

| 2.システマティックレビューに関する事項 |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (11)                 | 実施スケジュール     | 文献検索に 1 ヶ月<br>文献の選出に 1 ヶ月<br>エビデンス総体の評価と統合に 2 ヶ月                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| (12)                 | エビデンスの検索     | <p>(1) エビデンスタイプ：<br/>既存の診療ガイドライン、SR/MA 論文、個別研究論文を、この順番の優先順位で検索する。優先順位の高いエビデンスタイプで十分なエビデンスが見いだされた場合は、そこで検索を終了してエビデンスの評価と統合に進む。個別研究論文としては、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、観察研究を検索の対象とする。</p> <p>(2) データベース：<br/>個別研究論文については、Medline、Embase、Cinahl<br/>SR/MA 論文については、Medline、The Cochrane Library<br/>既存の診療ガイドラインについては、Guideline International Network の International Guideline Library、米国 AHRQ の National Guideline Clearinghouse</p> <p>(3) 検索の基本方針：<br/>介入の検索に際しては、PICO フォーマットを用いる。P と I の組み合わせが基本で、ときに C も特定する。O については特定しない。</p> <p>(4) 検索対象期間：すべてのデータベースについて、2014 年 12 月末まで The Cochrane Library は、2014 issue 12 まで</p> |
| (3)                  | 文献の選択基準・除外基準 | <p>・採用条件を満たす CPG、SR 論文が存在し、以下の 1)-3)の条件をすべて満たす場合はその研究を第一選択とする。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 当該文献の質が十分に高い</li> <li>2) 検索時点での最新の研究まで含めた評価が行われている</li> <li>3) 当該文献と CQ の PICO が一致する</li> </ol> <p>それ以外の場合には、個別研究論文を対象として de novo で SR を実施する。</p> <p>・ de novo SR では、採用条件を満たす RCT を優先して実施する。</p> <p>・採用条件を満たす RCT がない場合には観察研究を対象とする。</p> <p>・採用条件を満たす観察研究がない場合は、SR は実施しない。</p>                                                                                                                                                                                                                     |

|                         |                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (4) エビデンスの評価と統合の方法      | <ul style="list-style-type: none"> <li>・エビデンス総体の強さの評価は、「Minds 作成の手引き 2014」の方法に基づく。</li> <li>・エビデンス総体の統合は、質的な統合を基本とし、適切な場合は量的な統合も実施する。</li> </ul>                                                               |
| 3. 推奨作成から最終化、公開までに関する事項 |                                                                                                                                                                                                                |
| (1) 推奨作成の基本方針           | <ul style="list-style-type: none"> <li>・推奨の決定は、作成グループの審議に基づく。意見の一致をみない場合には、投票を行って決定する。</li> <li>・推奨の決定には、エビデンスの評価と統合で求められた「エビデンスの強さ」「益と害のバランス」の他、「患者の価値観の多様性」「経済学的な視点」も考慮して、推奨とその強さを決定する。</li> </ul>           |
| (2) 最終化                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・外部評価を実施する。</li> <li>・パブリックコメントを募集して結果を最終版に反映させる</li> </ul>                                                                                                             |
| (3) 外部評価の具体的方法          | <ul style="list-style-type: none"> <li>・外部評価委員が個別にコメントを提出する。ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。</li> <li>・パブリックコメントに対しても同様に、ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。</li> </ul> |
| (4) 公開の予定               | <ul style="list-style-type: none"> <li>・外部評価、パブリックコメントへの対応が終了したら、ガイドライン統括委員会が公開の最終決定をする。</li> <li>・公開の方法は、ガイドライン作成グループとガイドライン統括委員会が協議の上決定する。</li> </ul>                                                        |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                |      |     |      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------|-----|------|
| 重要臨床課題：「CAPS における治療」                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                |      |     |      |
| CAPS は周期性あるいは持続性の全身性炎症を来す自己炎症性疾患であり、重症度により家族性寒冷自己炎症症候群（Familial cold autoinflammatory syndrome、FCAS）・Muckle-Wells 症候群（MWS）・新生児期発症多臓器系炎症性疾患（Neonatal onset multisystem inflammatory disease）/慢性乳児神経皮膚関節症候群（Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome）（NOMID/CINCA 症候群）の 3 病型に分類される。中等症の MWS や軽症の FACS では症状悪化時の間欠的なステロイド全身投与によりある程度、炎症を抑制し得たが、重症の NOMID/CINCA 症候群では遷延性の全身炎症により臓器障害が進行し予後不良であった。近年、本疾患の特異的治療として、抗 IL-1 療法の有効性が報告されている。本疾患の各病型の治療推奨度について検討したい。 |                                |      |     |      |
| 構成要素                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                |      |     |      |
| P（patients, Problem, Population）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                |      |     |      |
| 性別                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 指定なし                           |      |     |      |
| 年齢                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 指定なし                           |      |     |      |
| 疾患・病態                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | CAPS (FCAS, MWS, NOMID/CINCA)  |      |     |      |
| 地理的要件                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 指定なし                           |      |     |      |
| その他                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 指定なし                           |      |     |      |
| 介入方法、対称 I(Interventions) / C(Comparison, Controls, Comparators)のリスト                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                |      |     |      |
| I 1：抗 IL-1 療法 I 2：間欠的なステロイド投与/ C：I 1～2 の治療なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                |      |     |      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Outcome の内容                    | 益か害か | 重要度 | 採用可否 |
| O1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 全身炎症症状・所見<br>(発熱、CRP 上昇など) の改善 | 益    | 7 点 |      |
| O2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 発達発育の改善                        | 益    | 8 点 |      |
| O3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | QOL の改善                        | 益    | 8 点 |      |
| O4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 難聴進行の抑制                        | 益    | 8 点 |      |
| O5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 関節障害の改善                        | 益    | 8 点 |      |
| O6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | アミロイドーシス進行の抑制                  | 益    | 8 点 |      |
| O7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 抗 IL-1 療法による有害事象               | 害    | 7 点 |      |
| O8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | ステロイドによる有害事象                   | 害    | 7 点 |      |
| O9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 中枢神経症状の改善                      | 害    | 8 点 |      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                |      |     |      |
| 作成した CQ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                |      |     |      |
| CAPS の各病型の各治療（抗 I L－1 療法、ステロイド投与）の推奨度は？                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                |      |     |      |

