

推奨作成関連資料 3

■RA CQ21 (RTX 3)

■RA CQ22 (RTX 4)

■RA CQ23 (RTX 5)

■RA CQ24 (JAKi 1)

■RA CQ25 (JAKi 2)

■RA CQ26 (JAKi 3)

■RA CQ27 (JAKi 4)

■RA CQ28 (JAKi 5)

■RA CQ29 (JAKi 6)

■RA CQ30 (JAKi 7)

※タイトルクリックで該当ページに移動します。

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

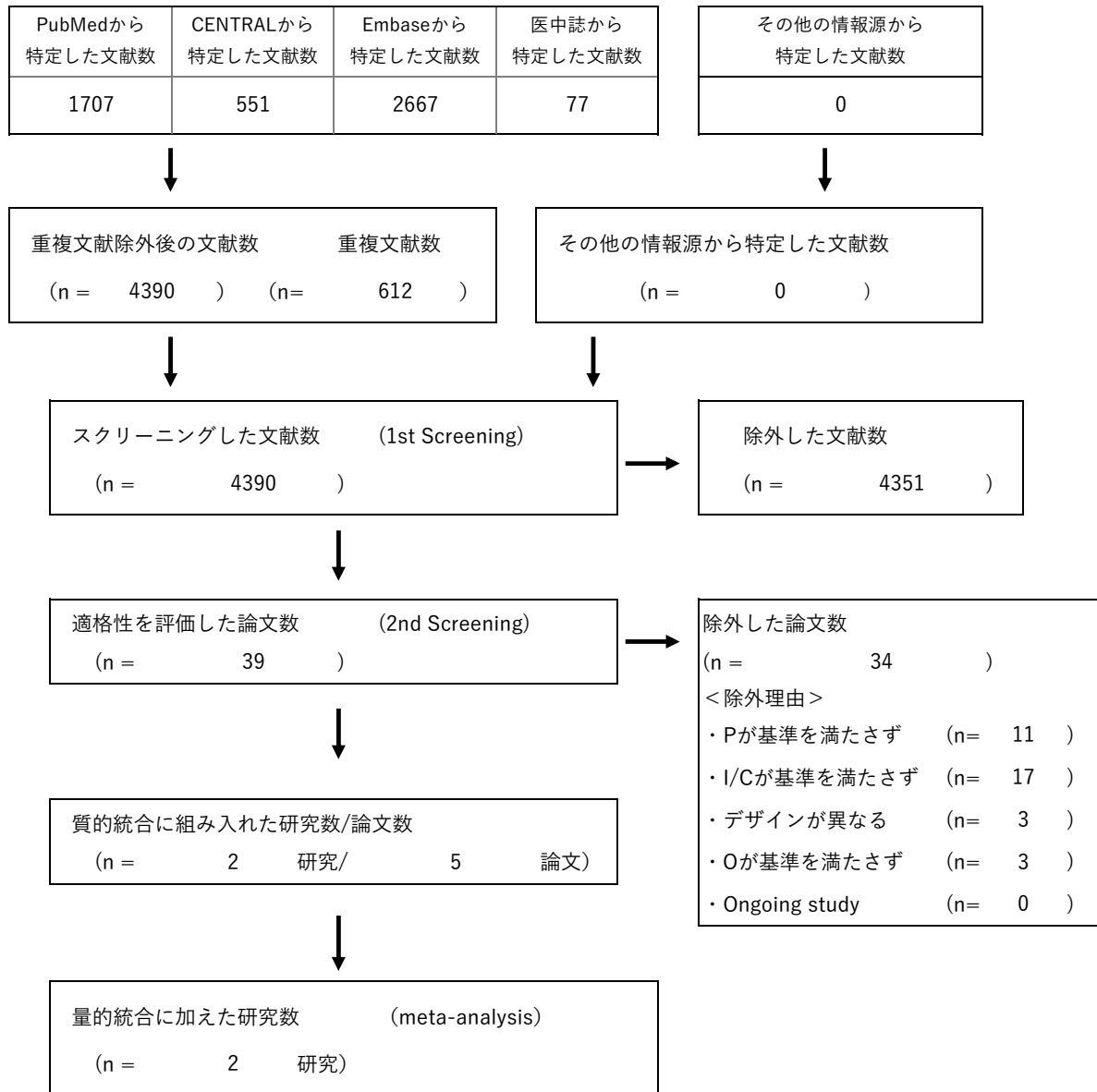
No.	検索式	検索件数
#1	'rheumatoid arthritis'/exp	243,723
#2	(rheumatoid:ti,ab OR reumatoid:ti,ab OR revmatoid:ti,ab OR rheumat*:ti,ab OR reumat*:ti,ab OR revmat*:ti,ab) AND (arthritis:ti,ab OR artritis:ti,ab OR arthrit*:ti,ab OR artrit*:ti,ab OR diseases*:ti,ab OR condition*:ti,ab OR nodule*:ti,ab) OR (felty*:ti,ab 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 blitzima:ti,ab "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 "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 CQ21 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 CQ21 文献検索フローチャート



資料C RA CQ21 バイアスのリスク(ΔHAQ-DI)

Intention-to-treat	Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
	2	Porter 2016	TNFi + MTX	RTX + MTX	3. ΔHAQ-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 CQ21 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	
	2	Porter 2016	TNFi + MTX	RTX + MTX	5.重篤有害事象	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 GQ21 バイアスのリスク(DAS28-ESR remission, ACR50)


Intention-to-treat	Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
	1	Studenic 2021	TNFi + MTX	RTX + MTX	1.複合指標(DAS28、SDAI、CDAI、RAOID3など)	NA							Low risk
	2	Porter 2016	TNFi + MTX	RTX + MTX	1.複合指標(DAS28、SDAI、CDAI、RAOID3など)	NA							Some concerns
													High risk

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


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

Outcomes used for the recommendation


DAS28-ESR remission (12M)

1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	30/132 (22.7%)	28/134 (20.9%)	RR 1.09 (0.69 to 1.72)	19 more per 1,000 (from 65 fewer to 150 more)	 Very low	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	-------------	-------------	---------------------------	------	----------------	----------------	----------------------------------	---------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------	----------


ACR50 (12M)

1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^c	none	64/131 (48.9%)	60/133 (45.1%)	RR 1.08 (0.84 to 1.40)	36 more per 1,000 (from 72 fewer to 180 more)	 Low	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	-------------	-------------	----------------------	------	----------------	----------------	----------------------------------	---------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------	----------

ΔHAQ-DI (12M)

1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^d	none	132	134	-	MD 0.11 lower (0.24 lower to 0.02 higher)	 Low	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	-------------	-------------	----------------------	------	-----	-----	---	-----------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------	----------

Serious adverse event (12M)

1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	15/144 (10.4%)	12/151 (7.9%)	RR 1.31 (0.64 to 2.70)	25 more per 1,000 (from 29 fewer to 135 more)	 Very low	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	-------------	-------------	---------------------------	------	----------------	---------------	----------------------------------	---------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------	----------

Serious infection (12M)

1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^b	none	8/144 (5.6%)	5/151 (3.3%)	RR 1.68 (0.56 to 5.01)	23 more per 1,000 (from 15 fewer to 133 more)	 Very low	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	-------------	-------------	---------------------------	------	--------------	--------------	----------------------------------	---------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------	----------

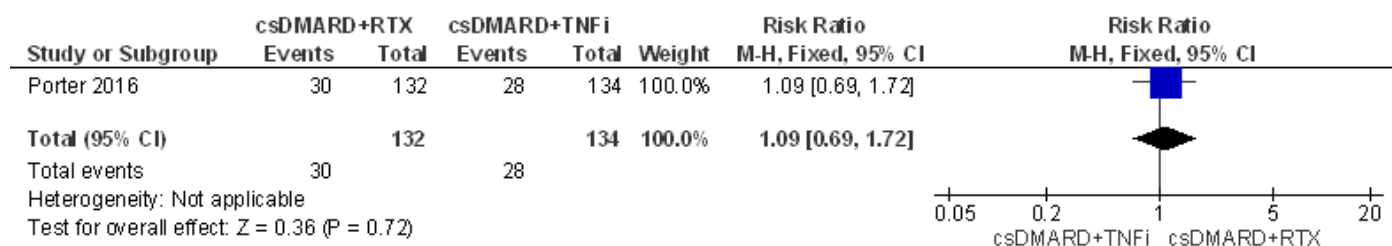
CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio

Explanations

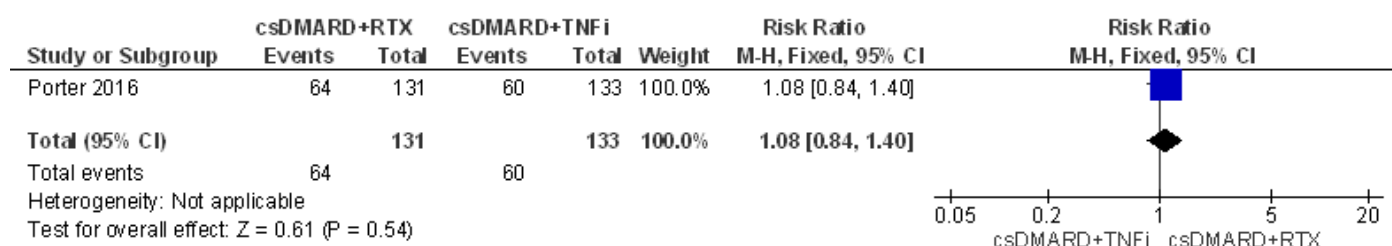
- a. Lack of blinding of outcome assessors
- b. The 95% confidence interval of the risk ratio includes both the decision thresholds of 0.75 and 1.25
- c. The 95% confidence interval of the risk ratio includes the decision thresholds of 1.25
- d. The 95% confidence interval of the mean difference include the minimally important difference of -0.22

Outcomes used for the recommendation

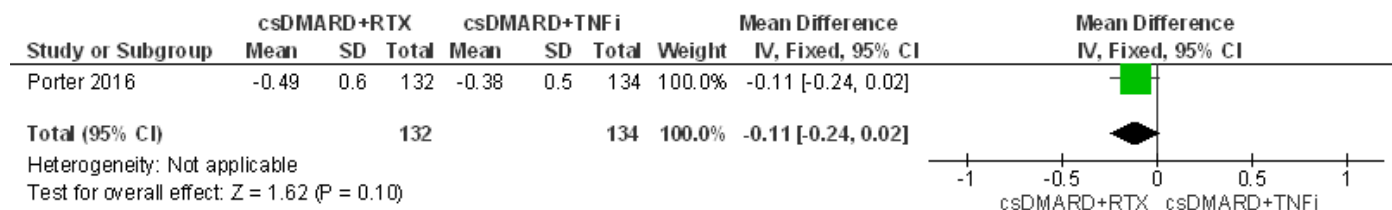
DAS28-ESR remission (12M)



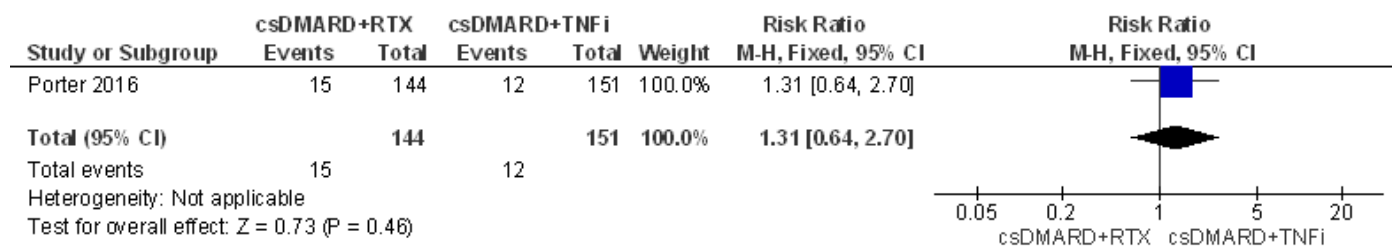
ACR50 (12M)



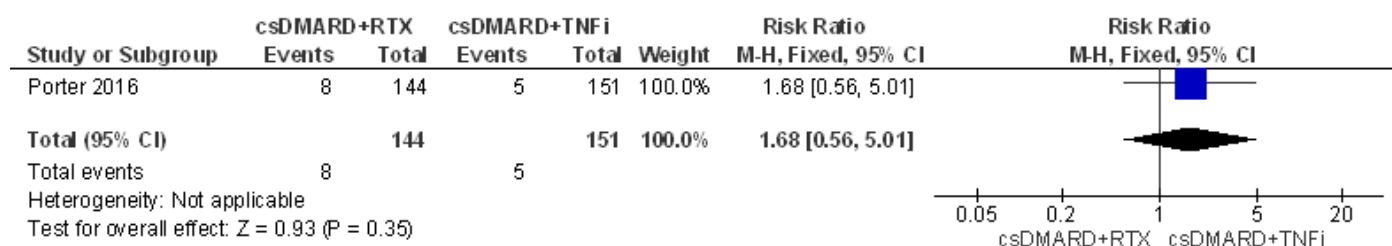
HAQ-DI (12M)



Serious adverse event (12M)



Serious infection (12M)



資料 F RA CQ21 Evidence to Decision テーブル

CQ (No.PICO)

RA CQ21 : MTX を含む csDMARD 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, RTX は TNF 阻害薬と比べ有用か?

患者 : MTX を含む csDMARDs 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

介入 : RTX + csDMARDs

対照 : TNFi + csDMARDs

主要アウトカム : ACR50、DAS28 (ESR) 寛解、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、まず MTX を含む csDMARDs で治療を開始し、効果不十分な場合に追加治療を検討する。csDMARDs で効果不十分な RA 患者にはさまざまな背景要因があり、日本リウマチ学会の治療アルゴリズムにおけるフェーズ 2 の代表的な治療薬である TNFi と新たな選択肢である RTX の有用性を比較検討することは、治療方針の決定に重要である。

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	分子標的薬の中で、RTX は既存の bDMARDs や JAK 阻害薬とは異なり B 細胞を標的とした特徴的な作用機序を有する薬剤で、欧米では RA の治療薬として 2006 年に承認されている。	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、また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。
基準 2. 望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものか?		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	採用された RCT は非劣性試験であった[2]。12 ヶ月時点での RTX 群は TNFi 群に比較して、DAS28 を用いた臨床的寛解の絶対効果は、19 (-65~150) 人増加、相対効果は RR1.09 (0.69~1.72) であった。ACR50 達成率 (12 ヶ月時) の絶対効果も 36 (-72~181) 人増加、相対効果は RR1.08 (0.84~1.40) であった。HAQ-DI の変化量 (12	文献検索で抽出されたがメタ解析には含まれなかった RCT では 6 ヶ月時点での SDAI 寛解の相対効果が、0.82 (0.49~1.38) であった[3]。

	ヶ月時)の絶対効果は、-0.11 (-0.24~0.02)であった。効果の点推定値はいずれも RTX が良かったが、有意差は示されなかった。	
--	------------------------------------------------------------------------	--

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

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きい <input 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	RTX 群は TNFi 群に比較して、12 ヶ月時点での重篤な有害事象は絶対効果として、1000 人あたり 25 (-29~135) 人増加、RR1.31 (0.64~2.70)、重篤な感染症 (12 ヶ月時) は絶対効果として、1000 人あたり 23 (-15~133) 人増加、RR 1.68 (0.56~5.01) と RTX の方が多い傾向を認めた。	

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

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input checked="" type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 採用研究なし	「重大な」アウトカムにおけ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。	

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 と考える。 『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 checked="" type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> おそらく介入が優れている <input type="radio"/> 介入が優れている <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>望ましい効果の程度はわずかで一方で望ましくない効果の程度は中等度であることから、効果のバランスは比較対照 (TNFi) がおそらく優れているとした。</p>	<p>重大なアウトカムの NNT は、DAS28 の臨床的寛解が 52.6、ACR50 達成率が 27.8 で、NNH は、重篤有害事象が 40.0、重篤な感染症が 43.5 である。</p>

基準 7. 費用対効果 その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらを支持するか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input checked="" type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 採用研究なし	<p>QALYs (EQ-5D AUC)は RTX 群で 0.454、TNFi 群で 0.481 (p=0.25)であった。</p>	<p>日本で RTX は関節リウマチに対し保険適用外である。</p> <p>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 21,609.00 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)。</p>

基準 8. 必要資源量 資源利用はどの程度大きいのか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きな増加 <input type="radio"/> 中等度の増加 <input 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	<p>治療費は RTX 群で€8391、TNFi 群で€10356 (p<0.0001) と RTX 治療が安価であった。</p> <p>点滴製剤であり、それに関する医療資源が必要となる。</p> <p>日本では保険適用外のため、分からない。</p>	<p>加入保険や年齢、収入によって自己負担は異なる。</p> <p>なお、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 円、3 割負担の患者で個人負担額は 126,675.60 円、年間の薬価総額は 844,504.00 円、3 割負担の患者で自己負担額</p>

		は 253,351.20 円である。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保険適用外であるが、承認された場合、患者の自己負担額は高額であるものの国際的に RA 患者に使用されている RTX が本邦でも治療選択肢に加わることは患者および臨床医にとっておそらく有意義である。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。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。

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 <input type="radio"/> 分からない	なし	2023 年現在、日本で RTX は関節リウマチに対し保険適用外であるが、日本で治験が実施中であり、良好な結果が得られ保険収載されれば、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実行可能な治療選択肢となり得る。

参考文献

1. Fraenkel L, et al. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res 2021;73:924-939.
2. Porter D, et al. Tumor necrosis factor inhibition versus rituximab for patients with rheumatoid arthritis who require biological treatment (ORBIT): an open-label, randomized controlled, non-inferiority, trial. Lancet 2016;388(10041):239-247.
3. Studenic P, et al. Torque Teno virus quantification for monitoring of immunomodulation with biologic compounds in the treatment of rheumatoid arthritis. Rheumatology 2022;61(7):2815-2825.

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 "IDEC2B8" [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	検案件数
#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 diseases*: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 diseases*: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 blitzima:ti,ab "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 "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 CQ22 文献検索式 (医中誌)

No.	検索式	検索性数
#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/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 CQ22
------	---------

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 = 695)
----------------------------	---------------------

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 = 397)	(1st Screening)
----------------------------	-----------------

除外した文献数 (n = 277)

適格性を評価した論文数 (n = 120)	(2nd Screening)
---------------------------	-----------------


除外した論文数 (n = 104)
<除外理由>
・ Pが基準を満たさず (n= 51)
・ I/Cが基準を満たさず (n= 34)
・ デザインが異なる (n= 17)
・ Oが基準を満たさず (n= 2)
・ Ongoing study (n=)
・ Publication dateが2022/7/1以降 (n=)
・ (TNFのみ)ガイドライン2014/2020に すでに組み込まれている (n=)


質的統合に組み入れた研究数/論文数 (n = 1 研究/ 16 論文)

量的統合に加えた研究数 (n = 1 研究)	(meta-analysis)
---------------------------	-----------------

資料C RA CQ22 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	REFLEX	NA	NA	ACR50	1	!	+	+	+	+	!

 Low risk

 Some concerns

 High risk

D1 Randomisation process

D2 Deviations from the intended interventions


D3 Missing outcome data

D4 Measurement of the outcome

D5 Selection of the reported result

資料C RA CQ22 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
	4	REFLEX	NA	NA	ΔHAQ	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 CQ22 バイアスのリスク(ΔTSS)

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>
	4	NA	NA	NA	mTSS	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 CQ22 バイアスのリスク(Serious adverse event)

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>
5	NA	NA	NA	SAE	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


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-ESR remission (24W)

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	27/298 (9.1%)	1.6% ^b	RR 37.16 (2.28 to 605.68) ^c	579 more per 1,000 (from 20 more to 1000 more)	 Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	---------------	-------------------	--------------------------------------------------	----------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------	----------


ACR50 (12W)

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	70/298 (23.5%)	15/201 (7.5%)	RR 3.15 (1.86 to 5.34)	160 more per 1,000 (from 64 more to 324 more)	 Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	----------------	---------------	----------------------------------	---------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------	----------


ACR50 (24W)

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	80/298 (26.8%)	10/201 (5.0%)	RR 5.40 (2.87 to 10.16)	219 more per 1,000 (from 93 more to 456 more)	 Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	----------------	---------------	-----------------------------------	---------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------	----------


ΔHAQ (24W)

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	Serious ^d	none	298	201	-	MD 0.3 lower (0.4 lower to 0.2 lower)	 Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	-----	-----	---	-------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------	----------


ATSS (24W)

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious ^e	not serious	none	268	177	-	MD 0.6 lower (1.14 lower to 0.06 lower)	 High	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	--------------------------	-------------	------	-----	-----	---	---------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------	----------

Serious adverse event (24W)

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	Serious ^f	none	55/308 (17.9%)	49/209 (23.4%)	RR 0.76 (0.54 to 1.07)	56 fewer per 1,000 (from 108 fewer to 16 more)	 Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	----------------	----------------	----------------------------------	----------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------	----------

Serious infection (24W)

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^g	none	7/308 (2.3%)	3/209 (1.4%)	RR 1.58 (0.41 to 6.05)	8 more per 1,000 (from 8 fewer to 72 more)	 Low	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	---------------------------	------	--------------	--------------	----------------------------------	------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------	----------

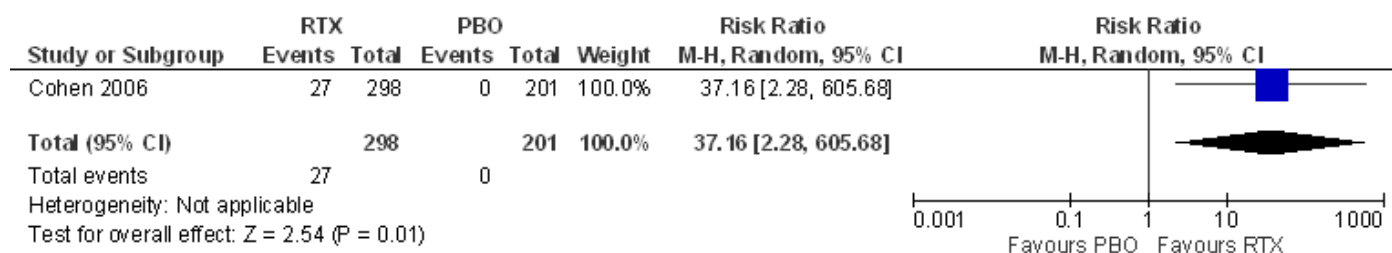
CI: confidence interval; MD: mean difference; OR: odds ratio; RR: risk ratio

Explanations

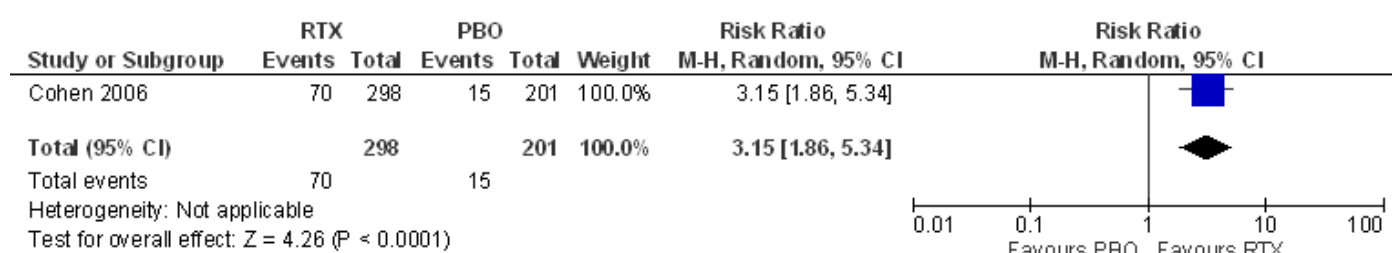
- The total sample size and the total number of the events are small.
- Extrapolated from P Emery, et al. Ann Rheum Dis. 2008 Nov;67(11):1516-23
- Calculated assuming control event count as 0.5.
- The 95% confidence interval of the mean difference includes the minimally important difference of -0.22.
- A surrogate outcome: Total Genant-modified Sharp radiographic score.
- The 95% confidence interval of the risk ratio includes the decision threshold of 0.75.
- The 95% confidence interval of the risk ratio includes both the decision thresholds of 0.75 and 1.25.

Outcomes used for the recommendation

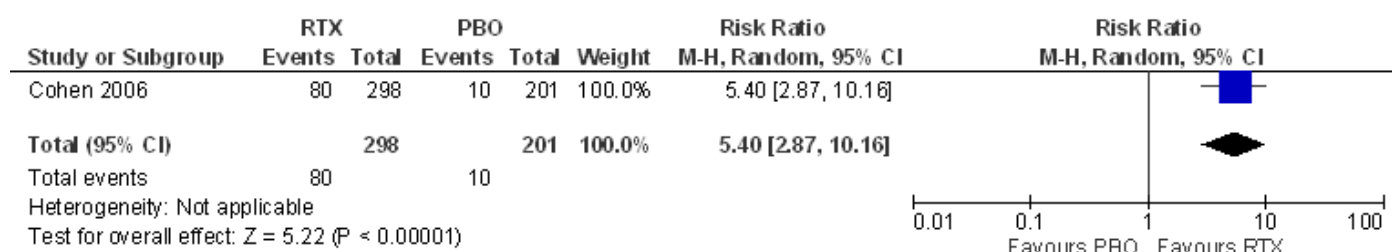
DAS28-ESR remission (24W)



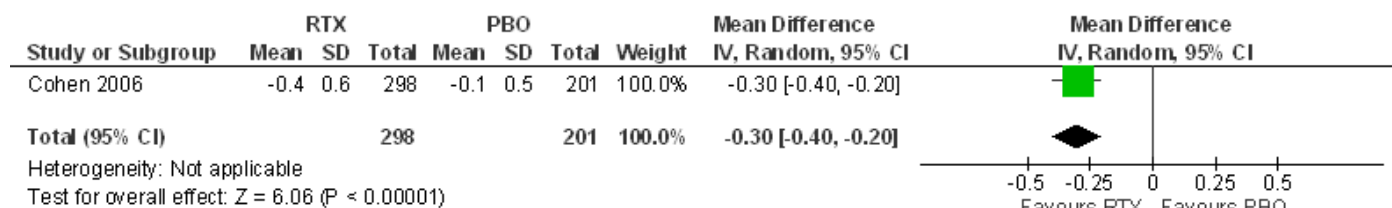
ACR50 (12W)



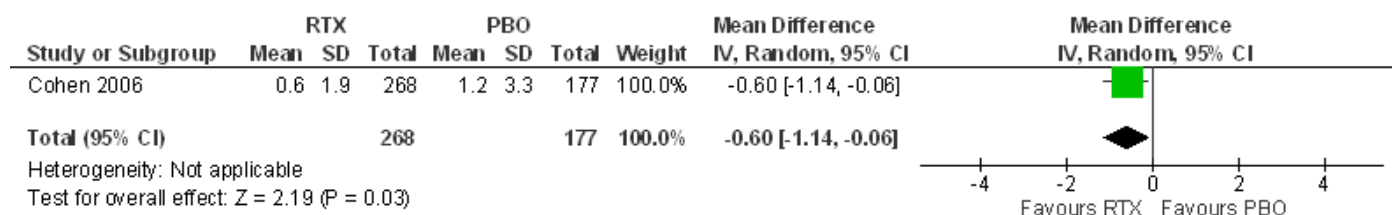
ACR50 (24W)



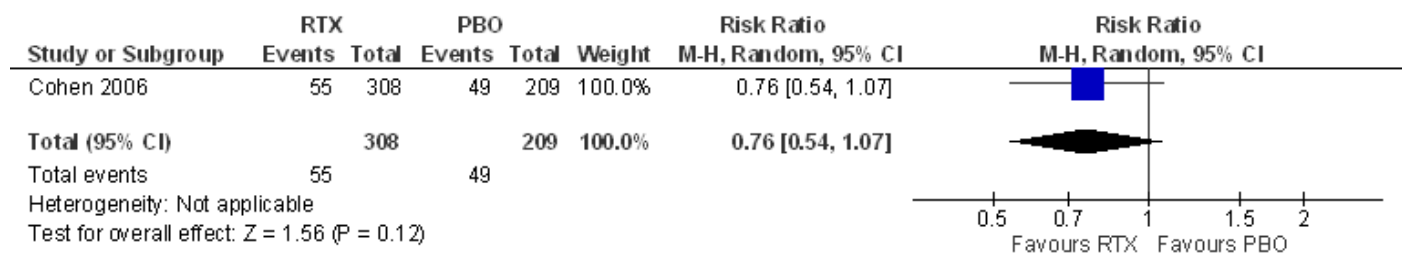
ΔHAQ (24W)



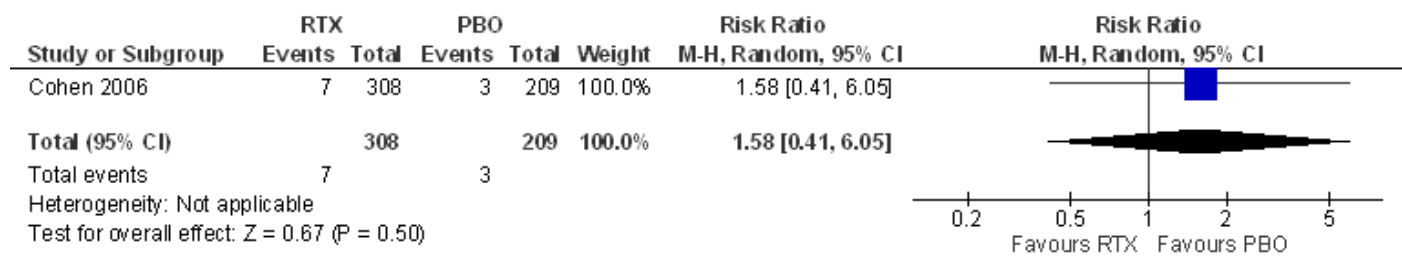
ΔTSS (24W)



Serious adverse event (24W)



Serious infection (24W)



資料 F RA CQ22 Evidence to Decision テーブル

CQ (No.PICO)

RA CQ22 : RTX を除く 1 剤以上の bDMARD 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 は有用か?

患者 : RTX を除く一剤以上の bDMARDs 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+/-csDMARDs

対照 : プラセボ+/-csDMARDs

主要アウトカム (重大) : ACR50、DAS28 寛解、HAQ 変化量、 Δ TSS、重篤な感染症、重篤な有害事象

背景 : RTX を除く一剤以上の bDMARDs 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	2020 年版「関節リウマチ診療ガイドライン[1]」では、bDMARDs+/-csDMARD で効果不十分な場合に、他の bDMARDs+/-csDMARDs が選択肢となっている。海外にて bDMARDs の一つとして標準治療となっている RTX が bDMARDs 抵抗性 RA 患者において有用かを検討することは、治療方針決定に重要である。	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、また米国リウマチ学会のガイドライン[2]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。
基準 2. 望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものか?		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input checked="" type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	RTX+/-csDMARDs は、プラセボ+/-csDMARDs に比較して[3]、 重大なアウトカムとして 1. DAS28 寛解(24 週)に関する介入群 (RTX+/-csDMARDs)の絶対効果は 1,000 人当たり 579 (20~1000)人増加、相対効果は RR 37.16 (2.28~605.68) であった。	

	<p>2. ACR50 達成(24 週)に関する介入群 (RTX+/-csDMARDs)の絶対効果は 1,000 人当たり 219 (93-456)人増加、相対効果は RR 5.40 (2.87~10.16) であった。</p> <p>3. HAQ 変化量(24 週)に関する絶対効果は、RTX+/-csDMARDs で -0.3 (-0.40~-0.20)。</p> <p>4. ΔTSS (1 年)抑制のエビデンスは無かった。(24 週までの Genant-modified Sharp radiographic score 結果のみ記載あり)</p> <p>以上より、ACR50 および DAS28 寛解達成、HAQ 変化量は RTX+/-csDMARDs 群の方がプラセボ+/-csDMARDs 群と比べ大きく優れていた。ΔTSS(1 年)の結果は未報告であったが、得られる効果の程度より望ましい効果は「大きい」とした。</p>	
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

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

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>RTX+/-csDMARDs は、プラセボ+MTX に比較して、重大なアウトカムとして</p> <p>1.重篤な感染症 (24 週) に関する介入群 (RTX+/-csDMARDs)の絶対効果は 1,000 人当たり 8 (-8~72)人増加、相対効果は RR 1.58 (0.41~6.05) であった。</p> <p>2.重篤な有害事象(24 週)に関する介入群 (RTX+/-csDMARDs)の絶対効果は 1,000 人当たり 56 (-108~16)人減少、相対効果は RR 0.76 (0.54~1.07) であった。</p> <p>以上より、重篤感染症 (24 週)、重篤な有害事象とも介入群と対照群の間に有意な差は見られず、絶対効果の大きさを踏まえて、望ましくない効果は「わずか」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 type="radio"/> 非常に低 <input checked="" type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 採用研究なし	ACR50、DAS28 寛解、HAQ 変化量に関する介入の効果は益が増加、重篤な有害事象は減少、重篤な感染症は増加で、患者にとって異なる方向となったため、アウトカム全般のエビデンスの確実性は「低」とした。	
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

基準 5. 価値観 人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	関節リウマチ診療ガイドライン 2020 作成時に実施したリウマチ友の会を対象としたアンケート結果を参照とした。一般的な患者は関節炎改善と重篤有害事象の両者に価値をおくと考えられ、アウトカムに対する価値観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的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	ACR50 から重篤感染症までが重大なアウトカムとして、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+/-csDMARDs が優れていると考える。	重大なアウトカムの NNT は DAS28 寛解(24 週)達成が 1.7、ACR50 達成 (24 週) が 4.6、NNH は重篤な感染症が NNH=125.0 である。

基準 7. 費用対効果 その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらを支持するか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
----	-----------	-------

<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>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>	<p>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、RTX は 1 コース(1g x 2 回)422,252.00 円となり、3 割負担の患者で計算すると個人負担は 6 ヶ月毎 126,675.60 円となる。</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

基準 8. 必要資源量 資源利用はどの程度大きいのか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <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 	<p>RTX は点滴製剤であり、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。</p>	<p>加入保険や年齢、収入によって自己負担は異なる。また、点滴療法のため、他の bDMARDs 点滴製剤と同様注射料と化学療法加算が加わる可能性があるが、他の bDMARDs 皮下注射製剤のような在宅自己注射指導管理料や注射手技の習得の負担はない。他の製剤に比べ投与回数が少なくなるが、モニタリングのための通院や検査は同様に必要となる。</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
<ul style="list-style-type: none"> <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 	<p>なし</p>	<p>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、患者の自己負担額は高額であるものの、治療の選択肢が増えて注射頻度も減少し、好ましい効果と好ましくない効果のバランスからは、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。競合する可能性がある生物学的製剤の製造販売者は反対する可能性がある</p>

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 <input type="radio"/> 分からない	なし	RTX は関節リウマチに対して保険適用がないが、他の疾患で国内でも承認されており、リウマチ専門医にとっては使用経験も豊富である。

参考文献

1. 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
2. Fraenkel L, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2021;73(7):924-939
3. Cohen SB, et al; REFLEX Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. Arthritis Rheum. 2006;54(9):2793-806

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 artrit:ti,ab OR arthrit*:ti,ab OR artrit*:ti,ab OR diseas*: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 blizima: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

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/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 CQ23
------	---------

MEDLINE (via Pubmed)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
1707	551	2667	77

その他の情報源から 特定した文献数
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 = 397)	(1st Screening)
----------------------------	-----------------

除外した文献数 (n = 315)

適格性を評価した論文数 (n = 82)	(2nd Screening)
--------------------------	-----------------

除外した論文数 (n = 71)
<除外理由>
・ Pが基準を満たさず (n= 23)
・ I/Cが基準を満たさず (n= 36)
・ デザインが異なる (n= 8)
・ Oが基準を満たさず (n= 1)
・ Ongoing study (n= 3)
・ Publication dateが2022/7/1以降 (n=)
・ (TNFのみ)ガイドライン2014/2020に すでに組み込まれている (n=)

質的統合に組み入れた研究数/論文数 (n = 3 研究/ 11 論文)

量的統合に加えた研究数 (n = 3 研究)	(meta-analysis)
---------------------------	-----------------

資料C RA CQ23 バイアスのリスク(DAS28-ESR Remission, ACR50)

Intention-to-treat	Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
	1	Manders 2015	NA	NA	DAS28-ESR remission & ACR50	NA							Low risk
	2	Brown 2018	NA	NA	DAS28-ESR remission & ACR50	1							Some concerns
	3	Humby 2021	NA	NA	DAS28-ESR remission & ACR50	1							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 CQ23 バイアスのリスク(ΔHAQ)

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	Manders 2015	NA	NA	HAQ	NA	+	-	+	-	+	-
2	Brown 2018	NA	NA	HAQ	2	+	!	+	-	+	-
3	Humby 2021	NA	NA	HAQ	1	+	!	+	-	+	-

- + Low risk
- ! Some concerns
- High risk

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

資料C RA CQ23 バイアスのリスク(ΔTSS)

Intention-to-treat	Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
	3	Humby 2021	NA	NA	TSS	1							Low risk Some concerns High risk

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

資料C RA CQ23 バイアスのリスク(Serious adverse event, Serious infection)


Intention-to-treat	Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
	1	Manders 2015	NA	NA	SAE & serious infection	NA							Low risk
	2	Brown 2018	NA	NA	SAE & serious infection	2							Some concerns
	3	Humby 2021	NA	NA	SAE & serious infection	1							High risk

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


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

Outcomes used for the recommendation


DAS28-ESR Remission (12w) RTX vs others

3	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious ^b	serious ^c	none	13/157 (8.3%)	43/247 (17.4%)	RR 0.40 (0.22 to 0.70)	104 fewer per 1,000 (from 136 fewer to 52 fewer)	 Very low	CRITICAL
---	-------------------	---------------------------	-------------	--------------------------	----------------------	------	---------------	----------------	----------------------------------	------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------	----------


DAS28-ESR Remission (24w) RTX vs others

2	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^d	none	12/86 (14.0%)	22/175 (12.6%)	RR 1.11 (0.58 to 2.12)	14 more per 1,000 (from 53 fewer to 141 more)	 Very low	CRITICAL
---	-------------------	---------------------------	-------------	-------------	---------------------------	------	---------------	----------------	----------------------------------	---------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------	----------


ACR50 (12w) RTX vs others

1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^d	none	3/40 (7.5%)	11/82 (13.4%)	RR 0.56 (0.17 to 1.89)	59 fewer per 1,000 (from 111 fewer to 119 more)	 Very low	CRITICAL
---	-------------------	---------------------------	-------------	-------------	---------------------------	------	-------------	---------------	----------------------------------	-----------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------	----------


ACR50 (24w) RTX vs others

1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^d	none	3/40 (7.5%)	15/81 (18.5%)	RR 0.40 (0.12 to 1.32)	111 fewer per 1,000 (from 163 fewer to 59 more)	 Very low	CRITICAL
---	-------------------	---------------------------	-------------	-------------	---------------------------	------	-------------	---------------	----------------------------------	-----------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------	----------


ΔHAQ (24w) RTX vs others

3	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious ^b	serious ^c	none	155	238	-	MD 0.1 higher (0.06 higher to 0.13 higher)	 Very low	CRITICAL
---	-------------------	---------------------------	-------------	--------------------------	----------------------	------	-----	-----	---	------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------	----------


ΔHAQ (48w) RTX vs others

2	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	serious ^e	none	76	157	-	MD 0.08 higher (0.11 lower to 0.27 higher)	 Very low	CRITICAL
---	-------------------	---------------------------	-------------	-------------	----------------------	------	----	-----	---	------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------	----------


ΔTSS (16w) RTX vs others

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious ^b	very serious ^d	none	82	79	-	MD 0.8 lower (8.99 lower to 7.39 higher)	 Low	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	--------------------------	---------------------------	------	----	----	---	----------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------	----------

Serious adverse event (48w) RTX vs others

3	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^d	none	13/168 (7.7%)	18/243 (7.4%)	RR 0.97 (0.43 to 2.19)	2 fewer per 1,000 (from 42 fewer to 88 more)	 Very low	CRITICAL
---	-------------------	---------------------------	-------------	-------------	---------------------------	------	---------------	---------------	----------------------------------	--------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------	----------

Serious infection (48w) RTX vs others

1	randomised trials	very serious ^a	not serious	serious ^a	very serious ^d	none	1/40 (2.5%)	2/82 (2.4%)	RR 1.02 (0.10 to 10.97)	0 fewer per 1,000 (from 22 fewer to 243 more)	 Very low	CRITICAL
---	-------------------	---------------------------	-------------	----------------------	---------------------------	------	-------------	-------------	-----------------------------------	---------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------	----------

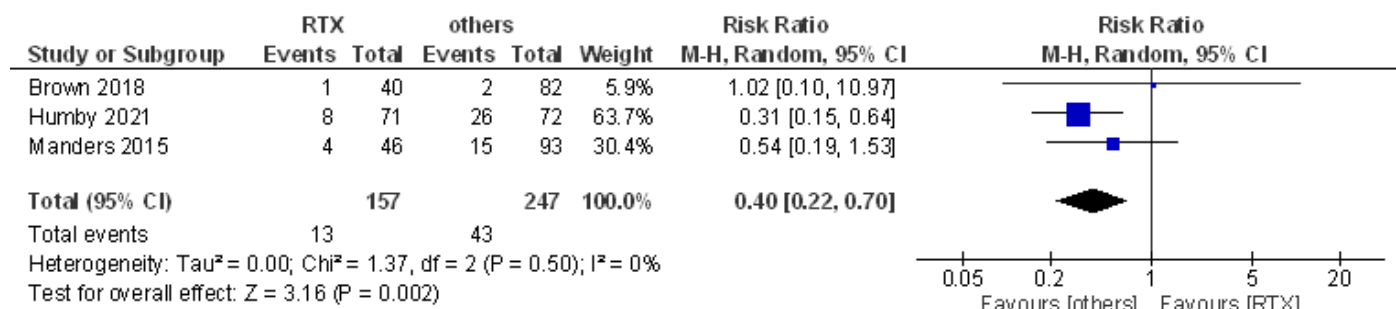
CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio

Explanations

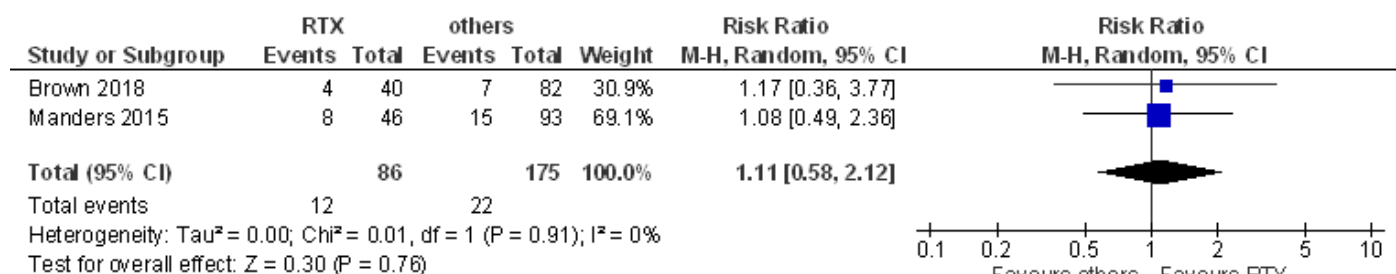
- a. Lack of blinding of patients and lack of blinding of caregivers.
- b. One study uses outcomes at 16 weeks
- c. The total sample size and the total number of the events are small.
- d. The 95% confidence interval of the risk ratio includes both the decision thresholds of 0.75 and 1.25.
- e. The 95% confidence interval of the mean difference includes the minimally important difference of +0.22.
- f. The 95% confidence interval of the mean difference includes both the minimally important differences of -4 and +4.
- g. Reported as severe infection

Outcomes used for the recommendation

DAS28-ESR Remission (12w) RTX vs others



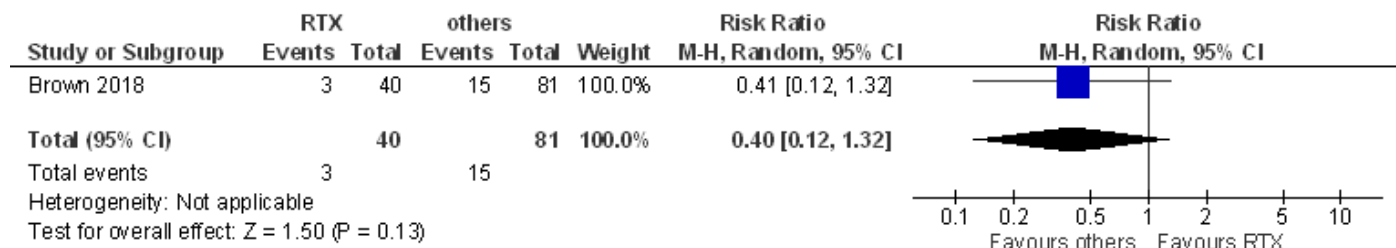
DAS28-ESR Remission (24w) RTX vs others



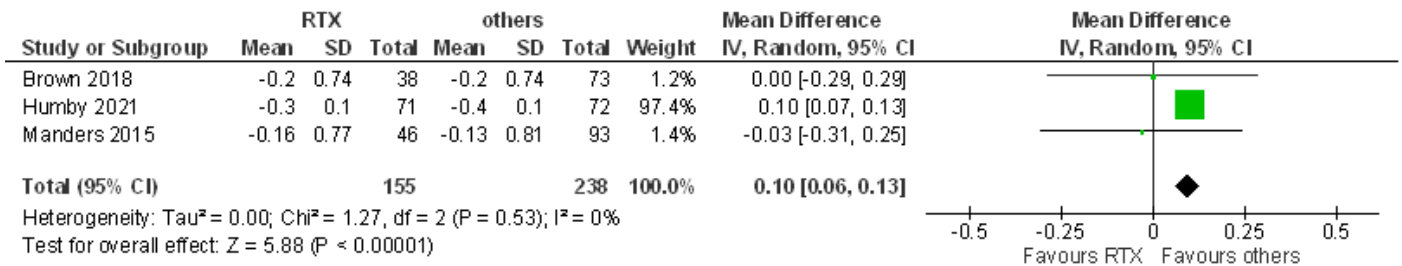
ACR50 (12w) RTX vs others



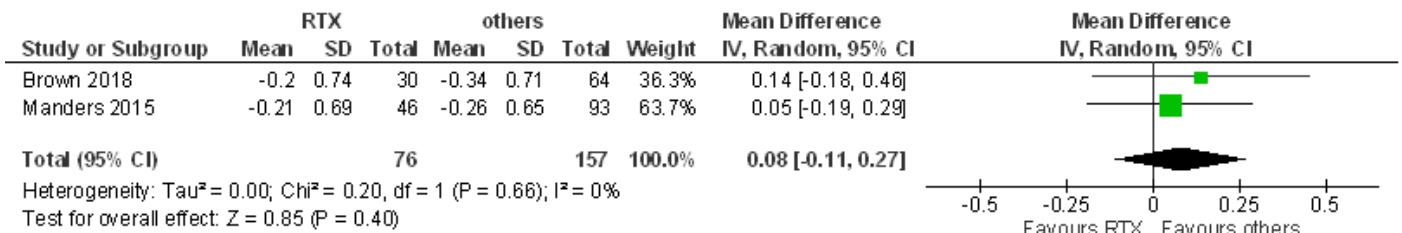
ACR50 (24w) RTX vs others



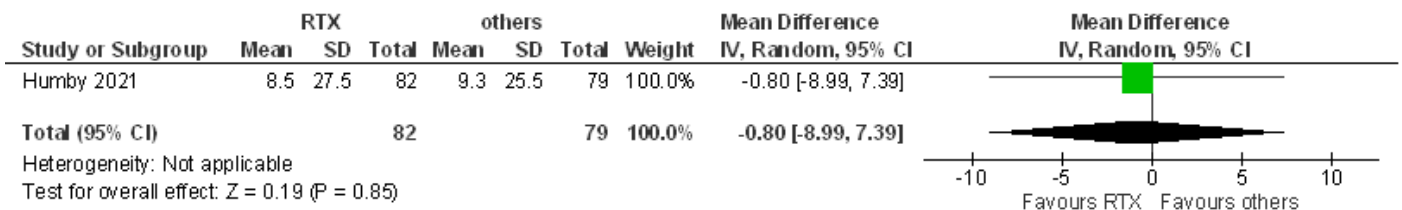
ΔHAQ (24w) RTX vs others



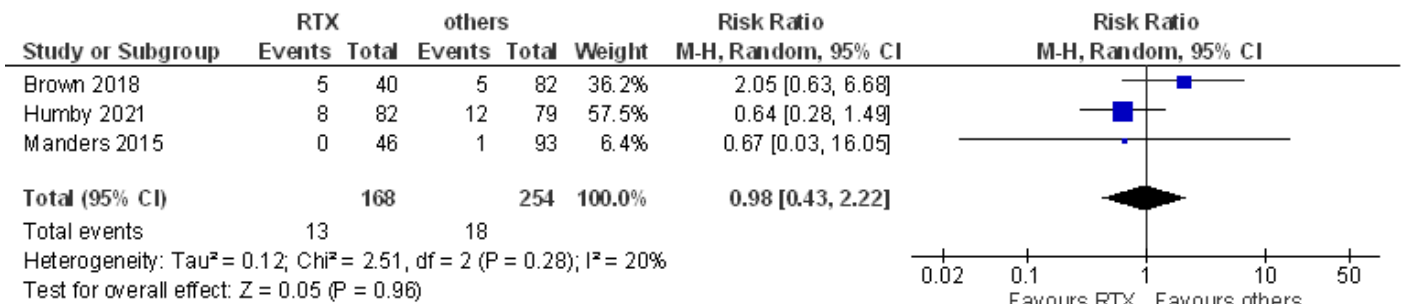
ΔHAQ (48w) RTX vs others



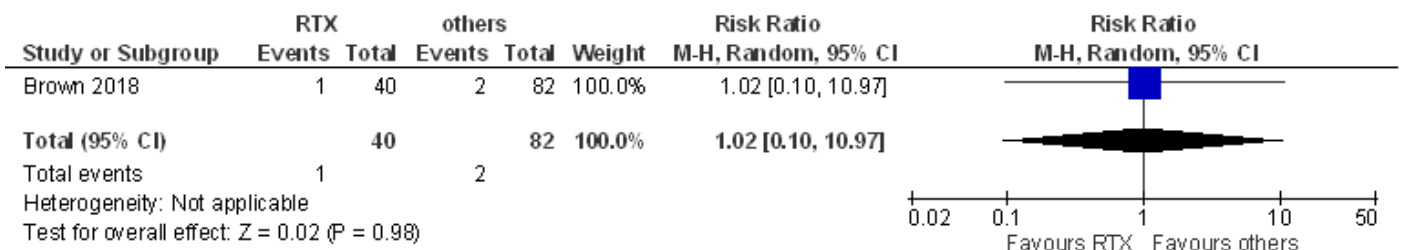
ΔTSS (16w) RTX vs others



Serious adverse event (48w) RTX vs others



Serious infection (48w) RTX vs others



資料 F RA CQ23 Evidence to Decision テーブル

CQ (No.PICO)

RA CQ23 : RTX を除く 1 剤以上の bDMARD 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 は他の bDMARD と比べ有用か?

