

推奨作成関連資料 3（推奨 21～30）

【推奨 21】

- 資料 A CQ 21 文献検索式
- 資料 B CQ 21 文献検索フローチャート
- 資料 C CQ 21 バイアスのリスク
- 資料 D CQ 21 エビデンスプロファイル
- 資料 E CQ 21 フォレストプロット

【推奨 22】

- 資料 A CQ 22 文献検索式
- 資料 B CQ 22 文献検索フローチャート
- 資料 C CQ 22 エビデンスプロファイル
- 資料 D CQ 22 フォレストプロット

【推奨 23】

- 資料 A CQ 23 文献検索式
- 資料 B CQ 23 文献検索フローチャート
- 資料 C CQ 23 エビデンスプロファイル
- 資料 D CQ 23 フォレストプロット

【推奨 24】

- 資料 A CQ 24 文献検索式
- 資料 B CQ 24 文献検索フローチャート
- 資料 C CQ 24 エビデンスプロファイル
- 資料 D CQ 24 フォレストプロット

【推奨 25】

- 資料 A CQ 25 文献検索式
- 資料 B CQ 25 文献検索フローチャート
- 資料 C CQ 25 エビデンスプロファイル
- 資料 D CQ 25 フォレストプロット

【推奨 26】

- 資料 A CQ 26 文献検索式
- 資料 B CQ 26 文献検索フローチャート
- 資料 C CQ 26 バイアスのリスク
- 資料 D CQ 26 エビデンスプロファイル

【推奨 27】

- 資料 A CQ 27 文献検索式
- 資料 B CQ 27 文献検索フローチャート
- 資料 C CQ 27 バイアスのリスク
- 資料 D CQ 27 エビデンスプロファイル

【推奨 28】

- 資料 A CQ 28 文献検索式
- 資料 B CQ 28 文献検索フローチャート

資料 C CQ 28 バイアスのリスク
資料 D CQ 28 エビデンスプロファイル

【推奨 29】

資料 A CQ 29 文献検索式
資料 B CQ 29 文献検索フローチャート
資料 C CQ 29 バイアスのリスク
資料 D CQ 29 エビデンスプロファイル

【推奨 30】

資料 A CQ 30 文献検索式
資料 B CQ 30 文献検索フローチャート
資料 C CQ 30 バイアスのリスク
資料 D CQ 30 エビデンスプロファイル

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 CQ21 文献検索式(PubMed)

Pubmed

検索日 : 2019年1月25日(金)

No.	検索式	検索件数	
#01	"Arthritis, Rheumatoid/drug therapy"[Mesh]	29,654	
#02	"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 CQ21 文献検索式(Cochrane)

Cochrane

検索日：2019年1月25日(金)

No.	検索式	検索件数
#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	Sheet2 286

Sheet1

Sheet2

資料A CQ21 文献検索式(医中誌)

Ichushi

検索日：2019年1月25日(金)

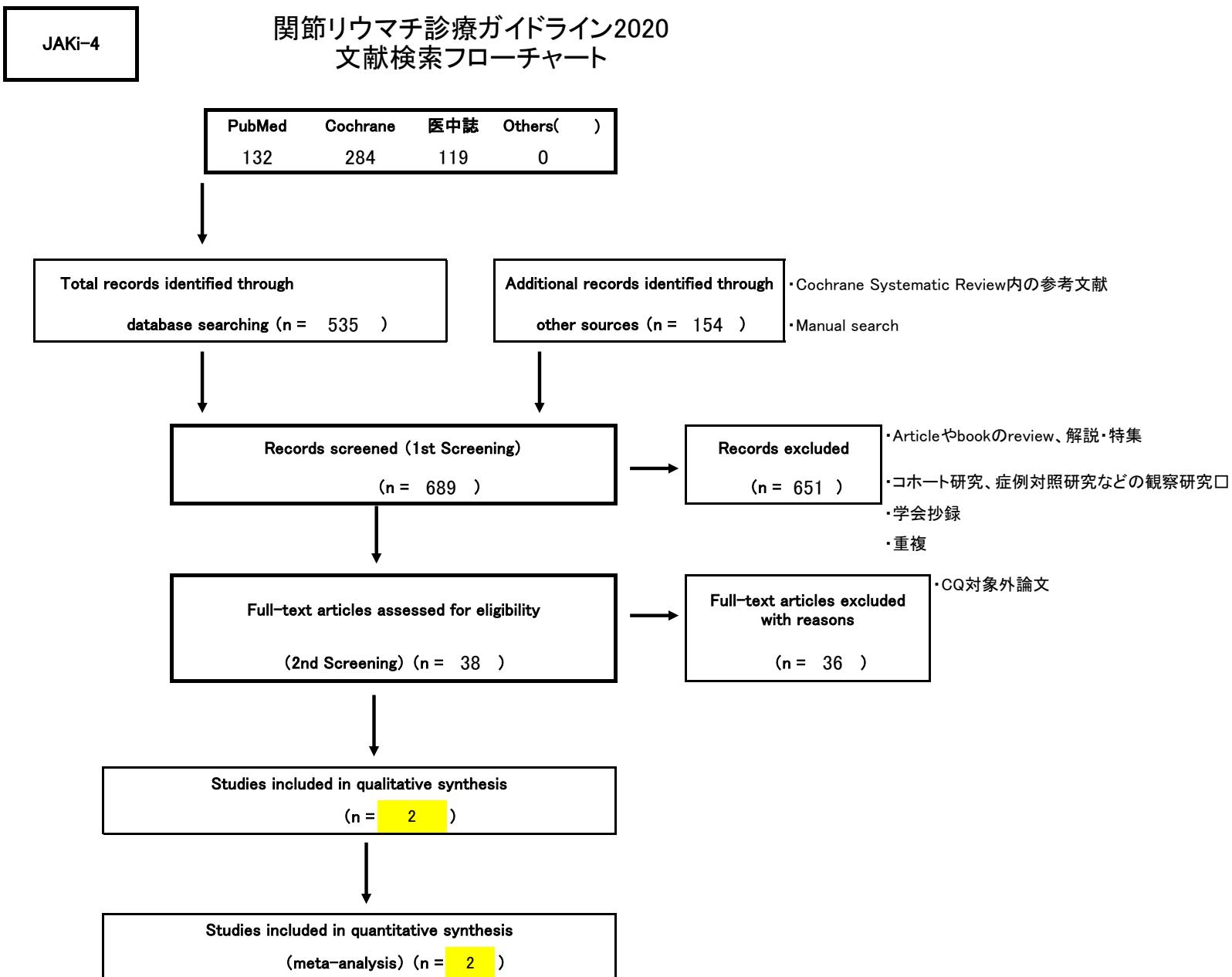
No.	検索式	検索件数
#01	関節リウマチ;薬物療法/TH	27,056
#02	"Janus Kinase Inhibitors"/TH	615
#03	関節リウマチ/TL and ("Janus Kinase Inhibitor"/TA or "JAK Inhibitor"/TA or JAKi/TA or JAK阻害剤/TA or JAK阻害薬/TA or baricitinib/TA or バリシチニブ/TA or Tofacitinib/TA or トファシチニブ/TA)	217
#04	(#1 and #2) or #3	483
#05	#4 and (DT=2012:2018)	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
#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 (ノンランダム化比較試験/TA or フラグメント化比較試験/TA or 無TL比較試験/TA or 非平行群比較試験/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
#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

Sheet1

Sheet2

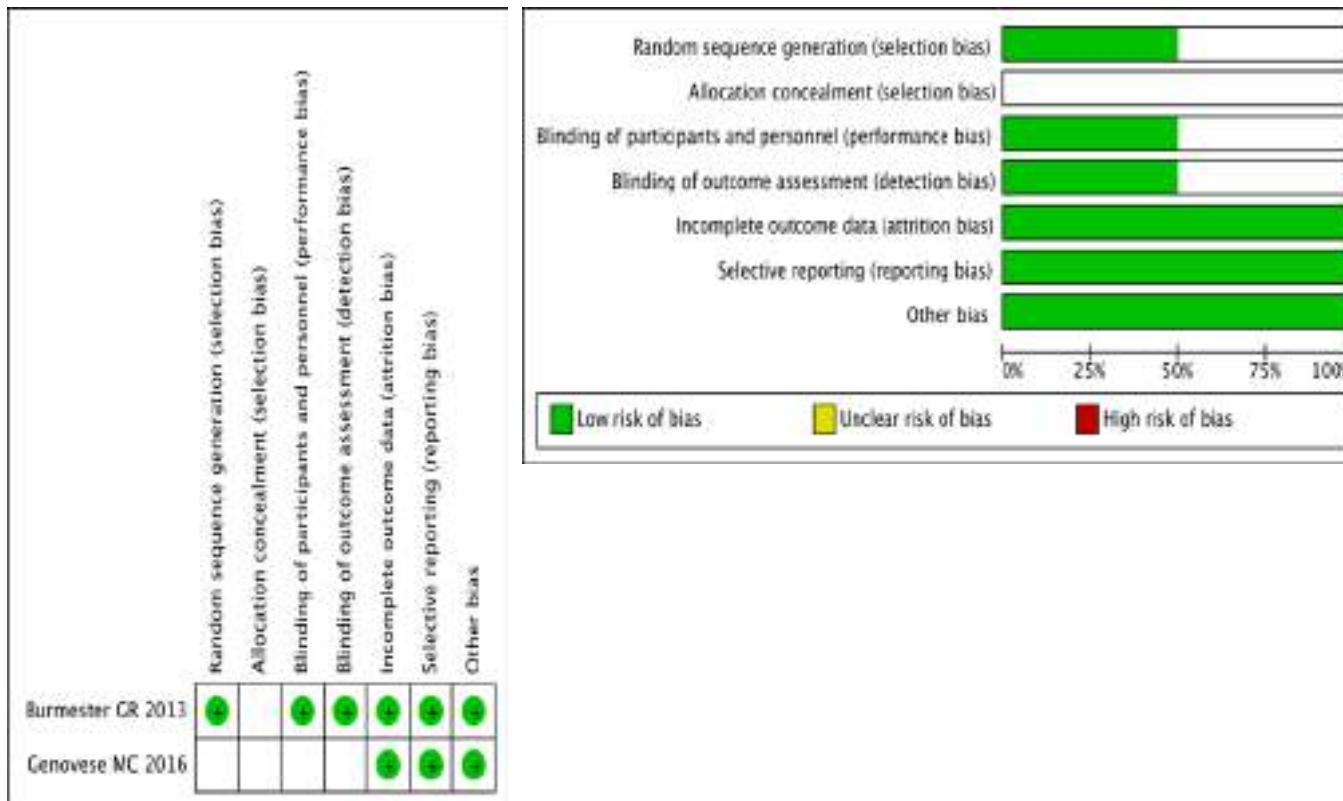
Sheet3

資料B CQ21 文献検索フローチャート



資料C CQ21 バイアスのリスク

JAKi 4 : bDMARD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？



JAKi 4:bDMARD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	
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	不正確	その他の検討	患者数 JAKi + MTX	患者数 MTX	効果 相対 (95% CI)	効果 絶対 (95% CI)	エビデンスの確 実性 (Certainty)		
推奨に用いたエビデンスプロファイル													
ACR50(12週)													
2 [1,2]	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	85/310 (27.4%)	25/308 (8.1%)	RR 3.37 (2.22～5.12)	192/1,000 (99～334)	●●○○ 低	重大	
DAS28(CRP) 寛解(12週)													
2 [1,2]	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	55/309 (17.8%)	13/307 (4.2%)	RR 4.20 (2.34～7.53)	136/1,000 (57～277)	●●○○ 低	重大	
ΔHAQ(12週)													
2 [1,2]	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	309	308	-	MD= -0.23 (-0.31～-0.15)	●●●○ 中	重大	
重篤な有害事象													
2 [1,2]	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	13/310 (4.2%)	13/308 (4.2%)	RR 0.82 (0.18～3.71)	8/1,000 (-35～114)	●○○○ 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)	2 [1,2]	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	153/310 (49.4%)	80/308 (26.0%)	RR 1.91 (1.53～2.37)	236/1,000 (138～356)	●●○○ 低	重大
ACR70(12週)													
ACR70(12週)	2 [1,2]	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	38/310 (12.3%)	6/308 (1.9%)	RR 6.10 (2.61～14.27)	99/1,000 (31～259)	●●○○ 低	重大
DAS28(ESR) 寛解(12週)													
DAS28(ESR) 寛解(12週)	2 [1,2]	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	19/296 (6.4%)	4/296 (1.4%)	RR 4.71 (1.62～13.71)	50/1,000 (8～172)	●●○○ 低	重大
重篤な感染症													
重篤な感染症	2 [1,2]	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	3/310 (1.0%)	3/308 (1.0%)	RR 0.99 (0.20～4.86)	0/1,000 (-8～38)	●○○○ 非常に低	重大

#1. 併用薬としてMTX以外のcsDMARDs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 Burmester GR et al. *Lancet.* 2013;381(9865):451-60.2 Genovese MC et al. *N Engl J Med.* 2016;374(13):1243-52.

資料A CQ22 文獻検索式(PubMed)

Search number	Query	Results
1	"Arthritis, Rheumatoid/drug therapy"[Majr] OR ("Arthritis, Rheumatoid/therapy"[Majr] AND ("Drug Therapy"[Mesh] OR "Antirheumatic Agents/therapeutic use"[Mesh]))	22,162
2	("Antirheumatic Agents"[PA] OR "Tumor Necrosis Factors/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR "golimumab"[Supplementary Concept] OR "Tocilizumab"[Supplementary Concept] OR "Sarilumab"[Supplementary Concept] OR "Janus Kinase Inhibitors"[Mesh] OR "tofacitinib"[Supplementary Concept] OR "baricitinib"[Supplementary Concept] OR "peficitinib"[Supplementary Concept]) AND "therapeutic use"[SH]	258,394
3	#1 AND #2 AND (tapering[TIAB] OR titration*[TIAB] OR spasing[TIAB] OR discontinu*[TIAB] OR withdraw*[TIAB])	1,876
4	"rheumatoid arthritis"[TI] AND (TNF inhibitor*[TIAB] OR Infliximumab*[TIAB] OR Adalimumab*[TIAB] OR Etanercept*[TIAB] OR Golimumab*[TIAB] OR Certolizumab-Pegol*[TIAB] OR Abatacept*[TIAB] OR Tocilizumab*[TIAB] OR Sarilumab*[TIAB] OR Janus Kinase Inhibitors*[TIAB] OR tofacitinib*[TIAB] OR baricitinib*[TIAB] OR peficitinib*[TIAB]) AND (tapering[TIAB] OR titration*[TIAB] OR spasing[TIAB] OR discontinu*[TIAB] OR withdraw*[TIAB]) NOT medline[SB]	140
5	#3 OR #4	2,016
6	#5 AND 2012:2019[DP]	837
7	#6 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	823
8	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	59
9	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	65
10	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	13
11	#8 OR #9 OR #10	95
12	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	198
13	#7 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	222
14	(#12 OR #13) NOT #11	190
15	#7 AND ("Epidemiologic Studies"[Mesh] OR "Epidemiologic Research Design"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR ((cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB]) NOT medline[SB]))	412
16	#15 NOT (#11 OR #14)	256

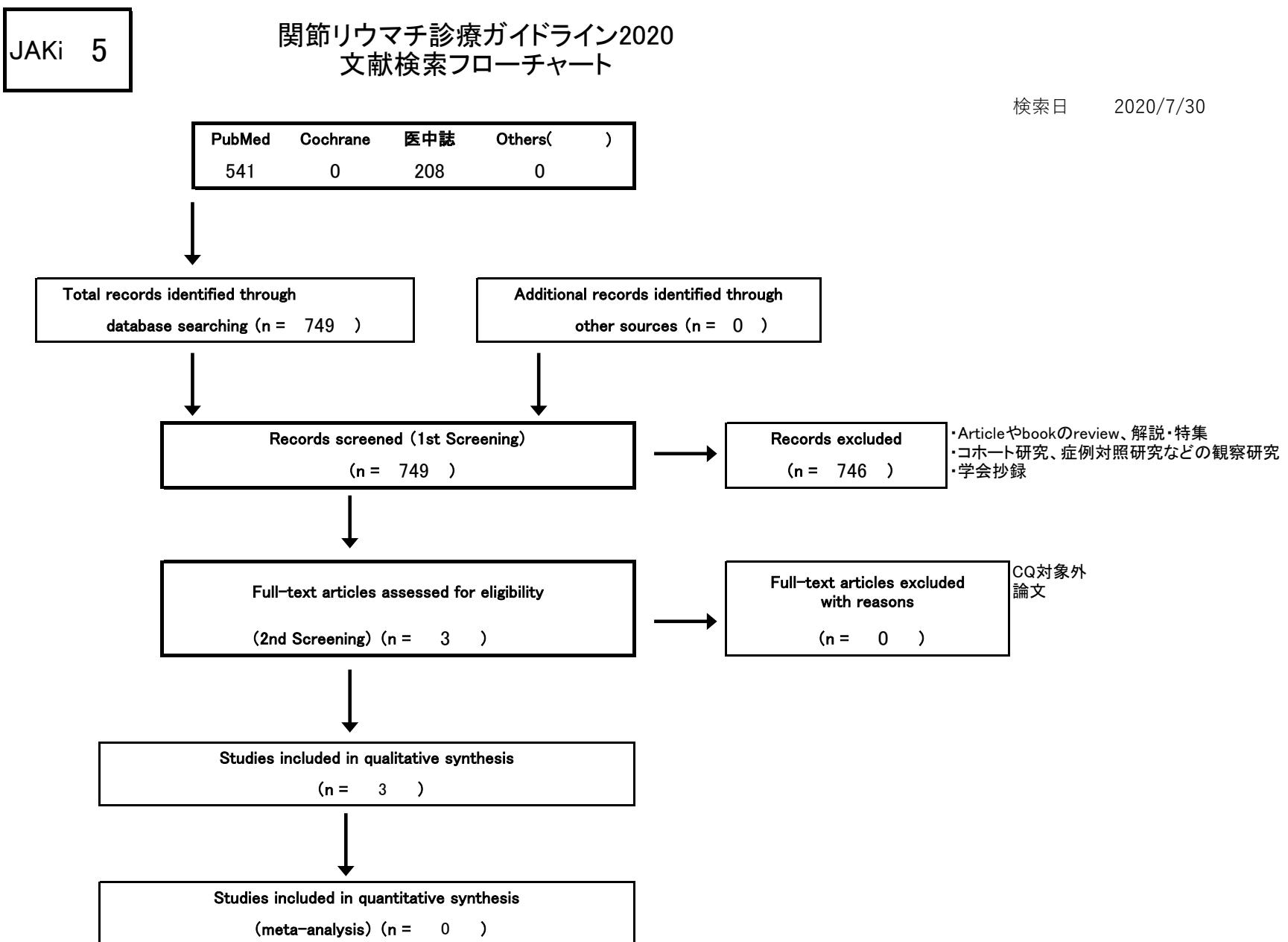
資料A CQ22 文献検索式(Cochrane)

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

資料A CQ22 文献検索式(医中誌)

#1	関節リウマチ;薬物療法/TH or (関節リウマチ;治療/TH and 薬物療法/TH)	29,462
#2	抗リウマチ剤/TH or "Janus Kinase Inhibitors"/TH	160,637
#3	#1 and #2 and (減量/TA or 投与間隔延長/TA or 中止/TA or 休薬/TA)	1,843
#4	関節リウマチ/TH and (JAK阻害薬/TA or JAK阻害剤/TA or tofacitinib/TA or トファシチニブ/TA or baricitinib/TA or バリシチニブ/TA or ペフィシチニブ/TA or peficitinib/TA or ウプアダシチニブ/TA or upadacitinib/TA) and (減量/TA or 投与間隔延長/TA or 中止/TA or 休薬/TA)	24
#5	#3 or #4	1,844
#6	#5 and (DT=2012:2019)	975
#7	#6 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH)	12
#8	#6 and (RD=メタアナリシス,診療ガイドライン)	0
#9	#6 and (メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	4
#10	#7 or #8 or #9	13
#11	#6 and 介入研究/TH	51
#12	#6 and (RD=ランダム化比較試験)	5
#13	#6 and (介入研究/TA or 臨床試験/TA or ランダム化比較試験/TA or 無作為化比較試験/TA or 第I相試験/TA or 第II相試験/TA or 第III相試験/TA or 第IV相試験/TA or 非劣性試験/TA or 同等性試験/TA or ランダム割付け/TA)	16
#14	(#11 or #12 or #13) not #10	53
#15	#6 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	162
#16	#6 and (RD=準ランダム化比較試験,比較研究)	86
#17	#6 and (疫学研究/TA or 疫学的研究/TA or 実現可能性研究[/TA or 双生児研究/TA or 多施設共同研究/TA or パイロットプロジェクト/TA or 標本調査/TA or 臨床研究/TA or 観察研究/TA or 縦断研究/TA or 後向き研究/TA or 後ろ向き研究/TA or 症例対照研究/TA or 前向き研究/TA or コホート研究/TA or 追跡研究/TA or 断面研究/TA or 比較研究/TA or クロスオーバー研究/TA)	27
#18	(#15 or #16 or #17) not (#10 or #14)	142

資料B CQ22 文献検索フローチャート



JAKi 5：JAK阻害薬で寛解または低疾患活動性を維持しているRA患者にJAK阻害薬の減量は可能か？

研究数 [文献番号]	研究デザイン	確実性評価 (Certainty assessment)					結果の要約 (Summary of findings)				エビデンスの確実性 (GRADE)	重要性		
		バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不正確	その他の検討	患者数	効果						
							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														
1 [1]	ランダム化試験	深刻でない	評価不可	深刻でない	深刻でない	なし	164/245 (66.9%)	196/245 (80.0%)	RR 0.84 (0.75 to 0.93)		⊕⊕⊕⊕ 高	重大		
CDAI寛解または低疾患活動性 (baricitinib減量48週)														
1 [1]	ランダム化試験	深刻でない	評価不可	深刻でない	非常に深刻 ^{#1}	なし	15/278 (5.4%)	19/281 (6.8%)	RR 0.80 (0.41 to 1.54)		⊕⊕○○ 低	重大		
重篤な副作用 (baricitinib減量48週)														
1 [1]	ランダム化試験	深刻でない	評価不可	深刻でない	非常に深刻 ^{#1}	なし	15/278 (5.4%)	19/281 (6.8%)	RR 0.80 (0.41 to 1.54)		⊕⊕○○ 低	重大		
推奨の参考となる他のアウトカムのエビデンスプロファイル														
CDAI寛解または低疾患活動性 (baricitinib減量12週)														
1 [1]	ランダム化試験	深刻でない	評価不可	深刻でない	深刻でない	なし	203/245 (82.9%)	228/245 (93.1%)	RR 0.89 (0.83 to 0.95)		⊕⊕⊕⊕ 高	重要		
軽微な副作用 (baricitinib減量48週)														
1 [1]	ランダム化試験	深刻でない	評価不可	深刻でない	深刻 ^{#2}	なし	59/278 (24.9%)	78/281 (30.6%)	RR 0.76 (0.57 to 1.03)		⊕⊕⊕○ 中	重要		
tofacitinibの中止継続率 (tofacitinib中止52週)														
1 [2]	観察研究	非常に深刻 ^{#3}	評価不可	深刻でない	深刻 ^{#4}	なし	20/54 (37%)	10/10 (100%)	トファシチニブにより寛解および低疾患活動性となった54症例に対し、トファシチニブを中止して52週後にSDAI低疾患活動性以下を維持しトファシチニブ中止の継続ができた症例は20例(37%)であった。またトファシチニブ継続群は10例中全例で低疾患活動性以下を維持した。			⊕○○○ 非常に低	重要	
tofacitinib中止または減量後の再燃率														
1 [3]	観察研究	非常に深刻 ^{#5}	評価不可	深刻でない	深刻 ^{#6}	なし	中止群 0.73/人年 (n=19)	減量群 0.44/人年 (n=31)	継続群 0.04/人年 (n=18)	トファシチニブにより寛解および低疾患活動性となった68症例に対し、トファシチニブを減量または中止して再燃を比較した観察研究。再燃率は中止群で0.73/人年、減量群で0.44/人年、継続群で0.04/人年であった。重篤な副作用はいずれの群においても認めなかった。			⊕○○○ 非常に低	重要

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

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

3. 継続・中止の決定はランダムではない

4. 総サンプル数、総イベント数が少ない

5. 組み入れがランダム化されていない。観察期間が異なる。

6. 総サンプル数が少ない

書誌情報

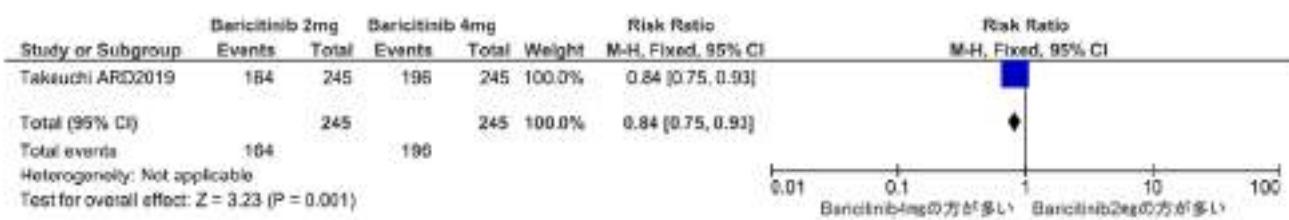
1. Takeuchi T, et al. Ann Rheum Dis 2019;78:171-8

