クリニカルクエスチョンの設定 s-JIA without MAS

s-JIA without MAS CQ1

s-JIA without MAS CQ2

s-JIA without MAS CQ3

s-JIA without MAS CQ4

s-JIA without MAS CQ5

s-JIA without MAS CQ6

s-JIA without MAS CQ7

s-JIA without MAS CQ8

【s-JIA without MAS CQ1】

スコープで取り上げた重要臨床課題（Key Clinical Issue）
重要臨床課題1：全身型若年性特発性関節炎（MAS非発症時、s-JIA without MAS）の治療 s-JIA without MASの治療は、致死率の低下や長期的な関節障害の予防に直接寄与することから非常に重要である。現在s-JIA without MASの薬物治療には様々なものがあるが、全ての患者に共通して最適な薬物は存在しない。様々な治療薬の中で、グルココルチコイドの使用がs-JIA without MASに対して有用であるかどうかについて検討する。

CQの構成要素	
P （Patients, Problem, Population）	
性別	指定なし
年齢	指定なし
疾患・病態	全身型若年性特発性関節炎（16歳未満発症）
地理的要件	指定なし
その他	ILAR分類の全身型

I （Interventions）／C （Comparisons, Controls）のリスト
I：グルココルチコイド C: 無治療

O （Outcomes）のリスト

	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	死亡率の低下	益	9 点	○
O2	再燃の抑制	益	8 点	○
O3	ACRpediの改善	益	8 点	○
O4	JADASの改善	益	8 点	○
O5	全身症状の改善	益	9 点	○
O6	関節症状の改善	益	8 点	○
O7	ADLの改善	益	8 点	○
O8	重篤な感染症	害	9 点	○
O9	悪性腫瘍	害	9 点	○
O10	成長障害	害	9 点	○

作成したCQ
グルココルチコイド全身投与は全身型若年性特発性関節炎に対して有効か

【s-JIA without MAS CQ2】

スコープで取り上げた重要臨床課題（Key Clinical Issue）
重要臨床課題1：全身型若年性特発性関節炎（MAS非発症時、s-JIA without MAS）の治療 s-JIA without MASの治療は、致死率の低下や長期的な関節障害の予防に直接寄与することから非常に重要である。現在s-JIA without MASの薬物治療には様々なものがあるが、全ての患者に共通して最適な薬物は存在しない。様々な治療薬の中で、メチルプレドニゾロンパルス療法がs-JIA without MASに対して有用であるかどうかについて検討する。

CQの構成要素	
P （Patients, Problem, Population）	
性別	指定なし
年齢	指定なし
疾患・病態	全身型若年性特発性関節炎（16歳未満発症）
地理的要件	指定なし
その他	ILAR分類の全身型

I （Interventions）／C （Comparisons, Controls）のリスト
I：メチルプレドニゾロンパルス療法 C: プレドニゾロン

O （Outcomes）のリスト

	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	死亡率の低下	益	9 点	○
O2	再燃の抑制	益	8 点	○
O3	ACRpediの改善	益	8 点	○
O4	JADASの改善	益	8 点	○
O5	プレドニゾロン減量	益	9 点	○
O6	全身症状の改善	益	8 点	○
O7	関節症状の改善	益	8 点	○
O8	ADLの改善	益	9 点	○
O9	重篤な感染症	害	9 点	○
O10	悪性腫瘍	害	9 点	○
O11	成長障害	害	9 点	○

作成したCQ
メチルプレドニゾロンパルス療法は全身型若年性特発性関節炎に対して有効か

【s-JIA without MAS CQ3】

スコープで取り上げた重要臨床課題（Key Clinical Issue）
重要臨床課題1：全身型若年性特発性関節炎（MAS非発症時、s-JIA without MAS）の治療 s-JIA without MASの治療は、致死率の低下や長期的な関節障害の予防に直接寄与することから非常に重要である。現在s-JIA without MASの薬物治療には様々なものがあるが、全ての患者に共通して最適な薬物は存在しない。様々な治療薬の中で、メトトレキサートの使用がs-JIA without MASに対して有用であるかどうかについて検討する。

CQの構成要素	
P （Patients, Problem, Population）	
性別	指定なし
年齢	指定なし
疾患・病態	全身型若年性特発性関節炎（16歳未満発症）
地理的要件	指定なし
その他	ILAR分類の全身型

I （Interventions）／C （Comparisons, Controls）のリスト
I：メトトレキサート C: グルココルチコイド

O （Outcomes）のリスト

	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	死亡率の低下	益	9 点	○
O2	再燃の抑制	益	8 点	○
O3	ACRpediの改善	益	8 点	○
O4	JADASの改善	益	8 点	○
O5	プレドニゾロン減量	益	9 点	○
O6	全身症状の改善	益	8 点	○
O7	関節症状の改善	益	8 点	○
O8	ADLの改善	害	9 点	○
O9	重篤な感染症	害	9 点	○
O10	悪性腫瘍	害	9 点	○

作成したCQ
メトトレキサートは全身型若年性特発性関節炎に対して有効か

【s-JIA without MAS CQ4】

スコープで取り上げた重要臨床課題（Key Clinical Issue）
重要臨床課題1：全身型若年性特発性関節炎（MAS非発症時、s-JIA without MAS）の治療 s-JIA without MASの治療は、致死率の低下や長期的な関節障害の予防に直接寄与することから非常に重要である。現在s-JIA without MASの薬物治療には様々なものがあるが、全ての患者に共通して最適な薬物は存在しない。様々な治療薬の中で、シクロスポリンの使用がs-JIA without MASに対して有用であるかどうかについて検討する。

CQの構成要素	
P （Patients, Problem, Population）	
性別	指定なし
年齢	指定なし
疾患・病態	全身型若年性特発性関節炎（16歳未満発症）
地理的要件	指定なし
その他	ILAR分類の全身型

I （Interventions）／C （Comparisons, Controls）のリスト
I：シクロスポリン C: グルココルチコイド

O （Outcomes）のリスト

	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	死亡率の低下	益	9 点	○
O2	再燃の抑制	益	8 点	○
O3	ACRpediの改善	益	8 点	○
O4	JADASの改善	益	8 点	○
O5	プレドニゾロン減量	益	9 点	○
O6	全身症状の改善	益	8 点	○
O7	関節症状の改善	益	8 点	○
O8	ADLの改善	益	9 点	○
O9	重篤な感染症	害	9 点	○
O10	悪性腫瘍	害	9 点	○

作成したCQ
シクロスポリンは全身型若年性特発性関節炎に対して有効か

【s-JIA without MAS CQ5】

スコープで取り上げた重要臨床課題（Key Clinical Issue）
重要臨床課題1：全身型若年性特発性関節炎（MAS非発症時、s-JIA without MAS）の治療 s-JIA without MASの治療は、致死率の低下や長期的な関節障害の予防に直接寄与することから非常に重要である。現在s-JIA without MASの薬物治療には様々なものがあるが、全ての患者に共通して最適な薬物は存在しない。様々な治療薬の中で、IL-6阻害薬の使用がs-JIA without MASに対して有用であるかどうかについて検討する。

CQの構成要素	
P （Patients, Problem, Population）	
性別	指定なし
年齢	指定なし
疾患・病態	全身型若年性特発性関節炎（16歳未満発症）
地理的要件	指定なし
その他	ILAR分類の全身型

I （Interventions）／C （Comparisons, Controls）のリスト
I：IL-6阻害薬 C: グルココルチコイド

O （Outcomes）のリスト

	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	死亡率の低下	益	9 点	○
O2	再燃の抑制	益	8 点	○
O3	ACRpediの改善	益	8 点	○
O4	JADASの改善	益	8 点	○
O5	プレドニゾロン減量	益	9 点	○
O6	全身症状の改善	益	8 点	○
O7	関節症状の改善	益	8 点	○
O8	ADLの改善	益	9 点	○
O9	重篤な感染症	害	9 点	○
O10	悪性腫瘍	害	9 点	○
O11	副作用	害	9 点	○

作成したCQ
IL-6阻害薬は全身型若年性特発性関節炎に対して有効か

【s-JIA without MAS CQ6】

スコープで取り上げた重要臨床課題（Key Clinical Issue）
重要臨床課題1：全身型若年性特発性関節炎（MAS非発症時、s-JIA without MAS）の治療 s-JIA without MASの治療は、致死率の低下や長期的な関節障害の予防に直接寄与することから非常に重要である。現在s-JIA without MASの薬物治療には様々なものがあるが、全ての患者に共通して最適な薬物は存在しない。様々な治療薬の中で、IL-1阻害薬の使用がs-JIA without MASに対して有用であるかどうかについて検討する。

CQの構成要素	
P （Patients, Problem, Population）	
性別	指定なし
年齢	指定なし
疾患・病態	全身型若年性特発性関節炎（16歳未満発症）
地理的要件	指定なし
その他	ILAR分類の全身型

I （Interventions）／C （Comparisons, Controls）のリスト
I：IL-1阻害薬 C: グルココルチコイド

O （Outcomes）のリスト

	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	死亡率の低下	益	9 点	○
O2	再燃の抑制	益	8 点	○
O3	ACRpediの改善	益	8 点	○
O4	JADASの改善	益	8 点	○
O5	プレドニゾロン減量	益	9 点	○
O6	全身症状の改善	益	8 点	○
O7	関節症状の改善	益	8 点	○
O8	ADLの改善	益	9 点	○
O9	重篤な感染症	害	9 点	○
O10	悪性腫瘍	害	9 点	○
O11	副作用	害	9 点	○

作成したCQ
IL-1阻害薬は全身型若年性特発性関節炎に対して有効か

【s-JIA without MAS CQ7】

スコープで取り上げた重要臨床課題（Key Clinical Issue）
重要臨床課題1：全身型若年性特発性関節炎（MAS非発症時、s-JIA without MAS）の治療 s-JIA without MASの治療は、致死率の低下や長期的な関節障害の予防に直接寄与することから非常に重要である。現在s-JIA without MASの薬物治療には様々なものがあるが、全ての患者に共通して最適な薬物は存在しない。様々な治療薬の中で、IL-6阻害薬・IL-1阻害薬以外の生物学的製剤の使用がs-JIA without MASに対して有用であるかどうかについて検討する。

CQの構成要素	
P （Patients, Problem, Population）	
性別	指定なし
年齢	指定なし
疾患・病態	全身型若年性特発性関節炎（16歳未満発症）
地理的要件	指定なし
その他	ILAR分類の全身型

I （Interventions）／C （Comparisons, Controls）のリスト
I：IL-6阻害薬・IL-1阻害薬以外の生物学的製剤 C: グルココルチコイド

O （Outcomes）のリスト

	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	死亡率の低下	益	9 点	○
O2	再燃の抑制	益	8 点	○
O3	ACRpediの改善	益	8 点	○
O4	JADASの改善	益	8 点	○
O5	プレドニゾロン減量	益	9 点	○
O6	全身症状の改善	益	8 点	○
O7	関節症状の改善	益	8 点	○
O8	ADLの改善	益	9 点	○
O9	重篤な感染症	害	9 点	○
O10	悪性腫瘍	害	9 点	○
O11	副作用	害	9 点	○

作成したCQ
IL-6阻害薬・IL-1阻害薬以外の生物学的製剤は全身型若年性特発性関節炎に対して有効か

【s-JIA without MAS CQ8】

スコープで取り上げた重要臨床課題（Key Clinical Issue）
重要臨床課題1：全身型若年性特発性関節炎（MAS非発症時、s-JIA without MAS）の治療 s-JIA without MASの約60%の患者において再燃を認め、グルココルチコイドや生物学的疾患修飾（性）抗リウマチ薬などの治療薬の長期投与が必要となる。今回は経過が安定し治療薬の中止を検討する場合にどのような基準を用いればよいかを検討する。

CQの構成要素	
P （Patients, Problem, Population）	
性別	指定なし
年齢	指定なし
疾患・病態	全身型若年性特発性関節炎（16歳未満発症）
地理的要件	特になし
その他	ILAR分類の全身型

I （Interventions）／C （Comparisons, Controls）のリスト
I：治療中止 C: 治療継続

O （Outcomes）のリスト

	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	再燃	害	9 点	○
O2	無治療寛解の維持	益	9 点	○
O3	関節破壊	害	8 点	○
O4	治療薬の中止	益	8 点	○
O5			点	
O6			点	
O7			点	
O8			点	
O9			点	
O10			点	

作成したCQ
全身型JIAの治療中止を考慮してよい条件は何か？

クリニカルクエスチョンの設定 s-JIA with MAS

s-JIA with MAS CQ1

s-JIA with MAS CQ2

s-JIA with MAS CQ3

【s-JIA with MAS CQ1】

スコープで取り上げた重要臨床課題（Key Clinical Issue）
重要臨床課題2：全身型若年性特発性関節炎(s-JIA)に合併するマクロファージ活性化症候群(MAS)の治療 s-JIAに合併するMASは、二次性の血球貪食性症候群として知られており、非常に致死率の高い難治性病態である。s-JIAへの合併率が非常に高く、診断が遅れると重症度が高まることから、早期発見が肝要とされている。今回はs-JIAに合併したMASの診断に際してどのような検査や臨床症状が重要かについて検討する。

CQの構成要素	
P （Patients, Problem, Population）	
性別	指定なし
年齢	指定なし
疾患・病態	全身型若年性特発性関節炎（16歳未満発症）
地理的要件	指定なし
その他	ILAR分類の全身型

I （Interventions）／C （Comparisons, Controls）のリスト
I：頻度、臨床像、検査異常（血球数、フェリチン）、骨髄所見（血球貪食）、MAS分類基準 C: 鑑別疾患の分類基準

O （Outcomes）のリスト

	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	死亡率の低下	益	9 点	○
O2	診断率の改善	益	8 点	○
O3	検査に伴う苦痛	害	7 点	○
O4			点	
O5			点	
O6			点	
O7			点	
O8			点	
O9			点	
O10			点	

作成したCQ
①全身型若年性特発性関節炎に合併するMASはどのように診断するか ②MASの診断に骨髄検査は有用か

【s-JIA with MAS CQ2】

スコープで取り上げた重要臨床課題（Key Clinical Issue）
重要臨床課題2：全身型若年性特発性関節炎(s-JIA)に合併するマクロファージ活性化症候群(MAS)の治療 s-JIAに合併するMASは、二次性の血球貪食性症候群として知られており、非常に致死率の高い難治性病態である。s-JIAへの合併率が非常に高く、診断が遅れると重症度が高まることから、早期発見が肝要とされている。またs-JIA に合併したMASに対しては様々な治療法が存在する。今回はs-JIA に合併したMASに対してグルココルチコイドが有効かどうかについて検討する。

CQの構成要素	
P （Patients, Problem, Population）	
性別	指定なし
年齢	指定なし
疾患・病態	全身型若年性特発性関節炎（16歳未満発症）
地理的要件	指定なし
その他	ILAR分類の全身型

I （Interventions）／C （Comparisons, Controls）のリスト
I：グルココルチコイド C: 無治療

O （Outcomes）のリスト

	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	死亡率の低下	益	9 点	○
O2	再燃の抑制	益	8 点	○
O3	全身症状の改善	益	9 点	○
O4	関節症状の改善	益	7.5 点	○
O5	マクロファージ活性化症候群分類基準の改善	益	7.5 点	○
O6	重篤な感染症	害	8.5 点	○
O7	悪性腫瘍	害	7.5 点	○
O8			点	
O9			点	
O10			点	

作成したCQ
グルココルチコイドは全身型若年性特発性関節炎に合併するマクロファージ活性化症候群に対して有効か

【s-JIA with MAS CQ3】

スコープで取り上げた重要臨床課題（Key Clinical Issue）
重要臨床課題2：全身型若年性特発性関節炎(s-JIA)に合併するマクロファージ活性化症候群(MAS)の治療 s-JIAに合併するMASは、二次性の血球貪食性症候群として知られており、非常に致死率の高い難治性病態である。s-JIAへの合併率が非常に高く、診断が遅れると重症度が高まることから、早期発見が肝要とされている。またs-JIAに合併したMASに対しては様々な治療法が存在する。今回はs-JIA に合併したMASに対してシクロスポリンが有効かどうかについて検討する。

CQの構成要素	
P （Patients, Problem, Population）	
性別	指定なし
年齢	指定なし
疾患・病態	全身型若年性特発性関節炎（16歳未満発症）
地理的要件	指定なし
その他	ILAR分類の全身型

I （Interventions）／C （Comparisons, Controls）のリスト
I：シクロスポリン C: 無治療

O （Outcomes）のリスト

	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	死亡率の低下	益	9 点	○
O2	再燃の抑制	益	8 点	○
O3	全身症状の改善	益	9 点	○
O4	関節症状の改善	益	7.5 点	○
O5	マクロファージ活性化症候群分類基準の改善	益	7.5 点	○
O6	重篤な感染症	害	8.5 点	○
O7	悪性腫瘍	害	7.5 点	○
O8			点	
O9			点	
O10			点	

作成したCQ
シクロスポリンは全身型若年性特発性関節炎に合併するマクロファージ活性化症候群に対して有効か

クリニカルクエスチョンの設定 aJIA

aJIA CQ1

aJIA CQ2

aJIA CQ3

aJIA CQ4

aJIA CQ5

aJIA CQ6

【aJIA CQ1】

スコープで取り上げた重要臨床課題(Key Clinical Issue)
重要臨床課題3:関節型若年性特発性関節炎(aJIA)の治療 aJIAの治療は、関節破壊進行による長期的な関節障害の予防に直接寄与する。関節障害が残存すれば日常生活に支障が残り、学校生活・就学・就職にも大きく影響するため、特に成長の小児では非常に重要である。現在aJIAの薬物治療には様々なものがあるが、全ての患者に共通して最適な薬物は存在しない。様々な治療薬の中で、NSAIDsの使用がaJIAに対して有用であるかどうか、安全であるかどうかについて検討する。

CQの構成要素	
P (Patients, Problem, Population)	
性別	指定なし
年齢	指定なし
疾患・病態	関節型若年性特発性関節炎(16歳未満発症)
地理的要件	指定なし
その他	ILAR分類の少関節炎、リウマトイド因子陰性多関節炎、リウマトイド因子陽性多関節炎

I (Interventions)／C (Comparisons, Controls)のリスト
I:NSAIDs C:無治療

O (Outcomes)のリスト

	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	関節炎の改善	益	9 点	○
O2	関節破壊の抑制	益	9 点	○
O3	寛解維持(再発抑制)	益	8 点	○
O4	ADLの改善	益	9 点	○
O5	消化性潰瘍	害	9 点	○
O6	肝障害	害	9 点	○
O7	腎障害	害	9 点	○
O8	薬疹	害	9 点	○
O9			点	
O10			点	

作成したCQ
非ステロイド抗炎症薬は関節型若年性特発性関節炎に対して有効か

【aJIA CQ2】

スコープで取り上げた重要臨床課題(Key Clinical Issue)
重要臨床課題3:関節型若年性特発性関節炎(aJIA)の治療 aJIAの治療は、関節破壊進行による長期的な関節障害の予防に直接寄与する。関節障害が残存すれば日常生活に支障が残り、学校生活・就学・就職にも大きく影響するため、特に成長の小児では非常に重要である。現在aJIAの薬物治療には様々なものがあるが、全ての患者に共通して最適な薬物は存在しない。様々な治療薬の中で、グルココルチコイド全身投与がaJIAに対して有用であるかどうか、安全であるかどうかについて検討する。

CQの構成要素	
P (Patients, Problem, Population)	
性別	指定なし
年齢	指定なし
疾患・病態	関節型若年性特発性関節炎(16歳未満発症)
地理的要件	指定なし
その他	ILAR分類の少関節炎、リウマトイド因子陰性多関節炎、リウマトイド因子陽性多関節炎

I (Interventions)／C (Comparisons, Controls)のリスト
I:グルココルチコイド全身投与 C:NSAIDs

O (Outcomes)のリスト

	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	関節炎の改善	益	9 点	○
O2	関節破壊の抑制	益	9 点	○
O3	寛解維持(再発抑制)	益	8 点	○
O4	ADLの改善	益	9 点	○
O5	消化性潰瘍	害	9 点	○
O6	重篤な感染症	害	9 点	○
O7	成長障害	害	9 点	○
O8	骨粗しょう症	害	9 点	○
O9			点	
O10			点	

作成したCQ
グルココルチコイド全身投与は関節型若年性特発性関節炎に対して有効か

【aJIA CQ3】

スコープで取り上げた重要臨床課題(Key Clinical Issue)
重要臨床課題3:関節型若年性特発性関節炎(aJIA)の治療 aJIAの治療は、関節破壊進行による長期的な関節障害の予防に直接寄与する。関節障害が残存すれば日常生活に支障が残り、学校生活・就学・就職にも大きく影響するため、特に成長の小児では非常に重要である。現在aJIAの薬物治療には様々なものがあるが、全ての患者に共通して最適な薬物は存在しない。様々な治療薬の中で、メトトレキサートの使用がaJIAに対して有用であるかどうか、安全であるかどうかについて検討する。

CQの構成要素	
P (Patients, Problem, Population)	
性別	指定なし
年齢	指定なし
疾患・病態	関節型若年性特発性関節炎(16歳未満発症)
地理的要件	指定なし
その他	ILAR分類の少関節炎、リウマトイド因子陰性多関節炎、リウマトイド因子陽性多関節炎

I (Interventions)／C (Comparisons, Controls)のリスト
I:MTX C:NSAIDs,placebo

O (Outcomes)のリスト

	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	関節炎の改善	益	9 点	○
O2	関節破壊の抑制	益	9 点	○
O3	寛解維持(再発抑制)	益	8 点	○
O4	ADLの改善	益	9 点	○
O5	重篤な感染症	害	9 点	○
O6	嘔気	害	9 点	○
O7	肝障害	害	9 点	○
O8	骨髄抑制	害	9 点	○
O9	間質性肺炎	害	9 点	○
O10	悪性腫瘍	害	9 点	○

作成したCQ
メトトレキサートは関節型若年性特発性関節炎に対して有効か

【aJIA CQ4】

スコープで取り上げた重要臨床課題(Key Clinical Issue)
重要臨床課題3:関節型若年性特発性関節炎(aJIA)の治療 aJIAの治療は、関節破壊進行による長期的な関節障害の予防に直接寄与する。関節障害が残存すれば日常生活に支障が残り、学校生活・就学・就職にも大きく影響するため、特に成長の小児では非常に重要である。現在aJIAの薬物治療には様々なものがあるが、全ての患者に共通して最適な薬物は存在しない。様々な治療薬の中で、csDMARDs(non-MTX)の使用がaJIAに対して有用であるかどうか、安全であるかどうかについて検討する。

CQの構成要素	
P (Patients, Problem, Population)	
性別	指定なし
年齢	指定なし
疾患・病態	関節型若年性特発性関節炎(16歳未満発症)
地理的要件	指定なし
その他	ILAR分類の少関節炎、リウマトイド因子陰性多関節炎、リウマトイド因子陽性多関節炎

I (Interventions)／C (Comparisons, Controls)のリスト
I:csDMARDs(非MTX:サラゾスルファピリジンなど) C:NSAIDs, MTX, placebo

O (Outcomes)のリスト

	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	関節炎の改善	益	9 点	○
O2	関節破壊の抑制	益	9 点	○
O3	寛解維持(再発抑制)	益	8 点	○
O4	ADLの改善	益	9 点	○
O5	重篤な感染症	害	9 点	○
O6	肝障害	害	9 点	○
O7	骨髄抑制	害	9 点	○
O8	腎障害	害	9 点	○
O9	薬疹	害	9 点	○
O10			点	

作成したCQ
従来型抗リウマチ薬(非メトトレキサート)は関節型若年性特発性関節炎に対して有効か

【aJIA CQ5】

スコープで取り上げた重要臨床課題(Key Clinical Issue)

重要臨床課題3:関節型若年性特発性関節炎(aJIA)の治療
aJIAの治療は、関節破壊進行による長期的な関節障害の予防に直接寄与する。関節障害が残存すれば日常生活に支障が残り、学校生活・就学・就職にも大きく影響するため、特に成長の小児では非常に重要である。現在aJIAの薬物治療には様々なものがあるが、全ての患者に共通して最適な薬物は存在しない。様々な治療薬の中で、生物学的製剤の使用がaJIAに対して有用であるかどうか、安全であるかどうかについて検討する。

CQの構成要素

P (Patients, Problem, Population)

性別	指定なし
年齢	指定なし
疾患・病態	関節型若年性特発性関節炎(16歳未満発症)
地理的要件	指定なし
その他	ILAR分類の少関節炎、リウマトイド因子陰性多関節炎、リウマトイド因子陽性多関節炎

I (Interventions)／C (Comparisons, Controls)のリスト

I:TNF阻害薬(エンブレル、アダリムマブ、ゴリムマブ、インフリキシマブ)、IL-6阻害薬(トシリズマブ)、
抗T細胞共刺激因子製剤(アバタセプト)
C:MTX, placebo

O (Outcomes)のリスト

	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	関節炎の改善	益	9 点	○
O2	関節破壊の抑制	益	9 点	○
O3	寛解維持(再発抑制)	益	8 点	○
O4	ADLの改善	益	9 点	○
O5	重篤な感染症	害	9 点	○
O6	アナフィラキシー	害	9 点	○
O7	悪性腫瘍	害	9 点	○
O8	治療による苦痛	害	9 点	○
O9			点	
O10			点	

作成したCQ

生物学的製剤投与は関節型若年性特発性関節炎に対して有効か

【aJIA CQ6】

スコープで取り上げた重要臨床課題(Key Clinical Issue)
重要臨床課題3:関節型若年性特発性関節炎(aJIA)の治療 aJIAの治療は、関節破壊進行による長期的な関節障害の予防に直接寄与する。関節障害が残存すれば日常生活に支障が残り、学校生活・就学・就職にも大きく影響するため、特に成長の小児では非常に重要である。現在aJIAの薬物治療には様々なものがあるが、全ての患者に共通して最適な薬物は存在しない。様々な治療薬の中で、生物学的製剤の使用がaJIAに対して有用であるかどうか、安全であるかどうかについて検討する。

CQの構成要素	
P (Patients, Problem, Population)	
性別	指定なし
年齢	指定なし
疾患・病態	関節型若年性特発性関節炎(16歳未満発症)
地理的要件	特になし
その他	ILAR分類の少関節炎、リウマトイド因子陰性多関節炎、リウマトイド因子陽性多関節炎

I (Interventions)／C (Comparisons, Controls)のリスト
I:治療中止 C:治療継続

O (Outcomes)のリスト

	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	再燃	害	9 点	○
O2	無治療寛解維持	益	8 点	○
O3	関節破壊	害	9 点	○
O4	治療薬の中止	益	8 点	○
O5			点	
O6			点	
O7			点	
O8			点	
O9			点	
O10			点	

作成したCQ
関節型若年性特発性関節炎の治療中止を考慮してよい条件は何か？

クリニカルクエスチョンの設定 JIA-U

JIA-U CQ1

JIA-U CQ2

JIA-U CQ3

JIA-U CQ4

JIA-U CQ5

【JIA-U CQ1】

スコープで取り上げた重要臨床課題（Key Clinical Issue）
JIAぶどう膜炎の適切な管理と消炎、視機能の維持・改善、合併症と失明の予防

CQの構成要素	
P （Patients, Problem, Population）	
性別	指定なし
年齢	指定なし
疾患・病態	JIAぶどう膜炎(16歳未満発症)
地理的要件	制限なし
その他	ILAR病型の少関節炎、リウマトイド因子陰性多関節炎、リウマトイド因子陽性多関節炎

I （Interventions）／C （Comparisons, Controls）のリスト
I : 眼症状の聞き取り、眼科紹介、眼科定期受診 C: 無介入

O （Outcomes）のリスト				
	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	若年性特発性関節炎のぶどう膜炎診断率向上	益	9 点	○
O2	局所治療の適切な介入	益	8 点	○
O3	全身治療の適切な介入	益	8 点	○
O4	早期診断・治療による予後改善	益	9 点	○
O5	医療機関（眼科）への受診頻度の増加	害	7 点	○
O6			点	
O7			点	
O8			点	
O9			点	
O10			点	

作成したCQ
若年性特発性関節炎患者を眼科に紹介する適切な時期、受診間隔、また受診を促す症状はどのようなものか？

【JIA-U CQ2】

スコープで取り上げた重要臨床課題（Key Clinical Issue）
小児JIAぶどう膜炎の適切な管理と消炎、視機能の維持・改善、合併症と失明の予防

CQの構成要素	
P （Patients, Problem, Population）	
性別	指定なし
年齢	指定なし
疾患・病態	JIAぶどう膜炎(16歳未満発症)
地理的要件	制限なし
その他	ILAR病型の少関節炎、リウマトイド因子陰性多関節炎、リウマトイド因子陽性多関節炎

I （Interventions）／C （Comparisons, Controls）のリスト
I : グルココルチコイド点眼、グルココルチコイド眼球周囲注射 C: 無治療

O （Outcomes）のリスト

	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	ぶどう膜炎の消炎	益	9 点	○
O2	グルココルチコイド投与による 白内障の発生、進行	害	8.5 点	○
O3	グルココルチコイド投与による 緑内障の発生、進行	害	8.5 点	○
O4	眼感染症の発生	害	8.5 点	○
O5			点	
O6			点	
O7			点	
O8			点	
O9			点	
O10			点	

作成したCQ
局所グルココルチコイド治療は若年性特発性関節炎ぶどう膜炎に有効か？

【JIA-U CQ3】

スコープで取り上げた重要臨床課題（Key Clinical Issue）
小児JIAぶどう膜炎の適切な管理と消炎、視機能の維持・改善、合併症と失明の予防

CQの構成要素	
P （Patients, Problem, Population）	
性別	指定なし
年齢	指定なし
疾患・病態	JIAぶどう膜炎(16歳未満発症)
地理的要件	制限なし
その他	ILAR病型の少関節炎、リウマトイド因子陰性多関節炎、リウマトイド因子陽性多関節炎

I （Interventions）／C （Comparisons, Controls）のリスト
I : グルココルチコイド内服、グルココルチコイド静注 C: グルココルチコイド点眼、グルココルチコイド眼球周囲注射

O （Outcomes）のリスト

	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	ぶどう膜炎の消炎	益	9 点	○
O2	グルココルチコイドによる白内障の発生、進行	害	8.5 点	○
O3	グルココルチコイドによる緑内障の発生、進行	害	8.5 点	○
O4	眼感染症の発生	害	8.5 点	○
O5	全身副作用	害	8.5 点	○
O6	再燃の抑制	益	8 点	○
O7			点	
O8			点	
O9			点	
O10			点	

作成したCQ
全身グルココルチコイド治療は若年性特発性関節炎のぶどう膜炎に有効か？

【JIA-U CQ4】

スコープで取り上げた重要臨床課題（Key Clinical Issue）
JIAぶどう膜炎の適切な管理と消炎、視機能の維持・改善、合併症と失明の予防

CQの構成要素	
P （Patients, Problem, Population）	
性別	指定なし
年齢	指定なし
疾患・病態	JIAぶどう膜炎(16歳未満発症)
地理的要件	制限なし
その他	ILAR病型の少関節炎、リウマトイド因子陰性多関節炎、リウマトイド因子陽性多関節炎

I （Interventions）／C （Comparisons, Controls）のリスト
I : MTX C: GC

O （Outcomes）のリスト

	Outcomeの内容	益か害か	重要度		採用可否
O1	ぶどう膜炎の消炎	益	9	点	○
O2	消化器系障害 （悪心、嘔気、嘔吐、口内炎）	害	8.5	点	○
O3	間質性肺炎	害	8.5	点	○
O4	グルココルチコイド全身投与量の減量	益	9	点	○
O5	生物学的製剤の効果の補強	益	9	点	○
O6	グルココルチコイド点眼回数の減量	益	9	点	○
O7	肝障害	害	8.5	点	○
O8	重篤な感染症	害	8.5	点	○
O9				点	
O10				点	

作成したCQ
メトトレキサートは若年性特発性関節炎のぶどう膜炎に有効か？

【JIA-U CQ5】

スコープで取り上げた重要臨床課題（Key Clinical Issue）
JIAぶどう膜炎の適切な管理と消炎、視機能の維持・改善、合併症と失明の予防

CQの構成要素	
P （Patients, Problem, Population）	
性別	指定なし
年齢	指定なし
疾患・病態	JIAぶどう膜炎(16歳未満発症)
地理的要件	制限なし
その他	ILAR病型の少関節炎、リウマトイド因子陰性多関節炎、リウマトイド因子陽性多関節炎

I （Interventions）／C （Comparisons, Controls）のリスト
I : 生物学的製剤 C: GC

O （Outcomes）のリスト

	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	ぶどう膜炎の消炎	益	9 点	○
O2	グルココルチコイド全身投与量の減量	益	9 点	○
O3	アナフィラキシー	害	8.5 点	○
O4	メトトレキサートの減量	益	9 点	○
O5	グルココルチコイド点眼回数の減量	益	9 点	○
O6	重篤な感染症	害	8.5 点	○
O7	悪性腫瘍	害	8.5 点	○
O8	治療による苦痛	害	8.5 点	○
O9			点	
O10			点	

作成したCQ
生物学的製剤は若年性特発性関節炎のぶどう膜炎に有効か？

付録（CQ1～23）

CQ1　全身型若年性特発性関節炎（MAS 非発症時）に対して，グルココルチコイドは有用か
CQ2　全身型若年性特発性関節炎（MAS 非発症時）に対して，メチルプレドニゾロンパルス療法は有用か
CQ3　全身型若年性特発性関節炎（MAS 非発症時）に対して，メトトレキサートは有用か
CQ4　全身型若年性特発性関節炎（MAS 非発症時）に対して，シクロスポリン A は有用か
CQ5-1　全身型若年性特発性関節炎（MAS 非発症時）に対して，トシリズマブは有用か
CQ5-2　全身型若年性特発性関節炎（MAS 非発症時）に対して，グルココルチコイドとグルココルチコイド＋トシリズマブはどちらが有用か
CQ6-1　全身型若年性特発性関節炎（MAS 非発症時）に対して，IL-1 阻害薬（カナキヌマブ，アナキンラ，リロナセプト）は有用か
CQ6-2　全身型若年性特発性関節炎（MAS非発症時）に対して，グルココルチコイドとグルココルチコイド＋IL-1 阻害薬（カナキヌマブ，アナキンラ，リロナセプト）はどちらが有用か
CQ7-1　全身型若年性特発性関節炎（MAS 非発症時）に対して，インフリキシマブは有用か
CQ7-2　全身型若年性特発性関節炎（MAS 非発症時）に対して，エタネルセプトは有用か
CQ7-3　全身型若年性特発性関節炎（MAS 非発症時）に対して，アダリムマブは有用か
CQ7-4　全身型若年性特発性関節炎（MAS 非発症時）に対して，ゴリムマブは有用か
CQ7-5　全身型若年性特発性関節炎（MAS 非発症時）に対して，セルトリズマブ ペゴルは有用か
CQ7-6　全身型若年性特発性関節炎（MAS 非発症時）に対して，アバタセプトは有用か
CQ7-7　全身型若年性特発性関節炎（MAS 非発症時）に対して，リツキシマブは有用か
CQ7-8　全身型若年性特発性関節炎（MAS 非発症時）に対して，グルココルチコイドとグルココルチコイド＋インフリキシマブはどちらが有用か
CQ8　全身型若年性特発性関節炎の治療中止を考慮してよい条件は何か
CQ9　全身型若年性特発性関節炎に合併するマクロファージ活性化症候群はどのように診断するか
CQ10　マクロファージ活性化症候群の診断に骨髄検査は有用か
CQ11　全身型若年性特発性関節炎に合併するマクロファージ活性化症候群に対して，グルココルチコイドは有用か
CQ12　全身型若年性特発性関節炎に合併するマクロファージ活性化症候群に対して，シクロスポリン A は有用か
CQ13　関節型若年性特発性関節炎に対して，非ステロイド抗炎症薬は有用か
CQ14　関節型若年性特発性関節炎に対して，グルココルチコイド全身投与は有用か
CQ15-1　関節型若年性特発性関節炎に対して，メトトレキサートは有用か
CQ15-2　関節型若年性特発性関節炎に対して，非ステロイド抗炎症薬とメトトレキサートはどちらが有用か
CQ16-1　関節型若年性特発性関節炎に対して，従来型合成疾患修飾（性）抗リウマチ薬（メトトレキサート以外）は有用か

CQ16-2　関節型若年性特発性関節炎に対して，従来型合成疾患修飾（性）抗リウマチ薬（メトトレキサート以外）はメトトレキサートより有用か

CQ17-1　関節型若年性特発性関節炎に対して，生物学的疾患修飾（性）抗リウマチ薬（エタネルセプト，トシリズマブ，アダリムマブ，アバタセプト，インフリキシマブ）は有用か

CQ17-2　関節型若年性特発性関節炎に対して，メトトレキサートと生物学的疾患修飾（性）抗リウマチ薬（エタネルセプト，トシリズマブ，アダリムマブ，アバタセプト，インフリキシマブ）±メトトレキサートではどちらが有用か

CQ18　関節型若年性特発性関節炎の治療中止を考慮してよい条件は何か

CQ19　若年性特発性関節炎患者を眼科に紹介する適切な時期，受診間隔，また受診を促す症状はどのようなものか

CQ20　若年性特発性関節炎のぶどう膜炎に対して，局所グルココルチコイド治療は有用か

CQ21　若年性特発性関節炎のぶどう膜炎に対して，全身グルココルチコイド治療は有用か

CQ22　若年性特発性関節炎のぶどう膜炎に対して，メトトレキサートは有用か

CQ23　若年性特発性関節炎のぶどう膜炎に対して，生物学的疾患修飾（性）抗リウマチ薬は有用か

CQ 1

4-1_データベース検索結果

4-2_文献検索フローチャート

4-3_二次スクリーニング後の一覧表

4-4_引用文献リスト

4-6_評価シート観察研究

4-7_評価シートエビデンス総体

4-8_定性的システマティック・レビュー

※4-5_評価シート介入研究、4-9_メタアナリシスは該当データなし

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	全身型若年性特発性関節炎
CQ	1. グルココルチコイド全身投与は全身型若年性特発性関節炎に対して有効か
データベース	Pubmed
日付	2020/12/25
検索者	水田/高桑

#	検索式	文献数
#1	Search:(((((″arthritis, juvenle″[MeSH Terms]) OR (″arthritis juvenile″[Title?Abstract])) OR (″systemic juvenile idiopathic arthritis″[Title?Abstract])) OR (″systemic juvenile rheumatoid arthritis″[Title?Abstract])) OR (″juvenile systemic arthritis″[Title?Abstract])) OR (″systemic-onset″[Title/Abstract])	6729
#2	Search:((″systemic″) OR (″systemically″)) OR (″systemics″	458494
#3	Search:(corticosteroid) OR (glucocorticoid)	304238
#4	Search:((#1) AND (#2)) AND (#3)	441

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	全身型若年性特発性関節炎
CQ	1. グルココルチコイド全身投与は全身型若年性特発性関節炎に対して有効か
データベース	Cochrane Library
日付	2021/1/6
検索者	水田/高桑

#	検索式	文献数
#1	[mh "arthritis, juvenile"] OR "arthritis juvenile":ti,ab OR "systemic juvenile idiopathic arthritis":ti,ab OR "systemic juvenile rheumatoid arthritis":ti,ab OR "juvenile systemic arthritis":ti,ab OR systemic-onset:ti,ab	421
#2	systemic OR systemically OR systemics	52833
#3	"glucocorticoids[Pharmacological Action]" OR [mh glucocorticoids] OR glucocorticoids OR glucocorticoid	9053
#4	search #1 AND #2 AND #3	37

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	全身型若年性特発性関節炎
CQ	1. グルココルチコイド全身投与は全身型若年性特発性関節炎に対して有効か
データベース	医中誌
日付	2020/12/29
検索者	水田/高桑

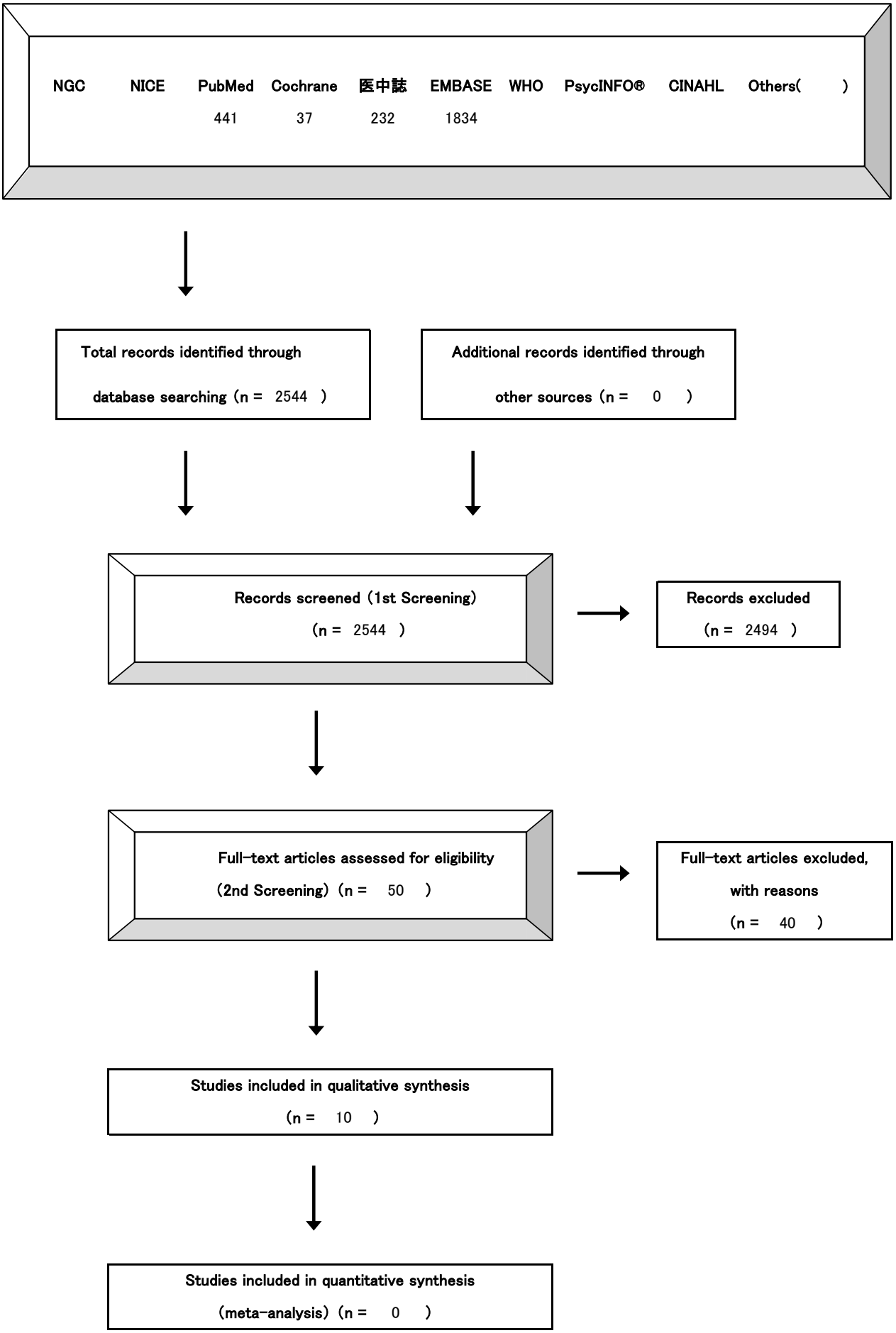
#	検索式	文献数
#1	(関節炎-若年性/TH)	1535
#2	(副腎皮質ホルモン/TH)	72464
#3	(#1) AND (#2)	232

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	全身型若年性特発性関節炎
CQ	1. グルココルチコイド全身投与は全身型若年性特発性関節炎に対して有効か
データベース	EMBASE
日付	2021/1/12
検索者	水田/高桑

#	検索式	文献数
#1	"arthritis, juvenle"/exp OR "arthritis juvenile":ab,ti OR "systemic juvenile idiopathic arthritis":ab,ti OR "systemi juvenile rheumatoid arthritis":ab, ti OR #juvenile systemic arthritis":ab, ti OR "systemic onset":ab, ti	23067
#2	systemic OR systemically OR systemics	798808
#3	"glucocorticoid"/exp OR glucocorticoid:ab,ti	776110
#4	#1 AND #2 AND #3	1834

【4-2 文献検索フローチャート】 PRISMA声明を改変



【4-3　二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Batu ED. Rheumatology Int.2019	systematic review					×	
Malattia C. Annals of the New York Academy of Sciences. 2014	review					×	s-JIAに対する言及なし
Vannucci G. Pediatric Drugs. 2013	review					×	引用文献で新規のものがなかった
Kimura Y. J Rheumatol. 2018	retrospective chart review	s-JIA20例	prednisone 1 to 5.8 mg/kg qod	no	systemic feature, labo data	○	
Peterson RG. Arthritis care & Research. 2020	case series	s-JIA 534例		no	use rate of glucocorticoid	○	309例（57.9%）にグルココルチコイド使用 年度毎の違いなし
Barut K. Int J Rheumatic diseases. 2019	case series	s-JIA 168例		no	use rate of glucocorticoid	○	100%使用（mPSL73.8%, PSL32.7%）
Machado SH. Jornal de pediatria 2020	case series	JIA44例			BMI, height Z-score	×	s-JIAが含まれているか不明
Ravelli A. ARD 2018	review					×	ステロイドの言及なし
Nigrovic PA. Clinical trials (London, England) 2018	plan					×	s-JIAに対する新しい観察研究の計画
Guzman J. Pediatric rheumatology online journal 2018	retrospective cohort	s-JIA 77例　その他1070例		no	development rate of heith	×	s-JIA症例が少ない
Barut K. Balkan medical journal 2017	review					×	ステロイドに関する言及なし
Blazina . Paediatric drugs. 2016	review					×	review
Klotsche J. Arthritis & Rheumatol. 2016	observation study	s-JIA 597例, 133例(観察期間3年)		no	inactive disease の比率が過去10年間で増加	×	ステロイドの全身投与の割合が78.3→59.5%に変化してきている ←疫学調査がメインでGSの有効性に関する言及は少ないので除外でも良いように思います
Markula-Patjas K. Clin Exp Rheumatol2015	case series	s-JIA2例(/JIA50例)			Whole body DXA data, Fat rate,	×	s-JIAのエントリーが少ない
LeBlanc CM. JBMR2015	case series	s-JIA16例(136例)			The rate of vertebral fractures	×	s-JIAが16例、12%しかエントリーしていない
Schenck S. Scandinavian J Rheumatol. 2015	case series	s-JIA 171例(/JIA2951例,2003年)s-JIA242例(/JIA3903例,2005年)s-JIA225例(/JIA5667例,2012年)			overweight, obesity	×	s-JIAが5%しかエントリーしていない+体重増加、肥満が評価項目の研究
Soybilgic A. Pediatric Rheumatol 2014	online survey					×	臨床医に対するアンケートでの研究
Guzman J. Annals of the rheumatic diseases. 2015	retrospective cohort	s-JIA76例				×	s-JIA76例/JIA1104例の寛解率

Ilowite NT. Pediatric Rheumatol 2012	consensus-based strategies					×	カンファレンスで決めたs-JIAに対するステロイドの開始や減量基準について
Markula-Patjas KP. J Rheumatol 2012	comparative study	s-JIA6例(/JIA50例)			Vertebral compression fractures	○	s-JIAが6例、12%しかエントリーしていないが、全脊椎骨折11例のうち、5例45%はs-JIA。ステロイド投与量、CHAQ、骨密度Z-scoreがリスク因子
Ravelli A. Clin Exp Rheumatol. 2011	review					×	review
Stagi S. J Rheumatol 2010	comparative study	s-JIA20例(/JIA214例)			DEXA scan at lumber spine	○	JIA214例中、s-JIA20例(9%)がエントリー。腰椎の骨密度(DEXA)を測定、1回目施行時はHCより有意に低値。2回目は10例(11%)で有意に低値。Subtype毎に解析有)
Felin EM. Arthritis & Rheumatol. 2007	comparative study	s-JIA8例(/JIA48例)			bone geometry, density, strength, DXA	○	JIA48例中s-JIA8例がエントリー。ステロイド使用が87.5%(MTX100%)での骨密度や身長など。後半はsubtype別の解析なし
Valta H. J Rheumatol 2007	comparative study	s-JIA2例(/JIA62例)			bone age, height, height-adjusted weight	×	JIA62例中、s-JIAが2例(3%)しかない
Souza L. J Rheumatol 2006	comparative study	s-JIA12例(/JIA116例)			weight, height	○	JIA116例中s-JIA12例がエントリー。低身長とs-JIAが関連
Hashkes PJ. JAMA2005	systematic review					×	1966-2005年までをMEDLINE, EMBASE, コクランで検索したsystematic review
Siegel DM. Drugs of today. 1998	review					×	review
Haugen MA. Arthritis & Rheumatol 2002	comparative study	s-JIA14例(/JIA220例)			height, BMI	×	s-JIAが14例(6%)のみのエントリー。女性のステロイド使用例は非使用例に比して身長が低いけど、s-JIAのみで検証されていない
Murray KJ. Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2002	review					×	治療に関するreview.ステロイドに関する記述は少なく、引用文献45はCQ2-1 46はcase report 48 49は関節型だけの研究
Wang SJ. Clin Rheumatol 2002	comparative retrospective study	s-JIA8例(/JIA33例)			height,	×	JIA33例中s-JIAが8例のみで、ステロイド長期使用群が未使用+短期間使用例群よりも成人時の身長が低い ×n=8の後ろ向き研究であり除外してもよいのではないかと思います
Simon D. J Rheumatol. 2002	case series	s-JIA24例			height	○	s-JIA24例が対象、ステロイド最終使用時の身長が有意に低い
Kotaniemi A. Scandinavian J Rheumatol	case series	p-JIA				×	関節型JIAのみの検討
Kotaniemi A. J Rhuematol 1998	case series	p-JIA			BMD	×	関節型JIAのみの検討
Brik R. J Rheumatol 1998	comparative Study	s-JIA17例			BMD	○	s-JIA17例の骨密度を評価、ステロイド最終使用の影響で骨密度が低い
Ronchezel MV. J Rheumatol 1995	case series	JRA26例				×	骨変形の検討
Prieur AM. J Rheumatol 1993	review					×	JIA治療のreview。ステロイドについてはわずかに言及(引用文献は症例報告のみ)
Falcini F. Clinical & Exp Rheumatol. 1991	case series	s-JIA5例			growth curve	×	
Byron MA. Journal of the royal society of medicine. 1983	comparative Study	s-JAI17例(/36例)				×	コルチゾールの検討

Svantesson H. Acta paediatrica Scandinavica. 1983	case report					×	心合併症
Ansell BM. Annals of the Academy of Medicine, Singapore. 1983	review					×	
Schaller JG. Arthritis and rheumatism. 1977	case seport	s-JIA4例				×	ステロイドの効果と副作用のreview+症例報告4例
Schiappapietra, B. Neuroimmunomodulation.2014	review					×	review
Hinze, C.H. Pediatric Rheumatol 2018	consensus-based strategies	sJIA 410例		no		×	ドイツのs-JIAの治療プラン
Janow, G. J Rheumatol 2016	cohort study	s-JIA435例			The use rate of corticosteroid	○	s-JIA435例のコホート、ステロイド使用率
Ringold S. Arthritis Rheum 2013.	practice guideline					×	ACRからのs-JIA治療のrecommendation
Shiff, N.J. Arthritis Care Res 2013.	multicenter study	CTD 130例中、JIA 49例 (s-JIA24例)	GC <0.2mg/kg/day->1.0mg/kg/day	no	height, BMI Z score	×	s-JIAが24例18%のみのエントリー。ステロイド開始時からの身長のz-scoreの変化、sJIAのエントリー数が少なく、JIAではなくGCを使用しているCTD患者が対象の研究。CQ1とは間接的な関連となると思い×としました
Dewitt, E.M. Arthritis Care Res 2012.	consensus treatment plans					×	CARRAのs-JIA治療プラン
Dueckers, G. Clin Immunol. 2012	guidelines					×	systematic reviewによるドイツのJIA治療ガイドライン
Burnham, J.M. Arthritis Rheum 2008.	case series	sJIA 18例/101例		healthy	BMD	×	JIA101例中s-JIA18例、骨密度が低い sJIA18例中、GS使用は10例と少ない。骨密度とsJIAのGS使用の関係性は明らかにされていない
Reyes, M.L. Clin Exp Rheumatol. 2007	clinical trial (prospectively followed for 2 years)	n=55				×	×(対象疾患が多彩+37例中JIAとして13例のみ)、さらに対象は疾患でなく、GSを使用している症例が対象

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Kimura Y. J Rheumatol. 2018	High dose, alternate day corticosteroids for systemic onset juvenile rheumatoid arthritis.
	Peterson RG. Arthritis care & Research. 2020	Variation in treatment of children hospitalized with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis in the United States.
	Barut K. Int J Rheumatic diseases. 2019	Prognosis, complications and treatment response in systemic juvenile idiopathic arthritis patients: A single-center experience.
	Markula-Patjas KP. J Rheumatol 2012	Prevalence of vertebral compression fractures and associated factors in children and adolescents with severe juvenile idiopathic arthritis.
	Stagi S. J Rheumatol 2010	Cross-sectional and longitudinal evaluation of bone mass in children and young adults with juvenile idiopathic arthritis: the role of bone mass determinants in a large cohort of patients.
	Felin EM. Arthritis & Rheumatol. 2007	Musculoskeletal abnormalities of the tibia in juvenile rheumatoid arthritis.
	Souza L. J Rheumatol 2006	Effect of inflammatory activity and glucocorticoid [corrected] use on nutritional variables in patients with juvenile idiopathic arthritis.
	Simon D. J Rheumatol. 2002	Linear growth and final height in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with longterm glucocorticoids.
	Brik R. J Rheumatol 1998	Bone mineral density and turnover in children with systemic juvenile chronic arthritis.
	Janow, G. J Rheumatol 2016	The systemic juvenile idiopathic arthritis cohort of the childhood arthritis and rheumatology research alliance registry: 2010-2013
不採用論文	Malattia C. Annals of the New York Academy of Sciences. 2014	Glucocorticoids in juvenile idiopathic arthritis.
	Vannucci G. Pediatric Drugs. 2013	Glucocorticoids in the management of systemic juvenile idiopathic arthritis.
	Machado SH. Jornal de pediatria 2020	Height and sexual maturation in girls with juvenile idiopathic arthritis.
	Ravelli A. ARD 2018	Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force.
	Nigrovic PA. Clinical trials (London, England) 2018	Bayesian comparative effectiveness study of four consensus treatment plans for initial management of systemic juvenile idiopathic arthritis: FiRst-Line Options for Systemic juvenile idiopathic arthritis Treatment (FROST).
	Guzman J. Pediatric rheumatology online journal 2018	Growth and weight gain in children with juvenile idiopathic arthritis: results from the ReACCh-Out cohort.
	Barut K. Balkan medical journal 2017	Juvenile Idiopathic Arthritis.
	Blazina S. Paediatric Drugs. 2016	Management of Juvenile Idiopathic Arthritis: A Clinical Guide.
	Klotsche J. Arthritis & Rheumatol. 2016	Outcome and Trends in Treatment of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis in the German National Pediatric Rheumatologic Database, 2000-2013.
	Markula-Patjas K. Clin Exp Rheumatol2015	Body composition and adipokines in patients with juvenile idiopathic arthritis and systemic glucocorticoids.
	LeBlanc CM. JBMR2015	Incident Vertebral Fractures and Risk Factors in the First Three Years Following Glucocorticoid Initiation Among Pediatric Patients With Rheumatic Disorders.
	Schenck S. Scandinavian J Rheumatol. 2015	Prevalence of overweight in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis.
	Soybilgic A. Pediatric Rheumatol 2014	A survey of steroid-related osteoporosis diagnosis, prevention and treatment practices of pediatric rheumatologists in North America.
	Guzman J. Annals of the rheumatic diseases. 2015	The outcomes of juvenile idiopathic arthritis in children managed with contemporary treatments: results from the ReACCh-Out cohort.
	Ravelli A. Clin Exp Rheumatol. 2011	Glucocorticoids in paediatric rheumatology.
	Valta H. J Rheumatol 2007	Bone health and growth in glucocorticoid-treated patients with juvenile idiopathic arthritis.

