

推奨作成関連資料 2

- RA CQ11 (bDMARD 3)
- RA CQ12 (bDMARD 4)
- RA CQ13 (bDMARD 5)
- RA CQ14 (bDMARD 6)
- RA CQ15 (bDMARD 7)
- RA CQ16 (bDMARD 8)
- RA CQ17 (bDMARD 9)
- RA CQ18 (bDMARD 10)
- RA CQ19 (RTX 1)
- RA CQ20 (RTX 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 CQ11 文献検索式 (PubMed)

No.	検索式	検案件数
#01	"Arthritis, Rheumatoid/drug therapy"[Mesh]	29,657
#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]	24,507
#03	monotherapy[TIAB] OR "mono therapy"[TIAB] OR monochemotherapy[TIAB] OR "mono chemotherapy"[TIAB]	44,255
#04	"rheumatoid arthritis"[TI] AND (Tumor Necrosis Factor inhibitor*[TIAB] OR TNFi*[TIAB] OR TNF biologic*[TIAB] OR Infliximab[TIAB] OR Etanercept[TIAB] OR Adalimumab[TIAB] OR Golimumab[TIAB] OR Certolizumab[TIAB])	3,442
#05	((#1 AND #2) OR #4) AND #3	429
#06	#5 AND 2012:2018[DP]	253
#07	#6 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	247
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	34
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	28
#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])	2
#11	#8 OR #9 OR #10	42
#12	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	112
#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]))	108
#14	(#12 OR #13) NOT #11	102
#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]))	117
#16	#15 NOT (#11 OR #14)	45

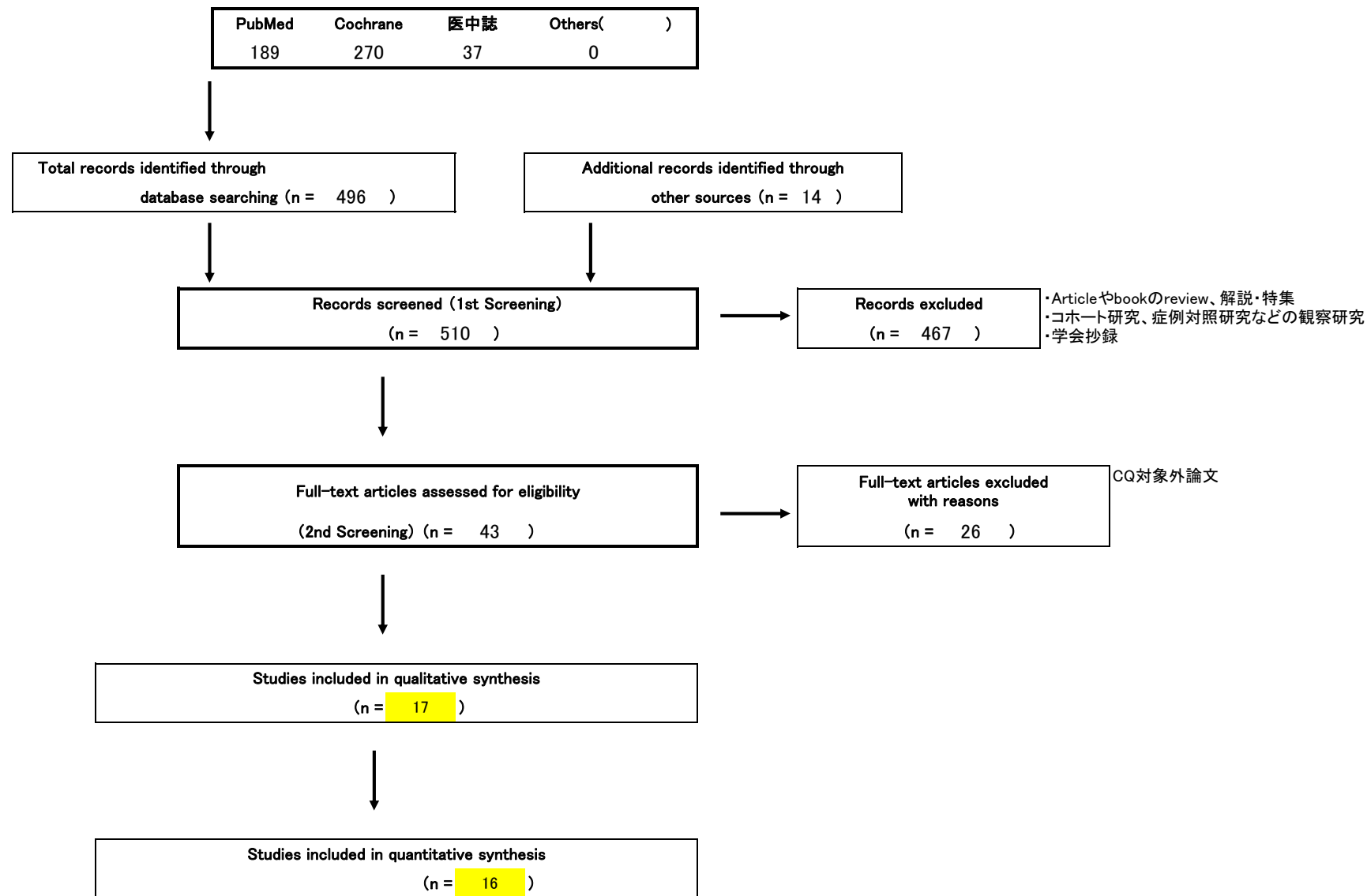
資料A RA CQ11 文献検索式 (Cochrane)

No.	検索式	検案件数
#01	"rheumatoid arthritis":ti	7,726
#02	"Tumor Necrosis Factor inhibitor":ti,ab,kw OR TNFi*:ti,ab,kw OR "TNF biologic":ti,ab,kw OR Infliximab:ti,ab,kw OR Etanercept:ti,ab,kw OR Adalimumab:ti,ab,kw OR Golimumab:ti,ab,kw OR Certolizumab:ti,ab,kw	5,454
#03	monotherapy:ti,ab,kw OR "mono therapy":ti,ab,kw OR monochemotherapy:ti,ab,kw OR "mono chemotherapy":ti,ab,kw	17,615
#04	#1 AND #2 AND #3	310
#05	#4 with Cochrane Library publication date from Jan 2012 to Dec 2018	261
#06	#5 CDSR	5
#07	#5 CCRCT	265

資料A RA CQ11 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/TH	27,056
#02	腫瘍壊死因子アルファ;拮抗物質・阻害物質/TH or Infliximab/TH or Etanercept/TH or Adalimumab/TH or Golimumab/TH or [Certolizumab-Pegol]/TH	14,616
#03	monotherapy/TA or 単剤/TA or 単独/TA	51,838
#04	関節リウマチ/TA and ((腫瘍壊死因子/TA and 阻害/TA) or TNF阻害剤/TA or TNF阻害薬/TA or TNF α 阻害/TA or Infliximab/TA or インフリキシマブ/TA or Etanercept/TA or エタネルセプト/TA or Adalimumab/TA or アダリムマブ/TA or Golimumab/TA or ゴリムマブ/TA or "Certolizumab-Pegol"/TA or セルトリズマブ/TA)	2,747
#05	((#1 and #2) or #4) and #3	114
#06	#5 and (DT=2012:2018)	65
#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)	3
#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)	0
#10	#7 or #8 or #9	3
#11	#6 and 介入研究/TH	22
#12	#6 and (RD=ランダム化比較試験)	3
#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)	9
#14	(#11 or #12 or #13) not #10	22
#15	#6 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	34
#16	#6 and (RD=準ランダム化比較試験,比較研究)	14
#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)	5
#18	(#15 or #16 or #17) not (#10 or #14)	12

bDMARD 3



bDMARD 3: MTXが使えないまたはMTXを含むcsDMARDで効果不十分の中等度以上の疾患活動性を有するRA患者に、TNF阻害薬の単剤療法は有用か？

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)
							TNFi単剤	コントロール群			

1, TNFi単剤 vs プラセボ

複合指標 (DAS28<2.6)(16週)

1 [1]	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#1}	なし	197/206 (95.6%)	94/110 (85.5%)	RR 1.12 (1.03-1.22)	⊕⊕⊕○ 中	重大
----------	-----	-------	-------	-------	------------------	----	--------------------	-------------------	--------------------------------------	-----------	----

ACR50(12~26週)

7 [1,2,3,4,5,6,7]	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	316/1174 (26.9%)	45/675 (6.7%)	RR 4.13 (2.51-6.80)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
----------------------	-----	-------	-------	-------	-------	----	---------------------	------------------	--------------------------------------	-----------	----

HAQ(12~26週)

6 [2,3,4,5,7,8]	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	849	498	MD -0.34 (-0.44~-0.23)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
--------------------	-----	-------	-------	-------	-------	----	-----	-----	---	-----------	----

重篤副作用

6 [2,3,4,5,7,8]	RCT	深刻でない	深刻 ^{#2}	深刻でない	非常に深刻 ^{#3}	なし	120/1162 (10.3%)	36/498 (7.2%)	RR 1.21 (0.71-2.07)	⊕○○○ 非常に低	重大
--------------------	-----	-------	------------------	-------	---------------------	----	---------------------	------------------	--------------------------------------	--------------	----

副作用による薬剤中止

7 [2,3,4,5,6,7,8]	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#1}	なし	55/1102 (5.0%)	12/510 (2.4%)	RR 2.02 (1.08-3.79)	⊕⊕⊕○ 中	重大
----------------------	-----	-------	-------	-------	------------------	----	-------------------	------------------	--------------------------------------	-----------	----

2, TNFi単剤 vs MTX/csDMARDs

複合指標 (DAS28<2.6) (14週~3年)

3 [9,10,11]	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#4}	なし	119/613 (19.4%)	79/490 (16.1%)	RR 1.50 (0.84-2.68)	⊕⊕⊕○ 中	重大
----------------	-----	-------	-------	-------	------------------	----	--------------------	-------------------	--------------------------------------	-----------	----

ACR50 (14週~3年)

6 [9,10,11,12,13,14]	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	618/1505 (41.1%)	291/933 (31.2%)	RR 1.43 (1.06-1.93)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
-------------------------	-----	-------	-------	-------	-------	----	---------------------	--------------------	--------------------------------------	-----------	----

HAQ (14週～2年)

3 [9,15,16]	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#5}	なし	432	441	MD -0.21 (-0.44～0.02)	⊕⊕⊕○ 中	重大
----------------	-----	-------	-------	-------	------------------	----	-----	-----	--------------------------	-----------	----

mTSS (3年)

1 [10]	RCT	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 -4.34 (-7.56～-1.12)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
-----------	-----	-------	-------	-------	-------	----	-----	-----	---------------------------	-----------	----

重篤副作用

4 [9,11,12,14]	RCT	深刻でない	深刻 ^{#6}	深刻でない	深刻 ^{#7}	なし	61/867 (7.0%)	17/488 (3.5%)	RR 1.99 (0.78-5.09)	⊕⊕○○ 低	重大
-------------------	-----	-------	------------------	-------	------------------	----	------------------	------------------	------------------------	-----------	----

副作用による薬剤中止

5 [9,12,13,14,15]	RCT	深刻でない	深刻 ^{#8}	深刻でない	非常に深刻 ^{#3}	なし	118/1248 (9.5%)	92/804 (11.4%)	RR 0.96 (0.54-1.69)	⊕○○○ 非常に低	重大
----------------------	-----	-------	------------------	-------	---------------------	----	--------------------	-------------------	------------------------	--------------	----

#1.総サンプル数、総イベント数が少ない

#2.点推定値のばらつきがあり、中等度の異質性がある($I^2=45\%$)

#3.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

#4.RRの95%信頼区間の上限と下限が、『効果なし』と『相当な利益』と見なされる基準 $RR>1.25$ を含んでいる

#5.総サンプル数が少なく、RRの95%信頼区間に効果なしが含まれ、下限信頼限界がMIDをまたいでいる

#6.点推定値のばらつきがあり、中等度の異質性がある($I^2=58\%$)

#7.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 $RR>1.25$ を含んでいる

#8.点推定値のばらつきがあり、中等度の異質性がある($I^2=69\%$)

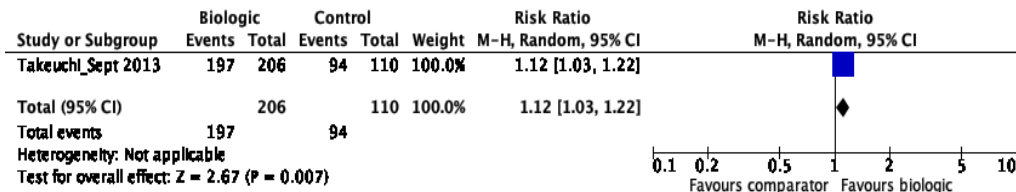
書誌情報:

1. Takeuchi T et al. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1488-95
2. van de Putte LBA et al. *Ann Rheum Dis* 2004;63:508-16
3. Miyasaka N et al. *Mod Rheumatol* 2008;18:252-62
4. Hobbs K et al. *Springerplus* 2015;4:113
5. Yamamoto K et al. *Modern Rheumatol* 2014;24:552-60
6. Moreland LW et al. *Ann Intern Med* 1999;130:478-86
7. van de Putte LBA et al. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1168-77
8. Østergaard M et al. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1156-63
9. Keystone EC et al. *Ann Rheum Dis* 2009;68:789-96
10. van der Heijde D et al. *Arthritis Rheum* 2007;56:3928-39
11. Kremer J et al. *ArthritisRheum* 2010;62:917-28
12. Takeuchi T et al. *Mod Rheumaol* 2013;23:623-33
13. Genovese MC et al. *Arthritis Rheum* 2002;46:1443-50
14. Combe B et al. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1146-52
15. van der Heijde D et al. *Arthritis Rheum* 2006;54:1063-74
16. Mathias SD et al. *Clin Ther* 2000;22:128-39

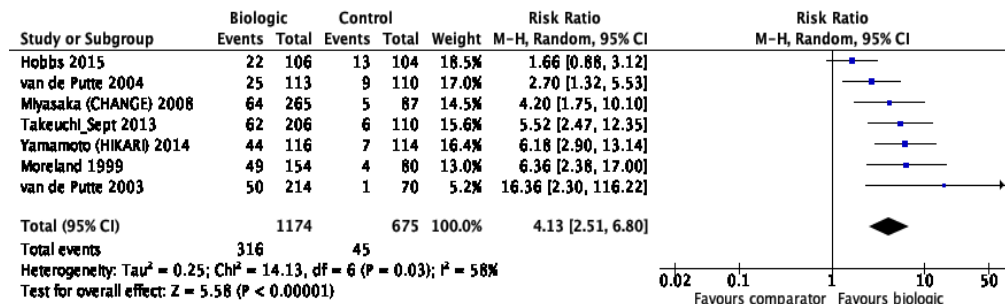
資料D RA CQ11 フォレストプロット

1. TNFi単剤 vs プラセボ

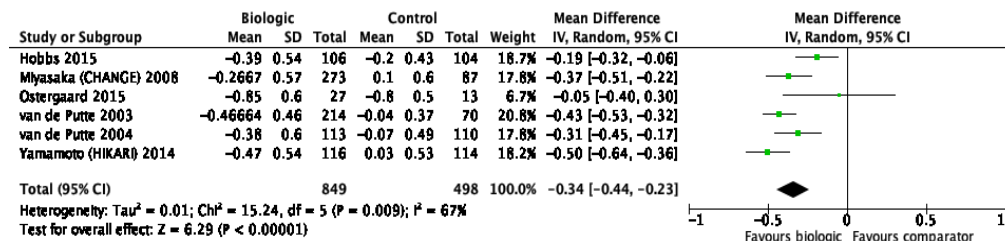
複合指標 (DAS28<2.6)(16週)



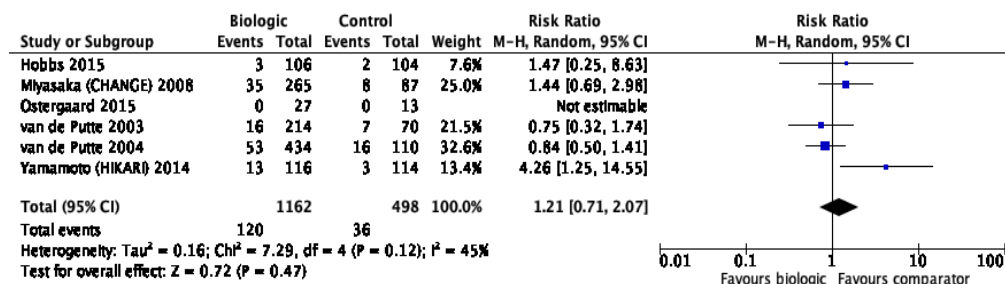
ACR50(12~26週)



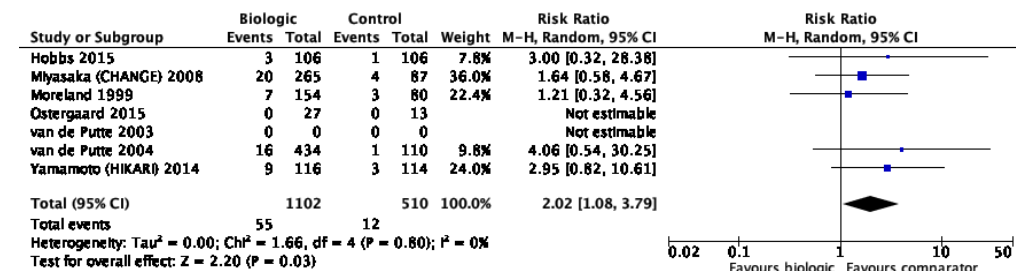
HAQ(12~26週)



重篤副作用

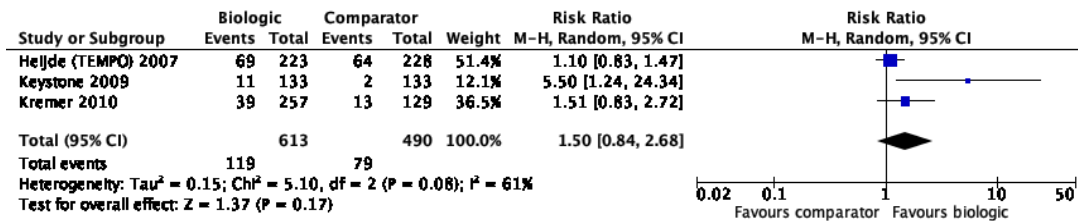


副作用による薬剤中止

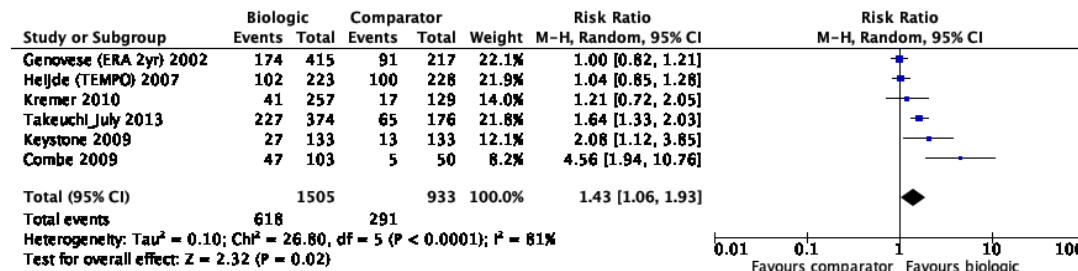


2. TNFi単剤 vs MTX/csDMARDs

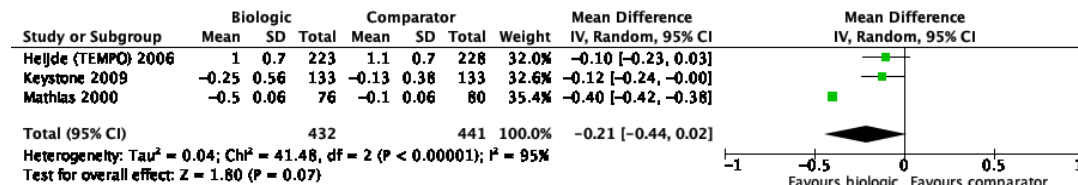
複合指標 (DAS28<2.6) (14週~3年)



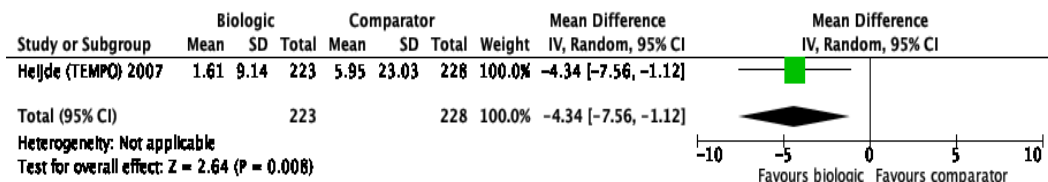
ACR50 (14週~3年)



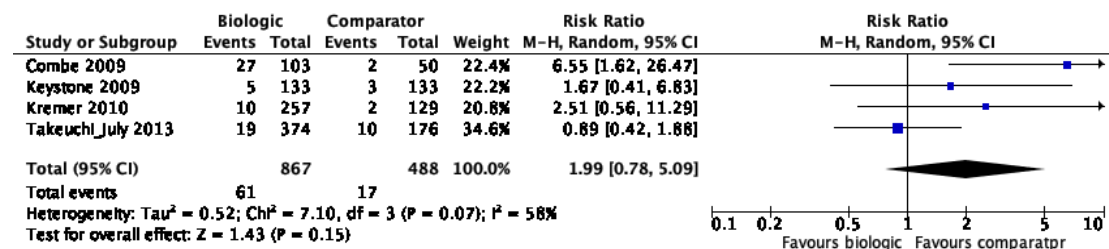
HAQ (14週~2年)



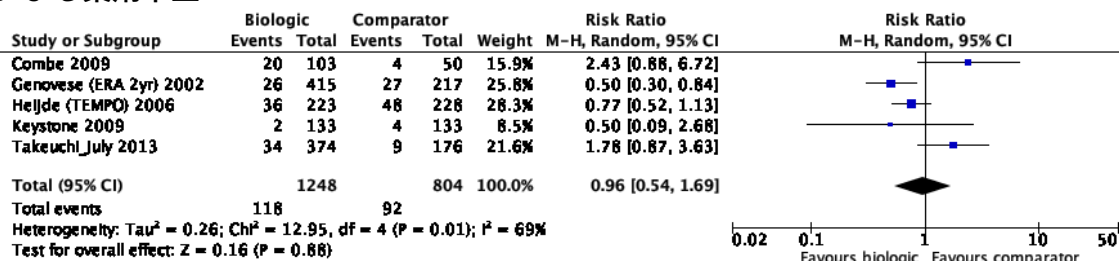
mTSS (3年)



重篤副作用



副作用による薬剤中止



資料A RA CQ12 文献検索式(PubMed)

No.	検索式	検索件数
#01	"Arthritis, Rheumatoid/drug therapy"[Mesh]	29,654
#02	"Abatacept"[Mesh] OR "tocilizumab" [Supplementary Concept] OR "sarilumab" [Supplementary Concept]	4,007
#03	monotherapy[TIAB] OR "mono therapy"[TIAB] OR monochemotherapy[TIAB] OR "mono chemotherapy"[TIAB]	44,235
#04	"rheumatoid arthritis"[TI] AND (Non-tumor Necrosis Factor*[TIAB] OR non TNF*[TIAB] OR Abatacept[TIAB] OR tocilizumab[TIAB] OR sarilumab[TIAB])	1,350
#05	((#1 AND #2) OR #4) AND #3	200
#06	#5 AND 2012:2018[DP]	156
#07	#6 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	149
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	26
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	21
#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])	4
#11	#8 OR #9 OR #10	34
#12	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	45
#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]))	53
#14	(#12 OR #13) NOT #11	46
#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]))	54
#16	#15 NOT (#11 OR #14)	24