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

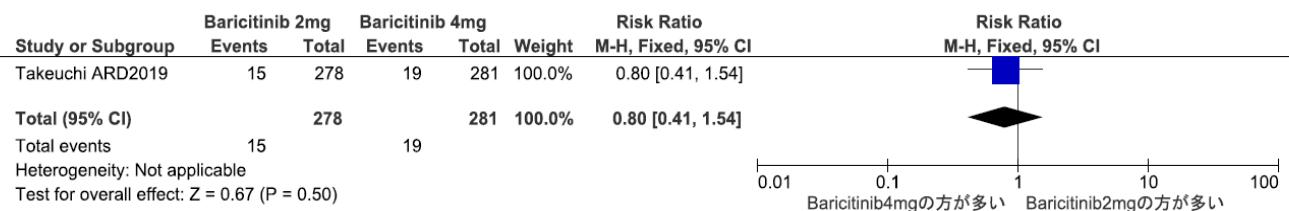
3. Mori S, et al. Clin Rheumatol 2019;38:3391-400

資料D CQ22 フォレストプロット

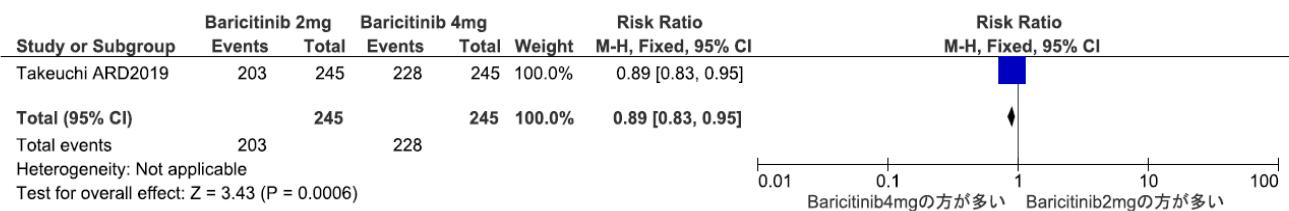
寛解または低疾患活動性(48週)



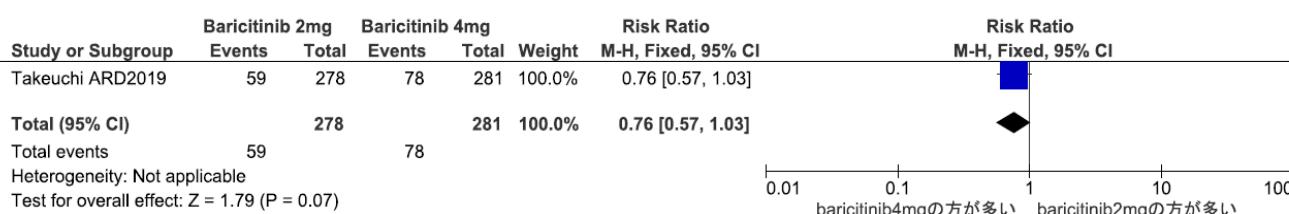
重篤な副作用 (48週)



寛解または低疾患活動性(12週)



軽微な副作用(48週)



資料A CQ23 文献検索式(PubMed_2002–2011)

検索日：2019年6月14日(金)

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

Sheet1

Sheet2

Sheet3

資料A CQ23 文献検索式(PubMed_2012–2018)

検索日：2019年1月25日(金)

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

Sheet1

Sheet2

Sheet3

資料A CQ23 文献検索式(PubMed_2019)

検索日：2019年6月21日(金)

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

Sheet1

Sheet2

Sheet3

資料A CQ23 文献検索式(Cochrane_2002–2011)

検索日：2019年6月14日(金)

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

Sheet1

Editorials 0

Clinical Answers 0

資料A CQ23 文献検索式(Cochrane_2012–2018)

検索日：2019年6月14日(金)

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

Sheet1

Editorials 0

Clinical Answers 0

資料A CQ23 文献検索式(Cochrane_2019)

検索日：2019年6月21日(金)

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

Sheet1

Editorials 0

Clinical Answers 0

資料A CQ23 文献検索式 (医中誌_2002-2011)

検索日：2019年6月14日(金)

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

Sheet1

Editorials	0
Clinical Answers	0

資料A CQ23 文献検索式(医中誌_2012-2018)

検索日：2019年1月25日(金)

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

Sheet1

Sheet2

Sheet3

資料A CQ23 文献検索式 (医中誌_2019)

検索日：2019年6月14日(金)

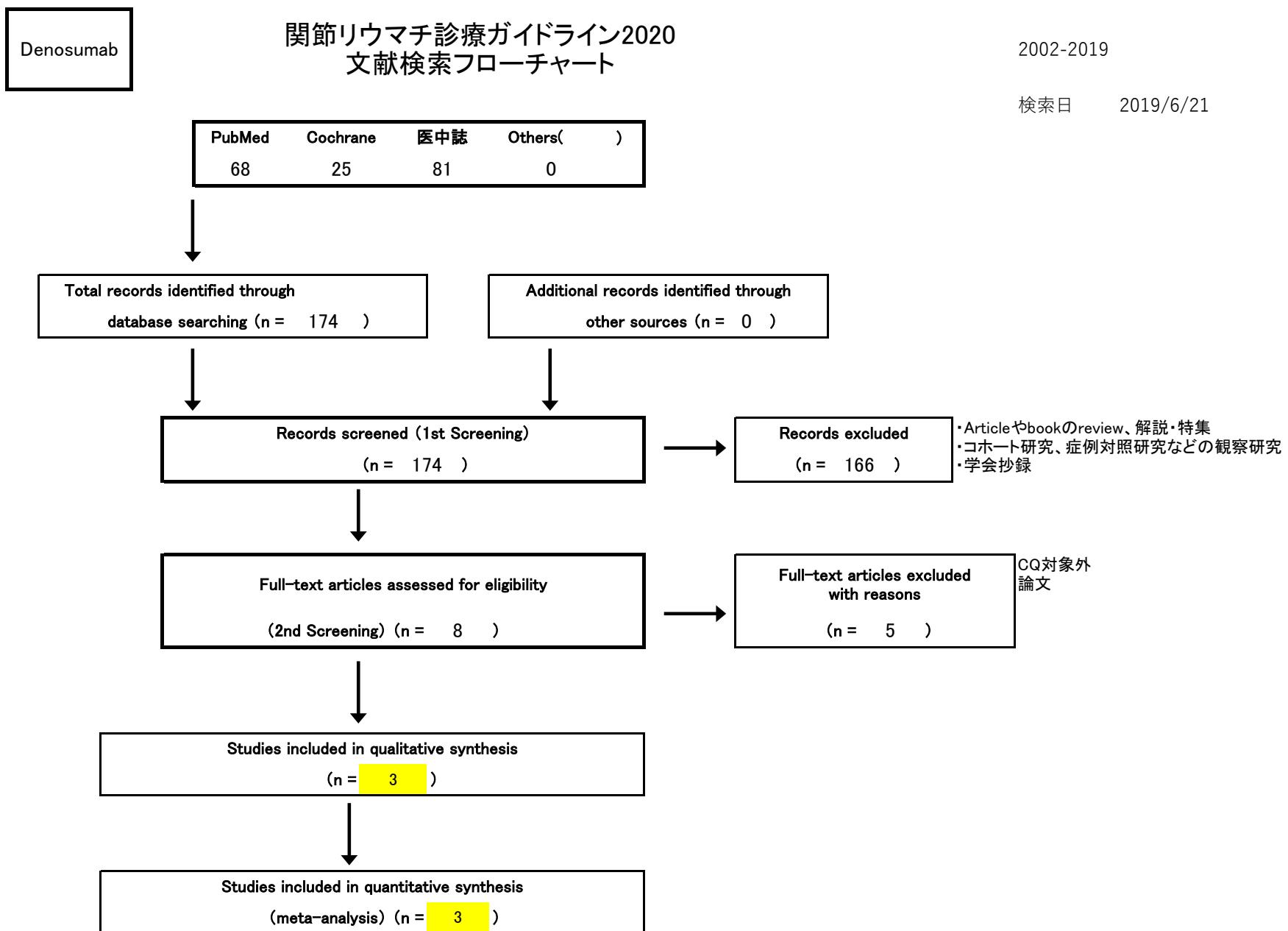
No.	検索式	検索件数
#01	(関節リウマチ;薬物療法/TH) and (DT=2019:2019 LA=日本語)	129
#02	(関節リウマチ/TH and (薬物療法/TH or 抗リウマチ剤/TH)) and (DT=2019:2019)	102
#03	(Denosumab/TH or 破骨細胞分化因子/TH) and (DT=2019:2019)	40
#04	(関節リウマチ/TA and (Denosumab/TA or デノスマブ/TA or 抗RANKL抗体/TA)) and (DT=2019:2019)	8
#05	((#1 or #2) and #3) or #4) and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

Sheet1

Sheet2

Sheet3

資料B CQ23文献検索フローチャート



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

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)				エビデンスの確実性 (GRADE)	重要性
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	不正確	その他の検討	患者数 denosumab	患者数 placebo	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

DAS28-CRP変化量(12か月)												
3 [1, 2, 3]	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	348	361	-	MD -0.06 (-0.07～-0.05)	⊕⊕⊕ 高	重大
ACR50達成(12か月)												
3 [1, 2, 3]	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{#1}	なし	55/348 (15.8%)	52/365 (14.2%)	RR 1.11 (0.78 to 1.57)	-	⊕⊕○ 中	重大
m-TSS非進行(0以下)(12か月)												
3 [1, 2, 3]	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	245/371 (66.0%)	202/377 (53.6%)	RR 1.23 (1.09 to 1.39)	-	⊕⊕⊕ 高	重大
重篤な副作用(12か月)												
3 [1, 2, 3]	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^{#2}	なし	26/378 (6.9%)	29/387 (7.5%)	RR 0.92 (0.55 to 1.53)	-	⊕⊕○○ 低	重大

推奨の参考となる他のアウトカムのエビデンスプロファイル

Sharpびらんスコア変化量(12か月)												
3 [1, 2, 3]	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	346	361	-	MD -0.6 (-0.94～-0.26)	⊕⊕○ 中	重要

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

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

書誌情報

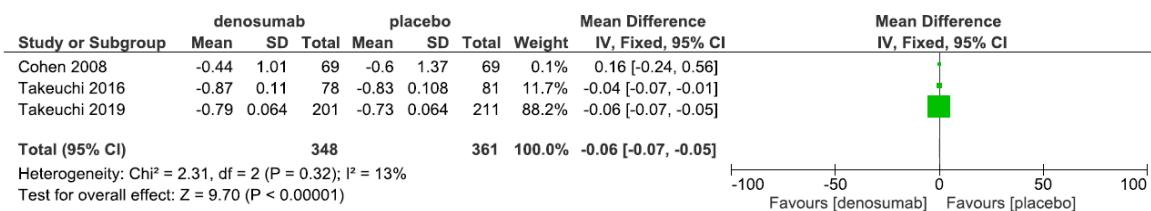
1: Cohen SB et al. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1299–1309.

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

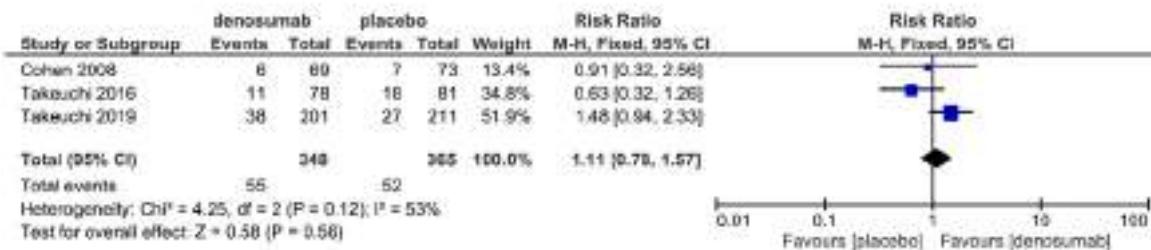
3: Takeuchi T et al. *Ann Rheum Dis* 2019;78:899–907

資料D CQ23 フォレストプロット

DAS28-CRP変化量(12か月)



ACR50達成(12か月)



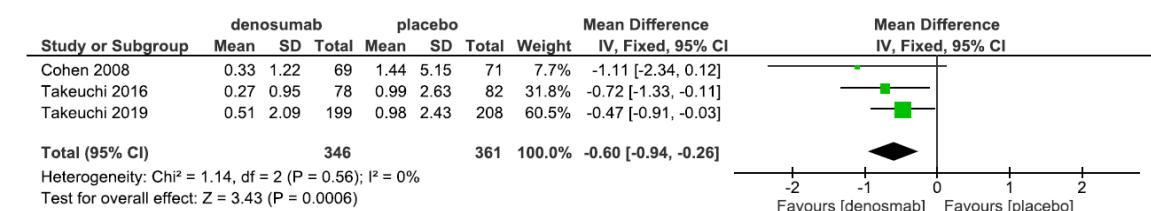
m-TSS非進行(0以下)(12か月)



重篤な副作用(12か月)



Sharpびらんスコア変化量(12か月)



資料A CQ24 文献検索式(PubMed)

検索日:2019年1月29日(火)

No.	検索式	検索件数
#01	"Arthritis, Rheumatoid/drug therapy"[Mesh]	29,657
#02	"Antirheumatic Agents/therapeutic use"[Mesh]	70,450
#03	"Biosimilar Pharmaceuticals"[Mesh]	1,371
#04	"rheumatoid arthritis"[TI] AND (Biosimilar*[TIAB] OR bsDMARD*[TIAB] OR bs DMARD*[TIAB] OR NI071[TIAB] OR GS071[TIAB] OR GP111[TIAB] OR "CT-P13"[TIAB] OR LBAL[TIAB] OR FKB327[TIAB] OR ABP501[TIAB] OR "PF-06410293"[TIAB] OR LBEC0101[TIAB] OR YLB113[TIAB])	117
#05	(#1 AND #2 AND #3) OR #4	151
#06	#5 AND 2012:2018[DP]	143
#07	#6 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	142
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	12
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	7
#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	19
#12	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	43
#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	42
#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]))	35
#16	#15 NOT (#11 OR #14)	7

資料A CQ24 文献検索式(Cochrane)

検索日：2019年1月29日(火)

No.	検索式	検索件数
#01	"rheumatoid arthritis":ti	7,726
#02	Biosimilar*:ti,ab,kw OR bsDMARD*:ti,ab,kw OR "bs DMARDs":ti,ab,kw OR NI071:ti,ab,kw OR GS071:ti,ab,kw OR GP111:ti,ab,kw OR "CT-P13":ti,ab,kw OR LBAL:ti,ab,kw OR FKB327:ti,ab,kw OR ABP501:ti,ab,kw OR "PF-06410293":ti,ab,kw OR LBEC0101:ti,ab,kw OR YLB113:ti,ab,kw	617
#03	#1 AND #2	111
#04	#3 with Cochrane Library publication date from Jan 2012 to Dec 2018	111
#05	#4 CDSR	0
#06	#4 CCRCT	111

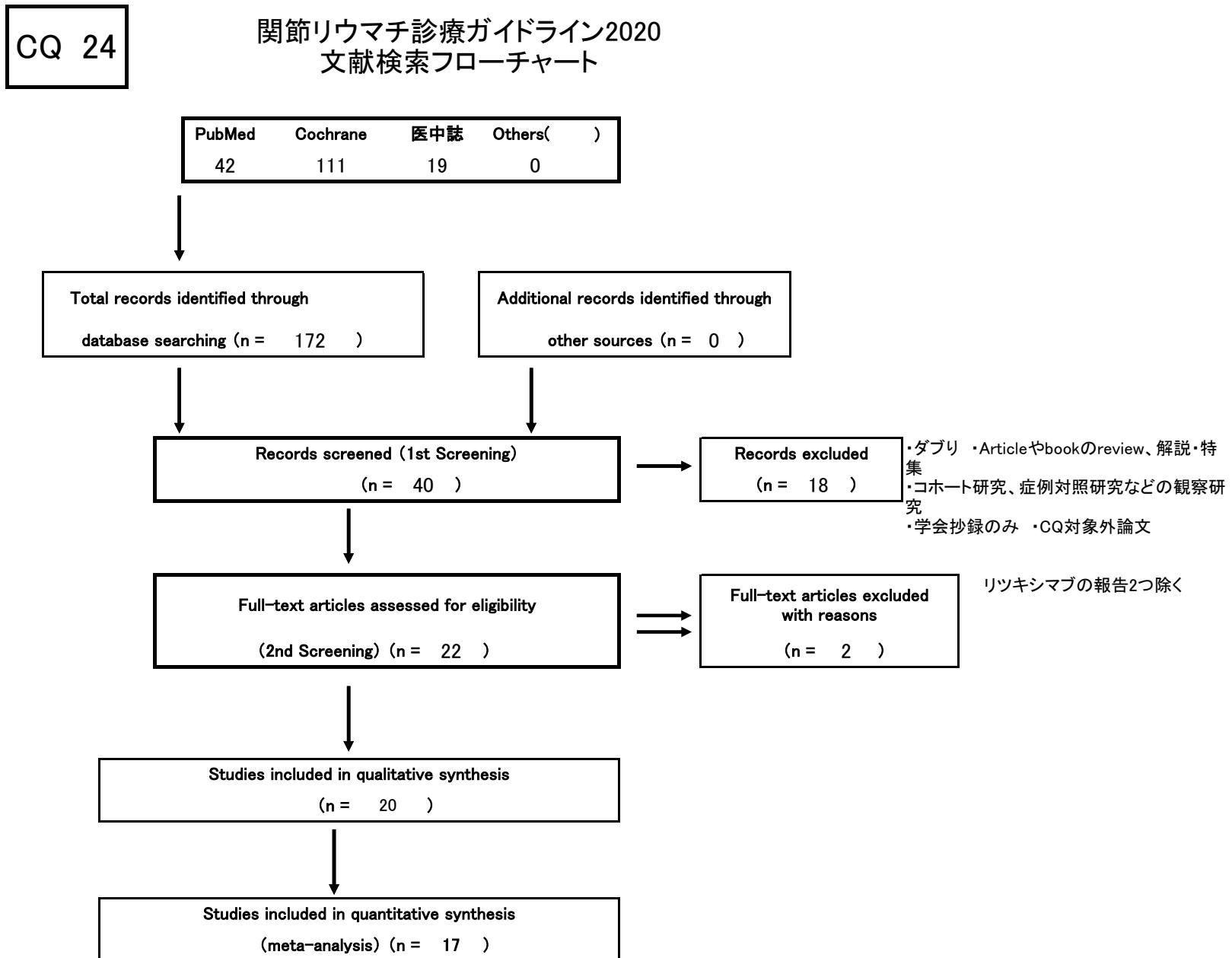
Protocols 0
Editorials 0
Clinical Answers 0

資料A CQ24 文献検索式(医中誌)

検索日:2019年1月29日(火)

No.	検索式	検索件数
#01	関節リウマチ;薬物療法/TH	27,056
#02	抗リウマチ剤;治療的利用/TH	109,174
#03	バイオシミラー医薬品/TH	457
#04	関節リウマチ/TH and (バイオシミラー/TA or Biosimilar/TA or bsDMARD/TA or NI071/TA or GS071/TA or GP111/TA or "CT-P13"/TA or LBAL/TA or FKB327/TA or ABP501/TA or "PF-06410293"/TA or LBEC0101/TA or YLB113/TA)	32
#05	(#1 and #2 and #3) or #4	67
#06	#5 and (DT=2012:2018)	67
#07	#6 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH)	5
#08	#6 and (RD=メタアナリシス,診療ガイドライン)	0
#09	#6 and (メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	1
#10	#7 or #8 or #9	6
#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)	6
#14	(#11 or #12 or #13) not #10	19
#15	#6 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	23
#16	#6 and (RD=準ランダム化比較試験,比較研究)	1
#17	#6 and (疫学研究/TA or 疫学的研究/TA or 実現可能性研究/TA or 双生児研究/TA or 多施設共同研究/TA or パイロットプロジェクト/TA or 標本調査/TA or 臨床研究/TA or 観察研究/TA or 縦断研究/TA or 後向き研究/TA or 後ろ向き研究/TA or 症例対照研究/TA or 前向き研究/TA or コホート研究/TA or 追跡研究/TA or 断面研究/TA or 比較研究/TA or クロスオーバー研究/TA)	1
#18	(#15 or #16 or #17) not (#10 or #14)	3

資料B CQ24 文献検索フローチャート



バイオ後続品1:RAに対し、バイオ後続品は先行バイオ医薬品と比して、同様に有用か？

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)				エビデンスの確実性 (GRADE)	重要性	
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	不正確	その他の検討	患者数 バイオ後続品	先行バイオ医薬品	効果 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)	7 [2, 3, 7, 13, 15, 16, 17]	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	450/1144 (39.3%)	438/1136 (38.6%)	RR 1.03 (0.93 to 1.13)	-	●●●● 高	重大
ACR50 (24週)	12 [2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16]	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	1139/2368 (48.1%)	1095/2362 (46.4%)	RR 1.04 (0.98 to 1.10)	-	●●●● 高	重大
ACR50 (52週)	6 [2, 3, 10, 14, 15, 16]	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	633/1235 (51.3%)	567/1208 (46.9%)	RR 1.10 (1.02 to 1.19)	-	●●●● 高	重大
重篤な副作用 (12週)	1 [17]	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 ^a	なし	2/60 (3.3%)	1/59 (1.7%)	RR 1.97 (0.18 to 21.11)	-	●●○○ 低	重大
重篤な副作用 (24週)	7 [4, 5, 6, 7, 8, 9, 12]	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	64/1764 (3.6%)	77/1763 (4.4%)	RR 0.84 (0.61 to 1.18)	-	●●●○ 中	重大
重篤な副作用 (52週)	5 [2, 10, 13, 14, 15]	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	133/1225 (10.9%)	111/1227 (9.0%)	RR 1.20 (0.94 to 1.52)	-	●●●○ 中	重大

CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明

a. 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

b. RRの95%信頼区間の下限が、『効果なし』と『相当な利益』と見なされる基準RR<0.75を含んでいる

c. RRの95%信頼区間の上限が、『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

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)				エビデンスの確実性 (GRADE)	重要性
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	不正確	その他の検討	患者数 バイオシミラー	先行バイオ医薬品	効果 相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

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)	10 [1, 2, 3, 4, 5, 7, 13, 15, 16, 17]	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	1427/2083 (68.5%)	1398/2076 (67.3%)	RR 1.02 (0.98 to 1.06)	-	●●●● 高	重大
-------------	--	---------	-------	-------	-------	-------	----	----------------------	----------------------	---------------------------	---	-----------	----

ACR70 (12週)												
7 [2, 3, 7, 13, 15, 16, 17]	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	185/1144 (16.2%)	197/1136 (17.3%)	RR 0.93 (0.78 to 1.11)	-	●●●● 高	重大
boolean寛解 (12週)												
2 [1, 16]	ランダム化試験	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	17/623 (2.7%)	15/622 (2.4%)	RR 1.71 (0.24 to 12.04)	-	●○○○ 非常に低	重大
ACR20 (24週)												
14 [1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16]	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	2193/2999 (73.1%)	2174/2987 (72.8%)	RR 1.01 (0.98 to 1.03)	-	●●●● 高	重大
ACR70 (24週)												
12 [2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16]	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	597/2370 (25.2%)	588/2363 (24.9%)	RR 1.01 (0.92 to 1.11)	-	●●●● 高	重大
boolean寛解 (24週)												
3 [1, 10, 16]	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 ^b	なし	35/738 (4.7%)	34/740 (4.6%)	RR 1.03 (0.66 to 1.62)	-	●●○○ 低	重大
ACR20 (52週)												
6 [2, 3, 10, 14, 15, 16]	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	931/1235 (75.4%)	911/1207 (75.5%)	RR 1.01 (0.97 to 1.05)	-	●●●● 高	重大
ACR70 (52週)												
6 [2, 3, 10, 14, 15, 16]	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	384/1235 (31.1%)	343/1208 (28.4%)	RR 1.10 (0.98 to 1.24)	-	●●●● 高	重大
boolean寛解 (52週)												
2 [14, 16]	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 ^b	なし	55/562 (9.8%)	51/549 (9.3%)	RR 1.04 (0.73 to 1.50)	-	●●○○ 低	重大
重篤な感染症 (24週)												
2 [6, 11]	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 ^c	なし	10/558 (1.8%)	8/566 (1.4%)	RR 1.28 (0.50 to 3.28)	-	●●○○ 低	重大
有害事象による薬剤中止 (24週)												
7 [4, 5, 7, 8, 9, 12, 13]	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^d	なし	71/1564 (4.5%)	80/1558 (5.1%)	RR 0.88 (0.64 to 1.20)	-	●●●○ 中	重大
重篤な感染症 (52週)												
1 [15]	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 ^c	なし	9/290 (3.1%)	7/293 (2.4%)	RR 1.30 (0.49 to 3.44)	-	●●○○ 低	重大
有害事象による薬剤中止 (52週)												
3 [10, 14, 16]	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^d	なし	59/748 (7.9%)	78/747 (10.4%)	RR 0.76 (0.55 to 1.04)	-	●●●○ 中	重大

CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明

a. $I^2 = 69\%$

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

c. 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

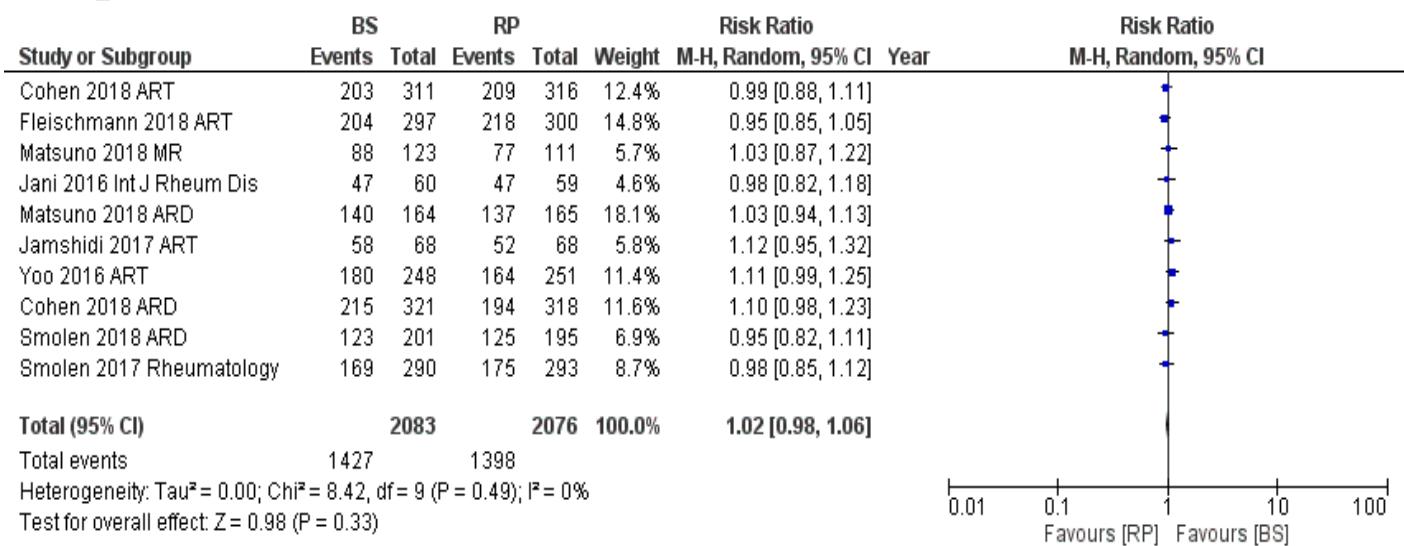
d. RRの95%信頼区間の下限が、『効果なし』と『相当な利益』と見なされる基準RR<0.75を含んでいる

書誌情報

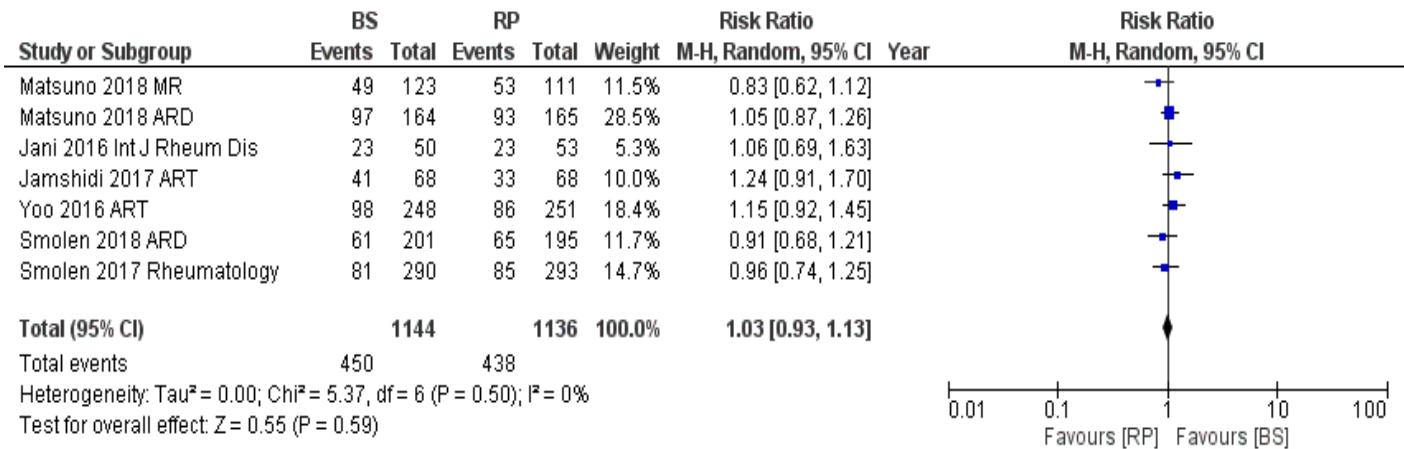
- 1 Cohen SB, et al. Similar efficacy, safety and immunogenicity of adalimumab biosimilar BI 695501 and Humira reference product in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis: results from the phase III randomised VOLTAIRE-RA equivalence study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:914-21.
- 2 Matsuno H, et al. Phase III, multicentre, double-blind, randomised, parallel-group study to evaluate the similarities between LBEC0101 and etanercept reference product in terms of efficacy and safety in patients with active rheumatoid arthritis inadequately responding to methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:488-94.
- 3 Smolen JS, et al. Safety, immunogenicity and efficacy after switching from reference infliximab to biosimilar SB2 compared with continuing reference infliximab and SB2 in patients with rheumatoid arthritis: results of a randomised, double-blind, phase III transition study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:234-40.
- 4 Fleischmann RM, et al. A comparative clinical study of PF-06410293, a candidate adalimumab biosimilar, and adalimumab reference product (Humira(R)) in the treatment of active rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2018;20:178.
- 5 Cohen SB, et al. A randomized controlled trial comparing PF-06438179/GP1111 (an infliximab biosimilar) and infliximab reference product for treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Arthritis Res Ther.* 2018;20:155.
- 6 Weinblatt ME, et al. Phase III Randomized Study of SB5, an Adalimumab Biosimilar, Versus Reference Adalimumab in Patients With Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70:40-8.
- 7 Matsuno H, et al. A randomized double-blind parallel-group phase III study to compare the efficacy and safety of NI-071 and infliximab reference product in Japanese patients with active rheumatoid arthritis refractory to methotrexate. *Mod Rheumatol.* 2019;29:919-27.
- 8 Matucci-Cerinic M, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, an etanercept biosimilar, compared with the reference etanercept in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis: 24-week results from the comparative phase III, randomised, double-blind EQUIRA study. *RMD Open.* 2018;4:e000757.
- 9 Cohen S, et al. Efficacy and safety of the biosimilar ABP 501 compared with adalimumab in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind, phase III equivalence study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1679-87.
- 10 Bae SC, et al. A phase III, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, parallel-group trial comparing safety and efficacy of HD203, with innovator etanercept, in combination with methotrexate, in patients with rheumatoid arthritis: the HERA study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:65-71.
- 11 Choe JY, et al. A randomised, double-blind, phase III study comparing SB2, an infliximab biosimilar, to the infliximab reference product Remicade in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:58-64.
- 12 Emery P, et al. A phase III randomised, double-blind, parallel-group study comparing SB4 with etanercept reference product in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:51-7.
- 13 Jamshidi A, et al. A phase III, randomized, two-armed, double-blind, parallel, active controlled, and non-inferiority clinical trial to compare efficacy and safety of biosimilar adalimumab (CinnoRA(R)) to the reference product (Humira(R)) in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2017;19:168.
- 14 Emery P, et al. 52-week results of the phase 3 randomized study comparing SB4 with reference etanercept in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56:2093-101.
- 15 Smolen JS, et al. Comparing biosimilar SB2 with reference infliximab after 54 weeks of a double-blind trial: clinical, structural and safety results. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56:1771-9.
- 16 Yoo DH, et al. A phase III randomized study to evaluate the efficacy and safety of CT-P13 compared with reference infliximab in patients with active rheumatoid arthritis: 54-week results from the PLANETRA study. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:82.
- 17 Jani RH, et al. A prospective, randomized, double-blind, multicentre, parallel-group, active controlled study to compare efficacy and safety of biosimilar adalimumab (Exemptia; ZRC-3197) and adalimumab (Humira) in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2016;19:1157-68.

資料D CQ24 フォレストプロット(リツキシマブなし)

