

## 推奨作成関連資料 2（推奨 11～20）

### 【推奨 11】

- 資料 A CQ 11 文献検索式
- 資料 B CQ 11 文献検索フローチャート
- 資料 C CQ 11 エビデンスプロファイル
- 資料 D CQ 11 フォレストプロット

### 【推奨 12】

- 資料 A CQ 12 文献検索式
- 資料 B CQ 12 文献検索フローチャート
- 資料 C CQ 12 バイアスのリスク
- 資料 D CQ 12 エビデンスプロファイル
- 資料 E CQ 12 フォレストプロット

### 【推奨 13】

- 資料 A CQ 13 文献検索式
- 資料 B CQ 13 文献検索フローチャート
- 資料 C CQ 13 バイアスのリスク
- 資料 D CQ 13 エビデンスプロファイル
- 資料 E CQ 13 フォレストプロット

### 【推奨 14】

- 資料 A CQ 14 文献検索式
- 資料 B CQ 14 文献検索フローチャート
- 資料 C CQ 14 バイアスのリスク
- 資料 D CQ 14 エビデンスプロファイル
- 資料 E CQ 14 フォレストプロット

### 【推奨 15】

- 資料 A CQ 15 文献検索式
- 資料 B CQ 15 文献検索フローチャート
- 資料 C CQ 15 エビデンスプロファイル
- 資料 D CQ 15 フォレストプロット

### 【推奨 16】

- 資料 A CQ 16 文献検索式
- 資料 B CQ 16 文献検索フローチャート
- 資料 C CQ 16 エビデンスプロファイル

### 【推奨 17】

- 資料 A CQ 17 文献検索式
- 資料 B CQ 17 文献検索フローチャート
- 資料 C CQ 17 エビデンスプロファイル

【推奨 18】

- 資料 A CQ 18 文献検索式
- 資料 B CQ 18 文献検索フローチャート
- 資料 C CQ 18 バイアスのリスク
- 資料 D CQ 18 エビデンスプロファイル
- 資料 E CQ 18 フォレストプロット

【推奨 19】

- 資料 A CQ 19 文献検索式
- 資料 B CQ 19 文献検索フローチャート
- 資料 C CQ 19 バイアスのリスク
- 資料 D CQ 19 エビデンスプロファイル
- 資料 E CQ 19 フォレストプロット

【推奨 20】

- 資料 A CQ 20 文献検索式
- 資料 B CQ 20 文献検索フローチャート
- 資料 C CQ 20 バイアスのリスク
- 資料 D CQ 20 エビデンスプロファイル
- 資料 E CQ 20 フォレストプロット

**資料作成：厚生労働行政推進調査事業費（免疫・アレルギー疾患政策研究事業）我が国の関節リウマチ診療の標準化に関する臨床疫学研究**

本資料を無断で、複製、転用等する事を禁じます。なお、資料の内容を雑誌、書籍、CD-ROM 等へ転載、掲載する場合は、事前に 株式会社 診断と治療社 へご連絡下さい。

©日本リウマチ学会，2021．Printed in Japan

資料A CQ11 文献検索式(PubMed)

No.	検索式	検案件数
#01	"Arthritis, Rheumatoid/drug therapy"[Mesh]	29,654
#02	"Abatacept"[Mesh] OR "tocilizumab" [Supplementary Concept] OR "sarilumab" [Supplementary Concept]	4,007
#03	monotherapy[TIAB] OR "mono therapy"[TIAB] OR monochemotherapy[TIAB] OR "mono chemotherapy"[TIAB]	44,235
#04	"rheumatoid arthritis"[TI] AND (Non-tumor Necrosis Factor*[TIAB] OR non TNF*[TIAB] OR Abatacept[TIAB] OR tocilizumab[TIAB] OR sarilumab[TIAB])	1,350
#05	((#1 AND #2) OR #4) AND #3	200
#06	#5 AND 2012:2018[DP]	156
#07	#6 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	149
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	26
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	21
#10	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	4
#11	#8 OR #9 OR #10	34
#12	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	45
#13	#7 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	53
#14	(#12 OR #13) NOT #11	46
#15	#7 AND ("Epidemiologic Studies"[Mesh] OR "Epidemiologic Research Design"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR ((cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB]) NOT medline[SB]))	54
#16	#15 NOT (#11 OR #14)	24

資料A CQ11 文献検索式(Cochrane)

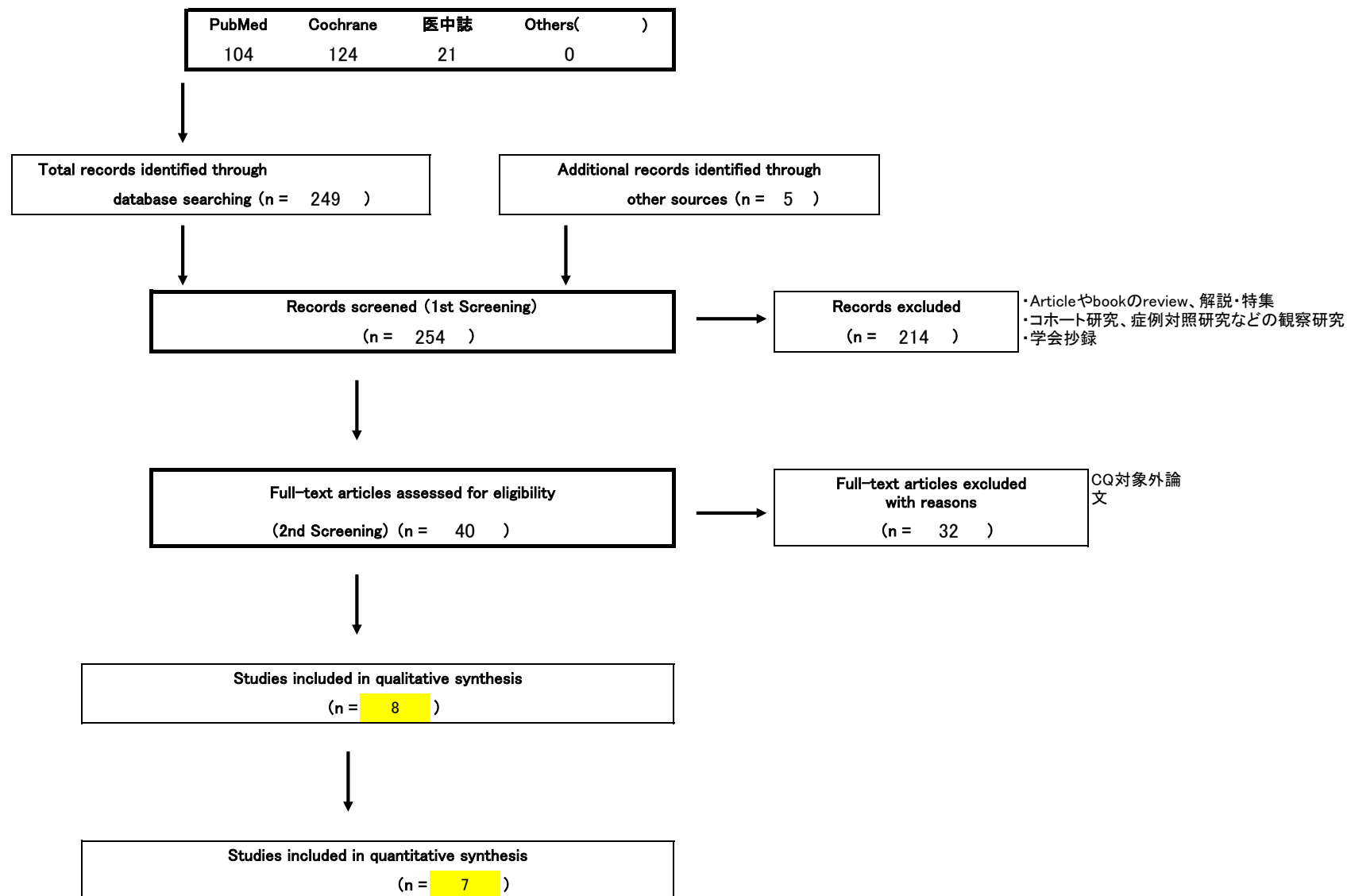
No.	検索式	検案件数
#01	"rheumatoid arthritis":ti	7,726
#02	"Non-tumor Necrosis Factor":ti,ab,kw OR "non TNF":ti,ab,kw OR Abatacept:ti,ab,kw OR tocilizumab:ti,ab,kw OR sarilumab:ti,ab,kw	1,192
#03	monotherapy:ti,ab,kw OR "mono therapy":ti,ab,kw OR monochemotherapy:ti,ab,kw OR "mono chemotherapy":ti,ab,kw	54,553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

資料A CQ11 文献検索式(医中誌)

No.	検索式	検索性数
#01	関節リウマチ;薬物療法/TH	27,056
#02	Abatacept/TH or tocilizumab/TH or sarilumab/TH	5,063
#03	monotherapy/TA or 単剤/TA or 単独/TA	51,838
#04	関節リウマチ/TH and ("non TNF"/TA or 非TNF/TA or アバタセプト/TA or Abatacept/TA or トシリズマブ/TA or tocilizumab/TA or サリルマブ/TA or sarilumab/TA)	1,347
#05	((#1 and #2) or #4) and #3	81
#06	#5 and (DT=2012:2018)	55
#07	#6 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH)	1
#08	#6 and (RD=メタアナリシス,診療ガイドライン)	0
#09	#6 and (メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	0
#10	#7 or #8 or #9	1
#11	#6 and 介入研究/TH	11
#12	#6 and (RD=ランダム化比較試験)	1
#13	#6 and (介入研究/TA or 臨床試験/TA or ランダム化比較試験/TA or 無作為化比較試験/TA or 第I相試験/TA or 第II相試験/TA or 第III相試験/TA or 第IV相試験/TA or 非劣性試験/TA or 同等性試験/TA or ランダム割付け/TA)	8
#14	(#11 or #12 or #13) not #10	13
#15	#6 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	19
#16	#6 and (RD=準ランダム化比較試験,比較研究)	6
#17	#6 and (疫学研究/TA or 疫学的研究/TA or 実現可能性研究/TA or 双生児研究/TA or 多施設共同研究/TA or パイロットプロジェクト/TA or 標本調査/TA or 臨床研究/TA or 観察研究/TA or 縦断研究/TA or 後向き研究/TA or 後ろ向き研究/TA or 症例対照研究/TA or 前向き研究/TA or コホート研究/TA or 追跡研究/TA or 断面研究/TA or 比較研究/TA or クロスオーバー研究/TA)	4
#18	(#15 or #16 or #17) not (#10 or #14)	7

**bDMARD**  
4

関節リウマチ診療ガイドライン2020  
文献検索フローチャート



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

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)				重要性
研究数	研究デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	患者数		効果 相対危険度/平均差 (95% CI)	エビデンスの確 実性 (GRADE)	
							non TNFi単剤	コントロール群			
non TNFi単剤 vs プラセボ											
ACR50 (アバタセプト/トシリズマブ) (12週～24週)											
2 [1,2]	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 <sup>#1</sup>	なし	89/237 (37.6%)	5/119 (4.2%)	RR 8.23 (3.44-19.65)	⊕⊕⊕○	重大
										中	
副作用による薬剤中止 (トシリズマブ)											
1 [1]	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 <sup>#1</sup>	なし	2/109 (1.8%)	4/53 (7.5%)	RR 0.24 (0.05-1.29)	⊕⊕○○	重大
										低	
non TNFi単剤 vs MTX/csDMARD											
複合指標 (DAS28<2.6) (アバタセプト/トシリズマブ) (16週～52週)											
3 [3,4,5]	RCT	深刻でない	深刻 <sup>#2</sup>	深刻でない	深刻 <sup>#3</sup>	なし	172/457 (37.6%)	112/451 (24.8%)	RR 1.50 (0.79-2.85)	⊕⊕○○	重大
										低	
ACR50 (アバタセプト/トシリズマブ) (16週～52週)											
4 [3,5,6,7]	RCT	深刻でない	深刻 <sup>#4</sup>	深刻でない	深刻 <sup>#3</sup>	なし	324/721 (44.9%)	180/597 (30.2%)	RR 1.60 (0.88-2.91)	⊕⊕○○	重大
										低	
HAQ (トシリズマブ) (24週～52週)											
2 [6,7]	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	446	432	MD -0.31 (-0.38～-0.23)	⊕⊕⊕⊕	重大
										高	
mTSS (トシリズマブ) (52週)											
2 [4,6]	RCT	深刻でない	深刻 <sup>#2</sup>	深刻でない	深刻 <sup>#5</sup>	なし	432	410	MD -2.16 (-5.00～0.68)	⊕⊕○○	重大
										低	
重篤な副作用 (アバタセプト/トシリズマブ)											
4 [4,5,6,7]	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 <sup>#6</sup>	なし	78/854 (9.1%)	60/830 (7.2%)	RR 1.25 (0.91-1.73)	⊕⊕⊕○	重大
										中	
副作用による薬剤中止 (アバタセプト/トシリズマブ)											
5 [3,4,5,6,7]	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 <sup>#6</sup>	なし	81/1013 (8.0%)	48/879 (5.5%)	RR 1.40 (0.87-2.26)	⊕⊕⊕○	重大
										中	

#1.総サンプル数、総イベント数が少ない

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

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

#4.点推定値のばらつきがあり、高度の異質性がある( $I^2=93\%$ )

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

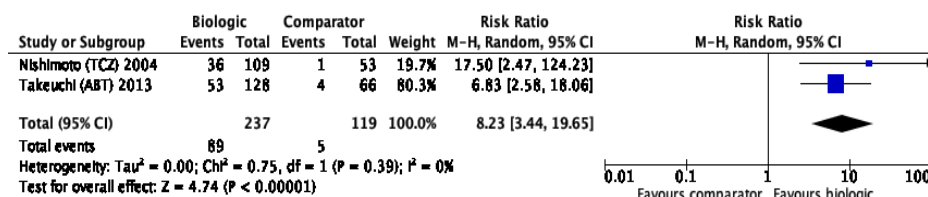
#6.RRの95%信頼区間の上限と下限が、『効果なし』と『相当な害』と見なされる基準 $RR>1.25$ を含んでいる

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

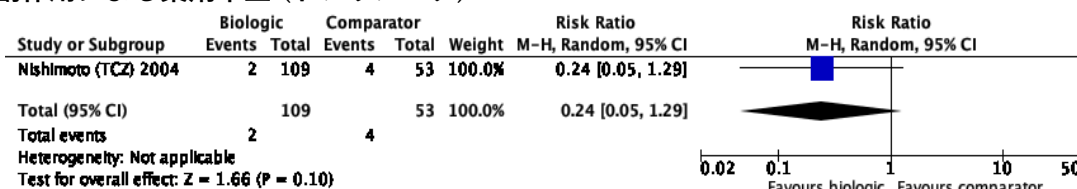


## 1, non TNFi単剤 vs プラセボ

## ACR50 (アバタセプト/トシリズマブ) (12週～24週)

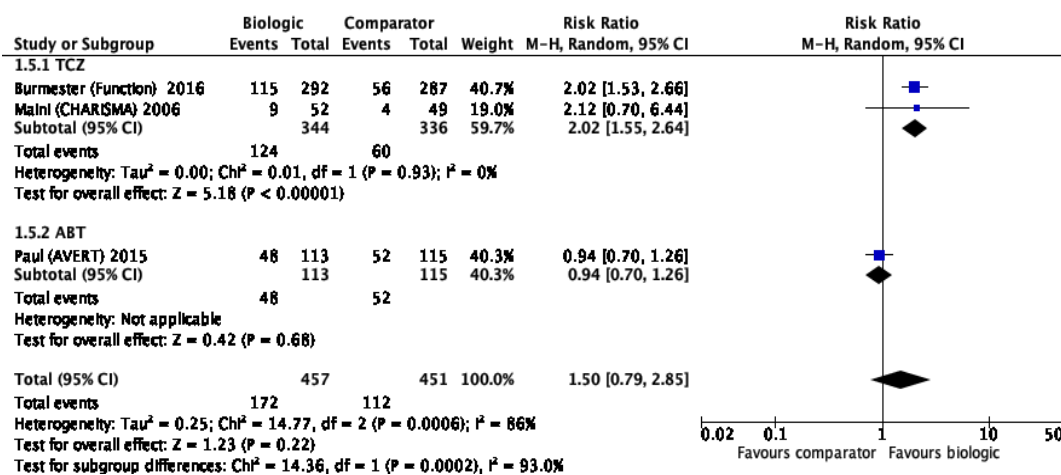


## 副作用による薬剤中止 (トシリズマブ)

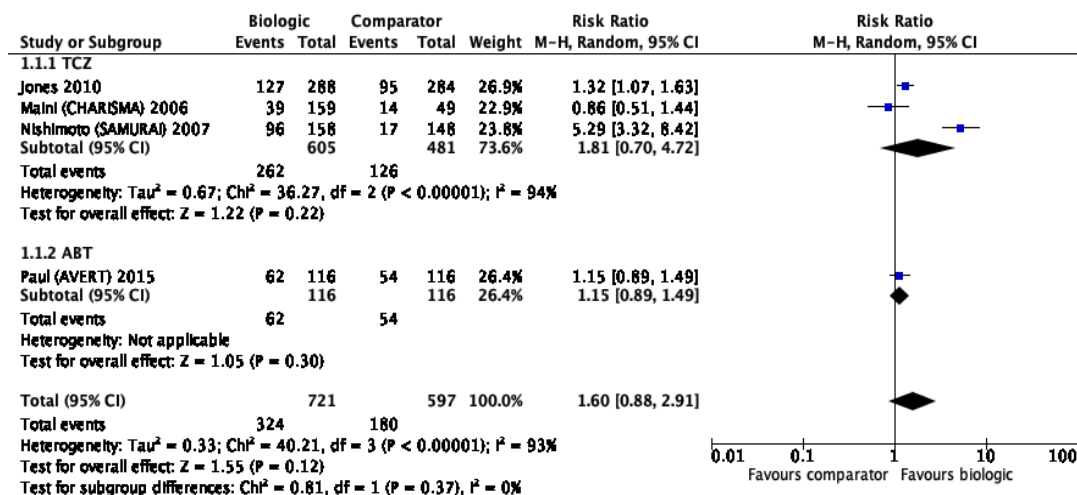


## 2, non TNFi単剤 vs MTX/csDMARDs

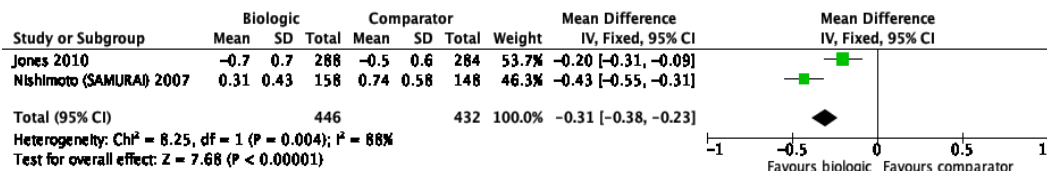
## 複合指標 (DAS28&lt;2.6) (アバタセプト/トシリズマブ) (16週～52週)



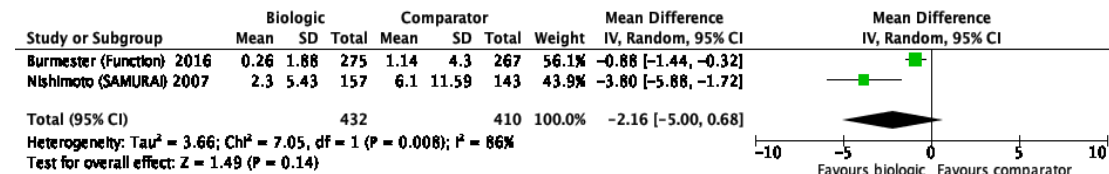
## ACR50 (アバタセプト/トシリズマブ) (16週～52週)



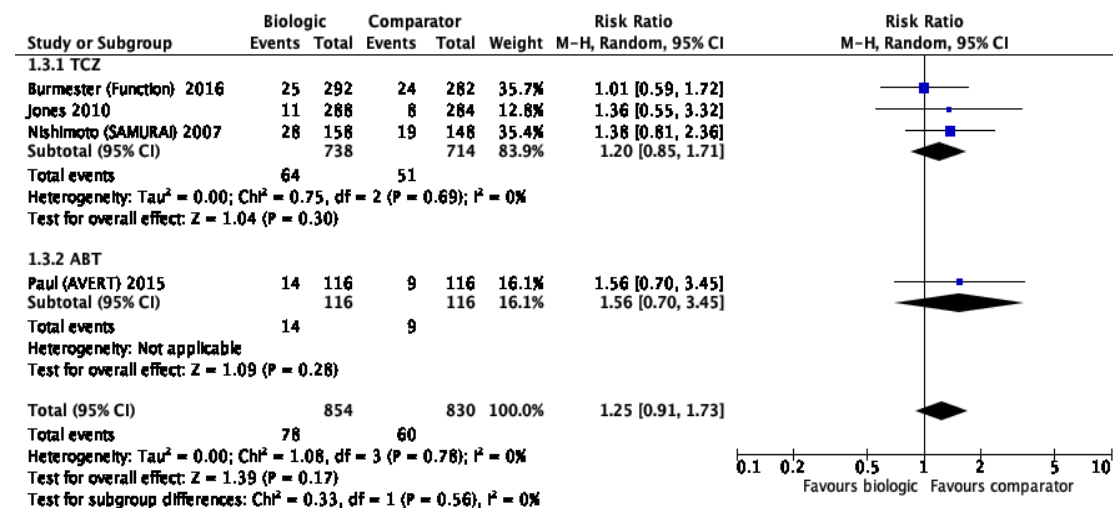
## HAQ (トシリズマブ) (24週～52週)



