

## 推奨作成関連資料 4（推奨 31～40）

### 【推奨 31】

- 資料 A CQ 31 文献検索式
- 資料 B CQ 31 文献検索フローチャート
- 資料 C CQ 31 バイアスのリスク
- 資料 D CQ 31 エビデンスプロファイル

### 【推奨 32】

- 資料 A CQ 32 文献検索式
- 資料 B CQ 32 文献検索フローチャート
- 資料 C CQ 32 バイアスのリスク
- 資料 D CQ 32 エビデンスプロファイル

### 【推奨 33】

- 資料 A CQ 33 文献検索式
- 資料 B CQ 33 文献検索フローチャート
- 資料 C CQ 33 バイアスのリスク
- 資料 D CQ 33 エビデンスプロファイル

### 【推奨 34】

- 資料 A CQ 34 文献検索式
- 資料 B CQ 34 文献検索フローチャート
- 資料 C CQ 34 エビデンスプロファイル

### 【推奨 35】

- 資料 A CQ 35 文献検索式
- 資料 B CQ 35 文献検索フローチャート
- 資料 C CQ 35 エビデンスプロファイル

### 【推奨 36】

- 資料 A CQ 36 文献検索式
- 資料 B CQ 36 文献検索フローチャート
- 資料 C CQ 36 エビデンスプロファイル

### 【推奨 37】

- 資料 A CQ 37 文献検索式
- 資料 B CQ 37 文献検索フローチャート
- 資料 C CQ 37 エビデンスプロファイル
- 資料 D CQ 37 フォレストプロット

### 【推奨 38】

- 資料 A CQ 38 文献検索式
- 資料 B CQ 38 文献検索フローチャート
- 資料 C CQ 38 エビデンスプロファイル
- 資料 D CQ 38 フォレストプロット

【推奨 39】

資料 A CQ 39 文献検索式

資料 B CQ 39 文献検索フローチャート

資料 C CQ 39 エビデンスプロファイル

【推奨 40】

資料 A CQ 40 文献検索式

資料 B CQ 40 文献検索フローチャート

資料 C CQ 40 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 CQ31 文献検索式(PubMed)

---

合併症6 HTLV-1陽性RA患者にDMARDsの投与は安全か。

検索日：2019年9月30日

No.	検索式	検案件数
#01	"arthritis, rheumatoid"[Mesh]	113,110
#02	"deltaretrovirus"[MeSH]	10,631
#03	#1 AND #2	156

## 資料A CQ31 文献検索式(Cochrane)

---

合併症6 HTLV-1陽性RA患者にDMARDsの投与は安全か。

検索日：2019年9月30日

No.	検索式	検案件数
#01	"rheumatoid arthritis" [Mesh]	15,016
#02	Deltaretrovirus	6
#03	human T-cell leukemia	412
#04	human T-cell lymphoma	611
#05	#1 AND (#2 OR #3 OR #4)	28

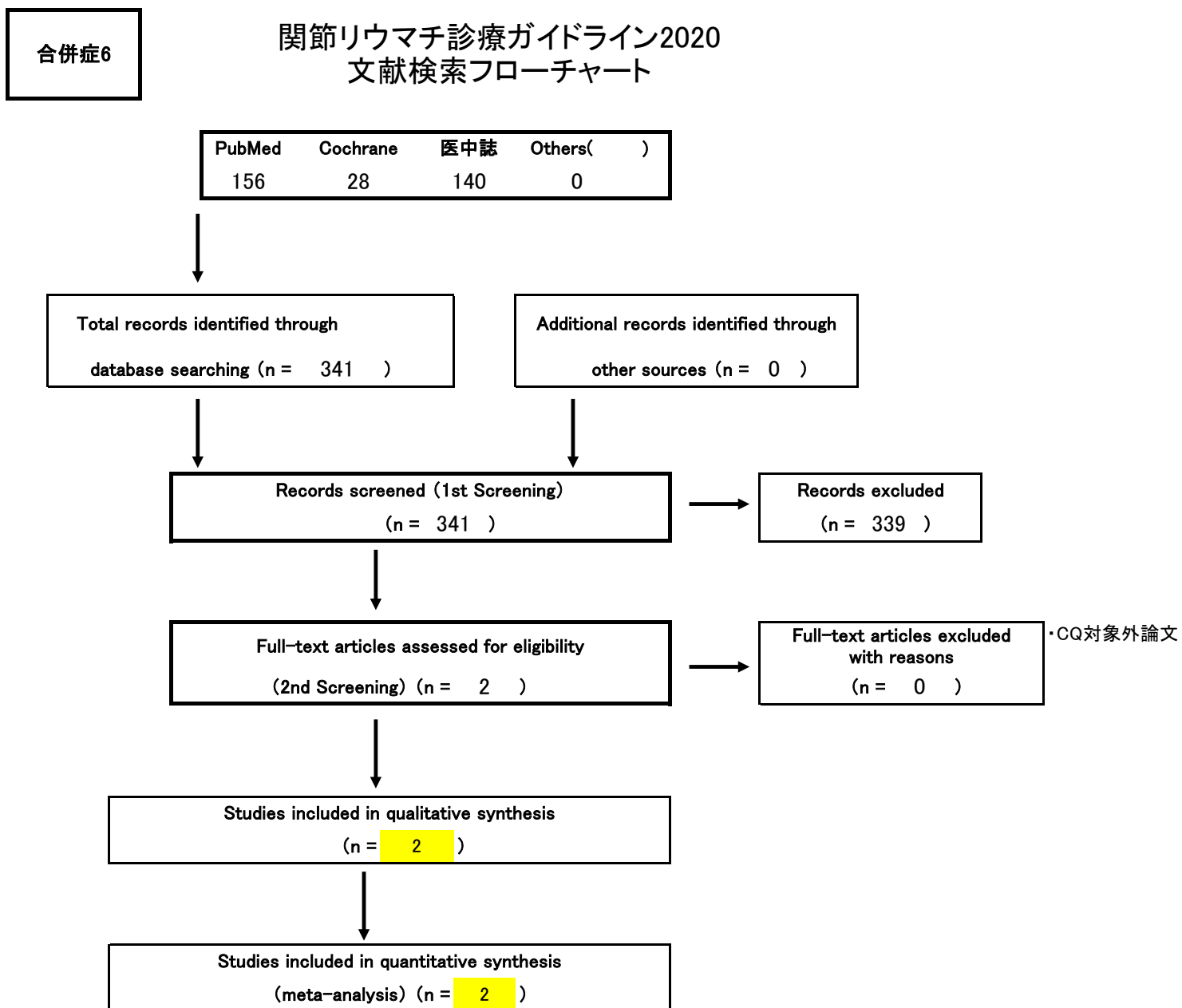
## 資料A CQ31 文献検索式(医中誌)

---

合併症6 HTLV-1陽性RA患者にDMARDsの投与は安全か。

検索日：2019年9月30日

No.	検索式	検索性数
#01	関節リウマチ/TH or 関節リウマチ/AL	102,650
#02	ヒトTリンパ球向性ウイルス1型/TH or htlv-1/AL	8,679
#03	#1 and #2	284
#04	(#3) and (PT=症例報告・事例除く CK=ヒト)	140



## 資料C CQ31 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6
対象	HTLV-1陽性RA患者
介入	DMARDs
対照	

[illegible]

資料D CQ31 エビデンスプロファイル

合併症6:HTLV-1陽性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
							患者数		効果		エビデンスの 確実性 (GRADE)	
研究数	研究デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	HTLV-1陽 性	HTLV-1陰性	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
							TNFi EULAR responseのgood or moderate response					
							2 [1,2]	コホート研究 (N=2)	深刻 <sup>#1</sup>	深刻でない	深刻でない	深刻 <sup>#2</sup>

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

#2 総イベント数、総サンプル数が少ないため、深刻とした。

TNFi 低疾患活動性または寛解

1 [2]	コホート研究 (N=1)	深刻 <sup>#1</sup>	評価不可	深刻でない	非常に深刻 <sup>#2</sup>	なし	1/10 (10%)	10/20 (50%)	RR 0.20 (0.03 to 1.35)	-400 per 1,000 (-485 to 175)	●○○○ 非常に低	N/A
----------	--------------	------------------	------	-------	---------------------	----	------------	-------------	---------------------------	---------------------------------	--------------	-----

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

#2 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ため、非常に深刻とした。

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)			重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	患者数	効果	エビデンスの 確実性 (GRADE)	
TNFi 成人T細胞白血病(ATL)、HTLV-1関連脊髄症(HAM)、HTLV-1ブドウ膜炎 (HU/HAU)										
2 [1,2]	コホート研究 (N=2)	非常に深刻 #1	深刻でない	深刻でない	深刻#2	なし	60	ATL、HAM、HU/HAUの発症割合は 0% (0/60)	●○○○ 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、不適切なアウトカム測定がunclear risk of biasのため、非常に深刻とした

#2 総イベント数、総サンプル数が少ないため、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

1. Suzuki T, Fukui S, Umekita K, Miyamoto J, Umeda M, Nishino A, Okada A, Koga T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Fujikawa K, Aramaki T, Mizokami A, Matsuoka N, Ueki Y, Eguchi K, Sato S, Hidaka T, Origuchi T, Okayama A, Kawakami A, Nakamura H. Attenuated Effectiveness of Tumor Necrosis Factor Inhibitors for Anti-Human T Lymphotropic Virus Type I Antibody-Positive Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2018 Jul;70(7):1014-1021.

2. Umekita K, Hidaka T, Miyauchi S, Ueno S, Kubo K, Takajo I, Hashiba Y, Kai Y, Nagatomo Y, Okayama A. Treatment with anti-tumor necrosis factor biologic agents in human T lymphotropic virus type I-positive patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2014 May;66(5):788-92.

資料A CQ32 文献検索式(PubMed)

合併症7: 悪性腫瘍の合併または既往のある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	検案件数
#01	"Arthritis, Rheumatoid/drug therapy"[Mesh]	29,654
#02	"Neoplasms"[Mesh] OR "Lymphoproliferative Disorders"[Mesh]	3,185,111
#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 (malignancy[TIAB] OR cancer[TIAB] OR lymphoma[TIAB] OR lymphoproliferative disorder*[TIAB] OR carcinoma[TIAB] OR melanoma[TIAB] OR sarcoma[TIAB] OR tumor[TIAB]) AND (csDMARD*[TIAB] OR methotrexate[TIAB] OR gold[TIAB] OR bucillamine[TIAB] OR salazosulfapyridine[TIAB] OR leflunomide[TIAB] OR tacrolimus[TIAB] OR iguratimod[TIAB] OR bDMARD*[TIAB] OR biological disease-modifying antirheumatic drug*[TIAB] OR biological DMARD*[TIAB] OR TNF inhibitor*[TIAB] OR TNFi[TIAB] OR Tumor Necrosis Factor inhibitor*[TIAB] OR TNF biologic*[TIAB] OR Infliximab[TIAB] OR Adalimumab[TIAB] OR Etanercept[TIAB] OR golimumab[TIAB] OR Certolizumab[TIAB] OR tocilizumab[TIAB] OR abatacept[TIAB] OR JAK inhibitor*[TIAB] OR Janus Kinase Inhibitor*[TIAB] OR tofacitinib[TIAB] OR baricitinib[TIAB]) NOT medline[SB]	262
#06	(#1 AND #2 AND (#3 OR #4)) OR #5	1,176
#07	#6 AND 2012:2018[DP]	540
#08	#7 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	517
#09	#8 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	19
#10	#8 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	17
#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])	5
#12	#9 OR #10 OR #11	29
#13	#8 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	43
#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]))	45
#15	(#13 OR #14) NOT #12	51
#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]))	115
#17	#16 NOT (#12 OR #15)	100

20535785

Sheet1

Sheet2

Sheet3

## 資料A CQ32 文献検索式 (Cochrane)

合併症7: 悪性腫瘍の合併または既往のある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	malignancy:ti OR cancer*:ti OR lymphoma:ti OR "lymphoproliferative disorder":ti OR carcinoma*:ti OR melanoma*:ti OR sarcoma*:ti OR tumor*:ti	99,609
#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	176
#05	#4 with Cochrane Library publication date from Jan 2012 to Dec 2018	114
#06	#5 CDSR	1
#07	#5 CCRCT	113

Sheet1

Sheet2

Protocols	0
Editorials	0
Clinical Answers	0

# 資料A CQ32 文献検索式(医中誌)

合併症7: 悪性腫瘍の合併または既往のあるRA患者にDMARDの投与は安全か？

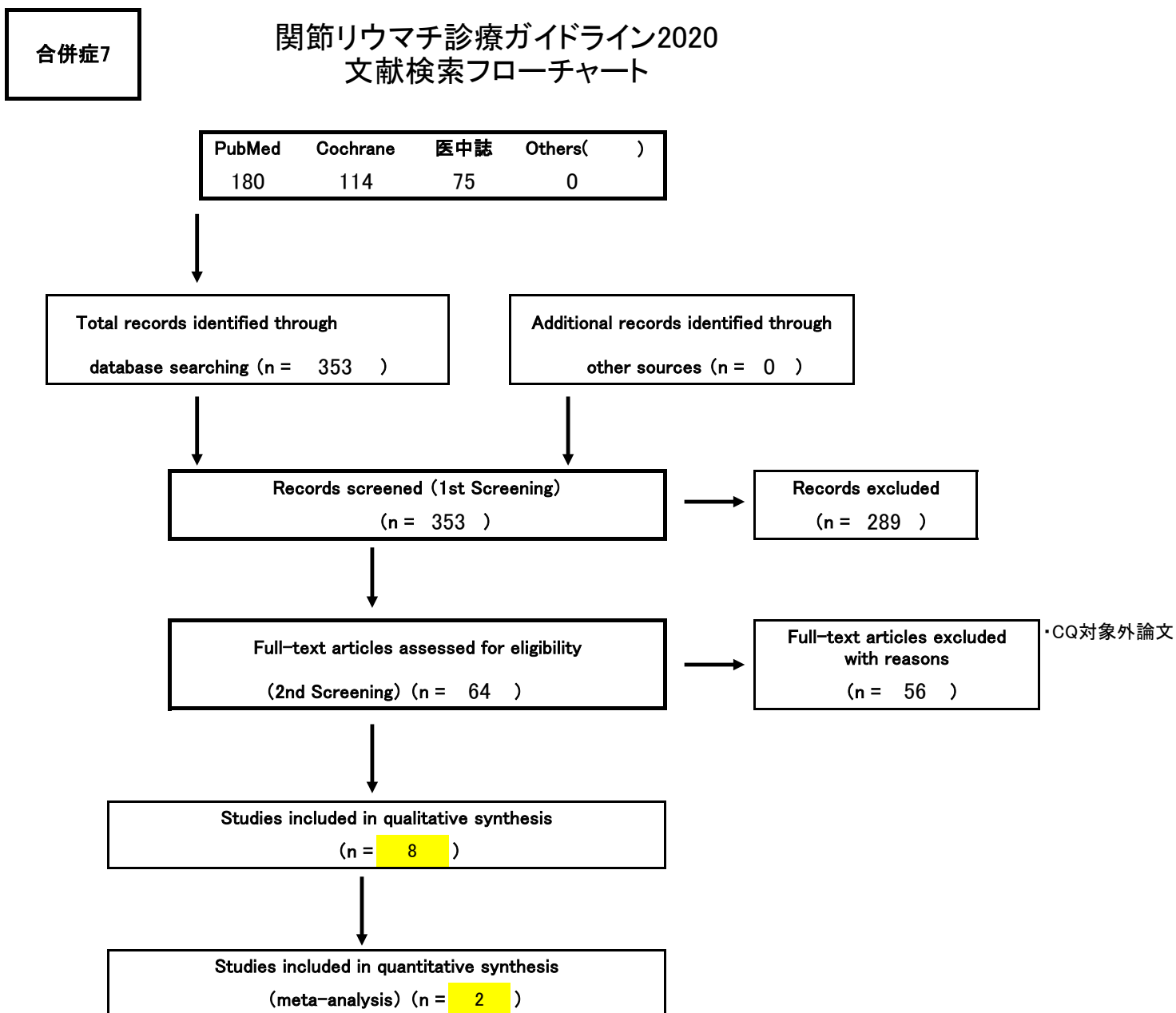
検索日：2019年1月27日(日)

No.	検索式	検索性数
#01	関節リウマチ;薬物療法/TH	27,056
#02	腫瘍/TH	2,009,541
#03	抗リウマチ剤;治療的利用/TH or 抗リウマチ金製剤/TH or 生物学的製剤/TH or 腫瘍壊死因子アルファ;拮抗物質・阻害物質/TH or "Janus Kinase Inhibitors"/TH	279,931
#04	関節リウマチ/TA and 悪性腫瘍/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)	50
#05	(#1 and #2 and #3) or #4	1,070
#06	#5 and (DT=2012:2018)	660
#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)	13
#08	#6 and (RD=メタアナリシス,診療ガイドライン)	0
#09	#6 and (メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	2
#10	#7 or #8 or #9	13
#11	#6 and 介入研究/TH	33
#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)	14
#14	(#11 or #12 or #13) not #10	33
#15	#6 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	61
#16	#6 and (RD=準ランダム化比較試験,比較研究)	14

Sheet1

Sheet2

#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)	7
#18	(#15 or #16 or #17) not (#10 or #14)	29





資料D CQ32 エビデンスプロファイル

合併症7: 悪性腫瘍の合併または既往のある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)				エビデンスの 確実性 (GRADE)	重要性
							患者数または発生率		効果			
研究数	研究デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	TNFi投与	非投与	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
TNF阻害薬 乳癌の再発												
2 [1,2]	コホート研究	深刻 <sup>#1</sup>	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 <sup>#2</sup>	なし	26/411 (6.3%)	57/1284 (4.4%)	HR 1.12 0.55 to 1.82	5 per 1,000 -20 to 36	●○○○ 非常に低	N/A

#1 ケアの差、不十分な交絡の調整がunclear risk of biasのため、深刻とした

#2 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ため、非常に深刻とした

TNF阻害薬 非メラノーマ皮膚癌の再発

1 [3]	コホート研究	深刻 <sup>#1</sup>	評価不可	深刻でない	深刻でない	なし	74.4/千人年	72.3/千人年	HR 1.49 1.03 to 2.16	35/千人年 2 to 84	●○○○ 非常に低	N/A
----------	--------	------------------	------	-------	-------	----	----------	----------	-------------------------	-------------------	--------------	-----

#1 ケアの差、不十分な交絡の調整、背景因子の差がunclear risk of biasのため、深刻とした

TNF阻害薬 子宮頸部上皮内腫瘍(CIN1または2)の既往を有する患者を対象とした、浸潤子宮頸癌の発生頻度

1 [4]	コホート研究	深刻 <sup>#1</sup>	評価不可	深刻でない	深刻 <sup>#2</sup>	なし	3/685 (0.4%)	4/2036 (0.2%)	発生数が少なく、効果サイズは検討せず		●○○○ 非常に低	N/A
----------	--------	------------------	------	-------	------------------	----	--------------	---------------	--------------------	--	--------------	-----

#1 ケアの差、不十分な交絡の調整、背景因子の差がunclear risk of biasのため、深刻とした

#2 総イベント数、総サンプル数が少ないため、深刻とした。

TNF阻害薬 癌の再発

1 [5]	コホート研究	深刻 <sup>#1</sup>	評価不可	深刻でない	深刻 <sup>#2</sup>	なし	65/690 (9.4%)	233/3234 (7.2%)	HR 1.07 0.79 to 1.44	5 per 1,000 -15 to 32	●○○○ 非常に低	N/A
----------	--------	------------------	------	-------	------------------	----	---------------	-----------------	-------------------------	--------------------------	--------------	-----

#1 ケアの差、不十分な交絡の調整、背景因子の差が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』と見なされる基準HR>1.25を含んでいるため、深刻とした

TNF阻害薬 再発を含む全ての癌

1 [6]	コホート研究	深刻 <sup>#1</sup>	評価不可	深刻でない	深刻 <sup>#2</sup>	なし	53/243 (21.8%)	46/159 (28.9%)	HR 0.56 0.36 to 0.88	-127 per 1,000 -185 to -34	●○○○ 非常に低	N/A
----------	--------	------------------	------	-------	------------------	----	-------------------	-------------------	-------------------------	-------------------------------	--------------	-----

#1 ケアの差、不十分な交絡の調整、背景因子の差がunclear risk of biasのため、深刻とした

#2 総イベント数、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
							患者数または発生率		効果		エビデンスの 確実性 (GRADE)	
研究数	研究デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	RTX投与	非投与	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

リツキシマブ 非メラノーマ皮膚癌の再発

1 [3]	コホート研究	深刻 <sup>#1</sup>	評価不可	深刻 <sup>#2</sup>	非常に深刻 <sup>#3</sup>	なし	103.2/千人年	74.4/千人年	HR 1.44 0.26 to 8.08	32/千人年 -55 to 527	●○○○ 非常に低	N/A
----------	--------	------------------	------	------------------	---------------------	----	-----------	----------	-------------------------	----------------------	--------------	-----

#1 ケアの差、不十分な交絡の調整、背景因子の差がunclear risk of biasのため、深刻とした

#2 リツキシマブは日本で関節リウマチには承認されていないため、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ため、非常に深刻とした

リツキシマブ 再発を含む全ての癌

1 [6]	コホート研究	深刻 <sup>#1</sup>	評価不可	深刻でない	非常に深刻 <sup>#2</sup>	なし	2/23 (8.7%)	46/159 (28.9%)	HR 0.44 0.11 to 1.82	-156 per 1,000 -257 to 237	●○○○ 非常に低	N/A
----------	--------	------------------	------	-------	---------------------	----	-------------	-------------------	-------------------------	-------------------------------	--------------	-----

#1 ケアの差、不十分な交絡の調整、背景因子の差がunclear 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、『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ため、非常に深刻とした

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)					重要性
							患者数または発生率		効果		エビデンスの 確実性 (GRADE)	
研究数	研究デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	ABT投与	非投与	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

アパタセプト 非メラノーマ皮膚癌の再発

1 [3]	コホート研究	深刻 <sup>#1</sup>	評価不可	深刻でない	深刻 <sup>#2</sup>	なし	76.0/千人年	74.0/千人年	HR 1.40 0.48 to 4.03	30/千人年 -38 to 224	●○○○ 非常に低	N/A
----------	--------	------------------	------	-------	------------------	----	----------	----------	-------------------------	----------------------	--------------	-----

#1 ケアの差、不十分な交絡の調整、背景因子の差がunclear 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、『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ため、非常に深刻とした