	Siegel DM. Drugs of today. 1998.	Drug treatment of juvenile arthritis: accepted therapeutic options.
	Haugen MA. Arthritis & Rheumatol 2002	Minor impact of juvenile arthritis on nutritional status in young adult patients.
	Murray KJ. Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2002	Advanced therapy for juvenile arthritis.
	Wang SJ. Clin Rheumatol 2002	Attained adult height in juvenile rheumatoid arthritis with or without corticosteroid treatment.
	Kotaniemi A. Scandinavian J Rheumatol	Weight-bearing physical activity, calcium intake, systemic glucocorticoids, chronic inflammation, and body constitution as determinants of lumbar and femoral bone mineral in juvenile chronic arthritis.
	Kotaniemi A. J Rhuematol 1998	Development of bone mineral density at the lumbar spine and femoral neck in juvenile chronic arthritis--a prospective one year followup study.
	Ronchezel MV. J Rheumatol 1995	Temporomandibular joint and mandibular growth alterations in patients with juvenile rheumatoid arthritis.
	Prieur AM. J Rheumatol 1993	The place of corticosteroid therapy in juvenile chronic arthritis in 1992.
	Falcini F. Clinical and experimental rheumatology. 1998	Growth retardation in juvenile chronic arthritis patients treated with steroids.
	Byron MA. Journal of the royal society of medicine. 1983	Effect of different corticosteroid regimens on hypothalamic-pituitary-adrenal axis and growth in juvenile chronic arthritis.
	Svantesson H. Acta paediatrica Scandinavica. 1983	Cardiac involvement in juvenile rheumatoid arthritis. A follow-up study.
	Ansell BM. Annals of the Academy of Medicine, Singapore. 1998	The medical management of chronic arthritis in childhood.
	Schaller JG. Arthritis and rheumatism. 1977	Corticosteroids in juvenile rheumatoid arthritis.
	Schiappapietra, B.; Varnier, G et al	Glucocorticoids in juvenile idiopathic arthritis
	Shiff, N.J. Arthritis Care Res 2013.	Glucocorticoid-related changes in body mass index among children and adolescents with rheumatic diseases
	Burnham, J.M. Arthritis Rheum 2008.	Bone density, structure, and strength in juvenile idiopathic arthritis: Importance of disease severity and muscle deficits
	Batu ED. Rheumatology Int.2019	Glucocorticoid treatment in juvenile idiopathic arthritis.
	Ilowite NT. Pediatric Rheumatol 2012	Algorithm development for corticosteroid management in systemic juvenile idiopathic arthritis trial using consensus methodology.
	Hashkes PJ. JAMA2005	Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis.
	Hinze, C.H. Pediatric Rheumatol 2018	Practice and consensus-based strategies in diagnosing and managing systemic juvenile idiopathic arthritis in Germany
	Ringold S. Arthritis Rheum 2013.	2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications
	Dewitt, E.M. Arthritis Care Res 2012.	Consensus treatment plans for new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis
	Dueckers, G. Clin Immunol. 2012	Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis
	Reyes, M.L. Clin Exp Rheumatol. 2007	Corticosteroid-induced osteoporosis in children: Outcome after two-year follow-up, risk factors, densitometric predictive cut-off values for vertebral fractures
その他の引用論文		

4-5_評価シート介入研究 該当データなし

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ1 ステロイドは全身型若年性特発性関節炎に対して有効か
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	ステロイド
対照	NSAID

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム: 死亡率の低下

個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
研究コード	**研究デザイン**	**選択バイアス** 背景因子の差	**実行バイアス** ケアの差	**検出バイアス** 不適切なアウトカム測定	**症例減少バイアス** 不完全なフォローアップ	**その他** 不十分な交絡の調整	**その他** その他のバイアス	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Kimura Y, 2000	症例集積	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	+1	0	-2	-2	0	-2	NA	NA	NA	20	0	0	NA	NA	NA
Peterson RG, 2020	症例集積	-2	-2	0	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-1	NA	NA	NA	309	NA	NA	NA	NA	NA
Barut K, 2019	症例集積	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	168	NA	NA	NA	NA	NA
Markula-Patjas KP, 2012	症例集積	-2	-2	0	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Stagi S, 2010	症例集積	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Felin EM, 2007	症例集積	-2	-2	0	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	8	NA	NA	NA	NA	NA
Souza L, 2008	症例集積	-2	-1	0	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	20	NA	NA	NA	NA	NA
Simon D, 2002	症例集積	0	-2	0	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	0	-2	NA	NA	NA	24	1	4	NA	NA	NA
Brik R, 1998	症例集積	-1	0	0	-2	-2	0	-1	0	0	0	0	0	-2	-1	-2	-2	NA	NA	NA	10	NA	NA	NA	NA	NA
Janow G, 2016	症例集積	-2	-2	0	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

後ろ向きコホートs-JIA20例	全例PSL投与	NSAID/MTX/aspirin/HCQ/SFZ併用		12ヶ月	交絡因子調整なし								PSL1 to 5.8mg/kg qod	対照なし							死亡者の数				
後ろ向きコホートs-JIA534例	s-JIA309例（57.9%）にグルココルチコイド使用年度毎の違いなし	MTX/Bioの併用あり		フォローアップ期間の設定なし	交絡因子調整なし								PSL投与量不明	対照なし							本アウトカムの観察なし				
後ろ向きコホートs-JIA168例	s-JIA168例（100%）使用（mPSL73.8%, PSL32.7%）	種々の薬剤併用あり		s-JIAの病気の期間は5年（中央値）	交絡因子調整なし									対照なし							本アウトカムの観察なし				
50例のJIAの内s-JIAが6例	GCが26例（56%）だが、s-JIAの何割に使用されたか不明	MTX/HCQ/AZP/Bioの併用あり		JIA全体で病期の期間が10.2年（中央値）	交絡因子調整なし								成長ホルモン療法が6例、ビスフォスフォネート使用が6例、	対照なし							本アウトカムの観察なし				骨折のリスク

219例のJIAのうちs-JIA20例	GC使用例数が不明	MTX/NSAID/TNF阻害薬の併用		13.8年	交絡因子調整なし									対照なし							本アウトカムの観察なし				腰椎の骨密度
48例のJIAのうちs-JIA8例	GC使用率87.5%	MTX併用100%/5例にTNF阻害薬併用		s-JIAの病気の期間は51.8ヶ月(平均値)	交絡因子調整なし								ステロイドの使用量の記載なし	対照がo-JIA,p-JIA							本アウトカムの観察なし				低身長など
116例のJIAのうちs-JIA12例	GC使用例が7例	併用薬が不明		s-JIAの病気の期間は4.7年(中央値)	交絡因子調整なし								ステロイドの使用量の記載なし	対照がo-JIA,p-JIA							本アウトカムの観察なし				体重と身長
s-JIA24例	全例GC使用	NSAID/MTX等併用あり		平均13.6±5年	交絡因子調整なし								ステロイド使用量にばらつきあり	対照なし							死亡例				身長
s－JIA17例	GC使用は10例	併用薬の記載なし		フォローアップ期間不明	交絡因子調整なし								ステロイド使用量にばらつきあり	s-JIAのうちステロイド非使用群7例とHC18例							本アウトカムの観察なし				骨密度
s-JIA528例	レジストリーに登録時点でのステロイド使用率は109例(29%)	NSAID/TNF阻害薬/IL-1β阻害薬/IL-6阻害薬の併用あり		フォローアップ期間不明	交絡因子調整なし								ステロイドの使用量の記載なし	対照なし							本アウトカムの観察なし				ステロイド使用率

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ1 ステロイドは全身型若年性特発性関節炎に対して有効か
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	ステロイド
対照	NSAID

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム: 再燃の抑制

個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Kimura Y, 2000	症例集積	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	+1	0	-2	-2	0	-2	NA	NA	NA	20	18	90	NA	NA	NA
Peterson RG, 2020	症例集積	-2	-2	0	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	0	NA	NA	NA	309	NA	NA	NA	NA	NA
Barut K, 2019	症例集積	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-1	-2	NA	NA	NA	168	82	48.8	NA	NA	NA
Markula-Patjas KP, 2012	症例集積	-2	-2	0	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Stagi S, 2010	症例集積	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Felin EM, 2007	症例集積	-2	-2	0	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	8	NA	NA	NA	NA	NA
Souza L, 2008	症例集積	-2	-1	0	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	20	NA	NA	NA	NA	NA
Simon D, 2002	症例集積	0	-2	0	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	0	-2	NA	NA	NA	24	23	95	NA	NA	NA
Brik R, 1998	症例集積	-1	0	0	-2	-2	0	-1	0	0	0	0	0	-2	-1	-2	-2	NA	NA	NA	10	NA	NA	NA	NA	NA
Janow G, 2016	症例集積	-2	-2	0	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

後ろ向きコホートs-JIA20例	全例PSL投与	NSAID/MTX/aspirin/HCQ/SFZ併用		12ヶ月	交絡因子調整なし								PSL1 to 5.8mg/kg qod	対照なし							寛解を維持できた人数				
後ろ向きコホートs-JIA534例	s-JIA309例（57.9%）にグルココルチコイド使用年度毎の違いなし	MTX/Bioの併用あり		フォローアップ期間の設定なし	交絡因子調整なし								PSL投与量不明	対照なし							本アウトカムの観察なし				
後ろ向きコホートs-JIA168例	s-JIA168例（100%）使用（mPSL73.8%, PSL32.7%）	種々の薬剤併用あり		s-JIAの病気の期間は5年（中央値）	交絡因子調整なし									対照なし							remission off medicationを達成できた人数				
50例のJIAの内s-JIAが6例	GCが26例（56%）だが、s-JIAの何割に使用されたか不明	MTX/HCQ/AZP/Bioの併用あり		JIA全体で病期の期間が10.2年（中央値）	交絡因子調整なし								成長ホルモン療法が6例、ビスフォスフォネート使用が6例、	対照なし							本アウトカムの観察なし				骨折のリスク

219例のJIAのうちs-JIA20例	GC使用例数が不明	MTX/NSAID/TNF阻害薬の併用		13.8年	交絡因子調整なし									対照なし								本アウトカムの観察なし				腰椎の骨密度
48例のJIAのうちs-JIA8例	GC使用率87.5%	MTX併用100%/5例にTNF阻害薬併用		s-JIAの病気の期間は51.8ヶ月(平均値)	交絡因子調整なし								ステロイドの使用量の記載なし	対照がo-JIA,p-JIA							本アウトカムの観察なし				低身長など
116例のJIAのうちs-JIA12例	GC使用例が7例	併用薬が不明		s-JIAの病気の期間は4.7年(中央値)	交絡因子調整なし								ステロイドの使用量の記載なし	対照がo-JIA,p-JIA							本アウトカムの観察なし				体重と身長
s-JIA24例	全例GC使用	NSAID/MTX等併用あり		平均13.6±5年	交絡因子調整なし								ステロイド使用量にばらつきあり	対照なし							改善				身長
s－JIA17例	GC使用は10例	併用薬の記載なし		フォローアップ期間不明	交絡因子調整なし								ステロイド使用量にばらつきあり	s-JIAのうちステロイド非使用群7例とHC18例							本アウトカムの観察なし				骨密度
s-JIA528例	レジストリーに登録時点でのステロイド使用率は109例(29%)	NSAID/TNF阻害薬/IL-1β阻害薬/IL-6阻害薬の併用あり		フォローアップ期間不明	交絡因子調整なし								ステロイドの使用量の記載なし	対照なし							本アウトカムの観察なし				ステロイド使用率

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ1 ステロイドは全身型若年性特発性関節炎に対して有効か
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	ステロイド
対照	NSAID

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	疾患活動性指標の改善
個別研究	**バイアスリスク***

		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Kimura Y, 2000	症例集積	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	+1	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Peterson RG, 2020	症例集積	-2	-2	0	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Barut K, 2019	症例集積	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Markula-Patjas KP, 2012	症例集積	-2	-2	0	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Stagi S, 2010	症例集積	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Felin EM, 2007	症例集積	-2	-2	0	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	8	NA	NA	NA	NA	NA
Souza L, 2008	症例集積	-2	-1	0	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	20	NA	NA	NA	NA	NA
Simon D, 2002	症例集積	0	-2	0	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	24	NA	NA	NA	NA	NA
Brik R, 1998	症例集積	-1	0	0	-2	-2	0	-1	0	0	0	0	0	-2	-1	-2	-2	NA	NA	NA	10	NA	NA	NA	NA	NA
Janow G, 2016	症例集積	-2	-2	0	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

後ろ向きコホートs-JIA20例	全例PSL投与	NSAID/MTX/aspirin/HCQ/SFZ併用		12ヶ月	交絡因子調整なし								PSL1 to 5.8mg/kg qod	対照なし							本アウトカムの観察なし				
後ろ向きコホートs-JIA534例	s-JIA309例（57.9%）にグルココルチコイド使用年度毎の違いなし	MTX/Bioの併用あり		フォローアップ期間の設定なし	交絡因子調整なし								PSL投与量不明	対照なし							本アウトカムの観察なし				
後ろ向きコホートs-JIA168例	s-JIA168例（100%)使用（mPSL73.8%, PSL32.7%）	種々の薬剤併用あり		s-JIAの病気の期間は5年(中央値)	交絡因子調整なし									対照なし							本アウトカムの観察なし				
50例のJIAの内s-JIAが6例	GCが26例(56%)だが、s-JIAの何割に使用されたか不明	MTX/HCQ/AZP/Bioの併用あり		JIA全体で病期の期間が10.2年(中央値)	交絡因子調整なし								成長ホルモン療法が6例、ビスフォスフォネート使用が6例、	対照なし							本アウトカムの観察なし				骨折のリスク

219例のJIAのうちs-JIA20例	GC使用例数が不明	MTX/NSAID/TNF阻害薬の併用		13.8年	交絡因子調整なし									対照なし								本アウトカムの観察なし				腰椎の骨密度
48例のJIAのうちs-JIA8例	GC使用率87.5%	MTX併用100%/5例にTNF阻害薬併用		s-JIAの病気の期間は51.8ヶ月(平均値)	交絡因子調整なし								ステロイドの使用量の記載なし	対照がo-JIA,p-JIA							本アウトカムの観察なし				低身長など
116例のJIAのうちs-JIA12例	GC使用例が7例	併用薬が不明		s-JIAの病気の期間は4.7年(中央値)	交絡因子調整なし								ステロイドの使用量の記載なし	対照がo-JIA,p-JIA							本アウトカムの観察なし				体重と身長
s-JIA24例	全例GC使用	NSAID/MTX等併用あり		平均13.6±5年	交絡因子調整なし								ステロイド使用量にばらつきあり	対照なし							本アウトカムの観察なし				身長
s－JIA17例	GC使用は10例	併用薬の記載なし		フォローアップ期間不明	交絡因子調整なし							HC18例	ステロイド使用量にばらつきあり	s-JIAのうちステロイド非使用群7例とHC18例							本アウトカムの観察なし				骨密度
s-JIA528例	レジストリーに登録時点でのステロイド使用率は109例(29%)	NSAID/TNF阻害薬/IL-1β阻害薬/IL-6阻害薬の併用あり		フォローアップ期間不明	交絡因子調整なし								ステロイドの使用量の記載なし	対照なし							本アウトカムの観察なし				ステロイド使用率

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ1 ステロイドは全身型若年性特発性関節炎に対して有効か
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	ステロイド
対照	NSAID

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	全身状態の改善
個別研究	**バイアスリスク***

		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他			上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Kimura Y, 2000	症例集積	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	+1	0	-2	-2	0	-1	NA	NA	NA	20	18	90	NA	NA	NA
Peterson RG, 2020	症例集積	-2	-2	0	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	309	NA	NA	NA	NA	NA
Barut K, 2019	症例集積	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	168	NA	NA	NA	NA	NA
Markula-Patjas KP, 2012	症例集積	-2	-2	0	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Stagi S, 2010	症例集積	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Felin EM, 2007	症例集積	-2	-2	0	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	8	NA	NA	NA	NA	NA
Souza L, 2008	症例集積	-2	-1	0	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	20	NA	NA	NA	NA	NA
Simon D, 2002	症例集積	0	-2	0	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	24	NA	NA	NA	NA	NA
Brik R, 1998	症例集積	-1	0	0	-2	-2	0	-1	0	0	0	0	0	-2	-1	-2	-2	NA	NA	NA	10	NA	NA	NA	NA	NA
Janow G, 2016	症例集積	-2	-2	0	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

後ろ向きコホートs-JIA20例	全例PSL投与	NSAID/MTX/aspirin/HCQ/SFZ併用		12ヶ月	交絡因子調整なし								PSL1 to 5.8mg/kg qod	対照なし							fever, rash				
後ろ向きコホートs-JIA534例	s-JIA309例（57.9%）にグルココルチコイド使用年度毎の違いなし	MTX/Bioの併用あり		フォローアップ期間の設定なし	交絡因子調整なし								PSL投与量不明	対照なし							本アウトカムの観察なし				
後ろ向きコホートs-JIA168例	s-JIA168例（100%)使用（mPSL73.8%, PSL32.7%）	種々の薬剤併用あり		s-JIAの病気の期間は5年(中央値)	交絡因子調整なし									対照なし							本アウトカムの観察なし				
50例のJIAの内s-JIAが6例	GCが26例(56%)だが、s-JIAの何割に使用されたか不明	MTX/HCQ/AZP/Bioの併用あり		JIA全体で病期の期間が10.2年(中央値)	交絡因子調整なし								成長ホルモン療法が6例、ビスフォスフォネート使用が6例、	対照なし							本アウトカムの観察なし				骨折のリスク

219例のJIAのうちs-JIA20例	GC使用例数が不明	MTX/NSAID/TNF阻害薬の併用		13.8年	交絡因子調整なし									対照なし								本アウトカムの観察なし				腰椎の骨密度
48例のJIAのうちs-JIA8例	GC使用率87.5%	MTX併用100%/5例にTNF阻害薬併用		s-JIAの病気の期間は51.8ヶ月(平均値)	交絡因子調整なし								ステロイドの使用量の記載なし	対照がo-JIA,p-JIA							本アウトカムの観察なし				低身長など
116例のJIAのうちs-JIA12例	GC使用例が7例	併用薬が不明		s-JIAの病気の期間は4.7年(中央値)	交絡因子調整なし								ステロイドの使用量の記載なし	対照がo-JIA,p-JIA							本アウトカムの観察なし				体重と身長
s-JIA24例	全例GC使用	NSAID/MTX等併用あり		平均13.6±5年	交絡因子調整なし								ステロイド使用量にばらつきあり	対照なし							本アウトカムの観察なし				身長
s－JIA17例	GC使用は10例	併用薬の記載なし		フォローアップ期間不明	交絡因子調整なし							HC18例	ステロイド使用量にばらつきあり	s-JIAのうちステロイド非使用群7例とHC18例							本アウトカムの観察なし				骨密度
s-JIA528例	レジストリーに登録時点でのステロイド使用率は109例(29%)	NSAID/TNF阻害薬/IL-1β阻害薬/IL-6阻害薬の併用あり		フォローアップ期間不明	交絡因子調整なし								ステロイドの使用量の記載なし	対照なし							本アウトカムの観察なし				ステロイド使用率

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ1 ステロイドは全身型若年性特発性関節炎に対して有効か
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	ステロイド
対照	NSAID

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	関節症状の改善

個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Kimura Y, 2000	症例集積	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	+1	0	-2	-2	0	-1	NA	NA	NA	20	20	100	NA	NA	NA
Peterson RG, 2020	症例集積	-2	-2	0	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	309	NA	NA	NA	NA	NA
Barut K, 2019	症例集積	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	0	-1	NA	NA	NA	168	76	45	NA	NA	NA
Markula-Patjas KP, 2012	症例集積	-2	-2	0	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Stagi S, 2010	症例集積	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Felin EM, 2007	症例集積	-2	-2	0	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	8	NA	NA	NA	NA	NA
Souza L, 2008	症例集積	-2	-1	0	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	20	NA	NA	NA	NA	NA
Simon D, 2002	症例集積	0	-2	0	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	24	NA	NA	NA	NA	NA
Brik R, 1998	症例集積	-1	0	0	-2	-2	0	-1	0	0	0	0	0	-2	-1	-2	-2	NA	NA	NA	10	NA	NA	NA	NA	NA
Janow G, 2016	症例集積	-2	-2	0	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

後ろ向きコホートs-JIA20例	全例PSL投与	NSAID/MTX/aspirin/HCQ/SFZ併用		12ヶ月	交絡因子調整なし								PSL1 to 5.8mg/kg qod	対照なし							active joint counts				9例は関節症状なし、11例は軽減
後ろ向きコホートs-JIA534例	s-JIA309例（57.9%）にグルココルチコイド使用年度毎の違いなし	MTX/Bioの併用あり		フォローアップ期間の設定なし	交絡因子調整なし								PSL投与量不明	対照なし							本アウトカムの観察なし				
後ろ向きコホートs-JIA168例	s-JIA168例（100%）使用（mPSL73.8%, PSL32.7%）	種々の薬剤併用あり		s-JIAの病気の期間は5年（中央値）	交絡因子調整なし									対照なし							関節所見の有無				
50例のJIAの内s-JIAが6例	GCが26例（56%）だが、s-JIAの何割に使用されたか不明	MTX/HCQ/AZP/Bioの併用あり		JIA全体で病期の期間が10.2年（中央値）	交絡因子調整なし								成長ホルモン療法が6例、ビスフォスフォネート使用が6例、	対照なし							本アウトカムの観察なし				骨折のリスク

219例のJIAのうちs-JIA20例	GC使用例数が不明	MTX/NSAID/TNF阻害薬の併用		13.8年	交絡因子調整なし									対照なし								本アウトカムの観察なし				腰椎の骨密度
48例のJIAのうちs-JIA8例	GC使用率87.5%	MTX併用100%/5例にTNF阻害薬併用		s-JIAの病気の期間は51.8ヶ月(平均値)	交絡因子調整なし								ステロイドの使用量の記載なし	対照がo-JIA,p-JIA							本アウトカムの観察なし				低身長など
116例のJIAのうちs-JIA12例	GC使用例が7例	併用薬が不明		s-JIAの病気の期間は4.7年(中央値)	交絡因子調整なし								ステロイドの使用量の記載なし	対照がo-JIA,p-JIA							本アウトカムの観察なし				体重と身長
s-JIA24例	全例GC使用	NSAID/MTX等併用あり		平均13.6±5年	交絡因子調整なし								ステロイド使用量にばらつきあり	対照なし							本アウトカムの観察なし				身長
s－JIA17例	GC使用は10例	併用薬の記載なし		フォローアップ期間不明	交絡因子調整なし							HC18例	ステロイド使用量にばらつきあり	s-JIAのうちステロイド非使用群7例とHC18例							本アウトカムの観察なし				骨密度
s-JIA528例	レジストリーに登録時点でのステロイド使用率は109例(29%)	NSAID/TNF阻害薬/IL-1β阻害薬/IL-6阻害薬の併用あり		フォローアップ期間不明	交絡因子調整なし								ステロイドの使用量の記載なし	対照なし							本アウトカムの観察なし				ステロイド使用率

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ1 ステロイドは全身型若年性特発性関節炎に対して有効か
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	ステロイド
対照	NSAID

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	ADLの改善(CHAQ)
個別研究	**バイアスリスク***

		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Kimura Y, 2018	症例集積	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	+1	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Peterson RG, 2020	症例集積	-2	-2	0	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	309	NA	NA	NA	NA	NA
Barut K, 2019	症例集積	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Markula-Patjas KP, 2012	症例集積	-2	-2	0	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Stagi S, 2010	症例集積	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Felin EM, 2007	症例集積	-2	-2	0	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	8	NA	NA	NA	NA	NA
Souza L, 2008	症例集積	-2	-1	0	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	20	NA	NA	NA	NA	NA
Simon D, 2002	症例集積	0	-2	0	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	24	NA	NA	NA	NA	NA
Brik R, 1998	症例集積	-1	0	0	-2	-2	0	-1	0	0	0	0	0	-2	-1	-2	-2	NA	NA	NA	10	NA	NA	NA	NA	NA
Janow G, 2016	症例集積	-2	-2	0	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

後ろ向きコホートs-JIA20例	全例PSL投与	NSAID/MTX/aspirin/HCQ/SFZ併用		12ヶ月	交絡因子調整なし								PSL1 to 5.8mg/kg qod	対照なし							本アウトカムの観察なし				
後ろ向きコホートs-JIA534例	s-JIA309例（57.9%）にグルココルチコイド使用年度毎の違いなし			フォローアップ期間の設定なし	交絡因子調整なし									対照なし							本アウトカムの観察なし				
後ろ向きコホートで168例	50例にmPSL投与	種々の薬剤併用あり		s-JIAの病気の期間は5年（中央値）	交絡因子調整なし									対照なし							本アウトカムの観察なし				
50例のJIAの内s-JIAが6例	GCが26例(56%)だが、s-JIAの何割に使用されたか不明	MTX/HCQ/AZP/Bioの併用あり		JIA全体で病期の期間が10.2年(中央値)	交絡因子調整なし								成長ホルモン療法が6例、ビスフォスフォネート使用が6例、	対照なし							本アウトカムの観察なし				骨折のリスク
219例のJIAのうちs-JIA20例	GC使用例数が不明	MTX/NSAID/TNF阻害薬の併用		13.8年	交絡因子調整なし									対照なし							本アウトカムの観察なし				腰椎の骨密度

48例のJIAのうちs-JIA8例	GC使用率87.5%	MTX併用100%/5例にTNF阻害薬併用		s-JIAの病気の期間は51.8ヶ月(平均値)	交絡因子調整なし								ステロイドの使用量の記載なし	対照がo-JIA,p-JIA							本アウトカムの観察なし				低身長など
116例のJIAのうちs-JIA12例	GC使用例が7例	併用薬が不明		s-JIAの病気の期間は4.7年(中央値)	交絡因子調整なし								ステロイドの使用量の記載なし	対照がo-JIA,p-JIA							本アウトカムの観察なし				体重と身長
s-JIA24例	全例GC使用	NSAID/MTX等併用あり		平均13.6±5年	交絡因子調整なし								ステロイド使用量にばらつきあり	対照なし							本アウトカムの観察なし				身長
s－JIA17例	GC使用は10例	併用薬の記載なし		フォローアップ期間不明	交絡因子調整なし							HC18例	ステロイド使用量にばらつきあり	s-JIAのうちステロイド非使用群7例とHC18例							本アウトカムの観察なし				骨密度
s-JIA528例	レジストリーに登録時点でのステロイド使用率は109例(29%)	NSAID/TNF阻害薬/IL-1β阻害薬/IL-6阻害薬の併用あり		フォローアップ期間不明	交絡因子調整なし								ステロイドの使用量の記載なし	対照なし							本アウトカムの観察なし				ステロイド使用率

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ1 ステロイドは全身型若年性特発性関節炎に対して有効か
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	ステロイド
対照	NSAID

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	副作用

個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Kimura Y, 2000	症例集積	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	+1	0	-2	-2	0	-1	NA	NA	NA	20	NA	NA	NA	NA	NA
Peterson RG, 2020	症例集積	-2	-2	0	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	309	NA	NA	NA	NA	NA
Barut K, 2019	症例集積	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-1	-1	NA	NA	NA	168	50?	NA	NA	NA	NA
Markula-Patjas KP, 2012	症例集積	-2	-2	0	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Stagi S, 2010	症例集積	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Felin EM, 2007	症例集積	-2	-2	0	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	0	-1	NA	NA	NA	8	7	87.5	NA	NA	NA
Souza L, 2008	症例集積	-2	-1	0	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	0	-1	NA	NA	NA	20	NA	NA	NA	NA	NA
Simon D, 2002	症例集積	0	-2	0	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	0	-1	NA	NA	NA	24	NA	NA	NA	NA	NA
Brik R, 1998	症例集積	-1	0	0	-2	-2	0	-1	0	0	0	0	0	-2	-1	0	-1	NA	NA	NA	10	10	100	NA	NA	NA
Janow G, 2016	症例集積	-2	-2	0	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

後ろ向きコホートs-JIA20例	全例PSL投与	NSAID/MTX/aspirin/HCQ/SFZ併用		12ヶ月	交絡因子調整なし								PSL1 to 5.8mg/kg qod	対照なし							身長、体重増加、白内障、クッシング症状、感染症など				
後ろ向きコホートs-JIA534例	s-JIA309例（57.9%）にグルココルチコイド使用年度毎の違いなし	MTX/Bioの併用あり		フォローアップ期間の設定なし	交絡因子調整なし								PSL投与量不明	対照なし							本アウトカムの観察なし				
後ろ向きコホートで168例	50例にmPSL投与	種々の薬剤併用あり		s-JIAの病気の期間は5年(中央値)	交絡因子調整なし									対照なし							関節所見、成長傷害、骨密度				副作用の独立した人数のみ記載あり
50例のJIAの内s-JIAが6例	GCが26例(56%)だが、s-JIAの何割に使用されたか不明	MTX/HCQ/AZP/Bioの併用あり		JIA全体で病期の期間が10.2年(中央値)	交絡因子調整なし								成長ホルモン療法が6例、ビスフォスフォネート使用が6例、	対照なし							s-JIAのステロイド使用者の骨密度は不明				骨折のリスク

219例のJIAのうちs-JIA20例	GC使用例数が不明	MTX/NSAID/TNF阻害薬の併用		13.8年	交絡因子調整なし									対照なし								本アウトカムの観察なし				腰椎の骨密度
48例のJIAのうちs-JIA8例	GC使用率87.5%	MTX併用100%/5例にTNF阻害薬併用		s-JIAの病気の期間は51.8ヶ月(平均値)	交絡因子調整なし								ステロイドの使用量の記載なし	対照がo-JIA,p-JIA							身長(z-score)が低い				低身長など
116例のJIAのうちs-JIA12例	GC使用例が7例	併用薬が不明		s-JIAの病気の期間は4.7年(中央値)	交絡因子調整なし								ステロイドの使用量の記載なし	対照がo-JIA,p-JIA							身長(z-score)が低い				体重と身長
s-JIA24例	全例GC使用	NSAID/MTX等併用あり		平均13.6±5年	交絡因子調整なし								ステロイド使用量にばらつきあり	対照なし							HSDS				身長
s－JIA17例	GC使用は10例	併用薬の記載なし		フォローアップ期間不明	交絡因子調整なし							HC18例	ステロイド使用量にばらつきあり	s-JIAのうちステロイド非使用群7例とHC18例							骨密度が低い				骨密度
s-JIA528例	レジストリーに登録時点でのステロイド使用率は109例(29%)	NSAID/TNF阻害薬/IL-1β阻害薬/IL-6阻害薬の併用あり		フォローアップ期間不明	交絡因子調整なし								ステロイドの使用量の記載なし	対照なし							本アウトカムの観察なし				ステロイド使用率

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	CQ1 ステロイドは全身型若年性特発性関節に対して有効か
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	ステロイド
対照	NSAID

エビデンスの強さはRCTは"強(A)"からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
* 各ドメインは"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
** エビデンスの強さは"強(A)"、"中(B)"、"弱(C)"、"非常に弱(D)"の4段階
*** 重要性はアウトカムの重要性(1～9)

エビデンス総体

								リスク人数(アウトカム率)												
アウトカム	**研究デザイン/研究数**	**バイアスリスク***	**非一貫性***	**不精確***	**非直接性***	**その他(出版バイアスなど)***	**上昇要因(観察研究)***	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標統合値**	**信頼区間**	**エビデンスの強さ****	**重要性*** **	**コメント**
死亡率の低下	症例集積/5	-2	-1	-1	-2	0	0	NA	NA	NA	559	1	0.17	NA	NA	NA	弱(C)		ステロイドは死亡率を低下させる可能性が高いが、NSAID単独使用例との比較がないため評価困難
再燃の抑制	症例集積/5	-2	-1	-1	-2	0	0	NA	NA	NA	559	123	22	NA	NA	NA	非常に弱(D)		ステロイドは再燃を抑制する可能性が高いが、NSAID単独使用例との比較がないため評価困難
疾患活動性指標の改善	症例集積/5	-2	-1	-1	-2	0	0	NA	NA	NA	62	NA	NA	NA	NA	NA	弱(C)		ステロイドは疾患活動性指標を改善させる可能性が高いが、NSAID単独使用例との比較がないため評価困難

全身状態の改善	症例集積/5	−2	−1	−1	−2	0	0	NA	NA	NA	559	18	3.2	NA	NA	NA	弱(C)		ステロイドは全身状態を改善させる可能性が高いが、NSAID単独使用例との比較がないため評価困難
関節症状の改善	症例集積/5	−2	−1	−1	−2	0	0	NA	NA	NA	559	96	17	NA	NA	NA	弱(C)		ステロイドは関節症状を改善させる可能性が高いが、NSAID単独使用例との比較がないため評価困難
ADLの改善(CHAQ)	症例集積/5	−2	−1	−1	−2	0	0	NA	NA	NA	371	NA	NA	NA	NA	NA	弱(C)		ステロイドはADLを改善させる可能性が高いが、NSAID単独使用例との比較がないため評価困難
副作用	症例集積/5	−2	−1	−1	−1	0	0	NA	NA	NA	559	67	12	NA	NA	NA	弱(C)		ステロイドは 副作用が生じる可能性が高いが、NSAID単独使用例との比較がないため評価困難

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	1	ステロイドは全身型若年性特発性関節に対して有効か
P	全身型若年性特発性関節炎	
I	ステロイド	
C	NSAID	
臨床的文脈		全身型若年性特発性関節炎の治療

O1	死亡率の低下
非直接性のまとめ	9個の症例集積研究では非直接性は高度、1個の症例集積研究は中程度であった。
バイアスリスクのまとめ	9個の症例集積研究では、バイアスリスクは高度、1個の症例集積研究では中程度であった。
非一貫性その他のまとめ	10個の症例集積研究では、非一貫性は中程度であった。
コメント	症例集積研究の結果からは、ステロイド使用例で死亡率が少なかったが、NSAID使用例との比較や本アウトカムの設定がない場合が多く、使用薬剤の併用もあるため、全体的な評価が困難であった。

O2	再燃の抑制
非直接性のまとめ	9個の症例集積研究では非直接性は高度、1個の症例集積研究は中程度であった。
バイアスリスクのまとめ	9個の症例集積研究では、バイアスリスクは高度、1個の症例集積研究では中程度であった。
非一貫性その他のまとめ	10個の症例集積研究では、非一貫性は中程度であった。
コメント	症例集積研究の結果からは、ステロイド使用例で再燃が抑制されていたが、NSAID使用例との比較や本アウトカムの設定がない場合が多く、使用薬剤の併用もあるため全体的な評価は困難であった。

O3	疾患活動性指標の改善
非直接性のまとめ	10個の症例集積研究では非直接性は高度であった。
バイアスリスクのまとめ	9個の症例集積研究では、バイアスリスクは高度、1個の症例集積研究では中程度であった。
非一貫性その他のまとめ	10個の症例集積研究では、非一貫性は中程度であった。
コメント	症例集積研究の結果からは、本アウトカムの設定がなく評価が困難であった。

O4	全身状態の改善
非直接性のまとめ	9個の症例集積研究では非直接性は高度、1個の症例集積研究は中程度であった。
バイアスリスクのまとめ	9個の症例集積研究では、バイアスリスクは高度、1個の症例集積研究では中程度であった。
非一貫性その他のまとめ	10個の症例集積研究では、非一貫性は中程度であった。
コメント	症例集積研究の結果からは、ステロイド使用例で全身状態の改善が得られていたが、NSAID使用例との比較や本アウトカムの設定がない場合が多く、使用薬剤の併用もあるため全体的な評価は困難であった。

O5	関節症状の改善
非直接性のまとめ	8個の症例集積研究では非直接性は高度、2個の症例集積研究は中程度であった。
バイアスリスクのまとめ	9個の症例集積研究では、バイアスリスクは高度、1個の症例集積研究では中程度であった。
非一貫性その他のまとめ	10個の症例集積研究では、非一貫性は中程度であった。
コメント	症例集積研究の結果からは、ステロイド使用例で関節症状の改善が得られていたが、NSAID使用例との比較や本アウトカムの設定がない場合が多く、使用薬剤の併用もあるため全体的な評価は困難であった。

O6	ADLの改善(CHAQ)
非直接性のまとめ	10個の症例集積研究では非直接性は高度であった。
バイアスリスクのまとめ	9個の症例集積研究では、バイアスリスクは高度、1個の症例集積研究では中程度であった。
非一貫性その他のまとめ	10個の症例集積研究では、非一貫性は中程度であった。
コメント	症例集積研究の結果からは、本アウトカムの設定がなく評価が困難であった。

O7	副作用
非直接性のまとめ	4個の症例集積研究では非直接性は高度、6個の症例集積研究は中程度であった。
バイアスリスクのまとめ	9個の症例集積研究では、バイアスリスクは高度、1個の症例集積研究では中程度であった。
非一貫性その他のまとめ	10個の症例集積研究では、非一貫性は中程度であった。
コメント	症例集計研究の結果からは、ステロイド使用例で低身長や骨密度の低下などの副作用が生じる可能性が高いが、NSAID使用例との比較がなく評価が困難であった。

4-9_メタアナリシス 該当データなし

CQ２

4-1_データベース検索結果

4-2_文献検索フローチャート

4-3_二次スクリーニング後の一覧表

4-4_引用文献リスト

4-6_評価シート観察研究

4-7_評価シートエビデンス総体

4-8_定性的システマティック・レビュー

※4-5_評価シート介入研究、4-9_メタアナリシスは該当データなし

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	全身型若年性特発性関節炎
CQ	2. ステロイドパルス療法は全身型若年性特発性関節炎に対して有効か
データベース	pubmed
日付	2020/12/25
検索者	水田/高桑

#	検索式	文献数
#1	Search:(((((″arthritis, juvenle″[MeSH Terms]) OR (″arthritis juvenile″[Title?Abstract])) OR (″systemic juvenile idiopathic arthritis″[Title?Abstract])) OR (″systemic juvenile rheumatoid arthritis″[Title?Abstract])) OR (″juvenile systemic arthritis″[Title?Abstract])) OR (″systemic-onset″[Title/Abstract])	6729
#2	Search:((″systemic″) OR (″systemically″)) OR (″systemics″	458494
#3	Search:″methylprednisolone″	19104
#4	Search:((#1) AND (#2)) AND (#3)	61

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	全身型若年性特発性関節炎
CQ	2. ステロイドパルス療法は全身型若年性特発性関節炎に対して有効か
データベース	Cochrane Library
日付	2021/1/6
検索者	水田/高桑

#	検索式	文献数
#1	[mh "arthritis, juvenile"] OR "arthritis juvenile":ti,ab OR "systemic juvenile idiopathic arthritis":ti,ab OR "systemic juvenile rheumatoid arthritis":ti,ab OR "juvenile systemic arthritis":ti,ab OR systemic-onset:ti,ab	421
#2	systemic OR systemically OR systemics	52833
#3	[mh methylprednisolone] OR methylprednisolone	5614
#4	search #1 AND #2 AND #3	7

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	全身型若年性特発性関節炎
CQ	2. ステロイドパルス療法は全身型若年性特発性関節炎に対して有効か
データベース	医中誌
日付	2020/12/29
検索者	水田/高桑

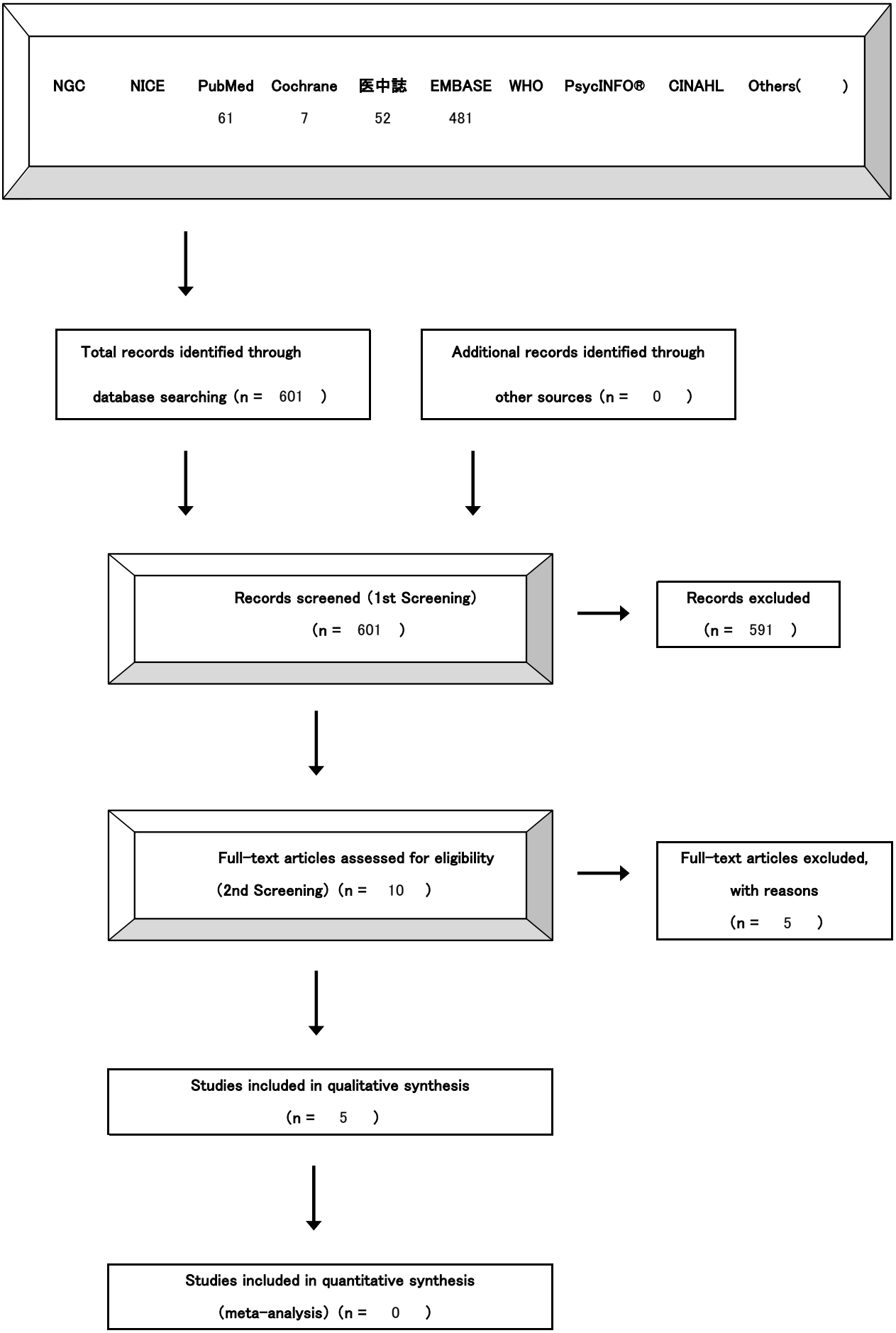
#	検索式	文献数
#1	(関節炎-若年性/TH)	1535
#2	(Methylprednisolone/TH and “パルス療法(薬物療法)”/TH)	7083
#3	(#1) AND (#2)	52

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	全身型若年性特発性関節炎
CQ	2. ステロイドパルス療法は全身型若年性特発性関節炎に対して有効か
データベース	EMBASE
日付	2021/1/12
検索者	水田/高桑

#	検索式	文献数
#1	″arthritis, juvenle″/exp OR ″arthritis juvenile″:ab,ti OR ″systemic juvenile idiopathic arthritis″:ab,ti OR ″systemi juvenile rheumatoid arthritis″:ab, ti OR #juvenile systemic arthritis″:ab, ti OR ″systemic onset″:ab, ti	23067
#2	systemic OR systemically OR systemics	798808
#3	″methylprednisolone″/exp OR methylprednisolone:ab,ti	103198
#4	#1 AND #2 AND #3	481

【4-2 文献検索フローチャート】 PRISMA声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Adebajo AO. British journal of rheumatology. 1998	open prospective study	s-JIA18例	mPSL pulse	no	systemic feature. Active joint count, L/D	○	18例にmPSLパルスを施行
Picco P. Scandinavian journal of rheumatology. 1996	clinical trial	s-JIA 22例				○	
Shaikov AV. The Journal of rheumatology. 1992	case series	s-JIA18例	mPSL pulse			○	s-JIA18例にmPSLパルス施行、day3にIVCYを投与。MTXは全例に投与。
De Rosa G. Reumatismo. 2016	case reports					×	胸膜炎合併例にたいするmPSLパルスの症例報告
Schiappapietra B. Neuroimmunomodulation. 2015	review					×	review
Chen CY. Clinical and experimental rheumatology. 2004	case series	s-JIA4例				×	5例中4例がs-JIA。IVCY+mPSLパルス療法のcase report
de Castro TC. Sao Paulo medical journal. 2003	case series	p-JIA4例				×	5例中4例がp-JIA、1例はSpA。IVCY+mPSLパルス療法のcase report
Oppermann J. Acta Universitatis Carolinae. Medica. 1994	clinical trial	s-JIA+p-JIA 20例				×	入手不可
Wallace, C.A. ARTHRITIS RHEUM. 1997	clinical trial	s-JIA 4例	IVCY+PSL			○	s-JIA4例に対するIVCY+高用量mPSL投与
Barut K. Int J Rheumatic diseases 2019	clinical trial	s-JIA 168例		no	use rate of glucocorticoid	○	100%使用（mPSL73.8%, PSL32.7%）

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Adebajo AO. British journal of rheumatology. 1998	The use of intravenous pulsed methylprednisolone in the treatment of systemic-onset uvenile chronic arthritis.
	Picco P. Scandinavian journal of rheumatology. 1996	6-methylprednisolone 'mini-pulses': a new modality of glucocorticoid treatment in systemic onset juvenile chronic arthritis.
	Shaikov AV. The Journal of rheumatology. 1992	Repetitive use of pulse therapy with methylprednisolone and cyclophosphamide in addition to oral methotrexate in children with systemic juvenile rheumatoid arthritis--preliminary results of a longterm study.
	Wallace, C.A. ARTHRITIS RHEUM. 1997	Trial of intravenous pulse cyclophosphamide and methylprednisolone in the treatment of severe systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis
	Barut K. Int J Rheumatic diseases 2019	Prognosis, complications and treatment response in systemic juvenile idiopathic arthritis patients: A single-center experience
不採用論文	De Rosa G. Reumatismo. 2016	Efficacy of high-dose methylprednisolone pulses in a child with noninfectious persistent pleuropericarditis revealing systemic juvenile idiopathic arthritis.
	Schiappapietra B. Neuroimmunomodulation. 2015	Glucocorticoids in juvenile idiopathic arthritis.
	Chen CY. Clinical and experimental rheumatology. 2004	Sequential changes to clinical parameters and adhesion molecules following intravenous pulse cyclophosphamide and methylprednisolone treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis.
	de Castro TC. Sao Paulo medical journal. 2003	Treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis via pulse therapy using methylprednisolone and cyclophosphamide
	Oppermann J. Acta Universitatis Carolinae. Medica. 1994	Therapeutical and immunological effects of methylprednisolone pulse therapy in comparison with intravenous immunoglobulin. Treatment in patients with juvenile chronic arthritis.
その他の引用論文		

4-5_評価シート介入研究 該当データなし

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ2 ステロイドパルス療法は全身型若年性特発性関節に対して有効か
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	ステロイドパルス療法
対照	ステロイド

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		死亡率の低下																							
個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Adebajo AO, 1998	症例集積	−2	−2	0	−1	−2	0	−2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	18	0	0	NA	NA	NA
Picco P, 1996	症例集積	0	−2	0	0	−2	0	−1	0	0	0	0	0	−2	0	0	−1	9	0	0	11	0	0	NA	NA	NA
Shaikov AV, 1992	症例集積	−2	−2	0	0	−2	0	−2	0	0	0	0	0	−2	0	0	−1	NA	NA	NA	18	0	0	NA	NA	NA
Wallace CA, 19976	症例集積	−2	−2	0	0	−2	0	−2	0	0	0	0	0	−2	0	0	−1	NA	NA	NA	4	0	0	NA	NA	NA
Barut K, 2019	症例集積	−2	−2	0	0	−2	0	−2	0	0	0	0	0	−2	0	−2	−1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

前向きコホートで18例全例にmPSLパルス投与	全例mPSL投与	NSAID全例併用、PSLやDMARD併用あり		観察期間が短い	交絡因子調整なし																死亡者数				
前向きコホートで12例vs10例の比較	ランダム化	NSAIDS併用			交絡因子調整なし								mPSL 5mg/kg/dayfor 3days +2.5mg/kg/day for 3 days					死亡者数			死亡者数				
open trialで18例にmPSL投与	全例mPSL投与	IVCY, MTX併用あり			交絡因子調整なし								mPSL+IVCYを3ヶ月毎に繰り返した症例あり								死亡者数				
後ろ向きコホートで4例にmPSL投与	全例mPSL投与	IVCY/PSL/NDAIS/MTX併用あり			交絡因子調整なし								mPSL+IVCYを12-20回投与								死亡者数				
後ろ向きコホートで168例	50例にmPSL投与	PSLの併用100%/種々の薬剤併用あり			交絡因子調整なし								mPSLパルス療法を3日間が31例、5日間が14例、7日間が5例								mPSLパルス療法施行症例単独での本アウトカムの観察なし				

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ2 ステロイドパルス療法は全身型若年性特発性関節に対して有効か
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	ステロイドパルス療法
対照	ステロイド

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		再燃の抑制																							
個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																			
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Adebajo AO, 1998	症例集積	-2	-2	0	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	18	3	17	NA	NA	NA
Picco P, 1996	症例集積	0	-2	0	0	-2	0	-1	0	0	0	0	0	-2	0	0	-1	9	1	9	11	1	9	NA	NA	NA
Shaikov AV, 1992	症例集積	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	0	0	-1	NA	NA	NA	18	11	61	NA	NA	NA
Wallace CA, 19976	症例集積	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	0	0	-1	NA	NA	NA	4	1	25	NA	NA	NA
Barut K, 2019	症例集積	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	0	-2	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

前向きコホートで18例全例にmPSLパルス投与	全例mPSL投与	NSAID全例併用、PSLやDMARD併用あり		観察期間が短い	交絡因子の調整なし													寛解を維持できた人数							再燃の観察は2年後
前向きコホートで12例vs10例の比較	ランダム化	NSAIDS併用			交絡因子の調整なし								mPSL 5mg/kg/dayfor 3days +2.5mg/kg/day for 3 days					寛解を維持できた人数			寛解を維持できた人数				再燃の観察は1年後
open trialで18例にmPSL投与	全例mPSL投与	IVCY, MTX併用あり			交絡因子の調整なし								mPSL+IVCYを3ヶ月毎に繰り返した症例あり								ACR remission criteria				
後ろ向きコホートで4例にmPSL投与	全例mPSL投与	IVCY/PSL/NDAIS/MTX併用あり			交絡因子の調整なし								mPSL+IVCYを12-20回投与								寛解を維持できた人数				
後ろ向きコホートで168例	50例にmPSL投与	PSLの併用100%/種々の薬剤併用あり			交絡因子の調整なし								mPSLパルス療法を3日間が31例、5日間が14例、7日間が5例								mPSLパルス療法施行症例単独での本アウトカムの観察なし				

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ2 ステロイドパルス療法は全身型若年性特発性関節に対して有効か
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	ステロイドパルス療法
対照	ステロイド

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		疾患活動性指標の改善																								
個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Adebajo AO, 1998	症例集積	-2	-2	0	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Picco P, 1996	症例集積	0	-2	0	0	-2	0	-1	0	0	0	0	0	-2	0	-2	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Shaikov AV, 1992	症例集積	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	0	-2	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Wallace CA, 19976	症例集積	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	0	-2	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Barut K, 2019	症例集積	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	0	-2	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

前向きコホートで18例全例にmPSLパルス投与	全例mPSL投与	NSAID全例併用、PSLやDMARD併用あり		観察期間が短い	交絡因子調整なし															本アウトカムの観察なし				
前向きコホートで12例vs10例の比較	ランダム化	NSAIDS併用		観察期間が短い	交絡因子調整なし								mPSL 5mg/kg/dayfor 3days +2.5mg/kg/day for 3 days								本アウトカムの観察なし				
open trialで18例にmPSL投与	全例mPSL投与	IVCY, MTX併用あり			交絡因子調整なし								mPSL+IVCYを3ヶ月毎に繰り返した症例あり								本アウトカムの観察なし				
後ろ向きコホートで4例にmPSL投与	全例mPSL投与	IVCY/PSL/NDAIS/MTX併用あり			交絡因子調整なし								mPSL+IVCYを12-20回投与								本アウトカムの観察なし				
後ろ向きコホートで168例	50例にmPSL投与	PSLの併用100%/種々の薬剤併用あり			交絡因子調整なし								mPSLパルス療法を3日間が31例、5日間が14例、7日間が5例								mPSLパルス療法施行症例単独での本アウトカムの観察なし				

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ2 ステロイドパルス療法は全身型若年性特発性関節に対して有効か
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	ステロイドパルス療法
対照	ステロイド

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		全身状態の改善																							
個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Adebajo AO, 1998	症例集積	-2	-2	0	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	18	10	55	NA	NA	NA
Picco P, 1996	症例集積	0	-2	0	0	-2	0	-1	0	0	0	0	0	-2	0	0	-1	NA	NA	NA	11	11	100	NA	NA	NA
Shaikov AV, 1992	症例集積	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	0	0	-1	NA	NA	NA	18	17	94	NA	NA	NA
Wallace CA, 19976	症例集積	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	0	-2	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Barut K, 2019	症例集積	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	0	-2	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