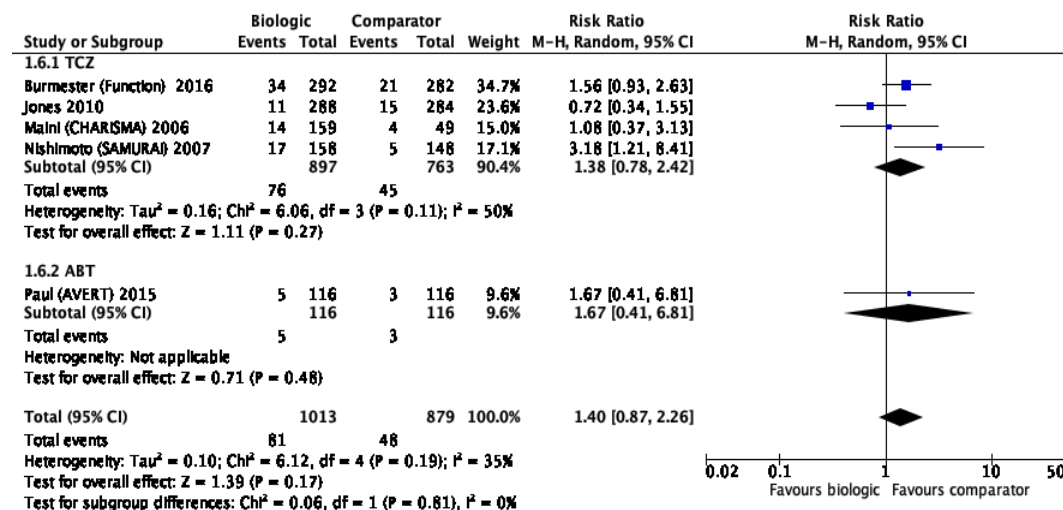
## mTSS (トシリズマブ) (52週)



## 重篤な副作用 (アバタセプト/トシリズマブ)



## 副作用による薬剤中止 (アバタセプト/トシリズマブ)



資料A CQ12 文献検索式(PubMed)

検索日：2019年1月25日(金)

No.	検索式	検索性数
#01	"Arthritis, Rheumatoid/drug therapy"[Majr]	19,526
#02	"Tumor Necrosis Factor-alpha/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR "Infliximab"[Mesh] OR "Adalimumab"[Mesh] OR "Etanercept"[Mesh] OR "golimumab" [Supplementary Concept] OR "Certolizumab Pegol"[Mesh]	24,496
#03	"Methotrexate/therapeutic use"[Mesh]	28,747
#04	"rheumatoid arthritis"[TI] AND (TNFi[TIAB] OR TNF biologic*[TIAB] OR Infliximab[TIAB] OR Adalimumab[TIAB] OR Etanercept[TIAB] OR golimumab[TIAB] OR "Certolizumab Pegol"[TIAB]) AND (Methotrexate*[TIAB] OR MTX[TIAB])	1,251
#05	(#1 AND #2 AND #3) OR #4	1,733
#06	#5 AND 2012:2018[DP]	829
#07	#6 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	814
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	70
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	47
#10	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	6
#11	#8 OR #9 OR #10	84
#12	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	325
#13	#7 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	327
#14	(#12 OR #13) NOT #11	326
#15	#7 AND ("Epidemiologic Studies"[Mesh] OR "Epidemiologic Research Design"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR ((cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB]) NOT medline[SB]))	395
#16	#15 NOT (#11 OR #14)	161

## 資料A CQ12 文献検索式(Cochrane)

検索日：2019年1月25日(金)

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

# 資料A CQ12 文献検索式(医中誌)

検索日：2019年1月27日(日)

No.	検索式	検索性数
#01	関節リウマチ;薬物療法/TH	27,056
#02	腫瘍壊死因子アルファ;拮抗物質・阻害物質/TH or Infliximab/TH or Etanercept/TH or Adalimumab/TH or Golimumab/TH or [Certolizumab-Pegol]/TH	14,616
#03	Methotrexate;治療的利用/TH	15,762
#04	関節リウマチ/TA and (TNF阻害剤/TA or TNF阻害薬/TA or TNF $\alpha$ 阻害/TA or インフリキシマブ/TA or Infliximab/TA or アダリムマブ/TA or Adalimumab/TA or エタネルセプト/TA or Etanercept/TA or ゴリムマブ/TA or golimumab/TA or セルトリズマブ/TA or "Certolizumab Pegol"/TA) and (Methotrexate/TA or メトトレキサート/TA or MTX/TA)	481
#05	(#1 and #2 and #3) or #4	2,015
#06	#5 and (DT=2012:2018)	901
#07	#6 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH)	36
#08	#6 and (RD=メタアナリシス,診療ガイドライン)	0
#09	#6 and (メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	7
#10	#7 or #8 or #9	37
#11	#6 and 介入研究/TH	124
#12	#6 and (RD=ランダム化比較試験)	9
#13	#6 and (介入研究/TA or 臨床試験/TA or ランダム化比較試験/TA or 無作為化比較試験/TA or 第I相試験/TA or 第II相試験/TA or 第III相試験/TA or 第IV相試験/TA or 非劣性試験/TA or 同等性試験/TA or ランダム割付け/TA)	23
#14	(#11 or #12 or #13) not #10	115
#15	#6 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	230
#16	#6 and (RD=準ランダム化比較試験,比較研究)	94
#17	#6 and (疫学研究/TA or 疫学的研究/TA or 実現可能性研究/TA or 双生児研究/TA or 多施設共同研究/TA or パイロットプロジェクト/TA or 標本調査/TA or 臨床研究/TA or 観察研究/TA or 縦断研究/TA or 後向き研究/TA or 後ろ向き研究/TA or 症例対照研究/TA or 前向き研究/TA or コホート研究/TA or 追跡研究/TA or 断面研究/TA or 比較研究/TA or クロスオーバー研究/TA)	37
#18	(#15 or #16 or #17) not (#10 or #14)	147

bDMARD5

関節リウマチ診療ガイドライン2020  
文献検索フローチャート

PubMed	Cochrane	医中誌	Others( )
410	211	153	0

Total records identified through  
database searching (n = 774 )

Additional records identified through  
other sources (n = 0 )

Records screened (1st Screening)  
(n = 299 )

Records excluded  
(n = 475 )

- ・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 = 4 )

Full-text articles excluded  
with reasons  
(n = 295 )

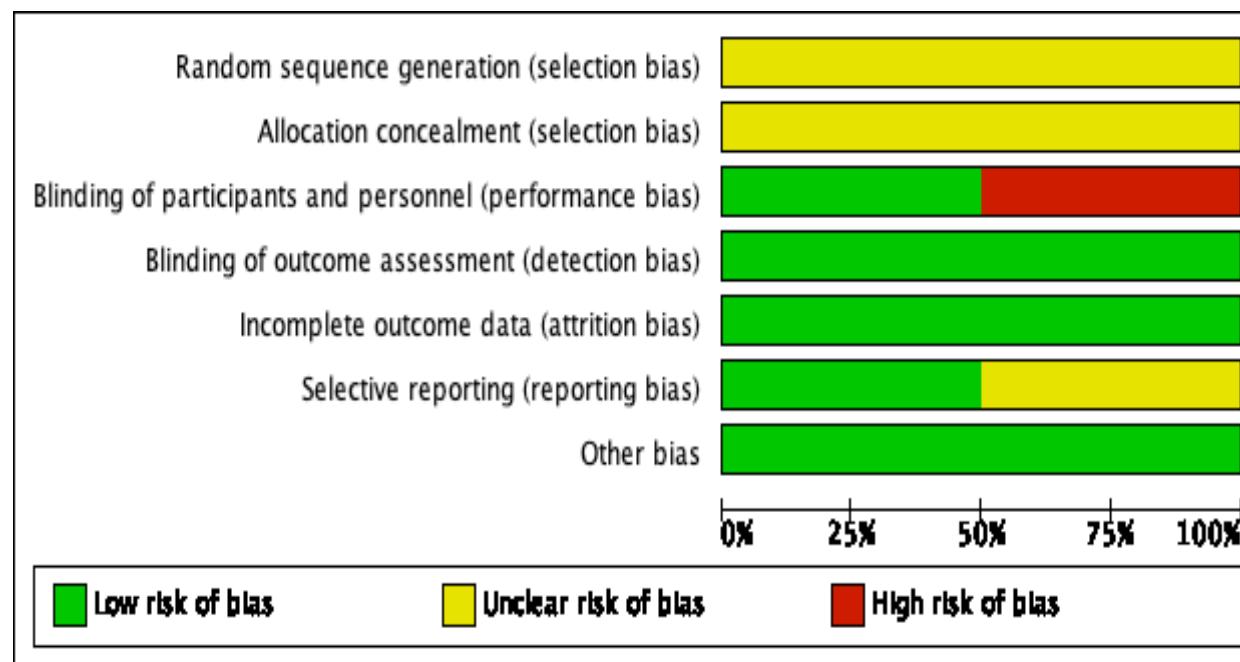
- ・CQ対象外論文

・Meta analysisはcochraneに限る  
・重複削除

Studies included in qualitative synthesis  
(n = 4 )

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

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Schiff 2008	?	?	+	+	+	?	+
Weinblatt 2013	?	?	-	+	+	+	+



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

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

推奨に用いたエビデンスプロファイル

DAS28-ESR<2.6 達成 (12か月)												
1 [1]	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 <sup>#1</sup>	なし	29/156 (18.6%)	20/165 (12.1%)	RR 1.53 (0.91 to 2.60)	-	●●●○ 中	重大
DAS28-CRP<2.3 達成 (12か月)												
1 [2]	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 <sup>#1</sup>	なし	119/318 (37.4%)	113/328 (34.5%)	RR 1.09 (0.88 to 1.33)	-	●●●○ 中	重大
ACR50 達成 (12か月)												
2 [1,2]	ランダム化試験	深刻でない	深刻 <sup>#2</sup>	深刻でない	深刻 <sup>#1</sup>	なし	218/474 (46.0%)	211/493 (42.8%)	RR 1.09 (0.89 to 1.35)	-	●●○○ 低	重大
HAQ 変化量 (12か月)												
1 [2]	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	318	328	-	MD -0.01 (-0.02~0)	●●●● 高	重大
m-TSS (12か月)												
1 [2]	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	318	328	-	MD 0.2 (-0.45~0.85)	●●●● 高	重大
有害事象による薬剤中止 (12か月)												
2 [1,2]	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 <sup>#3</sup>	なし	24/474 (5.1%)	33/493 (6.7%)	RR 0.75 (0.39 to 1.45)	-	●●○○ 低	重大



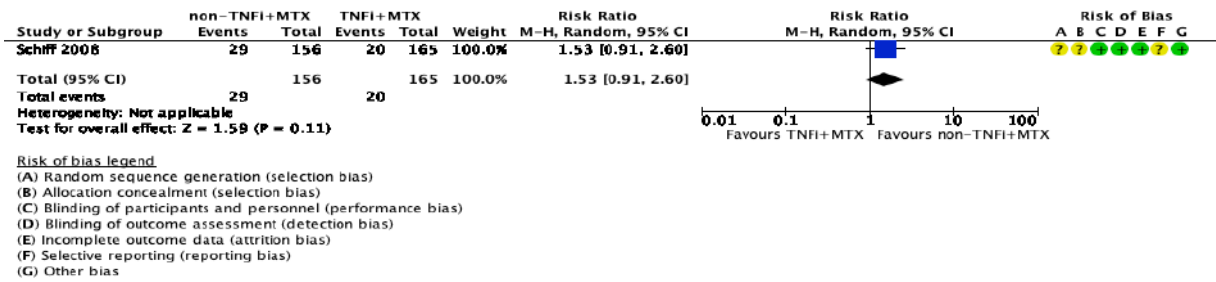
重篤な有害事象（12か月）												
2 [1,2]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻 <sup>#4</sup>	深刻でない	非常に深刻 #3	なし	47/474 (9.9%)	60/493 (12.2%)	RR 0.78 (0.38 to 1.59)	-	●○○○ 非常に低	重大

- #1. 95%CIに「効果なし」と『相当な利益』と見なされる基準RR>1.25が含まれている。
- #2. 点推定値のばらつきがややあり、中等度の異質性があると考えられる(I<sup>2</sup>=48%)。
- #3. 95%CIに『相当な利益』と見なされる基準RR<0.75と『相当な害』と見なされる基準RR>1.25の両方が含まれている。
- #4. 点推定値のばらつきがあり、高度の異質性があると考えられる(I<sup>2</sup>=73%)。

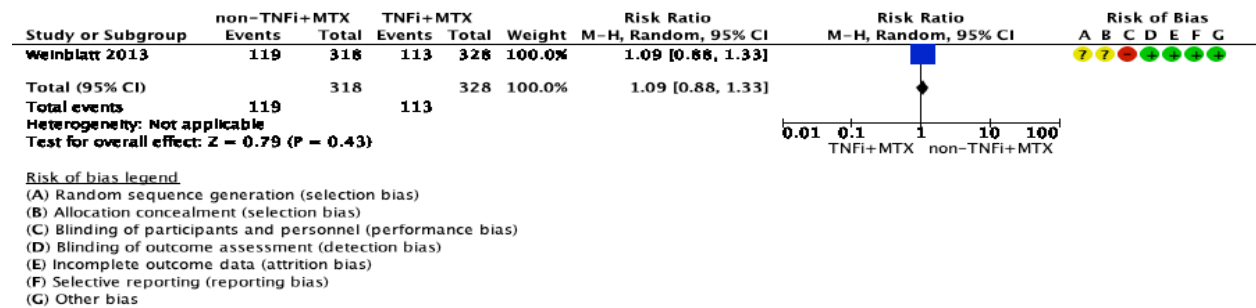
書誌情報

- Schiff M, et al. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1096-1103
- Weinblatt ME, et al. *Arthritis Rheum* 2013;65:28-38

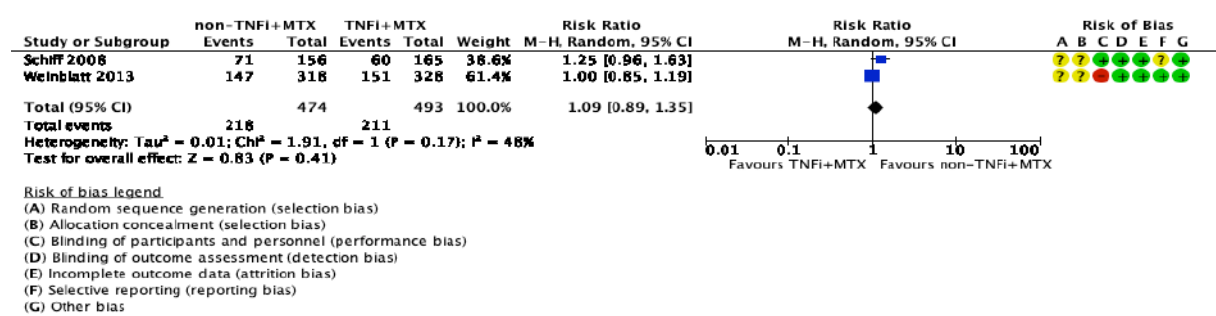
DAS28-ESR<2.6 達成 (12ヶ月)



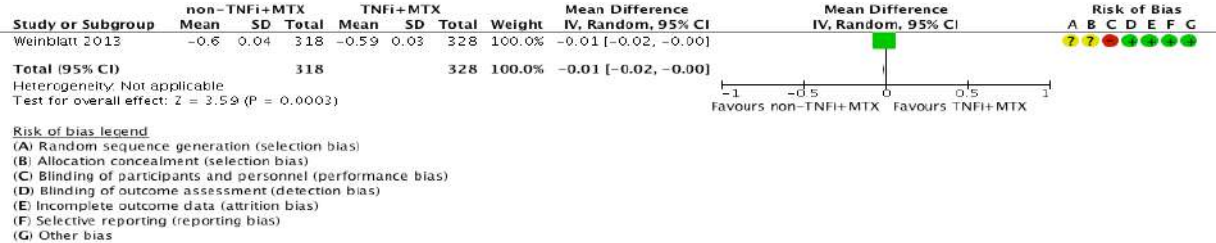
DAS28-CRP<2.3 達成 (12ヶ月)



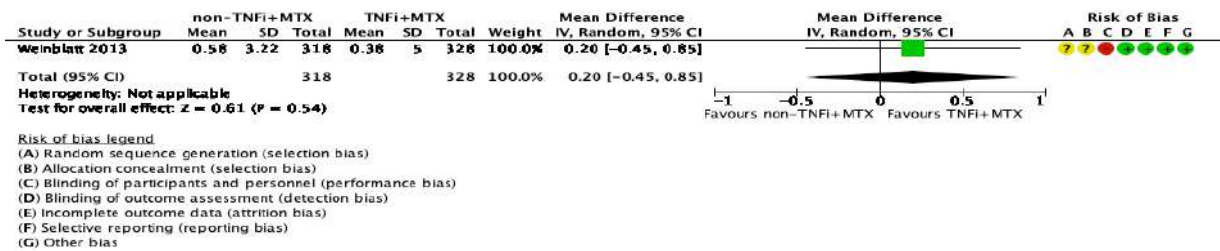
ACR50 達成 (12ヶ月)



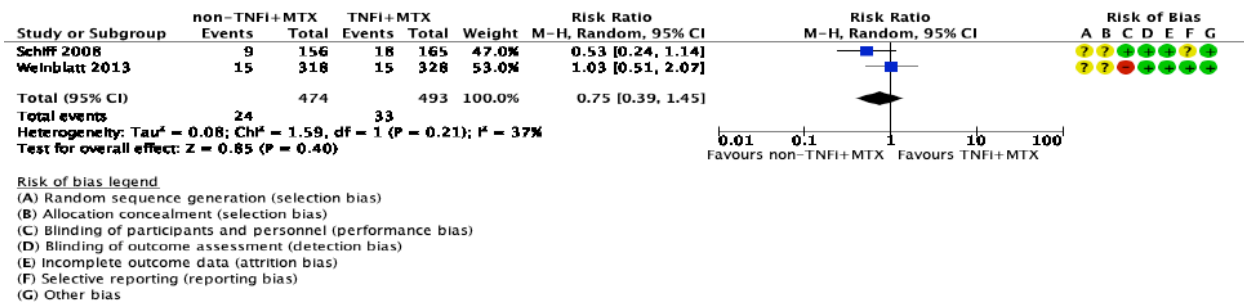
HAQ 変化量 (12ヶ月)



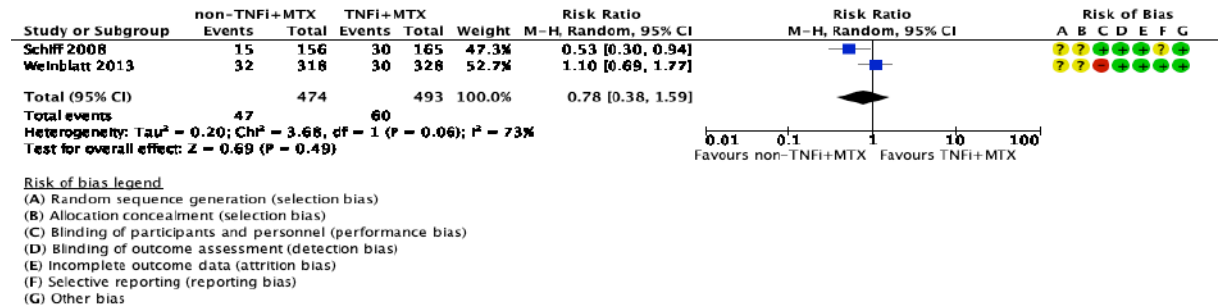
m-TSS（12ヶ月）



有害事象による薬剤中止（12ヶ月）



重篤な有害事象（12ヶ月）



# 資料A CQ13 文献検索式(PubMed)

検索日：2019年1月25日(金)