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)					重要性
							患者数または発生率		効果		エビデンスの 確実性 (GRADE)	
研究数	研究デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	bDMARDs投 与	非投与	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

bDMARDs 死亡

1 [7]	コホート研究	深刻 <sup>#1</sup>	評価不可	深刻でない	深刻 <sup>#2</sup>	なし	135/502 (26.9%)	207/1176 (17.6%)	HR 1.25 0.99 to 1.57	44 per 1,000 -2 to 100	●○○○ 非常に低	N/A
----------	--------	------------------	------	-------	------------------	----	--------------------	---------------------	-------------------------	---------------------------	--------------	-----

#1 ケアの差、不十分な交絡の調整、背景因子の差が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』と見なされる基準HR>1.25を含んでいるため、深刻とした

bDMARDs 再発を含む全ての癌

1 [7]	コホート研究	深刻 <sup>#1</sup>	評価不可	深刻でない	非常に深刻 <sup>#2</sup>	なし	38/502 (7.6%)	70/1176 (6.0%)	HR 1.11 0.74 to 1.67	7 per 1,000 -15 to 40	●○○○ 非常に低	N/A
----------	--------	------------------	------	-------	---------------------	----	---------------	-------------------	-------------------------	--------------------------	--------------	-----

#1 ケアの差、不十分な交絡の調整、背景因子の差がunclear 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、『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ため、非常に深刻とした

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)					重要性
							患者数または発生率		効果		エビデンスの 確実性 (GRADE)	
研究数	研究デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	MTX投与	非投与	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

MTX 非メラノーマ皮膚癌の再発

1 [3]	コホート研究	深刻 <sup>#1</sup>	評価不可	深刻でない	深刻 <sup>#2</sup>	なし	75.9/千人年	49.1/千人年	HR 1.60 1.08 to 2.37	29/千人年 4 to 67	●○○○ 非常に低	N/A
----------	--------	------------------	------	-------	------------------	----	----------	----------	-------------------------	-------------------	--------------	-----

#1 ケアの差、不十分な交絡の調整、背景因子の差がunclear risk of biasのため、深刻とした

#2 総イベント数(N=223)が少ないため、深刻とした。

MTX 乳癌の再発

1 [2]	コホート研究	深刻 <sup>#1</sup>	評価不可	深刻でない	非常に深刻 <sup>#2</sup>	なし	52/892 (5.8%)	28/892 (3.1%)	HR 1.07 0.67 to 1.69	2 per 1,000 -10 to 22	●○○○ 非常に低	N/A
----------	--------	------------------	------	-------	---------------------	----	---------------	---------------	-------------------------	--------------------------	--------------	-----

#1 ケアの差、不十分な交絡の調整、背景因子の差がunclear 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、『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ション」参照

## 書誌情報

1. TNF inhibitor therapy and risk of breast cancer recurrence in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(12): 2137-43
2. Association Between Breast Cancer Recurrence and Immunosuppression in Rheumatoid Arthritis and Inflammatory Bowel Disease: A Cohort Study. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68(10): 2403-11
3. Risk of Nonmelanoma Skin Cancer Associated With the Use of Immunosuppressant and Biologic Agents in Patients With a History of Autoimmune Disease and Nonmelanoma Skin Cancer. *JAMA Dermatol* 2016; 152(2): 164-72
4. Do RA or TNF inhibitors increase the risk of cervical neoplasia or of recurrence of previous neoplasia? A nationwide study from Sweden. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(7): 1272-8
5. Tumor Necrosis Factor Inhibitors and Cancer Recurrence in Swedish Patients With Rheumatoid Arthritis: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med* 2018; 169(5): 291-299
6. The incidence of cancer in patients with rheumatoid arthritis and a prior malignancy who receive TNF inhibitors or rituximab: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register-Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55(11): 2033-2039
7. Risk of second malignant neoplasm and mortality in patients with rheumatoid arthritis treated with biological DMARDs: a Danish population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2018; 77(4): 510-514
8. The influence of comorbidities on the efficacy of tumour necrosis factor inhibitors, and the effect of tumour necrosis factor inhibitors on comorbidities in rheumatoid arthritis: report from a National Consensus Conference. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57(57 Suppl 7): vii11-vii22

資料A CQ33 文献検索式(PubMed)

合併症8:副腎皮質ステロイド, DMARD投与中のRA患者にワクチン接種は有効かつ安全か?

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	"Vaccines"[Mesh] OR "Vaccination"[Mesh]	241,328
#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 (vaccine[TIAB] OR vaccination[TIAB] OR flu[TIAB] OR influenza[TIAB] OR streptococcus pneumonia*[TIAB] OR pneumococcal[TIAB] OR pneumovax[TIAB] OR PPSV[TIAB] OR prevarix[TIAB] OR PCV[TIAB] OR varicella[TIAB] OR chickenpox[TIAB] OR zoster[TIAB] OR shingles[TIAB] OR varivax[TIAB] OR "HZ/su"[TIAB] OR Zostavax[TIAB] OR Shingrix[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])	185
#06	(#1 AND #2 AND (#3 OR #4)) OR #5	263
#07	#6 AND 2012:2018[DP]	149
#08	#7 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	142
#09	#8 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	6
#10	#8 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	8
#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])	6
#12	#9 OR #10 OR #11	13
#13	#8 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	35
#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]))	46
#15	(#13 OR #14) NOT #12	44
#15	#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]))	60
#16	#16 NOT (#12 OR #15)	30

17304653

Sheet1

Sheet2

Sheet3

## 資料A CQ33 文献検索式(Cochrane)

合併症8:副腎皮質ステロイド, DMARD投与中のRA患者にワクチン接種は有効かつ安全か?

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	vaccine:ti,ab,kw OR vaccination:ti,ab,kw OR flu:ti,ab,kw OR influenza:ti,ab,kw OR "streptococcus pneumoniae":ti,ab,kw OR pneumococcal:ti,ab,kw OR pneumovax:ti,ab,kw OR PPSV:ti,ab,kw OR prevenar:ti,ab,kw OR PCV:ti,ab,kw OR varicella:ti,ab,kw OR chickenpox:ti,ab,kw OR zoster:ti,ab,kw OR shingles:ti,ab,kw OR varivax:ti,ab,kw OR "HZ su":ti,ab,kw OR Zostavax:ti,ab,kw OR Shingrix:ti,ab,kw	24,088
#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	169
#05	#4 with Cochrane Library publication date from Jan 2012 to Dec 2018	148
#06	#5 CDSR	0
#07	#5 CCRCT	148

Sheet1

Protocols	0
Editorials	0
Clinical Answers	0

資料A CQ33 文献検索式(医中誌)

合併症8:副腎皮質ステロイド, DMARD投与中のRA患者にワクチン接種は有効かつ安全か?

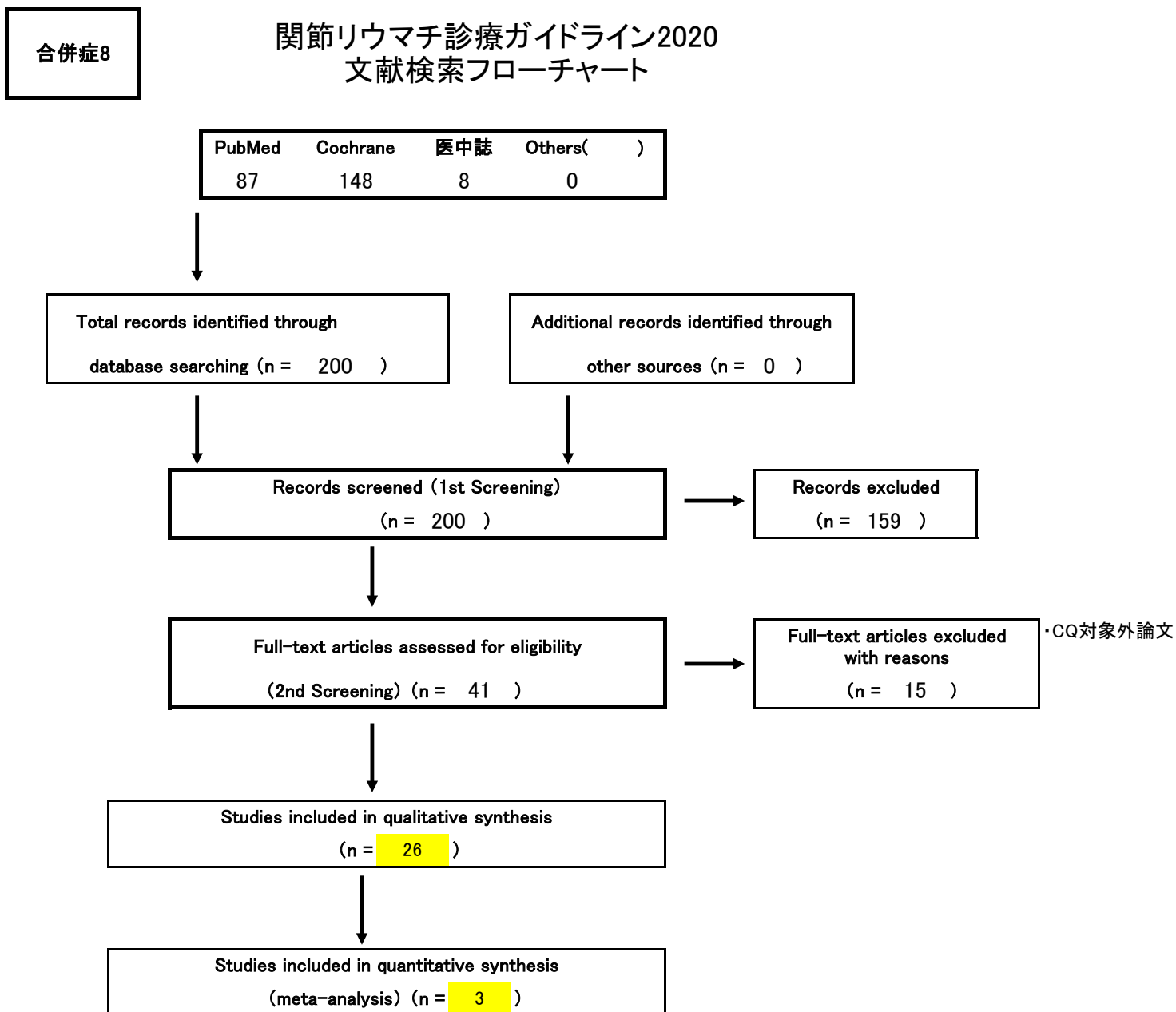
検索日: 2019年1月27日(日)

No.	検索式	検案件数
#01	関節リウマチ;薬物療法/TH	27,056
#02	ワクチン/TH or 予防接種/TH	45,768
#03	抗リウマチ剤;治療的利用/TH or 抗リウマチ金製剤/TH or 生物学的製剤/TH or 腫瘍壊死因子アルファ;拮抗物質・阻害物質/TH or "Janus Kinase Inhibitors"/TH	279,931
#04	関節リウマチ/TA and (ワクチン/TA or 予防接種/TA or ワクチン接種/TA) and (methotrexate/TA or メトトレキサート/TA or 金製剤/TA or bucillamine/TA or ブシラミン/TA or "salazosu I fapyridine"/TA or サラゾピリン/TA or leflunomide/TA or レフルノミド/TA or tacrolimus/TA or タクロリムス/TA or iguratimod/TA or イグラチモド/TA or 生物学的製剤/TA or 生物製剤/TA or bDMARD/TA or "biological DMARD"/TA or TNF阻害剤/TA or TNF阻害薬/TA or TNFα阻害/TA or infliximab/TA or インフリキシマブ/TA or etanercept/TA or エタネルセプト/TA or adalimumab/TA or アダリムマブ/TA or golimumab/TA or ゴリムマブ/TA or "certolizumab pegol"/TA or セルトリズマブ/TA or tocilizumab/TA or トシリズマブ/TA or abatacept/TA or アバタセプト/TA or "Janus Kinase Inhibitor"/TA or "JAK Inhibitor"/TA or JAKi/TA or JAK阻害剤/TA or JAK阻害薬/TA or baricitinib/TA or バリシチニブ/TA or Tofacitinib/TA or トファシチニブ/TA)	24
#05	(#1 and #2 and #3) or #4	89
#06	#5 and (DT=2012:2018)	46
#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)	1
#10	#7 or #8 or #9	3
#11	#6 and 介入研究/TH	2
#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	3
#15	#6 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	4
#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)	0
#18	(#15 or #16 or #17) not (#10 or #14)	2

Sheet1

Sheet2

Sheet3



【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	合併症8
対象	副腎皮質ステロイド、DMARDs投与中のRA患者
介入	ワクチン接種
対照	

アウトカム個別研究				バイアスリスク*																			リスク人数(アウトカム率)				連続値アウトカム						ワクチン接種時期		
研究コード	研究デザイン	介入	アウトカム	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	十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量応関係	反作用	効果減弱	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群母	対照群分子	(%)	介入群母	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	
Flu A/H1N1																																			
Mori 2012	コホート研究	TCZ+MTX vs SASP, BU	Seroprotection	-1	-1	0	0	-2		-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18	13	72.2	49	38	77.6					RR	1.07	0.78-1.48	薬剤投与中にワクチン接種	
Mori 2012	コホート研究	TCZ vs SASP, BU	Seroprotection	-1	-1	0	0	-2		-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18	13	72.2	62	49	79					RR	1.09	0.99-1.50	薬剤投与中にワクチン接種	
Mori 2012	コホート研究	MTX vs SASP, BU	Seroprotection	-1	-1	0	0	-2		-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18	13	72.2	65	46	70.8					RR	0.98	0.71-1.36	薬剤投与中にワクチン接種	
Mori 2012	コホート研究	TCZ+MTX vs SASP, BU	Seroresponse	-1	-1	0	0	-2		-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18	8	44.4	49	22	44.9					RR	1.01	0.55-1.85	薬剤投与中にワクチン接種	
Mori 2012	コホート研究	TCZ vs SASP, BU	Seroresponse	-1	-1	0	0	-2		-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18	8	44.4	62	30	48.4					RR	1.11	0.62-1.97	薬剤投与中にワクチン接種	
Mori 2012	コホート研究	MTX vs SASP, BU	Seroresponse	-1	-1	0	0	-2		-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18	8	44.4	65	31	47.7					RR	1.07	0.60-1.91	薬剤投与中にワクチン接種	
Kivitz 2014	RCT	CZP+MTX vs MTX	Seroresponse	0	-1	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	0	-1	114	58	50.5	110	50	45.8					RR	0.89	0.68-1.17	薬剤投与中にワクチン接種
Kapetanovic 2007	コホート研究	TNFi+MTX vs MTX	Seroprotection	-1	-1	0	0	-2		-1	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	0	-1	37	33	89.2	50	26	52					RR	0.58	0.44-0.78	薬剤投与中にワクチン接種
Kapetanovic 2007	コホート研究	TNFi vs MTX	Seroprotection	-1	-1	0	0	-2		-1	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	-1	37	33	89.2	62	36	58.1					RR	0.65	0.51-0.83	薬剤投与中にワクチン接種
Kubota 2007	コホート研究	TNFi vs csDMARDs	Seroresponse	-1	-1	0	0	-2		-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	36	8	22.2	27	12	44.4					RR	2	0.95-4.20	薬剤投与中にワクチン接種	
Flu A/H3N2																																			
Mori 2012	コホート研究	TCZ+MTX vs SASP, BU	Seroprotection	-1	-1	0	0	-2		-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18	14	77.8	49	37	75.5					RR	0.97	0.72-1.30	薬剤投与中にワクチン接種	
Mori 2012	コホート研究	TCZ vs SASP, BU	Seroprotection	-1	-1	0	0	-2		-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18	14	77.8	62	61	98.4					RR	1.26	0.99-1.62	薬剤投与中にワクチン接種	
Mori 2012	コホート研究	MTX vs SASP, BU	Seroprotection	-1	-1	0	0	-2		-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18	14	77.8	65	46	70.8					RR	0.91	0.68-1.22	薬剤投与中にワクチン接種	
Mori 2012	コホート研究	TCZ+MTX vs SASP, BU	Seroresponse	-1	-1	0	0	-2		-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18	7	38.9	49	20	40.8					RR	1.05	0.54-2.05	薬剤投与中にワクチン接種	
Mori 2012	コホート研究	TCZ vs SASP, BU	Seroresponse	-1	-1	0	0	-2		-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18	7	38.9	62	30	48.4					RR	1.24	0.66-2.34	薬剤投与中にワクチン接種	
Mori 2012	コホート研究	MTX vs SASP, BU	Seroresponse	-1	-1	0	0	-2		-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18	7	38.9	65	27	41.5					RR	1.07	0.56-2.04	薬剤投与中にワクチン接種	
Kivitz 2014	RCT	CZP+MTX vs MTX	Seroresponse	0	-1	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	0	-1	114	80	70.6	110	63	57					RR	0.82	0.67-1.00	薬剤投与中にワクチン接種
Kapetanovic 2007	コホート研究	TNFi+MTX vs MTX	Seroprotection	-1	-1	0	0	-2		-1	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	0	-1	37	28	75.7	50	28	56					RR	0.74	0.54-1.01	薬剤投与中にワクチン接種
Kapetanovic 2007	コホート研究	TNFi vs MTX	Seroprotection	-1	-1	0	0	-2		-1	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	-1	37	28	75.7	62	46	74.2					RR	0.98	0.78-1.24	薬剤投与中にワクチン接種
Kubota 2007	コホート研究	TNFi vs csDMARDs	Seroresponse	-1	-1	0	0	-2		-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	36	12	33.3	27	12	44.4					RR	1.33	0.71-2.49	薬剤投与中にワクチン接種	
B/B1																																			
Mori 2012	コホート研究	TCZ+MTX vs SASP, BU	Seroprotection	-1	-1	0	0	-2		-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18	13	72.2	49	39	79.6					RR	1.1	0.80-1.52	薬剤投与中にワクチン接種	
Mori 2012	コホート研究	TCZ vs SASP, BU	Seroprotection	-1	-1	0	0	-2		-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18	13	72.2	62	59	95.2					RR	1.32	0.98-1.76	薬剤投与中にワクチン接種	
Mori 2012	コホート研究	MTX vs SASP, BU	Seroprotection	-1	-1	0	0	-2		-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18	13	72.2	65	51	78.5					RR	1.09	0.79-1.49	薬剤投与中にワクチン接種	
Mori 2012	コホート研究	TCZ+MTX vs SASP, BU	Seroresponse	-1	-1	0	0	-2		-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18	14	77.8	49	19	38.8					RR	0.5	0.35-0.77	薬剤投与中にワクチン接種	
Mori 2012	コホート研究	TCZ vs SASP, BU	Seroresponse	-1	-1	0	0	-2		-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18	14	77.8	62	25	40.3					RR	0.52	0.35-0.77	薬剤投与中にワクチン接種	
Mori 2012	コホート研究	MTX vs SASP, BU	Seroresponse	-1	-1	0	0	-2		-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18	14	77.8	65	25	38.5					RR	0.5	0.33-0.73	薬剤投与中にワクチン接種	
Kivitz 2014	RCT	CZP+MTX vs MTX	Seroresponse	0	-1	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	0	-1	114	50	44	110	49	44.9					RR	1.02	0.76-1.36	薬剤投与中にワクチン接種
Kapetanovic 2007	コホート研究	TNFi+MTX vs MTX	Seroprotection	-1	-1	0	0	-2		-1	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	0	-1	37	35	94.6	50	42	84					RR	0.89	0.77-1.02	薬剤投与中にワクチン接種
Kapetanovic 2007	コホート研究	TNFi vs MTX	Seroprotection	-1	-1	0	0	-2		-1	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0</															

[illegible]

合併症8: 副腎皮質ステロイド, DMARD投与中のRA患者にワクチン接種は有効かつ安全か?

