

MPA/GPA 推奨② 推奨作成関連資料

CQ1-3 エビデンスプロファイル

CQ1-3 Evidence to Decision テーブル

CQ1-3 文献検索式と文献選択

CQ1-3 アブストラクトテーブル (RCT)

CQ1-3 リスク・バイアステーブル (RCT)

CQ1-3 リスク・バイアスサマリーとグラフ (RCT)

CQ1-3 フォレストプロット (RCT)

CQ1-3 結果のまとめ (SoF) テーブル (RCT)

CQ1-4 エビデンスプロファイル

CQ1-4 Evidence to Decision テーブル

CQ1-4 アブストラクトテーブル (RCT)

CQ1-4 リスク・バイアステーブル (RCT)

CQ1-4 リスク・バイアスサマリーとグラフ (RCT)

CQ1-4 フォレストプロット (RCT)

CQ1-4 結果のまとめ (SoF) テーブル (RCT)

※ファンネルプロット (RCT)：論文数が9件以下のため作成せず

CQ1-3：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

CQ1-4：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 難治性血管炎に関する調査研究班 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

CQ1-3 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	RTX	IVCY	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
死亡（12か月）												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	6/33 (18.2%)	1/11 (9.1%)	RR 2.00 (0.27 to 14.84)	91 more per 1,000 (from 66 fewer to 1,000 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
寛解（12か月）（2か月以上 BVAS 0）												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	30/33 (90.9%)	10/11 (90.9%)	RR 1.00 (0.81 to 1.24)	0 fewer per 1,000 (from 173 fewer to 218 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
寛解（12か月）（6か月以上維持された寛解）												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	25/33 (75.8%)	9/11 (81.8%)	RR 0.93 (0.66 to 1.30)	57 fewer per 1,000 (from 278 fewer to 245 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
重篤な有害事象発現（12か月）（Grade 3以上）												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	14/33 (42.4%)	4/11 (36.4%)	RR 1.17 (0.49 to 2.80)	62 more per 1,000 (from 185 fewer to 655 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
重篤な有害事象発現（12か月）（入院を要するまたは生命の危険）												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	12/33 (36.4%)	4/11 (36.4%)	RR 1.00 (0.41 to 2.47)	0 fewer per 1,000 (from 215 fewer to 535 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
重篤な感染症発現（12か月）												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	6/33 (18.2%)	2/11 (18.2%)	RR 1.00 (0.24 to 4.25)	0 fewer per 1,000 (from 138 fewer to 591 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
再燃（12か月）（2か月以上寛解達成者における再燃）												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^{a,b}	none	4/30 (13.3%)	1/10 (10.0%)	RR 1.33 (0.17 to 10.58)	33 more per 1,000 (from 83 fewer to 958 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
死亡（24か月）												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	6/33 (18.2%)	3/11 (27.3%)	RR 0.67 (0.20 to 2.23)	90 fewer per 1,000 (from 218 fewer to 335 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	RTX	IVCY	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
寛解（24 か月）（6 か月以上維持された寛解）												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	20/33 (60.6%)	7/11 (63.6%)	RR 0.95 (0.56 to 1.61)	32 fewer per 1,000 (from 280 fewer to 388 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
末期腎不全（24 か月）（ESRD/生存者）												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^{a,b}	none	2/27 (7.4%)	0/8 (0.0%)	RR 1.61 (0.08 to 30.46)		⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
重篤な有害事象発現（24 か月）（Grade 3 以上）												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	16/33 (48.5%)	4/11 (36.4%)	RR 1.33 (0.57 to 3.14)	120 more per 1,000 (from 156 fewer to 778 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
重篤な有害事象発現（24 か月）（入院を要するまたは生命の危険）												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	20/33 (60.6%)	4/11 (36.4%)	RR 1.67 (0.73 to 3.82)	244 more per 1,000 (from 98 fewer to 1,000 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
重篤な感染症発現（24 か月）												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	11/33 (33.3%)	2/11 (18.2%)	RR 1.83 (0.48 to 7.02)	151 more per 1,000 (from 95 fewer to 1,000 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
再燃（24 か月）（2 か月以上寛解達成者における再燃）												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	7/30 (23.3%)	2/10 (20.0%)	RR 1.17 (0.29 to 4.73)	34 more per 1,000 (from 142 fewer to 746 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

CI: Confidence interval, RR: Risk ratio

a: 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.

b: アウトカムの発生が両群併せて5件以下のため

Evidence to Decision テーブル

Q1-3 ANCA 関連血管炎の寛解導入治療では、グルココルチコイド+静注シクロホスファミドパルスとグルココルチコイド+リツキシ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 type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	2017年ガイドラインでは、AAVの寛解導入にGC+IVCYを第1選択としているが、RTXが保険承認され、GCと併用するのはRTXとIVCYのどちらが有用かどうか調べることは治療選択が増えるため有意義である。	
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+RTX と GC+IVCY の比較で 1. 重大なアウトカムについて ・ 死亡は、12か月で1,000人当たり91人増加(-66~1,000), NNT 11, 24か月で1,000人当たり90人減少(-218~335), NNT 11であった。 ・ 寛解は、12か月時点で、2か月以上維持は同等(-173~218), NNT 0. 12か月時点での6か月以上寛解維持は、1,000人当たり57人減少(-278~245), NNT 18. 24か月の時点で6か月以上の寛解維持は、1,000人当たり32人減少(-280~388), NNT 31であった。 末期腎不全 24か月で同等であった(Absolute Riskは計算不能)。 いずれの指標でも有意差はなく、方向性は複数の指標でIVCYのほうが望ましかったが、重大なアウトカムである24か月の死亡がRTXのほうが有意差はないが少なく望ましかったため、「さまざまである」とした。しかしながら、寛解導入療法における24か月の死亡の評価の意義は小さいかもしれない。	
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 checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>GC+RTX の GC+IVCY に対する効果推定値で</p> <p>1. 重大なアウトカムについて</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 重篤な有害事象 (Grade 3 以上) は, 12 か月で 1,000 人当たり 62 人増加 (-185~655), NTT 16, 24 か月で 1,000 人当たり 120 人増加 (-156~778), NNT 8 であった. ・ 重篤な有害事象 (入院を要するまたは生命の危険) は, 12 か月で同等 (-215~535), NNT 0, 24 か月で 1,000 人当たり 244 人増加 (-98~1,000), NNT 4 であった. ・ 重篤な感染症 12 か月で同等 (-138~591), NTT 0, 24 か月で 1000 人あたり 151 人増加 (-95~1,000), NTT 7 であった. <p>2. 重大ではないが重要なアウトカムについて</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 再燃は, 12 か月 1000 人あたり 33 人増加 (-83~958), NTT 30, 24 か月で 1,000 人あたり 34 人増加 (-142~746), NTT 29 であった. <p>方向性は複数の指標で RTX より IVCY のほうが望ましかったが, いずれの指標でも有意差はなく, n が小さいため望ましくない効果は「小さい」とした.</p>	
--	---	--

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

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input 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>「重大な」アウトカムにおける介入の効果を見ると, 患者にとって同じ方向ではなかったため, アウトカム全般のエビデンスの確実性は最も低いものを採用し, 「低」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>『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>介入 (RTX) および比較対照 (IVCY) 両群で望ましい効果、望ましくない効果で有意差は認めなかったが、多くの指標では方向性は、比較対照のほうが望ましかった。しかしながら、アウトカム死亡 (24 か月) は介入の方向性が望ましかったため、「さまざまである」とした。</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 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 checked="" type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 採用研究なし 	<p>比較研究はなし</p>	<p>薬剤費用は GC+IVCY のほうが安価で優るが、寛解導入の点滴治療に必要とする治療期間からすると RTX のほうが IVCY より短く、入院費、入院期間共に患者負担は、RTX のほうが少ない可能性がある。</p> <p>研究デザインと異なるが、通常の本邦の治療法で検討。 RTX (リツキサン) 500mg 瓶/132,999 円, 100mg 瓶 /27,215 円, (リツキシマブ BS) 500mg 瓶/91,210 円, 100mg 瓶/18,310 円 注射用エンドキサン 100mg 326 円, 500 mg 1,277 円</p> <p>RTX 1 回量 375mg/m²を 1 週間間隔で 4 回点滴静注 体表面積を 1.6 とすると、リツキサン 600 mg 160,214 円 x 4 回 = 640,856 円 リツキシマブ BS 600 mg の場合、109,520 円 x 4 回 = 438,080 円, 約 3 週間 + α で 1 コース終了 (初回入院で終了)</p> <p>IVCY エンドキサン注 500 mg/2w x 6 回 = 7,662 円, 約 10~11 週, または IVCY エンドキサン注 500 mg/m² 800mg/回 (2,255 円) x 6 回, 5 か月 + α = 13,530 円 (点滴のために入院すると 2 泊 3 日程度を初回入院に加えて 2~4 回追加。外来点滴でも時間を要する。</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
<input type="radio"/> 大きな増加 <input type="radio"/> 中等度の増加 <input type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少 <input checked="" type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない		<p>両群とも点滴であり、また、注射時の反応や障害など観察に要する人的資源は同等に必要である。</p> <p>また、多くの施設で初期治療後いったん退院した後もIVCYは再入院で行っており、その資源、患者本人の職場で休暇をとる必要性などがある。</p>

基準 9. 容認性 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>介入（RTX）および比較対照（IVCY）両群で望ましい効果、望ましくない効果で有意差は認めなかったが、多くの指標では方向性は、比較対照のほうが望ましかった。しかしながら、患者にとって重要なアウトカム死亡（24 か月）は介入の方向性が望ましかった。</p>	<p>対照に発癌および卵巣機能不全の副作用があることを考慮すると、対象患者によっては介入が望ましいことも多い。</p> <p>パネル会議では、維持治療の検討ではないので、選択寛解導入に関しては、24 か月時点のアウトカムより12 か月時点のアウトカムを重視すると、対照群のほうが望ましい方向性にあり比較対照がおそらく優れているのではないかと、という意見もあった。しかしながら、本試験が通常の日常診療と異なるプロトコールでくまれていること、有意差はないこと、すでに患者の状況によって使い分けられていること、患者にとっても治療期間などで益が多いこと、パネリスト（専門医師）でGC+IVCYよりGC+RTXのほうが使う頻度が多くなっていること（医療側の利便性）などもあり、この選択は妥当であるが、強く推奨できるものでもなく、ほぼ同等である。</p>

基準 10. 実行可能性 その介入は実行可能か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない		<p>保険診療で可能。寛解導入治療は一部の地域を除いて専門医の勤務する施設で行われており、介入治療もすでに多くの施設で実施されている。施設、医療者間の格差はあるが、実臨床でRTXの使用も増えており、実行可能である。</p>

CQ1-3 文献検索式と文献選択

◆Pubmed 検索式

#7 Add Search #5 AND #6

#6 Add Search rituximab

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

#4 Add Search (Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND (“1994”[PDAT] : “3000”[PDAT]))

#3 Add Search (“Randomized Controlled Trial”[PT] OR “Controlled Clinical Trial”[PT] OR “Clinical Trial”[PT] OR “Case-Control Studies”[MH] OR “Cohort Studies”[MH] OR randomized[TIAB] OR randomly[TIAB] OR trial[TIAB] OR groups[TIAB]) NOT “Case Reports”[PT])

#2 Add Search cyclophosphamide 62732 10:17:40

#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) 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 (crescentic glomerulonephritis) 14950 10:16:19

検索日 2021/2/1

◆Central 検索式

#1 MeSH descriptor: [Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis] explode all tress 72

#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 (Word variations have been searched) 178

#3 #1 or #2 197

#4 cyclophosphamide:ti, ab, kw (Word variations have been searched) 7018

#5 #3 and #4 110

#6 rituximab:ti, ab, kw(Word variations have been searched) 1110

#7 #5 and #6 26

Publication Year from 1994 to 2020, in Trials

検索日 2021/2/1

◆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 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/TH or 多発血管炎性肉芽腫症/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/AL) or (多発動脈炎-結節性/TH or 結節性多発動脈炎/AL) or (多発動脈炎-結節性/TH or 結節性多発動脈炎/AL) or (多発動脈炎-結節性/TH or 結節性動脈周囲炎/AL) and ((PDAT=1994/01/01:2006/12/31) or (DT=1994:2006)))) 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 (IgA/TH and 血管炎/TH) or Henoch-Schoenlein/AL)

#2 ((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 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/TH or 多発血管炎性肉芽腫症/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/AL) or (多発動脈炎-結節性/TH or 結節性多発動脈炎/AL) or (多発動脈炎-結節性/TH or 結節性多発動脈炎/AL) or (多発動脈炎-結節性/TH or 結節性動脈周囲炎/AL) and ((PDAT=1994/01/01:2006/12/31) or (DT=1994:2006)))) and (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)

#3 #1 or #2

#4 (RD=メタアナリシス or RD=ランダム化比較試験 or RD=準ランダム化比較試験 or RD=比較研究 or コホート研究/TH or 症例対照研究/TH) and (CK=ヒト and CK=成人(19~44) or CK=中年(45~64) or CK=高齢者(65~) or CK=高齢者(80~)) and (PDAT=1994/01/1:2014/12/31) and (PT=原著論文) and (LA=日本語)