患者 : RTX 以外の 1 剤以上の bDMARDs 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+/-csDMARDs

対照 : RTX 以外の bDMARD+/-csDMARDs

主要アウトカム (重大) : ACR50、DAS28 寛解、HAQ 変化量、ΔTSS、重篤な感染症、重篤な有害事象

背景 : RTX を除く一剤以上の bDMARDs 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	2020 年版「関節リウマチ診療ガイドライン[1]」では、bDMARDs+/-csDMARD で効果不十分な場合に、他の bDMARDs+/-csDMARDs が選択肢となっている。海外にて bDMARDs の一つとして標準治療となっている RTX が RTX 以外の bDMARDs と比べて有用かを検討することは、治療方針決定に重要である。	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、また米国リウマチ学会のガイドライン[2]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。
基準 2. 望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input checked="" type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	RTX+/-csDMARDs は、他の bDMARDs+/-csDMARDs に比較し[3-5]、 重大なアウトカムとして 1. DAS28 寛解(24 週)に関する介入群 (RTX+MTX)の絶対効果は 1,000 人当たり 14 (-53~141)人増加、相対効果は RR 1.11 (0.58-2.12)であった。	

	<p>2. ACR50 達成(24 週)に関する介入群 (RTX+/-csDMARDs)の絶対効果は 1,000 人当たり 111 (-163~59)人減少、相対効果は RR 0.40(0.12~1.32)であった。</p> <p>3. HAQ 変化量(24 週)に関する絶対効果は、RTX+/-csDMARDs で 0.1 (0.06~0.13)。</p> <p>4. ΔTSS (1 年)のエビデンスは無かった。(16 週までの結果のみ)</p> <p>RTX+/-csDMARDs は、他の bDMARDs+/-csDMARDs に比較し、24 週時において、いずれも有意な差はないが、逆の方向を向いており一貫していない。すべての臨床試験がオープンラベルで n は小さく、重大なアウトカムにおける確実性は ΔTSS (16 週)を除いてすべて“非常に低”であり、その程度は“さまざま”と判断した。</p>	
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

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

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>RTX+/-csDMARDs は、他の bDMARDs+/-csDMARDs に比較し、</p> <p>重大なアウトカムとして</p> <p>1. 重篤な有害事象(48 週)に関する介入群 (RTX+/-csDMARDs)の絶対効果は 1,000 人当たり 2 (-42~88)人減少、相対効果は RR 0.97(0.43~2.19)であった。</p> <p>2. 重篤な感染症 (48 週) に関する介入群 (RTX+/-csDMARDs)の絶対効果は 1,000 人当たり 0 (-22~243)人増加、相対効果は RR 1.02(0.10~10.97)であった。</p> <p>以上より、いずれも介入群と対照群の間に有意な差は見られず、望ましくない効果は「わずか」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
----	-----------	-------

<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 採用研究なし 	<p>重大なアウトカムに関する介入の効果は患者にとって異なる方向であったため、アウトカム全般のエビデンスの確実性は最も低いものを採用し、「非常に低」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的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。</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 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 checked="" type="radio"/> 分からない 	<p>ACR50 から重篤感染症までが重大なアウトカム、SoF テーブルから、RTX+/-csDMARDs が他の bDMARD+/-csDMARDs と比べて、望ましい効果はわからない、望ましくない効果はわずかであったため、そのバランスは“分からない”とした。</p>	<p>重大なアウトカムの NNT は DAS28 寛解(24 週)達成が 71.4、ACR50(24 週)達成は悪化、NNH は重篤な有害事象が NNH=500.0 である。</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>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>	<p>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、RTX は 1 コース(1g x 2 回)422,252.00 円となり、3 割負担の患者で計算すると個人負担は 6 ヶ月毎 126,675.60 円となる。</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

基準 8. 必要資源量 資源利用はどの程度大きいのか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <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 	<p>RTX は点滴製剤であり、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。</p>	<p>加入保険や年齢、収入によって自己負担は異なる。また、点滴療法のため、他の bDMARDs 点滴製剤と同様注射料と化学療法加算が加わる可能性があるが、他の bDMARDs 皮下注射製剤のような在宅自己注射指導管理料や注射手技の習得の負担はない。他の製剤に比べ投与回数が少なくなるが、モニタリングのための通院や検査は同様に必要となる。</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
<ul style="list-style-type: none"> <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 	<p>なし</p>	<p>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、患者の自己負担額は高額であるものの、治療の選択肢が増えて注射頻度も減少し、好ましい効果と好ましくない効果のバランスからは、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。競合する可能性がある生物学的製剤の製造販売者は反対する可能性がある。</p>

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 	なし	RTX は関節リウマチに対して保険適用がないが、他の疾患で国内でも承認されており、リウマチ専門医にとっては使用経験も豊富である。

参考文献

1. 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
2. Fraenkel L, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2021;73(7):924-39
3. Humby F, et al; R4RA collaborative group. Rituximab versus tocilizumab in anti-TNF inadequate responder patients with rheumatoid arthritis (R4RA): 16-week outcomes of a stratified, biopsy-driven, multicentre, open-label, phase 4 randomised controlled trial. Lancet. 2021;397(10271):305-17
4. Manders SH, et al. Cost-effectiveness of abatacept, rituximab, and TNFi treatment after previous failure with TNFi treatment in rheumatoid arthritis: a pragmatic multi-centre randomised trial. Arthritis Res Ther. 2015;17(1):134
5. Brown S, et al. Alternative tumour necrosis factor inhibitors (TNFi) or abatacept or rituximab following failure of initial TNFi in rheumatoid arthritis: the SWITCH RCT. Health Technol Assess. 2018;22(34):1-280

No.	検索式	検索件数
1	"arthritis, rheumatoid"[mh]	122,747
2	(rheumatoid[tiab] OR reumatoid[tiab] OR reumatoid[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])	173,786
3	felty*[tiab] AND syndrome[tiab]	772
4	caplan*[tiab] AND syndrome[tiab]	150
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	208,087
6	"janus kinase inhibitors"[mh] OR "janus kinases"[mh] OR "janus kinase inhibitor*[tiab] OR "JAK inhibitor*[tiab] OR JAK1*[tiab] OR JAK2*[tiab] OR JAK3*[tiab] OR TYK2*[tiab] OR tsDMARD*[tiab] OR "ts DMARD*[tiab] OR "targeted synthetic DMARD*[tiab] OR jakinib*[tiab]	24,266
7	tofacitinib[nm] OR tofacitinib[tiab] OR tasocitinib[tiab] OR Xeljanz[tiab] OR Jakvinus[tiab] OR CP690*[tiab] OR CP-690*[tiab]	2,487
8	baricitinib[nm] OR baricitinib[tiab] OR "baricitinib phosphate"[tiab] OR "baricitinib phosphate salt"[tiab] OR Olumiant[tiab] OR INCB028050[tiab] OR INCB-28050[tiab] OR LY3009104[tiab] OR LY-3009104[tiab]	998
9	peficitinib[nm] OR peficitinib[tiab] OR Smyraf[tiab] OR ASP015K[tiab] OR ASP-015K[tiab] OR AS1940150BR[tiab] OR AS-1940150BR[tiab] OR JKT201A[tiab] OR JKT-201A[tiab]	97
10	upadacitinib[nm] OR upadacitinib[tiab] OR Rinvoq[tiab] OR ABT494[tiab] OR ABT-494[tiab] OR A1293543[tiab] OR A-1293543[tiab]	396
11	filgotinib [nm] OR filgotinib[tiab] OR Jyseleca[tiab] OR GS6034[tiab] OR GS-6034[tiab] OR GLPG0634[tiab] OR GLPG-0634[tiab]	228
12	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	25,804
13	#5 AND #12	2,269
14	("randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "clinical trial"[pt] OR "drug therapy"[sh] OR randomly[tiab] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT ("case reports"[pt] OR "case report*[tiab] OR "case series"[tiab]) NOT ((animals[mh]) NOT (humans[mh]))	4,613,589
15	#13 AND #14	1,467
16	#15 AND 1900/1/1:2022/6/30[dp]	1,407

検索日 2022/9/20

No.	検索式	検索件数
#1	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees	6,535
#2	(rheumatoid:ti,ab OR reumatoid:ti,ab OR reumatoid:ti,ab OR rheumat*:ti,ab OR reumat*:ti,ab OR revmat*:ti,ab) AND (arthritis:ti,ab OR arthriti:ti,ab OR arthrit*:ti,ab OR artrit*:ti,ab OR diseas*:ti,ab OR condition*:ti,ab OR nodule*:ti,ab)	20,946
#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	21,781
#6	MeSH descriptor: [Janus Kinase Inhibitors] explode all trees	102
#7	MeSH descriptor: [Janus Kinases] explode all trees	159
#8	("janus kinase" NEXT inhibitor*:ti,ab OR ("JAK" NEXT inhibitor*):ti,ab OR JAK1*:ti,ab OR JAK2*:ti,ab OR JAK3*:ti,ab OR TYK2*:ti,ab OR tsDMARD*:ti,ab OR ("ts" NEXT DMARD*):ti,ab OR ("targeted synthetic" NEXT DMARD*):ti,ab OR jakinib*:ti,ab	2,157
#9	tofacitinib:ti,ab OR tasocitinib:ti,ab OR Xeljanz:ti,ab OR Jakvius:ti,ab OR CP690*:ti,ab OR CP-690*:ti,ab	1,008
#10	baricitinib:ti,ab OR "baricitinib phosphate":ti,ab OR "baricitinib phosphate salt":ti,ab OR Olumiant:ti,ab OR INCB028050:ti,ab OR INCB-28050:ti,ab OR LY3009104:ti,ab OR LY-3009104:ti,ab	573
#11	peficitinib:ti,ab OR Smyraf:ti,ab OR ASP015K:ti,ab OR ASP-015K:ti,ab OR AS1940150BR:ti,ab OR AS-1940150BR:ti,ab OR JKT201A:ti,ab OR JKT-201A:ti,ab	53
#12	upadacitinib:ti,ab OR Rinvoq:ti,ab OR ABT494:ti,ab OR ABT-494:ti,ab OR A1293543:ti,ab OR A-1293543:ti,ab	555
#13	filgotinib:ti,ab OR Jyseleca:ti,ab OR GS6034:ti,ab OR GS-6034:ti,ab OR GLPG0634:ti,ab OR GLPG-0634:ti,ab	310
#14	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	3,085
#15	#5 AND #14	1,272
#16	("randomized controlled trial":pt OR "controlled clinical trial":pt OR "clinical trial":pt OR [mh "drug therapy"] OR randomly:ti,ab OR randomized:ti,ab OR " randomised":ti,ab OR placebo:ti,ab OR trial:ti,ab OR groups:ti,ab) NOT ("case reports":pt OR "case" NEXT report*:ti,ab OR "case series":ti,ab) NOT ([mh animals] NOT [mh humans])	1,542,458
#17	#15 AND #16 with Publication Year from 1900 to 2022, in Trials	1,236

検索日 2022/10/19

No.	検索式	検索件数
1	'rheumatoid arthritis'/exp OR 'rheumatoid arthritis'	267,158
2	(rheumatoid:ti,ab OR reumatoid:ti,ab OR revmatoid:ti,ab OR rheumat*:ti,ab OR reumat*:ti,ab OR revmat*:ti,ab) AND (arthritis:ti,ab OR artrit:ti,ab OR arthrit*:ti,ab OR artrit*:ti,ab OR diseas*:ti,ab OR condition*:ti,ab OR nodule*:ti,ab)	273,177
3	felty*:ti,ab AND syndrome:ti,ab	890
4	caplan*:ti,ab AND syndrome:ti,ab	193
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	346,422
6	'janus kinase inhibitor'/exp OR 'janus kinase inhibitor*:ti,ab OR 'jak inhibitor*:ti,ab OR jak1*:ti,ab OR jak2*:ti,ab OR jak3*:ti,ab OR tyk2*:ti,ab OR tsdmdard*:ti,ab OR 'ts dmdard*:ti,ab OR 'targeted synthetic dmdard*:ti,ab OR jakinib*:ti,ab	48,901
7	tofacitinib:tn OR tofacitinib:ti,ab OR tasocitinib:ti,ab OR 'tofacitinib citrate':ti,ab OR xeljanz:ti,ab OR jakvinus:ti,ab OR cp690*:ti,ab OR 'cp 690*:ti,ab	4,881
8	baricitinib:tn OR baricitinib:ti,ab OR 'baricitinib phosphate':ti,ab OR 'baricitinib phosphate salt':ti,ab OR olumiant:ti,ab OR incb028050:ti,ab OR 'incb 28050':ti,ab OR ly3009104:ti,ab OR 'ly 3009104':ti,ab	1,784
9	peficitinib:tn OR peficitinib:ti,ab OR smyraf:ti,ab OR asp015k:ti,ab OR 'asp 015k':ti,ab OR as1940150br:ti,ab OR 'as 1940150br':ti,ab OR jkt201a:ti,ab OR 'jkt 201a':ti,ab	140
10	upadacitinib:tn OR upadacitinib:ti,ab OR rinvoq:ti,ab OR abt494:ti,ab OR 'abt 494':ti,ab OR a1293543:ti,ab OR 'a 1293543':ti,ab	957
11	filgotinib:tn OR filgotinib:ti,ab OR jyseleca:ti,ab OR gs6034:ti,ab OR 'gs 6034':ti,ab OR glpg0634:ti,ab OR 'glpg 0634':ti,ab	538
12	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	74,668
13	#5 AND #12	7,446
14	'randomized controlled trial'/de	732,318
15	'controlled clinical trial'/de	438,142
16	random*:ti,ab,tt	1,840,691
17	'randomization'/de	95,145
18	'intermethod comparison'/de	290,190
19	placebo:ti,ab,tt	348,579
20	compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt	599,218
21	(evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)	2,575,763
22	(open NEXT/1 label):ti,ab,tt	100,580
23	((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt	263,328
24	'double blind procedure'/de	199,930
25	(parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt	30,169
26	crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt	118,792
27	((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt	429,684
28	assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt	459,239
29	(controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt	428,348
30	volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt	273,712
31	'human experiment'/de	596,570
32	trial:ti,tt	377,291
33	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	5,971,444
34	((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt)	2,925
35	'cross - sectional study' NOT ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt)	345,056
36	'case control*:ti,ab,tt AND random*:ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt)	20,243
37	'systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)	223,107
38	nonrandom*:ti,ab,tt NOT random*:ti,ab,tt	18,130
39	'random field*:ti,ab,tt	2,752
40	('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt	1,587
41	review:ab AND review:it NOT trial:ti,tt	1,018,130
42	'we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)	43,885
43	'update review':ab	126
44	(databases NEAR/5 searched):ab	57,821
45	(rat:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murine:ti,tt OR sheep:ti,tt OR lambs:ti,tt OR pigs:ti,tt OR piglets:ti,tt OR rabbit:ti,tt OR rabbits:ti,tt OR cat:ti,tt OR cats:ti,tt OR dog:ti,tt OR dogs:ti,tt OR cattle:ti,tt OR bovine:ti,tt OR monkey:ti,tt OR monkeys:ti,tt OR trout:ti,tt OR marmoset*:ti,tt) AND 'animal experiment'/de	1,175,482
46	'animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)	2,466,595
47	#34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46	4,086,137
48	#33 NOT #47	5,286,004
49	#13 AND #48	2,517
50	#49 AND [1900-2022]/py	2,456

資料A RA CQ24 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	109,548
#2	"Janus Kinase Inhibitors"/TH OR "Janus Kinase"/TA OR JAK/TA OR tsDMARD/TA OR "ts DMARD"/TA OR "targeted synthetic DMARD"/TA OR 標的合成疾患修飾性抗リウマチ薬/TA	5,891
#3	Tofacitinib/TH or トファシチニブ/TA or tofacitinib/TA or tasocitinib/TA or ゼルヤンツ/TA or Xeljanz/TA or Jakvius/TA	1,083
#4	Baricitinib/TH or バリシチニブ/TA or baricitinib/TA or オルミエント/TA or Olumiant/TA	552
#5	Peficitinib/TH or ペフィシチニブ/TA or peficitinib/TA or スマイラフ/TA or Smyraf/TA	86
#6	Upadacitinib/TH or ウパダシチニブ/TA or upadacitinib/TA or リンヴォック/TA or Rinvoq/TA	180
#7	Filgotinib/TH or フィルゴチニブ/TA or filgotinib/TA or ジセレカ/TA or Jyseleca/TA	120
#8	#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	6,064
#9	#1 and #8	1,394
#10	#9 and DT=1900:2022	1,394
#11	#10 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)	56
#12	#10 and (RD=メタアナリシス, 診療ガイドライン)	0
#13	#10 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)	21
#14	#11 or #12 or #13	60
#15	#10 and 介入研究/TH	254
#16	#10 and (RD=ランダム化比較試験)	5
#17	#10 and (介入研究/TA or 臨床試験/TA or ランダム化比較試験/TA or 無作為化比較試験/TA or 第Ⅰ相試験/TA or 第Ⅱ相試験/TA or 第Ⅲ相試験/TA or 第Ⅳ相試験/TA or 非劣性試験/TA or 同等性試験/TA or ランダム割付/TA)	100
#18	(#15 or #16 or #17) not #14	276

検索日 2022/10/16

資料B RA CQ24 文献検索フローチャート

CQ番号 RA CQ24

MEDLINE	CENTRALから	Embaseから	医中誌から
1407	1236	2456	276

その他の情報源から

重複文献除外後の文献数 (n = 4329)
 重複文献数 (n = 1046)

その他の情報源から特定した文献数 (n =)

スクリーニングした文献数 (1st Screening)
 (n = 4329)

除外した文献数 (n = 4269)

適格性を評価した論文数 (2nd Screening)
 (n = 60)

除外した論文数 (n = 50)
 <除外理由>
 ・ Pが基準を満たさず (n = 5)
 ・ I/Cが基準を満たさず (n = 34)
 ・ デザインが異なる (n = 4)
 ・ Oが基準を満たさず (n = 7)
 ・ Ongoing study (n = 0)
 ・ 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 =)

質的統合に組み入れた研究数/論文数
 (n = 6 研究 / 10 論文)

量的統合に加えた研究数 (meta-analysis)
 (n = 6 研究)

資料C RA CQ24 バイアスのリスク(DAS28-CRP remission, ACR50)

Intention-to-treat	Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
	DARWIN2	CQ9	NA	NA	DAS ACR	1							Low risk
	NCT00550446	CQ9	NA	NA	DAS, ACR	1							Some concerns
	ORALSolo	CQ9	NA	NA	DAS ACR	1							High risk
	TAKEUCHI2015	CQ9	NA	NA	DAS ACR	1							
	Genovese2017	CQ9	NA	NA	DAS ACR	1							D1 Randomisation process
	TANAKA2015	CQ9	NA	NA	DAS ACR	1							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 CQ24 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		
	DARWIN2	CQ9	NA	NA	HAQ	1	+	+	+	+	+	+	+	+
	NCT00550446	CQ9	NA	NA	HAQ	1	+	+	+	+	+	+	+	!
	ORALSolo	CQ9	NA	NA	HAQ	1	+	+	+	+	+	+	+	-
	TAKEUCHI2015	CQ9	NA	NA	HAQ	1	+	+	+	+	+	+	+	
	Genovese2017	CQ9	NA	NA	HAQ	1	+	+	+	+	+	+	+	
	TANAKA2015	CQ9	NA	NA	HAQ	1	+	+	+	+	+	+	+	

+	Low risk
!	Some concerns
-	High risk
D1	Randomisation process
D2	Deviations from the intended interventions
D3	Missing outcome data
D4	Measurement of the outcome
D5	Selection of the reported result

資料C RA CQ24 バイアスのリスク(Serious adverse event, Serious infection)

Intention-to-treat	Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
	DARWIN2	CQ9	NA	NA	SAE infection	1							Low risk
	NCT00550446	CQ9	NA	NA	SAE infection	1							Some concerns
	ORALSolo	CQ9	NA	NA	SAE inecstion	1							High risk
	TAKEUCHI2015	CA9	NA	NA	SAE infection	1							
	Genovese2017	CQ9	NA	NA	SAE infection	1							D1 Randomisation process
	TANAKA2015	CQ9	NA	NA	SAE infection	1							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	JAKi	PBO	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Outcomes used for the recommendation

ACR50 (12w)

6	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	178/514 (34.6%)	39/382 (10.2%)	RR 3.35 (2.43 to 4.61)	240 more per 1,000 (from 146 more to 369 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	-----------------	----------------	----------------------------------	----------------------------------------------------------	------------------	----------

DAS28-CRP remission (12w)

6	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	111/522 (21.3%)	24/389 (6.2%)	RR 3.35 (2.19 to 5.15)	145 more per 1,000 (from 73 more to 256 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	-----------------	---------------	----------------------------------	---------------------------------------------------------	------------------	----------

ΔHAQ (12w)

6	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	517	374	-	MD 0.4 lower (0.56 lower to 0.23 lower)	⊕⊕⊕⊕ High	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	-----	-----	---	---------------------------------------------------	--------------	----------

Serious adverse event

6	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^b	none	8/533 (1.5%)	14/412 (3.4%)	RR 0.57 (0.18 to 1.81)	15 fewer per 1,000 (from 28 fewer to 28 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	---------------------------	------	--------------	---------------	----------------------------------	---------------------------------------------------------	-------------	----------

Serious infection

6	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^b	none	1/535 (0.2%)	1/412 (0.2%)	RR 1.12 (0.12 to 10.59)	0 fewer per 1,000 (from 2 fewer to 23 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	---------------------------	------	--------------	--------------	-----------------------------------	-------------------------------------------------------	-------------	----------

Outcomes related to the recommendation

ACR20 (12w)

6	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	327/512 (63.9%)	90/378 (23.8%)	RR 2.74 (2.04 to 3.66)	414 more per 1,000 (from 248 more to 633 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	-----------------	----------------	----------------------------------	----------------------------------------------------------	------------------	----------

ACR70 (12w)

6	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	79/514 (15.4%)	17/382 (4.5%)	RR 2.96 (1.75 to 5.00)	87 more per 1,000 (from 33 more to 178 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	----------------	---------------	----------------------------------	--------------------------------------------------------	------------------	----------

DAS28-ESR remission (12w)

5	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	46/448 (10.3%)	11/319 (3.4%)	RR 2.81 (1.37 to 5.75)	62 more per 1,000 (from 13 more to 164 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	----------------	---------------	----------------------------------	--------------------------------------------------------	------------------	----------

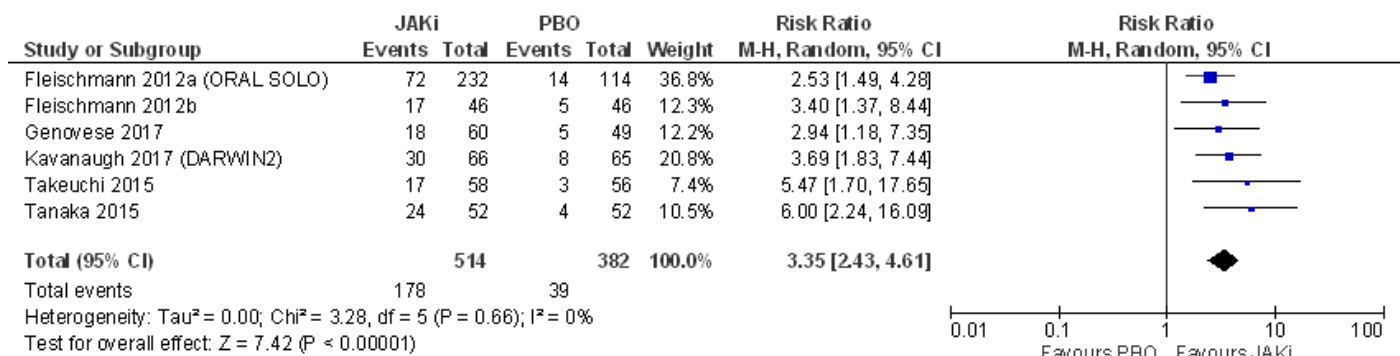
CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio

Explanations

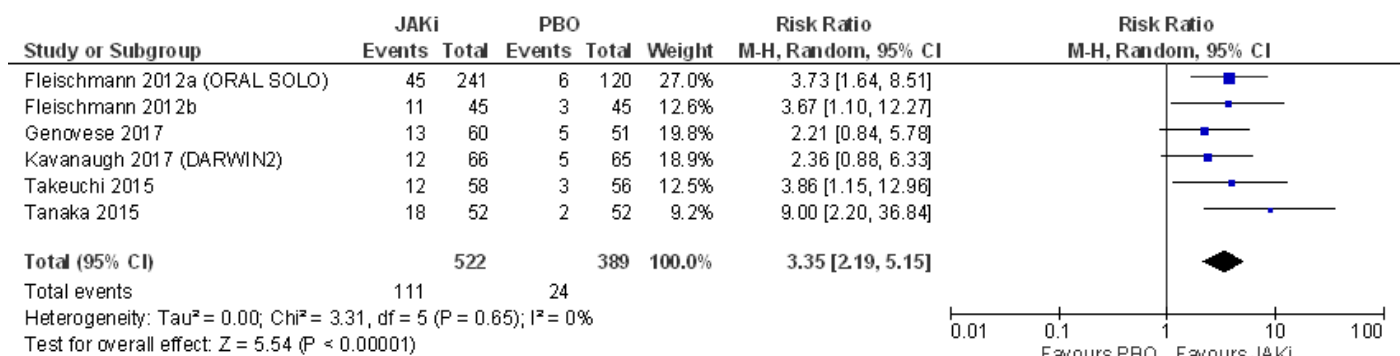
- The total sample size and the total number of events are small
- The 95% confidence interval of the risk ratio include both the decision thresholds of 0.75 and 1.25

Outcomes used for the recommendation

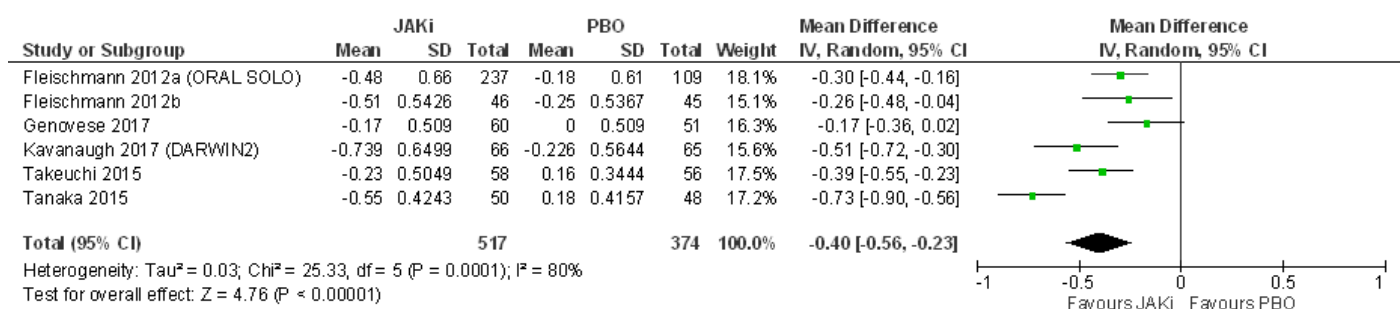
ACR50 (12w)



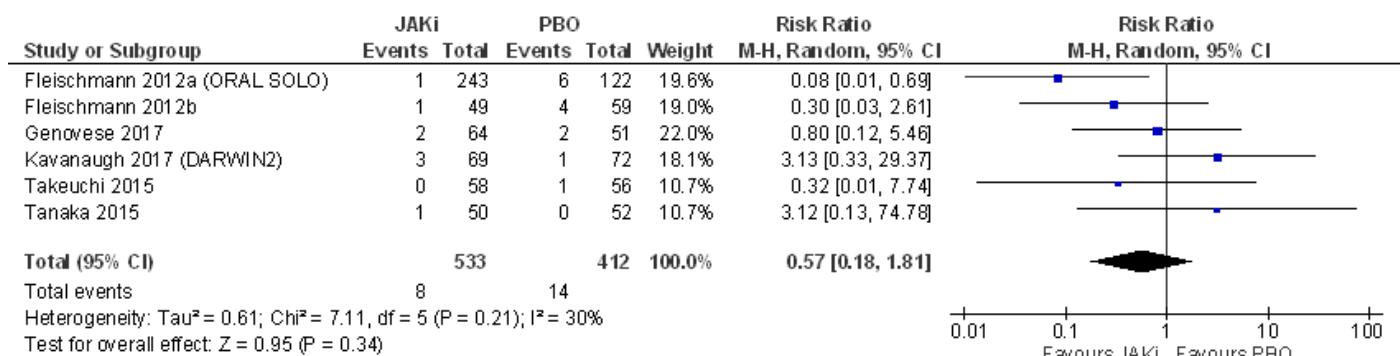
DAS28-CRP remission (12w)



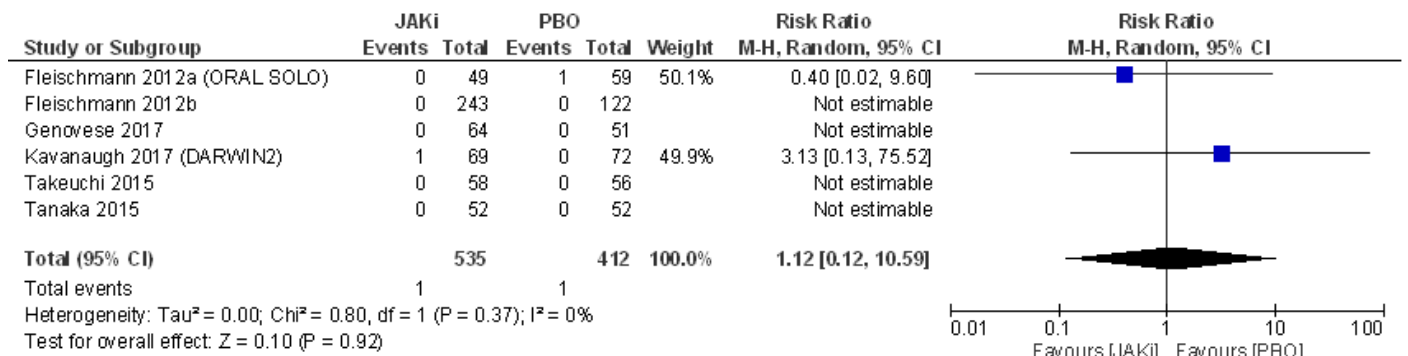
ΔHAQ (12w)



Serious adverse event

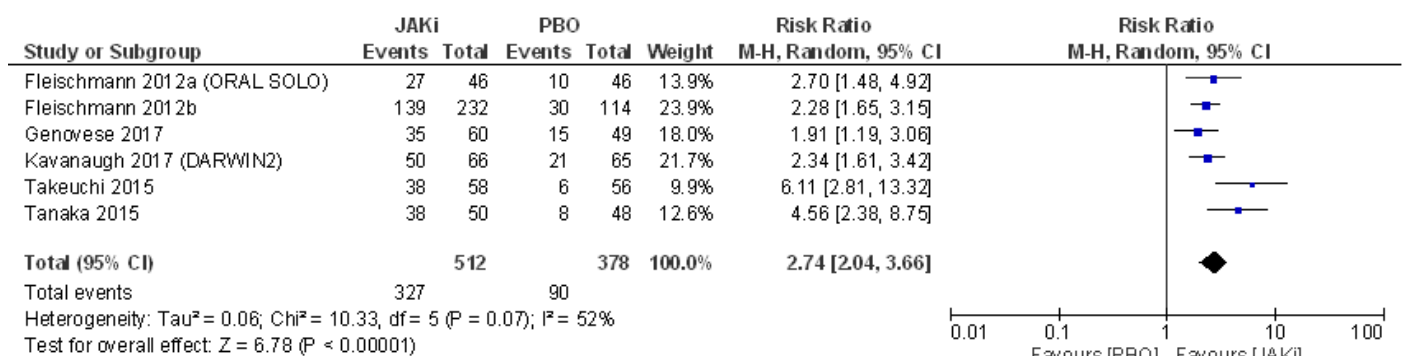


Serious infection

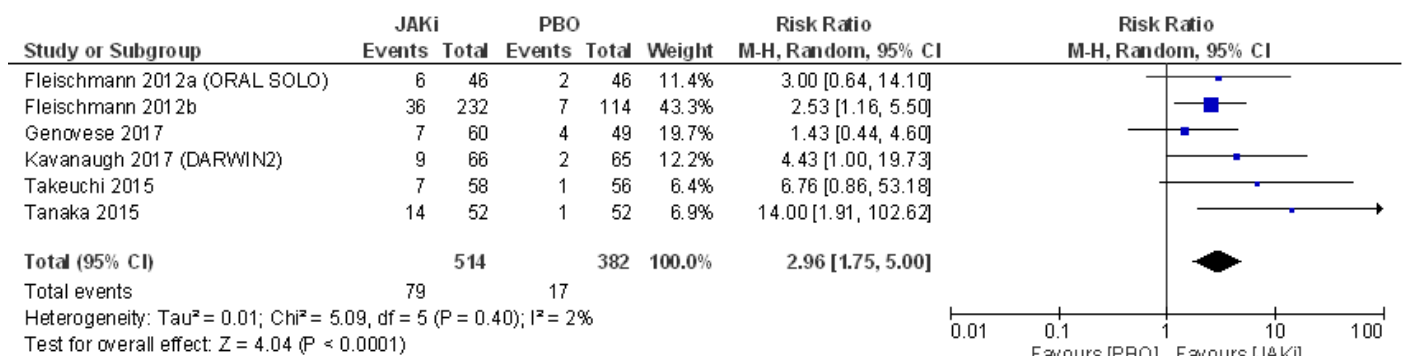


Outcomes related to the recommendation

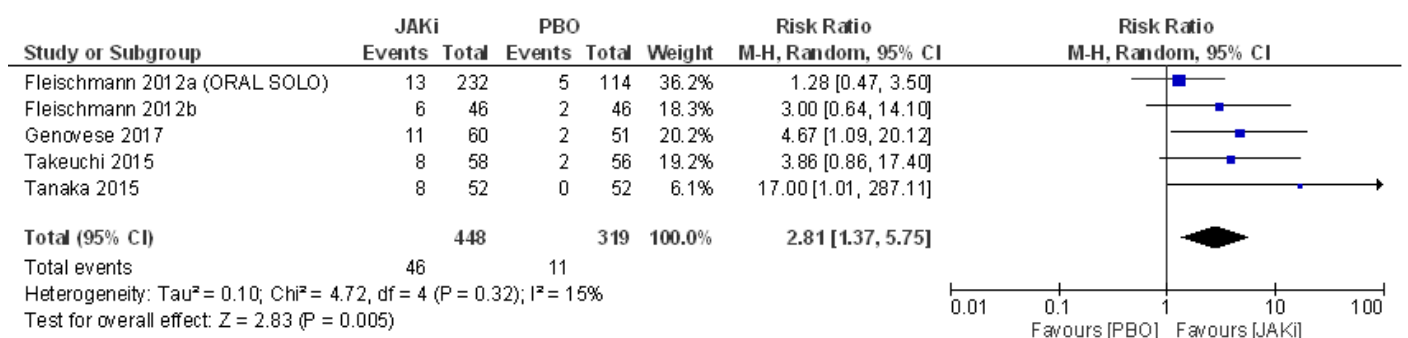
ACR20 (12w)



ACR70 (12w)



DAS28-ESR remission (12w)



資料 F RA CQ24 Evidence to Decision テーブル

CQ (No.PICO)

RA CQ24 : MTX 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、短期的治療において、JAK 阻害薬の単剤投与は有用か？

患者 : MTX で効果不十分な RA 患者

介入 : JAK 阻害薬

対照 : プラセボ

主要アウトカム (重大) : ACR50、DAS28(CRP)寛解、HAQ 変化量、重篤な有害事象、重篤な感染症

副次アウトカム (重要) : AC20、ACR70、DAS28(ESR)寛解、帯状疱疹

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

基準 1. 問題 この問題は優先事項か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	関節リウマチの現在の標準治療は、まず MTX で治療を開始し、効果不十分な場合に追加治療を検討する[1]。MTX で効果不十分な患者で、JAK 阻害薬の単剤治療が有用かを検討することは、治療方針決定に重要である。	日本で関節リウマチに承認された JAK 阻害薬は 5 種類で、日本でのみ承認されている JAK 阻害薬もあるが、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 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	12 週時の JAK 阻害薬は、プラセボとの比較で、 重大なアウトカムとして 1. ACR50 達成率(12 週時)の絶対効果は 1000 人あたり 240 (146 ~ 369)人増加、相対効果は RR 3.35 (2.43 ~ 4.61) 2. HAQ 変化(12 週時)の絶対効果は -0.4 (-0.56 ~ -0.23)低下 3. DAS28-CRP 寛解達成率(12 週時)の絶対効果は 1000 人あたり 145 (76~256)人増加、相対効果として RR 3.35 (2.19~5.15)	

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
<p>○ 大きい</p> <p>○ 中</p> <p>● 小さい</p> <p>○ わずか</p> <p>○ さまざま</p> <p>○ 分からない</p>	<p>12 週時の JAK 阻害薬は、プラセボとの比較で、重大なアウトカムとして、</p> <p>1. 重篤な有害事象 (12 週時)は絶対効果として 1000 人あたり 15 (-28 ~ 28)人減少、相対効果は RR 0.57 (0.18~1.81)</p> <p>2. 重篤な感染症 (12 週時)は絶対効果として 1000 人あたり 0 (-2 ~ 23) 人増加、相対効果として RR 1.12 (0.12~10.59)であった。</p> <p>12 週時では好ましくない効果はわずかだが、参考となる市販後全例調査結果では重篤有害事象が 24 週までに 4.3~4.91%、重篤感染症が 1.9~2.88% (4.87~6.64・人年) であり、総合として好ましくない効果は小と判断した。</p>	<p>JAK 阻害薬である TOF および BAR の、市販後全例調査の結果が適正使用情報として公表されている。本 CQ とは対象が異なる csDMARDs 併用治療も含まれているが、24 週時のデータを参考として呈示する。</p> <p>TOF の市販後全例調査では[2]、24 週時に 6,866 名が安全性解析の対象となった。平均年齢 63.0 歳、女性 5,471 例 (79.7%)。開始後 24 週間の観察で、重篤な有害事象は 4.91% (337/6,866 例)、重篤な感染症は 2.88% (198/6,866 例、発生率 6.64/100 人年)、重篤な帯状疱疹は 0.58% (40/6,866 例)で、非重篤を含めた帯状疱疹は 3.57% (245/6,866 例、発生率 8.25/100 人年)、悪性腫瘍は 0.42% (29/6,866、発生率 0.80/100 人年)、心血管イベントは 0.10% (7/6,866 例、発生率 0.23/100 人年)、深部静脈血栓症は 0.06%(4/6,866 例)、肺塞栓症は 0.01% (1/6,866 例)であった。</p> <p>BAR の市販後全例調査では[3]、24 週時に 4731 名が安全性解析の対象となった。平均年齢 63.9 歳、女性 3799 例 (80.3%)。開始後 24 週間の観察で、重篤な有害事象は 4.3% (203/4731 例、発生率 13.42/100 人年)、重篤な感染症は 1.9% (90/4731 例、発生率 4.87/100 人年)、重篤な帯状疱疹は 0.3% (15/4731 例、発生率 0.81/100 人年)で、非重篤を含めた帯状疱疹は 3.1% (146/4731 例、発生率 7.96/100 人年)、悪性腫瘍は 0.4% (17/4731 例、発生率 0.91/100 人年)、心血管イベ</p>

		ントは 0.1% (7/4731 例、発生率 0.38/100 人年)、深部静脈血栓症/肺塞栓症が 0.1% (7/4720 例、発生率 0.38/100 人年)であった。
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 type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input checked="" 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は益が中程度に増加、重篤な有害事象は減少、重篤な副作用は減少または不変で、同じ方向となるため、重大なアウトカムの中でエビデンスレベルの最も高い「高」とした。</p>	
基準 5. 価値観 人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	<p>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。</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的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
<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 JAK 阻害薬が優れていると考える。</p>	<p>重大なアウトカムの NNT は ACR50 が 4.2、DAS28-CRP 寛解が 6.9、NNH は重篤な有害事象、重篤感染症ともに計算不能である。</p> <p>参考となる市販後(全例)調査では重篤有害事象が 24 週までに 4.3~4.91%、重篤感染症が 1.9~2.88% (4.87~6.64/人年) である。</p>

基準 7. 費用対効果 その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらを支持するか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 採用研究なし	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。	一日常用量 TOF 10mg、BAR 4mg、PEF 150mg、UPA 15mg、FIL 200mg として、薬価はそれぞれ 5319.80 円、5274.90 円、4577.80 円、5089.20 円、4893.60 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のか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きな増加 <input checked="" type="radio"/> 中等度の増加 <input type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	経口薬のため、追加で必要な医療資源はない。	加入保険や年齢、収入によって自己負担は異なる。例として 3 割負担の患者で計算すると、個人負担額は 1 か月 30 日、TOF 10mg、BAR 4mg、PEF 150mg、UPA 15mg、FIL 200mg は、それぞれ 47878.20 円、47474.10 円、4120.02 円、4580.28 円、4404.24 円となり、残り 7 割 111715.80 円、110772.90 円、96133.80 円、106873.20 円、102765.60 円は社会保険または国民健康保険負担となる。
基準 9. 容認性 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察

