

推奨作成関連資料 1

■RA CQ1 (MTX 1)

■RA CQ2 (MTX 2)

■RA CQ3 (MTX 3)

■RA CQ4 (MTX 4)

■RA CQ5 (csDMARD 1)

■RA CQ6 (csDMARD 2)

■RA CQ7 (NSAID)

■RA CQ8 (ステロイド)

■RA CQ9 (bDMARD 1)

■RA CQ10 (bDMARD 2)

※タイトルクリックで該当ページに移動します。

資料A RA CQ1 文献検索式(PubMed)

Search	Query	Items found
1	Search ("Arthritis, Rheumatoid/drug therapy"[Majr] OR ("Arthritis, Rheumatoid/therapy"[Majr] AND ("Drug Therapy"[Mesh] OR "Antirheumatic Agents/therapeutic use"[Mesh])))	21025
2	Search ("Methotrexate"[Mesh] AND "therapeutic use"[SH])	29810
3	Search (#1 AND #2)	3868
4	Search (#3 AND 2014:2018[DP])	1027
5	Search (#4 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA]))	995
6	Search (#5 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB]))	56
7	Search (#5 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB]))	43
8	Search (#5 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI]))	11
9	Search (#6 OR #7 OR #8)	74
10	Search (#5 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB])))	303
11	Search (#5 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB])))	351
12	Search ((#10 OR #11) NOT #9)	321

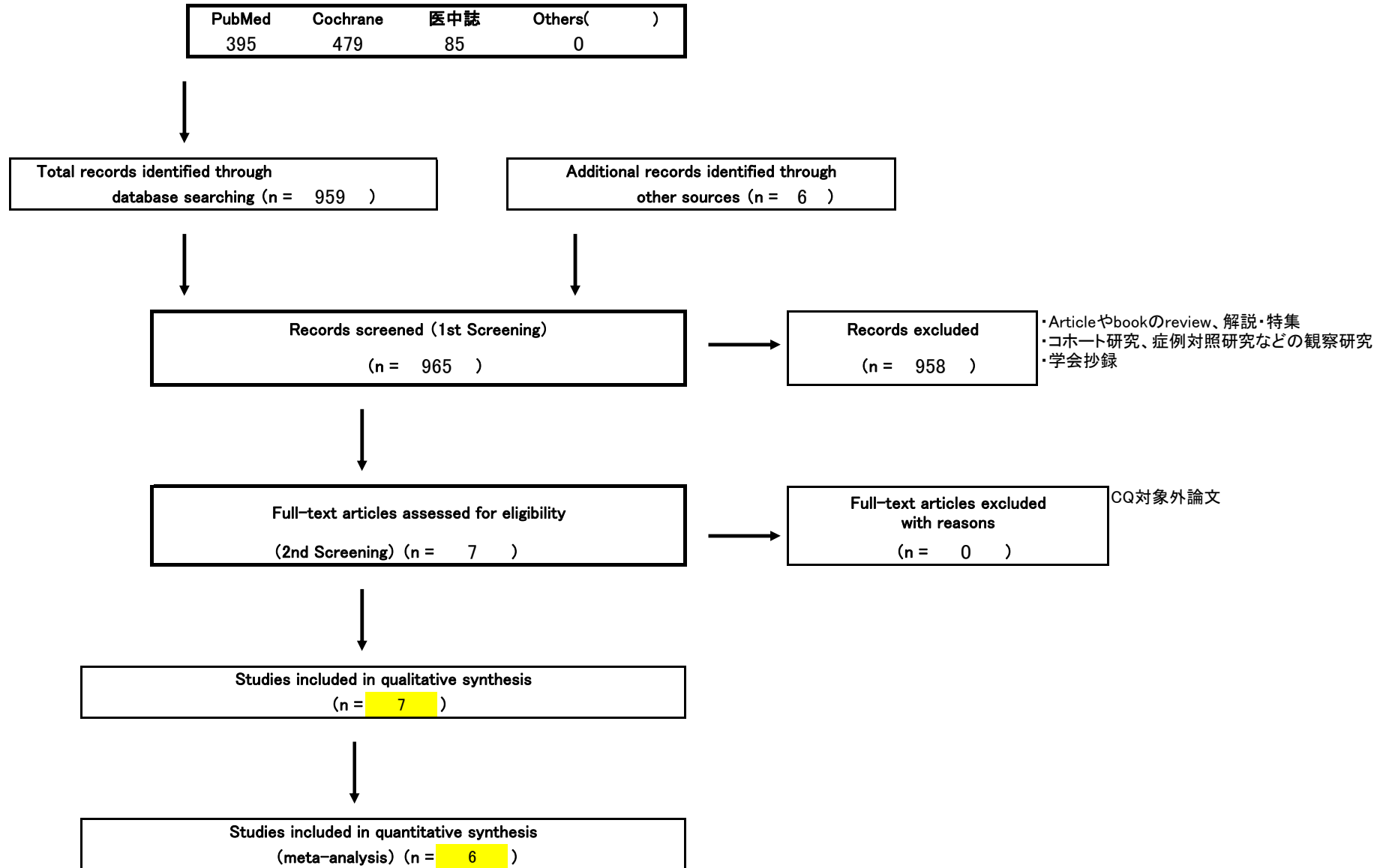
資料A RA CQ1 文献検索式(Cochrane)

No.	検索式	検案件数
#01	MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees	3,755
#02	rheumatoid arthritis:ti	10,010
#03	#1 AND #2	1,111
#04	#1 AND #2 with Cochrane Library publication date Between Jan 2014 and Dec 2018	479
#05	#4 in Cochrane Reviews	8
#06	#4 in Trials	471

資料A RA CQ1 文献検索式(医中誌)

#1	Methotrexate/MTH or Methotrexate/MTH	4977
#2	関節リウマチ;薬物療法/MTH	19584
#3	#1 and #2	1968
#4	#3 and (DT=2014:2018)	831
#5	#4 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH)	23
#6	#4 and (RD=メタアナリシス,診療ガイドライン)	0
#7	#4 and (メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	17
#8	#5 or #6 or #7	30
#9	#4 and 介入研究/TH	53
#10	#4 and (RD=ランダム化比較試験)	8
#11	#4 and (介入研究/TA or 臨床試験/TA or ランダム化比較試験/TA or 無作為化比較試験/TA or 第I相試験/TA or 第II相試験/TA or 第III相試験/TA or 第IV相試験/TA or 非劣性試験/TA or 同等性試験/TA or ランダム割付け/TA)	11
#12	(#9 or #10 or #11) not #8	55

MTX 1



MTX 1: 疾患活動性を有するRA患者にMTX投与は有用か？

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)				重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	患者数		効果 相対危険度/平均差 (95% CI)	エビデンスの 確実性 (GRADE)	
							MTX	コントロール群			
推奨に用いたエビデンスプロファイル											
ACR50 (52週)											
1 [1]	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#1}	なし	42/182 (23.1%)	9/118 (7.6%)	RR 3.03 (1.53~5.98)	⊕⊕⊕○ 中	重大
HAQ (52週)											
1 [1]	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#2}	なし	169	101	MD -0.30 (-0.42~-0.18)	⊕⊕⊕○ 中	重大
mTSS (52週)											
1 [1]	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#2}	なし	138	83	MD -1.28 (-2.30~-0.26)	⊕⊕⊕○ 中	重大
重篤副作用 (27-52週)											
2 [1,6]	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^{#3}	なし	6/197 (3.0%)	3/133 (2.3%)	RR 1.44 (0.36-5.74)	⊕⊕○○ 低	重大
副作用による中止 (12-52週)											
6 [1,2,3,4,5,6]	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#1}	なし	53/339 (15.6%)	21/274 (7.7%)	RR 2.06 (1.30-3.25)	⊕⊕⊕○ 中	重大

#1.総サンプル数、イベント数が少ない

#2.総サンプル数が少ないため

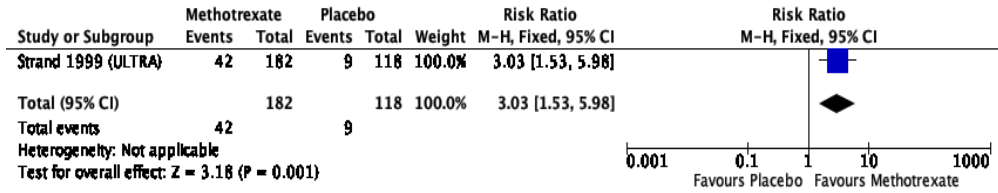
#3.RRの95%信頼区間の下限と上限がそれぞれ、『相当な利益』と見なされる基準RR<0.75と『相当な害』と見なされる基準RR>1.25の双方を含んでいる

書誌情報:

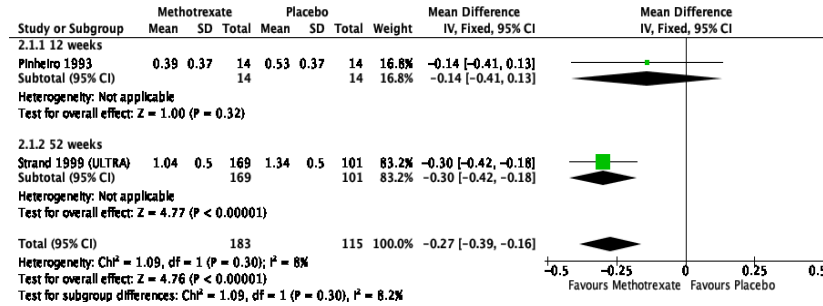
1. Strand V et al. *Archives of internal medicine* 1999;159:2542-50
2. Pinheiro GR et al. *Revista da Associacao Medica Brasil eira* (1992). 1993;39:91-4
3. Weinblatt M et al. *New England Journal of Medicine* 1985;312:818-22
4. Furst D et al. *The Journal of rheumatology* 1989;16:313-20
5. Williams H et al. *Arthritis & Rheumatism Official Journal of the American College of Rheumatology* 1985;28:721-30
6. Andersen P et al. *Annals of internal medicine* 1985;103:489-96

資料D RA CQ1 フォレストプロット

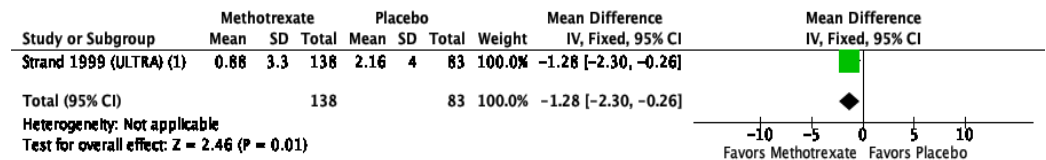
ACR50 (52週)



HAQ (52週)



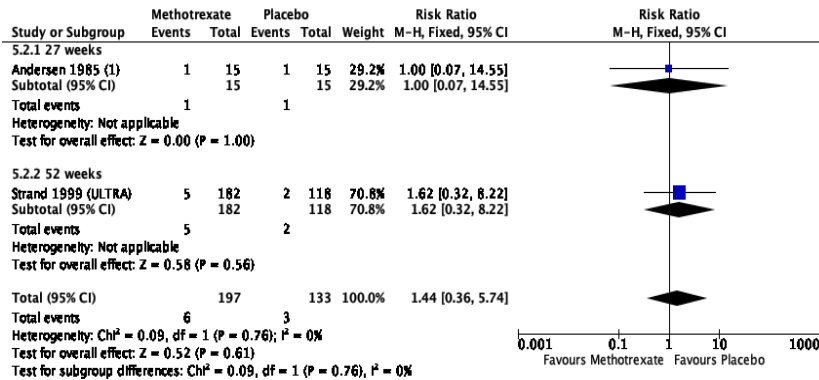
mTSS (52週)



Footnotes

(1) Erosion Score + Joint Space Narrowing (maximum total score = 422)

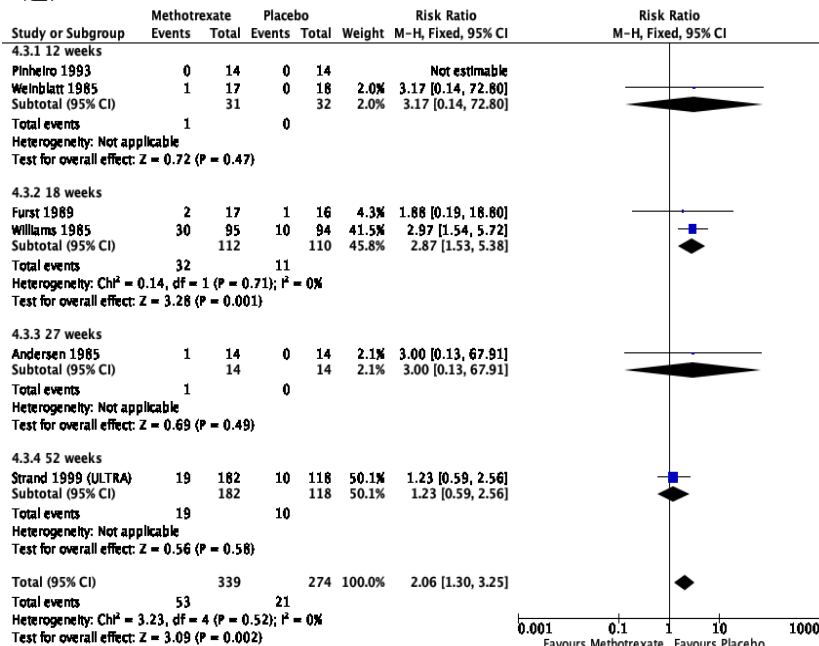
重篤副作用 (27-52週)



Footnotes

(1) 15 patients entered into the study, but only 12 were included in the efficacy table. Before the cross-over two patients developed serious...

副作用による中止 (12-52週)



資料A RA CQ2 文献検索式(PubMed)

Search	Query	Items found
1	Search (((("Methotrexate"[Mesh] AND "therapeutic use"[SH]AND"folic acid"[Mesh]))	2245
2	Search ("Arthritis, Rheumatoid/drug therapy"[Majr] OR ("Arthritis, Rheumatoid/therapy"[Majr] AND ("Drug Therapy"[Mesh] OR "Antirheumatic Agents/therapeutic use"[Mesh])))	21047
3	Search (#7 AND #6)	136
4	Search (#8 AND 2012:2018[DP])	32
5	Search (#9 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA]))	32
6	Search (#10 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB]))	0
7	Search (#10 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI]))	0
8	Search (#10 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB]))	3
9	Search (#11 OR #12 OR #13)	3
10	Search (#10 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB])))	4
11	Search (#10 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB])))	5
12	Search ((#15 OR #16) NOT #14)	5

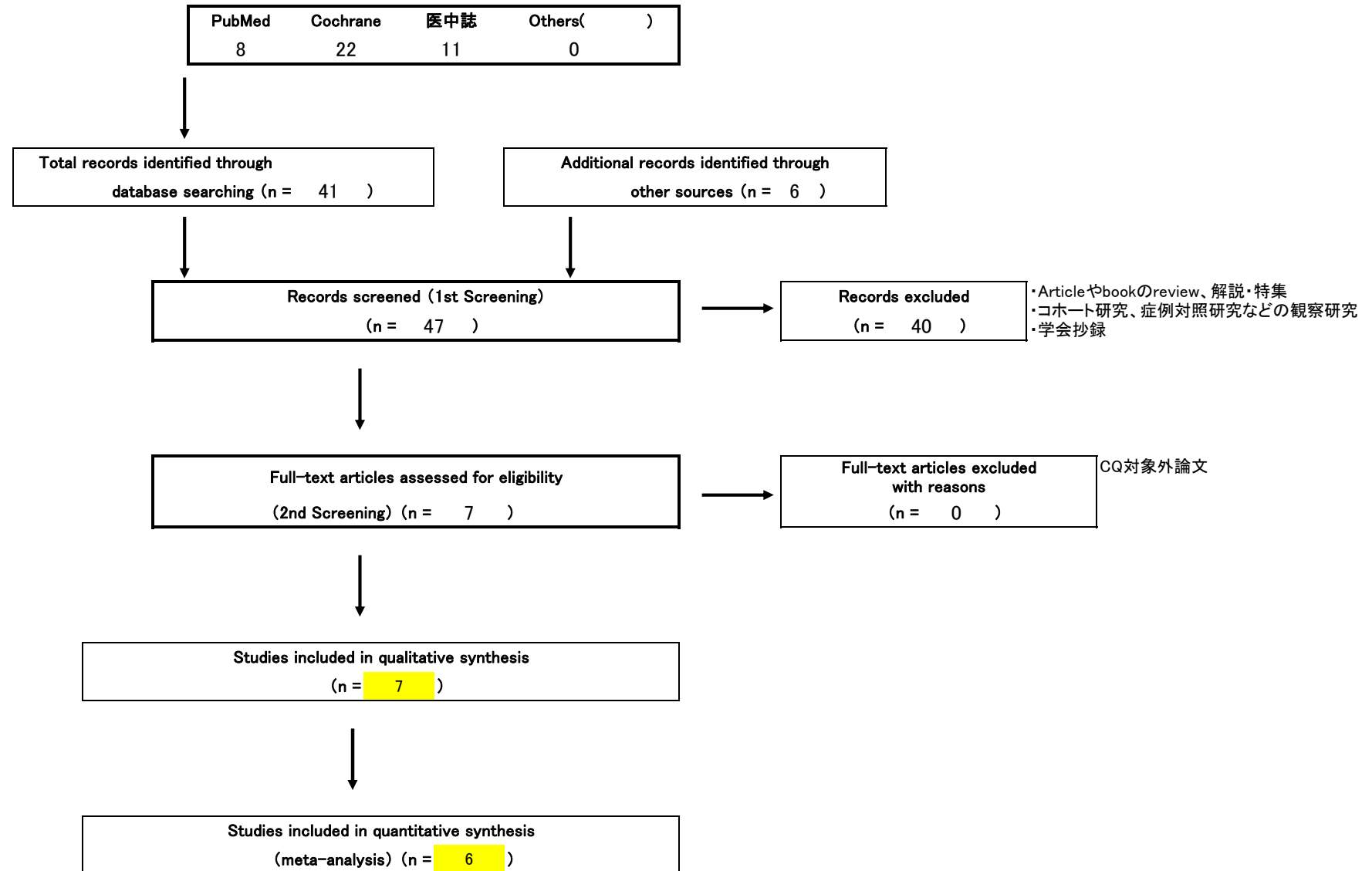
資料A RA CQ2 文献検索式(Cochrane)

No.	検索式	検索件数
#01	MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees	3,762
#02	"rheumatoid arthritis":ti	10,073
#03	MeSH descriptor: [Folic Acid] explode all trees	3,122
#04	#1 AND #2 AND #3	48
#05	#4 with Cochrane Library publication date Between Apr 2012 and Dec 2018	22
#06	#5 in Cochrane Reviews, Trials	22

資料A RA CQ2 文献検索式(医中誌)

#1	Methotrexate/MTH and "Folic Acid"/MTH	60
#2	関節リウマチ;薬物療法/MTH	19619
#3	#1 and #2	23
#4	#3 and (DT=2012:2018)	11

MTX 2



MTX 2: MTX使用RA患者に葉酸または活性型葉酸の投与は有用か？

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)				重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	患者数		効果 相対危険度/標準化平均差 (95% CI)	エビデンスの 確実性 (GRADE)	
							葉酸or 活性型葉酸	コントロール 群			
推奨に用いたエビデンスプロファイル											
MTX中止 (8-52週)											
6 [1,2,3,4,5,6]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#1}	なし	51/385 (13.2%)	82/255 (32.2%)	RR 0.39 (0.28-0.53)	⊕⊕⊕○ 中	重大
消化管症状 (24-52週)											
6 [1,2,3,4,5,6]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#1}	なし	114/387 (29.5%)	95/257 (37.0%)	RR 0.74 (0.59-0.92)	⊕⊕⊕○ 中	N/A
口内炎 (24-52週)											
4 [1,2,4,5]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻 ^{#2}	深刻でない	深刻 ^{#3}	なし	52/354 (14.7%)	44/221 (19.9%)	RR 0.72 (0.49-1.06)	⊕⊕○○ 低	N/A
肝障害 (8-52週)											
4 [2,4,5,6]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#1}	なし	27/342 (7.9%)	66/209 (31.6%)	RR 0.23 (0.15-0.34)	⊕⊕⊕○ 中	N/A
好中球減少抑制 (24-52週)											
2 [2,5]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^{#4}	なし	8/290 (2.8%)	3/153 (2.0%)	RR 1.55 (0.40-5.91)	⊕⊕○○ 低	N/A
圧痛関節数 (8-52週)											
3 [3,4,6]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#5}	なし	66	56	SMD 0.09 (-0.27 ~ 0.45)	⊕⊕⊕○ 中	重大 (代替指標)
腫脹関節数 (8-52週)											
4 [1,3,4,6]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#5}	なし	75	67	SMD 0.05 (-0.28 ~ 0.38)	⊕⊕⊕○ 中	重大 (代替指標)

N/A : 重大・重要は該当しない(not applicable)。詳細は「重要臨床課題・アウトカムとリニカルクエスチョン」参照

重大(代替指標): 「重要臨床課題・アウトカムとリニカルクエスチョン」参照

#1.総サンプル数、イベント発生の総数が少ないため

#2.点推定値のばらつきがややあり、中等度の異質性があるため(I²=49%)

#3.RRの95%信頼区間の下限と上限がそれぞれ、『相当な利益』と見なされる基準RR<0.75と『効果なし』とを含んでいる。

#4 RRの95%信頼区間の下限と上限がそれぞれ、『相当な利益』と見なされる基準RR<0.75と『相当な害』と見なされる基準RR>1.25の双方を含んでいる。

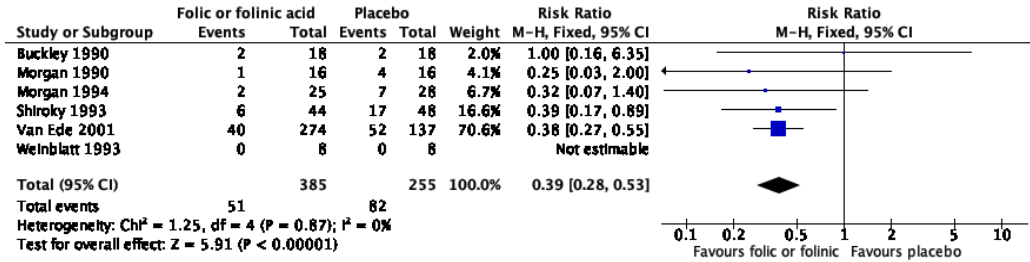
#5.総サンプル数が少ないため

書誌情報:

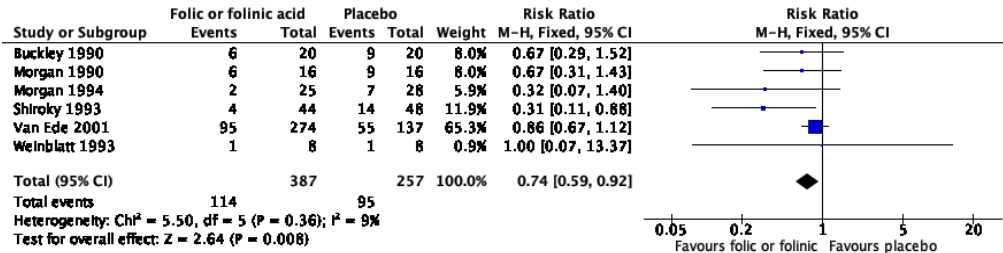
1. Buckley L et al. *The Journal of rheumatology* 1990;17:1158-61
2. Morgan SL et al. *Arthritis & Rheumatism* 1990;33:9-18
3. Morgan SL et al. *Annals of internal medicine* 1994;121:833-41
4. Shiroky JB et al. *Arthritis & Rheumatism* 1993;36:795-803
5. Van Ede AE et al. *Arthritis & Rheumatism* 2001;44:2525-30
6. Weinblatt M et al. *The Journal of rheumatology* 1993;20:950-52

資料D RA CQ2 フォレストプロット

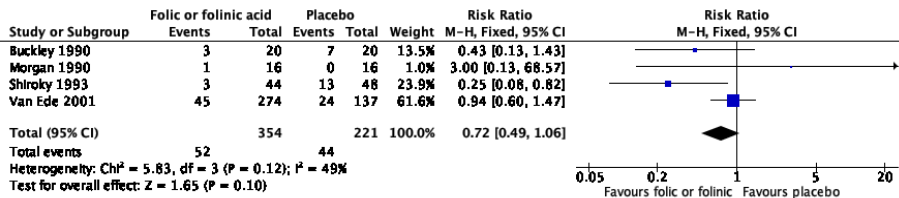
MTX中止 (8-52週)



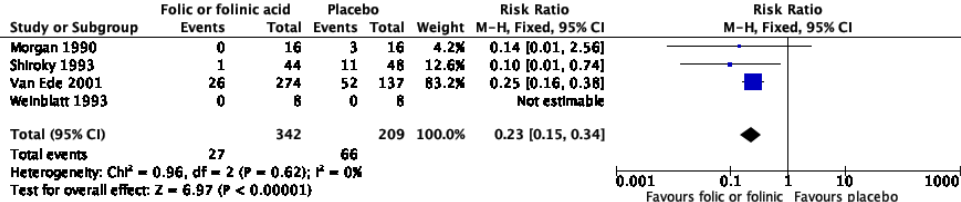
消化管症状 (24-52週)



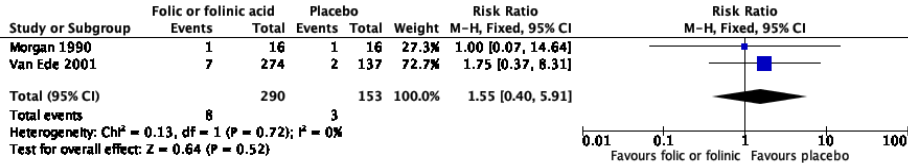
口内炎 (24-52週)



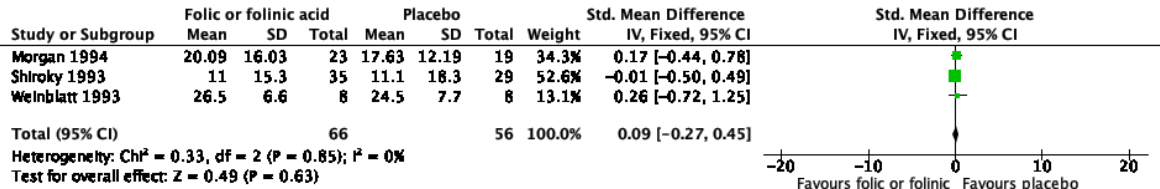
肝障害 (8-52週)