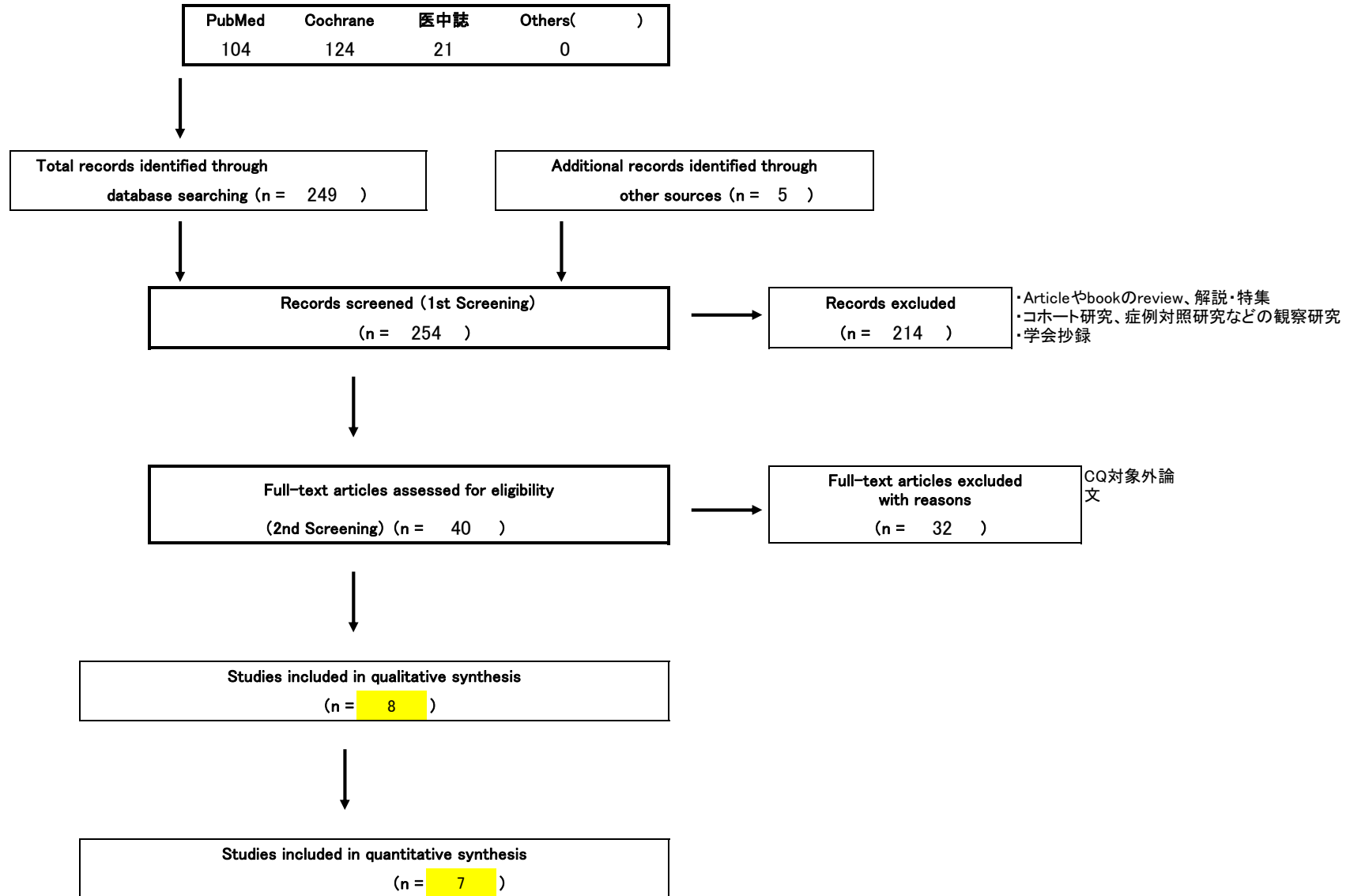
資料A RA CQ12 文献検索式 (Cochrane)

No.	検索式	検案件数
#01	"rheumatoid arthritis":ti	7,726
#02	"Non-tumor Necrosis Factor":ti,ab,kw OR "non TNF":ti,ab,kw OR Abatacept:ti,ab,kw OR tocilizumab:ti,ab,kw OR sarilumab:ti,ab,kw	1,192
#03	monotherapy:ti,ab,kw OR "mono therapy":ti,ab,kw OR monochemotherapy:ti,ab,kw OR "mono chemotherapy":ti,ab,kw	54,553
#04	#1 AND #2 AND #3	132
#05	#4 with Cochrane Library publication date from Jan 2012 to Dec 2018	124
#06	#5 CDSR	4
#07	#5 CCRCT	120

資料A RA CQ12 文献検索式(医中誌)

No.	検索式	検案件数
#01	関節リウマチ;薬物療法/TH	27,056
#02	Abatacept/TH or tocilizumab/TH or sarilumab/TH	5,063
#03	monotherapy/TA or 単剤/TA or 単独/TA	51,838
#04	関節リウマチ/TA and ("non TNF"/TA or 非TNF/TA or アバタセプト/TA or Abatacept/TA or トシリズマブ/TA or tocilizumab/TA or サリルマブ/TA or sarilumab/TA)	1,347
#05	((#1 and #2) or #4) and #3	81
#06	#5 and (DT=2012:2018)	55
#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)	1
#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)	0
#10	#7 or #8 or #9	1
#11	#6 and 介入研究/TH	11
#12	#6 and (RD=ランダム化比較試験)	1
#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)	8
#14	(#11 or #12 or #13) not #10	13
#15	#6 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	19
#16	#6 and (RD=準ランダム化比較試験,比較研究)	6
#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)	4
#18	(#15 or #16 or #17) not (#10 or #14)	7

bDMARD 4



bDMARD 4: MTXが使えないまたはMTXを含むcsDMARDで効果不十分の中等度以上の疾患活動性を有するRA患者に、非TNF阻害薬の単剤療法は有用か？

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)	
							non TNFi単剤	コントロール群			

1, non TNFi単剤 vs プラセボ

ACR50 (アバセプト/トシズマブ) (12週~24週)

2 [1,2]	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#1}	なし	89/237 (37.6%)	5/119 (4.2%)	RR 8.23 (3.44-19.65)	⊕⊕⊕○ 中	重大
------------	-----	-------	-------	-------	------------------	----	-------------------	-----------------	---------------------------------------	-----------	----

副作用による薬剤中止 (トシズマブ)

1 [1]	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^{#1}	なし	2/109 (1.8%)	4/53 (7.5%)	RR 0.24 (0.05-1.29)	⊕⊕○○ 低	重大
----------	-----	-------	-------	-------	---------------------	----	-----------------	----------------	--------------------------------------	-----------	----

2, non TNFi単剤 vs MTX/cs

複合指標 (DAS28<2.6) (アバセプト/トシズマブ) (16週~52週)

3 [3,4,5]	RCT	深刻でない	深刻 ^{#2}	深刻でない	深刻 ^{#3}	なし	172/457 (37.6%)	112/451 (24.8%)	RR 1.50 (0.79-2.85)	⊕⊕○○ 低	重大
--------------	-----	-------	------------------	-------	------------------	----	--------------------	--------------------	--------------------------------------	-----------	----

ACR50 (アバセプト/トシズマブ) (16週~52週)

4 [3,5,6,7]	RCT	深刻でない	深刻 ^{#4}	深刻でない	深刻 ^{#3}	なし	324/721 (44.9%)	180/597 (30.2%)	RR 1.60 (0.88-2.91)	⊕⊕○○ 低	重大
----------------	-----	-------	------------------	-------	------------------	----	--------------------	--------------------	--------------------------------------	-----------	----

HAQ (トシズマブ) (24週~52週)

2 [6,7]	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	446	432	MD -0.31 (-0.38~-0.23)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
------------	-----	-------	-------	-------	-------	----	-----	-----	---	-----------	----

mTSS (トシズマブ) (52週)

2 [4,6]	RCT	深刻でない	深刻 ^{#2}	深刻でない	深刻 ^{#5}	なし	432	410	MD -2.16 (-5.00~0.68)	⊕⊕○○ 低	重大
------------	-----	-------	------------------	-------	------------------	----	-----	-----	--	-----------	----

重篤な副作用 (アバセプト/トシズマブ)

4 [4,5,6,7]	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#6}	なし	78/854 (9.1%)	60/830 (7.2%)	RR 1.25 (0.91-1.73)	⊕⊕⊕○ 中	重大
----------------	-----	-------	-------	-------	------------------	----	------------------	------------------	--------------------------------------	-----------	----

副作用による薬剤中止 (アバセプト/トシズマブ)

5 [3,4,5,6,7]	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#6}	なし	81/1013 (8.0%)	48/879 (5.5%)	RR 1.40 (0.87-2.26)	⊕⊕⊕○ 中	重大
------------------	-----	-------	-------	-------	------------------	----	-------------------	------------------	--------------------------------------	-----------	----

#1. 総サンプル数、総イベント数が少ない

#2. 点推定値のばらつきがあり、高度の異質性がある ($I^2=86\%$)

#3. RRの95%信頼区間の上限と下限が、『効果なし』と『相当な利益』と見なされる基準RR>1.25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 ($I^2=93\%$)

#5. 総サンプル数が少なく、RRの95%信頼区間に効果なしが含まれ、下限信頼限界がMIDをまたいでいる

#6. 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を含んでいる

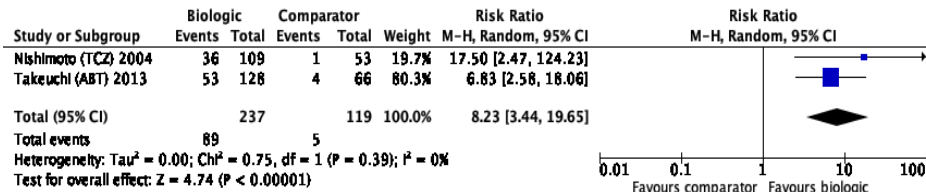
書誌情報:

1. Nishimoto N et al. *Arthritis Rheum* 2004;50:1761-9
2. Takeuchi T et al. *Mod Rheumatol* 2013;23:226-35
3. Maini RN et al. *Arthritis Rheum* 2006;54:2817-29
4. Burmester GR et al. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1081-91
5. Emery P et al. *Ann Rheum Dis* 2015;74:19-26
6. Nishimoto N et al. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1162-7
7. Jones G et al. *Ann Rheum Dis* 2010;69:88-96

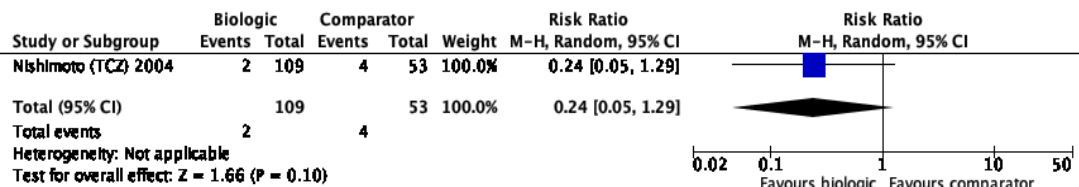
資料D RA CQ12 フォレストプロット

1, non TNFi単剤 vs プラセボ

ACR50 (アバタセプト/トシリズマブ) (12週~24週)

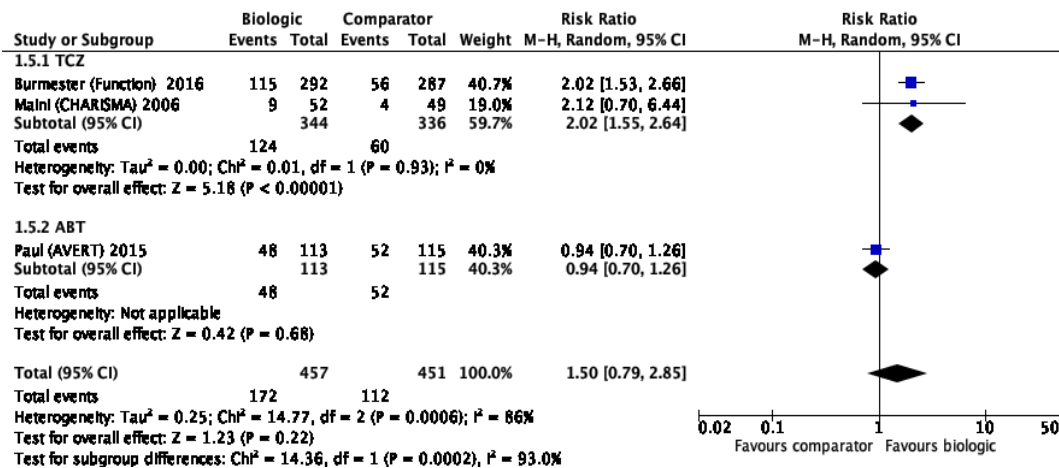


副作用による薬剤中止 (トシリズマブ)

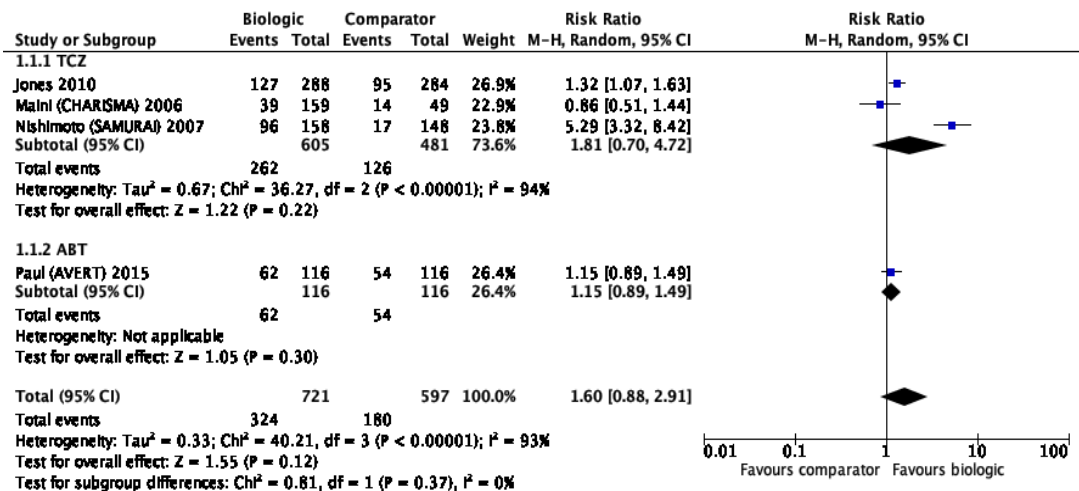


2, non TNFi単剤 vs MTX/csDMARDs

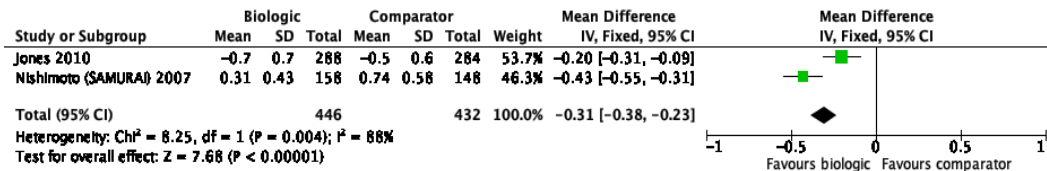
複合指標 (DAS28<2.6) (アバタセプト/トシリズマブ) (16週~52週)



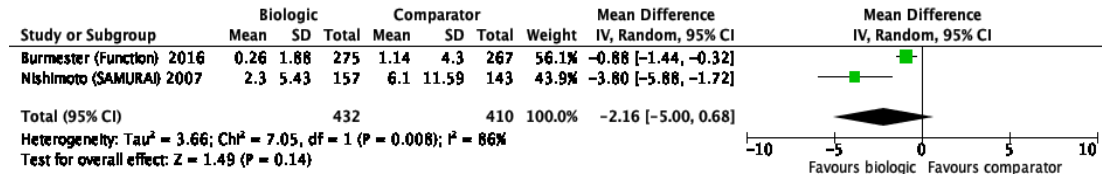
ACR50 (アバタセプト/トシリズマブ) (16週~52週)



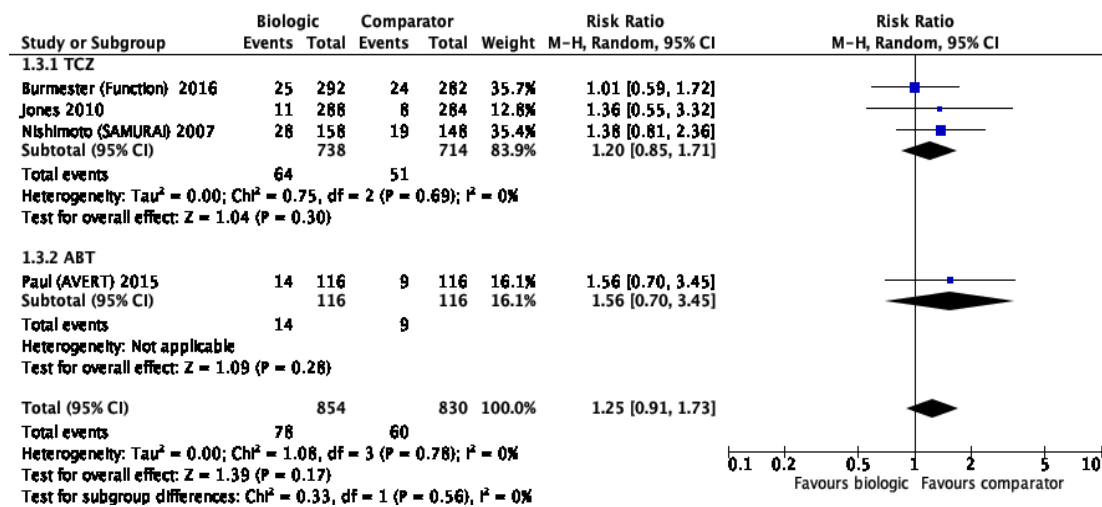
HAQ (トシリズマブ) (24週～52週)



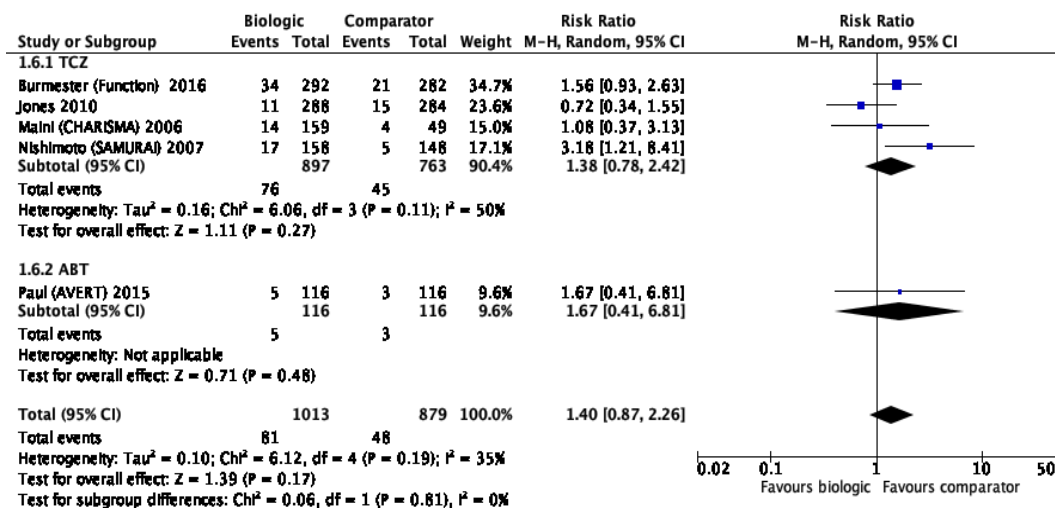
mTSS (トシリズマブ) (52週)



重篤な副作用 (アバタセプト/トシリズマブ)



副作用による薬剤中止 (アバタセプト/トシリズマブ)



資料A RA CQ13 文献検索式(PubMed)

検索日：2019年1月25日(金)

No.	検索式	検案件数
#01	"Arthritis, Rheumatoid/drug therapy"[Majr]	19,526
#02	"Tumor Necrosis Factor-alpha/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR "Infliximab"[Mesh] OR "Adalimumab"[Mesh] OR "Etanercept"[Mesh] OR "golimumab" [Supplementary Concept] OR "Certolizumab Pegol"[Mesh]	24,496
#03	"Methotrexate/therapeutic use"[Mesh]	28,747
#04	"rheumatoid arthritis"[TI] AND (TNFi[TIAB] OR TNF biologic*[TIAB] OR Infliximab[TIAB] OR Adalimumab[TIAB] OR Etanercept[TIAB] OR golimumab[TIAB] OR "Certolizumab Pegol"[TIAB]) AND (Methotrexate*[TIAB] OR MTX[TIAB])	1,251
#05	(#1 AND #2 AND #3) OR #4	1,733
#06	#5 AND 2012:2018[DP]	829
#07	#6 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	814
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	70
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	47
#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])	6
#11	#8 OR #9 OR #10	84
#12	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	325
#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]))	327
#14	(#12 OR #13) NOT #11	326
#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]))	395
#16	#15 NOT (#11 OR #14)	161

資料A RA CQ13 文献検索式(Cochrane)

検索日：2019年1月25日(金)

No.	検索式	検案件数
#01	"rheumatoid arthritis":ti	7,726
#02	TNFi:ti,ab,kw OR "TNF biologic":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	5,125
#03	Methotrexate*:ti,ab,kw OR MTX:ti,ab,kw	9,162
#04	#1 AND #2 AND #3	1,045
#05	#4 with Cochrane Library publication date from Jan 2012 to Dec 2018	879
#06	#5 CDSR	7
#07	TNFi:ti OR "TNF biologic":ti OR Infliximab:ti OR Adalimumab:ti OR Etanercept:ti OR golimumab:ti OR Certolizumab:ti	3,176
#08	Methotrexate*:ti OR MTX:ti	3,335
#09	#5 AND #7 AND #8	268
#10	#9 NOT PubMed	204
#11	#10 CCRCT	204

