

MPA/GPA 推奨⑬ 推奨作成関連資料

CQ3-9 エビデンスプロファイル

CQ3-9 Evidence to Decision テーブル

CQ3-9 文献検索式と文献選択

CQ3-9 アブストラクトテーブル (RCT)

CQ3-9 リスク・バイアステーブル (RCT)

CQ3-9 リスク・バイアスサマリーとグラフ

CQ3-9 フォレストプロット (RCT)

CQ3-9 結果のまとめ (SoF) テーブル (RCT)

資料作成：厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究班 中・小型血管炎臨床分科会システマティックレビューチーム

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。

©一般社団法人 日本リウマチ学会, 2023. Printed in Japan

CQ3-9 エビデンスプロファイル

Certainty assessment							No. of patients		Effect		Certainty	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ペリムマブ (介入)	プラセボ (対照)	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
死亡												
1	RCT	not serious	not serious	not serious	very serious ^{1,2}	none	1/53 (1.9%)	0/52 (0%)	RR 2.94 (0.12 to 70.67)	20 more per 1,000 (from 30 fewer to 70 more)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	CRITICAL
再燃												
1	RCT	not serious	not serious	not serious	serious ¹	none	10/53 (18.9%)	11/52 (21.2%)	RR 0.89 (0.41 to 1.92)	23 fewer per 1,000 (from 125 fewer to 195 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ¹	CRITICAL
重篤な有害事象発現												
1	RCT	not serious	not serious	not serious	serious ¹	none	18/53 (34.0%)	16/52 (30.8%)	RR 1.10 (0.63 to 1.92)	31 more per 1,000 (from 113 fewer to 283 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ¹	CRITICAL
重篤な感染症発現												
1	RCT	not serious	not serious	not serious	serious ¹	none	4/53 (7.5%)	4/52 (7.7%)	RR 0.98 (0.26 to 3.72)	2 fewer per 1,000 (from 57 fewer to 209 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ¹	CRITICAL
不可逆的な臓器障害 (VDI) (48 週)												
1	RCT	not serious	not serious	not serious	not serious	none	53	52	-	MD 0.10 higher (0.01 lower to 0.21 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT

CI : confidence interval, RR : risk ratio

* : 採用されたもののデータが利用できず解析できなかったアウトカムは、表に記載していない。

1 : 効果推定値の信頼区間は相当な利益と相当な害の双方の臨床決断閾値をまたぐため。

2 : イベント数が両群合わせて 5 件以下のため。

CQ3-9 Evidence to Decision テーブル

CQ3-9 ANCA 関連血管炎の寛解維持治療では、グルココルチコイド+アザチオプリンとグルココルチコイド+アザチオプリン+ベリムマブのどちらが有用か？

基準 1. 問題 この問題は優先事項か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	Belimumab による治療は AZA の難治例に対する寛解維持療法の選択肢として重要である。	
基準 2. 望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input checked="" type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	GC+AZA+Belimumab と GC+AZA の比較で、 1. 重大なアウトカムについて Belimumab の AZA に対する効果推定値は以下のとおり、 ・死亡（3年）：1,000 人当たり 20 人増加（30 人減少～70 人増加），NNT 53 ・再燃（3年）：1,000 人当たり 23 人減少（125 人減少～195 人増加），NNT 44 2. 重要なアウトカムについて Belimumab の AZA に対する効果推定値は以下のとおり、 ・VDI 平均値（1年間）：VDI 平均値は GC+AZA+Belimumab のほうが GC+AZA より 0.1 高い（-0.01～0.21）。 以上より、GC+AZA+Belimumab 群では重大なアウトカムである再燃は減少したが、重大なアウトカムの死亡と、重要なアウトカムの VDI 平均値が増加していた。得られる効果の程度より、望ましい効果はさまざまであると見た。	・1 件の多施設 RCT ・組み入れ基準は、18 歳以上、新規に発症あるいは再燃した 106 名 [GPA, MPA (CHCC2012)], ANCA 陽性。 ・高用量グルココルチコイド (GC) +RTX あるいは高用量グルココルチコイド (GC) +CY (経口・静注) で寛解導入 (6～26 週) ののち、PSL 10mg/day まで減量し、14 日あけた 2 時点で寛解維持 (BVAS=0)。 ・再燃判定基準：①BVAS 6 以上，②BVAS 上 1 つ以上の主要項目，③血管炎治療を追加（ほかの免疫抑制剤，RTX，CY，10 mg/day 以上の GC，125 mg 以上の GC パルス，血漿交換） ・死亡例は GC+AZA+Belimumab 群で 53 例中 1 例，GC+AZA 群で 52 例中 0 例での解析である。