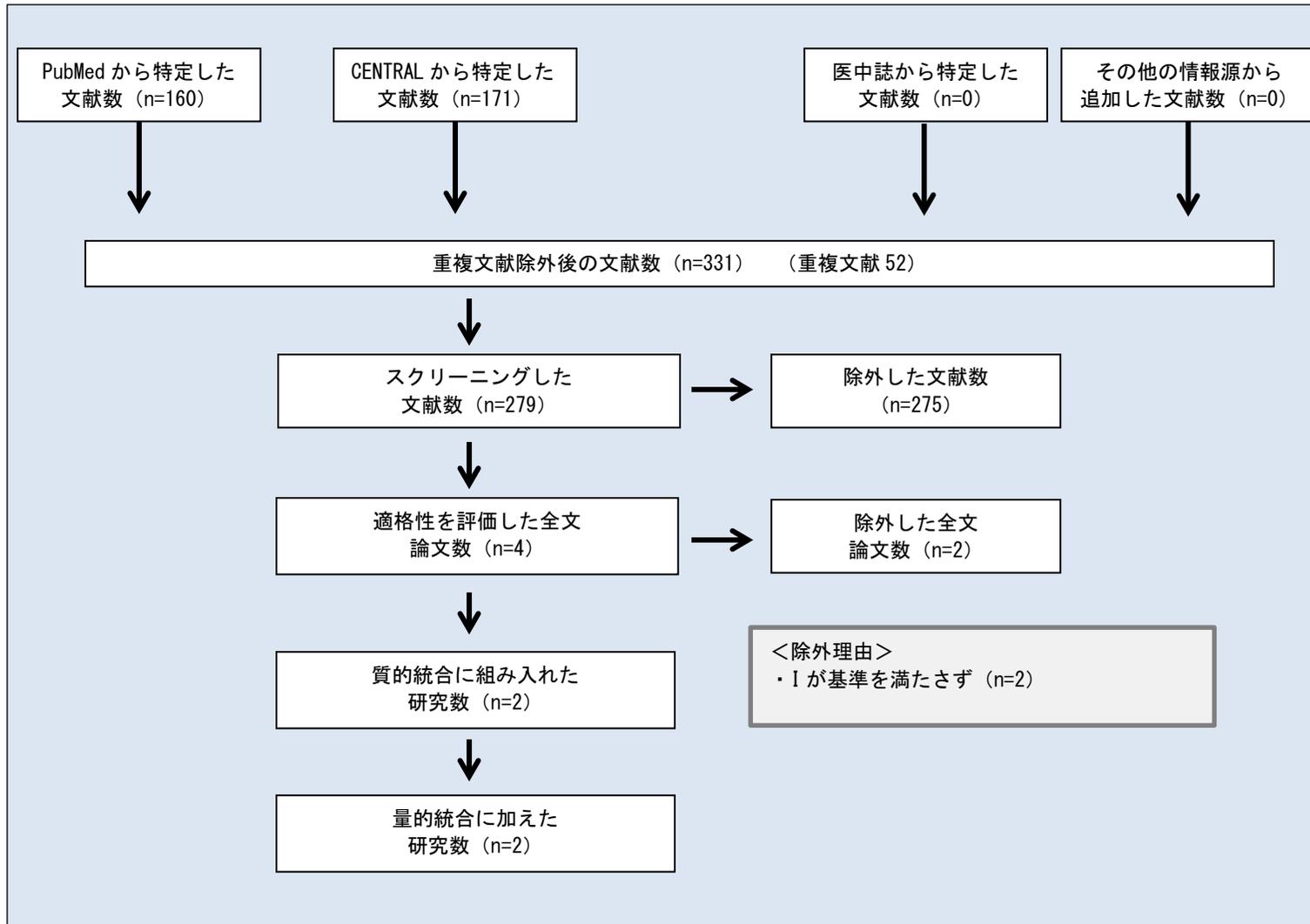
#5 #3 and #4

#6 ((Cyclophosphamide/TH or Cyclophosphamide/AL) or シクロホスファミドパルス/AL) and ((Rituximab/TH or Rituximab/AL) and or リツキシマブ/AL)

#7 #5 and #6

検索日 2021/2/1

◆文献選択



CQ1-3 アブストラクトテーブル

CQ1-3 MPA/GPA の寛解導入治療では、グルココルチコイド+静注シクロホスファミドパルスとグルココルチコイド+リツキシマブのどちらが有用か？

◆Jones RB, et al. N Engl J Med. 2010;363(3):211-220.

試験デザイン	RCT (open-label, two-group, parallel design, randomized trial) RITUXVAS 試験
主な実施国	計 8 か国 (英国・オランダなどヨーロッパ 7 か国+オーストラリア) から 44 例
組み入れ基準 (EUVAS 病型分類などもあれば記載)	新たに診断された GPA/MPA/腎限局型血管炎 + 腎病変あり(腎生検で壊死性糸球体腎炎 or 尿赤血球円柱/RBC 30/HPF 以上) + ANCA が陽性
除外基準	他の自己免疫疾患合併 (SLE、EGPA など)、過去の CY 使用、HBeAg 陽性、HCV 抗体陽性、HIV 陽性、悪性腫瘍の既往、妊娠・授乳中、4 週間以内の生ワクチン投与
介入方法	RTX 群 : RTX 375mg/m ² /weekly 4 回 (第 1, 2, 3, 4 週) +IVCY 2 回(15mg/kg, 第 1, 3 週) 33 例 コントロール群 : IVCY 15mg/kg/biweekly 計 6~10 回, 寛解後は、AZA (2mg/kg) 11 例 両群共通 : mPSL パルス療法 (1g/day, 3 日) 後、PSL 1mg/kg (最大 60mg) で開始、0.75mg/kg (1 週後) →0.5mg/kg (2 週後) →0.4mg/kg (3 週後) →0.33mg/kg (6 週後) →0.25mg/kg (8 週後) →12.5mg/kg (16 週後までに) →10mg (20 週後までに) →7.5mg (24 週後までに) →5mg (28 週後までに) →0mg (18~24 か月までに) と漸減する。
観察期間	12 か月
寛解、再燃などの定義	寛解 : 2 か月以上, BVAS 0 維持された寛解 : 少なくとも 6 か月間 BVAS 0 点 再発 : BVAS に反映される血管炎の再燃 or 新規出現 進行性の疾患 : GFR 改善なく血尿または蛋白尿が持続、BVAS の主要腎外項目の持続
評価可能なアウトカムと評価時期	寛解 : 12 か月時点での維持された寛解 重篤合併症発現 : 12 か月 重篤感染症発現 : 12 か月 患者 QOL : 12 か月 (SF-36) 再燃 : 12 か月
参加者の年齢 (平均など)	中央値 68 歳 (RTX 群) 中央値 67 歳 (コントロール群)
参加者の基礎疾患内訳	GPA 22 例 (18 vs 4) MPA 16 例 (12 v 4)、腎限局型血管炎 6 例 (3 vs 3)

腎病変患者の割合（記載あれば）	全例(100%)
腎病変（Cr など）程度	GFR 中央値(第 1~3 四分値) RTX 群：20 (5-44), コントロール群：12 (9-33)

◆Jones RB et al. ARD 2015;74(6):1178-1182.

試験デザイン	RCT (open-label, two-group, parallel design, randomized trial) RITUXVAS 試験
主な実施国	計 8 か国 (英国・オランダなどヨーロッパ 7 か国+オーストラリア) から 44 例
組み入れ基準 (EUVAS 病型分類などもあれば記載)	新たに診断された GPA/MPA/腎限局型血管炎 + 腎病変あり(腎生検で壊死性糸球体腎炎 or 尿赤血球円柱/RBC 30/HPF 以上) + ANCA が陽性
除外基準	他の自己免疫疾患合併 (SLE、EGPA など)、過去の CY 使用、HBeAg 陽性、HCV 抗体陽性、HIV 陽性、悪性腫瘍の既往、妊娠・授乳中、4 週間以内の生ワクチン投与
介入方法	RTX 群 : 375mg/m ² /weekly, 4 週連続投与 +IVCY 2 回(15mg/kg, 第 1, 3 週) 33 例 コントロール群 : IVCY 15mg/kg/biweekly 計 6~10 回, 寛解後は、AZA (2mg/kg) 11 例 両群共通 : mPSL パルス療法 (1g/day, 3 日) 後、PSL 1mg/kg (最大 60mg) で開始、0.75mg/kg (1 週後) →0.5mg/kg (2 週後) →0.4mg/kg (3 週後) →0.33mg/kg (6 週後) →0.25mg/kg (8 週後) →12.5mg/kg (16 週後までに) →10mg (20 週後までに) →7.5mg (24 週後までに) →5mg (28 週後までに) →0mg (18~24 か月までに) と漸減する。
観察期間	24 か月
寛解、再燃などの定義	寛解 : 2 か月以上, BVAS 0 維持された寛解 : 少なくとも 6 か月間 BVAS 0 点 再発 : BVAS に反映される血管炎の再燃 or 新規出現 進行性の疾患 : GFR 改善なく血尿または蛋白尿が持続、BVAS の主要腎外項目の持続
評価可能なアウトカムと評価時期	寛解 : 24 か月時点での維持された寛解 重篤合併症発現 : 24 か月 重篤感染症発現 : 24 か月 患者 QOL : 24 か月 (SF-36) 再燃 : 24 か月
参加者の年齢 (平均など)	中央値 68 歳 (RTX 群) 中央値 67 歳 (コントロール群)
参加者の基礎疾患内訳	GPA 22 例 (18 vs 4) MPA 16 例 (12 v 4)、腎限局型血管炎 6 例 (3 vs 3)
腎病変患者の割合 (記載あれば)	全例(100%)
腎病変 (Cr など) 程度	GFR 中央値(第 1~3 四分値) RTX 群 : 20 (5-44), コントロール群 : 12 (9-33)

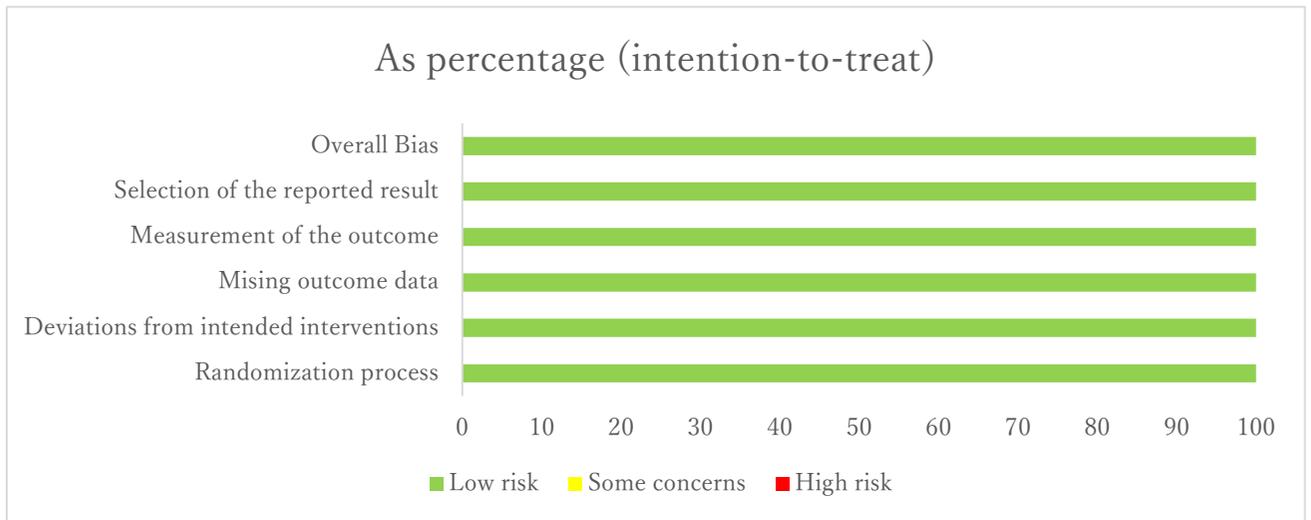
CQ1-3 リスク・バイアステーブル

アウトカムの種類	研究内容の特徴				主な結果				Risk of Bias	その他
	著者名・報告年	方法 (RCT?)	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)
12か月死亡	Jones, 2010	RCT	RTX 375mg/m ² /weekly 4回 (第1, 2, 3, 4週)+IVCY 2回(15mg/kg, 第1, 3週)+mPSL 1g 3日(その後、経口GC)	IVCY 15mg/kg/biweekly 計6~10回+mPSL 1g 3日(その後、経口GC)、寛解後は、AZA (2mg/kg)	33	6	11	1	Low	
12か月寛解(2か月以上BVAS 0)	Jones, 2010	RCT	RTX 375mg/m ² /weekly 4回 (第1, 2, 3, 4週)+IVCY 2回(15mg/kg, 第1, 3週)+mPSL 1g 3日(その後、経口GC)	IVCY 15mg/kg/biweekly 計6~10回+mPSL 1g 3日(その後、経口GC)、寛解後は、AZA (2mg/kg)	33	30	11	10	Low	
12か月寛解(6か月以上維持された寛解)	Jones, 2010	RCT	RTX 375mg/m ² /weekly 4回 (第1, 2, 3, 4週)+IVCY 2回(15mg/kg, 第1, 3週)+mPSL 1g 3日(その後、経口GC)	IVCY 15mg/kg/biweekly 計6~10回+mPSL 1g 3日(その後、経口GC)、寛解後は、AZA (2mg/kg)	33	25	11	9	Low	
12か月重篤合併症発現 (grade 3以上)	Jones, 2010	RCT	RTX 375mg/m ² /weekly 4回 (第1, 2, 3, 4週)+IVCY 2回(15mg/kg, 第1, 3週)+mPSL 1g 3日(その後、経口GC)	IVCY 15mg/kg/biweekly 計6~10回+mPSL 1g 3日(その後、経口GC)、寛解後は、AZA (2mg/kg)	33	14	11	4	Low	
12か月重篤合併症発現(入院を要するまたは生命の危険)	Jones, 2010	RCT	RTX 375mg/m ² /weekly 4回 (第1, 2, 3, 4週)+IVCY 2回(15mg/kg, 第1, 3週)+mPSL 1g 3日(その後、経口GC)	IVCY 15mg/kg/biweekly 計6~10回+mPSL 1g 3日(その後、経口GC)、寛解後は、AZA (2mg/kg)	33	12	11	4	Low	
12か月重篤感染症発現	Jones, 2010	RCT	RTX 375mg/m ² /weekly 4回 (第1, 2, 3, 4週)+IVCY 2回(15mg/kg, 第1, 3週)+mPSL 1g 3日(その後、経口GC)	IVCY 15mg/kg/biweekly 計6~10回+mPSL 1g 3日(その後、経口GC)、寛解後は、AZA (2mg/kg)	33	6	11	2	Low	
12か月再燃	Jones, 2010	RCT	RTX 375mg/m ² /weekly 4回 (第1, 2, 3, 4週)+IVCY 2回(15mg/kg, 第1, 3週)+mPSL 1g 3日(その後、経口GC)	IVCY 15mg/kg/biweekly 計6~10回+mPSL 1g 3日(その後、経口GC)、寛解後は、AZA (2mg/kg)	30	4	10	1	Low	
24か月死亡	Jones, 2015	RCT	RTX 375mg/m ² /weekly 4回 (第1, 2, 3, 4週)+IVCY 2回(15mg/kg, 第1, 3週)+mPSL 1g 3日(その後、経口GC)	IVCY 15mg/kg/biweekly 計6~10回+mPSL 1g 3日(その後、経口GC)、寛解後は、AZA (2mg/kg)	33	6	11	3	Low	
24か月寛解(6か月以上維持された寛解)	Jones, 2015	RCT	RTX 375mg/m ² /weekly 4回 (第1, 2, 3, 4週)+IVCY 2回(15mg/kg, 第1, 3週)+mPSL 1g 3日(その後、経口GC)	IVCY 15mg/kg/biweekly 計6~10回+mPSL 1g 3日(その後、経口GC)、寛解後は、AZA (2mg/kg)	33	20	11	7	Low	
24か月末期腎不全 (ESRD/生存者)	Jones, 2015	RCT	RTX 375mg/m ² /weekly 4回 (第1, 2, 3, 4週)+IVCY 2回(15mg/kg, 第1, 3週)+mPSL 1g 3日(その後、経口GC)	IVCY 15mg/kg/biweekly 計6~10回+mPSL 1g 3日(その後、経口GC)、寛解後は、AZA (2mg/kg)	27	2	8	0	Low	
24か月重篤合併症発現 (grade 3以上)	Jones, 2015	RCT	RTX 375mg/m ² /weekly 4回 (第1, 2, 3, 4週)+IVCY 2回(15mg/kg, 第1, 3週)+mPSL 1g 3日(その後、経口GC)	IVCY 15mg/kg/biweekly 計6~10回+mPSL 1g 3日(その後、経口GC)、寛解後は、AZA (2mg/kg)	33	16	11	4	Low	
24か月重篤合併症発現(入院を要するまたは生命の危険)	Jones, 2015	RCT	RTX 375mg/m ² /weekly 4回 (第1, 2, 3, 4週)+IVCY 2回(15mg/kg, 第1, 3週)+mPSL 1g 3日(その後、経口GC)	IVCY 15mg/kg/biweekly 計6~10回+mPSL 1g 3日(その後、経口GC)、寛解後は、AZA (2mg/kg)	33	20	11	4	Low	
24か月重篤感染症発現	Jones, 2015	RCT	RTX 375mg/m ² /weekly 4回 (第1, 2, 3, 4週)+IVCY 2回(15mg/kg, 第1, 3週)+mPSL 1g 3日(その後、経口GC)	IVCY 15mg/kg/biweekly 計6~10回+mPSL 1g 3日(その後、経口GC)、寛解後は、AZA (2mg/kg)	33	11	11	2	Low	
24か月再燃	Jones, 2015	RCT	RTX 375mg/m ² /weekly 4回 (第1, 2, 3, 4週)+IVCY 2回(15mg/kg, 第1, 3週)+mPSL 1g 3日(その後、経口GC)	IVCY 15mg/kg/biweekly 計6~10回+mPSL 1g 3日(その後、経口GC)、寛解後は、AZA (2mg/kg)	30	7	10	2	Low	