<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	なし	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、JAK 阻害薬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。
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------

基準 10. 実行可能性 その介入は実行可能か？

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

参考文献

1. 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
2. ファイザー株式会社. ゼルヤンツ適正使用情報 Vol.14
3. 日本イーライリリー株式会社. オルミエント適正使用情報 Vol.7

No.	検索式	検索件数
1	"arthritis, rheumatoid"[mh]	122,747
2	(rheumatoid[tiab] OR reumatoid[tiab] OR reumatoid[tiab] OR reumat*[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])	173,786
3	felty*[tiab] AND syndrome[tiab]	772
4	caplan*[tiab] AND syndrome[tiab]	150
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	208,087
6	"janus kinase inhibitors"[mh] OR "janus kinases"[mh] OR "janus kinase inhibitor*[tiab] OR "JAK inhibitor*[tiab] OR JAK1*[tiab] OR JAK2*[tiab] OR JAK3*[tiab] OR TYK2*[tiab] OR tsDMARD*[tiab] OR "ts DMARD*[tiab] OR "targeted synthetic DMARD*[tiab] OR jakinib*[tiab]	24,266
7	tofacitinib[nm] OR tofacitinib[tiab] OR tasocitinib[tiab] OR Xeljanz[tiab] OR Jakvinus[tiab] OR CP690*[tiab] OR CP-690*[tiab]	2,487
8	baricitinib[nm] OR baricitinib[tiab] OR "baricitinib phosphate"[tiab] OR "baricitinib phosphate salt"[tiab] OR Olumiant[tiab] OR INCB028050[tiab] OR INCB-28050[tiab] OR LY3009104[tiab] OR LY-3009104[tiab]	998
9	peficitinib[nm] OR peficitinib[tiab] OR Smyraf[tiab] OR ASP015K[tiab] OR ASP-015K[tiab] OR AS1940150BR[tiab] OR AS-1940150BR[tiab] OR JKT201A[tiab] OR JKT-201A[tiab]	97
10	upadacitinib[nm] OR upadacitinib[tiab] OR Rinvoq[tiab] OR ABT494[tiab] OR ABT-494[tiab] OR A1293543[tiab] OR A-1293543[tiab]	396
11	filgotinib [nm] OR filgotinib[tiab] OR Jyseleca[tiab] OR GS6034[tiab] OR GS-6034[tiab] OR GLPG0634[tiab] OR GLPG-0634[tiab]	228
12	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	25,804
13	#5 AND #12	2,269
14	("randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "clinical trial"[pt] OR "drug therapy"[sh] OR randomly[tiab] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT ("case reports"[pt] OR "case report*[tiab] OR "case series"[tiab]) NOT ((animals[mh]) NOT (humans[mh]))	4,613,589
15	#13 AND #14	1,467
16	#15 AND 1900/1/1:2022/6/30[dp]	1,407

検索日 2022/9/20

No.	検索式	検索件数
#1	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees	6,535
#2	(rheumatoid:ti,ab OR reumatoid:ti,ab OR reumatoid: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)	20,946
#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	21,781
#6	MeSH descriptor: [Janus Kinase Inhibitors] explode all trees	102
#7	MeSH descriptor: [Janus Kinases] explode all trees	159
#8	("janus kinase" NEXT inhibitor*):ti,ab OR ("JAK" NEXT inhibitor*):ti,ab OR JAK1*:ti,ab OR JAK2*:ti,ab OR JAK3*:ti,ab OR TYK2*:ti,ab OR tsDMARD*:ti,ab OR ("ts" NEXT DMARD*):ti,ab OR ("targeted synthetic" NEXT DMARD*):ti,ab OR jakinib*:ti,ab	2,157
#9	tofacitinib:ti,ab OR tasocitinib:ti,ab OR Xeljanz:ti,ab OR Jakvinus:ti,ab OR CP690*:ti,ab OR CP-690*:ti,ab	1,008
#10	baricitinib:ti,ab OR "baricitinib phosphate":ti,ab OR "baricitinib phosphate salt":ti,ab OR Olumiant:ti,ab OR INCB028050:ti,ab OR INCB-28050:ti,ab OR LY3009104:ti,ab OR LY-3009104:ti,ab	573
#11	peficitinib:ti,ab OR Smyraf:ti,ab OR ASP015K:ti,ab OR ASP-015K:ti,ab OR AS1940150BR:ti,ab OR AS-1940150BR:ti,ab OR JKT201A:ti,ab OR JKT-201A:ti,ab	53
#12	upadacitinib:ti,ab OR Rinvoq:ti,ab OR ABT494:ti,ab OR ABT-494:ti,ab OR A1293543:ti,ab OR A-1293543:ti,ab	555
#13	filgotinib:ti,ab OR Jyseleca:ti,ab OR GS6034:ti,ab OR GS-6034:ti,ab OR GLPG0634:ti,ab OR GLPG-0634:ti,ab	310
#14	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	3,085
#15	#5 AND #14	1,272
#16	("randomized controlled trial":pt OR "controlled clinical trial":pt OR "clinical trial":pt OR [mh "drug therapy"] OR randomly:ti,ab OR randomized:ti,ab OR " randomised":ti,ab OR placebo:ti,ab OR trial:ti,ab OR groups:ti,ab) NOT ("case reports":pt OR "case" NEXT report*:ti,ab OR "case series":ti,ab) NOT ([mh animals] NOT [mh humans])	1,542,458
#17	#15 AND #16 with Publication Year from 1900 to 2022, in Trials	1,236

検索日 2022/10/19

No.	検索式	検索件数
1	'rheumatoid arthritis'/exp OR 'rheumatoid arthritis'	267,158
2	(rheumatoid:ti,ab OR reumatoid:ti,ab OR revmatoid:ti,ab OR rheumat*:ti,ab OR reumat*:ti,ab OR revmat*:ti,ab) AND (arthritis:ti,ab OR artrit:ti,ab OR arthrit*:ti,ab OR artrit*:ti,ab OR diseas*:ti,ab OR condition*:ti,ab OR nodule*:ti,ab)	273,177
3	felty*:ti,ab AND syndrome:ti,ab	890
4	caplan*:ti,ab AND syndrome:ti,ab	193
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	346,422
6	'janus kinase inhibitor'/exp OR 'janus kinase inhibitor*:ti,ab OR 'jak inhibitor*:ti,ab OR jak1*:ti,ab OR jak2*:ti,ab OR jak3*:ti,ab OR tyk2*:ti,ab OR tsdmard*:ti,ab OR 'ts dmdard*:ti,ab OR 'targeted synthetic dmdard*:ti,ab OR jakinib*:ti,ab	48,901
7	tofacitinib:tn OR tofacitinib:ti,ab OR tasocitinib:ti,ab OR 'tofacitinib citrate':ti,ab OR xeljanz:ti,ab OR jakvinus:ti,ab OR cp690*:ti,ab OR 'cp 690*:ti,ab	4,881
8	baricitinib:tn OR baricitinib:ti,ab OR 'baricitinib phosphate':ti,ab OR 'baricitinib phosphate salt':ti,ab OR olumiant:ti,ab OR incb028050:ti,ab OR 'incb 28050':ti,ab OR ly3009104:ti,ab OR 'ly 3009104':ti,ab	1,784
9	peficitinib:tn OR peficitinib:ti,ab OR smyraf:ti,ab OR asp015k:ti,ab OR 'asp 015k':ti,ab OR as1940150br:ti,ab OR 'as 1940150br':ti,ab OR jkt201a:ti,ab OR 'jkt 201a':ti,ab	140
10	upadacitinib:tn OR upadacitinib:ti,ab OR rinvoq:ti,ab OR abt494:ti,ab OR 'abt 494':ti,ab OR a1293543:ti,ab OR 'a 1293543':ti,ab	957
11	filgotinib:tn OR filgotinib:ti,ab OR jyseleca:ti,ab OR gs6034:ti,ab OR 'gs 6034':ti,ab OR glpg0634:ti,ab OR 'glpg 0634':ti,ab	538
12	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	74,668
13	#5 AND #12	7,446
14	'randomized controlled trial'/de	732,318
15	'controlled clinical trial'/de	438,142
16	random*:ti,ab,tt	1,840,691
17	'randomization'/de	95,145
18	'intermethod comparison'/de	290,190
19	placebo:ti,ab,tt	348,579
20	compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt	599,218
21	(evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)	2,575,763
22	(open NEXT/1 label):ti,ab,tt	100,580
23	((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt	263,328
24	'double blind procedure'/de	199,930
25	(parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt	30,169
26	crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt	118,792
27	((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt	429,684
28	assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt	459,239
29	(controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt	428,348
30	volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt	273,712
31	'human experiment'/de	596,570
32	trial:ti,tt	377,291
33	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	5,971,444
34	((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt)	2,925
35	'cross - sectional study' NOT ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt)	345,056
36	'case control*:ti,ab,tt AND random*:ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt)	20,243
37	'systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)	223,107
38	nonrandom*:ti,ab,tt NOT random*:ti,ab,tt	18,130
39	'random field*':ti,ab,tt	2,752
40	('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt	1,587
41	review:ab AND review:it NOT trial:ti,tt	1,018,130
42	'we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)	43,885
43	'update review':ab	126
44	(databases NEAR/5 searched):ab	57,821
45	(ratt:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murineti: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	1,175,482
46	'animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)	2,466,595
47	#34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46	4,086,137
48	#33 NOT #47	5,286,004
49	#13 AND #48	2,517
50	#49 AND [1900-2022]/py	2,456

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	109,548
#2	"Janus Kinase Inhibitors"/TH OR "Janus Kinase"/TA OR JAK/TA OR tsDMARD/TA OR "ts DMARD"/TA OR "targeted synthetic DMARD"/TA OR 標的合成疾患修飾性抗リウマチ薬/TA	5,891
#3	Tofacitinib/TH or トファシチニブ/TA or tofacitinib/TA or tasocitinib/TA or ゼルヤンツ/TA or Xeljanz/TA or Jakvius/TA	1,083
#4	Baricitinib/TH or バリシチニブ/TA or baricitinib/TA or オルミエント/TA or Olumiant/TA	552
#5	Peficitinib/TH or ペフィシチニブ/TA or peficitinib/TA or スマイラフ/TA or Smyraf/TA	86
#6	Upadacitinib/TH or ウパダシチニブ/TA or upadacitinib/TA or リンヴォック/TA or Rinvoq/TA	180
#7	Filgotinib/TH or フィルゴチニブ/TA or filgotinib/TA or ジセレカ/TA or Jyseleca/TA	120
#8	#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	6,064
#9	#1 and #8	1,394
#10	#9 and DT=1900:2022	1,394
#11	#10 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)	56
#12	#10 and (RD=メタアナリシス,診療ガイドライン)	0
#13	#10 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)	21
#14	#11 or #12 or #13	60
#15	#10 and 介入研究/TH	254
#16	#10 and (RD=ランダム化比較試験)	5
#17	#10 and (介入研究/TA or 臨床試験/TA or ランダム化比較試験/TA or 無作為化比較試験/TA or 第I相試験/TA or 第II相試験/TA or 第III相試験/TA or 第IV相試験/TA or 非劣性試験/TA or 同等性試験/TA or ランダム割付/TA)	100
#18	(#15 or #16 or #17) not #14	276

検索日 2022/10/16

No.	検索式	検索件数
1	"arthritis, rheumatoid"[mh]	122,884
2	"(rheumatoid[tiab] OR reumatoid[tiab] OR reumatoid[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])"	174,019
3	felty*[tiab] AND syndrome[tiab]	772
4	caplan*[tiab] AND syndrome[tiab]	150
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	208,359
6	"janus kinase inhibitors"[mh] OR "janus kinases"[mh] OR "janus kinase inhibitor*[tiab] OR "JAK inhibitor*[tiab] OR JAK1*[tiab] OR JAK2*[tiab] OR JAK3*[tiab] OR TYK2*[tiab] OR tsDMARD*[tiab] OR "ts DMARD*[tiab] OR "targeted synthetic DMARD*[tiab] OR jakinib*[tiab]	24,346
7	tofacitinib[nm] OR tofacitinib[tiab] OR tasocitinib[tiab] OR Xeljanz[tiab] OR Jakvinus[tiab] OR CP690*[tiab] OR CP-690*[tiab]	2,508
8	baricitinib[nm] OR baricitinib[tiab] OR "baricitinib phosphate"[tiab] OR "baricitinib phosphate salt"[tiab] OR Olumiant[tiab] OR INCB028050[tiab] OR INCB-28050[tiab] OR LY3009104[tiab] OR LY-3009104[tiab]	1,005
9	peficitinib[nm] OR peficitinib[tiab] OR Smyraf[tiab] OR ASP015K[tiab] OR ASP-015K[tiab] OR AS1940150BR[tiab] OR AS-1940150BR[tiab] OR JKT201A[tiab] OR JKT-201A[tiab]	97
10	upadacitinib[nm] OR upadacitinib[tiab] OR Rinvoq[tiab] OR ABT494[tiab] OR ABT-494[tiab] OR A1293543[tiab] OR A-1293543[tiab]	399
11	filgotinib [nm] OR filgotinib[tiab] OR Jyseleca[tiab] OR GS6034[tiab] OR GS-6034[tiab] OR GLPG0634[tiab] OR GLPG-0634[tiab]	231
12	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	25,900
13	#5 AND #12	2,290
14	("randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "clinical trial"[pt] OR "drug therapy"[sh] OR randomly[tiab] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT ("case reports"[pt] OR "case report*[tiab] OR "case series"[tiab]) NOT ((animals[mh]) NOT (humans[mh]))	4,622,418
15	#13 NOT #14	808
16	#15 AND 1900/1/1:2022/6/30[dp]	755

検索日 2022/10/20

No.	検索式	検索件数
#1	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees	6,535
#2	(rheumatoid:ti,ab OR reumatoid:ti,ab OR reumatoid: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)	20,946
#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	21,781
#6	MeSH descriptor: [Janus Kinase Inhibitors] explode all trees	102
#7	MeSH descriptor: [Janus Kinases] explode all trees	159
#8	("janus kinase" NEXT inhibitor*):ti,ab OR ("JAK" NEXT inhibitor*):ti,ab OR JAK1*:ti,ab OR JAK2*:ti,ab OR JAK3*:ti,ab OR TYK2*:ti,ab OR tsDMARD*:ti,ab OR ("ts" NEXT DMARD*):ti,ab OR ("targeted synthetic" NEXT DMARD*):ti,ab OR jakinib*:ti,ab	2,157
#9	tofacitinib:ti,ab OR tasocitinib:ti,ab OR Xeljanz:ti,ab OR Jakvinus:ti,ab OR CP690*:ti,ab OR CP-690*:ti,ab	1,008
#10	baricitinib:ti,ab OR "baricitinib phosphate":ti,ab OR "baricitinib phosphate salt":ti,ab OR Olumiant:ti,ab OR INCB028050:ti,ab OR INCB-28050:ti,ab OR LY3009104:ti,ab OR LY-3009104:ti,ab	573
#11	peficitinib:ti,ab OR Smyraf:ti,ab OR ASP015K:ti,ab OR ASP-015K:ti,ab OR AS1940150BR:ti,ab OR AS-1940150BR:ti,ab OR JKT201A:ti,ab OR JKT-201A:ti,ab	53
#12	upadacitinib:ti,ab OR Rinvoq:ti,ab OR ABT494:ti,ab OR ABT-494:ti,ab OR A1293543:ti,ab OR A-1293543:ti,ab	555
#13	filgotinib:ti,ab OR Jyseleca:ti,ab OR GS6034:ti,ab OR GS-6034:ti,ab OR GLPG0634:ti,ab OR GLPG-0634:ti,ab	310
#14	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	3,085
#15	#5 AND #14	1,272
#16	("randomized controlled trial":pt OR "controlled clinical trial":pt OR "clinical trial":pt OR [mh "drug therapy"] OR randomly:ti,ab OR randomized:ti,ab OR " randomised":ti,ab OR placebo:ti,ab OR trial:ti,ab OR groups:ti,ab) NOT ("case reports":pt OR "case" NEXT report*:ti,ab OR "case series":ti,ab) NOT ([mh animals] NOT [mh humans])	1,542,457
#17	#15 NOT #16 with Publication Year from 1900 to 2022, in Trials	26

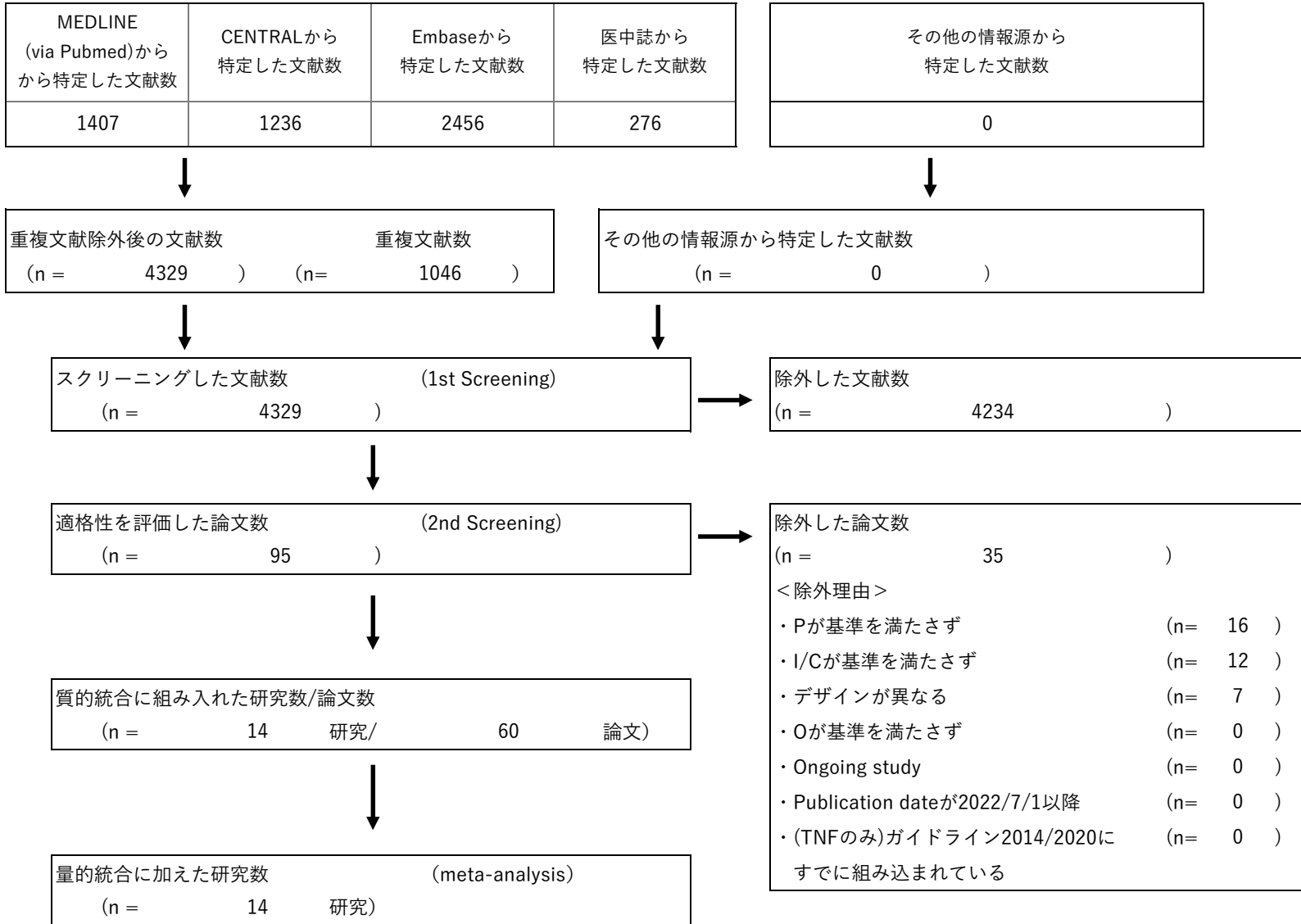
検索日 2022/10/20

No.	検索式	検案件数
1	'rheumatoid arthritis'/exp OR 'rheumatoid arthritis'	267,158
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)	273,177
3	felty*:ti,ab AND syndrome:ti,ab	890
4	caplan*:ti,ab AND syndrome:ti,ab	193
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	346,422
6	'janus kinase inhibitor'/exp OR 'janus kinase inhibitor*:ti,ab OR 'jak inhibitor*:ti,ab OR jak1*:ti,ab OR jak2*:ti,ab OR jak3*:ti,ab OR tyk2*:ti,ab OR tsdmard*:ti,ab OR 'ts dmdard*:ti,ab OR 'targeted synthetic dmdard*:ti,ab OR jakinib*:ti,ab	48,901
7	tofacitinib:tn OR tofacitinib:ti,ab OR tasocitinib:ti,ab OR 'tofacitinib citrate':ti,ab OR xeljanz:ti,ab OR jakvinus:ti,ab OR cp690*:ti,ab OR 'cp 690*:ti,ab	4,881
8	baricitinib:tn OR baricitinib:ti,ab OR 'baricitinib phosphate':ti,ab OR 'baricitinib phosphate salt':ti,ab OR olumiant:ti,ab OR incb028050:ti,ab OR 'incb 28050':ti,ab OR ly3009104:ti,ab OR 'ly 3009104':ti,ab	1,784
9	peficitinib:tn OR peficitinib:ti,ab OR smyraf:ti,ab OR asp015k:ti,ab OR 'asp 015k':ti,ab OR as1940150br:ti,ab OR 'as 1940150br':ti,ab OR jkt201a:ti,ab OR 'jkt 201a':ti,ab	140
10	upadacitinib:tn OR upadacitinib:ti,ab OR rinvoq:ti,ab OR abt494:ti,ab OR 'abt 494':ti,ab OR a1293543:ti,ab OR 'a 1293543':ti,ab	957
11	filgotinib:tn OR filgotinib:ti,ab OR jyseleca:ti,ab OR gs6034:ti,ab OR 'gs 6034':ti,ab OR glpg0634:ti,ab OR 'glpg 0634':ti,ab	538
12	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	74,668
13	#5 AND #12	7,446
14	'randomized controlled trial'/de	732,318
15	'controlled clinical trial'/de	438,142
16	random*:ti,ab,tt	1,840,691
17	'randomization'/de	95,145
18	'intermethod comparison'/de	290,190
19	placebo:ti,ab,tt	348,579
20	compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt	599,218
21	(evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)	2,575,763
22	(open NEXT/1 label):ti,ab,tt	100,580
23	((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt	263,328
24	'double blind procedure'/de	199,930
25	(parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt	30,169
26	crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt	118,792
27	((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt	429,684
28	assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt	459,239
29	(controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt	428,348
30	volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt	273,712
31	'human experiment'/de	596,570
32	trial:ti,tt	377,291
33	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	5,971,444
34	((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt)	2,925
35	'cross - sectional study' NOT ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt)	345,056
36	'case control*:ti,ab,tt AND random*:ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt)	20,243
37	'systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)	223,107
38	nonrandom*:ti,ab,tt NOT random*:ti,ab,tt	18,130
39	'random field*':ti,ab,tt	2,752
40	('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt	1,587
41	review:ab AND review:it NOT trial:ti,tt	1,018,130
42	'we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)	43,885
43	'update review':ab	126
44	(databases NEAR/5 searched):ab	57,821
45	(ratt:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murineti: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	1,175,482
46	'animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)	2,466,595
47	#34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46	4,086,137
48	#33 NOT #47	5,300,445
49	#13 NOT #48	4,670
50	#49 AND [1900-2022]/py	4,670

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	109,548
#2	"Janus Kinase Inhibitors"/TH OR "Janus Kinase"/TA OR JAK/TA OR tsDMARD/TA OR "ts DMARD"/TA OR "targeted synthetic DMARD"/TA OR 標的合成疾患修飾性抗リウマチ薬/TA	5,891
#3	Tofacitinib/TH or トファシチニブ/TA or tofacitinib/TA or tasocitinib/TA or ゼルヤンツ/TA or Xeljanz/TA or Jakvinus/TA	1,083
#4	Baricitinib/TH or バリシチニブ/TA or baricitinib/TA or オルミエント/TA or Olumiant/TA	552
#5	Peficitinib/TH or ペフィシチニブ/TA or peficitinib/TA or スマイラフ/TA or Smyraf/TA	86
#6	Upadacitinib/TH or ウパダシチニブ/TA or upadacitinib/TA or リンヴォック/TA or Rinvoq/TA	180
#7	Filgotinib/TH or フィルゴチニブ/TA or filgotinib/TA or ジセレカ/TA or Jyseleca/TA	120
#8	#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	6,064
#9	#1 and #8	1,394
#10	#9 and DT=1900:2022	1,394
#11	#10 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)	56
#12	#10 and (RD=メタアナリシス,診療ガイドライン)	0
#13	#10 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)	21
#14	#11 or #12 or #13	60
#15	#10 and 介入研究/TH	254
#16	#10 and (RD=ランダム化比較試験)	5
#17	#10 and (介入研究/TA or 臨床試験/TA or ランダム化比較試験/TA or 無作為化比較試験/TA or 第I相試験/TA or 第II相試験/TA or 第III相試験/TA or 第IV相試験/TA or 非劣性試験/TA or 同等性試験/TA or ランダム割付/TA)	100
#18	(#15 or #16 or #17) not #14	276
#19	#10 not #18	1,118

検索日 2022/10/20

CQ番号	RA CQ25
------	---------



資料C RA CQ25 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		
	CQ10-1	Combe 2021	MTX+FIL	MTX+PBO	AE*	NA	+	+	+	+	+	+	+	Low risk
	CQ10-2	Fleischmann 2019	MTX+UPA	MTX+PBO	AE*	NA	+	+	+	+	+	+	+	Some concerns
	CQ10-3	Genovese 2016	MTX+UPA	MTX+PBO	AE*	NA	+	+	+	+	!	!	!	High risk
	CQ10-4	Keystone 2015	MTX+BAR	MTX+PBO	AE*	NA	+	+	+	+	!	!	!	
	CQ10-5	Kivitz 2017	MTX+PEF	MTX+PBO	AE*	NA	+	+	+	+	!	!	!	D1 Randomisation process
	CQ10-6	Kremer 2012	MTX+TOF	MTX+PBO	AE*	NA	+	+	+	+	!	!	!	D2 Deviations from the intended interventions
	CQ10-7	Li 2020	MTX+BAR	MTX+PBO	AE*	NA	+	+	+	+	+	+	+	D3 Missing outcome data
	CQ10-8	Takeuchi 2019	MTX+PEF	MTX+PBO	AE*	NA	+	+	+	+	!	!	!	D4 Measurement of the outcome
	CQ10-9	Tanaka 2011	MTX+TOF	MTX+PBO	AE*	NA	+	+	+	+	!	!	!	D5 Selection of the reported result
	CQ10-10	Tanaka 2016	MTX+BAR	MTX+PBO	AE*	NA	+	+	+	+	!	!	!	
	CQ10-11	Taylor 2017	MTX+BAR	MTX+PBO	AE*	NA	+	+	+	+	+	+	+	
	CQ10-12	van der Heijde 2013	MTX+TOF	MTX+PBO	AE*	NA	+	+	+	+	!	!	!	
	CQ10-13	van Vollenhoven 2012	MTX+TOF	MTX+PBO	AE*	NA	+	+	+	+	+	+	+	
	CQ10-14	Westhovens 2017	MTX+FIL	MTX+PBO	AE*	NA	+	+	+	+	+	+	+	

*=serious adverse event and serious infection

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

Outcomes used for the recommendation

ACR50 (12w)

13	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	1173/2800 (41.9%)	384/2588 (14.8%)	RR 2.95 (2.46 to 3.53)	289 more per 1,000 (from 217 more to 375 more)	⊕⊕⊕⊕ High	CRITICAL
----	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	-------------------	------------------	----------------------------------	----------------------------------------------------------	--------------	----------

DAS28-CRP remission (12w)

9	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	549/1877 (29.2%)	142/1789 (7.9%)	RR 3.62 (2.91 to 4.49)	208 more per 1,000 (from 152 more to 277 more)	⊕⊕⊕⊕ High	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	------------------	-----------------	----------------------------------	----------------------------------------------------------	--------------	----------

ΔHAQ (12w)

14	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	2767	2560	-	MD 0.31 lower (0.35 lower to 0.28 lower)	⊕⊕⊕⊕ High	CRITICAL
----	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	------	------	---	----------------------------------------------------	--------------	----------

Serious adverse event (12w)

9	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^a	none	32/1075 (3.0%)	17/880 (1.9%)	RR 1.28 (0.69 to 2.39)	5 more per 1,000 (from 6 fewer to 27 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	---------------------------	------	----------------	---------------	----------------------------------	------------------------------------------------------	-------------	----------

Serious infection (12w)

9	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^c	none	11/1075 (1.0%)	1/880 (0.1%)	RR 2.83 (0.80 to 10.06)	2 more per 1,000 (from 0 fewer to 10 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	----------------	--------------	-----------------------------------	------------------------------------------------------	------------------	----------

Outcomes related to the recommendation

ACR20 (12w)

13	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	1897/2800 (67.8%)	980/2588 (37.9%)	RR 1.84 (1.64 to 2.08)	318 more per 1,000 (from 242 more to 409 more)	⊕⊕⊕⊕ High	CRITICAL
----	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	-------------------	------------------	----------------------------------	----------------------------------------------------------	--------------	----------

ACR70 (12w)

14	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	582/2824 (20.6%)	124/2637 (4.7%)	RR 4.32 (3.46 to 5.40)	156 more per 1,000 (from 116 more to 207 more)	⊕⊕⊕⊕ High	CRITICAL
----	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	------------------	-----------------	----------------------------------	----------------------------------------------------------	--------------	----------

DAS28-ESR remission (12w)

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^b	none	47/436 (10.8%)	6/298 (2.0%)	RR 6.15 (2.67 to 14.16)	104 more per 1,000 (from 34 more to 265 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	----------------	--------------	-----------------------------------	---------------------------------------------------------	------------------	----------

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance	
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	MTX+JAKI	MTX+PBO	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)			
VZV (12w)													
9	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^a	none	2/1075 (0.2%)	0.1% ^d	RR 2.88 (0.30 to 27.49) ^e	2 more per 1,000 (from 1 fewer to 26 more)	⊕⊕○○ Low	IMPORTANT	
								0.2% ^d					4 more per 1,000 (from 1 fewer to 53 more)
								0.5% ^d					9 more per 1,000 (from 3 fewer to 132 more)

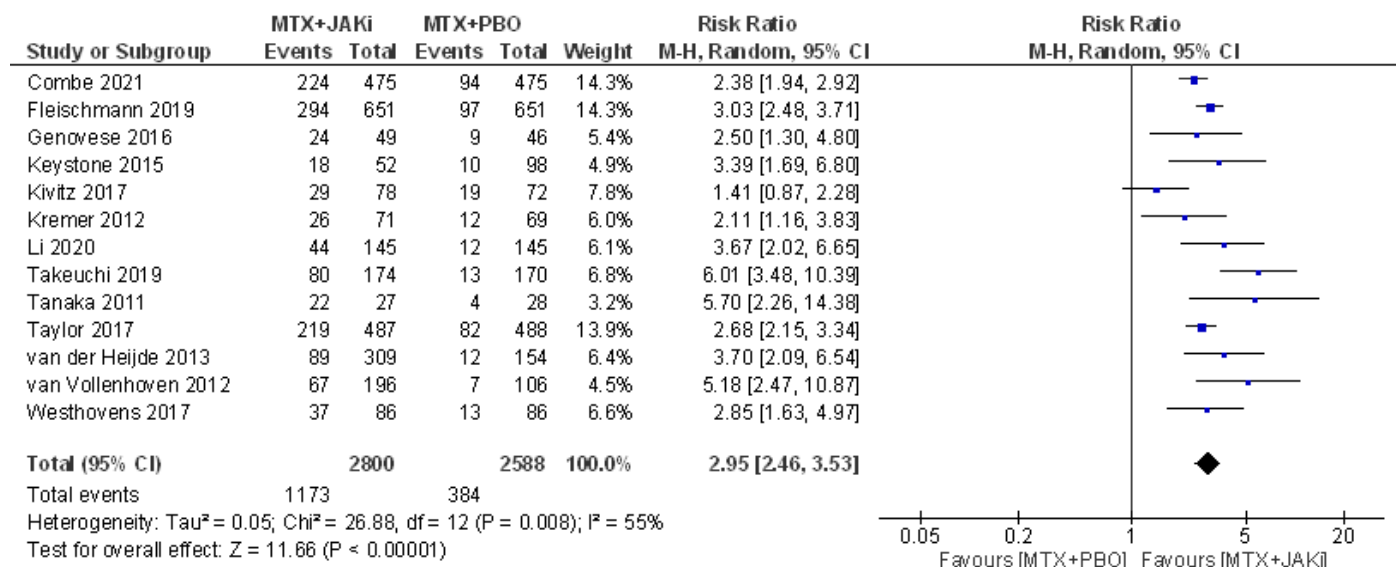
CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio

Explanations

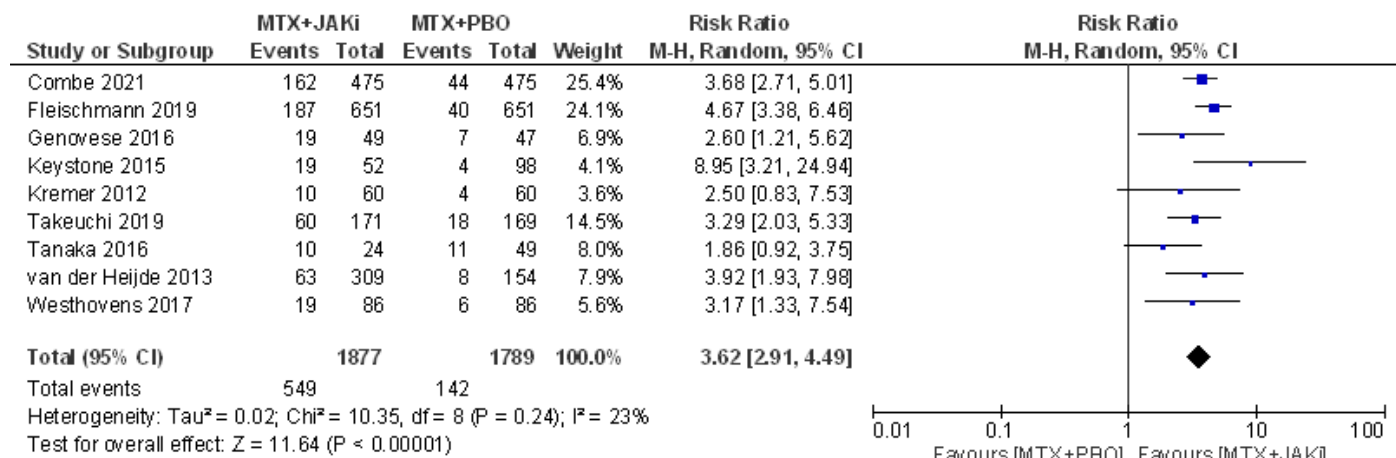
- a. The 95% confidence interval of the risk ratio includes both the decision thresholds of 0.75 and 1.25
- b. The total sample size and the total number of the events are small
- c. The 95% confidence interval of the risk ratio includes the decision threshold of 1.25
- d. Extrapolated from the paper: Yamanaka H, et al. RMD Open 2017;3:e000498
- e. Calculated assuming control event count as 0.5

Outcomes used for the recommendation

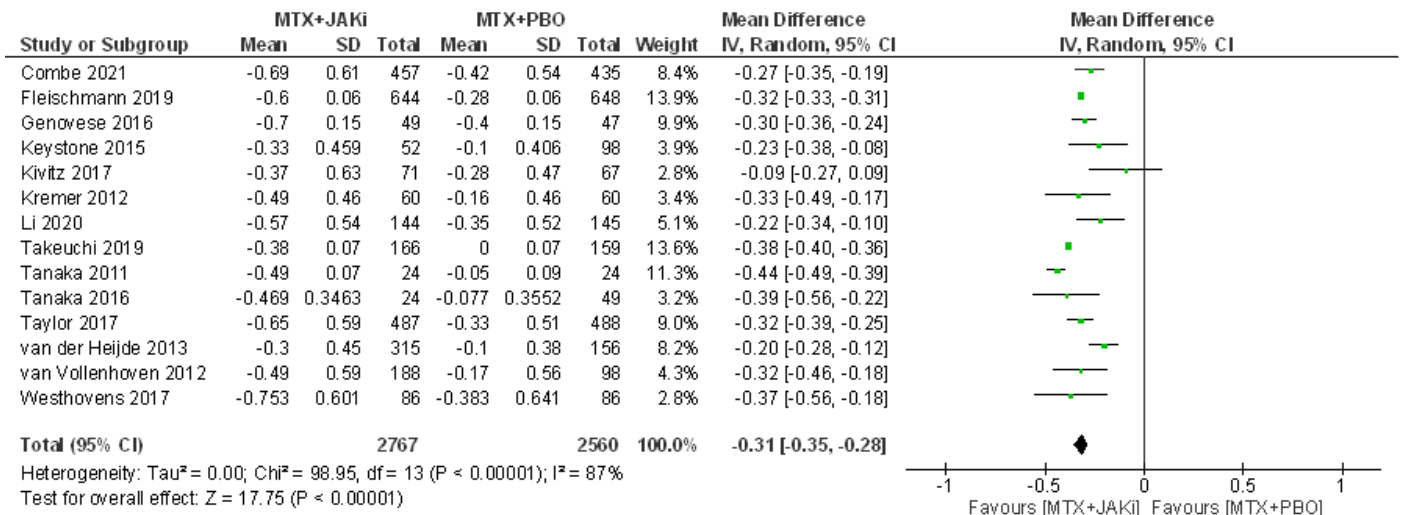
ACR50 (12w)



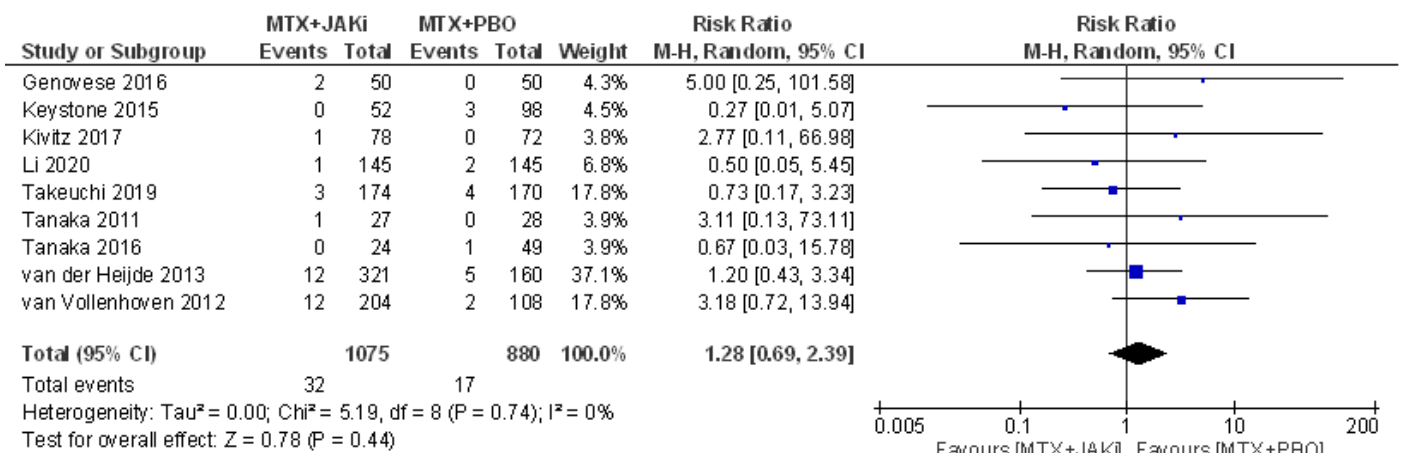
DAS28-CRP remission (12w)



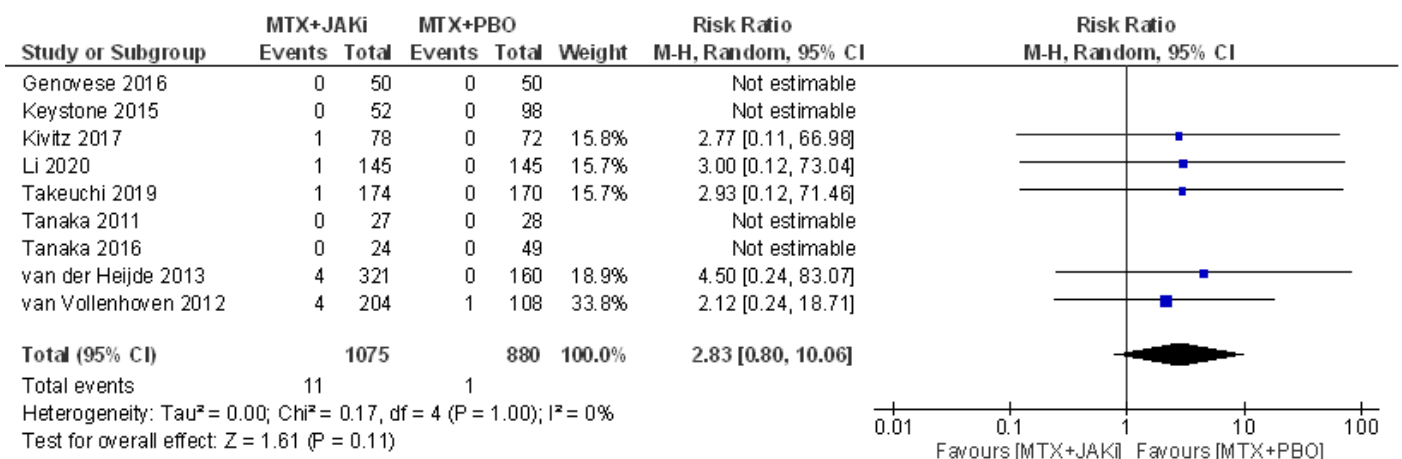
ΔHAQ (12w)



Serious adverse event (12w)

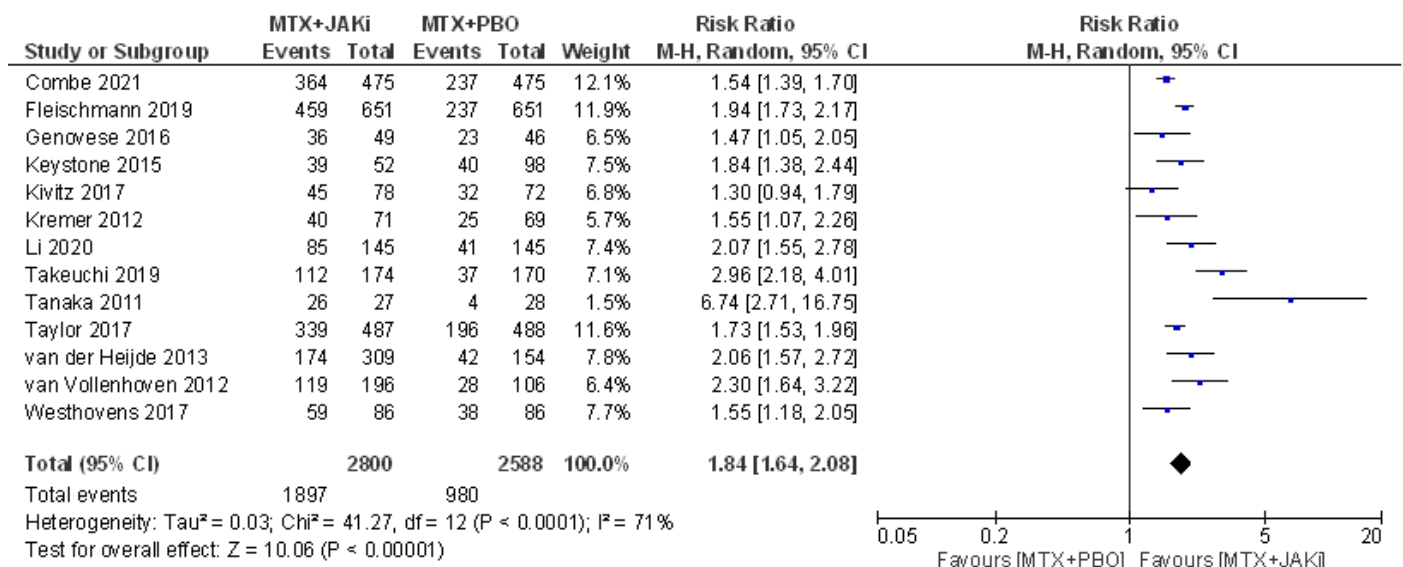


Serious infection (12w)

