

推奨作成関連資料 8

■RA CQ65（妊娠・授乳期 1）

■RA CQ66（妊娠・授乳期 2）

※タイトルクリックで該当ページに移動します.

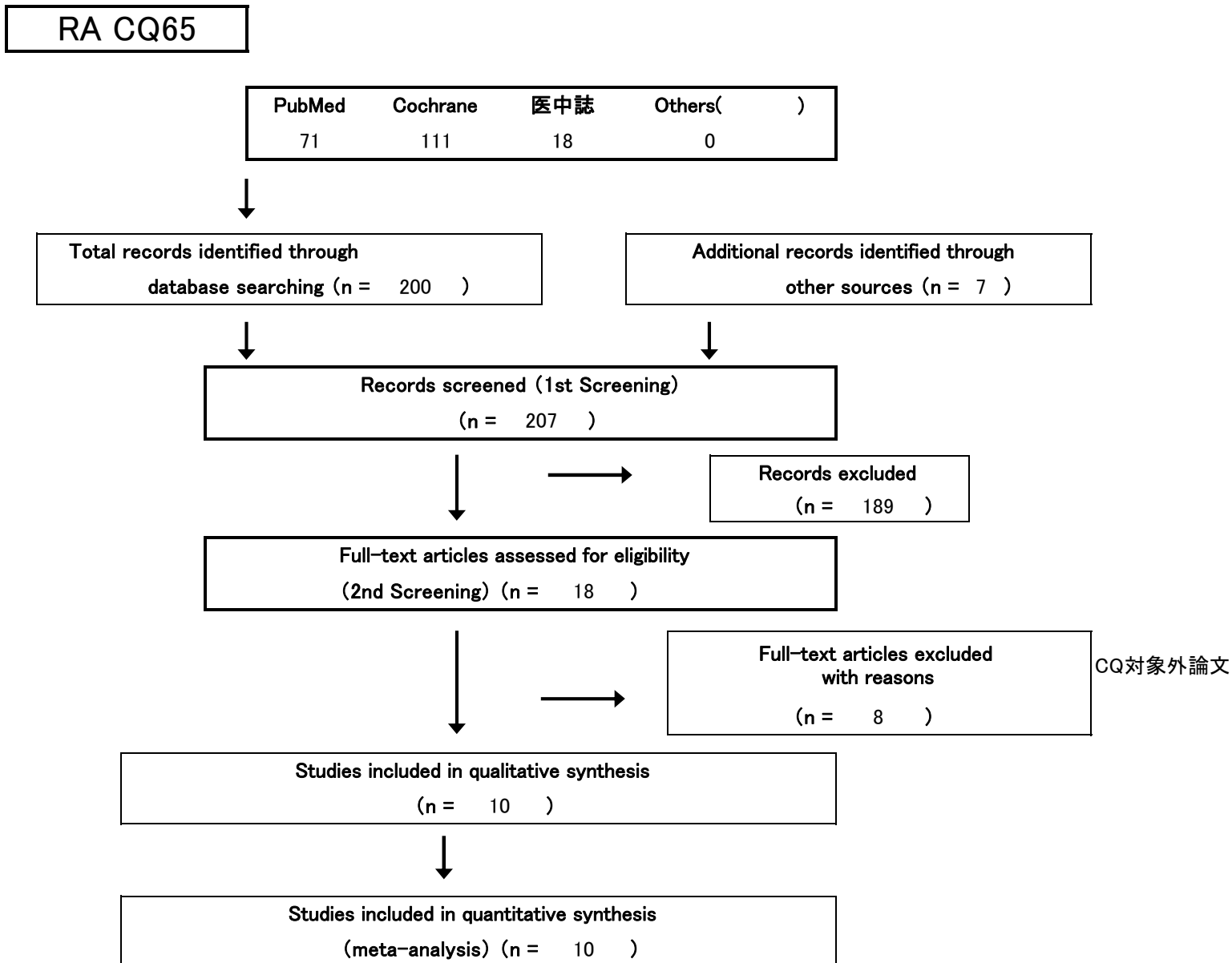
No.	検索式	検索件数
#01	"Arthritis, Rheumatoid/therapy"[Mesh]	52,962
#02	"Pregnancy"[Mesh] OR "Pregnant Women"[Mesh]	992,563
#03	"Antirheumatic Agents/therapeutic use"[Mesh] OR "Gold/therapeutic use"[Mesh] OR "Leflunomide/therapeutic use"[Mesh] OR "Tacrolimus/therapeutic use"[Mesh] OR "Biological Products/therapeutic use"[Mesh] OR "Biological Factors/therapeutic use"[Mesh] OR "Janus Kinase Inhibitors/therapeutic use"[Mesh]	608,176
#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] OR "sarilumab"[Supplementary Concept] OR "peficitinib"[Supplementary Concept] OR "upadacitinib"[Supplementary Concept]) AND "therapeutic use"[SH]	285,087
#05	#1 AND #2 AND (#3 OR #4)	271
#06	("rheumatoid arthritis"[TI] OR "arthritis rheumatoid"[TI]) AND (pregnant[TIAB] OR pregnancy[TIAB] OR gestation*[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 DMARD*[TIAB] OR bDMARD*[TIAB] OR "biological disease-modifying antirheumatic drug*" [TIAB] OR "biological DMARD*" [TIAB] OR "biologic agent*" [TIAB] OR "TNF inhibitor*" [TIAB] OR TNFi[TIAB] OR "Tumor Necrosis Factor inhibitor*" [TIAB] OR "TNF-blocker*" [TIAB] OR "TNF-alpha 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] OR Sarilumab[TIAB] OR Peficitinib[TIAB] OR Upadacitinib[TIAB])	120
#07	#5 OR #6	336
#08	#7 AND 2019:2022[DP]	71
#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])	7
#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])	4
#12	#8 AND "Review"[PT]	21
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	27
#14	#8 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	1
#15	#8 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Observational Study"[PT] OR "Observational Studies as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	3
#16	#8 AND ("Epidemiologic Methods"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR "Validation Study"[PT] OR "Evaluation Study"[PT] OR ("survival analysis"[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR Retrospective study*[TIAB]) NOT medline[SB]))	28
#17	(#14 OR #15 OR #16) NOT #13	23
#18	#8 NOT (#13 OR #17)	21

