

推奨作成関連資料 4

- RA CQ31 (denosumab)
- RA CQ32 (バイオ後続品 1)
- RA CQ33 (バイオ後続品 2)
- RA CQ34 (高齢者 1)
- RA CQ35 (高齢者 2)
- RA CQ36 (高齢者 3)
- RA CQ37 (高齢者 4)
- RA CQ38 (合併症 1)
- RA CQ39 (合併症 2)
- RA CQ40 (合併症 3)

※タイトルクリックで該当ページに移動します。

資料A RA CQ31 文献検索式 (PubMed_2002-2011)

検索日：2019年6月14日(金)

No.	検索式	検索件数	
#01	"Arthritis, Rheumatoid/drug therapy"[Mesh]	30,046	
#02	"Arthritis, Rheumatoid/therapy"[Mesh] AND ("Drug Therapy"[Mesh] OR "Antirheumatic Agents"[Mesh] OR "Antirheumatic Agents"[PA])	24,835	
#03	"Denosumab"[Mesh] OR "RANK Ligand"[Mesh]	7,798	
#04	"rheumatoid arthritis"[TIAB] AND (Denosumab*[TIAB] OR anti-RANKL antibod*[TIAB])	88	
#05	((#1 OR #2) AND #3) OR #4	193	
#06	#5 AND 2002:2011[DP]	83	
#07	#6 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	80	
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	0	
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	0	
#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])	0	
#11	#8 OR #9 OR #10	0	Sheet1
#12	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	11	
#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]))	24	
#14	(#12 OR #13) NOT #11	24	Sheet2
#15	#7 AND ("Epidemiologic Studies"[Mesh] OR "Epidemiologic Research Design"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR ((cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB]) NOT medline[SB]))	12	
#16	#15 NOT (#11 OR #14)	5	Sheet3

資料A RA CQ31 文献検索式(PubMed_2012-2018)

検索日：2019年1月25日(金)

No.	検索式	検案件数	
#01	"Arthritis, Rheumatoid/drug therapy"[Mesh]	29,653	
#02	"Arthritis, Rheumatoid/therapy"[Mesh] AND ("Drug Therapy"[Mesh] OR "Antirheumatic Agents"[Mesh] OR "Antirheumatic Agents"[PA])	24,507	
#03	"Denosumab"[Mesh] OR "RANK Ligand"[Mesh]	7,560	
#04	"rheumatoid arthritis"[TIAB] AND (Denosumab*[TIAB] OR anti-RANKL antibod*[TIAB])	82	
#05	((#1 OR #2) AND #3) OR #4	184	
#06	#5 AND 2012:2018[DP]	102	
#07	#6 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	101	
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	0	
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	1	
#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])	0	
#11	#8 OR #9 OR #10	1	Sheet1
#12	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	5	
#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]))	11	
#14	(#12 OR #13) NOT #11	12	Sheet2
#15	#7 AND ("Epidemiologic Studies"[Mesh] OR "Epidemiologic Research Design"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR ((cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB]) NOT medline[SB]))	22	
#16	#15 NOT (#11 OR #14)	17	Sheet3

資料A RA CQ31 文献検索式(PubMed_2019)

検索日：2019年6月21日(金)

No.	検索式	検索件数	
#01	"Arthritis, Rheumatoid/drug therapy"[Mesh]	30,101	
#02	"Arthritis, Rheumatoid/therapy"[Mesh] AND ("Drug Therapy"[Mesh] OR "Antirheumatic Agents"[Mesh] OR "Antirheumatic Agents"[PA])	24,884	
#03	"Denosumab"[Mesh] OR "RANK Ligand"[Mesh]	7,822	
#04	"rheumatoid arthritis"[TIAB] AND (Denosumab*[TIAB] OR anti-RANKL antibod*[TIAB])	89	
#05	((#1 OR #2) AND #3) OR #4	194	
#06	#5 AND 2019:2019[DP]	10	
#07	#6 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	9	
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	0	
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	0	
#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])	0	
#11	#8 OR #9 OR #10	0	Sheet1
#12	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	2	
#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]))	1	
#14	(#12 OR #13) NOT #11	2	Sheet2
#15	#7 AND ("Epidemiologic Studies"[Mesh] OR "Epidemiologic Research Design"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR ((cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB]) NOT medline[SB]))	0	
#16	#15 NOT (#11 OR #14)	0	Sheet3

資料A RA CQ31 文献検索式(Cochrane_2002-2011)

検索日：2019年6月14日(金)

No.	検索式	検案件数
#01	"rheumatoid arthritis":ti,ab,kw	13,897
#02	Denosumab*:ti,ab,kw OR "anti-RANKL antibody":ti,ab,kw	825
#03	#1 AND #2	44
#04	#3 with Cochrane Library publication date from Jan 2002 to Dec 2011	4
#05	#4 CDSR	4
#06	#4 CCRCT	0

Sheet1

Editorials 0

Clinical Answers 0

資料A RA CQ31 文献検索式 (Cochrane_2012-2018)

検索日：2019年6月14日(金)

No.	検索式	検案件数
#01	"rheumatoid arthritis":ti,ab,kw	10,180
#02	Denosumab*:ti,ab,kw OR "anti-RANKL antibody":ti,ab,kw	629
#03	#1 AND #2	25
#04	#3 with Cochrane Library publication date from Jan 2012 to Dec 2018	21
#05	#4 CDSR	0
#06	#4 CCRCT	21

Sheet1

Editorials 0

Clinical Answers 0

資料A RA CQ31 文献検索式 (Cochrane_2019)

検索日：2019年6月21日(金)

No.	検索式	検案件数
#01	"rheumatoid arthritis":ti,ab,kw	13,897
#02	Denosumab*:ti,ab,kw OR "anti-RANKL antibody":ti,ab,kw	825
#03	#1 AND #2	44
#04	#3 with Cochrane Library publication date from Jan 2019 to Dec 2019	0
#05	#4 CDSR	0
#06	#4 CCRCT	0

Sheet1

Editorials 0

Clinical Answers 0

検索日：2019年6月14日(金)

No.	検索式	検案件数
#01	"rheumatoid arthritis":ti,ab,kw	13,897
#02	Denosumab*:ti,ab,kw OR "anti-RANKL antibody":ti,ab,kw	825
#03	#1 AND #2	44
#04	#3 with Cochrane Library publication date from Jan 2002 to Dec 2011	4
#05	#4 CDSR	4
#06	#4 CCRCT	0

Sheet1

Editorials	0
Clinical Answers	0

資料A RA CQ31 文献検索式(医中誌_2012-2018)

検索日：2019年1月25日(金)

No.	検索式	検案件数	
#01	関節リウマチ;薬物療法/TH	27,056	
#02	関節リウマチ/TH and (薬物療法/TH or 抗リウマチ剤/TH)	23,774	
#03	Denosumab/TH or 破骨細胞分化因子/TH	5,831	
#04	関節リウマチ/TA and (Denosumab/TA or デノスマブ/TA or 抗RANKL抗体/TA)	136	
#05	((#1 or #2) and #3) or #4	385	
#06	#5 and (DT=2012:2018)	227	
#07	#6 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH)	8	
#08	#6 and (RD=メタアナリシス,診療ガイドライン)	0	
#09	#6 and (メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	0	
#10	#7 or #8 or #9	8	Sheet1
#11	#6 and 介入研究/TH	12	
#12	#6 and (RD=ランダム化比較試験)	0	
#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)	4	
#14	(#11 or #12 or #13) not #10	11	Sheet2
#15	#6 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	41	
#16	#6 and (RD=準ランダム化比較試験,比較研究)	11	
#17	#6 and (疫学研究/TA or 疫学的研究/TA or 実現可能性研究/TA or 双生児研究/TA or 多施設共同研究/TA or パイロットプロジェクト/TA or 標本調査/TA or 臨床研究/TA or 観察研究/TA or 縦断研究/TA or 後向き研究/TA or 後ろ向き研究/TA or 症例対照研究/TA or 前向き研究/TA or コホート研究/TA or 追跡研究/TA or 断面研究/TA or 比較研究/TA or クロスオーバー研究/TA)	6	
#18	(#15 or #16 or #17) not (#10 or #14)	35	Sheet3

検索日：2019年6月14日(金)

No.	検索式	検索性数	
#01	(関節リウマチ;薬物療法/TH) and (DT=2019:2019 LA=日本語)	129	
#02	(関節リウマチ/TH and (薬物療法/TH or 抗リウマチ剤/TH)) and (DT=2019:2019)	102	
#03	(Denosumab/TH or 破骨細胞分化因子/TH) and (DT=2019:2019)	40	
#04	(関節リウマチ/TA and (Denosumab/TA or デノスマブ/TA or 抗RANKL抗体/TA)) and (DT=2019:2019)	8	
#05	((#1 or #2) and #3) or #4) and (DT=2019:2019)	10	
#06	#5 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH)	1	
#07	#5 and (RD=メタアナリシス,診療ガイドライン)	0	
#08	#5 and (メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	1	
#09	#6 or #7 or #8	1	Sheet1
#10	#5 and 介入研究/TH	0	
#11	#5 and (RD=ランダム化比較試験)	0	
#12	#5 and (介入研究/TA or 臨床試験/TA or ランダム化比較試験/TA or 無作為化比較試験/TA or 第I相試験/TA or 第II相試験/TA or 第III相試験/TA or 第IV相試験/TA or 非劣性試験/TA or 同等性試験/TA or ランダム割付け/TA)	0	
#13	(#10 or #11 or #12) not #9	0	Sheet2
#14	#5 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	0	
#15	#5 and (RD=準ランダム化比較試験,比較研究)	0	
#16	#5 and (疫学研究/TA or 疫学的研究/TA or 実現可能性研究[/TA or 双生児研究/TA or 多施設共同研究/TA or パイロットプロジェクト/TA or 標本調査/TA or 臨床研究/TA or 観察研究/TA or 縦断研究/TA or 後向き研究/TA or 後ろ向き研究/TA or 症例対照研究/TA or 前向き研究/TA or コホート研究/TA or 追跡研究/TA or 断面研究/TA or 比較研究/TA or クロスオーバー研究/TA)	0	
#17	(#14 or #15 or #16) not (#9 or #13)	0	Sheet3

資料B RA CQ31文献検索フローチャート

denosumab

2002-2019

検索日 2019/6/21

PubMed	Cochrane	医中誌	Others()
68	25	81	0

Total records identified through database searching (n = 174)

Additional records identified through other sources (n = 0)

Records screened (1st Screening) (n = 174)

Records excluded (n = 166)

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

Full-text articles assessed for eligibility (2nd Screening) (n = 8)

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

CQ対象外論文

Studies included in qualitative synthesis (n = 3)

Studies included in quantitative synthesis (meta-analysis) (n = 3)

denosumab : 疾患活動性を有するRA患者に抗RANKL抗体投与は有用か？

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

推奨に用いたエビデンスプロファイル

DAS28-CRP変化量(12か月)

3 [1, 2, 3]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	348	361	-	MD -0.06 (-0.07~-0.05)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
----------------	-------------	-------	-------	-------	-------	----	-----	-----	---	---------------------------	-----------	----

ACR50達成(12か月)

3 [1, 2, 3]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻#1	なし	55/348 (15.8%)	52/365 (14.2%)	RR 1.11 (0.78 to 1.57)	-	⊕⊕⊕○ 中	重大
----------------	-------------	-------	-------	-------	------	----	-------------------	-------------------	---------------------------	---	-----------	----

m-TSS非進行(0以下)(12か月)

3 [1, 2, 3]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	245/371 (66.0%)	202/377 (53.6%)	RR 1.23 (1.09 to 1.39)	-	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
----------------	-------------	-------	-------	-------	-------	----	--------------------	--------------------	---------------------------	---	-----------	----

重篤な副作用(12か月)

3 [1, 2, 3]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻#2	なし	26/378 (6.9%)	29/387 (7.5%)	RR 0.92 (0.55 to 1.53)	-	⊕⊕○○ 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

Sharpびらんスコア変化量(12か月)

3 [1, 2, 3]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	346	361	-	MD -0.6 (-0.94~-0.26)	⊕⊕⊕○ 中	重要
----------------	-------------	-------	-------	-------	-------	----	-----	-----	---	--------------------------	-----------	----

#1. 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>1.25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、『相当な利益』と見なされる基準RR<0.75と『相当な害』と見なされる基準RR>1.25の双方を含んでいる

書誌情報

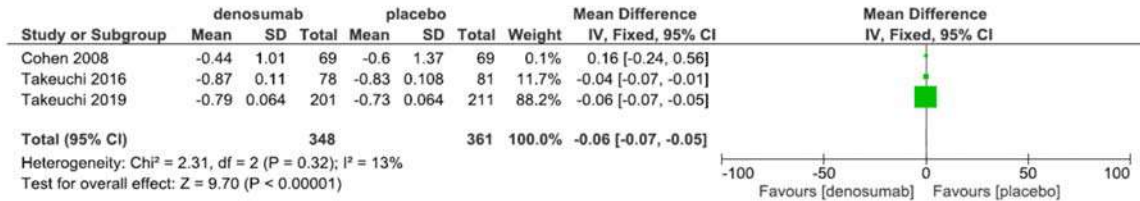
1: Cohen SB et al. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1299-1309.

2: Takeuchi T et al. *Ann Rheum Dis* 2016;75:983-990

3: Takeuchi T et al. *Ann Rheum Dis* 2019;78:899-907

資料D RA CQ31 フォレストプロット

DAS28-CRP変化量(12か月)



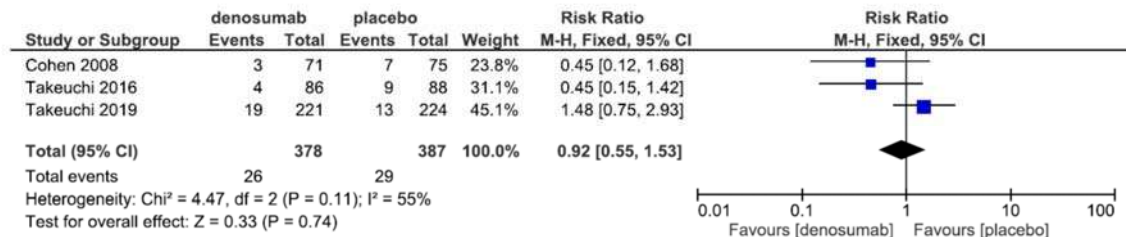
ACR50達成(12か月)



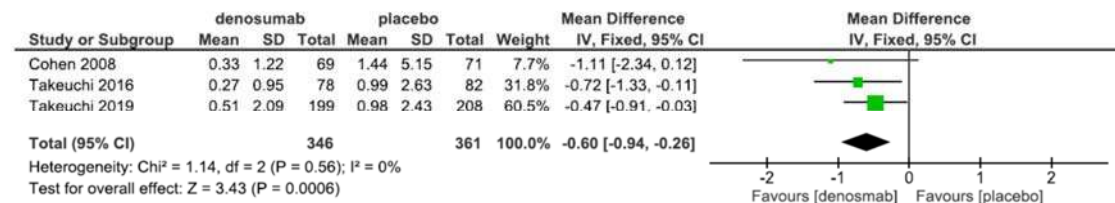
m-TSS非進行(0以下)(12か月)



重篤な副作用(12か月)



Sharpびらんスコア変化量(12か月)



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 artrit[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	"biosimilar pharmaceuticals"[mh] OR biosimilar*[tiab]	5,046
#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])	4,614,723
#8	1900/1/1:2022/6/30[DP]	34,278,918
#9	#5 AND #6 AND #7 AND #8	514

検索日 2022/10/11

No.	検索式	検索件数
#1	[mh "arthritis, rheumatoid"]	6,535
#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	21,780
#6	[mh "biosimilar pharmaceuticals"] OR biosimilar*:ti,ab	1,433
#7	#5 AND #6	374
#8	#7 with Publication Year from 1900 to 2022, in Trials	374

検索日 2022/10/11

No.	検索式	検案件数
#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	'biosimilar agent'/exp OR biosimilar*:ti,ab	10,709
#4	#1 AND #2 AND #3	1,095
#5	'randomized controlled trial'/de	733,552
#6	'controlled clinical trial'/de	438,225
#7	random*:ti,ab,tt	1,843,980
#8	'randomization'/de	95,186
#9	placebo:ti,ab,tt	348,952
#10	compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt	599,974
#11	(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
#12	(open NEXT/1 label):ti,ab,tt	100,766
#13	((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt	263,625
#14	'double blind procedure'/de	200,214
#15	(parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt	30,225
#16	crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt	118,925
#17	((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
#18	assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt	459,926
#19	(controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt	429,105
#20	volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt	273,937
#21	'human experiment'/de	597,636
#22	trial:ti,tt	377,995
#23	#5 OR #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	5,838,800
#24	((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
#25	'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
#26	'case control*':ti,ab,tt AND random*:ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt)	20,281
#27	'systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)	223,907
#28	nonrandom*:ti,ab,tt NOT random*:ti,ab,tt	18,154
#29	'random field*':ti,ab,tt	2,757
#30	('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt	1,589
#31	review:ab AND review:it NOT trial:ti,tt	1,020,304
#32	'we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)	44,015
#33	'update review':ab	127
#34	(databases NEAR/5 searched):ab	58,014
#35	(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
#36	'animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)	2,469,611
#37	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36	4,093,000
#38	#23 NOT #37	5,164,611
#39	[1900-2022]/py	41,995,816
#40	#4 AND #38 AND #39	454

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	バイオシミラー医薬品/TH or バイオシミラー/TA or biosimilar/TA or bsDMARD/TA	900
#3	DT=1900:2022	15,068,613
#4	#1 and #2 and #3	171
#5	#4 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH)	13
#6	#4 and (RD=メタアナリシス,診療ガイドライン)	0
#7	#4 and (メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/ TA or 診療ガイドライン/ TA)	6
#8	#5 or #6 or #7	15
#9	#4 and 介入研究/TH	41
#10	#4 and (RD=ランダム化比較試験)	2
#11	#4 and (介入研究/TA or 臨床試験/TA or ランダム化比較試験/TA or 無作為化比較試験/TA or 第I相試験/TA or 第II相試験/TA or 第III相試験/TA or 第IV相試験/TA or 非劣性試験/TA or 同等性試験/TA or ランダム割付/TA)	11
#12	(#9 or #10 or #11) not #8	39

検索日 2022/10/11

CQ番号	RA CQ32
------	---------

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	その他の情報源から 特定した文献数
514	374	454	39	0

重複文献除外後の文献数 (n = 925)	重複文献数 (n = 456)
---------------------------	---------------------

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 = 925)	(1st Screening)
----------------------------	-----------------

除外した文献数 (n = 787)

適格性を評価した論文数 (n = 139)	(2nd Screening)
---------------------------	-----------------

除外した論文数 (n = 8)
<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= 2)
・デザインが異なる (n= 1)
・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=)

質的統合に組み入れた研究数/論文数 (n = 42 研究/ 131 論文)
--

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

資料C RA CQ32 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	Apsangikar 2018_A	MTX + ADA-BS 40mg/2wk	MTX + ADA 40mg/2wk	SAE	NA	!	+	+	+	!	!	+
	4	Cohen 2017	MTX + ADA-BS 40mg/2wk	MTX + ADA 40mg/2wk	SAE	NA	!	+	+	+	+	!	+
	6	Genovese 2020	MTX + IFX-BS as usual dose	MTX + IFX as usual dose	SAE	NA	!	+	+	+	+	!	+
	8	Burmester 2020	MTX + RTX-BS two 1000 mg/2wk	MTX + RTX (combined) two 1000 mg/2wk	SAE	NA	!	+	+	+	+	!	+
	10	LIRA 2019	MTX + IFX-BS as usual dose	MTX + IFX as usual dose	SAE	NA	+	+	+	+	+	+	+
	12	VOLTAIRE-RA 2018	MTX + ADA-BS 40mg/2wk	MTX + ADA 40mg/2wk	SAE	NA	+	+	+	+	+	+	+
	14	Apsangikar 2018_B	MTX + IFX-BS as usual dose	MTX + IFX as usual dose	SAE	NA	+	+	+	+	!	!	+
	16	O'Dell 2016	MTX + ETN-BS 50 mg/wk	MTX + ETN 50 mg/wk	SAE	NA	!	-	-	+	-	-	-
	18	Jamshidi 2017	MTX + ADA-BS 40mg/2wk	MTX + ADA 40mg/2wk	SAE	NA	+	+	+	+	+	+	+
	20	Yoo 2017	MTX + RTX-BS (all)	MTX + RTX (all)	SAE	NA	!	+	+	+	!	!	+
	22	Park 2018	MTX + RTX-BS 1000 mg(wk0, wk2±wk24, wk 26)	MTX + RTX (combined) 1000 mg(wk0, wk2±wk24, wk 26)	SAE	NA	!	+	+	+	!	!	+
	24	PLANETRA 2013	MTX + IFX-BS as usual dose	MTX + IFX as usual dose	SAE	NA	!	+	+	+	!	!	+
	26	Kay 2022	MTX + IFX-BS as usual dose	MTX + IFX as usual dose	SAE	NA	!	+	+	+	-	-	-
	28	Kay 2021	MTX + ADA-BS 40mg/2wk	MTX + ADA 40mg/2wk	SAE	NA	+	+	+	+	!	!	+
	30	Haridas 2020	MTX + RTX-BS two 1000 mg/2wk	MTX + RTX (combined) two 1000 mg/2wk	SAE	NA	!	+	+	+	!	!	+
	32	Strusberg 2021	MTX + ETN-BS 50 mg/wk	MTX + ETN 50 mg/wk	SAE	NA	!	+	-	+	+	-	-
	34	Genovese 2019	MTX + ADA-BS 40mg/2wk	MTX + ADA 40mg/2wk	SAE	NA	+	+	+	+	!	!	+
	36	Liu 2021	MTX + IFX-BS as usual dose	MTX + IFX as usual dose	SAE	NA	+	+	+	+	+	+	+
	38	ASSIST-RA 2017	MTX + RTX-BS 1000 mg(wk0, wk2±2nd course)	MTX + RTX (combined) 1000 mg(wk0, wk2±2nd course)	SAE	NA	!	+	+	+	!	!	+
	40	EQUIRA 2018	MTX + ETN-BS 50 mg/wk	MTX + ETN 50 mg/wk	SAE	NA	!	+	+	+	!	!	+
	42	ADMYRA 2020	MTX + ADA-BS 40mg/2wk	MTX + ADA 40mg/2wk	SAE	NA	!	+	+	+	!	!	+
	44	HERA 2016	MTX + ETN-BS 25 mg twice/wk	MTX + ETN 25 mg twice/wk	SAE	NA	+	+	+	+	!	!	+
	46	Matsuno 2017	MTX + ETN-BS 50 mg/wk	MTX + ETN 50 mg/wk	SAE	NA	+	+	+	+	!	!	+
	48	NCT02468791 2019	MTX + RTX-BS two 1000 mg/2wk	MTX + RTX-EU two 1000 mg/2wk	SAE	NA	!	-	-	+	!	-	-
	50	AURIEL-RA 2019	MTX + ADA-BS 40mg/2wk	MTX + ADA 40mg/2wk	SAE	NA	+	+	+	+	+	+	+
	52	RADIANCE 2019	MTX + IFX-BS as usual dose	MTX + IFX as usual dose	SAE	NA	!	+	+	+	+	!	+
	54	Matsuno 2019	MTX + IFX-BS as usual dose	MTX + IFX as usual dose	SAE	NA	+	+	+	+	+	+	+
	56	Fleishmann 2018	MTX + ADA-BS 40mg/2wk	MTX + ADA 40mg/2wk	SAE	NA	!	+	+	+	+	!	+
	58	REFLECTIONS B537-02 2018	MTX + IFX-BS as usual dose	MTX + IFX as usual dose	SAE	NA	!	+	+	+	+	!	+
	60	Choe 2015	MTX + IFX-BS as usual dose	MTX + IFX as usual dose	SAE	NA	+	+	+	+	+	+	+
	62	Emery 2015	MTX + ETN-BS 50 mg/wk	MTX + ETN 50 mg/wk	SAE	NA	+	+	+	+	!	!	+
	64	Weinblatt 2018	MTX + ADA-BS 40mg/2wk	MTX + ADA 40mg/2wk	SAE	NA	+	+	+	+	!	!	+
	66	Yamanaka 2019	MTX + ETN-BS 50 mg/wk	MTX + ETN 50 mg/wk	SAE	NA	+	+	+	+	!	!	+
	68	Jani 2015	MTX + ADA-BS 40mg/2wk	MTX + ADA 40mg/2wk	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							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Biosimilar for non-RTX	Reference Product	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Outcomes used for the recommendation

ACR50 (24w)

22	randomised trials	serious ^{a,b}	serious ^a	not serious	not serious	none	2489/5218 (47.7%)	2436/5283 (46.1%)	RR 1.02 (0.97 to 1.06)	9 more per 1,000 (from 14 fewer to 28 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
----	-------------------	------------------------	----------------------	-------------	-------------	------	-------------------	-------------------	---------------------------	--	-------------	----------

Serious adverse event (24w)

18	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	194/4762 (4.1%)	213/4749 (4.5%)	RR 0.92 (0.75 to 1.11)	4 fewer per 1,000 (from 11 fewer to 5 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
----	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	-----------------	-----------------	---------------------------	--	------------------	----------

Serious infection (24w)

18	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^d	none	62/4759 (1.3%)	64/4746 (1.3%)	RR 1.01 (0.70 to 1.46)	0 fewer per 1,000 (from 4 fewer to 6 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
----	-------------------	-------------	-------------	-------------	---------------------------	------	----------------	----------------	---------------------------	---	-------------	----------

Outcomes related to the recommendation

ACR20 (12w)

22	randomised trials	serious ^{a,b}	not serious	not serious	not serious	publication bias strongly suspected ^e	3316/4747 (69.9%)	3155/4687 (67.3%)	RR 1.02 (0.99 to 1.05)	13 more per 1,000 (from 7 fewer to 34 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
----	-------------------	------------------------	-------------	-------------	-------------	--	-------------------	-------------------	---------------------------	--	-------------	----------

ACR20 (24w)

24	randomised trials	serious ^{a,b}	serious ^a	not serious	not serious	publication bias strongly suspected ^e	4193/5639 (74.4%)	4076/5667 (71.9%)	RR 1.01 (0.99 to 1.04)	7 more per 1,000 (from 7 fewer to 29 more)	⊕○○○ Very low	CRITICAL
----	-------------------	------------------------	----------------------	-------------	-------------	--	-------------------	-------------------	---------------------------	---	------------------	----------

ACR20 (52w)

11	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	publication bias strongly suspected ^e	1860/2558 (72.7%)	1382/2000 (69.1%)	RR 1.02 (0.99 to 1.06)	14 more per 1,000 (from 7 fewer to 41 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
----	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	--	-------------------	-------------------	---------------------------	--	------------------	----------

ACR50 (12w)

20	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	1575/4158 (37.9%)	1503/4096 (36.7%)	RR 1.01 (0.96 to 1.07)	4 more per 1,000 (from 15 fewer to 26 more)	⊕⊕⊕⊕ High	CRITICAL
----	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	-------------------	-------------------	---------------------------	--	--------------	----------









ACR50 (52w)

11	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	1294/2558 (50.6%)	910/2001 (45.5%)	RR 1.08 (1.02 to 1.15)	36 more per 1,000 (from 9 more to 68 more)	⊕⊕⊕⊕ High	CRITICAL
----	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	-------------------	------------------	---------------------------	---	--------------	----------

ACR70 (12w)

20	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	705/4157 (17.0%)	659/4096 (16.1%)	RR 1.04 (0.94 to 1.14)	6 more per 1,000 (from 10 fewer to 23 more)	⊕⊕⊕⊕ High	CRITICAL
----	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	------------------	------------------	---------------------------	--	--------------	----------

ACR70 (24w)

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Biosimilar for non-RTX	Reference Product	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
23	randomised trials	serious ^{a,b}	not serious	not serious	not serious	none	1352/5319 (25.4%)	1323/5335 (24.8%)	RR 0.99 (0.93 to 1.06)	2 fewer per 1,000 (from 17 fewer to 15 more)	 Moderate	CRITICAL
ACR70 (52w)												
11	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	794/2558 (31.0%)	547/2001 (27.3%)	RR 1.1 (1.0 to 1.2)	27 more per 1,000 (from 0 fewer to 55 more)	 High	CRITICAL
Boolean remission (12w)												
8	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^e	none	95/1812 (5.2%)	114/1814 (6.3%)	RR 0.82 (0.63 to 1.08)	11 fewer per 1,000 (from 23 fewer to 5 more)	 Moderate	CRITICAL
Boolean remission (24w)												
8	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	180/1816 (9.9%)	182/1819 (10.0%)	RR 0.98 (0.81 to 1.19)	2 fewer per 1,000 (from 19 fewer to 19 more)	 High	CRITICAL
Boolean remission (52w)												
5	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ⁱ	none	139/1086 (12.8%)	104/953 (10.9%)	RR 1.16 (0.91 to 1.48)	17 more per 1,000 (from 10 fewer to 52 more)	 Moderate	CRITICAL
Serious adverse event (12w)												
3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^d	none	23/271 (8.5%)	6/141 (4.3%)	RR 1.37 (0.58 to 3.23)	16 more per 1,000 (from 18 fewer to 95 more)	 Low	CRITICAL
Serious adverse event (52w)												
11	randomised trials	not serious	serious ^f	not serious	very serious ^d	publication bias strongly suspected ^g	254/2966 (8.6%)	204/2264 (9.0%)	RR 0.97 (0.73 to 1.30)	3 fewer per 1,000 (from 24 fewer to 27 more)	 Very low	CRITICAL
Discontinuation due to AE (24w)												
19	randomised trials	not serious	serious ^f	not serious	serious ^e	publication bias strongly suspected ^g	165/4857 (3.4%)	183/5075 (3.6%)	RR 0.94 (0.74 to 1.21)	2 fewer per 1,000 (from 9 fewer to 8 more)	 Very low	CRITICAL

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- Many loss to follow-up affect the result
- Lack of intention-to-treat analysis in some RCT
- Variations in the point estimates with moderate heterogeneity ($I^2=28\%$)
- The 95% confidence interval of the risk ratio includes both the decision thresholds of 0.75 and 1.25
- The 95% confidence interval of the risk ratio includes the decision threshold of 0.75
- Variations in the point estimates with moderate heterogeneity ($I^2=59\%$)
- asymmetry in funnel plot
- Variations in the point estimates with moderate heterogeneity ($I^2=26\%$)
- The 95% confidence interval of the risk ratio includes decision threshold of 1.25
- Variations in the point estimates with moderate heterogeneity ($I^2=18\%$)

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

Outcomes used for the recommendation

ACR50 (24w)

2	randomised trials	very serious ^{a,c}	not serious	not serious	serious ^b	none	173/380 (45.5%)	208/452 (46.0%)	RR 0.97 (0.84 to 1.13)	14 fewer per 1,000 (from 74 fewer to 60 more)	⊕○○○ Very low	CRITICAL
---	-------------------	-----------------------------	-------------	-------------	----------------------	------	-----------------	-----------------	----------------------------------	---	------------------	----------

Serious adverse event (24w)

2	randomised trials	very serious ^{a,c,d}	not serious	not serious	very serious ^a	none	9/410 (2.2%)	16/494 (3.2%)	RR 0.78 (0.29 to 2.05)	7 fewer per 1,000 (from 23 fewer to 34 more)	⊕○○○ Very low	CRITICAL
---	-------------------	-------------------------------	-------------	-------------	---------------------------	------	--------------	---------------	----------------------------------	--	------------------	----------

Serious infection (24w)

1	randomised trials	very serious ^{a,c,d}	not serious	not serious	very serious ^a	none	1/319 (0.3%)	2/309 (0.6%)	RR 0.48 (0.04 to 5.31)	3 fewer per 1,000 (from 6 fewer to 28 more)	⊕○○○ Very low	CRITICAL
---	-------------------	-------------------------------	-------------	-------------	---------------------------	------	--------------	--------------	----------------------------------	---	------------------	----------

Outcomes related to the recommendation

ACR20 (12w)

1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	254/298 (85.2%)	248/292 (84.9%)	RR 1.00 (0.94 to 1.07)	0 fewer per 1,000 (from 51 fewer to 59 more)	⊕○○○ Very low	CRITICAL
---	-------------------	---------------------------	-------------	-------------	----------------------	------	-----------------	-----------------	----------------------------------	--	------------------	----------

ACR20 (24w)

2	randomised trials	very serious ^{a,c}	not serious	not serious	serious ^b	none	295/380 (77.6%)	358/452 (79.2%)	RR 0.96 (0.87 to 1.07)	32 fewer per 1,000 (from 103 fewer to 55 more)	⊕○○○ Very low	CRITICAL
---	-------------------	-----------------------------	-------------	-------------	----------------------	------	-----------------	-----------------	----------------------------------	--	------------------	----------

ACR50 (12w)



1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	139/298 (46.6%)	139/292 (47.6%)	RR 0.98 (0.83 to 1.16)	10 fewer per 1,000 (from 81 fewer to 76 more)	⊕○○○ Very low	CRITICAL
---	-------------------	---------------------------	-------------	-------------	----------------------	------	-----------------	-----------------	----------------------------------	---	------------------	----------

ACR70 (12w)

1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	serious ^d	none	58/298 (19.5%)	53/292 (18.2%)	RR 1.07 (0.77 to 1.50)	13 more per 1,000 (from 42 fewer to 91 more)	⊕○○○ Very low	CRITICAL
---	-------------------	---------------------------	-------------	-------------	----------------------	------	----------------	----------------	----------------------------------	--	------------------	----------

ACR70 (24w)

2	randomised trials	very serious ^{a,c}	not serious	not serious	very serious ^a	none	47/380 (12.4%)	60/452 (13.3%)	RR 0.98 (0.68 to 1.40)	3 fewer per 1,000 (from 42 fewer to 53 more)	⊕○○○ Very low	CRITICAL
---	-------------------	-----------------------------	-------------	-------------	---------------------------	------	----------------	----------------	----------------------------------	--	------------------	----------

Certainty assessment							Nº of patients		Effect		Certainty	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Biosimilar for RTX	Reference Product	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Serious adverse event (52w)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^a	none	3/91 (3.3%)	15/185 (8.1%)	RR 0.41 (0.12 to 1.37)	48 fewer per 1,000 (from 71 fewer to 30 more)	 Low	CRITICAL
Discontinuation due to AE (24w)												
2	randomised trials	very serious ^{a,c,d}	not serious	not serious	serious ^a	none	4/449 (0.9%)	16/536 (3.0%)	RR 0.35 (0.11 to 1.07)	19 fewer per 1,000 (from 27 fewer to 2 more)	 Very low	CRITICAL

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. Many missing outcome data affect the result
- b. The total sample size is small
- c. Lack of intention-to-treat analysis in one RCT
- d. Insufficient information on interventions
- e. The 95% confidence interval of the risk ratio includes both the decision thresholds of 0.75 and 1.25
- f. The 95% confidence interval of the risk ratio includes the decision threshold of 1.25
- g. The 95% confidence interval of the risk ratio includes the decision threshold of 0.75

Certainty assessment							No. of patients		Effect		Certainty	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Biosimilar for RTX	Reference Product	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Outcomes used for the recommendation

ACR50 (24w)

4	randomised trials	very serious ^{b,c,d,e}	not serious	not serious	serious ^f	none	163/445 (36.6%)	252/603 (41.8%)	RR 0.94 (0.81 to 1.09)	25 fewer per 1,000 (from 79 fewer to 38 more)	⊕○○○ Very low	CRITICAL
---	-------------------	---------------------------------	-------------	-------------	----------------------	------	-----------------	-----------------	----------------------------------	---	------------------	----------

Serious adverse event (24w)

3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^h	none	22/398 (5.5%)	37/597 (6.2%)	RR 0.87 (0.52 to 1.46)	8 fewer per 1,000 (from 30 fewer to 29 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	---------------------------	------	---------------	---------------	----------------------------------	--	-------------	----------

Serious infection (24w)

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^h	none	4/265 (1.5%)	7/418 (1.7%)	RR 0.95 (0.16 to 5.50)	1 fewer per 1,000 (from 14 fewer to 75 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	---------------------------	------	--------------	--------------	----------------------------------	--	-------------	----------

Outcomes related to the recommendation

ACR20 (12w)

2	randomised trials	serious ^{b,d,e,g}	not serious	not serious	serious ^f	none	135/224 (60.3%)	249/357 (69.7%)	RR 0.86 (0.76 to 0.98)	98 fewer per 1,000 (from 167 fewer to 14 fewer)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
---	-------------------	----------------------------	-------------	-------------	----------------------	------	-----------------	-----------------	----------------------------------	---	-------------	----------

ACR20 (24w)

4	randomised trials	very serious ^{b,c,d,e}	not serious	not serious	serious ^f	none	289/432 (66.9%)	393/579 (67.9%)	RR 1.03 (0.95 to 1.12)	20 more per 1,000 (from 34 fewer to 81 more)	⊕○○○ Very low	CRITICAL
---	-------------------	---------------------------------	-------------	-------------	----------------------	------	-----------------	-----------------	----------------------------------	--	------------------	----------

ACR20 (52w)

3	randomised trials	very serious ^g	serious ^f	not serious	serious ^f	none	221/301 (73.4%)	237/314 (75.5%)	RR 1.03 (0.80 to 1.31)	23 more per 1,000 (from 151 fewer to 234 more)	⊕○○○ Very low	CRITICAL
---	-------------------	---------------------------	----------------------	-------------	----------------------	------	-----------------	-----------------	----------------------------------	--	------------------	----------

ACR50 (12w)







1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	37/102 (36.3%)	80/199 (40.2%)	RR 0.90 (0.66 to 1.23)	40 fewer per 1,000 (from 137 fewer to 92 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	----------------	----------------	----------------------------------	--	------------------	----------

ACR50 (52w)

3	randomised trials	very serious ^g	not serious	not serious	serious ^f	none	153/300 (51.0%)	158/314 (50.3%)	RR 1.05 (0.90 to 1.23)	25 more per 1,000 (from 50 fewer to 116 more)	⊕○○○ Very low	CRITICAL
---	-------------------	---------------------------	-------------	-------------	----------------------	------	-----------------	-----------------	----------------------------------	---	------------------	----------

ACR70 (12w)

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	7/101 (6.9%)	36/198 (18.2%)	RR 0.38 (0.18 to 0.83)	113 fewer per 1,000 (from 149 fewer to 31 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	--------------	----------------	----------------------------------	--	------------------	----------

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Biosimilar for RTX	Reference Product	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
ACR70 (24w)												
4	randomised trials	very serious ^{b,c,d,e}	not serious	not serious	serious ^a	none	83/446 (18.6%)	129/603 (21.4%)	RR 0.92 (0.73 to 1.18)	17 fewer per 1,000 (from 58 fewer to 39 more)	 Very low	CRITICAL
ACR70 (52w)												
3	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	serious ⁱ	none	84/301 (27.9%)	91/315 (28.9%)	RR 1.04 (0.77 to 1.41)	12 more per 1,000 (from 66 fewer to 118 more)	 Very low	CRITICAL
Boolean remission (24w)												
1	randomised trials	very serious ^a	not serious	not serious	very serious ^h	none	12/155 (7.7%)	22/203 (10.8%)	RR 0.71 (0.36 to 1.40)	31 fewer per 1,000 (from 69 fewer to 43 more)	 Very low	CRITICAL
Boolean remission (52w)												
1	randomised trials	very serious ^{a,g}	not serious	not serious	very serious ^h	none	16/139 (11.5%)	30/193 (15.5%)	RR 0.74 (0.42 to 1.30)	40 fewer per 1,000 (from 90 fewer to 47 more)	 Very low	CRITICAL
Serious adverse event (52w)												
4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^h	none	51/500 (10.2%)	64/648 (9.9%)	RR 0.96 (0.67 to 1.37)	4 fewer per 1,000 (from 33 fewer to 37 more)	 Low	CRITICAL
Discontinuation due to AE (24w)												
3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^h	none	8/398 (2.0%)	14/597 (2.3%)	RR 0.88 (0.37 to 2.08)	3 fewer per 1,000 (from 15 fewer to 25 more)	 Low	CRITICAL