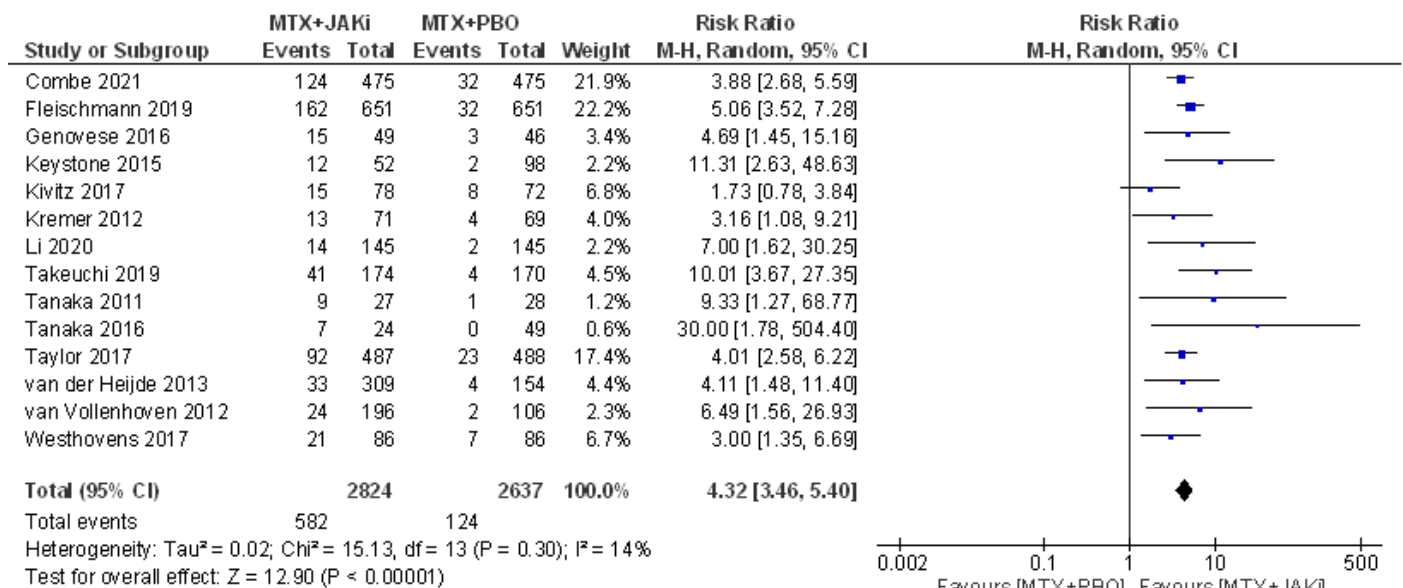


Outcomes related to the recommendation

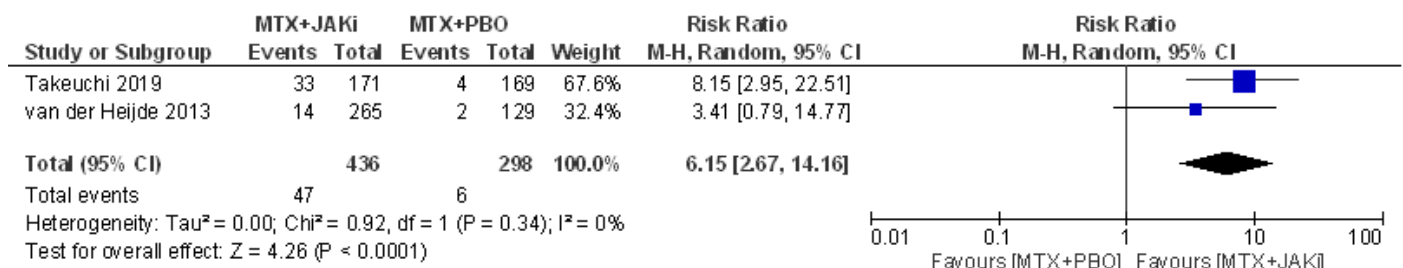
ACR20 (12w)



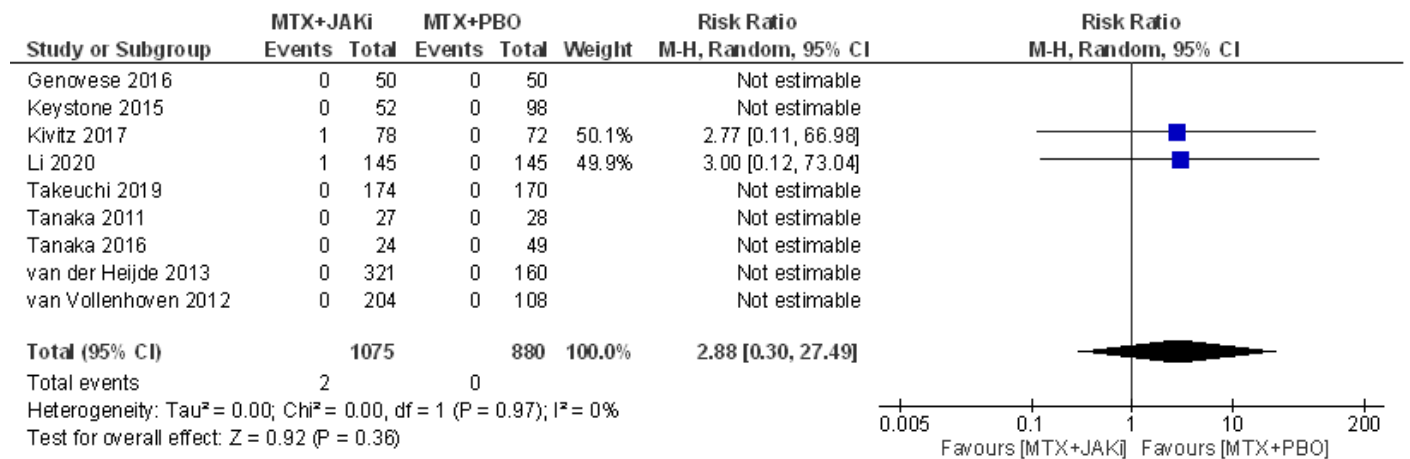
ACR70 (12w)



DAS28-ESR remission (12w)



VZV (12w)



資料 F RA CQ25 Evidence to Decision テーブル

CQ (No.PICO)

RA CQ25 : MTX 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、短期的治療において、MTX と JAK 阻害薬の併用は有用か？

患者 : MTX で効果不十分な RA 患者

介入 : MTX+JAK 阻害薬

対照 : MTX

主要アウトカム (重大) : ACR50、DAS28(CRP)寛解、HAQ 変化量、重篤な有害事象、重篤な感染症

副次アウトカム (重要) : AC20、ACR70、DAS28(ESR)寛解、帯状疱疹

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

基準 1. 問題 この問題は優先事項か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	関節リウマチの現在の標準治療は、まず MTX で治療を開始し、効果不十分な場合に追加治療を検討する[1]。MTX で効果不十分な患者に JAK 阻害薬の追加治療が有用かを検討することは、治療方針決定に重要である。	日本で関節リウマチに承認された JAK 阻害薬は 5 種類で、日本でのみ承認されている JAK 阻害薬もあるが、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 type="radio"/> 中 <input checked="" type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	12 週時の MTX+JAK 阻害薬は、MTX との比較で、 重大なアウトカムとして 1. ACR50 達成率 (12 週時)の絶対効果は 1000 名あたり 290(225~376)名増加、相対効果は RR 2.95 (2.46~3.53) 2. HAQ 変化 (12 週時)の絶対効果は -0.31 (-0.31~ -0.25) 3. DAS28-CRP 寛解達成率 (12 週時)の絶対効果は 1000 名あたり 208 名(152~277)名増加、相対効果として RR 3.62 (2.91~4.49)	

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
<p>○ 大きい</p> <p>● 中</p> <p>○ 小さい</p> <p>○ わずか</p> <p>○ さまざま</p> <p>○ 分からない</p>	<p>12 週時の MTX+JAK 阻害薬は、MTX との比較で、 重大なアウトカムとして、</p> <p>1. 重篤な有害事象 (12 週時)は絶対効果として 1000 名あたり 6 (-6~27) 名増加、相対効果は RR 1.28 (0.69~2.39)増加、</p> <p>2. 重篤感染症 (12 週時)は絶対効果として 1000 名あたり 2 (-1~26)名増加、相対効果として RR 2.83 (0.80~10.06)増加であった。</p> <p>12 週時では好ましくない効果は小さいが、参考となる市販後(全例)調査結果では重篤有害事象が 24 週までに 4.3~4.91%、重篤感染症が 1.9~2.88% (4.87~6.64・人年) であり、総合として好ましくない効果は中と判断した。</p>	<p>JAK 阻害薬である TOF および BAR の、市販後全例調査の結果が適正使用情報として公表されている。本 CQ とは対象が異なる単剤治療も含まれているが、24 週時のデータを参考として呈示する。</p> <p>TOF の市販後全例調査では 24 週時に 6,866 名が安全性解析の対象となった。平均年齢 63.0 歳、女性 5,471 例 (79.7%)。開始後 24 週間の観察で、重篤な有害事象は 4.91% (337/6,866 例)、重篤な感染症は 2.88% (198/6,866 例、発生率 6.64/100 人年)、重篤な帯状疱疹は 0.58% (40/6,866 例)で、非重篤を含めた帯状疱疹は 3.57% (245/6,866 例、発生率 8.25/100 人年)、悪性腫瘍は 0.42% (29/6,866 例、発生率 0.80/100 人年)、心血管イベントは 0.10% (7/6,866 例、発生率 0.23/100 人年)、深部静脈血栓症は 0.06%(4/6,866 例)、肺塞栓症は 0.01% (1/6,866 例)であった。</p> <p>BAR の市販後全例調査では 24 週時に 4731 名が安全性解析の対象となった。平均年齢 63.9 歳、女性 3,799 例 (80.3%)。開始後 24 週間の観察で、重篤な有害事象は 4.3% (203/4,731 例、発生率 13.42/100 人年)、重篤な感染症は 1.9% (90/4,731 例、発生率 4.87/100 人年)、重篤な帯状疱疹は 0.3% (15/4731 例、発生率 0.81/100 人年)で、非重篤を含めた帯状疱疹は 3.1% (146/4,731 例、発生率 7.96/100 人年)、悪性腫瘍は 0.4% (17/4731 例、発生率 0.91/100 人年)、心血管イベントは 0.1%</p>

		(7/4,731 例、発生率 0.38/100 人年)、深部静脈血栓症／肺塞栓症が 0.1% (7/4720 例、発生率 0.38/100 人年)であった。
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 type="radio"/> 非常に低 <input checked="" type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 採用研究なし	重大なアウトカムに関する介入の効果は益が大きく増加、害が中程度に増加で、異なる方向となるため、重大なアウトカムの中でエビデンスレベルの最も低い「低」とした。	
基準 5. 価値観 人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	関節リウマチ診療ガイドライン 2020 作成時に実施したリウマチ友の会を対象としたアンケート結果を参照とした。一般的な患者は関節炎改善と重篤有害事象の両者に価値をおくと考えられ、アウトカムに対する価値観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味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。
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+JAK 阻害薬が優れていると考える。	重大なアウトカムの NNT は ACR50 が 3.4、DAS28-CRP 寛解が 4.8、NNH は重篤有害事象が 166.7、重篤感染症が 500.0 である。 参考となる市販後(全例)調査では重篤有害事象が 24 週までに 4.3~4.91%、重篤感染症が 1.9~2.88% (4.87~6.64/人年) 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、エビデンスはない。	一日常用量 TOF 10mg、BAR 4mg、PEF150mg、UPA 15mg、FIL 200mg として、薬価はそれぞれ 5319.80 円、5274.90 円、4577.80 円、5089.20 円、4893.60 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のか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きな増加 <input checked="" type="radio"/> 中等度の増加 <input type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	経口薬のため、追加に必要な医療資源はない。	加入保険や年齢、収入によって自己負担は異なる。例として 3 割負担の患者で計算すると、個人負担額は 1 か月 30 日、TOF 10mg、BAR 4mg、PEF 150mg、UPA 15mg、FIL 200mg は、それぞれ 47878.20 円、47474.10 円、4120.020 円、4580.28 円、4404.24 円となり、残り 7 割 111715.80 円、110772.90 円、96133.80 円、106873.20 円、102765.60 円は社会保険または国民健康保険負担となる。
基準 9. 容認性 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察

<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	なし	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、JAK 阻害薬+MTX 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。
基準 10. 実行可能性 その介入は実行可能か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	なし	自己負担額が高額であり、安全性管理など提供医療職の知識を必要とするが、MTX+JAK 阻害薬は患者が利用可能な医薬品である。

参考文献

1. Kawahito Y, et al. Drug treatment algorithm and recommendations from the 2020 update of the Japana College of Rheumatology clinical practice guidelines for the management of rheumatoid arthritis-secondary publication. Mod Rheumatol. 2023;33(1):21-35
2. ファイザー株式会社. ゼルヤンツ適正使用情報 Vol.14
3. 日本イーライリリー株式会社. オルミエント適正使用情報 Vol.7

No.	検索式	検索件数
1	"arthritis, rheumatoid"[mh]	122,747
2	(rheumatoid[tiab] OR reumatoid[tiab] OR reumatoid[tiab] OR rheumat*[tiab] OR reumat*[tiab] OR revmat*[tiab]) AND (arthritis[tiab] OR artritis[tiab] OR arthrit*[tiab] OR artrit*[tiab] OR diseases*[tiab] OR condition*[tiab] OR nodule*[tiab])	173,786
3	felty*[tiab] AND syndrome[tiab]	772
4	caplan*[tiab] AND syndrome[tiab]	150
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	208,087
6	"janus kinase inhibitors"[mh] OR "janus kinases"[mh] OR "janus kinase inhibitor*[tiab] OR "JAK inhibitor*[tiab] OR JAK1*[tiab] OR JAK2*[tiab] OR JAK3*[tiab] OR TYK2*[tiab] OR tsDMARD*[tiab] OR "ts DMARD*[tiab] OR "targeted synthetic DMARD*[tiab] OR jakinib*[tiab]	24,266
7	tofacitinib[nm] OR tofacitinib[tiab] OR tasocitinib[tiab] OR Xeljanz[tiab] OR Jakvinus[tiab] OR CP690*[tiab] OR CP-690*[tiab]	2,487
8	baricitinib[nm] OR baricitinib[tiab] OR "baricitinib phosphate"[tiab] OR "baricitinib phosphate salt"[tiab] OR Olumiant[tiab] OR INCB028050[tiab] OR INCB-28050[tiab] OR LY3009104[tiab] OR LY-3009104[tiab]	998
9	peficitinib[nm] OR peficitinib[tiab] OR Smyraf[tiab] OR ASP015K[tiab] OR ASP-015K[tiab] OR AS1940150BR[tiab] OR AS-1940150BR[tiab] OR JKT201A[tiab] OR JKT-201A[tiab]	97
10	upadacitinib[nm] OR upadacitinib[tiab] OR Rinvoq[tiab] OR ABT494[tiab] OR ABT-494[tiab] OR A1293543[tiab] OR A-1293543[tiab]	396
11	filgotinib [nm] OR filgotinib[tiab] OR Jyseleca[tiab] OR GS6034[tiab] OR GS-6034[tiab] OR GLPG0634[tiab] OR GLPG-0634[tiab]	228
12	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	25,804
13	#5 AND #12	2,269
14	("randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "clinical trial"[pt] OR "drug therapy"[sh] OR randomly[tiab] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT ("case reports"[pt] OR "case report*[tiab] OR "case series"[tiab]) NOT ((animals[mh]) NOT (humans[mh]))	4,613,589
15	#13 AND #14	1,467
16	#15 AND 1900/1/1:2022/6/30[dp]	1,407

No.	検索式	検索件数
#1	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees	6,535
#2	(rheumatoid:ti,ab OR reumatoid:ti,ab OR reumatoid: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 diseases*:ti,ab OR condition*:ti,ab OR nodule*:ti,ab)	20,946
#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	21,781
#6	MeSH descriptor: [Janus Kinase Inhibitors] explode all trees	102
#7	MeSH descriptor: [Janus Kinases] explode all trees	159
#8	("janus kinase" NEXT inhibitor*):ti,ab OR ("JAK" NEXT inhibitor*):ti,ab OR JAK1*:ti,ab OR JAK2*:ti,ab OR JAK3*:ti,ab OR TYK2*:ti,ab OR tsDMARD*:ti,ab OR ("ts" NEXT DMARD*):ti,ab OR ("targeted synthetic" NEXT DMARD*):ti,ab OR jakinib*:ti,ab	2,157
#9	tofacitinib:ti,ab OR tasocitinib:ti,ab OR Xeljanz:ti,ab OR Jakvinus:ti,ab OR CP690*:ti,ab OR CP-690*:ti,ab	1,008
#10	baricitinib:ti,ab OR "baricitinib phosphate":ti,ab OR "baricitinib phosphate salt":ti,ab OR Olumiant:ti,ab OR INCB028050:ti,ab OR INCB-28050:ti,ab OR LY3009104:ti,ab OR LY-3009104:ti,ab	573
#11	peficitinib:ti,ab OR Smyraf:ti,ab OR ASP015K:ti,ab OR ASP-015K:ti,ab OR AS1940150BR:ti,ab OR AS-1940150BR:ti,ab OR JKT201A:ti,ab OR JKT-201A:ti,ab	53
#12	upadacitinib:ti,ab OR Rinvoq:ti,ab OR ABT494:ti,ab OR ABT-494:ti,ab OR A1293543:ti,ab OR A-1293543:ti,ab	555
#13	filgotinib:ti,ab OR Jyseleca:ti,ab OR GS6034:ti,ab OR GS-6034:ti,ab OR GLPG0634:ti,ab OR GLPG-0634:ti,ab	310
#14	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	3,085
#15	#5 AND #14	1,272
#16	("randomized controlled trial":pt OR "controlled clinical trial":pt OR "clinical trial":pt OR [mh "drug therapy"] OR randomly:ti,ab OR randomized:ti,ab OR " randomised":ti,ab OR placebo:ti,ab OR trial:ti,ab OR groups:ti,ab) NOT ("case reports":pt OR "case" NEXT report*:ti,ab OR "case series":ti,ab) NOT ([mh animals] NOT [mh humans])	1,542,458
#17	#15 AND #16 with Publication Year from 1900 to 2022, in Trials	1,236

検索日 2022/10/19

No.	検索式	検索件数
1	'rheumatoid arthritis'/exp OR 'rheumatoid arthritis'	267,158
2	(rheumatoid:ti,ab OR reumatoid:ti,ab OR revmatoid:ti,ab OR rheumat*:ti,ab OR reumat*:ti,ab OR revmat*:ti,ab) AND (arthritis:ti,ab OR artrit:ti,ab OR arthrit*:ti,ab OR artrit*:ti,ab OR diseas*:ti,ab OR condition*:ti,ab OR nodule*:ti,ab)	273,177
3	felty*:ti,ab AND syndrome:ti,ab	890
4	caplan*:ti,ab AND syndrome:ti,ab	193
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	346,422
6	'janus kinase inhibitor'/exp OR 'janus kinase inhibitor*:ti,ab OR 'jak inhibitor*:ti,ab OR jak1*:ti,ab OR jak2*:ti,ab OR jak3*:ti,ab OR tyk2*:ti,ab OR tsdmard*:ti,ab OR 'ts dmdard*:ti,ab OR 'targeted synthetic dmdard*:ti,ab OR jakinib*:ti,ab	48,901
7	tofacitinib:tn OR tofacitinib:ti,ab OR tasocitinib:ti,ab OR 'tofacitinib citrate':ti,ab OR xeljanz:ti,ab OR jakvinus:ti,ab OR cp690*:ti,ab OR 'cp 690*:ti,ab	4,881
8	baricitinib:tn OR baricitinib:ti,ab OR 'baricitinib phosphate':ti,ab OR 'baricitinib phosphate salt':ti,ab OR olumiant:ti,ab OR incb028050:ti,ab OR 'incb 28050':ti,ab OR ly3009104:ti,ab OR 'ly 3009104':ti,ab	1,784
9	peficitinib:tn OR peficitinib:ti,ab OR smyraf:ti,ab OR asp015k:ti,ab OR 'asp 015k':ti,ab OR as1940150br:ti,ab OR 'as 1940150br':ti,ab OR jkt201a:ti,ab OR 'jkt 201a':ti,ab	140
10	upadacitinib:tn OR upadacitinib:ti,ab OR rinvoq:ti,ab OR abt494:ti,ab OR 'abt 494':ti,ab OR a1293543:ti,ab OR 'a 1293543':ti,ab	957
11	filgotinib:tn OR filgotinib:ti,ab OR jyseleca:ti,ab OR gs6034:ti,ab OR 'gs 6034':ti,ab OR glpg0634:ti,ab OR 'glpg 0634':ti,ab	538
12	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	74,668
13	#5 AND #12	7,446
14	'randomized controlled trial'/de	732,318
15	'controlled clinical trial'/de	438,142
16	random*:ti,ab,tt	1,840,691
17	'randomization'/de	95,145
18	'intermethod comparison'/de	290,190
19	placebo:ti,ab,tt	348,579
20	compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt	599,218
21	(evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)	2,575,763
22	(open NEXT/1 label):ti,ab,tt	100,580
23	((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt	263,328
24	'double blind procedure'/de	199,930
25	(parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt	30,169
26	crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt	118,792
27	((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt	429,684
28	assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt	459,239
29	(controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt	428,348
30	volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt	273,712
31	'human experiment'/de	596,570
32	trial:ti,tt	377,291
33	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	5,971,444
34	((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt)	2,925
35	'cross - sectional study' NOT ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt)	345,056
36	'case control*:ti,ab,tt AND random*:ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt)	20,243
37	'systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)	223,107
38	nonrandom*:ti,ab,tt NOT random*:ti,ab,tt	18,130
39	'random field*':ti,ab,tt	2,752
40	('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt	1,587
41	review:ab AND review:it NOT trial:ti,tt	1,018,130
42	'we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)	43,885
43	'update review':ab	126
44	(databases NEAR/5 searched):ab	57,821
45	(ratt:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murineti,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	1,175,482
46	'animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)	2,466,595
47	#34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46	4,086,137
48	#33 NOT #47	5,286,004
49	#13 AND #48	2,517
50	#49 AND [1900-2022]/py	2,456

No.	検索式	検索件数
#1	関節リウマチ/TH or 関節リウマチ/TA or "rheumatoid arthritis"/TA	109,548
#2	"Janus Kinase Inhibitors"/TH OR "Janus Kinase"/TA OR JAK/TA OR tsDMARD/TA OR "ts DMARD"/TA OR "targeted synthetic DMARD"/TA OR 標的合成疾患修飾性抗リウマチ薬/TA	5,891
#3	Tofacitinib/TH or トファシチニブ/TA or tofacitinib/TA or tasocitinib/TA or ゼルヤンツ/TA or Xeljanz/TA or Jakvinus/TA	1,083
#4	Baricitinib/TH or バリシチニブ/TA or baricitinib/TA or オルミエント/TA or Olumiant/TA	552
#5	Peficitinib/TH or ペフィシチニブ/TA or peficitinib/TA or スマイラフ/TA or Smyraf/TA	86
#6	Upadacitinib/TH or ウパダシチニブ/TA or upadacitinib/TA or リンヴォック/TA or Rinvoq/TA	180
#7	Filgotinib/TH or フィルゴチニブ/TA or filgotinib/TA or ジセレカ/TA or Jyseleca/TA	120
#8	#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	6,064
#9	#1 and #8	1,394
#10	#9 and DT=1900:2022	1,394
#11	#10 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)	56
#12	#10 and (RD=メタアナリシス,診療ガイドライン)	0
#13	#10 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)	21
#14	#11 or #12 or #13	60
#15	#10 and 介入研究/TH	254
#16	#10 and (RD=ランダム化比較試験)	5
#17	#10 and (介入研究/TA or 臨床試験/TA or ランダム化比較試験/TA or 無作為化比較試験/TA or 第 I 相試験/TA or 第 II 相試験/TA or 第 III 相試験/TA or 第 IV 相試験/TA or 非劣性試験/TA or 同等性試験/TA or ランダム割付/TA)	100
#18	(#15 or #16 or #17) not #14	276

検索日 2022/10/16

No.	検索式	検索件数
1	"arthritis, rheumatoid"[mh]	122,884
2	"(rheumatoid[tiab] OR reumatoid[tiab] OR reumatoid[tiab] OR rheumat*[tiab] OR reumat*[tiab] OR revmat*[tiab]) AND (arthritis[tiab] OR artritis[tiab] OR arthrit*[tiab] OR artrit*[tiab] OR diseases*[tiab] OR condition*[tiab] OR nodule*[tiab])"	174,019
3	felty*[tiab] AND syndrome[tiab]	772
4	caplan*[tiab] AND syndrome[tiab]	150
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	208,359
6	"janus kinase inhibitors"[mh] OR "janus kinases"[mh] OR "janus kinase inhibitor*[tiab] OR "JAK inhibitor*[tiab] OR JAK1*[tiab] OR JAK2*[tiab] OR JAK3*[tiab] OR TYK2*[tiab] OR tsDMARD*[tiab] OR "ts DMARD*[tiab] OR "targeted synthetic DMARD*[tiab] OR jakinib*[tiab]	24,346
7	tofacitinib[nm] OR tofacitinib[tiab] OR tasocitinib[tiab] OR Xeljanz[tiab] OR Jakvinus[tiab] OR CP690*[tiab] OR CP-690*[tiab]	2,508
8	baricitinib[nm] OR baricitinib[tiab] OR "baricitinib phosphate"[tiab] OR "baricitinib phosphate salt"[tiab] OR Olumiant[tiab] OR INCB028050[tiab] OR INCB-28050[tiab] OR LY3009104[tiab] OR LY-3009104[tiab]	1,005
9	peficitinib[nm] OR peficitinib[tiab] OR Smyraf[tiab] OR ASP015K[tiab] OR ASP-015K[tiab] OR AS1940150BR[tiab] OR AS-1940150BR[tiab] OR JKT201A[tiab] OR JKT-201A[tiab]	97
10	upadacitinib[nm] OR upadacitinib[tiab] OR Rinvoq[tiab] OR ABT494[tiab] OR ABT-494[tiab] OR A1293543[tiab] OR A-1293543[tiab]	399
11	filgotinib [nm] OR filgotinib[tiab] OR Jyseleca[tiab] OR GS6034[tiab] OR GS-6034[tiab] OR GLPG0634[tiab] OR GLPG-0634[tiab]	231
12	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	25,900
13	#5 AND #12	2,290
14	("randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "clinical trial"[pt] OR "drug therapy"[sh] OR randomly[tiab] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT ("case reports"[pt] OR "case report*[tiab] OR "case series"[tiab]) NOT ((animals[mh]) NOT (humans[mh]))	4,622,418
15	#13 NOT #14	808
16	#15 AND 1900/1/1:2022/6/30[dp]	755

検索日 2022/10/20

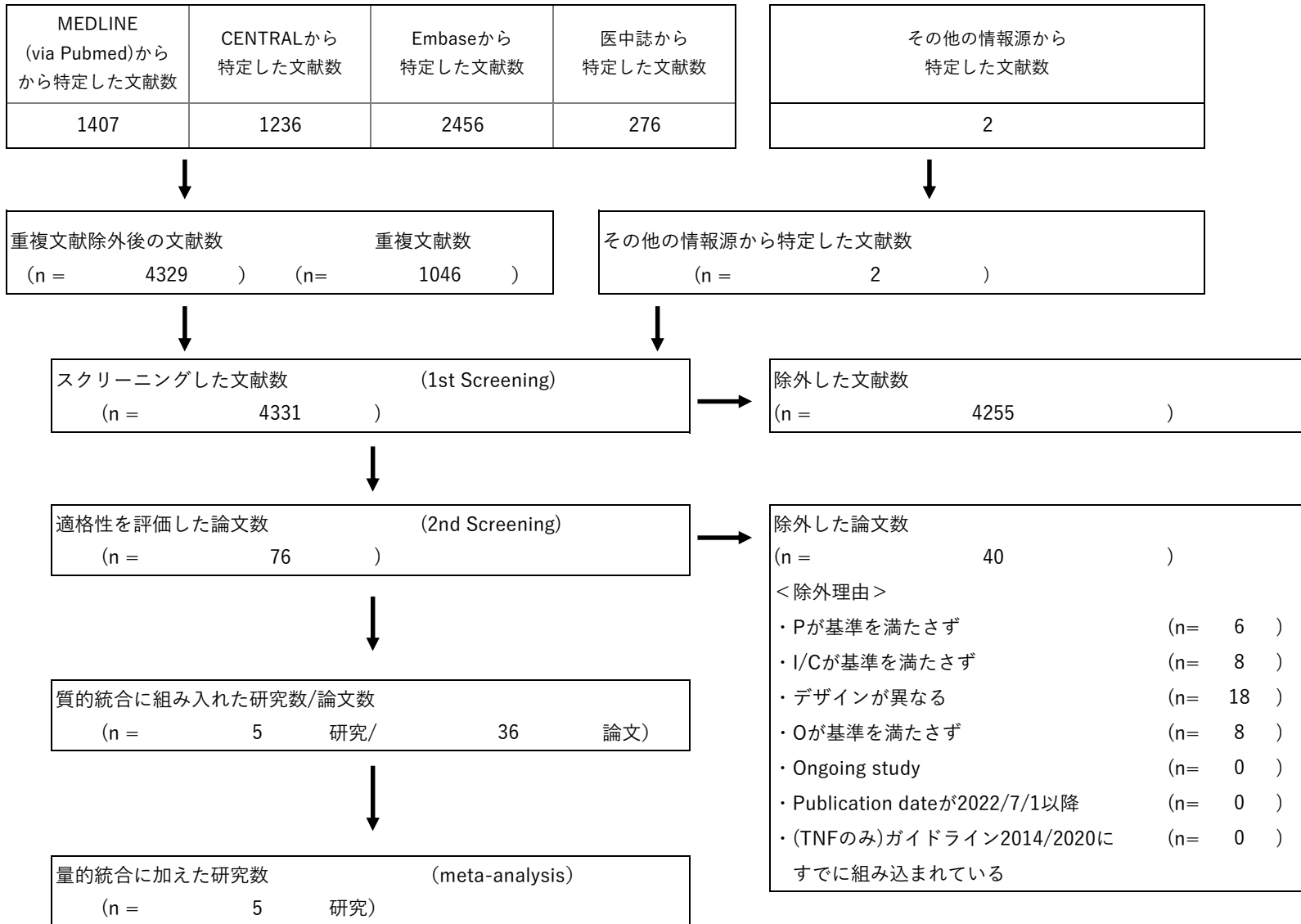
No.	検索式	検索件数
#1	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees	6,535
#2	(rheumatoid:ti,ab OR reumatoid:ti,ab OR reumatoid:ti,ab OR rheumat*:ti,ab OR reumat*:ti,ab OR revmat*:ti,ab) AND (arthritis:ti,ab OR artritis:ti,ab OR arthrit*:ti,ab OR artrit*:ti,ab OR diseases*:ti,ab OR condition*:ti,ab OR nodule*:ti,ab)	20,946
#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	21,781
#6	MeSH descriptor: [Janus Kinase Inhibitors] explode all trees	102
#7	MeSH descriptor: [Janus Kinases] explode all trees	159
#8	("janus kinase" NEXT inhibitor*):ti,ab OR ("JAK" NEXT inhibitor*):ti,ab OR JAK1*:ti,ab OR JAK2*:ti,ab OR JAK3*:ti,ab OR TYK2*:ti,ab OR tsDMARD*:ti,ab OR ("ts" NEXT DMARD*):ti,ab OR ("targeted synthetic" NEXT DMARD*):ti,ab OR jakinib*:ti,ab	2,157
#9	tofacitinib:ti,ab OR tasocitinib:ti,ab OR Xeljanz:ti,ab OR Jakvinus:ti,ab OR CP690*:ti,ab OR CP-690*:ti,ab	1,008
#10	baricitinib:ti,ab OR "baricitinib phosphate":ti,ab OR "baricitinib phosphate salt":ti,ab OR Olumiant:ti,ab OR INCB028050:ti,ab OR INCB-28050:ti,ab OR LY3009104:ti,ab OR LY-3009104:ti,ab	573
#11	peficitinib:ti,ab OR Smyraf:ti,ab OR ASP015K:ti,ab OR ASP-015K:ti,ab OR AS1940150BR:ti,ab OR AS-1940150BR:ti,ab OR JKT201A:ti,ab OR JKT-201A:ti,ab	53
#12	upadacitinib:ti,ab OR Rinvoq:ti,ab OR ABT494:ti,ab OR ABT-494:ti,ab OR A1293543:ti,ab OR A-1293543:ti,ab	555
#13	filgotinib:ti,ab OR Jyseleca:ti,ab OR GS6034:ti,ab OR GS-6034:ti,ab OR GLPG0634:ti,ab OR GLPG-0634:ti,ab	310
#14	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	3,085
#15	#5 AND #14	1,272
#16	("randomized controlled trial":pt OR "controlled clinical trial":pt OR "clinical trial":pt OR [mh "drug therapy"] OR randomly:ti,ab OR randomized:ti,ab OR " randomised":ti,ab OR placebo:ti,ab OR trial:ti,ab OR groups:ti,ab) NOT ("case reports":pt OR "case" NEXT report*:ti,ab OR "case series":ti,ab) NOT ([mh animals] NOT [mh humans])	1,542,457
#17	#15 NOT #16 with Publication Year from 1900 to 2022, in Trials	26

No.	検索式	検索件数
1	'rheumatoid arthritis'/exp OR 'rheumatoid arthritis'	267,158
2	(rheumatoid:ti,ab OR reumatoid:ti,ab OR revmatoid:ti,ab OR rheumat*:ti,ab OR reumat*:ti,ab OR revmat*:ti,ab) AND (arthritis:ti,ab OR artrit:ti,ab OR arthrit*:ti,ab OR artrit*:ti,ab OR diseas*:ti,ab OR condition*:ti,ab OR nodule*:ti,ab)	273,177
3	felty*:ti,ab AND syndrome:ti,ab	890
4	caplan*:ti,ab AND syndrome:ti,ab	193
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	346,422
6	'janus kinase inhibitor'/exp OR 'janus kinase inhibitor*:ti,ab OR 'jak inhibitor*:ti,ab OR jak1*:ti,ab OR jak2*:ti,ab OR jak3*:ti,ab OR tyk2*:ti,ab OR tsdmard*:ti,ab OR 'ts dmdard*:ti,ab OR 'targeted synthetic dmdard*:ti,ab OR jakinib*:ti,ab	48,901
7	tofacitinib:tn OR tofacitinib:ti,ab OR tasocitinib:ti,ab OR 'tofacitinib citrate':ti,ab OR xeljanz:ti,ab OR jakvinus:ti,ab OR cp690*:ti,ab OR 'cp 690*:ti,ab	4,881
8	baricitinib:tn OR baricitinib:ti,ab OR 'baricitinib phosphate':ti,ab OR 'baricitinib phosphate salt':ti,ab OR olumiant:ti,ab OR incb028050:ti,ab OR 'incb 28050':ti,ab OR ly3009104:ti,ab OR 'ly 3009104':ti,ab	1,784
9	peficitinib:tn OR peficitinib:ti,ab OR smyraf:ti,ab OR asp015k:ti,ab OR 'asp 015k':ti,ab OR as1940150br:ti,ab OR 'as 1940150br':ti,ab OR jkt201a:ti,ab OR 'jkt 201a':ti,ab	140
10	upadacitinib:tn OR upadacitinib:ti,ab OR rinvoq:ti,ab OR abt494:ti,ab OR 'abt 494':ti,ab OR a1293543:ti,ab OR 'a 1293543':ti,ab	957
11	filgotinib:tn OR filgotinib:ti,ab OR jyseleca:ti,ab OR gs6034:ti,ab OR 'gs 6034':ti,ab OR glpg0634:ti,ab OR 'glpg 0634':ti,ab	538
12	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	74,668
13	#5 AND #12	7,446
14	'randomized controlled trial'/de	732,318
15	'controlled clinical trial'/de	438,142
16	random*:ti,ab,tt	1,840,691
17	'randomization'/de	95,145
18	'intermethod comparison'/de	290,190
19	placebo:ti,ab,tt	348,579
20	compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt	599,218
21	(evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)	2,575,763
22	(open NEXT/1 label):ti,ab,tt	100,580
23	((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt	263,328
24	'double blind procedure'/de	199,930
25	(parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt	30,169
26	crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt	118,792
27	((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt	429,684
28	assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt	459,239
29	(controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt	428,348
30	volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt	273,712
31	'human experiment'/de	596,570
32	trial:ti,tt	377,291
33	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	5,971,444
34	((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt)	2,925
35	'cross - sectional study' NOT ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt)	345,056
36	'case control*:ti,ab,tt AND random*:ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt)	20,243
37	'systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)	223,107
38	nonrandom*:ti,ab,tt NOT random*:ti,ab,tt	18,130
39	'random field*':ti,ab,tt	2,752
40	('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt	1,587
41	review:ab AND review:it NOT trial:ti,tt	1,018,130
42	'we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)	43,885
43	'update review':ab	126
44	(databases NEAR/5 searched):ab	57,821
45	(ratt:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murineti,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	1,175,482
46	'animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)	2,466,595
47	#34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46	4,086,137
48	#33 NOT #47	5,300,445
49	#13 NOT #48	4,670
50	#49 AND [1900-2022]/py	4,670

No.	検索式	検索件数
#1	関節リウマチ/TH or 関節リウマチ/TA or "rheumatoid arthritis"/TA	109,548
#2	"Janus Kinase Inhibitors"/TH OR "Janus Kinase"/TA OR JAK/TA OR tsDMARD/TA OR "ts DMARD"/TA OR "targeted synthetic DMARD"/TA OR 標的合成疾患修飾性抗リウマチ薬/TA	5,891
#3	Tofacitinib/TH or トファシチニブ/TA or tofacitinib/TA or tasocitinib/TA or ゼルヤンツ/TA or Xeljanz/TA or Jakvinus/TA	1,083
#4	Baricitinib/TH or バリシチニブ/TA or baricitinib/TA or オルミエント/TA or Olumiant/TA	552
#5	Peficitinib/TH or ペフィシチニブ/TA or peficitinib/TA or スマイラフ/TA or Smyraf/TA	86
#6	Upadacitinib/TH or ウパダシチニブ/TA or upadacitinib/TA or リンヴォック/TA or Rinvoq/TA	180
#7	Filgotinib/TH or フィルゴチニブ/TA or filgotinib/TA or ジセレカ/TA or Jyseleca/TA	120
#8	#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	6,064
#9	#1 and #8	1,394
#10	#9 and DT=1900:2022	1,394
#11	#10 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)	56
#12	#10 and (RD=メタアナリシス,診療ガイドライン)	0
#13	#10 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)	21
#14	#11 or #12 or #13	60
#15	#10 and 介入研究/TH	254
#16	#10 and (RD=ランダム化比較試験)	5
#17	#10 and (介入研究/TA or 臨床試験/TA or ランダム化比較試験/TA or 無作為化比較試験/TA or 第 I 相試験/TA or 第 II 相試験/TA or 第 III 相試験/TA or 第 IV 相試験/TA or 非劣性試験/TA or 同等性試験/TA or ランダム割付/TA)	100
#18	(#15 or #16 or #17) not #14	276
#19	#10 not #18	1,118

検索日 2022/10/20

CQ番号	RA CQ26
------	---------



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

Outcomes used for the recommendation

ACR50 (24w)

5	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	1091/2193 (49.7%)	665/1572 (42.3%)	RR 1.16 (1.06 to 1.27)	68 more per 1,000 (from 25 more to 114 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	-------------------	------------------	------------------------	----------------------------------------------	------------------	----------

DAS28-CRP Remission (24w)

4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	771/1989 (38.8%)	415/1368 (30.3%)	RR 1.25 (1.07 to 1.47)	76 more per 1,000 (from 21 more to 143 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	------------------	------------------	------------------------	----------------------------------------------	------------------	----------

ΔHAQ-DI (24w)

4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	1989	1368	-	MD 0.08 lower (0.12 lower to 0.03 lower)	⊕⊕⊕⊕ High	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	------	------	---	------------------------------------------	--------------	----------

ΔmTSS (24w)

3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	1613	982	-	MD 0.01 higher (0.13 lower to 0.14 higher)	⊕⊕⊕⊕ High	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	------	-----	---	--------------------------------------------	--------------	----------

Serious adverse event (24w)

3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^b	none	55/1330 (4.1%)	34/856 (4.0%)	RR 1.04 (0.68 to 1.58)	2 more per 1,000 (from 13 fewer to 23 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	---------------------------	------	----------------	---------------	------------------------	---------------------------------------------	-------------	----------

Serious adverse event (1Y)

4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	120/1542 (7.8%)	72/1245 (5.8%)	RR 1.34 (1.01 to 1.79)	20 more per 1,000 (from 1 more to 46 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	-----------------	----------------	------------------------	--------------------------------------------	------------------	----------

Serious infection (24w)

3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^b	none	22/1330 (1.7%)	15/856 (1.8%)	RR 0.90 (0.46 to 1.76)	2 fewer per 1,000 (from 9 fewer to 13 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	---------------------------	------	----------------	---------------	------------------------	---------------------------------------------	-------------	----------

Serious infection (1Y)

5	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	88/2193 (4.0%)	44/1572 (2.8%)	RR 1.25 (0.87 to 1.78)	7 more per 1,000 (from 4 fewer to 22 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	----------------	----------------	------------------------	--------------------------------------------	------------------	----------

Outcomes related to the recommendation

ACR20 (24w)





5	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	1509/2193 (68.8%)	923/1572 (58.7%)	RR 1.17 (1.05 to 1.30)	100 more per 1,000 (from 29 more to 176 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	-------------------	------------------	------------------------	-----------------------------------------------	------------------	----------

ACR70 (24w)

5	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	664/2193 (30.3%)	337/1572 (21.4%)	RR 1.36 (1.19 to 1.57)	77 more per 1,000 (from 41 more to 122 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	------------------	------------------	------------------------	----------------------------------------------	------------------	----------

DAS28-ESR Remission (24w)

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^b	none	56/580 (9.7%)	60/590 (10.2%)	RR 0.95 (0.68 to 1.34)	5 fewer per 1,000 (from 33 fewer to 35 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	---------------------------	------	---------------	----------------	------------------------	----------------------------------------------	-------------	----------

Certainty assessment							Nº of patients		Effect		Certainty	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	JAKi+MTX	TNFi+MTX	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
MACE (24w)												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^a	none	0/1126 (0.0%)	3/652 (0.5%)	RR 0.15 (0.02 to 1.34)	4 fewer per 1,000 (from 5 fewer to 2 more)	 Low	IMPORTANT
MACE (1Y)												
3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^a	none	10/1338 (0.7%)	8/1041 (0.8%)	RR 0.86 (0.28 to 2.65)	1 fewer per 1,000 (from 6 fewer to 13 more)	 Low	IMPORTANT
VTE (24w)												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^a	none	3/1126 (0.3%)	3/652 (0.5%)	RR 0.52 (0.11 to 2.45)	2 fewer per 1,000 (from 4 fewer to 7 more)	 Low	IMPORTANT
VTE (1Y)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^a	none	1/475 (0.2%)	1/325 (0.3%)	RR 0.68 (0.04 to 10.90)	1 fewer per 1,000 (from 3 fewer to 30 more)	 Low	IMPORTANT

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

Explanations

- The 95% confidence interval of the risk ratio includes the decision threshold of 1.25.
- The 95% confidence interval of the risk ratio includes both the decision thresholds of 0.75 and 1.25.

