量反応関係																	効果減弱交絡	効果の大きさ
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	対照群分子 (%)	介入群分子	介入群分子 (%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間		
Ruperto N, et al. 2010	症例集積	-1	-1	0	-1	0	0	-1	0	0	0	0	-2	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	153	NA	NA	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

		ABT以外の薬剤(MTX、steroid、NSAIDsなど)に関する規定は最低限	一部の症例が脱落										153例中systemic JIAは32例(20.9%)	ABT10 mg/kg	対照群の設定なし	関節機能障害に関するアウトカムは設定されていない									効果消失による脱落は、登録された153例中20例(double-blind期からのABT継続群60例中4例、double-blind期にplaceboとなりABT投与に移した群62例中6例、初期にnon-responderでABT継続された36例中11例)
--	--	--	----------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	------------------------------	-------------	----------	--------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	アバタセプト
対照	プラセボ(従来治療)

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
 * 各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 ** エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階
 *** 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

アウトカム	研究デザイン/研究数	エビデンス総体						リスク人数(アウトカム率)						効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント
		バイアスリスク*	非一貫性*	不精確*	非直接性*	その他(出版バイアスなど)*	上昇要因(観察研究)*	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)						
O1: 症状の改善	RCT/1、症例集積/1	-1	0	-1	-2	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	弱(C)	8	関節症状の改善が報告されている
O2: 病態の改善	RCT/1、症例集積/1	0	-1	-1	-2	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	弱(C)	7	RCTにおいてCRPはday113時点で有意に低下(P<0.0001)
O3: 再発抑制	RCT/1、症例集積/1	0	-1	-2	-2	0	0	62	33	53	60	12	20	hazard ratio	0.31	0.16-0.59	非常に弱(D)	7	RCTでは、プラセボに対する再発抑制効果が認められ、また発熱、皮疹といった全身症状の出現は、介入・対照群ともに認められず、症例集積研究では再発がアウトカムに設定されていないが、効果消失による脱落は、登録された153例中20例
O4: 副腎皮質ステロイドの減量	RCT/1、症例集積/1	-1	0	-1	-2	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	7	ステロイド減量に関するアウトカムは設定されていない
O5: 薬剤フリー寛解例の増加	RCT/1、症例集積/1	-1	0	-1	-2	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	6	薬剤フリー寛解に関するアウトカムは設定されていない
O6: マクロファージ活性化症候群の減少	RCT/1、症例集積/1	-1	0	-1	-2	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	7	両研究においてMASの発症は報告されていない
O7: 成長(身長・体重)の確保	RCT/1、症例集積/1	-1	0	-1	-2	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	7	成長に関するアウトカムは設定されていない
O8: 感染症の増加	RCT/1、症例集積/1	0	-1	-1	-2	0	0	62	34	55	60	37	62	NA	NA	NA	非常に弱(D)	6	RCTにおいて感染症の発症に関して、プラセボ・ABT間での有意差は認められない

O9: 医療費負担の増加	RCT/1、症例集積/1	-1	0	-1	-2	0	0	NA	非常に弱(D)	7	医療費に関するアウトカムは設定されていない								
O10: 免疫抑制剤の中止	RCT/1、症例集積/1	-1	0	-1	-2	0	0	NA	非常に弱(D)	7	免疫抑制剤の中止に関するアウトカムは設定されていない								
O11: 関節機能障害の抑制	RCT/1、症例集積/1	-1	0	-1	-2	0	0	NA	非常に弱(D)	7	関節機能障害に関するアウトカムは設定されていない								

コメント(該当するセルに記入)