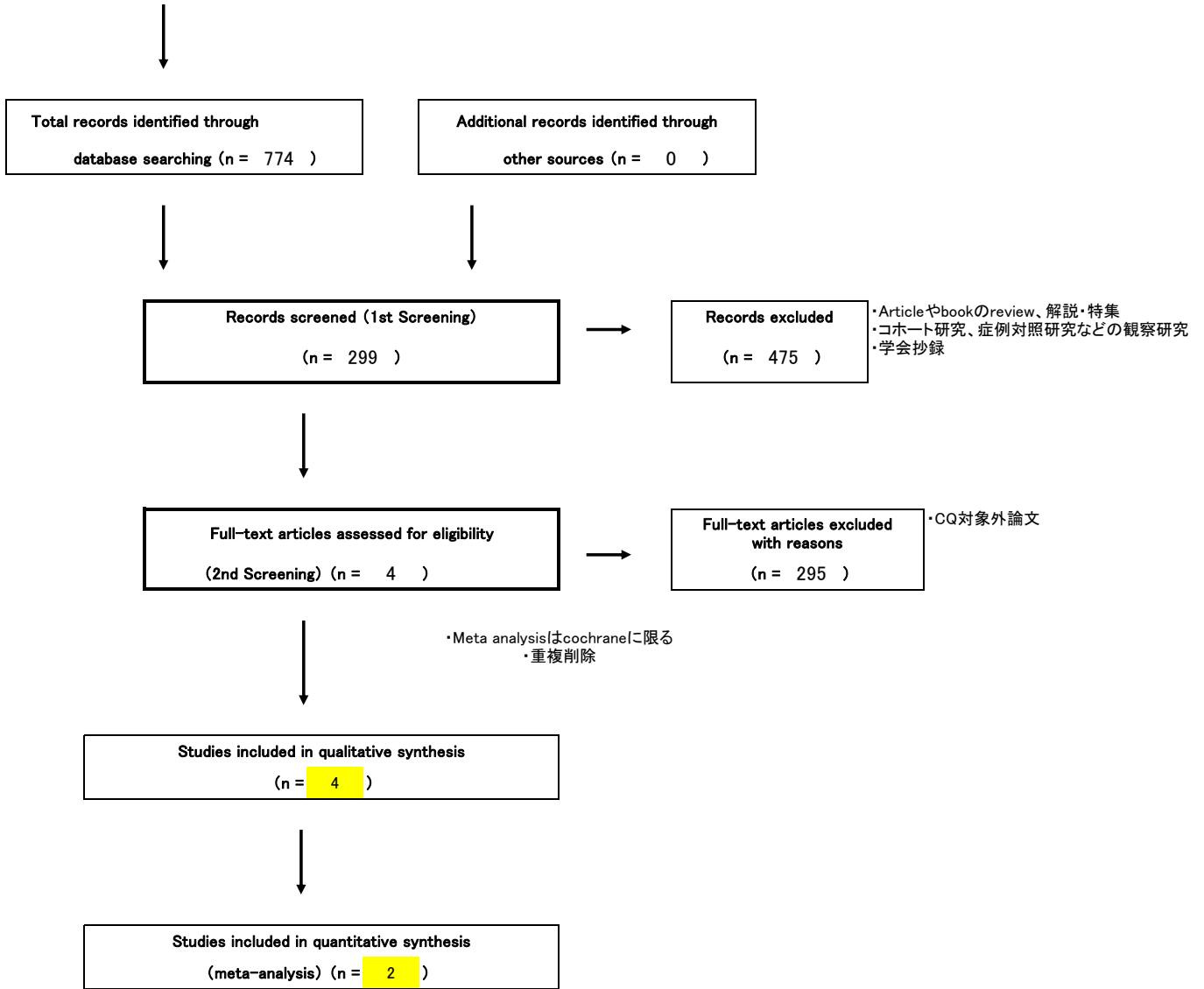
資料A RA CQ13 文献検索式(医中誌)

検索日：2019年1月27日(日)

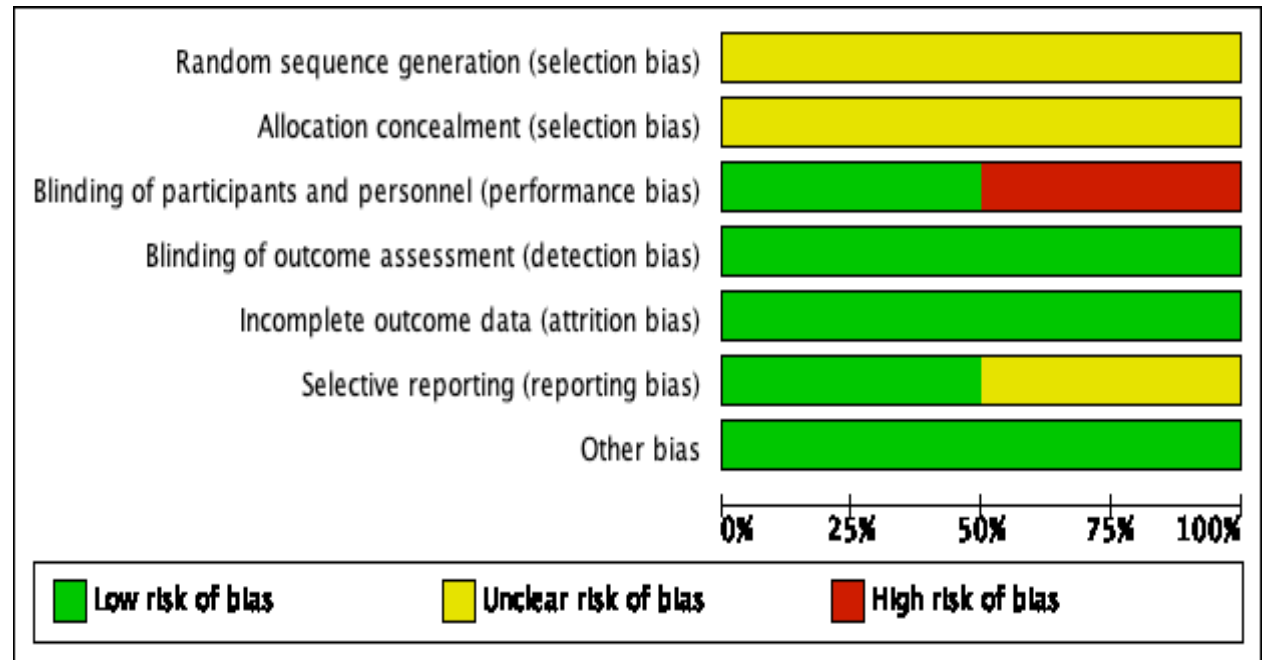
No.	検索式	検索性数
#01	関節リウマチ;薬物療法/TH	27,056
#02	腫瘍壊死因子アルファ;拮抗物質・阻害物質/TH or Infliximab/TH or Etanercept/TH or Adalimumab/TH or Golimumab/TH or [Certolizumab-Pegol]/TH	14,616
#03	Methotrexate;治療的利用/TH	15,762
#04	関節リウマチ/TA and (TNF阻害剤/TA or TNF阻害薬/TA or TNF α 阻害/TA or インフリキシマブ/TA or Infliximab/TA or アダリムマブ/TA or Adalimumab/TA or エタネルセプト/TA or Etanercept/TA or ゴリムマブ/TA or golimumab/TA or セルトリズマブ/TA or "Certolizumab Pegol"/TA) and (Methotrexate/TA or メトトレキサート/TA or MTX/TA)	481
#05	(#1 and #2 and #3) or #4	2,015
#06	#5 and (DT=2012:2018)	901
#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)	36
#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)	7
#10	#7 or #8 or #9	37
#11	#6 and 介入研究/TH	124
#12	#6 and (RD=ランダム化比較試験)	9
#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)	23
#14	(#11 or #12 or #13) not #10	115
#15	#6 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	230
#16	#6 and (RD=準ランダム化比較試験,比較研究)	94
#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)	37
#18	(#15 or #16 or #17) not (#10 or #14)	147

bDMARD 5

PubMed	Cochrane	医中誌	Others()
410	211	153	0



	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
Schiff 2008	?	?	+	+	+	?	+
Weinblatt 2013	?	?	-	+	+	+	+



bDMARD 5:MTXで効果不十分,かつ,中等度以上の疾患活動性を有するRA患者に,MTXに追加してbDMARDを併用する場合,非TNF阻害薬(IL-6阻害薬,T細胞選択的共刺激調節薬)は,TNF阻害薬と比べ有用か?

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)				重要性
							患者数		効果		
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	non-TNFi+MTX	TNFi+MTX	相対 (95%CI)	絶対	

推奨に用いたエビデンスプロファイル

DAS28-ESR<2.6 達成 (12か月)												
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	29/156 (18.6%)	20/165 (12.1%)	RR 1.53 (0.91 to 2.60)	—	⊕⊕⊕○ 中	重大
DAS28-CRP<2.3 達成 (12か月)												
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	119/318 (37.4%)	113/328 (34.5%)	RR 1.09 (0.88 to 1.33)	—	⊕⊕⊕○ 中	重大
ACR50 達成 (12か月)												
2 [1,2]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻 ^{#2}	深刻でない	深刻 ^{#1}	なし	218/474 (46.0%)	211/493 (42.8%)	RR 1.09 (0.89 to 1.35)	—	⊕⊕○○ 低	重大
HAQ 変化量 (12か月)												
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	318	328	—	MD -0.01 (-0.02~0)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
m-TSS (12か月)												
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	318	328	—	MD 0.2 (-0.45~0.85)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
有害事象による薬剤中止 (12か月)												
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	24/474 (5.1%)	33/493 (6.7%)	RR 0.75 (0.39 to 1.45)	—	⊕⊕○○ 低	重大

重篤な有害事象(12か月)												
2 [1,2]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻 ^{#4}	深刻でない	非常に深刻 ^{#3}	なし	47/474 (9.9%)	60/493 (12.2%)	RR 0.78 (0.38 to 1.59)	—	⊕○○○ 非常に低	重大

#1. 95%CIに「効果なし」と『相当な利益』と見なされる基準RR>1.25が含まれている。

#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と考えられる($I^2=48\%$)。

#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。

#4. 点推定値のばらつきがあり、高度の異質性があると考えられる($I^2=73\%$)。

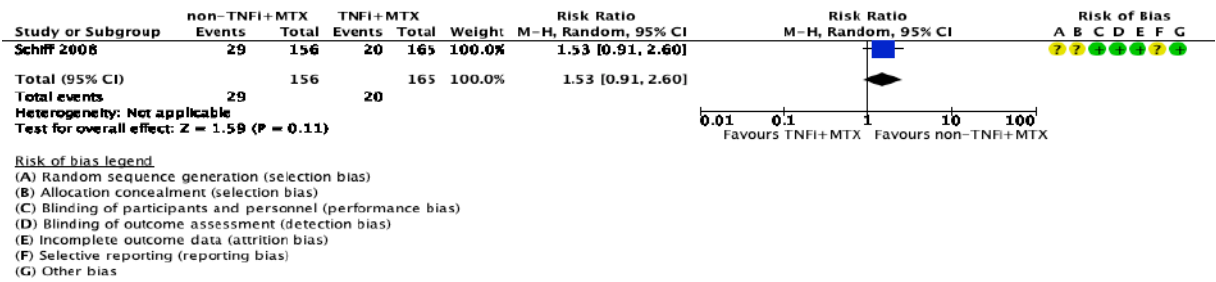
書誌情報

1. Schiff M, et al. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1096-1103

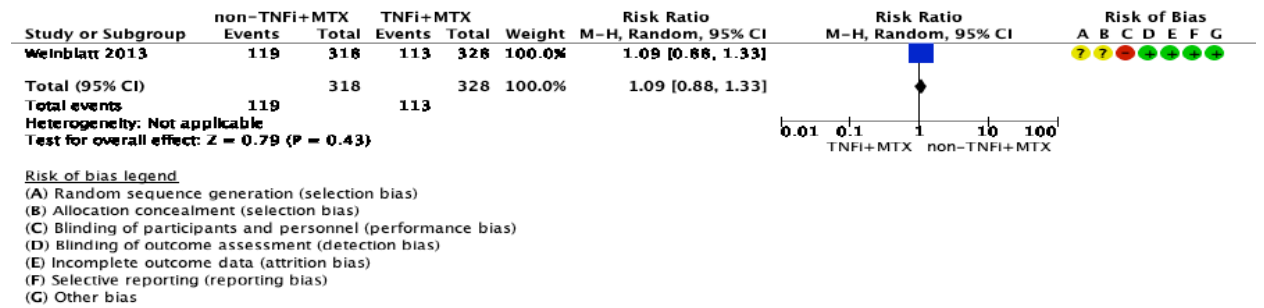
2. Weinblatt ME, et al. *Arthritis Rheum* 2013;65:28-38

資料E RA CQ13 フォレストプロット

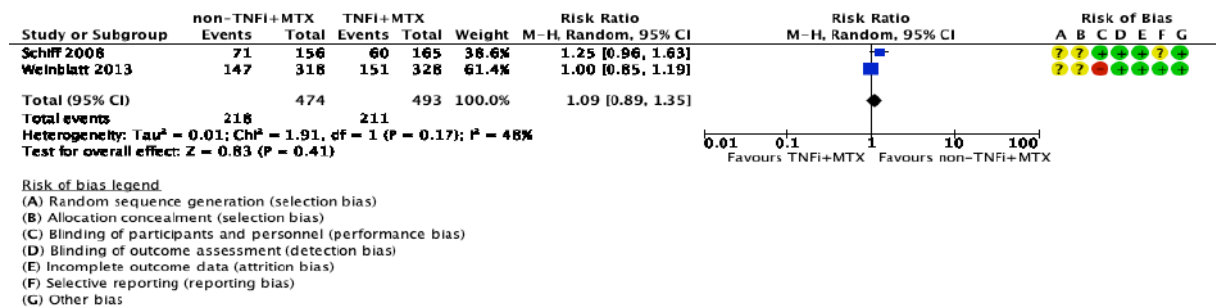
DAS28-ESR<2.6 達成 (12ヶ月)



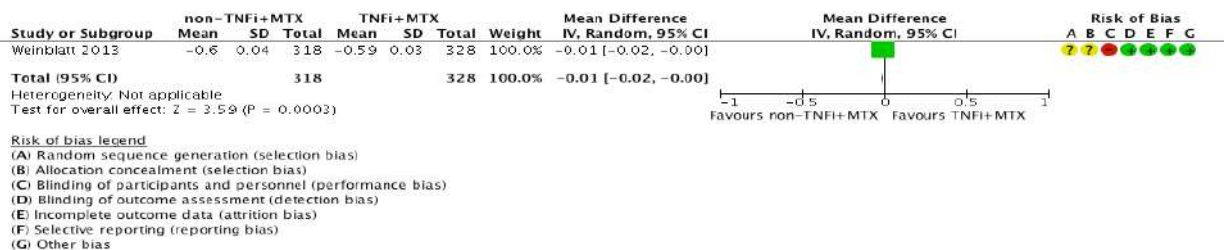
DAS28-CRP<2.3 達成 (12ヶ月)



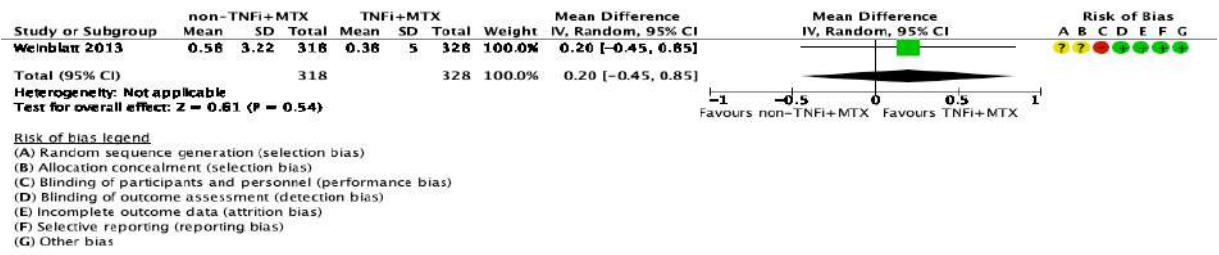
ACR50 達成 (12ヶ月)



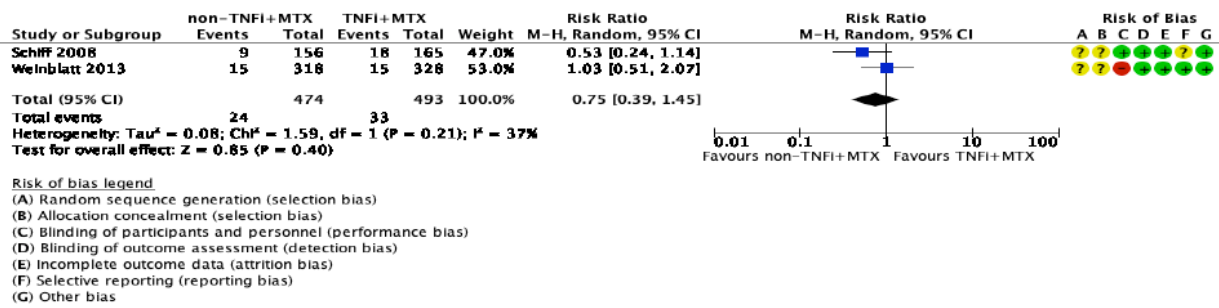
HAQ 変化量 (12ヶ月)



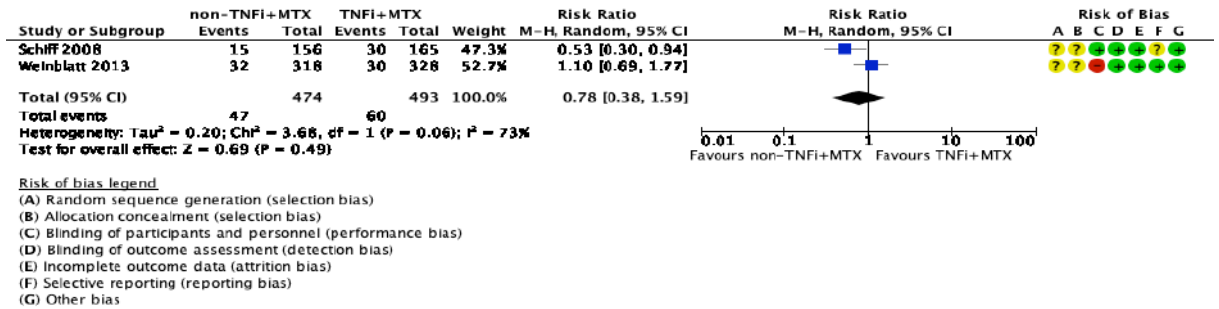
m-TSS (12ヶ月)



有害事象による薬剤中止 (12ヶ月)



重篤な有害事象 (12ヶ月)



資料A RA CQ14 文献検索式(PubMed)

検索日：2019年1月25日(金)

No.	検索式	検案件数
#01	"Arthritis, Rheumatoid/drug therapy"[Mesh]	29,657
#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]	24,507
#03	monotherapy[TIAB] OR "mono therapy"[TIAB] OR monochemotherapy[TIAB] OR "mono chemotherapy"[TIAB]	44,255
#04	"rheumatoid arthritis"[TI] AND (Tumor Necrosis Factor inhibitor*[TIAB] OR TNFi*[TIAB] OR TNF biologic*[TIAB] OR Infliximab[TIAB] OR Etanercept[TIAB] OR Adalimumab[TIAB] OR Golimumab[TIAB] OR Certolizumab[TIAB])	3,442
#05	((#1 AND #2) OR #4) AND #3	429
#06	#5 AND 2012:2018[DP]	253
#07	#6 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	247
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	34
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	28
#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])	2
#11	#8 OR #9 OR #10	42
#12	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	112
#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]))	108
#14	(#12 OR #13) NOT #11	102
#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]))	117
#16	#15 NOT (#11 OR #14)	45

資料A RA CQ14 文献検索式(Cochrane)

検索日 : 2019年1月27日(日)

No.	検索式	検案件数
#01	"rheumatoid arthritis":ti	7,726
#02	"Tumor Necrosis Factor inhibitor":ti,ab,kw OR TNFi*:ti,ab,kw OR "TNF biologic":ti,ab,kw OR Infliximab:ti,ab,kw OR Etanercept:ti,ab,kw OR Adalimumab:ti,ab,kw OR Golimumab:ti,ab,kw OR Certolizumab:ti,ab,kw	5,454
#03	monotherapy:ti,ab,kw OR "mono therapy":ti,ab,kw OR monochemotherapy:ti,ab,kw OR "mono chemotherapy":ti,ab,kw	17,615
#04	#1 AND #2 AND #3	310
#05	#4 with Cochrane Library publication date from Jan 2012 to Dec 2018	261
#06	#5 CDSR	5
#07	#5 CCRCT	265

資料A RA CQ14 文献検索式(医中誌)

検索日：2019年1月27日(日)

No.	検索式	検索性数
#01	関節リウマチ;薬物療法/TH	27,056
#02	腫瘍壊死因子アルファ;拮抗物質・阻害物質/TH or Infliximab/TH or Etanercept/TH or Adalimumab/TH or Golimumab/TH or [Certolizumab-Pegol]/TH	14,616
#03	monotherapy/TA or 単剤/TA or 単独/TA	51,838
#04	関節リウマチ/TA and ((腫瘍壊死因子/TA and 阻害/TA) or TNF阻害剤/TA or TNF阻害薬/TA or TNF α 阻害/TA or Infliximab/TA or インフリキシマブ/TA or Etanercept/TA or エタネルセプト/TA or Adalimumab/TA or アダリムマブ/TA or Golimumab/TA or ゴリムマブ/TA or "Certolizumab-Pegol"/TA or セルトリズマブ/TA)	2,747
#05	((#1 and #2) or #4) and #3	114
#06	#5 and (DT=2012:2018)	65
#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)	3
#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)	0
#10	#7 or #8 or #9	3
#11	#6 and 介入研究/TH	22
#12	#6 and (RD=ランダム化比較試験)	3
#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)	9
#14	(#11 or #12 or #13) not #10	22
#15	#6 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	34
#16	#6 and (RD=準ランダム化比較試験,比較研究)	14
#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)	5
#18	(#15 or #16 or #17) not (#10 or #14)	12

bDMARD 6

PubMed	Cochrane	医中誌	Others()
189	270	37	0

Total records identified through database searching (n = 496)

Additional records identified through other sources (n = 0)

Records screened (1st Screening)
(n = 206)

Records excluded
(n = 290)

- ・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 = 3)

Full-text articles excluded with reasons
(n = 203)

- ・CQ対象外論文

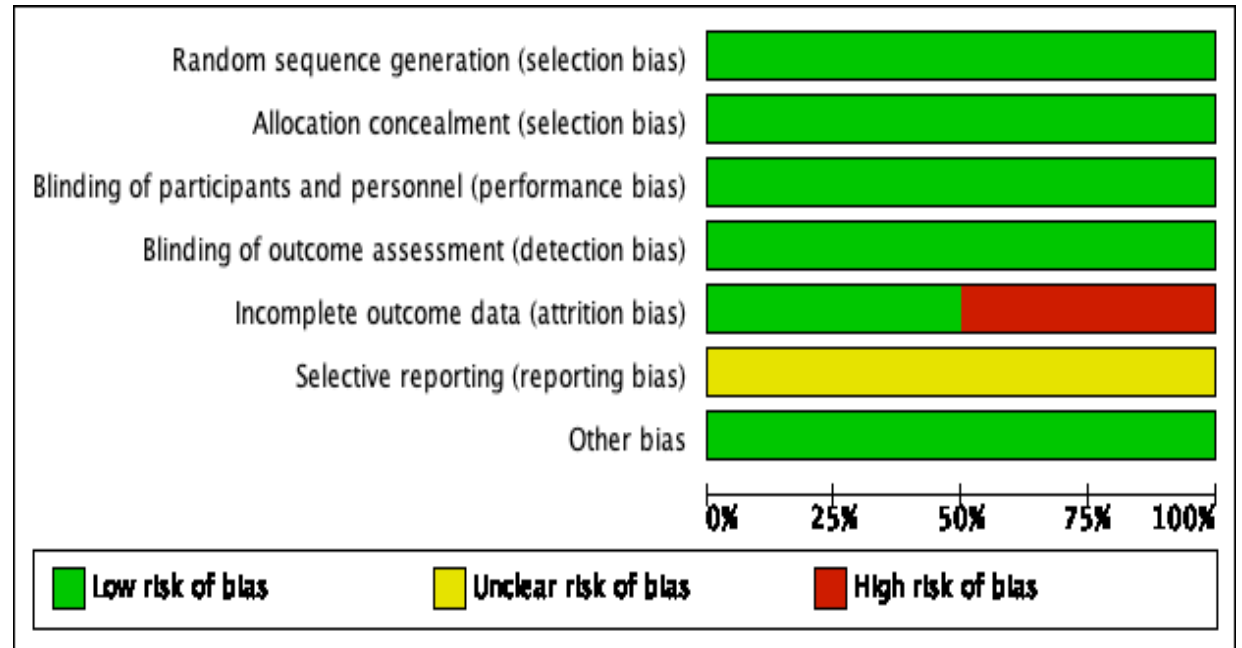
- ・Meta analysisはcochraneに限る
- ・重複削除

Studies included in qualitative synthesis
(n = 3)

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



	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
Burmester 2017	+	+	+	+	+	?	+
Gabay 2013	+	+	+	+	-	?	+



bDMARD 6: MTXが使えないまたは効果不十分, かつ, 中等度以上の疾患活動性を有するRA患者に, MTXを併用せずにbDMARDを投与する場合, 非TNF阻害薬(IL-6阻害薬, T細胞選択的共刺激調節薬)は, TNF阻害薬と比べ有用か?