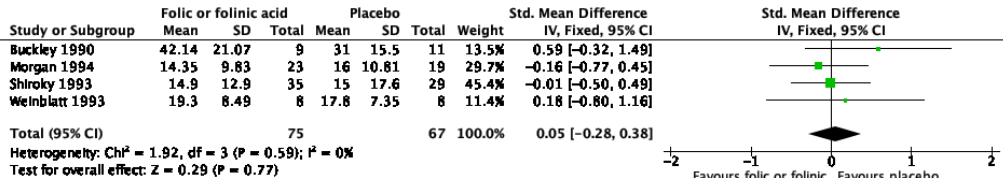
好中球減少抑制 (24-52週)



疼痛関節数 (8-52週)



腫脹関節数 (8-52週)



資料A RA CQ3 文献検索式(PubMed)

No.	検索式	検案件数
#01	"Arthritis, Rheumatoid/therapy"[Majr]	30,793
#02	("Methotrexate"[Mesh] OR "Sulfasalazine"[Mesh] OR "Tacrolimus"[Mesh] OR "bucillamine"[Supplementary Concept] OR "iguratimod"[Supplementary Concept]) AND "therapeutic use"[SH]	42,956
#03	"Drug Therapy, Combination"[Mesh] OR "Polypharmacy"[Mesh]	310,855
#04	"rheumatoid arthritis"[TI] AND combination*[TIAB] AND (csDMARD*[TIAB] OR bucillamine*[TIAB] OR methotrexate*[TIAB] OR MTX[TIAB] OR iguratimod*[TIAB] OR Salicylazosulfapyridine*[TIAB] OR Sulfasalazine*[TIAB] OR tacrolimus*[TIAB]) NOT medline[SB]	179
#05	(#1 AND #2 AND #3) OR #4	1,754
#06	#5 AND 2012:2018[DP]	735
#07	#6 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	713
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	48
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	31
#10	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	13
#11	#8 OR #9 OR #10	65
#12	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	336
#13	#7 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	338
#14	(#12 OR #13) NOT #11	340
#15	#7 AND ("Epidemiologic Studies"[Mesh] OR "Epidemiologic Research Design"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR ((cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB]) NOT medline[SB]))	374
#16	#15 NOT (#11 OR #14)	124

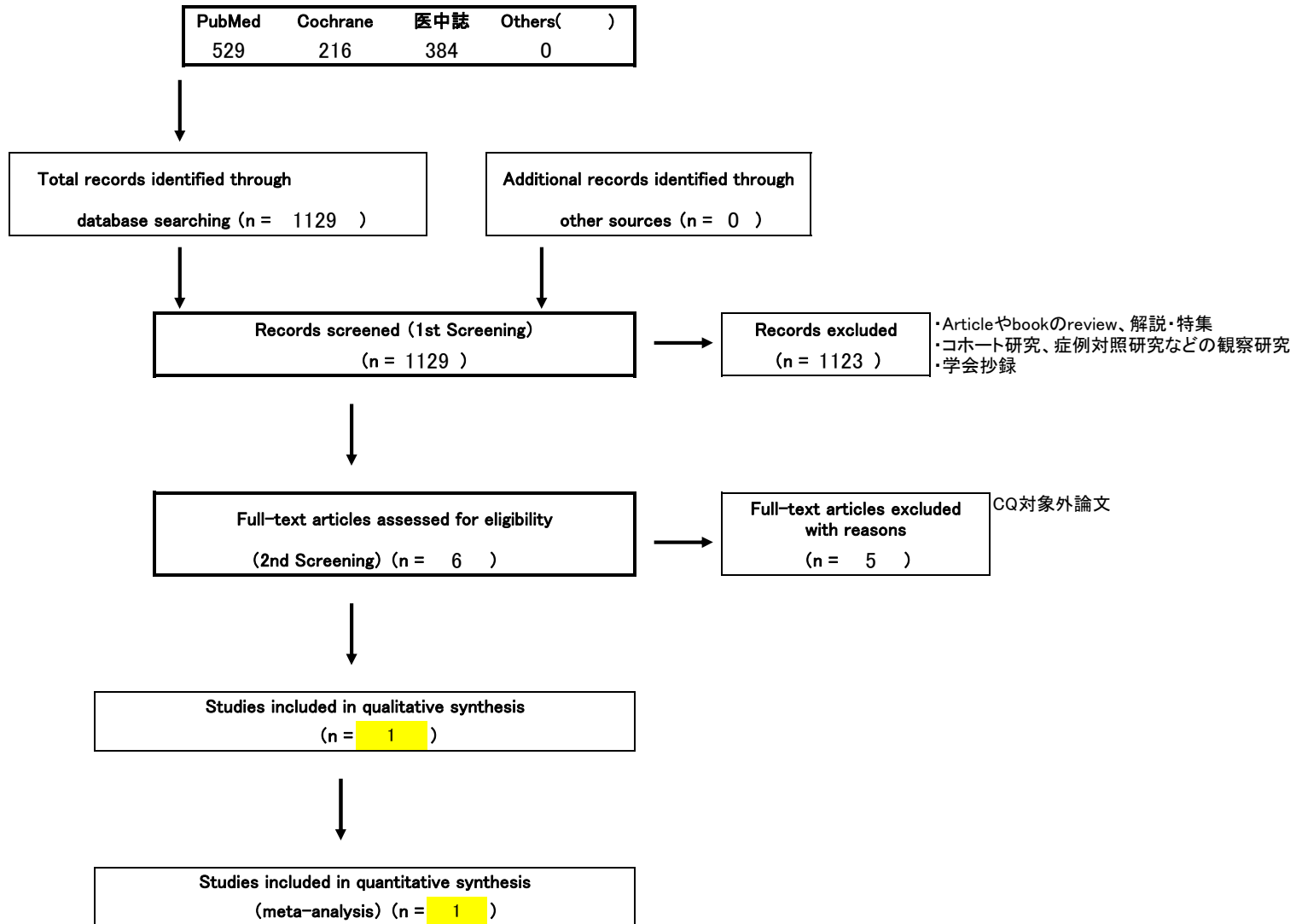
資料A RA CQ3 文献検索式(Cochrane)

No.	検索式	検案件数
#01	"rheumatoid arthritis":ti	7,726
#02	cdDMARD*:ti,ab,kw OR bucillamine*:ti,ab,kw OR methotrexate*:ti,ab,kw OR iguratimod*:ti,ab,kw OR Salicylazosulfapyridine*:ti,ab,kw OR Sulfasalazine*:ti,ab,kw OR tacrolimus*:ti,ab,kw	13,221
#03	combination*:ti	26,148
#04	#1 AND #2 AND #3	315
#05	#4 with Cochrane Library publication date from Jan 2012 to Dec 2018	217
#06	#5 CDSR	1
#07	#5 CCRCT	215

資料A RA CQ3 文献検索式(医中誌)

No.	検索式	検索性数
#01	関節リウマチ;薬物療法/MTH	19,227
#02	抗リウマチ剤/TH	149,964
#03	多剤併用療法/TH or 多数薬剤投与/TH	143,237
#04	関節リウマチ/TH and (薬物療法/TA or 化学療法/TA or bucillamine/TA or ブシラミン/TA or methotrexate/TA or メソトレキセート/TA or iguratimod/TA or イグラチモド/TA or Salicylazosulfapyridine/TA or Sulfasalazine/TA or サラゾピリン/TA or tacrolimus/TA or タクロリムス/TA) and 併用/TH	198
#05	(#1 and #2 and #3) or #4	2,000
#06	#5 and (DT=2012:2018)	948
#07	#6 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH)	53
#08	#6 and (RD=メタアナリシス,診療ガイドライン)	0
#09	#6 and (メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	15
#10	#7 or #8 or #9	55
#11	#6 and 介入研究/TH	181
#12	#6 and (RD=ランダム化比較試験)	17
#13	#6 and (介入研究/TA or 臨床試験/TA or ランダム化比較試験/TA or 無作為化比較試験/TA or 第I相試験/TA or 第II相試験/TA or 第III相試験/TA or 第IV相試験/TA or 非劣性試験/TA or 同等性試験/TA or ランダム割付け/TA)	32
#14	(#11 or #12 or #13) not #10	172
#15	#6 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	299
#16	#6 and (RD=準ランダム化比較試験,比較研究)	85
#17	#6 and (疫学研究/TA or 疫学的研究/TA or 実現可能性研究/TA or 双生児研究/TA or 多施設共同研究/TA or パイロットプロジェクト/TA or 標本調査/TA or 臨床研究/TA or 観察研究/TA or 縦断研究/TA or 後向き研究/TA or 後ろ向き研究/TA or 症例対照研究/TA or 前向き研究/TA or コホート研究/TA or 追跡研究/TA or 断面研究/TA or 比較研究/TA or クロスオーバー研究/TA)	48
#18	(#15 or #16 or #17) not (#10 or #14)	157

MTX 3



MTX 3: MTXで効果不十分なRA患者に, MTXとcsDMARDの併用療法はMTX単独療法に比して有用か?

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)				エビデンスの確実性 (GRADE)	重要性
研究数 [文献番号]	研究 デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の 検討	患者数		効果			
							csDMARDs追 加	コントロール 群	RR/MD (95%CI)			
推奨に用いたエビデンスプロファイル												
MTX+IGU vs MTX												
DAS28CRP寛解 (24週)												
1[1]	ランダム化 試験	深刻でない	評価不可	深刻でない	深刻 ^{#1}	なし	45/164 (27.4%)	15/88 (9.1%)	RR 3.02 (1.49~6.11)		⊕⊕⊕○ 中	重大
ACR50達成 (24週)												
1[1]	ランダム化 試験	深刻でない	評価不可	深刻でない	深刻 ^{#1}	なし	63/164 (38.4%)	14/88 (15.9%)	RR 2.41 (1.44~4.05)		⊕⊕⊕○ 中	重大
HAQ (24週)												
1[1]	ランダム化 試験	深刻でない	評価不可	深刻でない	深刻 ^{#2}	なし	164	88	MD -0.38 (-0.51~-0.25)		⊕⊕⊕○ 中	重大
重篤な副作用 (24週)												
1[1]	ランダム化 試験	深刻でない	評価不可	深刻でない	非常に深刻 ^{#3}	なし	5/164 (3.0%)	3/88 (3.4%)	RR 0.89 (0.22~3.65)		⊕⊕○○ 低	重大
ACR20達成 (24週)												
1[1]	ランダム化 試験	深刻でない	評価不可	深刻でない	深刻 ^{#1}	なし	114/164 (69.5%)	27/88 (30.7%)	RR 2.27 (1.63~3.15)		⊕⊕⊕○ 中	重大
ACR70達成 (24週)												
1[1]	ランダム化 試験	深刻でない	評価不可	深刻でない	深刻 ^{#1}	なし	28/164 (17.1%)	5/88 (5.7%)	RR 3.00 (1.20~7.51)		⊕⊕⊕○ 中	重大
MTX, サラゾスルファピリジン, プシラミンの3剤併用 vs MTX, TNF阻害薬の2剤併用												
DAS28CRP (52週)												
1[2]	観察研究	深刻 ^{#4}	評価不可	深刻でない	深刻 ^{#2}	なし	72	40	MTX, サラゾスルファピリジン, プシラミンのうちいずれかの単剤治療に不応答(DAS28>3.2)なRA患者を対象とし、3剤併用群(n=72)とTNF阻害薬併用群(n=40)を比較した。投与開始52週後のDAS28に有意な差は示さなかった。(3剤併用: 3.39±1.43, TNF阻害薬併用: 3.05±1.43, p=0.39)		⊕○○○ 非常に低	重大

mTSS(48週)

1[2]	観察研究	深刻 ^{#4}	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#2}	なし	72	40	MTX, サラソルスルファピリジン, プシラミンのうちいずれかの単剤治療に不応答(DAS28>3.2)なRA患者を対象とし、3剤併用群(n=72)とTNF阻害薬併用群(n=40)を比較した。投与開始48週後のmTSSの変化に有意な差は示さなかった。(3剤併用: 4.14±6.63, TNF阻害薬: 3.82±8.37, p=0.87)	⊕○○○ 非常に低	重大
------	------	------------------	-------	-------	------------------	----	----	----	--	--------------	----

MTX, TACの2剤併用

DAS28ESR寛解、低疾患活動性(52週)

1[3]	観察研究	非常に深刻 ^{#5}	評価不可	深刻でない	深刻 ^{#2}	なし	19	-	MTXに効果不十分なRA患者にタクロリムスを追加併用した症例を対象とし、投与開始52週後の寛解が0例(0.0%)から3例(15.8%)、LDAが1例(5.3%)から2例(10.5%)という改善が示された。	⊕○○○ 非常に低	重大
------	------	---------------------	------	-------	------------------	----	----	---	--	--------------	----

MTX, タクロリムスの2剤併用 vs MTX単剤もしくはMTX, タクロリムス以外のcsDMARDsの2剤併用

DAS28CRPの変化量(28週)

1[4]	観察研究	深刻 ^{#4}	評価不可	深刻 ^{#6}	深刻 ^{#2}	なし	128	471	MTXに効果不十分なRA患者を対象とし、投与開始28週以降にタクロリムス併用群(n=128)とMTX単剤もしくはMTX, タクロリムス以外のcsDMARDs併用群(n=471)を比較し、タクロリムス併用群に有意な有効性が示された。(タクロリムス併用: 4.54→3.62, : MTX±タクロリムス以外のcsDMARDs併用: 4.12→3.61, p<0.05)	⊕○○○ 非常に低	重大
------	------	------------------	------	------------------	------------------	----	-----	-----	--	--------------	----

#1.総サンプル数、イベント数が少ない

#2.総サンプル数が少ないため

#3.RRの95%信頼区間の下限と上限がそれぞれ、『相当な利益』と見なされる基準RR<0.75と『相当な害』と見なされる基準RR>1.25の双方を含んでいる。

#4.組み入れはランダム化されていない

#5.対照群が設定されていない。組み入れはランダム化されていない

#6.対照群にTAC以外のcsDMARDsを併用している症例を含むため

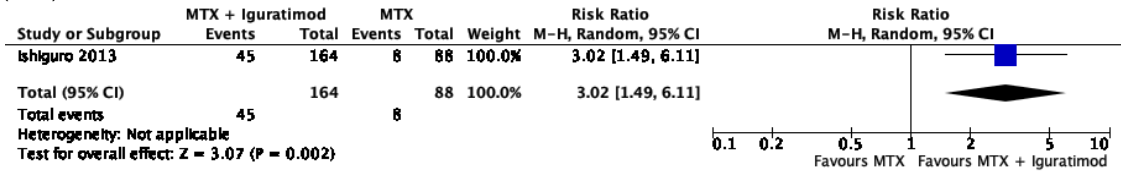
書誌情報

1. Ishiguro N et al. *Modern rheumatology* 2013;23:430-39
2. Matsuno H et al. *Modern rheumatology* 2016;26:51-6
3. Kanzaki T et al. *Rheumatology international* 2013;33:871-7
4. Kitahama M et al. *Modern rheumatology* 2013;23:788-93

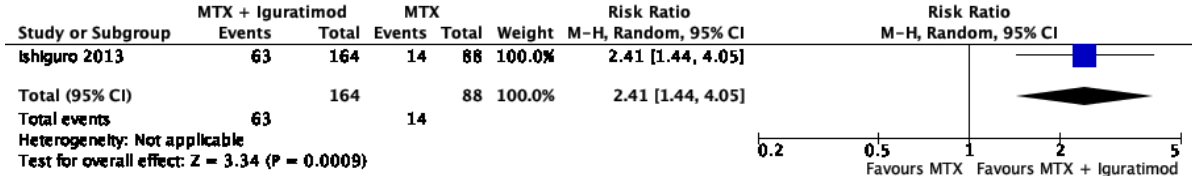
資料D RA CQ3 フォレストプロット

MTX+IGU vs MTX

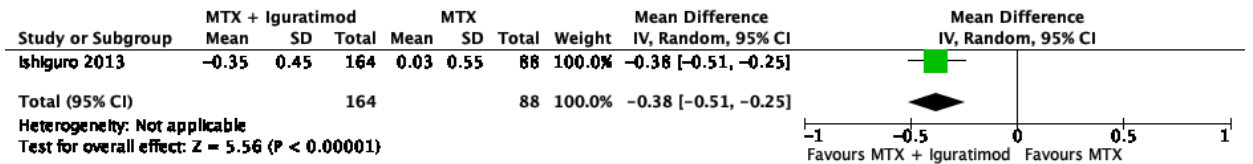
DAS28CRP寛解 (24週)



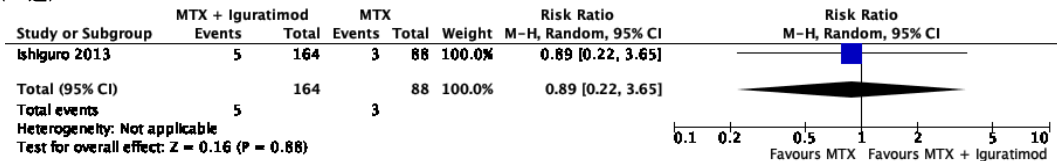
ACR50達成 (24週)



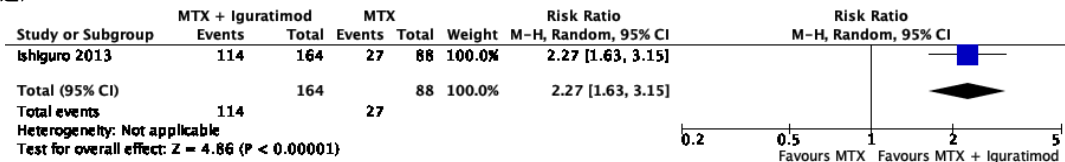
HAQ (24週)



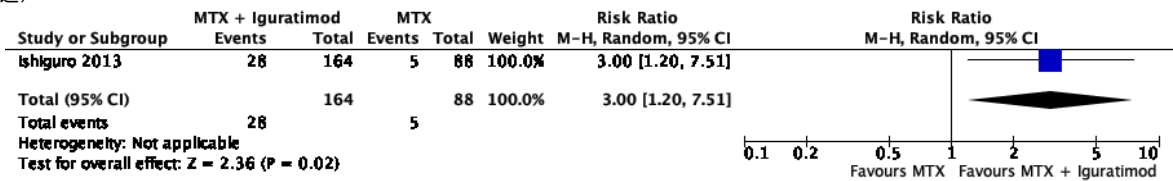
重篤な副作用 (24週)



ACR20達成 (24週)



ACR70達成 (24週)



資料A RA CQ4 文献検索式 (PubMed)

No.	検索式	検索件数
#1	"arthritis, rheumatoid"[mh]	122,807
#2	((rheumatoid[tiab] OR reumatoid[tiab] OR revmatoid[tiab] OR rheumat*[tiab] OR reumat*[tiab] OR revmat*[tiab]) AND (arthritis[tiab] OR artritis[tiab] OR arthrit*[tiab] OR artrit*[tiab] OR diseas*[tiab] OR condition*[tiab] OR nodule*[tiab]))	173,912
#3	(felty*[tiab] AND syndrome[tiab])	772
#4	(caplan*[tiab] AND syndrome[tiab])	150
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	208,228
#6	"methotrexate"[mh] OR methotrexate[tiab] OR methotrexate*[tiab] OR metotrexate[tiab] OR MTX[tiab] OR Otrexup[tiab] OR RediTrex[tiab] OR Rasuvo[tiab] OR Metoject[tiab] OR MJK-101[tiab] OR MJK101[tiab]	60,740
#7	"injections"[mh] OR inject*[tiab] OR subcutaneous*[tiab]	1,092,208
#8	#6 AND #7	6,194
#9	("randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "clinical trial"[pt] OR "drug therapy"[sh] OR randomly[tiab] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT ("case reports"[pt] OR "case report*[tiab] OR "case series"[tiab]) NOT ((animals[mh]) NOT (humans[mh]))	4,618,549
#10	#5 AND #8 AND #9	794
#11	#10 AND 1900/1/1:2022/6/30[dp]	776

検索日 2022/10/14

資料A RA CQ4 文献検索式 (Cochrane)

No.	検索式	検索件数
#1	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees	6,535
#2	((rheumatoid OR reumatoid OR revmatoid OR rheumat* OR reumat* OR revmat*) AND (arthritis OR arthritis OR arthrit* OR artrit* OR diseas* OR condition* OR nodule*)):ti,ab	20,946
#3	caplan* syndrome:ti,ab	4
#4	felty* syndrome:ti,ab	5
#5	#1 or #2 or #3 or #4	21,785
#6	MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees	4,374
#7	(methotrexate OR metotrexate OR MTX OR Otrexup OR RediTrex OR Rasuvo OR Metoject OR MJK-101 OR MJK101):ti,ab	12,024
#8	#6 or #7	12,819
#9	MeSH descriptor: [Injections] explode all trees	23,490
#10	inject*:ti,ab	99,632
#11	subcutaneous*:ti,ab	31,506
#12	#9 or #10 or #11	128,812
#13	#8 AND #12	2,227
#14	#5 AND #13	1,310
#15	("randomized controlled trial":pt OR "controlled clinical trial":pt OR "clinical trial":pt OR [mh "drug therapy"] OR randomly:ti,ab OR randomized:ti,ab OR " randomised":ti,ab OR placebo:ti,ab OR trial:ti,ab OR groups:ti,ab) NOT ("case reports":pt OR "case" NEXT report*:ti,ab OR "case series":ti,ab) NOT ([mh animals] NOT [mh humans])	1,471,675
#16	#14 AND #15 with Publication Year from 1900 to 2022, in Trials	1,258

検索日 2022/10/15

No.	検索式	検索件数
#1	rheumatoid arthritis'/exp OR 'rheumatoid arthritis'	267,738
#2	(rheumatoid:ti,ab OR reumatoid:ti,ab OR revmatoid:ti,ab OR rheumat*:ti,ab OR reumat*:ti,ab OR revmat*:ti,ab) AND (arthritis:ti,ab OR artrit:ti,ab OR arthrit*:ti,ab OR artrit*:ti,ab OR diseases*:ti,ab OR condition*:ti,ab OR nodule*:ti,ab)	273,844
#3	felty*:ti,ab AND syndrome:ti,ab	890
#4	caplan*:ti,ab AND syndrome:ti,ab	196
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	347,283
#6	methotrexate'/exp	202,956
#7	methotrexate*:ti,ab OR methotrexate:ti,ab OR metotrexate:ti,ab OR MTX:ti,ab OR Otrexup:ti,ab OR RediTrex:ti,ab OR Rasuvo:ti,ab OR Metoject:ti,ab OR MJK-101:ti,ab OR MJK101:ti,ab	83,380
#8	#6 OR #7	212,026
#9	injections'/exp	176,586
#10	inject*:ti,ab OR subcutaneous*:ti,ab	1,274,537
#11	#9 OR #10	1,300,950
#12	#8 AND #11	10,691
#13	#5 AND #12	3,681
#14	'randomized controlled trial'/de	733,373
#15	'controlled clinical trial'/de	438,212
#16	random*:ti,ab,tt	1,843,495
#17	'randomization'/de	95,175
#18	'intermethod comparison'/de	290,509
#19	placebo:ti,ab,tt	348,882
#20	compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt	599,862
#21	(evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)	2,580,054
#22	(open NEXT/1 label):ti,ab,tt	100,741
#23	((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt	263,579
#24	'double blind procedure'/de	200,188
#25	(parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt	30,219
#26	(crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt)	118,898
#27	((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt	430,232
#28	(assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt)	459,812
#29	(controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt	428,986
#30	(volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt)	273,900
#31	'human experiment'/de	597,447
#32	trial:ti,tt	377,893
#33	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	5,979,812
#34	((((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt))	2,931
#35	('cross - sectional study'/de NOT ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt))	345,643
#36	('case control*:ti,ab,tt AND random*:ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt))	20,276
#37	'systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)	223,783
#38	(nonrandom*:ti,ab,tt NOT random*:ti,ab,tt)	18,147
#39	'random field*':ti,ab,tt	2,756
#40	('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt	1,589
#41	(review:ab AND review:it) NOT trial:ti,tt	1,019,919
#42	'we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)	43,989
#43	'update review':ab	127
#44	(databases NEAR/5 searched):ab	57,979
#45	((rat:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murine:ti,tt OR sheep:ti,tt OR lambs:ti,tt OR pigs:ti,tt OR piglets:ti,tt OR rabbit:ti,tt OR rabbits:ti,tt OR cat:ti,tt OR cats:ti,tt OR dog:ti,tt OR dogs:ti,tt OR cattle:ti,tt OR bovine:ti,tt OR monkey:ti,tt OR monkeys:ti,tt OR trout:ti,tt OR marmoset*:ti,tt) AND 'animal experiment'/de)	1,176,600
#46	('animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de))	2,469,163
#47	#34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46	4,091,896
#48	#33 NOT #47	5,293,004
#49	#13 AND #48	1,484
#50	#49 AND [1900-2022]/py	1,484

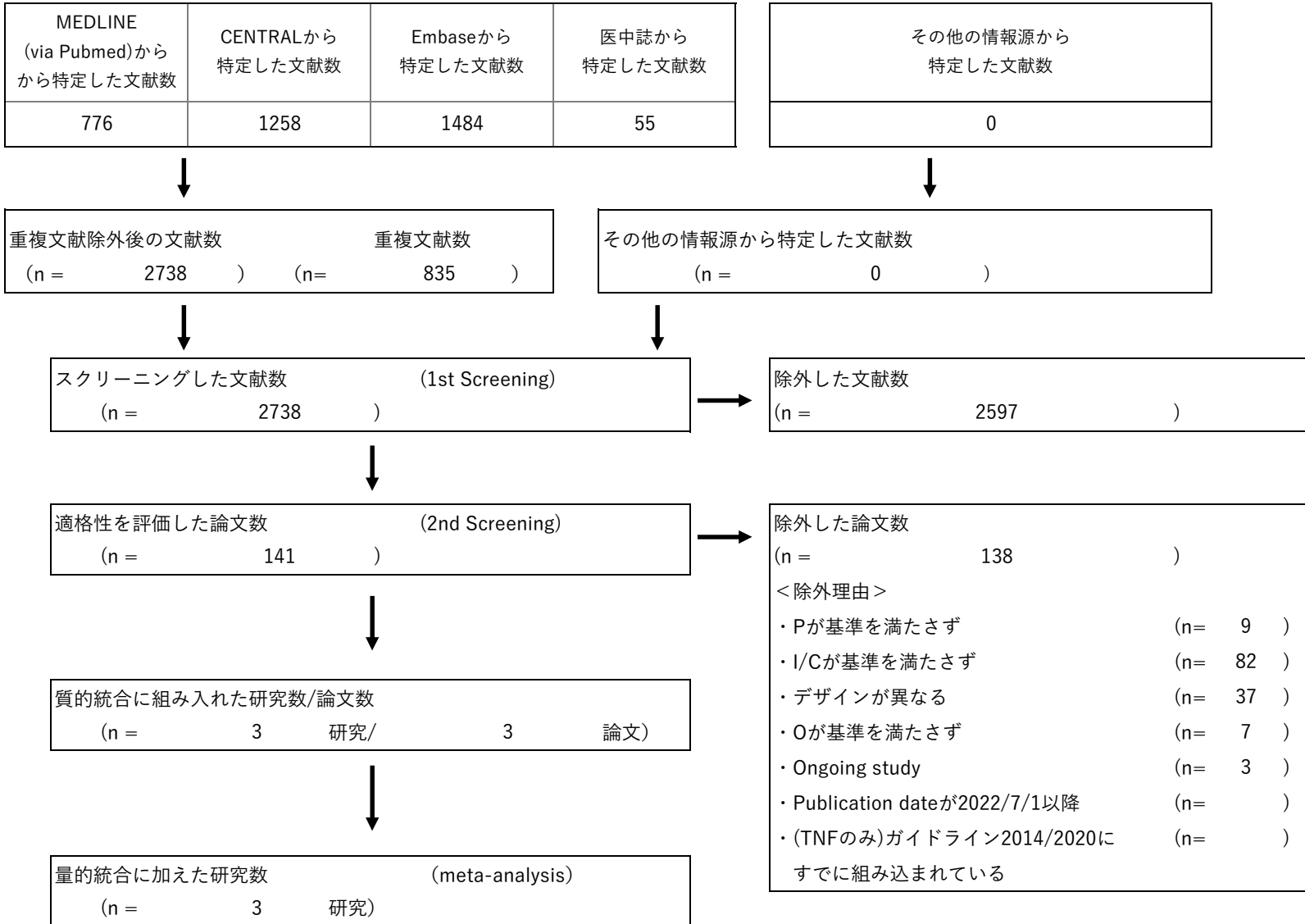
資料A RA CQ4 文献検索式 (医中誌)