No.	検索式	検索性数
#01	"Arthritis, Rheumatoid/drug therapy"[Mesh]	29,657
#02	"Tumor Necrosis Factor-alpha/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR "Infliximab"[Mesh] OR "Etanercept"[Mesh] OR "Adalimumab"[Mesh] OR "Golimumab"[Supplementary Concept] OR "Certolizumab-Pegol"[Mesh]	24,507
#03	monotherapy[TIAB] OR "mono therapy"[TIAB] OR monochemotherapy[TIAB] OR "mono chemotherapy"[TIAB]	44,255
#04	"rheumatoid arthritis"[TI] AND (Tumor Necrosis Factor inhibitor*[TIAB] OR TNFi*[TIAB] OR TNF biologic*[TIAB] OR Infliximab[TIAB] OR Etanercept[TIAB] OR Adalimumab[TIAB] OR Golimumab[TIAB] OR Certolizumab[TIAB])	3,442
#05	((#1 AND #2) OR #4) AND #3	429
#06	#5 AND 2012:2018[DP]	253
#07	#6 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	247
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	34
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	28
#10	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	2
#11	#8 OR #9 OR #10	42
#12	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	112
#13	#7 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	108
#14	(#12 OR #13) NOT #11	102
#15	#7 AND ("Epidemiologic Studies"[Mesh] OR "Epidemiologic Research Design"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR ((cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB]) NOT medline[SB]))	117
#16	#15 NOT (#11 OR #14)	45

## 資料A CQ13 文献検索式(Cochrane)

---

検索日：2019年1月27日(日)

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

資料A CQ13 文献検索式(医中誌)

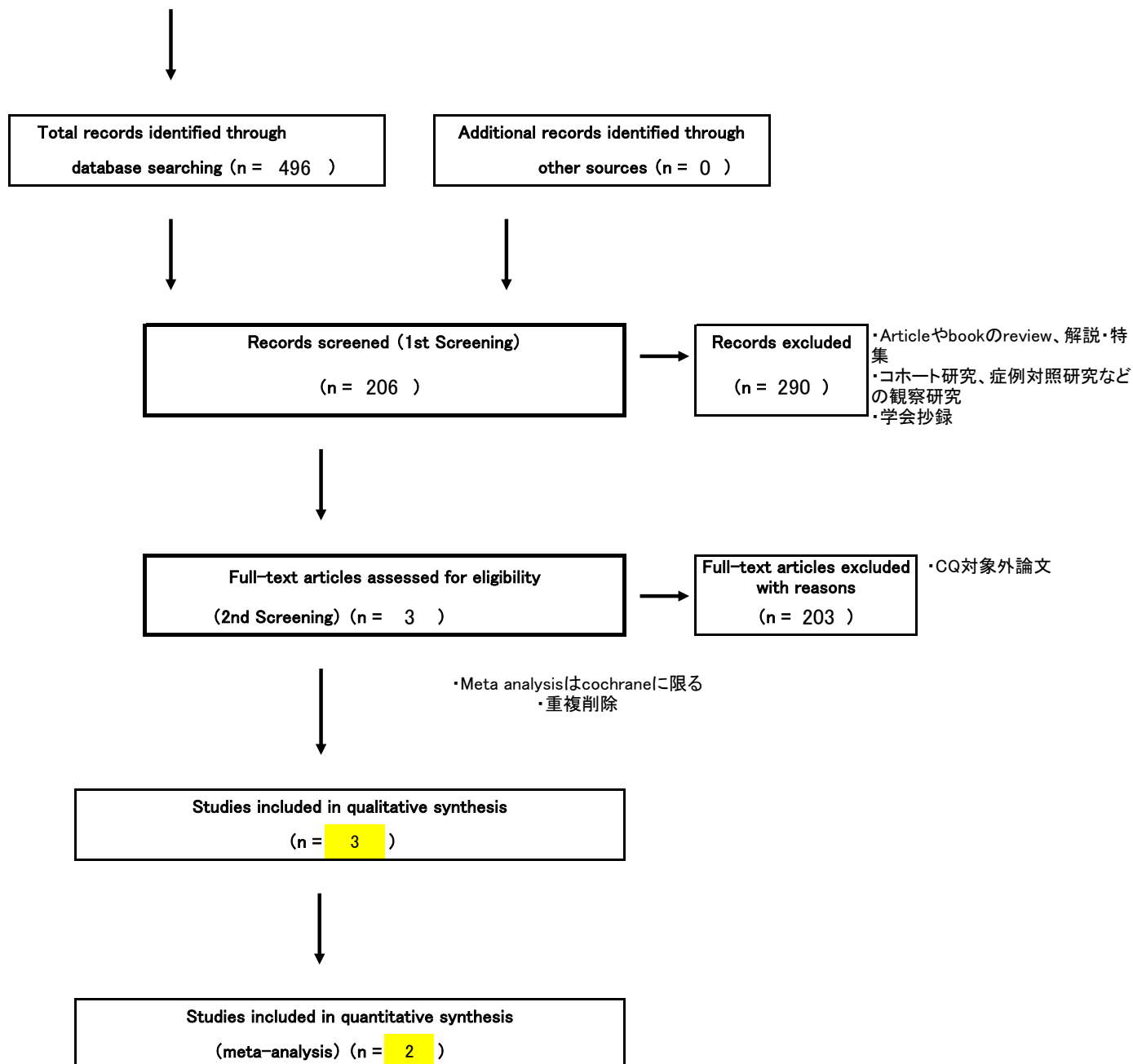
検索日：2019年1月27日(日)

No.	検索式	検案件数
#01	関節リウマチ;薬物療法/TH	27,056
#02	腫瘍壊死因子アルファ;拮抗物質・阻害物質/TH or Infliximab/TH or Etanercept/TH or Adalimumab/TH or Golimumab/TH or [Certolizumab-Pegol]/TH	14,616
#03	monotherapy/TA or 単剤/TA or 単独/TA	51,838
#04	関節リウマチ/TA and ((腫瘍壊死因子/TA and 阻害/TA) or TNF阻害剤/TA or TNF阻害薬/TA or TNF $\alpha$ 阻害/TA or Infliximab/TA or インフリキシマブ/TA or Etanercept/TA or エタネルセプト/TA or Adalimumab/TA or アダリムマブ/TA or Golimumab/TA or ゴリムマブ/TA or "Certolizumab-Pegol"/TA or セルトリズマブ/TA)	2,747
#05	((#1 and #2) or #4) and #3	114
#06	#5 and (DT=2012:2018)	65
#07	#6 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH)	3
#08	#6 and (RD=メタアナリシス,診療ガイドライン)	0
#09	#6 and (メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	0
#10	#7 or #8 or #9	3
#11	#6 and 介入研究/TH	22
#12	#6 and (RD=ランダム化比較試験)	3
#13	#6 and (介入研究/TA or 臨床試験/TA or ランダム化比較試験/TA or 無作為化比較試験/TA or 第I相試験/TA or 第II相試験/TA or 第III相試験/TA or 第IV相試験/TA or 非劣性試験/TA or 同等性試験/TA or ランダム割付け/TA)	9
#14	(#11 or #12 or #13) not #10	22
#15	#6 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	34
#16	#6 and (RD=準ランダム化比較試験,比較研究)	14
#17	#6 and (疫学研究/TA or 疫学的研究/TA or 実現可能性研究/TA or 双生児研究/TA or 多施設共同研究/TA or パイロットプロジェクト/TA or 標本調査/TA or 臨床研究/TA or 観察研究/TA or 縦断研究/TA or 後向き研究/TA or 後ろ向き研究/TA or 症例対照研究/TA or 前向き研究/TA or コホート研究/TA or 追跡研究/TA or 断面研究/TA or 比較研究/TA or クロスオーバー研究/TA)	5
#18	(#15 or #16 or #17) not (#10 or #14)	12

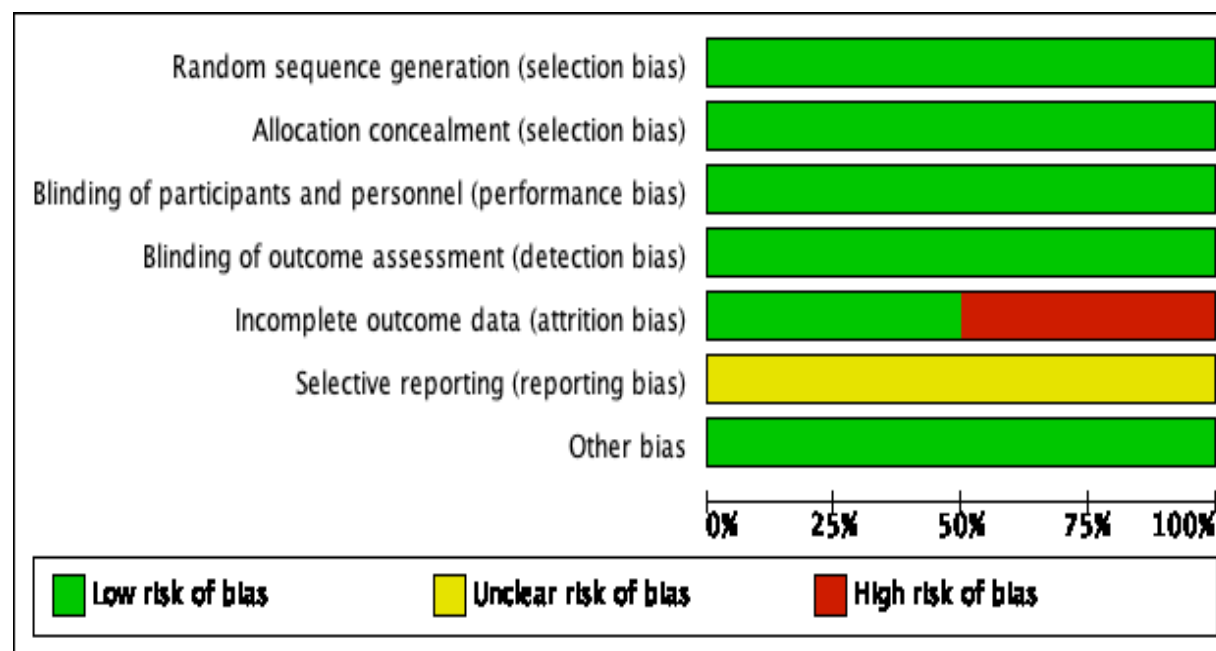
bDMAR  
D 6

関節リウマチ診療ガイドライン2020  
文献検索フローチャート

PubMed	Cochrane	医中誌	Others( )
189	270	37	0



	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Burmester 2017	+	+	+	+	+	?	+
Gabay 2013	+	+	+	+	-	?	+





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

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

### 推奨に用いたエビデンスプロファイル

DAS28-ESR<2.6 達成 (6か月)												
2 [1, 2]	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 <sup>#1</sup>	なし	114/347 (32.9%)	30/347 (8.6%)	RR 3.80 (2.62 to 5.51)	-	●●●○ 中	重大
ACR50 達成 (6か月)												
2 [1, 2]	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 <sup>#1</sup>	なし	161/347 (46.4%)	100/348 (28.7%)	RR 1.61 (1.32 to 1.97)	-	●●●○ 中	重大
HAQ 変化量 (6か月)												
1 [2]	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 <sup>#2</sup>	なし	184	185	-	MD -0.2 (-0.34~-0.06)	●●●○ 中	重大
有害事象による薬剤中止 (6か月)												
2 [1, 2]	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 <sup>#3</sup>	なし	14/347 (4.0%)	14/346 (4.0%)	RR 1.00 (0.43 to 2.34)	-	●●○○ 低	重大
重篤な有害事象 (6か月)												
2 [1, 2]	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 <sup>#3</sup>	なし	32/346 (9.2%)	33/346 (9.5%)	RR 0.98 (0.62 to 1.55)	-	●●○○ 低	重大

#1. 総サンプル数、総イベント数が少ない。

#2. 総サンプル数が少ない。

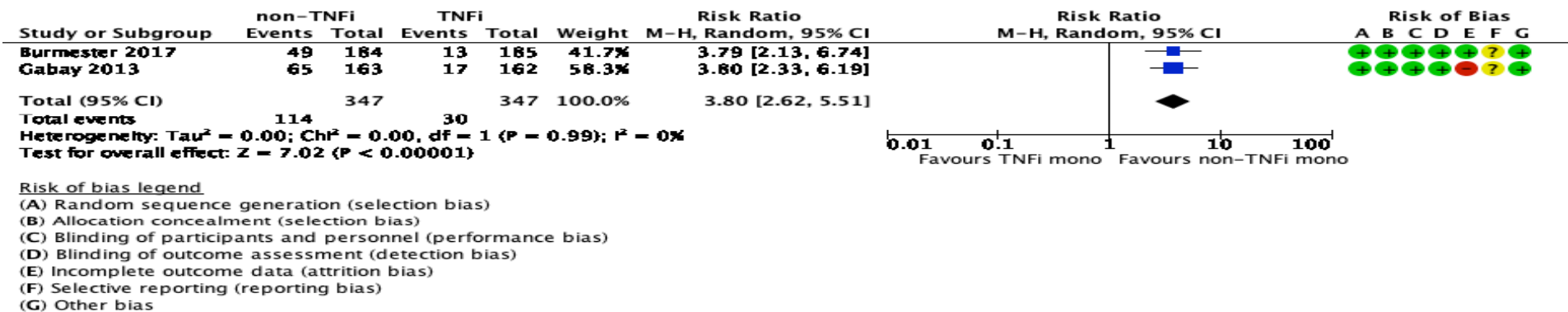
#3. 95%CIに『相当な利益』と見なされる基準RR<0.75と『相当な害』と見なされる基準RR>1.25の両方が含まれている。

### 書誌情報

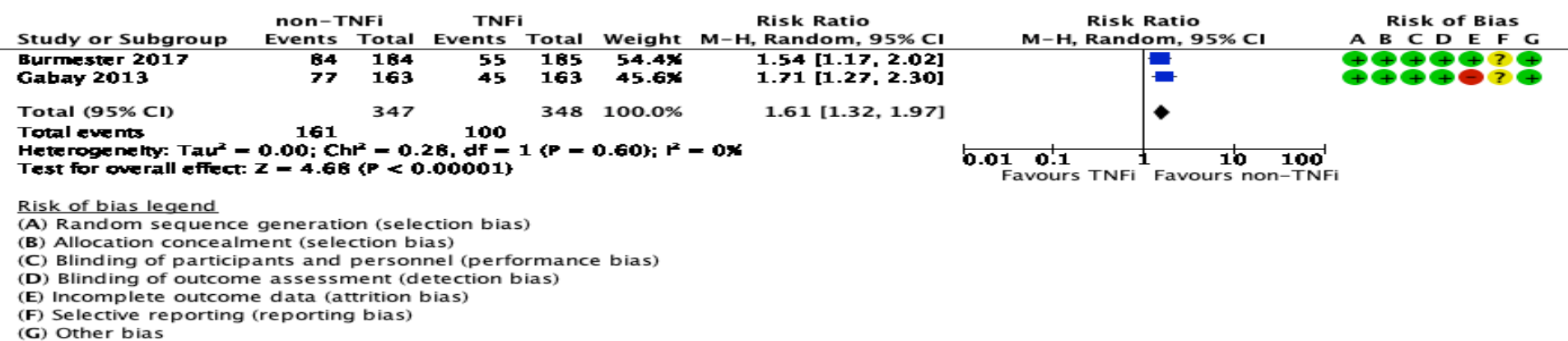
1. Gabay C, et al. *Lancet* 2013;381(9877):1541-1550

2. Burmester GR, et al. *Ann rheum dis* 2017;76:840-847

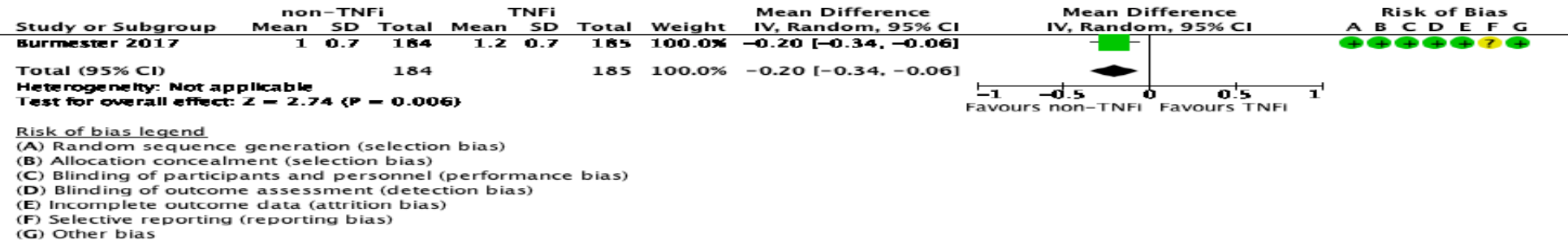
DAS28-ESR<2.6 達成 (6か月)



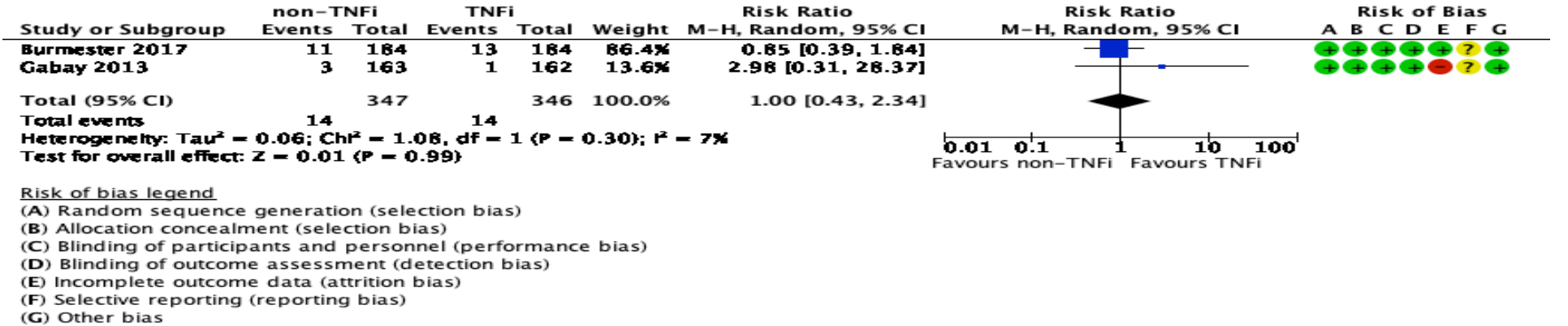
ACR50 達成 (6か月)



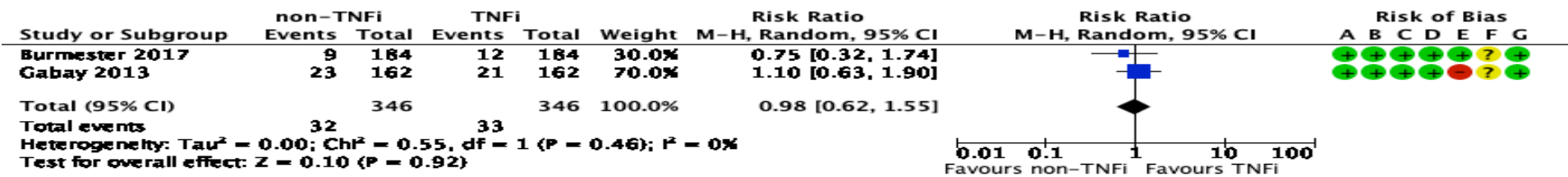
HAQ 変化量（6か月）



有害事象による薬剤中止（6か月）



重篤な有害事象（6か月）



Risk of bias legend

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

# 資料A CQ14 文献検索式(PubMed)

検索日：2019年1月25日(金)

No.	検索式	検案件数
#01	"Arthritis, Rheumatoid/drug therapy"[Mesh]	29,654
#02	"Tumor Necrosis Factor-alpha/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR "Infliximab"[Mesh] OR "Etanercept"[Mesh] OR "Adalimumab"[Mesh] OR "Golimumab"[Supplementary Concept] OR "Certolizumab-Pegol"[Mesh]	24,496
#03	"Drug Resistance"[Mesh]	304,860
#04	"rheumatoid arthritis"[TI] AND (Tumor Necrosis Factor inhibitor*[TIAB] OR TNFi*[TIAB] OR TNF biologic[TIAB] OR Infliximab[TIAB] OR Etanercept[TIAB] OR Adalimumab[TIAB] OR Golimumab[TIAB] OR Certolizumab[TIAB]) AND ((treat*[TIAB] AND unsuccessfully[TIAB]) OR resistan*[TIAB] OR second[TIAB])	335
#05	(#1 AND #2 AND #3) OR #4	432
#06	#5 AND 2012:2018[DP]	202
#07	#6 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	198
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	15
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	12
#10	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	1
#11	#8 OR #9 OR #10	21
#12	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	30
#13	#7 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	39
#14	(#12 OR #13) NOT #11	35
#15	#7 AND ("Epidemiologic Studies"[Mesh] OR "Epidemiologic Research Design"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR ((cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB]) NOT medline[SB]))	94
#16	#15 NOT (#11 OR #14)	59

Sheet1 28282491

Sheet2

Sheet3

## 資料A CQ14 文献検索式(Cochrane)

検索日：2019年1月27日(日)