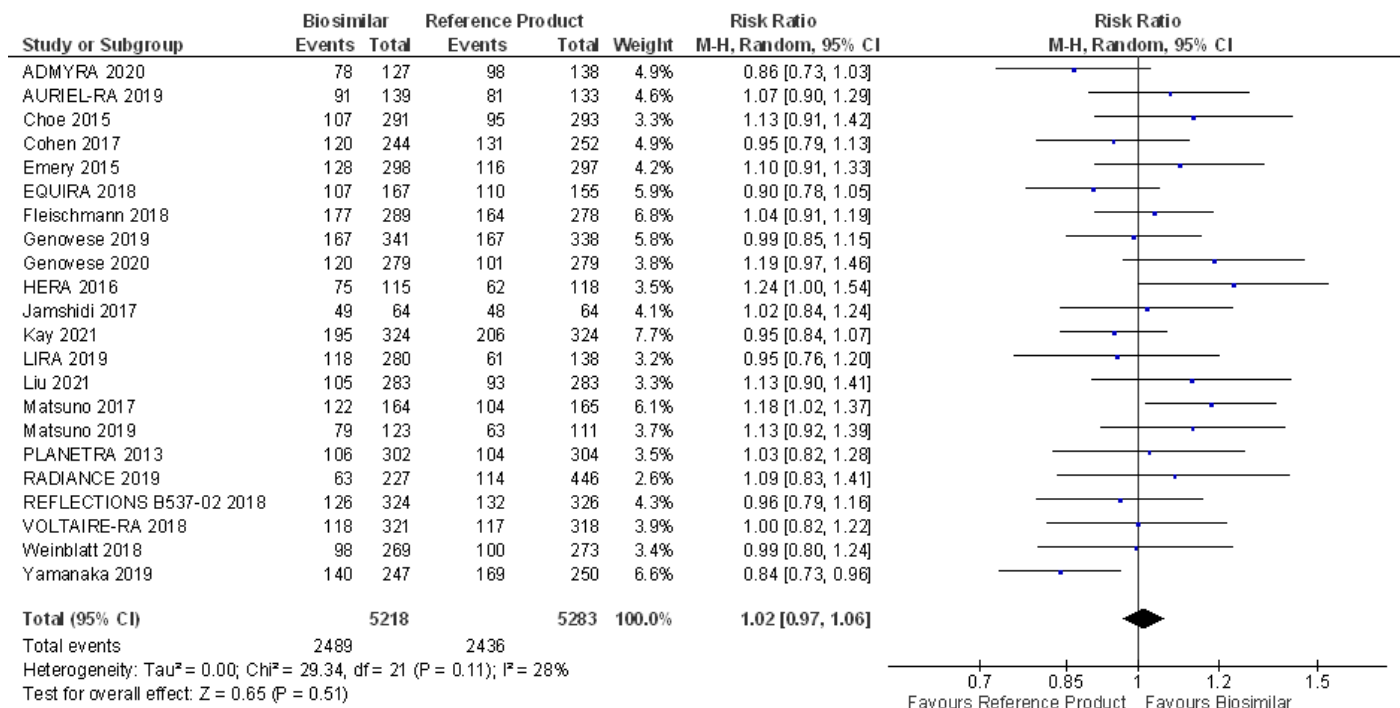
CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

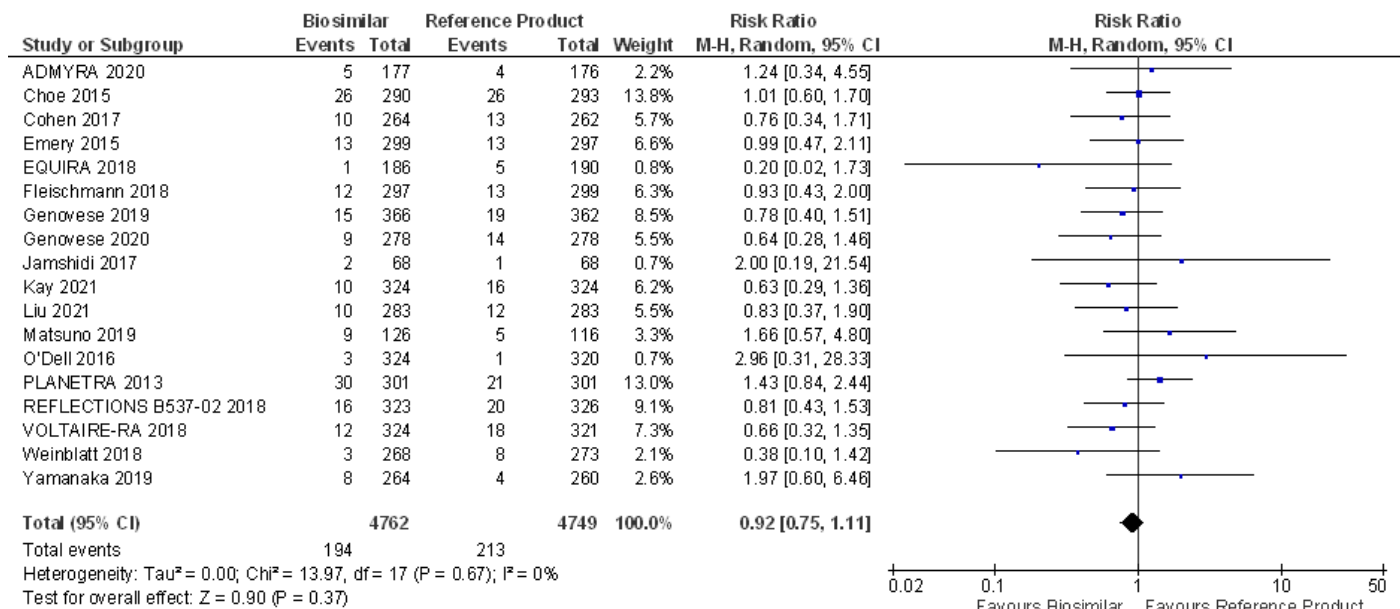
- a. The 95% confidence interval of the risk ratio includes the decision thresholds of 0.75
- b. Many missing outcome data affect the result
- c. Lack of intention-to-treat analysis in two RCTs
- d. Insufficient information on interventions
- e. Selective outcome reporting
- f. The total sample size is small
- g. Lack of intention-to-treat analysis in one RCT
- h. The 95% confidence interval of the risk ratio includes both the decision thresholds of 0.75 and 1.25
- i. Variations in the point estimates with high heterogeneity ($I^2=73\%$)
- j. The 95% confidence interval of the risk ratio includes the decision threshold of 1.25

Outcomes used for the recommendation

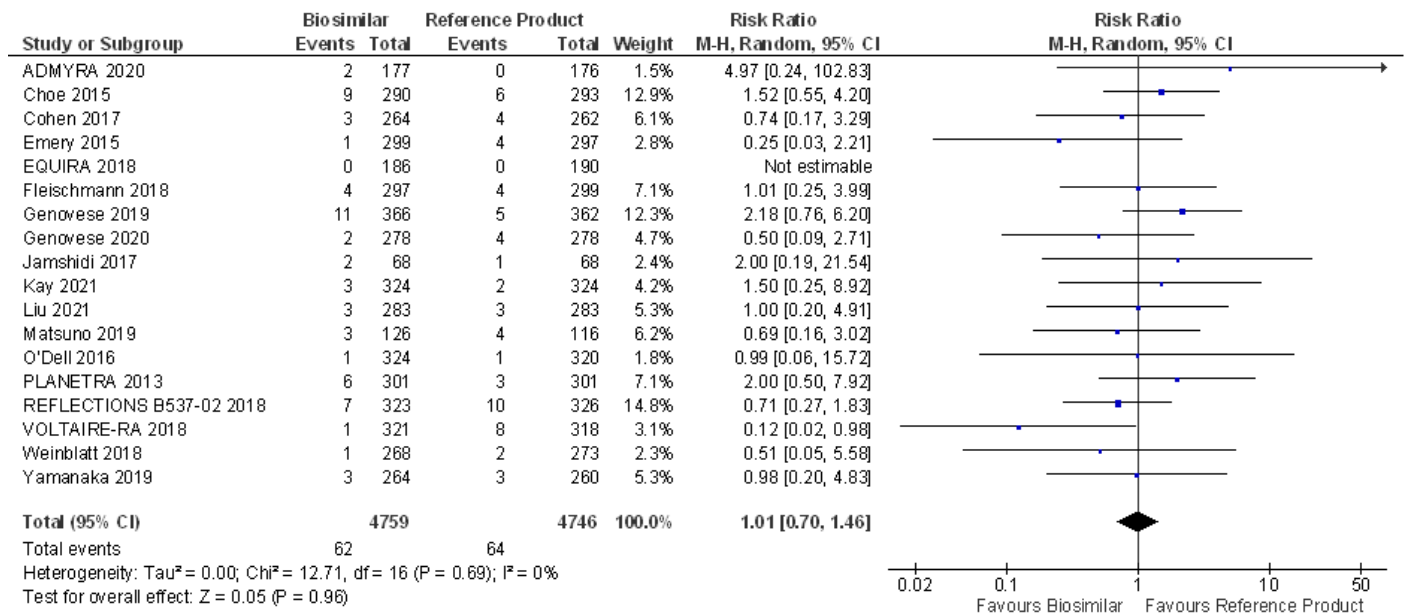
ACR50 (24w)



Serious adverse event (24w)

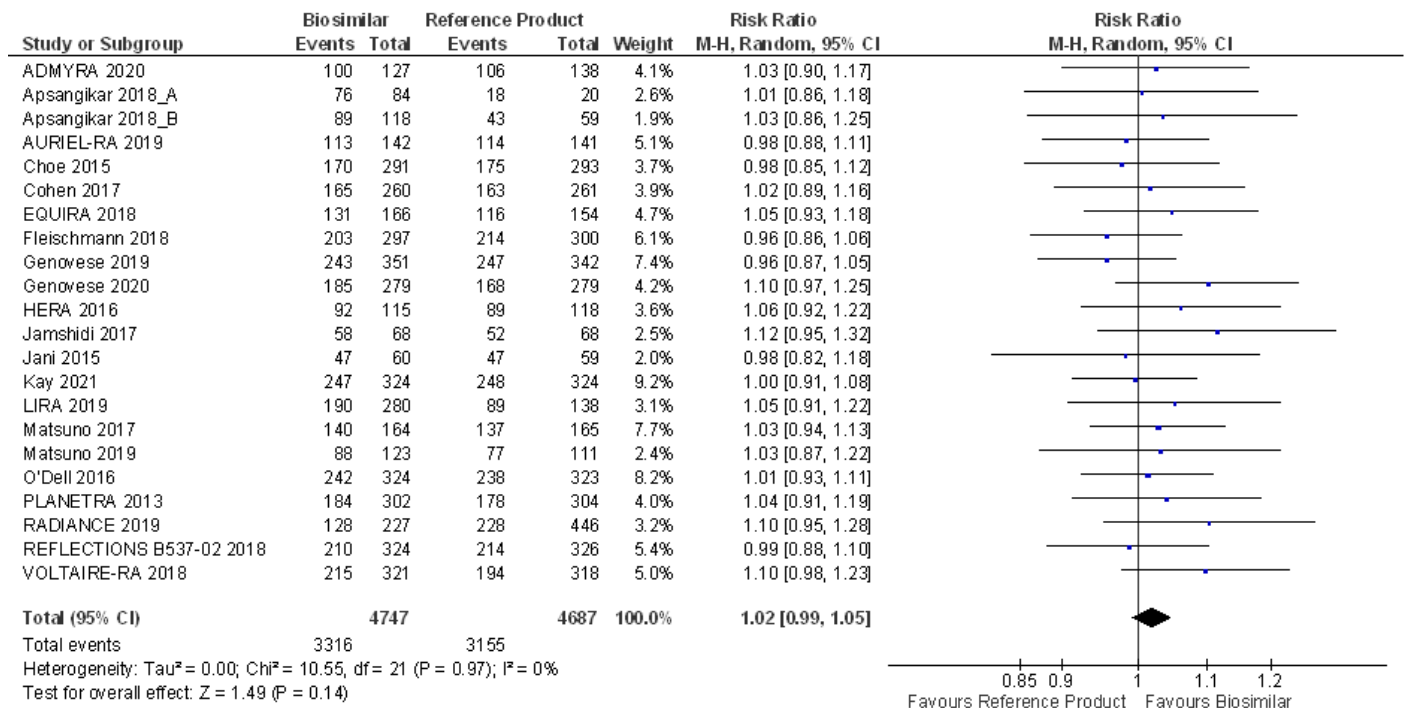


Serious infection (24w)

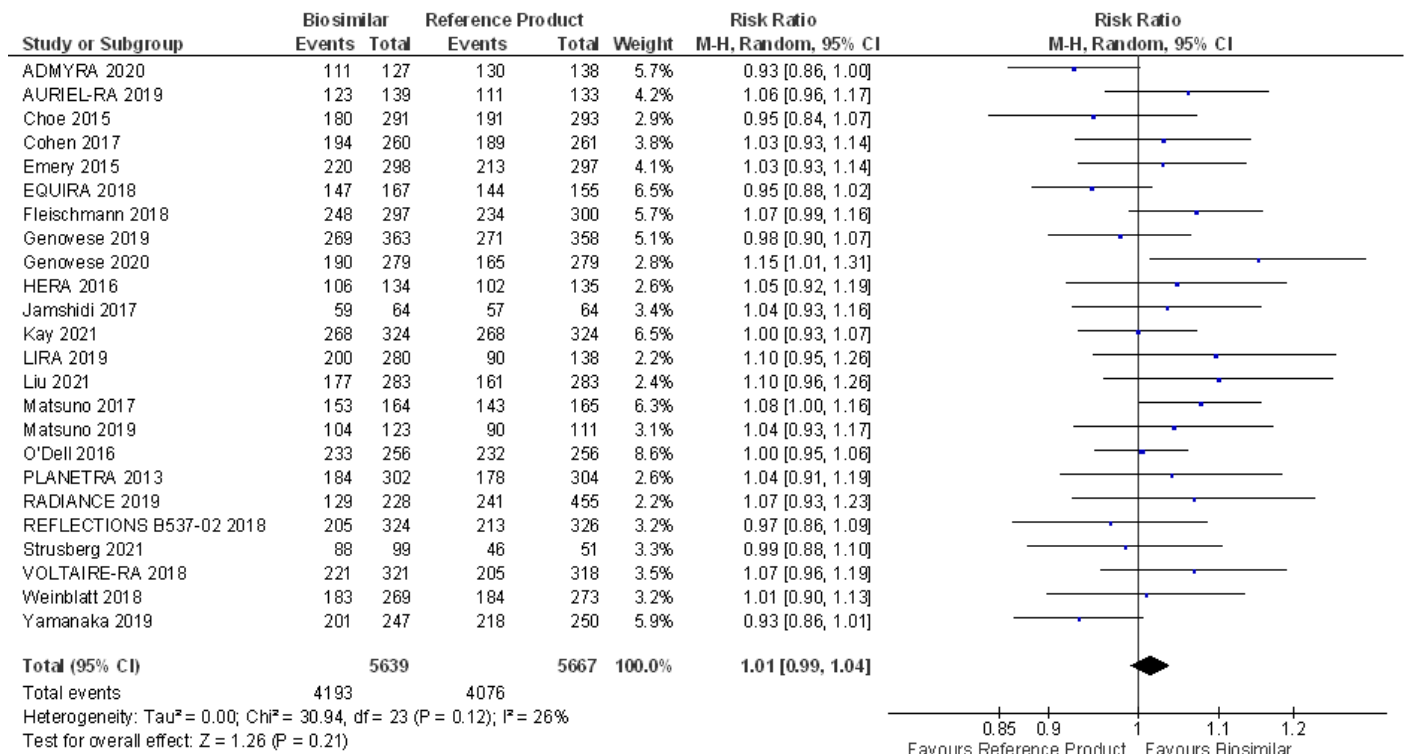


Outcomes used for the recommendation

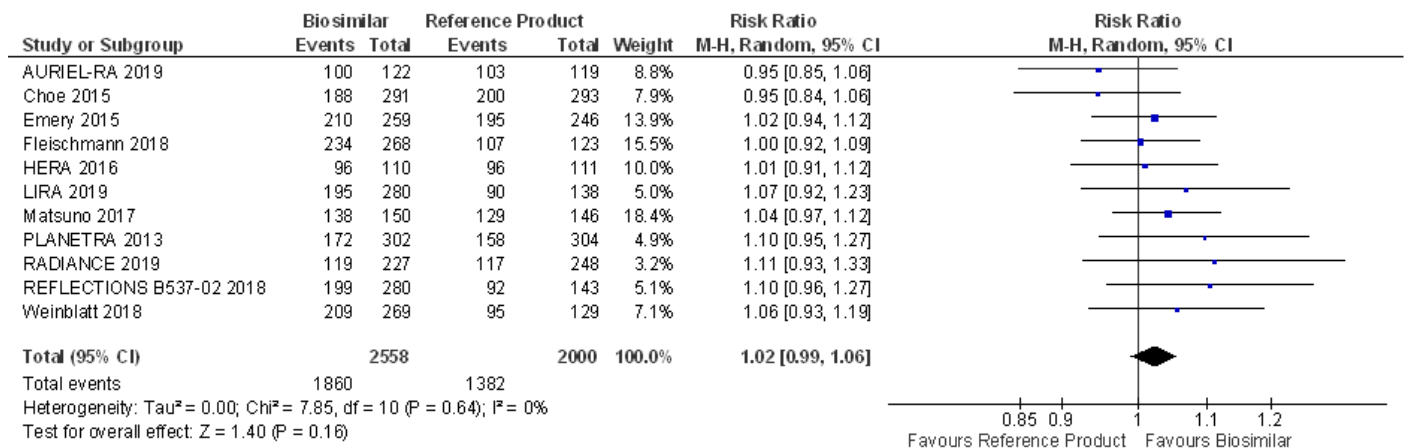
ACR20 (12w)



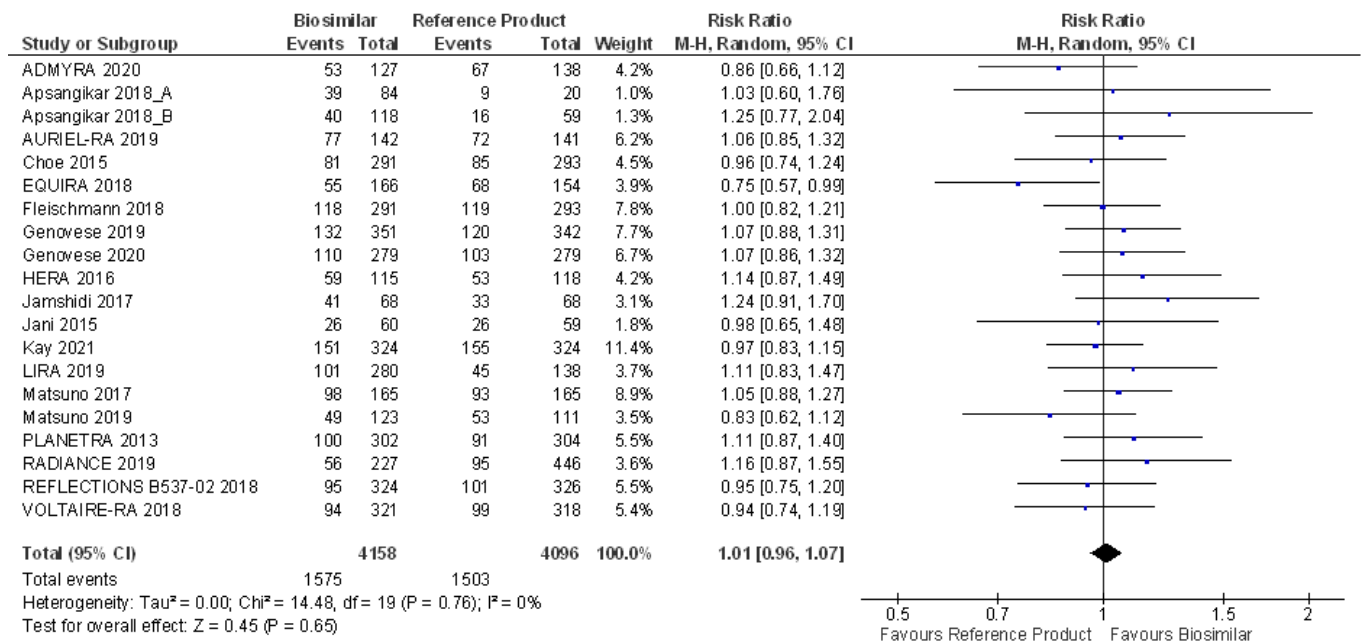
ACR20 (24w)



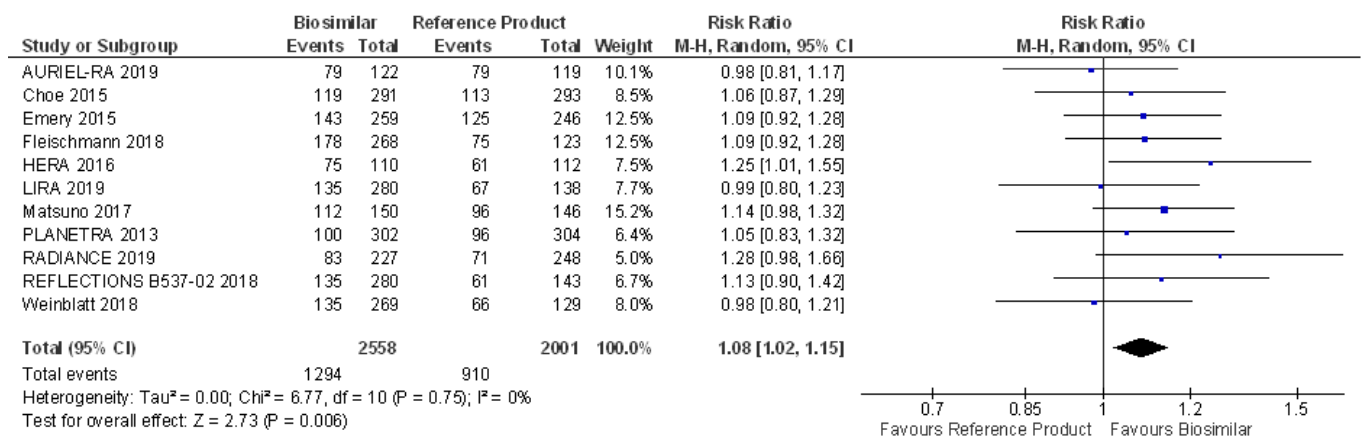
ACR20 (52w)



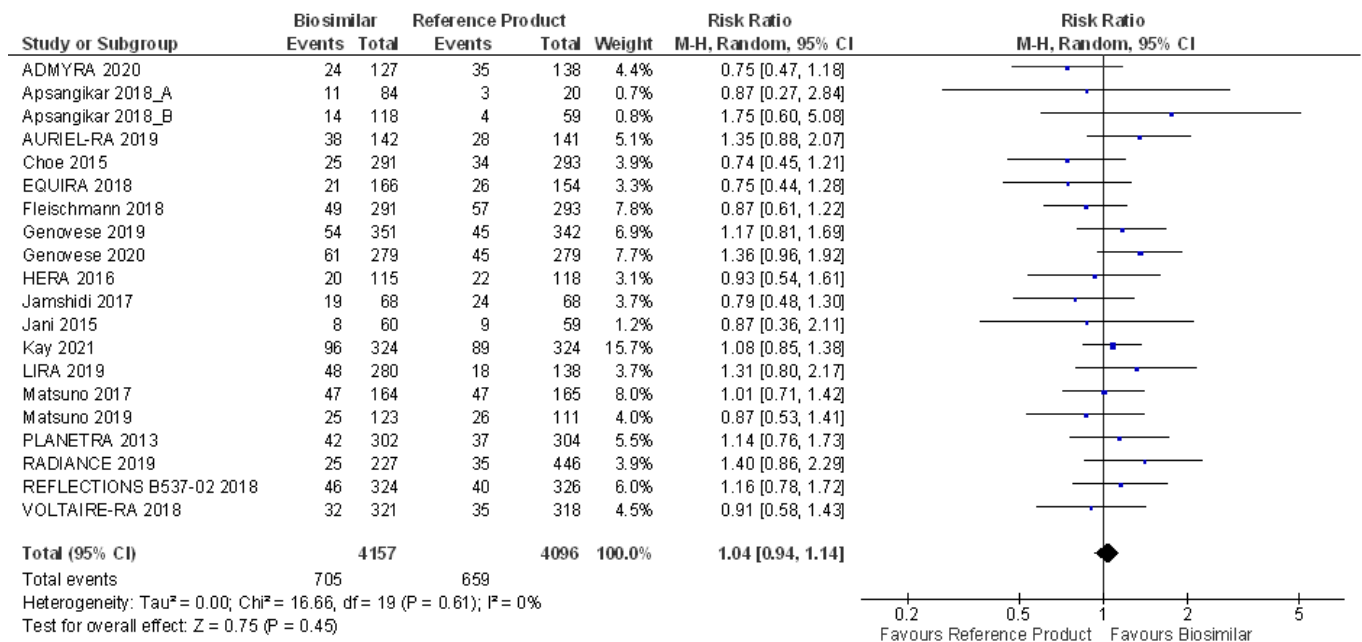
ACR50 (12w)



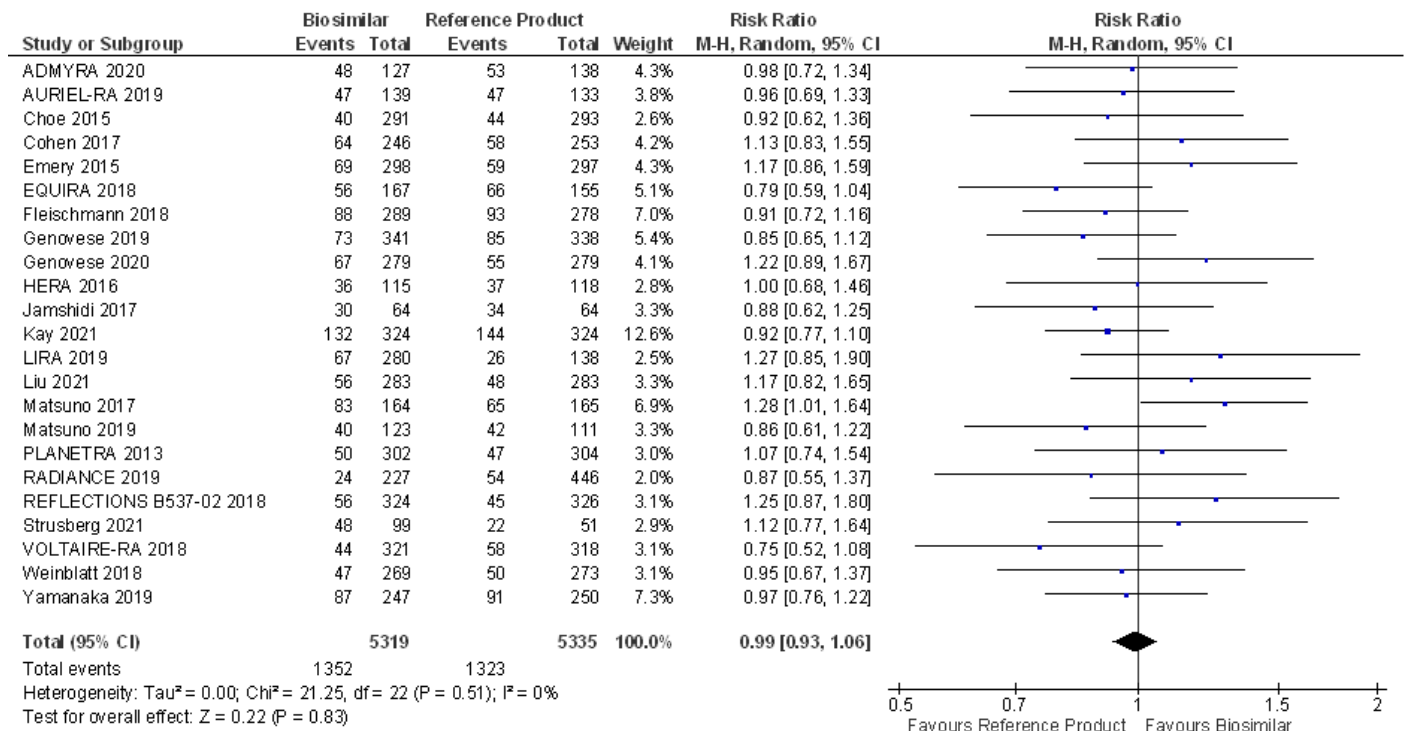
ACR50 (52w)



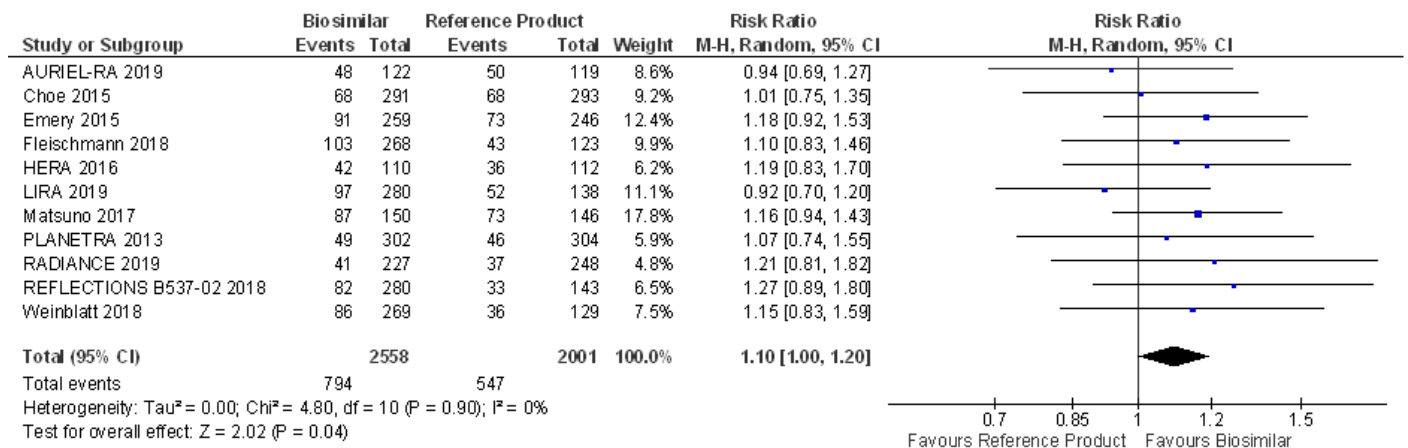
ACR70 (12w)



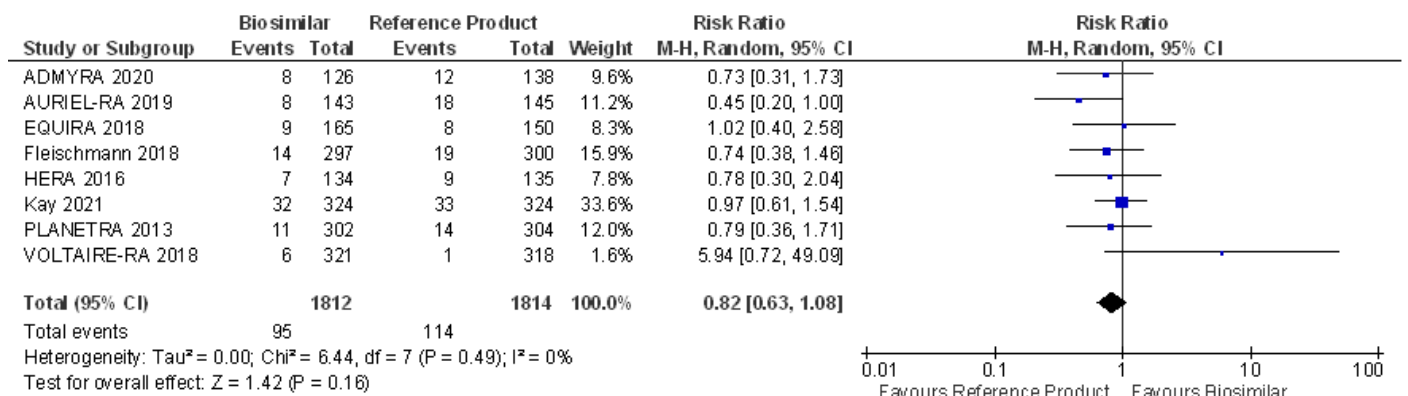
ACR70 (24w)



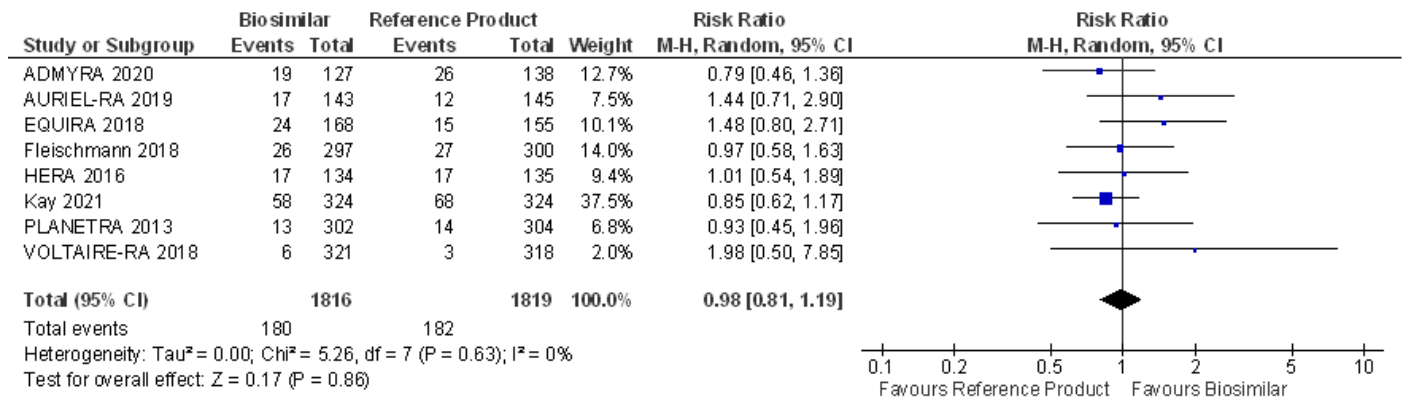
ACR70 (52w)



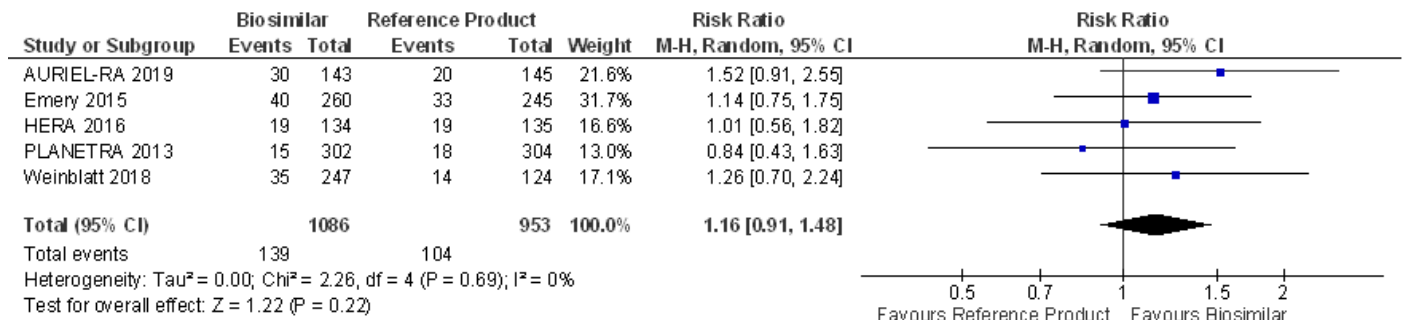
Boolean remission (12w)



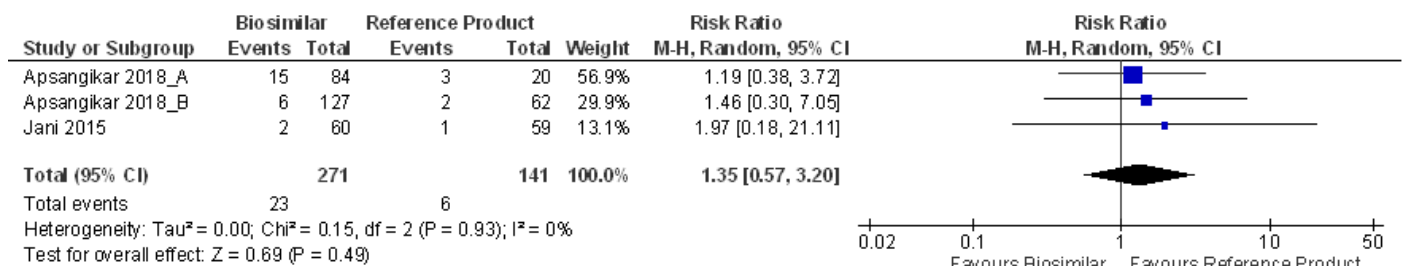
Boolean remission (24w)



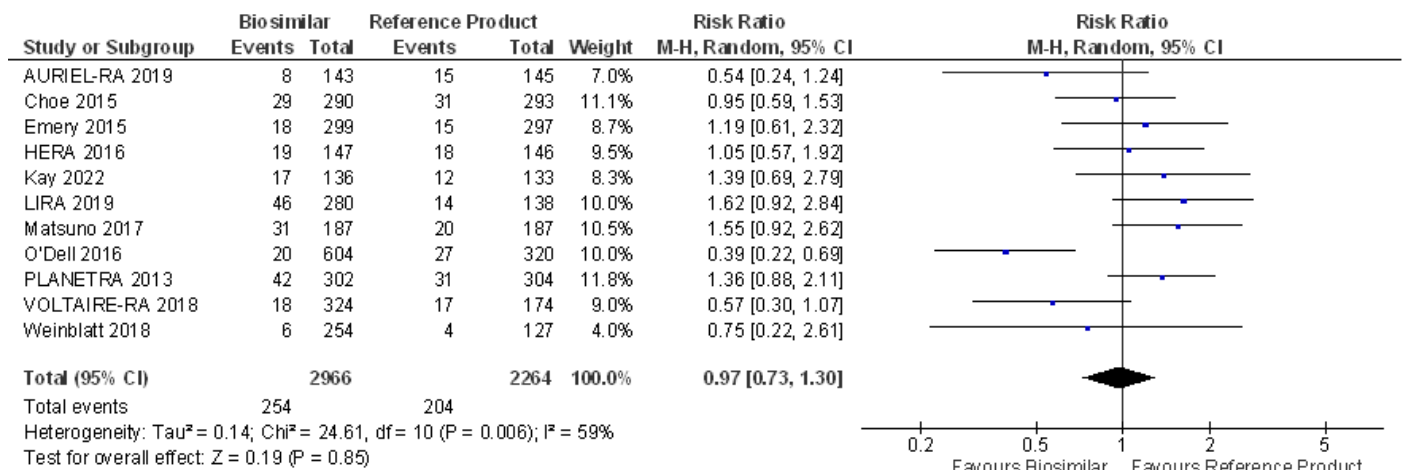
Boolean remission (52w)