資料C RA CQ26 バイアスのリスク(ACR50, DAS28-CRP remission)

Intention-to-treat	Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
	1	ORAL Standard 2012	MTX+TOF	MTX+TNFi (ADA)	Composite measures 24w*	NA							Low risk
	2	ORAL Strategy 2017	MTX+TOF	MTX+TNFi (ADA)	Composite measures 25w*	NA							Some concerns
	3	RA-BEAM 2017	MTX+BARI	MTX+TNFi (ADA)	Composite measures 26w*	NA							High risk
	4	SELECT-COMPARE 2019	MTX+UPA	MTX+TNFi (ADA)	Composite measures 27w*	NA							
	5	FINCH-1 2021	MTX+FIL	MTX+TNFi (ADA)	Composite measures 28w*	NA							

*=ACR50 and DAS28-CRP remission

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 CQ26 バイアスのリスク(ΔHAQ-DI)

Intention-to-treat	Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall		
	1	ORAL Strandard 2012	MTX+TOF	MTX+TNFi (ADA)	HAQ-DI 24w	NA	+	+	+	+	+	+	+	+
	2	ORAL Strategy 2017	MTX+TOF	MTX+TNFi (ADA)	HAQ-DI 24w	NA	+	+	+	+	+	+	+	!
	3	RA-BEAM 2017	MTX+BARI	MTX+TNFi (ADA)	HAQ-DI 24w	NA	+	+	+	+	+	+	+	-
	4	SELECT-COMPARE 2019	MTX+UPA	MTX+TNFi (ADA)	HAQ-DI 24w	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

資料C RA CQ26 バイアスのリスク(ΔmTSS)

Intention-to-treat

Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
1	RA-BEAM 2017	MTX+BARI	MTX+TNFi (ADA)	Delta_mTSS 24w	NA	+	+	+	+	+	+
2	SELECT-COMPARE 2019	MTX+UPA	MTX+TNFi (ADA)	Delta_mTSS 24w	NA	+	+	+	+	+	!
3	FINCH-1 2021	MTX+FIL	MTX+TNFi (ADA)	Delta_mTSS 24w	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 CQ26 バイアスのリスク (Serious adverse event , Serious infection)

Intention-to-treat	Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall		
	1	ORAL Strandard 2012	MTX+TOF	MTX+TNFi (ADA)	SAEs and SIEs	NA	+	+	+	+	+	+	+	Low risk
	2	ORAL Strategy 2017	MTX+TOF	MTX+TNFi (ADA)	SAEs and SIEs	NA	+	+	+	+	+	+	!	Some concerns
	3	RA-BEAM 2017	MTX+BARI	MTX+TNFi (ADA)	SAEs and SIEs	NA	+	+	+	+	+	+	-	High risk
	4	SELECT-COMPARE 2019	MTX+UPA	MTX+TNFi (ADA)	SAEs and SIEs	NA	+	+	+	+	+	+		
	5	FINCH-1 2021	MTX+FIL	MTX+TNFi (ADA)	SAEs and SIEs	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

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

Outcomes used for the recommendation

ACR50 (24w)

5	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	1091/2193 (49.7%)	665/1572 (42.3%)	RR 1.16 (1.06 to 1.27)	68 more per 1,000 (from 25 more to 114 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	-------------------	------------------	------------------------	----------------------------------------------	------------------	----------

DAS28-CRP Remission (24w)

4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	771/1989 (38.8%)	415/1368 (30.3%)	RR 1.25 (1.07 to 1.47)	76 more per 1,000 (from 21 more to 143 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	------------------	------------------	------------------------	----------------------------------------------	------------------	----------

ΔHAQ-DI (24w)

4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	1989	1368	-	MD 0.08 lower (0.12 lower to 0.03 lower)	⊕⊕⊕⊕ High	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	------	------	---	------------------------------------------	--------------	----------

ΔmTSS (24w)

3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	1613	982	-	MD 0.01 higher (0.13 lower to 0.14 higher)	⊕⊕⊕⊕ High	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	------	-----	---	--------------------------------------------	--------------	----------

Serious adverse event (24w)

3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^b	none	55/1330 (4.1%)	34/856 (4.0%)	RR 1.04 (0.68 to 1.58)	2 more per 1,000 (from 13 fewer to 23 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	---------------------------	------	----------------	---------------	------------------------	---------------------------------------------	-------------	----------

Serious adverse event (1Y)

4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	120/1542 (7.8%)	72/1245 (5.8%)	RR 1.34 (1.01 to 1.79)	20 more per 1,000 (from 1 more to 46 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	-----------------	----------------	------------------------	--------------------------------------------	------------------	----------

Serious infection (24w)

3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^b	none	22/1330 (1.7%)	15/856 (1.8%)	RR 0.90 (0.46 to 1.76)	2 fewer per 1,000 (from 9 fewer to 13 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	---------------------------	------	----------------	---------------	------------------------	---------------------------------------------	-------------	----------

Serious infection (1Y)

5	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	88/2193 (4.0%)	44/1572 (2.8%)	RR 1.25 (0.87 to 1.78)	7 more per 1,000 (from 4 fewer to 22 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	----------------	----------------	------------------------	--------------------------------------------	------------------	----------

Outcomes related to the recommendation

ACR20 (24w)





5	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	1509/2193 (68.8%)	923/1572 (58.7%)	RR 1.17 (1.05 to 1.30)	100 more per 1,000 (from 29 more to 176 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	-------------------	------------------	------------------------	-----------------------------------------------	------------------	----------

ACR70 (24w)

5	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	664/2193 (30.3%)	337/1572 (21.4%)	RR 1.36 (1.19 to 1.57)	77 more per 1,000 (from 41 more to 122 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	------------------	------------------	------------------------	----------------------------------------------	------------------	----------

DAS28-ESR Remission (24w)

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^b	none	56/580 (9.7%)	60/590 (10.2%)	RR 0.95 (0.68 to 1.34)	5 fewer per 1,000 (from 33 fewer to 35 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	---------------------------	------	---------------	----------------	------------------------	----------------------------------------------	-------------	----------

Certainty assessment							Nº of patients		Effect		Certainty	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	JAKi+MTX	TNFi+MTX	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
MACE (24w)												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^a	none	0/1126 (0.0%)	3/652 (0.5%)	RR 0.15 (0.02 to 1.34)	4 fewer per 1,000 (from 5 fewer to 2 more)	 Low	IMPORTANT
MACE (1Y)												
3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^a	none	10/1338 (0.7%)	8/1041 (0.8%)	RR 0.86 (0.28 to 2.65)	1 fewer per 1,000 (from 6 fewer to 13 more)	 Low	IMPORTANT
VTE (24w)												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^a	none	3/1126 (0.3%)	3/652 (0.5%)	RR 0.52 (0.11 to 2.45)	2 fewer per 1,000 (from 4 fewer to 7 more)	 Low	IMPORTANT
VTE (1Y)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^a	none	1/475 (0.2%)	1/325 (0.3%)	RR 0.68 (0.04 to 10.90)	1 fewer per 1,000 (from 3 fewer to 30 more)	 Low	IMPORTANT

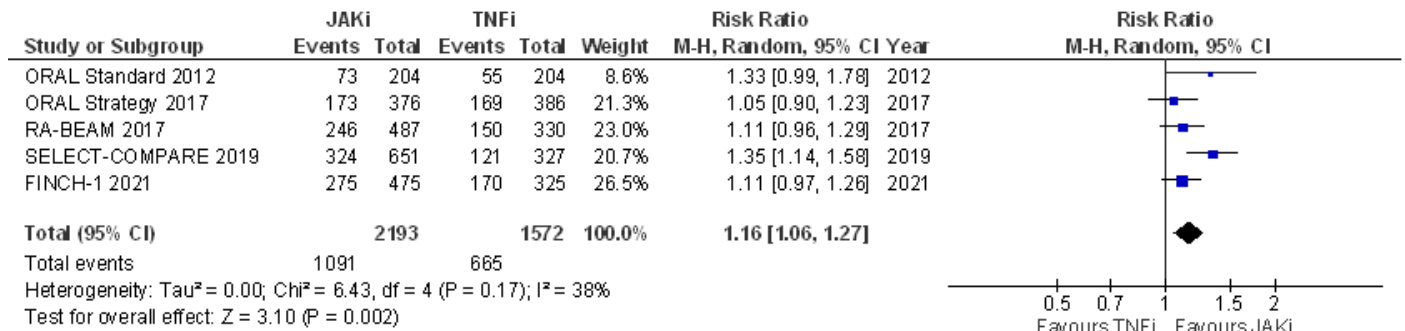
CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio

Explanations

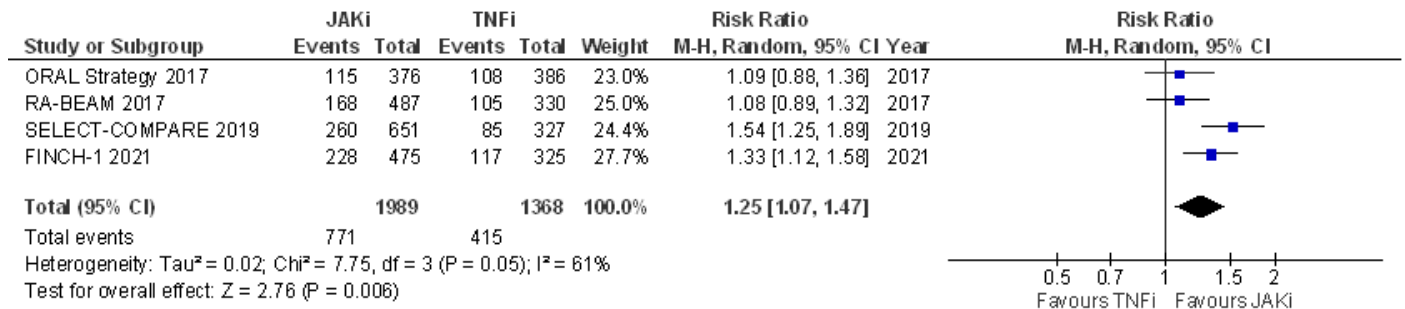
- The 95% confidence interval of the risk ratio includes the decision threshold of 1.25.
- The 95% confidence interval of the risk ratio includes both the decision thresholds of 0.75 and 1.25.

Outcomes used for the recommendation

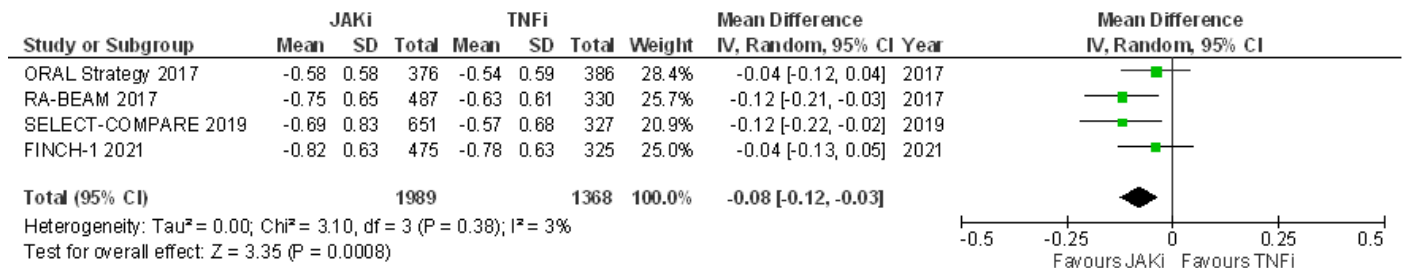
ACR50 (24w)



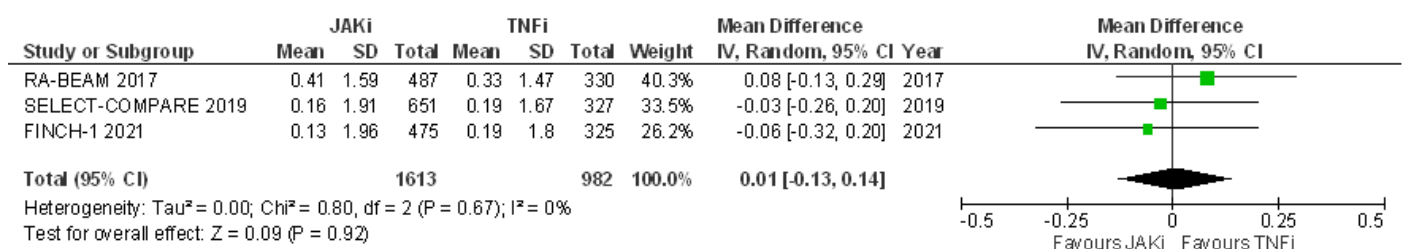
DAS28-CRP Remission (24w)



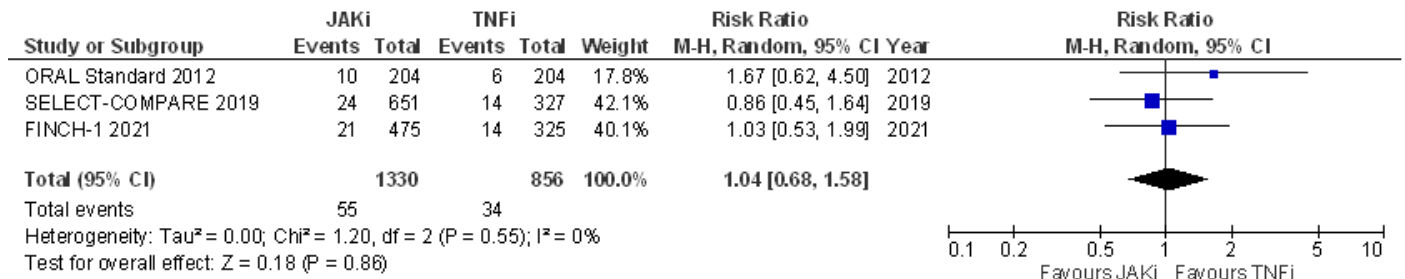
ΔHAQ-DI (24w)



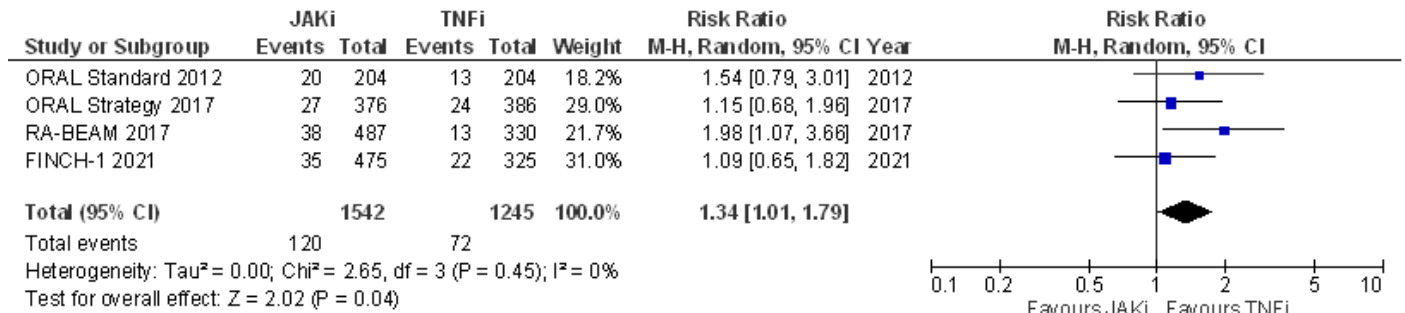
ΔmTSS (24w)



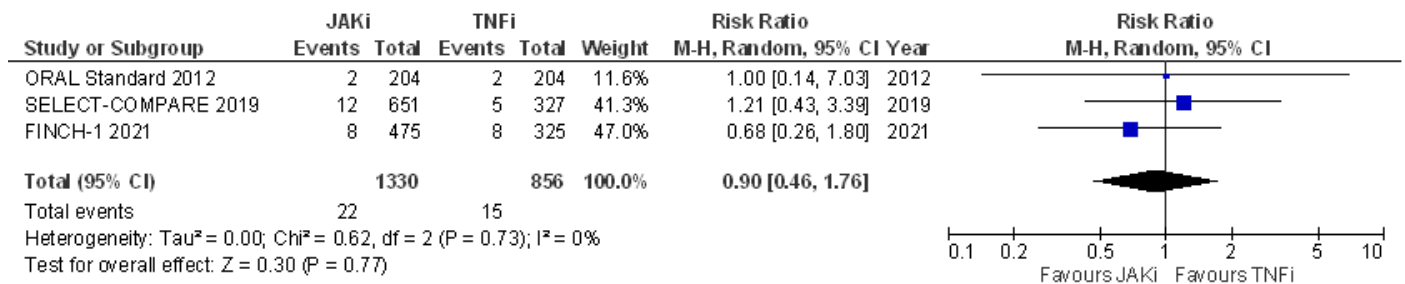
Serious adverse event (24w)



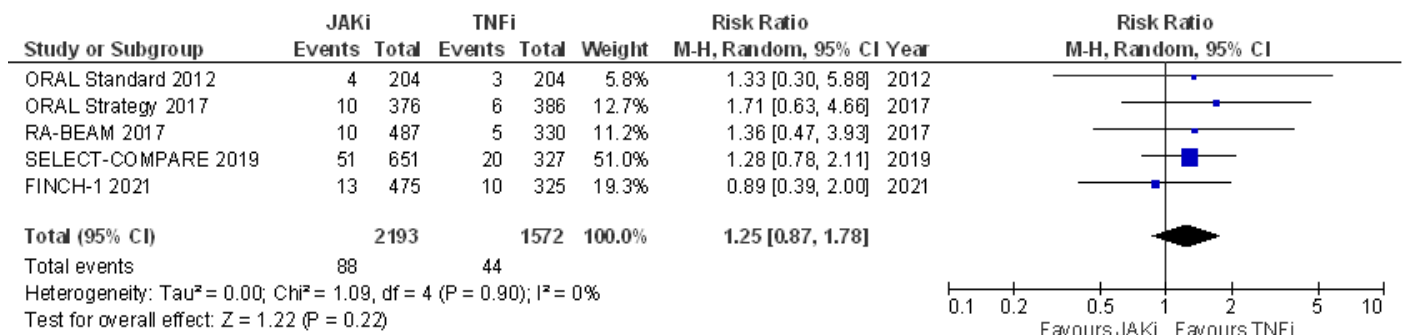
Serious adverse event (1Y)



Serious infection (24w)

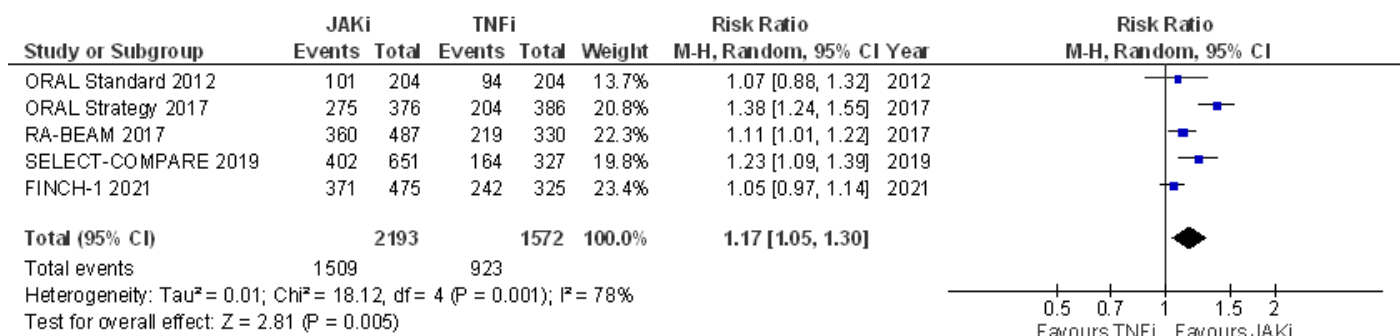


Serious infection (1Y)

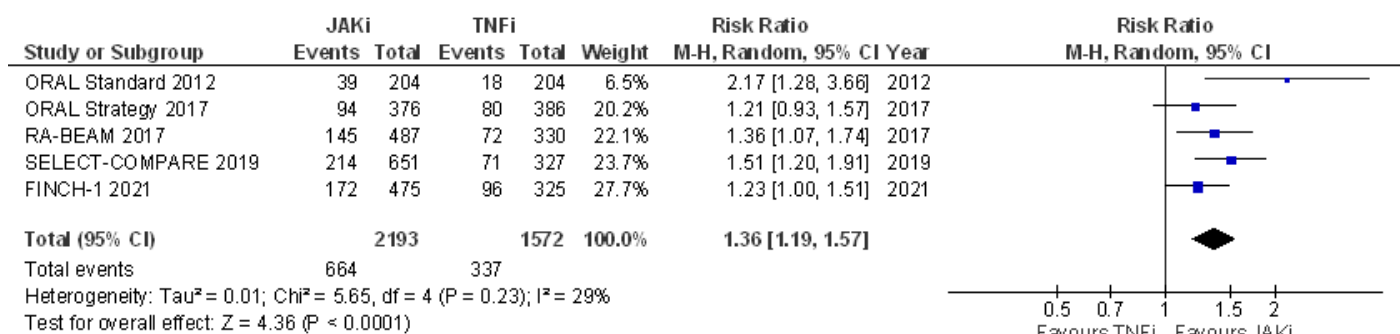


Outcomes related to the recommendation

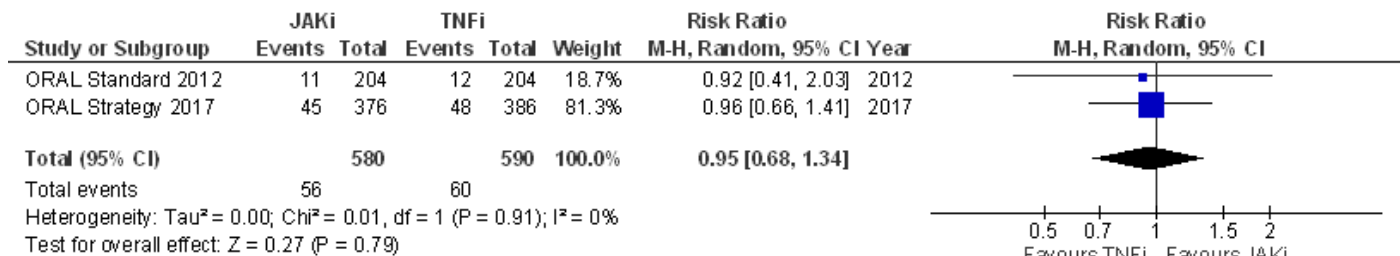
ACR20 (24w)



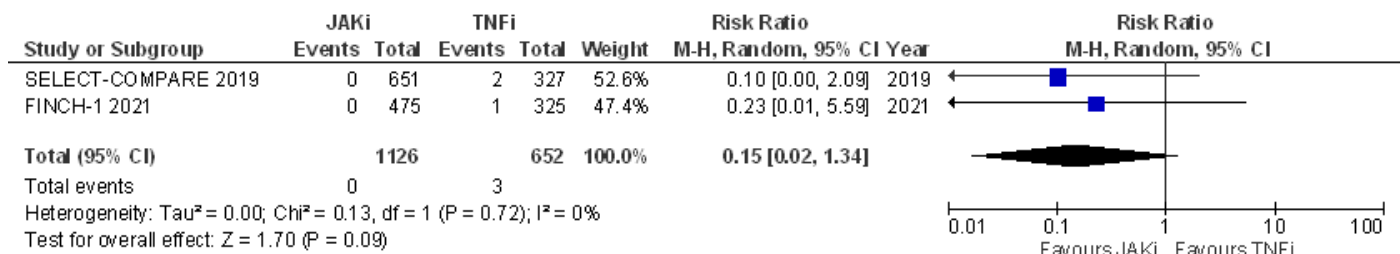
ACR70 (24w)



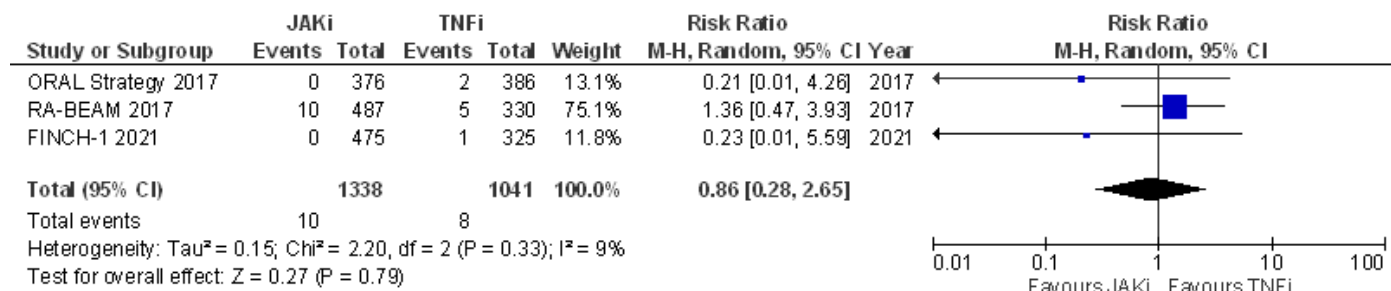
DAS28-ESR Remission (24w)



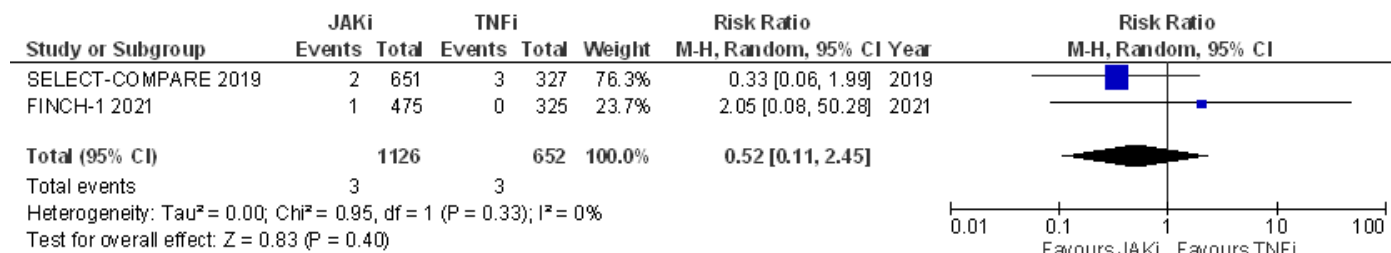
MACE (24w)



MACE (1Y)



VTE (24w)



VTE (1Y)



資料 F RA CQ26 Evidence to Decision テーブル

CQ (No.PICO)

RA CQ26 : MTX 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、短期的治療において、MTX と JAK 阻害薬の併用は、MTX と TNF 阻害薬の併用に比べ有用か？

患者 : MTX で効果不十分な RA 患者

介入 : MTX+JAK 阻害薬

対照 : MTX+TNF 阻害薬

主要アウトカム (重大) : ACR50 (24 週時)、DAS28(CRP)寛解 (24 週時)、HAQ 変化量 (24 週時)、TSS 変化量 (24 週時) 重篤な有害事象 (24 週時 1 年時)、重篤な感染症 (24 週時 1 年時)

副次アウトカム (重要) : ACR20 (24 週時)、ACR70 (24 週時)、DAS28(ESR)寛解 (24 週時)、MACE (24 週時 1 年時)、VTE (24 週時 1 年時)

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

基準 1. 問題 この問題は優先事項か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	関節リウマチの現在の標準治療は、まず MTX で治療を開始し、効果不十分な場合に追加治療を検討する[1]。MTX で効果不十分な患者に生物学的製剤か JAK 阻害薬のいずれの追加治療が有用かを検討することは、この治療強化における薬剤選択決定のために重要である。	日本で関節リウマチに承認された JAK 阻害薬は 5 種類で、診療ガイドライン 2020 作成時点より追加されたエビデンスおよび薬剤があり、再度、検討する必要がある。
基準 2. 望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	24 週時の MTX+JAK 阻害薬は、MTX+TNF 阻害薬との比較で、重大なアウトカムとして <ol style="list-style-type: none"> ACR50 達成割合 (24 週時)の絶対効果は 1000 人あたり 68(25~114)人増加、相対効果は RR 1.16 (1.06~1.27) DAS28-CRP 寛解達成割合 (24 週時)の絶対効果は 1000 人あたり 76(22~143)人増加、相対効果は RR 1.25 (1.07~1.47) 	

	<p>3. HAQ 変化 (24 週時)の絶対効果の平均差は、-0.08 ($-0.12 \sim -0.03$)</p> <p>4. TSS 変化 (24 週時)の絶対効果の平均差は、0.01 ($-0.13 \sim 0.14$)</p>	
<p>基準 3. 望ましくない効果 予期される望ましくない効果はどの程度のものか？</p>		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<p><input type="radio"/> 大きい</p> <p><input type="radio"/> 中</p> <p><input checked="" type="radio"/> 小さい</p> <p><input type="radio"/> わずか</p> <p><input type="radio"/> さまざま</p> <p><input type="radio"/> 分からない</p>	<p>24 週時の MTX+JAK 阻害薬は、MTX+TNF 阻害薬との比較で、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)は絶対効果として 1000 人あたり 1 ($-13 \sim 23$) 人増加、相対効果は RR 1.04 (0.68~1.58)、 重篤な感染症 (24 週時)は絶対効果として 1000 人あたり 2 ($-10 \sim 13$) 人減少、相対効果として RR 0.90 (0.46~1.76)であった。 <p>1 年時の MTX+JAK 阻害薬は、MTX+TNF 阻害薬との比較で、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 (1 年時)は絶対効果として 1000 人あたり 19(0~46) 人増加、相対効果は RR 1.34 (1.01~1.79)、 重篤な感染症 (1 年時)は絶対効果として 1000 人あたり 7 ($-4 \sim 22$) 人増加、相対効果として RR 1.25 (0.87~1.78)であった。 <p>24 週時までの望ましくない効果はさまざまだが、1 年時においては、その差は大きくなる傾向がある。参考となる市販後全例調査結果では重篤な有害事象が 24 週までに 4.29~4.91%、重篤な感染症が 1.90~2.88% (4.87~6.64/100 人年) であり、治療継続期間とともに望ましくない効果は、増加する可能性がある。本 CQ は MTX+JAK 阻害薬と MTX+TNF 阻害薬の比較であることを踏まえ、総合的に判断して、24 週から 1 年と限られた治療継続期間における予想される望ましくない効果は小とした。</p>	<p>JAK 阻害薬である TOF および BAR の、市販後全例調査の結果が適正使用情報として公表されている。本 CQ とは対象が異なる単剤治療も含まれているが、24 週時のデータを参考として呈示する。</p> <p>TOF の市販後全例調査では[2]、24 週時に 6,866 名が安全性解析の対象となった。平均年齢 63.0 歳、女性 5,471 例 (79.7%)。開始後 24 週間の観察で、重篤な有害事象は 4.91% (337/6,866 例)、重篤な感染症は 2.88% (198/6,866 例、発生率 6.64/100 人年)、重篤な帯状疱疹は 0.58% (40/6,866 例)で、非重篤を含めた帯状疱疹は 3.57% (245/6,866 例、発生率 8.25/100 人年)、悪性腫瘍は 0.42% (29/6,866 例、発生率 0.80/100 人年)、心血管イベントは 0.10% (7/6,866 例、発生率 0.23/100 人年)、深部静脈血栓症は 0.06%(4/6,866 例)、肺塞栓症は 0.01% (1/6,866 例)であった。</p> <p>BAR の市販後全例調査では[3]、24 週時に 4731 名が安全性解析の対象となった。平均年齢 63.9 歳、女性 3,799 例 (80.3%)。開始後 24 週間の観察で、重篤な有害事象は 4.29% (203/4,731 例、発生率 13.42/100 人年)、重篤な感染症は 1.90% (90/4,731 例、発生率 4.87/100 人年)、</p>

	<p>MACE、VTE については、MTX+JAK 阻害薬と、MTX+TNF 阻害薬で、発生頻度も少なく、比較は困難である。</p>	<p>重篤な帯状疱疹は 0.32% (15/4731 例、発生率 0.81/100 人年)で、非重篤を含めた帯状疱疹は 3.09% (146/4,731 例、発生率 7.96/100 人年)、悪性腫瘍は 0.36% (17/4731 例、発生率 0.91/100 人年)、心血管イベントは 0.15% (7/4,731 例、発生率 0.38/100 人年)、深部静脈血栓症/肺塞栓症が 0.15% (7/4731 例、発生率 0.38/100 人年)であった。</p> <p>本邦のレセプトデータベース研究では、入院感染症の発症リスクは、生物学的製剤と JAK 阻害薬 (TOF) とで大きな差がないとの報告がある[4]。</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
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> 非常に低 <input checked="" 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は益が小さく増加、害も小さく増加で、異なる方向となるため、重大なアウトカムの中でエビデンスレベルの最も低い「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する。『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"> ○ 比較対照が優れている ○ 比較対照がおそらく優れている ● 介入も比較対照もいずれも支持しない ○ おそらく介入が優れている ○ 介入が優れている ○ さまざま ○ 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同等で、患者ごとに、望ましい効果と望ましくない効果のバランスを考慮して判断する。</p>	<p>重大なアウトカムの NNT は、24 週時で、ACR50 が 14.7、DAS28-CRP 寛解が 13.2、NNH は、24 週時で、重篤な有害事象が 1000、重篤な感染症が 500 である。また、1 年時では、重篤な有害事象が 52.6、重篤な感染症が 142.9 である。</p> <p>参考となる市販後全例調査では重篤な有害事象が 24 週までに 4.29~4.91%、重篤な感染症が 1.90~2.88% (4.87~6.64/人年) である。</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"> ○ 比較対照の費用対効果がよい ○ 比較対照の費用対効果がおそらくよい ○ 介入も比較対照もいずれも支持しない ○ 介入の費用対効果がおそらくよい ○ 介入の費用対効果がよい ○ さまざま ● 採用研究なし 	<p>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>	<p>一日常用量 TOF10mg、BAR 4mg、PEF150mg、UPA 15mg、FIL200mg として、薬価はそれぞれ 5319.80 円、5274.90 円、4577.80 円、5089.20 円、4893.60 円である (2023 年 4 月現在)。</p> <p>IFX100mg、IFX BS 100mg の薬価は、それぞれ 60233.00 円、24994.00 円である (先発品の 41.5%) 。</p> <p>ETN 25mg シリンジ、ETN 25mg ペン、ETN 50mg シリンジ、ETN 50mg ペン、ETN BS 25mg シリンジ、ETN BS 25mg ペン、ETN BS 50mg シリンジ、ETN BS 50mg ペンの薬価は、それぞれ 10860.00 円、10450.00 円、22140.00 円、20417.00 円、6678.00 円、6422.00 円、12722.00 円、12421.00 円である (先発品の 57.5%~61.5%) 。</p> <p>ADA 40mg シリンジ、ADA 40mg ペン、ADABS 40mg シリンジ、ADABS 40mg ペンの薬価は、それぞれ 52931.00</p>

		円、51022.00 円、29267.00 円、27884.00 円である（先発品の 54.7%～55.3%）。(2023 年 4 月現在)。
基準 8. 必要資源量 資源利用はどの程度大きいか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きな増加 <input checked="" type="radio"/> 中等度の増加 <input type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	なし	<p>加入保険や年齢、収入によって自己負担は異なる。</p> <p>JAK 阻害薬については、経口薬のため、追加に必要な医療資源はない。薬剤費自体は、JAK 阻害薬が、TNF 阻害薬を上回る。一方、TNF 阻害薬については、在宅自己注射指導のための時間、および、導入初期加算、管理料、点滴のための時間、外来化学療法加算などの費用が生じる。皮下注射のための余分な通院を要する場合もある。例として 3 割負担の患者で計算すると、個人負担額は 1 か月 30 日、TOF10mg、BAR 4mg、PEF 150mg、UPA 15mg、FIL 200mg は、それぞれ 47878.20 円、47474.10 円、4120.02 円、4580.28 円、4404.24 円となり、残り 7 割 111715.80 円、110772.90 円、96133.80 円、106873.20 円、102765.60 円は社会保険または国民健康保険負担となる。</p> <p>TNF 阻害薬については、</p> <p>例として、IFX では、体重 50kg で 3mg/kg、6mg/kg、10mg/kg で投与した場合、3 割負担の患者で計算すると、個人負担額は、それぞれ 1 か月あたり 18069.90 円、27104.85 円、45174.75 円、IFX BS では、それぞれ 1 か月あたり 7498.20 円、11247.30 円、18745.50 円である。</p> <p>ETN や ETN BS 25mg を週 2 回、50mg を週 1 回で投与した場合、3 割負担の患者で計算すると、個人負担額は、ETN 25mg シリンジ、ETN 25mg ペン、ETN 50mg シリンジ、ETN 50mg ペン、ETN BS 25mg シリンジ、ETN BS</p>

		<p>25mg ペン、ETN BS 50mg シリンジ、ETN BS 50mg ペンの1か月あたりにかかる費用はそれぞれ、26064.00円、25080.00円、26568.00円、24500.40円、16027.20円、15412.80円、15266.40円、14905.20円である。</p> <p>ADA や ADA BS 40mg を2週間に1回投与した場合、3割負担の患者で計算すると、個人負担額は、ADA 40mg シリンジ、ADA 40mg ペン、ADA BS 40mg シリンジ、ADA BS 40mg ペンの1か月あたりにかかる費用はそれぞれ、31758.60円、30613.20円、17560.20円、16730.40円である。</p> <p>(2023年4月現在)。</p> <p>一回あたり、在宅自己注射指導管理料は650点(3割負担で1950円) 導入初期加算は当初3か月 580点(3割負担で1740円)</p> <p>外来化学療法加算は、370点(3割負担で1110円)</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
<p><input type="radio"/> いいえ</p> <p><input type="radio"/> おそらく、いいえ</p> <p><input checked="" type="radio"/> おそらく、はい</p> <p><input type="radio"/> はい</p> <p><input type="radio"/> さまざま</p> <p><input type="radio"/> 分からない</p>	<p>なし</p>	<p>患者の自己負担額は高額であるものの、望ましい効果と望ましくない効果のバランスからは、MTX+JAK 阻害薬、MTX+TNF 阻害薬はともに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。</p> <p>薬剤費の安い薬剤による治療は、患者の自己負担額は安価となり、さらに社会的な負担も軽減されることことから、患者および臨床医にとって、また社会的な観点からもおそらく妥当な選択肢と考える。</p> <p>生物学的製剤、JAK 阻害薬それぞれの製造販売者は競合する。</p>

基準 10. 実行可能性 その介入は実行可能か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input 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	差はあるものの、どちらの薬剤も自己負担額は高額であり、安全性管理など提供医療職の知識を必要とするが、MTX+TNF 阻害薬、MTX+JAK 阻害薬はともに患者が利用可能な医薬品である。

参考文献

1. 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
2. ファイザー株式会社. ゼルヤンツ適正使用情報 Vol.14
3. 日本イーライリリー株式会社. オルミエント適正使用情報 Vol.7
4. Harigai M, et al. Risk of hospitalized infections in older elderly patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab or other biological/targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: Evaluation of data from a Japanese claims database. Mod Rheumatol. 2023. doi: 10.1093/mr/road031.

No.	検索式	検索件数
1	"arthritis, rheumatoid"[mh]	122,747
2	(rheumatoid[tiab] OR reumatoid[tiab] OR reumatoid[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])	173,786
3	felty*[tiab] AND syndrome[tiab]	772
4	caplan*[tiab] AND syndrome[tiab]	150
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	208,087
6	"janus kinase inhibitors"[mh] OR "janus kinases"[mh] OR "janus kinase inhibitor*"[tiab] OR "JAK inhibitor*"[tiab] OR JAK1*[tiab] OR JAK2*[tiab] OR JAK3*[tiab] OR TYK2*[tiab] OR tsDMARD*[tiab] OR "ts DMARD*"[tiab] OR "targeted synthetic DMARD*"[tiab] OR jakinib*[tiab]	24,266
7	tofacitinib[nm] OR tofacitinib[tiab] OR tasocitinib[tiab] OR Xeljanz[tiab] OR Jakvinus[tiab] OR CP690*[tiab] OR CP-690*[tiab]	2,487
8	baricitinib[nm] OR baricitinib[tiab] OR "baricitinib phosphate"[tiab] OR "baricitinib phosphate salt"[tiab] OR Olumiant[tiab] OR INCB028050[tiab] OR INCB-28050[tiab] OR LY3009104[tiab] OR LY-3009104[tiab]	998
9	peficitinib[nm] OR peficitinib[tiab] OR Smyraf[tiab] OR ASP015K[tiab] OR ASP-015K[tiab] OR AS1940150BR[tiab] OR AS-1940150BR[tiab] OR JKT201A[tiab] OR JKT-201A[tiab]	97
10	upadacitinib[nm] OR upadacitinib[tiab] OR Rinvoq[tiab] OR ABT494[tiab] OR ABT-494[tiab] OR A1293543[tiab] OR A-1293543[tiab]	396
11	filgotinib [nm] OR filgotinib[tiab] OR Jyseleca[tiab] OR GS6034[tiab] OR GS-6034[tiab] OR GLPG0634[tiab] OR GLPG-0634[tiab]	228
12	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	25,804
13	#5 AND #12	2,269
14	("randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "clinical trial"[pt] OR "drug therapy"[sh] OR randomly[tiab] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT ("case reports"[pt] OR "case report*"[tiab] OR "case series"[tiab]) NOT ((animals[mh]) NOT (humans[mh]))	4,613,589
15	#13 AND #14	1,467
16	#15 AND 1900/1/1:2022/6/30[dp]	1,407

検索日 2022/9/20

No.	検索式	検索件数
#1	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees	6,535
#2	(rheumatoid:ti,ab OR reumatoid:ti,ab OR reumatoid:ti,ab OR rheumat*:ti,ab OR reumat*:ti,ab OR revmat*:ti,ab) AND (arthritis:ti,ab OR artrit:ti,ab OR arthrit*:ti,ab OR artrit*:ti,ab OR diseas*:ti,ab OR condition*:ti,ab OR nodule*:ti,ab)	20,946
#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	21,781
#6	MeSH descriptor: [Janus Kinase Inhibitors] explode all trees	102
#7	MeSH descriptor: [Janus Kinases] explode all trees	159
#8	("janus kinase" NEXT inhibitor*):ti,ab OR ("JAK" NEXT inhibitor*):ti,ab OR JAK1*:ti,ab OR JAK2*:ti,ab OR JAK3*:ti,ab OR TYK2*:ti,ab OR tsDMARD*:ti,ab OR ("ts" NEXT DMARD*):ti,ab OR ("targeted synthetic" NEXT DMARD*):ti,ab OR jakinib*:ti,ab	2,157
#9	tofacitinib:ti,ab OR tasocitinib:ti,ab OR Xeljanz:ti,ab OR Jakvinus:ti,ab OR CP690*:ti,ab OR CP-690*:ti,ab	1,008
#10	baricitinib:ti,ab OR "baricitinib phosphate":ti,ab OR "baricitinib phosphate salt":ti,ab OR Olumiant:ti,ab OR INCB028050:ti,ab OR INCB-28050:ti,ab OR LY3009104:ti,ab OR LY-3009104:ti,ab	573
#11	peficitinib:ti,ab OR Smyraf:ti,ab OR ASP015K:ti,ab OR ASP-015K:ti,ab OR AS1940150BR:ti,ab OR AS-1940150BR:ti,ab OR JKT201A:ti,ab OR JKT-201A:ti,ab	53
#12	upadacitinib:ti,ab OR Rinvoq:ti,ab OR ABT494:ti,ab OR ABT-494:ti,ab OR A1293543:ti,ab OR A-1293543:ti,ab	555
#13	filgotinib:ti,ab OR Jyseleca:ti,ab OR GS6034:ti,ab OR GS-6034:ti,ab OR GLPG0634:ti,ab OR GLPG-0634:ti,ab	310
#14	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	3,085
#15	#5 AND #14	1,272
#16	("randomized controlled trial":pt OR "controlled clinical trial":pt OR "clinical trial":pt OR [mh "drug therapy"] OR randomly:ti,ab OR randomized:ti,ab OR " randomised":ti,ab OR placebo:ti,ab OR trial:ti,ab OR groups:ti,ab) NOT ("case reports":pt OR "case" NEXT report*:ti,ab OR "case series":ti,ab) NOT ([mh animals] NOT [mh humans])	1,542,458
#17	#15 AND #16 with Publication Year from 1900 to 2022, in Trials	1,236

検索日 2022/10/19

No.	検索式	検索件数
1	'rheumatoid arthritis'/exp OR 'rheumatoid arthritis'	267,158
2	(rheumatoid:ti,ab OR reumatoid:ti,ab OR revmatoid:ti,ab OR rheumat*:ti,ab OR reumat*:ti,ab OR revmat*:ti,ab) AND (arthritis:ti,ab OR artrit:ti,ab OR arthrit*:ti,ab OR artrit*:ti,ab OR diseas*:ti,ab OR condition*:ti,ab OR nodule*:ti,ab)	273,177
3	felty*:ti,ab AND syndrome:ti,ab	890
4	caplan*:ti,ab AND syndrome:ti,ab	193
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	346,422
6	'janus kinase inhibitor'/exp OR 'janus kinase inhibitor*:ti,ab OR 'jak inhibitor*:ti,ab OR jak1*:ti,ab OR jak2*:ti,ab OR jak3*:ti,ab OR tyk2*:ti,ab OR tsdmard*:ti,ab OR 'ts dmdard*:ti,ab OR 'targeted synthetic dmdard*:ti,ab OR jakinib*:ti,ab	48,901
7	tofacitinib:tn OR tofacitinib:ti,ab OR tasocitinib:ti,ab OR 'tofacitinib citrate':ti,ab OR xeljanz:ti,ab OR jakvinus:ti,ab OR cp690*:ti,ab OR 'cp 690*:ti,ab	4,881
8	baricitinib:tn OR baricitinib:ti,ab OR 'baricitinib phosphate':ti,ab OR 'baricitinib phosphate salt':ti,ab OR olumiant:ti,ab OR incb028050:ti,ab OR 'incb 28050':ti,ab OR ly3009104:ti,ab OR 'ly 3009104':ti,ab	1,784
9	peficitinib:tn OR peficitinib:ti,ab OR smyraf:ti,ab OR asp015k:ti,ab OR 'asp 015k':ti,ab OR as1940150br:ti,ab OR 'as 1940150br':ti,ab OR jkt201a:ti,ab OR 'jkt 201a':ti,ab	140
10	upadacitinib:tn OR upadacitinib:ti,ab OR rinvoq:ti,ab OR abt494:ti,ab OR 'abt 494':ti,ab OR a1293543:ti,ab OR 'a 1293543':ti,ab	957
11	filgotinib:tn OR filgotinib:ti,ab OR jyseleca:ti,ab OR gs6034:ti,ab OR 'gs 6034':ti,ab OR glpg0634:ti,ab OR 'glpg 0634':ti,ab	538
12	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	74,668
13	#5 AND #12	7,446
14	'randomized controlled trial'/de	732,318
15	'controlled clinical trial'/de	438,142
16	random*:ti,ab,tt	1,840,691
17	'randomization'/de	95,145
18	'intermethod comparison'/de	290,190
19	placebo:ti,ab,tt	348,579
20	compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt	599,218
21	(evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)	2,575,763
22	(open NEXT/1 label):ti,ab,tt	100,580
23	((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt	263,328
24	'double blind procedure'/de	199,930
25	(parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt	30,169
26	crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt	118,792
27	((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt	429,684
28	assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt	459,239
29	(controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt	428,348
30	volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt	273,712
31	'human experiment'/de	596,570
32	trial:ti,tt	377,291
33	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	5,971,444
34	((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt)	2,925
35	'cross - sectional study' NOT ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt)	345,056
36	'case control*:ti,ab,tt AND random*:ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt)	20,243
37	'systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)	223,107
38	nonrandom*:ti,ab,tt NOT random*:ti,ab,tt	18,130
39	'random field*:ti,ab,tt	2,752
40	('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt	1,587
41	review:ab AND review:it NOT trial:ti,tt	1,018,130
42	'we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)	43,885
43	'update review':ab	126
44	(databases NEAR/5 searched):ab	57,821
45	(ratt:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murineti,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	1,175,482
46	'animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)	2,466,595
47	#34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46	4,086,137
48	#33 NOT #47	5,286,004
49	#13 AND #48	2,517
50	#49 AND [1900-2022]/py	2,456

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	109,548
#2	"Janus Kinase Inhibitors"/TH OR "Janus Kinase"/TA OR JAK/TA OR tsDMARD/TA OR "tsDMARD"/TA OR "targeted synthetic DMARD"/TA OR 標的合成疾患修飾性抗リウマチ薬/TA	5,891
#3	Tofacitinib/TH or トファシチニブ/TA or tofacitinib/TA or tasocitinib/TA or ゼルヤンツ/TA or Xeljanz/TA or Jakvinus/TA	1,083
#4	Baricitinib/TH or バリシチニブ/TA or baricitinib/TA or オルミエント/TA or Olumiant/TA	552
#5	Peficitinib/TH or ペフィシチニブ/TA or peficitinib/TA or スマイラフ/TA or Smyraf/TA	86
#6	Upadacitinib/TH or ウパダシチニブ/TA or upadacitinib/TA or リンヴォック/TA or Rinvoq/TA	180
#7	Filgotinib/TH or フィルゴチニブ/TA or filgotinib/TA or ジセレカ/TA or Jyseleca/TA	120
#8	#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	6,064
#9	#1 and #8	1,394
#10	#9 and DT=1900:2022	1,394
#11	#10 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)	56
#12	#10 and (RD=メタアナリシス,診療ガイドライン)	0
#13	#10 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)	21
#14	#11 or #12 or #13	60
#15	#10 and 介入研究/TH	254
#16	#10 and (RD=ランダム化比較試験)	5
#17	#10 and (介入研究/TA or 臨床試験/TA or ランダム化比較試験/TA or 無作為化比較試験/TA or 第I相試験/TA or 第II相試験/TA or 第III相試験/TA or 第IV相試験/TA or 非劣性試験/TA or 同等性試験/TA or ランダム割付/TA)	100
#18	(#15 or #16 or #17) not #14	276