基準 3. 望ましくない効果 予期される望ましくない効果はどの程度のものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input checked="" type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>GC+AZA と GC+AZA+Belimumab の比較で、</p> <p>重大なアウトカムについて Belimumab の AZA に対する効果推定値は以下のとおり、</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 重篤な有害事象（3年）：1,000人当たり31人増加（113人減少～283人増加），NNT 31 ・ 重篤な感染症（3年）：1,000人当たり2人減少（57人減少～209人増加），NNT 500 <p>以上より、重篤な有害事象は増加し、重篤な感染症は減少していた。得られる効果の程度より、望ましくない効果はさまざまであるとされた。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 重篤な有害事象、重篤な感染症、中毒や処置による合併症、血液リンパ球系の異常、免疫系の異常、悪性腫瘍、呼吸器系の異常
基準 4. エビデンスの確実性 効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 非常に弱い <input checked="" type="radio"/> 弱 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 強 <input type="radio"/> 採用研究なし	<p>望ましい効果についてはさまざまであり方向性が一致しなかった。</p> <p>望ましくない効果についてもさまざまであり方向性が一致しなかった。</p> <p>以上、GC+AZA+Belimumab 群は GC+AZA 群に対して、望ましい効果と望ましくない効果の両方向性を有することより、全体のエビデンスの確実性は弱いとした。</p>	
基準 5. 価値観 人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	<p>AAV における寛解維持は治療担当医にとっても、患者にとっても重要視される。すなわち重要な不確実性やばらつきはおそらくないと考える。</p> <p>『ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017』36 ページ 図 5 参照</p>	

基準 6. 効果のバランス 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> 比較対照が優れている <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> おそらく介入が優れている <input type="radio"/> 介入が優れている <input checked="" type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない 	<p>GC+AZA と GC+AZA+Belimumab の比較で、</p> <p>望ましい効果では、GC+AZA+Belimumab 使用群で再燃は減少したが、死亡やVDI 平均値が増加しており、効果はさまざまであった。</p> <p>望ましくない効果では、重篤な有害事象が増加したが、重篤な感染症が減少しており、効果はさまざまであった。</p> <p>以上より、介入（GC+AZA+Belimumab 群）は比較対照（GC+AZA）に対して、効果のバランスはさまざまとした。</p>	<p>重大なアウトカムである死亡が増加しているが、この結果は1件のRCTの解析で、死亡例は53例中1例であった。</p>

基準 7. 費用対効果 その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらを支持するか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input checked="" type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 採用研究なし 	<p>Belimumab 使用の費用対効果を検討した根拠となる研究エビデンスはない。</p>	<p>Belimumab 使用の場合に追加の費用（体重 50 kg で約 68,261 円/1 か月）がかかり、効果のバランスはさまざまであることから、比較対照群の費用対効果がおそらく良い。</p>

基準 8. 必要資源量 資源利用はどの程度大きいのか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> 大きな増加 <input checked="" type="radio"/> 中等度の増加 <input type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない 		<p>Belimumab は 14 週ごとの点滴が必要であるため、資源利用が中等度増加すると考える。</p>

基準 9. 容認性 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"><input checked="" type="radio"/> いいえ<input type="radio"/> おそらく、いいえ<input type="radio"/> おそらく、はい<input type="radio"/> はい<input type="radio"/> さまざま<input type="radio"/> 分からない		AAV の寛解維持療法として Belimumab は保険適用がない。

基準 10. 実行可能性 その介入は実行可能か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"><input checked="" type="radio"/> いいえ<input type="radio"/> おそらく、いいえ<input type="radio"/> おそらく、はい<input type="radio"/> はい<input type="radio"/> さまざま<input type="radio"/> 分からない		AAV の寛解維持療法として Belimumab は保険適用がないため、実行可能性は限られる。

CQ3-9 文献検索式と文献選択

◆PubMed 検索式

#4 Add Search #1 AND #2 AND #3

#3 Add Search (Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA] AND (“2000” [PDAT] : “3000” [PDAT])))

#2 Add Search Belimumab OR BlyS specific inhibitor OR BlyS specific antagonist

#1 Add Search (“Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis” [MH] OR (((antibodies OR antibody) AND (antineutrophil OR anti-neutrophil) AND cytoplasmic) OR anca AND vasculitis) OR “Microscopic polyangiitis” [MH] OR “Granulomatosis with Polyangiitis” [MH] OR “Churg-Strauss Syndrome” [MH] OR (renal limited vasculitis) OR (small vessel vasculitis) OR (rapidly progressive glomerulonephritis) OR (pauci immune glomerulonephritis) OR (crescent glomerulonephritis))

検索日：2020年12月27日

◆医中誌検索式

#1 ((血管炎-抗好中球細胞質抗体関連/TH or ANCA 関連血管炎/AL) or 血管炎-抗好中球細胞質抗体関連/TH or 顕微鏡的多発血管炎/TH or 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/TH or (腎限局/AL and (血管炎/TH or 血管炎/AL)) or (pauci/AL and immune/AL) or 糸球体腎炎-急速進行性/TH or 抗糸球体基底膜抗体症/TH or (多発動脈炎-結節性/TH or 多発動脈炎-結節性/AL or 結節性多発動脈炎/AL or 結節性多発性動脈炎/AL or 結節性動脈周囲炎/AL) and ((PDAT=2000/01/01:2020/12/31) or (DT=2000:2020))) not (エリテマトーデス-全身性/TH or 全身性エリテマトーデス/AL or Goodpasture 症候群/AL or グッドパスチャー症候群/AL or (IgA/TH and 血管炎/TH) or Henoch-Schoenlein/AL)