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
							患者数		効果			
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	non-TNFi	TNFi	相対 (95%CI)	絶対		

推奨に用いたエビデンスプロファイル

DAS28-ESR<2.6 達成 (6か月)												
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	114/347 (32.9%)	30/347 (8.6%)	RR 3.80 (2.62 to 5.51)	—	⊕⊕⊕○ 中	重大
ACR50 達成 (6か月)												
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	161/347 (46.4%)	100/348 (28.7%)	RR 1.61 (1.32 to 1.97)	—	⊕⊕⊕○ 中	重大
HAQ 変化量 (6か月)												
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	184	185	—	MD -0.2 (-0.34~-0.06)	⊕⊕⊕○ 中	重大
有害事象による薬剤中止 (6か月)												
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	14/347 (4.0%)	14/346 (4.0%)	RR 1.00 (0.43 to 2.34)	—	⊕⊕○○ 低	重大
重篤な有害事象 (6か月)												
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	32/346 (9.2%)	33/346 (9.5%)	RR 0.98 (0.62 to 1.55)	—	⊕⊕○○ 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

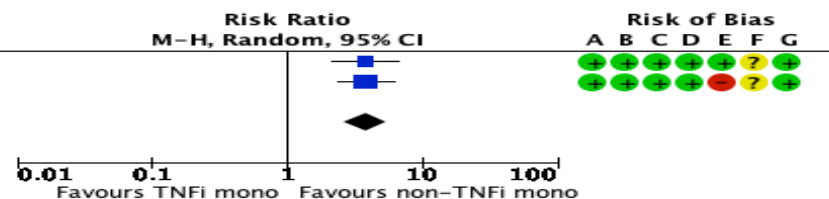
- Gabay C, et al. *Lancet* 2013;381(9877):1541-1550
- Burmester GR, et al. *Ann rheum dis* 2017;76:840-847

資料E RA CQ14 フォレストプロット

DAS28-ESR<2.6 達成 (6か月)

Study or Subgroup	non-TNFi		TNFi		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Burmester 2017	49	184	13	185	41.7%	3.79 [2.13, 6.74]
Gabay 2013	65	163	17	162	58.3%	3.80 [2.33, 6.19]
Total (95% CI)		347		347	100.0%	3.80 [2.62, 5.51]
Total events	114		30			

Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\text{Chi}^2 = 0.00$, $\text{df} = 1$ ($P = 0.99$); $I^2 = 0\%$
 Test for overall effect: $Z = 7.02$ ($P < 0.00001$)



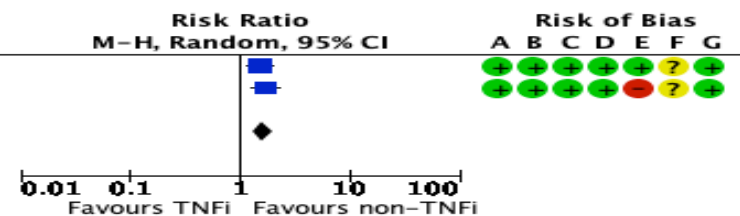
Risk of bias legend

- (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 (6か月)

Study or Subgroup	non-TNFi		TNFi		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Burmester 2017	84	184	55	185	54.4%	1.54 [1.17, 2.02]
Gabay 2013	77	163	45	163	45.6%	1.71 [1.27, 2.30]
Total (95% CI)		347		348	100.0%	1.61 [1.32, 1.97]
Total events	161		100			

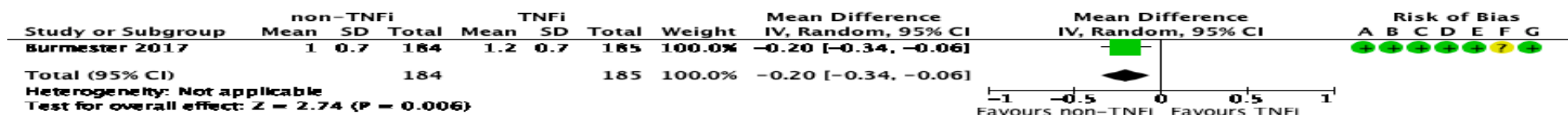
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\text{Chi}^2 = 0.28$, $\text{df} = 1$ ($P = 0.60$); $I^2 = 0\%$
 Test for overall effect: $Z = 4.66$ ($P < 0.00001$)



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

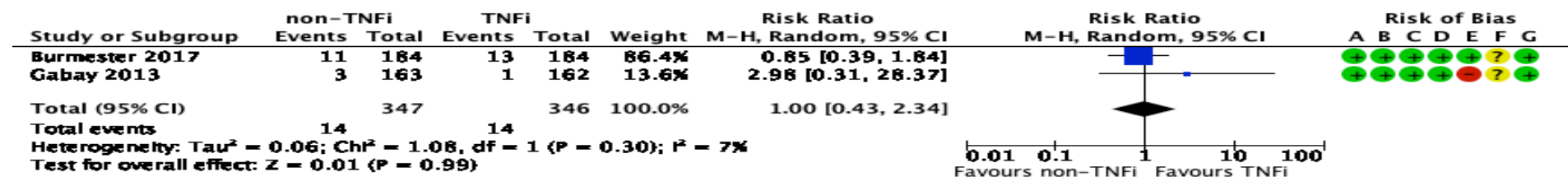
HAQ 変化量 (6か月)



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

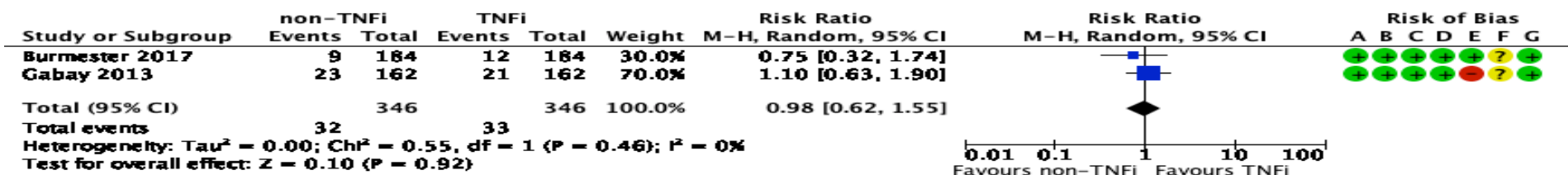
有害事象による薬剤中止 (6か月)



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（6か月）



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A RA CQ15 文献検索式(PubMed)

検索日：2019年1月25日(金)

No.	検索式	検索性数	
#01	"Arthritis, Rheumatoid/drug therapy"[Mesh]	29,654	
#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]	24,496	
#03	"Drug Resistance"[Mesh]	304,860	
#04	"rheumatoid arthritis"[TI] AND (Tumor Necrosis Factor inhibitor*[TIAB] OR TNFi*[TIAB] OR TNF biologic[TIAB] OR Infliximab[TIAB] OR Etanercept[TIAB] OR Adalimumab[TIAB] OR Golimumab[TIAB] OR Certolizumab[TIAB]) AND ((treat*[TIAB] AND unsuccessfully[TIAB]) OR resistan*[TIAB] OR second[TIAB])	335	
#05	(#1 AND #2 AND #3) OR #4	432	
#06	#5 AND 2012:2018[DP]	202	
#07	#6 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	198	
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	15	
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	12	
#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])	1	
#11	#8 OR #9 OR #10	21	Sheet1 28282491
#12	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	30	
#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]))	39	
#14	(#12 OR #13) NOT #11	35	Sheet2
#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]))	94	
#16	#15 NOT (#11 OR #14)	59	Sheet3

資料A RA CQ15 文献検索式(Cochrane)

検索日：2019年1月27日(日)

No.	検索式	検案件数
#01	"rheumatoid arthritis":ti	7,726
#02	"Tumor Necrosis Factor inhibitor":ti,ab,kw OR TNFi*:ti,ab,kw OR "TNF biologic":ti,ab,kw OR Infliximab:ti,ab,kw OR Etanercept:ti,ab,kw OR Adalimumab:ti,ab,kw OR Golimumab:ti,ab,kw OR Certolizumab:ti,ab,kw	5,454
#03	(treat*:ti,ab,kw AND unsuccessfully:ti,ab,kw) OR resistan*:ti,ab,kw OR second:ti,ab,kw	119,352
#04	#1 AND #2 AND #3	103
#05	#4 with Cochrane Library publication date from Jan 2012 to Dec 2018	79
#06	#5 CDSR	1
#07	#5 CCRCT	78

Sheet1

Sheet2

Protocols	0
Editorials	0
Clinical Answers	0

資料A RA CQ15 文献検索式(医中誌)

検索日：2019年1月27日(日)

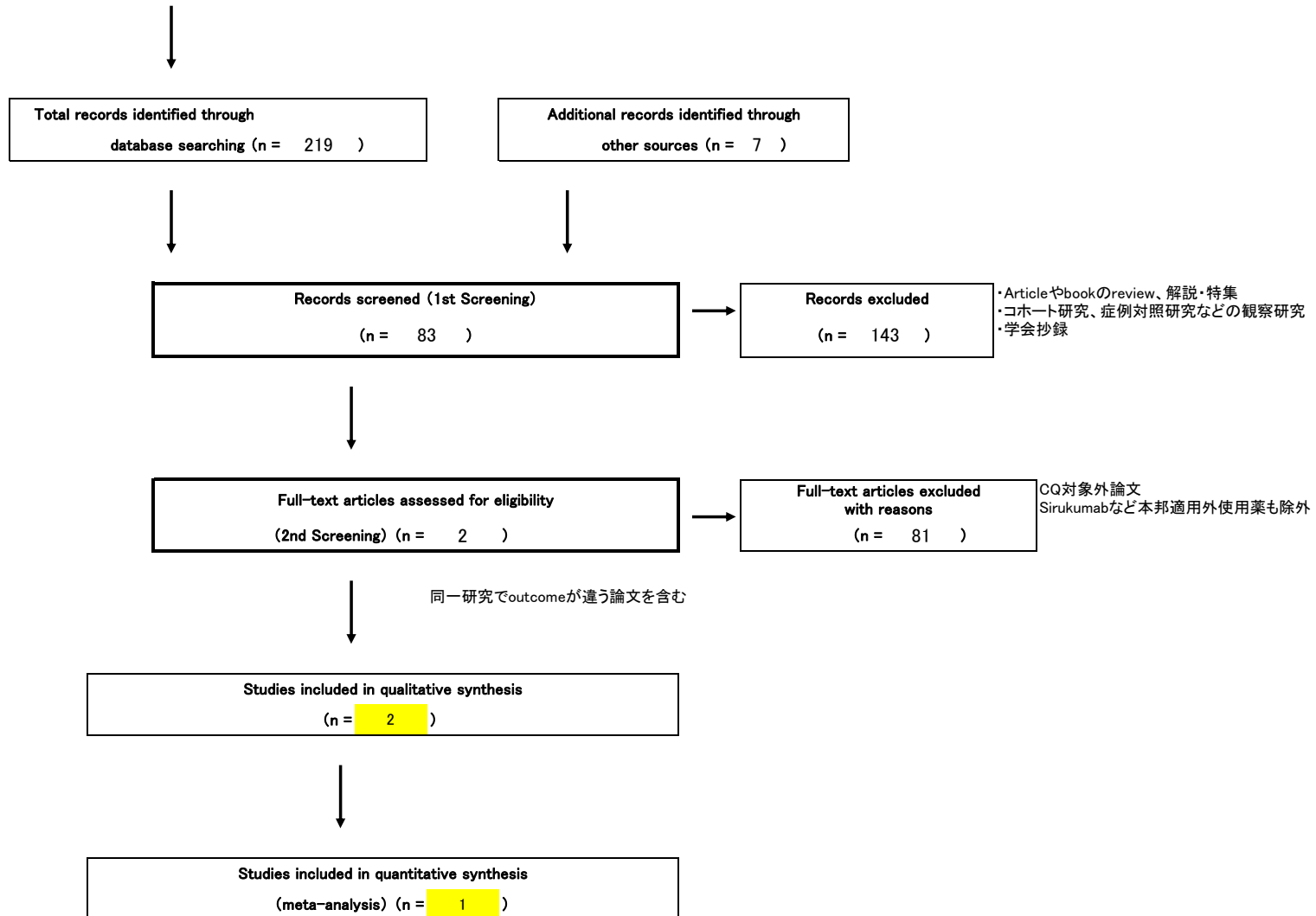
No.	検索式	検案件数
#01	関節リウマチ;薬物療法/TH	27,056
#02	腫瘍壊死因子アルファ;拮抗物質・阻害物質/TH or Infliximab/TH or Etanercept/TH or Adalimumab/TH or Golimumab/TH or [Certolizumab-Pegol]/TH	14,616
#03	薬物抵抗性/TH	87,721
#04	関節リウマチ/TH and ((腫瘍壊死因子/TA and 阻害/TA) or TNF阻害剤/TA or TNF阻害薬/TA or TNF α 阻害/TA or Infliximab/TA or インフリキシマブ/TA or Etanercept/TA or エタネルセプト/TA or Adalimumab/TA or アダリムマブ/TA or Golimumab/TA or ゴリムマブ/TA or "Certolizumab-Pegol"/TA or セルトリズマブ/TA) and (抵抗性/TA or 耐性/TA or 不応性/TA or 一次無効/TA or 既投与/TA or 非応答/TA or 効果不十分/TA)	165
#05	(#1 and #2 and #3) or #4	233
#06	#5 and (DT=2012:2018)	107
#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)	0
#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)	0
#10	#7 or #8 or #9	0
#11	#6 and 介入研究/TH	20
#12	#6 and (RD=ランダム化比較試験)	1
#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)	11
#14	(#11 or #12 or #13) not #10	21
#15	#6 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	28
#16	#6 and (RD=準ランダム化比較試験,比較研究)	11
#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)	4
#18	(#15 or #16 or #17) not (#10 or #14)	14

Sheet1

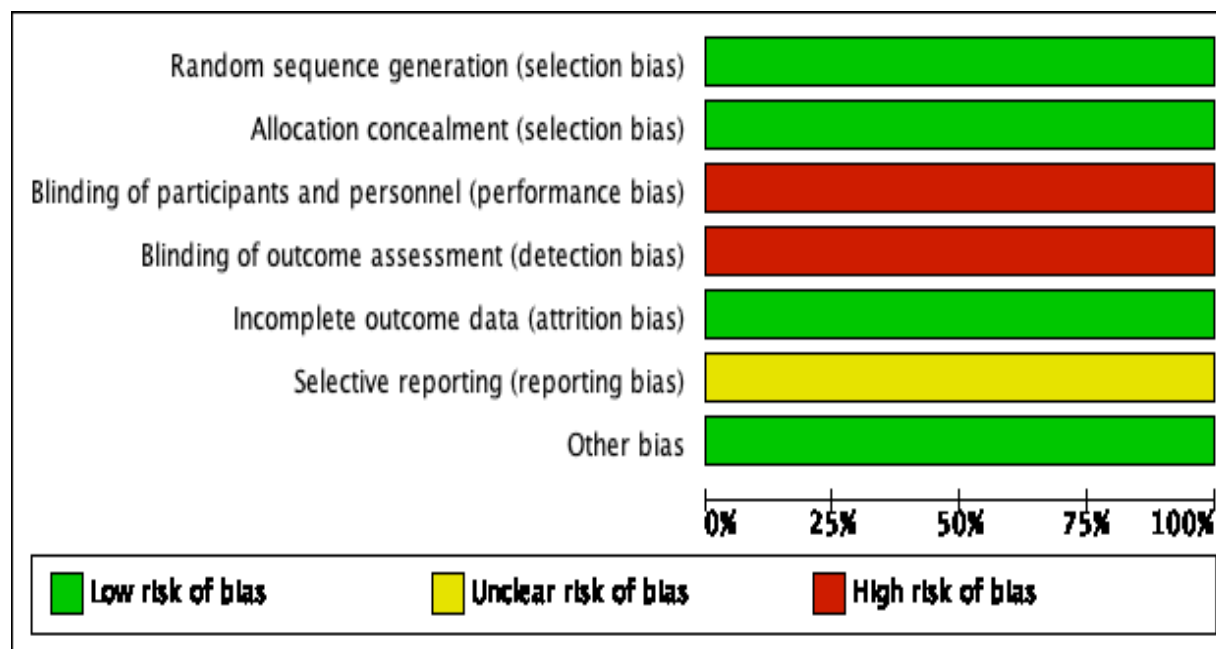
Sheet2

bDMARD 7

PubMed	Cochrane	医中誌	Others()
115	79	25	0



Gottenberg 2016	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	+



bDMARD 7: TNF阻害薬が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阻害薬への切替えは、他のTNF阻害薬への切替えと比べ有用か？

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)				重要性
							患者数		効果		
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	non-TNFi	2nd TNFi	相対 (95%CI)	絶対	

推奨に用いたエビデンスプロファイル

EULAR scale response(good or moderate)(6か月)												
1 [1]	ランダム化 試験	深刻 ^{#1}	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#2}	なし	101/146 (69.2%)	76/146 (52.1%)	RR 1.33 (1.10 to 1.61)	—	⊕⊕○○ 低	重大
DAS28-ESR<2.6 達成 (6か月)												
1 [1]	ランダム化 試験	深刻 ^{#1}	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#2}	なし	38/139 (27.3%)	26/140 (18.6%)	RR 1.47 (0.95 to 2.29)	—	⊕⊕○○ 低	重大
重篤な有害事象 (12か月)												
1 [1]	ランダム化 試験	深刻 ^{#1}	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#2}	なし	16/146 (11.0%)	8/146 (5.5%)	RR 2.00 (0.88 to 4.53)	—	⊕⊕○○ 低	重大
重篤な感染症(12か月)												
1 [1]	ランダム化 試験	深刻 ^{#1}	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^{#3}	なし	7/146 (4.8%)	10/146 (6.8%)	RR 0.70 (0.27 to 1.79)	—	⊕○○○ 非常に低	重大

#1. 参加者と研究者、アウトカム評価者の盲検化に重大な限界のある研究が含まれている(書誌情報8)。

#2. 総サンプル数、総イベント数が少ない。

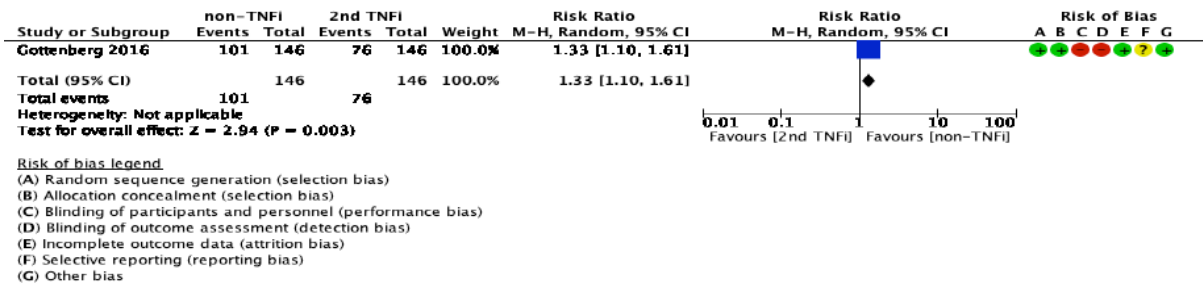
#3. 95%CIに『相当な利益』と見なされる基準RR<0.75と『相当な害』と見なされる基準RR>1.25の両方が含まれている。

書誌情報

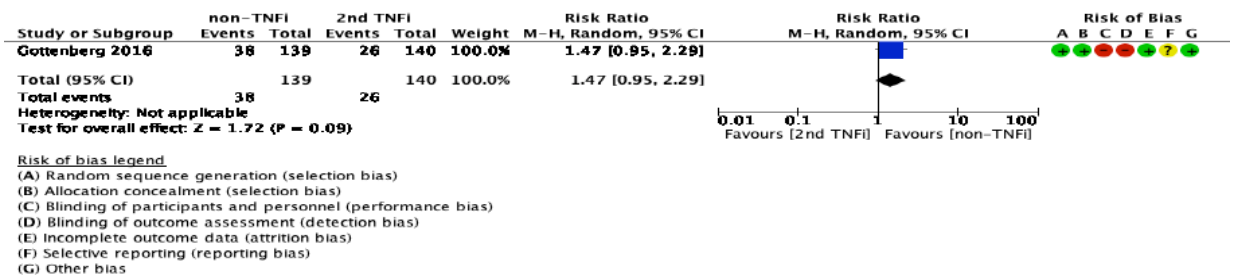
1. Gottenberg JE, et al. *Jama* 2016;316:1172-1180

資料E RA CQ15 フォレストプロット

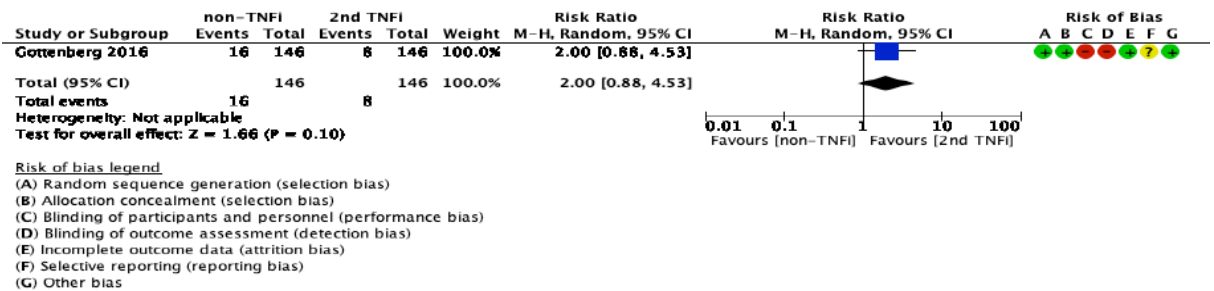
EULAR scale response(good or moderate)(6か月)



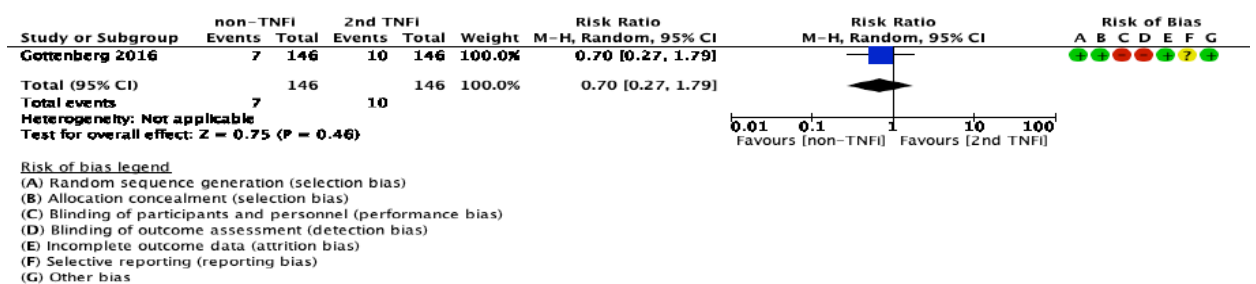
DAS28-ESR<2.6 達成 (6か月)