		症例集積研究におけるバイアスリスクが高い	関節症の改善に有効である	サンプルサイズが小さい	評価はJIA全体での評価であり、含まれるsystemic JIAは全身症状が無いことが条件とされる														
		症例集積研究におけるバイアスリスクが高い	病態としては、RCTにおけるCRPにて評価	サンプルサイズが小さい	評価はJIA全体での評価であり、含まれるsystemic JIAは全身症状が無いことが条件とされる														
		症例集積研究におけるバイアスリスクが高い	再発に関しては、RCTにおいて評価	サンプルサイズが小さい	評価はJIA全体での評価であり、含まれるsystemic JIAは全身症状が無いことが条件とされる			RCTのdata											

		症例集積研究におけるバイアスリスクが高い	MAS発症は認められない	サンプルサイズが小さい	評価はJIA全体での評価であり、含まれるsystemic JIAは全身症状が無いことが条件とされる													
		症例集積研究におけるバイアスリスクが高い	成長に関するアウトカムは設定されていない	サンプルサイズが小さい	評価はJIA全体での評価であり、含まれるsystemic JIAは全身症状が無いことが条件とされる													
		症例集積研究におけるバイアスリスクが高い	感染症の増加に関する比較はRCTにおいて評価	サンプルサイズが小さい	評価はJIA全体での評価であり、含まれるsystemic JIAは全身症状が無いことが条件とされる			RCTのdata										
		症例集積研究におけるバイアスリスクが高い	医療費に関するアウトカムは設定されていない	サンプルサイズが小さい	評価はJIA全体での評価であり、含まれるsystemic JIAは全身症状が無いことが条件とされる													

		症例集積研究におけるバイアスリスクが高い	免疫抑制剤の中止に関するアウトカムは設定されていない	サンプルサイズが小さい	評価はJIA全体での評価であり、含まれるsystemic JIAは全身症状が無いことが条件とされる													
		症例集積研究におけるバイアスリスクが高い	関節機能障害に関するアウトカムは設定されていない	サンプルサイズが小さい	評価はJIA全体での評価であり、含まれるsystemic JIAは全身症状が無いことが条件とされる													

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	27	全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか
P	全身型若年性特発性関節炎	
I	アバタセプト	
C	プラセボ(従来治療)	
臨床的文脈		小児例の治療
O1	症状の改善	
非直接性のまとめ	1つのRCT、1つの症例集積研究はともに、JIA全体での評価されており、含まれるsystemic JIAは全身症状が無いことが条件とされており、また症状の改善については、ACRコアセットによる評価が主体であることから、非直接性は高度とした	
バイアスリスクのまとめ	症例集積研究におけるバイアスリスクが高く、中等度とした	
非一貫性その他のまとめ	両研究ともに関節症状への有効性は高いと判断され、非一貫性は特に認められない	
コメント	JIAの関節症状に対してアバタセプトは有効である可能性がある	
O2	病態の改善	
非直接性のまとめ	1つのRCT、1つの症例集積研究はともに、JIA全体での評価されており、含まれるsystemic JIAは全身症状が無いことが条件とされており、また病態の改善については、RCTにおけるCRPの評価のみであることから非直接性は高度とした	
バイアスリスクのまとめ	病態改善については、RCTの評価に基づいており、バイアスリスクは特に認められない	
非一貫性その他のまとめ	病態に関する解析はRCTのみであり、非一貫性は中等度とした	
コメント	RCTにおいて、アバタセプト投与によるCRPの有意な改善が認められており、病態の改善において有効である可能性がある	
O3	再発抑制	
非直接性のまとめ	1つのRCT、1つの症例集積研究はともに、JIA全体での評価されており、含まれるsystemic JIAは全身症状が無いことが条件とされており、また再発抑制については、RCTにおいてのみ評価されているから非直接性は高度とした	
バイアスリスクのまとめ	再発抑制はRCTの評価に基づいており、バイアスリスクは特に認められない	
非一貫性その他のまとめ	再発抑制はRCTの評価に基づいており、非一貫性は中等度とした	
コメント	RCTでは、プラセボに対する再発抑制効果が認められ、また発熱、皮疹といった全身症状の出現は、介入・対照群ともに認められないことから、アバタセプトはJIAに対する再発抑制効果を有している可能性がある	
O4	副腎皮質ステロイドの減量	