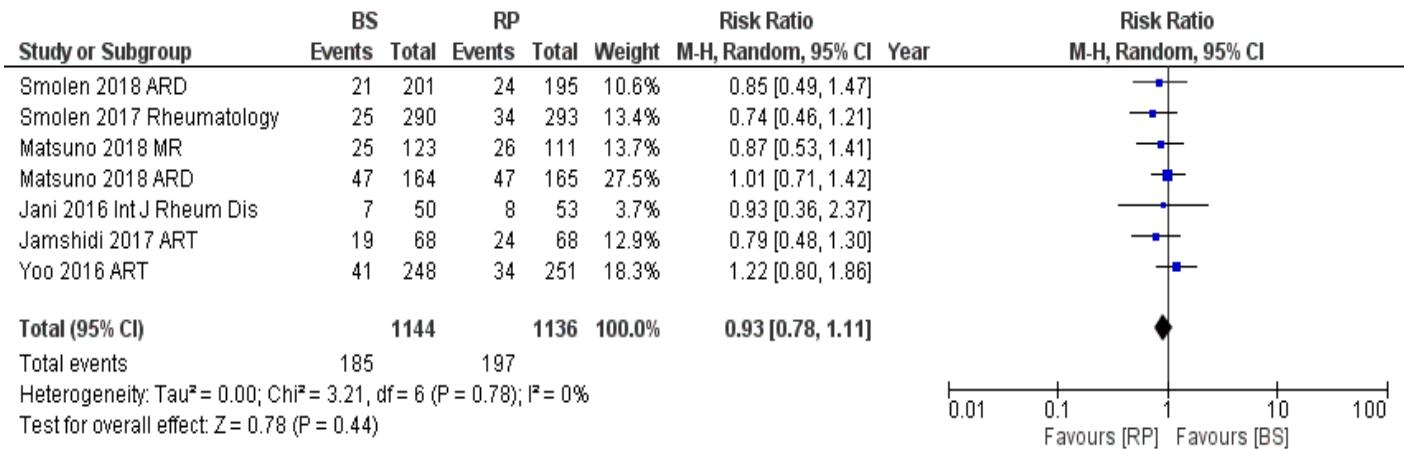
ACR20_12wk



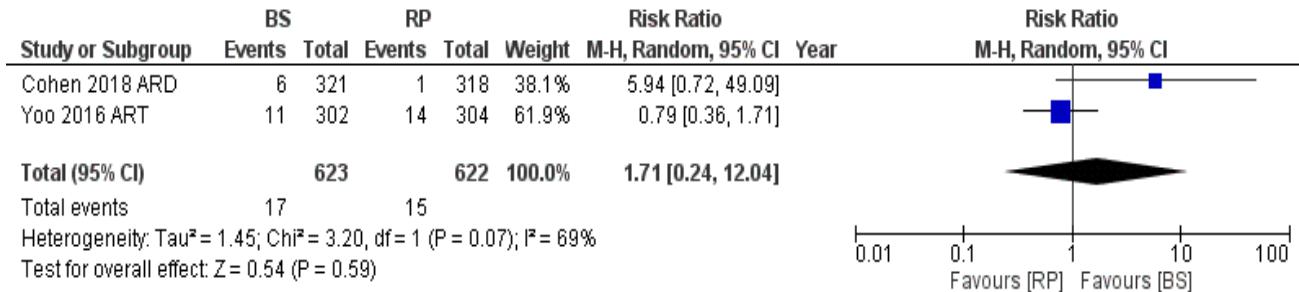
ACR50_12wk



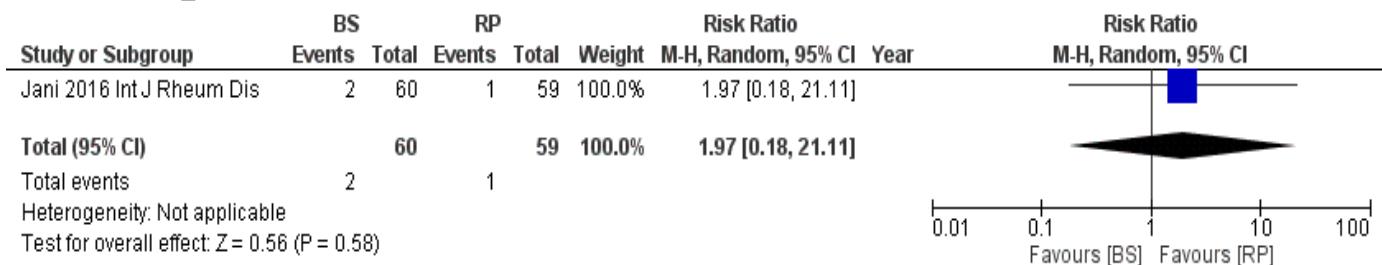
ACR70_12wk



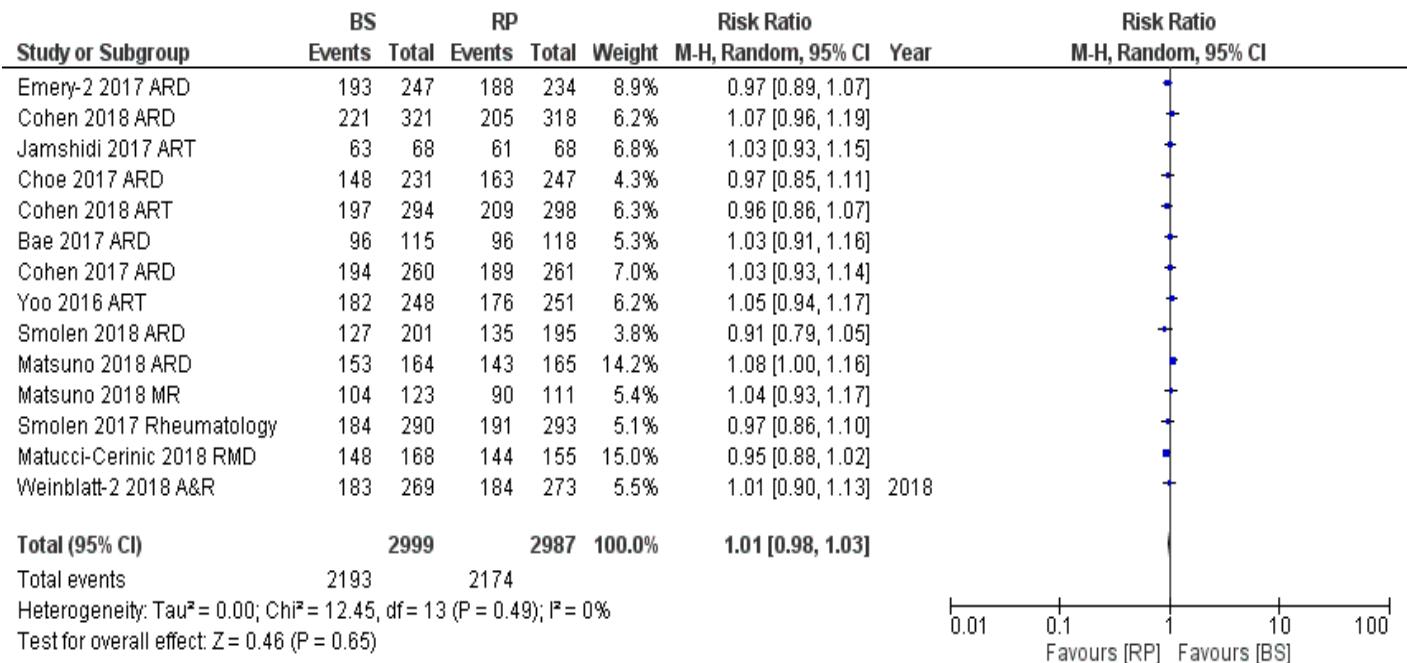
boolean 寛解_12wk



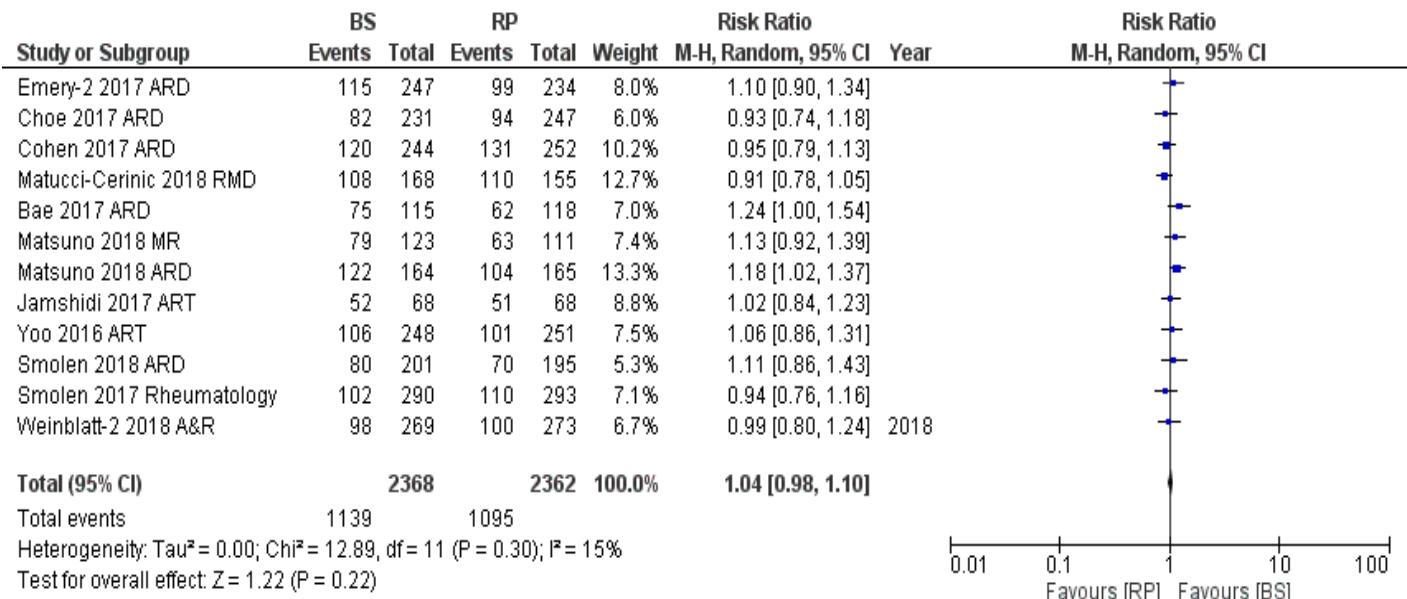
重篤な副作用_week12



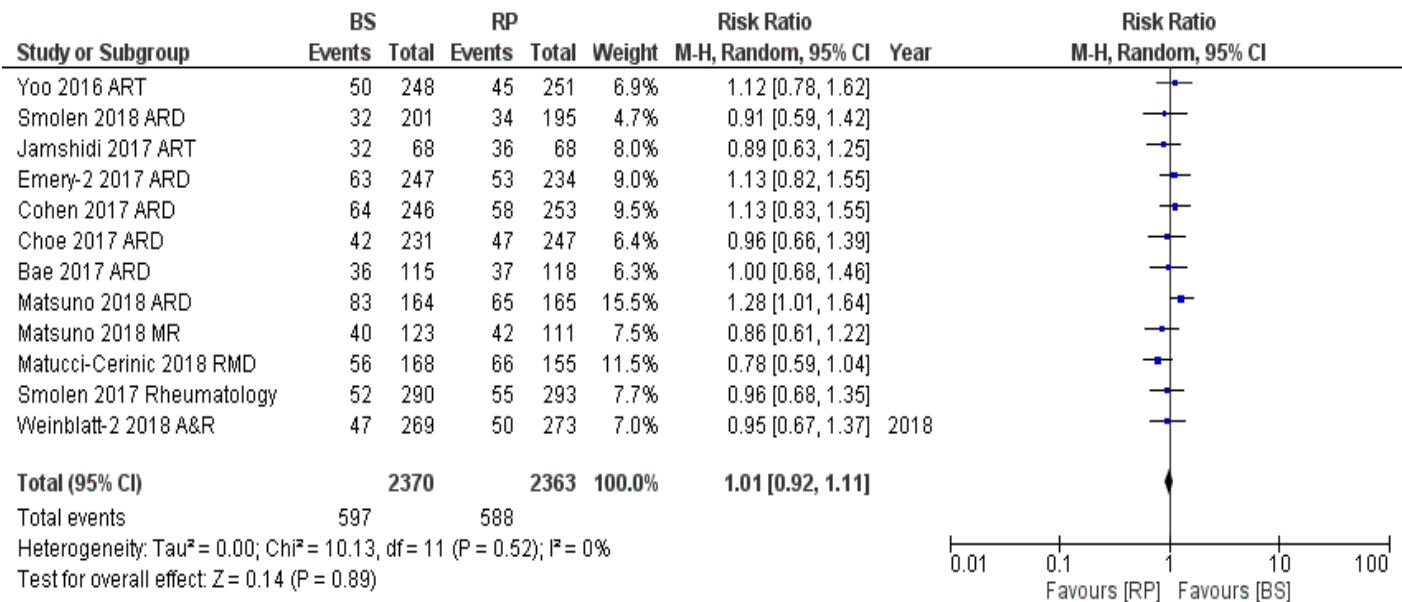
ACR20_24wk



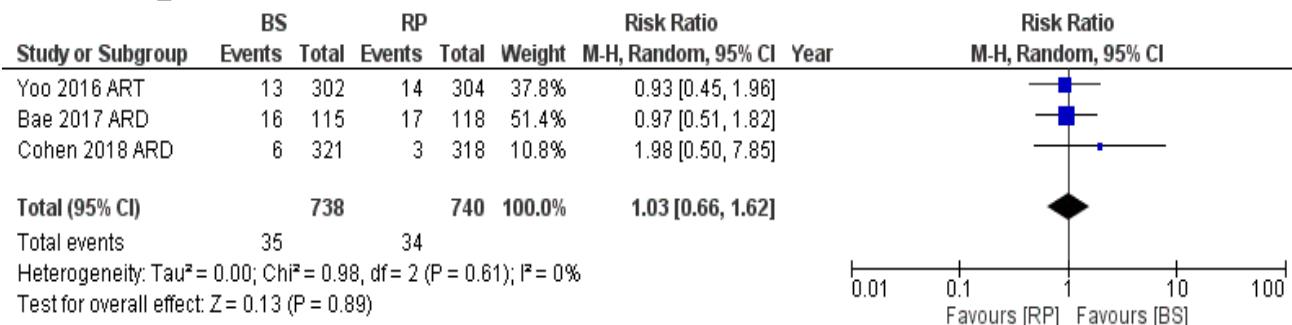
ACR50_24wk



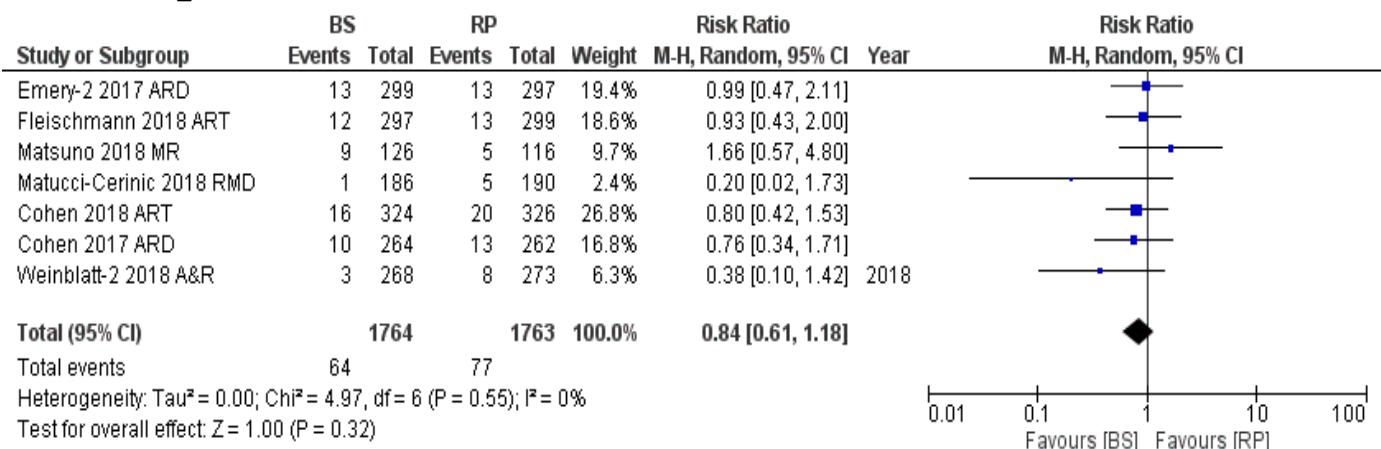
ACR70_24wk



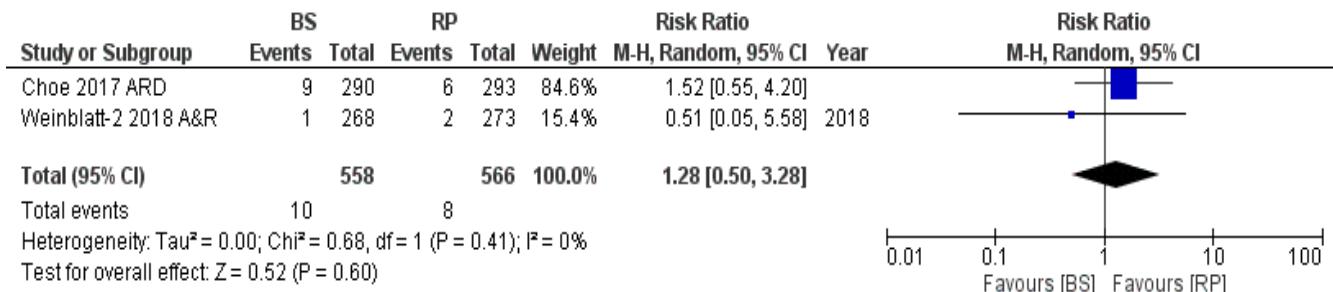
boolean寛解_24wk



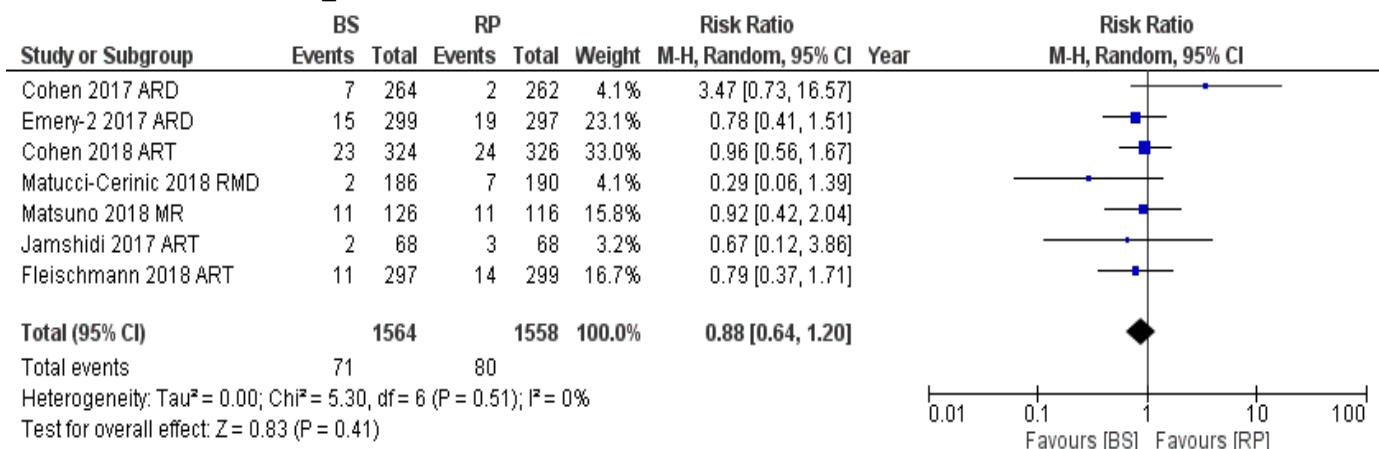
重篤な副作用_week24



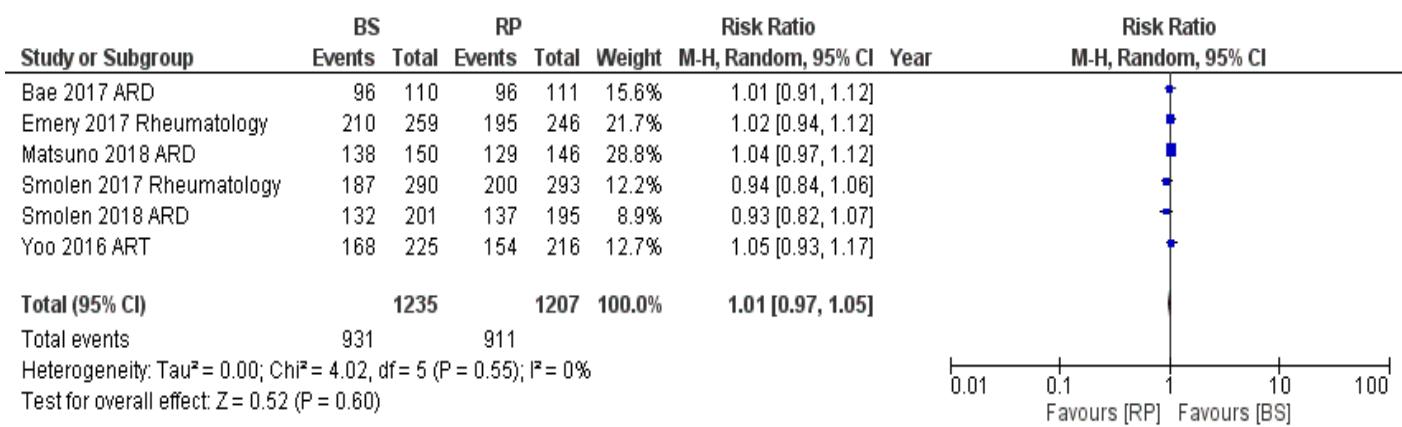
重篤な感染症_week24



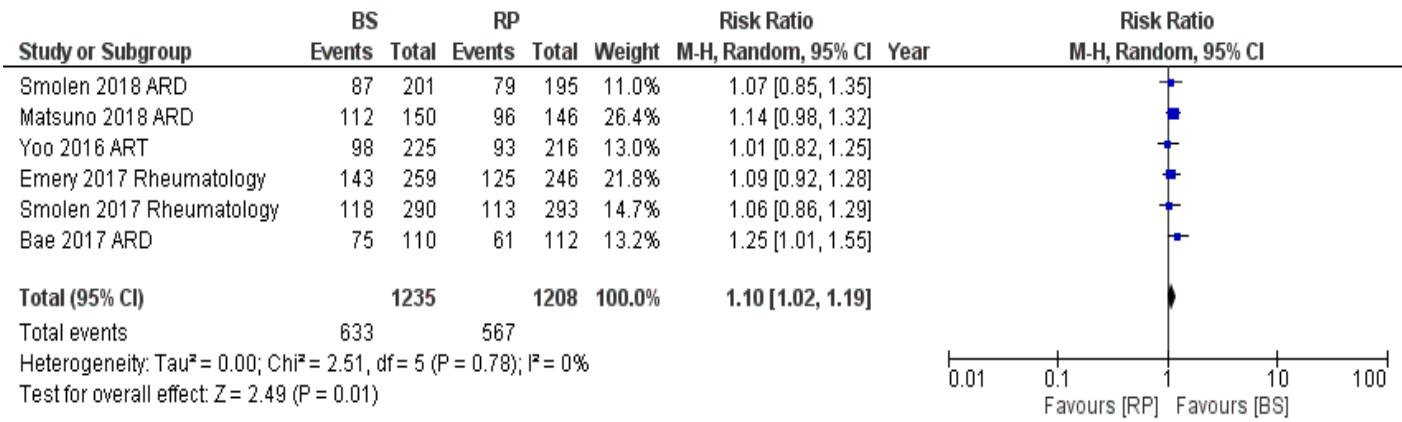
有害事象による薬剤中止_week24



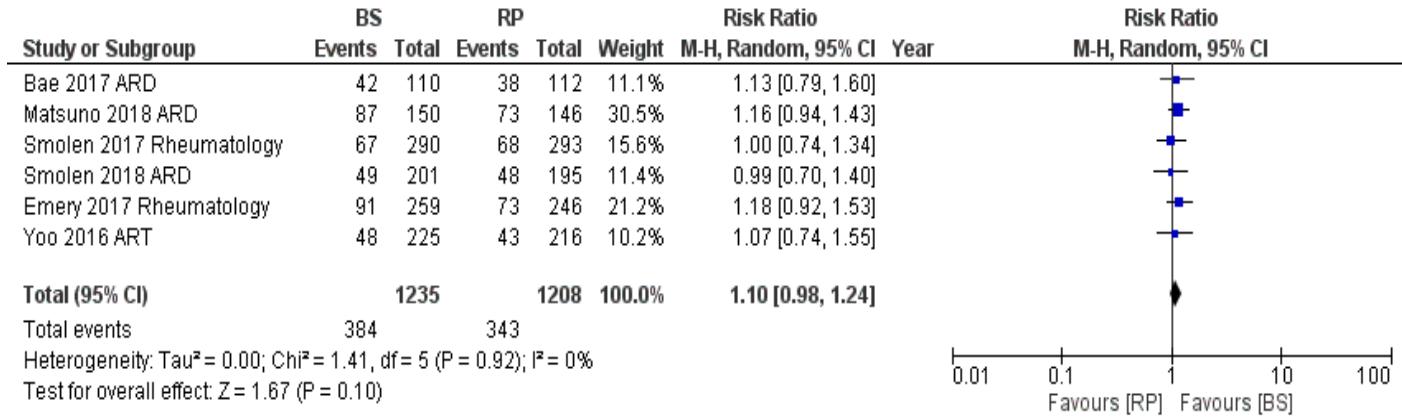
ACR20_52wk



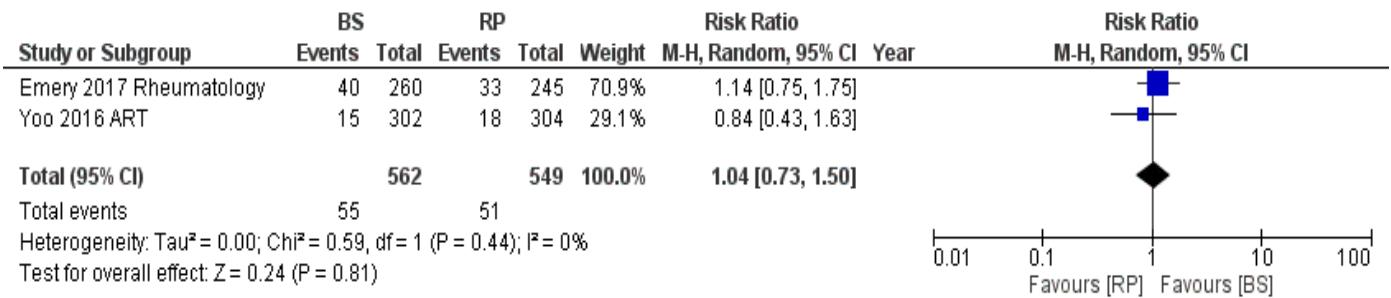
ACR50_52wk



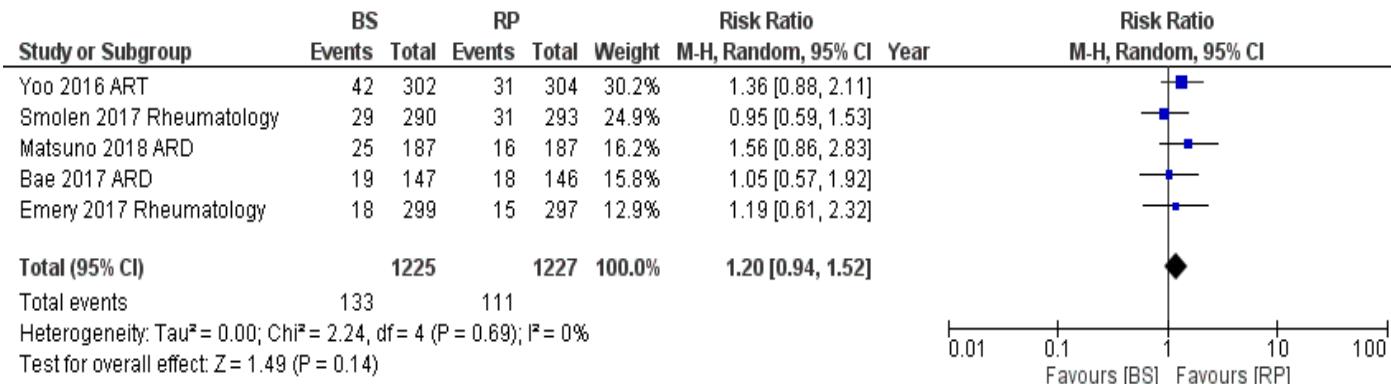
ACR70_52wk



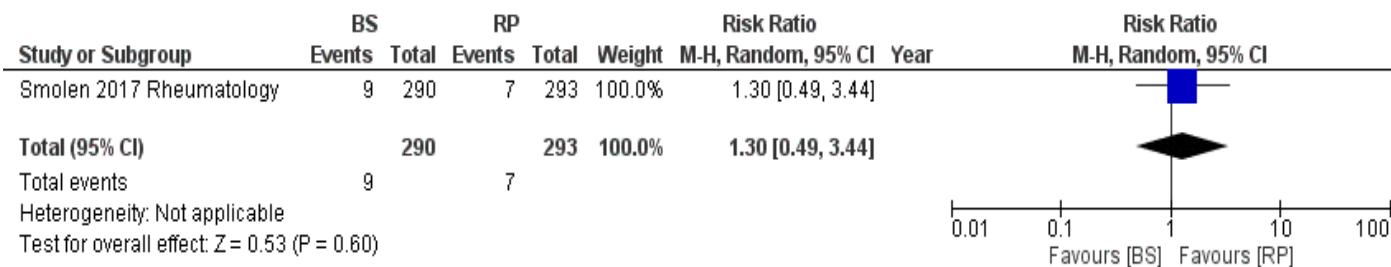
boolean寛解_52wk



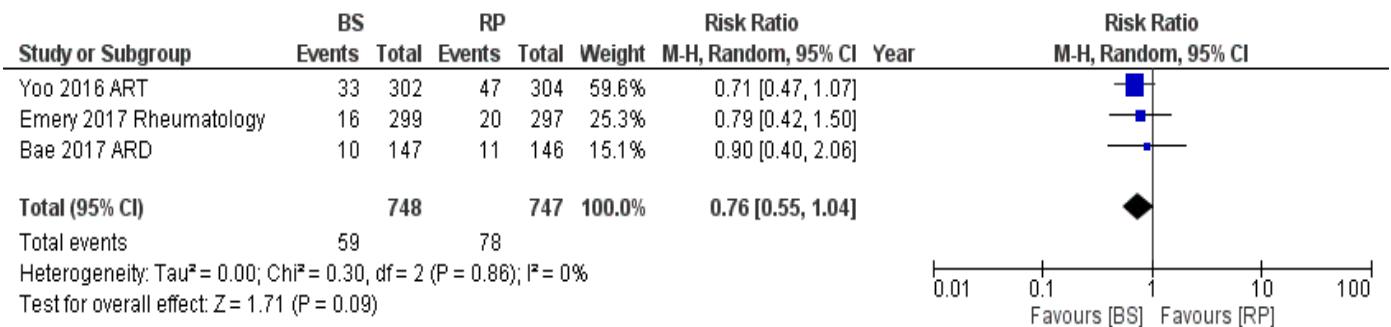
重篤な副作用_week52



重篤な感染症_week52



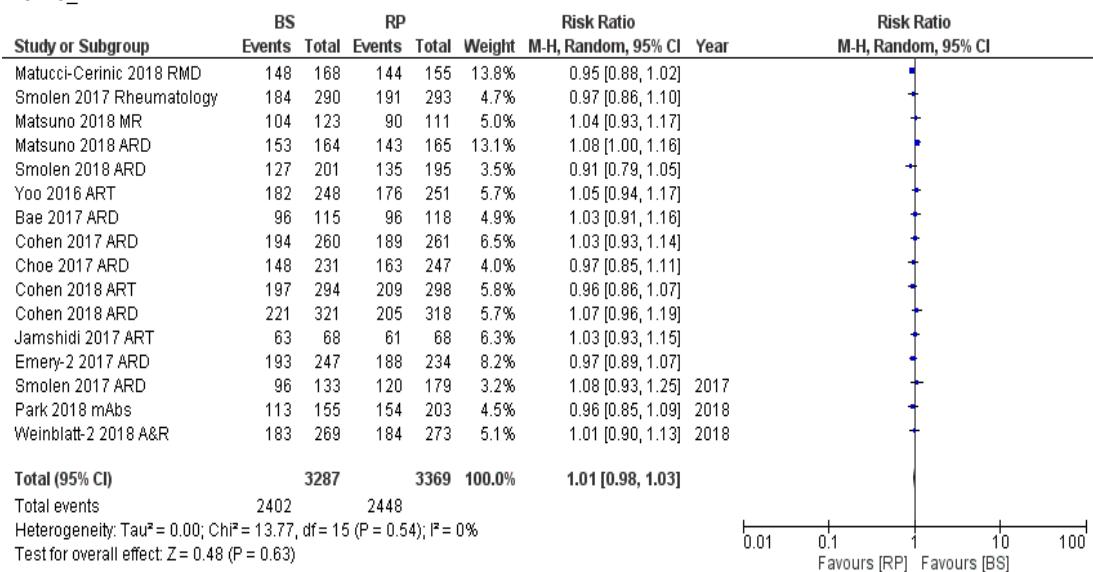
有害事象による薬剤中止_week52



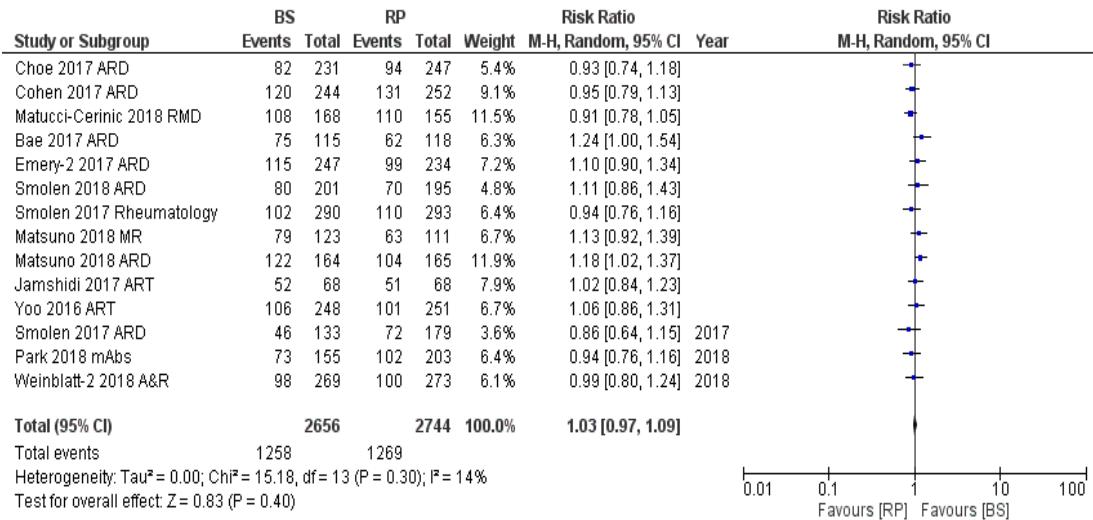
資料D CQ24 フォレストプロット(リツキシマブ入り)

plus RTX studies

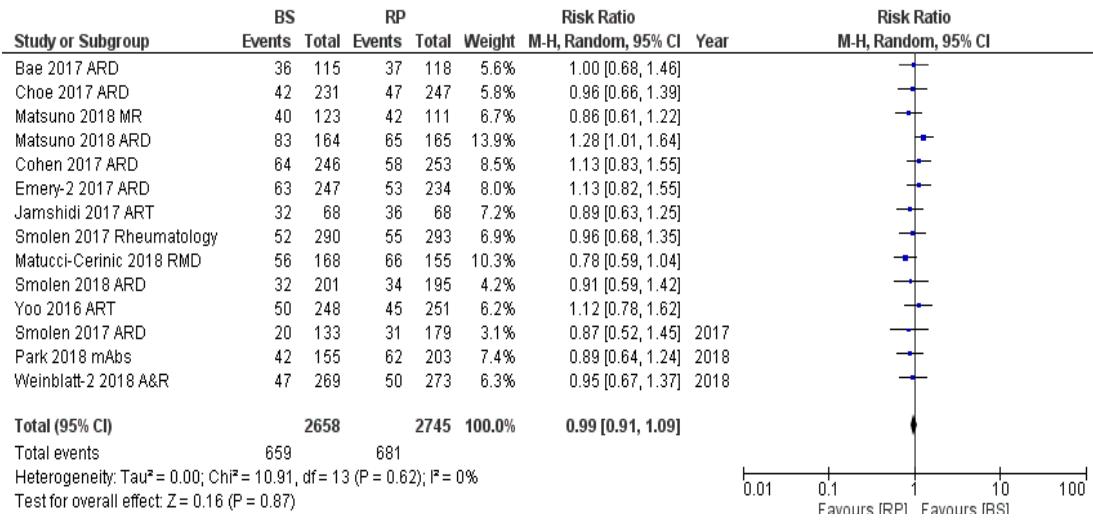
ACR20_24wk



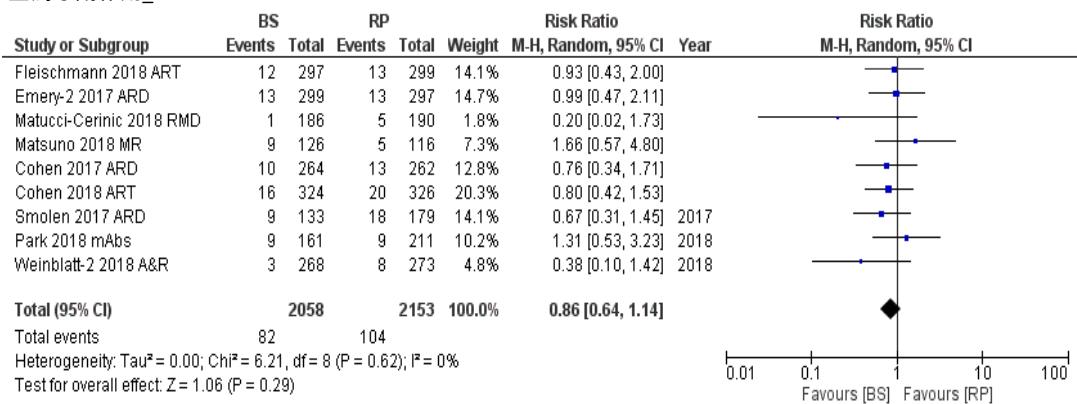
ACR50_24wk



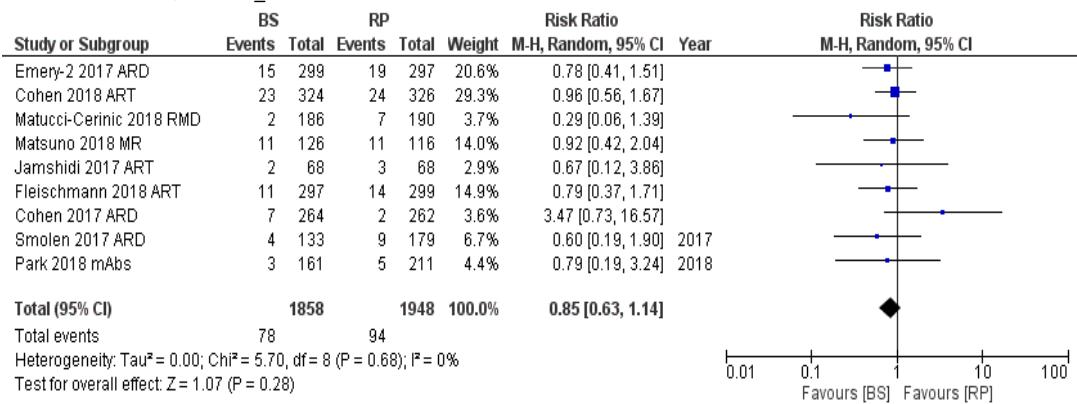
ACR70_24wk



重篤な副作用_week24



有害事象による薬剤中止_week24



資料A CQ25 文献検索式(PubMed)

検索日:2019年1月29日(火)

No.	検索式	検索件数
#01	"Arthritis, Rheumatoid/drug therapy"[Mesh]	29,657
#02	"Antirheumatic Agents/therapeutic use"[Mesh]	70,450
#03	"Biosimilar Pharmaceuticals"[Mesh]	1,371
#04	"rheumatoid arthritis"[TI] AND (Biosimilar*[TIAB] OR bsDMARD*[TIAB] OR bs DMARD*[TIAB] OR NI071[TIAB] OR GS071[TIAB] OR GP111[TIAB] OR "CT-P13"[TIAB] OR LBAL[TIAB] OR FKB327[TIAB] OR ABP501[TIAB] OR "PF-06410293"[TIAB] OR LBEC0101[TIAB] OR YLB113[TIAB])	117
#05	(#1 AND #2 AND #3) OR #4	151
#06	#5 AND 2012:2018[DP]	143
#07	#6 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	142
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	12
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	7
#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	19
#12	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	43
#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	42
#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]))	35
#16	#15 NOT (#11 OR #14)	7

資料A CQ25 文献検索式(Cochrane)

検索日：2019年1月29日(火)