重篤な有害事象 (12か月)



重篤な感染症(12か月)



資料A RA CQ16 文献检索式(PubMed)

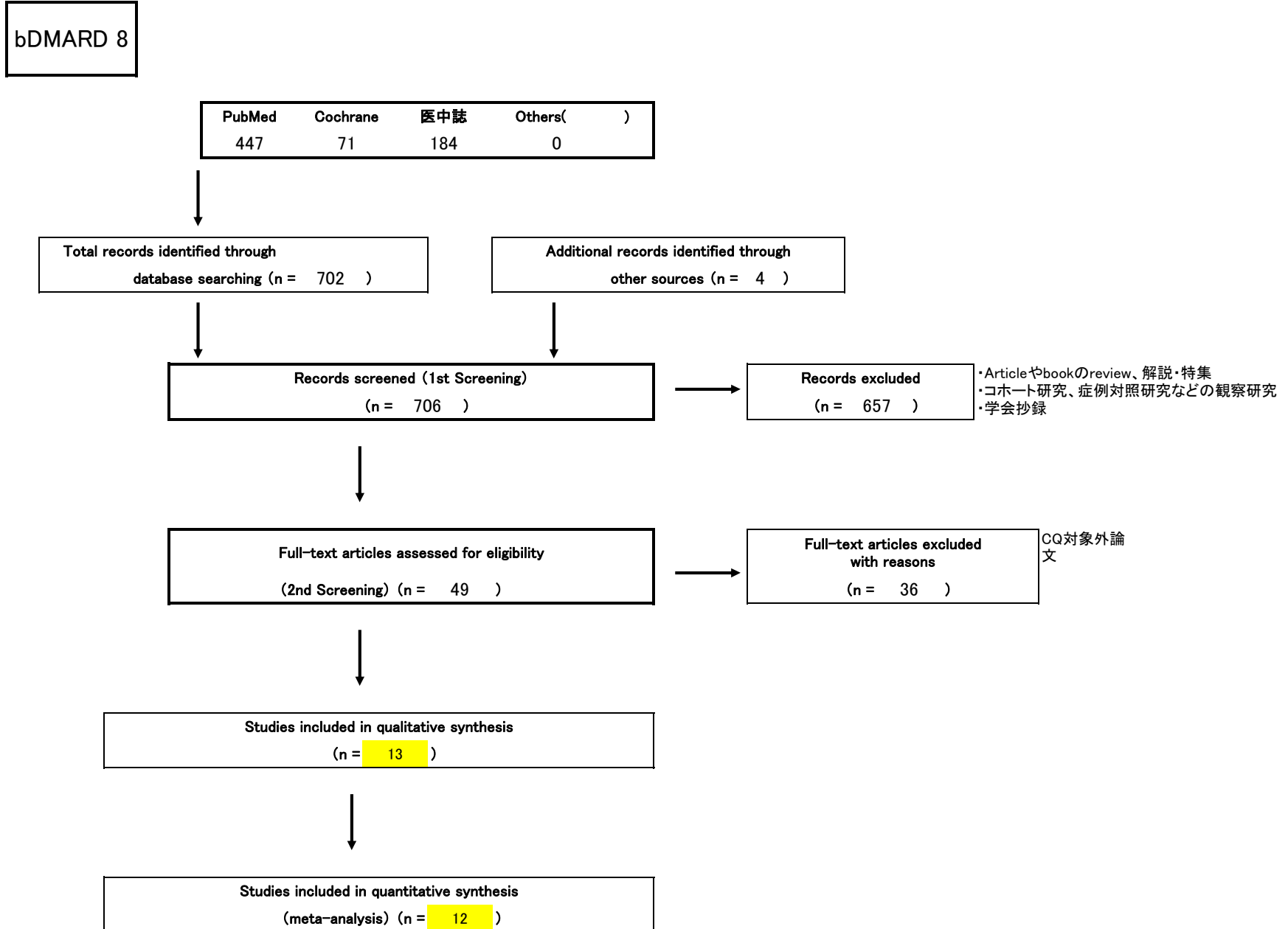
No.	検索式	検案件数
#01	"Arthritis, Rheumatoid/drug therapy"[Majr] OR ("Arthritis, Rheumatoid/therapy"[Majr] AND ("Drug Therapy"[Mesh] OR "Antirheumatic Agents/therapeutic use"[Mesh]))	20,661
#02	("Antirheumatic Agents"[PA] OR "Tumor Necrosis Factors/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR "golimumab"[Supplementary Concept] OR "Tocilizumab"[Supplementary Concept] OR "Sarilumab"[Supplementary Concept] OR "Janus Kinase Inhibitors"[Mesh] OR "tofacitinib"[Supplementary Concept] OR "baricitinib"[Supplementary Concept]) AND "therapeutic use"[SH]	247,141
#03	#1 AND #2 AND (tapering[TIAB] OR titration*[TIAB] OR spasing[TIAB] OR discontinu*[TIAB] OR withdraw*[TIAB])	1,728
#04	"rheumatoid arthritis"[TI] AND (TNF inhibitor*[TIAB] OR Infliximumab*[TIAB] OR Adalimumab*[TIAB] OR Etanercept*[TIAB] OR Golimumab*[TIAB] OR Certolizumab-Pegol*[TIAB] OR Abatacept*[TIAB] OR Tocilizumab*[TIAB] OR Sarilumab*[TIAB]) AND (tapering[TIAB] OR titration*[TIAB] OR spasing[TIAB] OR discontinu*[TIAB] OR withdraw*[TIAB]) NOT medline[SB]	106
#05	#3 OR #4	1,834
#06	#5 AND 2012:2018[DP]	699
#07	#6 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	686
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	54
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	61
#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])	10
#11	#8 OR #9 OR #10	85
#12	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	172
#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]))	179
#14	(#12 OR #13) NOT #11	155
#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]))	341
#16	#15 NOT (#11 OR #14)	207

資料A RA CQ16 文献検索式 (Cochrane)

No.	検索式	検案件数
#01	"rheumatoid arthritis":ti	7,726
#02	"TNF inhibitor":ti,ab,kw OR Infliximumab*:ti,ab,kw OR Adalimumab*:ti,ab,kw OR Etanercept*:ti,ab,kw OR Golimumab*:ti,ab,kw OR Certolizumab-Pegol*:ti,ab,kw OR non-TNF inhibitor*:ti,ab,kw OR Abatacept*:ti,ab,kw OR Tocilizumab*:ti,ab,kw OR Sarilumab*:ti,ab,kw	4,528
#03	tapering:ti OR titration*:ti OR spasing:ti OR discontinu*:ti OR withdraw*:ti	5,462
#04	#1 AND #2 AND #3	71
#05	#4 with Cochrane Library publication date from Jan 2012 to Dec 2018	71
#06	#5 CDSR	1
#07	#5 CCRCT	70

資料A RA CQ16 文献検索式(医中誌)

No.	検索式	検案件数
#01	関節リウマチ;薬物療法/TH or (関節リウマチ;治療/TH and 薬物療法/TH)	27,275
#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	150,728
#03	#1 and #2 and (減量/TA or 投与間隔延長/TA or 中止/TA or 休薬/TA)	1,651
#04	関節リウマチ/TA and (TNF阻害薬/TA or TNF阻害剤/TA or Infliximumab/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-Pegol"/TA or セルトリズマブ・ペゴル/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 tofacitinib/TA or トファシチニブ/TA or baricitinib/TA or バリシチニブ/TA) and (減量/TA or 投与間隔延長/TA or 中止/TA or 休薬/TA)	469
#05	#3 or #4	1,687
#06	#5 and (DT=2012:2018)	827
#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)	12
#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)	3
#10	#7 or #8 or #9	12
#11	#6 and 介入研究/TH	47
#12	#6 and (RD=ランダム化比較試験)	4
#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)	15
#14	(#11 or #12 or #13) not #10	49
#15	#6 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	141
#16	#6 and (RD=準ランダム化比較試験,比較研究)	79
#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)	20
#18	(#15 or #16 or #17) not (#10 or #14)	123



bDMARD 8: TNF阻害薬で寛解または低疾患活動性を維持しているRA患者に、薬剤の減量は可能か？

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 相対危険度/平均差 (95% CI)	エビデンスの 確実性 (GRADE)	
							減量・中止・ 漸減群	継続群			
推奨に用いたエビデンスプロファイル											
1, TNFiの減量 vs TNFiの継続											
寛解の維持率 (DAS28 <2.6) (52週)											
2 [1,2]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻 ^{#1}	深刻でない	深刻 ^{#2}	なし	211/327 (64.5%)	186/285 (65.3%)	RR 1.01 (0.80-1.28)	⊕⊕○○ 低	重大
関節破壊の進行(mTSS >0.5) (52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 ^{#2}	なし	39/297 (13.3%)	27/256 (10.5%)	RR 1.22 (0.76-1.95)	⊕⊕⊕○ 中	重大
HAQ (26~52週)											
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	深刻でない	なし	249	252	MD 0.09 (-0.00~0.19)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
重篤副作用 (26~52週)											
5 [1,2,3,4,5]	ランダム化 試験	深刻 ^{#3}	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^{#4}	なし	33/562 (5.9%)	27/522 (5.17%)	RR 1.09 (0.65-1.82)	⊕○○○ 非常に低	重大
副作用による薬剤中止 (52週)											
3 [1,2,4]	ランダム化 試験	深刻 ^{#3}	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^{#4}	なし	17/488 (3.5%)	14/449 (3.1%)	RR 1.07 (0.51-2.24)	⊕○○○ 非常に低	重大
2, TNFiの中止 vs TNFiの継続											
寛解の維持率 (DAS28 <2.6) (28~52週)											
6 [1,2,6,8,9,10]	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	201/587 (34.2%)	372/601 (61.9%)	RR 0.56 (0.41-0.75)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
関節破壊の進行(mTSS >0.5) (52週)											
3 [1,2,6]	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	47/264 (17.8%)	30/285 (10.5%)	RR 1.69 (1.10-2.59)	⊕⊕⊕○ 中	重大
HAQ (28~52週)											
4 [1,7,8,9]	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	835	663	MD 0.18 (0.05~0.31)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
重篤副作用 (28~52週)											
8 [1,2,5,6,7,8,9,10]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻 ^{#6}	深刻でない	深刻 ^{#2}	なし	85/1168 (7.3%)	53/927 (5.7%)	RR 1.29 (0.82-2.03)	⊕⊕○○ 低	重大
副作用による薬剤中止 (28~52週)											
4 [1,2,8,9]	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	22/559 (3.9%)	15/557 (2.7%)	RR 1.46 (0.75-2.84)	⊕⊕⊕○ 中	重大

3. TNFiの漸減 vs TNFiの継続											
寛解の維持率 (DAS28 <2.6) (18ヶ月)											
1 [11]	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	86/121 (71.1%)	47/59 (79.7%)	RR 0.89 (0.75-1.06)	⊕⊕⊕○ 中	重大
関節破壊の進行(mTSS >0.5 or >1.0) (18ヶ月)											
2 [11,12]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻 ^{#6}	深刻でない	深刻 ^{#2}	なし	59/180 (32.8%)	32/132 (24.2%)	RR 1.45 (0.77-2.73)	⊕⊕○○ 低	重大
HAQ (18ヶ月)											
1 [12]	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 ^{#5}	なし	58	65	MD 0.20 (-0.02 ~ 0.42)	⊕○○○ 低	重大
重篤副作用 (18ヶ月)											
2 [11,12]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻 ^{#1}	深刻でない	非常に深刻 ^{#4}	なし	36/185 (19.5%)	17/132 (12.9%)	RR 1.24 (0.42-3.70)	⊕○○○ 非常に低	重大

1. 点推定値のばらつきがあり、大きな異質性があるため
2. RRの95%信頼区間(CI)の上限と下限が、『効果なし』と『相当な利益』と見なされる基準RR>1.25を含んでいる。
3. 採用論文の中にバイアスリスクが高い論文が含まれているため(文献4 ランダム系列の生成、割付の隠蔽化、参加者・アウトカム評価者のブラインド化で高リスク)
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。
5. サンプル総数、イベント総数が少ないため
6. 点推定値のばらつきがあり、中等度の異質性があるため
7. 総サンプル数が少なく、上限信頼限界がMIDをまたいでいるため

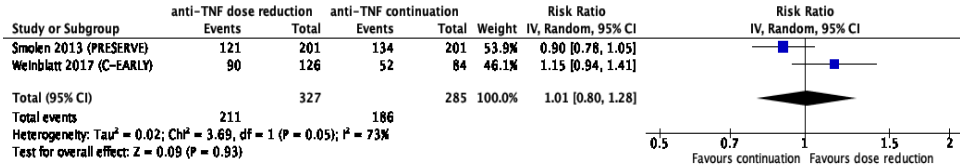
書誌情報:

1. Smolen JS et al. *The Lancet* 2013;381:918-29
2. Weinblatt ME et al. *Arthritis & Rheumatology* 2017;69:1937-48
3. Ibrahim F et al. *Rheumatology* 2017;56:2004-14
4. Raffener B et al. *Clinical and experimental rheumatology* 2015;33:63-8
5. Van Vollenhoven RF et al. *Annals of the rheumatic diseases* 2016;75:52-8
6. Yamanaka H et al. *Modern rheumatology* 2016;26:651-61
7. Ghiti Moghadam M et al. *Arthritis & rheumatology* 2016;68:1810-17
8. Pavelka K et al. *Rheumatology international* 2017;37:1469-79
9. Smolen JS et al. *The Lancet* 2014;383:321-32
10. Chatzidionysiou K et al. *RMD open* 2016;2:e000133
11. Van Herwaarden N et al. *bmj* 2015;350:h1389
12. Fautrel B et al. *Annals of the rheumatic diseases* 2016;75:59-67

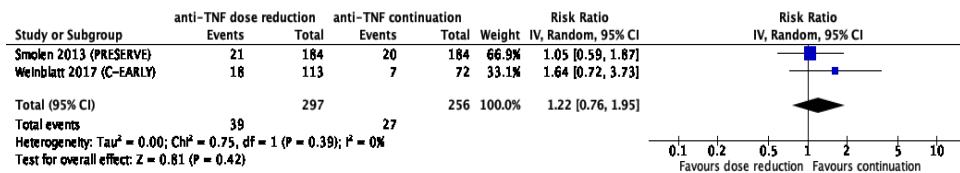
資料D RA CQ16 フォレストプロット

1. TNFiの減量 vs TNFiの継続

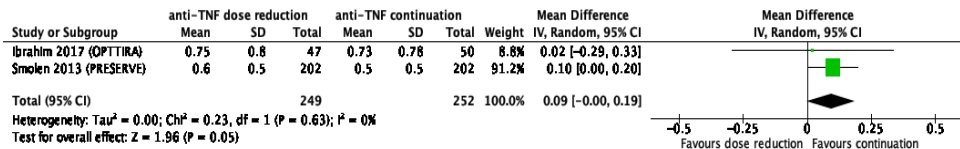
寛解の維持率 (DAS28 <2.6) (52週)



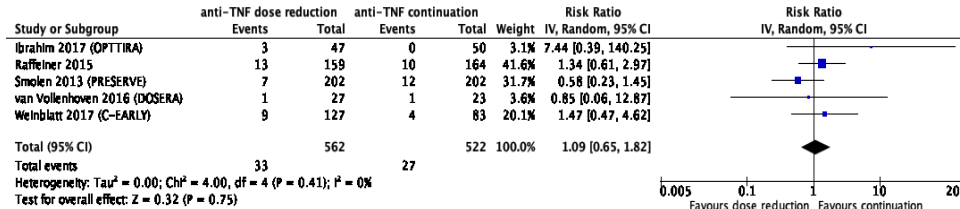
関節破壊の進行 (mTSS >0.5) (52週)



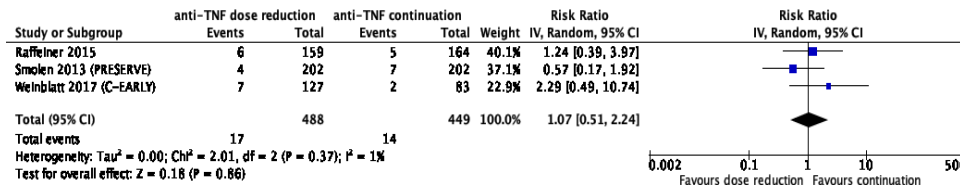
HAQ (26~52週)



重篤副作用 (26~52週)

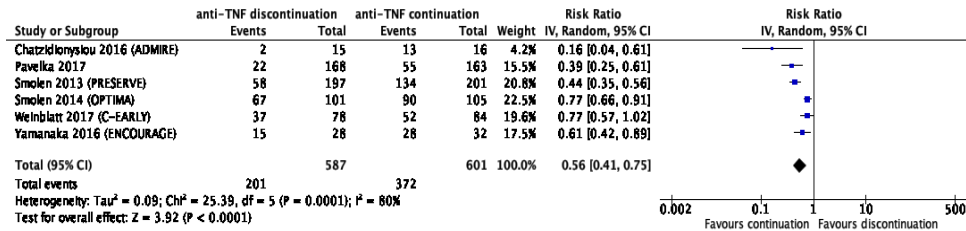


副作用による薬剤中止 (52週)

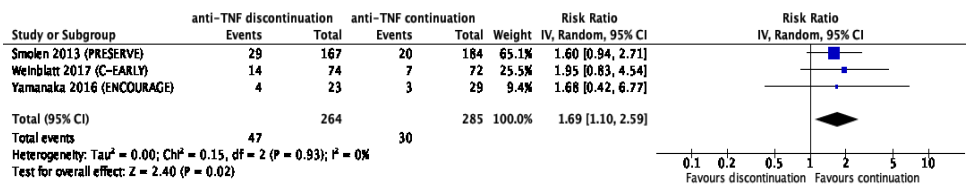


2. TNFiの中止 vs TNFiの継続

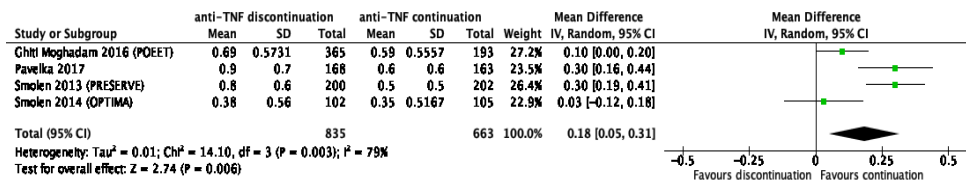
寛解の維持率 (DAS28 <2.6) (28~52週)



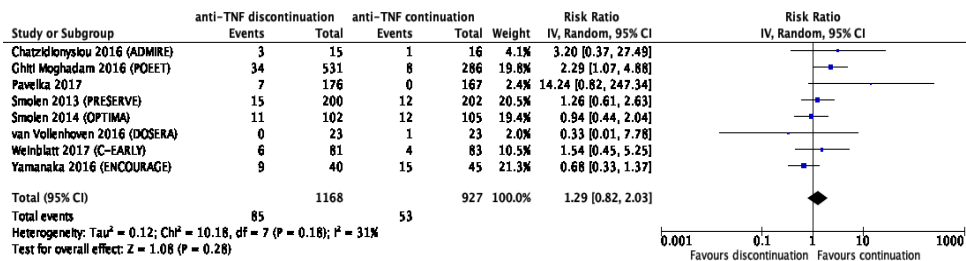
関節破壊の進行 (mTSS >0.5) (52週)



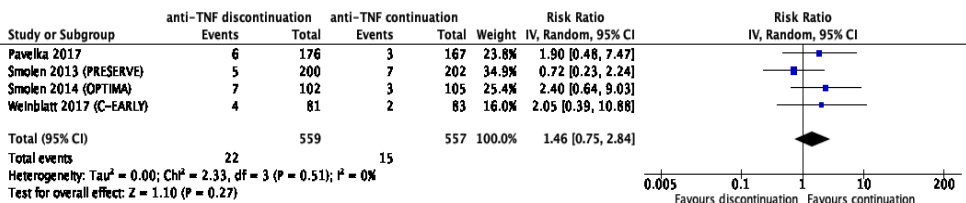
HAQ (28~52週)



重篤副作用 (28~52週)

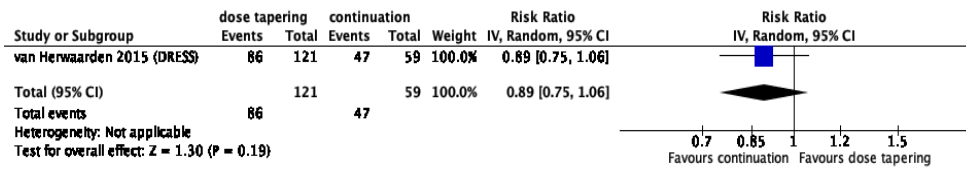


副作用による薬剤中止 (28~52週)

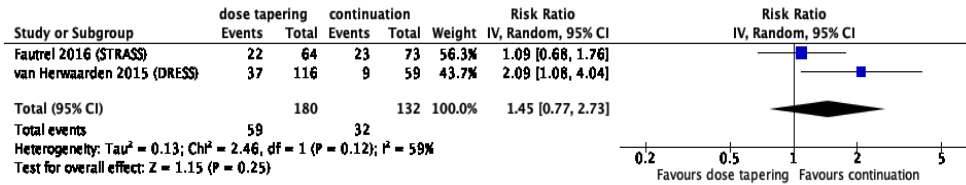


3. TNFiの漸減 vs TNFiの継続

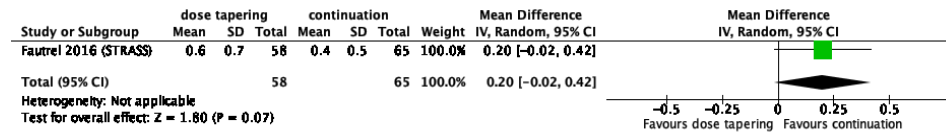
寛解の維持率 (DAS28 <2.6) (18ヶ月)



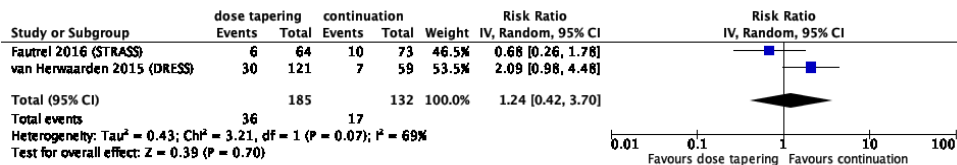
関節破壊の進行 (mTSS >0.5) (18ヶ月)



HAQ (18ヶ月)



重篤副作用 (18ヶ月)



資料A RA CQ17 文献 検索式 (PubMed)

検索日：2019年8月22日(木)