No.	検索式	検索件数
#01	"rheumatoid arthritis":ti OR "arthritis rheumatoid":ti	12,501
#02	pregnant:ti,ab,kw OR pregnancy:ti,ab,kw OR gestation*:ti,ab,kw	89,083
#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 DMARD*:ti,ab,kw OR bDMARD*:ti,ab,kw OR "biological disease-modifying antirheumatic drug*":ti,ab,kw OR "biological DMARD*":ti,ab,kw OR "biologic agent*":ti,ab,kw OR "TNF inhibitor*":ti,ab,kw OR TNFi:ti,ab,kw OR "Tumor Necrosis Factor inhibitor*":ti,ab,kw OR "TNF-blocker*":ti,ab,kw OR "TNF-alpha inhibitor*":ti,ab,kw OR "TNF biologic*":ti,ab,kw OR Infliximab:ti,ab,kw OR Adalimumab:ti,ab,kw OR Etanercept:ti,ab,kw OR golimumab:ti,ab,kw OR Certolizumab:ti,ab,kw 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 OR Sarilumab:ti,ab,kw OR Peficitinib:ti,ab,kw OR Upadacitinib:ti,ab,kw	40,183
#04	#1 and #2 and #3	122
#05	#4 Publication Year from Jan 2019 to December 2022	111
#06	#5 CDSR	0
#07	#5 CCRCT	111



検索日 2023/2/8

No.	検索式	検索件数
#01	関節リウマチ/TH and (SH=薬物療法,治療)	37,243
#02	妊娠/TH or 妊婦/TH or 妊娠合併症/TH	210,333
#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	334,991
#04	#1 and #2 and #3	268
#05	(関節リウマチ/TA or リウマチ様関節炎/TA or リウマチ性関節/TA) and (妊娠/TA or 妊婦/TA) and (methotrexate/TA or メトトレキサート/TA or gold/TA or 金製剤/TA or bucillamine/TA or ブシラミン/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 DMARD/TA or 疾患修飾薬/TA or "biologic agent"/TA or 生物学的製剤/TA or 生物製剤/TA or bDMARD/TA or "biological DMARD"/TA or "TNF-blocker"/TA or "TNF-alpha inhibitor"/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 パリシチニブ/TA or Tofacitinib/TA or トファシチニブ/TA or Sarilumab/TA or サリルマブ/TA or Peficitinib/TA or ペフィシチニブ/TA or Upadacitinib/TA or ウパダシチニブ/TA)	70
#06	#4 or #5	286
#07	#6 and (DT=2019:2022)	89
#08	#7 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)	6
#09	#7 and (RD=メタアナリシス,診療ガイドライン)	0
#10	#7 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
#11	#8 or #9 or #10	6
#12	#7 and ランダム化比較試験/TH	0
#13	#7 and (RD=ランダム化比較試験)	0
#14	#7 and (ランダム化/TA or 無作為化/TA)	0
#15	#7 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	4
#16	#7 and (RD=準ランダム化比較試験,比較研究)	1
#17	#7 and (疫学研究/TA or 疫学的研究/TA or 観察研究/TA or 縦断研究/TA or 後向き研究/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 介入研究/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 クロスオーバー研究/TA)	0
#18	(#12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17) not #11	4
#19	#7 and (PT=原著論文,総説 CK=ヒト)	12
#20	#19 not (#11 or #18)	8

検索日 2023/2/8



資料 D RA CQ65 エビデンスプロファイル TNF inhibitor for pregnant women

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study desine	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	With TNFi treatment	without TNFi treatment	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
birth defect												
7	Observational study	Very serious ^{a, b, c, d}	Not serious	Not serious	serious ^f	none	60/971 (6.2%)	52/2016 (2.6%)	OR 1.51 (0.89 to 2.58)	13 more per 1,000 (from 3 fewer to 38 more)	 Very low	CRITICAL
neonatal infection												
4	Observational study	Very serious ^{a, b, c, d}	serious ^e	Not serious	serious ^f	none	540/2435 (22.2%)	3400/16768 (20.3%)	OR 1.20 (0.84 to 1.71)	31 more per 1,000 (from 27 fewer to 100 more)	 Very low	CRITICAL