CQ1-3 リスク・バイアスサマリーとグラフ

	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
Jones R 2010	+	+	+	+	+	+	Low risk
Jones R 2015	+	+	+	+	+	+	Some concerns

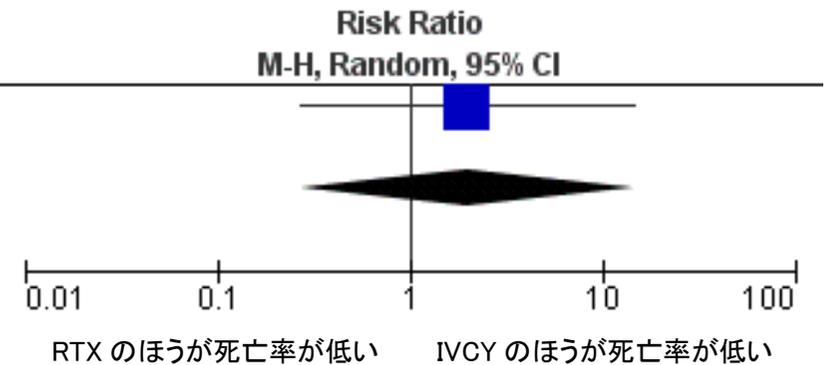
D1	Randomisation process
D2	Deviations from the intended interventions
D3	Missing outcome data
D4	Measurement of the outcome
D5	Selection of the reported result



CQ1-3 フォレストプロット

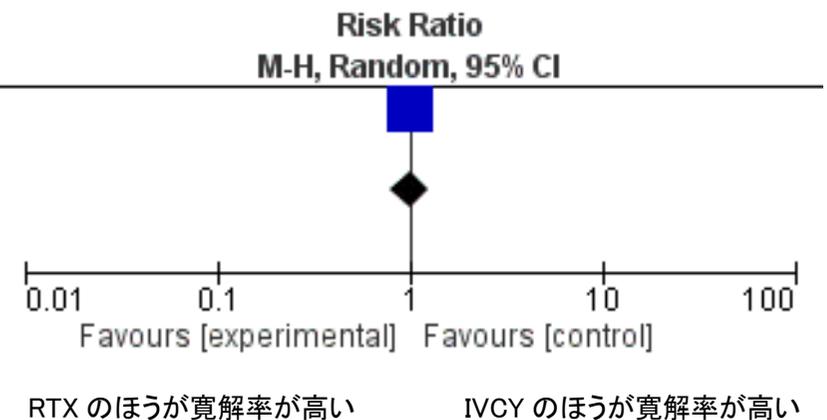
◆CQ1-3:フォレストプロット 死亡 (12 か月)

Study or Subgroup	RTX		IVCY		Weight	Risk Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI
Jones 2010	6	33	1	11	100.0%	2.00 [0.27, 14.84]
Total (95% CI)		33		11	100.0%	2.00 [0.27, 14.84]
Total events	6		1			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.68 (P = 0.50)						

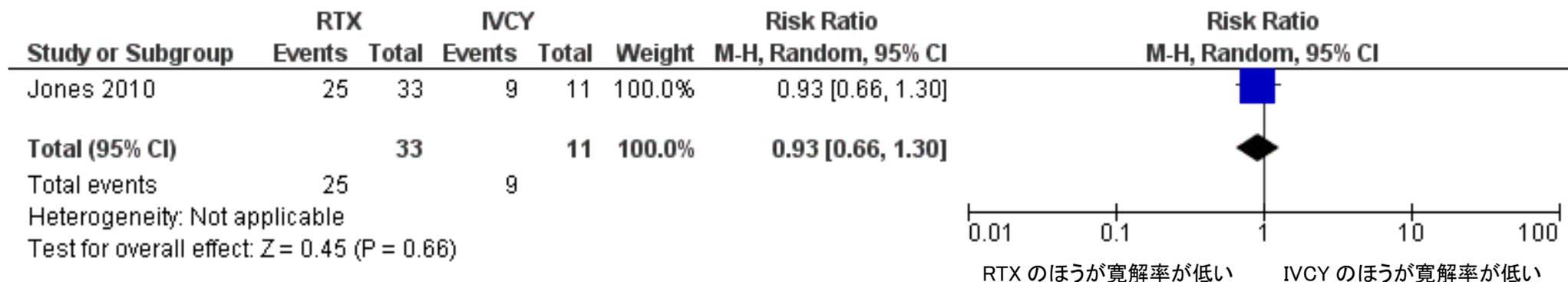


◆CQ1-3:フォレストプロット 寛解 (12 か月) (2 か月以上 BVAS 0)

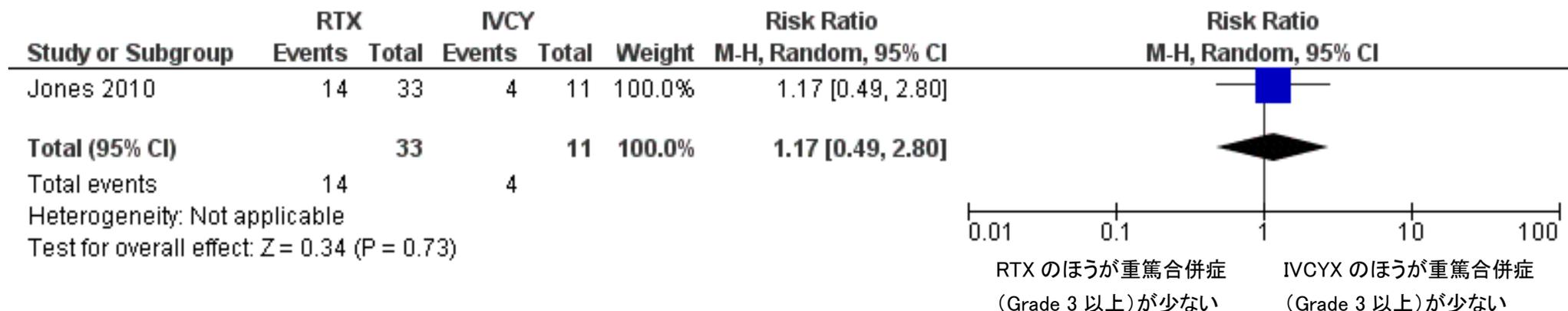
Study or Subgroup	RTX		IVCY		Weight	Risk Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI
Jones 2010	30	33	10	11	100.0%	1.00 [0.81, 1.24]
Total (95% CI)		33		11	100.0%	1.00 [0.81, 1.24]
Total events	30		10			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.00 (P = 1.00)						



◆CQ1-3: フォレストプロット 寛解 (12 か月) (6 か月以上維持された寛解)

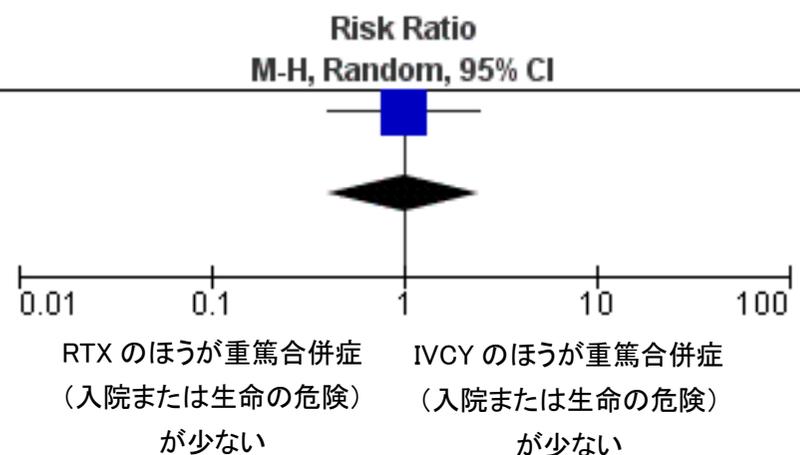


◆CQ1-3: フォレストプロット 重篤合併症発現 (12 か月) (Grade 3 以上)



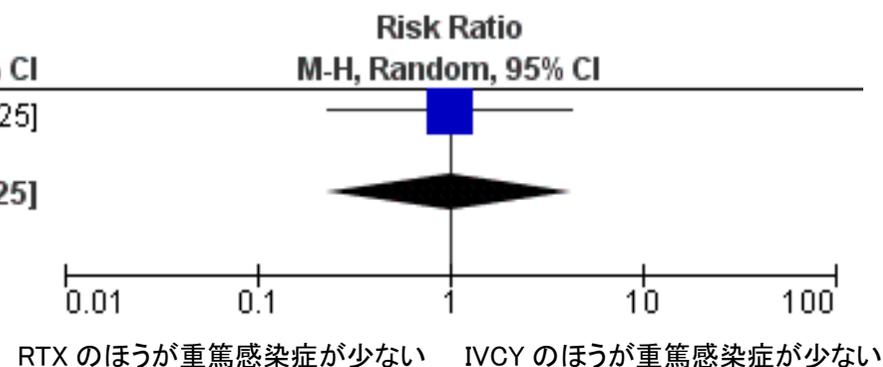
◆ CQ1-3:フォレストプロット 重篤合併症発現 (12 か月) (入院を要するまたは生命の危険)

Study or Subgroup	RTX		IVCY		Weight	Risk Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI
Jones 2010	12	33	4	11	100.0%	1.00 [0.41, 2.47]
Total (95% CI)		33		11	100.0%	1.00 [0.41, 2.47]
Total events	12		4			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.00 (P = 1.00)						

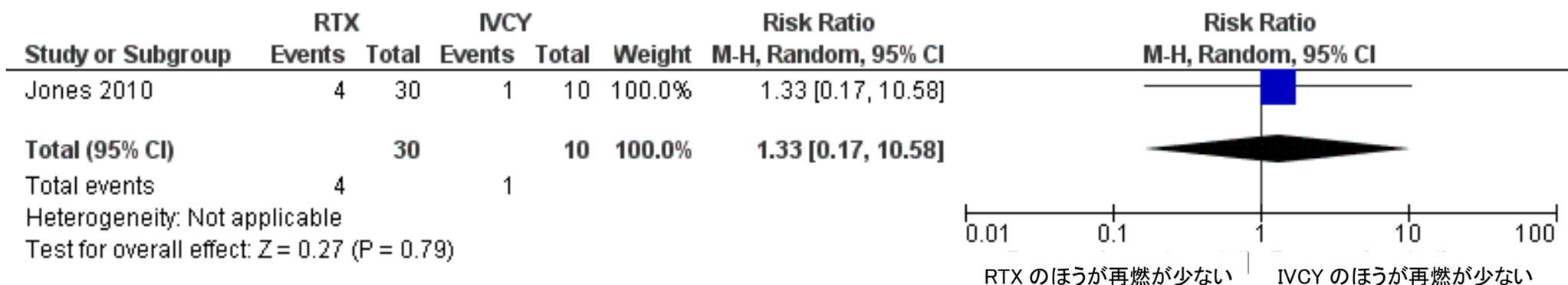


◆ CQ1-3:フォレストプロット 重篤感染症発現 (12 か月)