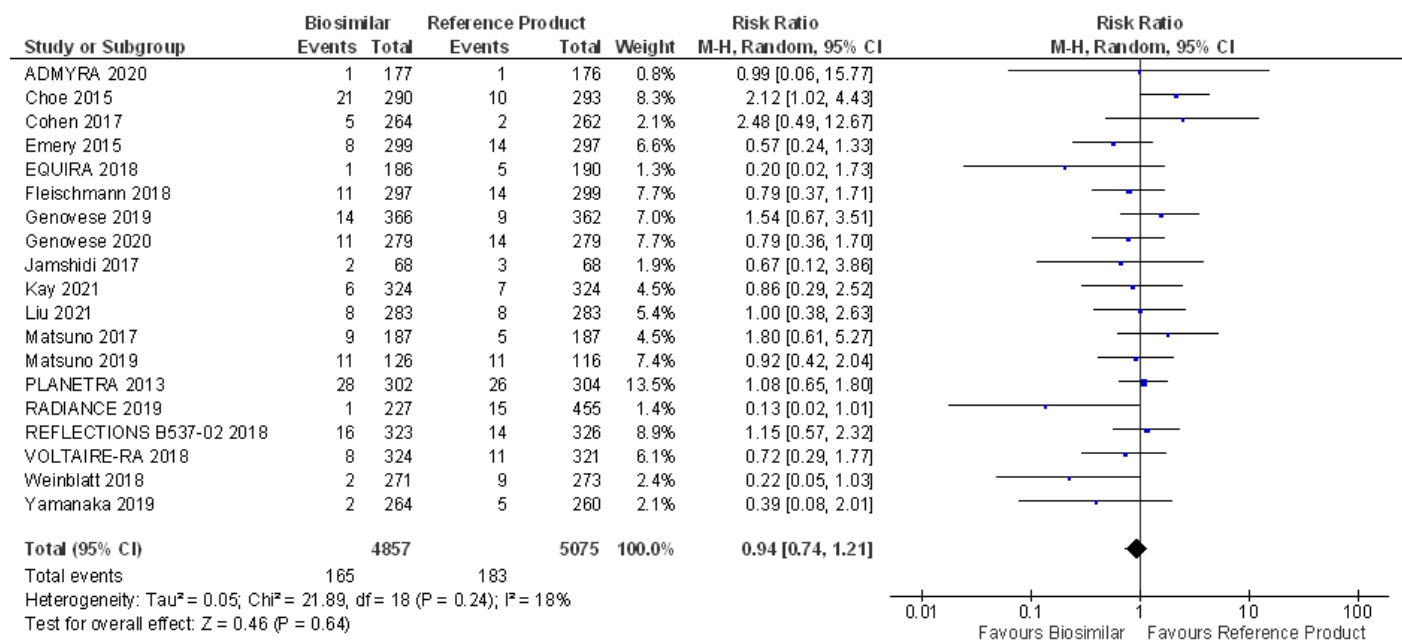
Serious adverse event (12w)



Serious adverse event (52w)

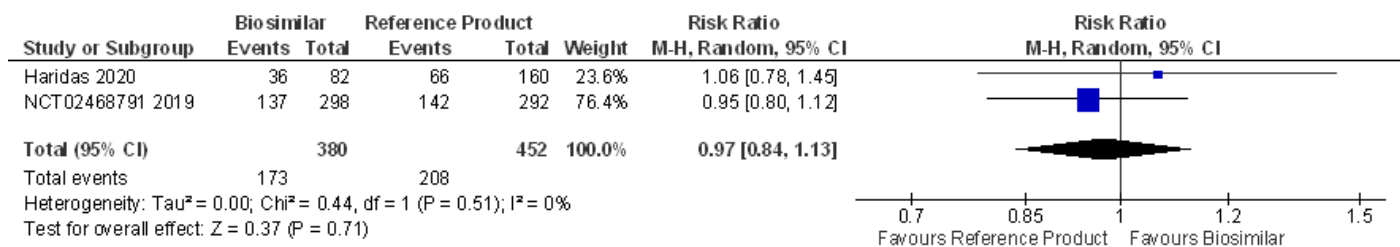


Discontinuation due to AE (24w)

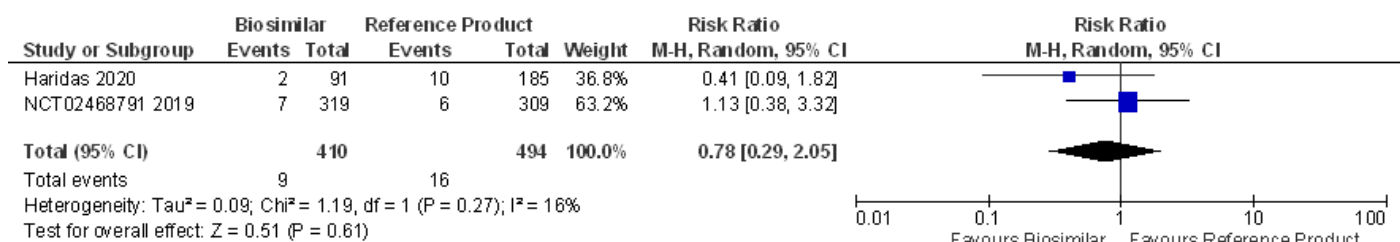


Outcomes used for the recommendation

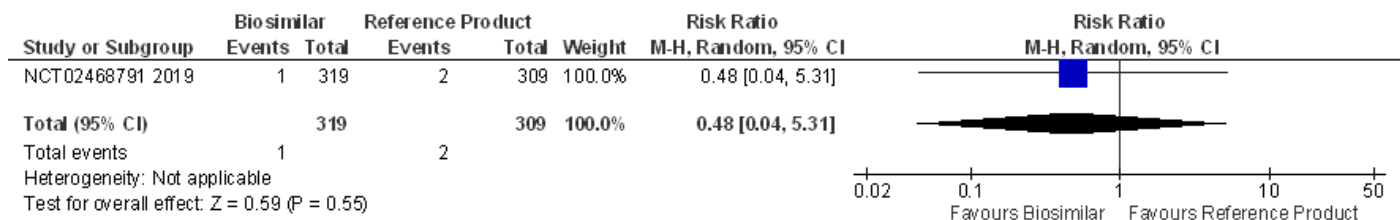
ACR50 (24w)



Serious adverse event (24w)

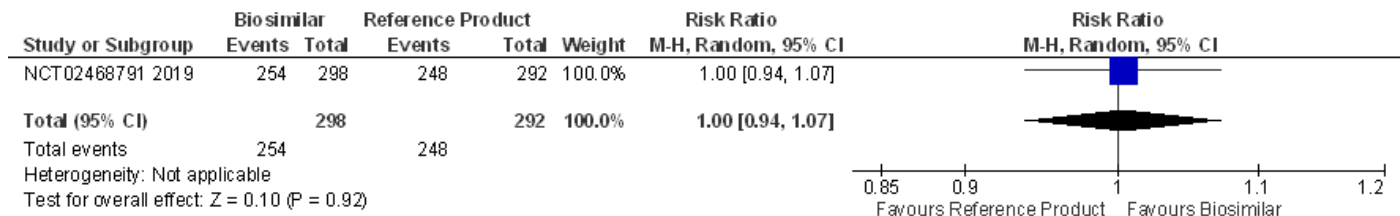


Serious infection (24w)

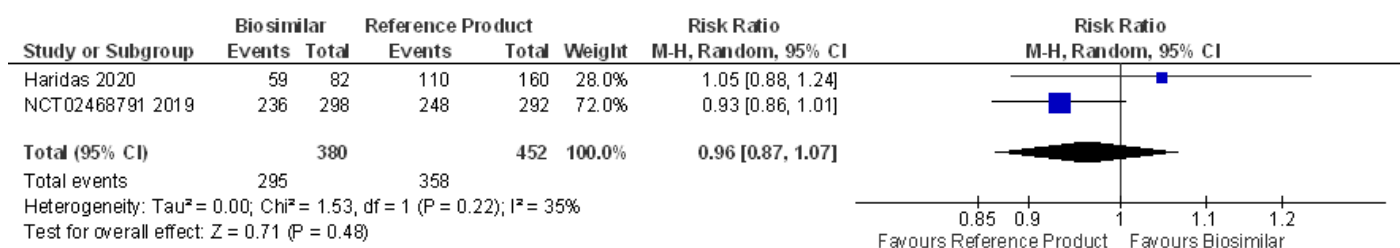


Outcomes related to the recommendation

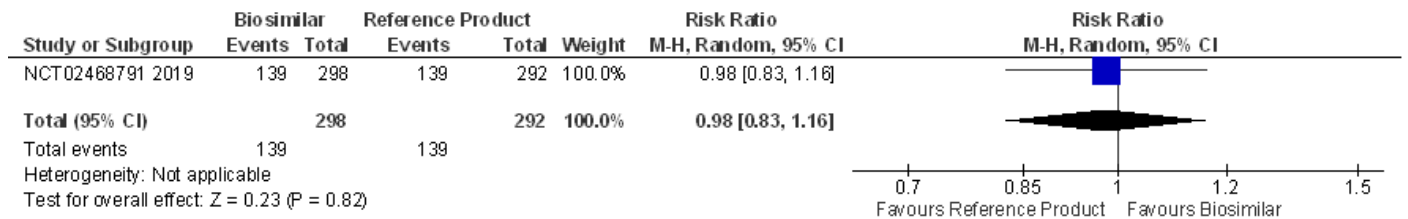
ACR20 (12w)



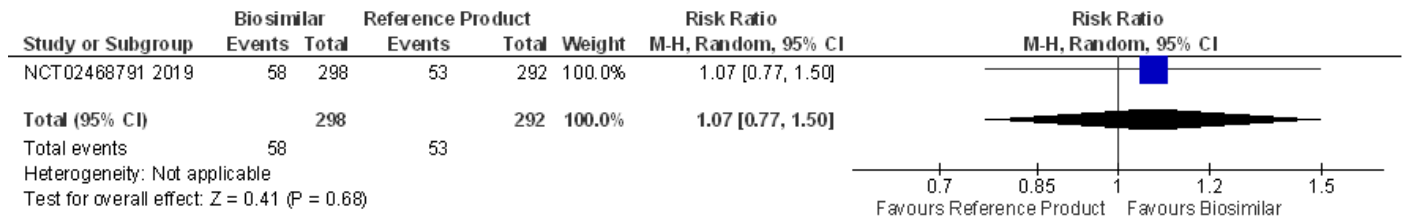
ACR20 (24w)



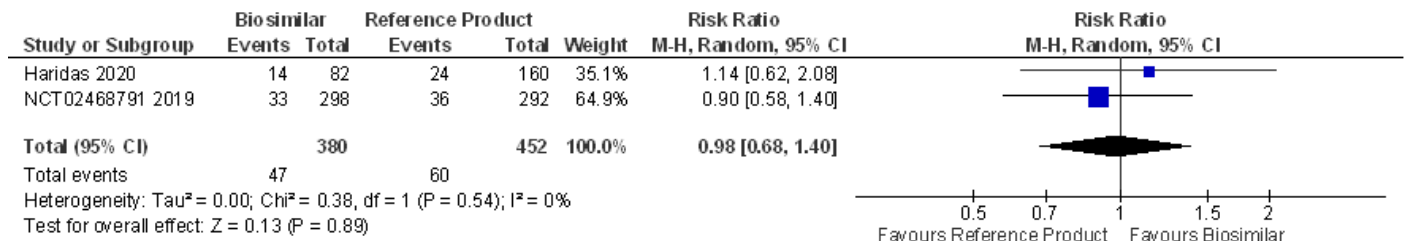
ACR50 (12w)



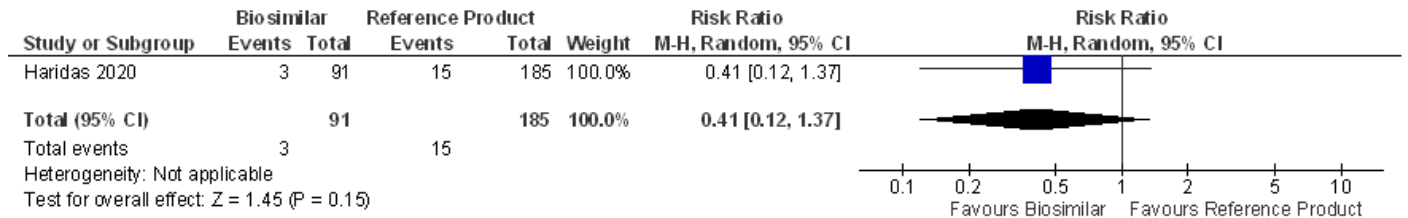
ACR70 (12w)



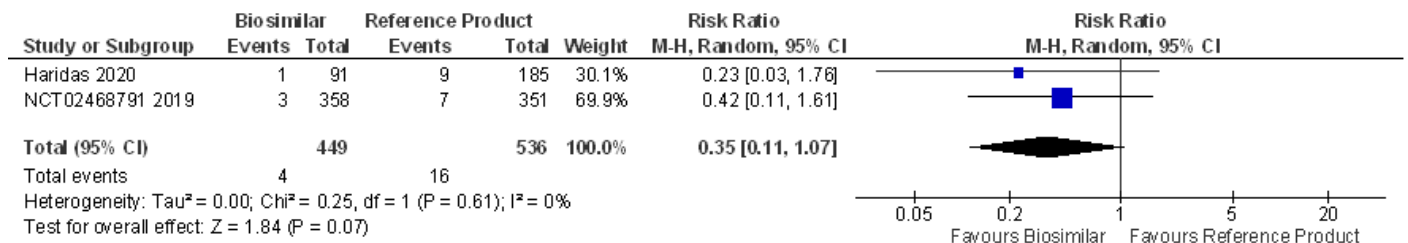
ACR70 (24w)



Serious adverse event (52w)

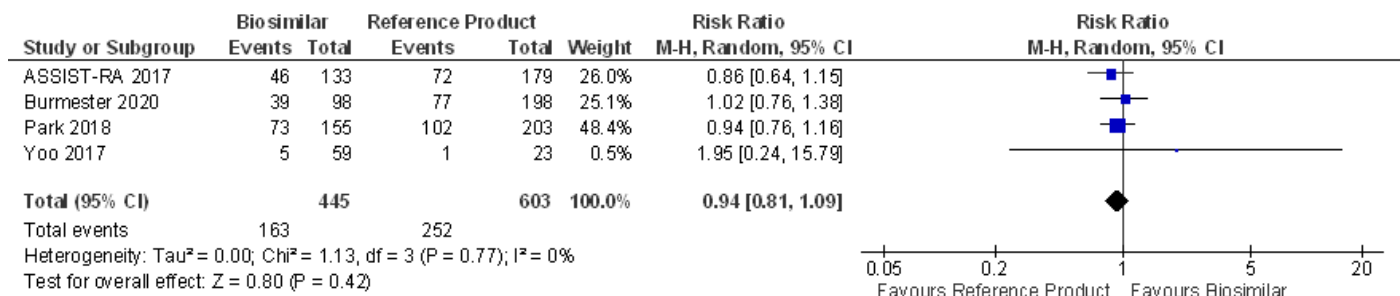


Discontinuation due to AE (24w)

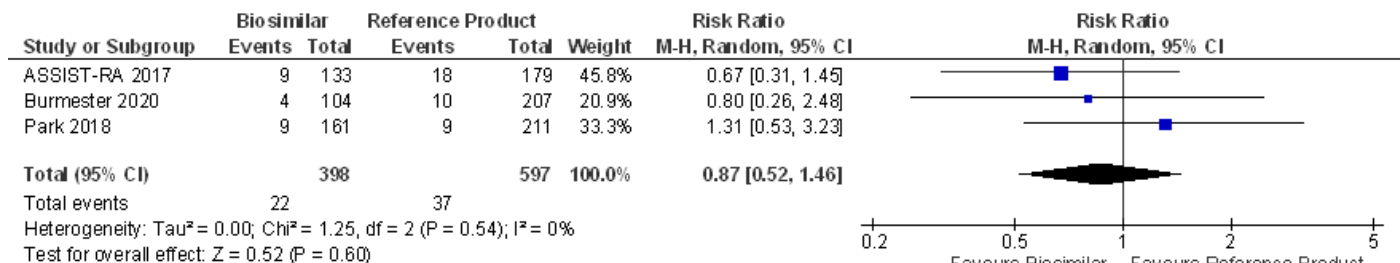


Outcomes used for the recommendation

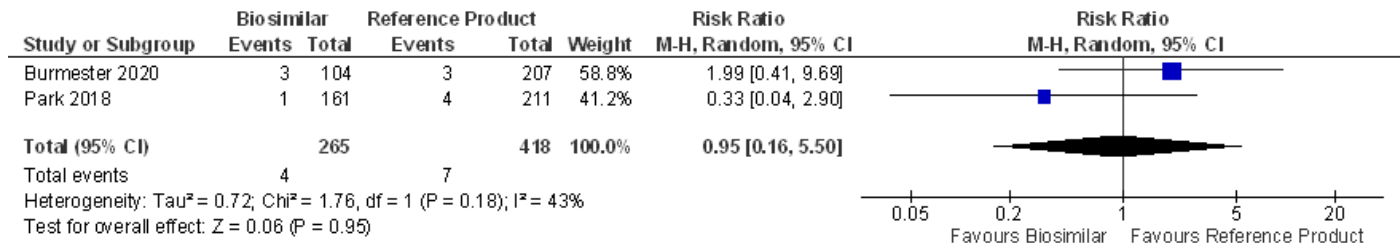
ACR50 (24w)



Serious adverse event (24w)

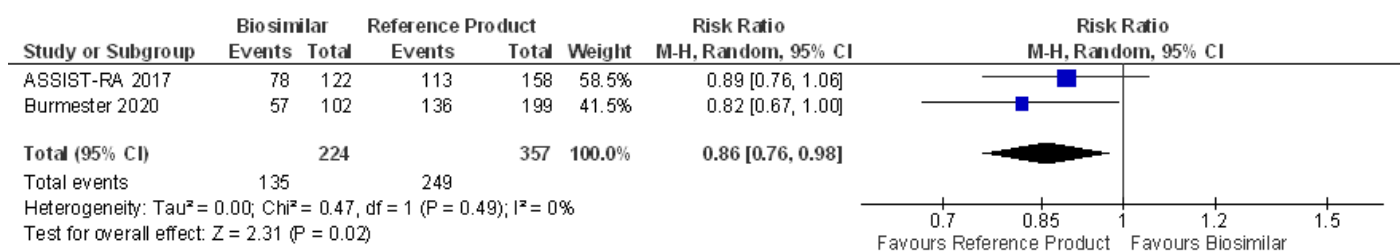


Serious infection (24w)

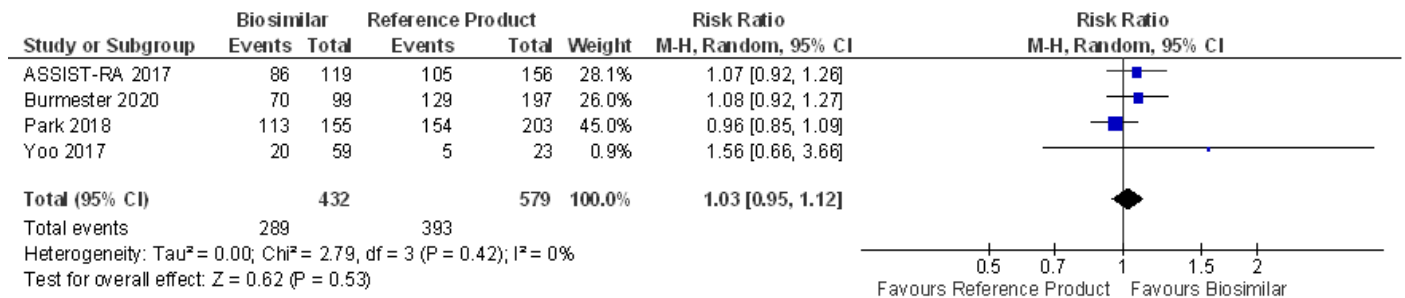


Outcomes related to the recommendation

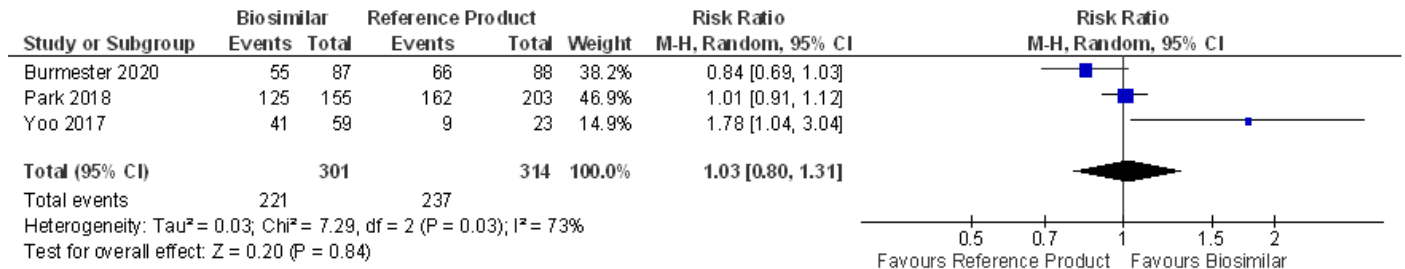
ACR20 (12w)



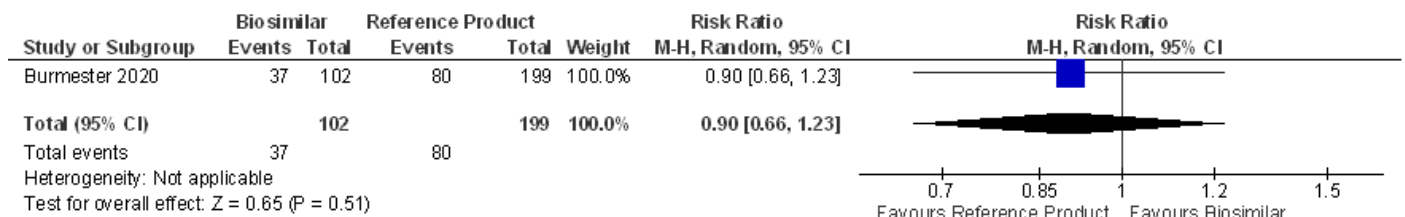
ACR20 (24w)



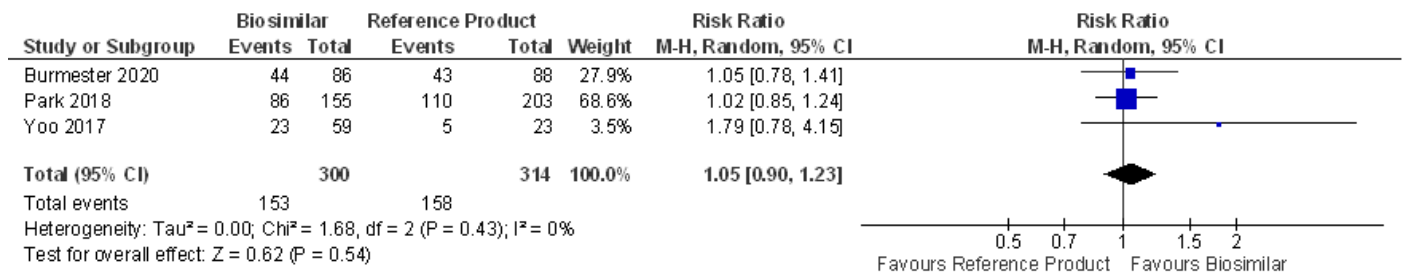
ACR20 (52w)



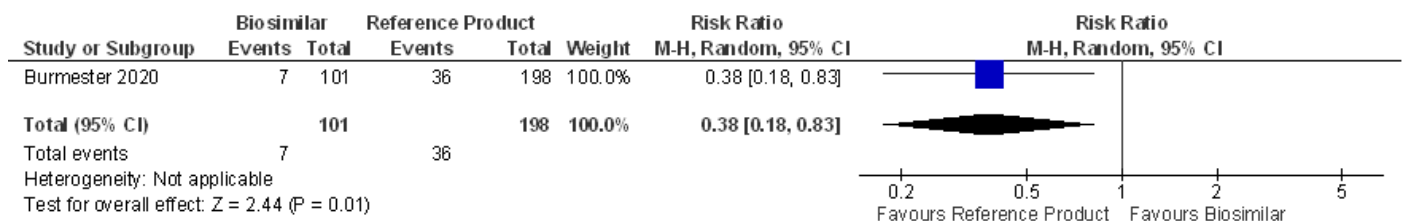
ACR50 (12w)



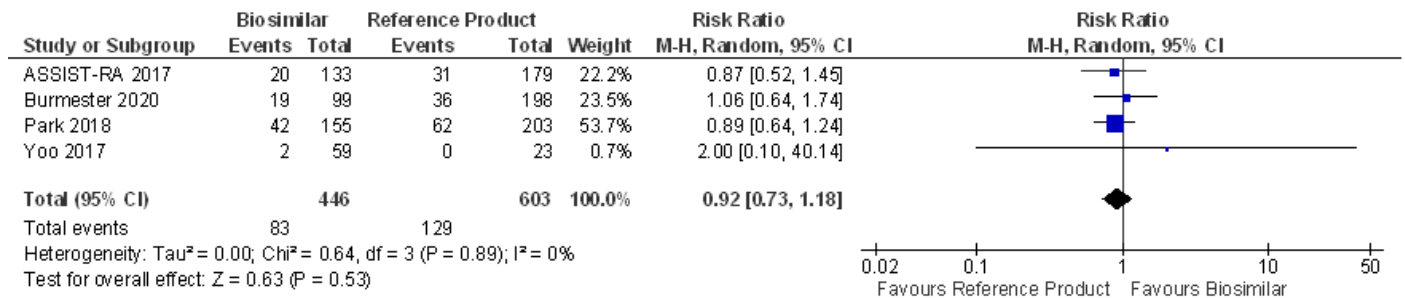
ACR50 (52w)



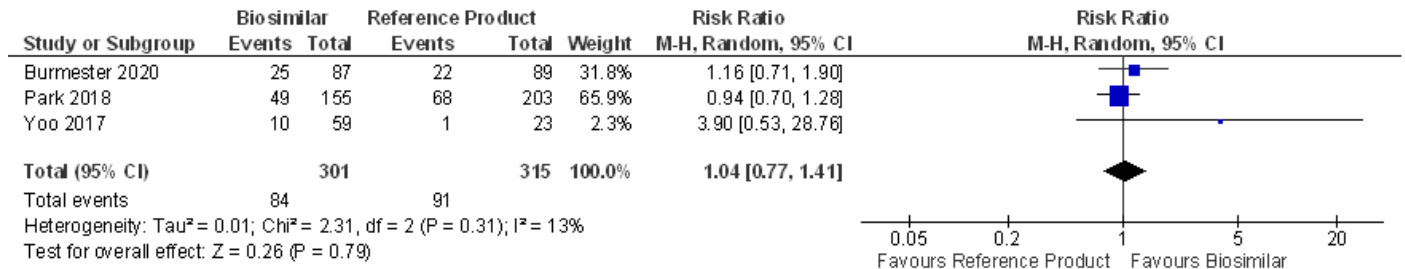
ACR70 (12w)



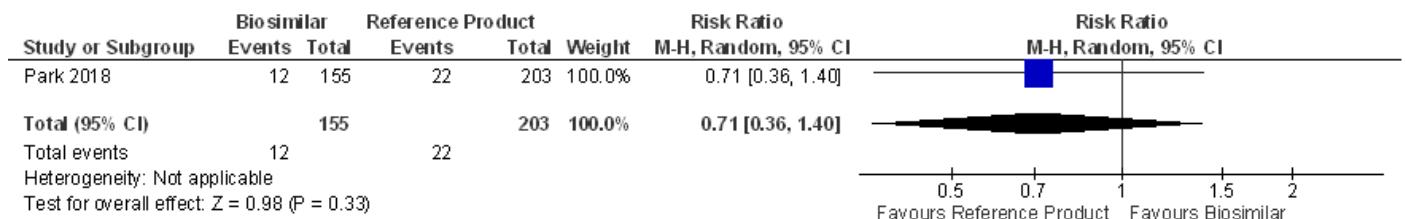
ACR70 (24w)



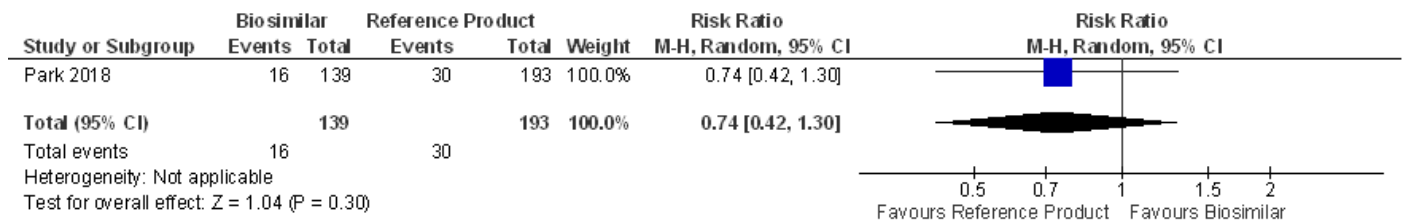
ACR70 (52w)



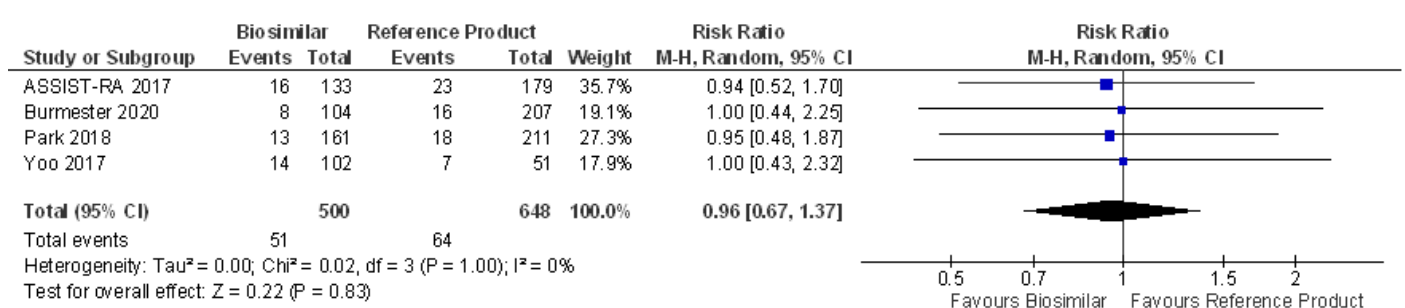
Boolean remission (24w)



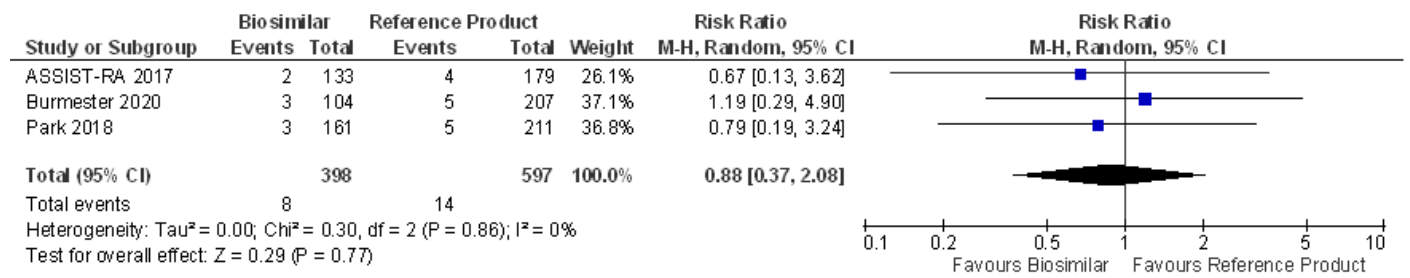
Boolean remission (52w)



Serious adverse event (52w)



Discontinuation due to AE (24w)



資料 F RA CQ32 Evidence to Decision テーブル

CQ (No.PICO)

RA CQ32：既存治療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、バイオ後続品は先行バイオ医薬品と比べ、同等に有用か？

患者：既存治療で効果不十分の中または高疾患活動性を有する RA 患者

介入：バイオ後続品 (biosimilar: BS)

対照：先行バイオ医薬品 (reference product: RP)

主要アウトカム (重大)：ACR50、重篤な副作用、重篤な感染症

副次アウトカム (重要)：ACR20、ACR70、Boolean 寛解、有害事象による薬剤中止

背景：バイオ後続品を使用することは、先行バイオ医薬品と比較して、医療コスト面ではメリットはあるものの、効果や安全性の面でのデメリットも考慮すべきであるが、そのエビデンスは課題となっており、これら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	バイオ後続品を使用することは、先行バイオ医薬品と比較して、医療コスト面ではメリットはあるものの、効果や安全性の面でのデメリットも考慮すべきであるが、そのエビデンスは課題となっており、これらを明らかにすることは重要である。	高騰する医療費に対し、RA 患者の経済的負担軽減や医療保険財政の改善など社会的な要請や期待からバイオ後続品が開発され、現在、3種類のバイオ後続品 (IFX BS、ETN BS、ADA BS) が本邦においては RA に使用可能である。
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	BS 群は、RP 群との比較で、 重大なアウトカムとして 1. ACR50 達成率 (24 週時)の絶対効果は 1000 人あたり 9 (－14～28)人増加、相対効果は RR 1.02 (0.97～1.06)であった。	

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 type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input checked="" type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	BS 群は、RP 群との比較で、 重大なアウトカムとして 1. 重篤な有害事象 (24 週時)の絶対効果は 1000 人あたり 4 (-11~5)人減少、相対効果は RR 0.92 (0.75~1.11) 2. 重篤な感染症 (24 週時)の絶対効果は 1000 人あたり 0 (-4~6)人、相対効果は RR 1.01 (0.70~1.46)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 checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 採用研究なし	ACR50 に関する介入の効果は益がわずかに増加、害はわずかに減少または同等と患者にとって同じ方向であったため、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高いエビデンスレベルを採用し、「中」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な有害事象の両者に価値をおくと考えられ、アウトカムに対する価値観の重要性に関するばらつきは少ないものと考えられる。	主要なアウトカムは、リウマチ専門医の同意度の高い治療法の意思決定に重大なアウトカムを選択しており、価値観における重要な不確実またはばらつきはおそらくないとする。『RA 診療ガイドライン 2020』 9 ページ 表 2 参照。
基準 6. 効果のバランス 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察

<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input checked="" 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	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、BS 群と RP 群で同程度であるため「介入も比較対照もいずれも支持しない」とした。	重大なアウトカムの NNT は、ACR50 が RP 群との比較では 250.0 (12 週)、111.1 (24 週)、27.8 (52 週)、NNH は重篤有害事象が RP 群との比較では、62.5 (12 週)、0 (24 週)、0 (52 週)、重篤感染症が RP 群との比較では、0 (24 週) 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。	IFX100mg、IFX BS 100mg の薬価は、それぞれ 60233.00 円、24994.00 円である (RP の 41.5%) 。 ETN25mg シリンジ、ETN25mg ペン、ETN50mg シリンジ、ETN50mg 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 (RP の 57.5%~61.5%) 。 ADA40mg シリンジ、ADA40mg 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、27884.00 円である (RP 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	追加で必要な医療資源はない。	加入保険や年齢、収入、高額療養費制度などの制度利用によって自己負担は異なる。 例として、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、IFX で

<ul style="list-style-type: none"> ● 大きな減少 ○ さまざま ○ 分からない 		<p>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>例として、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、ETN25mgシリンジ、ETN25mgペン、ETN50mgシリンジ、ETN50mg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>例として、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、ADA40mgシリンジ、ADA40mg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>
--	--	--

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"> ○ いいえ ○ おそらく、いいえ ● おそらく、はい ○ はい ○ さまざま ○ 分からない 	なし	<p>薬剤費の安いBSの使用が増えれば、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、さらには薬剤の選択肢も増えることから、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。BSの急速な普及に伴うBSの安定供給への懸念もある。一方で、RPの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
----	-----------	-------

<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>IFX BS、ETN BS、ADA BS は RA に対して保険適用がある。</p>
---	-----------	---

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	"biosimilar pharmaceuticals"[mh] OR biosimilar*[tiab]	5,046
#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])	4,614,723
#8	1900/1/1:2022/6/30[DP]	34,278,918
#9	#5 AND #6 AND #7 AND #8	514

検索日 2022/10/11

No.	検索式	検索件数
#1	[mh "arthritis, rheumatoid"]	6,535
#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	21,780
#6	[mh "biosimilar pharmaceuticals"] OR biosimilar*:ti,ab	1,433
#7	#5 AND #6	374
#8	#7 with Publication Year from 1900 to 2022, in Trials	374

検索日 2022/10/11

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	'biosimilar agent'/exp OR biosimilar*:ti,ab	10,709
#4	#1 AND #2 AND #3	1,095
#5	'randomized controlled trial'/de	733,552
#6	'controlled clinical trial'/de	438,225
#7	random*:ti,ab,tt	1,843,980
#8	'randomization'/de	95,186
#9	placebo:ti,ab,tt	348,952
#10	compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt	599,974
#11	(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
#12	(open NEXT/1 label):ti,ab,tt	100,766
#13	((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt	263,625
#14	'double blind procedure'/de	200,214
#15	(parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt	30,225
#16	crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt	118,925
#17	((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
#18	assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt	459,926
#19	(controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt	429,105
#20	volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt	273,937
#21	'human experiment'/de	597,636
#22	trial:ti,tt	377,995
#23	#5 OR #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	5,838,800
#24	((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
#25	'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
#26	'case control*':ti,ab,tt AND random*:ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt)	20,281
#27	'systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)	223,907
#28	nonrandom*:ti,ab,tt NOT random*:ti,ab,tt	18,154
#29	'random field*':ti,ab,tt	2,757
#30	('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt	1,589
#31	review:ab AND review:it NOT trial:ti,tt	1,020,304
#32	'we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)	44,015
#33	'update review':ab	127
#34	(databases NEAR/5 searched):ab	58,014
#35	(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
#36	'animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)	2,469,611
#37	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36	4,093,000
#38	#23 NOT #37	5,164,611
#39	[1900-2022]/py	41,995,816
#40	#4 AND #38 AND #39	454

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	バイオシミラー医薬品/TH or バイオシミラー/TA or biosimilar/TA or bsDMARD/TA	900
#3	DT=1900:2022	15,068,613
#4	#1 and #2 and #3	171
#5	#4 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH)	13
#6	#4 and (RD=メタアナリシス,診療ガイドライン)	0
#7	#4 and (メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	6
#8	#5 or #6 or #7	15
#9	#4 and 介入研究/TH	41
#10	#4 and (RD=ランダム化比較試験)	2
#11	#4 and (介入研究/TA or 臨床試験/TA or ランダム化比較試験/TA or 無作為化比較試験/TA or 第I相試験/TA or 第II相試験/TA or 第III相試験/TA or 第IV相試験/TA or 非劣性試験/TA or 同等性試験/TA or ランダム割付/TA)	11
#12	(#9 or #10 or #11) not #8	39

検索日 2022/10/11

CQ番号	RA CQ33
------	---------

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
514	374	454	39	0

重複文献除外後の文献数 (n = 925)	重複文献数 (n = 456)	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 = 925)	(1st Screening)	除外した文献数 (n = 855)
----------------------------	-----------------	-----------------------

適格性を評価した論文数 (n = 70)	(2nd Screening)	除外した論文数 (n = 0)
--------------------------	-----------------	---------------------

質的統合に組み入れた研究数/論文数 (n = 31 研究/ 70 論文)

量的統合に加えた研究数 (n = 31 研究)	(meta-analysis)
----------------------------	-----------------

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

資料C RA CQ33 バイアスのリスク(ACR20, ACR50, ACR70, Boolean remission, Serious adverse event, Serious infection , Discontinuation due to AE)