|                                                                                                                                                                                                                        |                                |      |     |      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------|-----|------|
| 重要臨床課題：「メバロン酸キナーゼ欠損症の治療」                                                                                                                                                                                               |                                |      |     |      |
| メバロン酸キナーゼ欠損症は発熱発作に伴う苦痛や社会生活への制限のみならず、消化器症状、関節障害などの多くの合併症を呈する。一般的に行われている治療として、NSAIDS、HMGCoA 還元酵素阻害剤、発作時ステロイドなどがあるが、難治例ではステロイド依存に伴う合併症が問題となっている。その他の治療としては抗 IL-1 療法をはじめとした生物学的製剤の有効性が報告されている。しかしこれらの治療法についての推奨度は定まっていない。 |                                |      |     |      |
| 構成要素                                                                                                                                                                                                                   |                                |      |     |      |
| P (patients, Problem, Population)                                                                                                                                                                                      |                                |      |     |      |
| 性別                                                                                                                                                                                                                     | 指定なし                           |      |     |      |
| 年齢                                                                                                                                                                                                                     | 指定なし                           |      |     |      |
| 疾患・病態                                                                                                                                                                                                                  | メバロン酸キナーゼ欠損症                   |      |     |      |
| 地理的要件                                                                                                                                                                                                                  | 指定なし                           |      |     |      |
| その他                                                                                                                                                                                                                    | 指定なし                           |      |     |      |
| 介入方法、対称 I(Interventions) / C(Comparison, Controls, Comparators)のリスト                                                                                                                                                    |                                |      |     |      |
| I 1 : HMGCoA 還元酵素阻害剤 I 2 : 悪化時間欠的なステロイド I 3 : ステロイド持続投与<br>I 4 抗 IL-1 療法 I 5 : 抗 TNF 療法 / C : I 1 ~ 5 の治療なし                                                                                                            |                                |      |     |      |
|                                                                                                                                                                                                                        | Outcome の内容                    | 益か害か | 重要度 | 採用可否 |
| O1                                                                                                                                                                                                                     | 全身炎症症状・所見<br>(発熱、CRP 上昇など) の改善 | 益    | 7 点 |      |
| O2                                                                                                                                                                                                                     | 発達発育の改善                        | 益    | 8 点 |      |
| O3                                                                                                                                                                                                                     | QOL の改善                        | 益    | 8 点 |      |
| O4                                                                                                                                                                                                                     | 消化器症状の軽減                       | 益    | 6 点 |      |
| O5                                                                                                                                                                                                                     | 関節症状の軽減                        | 益    | 8 点 |      |
| O6                                                                                                                                                                                                                     | アミロイドーシス進行の抑制                  | 益    | 8 点 |      |
| O7                                                                                                                                                                                                                     | HMGCoA 還元酵素阻害剤の有害事象            | 害    | 6 点 |      |
| O8                                                                                                                                                                                                                     | ステロイドによる有害事象                   | 害    | 7 点 |      |
| O9                                                                                                                                                                                                                     | 抗 IL-1 療法による有害事象               | 害    | 7 点 |      |
| O10                                                                                                                                                                                                                    | 抗 TNF 療法による有害事象                | 害    | 7 点 |      |
| 作成した CQ                                                                                                                                                                                                                |                                |      |     |      |
| 高 IgD 症候群の各治療 (HMGCoA 還元酵素阻害剤、ステロイド、抗 IL-1 療法、抗 TNF 療法) の推奨度は？                                                                                                                                                         |                                |      |     |      |

