

## MPA/GPA 推奨③④ 推奨作成関連資料

CQ1-5 エビデンスプロファイル

CQ1-5 Evidence to Decision テーブル

CQ1-5 文献検索式と文献選択

CQ1-5 アブストラクトテーブル (RCT)

CQ1-5 リスク・バイアステーブル (RCT)

CQ1-5 リスク・バイアスマサリーとグラフ, フォレストプロット (RCT)

CQ1-5 結果のまとめ (SoF) テーブル (RCT)

CQ1-6 エビデンスプロファイル

CQ1-6 Evidence to Decision テーブル

CQ1-6 文献検索式と文献選択

CQ1-6 アブストラクトテーブル (RCT)

CQ1-6 リスク・バイアステーブル (RCT)

CQ1-6 リスク・バイアスマサリーとグラフ (RCT)

CQ1-6 フォレストプロット (RCT)

CQ1-6 結果のまとめ (SoF) テーブル (RCT)

CQ1-5：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

CQ1-6：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

QQ1-5 エビデンスプロファイル \*

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	GC+ MTX	GC+ POCY	Relative (95%CI)	Absolute (95%CI)		
死亡 (6 か月)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious <sup>1</sup>	none	0/49 (0.0%)	1/46 (2.2%)	RR 0.31 (0.01 to 7.50)	15 fewer per 1000 (from 22 fewer to 141 more)	⊕⊕○○ LOW <sup>1</sup>	CRITICAL
死亡 (18 か月)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious <sup>1</sup>	none	2/49 (4.1%)	2/46 (4.3%)	RR 0.94 (0.14 to 6.39)	3 fewer per 1000 (from 37 fewer to 234 more)	⊕⊕○○ LOW <sup>1</sup>	CRITICAL
寛解 (6 か月)												
1	randomised trials	serious <sup>2</sup>	not serious	not serious	serious <sup>3</sup>	none	44/49 (89.8%)	43/46 (93.5%)	RR 0.96 (0.85 to 1.08)	37 fewer per 1000 (from 75 more to 140 fewer)	⊕⊕○○ LOW <sup>2,3</sup>	CRITICAL
重篤合併症発現												
1	randomised trials	serious <sup>2</sup>	not serious	not serious	very serious <sup>1</sup>	none	9/49 (18.4%)	6/46 (13.0%)	RR 1.41 (0.54 to 3.65)	53 more per 1000 (from 60 fewer to 346 more)	⊕○○○ VERY LOW <sup>1,2</sup>	CRITICAL
重篤感染症発現												
1	randomised trials	serious <sup>2</sup>	not serious	not serious	very serious <sup>1</sup>	none	4/49 (8.2%)	4/46 (8.7%)	RR 0.94 (0.25 to 3.54)	5 fewer per 1000 (from 65 fewer to 221 more)	⊕○○○ VERY LOW <sup>1,2</sup>	CRITICAL
再燃 (18 か月)												
1	randomised trials	serious <sup>2</sup>	not serious	not serious	serious <sup>4</sup>	none	32/46 (69.6%)	20/43 (46.5%)	RR 1.50 (1.03 to 2.17)	233 more per 1000 (from 14 more to 544 more)	⊕⊕○○ LOW <sup>2,4</sup>	IMPORTANT

MD : mean difference, RR : relative risk

\* : 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. 盲検化がされていない。
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。

Q01-5 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"/> おそろくいいえ <input type="radio"/> 不確実 <input checked="" type="radio"/> おそろくはい <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	POCY に代わる寛解導入治療の確立は優先度が高い問題である
	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 checked="" type="radio"/> 非常に低い <input 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	
その治療の利益と害 BENEFITS & HARMS OF THE OPTIONS	主要なアウトカムにどれだけの価値を置くかについて、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	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	CQ1-1 と同様 VI 患者アンケート調査【1】 - (5) (本文 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		望ましい効果は多分大きくない 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		小さいとはいえないが、多分小さいであろう。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		

資源利用 RESOURCE USE	<p>必要とされる資源は少ないですか？ Are the resources required small?</p>	<p><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</p> <p>-----</p> <p><input type="radio"/>一概には言えない</p>	<p>記載の根拠となるエビデンスなし</p>	<p>少ないとは思われるが、腎臓内科，耳鼻科など診療科によっては使い慣れてはいない。 <b>推奨作成関連資料⑥ 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』</b></p>
資源利用 RESOURCE USE	<p>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?</p>	<p><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</p> <p>-----</p> <p><input type="radio"/>一概には言えない</p>	<p>（追加事項） コストは <b>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』</b>を参照 （1）寛解導入治療（24 週） GC+POCY のコストは未計算だが、「①GC のみを行った場合」に POCY の薬剤費を考慮することで概算。 POCY はエンドキサン錠 50 36.1 円、100mg/日として 1 か月 2166 円、6 か月で約 1.3 万円。 ④GC +MTX15mg/週・・MTX2.5mg の製剤を使用 （入院期間は同じ，GC 減量は①と同じ） （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</p>	<p>増分コストは少ないが効果も小さい。</p>
公平さ EQUITY	<p>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</p>	<p><input type="radio"/>増加 <input checked="" 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</p> <p>-----</p> <p><input type="radio"/>一概には言えない</p>	<p>（追加事項） 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） <b>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』</b>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</p>	<p>リウマチ医は使用経験が多いが，腎臓内科，耳鼻科など診療科によっては使い慣れてはいない。</p>
受け入れ ACCEPTABILITY	<p>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?</p>	<p><input type="radio"/>いいえ <input checked="" type="radio"/>たぶんいいえ <input type="radio"/>たぶんはい <input type="radio"/>はい</p> <p>-----</p> <p><input type="radio"/>一概には言えない</p>	<p>記載の根拠となるエビデンスなし</p>	<p>MTX は保険適用外</p>
実現可能性 FEASIBILITY	<p>そのオプションは実現が可能ですか？ Is the option feasible to implement?</p>	<p><input type="radio"/>いいえ <input type="radio"/>たぶんいいえ <input type="radio"/>不確定 <input checked="" type="radio"/>たぶんはい <input type="radio"/>はい</p> <p>-----</p> <p><input type="radio"/>一概には言えない</p>	<p>記載の根拠となるエビデンスなし</p>	<p>保険適用外ではあるが実現は可能であろう</p>

## CQ1-5 文献検索式と文献選択

### ◆PubMed 検索式

#7 Add Search #5 AND #6 53 11:29:52

#6 Add Search methotrexate 43885 11:24:28

#5 Add Search #1 AND #2 AND #3 AND #4 339 10:20:01

#4 Add Search (Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("1994"[PDAT] : "3000"[PDAT])) 7665228 10:19:43

#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]) 3329496 10:19:25

#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：2015/1/12

### ◆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/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 or (IgA/TH and 血管炎/TH) or Henoch-Schoenlein/AL) 11,559

#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/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) 808

#3 #1 or #2 12,367

#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=1994/01/01:2014/12/31) and (PT=原著論文) and (LA=日本語) 72,640

#5 #3 and #4 23

#6 ((Cyclophosphamide/TH or Cyclophosphamide/AL) or 経口シクロホスファミド/AL) and ((Methotrexate/TH or Methotrexate/AL) or (Methotrexate/TH or メトトレキサート/AL)) 1,555