Intention-to-treat	Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall		
	5-1	Alten 2019	RPtoBS	RP or BS	ACR20/50/70,Boolean	NA	+	+	+	+	+	+	+	+
	28-1	Burmester 2020	RPtoBS	RP or BS	ACR20/50/70,Boolean	NA	+	+	+	+	+	+	+	+
	20-1	Fleishmann 2021	RPtoBS	RP or BS	ACR20/50/70,Boolean	NA	+	+	+	+	+	+	+	+
	21-1	Furst 2022	RPtoBS	RP or BS	ACR20/50/70,Boolean	NA	+	+	+	+	+	+	+	+
	6-1	Genovese 2020	RPtoBS	RP or BS	ACR20/50/70,Boolean	NA	+	+	+	+	+	+	+	D1 Randomisation process
	22-1	Matsuno 2022	RPtoBS	RP or BS	ACR20/50/70,Boolean	NA	+	+	+	+	+	+	+	D2 Deviations from the intended interventions
	26-1	Shim 2019	RPtoBS	RP or BS	ACR20/50/70,Boolean	NA	+	+	+	+	+	+	+	D3 Missing outcome data
	8-1	Smolen 2018	RPtoBS	RP or BS	ACR20/50/70,Boolean	NA	+	+	+	+	+	+	+	D4 Measurement of the outcome
	16-1	Weinblatt 2018	RPtoBS	RP or BS	ACR20/50/70,Boolean	NA	+	+	+	+	+	+	+	D5 Selection of the reported result
	5-2	Alten 2019	RPtoBS	RP or BS	serious side effect/infection	NA	+	+	+	+	+	+	+	
	20-2	Fleishmann 2021	RPtoBS	RP or BS	serious side effect/infection	NA	+	+	+	+	+	+	+	
	21-2	Furst 2022	RPtoBS	RP or BS	serious side effect/infection	NA	+	+	+	+	+	+	+	
	6-2	Genovese 2020	RPtoBS	RP or BS	serious side effect/infection	NA	+	+	+	+	+	+	+	
	11-2	Jaworski 2019	RPtoBS	BS	serious side effect/infection	NA	+	+	+	+	+	+	+	
	22-2	Matsuno 2022	RPtoBS	RP or BS	serious side effect/infection	NA	+	+	+	+	+	+	+	
	26-2	Shim 2019	RPtoBS	RP or BS	serious side effect/infection	NA	+	+	+	+	+	+	+	
	8-2	Smolen 2018	RPtoBS	RP or BS	serious side effect/infection	NA	+	+	+	+	+	+	+	
	27-2	Tony 2019	RPtoBS	RP	serious side effect/infection	NA	+	+	+	+	+	+	+	
	16-2	Weinblatt 2018	RPtoBS	RP or BS	serious side effect/infection	NA	+	+	+	+	+	+	+	
	23-2	Wiland 2020	RPtoBS	BS	serious side effect/infection	NA	+	+	+	+	+	+	+	
	5-3	Alten 2019	RPtoBS	RP or BS	discontinuation	NA	+	+	+	+	+	+	+	
	20-3	Fleishmann 2021	RPtoBS	RP or BS	discontinuation	NA	+	+	+	+	+	+	+	
	21-3	Furst 2022	RPtoBS	RP or BS	discontinuation	NA	+	+	+	+	+	+	+	
	6-3	Genovese 2020	RPtoBS	RP or BS	discontinuation	NA	+	+	+	+	+	+	+	
	11-3	Jaworski 2019	RPtoBS	BS	discontinuation	NA	+	+	+	+	+	+	+	
	22-3	Matsuno 2022	RPtoBS	RP or BS	discontinuation	NA	+	+	+	+	+	+	+	
	26-3	Shim 2019	RPtoBS	RP or BS	discontinuation	NA	+	+	+	+	+	+	+	
	8-3	Smolen 2018	RPtoBS	RP or BS	discontinuation	NA	+	+	+	+	+	+	+	
	27-3	Tony 2019	RPtoBS	RP	discontinuation	NA	+	+	+	+	+	+	+	
	16-3	Weinblatt 2018	RPtoBS	RP or BS	discontinuation	NA	+	+	+	+	+	+	+	
	23-3	Wiland 2020	RPtoBS	BS	discontinuation	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		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	RP/BS(6M)	RP/RP	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Outcomes used for the recommendation

ACR50 (6M)

10	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	634/1114 (56.9%)	574/1067 (53.8%)	RR 1.05 (0.96 to 1.15)	27 more per 1,000 (from 22 fewer to 81 more)		CRITICAL
----	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	------------------	------------------	------------------------	--	--	----------

Serious adverse event (6M)

9	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^b	none	29/1024 (2.8%)	38/993 (3.8%)	RR 0.81 (0.48 to 1.36)	7 fewer per 1,000 (from 20 fewer to 14 more)		CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	---------------------------	------	----------------	---------------	------------------------	--	--	----------

Serious infection (6M)

7	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^b	none	11/729 (1.5%)	4/697 (0.6%)	RR 2.11 (0.72 to 6.17)	6 more per 1,000 (from 2 fewer to 30 more)		CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	---------------------------	------	---------------	--------------	------------------------	--	--	----------

Outcomes related to the recommendation

ACR20 (6M)

10	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	861/1114 (77.3%)	793/1067 (74.3%)	RR 1.04 (0.99 to 1.08)	30 more per 1,000 (from 7 fewer to 59 more)		CRITICAL
----	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	------------------	------------------	------------------------	---	--	----------

ACR70 (6M)

10	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	402/1114 (36.1%)	374/1067 (35.1%)	RR 1.01 (0.87 to 1.19)	4 more per 1,000 (from 46 fewer to 67 more)		CRITICAL
----	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	------------------	------------------	------------------------	---	--	----------

Boolean remission (6M)

4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^c	none	90/520 (17.3%)	94/484 (19.4%)	RR 0.89 (0.69 to 1.14)	21 fewer per 1,000 (from 60 fewer to 27 more)		CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	----------------	----------------	------------------------	---	--	----------

Discontinuation due to AE (6M)

9	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^b	none	24/1024 (2.3%)	28/993 (2.8%)	RR 0.96 (0.51 to 1.80)	1 fewer per 1,000 (from 14 fewer to 23 more)		CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	---------------------------	------	----------------	---------------	------------------------	--	--	----------

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. The total sample size is small
- 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 threshold of 0.75

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	RP/BS(6M)	BS/BS	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Outcomes used for the recommendation

ACR50 (6M)

12	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	801/1371 (58.4%)	1279/2286 (55.9%)	RR 1.04 (0.98 to 1.10)	22 more per 1,000 (from 11 fewer to 56 more)	⊕⊕⊕⊕ High	CRITICAL
----	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	------------------	-------------------	------------------------	--	--------------	----------

Serious adverse event (6M)

10	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^a	none	39/1303 (3.0%)	81/2210 (3.7%)	RR 0.94 (0.61 to 1.47)	2 fewer per 1,000 (from 14 fewer to 17 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
----	-------------------	-------------	-------------	-------------	---------------------------	------	----------------	----------------	------------------------	--	-------------	----------

Serious infection (6M)

6	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^a	none	11/676 (1.6%)	13/1293 (1.0%)	RR 1.60 (0.69 to 3.70)	6 more per 1,000 (from 3 fewer to 27 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	---------------------------	------	---------------	----------------	------------------------	--	-------------	----------

Outcomes related to the recommendation

ACR20 (6M)

12	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	1080/1371 (78.8%)	1740/2286 (76.1%)	RR 1.02 (0.99 to 1.06)	15 more per 1,000 (from 8 fewer to 46 more)	⊕⊕⊕⊕ High	CRITICAL
----	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	-------------------	-------------------	------------------------	---	--------------	----------

ACR70 (6M)

12	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	512/1371 (37.3%)	807/2286 (35.3%)	RR 1.07 (0.98 to 1.16)	25 more per 1,000 (from 7 fewer to 56 more)	⊕⊕⊕⊕ High	CRITICAL
----	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	------------------	------------------	------------------------	---	--------------	----------

Boolean remission (6M)

5	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^b	none	117/646 (18.1%)	196/1058 (18.5%)	RR 0.97 (0.76 to 1.24)	6 fewer per 1,000 (from 44 fewer to 44 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	-----------------	------------------	------------------------	--	------------------	----------

Discontinuation due to AE (6M)

10	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^a	none	30/1303 (2.3%)	57/2210 (2.6%)	RR 0.92 (0.58 to 1.45)	2 fewer per 1,000 (from 11 fewer to 12 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
----	-------------------	-------------	-------------	-------------	---------------------------	------	----------------	----------------	------------------------	--	-------------	----------

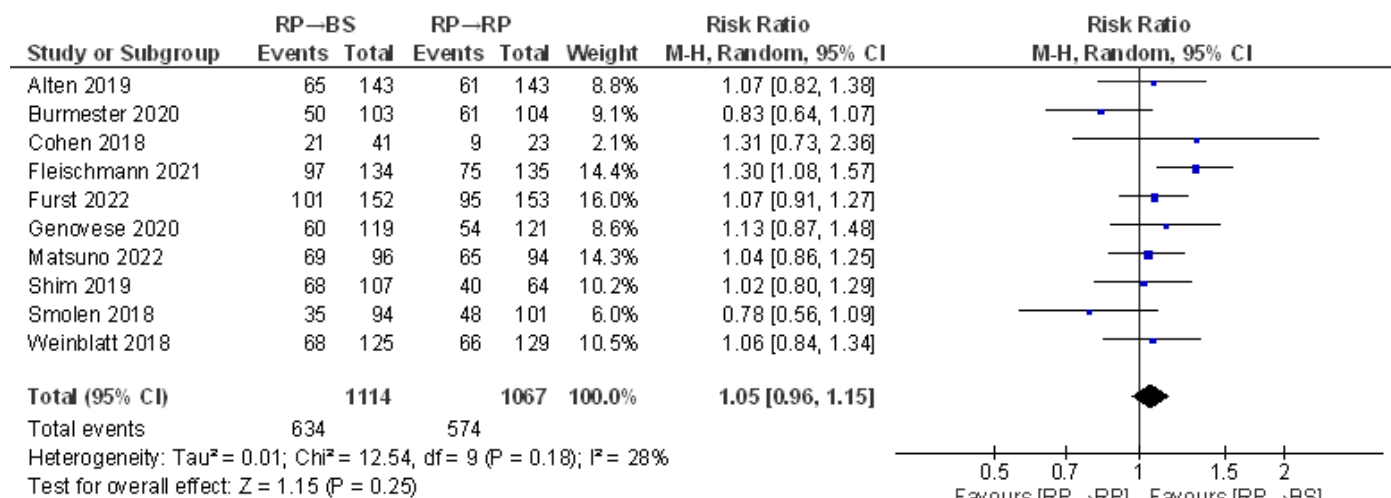
CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

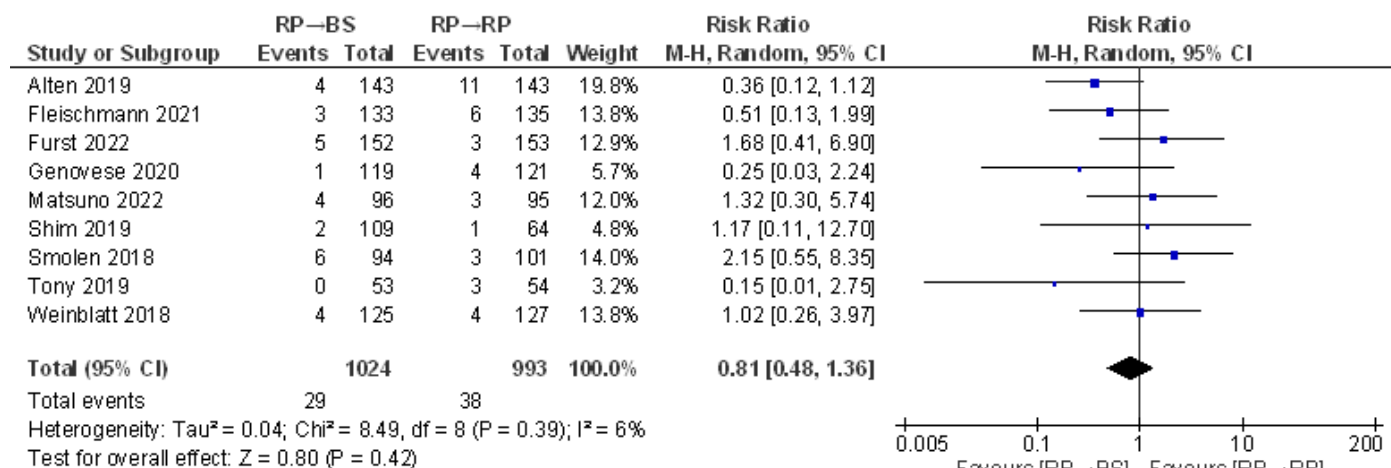
- a. The 95% confidence interval of the risk ratio includes both the decision thresholds of 0.75 and 1.25
- b. The total sample size is small

Outcomes used for the recommendation

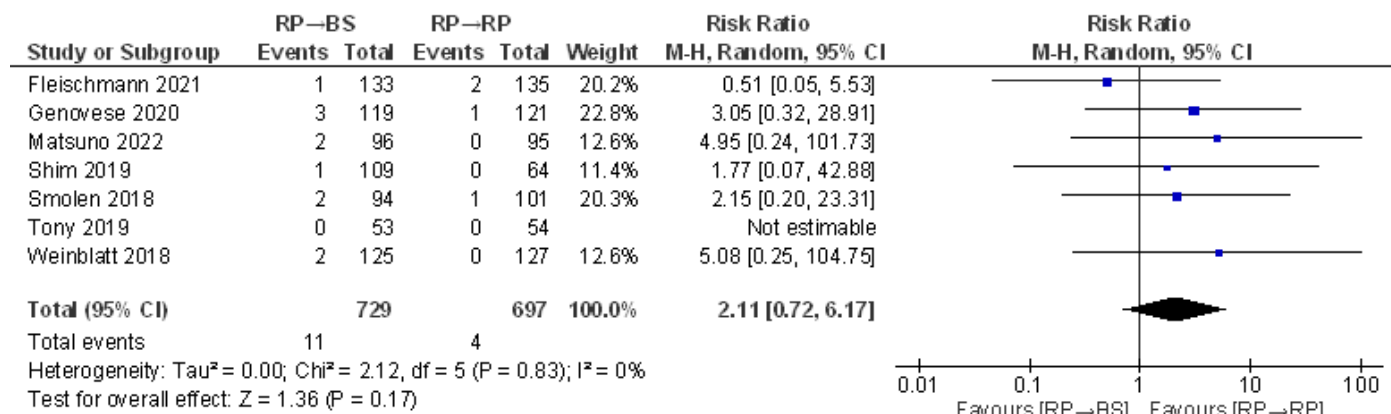
ACR50 (6M)



Serious adverse event (6M)

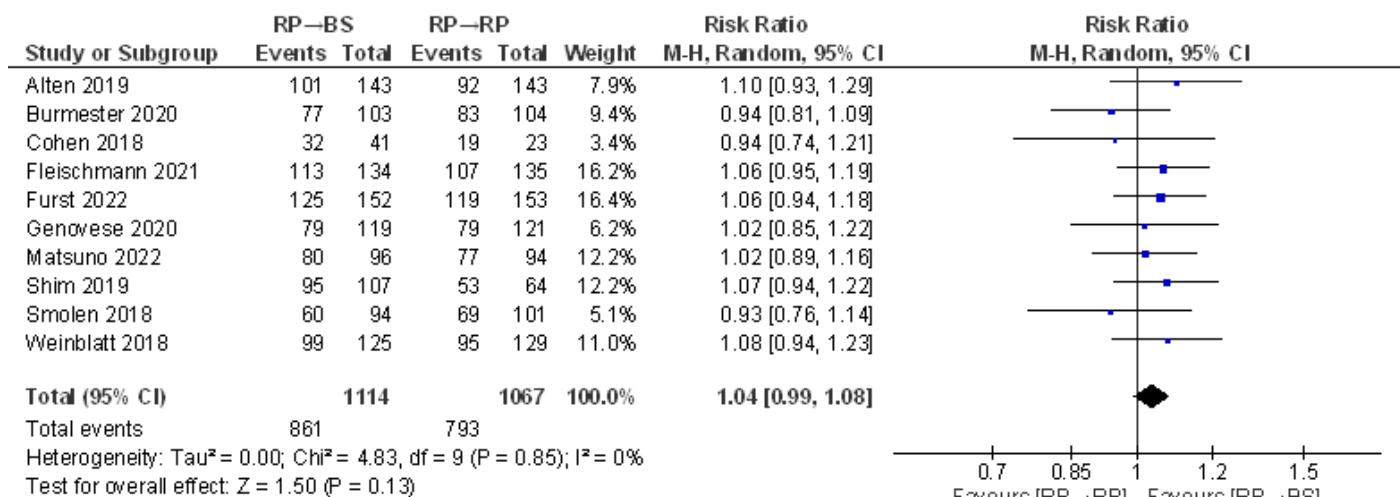


Serious infection (6M)

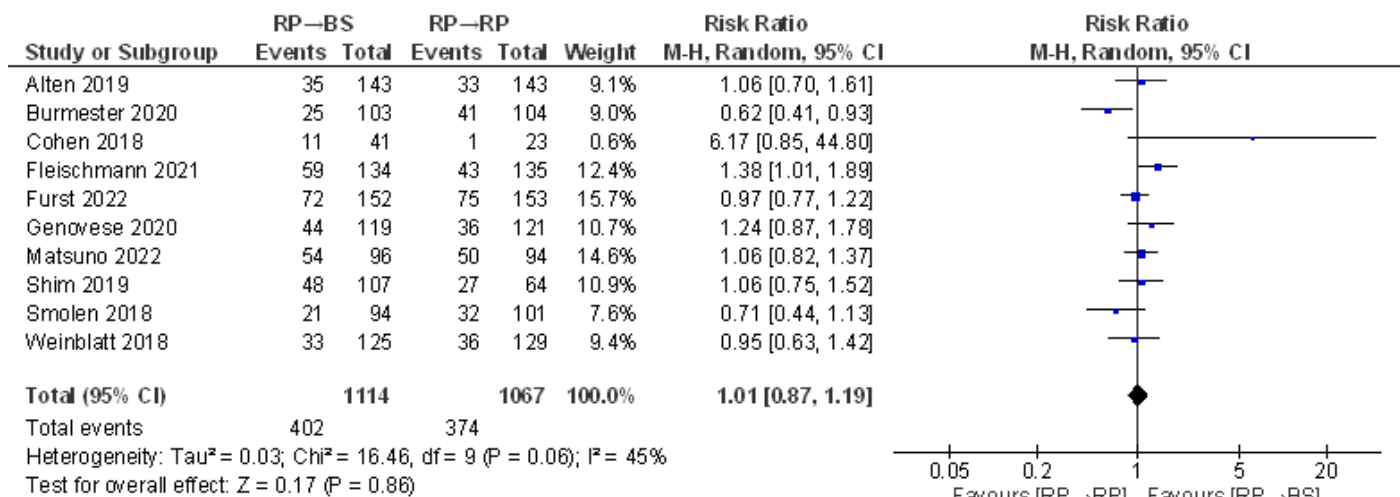


Outcomes related to the recommendation

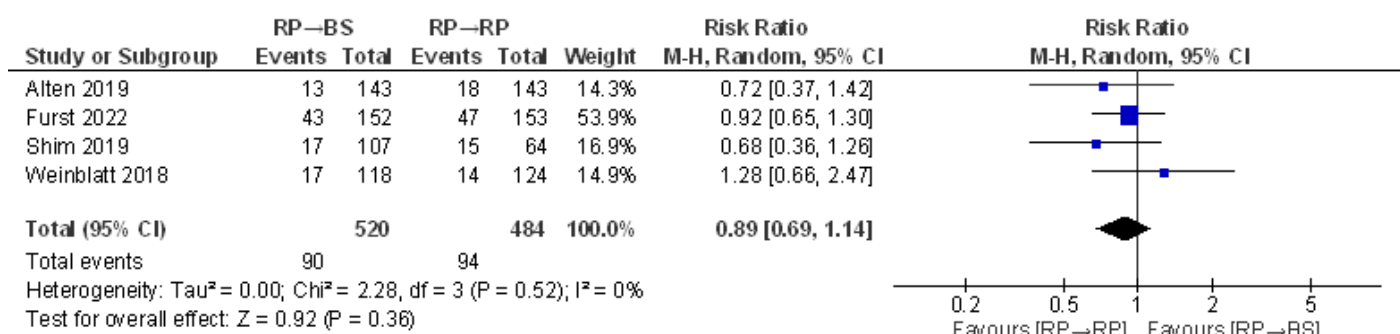
ACR20 (6M)



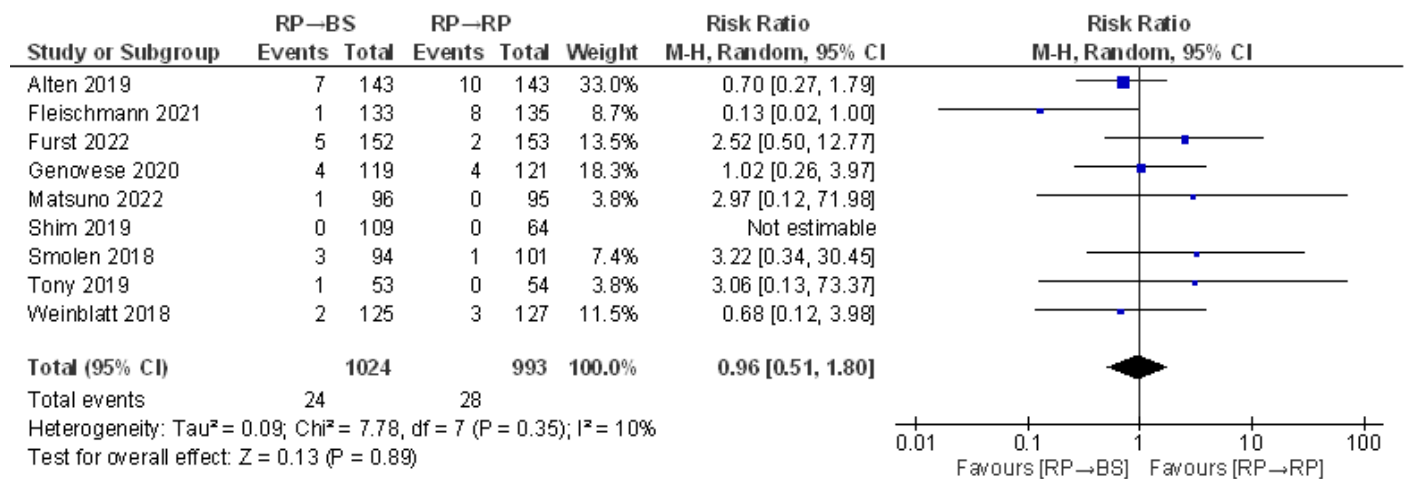
ACR70 (6M)



Boolean remission (6M)

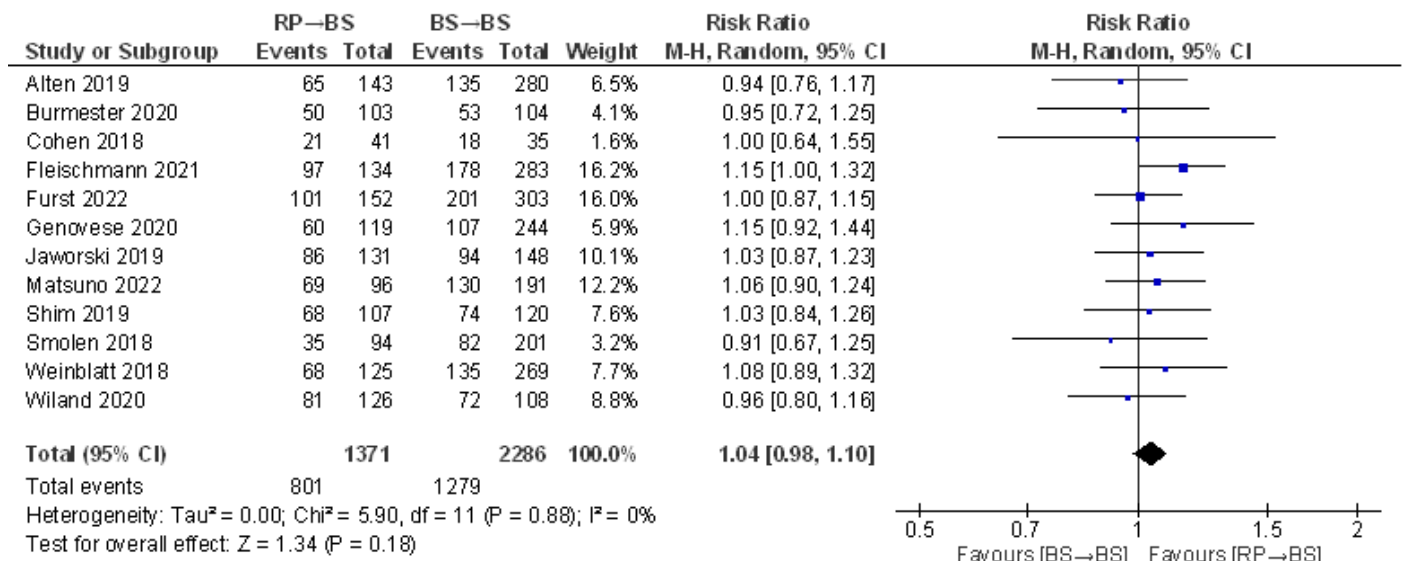


Discontinuation due to AE (6M)

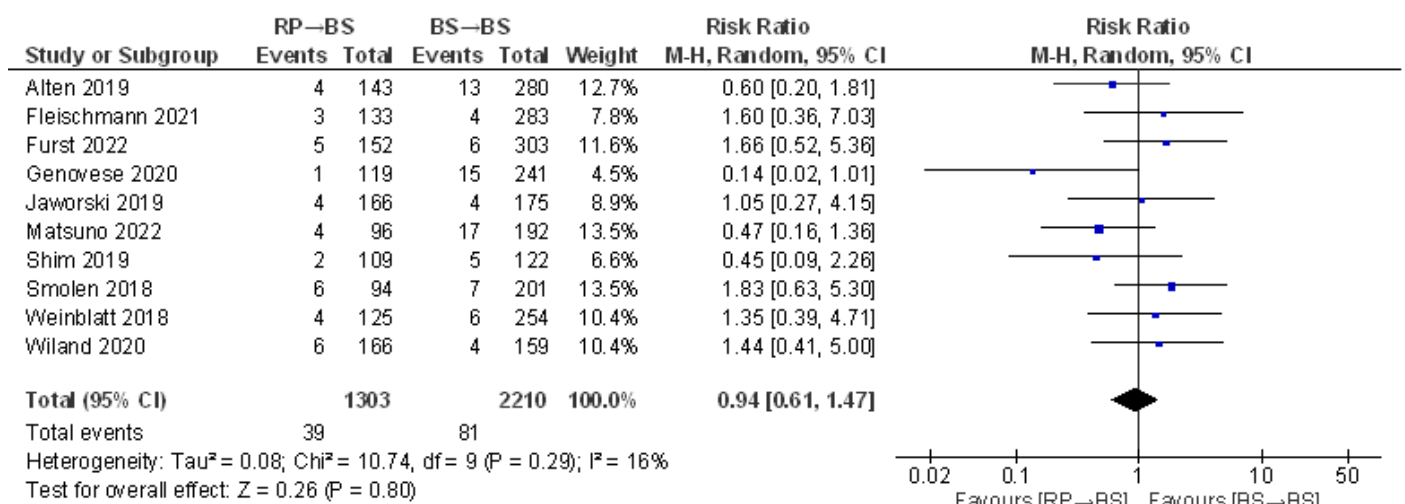


Outcomes used for the recommendation

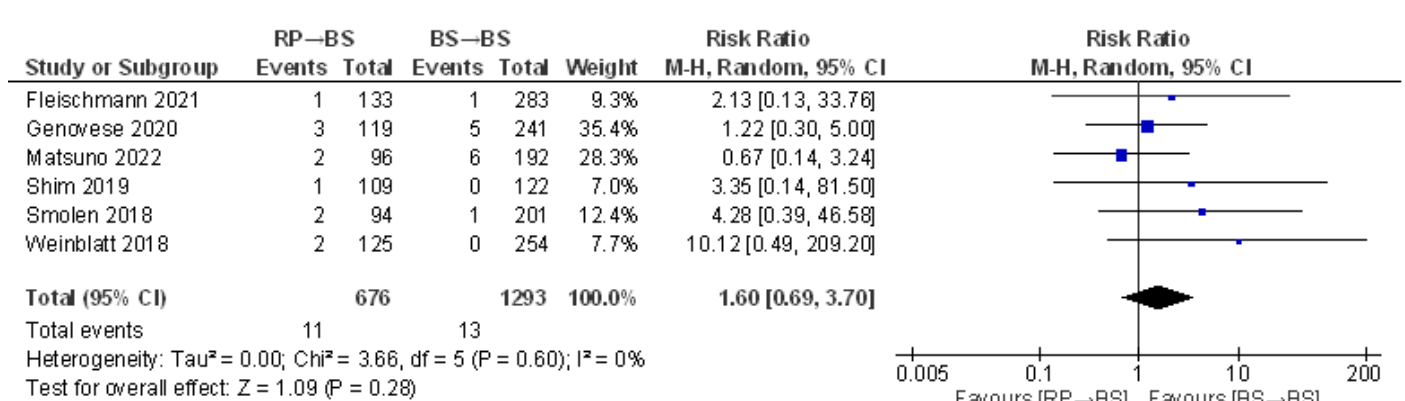
ACR50 (6M)



Serious adverse event (6M)

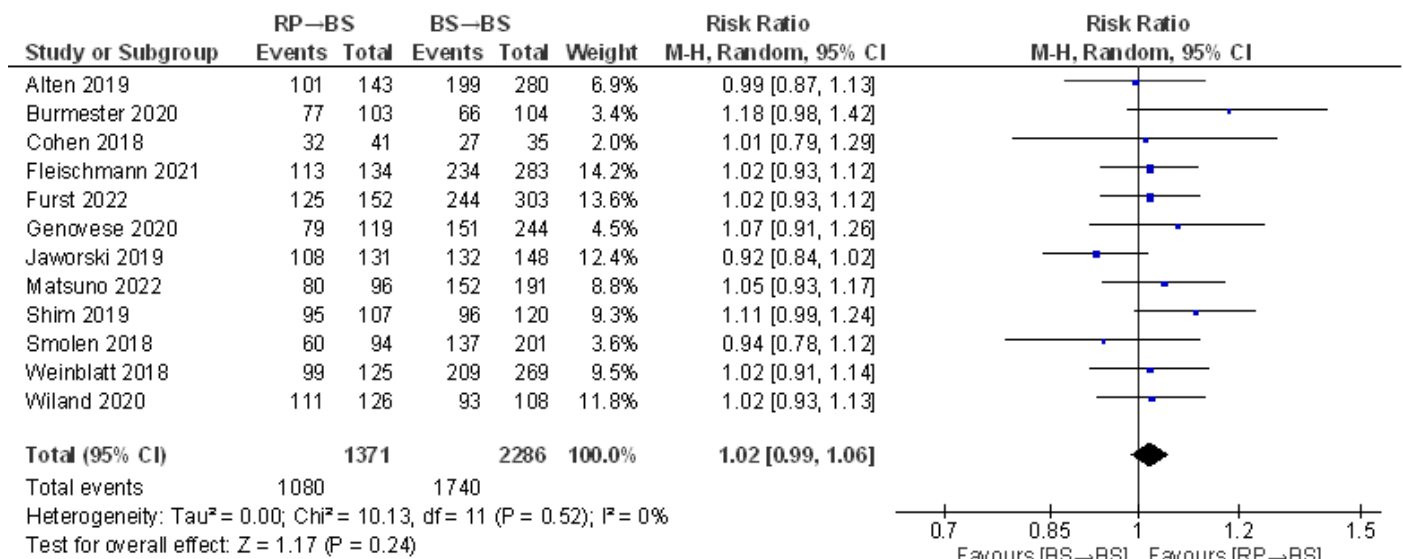


Serious infection (6M)

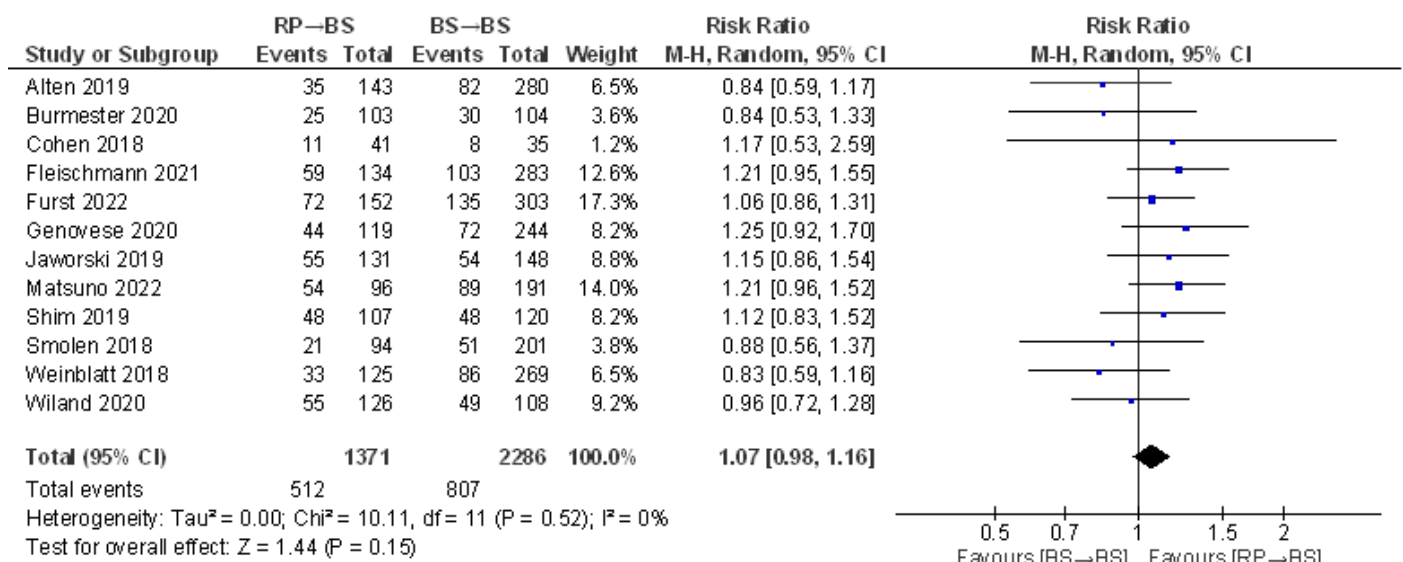


Outcomes related to the recommendation

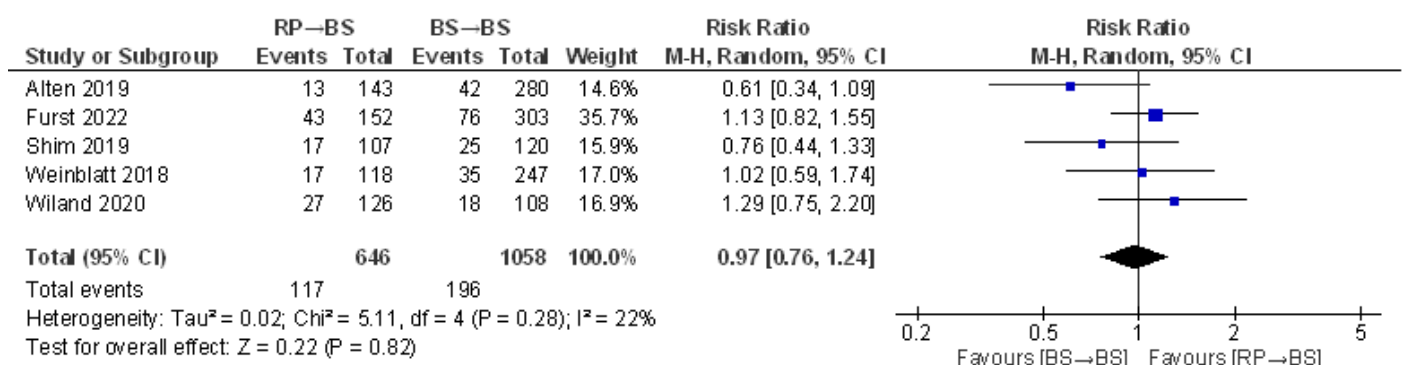
ACR20 (6M)



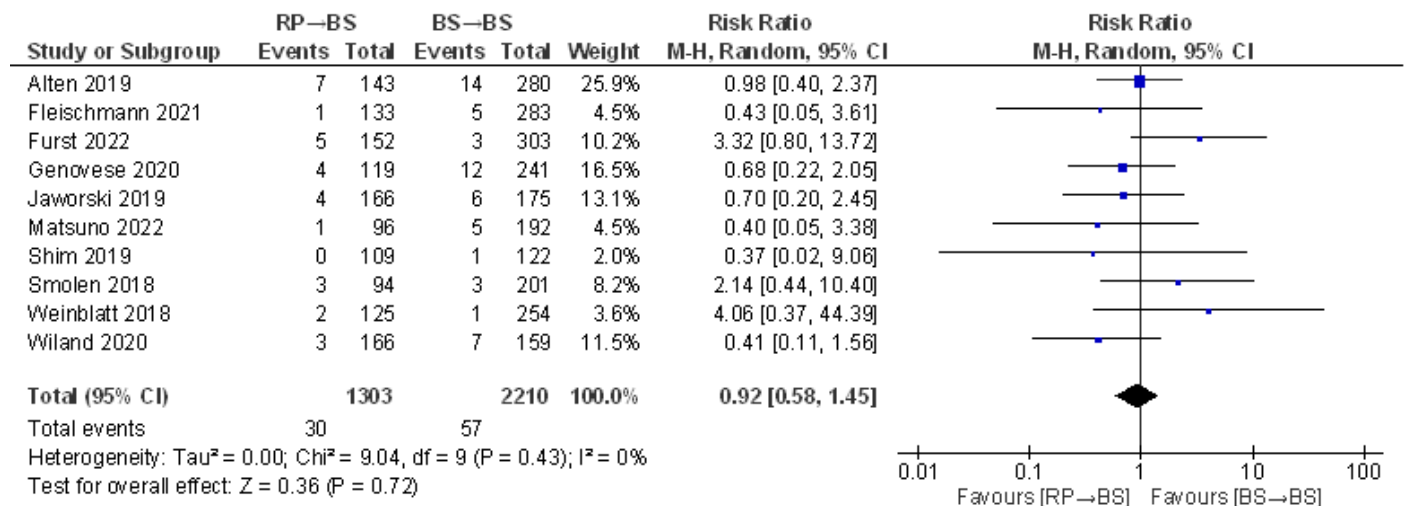
ACR70 (6M)



Boolean remission (6M)



Discontinuation due to AE (6M)



資料 F RA CQ33 Evidence to Decision テーブル

CQ (No.PICO)