前向きコホートで18例全例にmPSLパルス投与	全例mPSL投与	NSAID全例併用、PSLやDMARD併用あり		観察期間が短い	交絡因子調整なし																systemic features				
前向きコホートで12例vs10例の比較	ランダム化	NSAIDS併用		観察期間が短い	交絡因子調整なし								mPSL 5mg/kg/dayfor 3days +2.5mg/kg/day for 3 days					fever score（記載が曖昧）			fever score				治療1ヶ月後のみの評価のみ記載あり
open trialで18例にmPSL投与	全例mPSL投与	IVCY, MTX併用あり			交絡因子調整なし								mPSL+IVCYを3ヶ月毎に繰り返した症例あり								systemic manifestatioin				
後ろ向きコホートで4例にmPSL投与	全例mPSL投与	IVCY/PSL/NDAIS/MTX併用あり			交絡因子調整なし								mPSL+IVCYを12-20回投与								本アウトカムの観察なし				
後ろ向きコホートで168例	50例にmPSL投与	PSLの併用100%/種々の薬剤併用あり			交絡因子調整なし								mPSLパルス療法を3日間が31例、5日間が14例、7日間が5例								mPSLパルス療法施行症例単独での本アウトカムの観察なし				

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ2 ステロイドパルス療法は全身型若年性特発性関節に対して有効か
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	ステロイドパルス療法
対照	ステロイド

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		関節症状の改善																							
個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Adebajo AO, 1998	症例集積	−2	−2	0	−1	−2	0	−2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	18	8	45	NA	NA	NA
Picco P, 1996	症例集積	0	−2	0	0	−2	0	−1	0	0	0	0	0	−2	0	−2	−1	9	NA	NA	11	NA	NA	NA	NA	NA
Shaikov AV, 1992	症例集積	−2	−2	0	0	−2	0	−2	0	0	0	0	0	−2	0	−2	−1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Wallace CA, 19976	症例集積	−2	−2	0	0	−2	0	−2	0	0	0	0	0	−2	0	−1	−1	NA	NA	NA	4	3	75	NA	NA	NA
Barut K, 2019	症例集積	−2	−2	0	0	−2	0	−2	0	0	0	0	0	−1	0	−2	−1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

前向きコホートで18例全例にmPSLパルス投与	全例mPSL投与	NSAID全例併用、PSLやDMARD併用あり		観察期間が短い	交絡因子調整なし																active joint count				
前向きコホートで12例vs10例の比較	ランダム化	NSAIDS併用		観察期間が短い	交絡因子調整なし								mPSL 5mg/kg/dayfor 3days +2.5mg/kg/day for 3 days					joint score, joint involvement			joint score, joint involvement				データの記載なし
open trialで18例にmPSL投与	全例mPSL投与	IVCY, MTX併用あり			交絡因子調整なし								mPSL+IVCYを3ヶ月毎に繰り返した症例あり								clinic alvariables				データの解釈が困難
後ろ向きコホートで4例にmPSL投与	全例mPSL投与	IVCY/PSL/NDAIS/MTX併用あり			交絡因子調整なし								mPSL+IVCYを12-20回投与								joint count				
後ろ向きコホートで168例	50例にmPSL投与	PSLの併用100%/種々の薬剤併用あり			交絡因子調整なし								mPSLパルス療法を3日間が31例、5日間が14例、7日間が5例								mPSLパルス療法施行症例単独での本アウトカムの観察なし				

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ2 ステロイドパルス療法は全身型若年性特発性関節に対して有効か
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	ステロイドパルス療法
対照	ステロイド

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		ADLの改善 (CHAQ)																								
個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Adebajo AO, 1998	症例集積	−2	−2	0	−1	−2	0	−2	0	0	0	0	0	0	0	−2	−1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Picco P, 1996	症例集積	0	−2	0	0	−2	0	−1	0	0	0	0	0	−2	0	−2	−1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Shaikov AV, 1992	症例集積	−2	−2	0	0	−2	0	−2	0	0	0	0	0	−2	0	−2	−1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Wallace CA, 19976	症例集積	−2	−2	0	0	−2	0	−2	0	0	0	0	0	−2	0	−2	−1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Barut K, 2019	症例集積	−2	−2	0	0	−2	0	−2	0	0	0	0	0	−1	0	−2	−1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

前向きコホートで18例全例にmPSLパルス投与	全例mPSL投与	NSAID全例併用、PSLやDMARD併用あり		観察期間が短い	交絡因子調整なし																本アウトカムの観察なし				
前向きコホートで12例vs10例の比較	ランダム化	NSAIDS併用		観察期間が短い	交絡因子調整なし								mPSL 5mg/kg/dayfor 3days +2.5mg/kg/day for 3 days								本アウトカムの観察なし				
open trialで18例にmPSL投与	全例mPSL投与	IVCY, MTX併用あり			交絡因子調整なし								mPSL+IVCYを3ヶ月毎に繰り返した症例あり								本アウトカムの観察なし				
後ろ向きコホートで4例にmPSL投与	全例mPSL投与	IVCY/PSL/NDAIS/MTX併用あり			交絡因子調整なし								mPSL+IVCYを12-20回投与								本アウトカムの観察なし				成長曲線の改善あり
後ろ向きコホートで168例	50例にmPSL投与	PSLの併用100%/種々の薬剤併用あり			交絡因子調整なし								mPSLパルス療法を3日間が31例、5日間が14例、7日間が5例								本アウトカムの観察なし				

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ2 ステロイドパルス療法は全身型若年性特発性関節に対して有効か
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	ステロイドパルス療法
対照	ステロイド

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		副作用																							
個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																			
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Adebajo AO, 1998	症例集積	-2	-2	0	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	NA	NA	NA	18	NA	NA	NA	NA	NA
Picco P, 1996	症例集積	0	-2	0	0	-2	0	-1	0	0	0	0	0	-2	0	0	-1	9	4	44	11	1	9	NA	NA	NA
Shaikov AV, 1992	症例集積	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	0	-2	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Wallace CA, 19976	症例集積	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	0	-2	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Barut K, 2019	症例集積	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	0	-2	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

前向きコホートで18例全例にmPSLパルス投与	全例mPSL投与	NSAID全例併用、PSLやDMARD併用あり		観察期間が短い	交絡因子調整なし															本アウトカムの観察なし				
前向きコホートで12例vs10例の比較	ランダム化	NSAIDS併用		観察期間が短い	交絡因子調整なし								mPSL 5mg/kg/dayfor 3days +2.5mg/kg/day for 3 days					cushingoid feature, overweight			cushingoid feature, overweight				
open trialで18例にmPSL投与	全例mPSL投与	IVCY, MTX併用あり			交絡因子調整なし								mPSL+IVCYを3ヶ月毎に繰り返した症例あり								本アウトカムの観察があるが、人数などの記載なし				
後ろ向きコホートで4例にmPSL投与	全例mPSL投与	IVCY/PSL/NDAIS/MTX併用あり			交絡因子調整なし								mPSL+IVCYを12-20回投与								本アウトカムの観察なし				
後ろ向きコホートで168例	50例にmPSL投与	PSLの併用100%/種々の薬剤併用あり			交絡因子調整なし								mPSLパルス療法を3日間が31例、5日間が14例、7日間が5例								mPSLパルス療法施行症例単独での本アウトカムの観察なし				

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	CQ2 ステロイドパルス療法は全身型若年性特発性関節に対して有効か
対象	全身型若年性特発性関節炎
介入	ステロイドパルス療法
対照	ステロイド

エビデンスの強さはRCTは"強(A)"からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
* 各ドメインは"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
** エビデンスの強さは"強(A)"、"中(B)"、"弱(C)"、"非常に弱(D)"の4段階
*** 重要性はアウトカムの重要性(1～9)

エビデンス総体

								リスク人数(アウトカム率)											
アウトカム	**研究デザイン/研究数**	**バイアスリスク***	**非一貫性***	**不精確***	**非直接性***	**その他(出版バイアスなど)***	**上昇要因(観察研究)***	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標統合値**	**信頼区間**	**エビデンスの強さ****	**重要性*****	**コメント**
死亡率の低下	症例集積/5	-2	-1	-1	-1	0	0	9	0	0	51	0	0	NA	NA	NA	弱(C)		ステロイドパルス療法は死亡率を低下させる可能性があるが、ステロイド投与との比較が非常に少なく評価困難である
再燃の抑制	症例集積/5	-2	-1	-1	-1	0	+1	9	1	9	51	16	31	NA	NA	NA	弱(C)		ステロイドパルス療法は再燃を抑制する可能性があるが、ステロイド使用例との比較が非常に少なく評価困難

疾患活動性指標の改善	症例集積/5	−2	−1	−1	−2	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)		本アウトカムの設定がなく評価困難
全身状態の改善	症例集積/5	−2	−1	−1	−1	0	0	NA	NA	NA	44	38	86	NA	NA	NA	弱(C)		ステロイドパルス療法は全身状態を改善させる可能性が高いが、ステロイド投与との比較に関する記載がないため評価困難
関節症状の改善	症例集積/5	−2	−1	−1	−1	0	+1	9	NA	NA	33	11	33	NA	NA	NA	弱(C)		ステロイドパルス療法は　関節症状を改善させる可能性が高いが、ステロイド投与との比較に関する記載がないため評価困難
ADLの改善(CHAQ)	症例集積/5	−2	−1	−1	−2	0	+1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)		本アウトカムの記載がなく評価困難
副作用	症例集積/5	−2	−1	−1	−2	0	0	9	4	44	29	1	3	NA	NA	NA	弱(C)		ステロイドパルス療法は 副作用が生じる可能性が高いが、ステロイド投与との比較に関する記載がないため評価困難

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	2	ステロイドパルス療法は全身型若年性特発性関節に対して有効か
P	全身型若年性特発性関節炎	
I	ステロイドパルス療法	
C	ステロイド	
臨床的文脈		全身型若年性特発性関節炎の治療

O1	死亡率の低下
非直接性のまとめ	4個の症例集積研究では非直接性は中等度、1個の症例集積研究は低度であった。
バイアスリスクのまとめ	4個の症例集積研究では、バイアスリスクは高度、1個の症例集積研究では中程度であった。
非一貫性その他のまとめ	5個の症例集積研究では、非一貫性は中程度であった。
コメント	症例集積研究の結果からは、ステロイドパルス療法は死亡率を低下させる可能性があるが、ステロイド投与例との比較が非常に少なく併用薬もあるため全体的な評価が困難であった。

O2	再燃の抑制
非直接性のまとめ	4個の症例集積研究では非直接性は中等度、1個の症例集積研究は低度であった。
バイアスリスクのまとめ	4個の症例集積研究では、バイアスリスクは高度、1個の症例集積研究では中程度であった。
非一貫性その他のまとめ	5個の症例集積研究では、非一貫性は中程度であった。
コメント	症例集積研究の結果からは、ステロイドパルス療法は再燃を抑制させる可能性があるが、ステロイド投与例との比較が非常に少なく併用薬もあるため全体的な評価が困難であった。

O3	疾患活動性指標の改善
非直接性のまとめ	5個の症例集積研究では非直接性は中等度であった。
バイアスリスクのまとめ	4個の症例集積研究では、バイアスリスクは高度、1個の症例集積研究では中程度であった。

非一貫性その他のまとめ	5個の症例集積研究では、非一貫性は中程度であった。
コメント	症例集積研究の結果からは、本アウトカムの設定がなく評価が困難であった。

O4	全身状態の改善
非直接性のまとめ	4個の症例集積研究では非直接性は中等度、1個の症例集積研究は低度であった。
バイアスリスクのまとめ	4個の症例集積研究では、バイアスリスクは高度、1個の症例集積研究では中程度であった。
非一貫性その他のまとめ	5個の症例集積研究では、非一貫性は中程度であった。
コメント	症例集積研究の結果からは、ステロイドパルス療法は全身状態を改善させる可能性があるが、ステロイド投与例との比較がなく併用薬もあるため全体的な評価が困難であった。

O5	関節症状の改善
非直接性のまとめ	4個の症例集積研究では非直接性は中等度、1個の症例集積研究は低度であった。
バイアスリスクのまとめ	4個の症例集積研究では、バイアスリスクは高度、1個の症例集積研究では中程度であった。
非一貫性その他のまとめ	5個の症例集積研究では、非一貫性は中程度であった。
コメント	症例集積研究の結果からは、ステロイドパルス療法は関節症状を改善させる可能性があるが、ステロイド投与例との比較がなく併用薬もあるため全体的な評価が困難であった。

O6	ADLの改善(CHAQ)
非直接性のまとめ	5個の症例集積研究では非直接性は中等度であった。
バイアスリスクのまとめ	4個の症例集積研究では、バイアスリスクは高度、1個の症例集積研究では中程度であった。
非一貫性その他のまとめ	5個の症例集積研究では、非一貫性は中程度であった。
コメント	症例集積研究の結果からは、本アウトカムの設定がなく評価が困難であった。

O7	副作用
非直接性のまとめ	5個の症例集積研究では非直接性は中等度であった。
バイアスリスクの まとめ	4個の症例集積研究では、バイアスリスクは高度、1個の症例集積研究では中程度であった。
非一貫性その他の まとめ	5個の症例集積研究では、非一貫性は中程度であった。
コメント	症例集積研究の結果からは、ステロイドパルス療法は副作用の可能性があるが、ステロイド投与例との比較や本アウトカムの設定がない場合が多く、使用薬剤の併用もあるため、全体的な評価が困難であった。

4-9_メタアナリシス 該当データなし

CQ 3

4-1_データベース検索結果

4-2_文献検索フローチャート

4-3_二次スクリーニング後の一覧表

4-4_引用文献リスト

4-5_評価シート介入研究

4-7_評価シートエビデンス総体

4-8_定性的システマティック・レビュー

※4-6_評価シート観察研究、4-9_メタアナリシスは該当データなし

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	全身型若年性特発性関節炎
CQ	3、メトトレキサートは全身型若年性特発性関節炎に対して有効か
データベース	PubMed
日付	2021/1/31
検索者	加藤/八角

#	検索式	文献数
#1	arthritis, juvenile[MeSH Terms] OR arthritis juvenile[Title/Abstract] OR systemic juvenile idiopathic arthritis[Title/Abstract] OR systemic juvenile rheumatoid arthritis[Title/Abstract] OR juvenile systemic arthritis[Title/Abstract] OR systemic-onset[Title/Abstract]	6732
#2	systemic[All Fields] OR systemically[All Fields] OR systemics[All Fields]	458935
#3	methotrexate[All Fields]	40341
#4	#1 AND #2 AND #3	242

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	全身型若年性特発性関節炎
CQ	3 メトトレキサートはsJIAに対して有効か
データベース	Cochrane Library
日付	2021/1/31
検索者	加藤/八角

#	検索式	文献数
#1	arthritis, juvenile OR systemic juvenile idiopathic arthritis OR systemic juvenile rheumatoid arthritis OR juvenile systemic arthritis OR systemic-onset	910
#2	AND systemic	342
#3	AND methotrexate	88

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	全身型若年性特発性関節炎
CQ	3、メトトレキサートは全身型若年性特発性関節炎に対して有効か
データベース	医中誌
日付	2021/1/31
検索者	加藤/八角

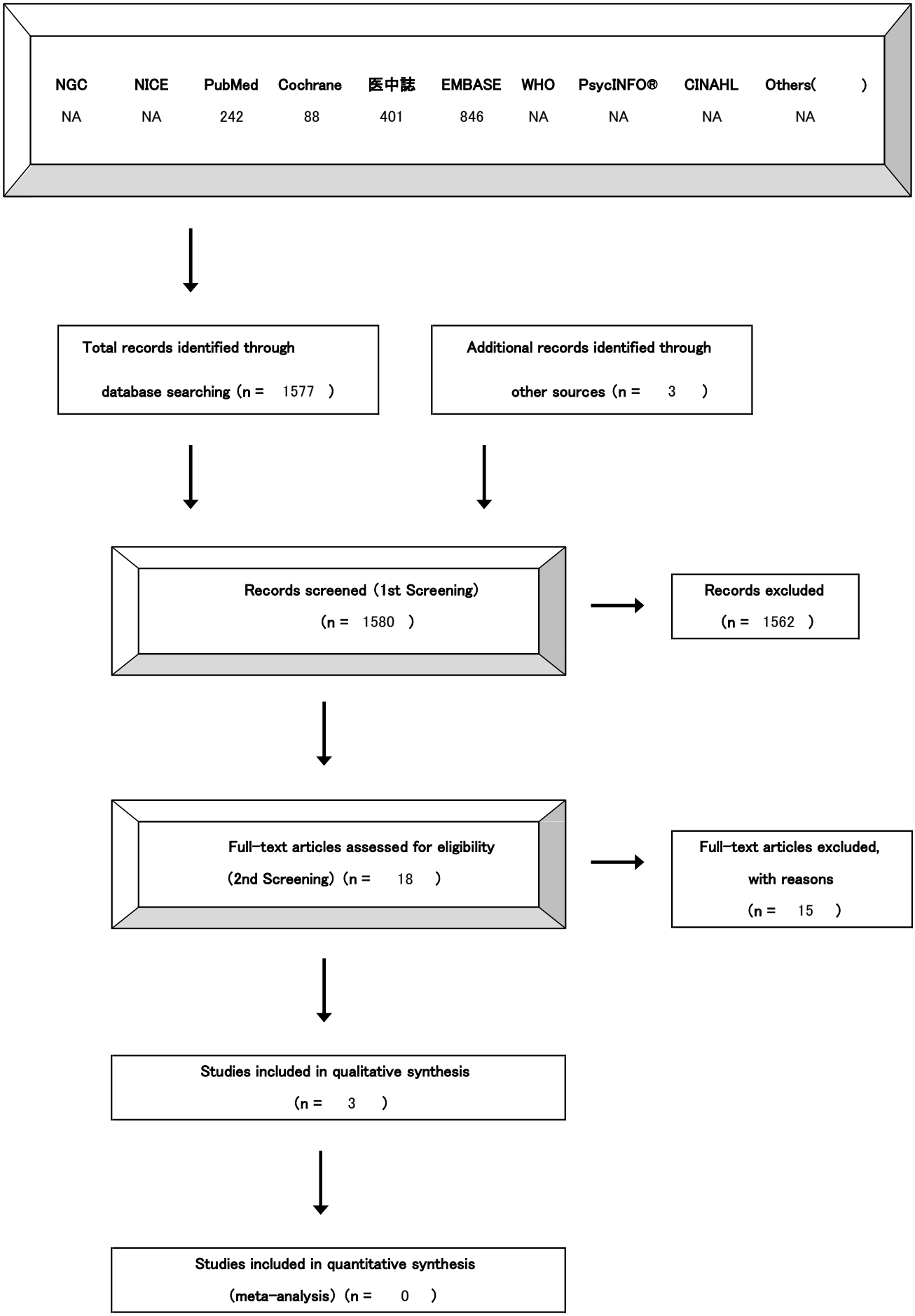
#	検索式	文献数
#1	(関節炎-若年性/TH or 全身型若年性特発性関節炎/AL)	3346
#2	(Methotrexate/TH or メトトレキサート/AL)	20162
#3	#1 and #2	401

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	全身型若年性特発性関節炎
CQ	3、メトトレキサートは全身型若年性特発性関節炎に対して有効か
データベース	Embase
日付	2021/1/31
検索者	加藤/八角

#	検索式	文献数
#1	[Quick search]juvenile rheumatoid arthritis OR [TIAB] arthritis, juvenile OR systemic juvenile idiopathic arthritis OR systemic juvenile rheumatoid arthritis OR juvenile systemic arthritis OR systemic-onset AND [TIAB]systemic AND [TIAB]methotrexate	846

【4-2 文献検索フローチャート】 PRISMA声明を改変



【4-3　二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外
Kimura Y. Pediatr Rheumatol Online J, 2017	prospective	sJIA 30	MTX±GC	GC or IL1i±GC or IL6i±GC	CID(clinical inactive disease) off GC at 9 months, 副作用	✓
Rose CD. J Pediatr, 1990	prospective	JIA 29(sJIA 15)	MTX 5-15mg/m2/week内服(NSAIDsは継続)	なし	JRA activity(10項目で評価), functional class, 副作用	✓
Alsufyani K. J Rheumatol, 2004	retrospective	JIA 61(sJIA 8)	MTX内服→皮下注	なし	PGDAscore, 活動性関節炎数, 可動域制限のある関節数, 朝のこわばり持続時間, ESR＋副作用	✓
Lin YT. J Formos Med Assoc, 2000	retrospective	JIA 52(sJIA 17)	MTX内服(およそ10mg/m2/week) ※NSAIDs併用、ステロイドも適宜併用。DMARDsは中止。	なし	活動性関節炎数, 朝のこわばり持続時間, 発熱, 発疹, 虹彩毛様体炎, その他の全身症状, 各種血液検査、(一部で)画像検査、併用するステロイド量、副作用	✓
Adiguzel Dundar H. Mod Rheumatol, 2021	retrospective	sJIA 50	MTX(highdose15-20mg/m2/week SC)+ high dose GC ±Bio	なし	活動性関節炎、疾患活動性スコア、ESR、CRP、sJIAの症状(発熱、発疹、漿膜炎、脾腫、リンパ節腫脹)、ぶどう膜炎、朝のこわばり時間	✓
al-Sewairy W. Clin Rheumatol, 1998	retrospective	sJIA 18	MTX(0.1-0.7mg/kg/week)内服＋GC(平均8.5mg/day)±SAARD	なし	全身症状、関節炎、血液検査、ステロイド減量、副作用	✓
Giannini EH. Arthritis Rheum, 2009	prospective	JIA 594(sJIA 58)	MTX(>=10mg/m2/week)	エタネルセプト or エタネルセプト＋MTX	副作用、疾患活動性スコア、関節病変の評価	✓

Ravelli A. Acta Paediatr, 1994	retrospective	sJIA 19	MTX(7.5-11mg/m2/week)内服	なし	6か月時点での活動性関節炎の数、関節炎スコア、レントゲン所見、副作用	✓
Ravelli A. J Pediatr, 1999	retrospective	JIA 80(sJIA 37)	MTX 7.5-12.3mg/m2/week 内服　※6か月経過しても5か所以上の関節炎があり、NSAIDsでコントロールできない場合に、セカンドラインとして少なくとも単独で6か月使用。	なし	臨床症状、MTX中止後の再燃、副作用	✓
Speckmaier M. Clin Exp Rheumatol, 1989	prospective	sJIA 12	MTX平均8.5mg/m2/week	なし	関節症状、全身症状、血液検査、副作用	✓
Woo P. Arthritis Rheum, 2000	RCT	sJIA 45, extended Oligo 43	MTX 15mg/m2/week内服→効果乏しければ2か月後に20mg/m2/weekに。※全例でPSL>5mg/day＋NSAIDsを継続。	プラセボ※4か月内服(MTX or プラセボ)→2か月ウォッシュアウト→4か月内服(プラセボ or MTX)→2か月ウォッシュアウト	疾患活動性スコア、全身症状、関節症状、血液検査、ステロイド減量効果。	採用
Truckenbrodt H. Arthritis Rheum, 1986	retrospective	JIA 19(sJIA 12)	MTX内服　平均10mg/m2/week　平均10.5か月使用※全例でNSAIDs併用、16名でステロイド併用。	なし	関節症状、全身症状、血液検査	✓
Halle F. Clin Exp Rheumatol, 1991	prospective	JIA 30(sJIA 10)	MTX初期0.2-0.3→最高0.8mg/kg/week内服	なし	患者家族の印象、熱・ぶどう膜炎、朝のこわばり、活動性関節炎の数、血液検査、(副作用)	✓
Davydova, M.A. J. Pharm. Sci. & Res, 2017	prospective	sJIA 38	MTX	MTX+TCZ	ACR pedi、関節の評価(レントゲンを使用)	✓

Lee, P.P.W. HK J Paediatr, 2006	prospective	JIA 40(sJIA 4)	MTX内服(効果不十分なら20mg/m2/dayまで増量or皮下注に変更)葉酸併用 ※ステロイド内服も併用。	なし	全身症状、血液検査、副作用	✓
Giannini E. N Engl J Med, 1992	RCT	JIA 127(sJIA 32)	MTX5(超少量) or 10(少量)mg/m2/week内服	プラセボ ※PSL<10mg/day(-0.5mg/kg/day)とNSAIDs2剤は併用可。	医師総合評価、関節症状、血液検査、全身症状	採用
Becker ML. J Rheumatol, 2010	prospective	JIA 220(sJIA 33)	high-dose MTX(>0.5mg/kg/week)	low-dose MTX(<0.5mg/kg/week)	ST, ALT, 6か月時点での活動性関節炎数	✓
Ruperto N. Arthritis Rheum, 2004	RCT	JIA 80(sJIA 13)	MTX中等量15mg/m2/week6か月、皮下注または筋注	MTX高用量30mg/m2/week6か月、皮下注または筋注	ACRpedi30、関節症状、医師と患者のVAS、ESR、CHAQ	採用

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Woo P. Arthritis Rheum 43:1849-1857, 2000[1]	Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis.
	Giannini EH. N Engl J Med 326:1043-1049, 1992[2]	Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group.
	Ruperto N. Arthritis Rheum 50:2191-2201, 2004[3]	A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate.
不採用論文	Kimura Y. Pediatr Rheumatol Online J 15:23, 2017	Pilot study comparing the Childhood Arthritis & Rheumatology Research Alliance (CARRA) systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Consensus Treatment Plans.
	Rose CD. J Pediatr 117:653-659, 1990	Safety and efficacy of methotrexate therapy for juvenile rheumatoid arthritis.
	Alsufyani K. J Rheumatol 31:179-182, 2004	The role of subcutaneous administration of methotrexate in children with juvenile idiopathic arthritis who have failed oral methotrexate.
	Lin YT. J Formos Med Assoc 99:623-629, 2000	Efficacy and safety of methotrexate therapy for juvenile rheumatoid arthritis.
	Adiguzel Dundar H. Mod Rheumatol 31:684-690, 2021	Treatment of Systemic JIA: When do we need a biologic? Real world data of a single center.
	al-Sewairy W. Clin Rheumatol 17:52-57, 1998	Methotrexate therapy in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis in Saudi Arabia: a retrospective analysis.
	Giannini EH. Arthritis Rheum 60:2794-2804, 2009	Long-term safety and effectiveness of etanercept in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis.
	Ravelli A. Acta Paediatr 83:428-432, 1994	Factors associated with response to methotrexate in systemic-onset juvenile chronic arthritis.
	Ravelli A. J Pediatr 135:316-320, 1999	The extended oligoarticular subtype is the best predictor of methotrexate efficacy in juvenile idiopathic arthritis.
	Speckmaier M. Clin Exp Rheumatol 7:647-650, 1989	Low-dose methotrexate in systemic onset juvenile chronic arthritis.
	Truckenbrodt H. Arthritis Rheum 29:801-807, 1986	Methotrexate therapy in juvenile rheumatoid arthritis: a retrospective study.
その他の引用論文		

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	メトトレキサートはsJIAに対して有効か
対象	sJIAの症状、病態
介入	メトトレキサート投与
対照	（副腎皮質ステロイド投与）

＊各項目の評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	死亡率の低下

個別研究		**バイアスリスク***										**非直接性***					**リスク人数（アウトカム率）**								
		選択バイアス		**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**		**その他**																	
研究コード	**研究デザイン**	**ランダム化**	**コンシールメント**	**盲検化**	**盲検化**	**ITT**	**アウトカム不完全報告**	**選択的アウトカム報告**	**早期試験中止**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標（種類）**	**効果指標（値）**	**信頼区間**
Woo P, 2000	RCT	−1	−1	0	0	−1	0	0	0	0	−1	0	−1	−1	−2	−2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Giannini E, 1992	RCT	−1	−1	0	0	0	0	0	0	0	−1	−1	−1	−1	−2	−2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Ruperto N, 2004	RCT	0	0	−2	−2	0	0	0	−1	0	−2	−1	−1	−1	−2	−2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

	ランダム化の方法については不明	介入現場での割り付けが行われている。			脱落群はアウトカム測定に含まれていない。							全例でステロイドを併用	プラセボとの比較	本アウトカムの観察なし										

	ランダム化の方法について不明	入場の割り付けが行われている。									対象者は、3か所以上関節炎がある。	ステロイドとNSAIDsを併用	プラセボとの比較	本アウトカムの観察なし										
								高用量MTX群で改善が想より低く、試験は中止。			対象者は、5か所以上関節炎があり、標準量のMTXで改善しなかったJIA患者。	MTX中等量皮下注あるいは注筋	MTX高用量皮下注あるいは注筋	本アウトカムの観察なし										

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	メトトレキサートはsJIAに対して有効か
対象	sJIAの症状、病態
介入	メトトレキサート投与
対照	（副腎皮質ステロイド投与）

＊各項目の評価は"高（-2）"、"中/疑い（-1）"、"低（0）"の3段階
まとめは"高（-2）"、"中（-1）"、"低（0）"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		再燃の抑制																							
個別研究		**バイアスリスク***										**非直接性***					**リスク人数（アウトカム率）**								
		選択バイアス		**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**		**その他**																	
研究コード	**研究デザイン**	**ランダム化**	**コンシールメント**	**盲検化**	**盲検化**	**ITT**	**アウトカム不完全報告**	**選択的アウトカム報告**	**早期試験中止**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**（%）**	**介入群分母**	**介入群分子**	**（%）**	**効果指標（種類）**	**効果指標（値）**	**信頼区間**
Woo P, 2000	RCT	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	0	-1	0	-1	-1	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Giannini E, 1992	RCT	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	-1	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Ruperto N, 2004	RCT	0	0	-2	-2	0	0	0	-1	0	-2	-1	-1	-1	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

	ランダム化の方法については不明	介入場での割り付けが行われている。			脱落群はアウトカム測定に含まれていない。							全例でステロイドを併用	プラセボとの比較	本アウトカムの観察なし										

	ランダム化の方法について不明	入場の割り付けが行われている。									対象者は、3か所以上関節炎がある。	ステロイドとNSAIDsを併用	プラセボとの比較	本アウトカムの観察なし										
								高用量MTX群で改善が想より低く、試験は中止。			対象者は、5か所以上関節炎あり、標準量のMTXで改善しなかったJIA患者。	MTX中等量皮下注あるいは注筋	MTX高用量皮下注あるいは注筋	本アウトカムの観察なし										

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	メトトレキサートはsJIAに対して有効か
対象	sJIAの症状、病態
介入	メトトレキサート投与
対照	（副腎皮質ステロイド投与）

＊各項目の評価は"高（-2）"、"中/疑い（-1）"、"低（0）"の3段階
まとめは"高（-2）"、"中（-1）"、"低（0）"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		疾患活動性指標の改善																						
個別研究		**バイアスリスク***										**非直接性***					**リスク人数（アウトカム率）**								
		選択バイアス		**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**		**その他**																	
研究コード	**研究デザイン**	**ランダム化**	**コンシールメント**	**盲検化**	**盲検化**	ITT	**アウトカム不完全報告**	**選択的アウトカム報告**	**早期試験中止**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**（%）**	**介入群分母**	**介入群分子**	**（%）**	**効果指標（種類）**	**効果指標（値）**	**信頼区間**
Woo P, 2000	RCT	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	0	-1	0	-1	-1	-1	-1	44	NA	16	44	NA	25	NA	NA	NA
Giannini E, 1992	RCT	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	-1	-1	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Ruperto N, 2004	RCT	0	0	-2	-2	0	0	0	-1	0	-2	-1	-1	-1	0	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

	ランダム化の方法について不明	入場の割り付けが行われている。			脱落はアウトカム測定に含まれていない。							全例でステロイドを併用プラセボとの比較		評価者、患者による全般評価を含む自己評価の項目											
	ランダム化の方法について不明	入場の割り付けが行われている。									対象者は、3か所以上関節炎がある。	ステロイドとNSAIDsを併用	プラセボとの比較	評価者、患者による全般評価を含む自己評価の項目											
								高用量MTX群で改善が想より低く、試験は中止。			対象者は、5か所以上関節炎があり、標準量のMTXで改善しなかったJIA患者。	MTX中等量皮下注あるいは筋	MTX高用量皮下注あるいは筋												

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	メトトレキサートはsJIAに対して有効か
対象	sJIAの症状、病態
介入	メトトレキサート投与
対照	（副腎皮質ステロイド投与）

＊各項目の評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		全身症状の改善																							
個別研究		**バイアスリスク***										**非直接性***					**リスク人数（アウトカム率）**								
		選択バイアス		**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**		**その他**																	
研究コード	**研究デザイン**	**ランダム化**	**コンシールメント**	**盲検化**	**盲検化**	**ITT**	**アウトカム不完全報告**	**選択的アウトカム報告**	**早期試験中止**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Woo P, 2000	RCT	−1	−1	0	0	−1	0	0	0	0	−1	0	−1	−1	0	−1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Giannini E, 1992	RCT	−1	−1	0	0	0	0	0	0	0	−1	−1	−1	−1	0	−1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Ruperto N, 2004	RCT	0	0	−2	−2	0	0	0	−1	0	−2	−1	−1	−1	−2	−2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

	ランダム化の方法については不明	介入現場での割り付けが行われている。			脱落群はアウトカム測定に含まれていない。							全例でステロイドを併用	プラセボとの比較											

	ランダム化の方法について不明	入場の介現で割り付けが行われている。									対象者は、3か所以上関節炎がある。	ステロイドとNSAIDsを併用	プラセボとの比較											
								高用量MTX群で改善が想より低く、試験は中止。			対象者は、5か所以上関節炎あり、標準量のMTXで改善しなかったJIA患者。	MTX中等量皮下注あるいは注筋	MTX高用量皮下注あるいは注筋	本アウトカムの観察なし										

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	メトトレキサートはsJIAに対して有効か
対象	sJIAの症状、病態
介入	メトトレキサート投与
対照	（副腎皮質ステロイド投与）

＊各項目の評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	関節症状の改善

個別研究		**バイアスリスク***										**非直接性***					**リスク人数（アウトカム率）**								
		選択バイアス		**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**		**その他**																	
研究コード	**研究デザイン**	**ランダム化**	**コンシールメント**	**盲検化**	**盲検化**	**ITT**	**アウトカム不完全報告**	**選択的アウトカム報告**	**早期試験中止**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Woo P, 2000	RCT	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	0	-1	0	-1	-1	0	-1	37	NA	49	33	NA	48	NA	NA	NA
Giannini E, 1992	RCT	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	-1	0	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Ruperto N, 2004	RCT	0	0	-2	-2	0	0	0	-1	0	-2	-1	-1	-1	0	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

	ランダム化の方法については不明	介入現場での割り付けが行われている。			脱落群はアウトカム測定に含まれていない。							全例でステロイドを併用	プラセボとの比較											

	ランダム化の方法について不明	入場の割り付けが行われている。									対象者は、3か所以上関節炎がある。	ステロイドとNSAIDsを併用	プラセボとの比較											
								高用量MTX群で改善が予想より低く、試験中止。			対象者は、5か所以上関節炎があり、標準量のMTXで改善しなかったJIA患者。	MTX中等量皮下注あるいは筋注	MTX高用量皮下注あるいは筋注											

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	メトトレキサートはsJIAに対して有効か
対象	sJIAの症状、病態
介入	メトトレキサート投与
対照	（副腎皮質ステロイド投与）

＊各項目の評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		ADLの改善																							
個別研究		**バイアスリスク***										**非直接性***					**リスク人数（アウトカム率）**								
		選択バイアス		**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**		**その他**																	
研究コード	**研究デザイン**	**ランダム化**	**コンシールメント**	**盲検化**	**盲検化**	**ITT**	**アウトカム不完全報告**	**選択的アウトカム報告**	**早期試験中止**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Woo P, 2000	RCT	−1	−1	0	0	−1	0	0	0	0	−1	0	−1	−1	−2	−2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Giannini E, 1992	RCT	−1	−1	0	0	0	0	0	0	0	−1	−1	−1	−1	−2	−2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Ruperto N, 2004	RCT	0	0	−2	−2	0	0	0	−1	0	−2	−1	−1	−1	−1	−1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

	ランダム化の方法については不明	介入現場での割り付けが行われている。			脱落群はアウトカム測定に含まれていない。							全例でステロイドを併用	プラセボとの比較	本アウトカムの観察なし										

	ランダム化の方法について不明	入場の割り付け行われている。									対象者は、3か所以上関節炎がある。	ステロイドとNSAIDsを併用	プラセボとの比較	本アウトカムの観察なし										
								高用量MTX群で改善率が予想より低く、試験は中止。			対象者は、5か所以上関節炎があり、標準量のMTXで改善しなかったJIA患者。	MTX中等量皮下注あるいは筋	MTX高用量皮下注あるいは筋											

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	メトトレキサートはsJIAに対して有効か
対象	sJIAの症状、病態
介入	メトトレキサート投与
対照	（副腎皮質ステロイド投与）

＊各項目の評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		副作用																							
個別研究		**バイアスリスク***										**非直接性***					**リスク人数（アウトカム率）**								
		選択バイアス		**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**		**その他**																	
研究コード	**研究デザイン**	**ランダム化**	**コンシールメント**	**盲検化**	**盲検化**	**ITT**	**アウトカム不完全報告**	**選択的アウトカム報告**	**早期試験中止**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Woo P, 2000	RCT	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	0	-1	0	-1	-1	0	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Giannini E, 1992	RCT	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	-1	0	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Ruperto N, 2004	RCT	0	0	-2	-2	0	0	0	-1	0	-2	-1	-1	-1	0	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

	ランダム化の方法について不明	入場の割り付けが行われている。			脱落はアウトカム測定に含まれていない。							全例でステロイドを併用	プラセボとの比較											
	ランダム化の方法について不明	入場の割り付けが行われている。									対象者は、3か所以上関節炎がある。	ステロイドとNSAIDsを併用	プラセボとの比較											
								高用量MTX群で改善が想より低く、試験は中止。			対象者は、5か所以上関節炎があり、標準量のMTXで改善しなかったJIA患者。	MTX中等量皮下注あるいは筋注	MTX高用量皮下注あるいは筋注											

4-6_評価シート観察研究 該当データなし

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	メトトレキサートはsJIAに対して有効か
対象	sJIAの症状、病態
介入	メトトレキサート投与
対照	(副腎皮質ステロイド投与)

エビデンスの強さはRCTは"強(A)"からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
* 各ドメインは"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
** エビデンスの強さは"強(A)"、"中(B)"、"弱(C)"、"非常に弱(D)"の4段階
*** 重要性はアウトカムの重要性(1～9)

エビデンス総体

								リスク人数(アウトカム率)												
アウトカム	**研究デザイン/研究数**	**バイアスリスク***	**非一貫性***	**不精確***	**非直接性***	**その他(出版バイアスなど)***	**上昇要因(観察研究)***	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標統合値**	**信頼区間**	**エビデンスの強さ****	**重要性*** **	**コメント**
死亡率の低下	RCT/3	-1	0	-1	-2	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	弱(C)	9	観察なし
再燃の抑制	RCT/3	-1	0	-1	-2	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	弱(C)	8	観察なし
疾患活動性指標の改善	RCT/3	-1	0	-1	-1	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	弱(C)	8	それぞれの報告で指標は異なるが、少なくとも一部は改善
全身症状の改善	RCT/3	-1	0	-1	-1	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	弱(C)	9	観察のある2報告で改善なし
関節症状の改善	RCT/3	-1	-1	-1	-1	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	弱(C)	8	報告で異なる(それぞれ対照は異なる。)
ADLの改善(CHAQ)	RCT/3	-1	0	-1	-1	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	弱(C)	8	対照のない1報告のみの報告

副作用	RCT/3	−1	0	−1	−1	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	弱(C)	9	3報告とも重篤な副作用の記載はなし。

コメント（該当するセルに記入）

【4-8　定性的システマティックレビュー】

CQ	3	メトトレキサートはsJIAに対して有効か
P	sJIAの症状、病態	
I	メトトレキサート投与	
C	（副腎皮質ステロイド投与）	
臨床的文脈		sJIAの治療（非生物学的製剤）

O1	死亡率の低下
非直接性のまとめ	3本のRCTのいずれも高度。
バイアスリスクのまとめ	2本のRCTで中等度、1本のRCTで高度。
非一貫性その他のまとめ	なし～中等度。
コメント	3本のRCTのいずれも評価なし。

O2	再燃の抑制
非直接性のまとめ	3本のRCTのいずれも高度。
バイアスリスクのまとめ	2本のRCTで中等度、1本のRCTで高度。
非一貫性その他のまとめ	なし～中等度。
コメント	3本のRCTのいずれも評価なし。

O3	疾患活動性指標の改善
非直接性のまとめ	3本のRCTで中等度。

バイアスリスクのまとめ	2本のRCTで中等度、1本のRCTで高度。
非一貫性その他のまとめ	なし～中等度。
コメント	sJIAを対象とした報告[1]ではMTX使用は、プラセボと比較して、評価者と保護者による全般評価で改善あり。報告[2]はプラセボと比較して、赤沈を含む項目で改善ありとしているが、対象は関節型JIAを含む。報告[3]では、ACRpedi 30%を72%で達成したと報告しているが、対象は関節型JIAを含み、またscreening phaseのため対照群との比較がなされていない。

O4	全身症状の改善
非直接性のまとめ	2本のRCTで中等度、1本のRCTで高度。
バイアスリスクのまとめ	2本のRCTで中等度、1本のRCTで高度。
非一貫性その他のまとめ	なし～中等度。
コメント	観察のある2報告[1,2]で改善なし。

O5	関節症状の改善
非直接性のまとめ	3本のRCTで中等度。
バイアスリスクのまとめ	2本のRCTで中等度、1本のRCTで高度。
非一貫性その他のまとめ	なし～中等度。
コメント	sJIAを対象とした報告[1]ではMTX使用は、プラセボと比較して、改善なし。報告[2][3]では改善ありだが、対象に関節型JIAを含み、また[2]ではプラセボとの比較、報告[3]ではscreening phaseのため対照群が設定されていない。

O6	ADLの改善
非直接性のまとめ	1本のRCTで中等度、2本のRCTで高度。
バイアスリスクのまとめ	2本のRCTで中等度、1本のRCTで高度。
非一貫性その他のまとめ	なし～中等度。

コメント	報告[3]では、標準量(10mg/m2)のMTX投与前後で、CHAQが1.2±0.8→0.8±0.7と有意に改善した。ただし、screening phaseのため対照群が設定されていない。

O7	副作用
非直接性のまとめ	3本のRCTで中等度。
バイアスリスクのまとめ	2本のRCTで中等度、1本のRCTで高度。
非一貫性その他のまとめ	なし～中等度。
コメント	報告[1-3]では、いずれも消化器症状などの副作用が報告されたが、死亡を含む重篤な副作用の報告はなし。報告[1][2]では、プラセボと比較して、安全に使用できるとした。なお、報告[3]では、標準量あるいは中等量（10 or 15mg/m2）のMTXと比べて、高用量(30mg/m2)のMTXを使用すると、副作用の頻度があがるとした。なお、代替アウトカムとしての重篤な感染症、悪性腫瘍、アナフィラキシー、infusion reaction、投与部位反応、成長障害の報告はなかった。

4-9_メタアナリシス 該当データなし

CQ 4

4-1_データベース検索結果

4-2_文献検索フローチャート

4-3_二次スクリーニング後の一覧表

4-4_引用文献リスト

4-6_評価シート観察研究

4-7_評価シートエビデンス総体

4-8_定性的システマティック・レビュー

※4-5_評価シート介入研究、4-9_メタアナリシスは該当データなし

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	全身型若年性特発性関節炎
CQ	4、シクロスポリンは全身型若年性特発性関節炎に対して有効か
データベース	PubMed
日付	2021/1/31
検索者	加藤/八角

#	検索式	文献数
#1	arthritis, juvenile[MeSH Terms] OR arthritis juvenile[Title/Abstract] OR systemic juvenile idiopathic arthritis[Title/Abstract] OR systemic juvenile rheumatoid arthritis[Title/Abstract] OR juvenile systemic arthritis[Title/Abstract] OR systemic-onset[Title/Abstract]	6732
#2	systemic[All Fields] OR systemically[All Fields] OR systemics[All Fields]	458935
#3	cyclosporine[All Fields]	45466
#4	#1 AND #2 AND #3	88

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	全身型若年性特発性関節炎
CQ	4、シクロスポリンは全身型若年性特発性関節炎に対して有効か
データベース	Cochrane Library
日付	2021/1/31
検索者	加藤/八角

#	検索式	文献数
#1	arthritis, juvenile OR systemic juvenile idiopathic arthritis OR systemic juvenile rheumatoid arthritis OR juvenile systemic arthritis OR systemic-onset	910
#2	AND systemic	342
#3	AND cyclosporine	5

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	全身型若年性特発性関節炎
CQ	4、シクロスポリンは全身型若年性特発性関節炎に対して有効か
データベース	医中誌
日付	2021/1/31
検索者	加藤/八角

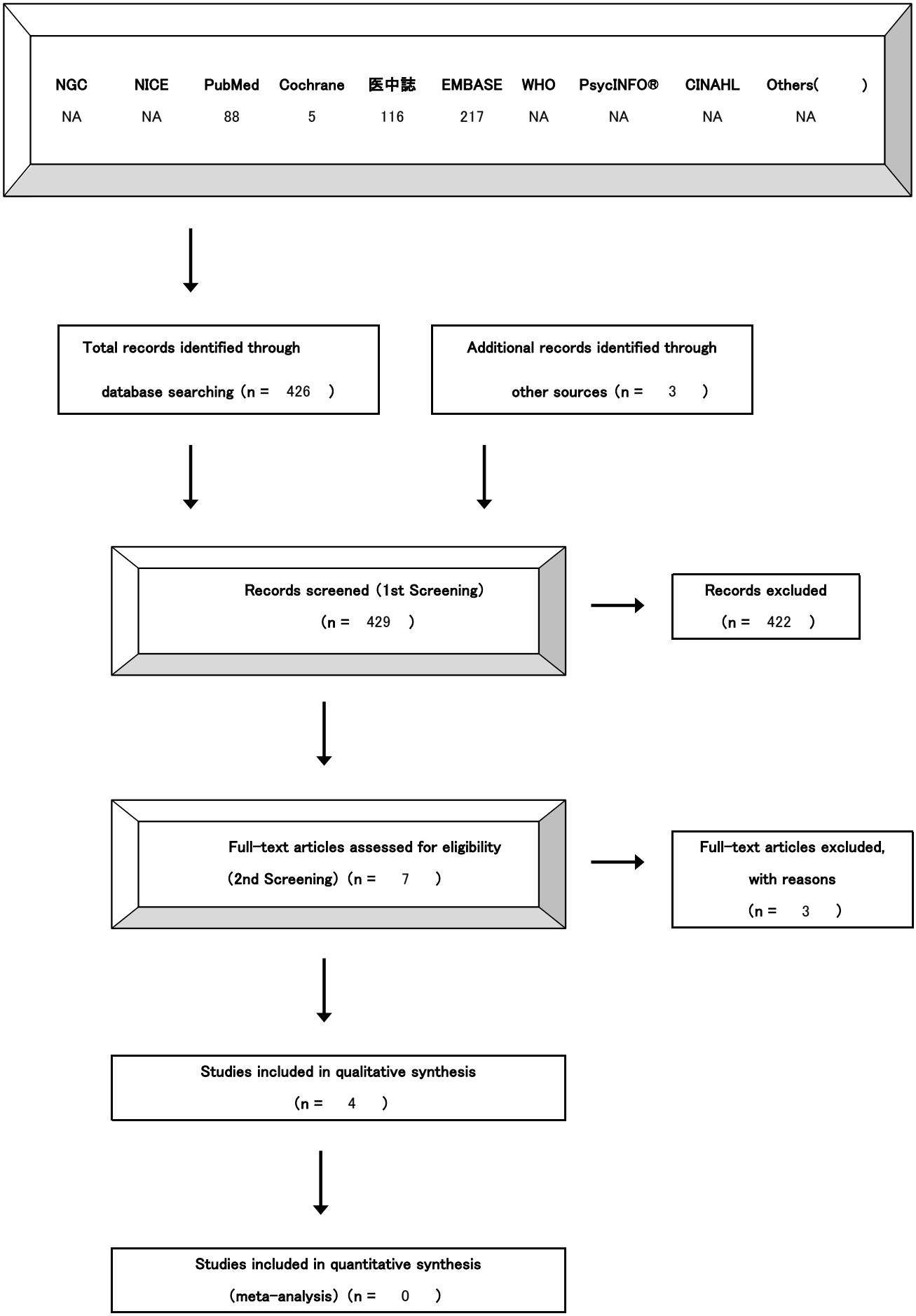
#	検索式	文献数
#1	(関節炎-若年性/TH or 全身型若年性特発性関節炎/AL)	3346
#2	(Cyclosporine /TH or シクロスポリン/AL or サイクロスポリン/AL)	19217
#3	#1 and #2	116

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	全身型若年性特発性関節炎
CQ	4、シクロスポリンは全身型若年性特発性関節炎に対して有効か
データベース	Embase
日付	2021/1/31
検索者	加藤/八角

#	検索式	文献数
#1	[Quick search]juvenile rheumatoid arthritis OR [TIAB] arthritis, juvenile OR systemic juvenile idiopathic arthritis OR systemic juvenile rheumatoid arthritis OR juvenile systemic arthritis OR systemic-onset AND [TIAB]systemic AND [TIAB] cyclosporine	217

【4-2 文献検索フローチャート】 PRISMA声明を改変



【4-3　二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Pal P. Indian J Pediatr, 2019	prospective	sJIA 15	CyA	なし	全身・関節症状の改善、検査所見の改善、ステロイドの減量	採用	ステロイド依存性/抵抗性の患者が対象。CyA導入前に全例でMTX15mg/m2/weekを使用。12か月の観察で13/15で良好な反応。関節症状にはレフルノミドや関節内ステロイド注射を必要とした。CyAは平均20か月で中止できた。3.9mg/kg/dayでトラフが138.4ng/mlだった。ステロイド減量に効果的だった。
Ruperto N. Clin Exp Rheumatol, 2006	retrospective	JIA 329（sJIA 185）	CyA(平均3.4mg/kg/day) ※その他の併用薬は制限なし	なし	重症度	採用	多関節炎を有するJIAでCyAを使用された患者の市販後調査。CyAは発症から平均5.8年で開始。追跡できたCyA継続患者のうち9%が寛解、61%が中等症～重症（sJIA患者では、5%が寛解、65%が中等症～重症）。CyA中止の理由は61%で「効果がなかったため」、10%で「寛解したため」、22%で「副作用のため」。対象は、多剤併用している難治な患者が多く、結果に影響した可能性。
Pistoia V. Clin Exp Rheumatol, 1993	prospective	JIA 9（sJIA 7), PM-DM 3	CyA平均5mg/kg/day	なし	全身症状、関節症状、ステロイド減量効果、血液検査、副作用	✓	ステロイド抵抗or難治性患者が対象。CyAは9-48か月使用。開始1か月時点で解熱は5/6, 関節症状は有意に減少、4/9(sJIA4/7)でステロイドを50%以上減量可。副作用は3/7で出現、CyA中止には至らず。 除外理由;（研究デザイン、sJIAに関する情報が少ない）
Gerloni V. Rheumatology, 2001	prospective	JIA 41（sJIA 34）	CyA(3-5mg/kg/day) ※併用薬は制限なし。（NSAIDsやMTX等）	なし	全身症状、関節症状、（ぶどう膜炎症状）、血液検査、ステロイド減量	採用	CyA開始の理由は、32名が全身症状の持続/ステロイド依存、2名が他剤で反応しない重度の関節炎、7名がぶどう膜炎。治療期間は平均1.4年（最長7.2年）。sJIA23/25で解熱。12か月時点で関節炎は43%で改善。ステロイドは14/19(73%)で終了or50%以上の減量が可能。8/34が寛解してCyA終了。 sJIA27/34(79%)で副作用、CyAの中止まで要したのは9例。

Reiff A. J Rheumatol, 1997	retrospective	JIA 17 (sJIA 14), JDM 5	CyA(平均3.2mg/kg/day, 16か月間)± MTX(JIA12/17, systemic9/14) ※NSAIDs, プレドニン, ハイドロキシクロロキンは継続。	なし	熱、関節所見、血液検査、ステロイド減量	採用	※難治性患者(NSAIDs, GC, MTX使用しても活動性滑膜炎、活動性全身症状を有する)が対象。CyA導入まで平均6.3年、治療期間は最低6か月。sJIAに関して、熱は10/11で改善、関節症状は5/14で50%以上改善、9/14でステロイド終了or50%以上の減量が可能。副作用は腎毒性が最多だが重篤ではなし(詳細な内訳はなし)。CyA+MTX併用が症状改善効果もステロイド減量効果も高かった。
Ostensen M. J Rheumatol, 1988	retrospective	JIA 14 (sJIA 10)	CyA4-15mg/kg/day	なし	患者と医師による総合評価、副作用	✓	CyAは6か月以上使用。4名で効果なく、7名で副作用のためCyA中止。副作用は貧血やCre上昇が多かった。 除外理由;(研究デザイン)
Ravelli A. Clin Exp Rheumatol, 2002	prospective	JIA 17 (sJIA 9)	MTX＋CyA (CyAは4mg/kg/dayを中央値10か月使用) ※NSAIDsと少量ステロイドは併用。	なし	preliminary definition of improvement in JIA(ACRpediと同じようなものと思われる)、副作用	✓	MTXを最低6か月、2nd-line agentとして15-25mg/m2/week使用しても難治で多関節炎を伴う患者が対象。combination therapy終了時点で、outcome30%改善が8名(うち70%改善が5名、完全寛解が2名。)。MTX+CyA併用は一定の効果あり。副作用で治療を終了した患者はなし。 除外理由;(sJIAに関する詳細な情報がない。)

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Pal P. Indian J Pediatr 86:590-594, 2019[1]	Cyclosporine in Resistant Systemic Arthritis – A Cheaper Alternative to Biologics.
	Gerloni V. Rheumatology 40:907-913, 2001[2]	Efficacy and safety profile of cyclosporin A in the treatment of juvenile chronic (idiopathic) arthritis. Results of a 10-year prospective study.
	Ruperto N. Clin Exp Rheumatol 24:599-605, 2006[3]	Cyclosporine A in juvenile idiopathic arthritis. Results of the PRCSG/PRINTO phase IV post marketing surveillance study.
	Reiff A. J Rheumatol 24:2436-2443, 1997[4]	Preliminary evidence for cyclosporin A as an alternative in the treatment of recalcitrant juvenile rheumatoid arthritis and juvenile dermatomyositis.
不採用論文	Pistoia V. Clin Exp Rheumatol 11:203-208, 1993	Cyclosporine in Resistant Systemic Arthritis – A Cheaper Alternative to Biologics.
	Ostensen M. J Rheumatol 15:1536-1538, 1988	Tolerance of cyclosporine A in children with refractory juvenile rheumatoid arthritis.
	Ravelli A. Clin Exp Rheumatol 20:569-572, 2002	Combination therapy with methotrexate and cyclosporine A in juvenile idiopathic arthritis.
その他の引用論文		

4-5_評価シート介入研究 該当データなし

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	シクロスポリンはsJIAに対して有効か
対象	sJIAの症状、病態
介入	シクロスポリン投与
対照	（副腎皮質ステロイド投与）

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	死亡率の低下
個別研究	**バイアスリスク***

		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数（アウトカム率）									
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																					
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標（種類）**	**効果指標（値）**	**信頼区間**
Pal P, 2019	症例集積	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Gerloni V, 2001	症例集積	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Ruperto N, 2006	症例集積	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Reiff A, 1997	症例集積	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