#2 (CK=ヒト and (CK=成人(19~44) or CK=中年(45~64) or CK=高齢者(80~))) and PDAT=2000/01/01:2020/12/31) and (PT=原著論文) and (LA=日本語)

#3 #1 And #2

#4 ((Belimumab/TH or Belimumab/AL) or ベリムマブ/AL)

#5 #3 and #4

検索日：2020年12月27日

◆CENTRAL 検索式

#1 MeSH descriptor: [Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis] explode all trees

#2 (((antibody antineutrophil cytoplasmic) or anca) and vasculitis) or (microscopic polyangiitis) or (Granulomatosis with Polyangiitis) or (Churg Strauss Syndrome) or (renal limited vasculitis) or (small vessel vasculitis) or (rapidly progressive glomerulonephritis) or (pauci immune glomerulonephritis) or (crescentic glomerulonephritis): ti, ab, kw

#3 #1 or #2

#4 Belimumab: ti, ab, kw

#5 #3 and #4

Publication Year from 2000 to 2020, in Trials

検索日 : 2020 年 12 月 27 日

◆EMBASE 検索式

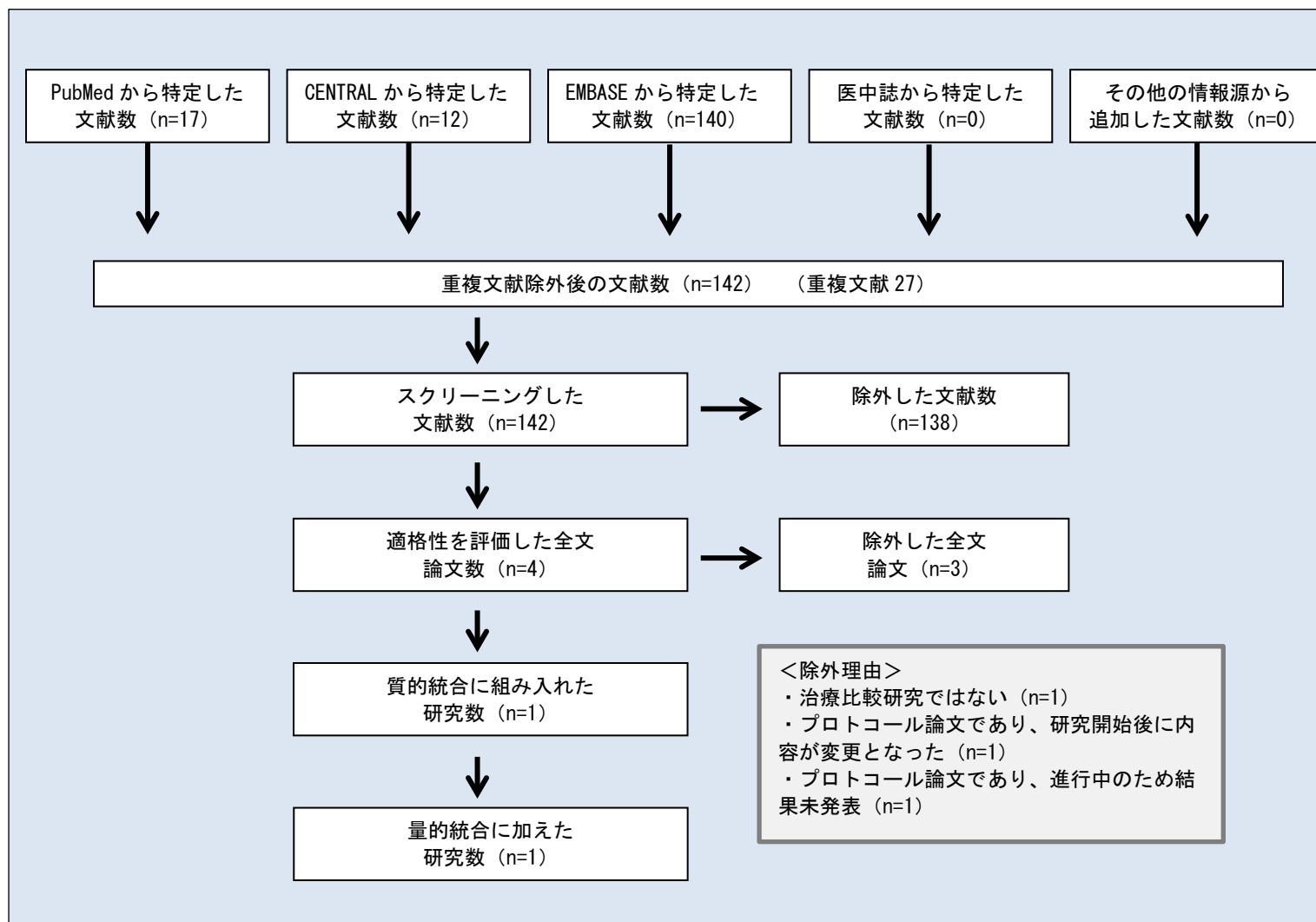
#1 ((antibody antineutrophil cytoplasmic or anca) and vasculitis).tw. or (microscopic polyangiitis).tw. or (Granulomatosis with Polyangiitis).tw. or (Churg Strauss Syndrome).tw. or (renal limited vasculitis).tw. or (small vessel vasculitis).tw. or (rapidly progressive glomerulonephritis).tw. or (pauci immune glomerulonephritis).tw. or (crescentic glomerulonephritis).tw.

