

## Ⅱ. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金  
免疫・アレルギー疾患政策研究事業  
関節リウマチ診療ガイドラインの改訂による医療水準の向上に関する研究  
総括研究報告書

関節リウマチ診療ガイドラインの改訂による医療水準の向上に関する研究

- 研究代表者： 針谷 正祥 東京女子医科大学 医学部 教授
- 研究分担者： 田村 直人 順天堂大学 大学院医学研究科 教授
- 研究分担者： 杉原 毅彦 聖マリアンナ医科大学 医学部 准教授
- 研究分担者： 金子佳代子 国立研究開発法人国立成育医療研究センター・  
周産期・母性診療センター母性内科・医長
- 研究分担者： 金子 祐子 慶應義塾大学・医学部・教授
- 研究分担者： 田中 榮一 東京女子医科大学・医学部・准教授
- 研究分担者： 宮前多佳子 東京女子医科大学・医学部・准教授
- 研究分担者： 岸本 暢将 杏林大学・医学部・准教授
- 研究分担者： 河野 正孝 京都府立医科大学・大学院医学研究科・講師
- 研究分担者： 小嶋 雅代 名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・特任教授
- 研究分担者： 平田信太郎 広島大学・病院・教授
- 研究分担者： 森信 暁雄 京都大学・大学院医学研究科・教授
- 研究分担者： 森 雅亮 国立大学法人東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・  
寄附講座教授
- 研究分担者： 川人 豊 京都府立医科大学・大学院医学研究科・准教授
- 研究分担者： 小嶋 俊久 国立病院機構名古屋医療センター・統括診療部・  
手術部長 整形外科医長
- 研究分担者： 亀田 秀人 東邦大学・医学部・教授
- 研究分担者： 中島亜矢子 三重大学・医学部・教授
- 研究分担者： 房間 美恵 宝塚大学・看護学部・准教授
- 研究分担者： 後藤美賀子 国立研究開発法人国立成育医療研究センター・妊娠と薬情報センター・  
非常勤医師
- 研究分担者： 岡本 奈美 大阪医科薬科大学・医学部医学科・非常勤講師
- 研究分担者： 矢嶋 宣幸 昭和大学・医学部内科学講座リウマチ・膠原病内科学部門・准教授

研究要旨 RA 全体の治療方針は、研究代表者が中心となって作成した日本リウマチ学会(JCR)関節リウマチ診療ガイドライン 2020 (RA-CPG2020) に記載され、55 の推奨が提示されている。本研究課題では、RA 患者のライフステージに応じて治療を適切に実施し、疾患の重症化・難治化を未然に防止するためのガイドライン改訂を目指す。ガイドライン作成組織として、統括委員会、システマティックレビューチーム、ガイドラインパネル会議を設置、また、妊婦・授乳婦担当、成人後の関節型 JIA 担当、高齢者担当を指名した。2022 年 4 月に統括委員会を設置し、ガイドライン改訂準備を開始した。統括委員会で作成手順およびスケジュールの決定、利益相反管理方針の決定、作成組織の編成、スコープ作成、CQ 決定を行い、並行してシステマティックレビューチームの公募、選考を実施した。2023 年 3 月までにシステマティックレビューがほぼ完了し、2023 年度でのパネル会議に向けて、パネル会議メンバーを対象とした Evidence to Decision Table の作成講習会を開催した。RA-CPG2024 改訂版の作成のための、2023 年度のパネル会議開催準備がほぼ整った。

#### A. 研究目的

関節リウマチ (RA) に対する薬物治療、特に分子標的治療は急速に進歩しつつある。RA 全体の治療方針は、研究代表者が中心となって作成した日本リウマチ学会(JCR)関節リウマチ診療ガイドライン 2020 (RA-CPG2020) に記載され、55 の推奨が提示されている。これらの推奨は 2012 年から 2019 年に発表された臨床試験結果を基に作成されており、臨床試験から通常除外される妊婦・授乳婦、成人移行期の関節型若年性特発性関節炎(JIA)の診療については解説形式で記載された。また高齢者については臨床試験のサブ解析データを基に 3 個の推奨のみが作成された。メトトレキサート(MTX)皮下注製剤、新規生物学的製剤が承認され、バイオ後続品も新規製剤が複数承認されている。また、JAK 阻害薬に関しては 5 剤の臨床試験結果が出揃い、安全性データの蓄積も進んでいる。JAK 阻害薬を用いた JIA の臨床試験結果も報告された。

本研究課題では、RA 患者のライフステージに応じて治療を適切に実施し、疾患の重症化・難治化を未然に防止するためのガイドライン改訂を目指す。そのために、(1) RA における MTX 皮下注製剤、生物学的製剤、JAK 阻害薬、バイオ後続品の 2019 年以降のエビデンスを収集し、それ以前のエビデンスと統合し、システマティックレビュー(SR)を行う、

(2)SR、ナラティブレビュー等の手法を用いて、① RA、JIA の妊婦・授乳婦、②成人移行期の JIA、③ 高齢 RA における治療に関するエビデンスを収集・解析する、これらの結果を踏まえて RA-CPG2024 改訂案を作成することを目的とした。

#### B. 研究方法

今回の RA-CPG 改訂においても、2020 版と同様に GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)法に沿った CPG を作成する方針とした。ガイドライン作成組織として、統括委員会、システマティックレビューチーム、ガイドラインパネル会議を設置、また、妊婦・授乳婦担当、成人後の関節型 JIA 担当、高齢者担当を指名した。

統括委員会では、ガイドライン作成の基本方針を検討し、クリニカルクエッションの設定およびガイドラインスコープの作成を実施した。

日本リウマチ学会を通じて SR チームメンバーの公募を行い、質の高い SR を遂行可能な人材育成を目的として、実際の CQ を用いた SR 勉強会を行った。文献検索、Risk of Bias 評価、メタ解析の合計 3 回の勉強会をコクランジャパンの支援のもと実施した。

妊婦・授乳婦については、RA-CPG2020 の 3 つの CQ の見直しを行い、再考した CQ とその構成要素を

もとに文献を渉猟し SR を実施した。エビデンスレベルの高い研究が乏しく SR が困難である場合は、SR は実施せず、フューチャーエディション (FQ) としてナラティブレビュー (NR) を行なった。文献検索にあたり、検索式の構築および文献の渉猟は特定非営利活動法人日本医学図書館協会に委託した。

成人後の関節型 JIA では「自己免疫疾患に関する調査研究班の関節型 JIA の CPG との整合性を保ちつつ、本 CPG の患者対象年齢層 (移行期・成人期関節型 JIA)、対象医療者 (成人診療科の医師)、目的 (移行期・成人期を含む診療) に合致した推奨の作成を意図し、成人診療科医の意見を参考に CQ を検討した。

高齢者では、RA-CPG2020 で検討した CQ についてのアップデート、AMED 小嶋班 (課題名: 高齢発症関節リウマチ患者の健康寿命延伸を目指した治療戦略の確立) の本邦の既存コホートの解析班より示されるエビデンスの活用による高齢発症 RA のリアルワールドデータに基づくナラティブレビューの作成を目指した。

研究の実施に当たっては、JCR の関連する委員会から当研究班に委員を推薦して頂き、密接に連携を取りながら進めた。日本リウマチ友の会に患者代表の参加を依頼した。また、厚生労働科学研究費補助金難治性・希少免疫疾患におけるアンメットニーズの把握とその解決に向けた研究班、移行期 JIA を中心としたリウマチ性疾患における患者の層別化に基づいた生物学的製剤等の適正使用に資する研究班、自己免疫疾患に関する調査研究班、AMED 高齢発症関節リウマチ患者の健康寿命延伸を目指した治療戦略の確立班と連携し、研究を進めた。

(倫理面への配慮)

利益相反管理方針を定め、日本リウマチ学会利益相反管理委員会でガイドライン作成者の利益相反管理を実施する。GPG 作成に関しては、倫理審査委員会への申請は不要である。

#### C. 研究結果。

2022 年 4 月に統括委員会を設置し、研究代表者が委員長に就任して、ガイドライン改訂準備を開始した。統括委員会で作成手順およびスケジュールの決定、利益相反管理方針の決定、作成組織の編成、スコープ作成、CQ 決定を行い、並行してシステマティックレビューチームの公募、選考を実施した。

以下の 3 つの重要臨床課題を設定した。

重要臨床課題 1: 小児期、成人移行期、成人、高齢者、妊娠周産期のライフステージ別に対応可能な改訂ガイドライン作成し、さらなる予後の改善をめざす。

重要臨床課題 2: JAK 阻害薬を含めた新規薬剤と医療経済を考慮した薬物療法 (バイオシミラー) の推奨をアップデートし、リスクベネフィットのバランスを考慮した薬物療法の指針を示す。

重要臨床課題 3: 手術・リハビリテーション治療は、重要な臨床課題であるが、2020 版以降でのエビデンスに大きな変化はないため今回の改訂には含めず、次のガイドライン作成時にアップデートを検討する。

第 1 回班会議を 7 月 22 日に開催し、研究分担者、研究協力者とガイドライン改訂計画を共有した。8 月 7 日、11 月 6 日、2 月 12 日にシステマティックレビュー勉強会を開催し、システマティックレビューを進めた。この間、研究分担者はシステマティックレビューチームを適宜サポートした。第 2 回班会議を 2023 年 1 月 14 日に開催し、進捗状況報告および今後の予定を共有した。2023 年 3 月までにシステマティックレビューがほぼ完了した。2023 年度でのパネル会議に向けて、パネル会議メンバーを対象とした Evidence to Decision Table の作成講習会を開催した。

SR チーム、パネル会議、妊婦・授乳婦、成人後の関節型 JIA、高齢者の担当者の個別の研究結果については、各分担研究報告書を参照のこと。

#### D. 考察

RA-CPG2020 では SR をパネル会議メンバーが兼務

したが、今回はSRチームを公募することにより、分業が可能となった。SRチーム公募は研究代表者が難治性血管炎に関する調査研究班で実施したシステムを本研究課題にも採用したものである。SRを担当する若手人材育成には非常に有効なシステムであり、SRチームの中から今後のガイドラインパネルとなり得る人材が出てくることが記載される。

#### E. 結論

RA-CPG2024改訂版の作成のための、2023年度のパネル会議開催準備がほぼ整った。

#### F. 健康危険情報

該当事項なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

各分担研究報告の論文発表欄および研究成果一覧表を参照

##### 2. 学会発表

3. 各分担研究報告の論文発表欄および研究成果一覧表を参照

#### H. 知的財産権の出願・登録

該当事項なし