### 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)				重畳性	
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	患者数または発生率		効果			エビデンスの確実性 (GRADE)
							DMARDs-投与	GeDMARDs-投与	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
インフルエンザ TCZ+MTX A/H1N1に対するSeroprotection												
1 [1]	コホート研究	深刻 <sup>1</sup>	評価不可	深刻 <sup>2</sup>	深刻 <sup>3</sup>	なし	38/49 (77.6%)	13/18 (72.2%)	RR 1.07 0.78 to 1.48	51 per 1,000 -159 to 347	●○○○ 非常に低	N/A

#1 背景因子の差、ケアの差が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 代理アウトカムため、深刻とした

#3 RRの95%信頼区間(CI)の上限と下限が、『効果なし』と『相当な利益』と見なされる基準RR>1.25を含んでいるため、深刻とした

**インフルエンザ TCZ A/H1N1に対するSeroprotection**

1	コホート研究	深刻 <sup>#1</sup>	評価不可	深刻 <sup>#2</sup>	深刻 <sup>#3</sup>	なし	49/62 (79.02%)	13/18 (72.2%)	RR 1.09 0.99 to 1.50	66 per 1,000 -7 to 361	●○○○ 非常に低	N/A
<p>#1 背景因子の差、ケアの差が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</p> <p>#2 代理アウトカムのため、深刻とした</p> <p>#3 RRの95%信頼区間(CI)の上限と下限が、「効果なし」と「相当な利益」と見なされる基準RR&gt;1.25を含んでいるため、深刻とした</p>												
<b>インフルエンザ TC2+MTX A/H1N1に対するSeroresponse</b>												
1	コホート研究	深刻 <sup>#1</sup>	非深刻 <sup>#2</sup>	深刻 <sup>#3</sup>	深刻 <sup>#4</sup>	なし	22/60	22/60	DD 1.01 1.00 to 1.02	4 per 1,000 -1 to 1	●○○○ 非常に低	N/A
<p>#1 背景因子の差、ケアの差が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</p> <p>#2 代理アウトカムのため、深刻とした</p> <p>#3 RRの95%信頼区間(CI)の上限と下限が、「効果なし」と「相当な利益」と見なされる基準RR&gt;1.25を含んでいるため、深刻とした</p> <p>#4 効果の大きさの推定が不明確なため、深刻とした</p>												

[1]	コホ一卜研 空	深刻 <sup>#1</sup>	評価不可	深刻 <sup>#2</sup>	非常に深刻 <sup>#3</sup>	なし	22/49 (44.9%)	8/18
-----	------------	------------------	------	------------------	---------------------	----	------------------	------

III	先	……
-----	---	----

114 非農田子の苗 土子の苗材

#1 背景因子之差、ケアの差が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

#3 RRの95%信頼区間の上限と下限が、『相当な利益

インフルエンザ TCZ AH1N1に対するSeroresponse												
1	コホート研究	深刻 <sup>#1</sup>	評価不可	深刻 <sup>#2</sup>	非常に深刻 <sup>#3</sup>	なし	30/62 (48.4%)	8/18 (44.4%)	RR 1.11 0.62 to 1.97	49 per 1,000 -169 to 431	●○○○ 非常に低	N/A
#1 背景因子の差、ケアの差がUnclear risk of bias、不十分な文脈の調整がhigh risk of biasのため、深刻とした												
#2 代理アウトカムため、深刻とした												
#3 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ため、非常に深刻とした												

**インフルエンザ TNFi+MTX A/H1N1に対するSeroprotection**

1	コホート研	2000年11月
---	-------	----------

5	究	深刻 <sup>#1</sup>	評価不可	深刻 <sup>#2</sup>	深刻 <sup>#3</sup>	なし	29/50 (52.0%)	33/37 (89.2%)	RR 0.55	0.95 per 1000	●●●●	N/A
							0.44 to 0.78	-499 to -196			非常に低	

#1 背景因子の差、ケアの差がunclear risk of bias、不十分

### #3 総サンプル数、総イベント数が少なく、深刻とした

インフルエンザ TNFI A/H1N1に対するSeropotection

1	コホート研究	深刻#1	評価不可	深刻#2	深刻#3	なし	36/62 (58.1%)	33/37 (89.2%)	RR 0.65 0.51 to 0.83	-312 per 1,000 -437 to 241	●○○○ 非常に低	N/A
<p>#1 背景因子の差、ケアの差が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</p> <p>#2 代理アウトカムため、深刻とした</p> <p>#3 総サンプル数、総イベント数が少なく、深刻とした</p> <p><b>インフルエンザ</b> TNFi+MTX A/H1N1に対するSeroreponse</p>												

1	ランダム化	深刻でない	評価不可	深刻度1	深刻度2	なし	50/110	50
---	-------	-------	------	------	------	----	--------	----

[14]	比較試験	深刻でない
------	------	-------

#1 代理アウトカムため、深刻とした

#2 RRの95%信頼区間(CI)の上限と下限が、『効果』

インフルエンザ TNFI A/H1N1に対するSeroreponse												
1 [27]	コホート研究	深刻 <sup>#1</sup>	評価不可	深刻 <sup>#2</sup>	深刻 <sup>#3</sup>	なし	12/27 (44.4%)	8/36 (22.2%)	RR 2.00 0.95 to 4.20	222 per 1,000 -11 to 711	●○○○ 非常に低	N/A
#1 背景因子の差、ケアの差が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 代理アウトカムのため、深刻とした												
#3 RRの95%信頼区間(CI)の上限と下限が、「効果なし」と「相当な利益」と見なされる基準RR>1.25を含んでいるため、深刻とした												
インフルエンザ MEV A/H1N1に対するSeroreaction												

インフルエンザ A/H1N1 に対する Seroprevalence

1	コホート研究	深刻 <sup>#1</sup>
---	--------	------------------

[1]	究	深刻	計画平均	深刻	3	50	(70.1%)	15.15 (72.1%)	0.71 to 1.36	-
-----	---	----	------	----	---	----	---------	---------------	--------------	---

#2 代理アウトカムため、深刻とした

※ 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ため、非常に深刻とした

**インフルエンザ MTX/AHNIに対するSeroreponse**

1	コホート研究	深刻 <sup>#1</sup>	評価不可	深刻 <sup>#2</sup>	非常に深刻 <sup>#3</sup>	なし	31/65 (47.7%)	8/18 (44.4%)	RR 1.07 0.60 to 1.91	31 per 1,000 -178 to 404	●○○○ 非常に低	N/A
---	--------	------------------	------	------------------	---------------------	----	------------------	--------------	-------------------------	-----------------------------	--------------	-----

1 背景因子の差、ケアの差がunclear risk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 代理アウトカムため、深刻とした

3 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ため、非常に深刻とした

#3 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

確実性評価 (Certainty assessment)						結果の要約 (Summary of findings)				結果		エビデンスの確 実性 (GRADE)	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検 討	DMARD+投 与	csDMARD+投 与	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)			
インフルエンザ TCZ-MTX AH3N2に対するSeroprotection													
1	[1]	コホート研 究	深刻 <sup>#1</sup>	評価不可	深刻 <sup>#2</sup>	非常に深刻 <sup>#3</sup>	なし	37/49 (75.5%)	14/18 (77.9%)	RR 0.97 0.72 to 1.30	-23 per 1,000 -156 to 233	●○○○ 非常に低	N/A
#1 背景因子の差、ケアの差が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 代理アウトカムため、深刻とした													
#3 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ため、非常に深刻とした													
インフルエンザ TCZ AH3N2に対するSeroprotection													
1	[1]	コホート研 究	深刻 <sup>#1</sup>	評価不可	深刻 <sup>#2</sup>	深刻 <sup>#3</sup>	なし	61/62 (98.4%)	14/18 (77.9%)	RR 1.26 0.99 to 1.62	202 per 1,000 -8 to 482	●○○○ 非常に低	N/A
#1 背景因子の差、ケアの差が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 代理アウトカムため、深刻とした													
#3 RRの95%信頼区間(CI)の上限と下限が、『効果なし』と『相当な利益』と見なされる基準RR>1.25を含んでいるため、深刻とした													
インフルエンザ TCZ-MTX AH3N2に対するSeroresponse													
1	[1]	コホート研 究	深刻 <sup>#1</sup>	評価不可	深刻 <sup>#2</sup>	非常に深刻 <sup>#3</sup>	なし	20/49 (40.8%)	7/18 (38.9%)	RR 1.05 0.54 to 2.05	19 per 1,000 -178 to 408	●○○○ 非常に低	N/A
#1 背景因子の差、ケアの差が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 代理アウトカムため、深刻とした													
#3 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ため、非常に深刻とした													
インフルエンザ TCZ AH3N2に対するSeroresponse													
1	[1]	コホート研 究	深刻 <sup>#1</sup>	評価不可	深刻 <sup>#2</sup>	非常に深刻 <sup>#3</sup>	なし	30/62 (48.4%)	7/18 (38.9%)	RR 1.24 0.66 to 2.34	93 per 1,000 -132 to 521	●○○○ 非常に低	N/A
#1 背景因子の差、ケアの差が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 代理アウトカムため、深刻とした													
#3 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ため、非常に深刻とした													
インフルエンザ TNFi+MTX AH3N2に対するSeroprotection													
1	[5]	コホート研 究	深刻 <sup>#1</sup>	評価不可	深刻 <sup>#2</sup>	深刻 <sup>#3</sup>	なし	28/50 (56.0%)	28/37 (75.7%)	RR 0.74 0.54 to 1.01	-197 per 1,000 -348 to 8	●○○○ 非常に低	N/A
#1 背景因子の差、ケアの差が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 代理アウトカムため、深刻とした													
#3 RRの95%信頼区間(CI)の上限と下限が、『効果なし』と『相当な利益』と見なされる基準RR>1.25を含んでいるため、深刻とした													
インフルエンザ TNFi AH3N2に対するSeroprotection													
1	[5]	コホート研 究	深刻 <sup>#1</sup>	評価不可	深刻 <sup>#2</sup>	深刻 <sup>#3</sup>	なし	46/62 (74.2%)	28/37 (75.7%)	RR 0.98 0.78 to 1.24	-15 per 1,000 -166 to 182	●○○○ 非常に低	N/A
#1 背景因子の差、ケアの差が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 代理アウトカムため、深刻とした													
#3 RRの95%信頼区間(CI)の上限と下限が、『効果なし』と『相当な利益』と見なされる基準RR>1.25を含んでいるため、深刻とした													
インフルエンザ TNFi+MTX AH3N2に対するSeroresponse													
1	[14]	ランダム化 比較試験	深刻でない <sup>#1</sup>	評価不可	深刻 <sup>#2</sup>	深刻 <sup>#3</sup>	なし	63/110 (57.0%)	80/114 (50.5%)	RR 0.82 0.67 to 1.00	-126 per 1,000 -231 to 0	●●○○ 低	N/A
#1 代理アウトカムため、深刻とした													
#2 RRの95%信頼区間(CI)の上限と下限が、『効果なし』と『相当な利益』と見なされる基準RR>1.25を含んでいるため、深刻とした													
インフルエンザ TNFi AH3N2に対するSeroresponse													
1	[27]	コホート研 究	深刻 <sup>#1</sup>	評価不可	深刻 <sup>#2</sup>	非常に深刻 <sup>#3</sup>	なし	12/27 (44.4%)	12/36 (33.3%)	RR 1.33 0.71 to 2.49	110 per 1,000 -97 to 497	●○○○ 非常に低	N/A
#1 背景因子の差、ケアの差が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 代理アウトカムため、深刻とした													
#3 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ため、非常に深刻とした													
インフルエンザ MTX AH3N2に対するSeroprotection													
1	[1]	コホート研 究	深刻 <sup>#1</sup>	評価不可	深刻 <sup>#2</sup>	深刻 <sup>#3</sup>	なし	46/ 65(70.8%)	14/18 (77.9%)	RR 0.91 0.68 to 1.22	-70 per 1,000 -249 to 171	●○○○ 非常に低	N/A
#1 背景因子の差、ケアの差が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 代理アウトカムため、深刻とした													
#3 RRの95%信頼区間(CI)の上限と下限が、『効果なし』と『相当な害』と見なされる基準RR<0.75を含んでいるため、深刻とした													
インフルエンザ MTX AH3N2に対するSeroresponse													
1	[1]	コホート研 究	深刻 <sup>#1</sup>	評価不可	深刻 <sup>#2</sup>	非常に深刻 <sup>#3</sup>	なし	27/65 (41.5%)	7/18 (38.9%)	RR 1.07 0.56 to 2.04	27 per 1,000 -171 to 404	●○○○ 非常に低	N/A
#1 背景因子の差、ケアの差が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 代理アウトカムため、深刻とした													
#3 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ため、非常に深刻とした													

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	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	重み付けされた発生率 DMARDs投与	caDMARDs投与	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
インフルエンザ TCZ+MTX B/B1に対するSeroprotection												
1	コホート研究	深刻 <sup>#1</sup>	評価不可	深刻 <sup>#2</sup>	深刻 <sup>#3</sup>	なし	39/49 (79.6%)	13/18 (72.2%)	RR 1.10 (0.80 to 1.52)	72 per 1,000 (-144 to 376)	●○○○ 非常に低	N/A
#1 背景因子の差、ケアの差がunclear risk of bias、不十分な交絡の調整が高risk of biasのため、深刻とした												
#2 代理アウトカムため、深刻とした												
#3 RRの95%信頼区間(CI)の上限と下限が、『効果なし』と『相当な利益』と見なされる基準RR>1.25を含んでいるため、深刻とした												
インフルエンザ TCZ B/B1に対するSeroprotection												
1	コホート研究	深刻 <sup>#1</sup>	評価不可	深刻 <sup>#2</sup>	深刻 <sup>#3</sup>	なし	50/62 (95.2%)	13/18 (72.2%)	RR 1.32 (0.98 to 1.76)	231 per 1,000 (-14 to 549)	●○○○ 非常に低	N/A
#1 背景因子の差、ケアの差がunclear risk of bias、不十分な交絡の調整が高risk of biasのため、深刻とした												
#2 代理アウトカムため、深刻とした												
#3 RRの95%信頼区間(CI)の上限と下限が、『効果なし』と『相当な利益』と見なされる基準RR>1.25を含んでいるため、深刻とした												
インフルエンザ TCZ+MTX B/B1に対するSeroresponse												
1	コホート研究	深刻 <sup>#1</sup>	評価不可	深刻 <sup>#2</sup>	深刻 <sup>#3</sup>	なし	19/49 (38.8%)	14/18 (77.8%)	RR 0.50 (0.35 to 0.77)	-389 per 1,000 (-506 to 179)	●○○○ 非常に低	N/A
#1 背景因子の差、ケアの差がunclear risk of bias、不十分な交絡の調整が高risk of biasのため、深刻とした												
#2 代理アウトカムため、深刻とした												
#3 総サンプル数、総イベント数が少なく、深刻とした												
インフルエンザ TCZ B/B1に対するSeroresponse												
1	コホート研究	深刻 <sup>#1</sup>	評価不可	深刻 <sup>#2</sup>	深刻 <sup>#3</sup>	なし	25/62 (40.3%)	14/18 (77.8%)	RR 0.52 (0.35 to 0.77)	-373 per 1,000 (-506 to 179)	●○○○ 非常に低	N/A
#1 背景因子の差、ケアの差がunclear risk of bias、不十分な交絡の調整が高risk of biasのため、深刻とした												
#2 代理アウトカムため、深刻とした												
#3 総サンプル数、総イベント数が少なく、深刻とした												
インフルエンザ TNFi+MTX B/B1に対するSeroprotection												
1	コホート研究	深刻 <sup>#1</sup>	評価不可	深刻 <sup>#2</sup>	深刻 <sup>#3</sup>	なし	28/50 (56.0%)	28/37 (75.7%)	RR 0.74 (0.54 to 1.01)	-197 per 1,000 (-333 to 8)	●○○○ 非常に低	N/A
#1 背景因子の差、ケアの差がunclear risk of bias、不十分な交絡の調整が高risk of biasのため、深刻とした												
#2 代理アウトカムため、深刻とした												
#3 RRの95%信頼区間(CI)の上限と下限が、『効果なし』と『相当な害』と見なされる基準RR<0.75を含んでいるため、深刻とした												
インフルエンザ TNFi B/B1に対するSeroprotection												
1	コホート研究	深刻 <sup>#1</sup>	評価不可	深刻 <sup>#2</sup>	深刻 <sup>#3</sup>	なし	46/62 (74.2%)	28/37 (75.7%)	RR 0.98 (0.78 to 1.24)	-15 per 1,000 (-166 to 182)	●○○○ 非常に低	N/A
#1 背景因子の差、ケアの差がunclear risk of bias、不十分な交絡の調整が高risk of biasのため、深刻とした												
#2 代理アウトカムため、深刻とした												
#3 総サンプル数、総イベント数が少なく、深刻とした												
インフルエンザ TNFi+MTX B/B1に対するSeroresponse												
1	ランダム化比較試験	深刻でない	評価不可	深刻 <sup>#1</sup>	深刻 <sup>#2</sup>	なし	63/110 (57.0%)	80/114 (60.5%)	RR 0.82 (0.67 to 1.00)	-126 per 1,000 (-232 to 0)	●●○○ 低	N/A
#1 代理アウトカムため、深刻とした												
#2 RRの95%信頼区間(CI)の上限と下限が、『効果なし』と『相当な害』と見なされる基準RR<0.75を含んでいるため、深刻とした												
インフルエンザ TNFi B/B1に対するSeroresponse												
1	コホート研究	深刻 <sup>#1</sup>	評価不可	深刻 <sup>#2</sup>	非常に深刻 <sup>#3</sup>	なし	12/27 (44.4%)	12/36 (33.3%)	RR 1.33 (0.71 to 2.49)	110 per 1,000 (-97 to 497)	●○○○ 非常に低	N/A
#1 背景因子の差、ケアの差がunclear risk of bias、不十分な交絡の調整が高risk of biasのため、深刻とした												
#2 代理アウトカムため、深刻とした												
#3 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ため、非常に深刻とした												
インフルエンザ MTX B/B1に対するSeroprotection												
1	コホート研究	深刻 <sup>#1</sup>	評価不可	深刻 <sup>#2</sup>	深刻 #5	なし	51/65 (78.5%)	13/18 (72.2%)	RR 1.09 (0.79 to 1.49)	65 per 1,000 (-152 to 354)	●○○○ 非常に低	N/A
#1 背景因子の差、ケアの差がunclear risk of bias、不十分な交絡の調整が高risk of biasのため、深刻とした												
#2 代理アウトカムため、深刻とした												
#3 RRの95%信頼区間(CI)の上限と下限が、『効果なし』と『相当な利益』と見なされる基準RR>1.25を含んでいるため、深刻とした												
インフルエンザ MTX B/B1に対するSeroresponse												
1	コホート研究	評価不可	深刻 <sup>#2</sup>	深刻 <sup>#3</sup>	なし	25/65 (38.5%)	14/18 (77.8%)	RR 0.50 (0.33 to 0.73)	-389 per 1,000 (-521 to -210)	●○○○ 非常に低	N/A	
#1 背景因子の差、ケアの差がunclear risk of bias、不十分な交絡の調整が高risk of biasのため、深刻とした												
#2 代理アウトカムため、深刻とした												
#3 総サンプル数、総イベント数が少なく、深刻とした												

[illegible]

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	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	重篤な下位結果生ずるBMDARDと疫学	重篤な下位結果生ずるcaBMDARDと疫学	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
洗済13種肺炎球菌結合型ワクチン TNFI+MTXに対するSeroprotection												
1	コホート研究	深刻 <sup>#1</sup>	評価不可	深刻 <sup>#2</sup>	深刻 <sup>#3</sup>	なし	50/89 (56.1%)	58/85 (68.2%)	RR 0.82 0.65 to 1.04	-123 per 1,000 -239 to 27	●○○○ 非常に低	N/A
#1 育英因子の差、ケアの差が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 代理アウトカムため、深刻とした												
#3 RRの95%信頼区間(CI)の上限と下限が、『効果なし』と『相当な害』と見なされる基準RR<0.75を含んでいるため、深刻とした												
洗済13種肺炎球菌結合型ワクチン TNFIに対するSeroprotection												
1	コホート研究	深刻 <sup>#1</sup>	評価不可	深刻 <sup>#2</sup>	深刻 <sup>#3</sup>	なし	47/79 (95.2%)	58/85 (68.2%)	RR 0.87 0.69 to 1.10	-89 per 1,000 -212 to 68	●○○○ 非常に低	N/A
#1 育英因子の差、ケアの差が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 代理アウトカムため、深刻とした												
#3 RRの95%信頼区間(CI)の上限と下限が、『効果なし』と『相当な害』と見なされる基準RR<0.75を含んでいるため、深刻とした												
洗済13種肺炎球菌結合型ワクチン TNFI+MTXに対するSeroreponse												
1	コホート研究	深刻 <sup>#1</sup>	評価不可	深刻 <sup>#2</sup>	深刻 <sup>#3</sup>	なし	29/89 (32.6%)	18/85 (21.2%)	RR 1.54 0.93 to 2.56	-114 per 1,000 -15 to 330	●○○○ 非常に低	N/A
#1 育英因子の差、ケアの差が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 代理アウトカムため、深刻とした												
#3 RRの95%信頼区間(CI)の上限と下限が、『効果なし』と『相当な利益』と見なされる基準RR>1.25を含んでいるため、深刻とした												
洗済13種肺炎球菌結合型ワクチン TNFIに対するSeroreponse												
1	コホート研究	深刻 <sup>#1</sup>	評価不可	深刻 <sup>#2</sup>	非常に深刻 <sup>#3</sup>	なし	14/79 (17.7%)	18/85 (21.2%)	RR 0.84 0.45 to 1.57	-33 per 1,000 -116 to 121	●○○○ 非常に低	N/A
#1 育英因子の差、ケアの差が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 代理アウトカムため、深刻とした												
#3 RRの95%信頼区間(CI)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ため、非常に深刻とした												
洗済13種肺炎球菌結合型ワクチン ABTに対するSeroreponse												
1	コホート研究	深刻 <sup>#1</sup>	評価不可	深刻 <sup>#2</sup>	非常に深刻 <sup>#3</sup>	なし	3/17 (17.7%)	18/85 (21.2%)	RR 0.83 0.28 to 2.51	-36 per 1,000 -152 to 320	●○○○ 非常に低	N/A
#1 育英因子の差、ケアの差が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 代理アウトカムため、深刻とした												
#3 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ため、非常に深刻とした												
洗済13種肺炎球菌結合型ワクチン TCZに対するSeroreponse												
1	コホート研究	深刻 <sup>#1</sup>	評価不可	深刻 <sup>#2</sup>	深刻 <sup>#3</sup>	なし	9/16 (56.3%)	18/85 (21.2%)	RR 2.66 1.47 to 4.82	352 per 1,000 100 to 809	●○○○ 非常に低	N/A
#1 育英因子の差、ケアの差が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 代理アウトカムため、深刻とした												
#3 総サンプル数、総イベント数が少なく、深刻とした												
洗済13種肺炎球菌結合型ワクチン 感染症												
1	コホート研究	深刻 <sup>#1</sup>	評価不可	深刻でない <sup>#2</sup>	非常に深刻 <sup>#3</sup>	なし	248	1988	RR 1.06 0.53 to 2.10	-	●○○○ 非常に低	N/A
#1 育英因子の差、ケアの差が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 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ため、非常に深刻とした												
洗済13種肺炎球菌結合型ワクチン 重篤な感染症												
1	コホート研究	深刻 <sup>#1</sup>	評価不可	深刻でない <sup>#2</sup>	非常に深刻 <sup>#3</sup>	なし	248	1988	RR 0.65 0.24 to 1.72	-	●○○○ 非常に低	N/A
#1 育英因子の差、ケアの差が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 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ため、非常に深刻とした												