非直接性のまとめ	1つのRCT、1つの症例集積研究はともに、JIA全体での評価されており、含まれるsystemic JIAは全身症状が無いことが条件とされており、非直接性は高度とした
バイアスリスクのまとめ	症例集積研究におけるバイアスリスクが高く、中等度とした
非一貫性その他のまとめ	ステロイド減量に関するアウトカムが存在せず、非一貫性は認められない
コメント	副腎皮質ステロイドの減量に関するエビデンスは無かった
O5	薬剤フリー寛解例の増加
非直接性のまとめ	1つのRCT、1つの症例集積研究はともに、JIA全体での評価されており、含まれるsystemic JIAは全身症状が無いことが条件とされており、非直接性は高度とした
バイアスリスクのまとめ	症例集積研究におけるバイアスリスクが高く、中等度とした
非一貫性その他のまとめ	薬剤フリー寛解に関するアウトカムが存在せず、非一貫性は認められない
コメント	薬剤フリー寛解に関するエビデンスは無かった
O6	マクロファージ活性化症候群の減少
非直接性のまとめ	1つのRCT、1つの症例集積研究はともに、JIA全体での評価されており、含まれるsystemic JIAは全身症状が無いことが条件とされており、非直接性は高度とした
バイアスリスクのまとめ	症例集積研究におけるバイアスリスクが高く、中等度とした
非一貫性その他のまとめ	両研究ともマクロファージ活性化症候群の合併は認められず、非一貫性は認められない
コメント	アウトカムとしてマクロファージ活性化症候群が評価されているわけではないが、両研究においてマクロファージ活性化症候群の発症は確認されていない。全身症状の乏しい症例が対象とされているため、マクロファージ活性化症候群の減少効果があるとは言い難い。
O7	成長(身長・体重)の確保
非直接性のまとめ	1つのRCT、1つの症例集積研究はともに、JIA全体での評価されており、含まれるsystemic JIAは全身症状が無いことが条件とされており、非直接性は高度とした
バイアスリスクのまとめ	症例集積研究におけるバイアスリスクが高く、中等度とした
非一貫性その他のまとめ	成長に関するアウトカムが存在せず、非一貫性は認められない
コメント	成長に関するエビデンスは無かった
O8	感染症の増加

非直接性のまとめ	1つのRCT、1つの症例集積研究はともに、JIA全体での評価されており、含まれるsystemic JIAは全身症状が無いことが条件とされており、また感染症合併の比較は、RCTにおいてのみ評価されているから非直接性は高度とした
バイアスリスクのまとめ	感染症については、RCTの評価に基づいており、バイアスリスクは特に認められない
非一貫性その他のまとめ	感染症に関する解析はRCTのみであり、非一貫性は中等度とした
コメント	RCTでは、プラセボに対して感染症の増加が認められないことから、アバタセプトにより感染症が増加しない可能性がある
O9	医療費負担の増加
非直接性のまとめ	1つのRCT、1つの症例集積研究はともに、JIA全体での評価されており、含まれるsystemic JIAは全身症状が無いことが条件とされており、非直接性は高度とした
バイアスリスクのまとめ	症例集積研究におけるバイアスリスクが高く、中等度とした
非一貫性その他のまとめ	医療費に関するアウトカムが存在せず、非一貫性は認められない
コメント	医療費に関するエビデンスは無かった
O10	免疫抑制剤の中止
非直接性のまとめ	1つのRCT、1つの症例集積研究はともに、JIA全体での評価されており、含まれるsystemic JIAは全身症状が無いことが条件とされており、非直接性は高度とした
バイアスリスクのまとめ	症例集積研究におけるバイアスリスクが高く、中等度とした
非一貫性その他のまとめ	免疫抑制薬の中止に関するアウトカムが存在せず、非一貫性は認められない
コメント	免疫抑制薬の中止に関するエビデンスは無かった
O11	関節機能障害の抑止
非直接性のまとめ	1つのRCT、1つの症例集積研究はともに、JIA全体での評価されており、含まれるsystemic JIAは全身症状が無いことが条件とされており、非直接性は高度とした
バイアスリスクのまとめ	症例集積研究におけるバイアスリスクが高く、中等度とした
非一貫性その他のまとめ	関節機能障害に関するアウトカムが存在せず、非一貫性は認められない
コメント	関節機能障害に関するエビデンスは無かった