No.	検索式	検案件数
#1	関節リウマチ/TH or “関節リウマチ”/TA or “rheumatoid arthritis”/TA	109,409
#2	Methotrexate/TH or "MTX/TA" or "メトト"/TA or "メソト/TA" or "メトジェクト"/TA or "Otrexup"/TA or "RediTrex"/TA or "Rasuvo"/TA or "Metoject"/TA or "MJK-101"/TA or "MJK101"/TA	22,540
#3	注射/TH or "注射"/TA or 皮下注射/TH or "皮下注射"/TA	99,749
#4	#2 AND #3	1,200
#5	#1 AND #4	267
#6	#5 and DT=1900:2022	267
#7	#6 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH)	13
#8	#6 and (RD=メタアナリシス,診療ガイドライン)	0
#9	#6 and (メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/ TA or 診療ガイドライン/ TA)	2
#10	#7 or #8 or #9	13
#11	#6 and 介入研究/TH	52
#12	#6 and (RD=ランダム化比較試験)	8
#13	#6 and (介入研究/TA or 臨床試験/TA or ランダム化比較試験/TA or 無作為化比較試験/TA or 第I相試験/TA or 第II相試験/TA or 第III相試験/TA or 第IV相試験/TA or 非劣性試験/TA or 同等性試験/TA or ランダム割付/TA)	17
#14	(#11 or #12 or #13) not #10	55




検索日 2022/10/8

資料B RA CQ4 文献検索フローチャート

CQ番号	RA CQ4
------	--------












資料C RA CQ4 バイアスのリスク(ACR50)

Intention-to-treat	Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
	2 DAS_ACR	Islam 2013	NA	NA	NA	1	!	!	!	-	+	-	 Low risk
	3 DAS_ACR	Tanaka 2022	NA	NA	NA	1	+	+	+	+	+	+	 Some concerns  High risk

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

資料C RA CQ4 バイアスのリスク(ΔHAQ)

<u>Intention-to-treat</u>	<u>Unique ID</u>	<u>Study ID</u>	<u>Experimental</u>	<u>Comparator</u>	<u>Outcome</u>	<u>Weight</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Overall</u>	
	3 HAQ	Tanaka 2022	NA	NA	NA	1							 Low risk
													 Some concerns
													 High risk
													D1 Randomisation process
													D2 Deviations from the intended interventions
													D3 Missing outcome data
													D4 Measurement of the outcome
													D5 Selection of the reported result

資料C RA CQ4 バイアスのリスク(Serious adverse event)

Intention-to-treat	Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
	1 SAE	Braun 2008	NA	NA	NA	1							Low risk
	3 SAE	Tanaka 2022	NA	NA	NA	1							Some concerns

High risk

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

資料C RA CQ4 バイアスのリスク(Serious infection)

Intention-to-treat

<u>Unique ID</u>	<u>Study ID</u>	<u>Experimental</u>	<u>Comparator</u>	<u>Outcome</u>	<u>Weight</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Overall</u>
3 Serious infec	Tanaka 2022	NA	NA	NA	1	+	+	+	+	+	+

-  Low risk
-  Some concerns
-  High risk

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

資料C RA CQ4 バイアスのリスク(Retention rate)

Intention-to-treat

<u>Unique ID</u>	<u>Study ID</u>	<u>Experimental</u>	<u>Comparator</u>	<u>Outcome</u>	<u>Weight</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Overall</u>
3 Retention	Tanaka 2022	NA	NA	NA	1	+	+	+	+	+	+

- + Low risk
- ! Some concerns
- High risk

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

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	MTX sc	MTX po	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Outcomes used for the recommendation

ACR50 (12-24w)

2	randomised trials	very serious ^{a,b,c}	not serious	not serious	serious ^d	none	55/98 (56.1%)	45/95 (47.4%)	RR 1.23 (1.01 to 1.50)	109 more per 1,000 (from 5 more to 237 more)	⊕○○○ Very low	CRITICAL ^f
---	-------------------	-------------------------------	-------------	-------------	----------------------	------	---------------	---------------	---------------------------	---	------------------	-----------------------

HAQ-DI (12w)

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^e	none	50	48	-	MD 0 (0.22 lower to 0.22 higher)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL ^f
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	----	----	---	-------------------------------------	------------------	-----------------------

SAE

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^e	none	0/52 (0.0%)	0/50 (0.0%)	not estimable		⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL ^f
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	-------------	-------------	---------------	--	------------------	-----------------------

Serious infection

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^e	none	0/52 (0.0%)	0/50 (0.0%)	not estimable		⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL ^f
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	-------------	-------------	---------------	--	------------------	-----------------------

Retention rate

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^e	none	50/52 (96.2%)	48/50 (96.0%)	RR 1.00 (0.93 to 1.08)	0 fewer per 1,000 (from 67 fewer to 77 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL ^f
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	---------------	---------------	---------------------------	---	------------------	-----------------------

CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio

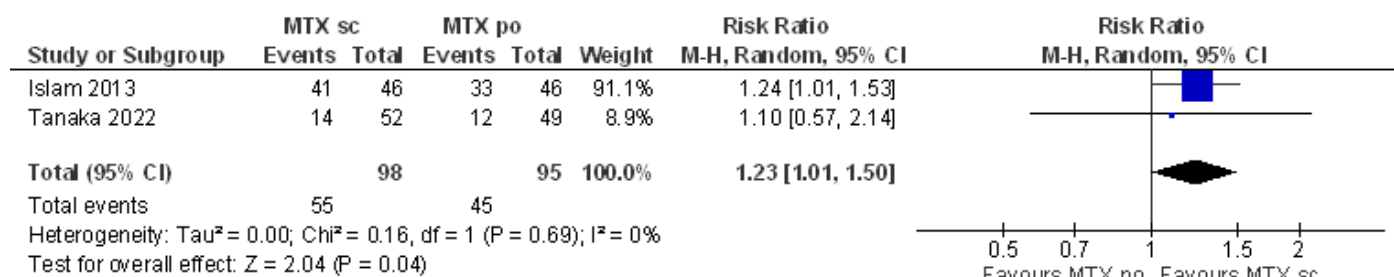
Explanations

- Lack of blinding of patients
- Disparity in observation periods
- Insufficient blinding of caregivers/outcome assessors/data analysts
- The 95% confidence interval of risk ratio include decision thresholds of 1.25
- The total sample size and the total number of the events are small
- Outcome used for the recommendation

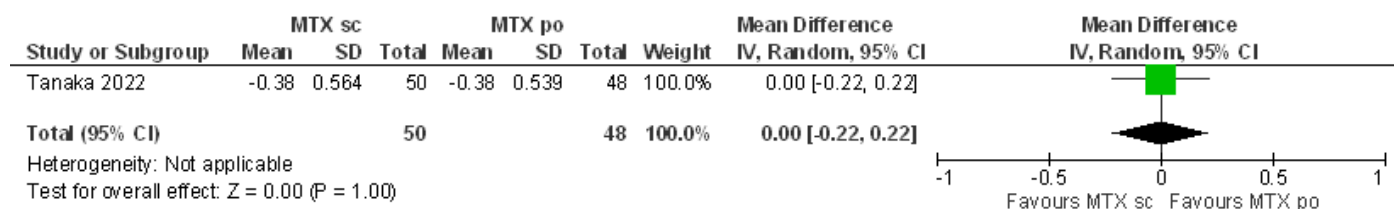
資料 E RA CQ4 フォレストプロット

Outcomes used for the recommendation

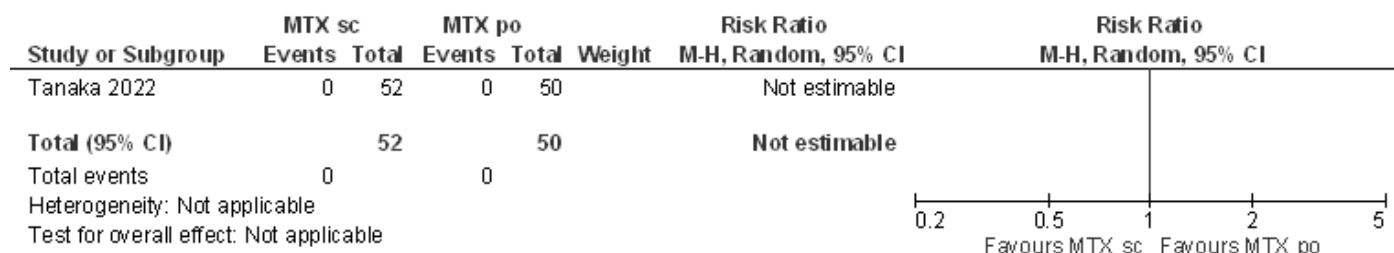
ACR50 (12-24w)



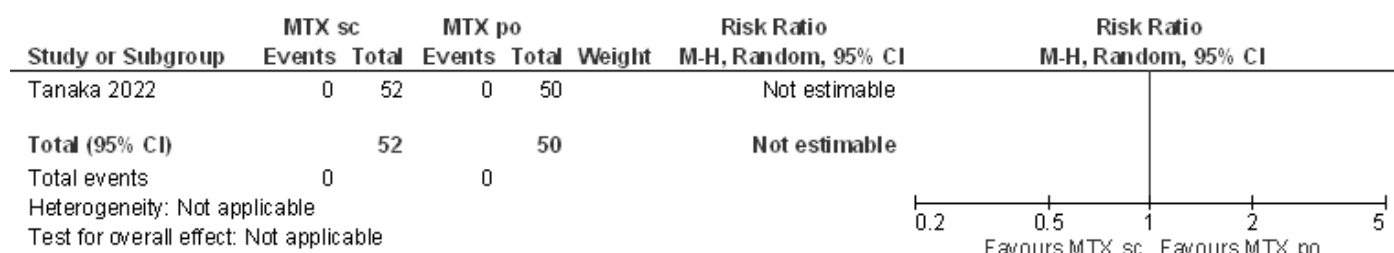
ΔHAQ-DI (12w)



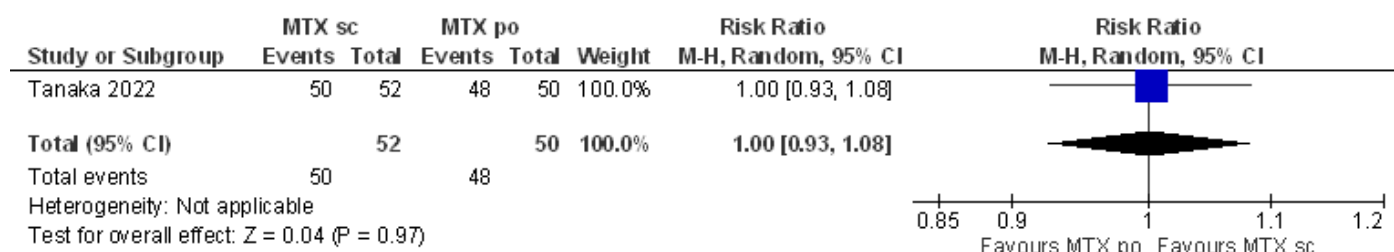
SAE



Serious infection



Retention rate



資料 F RA CQ4 Evidence to Decision テーブル

CQ (No.PICO)

RA CQ4 : 疾患活動性を有する RA 患者に, MTX 皮下注射は MTX 内服と比べ有用か?

患者 : 疾患活動性を有する RA 患者

介入 : MTX 皮下注射

対照 : MTX 内服

主要アウトカム (重大) : ACR50、HAQ 変化量、重篤な有害事象、重篤な感染症、継続率

背景 : 葉酸代謝拮抗剤であるメトトレキサート(MTX)はわが国においても関節リウマチ(RA)治療の中心的薬剤である。MTX 皮下注射製剤は 2022 年に保険収載されており、その効果および副作用について MTX 内服と比較・検討することは臨床上重要である。

基準 1. 問題 この問題は優先事項か?		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく, いいえ <input type="radio"/> おそらく, はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	葉酸代謝拮抗剤であるメトトレキサート(MTX)はわが国においても関節リウマチ(RA)治療の中心的薬剤である。MTX 皮下注射製剤は 2022 年に保険収載されており、その効果および副作用について MTX 内服と比較・検討することは臨床上重要である。	
基準 2. 望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものか?		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	MTX 内服投与に対する MTX 皮下注射群では 重大なアウトカムとして 1. ACR50(12~24 週)に関する介入群(皮下注射)の絶対効果は 1000 人当たり 109(5~237)人増加、相対効果は RR 1.23(1.01~1.50)であった。 2. ΔHAQ-DI(12 週)に関する介入群(皮下注射)の絶対効果は、0(-0.22~0.22)であった。	

	<p>3. 継続率(12週)に関する介入群(皮下注射)の絶対効果は、1000人当たり0(-67~77)人増加、相対効果は1.00(0.93~1.08)であった。</p> <p>以上より、望ましい効果は皮下注の方が内服より高く、その程度は小さいとした。</p>	
--	---	--

基準 3. 望ましくない効果 予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>MTX 内服投与に対する MTX 皮下注射群では重大なアウトカムとして</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 重篤な副作用は両群とも 0 件であった 2. 重篤な感染症は両群とも 0 件であった。 <p>以上より、望ましくない効果の差はわずかであるとした。</p>	<p>国内第Ⅲ相臨床試験では安全性に関して MTX 皮下注 7.5mg/週群(52例)と経口 8 mg/週群(50例)における 12 週間での群間比較が示されている。いずれかの群で 5%以上認められた有害事象は、上咽頭炎(皮下注 4/52(7.7%), 経口 6/50(12.0%))、関節リウマチ(皮下注 4/52(7.7%), 経口 3/50(6.0%))、口内炎(皮下注 3/52(5.8%), 経口 3/50(6.0%))、悪心(皮下注 2/52(3.8%), 経口 7/50(14.0%))、便秘(皮下注 1/52(1.9%), 経口 3/50(6.0%))、下痢(皮下注 0/52, 経口 3/50(6.0%))、湿疹(皮下注 0/52, 経口 3/50(6.0%))であり、悪心などの消化管障害が皮下注群で少ない傾向を認めた。[1]</p>

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

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input checked="" type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 採用研究なし	<p>重大なアウトカムにおける介入の効果が異なる方向を向いているため、アウトカム全般のエビデンスの確実性は最も低いものを採用し、「非常に低」とした。</p>	

基準 5. 価値観 人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	関節リウマチ診療ガイドライン 2020 作成時に実施したリウマチ友の会を対象としたアンケート結果を参照とした。一般的な患者は関節炎改善と重篤な有害事象の両者に価値をおくと考えられ、アウトカムに対する価値観の重要性に関するばらつきは少ないものと考えられる。	主要なアウトカムは、リウマチ専門医の同意度の高い治療法 の意思決定に重大なアウトカムを選択しており、価値観にお ける重要な不確実またはばらつきはおそらくないとする。 『RA 診療ガイドライン 2020』 9 ページ 表 2 参照
基準 6. 効果のバランス 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input checked="" type="radio"/> おそらく介入が優れている <input type="radio"/> 介入が優れている <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	望ましい効果では皮下注射群の ACR50 達成の RR が有意に 高く、望ましくない効果では、望ましい効果と望ましくない 効果のバランスは、皮下注射(介入)群がおそらく優れてい る。	重大なアウトカムの NNT は ACR50 が 9.2、NNH は重篤な 副作用、重篤な感染症ともに 0 件で計算不能であった。
基準 7. 費用対効果 その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらを支持するか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input checked="" type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 採用研究なし	QALY など費用対効果を検討した論文、エビデンスはない。	MTX2 mgの薬価は 149.30 円/カプセル (2023 年 5 月現在) であり、MTX 皮下注射製剤 7.5 mgの薬価は 1797.00 円/筒 である。 MTX 経口 8 mg/週と皮下注 7.5 mg/週で比較すると、経口 2388.80 円/4 週、皮下注 7188.00 円/4 週となり、経口剤 の方が安価である。

基準 8. 必要資源量 資源利用はどの程度大きい？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きな増加 <input checked="" type="radio"/> 中等度の増加 <input type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない		<p>皮下注射製剤では自己注射を行う場合、保険診療として在宅自己注射指導管理料 650 点/月が必要となる。他、注射手技の習得と、医療廃棄物の管理の必要がある。</p> <p>自己注射を行うことで、通院回数や検査回数に違いは生じない。</p>
基準 9. 容認性 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない		<p>患者の自己負担額は高価となるものの、好ましい効果と好ましくない効果のバランスからは、MTX 皮下注射は患者および臨床医にとって妥当な選択肢と考える。競合する内服製剤の製造販売者は反対する可能性がある。</p>
基準 10. 実行可能性 その介入は実行可能か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない		<p>いずれの薬剤も保険診療で投与可能である。</p>

参考文献

1. 医薬品医療機器総合機構. メトジェクト_日本メダック株式会社_審査報告書

資料A RA CQ5 文献検索式(SZP)

検索式

#1 arthritis rheumatoid[MeSH Major Topic] AND Sulfasalazine[MeSH Major Topic]

#2 treatment outcome[MeSH Terms]

#3 #1 AND #2

#4 #1 AND #2 Filters: Humans

#1 (関節リウマチ/TH or 関節リウマチ/AL)

#2 (Sulfasalazine/TH or salazosulfapyridine/AL)

#3 #1 and #2

#4 (#3) and (LA=日本語,英語 PT=会議録除く CK=ヒト PDAT=//:2004/12/31)

#5 (#4) and (RD=メタアナリシス,ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験,比較研究,診療ガイドライン)

#6 (疫学的方法/TH or 疫学的方法/AL)

#7 #4 and #6

#8 #5 or #7

#9 有効/AL or 有効性/AL

#10 (治療成績/TH or 治療成績/AL)

#11 機能評価/AL or 評価/AL

#12 疾患活動性/AL

#13 有害性/AL or 有害事象/AL

#14 (安全性/TH or 安全性/AL)

#15 骨びらん/AL or (びらん/TH or びらん/AL)

#16 関節破壊/AL or (骨疾患/TH or 骨破壊/AL)

#17 関節裂隙狭小化/AL

#18 #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17

#19 #4 and #18

#20 SASP/TH or salazosulfapyridine/TH or sulfasalazine/TH or サラゾピリン/TH or サラゾスルファピリジン/TH

#21 #19 and #20

#22 #8 or #21

資料A RA CQ5 文献検索式(BUC)

検索式

#1 arthritis rheumatoid[MeSH Major Topic]

#2 (cysteine[MeSH Terms]) OR bucillamine

#3 #1 AND #2

#4 #1 AND #2 Filters: Humans

#1 (関節リウマチ/TH or 関節リウマチ/AL)

#2 (Bucillamine/TH or ブシラミン/AL)

#3 #1 and #2

#4 (#3) and (LA=日本語,英語 PT=会議録除く CK=ヒト PDAT=2005/01/01:2012/08/31)

#5 (#4) and (RD=メタアナリシス,ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験,比較研究,診療ガイドライン)

#6 (疫学的方法/TH or 疫学的方法/AL)

#7 #4 and #6

#8 #5 or #7

#9 bucillamine/TH or ブシラミン/TH or ブシラント/TH or トーワ/TH or ブシレート/TH or リマチル/TH or レマルク/TH

#10 #4 and #9

#11 #8 or #10

資料A RA CQ5 文献検索式(TAC)

検索式

#1 arthritis rheumatoid[MeSH Major Topic]

#2 tacrolimus[MeSH Terms]

#3 #1 AND #2

#1 (関節リウマチ/TH or 関節リウマチ/AL) [70,037件]

#2 タクロリムス/AL or (Tacrolimus/TH or tacrolimus/AL) [8,584件]

#3 #1 and #2 [709件]

#4 (#3) and (LA=日本語, 英語 PT=会議録除く CK=ヒト PDAT=2005/01/01:2012/08/31) [296件]

#5 (#4) and (RD=メタアナリシス, ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験, 比較研究, 診療ガイドライン) [18件]

#6 (疫学的方法/TH or 疫学的方法/AL) [614,690件]

#7 #4 and #6 [56件]

#8 タクロリムス/TI or tacrolimus/TI or TCR/TI or FK506/TI or プログラフ/TI [6,755件]

#9 #4 and #8 [89件]

#10 #7 or #9 [114件]

資料A RA CQ5 文献検索式(IGU)

検索式

#1 arthritis rheumatoid[MeSH Major Topic]

#2 iguratimod[MeSH Major Topic]

#3 #1 AND #2

#4 T-614[MeSH Major Topic]

#5 #1 AND #4

#1 (関節リウマチ/TH or 関節リウマチ/AL)

#2 イグラチモド/AL or (Igurati-mod/TH or igurati-mod/AL)

#3 #1 and #2

#4 (#3) and (LA=日本語,英語 PT=会議録除く CK=ヒト PDAT=2005/01/01:2012/08/31)

#5 (#4) and (RD=メタアナリシス,ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験,比較研究,診療ガイドライン)

#6 (疫学的方法/TH or 疫学的方法/AL)

#7 #4 and #6

資料A RA CQ5 文献検索式(LEF)

検索式

#1 arthritis rheumatoid[MeSH Major Topic]

#2 leflunomide[MeSH Major Topic]

#3 #1 AND #2

#4 Japanese[MeSH Terms]

#5 #1 AND #4

#1 (関節リウマチ/TH or 関節リウマチ/AL)

#2 レフルノミド/AL or (Leflunomide/TH or leflunomide/AL)

#3 #1 and #2

#4 (#3) and (LA=日本語,英語 PT=会議録除く CK=ヒト PDAT=2005/01/01:2012/08/31)

#5 (#4) and (RD=メタアナリシス,ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験,比較研究,診療ガイドライン)

#6 (疫学的方法/TH or 疫学的方法/AL)

#7 #4 and #6

資料A RA CQ5 文献検索式 (Gold)

検索式

#1 gold sodium thiomalate[MeSH Major Topic]

#2 gold[MeSH Major Topic]

#3 #1 or #2

#4 arthritis rheumatoid[MeSH Major Topic]

#5 #3 AND #4 Filters:Humans

#1 (関節リウマチ/TH or 関節リウマチ/AL)

#2 金製剤/AL

#3 ((金/TH or 金/AL) and (SH=治療的利用))

#4 ((金化合物/TH or 金化合物/AL) and (SH=治療的利用))

#5 ((有機金化合物/TH or 有機金化合物/AL) and (SH=治療的利用))

#6 シオゾール/AL or ("Gold Sodium Thiomalate"/TH or "Gold Sodium Thiomalate"/AL)

#7 リドーラ/AL or (Auranofin/TH or auranofin/AL)

#8 #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7

#9 #1 and #8

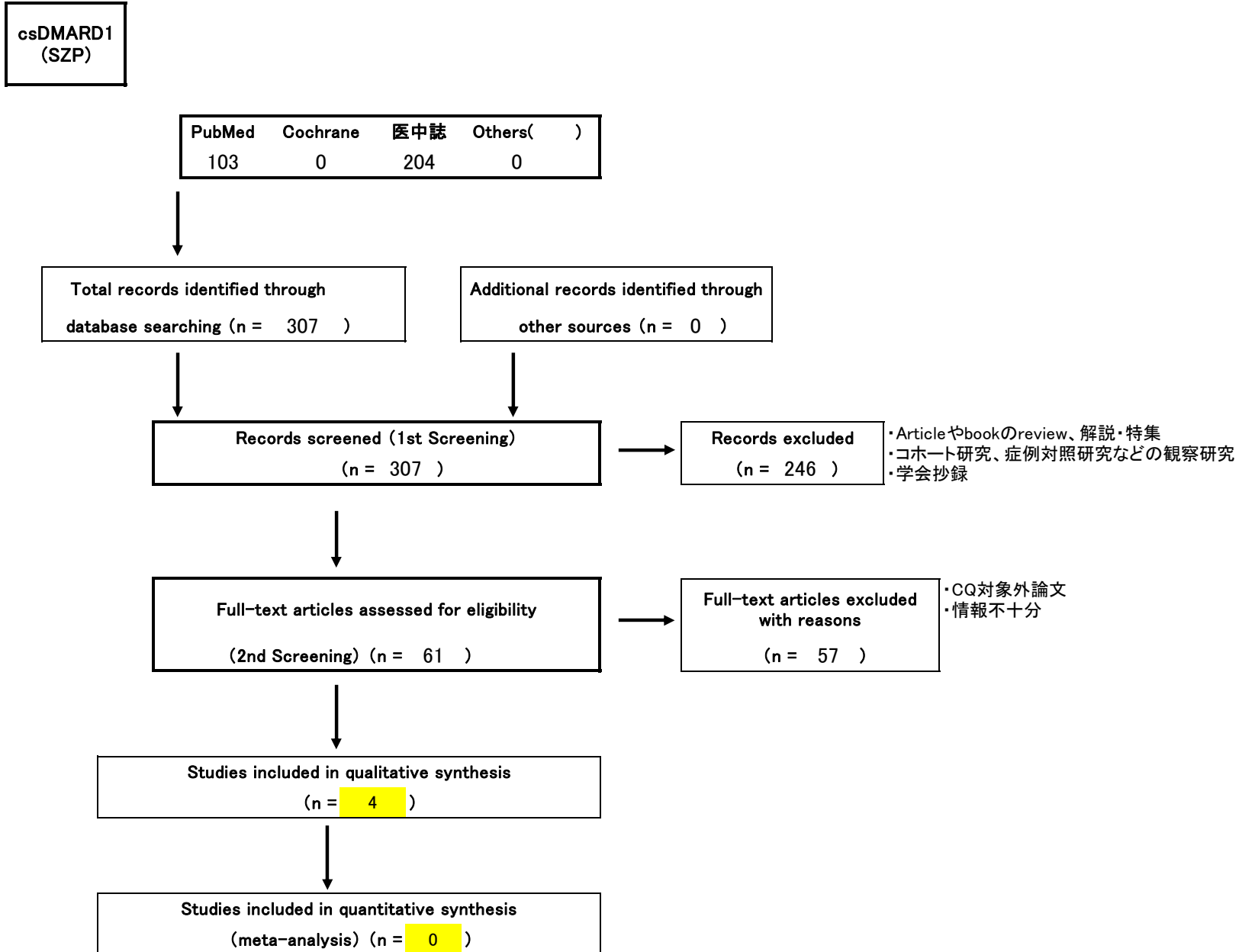
#10 金製剤/TL or シオゾール/TL or リドーラ/TL or auranofin/TL