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	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	効果		絶対効果 (95% CI)			
							患者数または発生率	相対効果 (95% CI)				
23 腫瘍免疫療法による肺癌のリスクを低減させるSeroresponse												
3 [6,14,17]	ランダム化比較試験 (N=1), コホート研究 (N=2)	深刻 <sup>#1</sup>	評価不可	深刻 <sup>#2</sup>	非常に深刻 <sup>#3</sup>	なし	82/184 (44.6%)	101/206 (49.0%)	RR 0.77 0.25 to 2.37	-113 per 1,000 -368 to 672	●○○○ 非常に低	N/A
#1 背景因子の差、ケアの差が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 代理アウトカムため、深刻とした												
#3 RRの95%信頼区間の上限と下限が、『相당한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ため、非常に深刻とした												
23 腫瘍免疫療法による肺癌のリスクを低減させるSeroresponse												
1 [6]	コホート研究	深刻 <sup>#1</sup>	評価不可	深刻 <sup>#2</sup>	深刻でない	なし	32/62 (51.6%)	7/37 (18.9%)	RR 2.73 1.34 to 5.54	327 per 1,000 64 to 859	●○○○ 非常に低	N/A
#1 背景因子の差、ケアの差が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 代理アウトカムため、深刻とした												
23 腫瘍免疫療法による肺癌のリスクを低減させるSeroresponse												
1 [15]	ランダム化比較試験	深刻でない	評価不可	深刻 <sup>#1</sup>	深刻 <sup>#2</sup>	なし	30/50 (60.0%)	17/24 (70.8%)	RR 0.85 0.60 to 1.19	-106 per 1,000 -283 to 135	●●○○ 低	N/A
#1 代理アウトカムため、深刻とした												
#2 RRの95%信頼区間(CI)の上限と下限が、『効果なし』と『相当な害』と見なされる基準RR<0.75を含んでいるため、深刻とした												
23 腫瘍免疫療法による肺癌のリスクを低減させるSeroresponse												
1 [18]	コホート研究	深刻 <sup>#1</sup>	評価不可	深刻 <sup>#2</sup>	非常に深刻 <sup>#3</sup>	なし	10/21 (47.6%)	28/55 (50.9%)	RR 0.94 0.56 to 1.57	-31 per 1,000 -224 to 290	●○○○ 非常に低	N/A
#1 背景因子の差、ケアの差が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 代理アウトカムため、深刻とした												
#3 RRの95%信頼区間の上限と下限が、『相당한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ため、非常に深刻とした												
23 腫瘍免疫療法による肺癌のリスクを低減させるSeroresponse												
1 [16]	ランダム化比較試験	深刻でない	評価不可	深刻 <sup>#1</sup>	深刻 <sup>#2</sup>	なし	46/102 (45.1%)	66/114 (58.2%)	RR 0.93 0.73 to 1.17	-41 per 1,000 -156 to 98	●●○○ 低	N/A
#1 代理アウトカムため、深刻とした												
#2 RRの95%信頼区間(CI)の上限と下限が、『効果なし』と『相当な害』と見なされる基準RR<0.75を含んでいるため、深刻とした												
23 腫瘍免疫療法による肺癌のリスクを低減させるSeroresponse												
1 [17]	コホート研究	深刻 <sup>#1</sup>	評価不可	深刻 <sup>#2</sup>	深刻 <sup>#3</sup>	なし	31/55 (56.4%)	25/35 (71.4%)	RR 0.79 0.58 to 1.06	-150 per 1,000 -300 to 57	●○○○ 非常に低	N/A
#1 背景因子の差、ケアの差が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 代理アウトカムため、深刻とした												
#3 RRの95%信頼区間の上限と下限が、『効果なし』と『相当な害』と見なされる基準RR<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ため、非常に深刻とした												
23 腫瘍免疫療法による肺癌のリスクを低減させるSeroresponse												
1 [19]	コホート研究	深刻 <sup>#1</sup>	評価不可	深刻 <sup>#2</sup>	深刻 <sup>#3</sup>	なし	23/29 (79.3%)	25/35 (71.4%)	RR 1.11 0.84 to 1.47	79 per 1,000 -114 to 38	●○○○ 非常に低	N/A
#1 背景因子の差、ケアの差が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 代理アウトカムため、深刻とした												
#3 RRの95%信頼区間(CI)の上限と下限が、『効果なし』と『相当な利益』と見なされる基準RR>1.25を含んでいるため、深刻とした												
23 腫瘍免疫療法による肺癌のリスクを低減させるSeroresponse												
1 [22]	ランダム化比較試験	深刻 <sup>#1</sup>	評価不可	深刻でない	非常に深刻 <sup>#2</sup>	なし	17/464 (3.7%)	15/436 (3.4%)	RR 1.06 0.54 to 2.10	-2 per 1,000 -15 to 38	●○○○ 非常に低	N/A
#1 ケアの差、不適切なアウトカム測定がunclear risk of bias、不完全なフォローアップがhigh risk of biasのため、深刻とした												
#2 RRの95%信頼区間の上限と下限が、『相당한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ため、非常に深刻とした												
23 腫瘍免疫療法による肺癌のリスクを低減させるSeroresponse												
1 [22]	ランダム化比較試験	深刻 <sup>#1</sup>	評価不可	深刻でない	非常に深刻 <sup>#2</sup>	なし	2/464 (0.4%)	1/436 (0.2%)	RR 1.88 0.17 to 20.7	2 per 1,000 -2 to 2	●○○○ 非常に低	N/A
#1 ケアの差、不適切なアウトカム測定がunclear risk of bias、不完全なフォローアップがhigh risk of biasのため、深刻とした												
#2 RRの95%信頼区間の上限と下限が、『相당한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ため、非常に深刻とした												

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	研究デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	患者数または発症率		効果			
							JAKI投与	非投与	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
帯状疱疹ワクチン投与後2-3週間後にJAKI開始した際のSeroresponses												
1 [21]	ランダム化 比較試験	深刻でない	評価不可	深刻 <sup>#1</sup>	非常に深刻 <sup>#2</sup>	なし	21/48 (43.8%)	19/44 (43.2%)	RR 1.01 0.63 to 1.61	-4 per 1,000 -160 to 263	●○○○ 非常に低	N/A
#1 代理アウトカムため、深刻とした												
#2 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ため、非常に深刻とした												
帯状疱疹ワクチン投与後2-3週間後にJAKI開始した際の重要な副作用												
1 [21]	ランダム化 比較試験	深刻でない	評価不可	深刻でない	深刻 <sup>#1</sup>	なし	3/55 (5.5%)	0/57 (0%)	コントロールイベント発生 割合が0のため算出せず		●●●○ 中	N/A

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トョン」参照

書誌情報

1. Mori S, Ueki Y, Hirakata N, Oribe M, Hidaka T, OishiiImpact of tocilizumab therapy on antibody response to influenza vaccine in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2012; 71(12): 2006-10

2. Franca IL, Ribeiro AC, Alkawa NE, Saad CG, Moraes JC, Goldstein-Schainberg C, Laurindo IM, Precioso AR, Ishida MA, Sartori AM, Silva CA, BonfaTNF blockers show distinct patterns of immune response to the pandemic influenza A/H1N1 vaccine in inflammatory arthritis patients. Rheumatology (Oxford) 2012; 51(11): 2091-8

3. Crnkic Kapetanovic M, Saxne T, Truedsson L, GeborekPersistence of antibody response 1.5 years after vaccination using 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in patients with arthritis treated with different antirheumatic drugs. Arthritis Res Ther 2013; 15(1): R1

4. Kobashigawa T, Nakajima A, Taniguchi A, Inoue E, Tanaka E, Momohara S, YamanakaVaccination against seasonal influenza is effective in Japanese patients with rheumatoid arthritis enrolled in a large observational cohort. Scand J Rheumatol 2013; 42(6): 445-50

5. Crnkic Kapetanovic M, Saxne T, Jonsson G, Truedsson L, GeborekRituximab and abatacept but not tocilizumab impair antibody response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2013; 15(5): R171

6. Hua C, Barnetche T, Combe B, MorelEffect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor alpha, and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2014; 66(7): 1016-26

7. Asklung HH, Rombo L, van Vollenhoven R, Hallen I, Thorner A, Nordin M, Herzog C, KanteleHepatitis A vaccine for immunosuppressed patients with rheumatoid arthritis: a prospective, open-label, multi-centre study. Travel Med Infect Dis 2014; 12(2): 134-42

8. Oliveira AC, Mota LM, Santos-Neto LL, Simoes M, Martins-Filho OA, Tauli Seroconversion in patients with rheumatic diseases treated with immunomodulators or immunosuppressants, who were inadvertently revaccinated against yellow fever. Arthritis Rheumatol 2015; 67(2): 582-3

9. Nagel J, Geborek P, Saxne T, Jonsson G, Englund M, Petersson IF, Nilsson JA, Kapetanovic The risk of pneumococcal infections after immunization with pneumococcal conjugate vaccine compared to non-vaccinated inflammatory arthritis patients. Scand J Rheumatol 2015; 44(4): 271-9

10. Hertzell KB, Pauksens K, Rombo L, Knight A, Vene S, Asklung Tick-borne encephalitis (TBE) vaccine to medically immunosuppressed patients with rheumatoid arthritis: A prospective, open-label, multi-centre study. Vaccine 2016; 34(5): 650-655

11. Subesinghe S, Bechman K, Rutherford AI, Goldblatt D, Galloway A Systematic Review and Metaanalysis of Antirheumatic Drugs and Vaccine Immunogenicity in Rheumatoid Arthritis. J Rheumatol 2018; 45(6): 733-744

12. Chen CM, Chen HJ, Chen WS, Lin CC, Hsu CC, Hsu Clinical effectiveness of influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis. Int J Rheum Dis 2018; 21(6): 1246-1253

13. Ribeiro AC, Laurindo IM, Guedes LK, Saad CG, Moraes JC, Silva CA, Bonfa EAbatacept and reduced immune response to pandemic 2009 influenza A/H1N1 vaccination in patients with rheumatoid arthritisArthritis care & research 2013; 65(3): 476-480

14. Kivitz AJ, Schechtman J, Texter M, Fichtner A, de Longueville M, Chartash EKVaccine responses in patients with rheumatoid arthritis treated with certolizumab pegol: results from a single-blind randomized phase IV trialJournal of rheumatology 2014; 41(4): 648-657

15. Bingham CO, Rizzo W, Kivitz A, Hassanali A, Upmanyu R, Kleerman MHumoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: results of a randomised controlled trial (VISARA)Annals of the rheumatic diseases 2015; 74(5): 818-822

16. Winthrop KL, Silverfield J, Racewicz A, Neal J, Lee EB, Hrycaj P, Gomez-Reino J, Soma K, Mebus C, Wilkinson B, et al.The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritisAnnals of the rheumatic diseases 2016; 75(4): 687-695

17. Migita K, Akeda Y, Akazawa M, Tohma S, Hirano F, Ideguchi H, Matsumura R, Suematsu E, Miyamura T, Mori S, et al.Opsonic and Antibody Responses to Pneumococcal Polysaccharide in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Golimumab Plus MethotrexateMedicine 2015; 94(52): e2184

18. Migita K, Akeda Y, Akazawa M, Tohma S, Hirano F, Ideguchi H, Kozuru H, Jiuchi Y, Matsumura R, Suematsu E, et al.Effect of abatacept on the immunogenicity of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination (PPSV23) in rheumatoid arthritis patientsArthritis research & therapy 2015; 17: 357

19. Migita K, Akeda Y, Akazawa M, Tohma S, Hirano F, Ideguchi H, Matsumura R, Suematsu E, Miyamura T, Mori S, et al.Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tacrolimusArthritis research & therapy 2015; 17: 149

20. Park JK, Lee MA, Lee EY, Song YW, Choi Y, Winthrop KL, Lee EBEffect of methotrexate discontinuation on efficacy of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: a randomised clinical trialAnnals of the rheumatic diseases 2017; 76(9): 1559-1565

21. Winthrop KL, Wouters AG, Choy EH, Soma K, Hodge JA, Nduaka CI, Biswas P, Needle E, Passador S, Mojcik CF, et al.The Safety and Immunogenicity of Live Zoster Vaccination in Patients With Rheumatoid Arthritis Before Starting Tofacitinib: a Randomized Phase II TrialArthritis & rheumatology (hoboken, N.J.) 2017; 69(10): 1969-1977

22. Izumi Y, Akazawa M, Akeda Y, Tohma S, Hirano F, Ideguchi H, Matsumura R, Miyamura T, Mori S, Fukui T, et al.The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trialArthritis research & therapy 2017; 19(1): 15

23. Nguyen MTT, Lindegaard H, Hendricks O, Jorgensen CS, Kantse B, Fris-Møller NInitial Serological Response after Prime-boost Pneumococcal Vaccination in Rheumatoid Arthritis Patients: results of a Randomized Controlled TrialJournal of rheumatology 2017; 44(12): 1794-1803

24. Rosdahl A, Herzog C, Frösner G, Norén T, Rombo L, Asklung HH.An extra priming dose of hepatitis A vaccine to adult patients with rheumatoid arthritis and drug induced immunosuppression - A prospective, open-label, multi-center studyTravel medicine and infectious disease 2017; 21: 43-50

25. Burmester GR, Landewe R, Genovese MC, Friedman AW, Pfeifer ND, Varothai NA, Lacerda APAdalimumab long-term safety: infections, vaccination response and pregnancy outcomes in patients with rheumatoid arthritisAnnals of the rheumatic diseases 2017; 76(2): 414-417

26. Park JK, Lee YI, Shin K, Ha Y-J, Lee EY, Song YW, Choi Y, Winthrop KL, Lee EBImpact of temporary methotrexate discontinuation for 2 weeks on immunogenicity of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: a randomised clinical trialAnnals of the rheumatic diseases 2017; 77(6): 898-904

27. 窪田 哲朗関節リウマチにおけるワクチン接種に対する免疫応答 MTX、生物学的製剤の影響のメタアナリシスリウマチ科2015;54(1):133-136

資料A CQ34 文献検索式(PubMed)

No.	検索式	検索性数
#01	"Arthritis, Rheumatoid/drug therapy"[Majr]	19,526
#02	("Methotrexate"[Mesh] OR "Sulfasalazine"[Mesh] OR "bucillamine"[Supplementary Concept] OR "iguratimod"[Supplementary Concept] OR "Tacrolimus"[Mesh] OR "tofacitinib"[Supplementary Concept] OR "baricitinib"[Supplementary Concept]) AND "therapeutic use"[SH]	43,334
#03	"Aged"[Mesh]	2,897,688
#04	"rheumatoid arthritis"[TI] AND (aged[TI] OR elderly[TI]) AND (csDMARD*[TIAB] OR tsDMARD*[TIAB] OR bucillamine*[TIAB] OR methotrexate*[TIAB] OR iguratimod*[TIAB] OR salazosulfapyridine*[TIAB] OR tacrolimus*[TIAB] OR tofacitinib[TIAB] OR baricitinib[TIAB])	36
#05	(#1 AND #2 AND #3) OR #4	1,668
#06	#5 AND 2012:2018[DP]	669
#07	#6 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	658
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	9
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	5
#10	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	3
#11	#8 OR #9 OR #10	13
#12	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	216
#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]))	258
#14	(#12 OR #13) NOT #11	252
#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]))	435
#16	#15 NOT (#11 OR #14)	220

資料A CQ34 文献検索式 (Cochrane)

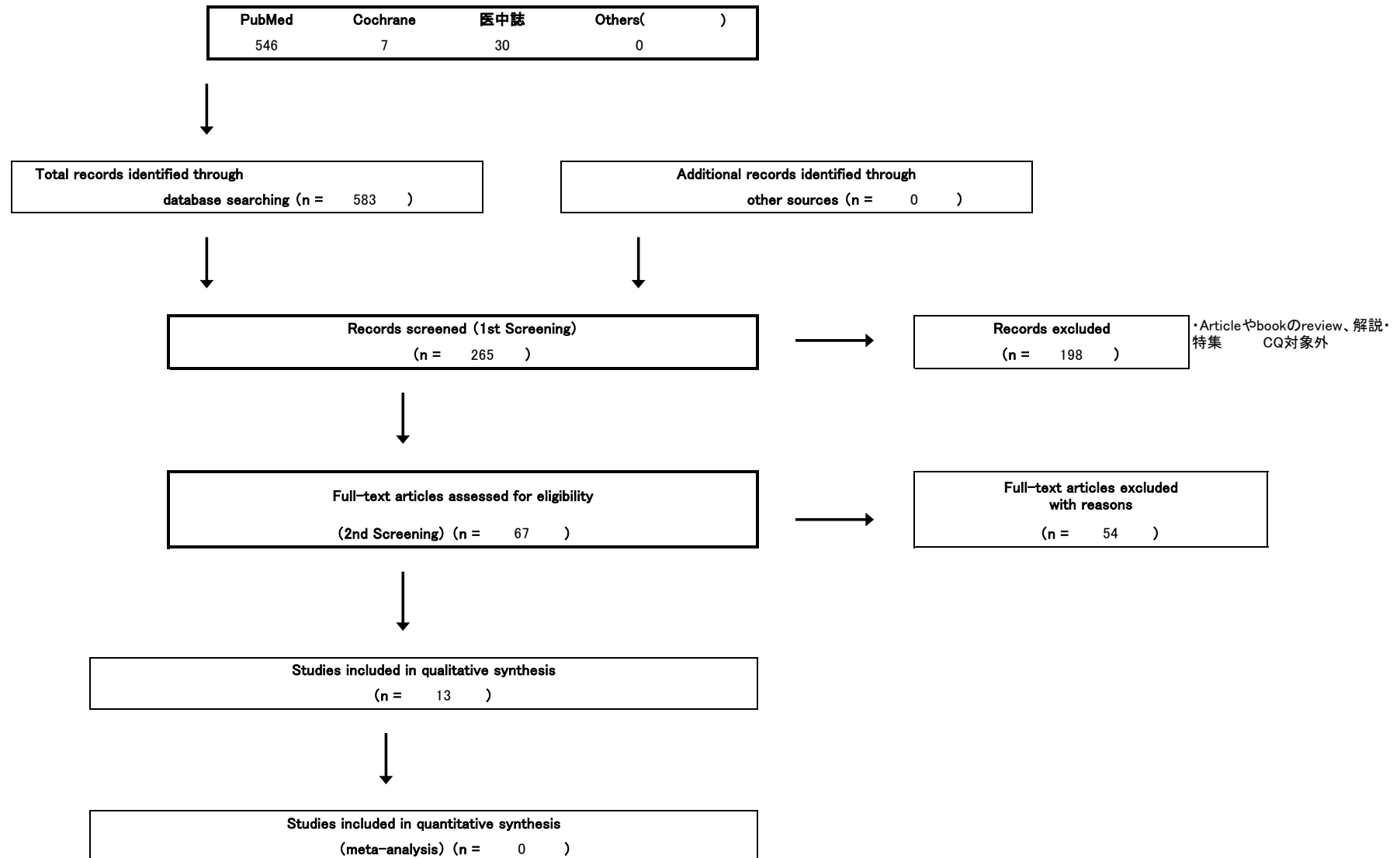
No.	検索式	検案件数
#01	"rheumatoid arthritis":ti	7,726
#02	"drug therapy":ti,ab,kw OR chemotherap*:ti,ab,kw OR pharmacotherap*:ti,ab,kw OR antirheumatic*:ti,ab,kw OR bucillamine*:ti,ab,kw OR methotrexate*:ti,ab,kw OR iguratimod*:ti,ab,kw OR Salicylazosulfapyridine*:ti,ab,kw OR Sulfasalazine*:ti,ab,kw OR tacrolimus*:ti,ab,kw OR tofacitinib:ti,ab,kw OR baricitinib:ti,ab,kw	339,017
#03	aged:ti OR elderly:ti OR "elderly patient":ti,ab,kw OR "elderly-onset":ti,ab,kw OR "elderly rheumatoid":ti,ab,kw OR "elderly patients":ti,ab,kw OR "elderly RA":ti,ab,kw	20,486
#04	#1 AND #2 AND #3	22
#05	#4 with Cochrane Library publication date from Jan 2012 to Dec 2018	11
#06	#5 CDSR	0
#07	#5 CCRCT	11

資料A CQ34 文献検索式(医中誌)

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/TH	149,964
#03	高齢者/TH	86,261
#04	関節リウマチ/TA and (高齢/TA or 老年/TA or 老人/TA or 老齡/TA) and (薬物療法/TA or 化学療法/TA or 抗リウマチ剤/TA or 抗リウマチ薬/TA or bucillamine/TA or ブシラミン/TA or methotrexate/TA or メソトレキセート/TA or iguratimod/TA or イグラチモド/TA or Salicylazosulfapyridine/TA or Sulfasalazine/TA or サラゾピリン/TA or tacrolimus/TA or タクロリムス/TA or baricitinib/TA or バリシチニブ/TA or Tofacitinib/TA or トファシチニブ/TA)	106
#05	(#1 and #2 and #3) or #4	177
#06	#5 and (DT=2012:2018)	82
#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)	6
#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	7
#11	#6 and 介入研究/TH	5
#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)	1
#14	(#11 or #12 or #13) not #10	5
#15	#6 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	12
#16	#6 and (RD=準ランダム化比較試験,比較研究)	7
#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)	11

高齢者 1

関節リウマチ診療ガイドライン2020  
文献検索フローチャート



高齢者1：高齢RA患者にMTXは有用か？

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)			
研究数 [文献番号]	研究デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の 検討	患者数	効果	エビデンスの確実性 (GRADE)	重要性
X線スコア(mTSS_24ヶ月)										
1(1)	前向きコ ホート研究	非常に深刻 #1	評価不可#2	深刻#3	深刻#4	なし	60歳以上で発症した R A (n=71) 60歳未満で発 症した R A (n=142)	高齢発症のほうが、ベースラインでの疾患活動性が高く、X線スコアが進行する傾向がある。Δ m T S S に有意差なしと記載あるが、具体的な値は記載なし。2年後のTSS YORA median 3.6(0-17) EORA median 4.6 (0-18)。	●○○○  非常に低	重大
X線スコア(mTSS_12ヶ月)										
1(2)	前向きコ ホート研究	非常に深刻 #5	評価不可#2	深刻#3	深刻#4	なし	EORA 151名	MTX,TNF阻害薬による低疾患活動性を目標とした治療を評価した前向きコホート研究。1年後の関節破壊進行を40%に認める。抗CCP抗体陽性、ベースライン骨びらん、高疾患活動性、12週後のEULAR no response, 24週後の中等度以上疾患活動性は、1年後の関節破壊進行と関連する。	●○○○  非常に低	重大
寛解達成(DAS28_12ヶ月, SDAI_24ヶ月)										
1(4)	レジストリ 研究	非常に深刻 #6	評価不可#2	深刻#3	深刻#4	なし	EORA122名	DMARDsで1年後にSDAI寛解,DAS28寛解ともにベースラインの5%未満から約30%,2年後に約50%程度が達成。	●○○○ 非常に低	重大
1(5)	レジストリ 研究	非常に深刻 #6		深刻#3	深刻#4	なし	LORA118名	DMARDsにより、ベースラインでは0%から2年後30%がSDAI寛解達成。	●○○○ 非常に低	重大
1(2)	前向きコ ホート研究	非常に深刻 #5		深刻#3	深刻#4	なし	EORA 151名	MTX,TNF阻害薬による低疾患活動性を目標とした治療で、ベースラインの0%から、1年後51%がDAS28で低疾患活動性、24.8%が寛解を達成	●○○○ 非常に低	重大
重篤感染症										
1 [6]	レジストリ 研究	深刻#7	評価不可#2	深刻#3	深刻でない	なし	csDMARD 3598例	年齢とともに重篤感染症の頻度が増加	●○○○ 非常に低	重大
MTX肺障害										
1 [7]	症例対照研 究	非常に深刻 #1	評価不可#2	非常に深刻 #8	深刻#4	なし	MTX肺障害29名 コ ントロール82名	MTX肺障害のケースはより高齢（61.5±8.6 vs 54.8±13.9)60歳以上はリスク因子。	●○○○ 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