RA CQ33：先行バイオ医薬品を使用中の RA 患者に、バイオ後続品への切り替えは、切り替えない場合と同等に有用か？

患者：先行バイオ医薬品（reference product：RP）を使用して寛解に至った RA 患者

介入：RP をバイオ後続品（biosimilar: BS）にスイッチ

対照：RP 継続群または BS 開始群

主要アウトカム (重大)：ACR50、重篤な副作用、重篤な感染症

副次アウトカム (重要)：ACR20、ACR70、Boolean 寛解、有害事象による薬剤中止

背景：先行バイオ医薬品からバイオ後続品への切り替えは、医療コスト面ではメリットはあるものの、効果や安全性の面でのデメリットも考慮すべきであるが、そのエビデンスは課題となっており、これら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	先行バイオ医薬品からバイオ後続品への切り替えは、医療コスト面ではメリットはあるものの、効果や安全性の面でのデメリットも考慮すべきであるが、そのエビデンスは課題となっており、これらを明らかにすることは重要である。	高騰する医療費に対し、RA 患者の経済的負担軽減や医療保険財政の改善など社会的な要請や期待からバイオ後続品が開発され、現在、3種類のバイオ後続品（IFX BS、ETN BS、ADA BS）が本邦においては RA に使用可能である。
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	RP から BS へのスイッチ群は、RP 継続群との比較で、 重大なアウトカムとして 1. ACR50 達成率 (切り替え後 6 ヶ月時)の絶対効果は 1000 人あたり 27 (-22~81)人増加、相対効果は RR 1.05 (0.96~1.15)であった。 RP から BS へのスイッチ群は、BS 開始群との比較で、	

	<p>重大なアウトカムとして</p> <p>1. ACR50 達成率 (切り替え後 6 カ月時)の絶対効果は 1000 人あたり 22 (-11~56)人増加、相対効果は RR 1.04 (0.98~1.10)であった。</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 type="radio"/> わずか <input checked="" type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>RP から BS へのスイッチ群は、RP 継続群との比較で、 重大なアウトカムとして</p> <p>1. 重篤な有害事象 (切り替え後 6 カ月時)の絶対効果は 1000 人あたり 7 (-20~14)人減少、相対効果は RR 0.81 (0.48~1.36)</p> <p>2. 重篤な感染症 (切り替え後 6 カ月時)の絶対効果は 1000 人あたり 6 (-2~30)人増加、相対効果は RR 2.11 (0.72~6.17)であった。</p> <p>RP から BS へのスイッチ群は、BS 開始群との比較で、 重大なアウトカムとして</p> <p>1. 重篤な有害事象 (切り替え後 6 カ月時)の絶対効果は 1000 人あたり 2 (-14~17)人減少、相対効果は RR 0.94 (0.61~1.47)</p> <p>2. 重篤な感染症 (切り替え後 6 カ月時)の絶対効果は 1000 人あたり 6 (-3~27)人増加、相対効果は RR 1.60 (0.69~3.70)であった。</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	<p>重大なアウトカムにおける介入の効果が異なる方向を向いているため、アウトカム全般のエビデンスの確実性は最も低いものを採用し「低」とした。</p>	

基準 5. 価値観 人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	関節リウマチ診療ガイドライン 2020 作成時に実施したリウマチ友の会を対象としたアンケート結果を参照とした。一般的な患者は関節炎改善と重篤有害事象の両者に価値をおくと考えられ、アウトカムに対する価値観の重要性に関するばらつきは少ないものと考えられる。	主要なアウトカムは、リウマチ専門医の同意度の高い治療法の意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 checked="" 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	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、RP から BS へのスイッチ群と RP 継続群もしくは BS 開始群で同程度である。しかしながら、エビデンスの確実性が「低」であるため「さまざま」とした。	重大なアウトカムの NNT は、ACR50 が RP 継続群との比較では 37.0、BS 継続群との比較では 43.5、NNH は重篤有害事象が RP 継続群との比較で 0、BS 継続群との比較で 0、重篤感染症が RP 継続群との比較では 166.7、BS 継続群との比較では 166.7 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。BS の薬価は RP より安価であるため（わが国においては 41.5～61.5%；2023 年 4 月現在）、BS への切り替えが普及していけば、RA の直接医療費の削減が期待できる。欧州における Budget Impact Analysis にあって、BS へ切り替えることによる医療費削減のインパクトが推定されている [1]が、BS への切り替えについての日本でのエビデンスはない。	IFX 100mg、IFX BS 100mg の薬価は、それぞれ 60233.00 円、24994.00 円である（RP の 41.5%）。 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（RP の 57.5%～61.5%）。 ADA40mg 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、27884.00円である（RP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 checked="" type="radio"/> 大きな減少 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない 	<p>追加に必要な医療資源はない。</p>	<p>加入保険や年齢、収入、高額療養費制度などの制度利用によって自己負担は異なる。</p> <p>例として、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、IFX では、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>例として、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、ETN25mg ペン、ETN 50mg シリンジ、ETN50mg 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>例として、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</p>

		<p>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>BS の薬価は RP より安価であるが、追加に必要な医療資源として、バイオ後続品導入初期加算が、当該バイオ後続品の初回の使用日の属する月から起算して 3 月を限度として、月 1 回に限り 150 点を所定点数に加算する。</p>
--	--	--

基準 9. 容認性 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	なし	<p>薬剤費の安い BS に切り替えが進めば、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、さらには薬剤の選択肢も増えることから、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。BS の急速な普及に伴う BS の安定供給への懸念もある。一方で、RP の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 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>IFX BS、ETN BS、ADA BS は RA に対して保険適用がある。</p>

参考文献

1. Jha A, et al. The Budget Impact of Biosimilar Infliximab (Remsima®) for the Treatment of Autoimmune Diseases in Five European Countries. Adv Ther. 2015;32(8):742-756

No.	検索式	検索件数
1	"Arthritis, Rheumatoid/drug therapy"[Mesh]	35,722
2	"Aged"[Mesh] AND (elderly[TIAB] OR old[TIAB] OR advanced age*[TIAB])	396,666
3	"Antirheumatic Agents/therapeutic use"[Mesh] OR "Gold/therapeutic use"[Mesh] OR "Leflunomide/therapeutic use"[Mesh] OR "Tacrolimus/therapeutic use"[Mesh] OR "Biological Products/therapeutic use"[Mesh] OR "Janus Kinase Inhibitors/therapeutic use"[Mesh]	325,836
4	("Antirheumatic Agents"[PA] OR "bucillamine" [Supplementary Concept] OR "iguratimod" [Supplementary Concept] OR "Tumor Necrosis Factor-alpha/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR "golimumab" [Supplementary Concept] OR "tocilizumab" [Supplementary Concept] OR "Janus Kinase Inhibitors"[PA] OR "baricitinib" [Supplementary Concept] OR "tofacitinib"[Supplementary Concept]) AND "therapeutic use"[SH]	283,895
5	"rheumatoid arthritis"[TI] AND (Aged[TIAB] OR elderly[TIAB] OR old[TIAB] OR advanced age*[TIAB]) AND (csDMARD*[TIAB] OR methotrexate[TIAB] OR gold[TIAB] OR bucillamine[TIAB] OR salazosulfapyridine[TIAB] OR leflunomide[TIAB] OR tacrolimus[TIAB] OR iguratimod[TIAB] OR bDMARD*[TIAB] OR biological disease-modifying antirheumatic drug*[TIAB] OR biological DMARD*[TIAB] OR TNF inhibitor*[TIAB] OR TNFi[TIAB] OR Tumor Necrosis Factor inhibitor*[TIAB] OR TNF biologic*[TIAB] OR Infliximab[TIAB] OR Adalimumab[TIAB] OR Etanercept[TIAB] OR golimumab[TIAB] OR Certolizumab[TIAB] OR tocilizumab[TIAB] OR abatacept[TIAB] OR JAK inhibitor*[TIAB] OR Janus Kinase Inhibitor*[TIAB] OR tofacitinib[TIAB] OR baricitinib[TIAB]) NOT medline[SB]	219
6	(#1 AND #2 AND (#3 OR #4)) OR #5	941
7	#6 AND 2019:2020[DP]	126
8	#7 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	124
9	#8 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	4
10	#8 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	4
11	#8 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	0
12	#9 OR #10 OR #11	4
13	#8 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	4
14	#8 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	5
15	(#13 OR #14) NOT #12	5
16	#8 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]))	27
17	#16 NOT (#12 OR #15)	23
18	("biologic"[MeSH Terms] OR "biologic"[All Fields] OR "biologics"[All Fields] OR "biological"[All Fields]) AND ("aged"[ti] OR "elderly"[ti] OR "age"[ti] OR "late-onset"[ti] OR "older"[ti] OR "seniors"[ti]) AND rheumatoid [All Fields]	183
19	("serious infection"[MeSH Terms] OR "serious infection"[All Fields] OR "serious infections"[All Fields] OR "safety"[All Fields] OR "adverse events"[All Fields] OR "adverse event"[All Fields]) AND ("aged"[ti] OR "elderly"[ti] OR "age"[ti] OR "late-onset"[ti] OR "older"[ti] OR "seniors"[ti]) AND rheumatoid [All Fields]	145
20	#18 AND 2019:2020[DP]	40
21	#19 AND 2019:2020[DP]	33
22	#21 or #20	52
23	(#18 or #19) AND 2019:2022[DP]	104
24	#23 or #17	119

No.	検索式	検索件数
#01	"rheumatoid arthritis":ti	12,461
#02	Aged:ti OR elderly:ti OR old:ti OR "advanced age":ti	32,877
#03	csDMARD*:ti,ab,kw OR methotrexate:ti,ab,kw OR gold:ti,ab,kw OR bucillamine:ti,ab,kw OR salazosulfapyridine:ti,ab,kw OR leflunomide:ti,ab,kw OR tacrolimus:ti,ab,kw OR iguratimod:ti,ab,kw OR bDMARD*:ti,ab,kw OR "biological disease-modifying antirheumatic drug":ti,ab,kw OR "biological DMARD":ti,ab,kw OR "TNF inhibitor":ti,ab,kw OR TNFi:ti,ab,kw OR "Tumor Necrosis Factor inhibitor":ti,ab,kw OR "NF biologic":ti,ab,kw OR Infliximab:ti,ab,kw OR Adalimumab:ti,ab,kw OR Etanercept:ti,ab,kw OR golimumab:ti,ab,kw OR Certolizumab:ti,ab,kw OR tocilizumab:ti,ab,kw OR abatacept:ti,ab,kw OR "JAK inhibitor":ti,ab,kw OR "Janus Kinase Inhibitor":ti,ab,kw OR tofacitinib:ti,ab,kw OR baricitinib:ti,ab,kw	38,818
#04	#1 AND #2 AND #3	25
#05	#4 with Cochrane Library publication date from Jan 2019 to Dec 2022	0

検索日 2022/12/12

No.	検索式	検索件数
#01	関節リウマチ;薬物療法/TH	32,913
#02	高齢者/TH	332,693
#03	抗リウマチ剤;治療の利用/TH or 抗リウマチ金製剤/TH or 生物学的製剤/TH or 腫瘍壊死因子アルファ;拮抗物質・阻害物質/TH or "Janus Kinase Inhibitors"/TH	90,925
#04	関節リウマチ/TA and (高齢/TA or 老人/TA or 老年/TA or 老齡/TA) and (methotrexate/TA or メトトレキサート/TA or 金製剤/TA or bucillamine/TA or ブシラミン/TA or "salazosulfapyridine"/TA or サラゾピリン/TA or leflunomide/TA or レフルノミド/TA or tacrolimus/TA or タクロリムス/TA or iguratimod/TA or イグラチモド/TA or 生物学的製剤/TA or 生物製剤/TA or bDMARD/TA or "biological DMARD"/TA or TNF阻害剤/TA or TNF阻害薬/TA or TNF α 阻害/TA or infliximab/TA or インフリキシマブ/TA or etanercept/TA or エタネルセプト/TA or adalimumab/TA or アダリムマブ/TA or golimumab/TA or ゴリムマブ/TA or "certolizumab pegol"/TA or セルトリズマブ/TA or tocilizumab/TA or トシリズマブ/TA or abatacept/TA or アバタセプト/TA or "Janus Kinase Inhibitor"/TA or "JAK Inhibitor"/TA or JAKi/TA or JAK阻害剤/TA or JAK阻害薬/TA or baricitinib/TA or バリシチニブ/TA or Tofacitinib/TA or トファシチニブ/TA)	293
#05	(#1 and #2 and #3) or #4	363
#06	#5 and (DT=2019:2022)	119
#07	#6 and (メタアナリシス/TH or システムティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH)	2
#08	#6 and (RD=メタアナリシス,診療ガイドライン)	0
#09	#6 and (メタアナリシス/TA or システムティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	0
#10	#7 or #8 or #9	2
#11	#6 and 介入研究/TH	0
#12	#6 and (RD=ランダム化比較試験)	0
#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)	0
#14	(#11 or #12 or #13) not #10	0
#15	#6 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	11
#16	#6 and (RD=準ランダム化比較試験,比較研究)	6
#17	#6 and (疫学研究/TA or 疫学的研究/TA or 実現可能性研究/TA or 双生児研究/TA or 多施設共同研究/TA or パイロットプロジェクト/TA or 標本調査/TA or 臨床研究/TA or 観察研究/TA or 縦断研究/TA or 後ろ向き研究/TA or 後ろ向き研究/TA or 症例対照研究/TA or 前向き研究/TA or コホート研究/TA or 追跡研究/TA or 断面研究/TA or 比較研究/TA or クロスオーバー研究/TA)	4
#18	(#15 or #16 or #17) not (#10 or #14)	13

No.	検索式	検索件数
1	"Arthritis, Rheumatoid/drug therapy"[Mesh]	35,722
2	"Aged"[Mesh] AND (elderly[TIAB] OR old[TIAB] OR advanced age*[TIAB])	396,666
3	"Antirheumatic Agents/therapeutic use"[Mesh] OR "Gold/therapeutic use"[Mesh] OR "Leflunomide/therapeutic use"[Mesh] OR "Tacrolimus/therapeutic use"[Mesh] OR "Biological Products/therapeutic use"[Mesh] OR "Janus Kinase Inhibitors/therapeutic use"[Mesh]	325,836
4	("Antirheumatic Agents"[PA] OR "bucillamine" [Supplementary Concept] OR "iguratimod" [Supplementary Concept] OR "Tumor Necrosis Factor-alpha/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR "golimumab" [Supplementary Concept] OR "tocilizumab" [Supplementary Concept] OR "Janus Kinase Inhibitors"[PA] OR "baricitinib" [Supplementary Concept] OR "tofacitinib"[Supplementary Concept]) AND "therapeutic use"[SH]	283,895
5	"rheumatoid arthritis"[TI] AND (Aged[TIAB] OR elderly[TIAB] OR old[TIAB] OR advanced age*[TIAB]) AND (csDMARD*[TIAB] OR methotrexate[TIAB] OR gold[TIAB] OR bucillamine[TIAB] OR salazosulfapyridine[TIAB] OR leflunomide[TIAB] OR tacrolimus[TIAB] OR iguratimod[TIAB] OR bDMARD*[TIAB] OR biological disease-modifying antirheumatic drug*[TIAB] OR biological DMARD*[TIAB] OR TNF inhibitor*[TIAB] OR TNFi[TIAB] OR Tumor Necrosis Factor inhibitor*[TIAB] OR TNF biologic*[TIAB] OR Infliximab[TIAB] OR Adalimumab[TIAB] OR Etanercept[TIAB] OR golimumab[TIAB] OR Certolizumab[TIAB] OR tocilizumab[TIAB] OR abatacept[TIAB] OR JAK inhibitor*[TIAB] OR Janus Kinase Inhibitor*[TIAB] OR tofacitinib[TIAB] OR baricitinib[TIAB]) NOT medline[SB]	219
6	(#1 AND #2 AND (#3 OR #4)) OR #5	941
7	#6 AND 2019:2020[DP]	126
8	#7 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	124
9	#8 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	4
10	#8 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	4
11	#8 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	0
12	#9 OR #10 OR #11	4
13	#8 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	4
14	#8 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	5
15	(#13 OR #14) NOT #12	5
16	#8 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]))	27
17	#16 NOT (#12 OR #15)	23
18	("biologic"[MeSH Terms] OR "biologic"[All Fields] OR "biologics"[All Fields] OR "biological"[All Fields]) AND ("aged"[ti] OR "elderly"[ti] OR "age"[ti] OR "late-onset"[ti] OR "older"[ti] OR "seniors"[ti]) AND rheumatoid [All Fields]	183
19	("serious infection"[MeSH Terms] OR "serious infection"[All Fields] OR "serious infections"[All Fields] OR "safety"[All Fields] OR "adverse events"[All Fields] OR "adverse event"[All Fields]) AND ("aged"[ti] OR "elderly"[ti] OR "age"[ti] OR "late-onset"[ti] OR "older"[ti] OR "seniors"[ti]) AND rheumatoid [All Fields]	145
20	#18 AND 2019:2020[DP]	40
21	#19 AND 2019:2020[DP]	33
22	#21 or #20	52
23	(#18 or #19) AND 2019:2022[DP]	104
24	#23 or #17	119

No.	検索式	検索件数
#01	"rheumatoid arthritis":ti	12,461
#02	Aged:ti OR elderly:ti OR old:ti OR "advanced age":ti	32,877
#03	csDMARD*:ti,ab,kw OR methotrexate:ti,ab,kw OR gold:ti,ab,kw OR bucillamine:ti,ab,kw OR salazosulfapyridine:ti,ab,kw OR leflunomide:ti,ab,kw OR tacrolimus:ti,ab,kw OR iguratimod:ti,ab,kw OR bDMARD*:ti,ab,kw OR "biological disease-modifying antirheumatic drug":ti,ab,kw OR "biological DMARD":ti,ab,kw OR "TNF inhibitor":ti,ab,kw OR TNFi:ti,ab,kw OR "Tumor Necrosis Factor inhibitor":ti,ab,kw OR "NF biologic":ti,ab,kw OR Infliximab:ti,ab,kw OR Adalimumab:ti,ab,kw OR Etanercept:ti,ab,kw OR golimumab:ti,ab,kw OR Certolizumab:ti,ab,kw OR tocilizumab:ti,ab,kw OR abatacept:ti,ab,kw OR "JAK inhibitor":ti,ab,kw OR "Janus Kinase Inhibitor":ti,ab,kw OR tofacitinib:ti,ab,kw OR baricitinib:ti,ab,kw	38,818
#04	#1 AND #2 AND #3	25
#05	#4 with Cochrane Library publication date from Jan 2019 to Dec 2022	0

検索日 2022/12/12

No.	検索式	検索件数
#01	関節リウマチ;薬物療法/TH	32,913
#02	高齢者/TH	332,693
#03	抗リウマチ剤;治療の利用/TH or 抗リウマチ金製剤/TH or 生物学的製剤/TH or 腫瘍壊死因子アルファ;拮抗物質・阻害物質/TH or "Janus Kinase Inhibitors"/TH	90,925
#04	関節リウマチ/TA and (高齢/TA or 老人/TA or 老年/TA or 老齡/TA) and (methotrexate/TA or メトトレキサート/TA or 金製剤/TA or bucillamine/TA or ブシラミン/TA or "salazosulfapyridine"/TA or サラゾピリン/TA or leflunomide/TA or レフルノミド/TA or tacrolimus/TA or タクロリムス/TA or iguratimod/TA or イグラチモド/TA or 生物学的製剤/TA or 生物製剤/TA or bDMARD/TA or "biological DMARD"/TA or TNF阻害剤/TA or TNF阻害薬/TA or TNF α 阻害/TA or infliximab/TA or インフリキシマブ/TA or etanercept/TA or エタネルセプト/TA or adalimumab/TA or アダリムマブ/TA or golimumab/TA or ゴリムマブ/TA or "certolizumab pegol"/TA or セルトリズマブ/TA or tocilizumab/TA or トシリズマブ/TA or abatacept/TA or アバタセプト/TA or "Janus Kinase Inhibitor"/TA or "JAK Inhibitor"/TA or JAKi/TA or JAK阻害剤/TA or JAK阻害薬/TA or baricitinib/TA or バリシチニブ/TA or Tofacitinib/TA or トファシチニブ/TA)	293
#05	(#1 and #2 and #3) or #4	363
#06	#5 and (DT=2019:2022)	119
#07	#6 and (メタアナリシス/TH or システムティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH)	2
#08	#6 and (RD=メタアナリシス,診療ガイドライン)	0
#09	#6 and (メタアナリシス/TA or システムティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	0
#10	#7 or #8 or #9	2
#11	#6 and 介入研究/TH	0
#12	#6 and (RD=ランダム化比較試験)	0
#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)	0
#14	(#11 or #12 or #13) not #10	0
#15	#6 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	11
#16	#6 and (RD=準ランダム化比較試験,比較研究)	6
#17	#6 and (疫学研究/TA or 疫学的研究/TA or 実現可能性研究/TA or 双生児研究/TA or 多施設共同研究/TA or パイロットプロジェクト/TA or 標本調査/TA or 臨床研究/TA or 観察研究/TA or 縦断研究/TA or 後ろ向き研究/TA or 後ろ向き研究/TA or 症例対照研究/TA or 前向き研究/TA or コホート研究/TA or 追跡研究/TA or 断面研究/TA or 比較研究/TA or クロスオーバー研究/TA)	4
#18	(#15 or #16 or #17) not (#10 or #14)	13

CQ番号	RA CQ35
------	---------

MEDLINE (via Pubmed)から から特定した文献数	CENTRALから 特定した文献数	医中誌から 特定した文献数
325	43	47

その他の情報源から 特定した文献数
2

重複文献除外後の文献数 (n = 373)	重複文献数 (n = 42)
---------------------------	--------------------

その他の情報源から特定した文献数 (n = 2)

スクリーニングした文献数 (n = 375)	(1st Screening)
----------------------------	-----------------

除外した文献数 (n = 240)

適格性を評価した論文数 (n = 135)	(2nd Screening)
---------------------------	-----------------

除外した論文数 (n = 131)	
<除外理由>	
・Pが基準を満たさず	(n = 34)
・I/Cが基準を満たさず	(n = 61)
・デザインが異なる	(n = 17)
・Oが基準を満たさず	(n = 13)
・Ongoing study	(n = 0)
・Publication dateが2022/7/1以降	(n = 0)
・ガイドライン2014/2020に すでに組み込まれている	(n = 6)

質的統合に組み入れた研究数/論文数 (n = 4 研究/ 4 論文)

量的統合に加えた研究数 (n = 2 研究)	(meta-analysis)
---------------------------	-----------------

Characteristic of the post-hoc analysis of RCTs for older RA patients (≥ 65 years) and evaluation of risk of bias

First author, year	Intervention	Control	Disease duration (years) [#]		Risk of bias [*]							
			Intervention	Control	A	B	C	D	E	F	G	
Tanaka, 2022	Perifitinib 150mg ± DMARDs	Placebo ± DMARDs	12.1 (0.7–46.9)	10.5 (0.5–34.9)	-1 ^a	0	0	0	0	-1 ^b	0	0
Tanaka, 2022	Perifitinib 150mg + MTX	Placebo + MTX	4.5 (0.6–9.9)	3.8 (0.5–10.1)	-1 ^a	0	0	0	0	-1 ^b	0	0
Tesser, 2019	IV GLM + MTX	Placebo + MTX	9.3 (9.8)	10.8 (13.1)	-1 ^a	0	0	0	0	-1 ^b	0	-1 ^c

[#]median (minimum-maximum) or mean (S.D.)

^{*}Stratified randomization by age was not conducted, and pooled data were presented. Therefore, each item of bias was assessed by using The Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions (ROBINS-I) assessment tool. Risk of bias: A, confounding; B, selection of participants into the study; C, classification of interventions; D, deviations from intended interventions; E, missing data; F, Measurement of outcomes; G, selection of the reported result. The risk of bias in each item was rated as critical (-2), serious (-1), moderate (0), or low. There was no judgment of low.

^aPotential baseline factors for confounding of the effect of intervention existed. Treatment response and intervention discontinuation were likely to be related to background factors of older patients.


^bThere was no information about missing data in the older sub-group.

^cThe reported effect estimate was likely to be selected in the post-hoc analysis, and SDAI or CDAI remission was not described.

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

Outcome used for the recommendation


ACR50 (24W)_ IV GOM

1	observational studies	very serious ^{a,b,d}	not serious	not serious	serious ^c	none	23/59 (39.0%)	1/18 (5.6%)	RR 7.02 (1.02 to 48.41)	334 more per 1,000 (from 1 more to 1,000 more)	 Very low	CRITICAL
---	-----------------------	-------------------------------	-------------	-------------	----------------------	------	---------------	-------------	-----------------------------------	--	---	----------

Δ HAQ-DI (24W)_ IV GOM

1	observational studies	very serious ^{a,b,d}	not serious	not serious	serious ^e	none	59	18	-	MD 0.46 lower (0.19 lower to 0.73 lower)	 Very low	CRITICAL
---	-----------------------	-------------------------------	-------------	-------------	----------------------	------	----	----	---	--	---	----------

ACR50 (Meta-analysis with 2020 SR)_ TNFi+MTX

2	observational studies	very serious ^{a,b,d}	serious ^f	not serious	very serious ^g	none	53/103 (51.5%)	20/65 (30.8%)	RR 2.48 (0.72 to 8.60)	455 more per 1,000 (from 86 fewer to 1,000 more)	 Very low	CRITICAL
---	-----------------------	-------------------------------	----------------------	-------------	---------------------------	------	----------------	---------------	----------------------------------	--	---	----------

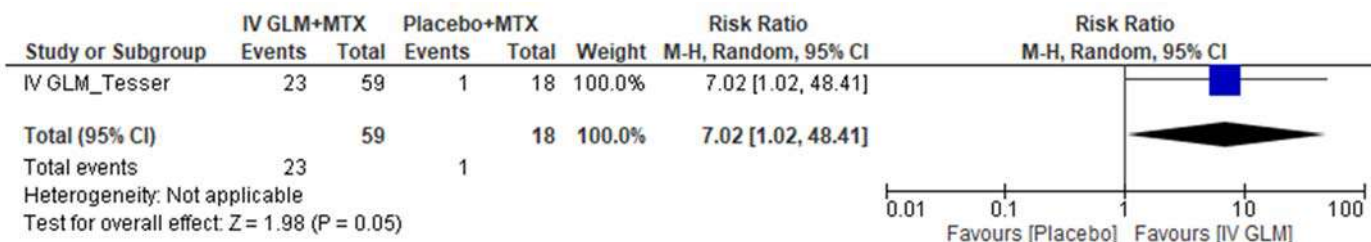
CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio

Explanations

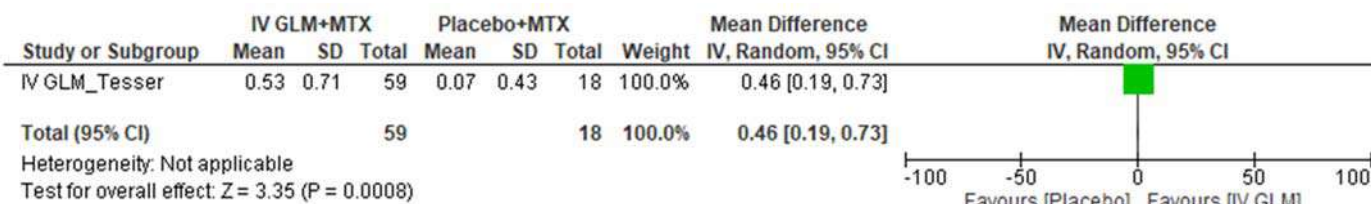
- a. There were no information about missing data in older sub-group.
- b. Potential baseline factors for confounding of the effect of intervention existed. Treatment response and intervention discontinuation were likely to be related to background factors of older patients.
- c. The 95% confidence interval of the risk ratio includes the decision threshold of 1.25.
- d. The reported effect estimate was likely to be selected in the post-hoc analysis
- e. The 95% confidence interval of the mean difference includes the minimally important difference of -0.22.
- f. Variations in the point estimates with moderate heterogeneity (I²=50%)
- g. The 95% confidence interval of the risk ratio includes both the decision thresholds of 0.75 and 1.25.

Outcomes used for the recommendation

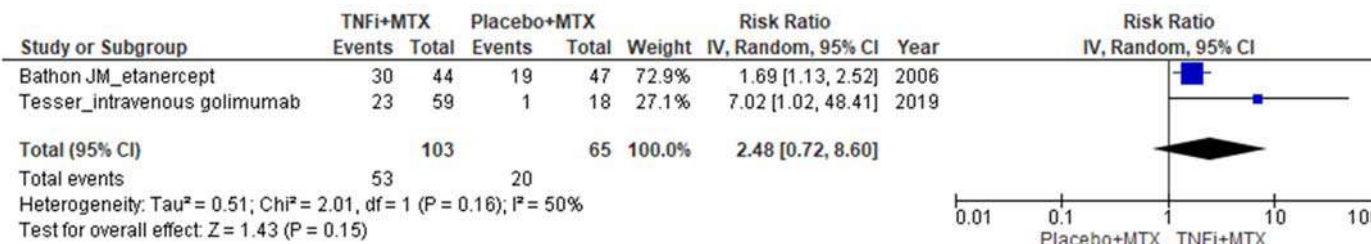
ACR50 (24W)_IV GOM



ΔHAQ-DI (24W)_IV GOM



ACR50 (Meta-analysis with 2020 SR)_TNFi+MTX



資料 F RA CQ35 Evidence to Decision テーブル

CQ (No.PICO)

RA CQ35 : 高齢 RA 患者に bDMARD は有用か？

患者 : 高齢 RA 患者

介入 : bDMARDs

対照 : Placebo

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

背景 : 関節リウマチの現在の標準治療は、MTX で治療を開始し、MTX で治療目標を達成できない場合 (2020JCR ガイドライン [1]、Phase 2)、bDMARDs が考慮される。2020JCR ガイドライン [1]で、Phase 2 における高齢者に対する bDMARDs の使用については、安全性に十分医配慮したうえで使用することが推奨された (推奨の強さ : 弱い エビデンスの確実性 : 非常に低)。しかしながら、2020JCR ガイドライン¹でのシステマティックレビュー(SR)の結果では、高齢者を対象としたランダム化比較試験はなく、エビデンスの確実性が非常に低であることから、引き続き、bDMARDs の投与が高齢者に有用かを検討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
<p><input type="radio"/> いいえ</p> <p><input type="radio"/> おそらく、いいえ</p> <p><input type="radio"/> おそらく、はい</p> <p><input checked="" 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>2020JCR ガイドライン[1]で、Phase 2 における高齢者に対する bDMARDs の使用については、安全性に十分医配慮したうえで使用することが推奨された (推奨の強さ : 弱い)。SR[2]では、TNF 阻害薬のランダム化比較試験のサブ解析の結果、TNF 阻害薬の高齢 RA に対する有効性が確認された。しかし、高齢者を対象としたランダム化比較試験はなく、エビデンスの確実性が非常に低であったことから、引き続き、bDMARDs の投与が高齢者に有用かを検討することは重要である。</p>	<p>非高齢者における bDMARDs の有効性と安全性に関しては、ランダム化比較試験とメタ解析による検証が行われ、高いエビデンスレベルを有する。そこで、本 CQ を検討する上で、2020JCR ガイドラインでは、高齢者と非高齢者に対する bDMARDs の有効性と安全性の比較を行い、システマティックレビューを行った[2]。ランダム化比較試験のサブ解析では、高齢者と若年者に有効性に差は無く、コホート研究においては、高齢者のほうが、MTX 使用頻度が少ない、罹病期間が長いといった交絡因子があるものの、高齢者のほうが非高齢者よりやや治療反応性が悪かった。また bDMARDs 投与中の重篤感染症の合併は高齢者のほうが多かった。</p>

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	<p>2020JCR ガイドライン作成時の SR の結果[2]では、ETN+MTX は Placebo+MTX との比較で、 重大なアウトカムとして ACR50 達成割合 (12 ヶ月) の相対効果は RR 1.69 (1.13~2.52). TNFi+MTX は、Placebo+MTX との比較で、 重大なアウトカムとして mTSS 変化量の絶対効果は -2.79 (-3.74 to -1.84)</p> <p>今回の SR では、ゴリムマブ(GOL)の点滴静注製剤のランダム化比較試験のサブ解析が、新たに抽出された。 GOL + MTX は Placebo+MTX との比較で、 重大なアウトカムとして</p> <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 334(1~1000) 人増加、相対効果は RR 7.02 (1.02~48.41)。 HAQ-DI 変化量(24 週時)の絶対効果は 0.46 (-0.19~-0.73)低下 <p>2020SR と 2023SR のデータを統合すると TNFi+MTX は Placebo+MTX との比較で、 重大なアウトカムとして ACR50 達成割合の絶対効果は 1000 人あたり 455(-86~1000) 人増加、相対効果は RR 2.48 (0.72~8.60). 望ましい効果は中と判断した。</p>	<p>今回採用した研究は ETN と GOL 静注製剤の臨床試験の結果に関する高齢者でのサブ解析で、 Certainty は very low と判断した。また、GOL 静脈注射製剤は本邦では使用できない。</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
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中	<p>2020JCR ガイドライン作成時の結果 [2]では、 ETN+MTX は Placebo+MTX との比較で、</p>	<p>参考として今回の narrative review において、 bDMARDs あるいは JAK 阻害薬に関して高齢者と</p>

<ul style="list-style-type: none"> ○ 小さい ○ わずか ● さまざま ○ 分からない 	<p>重大なアウトカムとして</p> <p>重篤有害事象は相対効果として RR 1.07 (0.47 ~ 2.44)</p> <p>ETN+Placebo は Placebo+MTX との比較で</p> <p>重篤有害事象は相対効果として RR 0.86 (0.54 ~ 1.39)</p> <p>今回行った SR では、GOL の点滴静注製剤のランダム化比較試験のサブ解析においてもプラセボとの比較データはなかった。このため、高齢者に対する bDMARDs の投与が重篤な感染症のリスク因子となるかを検討した観察研究を 2 つ採用した。その結果、1 つの研究では bDMARDs のみでなく JAK 阻害薬も低頻度に含まれた研究であったが、65 歳から 74 歳の高齢者、75 歳以上の高齢者において入院を要する感染症のリスク因子とならなかった。bDMARDs あるいは JAK 阻害薬 vs. MTX ≥75 歳: 調整オッズ比 0.73 (95%信頼区間 0.56~0.94) 65-74 歳: 調整オッズ比 0.79 (0.61~1.03)。2 つめの研究では、65 歳から 74 歳の高齢者において TNF 阻害薬は重篤な感染症のリスクとならず、75 歳以上の高齢者では統計学的有意差はないが TNF 阻害薬は重篤感染症のリスクとなる傾向を認めた: TNF inhibitors vs. csDMARDs ≥75 歳: 調整ハザード比 1.5 (0.9~2.6)、65-74 歳: 調整ハザード比 0.9 (0.7~1.2)。</p> <p>2020JCR ガイドライン作成時に行った SR では高齢者と非高齢者に対する bDMARDs の安全性について重篤感染症をアウトカムにして 4 つのレジストリ研究を採用した。その結果、</p> <p>高齢者は若年者との比較で、</p> <p>重篤有害事象は相対効果として RR 1.92 (1.31 ~ 2.81)</p> <p>まとめると、高齢者に対する安全性のデータは不足しているが、2020 年 JCR ガイドライン作成時に行った SR [2]では Placebo と比較して、ETN での重篤有害事象の増加を認めなかった。また今回の SR で検討した観察研究から考察すると、65 歳から 74 歳の高齢者においては対照群の MTX と比較して bDMARDs で重篤な感染症の増加を認めなかった。75 歳以上の高齢者では 1 つの研究では、リスクが増加する傾向、他方は増加しない傾向を示した。75 歳以上の高齢者では、併存症や加齢に伴う虚弱が加わり、患者によって背景は様々であることから、csDMARDs と比較しての相対的なリスクは個人差が大きいかもしれな</p>	<p>若年者を比較したランダム化比較試験サブ解析や観察研究を、有効性に関して 4 つ、安全性に関して 4 つ抽出した。有効性に関しては比較的早期の高齢発症 RA を対象としている研究が多く、そのアウトカムは研究によって異なるが、総じて高齢者と若年者の治療成績が同等であることを示している。安全性に関してもアウトカムは研究によって異なるが、有害事象、重篤な有害事象、あるいは重篤な感染症の頻度は高齢者のほうが多いことを示している。</p>
---	--	--

	い。また、2020年JCRガイドライン作成時に行ったSR [2]で、bDMARDs投与中の重篤感染症の合併は高齢者のほうが若年者より多いことが示された。高齢者は非高齢者より様々な有害事象が多いことを勘案すると望ましくない効果は若年者より高齢者の方が大きい。総合として、好ましくない効果はさまざまと判断した。	
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
<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 	重大なアウトカムに関する介入の効果は益が中等度に増加したが、バイアスのリスクはvery serious、非直接性、不精確さはseriousであった。高齢者は併存症や加齢に伴う虚弱が加わり、患者によって背景は異なり、高齢者における害の増加はさまざまであると考えられた。非高齢者よりも高齢者のほうが害が大きいことも考慮すると、介入による益と害は異なる方向となるため、重大なアウトカムの中でエビデンスレベルの最も低い「非常に低」とした。	
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 	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 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 	bDMARDsの望ましい効果は中で、一方で望ましくない効果についてはさまざまであり、特に75歳以上の高齢者では、対照群のcsDMARDsと比較してbDMARDsで重篤な感染症が増加する可能性がある。また、非高齢者と比較して重篤な有害事象の頻度は高齢者で多く、安全性への配慮が重要であることが明らかとなった。したがって、益はおそらく介入が優れていると考えられる	重大なアウトカムのNNTは、GOL+MTXはPlacebo+MTXとの比較で、3.0、2020SRの結果との統合解析では2.2であった。望ましい効果、望ましくない効果についての今回の評価は、非常に低

<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない 	<p>が、高齢者は併存症や加齢に伴う虚弱が加わり、患者によって背景は異なり、益と害のバランスは患者によってさまざまであると考えられた。</p>	<p>のエビデンスと予後研究についておこなっており、将来評価内容が変わる可能性がある。</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>高齢者を対象とした 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>bDMARDs の薬価は、IFX100mg 60233.00 円、IFX BS 100mg 24994.00 円、ETN 50mg ペン 20417.00 円、ETN BS 50mg ペン 12421.00 円、ADA 40mg ペン 51022.00 円、ADA BS 40mg ペン 27884.00 円、GOL 50mg ペン 109382 円、CZP 200mg ペン 57116 円、OZR 30mg 112,476 円、TOC 点滴静注製剤 400mg 54665 円、TOC 162mg ペン 32485 円、SAR 200mg ペン 47958 円、ABT125mg ペン 28547 円、ABT 点滴静注製剤 250mg 54444 円である。(2023 年 7 月現在)。</p>

基準 8. 必要資源量 資源利用はどの程度大きいかわかるか？

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"/> 大きな増加 <input checked="" type="radio"/> 中等度の増加 <input type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない 	<p>なし</p>	<p>加入保険や年齢、収入、高額療養費制度などの制度利用によって自己負担と社会保険または国民健康保険負担との比率は異なる。bDMARDs 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。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）。各薬剤の1カ月の費用を計算すると、IFX（50kg, 3mg/kg, 2カ月おき）45174.75円、IFX BS（50kg, 3mg/kg, 2カ月おき）18745.5円、ETN 50mg ペン 81668円、ETN BS 50mg ペン 49684円、ADA 40mg ペン 102044円、ADA BS 40mg ペン 55768円、GOL 50mg ペン 109382円、CZP 200mg ペン 114232円、OZR 30mg 112,476円、TOC 点滴静注製剤(体重 50kg, 8mg/kg, 1 カ月おき) 54665円、TOC162mg ペン 64970円、SAR 200mg ペン 95916円、ABT125mg ペン 114188円、ABT 点滴静注製剤(体重 50kg)108888円である(2023年7月現在)。</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>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、bDMARDsは高齢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>

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	なし	<p>自己負担額が高額であり、安全性管理など提供医療職の知識を必要とするが、bDMARDsは患者が利用可能な医薬品である。</p>

<input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない		
--	--	--

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. Sugihara T, et al. Systematic review for the treatment of older rheumatoid arthritis patients informing the 2020 update of the Japan College of Rheumatology clinical practice guidelines for the management of rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol. 2022;32(2):313-322