#2 exp Belimumab/

#3 #1 and #2 and [2000-2020]/py

検索日 : 2020 年 12 月 27 日

◆文献選択



CQ3-9 アブストラクトテーブル(RCT)

◆Jayne D et al. A&R 2019;71(6):952-963.

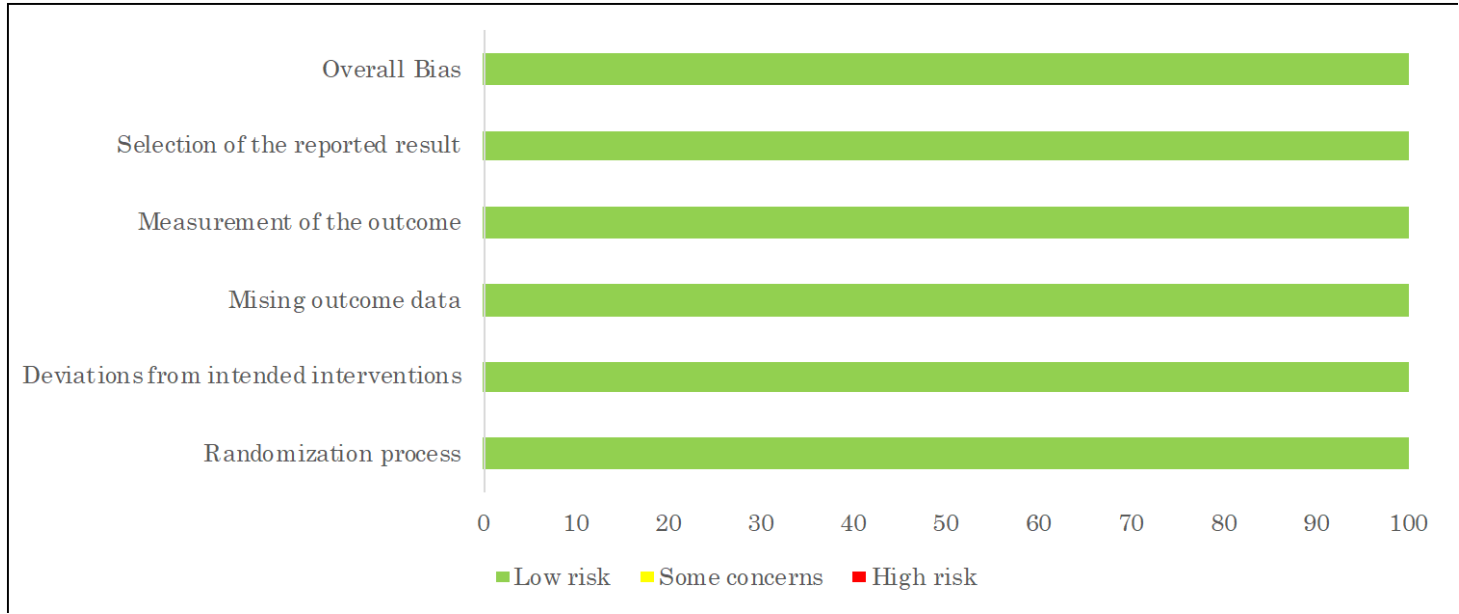
試験デザイン	RCT
主な実施国	オーストラリア、中央アメリカ、東ヨーロッパ、北アメリカ、南アメリカ、西ヨーロッパの 15 か国
組み入れ基準 (EUVAS 病型分類などもあれば記載)	18 歳以上。新規に発症あるいは再燃した 106 名 (GPA, MPA (CHCC2012))。ANCA 陽性。 高用量グルココルチコイド (GC) + RTX あるいは高用量グルココルチコイド (GC) + CY (経口・静注) で寛解導入 (6~26 週) ののち、PSL 10mg/day まで減量し、14 日あけた 2 時点で寛解維持 (BVAS=0)。
除外基準	他の自己免疫疾患の合併、AZA や MTX への不耐性、RTX 以外の B 細胞標的治療、60 日以内にほかの治療薬、非経口抗菌薬、抗ウイルス薬、抗真菌薬、抗寄生虫薬、HIV、HBV、HCV 感染。
介入方法	Belimumab (10mg/kg) + AZA (2mg/kg/day) + 低用量 GC または Placebo + AZA (2mg/kg/day) + 低用量 GC に割付。
観察期間	3 年間
寛解、再燃などの定義	再燃判定基準: ①BVAS 6 以上、②BVAS 上 1 つ以上の主要項目、③血管炎治療を追加 (ほかの免疫抑制剤、RTX、CY、>10mg/day 以上の GC、>125mg 以上の GC パルス、血漿交換)
評価可能なアウトカムと評価時期	主要評価項目: 再燃までの期間 副次評価項目: 血管炎再燃までの期間、VDI の変化、寛解率 有害事象: 死亡、重篤合併症、重篤感染症
参加者の年齢 (平均など)	Placebo-group: 平均 54±14 歳 Belimumab-group: 平均 56±14 歳
参加者の基礎疾患内訳	Placebo-group: GPA 41 人 (78.8%)、MPA 11 人 (21.2%) Belimumab-group: GPA 42 人 (79.1%)、MPA 11 人 (20.8%)
腎病変患者の割合 (記載あれば)	Placebo-group: 9 人 (17.3%) Belimumab-group: 15 人 (28.3%)
腎病変 (Cr など) 程度	記載なし