#11 #1 and #10

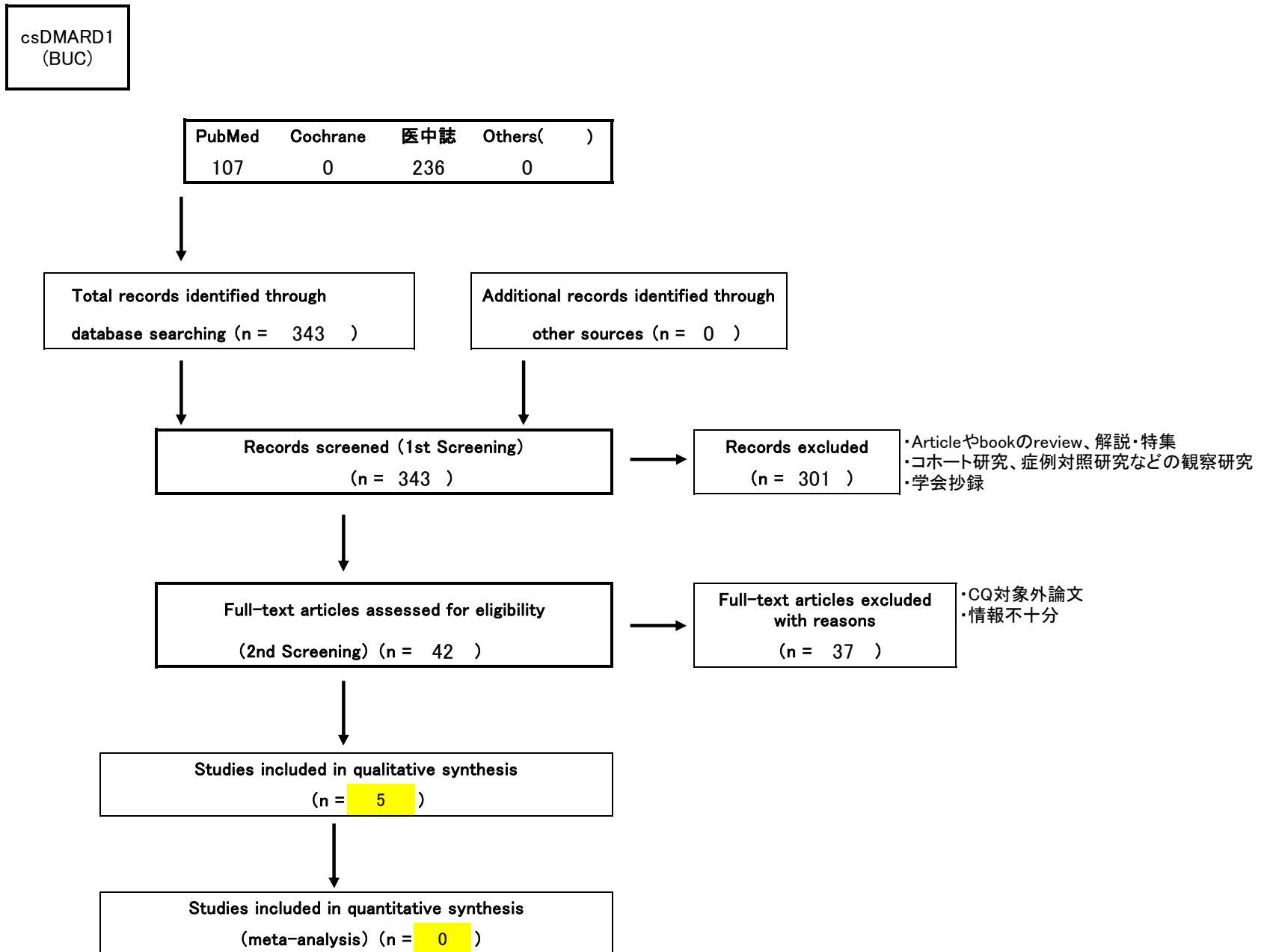
#12 #9 or #11

#13 (#12) and (LA=日本語,英語 PT=会議録除く CK=ヒト PDAT=//:2004/12/31)

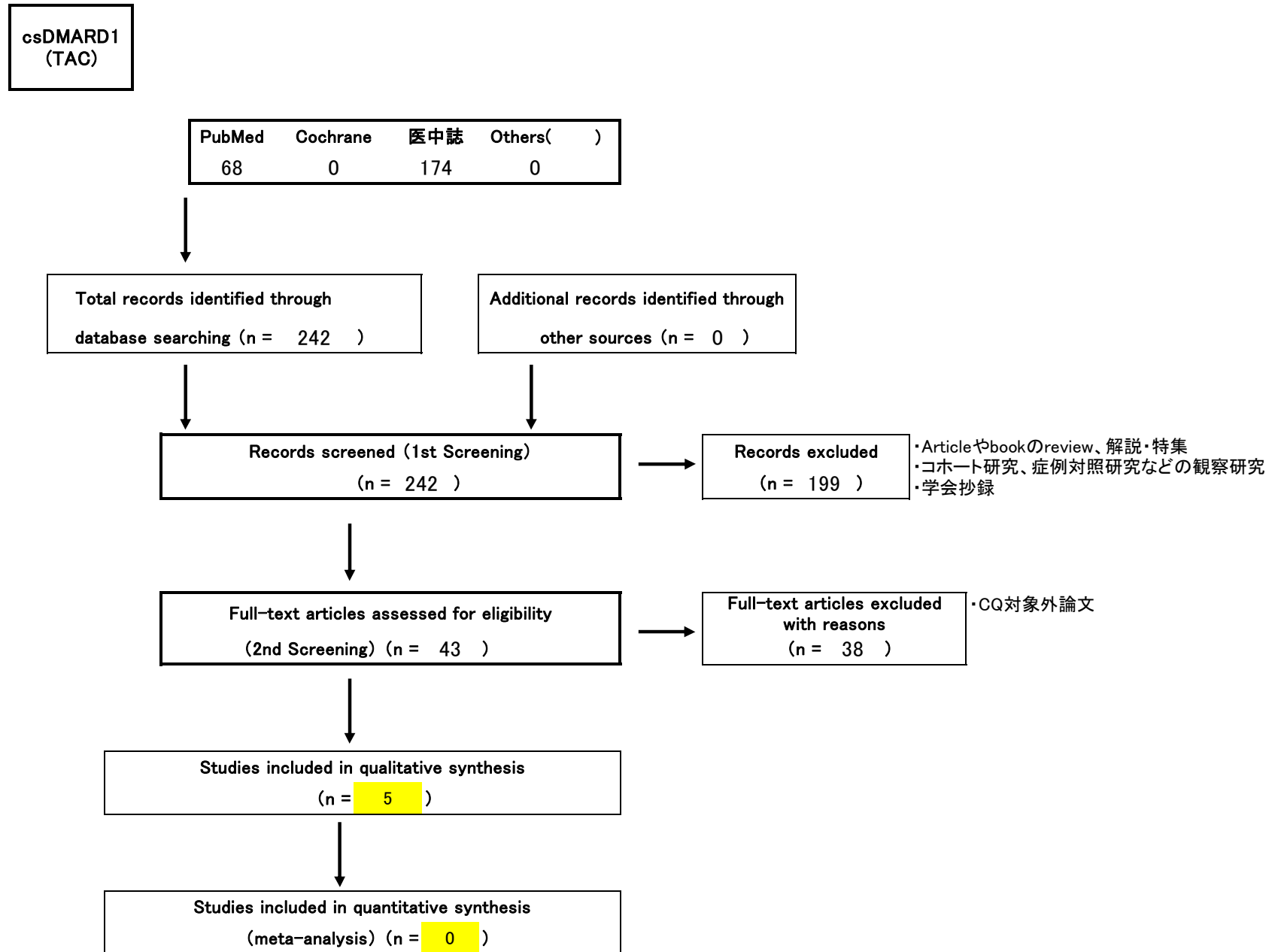
資料B RA CQ5 文献検索フローチャート(SZP)



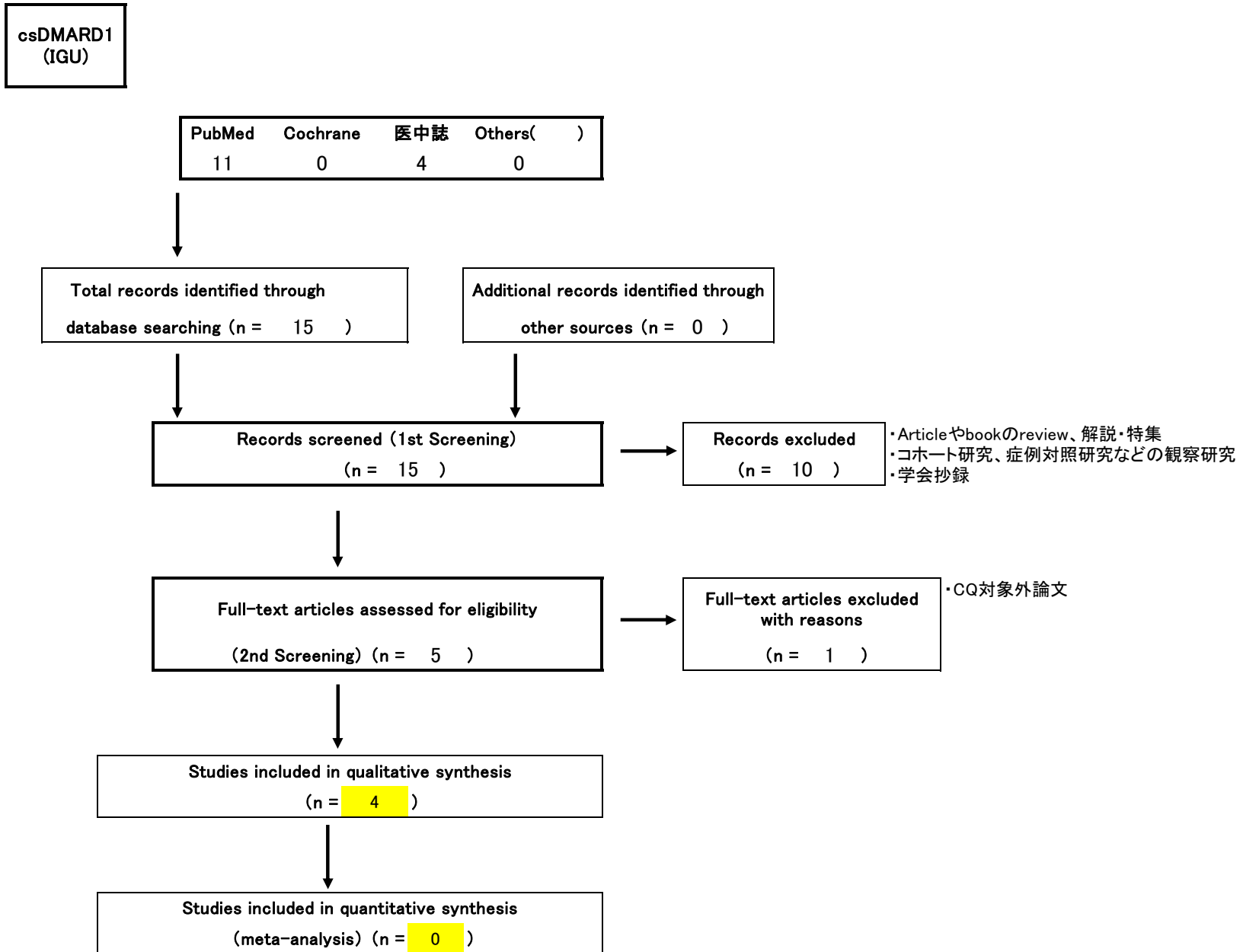
資料B RA CQ5 文献検索フローチャート(BUC)



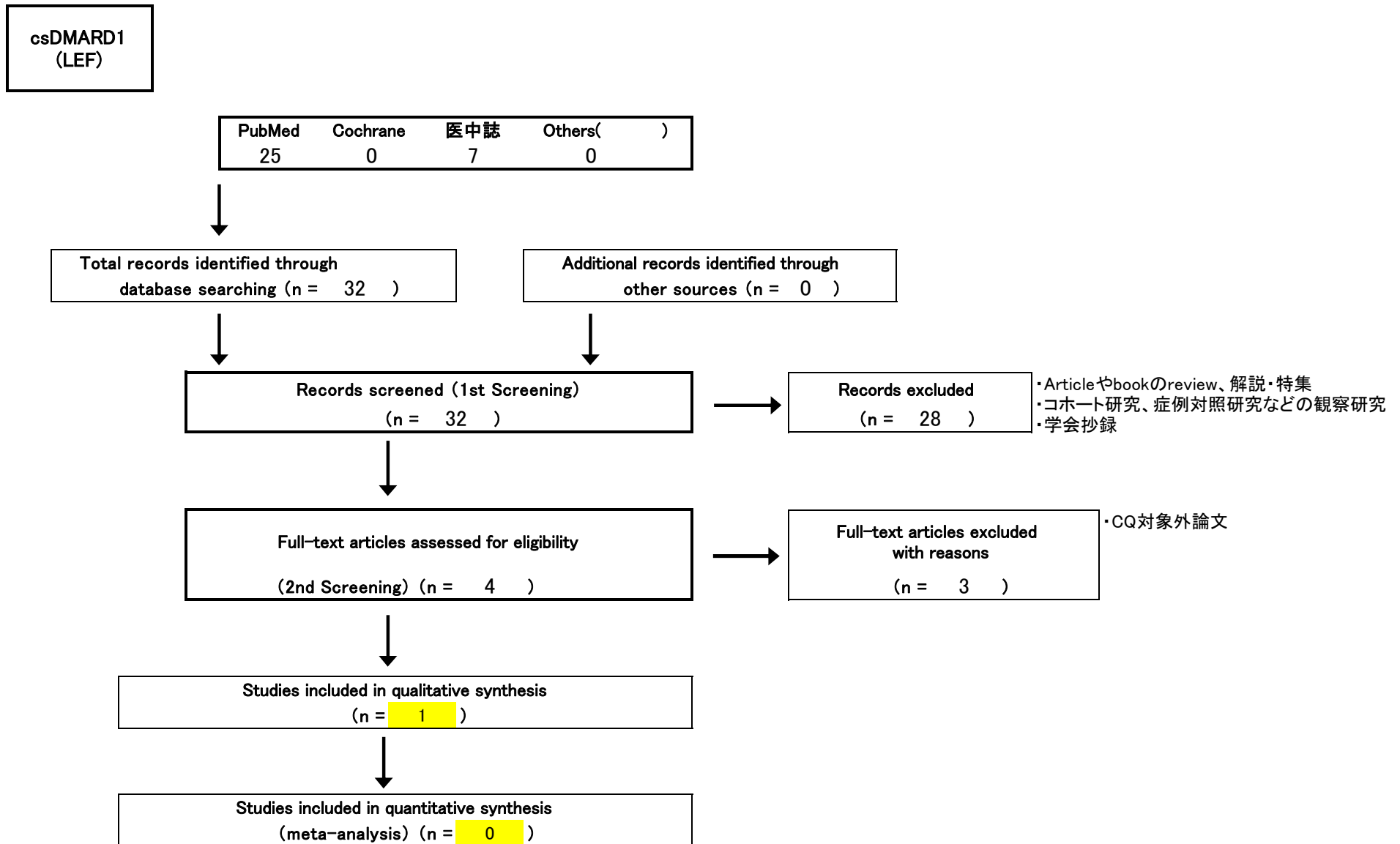
資料B RA CQ5 文献検索フローチャート(TAC)



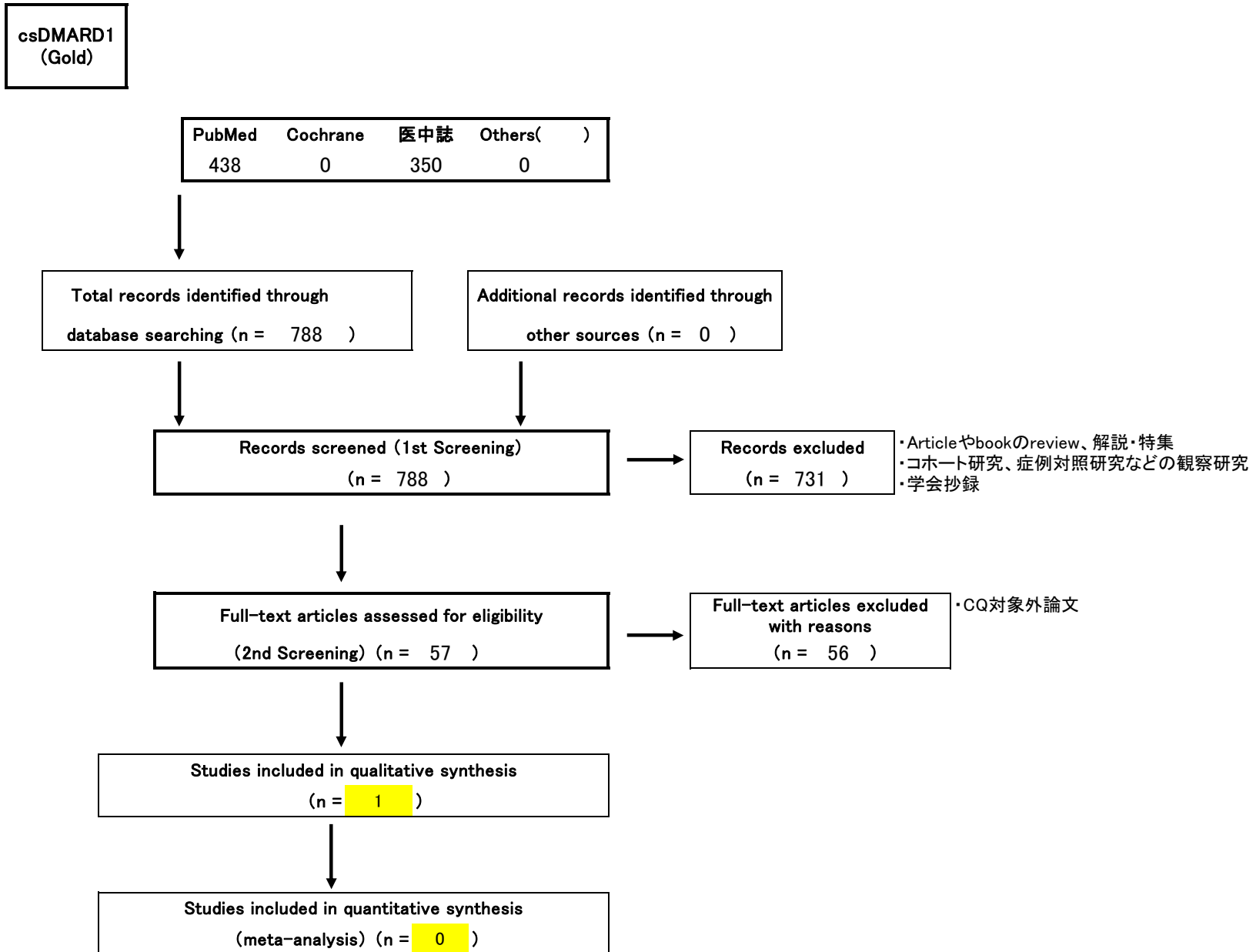
資料B RA CQ5 文献検索フローチャート(IGU)



資料B RA CQ5 文献検索フローチャート(LEF)



資料B RA CQ5 文献検索フローチャート(Gold)



csDMARD 1: 疾患活動性を有するRA患者に, MTX以外のcsDMARDは有用か?(SZP)

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)				重要性	
研究数 [文献番号]	研究 デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の 検討	患者数		効果			エビデンスの 確実性 (GRADE)
							sulfasalazine	control	相対 (95%CI)	絶対		
推奨に用いたエビデンスプロファイル												
ACR50 12M												
1 [1]	ランダム化 試験	深刻 ^{#1}	深刻でない	深刻 ^{#2}	非常に深刻 ^{#3}	なし	3/55	MTX 8/54, Combo 16/56	MTX, RR 0.37 (0.10 - 1.31), Combo 0.19 (0.06 - 0.62)	-	⊕○○○ 非常に低	重大
DASA28 12M												
1 [2]	ランダム化 試験	非常に深刻 ^{#1,4}	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#5}	なし	23	bucillamine, 26	-	MDは評価不可 (SZP, - 0.9; BUC, -1.9)	⊕○○○ 非常に低	重大
m-TSS 12M												
1 [3]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#2}	非常に深刻 ^{#5,6}	なし	36	placebo, 37	-	MD -3.60 (-11.13~3.93)	⊕○○○ 非常に低	重大
1 [4]	ランダム化 試験	深刻 ^{#4}	深刻でない	深刻 ^{#2}	深刻 ^{#5}	なし	69	MTX, 69; SASP+MTX, 68	-	MDは評価不可 (SZP, - 4.64; MTX, 4.50; SZP+MTX, 3.46)	⊕○○○ 非常に低	重大
推奨の参考となる他のアウトカムのエビデンスプロファイル												
圧痛関節痛 12M												
1 [2]	ランダム化 試験	非常に深刻 ^{#1,4}	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#5}	なし	23	bucillamine, 26	-	MDは評価不可 (SZP, - 3.2; BUC, -6.0)	⊕○○○ 非常に低	重大
6 [3, 5-9]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#2}	深刻 ^{#5}	なし	130	placebo, 126	-	MD -2.45 (-4.15~-0.74)	⊕○○○ 低	重大
1 [10]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#2}	深刻 ^{#5}	なし	132	leflunomide 130; placebo, 91	-	MDは評価不可 (SZP, - 8.1; leflunomide, -9.7; placebo -4.3)	⊕○○○ 低	重大

腫脹関節数 12M												
1 [2]	ランダム化試験	非常に深刻 ^{#1,4}	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#5}	なし	23	bucillamine, 26	-	MDは評価不可 (SZP, -1.4; BUC, -4.1)	⊕⊕○○ 低	重大
6 [3, 5-9]	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#2}	深刻 ^{#5}	なし	115	placebo, 111	-	MD -2.38 (-3.73~-1.03)	⊕⊕○○ 低	重大
1 [10]	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#2}	深刻 ^{#5}	なし	132	leflunomide 130; placebo, 91	-	MDは評価不可 (SZP, -6.2; leflunomide, -7.2; placebo -3.4)	⊕⊕○○ 低	重大
ESR 12M												
1 [2]	ランダム化試験	非常に深刻 ^{#1,4}	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#5}	なし	23	bucillamine, 26	-	MDは評価不可 (SZP, -17.2; BUC, -29.5)	⊕○○○ 非常に低	重大
6 [3, 5-9]	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#2}	深刻 ^{#5}	なし	94	placebo, 84	-	MD -17.58 (-21.93~-13.23)	⊕⊕○○ 低	重大
1 [10]	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#2}	深刻 ^{#5}	なし	132	leflunomide 130; placebo, 91	-	MDは評価不可 (SZP, -16.6; leflunomide, -7.4; placebo 3.4)	⊕⊕○○ 低	重大
有害事象による脱落												
6 [3, 5-9]	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#2}	深刻 ^{#5}	なし	54/243 (22.2%)	placebo, 18/225 (8.0%)	RR 3.01 (1.82- 4.99)	-	⊕⊕○○ 低	重大
1 [10]	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#2}	非常に深刻 ^{#3}	なし	2/132	leflunomide 2/130; placebo, 1/91	MTX, RR 0.98 (0.14 - 6.89), Combo 1.38 (0.13 to 15.0)		⊕○○○ 非常に低	重大

#1.盲検が不十分

#2. 使用量が日本での用量と異なる

#3. 95%CIにRRの95%信頼区間の上限と下限が『相当な害』と見なされる基準RR<0.75と『相当な利益』と見なされる基準RR>1.25の双方を含んでいる。

#4. アウトカム報告が不完全

#5. サンプル数・イベント数不足

#6.信頼区間が両方向を含んでいる 信頼区間(CI)に効果なしが含まれ、上下限CIがいずれの方向にも0.5SDの効果サイズを超えている。

書誌情報

- 1 Capell HA, et al. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(2):235-41
- 2 Nakajima et al. *Mod Rheumatol.* 2009;19:384-389
- 3 Hannonen P et al. *Arthritis and Rheumatism.* 1993;36:1501-9.
- 4 Dougados M et al. *Ann Rheum Dis.* 1999;58:220-5
- 5 Ebringer R et al. *Journal of Rheumatology.* 1992;19:1672-7.
- 6 Farr M et al. *Clinical Rheumatology.* 1995;14:531-6.
- 7 Pullar T et al. *British Medical Journal (Clinical Research Ed.).* 1983;287:1102-4.
- 8 Skosey JL et al. *Journal of Rheumatology* 1988(Suppl);16:5-8.
- 9 Williams HJ, et al. *Arthritis and Rheumatism.* 1988;31:702-13.
- 10 Smolen JS et al. *Lancet.* 1999;353(9149):259-66.
- 11 Suarez-Almazor ME et al. *The Cochrane Library* 2010, Issue 7

csDMARD 1: 疾患活動性を有するRA患者に、MTX以外のcsDMARDは有用か？(BUC)