	比較群なし	比較群なし											全例でMTX投与	比較群なし	本アウトカムの観察なし										
	比較群なし	比較群なし												比較群なし	本アウトカムの観察なし										
	比較群なし	比較群なし											併用薬に制限なし	比較群なし	本アウトカムの観察なし										
	比較群なし	比較群なし											MTX, hydroxychloroquineは併用可	比較群なし	本アウトカムの観察なし										

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	シクロスポリンはsJIAに対して有効か
対象	sJIAの症状、病態
介入	シクロスポリン投与
対照	（副腎皮質ステロイド投与）

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		再燃の抑制																							
個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数（アウトカム率）**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Pal P, 2019	症例集積	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	0	-2	NA	NA	NA	15	11	73.3	NA	NA	NA
Gerloni V, 2001	症例集積	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Ruperto N, 2006	症例集積	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Reiff A, 1997	症例集積	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

	比較群なし	比較群なし											全例でMTX投与	比較群なし										11/15で観察期間内に再燃なし。（9か月～6年）

	比較群なし	比較群なし												比較群なし	本アウトカムの観察なし										
	比較群なし	比較群なし											併用薬に制限なし	比較群なし	本アウトカムの観察なし										
	比較群なし	比較群なし											MTX, hydroxychloroquineは併用可	比較群なし	本アウトカムの観察なし										

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	シクロスポリンはsJIAに対して有効か
対象	sJIAの症状、病態
介入	シクロスポリン投与
対照	(副腎皮質ステロイド投与)

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		疾患活動性指標の改善																							
個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Pal P, 2019	症例集積	−2	−2	0	0	−2	0	−2	0	0	0	0	0	−1	−2	−1	−2	NA	NA	NA	15	13	86.7	NA	NA	NA
Gerloni V, 2001	症例集積	−2	−2	0	0	−2	0	−2	0	0	0	0	0	0	−2	−1	−2	NA	NA	NA	33	12	36.4	NA	NA	NA
Ruperto N, 2006	症例集積	−2	−2	0	0	−2	0	−2	0	0	0	0	0	−1	−2	−2	−2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Reiff A, 1997	症例集積	−2	−2	0	0	−2	0	−2	0	0	0	0	−1	−1	−2	−1	−2	NA	NA	NA	17	8	47.1	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	比較なし	比較なし											全例でMTX投与	比較なし	評価者による全般評価やESRなど一部の指標を評価										13/15でCyA開始から1か月時点でESR, CRPが70%以上改善
	比較なし	比較なし												比較なし	評価者による全般評価やESRなど一部の指標を評価										12/33でCyA開始から1年時点でESRが50%以上改善
	比較なし	比較なし											併用薬に制限なし	比較なし	本アウトカムの観察なし										
	比較なし	比較なし											対象に関節型JIAを含む	MTX, hydroxychloroquineは併用可	比較なし	ESRなど一部の指標を評価									ESRは8/17で改善(data not shownで詳細は不明)

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	シクロスポリンはsJIAに対して有効か
対象	sJIAの症状、病態
介入	シクロスポリン投与
対照	（副腎皮質ステロイド投与）

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		全身症状の改善																						
個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Pal P, 2019	症例集積	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	0	-2	NA	NA	NA	15	13	86.7	NA	NA	NA
Gerloni V, 2001	症例集積	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-2	NA	NA	NA	25	23	92	NA	NA	NA
Ruperto N, 2006	症例集積	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Reiff A, 1997	症例集積	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-1	-2	NA	NA	NA	11	10	90.9	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

		比較群なし	比較群なし											全例でMTX投与	比較群なし											13/15でCyA開始から2か月以内に解熱

	比較群なし	比較群なし												比較群なし	熱のみ評価										13/25でCyA開始から数日以内に解熱、23/25が部分的に解熱
	比較群なし	比較群なし											併用薬に制限なし	比較群なし	本アウトカムの観察なし										
	比較群なし	比較群なし											MTX, hydroxychloroquineは併用可	比較群なし	熱のみ評価										観察終了時点で10/11が解熱

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	シクロスポリンはsJIAに対して有効か
対象	sJIAの症状、病態
介入	シクロスポリン投与
対照	（副腎皮質ステロイド投与）

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		関節症状の改善																							
個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数（アウトカム率）**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																			
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Pal P, 2019	症例集積	−2	−2	0	0	−2	0	−2	0	0	0	0	0	−1	−2	0	−2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Gerloni V, 2001	症例集積	−2	−2	0	0	−2	0	−2	0	0	0	0	0	0	−2	0	−2	NA	NA	NA	28	12	42.9	NA	NA	NA
Ruperto N, 2006	症例集積	−2	−2	0	0	−2	0	−2	0	0	0	0	0	−1	−2	−2	−2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Reiff A, 1997	症例集積	−2	−2	0	0	−2	0	−2	0	0	0	0	0	−1	−2	0	−2	NA	NA	NA	13	5	38.5	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

	比較群なし	比較群なし											全例でMTX投与	比較群なし											CyA開始から3か月時点で改善したのは2/5、その後、レフルノミドと関節内ステロイドで5/5が改善
	比較群なし	比較群なし												比較群なし	活動関節数の評価										12/28でCyA開始から1年時点で関節症状改善（活動関節数が50%以上減少）
	比較群なし	比較群なし											併用薬に制限なし	比較群なし	本アウトカムの観察なし										
	比較群なし	比較群なし											MTX, hydroxychloroquineを併用	比較群なし											観察終了時点で5/13が関節症状改善（活動関節数が50%以上改善）

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	シクロスポリンはsJIAに対して有効か
対象	sJIAの症状、病態
介入	シクロスポリン投与
対照	（副腎皮質ステロイド投与）

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高（-2）"、"中/疑い（-1）"、"低（0）"の3段階
　まとめは"高（-2）"、"中（-1）"、"低（0）"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高（+2）"、"中（+1）"、"低（0）"の3段階
　まとめは"高（+2）"、"中（+1）"、"低（0）"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		ADLの改善																							
個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数（アウトカム率）**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**そのほかのバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**（%）**	**介入群分母**	**介入群分子**	**（%）**	**効果指標（種類）**	**効果指標（値）**	**信頼区間**
Pal P, 2019	症例集積	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Gerloni V, 2001	症例集積	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Ruperto N, 2006	症例集積	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Reiff A, 1997	症例集積	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

	比較群なし	比較群なし											全例でMTX投与	比較群なし	本アウトカムの観察なし										
	比較群なし	比較群なし												比較群なし	本アウトカムの観察なし										
	比較群なし	比較群なし											併用薬に制限なし	比較群なし	本アウトカムの観察なし										
	比較群なし	比較群なし											MTX, hydroxychloroquineは併用可	比較群なし	本アウトカムの観察なし										

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	シクロスポリンはsJIAに対して有効か
対象	sJIAの症状、病態
介入	シクロスポリン投与
対照	（副腎皮質ステロイド投与）

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高（-2）"、"中/疑い（-1）"、"低（0）"の3段階
　まとめは"高（-2）"、"中（-1）"、"低（0）"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高（+2）"、"中（+1）"、"低（0）"の3段階
　まとめは"高（+2）"、"中（+1）"、"低（0）"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		副作用																						
個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数（アウトカム率）**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																			
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**（%）**	**介入群分母**	**介入群分子**	**（%）**	**効果指標（種類）**	**効果指標（値）**	**信頼区間**
Pal P, 2019	症例集積	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	0	-2	NA	NA	NA	15	2	13.3	NA	NA	NA
Gerloni V, 2001	症例集積	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	0	-2	NA	NA	NA	34	27	79.4	NA	NA	NA
Ruperto N, 2006	症例集積	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	-1	-1	-2	0	-2	NA	NA	NA	178	39	21.9	NA	NA	NA
Reiff A, 1997	症例集積	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	-2	-1	-2	0	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

	比較群なし	比較群なし											全例でMTX投与	比較群なし										多毛、一過性高血圧のみ

	比較群なし	比較群なし												比較群なし											27/34で副作用あり、CyA中止まで要したのは9/34。代替アウトカムに挙げられた重篤な副作用の報告はなし。
	比較群なし	比較群なし										対象に関節型JIAを含む	併用薬に制限なし	比較群なし											副作用のためCyA中止を要したのは39/178
	比較群なし	比較群なし										対象に関節型JIA, JDMを含む	MTX, hydroxychloroquineは併用可	比較群なし											VZV感染症やニューモシスチス肺炎の報告あり。

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	シクロスポリンはsJIAに対して有効か
対象	sJIAの症状、病態
介入	シクロスポリン投与
対照	(副腎皮質ステロイド投与)

エビデンスの強さはRCTは"強(A)"からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
* 各ドメインは"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
** エビデンスの強さは"強(A)"、"中(B)"、"弱(C)"、"非常に弱(D)"の4段階
*** 重要性はアウトカムの重要性(1～9)

エビデンス総体

								リスク人数(アウトカム率)											
アウトカム	**研究デザイン/研究数**	**バイアスリスク***	**非一貫性***	**不精確***	**非直接性***	**その他(出版バイアスなど)***	**上昇要因(観察研究)***	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標統合値**	**信頼区間**	**エビデンスの強さ****	**重要性*****	**コメント**
死亡率の低下	症例集積/4	-2	0	-1	-2	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	9	観察なし
再燃の抑制	症例集積/4	-2	0	-1	-2	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	観察のある1報告で少なくとも一部は改善
疾患活動性指標の改善	症例集積/4	-2	-1	-1	-2	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	それぞれの報告で指標は異なるが、観察のある3報告で少なくとも一部は改善
全身症状の改善	症例集積/4	-2	0	-1	-2	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	9	それぞれの報告で観察のタイミングは異なるが、発熱を指標として観察のある3報告で改善

関節症状の改善	症例集積/4	-2	0	-1	-2	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	それぞれの報告で観察のタイミング等は異なるが、観察のある3報告で一部が改善（38.5-42.9%）
ADLの改善（CHAQ）	症例集積/4	-2	0	-1	-2	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	9	観察なし
副作用	症例集積/4	-2	-1	-1	-2	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	9	3報告では重篤な副作用の報告なし、1報告でVZV感染症やニューモシスチス肺炎の報告あり。

コメント（該当するセルに記入）

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	4	シクロスポリンはsJIAに対して有効か
P	sJIAの症状、病態	
I	シクロスポリン投与	
C	(副腎皮質ステロイド投与)	
臨床的文脈		sJIAの治療(非生物学的製剤)

O1	死亡率の低下
非直接性のまとめ	4本の症例集積研究のいずれも高度。
バイアスリスクのまとめ	4本の症例集積研究のいずれも高度。
非一貫性その他のまとめ	なし。
コメント	4本の症例集積研究のいずれも評価なし。

O2	再燃の抑制
非直接性のまとめ	4本の症例集積研究のいずれも高度。
バイアスリスクのまとめ	4本の症例集積研究のいずれも高度。
非一貫性その他のまとめ	なし。
コメント	報告[1]では、sJIA11/15で観察期間内に再燃なしとしているが、観察期間は症例により異なる(観察期間9か月～6年)。また対照群は設定されていない。

O3	疾患活動性指標の改善
非直接性のまとめ	4本の症例集積研究のいずれも高度。
バイアスリスクのまとめ	4本の症例集積研究のいずれも高度。

非一貫性その他のまとめ	中等度。
コメント	報告のある3報告[1][2][4]で、ESRなどの指標が36.4-86.7%で改善しているが、評価のタイミングや改善の定義はそれぞれ異なる。また対照群は設定されていない。

O4	全身症状の改善
非直接性のまとめ	4本の症例集積研究のいずれも高度。
バイアスリスクのまとめ	4本の症例集積研究のいずれも高度。
非一貫性その他のまとめ	なし。
コメント	観察のある3報告[1,2,4]で、発熱を指標として86.7-92%で改善しているが、評価のタイミングはそれぞれ異なる。また対照群は設定されていない。

O5	関節症状の改善
非直接性のまとめ	4本の症例集積研究のいずれも高度。
バイアスリスクのまとめ	4本の症例集積研究のいずれも高度。
非一貫性その他のまとめ	なし。
コメント	活動関節数の50%以上減少を改善と定義した報告[2][4]では、38.5-42.9%で改善しているが、観察期間は報告・症例により異なる。また対照群は設定されていない。

O6	ADLの改善
非直接性のまとめ	4本の症例集積研究のいずれも高度。
バイアスリスクのまとめ	4本の症例集積研究のいずれも高度。
非一貫性その他のまとめ	なし。
コメント	4本の症例集積研究のいずれも評価なし。

O7	副作用
非直接性のまとめ	4本の症例集積研究のいずれも高度。
バイアスリスクのまとめ	4本の症例集積研究のいずれも高度。
非一貫性その他のまとめ	中等度。
コメント	報告[1-3]では、副作用は13.3-79.4%でみられたが、代替アウトカムとしての重篤な感染症、悪性腫瘍、アナフィラキシー、infusion reaction、投与部位反応、成長障害の報告はなかった。報告[4]では、VZV感染症やニューモシスチス肺炎がみられたが、対象には関節型JIAや若年性皮膚筋炎を含む。また、いずれの報告でも対照群は設定されていない。

4-9_メタアナリシス 該当データなし

CQ 5

4-1_データベース検索結果

4-2_文献検索フローチャート

4-3_二次スクリーニング後の一覧表

4-4_引用文献リスト

4-5_評価シート介入研究

4-6_評価シート観察研究

4-7_評価シートエビデンス総体

4-8_定性的システマティック・レビュー

4-9_メタアナリシス

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	全身型若年性特発性関節炎
CQ	5-1, 全身型若年性特発性関節炎に対して、トシリズマブは有用か 5-2, 全身型若年性特発性関節炎に対して、グルココルチコイドとグルココルチコイド＋トシリズマブはどちらが有用か
データベース	Pubmed
日付	2021/1/5
検索者	赤峰/梅澤

#	検索式	文献数
1	arthritis, juvenile[MeSH Terms] OR "arthritis juvenile"[Title/Abstract] OR "systemic juvenile idiopathic arthritis"[Title/Abstract] OR "systemic juvenile rheumatoid arthritis"[Title/Abstract] OR "juvenile systemic arthritis"[Title/Abstract] OR "systemic-onset"[Title/Abstract]	6729
2	"systemic"[All Fields] OR "systemically"[All Fields] OR "systemics"[All Fields])	458494
3	"tocilizumab"[ALL Fields]	3264
4	#1 AND #2 AND #3	154

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	全身型若年性特発性関節炎
CQ	5-1, 全身型若年性特発性関節炎に対して、トシリズマブは有用か 5-2, 全身型若年性特発性関節炎に対して、グルココルチコイドとグルココルチコイド＋トシリズマブはどちらが有用か
データベース	Cochrane Library
日付	2021/1/5
検索者	赤峰/梅澤

#	検索式	文献数
1	(arthritis, juvenile):ti,ab,kw OR (systemic juvenile idiopathic arthritis):ti,ab,kw OR (systemic juvenile rheumatoid arthritis):ti,ab,kw OR (juvenile systemic arthritis):ti,ab,kw OR (systemic-onset):ti,ab,kw arthritis"[Title/Abstract] OR "systemic-onset"[Title/Abstract]	904
2	systemic	51627
3	tocilizumab	1220
4	#1 AND #2 AND #3	74

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	全身型若年性特発性関節炎
CQ	5-1，全身型若年性特発性関節炎に対して、トシリズマブは有用か 5-2，全身型若年性特発性関節炎に対して、グルココルチコイドとグルココルチコイド＋トシリズマブはどちらが有用か
データベース	医中誌
日付	2021/1/5
検索者	赤峰/梅澤

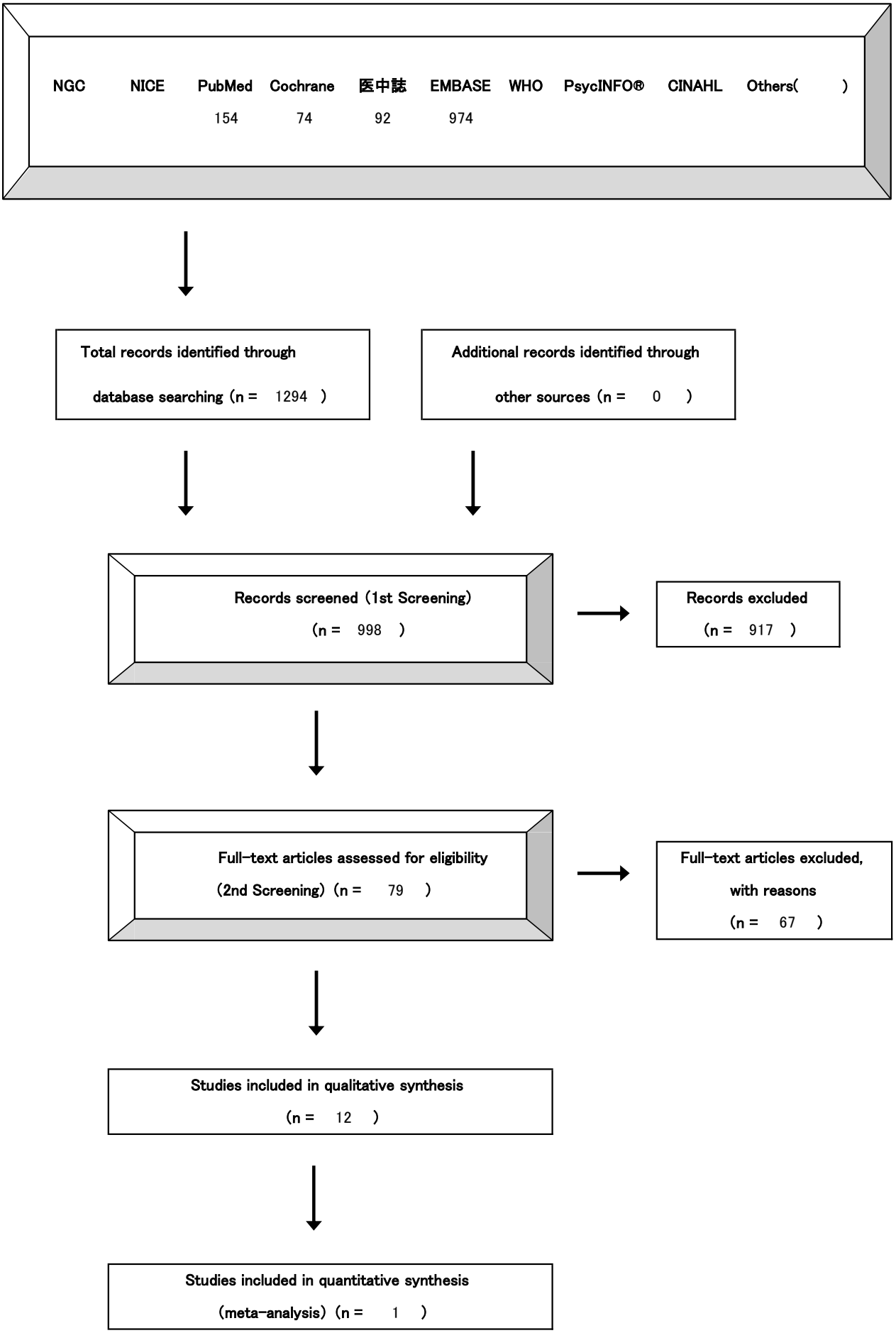
#	検索式	文献数
1	(関節炎-若年性/TH or 全身型若年性特発性関節炎/AL)	678
2	(Tocilizumab/TH or トシリズマブ/AL)	1167
3	#1 AND #2	92

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	全身型若年性特発性関節炎
CQ	5-1, 全身型若年性特発性関節炎に対して、トシリズマブは有用か 5-2, 全身型若年性特発性関節炎に対して、グルココルチコイドとグルココルチコイド＋トシリズマブはどちらが有用か
データベース	EMBASE
日付	2021/1/22
検索者	赤峰/梅澤

#	検索式	文献数
1	arthritis, AND ('juvenile'/exp OR juvenile) AND ([english]/lim OR [japanese]/lim) AND [abstracts]/lim	36351
2	arthritis juvenile':ti,ab AND ([english]/lim OR [japanese]/lim) AND [abstracts]/lim	283
3	systemic juvenile idiopathic arthritis':ti,ab AND ([english]/lim OR [japanese]/lim) AND [abstracts]/lim	1125
4	systemic juvenile rheumatoid arthritis':ti,ab AND ([english]/lim OR [japanese]/lim) AND [abstracts]/lim	56
5	systemic-onset':ti,ab AND ([english]/lim OR [japanese]/lim) AND [abstracts]/lim	1018
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	36421
7	systemic AND ([english]/lim OR [japanese]/lim) AND [abstracts]/lim	669777
8	systemically AND ([english]/lim OR [japanese]/lim) AND [abstracts]/lim	28485
9	systemics AND ([english]/lim OR [japanese]/lim) AND [abstracts]/lim	149
10	#7 OR #8 OR #9	686670
11	('tocilizumab'/exp OR tocilizumab) AND ([english]/lim OR [japanese]/lim) AND [abstracts]/lim	12937
9	#6 AND #10 AND #11	974

【4-2 文献検索フローチャート】 PRISMA声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Finetti M, 2017	prospective study	JIA by ILAR criteria、sJIAは7%	ETN, ADA, TCZ	なし	JADAS27	×	対照群がない、preliminary report, 学会抄録
Malattia C, 2014	RCT後のopen label phase	sJIA with TCZ 112人	TCZ 12 mg/kg <30 kg or 8 mg/kg>30 kg	なし（前後比較）	open label 後の52週と104週でのadapted Sharp/van der Heijde score (aSH)score and/or Poznanski score	×	TENDER試験の2年後までの追跡 12weeksから全員TCZが投与されており、placeboと完全に比較したものではない, 学会抄録
Kuemmerle-Deschner J, 2019	SR（8 RCTs, 54 real world studies）	sJIA,	anakinra, canakinumab, etanercept, methotrexate, tocilizumab, rilonacept, adalimumab, infliximab	RCTについてはPBO	JIA-ACR 30, complication	×	sJIAに限定されているが、複数の薬剤についてのSR、TCZの有効性や安全性にはフォーカスされていない、学会抄録
Benedetti F,2015	RCTのopen label phase使用、post hoc analysis	sJIA TCZ GHの治療を受けていない患者 83人	TCZ 12 mg/kg <30 kg or 8 mg/kg>30 kg	WHO norms	1年、2年後までの Height velocity and standard de-viation (SD) score; levels of insulin-like growth factor 1(IGF-1), osteocalcin (OC), and C-telopeptide of type Icollagen (CTX-I); and Juvenile Arthritis Disease Activ-ity Score in 71 joints (JADAS-71)	×	パネルの提示したアウトカムでは、成長障害の改善、骨病変の改善については、触れられていない。
Xiao H, 2016	prospective study、single center	Refractory sJIA 12人	TCZ 8mg/kg 4週間毎	なし	1.5年間追跡 clinical symptoms, inflammatory indicators, number of pts achieving the Wallace criteria for inactive disease, CS dosage, Aes	×	comparison なし
Brunner H, 2019	RCT, post hoc analysis	sJIA, pJIA	TCZ 12 mg/kg <30 kg or 8 mg/kg>30 kg	open label後のため、なし	health-related quality of life, CHAQ	×	TENDERとCHERISHのpost hoc, 学会抄録、2020に論文化されたので、抄録は不要
Schulert G.S, 2018	SR	MAS合併sJIA	TCZ, CAN	historical cohort	mortality, 発熱、血清マーカー	×	PBOとの比較ではなく、主にカナキヌマブと比べた傾向を述べている
Miyamae T, 2014	RCTのopen label phase使用、post hoc analysis	45sJIA	TCZ 8mg/kg q2	なし（前後比較）	Mean standard deviation score (SDS) for height (HTSDS), height velocity (HVSDS)	×	TCZ投与されている症例は成長が伸びる」ということをTCZ投与前後で比較したもの、という比較試験
Tarp S, 2016	SR	sJIA	ANA, CAN, TCZ, RLN	CAN vs TCZ vs RLN	JIA ACR30	×	SRによる生物製剤間の比較。CQに合わない。
Yokota S, 2008	withdrawal RCT	56 sJIA（aged 2-19 years）	TCZ 8mg/kg q2	TCZ vs PBO	ACR Pedi 30, 50, 70 response, systemic feature score、Number of active joints and/or number of joints with restricted motion	○	withdrawalだが、日本人での最初のRCTであり重要
De Benedetti F, 2011	RCT	112 sJIA	TCZ 12 mg/kg <30 kg or 8 mg/kg>30 kg	PBO	52週でのACR 30/70/90 CHAQ-DI, global VAS, AE	×	TENDER 実施中の学会抄録、最終報告でないため不要
De Benedetti F, 2012	RCT	112 sJIA	TCZ 12 mg/kg <30 kg or 8 mg/kg>30 kg	PBO	2年でのACR 30/70/90 CHAQ-DI, global VAS, AE	○	学会抄録だが有用. TENDER 2-y results demonstrated continued maintenance of efficacy and no change in the safety profile with long-term TCZ treatment.
Otten M.H, 2012	SR	JIA	TCZ, CAN, ADA, ABT, ETN	生物製剤同士の比較	ACR pedi 30	×	TCZ vs PBOではない
Davies R, 2017	SR(non-RCT含む）	JIA	TCZ, RILO, ANA, ETN, ADA	生物製剤同士の比較	ACR pedi 30	×	TCZ vs PBOではない

Brunner H.I., 2020	secondary analysis of 2 RCTs	112 sJIAと188 pJIA	CHAQ, HRQOL (CHQ-P50-health concept score, CHQ-P50-PhS, CHQ-P50-PsP, VAS)	PBO	health-related quality of life (HRQOL), CHAQ	○	TENDERとCHERISHのpost hoc, Brunner H, 2019の論文化。CHAQ以外のデータもあり、有用
Doggrell S.A., 2008	review	JIA	なし	なし	なし	×	総説のため不要
Diamantopoulos A, 2012	SR	sJIA	TCZ、ANA、IFX	生物製剤同士の比較	ACR pedi 30	×	TCZ vs PBOではない 学会抄録
Mallalieu N.L., 2019	open label phase 1 clinical trial	younger than 2 years of age with sJIA (11人)	TCZ 12 mg/kg IV q 2 weeks x 12 weeks	2-17 years of age(TCZ投与量と間隔は同じ)	JADAS-71 ,serious hypersensitivity events	×	2歳未満と2−17歳 sJIAのTCZの薬物動態と効果についての論文。PBOが対照ではない。
Yokota S, 2014	withdrawal RCT168週 Japan	67 sJIA	TCZ 8mg/kg q2 weeks	PBO、open label phase	Wks 168での JIA ACR 30/50/70/90/100, AE	○	日本人のAEを拾うにはよい
Brunner H, 2018	open label studies	38 sJIA and 44 pJIA	SC TCZ 162mg q2 weeks for BW <30kg or weekly for BW >=30kg	none	52週でのAE	○	52週でのsJIAに対するSC TCZ安全性について、学会抄録
Yokota S, 2013	withdrawal RCT144週	56 sJIA	IV TCZ	PBO	Wks 144での JIA ACR 30/50/70/90/100, AE	×	168週の論文があるため、不要。 学会抄録
Pardeo M, 2019	RCT post hoc analysis	112 sJIA and pJIA	TCZ 12 mg/kg <30 kg or 8 mg/kg>30 kg	PBO	absolute neutrophil count and infection	×	TCZの副作用にneutropeniaがあることはTENDER等々でも示されている。
Woo P,2005	open label single dose trial	18 sJIA	>0.2mg/kg/day PSL, divided 3 groups receiving 2, 4, 8 mg/kg of TCZ	なし	11 pts achieved the JIA definition of improvement and 8 pts achieved >=50% improvement at week 6? Or 8?	×	対照がPBOではないし、観察期間が短すぎる。
Winthrop K.L, 2015	SR	RA, PsA, SLE, IBD, MPA, GPA, JIA	生物学的製剤	なし	日和見感染症の定義と頻度	×	対象患者の多くが成人膠原病
Chenaf C, 2017	PMS in France	RA (78%) and JIA (11%), JIAはpJIAとsJIAの両者を含む	TCZ	なし	AE	×	成人例が多数で、小児での情報は不十分と考察に記載あり. 学会抄録
Mihailova D, 2013	prospective study	7 sJIA	TCZ 8 mg/kg >=30kg and 12 mg/kg <30kg q 2 wks	なし	3,6,9,12 months: ACR Pedi 30/50/70/90, AE	×	少人数の観察研究。CS減量については書かれている 学会抄録
Yokota S, 2013	withdrawal RCT168週 Japan	sJIA	TCZ 8mg/kg q2 weeks	PBO、open label phase	Wks 168での JIA ACR 30/50/70/90/100, AE	×	Yokota S, 2014 の学会抄録
De Benedetti F, 2015	RCT	112 sJIA (2 to 17 years of age)	DB: TCZ 8 mg/kg >=30kg and 12 mg/kg <30kg q 2 wks or PBO x 12 weeks, then OL TCZ.	TCZ vs PBO	死亡率、Wks 12でのJIA ACR 30 かつno fever 、systemic features (fever/rash)、Number of active joints and/or number of joints with restricted motion、CHAQ、AE	○	NEJM、pararell trial
Ramanan A.V., 2019	open label studies	38 sJIA and 44 pJIA	SC TCZ 162 mg every 3weeks (Q3W) for body weight (BW)<30 kg or every 2 weeks (Q2W) forBW530 kg;	none	52週でのAE	×	52週でのsJIAに対するSC TCZ安全性について、学会抄録 Brunner H, 2018と同一内容
Tarp S, 2013	SR	sJIA	ANA, CAN, TCZ, RLN	CAN vs TCZ vs RLN	JIA ACR30	×	Tarp S, 2016の学会抄録
Cabrera N, 2020	SR	JIA	ADA, ETN, TCZ, CAN, RILO	なし	ACR pedi 30 、AE	×	全身型以外も含むSR
Shepherd J, 2016	SR	JIA	ABT, ADA, ETN, TCZ	MTX	ACR pedi 30, QOL, cost effectiveness,	×	sJIAは含んでいない, SR

Tang X, 2016	RCT	35 sJIA	8 mg/kg of body weight if the weight was≥30 kg or 12 mg/kg if the weight was<30 kg) combined NSAIDs vs glucocorticoid or glucocorticoid combine NSAIDs.	GC	6週、12週のJADAS27、ESR 、CRP	○	有意差はなかった、学会抄録のため、著者にデータ問合せ必要。
De Benedetti F, 2012	RCT, open label, 52週, post hoc analysis	112 sJIA	TCZ 8 mg/kg >=30kg and 12 mg/kg <30kg q 2 wks	PBO	ACR 30＋no fever または ACR 70を52週で維持した患者のベースラインの特徴	×	学会抄録、TENDERのpost hoc だが有意な情報はなかった
Miyamae T, 2011	RCTのopen label phase使用、post hoc analysis	45sJIA	TCZ 8mg/kg q2	なし（前後比較）	Mean standard deviation score (SDS) for height (HTSDS), height velocity (HVSDS)	×	Miyamae T, 2014の学会抄録
Chaitow J,	RCT、12 weeks and 52 weeks	112 sJIA	TCZ 8 mg/kg >=30kg and 12 mg/kg <30kg q 2 wks	PBO	死亡率、Wks 12でのJIA ACR 30 かつno fever 、systemic features (fever/rash)、Number of active joints and/or number of joints with restricted motion、CHAQ、AE	×	TENDER 12ws学会抄録、De Benedetti F, 2015と同じ内容
Malattia C, 2020	RCTs(TENDER and CHERISH)のpost hoc analysis, open label phase	sJIA and pJIA	TCZ	なし(前後比較)	52wと104wのadapted Sharp-van der Heijde (aSH) and Poznanski scoring	×	TCZ may delay radiographic progression in children with sJIAという結論だが、対照が良く分からないし、placeboと比較したものではない。
Alekseeva E, 2012	観察研究	75 sJIA	TCZ 8-12mg/kg q2 weeks x 2 months, then q4 weeks	なし	Week 24, 52の ACR Pedi 30/50/70/90、inactive disease、remission	×	観察研究, 学会抄録、AEも特記すべきこと記載なし
Yokota S, 2011	withdrawal RCT48週 Japan	56 sJIA	TCZ 8mg/kg q2 weeks	PBO	Wks 52での JIA ACR 30/50/70/90/100, AE	×	学会抄録、Yokota S, 2014でより長期のデータが論文化済み
Ringold S, 2013	ACR recommendation	なし	なし	なし	TCZ was recommended following GC, MTX, ANA as well as MD global >=5 irrespective of the AJC despite prior NSAID monotherapy.	×	recommendation
Kubota T.2011	観察研究	sJIA	TCZ	なし	PSLの減量/中止、TCZの投与間隔延長、中止	×	学会抄録、PBOなし
DeWitt EM. 2012	CTP	なし	なし	なし	TCZ treatment planあり	×	24の方が新しいCTP
Aoki C, 2014	retrospective trial of 2 clinical trials	40 sJIA	TCZ 8mg/kg q2 weeks, before and after TCZ using Poznanski and mLarsen	なし	modified Larsen of the large joints deteriorated in half the patients who had high MMP-3 levels during TCZ treatment and who were significantly older at disease onset.	×	PBOと比較していない
Seraya V, 2016	retorospective study	25 sJIA	growth SDS, growth rate and growth rate SDS prior and after 6 mo, 1 year and 2 years of TCZ	なし	Tx with TCZ increases growth rate not only in the 1st year but in the subsequent period of tx. TCZ privents growth retardation and reduces existing growth retardation.	×	PBOと比較していない
Resnenko A.2012	観察研究	19 sJIA	Tocilizumab was administered intravenously once every 2 or 4 weeks at a dose of 8-10 mg/kg of body weight.	なし	the mean height SDS	×	学会抄録、PBOなし
Nemiche O, 2011	German BIKER Registry、Prospective	245 sJIA including 71 with TCZ	TCZ	ETN vs TCZ vs IL-1i	ETN is less effective	×	PBOと比較していない。しかしTCZの効果はデータとしてあると思われるが投与量など不明。
Alexeeva E, 2019	retorospective study	251 sJIA including 69 MAS	TCZ	with MAS vs without MAS, ACR Pedi and Wallace criteria for remission	TCZ in MAS is as efficacious as in without MAS and does not aggravate the course of MAS.	×	MASについて

Horneff G, 2017	German BIKER Registry、Prospective	245 sJIA including 71 with TCZ	TCZ	ETN vs TCZ vs IL-1i	ETN is less effective	×	PBOと比較していない。しかしTCZの効果はデータとしてあると思われるが投与量など不明。
Horneff G, 2013	German BIKER Registry、Prospective	29 sJIA	TCZ	TCZ switcher vs TCZ first	TCZ is efficcacious in sJIA as a first and also as a second introdued bio.	×	9のpreliminary results
Kearsley-Fleet L, 2016	Registry (UK)	30 sJIA with TCZ	TCZ	ETN vs other biologics	ETN remains the most common bio but there has been a clear shift towards the use of alternative bio.	×	ETNとuveitisがfocusされている。TCZのデータ自体が、sJIA以外の病型も含まれており、解析が困難
Barbosa Brunelli Juliana, 2018	retrospective study	107 JIA including 28 sJIA	TCZ	なし	14.8/100PY for TCZ, and sJIA, lower age at biologic therapy start and h/o previous serioud infections were important risk factors.	×	JIA under bioでの副作用の論文。sJIAに対するTCZの副作用という観点から解析は困難そう。
Brunner H. 2018	open label studies	51 sJIA (26 pts TCZ naïve, 25 pts switched from TCA IV)	SQ TCZ 162mg q2 weeks for BW <30kg or weekly for BW >=30kg	なし	PK-based strategy successfully bridged TCZ SC to TCZ IV. AEs 1200.3/100PY, injection site reactions in 21 pts (41%). The most common Aes were viral URI (13;25.5%), neutropenia (13; 25.5%), and cough (12; 23.5%). Nine serious Aes in 7 pts (13.7%; 19.3/100PY); 5 were infections. two deaths occured. Median Juvenike Arthritis Disease Activity Score-71 improved from baseline to week 52 for TCZ-naive pts and was maintained or improved further for pts who switched from TCZ IV. TCZ IVに比べて、Injection site reactions のみが問題。	○	sJIAに対するSQ TCZ 52 weeks のPK/PDについてとAEについてと効果についての論文
Bielak M, 2018	German AID-registry	200 sJIA including 46 TCZ	TCZ	なし	clinical response rate of 35% during the first 12 weeks and inactive disease and/or remission under medication in 75% after one year. Aes 24% and severe Aes 4%	×	PBOと比較していない。TCZ投与量が不明。
Denisova R. 2017	後ろ向き観察研究	49 sJIA	TCZ	なし	BMD	×	学会抄録 PBOなし
Bielak M. 2015	German AID-registry	200 sJIA including 46 TCZ	TCZ	なし	good response in the first 12 weeks of therapy of 30% and also by Wallace of 76%	×	14のpreliminary results
Klein A. 2020	German BIKER Registry	260 sJIA including 109 TCZ	TCZ	none	AE 21/100 PY, cytopenia (10.1%, 6.2/100PY) and hepatic events (4.6%, 2.5/100PY) occurred with a higher frequency. Medically important infections (10.1%, 5.3/100PY) were seen more orten . MAS occurred with a higher frequency (5.5%, 2.5/100PY). Any AE 57.8% (99.2/100PY), Any SAE 22.9% (20.91/100PY), Any infectious AE 33.9% (38.1/100PY).	○	AEsにfocusしている論文
Denisova R. 2017	観察研究	JIA（sJIAは2%、pJIAが約半数）	複数のBiologics使用、TCZは1%	なし	ACR pedi, AE	×	sJIAが少数の観察研究
De Benedetti F, 2014	phase 3 TENDER + other clinical trials: Retrospective	627 sJIA including 22 MAS	TCZ	なし	TENDER: 1.24/100PY, JT: 1.84/100PY, JPMS: 2.10/100PY	○	MASとの関連について述べられた論文。TCZ does not appear to be associated with increased risk for MAS in sJIA.
Yokota S. 2015	Registry surveillance in Japan	394 sJIA including 25 events (definitive MAS+probable MAS+EB-VAHS+non-MAS)	TCZ 8mg/kg q2 weeks	なし	3 events of definitive MAS in 3 patients = 3/394 pts. Definitive or probable MAS occurred in 3.6% of pts with sJIA (14/394 pts).	○	MASとの関連について述べられた論文。Clinical/laboratory features in the course of MAS appear to be similar among pts regardless of whether TCZ is administered. It does not seem that TCZ induces MAS. There is no suggested association between the use of TCZ and an increased risk of developing MAS in pts with sJIA.

Cabrera N. 2014	multicenter retrospective study (JIR-cohort)	88 sJIA	biologics	なし	overall good tolernce of JIA patients to bio.	×	sJIA TCZにspecificではない
Klotsche J. 2014	German National Databse 2000-2013	597 sJIA	CS, DMARDs	なし	patients with inactive disease has increased over the past decade but challenges in the management of sJIA remain, as ~30% of patients continue to present with ongoing active disease.	×	TCZの効果を述べたものではない
Ayaz N.A. 2020	observational study	39 JIA with TCZ (sJIA n=10): 9 pts switched to SQ	IV and SQ TCZ	IV vs SQ	no deterioration in terms of active joint counts, physician's VAS, patient's VAS and JADAS71. 8/9 pts satisfied with SQ form in terms of life quality, school success and reduced school absenteeism.	×	sJIAのnが少ない。
Kimura Y. 2017	Pilot study of CTPs	30 sJIA: 8 started on a non-biologic CTP, 22 on a biologic CTP (10 IL6i)	GC, MTX, IL-1i, IL-6	なし	Clinical inactive disease off GC was achieved by 37% (11/30) including 11/22 (50%) starting a biologic CTP compared to 0/8 starting a non-biologic CTP (p=0.014)	×	PBOを対照としてものではない
Aoki C. 2011	観察研究	40 sJIA	8mg/kg TCZ	なし	Poznanski score, Larsen score	×	PBOなし
Yasuoka R. 2019	retorospective study	40 sJIA with TCZ	TCZ	なし	5 pts had hypersensitivity syndrome who had a younger age, shorter stature, and lighter weight and those showing increased disease activity in the early period of TCZ	×	hypersensitivity reactionsについての論文, sample sizeが小さい
Kessler E.A. 2012	retorospective study	3 sJIA with TCZ	TCZ	なし	2/3 pts developed significant cytopenias shortly after initiation of TCZ who had a history of MAS.	×	nが少ないし、retro
Horneff G. 2015	German BIKER Registry	60 sJIA	TCZ	なし	JIA ACR 30/50/70 62%/58%/50%, mean JADAS10 decreased from 17.5 to 6.0/3.0/4.0/3.0/4.0 after 3/6/12/18/24 months. Proportion of pts in remission (JADAS10<=1) at month 6,12,24 was 42%/25%/27% and the proportion in JADAS minimal disease activity, MDA (JADAS<=3.8) 55%, 35%, 55%	×	17と異なり治療効果について言及されているが、CSとの比較ではない
Horneff G. 2016	German BIKER Registry	205 sJIA	TCZ, IL-1 inhibitor, ETN	なし	steroids wre markedly spared upon IL-6 and IL-1 inhibotors	×	17に続報あり
Aeschlimann F.A. 2020.	retrospective study	43 sJIA	TCZ	なし	33 SAE were observed in 26 (25%) children (SAE 15.3/100 PY)	×	serious AEsについてだが、sJIA with TCZではない
Aeschlimann F. 2019	retrospective study	30 sJIA, 25pJIA、その他の炎症性疾患	TCZ	なし	SAE	×	対象患者がsJIAだけではない
Russo R.A.G. 2012	retrospective study	63 sJIA, 12TCZ	biologics	なし	varicella oster is the more common infection.	×	serious AEsについてだが、sJIA with TCZではない
Wu J. 2019	retrospective study	6 sJIA	TCZ	なし	MAS関連の臨床検査値	×	PBOなし 少数のレトロ
Kearsley-Fleet L.2017	retorospective study?	76 sJIA with 54 TCZ and 22 ANA	TCZ or ANA	なし	at one year, 46% achieved ACR Pedi 90, 52% minimal disease activity , and 45% clinically inactive disease	×	PBOとの比較ではない
MacMahon, J.M	retrospective study	28 with IV TCZ	IV → SQ TCZ, successfully changed to SQ TCZ in the first 6 months after SQ TCZ.	なし	Of the 20 eligible pts 10 had successfully changed (2 sJIA, 8 pJIA)	×	IV→SQ TCZの効果とAEについての論文。No Aes were reported. sJIAのnが少ない。
Yokota S. 2016	postmarketing surveillance	417 sJIA with TCZ for 52 weeks	TCZ	なし	Aes and SAEs: 224.3/100 PY and 54.5/100 PY, 26 MAS in 24 pts (5.8%, 6.4/100 PY). The most frequent Aes and SAEs were infections and infestations (69.8/100PY and 18.2/100PY). 74 serious infections occurred in 55 pts (13.2%, 18.2/100PY)	○	SAEs54.5/100PY, serious infections 18.2/100PY, De Benedetti SAEs 25/100PY, serious infections 11/100PY, Yokota SAEs 34.7/100PY, serious infections 13.2/100PY. These are due to steroid dosage.

Park E.H. 2020	case review	1 sJIA	TCZ	なし	TCZ infusion should not be re-challenged via pre-medication in patients who exhibited mild hypersensitivity reactions before TCZ without desensitization.	×	TCZによるanaphylaxisについて。Sample sizeが小さい
Shimizu M. 2020	retorospective review	sJIA-associated MAS in 12 TCZ-treated patients.	TCZ	なし	TCZ could modify the clinical and laboratory features of sJIA-associated MAS. When evaluating the sJIA patients whole treated with TCZ, it is not applicable to use MAS classification criteria.	×	MASの特徴を述べた論文
Alexeeva E. 2014	Registry (Russia), an open observational study	212 sJIA with TCZ, 75 pts analized	TCZ	なし	The ACR Pedi 30, 50, 70 and 90 achieved 100%, 75%, 58% and 30% of pts at Week 12 (n=73), 100%, 90%, 80% and 55% of pts at Week 24 (n=72) 100%,100%, 95% and 70% of pts at Week 52 (n=60), 100%, 98%, 98% and 85% of pts at Week104 (n=52), Inactive disease 18/75 of pts at week 12, 36/75 of pts at week 24, 42/75 of pts at week 52, by 44/75 of pts at week 104. Remission 44/75 of pts at Week 104. The mean dose of oral glucocorticoid was decreased from 0,5 (0,4; 0,7) to 0,1 (0,04; 0,2) mg/kg/day at week 52 (p<0.001), was dicontinued in 5 pts by Week104 .	×	PBOとの比較対照ではない
Alexeeva E. 2013	Registry (Russia)	75 sJIA taking TCZ	TCZ	なし	high efficacy ot TCZ in patients with the severe sJIA	×	39の方がupdateされている論文

【SR-4　引用文献リスト】

	文献ID	書誌情報
採用論文	Yokota S, 2008	Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. Lancet. 2008 Mar 22;371(9617):998-1006.
	De Benedetti F, 2012	Efficacy and safety of tocilizumab (TCZ) in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA): 2-year data from tender, a phase 3 clinical trial. Pediatr. Rheumatol. - Volume 10, Issue 0, pp. - published 2012-01-01
	Brunner H.I., 2020	Functional Ability and Health-Related Quality of Life in Randomized Controlled Trials of Tocilizumab in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2020 Jul 23.
	Yokota S, 2014	Longterm safety and effectiveness of the anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis in Japan. J Rheumatol. 2014 Apr;41(4):759-67.
	Brunner H, 2018	Long-term safety of subcutaneous tocilizumab administration in systemic and polyarticular juvenile idiopathic arthritis. Pediatr. Rheumatol. - Volume 17, Issue 0, pp. - published 2019-01-01
	De Benedetti F, 2012	Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. N Engl J Med. 2012 Dec 20;367(25):2385-95.
	Tang X, 2016	The effect and safety of tocilizumab in refractory systemic JIA. Int. J. Rheum. Dis. - Volume 19, Issue 0, pp. 158 - published 2016-01-01
	Brunner H, 2018	Identification of optimal subcutaneous doses of tocilizumab in children with systemic juvenile idiopathic arthritis Pediatr. Rheumatol. 2018;16:102.
	Klein A, 2020	Long-term surveillance of biologic therapies in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: Data from the German BIKER registry. Rheumatology 2020;59:2287-2298.
	De Benedetti F, 2014	Macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with tocilizumab. Pediatr. Rheumatol. 2014:12.
	Yokota S, 2015	Macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis under treatment with tocilizumab. J. Rheumatol. 2015;42:712-722.
	Yokota S, 2016	Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real-world clinical setting: Results from 1 year of postmarketing surveillance follow-up of 417 patients in Japan. Ann. Rheum. Dis. 2016;75:1654-1660.
不採用論文	Finetti M, 2017	Assessing the clinical relevance and risk minimization of antibodies to biologics in juvenile idiopathic arthritis (JIA) (ABIRISK). Baseline characteristic and 6 months preliminary data of children treated with etanercept, adalimumab or tocilizumab. Pediatr. Rheumatol. - Volume 15, Issue 0, pp. - published 2017-01-01

	Malattia C, 2014	Assessment of radiographic progression in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with tocilizumab: 2-year results from the tender trial. Arthritis Rheum. - Volume 65, Issue 0, pp. S115-S116 - published 2013-01-01
	Kuemmerle-Deschner J, 2019	A systematic review of the effectiveness and safety of pharmacological treatments in patients with systemic idiopathic juvenile arthritis (SJIA). Ann. Rheum. Dis. - Volume 78, Issue 0, pp. 994-995 - published 2019-01-01
	Benedetti F,2015	Catch-Up Growth During Tocilizumab Therapy for Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: results From a Phase III Trial. Arthritis Rheumatol. 2015 Mar;67(3):840-8.
	Xiao H, 2016	Clinically inactive disease status with tocilizumab every 4 weeks in refractory systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. Int. J. Clin. Exp. Med. - Volume 9, Issue 7, pp. 14132-14140 - published 2016-01-01
	Brunner H, 2019	Disability and health-related quality of life outcomes in patients with systemic or polyarticular juvenile idiopathic arthritis treated with tocilizumab in randomized controlled phase 3 trials. Horm. Res. Paediatr. - Volume 90, Issue 0, pp. - published 2018-01-01
	Schulert G.S, 2018	Effect of Biologic Therapy on Clinical and Laboratory Features of Macrophage Activation Syndrome Associated With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2018 Mar;70(3):409-419.
	Miyamae T, 2014	Effect of Tocilizumab on growth impairment in systemic juvenile idiopathic arthritis with long-term corticosteroid therapy. Mod Rheumatol . 2014 Jul;24(4):567-71.
	Tarp S, 2016	Efficacy and safety of biological agents for systemic juvenile idiopathic arthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. Rheumatology (Oxford). 2016 Apr;55(4):669-79.
	De Benedetti F, 2011	Efficacy and safety of tocilizumab (TCZ) in patients w+G29ith systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA): TENDER 52-week data. Pediatr. Rheumatol. - Volume 10, Issue 0, pp. - published 2012-01-01

Otten M.H, 2012	Efficacy of biological agents in juvenile idiopathic arthritis: A systematic review using indirect comparison. Ann Rheum Dis. 2013 Nov;72(11):1806-12.
Davies R, 2017	Efficacy of biologic therapy across individual juvenile idiopathic arthritis subtypes: A systematic review. Semin Arthritis Rheum. 2017 Apr;46(5):584-593.
Doggrell S.A., 2008	Is tocilizumab an option for the treatment of arthritis? Expert Opin Pharmacother . 2008 Aug;9(11):2009-13.
Diamantopoulos A, 2012	Indirect comparison of ACR response of biologic treatments in active SJIA. Ann. Rheum. Dis. - Volume 71, Issue 0, pp. - published 2013-01-01
Mallalieu N.L., 2019	Intravenous dosing of tocilizumab in patients younger than two years of age with systemic juvenile idiopathic arthritis: Results from an open-label phase 1 clinical trial. Pediatr Rheumatol Online J. 2019 Aug 22;17(1):57.
Yokota S, 2013	Long-term treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis with tocilizumab: results of an open-label extension study in Japan. Ann Rheum Dis. 2013 Apr;72(4):627-8.
Pardeo M, 2019	Neutropenia during tocilizumab treatment is not associated with infection risk in systemic or polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol. 2019 Sep;46(9):1117-1126.
Woo P,2005	Open label phase II trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement. Arthritis Res Ther. 2005;7(6):R1281-8.
Winthrop K.L, 2015	Opportunistic infections and biologic therapies in immune-mediated inflammatory diseases: Consensus recommendations for infection reporting during clinical trials and postmarketing surveillance. Ann Rheum Dis. 2015 Dec;74(12):2107-16.