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)			
研究数 [文献番号]	研究デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の 検討	患者数	効果	エビデンスの確実性 (GRADE)	重要性
X線スコア(びらんの増加)_12ヶ月										
1(5)	レジストリ 研究	非常に深刻 #1	評価不可#2	深刻#3	深刻#4	なし	266 YORA, 314 IORA, and 118 LORA	早期RA患者のレジストリ。Late-onset RAはYounger-onsetと比較してSDAI寛解達成率が低く、HAQ寛解達成率が低く、ベースラインでのmTSSが高い。初回DMARD s の継続率が低い。1年後に新たにびらんが増加した頻度がLORAで有意に高い。グラフから読み取るとLORA40% IORA30% YORA25%弱。LORA vs YORAの RR:1.61(1.18-2.18)。	●○○○  非常に低	重大
X線スコア(Δlasen score_24ヶ月)										
1(8)	レジストリ 研究	非常に深刻 #1	深刻#9	深刻#3	深刻#4	なし	YORA 475名 LORA 75名	Late-onset RAはYounger-onsetと比較してベースラインの疾患活動性が高く、MTX Biolgicsの使用頻度が少なく、PSLの頻度が多い。累積疾患活動性が高く、Lasen scoreはLORAのほうが高いが、Δlasen score3以上の頻度はYORA49.8% LORA56.1%で有意差無し(RR1.12 95%CI 0.90-1.40)。	●○○○  非常に低	重大
1(4)	レジストリ 研究	非常に深刻 #1		深刻#3	深刻#4	なし	EORA122名、YORA 117名	発症年齢が高齢の方が、ベースラインの疾患活動性が高く、HAQが高く、びらんが多く、PSLの使用頻度も多い。1、2年後に高齢発症のほうが寛解を達成しにくい。Δlasen score2以上の頻度はYORA17.5% EORA 33.3%で有意差あり。(RR 1.97 95%CI 1.23-3.15)	●○○○  非常に低	重大
X線スコア(ratingen score_12ヶ月)										
1(9)	レジストリ 研究	非常に深刻 #1	評価不可#2	深刻#3	深刻#4	なし	YORA 592名 LORA 226 名	早期RA+分類不能RA Late-onset RAはYounger-onsetと比較してベースラインの疾患活動性が高く、X線スコア (ratingen score) が高く、MTX Biolgicsの使用頻度が少なく、PSLの頻度が多い。ratingen scoreでの関節破壊進行はかわりなし。	●○○○  非常に低	重大

X線スコア(びらの頻度_12ヶ月)										
1(3)	レジストリ研究	非常に深刻 <sup>#1</sup>	評価不可 <sup>#2</sup>	深刻 <sup>#3</sup>	深刻 <sup>#4</sup>	なし	Young 442名, Middle 899名, Old 468名	発症年齢が高齢の方が、ベースラインの疾患活動性が高く、HAQが高く、びらんが多く、1年後に寛解を達成しにくい。MTX Biolgicsの使用頻度が少なく、PSLの頻度が多い。累積疾患活動性が高い、1年後のびらの頻度はかわりなし。Young 23%, middle 25.9, old 29.8%	●○○○  非常に低	重大
治療継続率										
1(10)	レジストリ研究	非常に深刻 <sup>#1</sup>	評価不可 <sup>#2</sup>	深刻 <sup>#3</sup>	深刻 <sup>#4</sup>	なし	588(52歳以下n=192, 53-64歳 n=208, 65歳以上 n=188)	65歳以上のRAにおいて、無効によるETN中止、有害事象によるETNの中止の累積頻度は、MTX非併用群のほう有意に高い。累積発現頻度は記載なし。ハザード比計算無し。	●○○○  非常に低	重大
1(11)	レジストリ研究	非常に深刻 <sup>#1</sup>		深刻 <sup>#3</sup>	深刻 <sup>#4</sup>	なし	500(62歳未満n=177, 62-72歳 n=180, 73歳以上 n=143)	69.5歳以上の高齢者において、MTX非併用(n=133)はMTX併用(n=74)と比較して、有害事象によるABT中止の累積頻度が高い。3年での有害事象の累積頻度MTX非併用群69.5歳未満4.5% 69.5歳以上19.9% MTX併用群69.5歳未満7.2% 69.5歳以上7.5% ハザード比計算無し。	●○○○  非常に低	重大
1(12)	レジストリ研究	非常に深刻 <sup>#1</sup>		深刻 <sup>#3</sup>	深刻でない	なし	生物学的製剤を使用し、65歳以上のRAを主たる対象とするメディケアのデータベース n=26510	TNF阻害薬、アバタセプト、トシリズマブを含む生物学的製剤使用者において、MTX非併用者はMTX併用者と比較して、生物学的製剤の継続率が低い。累積発現頻度は記載なし。ハザード比計算無し。	●○○○  非常に低	重大
ACR50_12ヶ月										
1(13)	ランダム化比較試験サブ解析	非常に深刻 <sup>#1</sup>	評価不可 <sup>#2</sup>	深刻でない	深刻 <sup>#4</sup>	なし	MTX+ETN(n=44), プラセボ+ETN(n=50)	65歳以上の高齢者において、MTX+ETNはプラセボ+ETNと比較してACR50の達成頻度が高くHAQが低下する。	●○○○  非常に低	重大

# 1 高齢者と若年者の背景が異なり、治療成績に関連する背景の交絡因子が調整されていないため、バイアスリスクは非常に深刻

#2 論文1つのため評価不可、あるいはRRの点推定値の方向性が評価できないため不可能

#3 研究によって高齢発症や late-onsetの定義が異なる。他のcsDMARDsやbDMARDs使用例も含まれている。

#4 イベント数、総サンプル数が少ない

#5 単一施設コホートによる前後比較研究で、対照群が設定されておらず、選択バイアス、アウトカム評価の盲検化がされていない点でバイアスのリスクは非常に深刻

#6 症例集積研究の中の高齢者を選択。対照群が設定されておらず、使用されている治療薬の規定がなく、選択バイアス、アウトカム評価の盲検化がされていない点でバイアスのリスクは非常に深刻

#7 盲検化はされていないため、薬剤投与後の判定に影響を与えている可能性はある。しかし、高齢者と若年者の比較においては影響は少ない。  
プライマリアウトカムとして評価されていない

#8 MTX肺障害の鑑別診断が現在と異なる、治療体系が現在と異なる

# 9 高齢者と若年者のベースラインの疾患活動性が異なり、治療成績は同じ傾向であるが、研究によって異なる。

## 書誌情報

- 1 van der Heijde DM, van Riel PL, van Leeuwen MA, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Older versus younger onset rheumatoid arthritis: results at onset and after 2 years of a prospective  
followup study of early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1991;18(9):1285-9.
- 2 Sugihara T, Ishizaki T, Hosoya T, Iga S, Yokoyama W, Hirano F, et al. Structural and functional outcomes of a therapeutic strategy targeting low disease activity in patients with elderly-onset rheumatoid  
arthritis: a prospective cohort study (CRANE). *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(5):798-807.
- 3 Arnold MB, Bykerk VP, Boire G, Haraoui BP, Hitchon C, Thorne C, et al. Are there differences between young- and older-onset early inflammatory arthritis and do these impact outcomes? An analysis from  
the CATCH cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(6):1075-86.
- 4 Murata K, Ito H, Hashimoto M, Nishitani K, Murakami K, Tanaka M, et al. Elderly onset of early rheumatoid arthritis is a risk factor for bone erosions, refractory to treatment: KURAMA cohort. *Int J Rheum  
Dis.* 2019;22(6):1084-93.
- 5 Krams T, Ruysen-Witrand A, Nigon D, Degboe Y, Tobon G, Fautrel B, et al. Effect of age at rheumatoid arthritis onset on clinical, radiographic, and functional outcomes: The ESPOIR cohort. *Joint Bone  
Spine.* 2016;83(5):511-5.
- 6 Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, Dixon WG, Fu B, Ustianowski AP, et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the  
first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(1):124-31.
- 7 Alarcon GS, Kremer JM, Macaluso M, Weinblatt ME, Cannon GW, Palmer WR, et al. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis. A multicenter, case-control  
study. *Methotrexate-Lung Study Group. Ann Intern Med.* 1997;127(5):356-64.
- 8 Innala L, Berglin E, Moller B, Ljung L, Smedby T, Sodergren A, et al. Age at onset determines severity and choice of treatment in early rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther.*  
2014;16(2):R94.
- 9 Mueller RB, Kaegi T, Finckh A, Haile SR, Schulze-Koops H, von Kempis J. Is radiographic progression of late-onset rheumatoid arthritis different from young-onset rheumatoid arthritis? Results from the  
Swiss prospective observational cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(4):671-7.
- 10 Matsubara H, Kojima T, Kaneko A, Hirano Y, Ishikawa H, Hattori Y, et al. Longterm retention rate and risk factor for discontinuation due to insufficient efficacy and adverse events in Japanese patients with  
rheumatoid arthritis receiving etanercept therapy. *J Rheumatol.* 2014;41(8):1583-9.
- 11 Takahashi N, Kojima T, Kida D, Kaneko A, Hirano Y, Fujibayashi T, et al. Clinical effectiveness and long-term retention of abatacept in elderly rheumatoid arthritis patients: Results from a multicenter  
registry system. *Mod Rheumatol.* 2018:1-23.
- 12 Zhang J, Xie F, Delzell E, Yun H, Lewis JD, Haynes K, et al. Impact of biologic agents with and without concomitant methotrexate and at reduced doses in older rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care  
Res (Hoboken).* 2015;67(5):624-32.
- 13 Bathon JM, Fleischmann RM, Van der Heijde D, Tesser JR, Peloso PM, Chon Y, et al. Safety and efficacy of etanercept treatment in elderly subjects with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2006;33(2):234-  
43.

資料A CQ35 文献検索式(PubMed)

No.	検索式	検索性数
#01	"Arthritis, Rheumatoid/drug therapy"[Mesh]	29,654
#02	"Aged"[Mesh] AND (elderly[TIAB] OR old[TIAB] OR advanced age*[TIAB])	316,638
#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 (Aged[TIAB] OR elderly[TIAB] OR old[TIAB] OR advanced age*[TIAB]) AND (csDMARD*[TIAB] OR methotrexate[TIAB] OR gold[TIAB] OR bucillamine[TIAB] OR salazosulfapyridine[TIAB] OR leflunomide[TIAB] OR tacrolimus[TIAB] OR iguratimod[TIAB] OR bDMARD*[TIAB] OR biological disease-modifying antirheumatic drug*[TIAB] OR biological DMARD*[TIAB] OR TNF inhibitor*[TIAB] OR TNFi[TIAB] OR Tumor Necrosis Factor inhibitor*[TIAB] OR TNF biologic*[TIAB] OR Infliximab[TIAB] OR Adalimumab[TIAB] OR Etanercept[TIAB] OR golimumab[TIAB] OR Certolizumab[TIAB] OR tocilizumab[TIAB] OR abatacept[TIAB] OR JAK inhibitor*[TIAB] OR Janus Kinase Inhibitor*[TIAB] OR tofacitinib[TIAB] OR baricitinib[TIAB]) NOT medline[SB]	151
#06	(#1 AND #2 AND (#3 OR #4)) OR #5	714
#07	#6 AND 2012:2018[DP]	329
#08	#7 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	310
#09	#8 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	1
#10	#8 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	1
#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	3
#13	#8 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	11
#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]))	9
#15	(#13 OR #14) NOT #12	12
#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]))	73
#17	#16 NOT (#12 OR #15)	69

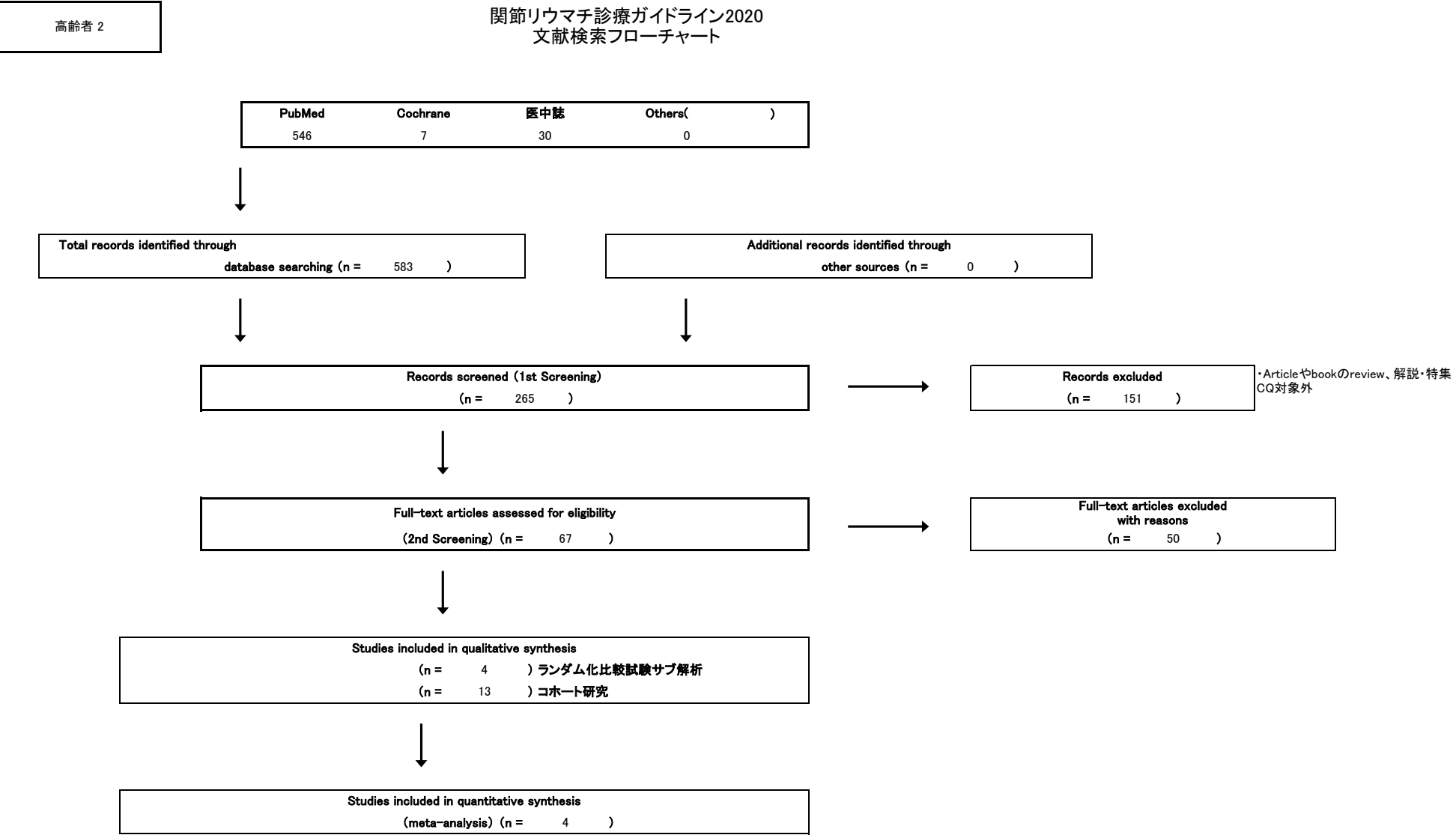
("biologic"[MeSH Terms] OR "biologic"[All Fields] OR "biologics"[All Fields] OR "biological"[All Fields]) AND ("aged"[ti] OR "elderly"[ti] OR "age"[ti] OR "late-onset"[ti] ) AND rheumatoid[All Fields]

資料A CQ35 文献検索式(Cochrane)

No.	検索式	検索件数
#01	"rheumatoid arthritis":ti	7,726
#02	Aged:ti OR elderly:ti OR old:ti OR "advanced age":ti	20,574
#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	12
#05	#4 with Cochrane Library publication date from Jan 2012 to Dec 2018	7
#06	#5 CDSR	0
#07	#5 CCRCT	7

資料A CQ35 文献検索式(医中誌)

No.	検索式	検索性数
#01	関節リウマチ薬療法/TH	27,056
#02	高齢者/TH	86,261
#03	抗リウマチ剤:治療の利用/TH or 抗リウマチ金製剤/TH or 生物学的製剤/TH or 腫瘍壊死因子アルファ拮抗物質・阻害物質/TH or "Janus Kinase Inhibitors"/TH	279,931
#04	関節リウマチ/TA and (高齢/TA or 老人/TA or 老年/TA or 老齡/TA) and (methotrexate/TA or メトトレキサート/TA or 金製剤/TA or bucillamine/TA or ブシラミン/TA or "salazosulfapyridine"/TA or サラゾピリン/TA or leflunomide/TA or レフルノミド/TA or tacrolimus/TA or タクロリムス/TA or iguratimod/TA or イグラチモド/TA or 生物学的製剤/TA or 生物製剤/TA or bDMARD/TA or "biological DMARD"/TA or TNF阻害剤/TA or TNF阻害薬/TA or TNF $\alpha$ 阻害/TA or infliximab/TA or インフリキシマブ/TA or etanercept/TA or エタネルセプト/TA or adalimumab/TA or アダリムマブ/TA or golimumab/TA or ゴリムマブ/TA or "certolizumab pegol"/TA or セルトリズマブ/TA or tocilizumab/TA or トシリズマブ/TA or abatacept/TA or アバタセプト/TA or "Janus Kinase Inhibitor"/TA or "JAK Inhibitor"/TA or JAKi/TA or JAK阻害剤/TA or JAK阻害薬/TA or baricitinib/TA or バリシチニブ/TA or Tofacitinib/TA or トファシチニブ/TA)	179
#05	(#1 and #2 and #3) or #4	241
#06	#5 and (DT=2012:2018)	161
#07	#6 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH)	1
#08	#6 and (RD=メタアナリシス,診療ガイドライン)	0
#09	#6 and (メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	0
#10	#7 or #8 or #9	1
#11	#6 and 介入研究/TH	4
#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)	0
#14	(#11 or #12 or #13) not #10	4
#15	#6 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	29
#16	#6 and (RD=準ランダム化比較試験,比較研究)	4
#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)	2
#18	(#15 or #16 or #17) not (#10 or #14)	30



高齢者2：高齢RA患者に対してbDMARD，JAK阻害薬の投与は有用か？

確実性評価（Certainty assessment）							結果の要約（Summary of findings）					重要性
							患者数		効果		エビデンスの確実性（GRADE）	
研究数 [文献番号]	研究デザイン	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の 検討	TNFi JAKi	非投与	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達成_3ヶ月, 12ヶ月, 24ヶ月												
3 [1-3]	ランダム化比較試験 サブ解析	非常に深刻 <sup>#1</sup>	非常に深刻 <sup>#2</sup>	深刻でない	深刻 <sup>#3</sup>	なし	148/385 38.4%	65 / 278 23.4%	RR 1.68 1.13 to 2.50	-	●○○○ 非常に低	重大

mTSS変化量_12ヶ月												
2 [1, 4]	ランダム化試験サ ブ解析	非常に深刻 <sup>#1</sup>	非常に深刻 <sup>#2</sup>	深刻でない	深刻でない	なし	n=251	n=159	Mean Difference -2.79	-	●○○○ 非常に低	重大
									-3.74 to -1.84			

重篤な副作用												
3 [1-3]	ランダム化比較試験 サブ解析	非常に深刻 <sup>#1</sup>	深刻 <sup>#4</sup>	深刻でない	非常に深刻 <sup>#5</sup>	なし	66 / 407 16.2%	45 / 293 15.4%	RR 1.07 0.72 to 1.59	-	●○○○ 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

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

ACR50達成_3ヶ月, 6ヶ月, 12ヶ月, 24ヶ月												
4 [1-3, 14]	ランダム化比較試験 サブ解析	非常に深刻 <sup>#1</sup>	非常に深刻 <sup>#2</sup>	深刻でない	深刻でない	なし	220/582 (37.8%)	1171 / 2830(41.4%)	0.9 0.76 to 1.07	-	●○○○ 非常に低	重大

DAS28寛解_6ヶ月, 12ヶ月												
7 [5,7-12]	コホート研究	非常に深刻 <sup>#6</sup>	深刻 <sup>#7</sup>	深刻でない	深刻でない	なし	554/1920 (28.9%)	1135 / 3443(33.0%)	0.76 0.64 to 0.91	-	●○○○ 非常に低	重大

重篤感染症												
4 [11, 15-17]	コホート研究	深刻 <sup>#8</sup>	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	539/4804 (11.2%)	1040 / 11775(8.8%)	1.92 1.31 to 2.81	-	●○○○ 非常に低	重大

#1 高齢者で層別化して割り付けしていない。

高齢者のデータ欠損の情報無し。

すべてのデータの提示無し。

#2 I<sup>2</sup> 中程度 信頼区間は重なっている 異質性（試験後の薬剤が異なる点）もあり非常に深刻とした。

#3 イベント数、総サンプル数が少ないため深刻とした。

#4 I<sup>2</sup> 24%と低いため、信頼区間の重なりもある、ただし薬剤の違いによる結果への影響の点では異質性があり、深刻とした。

#5 RRの95%信頼区間の上限と下限が、「相当な害」または「相当な利益」と見なされる基準の0.75と1.25の双方を含んでいるため、不精確さに深刻な限界があると判断。

#6 高齢者と若年者の背景は異なり、治療成績に関連する背景の交絡因子が調整されていないため、リスクは非常に深刻と考える。

盲検化はされていないため、薬剤投与後の判定に影響を与えている可能性はある。しかし、高齢者と若年者の比較においては影響は少ない。

脱落例の情報は不十分だが、アウトカムに影響するほどの脱落ではない。

プライマリアウトカムとしてDAS寛解は評価されていない。

#7 I<sup>2</sup> 中程度 信頼区間は重なっている 異質性（試験後の薬剤が異なる点）あり深刻。

高齢者と若年者の背景は異なり、感染症に関連する背景の交絡因子が一部で調整されていない。リスクは深刻と考える。

#8 盲検化はされていないため、薬剤投与後の判定に影響を与えている可能性はある。しかし、高齢者と若年者の比較においては影響は少ない。

脱落例の情報は不十分だが、アウトカムに影響するほどの脱落ではない。

プライマリアウトカムとして感染症は評価されていないが、臨床的には問題ない。

## 書誌情報

メタ解析(RCTサブ解析)

1: Joan M Bathon, et al. Safety and efficacy of etanercept treatment in elderly subjects with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2006;33:234-243.

2: Fleischmann R, et al. Safety and efficacy of baricitinib in elderly patients with rheumatoid arthritis. RMD Open 2017;3:e000546.

3: J.R. Curtis, et al.Efficacy and safety of tofacitinib in older and younger patients with rheumatoid arthritis. Clinical and Experimental Rheumatology 2017; 35: 390-400.

4: Marcus D. Koller, et al. Response of elderly patients with rheumatoid arthritis to methotrexate or TNF inhibitors compared with younger patients. Rheumatology 2009;48:1575–1580.

メタ解析（観察研究）、高齢者と若年者の比較

5: Radovits BJ, et al. Influence of age on the outcome of antitumour necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2009;68:1470-3.

6: Arnold MB, et al. Are there differences between young- and older-onset early inflammatory arthritis and do these impact outcomes? An analysis from the CATCH cohort. Rheumatology 2014;53:1075-1086.

7: Pers YM, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in elderly patients with rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine. 2015;82:25-30.

8: Lahaye C, et al. Effectiveness and safety of abatacept in elderly patients with rheumatoid arthritis enrolled in the French Society of Rheumatology's ORA registry. Rheumatology 2016;55:874-882.