検索日 2022/10/16

No.	検索式	検索件数
1	"arthritis, rheumatoid"[mh]	122,884
2	"(rheumatoid[tiab] OR reumatoid[tiab] OR reumatoid[tiab] OR rheumat*[tiab] OR reumat*[tiab] OR revmat*[tiab]) AND (arthritis[tiab] OR artrit[tiab] OR arthrit*[tiab] OR artrit*[tiab] OR diseas*[tiab] OR condition*[tiab] OR nodule*[tiab])"	174,019
3	felty*[tiab] AND syndrome[tiab]	772
4	caplan*[tiab] AND syndrome[tiab]	150
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	208,359
6	"janus kinase inhibitors"[mh] OR "janus kinases"[mh] OR "janus kinase inhibitor*"[tiab] OR "JAK inhibitor*"[tiab] OR JAK1*[tiab] OR JAK2*[tiab] OR JAK3*[tiab] OR TYK2*[tiab] OR tsDMARD*[tiab] OR "ts DMARD*"[tiab] OR "targeted synthetic DMARD*"[tiab] OR jakinib*[tiab]	24,346
7	tofacitinib[nm] OR tofacitinib[tiab] OR tasocitinib[tiab] OR Xeljanz[tiab] OR Jakvinus[tiab] OR CP690*[tiab] OR CP-690*[tiab]	2,508
8	baricitinib[nm] OR baricitinib[tiab] OR "baricitinib phosphate"[tiab] OR "baricitinib phosphate salt"[tiab] OR Olumiant[tiab] OR INCB028050[tiab] OR INCB-28050[tiab] OR LY3009104[tiab] OR LY-3009104[tiab]	1,005
9	peficitinib[nm] OR peficitinib[tiab] OR Smyraf[tiab] OR ASP015K[tiab] OR ASP-015K[tiab] OR AS1940150BR[tiab] OR AS-1940150BR[tiab] OR JKT201A[tiab] OR JKT-201A[tiab]	97
10	upadacitinib[nm] OR upadacitinib[tiab] OR Rinvoq[tiab] OR ABT494[tiab] OR ABT-494[tiab] OR A1293543[tiab] OR A-1293543[tiab]	399
11	filgotinib [nm] OR filgotinib[tiab] OR Jyseleca[tiab] OR GS6034[tiab] OR GS-6034[tiab] OR GLPG0634[tiab] OR GLPG-0634[tiab]	231
12	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	25,900
13	#5 AND #12	2,290
14	("randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "clinical trial"[pt] OR "drug therapy"[sh] OR randomly[tiab] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT ("case reports"[pt] OR "case report*"[tiab] OR "case series"[tiab]) NOT ((animals[mh]) NOT (humans[mh]))	4,622,418
15	#13 NOT #14	808
16	#15 AND 1900/1/1:2022/6/30[dp]	755

検索日 2022/10/20

No.	検索式	検索件数
#1	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees	6,535
#2	(rheumatoid:ti,ab OR reumatoid:ti,ab OR reumatoid:ti,ab OR rheumat*:ti,ab OR reumat*:ti,ab OR revmat*:ti,ab) AND (arthritis:ti,ab OR artrit:ti,ab OR arthrit*:ti,ab OR artrit*:ti,ab OR diseas*:ti,ab OR condition*:ti,ab OR nodule*:ti,ab)	20,946
#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	21,781
#6	MeSH descriptor: [Janus Kinase Inhibitors] explode all trees	102
#7	MeSH descriptor: [Janus Kinases] explode all trees	159
#8	("janus kinase" NEXT inhibitor*):ti,ab OR ("JAK" NEXT inhibitor*):ti,ab OR JAK1*:ti,ab OR JAK2*:ti,ab OR JAK3*:ti,ab OR TYK2*:ti,ab OR tsDMARD*:ti,ab OR ("ts" NEXT DMARD*):ti,ab OR ("targeted synthetic" NEXT DMARD*):ti,ab OR jakinib*:ti,ab	2,157
#9	tofacitinib:ti,ab OR tasocitinib:ti,ab OR Xeljanz:ti,ab OR Jakvinus:ti,ab OR CP690*:ti,ab OR CP-690*:ti,ab	1,008
#10	baricitinib:ti,ab OR "baricitinib phosphate":ti,ab OR "baricitinib phosphate salt":ti,ab OR Olumiant:ti,ab OR INCB028050:ti,ab OR INCB-28050:ti,ab OR LY3009104:ti,ab OR LY-3009104:ti,ab	573
#11	peficitinib:ti,ab OR Smyraf:ti,ab OR ASP015K:ti,ab OR ASP-015K:ti,ab OR AS1940150BR:ti,ab OR AS-1940150BR:ti,ab OR JKT201A:ti,ab OR JKT-201A:ti,ab	53
#12	upadacitinib:ti,ab OR Rinvoq:ti,ab OR ABT494:ti,ab OR ABT-494:ti,ab OR A1293543:ti,ab OR A-1293543:ti,ab	555
#13	filgotinib:ti,ab OR Jyseleca:ti,ab OR GS6034:ti,ab OR GS-6034:ti,ab OR GLPG0634:ti,ab OR GLPG-0634:ti,ab	310
#14	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	3,085
#15	#5 AND #14	1,272
#16	("randomized controlled trial":pt OR "controlled clinical trial":pt OR "clinical trial":pt OR [mh "drug therapy"] OR randomly:ti,ab OR randomized:ti,ab OR " randomised":ti,ab OR placebo:ti,ab OR trial:ti,ab OR groups:ti,ab) NOT ("case reports":pt OR "case" NEXT report*:ti,ab OR "case series":ti,ab) NOT ([mh animals] NOT [mh humans])	1,542,457
#17	#15 NOT #16 with Publication Year from 1900 to 2022, in Trials	26

検索日 2022/10/20

No.	検索式	検索件数
1	'rheumatoid arthritis'/exp OR 'rheumatoid arthritis'	267,158
2	(rheumatoid:ti,ab OR reumatoid:ti,ab OR revmatoid:ti,ab OR rheumat*:ti,ab OR reumat*:ti,ab OR revmat*:ti,ab) AND (arthritis:ti,ab OR artrit:ti,ab OR arthrit*:ti,ab OR artrit*:ti,ab OR diseas*:ti,ab OR condition*:ti,ab OR nodule*:ti,ab)	273,177
3	felty*:ti,ab AND syndrome:ti,ab	890
4	caplan*:ti,ab AND syndrome:ti,ab	193
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	346,422
6	'janus kinase inhibitor'/exp OR 'janus kinase inhibitor*:ti,ab OR 'jak inhibitor*:ti,ab OR jak1*:ti,ab OR jak2*:ti,ab OR jak3*:ti,ab OR tyk2*:ti,ab OR tsdmard*:ti,ab OR 'ts dmdard*:ti,ab OR 'targeted synthetic dmdard*:ti,ab OR jakinib*:ti,ab	48,901
7	tofacitinib:tn OR tofacitinib:ti,ab OR tasocitinib:ti,ab OR 'tofacitinib citrate':ti,ab OR xeljanz:ti,ab OR jakvinus:ti,ab OR cp690*:ti,ab OR 'cp 690*:ti,ab	4,881
8	baricitinib:tn OR baricitinib:ti,ab OR 'baricitinib phosphate':ti,ab OR 'baricitinib phosphate salt':ti,ab OR olumiant:ti,ab OR incb028050:ti,ab OR 'incb 28050':ti,ab OR ly3009104:ti,ab OR 'ly 3009104':ti,ab	1,784
9	peficitinib:tn OR peficitinib:ti,ab OR smyraf:ti,ab OR asp015k:ti,ab OR 'asp 015k':ti,ab OR as1940150br:ti,ab OR 'as 1940150br':ti,ab OR jkt201a:ti,ab OR 'jkt 201a':ti,ab	140
10	upadacitinib:tn OR upadacitinib:ti,ab OR rinvoq:ti,ab OR abt494:ti,ab OR 'abt 494':ti,ab OR a1293543:ti,ab OR 'a 1293543':ti,ab	957
11	filgotinib:tn OR filgotinib:ti,ab OR jyseleca:ti,ab OR gs6034:ti,ab OR 'gs 6034':ti,ab OR glpg0634:ti,ab OR 'glpg 0634':ti,ab	538
12	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	74,668
13	#5 AND #12	7,446
14	'randomized controlled trial'/de	732,318
15	'controlled clinical trial'/de	438,142
16	random*:ti,ab,tt	1,840,691
17	'randomization'/de	95,145
18	'intermethod comparison'/de	290,190
19	placebo:ti,ab,tt	348,579
20	compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt	599,218
21	(evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)	2,575,763
22	(open NEXT/1 label):ti,ab,tt	100,580
23	((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt	263,328
24	'double blind procedure'/de	199,930
25	(parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt	30,169
26	crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt	118,792
27	((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt	429,684
28	assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt	459,239
29	(controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt	428,348
30	volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt	273,712
31	'human experiment'/de	596,570
32	trial:ti,tt	377,291
33	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	5,971,444
34	((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt)	2,925
35	'cross - sectional study' NOT ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt)	345,056
36	'case control*:ti,ab,tt AND random*:ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt)	20,243
37	'systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)	223,107
38	nonrandom*:ti,ab,tt NOT random*:ti,ab,tt	18,130
39	'random field*:ti,ab,tt	2,752
40	('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt	1,587
41	review:ab AND review:it NOT trial:ti,tt	1,018,130
42	'we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)	43,885
43	'update review':ab	126
44	(databases NEAR/5 searched):ab	57,821
45	(ratt:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murineti,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	1,175,482
46	'animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)	2,466,595
47	#34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46	4,086,137
48	#33 NOT #47	5,300,445
49	#13 NOT #48	4,670
50	#49 AND [1900-2022]/py	4,670

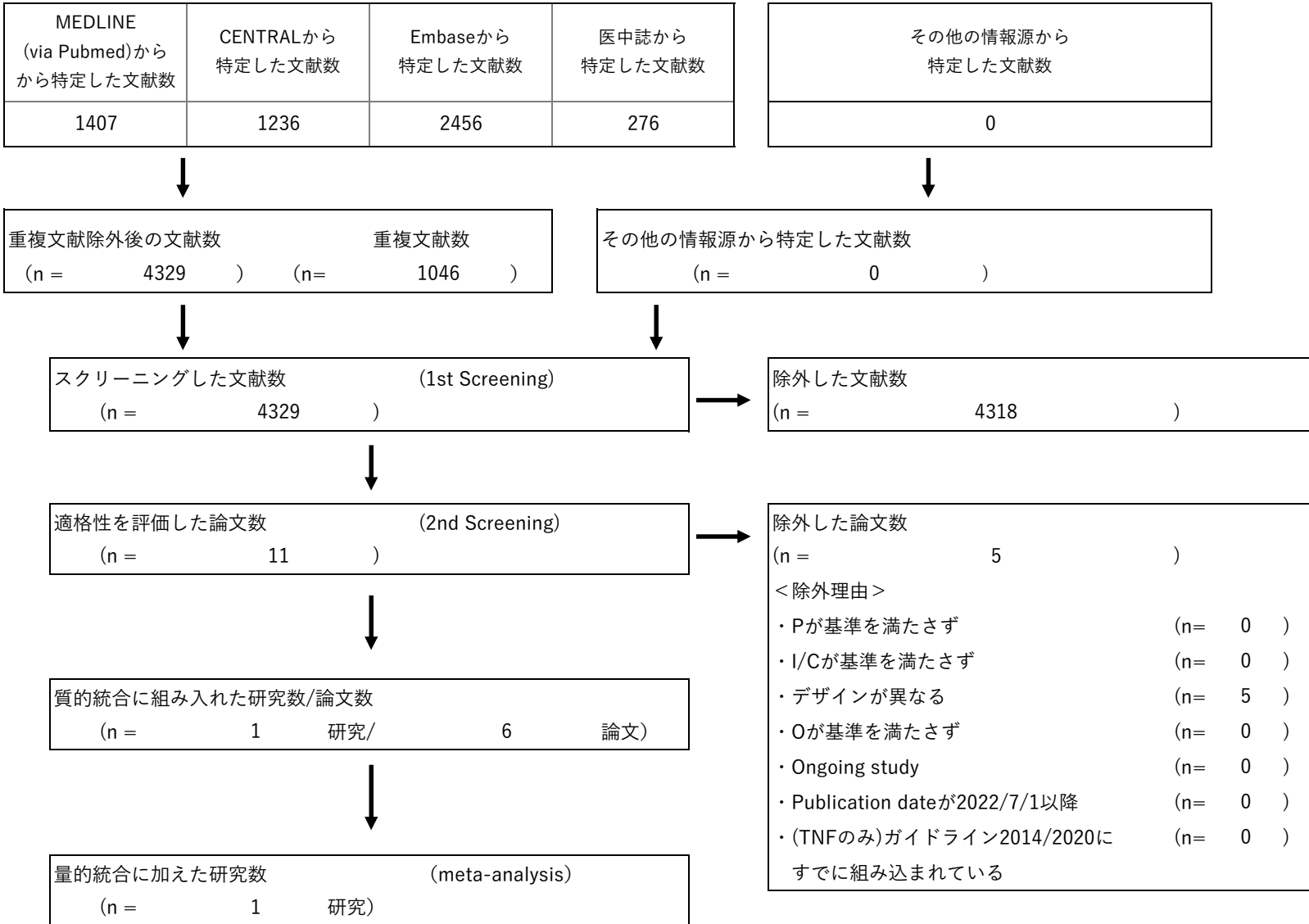
資料A RA CQ27 文献検索式 (not RCT) (医中誌)

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	109,548
#2	"Janus Kinase Inhibitors"/TH OR "Janus Kinase"/TA OR JAK/TA OR tsDMARD/TA OR "tsDMARD"/TA OR "targeted synthetic DMARD"/TA OR 標的合成疾患修飾性抗リウマチ薬/TA	5,891
#3	Tofacitinib/TH or トファシチニブ/TA or tofacitinib/TA or tasocitinib/TA or ゼルヤンツ/TA or Xeljanz/TA or Jakvinus/TA	1,083
#4	Baricitinib/TH or バリシチニブ/TA or baricitinib/TA or オルミエント/TA or Olumiant/TA	552
#5	Peficitinib/TH or ペフィシチニブ/TA or peficitinib/TA or スマイラフ/TA or Smyraf/TA	86
#6	Upadacitinib/TH or ウパダシチニブ/TA or upadacitinib/TA or リンヴォック/TA or Rinvoq/TA	180
#7	Filgotinib/TH or フィルゴチニブ/TA or filgotinib/TA or ジセレカ/TA or Jyseleca/TA	120
#8	#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	6,064
#9	#1 and #8	1,394
#10	#9 and DT=1900:2022	1,394
#11	#10 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)	56
#12	#10 and (RD=メタアナリシス,診療ガイドライン)	0
#13	#10 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)	21
#14	#11 or #12 or #13	60
#15	#10 and 介入研究/TH	254
#16	#10 and (RD=ランダム化比較試験)	5
#17	#10 and (介入研究/TA or 臨床試験/TA or ランダム化比較試験/TA or 無作為化比較試験/TA or 第I相試験/TA or 第II相試験/TA or 第III相試験/TA or 第IV相試験/TA or 非劣性試験/TA or 同等性試験/TA or ランダム割付/TA)	100
#18	(#15 or #16 or #17) not #14	276
#19	#10 not #18	1,118

検索日 2022/10/20

資料B RA CQ27 文献検索フローチャート (RCT)

CQ番号	RA CQ27
------	---------



資料B RA CQ27 文献検索フローチャート (not RCT)

CQ番号	RA CQ27
------	---------

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
755	26	4670	1118	0



↓

その他の情報源から特定した文献数 (n = 0)

→

除外した文献数 (n = 5733)

→

除外した論文数 (n = 4)	
<除外理由>	
・ Pが基準を満たさず	(n = 4)
・ I/Cが基準を満たさず	(n = 0)
・ デザインが異なる	(n = 0)
・ Oが基準を満たさず	(n = 0)
・ Ongoing study	(n = 0)
・ 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 = 0)

資料C RA CQ27 バイアスのリスク(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>
21	ORAL Surveillance 2022	MTX+TOF	MTX+TNFi (ADA or ETN)	Composite measures	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 CQ27 バイアスのリスク(ΔHAQ-DI)

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>
22	ORAL Surveillance 2022	MTX+TOF	MTX+TNFi (ADA or ETN)	HAQ-DI	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 CQ27 バイアスのリスク(Serious adverse event , Serious infection)

<u>Intention-to-treat</u>	<u>Unique ID</u>	<u>Study ID</u>	<u>Experimental</u>	<u>Comparator</u>	<u>Outcome</u>	<u>Weight</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Overall</u>	
	24	ORAL Surveillance 2022	MTX+TOF	MTX+TNFI (ADA or ETN)	SAEs and SIEs	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

Certainty assessment							No of patients/patient-years		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	JAKi	TNFi	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Outcomes used for the recommendation

ACR50 (4Y)

1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^a	serious ^b	none	422/854 (49.4%)	424/826 (51.3%)	RR 0.96 (0.88 to 1.06)	21 fewer per 1,000 (from 62 fewer to 31 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	----------------------	----------------------	------	-----------------	-----------------	----------------------------------	---------------------------------------------------------	-------------	----------

ΔHAQ-DI (4Y)

1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^a	not serious	none	569	539	-	MD 0.02 lower (0.08 lower to 0.04 higher)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	----------------------	-------------	------	-----	-----	---	-----------------------------------------------------	------------------	----------

Serious adverse event (4Y)^c

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious ^a	serious ^d	none	351/5073 patient-years	306/4941 patient-years	Rate ratio 1.12 (0.95 to 1.31)	7 more per 1000 patient(s) per years (from 3 fewer to 19 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	--------------------------	----------------------	------	------------------------	------------------------	------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------	------------------	----------

Serious infection (4Y)^e

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious ^a	serious ^d	none	141/4931 patient-years	119/4879 patient-years	Rate ratio 1.17 (0.93 to 1.48)	5 more per 1000 patient(s) per years (from 1 fewer to 12 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	--------------------------	----------------------	------	------------------------	------------------------	------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------	------------------	----------

Outcomes related to the recommendation

ACR20 (4Y)

1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^a	serious ^b	none	654/854 (76.6%)	639/821 (77.8%)	RR 0.98 (0.93 to 1.04)	16 fewer per 1,000 (from 54 fewer to 31 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	----------------------	----------------------	------	-----------------	-----------------	----------------------------------	---------------------------------------------------------	-------------	----------

ACR70 (4Y)

1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^a	serious ^b	none	256/855 (29.9%)	238/826 (28.8%)	RR 1.04 (0.90 to 1.21)	12 more per 1,000 (from 29 fewer to 61 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	----------------------	----------------------	------	-----------------	-----------------	----------------------------------	--------------------------------------------------------	-------------	----------

MACE^f

1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^a	serious ^d	none	47/5166 patient-years	37/5045 patient-years	Rate ratio 1.25 (0.81 to 1.92)	2 more per 1000 patient(s) per years (from 1 fewer to 7 more)	⊕⊕○○ Low	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	-------------	----------------------	----------------------	------	-----------------------	-----------------------	------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------	-------------	-----------

VTE^g

1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^a	serious ^d	none	17/5151 patient-years	10/5025 patient-years	Rate ratio 1.67 (0.76 to 3.65)	1 more per 1000 patient(s) per years (from 0 fewer to 5 more)	⊕⊕○○ Low	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	-------------	----------------------	----------------------	------	-----------------------	-----------------------	------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------	-------------	-----------

Malignancy^g

1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^a	serious ^d	none	62/5491 patient-years	42/5482 patient-years	Rate ratio 1.48 (1.00 to 2.19)	3 more per 1000 patient(s) per years (from 0 fewer to 9 more)	⊕⊕○○ Low	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	-------------	----------------------	----------------------	------	-----------------------	-----------------------	------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------	-------------	-----------

Mortality^g

1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^a	serious ^d	none	26/5173 patient-years	17/5044 patient-years	Rate ratio 1.49 (0.81 to 2.74)	2 more per 1000 patient(s) per years (from 0 fewer to 6 more)	⊕⊕○○ Low	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	-------------	----------------------	----------------------	------	-----------------------	-----------------------	------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------	-------------	-----------

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

Explanations

- a. Differences in population
- b. The total sample size is small
- c. As the incidence rate for each group was not reported, time to last study treatment dose date was used as the risk period for SAE
- d. The 95% confidence interval of the risk ratio includes the decision threshold of 1.25
- e. Risk period: the minimum of event date, last contact date or last study treatment dose date +28 days
- f. Risk period: the minimum of event date, last contact date or last study treatment dose date +60 days
- g. Risk period: the last contact date

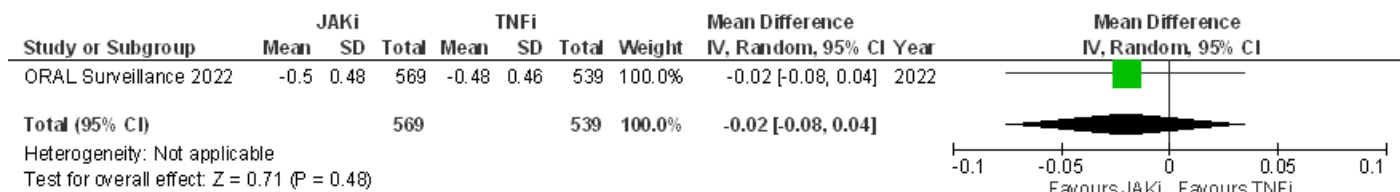
資料 E RA CQ27 フォレストプロット

Outcomes used for the recommendation

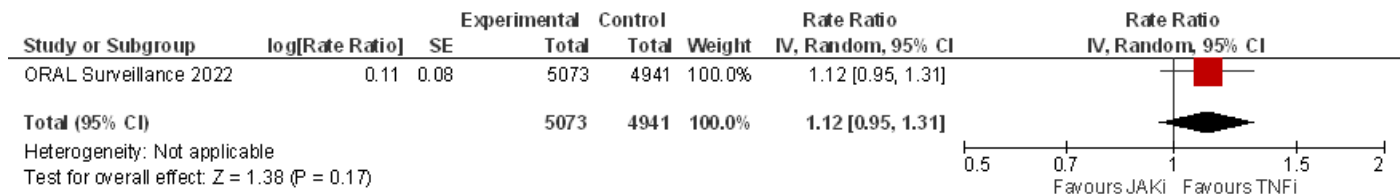
ACR50 (4Y)



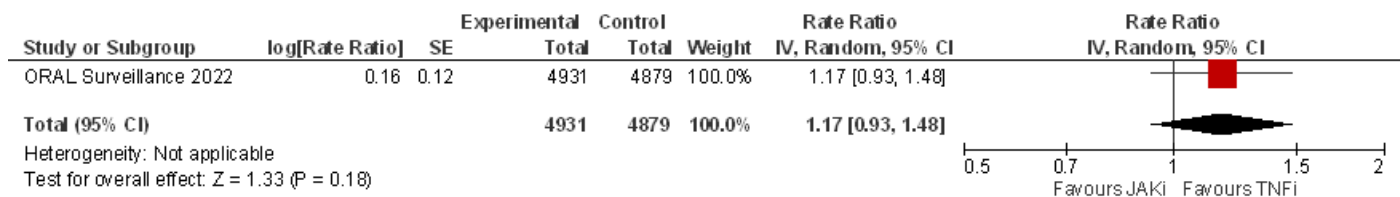
ΔHAQ-DI (4Y)



Serious adverse event (4Y)

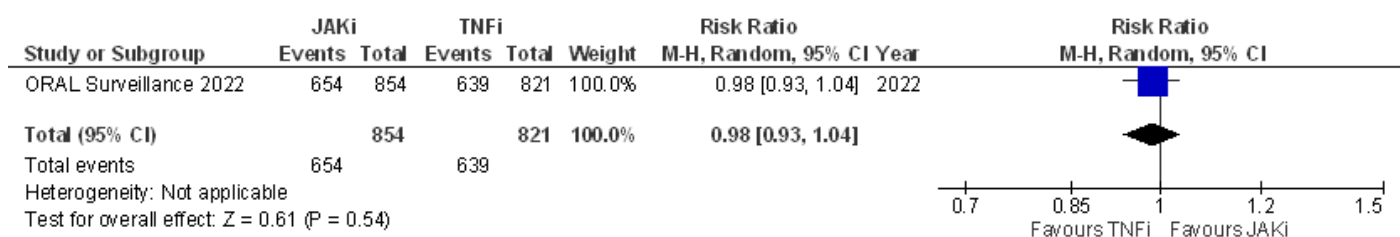


Serious infection (4Y)

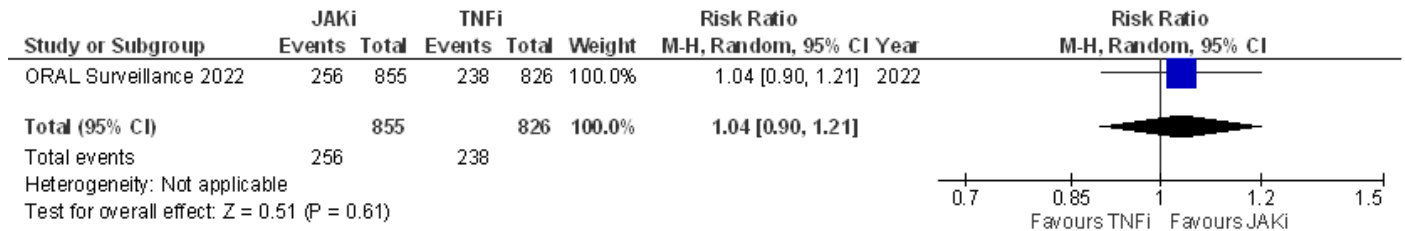


Outcomes related to the recommendation

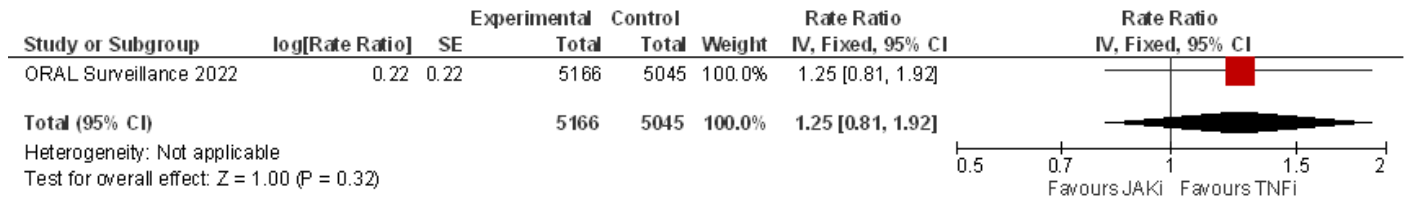
ACR20 (4Y)



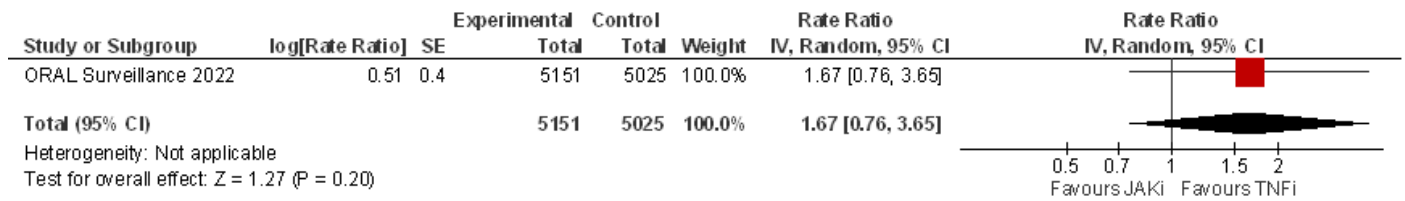
ACR70 (4Y)



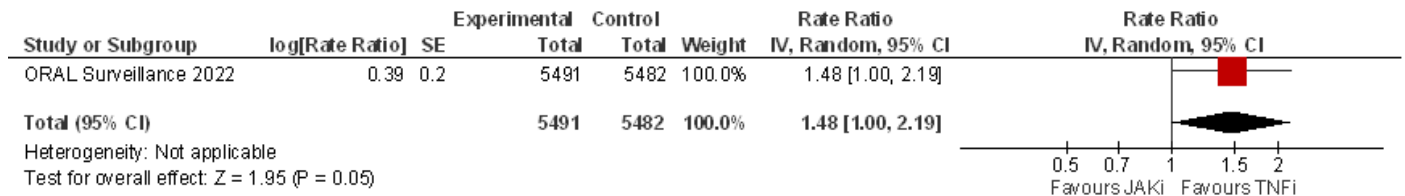
MACE



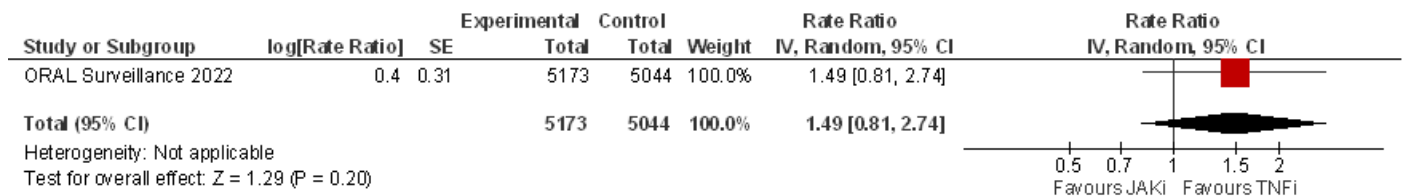
VTE



Malignancy



Mortality



資料 F RA CQ27 Evidence to Decision テーブル

CQ (No.PICO)

RA CQ27: MTX 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、長期的治療において、MTX と JAK 阻害薬の併用は、MTX と TNF 阻害薬の併用に比べ有用か？

患者：MTX で効果不十分な RA 患者

介入：MTX+JAK 阻害薬

対照：MTX+TNF 阻害薬

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

副次アウトカム (重要)：ACR20、ACR70、MACE、VTE、Malignancy、Mortality

背景：関節リウマチの現在の標準治療は、まず MTX で治療を開始し、効果不十分な場合に追加治療を検討する。治療は長期間にわたる。MTX で効果不十分な RA 患者に、JAK 阻害薬追加が TNF 阻害薬追加に比して長期的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、まず MTX で治療を開始し、効果不十分な場合に追加治療を検討する[1]。また、治療は長期間にわたる。MTX で効果不十分な患者に生物学的製剤か JAK 阻害薬のいずれの追加治療が長期的に有用かを検討することは、この治療強化における薬剤選択決定のために重要である。	日本で関節リウマチに承認された JAK 阻害薬は 5 種類で、診療ガイドライン 2020 作成時点より追加されたエビデンスおよび薬剤があり、再度、検討する必要がある。JAK 阻害薬の長期的安全性が世界的に注目されている。
基準 2. 望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input checked="" type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	24 週時の MTX+JAK 阻害薬は、MTX+TNF 阻害薬との比較で、重大なアウトカムとして <ol style="list-style-type: none"> ACR50 達成割合 (観察期間中央値 4 年)の絶対効果は 1000 人あたり 21(-62~31)人減少、相対効果は RR 0.96 (0.88~1.06) HAQ 変化 (24 週時)の絶対効果の平均差は、-0.02 (-0.08~ 0.04) となり、望ましい効果はさまざまである。 	

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
<p>○ 大きい</p> <p>○ 中</p> <p>● 小さい</p> <p>○ わずか</p> <p>○ さまざま</p> <p>○ 分からない</p>	<p>観察期間中央値 4 年の MTX+JAK 阻害薬は、MTX+TNF 阻害薬との比較で、</p> <p>重大なアウトカムとして、</p> <p>1. 重篤な有害事象は絶対効果として 1000 人あたり 7 (-3~19) 人増加、相対効果は RR 1.12 (0.95~1.31)、</p> <p>2. 重篤な感染症は絶対効果として 1000 人あたり 5 (-1~12) 人増加、相対効果として RR 1.17 (0.93~1.48)であった。</p> <p>推奨作成の参考にする項目においても</p> <p>MACE、VTE、malignancy、mortality については、MTX+JAK 阻害薬において、MTX+TNF 阻害薬と比していずれも増加傾向、malignancy については、絶対効果として 1000 人あたり 3 (0~9) 人増加、相対効果として RR 1.48 (1.00~2.19)であった。</p> <p>他のトライアル(CQ11)の中でも、24 週時では、望ましくない効果の差はないが、1 年時においては、その差は大きくなる傾向があり、治療継続期間とともに望ましくない効果は、増加する懸念がある。</p> <p>これらから総合的に判断して、予想される望ましくない効果は小とした。</p>	<p>The French national health data system[2], The US Corrona RA registry[3]をもとにした 1 年以上の観察期間がある観察研究においては、MTX+JAK 阻害薬は、MTX+TNF 阻害薬に比して安全性に差はなかったと報告されている。</p> <p>JAK 阻害薬である TOF、BAR の、市販後全例調査の 24 週以降の長期的安全性の結果が適正使用情報として公表されている。本 CQ とは対象が異なる単剤治療も含まれ、TNF 阻害薬の対照もないが、調査全期間のデータを参考として呈示する。</p> <p>TOFの市販後全例調査では[4]、全期間で7,021名が安全性解析の対象となった。平均年齢 63.1 歳、女性 5,598 例 (79.7%)。調査全期間で、重篤な有害事象は 13.3% (932/7,021 例)、重篤な感染症は 7.69% (540/7,021 例、発生率 3.66/100 人年)、重篤な带状疱疹は 2.02% (142/7,021 例、発生率 0.93/100 人年)で、非重篤を含めた带状疱疹は 9.71% (682/7,021 例、発生率 4.73/100 人年)、悪性腫瘍 (リンパ腫を含む) は 2.45% (172/7021 例、発生率 1.12/100 人年)、心血管イベントは 0.68% (48/7,021 例、発生率 0.31/100 人年)、深部静脈血栓症は 0.16%(11/7,021 例、発生率 0.07/100 人年)であった。</p> <p>BARの市販後全例調査では[5]、3年観察時で4,720名が安全性解析の対象となった。平均年齢 63.9 歳、女性 3,792 例 (80.3%)。3 年観察時で、重篤な有害事象は</p>

		12.71% (600/4,720 例, 発生率 10.42 人年)、重篤な感染症は 5.68% (268/4,720 例、発生率 3.05/100 人年)、非重篤を含めた帯状疱疹は 8.45% (399/4,720 例、発生率 4.68/100 人年)、悪性腫瘍（リンパ腫を含む）は 2.08% (98/4,720 例、発生率 1.09/100 人年)、心血管イベントは 0.68% (32/4,720 例、発生率 0.35/100 人年)、深部静脈血栓症は 0.49%(23/4,720 例、発生率 0.25/100 人年)であった。
--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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 type="radio"/> 非常に低 <input checked="" type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 採用研究なし	重大なアウトカムのうち益に関する介入の効果はさまざまで、害は小さく増加で、異なる方向となるため、重大なアウトカムの中でエビデンスレベルの最も低い「低」とした。	

基準 5. 価値観 人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	関節リウマチ診療ガイドライン 2020 作成時に実施したリウマチ友の会を対象としたアンケート結果を参照とした。一般的な患者は関節炎改善と重篤有害事象の両者に価値をおくと考えられ、アウトカムに対する価値観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的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

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> 比較対照が優れている <input checked="" type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> おそらく介入が優れている <input type="radio"/> 介入が優れている <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない 	<p>望ましい効果の大きさはさまざまであるが、望ましくない効果も程度は小さいが多くなっている。絶対効果から総合的に判断して、望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、MTX+TNF 阻害薬がおそらく優れている。</p> <p>また、本推奨作成のために採用されたエビデンスである Oral surveillance 試験のデータでは、MTX+JAK 阻害薬の MTX+TNF 阻害薬に対する悪性腫瘍と MACE の発症頻度の HR の 95%信頼区間の上限は、非劣性マージンを超えていた。</p>	<p>重大なアウトカムの NNH は、観察期間中央値 4 年で ACR50 が 47.6 である。参考として、ACR20 の NNH は 62.5、ACR70 の NNT は 83.3 である。</p> <p>ACR20, ACR50 は NNH であり、ACR70 は NNT であることに注意。重篤な有害事象の NNH は 142.9、重篤な感染症の NNH は 200 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>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>	<p>一日常用量 TOF10mg、BAR 4mg、PEF150mg、UPA 15mg、FIL200mg として、薬価はそれぞれ 5319.80 円、5274.90 円、4577.80 円、5089.20 円、4893.60 円である (2023 年 4 月現在)。</p> <p>IFX100mg、IFX BS 100mg の薬価は、それぞれ 60233.00 円、24994.00 円である (先発品の 41.5%) 。</p> <p>ETN 25mg シリンジ、ETN 25mg ペン、ETN 50mg シリンジ、ETN 50mg ペン、ETN BS 25mg シリンジ、ETN BS 25mg ペン、ETN BS 50mg シリンジ、ETN BS 50mg ペンの薬価は、それぞれ 10860.00 円、10450.00 円、22140.00 円、20417.00 円、6678.00 円、6422.00 円、12722.00 円、12421.00 円である (先発品の 57.5%~61.5%) 。</p> <p>ADA 40mg シリンジ、ADA 40mg ペン、ADA BS 40mg シリンジ、ADA BS 40mg ペンの薬価は、それぞれ 52931.00 円、51022.00 円、29267.00 円、</p>

		27884.00 円である（先発品の 54.7%～55.3%）。 (2023 年 4 月現在)。
--	--	-----------------------------------------------------

基準 8. 必要資源量 資源利用はどの程度大きいか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> 大きな増加 <input checked="" type="radio"/> 中等度の増加 <input type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない 	なし	<p>加入保険や年齢、収入によって自己負担は異なる。JAK 阻害薬については、経口薬のため、追加で必要な医療資源はない。薬剤費自体は、JAK 阻害薬が、TNF 阻害薬を上回る。一方、TNF 阻害薬については、在宅自己注射指導のための時間、および、導入初期加算、管理料、点滴のための時間、外来化学療法加算などの費用が生じる。皮下注射のための余分な通院を要する場合もある。</p> <p>例として 3 割負担の患者で計算すると、個人負担額は 1 か月 30 日、TOF10mg、BAR 4mg、PEF 150mg、UPA 15mg、FIL 200mg は、それぞれ 47878.20 円、47474.1 円、4120.02 円、4580.28 円、4404.24 円となり、残り 7 割 111715.80 円、110772.90 円、96133.80 円、106873.20 円、102765.60 円は社会保険または国民健康保険負担となる。</p> <p>TNF 阻害薬については、</p> <p>例として、IFX では、体重 50kg で 3mg/kg、6mg/kg、10mg/kg で投与した場合、3 割負担の患者で計算すると、個人負担額は、それぞれ 1 か月あたり 18069.90 円、27104.85 円、45174.75 円、IFX BS では、それぞれ 1 か月あたり 7498.20 円、11247.30 円、18745.50 円である。</p>

		<p>ETN や ETN BS 25mg を週 2 回、 50mg を週 1 回で投与した場合、 3 割負担の患者で計算すると、個人負担額は、ETN 25mg シリンジ、ETN 25mg ペン、ETN 50mg シリンジ、ETN 50mg ペン、ETN BS 25mg シリンジ、ETN BS 25mg ペン、ETN BS 50mg シリンジ、ETN BS 50mg ペンの 1 か月あたりにかかる費用はそれぞれ、26064.00 円、25080.00 円、26568.00 円、24500.40 円、16027.20 円、15412.80 円、15266.40 円、14905.20 円である。</p> <p>ADA や ADA BS 40mg を 2 週間に 1 回投与した場合、 3 割負担の患者で計算すると、個人負担額は、ADA 40mg シリンジ、ADA 40mg ペン、ADA BS 40mg シリンジ、ADA BS 40mg ペンの 1 か月あたりにかかる費用はそれぞれ、31758.60 円、30613.20 円、17560.20 円、16730.40 円である。(2023 年 4 月現在)。</p> <p>一回あたり、在宅自己注射指導管理料は 650 点 (3 割負担で 1950 円) 導入初期加算は当初 3 か月 580 点 (3 割負担で 1740 円)</p> <p>外来化学療法加算は、370 点 (3 割負担で 1110 円)</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	なし	<p>患者の自己負担額は高額であるものの、望ましい効果と望ましくない効果のバランスからは、MTX+JAK 阻害薬、MTX+TNF 阻害薬はともに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。</p> <p>薬剤費の安い薬剤による治療は、患者の自己負担額は安価となり、さらに社会的な負担も軽減されることから、患者および臨床医にとって、また社会的な観点からもおそらく妥当な選択肢と考える。</p> <p>生物学的製剤、JAK 阻害薬それぞれの製造販売者は競合する。</p>
基準 10. 実行可能性 その介入は実行可能か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	なし	<p>差はあるものの、どちらの薬剤も自己負担額は高額であり、安全性管理など提供医療職の知識を必要とするが、MTX+TNF 阻害薬、MTX+JAK 阻害薬はともに患者が利用可能な医薬品である。</p>

参考文献

1. Kawahito Y, et al. Drug treatment algorithm and recommendations from the 2020 update of the Japan College of Rheumatology clinical practice guidelines for the management of rheumatoid arthritis-secondary publication. Mod Rheumatol. 2023;33(1):21-35
2. Hoisnard L, et al. Risk of major adverse cardiovascular and venous thromboembolism events in patients with rheumatoid arthritis exposed to JAK inhibitors versus adalimumab: a nationwide cohort study. Ann Rheum Dis. 2023;82(2):182-188
3. Kremer JM, et al. Postapproval Comparative Safety Study of Tofacitinib and Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: 5-Year Results from a United States-Based Rheumatoid Arthritis Registry. ACR Open Rheumatol. 2021;3(3):173-184
4. ファイザー株式会社. ゼルヤンツ適正使用情報 Vol.15
5. 日本イーライリリー株式会社. オルミエント適正使用情報 Vol.8

No.	検索式	検索件数
1	"arthritis, rheumatoid"[mh]	122,747
2	(rheumatoid[tiab] OR reumatoid[tiab] OR reumatoid[tiab] OR rheumat*[tiab] OR reumat*[tiab] OR revmat*[tiab]) AND (arthritis[tiab] OR artritis[tiab] OR arthrit*[tiab] OR artrit*[tiab] OR diseases*[tiab] OR condition*[tiab] OR nodule*[tiab])	173,786
3	felty*[tiab] AND syndrome[tiab]	772
4	caplan*[tiab] AND syndrome[tiab]	150
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	208,087
6	"janus kinase inhibitors"[mh] OR "janus kinases"[mh] OR "janus kinase inhibitor*[tiab] OR "JAK inhibitor*[tiab] OR JAK1*[tiab] OR JAK2*[tiab] OR JAK3*[tiab] OR TYK2*[tiab] OR tsDMARD*[tiab] OR "ts DMARD*[tiab] OR "targeted synthetic DMARD*[tiab] OR jakinib*[tiab]	24,266
7	tofacitinib[nm] OR tofacitinib[tiab] OR tasocitinib[tiab] OR Xeljanz[tiab] OR Jakvinus[tiab] OR CP690*[tiab] OR CP-690*[tiab]	2,487
8	baricitinib[nm] OR baricitinib[tiab] OR "baricitinib phosphate"[tiab] OR "baricitinib phosphate salt"[tiab] OR Olumiant[tiab] OR INCB028050[tiab] OR INCB-28050[tiab] OR LY3009104[tiab] OR LY-3009104[tiab]	998
9	peficitinib[nm] OR peficitinib[tiab] OR Smyraf[tiab] OR ASP015K[tiab] OR ASP-015K[tiab] OR AS1940150BR[tiab] OR AS-1940150BR[tiab] OR JKT201A[tiab] OR JKT-201A[tiab]	97
10	upadacitinib[nm] OR upadacitinib[tiab] OR Rinvoq[tiab] OR ABT494[tiab] OR ABT-494[tiab] OR A1293543[tiab] OR A-1293543[tiab]	396
11	filgotinib [nm] OR filgotinib[tiab] OR Jyseleca[tiab] OR GS6034[tiab] OR GS-6034[tiab] OR GLPG0634[tiab] OR GLPG-0634[tiab]	228
12	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	25,804
13	#5 AND #12	2,269
14	("randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "clinical trial"[pt] OR "drug therapy"[sh] OR randomly[tiab] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT ("case reports"[pt] OR "case report*[tiab] OR "case series"[tiab]) NOT ((animals[mh]) NOT (humans[mh]))	4,613,589
15	#13 AND #14	1,467
16	#15 AND 1900/1/1:2022/6/30[dp]	1,407

検索日 2022/9/20

No.	検索式	検索件数
#1	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees	6,535
#2	(rheumatoid:ti,ab OR reumatoid:ti,ab OR reumatoid: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)	20,946
#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	21,781
#6	MeSH descriptor: [Janus Kinase Inhibitors] explode all trees	102
#7	MeSH descriptor: [Janus Kinases] explode all trees	159
#8	("janus kinase" NEXT inhibitor*):ti,ab OR ("JAK" NEXT inhibitor*):ti,ab OR JAK1*:ti,ab OR JAK2*:ti,ab OR JAK3*:ti,ab OR TYK2*:ti,ab OR tsDMARD*:ti,ab OR ("ts" NEXT DMARD*):ti,ab OR ("targeted synthetic" NEXT DMARD*):ti,ab OR jakinib*:ti,ab	2,157
#9	tofacitinib:ti,ab OR tasocitinib:ti,ab OR Xeljanz:ti,ab OR Jakvinus:ti,ab OR CP690*:ti,ab OR CP-690*:ti,ab	1,008
#10	baricitinib:ti,ab OR "baricitinib phosphate":ti,ab OR "baricitinib phosphate salt":ti,ab OR Olumiant:ti,ab OR INCB028050:ti,ab OR INCB-28050:ti,ab OR LY3009104:ti,ab OR LY-3009104:ti,ab	573
#11	peficitinib:ti,ab OR Smyraf:ti,ab OR ASP015K:ti,ab OR ASP-015K:ti,ab OR AS1940150BR:ti,ab OR AS-1940150BR:ti,ab OR JKT201A:ti,ab OR JKT-201A:ti,ab	53
#12	upadacitinib:ti,ab OR Rinvoq:ti,ab OR ABT494:ti,ab OR ABT-494:ti,ab OR A1293543:ti,ab OR A-1293543:ti,ab	555
#13	filgotinib:ti,ab OR Jyseleca:ti,ab OR GS6034:ti,ab OR GS-6034:ti,ab OR GLPG0634:ti,ab OR GLPG-0634:ti,ab	310
#14	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	3,085
#15	#5 AND #14	1,272
#16	("randomized controlled trial":pt OR "controlled clinical trial":pt OR "clinical trial":pt OR [mh "drug therapy"] OR randomly:ti,ab OR randomized:ti,ab OR " randomised":ti,ab OR placebo:ti,ab OR trial:ti,ab OR groups:ti,ab) NOT ("case reports":pt OR "case" NEXT report*:ti,ab OR "case series":ti,ab) NOT ([mh animals] NOT [mh humans])	1,542,458
#17	#15 AND #16 with Publication Year from 1900 to 2022, in Trials	1,236