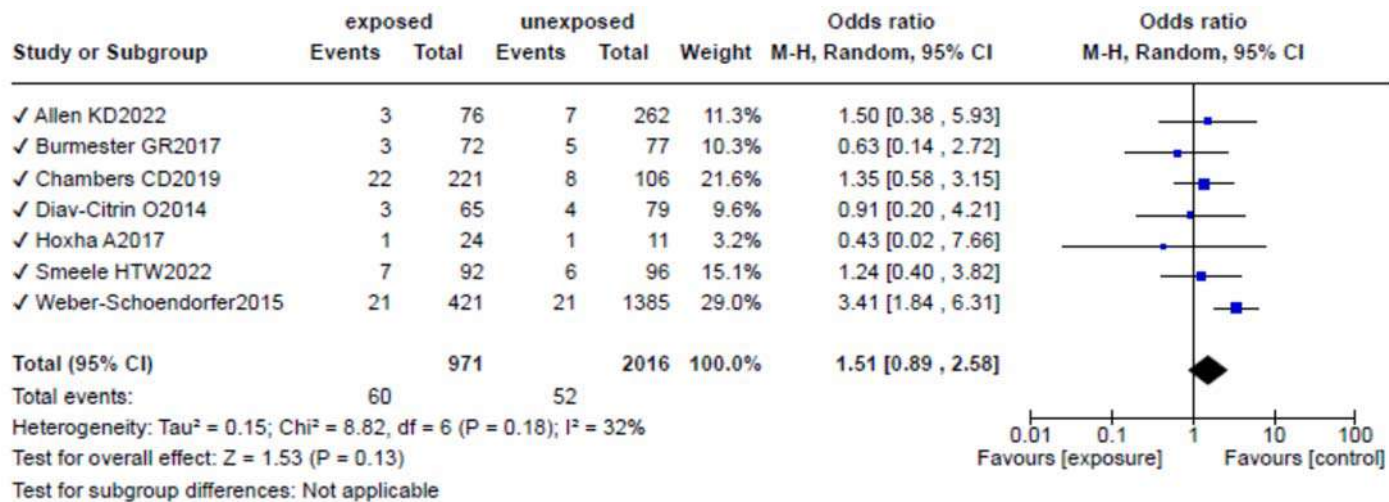
CI: confidential interval; OR: odds ratio

Explanations

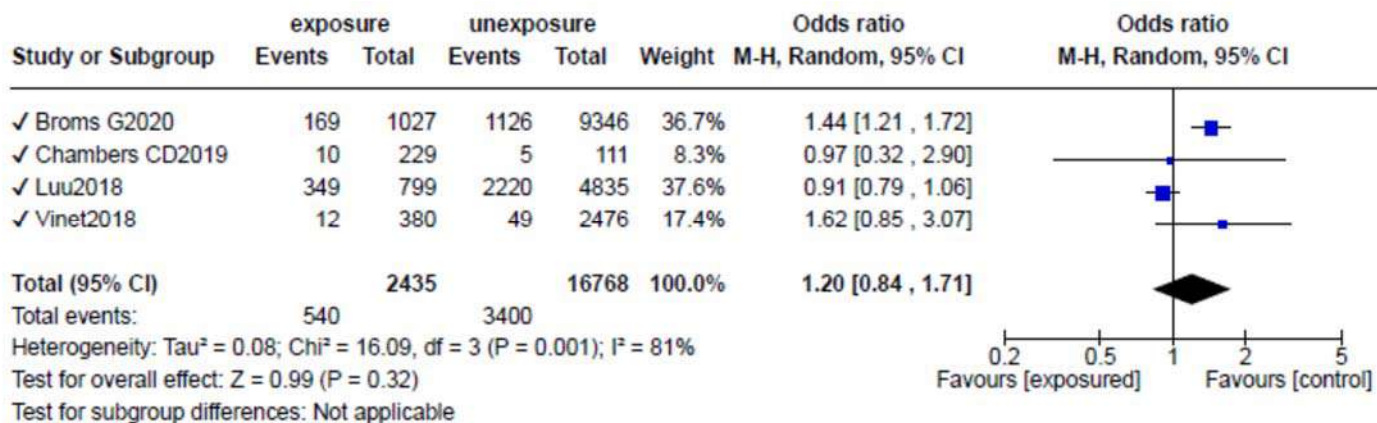
- a. Selection bias caused by the inadequate selection of participants
- b. Selection bias caused by the inadequate confirmation and consideration of confounding variable
- c. Performance bias caused by the inadequate measurement of exposure
- d. Reporting bias caused by the selective reporting of outcomes
- e. High rate of variation among studies.
- f. The 95% confidence interval of the risk ratio includes the decision threshold of 1.25.

資料 E RA CQ65 フォレストプロット

児の先天異常 (大奇形)



重篤な新生児感染症



資料 F RA CQ65 Evidence to Decision テーブル

CQ (No.PICO)