No.	検索式	検索件数
#01	"rheumatoid arthritis":ti	7,726
#02	Biosimilar*:ti,ab,kw OR bsDMARD*:ti,ab,kw OR "bs DMARDs":ti,ab,kw OR NI071:ti,ab,kw OR GS071:ti,ab,kw OR GP111:ti,ab,kw OR "CT-P13":ti,ab,kw OR LBAL:ti,ab,kw OR FKB327:ti,ab,kw OR ABP501:ti,ab,kw OR "PF-06410293":ti,ab,kw OR LBEC0101:ti,ab,kw OR YLB113:ti,ab,kw	617
#03	#1 AND #2	111
#04	#3 with Cochrane Library publication date from Jan 2012 to Dec 2018	111
#05	#4 CDSR	0
#06	#4 CCRCT	111

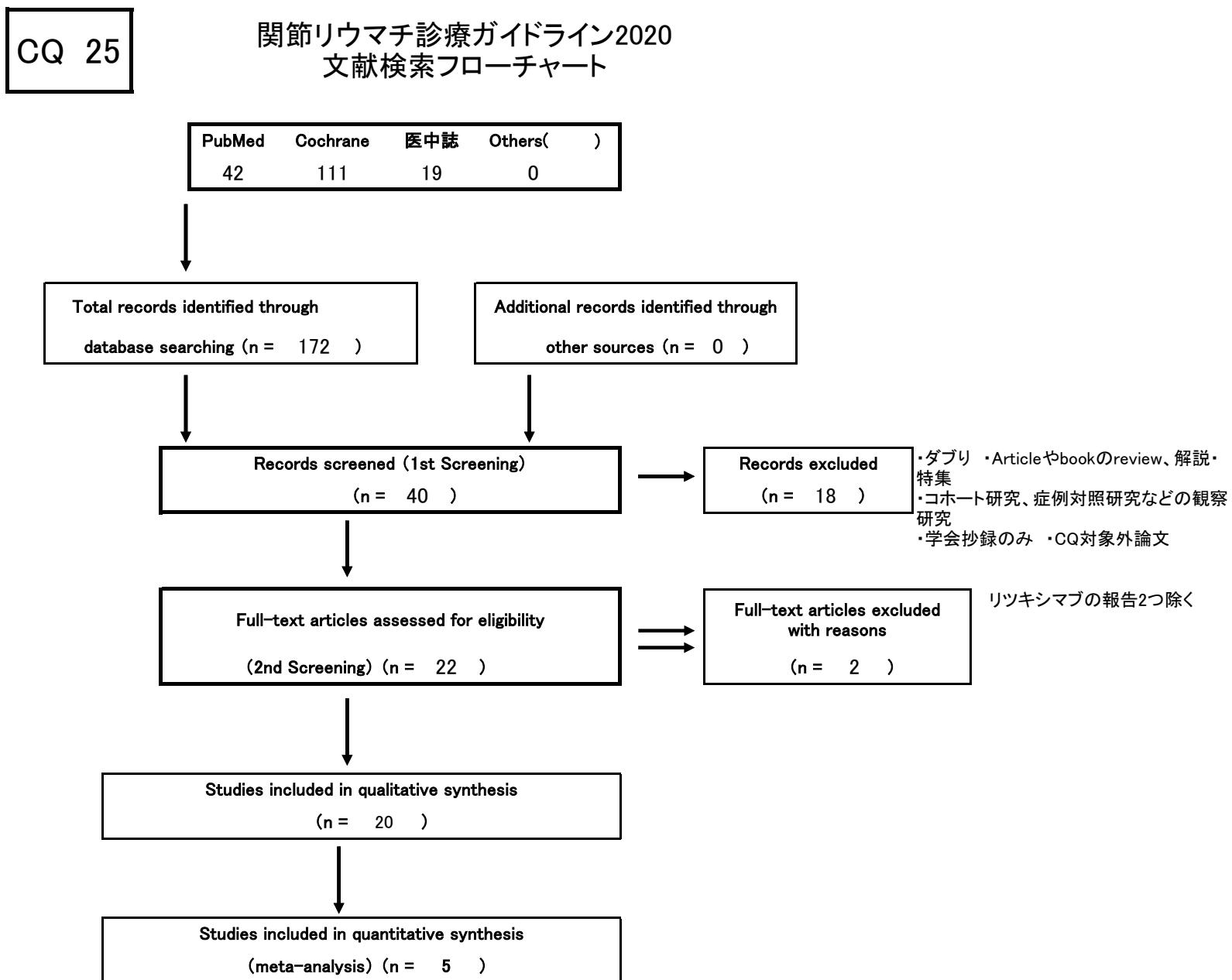
Protocols	0
Editorials	0
Clinical Answers	0

資料A CQ25 文献検索式(医中誌)

検索日:2019年1月29日(火)

No.	検索式	検索件数
#01	関節リウマチ;薬物療法/TH	27,056
#02	抗リウマチ剤;治療的利用/TH	109,174
#03	バイオシミラー医薬品/TH	457
#04	関節リウマチ/TH and (バイオシミラー/TA or Biosimilar/TA or bsDMARD/TA or NI071/TA or GS071/TA or GP111/TA or "CT-P13"/TA or LBAL/TA or FKB327/TA or ABP501/TA or "PF-06410293"/TA or LBEC0101/TA or YLB113/TA)	32
#05	(#1 and #2 and #3) or #4	67
#06	#5 and (DT=2012:2018)	67
#07	#6 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH)	5
#08	#6 and (RD=メタアナリシス,診療ガイドライン)	0
#09	#6 and (メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	1
#10	#7 or #8 or #9	6
#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)	6
#14	(#11 or #12 or #13) not #10	19
#15	#6 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	23
#16	#6 and (RD=準ランダム化比較試験,比較研究)	1
#17	#6 and (疫学研究/TA or 疫学的研究/TA or 実現可能性研究/TA or 双生児研究/TA or 多施設共同研究/TA or パイロットプロジェクト/TA or 標本調査/TA or 臨床研究/TA or 観察研究/TA or 縦断研究/TA or 後向き研究/TA or 後ろ向き研究/TA or 症例対照研究/TA or 前向き研究/TA or コホート研究/TA or 追跡研究/TA or 断面研究/TA or 比較研究/TA or クロスオーバー研究/TA)	1
#18	(#15 or #16 or #17) not (#10 or #14)	3

資料B CQ25 文献検索フローチャート



バイオ後続品2:先行バイオ医薬品を使用中のRA患者に、バイオ後続品への切替えは、切替えない場合と比して、同様に有用か？

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)					エビデンスの確実性 (GRADE)	重要性
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	不正確	その他の検討	患者数 先行⇒BS	先行⇒先行 or	効果 相対 (95% CI)	効果 絶対 (95% CI)			
推奨に用いたエビデンスプロファイ													
ACR50 (24週) (ref: RP→RP)	2 [1, 2]	ランダム化試験	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	103/219 (47.0%)	114/230 (49.6%)	RR 0.93 (0.69 to 1.26)	-	●○○○ 非常に低	重大
ACR50 (24週) (ref: BS→BS)	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	64/100 (64.0%)	75/108 (69.4%)	RR 0.92 (0.76 to 1.12)	-	●●●● 高	重大
ACR50 (48週) (ref: BS→BS)	2 [4, 5]	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	146/263 (55.5%)	151/284 (53.2%)	RR 1.04 (0.89 to 1.21)	-	●●●● 高	重大
重篤な副作用 (78週) [切り替え後24週] (ref: RP→RP)	1 [1]	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 ^c	なし	6/94 (6.4%)	3/101 (3.0%)	RR 2.15 (0.55 to 8.35)	-	●●○○ 低	重大
重篤な副作用 (52週) [切り替え後28週] (ref: RP→RP)	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 ^c	なし	4/125 (3.2%)	4/127 (3.1%)	RR 1.02 (0.26 to 3.97)	-	●●○○ 低	重大
重篤な副作用 (24週) (ref: BS→BS)	1 [3]	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	4/102 (3.9%)	3/108 (2.8%)	RR 1.41 (0.32 to 6.15)	-	●●○○ 低	重大
重篤な副作用 (48週) (ref: BS→BS)	2 [4, 5]	ランダム化試験	深刻でない	深刻 ^d	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	15/262 (5.7%)	18/285 (6.3%)	RR 0.80 (0.26 to 2.50)	-	●○○○ 非常に低	重大

RP: 先行バイオ医薬品; BS: バイオ後続品

CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明

a. $I^2 = 54\%$

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

c. 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

d. $I^2 = 48\%$

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)				エビデンスの確実性 (GRADE)	重要性
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	不正確	その他の検討	患者数 先行⇒BS	先行⇒先行 or	効果 相対 (95% CI)	効果 絶対 (95% CI)		

推薦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) (ref: RP→RP)

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	159/219 (72.6%)	164/230 (71.3%)	RR 1.02 (0.89 to 1.17)	-	●●●	高	重大
-------------	---------	-------	-------	-------	-------	----	--------------------	--------------------	---------------------------	---	-----	---	----

ACR70 (24週) (ref: RP→RP)

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 ^a	なし	54/219 (24.7%)	68/230 (29.6%)	RR 0.84 (0.62 to 1.14)	-	●●○○	中	重大
-------------	---------	-------	-------	-------	-----------------	----	-------------------	-------------------	---------------------------	---	------	---	----

Boolean寛解 (28週) (ref: RP→RP)

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 ^b	なし	17/118 (14.4%)	14/124 (11.3%)	RR 1.28 (0.66 to 2.47)	-	●●○○	低	重大
----------	---------	-------	-------	-------	--------------------	----	-------------------	-------------------	---------------------------	---	------	---	----

ACR20 (24週) (ref: BS→BS)

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	85/100 (85.0%)	98/108 (90.7%)	RR 0.94 (0.85 to 1.04)	-	●●●	高	重大
----------	---------	-------	-------	-------	-------	----	-------------------	-------------------	---------------------------	---	-----	---	----

ACR70 (24週) (ref: BS→BS)

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 ^a	なし	48/100 (48.0%)	56/108 (51.9%)	RR 0.93 (0.70 to 1.22)	-	●●●○	中	重大
----------	---------	-------	-------	-------	-----------------	----	-------------------	-------------------	---------------------------	---	------	---	----

ACR20 (48週) (ref: BS→BS)

2 [4, 5]	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	197/263 (74.9%)	211/284 (74.3%)	RR 1.01 (0.92 to 1.11)	-	●●●	高	重大
-------------	---------	-------	-------	-------	-------	----	--------------------	--------------------	---------------------------	---	-----	---	----

ACR70 (48週) (ref: BS→BS)

2 [4, 5]	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	88/263 (33.5%)	92/284 (32.4%)	RR 1.02 (0.81 to 1.29)	-	●●●○	中	重大
-------------	---------	-------	-------	-------	-----------------	----	-------------------	-------------------	---------------------------	---	------	---	----

boolean寛解 (48週) (ref: BS→BS)

1 [4]	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 ^b	なし	23/115 (20.0%)	31/123 (25.2%)	RR 0.79 (0.49 to 1.28)	-	●●○○	低	重大
----------	---------	-------	-------	-------	--------------------	----	-------------------	-------------------	---------------------------	---	------	---	----

重篤な感染症 (78週) [切り替え後24週] (ref: RP→RP)

1 [1]	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 ^d	なし	2/94 (2.1%)	1/101 (1.0%)	RR 2.15 (0.20 to 23.31)	-	●●○○	低	重大
----------	---------	-------	-------	-------	--------------------	----	-------------	--------------	----------------------------	---	------	---	----

重篤な感染症 (52週) [切り替え後28週] (ref: RP→RP)

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 ^d	なし	2/125 (1.6%)	0/127 (0.0%)	RR 5.08 (0.25 to 104.75)	-	●●○○	低	重大
----------	---------	-------	-------	-------	--------------------	----	--------------	--------------	-----------------------------	---	------	---	----

有害事象による薬剤中止 (24週) (ref: BS→BS)

1 [3]	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^d	なし	8/102 (7.8%)	5/108 (4.6%)	RR 1.69 (0.57 to 5.01)	-	●●○○	低	重大
----------	---------	-------	-------	-------	--------------------	----	--------------	--------------	---------------------------	---	------	---	----

重篤な感染症 (48週) (ref: BS→BS)

2 [4, 5]	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 ^d	なし	4/262 (1.5%)	5/285 (1.8%)	RR 0.88 (0.24 to 3.24)	-	●●○○	低	重大
-------------	---------	-------	-------	-------	--------------------	----	--------------	--------------	---------------------------	---	------	---	----

有害事象による薬剤中止(48週) (ref: BS→BS)

1 [4]	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 ^d	なし	2/119 (1.7%)	4/126 (3.2%)	RR 0.53 (0.10 to 2.84)	-	●○○ 低	重大
----------	-------------	-------	-------	-------	--------------------	----	--------------	--------------	---------------------------	---	----------	----

RP: 先行バイオ医薬品; BS: バイオ後続品

CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明

- a. RRの95%信頼区間の下限が、『効果なし』と『相当な害』と見なされる基準RR<0.75を含んでいる
- b. RRの95%信頼区間の上限と下限が、『相当な害』と見なされる基準RR<0.75と『相当な利益』と見なされる基準RR>1.25の双方を含んでいる
- c. RRの95%信頼区間の上限が、『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
- d. 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

書誌情報

Smolen JS, et al. Safety, immunogenicity and efficacy after switching from reference infliximab to biosimilar SB2 compared with continuing reference infliximab and SB2 in patients with rheumatoid arthritis:

¹ results of a randomised, double-blind, phase III transition study. Ann Rheum Dis. 2018;77:234-240.

Weinblatt ME, et al. Switching From Reference Adalimumab to SB5 (Adalimumab Biosimilar) in Patients With Rheumatoid Arthritis: Fifty-Two-Week Phase III Randomized Study Results. Arthritis Rheumatol.

² 2018;70:832-840.

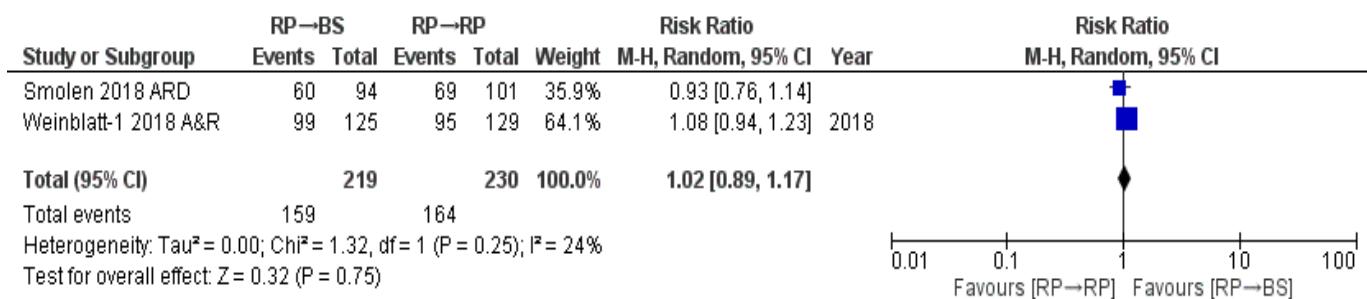
Matsuno H, et al. A randomized double-blind parallel-group phase III study to compare the efficacy and safety of NI-071 and infliximab reference product in Japanese patients with active rheumatoid arthritis refractory to methotrexate. Mod Rheumatol. 2019;29:919-27.

4 Emery P, et al. Long-term efficacy and safety in patients with rheumatoid arthritis continuing on SB4 or switching from reference etanercept to SB4. Ann Rheum Dis. 2017;76:1986-91.

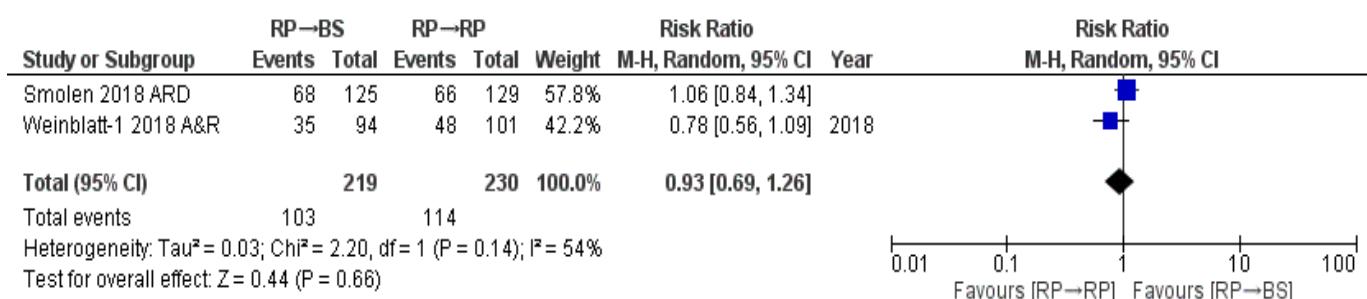
Yoo DH, et al. Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: comparison between switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study. Ann Rheum Dis. 2017;76:355-63.

資料D CQ25 フォレストプロット

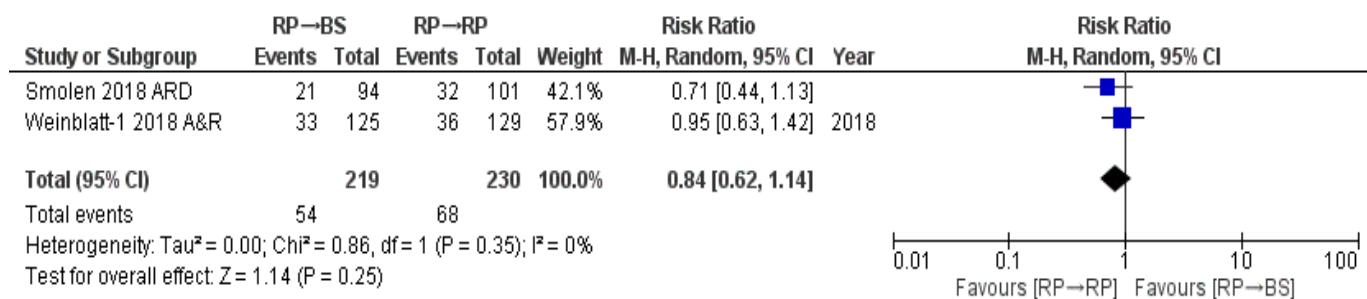
ACR20_24wk (ref: RP→RP)



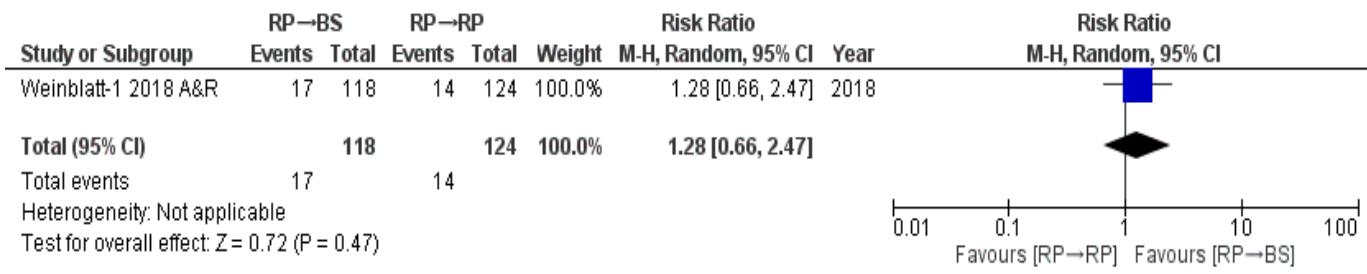
ACR50_24wk (ref: RP→RP)



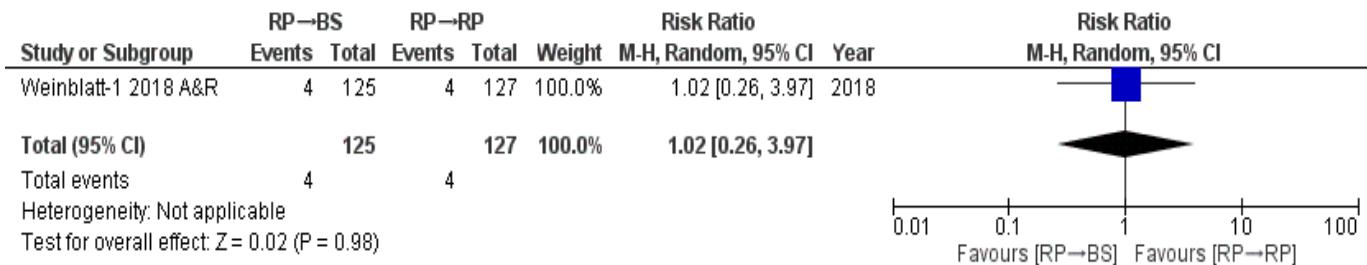
ACR70_24wk (ref: RP→RP)



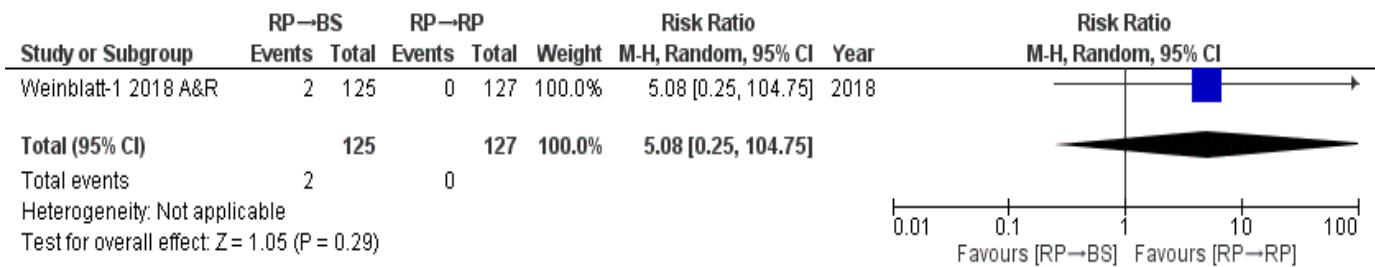
boolean寛解_28wk (ref: RP→RP)



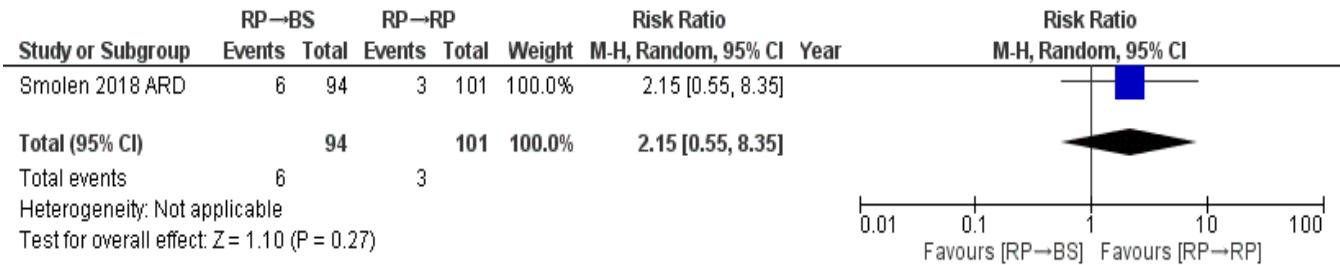
重篤な副作用_52wk [切り替え後28w] (ref: RP→RP)



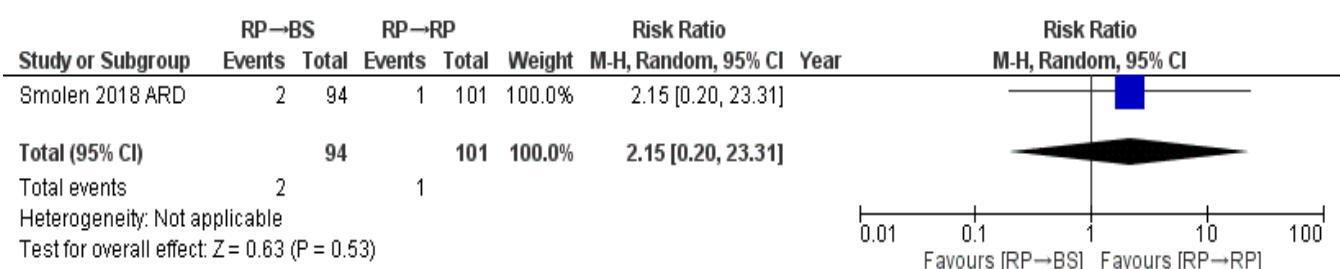
重篤な感染症_52wk [切り替え後28w] (ref: RP→RP)



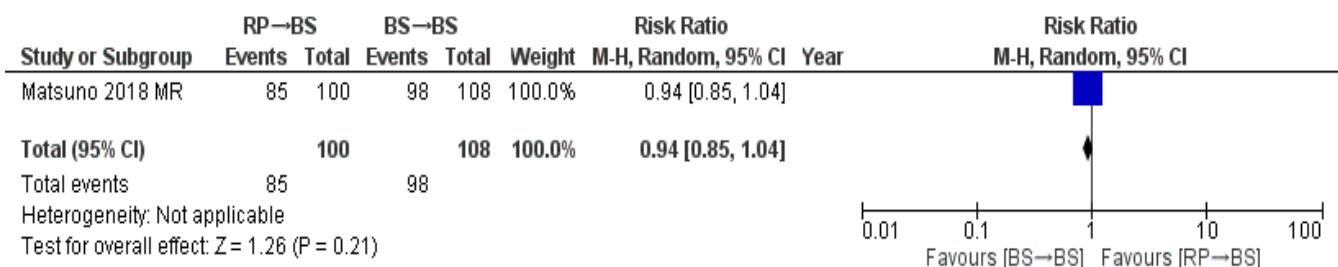
重篤な副作用_78wk [切り替え後24w] (ref: RP→RP)