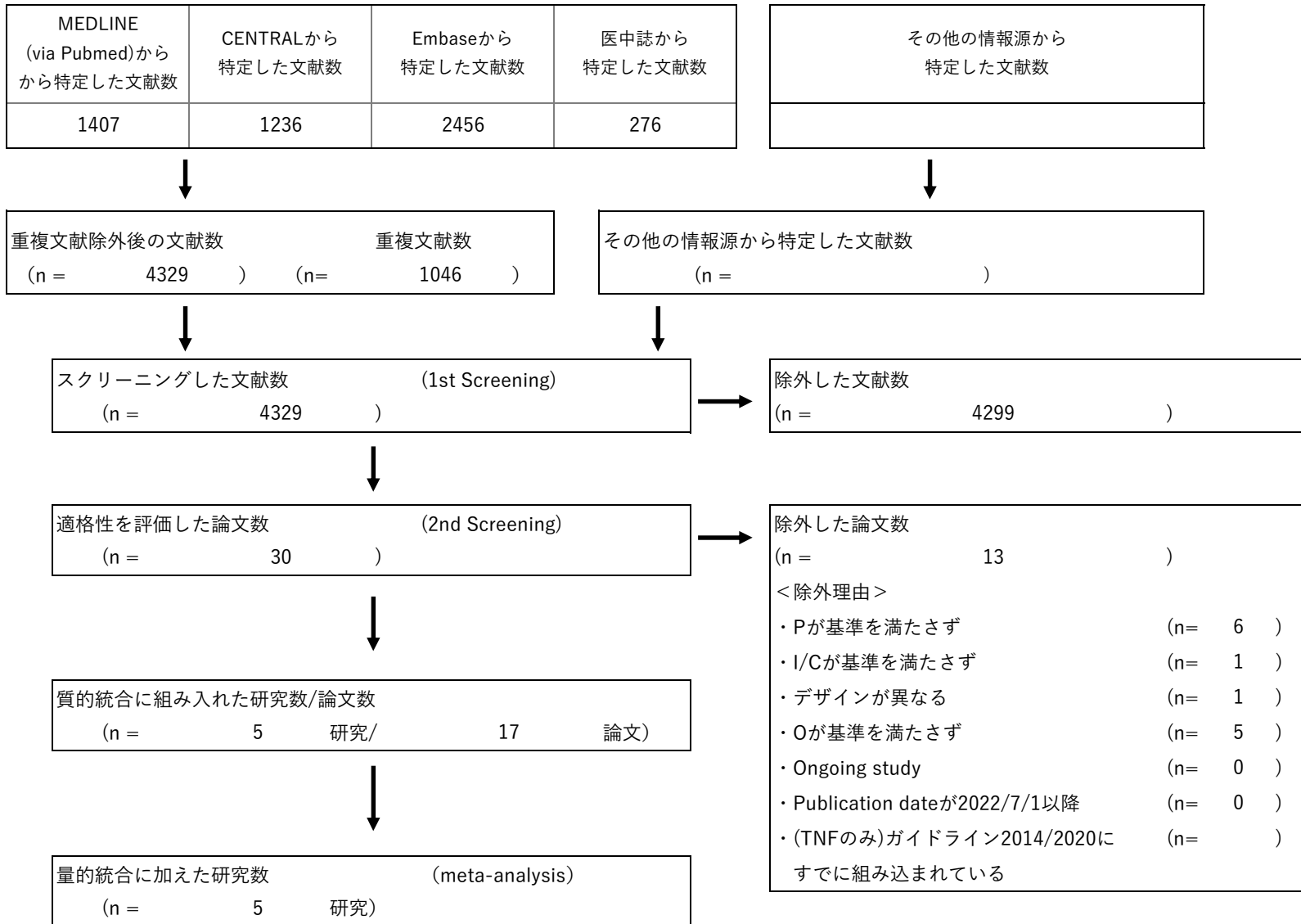
検索日 2022/10/19

No.	検索式	検索件数
1	'rheumatoid arthritis'/exp OR 'rheumatoid arthritis'	267,158
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 artritits:ti,ab OR arthrit*:ti,ab OR artrit*:ti,ab OR diseas*:ti,ab OR condition*:ti,ab OR nodule*:ti,ab)	273,177
3	felty*:ti,ab AND syndrome:ti,ab	890
4	caplan*:ti,ab AND syndrome:ti,ab	193
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	346,422
6	'janus kinase inhibitor'/exp OR 'janus kinase inhibitor*':ti,ab OR 'jak inhibitor*':ti,ab OR jak1*:ti,ab OR jak2*:ti,ab OR jak3*:ti,ab OR tyk2*:ti,ab OR tsdmard*:ti,ab OR 'ts dmdard*':ti,ab OR 'targeted synthetic dmdard*':ti,ab OR jakinib*:ti,ab	48,901
7	tofacitinib:tn OR tofacitinib:ti,ab OR tasocitinib:ti,ab OR 'tofacitinib citrate':ti,ab OR xeljanz:ti,ab OR jakvinus:ti,ab OR cp690*:ti,ab OR 'cp 690*':ti,ab	4,881
8	baricitinib:tn OR baricitinib:ti,ab OR 'baricitinib phosphate':ti,ab OR 'baricitinib phosphate salt':ti,ab OR olumiant:ti,ab OR incb028050:ti,ab OR 'incb 28050':ti,ab OR ly3009104:ti,ab OR 'ly 3009104':ti,ab	1,784
9	peficitinib:tn OR peficitinib:ti,ab OR smyraf:ti,ab OR asp015k:ti,ab OR 'asp 015k':ti,ab OR as1940150br:ti,ab OR 'as 1940150br':ti,ab OR jkt201a:ti,ab OR 'jkt 201a':ti,ab	140
10	upadacitinib:tn OR upadacitinib:ti,ab OR rinvoq:ti,ab OR abt494:ti,ab OR 'abt 494':ti,ab OR a1293543:ti,ab OR 'a 1293543':ti,ab	957
11	filgotinib:tn OR filgotinib:ti,ab OR jyseleca:ti,ab OR gs6034:ti,ab OR 'gs 6034':ti,ab OR glpg0634:ti,ab OR 'glpg 0634':ti,ab	538
12	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	74,668
13	#5 AND #12	7,446
14	'randomized controlled trial'/de	732,318
15	'controlled clinical trial'/de	438,142
16	random*:ti,ab,tt	1,840,691
17	'randomization'/de	95,145
18	'intermethod comparison'/de	290,190
19	placebo:ti,ab,tt	348,579
20	compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt	599,218
21	(evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)	2,575,763
22	(open NEXT/1 label):ti,ab,tt	100,580
23	((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt	263,328
24	'double blind procedure'/de	199,930
25	(parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt	30,169
26	crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt	118,792
27	((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt	429,684
28	assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt	459,239
29	(controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt	428,348
30	volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt	273,712
31	'human experiment'/de	596,570
32	trial:ti,tt	377,291
33	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	5,971,444
34	((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt)	2,925
35	'cross - sectional study' NOT ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt)	345,056
36	'case control*':ti,ab,tt AND random*:ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt)	20,243
37	'systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)	223,107
38	nonrandom*:ti,ab,tt NOT random*:ti,ab,tt	18,130
39	'random field*':ti,ab,tt	2,752
40	('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt	1,587
41	review:ab AND review:it NOT trial:ti,tt	1,018,130
42	'we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)	43,885
43	'update review':ab	126
44	(databases NEAR/5 searched):ab	57,821
45	(ratt:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murineti: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	1,175,482
46	'animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)	2,466,595
47	#34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46	4,086,137
48	#33 NOT #47	5,286,004
49	#13 AND #48	2,517
50	#49 AND [1900-2022]/py	2,456

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	109,548
#2	"Janus Kinase Inhibitors"/TH OR "Janus Kinase"/TA OR JAK/TA OR tsDMARD/TA OR "ts DMARD"/TA OR "targeted synthetic DMARD"/TA OR 標的合成疾患修飾性抗リウマチ薬/TA	5,891
#3	Tofacitinib/TH or トファシチニブ/TA or tofacitinib/TA or tasocitinib/TA or ゼルヤンツ/TA or Xeljanz/TA or Jakvinus/TA	1,083
#4	Baricitinib/TH or バリシチニブ/TA or baricitinib/TA or オルミエント/TA or Olumiant/TA	552
#5	Peficitinib/TH or ペフィシチニブ/TA or peficitinib/TA or スマイラフ/TA or Smyraf/TA	86
#6	Upadacitinib/TH or ウパダシチニブ/TA or upadacitinib/TA or リンヴォック/TA or Rinvoq/TA	180
#7	Filgotinib/TH or フィルゴチニブ/TA or filgotinib/TA or ジセレカ/TA or Jyseleca/TA	120
#8	#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	6,064
#9	#1 and #8	1,394
#10	#9 and DT=1900:2022	1,394
#11	#10 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)	56
#12	#10 and (RD=メタアナリシス,診療ガイドライン)	0
#13	#10 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)	21
#14	#11 or #12 or #13	60
#15	#10 and 介入研究/TH	254
#16	#10 and (RD=ランダム化比較試験)	5
#17	#10 and (介入研究/TA or 臨床試験/TA or ランダム化比較試験/TA or 無作為化比較試験/TA or 第I相試験/TA or 第II相試験/TA or 第III相試験/TA or 第IV相試験/TA or 非劣性試験/TA or 同等性試験/TA or ランダム割付/TA)	100
#18	(#15 or #16 or #17) not #14	276

検索日 2022/10/16

CQ番号	RA CQ28
------	---------



資料C RA CQ28 バイアスのリスク(DAS28-CRP remission, ACR50)

Intention-to-treat	Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
	ORAL Step	CQ13	NA	NA	DAS ACR	1							Low risk
	BALANCE1	CQ13	NA	NA	DAS ACR	1							Some concerns
	FINCH2	CQ13	NA	NA	DAS ACR	1							High risk
	RA-BEACON	CQ13	NA	NA	DAS ACR	1							
	SELECT_BEYOND	CQ13	NA	NA	DAS ACR	1							
													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 CQ28 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	
	ORAL Step	CQ13	NA	NA	HAQ	1							Low risk
	BALANCE1	CQ13	NA	NA	HAQ	1							Some concerns
	FINCH2	CQ13	NA	NA	HAQ	1							High risk
	RA-BEACON	CQ13	NA	NA	HAQ	1							
	SELECT_BEYOND	CQ13	NA	NA	HAQ	1							


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 CQ28 バイアスのリスク(Serious adverse event , Serious infection)

Intention-to-treat

<u>Unique ID</u>	<u>Study ID</u>	<u>Experimental</u>	<u>Comparator</u>	<u>Outcome</u>	<u>Weight</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Overall</u>
ORAL Step	CQ13	NA	NA	SAE infection	1	+	+	+	+	+	+
BALANCE1	CQ13	NA	NA	SAE infection	1	+	+	+	+	+	+
FINCH2	CQ13	NA	NA	SAE infection	1	+	+	+	+	+	+
RA-BEACON	CQ13	NA	NA	SAE infection	1	+	+	+	+	+	+
SELECT_BEYOND	CQ13	NA	NA	SAE infection	1	+	+	+	+	+	+

 Low risk

 Some concerns

 High risk

D1 Randomisation process

D2 Deviations from the intended interventions

D3 Missing outcome data


D4 Measurement of the outcome

D5 Selection of the reported result


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

Outcomes used for the recommendation


ACR50 (12w)

5	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	226/674 (33.5%)	76/679 (11.2%)	RR 2.97 (2.35 to 3.77)	221 more per 1,000 (from 151 more to 310 more)	 Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	-----------------	----------------	----------------------------------	----------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------	----------


DAS28-CRP remission (12w)

5	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	149/673 (22.1%)	48/679 (7.1%)	RR 3.08 (2.26 to 4.18)	147 more per 1,000 (from 89 more to 225 more)	 Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	-----------------	---------------	----------------------------------	---------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------	----------


ΔHAQ (12w)

5	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^b	none	640	623	-	MD 0.26 lower (0.32 lower to 0.21 lower)	 Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	-----	-----	---	----------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------	----------

Serious adverse event


5	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^c	none	27/674 (4.0%)	19/680 (2.8%)	RR 1.19 (0.49 to 2.90)	5 more per 1,000 (from 14 fewer to 53 more)	 Low	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	---------------------------	------	---------------	---------------	----------------------------------	-------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------	----------

Serious infection


5	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^c	none	5/676 (0.7%)	6/681 (0.9%)	RR 0.86 (0.27 to 2.68)	1 fewer per 1,000 (from 6 fewer to 15 more)	 Low	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	---------------------------	------	--------------	--------------	----------------------------------	-------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------	----------

Outcomes related to the recommendation


ACR20 (12w)

5	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	387/673 (57.5%)	193/679 (28.4%)	RR 2.03 (1.77 to 2.32)	293 more per 1,000 (from 219 more to 375 more)	 Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	-----------------	-----------------	----------------------------------	----------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------	----------

ACR70 (12w)

5	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	103/673 (15.3%)	29/679 (4.3%)	RR 3.66 (2.09 to 6.42)	114 more per 1,000 (from 47 more to 231 more)	 Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	-----------------	---------------	----------------------------------	---------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------	----------

DAS28-ESR remission (12w)

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	19/296 (6.4%)	4/296 (1.4%)	RR 4.71 (1.62 to 13.71)	50 more per 1,000 (from 8 more to 172 more)	 Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	---------------	--------------	-----------------------------------	-------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------	----------

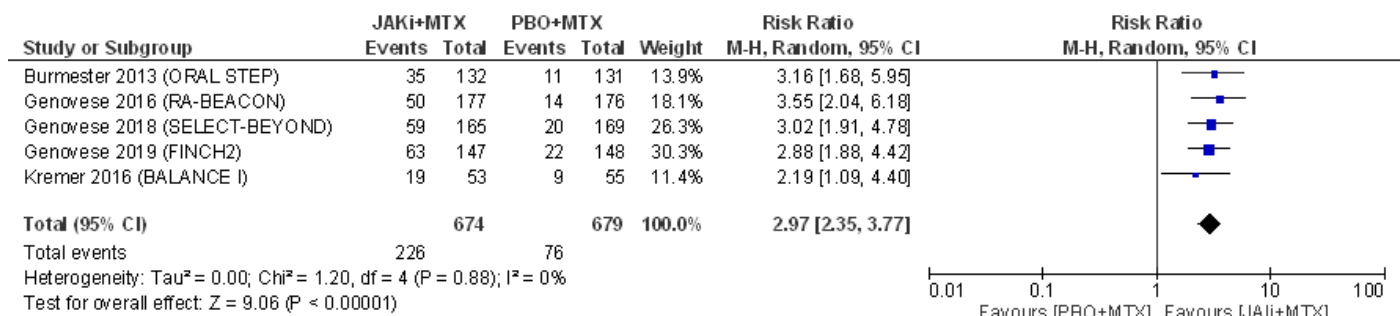
CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio

Explanations

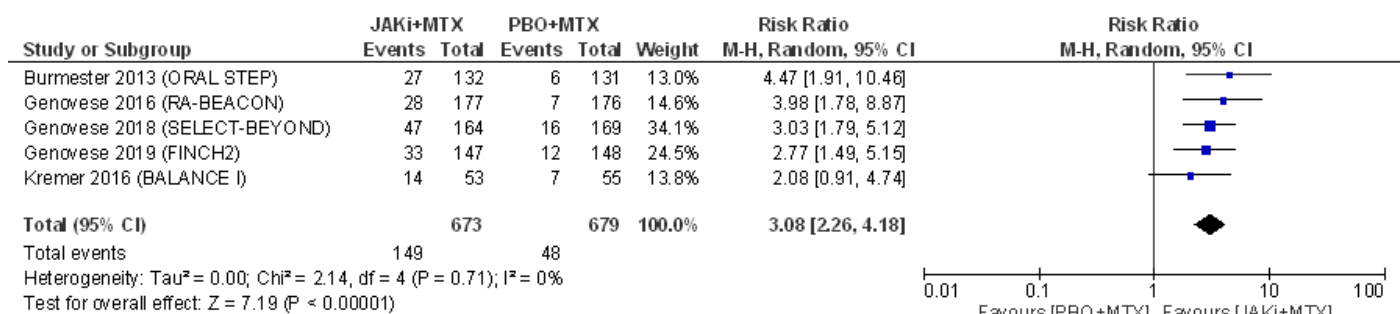
- a. The total sample size and the total number of events are small
- b. The 95% confidence interval of the mean difference includes the minimally important difference of -0.22
- c. The 95% confidence interval of the risk ratio includes both the decision thresholds of 0.75 and 1.25

Outcomes used for the recommendation

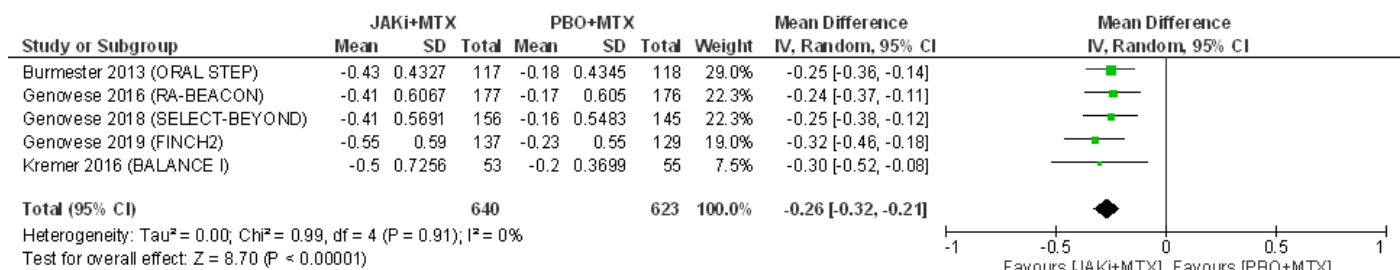
ACR50 (12w)



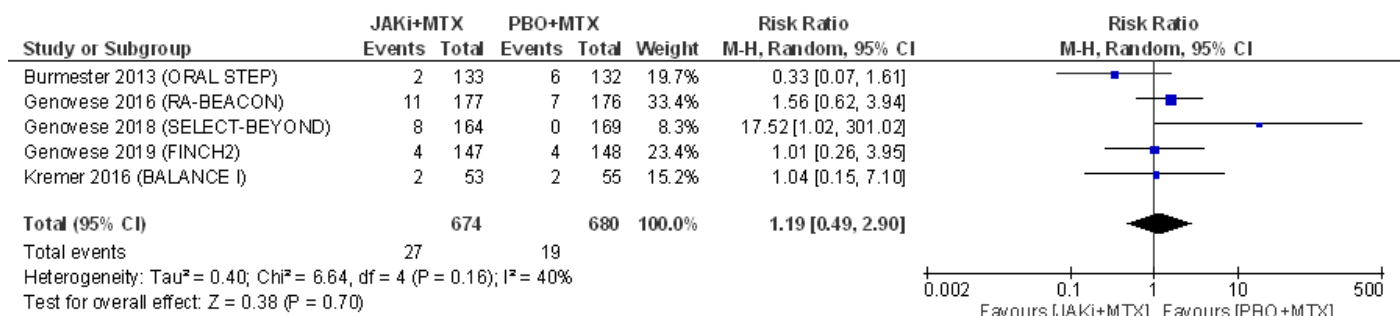
DAS28-CRP remission (12w)



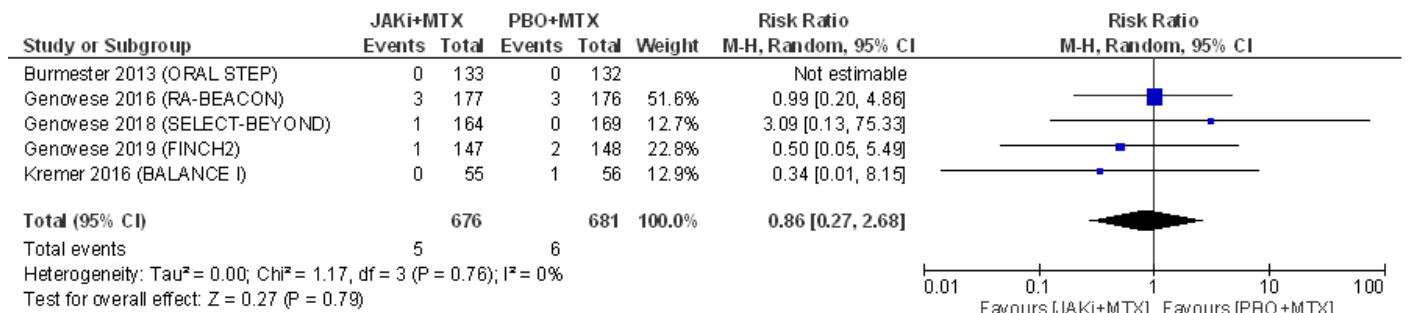
ΔHAQ (12w)



Serious adverse event

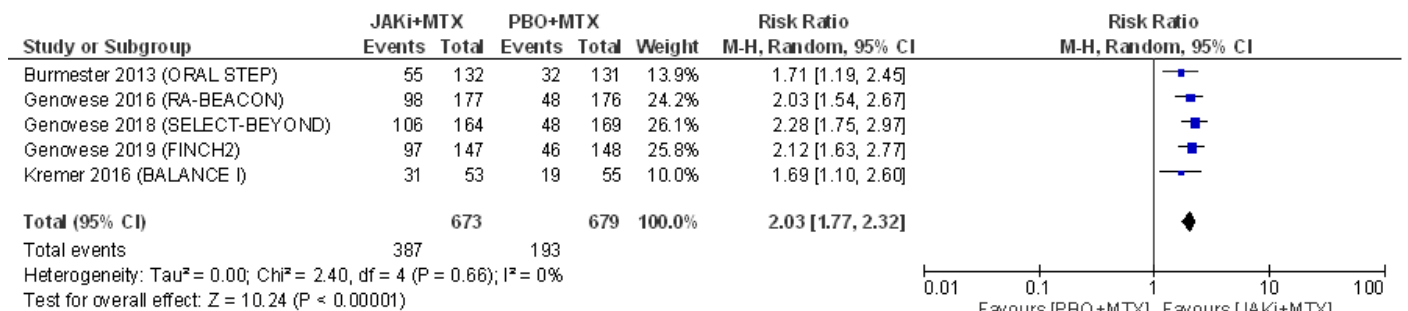


Serious infection

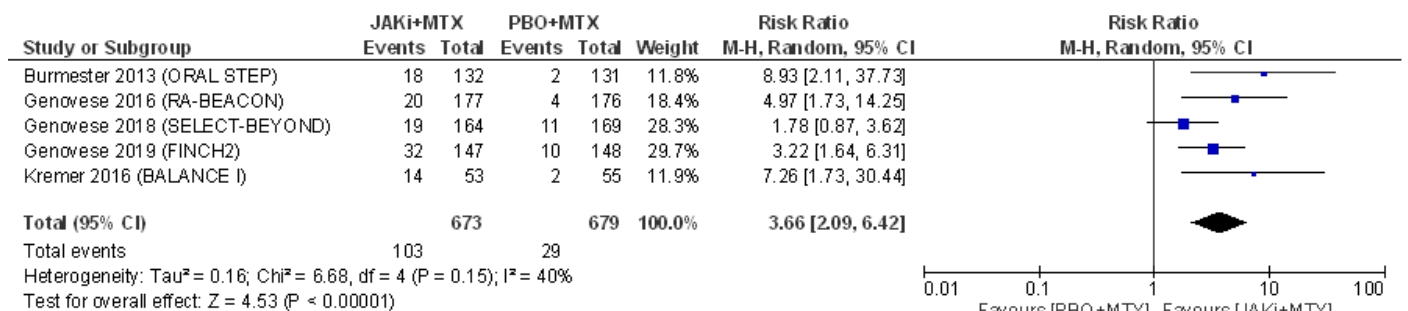


Outcomes related to the recommendation

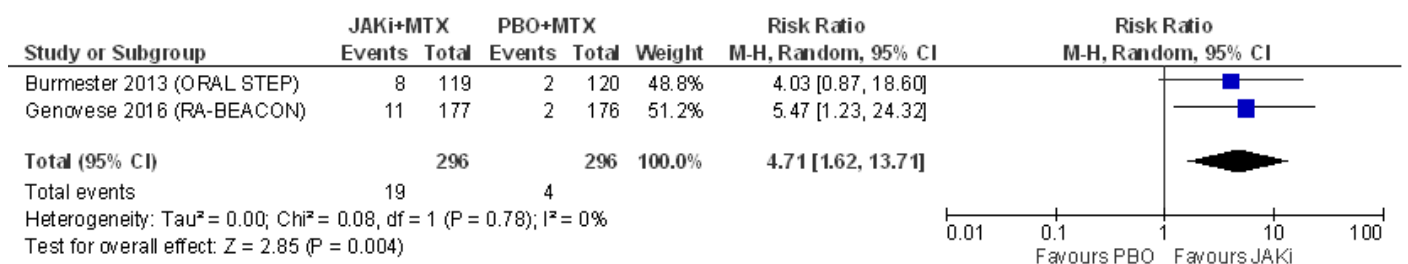
ACR20 (12w)



ACR70 (12w)



DAS28-ESR remission (12w)



資料 F RA CQ28 Evidence to Decision テーブル

CQ (No.PICO)

RA CQ28 : bDMARD 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、MTX と JAK 阻害薬の併用は有用か？

患者 : bDMARD で効果不十分で中等度以上の疾患活動性有する RA 患者

介入 : MTX+JAK 阻害薬

対照 : MTX

主要アウトカム (重大) : ACR50、DAS28(CRP)寛解率、HAQ 変化量、重篤な有害事象、重篤な感染症

副次アウトカム (重要) : AC20、ACR70、DAS28(ESR)寛解、

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

基準 1. 問題 この問題は優先事項か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	bDMARD 効果不十分または不耐患者における次の治療選択は JCR ガイドラインでは phase 3 に該当するが[1]、JAK 阻害薬が有用であるかを検討することは重要な問題であり、本問題は優先事項である。	日本で関節リウマチに承認された JAK 阻害薬は 5 種類で、日本でのみ承認されている JAK 阻害薬もあるが、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 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	MTX+JAK 阻害薬は、MTX との比較で、重大なアウトカムに関して 1. ACR50 達成率 (12 週) に関する JAK 阻害薬群の絶対効果は、1,000 人あたり 221 (151~310) 人増加。相対効果は RR2.97 (2.35~3.77) 。	重要なアウトカムに関して、 1. ACR20 (12 週) に関する JAK 阻害薬群の絶対効果は、1,000 人あたり 293 (219~375) 人増加。相対効果は 2.03 (1.77~2.32) 。

	<p>2. DAS28-CRP 寛解達成率 (12 週) の絶対効果は、1,000 人あたり 147 (89~225) 人増加。相対効果は、RR 3.08 (2.26~4.18)。</p> <p>3. HAQ 変化 (12 週) の絶対効果は、-0.26 (-0.32~-0.21)</p>	<p>2. ACR70 (12 週) に関する JAK 阻害薬群の絶対効果は、1,000 人あたり 114 (47~231) 人増加。相対効果は、3.66 (2.09~6.42)。</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
<p><input type="radio"/> 大きい</p> <p><input type="radio"/> 中</p> <p><input checked="" type="radio"/> 小さい</p> <p><input type="radio"/> わずか</p> <p><input type="radio"/> さまざま</p> <p><input type="radio"/> 分からない</p>	<p>MTX+JAK 阻害薬は、MTX との比較で、重大なアウトカムに関して</p> <p>1. 重篤な有害事象に関する JAK 阻害薬群の絶対効果は、1,000 人あたり 5 (-14~53) 人増加。相対効果は 1.19 (0.49~2.90)。</p> <p>2. 重篤な感染症に関する JAK 阻害薬群の絶対効果は、1,000 人あたり 1 (-6~15) 人減少。相対効果は 0.86 (0.27~2.68)。</p> <p>本 CQ で検討した 5 件の RCT の結果では、12 週までの重篤有害事象と重篤な感染症に関して、JAK 阻害薬の影響は「さまざま」であった。一方、本邦における JAK 阻害薬の市販後調査結果では重篤有害事象が 24 週までに 4.30~4.91%、重篤感染症が 1.90~2.88% (4.87~6.64・100 人年) である。</p> <p>有害事象に関しては長期的なデータも考慮し、望ましくない効果は「小さい」と判断した。</p>	<p>JAK 阻害薬である TOF および BAR の、市販後全例調査の結果が適正使用情報として公表されている[2] [3]。本 CQ とは対象が異なる単剤治療も含まれているが、24 週時のデータを参考として呈示する。</p> <p>TOF の市販後全例調査では 24 週時に 7,021 名が安全性解析の対象となった。平均年齢 63.0 歳、女性 5598 例 (79.7%)。開始後 24 週間の観察で、重篤な有害事象は 4.91% (337/6,866 例)、重篤な感染症は 2.88% (198/6,866 例、発生率 6.64・100 人年)、重篤な帯状疱疹は 0.58%(40/6,866 例)で、非重篤を含めた帯状疱疹は 3.57% (245/6,866 例、発生率 8.25・100 人年)、悪性腫瘍は 0.42% (29/6,866 例、発生率 0.80・100 人年)、心血管イベントは 0.10% (7/6,866 例、発生率 0.23・100 人年)、深部静脈血栓症は 0.06%(4/6,866 例)、肺塞栓症は 0.01% (1/6,866 例)であった。</p> <p>BAR の市販後全例調査では 24 週時に 4731 名が安全性解析の対象となった。平均年齢 63.9 歳、女性 3799 例 (80.3%)。開始後 24 週間の観察で、重篤な有害事象は 4.3% (203/4731 例、発生率 13.42・100 人年)、重篤な感染症は 1.9% (90/4731 例、発生率 4.87・100 人年)、重篤な帯状疱疹は 0.3% (15/4731 例、発生率 0.81・100 人年)で、非重篤を含めた帯状疱疹は 3.1% (146/4731</p>

		例、発生率 7.96・100 人年)、悪性腫瘍は 0.4% (17/4731 例、発生率 0.91・100 人年)、心血管イベントは 0.1% (7/4731 例、発生率 0.38・100 人年)、深部静脈血栓症/肺塞栓症が 0.1% (7/4720 例、発生率 0.38・100 人年)であった。
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 type="radio"/> 非常に低 <input checked="" type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 採用研究なし	重大なアウトカムの結果において、JAK 阻害薬は望ましい効果の増加が中程度で、望ましくない効果も小さく増加であり、患者にとって同じ方向ではなかったため、全体としてのエビデンスの確実性は重大なアウトカムの中で最も低いエビデンスレベルを採用し、「低」とした。	
基準 5. 価値観 人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	関節リウマチ診療ガイドライン 2020 作成時に実施したリウマチ友の会を対象としたアンケート結果を参照とした。一般的な患者は関節炎改善と重篤有害事象の両者に価値をおくと考えられ、アウトカムに対する価値観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的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。『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+JAK 阻害薬がおそらく優れていると考える。	ACR50 達成率 (12 週) に関する NNT は 4.5。DAS28-CRP 寛解達成率 (12 週) に関する NNT は 6.8。重篤な有害事象に関する NNH は 200。重篤な感染症に関する NNH は 1000 であった。

基準 7. 費用対効果 その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらを支持するか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input 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	費用対効果を検討した論文はない。	薬価は TOF10mg : 5319.80 円 BAR 4mg : 5274.90 円 PEF 150mg : 4577.80 円 UPA 15mg : 5089.20 円 FIL 200mg : 4893.60 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のか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きな増加 <input checked="" type="radio"/> 中等度の増加 <input type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	経口薬のため、追加で必要な医療資源はない。	加入保険や年齢、収入によって自己負担は異なる。例として3割負担の患者で計算すると、個人負担額は1か月30日、TOF 10mg、BAR 4mg、PEF 150mg、UPA 15mg、FIL 200mg は、それぞれ47878.20 円、47474.10 円、4120.02 円、4580.28 円、4404.24 円となり、残り7割にあたる111715.80 円、110772.90 円、96133.80 円、106873.20 円、102765.60 円は社会保険または国民健康保険負担となる。
基準 9. 容認性 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	なし	患者の自己負担額は高額であるが、bDMARDで効果不十分な患者の治療選択肢が増えることは医療者および患者にとって望ましい。

基準 10. 実行可能性 その介入は実行可能か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	なし	発売されている薬剤であり、国内で使用可能である。

参考文献

1. 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
2. ファイザー株式会社. ゼルヤンツ適正使用情報 Vol.14
3. 日本イーライリリー株式会社. オルミエント適正使用情報 Vol.7

No.	検索式	検索件数
1	"arthritis, rheumatoid"[mh]	122,747
2	(rheumatoid[tiab] OR reumatoid[tiab] OR reumatoid[tiab] OR rheumat*[tiab] OR reumat*[tiab] OR revmat*[tiab]) AND (arthritis[tiab] OR artritis[tiab] OR arthrit*[tiab] OR artrit*[tiab] OR diseases*[tiab] OR condition*[tiab] OR nodule*[tiab])	173,786
3	felty*[tiab] AND syndrome[tiab]	772
4	caplan*[tiab] AND syndrome[tiab]	150
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	208,087
6	"janus kinase inhibitors"[mh] OR "janus kinases"[mh] OR "janus kinase inhibitor*[tiab] OR "JAK inhibitor*[tiab] OR JAK1*[tiab] OR JAK2*[tiab] OR JAK3*[tiab] OR TYK2*[tiab] OR tsDMARD*[tiab] OR "ts DMARD*[tiab] OR "targeted synthetic DMARD*[tiab] OR jakinib*[tiab]	24,266
7	tofacitinib[nm] OR tofacitinib[tiab] OR tasocitinib[tiab] OR Xeljanz[tiab] OR Jakvinus[tiab] OR CP690*[tiab] OR CP-690*[tiab]	2,487
8	baricitinib[nm] OR baricitinib[tiab] OR "baricitinib phosphate"[tiab] OR "baricitinib phosphate salt"[tiab] OR Olumiant[tiab] OR INCB028050[tiab] OR INCB-28050[tiab] OR LY3009104[tiab] OR LY-3009104[tiab]	998
9	peficitinib[nm] OR peficitinib[tiab] OR Smyraf[tiab] OR ASP015K[tiab] OR ASP-015K[tiab] OR AS1940150BR[tiab] OR AS-1940150BR[tiab] OR JKT201A[tiab] OR JKT-201A[tiab]	97
10	upadacitinib[nm] OR upadacitinib[tiab] OR Rinvoq[tiab] OR ABT494[tiab] OR ABT-494[tiab] OR A1293543[tiab] OR A-1293543[tiab]	396
11	filgotinib [nm] OR filgotinib[tiab] OR Jyseleca[tiab] OR GS6034[tiab] OR GS-6034[tiab] OR GLPG0634[tiab] OR GLPG-0634[tiab]	228
12	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	25,804
13	#5 AND #12	2,269
14	("randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "clinical trial"[pt] OR "drug therapy"[sh] OR randomly[tiab] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT ("case reports"[pt] OR "case report*[tiab] OR "case series"[tiab]) NOT ((animals[mh]) NOT (humans[mh]))	4,613,589
15	#13 AND #14	1,467
16	#15 AND 1900/1/1:2022/6/30[dp]	1,407

検索日 2022/9/20

No.	検索式	検索件数
#1	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees	6,535
#2	(rheumatoid:ti,ab OR reumatoid:ti,ab OR reumatoid:ti,ab OR rheumat*:ti,ab OR reumat*:ti,ab OR revmat*:ti,ab) AND (arthritis:ti,ab OR artrit:ti,ab OR arthrit*:ti,ab OR artrit*:ti,ab OR diseas*:ti,ab OR condition*:ti,ab OR nodule*:ti,ab)	20,946
#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	21,781
#6	MeSH descriptor: [Janus Kinase Inhibitors] explode all trees	102
#7	MeSH descriptor: [Janus Kinases] explode all trees	159
#8	("janus kinase" NEXT inhibitor*):ti,ab OR ("JAK" NEXT inhibitor*):ti,ab OR JAK1*:ti,ab OR JAK2*:ti,ab OR JAK3*:ti,ab OR TYK2*:ti,ab OR tsDMARD*:ti,ab OR ("ts" NEXT DMARD*):ti,ab OR ("targeted synthetic" NEXT DMARD*):ti,ab OR jakinib*:ti,ab	2,157
#9	tofacitinib:ti,ab OR tasocitinib:ti,ab OR Xeljanz:ti,ab OR Jakvinus:ti,ab OR CP690*:ti,ab OR CP-690*:ti,ab	1,008
#10	baricitinib:ti,ab OR "baricitinib phosphate":ti,ab OR "baricitinib phosphate salt":ti,ab OR Olumiant:ti,ab OR INCB028050:ti,ab OR INCB-28050:ti,ab OR LY3009104:ti,ab OR LY-3009104:ti,ab	573
#11	peficitinib:ti,ab OR Smyraf:ti,ab OR ASP015K:ti,ab OR ASP-015K:ti,ab OR AS1940150BR:ti,ab OR AS-1940150BR:ti,ab OR JKT201A:ti,ab OR JKT-201A:ti,ab	53
#12	upadacitinib:ti,ab OR Rinvoq:ti,ab OR ABT494:ti,ab OR ABT-494:ti,ab OR A1293543:ti,ab OR A-1293543:ti,ab	555
#13	filgotinib:ti,ab OR Jyseleca:ti,ab OR GS6034:ti,ab OR GS-6034:ti,ab OR GLPG0634:ti,ab OR GLPG-0634:ti,ab	310
#14	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	3,085
#15	#5 AND #14	1,272
#16	("randomized controlled trial":pt OR "controlled clinical trial":pt OR "clinical trial":pt OR [mh "drug therapy"] OR randomly:ti,ab OR randomized:ti,ab OR " randomised":ti,ab OR placebo:ti,ab OR trial:ti,ab OR groups:ti,ab) NOT ("case reports":pt OR "case" NEXT report*:ti,ab OR "case series":ti,ab) NOT ([mh animals] NOT [mh humans])	1,542,458
#17	#15 AND #16 with Publication Year from 1900 to 2022, in Trials	1,236

検索日 2022/10/19

No.	検索式	検索件数
1	'rheumatoid arthritis'/exp OR 'rheumatoid arthritis'	267,158
2	(rheumatoid:ti,ab OR reumatoid:ti,ab OR revmatoid:ti,ab OR rheumat*:ti,ab OR reumat*:ti,ab OR revmat*:ti,ab) AND (arthritis:ti,ab OR artrit:ti,ab OR arthrit*:ti,ab OR artrit*:ti,ab OR diseas*:ti,ab OR condition*:ti,ab OR nodule*:ti,ab)	273,177
3	felty*:ti,ab AND syndrome:ti,ab	890
4	caplan*:ti,ab AND syndrome:ti,ab	193
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	346,422
6	'janus kinase inhibitor'/exp OR 'janus kinase inhibitor*:ti,ab OR 'jak inhibitor*:ti,ab OR jak1*:ti,ab OR jak2*:ti,ab OR jak3*:ti,ab OR tyk2*:ti,ab OR tsdmard*:ti,ab OR 'ts dmdard*:ti,ab OR 'targeted synthetic dmdard*:ti,ab OR jakinib*:ti,ab	48,901
7	tofacitinib:tn OR tofacitinib:ti,ab OR tasocitinib:ti,ab OR 'tofacitinib citrate':ti,ab OR xeljanz:ti,ab OR jakvinus:ti,ab OR cp690*:ti,ab OR 'cp 690*:ti,ab	4,881
8	baricitinib:tn OR baricitinib:ti,ab OR 'baricitinib phosphate':ti,ab OR 'baricitinib phosphate salt':ti,ab OR olumiant:ti,ab OR incb028050:ti,ab OR 'incb 28050':ti,ab OR ly3009104:ti,ab OR 'ly 3009104':ti,ab	1,784
9	peficitinib:tn OR peficitinib:ti,ab OR smyraf:ti,ab OR asp015k:ti,ab OR 'asp 015k':ti,ab OR as1940150br:ti,ab OR 'as 1940150br':ti,ab OR jkt201a:ti,ab OR 'jkt 201a':ti,ab	140
10	upadacitinib:tn OR upadacitinib:ti,ab OR rinvoq:ti,ab OR abt494:ti,ab OR 'abt 494':ti,ab OR a1293543:ti,ab OR 'a 1293543':ti,ab	957
11	filgotinib:tn OR filgotinib:ti,ab OR jyseleca:ti,ab OR gs6034:ti,ab OR 'gs 6034':ti,ab OR glpg0634:ti,ab OR 'glpg 0634':ti,ab	538
12	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	74,668
13	#5 AND #12	7,446
14	'randomized controlled trial'/de	732,318
15	'controlled clinical trial'/de	438,142
16	random*:ti,ab,tt	1,840,691
17	'randomization'/de	95,145
18	'intermethod comparison'/de	290,190
19	placebo:ti,ab,tt	348,579
20	compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt	599,218
21	(evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)	2,575,763
22	(open NEXT/1 label):ti,ab,tt	100,580
23	((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt	263,328
24	'double blind procedure'/de	199,930
25	(parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt	30,169
26	crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt	118,792
27	((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt	429,684
28	assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt	459,239
29	(controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt	428,348
30	volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt	273,712
31	'human experiment'/de	596,570
32	trial:ti,tt	377,291
33	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	5,971,444
34	((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt)	2,925
35	'cross - sectional study' NOT ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt)	345,056
36	'case control*:ti,ab,tt AND random*:ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt)	20,243
37	'systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)	223,107
38	nonrandom*:ti,ab,tt NOT random*:ti,ab,tt	18,130
39	'random field*:ti,ab,tt	2,752
40	('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt	1,587
41	review:ab AND review:it NOT trial:ti,tt	1,018,130
42	'we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)	43,885
43	'update review':ab	126
44	(databases NEAR/5 searched):ab	57,821
45	(ratt:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murineti,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	1,175,482
46	'animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)	2,466,595
47	#34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46	4,086,137
48	#33 NOT #47	5,286,004
49	#13 AND #48	2,517
50	#49 AND [1900-2022]/py	2,456

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	109,548
#2	"Janus Kinase Inhibitors"/TH OR "Janus Kinase"/TA OR JAK/TA OR tsDMARD/TA OR "ts DMARD"/TA OR "targeted synthetic DMARD"/TA OR 標的合成疾患修飾性抗リウマチ薬/TA	5,891
#3	Tofacitinib/TH or トファシチニブ/TA or tofacitinib/TA or tasocitinib/TA or ゼルヤンツ/TA or Xeljanz/TA or Jakvinus/TA	1,083
#4	Baricitinib/TH or バリシチニブ/TA or baricitinib/TA or オルミエント/TA or Olumiant/TA	552
#5	Peficitinib/TH or ペフィシチニブ/TA or peficitinib/TA or スマイラフ/TA or Smyraf/TA	86
#6	Upadacitinib/TH or ウパダシチニブ/TA or upadacitinib/TA or リンヴォック/TA or Rinvoq/TA	180
#7	Filgotinib/TH or フィルゴチニブ/TA or filgotinib/TA or ジセレカ/TA or Jyseleca/TA	120
#8	#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	6,064
#9	#1 and #8	1,394
#10	#9 and DT=1900:2022	1,394
#11	#10 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)	56
#12	#10 and (RD=メタアナリシス,診療ガイドライン)	0
#13	#10 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)	21
#14	#11 or #12 or #13	60
#15	#10 and 介入研究/TH	254
#16	#10 and (RD=ランダム化比較試験)	5
#17	#10 and (介入研究/TA or 臨床試験/TA or ランダム化比較試験/TA or 無作為化比較試験/TA or 第I相試験/TA or 第II相試験/TA or 第III相試験/TA or 第IV相試験/TA or 非劣性試験/TA or 同等性試験/TA or ランダム割付/TA)	100
#18	(#15 or #16 or #17) not #14	276

検索日 2022/10/16

No.	検索式	検索件数
1	"arthritis, rheumatoid"[mh]	122,884
2	"(rheumatoid[tiab] OR reumatoid[tiab] OR reumatoid[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])"	174,019
3	felty*[tiab] AND syndrome[tiab]	772
4	caplan*[tiab] AND syndrome[tiab]	150
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	208,359
6	"janus kinase inhibitors"[mh] OR "janus kinases"[mh] OR "janus kinase inhibitor*[tiab] OR "JAK inhibitor*[tiab] OR JAK1*[tiab] OR JAK2*[tiab] OR JAK3*[tiab] OR TYK2*[tiab] OR tsDMARD*[tiab] OR "ts DMARD*[tiab] OR "targeted synthetic DMARD*[tiab] OR jakinib*[tiab]	24,346
7	tofacitinib[nm] OR tofacitinib[tiab] OR tasocitinib[tiab] OR Xeljanz[tiab] OR Jakvinus[tiab] OR CP690*[tiab] OR CP-690*[tiab]	2,508
8	baricitinib[nm] OR baricitinib[tiab] OR "baricitinib phosphate"[tiab] OR "baricitinib phosphate salt"[tiab] OR Olumiant[tiab] OR INCB028050[tiab] OR INCB-28050[tiab] OR LY3009104[tiab] OR LY-3009104[tiab]	1,005
9	peficitinib[nm] OR peficitinib[tiab] OR Smyraf[tiab] OR ASP015K[tiab] OR ASP-015K[tiab] OR AS1940150BR[tiab] OR AS-1940150BR[tiab] OR JKT201A[tiab] OR JKT-201A[tiab]	97
10	upadacitinib[nm] OR upadacitinib[tiab] OR Rinvoq[tiab] OR ABT494[tiab] OR ABT-494[tiab] OR A1293543[tiab] OR A-1293543[tiab]	399
11	filgotinib [nm] OR filgotinib[tiab] OR Jyseleca[tiab] OR GS6034[tiab] OR GS-6034[tiab] OR GLPG0634[tiab] OR GLPG-0634[tiab]	231
12	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	25,900
13	#5 AND #12	2,290
14	("randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "clinical trial"[pt] OR "drug therapy"[sh] OR randomly[tiab] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT ("case reports"[pt] OR "case report*[tiab] OR "case series"[tiab]) NOT ((animals[mh]) NOT (humans[mh]))	4,622,418
15	#13 NOT #14	808
16	#15 AND 1900/1/1:2022/6/30[dp]	755

