

# I. 総合研究報告

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）

総合研究報告書

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班

研究代表者 針谷正祥 東京女子医科大学医学部内科学講座膠原病リウマチ内科学分野 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実施した。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。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、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。2022年度に実施したシステマティックレビュー(SR)結果を受けて、CPGパネルの各クリニカルクエスチョン(CQ)担当者がEvidence to Decision Table(EtDテーブル)と推奨文案を作成し、合計5回のパネル会議で、成人RA、高齢RA、妊娠・授乳期、少関節炎型・多関節炎型JIAの推奨を討議・投票・決定した。2024年2月に日本リウマチ学会理事会に作成したCPGを提出し、承認された。2024年5月1日に本CPGの初版第1刷が発行され、日本リウマチ学会員に配布された。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関  
における職名

杉原 毅彦	東邦大学 医学部 准教授	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
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 診療部長	川人 豊	京都府立医科大学・ 大学院医学研究科 准教授
金子 祐子	慶應義塾大学・医学部 教授	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
田中 榮一	東京女子医科大学・医学部 准教授	亀田 秀人	東邦大学 医学部 教授
宮前多佳子	東京女子医科大学・医学部 准教授	中島亜矢子	三重大学・医学部・教授
岸本 暢将	杏林大学 医学部 准教授	房間 美恵	宝塚大学・看護学部 准教授
河野 正孝	京都府立医科大学・大学院医学研究 科 講師	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 非常勤講師
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	岡本 奈美	大阪医科薬科大学・医学部医学科 非常勤講師
平田信太郎	広島大学・病院 教授		
森信 暁雄	京都大学・大学院医学研究科 教授		

#### 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、本邦でも2024年3月に既存治療で効果不十分な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎への適応拡大が承認された。

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、①RA、JIA の妊娠・授乳期、②成人移行期の少関節炎型・多関節炎型 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グループ、CPG パネル委員会を設置、また、妊娠・授乳期担当、成人後の少関節炎型・多関節炎型 JIA 担当、高齢者担当を指名した。

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。

令和5年度は、CPG パネル委員会における推奨案の作成・検討、担当パネル委員による解説文案の作成、統括委員会による編集作業、出版社による編集作業とその確認、外部評価、日本リウマチ学会理事会での承認を実施した。また、SR 結果を英文論文として発表した。

(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、クリニカルクエスチョン(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・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：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治療の指針を示す。

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2022年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 (EtD テーブル) の作成講習会を開催した。

令和5年度はCPGパネルの各CQ担当者がEtDテーブルと推奨文案を作成した。合計5回のパネル会議を開催し、成人RA、高齢RA、妊娠・授乳期、JIA少関節炎型・多関節炎型の推奨を討議・投票・決定した。その結果、MTX皮下注射に関する推奨1点、biological DMARDに関する推奨6点、JAK阻害薬に関する推奨6点、バイオ後続品に関する推奨2点、高齢者に関する推奨4点、妊娠・授乳期に関する推奨2点、JIA少関節炎型・多関節炎型に関する推奨6点が決定された。推奨に合わせて、治療アルゴリズムも一部修正された。推奨作成可能なエビデンスが揃わなかったCQに関して、5項目（ハイドロキシクロロキン1点、妊娠・授乳期3点、JIA少関節炎型・多関節炎型1点）のQ&Aを作成した。

作成したCPGに対してパブリックコメントを募集し、外部評価を3名の外部評価委員および日本医療機能評価機構EBM普及推進事業(Minds)に依頼した(Mindsは2024年5月現在、受審中)。また、作成したCPGを日本リウマチ学会理事会に提出し、日本リウマチ学会のガイドラインとすることが承認された。2024年5月1日に本CPGの初版第1刷が発行され、日本リウマチ学会員に配布された。

2023年度に実施したSR結果について、パネル会議で質問・指摘があった項目に関して、追加解析、修正等を実施した。成人RA、高齢RA、妊娠・授乳期、JIA少関節炎型・多関節炎型のそれぞれのSR結果の論

文化を進めた。成人 RA は投稿中、高齢 RA は受理済、妊娠・授乳期と JIA は投稿準備中である（2024 年 5 月現在）。

#### 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。今後も 3～4 年間隔でのガイドライン改訂が必要と考えられ、そのためには SR の知識・技術を持った SR グループ候補人材、ガイドラインの作成方法・経験を持った CPG パネル候補となる人材、予算確保が必要不可欠である。SR グループ候補人材の育成のため、令和 4 年度に SR グループを公募し SR 勉強会（いわゆる on the job training）を実施した。今後は参加者のリトリートを行い、より適切に、より速やかに SR を実施する人材を育成する必要がある。

#### E. 結論

「日本リウマチ学会関節リウマチ診療ガイドライン 2024 改訂—若年性特発性関節炎 少関節炎型・多関節炎型診療ガイドラインを含む」を発行した。本 CPG の普及により RA 治療の標準化が一層進み、医療消費者の大きなメリットになることが期待される。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

令和 5 年度の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

令和 5 年度の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

#### G. 知的所有権の取得状況

##### 1. 特許取得：該当事項なし

##### 2. 実用新案登録

該当事項なし

##### 3. その他

該当事項なし