RA CQ65：妊娠中の RA 患者に対する TNF 阻害薬の投与は児への安全性において許容されるか？

患者：妊娠中 RA 患者

介入：TNF 阻害薬の投与

対照：TNF 阻害薬の非投与

主要アウトカム (重大)：先天異常、新生児感染症

副次アウトカム (重要)：なし

背景：疾患活動性のコントロールされていない RA は、妊娠転帰の不良と関連する[1, 2]ことが知られているため、疾患の活動性が低い間に妊娠を計画し、妊娠中も寛解または低疾患活動性を維持することは、母体および胎児の健康の最適化のために極めて重要である。また RA を厳格に管理している患者であっても、一般集団と同様の出産成績が得られること[3]も報告されている。リウマチ専門医は妊娠期間を通じて安全な薬剤を遵守することを重視すべきであり、TNFi の使用が児への安全性において許容されるかどう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 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	疾患活動性のコントロールされていない RA は、妊娠転帰の不良と関連する[1, 2]ことが知られているため、疾患の活動性が低い間に妊娠を計画し、妊娠中も寛解または低疾患活動性を維持することは、母体および胎児の健康最適化のために極めて重要である。また RA を厳格に管理している患者では、一般集団と同様の出産成績が得られることも報告されている[3]。リウマチ専門医は妊娠期間を通じて安全な薬剤投与を遵守することを重視すべきであり、TNFi の使用が児への安全性において許容されるかどうかを検討することは重要である。	米国リウマチ学会のガイドライン[4]においても、すべての薬が妊娠前の男女や妊娠・授乳期に安全というわけではないものの、コントロールされていない全身性炎症性疾患は、それ自体が妊娠転帰不良と関連するため、RA 患者の妊娠中も必要に応じて薬物の使用は行わざるを得ないと考察されている。
基準 2. 望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい	今回は治療効果などの益のエビデンスに関する検討は行っていない。	今回、望ましい効果についての検討は行っていないものの、非妊娠時の RA 診療における bDMARDs の有効性は明らかであり、関節リウマチ診療ガイドライン 2020 [5]薬

<input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 分からない		物治療アルゴリズムの Phase2 でも MTX 非併用下では TNFi を含む bDMARDs 投与が推奨されている。
--	--	--

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

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<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>TNFi の投与は TNFi 非投与との比較で、重大がアウトカムとして</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 重篤な有害事象（先天異常）の絶対効果は、1000 名あたり 13（3～38）人増加、相対効果として OR1.5（0.89～2.58） 2. 重篤な感染症（新生児感染症）の絶対効果は、1000 名あたり 31（27～100）人増加、相対効果として OR1.2（0.84～1.71）であった。 <p>重篤な有害事象の効果は小さい（2 ポイント）が、重篤な感染症の効果は中程度（3 ポイント）平均 2.5（2 超 3 以下）ポイントであり、総合として望ましくない効果は中と判断した。</p>	<p>先天異常は妊娠初期の薬剤曝露に起因し、新生児感染症リスクは妊娠中期以降の胎盤移行性に関連する。このため、妊娠中期以降（16 週以降）は胎盤移行性の低い薬剤を選択することが望まれるが、治療上のリスクベネフィットバランスを考慮し、その継続の有無と継続期間について個々の症例において検討されることが望ましい。</p> <p>また、早産や低出生体重児の出生も、妊娠における望ましくないアウトカムと考えられるが、これらのアウトカムはむしろ RA の疾患活動性との関連することが示唆されており[1, 2]、今回の検討からは除外した。</p>

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

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input checked="" type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 採用研究なし	<p>いずれのエビデンスも「非常に低」で、アウトカム全般にわたるエビデンスの確実性は「非常に低」である。</p>	

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

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	<p>妊娠中の女性とその家族にとって胎児の先天異常と新生児の重篤な感染症は重要事項であり、そこに重要な不確実性またはばらつきはおそらくないと考えられる。</p>	

基準 6. 効果のバランス 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> おそらく介入が優れている <input type="radio"/> 介入が優れている <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 分からない	望ましい効果について検討していないため、分からない。	
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	同定された研究エビデンスはない。	IFX100mg、IFX BS 100mg の薬価は、それぞれ 60233.00 円、24994.00 円である。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。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。GOL50mg ペンの薬価は 109382 円、CZP200mg ペンの薬価は 57116 円である。
基準 8. 必要資源量 資源利用はどの程度大きいのか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> 大きな増加 <input type="radio"/> 中等度の増加 <input type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少 <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 分からない 	<p>同定された研究エビデンスはない。</p>	<p>加入保険や年齢、収入によって自己負担は異なる。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。例として、CZP200 mg ペンを 2 週に一回投与した場合、3 割負担の患者で計算すると、個人負担額は 1 か月あたり 34269.60 円である。例として GLM50 mg ペン 1 本を月 1 回、2 本を月 1 回投与した場合、個人負担額は 1 か月あたり 32814.6 円、65629.2 円である。</p>
---	-------------------------	--

基準 9. 容認性 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない 	<p>同定された研究エビデンスはない。</p>	<p>コントロールされていない RA は妊娠転帰の不良と関連するため[1, 2, 4]、治療の選択肢が増え、妊娠中の疾患活動性が改善されることは治療医と患者に歓迎されるであろう。</p>

基準 10. 実行可能性 その介入は実行可能か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input 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	添付文書においても TNF 阻害薬は妊娠中有益性投与であることから、実行可能性はある。	

参考文献

1. Bharti B, et al. Disease Severity and Pregnancy Outcomes in Women with Rheumatoid Arthritis: Results from the Organization of Teratology Information Specialists Autoimmune Diseases in Pregnancy Project. J Rheumatol. 2015;42(8):1376-1382
2. Smith CJF, et al. Factors Associated With Preterm Delivery Among Women With Rheumatoid Arthritis and Women With Juvenile Idiopathic Arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2019;71(8):1019-1027
3. Smeele HTW, et al. Tumour necrosis factor inhibitor use during pregnancy is associated with increased birth weight of rheumatoid arthritis patients' offspring. Ann Rheum Dis. 2022;81(10):1367-1373
4. Sammaritano LR, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. Arthritis Rheumatol. 2020;72(4):529-556
5. 日本リウマチ学会編：関節リウマチ診療ガイドライン 2020. 診断と治療社, 東京, 2021