検索日 2022/10/20

No.	検索式	検索件数
#1	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees	6,535
#2	(rheumatoid:ti,ab OR reumatoid:ti,ab OR reumatoid:ti,ab OR rheumat*:ti,ab OR reumat*:ti,ab OR revmat*:ti,ab) AND (arthritis:ti,ab OR artrit:ti,ab OR arthrit*:ti,ab OR artrit*:ti,ab OR diseas*:ti,ab OR condition*:ti,ab OR nodule*:ti,ab)	20,946
#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	21,781
#6	MeSH descriptor: [Janus Kinase Inhibitors] explode all trees	102
#7	MeSH descriptor: [Janus Kinases] explode all trees	159
#8	("janus kinase" NEXT inhibitor*):ti,ab OR ("JAK" NEXT inhibitor*):ti,ab OR JAK1*:ti,ab OR JAK2*:ti,ab OR JAK3*:ti,ab OR TYK2*:ti,ab OR tsDMARD*:ti,ab OR ("ts" NEXT DMARD*):ti,ab OR ("targeted synthetic" NEXT DMARD*):ti,ab OR jakinib*:ti,ab	2,157
#9	tofacitinib:ti,ab OR tasocitinib:ti,ab OR Xeljanz:ti,ab OR Jakvinus:ti,ab OR CP690*:ti,ab OR CP-690*:ti,ab	1,008
#10	baricitinib:ti,ab OR "baricitinib phosphate":ti,ab OR "baricitinib phosphate salt":ti,ab OR Olumiant:ti,ab OR INCB028050:ti,ab OR INCB-28050:ti,ab OR LY3009104:ti,ab OR LY-3009104:ti,ab	573
#11	peficitinib:ti,ab OR Smyraf:ti,ab OR ASP015K:ti,ab OR ASP-015K:ti,ab OR AS1940150BR:ti,ab OR AS-1940150BR:ti,ab OR JKT201A:ti,ab OR JKT-201A:ti,ab	53
#12	upadacitinib:ti,ab OR Rinvoq:ti,ab OR ABT494:ti,ab OR ABT-494:ti,ab OR A1293543:ti,ab OR A-1293543:ti,ab	555
#13	filgotinib:ti,ab OR Jyseleca:ti,ab OR GS6034:ti,ab OR GS-6034:ti,ab OR GLPG0634:ti,ab OR GLPG-0634:ti,ab	310
#14	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	3,085
#15	#5 AND #14	1,272
#16	("randomized controlled trial":pt OR "controlled clinical trial":pt OR "clinical trial":pt OR [mh "drug therapy"] OR randomly:ti,ab OR randomized:ti,ab OR " randomised":ti,ab OR placebo:ti,ab OR trial:ti,ab OR groups:ti,ab) NOT ("case reports":pt OR "case" NEXT report*:ti,ab OR "case series":ti,ab) NOT ([mh animals] NOT [mh humans])	1,542,457
#17	#15 NOT #16 with Publication Year from 1900 to 2022, in Trials	26

検索日 2022/10/20

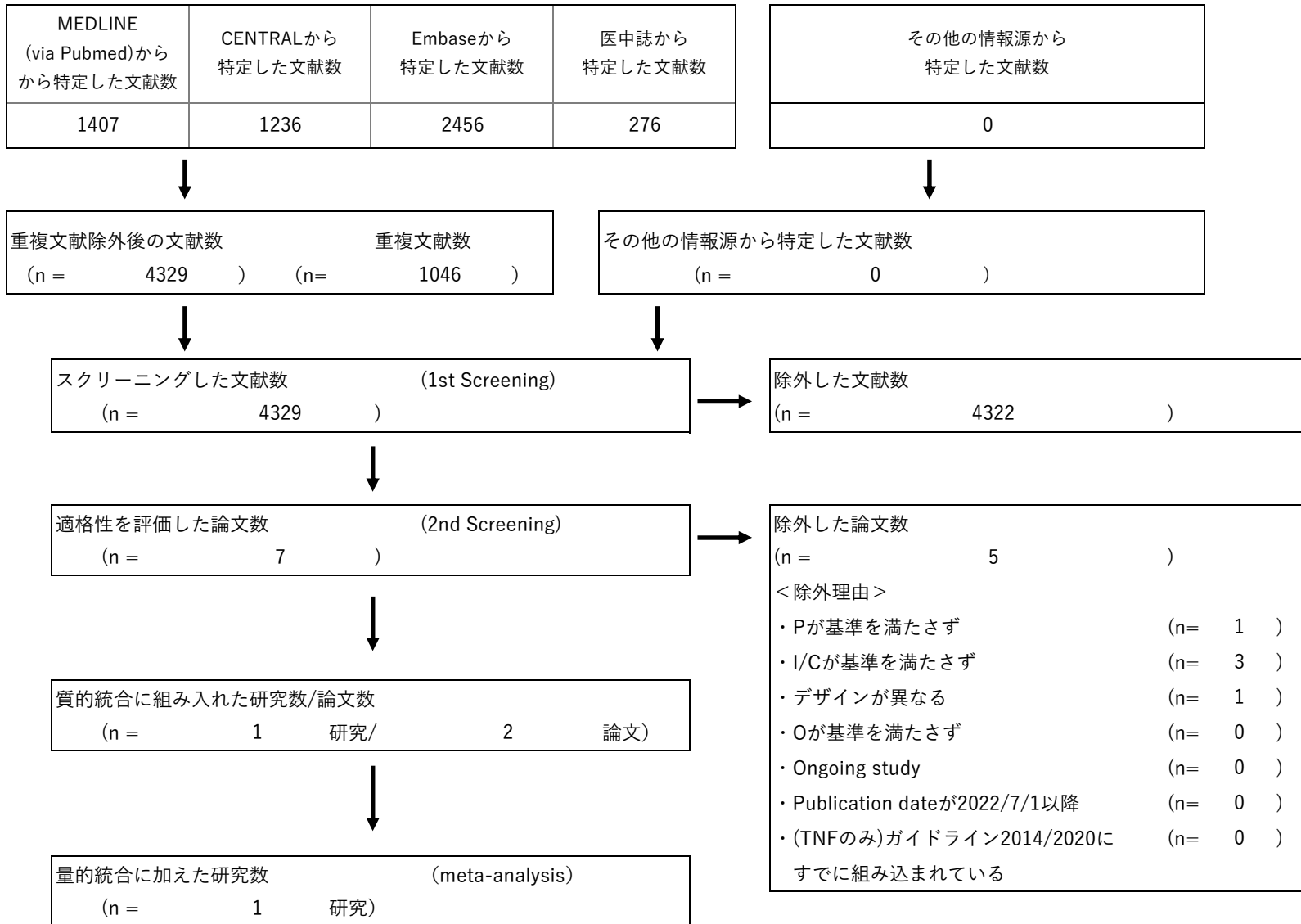
No.	検索式	検索件数
1	'rheumatoid arthritis'/exp OR 'rheumatoid arthritis'	267,158
2	(rheumatoid:ti,ab OR reumatoid:ti,ab OR revmatoid:ti,ab OR rheumat*:ti,ab OR reumat*:ti,ab OR revmat*:ti,ab) AND (arthritis:ti,ab OR artritis:ti,ab OR arthrit*:ti,ab OR artrit*:ti,ab OR diseas*:ti,ab OR condition*:ti,ab OR nodule*:ti,ab)	273,177
3	felty*:ti,ab AND syndrome:ti,ab	890
4	caplan*:ti,ab AND syndrome:ti,ab	193
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	346,422
6	'janus kinase inhibitor'/exp OR 'janus kinase inhibitor*:ti,ab OR 'jak inhibitor*:ti,ab OR jak1*:ti,ab OR jak2*:ti,ab OR jak3*:ti,ab OR tyk2*:ti,ab OR tsdmard*:ti,ab OR 'ts dmdard*:ti,ab OR 'targeted synthetic dmdard*:ti,ab OR jakinib*:ti,ab	48,901
7	tofacitinib:tn OR tofacitinib:ti,ab OR tasocitinib:ti,ab OR 'tofacitinib citrate':ti,ab OR xeljanz:ti,ab OR jakvinus:ti,ab OR cp690*:ti,ab OR 'cp 690*:ti,ab	4,881
8	baricitinib:tn OR baricitinib:ti,ab OR 'baricitinib phosphate':ti,ab OR 'baricitinib phosphate salt':ti,ab OR olumiant:ti,ab OR incb028050:ti,ab OR 'incb 28050':ti,ab OR ly3009104:ti,ab OR 'ly 3009104':ti,ab	1,784
9	peficitinib:tn OR peficitinib:ti,ab OR smyraf:ti,ab OR asp015k:ti,ab OR 'asp 015k':ti,ab OR as1940150br:ti,ab OR 'as 1940150br':ti,ab OR jkt201a:ti,ab OR 'jkt 201a':ti,ab	140
10	upadacitinib:tn OR upadacitinib:ti,ab OR rinvoq:ti,ab OR abt494:ti,ab OR 'abt 494':ti,ab OR a1293543:ti,ab OR 'a 1293543':ti,ab	957
11	filgotinib:tn OR filgotinib:ti,ab OR jyseleca:ti,ab OR gs6034:ti,ab OR 'gs 6034':ti,ab OR glpg0634:ti,ab OR 'glpg 0634':ti,ab	538
12	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	74,668
13	#5 AND #12	7,446
14	'randomized controlled trial'/de	732,318
15	'controlled clinical trial'/de	438,142
16	random*:ti,ab,tt	1,840,691
17	'randomization'/de	95,145
18	'intermethod comparison'/de	290,190
19	placebo:ti,ab,tt	348,579
20	compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt	599,218
21	(evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)	2,575,763
22	(open NEXT/1 label):ti,ab,tt	100,580
23	((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt	263,328
24	'double blind procedure'/de	199,930
25	(parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt	30,169
26	crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt	118,792
27	((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt	429,684
28	assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt	459,239
29	(controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt	428,348
30	volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt	273,712
31	'human experiment'/de	596,570
32	trial:ti,tt	377,291
33	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	5,971,444
34	((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt)	2,925
35	'cross - sectional study' NOT ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt)	345,056
36	'case control*:ti,ab,tt AND random*:ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt)	20,243
37	'systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)	223,107
38	nonrandom*:ti,ab,tt NOT random*:ti,ab,tt	18,130
39	'random field*:ti,ab,tt	2,752
40	('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt	1,587
41	review:ab AND review:it NOT trial:ti,tt	1,018,130
42	'we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)	43,885
43	'update review':ab	126
44	(databases NEAR/5 searched):ab	57,821
45	(ratt:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murineti,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	1,175,482
46	'animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)	2,466,595
47	#34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46	4,086,137
48	#33 NOT #47	5,300,445
49	#13 NOT #48	4,670
50	#49 AND [1900-2022]/py	4,670

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	109,548
#2	"Janus Kinase Inhibitors"/TH OR "Janus Kinase"/TA OR JAK/TA OR tsDMARD/TA OR "ts DMARD"/TA OR "targeted synthetic DMARD"/TA OR 標的合成疾患修飾性抗リウマチ薬/TA	5,891
#3	Tofacitinib/TH or トファシチニブ/TA or tofacitinib/TA or tasocitinib/TA or ゼルヤンツ/TA or Xeljanz/TA or Jakvinus/TA	1,083
#4	Baricitinib/TH or バリシチニブ/TA or baricitinib/TA or オルミエント/TA or Olumiant/TA	552
#5	Peficitinib/TH or ペフィシチニブ/TA or peficitinib/TA or スマイラフ/TA or Smyraf/TA	86
#6	Upadacitinib/TH or ウパダシチニブ/TA or upadacitinib/TA or リンヴォック/TA or Rinvoq/TA	180
#7	Filgotinib/TH or フィルゴチニブ/TA or filgotinib/TA or ジセレカ/TA or Jyseleca/TA	120
#8	#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	6,064
#9	#1 and #8	1,394
#10	#9 and DT=1900:2022	1,394
#11	#10 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)	56
#12	#10 and (RD=メタアナリシス,診療ガイドライン)	0
#13	#10 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)	21
#14	#11 or #12 or #13	60
#15	#10 and 介入研究/TH	254
#16	#10 and (RD=ランダム化比較試験)	5
#17	#10 and (介入研究/TA or 臨床試験/TA or ランダム化比較試験/TA or 無作為化比較試験/TA or 第I相試験/TA or 第II相試験/TA or 第III相試験/TA or 第IV相試験/TA or 非劣性試験/TA or 同等性試験/TA or ランダム割付/TA)	100
#18	(#15 or #16 or #17) not #14	276
#19	#10 not #18	1,118

検索日 2022/10/20

資料B RA CQ29 文献検索フローチャート

CQ番号	RA CQ29
------	---------



資料C RA CQ29 バイアスのリスク(DAS28-CRP remission, ACR50)

Intention-to-treat

Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
CQ14	Rubbert-Roth 2020	UPA	ABT	DAS/ACR	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 CQ29 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
	CQ14	Rubbert-Roth 2020	UPA	ABT	HAQ	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 CQ29 バイアスのリスク(SAE, serious infection)

Intention-to-treat

<u>Unique ID</u>	<u>Study ID</u>	<u>Experimental</u>	<u>Comparator</u>	<u>Outcome</u>	<u>Weight</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Overall</u>
CQ14	Rubbert-Roth 2020	UPA	ABT	AE*	NA	+	+	+	+	+	+

*=serious adverse event and serious infection

-  Low risk
-  Some concerns
-  High risk

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

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

Outcomes used for the recommendation

ACR50 (24w)

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	180/303 (59.4%)	153/309 (49.5%)	RR 1.20 (1.04 to 1.39)	99 more per 1,000 (from 20 more to 193 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	-----------------	-----------------	----------------------------------	--------------------------------------------------------	------------------	----------

DAS28-CRP remission (24w)

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	139/303 (45.9%)	97/309 (31.4%)	RR 1.46 (1.19 to 1.79)	144 more per 1,000 (from 60 more to 248 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	-----------------	----------------	----------------------------------	---------------------------------------------------------	------------------	----------

ΔHAQ (24w)

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^b	none	303	309	-	MD 0.13 lower (0.24 lower to 0.02 lower)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	-----	-----	---	----------------------------------------------------	------------------	----------

SAE (24w)

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^c	none	10/303 (3.3%)	5/309 (1.6%)	RR 2.04 (0.71 to 5.90)	17 more per 1,000 (from 5 fewer to 79 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	---------------------------	------	---------------	--------------	----------------------------------	-------------------------------------------------------	-------------	----------

Serious Infection (24w)

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^c	none	3/303 (1.0%)	1/309 (0.3%)	RR 3.06 (0.32 to 29.25)	7 more per 1,000 (from 2 fewer to 91 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	---------------------------	------	--------------	--------------	-----------------------------------	------------------------------------------------------	-------------	----------

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

Outcomes related to the recommendation

ACR20 (24w)

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^d	none	239/303 (78.9%)	228/309 (73.8%)	RR 1.07 (0.98 to 1.17)	52 more per 1,000 (from 15 fewer to 125 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	-----------------	-----------------	----------------------------------	---------------------------------------------------------	------------------	----------

ACR70 (24w)

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	113/303 (37.3%)	82/309 (26.5%)	RR 1.41 (1.11 to 1.78)	109 more per 1,000 (from 29 more to 207 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	-----------------	----------------	----------------------------------	---------------------------------------------------------	------------------	----------

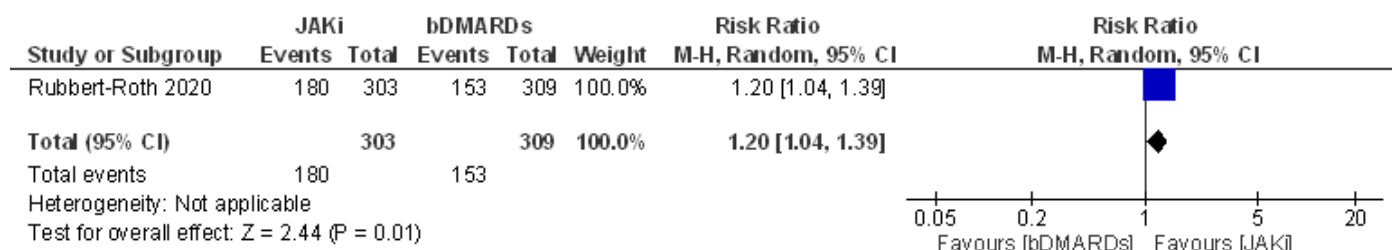
CI: confidence interval; **MD:** mean difference; **RR:** risk ratio

Explanations

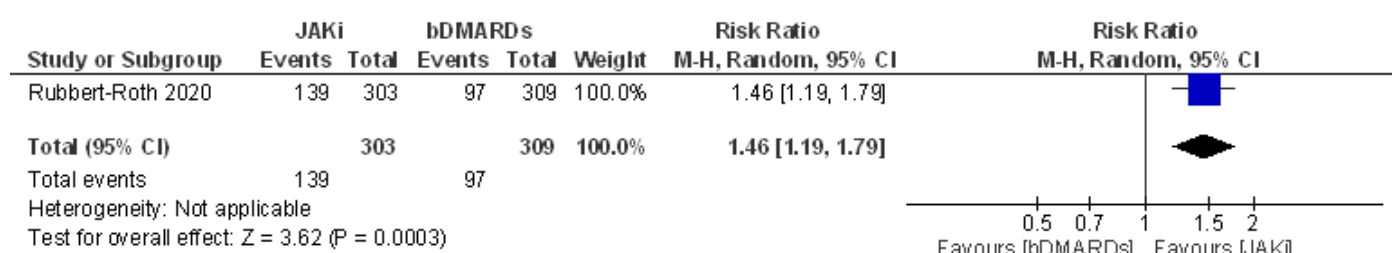
- The 95% confidence interval of the risk ratio includes the decision thresholds of 1.25
- The 95% confidence interval of the mean difference includes the minimally important difference of -0.22
- The 95% confidence interval of the risk ratio includes both the decision thresholds of 0.75 and 1.25
- The total sample size is small

Outcomes used for the recommendation

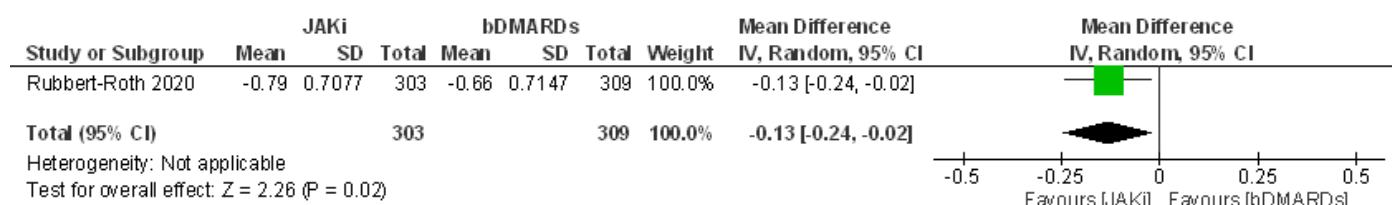
ACR50 (24w)



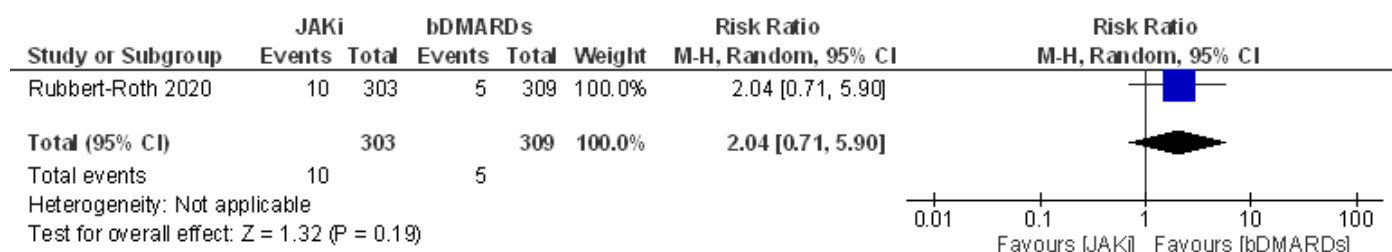
DAS28-CRP remission (24w)



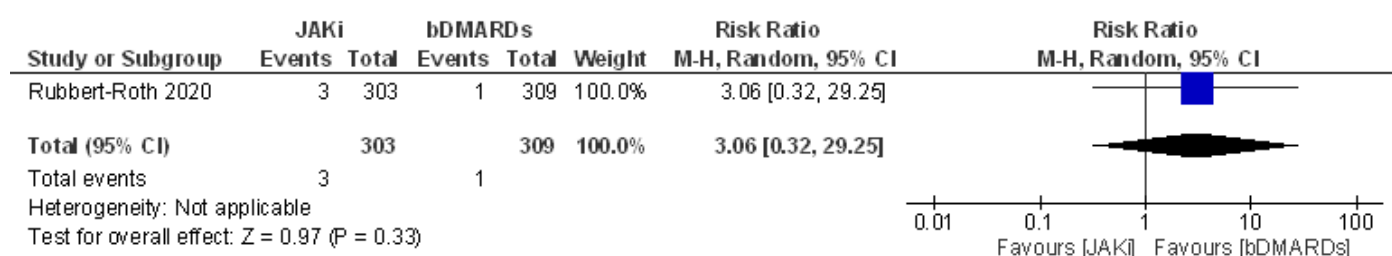
ΔHAQ (24w)



SAE (24w)

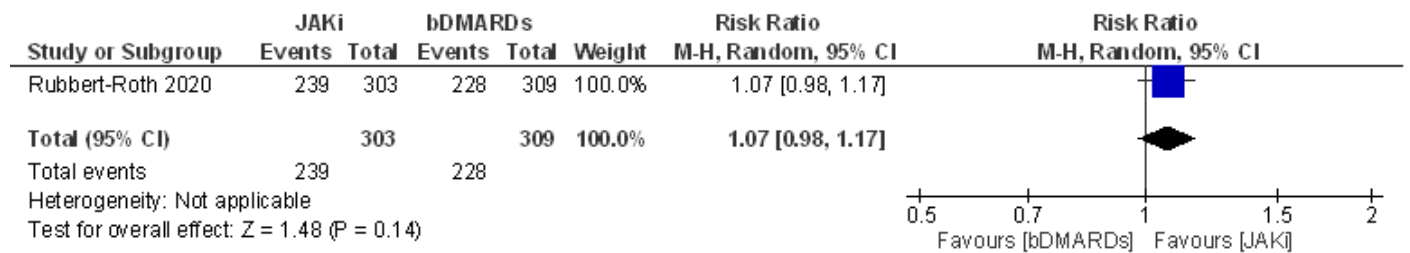


Serious Infection (24w)

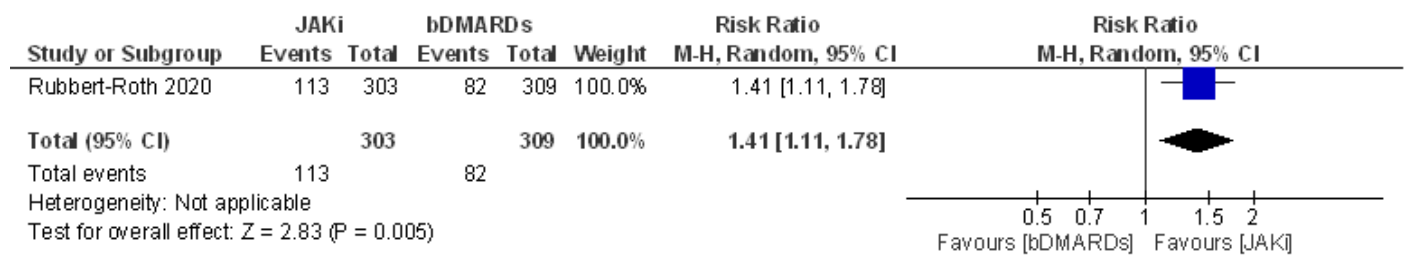


Outcomes related to the recommendation

ACR20 (24w)



ACR70 (24w)



資料 F RA CQ29 Evidence to Decision テーブル

CQ (No.PICO)

RA CQ29 : bDMARD 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、JAK 阻害薬の投与は bDMARD に比べて有用か？

患者 : bDMARD 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 : MTX+JAK 阻害薬

対照 : MTX+ bDMARD

主要アウトカム (重大) : ACR50、DAS28(CRP)寛解率、HAQ 変化量、重篤な有害事象、重篤な感染症

副次アウトカム (重要) : AC20、ACR70、DAS28(ESR)寛解、

背景 : 関節リウマチの現在の標準治療は、まず MTX で治療を開始し、効果不十分な場合に bDMARD 治療を開始する。bDMARD でも効果不十分な RA 患者に、JAK 阻害薬への変更と他の bDMARD への変更のいずれが有用かを検討することは、治療方針決定に重要である。

基準 1. 問題 この問題は優先事項か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	bDMARD 効果不十分または不耐患者における次の治療選択は JCR ガイドラインでは phase 3 に該当するが[1]、いずれの bDMARD または JAK 阻害薬を選択するかは重要な問題であり、本問題は優先事項である。	
基準 2. 望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	bDMARD と JAK 阻害薬の比較で、重大なアウトカムに関して 1. ACR50 達成率 (24 週時) に関する JAK 阻害薬群の絶対効果は、1,000 人あたり 99 (20~193) 人増加。相対効果は RR1.20 (1.04~1.39)。	重要なアウトカムに関して、 1. ACR20 (24 週時) に関する JAK 阻害薬群の絶対効果は、1,000 人あたり 52 (-15~125) 人増加。相対効果は 1.07 (0.98~1.17)。

	<p>2. DAS28-CRP 寛解達成率 (24 週時) の絶対効果は、1,000 人あたり 144 (60~248) 人増加。相対効果は、RR1.46 (1.19~1.79)。</p> <p>3. HAQ 変化量 (24 週時) の絶対効果は、-0.13 (-0.24~-0.02)。</p> <p>ACR50(24 週)達成率は bDMARD(ABT)が 49.5%、JAK 阻害薬 (UPA) が 59.4%であり、上記の検討では有意差がついていたが、両者ともに高い有効性を示した。</p> <p>以上より、望ましい効果に関して、得られたすべての指標で JAK 阻害薬のほうが大きい。両薬剤ともに有効であることと得られる効果の程度を考慮し、望ましい効果は「小」とした。</p>	<p>2. ACR70 (24 週時) に関する JAK 阻害薬群の絶対効果は、1,000 人あたり 109 (29~207) 人増加。相対効果は、1.41 (1.11~1.78)。</p> <p>1つの試験 (ABT 点滴) と UPA 15mgQD の比較) に基づくため、他の bDMARD と JAK 阻害薬に一般化できるわけではない。</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
<p><input type="radio"/> 大きい</p> <p><input checked="" type="radio"/> 中</p> <p><input type="radio"/> 小さい</p> <p><input type="radio"/> わずか</p> <p><input type="radio"/> さまざま</p> <p><input type="radio"/> 分からない</p>	<p>bDMARD と JAK 阻害薬の比較で、重大なアウトカムに関して</p> <p>1. 重篤な有害事象に関する JAK 阻害薬群の絶対効果は、1,000 人あたり 17 (-5~79) 人増加。相対効果は RR 2.04 (0.71~5.90)。</p> <p>2. 重篤な感染症に関する JAK 阻害薬群の絶対効果は、1,000 人あたり 7 (-2~91) 人増加。相対効果は RR 3.06 (0.32~29.25)。</p> <p>参考となる JAK 阻害薬の市販後全例調査では重篤有害事象が 24 週までに 4.3~4.91%、重篤感染症が 1.9~2.88% (4.87~6.64・人年) であり、本試験の UPA の望ましくない効果は予期される範囲内である。UPA の望ましくない効果は小さいが、(ABT よりも大きい傾向にあることを勘案し、望ましくない効果は「中」と判断した。</p>	<p>基準 2. と同様、1つの試験に基づく結果である。</p> <p>本試験では、重篤な有害事象(24 週時)発生率は ABT が 1.6%、UPA が 3.3%であり、重篤な感染症(24 週時)発生率は ABT が 0.3%、UPA が 1.0%であった (有意差は無し)。</p> <p>参考として、TOF および BARI の市販後全例調査の結果では、TOF では重篤な有害事象は 4.91%、重篤な感染症は 2.88%であり、BARI では重篤な有害事象は 4.3%、重篤な感染症は 1.9%であった。[2] [3]</p> <p>参考として、select-compare 試験 (MTX-IR 患者対象) では、重篤な有害事象 (26W) UPA が 3.7%、ADA が 4.3%であり、重篤な感染症 (26W) は UPA 1.8%、ADA 1.5%であった。[4]</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 type="radio"/> 非常に低 <input checked="" type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 採用研究なし	重大なアウトカムの結果において、JAK 阻害薬は望ましい効果が小さく増加、望ましくない効果も中程度増加であり、患者にとって同じ方向ではなかったため、全体としてのエビデンスの確実性は重大なアウトカムの中で最も低いエビデンスレベルを採用し、「低」とした。	
基準 5. 価値観 人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	関節リウマチ診療ガイドライン 2020 作成時に実施したリウマチ友の会を対象としたアンケート結果を参照とした。一般的な患者は関節炎改善と重篤有害事象の両者に価値をおくと考えられ、アウトカムに対する価値観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考える。『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 type="radio"/> おそらく介入が優れている <input type="radio"/> 介入が優れている <input checked="" type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	望ましい効果である 24 週の「ACR50」、「DAS28CRP 寛解」、「HAQ 変化量」は JAK 阻害薬群が bDMARD 群より勝っているが、望ましくない効果である「重篤な有害事象」「重篤な感染症」についても JAK 阻害薬群で増加した。望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入と比較対照のどちらか一方のみを支持しないとした。	ACR50 達成率（24 週）に関する NNT は 10.1。DAS28-CRP 寛解達成率（24 週）に関する NNT は 6.9。重篤な有害事象に関する NNH は 58.8。重篤な感染症に関する NNH は 142.9 であった。 基準 2 と基準 3 で記載した通り、有効性はいずれの薬剤でも高く、安全性にする新たなシグナルはなかった。
基準 7. 費用対効果 その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらを支持するか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察

<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>費用対効果を検討した論文はない。</p>	<p>ABT 点滴静注用 250mg は 54,444 円/瓶であり、UPA 15 mg は 5,089.20 円である。</p> <p>(参考)</p> <p>ABT 点滴静注製剤は体重により投与量が変わる。</p> <p>該当試験で DAS28CRP の変化量の差 (UPA - ABT) は、</p> <p>60 kg 未満: 介入群が -0.44 (-0.83 ~ -0.05)</p> <p>60kg 以上: 介入群が -0.53 (-0.73 ~ -0.33)</p> <p>であり、臨床効果については体重による違いはなかった。</p> <p>この臨床試験では多くの患者(572 人中 470 人)が 60kg 以上であった。</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
<ul style="list-style-type: none"> <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 checked="" type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない 	<p>なし</p>	<p>ABT 点滴静注用では、点滴用ベッド、看護師などの医療資源を必要とするが、UPA では必要としない。</p> <p>患者個人から見れば体重により薬剤費が異なるため、「さまざま」である。加入保険や年齢、収入によって自己負担は異なるが、自己負担 3 割で計算すると、ABT (ローディングを考慮しない) では、4 週当たり、32,666.40 円 (60 kg 未満)、48,996.60 円 (60 kg 以上 100kg 以下)、65,332.80 円 (100 kg 超) となる。UPA では、42,749.30 円である。残り 7 割は ABT では、各々 76,221.60 円、114,332.40 円、152,443.20 円、UPA では 99,748.30 円となり、社会保険または国民健康保険負担となる。</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 type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	なし	<p>本 CQ に直接答えるランダム化比較試験は 1 報のみであり、bDMARD と JAK 阻害薬全体に関わる選択肢を提示するにはエビデンスが不足している。</p> <p>該当試験では JAK 阻害薬が有効性に優れる結果であったが、両薬剤ともに高い有効性を示していた。また、有害事象に関しても JAK 阻害薬が高い傾向にあったが、想定される範囲内の重篤な有害事象および重篤な感染症の発生率であった。本試験においても bDMARD と JAK 阻害薬の優劣を決定できないと判断した。</p> <p>両者を同等に推奨しているが、医療従事者、患者双方にとって選択肢が増えることは望ましいと考える。また、一方の製剤の推奨は他方の製造者の反対を招く可能性がある。</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

基準 10. 実行可能性 その介入は実行可能か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	なし	発売されている薬剤間の比較であり、両医薬品ともに国内で使用可能である。

参考文献

1. 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
2. ファイザー株式会社. ゼルヤンツ適正使用情報 Vol.14
3. 日本イーライリリー株式会社. オルミエント適正使用情報 Vol.7
4. Fleishman RM, et al. Upadacitinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results of a phase 3, Double-Blind, randomized controlled trial. Arthritis Rheumatol. 2019;71(11):1788-1800

資料A RA CQ30 文献検索式(PubMed)

Search number	Query	Results
1	"Arthritis, Rheumatoid/drug therapy"[Majr] OR ("Arthritis, Rheumatoid/therapy"[Majr] AND ("Drug Therapy"[Mesh] OR "Antirheumatic Agents/therapeutic use"[Mesh]))	22,162
2	("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] OR "peficitinib"[Supplementary Concept]) AND "therapeutic use"[SH]	258,394
3	#1 AND #2 AND (tapering[TIAB] OR titration*[TIAB] OR spasing[TIAB] OR discontinu*[TIAB] OR withdraw*[TIAB])	1,876
4	"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] OR Janus Kinase Inhibitors*[TIAB] OR tofacitinib*[TIAB] OR baricitinib*[TIAB] OR peficitinib*[TIAB]) AND (tapering[TIAB] OR titration*[TIAB] OR spasing[TIAB] OR discontinu*[TIAB] OR withdraw*[TIAB]) NOT medline[SB]	140
5	#3 OR #4	2,016
6	#5 AND 2012:2019[DP]	837
7	#6 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	823
8	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	59
9	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	65
10	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	13
11	#8 OR #9 OR #10	95
12	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	198
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]))	222
14	(#12 OR #13) NOT #11	190
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]))	412
16	#15 NOT (#11 OR #14)	256

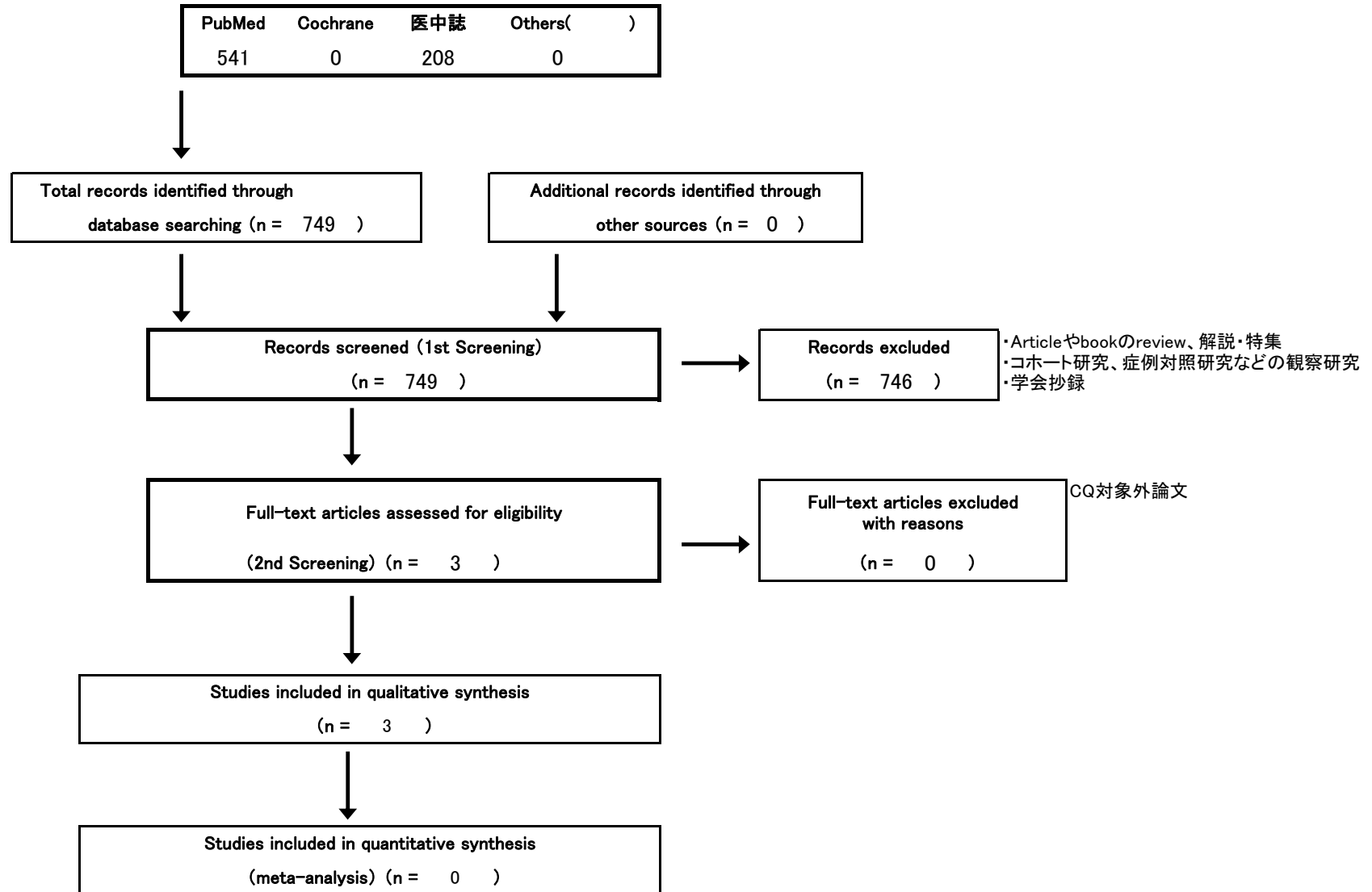
資料A RA CQ30 文献検索式(Cochrane)

No.	検索式	検案件数
#01	"rheumatoid arthritis":ti	7,726
#02	"JAK inhibitor":ti,ab,kw OR Tofacitinib*:ti,ab,kw OR Baricitinib*:ti,ab,kw	937
#03	tapering:ti OR titration*:ti OR spasing:ti OR discontinu*:ti OR withdraw*:ti	6,461
#04	#1 AND #2 AND #3	6
#05	#4 with Cochrane Library publication date from Jan 2012 to Dec 2019	0
#06	#5 CDSR	0
#07	#5 CCRCT	0

#1	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)	29,462
#2	抗リウマチ剤/TH or “Janus Kinase Inhibitors”/TH	160,637
#3	#1 and #2 and (減量/TA or 投与間隔延長/TA or 中止/TA or 休薬/TA)	1,843
#4	関節リウマチ/TA and (JAK阻害薬/TA or JAK阻害剤/TA or tofacitinib/TA or トファシチニブ/TA or baricitinib/TA or バリシチニブ/TA or ペフィシチニブ/TA or peficitinib/TA or ウパダシチニブ/TA or upadacitinib/TA) and (減量/TA or 投与間隔延長/TA or 中止/TA or 休薬/TA)	24
#5	#3 or #4	1,844
#6	#5 and (DT=2012:2019)	975
#7	#6 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH)	12
#8	#6 and (RD=メタアナリシス,診療ガイドライン)	0
#9	#6 and (メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	4
#10	#7 or #8 or #9	13
#11	#6 and 介入研究/TH	51
#12	#6 and (RD=ランダム化比較試験)	5
#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	53
#15	#6 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	162
#16	#6 and (RD=準ランダム化比較試験,比較研究)	86
#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)	27
#18	(#15 or #16 or #17) not (#10 or #14)	142

JAKi 7

検索日 2020/7/30



JAKi 7: JAK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JAK阻害薬の減量は可能か？

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	非直接的性	不精確	その他の 検討	患者数		RR (95%CI)	エビデンスの 確実性 (GRADE)		
							減量・中止群	継続群				
推奨に用いたエビデンスプロファイル												
GDAI寛解または低疾患活動性 (baricitinib減量48週)												
1 [1]	ランダム化 試験	深刻でない	評価不可	深刻でない	深刻でない	なし	164/245 (66.9%)	196/245 (80.0%)	RR 0.84 (0.75 to 0.93)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大	
重篤な副作用 (baricitinib減量48週)												
1 [1]	ランダム化 試験	深刻でない	評価不可	深刻でない	非常に深刻 ^{#1}	なし	15/278 (5.4%)	19/281 (6.8%)	RR 0.80 (0.41 to 1.54)	⊕⊕○○ 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												
GDAI寛解または低疾患活動性 (baricitinib減量12週)												
1 [1]	ランダム化 試験	深刻でない	評価不可	深刻でない	深刻でない	なし	203/245 (82.9%)	228/245 (93.1%)	RR 0.89 (0.83 to 0.95)	⊕⊕⊕⊕ 高	重要	
軽微な副作用 (baricitinib減量48週)												
1 [1]	ランダム化 試験	深刻でない	評価不可	深刻でない	深刻 ^{#2}	なし	59/278 (24.9%)	78/281 (30.6%)	RR 0.76 (0.57 to 1.03)	⊕⊕⊕○ 中	重要	
tofacitinibの中止継続率 (tofacitinib中止52週)												
1 [2]	観察研究	非常に深刻 ^{#3}	評価不可	深刻でない	深刻 ^{#4}	なし	20/54 (37%)	10/10 (100%)	トファシチニブにより寛解および低疾患活動性となった54症例に対し、トファシチニブを中止して52週後にSDAI低疾患活動性以下を維持しトファシチニブ中止の継続ができた症例は20例(37%)であった。またトファシチニブ継続群は10例中全例で低疾患活動性以下を維持した。	⊕○○○ 非常に低	重要	
tofacitinib中止または減量後の再燃率												
1 [3]	観察研究	非常に深刻 ^{#5}	評価不可	深刻でない	深刻 ^{#6}	なし	中止群 0.73/人年 (n=19)	減量群 0.44/人年 (n=31)	継続群 0.04/人年 (n=18)	トファシチニブにより寛解および低疾患活動性となった68症例に対し、トファシチニブを減量または中止して再燃を比較した観察研究。再燃率は中止群で0.73/人年、減量群で0.44/人年、継続群で0.04/人年であった。重篤な副作用はいずれの群においても認めなかった。	⊕○○○ 非常に低	重要

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

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

#3. 継続・中止の決定はランダムではない

#4. 総サンプル数、総イベント数が少ない

#5. 組み入れがランダム化されていない。観察期間が異なる。

#6. 総サンプル数が少ない

書誌情報

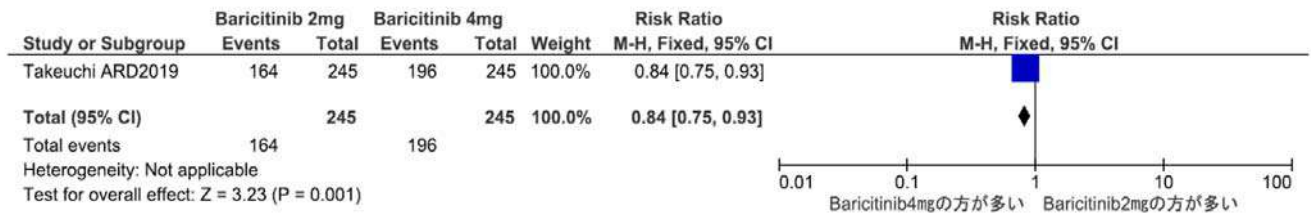
1. Takeuchi T, et al. *Ann Rheum Dis* 2019;78:171-8

2. Kubo S, et al. *Rheumatology* 2017;56:1293-301

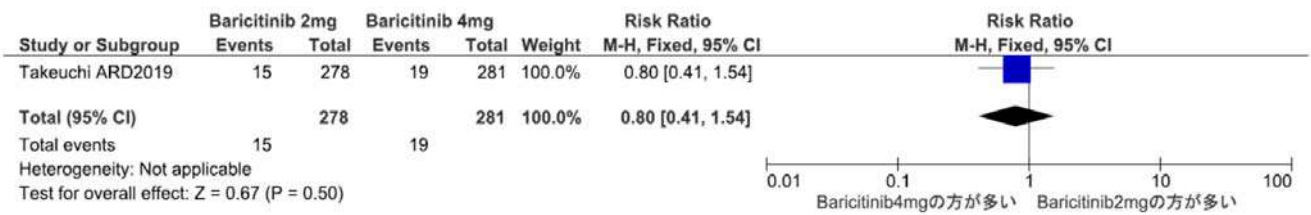
3. Mori S, et al. *Clin Rheumatol* 2019;38:3391-400

資料D RA CQ30 フォレストプロット

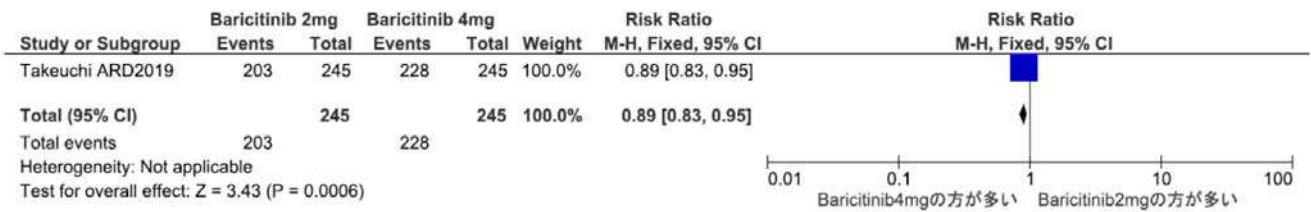
寛解または低疾患活動性(48週)



重篤な副作用 (48週)



寛解または低疾患活動性(12週)



軽微な副作用(48週)