No.	検索式	検索件数
#01	"Arthritis, Rheumatoid/drug therapy"[Majr] OR ("Arthritis, Rheumatoid/therapy"[Majr] AND ("Drug Therapy"[Mesh] OR "Antirheumatic Agents/therapeutic use"[Mesh]))	21,172
#02	("Antirheumatic Agents"[PA] OR "Tumor Necrosis Factors/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR "golimumab"[Supplementary Concept] OR "Tocilizumab"[Supplementary Concept] OR "Sarilumab"[Supplementary Concept] OR "Janus Kinase Inhibitors"[Mesh] OR "tofacitinib"[Supplementary Concept] OR "baricitinib"[Supplementary Concept]) AND "therapeutic use"[SH]	252,399
#03	#1 AND #2 AND (tapering[TIAB] OR titration*[TIAB] OR spasing[TIAB] OR discontinu*[TIAB] OR withdraw*[TIAB])	1,773
#04	"rheumatoid arthritis"[Ti] AND (TNF inhibitor*[TIAB] OR Infliximumab*[TIAB] OR Adalimumab*[TIAB] OR Etanercept*[TIAB] OR Golimumab*[TIAB] OR Certolizumab-Pegol*[TIAB] OR Abatacept*[TIAB] OR Tocilizumab*[TIAB] OR Sarilumab*[TIAB]) AND (tapering[TIAB] OR titration*[TIAB] OR spasing[TIAB] OR discontinu*[TIAB] OR withdraw*[TIAB]) NOT medline[SB]	115
#05	#3 OR #4	1,888
#06	#5 AND 2012:2019[DP]	754
#07	#6 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	740
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	54
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	62
#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
#11	#8 OR #9 OR #10	87
#12	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	183
#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]))	184
#14	(#12 OR #13) NOT #11	168
#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]))	361
#16	#15 NOT (#11 OR #14)	224

Sheet1

Sheet2

Sheet3

資料A RA CQ17 文献 検索式(Cochrane)

検索日：2019年8月22日(木)

No.	検索式	検案件数	
#01	"rheumatoid arthritis":ti	10,098	
#02	"TNF inhibitor":ti,ab,kw OR Infliximumab*:ti,ab,kw OR Adalimumab*:ti,ab,kw OR Etanercept*:ti,ab,kw OR Golimumab*:ti,ab,kw OR Certolizumab-Pegol*:ti,ab,kw OR non-TNF inhibitor*:ti,ab,kw OR Abatacept*:ti,ab,kw OR Tocilizumab*:ti,ab,kw OR Sarilumab*:ti,ab,kw	6,229	
#03	tapering:ti OR titration*:ti OR spasing:ti OR discontinu*:ti OR withdraw*:ti	6,461	
#04	#1 AND #2 AND #3	97	
#05	#4 with Cochrane Library publication date from Jan 2012 to Dec 2019	71	
#06	#5 CDSR	1	Sheet1
#07	#5 CCRCT	70	Sheet2

資料A RA CQ17 文献 検索式(医中誌)

検索日：2019年8月22日(木)

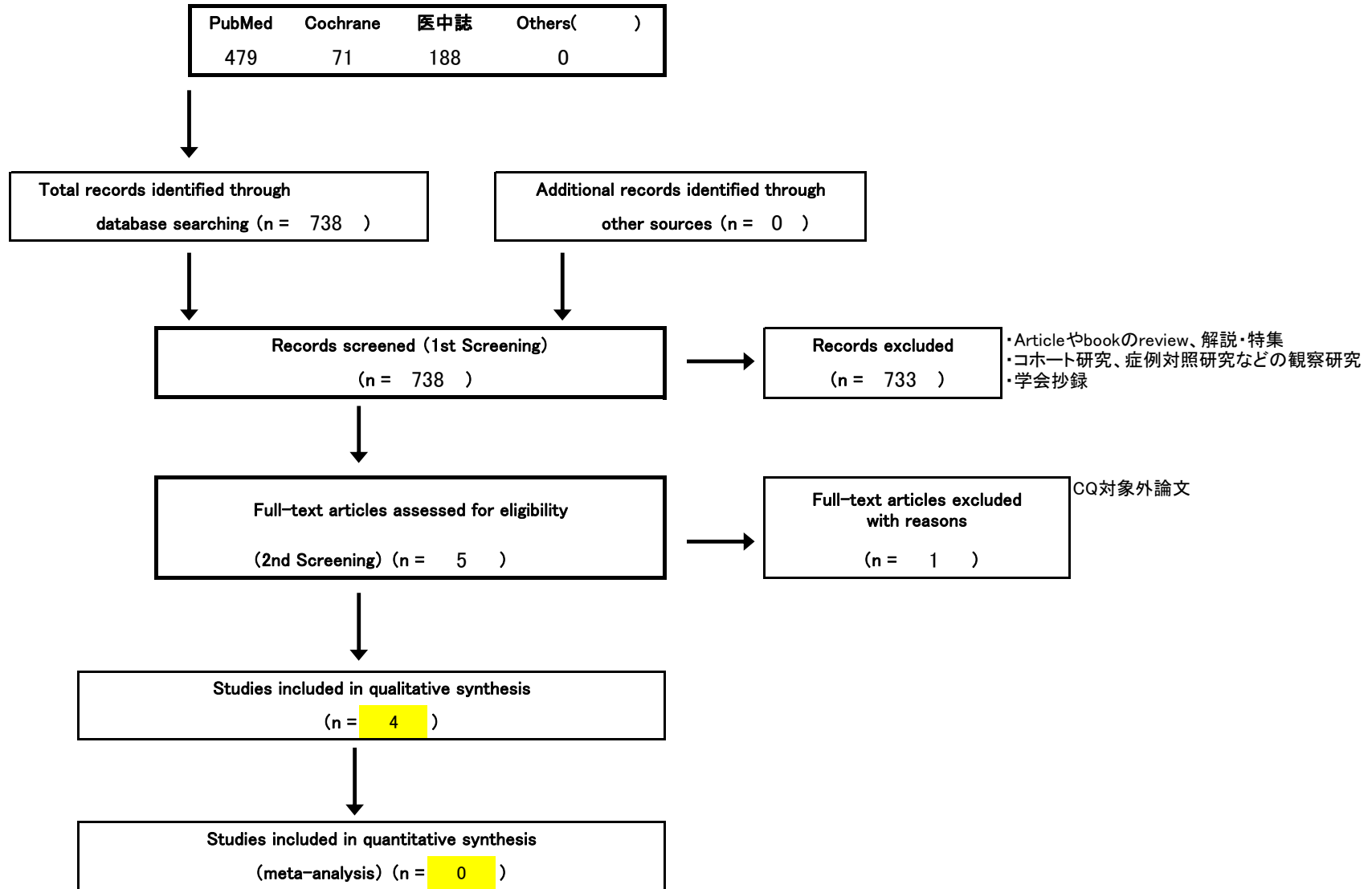
No.	検索式	検案件数
#01	関節リウマチ;薬物療法/TH or (関節リウマチ;治療/TH and 薬物療法/TH)	27,982
#02	抗リウマチ剤/TH or 腫瘍壊死因子アルファ;拮抗物質・阻害物質/TH or "Janus Kinase Inhibitors"/TH	154,590
#03	#1 and #2 and (減量/TA or 投与間隔延長/TA or 中止/TA or 休薬/TA)	1,727
#04	関節リウマチ/TA and (TNF阻害薬/TA or TNF阻害剤/TA or Infliximumab/TA or インフリキシマブ/TA or Adalimumab/TA 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-Pegol"/TA or セルトリズマブ・ペゴル/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 tofacitinib/TA or トファシチニブ/TA or baricitinib/TA or バリシチニブ/TA) and (減量/TA or 投与間隔延長/TA or 中止/TA or 休薬/TA)	500
#05	#3 or #4	1,772
#06	#5 and (DT=2012:2019)	859
#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)	12
#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)	4
#10	#7 or #8 or #9	13
#11	#6 and 介入研究/TH	47
#12	#6 and (RD=ランダム化比較試験)	4
#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)	16
#14	(#11 or #12 or #13) not #10	49
#15	#6 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	143
#16	#6 and (RD=準ランダム化比較試験,比較研究)	80
#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)	21
#18	(#15 or #16 or #17) not (#10 or #14)	126

Sheet1

Sheet2

Sheet3

bDMARD 9



bDMARD 9:IL-6阻害薬で寛解または低疾患活動性を維持しているRA患者に、薬剤の減量は可能か？

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)			重要性	
研究数	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)
							中止/延長/減量群	継続群			
推奨に用いたエビデンスプロファイル											
DAS28ESR寛解またはLDA (TCZ中止後1年)											
1 [1]	観察研究	深刻 ^{#1}	評価不可	深刻でない	深刻 ^{#2}	なし	187例	-	TCZ単剤投与で寛解またはLDAとなった187症例において、TCZ中止後にDMARDsを使用せず、52週後に寛解またはLDAを維持できた割合は13.4% (25/187)であった。	⊕○○○ 非常に低	重大
DAS28ESR寛解 (TCZ中止後1年)											
2 [2, 3]	観察研究	深刻 ^{#1}	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#2}	なし	143例	-	TCZ+MTX投与により寛解となった症例に対し、TCZ中止後MTXを継続した場合の報告は2報あり、52週での寛解維持率はそれぞれ44% (20/45)、24.4% (12/49)であった。TCZ単剤投与で寛解となった49症例において、TCZ中止後にDMARDsを使用せず、52週後に寛解を維持できた割合は14.3% (7/49)であった。	⊕○○○ 非常に低	重大
重篤な副作用 (TCZ中止後1年)											
1 [3]	観察研究	深刻 ^{#1}	評価不可	深刻でない	深刻 ^{#2}	なし	102例	-	TCZ+MTX投与により寛解となり、TCZ中止後MTXを継続した49例、TCZ単剤投与で寛解となり、TCZ中止後にDMARDsを使用しなかった53例において、52週での重篤な副作用発現はそれぞれ2例、0例であった。	⊕○○○ 非常に低	重大
DAS28ESR寛解 (TCZ延長後54週)											
1 [4]	観察研究	深刻 ^{#1}	評価不可	深刻でない	深刻 ^{#2}	なし	24例	-	TCZの投与間隔を6週間に延長した症例のうち、観察可能であった24例中21例 (87.5%)が54週後のDAS28ESR寛解を維持した。	⊕○○○ 非常に低	重大
mTSSの非進行 (TCZ延長後54週)											
1 [4]	観察研究	深刻 ^{#1}	評価不可	深刻でない	深刻 ^{#2}	なし	22例	-	TCZの投与間隔を6週間に延長した症例のうち、観察可能であった22例中21例 (95.4%)が54週後のΔm-TSS ≤ 0.5を満たした。	⊕○○○ 非常に低	重大
HAQ-DIの非進行 (TCZ延長後54週)											
1 [4]	観察研究	深刻 ^{#1}	評価不可	深刻でない	深刻 ^{#2}	なし	22例	-	TCZの投与間隔を6週間に延長した症例のうち、観察可能であった22例全例で54週後のHAQ-DIの進行を認めなかった。	非常に低	重大
重篤な副作用 (TCZ延長後54週)											
1 [4]	観察研究	深刻 ^{#1}	評価不可	深刻でない	深刻 ^{#2}	なし	22例	-	TCZの投与間隔を6週間に延長した症例のうち、観察可能であった22例全例において重篤な副作用は認めなかった。	非常に低	重大

#1 対照群が設定されておらず、症例の選択がランダム化されていない。

#2 総サンプル数、総イベント数が少ない。

書誌情報

1. Nishimoto N, et al *Mod Rheumatol* 2014;24:17-25
2. Aguilar-Lozano L, et al *J Rheumatol* 2013;40: 1069-73
3. Kaneko Y, et al *Ann Rheum Dis* 2018;77:1268-75
4. Kikuchi J, et al *Modern Rheumatology* 2017;28:444-51

資料A RA CQ18 文献検索式(PubMed)

検索日：2019年8月22日(木)

No.	検索式	検索件数	
#01	"Arthritis, Rheumatoid/drug therapy"[Majr] OR ("Arthritis, Rheumatoid/therapy"[Majr] AND ("Drug Therapy"[Mesh] OR "Antirheumatic Agents/therapeutic use"[Mesh]))	21,172	
#02	("Antirheumatic Agents"[PA] OR "Tumor Necrosis Factors/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR "golimumab"[Supplementary Concept] OR "Tocilizumab"[Supplementary Concept] OR "Sarilumab"[Supplementary Concept] OR "Janus Kinase Inhibitors"[Mesh] OR "tofacitinib"[Supplementary Concept] OR "baricitinib"[Supplementary Concept]) AND "therapeutic use"[SH]	252,399	
#03	#1 AND #2 AND (tapering[TIAB] OR titration*[TIAB] OR spasing[TIAB] OR discontinu*[TIAB] OR withdraw*[TIAB])	1,773	
#04	"rheumatoid arthritis"[TI] AND (TNF inhibitor*[TIAB] OR Infliximumab*[TIAB] OR Adalimumab*[TIAB] OR Etanercept*[TIAB] OR Golimumab*[TIAB] OR Certolizumab-Pegol*[TIAB] OR Abatacept*[TIAB] OR Tocilizumab*[TIAB] OR Sarilumab*[TIAB]) AND (tapering[TIAB] OR titration*[TIAB] OR spasing[TIAB] OR discontinu*[TIAB] OR withdraw*[TIAB]) NOT medline[SB]	115	
#05	#3 OR #4	1,888	
#06	#5 AND 2012:2019[DP]	754	
#07	#6 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	740	
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	54	
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	62	
#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	
#11	#8 OR #9 OR #10	87	Sheet1
#12	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	183	
#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]))	184	
#14	(#12 OR #13) NOT #11	168	Sheet2
#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]))	361	
#16	#15 NOT (#11 OR #14)	224	Sheet3

資料A RA CQ18 文献検索式 (Cochrane)

検索日：2019年8月22日(木)

No.	検索式	検案件数	
#01	"rheumatoid arthritis":ti	10,098	
#02	"TNF inhibitor":ti,ab,kw OR Infliximumab*:ti,ab,kw OR Adalimumab*:ti,ab,kw OR Etanercept*:ti,ab,kw OR Golimumab*:ti,ab,kw OR Certolizumab-Pegol*:ti,ab,kw OR non-TNF inhibitor*:ti,ab,kw OR Abatacept*:ti,ab,kw OR Tocilizumab*:ti,ab,kw OR Sarilumab*:ti,ab,kw	6,229	
#03	tapering:ti OR titration*:ti OR spasing:ti OR discontinu*:ti OR withdraw*:ti	6,461	
#04	#1 AND #2 AND #3	97	
#05	#4 with Cochrane Library publication date from Jan 2012 to Dec 2018	71	
#06	#5 CDSR	1	Sheet1
#07	#5 CCRCT	70	Sheet2

資料A RA CQ18 文献検索式(医中誌_2012-2018)

検索日：2019年8月22日(木)

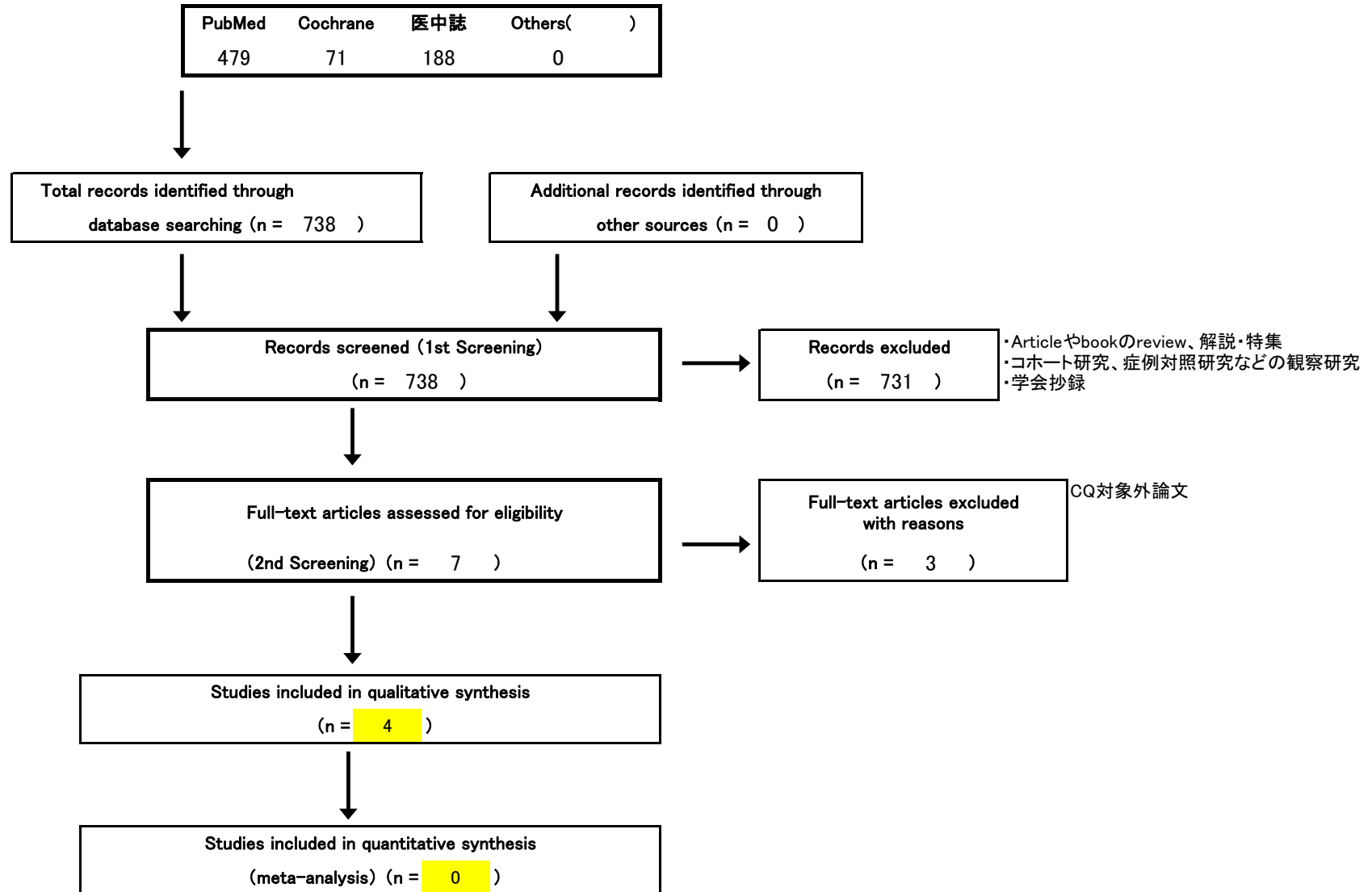
No.	検索式	検索性数
#01	関節リウマチ;薬物療法/TH or (関節リウマチ;治療/TH and 薬物療法/TH)	27,982
#02	抗リウマチ剤/TH or 腫瘍壊死因子アルファ;拮抗物質・阻害物質/TH or "Janus Kinase Inhibitors"/TH	154,590
#03	#1 and #2 and (減量/TA or 投与間隔延長/TA or 中止/TA or 休薬/TA)	1,727
#04	関節リウマチ/TA and (TNF阻害薬/TA or TNF阻害剤/TA or Infliximumab/TA or インフリキシマブ/TA or Adalimumab/TA 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-Pegol"/TA or セルトリズマブ・ペゴル/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 tofacitinib/TA or トファシチニブ/TA or baricitinib/TA or バリシチニブ/TA) and (減量/TA or 投与間隔延長/TA or 中止/TA or 休薬/TA)	500
#05	#3 or #4	1,772
#06	#5 and (DT=2012:2019)	859
#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)	12
#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)	4
#10	#7 or #8 or #9	13
#11	#6 and 介入研究/TH	47
#12	#6 and (RD=ランダム化比較試験)	4
#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)	16
#14	(#11 or #12 or #13) not #10	49
#15	#6 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	143
#16	#6 and (RD=準ランダム化比較試験,比較研究)	80
#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)	21
#18	(#15 or #16 or #17) not (#10 or #14)	126

Sheet1

Sheet2

Sheet3

bDMARD 10



bDMARD 10: T細胞選択的共刺激調節薬で寛解または低疾患活動性を維持しているRA患者に、薬剤の減量は可能か？

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
							患者数		効果			
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	減量/中止群	継続群	RR (95%CI)			

推奨に用いたエビデンスプロファイル

DAS28-CRP寛解 (ABT減量後12か月)												
1 [1]	ランダム化試験	深刻 ^{#1}	評価不可	深刻でない	深刻 ^{#2}	なし	18/50 (36.0%)	27/58 (46.6%)	0.77 (0.49~1.23)	ABT10mg/kg+MTXにより寛解となった症例に対し、ABT5mg/kgへの減量を行い12か月後の寛解率は5mg/kg群で50例中18例(36.0%)、10mg/kg群で58例中27例(46.6%)であった。また12か月間の再燃率は5mg/kg群で50例中17例(34.0%)、10mg/kg群で58例中18例(31.0%)と同等であった。	⊕⊕○○ 低	重大
DAS28-CRP寛解 (ABT減量後48週)												
1 [2]	観察研究	深刻 ^{#3}	評価不可	深刻でない	深刻 ^{#2}	なし	41/53 (77.3%)	-		標準量のABT加療により寛解またはLDAとなった症例に対し、ABT250mg/月へ減量を試みた報告。48週後の寛解維持は53例中41例(77%)であった。	⊕○○○ 非常に低	重大
重篤な副作用 (ABT減量後12か月)												
1 [1]	ランダム化試験	深刻 ^{#1}	評価不可	深刻でない	非常に深刻 ^{#4}	なし	3/50 (6.0%)	3/58 (5.2%)	1.16 (0.24~5.49)	ABT10mg/kg+MTXにより寛解となった症例に対し、ABTを減量しなかった58例、ABT5mg/kgへの減量を行なった50例において、12か月での重篤な副作用発現はそれぞれ3例(6.0%)、3例(5.2%)であった。	⊕○○○ 非常に低	重大
重篤な副作用 (ABT減量後48週)												
1 [2]	観察研究	深刻 ^{#3}	評価不可	深刻でない	深刻 ^{#2}	なし	3/53 (5.7%)	-		標準量のABT加療により寛解またはLDAとなった症例に対し、ABT250mg/月へ減量を試みた53例のうち、48週後までに3例(5.7%)で重篤な副作用を認めた。	⊕○○○ 非常に低	重大
DAS28-CRP寛解 (ABT減量後24週)												
2 [3, 4]	観察研究	深刻 ^{#3}	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#2}	なし	157例	-		ABT+MTXにより寛解となった症例に対し、全ての治療を中止して24週後の寛解は73例中18例(24.7%)、ABTのみ中止では34例中16例(47.1%)であった。またABT単剤で寛解となった症例でABTを中止した場合、50例中14例(28%)で24週後の寛解が維持された。	⊕○○○ 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

再燃率 (ABT減量後12か月)												
1 [1]	ランダム化試験	深刻 ^{#1}	評価不可	深刻でない	非常に深刻 ^{#4}	なし	17/50 (34.0%)	18/58 (31.0%)	1.1 (0.64~1.89)	ABT10mg/kg+MTXにより寛解となった症例に対し、ABT5mg/kgへの減量を行い12か月後の寛解率は5mg/kg群で50例中18例(36.0%)、10mg/kg群で58例中27例(46.6%)であった。また12か月間の再燃率は5mg/kg群で50例中17例(34.0%)、10mg/kg群で58例中18例(31.0%)と同等であった。	⊕○○○ 非常に低	重要

#1 ランダム化が不十分。

#2 総サンプル数、総イベント数が少ない。

#3 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。

#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。

書誌情報

- Westhovens R et al. *Arthritis Ann Rheum Dis* 2015;74:564-8
- Yasuda S et al. *Mod Rheumatol* 2017;27:930-7
- Emery P et al. *Ann Rheum Dis* 2015;74:19-26
- Takeuchi T et al. *Rheumatology* 2015; 54: 683-91