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)				重要性	
研究数 [文献番号]	研究 デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の 検討	患者数		効果			エビデンスの 確実性 (GRADE)
							bucillamine	control	相対 (95%CI)	絶対		
推奨に用いたエビデンスプロファイル												
ACR50 24W												
1 [1]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^{#1}	なし	9/23 (37.5%)	MTX, 8/23 (34.8%); Combo 14/24 (58.3%)	RR MTX 1.13 (0.23 - 2.40); Combo 0.68 (0.36 - 1.25)	-	⊕⊕○○ 低	重大
DASA28 12M												
1 [2]	ランダム化 試験	非常に深刻 ^{#2,3}	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#4}	なし	26	sulfasalazine, 23	-	MDは評価不可 (SZP, -0.9; BUC, -1.9)	⊕○○○ 非常に低	重大
m-TSS 96W												
1 [1]	ランダム化 試験	深刻 ^{#2}	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#4}	なし	23	MTX, 23; Combo 24	-	MDは評価不可 (BUC 28.5±26.2; MTX, 27.4±31.2; Combo, 12.6±9.0)	⊕⊕○○ 低	重大
推奨の参考となる他のアウトカムのエビデンスプロファイル												
疼痛関節痛 16W-12M												
1[2]	ランダム化 試験	非常に深刻 ^{#2,3}	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#4}	なし	26	sulfasalazine, 23	-	MDは評価不可 (SZP, -3.2; BUC, -6.0)	⊕○○○ 非常に低	重大
1[3]	ランダム化 試験	非常に深刻 ^{#2,3}	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#4}	なし	23	D-penicillamine, 23	-	MDは評価不可 (D- penicillamine, -3.5; BUC, -4.5)	⊕○○○ 非常に低	重大
1[4]	ランダム化 試験	深刻 ^{#2}	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#4}	なし	12	placebo, 12	-	MDは評価不可 (placebo, -3.3; BUC, - 1.3)	⊕⊕○○ 低	重大
1[5]	ランダム化 試験	深刻 ^{#2}	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#4}	なし	121	placebo 118	-	MDは評価不可 (placebo, -1.8; BUC, - 2.8)	⊕⊕⊕○ 低	重大
腫脹関節数 16W-12M												
1[2]	ランダム化 試験	非常に深刻 ^{#2,3}	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#4}	なし	26	sulfasalazine, 23	-	MDは評価不可 (SZP, -1.4; BUC, -4.1)	⊕○○○ 非常に低	重大
1[3]	ランダム化 試験	非常に深刻 ^{#2,3}	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#4}	なし	23	D-penicillamine, 23	-	MDは評価不可 (D- penicillamine, -7.9; BUC, -6.6)	⊕○○○ 非常に低	重大

1[4]	ランダム化試験	深刻 ^{#2}	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#4}	なし	12	placebo, 12	-	MDIは評価不可 (placebo, -2.3; BUC, -2.5)	⊕⊕○○ 低	重大
1[5]	ランダム化試験	深刻 ^{#2}	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#4}	なし	121	placebo 118	-	MDIは評価不可 (placebo, -1.3; BUC, -2.3)	⊕⊕○○ 低	重大
ESR 16W-12M												
1[2]	ランダム化試験	非常に深刻 ^{#1,2}	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#4}	なし	130	126	-	MDIは評価不可 (SZP, -17.2; BUC, -29.5)	⊕○○○ 非常に低	重大
1[4]	ランダム化試験	深刻 ^{#2}	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#4}	なし	12	placebo, 12	-	MDIは評価不可 (placebo, 0.6; BUC, -0.9)	⊕⊕○○ 低	重大
1[5]	ランダム化試験	深刻 ^{#2}	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#4}	なし	94	84	-	MDIは評価不可 (placebo, -6.8; BUC, -17.1)	⊕⊕○○ 低	重大
有害事象による脱落												
1 [1]	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^{#1}	なし	6/23 (25.0%)	MTX, 2/23 (8.7%); Combo 7/24 (29.2%)	RR MTX 3.00 (0.38 - 13.34); Combo 0.89	-	⊕⊕○○ 低	重大
有害事象												
1 [3]	ランダム化試験	深刻 ^{#2}	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#5}	なし	3/23 (14%)	D-penicillamine, 9/23 (37%)	RR 0.33 (0.10 - 1.08)	-	⊕⊕○○ 低	重大
1 [5]	ランダム化試験	深刻 ^{#2}	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#6}	なし	36/94 (29.8%)	Placebo, 21/84 (17.8%)	RR 1.53 (0.98 - 2.40)	-	⊕⊕○○ 低	重大

#1. RRの95%信頼区間の下限と上限がそれぞれ、『効果なし』と見なされる基準RR<0.75と『相当な利益』と見なされる基準RR>1.25の双方を含んでいる

#2. アウトカム報告が不十分

#3. 盲検が不十分

#4. サンプル数・イベント数不足

#5. RRの95%信頼区間の下限が『害がない』と見なされる基準RR<0.75を含んでいる

#6. RRの95%信頼区間の上限が『相当な害』と見なされる基準RR>1.25を含んでいる

書誌情報

1 Ichikawa Y, et al. *Mod Rheumatol*. 2005;15(5):323-8.

2 Nakajima M, et al. *Mod Rheumatol* 2009;19:384-389

3 Kim HA, et al. *I* 1997;17:5-9

4 Yasuda M, et al. *J Rheumatol*. 1994;21(1):44-50.

5 塩川優一,他. 炎症 第6巻4号 409-430

csDMARD 1: 疾患活動性を有するRA患者に, MTX以外のcsDMARDは有用か? (TAC)

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)				重要性	
研究数 [文献番号]	研究 デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の 検討	患者数		効果			エビデンスの 確実性 (GRADE)
							tacrolimu	placebo	相対 (95%CI)	絶対		

推奨に用いたエビデンスプロファイル

ACR50達成 (16-28W)													
3	[1-3]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#1}	なし	1-2mg/day 67/290 (23.0%)	41/292 (14.0%)	RR 1.71 (1.20 - 2.42)	-	⊕⊕⊕○ 中	重大
4	[1-4]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#1}	なし	3mg/day 138/336 (41.1%)	63/354 (17.8%)	RR 2.30 (1.79 - 2.96)	-	⊕⊕⊕○ 中	重大
HAQ-DI (16-28W)													
2	[1, 2]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	223	228	-	MD -0.22 (-0.23 ~ -0.21)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
3	[1, 3, 4]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	280	278	-	MD -0.13 (-0.14 ~ -0.12)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大

推奨の参考となる他のアウトカムのエビデンスプロファイル

クレアチニン増加発生率													
3	[1-3]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#1}	なし	1-2mg/day 38/290 (13.1%)	20/293 (6.8%)	RR 1.95 (1.18 - 3.23)	-	⊕⊕⊕○ 中	重大
4	[1-4]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#1}	なし	3mg/day 78/339 (23.0%)	21/355 (5.9%)	RR 3.81 (2.435 - 5.98)	-	⊕⊕⊕○ 中	重大
感染症発生率													
3	[1, 3]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^{#2}	なし	1-2mg/day 4/131 (3.1%)	10/138 (7.2%)	RR 0.43 (0.14 - 1.32)	-	⊕⊕○○ 低	重大
3	[1, 3, 4]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^{#2}	なし	3mg/day 28/188 (14.9%)	32/200 (16.0%)	RR 0.90 (0.59 - 1.37)	-	⊕⊕○○ 低	重大

#1. 総サンプル数・総イベント数が少ない

#2. RRの95%信頼区間の下限と上限がそれぞれ、『相当な利益』と見なされる基準RR<0.75と『相当な害』と見なされる基準RR>1.25の双方を含んでいる

書誌情報

- 1 Furst DE, et al. *Arthritis Rheum*. 2002;46:2020-28
- 2 Yocum TE, et al. *Arthritis Rheum*. 2003;48:3328-37
- 3 Kondo H, et al. *The Journal of Rheumatology*. 2006;33:11
- 4 Kawai S, et al. *Mod Rheumatol*. 2011;21:458-68.

csDMARD 1: 疾患活動性を有するRA患者に、MTX以外のcsDMARDは有用か？(IGU)

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)				エビデンスの 確実性 (GRADE)	重要性
研究数 [文献番号]	研究 デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の 検討	患者数		効果			
							iguratimod	control	相対 (95%CI)	絶対		

推奨に用いたエビデンスプロファイル

ACR50達成(24-28W)												
1 [1]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^{#1}	なし	35/104 (33.7%)	salazosulfapyri dine 34/103 (33.0%)	RR 1.03 (0.58 - 1.83)	-	⊕⊕○○ 低	重大
1 [2]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#2}	なし	with methotrexate 63/164 (38.4%)	methotrexate 14/88 (15.9%)	RR 2.41 (1.44 - 4.05)	-	⊕⊕⊕○ 中	重大
1 [3]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^{#1}	なし	53/163 (30.7%)	methotrexate 70/163 (42.9%)	RR 0.64 (0.41 - 1.83)	-	⊕⊕○○ 低	重大
HAQ-DI(24-28W)												
2 [1,4]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#2}	なし	210	placebo 130	-	MD -0.60 (-0.82~-0.37)	⊕⊕⊕○ 中	重大
1 [2]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#2}	なし	with methotrexate 164	methotrexate 88	-	MD -0.78 (-1.05~-0.51)	⊕⊕⊕○ 中	重大
1 [3]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#2}	なし	163	methotrexate 163	-	MD 0.15 (-0.08~-0.26)	⊕⊕⊕○ 中	重大
重篤な有害事象												
2 [1,3]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^{#1}	なし	11/456 (2.4%)	salazosulfapyri dine, methotrexate, placebo 10/375 (2.7%)	RR 0.90 (0.39 - 2.11)	-	⊕⊕○○ 低	重大

推奨の参考となる他のアウトカムのエビデンスプロファイル

肝障害												
1 [1]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	28/130 (2.2%)	2/67 (3.0%)	RR 7.22 (1.78 - 29.38)	-	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
1 [3]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	32/326 (9.8%)	methotrexate 39/163 (23.9%)	RR 0.41 (0.27 - 0.63)	-	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
3 [1, 3, 5]	観察研究(全 例登録調査)	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#3}	深刻でない	なし	73/377 (19.4%)			-	⊕⊕⊕○ 中	重大

#1. RRの95%信頼区間の下限と上限がそれぞれ、『相当な利益』と見なされる基準RR<0.75と『相当な害』と見なされる基準RR>1.25の双方を含んでいる

#2. 総サンプル数・イベント数が不足

#3. 観察研究で、併用薬も多様

書誌情報

- Hara M, et al. *Modern Rheumatology*. 2007;17(1): 1-9.
- Ishiguro N, et al. *Modern Rheumatology*. 2013; 23(3): 430-439.
- Lu LJ, et al. *Arthritis Care and Research*. 2009; 61(7): 979-987.
- LJ Lu, et al. *Chinese Medical Journal*. 2008; 121(7): 615-619.
- Hara M, et al. *Mod Rheumatol*. 2007;17:10-16

csDMARD 1: 疾患活動性を有するRA患者に、MTX以外のcsDMARDは有用か？(LEF)

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)					重要性
研究数 [文献番号]	研究 デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の 検討	患者数		効果		エビデンスの 確実性 (GRADE)	
							leflunomide	control	相対 (95%CI)	絶対		
推奨に用いたエビデンスプロファイル												
ACR50達成 (6-12M)												
1 [1]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#1}	なし	43/130 (33.1%)	placebo 13/91 (14.3%)	RR 2.33 (1.32 - 4.00)	-	⊕⊕⊕○ 中	重大
2 [2,3]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^{#2}	なし	288/455 (63.3%)	methotrexate 301/480 (26.7%)	RR 1.16 (0.69 - 1.92)	-	⊕⊕○○ 低	重大
DAS28-CRP寛解 (24W)												
1 [4]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^{#2}	なし	3/30 (10.0%)	methotrexate 3/30 (10.0%)	RR 1.00 (0.22 - 4.54)	-	⊕⊕○○ 低	重大
HAQ (6M)												
3 [1, 3, 4]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	387	placebo 292	-	MD -0.43 (-0.52 ~ -0.33)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
3 [4, 6, 7]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#1}	なし	104	methotrexate 104	-	MD -0.01 (-0.11 ~ -0.99)	⊕⊕⊕○ 中	重大
m-TSS変化量 (12M)												
2 [2, 3]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#3}	なし	433	methotrexate 460	-	MD 0.08 (-1.07 ~ 1.23)	⊕⊕⊕○ 中	重大
推奨の参考となる他のアウトカムのエビデンスプロファイル												
有害事象による中止												
3 [1, 3, 5]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	70/416 (16.8%)	placebo 18/311 (5.8%)	RR 2.73 (1.67 - 4.47)	-	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
2 [2, 3]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	134/683 (19.6%)	methotrexate 93/680 (13.7%)	RR 1.43 (1.13 - 1.83)	-	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
間質性肺炎出現												
1 [8]	観察研究 (全 例登録調査)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	ILD歴あり leflunomide投 与 34/669 (5.08%)	ILD歴なし leflunomide投 与 34/6006 (0.62%)	RR 8.25 (5.21 - 13.05)	-	⊕⊕⊕⊕ 高	重大

#1. 総サンプル数・イベント数不足

#2. RRの95%信頼区間の下限と上限がそれぞれ、『相当な利益』と見なされる基準RR<0.75と『相当な害』と見なされる基準RR>1.25の双方を含んでいる

#3. 信頼区間(CI)に効果なしが含まれ、利益の最小重要差 (MID) をまたいでいる。

書誌情報

- Smolen JS, et al. *Lancet* 1999;353:259-66.
- Emery P, et al. *Rheumatology* 2000;39(6):655-65.
- Strand V, et al. *Internal Medicine* 1999;159:2542-50.
- Wisłowska M, et al. *Rheumatology International* 2007;27:641-7.
- Mladenovic V, et al. *Arthritis and Rheumatism* 1995;38(11):1595-603.
- Shuai ZW, et al. *Acta Universitatis Medicinalis Anhui* 2002;37(1):41-4.
- Sharp JT, et al. *Arthritis Rheum.* 2000;43(3):495-505.
- Sawada T, et al. *Rheumatology* 2009;48:1069-1072
- Osiri M, et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*: 2010; issue7. John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK

csDMARD 1: 疾患活動性を有するRA患者に, MTX以外のcsDMARDは有用か? (Gold)

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)				重要性	
研究数 [文献番号]	研究 デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の 検討	患者数		効果			エビデンスの 確実性 (GRADE)
							parental gold	control	相対 (95%CI)	絶対		

推奨に用いたエビデンスプロファイル

HAQ変化量(36M)												
1 [1]	ランダム化 試験	深刻 ^{#1}	深刻でない	深刻 ^{#2}	深刻 ^{#3}	なし	136	cyclosporin 136	-	MDは評価不可 (Gold -0.45±0.70, ciclosporin -0.54 ±0.61)	⊕○○○ 非常に低	重大

推奨の参考となる他のアウトカムのエビデンスプロファイル

腫脹関節数 (6-36M)												
3 [2, 3, 4]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#3}	なし	157	152	-	MD -4.586 (-6.50~-2.65)	⊕⊕⊕○ 中	重大
ESR変化量 (6-36M)												
3 [3, 4]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#3}	なし	144	148	-	MD -13.16 (-18.14~-8.18)	⊕⊕⊕○ 中	重大
有害事象による中止												
4 [2-5]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#3}	なし	26/378 (6.9%)	29/387 (7.5%)	RR 0.95 (0.71- 1.27)	-	⊕⊕⊕○ 中	重大

#1. オープンラベル試験で盲検化されていない

#2. 対照薬がわずかな有効性を示す薬剤であり解釈が難しい

#3. 総サンプル数・イベント数不足

書誌情報

- 1 Kvien TK, et al. *Ann Rheum Dis* 2002;61:511-516
- 2 CCC, et al. *Arthritis Rheum* 1973;16:353-8.
- 3 ERC, et al. *Ann Rheum Dis* 1960;19:95-117.
- 4 Ward JR, *Arthritis Rheum* 1983; 26:1303-15.
- 5 Sigler JW, et al. *Ann Intern Med* 1974; 80:21-6.

資料A RA CQ6 文献検索式(PubMed)

検索式

#01	"Arthritis, Rheumatoid/drug therapy"[Majr]
#02	"Tumor Necrosis Factor-alpha/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR "Infliximab"[Mesh] OR "Etanercept"[Mesh] OR "Adalimumab"[Mesh] OR "golimumab" [Supplementary Concept] OR "Certolizumab-Pegol"[Mesh] OR "Abatacept"[Mesh] OR "tocilizumab" [Supplementary Concept] OR "sarilumab" [Supplementary Concept] OR "Janus Kinase Inhibitors"[Mesh] OR "Janus Kinase Inhibitors"[PA] OR "tofacitinib" [Supplementary Concept] OR "baricitinib" [Supplementary Concept]
#03	"Antirheumatic Agents/administration and dosage"[Mesh] OR "Methotrexate/administration and dosage"[Mesh]
#04	"rheumatoid arthritis"[TI] AND (TNF inhibitor*[TIAB] OR TNFi[TIAB] OR Infliximab*[TIAB] OR Adalimumab*[TIAB] OR Etanercept*[TIAB] OR Golimumab*[TIAB] OR Certolizumab*[TIAB] OR Abatacept*[TIAB] OR Tocilizumab*[TIAB] OR Sarilumab*[TIAB] OR JAK inhibitor*[TIAB] OR Janus Kinase Inhibitor*[TIAB] OR targeted synthetic DMARD*[TIAB] OR tsDMARD*[TIAB] OR ts DMARD*[TIAB] OR tofacitinib*[TIAB] OR baricitinib*[TIAB]) AND (dose reduction*[TIAB] OR tapering[TIAB] OR titration*[TIAB] OR spasing[TIAB] OR discontinu*[TIAB] OR withdraw*[TIAB])
#05	(#1 AND #2 AND #3) OR #4
#06	#5 AND 2012:2018[DP]
#07	#6 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])
#10	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])
#11	#8 OR #9 OR #10
#12	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))
#13	#7 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))
#14	(#12 OR #13) NOT #11
#15	#7 AND ("Epidemiologic Studies"[Mesh] OR "Epidemiologic Research Design"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR ((cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB]) NOT medline[SB]))
#16	#15 NOT (#11 OR #14)

資料A RA CQ6 文献检索式(Cochrane)

检索式

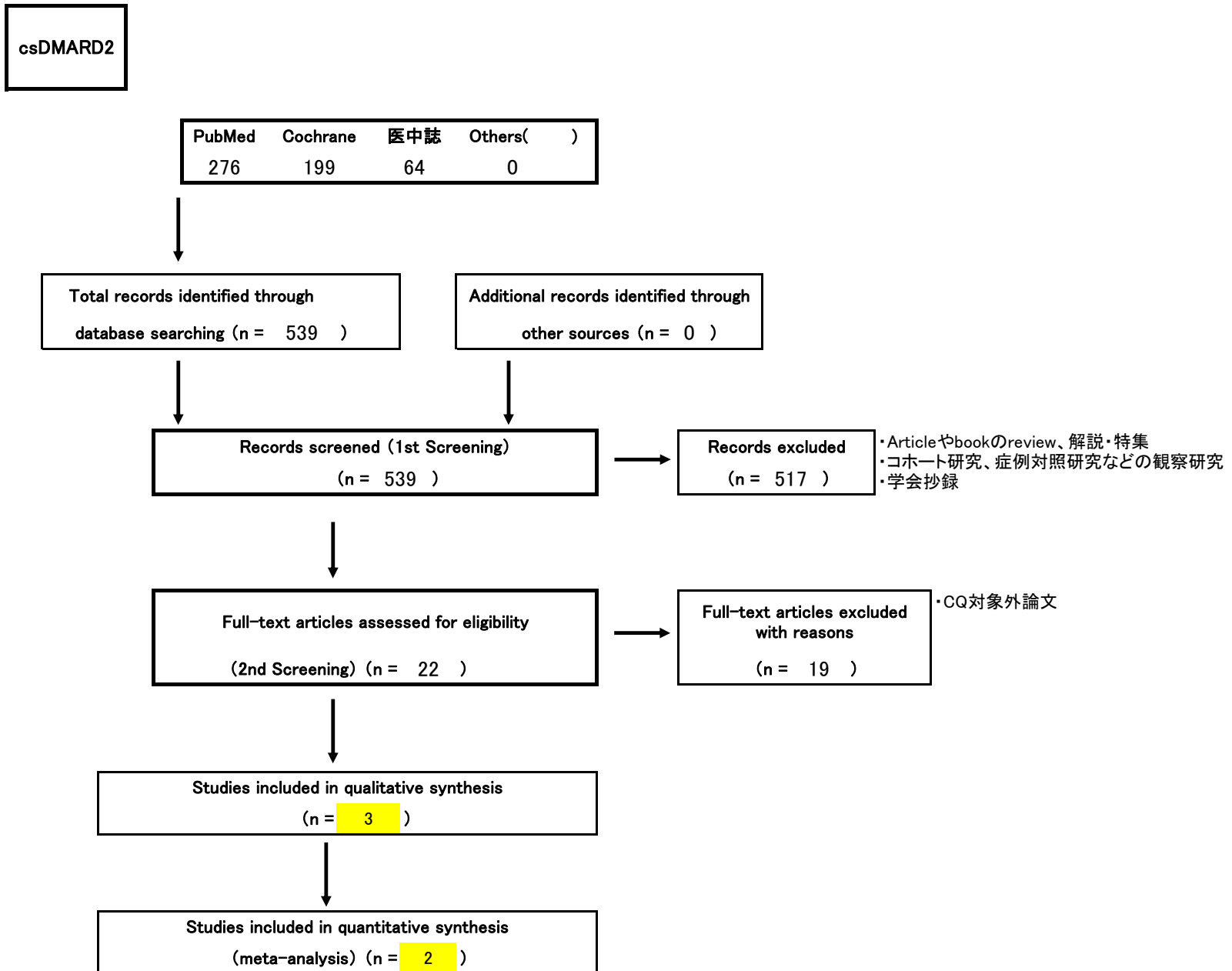
#01	"rheumatoid arthritis":ti
#02	"TNF inhibitor":ti,ab,kw OR TNFi:ti,ab,kw OR tofacitinib*:ti,ab,kw OR baricitinib*:ti,ab,kw OR Infliximab*:ti,ab,kw OR Adalimumab*:ti,ab,kw OR Etanercept*:ti,ab,kw OR Golimumab*:ti,ab,kw OR Certolizumab*:ti,ab,kw OR Abatacept*:ti,ab,kw OR Tocilizumab*:ti,ab,kw OR Sarilumab*:ti,ab,kw OR "JAK inhibitor":ti,ab,kw OR "Janus Kinase Inhibitor":ti,ab,kw OR "non-TNF inhibitor":ti,ab,kw
#03	"conventional synthetic DMARDs":ti,ab,kw OR csDMARDs:ti,ab,kw OR Methotrexate:ti,ab,kw OR MTX:ti,ab,kw
#04	"dose reduction":ti,ab,kw OR tapering:ti,ab,kw OR titration*:ti,ab,kw OR spasing:ti,ab,kw OR discontinu*:ti,ab,kw OR withdraw*:ti,ab,kw
#05	remission*:ti,ab,kw OR "low disease activity":ti,ab,kw
#06	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5
#07	#6 with Cochrane Library publication date from Jan 2012 to Dec 2018
#08	#7 CDSR
#09	#7 CCRCT

資料A RA CQ6 文献検索式(医中誌)

検索式

#01	関節リウマチ;薬物療法/TH
#02	抗リウマチ剤/TH or 腫瘍壊死因子アルファ;拮抗物質・阻害物質/TH or "Janus Kinase Inhibitors"/TH
#03	関節リウマチ/TI and (抗リウマチ薬/TA or 抗リウマチ剤/TA or "conventional synthetic DMARDs"/TA or csDMARDs/TA or Methotrexate/TA or MTX/TA or メトトレキサート/TA or "TNF inhibitor"/TA or TNFi/TA or TNF阻害剤/TA or TNF阻害薬/TA or tofacitinib/TA or トファシチニブ/TA or baricitinib/TA or バリシチニブ/TA or Infliximab/TA or インフリキシマブ/TA or Adalimumab/TA or アダリムマブ/TA or Etanercept/TA or エタネルセプト/TA or Golimumab/TA or ゴリムマブ/TA or Certolizumab/TA or セルトリズマブ/TA or Abatacept/TA or アバタセプト/TA or Tocilizumab/TA or トシリズマブ/TA or Sarilumab/TA or サリルマブ/TA or "Janus Kinase Inhibitor"/TA or "JAK Inhibitor"/TA or JAKi/TA or JAK阻害剤/TA or JAK阻害薬/TA or "non-TNF inhibitor"/TA)
#04	((#1 and #2) or #3) and (減量/TA or 投与間隔延長/TA or 中止/TA or 休薬/TA)
#05	#4 and (DT=2012:2018)
#06	#5 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH)
#07	#5 and (RD=メタアナリシス,診療ガイドライン)
#08	#5 and (メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)
#09	#6 or #7 or #8
#10	#5 and 介入研究/TH
#11	#5 and (RD=ランダム化比較試験)
#12	#5 and (介入研究/TA or 臨床試験/TA or ランダム化比較試験/TA or 無作為化比較試験/TA or 第I相試験/TA or 第II相試験/TA or 第III相試験/TA or 第IV相試験/TA or 非劣性試験/TA or 同等性試験/TA or ランダム割付け/TA)
#13	(#10 or #11 or #12) not #9
#14	#5 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)
#15	#5 and (RD=準ランダム化比較試験,比較研究)
#16	#5 and (疫学研究/TA or 疫学的研究/TA or 実現可能性研究/TA or 双生児研究/TA or 多施設共同研究/TA or パイロットプロジェクト/TA or 標本調査/TA or 臨床研究/TA or 観察研究/TA or 縦断研究/TA or 後向き研究/TA or 後ろ向き研究/TA or 症例対照研究/TA or 前向き研究/TA or コホート研究/TA or 追跡研究/TA or 断面研究/TA or 比較研究/TA or クロスオーバー研究/TA)
#17	(#14 or #15 or #16) not (#9 or #13)

資料B RA CQ6 文献検索フローチャート



csDMARD 2: bDMARDまたはJAK阻害薬とcsDMARD併用で寛解または低疾患活動性を維持しているRA患者に、csDMARDの減量は可能か？

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)				重要性	
研究数 [文献番号]	研究 デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の 検討	患者数		効果			エビデンスの 確実性 (GRADE)
							TCZ/ETN*	TCZ/ETN*+ MTX継続	相対 (95%CI)	絶対 (95%CI)		

推奨に用いたエビデンスプロファイル

ACR50達成6M												
1 [1]	ランダム化 比較試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#1}	なし	71/147 (48%)	93/147 (63%)	RR 0.76 (0.62~0.94)	-	⊕⊕⊕○ 中	重大
DAS28≤2.6達成率(6M-12M)												
2 [1,2]	ランダム化 比較試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#1}	なし	139/283 (49.1%)	151/283 (53.4%)	RR 0.92 (0.78~1.08)	-	⊕⊕⊕○ 中	重大
1 [3]	ランダム化 比較試験	非常に深刻 ^{#2}	深刻でない	深刻 ^{#3}	深刻 ^{#4}	なし	98	107	RR 1.92 (0.95~3.88)	-	⊕○○○ 非常に低	重大
DAS28-ESR(6M)												
1 [2]	ランダム化 比較試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#1}	なし	136	136	-	MD -0.23 (-1.75~-1.27)	⊕⊕⊕○ 中	重大
1 [3]	ランダム化 比較試験	非常に深刻 ^{#1}	深刻でない	深刻 ^{#3}	深刻 ^{#1}	なし	98	107	-	MD 0.4 (0.1~0.7)	⊕○○○ 非常に低	重大
重篤有害事象												
1 [1]	ランダム化 比較試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^{#5}	なし	6/144 (4.2%)	8/139 (5.8%)	RR 0.72 (0.26~2.03)	-	⊕⊕○○ 低	重大