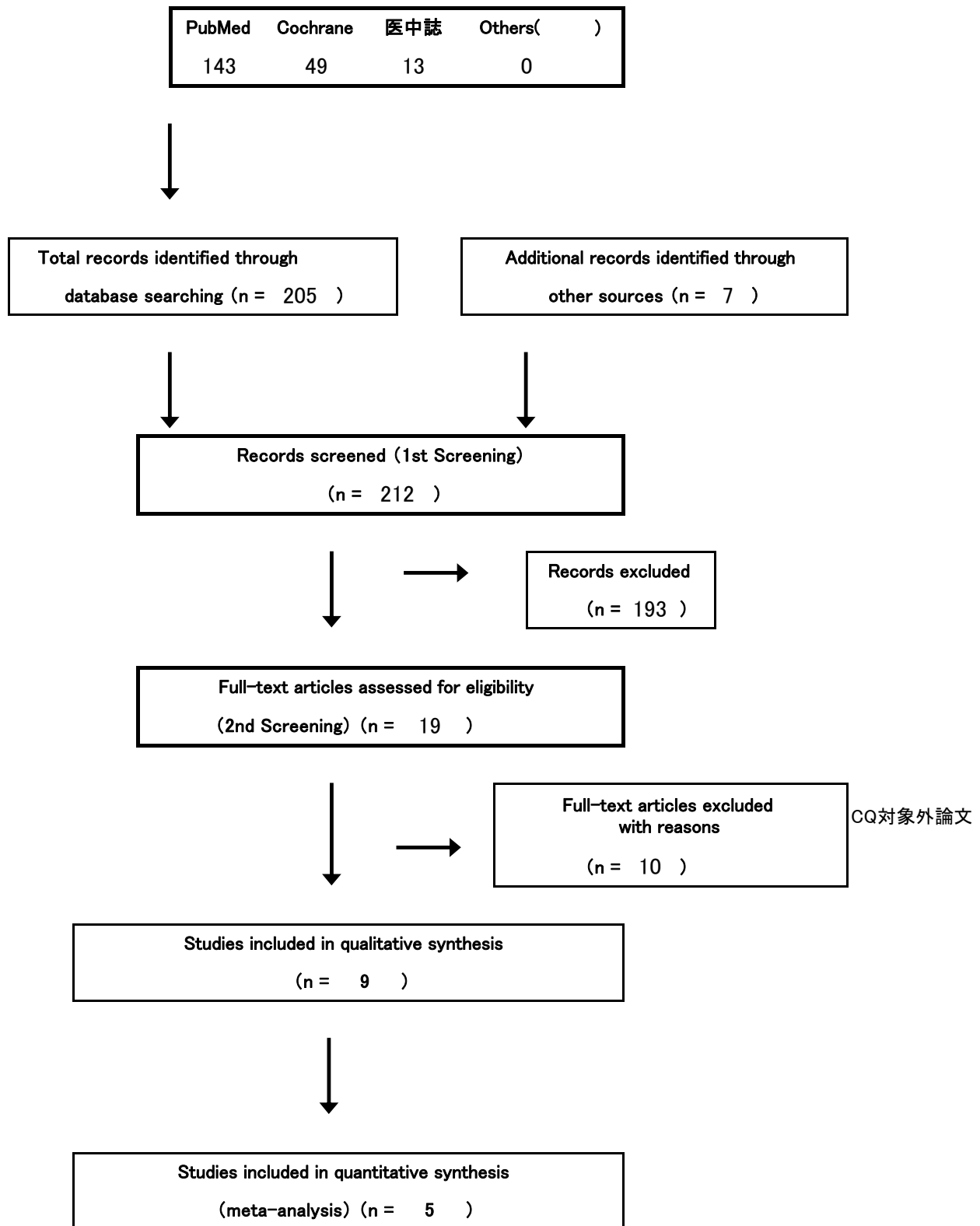
No.	検索式	検索件数
#01	"Arthritis, Rheumatoid/therapy"[Mesh]	52,962
#02	("Fertility/drug effects"[Mesh] AND "Male"[Mesh]) OR "Infertility, Male/chemically induced"[Mesh]	5,436
#03	"Antirheumatic Agents/therapeutic use"[Mesh] OR "Gold/therapeutic use"[Mesh] OR "Leflunomide/therapeutic use"[Mesh] OR "Tacrolimus/therapeutic use"[Mesh] OR "Biological Products/therapeutic use"[Mesh] OR "Biological Factors/therapeutic use"[Mesh] OR "Janus Kinase Inhibitors/therapeutic use"[Mesh]	608,176
#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] OR "sarilumab"[Supplementary Concept] OR "peficitinib"[Supplementary Concept] OR "upadacitinib"[Supplementary Concept]) AND "therapeutic use"[SH]	285,087
#05	#1 AND #2 AND (#3 OR #4)	12
#06	("rheumatoid arthritis"[TI] OR "arthritis rheumatoid"[TI]) AND ((pregnancy[TIAB] OR gestation*[TIAB] OR fertility[TIAB] OR infertility[TIAB]) AND (man[TIAB] OR male[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 DMARD*[TIAB] OR bDMARD*[TIAB] OR "biological disease-modifying antirheumatic drug*" [TIAB] OR "biological DMARD*" [TIAB] OR "biologic agent*" [TIAB] OR "TNF inhibitor*" [TIAB] OR TNFi[TIAB] OR "Tumor Necrosis Factor inhibitor*" [TIAB] OR "TNF-blocker*" [TIAB] OR "TNF-alpha 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] OR Sarilumab[TIAB] OR Peficitinib[TIAB] OR Upadacitinib[TIAB])	7
#07	#5 OR #6	19
#08	#2 AND (#3 OR #4)	508
#09	((pregnancy[TIAB] OR gestation*[TIAB] OR fertility[TIAB] OR infertility[TIAB]) AND (man[TIAB] OR male[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 DMARD*[TIAB] OR bDMARD*[TIAB] OR "biological disease-modifying antirheumatic drug*" [TIAB] OR "biological DMARD*" [TIAB] OR "biologic agent*" [TIAB] OR "TNF inhibitor*" [TIAB] OR TNFi[TIAB] OR "Tumor Necrosis Factor inhibitor*" [TIAB] OR "TNF-blocker*" [TIAB] OR "TNF-alpha 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] OR Sarilumab[TIAB] OR Peficitinib[TIAB] OR Upadacitinib[TIAB])	285
#10	#8 OR #9	769
#11	#10 AND 2019:2022[DP]	143
#12	#11 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	6
#13	#11 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	9
#14	#11 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
#15	#11 AND "Review"[PT]	35
#16	#12 OR #13 OR #14 OR #15	44
#17	#11 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	5
#18	#11 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Observational Study"[PT] OR "Observational Studies as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	5
#19	#11 AND ("Epidemiologic Methods"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR "Validation Study"[PT] OR "Evaluation Study"[PT] OR ((survival analysis*[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR Retrospective study*[TIAB]) NOT medline[SB]))	39
#20	(#17 OR #18 OR #19) NOT #16	35
#21	#11 NOT (#16 OR #20)	64