	Chenaf C, 2017	Post-marketing surveillance of ROACTEMRA® (tocilizumab) safety: A six-year follow-up in France. Fundam. Clin. Pharmacol. - Volume 31, Issue 0, pp. 50 - published 2017-01-01
	Mihailova D, 2013	PReS-FINAL-2038: Clinical efficacy and tolerability of tocilizumab in patients with persistant systemic JIA. Pediatr. Rheumatol. - Volume 11, Issue 0, pp. - published 2013-01-01
	Yokota S, 2013	PReS-FINAL-2166: Long-term safety and effectiveness of antiinterleukin-6 receptor monoclonal antibody, tocilizumab, in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis in Japan. Pediatr. Rheumatol. - Volume 11, Issue 0, pp. - published 2013-01-01
	Ramanan A.V., 2019	Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in patients with systemic and polyarticular juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology - Volume 58, Issue 0, pp. iii110-iii111 - published 2019-01-01
	Tarp S, 2013	Short term efficacy of biologic agents in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis: Network meta-analysis of randomized trials. Arthritis Rheum. - Volume 65, Issue 0, pp. S924-S925 - published 2013-01-01
	Cabrera N, 2020	The benefit-risk balance for biological agents in juvenile idiopathic arthritis: A meta-analysis of randomizedclinical trials. Rheumatology (Oxford). 2020 Sep 1;59(9):2226-2236.
	Shepherd J, 2016	The clinical effectiveness and cost-effectiveness of abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis: A systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2016 Apr;20(34):1-222.
	De Benedetti F, 2012	The efficacy of tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis: 52-Week data from a phase 3 clinical trial. Rheumatology - Volume 51, Issue 0, pp. iii76 - published 2012-01-01
	Miyamae T, 2011	Tocilizumab-effects on growth impairment in systemic juvenile idiopathic arthritis. Pediatr. Rheumatol. - Volume 9, Issue 0, pp. - published 2011-01-01

Chaitow J,	Tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis: efficacy data from the placebo-controlled 12-week part of the phase III tender trial. Internal medicine journal, 2011, 41(S1), 32
Malattia C, 2020	Tocilizumab may slow radiographic progression in patients with systemic or polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: Post hoc radiographic analysis from two randomized controlled trials. Arthritis Res Ther. 2020 Sep 10;22(1):211.
Alekseeva E, 2012	Tocilizumab therapy in children with systemic onset juvenile idiopathic arthritis. Russian experience. Arthritis Rheum. - Volume 64, Issue 0, pp. S490 - published 2012-01-01
Yokota S, 2011	Use of biopharmaceuticals in pediatric field: tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, for children with systemic juvenile idiopathic arthritis. Basic & clinical pharmacology & toxicology, 2010, Conference: 16th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology - WorldPharma 2010 Copenhagen Denmark. Volume 0, Issue 0, pp. 40 - published 2010-01-01
Ringold S, 2013	2013 Update of the 2011 American college of rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. Arthritis Rheum. 2013;65(10):2499-512.
Kubota T,2011	Can long-term use of to cilizumab induce drug-free remission in systemic Juvenile idiopathic arhtritis refractory to steroid therapy? Arthritis Care Res.2011;63(10)
DeWitt EM, 2012	Juvenile Idiopathic Arthritis Disease-specific Research Committee of Childhood Arthritis Rheumatology and Research Alliance. Consensus treatment plans for new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(7):1001-10.
Aoki C, 2014	Discrepancy between clinical and radiological responses to tocilizumab treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol. 2014;41(6):1171-7.
Seraya V, 2016	Dynamics of growth in children with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with tocilizumab. Ann. Rheum. Dis. 2016;75:1205
Resnenko A,2012	Effects of biologic treatment with tocilizumab on longitudinal growth in children with juvenile idiopathic arthritis. Horm. Res. Paediatr. 2012;78:204.
Nemiche O, 2011	Efficacy and safety of tocilizumab in european children with systemic onset juvenile idiopathic arthritis. Pediatr. Rheumatol. 2011;9.
Alexeeva E, 2019	Efficacy of tocilizumab in treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis in patients with macrophage activation syndrome. Ann. Rheum. Dis. 2019;78:1931.
Horneff G, 2017	Experience with etanercept, tocilizumab and interleukin-1 inhibitors in systemic onset juvenile idiopathic arthritis patients from the BIKER registry. Arthritis Res. Ther. 2017;19

	Horneff G, 2013	Experience with tocilizumab in 29 patients with systemic onset juvenile idiopathic arthritis. Ann. Rheum. Dis. 2013;72.
	Kearsley-Fleet L, 2016	Factors associated with choice of biologic among children with Juvenile Idiopathic Arthritis: results from two UK paediatric biologic registers. Rheumatology (Oxford). 2016;55:1556-65.
	Barbosa Brunelli Juliana, 2018	High rate of serious infection in juvenile idiopathic arthritis patients under biologic therapy in a real-life setting. Modern Rheumatology 2018;28:264-270.
	Bielak M, 2018	IL-6 blockade in systemic juvenile idiopathic arthritis - achievement of inactive disease and remission (data from the German AID-registry) Pediatr. Rheumatol. 2018;16.
	Denisova R, 2017	Influence of tocilizumab treatment on bone mineral density in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. Pediatr. Rheumatol. 2017;15
	Cabrera N, 2014	Multicenter retrospective study of biological tolerance in juvenile idiopathic arthritis (jir-cohort). Pediatr. Rheumatol. 2014;12.
	Klotsche J, 2014	Outcome and Trends in Treatment of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis in the German National Pediatric Rheumatologic Database, 2000–2013. Arthritis Rheum. 2016;68:3023-3034.
	Ayaz N.A, 2020	Patient satisfaction and clinical effectiveness of switching from intravenous tocilizumab to subcutaneous tocilizumab in patients with juvenile idiopathic arthritis: an observational study. Rheumatol. Int. 2020;40: 1111-1116.
	Kimura Y, 2017	Pilot study comparing the Childhood Arthritis & Rheumatology Research Alliance (CARRA) systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Consensus Treatment Plans. Pediatr. Rheumatol.2017;15.
	Aoki C, 2011	Radiological evaluation of systemic juvenile idiopathic arthritis treated with tocilizumab, an anti-il6 receptor monoclonal antibody. Arthritis Care Res. 2011;63.
	Yasuoka R, 2019	Risk factors for hypersensitivity reactions to tocilizumab introduction in systemic juvenile idiopathic arthritis. Modern Rheumatology 2019;29:324-327.
	Kessler E.A, 2012	Risk of significant cytopenias after treatment with tocilizumab in systemic juvenile arthritis patients with a history of macrophage activation syndrome. Pediatr. Rheumatol. 2012;10.
	Horneff G, 2015	Safety and efficacy of tocilizumab in children with systemic juvenile idiopathic arthritis. Pediatr. Rheumatol. 2015;13.
	Horneff G, 2016	Safety of tocilizumab, interleukin-1 inhibitors and etanercept in 262 systemic juvenile idiopathic arthritis patients. Ann. Rheum. Dis. -2016;75:138-139 .
	Aeschlimann F.A, 2020.	Serious adverse events in children with juvenile idiopathic arthritis and other rheumatic diseases on tocilizumab – a real-world experience. Semin. Arthritis Rheum.2020;50:744-748.
	Aeschlimann F, 2019	Serious adverse events of tocilizumab in children with rheumatic diseases - A real - World experience. Ann. Rheum. Dis. 2019;78:1331-1332
	Russo R.A.G. 2012	Severe adverse events associated with use of biologic therapy in juvenile idiopathic arthritis: A single-center study. Arthritis Rheum. 2012;64:S504

	Wu J, 2019	Short-term outcomes in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis associated refractory macrophage activation syndrome treated with Tocilizumab, single-centre experience. Eur. J. Immunol.2019;49:859.
	Kearsley-Fleet L,2017	Short-term outcomes in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis treated with either tocilizumab or anakinra in a real-world setting in the United Kingdom. Rheumatology 2017:56,:vi4-vi5
	MacMah on, J.M	The Irish national centre for paediatric rheumatology experience of moving from iv to sc tocilizumab (TCZ)
	Sozeri B, 2017	The systemic onset Juvenile Idiopathic Arthritis national registry in Turkey: A preliminary report. Pediatr. Rheumatol. 2017:15.
	Park E.H, 2020	Tocilizumab-induced anaphylaxis in patients with adult-onset Still's disease and systemic juvenile idiopathic arthritis: a case-based review. Rheumatol. Int. 2020;40:791-798
	Shimizu M, 2020	Tocilizumab modifies clinical and laboratory features of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. Pediatr. Rheumatol. 2020;18.
	Alexeeva E, 2014	Tocilizumab therapy in children with systemic juvenile idiopathic arthritis data from Russian register of sJIA. Arthritis Rheum. 2014;66:S1002
	Alexeeva E, 2013	Tocilizumab therapy in children with systemic juvenile idiopathic arthritis. Russian experience. Ann. Rheum. Dis. 2013;72.
その他の引用論文		

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	全身型JIAに対するトシリズマブ
対象	全身型JIA
介入	トシリズマブ
対照	プラセボ

＊各項目の評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		疾患活動性指標の改善(JIA ACR 30 and no fever/70/90)																						
個別研究		**バイアスリスク***										**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス		**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**		**その他**																	
研究コード	**研究デザイン**	**ランダム化**	**コンシールメント**	**盲検化**	**盲検化**	**ITT**	**アウトカム不完全報告**	**選択的アウトカム報告**	**早期試験中止**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
De Benedetti, 2012(12週)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	-1	37	9 /3 /2	24 /8 /5	75	64 /53 /28	85 /71 /37	RR	18.1 /8.72 /6.91	6.75-48.55 /2.92-26.04 /1.74-27.44

コメント(該当するセルに記入)

		ランダム化という記載あり	central serviceを使用	double-blind mannerという記載あり	12週の時点では盲化されている		データは全報されている			COIあり、スポンサーがデータを取り扱っている		2歳以上でもOK	30kg未満のトシリズブの量が本日より多い													

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	全身型JIAに対するトシリズマブ
対象	全身型JIA
介入	トシリズマブ
対照	プラセボ

＊各項目の評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		ADLの改善																							
個別研究		**バイアスリスク***																							
		選択バイアス		**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**		**その他**				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
研究コード	**研究デザイン**	**ランダム化**	**コンシールメント**	**盲検化**	**盲検化**	**ITT**	**アウトカム不完全報告**	**選択的アウトカム報告**	**早期試験中止**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
De Benedetti, 2012(12週)																									
CHAQ-DI	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	-1	37	1.7 → 1.5		75	1.7 → 1.0		mean difference	-55.7	(-82.1 to -29.2)

コメント(該当するセルに記入)

		ランダム化という記載あり	どのような方法で割り付けたか記載なし	double-blind mannerという記載あり	12週の時点では盲化されている		データは全報告されている			COIあり、スポンサーがデータを取り扱っている		2歳未満でもOK	30kg未満のトシリズマブの量が本日より多い					イベント発生数ではなく連続地の変化量			イベント発生数ではなく連続地の変化量				
																		連続値			連続値				

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	全身型JIAに対するトシリズマブ
対象	全身型JIA
介入	トシリズマブ
対照	プラセボ

＊各項目の評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	関節症状の改善:活動性関節炎数の関節数/可動域制限のある関節数

個別研究		**バイアスリスク***										**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス		**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**		**その他**																	
研究コード	**研究デザイン**	**ランダム化**	**コンシールメント**	**盲検化**	**盲検化**	ITT	**アウトカム不完全報告**	**選択的アウトカム報告**	**早期試験中止**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
De Benedetti, 2012(12週)活動性関節炎数の関節数	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	-1	16.9	15.3		21.3	7.6		mean difference	-70.4	(-92.3, -48.5)
De Benedetti, 2012(12週)可動域制限のある関節数	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	-1	17.9	17.2		20.7	10.4		mean difference	-86.9	(-128.9, -44.8)

コメント(該当するセルに記入)

		ランダム化という記載あり	central serviceの使用	double-blind mannerという記載あり	12週の時点では盲化されている		データは全報されている			COIあり，スポンサーあり		2歳未満でもOK	30kg未満のトシリズマブの量が日本より多い				71関節	関節数（平均値）の減少数 16.9 → 15.3		71関節	関節数（平均値）の減少数 21.3 →7.6				
																	67関節	17.9 → 17.2		67関節	20.7 → 10.4				

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	全身型JIAに対するトシリズマブ
対象	全身型JIA
介入	トシリズマブ
対照	プラセボ

＊各項目の評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	全身症状の改善(発熱/発疹)

個別研究		**バイアスリスク***										**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス		**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**		**その他**																	
研究コード	**研究デザイン**	**ランダム化**	**コンシールメント**	**盲検化**	**盲検化**	**ITT**	**アウトカム不完全報告**	**選択的アウトカム報告**	**早期試験中止**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
De Benedetti, 2012(12週)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	-1	24/18	19/16	79/89	41/22	6/8	15/36	RR	0.18/0.41	0.09-0.40/0.23-0.73

コメント(該当するセルに記入)

		ランダム化という記載あり	centralserviceを使用	double-blindmannerという記載あり	12週の時点では盲化されている		ベースラインで症状があった人みのを12週で対象としている			COIあり、スポンサーがデータを取り扱っている		2歳未満でもOK	30kg未満のトシリズマブの量が本日より多い				ベースラインで症状ありの患者数を母数とする			ベースラインで症状ありの患者数を母数とする					

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	
対象	sJIA
介入	トシリズマブの継続
対照	トシリズマブの中止

＊各項目の評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

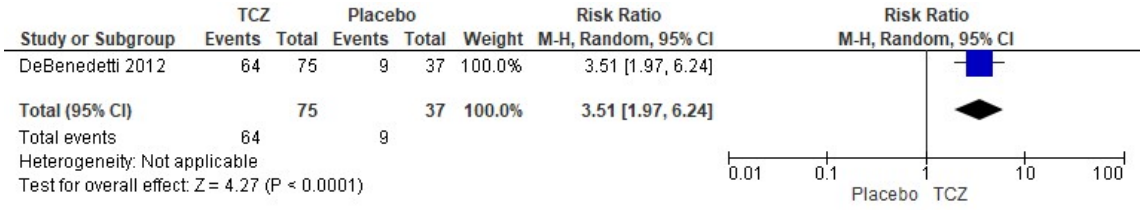
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		TCZ継続による非再燃(ACR30かつCRP<1.5mg/dl)																							
個別研究		**バイアスリスク***															**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス		**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**		**その他**				**非直接性***													
研究コード	**研究デザイン**	**ランダム化**	**コンシールメント**	**盲検化**	**盲検化**	**ITT**	**アウトカム不完全報告**	**選択的アウトカム報告**	**早期試験中止**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Yokota S,2008 (lead-in後の12週)	RCT	0	0	0	-1	0	0	-1	0	0	0	-1	-1	0	0	-1	23	4	17	20	16	80	RR	0.22	0.09-0.54

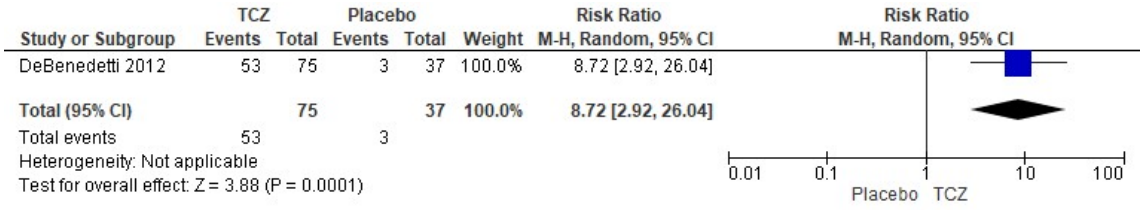
コメント(該当するセルに記入)

withdrawal, lead-in後の12週間	割り付け後の差はないので非常に深刻ではないが、割り付け方法の記載はなし			評価者の盲検化方法について記載なし			計画書の全文は非公開のためCRPの閾値設定に恣意がないのかは不明				TCZでACR30達成者だけが選択されている	lead-inでのTCZ投与期間は6週であり、通常の中止を検討するタイミングより早い		ACR30かつCRP15mg/L未満を再燃と定義	通常診療でTCZの中止を試みる場合とはかなり異なる									6週TCZ投与後に有効な例では、中止によって再燃するため、6週以降も継続が望ましいといえる

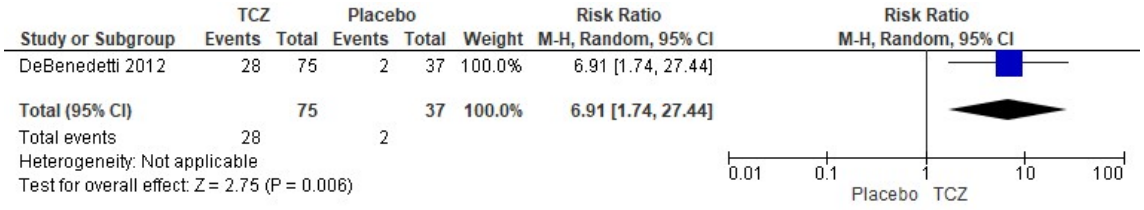
JIA ACR30 and no fever



JIA ACR70

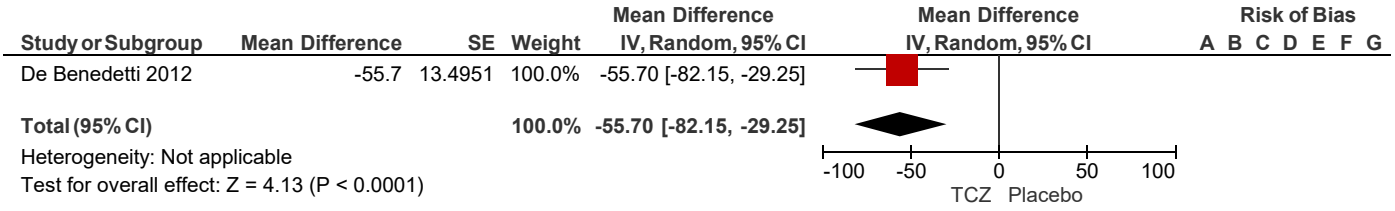

TCZ
Placebo
Risk Ratio
Risk Ratio
Study or Subgroup
Events
Total
Events
Total
Weight
M-H, Random, 95% CI
M-H, Random, 95% CI
DeBenedetti 2012
53
75
3
37
100.0%
8.72 [2.92, 26.04]
Total (95% CI)
75
37
100.0%
8.72 [2.92, 26.04]
Total events
53
3
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 3.88 (P = 0.0001)
0.01
0.1
1
10
100
Placebo
TCZ

JIA ACR90


TCZ
Placebo
Risk Ratio
Risk Ratio
Study or Subgroup
Events
Total
Events
Total
Weight
M-H, Random, 95% CI
M-H, Random, 95% CI
DeBenedetti 2012
28
75
2
37
100.0%
6.91 [1.74, 27.44]
Total (95% CI)
75
37
100.0%
6.91 [1.74, 27.44]
Total events
28
2
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 2.75 (P = 0.006)
0.01
0.1
1
10
100
Placebo
TCZ

6 ADLの改善

6.1 CHAQ



Study or Subgroup	Mean Difference	SE	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
De Benedetti 2012	-55.7	13.4951	100.0%	-55.70 [-82.15, -29.25]
Total (95% CI)			**100.0%**	**-55.70 [-82.15, -29.25]**

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 4.13 (P < 0.0001)

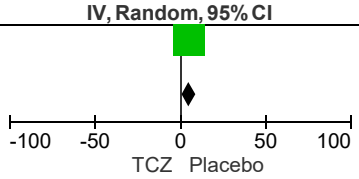
Risk of bias legend
(**A**) Random sequence generation (selection bias)
(**B**) Allocation concealment (selection bias)
(**C**) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(**D**) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(**E**) Incomplete outcome data (attrition bias)
(**F**) Selective reporting (reporting bias)
(**G**) Other bias

6 ADLの改善

6.2 CHAQ-P50-PhS

Study or Subgroup	TCZ Mean	TCZ SD	TCZ Total	Placebo Mean	Placebo SD	Placebo Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
De Benedetti 2012	7.3	10.2	75	2.4	10.6	37	100.0%	4.90 [0.78, 9.02]
Total (95% CI)			**75**			**37**	**100.0%**	**4.90 [0.78, 9.02]**

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 2.33 (P = 0.02)

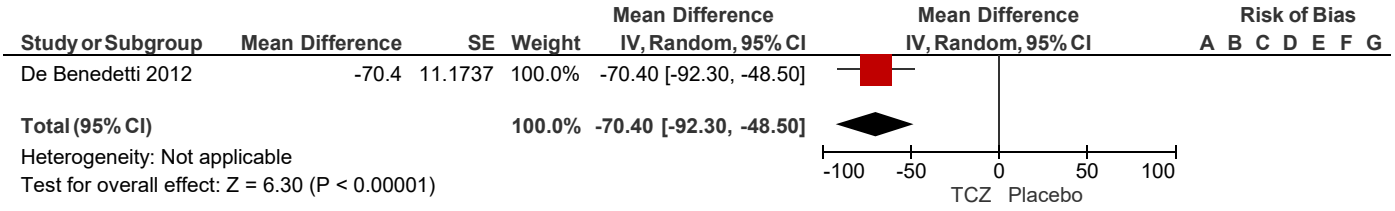


Risk o
A B C D

Risk of bias legend
(**A**) Random sequence generation (selection bias)
(**B**) Allocation concealment (selection bias)
(**C**) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(**D**) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(**E**) Incomplete outcome data (attrition bias)
(**F**) Selective reporting (reporting bias)
(**G**) Other bias

5 関節症状の改善

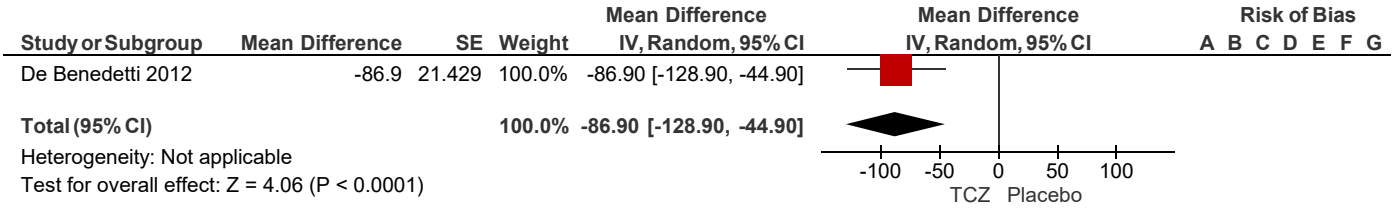
5.1 活動性関節炎の関節数



Risk of bias legend
(**A**) Random sequence generation (selection bias)
(**B**) Allocation concealment (selection bias)
(**C**) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(**D**) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(**E**) Incomplete outcome data (attrition bias)
(**F**) Selective reporting (reporting bias)
(**G**) Other bias

5 関節症状の改善

5.2 可動域制限のある関節数



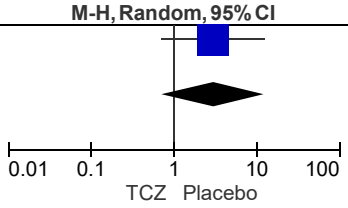
Risk of bias legend
(**A**) Random sequence generation (selection bias)
(**B**) Allocation concealment (selection bias)
(**C**) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(**D**) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(**E**) Incomplete outcome data (attrition bias)
(**F**) Selective reporting (reporting bias)
(**G**) Other bias

5 関節症状の改善

5.1 活動性関節炎がない患者数

Study or Subgroup	TCZ Events	TCZ Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
De Benedetti 2012	12	75	2	37	100.0%	2.96 [0.70, 12.55]
Total (95% CI)		**75**		**37**	**100.0%**	**2.96 [0.70, 12.55]**
Total events	12		2			

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.47 (P = 0.14)



Risk of Bias
A B C D E F G

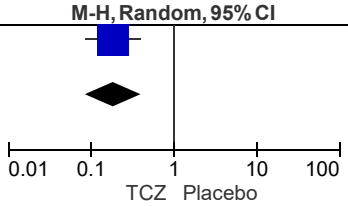
Risk of bias legend
(**A**) Random sequence generation (selection bias)
(**B**) Allocation concealment (selection bias)
(**C**) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(**D**) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(**E**) Incomplete outcome data (attrition bias)
(**F**) Selective reporting (reporting bias)
(**G**) Other bias

1 全身症状の改善

1.1 Fever

Study or Subgroup	TCZ Events	TCZ Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
De Benedetti 2012	6	41	19	24	100.0%	0.18 [0.09, 0.40]
Total (95% CI)		**41**		**24**	**100.0%**	**0.18 [0.09, 0.40]**
Total events	6		19			

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 4.31 (P < 0.0001)



Risk of Bias
A B C D E F G

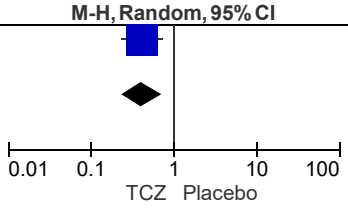
Risk of bias legend
(**A**) Random sequence generation (selection bias)
(**B**) Allocation concealment (selection bias)
(**C**) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(**D**) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(**E**) Incomplete outcome data (attrition bias)
(**F**) Selective reporting (reporting bias)
(**G**) Other bias

1 全身症状の改善

1.2 Rash

Study or Subgroup	TCZ Events	TCZ Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
De Benedetti 2012	8	22	16	18	100.0%	0.41 [0.23, 0.73]
Total (95% CI)		**22**		**18**	**100.0%**	**0.41 [0.23, 0.73]**
Total events	8		16			

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 3.04 (P = 0.002)



Risk of Bias
A B C D E F G

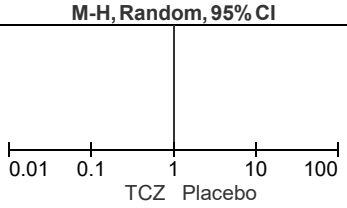
Risk of bias legend
(**A**) Random sequence generation (selection bias)
(**B**) Allocation concealment (selection bias)
(**C**) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(**D**) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(**E**) Incomplete outcome data (attrition bias)
(**F**) Selective reporting (reporting bias)
(**G**) Other bias

4 MAS

4.1 MAS

Study or Subgroup	TCZ Events	TCZ Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
De Benedetti 2012	0	75	0	37		Not estimable
Total (95% CI)		**75**		**37**		**Not estimable**
Total events	0		0			

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Not applicable



Risk of Bias
A B C D E F G

Risk of bias legend
(**A**) Random sequence generation (selection bias)
(**B**) Allocation concealment (selection bias)
(**C**) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(**D**) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(**E**) Incomplete outcome data (attrition bias)
(**F**) Selective reporting (reporting bias)
(**G**) Other bias

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	全身型JIAに対するトシリズマブ
対象	全身型JIA
介入	トシリズマブ
対照	プラセボ

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	SAE
個別研究	

		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																					
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
De Benedetti, 2012(52週)	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-1	-1		0	-1	NA	NA	NA	112	39	24.8/100PY	NA	NA	NA
De Benedetti, 2012(104週)	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-1	-1		0	-1	NA	NA	NA	112	47	23.3/100PY	NA	NA	NA
Yokota S,2008 (48週)	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-1	-1		0	-1	NA	NA	NA	56	17	30.30%	NA	NA	NA
Yokota S, 2016 (52週)	コホート研究	-2	-1	0	-1	-1	0	-2	0	0	0	0	-1	-1		0	-1	NA	NA	NA	417	117	28.1% 54.5/100PY	NA	NA	NA
Yokota S, 2014 (168週)	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-1	-1		0	-1	NA	NA	NA	67	32	47.8% 34.7/100PY	NA	NA	NA
Klein A, 2020	コホート研究	-2	-1	0	-1	-1	0	-2	0	0	0	0	-1	-2		0	-2	NA	NA	NA	109	25	22.9% 20.91/100PY	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

TENDERの長期成績	単一群のため-2			脱落例																					
TENDERの長期成績学会報告	同上																								

withdrawal試験のオープンラベル後																									
2，3相試験で使用者の一部*と、TCZ承認後から開始患者を含むPMS	同上	TCZ以外の免疫抑制剤にばらつきがある	否定はできないが深刻でない	16人がlost	調整について記載なし								追跡期間が48週と短い								117人222イベント				
2，3相試験の長期成績*	同上	否定はできないが深刻でない	適切	phase2,3のextention,脱落9人、理由に明記あり	調整について記載なし								52週か、TCZ中断まで												
National Registry、mean follow up 4.3年	単一群のため大きいとみなす	期間中のバイオスイッチ例も含まれる	否定はできないが深刻でない	観察期間がばらつきありlostあるはずだが明記なし	調整について記載なし	AEはeach visitで有無を記載される						他のバイオ製剤の使用歴のある例が含まれる								25人、51イベント				
*Yokota S 2016には、Yokota S 2014の患者の一部を含む																									

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	全身型JIAに対するトシリズマブ
対象	全身型JIA
介入	トシリズマブ
対照	プラセボ

*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		MAS																								
個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
De Benedetti, 2012(52週)	コホート研究	-1	0	0	-1	0	0	-1	0	0	0	0	-1	-1		0	-1	NA	NA	NA	112	3	2.6% 1.9 /100PY	NA	NA	NA
De Benedetti, 2014	コホート研究	-1	0	0	-1	0	0	-1	0	0	0	0	-1	-1		0	-1	NA	NA	NA	112	5	4.5% 1.24/100PY	NA	NA	NA
Yokota S, 2016(52週)	コホート研究	-2	-1	0	-1	-1	0	-2	0	0	0	0	-1	-1		0	-1	NA	NA	NA	417	24	5.7% 6.4/100PY	NA	NA	NA
Yokota S, 2014(168週)	コホート研究	-1	0	0	-1	0	0	-1	0	0	0	0	-1	-1		0	-1	NA	NA	NA	67	2	2.90%	NA	NA	NA
Klein A, 2020	コホート研究	-2	-1	0	-1	-1	0	-2	0	0	0	0	-1	-2		-1	-2	NA	NA	NA	109	6	5.5% 2.46/100PY	NA	NA	NA
Yokota S. 2015	コホート研究	-2	-1	0	-1	-1	0	-2	0	0	0	0	-1	-1		0	-1	NA	NA	NA	394	14	3.60%	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

TENDERの長期成績	単一群のため-2			脱落例																					
TENDER, 日本のトライアル/PMS 4つを統合、うちTENDERだけを抽出	同上																				観察期間言及ないがPYでの記載あり				

2，3相試験で使用者の一部*と、TCZ承認後から開始患者を含むPMS	同上	TCZ以外の免疫抑制剤にばらつきがある	否定はできないが深刻でない	16人がlost	調整について記載なし										臨床的判断						suspected含む				
2，3相試験の長期成績*	同上	否定はできないが深刻でない	適切	phase2,3のextention,脱落9人、理由に明記あり	調整について記載なし										定義の引用文献あり						defined and potential MAS				
National Registry、mean follow up 4.3年	単一群のため大きいとみなす	期間中のバイオスイッチ例も含まれる	否定はできないが深刻でない	観察期間がばらつきあり	調整について記載なし							ドイツ国内の成績、sJIAではある	TCZの投与方法に明記なし、平均4.3年		MAS定義なし										

*Yokota S 2016には、Yokota S 2014の患者の一部を含む

*Yokota S 2014に、"ヒストリカルコントロールでは生物学的製剤を使用しなかった場合sJIAでのMASの発生率は6.8-13%" とある

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	
対象	全身型JIA
介入	トシリズマブ
対照	グルココルチコイド

*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		死亡																								
個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
De Benedetti, 2012(52週)	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-1	-1		0	-1	NA	NA	NA	112	1	0.6 /100PY	NA	NA	NA
De Benedetti, 2012(104週)	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-1	-1		0	-1	NA	NA	NA	112	3	1.5 /100PY	NA	NA	NA
Yokota S,2008	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-1	-1		0	-1	NA	NA	NA	56	0	0	NA	NA	NA
Yokota S, 2016	コホート研究	-2	-1	0	-1	-1	0	-2	0	0	0	0	-1	-1		0	-1	NA	NA	NA	417	2	0.48%	NA	NA	NA
Yokota S, 2014	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-1	-1		0	-1	NA	NA	NA	67	0	0	NA	NA	NA
Klein A, 2020	コホート研究	-2	-1	0	-1	-1	0	-2	0	0	0	0	-1	-2		0	-2	NA	NA	NA	109	0	0	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

TENDERの長期成績	単一群のため一2			脱落例																					
TENDERの長期成績学会報告	同上																				3例:気胸、交通事故、敗血症				
withdrawal試験のオープンラベル後																									

2, 3相試験で使用者の一部*と、TCZ承認後から開始患者を含むPMS	同上	TCZ以外の免疫抑制剤にばらつきがある	否定はできないが深刻でない	16人がlost	調整について記載なし								追跡期間が48週と短い								2例：血管炎・心不全が1例、緑膿菌感染・間質性肺炎が1例				
2, 3相試験の長期成績*	同上	否定はできないが深刻でない	適切	phase2,3のextention, 脱落9人、理由に明記あり	調整について記載なし								52週か、TCZ中断まで												
National Registry、mean follow up 4.3年	単一群のため大きいとみなす	期間中のバイオスイッチ例も含まれる	否定はできないが深刻でない	観察期間がばらつきあり	調整について記載なし	特記無し																			

*Yokota S 2016には、Yokota S 2014の患者の一部を含む

*De Beneditti 2014 (Pediatric Rheumatology 2014 学会抄録)で日本のPMSでMAS死亡例が1例あったと記載があるが、個別の論文では確認できず

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	全身型JIAに対するトシリズマブ
対象	全身型JIA
介入	トシリズマブ皮下注製剤
対照	トシリズマブ皮下注製剤の使用なし

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	JADAS71
個別研究	**バイアスリスク***

		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
研究コード	**研究デザイン**	**選択バイアス**	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**		**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
		背景因子の差	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**																			
Brunner, 2018	コホート研究	-2	-1	0	-1	-1	0	-2	0	0	0	0	-2	-1		0	-2	NA	NA	NA	TCZ-naïve 26	<30kg, -13.9; >=30kg		NA	NA	NA
																		NA	NA	NA	switched from TCZ IV 25	<30kg, -0.7; >=30kg,		NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	RCT extensionだけでなくTCZ naiveも含まれている			詳細が不明	詳細が不明							日本ではsJIAに適応なし、投与量が日本とは異なる														

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	全身型JIAに対するトシリズマブ
対象	全身型JIA
介入	トシリズマブ皮下注製剤
対照	トシリズマブ皮下注製剤の使用なし

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		SAE																								
個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Brunner, 2018	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-2	-1		0	-2	NA	NA	NA	38	2	5.3%, 3.6/100 PY	NA	NA	NA
Brunner, 2018	コホート研究	-2	-1	0	-1	-1	0	-2	0	0	0	0	-2	-1		0	-2	NA	NA	NA	51	7	13.7%, 19.3/100 I	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

												日本ではsJIAに適応なし、投与量が日本とは異なる													
	RCT extensionだけでなくTCZ naiveも含まれている			詳細が不明	詳細が不明							日本ではsJIAに適応なし、投与量が日本とは異なる													

【SR-7　評価シート　エビデンス総体（絶対効果指標の結果を記入する場合）】

診療ガイドライン	全身型JIAに対するトシリズマブ
対象	全身型JIA
介入	トシリズマブ
対照	プラセボ

エビデンスの強さについて，RCT は「強（A）」からスタート，観察研究は「弱（C）」からスタート。
＊各ドメインは「高（−2）」，「中／疑い（−1）」，「低（0）」の3 段階。
＊＊エビデンスの強さは「強（A）」，「中（B）」，「弱（C）」，「非常に弱（D）」の4 段階。
＊＊＊重要性はアウトカムの重要性（1 ～ 9）。

エビデンス総体

アウトカム	研究デザイン／研究数	＊バイアスリスク	＊非一貫性	＊不精確性	＊非直接性	＊その他（出版バイアスなど）	＊上昇要因（観察研究）	リスク人数（アウトカム率） 対照群分母	対照群分子	（%）	介入群分母	介入群分子	（%）	効果指標（種類）	効果指標統合値	95％信頼区間	＊＊エビデンスの強さ	＊＊＊重要性	コメント	絶対効果	効果指標統合値	95％信頼区間
疾患活動性指標の改善																						
①JIA ACR30 and no fever	ランダム化比較試験	0	0	0	-1	0		37	9	24	75	64	85	RR	18.1	6.75-48.55	強(A)					
②JIA ACR70	ランダム化比較試験	0	0	0	-1	0		37	3	8	75	53	71	RR	8.72	2.92-26.04	強(A)					
③JIA ACR90	ランダム化比較試験	0	0	0	-1	0		37	2	5	75	28	37	RR	6.91	1.74-27.44	強(A)					
ＡＤＬの改善（CHAQ-DI score）	ランダム化比較試験	0	0	0	-1	0		37人	1.7→1.5		75人	1.7 → 1.0		NA	NA	-55.7 (-82.1 to -29.2)	強(A)					
関節症状の改善																						

①活動性関節炎の関節数	ランダム化比較試験	0	0	0	-1	0		16.9	15.3		21.3	7.6		RR	-70.4	(-92.3, -48.5)	強(A)					
②可動域制限のある関節数	ランダム化比較試験	0	0	0	-1	0		17.9	17.2		20.7	10.4		RR	-86.9	(-128.9, -44.8)	強(A)					
全身症状の改善																						
①発熱	ランダム化比較試験	0	0	0	-1	0		24	19	79	41	6	15	RR	0.18	0.09-0.40	強(A)					
②皮疹	ランダム化比較試験	0	0	0	-1	0		18	16	89	22	8	36	RR	0.41	0.23-0.73	強(A)					
TCZ継続による非再燃（ACR30を達成かつCRP<1.5mg/dL）	ランダム化比較試験	-1	0	0	-1	-1		23	4	17	20	16	80	RR	0.22	0.09-0.54	中(B)		6週TCZ投与後に有効な例では、中止によって再燃するため、6週以降も継続が望ましいといえる			
コメント（該当するセルに記入）																						

【SR-8　定性的システマティックレビュー】

CQ	5	IL-6阻害薬は、全身型若年性特発性関節炎に対して有用か
P	全身型若年性特発性関節炎(s-JIA)	
I	トシリズマブの点滴静注もしくは皮下注投与	
C		
臨床的文脈	sJIAの治療：sJIAの治療は、致死率の低下や長期的な関節障害の予防に直接寄与することから非常に重要である。現在s-JIAの薬物治療には様々なものがあるが、全ての患者に共通して最適な薬物は存在しない。様々な治療薬の中で、IL-6阻害薬（TCZ）の使用がsJIAに対して有用であるかどうかについて検討する。	

01	疾患活動性指標の改善として、JIA ACR30 and no fever、JIA ACR70、JIA ACR90の達成率を比較した。対照群は37人、介入群は75人。12週時点での対照群のJIA ACR30 and no fever/JIA ACR70/JIA ACR90達成はそれぞれ9人（24%）/3人（8%）/2人（5%）、介入群はそれぞれ64人（85%）/53人（71%）/28人（37%）だった。Risk ratio（RR）はそれぞれ18.1 (6.75-48.55)/8.72 (2.92-26.04)/6.91 (1.74-27.44)で、TCZ群で有意な改善を認めた。
非直接性のまとめ	TCZ投与量は日本では一律で8 mg/kgであるが、ランダム化比較試験では30kg未満の小児では12 ㎎/kgで投与されており、日本とは投与量が異なる。そのため中等度とした。
バイアスリスクのまとめ	1つのRCTについて、バイアスリスクはLowで、ダウングレードなし
非一貫性その他のまとめ	１研究ではあるがダウングレードなし
コメント	

02	関節症状の改善として、①活動性関節炎数の関節数と②可動域制限のある関節数を比較した。①治療前の対照群は16.9関節、介入群は21.3関節だったが、12週時点で対照群は15.3関節、介入群は7.6関節だった。Risk ratio（RR）は-70.4 (-92.3 to -48.5)で有意差を認めた。②治療前の対照群は17.9関節、介入群は20.7関節だったが、12週時点で対照群は17.2関節、介入群は10.4関節だった。Risk ratio（RR）は-86.9 (-128.9 to -44.8）で有意差を認めた。
非直接性のまとめ	TCZ投与量は日本では一律で8 mg/kgであるが、ランダム化比較試験では30kg未満の小児では12 ㎎/kgで投与されており、日本とは投与量が異なる。そのため中等度とした。
バイアスリスクのまとめ	1つのRCTについて、バイアスリスクはLowで、ダウングレードなし
非一貫性その他のまとめ	１研究ではあるがダウングレードなし
コメント	

03	ADLの改善として、CHAQ-DIスコアを比較した。対照群は37人、介入群は75人。12週時点でのCHAQ-DIは、対照群では1.7から1.5まで改善を示していたのに対し、介入群ではの1.7から1.0まで改善を示した。Mean differenceの信頼区間は-55.7 (-82.1 to -29.2)で、介入群で有意な低下を認めた。
非直接性のまとめ	TCZ投与量は日本では一律で8 mg/kgであるが、ランダム化比較試験では30kg未満の小児では12 ㎎/kgで投与されており、日本とは投与量が異なる。そのため中等度とした。
バイアスリスクのまとめ	1つのRCTについて、バイアスリスクはLowで、ダウングレードなし
非一貫性その他のまとめ	１研究ではあるがダウングレードなし
コメント	

04	全身症状の改善として、①発熱と②発疹を比較した。①治療前の対照群は24人、介入群は41人だったが、12週時点で対照群は19人（79%）、介入群は6人（15%）だった。Mean differenceは0.18 (0.09-0.40）で有意差を認めた。②治療前の対照群は18人、介入群は22人だったが、12週時点で対照群は16人（89%）、介入群は8人（36%）だった。Mean differenceは0.41 (0.23-0.73）で有意差を認めた。
非直接性のまとめ	TCZ投与量は日本では一律で8 mg/kgであるが、ランダム化比較試験では30kg未満の小児では12 ㎎/kgで投与されており、日本とは投与量が異なる。そのため中等度とした。
バイアスリスクのまとめ	1つのRCTについて、バイアスリスクはLowで、ダウングレードなし
非一貫性その他のまとめ	１研究ではあるがダウングレードなし
コメント	

05	TCZ継続による非再燃（ACR30を達成かつCRP < 1.5 mg/dL）を比較した。対照群は23人、介入群は20人で、非再燃だったのは対照群は4人（17%）、介入群は16人（80%）だった。Risk ratio（RR）は0.22 (0.09 - 0.54）で、有意差を持ってTCZ継続群に非再燃を認めた。
非直接性のまとめ	1つのRCTについて、対象についてTCZでACR30達成者だけが選択されていること、介入について lead-inでのTCZ投与期間は6週であり通常の中止を検討するタイミングより早いことから、中等度とした
バイアスリスクのまとめ	1つのRCTについて、計画書に不明な点が見られる（深刻ではないが、割り付け方法が不明、盲検化の方法が不明）。そのためダウングレードあり。
非一貫性その他のまとめ	１研究ではあるがダウングレードなし

コメント	

07	介入にトシリズマブ皮下注製剤を使用した場合のJADAS71
非直接性のまとめ	２つのコホート研究では、日本での皮下注射製剤は他疾患でも体重による用量設定はないため、用量について非直接性ありと評価した
バイアスリスクのまとめ	いずれも用量設定を目的とした研究であるが副次的にJADAS71を指標として有効性を評価したものであり、バイアスリスクは高い。選択バイアスについて、トシリズマブナイーブな患者と、点滴投与からのスイッチ患者が混ざっているため、バイアスリスクは高度とした
非一貫性その他のまとめ	対照群のない観察研究であるため非一貫性は高度とした
コメント	トシリズマブナイーブ群では、<30kgでは162㎎を2週間毎に投与しJADAS71は13.9低下し、 >=30kgでは162㎎を1週毎に投与し12.4低下した。トシリズマブ静脈投与からのスイッチ群では、<30kgではJADAS71は0.7低下し、 >=30kgでは0.2低下した。

08	介入にトシリズマブ皮下注製剤を使用した場合のSAE
非直接性のまとめ	２つのコホート研究では、日本での皮下注射製剤は他疾患でも体重による用量設定はないため、用量について非直接性ありと評価した
バイアスリスクのまとめ	いずれも用量設定を目的とした研究であるが副次的にJADAS71を指標として有効性を評価したものであり、バイアスリスクは高い。選択バイアスについて、トシリズマブナイーブな患者と、点滴投与からのスイッチ患者が混ざっているため、バイアスリスクは高度とした
非一貫性その他のまとめ	対照群のない研究であるため非一貫性は高度とした
コメント	重大な副作用は、5.3～13.7％（3.6～19.3/100 patient-years）で見られた。

08	MASの発生
非直接性のまとめ	6つのコホート研究では、非直接性は対象と介入について中等度認め、1つの研究で高度、残り5つの研究で中等度と評価した。
バイアスリスクのまとめ	6つのコホート研究では、背景因子と不完全なフォローアップについて中等度みとめ、3つの研究について高度、残り3つの研究について中等度と評価した。
非一貫性その他のまとめ	全て対象のないコホート研究であり、高度とした。
コメント	MASの発症は、重複症例を除外し、638例中35例（5.4%）で認められた。

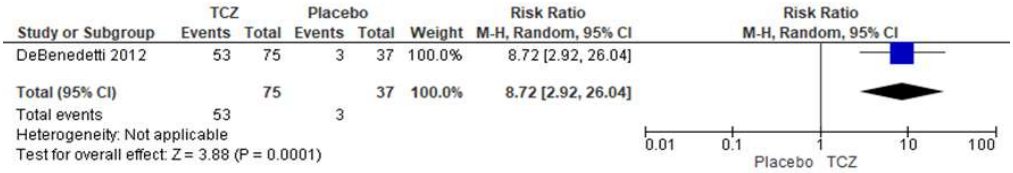
09	死亡
非直接性のまとめ	6つのコホート研究では、非直接性は対象と介入について中等度認め、1つの研究で高度、残り5つの研究で中等度と評価した。
バイアスリスクのまとめ	6つのコホート研究では、背景因子と不完全なフォローアップについて中等度みとめ、3つの研究について高度、残り3つの研究について中等度と評価した。
非一貫性その他のまとめ	全て対象のないコホート研究であり、高度とした。
コメント	第2,3相試験の継続観察やPMSの研究が含まれた。死亡は、重複症例を除外し、638例中5例（0.78%）で認められた。

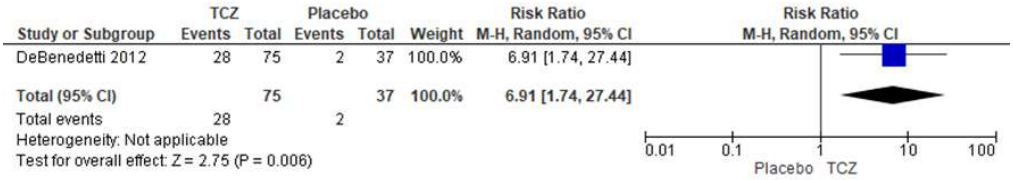
O10	SAE

非直接性のまとめ	6つのコホート研究では、非直接性は対象と介入について中等度認め、1つの研究で高度、残り5つの研究で中等度と評価した。
バイアスリスクのまとめ	6つのコホート研究では、背景因子と不完全なフォローアップについて中等度みとめ、3つの研究について高度、残り3つの研究について中等度と評価した。
非一貫性その他のまとめ	全て対象のないコホート研究であり、高度とした。
コメント	第2,3相試験の継続観察やPMS, National registryが含まれた。重大な副作用は、重複症例を除外し、638例中189例（29.6%）で認められた。最もイベント発生率の高い1研究ではバイアスリスクが高度であった。

【SR-9　メタアナリシス】

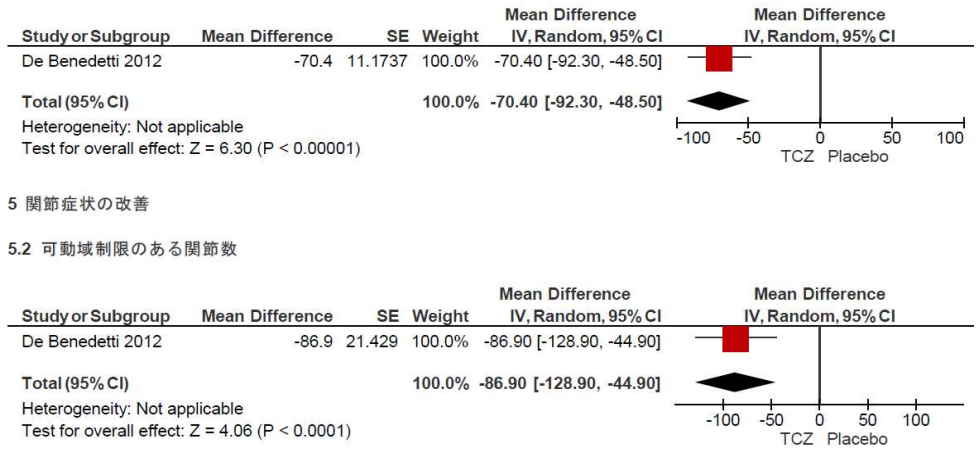
<table>
<tr><td>CQ</td><td colspan="4">IL 6 阻害薬は全身型若年性特発性関節炎に対して有用か</td></tr>
<tr><td>P</td><td>全身型JIA</td><td>I</td><td colspan="2">トシリズマブ</td></tr>
<tr><td>C</td><td>プラセボ</td><td>O</td><td colspan="2">疾患活動性指標の改善（JIA ACR30 and no fever/JIA ACR70/JIA ACR90の達成）</td></tr>
<tr><td>研究デザイン</td><td>RCT</td><td>文献数</td><td colspan="2">1</td></tr>
<tr><td>コード</td><td colspan="4">De Benedetti 2012</td></tr>
<tr><td>モデル</td><td>ランダム効果</td><td>方法</td><td colspan="2">Inverse-variance method （REvMan 5.4）</td></tr>
<tr><td>効果指標</td><td>RR（Risk Ratio）</td><td>統合値</td><td colspan="2">18.1 (6.75-48.55)/8.72 (2.92-26.04)/6.91 (1.74-27.44)</td></tr>
<tr><td>フォレストプロット</td><td colspan="4">JIA ACR30 and no fever

JIA ACR70
 

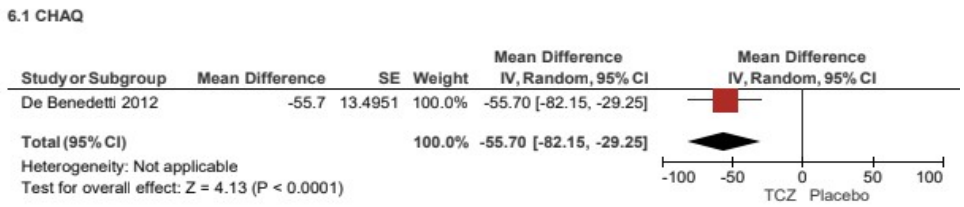
JIA ACR90
 

コメント：JIA ACR30 and no fever/JIA ACR70/JIA ACR90は、すべてで介入群が対照群と比べて有意に達成した。</td></tr>
<tr><td>ファンネルプロット</td><td colspan="4">
コメント：1研究のみであり、出版バイアスは評価していない。</td></tr>
<tr><td>その他の解析</td><td colspan="3"></td><td>コメント：</td></tr>
</table>

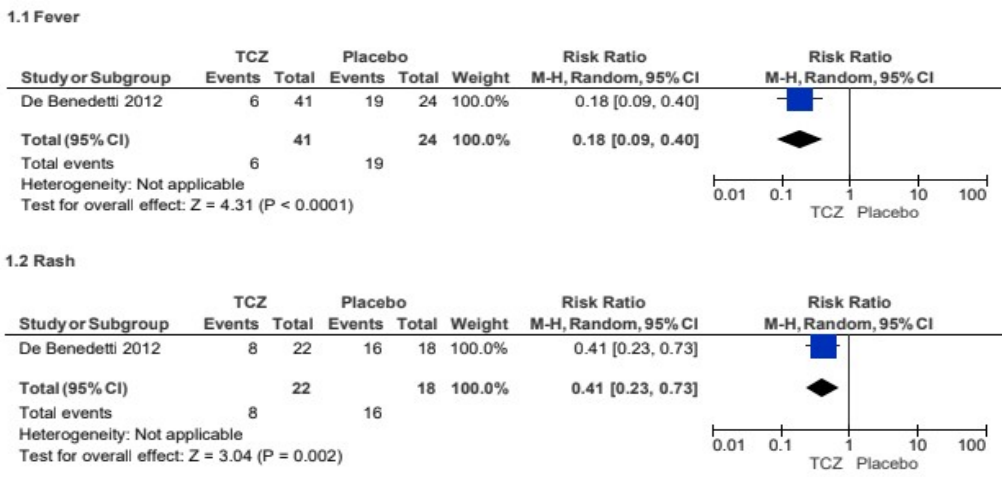
その他の解析		
メタリグレッション		
感度分析		

CQ	IL 6 阻害薬は全身型若年性特発性関節炎に対して有用か		
P	全身型JIA	I	トシリズマブ
C	プラセボ	O	関節症状の改善（①活動性関節炎数の関節数、
研究デザイン	RCT	文献数	1
コード	De Benedetti 2012		
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method （REvMan 5.4）
効果指標	Mean difference	統合値	①-70.4 (-92.3 to -48.5）、②-86.9 (-128.9 to -44.8)
フォレストプロット			
	コメント：①活動性関節炎数の関節数、②可動域制限のある関節数、ともに介入群が対照群と比べて有意に改善した。		
ファンネルプロット			
	コメント：1研究のみであり、出版バイアスは評価していない。		
その他の解析			コメント：

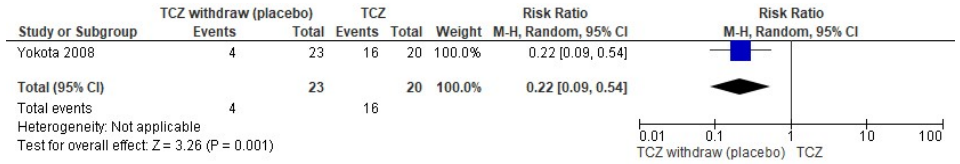
メタリグレッション			
感度分析			

CQ	IL 6 阻害薬は全身型若年性特発性関節炎に対して有用か		
P	全身型JIA	I	トシリズマブ
C	プラセボ	O	CHAQ-DIスコア
研究デザイン	RCT	文献数	1
コード	De Benedetti 2012		
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method （REvMan 5.4）
効果指標	mean difference	統合値	-55.7 (-82.1 to -29.2)
フォレストプロット			
	コメント：CHAQ-DIスコアは、介入群で有意な低下を認めた。		
ファンネルプロット			
	コメント：1研究のみであり、出版バイアスは評価していない。		
その他の解析			コメント：
メタリグレッション			
感度分析			

CQ	IL 6 阻害薬は全身型若年性特発性関節炎に対して有用か		
P	全身型JIA	I	トシリズマブ
C	プラセボ	O	全身症状の改善（①発熱、②発疹）
研究デザイン	RCT	文献数	1
	De Benedetti 2012		

コード			
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method （REvMan 5.4）
効果指標	RR（Risk Ratio）	統合値	①0.18 (0.09-0.40）、②0.41 (0.23-0.73)
フォレストプロット			
	コメント：①発熱、②発疹、ともに介入群が対照群と比べて有意に改善した。		
ファンネルプロット			
	コメント：1研究のみであり、出版バイアスは評価していない。		
その他の解析			コメント：
メタリグレッション			
感度分析			

CQ	IL 6 阻害薬は全身型若年性特発性関節炎に対して有用か		
P	全身型JIA	I	トシリズマブ
C	プラセボ	O	TCZ継続による非再燃（ACR30を達成かつCRP
研究デザイン	RCT	文献数	1
コード	Yokota 2008		
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method （REvMan 5.4）

効果指標	RR	統合値	0.22 (0.09 - 0.54)
フォレスト プロット			
	コメント：有意差を持ってTCZ継続群に非再燃を認めた。		
ファンネル プロット			
	コメント：1研究のみであり、出版バイアスは評価していない。		
その他の解析			コメント：withdrawl試験であり、De Benedetti 2012とメタアナリシスすることは不可能である。
メタリグレッション			
感度分析			

CQ 6

4-1_データベース検索結果

4-2_文献検索フローチャート

4-3_二次スクリーニング後の一覧表

4-4_引用文献リスト

4-5_評価シート介入研究

4-6_評価シート観察研究

4-7_評価シートエビデンス総体

4-8_定性的システマティック・レビュー

4-9_メタアナリシス

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	全身型若年性特発性関節炎
CQ	6-1、全身型若年性特発性関節炎に対して、IL-1阻害薬は有用か 6-2，全身型若年性特発性関節炎に対して、グルココルチコイドとグルココルチコイド＋IL-1阻害薬はどちらが有用か
データベース	pubmed
日付	2020/12/28
検索者	清水/山崎

#	検索式	文献数
#1	juvenile[Title/Abstract])) OR (systemic juvenile idiopathicarthritis[Title/Abstract])) OR (systemic juvenile rheumatoidarthritis[Title/Abstract])) OR (juvenile systemicarthritis[Title/Abstract])) OR (systemic-onset[Title/Abstract]	8993
#2	((systemic) OR (systemically)) OR (systemics)	490389
#3	canakinumab	741
#4	anakinra	5962
#5	rilonacept	166
#6	#1 and #2	2457
#7	#3 and #6	73
#8	#4 and #6	143
#9	#5 and #6	20
#10	#7 or #8 or #9	184

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	全身型若年性特発性関節炎
CQ	6-1、全身型若年性特発性関節炎に対して、IL-1阻害薬は有用か 6-2, 全身型若年性特発性関節炎に対して、グルココルチコイドとグルココルチコイド＋IL-1阻害薬はどちらが有用か
データベース	Cochrane Library
日付	2021/2/18
検索者	清水/山崎

#	検索式	文献数
#1	#1 Search "arthritis, juvenile"	cochrane reviews 4
		cochrane protocols 4
		trials 899

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	全身型若年性特発性関節炎
CQ	6-1、全身型若年性特発性関節炎に対して、IL-1阻害薬は有用か 6-2, 全身型若年性特発性関節炎に対して、グルココルチコイドとグルココルチコイド＋IL-1阻害薬はどちらが有用か
データベース	医中誌
日付	2021/2/18
検索者	清水/山崎