|                                                                                                                                                                               |                                |      |     |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------|-----|------|
| 重要臨床課題：「Blau 症候群/若年発症サルコイドーシスの治療」                                                                                                                                             |                                |      |     |      |
| Blau 症候群/若年発症サルコイドーシスの患者の治療上、重要な合併症としてブドウ膜炎、関節症が存在し、十分な治療がなされないと、失明や、関節の変形、拘縮に到ることが知られている。その治療としてはステロイドの全身投与、局所投与、メトトレキサート、抗 TNF 療法が用いられている。本疾患の重要臨床課題として、これらの治療法の推奨について検討する。 |                                |      |     |      |
| 構成要素                                                                                                                                                                          |                                |      |     |      |
| P (patients, Problem, Population)                                                                                                                                             |                                |      |     |      |
| 性別                                                                                                                                                                            | 指定なし                           |      |     |      |
| 年齢                                                                                                                                                                            | 指定なし                           |      |     |      |
| 疾患・病態                                                                                                                                                                         | Blau 症候群/若年発症サルコイドーシス          |      |     |      |
| 地理的要件                                                                                                                                                                         | 指定なし                           |      |     |      |
| その他                                                                                                                                                                           | 指定なし                           |      |     |      |
| 介入方法、対称 I(Interventions) / C(Comparison, Controls, Comparators)のリスト                                                                                                           |                                |      |     |      |
| I1：ステロイド点眼 I2：ステロイド全身投与 I3：メトトレキセート I4 抗TNF療法 / C:I1～4の治療なし                                                                                                                   |                                |      |     |      |
|                                                                                                                                                                               | Outcome の内容                    | 益か害か | 重要度 | 採用可否 |
| O1                                                                                                                                                                            | 全身炎症症状・所見<br>(発熱、CRP 上昇など) の改善 | 益    | 7 点 |      |
| O2                                                                                                                                                                            | 視力の維持                          | 益    | 9 点 |      |
| O3                                                                                                                                                                            | 成長発達の改善                        | 益    | 8 点 |      |
| O4                                                                                                                                                                            | QOL の改善                        | 益    | 8 点 |      |
| O5                                                                                                                                                                            | 関節変形・拘縮の予防                     | 益    | 8 点 |      |
| O6                                                                                                                                                                            | ステロイド点眼における有害事象                | 害    | 6 点 |      |
| O7                                                                                                                                                                            | ステロイド全身投与における有害事象              | 害    | 8 点 |      |
| O8                                                                                                                                                                            | メトトレキサート<br>における有害事象           | 害    | 7 点 |      |
| O9                                                                                                                                                                            | 抗TNF療法における有害事象                 | 害    | 7 点 |      |
| 作成した CQ                                                                                                                                                                       |                                |      |     |      |
| Blau 症候群/若年発症サルコイドーシスにおける各治療（ステロイドの全身投与、局所投与、メトトレキサート、抗 TNF-α 製剤）の推奨度は？                                                                                                       |                                |      |     |      |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                    |      |     |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------|-----|------|
| 重要臨床課題：「妊婦におけるコルヒチン治療」                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                    |      |     |      |
| コルヒチンは家族性地中海熱における第1選択薬のみならず、痛風発作やベーチェット病などのより頻度の多い疾患の治療薬としても用いられている。本邦では動物実験における催奇形性などの理由で妊婦に対しては使用禁忌とされているが、海外では妊婦に使用しても不妊、流産、出生時における影響は認められていないとの理由から妊婦に対する使用は必ずしも制限されていない。家族性地中海熱において炎症を抑制する利益のほうが大きいとされ、妊婦にもコルヒチンの使用が推奨されている。家族性地中海熱のみではエビデンスが少ないことから、今課題では妊婦におけるコルヒチン治療全般における推奨度について検討したい。 |                                    |      |     |      |
| 構成要素                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                    |      |     |      |
| P (patients, Problem, Population)                                                                                                                                                                                                                                                               |                                    |      |     |      |
| 性別                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 女性                                 |      |     |      |
| 年齢                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 指定なし                               |      |     |      |
| 疾患・病態                                                                                                                                                                                                                                                                                           | コルヒチン治療を行う疾患（家族性地中海熱、ベーチェット病、痛風など） |      |     |      |
| 地理的要件                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 指定なし                               |      |     |      |
| その他                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 妊婦                                 |      |     |      |
| 介入方法、対称 I(Interventions) / C(Comparison, Controls, Comparators)のリスト                                                                                                                                                                                                                             |                                    |      |     |      |
| I：コルヒチン治療を行う / C：コルヒチン治療を行わない                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                    |      |     |      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Outcome の内容                        | 益か害か | 重要度 | 採用可否 |
| O1                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 疾患活動性の抑制                           | 益    | 6 点 |      |
| O2                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 疾患に伴う合併症の抑制                        | 益    | 7 点 |      |
| O3                                                                                                                                                                                                                                                                                              | コルヒチンによる有害事象                       | 害    | 8 点 |      |
| O4                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                    |      |     |      |
| O5                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                    |      |     |      |
| O6                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                    |      |     |      |
| O7                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                    |      |     |      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                    |      |     |      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                    |      |     |      |
| 作成した CQ                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                    |      |     |      |
| 妊婦におけるコルヒチンの推奨度は？                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                    |      |     |      |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                      |      |     |      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------|-----|------|
| 重要臨床課題：「家族性地中海熱の治療」                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                      |      |     |      |
| <p>家族性地中海熱は発作時に高熱と急性腹症と診断されるほどの激しい疼痛を認める。また慢性炎症に伴うアミロイドーシスは多臓器に障害をもたらし、生命予後にも影響を与えることから早期の治療介入が必要とされている。第一選択薬としてコルヒチンがあり、コルヒチン耐性例においては抗IL-1療法、抗TNF療法、サリドマイドの有効性が報告されている。本疾患の責任遺伝子であるMEFV遺伝子は機能解析法が確立しておらず、症状が非典型的で疾患関連が不明なMEFV遺伝子に変異をもつ症例の治療法については明確に定まっていない。特に本邦では海外と比較し、遺伝子変異型の分布が異なっており、アミロイドーシスの合併も少ないとされている。以上の現状を踏まえ、本邦の家族性地中海熱の各治療の推奨度を検討したい。</p> |                      |      |     |      |
| 構成要素                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                      |      |     |      |
| P (patients, Problem, Population)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                      |      |     |      |
| 性別                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 指定なし                 |      |     |      |
| 年齢                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 指定なし                 |      |     |      |
| 疾患・病態                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 家族性地中海熱（典型例、および非典型例） |      |     |      |
| 地理的要件                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 指定なし                 |      |     |      |
| その他                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 指定なし                 |      |     |      |
| 介入方法、対称 I(Interventions) / C(Comparison, Controls, Comparators)のリスト                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                      |      |     |      |
| I1：コルヒチン I2：抗IL-1療法 I3：抗TNF療法<br>I4 サリドマイド I5 ステロイド内服 / C：I1～5の治療なし                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                      |      |     |      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Outcome の内容          | 益か害か | 重要度 | 採用可否 |
| O1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 発作の抑制                | 益    | 7 点 |      |
| O2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 成長発達の改善              | 益    | 8 点 |      |
| O3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | QOL の改善              | 益    | 8 点 |      |
| O4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | アミロイドーシスの予防          | 益    | 8 点 |      |
| O5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | コルヒチンの有害事象           | 害    | 8 点 |      |
| O6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 抗IL-1療法の有害事象         | 害    | 8 点 |      |
| O7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 抗TNF療法の有害事象          | 害    | 8 点 |      |
| O8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | サリドマイドの有害事象          | 害    | 8 点 |      |
| O9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | ステロイドの有害事象           | 害    | 8 点 |      |
| 作成した CQ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                      |      |     |      |
| 家族性地中海熱の各治療（コルヒチン、抗IL-1療法、抗TNF療法、サリドマイド、ステロイド）の推奨度は？                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                      |      |     |      |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                |      |     |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------|-----|------|
| 重要臨床課題：「TRAPS の治療」                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                |      |     |      |
| <p>TRAPS の発熱発作は、一度起こると数週間にわたり持続することが多く、患者の QOL 低下や社会的な損失は極めて著しい。また慢性炎症に伴うアミロイドーシスは患者の生命予後にも影響を与えることから、早期の治療介入が必要とされている。有効な治療法として NSAIDs や発作時ステロイド投与、抗 IL-1 療法・エタネルセプトが報告されているが、現時点で疾患適応の承認が得られていないものも含まれる。また TRAPS は遺伝子変異における機能解析法が確立していない。このため疾患関連性が不明な遺伝子変異をもつ非典型症例においての診断および治療法については議論が残っている。このような現状を踏まえ、TRAPS におけるこれらの治療の推奨度について検討する。</p> |                                |      |     |      |
| 構成要素                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                |      |     |      |
| P (patients, Problem, Population)                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                |      |     |      |
| 性別                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 指定なし                           |      |     |      |
| 年齢                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 指定なし                           |      |     |      |
| 疾患・病態                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | TRAPS                          |      |     |      |
| 地理的要件                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 指定なし                           |      |     |      |
| その他                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 指定なし                           |      |     |      |
| 介入方法、対称 I(Interventions) / C(Comparison, Controls, Comparators)のリスト                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                |      |     |      |
| I 1 : ステロイド   I 2 : 抗 IL-1 療法   I 3 : エタネルセプト<br>/ C : I 1 ~ 3 の治療なし                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                |      |     |      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Outcome の内容                    | 益か害か | 重要度 | 採用可否 |
| O1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 全身炎症症状・所見<br>(発熱、CRP 上昇など) の改善 | 益    | 7 点 |      |
| O2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 成長発達の改善                        | 益    | 8 点 |      |
| O3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | QOL の改善                        | 益    | 8 点 |      |
| O4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | アミロイドーシスの抑制                    | 益    | 8 点 |      |
| O5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | ステロイドの有害事象                     | 害    | 8 点 |      |
| O6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 抗 IL-1 療法の有害事象                 | 害    | 8 点 |      |
| O7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | エタネルセプトの有害事象                   | 害    | 8 点 |      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                |      |     |      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                |      |     |      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                |      |     |      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                |      |     |      |
| 作成した CQ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                |      |     |      |
| TRAPS の各治療 (ステロイド、抗 IL-1 療法、エタネルセプト) の推奨度は？                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                |      |     |      |