No.	検索式	検索件数
#01	"rheumatoid arthritis":ti OR "arthritis rheumatoid":ti	12,501
#02	(pregnancy:ti,ab,kw OR gestation*:ti,ab,kw OR fertility:ti,ab,kw OR infertility:ti,ab,kw) AND (man:ti,ab,kw OR male:ti,ab,kw)	16,993
#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 DMARD*:ti,ab,kw OR bDMARD*:ti,ab,kw OR "biological disease-modifying antirheumatic drug*":ti,ab,kw OR "biological DMARD*":ti,ab,kw OR "biologic agent*":ti,ab,kw OR "TNF inhibitor*":ti,ab,kw OR TNFi:ti,ab,kw OR "Tumor Necrosis Factor inhibitor*":ti,ab,kw OR "TNF-blocker*":ti,ab,kw OR "TNF-alpha inhibitor*":ti,ab,kw OR "TNF biologic*":ti,ab,kw OR Infliximab:ti,ab,kw OR Adalimumab:ti,ab,kw OR Etanercept:ti,ab,kw OR golimumab:ti,ab,kw OR Certolizumab:ti,ab,kw 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 OR Sarilumab:ti,ab,kw OR Peficitinib:ti,ab,kw OR Upadacitinib:ti,ab,kw	40,183
#04	#1 and #2 and #3	53
#05	#4 Publication Year from Jan 2019 to December 2022	49
#06	#5 CDSR	0
#07	#5 CCRCT	49

検索日 2023/2/8


No.	検索式	検案件数
#01	関節リウマチ;薬物療法/TH	32,997
#02	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	334,991
#03	(生殖能力/TH and 男性/TH) or 不妊症-男性/TH	7,280
#04	(#1 or #2) and #3	400
#05	(関節リウマチ/TA or リウマチ様関節炎/TA or リウマチ性関節/TA) and (妊娠/TA or 生殖/TA) and (男性/TA or 夫/TA) and (methotrexate/TA or メトトレキサート/TA or gold/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 DMARD/TA or 疾患修飾薬/TA or "biologic agent"/TA or 生物学的製剤/TA or 生物製剤/TA or bDMARD/TA or "biological DMARD"/TA or "TNF-blocker"/TA or "TNF-alpha inhibitor"/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 アパタセプト/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 or Sarilumab/TA or サリルマブ/TA or Peficitinib/TA or ペフィシチニブ/TA or Upadacitinib/TA or ウパダシチニブ/TA)	1
#06	(妊娠/TA or 生殖/TA) and (男性/TA or 夫/TA) and (methotrexate/TA or メトトレキサート/TA or gold/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 DMARD/TA or 疾患修飾薬/TA or "biologic agent"/TA or 生物学的製剤/TA or 生物製剤/TA or bDMARD/TA or "biological DMARD"/TA or "TNF-blocker"/TA or "TNF-alpha inhibitor"/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 アパタセプト/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 or Sarilumab/TA or サリルマブ/TA or Peficitinib/TA or ペフィシチニブ/TA or Upadacitinib/TA or ウパダシチニブ/TA)	24
#07	#4 or #6	424
#08	#7 and (DT=2019:2022)	47
#09	#8 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH)	0
#10	#8 and (RD=メタアナリシス,診療ガイドライン)	0
#11	#8 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
#12	#9 or #10 or #11	0
#13	#8 and ランダム化比較試験/TH	2
#14	#8 and (RD=ランダム化比較試験)	1
#15	#8 and (ランダム化/TA or 無作為化/TA)	1
#16	#8 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	3
#17	#8 and (RD=準ランダム化比較試験,比較研究)	1
#18	#8 and (疫学研究/TA or 疫学的研究/TA or 観察研究/TA or 縦断研究/TA or 後向き研究/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 介入研究/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 クロスオーバー研究/TA)	1
#19	(#13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18) not #12	4
#20	#8 and (PT=原著論文,総説 CK=ヒト)	11
#21	#20 not (#12 or #19)	9