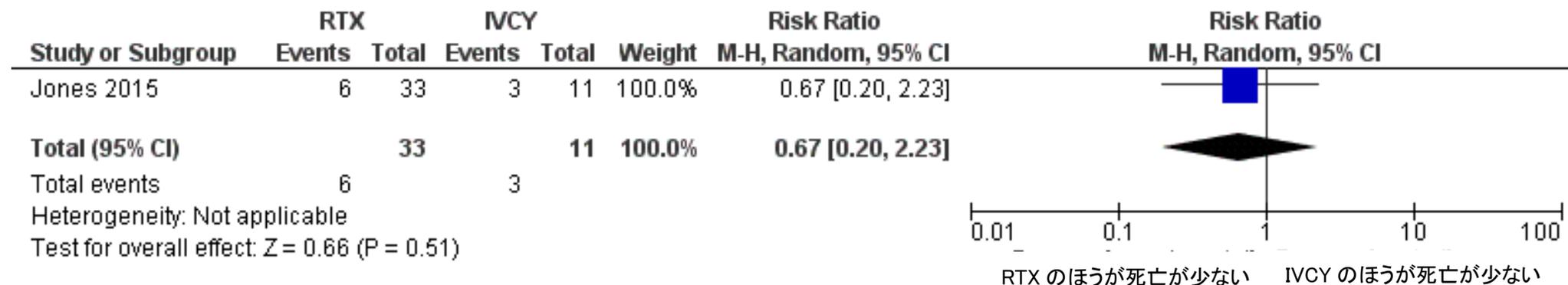
Study or Subgroup	RTX		IVCY		Weight	Risk Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI
Jones 2010	6	33	2	11	100.0%	1.00 [0.24, 4.25]
Total (95% CI)		33		11	100.0%	1.00 [0.24, 4.25]
Total events	6		2			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.00 (P = 1.00)						



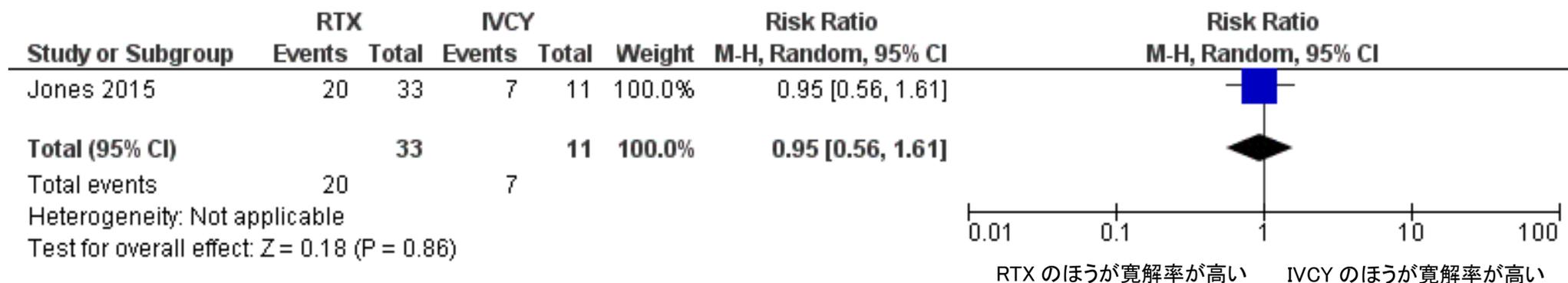
◆ CQ1-3:フォレストプロット 再燃 (12 か月) (2 か月以上寛解達成者における再燃)



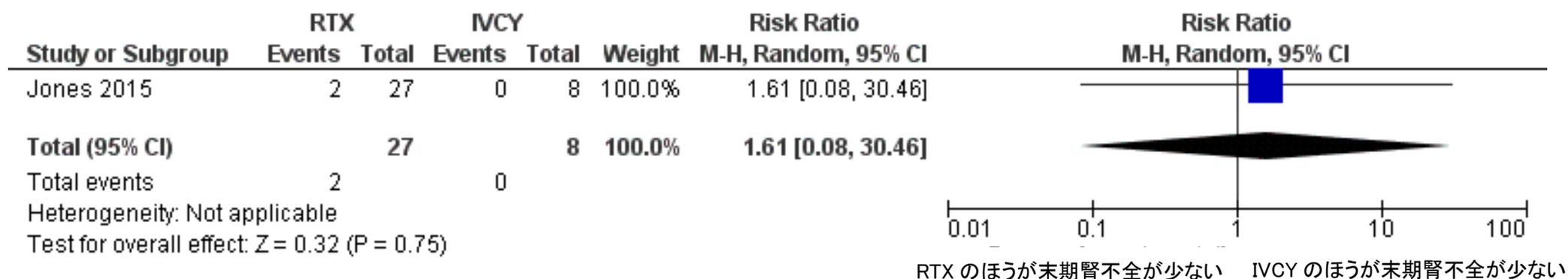
◆ CQ1-3:フォレストプロット 死亡 (24 か月)



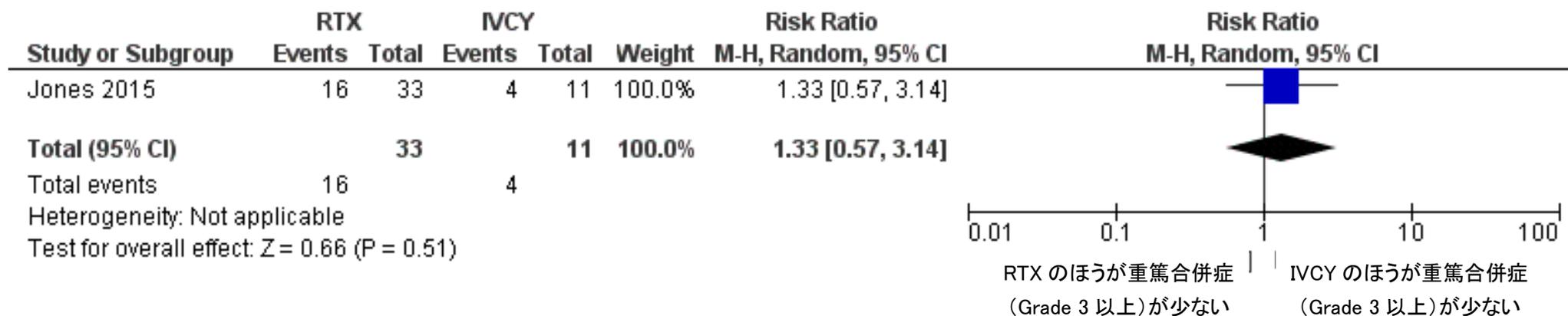
◆CQ1-3:フォレストプロット 寛解 (24 か月) (6 か月以上維持された寛解)



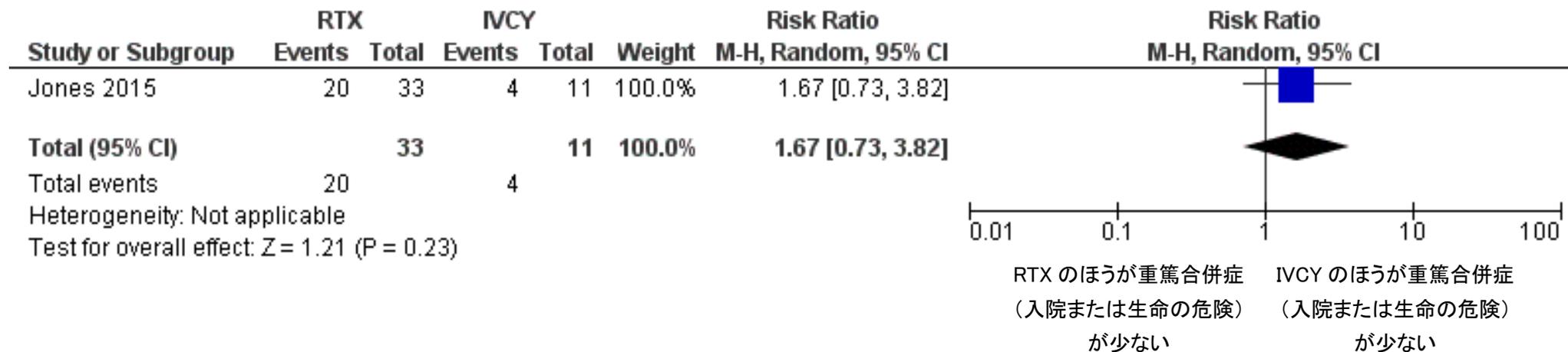
◆CQ1-3:フォレストプロット 末期腎不全 (24 か月) (ESRD/生存者)



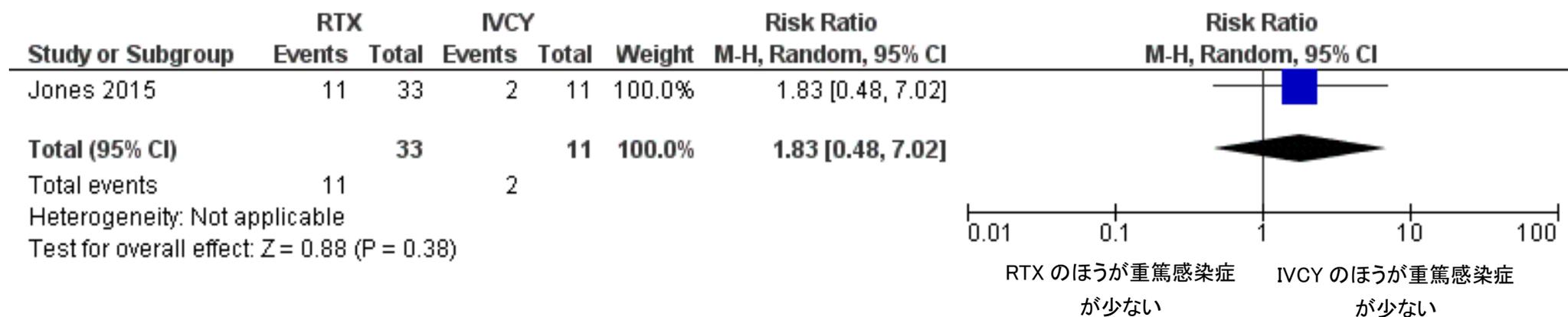
◆CQ1-3:フォレストプロット 重篤合併症発現 (24 か月) (Grade 3 以上)



◆ CQ1-3:フォレストプロット 重篤合併症発現 (24 か月) (入院を要するまたは生命の危険)



◆ CQ1-3:フォレストプロット 重篤感染症発現 (24 か月)



◆ CQ1-3:フォレストプロット 再燃 (24 か月) (2 か月以上寛解達成者における再燃)



CQ1-3 結果のまとめ (SoF) テーブル

RTX compared to IVCY for AAV remission induction

Patient or population: AAV remission induction

Setting:

Intervention: RTX

Comparison: IVCY

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with IVCY	Risk with RTX				
死亡 (12 か月)	91 per 1,000	182 per 1,000 (25 to 1,000)	RR 2.00 (0.27 to 14.84)	44 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	
寛解 (12 か月) (2 か月以上 BVAS 0)	909 per 1,000	909 per 1,000 (736 to 1,000)	RR 1.00 (0.81 to 1.24)	44 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
寛解 (12 か月) (6 か月以上維持された寛解)	818 per 1,000	761 per 1,000 (540 to 1,000)	RR 0.93 (0.66 to 1.30)	44 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	
重篤合併症発現 (12 か月) (Grade 3 以上)	364 per 1,000	425 per 1,000 (178 to 1,000)	RR 1.17 (0.49 to 2.80)	44 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	
重篤合併症発現 (12 か月) (入院を要するまたは生命の危険)	364 per 1,000	364 per 1,000 (149 to 898)	RR 1.00 (0.41 to 2.47)	44 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	
重篤感染症発現 (12 か月)	182 per 1,000	182 per 1,000 (44 to 773)	RR 1.00 (0.24 to 4.25)	44 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	
再燃 (12 か月) (2 か月以上寛解達成者における再燃)	100 per 1,000	133 per 1,000 (17 to 1,000)	RR 1.33 (0.17 to 10.58)	40 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	
死亡 (24 か月)	273 per 1,000	183 per 1,000 (55 to 608)	RR 0.67 (0.20 to 2.23)	44 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	
寛解 (24 か月) (6 か月以上維持された寛解)	636 per 1,000	605 per 1,000 (356 to 1,000)	RR 0.95 (0.56 to 1.61)	44 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	
末期腎不全 (24 か月) (ESRD/生存者)	0 per 1,000	0 per 1,000 (0 to 0)	RR 1.61 (0.08 to 30.46)	35 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	
重篤合併症発現 (24 か月) (Grade 3 以上)	364 per 1,000	484 per 1,000 (207 to 1,000)	RR 1.33 (0.57 to 3.14)	44 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	

CQ1-3 結果のまとめ (SoF) テーブル

RTX compared to IVCY for AAV remission induction

Patient or population: AAV remission induction

Setting:

Intervention: RTX

Comparison: IVCY

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with IVCY	Risk with RTX				
重篤合併症発現 (24 か月) (入院を要するまたは生命の危険)	364 per 1,000	607 per 1,000 (265 to 1,000)	RR 1.67 (0.73 to 3.82)	44 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	
重篤感染症発現 (24 か月)	182 per 1,000	333 per 1,000 (87 to 1,000)	RR 1.83 (0.48 to 7.02)	44 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	
再燃 (24 か月) (2 か月以上寛解達成者における再燃)	200 per 1,000	234 per 1,000 (58 to 946)	RR 1.17 (0.29 to 4.73)	40 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	

*The risk in the intervention group (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 certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explanations

a. 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.