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

Sheet1

Sheet2

Protocols	0
Editorials	0
Clinical Answers	0

資料A CQ14 文献検索式(医中誌)

検索日：2019年1月27日(日)

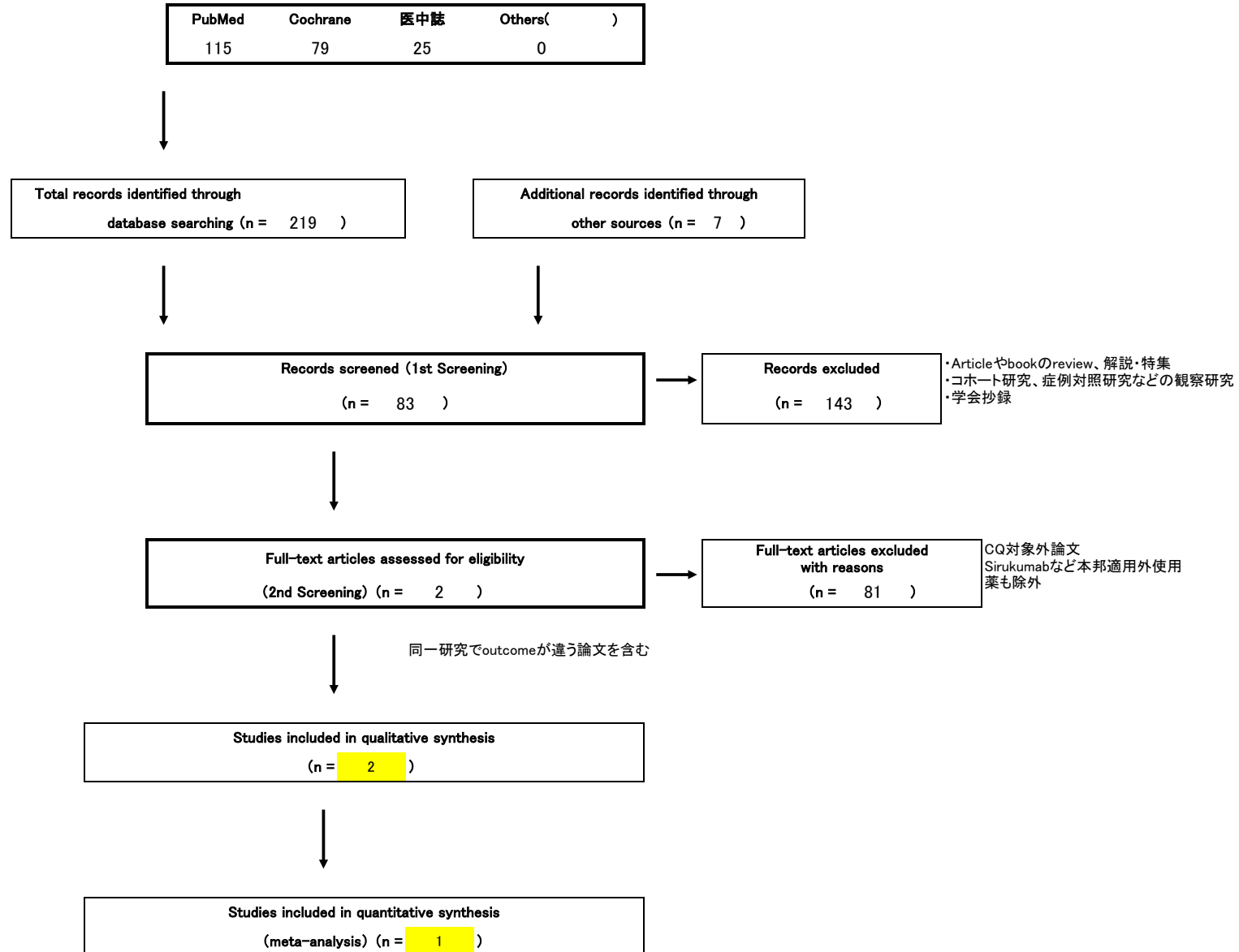
No.	検索式	検索性数
#01	関節リウマチ;薬物療法/TH	27,056
#02	腫瘍壊死因子アルファ;拮抗物質・阻害物質/TH or Infliximab/TH or Etanercept/TH or Adalimumab/TH or Golimumab/TH or [Certolizumab-Pegol]/TH	14,616
#03	薬物抵抗性/TH	87,721
#04	関節リウマチ/TH and ((腫瘍壊死因子/TA and 阻害/TA) or TNF阻害剤/TA or TNF阻害薬/TA or TNFα阻害/TA or Infliximab/TA or インフリキシマブ/TA or 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) and (抵抗性/TA or 耐性/TA or 不応性/TA or 一次無効/TA or 既投与/TA or 非応答/TA or 効果不十分/TA)	165
#05	(#1 and #2 and #3) or #4	233
#06	#5 and (DT=2012:2018)	107
#07	#6 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH)	0
#08	#6 and (RD=メタアナリシス,診療ガイドライン)	0
#09	#6 and (メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	0
#10	#7 or #8 or #9	0
#11	#6 and 介入研究/TH	20
#12	#6 and (RD=ランダム化比較試験)	1
#13	#6 and (介入研究/TA or 臨床試験/TA or ランダム化比較試験/TA or 無作為化比較試験/TA or 第I相試験/TA or 第II相試験/TA or 第III相試験/TA or 第IV相試験/TA or 非劣性試験/TA or 同等性試験/TA or ランダム割付け/TA)	11
#14	(#11 or #12 or #13) not #10	21
#15	#6 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	28
#16	#6 and (RD=準ランダム化比較試験,比較研究)	11
#17	#6 and (疫学研究/TA or 疫学的研究/TA or 実現可能性研究/TA or 双生児研究/TA or 多施設共同研究/TA or パイロットプロジェクト/TA or 標本調査/TA or 臨床研究/TA or 観察研究/TA or 縦断研究/TA or 後向き研究/TA or 後ろ向き研究/TA or 症例対照研究/TA or 前向き研究/TA or コホート研究/TA or 追跡研究/TA or 断面研究/TA or 比較研究/TA or クロスオーバー研究/TA)	4
#18	(#15 or #16 or #17) not (#10 or #14)	14

Sheet1

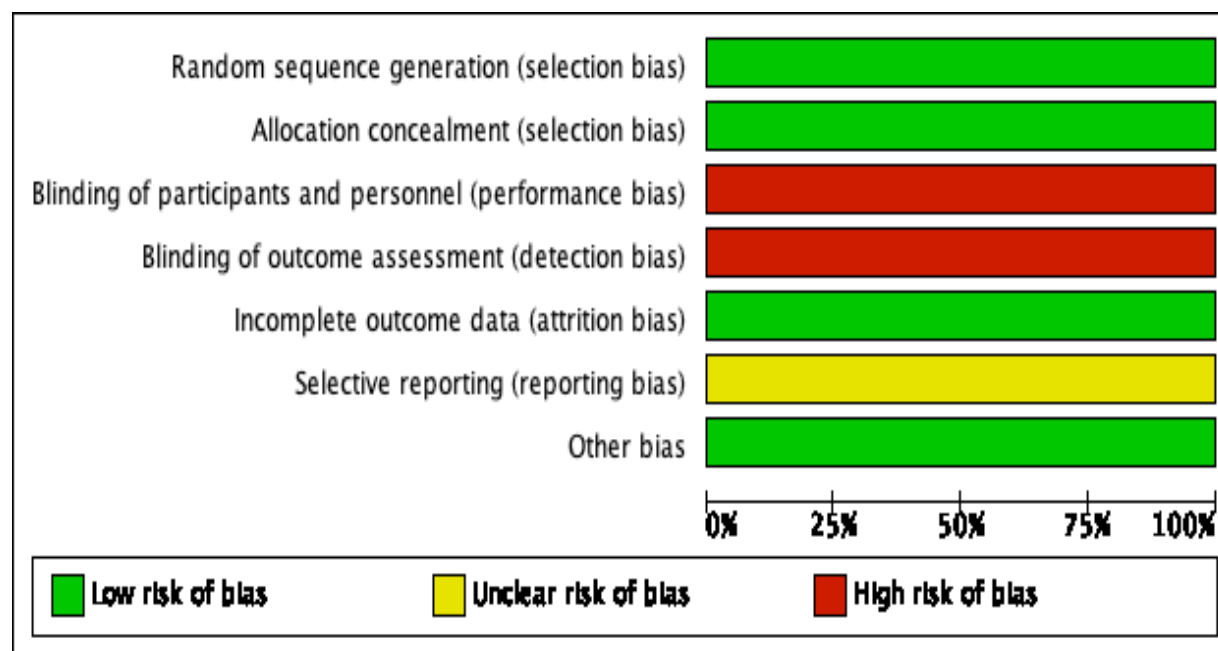
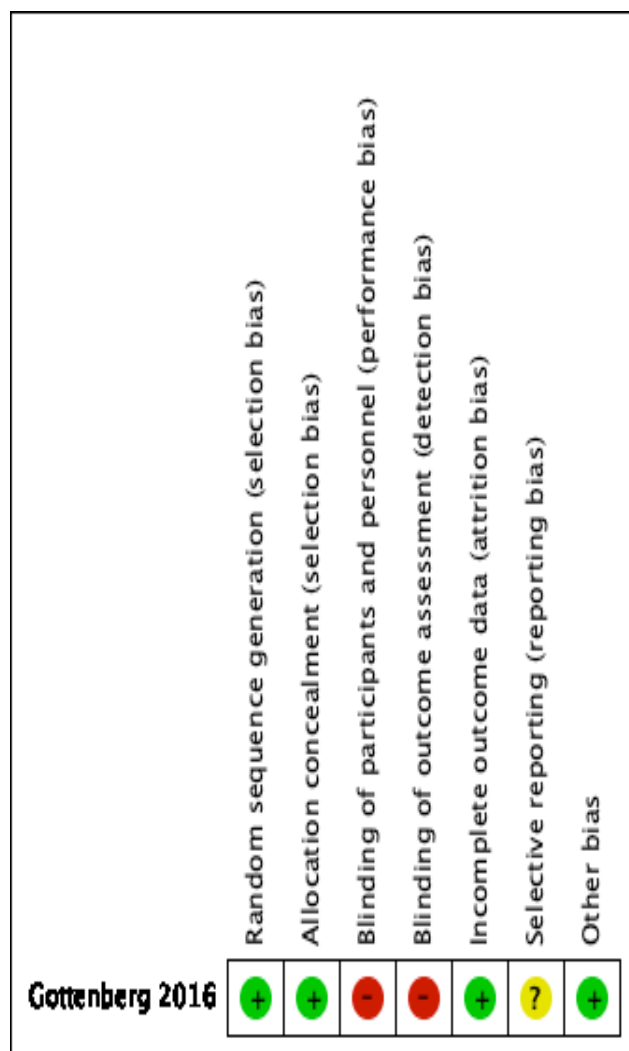
Sheet2

bDMARD  
7

関節リウマチ診療ガイドライン2020  
文献検索フローチャート







## bDMARD 7: TNF阻害薬が効果不十分で中等度以上の疾患活動性を有するRA患者に、非TNF阻害薬への切替えは、他のTNF阻害薬への切替えと比べ有用か？

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)				エビデンスの確実性	重要性
研究数 [文献番号]	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	患者数 non-TNFi	患者数 2nd TNFi	効果 相対 (95%CI)	効果 絶対		

### 推奨に用いたエビデンスプロファイル

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

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

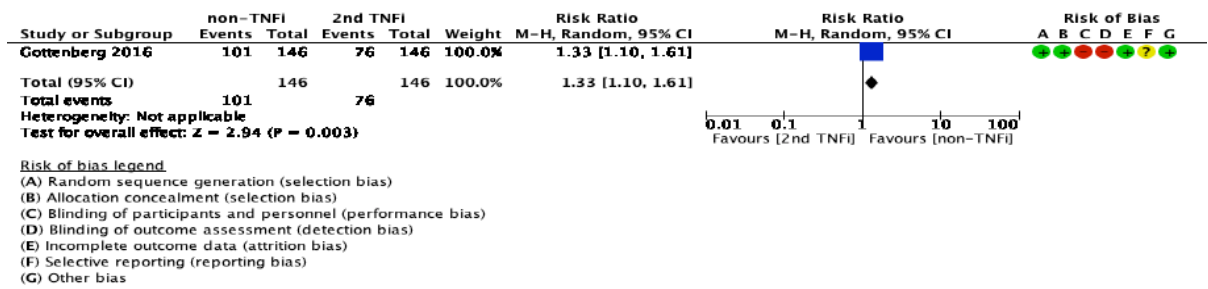
#2. 総サンプル数、総イベント数が少ない。

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

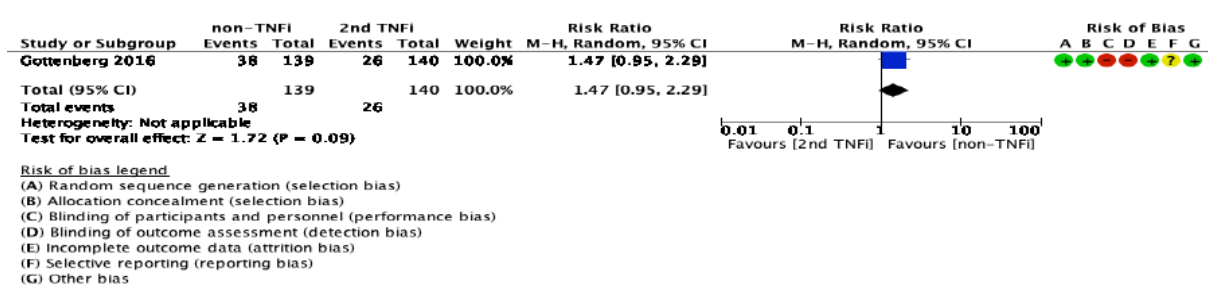
### 書誌情報

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

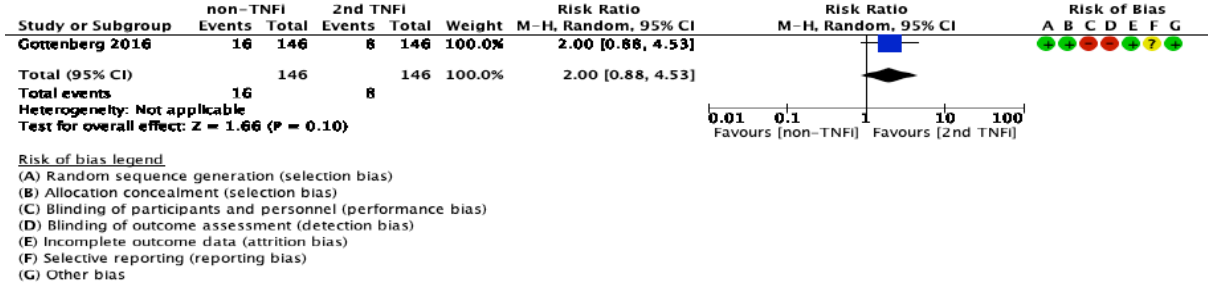
EULAR scale response(good or moderate)(6か月)



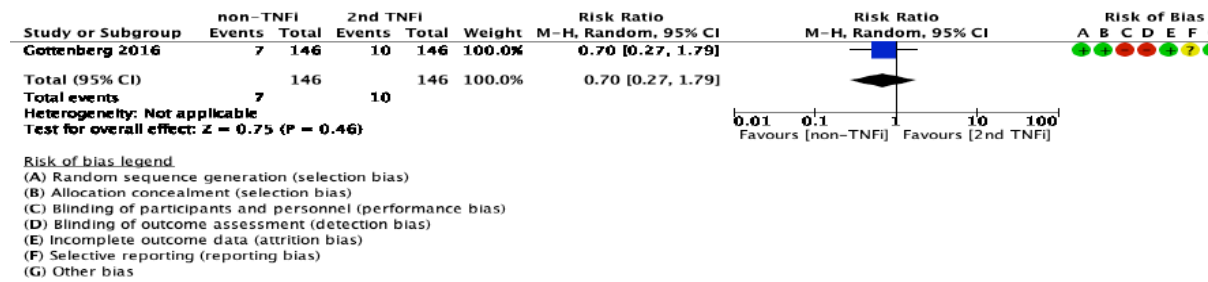
DAS28-ESR<2.6 達成 (6か月)



重篤な有害事象（12か月）



重篤な感染症(12か月)



資料A CQ15 文献検索式(PubMed)

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

資料A CQ15 文献検索式(Cochrane)

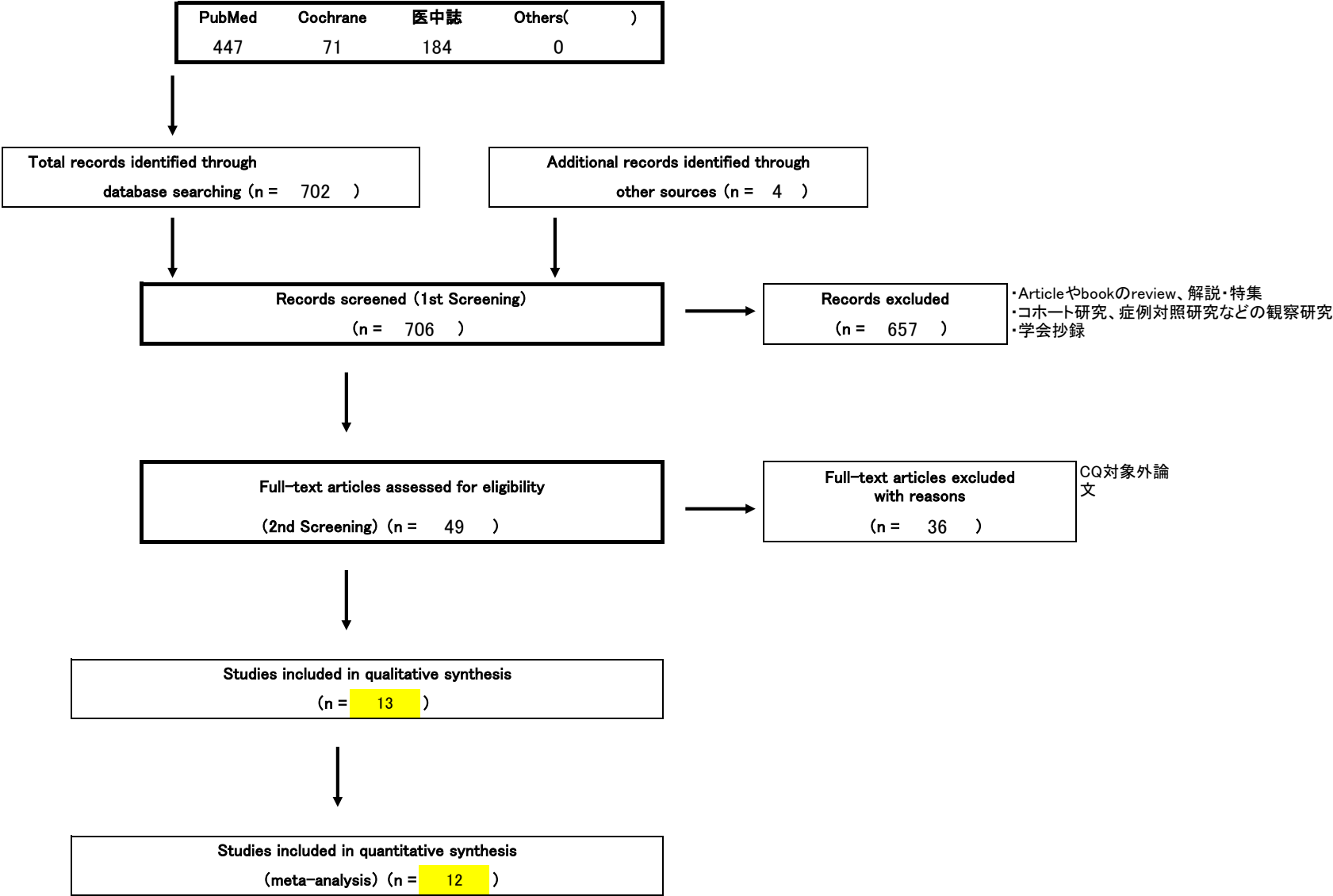
No.	検索式	検案件数
#01	"rheumatoid arthritis":ti	7,726
#02	"TNF inhibitor":ti,ab,kw OR Infliximumab*:ti,ab,kw OR Adalimumab*:ti,ab,kw OR Etanercept*:ti,ab,kw OR Golimumab*:ti,ab,kw OR Certolizumab-Pegol*:ti,ab,kw OR non-TNF inhibitor*:ti,ab,kw OR Abatacept*:ti,ab,kw OR Tocilizumab*:ti,ab,kw OR Sarilumab*:ti,ab,kw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

資料A CQ15 文献検索式(医中誌)