#7 #5 and #6 0

検索日：2015/1/13

◆CENTRAL 検索式

#1

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

#1or #2 197

#4

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

#5

#3 and #4 110

#6

methotrexate:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 5427

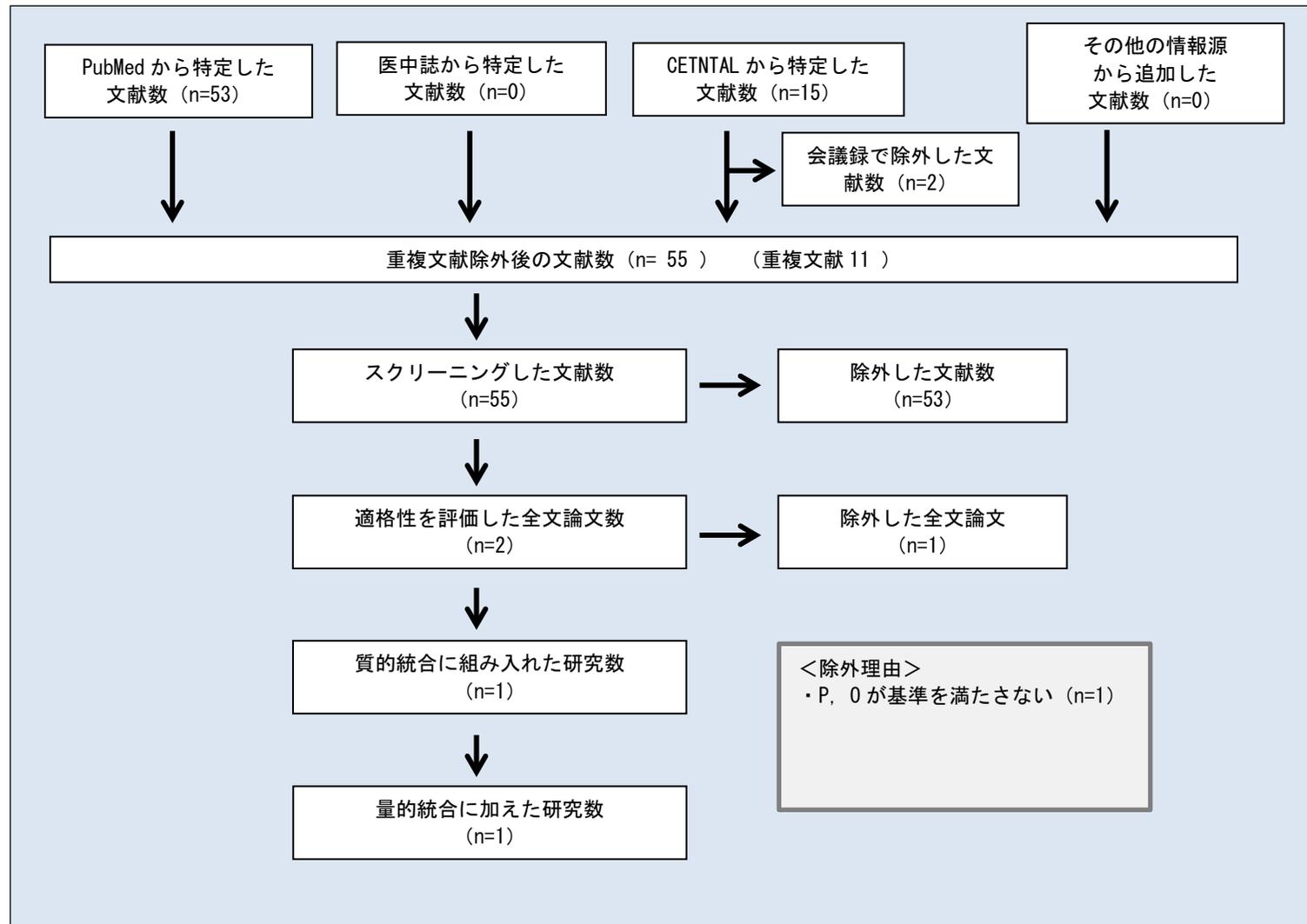
#7

#5 and #6 15

Publication Year from 1994 to 2015, in Trials

検索日 : 2015/1/17

◆文献選択



## CQ1-5 アブストラクトテーブル (RCT)

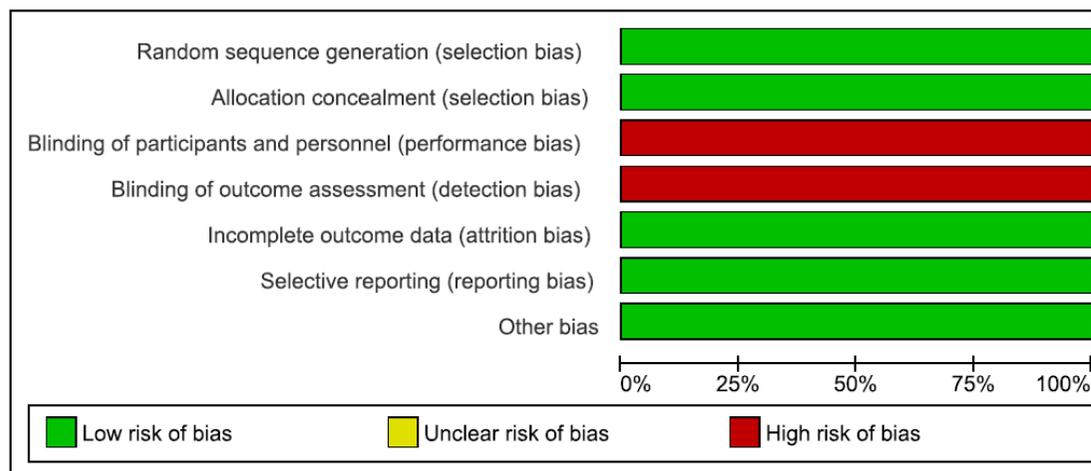
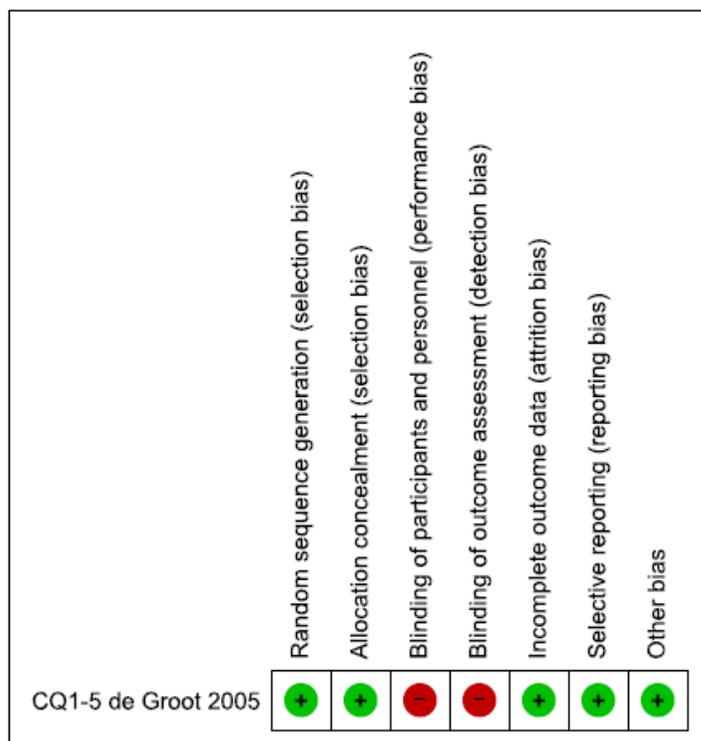
◆De Groot K, Arthritis Rheum 2005;52:2461-2469.

試験デザイン	オープンラベル, RCT 非劣性試験 (NORAM trial)
主な実施国	欧州 26 施設
組み入れ基準 (EUVAS 病型分類などもあれば記載)	Cr が 150 $\mu$ M/L 以下で重篤臓器病変のない ANCA 関連血管炎 (WG, MPA) 1 臓器以上の障害, 二つ以上の臨床症状 (発熱, 頭痛, 筋痛, 関節痛, 倦怠感, 週 2kg 以上の体重減少, 食思不振), 赤沈 45 mm/h 以上または CRP が正常上限の 2 倍以上または ANCA (IF または ELISA) 陽性または腎以外の病理組織
除外基準	(1) 重症例: 重症の肺胞出血, 血管炎による脳梗塞, RPGN, 眼窩の偽腫瘍, 大量の消化管出血, 心膜炎や心筋梗塞による心不全 (2) Cr 150uM/L 以上, 赤血球円柱, または 1g/day 以上のタンパク尿 (3) 皮膚症状のみ (4) 他の全身性自己免疫疾患の合併 (5) 悪性腫瘍 (6) B 型肝炎, HIV 感染 (7) 18 歳以下, 75 歳以上
介入方法	MTX 群: 経口 MTX 15mg/week で開始し 12 週までに 20-25mg/week まで増量し 10 か月まで維持し 12 か月までに減量中止 POCY 群: 経口 CY 2mg/kg/day (max 15mg/day) を寛解導入まで (最低 3 か月, 最長 6 か月), 60 歳以上は 25mg/day に減量, 白血球減少があれば中止. 寛解となれば 1.5mg/kg/day に減量し 10 か月まで継続し 12 か月までに減量, 中止. 両群とも PSL 1mg/kg/day を併用, 12 週までに 15mg/day, 6 か月までに 7.5mg/day に減量し, 12 か月までに中止.
観察期間	18 か月 (プライマリーエンドポイントは 6 か月後の寛解率)
寛解, 再燃などの定義	寛解: 新規あるいは悪化する疾患活動性なし (BVAS1), 2 点以下の疾患活動性の持続は許容 (BVAS2). Major な再燃: 重要臓器病変の新規発症ないしは再燃 (肺, 腎臓, 脳, 運動神経, 眼) Minor な再燃: 重要臓器病変はないが PSL 増量を必要とする疾患活動性の再燃
評価可能なアウトカム と評価時期	6 か月後の死亡, 18 か月後の死亡 (Primary endpoint) 6 か月以内の寛解導入率 18 か月後の重篤合併症発現 腎生存率: 評価不能 18 か月後の重篤感染症発現 患者 QOL: 評価不能 18 か月後の再燃
参加者の年齢 (平均など)	53 歳 (18~78)
参加者の基礎疾患内訳	合計 100 例エントリーし MTX 群 51 例, CY 群 49 例. 5 例が介入前に脱落 95 例が治療介入. MTX 群 49 例 (WG46 例, MPA3 例), PO CY 群 46 例 (WG43 例, MPA3 例)
腎病変患者の割合 (記載あれば)	血尿あり: 27 例 (28%)
腎病変 (Cr など) 程度	平均 Cr 84.5mM/L (42~149)



## CQ1-5 リスク・バイアスサマリーとグラフ, フォレストプロット (RCT)

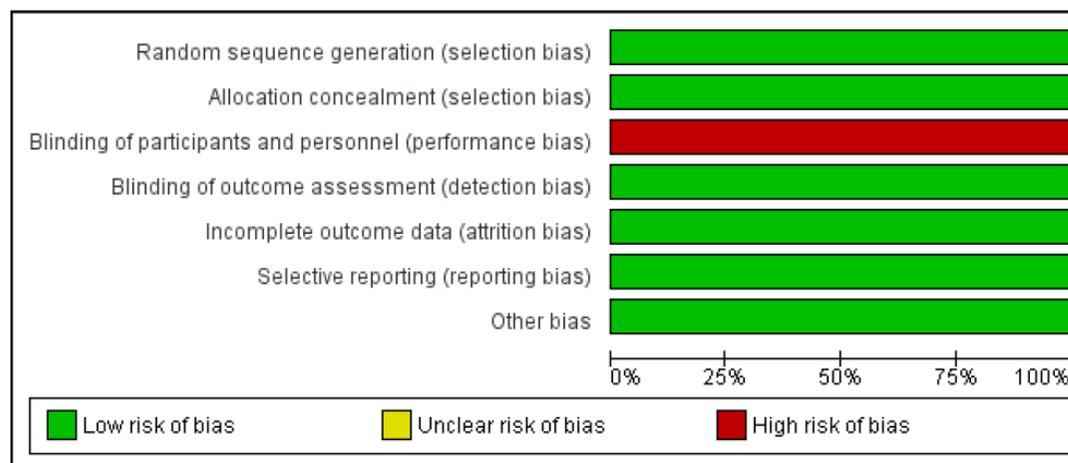
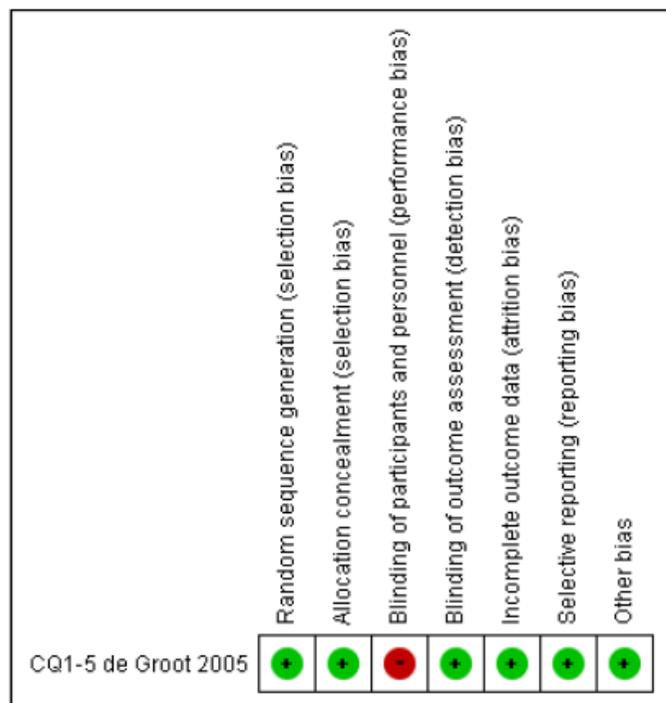
### ◆CQ1-5: Risk of Bias 図 寛解(6か月)



### ◆CQ1-5: フォレストプロット 寛解(6か月)

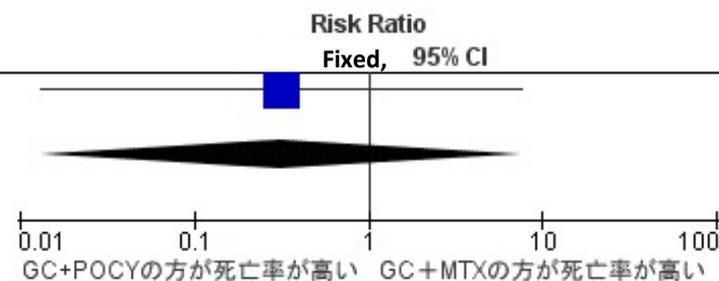


◆CQ1-5: Risk of Bias 図 死亡(6か月)

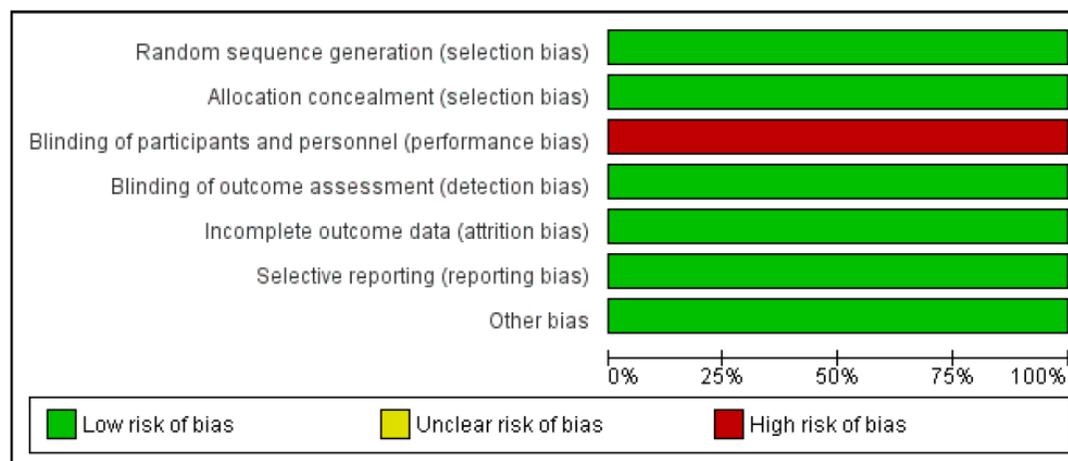
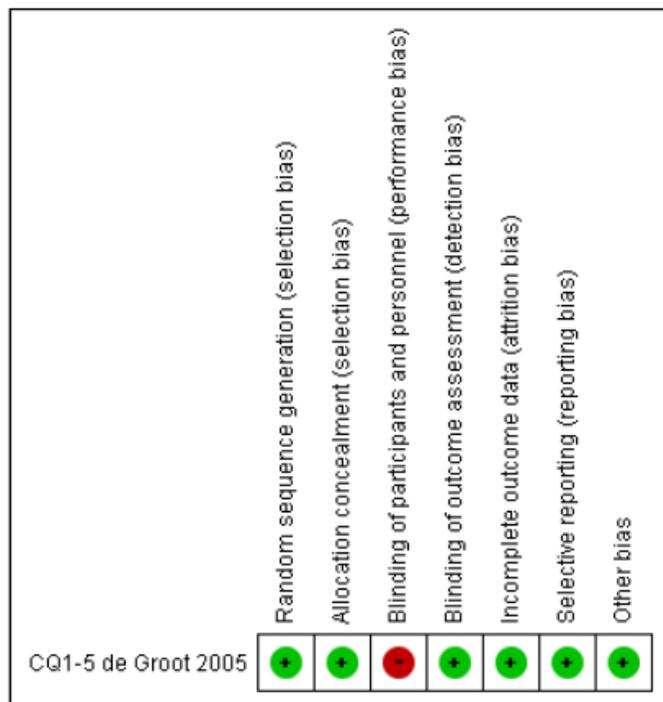


◆CQ1-5: フォレストプロット 死亡(6か月)

Study or Subgroup	GC+MTX		GC+POCY		Weight	Risk Ratio Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
CQ1-5 de Groot 2005	0	49	1	46	100.0%	0.31 [0.01, 7.50]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>49</b>		<b>46</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.31 [0.01, 7.50]</b>
Total events	0		1			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.72 (P = 0.47)						

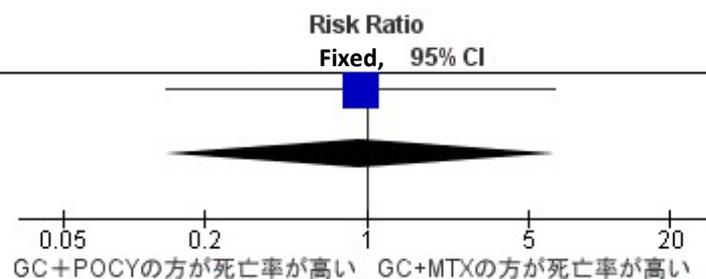


◆CQ1-5:Risk of Bias 図 死亡(18か月)

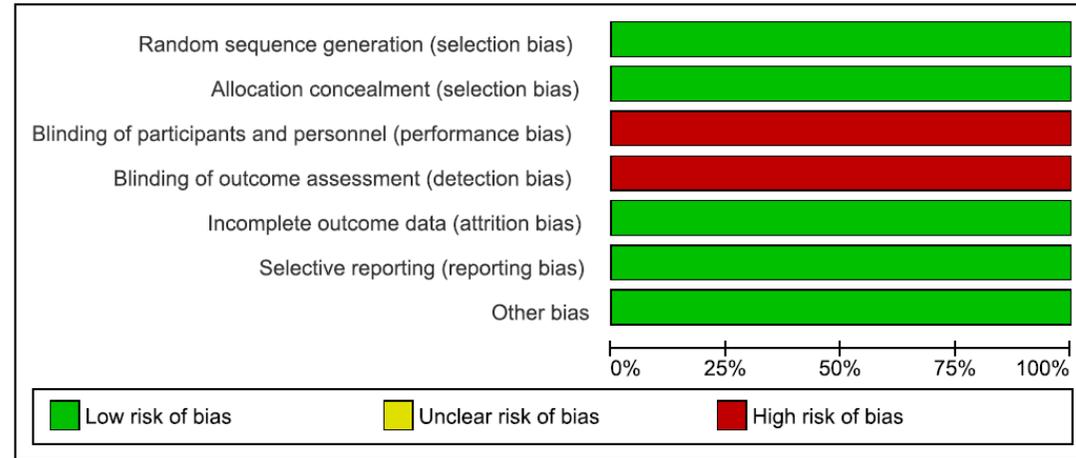
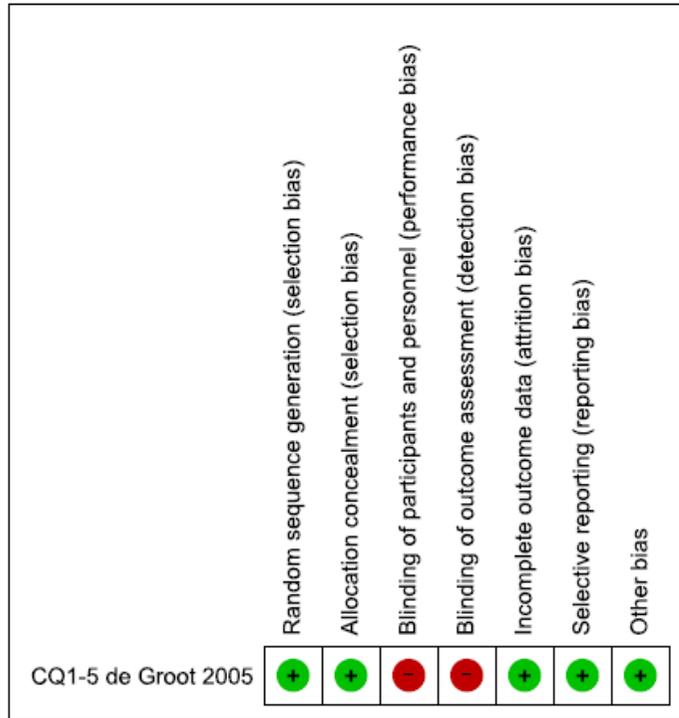


◆CQ1-5: フォレストプロット 死亡(18か月)

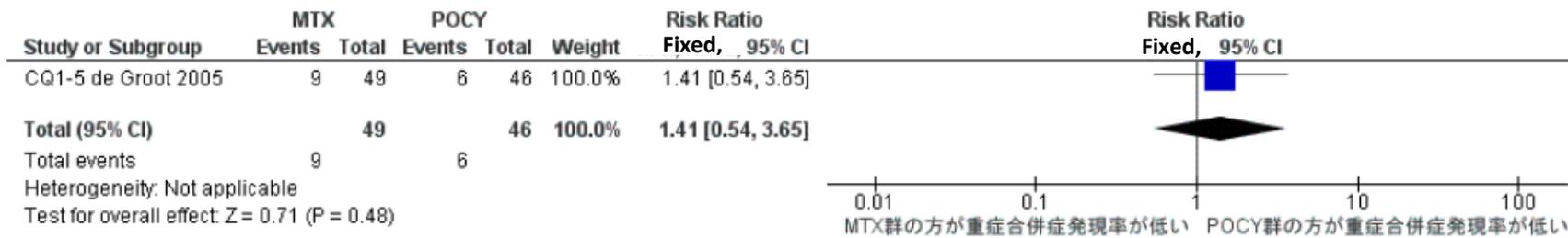
Study or Subgroup	GC+MTX		GC+POCY		Weight	Risk Ratio Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
CQ1-5 de Groot 2005	2	49	2	46	100.0%	0.94 [0.14, 6.39]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>49</b>		<b>46</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.94 [0.14, 6.39]</b>
Total events	2		2			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.06 (P = 0.95)						



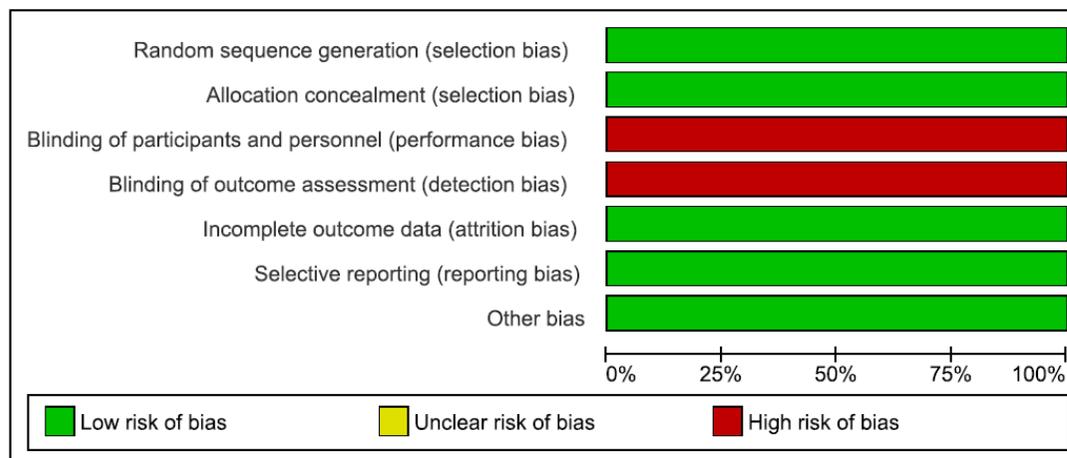
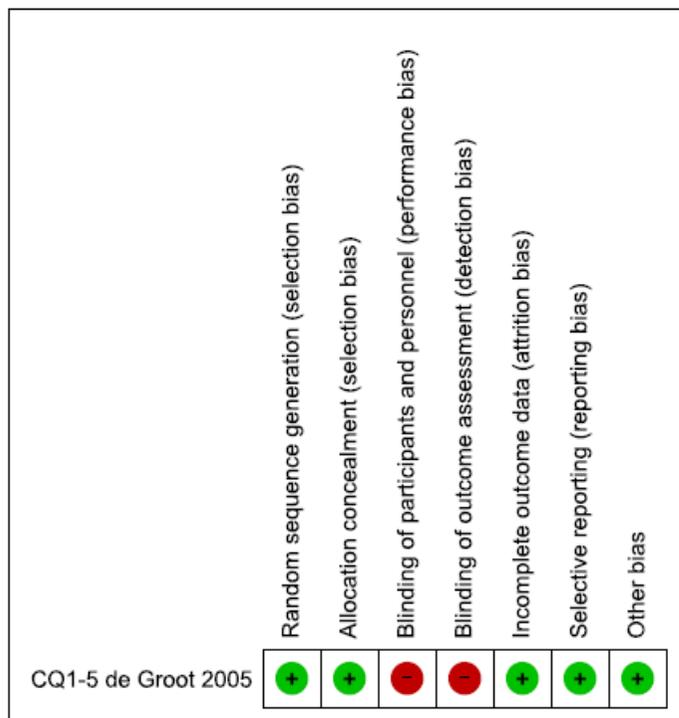
◆CQ1-5:Risk of Bias 図 重篤合併症発現



◆CQ1-5: フォレストプロット 重篤合併症発現

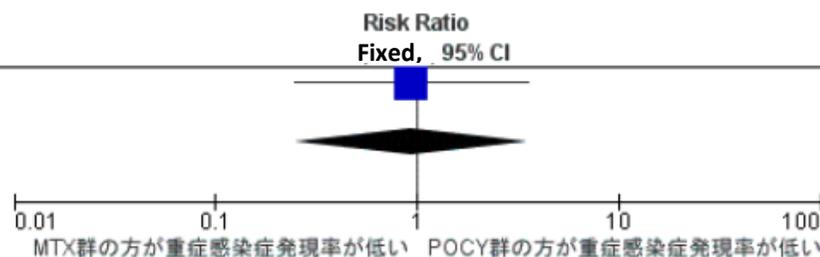


◆CQ1-5:Risk of Bias 図 重篤感染症発現

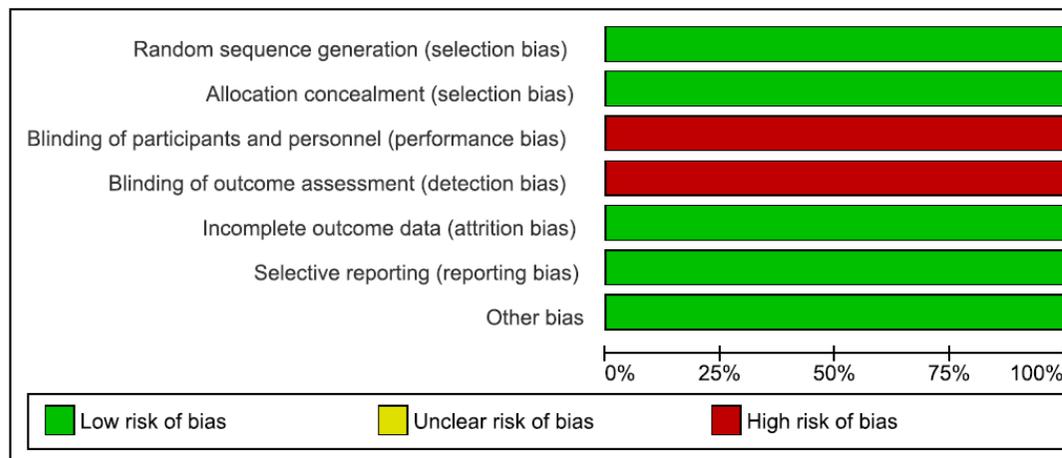
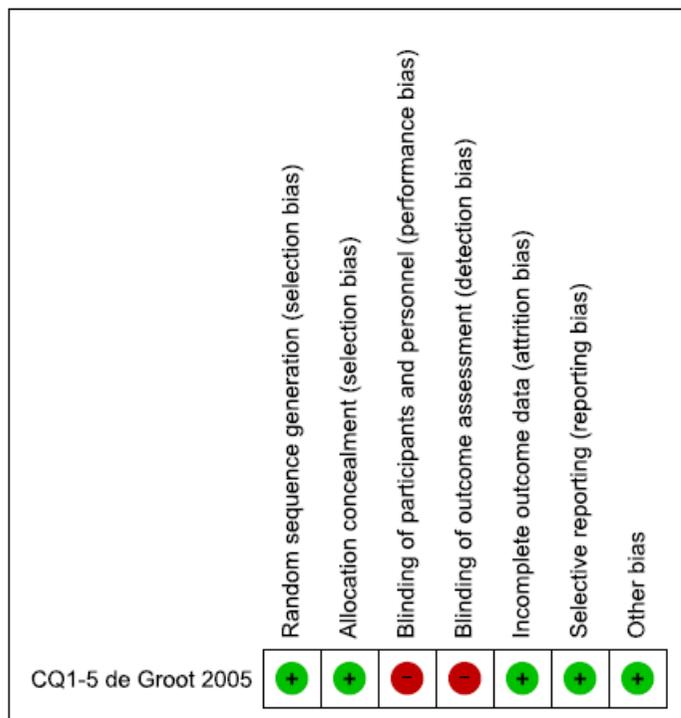


◆CQ1-5: フォレストプロット 重篤感染症発現

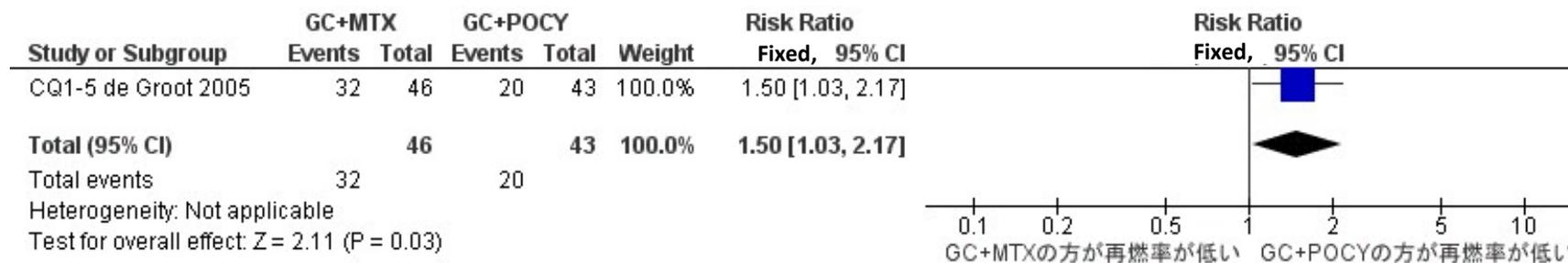
Study or Subgroup	MTX		POCY		Weight	Risk Ratio Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
CQ1-5 de Groot 2005	4	49	4	46	100.0%	0.94 [0.25, 3.54]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>49</b>		<b>46</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.94 [0.25, 3.54]</b>
Total events	4		4			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.09 (P = 0.93)						



◆CQ1-5:Risk of Bias 図 再燃(18か月)



◆CQ1-5: フォレストプロット 再燃(18か月)



## QQ1-5-結果のまとめ (SoF) テーブル (RCT)

QQ1-5 : 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+メトトレキサートのどちらが有用か？

Setting:

Intervention: GC+MTX

Comparison: GC+POCY

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Risk with GC+POCY	Risk with GC+MTX			
死亡 (6 か月)	Moderate		RR0. 31 (0. 01 to 7. 50)	95 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW <sup>1</sup>
	22 per 1000	7 per 1000 (0 to 163)			
死亡 (18 か月)	Moderate		RR0. 94 (0. 14 to 6. 39)	95 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW <sup>1</sup>
	43 per 1000	41 per 1000 (6 to 278)			
寛解 (6 か月)	Moderate		RR0. 96 (0. 85 to 1. 08)	95 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW <sup>2,3</sup>
	935 per 1000	897 per 1000 (795 to 1000)			
重篤合併症発現	Moderate		RR1. 41 (0. 54 to 3. 65)	95 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW <sup>1,2</sup>
	130 per 1000	184 per 1000 (70 to 476)			
重篤感染症発現	Study population		RR0. 94 (0. 25 to 3. 54)	95 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW <sup>1,2</sup>
	87 per 1000	82 per 1000 (22 to 308)			
再燃 (18 か月)	Study population		RR1. 50 (1. 03 to 2. 17)	89 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW <sup>2,4</sup>
	465 per 1000	698 per 1000 (479 to 1000)			

\*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; OR: Odds ratio;

### 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. 盲検化がされていない
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。

# CQ1-6 エビデンスプロファイル

## ◆CQ1-6 RCT\*

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	MMF (介入)	IVCY (対照)	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
死亡 (6 か月)												
4	RCT	Serious <sup>1</sup>	Not Serious	Not Serious	Serious <sup>2</sup>	None	7/148 (4.7%)	8/152 (5.3%)	RR 0.92 (0.34 to 2.48)	4 fewer per 1,000 (from 35 fewer to 78 more)	Low	CRITICAL
死亡 (18 か月)												
1	RCT	Not Serious	Not Serious	Not serious	Serious <sup>2</sup>	None	5/70 (7.1%)	4/70 (5.7%)	RR 1.25 (0.35 to 4.46)	14 more per 1,000 (from 37 fewer to 197 more)	Moderate	CRITICAL
寛解 (6 か月)												
4	RCT	Serious <sup>1</sup>	Not Serious	Not Serious	Not Serious	None	103/148 (69.6%)	100/152 (65.8%)	RR 1.09 (0.84 to 1.41)	59 more per 1,000 (from 105 fewer to 270 more)	Moderate	CRITICAL
重篤な有害事象発現 (6 か月)												
2	RCT	Serious <sup>1</sup>	Not Serious	Not Serious	Not Serious	None	14/37 (37.8%)	21/39 (53.8%)	RR 0.74 (0.47 to 1.18)	140 fewer per 1,000 (from 285 fewer to 97 more)	Moderate	CRITICAL
重篤な有害事象発現 (18 か月)												
1	RCT	Not Serious	Not Serious	Not serious	Not Serious	None	35/70 (50.0%)	28/70 (40.0%)	RR 1.25 (0.86 to 1.81)	100 more per 1,000 (from 56 fewer to 324 more)	High	CRITICAL
重篤な有害事象発現 (48 か月) (Tuin J 2019 において AE, Anemia, Trombocytopenia の Grade3 以上を人年法で抽出、Leukopenia は重症度不明につき除外)												
1	RCT	Serious <sup>1</sup>	Not Serious	Not serious	Serious <sup>2</sup>	None	14/164 人年 (8.5%)	16/172 人年 (9.3%)	RR 0.92 (0.46 To 1.82)	7 fewer per 1,000 人年 (from 50 fewer to 76 more)	Low	CRITICAL
末期腎不全 (6 か月)												
1	RCT	Serious <sup>1</sup>	Not Serious	Not serious	Very Serious <sup>2,3</sup>	None	1/19 (5.3%)	3/22 (13.6%)	RR 0.39 (0.04 to 3.41)	83 fewer per 1,000 (from 131 fewer to 329 more)	Very Low	CRITICAL
末期腎不全 (18 か月)												
1	RCT	Not Serious	Not Serious	Not serious	Very Serious <sup>2,3</sup>	None	2/70 (2.9%)	2/70 (2.9%)	RR 1.00 (0.14 to 6.90)	0 fewer per 1,000 (from 25 fewer to 171 more)	Low	CRITICAL

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	MMF (介入)	IVCY (対照)	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
重篤な感染症 (6 か月) (Tuin J 2019 は Grade3 以上を抽出)												
3	RCT	Serious <sup>1</sup>	Not Serious	Not Serious	Serious <sup>2</sup>	None	8/71 (11.3%)	9/79 (11.4%)	RR 0.96 (0.41 to 2.24)	5 fewer per 1,000 (from 67 fewer to 141 more)	Low	CRITICAL
重篤な感染症 (18 か月)												
1	RCT	Not Serious	Not Serious	Not Serious	Not Serious	None	18/70 (25.7%)	12/70 (17.1%)	RR 1.50 (0.78 to 2.88)	86 more per 1,000 (from 38 fewer to 321 more)	High	CRITICAL
再燃 (18 か月)												
1	RCT	Not Serious	Not Serious	Not Serious	Not Serious	None	23/63 (36.5%)	13/64 (20.3%)	RR 1.80 (1.00 to 3.22)	162 more per 1,000 (from 0 fewer to 451 more)	High	IMPORTANT
再燃 (48 か月)												
1	RCT	Serious <sup>1</sup>	Not Serious	Not Serious	Serious <sup>2</sup>	None	13/27 (48.1%)	16/35 (45.7%)	RR 1.05 (0.62 to 1.79)	23 more per 1,000 (from 174 fewer to 361 more)	Low	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: 割り付け方法が明示されていない、CY 群でのみ脱落者がおり介入による影響が疑わしい(Hu W 2008)、脱落例が多く、説明がない(Han F 2011)
- 2: 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。
- 3: アウトカム発生数が少ないため

## Evidence to Decision テーブル

Q01-6 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（または経口シクロホスファミド）とグルココルチコイド+ミコフェノール酸モフェチルのどちらが有用か？

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	AAV の寛解導入において、Rituximab 以外の従来型の免疫抑制薬の併用意義はあり、その中で、MMF と CY (IV または PO) の併用は使用されることも多いと思われる。よって、この両製剤の有用性を比較することは優先事項である。	
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 checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	重大なアウトカム指標について 寛解 (6 か月): 4 つの RCT で、介入の MMF 群のほうが 6 か月の寛解は 1,000 人中 59 人増加した (105 人減少~270 人増加) が、有意差はなし (RR=1.09 : 0.84 to 1.41).	
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	<重大なアウトカム指標> 1) 死亡: 6 か月では MMF 群は IVCY 群より 1,000 人中 4 人減少 (35 人減少~78 人増加)。18 か月 (Jones らの 1 試験のみ) では MMF 群のほうが 1,000 人中 14 人増加 (37 人減少~197 人増加)。 2) 重篤な有害事象: 6 か月で MMF 群は IVCY 群より 1,000 人中 140 人減少 (285 人減少~97 人増加)。18 か月 (Jones らの 1 試験) では逆に MMF 群で 1,000 人中 100 人増加 (56 人減少~324 人増加)。48 か月 (Tuin らの 1 試験) では MMF 群で 1,000 人中 7 人減少 (50 人減少~76 人増加)。 3) 末期腎不全: 6 か月で MMF 群のほうが 1,000 人中 83 人減少 (131 人減少~329 人増加)。18 か月 (Jones らの 1 試験) では両群同等 (25 人減少~169 人増加)。	

	<p>4) 重篤な感染症：6 か月で MMF 群は 1,000 人中 5 人減少 (67 人減少～141 人増加), 18 か月 (Jones らの 1 試験) では逆に MMF 群のほうが 1,000 人中 86 人増加 (38 人減少～322 人増加).</p> <p>&lt;重要なアウトカム指標&gt;</p> <p>再燃：18 か月 (Jones らの 1 試験) で MMF のほうが POCY 群より 1,000 人中 163 人増加 (0～451 人増加) したが, 48 か月 (Tuin らの 1 試験) では MMF 群は POCY より 1,000 人中 23 人増加 (174 人減少～361 人増加).</p> <p>死亡, 重症な有害事象, 末期腎不全, 重篤な感染症の 4 つの重大なアウトカムにおいて, いずれも MMF と CY 群で有意差はなく, またその方向性も一致しない.</p> <p>以上より, 望ましくない効果については「さまざま」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
<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="radio"/> 非常に弱い</li> <li><input type="radio"/> 弱</li> <li><input type="radio"/> 中</li> <li><input type="radio"/> 強</li> <li><input type="radio"/> 採用研究なし</li> </ul>	<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, 「非常に弱い」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
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり</li> <li><input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり</li> <li><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</li> <li><input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし</li> </ul>	<p>アウトカムの重要性に関するばらつきはおそらくないものと考え.</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"> <li><input type="radio"/> 比較対照が優れている</li> <li><input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている</li> <li><input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない</li> <li><input type="radio"/> おそらく介入が優れている</li> <li><input type="radio"/> 介入が優れている</li> <li><input checked="" type="radio"/> さまざま</li> <li><input type="radio"/> 分からない</li> </ul>	<p>望ましい効果である寛解率は, MMF でやや高い傾向も両群で有意差はない.</p> <p>望ましくない効果の死亡, 重篤合併症, 重篤感染症は, いずれも 6 か月では MMF が少ないが, 18 か月の試験では逆に MMF が多い.</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
<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 type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 採用研究なし	費用対効果を調べた研究はない	日本では MPA/GPA とも公費負担を受けられることから、薬価の差はほとんど問題にならないと思われる
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 checked="" 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		CY 群の中で、IVCY は点滴静注で、外来化学療法室を使って使用するが、POCY は内服である。一方、介入群の MMF は内服であり、資源利用は IVCY に比べてやや減少するが、軽微な減少と考える。
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 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		作用機序が同様のアザチオプリンは保険適用として使用されてきており、医学的には妥当であると思われるが、現時点では MMF は AAV に保険適用となっていないため、妥当ではない、とした
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 checked="" 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		MMF は保険適用がない。

## CQ1-6 文献検索式と文献選択

### ◆PubMed 検索式

#7 Add Search #5 AND #6 78 1:48:12

#6 Add Search (mycophenolate mofetil) 13,723 1:48:03

#5 Add Search #1 AND #2 AND #3 AND #4 539 1:47:50

#4 Add Search (Humans [MH] AND (English [LA] OR Japanese [LA]) AND ("1994" [PDAT] : "3000"[PDAT] 11,432,184 1:47:36

#3 Add (("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]) 4,881,466 1:47:20

#2 Add Search cyclophosphamide 74,930 1:47:06

#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)) 21,666 1:46:36

検索日 : 2020.12.25

### ◆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/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 or (IgA/TH and 血管炎/TH) or Henoch-Schoenlein/AL) → 14464

#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/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) → 542

#3 #1 or #2 → 15006

#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 症例対象研究/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=1994/01/01: 2014/12/31) and (PT=原著論文) and (LA=日本語) → 73089

#5 #3 and #4 → 15

#6 ((Cyclophosphamide/TH or Cyclophosphamide/AL) or シクロホスファミドパルス/AL) and (("Mycophenolate Mofetil"/TH and "Mycophenolic Acid"/TH) and ("Mycophenolate Mofetil"/TH or ミコフェノール酸モフェチル/AL)) → 295

#7 #5 and #6 → 0

検索日 : 2020.12.30

◆CENTRAL 検索式

#1 MeSH descriptor: [Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis] explode all trees →162

#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) →772

#3 #1 or #2 →772

#4 cyclophosphamide:ti,ab,kw(Word variations have been searched) →12088

#5 #3 and #4 →329

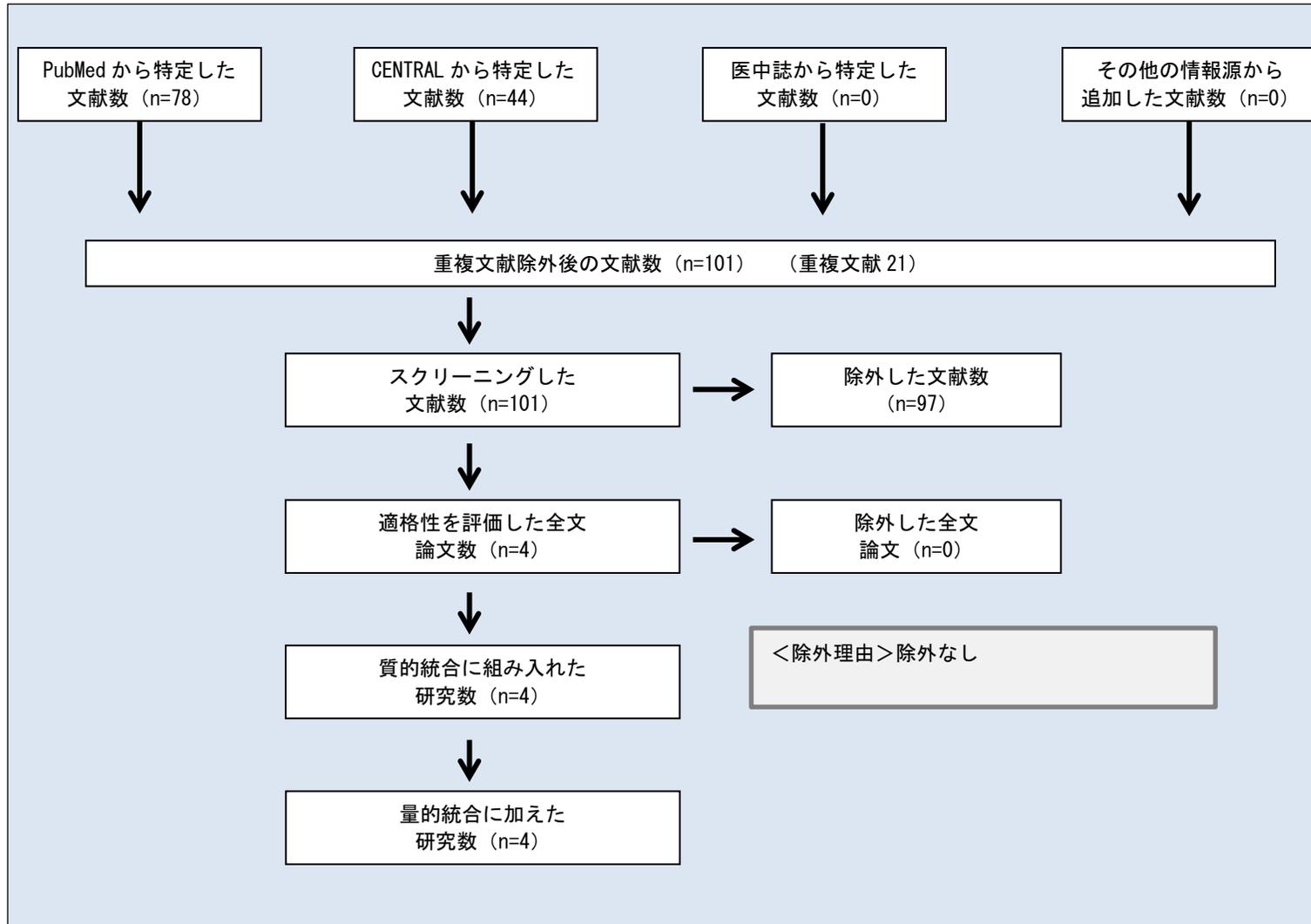
#6 (Mycophenolate Mofetil):ti,ab,kw(Word variations have been searched) →2948

#7 #5 and #6 →47

Publication Year from 1994 to 2020, in Trials →47

検索日 : 2021.1.5

◆文献選択



CQ1-6 アブストラクトテーブル

◆Hu W, et al. Nephrol Dial Transplant 2008; 23:1307-1312

試験デザイン	非盲検、単施設、ランダム化比較試験
主な実施国	中国
組み入れ基準（EUVAS 病型分類などもあれば記載）	新規に診断された活動性 AAV(MPA or GPA) 18 歳以上 血清クレアチニン値<500 $\mu$ mol/L で血尿・赤血球円柱のいずれかまたは両方を有する 腎生検で pauci-immune 型壊死性半月体形成性糸球体腎炎を認めた場合 ANCA 陰性例も含む
除外基準	6 か月以内の細胞障害性薬剤の使用、重篤な HBV, HCV, CMV 感染・あるいは HIV 感染症、後天性免疫不全、血清クレアチニン値 $\geq$ 500 $\mu$ mol/L あるいは 2 週間以上の腎代替療法の施行歴あり、肺胞出血・中枢神経障害、活動性結核、2 回以上肝機能障害を認める、女性の場合妊娠中あるいは避妊が不十分な場合、18 歳未満あるいは 65 歳以上
介入方法	両群共通：0.5g/day 3 日間の mPSL パルス療法、その後 0.6-0.8mg/kg/day の経口プレドニゾロンを 4 週間投与、以降 5mg/week で 10mg/day まで漸減 MMF 群：MMF2.0g/day(BW<50kg の場合 1.5g/day)を 6 か月投与 IVCY 群：0.75-1.0g/m <sup>2</sup> /month を 6 か月投与
観察期間	6 か月
寛解、再燃などの定義	寛解基準：血管炎の臨床症状がなく、腎機能が改善あるいは安定、活動性尿沈渣所見なし、BVAS1=0, BVAS2<1 再燃：定義なし
評価可能なアウトカムと評価時期	生存：6 か月 寛解：6 か月 重篤合併症発現：6 か月 腎生存：評価不能 重篤感染症発現：6 か月 患者 QOL：評価不能 非再燃：評価不能
参加者の年齢（平均など）	18~71 歳、平均 49.1 $\pm$ 12.2 歳
参加者の基礎疾患内訳	MPA 34 例、GPA 1 例

	MPO-ANCA 陽性 28 例、PR3-ANCA 陽性 2 例、ANCA 陰性 5 例
腎病変患者の割合（記載あれば）	全例(100%)腎機能障害あり
腎病変（Cr など）程度	血清クレアチニン値 MMF 群：3.05±1.1mg/dl, IVCY 群：3.57±1.47mg/dl（エントリー時）

◆F. Han et al. Am J Nephrol 2011; 33:185-92

試験デザイン	非盲検、単施設、ランダム化比較試験
主な実施国	中国
組み入れ基準（EUVAS 病型分類などもあれば記載）	MPA
除外基準	重篤な肺胞出血・中枢神経障害・あるいは他の重篤な合併症、6 か月以内の細胞障害性薬剤の使用、1 か月以内の重篤な感染症、活動性肝炎あるいは2 倍以上の肝機能障害、妊娠、悪性腫瘍、70 歳以上
介入方法	両群共通：360-500mg/day3 日間の mPSL パルス療法、その後 0.6-0.8mg/kg/day の経口プレドニゾロンを投与、以降漸減 MMF 群：MMF1.0g/day(BW>70kg の場合 1.5g/day) IVCY 群：1.0g/month(BW<50kg の場合 0.8g/month)
観察期間	6 か月
寛解、再燃などの定義	寛解基準：PSL7.5mg/day 以下の状態で BVAS0 再燃：定義なし
評価可能なアウトカムと評価時期	生存：6 か月 寛解：6 か月 重篤合併症発現：6 か月 腎生存：6 か月(維持透析移行) 重篤感染症発現：6 か月 患者 QOL：評価不能 非再燃：評価不能
参加者の年齢（平均など）	中央値 56 歳(29-70 歳)
参加者の基礎疾患内訳	MPA 41 例、全例 MPO-ANCA 陽性
腎病変患者の割合（記載あれば）	全例腎機能障害あり
腎病変（Cr など）程度	血清クレアチニン値 MMF 群：318.7±283.4 μ mol/L, IVCY 群：306.9±163.0 μ mol/L（エントリー時）

◆R Jones et al. ARD 2019; 78:399-405

試験デザイン	非盲検、多施設、ランダム化比較試験(MYCYC trial)
主な実施国	ヨーロッパ6カ国、オーストラリア、ニュージーランド、UK
組み入れ基準 (EUVAS 病型分類などもあれば記載)	新規に GPA, MPA と診断され、ANCA 陽性あるいは組織所見を有する患者
除外基準	6 歳未満、重篤な臓器障害、急速進行性の腎機能障害あるいは eGFR<15ml/min/m <sup>2</sup> 、2 週間以上の経口 CY あるいは MMF の投与あるいは 1 回以上の IVCY 投与歴(15mg/kg)
介入方法	両群共通：1mg/kg/day の経口 prednisolone 投与、6 か月かけて 5mg/day まで漸減 MMF 群：MMF2g/day、効果不十分の場合 4 週目で 3g/day まで増量可。17 歳以下の症例は体表面積に応じた投与 IVCY 群：15mg/kg every 2-3weeks、年齢・腎機能で減量可 3-6 か月の間、寛解達成後 AZA2mg/kg/day に switch、18 か月まで prednisolone 5mg/day と合わせて投与継続
観察期間	18 か月
寛解、再燃などの定義	寛解基準：1 か月以上空けて最低 2 回 BVAS 0 かつ prednisolone 漸減達成 再燃：BVAS1 以上の再増悪あるいは新規病変の出現、major relapse は一つ以上 major な BVAS の項目を有する場合 定義
評価可能なアウトカムと評価時期	生存：18 か月 寛解：6 か月、18 か月 重篤合併症発現：18 か月 腎生存：18 か月 重篤感染症発現：18 か月 患者 QOL：評価不能 非再燃：18 か月
参加者の年齢 (平均など)	MMF 群(小児例を除く)：中央値 60 歳(48-70 歳) MMF 群(小児例)：14, 16, 14, 15 歳 IVCY 群(小児例を除く)：中央値 61 歳(53-68 歳) IVCY 群(小児例)：10, 16, 12, 13 歳
参加者の基礎疾患内訳	MMF 群：GPA 47 例(67%)、MPA 23 例(33%)

	IVCY 群 : GPA 44 例(63%)、MPA 26 例(37%)
腎病変患者の割合 (記載あれば)	MMF 群 : 57 例(81%) IVCY 群 : 57 例(81%)
腎病変 (Cr など) 程度	eGFR 値 (エントリー時) MMF 群 : 中央値 51ml/min/m <sup>2</sup> (IQR 29-92) IVCY 群 : 中央値 51ml/min/m <sup>2</sup> (IQR 31-79)

◆J Tuin et al. CJASN 2019; 14:1021-1028

試験デザイン	非盲検、多施設、ランダム化比較試験
主な実施国	オランダ
組み入れ基準 (EUVAS 病型分類などもあれば記載)	AAV(GPA or MPA)で初めて、あるいは2回目の再燃の患者
除外基準	重篤な臓器障害(重篤な肺胞出血あるいは呼吸不全、血清クレアチニン値>5.66mg/dl あるいは新規の透析導入)、再燃時に高用量の維持療法(CY $\geq$ 100mg/day, prednisolone $\geq$ 25mg/day)を施行中、CY・MMF・AZAに不耐性、妊娠中あるいは妊娠希望あるいは避妊が不十分な場合、インフォームドコンセントの取得が困難、18歳未満
介入方法	両群共通：経口 prednisolone1mg/kg/day(max60mg/day)を6週間、2週間ごとに10mgずつ30mg/dayまで漸減、2週間ごとに5mg/dayずつ15mg/dayまで漸減、4週間ごとに2.5mg/dayずつ漸減し投与終了 POCY群：2mg/kg/day(65歳以上：1.5mg/kg/day)、6か月 6か月以降、3か月以上寛解が持続した場合AZA1.5mg/kg/dayでの維持療法に変更。6か月までに寛解に至らない場合はfailとみなされる。AZAによる維持療法は12か月以降漸減され、24か月時点で完全に中止される MMF群：MMF2g/day、6か月
観察期間	48か月
寛解、再燃などの定義	寛解基準：BVAS=0、CRP<10mg/dl。6か月で寛解基準に入らない場合、あるいは寛解が6か月以上持続しない場合はfailとみなされる。 再燃：再寛解導入が必要な活動性血管炎に伴う臓器障害の再発あるいは新規出現、major relapseはprednisolone単剤の増量のみでは治療困難で他剤(CYなど)の追加を必要とするような臓器または生命を脅かすような疾患活動性の再燃あるいは新規出現で定義される
評価可能なアウトカムと評価時期	生存：24, 48か月 寛解：6か月 重篤合併症発現：48か月 腎生存：評価不能 重篤感染症発現：48か月 患者QOL：評価不能 非再燃：48か月

参加者の年齢（平均など）	全体：平均 60 歳(SD ±12) POCY 群：平均 60 歳(SD ±11) MMF 群：平均 60 歳(SD ±13)
参加者の基礎疾患内訳	基礎疾患記載なし PR3-ANCA 陽性率 POCY 群：88% MMF 群：90%
腎病変患者の割合（記載あれば）	POCY 群：38% MMF 群：34%
腎病変（Cr など）程度	血清クレアチニン値（エントリー時） POCY 群：中央値 1.1mg/dl(IQR 0.9-1.8) MMF 群：中央値 1.3mg/dl(IQR 1-1.7)

CQ1-6 リスク・バイアステーブル

CQ1-6 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または経口シクロホスファミドとグルココルチコイド+ミコフェノール酸モフェテルのどちらが有用か？

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)
非再燃率	Jayne 2003	RCT	AZA	POCY	71	60	73	63	High	盲検化がされていないため。BVASの判定は評価者の影響を受けるので high。
死亡(6か月)	Hu W 2008	RCT	MMF	IVCY	18	0	17	0	High	割り付け方法が明示されていない、CY群でのみ脱落者があり介入による影響が疑わしい
死亡(6か月)	Han F 2011	RCT	MMF	IVCY	19	1	22	2	High	脱落例が多く、説明がない
死亡(6か月)	Jones RB 2019	RCT	MMF	IVCY	70	4	70	4	low	
死亡(18か月)	Jones RB 2019	RCT	MMF	IVCY	70	5	70	4	low	
死亡(6か月)	Tuin J 2020	RCT	MMF	POCY	41	2	43	2	some concerns	
寛解(6か月)	Hu W 2008	RCT	MMF	IVCY	18	14	17	8	High	割り付け方法が明示されていない、CY群でのみ脱落者があり介入による影響が疑わしい、盲検化されておらず、アウトカムは盲検化の影響を受ける
寛解(6か月)	Han F 2011	RCT	MMF	IVCY	19	15	22	14	High	盲検化されておらず、アウトカムは盲検化の影響を受ける、脱落例が多く説明がない
寛解(6か月)	Jones RB 2019	RCT	MMF	IVCY	70	47	70	43	some concerns	盲検化されておらず、アウトカムは盲検化の影響を受ける
寛解(6か月)	Tuin J 2020	RCT	MMF	POCY	41	27	43	35	some concerns	盲検化されておらず、アウトカムは盲検化の影響を受ける
重篤合併症発現(6か月)	Hu W 2008	RCT	MMF	IVCY	18	4	17	6	High	割り付け方法が明示されていない、CY群でのみ脱落者があり介入による影響が疑わしい、盲検化されておらず、アウトカムは盲検化の影響を受ける
重篤合併症発現(6か月)	Han F 2011	RCT	MMF	IVCY	19	10	22	15	High	盲検化されておらず、アウトカムは盲検化の影響を受ける、脱落例が多く説明がない
重篤合併症発現(18か月)	Jones RB 2019	RCT	MMF	IVCY	70	35	70	28	some concerns	盲検化されておらず、アウトカムは盲検化の影響を受ける
重篤合併症発現 (Grade3以上)(48か月)	Tuin J 2020	RCT	MMF	POCY	164人年	event count 14	172人年	event count 16	some concerns	盲検化されておらず、アウトカムは盲検化の影響を受ける
末期腎不全(6か月)	Han F 2011	RCT	MMF	IVCY	19	1	22	3	High	盲検化されておらず、アウトカムは盲検化の影響を受ける、脱落例が多く説明がない
末期腎不全(18か月)	Jones RB 2019	RCT	MMF	IVCY	70	2	70	2	some concerns	盲検化されておらず、アウトカムは盲検化の影響を受ける
重篤感染症発現(6か月)	Hu W 2008	RCT	MMF	IVCY	18	2	17	1	High	割り付け方法が明示されていない、CY群でのみ脱落者があり介入による影響が疑わしい、盲検化されておらず、アウトカムは盲検化の影響を受ける
重篤感染症発現(6か月)	Han F 2011	RCT	MMF	IVCY	19	5	22	7	High	盲検化されておらず、アウトカムは盲検化の影響を受ける、脱落例が多く説明がない
重篤感染症発現(18か月)	Jones RB 2019	RCT	MMF	IVCY	70	18	70	12	some concerns	盲検化されておらず、アウトカムは盲検化の影響を受ける
重篤感染症発現 (Grade3以上)(6か月)	Tuin J 2020	RCT	MMF	POCY	34	1	40	1	some concerns	盲検化されておらず、アウトカムは盲検化の影響を受ける
再燃(18か月)	Jones RB 2019	RCT	MMF	IVCY	63	23	64	13	some concerns	盲検化されておらず、アウトカムは盲検化の影響を受ける
再燃(48か月)	Tuin J 2020	RCT	MMF	POCY	27	13	35	16	some concerns	盲検化されておらず、アウトカムは盲検化の影響を受ける

Leukopeniaを除く

## CQ1-6 リスク・バイアスサマリーとグラフ

### ◆CQ1-6: Risk of Bias 図 寛解

	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Overall</u>	
Han F 2011							Low risk
Hu W 2008							Some concerns
Jones RB 2019							High risk
Tuin J 2020							

### ◆CQ1-6: Risk of Bias 図 寛解

	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Overall</u>
Jones RB 2019						
Tuin J 2020						

◆CQ1-6: Risk of Bias 因 死亡

	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Overall</u>	
Han F 2011							Low risk
Hu W 2008							Some concerns
Jones RB 2019							High risk
Tuin J 2020							

◆CQ1-6: Risk of Bias 因 重篤合併症

	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Overall</u>	
Han F 2011							Low risk
Hu W 2008							Some concerns
Jones RB 2019							High risk
Tuin J 2020							

◆CQ1-6: Risk of Bias 因 重篤感染症

	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Overall</u>	
Han F 2011							Low risk
Hu W 2008							Some concerns
Jones RB 2019							High risk
Tuin J 2020							

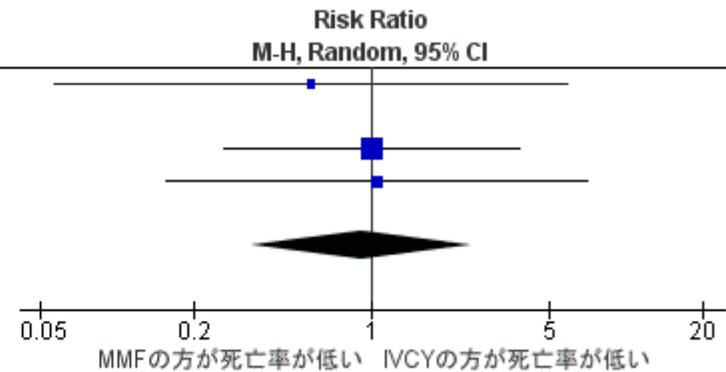
◆CQ1-6: Risk of Bias 因 末期腎不全

	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Overall</u>
Han F 2011						
Jones RB 2019						

## CQ1-6 フォレストプロット

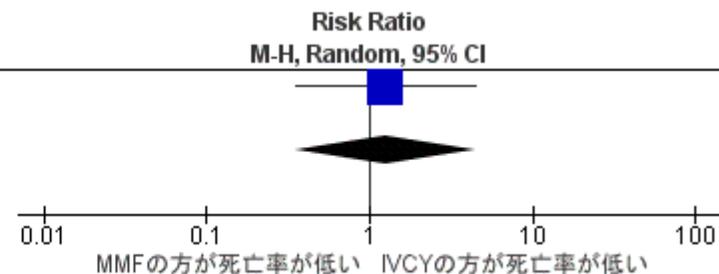
### ◆CQ1-6:フォレストプロット 死亡(6 か月)

Study or Subgroup	MMF		IVCY		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Han F 2011	1	19	2	22	18.4%	0.58 [0.06, 5.89]
Hu W 2008	0	18	0	17		Not estimable
Jones RB 2019	4	70	4	70	54.6%	1.00 [0.26, 3.84]
J Tuin 2019	2	41	2	43	27.0%	1.05 [0.15, 7.10]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>148</b>		<b>152</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.92 [0.34, 2.48]</b>
Total events	7		8			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 0.19, df = 2 (P = 0.91); I <sup>2</sup> = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.17 (P = 0.86)						



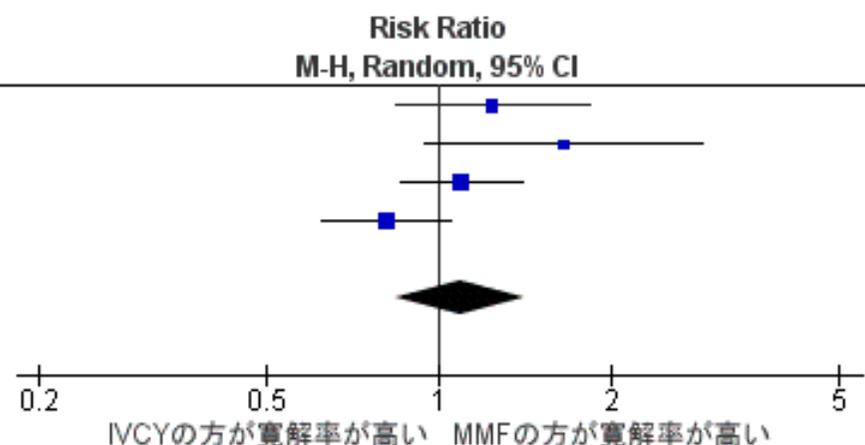
### ◆CQ1-6:フォレストプロット 死亡(18 か月)

Study or Subgroup	MMF		IVCY		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Jones RB 2019	5	70	4	70	100.0%	1.25 [0.35, 4.46]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>70</b>		<b>70</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.25 [0.35, 4.46]</b>
Total events	5		4			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.34 (P = 0.73)						



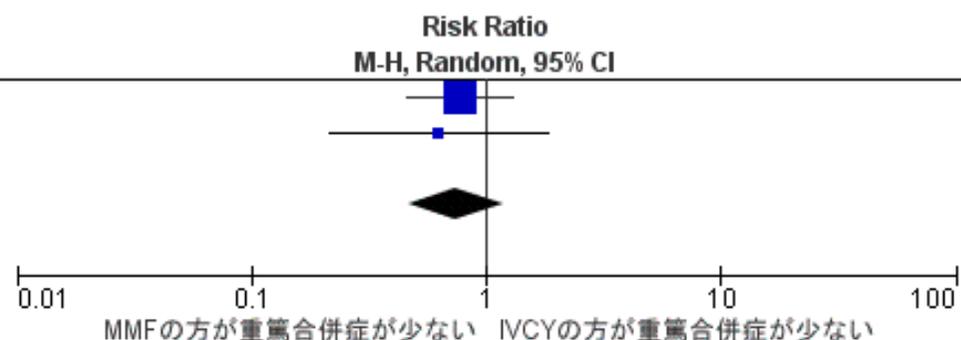
◆CQ1-6: フォレストプロット 寛解(6か月)

Study or Subgroup	MMF		IVCY		Weight	Risk Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI
Han F 2011	15	19	14	22	22.4%	1.24 [0.84, 1.84]
Hu W 2008	14	18	8	17	14.6%	1.65 [0.94, 2.90]
Jones RB 2019	47	70	43	70	32.1%	1.09 [0.85, 1.40]
J Tuin 2019	27	41	35	43	31.0%	0.81 [0.62, 1.05]
<b>Total (95% CI)</b>	<b>148</b>		<b>152</b>		<b>100.0%</b>	<b>1.09 [0.84, 1.41]</b>
Total events	103		100			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.04; Chi <sup>2</sup> = 7.15, df = 3 (P = 0.07); I <sup>2</sup> = 58%						
Test for overall effect: Z = 0.63 (P = 0.53)						



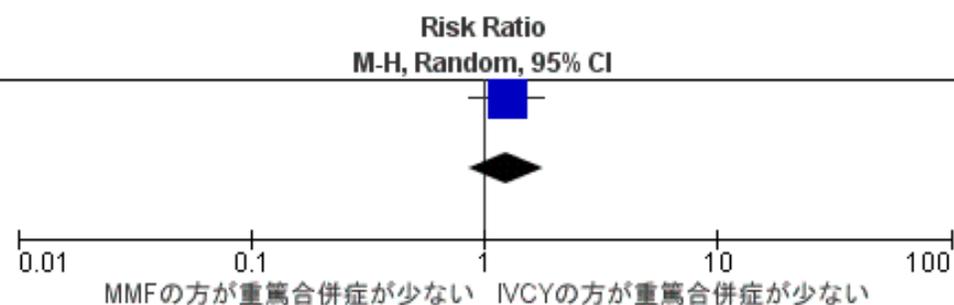
◆CQ1-6: フォレストプロット 重篤合併症(6か月)

Study or Subgroup	MMF		IVCY		Weight	Risk Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI
Han F 2011	10	19	15	22	81.5%	0.77 [0.46, 1.29]
Hu W 2008	4	18	6	17	18.5%	0.63 [0.21, 1.85]
<b>Total (95% CI)</b>	<b>37</b>		<b>39</b>		<b>100.0%</b>	<b>0.74 [0.47, 1.18]</b>
Total events	14		21			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 0.12, df = 1 (P = 0.73); I <sup>2</sup> = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.25 (P = 0.21)						



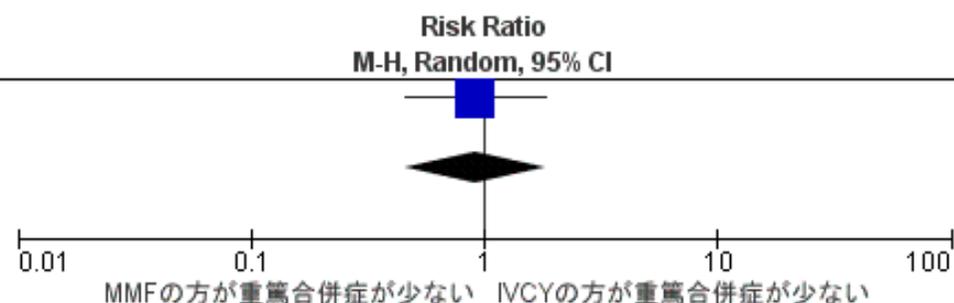
◆CQ1-6: フォレストプロット 重篤合併症(18 か月)

Study or Subgroup	MMF		IVCY		Weight	Risk Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI
Jones RB 2019	35	70	28	70	100.0%	1.25 [0.86, 1.81]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>70</b>		<b>70</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.25 [0.86, 1.81]</b>
Total events	35		28			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.18 (P = 0.24)						



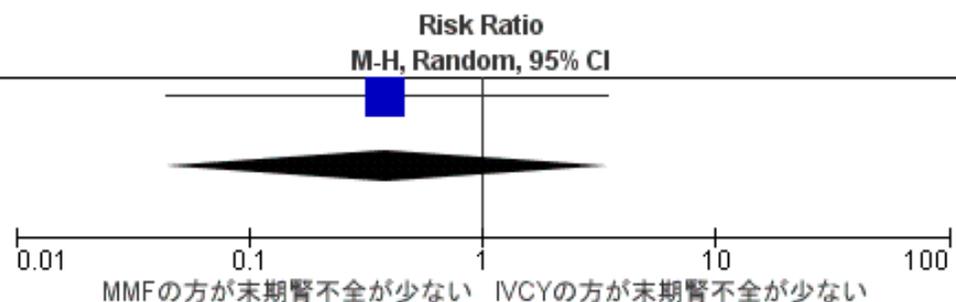
◆CQ1-6: フォレストプロット 重篤合併症(48 か月)

Study or Subgroup	MMF		IVCY		Weight	Risk Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI
J Tuin 2019	14	164	16	172	100.0%	0.92 [0.46, 1.82]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>164</b>		<b>172</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.92 [0.46, 1.82]</b>
Total events	14		16			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.25 (P = 0.81)						



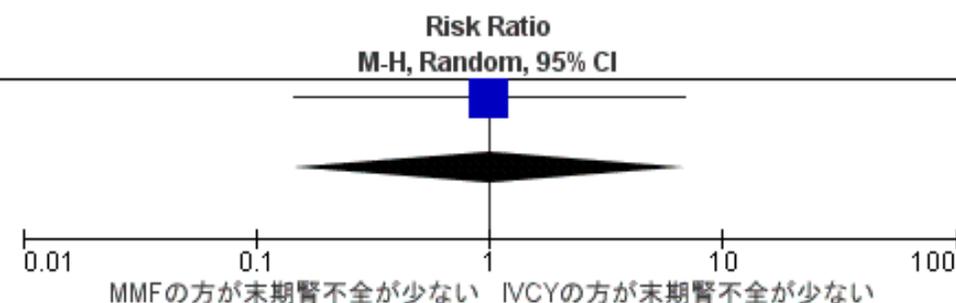
◆CQ1-6: フォレストプロット 末期腎不全(6 か月)

Study or Subgroup	MMF		IVCY		Weight	Risk Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI
Han F 2011	1	19	3	22	100.0%	0.39 [0.04, 3.41]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>19</b>		<b>22</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.39 [0.04, 3.41]</b>
Total events	1		3			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.86 (P = 0.39)						



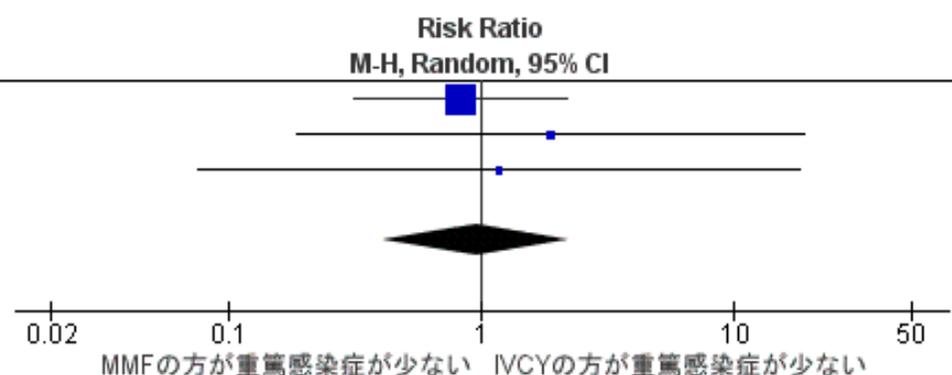
◆CQ1-6: フォレストプロット 末期腎不全(18 か月)

Study or Subgroup	MMF		IVCY		Weight	Risk Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI
Jones RB 2019	2	70	2	70	100.0%	1.00 [0.14, 6.90]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>70</b>		<b>70</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.00 [0.14, 6.90]</b>
Total events	2		2			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.00 (P = 1.00)						



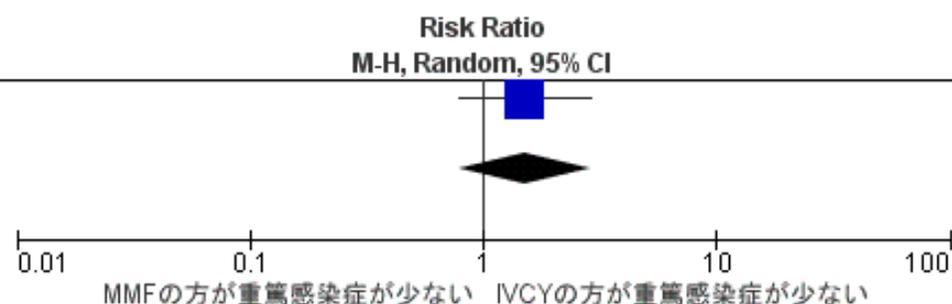
◆CQ1-6: フォレストプロット 重篤感染症(6 か月)

Study or Subgroup	MMF		IVCY		Weight	Risk Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI
Han F 2011	5	19	7	22	76.8%	0.83 [0.31, 2.18]
Hu W 2008	2	18	1	17	13.6%	1.89 [0.19, 18.97]
J Tuin 2019	1	34	1	40	9.7%	1.18 [0.08, 18.11]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>71</b>		<b>79</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.96 [0.41, 2.24]</b>
Total events	8		9			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 0.45, df = 2 (P = 0.80); I <sup>2</sup> = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.10 (P = 0.92)						

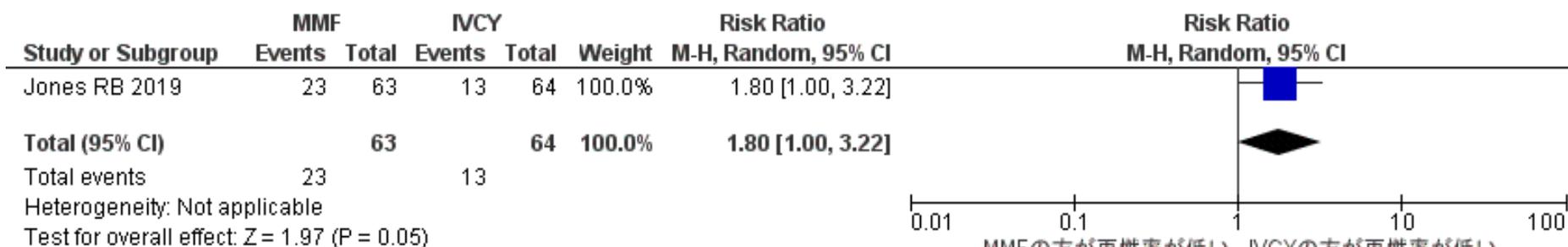


◆CQ1-6: フォレストプロット 重篤感染症(18 か月)

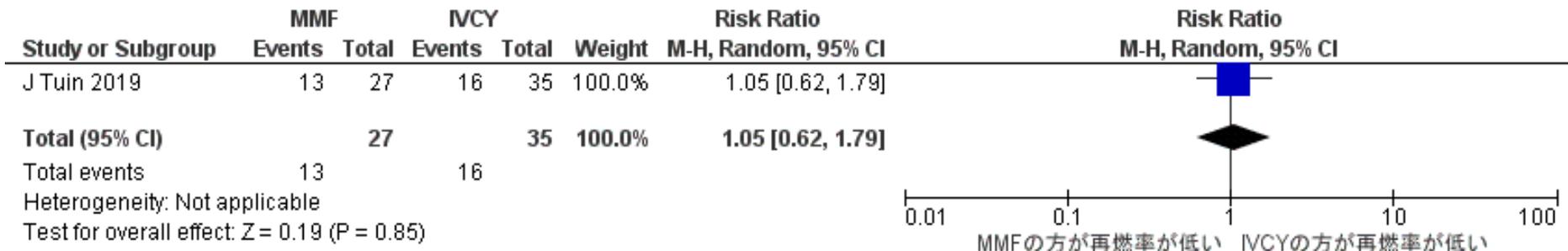
Study or Subgroup	MMF		IVCY		Weight	Risk Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI
Jones RB 2019	18	70	12	70	100.0%	1.50 [0.78, 2.88]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>70</b>		<b>70</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.50 [0.78, 2.88]</b>
Total events	18		12			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.22 (P = 0.22)						



◆CQ1-6: フォレストプロット 再燃(18 か月)



◆CQ1-6: フォレストプロット 再燃(48 か月)



## CQ1-6 結果のまとめ (SoF) テーブル

### MMF compared to IVCY for AAV remission induction

Patient or population: AAV remission induction

Setting:

Intervention: MMF

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 MMF				
寛解(6 か月)	658 per 1,000	<b>717 per 1,000</b> (553 to 928)	<b>RR 1.09</b> (0.84 to 1.41)	300 (4 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>a</sup>	
死亡(6 か月)	53 per 1,000	<b>48 per 1,000</b> (18 to 131)	<b>RR 0.92</b> (0.34 to 2.48)	300 (4 RCTs)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,b</sup>	
死亡(18 か月)	57 per 1,000	<b>71 per 1,000</b> (20 to 255)	<b>RR 1.25</b> (0.35 to 4.46)	140 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>b</sup>	
重篤合併症(6 か月)	538 per 1,000	<b>398 per 1,000</b> (253 to 635)	<b>RR 0.74</b> (0.47 to 1.18)	76 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>a</sup>	
重篤合併症(18 か月)	400 per 1,000	<b>500 per 1,000</b> (344 to 724)	<b>RR 1.25</b> (0.86 to 1.81)	140 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
末期腎不全(6 か月)	136 per 1,000	<b>53 per 1,000</b> (5 to 465)	<b>RR 0.39</b> (0.04 to 3.41)	41 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,b,c</sup>	
末期腎不全(18 か月)	29 per 1,000	<b>29 per 1,000</b> (4 to 197)	<b>RR 1.00</b> (0.14 to 6.90)	140 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW <sup>b,c</sup>	
重篤感染症(6 か月)	114 per 1,000	<b>109 per 1,000</b> (47 to 255)	<b>RR 0.96</b> (0.41 to 2.24)	150 (3 RCTs)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,b</sup>	
重篤感染症(18 か月)	171 per 1,000	<b>257 per 1,000</b> (134 to 494)	<b>RR 1.50</b> (0.78 to 2.88)	140 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
再燃(18 か月)	203 per 1,000	<b>366 per 1,000</b> (203 to 654)	<b>RR 1.80</b> (1.00 to 3.22)	127 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
再燃(48 か月)	457 per 1,000	<b>480 per 1,000</b> (283 to 818)	<b>RR 1.05</b> (0.62 to 1.79)	62 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,b</sup>	

\*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. 割り付け方法が明示されていない、CY群でのみ脱落者がおり介入による影響が疑わしい(Hu W 2008)、脱落例が多く、説明がない(Han F 2011)
- b. 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.
- c. アウトカム発生数が少ないため