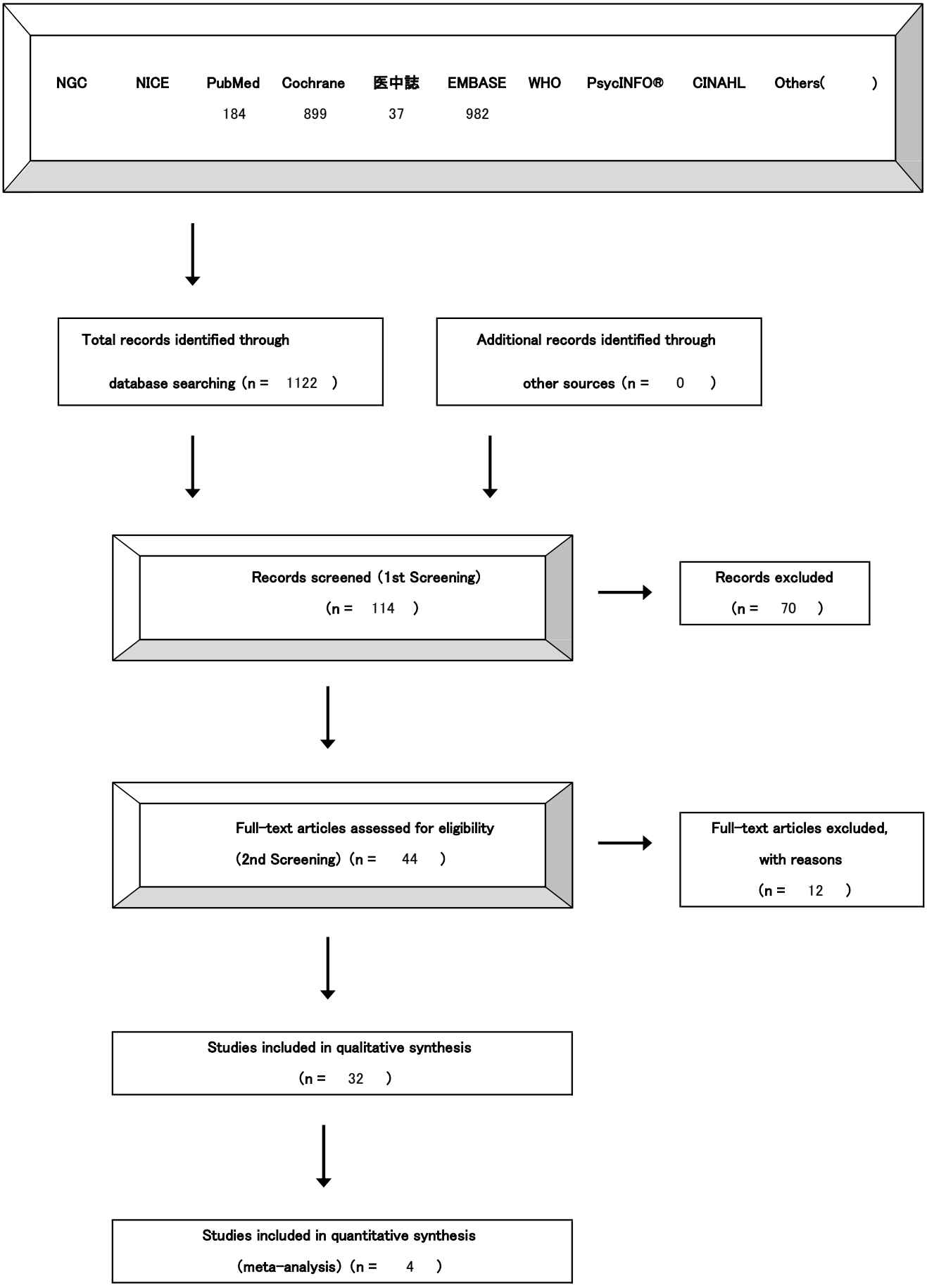
#	検索式	文献数
#1	関節炎-若年性/TH or 全身型若年性特発性関節炎/AL	3362
#2	Canakinumab/TH or カナキヌマブ/AL	242
#3	Rilonacept/TH or リロナセプト/AL	34
#4	Anakinra/TH or アナキンラ/AL	239
#5	#1 and #2	25
#6	#1 and #3	4
#7	#1 and #4	16
#8	#5 or #6 or #7	37

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	全身型若年性特発性関節炎
CQ	6-1、全身型若年性特発性関節炎に対して、IL-1阻害薬は有用か 6-2, 全身型若年性特発性関節炎に対して、グルココルチコイドとグルココルチコイド＋IL-1阻害薬はどちらが有用か
データベース	EMBASE
日付	2020/12/26
検索者	清水/山崎

#	検索式	文献数
#1	arthritis, juvenile"[MeSH Terms] OR "arthritis juvenile" [Title/Abstract]) OR "systemic juvenile idiopathic arthritis" [Title/Abstract] OR "systemic juvenile rheumatoid arthritis" [Title/Abstract] OR "juvenile systemic arthritis"[Title/Abstract] OR "systemic-onset"[Title/Abstract]	22915
#2	((systemic) OR (systemically)) OR (systemics)	796505
#3	canakinumab	3376
#4	anakinra	9262
#5	rilonacept	918
#6	#1 and #2	7603
#7	#3 and #6	477
#8	#4 and #6	810
#9	#5 and #6	162
#10	#7 or #8 or #9	982

【4-2 文献検索フローチャート】 PRISMA声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

二次スクリーニング 全部で44文献 4：SRに用いるRCT（4文献） 3：GRADEに加える （4+28=32文献） 0：不採用 （12文献）

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	採用/除外理由	コメント
Arthritis Rheum 2014;66:2570-9	RCT	2歳以上20歳未満、診断から6か月以上、活動性あり（CRP2mg/dlまたはESR>20mm, かつ、PSL0.3mg/kg/日または10mg/日以上の内服治療によっても以下の3つ以上を満たす：PhVAS≥20、PaVAS≥20、CHAQ≥0.375/3、活動性関節炎2個以上、ESR≥30）MTXの投与量4週以上固定、ステロイド投与量2週以上固定、かつ2mg/kg/日または60mg/日以下。バイオ投与の既往がある場合、ANAは4日以上、ETA4週以上、ADAは6週以上、TOCは6週以上、IFXは8週以上前に中止。	RIN群：4.4mg/kgでloading、以後週1回2.2mg/kg皮下注	プラセボ群：4週までプラセボ以後はRINに変更。24週まで継続	JIAACR30を達成+発熱なし+ステロイド減量可を満たした有効性の比較。安全性の評価	4	Rilonaceptに対するRCT	有効と判定されるまでの期間はRIN群で有意に短かった。4週までに有効と判定される割合はRIN群で57%、プラセボ群で27%であり、有意にRIN群で高かった。有害事象の発生に差はなかったが、RIN群では肝機能障害の割合が高かった。以上より、RINは耐容可能な有効な薬剤であると結論づけられた。
Ann Rheum Dis 2011;70:747-54	RCT	18か月以上19歳以下、活動性関節炎2個以上、、MTXの投与量4週以上固定、ステロイド投与量2週以上固定、かつ2mg/kg/日または60mg/日以下。過去にIL-1治療を受けたことのある場合、免疫抑制治療が不可の症例は除く。ステロイド、免疫抑制薬、DMARDsは1か月前までに中止。	ANA群（12例）：2mg/kg日：最大100mg皮下注	プラセボ群（12例）：治療開始1か月後までプラセボ以後はANAに変更。12か月まで継続	1か月後のJIAACR30を達成+発熱なし+CRP値およびESR値の治療開始時と比較し50%以上低下または正常化を満たした有効性の比較。治療開始6か月の時点でのWallace criteriaでのinactive disease達成率。安全性の評価	4	Anakinraに対するRCT	1か月の時点で、ANA群8/12、プラセボ群1/12に有効性が確認された。プラセボ群の10例がANAに変更、治療開始2か月の時点で9例が有効性を示した。12か月までに一次無効2例、二次無効2例、有害事象2例の6例が治療を中止した。治療開始6か月後における遺伝子発現解析では、治療反応群では発現異常を認めた11/13が正常化した一方で無効群では12/13は発現異常を認めたままだった。またANA投与によりIFN indicible gene(IP-10, TRAIL)の発現の増加、SOCS3の発現低下を認め、IP-10, TRAILの蛋白発現も増加していた。
The New England journal of medicine 2012;367:2396-406	RCT NCT 00889863, NCT 00886769,	2009年6月から2010年12月までのPRINTO メンバーの63施設での2つのTria Trial 1: SJIA（全身症状のある）発熱、活動性関節2関節以上、CRP>30mg/L）	CAN	placebo	ACR pedi30, strroid dose, ,AEs	4	CANの重要なRCT	重要なRCT Trial 1: 29日間のSingle arm RCT SJIAのうち3日目まで発熱持続している場合placeboなら医師の判断で Trial 2へ 15日でCANの効果、ACR30（発熱なし、JIAcore setの3/6以上の30%以上の改善）達成していない場合Trial2へ。 Trial2：2パートのwithdrawal デザイン
Arthritis and rheumatism 2013;65:2486–2496	RCT NCT01803321.	アメリカ sJIA 24例 ① doule blind phase：rilobacept2.2mg/kg（8例）、 4.4mg/kg（9例）、placebo（7例）②open label Phase：rilobacept 23例	rilobacept	placebo	ACR pedi30 50, 90, ,AEs MRP8/14	4	rilobaceptのRCT	
MR 2021;31:226-234	open-label, single-arm	2歳以上20歳以下のs-JIAの小児	カナキヌマブ4mg/kg皮下注 4週ごと	なし	8週時点でのACRpedi30達成率、28週時点でのステロイド減量患者の割合	3	日本人に対する初めての臨床試験であり重要	全例がACPpedi30達成、73.7%がステロイド減量可能。⇒カナキヌマブは有効であると結論。
Expert Opin Drug Safety 2021；20：93-100	後ろ向きコホート研究	2018年12月までにドイツのBIKERレジストリーに登録された51例のアナキンラ治療を受けたs-JIA患者	ANA	NA	JADAS10の改善率	3	firstline群と追加群を比較した研究	First line群でもその他の薬剤使用後にスイッチしたsecondline群もともに有効だった。
FIP 2019;10;918	後ろ向きコホート研究	2008年1月から2016年7月までにイタリアのリウマチ診療施設においてアナキンラ治療を受けた61例のs-JIAおよび76例のAOSD患者	小児：1～4mg/kg日，成人：100mg/日	NA	継続率、併用薬への影響、中止の関連因子、ステロイド、cDMARDsの減量効果、治療開始までの影響、安全性	3	有効性と有害事象を比較的多数例で検討	12, 24, 48, 60か月後の継続率は74.3, 62.9, 49.4, 49.4%と良好だった。ANA治療前に他のバイオ製剤で治療を受けていた患者で中止、有害事象の発現率が高かった。ステロイドおよびcDMARDsは有意に減量できていた。治療開始までの期間が長いと中止する割合が高かった。有害事象は1/3以下の患者に発生、85%は軽度、70%は皮膚に関連したものだった。ANAは長期成績も良好であり、できるだけ早期に第1選択薬として導入すべき。有効性、安全性も高い薬剤であると結論。
Turk J Pediatr 2019;61:852-8	後ろ向きコホート研究	2010年1月～2017年1月までにトルコのアンカラ大学においてs-JIAと診断した75例	75例中45例が抗IL-1治療を施行された（アナキンラ37例、カナキヌマブ9例）	NA	有効性	3	sJIAの亜型別の有効性を検討。	45例中15例が無効（polyarticularタイプ）であり、Tocilizumabに変更。
FIP 2019;9:1526	後ろ向きコホート研究	2008年1月から2016年7月までにイタリアの15のリウマチ診療施設において抗IL-1治療を受けた77例のs-JIA患者，61例がアナキンラ治療を、25例がカナキヌマブ治療を受けた。	アナキンラ：1～4mg/kg/日,カナキヌマブ2mg/kg/8週～4mg/kg/4週	NA	継続率、併用薬への影響、中止の関連因子、ステロイド、cDMARDsの減量効果、治療開始までの影響、安全性	3	有効性と有害事象を比較的多数例で検討	12, 24, 48, 60か月後の継続率は79.9, 59.5, 53.5, 53.5%と良好だった。治療前に他のバイオ製剤で治療を受けていた患者で中止、有害事象の発現率が高かった。治療開始までの期間が長いと中止する割合が高かった。抗IL-1治療薬は長期成績も良好であり、できるだけ早期に第1選択薬として導入すべき。有効性、安全性も高い薬剤であると結論。
Arthritis Res Ther 2017;19:256	後ろ向きコホート研究	2000年から2015年にドイツのBIKERレジストリーに登録されたs-JIA245例	抗IL-1治療群60例（ANA38例、CAN22例）	ETA群（143例），トシリズマブ群（71例）	JIAACRresponse，JADAS10改善率による有効性の評価、有害事象の評価	3	アナキンラ/ETA/TCZの有効性/有害事象を検討したレジストリー研究	24か月時点のJIAACRresponse30/50/70/90およびJADAS10による寛解、低疾患活動性達成率はETA群と比較し、抗IL-1治療群、TOC群で高かった。有害事象の頻度はTOC群で有意に高かった。重篤な有害事象はTOC、抗IL-1治療群で高かった。
Rheumatology 2016;55:669-79	メタアナリシス	493文献の中から抽出した6つの文献内の7つのRCT（5つのparallel RCT, 2つのwithdrawal RCT）	pRCT：治療群（ANA12例, CAN43例, RIN17例, 36例, TOC75例）wRCT（CAN50例、TOC20例）	プラセボpRCT（それぞれ12, 41, 7, 35, 37, 50, 23例）	JAIACR30での比較、有害事象の比較	3	各バイオ製剤間の有効性/有害事象を検討したメタアナリシス	すべて有効であったが、RINはTOCやCANと比較すると有効性が低かった。重篤な有害事象のリスクは製剤間で変わらず、プラセボと比較しても差はなかった。
Arthritis Res Ther 2016;18:210	後ろ向きコホート研究	2000年から2010年までにnational medicaid claims dataとして報告された、JIA治療中に入院を必要とする感染症を合併したJIA症例3075例	ANA群247例	MTX群3075例（うちs-JIAは160例），TNF阻害薬群2713例	感染症の合併割合	3	national medicaid claims dataを用いた有害事象に関する比較研究	ANAはMTXと比較し感染症合併が多い。sJIAに限定するとその割合は減少する。
RMD open 2015;1:e000036	後ろ向きコホート研究	フランスのCAMERAレジストリーに登録されたs-JIA77例	ANA群51例、CAN群10例	ETA群12例、TOC2例	継続率、CID達成率、有害事象の発症率	3	抗IL-1治療とETAの有効性/有害事象を比較したレジストリー研究	抗IL-1治療群がETA群より有効性が高い。1stバイオとして治療された症例での比較で、ANAは51例中21例41%がスイッチ、一方でETAは13例中11例がスイッチ、CANは10例中2例がスイッチ。CID達成率はANA44.1%、CAN41.9%、TOC45%、ETAは5.9%だった。有害事象の発症率に差はなかった。

Rheumatol Int 2012;32:3525-30	case seriesに近い後ろ向きコホート研究	2005年～2010年に受診し、firstlineとしてANA治療を行ったs-JIA患者4例	NA	NA	ANA治療の有効性の検討	3	n数が少ないため除外	2例はANAのみで寛解。2例はステロイドの併用を要した。発熱/発疹は平均4日で消失。ANAの投与量は1.5-4mg/kg/日で開始、投与期間は平均3か月だった。投与部位の皮膚反応以外には有害事象はなかった。
	case seriesに近い後ろ向きコホート研究	米国の小児リウマチセンター3施設でアナキンラ治療を行った33例のs-JIA症例	ANA	NA	ANA治療の有効性と有害事象の検討	3	有効性と有害事象を比較的多数例で検討	ANA治療により有意にステロイド減量が可能となり、ESR、Hb、Alb値の改善を認めた。大関節炎の罹患関節数は減少したが、小関節の罹患関節数は変わらなかった。高用量投与の方がESRの改善率は高かった。7例で治療前に認めていた発熱と発疹が改善した。8例は関節炎が残存し、1例はMasをもう一例はEBV感染症を呈した。半数以上の症例で局所部位の疼痛と腫脹を認めた。
Arthritis Rheum 2008;58:1505-15	後ろ向きコホート研究	ANA治療を行った22例のs-JIA症例	ANA有効例10例	ANA無効例12例	有効例と無効例の臨床像の比較、分離した単球を刺激後の細胞内および分泌IL-1β/IL-18発現の比較	3	sJIAの亜型別の有効性を検討。	有効例では活動性関節炎の数が少なく、好中球数が多かった。In vitroでのIL-1β/IL-18の産生増加は認められなかった。IL-1RaおよびATP刺激後に認められたIL-1βの産生は治療反応性や疾患活動性とは相関を認めなかった。
Rheumatology (Oxford, England) 2020; 59:2226-2236	SR	JIAのBioに関する19のTrialのSR IL-1iに関する6つのRCT ANA: Ilowite et.al 2009, Quartier 2011 CAN: Ruperto 2012 (parallel, withdrawal Rilo: Lovell 2013 Ilowite 2014 を含む	CAN ,ANA, Rilo	他の BIO	①parallel RCT のoutcome ACR pedi 30 , ②withdrawal RCTの outcomeJIA flaire ③SAE	3	良質のmeta-analysis	良質のmeta-analysis 他のBIoとの混合のSR SJIAについては parallel RCT: ANA (24例)、CAN(84例)、Rilo(95例)、TCZ(112例). withdrawal CAN(100例)、TCZ(43例). 効果の評価:parallel RCT のoutcome ACR pedi 30 , withdrawal RCTのoutcomeJIA flaire リスクの評価 SAE ガイドラインに使用する
The Journal of rheumatology 2019;46:416-421	後ろ向きコホート研究	2004年から2017年に新規にアナキンラで開始したSJIA62例	complete clinical response (CCR)CCR 24例/62例中	non responder38例/62例	①predicter of responder ② AEs	3	CCR 24/62 vs non responder38/62の比較	CCR 24/62 vs non responder38/62の比較 ガイドラインに使用
Rheumatology (Oxford, England) 2019;:58:94-102	Real world 前向き比較対象研究	BCRD study 201年から： 76例の sJIA starting with TCZ or ANA	ANA (22)	TCZ(54)	Primary outcome : 1年後の①～③達成率①minimal disease activity, ②Clinical inactive diesase, ③%ACR pedi Secondary outcome: 活動関節数、拘縮関節数、PGA, PGE, ESR,JADAS71	3	ANAとTCZの比較	比較がTCZ使用例。ガイドライン作成には使用できる
Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.) 2019;71:1163-1173	前向き比較対象研究	SJIA 42例(unsatisfactory response to NSAIDs) staring ANA	ANA(monotherapy)	ANA+PSL	①in active disease(1year) ② drug free ③growth measurement	3	ANA(monotherapy)の効果をPSL併用例と比較	ANA(monotherapy)の効果をPSL併用例と比較したもの
Annals of the rheumatic diseases 2018;77: 1710-1719	RCT(randomised withdrawal study)	PRINTO (2009-2014) CAN Phase III studyの患者のうちlong term extention:LTEに入りCANの継続投与をうけた75例のsJIA	early responder	late responder (Trial 2で始めの32週(part I)を継続できなかった症例	JADAS, ACR pedi, GC tapering ,AES	3	long term extension study (5Y) early responder vs late responderの比較	long term extension study (5Y) early responder vs late responderの比較
Clinical and experimental rheumatology 2018; 36:668-675	後ろ向きcohort研究(以下の4つのsJIA-CAN studys NCT 00889863, NCT 00426218 NCT00886769, NCT00891046)のデータの:Pooled analysis	301 sJIA treated with CAN	年齢 children, young adolescents, older adolescents に分けて 年齢別に比較	年齢 children, young adolescents, older adolescents	ACR pedi, CRP, VAS, CAHQ, absence fever, DAS28-CRP,AE 年齢別に比較	3	Pooled analysis 4sJIA-CAN studys NCT00426218, NCT00886769, NCT00889863, NCT00891946 年齢で3群にわけての比較	Pooled analysis 4sJIA-CAN studys NCT00426218, NCT00886769, NCT00889863, NCT00891946 年齢で3群にわけての比較
Pediatric rheumatology online journal 2017;15:23	前向き比較対象研究	CARRA レジストリー 2011-2014のconsensus teatment planに同意したSJIA30例	IL-1i(12例)	GC alone(2), GC+MTx(6), IL-6i(10)	9ヶ月後の ①clinically inactive disase ② off GC at 9 month ③AEs	3	IL-1iの9ヶ月後のclinically inactive disase を GC alone(2), GC+MTx(6), IL-6i(10)と比較している	9ヶ月後のCID: GC alone 0/2, GC＋MTX 2/6, IL-1i 5/12, IL-6i 6/10 GC中止:GC alone 1/2, GC＋MTX 1/6, IL-1i 10/12, IL-6i 8/10
Int. J. Rheum. Dis. 2016; 19:600-605	後ろ向きコホート研究	2011年6月から2011年12月までにサウジアラビアのsingle centerで生物学的製剤で治療したリウマチ性疾患患者134例内 42例が sJIA	ANA使用例 13例/42	other bDMARDS	AEs	3	ANAと他のbDMARDSのAEsの比較	ANAと他のbDMARDSのAEsの比較なので除外。ガイドラインの説明に使う
Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.) 2016;68:218-28	後ろ向きcohort研究 以下3つのRCT NCT 00889863, NCT00886769, NCT00891046 のAEsデータの解析	2014年12月10日時点でのMASAC のデータで324人のsJIAにおける631例のAEsから72件のMAS疑い事象をスクリーニング:19人のsJIA中21 件のprobable MAS	CAN投与群 21 probable MASのうち 19件がCAN投与	plasebo投与群 21 probable MASのうち 2件がplasebo投与)	MAS episodes	3	CANのPhaseIIとIIIのAEsのMAS確定および 疑い例の詳細な解析	72 potential MAS in SJIA 21 probable MAS (19 CAN 2PCB) 10 possible MAS CANのPhaseIIとIIIのAEsのMAS確定および 疑い例の詳細な解析なので ガイドライン作成の説明に用いる

The Journal of rheumatology 2015;42:1523-7	後ろ向きコホート研究	Hacettepe 大学で2015年1月から2017年1月までにANAで治療した患者の内MASのエピソードのある13 sJIA+ 2AIDS	全てのMAS 症例はANA初回2mg/kg（2例で4-6mgに増量）で治療された	NA	MAS outcome	3	後ろ向きコホート研究+SR MAS に対するANAの効果	後ろ向きコホート研究+SR MAS に対するANAの効果をみているのでガイドラインに用いる
Orphanet journal of rare diseases 2015;10:19	後ろ向きコホート研究（Nation survey）	2011年1月～2013年1月までのフランスでのIL-1i のオフラベル使用。IL-1i use の189例中 AOSD35例, Gout28例 , sJIA27例, CAPS21例, FMF14例, MVKD12例	IL-1i 1回以上使用例：ANA 185例、CAN25例	NA	継続率、CR, AEs	3	sJIA 27例/AIDS189例中のIL-1i 継続率とSAE	sJIA 27例/AIDS189例中 ANA継続率 10/26、 CAN CR1例,PR3例/7例中 SAEs5例：MAS3例・死亡1例・Scarlet fever 1例 sJIA <2割以下なので除外し、ガイドライン作成の参考にする
Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.) 2014;66:1034-43	前向きコホート研究	オランダのUtrecht大学de2008年4月1日より2012年1月1日までに新規発症の sJIA でfirst lineで IL-1Raの治療を行った20例	IL-1Ra（2mg/kg/d SC）	NA	1年後のACR pedi , clinical inactive disase（CID）	3	IL-Ra 投与症例の ACRPedi 90達成率	IL-Ra 投与症例を3日目の発熱の有無で分類 レスキューとしてステロイド and/or MTX を続いて行う、もしくは他のBIOにスイッチ。発熱あり群の1年後のCIDはOn 1 Off 1. 発熱なし群のうち90日後にIL-1RaのみでACRPedi 90を達成してる群でOn2 Off 13. 達成なし群5例。ガイドラインの記載に用いる
Ann Rheum Dis 2013;72:1806-12	meta analysis	JIAのBioに関する11のRCTのSR IL-1iに関する3つのRCT ANA: Quartier 2011 CAN: Ruperto 2012 Rilo: Lovell 2013 を含む	CAN ,ANA, Rilo	他のBio	ACR Pedi 30	3	JIAのBio製剤全体に対する最初のmeta-analysis	
Arthritis and rheumatism 2012;64:557-67	前向きコホート研究;dose finding study	25 sJIA (22pt 19人はfirst treatment, 3人は2回include) dose finding and dose fix	CAN : cohort1 0.5mg/kg, cohort2 1.5mg/kg, cohort3 4.5mg/kg	NA	ACR pedi30, strroid dose, PK PD,AEs	3	CANの dose finding study	Stage 1: dose finding 0.5,1.5, 4.5mg/kg(15days) Stage 2: fixed -dose for relapsed Pt dose finding study でガイドラインに用いる
Arthritis Rheum. 2011;63;545-555	後ろ向きコホート研究	46 SJIA treated with ANA	ANA ONLY (22%)10例	ANA+cortico steroid 67% ANA+cortico steroid+ DMARDS 33%	clinical response (labo data & PSL requirement) AE MAS	3	ANA単独もしくは併用例のCR達成率	約60%が治療強化なくCR達成（のANA ONLY (22%)でも10例中8例がCR） ガイドラインに用いる
Annals of the rheumatic diseases 2008;67:302-8	後ろ向きコホート研究	フランス、2005/12/31以前瓊アナキンラを投与されたsJIA20例 AOSD15例 少なくとも1回以上効果と安全性を評価された35名	ANA 小児1-2mg/kg、成人100mg/日	NA 全例ANA開始前にPSL使用	3ヶ月、6ヶ月 効果：発熱、皮疹、ESR,CRP,TJC,SJC,VAS	3	SJIA20例のANAによるACR 50を達成率とステロイド減量	SJIA20例のうち5例が6ヶ月でACR 50を達成。ステロイドの減量は10例で15-78%減量可能 ガイドラインに用いる
Int J Clin Pharmacol Ther 2020;						0	入手不可なため除外	
IJRD 2019;22:1661-9	後ろ向きコホート研究	2003年1月から2017年12月までにトルコのイスタンブール大学において18歳以下でs-JIAと診断した患者168例	168例中27例がアナキンラ、27例がカナキヌマブ治療を受けた（重複もあり）。	NA	低疾患活動性、無投薬寛解達成率	0	抗IL-1治療群のn数が少ないため除外	アナキンラ群は20例が低疾患活動性を、7例が無投薬寛解を達成。カナキヌマブ群は23例が低疾患活動性、3例が無投薬寛解を達成。アナキンラ投与例のほとんどが局所反応、痛み、投与回数の多さからカナキヌマブへの変更を要した。
Clin Trials 2018;15:268-77	前向き比較対象研究	2016年より開始	抗IL-1治療群	ステロイド群、MTX群、抗IL-6治療群	治療開始9か月の時点でのステロイド中止、低疾患活動性達成率	0	成績が示されておらず除外	
Arthritis Rheum 2018;70:1319-30	症例対照研究	s-JIA770例, 正常6947例	NA	NA	s-JIAの疾患感受性遺伝子の多型の評価	0	アナキンラに対する有効性の予測指標を示したが実臨床への応用はまだ困難	唯一IL1RNとの関連が示された。Homzygous High expressionアレルの保有がアナキンラ治療に対する治療抵抗性を予測できる。
Clin Immunol 2018;194:9-18	後ろ向きコホート研究	RAPPORT studyに参加した35例	NA	NA	CD14陽性単球中のIL1B, P2RX7, IRF5, STAT1, SOCS1, KLF4, PPARG, EEF1A1, PPP1CC, RPL12遺伝子発現、血清中のIL-1ra, IL-8, IL-1β, IL-6, IL-10, IL-18, IL-18BP濃度を評価	0	アナキンラに対する有効性の予測指標を示したが実臨床への応用はまだ困難	早期から治療反応性を示す患者では、IL1B発現の低下、STA1の一過性の増加、SOCS1のIL1Bの先んじた低下を認めた。これらの遺伝子発現変化は治療反応性を予測するbiomarkerとなりうる。
Ped Rheum 2017;15:30	後ろ向きコホート研究	2016年7月の時点でCARRAレジストリーに登録されたJIA患者1192例	NA	NA	登録症例の臨床的特徴（年齢、性別、病型、検査所見、治療内容など）	0	有効性に関しては不明なため除外	s-JIAは154例13%、アナキンラ使用例は24例2%、カナキヌマブ使用例は29例2%、抗IL-1治療+MTXは18例2%だった。
Ann Rheum Dis 2015;74:1379-86	後ろ向きコホート研究	オランダのレジストリーに1999年から2010年に登録されたs-JIA86例	NA	NA	3年ごとに分けて処方薬を含めた臨床的特徴を比較。	0	有効性に関しては不明なため除外	2008年以降ANAの処方割合が増加していた（73%）。またANAはJADAS10の低い群、JADAS10は高いが活動性関節炎の数の少ない群に対してより早期から使用されていることが判明した。
The Turkish journal of pediatrics 2020; 62:167-174	後ろ向きコホート研究	AIDs+CAN29case sJIA 2caseのみ	CAN 2mg/kg	colchicine PSL?	1case good response other case polycyclic articular course	0	SJIA 2/29例 outocome不明 SJIAのN数が少ないので除外	SJIA 2/29例 outocome不明 SJIAのN数が少ないので除外
Rheumatology (Oxford, England) 2020; 59:2287-2298	後ろ向きコホート研究	BIKER レジストリーの260例sJIA（CAN 51case）	CAN 51例 ANA 71例	TCZ ETN使用例	AE SAE	0	CAN. ANA、TCZ、ETNのAEs比較なので除外	CAN. ANA、TCZ、ETNのAEs比較なので除外
Clinical rheumatology 2018; 37;3263-3273	後ろ向きコホート研究	76 sJIA treated with bDMARDS (ANA 37%)	diseasecourse monophagic,polyciclic, persistant	diseasecourse monophagic,polyciclic, persistant	CR on medication, CR	0	bdMARDsが全部統合されて解析されているので除外	bdMARDsが全部統合されて解析されている

Arthritis research & therapy 2017;19:13	2sJIA-CAN studysの Gene analysis	sJIA	CAN	NA	gene expression IL-18/IL-6	0	Outcomeがgene expressionなので除外	Outcomeがgene expressionなので除外 結果はCAN後にIL-18。IL-6の低下、innateimmune gene の発現低下あり。ガイドラインの解説に用いることはできるかもしれない
Rheumatismo, 2013; 65:278-285	後ろ向きコホート研究	ミラノ大学で1999年11月から2010年6月にfirst lineで生物学的製剤を用いた301例のJIA(50 sJIA:16.6%)	1st bio (bDMARDS) TNF 阻害薬 294例 ANA 2名のみ	NA	ACR pedi, drug discontinuation, AEs	0	sJIA 16.6% IL-1i(ANA)は2名のみなので除外	sJIA 16.6% IL-1i(ANA)は2名のみなので除外した 評価項目の詳細はdrug discontinuationはWallace cruteria or failure: Aes, Loss of efficacy

【SR-4 引用文献リスト】

	番号	author	year	文献	title
採用論文	6	Cabrera N	2020	Rheumatology (Oxford, England) 2020; 59:2226-2236	The benefit-risk balance for biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a meta-analysis of randomized clinical trials.
	8	Saccomanno B	2019	The Journal of rheumatology 2019;46:416-421	Predictors of Effectiveness of Anakinra in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis.
	10	Kearsley-Fleet L	2019	Rheumatology (Oxford, England) 2019;:58:94-102	Short-term outcomes in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with either tocilizumab or anakinra.
	12	Ter Haar NM	2019	Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.) 2019;71:1163-1173	Treatment to Target Using Recombinant Interleukin-1 Receptor Antagonist as First-Line Monotherapy in New-Onset Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Results From a Five-Year Follow-Up Study.
	14	Ruperto N	2018	Annals of the rheumatic diseases 2018;77: 1710-1719	Canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis and active systemic features: results from the 5-year long-term extension of the phase III pivotal trials.
	16	Feist E	2018	Clinical and experimental rheumatology 2018; 36:668-675	Efficacy and safety of canakinumab in patients with Still's disease: exposure-response analysis of pooled systemic juvenile idiopathic arthritis data by age groups.
	22	Kimura Y	2017	Pediatric rheumatology online journal 2017;15:23	Pilot study comparing the Childhood Arthritis & Rheumatology Research Alliance (CARRA) systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Consensus Treatment Plans.
	24	Al-Mayouf, S.M.	2016	Int. J. Rheum. Dis. 2016; 19:600-605	Biologic agents therapy for Saudi children with rheumatic diseases: indications and safety
	26	Grom AA	2016	Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.) 2016;68:218-28	Rate and Clinical Presentation of Macrophage Activation Syndrome in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Treated With Canakinumab.
	28	Pardeo M	2015	The Journal of rheumatology 2015;42:1523-7	Anakinra in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A Single-center Experience.
	30	Rossi-Semerano L	2015	Orphanet journal of rare diseases 2015;10:19	Tolerance and efficacy of off-label anti-interleukin-1 treatments in France: a nationwide survey.
	32	Vastert SJ	2014	Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.) 2014;66:1034-43	Effectiveness of first-line treatment with recombinant interleukin-1 receptor antagonist in steroid-naive patients with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results of a prospective cohort study.
	36	Ruperto N	2012	Arthritis and rheumatism 2012;64:557-67	A phase II, multicenter, open-label study evaluating dosing and preliminary safety and efficacy of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features.
	38	Ruperto N	2012	The New England journal of medicine 2012;367:2396-406	Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis.
	40	Nigrovic, P.A.	2011	Arthritis Rheum. 2011;63;545-555	Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic F47arthritis: Report of forty-six patients from an international multicenter series
	42	Lequerre' T	2008	Annals of the rheumatic diseases 2008;67:302-8	Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France.
	1	Nishimura K	2021	MR 2021;31:226-234	Efficacy and safety of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis: 48-week results from an open-label phase III study in Japanese patients.
	5	Atemnkeng Ntam V	2020	Expert Opin Drug Safety 2021;20:93-100	Safety and efficacy of anakinra as first-line or second-line therapy for systemic onset juvenile idiopathic arthritis – data from the German BIKER registry.

	7	Sota J	2019	FIP 2019;10;918	Anakinra Drug Retention Rate and Predictive Factors of Long-Term Response in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Adult Onset Still Disease.
	11	Sag･E	2019	Turk J Pediatr 2019;61:852-8	Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a single center experience.
	15	Sota J	2018	FIP 2019;9:1526	Drug Retention Rate and Predictive Factors of Drug Survival for Interleukin-1 Inhibitors in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis.
	21	Horneff G	2017	Arthritis Res Ther 2017;19:256	Experience with etanercept, tocilizumab and interleukin-1 inhibitors in systemic onset juvenile idiopathic arthritis patients from the BIKER registry.
	25	Tarp, S.	2016	Rheumatology 2016;55:669-79	Efficacy and safety of biological agents for systemic juvenile idiopathic arthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized trials
	27	Beukelman T	2016	Arthritis Res Ther 2016;18:210	The risk of hospitalized infection following initiation of biologic agents versus methotrexate in the treatment of juvenile idiopathic arthritis.
	29	Woerner A	2015	RMD open 2015;1:e000036	Biological treatment in systemic juvenile idiopathic arthritis: achievement of inactive disease or clinical remission on a first, second or third biological agent.
	33	Ilowite NT	2014	Arthritis Rheum 2014;66:2570-9	Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of rilonacept in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis.
	35	Otten MH	2013	Ann Rheum Dis 2013;72:1806-12	Efficacy of biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review using indirect comparisons.
	37	Hedrich CM	2012	Rheumatol Int 2012;32:3525-30	Anakinra: a safe and effective first-line treatment in systemic onset juvenile idiopathic arthritis (SoJIA).
	39	Quartier, P.	2011	Ann Rheum Dis 2011;70:747-54	A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial)
	41	Zeft A	2009	Journal of clinical rheumatology 2009; 15:161-4	Anakinra for systemic juvenile arthritis: the Rocky Mountain experience.
	43	Gattorno M	2008	Arthritis Rheum 2008;58:1505-15	The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis.
	44	Lovell.D.J	2013	Arthritis Rheum 2013;65:2486-2496	Long-Term Safety and Efficacy of Rilonacept in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis
不採用論文	20	Brachat AH	2017	Arthritis research & therapy 2017;19:13	Early changes in gene expression and inflammatory proteins in systemic juvenile idiopathic arthritis patients on canakinumab therapy.
	2	Cakan M	2020	The Turkish journal of pediatrics 2020; 62:167-174	Canakinumab in colchicine resistant familial Mediterranean fever and other pediatric rheumatic diseases.
	4	Klein A	2020	Rheumatology (Oxford, England) 2020; 59:2287-2298	Long-term surveillance of biologic therapies in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: data from the German BIKER registry.
	18	Baris HE	2018	Clinical rheumatology 2018; 37;3263-3273	Impact of biologics on disease course in systemic onset juvenile idiopathic arthritis.
	34	Romano, M.	2013	Rheumatismo, 2013; 65:278-285	Drug survival and reasons for discontinuation of the first course of biological therapy in 301 juvenile idiopathic arthritis patients
	3	Song, G.G.	2020	Int J Clin Pharmacol Ther 2020;	Comparison of the efficacy and safety of biological agents in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials
	9	Barut K	2019	IJRD 2019;22:1661-9	Prognosis, complications and treatment response in systemic juvenile idiopathic arthritis patients: A single-center experience.
	13	Nigrovic PA	2018	Clin Trials 2018;15:268-77	Bayesian comparative effectiveness study of four consensus treatment plans for initial management of systemic juvenile idiopathic arthritis: FiRst-Line Options for Systemic juvenile idiopathic arthritis Treatment (FROST).

17	Arthur VL	2018	Arthritis Rheum 2018;70:1319-30	IL1RN Variation Influences Both Disease Susceptibility and Response to Recombinant Human Interleukin-1 Receptor Antagonist Therapy in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis.
19	Zhang Y	2018	Clin Immunol 2018;194:9-18	Interleukin-1 in monocyte activation phenotypes in systemic juvenile idiopathic arthritis: Observations from a clinical trial of rilonacept, an interleukin-1 inhibitor.
23	Beukelman T	2017	Ped Rheum 2017;15:30	The new Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) registry: design, rationale, and characteristics of patients enrolled in the first 12ツ・months.
31	Otten MH	2015	Ann Rheum Dis 2015;74:1379-86	Trends in prescription of biological agents and outcomes of juvenile idiopathic arthritis: results of the Dutch national Arthritis and Biologics in Children Register.

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	全身型JIAに対するIL-1阻害薬
対象	全身型JIA
介入	IL-1阻害薬+ステロイド
対照	プラセボ+ステロイド

＊各項目の評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

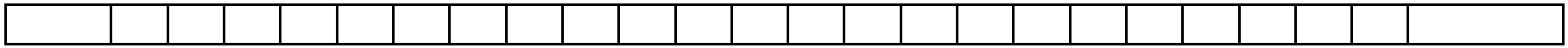
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	死亡率の低下

個別研究		**バイアスリスク***										**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス		**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**		**その他**																	
研究コード	**研究デザイン**	**ランダム化**	**コンシールメント**	**盲検化**	**盲検化**	**ITT**	**アウトカム不完全報告**	**選択的アウトカム報告**	**早期試験中止**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Lovell 2013 (4週)	RCT	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	7	0	0	17	0	0			
Ilowite 2014 (4週)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	34	0	0	36	0	0			
Ruperto 2012(4週)	RCT	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	41	0	0	43	0	0			
Quartier 2011(4週)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	12	0	0			

コメント(該当するセルに記入)

死亡例がなく評価不能																								



【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	全身型JIAに対するIL-1阻害薬
対象	全身型JIA
介入	IL-1阻害薬+ステロイド
対照	プラセボ+ステロイド

＊各項目の評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		ACRPedi30/50/70																							
個別研究		**バイアスリスク***										**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス		**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**		**その他**																	
研究コード	**研究デザイン**	**ランダム化**	**コンシールメント**	**盲検化**	**盲検化**	**ITT**	**アウトカム不完全報告**	**選択的アウトカム報告**	**早期試験中止**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Lovell 2013 (4週)	RCT	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	7	2, 1, 1	28.6, 14.3, 14.3	17	6, 5, 3	35.3, 29.4, 17.6	RR	1.24,	0.32-4.7,
Ilowite 2014 (4週)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	33	13, 10, 4	39, 30, 12	35	26, 21, 14	74, 60, 40	RR	1.89,	1.18-3.0,
Ruperto 2012(4週)	RCT	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	41	4, 2, 1	10, 5, 2	43	35, 34, 29	81, 79, 67	RR	8.34,	3.25-21.4,
Quartier 2011(4週)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	7, 0, 0	58, 0, 0	12	11, 7, 5	92, 58, 42	RR	1.57,	0.95-2.61,

コメント(該当するセルに記入)

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	全身型JIAに対するIL-1阻害薬
対象	全身型JIA
介入	IL-1阻害薬+ステロイド
対照	プラセボ+ステロイド

＊各項目の評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		全身症状の改善(発熱/発疹)																							
個別研究		**バイアスリスク***										**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス		**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**		**その他**																	
研究コード	**研究デザイン**	**ランダム化**	**コンシールメント**	**盲検化**	**盲検化**	**ITT**	**アウトカム不完全報告**	**選択的アウトカム報告**	**早期試験中止**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Ilowite 2014 (4週)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6,15	1, 7	17, 47	10, 15	7, 12	70, 80	RR		
Quartier 2011(4週)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	8	67	12	1	8	RR		

コメント(該当するセルに記入)

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	全身型JIAに対するIL-1阻害薬
対象	全身型JIA
介入	IL-1阻害薬+ステロイド
対照	プラセボ+ステロイド

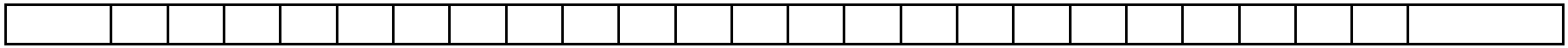
＊各項目の評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		関節症状の改善(活動性関節炎関節数/可動域制限関節数)																						
個別研究		**バイアスリスク***										**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス		**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**		**その他**															**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
研究コード	**研究デザイン**	**ランダム化**	**コンシールメント**	**盲検化**	**盲検化**	**ITT**	**アウトカム不完全報告**	**選択的アウトカム報告**	**早期試験中止**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**			
Ilowite 2014 (4週)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9, 8	7, 8		7.5, 4	3, 2				
Quartier 2011(4週)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	−18	−12		−46	−36				

コメント(該当するセルに記入)

																関節数の中央値	関節数の中央値		関節数の中央値	関節数の中央値				
																mean variation 活動性関節炎	mean variation 可動域制限		mean variation					



【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	全身型JIAに対するIL-1阻害薬
対象	全身型JIA
介入	IL-1阻害薬±ステロイド
対照	プラセボ±ステロイド

＊各項目の評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	CHAQの改善																							
個別研究		**バイアスリスク***										**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス		**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**		**その他**																	
研究コード	**研究デザイン**	**ランダム化**	**コンシールメント**	**盲検化**	**盲検化**	**ITT**	**アウトカム不完全報告**	**選択的アウトカム報告**	**早期試験中止**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Ilowite 2014 (4週)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.25	0.88	16.7	1	0.43	34.5			
Quartier 2011(4週)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-9			-37					

コメント(該当するセルに記入)

																median		median percent change							
																mean variation									

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	全身型JIAに対するIL-1阻害薬
対象	全身型JIA
介入	IL-1阻害薬+ステロイド
対照	プラセボ+ステロイド

＊各項目の評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		PSL減量																						
個別研究		**バイアスリスク***										**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス		**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**		**その他**																	
研究コード	**研究デザイン**	**ランダム化**	**コンシールメント**	**盲検化**	**盲検化**	**ITT**	**アウトカム不完全報告**	**選択的アウトカム報告**	**早期試験中止**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Lovell 2013 (4週)	RCT	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	7	0	0	17	0	0	NA	NA	NA
Ilowite 2014 (4週)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	33	0	0	35	0	0	NA	NA	NA
Ruperto 2012(4週)	RCT	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	41	0	0	43	0	0	NA	NA	NA
Quartier 2011(4週)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	12	0	0	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	全身型JIAに対するIL-1阻害薬
対象	全身型JIA
介入	IL-1阻害薬+ステロイド
対照	プラセボ+ステロイド

＊各項目の評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		SAE																							
個別研究		**バイアスリスク***										**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス		**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**		**その他**															**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
研究コード	**研究デザイン**	**ランダム化**	**コンシールメント**	**盲検化**	**盲検化**	ITT	**アウトカム不完全報告**	**選択的アウトカム報告**	**早期試験中止**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**			
Ilowite 2014 (4週)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	35	1	3	36	1	3			
Ruperto 2012(4週)	RCT	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	41	2	5	43	2	5			
Quartier 2011(4週)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	12	0	0			

コメント(該当するセルに記入)

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	全身型JIAに対するIL-1阻害薬
対象	全身型JIA
介入	IL-1阻害薬+ステロイド
対照	プラセボ+ステロイド

＊各項目の評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		感染症の発生																							
個別研究		**バイアスリスク***										**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス		**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**		**その他**																	
研究コード	**研究デザイン**	**ランダム化**	**コンシールメント**	**盲検化**	**盲検化**	**ITT**	**アウトカム不完全報告**	**選択的アウトカム報告**	**早期試験中止**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Ilowite 2014 (4週)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	35	2	6	36	2	6			
Ruperto 2012(4週)	RCT	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	43	13	30	41	5	12			
Quartier 2011(4週)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	2	17	12	2	17			

コメント(該当するセルに記入)

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	全身型JIAに対するIL-1阻害薬
対象	全身型JIA
介入	IL-1阻害薬+ステロイド
対照	プラセボ+ステロイド

＊各項目の評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		重篤な感染症の発生																							
個別研究		**バイアスリスク***										**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス		**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**		**その他**																	
研究コード	**研究デザイン**	**ランダム化**	**コンシールメント**	**盲検化**	**盲検化**	**ITT**	**アウトカム不完全報告**	**選択的アウトカム報告**	**早期試験中止**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Ruperto 2012(4週)	RCT	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	43	1	2	41	2	5			

コメント(該当するセルに記入)

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	全身型JIAに対するIL-1阻害薬
対象	全身型JIA
介入	IL-1阻害薬+ステロイド
対照	プラセボ+ステロイド

＊各項目の評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		悪性腫瘍の発生																							
個別研究		**バイアスリスク***										**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス		**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**		**その他**																	
研究コード	**研究デザイン**	**ランダム化**	**コンシールメント**	**盲検化**	**盲検化**	**ITT**	**アウトカム不完全報告**	**選択的アウトカム報告**	**早期試験中止**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Ilowite 2014 (4週)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	35	1	3	36	1	3			
Ruperto 2012(4週)	RCT	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	41	2	5	43	2	5			
Quartier 2011(4週)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	12	0	0			

コメント(該当するセルに記入)

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	全身型JIAに対するIL-1阻害薬
対象	全身型JIA
介入	IL-1阻害薬±ステロイド
対照	プラセボ±ステロイド

＊各項目の評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		再燃の有無																							
個別研究		**バイアスリスク***																							
		選択バイアス		**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**		**その他**				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
研究コード	**研究デザイン**	**ランダム化**	**コンシールメント**	**盲検化**	**盲検化**	**ITT**	**アウトカム不完全報告**	**選択的アウトカム報告**	**早期試験中止**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Ruperto 2012 (Withdrawal phase)	RCT	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	50	3	0	50	0	6	RR		

コメント(該当するセルに記入)

再燃例がなく評価不能																									

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	全身型JIAに対するIL-1阻害薬
対象	全身型JIA
介入	IL-1阻害薬
対照	プラセボ

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		死亡率の低下																							
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Ilowite 2014(4-24週)	コホート研究	-2	0	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	68	0	0	NA	NA	NA
Ilowite 2014(24週-21月)	コホート研究	-2	0	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	40	0	0	NA	NA	NA
Lovell 2013	コホート研究	-2	0	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	23	0	0	NA	NA	NA
Quartier 2011(1-12カ月)	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	22	0	0	NA	NA	NA
Nishimura 2021(48週)	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	19	0	0	NA	NA	NA
Atemnkeng 2021	コホート研究	0	-2	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	51	0	0	NA	NA	NA
Sota 2019	コホート研究	0	-2	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	61	0	0	NA	NA	NA

Sota 2019	コホート研究	−1	−1	−1	0	0	0	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	77	0	0	NA	NA	NA
Horneff 2017	コホート研究	−2	−1	−1	−1	0	0	−2	0	0	0	0	−1	0	−2	0	−2	143, 71	2, 0	1.4, 0	60	0	0			
Woerner 2015	コホート研究	−2	−2	−1	−1	0	0	−2	0	0	0	0	0	0	−2	0	−2	12, 2	0, 0	0, 0	51, 10	0, 0	0, 0			
Hedrich 2012	症例集積	0	−2	−1	−1	0	0	−2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	4	0	0	NA	NA	NA
Zeft 2009	コホート研究	−1	−2	−1	−1	0	0	−2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	27	0	100	NA	NA	NA
Gattrno 2009	症例集積	0	−2	−1	−1	0	0	−2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	22	0	0	NA	NA	NA
Rossi 2015	コホート研究	−2	−1	0	0	0	0	−2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	27	1	3.7	NA	NA	NA
Saccomanno 2019	コホート研究	−2	0	0	0	0	0	−2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	32	0	0	NA	NA	NA
Feist 2018	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	216	0	0	NA	NA	NA
Nigrovic 2011	コホート研究	0	−2	0	0	0	0	−2	0	0	0	0	0	−2	0	0	−2	NA	NA	NA	46	0	0	NA	NA	NA
Lequerre' 2008	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	20	0	0	NA	NA	NA
Kimura 2017	症例対照研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	12	0	0			

コメント（該当するセルに記入）

Ilowite 2014(4−24週)	コホート研究	4週以降は単群																			最初の4週プラセボも含む					RIN

Ilowite 2014(24週-21月)	コホート研究	4週以降は単群																								RIN
Lovell 2013	コホート研究																									RIN
Quartier 2011(1-12カ月)	コホート研究																									ANA
Nishimura 2021(48週)	コホート研究																									CAN
Atemnkeng 2021	コホート研究																									ANA
Sota 2019	コホート研究																									ANA
Sota 2019	コホート研究																									ANA, CAN
Horneff 2017	コホート研究																ETA, TCZ									ANA vs TCZ,ETA
Woerner 2015	コホート研究																ETA, TCZ			ANA, CAN						ANA,CAN vs ETA TCZ
Hedrich 2012	症例集積																									ANA 4人のみ
Zeft 2009	コホート研究																									ANA
Rossi 2015	コホート研究																				ANA3日後myocarditis,Toxidermia					死亡例, ANA,CAN
Saccomanno 2019	コホート研究																									ANA
Feist 2018	コホート研究																									CAN

Nigrovic 2011	コホート研究																									介入が ANA,ANA+CS,ANA+CS+DMARDs
Lequerre' 2008	コホート研究																									ANA
Kimura 2017	症例対照研究																									IL-1i

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	全身型JIAに対するIL-1阻害薬
対象	全身型JIA
介入	IL-1阻害薬
対照	プラセボ

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		疾患活動性指標の改善																								
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Ilowite 2014 (24週)	コホート研究	0	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	40	NA	NA	NA	NA	NA
Lovell 2013 (24カ月)	コホート研究	0	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	23	NA	NA	NA	NA	NA
Nishimura 2021(48週)	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	19	NA	NA	NA	NA	NA
Atemnkeng 2021	コホート研究	0	-2	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	51	30	58.82	NA	NA	NA
Horneff (2017)	コホート研究	-2	-1	-1	-1	0	0	-2	0	0	0	0	-1	0	-2	0	-2	143, 71	NA	NA	60	NA	NA			
Saccomanno 2019	コホート研究	-2	0	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	NA	NA	NA	32	13	40.6	NA	NA	NA
Kearsley-Fleet 2019	症例対照研究	-1	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	0	-2	54	25	46%	22	7	31%	NA	NA	NA
Ter Haar 2019	症例対照研究	-1	-1	0	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	-1	NA	NA	NA	42	32	76.1	NA	NA	NA
Feist 2018	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	216	158	53.4	NA	NA	NA

Kimura 2017	症例対照研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	−1	−1	2	0	0	12	5	41.7	NA	NA	NA
Vastert 2014	コホート研究	0	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	20	15	75	NA	NA	NA
Lequerre' 2008	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	20	5	24	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

																	各項目のスコアの記載									RIN,/ ACR pedi 30
																	各項目のスコアの記載									RIN/,ACR pedi 30
																	各項目のスコアの記載									CAN/ ACR pedi 30
																				JADAS minimal disease activity を達成						ANA/JADAS
																	JADAS 10の変化									ANAvsTCZ,ETN/ ACRとJADAS
Saccomanno 2019																				CCR: Complete clinical response						ANA/CCR
Kearsley-Fleet 2019																	ACR-Pedi-90 達成									ANA vs TCZ/ ACR pedi 30
Ter Haar 2019																				1年後 inactive-disease						介入が ANA,ANA+CS,ANA+CS+DMARDs? Innactive disaese

Feist 2018																				ACR Pedi 70 達成（15日後）					CAN/,ACR pedi 30
Kimura 2017																				9ヶ月後の inactve deisase					IL-1i/ inactive disease
Vastert 2014																				90日後ACR Pedi 90 達成					ANA/ACR pedi
Lequerre' 2008																				6ヶ月後ACR Pedi 50 達成					ANA/ACR pedi

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	全身型JIAに対するIL-1阻害薬
対象	全身型JIA
介入	IL-1阻害薬
対照	プラセボ

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		全身症状の改善																								
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Ilowite 2014 (12週)	コホート研究	0	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	62	5	8.065	NA	NA	NA
Lovell 2013 (24 カ月)	コホート研究	0	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	23	23	100	NA	NA	NA
Hedrich 2012	症例集積	0	-2	-1	-1	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	4	4	100	NA	NA	NA
Saccomanno 2019	コホート研究	-2	0	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	32	13	40.6	NA	NA	NA
Vastert 2014	コホート研究	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	20	18	90	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

																						発熱発疹は全例で消失					
Saccomanno 2019																						CCR:発熱消失、PGA,活動関節＜1、CRP陰性					
Vastert 2014																						3日目の発熱なし					

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	全身型JIAに対するIL-1阻害薬
対象	全身型JIA
介入	IL-1阻害薬
対照	プラセボ

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	関節症状の改善

個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**									
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																					
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Ilowite 2014 (12週)	コホート研究	0	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Lovell 2013 (24カ月)	コホート研究	0	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Atemnkeng 2021	コホート研究	0	-2	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	51	22	43.14	NA	NA	NA
Horneff 2017 (24カ月)	コホート研究	-2	-1	-1	-1	0	0	-2	0	0	0	0	-1	0	-2	0	-2	121, 49	36, 8	29.8, 16.3	34	2	5.9			
Zeft 2009	コホート研究	-1	-2	-1	-1	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	30	16	53.3	NA	NA	NA
Gattrno 2009	症例集積	0	-2	-1	-1	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	22	10	45.5	NA	NA	NA
Kearsley-Fleet 2019	症例対照研究	-1	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	0	-2	28	NA	NA	22	NA	NA	NA	NA	NA
Feist 2018	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	216	NA	NA	NA	NA	NA
Lequerre' 2008	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	20	NA	NA	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