No.	検索式	検索件数
#1	"arthritis, rheumatoid"[mh]	122,747
#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])	173,826
#3	felty*[tiab] AND syndrome[tiab]	772
#4	caplan*[tiab] AND syndrome[tiab]	150
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	208,127
#6	"CD20 Antibod*" [tiab] or rituximab[tiab] or Mabthera[tiab] or "IDEC-C2B8" [tiab] or "IDECC2B8" [tiab] or GP2013[tiab] or Rituxan[tiab] or "anti CD20" [tiab]	28,080
#7	("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]))	4,608,787
#8	#5 AND #6 AND #7 AND 1900/1/1:2022/6/30[dp]	1,707

検索日 2022/10/13

No.	検索式	検索件数
#1	MeSH descriptor Arthritis, Rheumatoid explode all trees in MeSH products	55
#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 artritis:ti,ab OR arthrit*:ti,ab OR artrit*:ti,ab OR diseas*:ti,ab OR condition*:ti,ab OR nodule*:ti,ab)	20,945
#3	felty*:ti,ab AND syndrome:ti,ab	5
#4	caplan*:ti,ab AND syndrome:ti,ab	0
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	20,985
#6	MeSH descriptor Rituximab explode all trees in MeSH products	16
#7	("CD20 Antibod*" or rituximab or Mabthera or "IDEC C2B8" or GP2013 or Rituxan or anti CD20):ti,ab	5,597
#8	#6 or #7	5609
#9	#5 AND #8 with Publication Year from 1900 to 2022, in Trials	551

検索日 2022/10/13

No.	検索式	検索件数
#1	'rheumatoid arthritis'/exp	243,723
#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 artritis:ti,ab OR arthrit*:ti,ab OR artrit*:ti,ab OR disease*:ti,ab OR condition*:ti,ab OR nodule*:ti,ab) OR (felty*:ti,ab AND syndrome:ti,ab) OR (caplan*:ti,ab AND syndrome:ti,ab)	274,416
#3	rituximab/exp	58,210
#4	"abp 798":ti,ab OR abp798:ti,ab OR blitzi:ti,ab OR ct p10":ti,ab OR ctp10:ti,ab OR "gp 2013":ti,ab OR gp2013:ti,ab OR halprya:ti,ab OR "hlx 01":ti,ab OR hlx01:ti,ab OR "ibi 301":ti,ab OR ibi301:ti,ab OR "idec 102":ti,ab OR idec c2b8":ti,ab OR idec102:ti,ab OR idecc2b8:ti,ab OR mabthera:ti,ab OR "mk 8808":ti,ab OR mk8808:ti,ab OR "monoclonal antibody idec c2b8":ti,ab OR "pf 05280586":ti,ab OR pf 5280586:ti,ab OR pf05280586:ti,ab OR pf5280586:ti,ab OR "r 105":ti,ab OR r105:ti,ab OR reditux:ti,ab OR "rg 105":ti,ab OR rg105:ti,ab OR riabni:ti,ab OR ritemvia:ti,ab OR ritucad:ti,ab OR ritumax:ti,ab OR Rituxan:ti,ab OR "rituximab abbs":ti,ab OR "rituximab arrx":ti,ab OR "rituximab pvvr":ti,ab OR rituximab-abbs:ti,ab OR rituximab-arrx:ti,ab OR rituximab-pvvr:ti,ab OR rituxin:ti,ab OR rituzena:ti,ab OR rixathon:ti,ab OR riximyo:ti,ab OR "ro 452294":ti,ab OR ro452294:ti,ab OR "rtxm 83":ti,ab OR rtxm83:ti,ab OR ruxience:ti,ab OR truxima:ti,ab OR tuxella:ti,ab	49,931
#5	#1 AND #2 AND (#3 OR #4)	4,230
#6	'randomized controlled trial'/de	733,552
#7	'controlled clinical trial'/de	438,225
#8	random*:ti,ab,tt	1,843,980
#9	'randomization'/de	95,186
#10	placebo:ti,ab,tt	348,952
#11	compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt	599,974
#12	(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)	2,580,932
#13	(open NEXT/1 label):ti,ab,tt	100,766
#14	((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt	263,625
#15	'double blind procedure'/de	200,214
#16	(parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt	30,225
#17	crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt	118,925
#18	((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	430,355
#19	assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt	459,926
#20	(controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt	429,105
#21	volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt	273,937
#22	'human experiment'/de	597,636
#23	trial:ti,tt	377,995
#24	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	5,838,800
#25	((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)	2,932
#26	'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)	345,783
#27	'case control*:ti,ab,tt AND random*:ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt)	20,281
#28	'systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)	223,907
#29	nonrandom*:ti,ab,tt NOT random*:ti,ab,tt	18,154
#30	'random field*':ti,ab,tt	2,757
#31	('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt	1,589
#32	review:ab AND review:it NOT trial:ti,tt	1,020,304
#33	'we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)	44,015
#34	'update review':ab	127
#35	(databases NEAR/5 searched):ab	58,014
#36	(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	1,176,799
#37	'animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)	2,469,611
#38	#25 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37	4,093,000
#39	#24 NOT #38	5,164,611
#40	[1900-2022]/py	41,995,816
#41	#5 AND #39 AND #40	2,667

資料A RA CQ19 文献検索式 (医中誌)

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	109,409
#2	Rituximab/TH or リツキシマブ/TA or Rituximab/TA or リツキサンのTA or Rituxan/TA or CD20抗体/TA or "CD20 antibody"/TA	13,781
#3	#2 and (DT=1900:2022)	13,781
#4	(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)	88,997
#5	(RD=メタアナリシス,診療ガイドライン)	5,559
#6	(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)	19,693
#7	#3 and #4	322
#8	#3 and #5	24
#9	#3 and #6	82
#10	#3 and #4 and #5 and #6	344
#11	介入研究/TH	139,627
#12	(RD=ランダム化比較試験)	25,635
#13	(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)	45,744
#14	#3 and #11	847
#15	#3 and #12	7
#16	#3 and #13	366
#17	#14 or #15 or #16	984
#18	#17 not #10	926
#19	#1 and #18	77

検索日 2022/10/11

CQ番号	RA CQ19
------	---------

MEDLINE (via Pubmed)から から特定した文献数	CENTRALから 特定した文献数	Embaseから 特定した文献数	医中誌から 特定した文献数	その他の情報源から 特定した文献数
1707	551	2667	77	0

重複文献除外後の文献数 (n = 4408)	重複文献数 (n = 594)
----------------------------	---------------------

その他の情報源から特定した文献数 (n = 0)

スクリーニングした文献数 (n = 87)	(1st Screening)
---------------------------	-----------------

除外した文献数 (n = 4321)

適格性を評価した論文数 (n = 22)	(2nd Screening)
--------------------------	-----------------

除外した論文数 (n = 65)

質的統合に組み入れた研究数/論文数 (n = 5 研究/ 22 論文)
--

<除外理由>	
・ Pが基準を満たさず	(n = 19)
・ I/Cが基準を満たさず	(n = 21)
・ デザインが異なる	(n = 22)
・ Oが基準を満たさず	(n = 0)
・ Ongoing study	(n = 3)
・ Publication dateが2022/7/1以降	(n = 0)
・ (TNFのみ)ガイドライン2014/2020に すでに組み込まれている	(n =)

量的統合に加えた研究数 (n = 5 研究)	(meta-analysis)
---------------------------	-----------------

資料C RA CQ19 バイアスのリスク(DAS28-CRP remission, ACR50)

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>
1	AMARA	2021	LEF + RTX	LEF + PBO	DAS_ACR_6M	NA	+	+	-	+	!	-
2	DANCER	2006	MTX + RTX	MTX + PBO	ACR50_6M	NA	+	+	-	!	!	!
3	Edwards J	2004	MTX + RTX	MTX + PBO	ACR50_6M	1	+	+	+	+	!	!
4	SCORE	2016	MTX + RTX	MTX + PBO	ACR50_6M	NA	+	+	+	+	+	+
5	SERENE	2010	MTX + RTX	MTX + PBO	DAS_ACR_6M	NA	+	+	+	!	!	!

- 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 CQ19 バイアスのリスク(ΔHAQ)

Intention-to-treat







Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
1	AMARA 2021	LEF + RTX	LEF + PBO	ΔHAQ-DI_6M	NA	+	+	!	+	!	!
2	DANCER 2006	MTX + RTX	MTX + PBO	ΔHAQ-DI_6M	NA	+	+	-	+	!	-
3	Edwards J 2004	MTX + RTX	MTX + PBO	ΔHAQ-DI_6M	1	+	+	+	+	!	!
4	SCORE 2016	MTX + RTX	MTX + PBO	ΔHAQ-DI_6M	NA	+	+	!	+	!	!

-  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D RA CQ19 エビデンスプロファイル(ΔmTSS)

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>
1	SCORE 2016	MTX + RTX	MTX + PBO	Δ TSS_52W	NA						

-  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 CQ19 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	AMARA 2021	LEF + RTX	LEF + PBO	SAE_3-6M	NA	+	+	-	+	!	-
2	DANCER 2006	MTX + RTX	MTX + PBO	SAE_3-6M	NA	+	+	-	+	!	-
3	Edwards J 2004	MTX + RTX	MTX + PBO	SAE_3-6M	1	+	+	+	+	!	!
4	SCORE 2016	MTX + RTX	MTX + PBO	SAE_3-6M	NA	+	+	+	+	+	+
5	SERENE 2010	MTX + RTX	MTX + PBO	SAE_3-6M	NA	+	+	+	+	!	!

+

!

-

D1 Randomisation process

D2 Deviations from the intended interventions

D3 Missing outcome data

D4 Measurement of the outcome

D5 Selection of the reported result

+

!

-

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	RTX	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Outcomes used for the recommendation

DAS28 remission (24W)

3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	59/323 (18.3%)	15/282 (5.3%)	RR 3.04 (1.76 to 5.24)	109 more per 1,000 (from 40 more to 226 more)	 Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	----------------	---------------	----------------------------------	---	---	----------


ACR50 (24W)

5	randomised trials	serious ^b	not serious	not serious	serious ^a	none	144/485 (29.7%)	51/444 (11.5%)	RR 2.57 (1.92 to 3.44)	180 more per 1,000 (from 106 more to 280 more)	 Low	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	-------------	-------------	----------------------	------	-----------------	----------------	----------------------------------	--	--	----------


ΔHAQ_DI (24W)

3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^c	none	192	147	-	MD 0.15 lower (0.31 lower to 0.01 higher)	 Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	-----	-----	---	---	---	----------

ΔmTSS (52W)

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^d	none	60	63	-	MD 1.08 lower (1.69 lower to 0.47 lower)	 Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	----	----	---	--	---	----------

Serious adverse event (24W)

5	randomised trials	serious ^e	not serious	not serious	very serious ^f	none	72/908 (7.9%)	28/471 (5.9%)	RR 1.35 (0.88 to 2.07)	21 more per 1,000 (from 7 fewer to 64 more)	 Very low	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	-------------	-------------	---------------------------	------	---------------	---------------	----------------------------------	---	--	----------

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

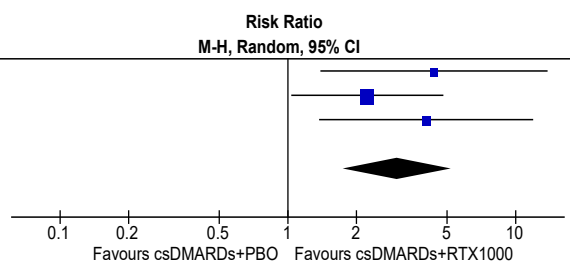
Explanations

- a. The total sample size and the total number of the events are small
- b. Insufficient blinding of outcome assessors and many missing outcome data affect the results
- c. The 95% confidence interval of the mean difference include the minimally important difference of -0.22.
- d. The total sample size is small
- e. Many missing outcome data affect the results
- f. The 95% confidence interval of the risk ratio includes both the decision thresholds of 0.75 and 1.25

Outcomes used for the recommendation

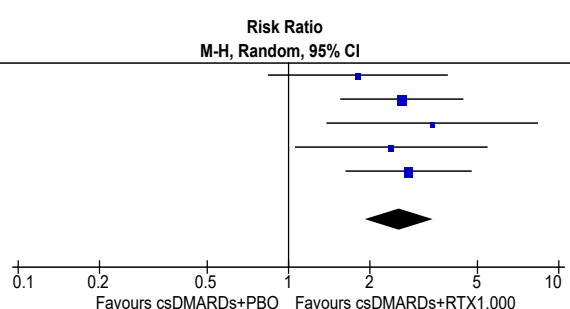
DAS28 remission (24W)

Study or Subgroup	csDMARDs+RTX1000mg		csDMARDs+PBO		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
AMARA 2021	26	93	3	47	22.9%	4.38 [1.40, 13.73]
SCORE 2016	17	60	8	63	51.3%	2.23 [1.04, 4.78]
SERENE 2010	16	170	4	172	25.8%	4.05 [1.38, 11.86]
Total (95% CI)		323		282	100.0%	3.04 [1.76, 5.24]
Total events	59		15			
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 1.35, df = 2 (P = 0.51); I ² = 0%						
Test for overall effect: Z = 3.98 (P < 0.0001)						



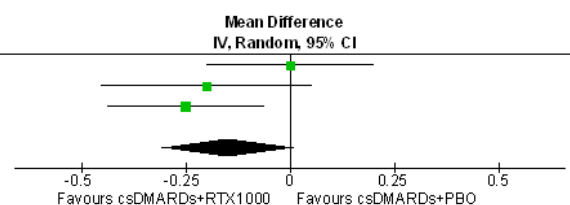
ACR50 (24W)

Study or Subgroup	csDMARDs+RTX1,000mg		csDMARDs+PBO		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
AMARA 2021	25	93	7	47	14.7%	1.80 [0.84, 3.86]
DANCER 2006	42	122	16	122	31.7%	2.63 [1.56, 4.41]
Edwards J 2004	17	40	5	40	10.6%	3.40 [1.39, 8.33]
SCORE 2016	16	60	7	63	12.8%	2.40 [1.06, 5.42]
SERENE 2010	44	170	16	172	30.1%	2.78 [1.64, 4.73]
Total (95% CI)		485		444	100.0%	2.57 [1.92, 3.44]
Total events	144		51			
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 1.32, df = 4 (P = 0.86); I ² = 0%						
Test for overall effect: Z = 6.34 (P < 0.00001)						



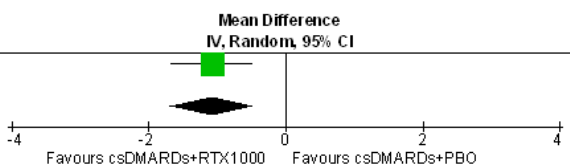
ΔHAQ_DI (24W)

Study or Subgroup	csDMARDs+RTX1000mg		csDMARDs+PBO		Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Mean	SD		
AMARA 2021	-0.16	0.47	-0.16	0.62	35.3%	0.00 [-0.20, 0.20]
Edwards J 2004	-0.6	0.653	-0.4	0.456	26.7%	-0.20 [-0.45, 0.05]
SCORE 2016	-0.44	0.477	-0.19	0.5849	38.0%	-0.25 [-0.44, -0.06]
Total (95% CI)					100.0%	-0.15 [-0.31, 0.01]
Heterogeneity: Tau ² = 0.01; Chi ² = 3.37, df = 2 (P = 0.19); I ² = 41%						
Test for overall effect: Z = 1.83 (P = 0.07)						



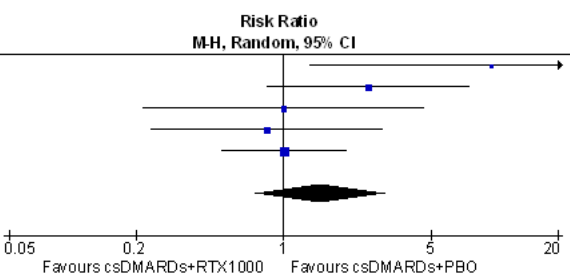
ΔmTSS (52W)

Study or Subgroup	csDMARDs+RTX1000		csDMARDs+PBO		Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Mean	SD		
SCORE 2016	0.29	0.509	1.37	2.404	100.0%	-1.08 [-1.69, -0.47]
Total (95% CI)					100.0%	-1.08 [-1.69, -0.47]
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 3.48 (P = 0.0005)						



Serious adverse event (24W)

Study or Subgroup	csDMARDs+RTX1000		csDMARDs+PBO		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
AMARA 2021	19	93	1	47	10.1%	9.60 [1.33, 69.55]
DANCER 2006	13	192	4	149	22.4%	2.52 [0.84, 7.58]
Edwards J 2004	3	40	3	40	14.8%	1.00 [0.21, 4.66]
SCORE 2016	4	60	5	63	19.1%	0.84 [0.24, 2.98]
SERENE 2010	15	170	15	172	33.6%	1.01 [0.51, 2.00]
Total (95% CI)		555		471	100.0%	1.50 [0.74, 3.05]
Total events	54		28			
Heterogeneity: Tau ² = 0.27; Chi ² = 6.95, df = 4 (P = 0.14); I ² = 42%						
Test for overall effect: Z = 1.13 (P = 0.26)						



資料 F RA CQ19 Evidence to Decision テーブル

CQ (No.PICO)

RA CQ19：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 RTX の併用は有用か？

患者：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

介入：csDMARD+ RTX

対照：csDMARD+プラセボ

主要アウトカム（重大）：複合指標(DAS28<2.6)（24 週）、ACR50（24 週）、 Δ mTSS（52 週）、 Δ HAQ-DI（24 週）、重篤な有害事象（24 週）

背景：従来型抗リウマチ薬(csDMARD)で効果不十分の関節リウマチ(RA)患者に対して、海外では RTX の追加併用は選択肢の 1 つとなる。本邦での導入に向けて、効果や副作用・コスト等の観点からその有用性を明らかにすることは重要である

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	従来型抗リウマチ薬(csDMARD)で効果不十分の関節リウマチ(RA)患者に対して、国際的には RTX の追加併用は選択肢の 1 つとなる。効果や副作用・コストの観点からその有用性を明らかにすることは重要である。	日本で RTX は関節リウマチに対し保険適用外であるが、世界的には関節リウマチに対し広く用いられている。米国リウマチ学会のガイドライン[1]では、RTX が承認されている悪性リンパ腫治療後の関節リウマチ患者に RTX 治療が条件付きで推奨されている。悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患の既往を有する関節リウマチ患者数は我が国でも増加しており、今後の関節リウマチ治療の選択肢を増やすうえでこの問題は重要である。現在、日本でも関節リウマチに対する RTX の治験が行われているが、総合的な有用性はこれまで検討されていない。
基準 2. 望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> 中	24 週時の RTX +csDMARD は、csDMARD との比較で、重大なアウトカムとして	

<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<ol style="list-style-type: none"> DAS28<2.6 達成率 (24 週時) の絶対効果は 1000 人あたり 109 (40~226) 名増加、相対効果は RR 3.04 (1.76~5.24) ACR50 達成率 (24 週時) の絶対効果は 1000 人あたり 180 (106~280) 名増加、相対効果は RR 2.57 (1.92~3.44) HAQ-DI 変化量 (24 週時) の絶対効果は MD -0.15 (-0.31~0.01) <p>52 週時の RTX +csDMARD は、csDMARD との比較で、 重大なアウトカムとして</p> <ol style="list-style-type: none"> mTSS 変化 (52 週) の絶対効果は MD -1.08 (-1.69~-0.47) 	
--	--	--

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 checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>24 週時の RTX +csDMARD は、csDMARD との比較で、 重大なアウトカムとして</p> <ol style="list-style-type: none"> 重篤な有害事象 (24 週時) の絶対効果は 1000 人あたり 21 (-7~64) 名増加、相対効果は RR 1.35 (0.88~2.07) 	

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"/> 非常に低い <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 強 <input type="radio"/> 採用研究なし	<p>重大なアウトカムにおける介入の効果は患者にとって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。</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	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 MTX+RTX がおそら く優れていると考える。	重大なアウトカムの NNT は DAS28 <2.6 達成が 9.2、 ACR50 が 5.6、NNH は重篤有害事象が 47.6 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	QALY など費用対効果に対する日本の論文、エビデンスはな ない。	日本で RTX は関節リウマチに対し保険適用外である。 参考までに他の適応症に対する薬価は、リツキサン点滴静注 100mg が 216,09.00 円/瓶、リツキサン点滴静注 500mg が 105,563.00 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？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きな増加 <input type="radio"/> 中等度の増加 <input type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少 <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 分からない	点滴製剤であり、それに関する医療資源が必要となる。 日本では保険適用外のため、分からない。	加入保険や年齢、収入によって自己負担は異なる。 参考までに他の適応症に対する薬価(2023年4月現在)を基に、海外での関節リウマチに対する用法・用量(1000mg x 2回/コース、6か月毎)を適用した場合、RTX 1コースあたりの薬価総額は¥422,252.00、3割負担の患者で個人負担額は¥126,675.60、年間の薬価総額は¥844,484.00、3割負担の患者で自己負担額は¥253,351.20である。これに注射料と化学療法加算などが加わる可能性がある。
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	日本で RTX は関節リウマチに対し未承認であるが、承認された場合、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、MTX+RTX 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。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。とくにリンパ増殖性疾患の既往がある関節リウマチ患者にとっては、重要な選択肢となり得る。
基準 10. 実行可能性 その介入は実行可能か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input checked="" 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 type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま	なし	現時点で、日本で RTX は関節リウマチに対し保険適用外であるが、承認された場合、自己負担額が高額であるが他の分子標治療薬と同等であり、安全性管理など提供医療職の知識を必要とするが、MTX+RTX は患者が利用可能な医薬品である。

○ 分からない		
---------	--	--

参考文献

1. Fraenkel L et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(7):1108-1123
2. Kawahito Y, et al. Drug treatment algorithm and recommendations from the 2020 update of the Japan College of Rheumatology clinical practice guidelines for the management of rheumatoid arthritis-secondary publication. *Mod Rheumatol.* 2023;33(1):21-35

No.	検索式	検案件数
#1	"arthritis, rheumatoid"[mh]	122,747
#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])	173,826
#3	felty*[tiab] AND syndrome[tiab]	772
#4	caplan*[tiab] AND syndrome[tiab]	150
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	208,127
#6	"CD20 Antibod*" [tiab] or rituximab[tiab] or Mabthera[tiab] or "IDEC-C2B8" [tiab] or "IDECC2B8" [tiab] or GP2013[tiab] or Rituxan[tiab] or "anti CD20" [tiab]	28,080
#7	("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]))	4,608,787
#8	#5 AND #6 AND #7 AND 1900/1/1:2022/6/30[dp]	1,707

検索日 2022/10/13

No.	検索式	検索件数
#1	MeSH descriptor Arthritis, Rheumatoid explode all trees in MeSH products	55
#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 artritis:ti,ab OR arthrit*:ti,ab OR artrit*:ti,ab OR diseas*:ti,ab OR condition*:ti,ab OR nodule*:ti,ab)	20,945
#3	felty*:ti,ab AND syndrome:ti,ab	5
#4	caplan*:ti,ab AND syndrome:ti,ab	0
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	20,985
#6	MeSH descriptor Rituximab explode all trees in MeSH products	16
#7	("CD20 Antibod*" or rituximab or Mabthera or "IDEC C2B8" or GP2013 or Rituxan or anti CD20):ti,ab	5,597
#8	#6 or #7	5609
#9	#5 AND #8 with Publication Year from 1900 to 2022, in Trials	551