RA CQ66




資料 D RA CQ66 エビデンスプロファイル

Paternal exposure before conception: TNF inhibitor

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study desine	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	With TNFi treatment	without TNFi treatment	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
birth defect												
3	Observational study	Serious ^a	Not serious	Not serious	Very serious ^b	Publication bias	16/328 (4.9%)	470/126321 (0.4%)	OR 1.30 (0.28 to 6.14)	1 more per 1,000 (from 3 fewer to 19 more)	 Very low	CRITICAL

CI: confidential interval; OR: odds ratio a. Lack of blinding of outcome assessors b. Small studies have shown significant benefits.

Paternal exposure before conception: MTX

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study desine	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	With MTX treatment	without MTX treatment	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
birth defect												
2	Observational study	Serious ^a	Not serious	Not serious	Very serious ^b	none	5/215 (2.3%)	28818/849908 (3.4%)	OR 0.94 (0.38 to 2.33)	2 fewer per 1,000 (from 21 fewer to 42 more)	 Very low	CRITICAL

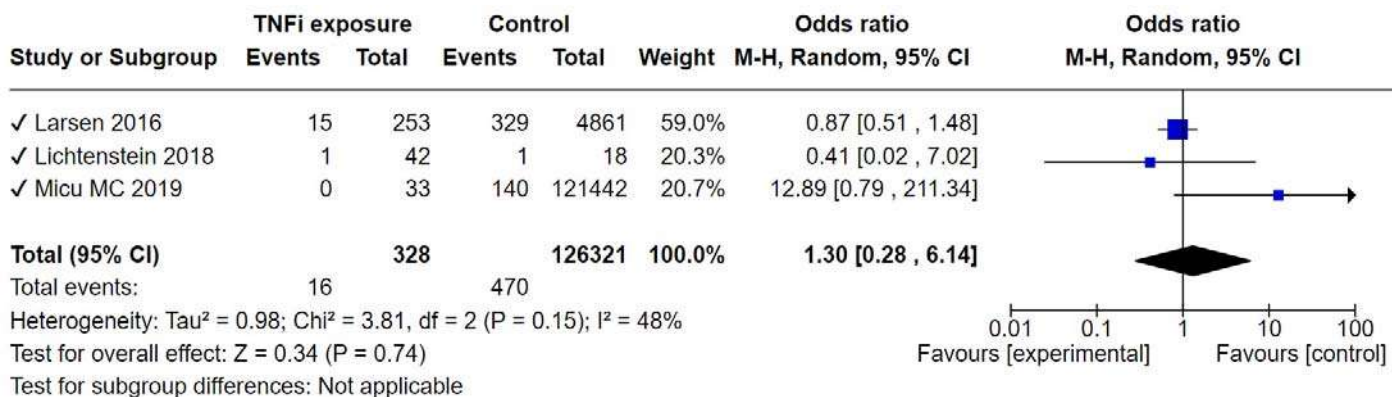
CI: confidential interval; OR: odds ratio

Explanations

- a. Selection bias caused by the inadequate confirmation and consideration of confounding variable
- b. The 95% confidence interval of the risk ratio includes both the decision thresholds of 0.75 and 1.25.

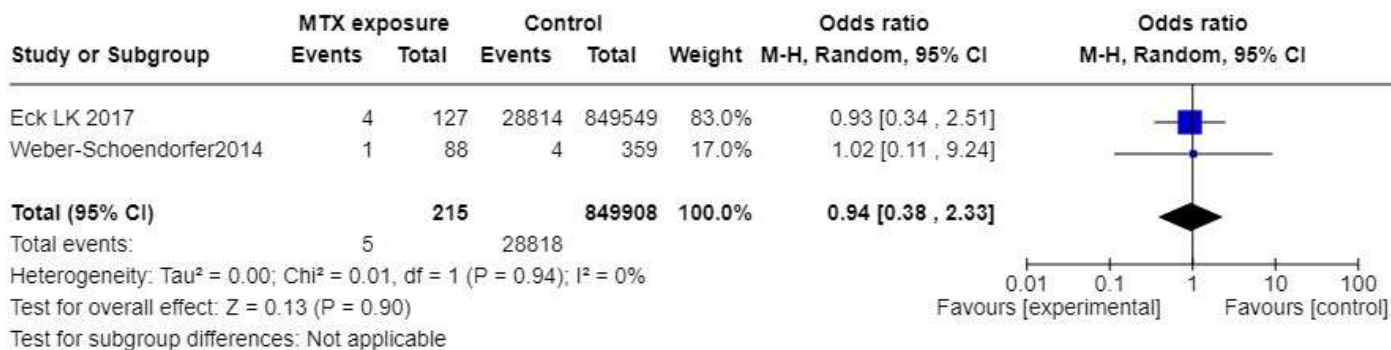
TNF 阻害薬

児の先天異常 (大奇形)



MTX

児の先天異常 (大奇形)



資料 F RA CQ66 Evidence to Decision テーブル

CQ (No.PICO)