No.	検索式	検案件数
#01	関節リウマチ;薬物療法/TH or (関節リウマチ;治療/TH and 薬物療法/TH)	27,275
#02	抗リウマチ剤/TH or 腫瘍壊死因子アルファ;拮抗物質・阻害物質/TH or "Janus Kinase Inhibitors"/TH	150,728
#03	#1 and #2 and (減量/TA or 投与間隔延長/TA or 中止/TA or 休薬/TA)	1,651
#04	関節リウマチ/TA and (TNF阻害薬/TA or TNF阻害剤/TA or Infliximumab/TA or インフリキシマブ/TA or Adalimumab/TA or アダリムマブ/TA or Etanercept/TA or エタネルセプト/TA or Golimumab/TA or ゴリムマブ/TA or "Certolizumab-Pegol"/TA or セルトリズマブ・ペゴル/TA or Abatacept/TA or アバタセプト/TA or Tocilizumab/TA or トシリズマブ/TA or Sarilumab/TA or サリルマブ/TA or tofacitinib/TA or トファシチニブ/TA or baricitinib/TA or バリシチニブ/TA) and (減量/TA or 投与間隔延長/TA or 中止/TA or 休薬/TA)	469
#05	#3 or #4	1,687
#06	#5 and (DT=2012:2018)	827
#07	#6 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH)	12
#08	#6 and (RD=メタアナリシス,診療ガイドライン)	0
#09	#6 and (メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	3
#10	#7 or #8 or #9	12
#11	#6 and 介入研究/TH	47
#12	#6 and (RD=ランダム化比較試験)	4
#13	#6 and (介入研究/TA or 臨床試験/TA or ランダム化比較試験/TA or 無作為化比較試験/TA or 第I相試験/TA or 第II相試験/TA or 第III相試験/TA or 第IV相試験/TA or 非劣性試験/TA or 同等性試験/TA or ランダム割付け/TA)	15
#14	(#11 or #12 or #13) not #10	49
#15	#6 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	141
#16	#6 and (RD=準ランダム化比較試験,比較研究)	79
#17	#6 and (疫学研究/TA or 疫学的研究/TA or 実現可能性研究/TA or 双生児研究/TA or 多施設共同研究/TA or パイロットプロジェクト/TA or 標本調査/TA or 臨床研究/TA or 観察研究/TA or 縦断研究/TA or 後向き研究/TA or 後ろ向き研究/TA or 症例対照研究/TA or 前向き研究/TA or コホート研究/TA or 追跡研究/TA or 断面研究/TA or 比較研究/TA or クロスオーバー研究/TA)	20
#18	(#15 or #16 or #17) not (#10 or #14)	123

bDMARD  
8

関節リウマチ診療ガイドライン2020  
文献検索フローチャート



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

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)				重要性
研究数 [文献番号]	研究デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	患者数		効果 相対危険度/平均差 (95% CI)	エビデンスの確実 性 (GRADE)	
							減量・中止・漸減群	継続群			
推奨に用いたエビデンスプロファイル											
1, TNFiの減量 vs TNFiの継続											
寛解の維持率 (DAS28 <2.6) (52週)											
2 [1,2]	ランダム化試験	深刻でない	深刻 <sup>#1</sup>	深刻でない	深刻 <sup>#2</sup>	なし	211/327 (64.5%)	186/285 (65.3%)	RR 1.01 (0.80-1.28)	●●○○ 低	重大
関節破壊の進行 (mTSS >0.5) (52週)											
2 [1,2]	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 <sup>#2</sup>	なし	39/297 (13.3%)	27/256 (10.5%)	RR 1.22 (0.76-1.95)	●●●○ 中	重大
HAQ (26～52週)											
2 [1,3]	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	249	252	MD 0.09 (-0.00～0.19)	●●●● 高	重大
重篤副作用 (26～52週)											
5 [1,2,3,4,5]	ランダム化試験	深刻 <sup>#3</sup>	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 <sup>#4</sup>	なし	33/562 (5.9%)	27/522 (5.17%)	RR 1.09 (0.65-1.82)	●○○○ 非常に低	重大
副作用による薬剤中止 (52週)											
3 [1,2,4]	ランダム化試験	深刻 <sup>#3</sup>	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 <sup>#4</sup>	なし	17/488 (3.5%)	14/449 (3.1%)	RR 1.07 (0.51-2.24)	●○○○ 非常に低	重大
2, TNFiの中止 vs TNFiの継続											
寛解の維持率 (DAS28 <2.6) (28～52週)											
6 [1,2,6,8,9,10]	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	201/587 (34.2%)	372/601 (61.9%)	RR 0.56 (0.41-0.75)	●●●● 高	重大
関節破壊の進行 (mTSS >0.5) (52週)											
3 [1,2,6]	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 <sup>#5</sup>	なし	47/264 (17.8%)	30/285 (10.5%)	RR 1.69 (1.10-2.59)	●●●○ 中	重大
HAQ (28～52週)											
4 [1,7,8,9]	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	835	663	MD 0.18 (0.05～0.31)	●●●● 高	重大
重篤副作用 (28～52週)											
8 [1,2,5,6,7,8,9,10]	ランダム化試験	深刻でない	深刻 <sup>#6</sup>	深刻でない	深刻 <sup>#2</sup>	なし	85/1168 (7.3%)	53/927 (5.7%)	RR 1.29 (0.82-2.03)	●●○○ 低	重大
副作用による薬剤中止 (28～52週)											
4 [1,2,8,9]	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 <sup>#2</sup>	なし	22/559 (3.9%)	15/557 (2.7%)	RR 1.46 (0.75-2.84)	●●●○ 中	重大



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

1. 点推定値のばらつきがあり、大きな異質性があるため
2. RRの95%信頼区間(CI)の上限と下限が、『効果なし』と『相当な利益』と見なされる基準RR>1.25を含んでいる。
3. 採用論文の中にバイアスリスクが高い論文が含まれているため(文献4 ランダム系列の生成、割付の隠蔽化、参加者・アウトカム評価者のブラインド化で高リスク)
4. RRの95%信頼区間の上限と下限が、『相当な利益』と見なされる基準RR<0.75と『相当な害』と見なされる基準RR>1.25の双方を含んでいる。
5. サンプル総数、イベント総数が少ないため
6. 点推定値のばらつきがあり、中等度の異質性があるため
7. 総サンプル数が少なく、上限信頼限界がMIDをまたいでいるため

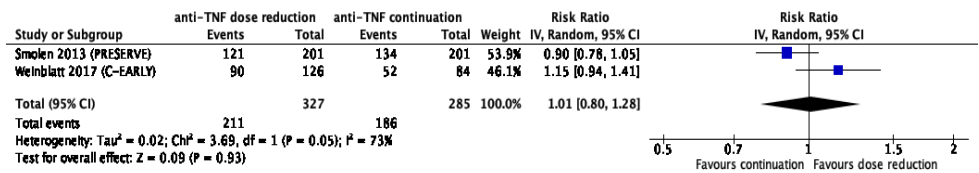
書誌情報：

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

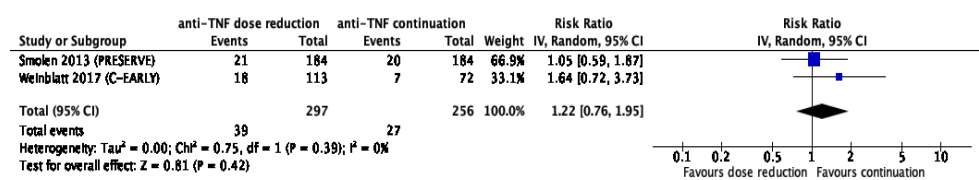
資料D CQ15 フォレストプロット

1. TNFiの減量 vs TNFiの継続

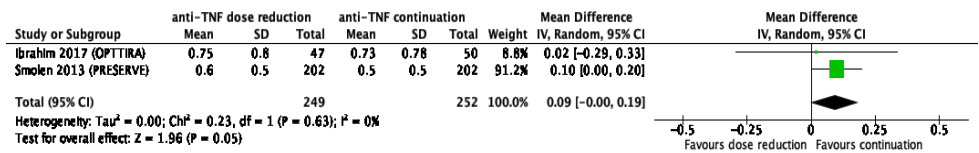
寛解の維持率 (DAS28 <2.6) (52週)



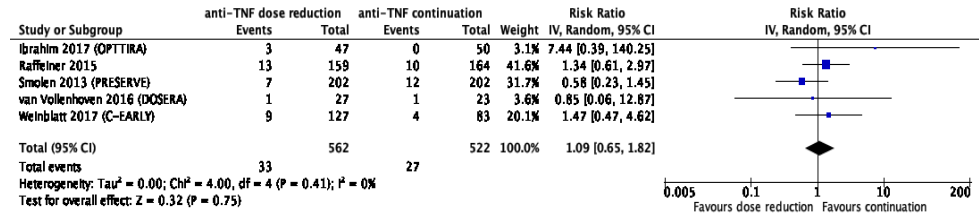
関節破壊の進行 (mTSS >0.5) (52週)



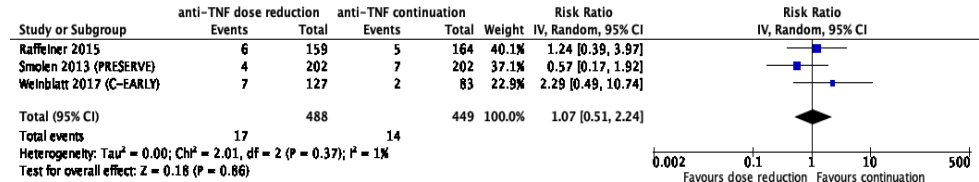
HAQ (26~52週)



重篤副作用 (26~52週)

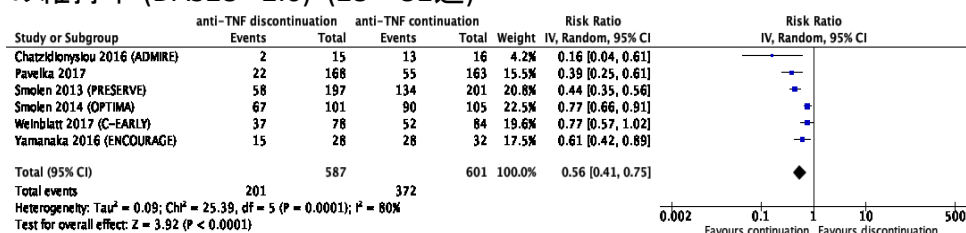


副作用による薬剤中止 (52週)

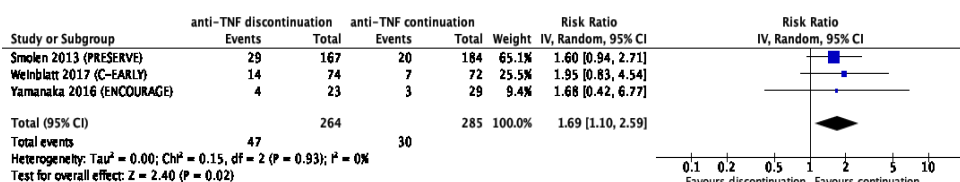


## 2. TNFiの中止 vs TNFiの継続

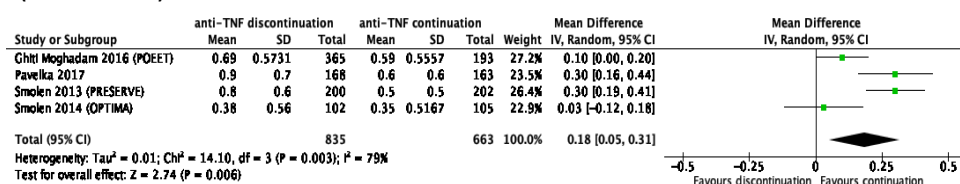
### 寛解の維持率 (DAS28 <2.6) (28~52週)



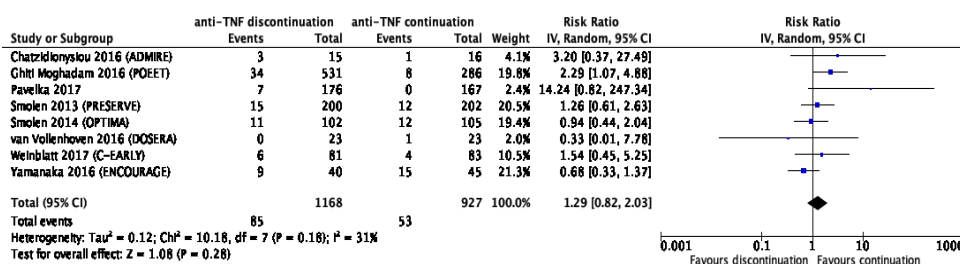
### 関節破壊の進行 (mTSS >0.5) (52週)



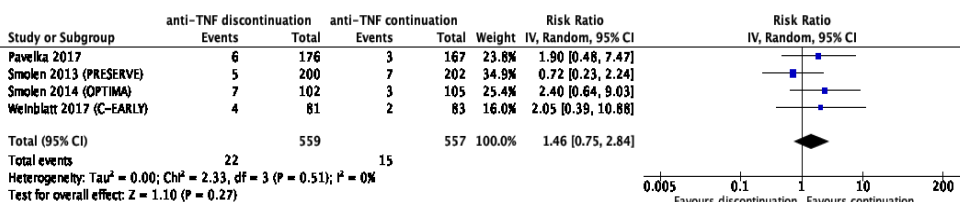
### HAQ (28~52週)



### 重篤副作用 (28~52週)

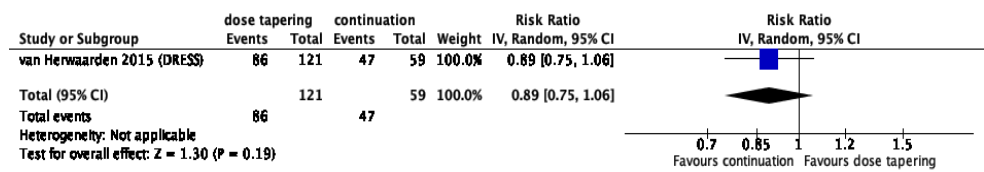


### 副作用による薬剤中止 (28~52週)

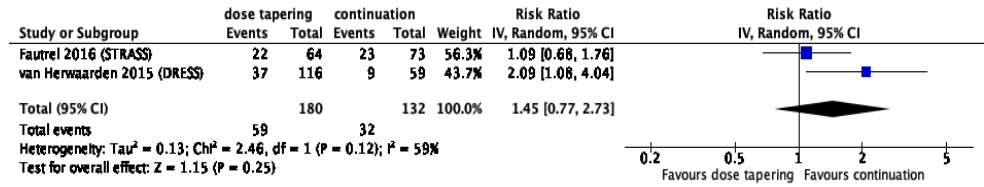


3. TNFiの漸減 vs TNFiの継続

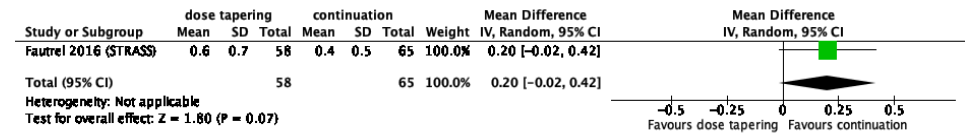
寛解の維持率 (DAS28 <2.6) (18ヶ月)



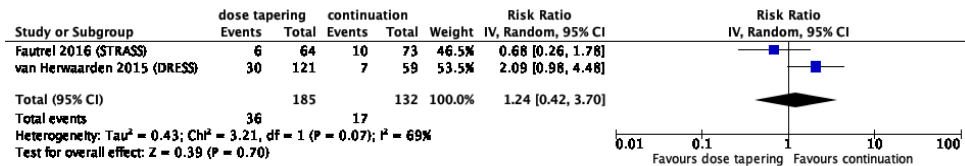
関節破壊の進行(mTSS >0.5) (18ヶ月)



HAQ (18ヶ月)



重篤副作用 (18ヶ月)



資料A CQ16 文献 検索式(PubMed)

検索日：2019年8月22日(木)

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

Sheet1

Sheet2

Sheet3

## 資料A CQ16 文献 検索式(Cochrane)

---

検索日：2019年8月22日(木)

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

資料A CQ16 文献 検索式(医中誌)

検索日：2019年8月22日(木)

No.	検索式	検索件数
#01	関節リウマチ;薬物療法/TH or (関節リウマチ;治療/TH and 薬物療法/TH)	27,982
#02	抗リウマチ剤/TH or 腫瘍壊死因子アルファ;拮抗物質・阻害物質/TH or "Janus Kinase Inhibitors"/TH	154,590
#03	#1 and #2 and (減量/TA or 投与間隔延長/TA or 中止/TA or 休薬/TA)	1,727
#04	関節リウマチ/TA and (TNF阻害薬/TA or TNF阻害剤/TA or Infliximumab/TA or インフリキシマブ/TA or Adalimumab/TA or アダリムマブ/TA or Etanercept/TA or エタネルセプト/TA or Golimumab/TA or ゴリムマブ/TA or "Certolizumab-Pegol"/TA or セルトリズマブ・ペゴル/TA or Abatacept/TA or アバタセプト/TA or Tocilizumab/TA or トシリズマブ/TA or Sarilumab/TA or サリルマブ/TA or tofacitinib/TA or トファシチニブ/TA or baricitinib/TA or バリシチニブ/TA) and (減量/TA or 投与間隔延長/TA or 中止/TA or 休薬/TA)	500
#05	#3 or #4	1,772
#06	#5 and (DT=2012:2019)	859
#07	#6 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH)	12
#08	#6 and (RD=メタアナリシス,診療ガイドライン)	0
#09	#6 and (メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	4
#10	#7 or #8 or #9	13
#11	#6 and 介入研究/TH	47
#12	#6 and (RD=ランダム化比較試験)	4
#13	#6 and (介入研究/TA or 臨床試験/TA or ランダム化比較試験/TA or 無作為化比較試験/TA or 第I相試験/TA or 第II相試験/TA or 第III相試験/TA or 第IV相試験/TA or 非劣性試験/TA or 同等性試験/TA or ランダム割付け/TA)	16
#14	(#11 or #12 or #13) not #10	49
#15	#6 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	143
#16	#6 and (RD=準ランダム化比較試験,比較研究)	80
#17	#6 and (疫学研究/TA or 疫学的研究/TA or 実現可能性研究/TA or 双生児研究/TA or 多施設共同研究/TA or パイロットプロジェクト/TA or 標本調査/TA or 臨床研究/TA or 観察研究/TA or 縦断研究/TA or 後向き研究/TA or 後ろ向き研究/TA or 症例対照研究/TA or 前向き研究/TA or コホート研究/TA or 追跡研究/TA or 断面研究/TA or 比較研究/TA or クロスオーバー研究/TA)	21
#18	(#15 or #16 or #17) not (#10 or #14)	126

Sheet1

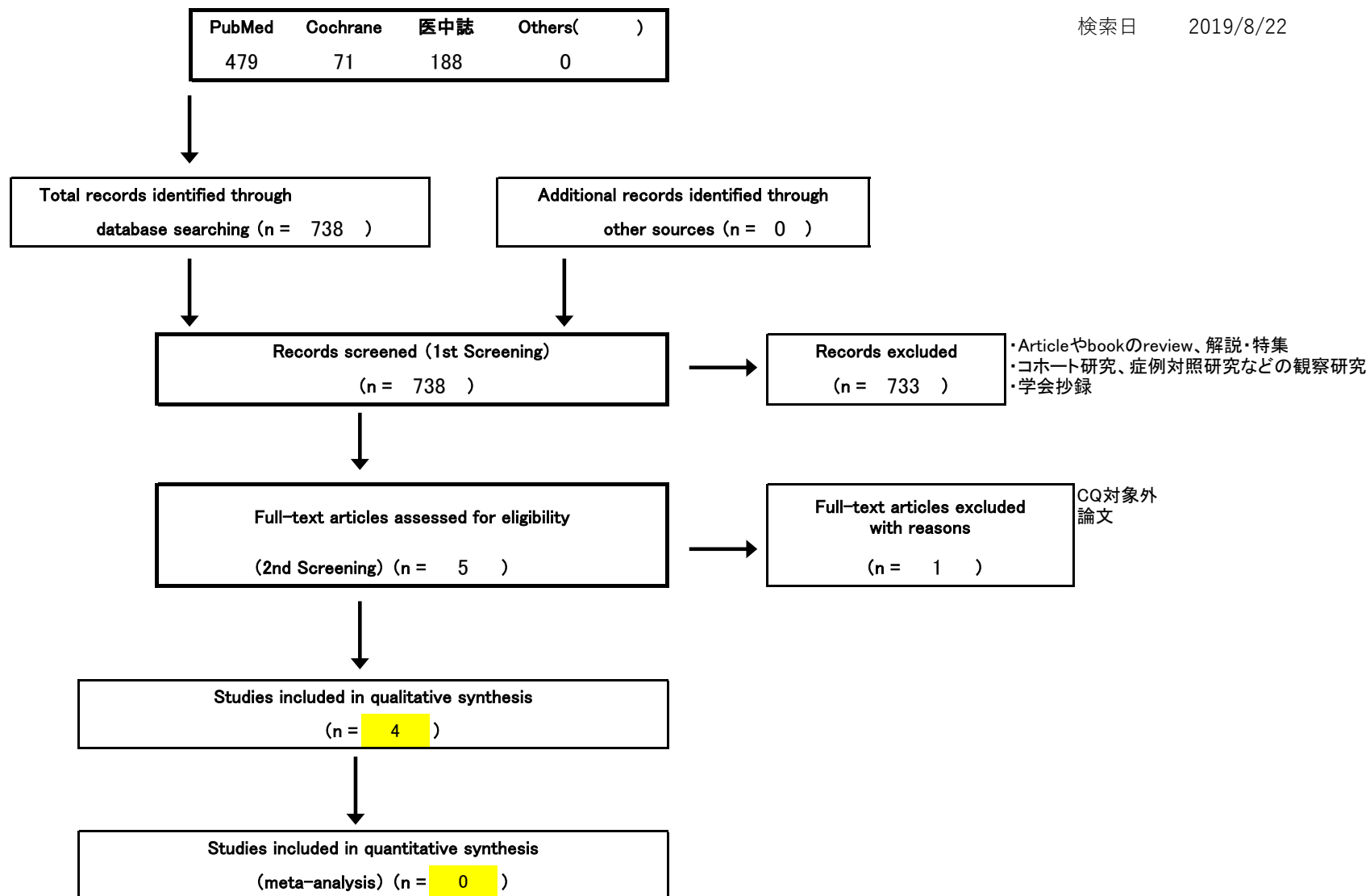
Sheet2

Sheet3

bDMARD  
9

関節リウマチ診療ガイドライン2020  
文献検索フローチャート

検索日 2019/8/22





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

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

#1 対照群が設定されておらず、症例の選択がランダム化されていない。

#2 総サンプル数、総イベント数が少ない。

## 書誌情報

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

資料A CQ17 文献検索式(PubMed)