No.	検索式	検索件数
1	"Arthritis, Rheumatoid/drug therapy"[Majr]	24,361
2	("Methotrexate"[Mesh] OR "Sulfasalazine"[Mesh] OR "bucillamine"[Supplementary Concept] OR "iguratimod"[Supplementary Concept] OR "Tacrolimus"[Mesh] OR "tofacitinib" [Supplementary Concept] OR "baricitinib" [Supplementary Concept]) AND "therapeutic use"[SH]	49,742
3	"Aged"[Mesh]	3,420,870
4	"rheumatoid arthritis"[TI] AND (aged[TI] OR elderly[TI]) AND (csDMARD*[TIAB] OR tsDMARD*[TIAB] OR bucillamine*[TIAB] OR methotrexate*[TIAB] OR iguratimod*[TIAB] OR salazosulfapyridine*[TIAB] OR tacrolimus*[TIAB] OR tofacitinib[TIAB] OR baricitinib[TIAB])	64
5	(#1 AND #2 AND #3) OR #4	2012
6	#5 AND 2018:2022[DP]	398
7	#6 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	391
8	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	9
9	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	6
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])	3
11	#8 OR #9 OR #10	14
12	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	93
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]))	117
14	(#12 OR #13) NOT #11	113

検索日 2022/12/12

No.	検索式	検索件数
#01	"rheumatoid arthritis":ti	12,461
#02	"drug therapy":ti,ab,kw OR chemotherap*:ti,ab,kw OR pharmacotherap*:ti,ab,kw OR antirheumatic*:ti,ab,kw OR bucillamine*:ti,ab,kw OR methotrexate*:ti,ab,kw OR iguratimod*:ti,ab,kw OR Salicylazosulfapyridine*:ti,ab,kw OR Sulfasalazine*:ti,ab,kw OR tacrolimus*:ti,ab,kw OR tofacitinib:ti,ab,kw OR baricitinib:ti,ab,kw	495,062
#03	aged:ti OR elderly:ti OR "elderly patient":ti,ab,kw OR "elderly-onset":ti,ab,kw OR "elderly rheumatoid":ti,ab,kw OR "elderly patients":ti,ab,kw OR "elderly RA":ti,ab,kw	32,397
#04	#1 AND #2 AND #3	43
#05	#4 with Cochrane Library publication date from Jan 2019 to Dec 2022	0

検索日 2022/12/12

No.	検索式	検索件数
#01	関節リウマチ;薬物療法/TH	32,913
#02	抗リウマチ剤/TH	176,076
#03	高齢者/TH	90,925
#04	関節リウマチ/TA and (高齢/TA or 老年/TA or 老人/TA or 老齡/TA) and (薬物療法/TA or 化学療法/TA or 抗リウマチ剤/TA or 抗リウマチ薬/TA or bucillamine/TA or ブシラミン/TA or methotrexate/TA or メソトレキセート/TA or iguratimod/TA or イグラチモド/TA or Salicylazosulfapyridine/TA or Sulfasalazine/TA or サラゾピリン/TA or tacrolimus/TA or タクロリムス/TA or baricitinib/TA or バリシチニブ/TA or Tofacitinib/TA or トファシチニブ/TA)	152
#05	(#1 and #2 and #3) or #4	233
#06	#5 and (DT=2019:2022)	54
#07	#6 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH)	5
#08	#6 and (RD=メタアナリシス,診療ガイドライン)	0
#09	#6 and (メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	2
#10	#7 or #8 or #9	5
#11	#6 and 介入研究/TH	0
#12	#6 and (RD=ランダム化比較試験)	0
#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)	0
#14	(#11 or #12 or #13) not #10	0
#15	#6 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	8
#16	#6 and (RD=準ランダム化比較試験,比較研究)	6
#17	#6 and (疫学研究/TA or 疫学的研究/TA or 実現可能性研究/TA or 双生児研究/TA or 多施設共同研究/TA or パイロットプロジェクト/TA or 標本調査/TA or 臨床研究/TA or 観察研究/TA or 縦断研究/TA or 後向き研究/TA or 後ろ向き研究/TA or 症例対照研究/TA or 前向き研究/TA or コホート研究/TA or 追跡研究/TA or 断面研究/TA or 比較研究/TA or クロスオーバー研究/TA)	3
#18	(#15 or #16 or #17) not (#10 or #14)	9

検索日 2022/12/12

No.	検索式	検索件数
1	"Arthritis, Rheumatoid/drug therapy"[Mesh]	35,722
2	"Aged"[Mesh] AND (elderly[TIAB] OR old[TIAB] OR advanced age*[TIAB])	396,666
3	"Antirheumatic Agents/therapeutic use"[Mesh] OR "Gold/therapeutic use"[Mesh] OR "Leflunomide/therapeutic use"[Mesh] OR "Tacrolimus/therapeutic use"[Mesh] OR "Biological Products/therapeutic use"[Mesh] OR "Janus Kinase Inhibitors/therapeutic use"[Mesh]	325,836
4	("Antirheumatic Agents"[PA] OR "bucillamine" [Supplementary Concept] OR "iguratimod" [Supplementary Concept] OR "Tumor Necrosis Factor-alpha/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR "golimumab" [Supplementary Concept] OR "tocilizumab" [Supplementary Concept] OR "Janus Kinase Inhibitors"[PA] OR "baricitinib" [Supplementary Concept] OR "tofacitinib"[Supplementary Concept]) AND "therapeutic use"[SH]	283,895
5	"rheumatoid arthritis"[TI] AND (Aged[TIAB] OR elderly[TIAB] OR old[TIAB] OR advanced age*[TIAB]) AND (csDMARD*[TIAB] OR methotrexate[TIAB] OR gold[TIAB] OR bucillamine[TIAB] OR salazosulfapyridine[TIAB] OR leflunomide[TIAB] OR tacrolimus[TIAB] OR iguratimod[TIAB] OR bDMARD*[TIAB] OR biological disease-modifying antirheumatic drug*[TIAB] OR biological DMARD*[TIAB] OR TNF inhibitor*[TIAB] OR TNFi[TIAB] OR Tumor Necrosis Factor inhibitor*[TIAB] OR TNF biologic*[TIAB] OR Infliximab[TIAB] OR Adalimumab[TIAB] OR Etanercept[TIAB] OR golimumab[TIAB] OR Certolizumab[TIAB] OR tocilizumab[TIAB] OR abatacept[TIAB] OR JAK inhibitor*[TIAB] OR Janus Kinase Inhibitor*[TIAB] OR tofacitinib[TIAB] OR baricitinib[TIAB]) NOT medline[SB]	219
6	(#1 AND #2 AND (#3 OR #4)) OR #5	941
7	#6 AND 2019:2020[DP]	126
8	#7 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	124
9	#8 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	4
10	#8 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	4
11	#8 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	0
12	#9 OR #10 OR #11	4
13	#8 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	4
14	#8 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	5
15	(#13 OR #14) NOT #12	5
16	#8 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]))	27
17	#16 NOT (#12 OR #15)	23
18	("biologic"[MeSH Terms] OR "biologic"[All Fields] OR "biologics"[All Fields] OR "biological"[All Fields]) AND ("aged"[ti] OR "elderly"[ti] OR "age"[ti] OR "late-onset"[ti] OR "older"[ti] OR "seniors"[ti]) AND rheumatoid [All Fields]	183
19	("serious infection"[MeSH Terms] OR "serious infection"[All Fields] OR "serious infections"[All Fields] OR "safety"[All Fields] OR "adverse events"[All Fields] OR "adverse event"[All Fields]) AND ("aged"[ti] OR "elderly"[ti] OR "age"[ti] OR "late-onset"[ti] OR "older"[ti] OR "seniors"[ti]) AND rheumatoid [All Fields]	145
20	#18 AND 2019:2020[DP]	40
21	#19 AND 2019:2020[DP]	33
22	#21 or #20	52
23	(#18 or #19) AND 2019:2022[DP]	104
24	#23 or #17	119

No.	検索式	検索件数
#01	"rheumatoid arthritis":ti	12,461
#02	Aged:ti OR elderly:ti OR old:ti OR "advanced age":ti	32,877
#03	csDMARD*:ti,ab,kw OR methotrexate:ti,ab,kw OR gold:ti,ab,kw OR bucillamine:ti,ab,kw OR salazosulfapyridine:ti,ab,kw OR leflunomide:ti,ab,kw OR tacrolimus:ti,ab,kw OR iguratimod:ti,ab,kw OR bDMARD*:ti,ab,kw OR "biological disease-modifying antirheumatic drug":ti,ab,kw OR "biological DMARD":ti,ab,kw OR "TNF inhibitor":ti,ab,kw OR TNFi:ti,ab,kw OR "Tumor Necrosis Factor inhibitor":ti,ab,kw OR "NF biologic":ti,ab,kw OR Infliximab:ti,ab,kw OR Adalimumab:ti,ab,kw OR Etanercept:ti,ab,kw OR golimumab:ti,ab,kw OR Certolizumab:ti,ab,kw OR tocilizumab:ti,ab,kw OR abatacept:ti,ab,kw OR "JAK inhibitor":ti,ab,kw OR "Janus Kinase Inhibitor":ti,ab,kw OR tofacitinib:ti,ab,kw OR baricitinib:ti,ab,kw	38,818
#04	#1 AND #2 AND #3	25
#05	#4 with Cochrane Library publication date from Jan 2019 to Dec 2022	0

検索日 2022/12/12

No.	検索式	検索件数
#01	関節リウマチ;薬物療法/TH	32,913
#02	高齢者/TH	332,693
#03	抗リウマチ剤;治療の利用/TH or 抗リウマチ金製剤/TH or 生物学的製剤/TH or 腫瘍壊死因子アルファ;拮抗物質・阻害物質/TH or "Janus Kinase Inhibitors"/TH	90,925
#04	関節リウマチ/TA and (高齢/TA or 老人/TA or 老年/TA or 老齡/TA) and (methotrexate/TA or メトトレキサート/TA or 金製剤/TA or bucillamine/TA or ブシラミン/TA or "salazosulfapyridine"/TA or サラゾピリン/TA or leflunomide/TA or レフルノミド/TA or tacrolimus/TA or タクロリムス/TA or iguratimod/TA or イグラチモド/TA or 生物学的製剤/TA or 生物製剤/TA or bDMARD/TA or "biological DMARD"/TA or TNF阻害剤/TA or TNF阻害薬/TA or TNF α 阻害/TA or infliximab/TA or インフリキシマブ/TA or etanercept/TA or エタネルセプト/TA or adalimumab/TA or アダリムマブ/TA or golimumab/TA or ゴリムマブ/TA or "certolizumab pegol"/TA or セルトリズマブ/TA or tocilizumab/TA or トシリズマブ/TA or abatacept/TA or アバタセプト/TA or "Janus Kinase Inhibitor"/TA or "JAK Inhibitor"/TA or JAKi/TA or JAK阻害剤/TA or JAK阻害薬/TA or baricitinib/TA or バリシチニブ/TA or Tofacitinib/TA or トファシチニブ/TA)	293
#05	(#1 and #2 and #3) or #4	363
#06	#5 and (DT=2019:2022)	119
#07	#6 and (メタアナリシス/TH or システムティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH)	2
#08	#6 and (RD=メタアナリシス,診療ガイドライン)	0
#09	#6 and (メタアナリシス/TA or システムティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	0
#10	#7 or #8 or #9	2
#11	#6 and 介入研究/TH	0
#12	#6 and (RD=ランダム化比較試験)	0
#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)	0
#14	(#11 or #12 or #13) not #10	0
#15	#6 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	11
#16	#6 and (RD=準ランダム化比較試験,比較研究)	6
#17	#6 and (疫学研究/TA or 疫学的研究/TA or 実現可能性研究/TA or 双生児研究/TA or 多施設共同研究/TA or パイロットプロジェクト/TA or 標本調査/TA or 臨床研究/TA or 観察研究/TA or 縦断研究/TA or 後ろ向き研究/TA or 後ろ向き研究/TA or 症例対照研究/TA or 前向き研究/TA or コホート研究/TA or 追跡研究/TA or 断面研究/TA or 比較研究/TA or クロスオーバー研究/TA)	4
#18	(#15 or #16 or #17) not (#10 or #14)	13

CQ番号	RA CQ36
------	---------

MEDLINE (via Pubmed)から から特定した文献数	CENTRALから 特定した文献数	医中誌から 特定した文献数
325	43	47

その他の情報源から 特定した文献数
2

重複文献除外後の文献数 (n = 373)	重複文献数 (n = 42)
---------------------------	--------------------

その他の情報源から特定した文献数 (n = 2)

スクリーニングした文献数 (n = 375)	(1st Screening)
----------------------------	-----------------

除外した文献数 (n = 240)

適格性を評価した論文数 (n = 135)	(2nd Screening)
---------------------------	-----------------

除外した論文数 (n = 132)	
<除外理由>	
・Pが基準を満たさず	(n = 34)
・I/Cが基準を満たさず	(n = 62)
・デザインが異なる	(n = 17)
・Oが基準を満たさず	(n = 13)
・Ongoing study	(n = 0)
・Publication dateが2022/7/1以降	(n = 0)
・ガイドライン2014/2020に すでに組み込まれている	(n = 6)

質的統合に組み入れた研究数/論文数 (n = 3 研究/ 3 論文)

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

Characteristic of the post-hoc analysis of RCTs for older RA patients (≥ 65 years) and evaluation of risk of bias

First author, year	Intervention	Control	Disease duration (years) [#]		Risk of bias [*]							
			Intervention	Control	A	B	C	D	E	F	G	
Tanaka, 2022	Perifitinib 150mg ± DMARDs	Placebo ± DMARDs	12.1 (0.7–46.9)	10.5 (0.5–34.9)	-1 ^a	0	0	0	0	-1 ^b	0	0
Tanaka, 2022	Perifitinib 150mg + MTX	Placebo + MTX	4.5 (0.6–9.9)	3.8 (0.5–10.1)	-1 ^a	0	0	0	0	-1 ^b	0	0
Tesser, 2019	IV GLM + MTX	Placebo + MTX	9.3 (9.8)	10.8 (13.1)	-1 ^a	0	0	0	0	-1 ^b	0	-1 ^c

[#]median (minimum-maximum) or mean (S.D.)

^{*}Stratified randomization by age was not conducted, and pooled data were presented. Therefore, each item of bias was assessed by using The Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions (ROBINS-I) assessment tool. Risk of bias: A, confounding; B, selection of participants into the study; C, classification of interventions; D, deviations from intended interventions; E, missing data; F, Measurement of outcomes; G, selection of the reported result. The risk of bias in each item was rated as critical (-2), serious (-1), moderate (0), or low. There was no judgment of low.

^aPotential baseline factors for confounding of the effect of intervention existed. Treatment response and intervention discontinuation were likely to be related to background factors of older patients.

^bThere was no information about missing data in the older sub-group.


^cThe reported effect estimate was likely to be selected in the post-hoc analysis, and SDAI or CDAI remission was not described.

資料 D RA CQ36 エビデンスプロファイル Question: JAK inhibitor+/-csDMARD compared to PBO+/-csDMARD for older RA

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	JAK inhibitor+/-csDMARD	PBO+/-csDMARD	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Outcome used for the recommendation


ACR50 (12W)_Peficitinib RAJ3

1	observational studies	very serious ^{a,b}	not serious	not serious	serious ^c	none	12/27 (44.4%)	2/30 (6.7%)	RR 6.67 (1.64 to 27.14)	378 more per 1,000 (from 43 more to 1,000 more)	 Very low	CRITICAL
---	-----------------------	-----------------------------	-------------	-------------	----------------------	------	---------------	-------------	-----------------------------------	---	---	----------


DAS28CRP (12W)_Peficitinib RAJ3

1	observational studies	very serious ^{a,b}	not serious	not serious	serious ^c	none	9/27 (33.3%)	1/30 (3.3%)	RR 10.00 (1.35 to 73.85)	300 more per 1,000 (from 12 more to 1,000 more)	 Very low	CRITICAL
---	-----------------------	-----------------------------	-------------	-------------	----------------------	------	--------------	-------------	------------------------------------	---	---	----------


ACR50 (12W)_Peficitinib RAJ4

1	observational studies	very serious ^{a,b}	not serious	not serious	serious ^c	none	15/43 (34.9%)	3/45 (6.7%)	RR 5.23 (1.63 to 16.81)	282 more per 1,000 (from 42 more to 1,000 more)	 Very low	CRITICAL
---	-----------------------	-----------------------------	-------------	-------------	----------------------	------	---------------	-------------	-----------------------------------	---	---	----------

DAS28CRP (12W)_Peficitinib RAJ4

1	observational studies	very serious ^{a,b}	not serious	not serious	serious ^d	none	13/42 (31.0%)	5/44 (11.4%)	RR 2.72 (1.06 to 6.98)	195 more per 1,000 (from 7 more to 680 more)	 Very low	CRITICAL
---	-----------------------	-----------------------------	-------------	-------------	----------------------	------	---------------	--------------	----------------------------------	--	---	----------

ACR50 (12W)_Meta-analysis with 2020 SR

3	observational studies	very serious ^{a,b}	not serious	not serious	serious ^c	none	130/374 (34.8%)	30/274 (10.9%)	RR 3.18 (2.21 to 4.58)	239 more per 1,000 (from 132 more to 392 more)	 Very low	CRITICAL
---	-----------------------	-----------------------------	-------------	-------------	----------------------	------	-----------------	----------------	----------------------------------	--	---	----------

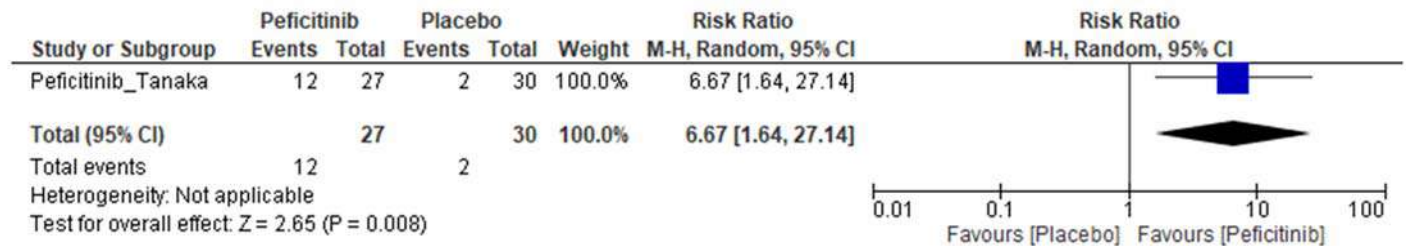
CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio

Explanations

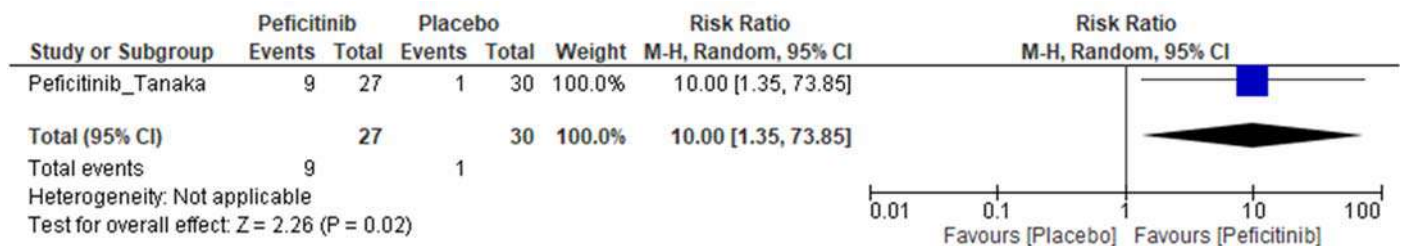
- There were no information about missing data in older sub-group.
- Potential baseline factors for confounding of the effect of intervention existed. Treatment response and intervention discontinuation were likely to be related to background factors of older patients.
- The total sample size and the total number of the events are small.
- The 95% confidence interval of the risk ratio includes the decision threshold of 1.25.

Outcomes used for the recommendation

ACR50 (12W)_Peficitinib RAJ3



DAS28CRP (12W)_Peficitinib RAJ3



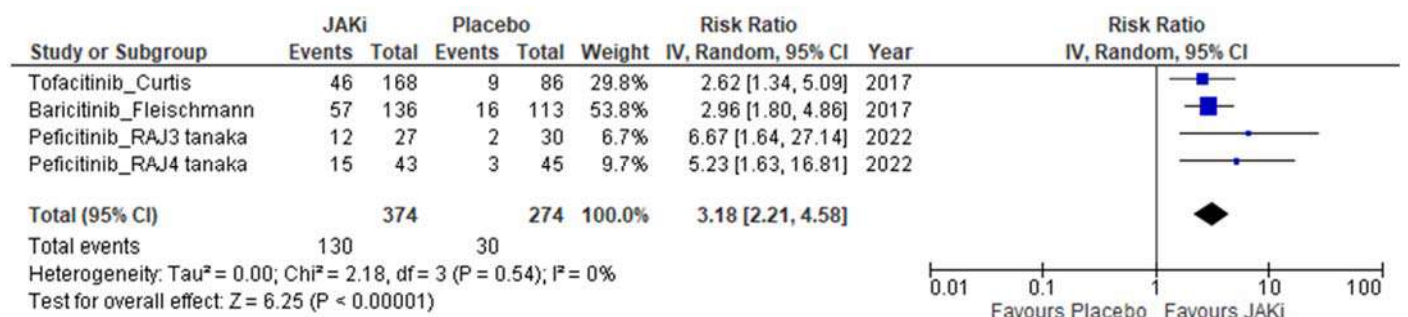
ACR50 (12W)_Peficitinib RAJ4



DAS28CRP (12W)_Peficitinib RAJ4



ACR50 (12W)_Meta-analysis with 2020 SR



資料 F RA CQ36 Evidence to Decision テーブル

CQ (No.PICO)

RA CQ36 : 高齢 RA 患者に JAK 阻害薬は有用か？

患者 : 高齢 RA 患者

介入 : JAK 阻害薬

対照 : Placebo

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

背景 : 関節リウマチの現在の標準治療は、MTX で治療を開始し、MTX で治療目標を達成できない場合 (2020JCR ガイドライン [1]、Phase 2)、bDMARDs・JAK 阻害薬が考慮される。

2020JCR ガイドライン [1]で、Phase 2 における高齢者に対する bDMARDs・JAK 阻害薬の使用については、安全性に十分医配慮したうえで使用することが推奨された (推奨の強さ : 弱いエビデンスの確実性 : 非常に低) 。しかしながら、2020JCR ガイドライン¹でのシステマティックレビュー(SR)の結果では、高齢者を対象としたランダム化比較試験はなく、エビデンスの確実性が非常に低であることから、引き続き、JAK 阻害薬の投与が高齢者に有用かを検討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	2020JCR ガイドライン[1]で、Phase 2 における高齢者に対する bDMARDs・JAK 阻害薬の使用については、安全性に十分医配慮したうえで使用することが推奨された (推奨の強さ : 弱い) 。SR[2]では、トファシチニブ (TOF) 、バリシチニブ(BAR)のランダム化比較試験のサブ解析の結果、JAK 阻害薬の高齢 RA に対する有効性が確認された。しかし、高齢者を対象としたランダム化比較試験はなく、エビデンスの確実性が非常に低であったことから、引き続き、JAK 阻害薬の投与が高齢者に有用かを検討することは重要である。	非高齢者における JAK 阻害薬の有効性と安全性に関しては、ランダム化比較試験とメタ解析による検証が行われ、高いエビデンスレベルを有する。そこで、本 CQ を検討する上で、高齢者と非高齢者に対する JAK 阻害薬の有効性と安全性の比較を行うことは重要である。
基準 2. 望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい	2020JCR ガイドライン作成時の SR の結果[2]では、JAKi (TOF, Bari)+csDMARDs はプラセボ+csDMARDs との比較で、ACR50 達成割合 (3 ヶ月)の相対効果は RR 2.83 (1.90~4.21)。	2020 年に行った SR で採用した試験の Certainty は very low と判断した。今回の SR に関しても、高齢者のみを抽出した解析であるため、バイアスのリスクは非常に深刻となり、サンプル数が少なく

<ul style="list-style-type: none"> ○ さまざま ○ 分からない 	<p>今回の SR では、JAK 阻害薬としてペフィシチニブ (PEF) のランダム化比較試験のサブ解析が、新たに抽出された。</p> <p>PEF 150mg ± csDMARDs は Placebo ± csDMARDs との比較で、 重大なアウトカムとして</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ACR50 達成割合 (12 週時)の絶対効果は 1000 人あたり 378(43~1000) 人増加、相対効果は RR 6.67 (1.64~27.14)。 2. DAS28-CRP 寛解達成割合 (12 週時)の絶対効果は 1000 人あたり 300 人 (12~1000)増加、相対効果として RR 10.00 (1.35~73.85)。 <p>PEF 150mg + MTX は Placebo+MTX との比較で、 重大なアウトカムとして</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. ACR50 達成割合 (12 週時)の絶対効果は 1000 人あたり 282(42~1000) 人増加、相対効果は RR 5.23 (1.63~16.81)。 4. DAS28-CRP 寛解達成割合 (12 週時)の絶対効果は 1000 人あたり 195 人 (7~680)増加、相対効果として RR 2.72 (1.06~6.98)。 <p>2020 年の SR の結果と統合すると、ACR50 達成割合の絶対効果は 1000 人あたり 239 (132~392) 人増加、相対効果は RR 3.18 (2.21~4.58)。 総じて望ましい効果は中とした。</p>	<p>95%信頼区間の幅が広く、不精確さが深刻で Certainty は very low と判断した。関節破壊進行抑制効果に関するデータがなかった。</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
<ul style="list-style-type: none"> ○ 大きい ○ 中 ○ 小さい ○ わずか ● さまざま ○ 分からない 	<p>2020JCR ガイドライン作成時の結果 [2]では、 JAK 阻害薬(TOF, BAR)+csDMARDs は Placebo+csDMARDs との比較で 重篤有害事象は相対効果として RR 1.32 (0.53 ~ 3.31)。</p> <p>今回行った SR では、JAK 阻害薬として、PEF のランダム化比較試験のサブ解析を有効性評価に採用したが、介入期間が 12 週と短く、重篤な有害事象については 24 週以上の観察期間でのプラセボとの比較データは得られなかった。参考所見として、TOF の RCT のサブ解析で、65 歳以上の高齢者は、JAK 阻害薬の TOF が TNF 阻害薬より重篤な感染症が多い傾向を示した : Incidence rates (IRs) per</p>	<p>CQ12 で取り上げられた、高齢者を含む TOF と TNF 阻害薬の安全性を比較したランダム化比較試験において、心血管イベント、悪性腫瘍のリスクに高齢が挙げられている [3]。本 CQ での望ましくない効果を検討する上で、CQ12 に関してパネル会議で検討した内容を参考にした。</p>

	<p>100 patient-years in patients ≥ 65 歳 TOF: 5mg: IR 4.55 (1.67~9.91) ADA: IR 2.44 (0.30~8.81)、ハザード比 1.85 (0.37~9.15)。</p> <p>まとめると、高齢者に対する安全性のデータは不足しているが、2020 年 JCR ガイドライン作成時に行った SR [2]では Placebo と比較して、JAK 阻害薬での重篤有害事象の増加は小さく増加した。また今回の SR で検討した観察研究から考察すると、RCT のサブ解析で 65 歳以上の高齢者において JAK 阻害薬の TOF が TNF 阻害薬の ADA より重篤な感染症が多い傾向を示した。今回参考とした narrative review においては、重篤有害事象の合併は高齢者のほうが若年者より多いことが示された。また、高齢者を含む TOF と TNF 阻害薬の安全性を比較したランダム化比較試験 [3]、TOF の第 III 相試験の長期投与試験 [4]で、高齢は TOF 内服中の心血管イベントのリスク因子となることが示された。高齢者では、併存症や加齢に伴う虚弱が加わり、患者によって背景は様々であることから、csDMARDs と比較しての JAK 阻害薬の相対的なリスクは個人差が大きいかもしれない。また、高齢者は非高齢者より様々な有害事象が多いことを勘案すると望ましくない効果は若年者より高齢者の方が大きい。特に JAK 阻害薬については高齢者での安全性に関するデータが不足しており、安全性に対する評価がかわる可能性がある。総合として、好ましくない効果はさまざまと判断した。</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"> ● 非常に低 ○ 低 ○ 中 ○ 高 ○ 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等度に増加したが、バイアスのリスクは very serious、非直接性、不精確さは serious であった。高齢者は併存症や加齢に伴う虚弱が加わり、患者によって背景は異なり、高齢者における害の増加はさまざまであると考えられた。非高齢者よりも高齢者のほうが害が大きいことも考慮すると、介入による益と害は異なる方向となるため、重大なアウトカムの中でエビデンスレベルの最も低い「非常に低」とした。</p>	

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

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

<ul style="list-style-type: none"> ○ 重要な不確実性またはばらつきあり ○ 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり ● 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし ○ 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>JAK 阻害薬の望ましい効果は中であるが、エビデンスプロファイルおよび SoF テーブルから「非常に低」のエビデンスと判定した。一方で望ましくない効果についてはさまざまであり、対照群の csDMARDs と比較して JAK 阻害薬で重篤な感染症、心血管イベント、悪性腫瘍などの重篤有害事象が増加する可能性があり、安全性への配慮が重要であることが明らかとなった。したがって、益はおそらく介入が優れていると考えられるが、高齢者は併存症や加齢に伴う虚弱が加わり、患者によって背景は異なり、益と害のバランスは患者によってさまざまであると考えられた。</p>	<p>重大なアウトカムの NNT は、PEF±DMARDs と Placbo±DMARDs との比較で ACR50 が 2.7、DAS28-CRP 寛解が 3.3。PEF±DMARDs と Placbo±DMARDs との比較で ACR50 が 3.5、DAS28-CRP 寛解が 5.1 であった。2020 年 SR と統合結果では ACR50 が 4.2 であった。望ましい効果、望ましくない効果についての今回の評価は、非常に低のエビデンスと観察研究についておこなっており、将来評価内容が変わる可能性がある。特に高齢者は JAK 阻害薬投与中の悪性腫瘍や心血管イベント合併のリスク因子となっている点に配慮する必要がある。</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>高齢者を対象とした 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>JAK 阻害薬の薬価は、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 7 月現在)。</p>

基準 8. 必要資源量 資源利用はどの程度大きい？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きな増加 <input checked="" type="radio"/> 中等度の増加 <input type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	なし	加入保険や年齢、収入、高額療養費制度などの制度利用によって自己負担と社会保険または国民健康保険負担との比率は異なる。各薬剤の1カ月の費用を計算すると、JAK 阻害薬は、TOF 159594 円、BAR 158247 円、PEF 137334 円、UPA 152676 円、FIL 146808 円。(2023 年 7 月現在)。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。
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 阻害薬は高齢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。
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 Japanese College of Rheumatology clinical practice guidelines for the management of rheumatoid arthritis-secondary publication. *Mod Rheumatol*. 2023;33(1):21-35
2. Sugihara T, et al. Systematic review for the treatment of older rheumatoid arthritis patients informing the 2020 update of the Japan College of Rheumatology clinical practice guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2022;32(2):313-322
3. Ytterberg SR, et al; ORAL Surveillance Investigators. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2022;386(4):316-326
4. Charles-Schoeman C, et al. Risk Factors for Major Adverse Cardiovascular Events in Phase III and Long-Term Extension Studies of Tofacitinib in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1450-1459

No.	検索式	検索件数
1	"Arthritis, Rheumatoid/drug therapy"[Mesh]	35,722
2	"Aged"[Mesh] AND (elderly[TIAB] OR old[TIAB] OR advanced age*[TIAB])	396,666
3	"Antirheumatic Agents/therapeutic use"[Mesh] OR "Gold/therapeutic use"[Mesh] OR "Leflunomide/therapeutic use"[Mesh] OR "Tacrolimus/therapeutic use"[Mesh] OR "Biological Products/therapeutic use"[Mesh] OR "Janus Kinase Inhibitors/therapeutic use"[Mesh]	325,836
4	("Antirheumatic Agents"[PA] OR "bucillamine" [Supplementary Concept] OR "iguratimod" [Supplementary Concept] OR "Tumor Necrosis Factor-alpha/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR "golimumab" [Supplementary Concept] OR "tocilizumab" [Supplementary Concept] OR "Janus Kinase Inhibitors"[PA] OR "baricitinib" [Supplementary Concept] OR "tofacitinib"[Supplementary Concept]) AND "therapeutic use"[SH]	283,895
5	"rheumatoid arthritis"[TI] AND (Aged[TIAB] OR elderly[TIAB] OR old[TIAB] OR advanced age*[TIAB]) AND (csDMARD*[TIAB] OR methotrexate[TIAB] OR gold[TIAB] OR bucillamine[TIAB] OR salazosulfapyridine[TIAB] OR leflunomide[TIAB] OR tacrolimus[TIAB] OR iguratimod[TIAB] OR bDMARD*[TIAB] OR biological disease-modifying antirheumatic drug*[TIAB] OR biological DMARD*[TIAB] OR TNF inhibitor*[TIAB] OR TNFi[TIAB] OR Tumor Necrosis Factor inhibitor*[TIAB] OR TNF biologic*[TIAB] OR Infliximab[TIAB] OR Adalimumab[TIAB] OR Etanercept[TIAB] OR golimumab[TIAB] OR Certolizumab[TIAB] OR tocilizumab[TIAB] OR abatacept[TIAB] OR JAK inhibitor*[TIAB] OR Janus Kinase Inhibitor*[TIAB] OR tofacitinib[TIAB] OR baricitinib[TIAB]) NOT medline[SB]	219
6	(#1 AND #2 AND (#3 OR #4)) OR #5	941
7	#6 AND 2019:2020[DP]	126
8	#7 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	124
9	#8 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	4
10	#8 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	4
11	#8 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	0
12	#9 OR #10 OR #11	4
13	#8 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	4
14	#8 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	5
15	(#13 OR #14) NOT #12	5
16	#8 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]))	27
17	#16 NOT (#12 OR #15)	23
18	("biologic"[MeSH Terms] OR "biologic"[All Fields] OR "biologics"[All Fields] OR "biological"[All Fields]) AND ("aged"[ti] OR "elderly"[ti] OR "age"[ti] OR "late-onset"[ti] OR "older"[ti] OR "seniors"[ti]) AND rheumatoid [All Fields]	183
19	("serious infection"[MeSH Terms] OR "serious infection"[All Fields] OR "serious infections"[All Fields] OR "safety"[All Fields] OR "adverse events"[All Fields] OR "adverse event"[All Fields]) AND ("aged"[ti] OR "elderly"[ti] OR "age"[ti] OR "late-onset"[ti] OR "older"[ti] OR "seniors"[ti]) AND rheumatoid [All Fields]	145
20	#18 AND 2019:2020[DP]	40
21	#19 AND 2019:2020[DP]	33
22	#21 or #20	52
23	(#18 or #19) AND 2019:2022[DP]	104
24	#23 or #17	119

No.	検索式	検索件数
#01	"rheumatoid arthritis":ti	12,461
#02	Aged:ti OR elderly:ti OR old:ti OR "advanced age":ti	32,877
#03	csDMARD*:ti,ab,kw OR methotrexate:ti,ab,kw OR gold:ti,ab,kw OR bucillamine:ti,ab,kw OR salazosulfapyridine:ti,ab,kw OR leflunomide:ti,ab,kw OR tacrolimus:ti,ab,kw OR iguratimod:ti,ab,kw OR bDMARD*:ti,ab,kw OR "biological disease-modifying antirheumatic drug":ti,ab,kw OR "biological DMARD":ti,ab,kw OR "TNF inhibitor":ti,ab,kw OR TNFi:ti,ab,kw OR "Tumor Necrosis Factor inhibitor":ti,ab,kw OR "NF biologic":ti,ab,kw OR Infliximab:ti,ab,kw OR Adalimumab:ti,ab,kw OR Etanercept:ti,ab,kw OR golimumab:ti,ab,kw OR Certolizumab:ti,ab,kw OR tocilizumab:ti,ab,kw OR abatacept:ti,ab,kw OR "JAK inhibitor":ti,ab,kw OR "Janus Kinase Inhibitor":ti,ab,kw OR tofacitinib:ti,ab,kw OR baricitinib:ti,ab,kw	38,818
#04	#1 AND #2 AND #3	25
#05	#4 with Cochrane Library publication date from Jan 2019 to Dec 2022	0

検索日 2022/12/12

No.	検索式	検索件数
#01	関節リウマチ;薬物療法/TH	32,913
#02	高齢者/TH	332,693
#03	抗リウマチ剤;治療の利用/TH or 抗リウマチ金製剤/TH or 生物学的製剤/TH or 腫瘍壊死因子アルファ;拮抗物質・阻害物質/TH or "Janus Kinase Inhibitors"/TH	90,925
#04	関節リウマチ/TA and (高齢/TA or 老人/TA or 老年/TA or 老齡/TA) and (methotrexate/TA or メトトレキサート/TA or 金製剤/TA or bucillamine/TA or ブシラミン/TA or "salazosulfapyridine"/TA or サラゾピリン/TA or leflunomide/TA or レフルノミド/TA or tacrolimus/TA or タクロリムス/TA or iguratimod/TA or イグラチモド/TA or 生物学的製剤/TA or 生物製剤/TA or bDMARD/TA or "biological DMARD"/TA or TNF阻害剤/TA or TNF阻害薬/TA or TNF α 阻害/TA or infliximab/TA or インフリキシマブ/TA or etanercept/TA or エタネルセプト/TA or adalimumab/TA or アダリムマブ/TA or golimumab/TA or ゴリムマブ/TA or "certolizumab pegol"/TA or セルトリズマブ/TA or tocilizumab/TA or トシリズマブ/TA or abatacept/TA or アバタセプト/TA or "Janus Kinase Inhibitor"/TA or "JAK Inhibitor"/TA or JAKi/TA or JAK阻害剤/TA or JAK阻害薬/TA or baricitinib/TA or バリシチニブ/TA or Tofacitinib/TA or トファシチニブ/TA)	293
#05	(#1 and #2 and #3) or #4	363
#06	#5 and (DT=2019:2022)	119
#07	#6 and (メタアナリシス/TH or システムティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH)	2
#08	#6 and (RD=メタアナリシス,診療ガイドライン)	0
#09	#6 and (メタアナリシス/TA or システムティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	0
#10	#7 or #8 or #9	2
#11	#6 and 介入研究/TH	0
#12	#6 and (RD=ランダム化比較試験)	0
#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)	0
#14	(#11 or #12 or #13) not #10	0
#15	#6 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	11
#16	#6 and (RD=準ランダム化比較試験,比較研究)	6
#17	#6 and (疫学研究/TA or 疫学的研究/TA or 実現可能性研究/TA or 双生児研究/TA or 多施設共同研究/TA or パイロットプロジェクト/TA or 標本調査/TA or 臨床研究/TA or 観察研究/TA or 縦断研究/TA or 後ろ向き研究/TA or 後ろ向き研究/TA or 症例対照研究/TA or 前向き研究/TA or コホート研究/TA or 追跡研究/TA or 断面研究/TA or 比較研究/TA or クロスオーバー研究/TA)	4
#18	(#15 or #16 or #17) not (#10 or #14)	13

No.	検索式	検索件数
1	Arthritis, Rheumatoid[Majr]	102,180
2	Adrenal Cortex Hormones[Mesh] OR "Glucocorticoids"[PA]	420,353
3	Aged[MH] OR "Age Factors"[Mesh]	3,763,491
4	rheumatoid arthritis[TI] AND (glucocorticoid*[TIAB] OR corticosteroid*[TIAB] OR Adrenal Cortex Hormone*[TIAB] OR prednisone[TIAB] OR steroids[TIAB]) AND (aged[TIAB] OR elderly[TIAB] OR age[TIAB] OR "18 years old"[TIAB]) NOT medline[SB]	115
5	(#1 AND #2 AND #3) OR #4	2,052
6	#5 AND 2019:2022[DP]	223
7	#6 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	219
8	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	2
9	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	4
10	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	4
11	#7 AND ("Review"[PT] OR (review[TI] NOT medline[SB]))	12
12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	19
13	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	17
14	#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]))	19
15	(#13 OR #14) NOT #12	23
16	#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] OR Cox regression*[TIAB] OR databases[TIAB]) NOT medline[SB]))	104
17	#16 NOT (#12 OR #15)	85

検索日 2022/12/12

資料A RA CQ37 文献検索式2 (Cochrane)

No.	検索式	検索件数
#01	rheumatoid arthritis:ti	12,461
#02	glucocorticoid*:ti,ab,kw OR corticosteroid*:ti,ab,kw OR "Adrenal Cortex Hormone":ti,ab,kw OR OR prednisone:ti,ab,kw OR steroids:ti,ab,kw	47,870
#03	aged:ti,ab,kw OR elderly:ti,ab,kw	592,197
#04	#1 AND #2 AND #3	587
#05	infection*:ti,ab,kw	133,304
#06	#4 AND #5	101
#07	#6 with Cochrane Library publication date from Jan 2019 to Dec 2022	0

検索日 2022/12/12

No.	検索式	検索件数
#01	関節リウマチ/TH	100,735
#02	副腎皮質ホルモン/TH	141,834
#03	高齢者/TH or 年齢因子/TH	151,163
#04	関節リウマチ/TA and (副腎皮質ホルモン/TA or 副腎皮質ステロイド/TA or glucocorticoid/TA or グルココルチコイド/TA or corticosteroid/TA or コルチコステロイド/TA or prednisone/TA or プレドニゾン/TA or プレドニゾロン/TA or steroids/TA or ステロイド/TA) and (高齢/TA or 老年/TA or 老人/TA or 老齡/TA)	140
#05	(#1 and #2 and #3) or #4	257
#06	#5 and (DT=2019:2022)	63
#07	#6 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH)	2
#08	#6 and (RD=メタアナリシス,診療ガイドライン)	0
#09	#6 and (メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	0
#10	#7 or #8 or #9	2
#11	#6 and 介入研究/TH	0
#12	#6 and (RD=ランダム化比較試験)	0
#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)	0
#14	(#11 or #12 or #13) not #10	0
#15	#6 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	20
#16	#6 and (RD=準ランダム化比較試験,比較研究)	23
#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)	6
#18	(#15 or #16 or #17) not (#10 or #14)	9

検索日 2022/12/12

CQ番号	RA CQ37
------	---------

MEDLINE (via Pubmed)から から特定した文献数	CENTRALから 特定した文献数	医中誌から 特定した文献数
325	43	47

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 = 373)	重複文献数 (n = 42)
---------------------------	--------------------

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 = 373)	(1st Screening)
----------------------------	-----------------

除外した文献数 (n = 240)

適格性を評価した論文数 (n = 133)	(2nd Screening)
---------------------------	-----------------

除外した論文数 (n = 129)	
<除外理由>	
・Pが基準を満たさず	(n = 34)
・I/Cが基準を満たさず	(n = 59)
・デザインが異なる	(n = 17)
・Oが基準を満たさず	(n = 13)
・Ongoing study	(n = 0)
・Publication dateが2022/7/1以降	(n = 0)
・ガイドライン2014/2020に すでに組み込まれている	(n = 6)

質的統合に組み入れた研究数/論文数 (n = 4 研究/ 4 論文)

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

資料C RA CQ37 バイアスのリスク

First author, year	Outcome	Intervention	Control	Risk of bias*					
				A	B	C	D	E	F
Boers, 2022	ACR50 (12W) ¹ , DAS28 (12W) ¹	Prednisolone+ various DMARDs	Placebo + various DMARDs	Low	Low	Low	Low	Low	High
Boers, 2022	mTSS (2y)	Prednisolone+ various DMARDs	Placebo + various DMARDs	Low	Low	Low	Low	Low	High
Boers, 2022	SAE (2y), AESI(2y)	Prednisolone+ various DMARDs	Placebo + various DMARDs	Low	Low	Low	Low	Low	High

¹per protocol, ²intention to treat. total Sharp score; SAEs: serious adverse events. This Risk of Bias (RoB) tool 2 uses 5 domains (A-E) to assess bias:

A: Risk of bias arising from the randomization process, B: Bias due to deviations from intended interventions,

C: Bias due to missing outcome data, D: Bias in measurement of the outcome,

E: Bias in selection of the reported result.