推奨の参考となる他のアウトカムのエビデンスプロファイル

有害事象												
2 [1,2]	ランダム化 比較試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#1}	なし	187/260 (66.8%)	192/285 (67.4%)	RR 0.99 0.88~1.11	-	⊕⊕⊕○ 中	重大

#1 総イベント数・サンプル数が不足

#2. オープンラベル、アウトカム報告が不完全な可能性

#3. 疾患活動性に関わらず割付しており、寛解または低疾患活動性維持を前提とした本CQの患者集団とは異なる。

#4 RRの95%信頼区間の上限が、効果なしと「相当な利益」と見なされる基準の1.25を含んでいる

#5 RRの95%信頼区間の上限と下限が、「相当な害」または「相当な利益」と見なされる基準の0.75と1.25の双方を含んでいる

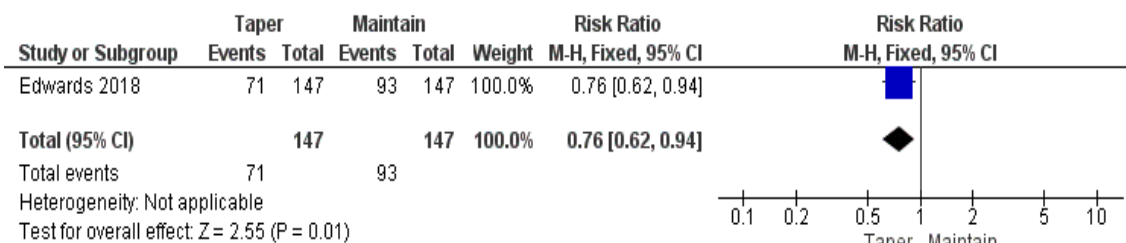
* 文献1・2はTocilizumab、文献3はEtanercept

書誌情報

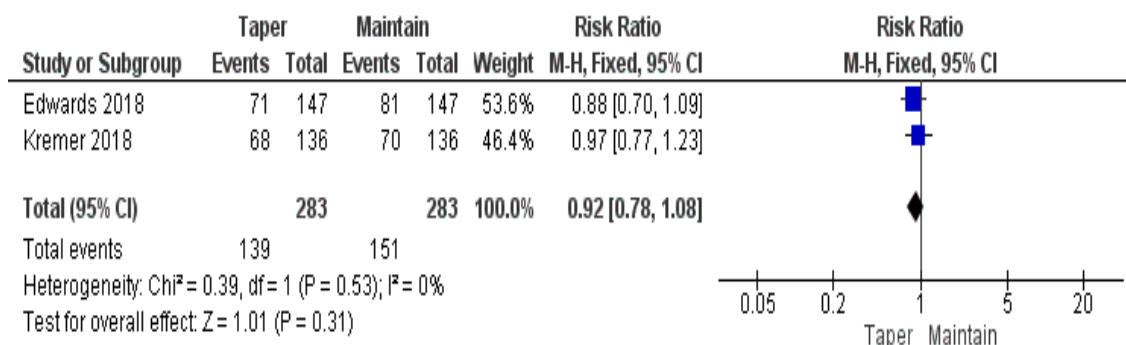
1. Kremer JM et al. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(8):1200-1208
2. Edwards CJ et al. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(1):84-91.
3. Pope JE et al. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(12):2144-51.

csDMARD 2 : bDMARDまたはJAK阻害薬とcsDMARD併用で寛解または低疾患活動性を維持しているRA患者に, csDMARDの減量は可能か？

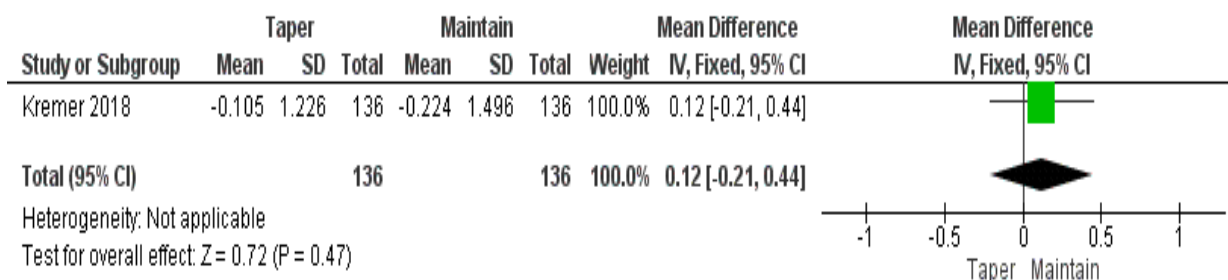
ACR50 達成率 (TCZ)



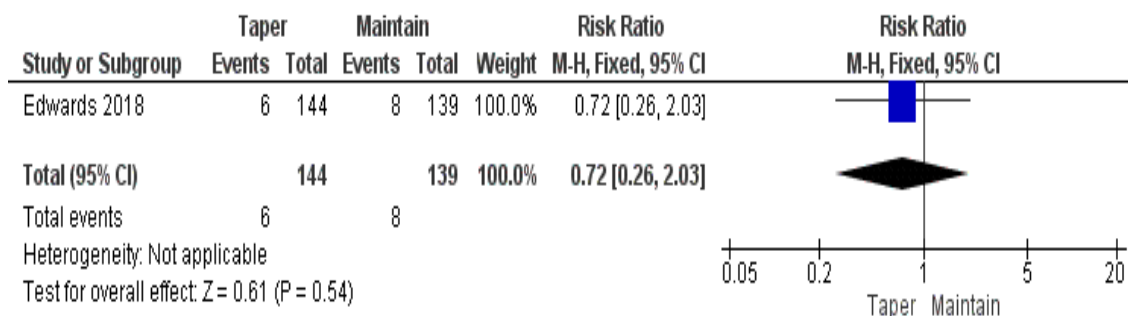
DAS28 remission 達成率 (TCZ)



DAS28変化量 (TCZ)



SAE 発生率



資料A RA CQ7 文献検索式

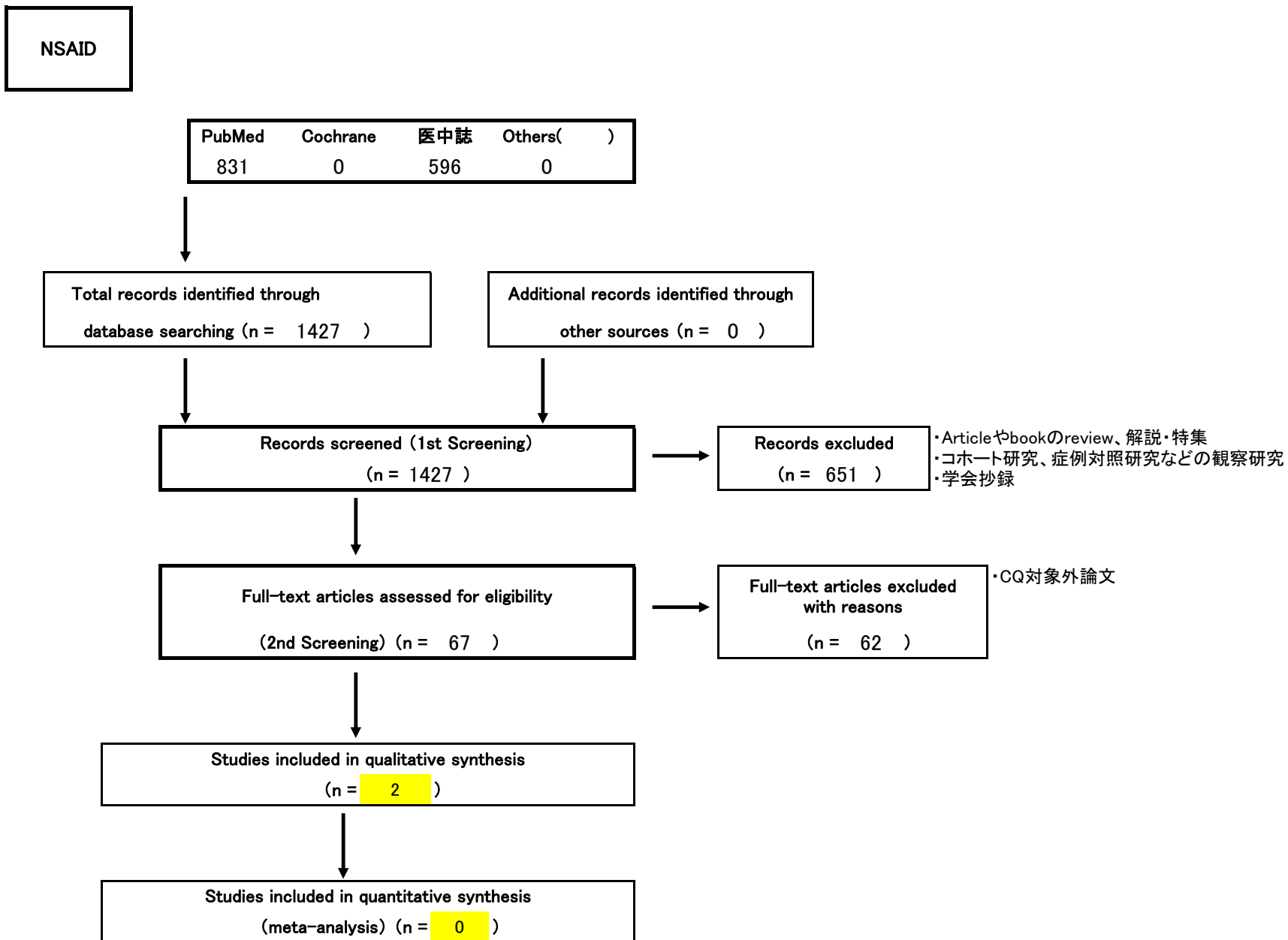
検索式

#1 arthritis rheumatoid[MeSH Major Topic]
#2 anti-inflammatory agents,non-steroidal[MeSH Major Topic]
#3 #1 AND #2
#4 (cyclooxygenase 2 inhibitors[MeSH Major Topic]) OR cox-2
#5 #3 NOT #4 filters:Humans

#1 (関節リウマチ/TH or 関節リウマチ/AL)
#2 (非ステロイド系抗炎症剤/TH or NSAIDs/AL)
#3 #1 and #2
#4 (#3) and (LA=日本語,英語 PT=会議録除く CK=ヒト PDAT=2005/01/01:2012/08/31)
#5 NSAIDs/TI or 非ステロイド系抗炎症剤/TI or 非ステロイド系抗炎症薬/TI
#6 #4 and #5
#7 関節破壊/AL or 骨破壊/AL
#8 骨びらん/AL or (びらん/TH or びらん/AL)
#9 関節裂隙狭小化/AL
#10 有効性/AL
#11 機能評価/AL or 評価/AL
#12 #7 or #8 or #9 or #10 or #11
#13 #4 and #12
#14 (#13) and (RD=メタアナリシス,ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験,比較研究,診療ガイドライン)
#15 (疫学的方法/TH or 疫学的方法/AL)
#16 #13 and #15
#17 #6 or #14 or #16
#18 (#2) and (SH=治療の利用)
#19 (#1) and (SH=薬物療法)
#20 #17 and #18 and #19

#1 (関節リウマチ/TH or 関節リウマチ/AL) [71,130件]
#2 ロキソプロフェン/AL or (Loxoprofen/TH or loxoprofen/AL) [1,458件]
#3 ロキソニン/AL or Loxonin/AL [211件]
#4 #2 or #3 [1,510件]
#5 #1 and #4 [128件]
#6 (#5) and (LA=日本語,英語 PT=会議録除く CK=ヒト PDAT=//:2004/12/31) [39件]

資料B RA CQ7 文献検索フローチャート



NSAID:RA患者にNSAID投与は有用か？

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)				エビデンスの 確実性 (GRADE)	重要性
研究数 [文献番号]	研究 デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の 検討	患者数		効果			
							Intervention	control	相対 (95%CI)	絶対		

推奨に用いたエビデンスプロファイル

疼痛関節数変化量(12週)												
1 [1]	ランダム化 比較試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻#1	meloxam 7.5mg 175; 15mg 184; 22.5mg 177	placebo 177; diclofenac 181	-	MDは評価不可(meloxicam 7.5mg -7.7±0.6; 15mg -7.0± 0.6; 22.5mg -7.7±0.6; placebo -6.1±0.6; diclofenac -8.4±0.6)	⊕⊕⊕○ 中	重大
疼痛関節数変化量(6週)												
1 [2]	ランダム化 比較試験	深刻#2	深刻でない	深刻でない	深刻#3	深刻#1	loxoprofen 95	indomethasin 92	-	MDは評価不可(loxoprofen - 2.0±0.6, indomethasin -2.6± 0.5)	⊕○○○ 非常に低	重大
腫脹関節数変化量(12週)												
1 [1]	ランダム化 比較試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻#1	meloxam 7.5mg 175; 15mg 184; 22.5mg 177	placebo 177; diclofenac 181	-	MDは評価不可(meloxicam 7.5mg -5.8±0.5; 15mg -4.5± 0.5; 22.5mg -5.7±0.5; placebo -4.3±0.5; diclofenac -5.0±0.5)	⊕⊕⊕○ 中	重大
腫脹関節数変化量(6週)												
1 [2]	ランダム化 比較試験	深刻#2	深刻でない	深刻でない	深刻#3	深刻#1	loxoprofen 95	indomethasin 92	-	MDは評価不可(loxoprofen - 1.4±0.3; indomethasin -1.6± 0.4)	⊕○○○ 非常に低	重大
重篤有害事象(12週)												
1 [1]	ランダム化 比較試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻#4	なし	meloxam 7.5mg 4/175 (2.3%); 15mg 0/184 (0.0%); 22.5mg 5/177 (2.8%)	placebo 4/177 (2.3%); diclofenac 3/181 (1.7%)	RR (95%CI), meloxam 7.5mg 1.01 (0.26 to 3.98); 15mg 0.02 (0.00 to 0.04); 22.5mg 0.8 (0.2 to 2.8); diclofenac 0.73 (0.17 to 3.23) vs placebo	-	⊕⊕○○ 低	重大

推奨の参考となる他のアウトカムのエビデンスプロファイル

赤血球沈降速度変化量(12週)												
1 [1]	ランダム化比較試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻#1	meloxam 7.5mg 175; 15mg 184; 22.5mg 177	placebo 177; diclofenac 181	-	MDは評価不可(meloxicam 7.5mg 2.6±1.4; 15mg -0.0± 1.4; 22.5mg 1.0±1.4; placebo - 2.9±1.4; diclofenac 1.7±1.4)	⊕⊕⊕○ 中	重大
赤血球沈降速度変化量(6週)												
1 [2]	ランダム化比較試験	深刻#2	深刻でない	深刻でない	深刻#3	深刻#1	loxoprofen 90	indomethasin 90	-	MDは評価不可(loxoprofen - 0.1±2.6; indomethasin -1.1± 2.6)	⊕○○○ 非常に低	重要
消化管症状(12週)												
1 [1]	ランダム化比較試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻#4	なし	meloxam 7.5mg 45/175 (25.7%); 15mg 50/184 (27.2%); 22.5mg 49/181 (27.1%)	placebo 48/177 (27.1%); diclofenac 58/181 (32.0%)	RR (95%CI), meloxam 7.5mg 0.99 (0.71 to 1.40); 15mg 1.0 (0.6 to 1.6); 22.5mg 1.00 (0.71 to 1.40); diclofenac 1.18 (0.86 to 1.63) vs placebo	-	⊕⊕○○○ 低	重要
消化管症状(6週)												
1 [2]	ランダム化比較試験	深刻#2	深刻でない	深刻でない	非常に深刻#4	なし	loxoprofen 17/110 (15.5%)	indomethasin 22/116 (19.0%)	RR (95%CI) 0.81 (0.46 to 1.45)	-	⊕○○○ 非常に低	重要

#1. 統計学的処理に関する記述が乏しく不明瞭

#2. アウトカム報告が不完全

#3. 総サンプル数が少ない

#4. RRの95%信頼区間の上限と下限が、『相当な利益』と見なされる基準RR<0.75と『相当な害』と見なされる基準RR>1.25の双方を含んでいる。

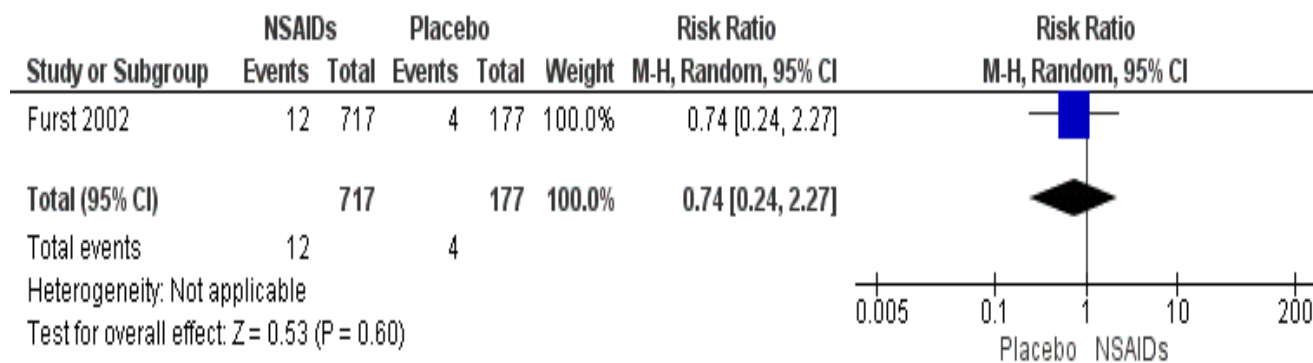
書誌情報

1. Furst DE et al. *J Rheumatol.* 2002 ;29:436-46
2. Igarashi M et al. *Ryumachi.* 1985;25:61-72

NSAID: RA患者にNSAID投与は有用か？

参考所見：重篤有害事象（NSAIDs4群をまとめた場合）

RR 0.74 (95%CI 0.24-2.27)、ARR -0.01 (-0.03 to 0.02)



資料A RA CQ8 文献検索式 (PubMed)

Pubmed

No.	検索式	検案件数
#01	rheumatoid arthritis[Title/Abstract]	101,272
#02	randomised[Title/Abstract] OR clinical trial*[Title/Abstract] OR comparative[Title/Abstract] OR "cross-over"[Title/Abstract]	763,470
#03	registry[Title/Abstract] OR registries[Title/Abstract] OR "cohort study"[Title/Abstract] OR "observational cohort"[Title/Abstract]	272,768
#04	"meta-analysis"[Title/Abstract]	132,392
#05	outcome OR radiography OR "sharp score" OR "physical function" OR "quality of life" OR QOL OR "disease activity" OR efficacy	3,909,711
#06	safety OR "adverse event*" OR "adverse effect*" OR "side effect*"	651,529
#07	corticosteroid*[Title] OR glucocorticoid*[Title] OR prednisone[Title] OR prednisolone[Title]	60,347
#08	((#1 AND #7)) AND (#2 OR #3 OR #4) AND (#5 OR #6)	134
#09	((#1 AND #7)) AND (#2 OR #3 OR #4) AND (#5 OR #6) Filters: Publication date to 2018/12/31	126

資料A RA CQ8 文献検索式(Cochrane)

Cochrane

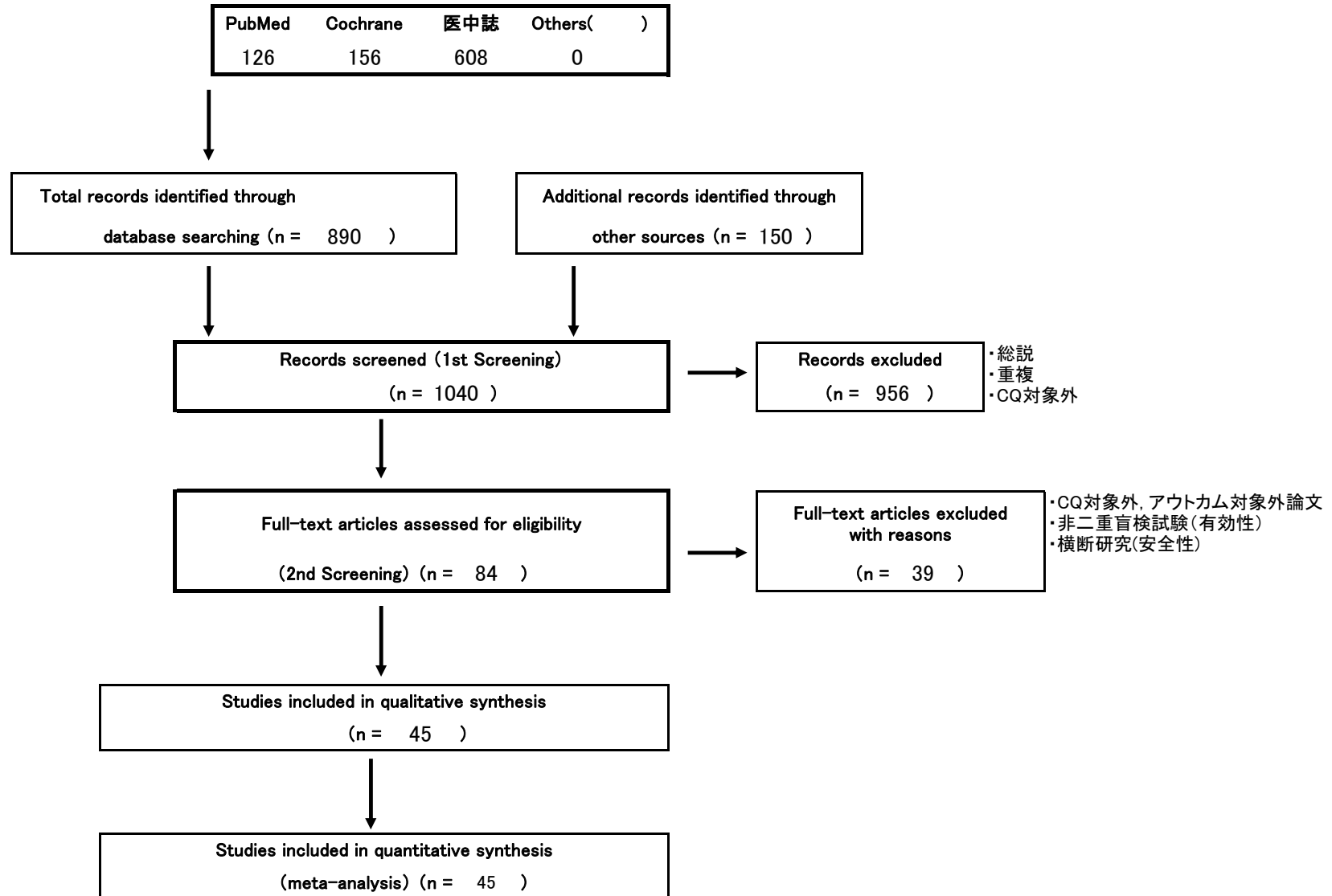
No.	検索式	検案件数
#01	"rheumatoid arthritis":ti AND glucocorticoid* OR corticosteroid* OR "adrenal cortex hormone" OR prednisone OR prednisolone:ti AND outcome OR efficacy OR safety OR "side effect*" OR "adverse event*" OR "adverse effect*" OR radiological OR "physical function":ti,ab,kw AND "clinical trial*" OR randomised OR comparative OR cross-over OR registry OR registries OR "cohort study" OR "observational cohort" OR "meta-analysis":ti,ab,kw NOT PubMed:so	156

資料A RA CQ8 文献検索式(医中誌)

医中誌

No.	検索式	検案件数
#01	関節リウマチ;薬物療法/MTH	19,227
#02	副腎皮質ホルモン;治療的利用/TH	89,412
#03	関節リウマチ/TA and (副腎皮質ホルモン/TA or 副腎皮質ステロイド/TA or glucocorticoid/TA or グルココルチコイド/TA or corticosteroid/TA or コルチコステロイド/TA or prednisone/TA or プレドニゾン/TA or プレドニゾロン/TA or steroids/TA or ステロイド/TA)	2,047
#04	(#1 and #2) or #3	4,353
#05	#4 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH)	86
#06	#4 and (RD=メタアナリシス,診療ガイドライン)	2
#07	#4 and (メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	12
#08	#5 or #6 or #7	90
#09	#4 and 介入研究/TH	99
#10	#4 and (RD=ランダム化比較試験)	28
#11	#4 and (介入研究/TA or 臨床試験/TA or ランダム化比較試験/TA or 無作為化比較試験/TA or 第I相試験/TA or 第II相試験/TA or 第III相試験/TA or 第IV相試験/TA or 非劣性試験/TA or 同等性試験/TA or ランダム割付け/TA)	35
#12	(#9 or #10 or #11) not #8	113
#13	#4 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	363
#14	#4 and (RD=準ランダム化比較試験,比較研究)	274
#15	#4 and (疫学研究/TA or 疫学的研究/TA or 実現可能性研究/TA or 双生児研究/TA or 多施設共同研究/TA or パイロットプロジェクト/TA or 標本調査/TA or 臨床研究/TA or 観察研究/TA or 縦断研究/TA or 後向き研究/TA or 後ろ向き研究/TA or 症例対照研究/TA or 前向き研究/TA or コホート研究/TA or 追跡研究/TA or 断面研究/TA or 比較研究/TA or クロスオーバー研究/TA)	69
#16	#8 or #12 or #13 or #14 or #15	608

ステロイド



ステロイド: 疾患活動性を有するRA患者に副腎皮質ステロイド投与は有用か?