9: Sekiguchi M, et al. Differences in Predictive Factors for Sustained Clinical Remission with Abatacept Between Younger and Elderly Patients with Biologic-naïve Rheumatoid Arthritis: Results from the ABROAD Study. J Rheumatol. 2016;43:1974-83.

10: Takahashi N, et al. Clinical effectiveness and long-term retention of abatacept in elderly rheumatoid arthritis patients: Results from a multicenter registry system. Mod Rheumatol. 2018:1-23.

11: Harigai M, et al. Safety and effectiveness of abatacept in Japanese non-elderly and elderly patients with rheumatoid arthritis in an all-cases post-marketing surveillance. Mod Rheumatol. 2018:1-9.

12: Torrente-Segarra V, et al. Rheumatol Int. How elderly rheumatoid arthritis patients respond at one year of treatment with certolizumab pegol. 2019;39:395-8.

13: Murata K et al. Int J Rheum Dis. Elderly onset of early rheumatoid arthritis is a risk factor for bone erosions, refractory to treatment. 2019;22:1084-1093.

14: Roy M Fleischmann, et al. Response to etanercept (Enbrel) in elderly patients with rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of clinical trial results. J Rheumatol. 2003;30:691-696

15: Galloway JB, et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. Rheumatology. 2011;50:124-31.

16: Matsubara H, et al. Longterm Retention Rate and Risk Factor for Discontinuation Due to Insufficient Efficacy and Adverse Events in Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Etanercept Therapy. J Rheumatol 2014;41:1583-1589.

17: Murota A, et al. Safety of Biologic Agents in Elderly Patients with Rheumatoid Arthritis. J Rheumatol. 2016;43:1984-8.

資料A CQ36 文献検索式(PubMed)

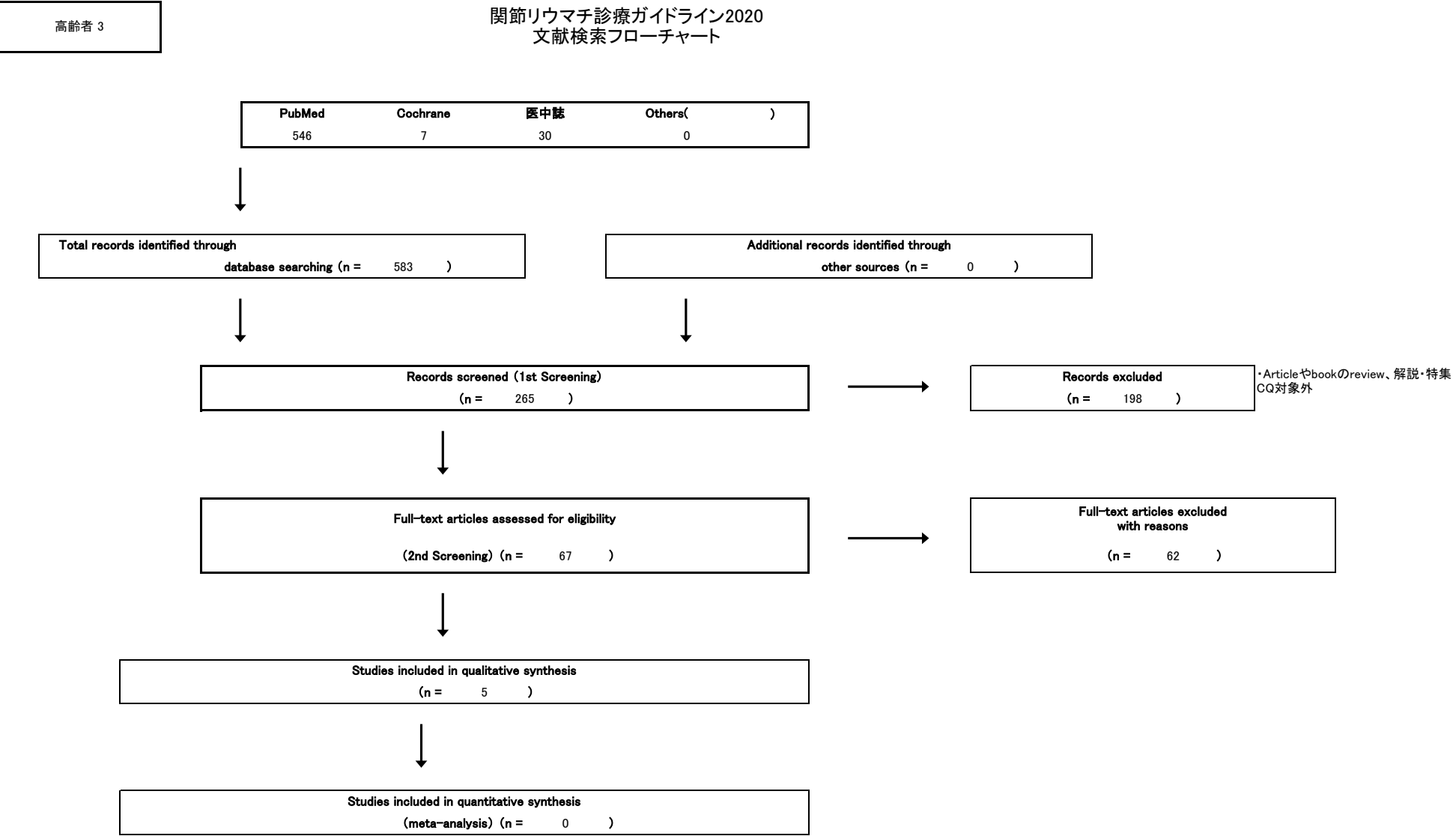
No.	検索式	検案件数
#01	"Arthritis, Rheumatoid"[Majr]	87,405
#02	"Adrenal Cortex Hormones"[Mesh] OR "Glucocorticoids"[PA]	382,103
#03	"Aged"[MH] OR "Age Factors"[Mesh]	3,206,344
#04	"rheumatoid arthritis"[TI] AND (glucocorticoid*[TIAB] OR corticosteroid*[TIAB] OR Adrenal Cortex Hormone*[TIAB] OR prednisone[TIAB] OR steroids[TIAB]) AND (aged[TIAB] OR elderly[TIAB] OR age[TIAB] OR "18 years old"[TIAB]) NOT medline[SB]	82
#05	(#1 AND #2 AND #3) OR #4	1,833
#06	#5 AND 2012:2018[DP]	476
#07	#6 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	461
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	1
#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])	5
#11	#7 AND ("Review"[PT] OR (review[TI] NOT medline[SB]))	21
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	26
#13	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	66
#14	#7 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	85
#15	(#13 OR #14) NOT #12	87
#16	#7 AND ("Epidemiologic Studies"[Mesh] OR "Epidemiologic Research Design"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR ((cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB] OR Cox regression*[TIAB] OR databases[TIAB]) NOT medline[SB]))	269
#17	#16 NOT (#12 OR #15)	190

資料A CQ36 文献検索式 (Cochrane)

No.	検索式	検索件数
#01	"rheumatoid arthritis":ti	7,726
#02	glucocorticoid*:ti,ab,kw OR corticosteroid*:ti,ab,kw OR "Adrenal Cortex Hormone":ti,ab,kw OR OR prednisone:ti,ab,kw OR steroids:ti,ab,kw	33,022
#03	aged:ti,ab,kw OR elderly:ti,ab,kw	424,806
#04	#1 AND #2 AND #3	465
#05	infection*:ti,ab,kw	85,648
#06	#4 AND #5	90
#07	#6 with Cochrane Library publication date from Jan 2012 to Dec 2018	53
#08	#7 CDSR	1
#09	#7 CCRCT	52

資料A CQ36 文献検索式(医中誌)

No.	検索式	検案件数
#01	関節リウマチ/TH	88,761
#02	副腎皮質ホルモン/TH	118,721
#03	高齢者/TH or 年齢因子/TH	132,080
#04	関節リウマチ/TA and (副腎皮質ホルモン/TA or 副腎皮質ステロイド/TA or glucocorticoid/TA or グルココルチコイド/TA or corticosteroid/TA or コルチコステロイド/TA or prednisone/TA or プレドニゾン/TA or プレドニゾロン/TA or steroids/TA or ステロイド/TA) and (高齢/TA or 老年/TA or 老人/TA or 老齡/TA)	106
#05	(#1 and #2 and #3) or #4	189
#06	#5 and (DT=2012:2018)	109
#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)	1
#10	#7 or #8 or #9	4
#11	#6 and 介入研究/TH	2
#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	2
#15	#6 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	34
#16	#6 and (RD=準ランダム化比較試験,比較研究)	36
#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)	8
#18	(#15 or #16 or #17) not (#10 or #14)	45



高齢者3：高齢RA患者に副腎皮質ステロイドは有用か？

推奨に用いたエビデンスプロファイル

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

csDMARDs bDMARDs投与中の重篤感染症

1 [1]	レジストリ研究	非常に深刻 <sup>1</sup>	深刻でない	非常に深刻 <sup>2,3</sup>	深刻でない	なし	カナダ保険データベース、65歳以上の高齢者n=86309	GCs 継続中、PSL換算で5mg以下: adjusted OR 3.96 (95%CI 3.67-4.27)、6-9mg: adjusted OR 4.28 (95% CI 3.70-4.96)。	●○○○ 非常に低	重大
1 [2]	症例対照研究	非常に深刻 <sup>1</sup>	深刻でない	非常に深刻 <sup>2,3</sup>	深刻でない	なし	カナダ保険データベース、65歳以上の高齢者重篤感染症合併例1947名、非合併例9735名	GCs継続中: OR 1.84 (95%CI 1.64-2.06)、GCs使用歴: OR 1.72 (95%CI 1.53-1.94)。	●○○○ 非常に低	重大
1 [3]	レジストリ研究	非常に深刻 <sup>1</sup>	深刻でない	非常に深刻 <sup>2,3</sup>	深刻でない	なし	USAメディケアのデータベースの高齢者コホート 平均年齢76.5歳。 n=15597	GCs継続中: unadjusted OR 2.49 (95%CI 1.78-3.49)。	●○○○ 非常に低	重大

csDMARDs bDMARDs投与中の心血管イベント

1 [4]	レジストリ研究	非常に深刻 <sup>1</sup>	深刻でない	非常に深刻 <sup>2,3</sup>	深刻でない	なし	カナダ保険データベース、65歳以上の高齢者 n=23994	GCsの長期使用1年増加でHR 1.08 (95%CI 1.05-1.11)。	●○○○ 非常に低	重大
1 [5]	前向きコホート研究	深刻 <sup>1</sup>	深刻でない	深刻 <sup>3</sup>	深刻 <sup>4</sup>	なし	n=741	GCs継続中のHR 1.65 (1.21-2.26),年齢で層別化すると、若年者は有意差がなく、高齢者で有意に増加。	●○○○ 非常に低	重大

#1 対照群が設定されておらず、副腎皮質ステロイド使用者と非使用者の背景が示されていないことに加えて、有害事象に関連する交絡因子での調整が不十分と考えられ。リスクは**高**と考える。  
#2 MTXをアンカードラッグとした治療がスタンダードでない時期の成績で、GCs単剤を使用する患者が含まれている。  
#3 GCsの短期使用の評価は行われていない。レジストリ内にbDMARDs投与患者も含まれている。  
#4 イベント数、総サンプル数が少ない。

書誌情報

Widdifield J, Bernatsky S, Paterson JM, Gunraj N, Thorne JC, Pope J, et al. Serious infections in a population-based cohort of 86,039 seniors with rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013;65(3):353-61.  
Dixon WG, Abrahamowicz M, Beauchamp ME, Ray DW, Bernatsky S, Suissa S, et al. Immediate and delayed impact of oral glucocorticoid therapy on risk of serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control analysis. Ann Rheum Dis. 2012;71(7):1128-33.  
Schneeweiss S, Setoguchi S, Weinblatt ME, Katz JN, Avorn J, Sax PE, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and the risk of serious bacterial infections in elderly patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2007;56(6):1754-64.  
Widdifield J, Abrahamowicz M, Paterson JM, Huang A, Thorne JC, Pope JE, et al. Associations Between Methotrexate Use and the Risk of Cardiovascular Events in Patients with Elderly-onset Rheumatoid Arthritis. J Rheumatol. 2019;46(5):467-74.  
Ajeganova S, Andersson ML, Frostegard J, Hafstrom I. Disease factors in early rheumatoid arthritis are associated with differential risks for cardiovascular events and mortality depending on age at onset: a 10-year observational cohort study. J Rheumatol. 2013;40(12):1958-66.

## 資料A CQ37 文献検索式(PubMed)

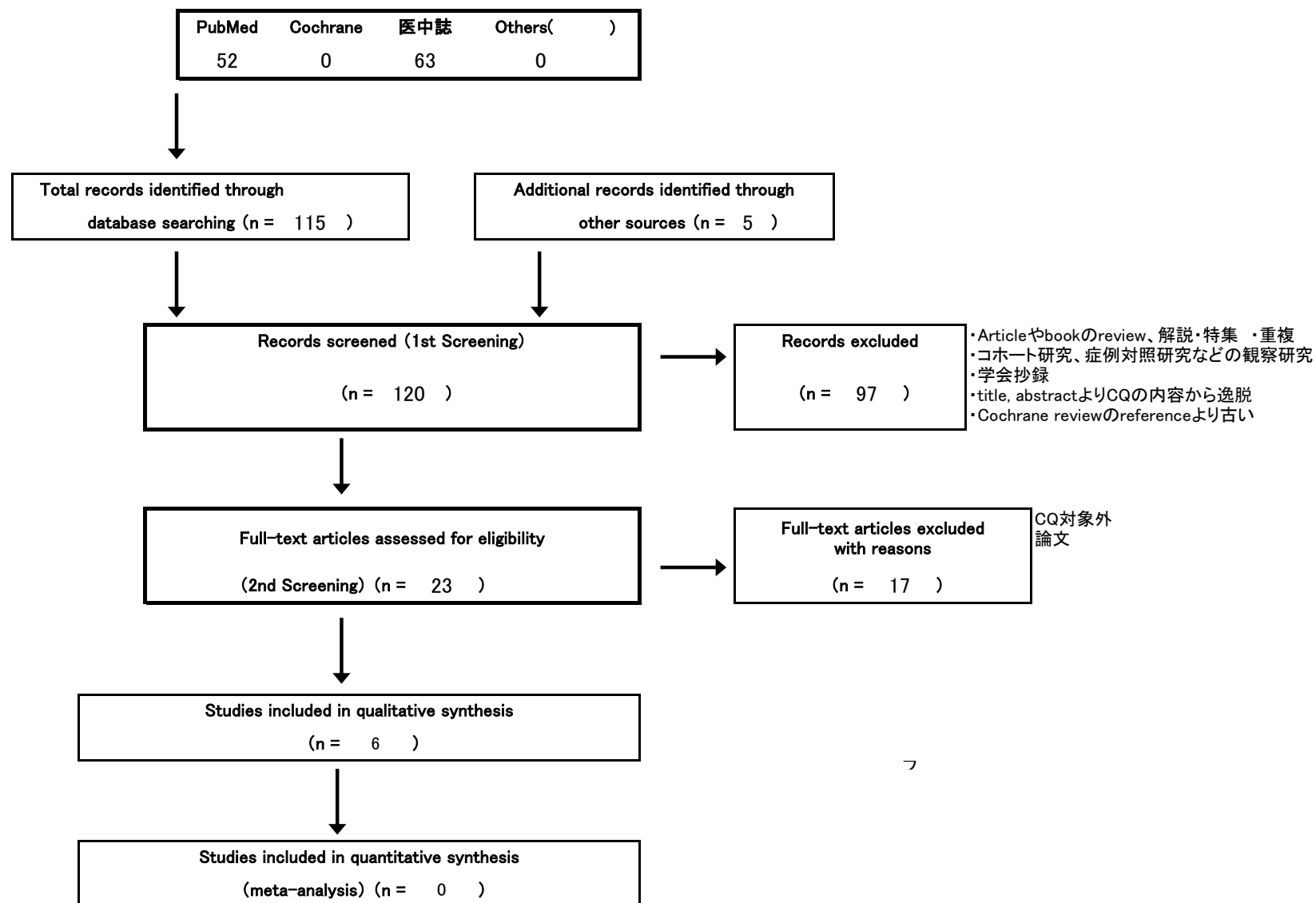
#1 "Arthritis, Rheumatoid/surgery" [MH]	
#2 complication* OR adverse effect* OR risk factors or "Wound Infection"[MH] OR "Treatment Outcome" [MH]	
#3 methotrexate[MH] OR methotrexate[TIAB] OR MTX[TIAB]	
#4 #1 AND #2 AND #3	
#5 #4 Filters: Publication date from 1995/01/01 to 2019/06/29;Japanese; English	

資料A CQ37 文献検索式(医中誌)

#1 関節リウマチ/TH and (SH=外科的療法 or 手術/TA or 外科/TA)	
#2 Methotrexate/TH or Methotrexate/AL or メトトレキサート/AL or MTX/AL	
#3 周術期/TH or 周術期/AL or 休薬/TH or 休薬/AL or 手術創感染/TH or 手術創感染/AL or 感染/TH or 感染/AL or 遅延/AL or 手術適応/AL	
#4 #1 and #2 and #3	
#5 #4 and (DT=2012:2019 LA=日本語,英語 PT=会議録除く)	

手術・リハビリ  
テーション1

## 関節リウマチ診療ガイドライン2020 文献検索フローチャート



手術・リハビリテーション1：整形外科手術の周術期にMTXの休薬は必要か？

推奨に用いたエビデンスプロファイル

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)				重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	MTX継続 (Event/Total)	MTX休薬 (Event/Total)	相対リスク (95% CI)	エビデンスの確実性 (GRADE)	

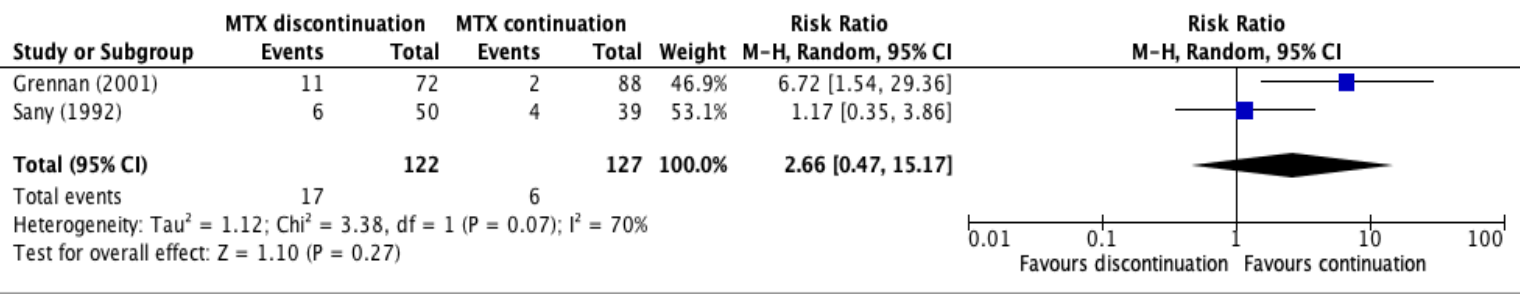
術後合併症(全ての)(8か月～1年)

2[1,2]	ランダム化比較試験	深刻 <sup>#1</sup>	深刻でない	深刻 <sup>#2</sup>	非常に深刻 <sup>#3</sup>	なし	6/127	17/122	RR 2.66 [95%CI 0.47, 15.17]	●○○○ 非常に低	重大
--------	-----------	------------------	-------	------------------	---------------------	----	-------	--------	-----------------------------	--------------	----

#1 盲検化が明らかでない

#2 観察期間が異なる、または報告されていない

#3 RRの95%信頼区間の上限と下限が、RR<0.75とRR>1.25の双方を含んでいる



術後合併症(感染) (1年)

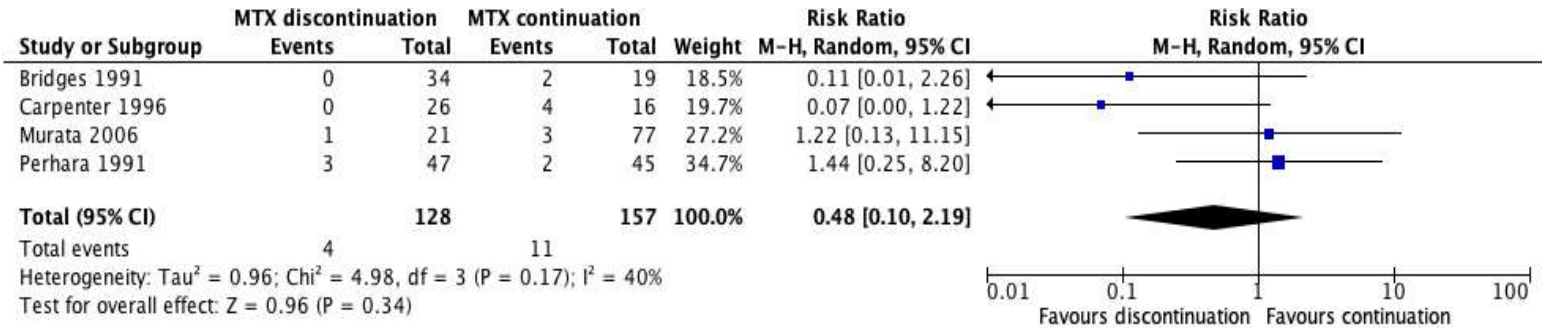
4[3,4,5,6]	非ランダム 化比較試験	深刻 <sup>#4</sup>	深刻 <sup>#5</sup>	深刻 <sup>#2</sup>	非常に深刻 <sup>#3</sup>	なし	11/157	4/128	RR 0.48 [95%CI 0.10, 2.19]	●○○○ 非常に低	重大
------------	----------------	------------------	------------------	------------------	---------------------	----	--------	-------	----------------------------	--------------	----

#2 観察期間が異なる、または報告されていない

#3 RRの95%信頼区間の上限と下限が、RR<0.75とRR>1.25の双方を含んでいる

#4 症例選択バイアスがある

#5 点推定値のばらつきがあり、中等度の異質性がある (I<sup>2</sup>=40%)