F: other bias: The pragmatic design: DMARDs used in combination with GC or Placebo are at the discretion of the attending physician, and there is a risk that factors other than the efficacy of the concomitant use of GC may be included.

ACR: American College of Rheumatology; AESI: Adverse event of special interest; DMARDs: disease-modifying antirheumatic drugs;

mTSS: van der Heijde-modified

RA CQ37で採用したPrognostic studiesのRoB評価

First author, year	Prognostic factors / Outcome	Participations	Attrition	Prognostic Factor Measurement	Risk of bias			Overall
					Outcome Measurement	Confounding	Statistical Analysis and Reporting	
George, 2020	GC / SIE	Low	Moderate ²	Moderate ³	Moderate ⁴	Moderate ⁵	Low	Moderate
Sugihara, 2021	GC / SAE	Moderate ¹	Low	Low	Moderate ⁴	Low	Moderate ⁶	Moderate
Abtahi, 2022	GC / fracture	Low	Moderate ²	Moderate ³	Moderate ⁴	Moderate ⁵	Low	Moderate

1: Potential selection bias due to monocentric registry.

2: Censoring was more frequent in patients receiving higher doses of glucocorticoids. No information on participants who dropped out.

3: Potential for misclassification of exposure with oral GCs and glucocorticoid dose was indicated.

4: Outcome of interest is adequately measured, but there might be detection bias of SAEs in GC users.

5: RA disease activity and physical function were not included as confounding. There might be residual confounding due to the lack of clinical data.

6: Risk factors were assessed by the Bayesian hierarchical logistic regression models, and it was not a standard statistical model to assess risk factors.

文献

George MD, Baker JF, Winthrop K, Hsu JY, Wu Q, Chen L, Xie F, Yun H, Curtis JR. Risk for Serious Infection With Low-Dose Glucocorticoids in Patients With Rheumatoid Arthritis : A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020;173(11):870-878.

Sugihara T, Ishizaki T, Onoguchi W, Baba H, Matsumoto T, Iga S, Kubo K, Kamiya M, Hirano F, Hosoya T, Miyasaka N, Harigai M. Effectiveness and safety of treat-to-target strategy in elderly-onset rheumatoid arthritis: a 3-year prospective observational study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(9):4252-4261.

Abtahi S, Driessen JHM, Burden AM, Souverein PC, van den Bergh JP, van Staa TP, Boonen A, de Vries F. Low-dose oral glucocorticoid therapy and risk of osteoporotic fractures in patients with rheumatoid arthritis: a cohort study using the Clinical Practice Research Datalink. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(4):1448-1458.

Evidence profile of prognostic Studies related to CQ: Is glucocorticoid (GC) use effective and safe for RA in older adults?


Author, year	Outcome	Cohort	Number	Risk factor	Main results	Favour	Certainty
George, 2020	SIEs	USA, Mecerare	n=247297, mean age: 68.7 (SD 11.8)	GC	GC vs GC non-use PSL ≤5mg: adjusted OR 1.34 (95%CI 1.29-1.40) PSL 6-10mg: adjusted OR 1.86 (95% CI 1.75-1.97) PSL >10mg: adjusted OR 2.36 (95% CI 2.14-4.26) ≥75y PSL ≤5mg: adjusted OR 1.31 (95%CI 1.25-1.37) PSL 6-10mg: adjusted OR 1.74 (95% CI 1.62-1.86) PSL >10mg: adjusted OR 2.23 (95% CI 1.92-2.58)	GC non-use	RoB: Moderate Indirectness: not serious Imprecision: not serious
George, 2020	SIEs	USA Optum's deidentified Clinformatics Data Mart database	n=3525, mean age: 57.6 (SD 13.1)	GC	≥65y GC vs GC non-use PSL ≤5mg: adjusted OR 1.34 (95%CI 1.17-1.54) PSL 6-10mg: adjusted OR 2.01 (95% CI 1.65-2.45) PSL >10mg: adjusted OR 2.55 (95% CI 1.84-3.54)	GC non-use	RoB: Moderate Indirectness: serious Imprecision: not serious
Sugihara, 2021	SAEs	Prospective CRANE	n=197	GC	GC use (adjusted by age, female, MTX, and bDMARDs) adjusted OR (95% credible interval): 2.35 (1.31-4.05) GC use (adjusted by age, female, MTX, bDMARDs, comorbidities, and disease activity) adjusted OR (95% credible interval): 1.53 (0.82-2.78)	GC non-use	RoB: Moderate Indirectness: not serious Imprecision: serious
Abtahi, 2022	Fracture	UK Primary care databases: Clinical Practice Research Datalink	GC users: n=7039, mean age: 68.4 (SD 8.6), GC non-users: n=8084, mean age: 69.1 (SD 8.7)	GC	Current use of GC vs. Past use of GC All cause of fracture PSL ≤7.5mg/day: adjusted HR 1.14 (95%CI 0.98-1.33) PSL 7.6-14.9 mg/day: adjusted HR 1.38 (95%CI 1.11-1.73) Vertebral fracture PSL ≤7.5mg/day: adjusted HR 1.59 (95%CI 1.11-2.29) PSL 7.6-14.9 mg/day: adjusted HR 2.15 (95%CI 1.33-3.48) Non-use of GC vs. Past use of GC All cause of fracture: adjusted HR 0.94 (0.83, 1.07) Vertebral fracture: adjusted HR 1.02 (0.73, 1.41) % of csDMARD use: GC users 29.9%, non-users 35.2%	Stop of GC	RoB: Moderate Indirectness: serious Imprecision: serious

資料 D RA CQ37 エビデンスプロファイル Question: GC+DMARD compared to PBO+DMARD for older RA


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

Outcome used for the recommendation


ACR50 (12W)

1	randomised trials	very serious ^a	not serious	serious ^b	serious ^c	none	30/156 (19.2%)	13/148 (8.8%)	RR 2.19 (1.19 to 4.03)	105 more per 1,000 (from 17 more to 266 more)	 Very low	CRITICAL
---	-------------------	---------------------------	-------------	----------------------	----------------------	------	----------------	---------------	----------------------------------	---	---	----------


DAS28 remission (12W)

1	randomised trials	very serious ^a	not serious	serious ^b	serious ^d	none	57/156 (36.5%)	20/148 (13.5%)	RR 2.70 (1.71 to 4.27)	230 more per 1,000 (from 96 more to 442 more)	 Very low	CRITICAL
---	-------------------	---------------------------	-------------	----------------------	----------------------	------	----------------	----------------	----------------------------------	---	---	----------

SAE (2Y)

1	randomised trials	very serious ^a	not serious	serious ^b	very serious ^e	none	25/224 (11.2%)	25/225 (11.1%)	RR 1.00 (0.60 to 1.69)	0 fewer per 1,000 (from 44 fewer to 77 more)	 Very low	CRITICAL
---	-------------------	---------------------------	-------------	----------------------	---------------------------	------	----------------	----------------	----------------------------------	--	---	----------

Adverse event of special interest (2Y) Adverse event of special interest (AESI) comprises serious adverse events (SAE) and 'other AESI'. during 2 years

1	randomised trials	very serious ^a	not serious	serious ^b	serious ^c	none	134/224 (59.8%)	111/225 (49.3%)	RR 1.21 (1.02 to 1.44)	104 more per 1,000 (from 10 more to 217 more)	 Very low	CRITICAL
---	-------------------	---------------------------	-------------	----------------------	----------------------	------	-----------------	-----------------	----------------------------------	---	---	----------

ΔmTSS (2Y)

1	randomised trials	very serious ^a	not serious	serious ^b	not serious	none	221	223	-	MD 1.6 lower (2.45 lower to 0.75 lower)	 Very low	CRITICAL
---	-------------------	---------------------------	-------------	----------------------	-------------	------	-----	-----	---	---	---	----------

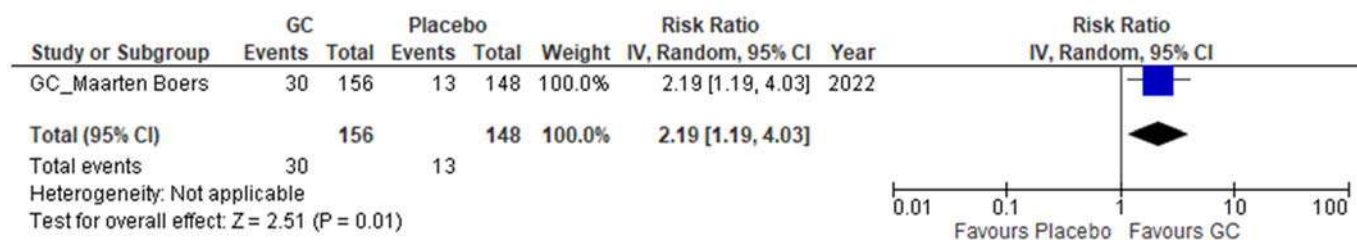
CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio

Explanations

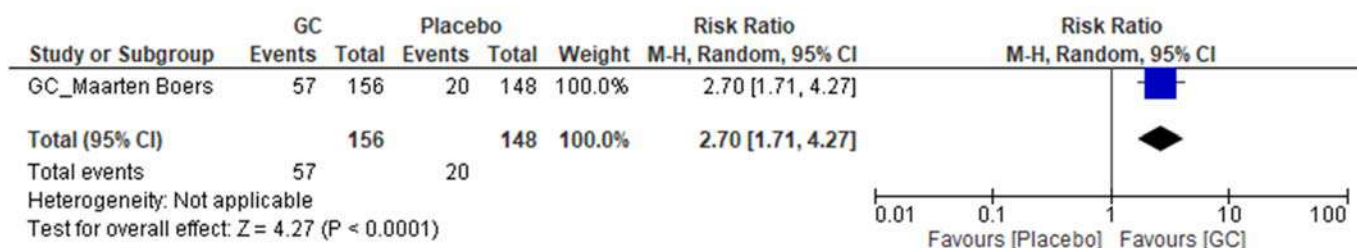
- The pragmatic design. DMARDs used in combination with GC or Placebo are at the discretion of the attending physician, and there is a risk that factors other than the efficacy of the concomitant use of GC may be included.
- Older RA patients on continuing DMARDs
- The 95% confidence interval of the risk ratio includes the decision threshold of 1.25.
- The total sample size and the total number of the events are small.
- The 95% confidence interval of the risk ratio includes both the decision thresholds of 0.75 and 1.25.

Outcomes used for the recommendation

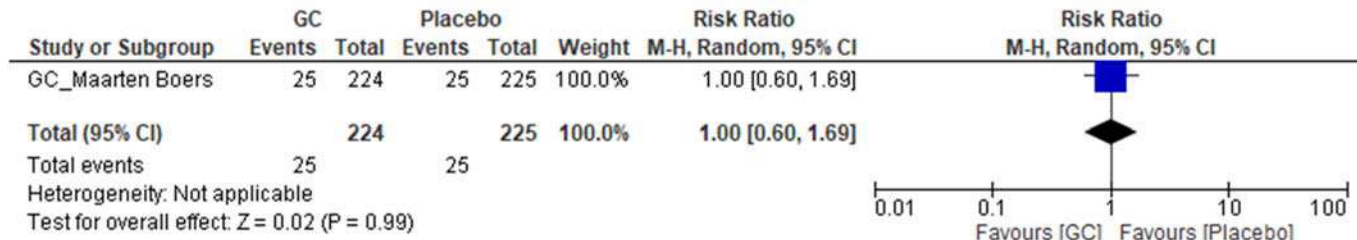
ACR50 (12W)



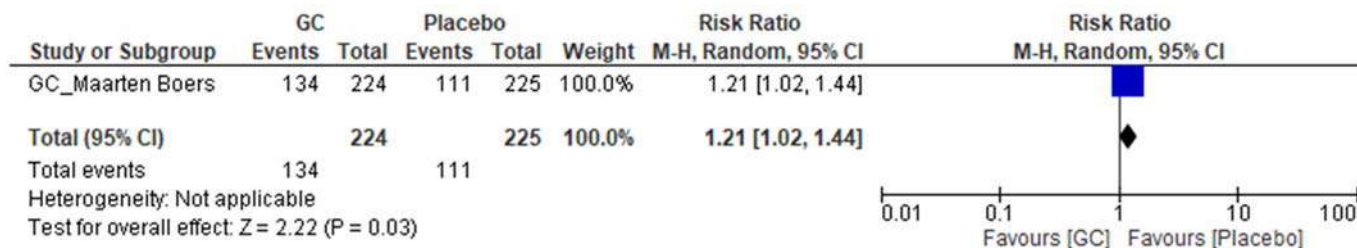
DAS28 remission (12W)



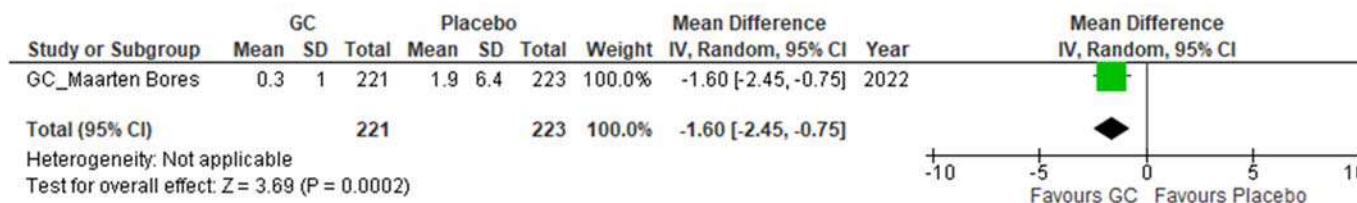
SAE (2Y)



Adverse event of special interest (2Y) Adverse event of special interest (AESI) comprises serious adverse events (SAE) and 'other AESI'. during 2 years



ΔmTSS (2Y)



資料 F RA CQ37 Evidence to Decision テーブル

CQ (No.PICO)

RA CQ37：高齢 RA 患者に副腎皮質ステロイドは有用か？

患者：高齢 RA 患者

介入：副腎皮質ステロイド(GC)+DMARDs

対照：DMARDs

主要アウトカム (重大)：ACR50、DAS28(ESR)寛解、mTSS 変化量、重篤な有害事象

副次アウトカム (重要)：Adverse event of special interest

- ✓ Any AE (except worsening of disease) leading to discontinuation.
- ✓ Myocardial infarction, cerebrovascular or peripheral arterial vascular event.
- ✓ Newly occurring: hypertension, diabetes, infection, cataract, glaucoma requiring treatment.
- ✓ Symptomatic bone fracture.

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、短期間の低用量 GC の併用が考慮される。非高齢者における GC の短期併用については 2020JCR ガイドライン[1]で推奨されたが、高齢者は非高齢者より有害事象のリスクが高く、GC 併用についてのエビデンスが存在しなかった。MTX を主とする DMARDs を高齢 RA 患者に開始する時に、GC の併用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、短期間の低用量 GC の併用が考慮される。非高齢者における GC の短期併用については 2020JCR ガイドライン[1]で条件付きで推奨されたが、高齢者を対象とした場合の GC 併用についてのエビデンスが存在しなかった。MTX を主とする DMARDs を高齢 RA 患者に開始する時に、GC の併用が有用かを検討することは、治療方針決定に重要である。	高齢者は非高齢者より有害事象のリスクが高いこと、欧米の保険データベースの研究から、高齢者に対する長期の GC 継続が重篤感染症や心血管イベントと関連することは示されてきた。しかし、当時は高齢者に対して GC は DMARDs 非併用で投与されていることが多く、現在の DMARDs を標準治療とした場合の安全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	<p>GC (PSL 換算 5mg)+DMARDs は、プラセボ+DMARDs との比較で、重大なアウトカムとして</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ACR50 達成割合 (12 週時)の絶対効果は 1000 人あたり 105(17~266) 人増加、相対効果は RR 2.19 (1.19~4.03)。 2. mTSS 変化 (2 年時)の絶対効果は -1.60 (-2.45~ -0.75) 3. DAS28-ESR 寛解達成割合 (12 週時)の絶対効果は 1000 人あたり 230 人(96~442) 人増加、相対効果として RR 2.70 (1.71~4.27)。 <p>であった。</p> <p>総合として、望ましい効果は「中」と判断した。</p>	<p>新規発症例が対象ではなく、平均罹病期間 10.8, 10.4 年の高齢 RA で DAS28(ESR)3.2 以上となった患者が対象のため、初期治療における GC の有用性を示すデータではない。また、GC あるいは Placebo に併用する抗リウマチ薬が主治医の裁量に任されている。DMARDs は GC75% プラセボ 83%、MTX は GC57% プラセボ 68%、bDMARDs GC16% プラセボ 13%で併用されている。GC の投与期間は 2 年。MTX を主とする抗リウマチ薬開始時の GC の短期併用の有用性を示すデータではない。</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
<input type="radio"/> 大きい <input checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>GC (PSL 換算 5mg)+DMARDs 対プラセボ+DMARDs との比較で、重大なアウトカムとして、</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 重篤な有害事象 (2 年)は絶対効果として 1000 人あたり 0(-44~77) 人増加、相対効果は RR 1.00 (0.60~1.69)増加。 <p>参考とするアウトカムとして</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Adverse event of special interest(2 年)は 絶対効果として 1000 人あたり 104 (10~217) 人増加、相対効果として RR 1.21 (1.02~1.44)増加。 <p>今回の SR では、高齢者に対する GC の長期使用のリスクを評価した観察研究を、重篤感染症について 1 件、重篤有害事象について 1 件、骨折について 1 件採用した。また、2020JCR ガイドライン[1]で採用した、GC の長期使用による重篤感染症に関して 3 件、心血管イベントに関して 2 件を参考文献として採用した。</p> <p>これらの観察研究では、GC が重篤な感染症、重篤な有害事象、骨折、心血管イベントのリスク因子となることが示された。米国の保険データ</p>	<p>GC の重篤有害事象のリスクは、本邦の高齢発症 RA を対象とした T2T のコホート研究において、疾患活動性で調整すると統計学的有意差がなくなったが、点推定値 1.53 (0.82~2.78) と望ましくない傾向は認められた。</p>

	<p>ベースで検討された高齢者に対する重篤な感染症のリスクは、PSL5mg 以下でも、2つのコホートで adjusted OR 1.34 (95%信頼区間 1.29～1.40)、adjusted OR 1.34 (1.17～1.54)、75歳以上でも adjusted OR 1.31 (1.25～1.37)となり、低用量のGCの長期継続が重篤な感染症のリスクとなることが示された。また、PSL6mg以上を継続すると、用量依存性にリスクが増加することが示された。本邦の高齢発症RAを対象としたT2Tのコホート研究においてもGC使用は adjusted OR 2.35 (1.31～4.05)で重篤な有害事象のリスク因子となった。また、英国の保険データベースで検討された高齢者に対する低用量GC (PSL7.5mg/日以下)の長期継続の骨折リスクは、過去に使用歴がありGCを中止している患者と比較して、椎体骨折のリスクが adjusted HR 1.59 (1.11～2.29)に増加し、低用量のGCの長期継続が骨折のリスクとなることが示された。2020JCRガイドライン[1]で評価したGCの心血管イベントリスクについては、カナダの65歳以上の高齢者を対象とした保険データベースで、GCの使用期間が長くなるほど心血管イベントのリスクが増加することが示された。また前向きコホート研究において、GC使用は高齢者で心血管イベントのリスクを上げることが示された。</p> <p>総合として好ましくない効果は「中」と判断した。</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"> ● 非常に低 ○ 低 ○ 中 ○ 高 ○ 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」程度に増加したが、1つの臨床試験での結果であり、ROBはvery serious、非直接性、不精確さはseriousであった。さらに、害は中程度に増加し、異なる方向となるため、重大なアウトカムの中でエビデンスレベルの最も低い「非常に低」とした。</p>	

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

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

<ul style="list-style-type: none"> ○ 重要な不確実性またはばらつきあり ○ 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり ● 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし ○ 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>GC 併用の 12 週における望ましい効果は中である。一方で望ましくない効果については長期間の低用量 GC の継続が有害事象を増加させることは明らかであった。したがって、短期間の GC 併用であれば益と害のバランスは GC 併用がおそらく優れていると考えられるが、長期間の併用では害が大きいと考えられた。</p>	<p>重大なアウトカムの NNT は ACR50 が 9.5、DAS28-ESR 寛解が 4.3、NNH は参考とするアウトカムの Adverse event of special interest が 9.6 であった。</p> <p>参考となる観察研究においては GC のリスクの点推定値は、重篤な感染症 adjusted OR 1.3、重篤な有害事象 adjusted OR 2.35、椎体骨折 adjusted HR 1.59 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"> ○ 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>一日常用量ブレドニゾロン 5mg として薬価は 9.80 円である (2023 年 7 月現在)。</p>

基準 8. 必要資源量 資源利用はどの程度大きい？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> ○ 大きな増加 ○ 中等度の増加 	<p>経口薬のため、追加で必要な医療資源はない。</p>	

<ul style="list-style-type: none"> ● 無視できるほどの増加や減少 ○ 中等度の減少 ○ 大きな減少 ○ さまざま ○ 分からない 		
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"> ○ いいえ ○ おそらく、いいえ ○ おそらく、はい ● はい ○ さまざま ○ 分からない 	なし	患者の自己負担額は低額であり、好ましい効果と好ましくない効果のバランスからは、GC 短期間併用であれば、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。
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"> ○ いいえ ○ おそらく、いいえ ○ おそらく、はい ○ はい ● さまざま ○ 分からない 	なし	GC は患者が利用可能な医薬品であるが、好ましい効果と好ましくない効果のバランスからは短期間の併用が望ましい。一方で、短期間の併用が実行困難で長期間の併用を継続している患者が一定数いる。そこで、GC 併用の実行可能性はあるが、短期間併用についてはさまざまであると考え。

参考文献

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

資料A RA CQ38 文献検索式(PubMed)

合併症1 呼吸器合併症、特に間質性肺炎を有するRA患者にDMARDsの投与は安全か。

検索日：2019年1月25日(金)

No.	検索式	検索件数
#01	"Arthritis, Rheumatoid/drug therapy"[Mesh]	29,654
#02	"Lung Diseases, Interstitial"[Mesh]	55,885
#03	"Antirheumatic Agents/therapeutic use"[Mesh] OR "Gold/therapeutic use"[Mesh] OR "Leflunomide/therapeutic use"[Mesh] OR "Tacrolimus/therapeutic use"[Mesh] OR "Biological Products/therapeutic use"[Mesh] OR "Janus Kinase Inhibitors/therapeutic use"[Mesh]	270,845
#04	("Antirheumatic Agents"[PA] OR "bucillamine" [Supplementary Concept] OR "iguratimod" [Supplementary Concept] OR "Tumor Necrosis Factor-alpha/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR "golimumab" [Supplementary Concept] OR "tocilizumab" [Supplementary Concept] OR "Janus Kinase Inhibitors"[PA] OR "baricitinib" [Supplementary Concept] OR "tofacitinib"[Supplementary Concept]) AND "therapeutic use"[SH]	246,645
#05	"rheumatoid arthritis"[TI] AND (interstitial lung disease*[TIAB] OR interstitial pneumonia*[TIAB]) AND (csDMARD*[TIAB] OR methotrexate[TIAB] OR gold[TIAB] OR bucillamine[TIAB] OR salazosulfapyridine[TIAB] OR leflunomide[TIAB] OR tacrolimus[TIAB] OR iguratimod[TIAB] OR bDMARD*[TIAB] OR biological disease-modifying antirheumatic drug*[TIAB] OR biological DMARD*[TIAB] OR TNF inhibitor*[TIAB] OR TNFi[TIAB] OR Tumor Necrosis Factor inhibitor*[TIAB] OR TNF biologic*[TIAB] OR Infliximab[TIAB] OR Adalimumab[TIAB] OR Etanercept[TIAB] OR golimumab[TIAB] OR Certolizumab[TIAB] OR tocilizumab[TIAB] OR abatacept[TIAB] OR JAK inhibitor*[TIAB] OR Janus Kinase Inhibitor*[TIAB] OR tofacitinib[TIAB] OR baricitinib[TIAB])	126
#06	(#1 AND #2 AND (#3 OR #4)) OR #5	279
#07	#6 AND 2012:2018[DP]	107
#08	#7 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	103
#09	#8 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	3
#10	#8 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	2
#11	#8 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	0
#12	#9 OR #10 OR #11	4
#13	#8 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	3
#14	#8 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	5
#15	(#13 OR #14) NOT #12	5
#16	#8 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]))	27
#17	#16 NOT (#12 OR #15)	26

Sheet1

Sheet2

Sheet3 29422324

資料A RA CQ38 文献検索式(Cochrane)

合併症1 呼吸器合併症、特に間質性肺炎を有するRA患者にDMARDsの投与は安全か。

検索日：2019年1月29日(火)

No.	検索式	検索性数
#01	"rheumatoid arthritis":ti	7,726
#02	"interstitial lung disease":ti,ab,kw OR "interstitial pneumonia":ti,ab,kw	838
#03	csDMARD*:ti,ab,kw OR methotrexate:ti,ab,kw OR gold:ti,ab,kw OR bucillamine:ti,ab,kw OR salazosulfapyridine:ti,ab,kw OR leflunomide:ti,ab,kw OR tacrolimus:ti,ab,kw OR iguratimod:ti,ab,kw OR bDMARD*:ti,ab,kw OR "biological disease-modifying antirheumatic drug":ti,ab,kw OR "biological DMARD":ti,ab,kw OR "TNF inhibitor":ti,ab,kw OR TNFi:ti,ab,kw OR "Tumor Necrosis Factor inhibitor":ti,ab,kw OR "NF biologic":ti,ab,kw OR Infliximab:ti,ab,kw OR Adalimumab:ti,ab,kw OR Etanercept:ti,ab,kw OR golimumab:ti,ab,kw OR Certolizumab:ti,ab,kw OR tocilizumab:ti,ab,kw OR abatacept:ti,ab,kw OR "JAK inhibitor":ti,ab,kw OR "Janus Kinase Inhibitor":ti,ab,kw OR tofacitinib:ti,ab,kw OR baricitinib:ti,ab,kw	24,232
#04	#1 AND #2 AND #3	28
#05	#4 with Cochrane Library publication date from Jan 2012 to Dec 2018	27
#06	#5 CDSR	0
#07	#5 CCRCT	27

Sheet1

Protocols	0
Editorials	0
Clinical Answers	0

資料A RA CQ38 文献検索式(医中誌)

合併症1 呼吸器合併症、特に間質性肺炎を有するRA患者にDMARDsの投与は安全か。

検索日：2019年1月27日(日)

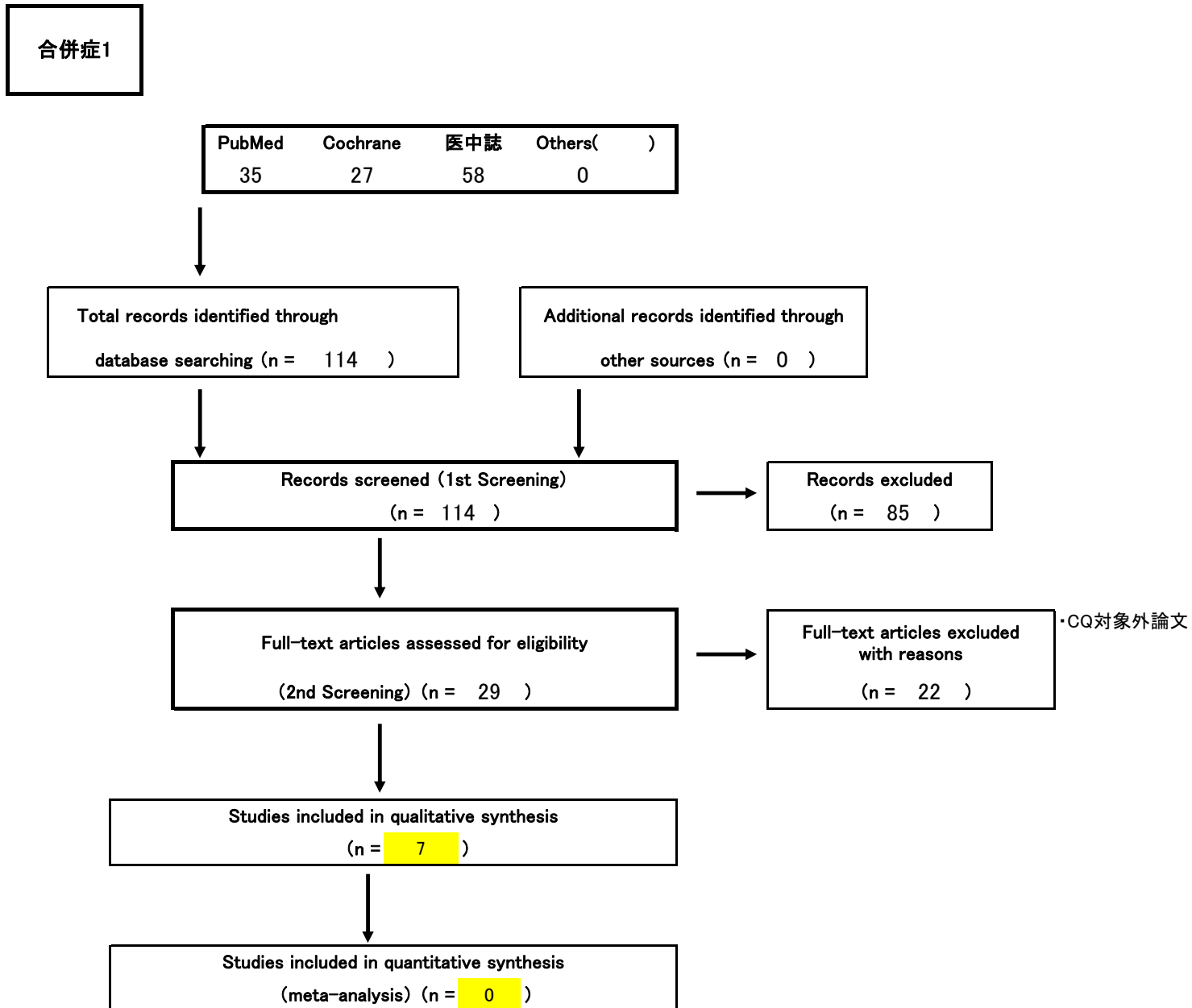
No.	検索式	検索性数
#01	関節リウマチ;薬物療法/TH	27,056
#02	肺疾患-間質性/TH	38,610
#03	抗リウマチ剤;治療的利用/TH or 抗リウマチ金製剤/TH or 生物学的製剤/TH or 腫瘍壊死因子アルファ;拮抗物質・阻害物質/TH or "Janus Kinase Inhibitors"/TH	279,931
#04	関節リウマチ/TH and (間質性肺炎/TA or 間質性肺疾患/TA or 呼吸器合併症/TA) and (methotrexate/TA or メトトレキサート/TA or 金製剤/TA or bucillamine/TA or プシラミン/TA or "salazosu l fapyridine"/TA or サラゾピリン/TA or leflunomide/TA or レフルノミド/TA or tacrolimus/TA or タクロリムス/TA or iguratimod/TA or イグラチモド/TA or 生物学的製剤/TA or 生物製剤/TA or bDMARD/TA or "biological DMARD"/TA or TNF阻害剤/TA or TNF阻害薬/TA or TNF α 阻害/TA or infliximab/TA or インフリキシマブ/TA or etanercept/TA or エタネルセプト/TA or adalimumab/TA or アダリムマブ/TA or golimumab/TA or ゴリムマブ/TA or "certolizumab pegol"/TA or セルトリズマブ/TA or tocilizumab/TA or トシリズマブ/TA or abatacept/TA or アバタセプト/TA or "Janus Kinase Inhibitor"/TA or "JAK Inhibitor"/TA or JAKi/TA or JAK阻害剤/TA or JAK阻害薬/TA or baricitinib/TA or バリシチニブ/TA or Tofacitinib/TA or トファシチニブ/TA)	222
#05	(#1 and #2 and #3) or #4	773
#06	#5 and (DT=2012:2018)	313
#07	#6 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH)	10
#08	#6 and (RD=メタアナリシス,診療ガイドライン)	0
#09	#6 and (メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	5
#10	#7 or #8 or #9	14
#11	#6 and 介入研究/TH	17
#12	#6 and (RD=ランダム化比較試験)	0
#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)	2
#14	(#11 or #12 or #13) not #10	17
#15	#6 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	38
#16	#6 and (RD=準ランダム化比較試験,比較研究)	16
#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)	1
#18	(#15 or #16 or #17) not (#10 or #14)	27

Sheet1

Sheet2

Sheet3

資料B RA CQ38 文献検索フローチャート



資料C RA CQ38 バイアスのリスク

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	合併症†
対象	呼吸器合併症、特に間質性肺炎を有するRA患者
介入	DMARDs
対照	

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

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

アウトカム個別研究		バイアスリスク*										上昇要因**			非直接性*			リスク人数(アウトカム率)					連続値アウトカム								
研究コード	研究デザイン	介入	アウトカム	選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他	まとも	量反応関係	効果減弱	効果の大きさ	まとも	対象	介入	対照	アウトカム	まとも	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	対照平均	対照SE	介入平均	介入SE	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
				背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整																							
Fernández-Díaz 2017	症例集積	RTX	Improvement and no change in Modified Medical Research Council (MMRC)	-2	-1	-1	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	-2		0	-1				25	24	96							
Fernández-Díaz 2017	症例集積	RTX	Impovment and no change in forced vital capacity (FVC)	-2	-1	-1	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	-2		0	-1				22	21	95.5							
Fernández-Díaz 2017	症例集積	RTX	Improvement and no change in DLCO	-2	-1	-1	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	-2		0	-1				20	18	90							
Fernández-Díaz 2017	症例集積	RTX	Radiographical improvement and no change in HRCT scan,	-2	-1	-1	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	-2		0	-1				14	13	92.9							
Hirata 2016	症例集積	TAC	CT score	-2	-1	-1	-1	-2	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0				40			1.42	0.78	1.44	0.77			
Fernández-Díaz 2018	症例集積	ABT	Improvement and no change in Modified Medical Research Council (MMRC)	-2	-1	-1	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	0		0	0				36	32	88.9							
Fernández-Díaz 2018	症例集積	ABT	Impovment and no change in forced vital capacity (FVC)	-2	-1	-1	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	0		0	0				26	23	88.5							
Fernández-Díaz 2018	症例集積	ABT	Improvement and no change in DLCO	-2	-1	-1	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	0		0	0				23	21	91.3							

合併症1 呼吸器合併症、特に間質性肺炎を有するRA患者にDMARDsの投与は安全か。

推奨に用いたエビデンスプロファイル

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)			重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	患者数	効果	エビデンスの確実性 (GRADE)	
リツキシマブModified Medical Research Council (MMRC)の悪化なし										
1 [1]	症例集積研究	非常に深刻 ^{#1}	評価不可	深刻 ^{#2}	深刻 ^{#3}	なし	25	24 (96.0%)でMMRCの悪化なし	⊕○○○ 非常に低	N/A