Ilowite 2014（12週）	コホート研究																	関節数の変化							RIN
Lovell 2013（24カ月 ）	コホート研究																	関節数の変化							RIN
Atemnkeng 2021	コホート研究																				JADAS10寛解達成					ANA
Horneff 2017（24カ月 ）	コホート研究																				JADAS10、活動関節数					ANA vs TCZ,ETN
Zeft 2009	コホート研究																				罹患（活動）関節数					ANA
Gattrno 2009	症例集積																	JADAS-71 の1年後の変化							ANA
Kearsley-Fleet 2019	症例対照研究																								ANA vs TCZ
Feist 2018	コホート研究																				活動関節数（85日目）の減少					CAN
Lequerre' 2008	コホート研究																				圧痛関節数、腫脹関節数					ANA

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	全身型JIAに対するIL-1阻害薬
対象	全身型JIA
介入	IL-1阻害薬
対照	プラセボ

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	ADLの改善

個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
研究コード	**研究デザイン**	**選択バイアス**	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**		**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
		背景因子の差	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**																			
Ilowite 2014 (24週)	コホート研究	0	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	40	NA	NA	NA	NA	NA
Lovell 2013 (24カ月)	コホート研究	0	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	23	NA	NA	NA	NA	NA
Nishimura 2021 (48週)	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	19	NA	NA	NA	NA	NA
Atemnkeng 2021	コホート研究	0	-2	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	51	NA	NA	NA	NA	NA
Kearsley-Fleet 2019	症例対照研究	-1	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	0	-2	28	NA	NA	22	NA	NA	NA	NA	NA
Feist 2018	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	216	NA	NA	NA	NA	NA
Lequerre' 2008	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	20	NA	NA	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

Ilowite 2014（24週）	コホート研究																	スコアの変化を記載								
Lovell 2013（24カ月 ）	コホート研究																	スコアの変化を記載								
Nishimura 2021（48週）	コホート研究																				スコアの変化を記載					
Atemnkeng 2021	コホート研究																				CHAQ DI					
Kearsley-Fleet 2019	症例対照研究																				1年後CHAQ変化ANA－0.4　対照(TCZ)－0.5					
Feist 2018	コホート研究																				CAHQスコア					
Lequerre' 2008	コホート研究																				CHAQスコアの改善					開始前平均1.4が0.6(p=0.01)

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	全身型JIAに対するIL-1阻害薬
対象	全身型JIA
介入	IL-1阻害薬
対照	プラセボ

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	PSLの減量

個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
研究コード	**研究デザイン**	**選択バイアス**	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**		**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
		背景因子の差	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**																			
Ilowite 2014 (21カ月)	コホート研究	0	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Lovell 2013 (24カ月)	コホート研究	0	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	22	22	100	NA	NA	NA
Quartier 2011(1-12カ月)	コホート研究	0	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	16	7	43.75	NA	NA	NA
Nishimura 2021(48週)	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	16	13	81.25	NA	NA	NA
Sota 2019	コホート研究	-1	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	63	16	27	NA	NA	NA
Hedrich 2012	症例集積	0	-2	-1	-1	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	4	4	100	NA	NA	NA
Zeft 2009	コホート研究	-1	-2	-1	-1	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	27	13	48.1	NA	NA	NA
Lequerre' 2008	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	20	20	100	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

Ilowite 2014（21カ月）	コホート研究																	投与量の変化を記載			全例で減量可、10例で中止					RIN
Lovell 2013（24カ月）	コホート研究																									RIN
Quartier 2011（1-12カ月）	コホート研究																									RIN
Nishimura 2021（48週）	コホート研究																									CAN
Sota 2019	コホート研究																				PSL中止					ANA
Hedrich 2012	症例集積		ANAの投与量が様々		期間が不明																全例で中止できた。					ANA 4人
Zeft 2009	コホート研究																					13例中止　投与量も有意に減少				ANA
Lequerre' 2008	コホート研究																					開始時平均0.5mg/kg/dが6ヶ月時に0.24mg/kg/dへ低下				ANA

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	全身型JIAに対するIL-1阻害薬
対象	全身型JIA
介入	IL-1阻害薬
対照	プラセボ

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		無治療寛解の維持																							
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Ter Haar 2019	症例対照研究	-1	-1	0	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	-1	NA	NA	NA	42	22	52.3	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

Ter Haar 2019																				1年後のDF						介入がANA単独とアナ＋GC

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	全身型JIAに対するIL-1阻害薬
対象	全身型JIA
介入	IL-1阻害薬
対照	プラセボ

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	SAEの発生

個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Ilowite 2014 (4週から24週)	コホート研究	0	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	68	4	0.059	NA	NA	NA
Ilowite 2014 (24週から21カ月)	コホート研究	0	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	40	6	0.15	NA	NA	NA
Lovell 2013 (24カ月)	コホート研究	0	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	23	3	13.04	NA	NA	NA
Quartier 2011 (1-12カ月)	コホート研究	0	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	22	NA	NA	NA	NA	NA
Nishimura 2021 (48週)	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	19	8	42.11	NA	NA	NA
Atemnkeng 2021	コホート研究	0	-2	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	51	NA	NA	NA	NA	NA
Sota 2019	コホート研究	0	-2	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	61	0	0	NA	NA	NA

Sota 2019	コホート研究	−1	−1	−1	0	0	0	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	77	0	0	NA	NA	NA
Horneff 2017	コホート研究	−2	−1	−1	−1	0	0	−2	0	0	0	0	−1	0	−2	0	−2	143, 71	18, 14	12.6, 19.7	60	17	28.3			
Hedrich 2012	症例集積	0	−2	−1	−1	0	0	−2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	4	0	0	NA	NA	NA
Zeft 2009	コホート研究	−1	−2	−1	−1	0	0	−2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	27	1	3.7	NA	NA	NA
Gattrno 2009	症例集積	0	−2	−1	−1	0	0	−2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	22	0	0	NA	NA	NA
Saccomanno 2019	コホート研究	−2	0	0	0	0	0	−2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	32	10	31.2	NA	NA	NA
Feist 2018	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	233	81	54.7	NA	NA	NA
Kimura 2017	症例対照研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	12	2	16.6			
Rossi 2015	コホート研究	−2	−1	0	0	0	0	−2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	27	5	18.5	NA	NA	NA
Nigrovic 2011	コホート研究	0	−2	0	0	0	0	−2	0	0	0	0	0	−2	0	0	−2	NA	NA	NA	46	6	13.3	NA	NA	NA
Lequerre' 2008	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	20	4	20	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

Ilowite 2014（4週から24週）	コホート研究																									
Ilowite 2014（24週から21カ月）	コホート研究																				6例8件					
Lovell 2013（24カ月）	コホート研究																									
Quartier 2011（1−12カ月）	コホート研究																				5人年					
Nishimura 2021（48週）	コホート研究																									

Atemnkeng 2021	コホート研究																				13人年					
Sota 2019	コホート研究																									
Sota 2019	コホート研究	ANA+CAN																								
Horneff 2017	コホート研究																ETA, TCZ									
Hedrich 2012	症例集積																									
Zeft 2009	コホート研究																					EBV				
Saccomanno 2019	コホート研究																					5MAS, 1Liver failure				
Feist 2018	コホート研究																					SAEの15%はJIAと記載				
Kimura 2017	症例対照研究																									人数少ない
Rossi 2015	コホート研究																					3MAS, 1death				
Nigrovic 2011	コホート研究																					3 重症感染症、1気管支炎、1好酸球性肝炎、1白血球減少				ANA,ANA+CS,ANA+CS+DMARs

Lequerre' 2008	コホート研究																					1リーシュマニア、1水痘、2ヘルペス鼻咽頭炎					

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	全身型JIAに対するIL-1阻害薬
対象	全身型JIA
介入	IL-1阻害薬
対照	プラセボ

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		感染症の発生																							
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Ilowite 2014(4-24週)	コホート研究	-2	0	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	68	36	52.9	NA	NA	NA
Ilowite 2014(24週-21月)	コホート研究	-2	0	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	40	14	35	NA	NA	NA
Lovell 2013 (24カ月)	コホート研究	0	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	23	16	69.5	NA	NA	NA
Quartier 2011(1-12カ月)	コホート研究	0	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	22	NA	NA	NA	NA	NA
Nishimura 2021(48週)	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	19	15	78.9	NA	NA	NA
Atemnkeng 2021	コホート研究	0	-2	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	51	NA	NA	NA	NA	NA

Sota 2019	コホート研究	0	−2	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	61	0	0	NA	NA	NA
Sota 2019	コホート研究	−1	−1	−1	0	0	0	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	77	0	0	NA	NA	NA
Horneff 2017	コホート研究	−2	−1	−1	−1	0	0	−2	0	0	0	0	−1	0	−2	0	−2	143, 71	16, 55	11.2, 77.5	60	39	65			
Beukelman 2016	コホート研究	−1	−2	0	0	0	0	−2	0	0	0	0	0	0	−2	0	−2	160	3	1.9	247	19	7.7			
Hedrich 2012	症例集積	0	−2	−1	−1	0	0	−2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	4	0	0	NA	NA	NA
Zeft 2009	コホート研究	−1	−2	−1	−1	0	0	−2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	27	1	3.7	NA	NA	NA
Nigrovic 2011	コホート研究	0	−2	0	0	0	0	−2	0	0	0	0	0	−2	0	0	−2	NA	NA	NA	46	4	8.6	NA	NA	NA
Feist 2018	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	233	5	2.1	NA	NA	NA
Lequerre' 2008	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	20	4	20	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

Ilowite 2014(4−24週)	コホート研究																								RIN
Ilowite 2014(24週−21カ月)	コホート研究																								RIN

Lovell 2013（24カ月）	コホート研究																								RIN
Quartier 2011（1-12か月）	コホート研究																			44人年					ANA
Nishimura 2021（48週）	コホート研究																								CAN
Atemnkeng 2021	コホート研究																			18.3人年					ANA
Sota 2019	コホート研究																								ANA
Sota 2019	コホート研究																								ANA,CAN
Horneff 2017	コホート研究																								ANA vs TCZ,ETN
Beukelman 2016	コホート研究		MTX併用例が37.5%																	ANA群にはMTX投与例が37.3%含まれる					ANA vs MTX
Hedrich 2012	症例集積																								ANA
Zeft 2009	コホート研究																								ANA
Nigrovic 2011	コホート研究																								介Ana,ANA+GC,ANA;GC+DMARDs
Lequerre' 2008	コホート研究																								CAN
Lequerre' 2008	コホート研究																								ANA,水痘、リーシュマニア感染,ヘルペス感染

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	全身型JIAに対するIL-1阻害薬
対象	全身型JIA
介入	IL-1阻害薬
対照	プラセボ

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	重篤な感染症の発生

個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Ilowite 2014(4-24週)	コホート研究	-2	0	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	68	2	2.941	NA	NA	NA
Ilowite 2014(24週-21カ月)	コホート研究	-2	0	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	40	2	5	NA	NA	NA
Lovell 2013 (24カ月)	コホート研究	0	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	23	0	0	NA	NA	NA
Nishimura 2021(48週)	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	19	4	21.05	NA	NA	NA
Atemnkeng 2021	コホート研究	0	-2	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	51	5	9.804	NA	NA	NA
Sota 2019	コホート研究	0	-2	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	61	0	0	NA	NA	NA
Sota 2019	コホート研究	-1	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	77	0	0	NA	NA	NA

Woerner 2015	コホート研究	−2	−2	−1	−1	0	0	−2	0	0	0	0	0	0	0	−2	−2	12, 2	2, 0	16.7, 0	51, 10	5, 7	9.8, 70			
Hedrich 2012	症例集積	0	−2	−1	−1	0	0	−2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	4	0	0	NA	NA	NA
Zeft 2009	コホート研究	−1	−2	−1	−1	0	0	−2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	27	1	3.7	NA	NA	NA
Gattrno 2009	症例集積	0	−2	−1	−1	0	0	−2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	22	0	0	NA	NA	NA
Feist 2018	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	233	0	0	NA	NA	NA
Nigrovic 2011	コホート研究	0	−2	0	0	0	0	−2	0	0	0	0	0	−2	0	0	−2	NA	NA	NA	46	3	6.5	NA	NA	NA
Lequerre' 2008	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	20	1	5	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

Ilowite 2014(4−24週)	コホート研究																								RIN
Ilowite 2014(24週−21カ月)	コホート研究																								RIN
Lovell 2013（24カ月）	コホート研究																								RIN
Nishimura 2021（48週）	コホート研究																								CAN
Atemnkeng 2021	コホート研究																								ANA
Sota 2019	コホート研究																								ANA

Sota 2019	コホート研究																									ANA.CAN
Woerner 2015	コホート研究	スイッチ症例も含んだ評価	併用薬、罹病機関															ETA, TCZ			ANA, CAN					ANS,CAN vs ETN TCZ
Hedrich 2012	症例集積																									ANA
Zeft 2009	コホート研究																					EBV				ANA
Gattrno 2009	症例集積																									ANA
Feist 2018	コホート研究																					CMV				CAN
Nigrovic 2011	コホート研究																					1肺炎球菌菌血症、1経管栄養からの感染、1肺炎				ANA,ANA+GC,ANA+GC+DMARDs
Lequerre' 2008	コホート研究																					1.リーシュマニア感染症				ANA

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	全身型JIAに対するIL-1阻害薬
対象	全身型JIA
介入	IL-1阻害薬
対照	プラセボ

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	悪性腫瘍の発生

個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
研究コード	**研究デザイン**	**選択バイアス**	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**		**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
		背景因子の差	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**																			
Ilowite 2014(4-24週)	コホート研究	0	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	68	0	0	NA	NA	NA
Ilowite 2014(24週-21カ月)	コホート研究	0	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	40	0	0	NA	NA	NA
Lovell 2013 (24カ月)	コホート研究	0	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	23	0	0	NA	NA	NA
Quartier 2011(1-12カ月)	コホート研究	0	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	22	0	0	NA	NA	NA
Nishimura 2021(48週)	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	19	0	0	NA	NA	NA
Atemnkeng 2021	コホート研究	0	-2	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	51	0	0	NA	NA	NA

Sota 2019	コホート研究	0	−2	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	61	0	0	NA	NA	NA
Sota 2019	コホート研究	−1	−1	−1	0	0	0	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	77	0	0	NA	NA	NA
Horneff 2017	コホート研究	−2	−1	−1	−1	0	0	−2	0	0	0	0	−1	0	−2	0	−2	143, 71	0, 0	0, 0	60	0	0			
Woerner 2015	コホート研究	−2	−2	−1	−1	0	0	−2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12, 2	0, 0	0, 0	51, 10	0, 0	0, 0			
Hedrich 2012	症例集積	0	−2	−1	−1	0	0	−2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	4	0	0	NA	NA	NA
Zeft 2009	コホート研究	−1	−2	−1	−1	0	0	−2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	27	0	0	NA	NA	NA
Gattrno 2009	症例集積	0	−2	−1	−1	0	0	−2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	22	0	0	NA	NA	NA
Saccomanno 2019	コホート研究	−2	0	0	0	0	0	−2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	32	0	0	NA	NA	NA
Feist 2018	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	216	0	0	NA	NA	NA
Kimura 2017	症例対照研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	12	0	0			
Rossi 2015	コホート研究	−2	−1	0	0	0	0	−2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	27	0	0	NA	NA	NA
Nigrovic 2011	コホート研究	0	−2	0	0	0	0	−2	0	0	0	0	0	−2	0	0	−2	NA	NA	NA	46	0	0	NA	NA	NA

Lequerre' 2008	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	20	0	0	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

Ilowite 2014(4-24週)	コホート研究																								
Ilowite 2014(24週-21カ月)	コホート研究																								
Lovell 2013 (24カ月)	コホート研究																								
Quartier 2011(1-12カ月)	コホート研究																								
Nishimura 2021(48週)	コホート研究																								
Atemnkeng 2021	コホート研究																								
Sota 2019	コホート研究																								
Sota 2019	コホート研究																								
Horneff 2017	コホート研究																ETA, TCZ								
Woerner 2015	コホート研究																ETA, TCZ			ANA, CAN					
Hedrich 2012	症例集積																								
Zeft 2009	コホート研究																								

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	全身型JIAに対するIL-1阻害薬
対象	全身型JIA
介入	IL-1阻害薬
対照	プラセボ

*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	再燃

個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Ilowite 2014(4-24週)	コホート研究	-2	0	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	68	1	1.471	NA	NA	NA
Ilowite 2014(24週-21カ月)	コホート研究	-2	0	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	40	1	2.5	NA	NA	NA
Lovell 2013 (24カ月)	コホート研究	0	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	23	0	100	NA	NA	NA
Nishimura 2021(48週)	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	19	3	15.8	NA	NA	NA
Atemnkeng 2021	コホート研究	0	-2	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	51	2	NA	NA	NA	NA
Horneff (2017)	コホート研究	-2	-1	-1	-1	0	0	-2	0	0	0	0	-1	0	-2	0	-2	143, 71	4, 7	2.8, 9.9	60	10	16.7			

コメント（該当するセルに記入）

																					MAS1例、再燃1例					

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	全身型JIAに対するIL-1阻害薬
対象	全身型JIA
介入	IL-1阻害薬
対照	プラセボ

*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		

個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Zeft 2009	コホート研究	-1	-2	-1	-1	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	27	NA	NA	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

Zeft 2009	コホート研究																				ANA治療前後で身長のZスコアに差はなし					

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	全身型JIAに対するIL-1阻害薬
対象	全身型JIA患者
介入	IL-1阻害薬±ステロイド
対照	プラセボ±ステロイド

エビデンスの強さはRCTは"強(A)"からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
* 各ドメインは"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
** エビデンスの強さは"強(A)"、"中(B)"、"弱(C)"、"非常に弱(D)"の4段階
*** 重要性はアウトカムの重要性(1～9)

エビデンス総体

								リスク人数(アウトカム率)											
アウトカム	**研究デザイン/研究数**	**バイアスリスク***	**非一貫性***	**不精確***	**非直接性***	**その他(出版バイアスなど)***	**上昇要因(観察研究)***	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標統合値**	**信頼区間**	**エビデンスの強さ****	**重要性*****	**コメント**
ACR pedi 30達成 (at 1M)	4/RCT	-1	0	0	0	0	0	93	26	27.96	107	78	72.9	RR	0.43	0.20-0.91	強(A)	8	
ACR pedi 50達成 (at 1M)	4/RCT	-1	0	0	0	0	0	93	13	13.98	107	67	62.62	RR	0.2	0.05-0.89	強(A)	8	
ACR pedi 70達成(at 1M)	4/RCT	-1	0	0	0	0	0	93	6	6.452	107	51	47.66	RR	0.19	0.05-0.74	強(A)	8	
全身症状の改善	2/RCT	0	0	0	0	0	0	18	2	11.11	22	15	68.18	RR	0.18	0.05-0.66	強(A)	8	
関節炎の数(変化)	1/RCT	0	0	0	0	0	0	2.88	0.18	12	7.38	0.56	12	RR	-4.48	-4.81～-4.15	強(A)	8	
ADL(CHAQ)の改善	1/RCT	0	0	0	0	0	0	0.13	0.21	12	0.72	0.12	12	RR	-0.5	-0.9～-0.06	強(A)	8	

コメント(該当するセルに記入)

								median variation	SD	n	median variation	SD	n		mean			
								mean variation	SD	n	mean variation	SD	n		mean			

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	全身型JIAに対するIL-1阻害薬
対象	全身型JIA患者
介入	IL-1阻害薬±ステロイド
対照	プラセボ±ステロイド

エビデンスの強さはRCTは"強(A)"からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
* 各ドメインは"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
** エビデンスの強さは"強(A)"、"中(B)"、"弱(C)"、"非常に弱(D)"の4段階
*** 重要性はアウトカムの重要性(1～9)

エビデンス総体

								リスク人数(アウトカム率)											
アウトカム	**研究デザイン/研究数**	**バイアスリスク***	**非一貫性***	**不精確***	**非直接性***	**その他(出版バイアスなど)***	**上昇要因(観察研究)***	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標統合値**	**信頼区間**	**エビデンスの強さ****	**重要性*** **	**コメント**
死亡率	4/RCT	-1	0	0	0	0	0	145	1	0.69	158	0	0	RR	3	0.13-71.92	強(A)	8	
再燃	1/RCT	-1	0	0	0	0	0	50	3	6	50	0	0	RR	7	0.37-132.10	強(A)	8	
感染症の発症	4/RCT	-1	0	0	0	0	0	89	9	10.11	90	17	18.89	RR	0.55	0.26-1.17	強(A)	7	
重篤な感染症の発生	1/RCT	-1	0	0	0	0	0	43	1	2.326	41	2	4.878	RR	0.48	0.04-5.06	強(A)	8	
SAEの発症	3/RCT	-1	0	0	0	0	0	88	3	3.409	91	3	3.297	RR	1.04	0.2-4.99	強(A)	8	
悪性腫瘍の発症	3/RCT	-1	0	0	0	0	0	88	3	3.409	91	3	3.297	RR	1.04	0.2-4.99	強(A)	8	

コメント(該当するセルに記入)

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	CQ6 全身型若年性特発性関節炎に対して、グルココルチコイドとグルココルチコイド＋IL-1阻害薬（カナキヌマブ、アナキンラ、リロナセプト）はどちらが有用か？
対象	sJIAの患者
介入	IL-1阻害薬（＋GC ）
対照	プラセボ （＋GC）

エビデンスの強さはRCTは"強（A）"からスタート、観察研究は弱（C）からスタート
* 各ドメインは"高（-2）"、"中/疑い（-1）"、"低（0）"の3段階
** エビデンスの強さは"強（A）"、"中（B）"、"弱（C）"、"非常に弱（D）"の4段階
*** 重要性はアウトカムの重要性（1～9）

エビデンス総体

								リスク人数（アウトカム率）											
アウトカム	**研究デザイン/研究数**	**バイアスリスク***	**非一貫性***	**不精確***	**非直接性***	**その他(出版バイアスなど)***	**上昇要因(観察研究)***	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標統合値**	**信頼区間**	**エビデンスの強さ****	**重要性*****	**コメント**
死亡率の低下	コホート16/症例対照1/症例集積2	-2	0	0	-1	0	0	230	2	0.86	888	1	0.11	NA	NA	NA	弱(C)	6	888例のIL一1阻害薬使用例中死亡例1例のみ
疾患活動性指標の改善	コホート9/症例対照3	-2	-1	0	-1	0	0	270	25	9.2	557	265	47.5	NA	NA	NA	弱(C)	8	比較困難であるが、557例のIL-1阻害薬使用例でACR pedi 30達成、JADAS改善、CCR達成、inactive disease達成は47.5%

全身症状の改善	コホート4/症例集積1	−2	0	−1	0	0	0	NA	NA	NA	141	63	44.6	NA	NA	NA	弱(C)	8	IL−1阻害薬使用で数日中に発熱、皮疹の改善がみられた。(44.6%)
関節症状の改善	コホート7/症例対照1/症例集積1	−2	0	0	−1	0	0	198	44	22.2	395	50	12.8	NA	NA	NA	弱(C)	7	比較対照群がCQと異なるが、395例のIL−1阻害薬使用例で活動性関節数減少、JADAS10寛解達成、JADAS 71低下が12.8%に認められた
ADLの改善	コホート6/症例対照1	−2	0	0	−1	0	0	28	NA	NA	391	NA	NA	NA	NA	NA	弱(C)	7	IL−1阻害薬で経時的にCHAQスコアの改善を認めた。
PSLの減量	コホート7/症例集積1	−2	0	−1	0	0	0	NA	NA	NA	168	95	56.5	NA	NA	NA	弱(C)	8	IL−1阻害薬で56.5%にPSL減量が可能であった。
無治療寛解の維持	症例対照1	−1	0	−1	−1	0	0	NA	NA	NA	42	22	52.3	NA	NA	NA	弱(C)	8	症例数が少ないがANAでDF達成(1年後52.3%, 5年後75%)認められた。

SAEの発生	コホート15/症例対照1/症例集積2	−2	0	0	−1	0	0	216	32	14.8	844	147	17.4	NA	NA	NA	弱(C)	7	1例の死亡例含み、MAS,肝不全、重症感染症が報告されていた。
感染症の発生	コホート13/症例集積1	−2	0	0	−1	0	0	374	74	19.7	998	153	15.3	NA	NA	NA	弱(C)	6	比較対照群がCQと異なる(374例はETN,TCZ, MTX例)がIL−1阻害薬で15.3%に感染症を認めた
重篤な感染症の発生	コホート12/症例集積2	−2	0	0	−1	0	0	14	2	14.2	752	30	3.9	NA	NA	NA	弱(C)	6	EBV,CMV,肺炎球菌、リーシュマニア症の報告あり
悪性腫瘍の発生	コホート16/症例対照1/症例集積2	−2	0	0	−1	0	0	230	0	0	885	0	0	NA	NA	NA	弱(C)	6	悪性腫瘍の発生は認められなかった。
再燃	コホート6	−2	0	−1	−1	0	0	214	11	5.1	261	17	6.5	NA	NA	NA	弱(C)	6	比較困難であるが、IL−1阻害薬での再燃(MASを含む)が6.5%認められた

成長障害	コホート1	-2	0	-1	0	0	0	NA	NA	NA	27	NA	NA	NA	NA	NA	弱(C)	3	ANA治療前後で身長のZスコアに差はなかった。
関節破壊	報告なし																		
治療副作用の減少	報告なし																		

コメント（該当するセルに記入）

死亡率の低下												ANA3日後myocarditis,Toxidermiaで死亡と記載						
疾患活動性指標の改善								対照群がGCは2例のみ後は143ETA,125TCZ										

全身症状の改善																		
関節症状の改善								対照群がGCは0例121ETA,77TCZ										
ADLの改善								対照群がGCは0例TCZ28例										
PSLの減量																		
無治療寛解の維持				サンプル数少ない	介入がANA単独群とANA+GC群													
SAEの発生								対照群がGCは2例のみ後はETA143,TCZ71例										

感染症の発生								対照群がETA 143, TCZ71, MTX160										
重篤な感染症の発生								対照群がETA 12,TCZ 2,										
悪性腫瘍の発生																		
再燃								対照群がETA 143,TCZ71,										
成長障害																		
関節破壊																		

治療副作用の減少																		

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	CQ6	全身型若年性特発性関節炎に対して、グルココルチコイド（GC）とGC＋IL-1阻害薬（カナキヌマブ、アナキンラ、リロナセプト）はどちらが有用か？
P	全身型若年性特発性関節炎の患者	
I	IL-1阻害薬＋GC	
C	プラセボ＋GC	
臨床的文脈	全身型若年性特発性関節炎に対する治療について、GC単独とGCにbDMARDとしてIL-1阻害薬を併用した場合の効果と副作用を検討した。介入研究について抽出し、レビューを行った。	

O1	死亡率の低下
非直接性のまとめ	システマティックレビューでは4RCT試験が抽出された。いずれもプラセボを対照群とした比較であり0とした。
バイアスリスクのまとめ	2つの研究でバイアスリスクが-1であり、全体のバイアスリスクも-1とした。
非一貫性その他のまとめ	報告によりばらつきはなかった。
コメント	1研究でプラセボ群に1例の死亡例があったが、優位性は不明と考えた。

O2	疾患活動性指標の改善
非直接性のまとめ	システマティックレビューでは4RCT試験が抽出された。いずれもプラセボを対照群とした比較であり、アウトカム測定についてもいずれも4週後のACR pedi 30の達成が評価されており、0とした。
バイアスリスクのまとめ	2つの研究でバイアスリスクが-1であり、全体のバイアスリスクも-1とした。
非一貫性その他のまとめ	いずれもプラセボとの比較で、共通のアウトカム測定がされており、ばらつきなしと考えた。
コメント	RCTでは、4週後のACR pedi 30の達成は有意にIL-1阻害薬併用群で高かった。したがって、IL-1阻害薬は、疾患活動性指標の改善に有効であると考える。

O3	全身症状の改善
非直接性のまとめ	2つのRCT試験が抽出された。いずれもプラセボを対照群とした比較であり、アウトカム測定についてもいずれも4週後の発熱・発疹が評価されており、0とした。
バイアスリスクのまとめ	2研究ともバイアスリスクはなく、0とした。

非一貫性その他のまとめ	いずれもプラセボとの比較で、共通のアウトカム測定がされており、ばらつきなしと考えた。
コメント	2試験ともに全身症状の改善を評価し、改善が得られていた。したがってIL-1阻害薬は、全身症状の改善に有効である。

O4	関節症状の改善
非直接性のまとめ	1つのRCT試験が抽出された。プラセボを対照群とした比較であり、活動性関節炎数が評価されていた。
バイアスリスクのまとめ	バイアスリスクはなく、0とした。
非一貫性その他のまとめ	n/a
コメント	活動性関節炎の改善を評価し、改善が得られていた。したがってIL-1阻害薬は、関節症状の改善に有効である。

O5	ADLの改善
非直接性のまとめ	1つのRCT試験が抽出された。プラセボを対照群とした比較であり、CHAQの変化が評価されていた。
バイアスリスクのまとめ	バイアスリスクはなく、0とした。
非一貫性その他のまとめ	n/a
コメント	ADLの改善を評価し、改善が得られていた。したがってIL-1阻害薬は、ADLの改善に有効である。

O6	PSLの減量
非直接性のまとめ	
バイアスリスクのまとめ	
非一貫性その他のまとめ	
コメント	対象外のアウトカム

O7	無治療寛解の維持
非直接性のまとめ	
バイアスリスクのまとめ	
非一貫性その他のまとめ	
コメント	対象外のアウトカム

O8	再燃
非直接性のまとめ	1つのRCT試験が抽出された。プラセボを対照群とした比較であり、カナキヌマブを継続した場合とプラセボに変更したあとの再燃が評価されていた。
バイアスリスクのまとめ	バイアスリスクはなく、0とした。
非一貫性その他のまとめ	n/a
コメント	プラセボ群では50例中3例の再燃があった一方で、カナキヌマブ群は再燃は認められておらず、カナキヌマブは再燃の抑制に有用であると考えられた。

O9	副作用(SAE, 感染症の発生、重篤な感染症の発生、悪性腫瘍の発生)
非直接性のまとめ	感染症の発症では4試験が、SAEの発症、悪性腫瘍の発症では3試験が、重篤な感染症の発症には1試験が抽出された。いずれもプラセボを対照群とした比較であり0とした。
バイアスリスクのまとめ	抽出された研究の中にバイアスリスクが-1である研究がすべてに含まれ、全体のバイアスリスクも-1とした。
非一貫性その他のまとめ	報告によりばらつきはなかった。
コメント	SAEの発症、悪性腫瘍の発症にプラセブ群と治療群の差は見られなかった。一方で感染症の発症はIL-1阻害薬群の方が多かった。そのうち重篤な感染症の発症は1試験で評価され、4週時点ではIL-1阻害薬群が多かったが、32週時点では差はなかった。

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	CQ6	全身型若年性特発性関節炎に対して、グルココルチコイド（GC）とGC＋IL-1阻害薬（カナキヌマブ、アナキンラ、リロナセプト）はどちらが有用か？
P	全身型若年性特発性関節炎の患者	
I	IL-1阻害薬＋GC	
C	プラセボ＋GC	
臨床的文脈	全身型若年性特発性関節炎に対する治療について、GC単独とGCにbDMARDとしてIL-1阻害薬を併用した場合の効果と副作用を検討した。観察研究について抽出し、レビューを行った。	

O1	死亡率の低下
非直接性のまとめ	システマティックレビューでは4RCT試験と、19の観察研究が抽出された。RCTについては別記参照。16のコホート研究と1症例対照研究、2症例集積研究が含まれた。比較対照群が得られた3文献中2文献（Horneff 2017, woemer 2015)は、TCZ、ETNなどとの比較であり、1文献はGC単独群だが、2例のみであった。それ以外の論文は対照群なしであったので、−1とした。
バイアスリスクのまとめ	7コホート研究で背景因子の差が−2,で4コホート研究と2症例集積研究でケアの差が−2出会ったので、全体のバイアスリスクを−2とした。
非一貫性その他のまとめ	治療効果の推定値としての死亡数や死亡率は、報告によりばらつきはなかった。
コメント	比較対照群は、GC単独群は2例のみでTCZ、ETNなどが含まれていたので、比較は難しいが、888例のIL一1阻害薬使用例中死亡例は1例のみであった。その論文（Rossi2015)では、症例は、アナキンラ投与3日後にmyocarditis,Toxidermiaで死亡と記載があった。

O2	疾患活動性指標の改善
非直接性のまとめ	システマティックレビューでは4RCT試験と、12の観察研究が抽出された。RCTについては別記参照。9のコホート研究と3症例対照研究が含まれた。比較対照群が得られた3文献中2文献（Horneff 2017, woemer 2015)は、TCZ、ETNなどとの比較であり、1文献はGC単独群だが、2例のみであった。それ以外の論文は対照群なしであった。また、アウトカム測定についてもRCTでは4週後のACR pedi 30の達成が評価されていたが、観察研究ではACR pedi 30の評価を用いているものが9論文、JADASの改善を用いているのが1論文、CCRが1論文、clinical inactive disaese が1論文であったので、−1とした。
バイアスリスクのまとめ	12 論文中10論文に背景因子の差もしくはケアの差を認めたので、全体のバイアスリスクを−2とした。
非一貫性その他のまとめ	観察研究での比較対照群の違い（比較対照群は、GC単独群は2例のみでTCZ、ETNなどが含まれていた）、アウトカム測定の違いなどから結果のばらつきを認めた。
コメント	RCTでは、4週後のACR pedi 30の達成は有意にIL-1阻害薬併用群で高かった。（RCTの記載参照）一方で観察研究では、比較困難であるが、557例のIL-1阻害薬使用例でACR pedi 30達成、JADAS改善、CCR達成、inactive disease 達成は47.5%に認められた。以上から、IL-1阻害薬は、疾患活動性指標の改善に有効であると考える。

O3	全身症状の改善

非直接性のまとめ	観察研究では4のコホート研究と1症例集積研究が含まれた。全てIL-1阻害薬使用群のみの解析で比較対照群はなかった。
バイアスリスクのまとめ	5論文で背景因子の差もしくはケアの差を認めたので全体のバイアスリスクを−2とした。症例集積研究(Hedrich 2012)では、不適切なアウトカム測定と不完全なフォローアップも認めた。
非一貫性その他のまとめ	アウトカムへの影響は低い
コメント	5論文ともに全身症状の改善として少なくとも発熱の消失を評価していた。IL-1阻害薬使用では、数日中に発熱の改善がみられた。(44.6%)

O4	関節症状の改善
非直接性のまとめ	観察研究では7のコホート研究と1症例対照研究、1症例集積研究が含まれた。1つのコホート研究では比較対照群がTCZ、ETN群、症例対照研究での比較対照群は、TCZ群であった。それ以外の論文は対照群なしであった。アウトカム測定も活動関節数やJADAS 10寛解達成などのばらつきがあったので、−1とした。
バイアスリスクのまとめ	9論文中8論文で背景因子の差もしくはケアの差を認めたので、全体のバイアスリスクを−2とした。
非一貫性その他のまとめ	非直接性、アウトカム測定の差などからばらつきを認めるので-1とした。
コメント	比較対照群はCQと異なるが、395例のIL-1阻害薬使用例で活動性関節数減少、JADAS10寛解達成、JADAS 71低下が12.6%に認められた

O5	ADLの改善
非直接性のまとめ	観察研究では6コホート研究と1症例対照研究が含まれた。症例対照研究の比較対照群はTCZ群でそれ以外のコホート研究は全てIL-1阻害薬使用群のみの解析で比較対照群はなかった。アウトカム測定もCHAQスコアの改善で評価された。
バイアスリスクのまとめ	ケアの差や背景因子の差を5文献で認めたので全体のバイアスリスクを−2とした。
非一貫性その他のまとめ	アウトカムへの影響は低い
コメント	IL-1阻害薬では、経時的にCHAQスコアの改善を認めた。

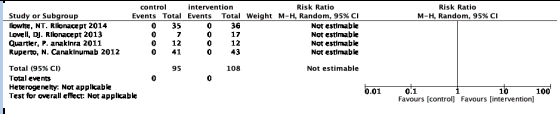
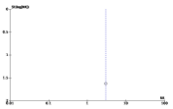
O6	PSLの減量
非直接性のまとめ	観察研究では7のコホート研究と1症例集積研究が含まれた。全てIL-1阻害薬使用群のみの解析で比較対照群はなかった。
バイアスリスクのまとめ	8論文中6論文で背景因子の差もしくはケアの差を認めたので、全体のバイアスリスクを−2とした。
非一貫性その他のまとめ	アウトカムへの影響は低い
コメント	比較はできないが、IL-1阻害薬で56.5%にPSL減量が可能であった。

O7	無治療寛解の維持
非直接性のまとめ	症例対照研究が1論文含まれた。(TerHaar 2019) 介入がアナキンラ単独とアナキンラ＋GC群であった。
バイアスリスクのまとめ	介入がGCなしのアナキンラ単独群とアナキンラ＋GC群であったこと、不完全なフォローアップを認め全体のバイアスリスクを-1とした。
非一貫性その他のまとめ	アウトカムへの影響は低い
コメント	症例数が少ないがアナキンラ投与で、DF達成(1年後52.3%, 5年後75%)が認められた。

O8	再燃
非直接性のまとめ	6コホート研究が含まれた。1つのコホート研究では比較対照群がTCZ、ETN群であり、それ以外はIL-1阻害薬使用群のみの解析で比較対照群はなかった。
バイアスリスクのまとめ	6論文中5論文で背景因子の差もしくはケアの差を認めたので、全体のバイアスリスクを−2とした。
非一貫性その他のまとめ	非直接性からの偏りがあった。
コメント	比較困難であるが、IL-1阻害薬での再燃(MASを含む)が6.5%認められた。

O9	副作用(SAE, 感染症の発生、重篤な感染症の発生、悪性腫瘍の発生、成長障害)
非直接性のまとめ	SAEについてはコホート15/症例対照1/症例集積2、感染症の発生についてはコホート13/症例集積1、重篤な感染症の発生コホート12/症例集積2、成長障害については1コホート研究が含まれた。
バイアスリスクのまとめ	比較対照群が得られた3文献中2文献(Horneff 2017, woemer 2015)は、TCZ、ETNなどとの比較であった。
非一貫性その他のまとめ	アウトカムへの影響は低い
コメント	SAEには、1例の死亡例含み、MAS,肝不全、重症感染症が報告されていた。感染症の発生については、比較対照群がCQと異なる(374例はETN,TCZ, MTX例)がIL-1阻害薬で15.3%に感染症を認めた。重篤な感染症の報告では、EBV,CMV,肺炎球菌、リーシュマニア症の報告を認めた。悪性腫瘍の発生は認められなかった。成長障害については、ANA治療前後で身長のZスコアに差はなかった。(Zeft 2009)

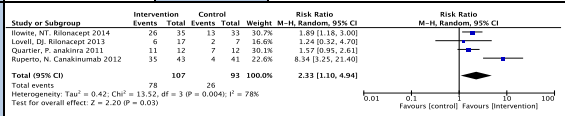
【4-9 メタアナリシス】

CQ	CQ6: 全身型若年性特発性関節炎に対して、グルココルチコイド（GC）とGC＋IL-1阻害薬（カナキヌマブ、アナキンラ、リロナセプト）はどちらが有用か？				
P	全身型若年性特発性関節炎の患者		**I**	IL-1阻害薬±GC	
C	プラセボ±GC		**O**	死亡率の改善	
研究デザイン	RCT	**文献数**	4	**コード**	Ilowte, 2014 Lovell, 2013 Quartier, 2011 Ruperto, 2012
モデル	ランダム効果モデル	**方法**		Inverse-variance method（REvMan 5.4）	
効果指標	リスク比	**統合値**		not estim（ – ）P=	
Forest plot					
	コメント：　4週時点では介入群、プラセボ群ともに死亡率0のため比較困難				
Funnel plot					
	コメント：　出版バイアスについては評価できない				
その他の解析				コメント：	
メタリグレッション					
感度分析					

【4-9 メタアナリシス】

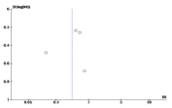
CQ	CQ6: 全身型若年性特発性関節炎に対して、グルココルチコイド（GC）とGC＋IL-1阻害薬（カナキヌマブ、アナキンラ、リロナセプト）はどちらが有用か？				
P	全身型若年性特発性関節炎の患者		**I**	IL-1阻害薬±GC	
C	プラセボ±GC		**O**	疾患活動性指標の改善(4週時点のACRpedi 30)	
研究デザイン	RCT	**文献数**	4	**コード**	Ilowte, 2014 Lovell, 2013 Quartier, 2011 Ruperto, 2012
モデル	ランダム効果モデル	**方法**		Inverse-variance method（REvMan 5.4）	
効果指標	リスク比	**統合値**		2.33（ 1.10 – 4.94 ）P= 0.03	

Forest plot



コメント： プラセボ群で4週時点のACRpedi30達成率が有意に高かった。

Funnel plot



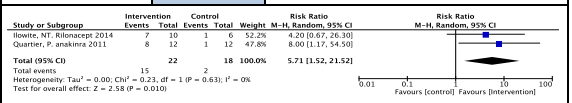
コメント： ファンネルプロットからは出版バイアスはみられない

その他の解析		コメント：
メタリグレッション		
感度分析		

【4-9 メタアナリシス】

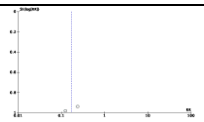
CQ	CQ6: 全身型若年性特発性関節炎に対して、グルココルチコイド（GC）とGC＋IL-1阻害薬（カナキヌマブ、アナキンラ、リロナセプト）はどちらが有用か？				
P	全身型若年性特発性関節炎の患者		**I**	IL-1阻害薬±GC	
C	プラセボ±GC		**O**	全身状態の改善(4週時点 発熱/発疹)	
研究デザイン	RCT	**文献数**	2	**コード**	Ilowte, 2014 Quartier, 2011
モデル	ランダム効果モデル	**方法**		Inverse-variance method （REvMan 5.4）	
効果指標	リスク比	**統合値**		5.71 （ 1.52 – 21.52 ） P= 0.010	

Forest plot



コメント： プラセボ群で4週時点の全身状態の改善率が有意に低かった。

Funnel plot



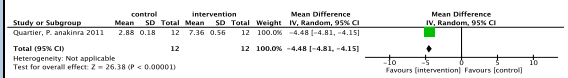
コメント： ファンネルプロットからは出版バイアスはみられない

その他の解析		コメント：
メタリグレッション		
感度分析		

【4-9 メタアナリシス】

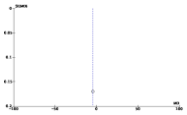
CQ	CQ6: 全身型若年性特発性関節炎に対して、グルココルチコイド（GC）とGC＋IL-1阻害薬（カナキヌマブ、アナキンラ、リロナセプト）はどちらが有用か？				
P	全身型若年性特発性関節炎の患者		**I**	IL-1阻害薬±GC	
C	プラセボ±GC		**O**	関節症状の改善(4週時点の罹病関節の減少数)	
研究デザイン	RCT	**文献数**	1	**コード**	Quartier, 2011
モデル	ランダム効果モデル	**方法**		Inverse-variance method （REvMan 5.4）	
効果指標	mean difference	**統合値**		−4.48 （ −4.81 − −4.15 ） P= <0.00001	

Forest plot



コメント： 症例数少ないが、プラセボ群では4週時点で改善した関節炎数が少なかった。

Funnel plot



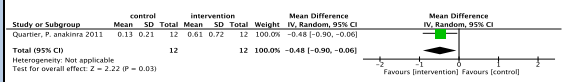
コメント： 出版バイアスについては評価できない

その他の解析		コメント：
メタリグレッション		
感度分析		

【4-9 メタアナリシス】

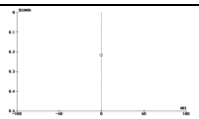
CQ	CQ6: 全身型若年性特発性関節炎に対して、グルココルチコイド（GC）とGC＋IL-1阻害薬（カナキヌマブ、アナキンラ、リロナセプト）はどちらが有用か？				
P	全身型若年性特発性関節炎の患者		**I**	IL-1阻害薬±GC	
C	プラセボ±GC		**O**	ADLの改善(4週時点のCHAQ得点の減少)	
研究デザイン	RCT	**文献数**	1	**コード**	Quartier, 2011
モデル	ランダム効果モデル	**方法**		Inverse-variance method（REvMan 5.4）	
効果指標	mean difference	**統合値**		−0.48 (−0.90 − −0.06) P= 0.03	

Forest plot



コメント： 症例数少ないがプラセボ群では4週時点でCHAQの減少がわずかにすくなかった。

Funnel plot



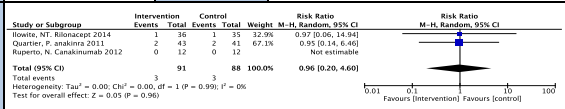
コメント： 出版バイアスについては評価できない

その他の解析		コメント：
メタリグレッション		
感度分析		

【4-9 メタアナリシス】

CQ	CQ6: 全身型若年性特発性関節炎に対して、グルココルチコイド（GC）とGC＋IL-1阻害薬（カナキヌマブ、アナキンラ、リロナセプト）はどちらが有用か？				
P	全身型若年性特発性関節炎の患者		**I**	IL-1阻害薬±GC	
C	プラセボ±GC		**O**	SAEの発生件数	
研究デザイン	RCT	**文献数**	3	**コード**	Ilowte, 2014 Quartier, 2011 Ruperto, 2012
モデル	ランダム効果モデル	**方法**		Inverse-variance method（REvMan 5.4）	
効果指標	リスク比	**統合値**		0.96（ 0.20 － 4.60 ）P= 0.96	

Forest plot



コメント： 短期的にはプラセボと介入群でSAEの発生件数に差はみられなかった。

Funnel plot

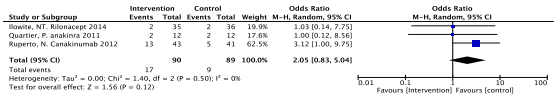
コメント： ファンネルプロットからは出版バイアスはみられない

その他の解析		コメント：
メタリグレッション		
感度分析		

【4-9 メタアナリシス】

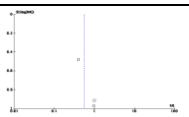
CQ	CQ6: 全身型若年性特発性関節炎に対して、グルココルチコイド（GC）とGC＋IL-1阻害薬（カナキヌマブ、アナキンラ、リロナセプト）はどちらが有用か？				
P	全身型若年性特発性関節炎の患者		**I**	IL-1阻害薬±GC	
C	プラセボ±GC		**O**	感染症の発症件数	
研究デザイン	RCT	**文献数**	3	**コード**	Ilowte, 2014 Quartier, 2011 Ruperto, 2012
モデル	ランダム効果モデル	**方法**		Inverse-variance method（REvMan 5.4）	
効果指標	リスク比	**統合値**		2.05（ 0.83 – 5.04 ）P= 0.12	

Forest plot



コメント： 短期的にはプラセボと介入群で感染症の発症に有意差はなかったが、プラセボ群で少ない傾向にあった。

Funnel plot



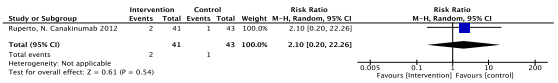
コメント： ファンネルプロットからは出版バイアスはみられない

その他の解析		コメント：
メタリグレッション		
感度分析		

【4-9 メタアナリシス】

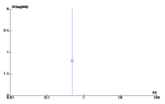
CQ	CQ6: 全身型若年性特発性関節炎に対して、グルココルチコイド（GC）とGC＋IL-1阻害薬（カナキヌマブ、アナキンラ、リロナセプト）はどちらが有用か？				
P	全身型若年性特発性関節炎の患者		**I**	IL-1阻害薬±GC	
C	プラセボ±GC		**O**	重篤な感染症の発生件数	
研究デザイン	RCT	**文献数**	1	**コード**	Ruperto, 2012
モデル	ランダム効果モデル	**方法**		Inverse-variance method（REvMan 5.4）	
効果指標	リスク比	**統合値**		2.10（ 0.20 – 22.26 ）P= 0.54	

Forest plot



コメント： 少ない症例数では、短期的にはプラセボと介入群で感染症の発症に有意差はなかったが、プラセボ群で少ない傾向にあった。

Funnel plot



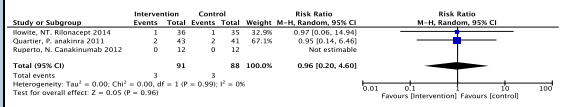
コメント： 出版バイアスは評価できない

その他の解析		コメント：
メタリグレッション		
感度分析		

【4-9 メタアナリシス】

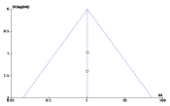
CQ	CQ6: 全身型若年性特発性関節炎に対して、グルココルチコイド（GC）とGC＋IL-1阻害薬（カナキヌマブ、アナキンラ、リロナセプト）はどちらが有用か？				
P	全身型若年性特発性関節炎の患者		**I**	IL-1阻害薬±GC	
C	プラセボ±GC		**O**	悪性腫瘍のの発生件数	
研究デザイン	RCT	**文献数**	3	**コード**	Ilowte, 2014 Quartier, 2011 Ruperto, 2012
モデル	ランダム効果モデル	**方法**		Inverse-variance method（REvMan 5.4）	
効果指標	リスク比	**統合値**		0.96（ 0.20 – 4.60 ）P= 0.96	

Forest plot



コメント： 短期的にはプラセボと介入群で悪性腫瘍の発生件数に差はみられなかった。

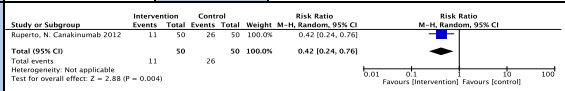
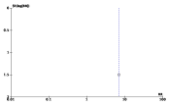
Funnel plot



コメント： ファンネルプロットからは出版バイアスはみられない

その他の解析			コメント：
メタリグレッション			
感度分析			

【4-9 メタアナリシス】

CQ	CQ6: 全身型若年性特発性関節炎に対して、グルココルチコイド（GC）とGC＋IL-1阻害薬（カナキヌマブ、アナキンラ、リロナセプト）はどちらが有用か？				
P	全身型若年性特発性関節炎の患者		**I**	IL-1阻害薬±GC	
C	プラセボ±GC		**O**	再燃	
研究デザイン	RCT	**文献数**	1	**コード**	Ruperto, 2012
モデル	ランダム効果モデル	**方法**		Inverse-variance method（REvMan 5.4）	
効果指標	リスク比	**統合値**		0.42（ 0.24 – 0.76 ）P= 0.004	
Forest plot	 コメント： プラセボ群のほうが有意に再燃が多かった。				
Funnel plot	 コメント： 出版バイアスについては評価できない				
その他の解析				コメント：	
メタリグレッション					
感度分析					

CQ 7

4-1_データベース検索結果

4-2_文献検索フローチャート

4-3_二次スクリーニング後の一覧表

4-4_引用文献リスト

4-5_評価シート介入研究（大）

4-6_評価シート観察研究（大）

4-7_評価シートエビデンス総体（大）

4-8_定性的システマティック・レビュー（大）

4-9_メタアナリシス（大）

大CQ：対照を限定しない研究のreview（7-1～7-7）

【4-1　データベース検索結果】

タイトル	全身型若年性特発性関節炎
CQ	7-1，全身型若年性特発性関節炎に対して、その他の生物学的製剤はが有効か 7-2，全身型若年性特発性関節炎に対して、グルココルチコイドと グルココルチコイド+その他の生物学的製剤はどちらが有効か
データベース	Pubmed
日付	2021/2/20
検索者	西村/石川

#	検索式	文献数
#1	arthritis, juvenile[MeSH Terms] OR arthritis juvenile[Title/Abstract] OR systemic juvenile idiopathic arthritis[Title/Abstract] OR systemic juvenile rheumatoid arthritis[Title/Abstract] OR juvenile systemic arthritis[Title/Abstract] OR systemic-onset[Title/Abstract]	11093
#2	systemic[All Fields] OR systemically[All Fields] OR systemics[All Fields]	542034
#3	Adalimumab OR D2E7 Antibody OR Antibody, D2E7 OR abp 501 OR abp501 OR abrilada OR abt d2e7 OR adalimumab adbm OR adalimumab afzb OR adalimumab atto OR adalimumab beta OR adalimumab-adbm OR adalimumab-afzb OR adalimumab-atto OR amgevita OR amjevita OR avt 02 OR bat 1406 OR bax 2923 OR bi 695501 OR chs 1420 OR cinnora OR ct p17 OR ctp17 OR cyltezo OR da 3113 OR dmb 3113 OR exemptia OR fkb 327 OR fkb327 OR gp 2017 OR gp2017 OR hadlima OR halimatoz OR hefiya OR hlx 03 OR hulio OR humira OR hyrimoz OR ibi 303 OR ibi303 OR idacio OR imraldi OR m 923 OR m923 OR mabura OR monoclonal antibody D2E7 OR msb 11022 OR msb11022 OR ons 3010 OR ons3010 OR pf 06410293 OR pf06410293 OR sb 5 OR sb5 OR solymbic OR trudexa OR zrc 3197 OR zrc3197	34124

#4	Etanercept OR avent OR benepali OR brenzys OR chs 0214 OR chs0214 OR enbrel OR enia 11 OR erelzi OR etanercept szzs OR etanercept-szzs OR eticovo OR gp 2015 OR gp 2015c OR hd 203 OR hd203 OR infinitam OR lbec0101 OR opinercept OR recombinant tumor necrosis factor receptor Fc fusion protein OR recombinant tumour necrosis factor receptor Fc fusion protein OR sb 4 OR sb4 OR tnr 001 OR tnr001 OR tnr-001 OR tumor necrosis factor receptor Fc fusion protein OR TNFR-Fc Fusion Protein OR Fusion Protein, TNFR-Fc OR TNFR Fc Fusion Protein OR TNT Receptor Fusion Protein OR TNTR-Fc OR TNF Receptor Type II -IgG Fusion Protein OR TNF Receptor Type II IgG Fusion Protein OR tunex OR ylb 113 OR ylb113	34214
#5	Abatacept OR bms 188667 OR bms188667 OR bms-188667 OR CTLA4 Ig OR CTLA4 immunoglobulin OR CTLA4Ig OR orencia OR CTLA-4-Ig OR CTLA4-Ig OR CTLA4-Ig Immunoconjugate OR CTLA4 Ig Immunoconjugate OR Immunoconjugate, CTLA4-Ig OR CTLA4-Fc	6707
#6	Golimumab OR cnto 148 OR simponi OR simponi aria	1348
#7	Infliximab OR avsola OR gp 1111 OR inflectra OR infliximab abda OR infliximab dyyb OR infliximab-abda OR infliximab-dyyb OR infliximab-qbtx OR remicade OR remsima OR renflexis OR ta 650	15789
#8	certolizumab pegol OR cdp 870 OR cdp870 OR cimzia OR pegylated tumor necrosis factor alpha antibody Fab fragment OR pha 738144	1096
#9	abp 798 or abp798 or blitzima or ct p10 or ctp10 or gp 2013 or gp2013 or hlx 01 or hlx01 or idec 102 or idec c2b8 or idec102 or idecc2b8 or mabthera or mk 8808 or mk8808 or monoclonal antibody idec c2b8 or pf 05280586 or pf 5280586 or pf05280586 or pf5280586 or r 105 or r105 or reditux or rg 105 or rg105 or ritemvia or ritumax or rituxan or rituximab abbs or rituximab pvvr or rituximab-abbs or rituximab-pvvr or rituxin or rituzena or rixathon or riximyo or ro 452294 or ro452294 or ruxience or truxima or tuxella or Rituximab or CD20 Antibody, Rituximab or Rituximab CD20 Antibody or IDEC-C2B8 Antibody or IDEC C2B8 Antibody or IDEC-C2B8	46910