# 術後合併症(術後創部トラブル)(1年)

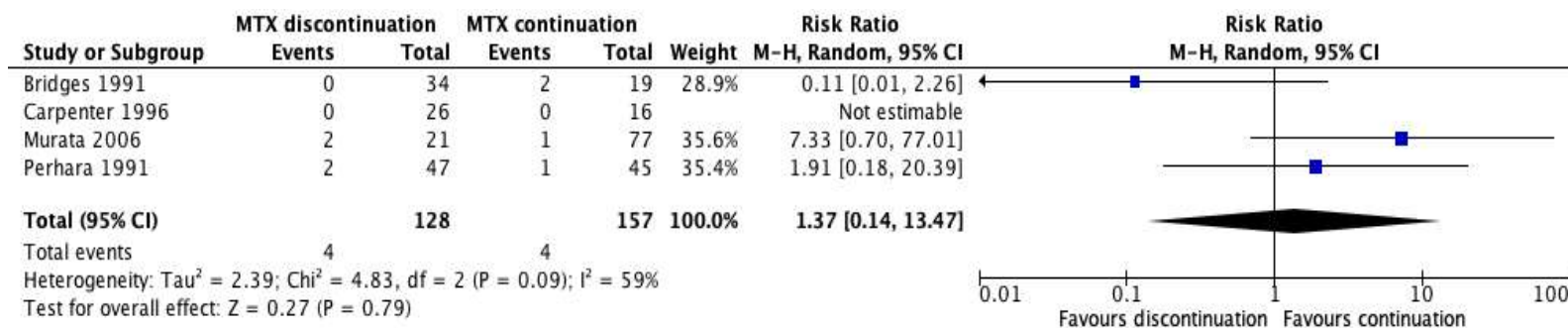
4[3,4,5,6]	非ランダム化比較試験	深刻 <sup>#4</sup>	深刻 <sup>#5</sup>	深刻 <sup>#2</sup>	非常に深刻 <sup>#3</sup>	なし	4/157	4/128	RR 1.37 [95%CI 0.14, 13.47]	●○○○ 非常に低	重大
------------	------------	------------------	------------------	------------------	---------------------	----	-------	-------	-----------------------------	--------------	----

#2 観察期間が異なる、または報告されていない

#3 RRの95%信頼区間の上限と下限が、RR<0.75とRR>1.25の双方を含んでいる

#4 症例選択バイアスがある

#5 点推定値のばらつきがあり、中等度の異質性がある ( $I^2=59\%$ )



# 術後合併症(術後RAの再燃)(4週)

1[1]	ランダム化比較試験	深刻 <sup>#1</sup>	NA	深刻でない	深刻 <sup>#6#7</sup>	なし	0/88	6/72	RR 15.85 [95%CI 0.91, 276.68]	●○○○ 非常に低	重大
2[4,6]	非ランダム化比較試験	深刻 <sup>#4</sup>	深刻でない	深刻 <sup>#2</sup>	深刻 <sup>#6#7</sup>	なし	3/93	3/47	RR 3.67 [95%CI 0.08, 16.86]	●○○○ 非常に低	重大

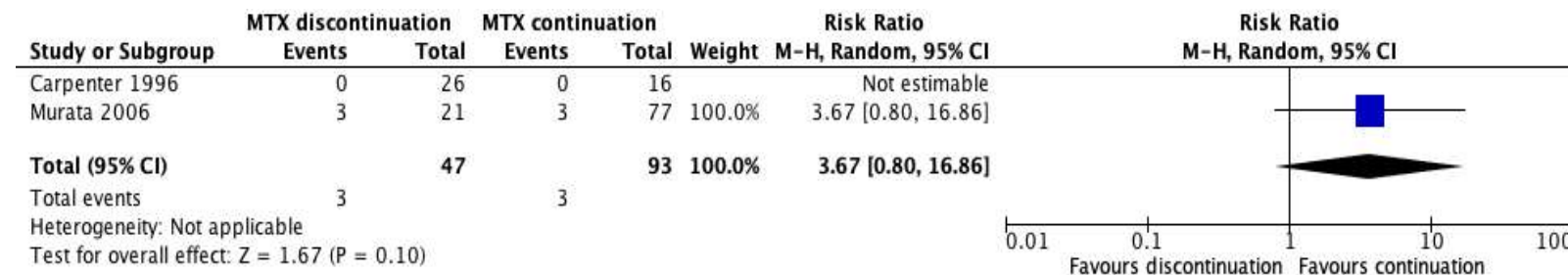
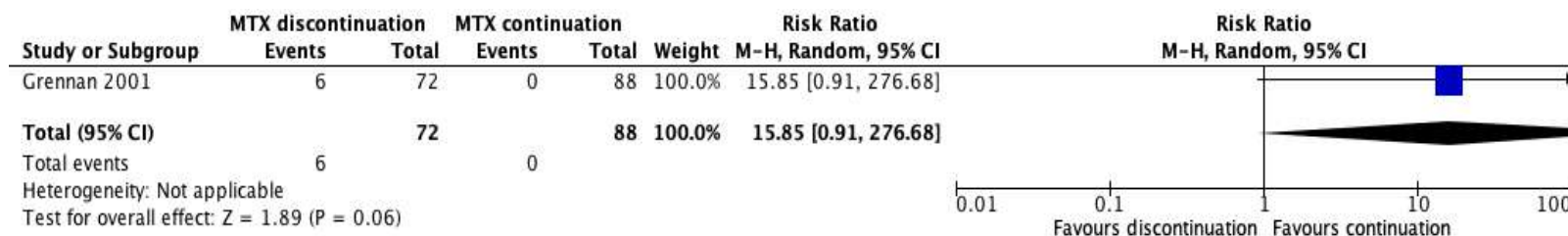
#1 盲検化が明らかでない

#2 観察期間が異なる、または報告されていない

#4 症例選択バイアスがある

#6 総サンプル数が少ない

#7 RRの95%信頼区間の上限が、RR>1.25を含んでいる



1. Grennan DM, et al. Ann Rheum Dis 2001;60:214–7
2. Sany J, et al. J Rheumatol 1993;20:1129–32
3. Perhala RS, et al. Arthritis Rheum 1991; 34:146-152
4. Murata K, et al. Mod Rheumatol 2006;16:14–9
5. Bridges SL, et al. J Rheumatol 1991;18:984–8
6. Carpenter MT, et al. Orthopedics 1996;19:207–10

書誌情報：

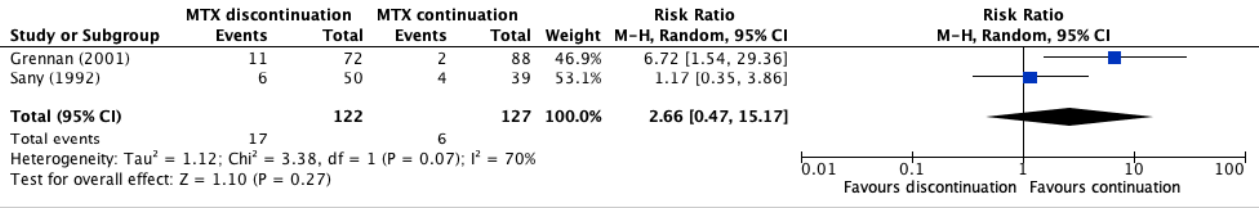
#### 参考論文

1. Loza E, et al. Clin Exp Rheumatol 2009;27:856-862.
2. Pieringer H, et al. Clin Rheumatol 2008;27:1217-1220.
3. World Health Organization. 2018. ISBN-13: 978-92-4-155047-5
4. Visser K, et al. Ann Rheum Dis 2009;68(7):1086-93
5. Sreekumar R, et al. Acta Orthop Belg 2011;77:823-826.
6. Goodman SM, et al. Arthritis Rheumatol 2017;69:1538-1551.
7. Fleury G, et al. Swiss Med Wkly 2017;147:w14563
8. Kasdan ML, et al. Orthopedics 1993;16:1233-1235 (MTX使用群とMTX非使用群を比較している)
9. Jain A, et al. J Hand Surg Am 2002;27:449-455 (薬剤はすべて継続しており、休薬群がない)

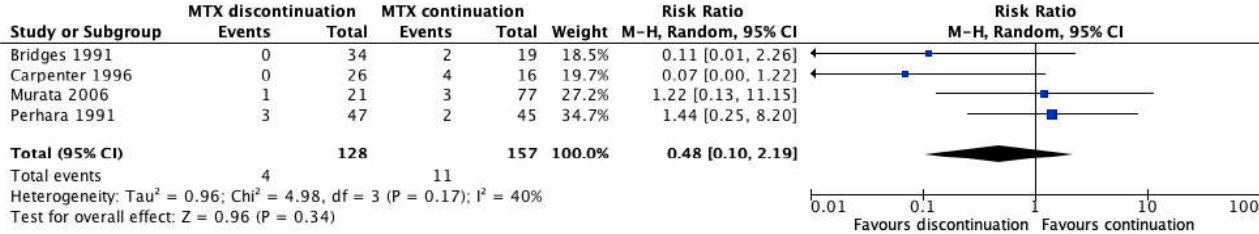
手術・リハビリテーション1：整形外科手術の周術期にMTXの休薬は必要か？

推奨に用いたエビデンスプロファイル

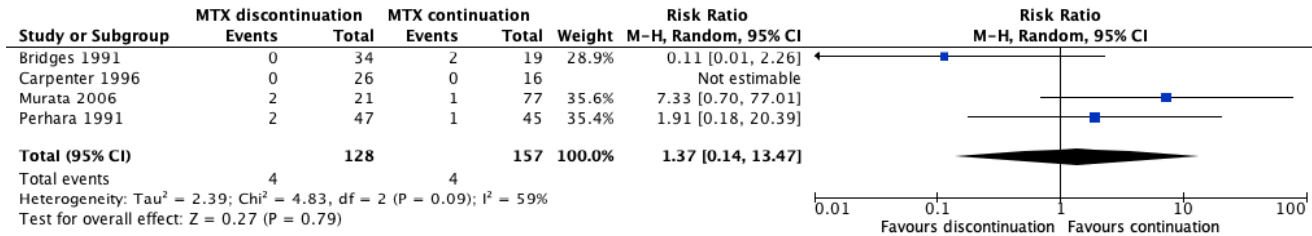
術後合併症(全ての)(8か月～1年)



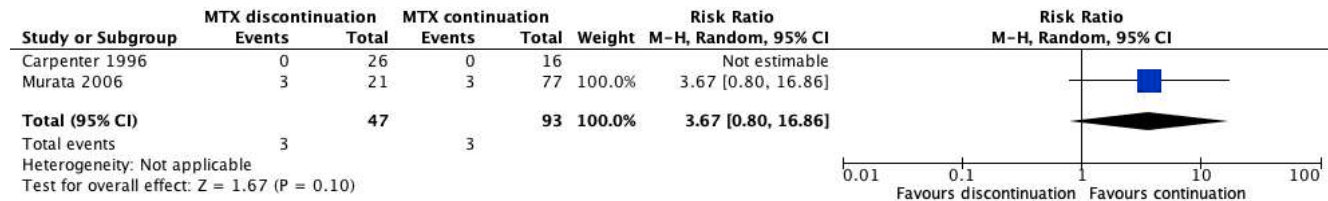
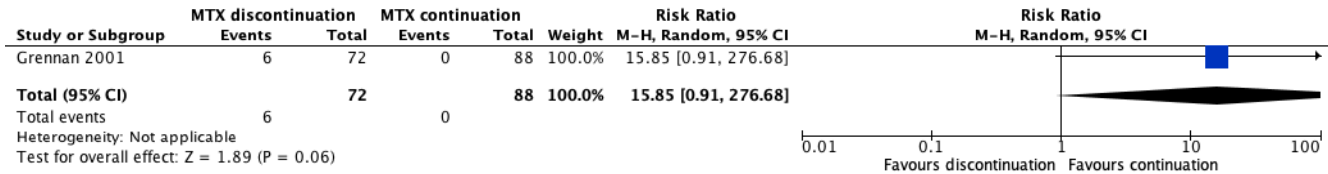
術後合併症(感染) (1年)



術後合併症(術後創部トラブル)(1年)



術後合併症(術後RAの再燃)(4週)



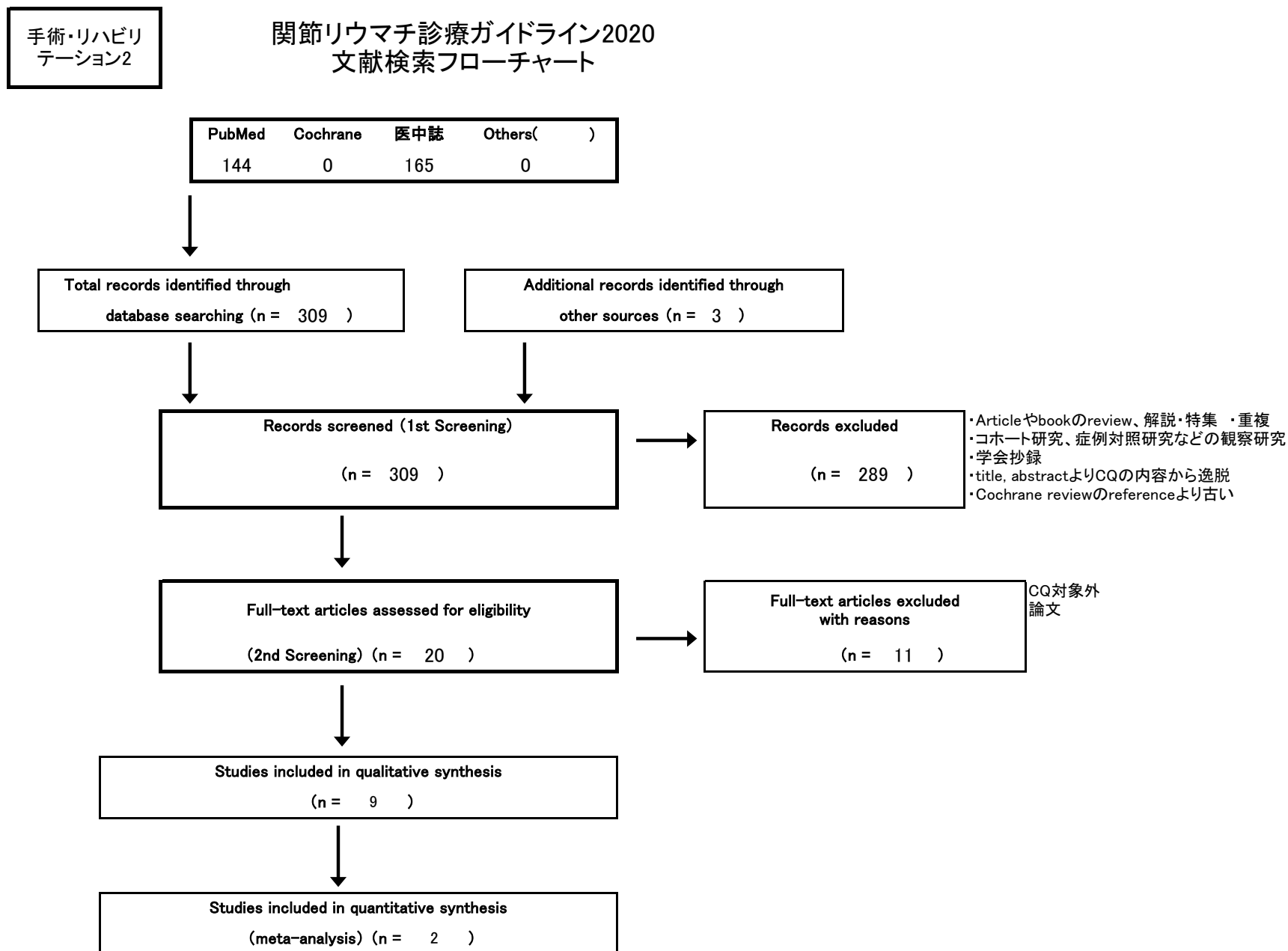
## 資料A CQ38 文献検索式(PubMed)

#1 "Arthritis, Rheumatoid" [MH] OR ("Antirheumatic Agents" [MH] AND "rheumatoid arthritis"[TIAB])	
#2 "Tumor Necrosis Factor-alpha" [MH] OR "Receptors, Tumor Necrosis Factor"[Mesh] OR "Biological Agents" [MH]	
#3 surgery[TIAB] OR surgical[TIAB] OR operation[TIAB] OR preoperative[TIAB] OR perioperative[TIAB] OR postoperative[TIAB] OR operative[TIAB] OR orthopedic*[TIAB] OR "wound infection"	
#4 #1 AND #2 AND #3	
#5 #4 Filters: Publication date from 1998/01/01 to 2019/06/29; Humans; Japanese; English	

資料A CQ38 文献検索式(医中誌)

---

#1 関節リウマチ/TH and (SH=外科的療法 or 手術/TA or 外科/TA)	
#2 生物学的製剤/TH or 生物学的製剤/AL	
#3 周術期/TH or 周術期/AL or 休薬/TH or 休薬/AL or 手術創感染/TH or 手術創感染/AL or 感染/TH or 感染/AL or 遅延/AL or 手術適応/AL	
#4 #1 and #2 and #3	
#5 #4 and (DT=2012:2019 LA=日本語,英語 PT=会議録除く)	



資料C CQ38 エビデンスプロファイル

手術・リハビリテーション2：整形外科手術の周術期にbDMARDの休薬は必要か？

推奨に用いたエビデンスプロファイル

確実性評価 (Certainty assessment)							結果の要約 (Summary of findings)				重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	TNFi継続 (Event/Total)	TNFi休薬 (Event/Total)	相対リスク (95% CI)	エビデンスの確実性 (GRADE)	

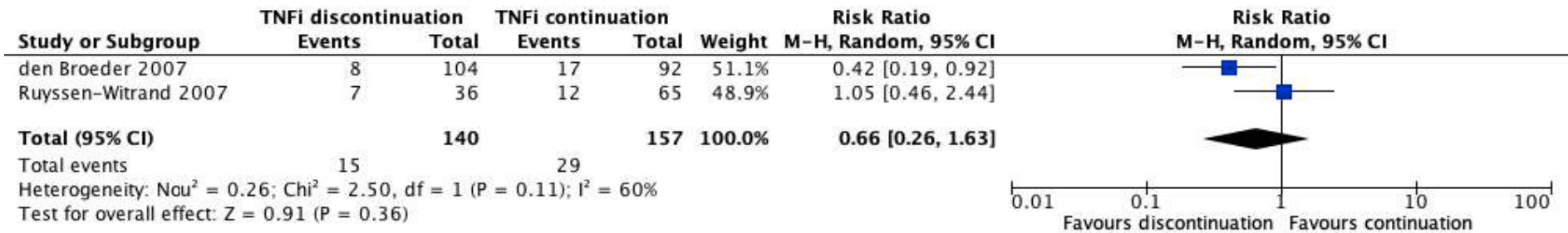
術後合併症 (SSIは1年、他の合併症は2-3か月)

2[3,4]	非ランダム化比較試験	深刻 <sup>#1</sup>	深刻 <sup>#2</sup>	深刻でない	非常に深刻 <sup>#3</sup>	なし	29/157	15/140	RR 0.66 [95%CI 0.26, 1.63]	●○○○ 非常に低	重大
--------	------------	------------------	------------------	-------	---------------------	----	--------	--------	----------------------------	--------------	----

#1 症例選択バイアスがある

#2 低い異質性がある

#3 RRの95%信頼区間の上限と下限が、RR<0.75とRR>1.25の双方を含んでいる



術後合併症 (SSI) (1年以上2年まで)

1 {1}	系統的レビュー	深刻 <sup>#4</sup>	NA	深刻 <sup>#5</sup>	深刻 <sup>#6</sup>	なし	37/586	20/501	RR 0.69 (95% CI, 0.39, 1.21)	●○○○ 非常に低	重大
6[3, 5-9]	非ランダム化比較試験	深刻 <sup>#1</sup>	深刻 <sup>#2</sup>	深刻 <sup>#5</sup>	非常に深刻 <sup>#3</sup>	なし	27/531	18/465	RR 0.80 [95%CI 0.43, 1.47]	●○○○ 非常に低	重大

#1 症例選択バイアスがある

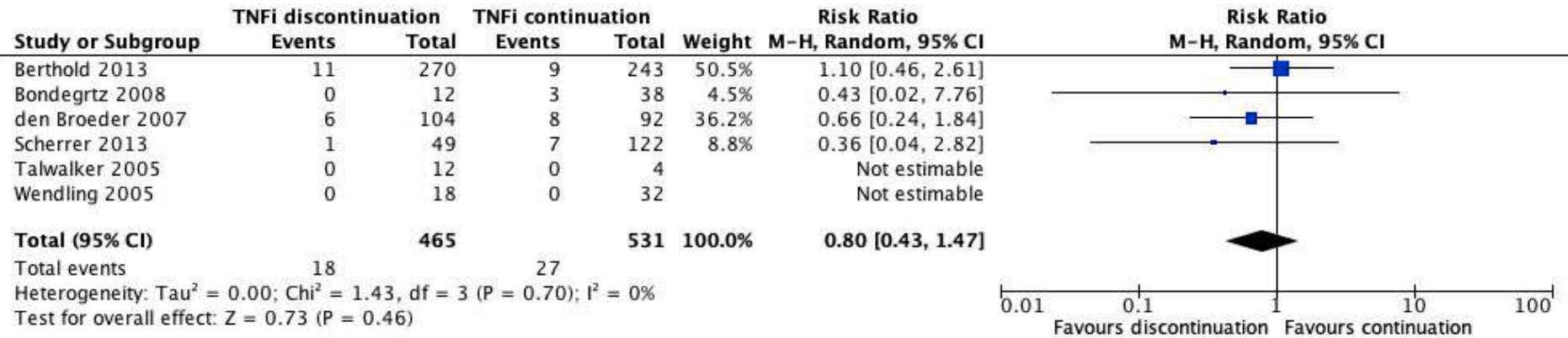
#2 低い異質性がある

#3 RRの95%信頼区間の上限と下限が、RR<0.75とRR>1.25の双方を含んでいる

#4 盲検化が明らかでない

#5 観察期間が異なる、または報告されていない

#6 RRの95%信頼区間の下限が、RR<0.75を含んでいる



術後合併症 (RAの再燃) (1-42か月)

1 [2]	系統的レビュー	深刻 <sup>#4</sup>	NA	深刻 <sup>#5</sup>	深刻 <sup>#7</sup>	なし	1/36	6/30	RR 5.02 [95% CI, 1.06, 23.75]	●○○○ 非常に低	重大
-------	---------	------------------	----	------------------	------------------	----	------	------	-------------------------------	--------------	----

#4 盲検化が明らかでない

#5 観察期間が異なる、または報告されていない

#7 RRの95%信頼区間の上限が、RR>1.25を含んでいる

1. Mabile C, et al. Joint Bone Spine 2017;84:441-5
2. Clay M, et al. Joint Bone Spine 2016;83:701-5
3. den Broeder AA, et al. J Rheumatol 2007;24:689-95
4. Ruysen-Witrand A, et al. Clin Exp Rheumatol 2007;25:430-6
5. Berthold E, et al. Acta Orthop 2013;84:495-501
6. Bongartz T, et al. Arthritis Rheum 2008;59:1713-20
7. Scherrer CB, et al. Arthritis Care Res (Hoboken) 2013;65:2032-40
8. Talwalkar SC, et al. Ann Rheum Dis 2005;64:650-1.
9. Wendling D, et al. Ann Rheum Dis 2005;64:1378-9