CQ3-9 リスク・バイアステーブル(RCT)

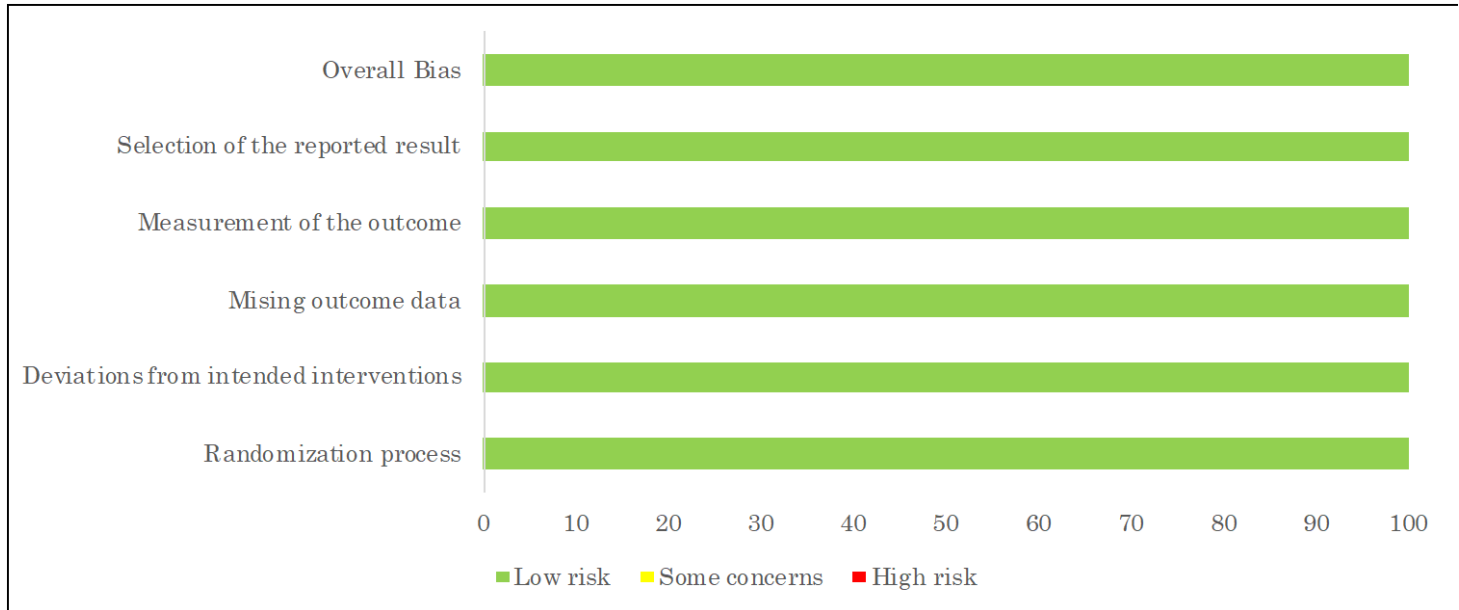
アウトカムの種類	研究内容の特徴				主な結果				効果指標: 点推定値 (95% 信頼区間)	Risk of Bias	その他
	著者名・報告年	方法	介入	対照	介入群全症例数	介入群イベント症例数	対照群全症例数	対照群イベント症例数		Overall Bias	バイアスのコメント (high のとき理由を記載)
死亡	Jayne 2019	RCT	Belimumab+AZA+GC	Placebo+AZA+GC	53	1	52	0	NA	low	
再燃	Jayne 2019	RCT	Belimumab+AZA+GC	Placebo+AZA+GC	53	10	52	11	Hazard ratio 1.07 (0.44 to 2.59)	low	
重篤合併症発現	Jayne 2019	RCT	Belimumab+AZA+GC	Placebo+AZA+GC	53	18	52	16	NA	low	
重篤感染症発現	Jayne 2019	RCT	Belimumab+AZA+GC	Placebo+AZA+GC	53	4	52	4	NA	low	
不可逆的な臓器障害 (VDI) (48 週)	Jayne 2019	RCT	Belimumab+AZA+GC	Placebo+AZA+GC	53	NA	52	NA	NA	low	