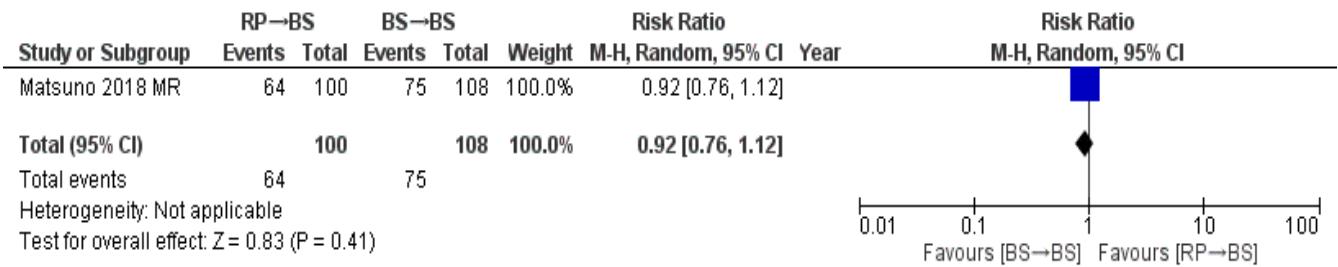
重篤な感染症_78wk [切り替え後24w] (ref: RP→RP)



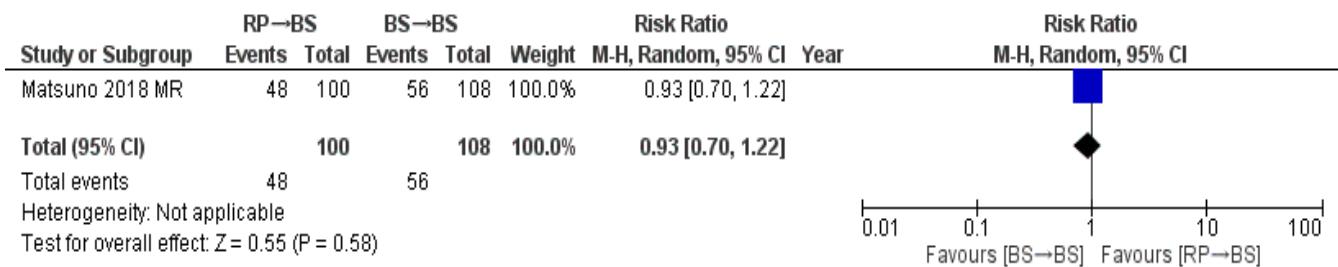
ACR20_24wk (ref: BS→BS)



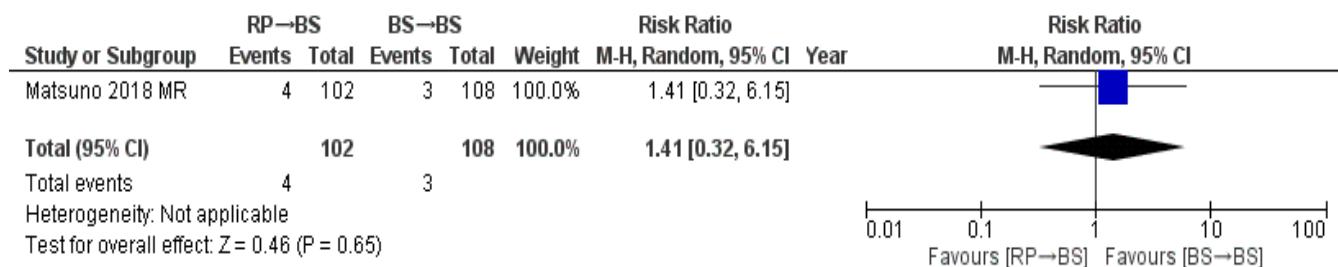
ACR50_24wk (ref: BS→BS)



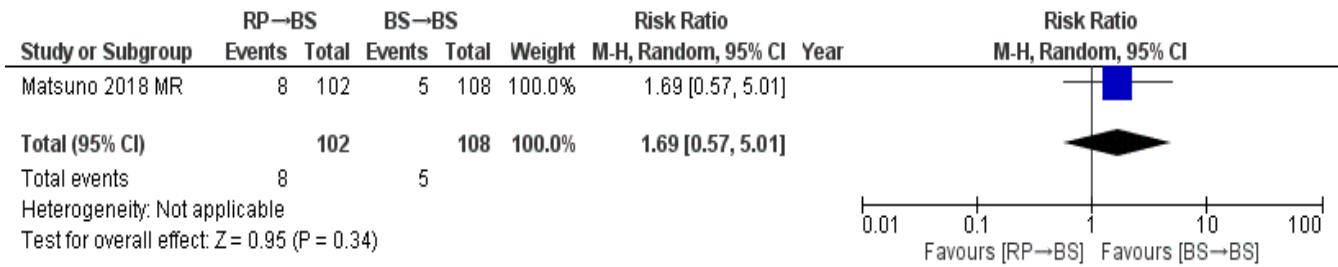
ACR70_24wk (ref: BS→BS)



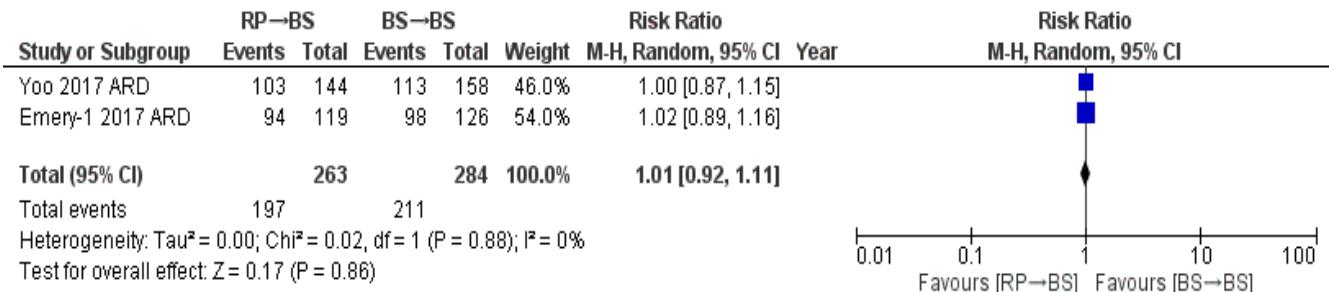
重篤な副作用_week24 (ref: BS→BS)



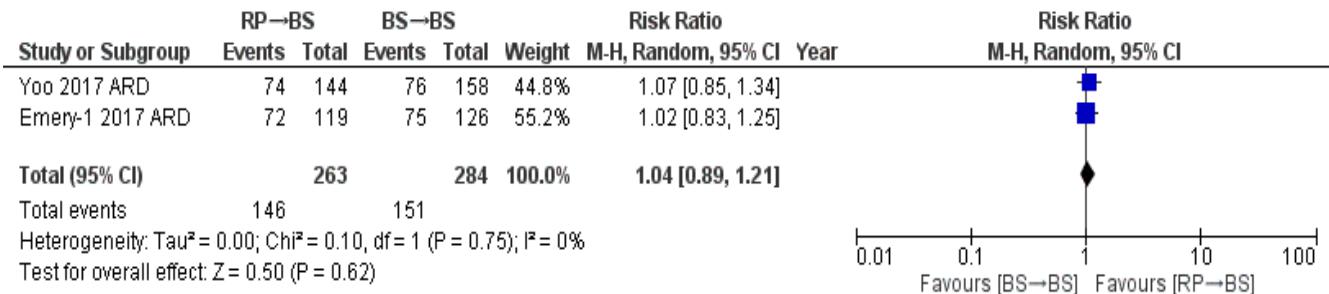
有害事象による薬剤中止_week24 (ref: BS→BS)



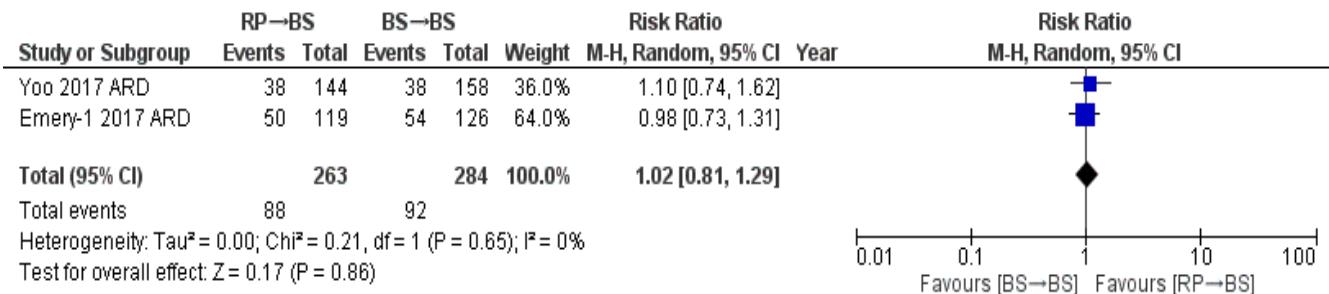
ACR20_48wk (ref: BS→BS)



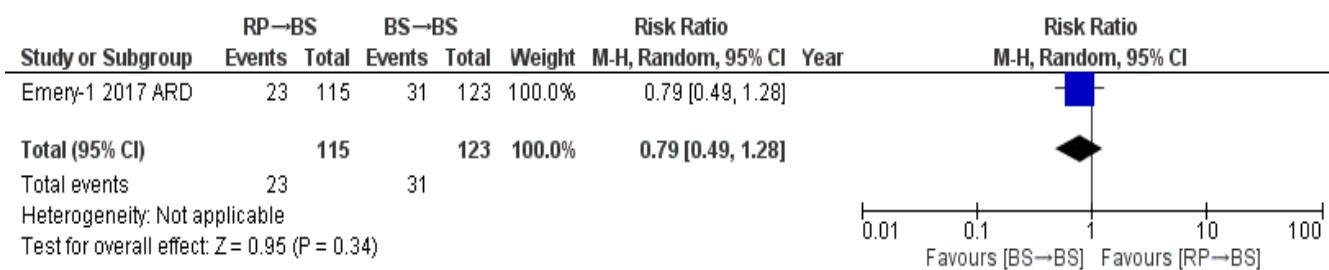
ACR50_48wk (ref: BS→BS)



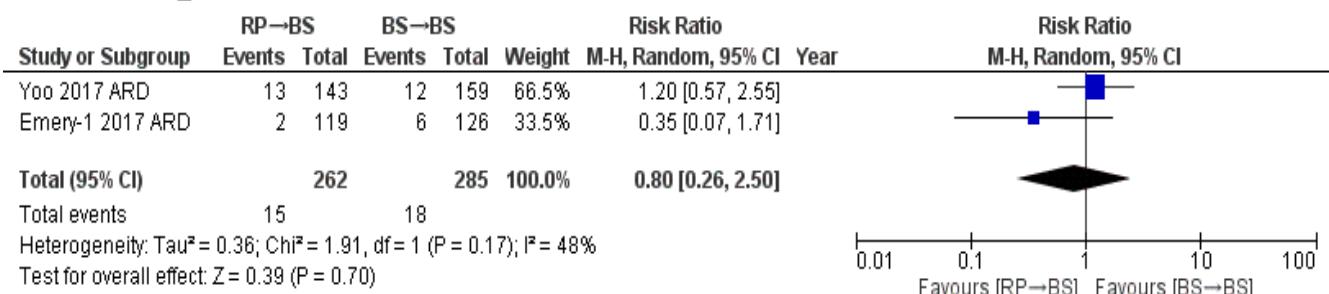
ACR70_48wk (ref: BS→BS)



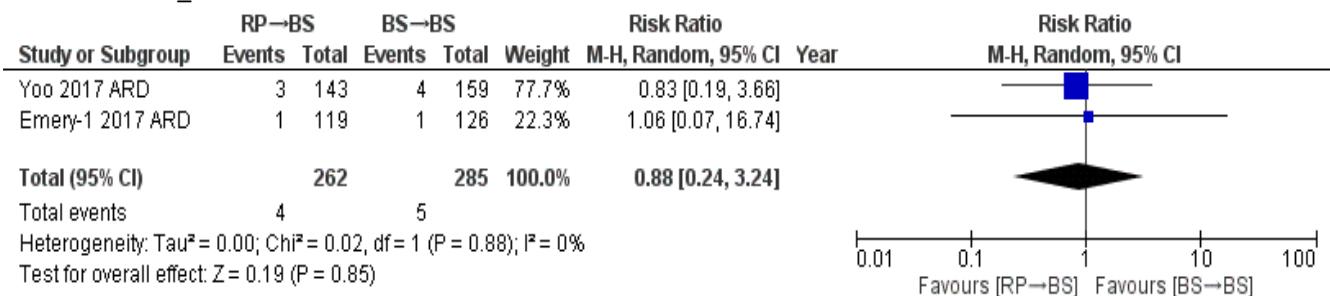
boolean 寛解_48wk (ref: BS→BS)



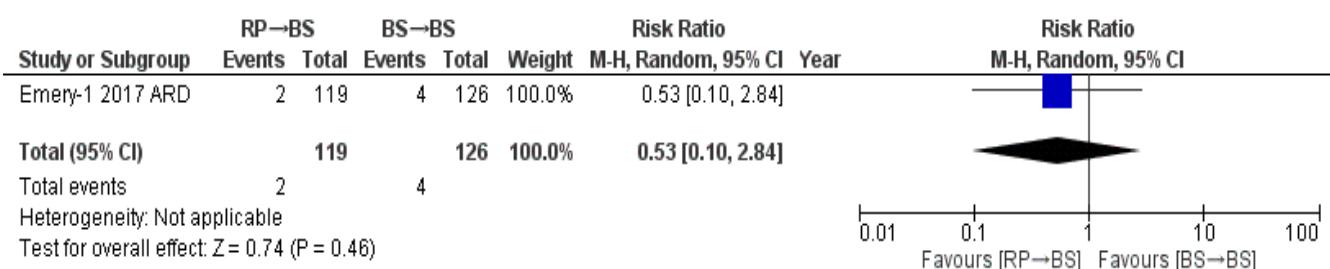
重篤な副作用用_week48 (ref: BS→BS)



重篤な感染症_week48 (ref: BS→BS)



有害事象による薬剤中止_week48 (ref: BS→BS)



資料A CQ26 文献検索式(PubMed)

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

検索日：2019年1月25日(金)

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

Sheet1

Sheet2

Sheet3 29422324

資料A CQ26 文献検索式(Cochrane)

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

検索日：2019年1月29日(火)

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

Sheet1

Protocols	0
Editorials	0
Clinical Answers	0

資料A CQ26 文献検索式(医中誌)

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

検索日：2019年1月27日(日)

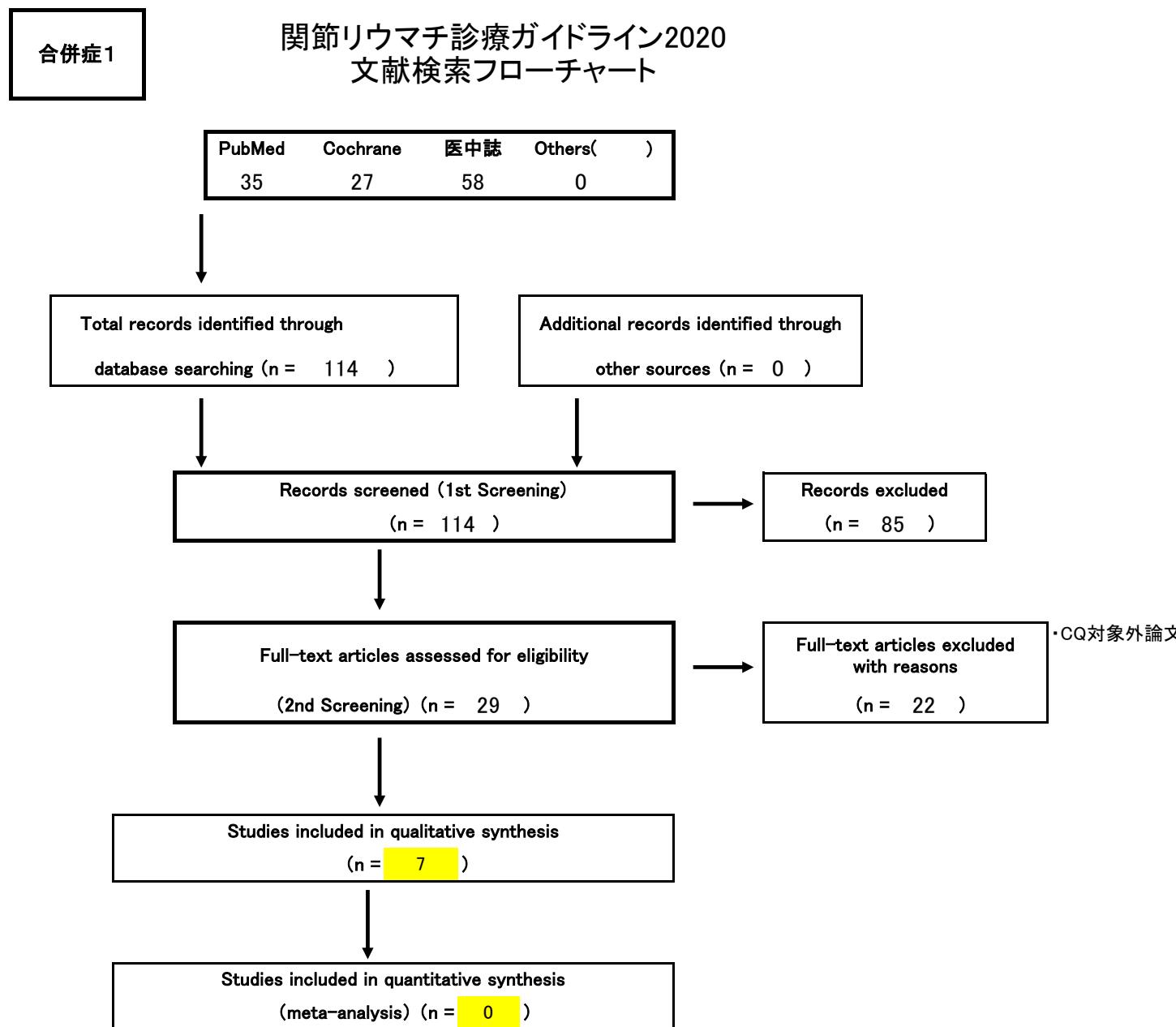
No.	検索式	検索件数
#01	関節リウマチ;薬物療法/TH	27,056
#02	肺疾患-間質性/TH	38,610
#03	抗リウマチ剤;治療の利用/TH or 抗リウマチ金製剤/TH or 生物学的製剤/TH or 腫瘍壞死因子アルファ;拮抗物質・阻害物質/TH or "Janus Kinase Inhibitors"/TH	279,931
#04	関節リウマチ/TH and (間質性肺炎/TA or 間質性肺疾患/TA or 呼吸器合併症/TA) and (methotrexate/TA or メトトレキサート/TA or 金製剤/TA or bucillamine/TA or ブシラミン/TA or "salazosu l fapyridine"/TA or サラゾビリン/TA or leflunomide/TA or レフルノミド/TA or tacrolimus/TA or タクロリムス/TA or igratimod/TA or イグラチモド/TA or 生物学的製剤/TA or 生物製剤/TA or bDMARD/TA or "biological DMARD"/TA or TNF阻害剤/TA or TNF阻害薬/TA or TNF α 阻害/TA or infliximab/TA or インフリキシマブ/TA or etanercept/TA or エタネルセプト/TA or adalimumab/TA or アダリムマブ/TA or golimumab/TA or ゴリムマブ/TA or "certolizumab pegol"/TA or セルトリズマブ/TA or tocilizumab/TA or トリシリズマブ/TA or abatacept/TA or アバタセプト/TA or "Janus Kinase Inhibitor"/TA or "JAK Inhibitor"/TA or JAKi/TA or JAK阻害剤/TA or JAK阻害薬/TA or baricitinib/TA or バリシチニブ/TA or Tofacitinib/TA or トファシチニブ/TA)	222
#05	(#1 and #2 and #3) or #4	773
#06	#5 and (DT=2012:2018)	313
#07	#6 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH)	10
#08	#6 and (RD=メタアナリシス,診療ガイドライン)	0
#09	#6 and (メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	5
#10	#7 or #8 or #9	14
#11	#6 and 介入研究/TH	17
#12	#6 and (RD=ランダム化比較試験)	0
#13	#6 and (介入研究/TA or 臨床試験/TA or ランダム化比較試験/TA or 無作為化比較試験/TA or 第I相試験/TA or 第II相試験/TA or 第III相試験/TA or 第IV相試験/TA or 非劣性試験/TA or 同等性試験/TA or ランダム割付け/TA)	2
#14	(#11 or #12 or #13) not #10	17
#15	#6 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	38
#16	#6 and (RD=準ランダム化比較試験,比較研究)	16
#17	#6 and (疫学研究/TA or 疫学的研究/TA or 実現可能性研究/TA or 双生児研究/TA or 多施設共同研究/TA or パイロットプロジェクト/TA or 標本調査/TA or 臨床研究/TA or 觀察研究/TA or 縦断研究/TA or 後向き研究/TA or 後ろ向き研究/TA or 症例対照研究/TA or 前向き研究/TA or コホート研究/TA or 追跡研究/TA or 断面研究/TA or 比較研究/TA or クロスオーバー研究/TA)	1
#18	(#15 or #16 or #17) not (#10 or #14)	27

Sheet1

Sheet2

Sheet3

資料B CQ26 文献検索フローチャート



資料C CQ26 バイアスのリスク

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	合併症1
対象	呼吸器合併症、特に間質性肺炎を有するRA患者
介入	DMARDs
対照	

*バイアスリスク、非直接性

各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階

まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

**上昇要因

各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階

まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

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

資料D CQ26 エビデンスプロファイル

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

推奨に用いたエビデンスプロファイル

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

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

#2 代理アウトカムであり、深刻とした

#3 総イベント数、総サンプル数が小さく、深刻とした

リツキシマブ FVCの悪化なし

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

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

#2 代理アウトカムであり、深刻とした

#3 総イベント数、総サンプル数が小さく、深刻とした

リツキシマブ DLCOの悪化なし

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

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

#2 代理アウトカムであり、深刻とした

#3 総イベント数、総サンプル数が小さく、深刻とした

リツキシマブ CT所見の悪化なし

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

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

#2 代理アウトカムであり、深刻とした

#3 総イベント数、総サンプル数が小さく、深刻とした

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)			
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	不正確	その他の検討	患者数	効果	エビデンスの確実性 (GRADE)	重要性
アバセプト Modified Medical Research Council (MMRC)の悪化なし										
1 [1]	症例集積研究	非常に深刻 ^{#1}	評価不可	深刻 ^{#2}	深刻 ^{#3}	なし	36	32 (88.9%)でMMRCの悪化なし	●○○○ 非常に低	N/A

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

#2 代理アウトカムであり、深刻とした

#3 総イベント数、総サンプル数が小さく、深刻とした

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)			
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	不正確	その他の検討	患者数	効果	エビデンスの確実性 (GRADE)	重要性
アバセプト FVCの悪化なし										
1 [1]	症例集積研究	非常に深刻 ^{#1}	評価不可	深刻 ^{#2}	深刻 ^{#3}	なし	26	23 (88.5%)でFVCの悪化なし	●○○○ 非常に低	N/A

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

#2 代理アウトカムであり、深刻とした

#3 総イベント数、総サンプル数が小さく、深刻とした

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)			
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	不正確	その他の検討	患者数	効果	エビデンスの確実性 (GRADE)	重要性
アバセプトDLCOの悪化なし										
1 [1]	症例集積研究	非常に深刻 ^{#1}	評価不可	深刻 ^{#2}	深刻 ^{#3}	なし	23	21 (91.3%)でDLCOの悪化なし	●○○○ 非常に低	N/A

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

#2 代理アウトカムであり、深刻とした

#3 総イベント数、総サンプル数が小さく、深刻とした

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)			
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	不正確	その他の検討	患者数	効果	エビデンスの確実性 (GRADE)	重要性
アバセプトCT所見の悪化なし										
2 [1,4]	症例集積研究	非常に深刻 ^{#1}	深刻でない	深刻 ^{#2}	深刻 ^{#3}	なし	38	35 (92.1%)でCT所見の悪化なし	●○○○ 非常に低	N/A

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

#2 代理アウトカムであり、深刻とした

#3 総イベント数、総サンプル数が小さく、深刻とした

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)			
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	不正確	その他の検討	患者数	効果	エビデンスの確実性 (GRADE)	重要性
トリスマップCT所見の悪化なし										
1 [5]	症例集積研究	非常に深刻 ^{#1}	評価不可	深刻 ^{#2}	深刻 ^{#3}	なし	78	72 (92.3%)でCT所見の悪化なし	●○○○ 非常に低	N/A

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

#2 代理アウトカムであり、深刻とした

#3 総イベント数、総サンプル数が小さく、深刻とした

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)			
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	不正確	その他の検討	患者数	効果	エビデンスの確実性 (GRADE)	重要性
TNF阻害薬CT所見の悪化なし										
1 [6]	症例集積研究	非常に深刻 ^{#1}	評価不可	深刻 ^{#2}	深刻 ^{#3}	なし	46	32 (69.6%)でCT所見の悪化なし	●○○○ 非常に低	N/A

