

別添 4

Ⅲ. 分担研究報告

関節リウマチ診療ガイドライン 2024 改訂における高齢 RA に関する推奨作成

研究分担者 杉原毅彦 東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野(大森病院) 准教授

研究要旨 日本リウマチ学会の関節リウマチ診療ガイドライン 2024 における高齢者に対する推奨に関して、新たに systematic review を行い、また本邦の既存コホートの解析から高齢発症 RA の治療の実態と治療成績を検討した。高齢者に関する推奨を作成するのに資するエビデンスを得て、今回の関節リウマチ診療ガイドライン 2024 の改訂に活用する。

A. 研究目的

日本リウマチ学会(JCR)の関節リウマチ(RA)診療ガイドライン 2020 では、高齢者に対する MTX の使用、生物学的製剤/JAK 阻害薬の使用、短期間の副腎皮質ステロイドに対する使用に関する 3 つの推奨を提示した。今回の診療ガイドライン改訂では、RA 診療ガイドライン 2020 で行ったシステマティックレビュー(SR)のアップデートを行う。今回の診療ガイドライン改訂にあたり、高齢者に関する新たなエビデンスを検証する。

B. 研究方法

2 つのアプローチで高齢者のエビデンスを検証した。1 つめは、2020 年診療ガイドライン作成時に根拠となった systematic review(SR)で検討した clinical question についてのアップデートとして、以下の CQ に対する SR を実施した。CQ1: 高齢 RA 患者に MTX は有用か? CQ2: 高齢 RA 患者に対して bDMARD の投与は有用か? CQ3: 高齢 RA 患者に対して JAK 阻害薬の投与は有用か? CQ4: 高齢 RA 患者に副腎皮質ステロイドは有用か? エビデンスの評価は GRADE 法で行った。

2 つめとして、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を活用した。

2020 年診療ガイドライン作成時 の SR の対象論文は 2019 年 6 月以降であったことから、今回は 2019 年 7 月から 2022 年 12 月のランダム化比較試験、多施設の大規模レジストリ研究、前向きコホートの観察研究を対象とした。PubMed、The Cochrane library、医中誌で報告された論文について系統的レビューを行なった。検索式については 2020 年診療ガイドライン作成時と同じ検索式を使用した。本 CQ における重要なアウトカムとして、複合指標の DAS28, SDAI, 身体機能指標である HAQ-DI, 関節破壊指標である修正総 Sharp スコア (m-TSS)、および重篤な副作用、重篤な感染症、有害使用による薬剤の中止を取り上げた。

(倫理面への配慮)

本研究で検討した既存のコホートは、すべて各施設で倫理審査委員会からの承認を受けている。

C. 研究結果

図 1 に SR での文献検索の結果を示す。CQ2 と CQ3 に関してはランダム化比較試験(RCT)のサブ解析をそれぞれ 1 件新たに採用し、2020SR で採用した RCT サブ解析と統合して、CQ2 で 2 件(図 2)、CQ3 に関して 3 件(図 3)の統合解析を実施した。その結果、TNF 阻害薬と JAK 阻害薬の有効性が確認され、バイアスのリスクは非常に深刻と判断したが、ともに望ましい効果は中

であった（図 4）。安全性に関しては、有害事象に関する予後予測を行っている観察研究を **CQ2** で 2 件評価した。**CQ3** では安全性に関して該当論文がなく、**narrative review** と推奨 27 を加味して評価した。その結果、非高齢 RA 患者よりも高齢 RA 患者のほうが害が大きいこと、高齢者における害の増加は様々であることを示した。**CQ4** に関しては **RCT** を 1 件採用し、安全性に関して観察研究を 3 件採用し、バイアスのリスクを評価した（図 5）。対象となった **RCT** は有効性に関してのエビデンス評価ではバイアスのリスクは非常に深刻と判断したが、望ましい効果は「中」と判断した（図 4）。ステロイドの重篤な感染症、重篤な有害事象、骨折について、バイアスのリスクは中程度で、害は中程度に増加した（図 4）。**CQ2,3,4** いずれも、介入による利益と害は異なる方向となることから、アウトカム全般のエビデンスの確実性は重大なアウトカムの中でエビデンスの確実性の最も低い「非常に低」とした。**CQ1** は **MTX** の有用性に関しては観察研究 2 件採用し、また、**AMED** 小嶋班と連動した既存コホートの解析から本邦の高齢発症(60 歳あるいは 65 歳以上)RA の 4 つのコホート(**CRANE, NICER-J, KURAMA, IORRA**)を参考とした。その結果、**MTX** を中心とする **T2T** の実施が有効であること、高齢発症と若年発症で治療成績に差がないことを示した。また、安全性に関しては **narrative review** を実施し、高齢発症 RA は若年発症 RA と比較して、死亡、主要心血管イベント、悪性腫瘍、入院を要する感染症、帯状疱疹、骨折の頻度が有意に多かったこと、**MTX** 用量依存性の有害事象（肝障害、消化器症状、口内炎、血球減少）の頻度が高齢者で多いこと、長期に **MTX** を内服している高齢者で **MTX-LPD** への注意が必要なことを示した。