RA CQ66：男性 RA 患者のパートナーが妊娠を望む場合、csDMARD、bDMARD、JAK 阻害薬の投与は児への安全性において許容されるか？

患者：拳児希望のパートナーをもつ男性 RA 患者

介入：csDMARDs、bDMARDs、JAK 阻害薬の投与

対照：csDMARDs、bDMARDs、JAK 阻害薬の非投与

主要アウトカム (重大)：先天異常

副次アウトカム (重要)：なし

背景：男性 RA 患者のパートナーが妊娠を望む場合、懸念されるのは、男性の生殖能力への潜在的影響と薬剤に関連した催奇形性である。理論上、精液を介した受胎後の胚や胎児への影響は少ないと考えられるが、DMARDs のこれらの潜在的影響に関する発表データはほとんどないため、男性の DMARDs の使用が児への安全性において許容されるかどう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 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	男性 RA 患者のパートナーが妊娠を望む場合、懸念されるのは、男性の生殖能力への DMARDs の潜在的影響と薬剤に関連した催奇形性である。理論上、精液を介した受胎後の胚や胎児への影響は少ないと考えられるが、DMARDs のこれらの潜在的影響に関する発表データはほとんどないため、男性の DMARDs の使用が児への安全性において許容されるかどうかを検討することは重要である。	米国リウマチ学会のガイドライン[1]において、男性のパートナーが妊娠している場合、懸念されるのは精液中に薬剤が存在し、腔粘膜を通過して胎盤を通過し、催奇形性をもつかどうかであるが、実際、精液中の薬剤濃度は低く、や移行量が少量であることから、受胎後の胚や胎児への曝露は小さい可能性が高いことが記載されている。
基準 2. 望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 分からない	今回は治療効果などの益のエビデンスに関する検討は行っていない。	今回、望ましい効果についての検討は行っていないものの、一般 RA 診療における MTX および bDMARDs の有効性は明らかであり、関節リウマチ診療ガイドライン 2020 [2]の薬物治療アルゴリズムでも MTX および TNFi を含む bDMARDs 投与が一般的な治療法として推奨されている。

基準 3. 望ましくない効果 予期される望ましくない効果はどの程度のものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>TNFi と MTX の曝露による影響をみた論文が抽出された。JAK 阻害薬に関しては評価している論文がなかった。</p> <p>1. TNFi の投与は TNFi 非投与との比較で、重大なアウトカムとして重篤な有害事象（先天異常）の絶対効果は、1000 名あたり 1 (-3~+19) 人増加、相対効果として OR1.30 (0.28~6.14)</p> <p>2. MTX の投与は MTX 非投与との比較で、重大なアウトカムとして重篤な有害事象（先天異常）の絶対効果は、1000 名あたり 2 (-21~+42) 人減少、相対効果として OR0.94 (0.38~2.33) であった。</p> <p>その他の DMARDs に関する研究はなかった。</p> <p>望ましくない効果は、①TNFi の投与は TNFi 非投与との比較、②MTX MTX の投与は MTX 非投与との比較ともにわずかと判断した。</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
<input checked="" type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 採用研究なし	<p>アウトカム全般にわたるエビデンスの確実性は、TNFi と MTX の曝露の影響いずれも「非常に低」である。</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	<p>RA 男性患者とその家族にとって胎児の先天異常は重要事項であり、そこに重要な不確実性またはばらつきはおそらくないと考えられる。</p>	

○ 重要な不確実性またはばらつきはなし		
基準 6. 効果のバランス 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> おそらく介入が優れている <input type="radio"/> 介入が優れている <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 分からない	望ましい効果について検討していないため、分からない。	
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	同定された研究エビデンスはない。	MTX 薬価は先発品が 2 mg で 149.30 円、ジェネリックが 2 mg 59.40 円である。IFX100mg、IFX BS 100mg の薬価は、それぞれ 60233.00 円、24994.00 円である。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。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。GOL50mg ペンの薬価は 109382 円、CZP200mg ペンの薬価は 57116 円である。
基準 8. 必要資源量 資源利用はどの程度大きいか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> 大きな増加 <input type="radio"/> 中等度の増加 <input type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少 <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 分からない 	<p>同定された研究エビデンスはない。</p>	<p>加入保険や年齢、収入によって自己負担は異なる。</p> <p>例として、MTX8 mg/週を投与した場合、3割負担の患者で計算すると、個人負担額は先発品で 716.64 円、ジェネリックで 285.12 円である。</p> <p>例として、IFX を体重 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、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。例として、CZP200 mgペンを 2 週に一回投与した場合、3割負担の患者で計算すると、個人負担額は 1 か月あたり 34269.60 円である。例として GLM50 mgペン 1 本を月 1 回、2 本を月 1 回投与した場合、個人負担額は 1 か月あたり 32814.6 円、65629.2 円である。</p>
---	-------------------------	---

<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？</p>		
<p>判断</p>	<p>リサーチエビデンス</p>	<p>追加的考察</p>

<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>同定された研究エビデンスはない。</p>	<p>一般的に、RA の疾患コントロールには何らかの csDMARDs、bDMARDs、JAK 阻害薬による治療が必須であるため、女性パートナーが拳児を希望する際の男性側の DMARDs 治療が許容されれば、治療の選択肢が増えて治療医と患者に歓迎されるであろう。</p>
--	-------------------------	---

基準 10. 実行可能性 その介入は実行可能か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>TNFi および MTX は保険適応であるため、実行は可能である。</p>	

参考文献

1. Sammaritano LR, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. Arthritis Rheumatol. 2020;72(4):529-556
2. 日本リウマチ学会編：関節リウマチ診療ガイドライン 2020. 診断と治療社, 東京, 2021.