CQ3-9 リスク・バイアスサマリーとグラフ

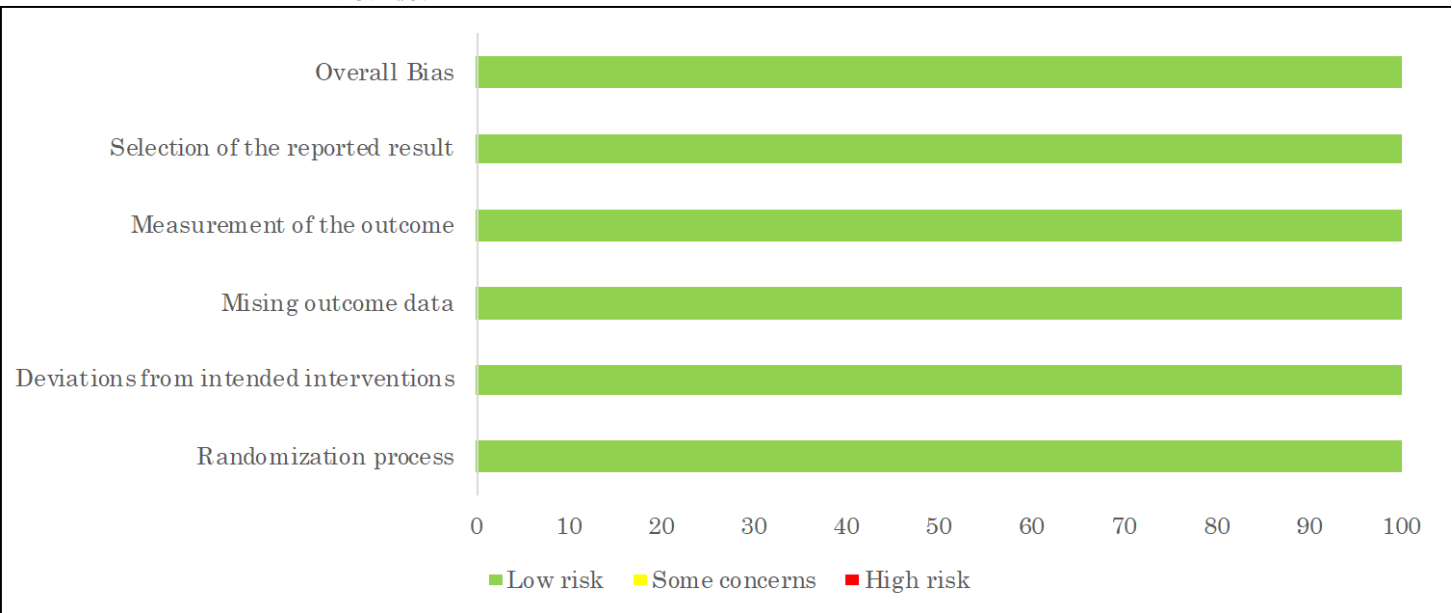
◆CQ3-9:Risk of Bias 図 死亡



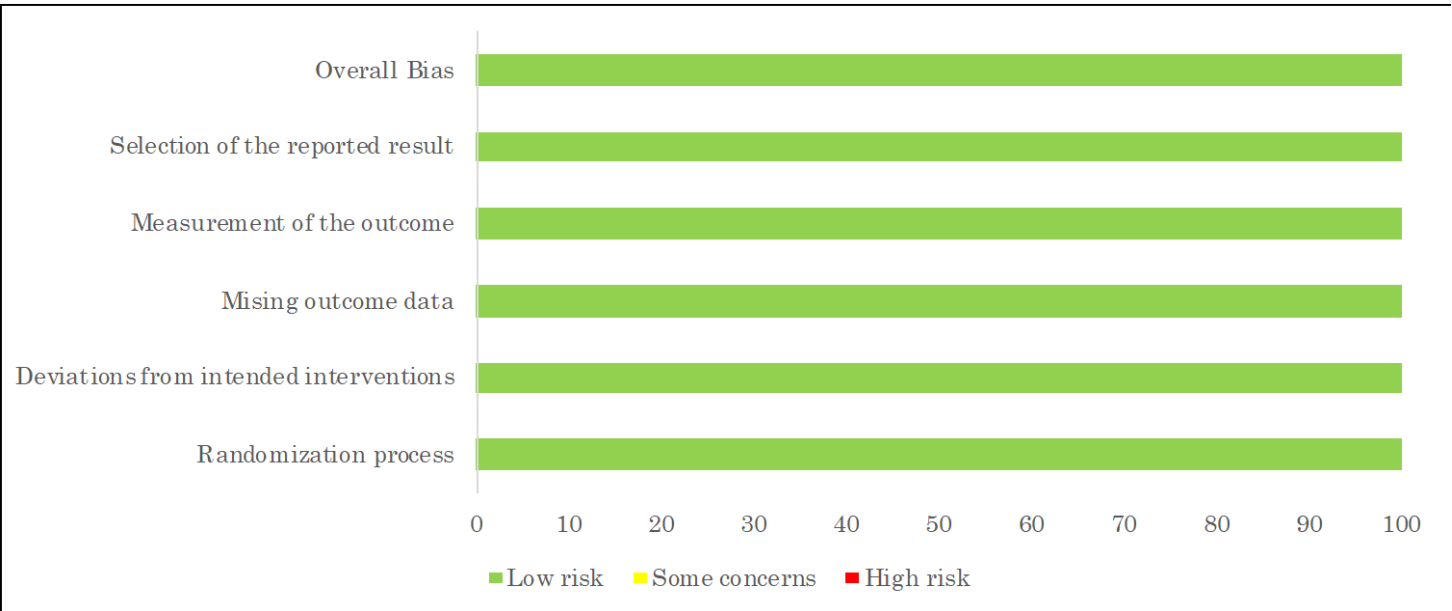
◆CQ3-9:Risk of Bias 図 再燃