D. 考察

高齢者に関するランダム化比較試験は少なく、**RCT** サブ解析や観察研究を主体としたエビデンスとなるため、**GRADE** 法によるバイアスのリスクの評価が困難であったが、**QUIPS tool** を使用してバイアスの評価を行うことで、エビデンスの補完が可能であっ

た。高齢者への生物学的製剤の使用については有効性と安全性のエビデンスが蓄積してきているが、**JAK 阻害薬**に関しては安全性のデータが不足している。また、**GC** の有効性に関するエビデンスの確実性は非常に低であり、**GC** による有害事象が懸念された。今後も **JAK 阻害薬**と **GC** に関する推奨についてはアップデートを必要とする。

E. 結論

関節リウマチ診療ガイドライン 2024 で、高齢者に関する推奨を作成するのに資するエビデンスを得ることができた。

班員外協力者： 松井利浩 リウマチ性疾患研究部部長

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

3. 論文発表

- ・Sugihara T, Kawahito Y, Morinobu A, Kaneko Y, Seto Y, Kojima T, Ito, Kohno M, Nakayama T, Sobue Y, Nishida K, Matsushita I, Murashima A, Mori M, Tanaka E, Hirata S, Kishimoto M, Yamanaka H, Kojima M, Harigai M: Systematic review for the treatment of older rheumatoid arthritis patients informing the 2020 update of the Japan college of rheumatology clinical practice guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology*. 2022; 32, 313-322.
- ・Sugihara T: Treatment strategies for elderly-onset rheumatoid arthritis in the new era. *Modern Rheumatology*. 2022; 32, 493-499.
- ・ Matsumoto T, Sugihara T, Hosoya T, Ishizaki T, Kubo K, Kamiya M, Baba H, Tsuchida M, Hirano F, Kojima M, Miyasaka N, Harigai M. Effectiveness and safety of treat-to-target

strategy for methotrexate-naive rheumatoid arthritis patients >75 years of age. Rheumatol Adv Pract. 2024;8:rkae019.

• Sugihara T, Kawahito Y, Kaneko Y, Tanaka E, Yanai R, Yajima N, Kojima M, Harigai M. Systematic review for the treatment of older rheumatoid arthritis patients informing the 2024 update of the Japan College of Rheumatology clinical practice guidelines for the management of rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol. 2024; Online ahead of print

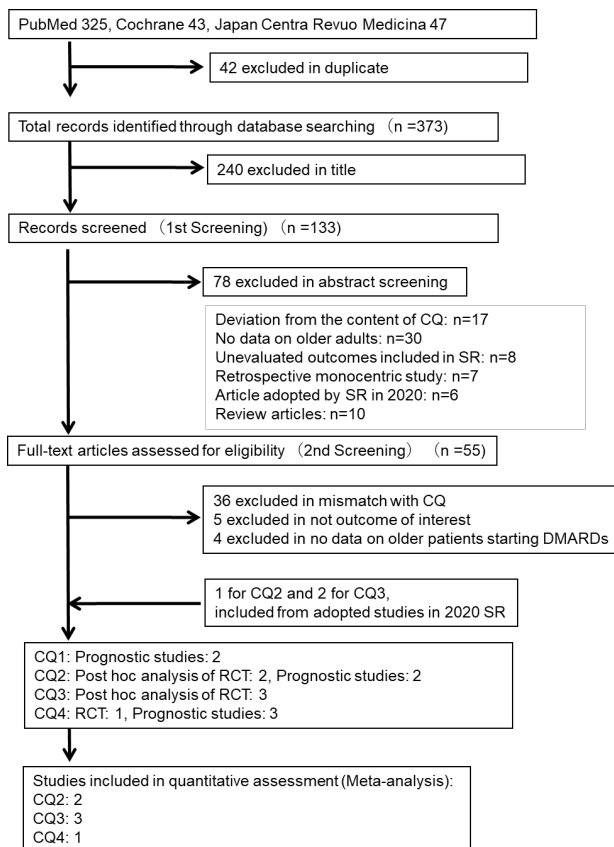
4. 学会発表

• 杉原毅彦 RA 治療の現状と課題—我が国のコホート研究からみえること—第 66 回日本リウマチ学会総会・学術集会シンポジウム, 2022 年 4 月.

• 杉原 毅彦, 松井 利浩, 田中 栄一, 小嶋 俊久, 伊藤 宣, 針谷 正祥, 小嶋 雅代 既存コホートデータに基づく高齢発症 RA の治療目標の設定 第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会シンポジウム, 2023 年 4 月.

H. 知的財産権の出願・登録
なし

図 1



2

Question: **CDMM50** ^a vs **CDMM50** compared to PBO ^a vs **CDMM50** for older RA ^a

Certainty assessment ^a							No of patients ^a		Effect ^a		Certainty ^a	Importance ^a
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	DOMARD ^a	placebo ^a	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Outcome used for the recommendation ^a												
ACR50 (24W)_IV_GOM ^a												
1 ^a	observational studies ^a	very serious ^a 	not serious ^a	not serious ^a	serious ^a 	none ^a	23/59 (39.0%) ^a	1/18 (5.6%) ^a	RR 7.02 _i (1.02 to 48.41) ^a	334 more per 1,000 _i (from 1 more to 1,000 more) ^a	 Very low ^a	CRITICAL ^a
ΔHAQ-DI (24W)_IV_GOM ^a												
1 ^a	observational studies ^a	very serious ^a 	not serious ^a	not serious ^a	serious ^a 	none ^a	59 ^a	18 ^a	— ^a	MD 0.46 lower _i (0.19 lower to 0.73 lower) ^a	 Very low ^a	CRITICAL ^a
ACR50 (Meta-analysis with 2020 SR)_INEHEMTA ^a												
2 ^a	observational studies ^a	very serious ^a 	serious ^a 	not serious ^a	very serious ^a 	none ^a	53/103 (51.5%) ^a	20/65 (30.8%) ^a	RR 2.48 _i (0.72 to 8.60) ^a	455 more per 1,000 _i (from 58 fewer to 1,000 more) ^a	 Very low ^a	CRITICAL ^a

CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio ^a

Explanations ^a

- There were no information about missing data in older sub-group. ^a
- Potential baseline factors for confounding of the effect of intervention existed. Treatment response and intervention discontinuation were likely to be related to background factors of older patients. ^a
- The 95% confidence interval of the risk ratio includes the decision threshold of 1.25. ^a
- The reported effect estimate was likely to be selected in the post-hoc analysis. ^a
- The 95% confidence interval of the mean difference includes the minimally important difference of -0.22. ^a
- Variations in the point estimates with moderate heterogeneity (I²=50%). ^a
- The 95% confidence interval of the risk ratio includes both the decision thresholds of 0.75 and 1.25. ^a

3

Question: JAK inhibitor ^a vs **CDMM50** compared to PBO ^a vs **CDMM50** for older RA ^a

Certainty assessment ^a							No of patients		Effect ^a		Certainty ^a	Importance		
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	JAK inhibitor+ cDMMARD	PBO+ cDMMARD	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)				
Outcome used for the recommendation ^a														
ACR50 (12W) Peficitinib RAJ3 ^a														
1 ^a	observational studies ^a	very serious ^a	not serious ^a	not serious ^a	serious ^a	none ^a	12/27 (44.4%) ^a	2/30 (6.7%) ^a	RR 6.67 ^a (1.64 to 27.14) ^a	378 more per 1,000 ^a (from 43 more to 1,000 more) ^a	⊕○○○○ ^a Very low ^a	CRITICAL ^a		
DAS28CRP (12W) Peficitinib RAJ3 ^a														
1 ^a	observational studies ^a	very serious ^a	not serious ^a	not serious ^a	serious ^a	none ^a	9/27 (33.3%) ^a	1/30 (3.3%) ^a	RR 10.00 ^a (1.35 to 73.85) ^a	300 more per 1,000 ^a (from 12 more to 1,000 more) ^a	⊕○○○○ ^a Very low ^a	CRITICAL ^a		
ACR50 (12W) Peficitinib RAJ4 ^a														
1 ^a	observational studies ^a	very serious ^a	not serious ^a	not serious ^a	serious ^a	none ^a	15/43 (34.9%) ^a	3/45 (6.7%) ^a	RR 5.23 ^a (1.63 to 16.81) ^a	282 more per 1,000 ^a (from 42 more to 1,000 more) ^a	⊕○○○○ ^a Very low ^a	CRITICAL ^a		
DAS28CRP (12W) Peficitinib RAJ4 ^a														
1 ^a	observational studies ^a	very serious ^a	not serious ^a	not serious ^a	serious ^a	none ^a	13/42 (31.0%) ^a	5/44 (11.4%) ^a	RR 2.72 ^a (1.06 to 6.98) ^a	195 more per 1,000 ^a (from 7 more to 680 more) ^a	⊕○○○○ ^a Very low ^a	CRITICAL ^a		
ACR50 (12W) Meta-analysis with 2020 SR ^a														
3 ^a	observational studies ^a	very serious ^a	not serious ^a	not serious ^a	serious ^a	none ^a	130/374 (34.8%) ^a	30/274 (10.9%) ^a	RR 3.18 ^a (2.21 to 4.58) ^a	239 more per 1,000 ^a (from 132 more to 392 more) ^a	⊕○○○○ ^a Very low ^a	CRITICAL ^a		

CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio ^a

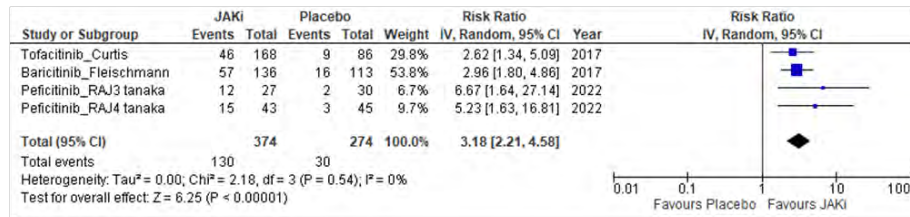
Explanations ^a

- There were no information about missing data in older sub-group. ^a
- Potential baseline factors for confounding of the effect of intervention existed. Treatment response and intervention discontinuation were likely to be related to background factors of older patients. ^a
- The total sample size and the total number of the events are small. ^a
- The 95% confidence interval of the risk ratio includes the decision threshold of 1.25. ^a

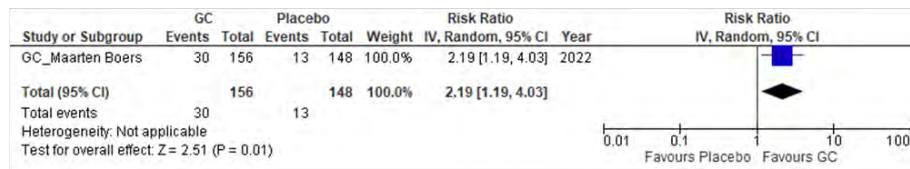
A ACR50 at 6 or 12 months (TNF inhibitor + MTX vs. Placebo + MTX)



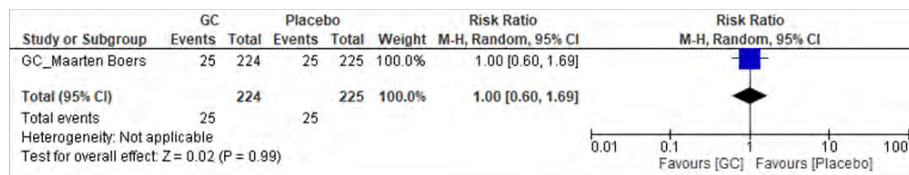
B ACR50 at 3 months (JAK inhibitor ± csDMARDs vs. Placebo ± csDMARDs)



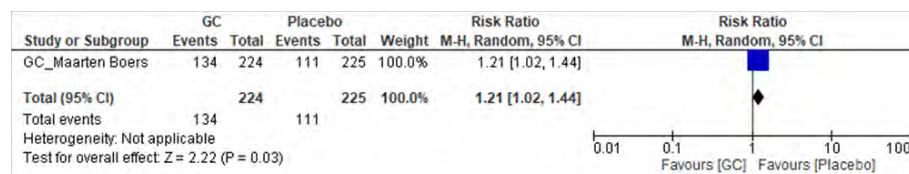
C ACR50 at 3 months (GC ± DMARDs vs. Placebo ± DMARDs)



D SAEs during 2 years (GC ± DMARDs vs. Placebo ± DMARDs)



E Adverse event of special interest; comprises SAE and 'other AESI' during 2 years (GC ± DMARDs vs. Placebo ± DMARDs)



Question: GC+DMARD compared to PBO+DMARD for older RA^{a,b}

Certainty assessment ^{a,d}							No. of patients ^e		Effect ^f		Certainty ^g	Importance ^h		
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision ⁱ	Other considerations ⁱ	GC+DMARD	PBO+DMARD ⁱ	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)				
Outcome used for the recommendation ^j														
ACR50 (12W) ^{k,l}														
1 ^l	Randomised trials ^m	very serious ⁿ	not serious ^o	serious ^p	serious ^q	none ^r	30/156 (19.2%) ^s	13/148 (8.8%) ^s	RR 2.19 ^t (1.19 to 4.03) ^u	105 more per 1,000 ^v (from 17 more to 266 more) ^w	 Very low ^x	CRITICAL ^y		
DAS28 remission (12W) ^{k,l}														
1 ^l	Randomised trials ^m	very serious ⁿ	not serious ^o	serious ^p	serious ^q	none ^r	57/156 (36.5%) ^s	20/148 (13.5%) ^s	RR 2.70 ^t (1.71 to 4.27) ^u	230 more per 1,000 ^v (from 96 more to 442 more) ^w	 Very low ^x	CRITICAL ^y		
SAE (2Y) ^{k,l}														
1 ^l	Randomised trials ^m	very serious ⁿ	not serious ^o	serious ^p	very serious ^q	none ^r	25/224 (11.2%) ^s	25/225 (11.1%) ^s	RR 1.00 ^t (0.60 to 1.69) ^u	0 fewer per 1,000 ^v (from 44 fewer to 77 more) ^w	 Very low ^x	CRITICAL ^y		
Adverse event of special interest (2Y). Adverse event of special interest (AESI) comprises serious adverse events (SAE) and 'other AESI' during 2 years ^k														
1 ^l	Randomised trials ^m	very serious ⁿ	not serious ^o	serious ^p	serious ^q	none ^r	134/224 (59.8%) ^s	111/225 (49.3%) ^s	RR 1.21 ^t (1.02 to 1.44) ^u	104 more per 1,000 ^v (from 10 more to 217 more) ^w	 Very low ^x	CRITICAL ^y		
MDSS (2Y) ^{k,l}														
1 ^l	Randomised trials ^m	very serious ⁿ	not serious ^o	serious ^p	not serious ^q	none ^r	221 ^s	223 ^s	— ^t	MD 1.6 lower ^v (2.45 lower to 0.75 lower) ^w	 Very low ^x	CRITICAL ^y		

CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio^z

Explanations^{a-d}

- The pragmatic design. DMARDs used in combination with GC or Placebo are at the discretion of the attending physician, and there is a risk that factors other than the efficacy of the concomitant use of GC may be included.^a
- Older RA patients on continuing DMARDs^b
- The 95% confidence interval of the risk ratio includes the decision threshold of 1.25.^c
- The total sample size and the total number of the events are small.^d
- The 95% confidence interval of the risk ratio includes both the decision thresholds of 0.75 and 1.25.^e