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

#2 代理アウトカムであり、深刻とした

#3 総イベント数、総サンプル数が小さく、深刻とした

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)			重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不正確	その他の検討	患者数	効果	エビデンスの確実性 (GRADE)	
タクロリムス CTスコア										
1 [7]	症例集積研究	非常に深刻 ^{#1}	評価不可	深刻 ^{#2}	深刻 ^{#3}	なし	40	CTスコアは 1.44 ± 0.77 から 1.42 ± 0.78 と有意に低	●○○○ 非常に低	N/A

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

#2 代理アウトカムであり、深刻とした

#3 総イベント数、総サンプル数が小さく、深刻とした

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

書誌情報

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

資料A CQ27 文献検索式(PubMed)

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

検索日：2019年1月25日(金)

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

Sheet1

Sheet2

Sheet3

資料A CQ27 文献検索式(Cochrane)

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

検索日：2019年1月29日(火)

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

Sheet1

Protocols	0
Editorials	0
Clinical Answers	0

資料A CQ27 文献検索式(医中誌)

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

検索日：2019年1月27日(日)

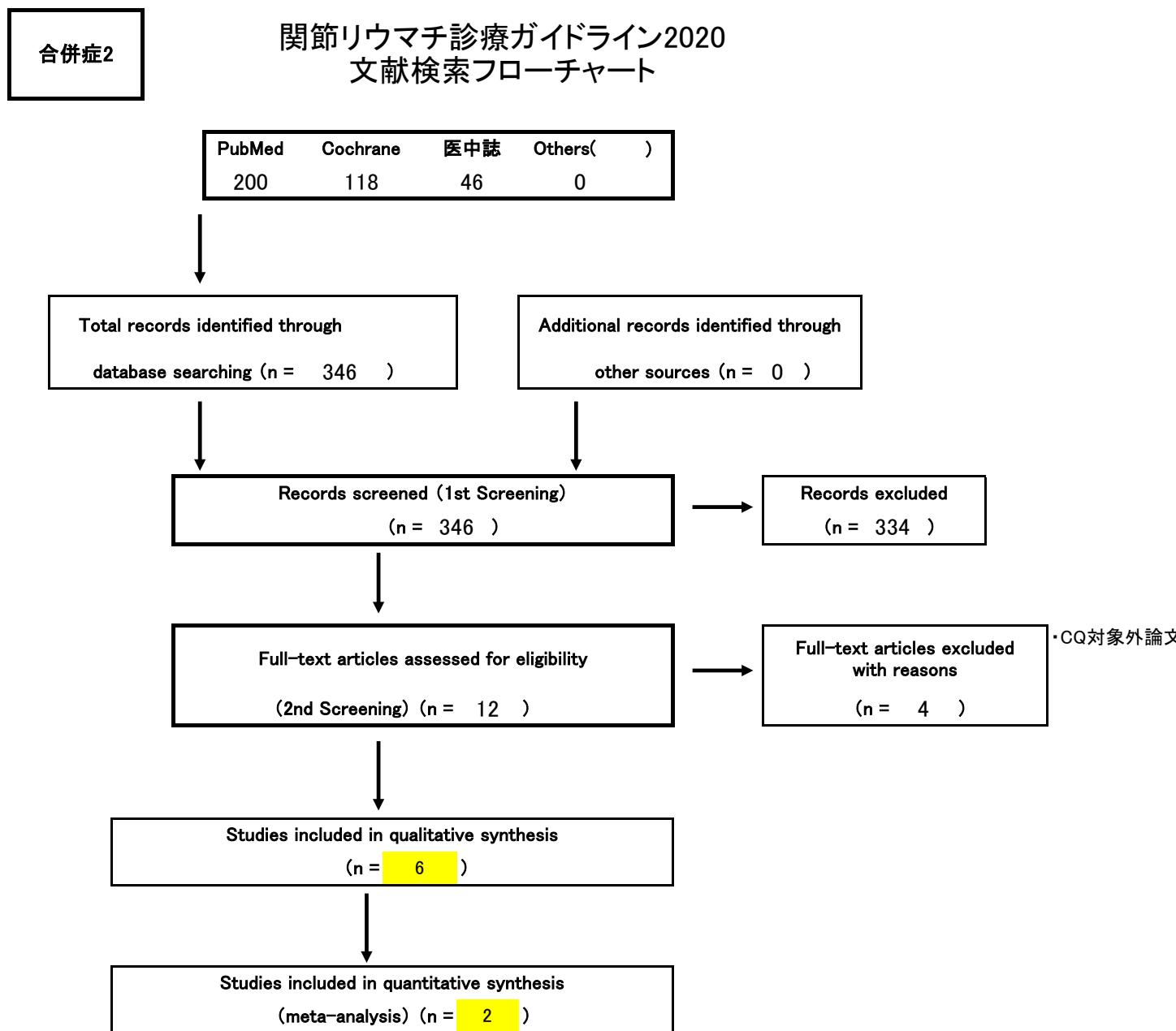
No.	検索式	検索件数
#01	関節リウマチ;薬物療法/TH	27,056
#02	心臓血管疾患/TH	1,227,712
#03	抗リウマチ剤;治療的利用/TH or 抗リウマチ金製剤/TH or 生物学的製剤/TH or 腫瘍壞死因子アルファ;拮抗物質・阻害物質/TH or "Janus Kinase Inhibitors"/TH	279,931
#04	関節リウマチ/TH and (心臓血管疾患/TA or 循環器合併症/TA or 心不全/TA or 心血管疾患/TA or 冠動脈疾患/TA or 脳血管疾患/TA or 末梢血管疾患/TA) and (methotrexate/TA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

Sheet1

Sheet2

Sheet3

資料B CQ27 文献検索フローチャート



資料C CQ27 バイアスのリスク

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	合併症2
対象	循環器合併症、特に心不全、心血管疾患(冠動脈疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患)を有するRA患者
介入	DMARDs
対照	

資料D CQ27 エビデンスプロファイル

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

推奨に用いたエビデンスプロファイル

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

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

#2 異質性が高いため、深刻とした

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

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

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

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

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

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)				重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不正確	その他の検討	ABT投与	TNF _i 投与	効果	エビデンスの確実性(GRADE)	
複合心血管イベント ABT vs TNF_i											
1 [4,5]	コホート研究	深刻 ^{#1}	評価不可	深刻でない	深刻 ^{#2}	なし	183/3124 (5.9%)	156/3124 (5.0%)	HR 0.79 (0.64 to 0.98) -10.5 per 1,000 (-18.0 to -1.0)	●○○○ 非常に低	N/A

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

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

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

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

書誌情報

1. Solomon DH, Rassen JA, Kuriya B, et al. Heart failure risk among patients with rheumatoid arthritis starting a TNF antagonist. *Ann Rheum Dis.* 2013 Nov;72(11):1813–1818.
2. Listing J, Strangfeld A, Kekow J, et al. Does tumor necrosis factor alpha inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum.* 2008 Mar;58(3):667–677.
3. Giles JT, Sattar N, Gabriel SE, Ridker PM, Gay S, Warne C, Musselman D, Brockwell L, Shittu E, Klearman M, et al. Comparative cardiovascular safety of tocilizumab vs etanercept in rheumatoid arthritis: results of a randomized, parallel-group, multicenter, noninferiority, phase 4 clinical trial. *Arthritis and rheumatology* 2016; 68: 4357-4359
4. Jin Y, Kang EH, Brill G, Desai RJ, Kim . Cardiovascular (CV) Risk after Initiation of Abatacept versus TNF Inhibitors in Rheumatoid Arthritis Patients with and without Baseline CV Disease. *J Rheumatol* 2018; 45(9): 1240-1248
5. Kang EH, Jin Y, Brill G, Lewey J, Patorno E, Desai RJ, Kim. Comparative Cardiovascular Risk of Abatacept and Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Patients With Rheumatoid Arthritis With and Without Diabetes Mellitus: A Multidatabase Cohort Study. *J Am Heart Assoc* 2018; 7(3)

資料A CQ28 文献検索式(PubMed)

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

検索日：2019年1月25日(金)

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

15789884

Sheet1

Sheet2

Sheet3

15789884

推資料A CQ28 文献検索式(Cochrane)

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

検索日：2019年1月29日(火)

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

Sheet1

Sheet2

Protocols 0

Editorials 0

Clinical Answers 0

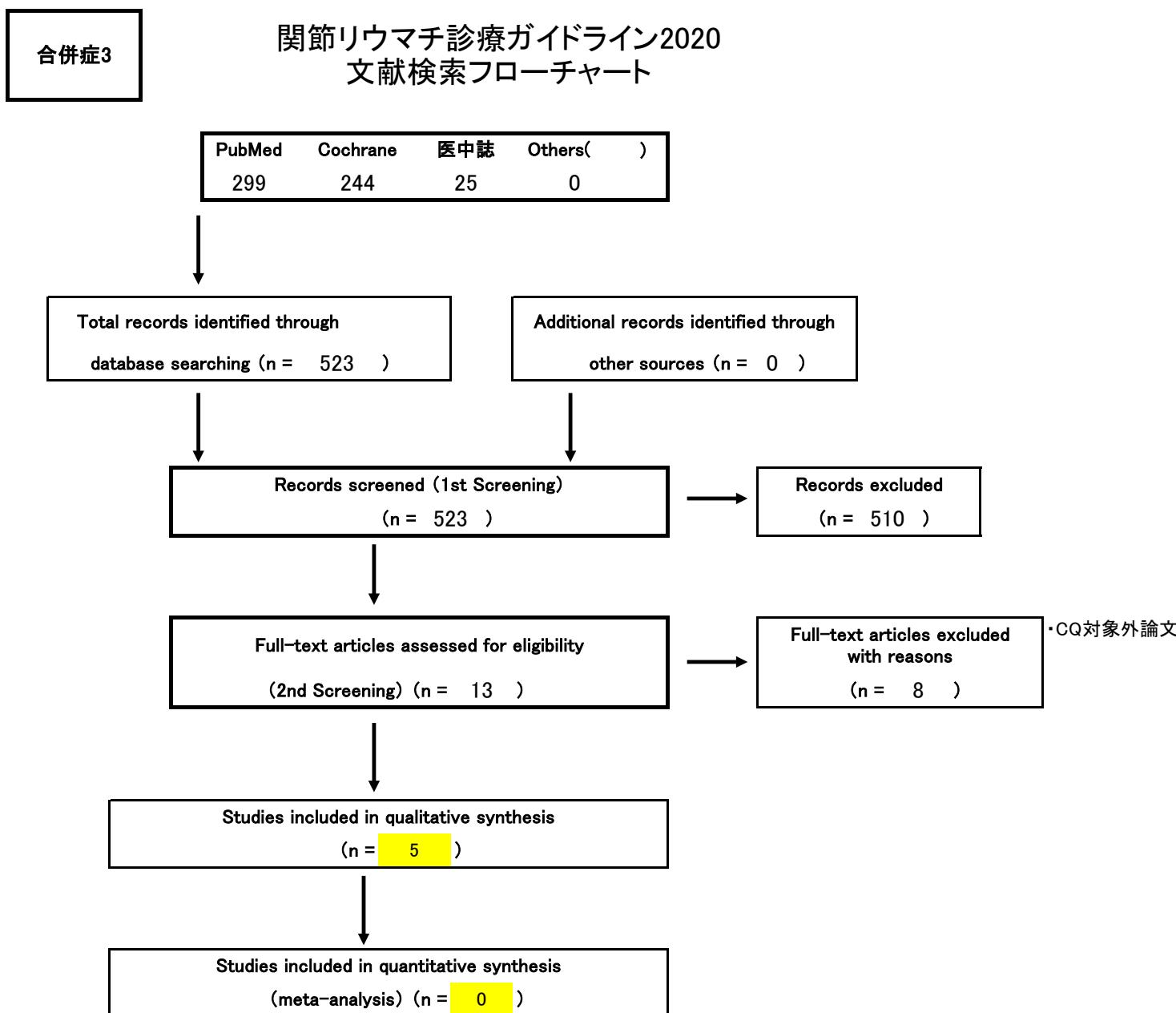
資料A CQ28 文献検索式(医中誌)

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

検索日：2019年1月27日(日)

No.	検索式	検索件数
#01	関節リウマチ;薬物療法/TH	27,056
#02	腎不全-慢性/TH or 腎機能障害/TH	164,188
#03	抗リウマチ剤;治療的利用/TH or 抗リウマチ金製剤/TH or 生物学的製剤/TH or 腫瘍壞死因子アルファ;拮抗物質・阻害物質/TH or "Janus Kinase Inhibitors"/TH	279,931
#04	関節リウマチ/TL and 腎機能障害/TA and (methotrexate/TA or メトトレキサート/TA or 金製剤/TA or bucillamine/TA or ブシラミン/TA or "salazosu l fapyridine"/TA or サラゾピリン/TA or leflunomide/TA or レフルノミド/TA or tacrolimus/TA or タクロリムス/TA or iguratimod/TA or イグラチモド/TA or 生物学的製剤/TA or 生物製剤/TA or bDMARD/TA or "biological DMARD"/TA or TNF阻害剤/TA or TNF阻害薬/TA or TNFα阻害/TA or infliximab/TA or インフリキシマブ/TA or etanercept/TA or エタネルセプト/TA or adalimumab/TA or アダリムマブ/TA or golimumab/TA or ゴリムマブ/TA or "certolizumab pegol"/TA or セルトリズマブ/TA or tocilizumab/TA or トリズマブ/TA or abatacept/TA or アバタセプト/TA or "Janus Kinase Inhibitor"/TA or "JAK Inhibitor"/TA or JAKi/TA or JAK阻害剤/TA or JAK阻害薬/TA or baricitinib/TA or バリシチニブ/TA or Tofacitinib/TA or トファシチニブ/TA)	32
#05	(#1 and #2 and #3) or #4	263
#06	#5 and (DT=2012:2018)	157
#07	#6 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH)	3
#08	#6 and (RD=メタアナリシス,診療ガイドライン)	0
#09	#6 and (メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	3
#10	#7 or #8 or #9	6
#11	#6 and 介入研究/TH	Sheet1 9
#12	#6 and (RD=ランダム化比較試験)	0
#13	#6 and (介入研究/TA or 臨床試験/TA or ランダム化比較試験/TA or 無作為化比較試験/TA or 第I相試験/TA or 第II相試験/TA or 第III相試験/TA or 第IV相試験/TA or 非劣性試験/TA or 同等性試験/TA or ランダム割付け/TA)	1
#14	(#11 or #12 or #13) not #10	Sheet2 9
#15	#6 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	19
#16	#6 and (RD=準ランダム化比較試験,比較研究)	5
#17	#6 and (疫学研究/TA or 疫学的研究/TA or 実現可能性研究/TA or 双生児研究/TA or 多施設共同研究/TA or パイロットプロジェクト/TA or 標本調査/TA or 臨床研究/TA or 觀察研究/TA or 縦断研究/TA or 後向き研究/TA or 後ろ向き研究/TA or 症例対照研究/TA or 前向き研究/TA or コホート研究/TA or 追跡研究/TA or 断面研究/TA or 比較研究/TA or クロスオーバー研究/TA)	0
#18	(#15 or #16 or #17) not (#10 or #14)	Sheet3 10

資料B CQ28 文献検索フローチャート



資料C CQ28 バイアスのリスク

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	合併症3
対象	中等度以上の腎機能障害を有するRA患者
介入	DMARDs
対照	

資料D CQ28 エビデンスプロファイル

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

推奨に用いたエビデンスプロファイル

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

#1 ケアの差、不完全なフォローアップがunclear risk of bias、背景因子の差、不十分な交絡の調整がhigh risk of biasのため、深刻とした

#2 総サンプル数が少ないため、深刻とした

中止に至った副作用頻度 (アダリムマブ eGFR別)

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

#1 ケアの差、不完全なフォローアップがunclear risk of bias、背景因子の差、不十分な交絡の調整がhigh risk of biasのため、深刻とした

#2 総サンプル数が少ないため、深刻とした

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

#1 ケアの差、不完全なフォローアップ、背景因子の差、不十分な交絡の調整がunclear risk of biasのため、深刻とした

#2 総サンプル数、総イベント数が少ないため、深刻とした

死亡 (bDMARDs 透析患者対象)

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

#1 背景因子の差、ケアの差、不完全なフォローアップがunclear risk of bias、不十分な交絡の調整がhigh risk of biasのため、深刻とした

#2 HRの95%信頼区間の上限と下限が、『効果なし』を含み、かつ『相当な利益』と見なされる基準HR<0.75と『相当な害』と見なされる基準HR>1.25の一部または双方を含んでおり、かつ総サンプル数、総イベント数が少ないため、非常に深刻とした

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

書誌情報

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

資料A CQ29 文献検索式(PubMed)

合併症4 B型肝炎ウイルス感染RA患者にDMARDの投与は安全か。

検索日：2019年1月25日(金)

No.	検索式	検索件数
#01	"Arthritis, Rheumatoid/drug therapy"[Mesh]	29,654
#02	"Hepatitis, Viral, Human"[Mesh] OR "Hepatitis, Chronic"[Mesh] OR "Liver Cirrhosis"[Mesh] OR "Hepatic Insufficiency"[Mesh]	224,299
#03	"Antirheumatic Agents/therapeutic use"[Mesh] OR "Gold/therapeutic use"[Mesh] OR "Leflunomide/therapeutic use"[Mesh] OR "Tacrolimus/therapeutic use"[Mesh] OR "Biological Products/therapeutic use"[Mesh] OR "Janus Kinase Inhibitors/therapeutic use"[Mesh]	270,845
#04	("Antirheumatic Agents"[PA] OR "bucillamine" [Supplementary Concept] OR "iguratimod" [Supplementary Concept] OR "Tumor Necrosis Factor-alpha/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR "golimumab" [Supplementary Concept] OR "tocilizumab" [Supplementary Concept] OR "Janus Kinase Inhibitors"[PA] OR "baricitinib" [Supplementary Concept] OR "tofacitinib"[Supplementary Concept]) AND "therapeutic use"[SH]	246,645
#05	"rheumatoid arthritis"[TI] AND (liver function*[TIAB] OR hepatic function*[TIAB] OR "liver dysfunction"[TIAB] OR "hepatic dysfunction"[TIAB] OR "hepatic insufficiency"[TIAB] OR chronic hepatitis*[TIAB] OR hepatitis B*[TIAB] OR hepatitis C*[TIAB] OR liver cirrhosis*[TIAB]) AND (csDMARD*[TIAB] OR methotrexate[TIAB] OR gold[TIAB] OR bucillamine[TIAB] OR salazosulfapyridine[TIAB] OR leflunomide[TIAB] OR tacrolimus[TIAB] OR iguratimod[TIAB] OR bDMARD*[TIAB] OR biological disease-modifying antirheumatic drug*[TIAB] OR biological DMARD*[TIAB] OR TNF inhibitor*[TIAB] OR TNFi[TIAB] OR Tumor Necrosis Factor inhibitor*[TIAB] OR TNF biologic*[TIAB] OR Infliximab[TIAB] OR Adalimumab[TIAB] OR Etanercept[TIAB] OR golimumab[TIAB] OR Certolizumab[TIAB] OR tocilizumab[TIAB] OR abatacept[TIAB] OR JAK inhibitor*[TIAB] OR Janus Kinase Inhibitor*[TIAB] OR tofacitinib[TIAB] OR baricitinib[TIAB])	188
#06	(#1 AND #2 AND (#3 OR #4)) OR #5	344
#07	#6 AND 2012:2018[DP]	140
#08	#7 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	133
#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])	4
#11	#8 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	4
#12	#9 OR #10 OR #11	9
#13	#8 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	9
#14	#8 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	12
#15	(#13 OR #14) NOT #12	15
#16	#8 AND ("Epidemiologic Studies"[Mesh] OR "Epidemiologic Research Design"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR ((cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB]) NOT medline[SB]))	49
#17	#16 NOT (#12 OR #15)	40

19291350

Sheet1

Sheet2

Sheet3

19291350

資料A CQ29 文献検索式(Cochrane)

合併症4 B型肝炎ウイルス感染RA患者にDMARDの投与は安全か。

検索日：2019年1月29日(火)

No.	検索式	検索件数
#01	"rheumatoid arthritis":ti	7,726
#02	"liver function":ti,ab,kw OR "epatic function":ti,ab,kw OR "liver dysfunction":ti,ab,kw OR "hepatic dysfunction":ti,ab,kw OR "hepatic insufficiency":ti,ab,kw OR "chronic hepatitis":ti,ab,kw OR "hepatitis B":ti,ab,kw OR "hepatitis C":ti,ab,kw OR "liver cirrhosis":ti,ab,kw	22,695
#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 igratimod:ti,ab,kw OR bDMARD*:ti,ab,kw OR "biological disease-modifying antirheumatic drug":ti,ab,kw OR "biological DMARD":ti,ab,kw OR "TNF inhibitor":ti,ab,kw OR TNFi:ti,ab,kw OR "Tumor Necrosis Factor inhibitor":ti,ab,kw OR "NF biologic":ti,ab,kw OR Infliximab:ti,ab,kw OR Adalimumab:ti,ab,kw OR Etanercept:ti,ab,kw OR golimumab:ti,ab,kw OR Certolizumab:ti,ab,kw OR tocilizumab:ti,ab,kw OR abatacept:ti,ab,kw OR "JAK inhibitor":ti,ab,kw OR "Janus Kinase Inhibitor":ti,ab,kw OR tofacitinib:ti,ab,kw OR baricitinib:ti,ab,kw	24,232
#04	#1 AND #2 AND #3	82
#05	#4 with Cochrane Library publication date from Jan 2012 to Dec 2018	58
#06	#5 CDSR	1
#07	#5 CCRCT	56

Sheet1
Sheet2

Protocols	0
Editorials	1
Clinical Answers	0

資料A CQ29 文献検索式(医中誌)

合併症4 B型肝炎ウイルス感染RA患者にDMARDの投与は安全か。

検索日：2019年1月27日(日)

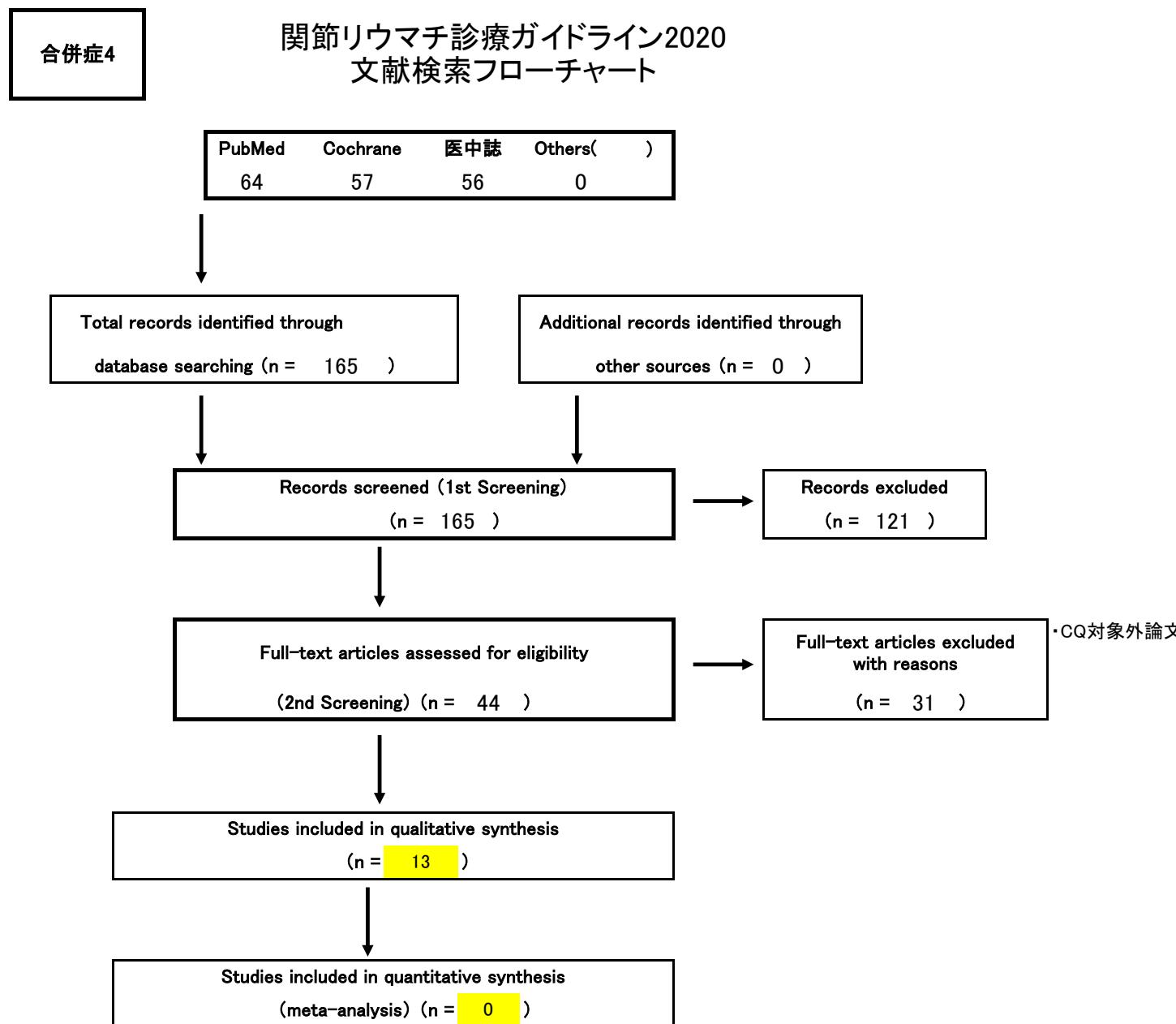
No.	検索式	検索件数
#01	関節リウマチ;薬物療法/TH	27,056
#02	肝炎-ウイルス性-ヒト/TH or 肝炎-慢性/TH or 肝硬変/TH or 肝機能障害/TH	115,147
#03	抗リウマチ剤;治療的利用/TH or 抗リウマチ金製剤/TH or 生物学的製剤/TH or 腫瘍壞死因子アルファ;拮抗物質・阻害物質/TH or "Janus Kinase Inhibitors"/TH	279,931
#04	関節リウマチ/TH and (肝機能障害/TA or 肝機能不全/TA or 肝機能異常/TA or 肝臓疾患/TA) and (methotrexate/TA or メトトレキサート/TA or 金製剤/TA or bucillamine/TA or ブシラミン/TA or "salazosu 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 igratimod/TA or イグラチモド/TA or 生物学的製剤/TA or 生物製剤/TA or bDMARD/TA or "biological DMARD"/TA or TNF阻害剤/TA or TNF阻害薬/TA or TNF α 阻害/TA or infliximab/TA or インフリキシマブ/TA or etanercept/TA or エタネルセプト/TA or adalimumab/TA or アダリムマブ/TA or golimumab/TA or ゴリムマブ/TA or "certolizumab pegol"/TA or セルトリズマブ/TA or tocilizumab/TA or トリズマブ/TA or abatacept/TA or アバタセプト/TA or "Janus Kinase Inhibitor"/TA or "JAK Inhibitor"/TA or JAKi/TA or JAK阻害剤/TA or JAK阻害薬/TA or baricitinib/TA or バリシチニブ/TA or Tofacitinib/TA or トファシチニブ/TA)	57
#05	(#1 and #2 and #3) or #4	344
#06	#5 and (DT=2012:2018)	206
#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)	23
#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	25
#11	#6 and 介入研究/TH	12
#12	#6 and (RD=ランダム化比較試験)	0
#13	#6 and (介入研究/TA or 臨床試験/TA or ランダム化比較試験/TA or 無作為化比較試験/TA or 第I相試験/TA or 第II相試験/TA or 第III相試験/TA or 第IV相試験/TA or 非劣性試験/TA or 同等性試験/TA or ランダム割付け/TA)	0
#14	(#11 or #12 or #13) not #10	11
#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)	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)	20