【4-10 SRレポートのまとめ】

文献検索から得られた文献に加えて、2013年に発表された米国ウマチ学会(ACR)のJIAに関する改訂 recommendation[採用論文 1]において全身症状と認める全身型 JIA に対する生物学的製剤の検討に使用された 27本の論文についてスクリーニングを行い、最終的に IL-6 阻害薬としてトシリズマブに関する 7本の論文[採用論文 2-8]、IL-1 阻害薬としてアナキンラに関する 7本の論文[採用論文 9-15]、カナキヌマブに関する 2本の論文[採用論文 16・17]、リロナセプトに対する 1本の論文[採用論文 18]、TNF阻害薬に関する 2本の論文[採用論文 19・20]、T細胞標的製剤としてアバタセプトに関する 2本の論文[採用論文 21・22]について薬剤ごとに SRを実施した。

抗 IL-6 受容体抗体であるトシリズマブについては、3本の RCT[採用論文 2-4]、1本の準 RCT[採用論文 5]、3本のコホート研究[採用論文 6-8]について検討した。ACR pediatrics 30 改善率を指標とした症状、病態の改善効果については、特に RCT においてプラセボ群に対してトシリズマブ投与による有意な改善を認めており、2本の RCT を用いた 12 週時点での ACR pediatrics 30 改善率に関するメタアナリシスにおいても $p < 0.00001$ 、RR3.93 (95% CI: 2.42-6.40) で有意な改善効果が確認された[採用論文 2・3]。1本の RCT では、トシリズマブによるステロイドの減量効果が検討されており、有意な減量効果が確認された[採用論文 4]。1本の RCT では、トシリズマブが成長に与える影響が評価されており、全身型 JIA の症例では baseline において平均-2.2SD の成長遅延を認めていたが、トシリズマブ投与によって健常児平均の身長増加に比して有意な身長増加が確認された[採用論文 4]。2つの観察研究では、トシリズマブによる関節機能障害の改善も確認されている[採用論文 7・8]。一方で、感染症については 2つの RCT においてトシリズマブ投与による有意な感染症の増加が確認され、メタアナリシスにおいて $p = 0.0001$ 、RR2.25 (95% CI: 1.48-3.41) と有意なリスク増加が認められた[採用論文 2・3]。今回評価対象とした論文において再発抑制、薬剤フリー寛解、マクロファージ活性化症候群、医療費、併用する免疫抑制剤の中止に関するエビデンスは確認されなかった。以上から、トシリズマブは全身型 JIA の症状、病態改善に有効であり、ステロイドの減量効果、成長遅延からの改善効果、関節機能障害の改善効果などを有していると考えられるが、一方で感染症を増加させることが示唆された。