b. アウトカムの発生が両群併せて 5 件以下のため

CQ1-4 エビデンスプロファイル*

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	RTX	POCY	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
死亡 (6 か月)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ¹	none	1/99 (1.0%)	2/98 (2.0%)	RR 0.49 (0.05 to 5.37)	10 fewer per 1,000 (from 19 fewer to 89 more)	⊕⊕○○ LOW ¹	CRITICAL
完全寛解 (6 か月) (GC 中止)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ²	none	63/99 (63.6%)	52/98 (53.1%)	RR 1.20 (0.94 to 1.52)	106 more per 1,000 (from 32 fewer to 276 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²	CRITICAL
寛解 (6 か月) (PSL 10 mg/d 以下)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ²	none	70/99 (70.7%)	61/98 (62.2%)	RR 1.14 (0.93 to 1.39)	87 more per 1,000 (from 44 fewer to 243 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²	CRITICAL
重篤合併症発現 (6 か月) (grade3 以上)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ²	none	22/99 (22.2%)	32/98 (32.7%)	RR 0.68 (0.43 to 1.08)	104 fewer per 1,000 (from 26 more to 186 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²	CRITICAL
重篤合併症発現 (6 か月) (grade4 以上)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ¹	none	8/99 (8.1%)	4/98 (4.1%)	RR 1.98 (0.62 to 6.36)	40 more per 1,000 (from 16 fewer to 219 more)	⊕⊕○○ LOW ¹	CRITICAL
重篤感染症発現 (6 か月)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ¹	none	7/99 (7.1%)	7/98 (7.1%)	RR 0.99 (0.36 to 2.72)	1 fewer per 1,000 (from 46 fewer to 123 more)	⊕⊕○○ LOW ¹	CRITICAL
再燃 (6 か月)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ¹	none	11/99 (11.1%)	14/98 (14.3%)	RR 0.78 (0.37 to 1.63)	31 fewer per 1,000 (from 90 fewer to 90 more)	⊕⊕○○ LOW ¹	IMPORTANT
死亡 (18 か月)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ¹	none	2/99 (2.0%)	2/98 (2.0%)	RR 0.99 (0.14 to 6.89)	0 fewer per 1,000 (from 18 fewer to 120 more)	⊕⊕○○ LOW ¹	CRITICAL
完全寛解 (12 か月) (GC 中止)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ²	none	47/99 (47.5%)	38/98 (38.8%)	RR 1.22 (0.89 to 1.69)	85 more per 1,000 (from 43 fewer to 268 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²	CRITICAL
完全寛解 (18 か月) (GC 中止)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ²	none	39/99 (39.4%)	32/98 (32.7%)	RR 1.21 (0.83 to 1.76)	69 more per 1,000 (from 56 fewer to 248 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²	CRITICAL
18 か月の間どこかで完全寛解 (GC 中止)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ²	none	76/99 (76.8%)	70/98 (71.4%)	RR 1.07 (0.91 to 1.27)	50 more per 1,000 (from 64 fewer to 193 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²	CRITICAL
寛解 (12 か月) (PSL 10 mg/d 以下)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ³	none	59/99 (59.6%)	60/98 (61.2%)	RR 0.97 (0.78 to 1.22)	18 fewer per 1,000 (from 135 fewer to 135 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ³	CRITICAL

寛解（18か月）（PSL 10 mg/d 以下）												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ²	none	54/99 (54.5%)	52/98 (53.1%)	RR 1.03 (0.79 to 1.33)	16 more per 1,000 (from 111 fewer to 175 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²	CRITICAL
18か月の間どこかで寛解（PSL 10 mg/d 以下）												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ³	none	82/99 (82.8%)	84/98 (85.7%)	RR 0.97 (0.86 to 1.09)	26 fewer per 1,000 (from 77 more to 120 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE ³	CRITICAL
18か月の間どこかで寛解（GC量問わず）												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ³	none	89/99 (89.9%)	89/98 (90.8%)	RR 0.99 (0.90 to 1.08)	9 fewer per 1,000 (from 73 more to 91 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE ³	CRITICAL
重篤合併症発現（18か月）												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ⁴	none	42/99 (42.4%)	37/98 (37.8%)	RR 1.12 (0.80 to 1.58)	45 more per 1,000 (from 76 fewer to 219 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ⁴	CRITICAL
重篤感染症発現（18か月）												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ¹	none	12/99 (12.1%)	11/98 (11.2%)	RR 1.08 (0.50 to 2.33)	9 more per 1,000 (from 56 fewer to 149 more)	⊕⊕○○ LOW ¹	CRITICAL
再燃（18か月）												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ¹	none	24/76 (31.6%)	20/70 (28.6%)	RR 1.11 (0.67 to 1.82)	31 more per 1,000 (from 94 fewer to 234 more)	⊕⊕○○ LOW ¹	CRITICAL
QOL（SF-36 PCS 改善）（6か月）												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ³	none	98 ⁵	96 ⁵	-	MD 0.1 lower (3.03 lower to 2.83 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE ³	IMPORTANT
QOL（SF-36 MCS 改善）（6か月）												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ³	none	98 ⁵	96 ⁵	-	MD 2.6 higher (0.99 lower to 6.19 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE ³	IMPORTANT
QOL（SF-36 PCS 改善）（18か月）												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ³	none	97 ⁵	96 ⁵	-	MD 0 (3.13 lower to 3.13 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE ³	IMPORTANT
QOL（SF-36 MCS 改善）（18か月）												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ³	none	97 ⁵	96 ⁵	-	MD 2.6 higher (0.71 lower to 5.91 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE ³	IMPORTANT

CI: Confidence interval, RR: Risk ratio; MD: Mean difference

* : 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. 効果推定値の信頼区間は相当な利益の臨床決断閾値をまたぐため。
3. イベント数・サンプル数が最適情報量の基準を満たさないため。
4. 効果推定値の信頼区間は相当な害の臨床決断閾値をまたぐため。
5. 両群間で有意差なし。

CG1-4 エビデンスプロファイル *

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	RTX	POCY	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
死亡 (6 か月)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ¹	none	1/99 (1.0%)	2/98 (2.0%)	RR 0.49 (0.05 to 5.37)	10 fewer per 1,000 (from 19 fewer to 89 more)	⊕⊕○○ LOW ¹	CRITICAL
完全寛解 (6 か月) (GC 中止)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ²	none	63/99 (63.6%)	52/98 (53.1%)	RR 1.20 (0.94 to 1.52)	106 more per 1,000 (from 32 fewer to 276 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²	CRITICAL
寛解 (6 か月) (PSL 10 mg/d 以下)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ²	none	70/99 (70.7%)	61/98 (62.2%)	RR 1.14 (0.93 to 1.39)	87 more per 1,000 (from 44 fewer to 243 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²	CRITICAL
重篤合併症発現 (6 か月) (grade3 以上)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ²	none	22/99 (22.2%)	32/98 (32.7%)	RR 0.68 (0.43 to 1.08)	104 fewer per 1,000 (from 26 more to 186 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²	CRITICAL
重篤合併症発現 (6 か月) (grade4 以上)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ¹	none	8/99 (8.1%)	4/98 (4.1%)	RR 1.98 (0.62 to 6.36)	40 more per 1,000 (from 16 fewer to 219 more)	⊕⊕○○ LOW ¹	CRITICAL
重篤感染症発現 (6 か月)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ¹	none	7/99 (7.1%)	7/98 (7.1%)	RR 0.99 (0.36 to 2.72)	1 fewer per 1,000 (from 46 fewer to 123 more)	⊕⊕○○ LOW ¹	CRITICAL
再燃 (6 か月)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ¹	none	11/99 (11.1%)	14/98 (14.3%)	RR 0.78 (0.37 to 1.63)	31 fewer per 1,000 (from 90 fewer to 90 more)	⊕⊕○○ LOW ¹	IMPORTANT
死亡 (18 か月)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ¹	none	2/99 (2.0%)	2/98 (2.0%)	RR 0.99 (0.14 to 6.89)	0 fewer per 1,000 (from 18 fewer to 120 more)	⊕⊕○○ LOW ¹	CRITICAL
完全寛解 (12 か月) (GC 中止)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ¹	none	47/99 (47.5%)	38/98 (38.8%)	RR 1.22 (0.89 to 1.69)	85 more per 1,000 (from 43 fewer to 268 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²	CRITICAL
完全寛解 (18 か月) (GC 中止)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ¹	none	39/99 (39.4%)	32/98 (32.7%)	RR 1.21 (0.83 to 1.76)	69 more per 1,000 (from 56 fewer to 248 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²	CRITICAL
18 か月の間どこかで完全寛解 (GC 中止)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ¹	none	76/99 (76.8%)	70/98 (71.4%)	RR 1.07 (0.91 to 1.27)	50 more per 1,000 (from 64 fewer to 193 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²	CRITICAL
寛解 (12 か月) (PSL 10 mg/d 以下)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ³	none	59/99 (59.6%)	60/98 (61.2%)	RR 0.97 (0.78 to 1.22)	18 fewer per 1,000 (from 135 fewer to 135 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ³	CRITICAL

寛解 (18 か月) (PSL 10 mg/d 以下)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ¹	none	54/99 (54.5%)	52/98 (53.1%)	RR 1.03 (0.79 to 1.33)	16 more per 1,000 (from 111 fewer to 175 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²	CRITICAL
18 か月の間どこかで寛解 (PSL 10 mg/d 以下)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ³	none	82/99 (82.8%)	84/98 (85.7%)	RR 0.97 (0.86 to 1.09)	26 fewer per 1,000 (from 77 more to 120 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE ³	CRITICAL
18 か月の間どこかで寛解 (GC 量問わず)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ³	none	89/99 (89.9%)	89/98 (90.8%)	RR 0.99 (0.90 to 1.08)	9 fewer per 1,000 (from 73 more to 91 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE ³	CRITICAL
重篤合併症発現 (18 か月)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ⁴	none	42/99 (42.4%)	37/98 (37.8%)	RR 1.12 (0.80 to 1.58)	45 more per 1,000 (from 76 fewer to 219 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ⁴	CRITICAL
重篤感染症発現 (18 か月)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ¹	none	12/99 (12.1%)	11/98 (11.2%)	RR 1.08 (0.50 to 2.33)	9 more per 1,000 (from 56 fewer to 149 more)	⊕⊕○○ LOW ¹	CRITICAL
再燃 (18 か月)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ¹	none	24/76 (31.6%)	20/70 (28.6%)	RR 1.11 (0.67 to 1.82)	31 more per 1,000 (from 94 fewer to 234 more)	⊕⊕○○ LOW ¹	CRITICAL
QOL (SF-36 PCS 改善) (6 か月)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ³	none	98 ⁵	96 ⁵	-	MD 0.1 lower (3.03 lower to 2.83 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE ³	IMPORTANT
QOL (SF-36 MCS 改善) (6 か月)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ³	none	98 ⁵	96 ⁵	-	MD 2.6 higher (0.99 lower to 6.19 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE ³	IMPORTANT
QOL (SF-36 PCS 改善) (18 か月)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ³	none	97 ⁵	96 ⁵	-	MD 0 (3.13 lower to 3.13 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE ³	IMPORTANT
QOL (SF-36 MCS 改善) (18 か月)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ³	none	97 ⁵	96 ⁵	-	MD 2.6 higher (0.71 lower to 5.91 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE ³	IMPORTANT

CI: Confidence interval, RR: Risk ratio; MD: Mean difference

* : 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. 効果推定値の信頼区間は相当な利益の臨床決断閾値をまたぐため。
3. イベント数・サンプル数が最適情報量の基準を満たさないため。
4. 効果推定値の信頼区間は相当な害の臨床決断閾値をまたぐため。
5. 両群間で有意差なし。

CQ1-4 Evidence to Decision テーブル

基準 CRITERIA		判定 JUDGEMENTS	リサーチエビデンス RESEARCH EVIDENCE	追加事項 ADDITIONAL CONSIDERATIONS
問題 PROBLEM	その問題は優先順位が高いですか？ Is there a problem priority? より重篤な問題や緊急性のある問題は、より優先順位が高くなる	<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらくいいえ <input type="radio"/> 不確実 <input type="radio"/> おそらくはい <input checked="" type="radio"/> はい ----- <input type="radio"/> 一概には言えない	記載の根拠となるエビデンスなし	AAV の寛解導入治療において、標準的治療法である POCY が禁忌または効果不十分な患者、または再発・再燃患者において、代替治療が必要である。
その治療の利益と害 BENEFITS & HARMS OF THE OPTIONS	このエビデンスの全体的な信頼性（確信の程度）はどれですか？ What is the overall certainty of this evidence?	<input type="radio"/> 研究なし <input type="radio"/> 非常に低い <input checked="" type="radio"/> 低い <input type="radio"/> 中等度 <input type="radio"/> 高い	エビデンスの全体的な信頼性 →エビデンスプロファイルの“Quality”を参照 予想される望ましい効果・望ましくない効果の大きさ →エビデンスプロファイルの“Effect”を参照	なし
	主要なアウトカムにどれだけの価値を置けるかについて、重大な不確実性がありますか？ Is there important uncertainty about how much people value the main outcomes?	<input type="radio"/> 不確実性や多様性が大きい <input type="radio"/> 不確実性や多様性が大きい可能性 <input type="radio"/> 大きな不確実性や多様性がない可能性 <input checked="" type="radio"/> 大きな不確実性や多様性がない <input type="radio"/> 価値を置いているかどうか不明		CQ1-1 と同様。 VI 患者アンケート調査【1】 - (5) (p36 図 5) 参照
	予想される望ましい効果は大きいですか？ Are the desirable anticipated effects large?	<input type="radio"/> いいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> 不明 <input type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい ----- <input type="radio"/> 一概には言えない		本邦のコホート研究における治療データは推奨作成関連資料⑥ 共通資料 A『わが国でのコホート研究の治療成績』参照。
	予想される望ましくない効果は小さいですか？ Are the undesirable anticipated effects small?	<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> 不明 <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい ----- <input type="radio"/> 一概には言えない		本邦のコホート研究における合併症の頻度は VII 害について「2.1 重篤な感染症の発現状況」(p39)参照。 CY の膀胱癌リスク増加については VII 害について「3.2.3 悪性腫瘍リスク」(p41)参照。
	望ましい効果は望ましくない効果よりも大きいですか？ Are the desirable effects large relative to undesirable effects?	<input type="radio"/> いいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> 不明 <input type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい ----- <input type="radio"/> 一概には言えない		V 患者アンケート調査【2】 - (3), 【4】 (p37 図 8, p38 図 11)参照