|                                                                                                                                                                                                                                              |                  |      |     |      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------|-----|------|
| 重要臨床課題：「PFAPA の治療」                                                                                                                                                                                                                           |                  |      |     |      |
| PFAPA は合併症が少なく、また多くは自然治癒するが、発熱発作に伴う苦痛や社会生活への制限を伴うこと、および一部の症例で症状が成人期に至るまで遷延することからさまざまな治療がなされている。一般的に行われている治療として、シメチジンの予防内服、発作時ステロイド内服、扁桃摘出術などがあり、その他の治療としてはロイコトリエン拮抗薬(LTRA)の予防内服、コルヒチンの予防内服、抗 IL-1 療法、漢方薬などがある。しかしこれらの治療法の根拠に基づいた推奨度は定まっていない。 |                  |      |     |      |
| 構成要素                                                                                                                                                                                                                                         |                  |      |     |      |
| P (patients, Problem, Population)                                                                                                                                                                                                            |                  |      |     |      |
| 性別                                                                                                                                                                                                                                           | 指定なし             |      |     |      |
| 年齢                                                                                                                                                                                                                                           | 指定なし             |      |     |      |
| 疾患・病態                                                                                                                                                                                                                                        | PFAPA            |      |     |      |
| 地理的要件                                                                                                                                                                                                                                        | 指定なし             |      |     |      |
| その他                                                                                                                                                                                                                                          | 指定なし             |      |     |      |
| 介入方法、対称 I(Interventions) / C(Comparison, Controls, Comparators)のリスト                                                                                                                                                                          |                  |      |     |      |
| I 1 : シメチジン I 2 : 発作時間欠のステロイド I 3 : 扁桃摘出術<br>I 4 抗 IL-1 療法 I 5 ロイコトリエン拮抗薬(LTRA)の予防内服 I 6 漢方薬 / C : I 1 ~ 6 の治療なし                                                                                                                             |                  |      |     |      |
|                                                                                                                                                                                                                                              | Outcome の内容      | 益か害か | 重要度 | 採用可否 |
| O1                                                                                                                                                                                                                                           | 発熱発作日数の減少        | 益    | 7 点 |      |
| O2                                                                                                                                                                                                                                           | QOL の改善          | 益    | 8 点 |      |
| O3                                                                                                                                                                                                                                           | シメチジンによる有害事象     | 害    | 8 点 |      |
| O4                                                                                                                                                                                                                                           | ステロイドによる有害事象     | 害    | 8 点 |      |
| O5                                                                                                                                                                                                                                           | 扁桃摘出術による有害事象     | 害    | 8 点 |      |
| O6                                                                                                                                                                                                                                           | 抗 IL-1 療法による有害事象 | 害    | 8 点 |      |
| Q7                                                                                                                                                                                                                                           | LTRA による有害事象     | 害    | 6 点 |      |
| Q8                                                                                                                                                                                                                                           | コルヒチンによる有害事象     | 害    | 6 点 |      |
| Q9                                                                                                                                                                                                                                           | 漢方薬による有害事象       | 害    | 6 点 |      |
| 作成した CQ                                                                                                                                                                                                                                      |                  |      |     |      |
| PFAPA の各治療 (シメチジン、LTRA、コルヒチン、発作時ステロイド、扁桃摘出術、抗 IL-1 療法、漢方薬) の推奨度は？                                                                                                                                                                            |                  |      |     |      |

(資料 4)

推獎草案

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                        |                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 1. C Q CAPS の各病型の各治療（抗 IL-1 療法、ステロイド投与）の推奨度は？<br>(a) CAPS 最重症 NOMID (CINCA) における抗 IL-1 療法（カナキマブ）の推奨度は？                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                        |                 |
| 2. 推奨草案 <div style="margin-top: 10px;"> <div style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; width: 100px; height: 30px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin-bottom: 5px;">強く推奨される</div> <div style="margin: 0 10px;">弱く推奨される</div> <div style="margin: 0 10px;">弱く推奨されない</div> <div style="margin: 0 10px;">強く推奨されない</div> </div> <p style="margin-top: 10px;">             NOMID (CINCA) 症候群における抗 IL-1 療法として CAPS に対するカナキマブとアナキンラのエビデンスにおいて複数のオープンラベル治療前後比較研究と、CAPS に対するカナキマブの二重盲検プラセボ対照比較研究が行われている。ただし後者を含めてその多くはカナキマブの販売会社にサポートされている。本疾患は慢性持続性の全身炎症性疾患であり、ステロイドが一時的な症状緩和効果を認める以外には有効な薬剤は存在しなく、無治療では全身臓器障害で生命予後も不良である。しかし、本邦で疾患適応として承認されているカナキマブでは大多数の患者で完全寛解あるいは部分寛解が得られており、その効果は著しい。それに対し、前述の二重盲検プラセボ対照比較研究ではプラセボ対照群の結果は研究デザインとしてステロイドなどの薬剤減量を行う必要もあり、研究開始前より症状・所見とも悪化していた。NOMID (CINCA) に限定したエビデンスとしてはカナキマブではほぼ全例が発熱の程度や、白血球数、CRP、VAS スコアなどの炎症症状・所見、の改善が認められている。ただし頭痛は改善を認めるものの、髄液細胞増多や感音性難聴などの中枢神経所見、および軟骨過形成については改善効果が乏しい。投与後の有害事象としては上気道感染症、胃腸炎が多く、その他に肺炎やブドウ球菌膿瘍などが報告されているが、すべて治療可能なものであった。以上から NOMID (CINCA) 症候群におけるカナキマブのエビデンスは中枢神経・関節病変以外の全身炎症の抑制において非常に強く（エビデンス A：強い）、その効果も高い。感染症の悪化のリスクは懸念されるが、NOMID (CINCA) 症候群では他に代替治療がなく、無治療では深刻な成長発達障害、臓器障害、生活の質の低下をもたらす。これらのことからカナキマブは本疾患の治療として強く推奨される。           </p> |                                                                        |                 |
| 3. ガイドライン作成グループにおける推奨に関する価値観や好み                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                        |                 |
| 4. C Q に対するエビデンス総体の総括（アウトカム全般に関連する全体的なエビデンスの強さ） <div style="margin-top: 10px;"> <div style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; width: 100px; height: 30px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin-bottom: 5px;">A（強）</div> <div style="margin: 0 10px;">B（中）</div> <div style="margin: 0 10px;">C（弱）</div> <div style="margin: 0 10px;">D（とても弱い）</div> </div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                        |                 |
| 5. 推奨の強さの判定を決定するための評価項目                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                        |                 |
| 1) 推奨の強さの決定に影響する要因                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 判定                                                                     | 説明              |
| (a) アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い<br>・ 全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。<br>・ 逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <input checked="" type="checkbox"/> はい                                 | 長期的安全性は確立していない。 |
| (b) 益と害のバランスが確実（コストは含まず）<br>・ 望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。<br>・ 正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいほど、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <input type="checkbox"/> はい<br><input checked="" type="checkbox"/> いいえ |                 |

|                                                                                                                              |  |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| る可能性が高くなる)                                                                                                                   |  |  |
| 2. その他推奨の強さに考慮すべき要因                                                                                                          |  |  |
| (a) 患者の価値観や希望、負担の確実さ（あるいは相違に）に一貫性や確実性があるかどうか<br>(b) 正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものかどうかなど<br>カナキヌマブは通常成人で2ヶ月おきに2パイアル（約260万円）のコストがかかる。 |  |  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                        |                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 1. C Q CAPS の各病型の各治療（抗 IL-1 療法、ステロイド投与）の推奨度は？<br>(b) CAPS 中等症マッケルウェルズ症候群（MWS）における抗 IL-1 療法（カナキマブ）の推奨度は？                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                        |                 |
| 2. 推奨草案 <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px;"> <span style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 2px 10px;">強く推奨される</span> <span>弱く推奨される</span> <span>弱く推奨されない</span> <span>強く推奨されない</span> </div> <p style="margin-top: 20px;">             マッケルウェルズ症候群（MWS）における抗 IL-1 療法として CAPS に対するカナキマブとアナキンラのエビデンスにおいて複数のオープンラベル治療前後比較研究と、CAPS に対するカナキマブの二重盲検プラセボ対照比較研究が行われている。ただし後者を含めてその多くはカナキマブの販売会社にサポートされている。本疾患は慢性持続性の全身炎症性疾患であり、ステロイドが一時的な症状緩和効果を認める以外には有効な薬剤は存在しない。慢性炎症に伴う苦痛、成長障害および学業・社会生活への支障は生活の質を著しく低下させる。また致死的にはならないが、AAアミロイドーシスの発症のリスクがあり、長期的な生命予後も不良である。本邦で疾患適応となっているカナキマブではほぼ全例が炎症症状の改善を認められ、9 割程度の患者で完全寛解が得られており、その効果は著しい。それに対し、前述の二重盲検プラセボ対照比較研究ではプラセボ対照群の結果は研究デザインとしてステロイドなどの薬剤減量を行う必要もあり、研究開始前より症状・所見とも悪化していた。以上のようにカナキマブはマッケルウェルズ症候群（MWS）の全身炎症に強い効果を認めるが、頭痛の改善を認めるものの、髄液細胞増多や感音性難聴などの中枢神経所見については有効性のエビデンスは乏しい。投与後の有害事象としては上気道感染症、胃腸炎が多く、その他に肺炎やブドウ球菌膿瘍などが報告されているが、すべて治療可能のものであった。以上から マッケルウェルズ症候群（MWS）におけるカナキマブのエビデンスは中枢神経病変以外の全身炎症の抑制において非常に強く（エビデンス A：強い）、その効果も高い。感染症の悪化のリスクは懸念されるが、マッケルウェルズ症候群（MWS）では他に代替治療がなく、無治療では成長発達障害、臓器障害、生活の質の低下をもたらす。これらのことからカナキマブは本疾患の治療として強く推奨される。           </p> |                                                                        |                 |
| 3. ガイドライン作成グループにおける推奨に関する価値観や好み                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                        |                 |
| 4. C Qに対するエビデンス総体の総括（アウトカム全般に関連する全体的なエビデンスの強さ） <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px;"> <span style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 2px 10px;">A（強）</span> <span>B（中）</span> <span>C（弱）</span> <span>D（とても弱い）</span> </div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                        |                 |
| 5. 推奨の強さの判定を決定するための評価項目                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                        |                 |
| 1) 推奨の強さの決定に影響する要因                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 判定                                                                     | 説明              |
| (a) アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い<br>・ 全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。<br>・ 逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <input checked="" type="checkbox"/> はい                                 |                 |
| (b) 益と害のバランスが確実（コストは含まず）<br>・ 望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。<br>・ 正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きい                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <input type="checkbox"/> はい<br><input checked="" type="checkbox"/> いいえ | 長期的安全性は確立していない。 |

|                                                                                                                                         |  |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| <p>ほど、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる)</p>                                                                                              |  |  |
| <p>2. その他推奨の強さに考慮すべき要因</p>                                                                                                              |  |  |
| <p>(a) 患者の価値観や希望、負担の確実さ（あるいは相違に）に一貫性や確実性があるかどうか<br/> (b) 正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものかどうかなど<br/> カナキヌマブは通常成人で2ヶ月おきに2バイアル（約260万円）のコストがかかる。</p> |  |  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                        |                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 1. C Q CAPS の各病型の各治療（抗 I L - 1 療法、ステロイド投与）の推奨度は？<br>(c) 家族性寒冷自己炎症症候群（FCAS）における抗 IL-1 療法の推奨度は？                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                        |                 |
| 2. 推奨草案 <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px;"> <span>強く推奨される</span> <span>弱く推奨される</span> <span style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 2px;">弱く推奨されない</span> <span>強く推奨されない</span> </div> <p style="margin-top: 20px;">             家族性寒冷自己炎症症候群（FCAS）における抗 IL-1 療法として複数のケースシリーズ報告と多国間患者データベースを利用した後方視的観察研究が行われており、そのほとんどは本疾患の発作的な発熱皮膚症状に有効であった報告されている。本疾患は発作性の発熱皮膚疾患であり、学業・社会生活への支障により生活の質がある程度低下する懸念はあるが、長期的な臓器障害の発症リスクは低く、ステロイドの発作時投与が代替治療となりうる。また抗 IL-1 療法は感染症の悪化のリスクがあり、さら長期的安全性は十分確率していない。以上から家族性寒冷自己炎症症候群（FCAS）に対する抗 I L - 1 療法はエビデンスが不十分であり（エビデンス C：弱）、またその効果も限定的である。ただし、本邦においては疾患適応となっており、マッケルウェルズ症候群（MWS）との区別が困難な場合や A A アミロイドーシスの発症のリスクがある場合など、症例を選んで使用を考慮する余地はある。これらのことからその推奨度は「弱く推奨はされない」、とする           </p> |                                                                        |                 |
| 3. ガイドライン作成グループにおける推奨に関する価値観や好み                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                        |                 |
| 4. C Q に対するエビデンス総体の総括（アウトカム全般に関連する全体的なエビデンスの強さ） <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px;"> <span>A（強）</span> <span>B（中）</span> <span style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 2px;">C（弱）</span> <span>D（とても弱い）</span> </div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                        |                 |
| 5. 推奨の強さの判定を決定するための評価項目                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                        |                 |
| 1) 推奨の強さの決定に影響する要因                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 判定                                                                     | 説明              |
| (a) アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い<br>・ 全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。<br>・ 逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <input type="checkbox"/> はい<br><input checked="" type="checkbox"/> いいえ | 長期的安全性は確立していない。 |
| (b) 益と害のバランスが確実（コストは含まず）<br>・ 望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。<br>・ 正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいほど、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <input type="checkbox"/> はい<br><input checked="" type="checkbox"/> いいえ |                 |
| 2. その他推奨の強さに考慮すべき要因                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                        |                 |
| (a) 患者の価値観や希望、負担の確実さ（あるいは相違に）に一貫性や確実性があるかどうか<br>(b) 正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものかどうかなど<br>カナキヌマブは 1 バイアル約 130 万円のコストがかかる。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                        |                 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                          |                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| <p>1. C Q CAPS の各病型の各治療（抗 I L - 1 療法、ステロイド投与）の推奨度は？</p> <p>(d) CAPS におけるステロイドの推奨度は？</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                          |                                       |
| <p>2. 推奨草案</p> <p>強く推奨される      弱く推奨される      <b>弱く推奨されない</b>      強く推奨されない</p> <p>NLRP3 インフラマソームの恒常的活性化の伴う炎症性サイトカイン I L - 1 の過剰産生を主な病態とする遺伝性発熱疾患である本疾患は薬物治療では根治は期待できず、対症治療が基本となる。ステロイドのエビデンスとして対症比較研究は存在せず、症例シリーズ報告や後方視的観察研究が中心であり、一定の効果は見られるも不十分との報告がほとんどである。しかし、ステロイドは長期的副作用はあるものの、その薬物動態上、投与量に依存し IL-1 を含めたサイトカインの産生・反応の抑制効果を発揮することから急性悪化時における有効性は期待できる（エビデンス C：弱）。現在はカナキマブをはじめとした抗 I L - 1 療法により、最重症の NOMID (CINCA) 症候群においても炎症の抑制にステロイドを必要としていない。以上から CAPS におけるステロイド治療は通常は推奨されず、診断確定前や、一時的症状悪化時など期間限定して用いるべきである（弱く推奨されない）</p> |                                                                                          |                                       |
| <p>3. ガイドライン作成グループにおける推奨に関する価値観や好み</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                          |                                       |
| <p>4. C Q に対するエビデンス総体の総括（アウトカム全般に関連する全体的なエビデンスの強さ）</p> <p>A（強）      B（中）      <b>C（弱）</b>      D（とても弱い）</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                          |                                       |
| <p>5. 推奨の強さの判定を決定するための評価項目</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                          |                                       |
| 1) 推奨の強さの決定に影響する要因                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 判定                                                                                       | 説明                                    |
| <p>(a) アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。</li> <li>・ 逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる）</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <p><input type="checkbox"/> はい</p> <p><b><input checked="" type="checkbox"/> いいえ</b></p> |                                       |
| <p>(b) 益と害のバランスが確実（コストは含まず）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。</li> <li>・ 正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいくほど、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる）</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <p><input type="checkbox"/> はい</p> <p><b><input checked="" type="checkbox"/> いいえ</b></p> | <p>一定の効果は期待できるが、長期投与による副作用が問題となる。</p> |
| <p>2. その他推奨の強さに考慮すべき要因</p> <p>(a) 患者の価値観や希望、負担の確実さ（あるいは相違に）に一貫性や確実性があるかどうか</p> <p>(b) 正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものかどうかなど</p> <p>1 バイアル約 130 万円のコストがかかるカナキマブと比較し安価であり、様々な病態に使用可能である。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                          |                                       |

| <p>1. CQ</p> <p>家族性地中海熱の各治療（コルヒチン、抗 IL-1 療法、抗 TNF 療法、サリドマイド、ステロイド）の推奨度は？</p> <p>家族性地中海熱に対するコルヒチンの推奨度は？</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                  |                                                       |                    |    |    |                                                                                                                                                                   |                  |                                                       |                                                                                                                                                                                                   |                  |                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------|--------------------|----|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------|
| <p>2. 推奨草案</p> <p><u>強く推奨される</u>      弱く推奨される      弱く推奨されない      強く推奨されない</p> <p>FMF に対するコルヒチン治療の歴史は古く、比較的少数例を対象とした複数のランダム化コントロール研究と多数例を対象とした多くの後方視的研究が施行されており、全ての研究で発作の軽症化や頻度の減少、合併するアミロイドーシスの予防が確認されている。又、移植腎に対するアミロイドーシスの予防にも有効であることが示されている。MEFV 遺伝子型との関しても複数の報告があり、M694V 変異をホモ接合で有する患者は早期発症かつ重症でありコルヒチンに対する反応性も不良である事が示されているが、その他の患者に対しては非常に高い有効性が示されている。一般的には 1.0mg/日以上、重症例では 1.5mg/日以上の使用で有効性が向上する事を示す複数の報告がある。小児例に対する使用をまとめた報告も多く、低年齢の患者ほど体重・体表面性当たりの必要量が多かった。副作用としては悪心・嘔吐・下痢などの消化器症状の頻度が高いが、重篤な副作用の発生は極めて稀である。小児の成長に対する影響の評価でも、成長阻害を示唆する報告はなく、多くの報告で炎症の抑制による成長促進が示されている。本邦からは FMF する 2 つの大きな報告があり、推定患者数は 300 程度とされている。コルヒチンの投与量は 0.8mg/日程度と比較的少量で有効である傾向があるが、これは M694V 変異を有する患者の割合が少ない事と関連している可能性がある。</p>                                                                                                                                           |                  |                                                       |                    |    |    |                                                                                                                                                                   |                  |                                                       |                                                                                                                                                                                                   |                  |                                               |
| <p>3. ガイドライン作成グループにおける推奨に関する価値観や好み</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                  |                                                       |                    |    |    |                                                                                                                                                                   |                  |                                                       |                                                                                                                                                                                                   |                  |                                               |
| <p>4. CQ に対するエビデンス総体の総括（アウトカム全般に関連する全体的なエビデンスの強さ）</p> <p><u>A（強）</u>      B（中）      C（弱）      D（とても弱い）</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                  |                                                       |                    |    |    |                                                                                                                                                                   |                  |                                                       |                                                                                                                                                                                                   |                  |                                               |
| <p>5. 推奨の強さの判定を決定するための評価項目</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>1) 推奨の強さの決定に影響する要因</th> <th>判定</th> <th>説明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>           (a) アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い           <ul style="list-style-type: none"> <li>全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。</li> <li>逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる)</li> </ul> </td> <td> <u>はい</u><br/>いいえ         </td> <td>           コントロール研究の症例数は多くはないが、全ての報告がコルヒチンの有効性を示しており、有効性は明らかである。         </td> </tr> <tr> <td>           (b) 益と害のバランスが確実（コストは含まず）           <ul style="list-style-type: none"> <li>望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大<br/>きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。</li> <li>正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいほど、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる)</li> </ul> </td> <td> <u>はい</u><br/>いいえ         </td> <td>           消化器系副作用の頻度は高いが重症例は非常に少なく、減量や投与中止により速やかに改善し得る。         </td> </tr> </tbody> </table> |                  |                                                       | 1) 推奨の強さの決定に影響する要因 | 判定 | 説明 | (a) アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い <ul style="list-style-type: none"> <li>全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。</li> <li>逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる)</li> </ul> | <u>はい</u><br>いいえ | コントロール研究の症例数は多くはないが、全ての報告がコルヒチンの有効性を示しており、有効性は明らかである。 | (b) 益と害のバランスが確実（コストは含まず） <ul style="list-style-type: none"> <li>望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大<br/>きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。</li> <li>正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいほど、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる)</li> </ul> | <u>はい</u><br>いいえ | 消化器系副作用の頻度は高いが重症例は非常に少なく、減量や投与中止により速やかに改善し得る。 |
| 1) 推奨の強さの決定に影響する要因                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 判定               | 説明                                                    |                    |    |    |                                                                                                                                                                   |                  |                                                       |                                                                                                                                                                                                   |                  |                                               |
| (a) アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い <ul style="list-style-type: none"> <li>全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。</li> <li>逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <u>はい</u><br>いいえ | コントロール研究の症例数は多くはないが、全ての報告がコルヒチンの有効性を示しており、有効性は明らかである。 |                    |    |    |                                                                                                                                                                   |                  |                                                       |                                                                                                                                                                                                   |                  |                                               |
| (b) 益と害のバランスが確実（コストは含まず） <ul style="list-style-type: none"> <li>望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大<br/>きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。</li> <li>正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいほど、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <u>はい</u><br>いいえ | 消化器系副作用の頻度は高いが重症例は非常に少なく、減量や投与中止により速やかに改善し得る。         |                    |    |    |                                                                                                                                                                   |                  |                                                       |                                                                                                                                                                                                   |                  |                                               |
| <p>2) その他推奨の強さに考慮すべき要因</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                  |                                                       |                    |    |    |                                                                                                                                                                   |                  |                                                       |                                                                                                                                                                                                   |                  |                                               |

1. CQ

家族性地中海熱の各治療（コルヒチン、抗 IL-1 療法、抗 TNF 療法、サリドマイド、ステロイド）の推奨度は？

家族性地中海熱に対する抗 IL-1 療法の推奨度は？

2. 推奨草案

強く推奨される      弱く推奨される      弱く推奨されない      強く推奨されない

FMF に対する抗 IL-1 療法は、全てコルヒチン不応例もしくは不耐例に試みられている。アナキンラとカナキヌマブに関してはケースシリーズ研究とオープンラベル試験が複数報告されており、リロナセプトに関しては二重盲検試験が報告されている。何れの報告でも高い有効性が示されており、エビデンスレベルも高いと言える。危惧される重篤な感染症の報告も少なく、比較的安全に投与されている。ただし、抗 IL-1 療法の歴史は浅く、長期的安全性は不明である。本邦で使用可能な唯一の抗 IL-1 薬であるカナキヌマブも現時点で FMF に対する適応は無く、かつ極めて高価であることから社会的負担も大きい。このため、抗 IL-1 療法はコルヒチン不応例もしくは不耐例で、発作が重篤・頻回であり、アミロイドーシスをはじめとした深刻な合併症のリスクもある症例に限定して弱く推奨される。

3. ガイドライン作成グループにおける推奨に関する価値観や好み

4. CQ に対するエビデンス総体の総括（アウトカム全般に関連する全体的なエビデンスの強さ）

A（強）      B（中）      C（弱）      D（とても弱い）

5. 推奨の強さの判定を決定するための評価項目

| 1) 推奨の強さの決定に影響する要因                                                                                                                          | 判定        | 説明                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------------------------------------|
| (a) アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い<br>・ 全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。<br>・ 逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる)                            | はい<br>いいえ | 報告症例数は多くはないが、全ての報告が有効性を示しており、有効性は明らかである。 |
| (b) 益と害のバランスが確実（コストは含まず）<br>・ 望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。<br>・ 正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいほど、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる) | はい<br>いいえ | 感染症の合併が危惧されるものの、重篤な感染症の報告は少ない。           |

2) その他推奨の強さに考慮すべき要因

(a) 患者の価値観や希望、負担の確実さ（あるいは相違に）に一貫性や確実性があるかどうか

(b) 正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものかどうかなど

高価な薬剤であり、適応患者をしっかりと選定する事が重要。

1. CQ

家族性地中海熱の各治療（コルヒチン、抗 IL-1 療法、抗 TNF 療法、サリドマイド、ステロイド）の推奨度は？

家族性地中海熱に対する抗 TNF 療法の推奨度は？

2. 推奨草案

強く推奨される      弱く推奨される      弱く推奨されない      **強く推奨されない**

FMF に対する抗 TNF 療法の報告は限られており、コントロール研究の報告は無い。何れもコルヒチン不応例に試みられており、一部の症例に一定の効果が報告されているものの、多くの症例でその効果は不十分であったとされている。感染などの副作用も報告されており、高価な治療法である事からも、FMF に対する抗 TNF 療法は一般的に推奨されない。

3. ガイドライン作成グループにおける推奨に関する価値観や好み

4. CQ に対するエビデンス総体の総括（アウトカム全般に関連する全体的なエビデンスの強さ）

A（強）      B（中）      **C（弱）**      D（とても弱い）

5. 推奨の強さの判定を決定するための評価項目

| 1) 推奨の強さの決定に影響する要因                                                                                                                          | 判定               | 説明                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------|
| (a) アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い<br>・ 全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。<br>・ 逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる                             | はい<br><b>いいえ</b> | 個別の症例報告での有効例の報告はあるが、 |
| (b) 益と害のバランスが確実（コストは含まず）<br>・ 望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。<br>・ 正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいくほど、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる | はい<br><b>いいえ</b> | 副作用・効果のバランスが悪い。      |

2) その他推奨の強さに考慮すべき要因

(a) 患者の価値観や希望、負担の確実さ（あるいは相違に）に一貫性や確実性があるかどうか

(b) 正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものかどうかなど

コストと効果のバランスが悪い。

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                             |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----|
| <p>1. C Q</p> <p>家族性地中海熱の各治療（コルヒチン、抗 IL-1 療法、抗 TNF 療法、サリドマイド、ステロイド）の推奨度は？</p> <p>家族性地中海熱に対するその他の治療法の推奨度は？</p>                                                                                                                                                                                                                                                          |                             |    |
| <p>2. 推奨草案</p> <p>強く推奨される      弱く推奨される      <u>弱く推奨されない</u>      強く推奨されない</p> <p>コルヒチン不応性 FMF に対する治療法として、抗 IL-1 療法及び抗 TNF 療法以外に関する報告は非常に少ない。ステロイドとサリドマイドに関する報告は今回詳細な文献評価の対象とならなかった。IFNαに関しては2つのケースシリーズ報告があり、発作初期の投与で発作期間の短縮が報告されているが、倦怠感や悪寒等の副反応が高率に認められる上、皮下注射が必要である事からも積極的に推奨されるものではない。ダブソンに関しては10例中半数の症例で発作の抑制が認められたとの報告があるが、長期使用報告が無く、適応外使用となる為、推奨に至らないと判断される。</p> |                             |    |
| <p>3. ガイドライン作成グループにおける推奨に関する価値観や好み</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                             |    |
| <p>4. C Qに対するエビデンス総体の総括（アウトカム全般に関連する全体的なエビデンスの強さ）</p> <p>A（強）      B（中）      C（弱）      <u>D（とても弱い）</u></p>                                                                                                                                                                                                                                                             |                             |    |
| <p>5. 推奨の強さの判定を決定するための評価項目</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                             |    |
| 1) 推奨の強さの決定に影響する要因                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 判定                          | 説明 |
| <p>(a) アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。</li> <li>・ 逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる)</li> </ul>                                                                                                                                                                                           | <p>はい</p> <p><u>いいえ</u></p> |    |
| <p>(b) 益と害のバランスが確実（コストは含まず）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。</li> <li>・ 正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいほど、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる)</li> </ul>                                                                                                                                                                | <p>はい</p> <p><u>いいえ</u></p> |    |
| <p>2) その他推奨の強さに考慮すべき要因</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                             |    |
| <p>(c) 患者の価値観や希望、負担の確実さ（あるいは相違に）に一貫性や確実性があるかどうか</p> <p>(d) 正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものかどうかなど</p>                                                                                                                                                                                                                                                                            |                             |    |