IL-1 阻害薬としては、アナキンラ、カナキヌマブ、リロナセプトについて検討した。IL-1 受容体アンタゴニストであるアナキンラについては 1本の RCT[採用論文 9]、6本の症例集積研究[採用論文 10-15]について検討した。1本の RCT では、ACR pediatrics 30 改善に体温 38°C 未満 1 週間以上を加えた modified ACR pedi 30 改善率を指標とした症状、病態の完全効果については、プラセボ群と比較して有意な改善を認めた[採用論文 9]。2本の症例集積研究では、対照群は設定されていないが、全身型 JIA に合併したマクロファージ活性化症候群に対してアナキンラが奏功しており、有効性が示唆された[採用論文 14・15]。また RCT では、プラセボとの間で感染症の発症に関して有意な増加は認められなかった[採用論文 9]。アナキンラにおいて再発抑制、ステロイド減量、薬剤フリー寛解、成長、医療費、免疫抑制剤中止、関節機能障害に関するエビデンスは確認されなかった。抗 IL-1 β 抗体であるカナキヌマブについては、1本の RCT[採用論文 16]、1本の症例集積研究[採用論文 17]について検討した。1本の RCT では、上記の modified ACR pedi 30 改善率を指標とした症状、病態の完全効果については、プラセボに対して有意な改善を認め、プラセボとの比較は無いが CRP、フェリチンなどの血液検査所見の改善も認めた[採用論文 16]。1本の RCT では、ACR30 改善達成後にカナキヌマブ継続群とプラセボ群を比較しており、カナキヌマブ群での有意な再発の減少を認めた[採用論文 16]。1本の RCT および 1本の症例集積研究において、プラセボとの比較は無いが、カナキヌマブ開始後のステロイドの減量が確認された[採用論文 16・17]。一方、1本の RCT では感染症についてはカナキヌマブ群で感染症合併が高頻度であったが、統計学的な有意差は認めなかった[採用論文 16]。カナキヌマブにおいて薬剤フリー、マクロファージ活性化症候群、成長、医療費、免疫抑制剤の中止、関

節機能障害に関するエビデンスは確認されなかった。IL-1 受容体-Fc 融合蛋白であるリロナセプトについては、1本の準 RCT[採用論文 18]について検討した。ACR pedi 30 改善率を指標とした症状、病態の改善効果については、プラセボと比較して有意な改善を認め、ACR30 改善に解熱、ステロイドの減量を加えた治療反応性の評価はプラセボ群と比較して有意に早期に達成され、また統計学的な検討は実施されていないが、CRP、フェリチンなどの低下が確認された[採用論文 18]。一方、感染症についてはプラセボとの間に有意な差は認められなかった[採用論文 18]。リロナセプトにおいて再発抑制、薬剤フリー、マクロファージ活性化症候群、成長、医療費、免疫抑制剤の中止、関節機能障害に関するエビデンスは確認されなかった。以上から、IL-1 阻害薬は全身型 JIA の症状、病態改善に有効であり、再発抑制効果、ステロイドの減量効果、マクロファージ活性化症候群に対する有効性を有している可能性が考えられ、感染症の有意な増加も認められなかった。

TNF 阻害薬については、エタネルセプトで治療を開始して無効例についてはインフリキシマブもしくはアダリムマブへの変更した症例を含めて解析した 1 本の症例集積研究[採用論文 19]と、エタネルセプトについて解析した 1 本の症例集積研究[採用論文 20]について検討した。1 本の症例集積研究では、TNF 阻害薬投与により ACR pedi 30 達成率が 78%、臨床的寛解達成症例が 24%であったが、開始前に全身症状を伴う症例では有意に寛解達成率が低かった[採用論文 19]。また 1 本の症例集積研究ではエタネルセプト開始前と投与後最終観察時との間で全身症状、関節痛について統計学的に有意な改善が確認されなかった[採用論文 20]。1 本の研究では、ステロイド投与量の有意な減量が確認された[採用論文 20]。TNF 阻害薬において再発、薬剤フリー、マクロファージ活性化症候群、成長、感染症、医療費、免疫抑制剤の中止、関節機能障害に関するエビデンスは確認されなかった。以上から、TNF 阻害薬は全身型 JIA の症状、病態を改善させる可能性はあるが、特に全身症状を伴う場合には有効性が限定的である可能性が示唆された。