資源利用 RESOURCE USE	必要とされる資源は少ないですか？ Are the resources required small?	<input type="radio"/> いいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> 不明 <input type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない	記載の根拠となるエビデンスなし	学会・研究班によるステートメントにて、「RTX 療法は、緊急時に十分な対応ができる医療施設において、AAV の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例にのみ行うことが望ましい」とされており、投与可能な施設と不可能な施設がある。RTX の方がコストを要する。 推奨作成関連資料⑥ 共通資料 C『日本腎臓学会都道府県別専門医数』 共通資料 D『日本リウマチ学会都道府県別内科系専門医数』 共通資料 E『日本呼吸器学会都道府県別専門医数』 参照
	増分コストは正味の利益（利益から害を引いた残り）に比べて小さいですか？ Is the incremental cost small relative to the net benefits?	<input type="radio"/> いいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> 不明 <input type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない	（追加事項） コストは 推奨作成関連資料⑥ 共通資料 F『モデルケースにおける医療費』 を参照 (1) 寛解導入治療（24 週） ①GC のみを行った場合 ②GC+POCY100mg/日 ③GC+RTX500mg/週×4 (4) 合併症のコスト ①肺炎で 2 週間入院 ②腎盂腎炎で 2 週間入院	RTX は効果の割にコストがかかる
公平さ EQUITY	健康格差への影響は何でしょうか？ What would be the impact on health inequities? 健康格差を減らす政策やプログラムはより優先される	<input type="radio"/> 増加 <input type="radio"/> たぶん増加 <input type="radio"/> 不明 <input type="radio"/> たぶん減少 <input type="radio"/> 減少 <input checked="" type="radio"/> 一概には言えない	特定疾患医療受給者証による自己負担限度額 入院：0～23,100 円/月 外来：0～11,550 円/月 （対象患者が生計中心者の場合、限度額は上記の 1/2） 推奨作成関連資料⑥ 共通資料 F『モデルケースにおける医療費』 の直接医療費と特定疾患医療受給者証による医療費助成後の自己負担額	RTX は施設によって入院・外来、あるいは 1 泊・2 泊などの違いがあり、施設によって異なる自己負担費用が発生する可能性あり。
	そのオプションは主要なステークホルダーに受け入れられますか？ Is the option acceptable to key stakeholders?	<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない	記載の根拠となるエビデンスなし	RTX は保険収載されている。しかし、RTX は CY に比べて薬剤費は高価なため、保険者や行政には歓迎されない可能性がある。
実現可能性 FEASIBILITY	そのオプションは実現が可能ですか？ Is the option feasible to implement?	<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> 不確実 <input type="radio"/> たぶんはい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> 一概には言えない	記載の根拠となるエビデンスなし	VII 患者アンケート調査【2】 - (3) (p37 図 8) 参照

CQ1-4 アブストラクトテーブル (RCT)

◆Stone JH, et al. N Engl J Med 2010;363:221-232.

試験デザイン	RCT (a multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, noninferiority trial) RAVE 試験
主な実施国	米国およびオランダ
組み入れ基準 (EUVAS 病型分類などもあれば記載)	新規・再燃の GPA/MPA (EGPA は対象外), ANCA 陽性, BVAS/WG 3 点以上
除外基準	14 日以内のステロイド使用, 4 か月以内の CY 使用, 3 か月以内の血漿交換療法, 重篤な腎障害・肝障害・肺胞出血, 活動性全身性感染症, 深部感染症の既往, HBV・HCV・HIV の既感染, 5 年以内の悪性腫瘍, WBC 4,000 未満, Plt 12 万未満
介入方法	①治療群: RTX 375mg/m ² /wk ×4 (第 1, 2, 3, 4 週) + プラセボ CY → (3~6 か月で寛解となったら) プラセボ AZA 【99 例】 ②対照群: プラセボ RTX + CY 2mg/kg → (3~6 か月で寛解となったら) AZA 2mg/kg 【98 例】 ※両群ともステロイドについては, mPSL 1000 mg のパルスを 1-3 回後, prednisone (PDN) 1 mg/kg で開始し, 4 週終了までに PDN 40mg/day まで減量する。その後, 40mg/day を 2 週間継続後, 30mg→20mg→15mg→10mg→7.5mg→5mg→2.5mg→0mg/day と 2 週間ごとに漸減する (5 か月でステロイド中止)
観察期間	6 か月 (ただし, 2013 年に, 18 か月までの経過をみた論文も発表された)
寛解, 再燃などの定義	◆ 一次エンドポイント (寛解): BVAS/WG 0 点かつ 6 か月時点でステロイド中止 ◆ 二次エンドポイント (PDN 10mg/day 未満の治療下での寛解): ◆ 重篤な再燃: BVAS/WG がいったん改善した後に, BVAS/WG が 3 点以上増加ないし, 「皮膚壊疽, 強膜炎, 網膜の滲出物/出血, 感音性難聴, 腸間膜虚血, 肺胞出血, 赤血球円柱, 血清クレアチニン値のベースラインから 30%以上の上昇, 無菌性髄膜炎, 脊髄病変, 血管炎による脳血管障害, 脳神経麻痺, 感覚性末梢神経障害, 運動性多発性単神経炎」のいずれか最低一つの発生 ◆ 限定的な再燃: BVAS/WG がいったん改善した後に, 「関節痛/関節炎, 発熱 (38℃以上), 紫斑, 皮膚潰瘍, 口腔潰瘍, 結膜炎/上強膜炎, 眼窩腫瘤/眼球突出, ブドウ膜炎, 血性鼻排出物, 鼻痂皮形成, 副鼻腔病変, 唾液腺腫脹, 声門下炎症, 伝音性難聴, 心外膜炎, 胸膜炎, 肺結節または空洞, 血管炎に続発する他の肺浸潤像, 気管支内病変, 血尿」のいずれか一つ以上の新規発生ないし再発。なお, BVAS/WG が 3 点以下かつ/または評価者が標準的な治療法から CY の導入が必要と判断される場合は, 重篤な再燃と判断される。
評価可能なアウトカムと評価時期	寛解 (6 か月時点での寛解, および PSL 10mg/day 未満の治療下での寛解), 重篤合併症発現, 重篤感染症発現, 患者 QOL (SF-36), 再燃: 6 か月
参加者の年齢 (平均など)	発症時年齢平均値: 54.0 歳 (RTX 群), 51.5 歳 (コントロール群)
参加者の基礎疾患内訳	GPA: 75 例・76 例, MPA: 24 例・24 例, 判定不能: 1 例・0 例 (RTX 群・コントロール群)
腎病変患者の割合 (記載あれば)	66 例 (67%) (RTX 群), 66 例 (67%) (コントロール群)
腎病変 (Cr など) 程度	クレアチニククリアランス平均値±標準偏差: 54±3・69±4 mL/min (RTX 群・コントロール群)

◆Specks U, et al. N Engl J Med 2013;369:417-427.

試験デザイン	RCT (a multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, noninferiority trial) RAVE 試験
主な実施国	米国およびオランダ
組み入れ基準 (EUVAS 病型分類などもあれば記載)	新規・再燃の GPA/MPA (EGPA は対象外), ANCA 陽性, BVAS/WG 3 点以上
除外基準	14 日以内のステロイド使用, 4 か月以内の CY 使用, 3 か月以内の血漿交換療法, 重篤な腎障害・肝障害・肺胞出血, 活動性全身性感染症, 深部感染症の既往, HBV・HCV・HIV の既感染, 5 年以内の悪性腫瘍, WBC 4,000 未満, Plt 12 万未満
介入方法	①治療群: RTX 375mg/m ² /wk × 4 (第 1, 2, 3, 4 週) + プラセボ CY → (3~6 か月で寛解となったら) プラセボ AZA 【99 例】 ②対照群: プラセボ RTX + CY 2mg/kg → (3~6 か月で寛解となったら) AZA 2mg/kg 【98 例】 ※両群ともステロイドについては, mPSL 1000mg のパルス 1~3 回後, prednisone (PDN) 1 mg/kg で開始し, 4 週終了までに PDN 40 mg/day まで減量する。その後, 40mg/day を 2 週間継続後, 30mg→20mg→15mg→10mg→7.5mg→5mg→2.5mg→ 0mg/day と 2 週間ごとに漸減する (5 か月でステロイド中止)
観察期間	18 か月
寛解, 再燃などの定義	◆ 一次エンドポイント (寛解): BVAS/WG 0 点かつ 6 か月時点でステロイド中止 ◆ 二次エンドポイント (PSL 10mg/day 未満の治療下での寛解): ◆ 重篤な再燃: BVAS/WG がいったん改善した後に, BVAS/WG が 3 点以上増加ないし, 「皮膚壊疽, 強膜炎, 網膜の滲出物/出血, 感音性難聴, 腸間膜虚血, 肺胞出血, 赤血球円柱, 血清クレアチニン値のベースラインから 30%以上の上昇, 無菌性髄膜炎, 脊髄病変, 血管炎による脳血管障害, 脳神経麻痺, 感覚性末梢神経障害, 運動性多発性単神経炎」のいずれか最低一つの発生 ◆ 限定的な再燃: BVAS/WG がいったん改善した後に, 「関節痛/関節炎, 発熱 (38℃以上), 紫斑, 皮膚潰瘍, 口腔潰瘍, 結膜炎/上強膜炎, 眼窩腫瘤/眼球突出, ブドウ膜炎, 血性鼻排出物, 鼻痂皮形成, 副鼻腔病変, 唾液腺腫脹, 声門下炎症, 伝音性難聴, 心外膜炎, 胸膜炎, 肺結節または空洞, 血管炎に続発する他の肺浸潤像, 気管支内病変, 血尿」のいずれか一つ以上の新規発生ないし再発。なお, BVAS/WG が 3 点以下かつ/または評価者が標準的な治療法から CY の導入が必要と判断される場合は, 重篤な再燃と判断される。
評価可能なアウトカム と評価時期	寛解 (18 か月時点での寛解, および PSL 10mg/day 未満の治療下での寛解), 18 か月時点での重篤合併症発現, 18 か月時点での重篤感染症発現, 18 か月時点での患者 QOL (SF-36), 再燃: 18 か月
参加者の年齢 (平均など)	発症時年齢平均値: 54.0 歳 (RTX 群), 51.5 歳 (コントロール群)
参加者の基礎疾患内訳	GPA: 75 例・76 例, MPA: 24 例・24 例, 判定不能: 1 例・0 例 (RTX 群・コントロール群)
腎病変患者の割合 (記載あれば)	66 例 (67%) (RTX 群), 66 例 (67%) (コントロール群)
腎病変 (Cr など) 程度	クレアチニンクリアランス平均値±標準偏差: 54±3・69±4mL/min (RTX 群・コントロール群)

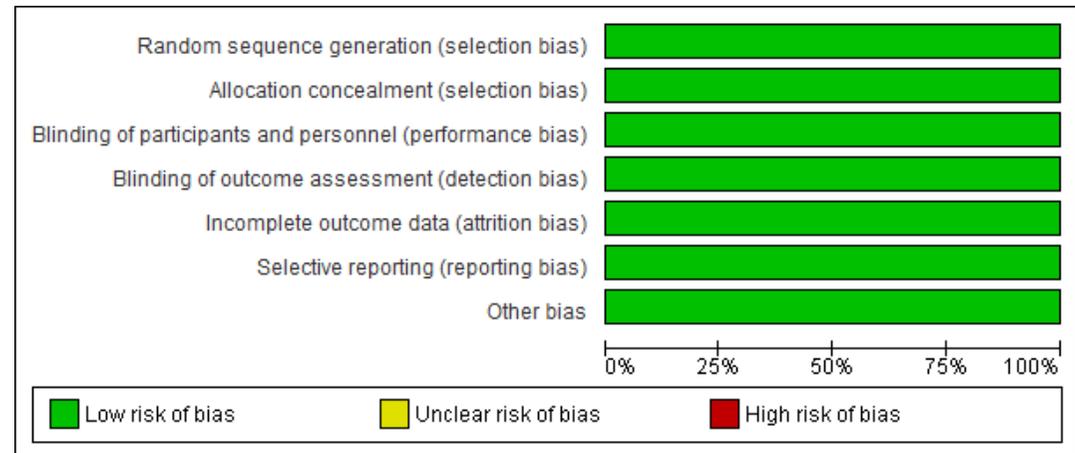
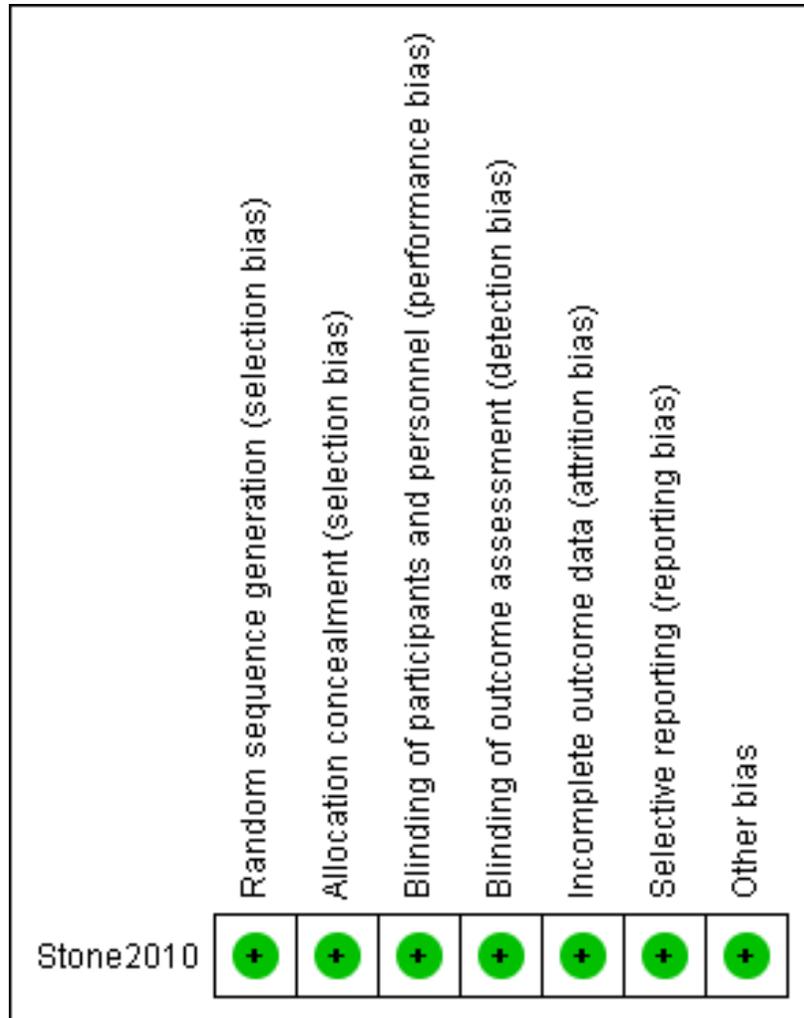
QQ1-4 リスク・バイアステーブル (RCT)