検索日 2022/10/13

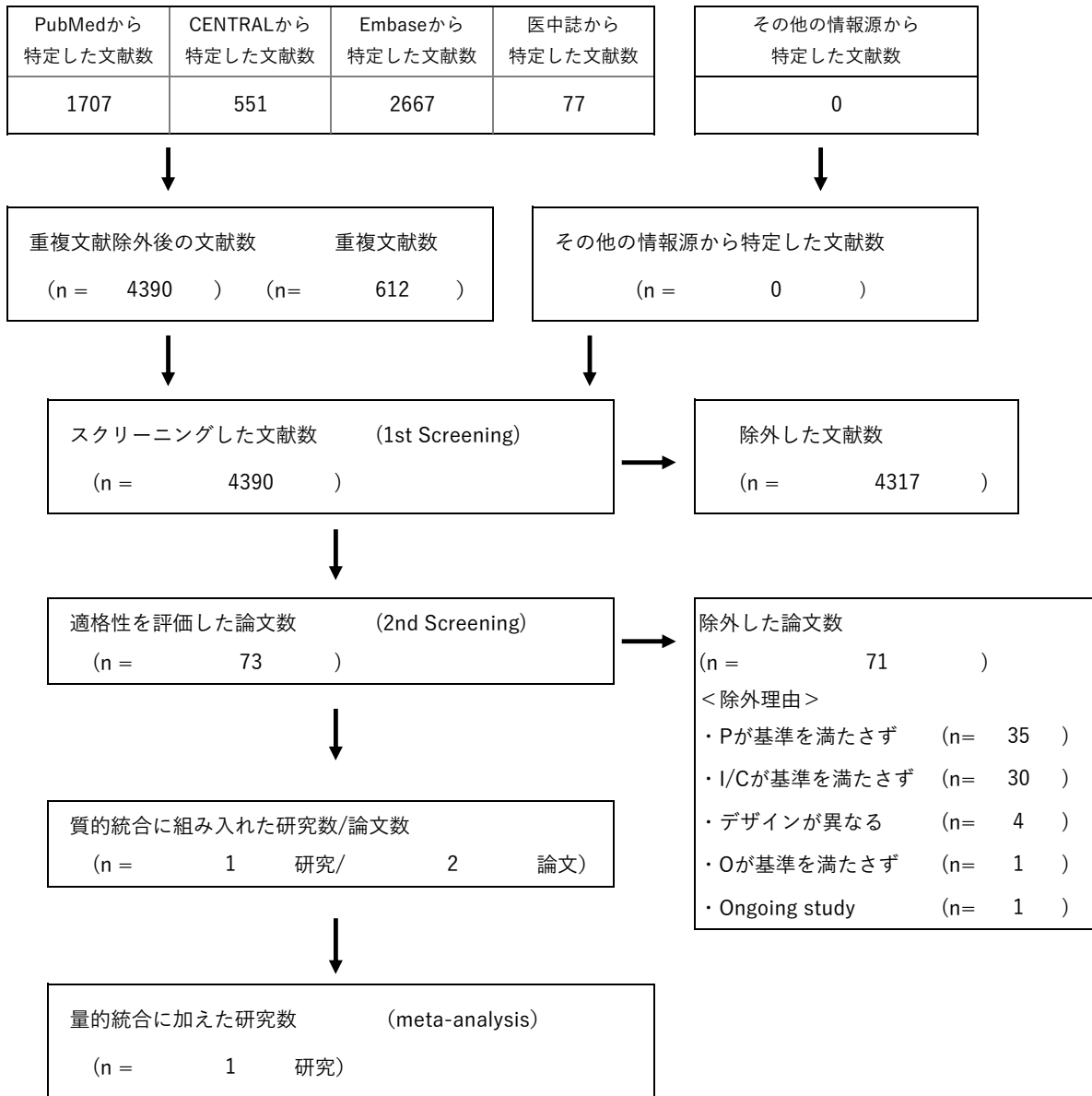
No.	検索式	検索件数
#1	'rheumatoid arthritis'/exp	243,723
#2	(rheumatoid:ti,ab OR reumatoid:ti,ab OR revmatoid:ti,ab OR rheumat*:ti,ab OR reumat*:ti,ab OR revmat*:ti,ab) AND (arthritis:ti,ab OR arthritis:ti,ab OR arthrit*:ti,ab OR artrit*:ti,ab OR diseases*:ti,ab OR condition*:ti,ab OR nodule*:ti,ab) OR (fely*:ti,ab AND syndrome:ti,ab) OR (caplan*:ti,ab AND syndrome:ti,ab)	274,416
#3	rituximab/exp	58,210
#4	"abp 798":ti,ab OR abp798:ti,ab OR blizima:ti,ab "ct p10":ti,ab OR ctp10:ti,ab OR "gp 2013":ti,ab OR gp2013:ti,ab OR halpryza:ti,ab OR "hlx 01":ti,ab OR hlx01:ti,ab OR "ibi 301":ti,ab OR ibi301:ti,ab OR "idec 102":ti,ab OR "idec c2b8":ti,ab OR idec102:ti,ab OR idecc2b8:ti,ab OR mabthera:ti,ab OR "mk 8808":ti,ab OR mk8808:ti,ab "monoclonal antibody idec c2b8":ti,ab OR "pf 05280586":ti,ab OR pf 5280586:ti,ab OR pf05280586:ti,ab OR pf5280586:ti,ab OR "r 105":ti,ab OR r105:ti,ab OR reditux:ti,ab OR "rg 105":ti,ab OR rg105:ti,ab OR riabni:ti,ab OR ritemvia:ti,ab OR ritucad:ti,ab OR ritumax:ti,ab OR Rituxan:ti,ab OR "rituximab abbs":ti,ab OR "rituximab arrx":ti,ab OR "rituximab pvvr":ti,ab OR rituximab-abbs:ti,ab OR rituximab-arrx:ti,ab OR rituximab-pvvr:ti,ab OR rituxin:ti,ab OR rituzena:ti,ab rixathon:ti,ab OR riximyo:ti,ab OR "ro 452294":ti,ab OR ro452294:ti,ab OR "rtxm 83":ti,ab OR rtxm83:ti,ab OR ruxience:ti,ab OR truxima:ti,ab OR tuxella:ti,ab	49,931
#5	#1 AND #2 AND (#3 OR #4)	4,230
#6	'randomized controlled trial'/de	733,552
#7	'controlled clinical trial'/de	438,225
#8	random*:ti,ab,tt	1,843,980
#9	'randomization'/de	95,186
#10	placebo:ti,ab,tt	348,952
#11	compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt	599,974
#12	(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)	2,580,932
#13	(open NEXT/1 label):ti,ab,tt	100,766
#14	((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt	263,625
#15	'double blind procedure'/de	200,214
#16	(parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt	30,225
#17	crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt	118,925
#18	((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	430,355
#19	assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt	459,926
#20	(controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt	429,105
#21	volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt	273,937
#22	'human experiment'/de	597,636
#23	trial:ti,tt	377,995
#24	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	5,838,800
#25	((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)	2,932
#26	'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)	345,783
#27	'case control*:ti,ab,tt AND random*:ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt)	20,281
#28	'systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)	223,907
#29	nonrandom*:ti,ab,tt NOT random*:ti,ab,tt	18,154
#30	'random field*:ti,ab,tt	2,757
#31	('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt	1,589
#32	review:ab AND review:it NOT trial:ti,tt	1,020,304
#33	'we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)	44,015
#34	'update review':ab	127
#35	(databases NEAR/5 searched):ab	58,014
#36	(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	1,176,799
#37	'animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)	2,469,611
#38	#25 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37	4,093,000
#39	#24 NOT #38	5,164,611
#40	[1900-2022]/py	41,995,816
#41	#5 AND #39 AND #40	2,667

資料A RA CQ20 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	Rituximab/TH or リツキシマブ/TA or Rituximab/TA or リツキシサン/TA or Rituxan/TA or CD20抗体/TA or "CD20 antibody"/TA	13,781
#3	#2 and (DT=1900:2022)	13,781
#4	(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)	88,997
#5	(RD=メタアナリシス,診療ガイドライン)	5,559
#6	(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)	19,693
#7	#3 and #4	322
#8	#3 and #5	24
#9	#3 and #6	82
#10	#3 and #4 and #5 and #6	344
#11	介入研究/TH	139,627
#12	(RD=ランダム化比較試験)	25,635
#13	(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)	45,744
#14	#3 and #11	847
#15	#3 and #12	7
#16	#3 and #13	366
#17	#14 or #15 or #16	984
#18	#17 not #10	926
#19	#1 and #18	77

検索日 2022/10/11




資料B RA CQ20 文献検索フローチャート






資料C RA CQ20 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	
	1	Jonathan, 2004	oral methotrexate (≥10 mg per week)	rituximab (1000 mg on days 1 and 15)	ACR50	NA	!	+	+	+	!	!	<p>+ Low risk</p> <p>! Some concerns</p> <p>- High risk</p> <p>D1 Randomisation process</p> <p>D2 Deviations from the intended interventions</p> <p>D3 Missing outcome data</p> <p>D4 Measurement of the outcome</p> <p>D5 Selection of the reported result</p>

資料C RA CQ20 バイアスのリスク(HAQ-DI)

Intention-to-treat	Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
	1	Jonathan, 2004	oral methotrexate (≥10 mg per week)	rituximab (1000 mg on days 1 and 15)	HAQ-DI	NA	!	+	+	+	!	!	<p> Low risk</p> <p> Some concerns</p> <p> High risk</p> <p>D1 Randomisation process</p> <p>D2 Deviations from the intended interventions</p> <p>D3 Missing outcome data</p> <p>D4 Measurement of the outcome</p> <p>D5 Selection of the reported result</p>


資料C RA CQ20 バイアスのリスク(SAE, serious infection)

Intention-to-treat	Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
	1	Jonathan, 2004	oral methotrexate (≥10 mg per week)	rituximab (1000 mg on days 1 and 15)	SAE, serious infections	NA	!	+	+	+	!	!	<p> Low risk</p> <p> Some concerns</p> <p> High risk</p> <p>D1 Randomisation process</p> <p>D2 Deviations from the intended interventions</p> <p>D3 Missing outcome data</p> <p>D4 Measurement of the outcome</p> <p>D5 Selection of the reported result</p>


Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	RTX monotherapy	PBO or csDMARDs	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Outcomes used for the recommendation


6M_ACR50

1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	13/40 (32.5%)	5/40 (12.5%)	RR 2.60 (1.02 to 6.61)	200 more per 1,000 (from 3 more to 701 more)	 Low	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	-------------	-------------	----------------------	------	---------------	--------------	----------------------------------	--	--	----------


6M_HAQ-DI

1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^d	none	38	37	-	MD 0.4 lower (0.65 lower to 0.15 lower)	 Low	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	-------------	-------------	----------------------	------	----	----	---	---	--	----------


12M_HAQ-DI

1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^d	none	31	25	-	MD 0.2 lower (0.49 lower to 0.09 higher)	 Low	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	-------------	-------------	----------------------	------	----	----	---	--	--	----------


6M_SAE

1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^e	none	2/40 (5.0%)	3/40 (7.5%)	RR 0.67 (0.12 to 3.78)	25 fewer per 1,000 (from 66 fewer to 209 more)	 Very low	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	-------------	-------------	---------------------------	------	-------------	-------------	----------------------------------	--	---	----------

12M_SAE

1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^e	none	4/40 (10.0%)	4/40 (10.0%)	RR 1.00 (0.27 to 3.72)	0 fewer per 1,000 (from 73 fewer to 272 more)	 Very low	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	-------------	-------------	---------------------------	------	--------------	--------------	----------------------------------	---	---	----------

6M_serious infection

1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^e	none	2/40 (5.0%)	1/40 (2.5%)	RR 2.00 (0.19 to 21.18)	25 more per 1,000 (from 20 fewer to 505 more)	 Very low	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	-------------	-------------	---------------------------	------	-------------	-------------	-----------------------------------	---	---	----------

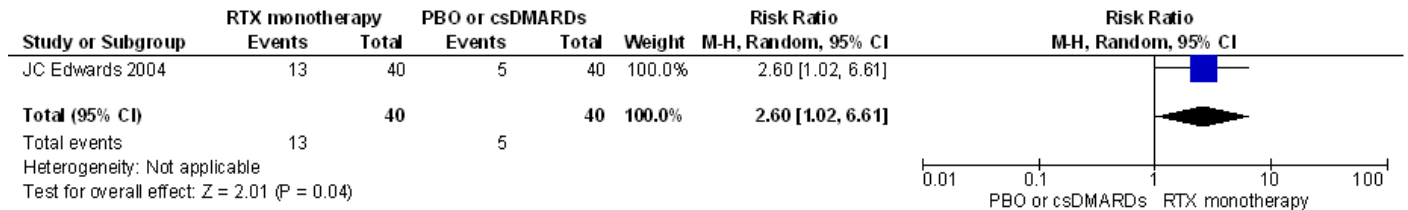
CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio

Explanations

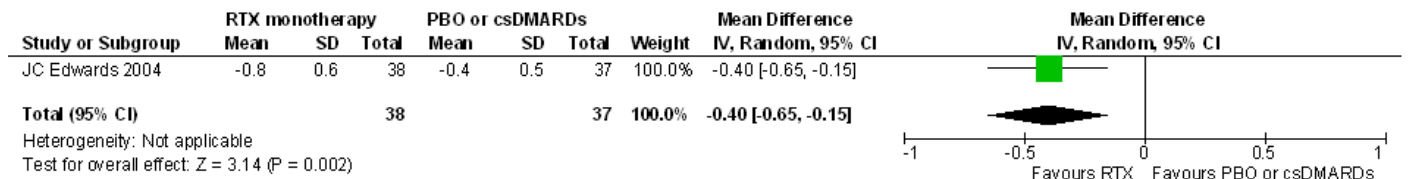
- Insufficient randomization and Insufficient information on interventions
- The 95% confidence interval of risk ratio include decision thresholds of 1.25
- The 95% confidence interval of risk ratio include both decision thresholds of 0.75 and 1.25
- The 95% confidence interval of mean difference include minimally important difference of -0.22
- The 95% confidence interval of risk ratio include both decision thresholds of 0.75 and 1.25

Outcomes used for the recommendation

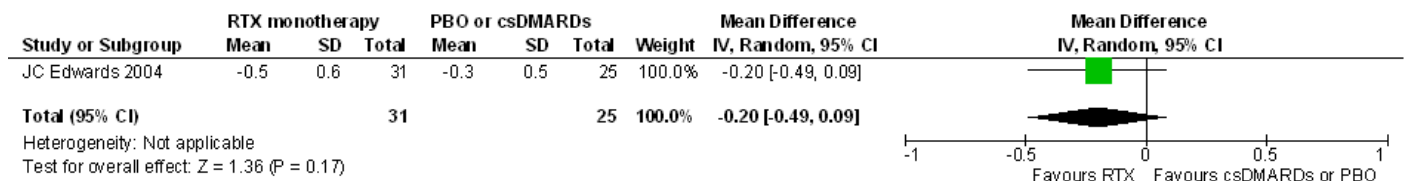
6M_ACR50



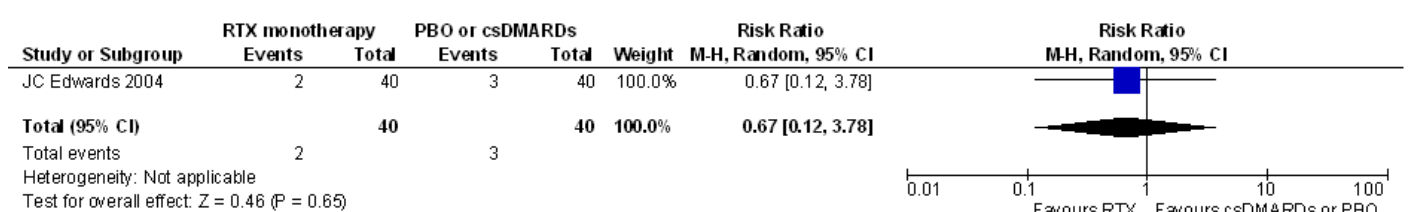
6M_HAQ-DI



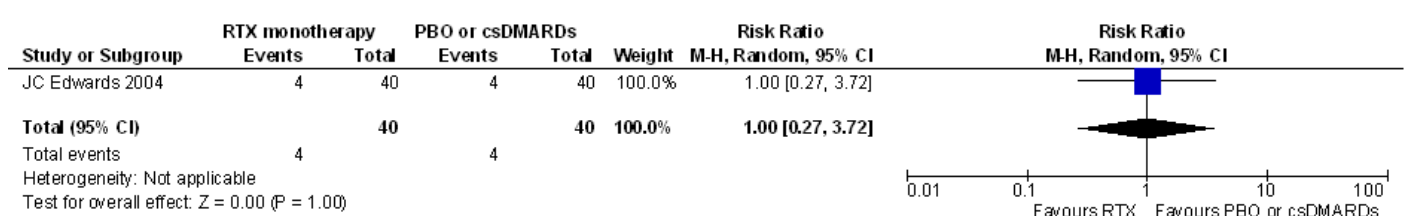
12M_HAQ-DI



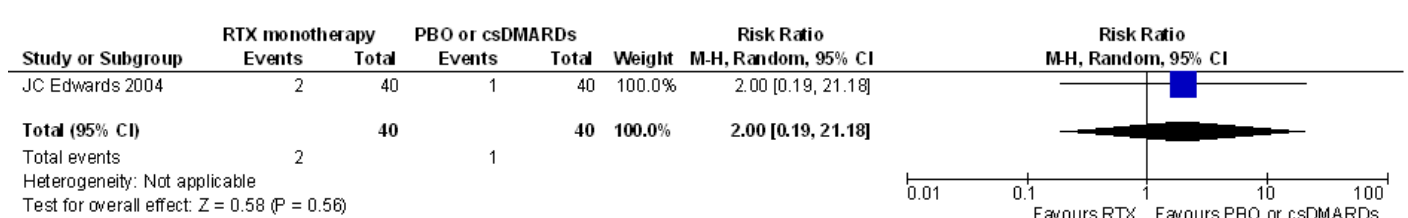
6M_SAE



12M_SAE



6M_serious infection



資料 F RA CQ20 Evidence to Decision テーブル

CQ (No.PICO)

RA CQ20 : MTX を含む csDMARD が使えないまたは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, RTX の単剤投与は有用か?

患者 : MTX を含む csDMARDs が使えないまたは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 : RTX 単剤

対照 : プラセボあるいは csDMARDs

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

背景 : 関節リウマチの現在の標準治療は MTX である。海外では RTX は関節リウマチ治療薬として承認されているが、わが国では、現在保険適用外である。2023 年現在治験が実施されており、RTX の単剤治療が MTX を含む csDMARDs が使えないまたは効果不十分な RA 患者に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 MTX である。わが国では、RTX は現在保険適用外である。MTX が使えないまたは効果不十分な患者に RTX の単剤治療が有用かを検討することは、重要である。	RTX は、海外では主に既存の生物学的製剤に効果不十分例に使用されている。 米国リウマチ学会のガイドライン[1]では、RTX は悪性リンパ腫治療後の関節リウマチ患者に条件付きで使用が推奨されている。 悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患の既往を有する関節リウマチ患者数は我が国でも増加しており、今後の関節リウマチ治療の選択肢を増やす上で、この問題は重要である。
基準 2. 望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものか?		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	6か月時点の RTX 単剤群とプラセボもしくは csDMARDs 群との比較で 重大なアウトカムとして 1. ACR50 達成率(6 か月時)の絶対効果は、1000 人あたり 200 (3~701) 人増加、相対効果として RR 2.60 (1.02~6.61)	

	<p>2. HAQ 変化(6 か月時)の絶対効果は、-0.4 ($-0.65 \sim -0.15$)</p> <p>3. HAQ 変化(12 か月時)の絶対効果は、-0.2 ($-0.49 \sim 0.09$)</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 checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>6 か月時の RTX 単剤は、プラセボもしくは csDMARDs 群と比較で、 重大なアウトカムとして</p> <p>1. 重篤な有害事象 (6 か月時) の絶対効果は、1000 人あたり 25 ($-66 \sim 209$) 人減少、相対効果として RR 0.67 (0.12~3.78)</p> <p>2. 重篤な有害事象 (12 か月時) の絶対効果は、1000 人あたり増減なし ($-73 \sim 272$ 人)、相対効果として RR 1.00 (0.27~3.72)</p> <p>3. 重篤な感染症 (6 か月時) の絶対効果は、1000 人あたり 25 ($-20 \sim 505$) 人増加、相対効果として RR 2.00 (0.19~21.18)</p> <p>RTX 単剤群とプラセボもしくは csDMARDs 群で同程度の重篤な有害事象、RTX でやや多い重篤な感染症であったため、望ましくない効果は小さいとした。</p>	

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

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input checked="" type="radio"/> 非常に低い <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関する介入の効果の方向性は患者にとって同じではないため、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取り「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
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし 	<p>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。</p>	<p>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 と考える。 『RA 診療ガイドライン 2020』9 ページ表 2 参照。</p>
基準 6. 効果のバランス 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> 比較対照が優れている <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input checked="" type="radio"/> おそらく介入が優れている <input type="radio"/> 介入が優れている <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない 	<p>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、RTX 単剤の効果のエビデンスの確実性は「非常に低」が、NNT と NNH からは、RTX 単剤は「おそらく介入が優れている」とした。</p>	<p>重大なアウトカムの NNT は ACR50 達成が 5.0、NNH は 6 か月時の重篤な有害事象が 40.0、重篤な感染症が 40.0 であった。</p>
基準 7. 費用対効果 その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらを支持するか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <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 	<p>現時点では関節リウマチ治療薬として、RTX は保険適用外であり、QALY など費用対効果に関する日本の論文、エビデンスはない。</p>	<p>RTX は、現在日本では関節リウマチ治療に対し保険適用外である。現在、治験で採用されている投与方法（6 か月ごとに 1000mg を 2 回）で、他の適応症における薬価を外挿すると、RTX 500mg1 瓶 105,563.00 円であるため、6 か月(1 コース)で 422,252.00 円、年間 844,504.00 円である。</p>

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 type="radio"/> 中等度の増加 <input type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少 <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 分からない	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。	<p>点滴製剤であり、それに関する医療資源が必要となる。注射料と化学療法加算などが加わる可能性がある。</p> <p>既存の生物学的製剤の点滴静注用製剤と同程度の必要資源量（1回投与あたり）が予想されるが、投与間隔が長いので、年間の必要資源量は少なくなる可能性がある</p> <p>参考までに、日本における TNF 阻害薬の薬剤費は、年間約 106～137 万円である。</p> <p>自己負担額は、加入保険や年齢、収入によって異なる。</p> <p>好ましい効果が好ましくない効果を上回るため、保険適用となり、十分な治療効果を得られる場合には、関節リウマチによる苦痛（疼痛・機能障害・倦怠感など）の減少や労働生産性の向上が期待される。</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 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	日本人におけるエビデンスはない。	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。とくにリンパ増殖性疾患の既往がある関節リウマチ患者にとっては、重要な選択肢となり得る。
基準 10. 実行可能性 その介入は実行可能か？		

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" 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 type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない 	<p>日本では現時点で保険適用でないため、現時点での実行可能性はない。</p>	<p>2023 年現在、日本で治験が実施中であり、良好な結果が得られ、保険適用となれば、実行可能な治療選択肢となり得る。</p>

参考文献

1. Fraenkel L, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) Rheumatology 2021;73(7): 924-939