検索日：2019年8月22日(木)

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

Sheet1

Sheet2

Sheet3

## 資料A CQ17 文献検索式(Cochrane)

---

検索日：2019年8月22日(木)

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

Sheet1

Sheet2

資料A CQ17 文献検索式(医中誌\_2012-2018)

検索日：2019年8月22日(木)

No.	検索式	検案件数
#01	関節リウマチ;薬物療法/TH or (関節リウマチ;治療/TH and 薬物療法/TH)	27,982
#02	抗リウマチ剤/TH or 腫瘍壊死因子アルファ;拮抗物質・阻害物質/TH or "Janus Kinase Inhibitors"/TH	154,590
#03	#1 and #2 and (減量/TA or 投与間隔延長/TA or 中止/TA or 休薬/TA)	1,727
#04	関節リウマチ/TA and (TNF阻害薬/TA or TNF阻害剤/TA or Infliximumab/TA or インフリキシマブ/TA or Adalimumab/TA or アダリムマブ/TA or Etanercept/TA or エタネルセプト/TA or Golimumab/TA or ゴリムマブ/TA or "Certolizumab-Pegol"/TA or セルトリズマブ・ペゴル/TA or Abatacept/TA or アバタセプト/TA or Tocilizumab/TA or トシリズマブ/TA or Sarilumab/TA or サリルマブ/TA or tofacitinib/TA or トファシチニブ/TA or baricitinib/TA or バリシチニブ/TA) and (減量/TA or 投与間隔延長/TA or 中止/TA or 休薬/TA)	500
#05	#3 or #4	1,772
#06	#5 and (DT=2012:2019)	859
#07	#6 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH)	12
#08	#6 and (RD=メタアナリシス,診療ガイドライン)	0
#09	#6 and (メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	4
#10	#7 or #8 or #9	13
#11	#6 and 介入研究/TH	47
#12	#6 and (RD=ランダム化比較試験)	4
#13	#6 and (介入研究/TA or 臨床試験/TA or ランダム化比較試験/TA or 無作為化比較試験/TA or 第I相試験/TA or 第II相試験/TA or 第III相試験/TA or 第IV相試験/TA or 非劣性試験/TA or 同等性試験/TA or ランダム割付け/TA)	16
#14	(#11 or #12 or #13) not #10	49
#15	#6 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	143
#16	#6 and (RD=準ランダム化比較試験,比較研究)	80
#17	#6 and (疫学研究/TA or 疫学的研究/TA or 実現可能性研究/TA or 双生児研究/TA or 多施設共同研究/TA or パイロットプロジェクト/TA or 標本調査/TA or 臨床研究/TA or 観察研究/TA or 縦断研究/TA or 後向き研究/TA or 後ろ向き研究/TA or 症例対照研究/TA or 前向き研究/TA or コホート研究/TA or 追跡研究/TA or 断面研究/TA or 比較研究/TA or クロスオーバー研究/TA)	21
#18	(#15 or #16 or #17) not (#10 or #14)	126

Sheet1

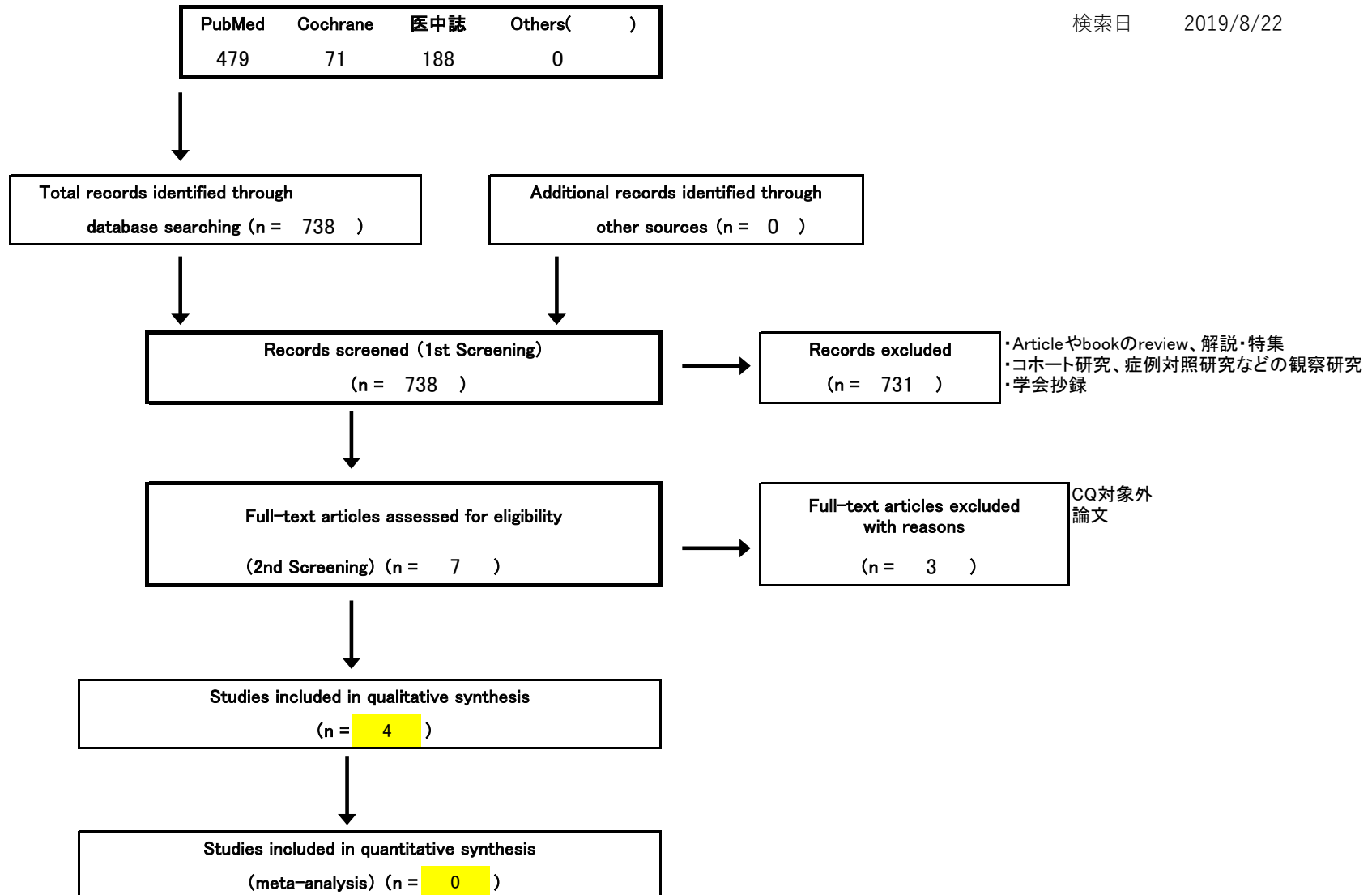
Sheet2

Sheet3

bDMARD  
10

関節リウマチ診療ガイドライン2020  
文献検索フローチャート

検索日 2019/8/22



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

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)						重要性
							患者数		効果				
研究数 [文献番号]	研究デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検 討	減量/中止群	継続群	RR (95%CI)				

推奨に用いたエビデンスプロファイル

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

推奨の参考となる他のアウトカムのエビデンスプロファイル

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

# 1 ランダム化が不十分。

# 2 総サンプル数、総イベント数が少ない。

# 3 対照群が設定されていない。組み入れはランダム化されていない。

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

書誌情報

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

資料A CQ18 文献検索式(PubMed)

Pubmed

検索日：2019年1月25日(金)

No.	検索式	検案件数	
#01	"Arthritis, Rheumatoid/drug therapy"[Mesh]	29,654	
#02	"Janus Kinase Inhibitors"[Mesh] OR "Janus Kinase Inhibitors"[PA] OR "tofacitinib"[Supplementary Concept] OR "baricitinib"[Supplementary Concept]	642	
#03	"rheumatoid arthritis"[TI] AND (JAK inhibitor*[TIAB] OR Janus Kinase Inhibitor*[TIAB] OR tofacitinib[TIAB] OR baricitinib[TIAB] OR tsDMARD*[TIAB] OR ts DMARD*[TIAB] OR targeted synthetic DMARD*[TIAB])	338	
#04	(#1 AND #2) OR #3	393	
#05	#4 AND 2012:2018[DP]	367	
#06	#5 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	355	
#07	#6 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	41	
#08	#6 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	28	
#09	#6 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])	12	
#10	#7 OR #8 OR #9	54	Sheet1
#11	#6 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	119	
#12	#6 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]))	138	
#13	(#11 OR #12) NOT #10	132	Sheet2
#14	#6 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]))	108	
#15	#14 NOT (#10 OR #13)	26	Sheet3

## 資料A CQ18 文献検索式(Cochrane)

---

Cochrane

検索日：2019年1月25日(金)

No.	検索式	検索性数
#01	"rheumatoid arthritis":ti	7,726
#02	"JAK inhibitor":ti,ab,kw OR "Janus Kinase Inhibitor":ti,ab,kw OR tofacitinib:ti,ab,kw OR baricitinib:ti,ab,kw OR tsDMARD*:ti,ab,kw OR "ts DMARDs":ti,ab,kw OR "targeted synthetic DMARDs":ti,ab,kw	412
#03	#1 AND #2	294
#04	#3 with Cochrane Library publication date from Jan 2012 to Dec 2018	292
#05	#4 CDSR	5
#06	#4 CCRCT	286

Sheet1

Sheet2

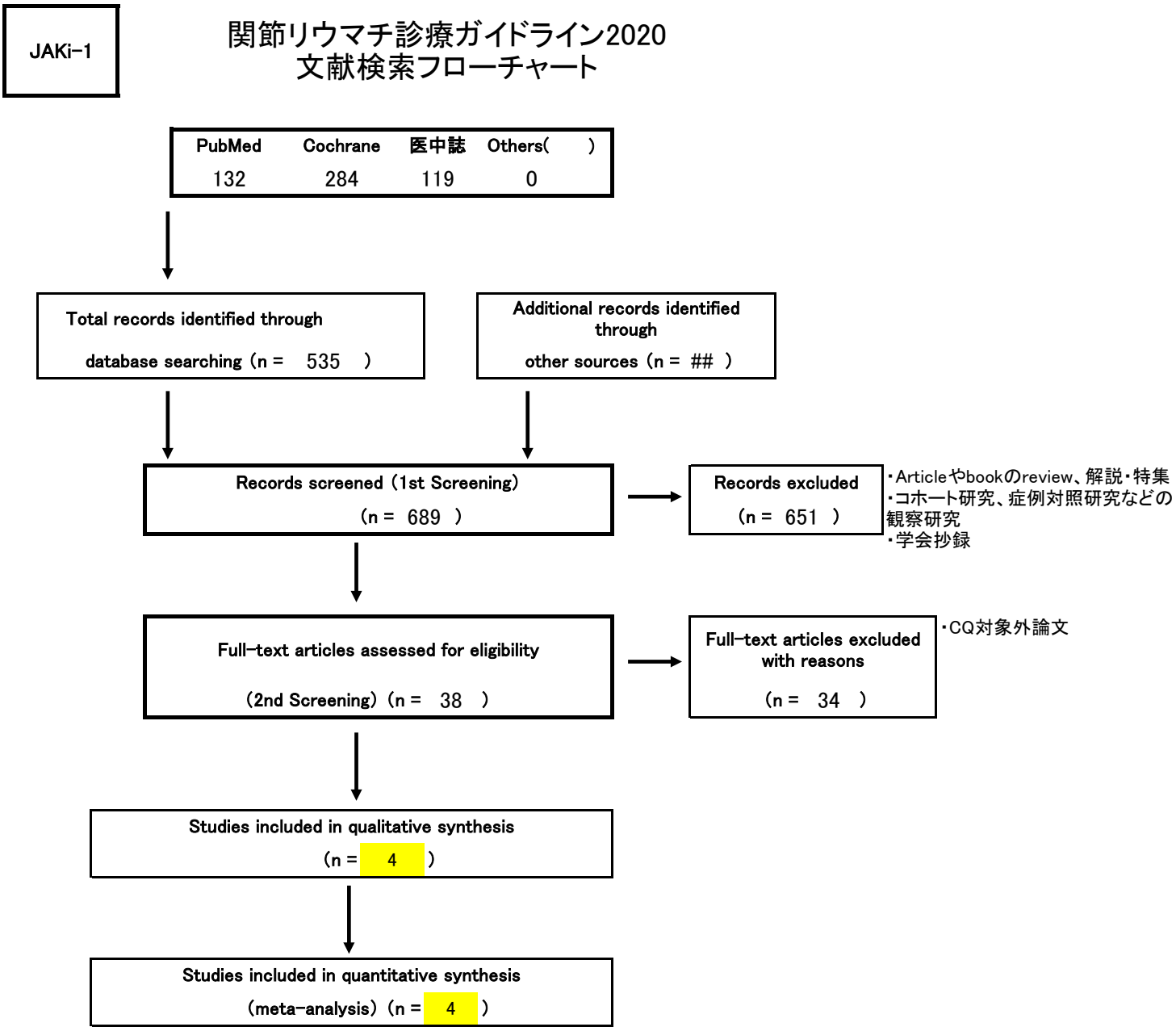


資料A CQ18 文献検索式(医中誌)

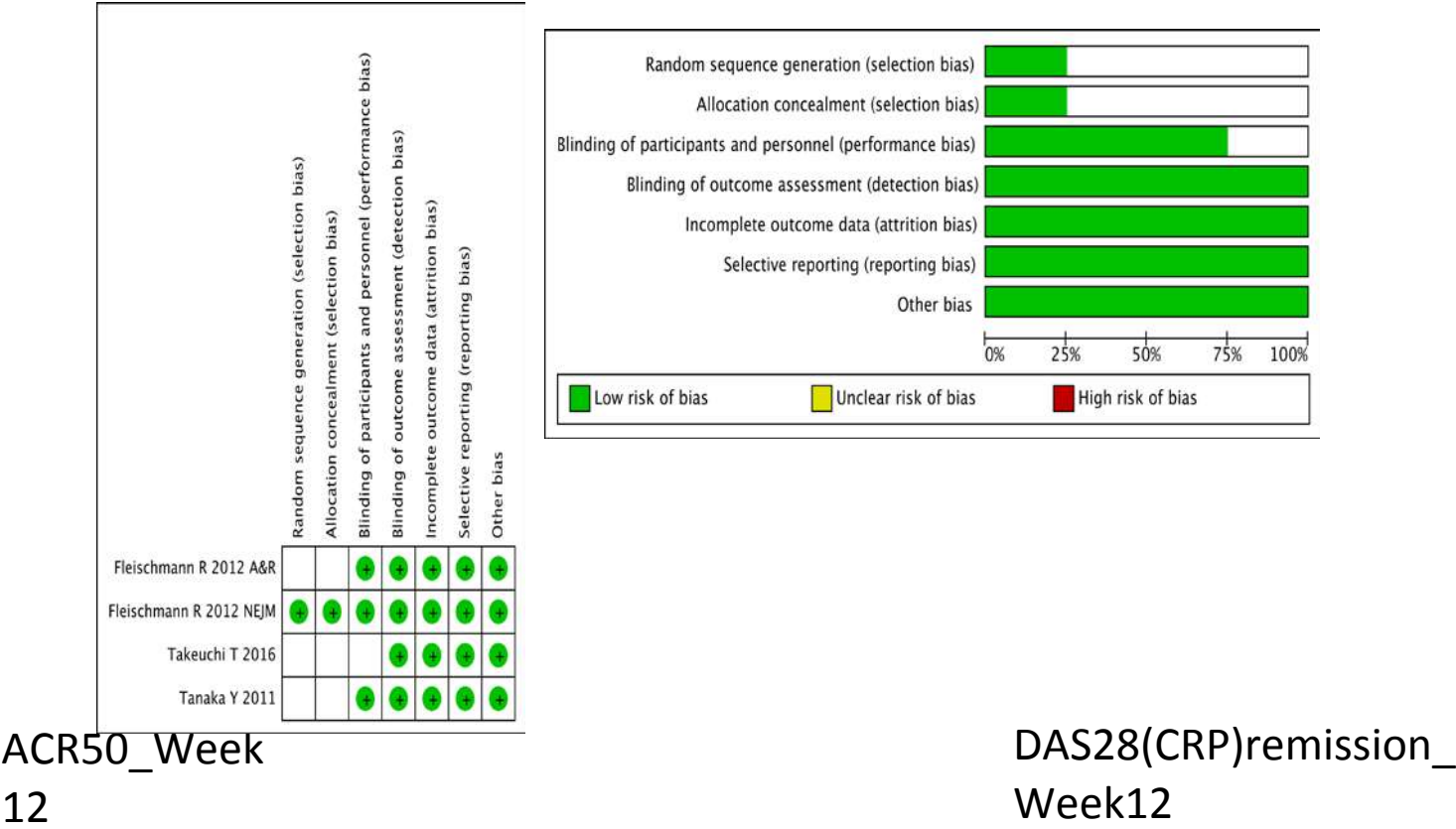
Ichushi

検索日：2019年1月25日(金)

No.	検索式	検索性数	
#01	関節リウマチ;薬物療法/TH	27,056	
#02	"Janus Kinase Inhibitors"/TH	615	
#03	関節リウマチ/TH and ("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)	217	
#04	(#1 and #2) or #3	483	
#05	#4 and (DT=2012:2018)	429	
#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)	22	
#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)	6	
#09	#6 or #7 or #8	24	Sheet1
#10	#5 and 介入研究/TH	118	
#11	#5 and (RD=ランダム化比較試験)	2	
#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)	33	
#13	(#10 or #11 or #12) not #9	119	Sheet2
#14	#5 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	136	
#15	#5 and (RD=準ランダム化比較試験,比較研究)	1	
#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)	5	
#17	(#14 or #15 or #16) not (#9 or #13)	19	Sheet3



JAKi 1: MTXで効果不十分なRA患者に, JAK阻害薬単剤投与は有用か？



JAKi 1: MTXで効果不十分なRA患者に, JAK阻害薬単剤投与は有用か？

確実性評価(Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)				重要性							
							患者数		効果			エビデンス の確実性 (Certainty)						
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	JAKi mono	placebo	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)								
推奨に用いたエビデンスプロファイル																		
ACR50(12週)																		
4 [1,2,3,4]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻 #1	深刻 #2	なし	135/400 (33.8%)	28/287 (9.8%)	RR 3.47 (2.28 ~ 5.28)	241/1000 (125~418)	●●○○ 低	重大						
DAS28(CRP)寛解(12週)																		
3 [1,2,3]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻 #1	深刻 #2	なし	68/344 (19.8%)	12/221 (5.4%)	RR 3.75 (2.07~6.78)	149/1000 (58~314)	●●○○ 低	重大						
ΔHAQ(12週)																		
3 [1,2,4]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻 #1	深刻でない	なし	337	202	-	MD -0.31 (-0.40~-0.21)	●●●○ 中	重大						
重篤な有害事象																		
4 [1,2,3,4]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻 #1	非常に深刻 #3	なし	3/402 (0.7%)	10/289 (3.5%)	RR 0.32 (0.07~1.43)	-24/1000 (-32~15)	●○○○ 非常に低	重大						
推奨の参考となる他のアウトカムのエビデンスプロファイル																		
ACR20(12週)																		
4 [1,2,3,4]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻ではない	深刻 #1	深刻 #2	なし	250/400 (62.5%)	60/287 (20.9%)	RR 3.29 (2.09~5.16)	450/1000 (320~580)	●●○○ 低	重大						
ACR70(12週)																		
4 [1,2,3,4]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻 #1	深刻 #2	なし	65/400 (16.3%)	11/287 (3.8%)	RR 3.66 (1.96~6.82)	130/1000 (70~180)	●●○○ 低	重大						
DAS28(ESR) 寛解(12週)																		
3 [1,2,3]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻 #1	深刻 #1	なし	27/338 (8.0%)	9/226 (4.0%)	RR 2.09 (1.00~4.36)	43/1000 (0~134)	●●○○ 低	重大						