アウトカムの種類	研究内容の特徴			主な結果				Risk of Bias							その他
	著者名・報告年	方法 (RCT?)	介入方法 (簡単に)	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	割り付け方法	割り付けの隠ぺい	対象者・ケア提供者の盲検化	アウトカム評価者の盲検化	不完全なアウトカム	アウトカム報告バイアス	その他バイアス (早期試験中止・医療機関数)	バイアスのコメント (high のとき理由を記載)
6 か月死亡	Stone,2010	RCT	RTX 375mg/m2/wk × 4(介入群)または POCY 2mg/kg/day (対照群). 全例 GC パルス+経口 GC あり.	99	1	98	2	low	low	low	low	low	low	low	ランダム化の手法は論文本文中には明示されていないが, 追補プロトコールには記載あり. データ解析担当者が盲検化されていないと思われる. ただし, 死亡については, いずれにしても, hard endpoint として, 「対象者・ケア提供者の盲検化」「アウトカム評価者の盲検化」は low にする.
6 か月完全寛解 (GC 中止)	Stone,2010	RCT	RTX 375mg/m2/wk × 4(介入群)または POCY 2mg/kg/day (対照群). 全例 GC パルス+経口 GC あり.	99	63	98	52	low	low	low	low	low	low	low	ランダム化の手法は論文本文中には明示されていないが, 追補プロトコールには記載あり. データ解析担当者が盲検化されていないと思われる.
6 か月寛解 (PSL10mg/d 以下)	Stone,2010	RCT	RTX 375mg/m2/wk × 4(介入群)または POCY 2mg/kg/day (対照群). 全例 GC パルス+経口 GC あり.	99	70	98	61	low	low	low	low	low	low	low	ランダム化の手法は論文本文中には明示されていないが, 追補プロトコールには記載あり. データ解析担当者が盲検化されていないと思われる.
6 か月重篤合併症発現 (grade3 以上)	Stone,2010	RCT	RTX 375mg/m2/wk × 4(介入群)または POCY 2mg/kg/day (対照群). 全例 GC パルス+経口 GC あり.	99	22	98	32	low	low	low	low	low	low	low	ランダム化の手法は論文本文中には明示されていないが, 追補プロトコールには記載あり. データ解析担当者が盲検化されていないと思われる.
6 か月重篤合併症発現 (grade4 以上)	Stone,2010	RCT	RTX 375 mg/m2/wk × 4(介入群)または POCY 2 mg/kg/day (対照群). 全例 GC パルス+経口 GC あり.	99	8	98	4	low	low	low	low	low	low	low	ランダム化の手法は論文本文中には明示されていないが, 追補プロトコールには記載あり. データ解析担当者が盲検化されていないと思われる.

12か月寛解 (PSL 10 mg/d 以下)	Stone,2010 (Specks,2013)	RCT	RTX 375 mg/m2/wk × 4(介入群)または POCY 2 mg/kg/day (対照群). 全例 GC パルス+経口 GC あり.	99	59	98	60								
18か月寛解 (PSL 10 mg/d 以下)	Stone,2010 (Specks,2013)	RCT	RTX 375 mg/m2/wk × 4(介入群)または POCY 2 mg/kg/day (対照群). 全例 GC パルス+経口 GC あり.	99	54	98	52								
18か月の間どこかで寛解 (PSL 10 mg/d 以下)	Stone,2010 (Specks,2013)	RCT	RTX 375 mg/m2/wk × 4(介入群)または POCY 2 mg/kg/day (対照群). 全例 GC パルス+経口 GC あり.	99	82	98	84								
18か月の間どこかで寛解 (GC 量問わず)	Stone,2010 (Specks,2013)	RCT	RTX 375 mg/m2/wk × 4(介入群)または POCY 2 mg/kg/day (対照群). 全例 GC パルス+経口 GC あり.	99	89	98	89								
18か月重篤合併症発現	Stone,2010 (Specks,2013)	RCT	RTX 375 mg/m2/wk × 4(介入群)または POCY 2 mg/kg/day (対照群). 全例 GC パルス+経口 GC あり.	99	42	98	37								
18か月重篤感染症発現	Stone,2010 (Specks,2013)	RCT	RTX 375 mg/m2/wk × 4(介入群)または POCY 2 mg/kg/day (対照群). 全例 GC パルス+経口 GC あり.	99	12	98	11								
再燃 (6~18か月)	Stone,2010 (Specks,2013)	RCT	RTX 375 mg/m2/wk × 4(介入群)または POCY 2 mg/kg/day (対照群). 全例 GC パルス+経口 GC あり.	76	24	70	20								limited flare+severe flare

CQ1-4 リスク・バイアスサマリーとグラフ (RCT)

◆CQ1-4: Risk of Bias 図 全アウトカム(6, 18か月)



CQ1-4 フォレストプロット (RCT)

◆CQ1-4: フォレストプロット 全アウトカム(6, 18 か月)

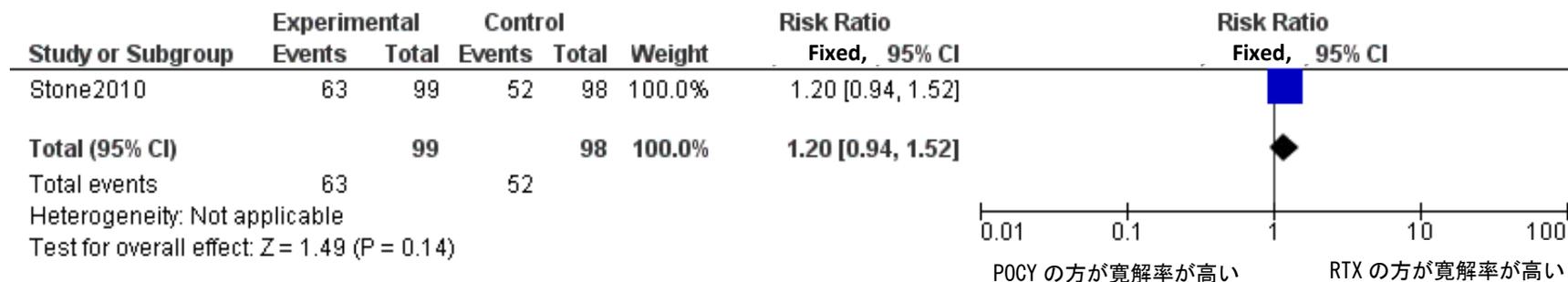
死亡(6 か月)



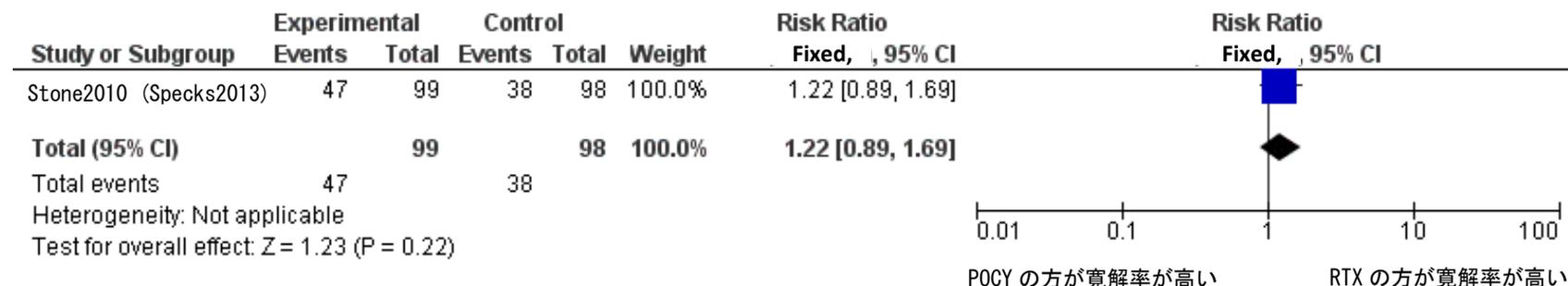
死亡(18 か月)



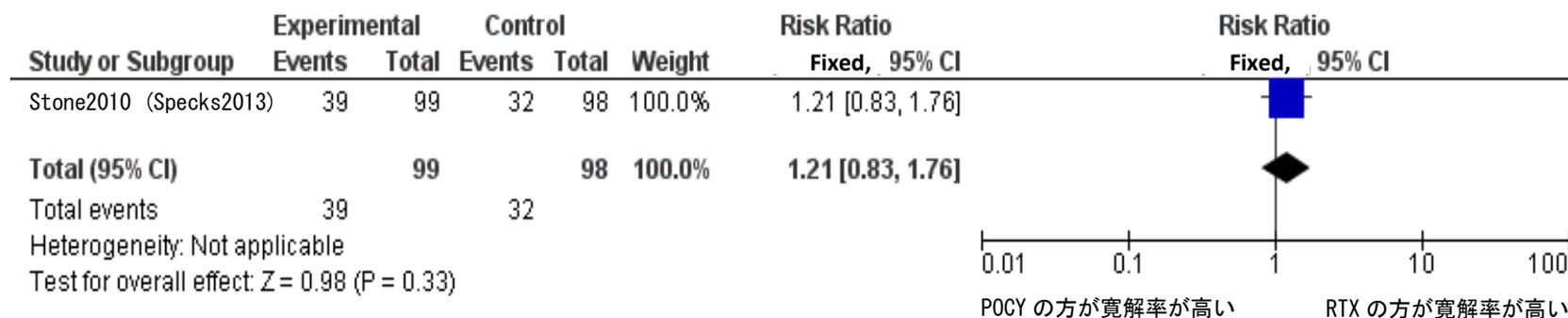
完全寛解 (6 か月) (GC 中止)



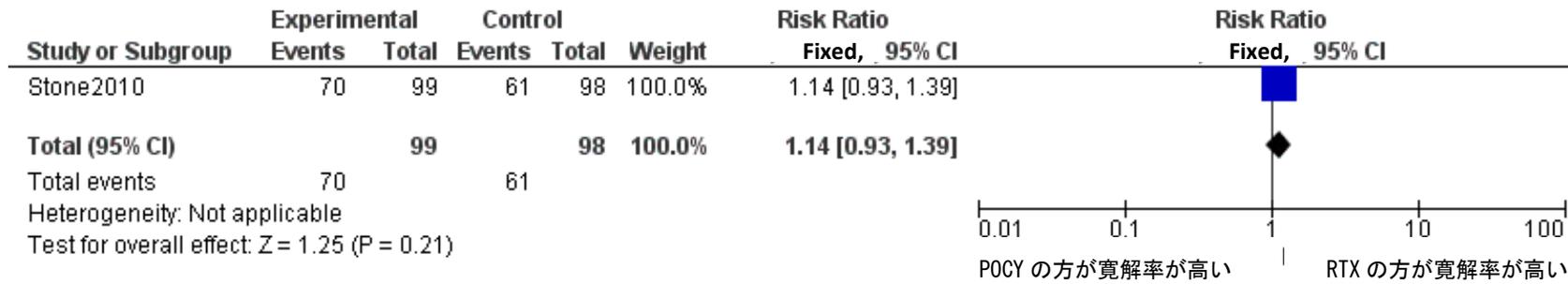
完全寛解 (12 か月) (GC 中止)



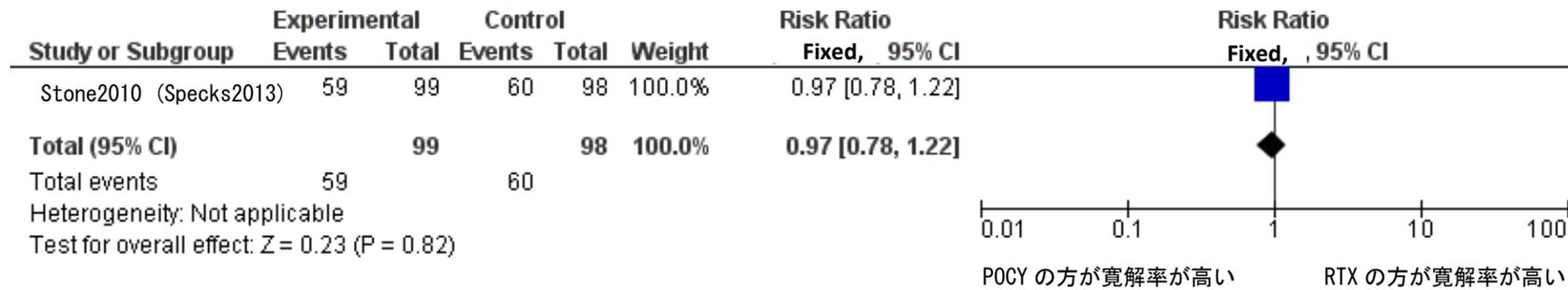
完全寛解 (18 か月) (GC 中止)



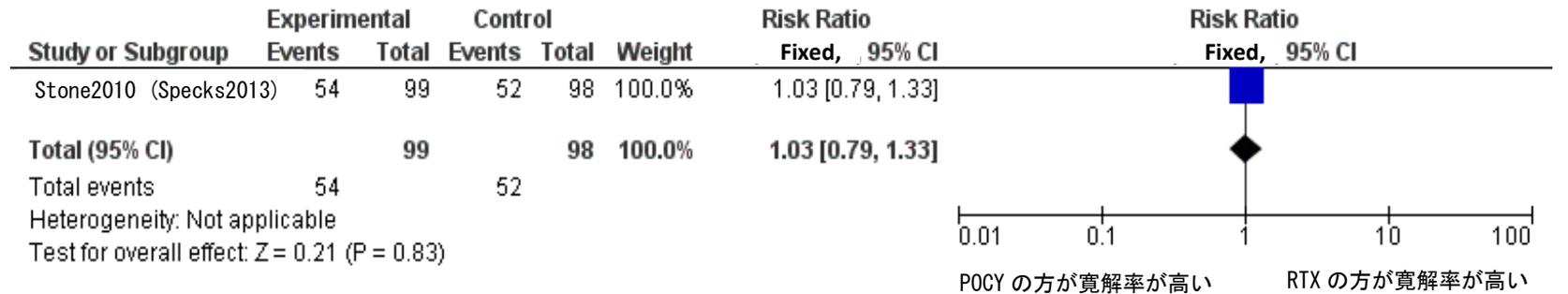
寛解(6か月) (PSL 10mg/d 以下)