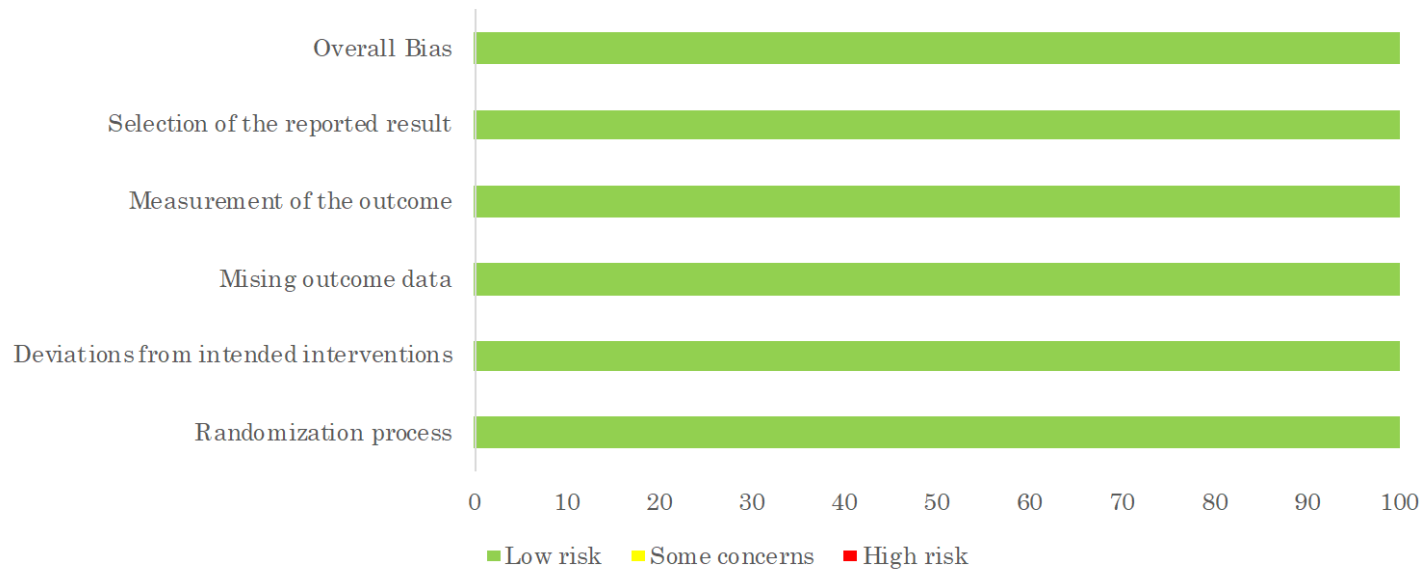
◆CQ3-9:Risk of Bias 图 重篤合併症



◆CQ3-9:Risk of Bias 图 重篤感染症

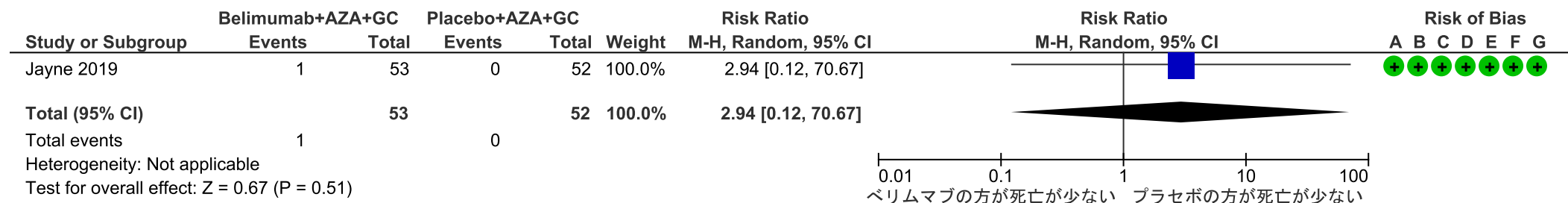


◆CQ3-9:Risk of Bias 图 VDI(48 週)



CQ3-9 フォレストプロット(RCT)