#### 参考文献

1. World Health Organization., 2018. ISBN-13: 978-92-4-155047-5
2. Goodman SM, et al. Rheumatology (Oxford) 2016;55:573-82
3. Goh L, et al. Rheumatol Int 2012;32:5-13
4. Gregory F, et al. Swiss Med Wkly 2017;147:w14563

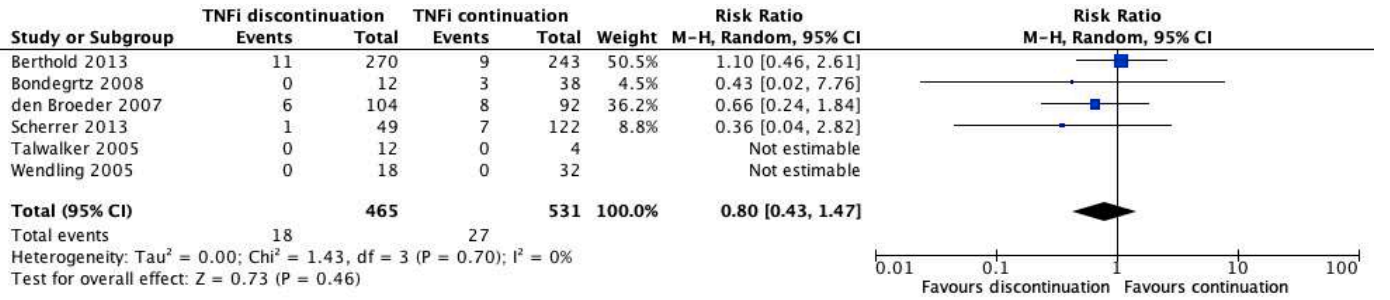
手術・リハビリテーション2：整形外科手術の周術期にbDMARDの休薬は必要か？

推奨に用いたエビデンスプロファイル

術後合併症（SSIは1年、他の合併症は2-3か月）



術後合併症（SSI）（1年以上2年まで）



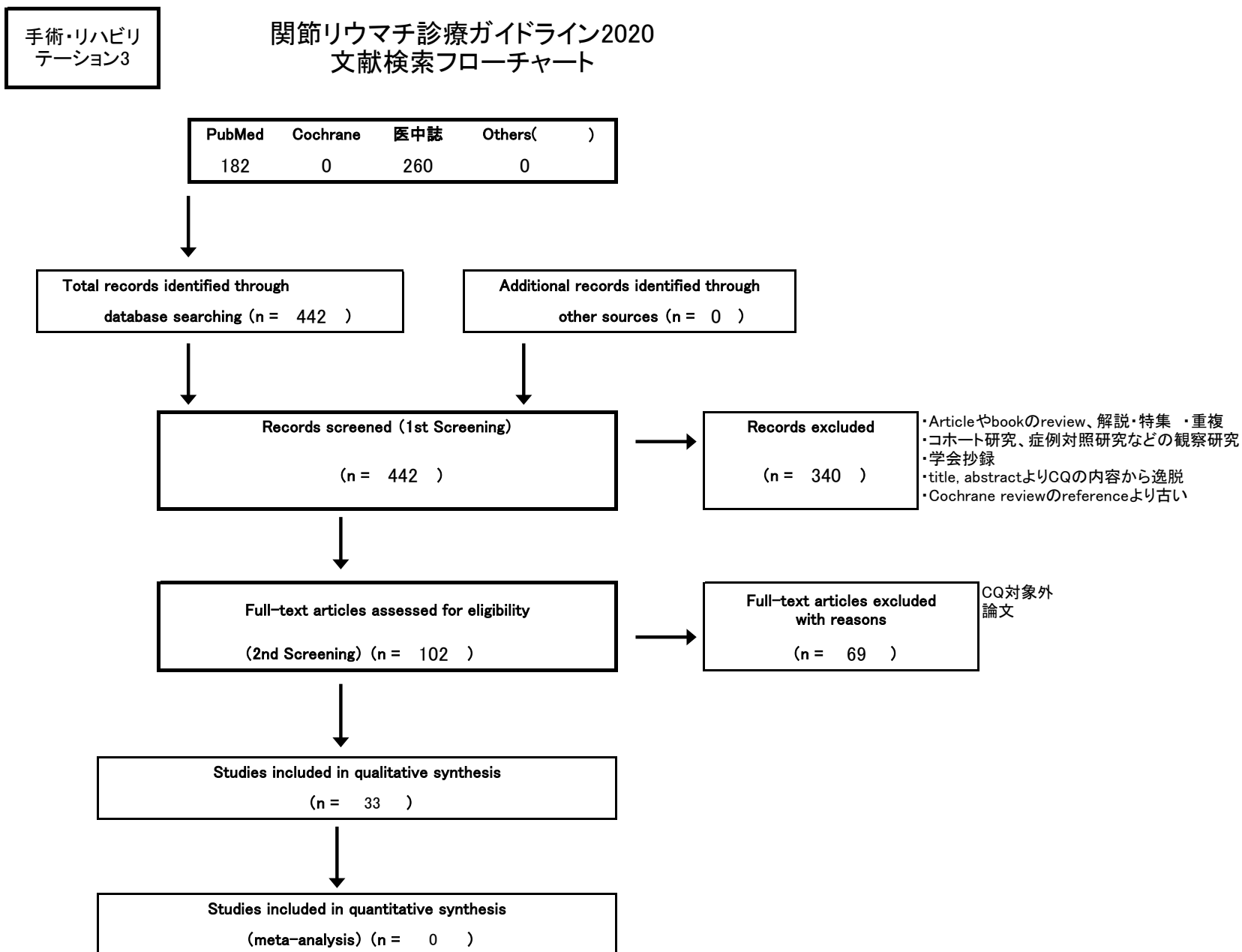
資料A CQ39 文献検索式(PubMed)

---

#1 "Arthritis, Rheumatoid/surgery" [MH]
#2 "Elbow Joint/surgery"[MH] OR "total elbow arthroplasty"[TIAB] OR TEA[TIAB]
#3 #1 AND #2
#4 #3 Filters: Publication date from <b>1995/01/01 to 2019/06/29</b> ;Japanese; English

資料A CQ39 文献検索式(医中誌)

#1 関節リウマチ/TH and (SH=外科的療法)
#2 人工肘関節置換/TH or (肘関節/AL and 置換/AL) or ((肘関節/TH or 肘関節/AL) and (関節置換/TH or 関節置換/AL)) or TEA/TA
#3 #1 and #2
#4 #3 (DT= <b>1995:2019</b> LA=日本語,英語 (PT=症例報告除く) AND (PT=会議録除く))



手術・リハビリテーション3：RA治療において人工肘関節全置換術は有用か？

推奨に用いたエビデンスプロファイル

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

臨床スコア（MEPI（Mayo Elbow Performance Index））（4.5-12.6年）

1	[29]	非ランダム化比較試験	深刻 <sup>#1</sup>	深刻でない	深刻 <sup>#2</sup>	深刻 <sup>#3</sup>	なし	159	平均観察期間9年で86.8点（Souter-Strathclyde）、5年で80.9点（Coonrad-Morrey）	●○○○ 非常に低	重大
16	[2,4,7,8,10,12,14-16,18-22,25,26]	症例シリーズ研究	深刻 <sup>#1</sup>	深刻でない	深刻 <sup>#2</sup>	深刻 <sup>#4</sup>	なし	1173	100点満点中、最小73点、最大95点、平均86点に改善	●○○○ 非常に低	重大

#1 対照群が設定されていない

#2 観察期間が異なる

#3 総サンプル数が少ない

#4 総サンプル数が少ない場合が含まれる

人工関節生存率（4.3-13.1年）

1	[27-29]	非ランダム化比較試験	深刻 <sup>#6</sup>	深刻でない	深刻 <sup>#2</sup>	非常に深刻 <sup>#3#5</sup>	なし	609	■ 5年生存率はSouter-Strathclyde: 85%、Kudo Type-5: 93%、Coonrad-Morrey: 90% ■ Souter-Strathclydeの10年生存率は80%、Kudo Type-5の5年生存率は95% ■ Souter-Strathclydeの10年生存率は76%、Coonrad-Morreyの5年生存率は100%	●○○○ 非常に低	重大
18	[1-26]	症例集積研究	深刻 <sup>#1</sup>	深刻でない	非常に深刻 <sup>#2#7</sup>	深刻 <sup>#4</sup>	なし	2423	平均10年（5-20年）での生存率：71-99%	●○○○ 非常に低	重大
2	[30,31]	レジストリ研究	深刻 <sup>#8#9</sup>	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	1781	平均経過観察期間8.7(0-27)年での10年関節生存率は81%（95%CI、76-86%） 平均経過観察期間3.5年-8.8年での10年関節生存率は83%（95%CI、81-86%）	●○○○ 非常に低	重大

#1 対照群が設定されていない

#2 観察期間が異なる

#3 総サンプル数が少ない

#4 総サンプル数が少ない場合が含まれる

#5 追跡期間が短い

#6 曝露の情報が不十分である

#7 インプラントや施設が異なる

#8 対照群が設定されていない

#9 アウトカム評価が不十分である

術後合併症（4.3-13.1年）

1	[27-29]	非ランダム化比較試験	深刻 <sup>#6</sup>	深刻 <sup>#10</sup>	深刻 <sup>#2</sup>	非常に深刻 <sup>#3#5</sup>	なし	609	■ Souter-Strathclydeは5.1年で21.2%、Kudo Type-5は5.6年で18.2%、Coonrad-Morreyは5.7年で9% ■ Souter-Strathclydeは8.2年で52.4%、Kudo Type-5は3.4年で19% ■ Souter-Strathclydeは9年で36.4%、Coonrad-Morreyは5年で14.5%	●○○○ 非常に低	重大
26	[1,2,4,7-10,13,15-17,20-26]	症例シリーズ研究	深刻 <sup>#8</sup>	深刻でない	非常に深刻 <sup>#2#7</sup>	深刻 <sup>#4</sup>	なし	1064	11-61%、平均は27%	●○○○ 非常に低	重大

#2 観察期間が異なる

#3 総サンプル数が少ない

#4 総サンプル数が少ない場合が含まれる

#5 追跡期間が短い

#6 曝露の情報が不十分である

#7 インプラントや施設が異なる

#8 対照群が設定されていない

#10 低度の異質性がある

書誌情報：

1. Risung F. J Bone Joint Surg Br 1997;79:394-402
2. Gill DRet al. J Bone Joint Surg Am 1998;80:1327-35
3. Trail IA, et al. J Bone Joint Surg Br 1999;81:80-4
4. Tanaka N, et al. J Bone Joint Surg Am 2001;83-A:1506-13
5. Ikavalko M, et al. J Bone Joint Surg Br 2002;84:77-82
6. Samijo SK, et al. Acta Orthop Belg 2003;69:501-6
7. Potter D, et al. J Bone Joint Surg Br 2003;85:354-7
8. Kelly EW, et al. J Shoulder Elbow Surg 2004;13:434-40
9. van der Lugt JC, et al. J Bone Joint Surg Am 2004;86-A:465-73
10. Malone AA, et al. J Shoulder Elbow Surg 2004;13:548-54
11. Khatri M, et al. J Bone Joint Surg Br 2005;87:950-4
12. Landor I, et al. J Bone Joint Surg Br 2006;88:1460-3
13. Brinkman JM, et al. Acta Orthop 2007;78:263-70
14. Qureshi F, et al. J Bone Joint Surg Br 2020;92:1416-21
15. Nishida K, et al. J Orthop Sci 2014;19:55-63
16. Mukka S, et al. Arch Orthop Trauma Surg 2015;135:595-600
17. Bigsby E, et al. J Shoulder Elbow Surg 2016;25:362-8
18. Sanchez-Sotelo J, et al. J Bone Joint Surg Am 2016;98:1741-8
19. Kodama A, et al. Bone Joint J 2017;99-B:818-23
20. Pham TT, et al. J Shoulder Elbow Surg 2018;27:398-403
21. Nishida K, et al. Bone Joint J 2018;100-B:1066-73
22. Kondo N, et al. J Shoulder Elbow Surg 2019;28:915-24
23. 岩川 紘子, 他. 日本肘関節学会雑誌2015;22: 343-6
24. 本宮 真, 他. 日本肘関節学会雑誌2011;18:207-10
25. 有島 善也, 他. 日本関節病学会誌2011;30: 51-4
26. 砂原 伸彦, 他. 九州リウマチ2005;25: 21-4
27. Little CP, et al. J Bone Joint Surg Am 2005;87:2439-48
28. Skyttä ET, et al. Arch Orthop Trauma Surg 2008;128:1201-8
29. Prasad N, et al. J Shoulder Elbow Surg 2010;19:376-83
30. Plaschke HC, et al. J Shoulder Elbow Surg 2014;23:829-36
31. Skyttä ET, et al. Acta Orthop 2009;80:472-7

参考文献

1. van der Lugt JC, et al. Clin Rheumatol 2004;23:291-8
2. Little CP, et al. J Bone Joint Surg Br 2005;87:437-44
3. Welsink CL, et al. JBJS Rev 2017;5(7):e4

資料A CQ40 文献検索式(PubMed)

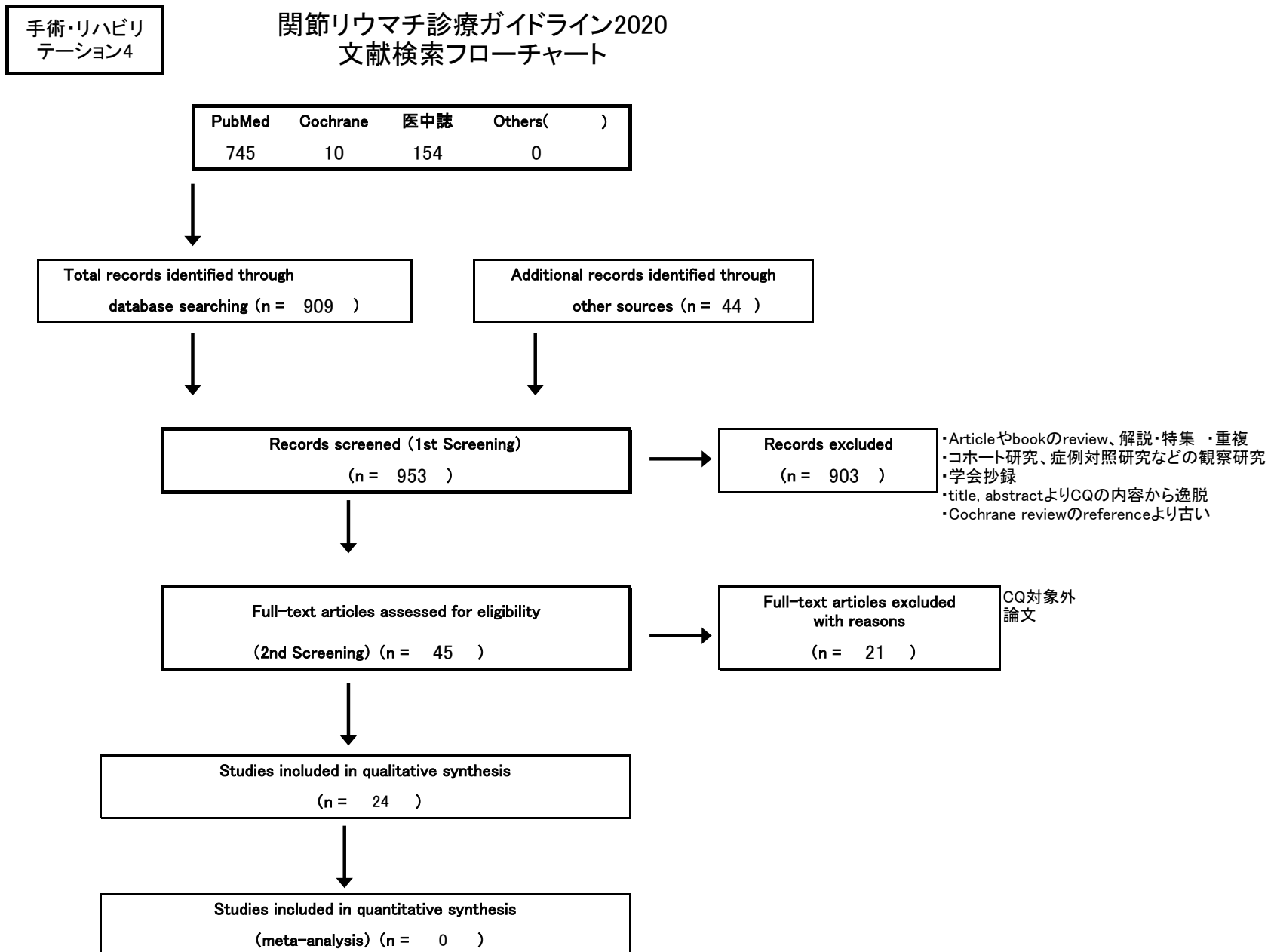
#01	"Arthritis, Rheumatoid/surgery"[Mesh]	
#02	("Arthroplasty"[Mesh] OR "Arthrodesis"[Mesh]) NOT "Joint Prosthesis"[Mesh]	
#03	"Wrist Joint"[Mesh]	
#04	"rheumatoid arthritis"[TIAB] AND (Arthroplast*[TIAB] OR Arthrodes*[TIAB] OR "wrist arthroplasty"[TIAB] OR "Darrach procedure"[TIAB] OR "partial wrist arthrodesis"[TIAB] OR "Sauve-Kapandji procedure"[TIAB]) NOT prosthes*[TIAB]	
#05	(#1 AND #2 AND #3) OR #4	
#06	#5 AND 1992:2018[DP]	
#07	#6 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	
#10	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	
#11	#8 OR #9 OR #10	
#12	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	
#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]))	
#14	(#12 OR #13) NOT #11	
#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]))	
#16	#15 NOT (#11 OR #14)	

資料A CQ40 文献検索式(Cochrane)

#01	"rheumatoid arthritis":ti	
#02	Arthroplast*:ti,ab,kw OR Arthrodes*:ti,ab,kw OR "wrist arthroplasty":ti,ab,kw OR "Darrach procedure":ti,ab,kw OR "partial wrist arthrodesis":ti,ab,kw OR "Sauve-Kapandji procedure":ti,ab,kw	
#03	prothes*:ti,ab,kw	
#04	#1 AND #2 NOT #3	
#05	#4 with Cochrane Library publication date from Jan 2012 to Dec 2018	
#06	#5 CDSR	
#07	#5 CCRCT	

資料A CQ40 文献検索式(医中誌)

#01	関節リウマチ;外科的療法/TH	
#02	(関節形成術/TH or 関節固定術/TH) not 人工関節/TH	
#03	手関節/TH	
#04	関節リウマチ/TH and (((関節形成/TA or 関節固定/TA or 関節置換/TA) and 手関節/TA) or 手関節形成術/TA or ダラー法/TA or 部分手関節固定術/TA or Sauve-Kapandji法/TA) not (人工関節/TA or 人工手関節/TA)	
#05	(#1 and #2 and #3) or #4	
#06	#5 and (DT=1992:2018)	
#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)	
#08	#6 and (RD=メタアナリシス,診療ガイドライン)	
#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)	
#10	#7 or #8 or #9	
#11	#6 and 介入研究/TH	
#12	#6 and (RD=ランダム化比較試験)	
#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)	
#14	(#11 or #12 or #13) not #10	
#15	#6 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	
#16	#6 and (RD=準ランダム化比較試験,比較研究)	
#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)	
#18	(#15 or #16 or #17) not (#10 or #14)	
#19	#6 and (PT=原著論文,総説)	
#20	#9 not #18	



資料C CQ40 エビデンスプロファイル(SK法)

手術・リハビリテーション4：RA治療において手関節形成術（人工関節以外）は有用か？

推奨に用いたエビデンスプロファイル

確実性評価（Certainty assessment）							結果の要約（Summary of findings）			重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	患者数	効果	エビデンスの確実性（GRADE）	
SK法－手術後のPRO(疼痛)（3.3-7.8年）										
9[15-17, 19-24]	症例シリーズ研究	非常に深刻 <sup>1</sup>	深刻でない	深刻 <sup>2</sup>	深刻 <sup>3</sup>	なし	261	○VAS評価で術前平均7.6/10が術後1.4/10に改善○痛みなしは3件で67%, 78%, 84%と報告。 ○その他評価方法に差があるが、すべての論文で改善が見られた	●○○○ 非常に低	重大

#1 対照群の組み入れがない

#2 アウトカム指標の差異

#3 症例数が少ない

SK法－手術後のPRO(患者満足度)（3.3-7.8年）

2[20,21]	症例シリーズ研究	非常に深刻 <sup>1</sup>	深刻でない	深刻 <sup>2</sup>	深刻 <sup>3</sup>	なし	68	○2件で86%, 87.5%の満足度を報告	●○○○ 非常に低	重大
----------	----------	--------------------	-------	-----------------	-----------------	----	----	-----------------------	--------------	----

#1 対照群の組み入れがない

#2 アウトカム指標の差異

#3 症例数が少ない、追跡期間が短い例が含まれる

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

SK法－握力（3.3-5.9年）

5[15,16,19-21]	症例シリーズ研究	非常に深刻 <sup>1</sup>	深刻でない	深刻 <sup>2</sup>	深刻 <sup>3</sup>	なし	168	○3件で7.6%, 49%. 34%の増加 ○2件で6%, 15%の低下	●○○○ 非常に低	重要だが重大ではない
----------------	----------	--------------------	-------	-----------------	-----------------	----	-----	---	--------------	------------

#1 対照群の組み入れがない

#2 アウトカム指標の差異

#3 症例数が少ない

14. Taleisnik J. Clin Orthop Relat Res 1992;275:110-23  
15. Fujita S, et al. J Bone Joint Surg Am 2005; 87: 134-9  
16. Kawabata A, et al. Mod Rheumatol 2014;24:426-9  
17. Papp M, et al. Acta Orthop Belg 2013;79:655-9  
18. Sakuma Y, et al. Mod Rheumatol 2016;26:702-7  
19. Minami A, et al. J Orthop Sci 2018;23:516-520  
20. Tanaka N, et al. Mod Rheumatol 2004;14:222-6  
21. Nakagawa N, et al. Mod Rheumatol 2003;13:239-42  
22. Chantelot C, et al. J Hand Surg Br 1999;24:405-9  
23. Rothwell AG, et al. J Hand Surg Am 1996;21:771-7  
24. Vincent KA, et al. J Hand Surg Am 1993;18:978-83

書誌情報:

コメント