Sheet1

Sheet2

Sheet3

資料B CQ29 文献検索フローチャート



資料C CQ29 バイアスのリスク

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	合併症4
対象	B型肝炎ウイルス感染RA患者
介入	DMARDs
対照	

資料D CQ29 エビデンスプロファイル

合併症4:B型肝炎ウイルス感染RA患者にDMARDの投与は安全か？

推奨に用いたエビデンスプロファイル

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)			重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不正確	その他の検討	患者数	効果	エビデンスの確実性(GRADE)	
HBV再活性化 bDMARDs またはtsDMARDs投与										
10 [1-10]	症例集積研究 (N=10)	深刻#1	深刻#2	深刻#3	評価不可	なし	636	bDMARDsまたはtsDMARDsの投与により0-9.1%のHBV再活性化が発生した。	●○○○ 非常に低	N/A

#1 対照群がなく、背景因子の差、不十分な交絡の調整がunclearまたはhigh risk of biasのため、深刻とした。

#2 異質性が高いため、深刻とした

#3 代理アウトカムのため、深刻とした

HBV再活性化 csDMARDsまたはbDMARDs投与

2 [11-12]	症例集積研究 (N=2)	深刻#1	深刻#2	深刻#3	評価不可	なし	1286	csDMARDsまたはbDMARDsの投与により5.1-8.3%のHBV再活性化が発生した。	●○○○ 非常に低	N/A
--------------	-----------------	------	------	------	------	----	------	--	--------------	-----

#1 対照群がなく、背景因子の差、不十分な交絡の調整がunclearまたはhigh risk of biasのため、深刻とした。

#2 異質性が高いため、深刻とした

#3 代理アウトカムのため、深刻とした

HBV再活性化 csDMARDs投与

1 [13]	症例集積研究 (N=1)	深刻#1	評価不可	深刻#2	評価不可	なし	188	csDMARDsの投与により1.1%(2例)のHBV再活性化が発生した。	●○○○ 非常に低	N/A
-----------	-----------------	------	------	------	------	----	-----	--------------------------------------	--------------	-----

#1 対照群がなく、背景因子の差、不十分な交絡の調整がunclearまたはhigh risk of biasのため、深刻とした。

#2 代理アウトカムのため、深刻とした

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

書誌情報

1. 黒川 敬文, 北村 公一, 佐藤 攻, 奴賀 賢, 小堺 豊関節リウマチに対する生物学的製剤使用におけるHBV既感染患者での再活性化率北海道整形災害外科学会雑誌 2018; 60(1): 119
2. 日高 利彦, 橋場 弥生, 黒田 宏, 梅北 邦彦, 岡山 昭彦HBc抗体陽性・HBs抗原陰性関節リウマチ患者に生物学的製剤使用してB型肝炎ウイルスの再活性化は起こるか?九州リウマチ 2012; 32(2): S20
3. Papalopoulos I, Fanouriakis A, Kougkas N, Flouri I, Sourvinos G, Bertsias G, Repa A, Avgoustidis N, SidiropoulosLiver safety of non-tumour necrosis factor inhibitors in rheumatic patients with past hepatitis B virus infection: an observational, controlled, long-term study. Clin Exp Rheumatol 2018; 36(1): 102-109
4. Chen YM, Huang WN, Wu YD, Lin CT, Chen YH, Chen DY, Hsieh Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib: a real-world study. Ann Rheum Dis 2018; 77(5): 780-782
5. Ballanti E, Conigliaro P, Chimenti MS, Kroegler B, Di Muzio G, Guarino MD, Triggianese P, Gigliucci G, Novelli L, Barbato C, PerriconeUse of anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with concurrent rheumatoid arthritis and hepatitis B or hepatitis C: a retrospective analysis of 32 patients. Drug Dev Res 2014; 75 Suppl 1: S42-5
6. Nakamura J, Nagashima T, Nagatani K, Yoshio T, Iwamoto M, MinotaReactivation of hepatitis B virus in rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs. Int J Rheum Dis 2016; 19(5): 470-5
7. Tien YC, Yen HH, Chiu Incidence and clinical characteristics of hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive patients receiving rituximab for rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2017; 35(5): 831-836
8. Chen LF, Mo YQ, Jing J, Ma JD, Zheng DH, DaiShort-course tocilizumab increases risk of hepatitis B virus reactivation in patients with rheumatoid arthritis: a prospective clinical observation. Int J Rheum Dis 2017; 20(7): 859-869
9. Padovan M, Filippini M, Tincani A, Lanciano E, Bruschi E, Epis O, Garau P, Mathieu A, Celletti E, Giani L, Tomietto P, Atzeni F, Sarzi Puttini P, Zuliani F, De Vita S, Trotta F, Grilli A, Puoti M, GovoniSafety of Abatacept in Rheumatoid Arthritis With Serologic Evidence of Past or Present Hepatitis B Virus Infection. Arthritis Care Res (Hoboken) 2016; 68(6): 738-43
10. Toulemonde G, Scoazec JY, MiossecTreatment with etanercept of autoimmune hepatitis associated with rheumatoid arthritis: an open label proof of concept study. Ann Rheum Dis 2012; 71(8): 1423-4
11. 福田 亘, 生羽 忠正, 水木 伸一, 片山 昌紀, 林 真利, 宮田 昌之, 半田 祐一, 小山 芳伸, 萩山 裕之, 有井 薫, 北折 俊之, 漆谷 義徳, 山崎 隆仁, 池野 義彦, 鈴木 毅, 岡田 覚丈, 猪熊 茂子リウマチ性疾患と感染症2:B型肝炎・HTLV1・インフルエンザ・ニューモシスチス 関節リウマチ治療中に既往感染からB型肝炎ウイルス再活性化を認めた57症例の臨床経過と予後 赤十字16病院による多施設共同研究報告日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 2018; 62回: 579
12. 浦田 幸朋, 小林 浩子, 石井 智徳, 高橋 裕一, 平林 泰彦, 泉山 朋政, 無量井 泰, 竹森 弘光, 浅野 智之, 齊藤 理恵, 鈴木 英二, 岩館 治代, 渡辺 浩志, 張替 秀郎, 大平 弘正, 佐々木 毅【B型肝炎再活性化の現状と対策-肝臓、血液、リウマチ、腫瘍領域の現状を踏まえて-】東北地方におけるB型肝炎再活性化前向き研究について最新医学 2013; 68(3): 395-402
13. Tan J, Zhou J, Zhao P, WeiProspective study of HBV reactivation risk in rheumatoid arthritis patients who received conventional disease-modifying antirheumatic drugs. Clin Rheumatol 2012; 31(8): 1169-75

資料A CQ30 文献検索式(PubMed)

合併症5 C型肝炎ウイルス感染RA患者にDMARDの投与は安全か。

検索日：2019年1月25日(金)

No.	検索式	検索件数
#01	"Arthritis, Rheumatoid/drug therapy"[Mesh]	29,654
#02	"Hepatitis, Viral, Human"[Mesh] OR "Hepatitis, Chronic"[Mesh] OR "Liver Cirrhosis"[Mesh] OR "Hepatic Insufficiency"[Mesh]	224,299
#03	"Antirheumatic Agents/therapeutic use"[Mesh] OR "Gold/therapeutic use"[Mesh] OR "Leflunomide/therapeutic use"[Mesh] OR "Tacrolimus/therapeutic use"[Mesh] OR "Biological Products/therapeutic use"[Mesh] OR "Janus Kinase Inhibitors/therapeutic use"[Mesh]	270,845
#04	("Antirheumatic Agents"[PA] OR "bucillamine" [Supplementary Concept] OR "iguratimod" [Supplementary Concept] OR "Tumor Necrosis Factor-alpha/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR "golimumab" [Supplementary Concept] OR "tocilizumab" [Supplementary Concept] OR "Janus Kinase Inhibitors"[PA] OR "baricitinib" [Supplementary Concept] OR "tofacitinib"[Supplementary Concept]) AND "therapeutic use"[SH]	246,645
#05	"rheumatoid arthritis"[TI] AND (liver function*[TIAB] OR hepatic function*[TIAB] OR "liver dysfunction"[TIAB] OR "hepatic dysfunction"[TIAB] OR "hepatic insufficiency"[TIAB] OR chronic hepatitis*[TIAB] OR hepatitis B*[TIAB] OR hepatitis C*[TIAB] OR liver cirrhosis*[TIAB]) AND (csDMARD*[TIAB] OR methotrexate[TIAB] OR gold[TIAB] OR bucillamine[TIAB] OR salazosulfapyridine[TIAB] OR leflunomide[TIAB] OR tacrolimus[TIAB] OR iguratimod[TIAB] OR bDMARD*[TIAB] OR biological disease-modifying antirheumatic drug*[TIAB] OR biological DMARD*[TIAB] OR TNF inhibitor*[TIAB] OR TNFi[TIAB] OR Tumor Necrosis Factor inhibitor*[TIAB] OR TNF biologic*[TIAB] OR Infliximab[TIAB] OR Adalimumab[TIAB] OR Etanercept[TIAB] OR golimumab[TIAB] OR Certolizumab[TIAB] OR tocilizumab[TIAB] OR abatacept[TIAB] OR JAK inhibitor*[TIAB] OR Janus Kinase Inhibitor*[TIAB] OR tofacitinib[TIAB] OR baricitinib[TIAB])	188
#06	(#1 AND #2 AND (#3 OR #4)) OR #5	344
#07	#6 AND 2012:2018[DP]	140
#08	#7 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	133
#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])	4
#11	#8 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	4
#12	#9 OR #10 OR #11	9
#13	#8 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	9
#14	#8 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	12
#15	(#13 OR #14) NOT #12	15
#16	#8 AND ("Epidemiologic Studies"[Mesh] OR "Epidemiologic Research Design"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR ((cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB]) NOT medline[SB]))	49
#17	#16 NOT (#12 OR #15)	40

19291350

Sheet1

Sheet2

Sheet3

資料A CQ30 文献検索式(Cochrane)

合併症5 C型肝炎ウイルス感染RA患者にDMARDの投与は安全か。

検索日：2019年1月29日(火)

No.	検索式	検索件数
#01	"rheumatoid arthritis":ti	7,726
#02	"liver function":ti,ab,kw OR "epatic function":ti,ab,kw OR "liver dysfunction":ti,ab,kw OR "hepatic dysfunction":ti,ab,kw OR "hepatic insufficiency":ti,ab,kw OR "chronic hepatitis":ti,ab,kw OR "hepatitis B":ti,ab,kw OR "hepatitis C":ti,ab,kw OR "liver cirrhosis":ti,ab,kw	22,695
#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 ivermectin:ti,ab,kw OR bDMARD*:ti,ab,kw OR "biological disease-modifying antirheumatic drug":ti,ab,kw OR "biological DMARD":ti,ab,kw OR "TNF inhibitor":ti,ab,kw OR TNFi:ti,ab,kw OR "Tumor Necrosis Factor inhibitor":ti,ab,kw OR "NF biologic":ti,ab,kw OR Infliximab:ti,ab,kw OR Adalimumab:ti,ab,kw OR Etanercept:ti,ab,kw OR golimumab:ti,ab,kw OR Certolizumab:ti,ab,kw OR tocilizumab:ti,ab,kw OR abatacept:ti,ab,kw OR "JAK inhibitor":ti,ab,kw OR "Janus Kinase Inhibitor":ti,ab,kw OR tofacitinib:ti,ab,kw OR baricitinib:ti,ab,kw	24,232
#04	#1 AND #2 AND #3	82
#05	#4 with Cochrane Library publication date from Jan 2012 to Dec 2018	58
#06	#5 CDSR	1
#07	#5 CCRCT	56

Sheet1
Sheet2

Protocols	0
Editorials	1
Clinical Answers	0

資料A CQ30 文献検索式(医中誌)

合併症5 C型肝炎ウイルス感染RA患者にDMARDの投与は安全か。

検索日：2019年1月27日(日)

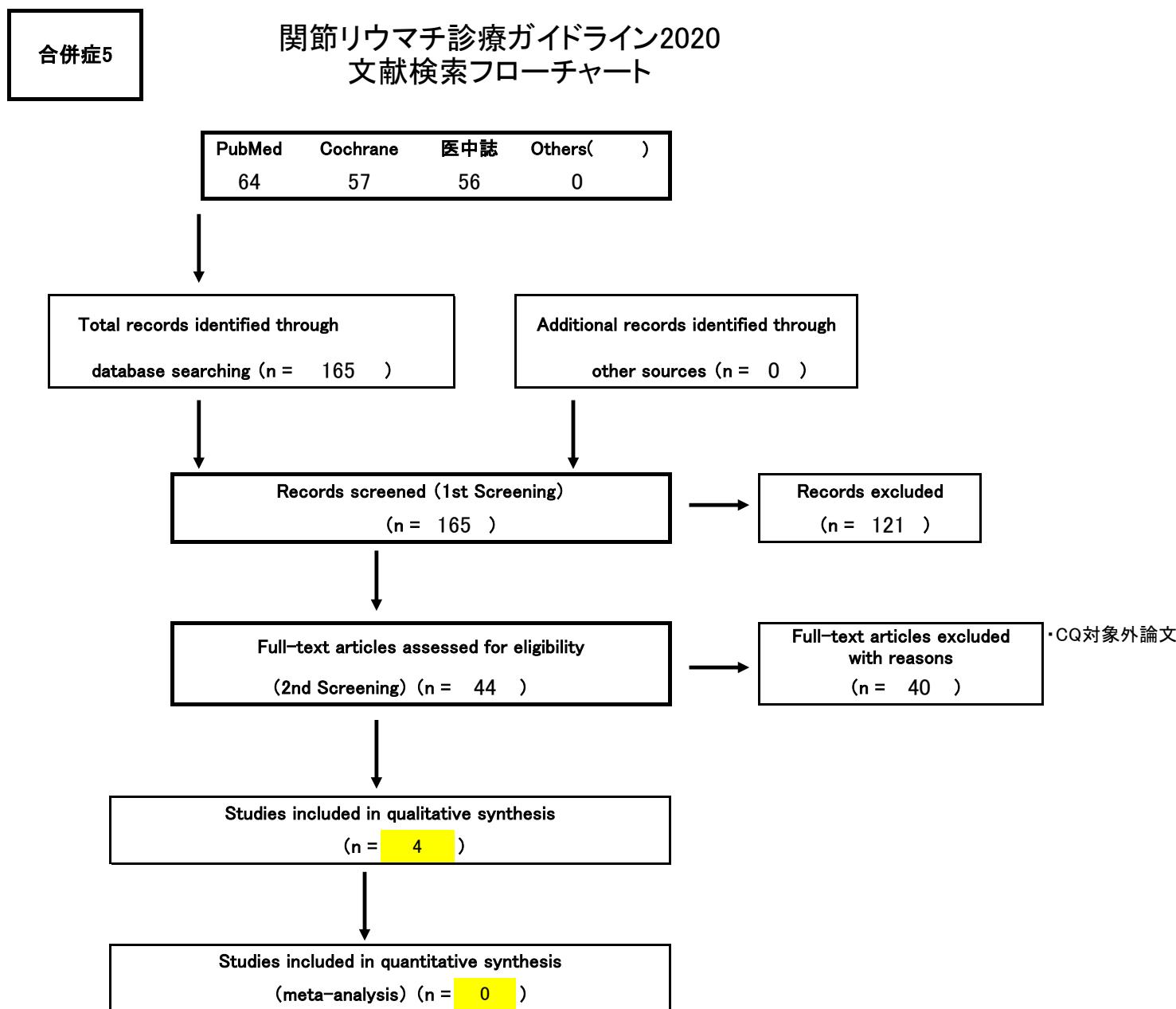
No.	検索式	検索件数
#01	関節リウマチ;薬物療法/TH	27,056
#02	肝炎-ウイルス性-ヒト/TH or 肝炎-慢性/TH or 肝硬変/TH or 肝機能障害/TH	115,147
#03	抗リウマチ剤;治療的利用/TH or 抗リウマチ金製剤/TH or 生物学的製剤/TH or 腫瘍壞死因子アルファ;拮抗物質・阻害物質/TH or "Janus Kinase Inhibitors"/TH	279,931
#04	関節リウマチ/TL and (肝機能障害/TA or 肝機能不全/TA or 肝機能異常/TA or 肝臓疾患/TA) and (methotrexate/TA or メトトレキサート/TA or 金製剤/TA or bucillamine/TA or ブシラミン/TA or "salazosu 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 igratimod/TA or イグラチモド/TA or 生物学的製剤/TA or 生物製剤/TA or bDMARD/TA or "biological DMARD"/TA or TNF阻害剤/TA or TNF阻害薬/TA or TNF α 阻害/TA or infliximab/TA or インフリキシマブ/TA or etanercept/TA or エタネルセプト/TA or adalimumab/TA or アダリムマブ/TA or golimumab/TA or ゴリムマブ/TA or "certolizumab pegol"/TA or セルトリズマブ/TA or tocilizumab/TA or トリリズマブ/TA or abatacept/TA or アバタセプト/TA or "Janus Kinase Inhibitor"/TA or "JAK Inhibitor"/TA or JAKi/TA or JAK阻害剤/TA or JAK阻害薬/TA or baricitinib/TA or バリシチニブ/TA or Tofacitinib/TA or トファシチニブ/TA)	57
#05	(#1 and #2 and #3) or #4	344
#06	#5 and (DT=2012:2018)	206
#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)	23
#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	25
#11	#6 and 介入研究/TH	12
#12	#6 and (RD=ランダム化比較試験)	0
#13	#6 and (介入研究/TA or 臨床試験/TA or ランダム化比較試験/TA or 無作為化比較試験/TA or 第I相試験/TA or 第II相試験/TA or 第III相試験/TA or 第IV相試験/TA or 非劣性試験/TA or 同等性試験/TA or ランダム割付け/TA)	0
#14	(#11 or #12 or #13) not #10	11
#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)	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)	20

Sheet1

Sheet2

Sheet3

資料B CQ30 文献検索フローチャート



資料C CQ30 バイアスのリスク

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	合併症5
対象	C型肝炎ウイルス感染RA患者
介入	DMARDs
対照	

資料D CQ30 エビデンスプロファイル

合併症5:O型肝炎ウイルス感染RA患者にDMARDの投与は安全か?

推奨に用いたエビデンスプロファイル

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)			重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不正確	その他の検討	患者数	効果	エビデンスの確実性 (GRADE)	
HCV ALT (エタネルセプト+MTX、エタネルセプト、MTX、TNF阻害薬、リツキシマブ投与)										
2 [1,2]	ランダム化比較試験 (N=1)、症例集積研究 (N=1)	深刻 ^{#1}	深刻でない	深刻 ^{#2}	深刻 ^{#3}	なし	55	ランダム化比較試験でエタネルセプト+MTX、エタネルセプト、MTXの投与によりそれぞれALTの変化なし。症例集積研究でTNF阻害薬、リツキシマブ投与によりALTの変化なし	●○○○ 非常に低	N/A

#1 対照群のない研究が含まれており、背景因子の差、ケアの差、不十分な交絡の調整がhigh risk of biasのため、深刻とした

#2 代理アウトカムのため、深刻とした

#3 総サンプル数、総イベント数が少ないため、深刻とした

HCV ウィルス量 (エタネルセプト+MTX、エタネルセプト、MTX、TNF阻害薬、リツキシマブ投与)

2 [1,2]	ランダム化比較試験 (N=1)、症例集積研究 (N=1)	深刻 ^{#1}	深刻でない	深刻 ^{#2}	深刻 ^{#3}	なし	55	ランダム化比較試験でエタネルセプト+MTX、エタネルセプト、MTXの投与によりそれぞれウィルス量の変化なし。症例集積研究でTNF阻害薬投与によりウィルス量の変化なし。リツキシマブ投与によりウィルス量が有意に増加した。	●○○○ 非常に低	N/A
------------	------------------------------	------------------	-------	------------------	------------------	----	----	--	--------------	-----

#1 対照群のない研究が含まれており、背景因子の差、ケアの差、不十分な交絡の調整がhigh risk of biasのため、深刻とした

#2 代理アウトカムのため、深刻とした

#3 総サンプル数、総イベント数が少ないため、深刻とした

HCV ALT>100IU/Lまたはウィルス量>1log/ml (bDMARDs、csDMARDs投与)

1 [3]	コホート研究	深刻 ^{#1}	評価不可	深刻 ^{#2}	深刻 ^{#3}	なし	748人(1097治療例)	37治療例(3.4%)でALT上昇を認めたが、全例で一過性であった。bDMARDs投与群では4.8%、csDMARDs投与群では2.3%であった。またウィルス量の増加は1例も認められなかった。	●○○○ 非常に低	N/A
----------	--------	------------------	------	------------------	------------------	----	---------------	--	--------------	-----

#1 対照群がなく、背景因子の差、ケアの差、不十分な交絡の調整がhigh risk of biasのため、深刻とした

#2 代理アウトカムのため、深刻とした

HCV 肝硬変(MTX、他のcsDMARDs投与)

1 [4]	コホート研究	深刻 ^{#1}	評価不可	深刻でない	深刻 ^{#2}	なし	450	MTXの投与により1000人年当たり11.2人の肝硬変が発生した。MTX以外のcsDMARDs投与により35.8/1,000人年の肝硬変が発生した。	●○○○ 非常に低	N/A
----------	--------	------------------	------	-------	------------------	----	-----	--	--------------	-----

#1 対照群がなく、背景因子の差、ケアの差、不十分な交絡の調整がhigh risk of biasのため、深刻とした

#2 総サンプル数、総イベント数が少ないため、深刻とした

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

書誌情報

- Iannone F, La Montagna G, Bagnato G, Gremese E, Giardina A, Lapadula G. Safety of etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and hepatitis C virus infection: a multicenter randomized clinical trial. *Journal of rheumatology* 2014; 41(2): 286-292
- Chen YM, Chen HH, Chen YH, Hsieh TY, Hsieh CW, Hung WT, Lan JL, Chen A comparison of safety profiles of tumour necrosis factor alpha inhibitors and rituximab therapy in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(3): 626-7
- Burton MJ, Curtis JR, Yang S, Chen L, Singh JA, Mikuls TR, Winthrop KL, Baddley Safety of Biologic and Nonbiologic Disease-modifying Antirheumatic Drug Therapy in Veterans with Rheumatoid Arthritis and Hepatitis C Virus Infection. *J Rheumatol* 2017; 44(5): 565-570
- Tang KT, Chen YH, Lin CH, Chen Methotrexate is not associated with increased liver cirrhosis in a population-based cohort of rheumatoid arthritis patients with chronic hepatitis C. *Sci Rep* 2016; 6: 33104