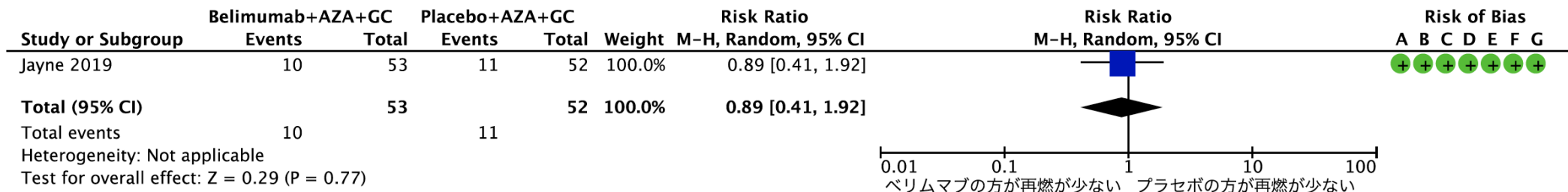
◆CQ3-9:フォレストプロット 死亡



Risk of bias legend

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

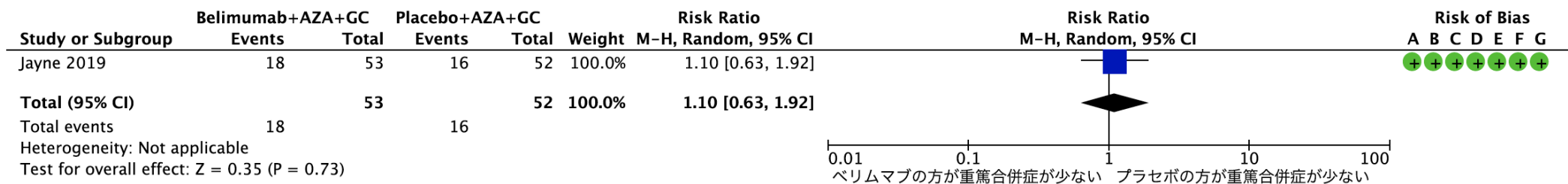
◆CQ3-9:フォレストプロット 再燃



Risk of bias legend

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

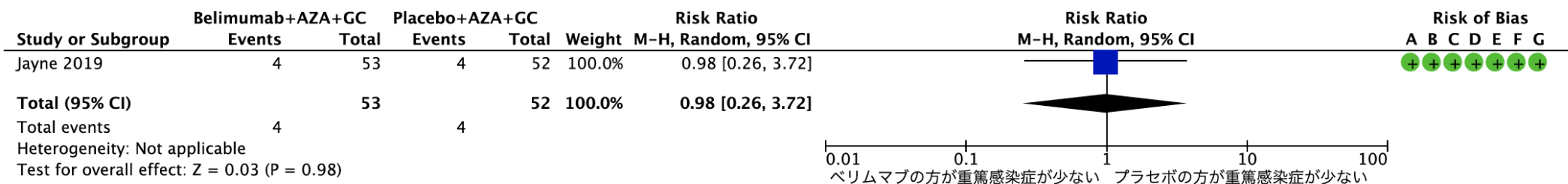
◆CQ3-9: フォレストプロット 重篤合併症



Risk of bias legend

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

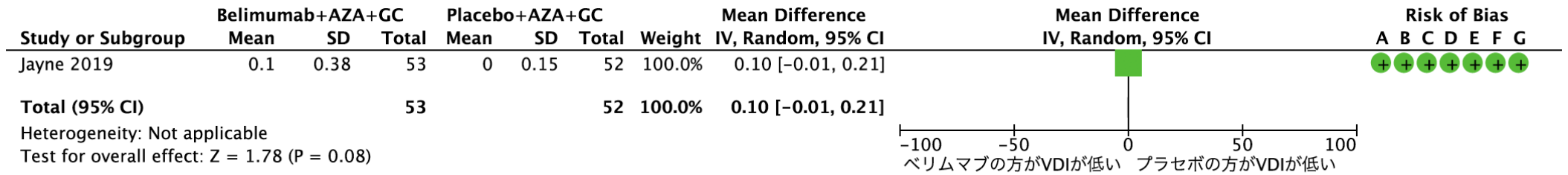
◆CQ3-9: フォレストプロット 重篤感染症



Risk of bias legend

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

◆CQ3-9: フォレストプロット VDI (48 週)



Risk of bias legend

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

CQ3-9 結果のまとめ (SoF) テーブル (RCT)

CQ3-9 : MPA/GPA の寛解維持治療では、グルココルチコイド+アザチオプリンとグルココルチコイド+アザチオプリン+ベリムマブのどちらが有用か？						
Patient or population: ANCA vasculitis						
Settings: RCT						
Intervention: Belimumab+AZA+GC						
Comparison: Placebo+AZA+GC						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo+AZA+GC	Belimumab+AZA+GC				
死亡	6 per 1,000	19 per 1,000	RR 2.94 (0.12 to 70.67)	105 (1RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	
再燃	212 per 1,000	189 per 1,000 (87 to 406)	RR 0.89 (0.41 to 1.92)	105 (1RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ¹	
重篤合併症発現	308 per 1,000	338 per 1,000 (194 to 591)	RR 1.10 (0.63 to 1.92)	105 (1RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ¹	
重篤感染症発現	77 per 1,000	75 per 1,000 (20 to 286)	RR 0.98 (0.26 to 3.72)	105 (1RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ¹	
不可逆的な臓器障害 (VDI) (48 週)			–	105 (1RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	

*The basis for the **assumed risk** (e.g., the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk Ratio

GRADE Working Group grades of evidence

- High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
- Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
- Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
- Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

1. 効果推定値の信頼区間は相当な利益と相当な害の双方の臨床決断閾値をまたぐため。
2. イベント数が両群合わせて 5 件以下のため。