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)					重要性
研究数 [文献番号]	研究 デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の 検討	患者数		効果		エビデンスの 確実性 (GRADE)	
							ステロイド	プラセボ	相対 (95%CI)	絶対 (95%CI)		

推奨に用いたエビデンスプロファイル

Erosion by SvdH score (2年)												
3 [1-3]	ランダム化 比較試験	深刻でない	深刻 ^{#1}	深刻 ^{#2}	深刻 ^{#3}	なし	255	260	-	MD -1.93 (-5.16, 1.31)	⊕○○○ 非常に低	重大

DAS28 (1年)												
2 [1,4]	ランダム化 比較試験	深刻でない	深刻 ^{#4}	深刻 ^{#2}	深刻 ^{#5}	なし	165	162	-	MD -0.39 (-1.05, 0.27)	⊕○○○ 非常に低	重大

DAS28 (2年)												
3 [1,4,5]	ランダム化 比較試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#2}	深刻でない	なし	396	398	-	MD -0.19 (-0.26, -0.11)	⊕⊕⊕○ 中	重大

HAQ (6か月~1年)												
2 [1,4]	ランダム化 比較試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#2}	深刻 ^{#5}	なし	165	162	-	MD -0.20 (-0.23, -0.17)	⊕⊕○○ 低	重大

HAQ (2年)												
3 [1,4,5]	ランダム化 比較試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#2}	深刻でない	なし	396	398	-	MD -0.17 (-0.28, -0.07)	⊕⊕⊕○ 中	重大

重篤感染症												
10 [6-15]	観察研究	深刻でない	深刻 ^{#6}	深刻でない	深刻でない	上昇要因あり ^{#7}	28,082	29,340	HR 1.88 (1.60, 2.19)	-	⊕○○○ 非常に低	重大
18 [16-33]	観察研究	深刻 ^{#8}	深刻 ^{#9}	深刻でない	深刻でない	上昇要因あり ^{#7}	93,466	117,888	RR 2.10 (1.78, 2.48)	-	⊕○○○ 非常に低	重大
5 [34-38]	観察研究	深刻でない	深刻 ^{#10}	深刻でない	深刻でない	上昇要因あり ^{#7}	52,422	51,925	OR 1.69 (1.29, 2.21)	-	⊕○○○ 非常に低	重大

重篤有害事象												
3 [13,14,39]	観察研究	深刻 ^{#8}	深刻 ^{#11}	深刻でない	深刻 ^{#12}	なし	1,514	720	HR 1.41 (0.80, 2.49)	-	⊕○○○ 非常に低	重大
3 [20,34,37]	観察研究	深刻 ^{#13}	深刻 ^{#14}	深刻でない	深刻でない	上昇要因あり ^{#7}	43,003	46,128	RR 1.39 (1.07, 1.79)	-	⊕○○○ 非常に低	重大

死亡												
8 [19,33,40-45]	観察研究	深刻 ^{#8}	深刻 ^{#15}	深刻でない	深刻でない	上昇要因あり ^{#7}	21,715	18,614	HR 1.72 (1.43, 2.05)	-	⊕○○○ 非常に低	重大

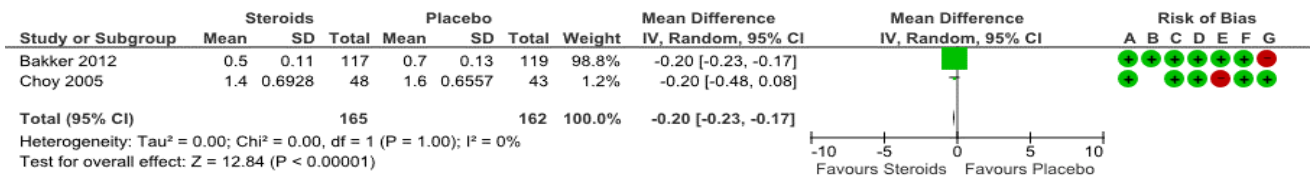
- #1 点推定値のばらつきがあり、高度の異質性がある ($I^2=98\%$)
- #2 論文1ではT2Tアプローチによる追加治療が実施されており、プラセボ群でより高率にTNF阻害薬含む追加治療が実施されている
- #3 95%信頼区間の上限と下限が、『相当な利益』と見なされる基準 $RR < 0.75$ と『相当な害』と見なされる基準 $RR > 1.25$ の双方を含んでいる
- #4 点推定値のばらつきがあり、高度の異質性がある ($I^2=72\%$)
- #5 総サンプル数が少ない
- #6 点推定値のばらつきがあり、中等度の異質性がある ($I^2=52\%$)
- #7 用量毎の解析がなされた論文での用量反応勾配を認める
- #8 ファンネルプロットの目視評価により非対称性を認める
- #9 点推定値のばらつきがあり、高度の異質性がある ($I^2=89\%$)
- #10 点推定値のばらつきがあり、高度の異質性がある ($I^2=82\%$)
- #11 点推定値のばらつきがあり、高度の異質性がある ($I^2=75\%$)
- #12 RRの95%信頼区間の上限と下限が、『効果なし』と『相当な害』と見なされる基準 $RR > 1.25$ の双方を含んでいる
- #13 症例減少バイアスがある
- #14 点推定値のばらつきがあり、高度の異質性がある ($I^2=98\%$)
- #15 点推定値のばらつきがあり、高度の異質性がある ($I^2=94\%$)

書誌情報

1. Bakker MF et al. *Ann Intern Med* 2012;156:329-39.
2. Capell HA et al. *Ann Rheum Dis* 2004;63:797-803.
3. Wassenberg S et al. *Arthritis Rheum* 2005;52:3371-80.
4. Choy EH et al. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1288-93.
5. Choy EH et al. *Ann Rheum Dis* 2008;67:656-63.
6. Curtis JR et al. *Arthritis Rheum* 2007;56:1125-33.
7. Grijalva CG et al. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:82-90.
8. Wolfe F et al. *Arthritis Rheum* 2006;54:628-34.
9. Curtis JR et al. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66:990-7.

10. Favalli EG et al. *Autoimmun Rev* 2009;8:266-73.
11. Harigai M et al. *N Engl J Med* 2007;357:1874-6.
12. Mori S et al. *PLoS One* 2017;12:e0179179.
13. Sakai R et al. *Arthritis Res Ther* 2015;17:74.
14. Yamanaka H et al. *Mod Rheumatol* 2019;29:737-46.
15. Doran MF et al. *Arthritis Rheum* 2002;46:2294-300.
16. Bernatsky S et al. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1157-60.
17. Fukuda W et al. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1051-6.
18. Greenberg JD et al. *Ann Rheum Dis* 2010;69:380-6.
19. Movahedi M et al. *Eur J Epidemiol* 2016;31:1045-55.
20. Roubille C et al. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1797-802.
21. Schneeweiss S et al. *Arthritis Rheum* 2007;56:1754-64.
22. Smitten AL et al. *J Rheumatol* 2008;35:387-93.
23. Askling J et al. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1339-44.
24. Richter A et al. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1667-73.
25. Schenfeld J et al. *Rheumatol Int* 2017;37:1075-82.
26. Coyne P et al. *J Rheumatol* 2007;34:1832-6.
27. Edwards CJ et al. *Arthritis Rheum* 2007;57:1151-7.
28. Franklin J et al. *Ann Rheum Dis* 2007;66:308-12.
29. Jenks KA et al. *J Rheumatol* 2007;34:2201-3.
30. Lacaille D et al. *Arthritis Rheum* 2008;59:1074-81.
31. Malysheva OA et al. *J Rheumatol* 2008;35:979-85.
32. Saag KG et al. *Am J Med* 1994;96:115-23.
33. Sihvonen S et al. *J Rheumatol* 2006;33:1740-6.
34. Best JH et al. *J Rheumatol* 2018;45:320-8.
35. Hashimoto A et al. *Int J Rheumatol* 2017;2017:6730812.
36. Sugimoto N et al. *Rheumatol Int* 2017;37:1871-8.
37. Harigai M et al. *Mod Rheumatol* 2016;26:491-8.
38. Koike T et al. *J Rheumatol* 2014;41:15-23.
39. Cho SK et al. *Mod Rheumatol* 2014;24:572-9.
40. del Rincón et al. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:264-72.
41. England BR et al. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68:36-45.
42. Listing J et al. *Ann Rheum Dis* 2015;74:415-21.
43. Mikuls TR et al. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:101-9.
44. Nakajima A et al. *Scand J Rheumatol* 2010;39:360-7.
45. Nakajima A et al. *Mod Rheumatol* 2013;23:945-52.

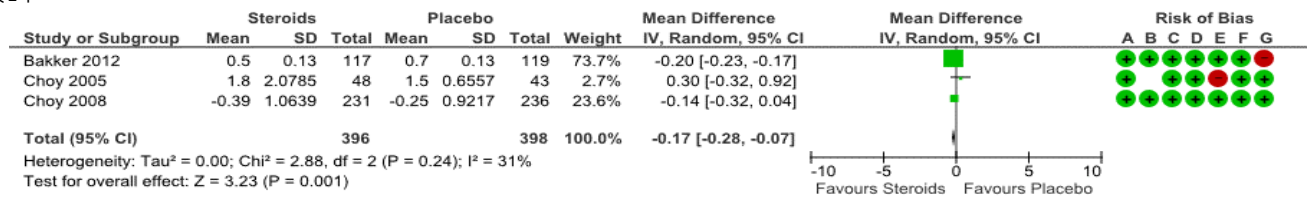
HAQ 6か月~1年



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

HAQ 2年

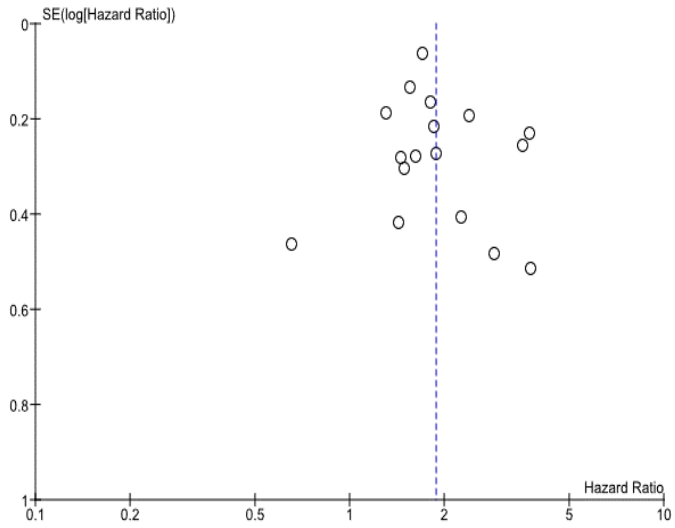


Risk of bias legend

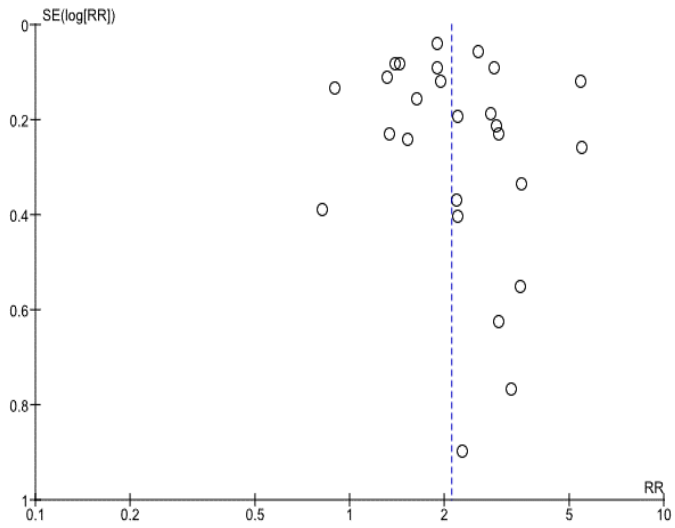
- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

資料E RA CQ8 ファンネルプロット

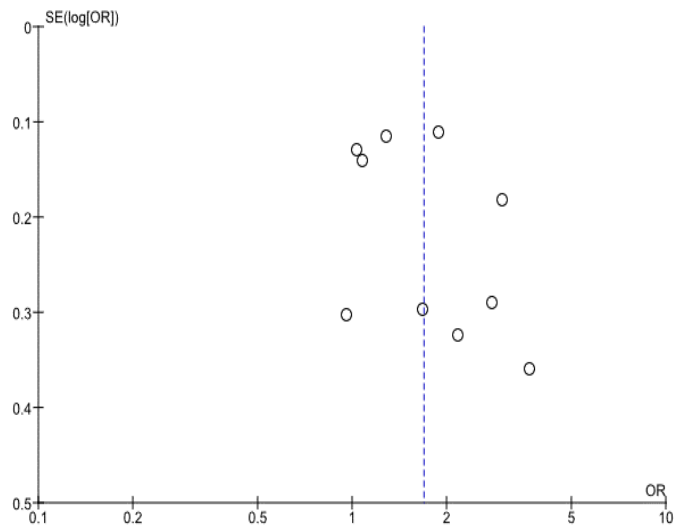
重篤感染症 (HR)



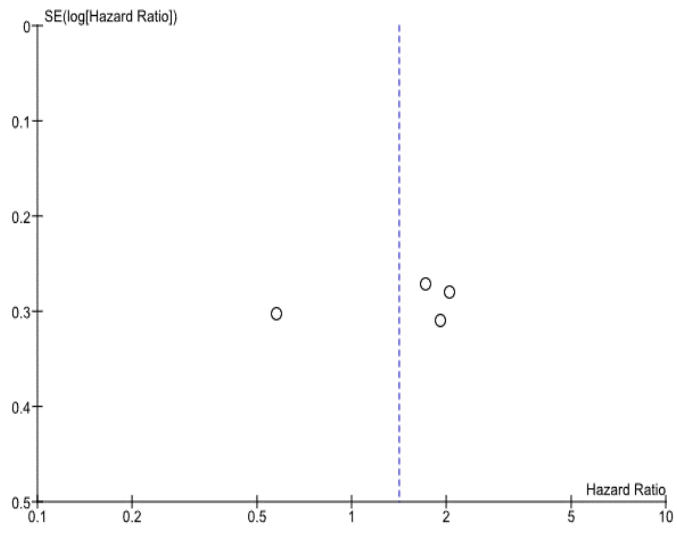
重症感染症(RR)



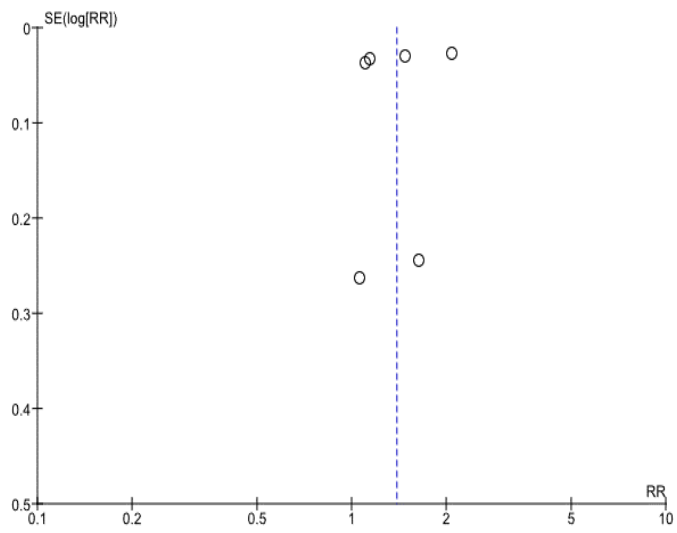
重症感染症(OR)



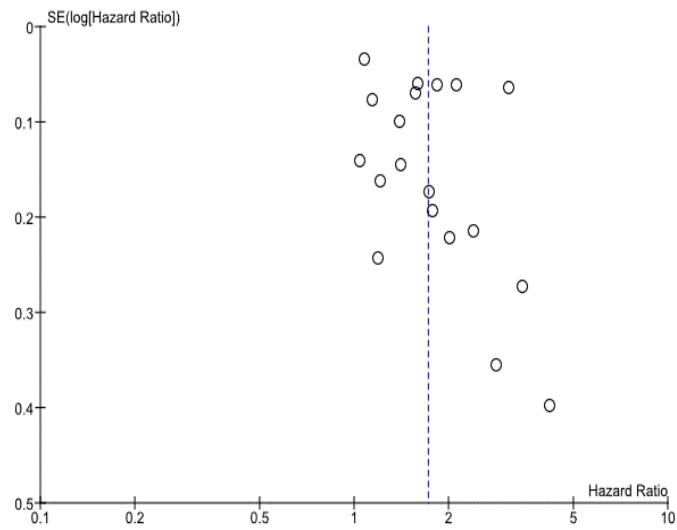
重篤有害事象(HR)



重篤有害事象(RR)



死亡(HR)



No.	検索式	検索件数
#1	"arthritis, rheumatoid"[mh]	122,794
#2	((rheumatoid[tiab] OR reumatoid[tiab] OR revmatoid[tiab] OR rheumat*[tiab] OR reumat*[tiab] OR revmat*[tiab]) AND (arthritis[tiab] OR artritis[tiab] OR arthrit*[tiab] OR artrit*[tiab] OR diseas*[tiab] OR condition*[tiab] OR nodule*[tiab]))	173,847
#3	(felty*[tiab] AND syndrome[tiab])	772
#4	(caplan*[tiab] AND syndrome[tiab])	150
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	208,160
#6	"tumor necrosis factor inhibitors"[MeSH Terms] OR "Tumor Necrosis Factor-alpha/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR "tumor necrosis factor inhibitor*[tiab] OR "TNFi" [tiab]	19,409
#7	"Infliximab"[Mesh] OR "infliximab"[tiab] OR "avakine"[tiab] OR "inflectra"[tiab] OR "remicade"[tiab] OR "renflexis"[tiab] OR "monoclonal antibody cA2"[tiab] OR "MAb cA2"[tiab]	17,049
#8	"Etanercept"[Mesh] OR "etanercept"[tiab] OR "enbrel"[tiab] OR "erelzi"[tiab] OR "brenzys"[tiab] OR "TNR-001"[tiab] OR "TNR001"[tiab] OR "TNF receptor type II-IgG fusion protein"[tiab] OR "TNF receptor type II IgG fusion protein"[tiab] OR "TNFR-Fc fusion protein"[tiab] OR "TNT Receptor Fusion Protein"[tiab] OR "TNFR-Fc"[tiab]	9,598
#9	"Adalimumab"[Mesh] OR "adalimumab"[tiab] OR "humira"[tiab] OR "amjevita"[tiab] OR "trudexa"[tiab] OR "cyltezo"[tiab] OR "D2E7 antibody"[tiab]	10,388
#10	"golimumab"[Supplementary Concept] OR "golimumab"[tiab] OR "simponi"[tiab] OR "CNTO-148"[tiab] OR "CNTO148"[tiab]	1,542
#11	"Certolizumab Pegol"[Mesh] OR "Certolizumab"[tiab] OR "Cimzia"[tiab] OR "CDP-870"[tiab] OR "CDP870"[tiab] OR "PHA-738144"[tiab] OR "HSDB-7848"[tiab]	1,542
#12	"Ozoralizumab"[tiab] OR "ATN-103"[tiab] OR "ATN103"[tiab]	6
#13	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	39,431
#14	("randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "clinical trial"[pt] OR "drug therapy"[sh] OR randomly[tiab] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT ("case reports"[pt] OR "case report*[tiab] OR "case series"[tiab]) NOT ((animals[mh]) NOT (humans[mh]))	4,615,823
#15	2012/8/1:2022/6/30[DP]	12,135,538
#16	#5 AND #13 AND #14 AND #15	4,174

検索日 2022/10/12

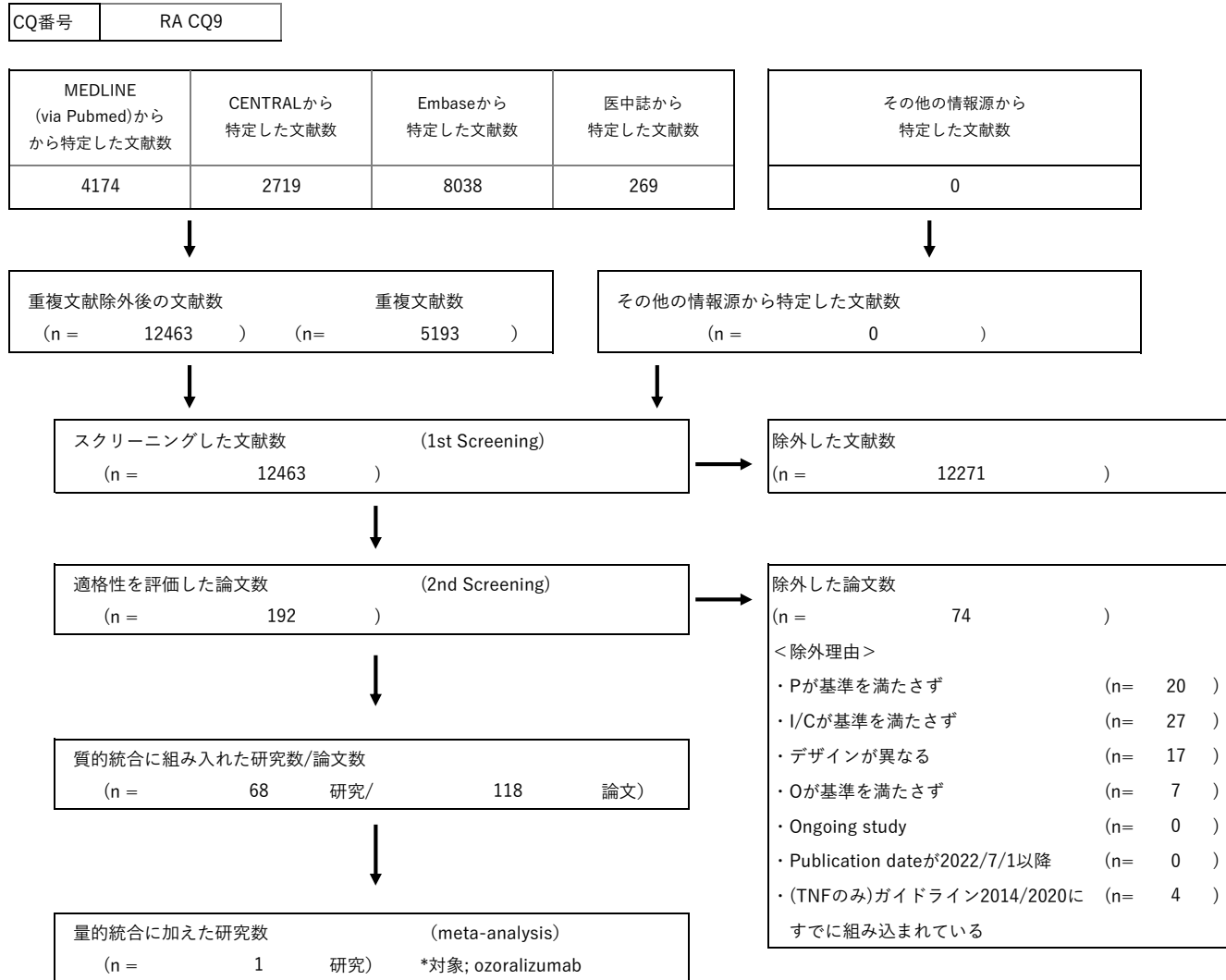
No.	検索式	検索件数
#1	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees	6,535
#2	((rheumatoid OR reumatoid OR revmatoid OR rheumat* OR reumat* OR revmat*) AND (arthritis OR arthritis OR arthrit* OR artrit* OR diseas* OR condition* OR nodule*)):ti,ab	20,945
#3	caplan* syndrome:ti,ab	5
#4	felty* syndrome:ti,ab	0
#5	#1 or #2 or #3 or #4	21,780
#6	[mh "tumor necrosis factor inhibitors"]	83
#7	[mh "Tumor Necrosis Factor-alpha"/AI]	584
#8	("tumor necrosis factor" NEXT inhibitor*):ti,ab OR "TNFi":ti,ab	1,305
#9	[mh "Infliximab"] OR "infliximab":ti,ab OR "avakine":ti,ab OR "inflectra":ti,ab OR "remicade":ti,ab OR "renflexis":ti,ab OR "monoclonal antibody cA2":ti,ab OR "MAb cA2":ti,ab	2,449
#10	[mh "Etanercept"] OR "etanercept":ti,ab OR "Enbrel":ti,ab OR "erelzi":ti,ab OR "brenzys":ti,ab OR "TNR 001":ti,ab OR "TNR-001":ti,ab OR "TNR001":ti,ab OR "TNF receptor type II -IgG fusion protein":ti,ab OR "TNF receptor type II IgG fusion protein":ti,ab OR "TNFR-Fc fusion protein":ti,ab OR "TNFR Fc fusion protein":ti,ab OR "TNT Receptor Fusion Protein":ti,ab OR "TNFR-Fc":ti,ab	2,307
#11	[mh "Adalimumab"] OR "adalimumab":ti,ab OR "humira":ti,ab OR "amjevita":ti,ab OR "trudexa":ti,ab OR "cyltezo":ti,ab OR "D2E7 antibody":ti,ab	3,578
#12	"golimumab":ti,ab,kw OR "Simponi":ti,ab OR "CNTO-148":ti,ab OR "CNTO 148":ti,ab OR "CNTO148":ti,ab	763
#13	[mh "Certolizumab Pegol"] OR "Certolizumab":ti,ab OR "Cimzia:ti,ab" OR "CDP-870":ti,ab OR "CDP 870":ti,ab OR "CDP870":ti,ab OR PHA-738144:ti,ab OR "PHA 738144":ti,ab OR "HSDB 7848":ti,ab OR HSDB-7848:ti,ab	728
#14	"Ozoralizumab":ti,ab OR "ATN-103":ti,ab OR "ATN 103":ti,ab OR "ATN103":ti,ab	5
#15	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	9,436
#16	#5 AND #15 with Publication Year from 2012 to 2022, in Trials	2,719