T 細胞標的製剤としては、CTLA4-Fc 融合蛋白であるアバタセプトに関する 1 本の RCT[採用論文 21]および 1 本の症例集積研究[採用論文 22]をもとに検討したが、両研究とも全身型 JIA 症例は全体の約 20%であり、さらに RCT では全身症状を有していないことが組み入れ条件となっているため、全身型 JIA の評価としては非直接性が高度の研究である。RCT、症例集積研究では、ともにプラセボとの比較は無いが、ACR pedi 30 改善率を指標とした症状、病態の改善効果が確認され、RCT では治療前との比較で有意な CRP の減少が確認された[採用論文 21・22]。RCT では、アバタセプトで改善が見られた症例について、アバタセプト継続群とプラセボ群で再発の有無を検討し、アバタセプト群で有意な再発抑制効果が確認された[採用論文 21]。また感染症の発症については、プラセボ群との間で有意な差は認められなかった[採用論文 21]。アバタセプトにおいて、ステロイド減量、薬剤フリー、マクロファージ活性化症候群、成長、医療費、免疫抑制剤中止、関節機能障害に関するエビデンスは確認されなかった。以上から、アバタセプトは関節症状を主体とする全身型 JIA において症状、病態の改善、および再発抑制の効果を有している可能性が示唆されたが、全身症状を有する場合のエビデンスは評価できなかった。

【引用文献リスト】

採用論文	Ringold S. Arthritis Rheum 65:2499-512, 2013 [1]	2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications
------	--	---

Yokota S. Lancet 371:998–1006, 2008 [2]	Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial
De Benedetti F. N Engl J Med 367:2385–95, 2012 [3]	Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis.
De Benedetti F. Arthritis Rheumatol 67:840–8, 2015 [4]	Catch-up growth during tocilizumab therapy for systemic juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III trial.
Woo P. Arthritis Res Ther 7:R1281–8, 2005 [5]	Open label phase II trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement.
Yokota S. Arthritis Rheum 52:818–25, 2005 [6]	Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis
Inaba Y. Ann Rheum Dis 70:1693–5, 2011 [7]	Radiographic improvement of damaged large joints in children with systemic juvenile idiopathic arthritis following tocilizumab treatment.
Inaba Y. Mod Rheumatol 23:667–73, 2013 [8]	Radiologic analysis of the effect of tocilizumab on hands and large joints in children with systemic juvenile idiopathic arthritis.
Quartier P. Ann Rheum Dis 70:747–54, 2011 [9]	A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial).
Pascual V. J Exp Med 201:1479–86, 2005 [10]	Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade.
Lequerre T. Ann Rheum Dis 67:302–8, 2008 [11]	Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France.
Zeft A. J Clin Rheumatol 15:161–4, 2009 [12]	Anakinra for systemic juvenile arthritis: the Rocky Mountain experience.
Nigrovic PA. Arthritis Rheum 63:545–55, 2011 [13]	Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series.

Mietteunen PM. Rheumatology (Oxford) 50:417–9, 2011 [14]	Successful treatment of severe paediatric rheumatic disease-associated macrophage activation syndrome with interleukin-1 inhibition following conventional immunosuppressive therapy: case series with 12 patients.
Bruck N. J Clin Rheumatol 17:23–7, 2011 [15]	Rapid and sustained remission of systemic juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome through treatment with anakinra and corticosteroids
Ruperto N. N Engl J Med 367:2396–406, 2012 [16]	Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis.
Ruperto N. Arthritis Rheum 64:557–67, 2012 [17]	A phase II, multicenter, open-label study evaluating dosing and preliminary safety and efficacy of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features.
Ilowite NT. Arthritis Rheumatol 66:2570–9, 2014 [18]	Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of rilonacept in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis.
Russo RA. J Rheumatol 3:1078–82, 2009 [19]	Clinical remission in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor agents.
Kimura Y. J Rheumatol 32:935–42, 2005 [20]	Etanercept treatment in patients with refractory systemic onset juvenile rheumatoid arthritis.
Ruperto N. Lancet 372:383–91, 2008 [21]	Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial
Ruperto N. Arthritis Rheum 62:1792–802, 2010 [22]	Long-term safety and efficacy of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis.