

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業免疫アレルギー研究分野)

分担研究報告書

「我が国における関節リウマチ治療の標準化に関する多層的研究」

RA 診療ガイドライン作成分科会

平成 25 年度ガイドライン作成経緯に関する報告書

研究分担者(分科会長) 山中 寿

東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター所長

研究要旨

進歩した関節リウマチ治療を日本の日常診療で行うことの支援を目的として診療ガイドラインを新しい GRADE 法を用いて作成した。システマティックレビューに基づくエビデンスの質の評価に加え、患者の価値観や好み、望ましい効果と望ましくない効果のバランス、正味の利益とコスト・資源の利用のバランスも考慮したうえで、患者代表や各分野の専門家をも含むパネル会議を開催して推奨の強さを決定した。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

伊藤 宣	京都大学大学院医学研究科感覚運動系外科学整形外科学・准教授
遠藤平仁	東邦大学医学部内科学講座(大森)膠原病科・准教授
金子祐子	慶應義塾大学医学部リウマチ内科・助教
鎌谷直之	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター・客員教授
川人 豊	京都府立大学大学院医学研究科免疫内科学・准教授
岸本暢将	聖路加国際病院アレルギー膠原病科・副医長
小嶋俊久	名古屋大学医学部附属病院整形外科・講師
小嶋雅代	名古屋市立大学大学院医学研究科公衆衛生学分野・准教授
瀬戸洋平	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター・助教
中山健夫	京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野・教授
西田圭一郎	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科人体構成学整形外科・准教授
平田信太郎	産業医科大学医学部第一内科学講座・講師
松下 功	富山大学医学部整形外科・講師
山中 寿	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター・教授

研究協力者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

長谷川三枝子	社団法人日本リウマチ友の会・会長
津谷喜一郎	東京大学大学院薬学系研究科・医薬政策学 特任教授
五十嵐 中	東京大学大学院薬学系研究科・医薬政策学 特任助教

## A. 研究目的

生物学的製剤の導入により、関節リウマチの治療は大きく変貌を遂げている。新規治療薬が次々と臨床の現場で用いられるようになり、治療の選択肢は広がった。さらに新しい分類基準や寛解基準も作成されて、治療体系も定まって来たかのように見える。しかしながら、治療の選択肢が広がったことが逆に治療手段の多様化を招き、臨床の現場に少なからぬ混乱を期待していることも否定できない。欧米ではACR, EULARを中心として治療のガイドラインや推奨が多く報告されており、新しい治療環境に対応したインフラの整備が進んでいる。

日本の医療環境は欧米と比して薬剤の種類も保険制度も異なり、我が国独自のガイドラインが必要であることが指摘されている。しかしながら近代的手法を用いて作成された関節リウマチのガイドラインは厚生労働省研究班による2004年のものが最後であり、新しい作成手法を用いたガイドライン策定が望まれていた。

厚生労働省研究班「我が国における関節リウマチ治療の標準化に関する多層的研究」(研究代表者 宮坂信之)では、RA診療ガイドライン分科会を組織して、2011年度から3年計画で新しい治療体系に対応したガイドライン策定を進めてきた。

本研究班は3年計画で、2013年度は最終年度である。1年目の2011年度は体制の整備とクリニカルクエスチョンの抽出、重要なアウトカムについての合意形成などを行い、ガイドライン作成のインフラを整備した。2年目の2012年度は、クリニカルクエスチョンに対応したエビデンスの抽出と、その質の評価を行った。3年目の2013年度にはGRADEシステムに基づくパネル会議を開催して推奨度を決定し、年度末までに成果物を作成した。

## B. 研究方法

本年度は4回の分科会会議(うち2回はパネル会議)を行い、ガイドライン作成を進展させた。特にパネル会議では患者代表も加えて合意形成を行い、各々

の推奨文に対する推奨度を決定した。

## C. 研究結果

### 1. 分科会の開催

第8回分科会:2013年4月6日(火)15:00-17:00

於:ベルサール八重洲

第9回分科会(第1回パネル会議):2013年9

月16日(月)13:00-18:00 於:東京ステーション  
コンファレンス

第10回分科会(第2回パネル会議):2013年10

月6日(日)09:00-15:30 於:東京ステーション  
コンファレンス

第11回分科会:2013年12月19日(木)16:

00-16:30 於:東京ステーションコンファレン  
ス

### 2. エビデンスの質の評価

GRADEによる診療ガイドライン作成プロセスの基本となるもので、2011年度から各委員が精力的に検討してきた。既定方針通りに既存のCochran Reviewがある場合はそれを評価し、作成年次が古いレビューに関しては、適宜文献検索を追加した。既存のシステムティックレビューがない場合には、文献検索を行って可能な限り新規のシステムティックレビューを行った。これによりエビデンスに基づく各治療の推奨文が作成された。

### 3. 患者の価値観や好み

小嶋雅代委員が日本リウマチ友の会の協力を得て患者アンケートを行い、さらに患者会のコアメンバーからフォーカスグループを集めて討議し、関節リウマチ診療に対する患者の意見を集めるとともに各治療に対する患者の好みや要望をまとめた(別項参照)。

### 4. 望ましい効果と望ましくない効果のバランス

日本で市販されている関節リウマチに適応を有する薬剤のすべてについて、販売している製薬会社に協力を求め、開発治験から市販後臨床試験まで、厚生労働省に報告書を提出したすべての臨床試験の概要の提供を受けた。特に有害事象、重篤な有害事象、副作用、重篤な副作用の例数・頻度を調査し、表にまとめてパネル会議の検討資料を作成した。

## 5. 正味の利益とコスト・資源の利用のバランス

4. の調査において、日本で市販されている関節リウマチに適応を有する薬剤のすべてについて、標準用量で用いた場合の年間薬剤費を算出し、表にまとめてパネル会議の検討資料を作成した。

図 1: GRADE による診療ガイドラインの作成プロセス

### GRADEによる診療ガイドラインの作成プロセス



## 6. パネル会議

2013年10月6日(日)と12月19日(木)の2日間にわたりパネル会議を実施した。

パネル会議では、研究代表者、研究分担者、研究協力者のほか、日本リウマチ友の会の幹部2名も参加し、以下の専門分野を含むことになった。

・臨床医(リウマチ学、内科学、整形外科学)、疫学、生物統計学、医療経済学、患者代表

写真 1: パネル会議の様相



1. 計88のクリニカルクエスチョンについて、山中分科会長より44の推奨文と推奨の強さ(当日追

加分含む)が呈示された。各担当者より概略の説明のうえ協議した結果、38の推奨文に集約された。合併症については、全体で推奨文をまとめ、解説を各項目で記載する方針とした。

2. パネル出席者により、アウトカム全般に対するエビデンスの強さ、益と害のバランス、患者の価値観・好み・負担、益とコスト・資源、推奨への合意について第1回の投票を実施した。推奨への合意が1-5段階の平均4以上の場合には合意が得られたこととし、4未満の項目については再度協議を行った。
3. 注射金製剤、ブシラミン、ミゾリピン、レフルノミド、イグラチモドに関する推奨文は平均4未満となったため、再度協議を行い、レフルノミド、イグラチモドについては推奨文を修正した。これら5項目について、推奨への合意について第2回の投票を実施した。この結果、ミゾリピンについては平均4未満(2.8)となったため推奨文を削除、他の4項目については4以上となったため推奨文を採用した。
4. パネル会議の結果、作成された推奨文と推奨の強さを表1に示す。同意度は5点を満点とした投票者の平均値であり、標準偏差(SD)と共に記載した。上記の削除された項目は記載していない。

## 4. 今後の予定

以下の工程で作業を進める方針となった。

1. 研究代表者(宮坂)、分科会長(山中)を中心に総論を作成する。積み残し事項についても総論で確認する。
2. 医療経済学的内容、患者の視点の記載も充実させる。
3. 日本リウマチ学会理事会で承認を得たうえ、学会ホームページ上でパブリックコメントを募る。
4. 最終的には出版の準備を進める。

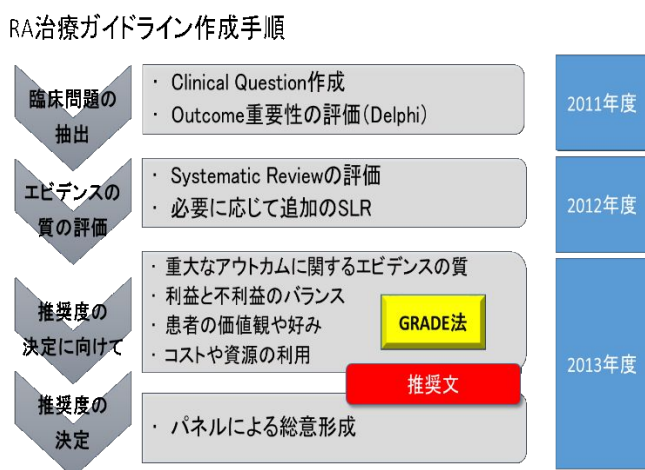
## D. 考察

関節リウマチの治療方針として、日本の日常診療で利用できるガイドラインを、新たに開発された GRADE 法に基づいて作成することができた。

本ガイドラインはエビデンスの質と推奨の強さを分離する GRADE recommendation に基づいて作成したが、本方法はまだ開発されたばかりで、他の医学領域においても試行過程である。特に本ガイドラインのような多くのクリニカルクエスチョンを設定して実施した前例はなく、その経緯が注目されていた。本ガイドライン作成に当たっては作業量も多く、実施に困難をきたしたが、研究分担者の多大な努力と貢献により着実に進行し、本年度は患者代表を含むパネル会議を開催して総意形成を得ることに成功した。従来のガイドラインは臨床研究のエビデンスのみに基づいて作成されていたのに対し、本ガイドラインは患者の価値観や好み、望ましい効果と望ましくない効果のバランス、正味の利益とコスト・資源の利用のバランスも考慮したうえで推奨度が決定されたことが画期的であり、まさに日常診療に即応しうるガイドラインであると考えられる。

今後、パブリックコメントや利益相反マネジメント、日本医療機能評価機構 Minds にての公開など、現在のガイドラインづくりに求められる要件も整備したうえで出版する。

図 2：ガイドライン作成分科会の経緯



## E. 結論

現在の医療環境を反映した新しい診療ガイドラインを、新しい GRADE 法を用いて作成した。エビデンスの質、患者の価値観や好み、望ましい効果と望ましくない効果のバランス、正味の利益とコスト・資源の利用のバランスも考慮したうえで推奨度が決定されたことが画期的である。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

1. 山中寿:いま求められる日本初の RA 診療ガイドライン作成に向けて: RA 診療ガイドライン作成の方針と経緯 第 57 回日本関節リウマチ学会総会・学術集会(2013年4月20日、京都)
2. 川人豊:いま求められる日本初の RA 診療ガイドライン作成に向けて:薬物療法(1)Non-Bio DMARDs 第 57 回日本関節リウマチ学会総会・学術集会(2013年4月20日、京都)
3. 岸本暢将:いま求められる日本初の RA 診療ガイドライン作成に向けて:薬物療法(2)Biologics 第 57 回日本関節リウマチ学会総会・学術集会(2013年4月20日、京都)
4. 松下功:いま求められる日本初の RA 診療ガイドライン作成に向けて:手術療法 第 57 回日本関節リウマチ学会総会・学術集会(2013年4月20日、京都)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

表1：パネル会議の結果集計（1）

CO#	カテゴリー	C Q	推奨文最終案	推奨の強さ	同意度(5点満点)平均	SD
1	MTX-1	MTX以外のDMARDs不応性の関節リウマチ患者で、MTX投与は投与しなかった患者に比較して疾患活動性を抑制するの	MTX以外のDMARDs不応RA患者にはMTXの投与を推奨する。	強い	5.00	0.00
2	MTX-2	関節リウマチ患者にMTX投与は投与しなかった例に比較して骨関節破壊は抑制する				
3	MTX-3	DMARDs不投与、MTX以外のDMARDs不応性患者の関節リウマチ患者においてMTX単独療法は、MTX+MTX以外のDMARDとの併用療法に比較して、効果と副作用の両方から見て、効果と副作用の有効性が高いか		弱い	4.17	0.71
4	MTX-4	MTX不応性関節リウマチ患者において、MTX単独療法は、他のDMARDとの追加併用療法と比較して、効果と副作用の有効性が高いか				
5	MTX-5	関節リウマチ患者で、MTX1回投与は複数回投与と比較して有効性が高いか		弱い	4.89	0.47
6	MTX-6	関節リウマチ患者で、MTX内服時の薬酸と活性型薬酸の投与はMTXの副作用を減弱させるか				
7	MTX-7	関節リウマチ患者で、MTX内服時の薬酸と活性型薬酸の投与は、MTXの治療効果を減弱させるか				
8	MTX-8	周術期にMTXの休薬は必要か？				
9	DMARD-1	関節リウマチに対して、金製剤使用は、非使用に比べて、有用か？	RA患者の治療選択肢として注射金製剤投与を推奨する。	弱い	4.26	0.45
10	DMARD-2	関節リウマチに対して、シクリン投与は、非投与に比べて、有用か？	RA患者の疾患活動性改善を目的としてのシクリン投与を推奨する。	弱い	4.21	0.54
11	DMARD-3	関節リウマチに対して、サリソルフアリジン投与は、非投与に比べて、有用か？	RA患者の疾患活動性改善を目的としてのサリソルフアリジン投与を推奨する。	強い	4.50	0.62
12	DMARD-4	関節リウマチに対して、サリソルフアリジン投与は、非投与に比べて、有用か？	RA患者の疾患活動性改善を目的としてのサリソルフアリジン投与を推奨する。ただし日本人における副作用発現のリスクを十分に勘案し、慎重に投与する。	強い	4.50	0.62
13	DMARD-5	関節リウマチに対して、トルリノド投与は、非投与に比べて、有用か？	RA患者の疾患活動性改善を目的としてのトルリノド投与を推奨する。	弱い	4.26	0.56
14	DMARD-6	関節リウマチに対して、タクロリムス投与は、非投与に比べて、有用か？	RA患者の疾患活動性改善を目的としてのタクロリムス投与を推奨する。	弱い	4.18	0.64
15	DMARD-7	関節リウマチに対して、タクロリムス投与は、非投与に比べて、有用か？	RA患者の疾患活動性改善を目的としてのタクロリムス投与を推奨する。ただし長期安全性は確認されていない。	弱い	4.00	0.58
16	NSAID-1	関節リウマチに対して、NSAIDs投与は、非投与に比べて、有用か？	臨床症状改善を目的としてのNSAID投与を推奨する。	強い	4.83	0.38
17	ステロイド-1	RA患者にステロイド全身投与は有効かつ安全か	低用量ステロイドの全身投与は有害事象の発現リスクを検討したうえで投与を推奨する。	強い	4.56	0.51

表2：パネル会議の結果集計（2）

CO#	カテゴリー	C Q	推奨文最終案	推奨の強さ	同意度(5点満点)平均	SD				
18	バイオ-1	インフリキシマブは関節リウマチの疾患活動性抑制に有効か	疾患活動性を有するRA患者に対してインフリキシマブ投与を推奨する。ただし個々の患者のリスクとベネフィットを勘案して適応を決めるべきである。	強い	4.95	0.23				
19	バイオ-2	インフリキシマブは関節リウマチの関節破壊抑制に有効か								
20	バイオ-3	インフリキシマブは関節リウマチの機能障害抑制に有効か								
21	バイオ-4	インフリキシマブは関節リウマチ患者に使用した際、有害事象による薬剤中止を増加させるか								
22	バイオ-5	インフリキシマブは関節リウマチ患者に使用した際、重篤な有害事象を増加させるか								
23	バイオ-6	インフリキシマブは関節リウマチ患者に使用した際、感染症を増加させるか								
24	バイオ-7	インフリキシマブは関節リウマチ患者に使用した際、死亡を増加させるか								
25	バイオ-8	エタネルセプトは関節リウマチの疾患活動性抑制に有効か								
26	バイオ-9	エタネルセプトは関節リウマチの関節破壊抑制に有効か								
27	バイオ-10	エタネルセプトは関節リウマチの機能障害抑制に有効か								
28	バイオ-11	エタネルセプトは関節リウマチ患者に使用した際、有害事象および薬剤中止を増加させるか								
29	バイオ-12	エタネルセプトは関節リウマチ患者に使用した際、重篤な有害事象を増加させるか								
30	バイオ-13	エタネルセプトは関節リウマチ患者に使用した際、重篤な感染症を増加させるか								
31	バイオ-14	エタネルセプトは関節リウマチ患者に使用した際、死亡を増加させるか								
32	バイオ-15	アダリムマブは関節リウマチの疾患活動性抑制に有効か	疾患活動性を有するRA患者に対してアダリムマブ投与を推奨する。ただし個々の患者のリスクとベネフィットを勘案して適応を決めるべきである。	強い	4.95	0.23				
33	バイオ-16	アダリムマブは関節リウマチの関節破壊抑制に有効か								
34	バイオ-17	アダリムマブは関節リウマチの機能障害抑制に有効か								
35	バイオ-18	アダリムマブは関節リウマチ患者に使用した際、有害事象による薬剤中止を増加させるか								
36	バイオ-19	アダリムマブは関節リウマチ患者に使用した際、重篤な有害事象を増加させるか								
37	バイオ-20	アダリムマブは関節リウマチ患者に使用した際、感染症を増加させるか								
38	バイオ-21	アダリムマブは関節リウマチ患者に使用した際、死亡を増加させるか								
39	バイオ-22	ゴリムマブは関節リウマチの疾患活動性抑制に有効か								
40	バイオ-23	ゴリムマブは関節リウマチの関節破壊抑制に有効か								
41	バイオ-24	ゴリムマブは関節リウマチの機能障害抑制に有効か								
42	バイオ-25	ゴリムマブは関節リウマチ患者に使用した際、有害事象による薬剤中止を増加させるか								
43	バイオ-26	ゴリムマブは関節リウマチ患者に使用した際、重篤な有害事象を増加させるか								
44	バイオ-27	ゴリムマブは関節リウマチ患者に使用した際、感染症を増加させるか								
45	バイオ-28	ゴリムマブは関節リウマチ患者に使用した際、死亡を増加させるか								
46	バイオ-29	セルトリズマブは関節リウマチの疾患活動性抑制に有効か	疾患活動性を有するRA患者に対してセルトリズマブ投与を推奨する。ただし個々の患者のリスクとベネフィットを勘案して適応を決めるべきである。	強い	4.79	0.54				
47	バイオ-30	セルトリズマブは関節リウマチの関節破壊抑制に有効か								
48	バイオ-31	セルトリズマブは関節リウマチの機能障害抑制に有効か								
49	バイオ-32	セルトリズマブは関節リウマチ患者に使用した際、有害事象および薬剤中止を増加させるか								
50	バイオ-33	セルトリズマブは関節リウマチ患者に使用した際、重篤な有害事象を増加させるか								
51	バイオ-34	セルトリズマブは関節リウマチ患者に使用した際、重篤な感染症を増加させるか								
52	バイオ-35	セルトリズマブは関節リウマチ患者に使用した際、死亡を増加させるか								
53	バイオ-36	トシリズマブは関節リウマチの疾患活動性抑制に有効か								
54	バイオ-37	トシリズマブは関節リウマチの関節破壊抑制に有効か								
55	バイオ-38	トシリズマブは関節リウマチの機能障害抑制に有効か								
56	バイオ-39	トシリズマブは関節リウマチ患者に使用した際、有害事象および薬剤中止を増加させるか								
57	バイオ-40	トシリズマブは関節リウマチ患者に使用した際、重篤な有害事象を増加させるか								
58	バイオ-41	トシリズマブは関節リウマチ患者に使用した際、重篤な感染症を増加させるか								
59	バイオ-42	トシリズマブは関節リウマチ患者に使用した際、死亡を増加させるか								
60	バイオ-43	アバタセプトは関節リウマチの疾患活動性抑制に有効か	疾患活動性を有するRA患者に対してアバタセプト投与を推奨する。ただし個々の患者のリスクとベネフィットを勘案して適応を決めるべきである。	強い	4.94	0.24				
61	バイオ-44	アバタセプトは関節リウマチの関節破壊抑制に有効か								
62	バイオ-45	アバタセプトは関節リウマチの機能障害抑制に有効か								
63	バイオ-46	アバタセプトは関節リウマチ患者に使用した際、有害事象および薬剤中止を増加させるか								
64	バイオ-47	アバタセプトは関節リウマチ患者に使用した際、重篤な有害事象を増加させるか								
65	バイオ-48	アバタセプトは関節リウマチ患者に使用した際、重篤な感染症を増加させるか								
66	バイオ-49	アバタセプトは関節リウマチ患者に使用した際、死亡を増加させるか								
67	バイオ-50	周術期に生物学的製剤の休薬は必要か？					周術期には生物学的製剤の休薬を推奨する。	弱い	4.59	0.51

表3：パネル会議の結果集計（3）

CQ#	カテゴリー	C Q	推奨文最終案	推奨の強さ	同意度(5点満点)平均	SD
68	手術-1	RAの股関節障害に対するセメントレス人工股関節置換術は、セメント人工股関節置換術よりも劣っているか？	RA患者の股関節障害に対するセメント、セメントレス人工股関節置換術を推奨する。	弱い	4.42	0.69
69	手術-2	RAの肩関節障害に対する人工肩関節置換術は、上腕骨骨頭置換術よりも優れているか？	RA患者の肩関節障害に対する人工肩関節置換術、上腕骨骨頭置換術ともに推奨する。	弱い	4.39	0.61
70	手術-3	生物学的製剤投与は、RA患者の整形外科手術においてSSIを増やすか	生物学的製剤使用下における整形外科手術ではSSIに注意することを推奨する。	弱い	4.74	0.45
71	手術-4	生物学的製剤投与は、RA患者の整形外科手術において創傷治癒遅延を増やすか	生物学的製剤使用下における整形外科手術では創傷治癒遅延に注意することを推奨する。	弱い	4.74	0.45
72	手術-5	人工足関節置換術はRA治療において有用か	RA患者の足関節障害に対する人工足関節置換術を推奨する。	弱い	4.33	0.77
73	手術-6	人工股関節置換術はRA治療において有用か	RA患者の股関節障害に対する人工股関節置換術は推奨する。	強い	4.79	0.42
74	手術-7	人工膝関節置換術はRA治療において有用か	RA患者に対する人工膝関節置換術は推奨する。	強い	4.84	0.37
75	手術-8	人工肩関節置換術はRA治療において有用か	RA患者に対する肩関節形成術は除痛効果がすぐれており、推奨する。	弱い	4.42	0.69
88	手術-9	人工足関節置換術はRA治療において足関節固定術より有用か	RA患者の足関節障害に対する人工足関節置換術、関節固定術はいずれも推奨する。	弱い	4.21	0.80
89	手術-10	人工肘関節置換術はRA治療において有用か	RA患者の肘関節障害に対する人工肘関節置換術を推奨する。	弱い	4.14	0.86

表4：パネル会議の結果集計（4）

CQ#	カテゴリー	C Q	推奨文最終案	推奨の強さ	同意度(5点満点)平均	SD
76	リハビリ-1	運動療法は関節リウマチ治療において有用か	RA患者に対する運動療法を推奨する。	強い	4.95	0.23
77	リハビリ-2	患者教育は関節リウマチ治療において有用か	RA患者に対する患者指導を推奨する。	強い	4.95	0.23
78	リハビリ-3	作業療法は関節リウマチ患者の身体機能改善に有用か。	RA患者に対する作業療法を推奨する。	弱い	4.94	0.24
79	リハビリ-4	関節注射は関節リウマチの治療に有用か	十分な薬物療法のため、炎症が残存した関節への一時的なステロイド関節注射は推奨する。	弱い	4.56	0.62
CQ#	カテゴリー	C Q	推奨文最終案	推奨の強さ	同意度(5点満点)平均	SD
80	合併症-1	呼吸器合併症を有するRA患者にDMARDおよび生物学的製剤は有効かつ安全か	合併症を有するRA患者に対するDMARDや生物学的製剤の投与は、リスクとベネフィットを考慮することを推奨する。	強い	4.72	0.46
81	合併症-2	循環器疾患、冠動脈疾患を有するRA患者にDMARD、生物学的製剤は有効かつ安全か				
82	合併症-3	腎機能障害を有するRA患者にDMARD、生物学的製剤は有効かつ安全か				
83	合併症-4	肝機能障害を合併したRA患者にDMARD、生物学的製剤の投与は有効かつ安全か				
84	合併症-5	糖尿病合併RA患者にDMARD、生物学的製剤は有効かつ安全か				
85	合併症-6	自己免疫疾患合併または自己抗体陽性RA患者にDMARD、生物学的製剤は有効かつ安全か				
86	合併症-7	妊娠中のRA患者にDMARD、生物学的製剤の投与は有効かつ安全性か				
87	合併症-8	授乳中のRA患者にDMARD、生物学的製剤は有効かつ乳児に安全に使用可能か				
			妊娠中・授乳中のRA患者に対するDMARDや生物学的製剤の投与は、リスクとベネフィットを考慮することを推奨する。	強い	4.78	0.43