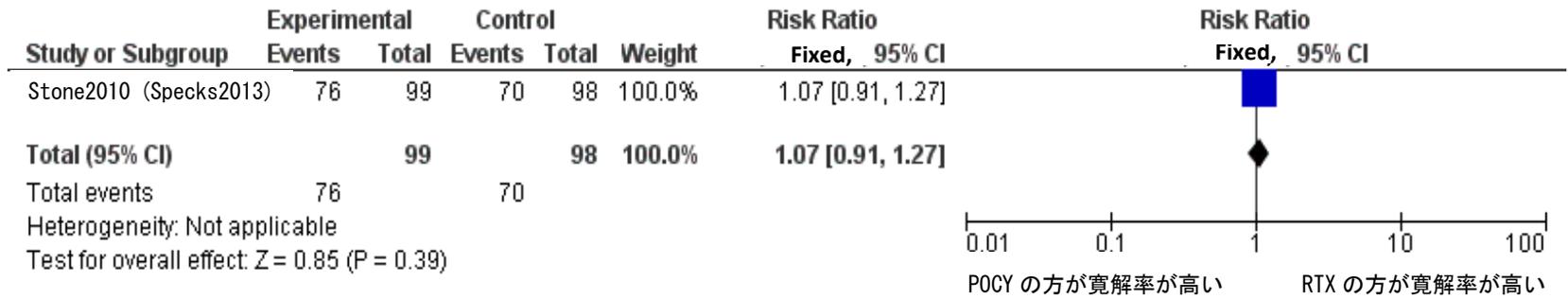
寛解(12か月) (PSL 10mg/d 以下)



寛解(18か月) (PSL 10mg/d 以下)



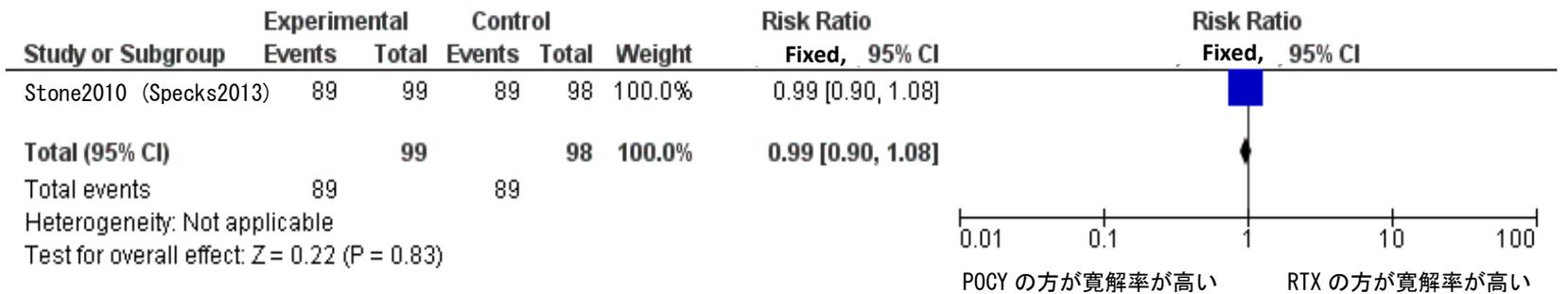
18 か月の間どこかで完全寛解 (GC 中止)



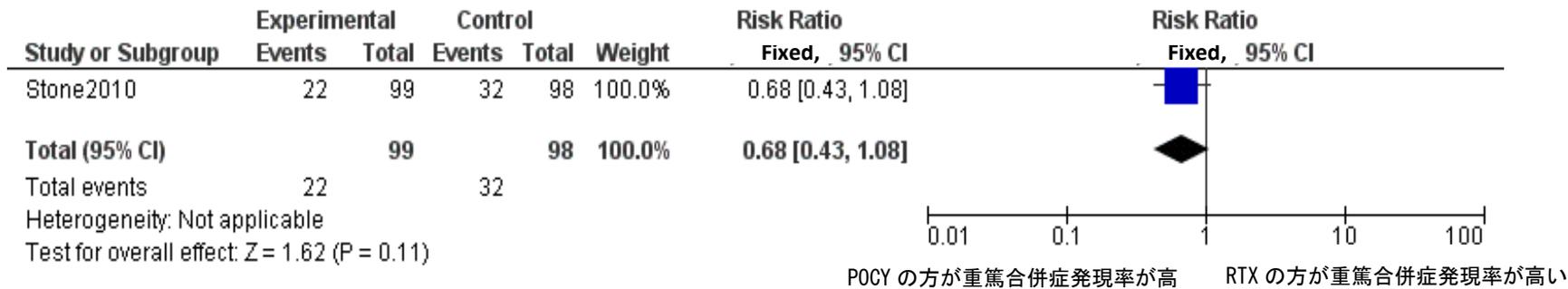
18 か月の間どこかで寛解 (PSL 10 mg/d 以下)



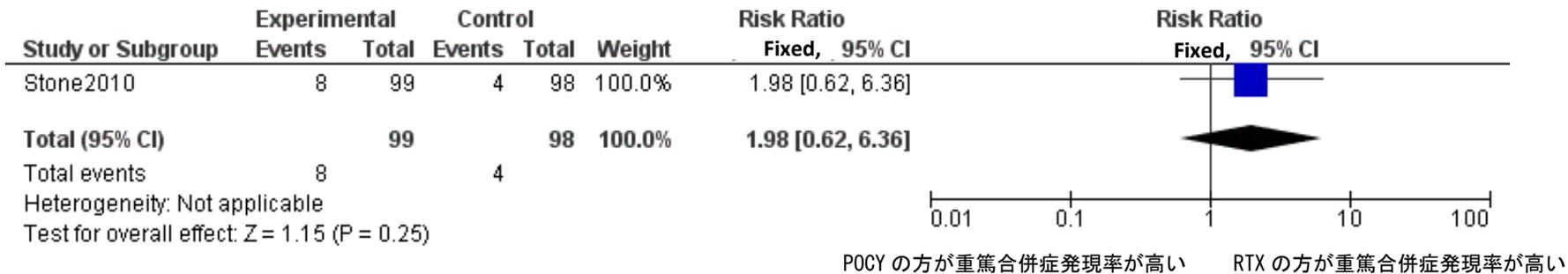
18 か月の間どこかで寛解 (GC 量問わず)



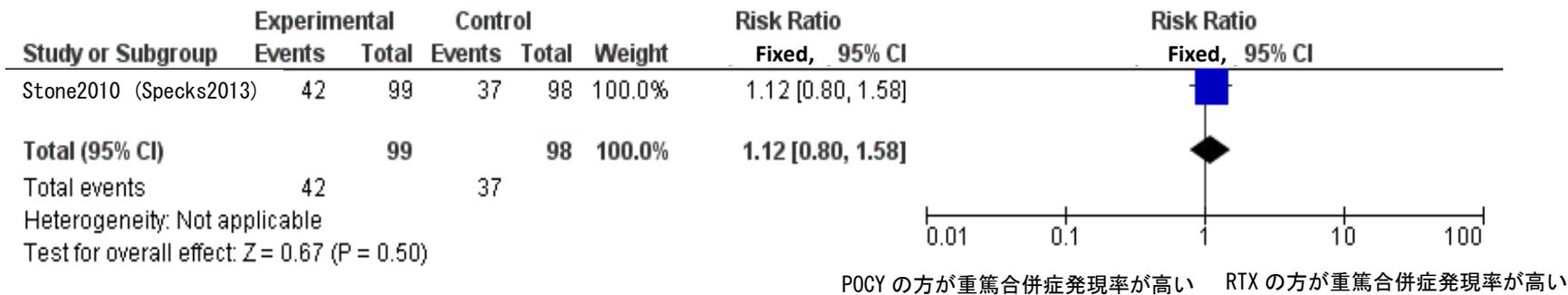
重篤合併症発現(6か月) (grade3以上)



重篤合併症発現(6か月) (grade4以上)



重篤合併症発現(18か月)



重篤感染症発現 (6 か月)



POCYの方が重篤感染症発現率が高い RTXの方が重篤感染症発現率が高い

重篤感染症発現 (18 か月)

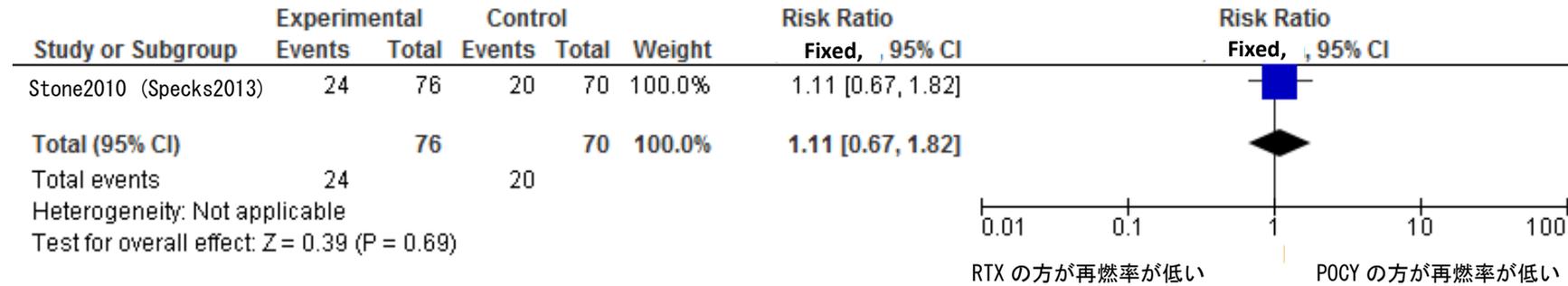


POCYの方が重篤感染症発現率が高い RTXの方が重篤感染症発現率が高い

再燃 (6 か月)



再燃 (18 か月)



QQ1-4 結果のまとめ (SoF) テーブル (RCT)

QQ1-4 : ANCA 関連血管炎の寛解導入治療にグルココルチコイド+経口シクロホスファミドとグルココルチコイド+リツキシマブのどちらが有用か？

Setting:

Intervention: RTX

Comparison: POCY

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with POCY	Risk with RTX				
死亡 (6 か月)	20 per 1,000	10 per 1,000 (1 to 110)	RR 0.49 (0.05 to 5.37)	197 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ¹	
完全寛解 (6 か月) (GC 中止)	531 per 1,000	637 per 1,000 (499 to 807)	RR 1.20 (0.94 to 1.52)	197 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²	
寛解 (6 か月) (PSL 10 mg/d 以下)	622 per 1,000	710 per 1,000 (579 to 865)	RR 1.14 (0.93 to 1.39)	197 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²	
重篤合併症発現 (6 か月) (grade3 以上)	327 per 1,000	222 per 1,000 (140 to 353)	RR 0.68 (0.43 to 1.08)	197 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²	
重篤合併症発現 (6 か月) (grade4 以上)	41 per 1,000	81 per 1,000 (25 to 260)	RR 1.98 (0.62 to 6.36)	197 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ¹	
重篤感染症発現 (6 か月)	71 per 1,000	71 per 1,000 (26 to 194)	RR 0.99 (0.36 to 2.72)	197 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ¹	
再燃 (6 か月)	143 per 1,000	111 per 1,000 (53 to 233)	RR 0.78 (0.37 to 1.63)	197 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ¹	
死亡 (18 か月)	20 per 1,000	20 per 1,000 (3 to 141)	RR 0.99 (0.14 to 6.89)	197 (1 study)	⊕⊕○○ LOW ¹	
完全寛解 (12 か月) (GC 中止)	388 per 1,000	473 per 1,000 (345 to 655)	RR 1.22 (0.89 to 1.69)	197 (1 study)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²	
完全寛解 (18 か月) (GC 中止)	327 per 1,000	395 per 1,000 (271 to 575)	RR 1.21 (0.83 to 1.76)	197 (1 study)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²	
18 か月の間どこかで完全寛解 (GC 中止)	714 per 1,000	764 per 1,000 (650 to 907)	RR 1.07 (0.91 to 1.27)	197 (1 study)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²	
寛解 (12 か月) (PSL 10 mg/d 以下)	612 per 1,000	594 per 1,000 (478 to 747)	RR 0.97 (0.78 to 1.22)	197 (1 study)	⊕⊕⊕○ MODERATE ³	

寛解 (18 か月) (PSL 10 mg/d 以下)	531 per 1,000	547 per 1,000 (419 to 706)	RR 1.03 (0.79 to 1.33)	197 (1 study)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²	
18 か月の間どこかで寛解 (PSL 10 mg/d 以下)	857 per 1,000	831 per 1,000 (737 to 934)	RR 0.97 (0.86 to 1.09)	197 (1 study)	⊕⊕⊕○ MODERATE ³	
18 か月の間どこかで寛解 (GC 量問わず)	908 per 1,000	899 per 1,000 (817 to 981)	RR 0.99 (0.90 to 1.08)	197 (1 study)	⊕⊕⊕○ MODERATE ³	
重篤合併症発現 (18 か月)	378 per 1,000	423 per 1,000 (302 to 597)	RR 1.12 (0.80 to 1.58)	197 (1 study)	⊕⊕⊕○ MODERATE ⁴	
重篤感染症発現 (18 か月)	112 per 1,000	121 per 1,000 (56 to 262)	RR 1.08 (0.50 to 2.33)	197 (1 study)	⊕⊕○○ LOW ¹	
再燃 (18 か月)	286 per 1,000	317 per 1,000 (191 to 520)	RR 1.11 (0.67 to 1.82)	146 (1 study)	⊕⊕○○ LOW ¹	
SF-36 PCS 改善 (6 か月)			-	194 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ³	
SF-36 MCS 改善 (6 か月)			-	194 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ³	
SF-36 PCS 改善 (18 か月)			-	193 (1 study)	⊕⊕⊕○ MODERATE ³	
SF-36 MCS 改善 (18 か月)			-	193 (1 study)	⊕⊕⊕○ MODERATE ³	

*The risk in the intervention group (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; MD: Mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

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. 効果推定値の信頼区間は相当な利益の臨床決断閾値をまたぐため。
3. イベント数・サンプル数が最適情報量の基準を満たさないため。
4. 効果推定値の信頼区間は相当な害の臨床決断閾値をまたぐため。