重篤な感染症

4 [1,2,3,4]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻 <sup>#1</sup>	非常に深刻 #3	なし	2/402 (0.5%)	1/289 (0.3%)	RR 1.78 (0.22～14.21)	0/1000 (-10～10)	●○○○ 非常に低	重大
----------------	-------------	-------	-------	------------------	-------------	----	-----------------	-----------------	-------------------------	--------------------	--------------	----

- #1. MTX以外のcsDMARDsに効果不十分な患者を一部に含む
- #2. 総イベント数、総サンプル数が少ない
- #3. RRの95%信頼区間が""相当な害""(RR>1.25)と"相当な利益"(RR<0.75)の双方を含んでいる

書誌情報

1 Fleischmann R et al. *Arthritis Rheum.* 2012;64:617-29.

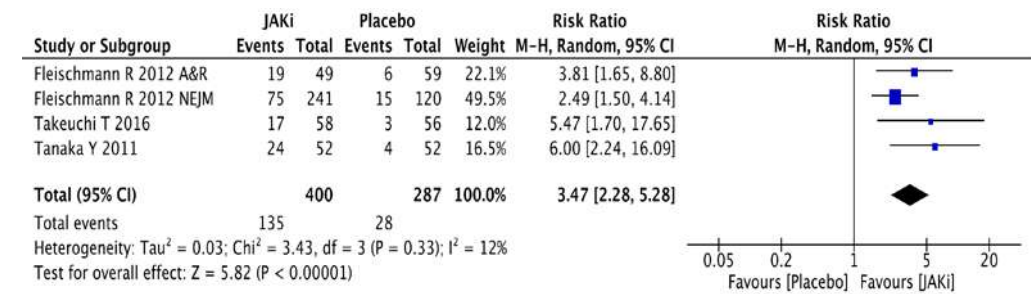
2 Fleischmann R et al. *N Engl J Med.* 2012;367:495 - 507

3 Takeuchi T et al. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):1057-64.

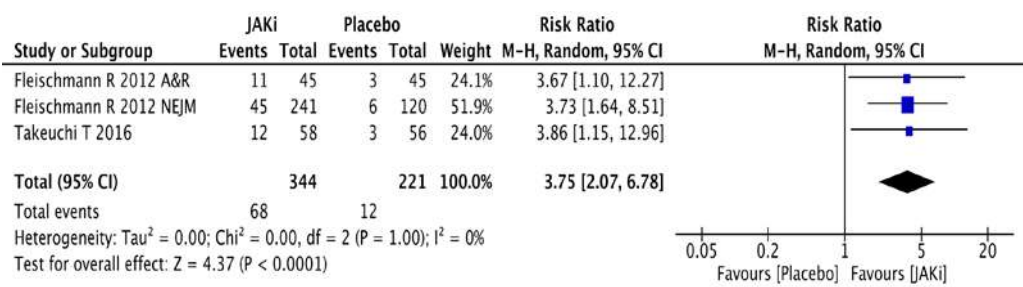
4 Tanaka Y et al. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(8):1150-8.

JAKi 1: MTXで効果不十分なRA患者に, JAK阻害薬単剤投与は有用か？

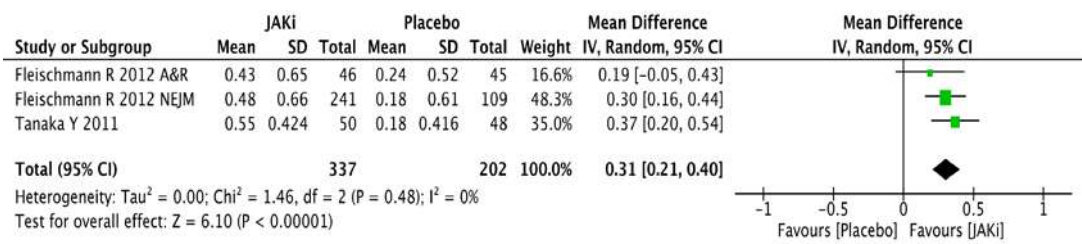
ACR50\_Week12



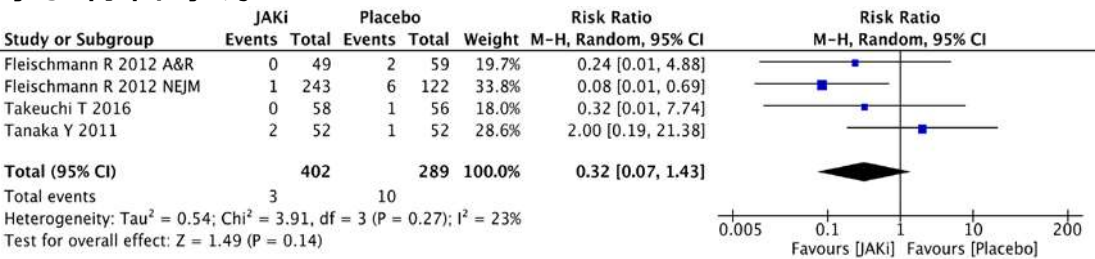
DAS28(CRP)remission\_Week12



ΔHAQ\_Week12



重篤な有害事象



# 資料A CQ19 文献検索式(PubMed)

Pubmed

検索日：2019年1月25日(金)

No.	検索式	検索性数	
#01	"Arthritis, Rheumatoid/drug therapy"[Mesh]	29,654	
#02	"Janus Kinase Inhibitors"[Mesh] OR "Janus Kinase Inhibitors"[PA] OR "tofacitinib"[Supplementary Concept] OR "baricitinib"[Supplementary Concept]	642	
#03	"rheumatoid arthritis"[TI] AND (JAK inhibitor*[TIAB] OR Janus Kinase Inhibitor*[TIAB] OR tofacitinib[TIAB] OR baricitinib[TIAB] OR tsDMARD*[TIAB] OR ts DMARD*[TIAB] OR targeted synthetic DMARD*[TIAB])	338	
#04	(#1 AND #2) OR #3	393	
#05	#4 AND 2012:2018[DP]	367	
#06	#5 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	355	
#07	#6 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	41	
#08	#6 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	28	
#09	#6 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])	12	
#10	#7 OR #8 OR #9	54	Sheet1
#11	#6 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	119	
#12	#6 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]))	138	
#13	(#11 OR #12) NOT #10	132	Sheet2
#14	#6 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]))	108	
#15	#14 NOT (#10 OR #13)	26	Sheet3

## 資料A CQ19 文献検索式(Cochrane)

---

Cochrane

検索日：2019年1月25日(金)

No.	検索式	検案件数	
#01	"rheumatoid arthritis":ti	7,726	
#02	"JAK inhibitor":ti,ab,kw OR "Janus Kinase Inhibitor":ti,ab,kw OR tofacitinib:ti,ab,kw OR baricitinib:ti,ab,kw OR tsDMARD*:ti,ab,kw OR "ts DMARDs":ti,ab,kw OR "targeted synthetic DMARDs":ti,ab,kw	412	
#03	#1 AND #2	294	
#04	#3 with Cochrane Library publication date from Jan 2012 to Dec 2018	292	
#05	#4 CDSR	5	Sheet1
#06	#4 CCRCT	286	Sheet2

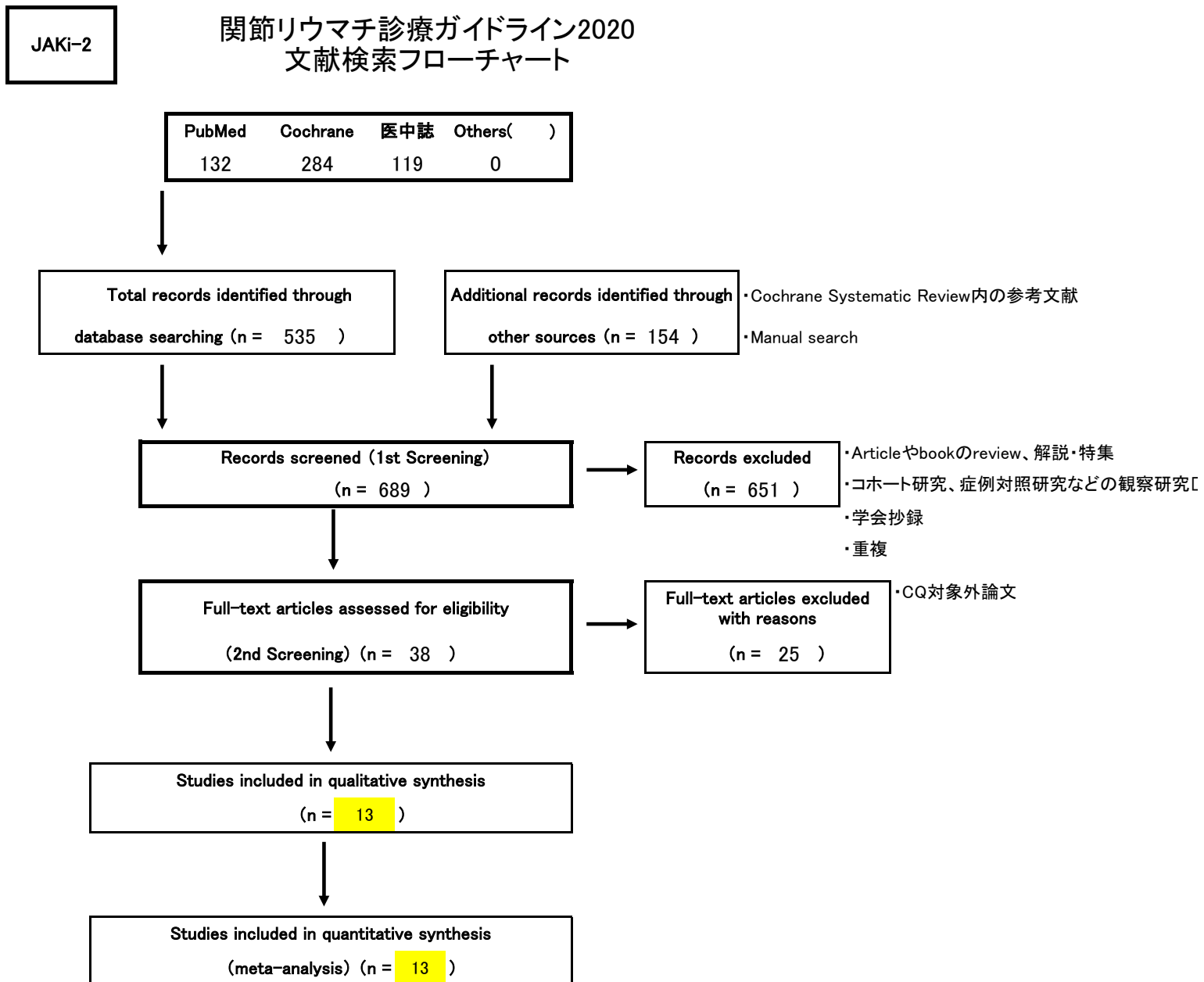


# 資料A CQ19 文献検索式（医中誌）

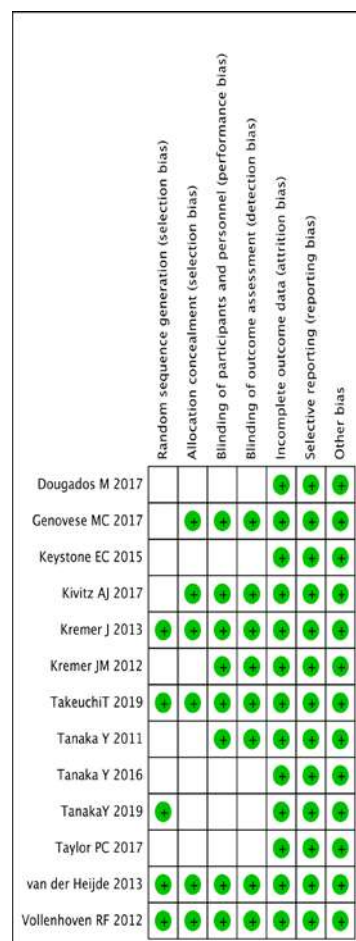
Ichushi

検索日：2019年1月25日(金)

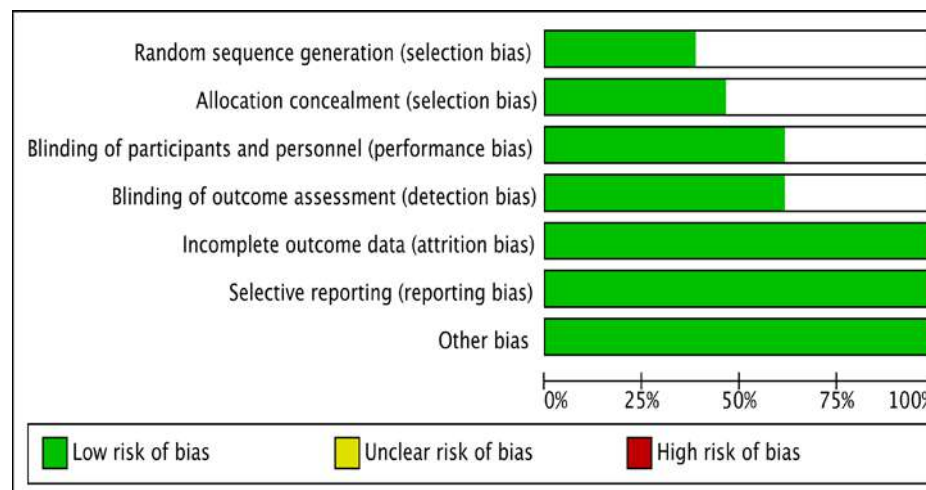
No.	検索式	検索性数	
#01	関節リウマチ;薬物療法/TH	27,056	
#02	"Janus Kinase Inhibitors"/TH	615	
#03	関節リウマチ/TH and ("Janus Kinase Inhibitor"/TA or "JAK Inhibitor"/TA or JAKi/TA or JAK阻害剤/TA or JAK阻害薬/TA or baricitinib/TA or バリシチニブ/TA or Tofacitinib/TA or トファシチニブ/TA)	217	
#04	(#1 and #2) or #3	483	
#05	#4 and (DT=2012:2018)	429	
#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)	22	
#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)	6	
#09	#6 or #7 or #8	24	Sheet1
#10	#5 and 介入研究/TH	118	
#11	#5 and (RD=ランダム化比較試験)	2	
#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)	33	
#13	(#10 or #11 or #12) not #9	119	Sheet2
#14	#5 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	136	
#15	#5 and (RD=準ランダム化比較試験,比較研究)	1	
#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)	5	
#17	(#14 or #15 or #16) not (#9 or #13)	19	Sheet3



## JAKi-2：MTXで効果不十分なRA患者において，JAK阻害薬とMTX併用投与は(MTX単剤投与に比して)有用か？



ACR50\_Week  
12



DAS28(CRP)remission  
\_Week12

JAKi 2: MTXで効果不十分なRA患者に, JAK阻害薬とMTXの併用投与は有用か？

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

推奨に用いたエビデンスプロファイル

ACR50(12週)

12 [1,2,3,4,5,6,8,9,10,11,12,13]	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 #1	深刻でない	なし	775/2102 (36.9%)	217/1724 (12.6%)	RR 3.16 (2.49～4.01)	272/1000 (188～379)	●●●○ 中	重大
-------------------------------------	---------	-------	-------	-------	-------	----	---------------------	---------------------	------------------------	-----------------------	-----------	----

DAS28(CRP)寛解(12週)

9 [1,3,6,7,8,9,10,12,13]	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 #1	深刻でない	なし	388/1499 (25.9%)	92/1399 (6.6%)	RR 3.81 (2.75～5.29)	200/1000 (150～240)	●●●○ 中	重大
-----------------------------	---------	-------	-------	-------	-------	----	---------------------	-------------------	------------------------	-----------------------	-----------	----

ΔHAQ(12週)

12 [1,2,3,4,5,6,7,8,9,11,12,13]	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 #1	深刻でない	なし	2054	1710	-	MD -0.29 (-0.34～-0.23)	●●●○ 中	重大
------------------------------------	---------	-------	-------	-------	-------	----	------	------	---	---------------------------	-----------	----

重篤な有害事象

13 [1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13]	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 #1	非常に深刻 #2	なし	75/2146 (3.5%)	57/1763 (3.2%)	RR 1.01 (0.71～1.44)	0/1000 (-9～14)	●○○○ 非常に低	重大
---------------------------------------	---------	-------	-------	-------	----------	----	-------------------	-------------------	------------------------	-------------------	--------------	----

推奨の参考となる他のアウトカムのエビデンスプロファイル

ACR20(12週)

12 [1,2,3,4,5,6,8,9,10,11,12,13]	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 #1	深刻でない	なし	1277/2102 (60.8%)	583/1724 (33.8%)	RR 1.91 (1.65～2.21)	308/1000 (220～409)	●●●○ 中	重大
-------------------------------------	---------	-------	-------	-------	-------	----	----------------------	---------------------	------------------------	-----------------------	-----------	----

ACR70(12週)

13 [1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13]	ランダム化試験		深刻でない	深刻 #1	深刻でない	なし	348/2126 (16.4%)	63/1773 (3.6%)	RR 4.67 (3.14～6.94)	130/1000 (76～211)	●●●○ 中	重大
---------------------------------------	---------	--	-------	-------	-------	----	---------------------	-------------------	------------------------	----------------------	-----------	----

DAS28(ESR)寛解(12週)

7 [3,6,8,9,10,12,13]	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 #1	深刻 #3	なし	160/1371 (11.7%)	26/1265 (2.1%)	RR 5.46 (3.62～8.23)	92/1000 (54～149)	●●○○ 低	重大
-------------------------	---------	-------	-------	-------	-------	----	---------------------	-------------------	------------------------	---------------------	-----------	----

重篤な感染症

13 [1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13]	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 #1	非常に深刻 #2	なし	24/2146 (1.1%)	11/1763 (0.6%)	RR 1.34 (0.65～2.76)	2/1000 (-2～11)	●○○○ 非常に低	重大
---------------------------------------	---------	-------	-------	-------	----------	----	-------------------	-------------------	------------------------	-------------------	--------------	----

帯状疱疹

12 [1,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13]	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 #1	深刻でない	なし	25/2119 (1.2%)	6/1735 (0.3%)	RR 2.73 (1.20～6.21)	6/1000 (1～18)	●●●○ 中	重大
-------------------------------------	---------	-------	-------	-------	-------	----	-------------------	------------------	------------------------	------------------	-----------	----