検索日 2022/10/12

No.	検索式	検索件数
#1	'rheumatoid arthritis'/syn OR 'rheumatoid arthritis'	273,419
#2	(rheumatoid:ti,ab,kw OR reumatoid:ti,ab,kw OR revmatoid:ti,ab,kw OR rheumat*:ti,ab,kw OR reumat*:ti,ab,kw OR revmat*:ti,ab,kw) AND (arthritis:ti,ab,kw OR artrit:ti,ab,kw OR arthrit*:ti,ab,kw OR artrit*:ti,ab,kw OR diseas*:ti,ab,kw OR condition*:ti,ab,kw OR nodule*:ti,ab,kw)	279,881
#3	felty*:ti,ab,kw AND syndrome:ti,ab,kw	907
#4	caplan*:ti,ab,kw AND syndrome:ti,ab,kw	199
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	353,573
#6	'tumor necrosis factor inhibitor'/exp OR 'tumor necrosis factor inhibitor*':ti,ab OR tnfi:ti,ab	116,325
#7	'infliximab'/exp OR infliximab:ti,ab OR avakine:ti,ab OR inflectra:ti,ab OR remicade:ti,ab OR renflexis:ti,ab OR 'monoclonal antibody ca2':ti,ab OR 'mab ca2':ti,ab	60,179
#8	'etanercept'/exp OR etanercept:ti,ab OR enbrel:ti,ab OR erelzi:ti,ab OR brezys:ti,ab OR 'tnr 001':ti,ab OR tnr001:ti,ab OR 'tnf receptor type ii - igg fusion protein':ti,ab OR 'tnf receptor type ii igg fusion protein':ti,ab OR 'tnfr-fc fusion protein':ti,ab OR 'tnfr fc fusion protein':ti,ab OR 'tnt receptor fusion protein':ti,ab OR 'tnfr fc':ti,ab	36,920
#9	'adalimumab'/exp OR adalimumab:ti,ab OR humira:ti,ab OR amjevita:ti,ab OR trudexa:ti,ab OR cyletezo:ti,ab OR 'd2e7 antibody':ti,ab	42,586
#10	'golimumab'/exp OR golimumab:ti,ab OR simponi:ti,ab OR 'cnto 148':ti,ab OR cnto148:ti,ab	9,283
#11	'certolizumab pegol'/exp OR 'certolizumab'/exp OR certolizumab:ti,ab OR cimzia:ti,ab OR 'cdp 870':ti,ab OR cdp870:ti,ab OR 'pha 738144':ti,ab OR 'hsdb 7848':ti,ab	9,185
#12	'ozoralizumab'/exp OR ozoralizumab:ti,ab OR 'atn 103':ti,ab OR atn103:ti,ab	44
#13	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	117,991
#14	'randomized controlled trial'/de	734,042
#15	'controlled clinical trial'/de	438,257
#16	random*:ti,ab,tt	1,845,252
#17	'randomization'/de	95,214
#18	'intermethod comparison'/de	290,697
#19	placebo:ti,ab,tt	349,102
#20	compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt	600,286
#21	(evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)	2,583,314
#22	(open NEXT/1 label):ti,ab,tt	100,831
#23	((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt	263,726
#24	'double blind procedure'/de	200,303
#25	(parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt	30,244
#26	crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt	118,970
#27	((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt	430,696
#28	assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt	460,260
#29	(controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt	429,415
#30	volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt	274,052
#31	'human experiment'/de	597,893
#32	trial:ti,tt	378,289
#33	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	5,985,746
#34	((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt)	2,934
#35	'cross - sectional study' NOT ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt)	346,200
#36	'case control*':ti,ab,tt AND random*:ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt)	20,291
#37	'systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)	224,208
#38	nonrandom*:ti,ab,tt NOT random*:ti,ab,tt	18,158
#39	'random field*':ti,ab,tt	2,758
#40	('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt	1,591
#41	review:ab AND review:it NOT trial:ti,tt	1,021,402
#42	'we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)	44,061
#43	'update review':ab	127
#44	(databases NEAR/5 searched):ab	58,113
#45	(rat:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murine:ti,tt OR sheep:ti,tt OR lambs:ti,tt OR pigs:ti,tt OR piglets:ti,tt OR rabbit:ti,tt OR rabbits:ti,tt OR cat:ti,tt OR cats:ti,tt OR dog:ti,tt OR dogs:ti,tt OR cattle:ti,tt OR bovine:ti,tt OR monkey:ti,tt OR monkeys:ti,tt OR trout:ti,tt OR marmoset*:ti,tt) AND 'animal experiment'/de	1,177,266
#46	'animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)	2,470,632
#47	#34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46	4,095,746
#48	#33 NOT #47	5,298,082
#49	[2012-2022]/py	17,217,960
#50	#5 AND #13 AND #48 AND #49	8,038

No.	検索式	検索件数
#1	関節リウマチ/TH or “関節リウマチ”/TA or “rheumatoid arthritis”/TA	109,548
#2	“TNF阻害薬”/TA or “TNF α 阻害薬”/TA or “TNF inhibitor”/TA or “TNF α inhibitor”/TA or “TNFi”/TA	1,344
#3	[Infliximab]/TH or “Infliximab”/TA or “Remicade”/TA or “インフリキシマブ”/TA or “レミケード”/TA	11,570
#4	[Etanercept]/TH or “Etanercept”/TA or “enbrel”/TA or “エタネルセプト”/TA or “エンブレル”/TA	4,780
#5	[Adalimumab]/TH or “adalimumab”/TA or “Humira”/TA or “アダリムマブ”/TA or “ヒュミラ”/TA	4,888
#6	[Golimumab]/TH or “golimumab”/TA or “simponi”/TA or “ゴリムマブ”/TA or “シンポニー”/TA	959
#7	[Certolizumab Pegol]/TH or “certolizumab”/TA or “cimzia”/TA or “セルトリズマブ”/TA or “シムジア”/TA	557
#8	[Ozoralizumab]/TH or “Ozoralizumab”/TA or “オゾラリズマブ”/TA	5
#9	#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	17,147
#10	DT=2012/8/1:2022/6/30	3,799,351
#11	メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH	89,131
#12	RD=メタアナリシス,診療ガイドライン	5,578
#13	メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/ TA or 診療ガイドライン/ TA	19,746
#14	#11 or #12 or #13	94,173
#15	介入研究/TH	139,826
#16	RD=ランダム化比較試験	25,667
#17	介入研究/TA or 臨床試験/TA or ランダム化比較試験/TA or 無作為化比較試験/TA or 第I相試験/TA or 第II相試験/TA or 第III相試験/TA or 第IV相試験/TA or 非劣性試験/TA or 同等性試験/TA or ランダム割付/TA	45,829
#18	(#15 or #16 or #17) not #14	145,988
#19	#1 AND #9 AND #10 AND #18	270

検索日 2022/10/12



資料C RA CQ9 バイアスのリスク


Intention-to-treat	Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall		
	1	Takeuchi 2022	MTX+Ozoralizumab 30mg	MTX+PBO	ACR50	NA	+	+	+	+	+	+	+	Low risk
	2	Takeuchi 2022	MTX+Ozoralizumab 30mg	MTX+PBO	serious infection	NA	+	+	+	+	+	+	!	Some concerns
	3	Takeuchi 2022	MTX+Ozoralizumab 30mg	MTX+PBO	serious adverse event	NA	+	+	+	+	+	+	-	High risk

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


Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ozoralizumab + MTX	Placebo + MTX	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Outcomes used for the recommendation


ACR50 response (24w)

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	97/152 (63.8%)	12/75 (16.0%)	RR 3.99 (2.34 to 6.79)	478 more per 1,000 (from 214 more to 926 more)	 Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	----------------	---------------	----------------------------------	--	---	----------

Serious Infection (24w)

1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^b	very serious ^c	none	7/152 (4.6%)	2/75 (2.7%)	RR 1.73 (0.37 to 8.11)	19 more per 1,000 (from 17 fewer to 190 more)	 Very low	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	----------------------	---------------------------	------	--------------	-------------	----------------------------------	---	---	----------

Serious adverse event (24w)

1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^b	very serious ^c	none	3/152 (2.0%)	2/75 (2.7%)	RR 0.74 (0.13 to 4.34)	7 fewer per 1,000 (from 23 fewer to 89 more)	 Very low	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	----------------------	---------------------------	------	--------------	-------------	----------------------------------	--	---	----------

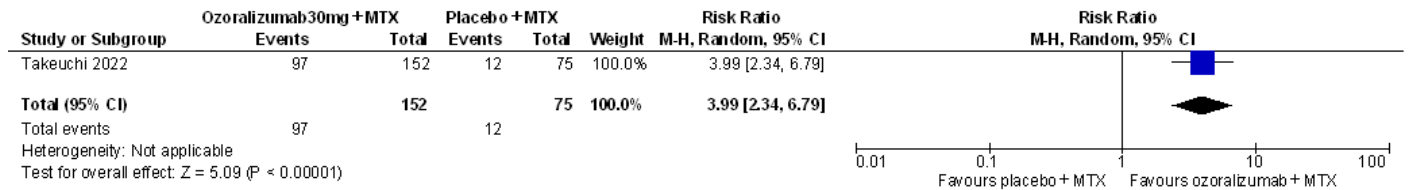
CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

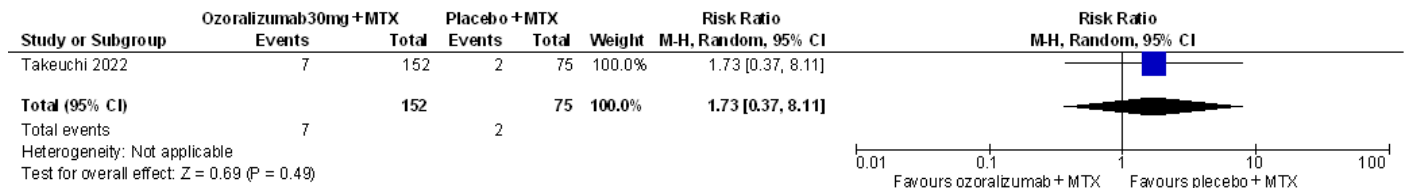
- a. The total sample size and the total number of the events are small
- b. Differences in outcomes measures
- c. The 95% confidence interval of the risk ratio includes both the decision thresholds of 0.75 and 1.25

Outcomes used for the recommendation

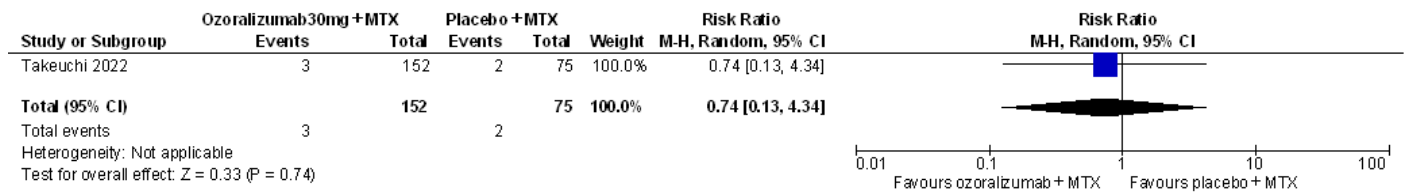
ACR50 response (24w)



Serious Infection (24w)



Serious adverse event (24w)



資料 F RA CQ9 Evidence to Decision テーブル

CQ (No.PICO)

RA CQ9：csDMARD で効果不十分で中等度以上の疾患活動性を有する RA 患者に TNF 阻害薬の併用は有用か？

患者：csDMARD (MTX またはその他の csDMARDs) で効果不十分で中等度以上の疾患活動性を有する RA 患者

介入：csDMARD (MTX またはその他の csDMARDs) + TNF 阻害薬

対照：csDMARD (MTX またはその他の csDMARDs) + プラセボ

主要アウトカム（重大）：ACR50 (24 週)、重篤な感染症 (1 年)、重篤な有害事象 (期間指定なし)

背景：関節リウマチの現在の標準治療は、まず MTX で治療を開始し、効果不十分な場合に追加治療を検討する。MTX で効果不十分な RA 患者に、TNF 阻害薬追加が有用かを検討することは、治療方針決定に重要である。

基準 1. 問題 この問題は優先事項か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	関節リウマチの現在の標準治療は、まず csDMARD (MTX またはその他の csDMARDs) で治療を開始し、効果不十分な場合に追加治療を検討する[1]。csDMARDs で効果不十分な RA 患者に、TNF 阻害薬追加が有用かを検討することは、治療方針決定に重要である。	日本で関節リウマチに承認された TNF 阻害薬は 6 種類である。そのうち 5 種類は、2014 年版「関節リウマチ診療ガイドライン」で系統的レビューを行った。その後新規の TNF 阻害薬（先発医薬品）の発売はなく、2020 年版「関節リウマチ診療ガイドライン」では 2014 年版を踏襲した[1]。このたび 2022 年 12 月に関節リウマチに対する 6 剤目の新規 TNF 阻害薬 OZR が本邦で発売されたため、OZR の有効性と安全性に関して検討することは臨床上重要である。
基準 2. 望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input checked="" type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	24 週時の OZR+ csDMARD は、csDMARD との比較で、重大なアウトカムとして、 1. ACR50 達成 (24 週時) の絶対効果は 1000 人あたり 478(214~926)人増加、相対効果は RR 3.99 (2.34~6.79)	

基準 3. 望ましくない効果 予期される望ましくない効果はどの程度のものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	OZR+csDMARD は、csDMARD との比較で、 重大なアウトカムとして、 1. 重篤な感染症（1年）の絶対効果は1000人あたり19（-17～190）人増加、相対効果はRR 1.73（0.37～8.11） 2. 重篤な有害事象（期間指定なし）の絶対効果は1000人あたり7（-89～23）名減少、相対効果はRR 0.74（0.13～4.34）	
基準 4. エビデンスの確実性 効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input checked="" type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 採用研究なし	重大なアウトカムに関する介入の効果は益が大きく増加、害が小さく増加または小さく減少で、異なる方向となるため、重大なアウトカムの中でエビデンスレベルの最も低い「非常に低」とした。	既存のTNF阻害薬5剤（IFX, ETN, ADA, GOL, CZP）に関する同様のエビデンスは2014年版および2020年版「関節リウマチ診療ガイドライン」で検証済みである。 OZRもこれらの製剤と同様に好ましい効果が好ましくない効果を大きく上回り、したがって本CQに対する推奨文、推奨の強さ、エビデンスの確実性のいずれも変更不要と判断した。
基準 5. 価値観 人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	関節リウマチ診療ガイドライン 2020 作成時に実施したリウマチ友の会を対象としたアンケート結果を参照とした。一般的な患者は関節炎改善と重篤有害事象の両者に価値をおくと考えられ、アウトカムに対する価値観に関するばらつきは少ないものと考えられる。	主要なアウトカムは、リウマチ専門医の同意度の高い治療法の意思決定に重大なアウトカムを選択しており、価値観における重要な不確実またはばらつきはおそらくないと考えられる。 『RA診療ガイドライン 2020』 9ページ 表2 参照

基準 6. 効果のバランス 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input checked="" type="radio"/> おそらく介入が優れている <input type="radio"/> 介入が優れている <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	エビデンスプロファイルおよび SoF テーブルから、望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、おそらく OZR +csDMARD が優れていると考える。	重大なアウトカムの NNT は ACR50 = 2.09、NNH (重篤感染症) = 52.63、重篤有害事象 = 0 である。
基準 7. 費用対効果 その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらを支持するか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 採用研究なし	OZR に関して QALY など費用対効果に対する日本の論文、エビデンスはない。	OZR 30mg 0.375mL 1 筒の薬価は 112476.00 円である。通常の用量・用法(1回 30mg を 4 週間間隔で皮下投与)での 1 日薬価は 4017.00 円である。(2023 年 4 月現在)
基準 8. 必要資源量 資源利用はどの程度大きいか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きな増加 <input checked="" type="radio"/> 中等度の増加 <input type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少 <input type="radio"/> さまざま		加入保険や年齢、収入によって自己負担は異なる。例として 3 割負担の患者で計算すると、個人負担額は 4 週間で OZR 30mg では 33742.80 円となり、残り 7 割 78733.20 円は社会保険または国民健康保険負担となる。

○ 分からない		これに 4 週毎の定期的な受診（医療機関で投与の場合）または注射手技の習得と自己注射管理指導料、医療廃棄物の管理（自己注射の場合）が必要となる。
---------	--	--

基準 9. 容認性 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	なし	<p>患者の自己負担額は高額であるものの、好ましい効果と好ましくない効果のバランスからは、OZR +csDMARD は患者および臨床医にとっておそらく妥当な選択肢と考える。競合する可能性がある生物学的製剤の製造販売者は反対する可能性がある。</p> <p>治療の選択肢が増えるので、治療医、患者は歓迎するであろう。</p>

基準 10. 実行可能性 その介入は実行可能か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	なし	<p>自己負担額が高額であり、安全性管理など提供医療職の知識を必要とするが、OZR +csDMARD は患者が利用可能な医薬品である。</p>

参考文献

1. Kawahito Y, et al. Drug treatment algorithm and recommendations from the 2020 update of the Japana College of Rheumatology clinical practice guidelines for the management of rheumatoid arthritis-secondary publication. Mod Rheumatol. 2023;33(1):21-35

資料A RA CQ10 文献检索式 (PubMed, SAR)

bDMARD 2 (Sarilumab)

Query	Sort By	Filters	Search Details	Results
#1 sarilumab			"sarilumab"[Supplementary Concept] OR "sarilumab"[All Fields]	129
#2 "Arthritis Rheumatoid"[MAJR]			"arthritis, rheumatoid"[MeSH Major Topic]	91,973
#3 #1 AND #2			("sarilumab"[Supplementary Concept] OR "sarilumab"[All Fields]) AND "arthritis, rheumatoid"[MeSH Major Topic]	48
#4 #1 AND #2 Filters: Controlled Clinical Trial; Randomized Controlled Trial		Randomized Controlled Trial	("sarilumab"[Supplementary Concept] OR "sarilumab"[All Fields]) AND "arthritis, rheumatoid"[MeSH Major Topic]	11

資料A RA CQ10 文献検索式(Cochrane, SAR)

bDMARD 2(Sarilumab)

#1	Arthritis, Rheumatoid in Cochrane Reviews, Trials
#2	sarilumab in Cochrane Reviews, Trials

資料A RA CQ10 文献検索式(医中誌, SAR)

bDMARD 2(Sarilumab)

検索式	検索件数
#1 関節リウマチ/TH or 関節リウマチ/AL	102,328
#2 サリルマブ/AL or Sarilumab/TH or Sarilumab/AL	72
#3 ケブザラ/AL or Kevzara/AL	1
#4 #2 or #3	72
#5 #1 and #4	68
#6 #5 and (PT=会議録除く CK=ヒト)	38

資料B RA CQ10 文献検索フローチャート(SAR)

bDMARD 2
(Sarilumab)

検索日 ; 2020/6/26

PubMed	Cochrane	医中誌	Others()
11	29	30	0

Total records identified through
database searching (n = 70)

Additional records identified through
other sources (n = 1)

Records screened (1st Screening)
(n = 71)

Records excluded
(n = 64)

- Articleやbookのreview、解説・特集
- コホート研究、症例対照研究などの観察研究
- 学会抄録

Full-text articles assessed for eligibility
(2nd Screening) (n = 7)

Full-text articles excluded
with reasons
(n = 5)

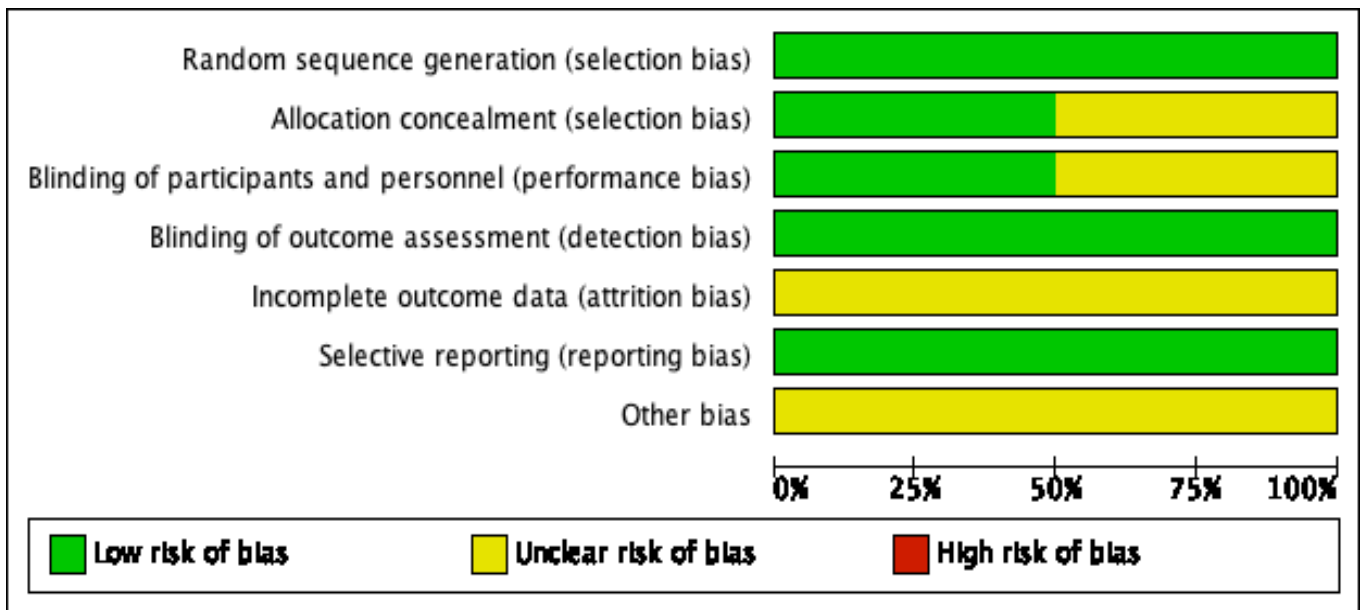
- CQ対象外論文

Studies included in qualitative synthesis
(n = 2)

Studies included in quantitative synthesis
(meta-analysis) (n = 2)

資料C RA CQ10 バイアスのリスク(SAR)

bDMARD 2(Sarilumab)



	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Genovese 2015	+	?	?	+	?	+	?
Tanaka 2019	+	+	+	+	?	+	?

bDMARD 2: csDMARDで効果不十分で中等度以上の疾患活動性を有するRA患者に、非TNF阻害薬の併用は有用か？

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)				重要性	
研究数 [文献番号]	研究 デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の 検討	患者数		効果			エビデンスの 確実性 (GRADE)
							SAR+MTX	placebo+ MTX	相対 (95%CI)	絶対		
推奨に用いたエビデンスプロファイル												
複合指標 (DAS28-CRP<2.6(24週))												
2 [1, 2]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#1}	なし	168/479 (35.1%)	46/439 (10.5%)	RR 3.29 (2.44 to 4.44)		⊕⊕⊕○ 中	重大
ACR50達成(24週)												
2 [1, 2]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#1}	なし	77/479 (16.1%)	25/439 (5.7%)	RR 2.40 (1.57 to 3.66)		⊕⊕⊕○ 中	重大
HAQ-DI change from baseline(24週)												
1 [2]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#2}	なし	80	41	-	MD -0.3 (-0.46~0.14)	⊕⊕⊕○ 中	重大
mTSS change from baseline(52週)												
1 [1]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	399	398	-	MD -2.53 (-3.41~-1.65)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
重篤な有害事象(24週)												
2 [1, 2]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^{#3}	なし	52/504 (10.3%)	29/508 (5.7%)	RR 1.38 (0.47 to 4.04)		⊕⊕○○ 低	重大

#1. 総サンプル数、総イベント数が少ない。

#2. 総サンプル数が少ない。

#3. 95%CIに『相当な利益』と見なされる基準RR<0.75と『相当な害』と見なされる基準RR>1.25の両方が含まれている。

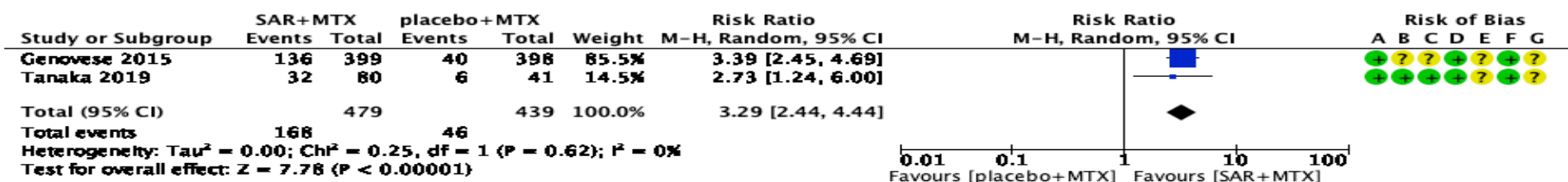
書誌情報

1. Genovese MC, et al. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:1424-1437

2. Tanaka Y, et al. *Arthritis res ther* 2019;21:79

資料E RA CQ10 フォレストプロット(SAR)

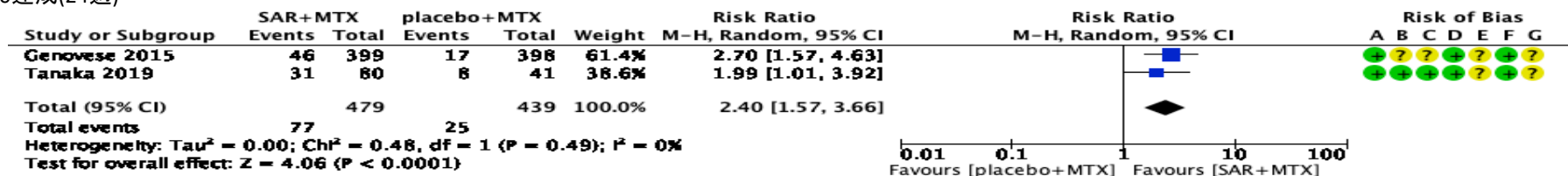
複合指標 (DAS28-CRP<2.6(24週))



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

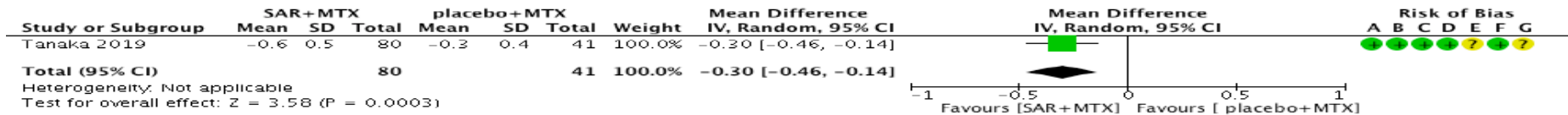
ACR50達成(24週)



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

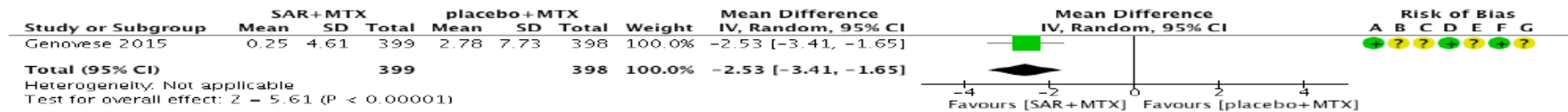
HAQ-DI change from baseline(24週)



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

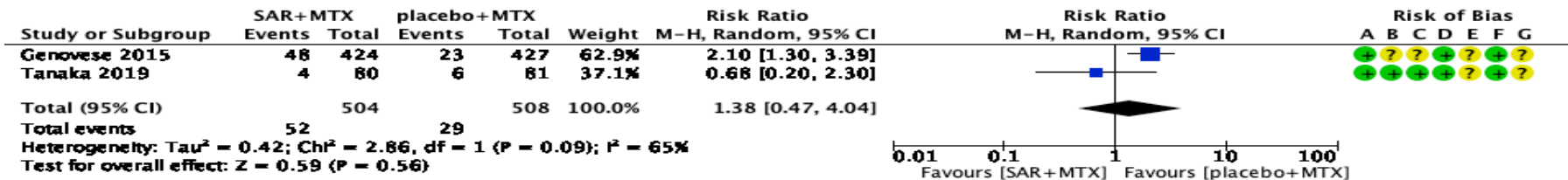
mTSS change from baseline(52週)



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

重篤な有害事象(24週)



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias