

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

研究分担者 川人 豊 京都府立医科大学 医学部 免疫内科学 准教授（病院教授）

関節リウマチ診療ガイドラインのパネル会議委員会を組織編制し、統括委員会で Scope を立案後、Clinical Question を作成して Systematic Review Team に提案した。各 Clinical Question の Systematic Review の Evidence から、Evidence to Decision Table を作成し、これら資料をもとにパネル会議を開催して同意度投票を行い、関節リウマチ診療ガイドラインの推奨とその強さを決定した。各推奨の解説文を記載して作成したガイドラインを、外部評価をうけて修正を加えて校正し完成させた。

A. 研究目的

関節リウマチ（Rheumatoid Arthritis：RA）診療ガイドライン 2020 年度版のガイドラインを作成後に新たな JAK 阻害薬、生物学的製剤後続品が承認され、既存薬の新規剤型や新規薬剤の承認も見込まれている。また、人口の少子高齢化が進み、RA 診療を取り巻く環境はさらに変化してきており、これらの背景を踏まえ、RA 患者のライフステージに応じてさらなる適切な治療を実施するために、ガイドラインを改訂する。

B. 研究方法

統括委員会で、診療ガイドラインの Scope を立案し、2020 年度版のガイドラインに追加修正すべき現状の RA 診療における臨床的課題（Clinical Question：CQ）を作成した。ガイドライン作成の専門家、リウマチ専門医、看護師、患者代表を含む診療ガイドライン（Clinical Practice Guideline：CPG）パネル委員会を組織編制し、これら CQ を提案して修正された CQ を、成人 RA、高齢者 RA、若年性特発性関節炎、妊娠・授乳期の各システマティックレビュー（Systematic Review：SR）グループで SR を実施した。なお、合併症・手術・リハビリテーション治療は、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ていない。

い。また、若年性特発性関節炎、妊娠・授乳期については、エビデンスが十分でないが日常診療に必要な内容を Q&A 形式として作成し、ガイドラインに収載した。本稿では、以下成人 RA の診療ガイドラインについて記載するが、その他のライフステージ別の推奨については、各研究分担者の報告を参照のこと。

成人 RA の SR チームは各 CQ のエビデンスを収集し、GRADE（Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation）法に基づきエビデンスの確実性評価後に、Summary of Findings と Evidence Profile を作成した。これらの資料をもとに、CPG パネルの成人 RA 各担当委員が、各 CQ について Evidence to Decision（EtD）Table を作成した。EtD テーブルの評価項目には、エビデンスの確実性、利益と害の大きさとバランス、患者の価値観や意向のばらつき、費用対効果や必要資源量、公平性、許容可能性、実行可能性についての検討事項を記載し、それらをパネル会議で議論し、推奨とその強さを決定した。推奨の強さは「強い」と「弱い／条件付き」の 2 種類、推奨の方向は「実施する」か「実施しない」かの 2 種類とし、その組み合わせによって 4 つに分かれる。各担当者が提示し、パネル会議の討議を経て

修正された推奨案に対し、CPG パネル委員会メンバーによる同意度投票をおこなった。修正 Delphi 法により、同意度 1～9 点で 7 点以上を同意の基準とし、1 回目の投票で 70%以上、2 回目、3 回目の投票では 3 分の 2 以上の参加者が同意した場合に、合意が得られたと判断した。すべての CQ について、初回の投票で合意が得られた。同意を得た推奨から、薬物治療のアルゴリズムを改訂した。

各推奨の解説文を記載し完成したガイドラインは、外部評価委員の審査を受け、一般社団法人日本リウマチ学会、一般社団法人日本小児リウマチ学会、公益社団法人日本整形外科学会にパブリックコメントを依頼して修正した。ガイドラインのエビデンスの検索と質の評価、評価アウトカムの設定から推奨の作成に至る作成プロセスについての外部評価は、公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM 普及推進事業(Minds)による Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation AGR EE) II の公開前評価を受ける。

(倫理面への配慮)

本研究は、既存のエビデンスに基づく診療ガイドライン作成で、臨床試験を実施しないため、動物愛護や人権についての倫理的問題は生じない。

C. 研究結果

○Scope

診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項

1. タイトル:

RA 診療ガイドライン 2024

2. 目的

RA 診療ガイドライン 2020 年版を改訂し、RA 患者のライフステージに応じてさらなる適切な治療を実施するためのガイドラインを作成する。

3. トピック

2020 年度版のガイドラインを作成後に新たな JAK

阻害薬、生物学的製剤後続品が承認され、既存薬の新規剤型や新規薬剤の承認も見込まれている。また、人口の少子高齢化が進み、RA 診療を取り巻く環境はさらに変化してきており、これらの背景を踏まえた改訂を検討する

4. 診療ガイドラインがカバーする視点

基本的には患者個別の立場 (individual perspective) から推奨を作成するが、治療薬剤の特性を鑑みて医療費などについても考慮した推奨を作成する。

5. 想定される利用者、利用施設

RA に診療に携わるリウマチ専門医を対象とする。

6. 既存の診療ガイドラインとの関係

RA 診療ガイドライン 2020 年版の改訂版である。

7. 診療ガイドラインがカバーする範囲

改訂の対象は、成人移行期、成人、高齢者、妊娠・授乳期の RA 患者診療における薬物治療とする。

8. 重要臨床課題

重要臨床課題 1: 成人移行期、成人、高齢者、妊娠・授乳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: MTX (methotrexate) 皮下注製剤、バイオシミラーを含む生物学的製剤、新規 JAK 阻害薬の推奨を作成・改訂し、リスクベネフィットのバランスを考慮した薬物治療の指針を示す。

重要臨床課題 3: 合併症・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、次のガイドライン改訂に委ねる。

○推奨

外部評価をうけて修正した新規の成人 RA の CQ とその推奨と強さ、エビデンスレベル、同意度を以下に示す。

MTX 皮下注射

CQ: 疾患活動性を有する RA 患者に、MTX 皮下注射は MTX 内服と比べ有用か？

推奨: 疾患活動性を有する RA 患者に対し、MTX 皮下注射を MTX 内服と同等に推奨する（条件付き）。

推奨の強さ: 弱い

エビデンスレベル: 非常に低 同意度: 8.00

bDMARD (biologic disease-modifying antirheumatic drug)

CQ: csDMARD (conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug) で効果不十分で中等度以上の疾患活動性を有する RA 患者に、TNF 阻害薬の併用は有用か？

推奨: csDMARD で効果不十分で中等度以上の疾患活動性を有する RA 患者に、TNF 阻害薬の併用を推奨する。

推奨の強さ: 強い

エビデンスレベル: 高 同意度: 8.77

CQ: csDMARD で効果不十分で中等度以上の疾患活動性を有する RA 患者に RTX の併用は有用か？

推奨: MTX を含む csDMARD で効果不十分で中等度以上の疾患活動性を有する RA 患者に、RTX 併用を推奨する（条件付き）。ただし、保険適用外使用を考慮する際には、現在臨床試験中であり、国内のエビデンスが不足していること、患者背景などを十分勘案する。

推奨の強さ: 弱い

エビデンスレベル: 非常に低 同意度: 7.75

CQ: MTX を含む csDMARD が使えないまたは効果不十分で中等度以上の疾患活動性を有する RA 患者に、RTX の単剤投与は有用か？

推奨: MTX を含む csDMARD が使えないまたは効果不十分で中等度以上の疾患活動性を有する RA 患者に、RTX 単剤投与を推奨する（条件付き）。ただ

し、保険適用外使用を考慮する際には、現在臨床試験中であり、国内のエビデンスが不足していること、患者背景などを十分に勘案する。

推奨の強さ: 弱い

エビデンスレベル: 非常に低 同意度: 7.75

CQ: MTX を含む csDMARD が効果不十分で中等度以上の疾患活動性を有する RA 患者に、RTX は TNF 阻害薬と比べ有用か？

推奨: MTX を含む csDMARD で効果不十分で中等度以上の疾患活動性を有する RA 患者に、MTX に追加して使用する場合、RTX より TNF 阻害薬の投与を推奨する（条件付き）。RTX の保険適用外使用を考慮する際には、現在臨床試験中であり、国内のエビデンスが不足していること、患者背景などを十分に勘案する。

推奨の強さ: 弱い

エビデンスレベル: 非常に低 同意度: 8.42

CQ: RTX を除く 1 剤以上の bDMARD が使えないまたは効果不十分で中等度以上の疾患活動性を有する RA 患者に、RTX は有用か？

推奨: 1 剤以上の TNF 阻害薬が使えないまたは効果不十分で中等度以上の疾患活動性を有する RA 患者に、MTX と RTX の併用を推奨する（条件付き）。ただし、保険適用外使用を考慮する際には、現在臨床試験中であり、国内のエビデンスが不足していること、患者背景などを十分に勘案する。

推奨の強さ: 弱い

エビデンスレベル: 低 同意度: 8.00

CQ: RTX を除く 1 剤以上の bDMARD が使えないまたは効果不十分で中等度以上の疾患活動性を有する RA 患者に、RTX は他の bDMARD と比べ有用か？

推奨: RTX を除く 1 剤以上の bDMARD が使えないまたは効果不十分で中等度以上の疾患活動性を有する RA 患者に、MTX と RTX の併用より、MTX と他

の bDMARD の併用を推奨する（条件付き）。RTX の保険適用外使用を考慮する際には、現在臨床試験中であり、国内のエビデンスが不足していること、患者背景などを十分に勘案する。

推奨の強さ：弱い

エビデンスレベル：非常に低 同意度：8.08

JAK 阻害薬

CQ: MTX で効果不十分で中等度以上の疾患活動性を有する RA 患者に、短期的治療において JAK 阻害薬の単剤投与は有用か？

推奨: MTX で効果不十分で中等度以上の疾患活動性を有する RA 患者に、短期的治療において、JAK 阻害薬の単剤投与を推奨する（条件付き）。

推奨の強さ：弱い

エビデンスレベル：高 同意度：8.15

CQ: MTX で効果不十分で中等度以上の疾患活動性を有する RA 患者に、短期的治療において、MTX と JAK 阻害薬の併用は有用か？

推奨: MTX で効果不十分で中等度以上の疾患活動性を有する RA 患者に、短期的治療において、MTX と JAK 阻害薬の併用を推奨する（条件付き）。

推奨の強さ：弱い

エビデンスレベル：低 同意度：8.38

CQ: MTX で効果不十分で中等度以上の疾患活動性を有する RA 患者に、短期的治療において、MTX と JAK 阻害薬の併用は、MTX と TNF 阻害薬の併用に比べ有用か？

推奨: MTX で効果不十分で中等度以上の疾患活動性を有する RA 患者に、短期的治療において、MTX と JAK 阻害薬の併用と、MTX と TNF 阻害薬の併用を同等に推奨する（条件付き）。

推奨の強さ：弱い

エビデンスレベル：低 同意度：8.17

CQ: MTX で効果不十分で中等度以上の疾患活動性を有する RA 患者に、長期的治療において、MTX と JAK 阻害薬の併用は、MTX と TNF 阻害薬の併用に比べ有用か？

推奨: MTX で効果不十分で中等度以上の疾患活動性を有する RA 患者に、長期的治療において、MTX と JAK 阻害薬の併用より、MTX と TNF 阻害薬の併用を推奨する（条件付き）。特に高齢、現在または過去の喫煙、悪性腫瘍リスク因子、心血管疾患リスク因子、血栓塞栓症リスク因子を有する患者では、JAK 阻害薬使用中の有害事象に注意が必要である。

推奨の強さ：弱い

エビデンスレベル：低 同意度：8.50

CQ: bDMARD で効果不十分で中等度以上の疾患活動性を有する RA 患者に、MTX と JAK 阻害薬の併用は有用か？

推奨: bDMARD で効果不十分で中等度以上の疾患活動性を有する RA 患者に MTX と JAK 阻害薬の併用を推奨する（条件付き）。

推奨の強さ：弱い

エビデンスレベル：低 同意度：8.38

CQ: bDMARD で効果不十分で中等度以上の疾患活動性を有する RA 患者に、JAK 阻害薬の投与は bDMARD に比べ有用か？

推奨: bDMARD で効果不十分で中等度以上の疾患活動性を有する RA 患者に、bDMARD と JAK 阻害薬を同等に推奨する（条件付き）。

推奨の強さ：弱い

エビデンスレベル：低 同意度：8.08

CQ: JAK 阻害薬で寛解または低疾患活動性を維持している RA 患者に JAK 阻害薬の減量は可能か？

推奨：JAK 阻害薬で寛解または低疾 活動性を維持している RA 患者に JAK 阻害薬の減量を推奨する（条件付き）。

推奨の強さ：弱い

エビデンスレベル：低 同意度：7.18

D. 考察

○ブリックコメントについて対応

① MTX 2.5mg 錠のガイドラインでの推奨

MTX 2.5mg錠はRAに対しては保険適用外の薬剤であり、日本のRA診療ガイドラインの推奨として記載することは困難と判断した。

② 非薬物治療・外科的治療を検討する時期の記載
非薬物治療・外科的治療が遅れてしまう可能性をなくすため、薬物療法のいずれのフェーズにおいても適切な時期に非薬物治療・外科的治療を導入できる記載を明記した。

③ JIA少関節炎型・多関節炎型に適用のある薬剤としてステロイド関節内注射の指摘

国内で使用可能な治療としてJIAに対するステロイド関節内注射について追記した。

④ JIA少関節炎型・多関節炎型のMTX推奨

NSAIDのみで軽快する可能性を考慮して治療することを制限するものではないとして、推奨の修正はしない事とした。

⑤ JIA少関節炎型・多関節炎型のスルファサラゾピリジン、レフルノミドについて

条件付き推奨で、その内容を記載する必要性に関するご指摘があり、推奨のサマリーを「MTXあるいはbDMARDが使用可能な患者では、これらの薬剤を投与しないことを条件付きで推奨する」と修正した。

⑥ JIA 少関節炎型・多関節炎型の副腎皮質ステロイド推奨文

「短期間」が「長期間」ではないかという指摘があったが、検討した論文がステロイドの短期投与の論文のため、推奨文自体は問題なく、条件付きで推奨しないと記載としている。また、短期的な

ブリッジングについても、注記に「疾患活動性が高い場合にはやむをえず」と記載している。条件付きでステロイドの全身投与を行わないことを推奨しており、実際に行われている治療を制限はしていないため、修正なしとした。

○外部評価委員からの評価結果への対応

全般的なコメント

① 2014 年版診療ガイドライン作成時に採用した GRADE 法がこのガイドラインでも有効に使用されている点は評価できる。

② ガイドラインに取り上げることが困難であった分野にも踏み込み、全ライフステージの RA 患者を対象としている点が高く評価できる。

③ 薬価については、2024 年度の薬価にアップデートすることを勧める。

このように全体的には高評価であり、③について、抗リウマチ薬の 2024 年度の薬価を WEB サイトで公表することとして、ガイドライン本体にも読者が理解しやすいように WEB サイト表示を記載した。他のコメントについて以下の対応をおこなった。

① 推奨文一覧に各推奨文の本文が記載されているページ数を付記した。

② 「エビデンスの確実性」は読者に誤解を与えないように巻頭の説明記載を充実させた。

③ 推奨の強さとエビデンスの評価に大きな乖離のある bDMARD の項目、JIA 項目については、説明を追記した

④ JIA の疾患活動性の評価法のエビデンスの追記をした。

○公表後のガイドラインの適正使用評価

ガイドライン発刊後は、適正使用のモニタリングを下記の指標でアンケート調査を行う。

① ガイドラインの利用状況

② 各推奨の遵守状況

③ 各推奨内容の実践における問題点とその程度
また、日本リウマチ学会で本診療ガイドライン評価のための組織を設置し、適切なquality indicatorを設定して。次の改訂作業の開始までに監査を実施する。

○ガイドライン作成の外部評価

本ガイドラインの作成内容について、現在外部評価として Minds の公開前審査を受審中である。

E. 結論

RA 診療の新規のエビデンスを GRADE 法のもとづき、RA 診療ガイドライン 2020 年版を改訂し、RA 診療ガイドライン 2024 を作成した。RA 患者のライフステージに応じた診療を可能にしたガイドラインで、高い外部評価を得られた。

F. 健康危険情報

特記事項無し。

G. 研究発表

7. 論文発表

① Harigai M, Fujii T, Sakai R, Igarashi A, Shoji A, Yamaguchi H, Iwasaki K, Makishima M, Yoshida A, Okada N, Yamashita K, Kawahito Y. Risk of hospitalized infections in older elderly patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab or other biological/targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: Evaluation of data from a Japanese claims database. *Modern Rheumatology*. 34(2)、287-296、2024.

② Ikeda K, Kaneko Y, Tsujita Y, Kawaguchi I, Patel J, Yamazaki T, Fang S, Kawahito Y. Healthcare resource utilisation and economic burden of patients with adequate and inadequate responses to biological and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs for

rheumatoid arthritis in Japan. *Modern Rheumatology*. Online ahead of print. doi: 10.1093/mr/road106. 2024.

③ Kojima M, Sugihara T, Kawahito Y, Kojima T, Kaneko Y, Ishikawa H, Abe A, Matsui K, Hirata S, Kishimoto M, Tanaka E, Morinobu A, Hashimoto M, Matsushita I, Hidaka T, Matsui T, Nishida K, Asai S, Ito H, Harada R, Harigai M. Consensus Statement on the Management of Late-Onset Rheumatoid Arthritis. *Modern Rheumatology*. Online ahead of print. doi: 10.1093/mr/oe011. 2024.

④ 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. Online ahead of print. doi: 10.1093/mr/oe026. 2024.

8. 学会発表

該当なし。

H. 知的財産権の出願・登録

該当なし。