#1. MTX以外のcsDMARDsに効果不十分で、MTX以外のcsDMARDsを併用した患者を一部に含む

#2. RRの95%信頼区間が""相当な害""(RR>1.25)と"相当な利益"(RR<0.75)の双方を含んでいる

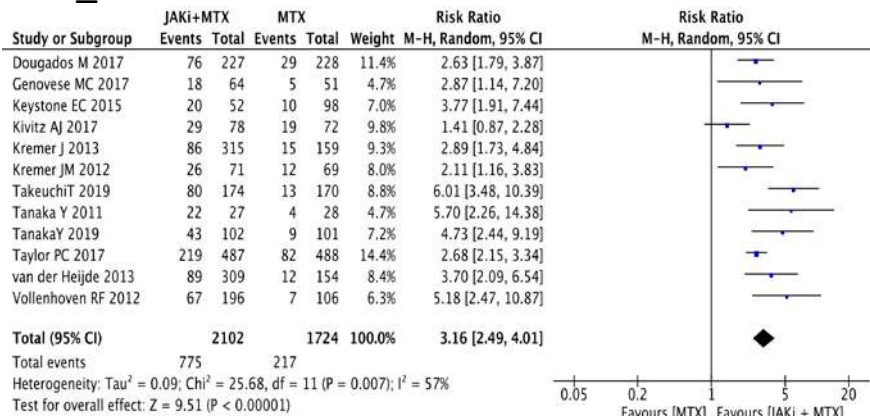
#3. 総イベント数、総サンプル数が少ない

書誌情報

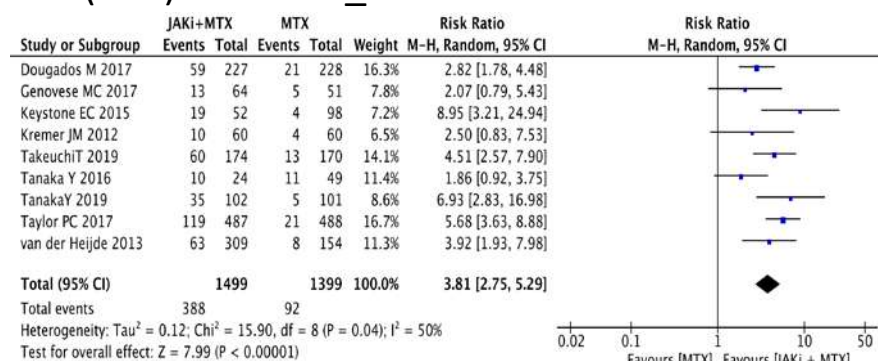
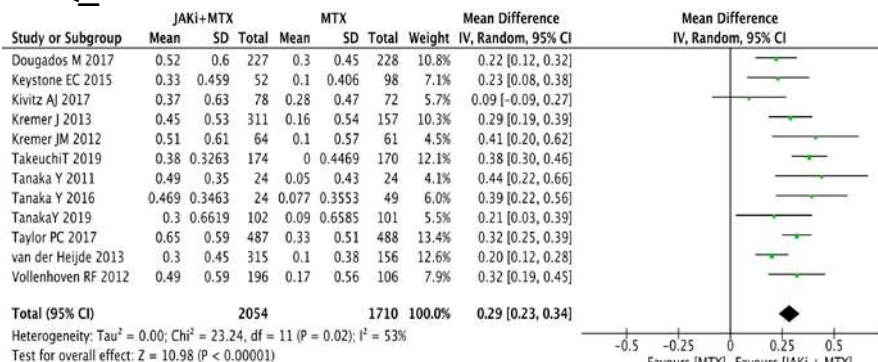
1 Kremer JM et al. *Arthritis and Rheumatology* 2012;64:970-81  
2 Tanaka Y et al. *Arthritis Care and Research* 2011;63:1150-8  
3 Heijde D et al. *Arthritis and Rheumatology* 2013;65:559-70  
4 Vollenhoven RF et al. *New England Journal of Medicine* 2012;367:508-19  
5 Kremer J et al. *Ann Intern Med* 2013;159:253-61  
6 Keystone EC et al. *Ann Rheum Dis* 2015;74(2):330-40  
7 Tanaka Y et al. *J Rheumatol* 2016;43(3):504-11  
8 Taylor PC et al. *N Engl J Med* 2017;376(7):652-62  
9 Dougados M et al. *Ann Rheum Dis* 2017;76(1):88-95  
10 Genovese MC et al. *Arthritis Rheumatol* 2017;69(5):932-42  
11 Kivitz AJ et al. *Arthritis Rheumatol* 2017;69(4):709-19  
12 Tanaka Y et al. *Ann Rheum Dis* 2019;78(10):1320-32  
13 Takeuchi T et al. *Ann Rheum Dis* 2019;78(10):1305-19

JAKi 2: MTXで効果不十分なRA患者に、JAK阻害薬とMTXの併用投与は有用か？

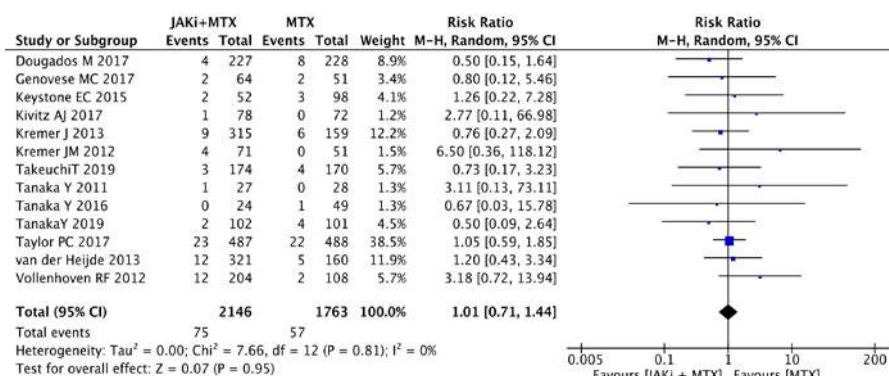
## ACR50\_Week12



## DAS28(CRP)remission\_Week12

 $\Delta$ HAQ\_Week12

## 重篤な有害事象



# 資料A CQ20 文献検索式(PubMed)

Pubmed

検索日：2019年1月25日(金)

No.	検索式	検索性数	
#01	"Arthritis, Rheumatoid/drug therapy"[Mesh]	29,654	
#02	"Janus Kinase Inhibitors"[Mesh] OR "Janus Kinase Inhibitors"[PA] OR "tofacitinib"[Supplementary Concept] OR "baricitinib"[Supplementary Concept]	642	
#03	"rheumatoid arthritis"[TI] AND (JAK inhibitor*[TIAB] OR Janus Kinase Inhibitor*[TIAB] OR tofacitinib[TIAB] OR baricitinib[TIAB] OR tsDMARD*[TIAB] OR ts DMARD*[TIAB] OR targeted synthetic DMARD*[TIAB])	338	
#04	(#1 AND #2) OR #3	393	
#05	#4 AND 2012:2018[DP]	367	
#06	#5 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	355	
#07	#6 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	41	
#08	#6 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	28	
#09	#6 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])	12	
#10	#7 OR #8 OR #9	54	Sheet1
#11	#6 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	119	
#12	#6 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]))	138	
#13	(#11 OR #12) NOT #10	132	Sheet2
#14	#6 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]))	108	
#15	#14 NOT (#10 OR #13)	26	Sheet3

## 資料A CQ20 文献検索式(Cochrane)

---

Cochrane

検索日：2019年1月25日(金)

No.	検索式	検案件数
#01	"rheumatoid arthritis":ti	7,726
#02	"JAK inhibitor":ti,ab,kw OR "Janus Kinase Inhibitor":ti,ab,kw OR tofacitinib:ti,ab,kw OR baricitinib:ti,ab,kw OR tsDMARD*:ti,ab,kw OR "ts DMARDs":ti,ab,kw OR "targeted synthetic DMARDs":ti,ab,kw	412
#03	#1 AND #2	294
#04	#3 with Cochrane Library publication date from Jan 2012 to Dec 2018	292
#05	#4 CDSR	5
#06	#4 CCRCT	286

Sheet1

Sheet2

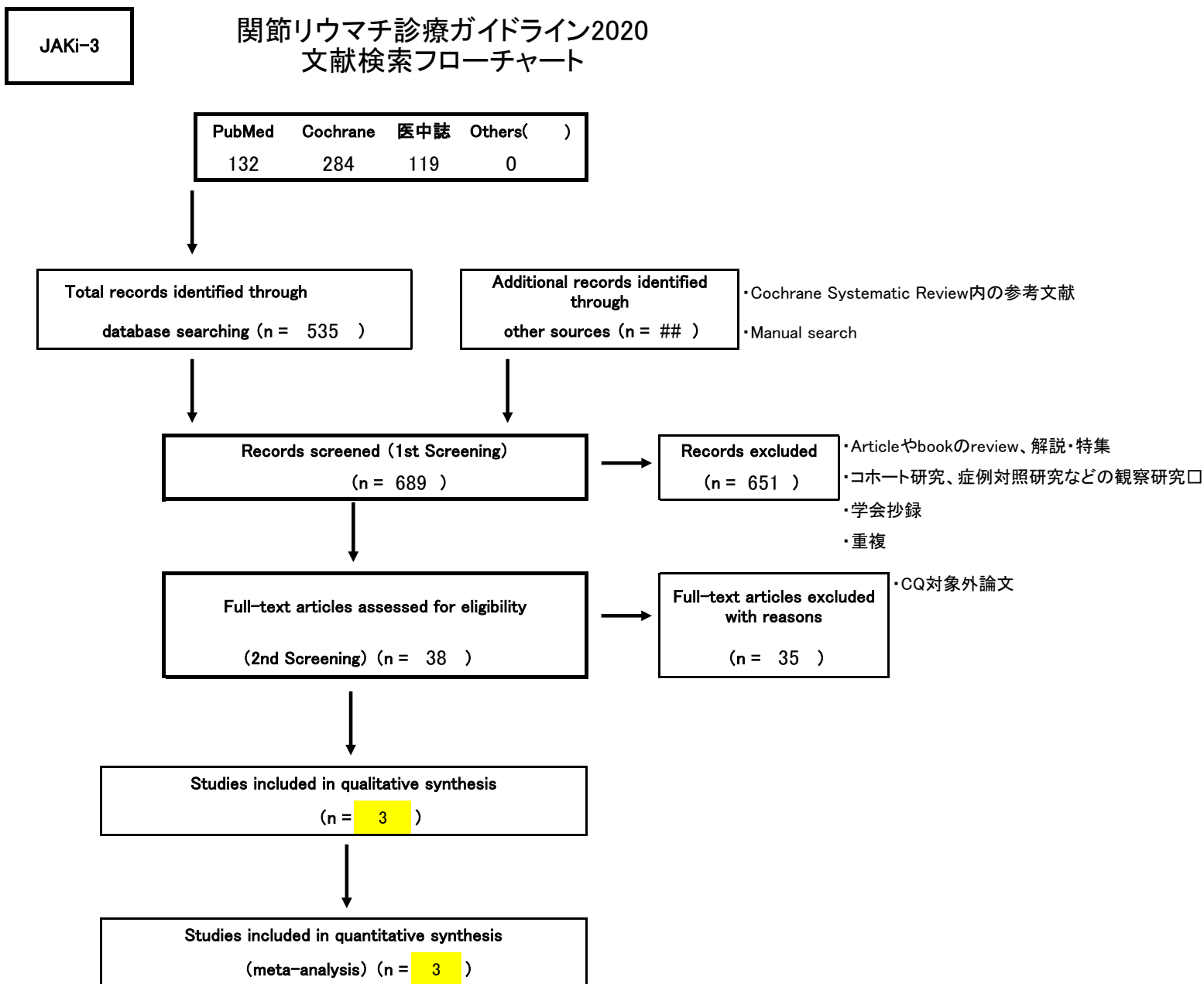
資料A CQ20 文献検索式(医中誌)

Ichushi

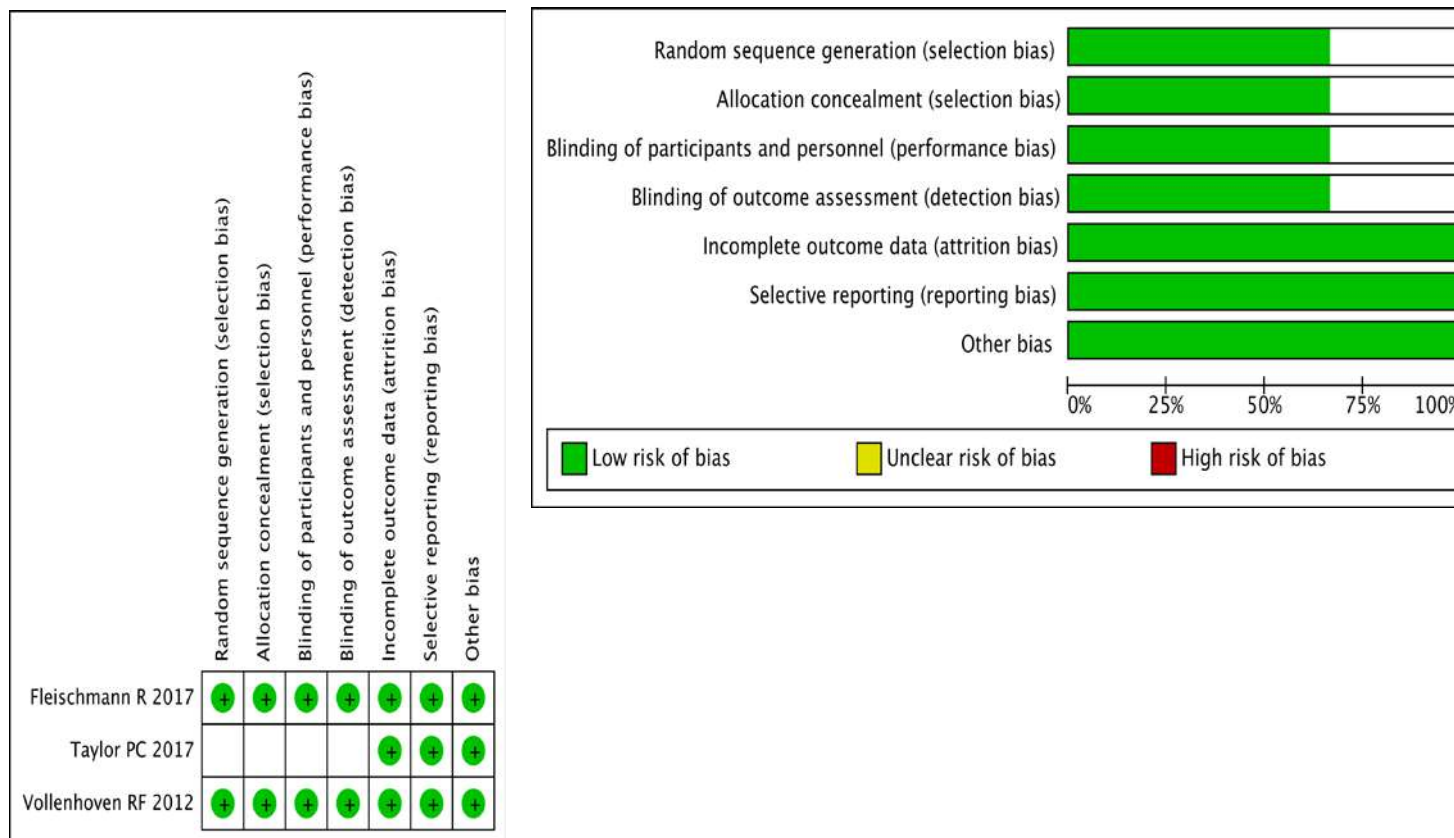
検索日：2019年1月25日(金)

No.	検索式	検索件数	
#01	関節リウマチ;薬物療法/TH	27,056	
#02	"Janus Kinase Inhibitors"/TH	615	
#03	関節リウマチ/TH and ("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)	217	
#04	(#1 and #2) or #3	483	
#05	#4 and (DT=2012:2018)	429	
#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)	22	
#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)	6	
#09	#6 or #7 or #8	24	Sheet1
#10	#5 and 介入研究/TH	118	
#11	#5 and (RD=ランダム化比較試験)	2	
#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)	33	
#13	(#10 or #11 or #12) not #9	119	Sheet2
#14	#5 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	136	
#15	#5 and (RD=準ランダム化比較試験,比較研究)	1	
#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)	5	
#17	(#14 or #15 or #16) not (#9 or #13)	19	Sheet3





## JAKi-3 : MTXで効果不十分なRA患者に, JAK阻害薬とMTXの併用投与は, TNF阻害薬とMTXの併用投与に比して有用か？



## JAKi 3: MTXで効果不十分なRA患者に, JAK阻害薬とMTXの併用投与は, TNF阻害薬とMTXの併用投与に比して有用か？

確実性評価(Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)					重要性
							患者数		効果		エビデンスの 確実性 (Certainty)	
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	JAKi + MTX	TNFi + MTX	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

### 推奨に用いたエビデンスプロファイル

#### ACR50(24週)

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	491/1059 (46.4%)	374/915 (40.9%)	RR 1.11 (1.00~1.23)	45/1000 (0~94)	●●●● 高	重大
--------------	-------------	-------	-------	-------	-------	----	---------------------	--------------------	------------------------	-------------------	-----------	----

#### DAS28(CRP)寛解(24週)

2 [1,2]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 <sup>#1</sup>	なし	283/863 (32.8%)	213/716 (29.7%)	RR 1.09 (0.94~1.26)	30/1000 (-20~70)	●●●○ 中	重大
------------	-------------	-------	-------	-------	------------------	----	--------------------	--------------------	------------------------	---------------------	-----------	----

#### AHAQ(24週)

2 [1,2]	ランダム化 試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	835	680	-	MD -0.08 (-0.16~ -0.00)	●●●● 高	重大
------------	-------------	-------	-------	-------	-------	----	-----	-----	---	----------------------------	-----------	----

### 重篤な有害事象

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 <sup>#2</sup>	なし	72/1067 (6.7%)	41/920 (4.5%)	RR 1.66 (1.02~2.69)	30/1000 (10~50)	●●●○ 中	重大
--------------	-------------	-------	-------	-------	------------------	----	-------------------	------------------	------------------------	--------------------	-----------	----

### 推奨の参考となる他のアウトカムのエビデンスプロファイル

#### ACR20(24週)

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	736/1059 (69.5%)	587/915 (64.2%)	RR 1.07 (1.01~1.14)	50/1000 (10~90)	●●●● 高	重大
--------------	-------------	-------	-------	-------	-------	----	---------------------	--------------------	------------------------	--------------------	-----------	----

#### ACR70(24週)

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	278/1059 (26.3%)	170/915 (18.6%)	RR 1.42 (1.09~1.84)	78/1000 (17~156)	●●●● 高	重大
--------------	-------------	-------	-------	-------	-------	----	---------------------	--------------------	------------------------	---------------------	-----------	----

#### DAS28(ESR)寛解(24週)

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 <sup>#2</sup>	なし	143/1040 (13.8%)	118/894 (13.2%)	RR 0.99 (0.79~1.24)	0/1000 (-30~30)	●●●○ 中	重大
--------------	-------------	-------	-------	-------	------------------	----	---------------------	--------------------	------------------------	--------------------	-----------	----

### 重篤な感染症

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 <sup>#1</sup>	なし	19/1067 (1.8%)	10/920 (1.1%)	RR 1.76 (0.82~3.78)	10/1000 (0~20)	●●●○ 中	重大
--------------	-------------	-------	-------	-------	------------------	----	-------------------	------------------	------------------------	-------------------	-----------	----

#1. RRの95%信頼区間が"効果なし"(RR=1.0)と"相当な利益"(RR>1.25)の双方を含んでいる

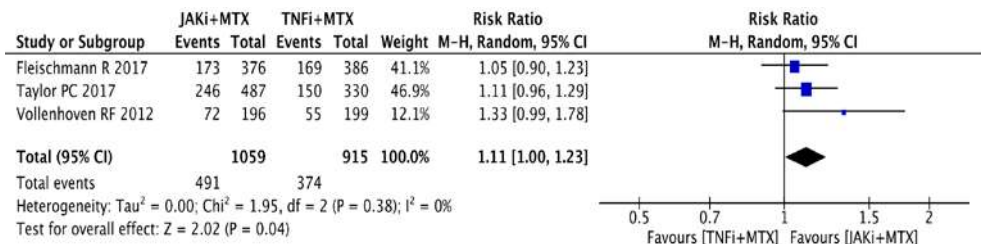
#2. 総イベント数、総サンプル数が少ない

### 書誌情報

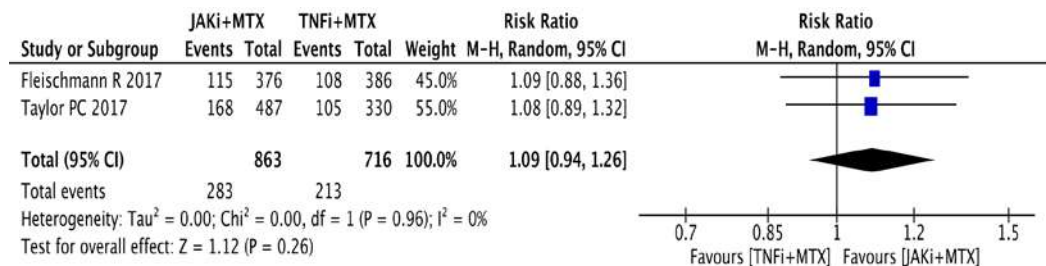
- 1 Fleischmann R et al. *Lancet*. 2017;390(10093):457-468.
- 2 Taylor PC et al. *N Engl J Med*. 2017;376(7):652-662.
- 3 van Vollenhoven RF et al. *N Engl J Med*. 2012;367(6):508-19.

JAKi 3: MTXで効果不十分なRA患者に、JAK阻害薬とMTXの併用投与は、TNF阻害薬とMTXの併用投与に比して有用か？

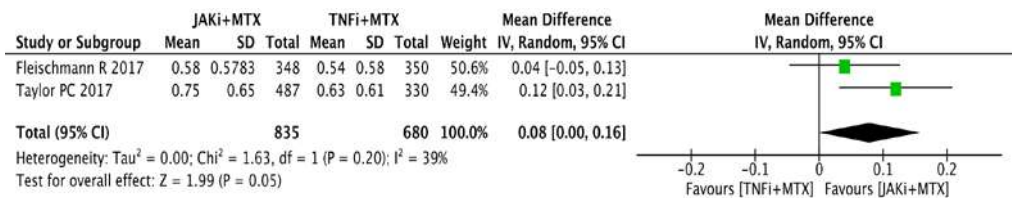
ACR50\_Week24



DAS28(CRP)remission\_Week24



ΔHAQ\_Week24



重篤な有害事象