#1 対照群の設定がなく、背景因子の差、不完全なフォローアップ、不十分な交絡の調整がhigh risk of biasのため、非常に深刻とした

#2 代理アウトカムであり、深刻とした

#3 総イベント数、総サンプル数が小さく、深刻とした

リツキシマブ FVCの悪化なし

2 [1,2]	症例集積研究	非常に深刻 ^{#1}	深刻でない	深刻 ^{#2}	深刻 ^{#3}	なし	59	56 (94.9%)でFVCの悪化なし	⊕○○○ 非常に低	N/A
------------	--------	---------------------	-------	------------------	------------------	----	----	---------------------	--------------	-----

#1 対照群の設定がなく、背景因子の差、不完全なフォローアップ、不十分な交絡の調整がhigh risk of biasのため、非常に深刻とした

#2 代理アウトカムであり、深刻とした

#3 総イベント数、総サンプル数が小さく、深刻とした

リツキシマブDLCOの悪化なし

2 [1,2]	症例集積研究	非常に深刻 ^{#1}	深刻でない	深刻 ^{#2}	深刻 ^{#3}	なし	57	54 (94.7%)でDLCOの悪化なし	⊕○○○ 非常に低	N/A
------------	--------	---------------------	-------	------------------	------------------	----	----	----------------------	--------------	-----

#1 対照群の設定がなく、背景因子の差、不完全なフォローアップ、不十分な交絡の調整がhigh risk of biasのため、非常に深刻とした

#2 代理アウトカムであり、深刻とした

#3 総イベント数、総サンプル数が小さく、深刻とした

リツキシマブ CT所見の悪化なし

1 [1]	症例集積研究	非常に深刻 ^{#1}	評価不可	深刻 ^{#2}	深刻 ^{#3}	なし	14	13 (92.9%)でCT所見の悪化なし	⊕○○○ 非常に低	N/A
----------	--------	---------------------	------	------------------	------------------	----	----	----------------------	--------------	-----

#1 対照群の設定がなく、背景因子の差、不完全なフォローアップ、不十分な交絡の調整がhigh risk of biasのため、非常に深刻とした

#2 代理アウトカムであり、深刻とした

#3 総イベント数、総サンプル数が小さく、深刻とした

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)			重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	患者数	効果	エビデンスの確実性 (GRADE)	

アバセプト Modified Medical Research Council (MMRC)の悪化なし

1 [1]	症例集積研究	非常に深刻 ^{#1}	評価不可	深刻 ^{#2}	深刻 ^{#3}	なし	36	32 (88.9%)でMMRCの悪化なし	⊕○○○ 非常に低	N/A
----------	--------	---------------------	------	------------------	------------------	----	----	----------------------	--------------	-----

#1 対照群の設定がなく、背景因子の差、不完全なフォローアップ、不十分な交絡の調整がhigh risk of biasのため、非常に深刻とした

#2 代理アウトカムであり、深刻とした

#3 総イベント数、総サンプル数が小さく、深刻とした

アバセプト FVCの悪化なし

1 [1]	症例集積研究	非常に深刻 ^{#1}	評価不可	深刻 ^{#2}	深刻 ^{#3}	なし	26	23 (88.5%)でFVCの悪化なし	⊕○○○ 非常に低	N/A
----------	--------	---------------------	------	------------------	------------------	----	----	---------------------	--------------	-----

#1 対照群の設定がなく、背景因子の差、不完全なフォローアップ、不十分な交絡の調整がhigh risk of biasのため、非常に深刻とした

#2 代理アウトカムであり、深刻とした

#3 総イベント数、総サンプル数が小さく、深刻とした

アバセプトDLCOの悪化なし

1 [1]	症例集積研究	非常に深刻 ^{#1}	評価不可	深刻 ^{#2}	深刻 ^{#3}	なし	23	21 (91.3%)でDLCOの悪化なし	⊕○○○ 非常に低	N/A
----------	--------	---------------------	------	------------------	------------------	----	----	----------------------	--------------	-----

#1 対照群の設定がなく、背景因子の差、不完全なフォローアップ、不十分な交絡の調整がhigh risk of biasのため、非常に深刻とした

#2 代理アウトカムであり、深刻とした

#3 総イベント数、総サンプル数が小さく、深刻とした

アバセプトCT所見の悪化なし

2 [1,4]	症例集積研究	非常に深刻 ^{#1}	深刻でない	深刻 ^{#2}	深刻 ^{#3}	なし	38	35 (92.1%)でCT所見の悪化なし	⊕○○○ 非常に低	N/A
------------	--------	---------------------	-------	------------------	------------------	----	----	----------------------	--------------	-----

#1 対照群の設定がなく、背景因子の差、不完全なフォローアップ、不十分な交絡の調整がhigh risk of biasのため、非常に深刻とした

#2 代理アウトカムであり、深刻とした

#3 総イベント数、総サンプル数が小さく、深刻とした

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)			重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	患者数	効果	エビデンスの確実性 (GRADE)	

トシズマブCT所見の悪化なし

1 [5]	症例集積研究	非常に深刻 ^{#1}	評価不可	深刻 ^{#2}	深刻 ^{#3}	なし	78	72 (92.3%)でCT所見の悪化なし	⊕○○○ 非常に低	N/A
----------	--------	---------------------	------	------------------	------------------	----	----	----------------------	--------------	-----

#1 対照群の設定がなく、背景因子の差、不完全なフォローアップ、不十分な交絡の調整がhigh risk of biasのため、非常に深刻とした

#2 代理アウトカムであり、深刻とした

#3 総イベント数、総サンプル数が小さく、深刻とした

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)			重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	患者数	効果	エビデンスの確実性 (GRADE)	

TNF阻害薬CT所見の悪化なし

1 [6]	症例集積研究	非常に深刻 ^{#1}	評価不可	深刻 ^{#2}	深刻 ^{#3}	なし	46	32 (69.6%)でCT所見の悪化なし	⊕○○○ 非常に低	N/A
----------	--------	---------------------	------	------------------	------------------	----	----	----------------------	--------------	-----

#1 対照群の設定がなく、背景因子の差、不完全なフォローアップ、不十分な交絡の調整がhigh risk of biasのため、非常に深刻とした

#2 代理アウトカムであり、深刻とした

#3 総イベント数、総サンプル数が小さく、深刻とした

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)			重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	患者数	効果	エビデンスの確実性 (GRADE)	

タクロリムス CTスコア

1 [7]	症例集積研究	非常に深刻 ^{#1}	評価不可	深刻 ^{#2}	深刻 ^{#3}	なし	40	CTスコアは1.44±0.77から1.42±0.78と有意に低下	⊕○○○ 非常に低	N/A
----------	--------	---------------------	------	------------------	------------------	----	----	----------------------------------	--------------	-----

#1 対照群の設定がなく、背景因子の差、不完全なフォローアップ、不十分な交絡の調整がhigh risk of biasのため、非常に深刻とした

#2 代理アウトカムであり、深刻とした

#3 総イベント数、総サンプル数が小さく、深刻とした

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

書誌情報

1. Fernandez-Diaz C, Reina D, Rubio-Munoz P, Urruticoechea-Arana A, Carrasco-cubero M, Martin-Lopez M, Miranda-Fillooy JA, Villa-Blanco I, Millan AM, Castellvi I, et al. Rituximab in rheumatoid arthritis with interstitial lung disease: a multicenter study of 32 patients. *Arthritis and rheumatology* 2017; 69(Supplement 10)
2. Md Yusof MY, Kabia A, Darby M, Lettieri G, Beirne P, Vital EM, Dass S, Emery. Effect of rituximab on the progression of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: 10 years' experience at a single centre. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56(8): 1348-1357
3. 川崎 貴裕, 福井 潤, 小中 八郎, 森田 貴義, 藤本 潤, 加藤 保宏, 森 佳幸, 小林 久美子, 藤原 弘士. 間質性肺炎を合併した関節リウマチ患者に対する生物学的製剤投与の有効性・安全性に関する検討. 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 2015; 59回: 551
4. Nakashita T, Ando K, Takahashi K, Motojima. Possible effect of abatacept on the progression of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis patients. *Respir Investig* 2016; 54(5): 376-9.
5. Akiyama M, Kaneko Y, Yamaoka K, Kondo H, Takuchi. Association of disease activity with acute exacerbation of interstitial lung disease during tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective, case-control study. *Rheumatol Int* 2016; 36(6): 881-9.
6. Nakashita T, Ando K, Kaneko N, Takahashi K, Motojima. Potential risk of TNF inhibitors on the progression of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *BMJ Open* 2014; 4(8): e005615
7. 平田 信太郎, 中野 和久, 久保 智史, 好川 真以子, 宮川 一平, 岩田 慈, 中山田 真吾, 齋藤 和義, 田中 良哉. 関節リウマチに伴う間質性肺疾患に対するタクロリムスの有用性の検討 2016 update. *九州リウマチ* 2017; 37(1): S15

資料A RA CQ39 文献検索式(PubMed)

合併症2 循環器合併症、特に心不全、心血管疾患（冠動脈疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患）を有するRA患者にDMARDsの投与は安全か。

検索日：2019年1月25日(金)

No.	検索式	検索件数	
#01	"Arthritis, Rheumatoid/drug therapy"[Mesh]	29,654	
#02	"Cardiovascular Diseases"[Mesh]	2,243,927	
#03	"Antirheumatic Agents/therapeutic use"[Mesh] OR "Gold/therapeutic use"[Mesh] OR "Leflunomide/therapeutic use"[Mesh] OR "Tacrolimus/therapeutic use"[Mesh] OR "Biological Products/therapeutic use"[Mesh] OR "Janus Kinase Inhibitors/therapeutic use"[Mesh]	270,845	
#04	("Antirheumatic Agents"[PA] OR "bucillamine" [Supplementary Concept] OR "iguratimod" [Supplementary Concept] OR "Tumor Necrosis Factor-alpha/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR "golimumab" [Supplementary Concept] OR "tocilizumab" [Supplementary Concept] OR "Janus Kinase Inhibitors"[PA] OR "baricitinib" [Supplementary Concept] OR "tofacitinib"[Supplementary Concept]) AND "therapeutic use"[SH]	246,645	
#05	"rheumatoid arthritis"[TI] AND (cardiovascular disease*[TIAB] OR heart failure*[TIAB] OR coronary artery disease*[TIAB] OR stroke*[TIAB] OR peripheral vascular disease*[TIAB]) AND (csDMARD*[TIAB] OR methotrexate[TIAB] OR gold[TIAB] OR bucillamine[TIAB] OR salazosulfapyridine[TIAB] OR leflunomide[TIAB] OR tacrolimus[TIAB] OR iguratimod[TIAB] OR bDMARD*[TIAB] OR biological disease-modifying antirheumatic drug*[TIAB] OR biological DMARD*[TIAB] OR TNF inhibitor*[TIAB] OR TNFi[TIAB] OR Tumor Necrosis Factor inhibitor*[TIAB] OR TNF biologic*[TIAB] OR Infliximab[TIAB] OR Adalimumab[TIAB] OR Etanercept[TIAB] OR golimumab[TIAB] OR Certolizumab[TIAB] OR tocilizumab[TIAB] OR abatacept[TIAB] OR JAK inhibitor*[TIAB] OR Janus Kinase Inhibitor*[TIAB] OR tofacitinib[TIAB] OR baricitinib[TIAB])	203	
#06	(#1 AND #2 AND #3 OR #4) OR #5	1,207	
#07	#6 AND 2012:2018[DP]	450	
#08	#7 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	420	
#09	#8 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	15	
#10	#8 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	12	
#11	#8 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])	9	
#12	#9 OR #10 OR #11	28	Sheet1
#13	#8 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	30	
#14	#8 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]))	51	
#15	(#13 OR #14) NOT #12	50	Sheet2
#16	#8 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]))	155	
#17	#16 NOT (#12 OR #15)	122	Sheet3

資料A RA CQ39 文献検索式(Cochrane)

合併症² 循環器合併症、特に心不全、心血管疾患（冠動脈疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患）を有するRA患者にDMARDsの投与は安全か。

検索日：2019年1月29日(火)

No.	検索式	検案件数
#01	rheumatoid arthritis:ti	7,726
#02	"cardiovascular disease":ti,ab,kw OR "heart failure":ti,ab,kw OR "cononary artery disease":ti,ab,kw OR stroke*:ti,ab,kw OR "peripheral vascular disease":ti,ab,kw	71,644
#03	csDMARD*:ti,ab,kw OR methotrexate:ti,ab,kw OR gold:ti,ab,kw OR bucillamine:ti,ab,kw OR salazosulfapyridine:ti,ab,kw OR leflunomide:ti,ab,kw OR tacrolimus:ti,ab,kw OR iguratimod:ti,ab,kw OR bDMARD*:ti,ab,kw OR "biological disease-modifying antirheumatic drug":ti,ab,kw OR "biological DMARD":ti,ab,kw OR "TNF inhibitor":ti,ab,kw OR TNFi:ti,ab,kw OR "Tumor Necrosis Factor inhibitor":ti,ab,kw OR "NF biologic":ti,ab,kw OR Infliximab:ti,ab,kw OR Adalimumab:ti,ab,kw OR Etanercept:ti,ab,kw OR golimumab:ti,ab,kw OR Certolizumab:ti,ab,kw OR tocilizumab:ti,ab,kw OR abatacept:ti,ab,kw OR "JAK inhibitor":ti,ab,kw OR "Janus Kinase Inhibitor":ti,ab,kw OR tofacitinib:ti,ab,kw OR baricitinib:ti,ab,kw	24,232
#04	#1 AND #2 AND #3	126
#05	#4 with Cochrane Library publication date from Jan 2012 to Dec 2018	118
#06	#5 CDSR	0
#07	#5 CCRCT	118

Sheet1

Protocols	0
Editorials	0
Clinical Answers	0

資料A RA CQ39 文献検索式(医中誌)

合併症2 循環器合併症、特に心不全、心血管疾患（冠動脈疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患）を有するRA患者にDMARDsの投与は安全か。

検索日：2019年1月27日(日)

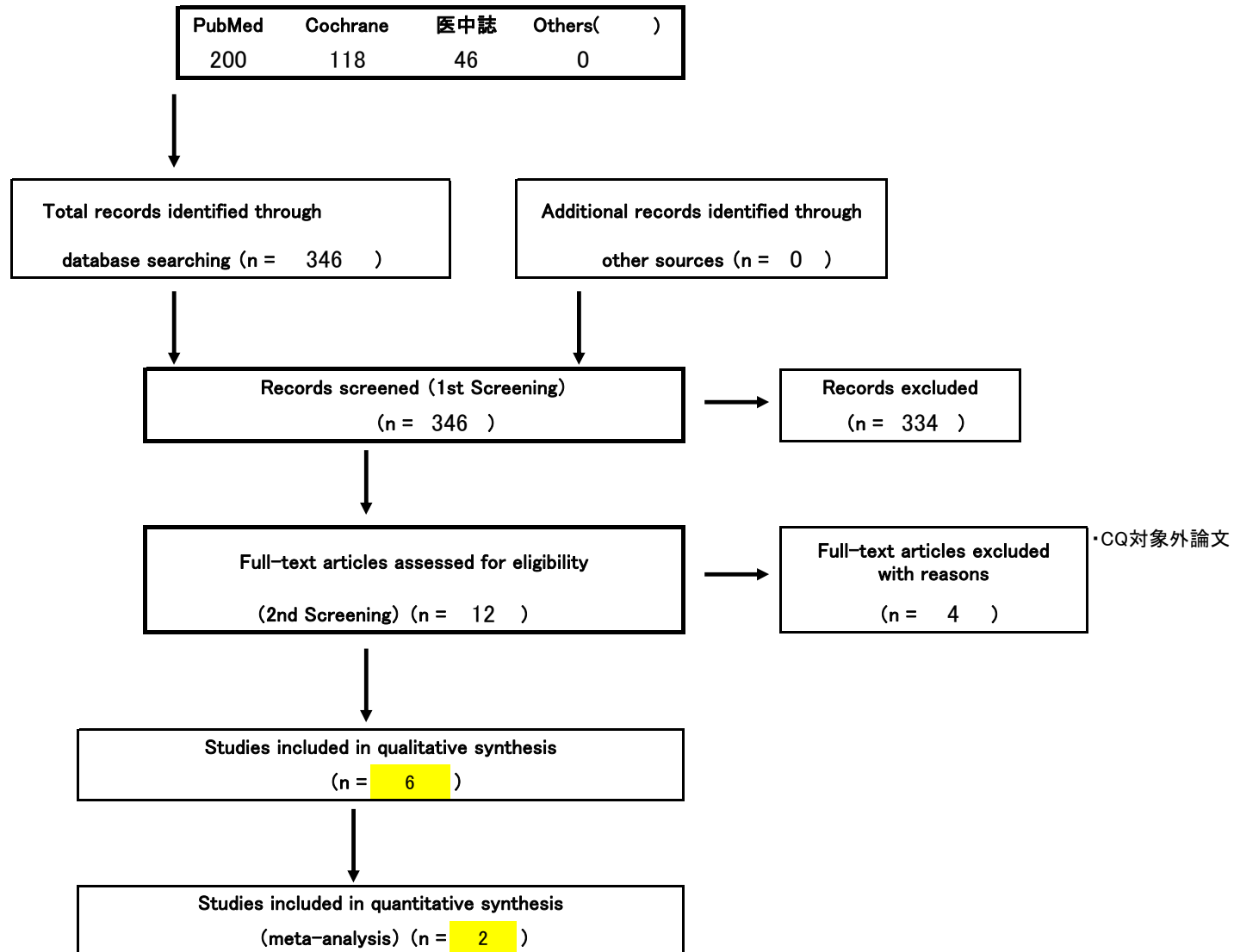
No.	検索式	検索性数
#01	関節リウマチ;薬物療法/TH	27,056
#02	心臓血管疾患/TH	1,227,712
#03	抗リウマチ剤;治療の利用/TH or 抗リウマチ金製剤/TH or 生物学的製剤/TH or 腫瘍壊死因子アルファ;拮抗物質・阻害物質/TH or "Janus Kinase Inhibitors"/TH	279,931
#04	関節リウマチ/TA and (心臓血管疾患/TA or 循環器合併症/TA or 心不全/TA or 心血管疾患/TA or 冠動脈疾患/TA or 脳血管疾患/TA or 末梢血管疾患/TA) and (methotrexate/TA or メトトレキサート/TA or 金製剤/TA or bucillamine/TA or ブシラミン/TA or "salazosu I fapyridine"/TA or サラゾピリン/TA or leflunomide/TA or レフルノミド/TA or tacrolimus/TA or タクロリムス/TA or iguratimod/TA or イグラチモド/TA or 生物学的製剤/TA or 生物製剤/TA or bDMARD/TA or "biological DMARD"/TA or TNF阻害剤/TA or TNF阻害薬/TA or TNF α 阻害/TA or infliximab/TA or インフリキシマブ/TA or etanercept/TA or エタネルセプト/TA or adalimumab/TA or アダリムマブ/TA or golimumab/TA or ゴリムマブ/TA or "certolizumab pegol"/TA or セルトリズマブ/TA or tocilizumab/TA or トシリズマブ/TA or abatacept/TA or アバタセプト/TA or "Janus Kinase Inhibitor"/TA or "JAK Inhibitor"/TA or JAKi/TA or JAK阻害剤/TA or JAK阻害薬/TA or baricitinib/TA or バリシチニブ/TA or Tofacitinib/TA or トファシチニブ/TA)	18
#05	(#1 and #2 and #3) or #4	721
#06	#5 and (DT=2012:2018)	334
#07	#6 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH)	8
#08	#6 and (RD=メタアナリシス,診療ガイドライン)	1
#09	#6 and (メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	2
#10	#7 or #8 or #9	8
#11	#6 and 介入研究/TH	18
#12	#6 and (RD=ランダム化比較試験)	1
#13	#6 and (介入研究/TA or 臨床試験/TA or ランダム化比較試験/TA or 無作為化比較試験/TA or 第I相試験/TA or 第II相試験/TA or 第III相試験/TA or 第IV相試験/TA or 非劣性試験/TA or 同等性試験/TA or ランダム割付け/TA)	6
#14	(#11 or #12 or #13) not #10	18
#15	#6 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	35
#16	#6 and (RD=準ランダム化比較試験,比較研究)	11
#17	#6 and (疫学研究/TA or 疫学的研究/TA or 実現可能性研究/TA or 双生児研究/TA or 多施設共同研究/TA or パイロットプロジェクト/TA or 標本調査/TA or 臨床研究/TA or 観察研究/TA or 縦断研究/TA or 後向き研究/TA or 後ろ向き研究/TA or 症例対照研究/TA or 前向き研究/TA or コホート研究/TA or 追跡研究/TA or 断面研究/TA or 比較研究/TA or クロスオーバー研究/TA)	5
#18	(#15 or #16 or #17) not (#10 or #14)	20

Sheet1

Sheet2

Sheet3

合併症2



合併症2: 循環器合併症, 特に心不全, 心血管疾患(冠動脈疾患, 脳血管疾患, 末梢血管疾患)を有するRA患者にDMARDの投与は安全か?

推奨に用いたエビデンスプロファイル

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)				重要性	
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	患者数		効果			エビデンスの確実性 (GRADE)
							TNFi投与	csDMARDs投与	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
2 [1,2]	コホート研究	深刻 ^{#1}	深刻 ^{#2}	深刻でない	非常に深刻 ^{#3}	なし	49/484 (10.1%)	38/405 (9.4%)	HR 0.97 (0.61 to 1.56)	-3 per 1,000 (-37 to 53)	⊕○○○ 非常に低	N/A

心不全 TNFi vs csDMARDs

#1 背景因子の差、ケアの差、不十分な交絡の調整がunclear risk of bias、不適切なアウトカム測定がunclearまたはhigh risk of biasのため、深刻とした

#2 異質性が高いため、深刻とした

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

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)				重要性	
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	患者数		効果			エビデンスの確実性 (GRADE)
							TCZ投与	ETN投与	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
1 [3]	ランダム化比較試験	深刻 ^{#1}	評価不可	深刻でない	深刻 ^{#2}	なし	83/1538 (5.4%)	78/1542 (5.1%)	HR 1.05 (0.77 to 1.43)	2.5 per 1,000 (-11.6 to 21.8)	⊕⊕○○ 低	N/A

複合心血管イベント TCZ vs ETN

#1 背景因子の差、ケアの差、不適切なアウトカム測定、不完全なフォローアップ、不十分な交絡の調整がunclear risk of biasのため、深刻とした

#2 HRの95%信頼区間(CI)の上限と下限が、『効果なし』と『相当な害』と見なされるHR>1.25を含むため、深刻とした

#3 複合血管イベントは、心血管死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳血管障害と定義されていた

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)				重要性	
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	患者数		効果			エビデンスの確実性 (GRADE)
							ABT投与	TNFi投与	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
1 [4,5]	コホート研究	深刻 ^{#1}	評価不可	深刻でない	深刻 ^{#2}	なし	183/3124 (5.9%)	156/3124 (5.0%)	HR 0.79 (0.64 to 0.98)	-10.5 per 1,000 (-18.0 to -1.0)	⊕○○○ 非常に低	N/A

複合心血管イベント ABT vs TNFi

#1 背景因子の差、ケアの差、不十分な交絡の調整がunclear risk of bias、不適切なアウトカム測定がunclearまたはhigh risk of biasのため、深刻とした

#2 HRの95%信頼区間(CI)の上限と下限が、『効果なし』と『相当な利益』と見なされる基準HR<0.75を含むため、深刻とした

#3 複合血管イベントは、心筋梗塞、脳血管障害、冠動脈血行再建と定義されていた

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

書誌情報

1. Solomon DH, Rassen JA, Kuriya B, et al. Heart failure risk among patients with rheumatoid arthritis starting a TNF antagonist. *Ann Rheum Dis.* 2013 Nov;72(11):1813–1818.
2. Listing J, Strangfeld A, Kekow J, et al. Does tumor necrosis factor alpha inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum.* 2008 Mar;58(3):667–677.
3. Giles JT, Sattar N, Gabriel SE, Ridker PM, Gay S, Warne C, Musselman D, Brockwell L, Shittu E, Klearman M, et al. Comparative cardiovascular safety of tocilizumab vs etanercept in rheumatoid arthritis: results of a randomized, parallel-group, multicenter, noninferiority, phase 4 clinical trial. *Arthritis and rheumatology* 2016; 68: 43574359
4. Jin Y, Kang EH, Brill G, Desai RJ, Kim . Cardiovascular (CV) Risk after Initiation of Abatacept versus TNF Inhibitors in Rheumatoid Arthritis Patients with and without Baseline CV Disease. *J Rheumatol* 2018; 45(9): 1240-1248
5. Kang EH, Jin Y, Brill G, Lewey J, Paterno E, Desai RJ, Kim. Comparative Cardiovascular Risk of Abatacept and Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Patients With Rheumatoid Arthritis With and Without Diabetes Mellitus: A Multidatabase Cohort Study. *J Am Heart Assoc* 2018; 7(3)

資料A RA CQ40 文献検索式(PubMed)

合併症3 中等度以上の腎機能障害を有するRA患者にDMARDsの投与は安全か。

検索日：2019年1月25日(金)

No.	検索式	検索件数
#01	"Arthritis, Rheumatoid/drug therapy"[Mesh]	29,654
#02	"Kidney Failure, Chronic"[Mesh] OR "Renal Insufficiency"[Mesh]	158,998
#03	"Antirheumatic Agents/therapeutic use"[Mesh] OR "Gold/therapeutic use"[Mesh] OR "Leflunomide/therapeutic use"[Mesh] OR "Tacrolimus/therapeutic use"[Mesh] OR "Biological Products/therapeutic use"[Mesh] OR "Janus Kinase Inhibitors/therapeutic use"[Mesh]	270,845
#04	("Antirheumatic Agents"[PA] OR "bucillamine" [Supplementary Concept] OR "iguratimod" [Supplementary Concept] OR "Tumor Necrosis Factor-alpha/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR "golimumab" [Supplementary Concept] OR "tocilizumab" [Supplementary Concept] OR "Janus Kinase Inhibitors"[PA] OR "baricitinib" [Supplementary Concept] OR "tofacitinib"[Supplementary Concept]) AND "therapeutic use"[SH]	246,645
#05	"rheumatoid arthritis"[TI] AND ("chronic renal failure"[TIAB] OR "chronic kidney disease"[TIAB] OR "renal dysfunction"[TIAB] OR C-reactive protein*[TIAB]) AND (csDMARD*[TIAB] OR methotrexate[TIAB] OR gold[TIAB] OR bucillamine[TIAB] OR salazosulfapyridine[TIAB] OR leflunomide[TIAB] OR tacrolimus[TIAB] OR iguratimod[TIAB] OR bDMARD*[TIAB] OR biological disease-modifying antirheumatic drug*[TIAB] OR biological DMARD*[TIAB] OR TNF inhibitor*[TIAB] OR TNFi[TIAB] OR Tumor Necrosis Factor inhibitor*[TIAB] OR TNF biologic*[TIAB] OR Infliximab[TIAB] OR Adalimumab[TIAB] OR Etanercept[TIAB] OR golimumab[TIAB] OR Certolizumab[TIAB] OR tocilizumab[TIAB] OR abatacept[TIAB] OR JAK inhibitor*[TIAB] OR Janus Kinase Inhibitor*[TIAB] OR tofacitinib[TIAB] OR baricitinib[TIAB])	794
#06	(#1 AND #2 AND (#3 OR #4)) OR #5	879
#07	#6 AND 2012:2018[DP]	469
#08	#7 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	436
#09	#8 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	9
#10	#8 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	4
#11	#8 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	1
#12	#9 OR #10 OR #11	10
#13	#8 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	144
#14	#8 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]))	151
#15	(#13 OR #14) NOT #12	164
#16	#8 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]))	236
#17	#16 NOT (#12 OR #15)	125

15789884

Sheet1

Sheet2

Sheet3

資料A RA CQ40 文献検索式(Cochrane)

合併症3 中等度以上の腎機能障害を有するRA患者にDMARDsの投与は安全か。

検索日：2019年1月29日(火)

No.	検索式	検索性数
#01	"rheumatoid arthritis":ti	7,726
#02	"chronic renal failure":ti,ab,kw OR "chronic kidney disease":ti,ab,kw OR "renal dysfunction":ti,ab,kw OR "C-reactive protein":ti,ab,kw	20,354
#03	csDMARD*:ti,ab,kw OR methotrexate:ti,ab,kw OR gold:ti,ab,kw OR bucillamine:ti,ab,kw OR salazosulfapyridine:ti,ab,kw OR leflunomide:ti,ab,kw OR tacrolimus:ti,ab,kw OR iguratimod:ti,ab,kw OR bDMARD*:ti,ab,kw OR "biological disease-modifying antirheumatic drug":ti,ab,kw OR "biological DMARD":ti,ab,kw OR "TNF inhibitor":ti,ab,kw OR TNFi:ti,ab,kw OR "Tumor Necrosis Factor inhibitor":ti,ab,kw OR "NF biologic":ti,ab,kw OR Infliximab:ti,ab,kw OR Adalimumab:ti,ab,kw OR Etanercept:ti,ab,kw OR golimumab:ti,ab,kw OR Certolizumab:ti,ab,kw OR tocilizumab:ti,ab,kw OR abatacept:ti,ab,kw OR "JAK inhibitor":ti,ab,kw OR "Janus Kinase Inhibitor":ti,ab,kw OR tofacitinib:ti,ab,kw OR baricitinib:ti,ab,kw	24,232
#04	#1 AND #2 AND #3	557
#05	#4 with Cochrane Library publication date from Jan 2012 to Dec 2018	430
#06	#5 CDSR	1
#07	#5 NOT PubMed	244
#08	#7 CCRCT	243
	Protocols	0
	Editorials	0
	Clinical Answers	0

Sheet1

Sheet2

資料A RA CQ40 文献検索式(医中誌)

合併症3 中等度以上の腎機能障害を有するRA患者にDMARDsの投与は安全か。

検索日：2019年1月27日(日)

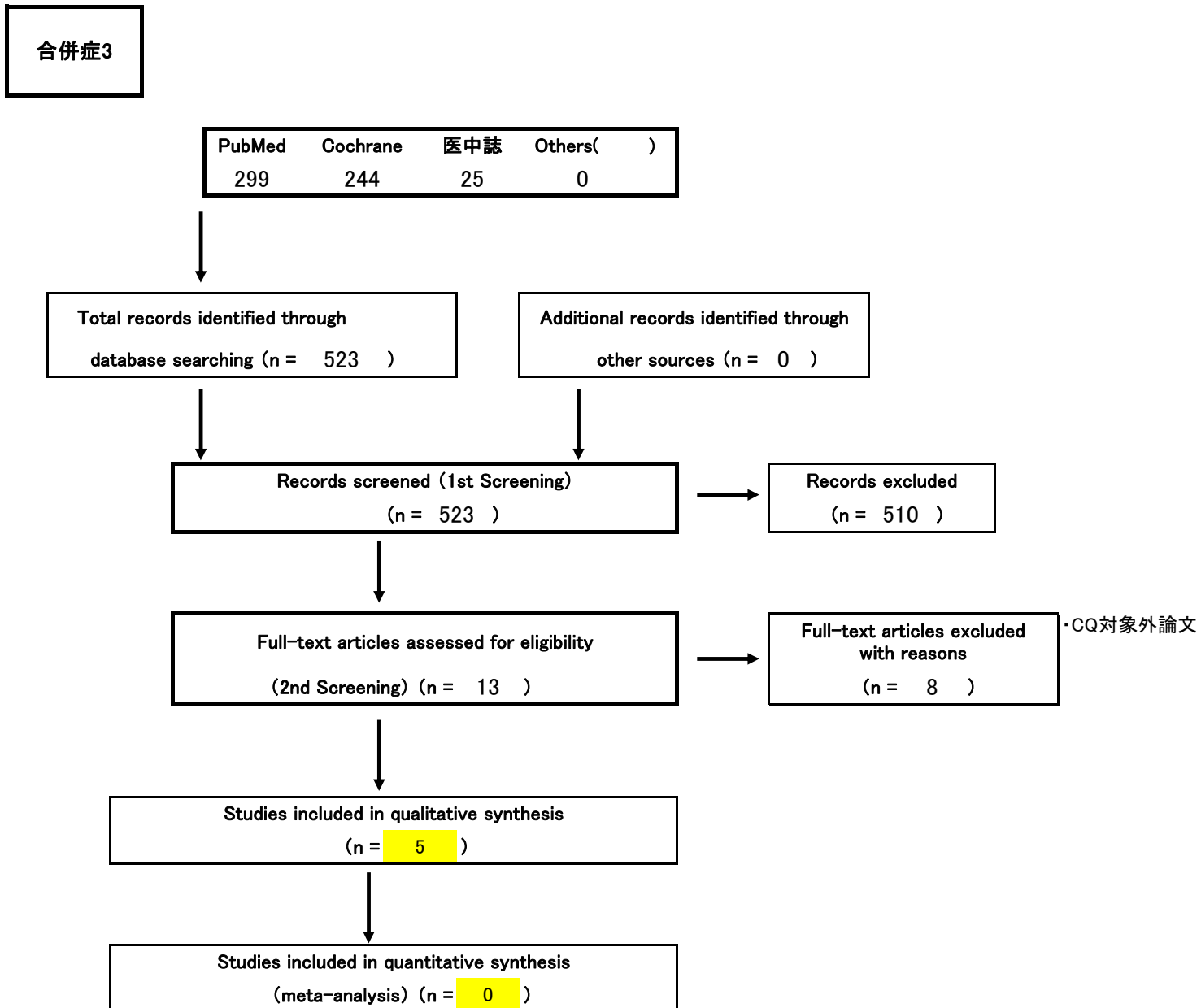
No.	検索式	検案件数
#01	関節リウマチ;薬物療法/TH	27,056
#02	腎不全-慢性/TH or 腎機能障害/TH	164,188
#03	抗リウマチ剤;治療的利用/TH or 抗リウマチ金製剤/TH or 生物学的製剤/TH or 腫瘍壊死因子アルファ;拮抗物質・阻害物質/TH or "Janus Kinase Inhibitors"/TH	279,931
#04	関節リウマチ/TA and 腎機能障害/TA and (methotrexate/TA or メトトレキサート/TA or 金製剤/TA or bucillamine/TA or ブシラミン/TA or "salazosilapyridine"/TA or サラゾピリン/TA or leflunomide/TA or レフルノミド/TA or tacrolimus/TA or タクロリムス/TA or iguratimod/TA or イグラチモド/TA or 生物学的製剤/TA or 生物製剤/TA or bDMARD/TA or "biological DMARD"/TA or TNF阻害剤/TA or TNF阻害薬/TA or TNFα阻害/TA or infliximab/TA or インフリキシマブ/TA or etanercept/TA or エタネルセプト/TA or adalimumab/TA or アダリムマブ/TA or golimumab/TA or ゴリムマブ/TA or "certolizumab pegol"/TA or セルトリズマブ/TA or tocilizumab/TA or トシリズマブ/TA or abatacept/TA or アバタセプト/TA or "Janus Kinase Inhibitor"/TA or "JAK Inhibitor"/TA or JAKi/TA or JAK阻害剤/TA or JAK阻害薬/TA or baricitinib/TA or バリシチニブ/TA or Tofacitinib/TA or トファシチニブ/TA)	32
#05	(#1 and #2 and #3) or #4	263
#06	#5 and (DT=2012:2018)	157
#07	#6 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH)	3
#08	#6 and (RD=メタアナリシス,診療ガイドライン)	0
#09	#6 and (メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	3
#10	#7 or #8 or #9	6
#11	#6 and 介入研究/TH	9
#12	#6 and (RD=ランダム化比較試験)	0
#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)	1
#14	(#11 or #12 or #13) not #10	9
#15	#6 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	19
#16	#6 and (RD=準ランダム化比較試験,比較研究)	5
#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)	0
#18	(#15 or #16 or #17) not (#10 or #14)	10

Sheet1

Sheet2

Sheet3

資料B RA CQ40 文献検索フローチャート



合併症3: 中等度以上の腎機能障害を有するRA患者にDMARDの投与は安全か?

推奨に用いたエビデンスプロファイル

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)				重要性	
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	患者数		効果			エビデンスの確実性 (GRADE)
							eGFR<60	eGFR≥60	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
eGFR変化(アダリムマブ eGFR別)												
1 [1]	コホート研究	深刻 ^{#1}	評価不可	深刻でない	深刻 ^{#2}	なし	39	26	ADAの投与によりeGFR<60群ではeGFRは41.6±13.3から43.4±17.9 ml/minute/1.73 m ² と変化なし。eGFR>60群でもeGFRは83.6±17.5から83.0±16.8 ml/minute/1.73 m ² と変化なし。		⊕○○○ 非常に低	N/A

#1 ケアの差、不完全なフォローアップがunclear risk of bias、背景因子の差、不十分な交絡の調整がhigh risk of biasのため、深刻とした
 #2 総サンプル数が少ないため、深刻とした

中止に至った副作用頻度(アダリムマブ eGFR別)

1 [1]	コホート研究	深刻 ^{#1}	評価不可	深刻でない	深刻 ^{#2}	なし	3/39	3/26	eGFR<60群では3名が副作用でADA中止。eGFR>60群ではeGFRは3名で、両群に有意差無し。		⊕○○○ 非常に低	N/A
-------	--------	------------------	------	-------	------------------	----	------	------	---	--	--------------	-----

#1 ケアの差、不完全なフォローアップがunclear risk of bias、背景因子の差、不十分な交絡の調整がhigh risk of biasのため、深刻とした
 #2 総サンプル数が少ないため、深刻とした

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)				重要性	
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	患者数		効果			エビデンスの確実性 (GRADE)
							bDMARDs投与	非投与	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
eGFR変化 (TNF阻害薬)												
1 [2]	コホート研究	深刻 ^{#1}	評価不可	深刻でない	深刻 ^{#2}	なし	35	35	TNFi投与はcsDMARDs投与に比較して、OR0.013 (0.001-0.487) でeGFRの低下がみられにくい		⊕○○○ 非常に低	N/A

#1 ケアの差、不完全なフォローアップ、背景因子の差、不十分な交絡の調整がunclear risk of biasのため、深刻とした
 #2 総サンプル数、総イベント数が少ないため、深刻とした

死亡 (bDMARDs 透析患者対象)

1 [3]	コホート研究	深刻 ^{#1}	評価不可	深刻でない	非常に深刻 ^{#2}	なし	8/10 (80.0%)	16/18 (88.9%)	HR 1.03 (0.43 to 2.48)	26 per 1,000 (-506 to 1315)	⊕○○○ 非常に低	N/A
-------	--------	------------------	------	-------	---------------------	----	--------------	---------------	------------------------	-----------------------------	--------------	-----

#1 背景因子の差、ケアの差、不完全なフォローアップがunclear risk of bias、不十分な交絡の調整がhigh risk of biasのため、深刻とした
 #2 HRの95%信頼区間の上限と下限が、『効果なし』を含み、かつ『相当な利益』と見なされる基準HR<0.75と『相当な害』と見なされる基準HR>1.25の一部または双方を含んでおり、かつ総サンプル数、総イベント数が少ないため、非常に深刻とした

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

書誌情報

- Sumida K, Ubara Y, Suwabe T, Hayami N, Hiramatsu R, Hasegawa E, Yamanouchi M, Hoshino J, Sawa N, Takaichi. Adalimumab treatment in patients with rheumatoid arthritis with renal insufficiency. Arthritis Care Res (Hoboken) 2013; 65(3): 471-5
- Kim HW, Lee CK, Cha HS, Choe JY, Park EJ, Kim. Effect of anti-tumor necrosis factor alpha treatment of rheumatoid arthritis and chronic kidney disease. Rheumatol Int 2015; 35(4): 727-34
- Kuroda T, Tanabe N, Nozawa Y, Sato H, Nakatsue T, Kobayashi D, Wada Y, Saeki T, Nakano M, Narita. Effects of Biologic Agents in Patients with Rheumatoid Arthritis and Amyloidosis Treated with Hemodialysis. Intern Med 2016; 55(19): 2777-2783