#10	Antibodies, Monoclonal OR Tumor Necrosis Factor Blockers OR TNF Inhibitors OR Inhibitors, TNF OR TNF Blockers OR Blockers, TNF OR Antibody, TNF OR TNF Antibody OR Tumor Necrosis Factor Blocker OR Tumor Necrosis Factor Antagonist OR Tumor Necrosis Factor Inhibitor OR Tumor Necrosis Factor Antibody OR TNF Antagonist OR Antagonist, TNF OR TNF Blocker OR Blocker, TNF OR TNF Inhibitor OR Inhibitor, TNF OR Tumor Necrosis Factor Antagonists OR TNF Antagonists OR Antagonists, TNF OR Tumor Necrosis Factor-α（TNF-α）Antagonists OR Tumor Necrosis Factor-α（TNF-α）Antagonist OR Tumor Necrosis Factor-α（TNF-α）Inhibitors OR Tumor Necrosis Factor-α（TNF-α）Antibody OR Tumor Necrosis Factor-α（TNF-α）Antibodies OR Tumor Necrosis Factor-a (TNF-a) Inhibitor OR Tumor Necrosis Factor-α（TNF-α）Blockers OR Tumor Necrosis Factor-α（TNF-α）Blocker	2273
#11	#1 AND #2 AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10)	218
#12	#11 Filters: Abstract, English, Japanese	182

【4-1　データベース検索結果】

タイトル	全身型若年性特発性関節炎
CQ	7-1，全身型若年性特発性関節炎に対して、その他の生物学的製剤はが有効か 7-2，全身型若年性特発性関節炎に対して、グルココルチコイドと グルココルチコイド+その他の生物学的製剤はどちらが有効か
データベース	Cochrane Library
日付	2021/1/21
検索者	西村/石川

#	検索式	文献数
#1	(arthritis, juvenile):ti,ab,kw OR (systemic juvenile idiopathic arthritis):ti,ab,kw OR (systemic juvenile rheumatoid arthritis):ti,ab,kw OR (juvenile systemic arthritis):ti,ab,kw OR (systemic-onset):ti,ab,kw	904
#2	(systemic):ti,ab,kw	48835
#3	#1 AND #2	271

【4-1　データベース検索結果】

タイトル	全身型若年性特発性関節炎
CQ	7-1，全身型若年性特発性関節炎に対して、その他の生物学的製剤はが有効か 7-2，全身型若年性特発性関節炎に対して、グルココルチコイドと グルココルチコイド+その他の生物学的製剤はどちらが有効か
データベース	医中誌
日付	2021/2/20
検索者	西村/石川

#	検索式	文献数
#1	(関節炎-若年性/TH or 全身型若年性特発性関節炎/AL)	3362
#2	(Adalimumab/TH or アダリムマブ/AL)	4394
#3	(Etanercept/TH or エタネルセプト/AL)	4616
#4	(Abatacept/TH or アバタセプト/AL)	1791
#5	(Infliximab/TH or インフリキシマブ/AL)	10913
#6	(Golimumab/TH or ゴリムマブ/AL)	803
#7	("Certolizumab Pegol"/TH or セルトリズマブペゴル/AL)	467
#8	(Rituximab/TH or リツキシマブ/AL)	12154
#9	#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	28440
#10	(#1 and #9) and (AB=Y)	85

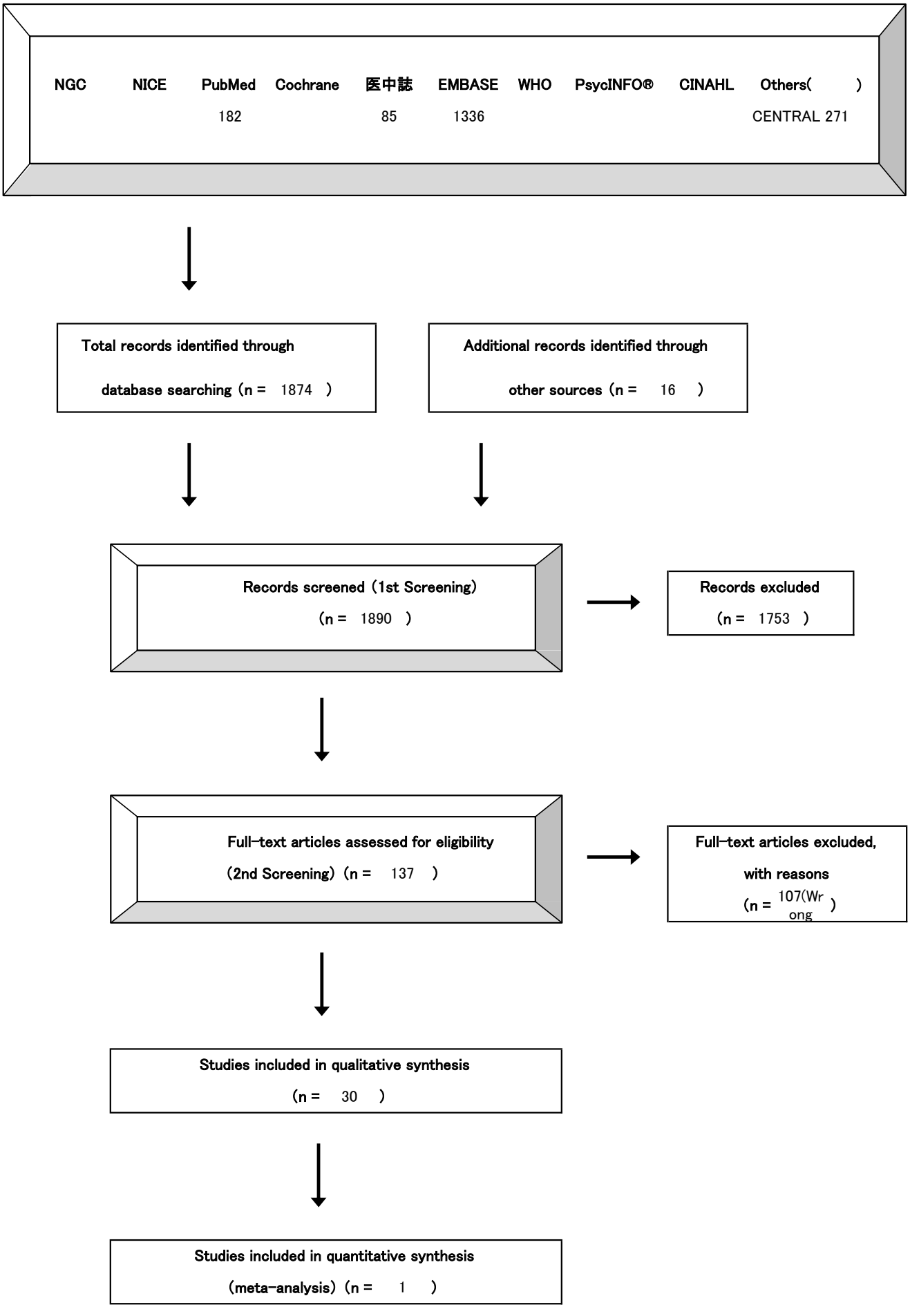
【4-1　データベース検索結果】

タイトル	全身型若年性特発性関節炎
CQ	7-1，全身型若年性特発性関節炎に対して、その他の生物学的製剤はが有効か 7-2，全身型若年性特発性関節炎に対して、グルココルチコイドと グルココルチコイド+その他の生物学的製剤はどちらが有効か
データベース	Embase
日付	2021/2/21
検索者	西村/石川

#	検索式	文献数
#1	juvenile rheumatoid arthritis'/exp	22982
#2	arthritis juvenile':ab,ti	323
#3	systemic juvenile idiopathic arthritis':ab,ti	1272
#4	systemic juvenile rheumatoid arthritis':ab,ti	87
#5	juvenile systemic arthritis':ab,ti	1
#6	systemic-onset':ab,ti	1167
#7	systemic' OR 'systemically' OR 'systemics'	805464
#8	adalimumab	36205
#9	etanercept OR 'recombinant tumor necrosis factor receptor fc fusion protein' OR 'recombinant tumour necrosis factor receptor fc fusion protein' OR 'tumor necrosis factor receptor fc fusion protein' OR 'fusion protein, tnfr fc' OR 'tnfr fc fusion protein' OR 'tnt receptor fusion protein' OR 'tntr fc' OR 'tnf receptor type ii igg fusion protein' OR 'tnf receptor type ii igg fusion protein'	33554
#10	abatacept OR 'ctla4 immunoglobulin' OR ctla4ig OR orencia OR 'ctla 4 ig' OR 'ctla4 ig' OR 'ctla4-ig immunoconjugate' OR 'ctla4 ig immunoconjugate' OR 'immunoconjugate, ctla4-ig' OR 'ctla4	11282
#11	golimumab	7596
#12	infliximab	53728
#13	certolizumab pegol' OR 'pegylated tumor necrosis factor alpha antibody fab fragment'	7134

#14	antibodies, monoclonal' OR 'tumor necrosis factor blockers' OR 'tnf inhibitors' OR 'inhibitors, tnf' OR 'tnf blockers' OR 'blockers, tnf' OR 'antibody, tnf' OR 'tnf antibody' OR 'tumor necrosis factor blocker' OR 'tumor necrosis factor antagonist' OR 'tumor necrosis factor inhibitor' OR 'tumor necrosis factor antibody' OR 'tnf antagonist' OR 'antagonist, tnf' OR 'tnf blocker' OR 'blocker, tnf' OR 'tnf inhibitor' OR 'inhibitor, tnf' OR 'tumor necrosis factor antagonists' OR 'tnf antagonists' OR 'antagonists, tnf' OR 'tumor necrosis factor-α（tnf-α）antagonists' OR 'tumor necrosis factor-α（tnf-α）antagonist' OR 'tumor necrosis factor-α（tnf-α）inhibitors' OR 'tumor necrosis factor-α（tnf-α）antibody' OR 'tumor necrosis factor-α（tnf-α）antibodies' OR 'tumor necrosis factor-a (tnf-a) inhibitor' OR 'tumor necrosis factor-α（tnf-α）blockers' OR 'tumor necrosis factor-α（tnf-α）blocker'	36690
#15	rituximab' OR 'cd20 antibody'	90533
#16	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	23299
#17	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	185073
#18	#16 AND #7 AND #17	1871
#19	#18 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'short survey'/it)	1336

【4-2 文献検索フローチャート】 PRISMA声明を改変



【4-3　二次スクリーニング後の一覧表】

	文献	デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
1	Ruperto, 2007	RCT	sJIA 19(JIA 122)	IFX 3mg/kg+MTX。 うちGC使用 43.3%。	プラセボ＋MTX。 うちGC使用 34.4%	JIA全体　14週後のACRpedi30/50/70		アメリカ、多施設RCT
2	根路銘, 2007	前向き観察研究	sJIA 4	IFX全例。CyA75%、抗IL-6 50%併用	なし	DAS、Infusion reaction、重症感染症	✓	日本、単施設
3	Konopelko, 2013	前向き観察研究	sJIA 15 (JIA 25)	IFX（用量用法不明）、併用薬不明	なし	JIA全体　ACR pedi、身長成長率	✓	会議録
4	Russo, 2017	後ろ向き観察研究	sJIA 47	ETN 29、ADA 11、ABT 5、IFX 4 GC, MTX併用あり(詳細不明)	なし	SAE (MAS、infusion reaction、感染症、悪性腫瘍)	✓	会議録 海外、単施設
5	Pastore, 2018	後ろ向き観察研究	sJIA 8（JIA 18）	IFX, ADA	なし	JIA全体　アナフィラキシー	✓	イタリア、単施設
6	Okihiro, 2018	症例報告	sJIA 1	IFX	なし	悪性腫瘍	✓	アメリカ、単施設
7	Aygun, 2019	後ろ向き観察研究	sJIA 52(JIA 307)	IFX, ADA（用量用法不明）	なし	IFXを投与したJIA 11人、ADAを投与した60人（sJIA割合不明）の重篤な感染症	✓	トルコ、施設数は不明
8	Russo, 2009	後ろ向き観察研究	sJIA　14	IFX ５－１0mg/kg+MTX併用	なし	Infusion reaction	✓	アルゼンチン、単施設
9	Horneff, 2017	レジストリを用いた前向き観察研究	sJIA 245	ETN 143 用法用量記載なし、MTX81%併用, GC 82.5%併用 (TCZ、ANA、CAN)	なし	JADAS10, ACRpedi, Inactive disease (3,6,12,18,24m,最終観察時) AE	✓	ドイツ、多施設 レジストリは Pfizer,Abbvie,Novartis,Roche,中外製薬からの資金提供あり
10	Prince, 2009	前向き観察研究	sJIA 39 (JIA 146)	ETN（全体の19%が途中で倍に増量） JIA全体でNSAIDs 84%、GC 46%、MTX 77%、その他のDMARDs9%併用	なし	Inactive disease、ACRpedi30,50,70 AE (注射部位反応、重症感染症)	✓	オランダ、多施設国際レジストリ
11	Russo, 2002	前向き観察研究	sJIA 15	ETN（増量可のプロトコル） MTX併用あり（割合記載なし）、GC併用あり（12/15、8割）、CsA併用2/15	なし	ACR30,50,70、活動性関節炎、関節可動域制限、CHAQ (3,5,12m) 注射部位反応	✓	アルゼンチン、単施設
12	Zuber, 2011	後ろ向き観察研究	sJIA 28 (JIA 188)	ETN 用法用量記載なし、GC・併用薬記載なし	なし	ACRpedi、AE (MAS、感染症、悪性腫瘍)	✓	ポーランド、多施設
13	Hu, 2016	後ろ向き観察研究	sJIA 12	ETN 全例GC併用、MTX 16.7%, CsA 50%, AZP 33.3%併用	なし	活動性関節炎、可動域制限 (0,1,2,3,6,9,12,18m) 再燃、全身の皮疹（アレルギー）	✓	中国、単施設
14	Amgen, 2019	前向き観察研究（RCT: withdrawal試験におけるsingle-armのデータ）	sJIA 19 2-18歳 全身症状が3か月安定している	ETN 用法用量同じ(pertial responseだった場合、倍に増量) GC, 併用薬の記載なし	なし	AE(重篤な感染症、注射部位反応)、活動性関節炎、関節可動域制限、CHAQ	✓	スポンサー：Amgen、コラボレーター：Immunexcorporation 海外（非公開 ※アメリカ・カナダは以外の地域）、多施設
15	Halbig, 2009	前向き観察研究	sJIA 76 (うち12例のみ報告)	ETN (用法用量記載なし) 84%がMTX併用 GC記載なし	なし	ACRpedi30,50,70 (24m) 活動性関節炎数 CHAQ-DI	✓	ドイツ、単施設 Horneff 2017のsame studyだが重複のないCHAQのみ使用。

16	Horneff, 2018	レジストリを用いた観察研究	sJIA 278	ETN 152 (ADA、ANA、CAN、TCZ)	なし	AE (MAS、アナフィラキシー、悪性腫瘍、重篤な感染症)	✓	会議録。 Horneff 2017のsame study。重複のないMAS、アナフィラキシー、悪性腫瘍、重篤な感染症のアウトカムを使用。
17	Kimura, 2005	後ろ向き観察研究	sJIA 82	ETN GC 73%併用、MTX 76.8%使用	なし	全身症状、活動性関節炎 (ベースラインと最終観察時) AE (MAS、感染症、注射部位反応)	✓	
18	Woerner, 2015	後ろ向き観察研究	sJIA 77	ETN, ABT, CAN, ANA, TCZ, ADA 投与量、使用法記載なし	なし	Inactive disease (最終観察時)、AE (感染症、悪性疾患)	✓	海外(欧州中心)、多施設
19	Quartier, 2003	前向き観察研究	sJIA 22 (JIA 61)	ETN 全例GC使用、全例MTX使用	なし	ACR30 50, 70 (3,6,12m) (JIA全体) AE (感染症、注射部位反応、MAS)	✓	フランス、多施設
20	Windschall, 2015	前向き観察研究	sJIA 4 (JIA 12)	ETN 全例MTX内服、1例CsA GC 6(55%)	なし	ACRpedi、JADAS、AE (感染症、悪性腫瘍)	✓	ドイツ、多施設 JADASは2例のみのため使用せず
21	Mozaffar, 2019	後ろ向き観察研究	sJIA 9 (JIA 38)	ADA(用量用法不明)、併用薬様々	なし	JIA全体　疾患活動性改善、投与部位反応	✓	サウジアラビア、単施設
22	Seraya, 2017	前向き観察研究	sJIA 50(JIA 125)	ADA(用量用法不明)、併用薬不明	なし	JIA全体　ADA投与群(25人:sJIAの人数不明)の身長成長率	✓	会議録
23	Pontikaki, 2013	後ろ向き観察研究	sJIA 2(JIA 25)	GLM、併用薬不明	なし	JIA全体　DAS28 判定期間不明	✓	会議録
24	Pontikaki, 2013	後ろ向き観察研究	sJIA 2(JIA 12)	CZP、併用薬不明	なし	JIA全体　DAS28(6か月)	✓	会議録
25	Ruperto, 2018	前向き観察研究	sJIA 5 (JIA 173)	ABT皮下注製剤 JIA全体)の79%がMTX使用	なし	ACR30,50,70,90,100, Inactive disease (4,12,21,24m) JADAS-27、CHAQ-DI	✓	会議録。 海外(欧米)、多施設
26	Zholobova, 2013	前向き観察研究	sJIA 7 (JIA 27)	ABT 併用薬記載なし	なし	ACR pedi30,50,70,90 (6m,12m)、AE(infusion reaction、感染症)	✓	会議録 ロシア、単施設
27	Ruperto, 2008	前向き観察研究(RCT:withdrawal試験におけるsingle-armのデータ)	sJIA 37 (JIA 190) ・2以上の活動性関節炎	ABT MTX,GC併用	なし	ACRpedi30,50,70,90, Inactive disease (4m) JIA全体:SAE	✓	海外、多施設
28	Beukelman, 2016	後ろ向き観察研究	sJIA 490 (JIA 6190)	TNF阻害薬 455、ABT 35 (ともにsJIA内訳不明) 用法用量記載なし ABT群はGC併用56%、その他の併用薬記載なし	なし	入院を要した感染症発生率 (crude infection rate per 100 person-years)	✓	会議録。 アメリカ、多施設 TNF阻害薬は統合されていたため、ABTのアウトカムのみ使用。
29	Brunner, 2018	前向き観察研究	sJIA 5 (JIA 173)	ABT皮下注製剤 JIA全体)の79%がMTX使用	なし	JIA全体:AE (悪性腫瘍、注射部位反応)	✓	海外(欧米)、多施設 Ruperto 2018のsame study。重複していないAE情報のみ使用。
30	Alexeeva, 2013	前向き観察研究	sJIA　60	RTX　375 mg / m2で、毎週、連続4週間。2コース-36人、3コース-19人、4コース-5人、5コース-5人に施行。併用薬不明	なし	ACRpedi30/50/70(6/12/24m)。再燃、重篤な感染症	✓	会議録

【4-4 引用文献リスト】

	文献 ID	書誌情報
採用論文	Ruperto, 2007 [1]	A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum.
	根路銘, 2007 [2]	難治性若年性特発性関節炎に対するInfliximab短期治療成績. 臨床リウマチ. 2007;19:181-6.
	Konopelko, 2013 [3]	Effects of infliximab treatment on growth in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). Ann Rheum Dis. 2013;71.
	Russo, 2017 [4]	Severe adverse events associated with use of biologic therapy in patients with systemic juvenile arthritis: A single-center study. Pediatr Rheumatol. 2017;15:102.
	Pastore, 2018 [5]	Serious Adverse Events Associated with Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Agents in Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease and Juvenile Idiopathic Arthritis in A Real-Life Setting. Pediatr Drugs. 2018;20:165-71.
	Okihiro, 2018 [6]	Development of neoplasms in pediatric patients with rheumatic disease exposed to anti-tumor necrosis factor therapies: A single Centre retrospective study. Pediatr Rheumatol. 2018;16.
	Aygun, 2019 [7]	The frequency of infections in patients with juvenile idiopathic arthritis on biologic agents: 1-year prospective study. Clin Rheumatol. 2019;38:1025-30.
	Russo, 2009 [8]	Clinical remission in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor agents. J Rheumatol. 2009;36:1078-82.
	Horneff, 2017 [9]	Experience with etanercept, tocilizumab and interleukin-1 inhibitors in systemic onset juvenile idiopathic arthritis patients from the BIKER registry. Arthritis Res ther. 2017;19:256.
	Prince, 2009 [10]	Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in juvenile idiopathic arthritis: the Dutch national register. Ann Rheum Dis. 2009;68:635-41.
	Russo, 2002 [11]	Etanercept in systemic juvenile idiopathic arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2002;20:723-6.
	Zuber, 2011 [12]	Etanercept treatment in juvenile idiopathic arthritis: the Polish registry. Med Sci Monit. 2011;17:SR35-42.
	Hu, 2016 [13]	Effect of etanercept on refractory systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. World J Pediatr. 2016;12:96-102.
	Amgen 2019 [14]	Safety and Efficacy Study of Etanercept (Enbrel®) In Children With Systemic Onset Juvenile Rheumatoid Arthritis. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00078806
	Halbig, 2009 [15]	Improvement of functional ability in children with juvenile idiopathic arthritis by treatment with etanercept. Rheumatol int. 2009;30:229-38.
	Horneff, 2018 [16]	Pharmacovigilance of biologics for systemic juvenile idiopathic arthritis patients by the German biologics registry. Arthritis Rheum. 2018;70:1553-4.
	Kimura, 2005 [17]	Etanercept treatment in patients with refractory systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2005;32:935-42.
	Woerner, 2015 [18]	Biological treatment in systemic juvenile idiopathic arthritis: achievement of inactive disease or clinical remission on a first, second or third biological agent. RMD open. 2015;1:e000036.
	Quartier, 2003 [19]	Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. Arthritis Rheum. 2003;48:1093-101.
	Windschall, 2015 [20]	Safety and efficacy of etanercept in children with juvenile idiopathic arthritis below the age of 2 years. Rheumatol Int. 2015;35:613-8.
	Mozaffar, 2019 [21]	A 10-year Saudi experience of using adalimumab in treating Juvenile Idiopathic Arthritis. Open J of Rheumatol Autoimmune Dis. 2019;9:42-56.
	Seraya, 2017 [22]	Comparative assessment of growth in children with juvenile idiopathic arthritis treated with biological therapy with a different mechanism of action (tocilizumab, etanercept, adalimumab, abatacept). Pediatr Rheumatol. 2017;15:131-2.
	Pontikaki, 2013 [23]	Golimumab in 25 young adults affected by juvenile idiopathic arthritis (JIA) non responders to other biological agents: Preliminary data. Ann Rheum Dis. 2013;71:supple. 3.
	Pontikaki, 2013 [24]	Certolizumab in juvenile idiopathic arthritis (JIA): Experience of 12 patients treated. Ann Rheum Dis. 2013;71:supple. 3.
	Ruperto, 2018 [25]	Subcutaneous abatacept in patients aged 2-17 years with juvenile idiopathic arthritis and inadequate response to biologic or non-biologic disease-modifying antirheumatic drugs: Results over 24 months by juvenile idiopathic arthritis disease category. Arthritis Rheum. 2018;70:2628-30.
	Zholobova, 2013 [26]	The efficacy and safety of abatacept (orencia) in patients with active juvenile idiopathic arthritis (JIA). Ann Rheum Dis. 2013;72:supple. 3.
	Ruperto, 2008 [27]	Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. Lancet. 2008;372:383-91.
	Beukelman, 2016 [28]	The risk of hospitalized infection associated with initiation of abatacept versus TNF inhibitors in juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 2016;68:521-3.
	Brunner, 2018 [29]	Subcutaneous Abatacept in Patients With Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis: Results From a Phase III Open-Label Study. Arthritis Rheumatol. 2018;70:114-54.
	Alexeeva, 2013 [30]	Efficacy and safety of long-term rituximab use in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis: The results of 5-year follow-up in real clinical practice. Arthritis Rheum. 2013;65:S925.

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋IFX
対照	GC

＊各項目の評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	疾患活動性(ACRpedi 70達成率, 3m)
個別研究	**バイアスリスク***

		選択バイアス		**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**		**その他**				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
研究コード	**研究デザイン**	**ランダム化**	**コンシールメント**	**盲検化**	**盲検化**	**ITT**	**アウトカム不完全報告**	**選択的アウトカム報告**	**早期試験中止**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Rupero 2007	RCT	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	0	-1	-2	-1	0	0	-2	59	7	11.9	58	13	22.4	RR	1.89	0.81-4.40

コメント(該当するセルに記入)

	ランダム化の方法記載ないが、下げる疑いもなし	方法記載なし	ダブルブラインド	ダブルブラインド	122人中5人の脱落あり。その他の解析なし			3人いたが理由あり	スポンサーの記載あり。		JIA12人(sJIA 19人)	IFX 3mg/kg+MTX。低用量ステロイド0.2mg/kg/day(最大1mg/day)を併用している。	プラセボ＋MTX。低用量ステロイド0.2mg/kg/day(最大1mg/day)を併用している。	14週の評価	対象の影響が大きい									

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋IFX
対照	GC

＊各項目の評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		疾患活動性(ACRpedi 50, 3m)																						
個別研究		**バイアスリスク***										**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス		**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**		**その他**																	
研究コード	**研究デザイン**	**ランダム化**	**コンシールメント**	**盲検化**	**盲検化**	**ITT**	**アウトカム不完全報告**	**選択的アウトカム報告**	**早期試験中止**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Rupero 2007	RCT	−1	−1	0	0	−1	0	0	0	0	−1	−2	−1	0	0	−2	59	20	33.9	58	29	50	RR	1.48	0.95−2.29

コメント(該当するセルに記入)

	ランダム化の方法記載ないが、下げる疑いもなし	方法記載なし	ダブルブラインド	ダブルブラインド	122人中5人の脱落あり。その他解なしの析なし			3人いたが理由あり	スポンサーの記載あり。		JIA12 2人(sJIA 19人)	IFX 3 mg /kg+ MTX。低用量ステロイド 0.2mg /kg/d ay(最大 1mg/ day) を併用している。	プラセボ＋MTX。低用量ステロイド 0.2mg /kg/d ay(最大 1mg/ day) を併用している。	14週の評価	対象の影響が大きい						ACRpedi50			

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋インフリキシマブ
対照	GC

＊各項目の評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		疾患活動性(ACRpedi 30, 3m)																					
個別研究		**バイアスリスク***										**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス		**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**		**その他**																	
研究コード	**研究デザイン**	**ランダム化**	**コンシールメント**	**盲検化**	**盲検化**	**ITT**	**アウトカム不完全報告**	**選択的アウトカム報告**	**早期試験中止**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Rupero 2007	RCT	−1	−1	0	0	−1	0	0	0	0	−1	−2	−1	−1	0	−2	59	29	49.2	58	37	63.8	RR	1.3	0.94−1.79

コメント(該当するセルに記入)

	ランダム化の方法記載ないが、下げる疑いもなし	方法記載なし	ダブルブラインド	ダブルブラインド	122人中5人の脱落あり。その他の解析なし			3人いたが理由あり	スポンサーの記載あり。		JIA122人(sJIA 19人)	IFX 3 mg /kg+MTX。43.3%が低用量ステロイド0.2mg/kg/day(最大1mg/day)を併用している。	プラセボ＋MTX。34.3%が低用量ステロイド0.2mg/kg/day(最大1mg/day)を併用している。	14週の評価	象影が対の響が大きい									

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋IFX
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		疾患活動性DAS responder達成率																							
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
根路銘 2007	コホート研究	−2	−1	0	0	0		−1	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	4	3	75	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	単一群のため大きいとみなす	疑われる	DAS28(good + moderate responder) 24週で評価	減少なし	IFXの評価中は併用薬剤の変更なく調整している							sJIA4人	IFX 4.6mg/kg、＋MTX併用									24週後のDAS28 good+moderate response				

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋IFX
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		疾患活動指標の改善ACRpedi70達成率, 12m																							
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Konopelko 2012	コホート研究	−2	−1	0	0	−1		−1	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	15	2	13.3	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	単一群のため大きいとみなす	疑われる	ACRpediで統一されている	12か月間	不明							sJIA 15人	用量不明、併用薬不明								12か月後のACRpedi30達成				

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋IFX
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		疾患活動指標の改善ACRpedi50達成率, 12m																							
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Konopelko 2012	コホート研究	−2	−1	0	0	−1		−1	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	15	8	53.5	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	単一群のため大きいとみなす	疑われる	ACRpediで統一されている	12か月間	不明							sJIA 15人	用量不明、併用薬不明								12か月後のACRpedi30達成				

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋IFX
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		疾患活動指標の改善　ACRpedi30達成率, 12m																							
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Konopelko 2012	コホート研究	−2	−1	0	0	−1		−1	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	15	11	73.3	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	単一群のため大きいとみなす	疑われる	ACRpediで統一されている	12か月間	不明							sJIA 15人	用量不明、併用薬不明								12か月後のACRpedi30達成				

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋IFX
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		MAS(IFX)																								
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Russo 2017	コホート研究	−2	−1	0	0	−1		−1	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	4	0	0	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	単一群	疑われる		2007−2016	未調整							sJIA4人	用量・併用薬不明													

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋IFX
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		アナフィラキシー(IFX)																								
個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**そのほかのバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Pastore 2018	コホート研究	−2	−1	0	0	−1		−1	0	0	0	0	−1	−1		0	−1	NA	NA	NA	18	3	16.7	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	単一群	疑われる	アナフィラキシーのため抜けはないはず	欠損なさそう	詳細記載なし							JIA全体のうちsJIA8人	併用薬が不明,用量不明												

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋IFX
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	悪性腫瘍(IFX)

個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)									
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																					
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Ruperto 2007	コホート研究	−2	−1	0	0	0		−1	0	0	0	0	−1	−1		0	−1	NA	NA	NA	57	0	0	NA	NA	NA
Okihiro A 2018	その他	−2	−2	0	0	0		−2	0	0	0	0	0	−2		0	−2	NA	NA	NA	1	1	100	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	RCTの単一群のデータを利用(RCT14−52週で、観察研究とする)	疑われる		5人脱落あるが、効果なしの研究離脱								JIA62人(sJIA 8人)	IFX 6mg/kg＋MTX												
	症例報告のため高い	症例報告											その他、ETNの使用経験、免疫抑制剤の併用あり			介入による影響が大きい									

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋IFX
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		重篤な感染症(IFX)																							
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
根路銘 2007	コホート研究	−2	−1	0	0	−1		−1	0	0	0	0	−1	−1		0	−1	NA	NA	NA	9	0	0	NA	NA	NA
Pastore 2018	コホート研究	−2	−1	0	0	−1		−1	0	0	0	0	−1	−1		0	−1	NA	NA	NA	18	0	0	NA	NA	NA
Ruperto 2007	コホート研究	−2	−1	0	0	−1		−1	0	0	0	0	−1	−1		0	−1	NA	NA	NA	57	1	1.8	NA	NA	NA
Aygun 2019	コホート研究	−2	−1	0	0	−1		−1	0	0	0	0	−1	−1		0	−1	NA	NA	NA	11	0	0	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

	単一群のため大きいとみなす	疑われる		減少の記載なし	不明							JIA9人（sJIA4人）	IFX 4-5mg/kg+MTX		詳細な記載はないが、感染症の診断のため問題なしとみなす					sJIA4人+pJIA5人	観察期間24週				
	単一群	疑われる		減少の記載なし	不明							JIA全体18人（sJIA8人）	MTX		詳細な記載はないが、感染症の診断のため問題なしとみなす							人数から算出			
一部を観察研究として利用,14-52週	単一群のため大きいとみなす	疑われる		この前のプラセボ期間に脱落あるが理由あり（同意、ブラインドがばれた）	不明							JIA62人（sJIA8人）すべての結果	IFX 6mg/kg+MTX併用		定義の記載あり						詳細不明				
	単一群	疑われる		2017年の1年間	不明							JIA全体307人（sJIA52人）	併用薬が不明,用量不明		入院を必要とする感染症と定義					JIA全体IFX投与11人					

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋IFX
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		infusion reaction(IFX)																							
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
根路銘 2007	コホート研究	−2	−1	0	0	−1	0	−1	0	0	0	0	−1	−1		0	−1	NA	NA	NA	9	2	22.2	NA	NA	NA
Russo 2009	コホート研究	−2	−1	0	0	−1	0	−1	0	0	0	0	0	−1		0	−1	NA	NA	NA	14	6	42.9	NA	NA	NA
Ruperto 2007	コホート研究	−2	−1	0	0	−1	0	−1	0	0	0	0	−1	−1		0	−1	NA	NA	NA	57	10	17.5	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	単一群のため大きいとみなす	疑われる		減少なし	IFXの評価中は併用薬剤の変更なく調整しているが、疑われる。	問題なし						sJIA4人＋pJIA5人	IFX 4.6mg/kg+MTX併用		定義記載ないが、infusion reactionであり、下げる必要なし						sJIA4人+pJIA5人				

	単一のため大きいとみなす	疑われる		少なし減	IFXの評価中は用薬剤の変更なく調整しているが、疑われる。	問題なし						全員がsJIA	IFX 5－10 mg/kg+MTX併用		定義記載ないが、infusion reactionであり、下げる必要なし					ETNからIFXにスイッチした14人がIFX					
一部を観察研究として利用	単一のため大きいとみなす	疑われる		この前のプラセボ期間に3人脱落あるが理由あり（1人はblindできず除外された）。少ないため0とした。	不明	問題なし						JIA62人（sJIA 8人）すべての結果	IFX 6mg/kg+MTX併用		定義記載ないが、infusion reactionであり、下げる必要なし										

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋IFX
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		成長障害(IFX)																								
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Konopelko 2013	コホート研究	−2	−1	0	0	−1		−1	0	0	0	0	−1	−1		0	−1	NA	NA	NA	13		※	NA	NA	NA

※思春期前の成長率(身長標準偏差スコア):IFX投与前−0.54±0.27、IFX投与後 0.62±0.9(p> 0.05)。思春期後:IFX投与前−0.73±0.43、IFX投与後−0.004±0.47(p> 0.05)

コメント(該当するセルに記入)

	単一群のため大きいとみなす	疑われる		IFX投与前・後それぞれ12月年長率	不明							JIA 13人(sJIA 9人)，思春期前8人、思春期後5人	用量不明。併用薬不明。									年成長、成長率で評価			

【4-6　評価シート　観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ETN
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	疾患活動指標の改善(inactive disease_3m)

個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Horneff 2017	コホート研究	−2	−1	−1	−2	−1	0	−2	0	0	0	0	0	0		0	0	NA	NA	NA	98	23	23	NA	NA	NA
Zuber 2011	コホート研究	−2	−1	−1	0	−1		−1	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	28	3	10	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	3割程度脱落あり	不明	多施設、レジストリにPfizer,Abbvie,Novartis,Roche,中外製薬から資金提供あり						海外(独)、sJIA	用法用量記載なし、MTX併用81%,GC併用83%	対照群ないため評価なし												
後ろ向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	脱落なし	不明							海外(ボーランド)、sJIA	ETN用法用量記載なし、GC39%、その他併用薬記載なし	対照群ないため評価なし	ACRpedi100							グラフからの推定値			

【4-6　評価シート　観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ETN
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	疾患活動指標の改善(ACRpedi90_3m)

個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Horneff 2017	コホート研究	−2	−1	−1	−2	−1	0	−2	0	0	0	0	0	0		0	0	NA	NA	NA	98	16	16	NA	NA	NA
Zuber 2011	コホート研究	−2	−1	−1	0	−1		−1	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	28	0	0	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	3割程度脱落あり	不明	多施設、レジストリにPfizer,Abbvie,Novartis,Roche,中外製薬から資金提供あり						海外(独)、sJIA	用法用量記載なし、MTX併用81%,GC併用83%	対照群ないため評価なし											
	後ろ向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	脱落なし	不明							海外(ボーランド)、sJIA	ETN用法用量記載なし、GC39%、その他併用薬記載なし	対照群ないため評価なし								グラフからの推定値			

【4-6　評価シート　観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ETN
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム：疾患活動指標の改善(ACRpedi70_3m)

個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Horneff 2017	コホート研究	−2	−1	−1	−2	−1	0	−2	0	0	0	0	0	0		0	0	NA	NA	NA	98	31	32	NA	NA	NA
Prince 2009	コホート研究	−2	−1	−1	0	−1		−1	0	0	0	0	0	−2		0	−1	NA	NA	NA	37	10	27	NA	NA	NA
Russo 2002	コホート研究	−2	−1	−1	0	−1	−1	−1	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	15	6	40	NA	NA	NA
Zuber 2011	コホート研究	−2	−1	−1	0	−1		−1	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	28	6	21	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	3割程度脱落あり	不明	多施設、レジストリにPfizer,Abbvie,Novartis,Roche,中外製薬から資金提供あり						海外(独)、sJIA	用法用量記載なし、MTX併用81%,GC併用83%	対照群ないため評価なし											

	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	2例(5%)脱落	不明							海外(オランダ)、sJIA	JIA全体の19%が経過中にETN2倍に増量、併用薬:JIA全体でGC 46%、MTX 77%、その他のDMARDs 9%	対照群ないため評価なし		sJIAは全体の27%のため、倍量の影響少ないと判断										
	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	脱落なし	不明	単施設						海外(アルゼンチン)、sJIA	MTX併用あり(割合記載なし)、GC8割併用あり、CsA併用2例	対照群ないため評価なし											
	後ろ向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	脱落なし	不明							海外(ポーランド)、sJIA	ETN用法用量記載なし、GC39%、その他併用薬記載なし	対照群ないため評価なし								グラフからの推定値			

【4-6　評価シート　観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ETN
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	疾患活動指標の改善(ACRpedi50_3m)

個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Prince 2009	コホート研究	−2	−1	−1	0	−1		−1	0	0	0	0	0	−2		0	−1	NA	NA	NA	37	16	43	NA	NA	NA
Horneff 2017	コホート研究	−2	−1	−1	−2	−1	0	−2	0	0	0	0	0	0		0	0	NA	NA	NA	90	47	52	NA	NA	NA
Russo 2002	コホート研究	−2	−1	−1	0	−1	−1	−1	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	15	7	47	NA	NA	NA
Zuber 2011	コホート研究	−2	−1	−1	0	−1		−1	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	28	16	57	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	2例(5%)脱落	不明							海外(オランダ)、sJIA	JIA全体の19%が経過中にETN2倍に増量、併用薬：JIA全体でGC 46%、MTX 77%、その他のDMARDs 9%	対照群ないため評価なし		sJIAは全体の27%のため、倍量の影響少ないと判断									
	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	4割程度脱落あり	不明	多施設、レジストリにPfizer,Abbvie,Novartis,Roche,中外製薬から資金提供あり						海外(独)、sJIA	用法用量記載なし、MTX併用81%, GC併用83%	対照群ないため評価なし								図からの推定値			
	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	脱落なし	不明	単施設						海外(アルゼンチン)、sJIA	MTX併用あり（割合記載なし）、GC8割併用あり、CsA併用2例	対照群ないため評価なし											
	後ろ向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	脱落なし	不明							海外(ポーランド)、sJIA	ETN用法用量記載なし、GC 39%、その他併用薬記載なし	対照群ないため評価なし								グラフからの推定値			

【4-6　評価シート　観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ETN
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	疾患活動指標の改善(ACRpedi30_3m)

個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Prince 2009	コホート研究	−2	−1	−1	0	−1		−1	0	0	0	0	0	−2		0	−1	NA	NA	NA	37	22	59	NA	NA	NA
Horneff 2017	コホート研究	−2	−1	−1	−2	−1	0	−2	0	0	0	0	0	0		0	0	NA	NA	NA	90	62	69	NA	NA	NA
Russo 2002	コホート研究	−2	−1	−1	0	−1	−1	−1	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	15	11	73	NA	NA	NA
Zuber 2011	コホート研究	−2	−1	−1	0	−1		−1	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	28	21	75	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検アウトカム測定に影響する可能性あり	2例(5%)脱落	不明							海外(オランダ)、sJIA	JIA全体の19%が経過中にETN2倍に増量、併用薬：JIA全体でGC46%、MTX77%、その他のDMARDs 9%	対照群ないため評価なし		sJIAは全体の27%のため、倍量の影響少ないと判断									
前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検アウトカム測定に影響する可能性あり	4割程度脱落あり	不明	多施設、レジストリにPfizer,Abbvie,Novartis,Roche,中外製薬から資金提供あり						海外(独)、sJIA	用法用量記載なし、MTX併用81%, GC併用83%	対照群ないため評価なし								図からの推定値			

前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	脱落なし	不明	単施設						海外（アルゼンチン）、sJIA	MTX併用あり（合割記載なし）、GC8割併用あり、CsA併用2例	対照なため評価なし											
後ろ向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	脱落なし	不明							海外（ポーランド）、sJIA	ETN用法用量記載なし、GC39%、その他併用薬記載なし	対照なため評価なし								グラフからの推定値			

【4-6　評価シート　観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ETN
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	疾患活動指標の改善(inactive disease_6m)

個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Horneff 2017	コホート研究	−2	−1	−1	−1	−1	0	−1	0	0	0	0	0	0		0	0	NA	NA	NA	114	29	25	NA	NA	NA
Zuber 2011	コホート研究	−2	−1	−1	−1	−1		−1	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	24	1	4	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	2割程度脱落あり	不明	多施設、レジストリにPfizer,Abbvie,Novartis,Roche,中外製薬から資金提供あり							海外(独)、sJIA	用法用量記載なし、MTX併用81%,GC併用83%	対照群ないため評価なし											
後ろ向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	14%脱落	不明								海外(ポーランド)、sJIA	ETN用法用量記載なし、GC39%、その他併用薬記載なし	対照群ないため評価なし	ACRpedi100							グラフからの推定値			

【4-6　評価シート　観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ETN
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	疾患活動指標の改善(ACRpedi90_6m)

個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Horneff 2017	コホート研究	−2	−1	−1	−1	−1	0	−1	0	0	0	0	0	0		0	0	NA	NA	NA	114	22	19	NA	NA	NA
Zuber 2011	コホート研究	−2	−1	−1	−1	−1		−1	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	24	0	0	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	2割程度脱落あり	不明	多施設、レジストリにPfizer,Abbvie,Novartis,Roche,中外製薬から資金提供あり						海外(独)、sJIA	用法用量記載なし、MTX併用81%,GC併用83%	対照群ないため評価なし											
	後ろ向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	14%脱落	不明							海外(ボーランド)、sJIA	ETN用法用量記載なし、GC39%、その他併用薬記載なし	対照群ないため評価なし								グラフからの推定値			

【4-6　評価シート　観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ETN
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	疾患活動指標の改善(ACRpedi70_6m)

個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Horneff 2017	コホート研究	−2	−1	−1	−1	−1	0	−1	0	0	0	0	0	0		0	0	NA	NA	NA	114	40	35	NA	NA	NA
Russo 2002	コホート研究	−2	−1	−1	0	−1	−1	−1	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	15	5	33	NA	NA	NA
Zuber 2011	コホート研究	−2	−1	−1	−1	−1		−1	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	24	5	21	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	2割程度脱落あり	不明	多施設、レジストリにPfizer,Abbvie,Novartis,Roche,中外製薬から資金提供あり						海外（独）、sJIA	用法用量記載なし、MTX併用81%, GC併用83%	対照ないため評価なし												
	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	脱落なし	不明	単施設						海外（アルゼンチン）、sJIA	MTX併用あり（割合記載なし）、GC8割併用あり、CsA併用2例	対照ないため評価なし	5m時											
	後ろ向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	14%脱落	不明							海外（ポーランド）、sJIA	ETN用法用量記載なし、GC39%、その他併用薬記載なし	対照ないため評価なし								グラフからの推定値			

【4-6　評価シート　観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ETN
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		疾患活動指標の改善(ACRpedi50_6m)																							
個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Horneff 2017	コホート研究	−2	−1	−1	−2	−1	0	−2	0	0	0	0	0	0		0	0	NA	NA	NA	95	50	53	NA	NA	NA
Russo 2002	コホート研究	−2	−1	−1	0	−1	−1	−1	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	15	9	60	NA	NA	NA
Zuber 2011	コホート研究	−2	−1	−1	−1	−1		−1	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	24	19	79	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	3割程度脱落あり	不明	多施設、レジストリにPfizer,Abbvie,Novartis,Roche,中外製薬から資金提供あり						海外（独）、sJIA	用法用量記載なし、MTX併用81%, GC併用83%	対照ないため評価なし									図からの推定値			
	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	脱落なし	不明	単施設						海外（アルゼンチン）、sJIA	MTX併用あり（割合記載なし）、GC8割併用あり、CsA併用2例	対照ないため評価なし	5m時											
	後ろ向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	14%脱落	不明							海外（ポーランド）、sJIA	ETN用法用量記載なし、GC39%、その他併用薬記載なし	対照ないため評価なし									グラフからの推定値			

【4-6　評価シート　観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ETN
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		疾患活動指標の改善(ACRpedi30_6m)																							
個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Horneff 2017	コホート研究	−2	−1	−1	−2	−1	0	−2	0	0	0	0	0	0		0	0	NA	NA	NA	95	62	65	NA	NA	NA
Russo 2002	コホート研究	−2	−1	−1	0	−1	−1	−1	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	15	10	67	NA	NA	NA
Zuber 2011	コホート研究	−2	−1	−1	−1	−1		−1	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	24	20	83	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	3割程度脱落あり	不明	多施設、レジストリにPfizer,Abbvie,Novartis,Roche,中外製薬から資金提供あり						海外(独)、sJIA	用法用量記載なし、MTX併用81%, GC併用83%	対照ないため評価なし									図からの推定値			
前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	脱落なし	不明	単施設						海外(アルゼンチン)、sJIA	MTX併用あり(割合記載なし)、GC8割併用あり、CsA併用2例	対照ないため評価なし	5m時											
後ろ向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	14%脱落	不明							海外(ポーランド)、sJIA	ETN用法用量記載なし、GC39%、その他併用薬記載なし	対照ないため評価なし									グラフからの推定値			

【4-6　評価シート　観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ETN
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	疾患活動指標の改善(inactive disease_12m)

個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Horneff 2017	コホート研究	−2	−1	−1	−1	−1	0	−1	0	0	0	0	0	0		0	0	NA	NA	NA	114	29	25	NA	NA	NA
Zuber 2011	コホート研究	−2	−1	−1	−1	−1		−1	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	23	2	9	NA	NA	NA
Prince 2009	コホート研究	−2	−1	−1	−2	−1		−2	0	0	0	0	0	−2		0	−1	NA	NA	NA	24	9	38	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	2割程度脱落あり	不明	多施設、レジストリにPfizer,Abbvie,Novartis,Roche,中外製薬から資金提供あり						海外(独)、sJIA	用法用量記載なし、MTX併用81%,GC併用83%	対照群ないため評価なし												

後ろ向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	18%脱落	不明							海外(ポーランド)、sJIA	ETN用法用量記載なし、GC39%、その他併用薬記載なし	対照群ないため評価なし	ACRpedi100							グラフからの推定値			
前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	4割脱落	不明							海外(オランダ)、sJIA	JIA全体の19%が経過中にETN2倍に増量、併用薬:JIA全体でGC 46%、MTX 77%、その他のDMARDs 9%	対照群ないため評価なし	15m時	sJIAは全体の27%のため、倍量の影響少ないと判断									

【4-6　評価シート　観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ETN
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	疾患活動指標の改善(ACRpedi90_12m)

個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Horneff 2017	コホート研究	−2	−1	−1	−1	−1	0	−1	0	0	0	0	0	0		0	0	NA	NA	NA	114	25	22	NA	NA	NA
Zuber 2011	コホート研究	−2	−1	−1	−1	−1		−1	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	23	3	13	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	2割程度脱落あり	不明	多施設、レジストリにPfizer,Abbvie,Novartis,Roche,中外製薬から資金提供あり						海外(独)、sJIA	用法用量記載なし、MTX併用81%,GC併用83%	対照群ないため評価なし											
	後ろ向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	18%脱落	不明							海外(ボーランド)、sJIA	ETN用法用量記載なし、GC39%、その他併用薬記載なし	対照群ないため評価なし								グラフからの推定値			

【4-6　評価シート　観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ETN
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		疾患活動指標の改善(ACRpedi70_12m)																							
個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Horneff 2017	コホート研究	−2	−1	−1	−1	−1	0	−1	0	0	0	0	0	0		0	0	NA	NA	NA	114	41	36	NA	NA	NA
Prince 2009	コホート研究	−2	−1	−1	−2	−1		−2	0	0	0	0	0	−2		0	−1	NA	NA	NA	24	20	83	NA	NA	NA
Russo 2002	コホート研究	−2	−1	−1	−2	−1	−1	−2	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	5	3	60	NA	NA	NA
Zuber 2011	コホート研究	−2	−1	−1	−1	−1		−1	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	23	13	57	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	2割程度脱落あり	不明	多施設、レジストリにPfizer,Abbvie,Novartis,Roche,中外製薬から資金提供あり						海外（独）、sJIA	用法用量記載なし、MTX併用81%, GC併用83%	対照群ないため評価なし											
	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	4割脱落	不明							海外（オランダ）、sJIA	JIA全体の19%が経過中にETN2倍に増量、併用薬：JIA全体でGC 46%、MTX 77%、その他のDMARDs 9%	対照群ないため評価なし	15m時	sJIAは全体の27%のため、倍量の影響少ないと判断									
	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	67%脱落	不明	単施設						海外（アルゼンチン）、sJIA	MTX併用あり（割合記載なし）、GC8割併用あり、CsA併用2例	対照群ないため評価なし											
	後ろ向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	18%脱落	不明							海外（ポーランド）、sJIA	ETN用法用量記載なし、GC 39%、その他併用薬記載なし	対照群ないため評価なし							グラフからの推定値			

【4-6　評価シート　観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ETN
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		疾患活動指標の改善(ACRpedi50_12m)																							
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Prince 2009	コホート研究	-2	-1	-1	-2	-1		-2	0	0	0	0	0	-2		0	-1	NA	NA	NA	24	13	54	NA	NA	NA
Horneff 2017	コホート研究	-2	-1	-1	-2	-1	0	-2	0	0	0	0	0	0		0	0	NA	NA	NA	81	49	60	NA	NA	NA
Russo 2002	コホート研究	-2	-1	-1	-2	-1	-1	-2	0	0	0	0	0	-1		0	0	NA	NA	NA	5	3	60	NA	NA	NA
Zuber 2011	コホート研究	-2	-1	-1	-1	-1		-1	0	0	0	0	0	-1		0	0	NA	NA	NA	23	21	91	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	4割脱落	不明							海外（オランダ）、sJIA	JIA全体の19%が経過中にETN2倍に増量、併用薬：JIA全体でGC 46%、MTX 77%、その他のDMARDs 9%	対照群ないため評価なし	15m時	sJIAは全体の27%のため、倍量の影響少ないと判断									
	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	4割程度脱落あり	不明	多施設、レジストリにPfizer,Abbvie,Novartis,Roche,中外製薬から資金提供あり						海外（独）、sJIA	用法用量記載なし、MTX併用81%、GC併用83%	対照群ないため評価なし								図からの推定値			
	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	67%脱落	不明	単施設						海外（アルゼンチン）、sJIA	MTX併用あり（割合記載なし）、GC8割併用あり、CsA併用2例	対照群ないため評価なし											
	後ろ向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	18%脱落	不明							海外（ポーランド）、sJIA	ETN用法用量記載なし、GC 39%、その他併用薬記載なし	対照群ないため評価なし								グラフからの推定値			

【4-6　評価シート　観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ETN
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	疾患活動指標の改善(ACRpedi30_12m)

個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Prince 2009	コホート研究	−2	−1	−1	−2	−1		−2	0	0	0	0	0	−2		0	−1	NA	NA	NA	24	21	88	NA	NA	NA
Horneff 2017	コホート研究	−2	−1	−1	−2	−1	0	−2	0	0	0	0	0	0		0	0	NA	NA	NA	81	55	68	NA	NA	NA
Russo 2002	コホート研究	−2	−1	−1	−2	−1	−1	−2	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	5	3	60	NA	NA	NA
Zuber 2011	コホート研究	−2	−1	−1	−1	−1		−1	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	23	23	100	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	4割脱落	不明							海外(オランダ)、sJIA	JIA全体の19%が経過中にETN2倍に増量、併用薬：JIA全体でGC 46%、MTX 77%、その他のDMARDs 9%	対照群ないため評価なし	15m時	sJIAは全体の27%のため、倍量の影響少ないと判断									
前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	4割程度脱落あり	不明	多施設、レジストリにPfizer,Abbvie,Novartis,Roche,中外製薬から資金提供あり						海外(独)、sJIA	用法用量記載なし、MTX併用81%,GC併用83%	対照群ないため評価なし								図からの推定値			
前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	67%脱落	不明	単施設						海外(アルゼンチン)、sJIA	MTX併用あり(割合記載なし)、GC8割併用あり、CsA併用2例												
後ろ向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	18%脱落	不明							海外(ポーランド)、sJIA	ETN用法用量記載なし、GC39%、その他併用薬記載なし	対照群ないため評価なし								グラフからの推定値			

【4-6　評価シート　観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ETN
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	疾患活動指標の改善(inactive disease_24m)

個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**									
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																					
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Horneff 2017	コホート研究	−2	−1	−1	−1	−1	0	−1	0	0	0	0	0	0		0	0	NA	NA	NA	113	27	24	NA	NA	NA
Prince 2009	コホート研究	−2	−1	−1	−2	−1		−2	0	0	0	0	0	−2		0	−1	NA	NA	NA	16	8	50	NA	NA	NA
Zuber 2011	コホート研究	−2	−1	−1	−2	−1		−2	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	14	1	7	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	2割程度脱落あり	不明	多施設、レジストリにPfizer,Abbvie,Novartis,Roche,中外製薬から資金提供あり							海外(独)、sJIA	用法用量記載なし、MTX併用81%,GC併用83%	対照群ないため評価なし											

前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	6割脱落	不明							海外(オランダ)、sJIA	JIA全体の19%が経過中にETN2倍に増量、併用薬:JIA全体でGC 46%、MTX 77%、その他のDMARDs 9%	対照群ないため評価なし	27m時	sJIAは全体の27%のため、倍量の影響少ないと判断									
後ろ向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	50%脱落	不明							海外(ポーランド)、sJIA	ETN用法用量記載なし、GC39%、その他併用薬記載なし	対照群ないため評価なし	ACRpedi100							グラフからの推定値			

【4-6　評価シート　観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ETN
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	疾患活動指標の改善(ACRpedi90_24m)

個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Horneff 2017	コホート研究	−2	−1	−1	−1	−1	0	−1	0	0	0	0	0	0		0	0	NA	NA	NA	113	21	19	NA	NA	NA
Zuber 2011	コホート研究	−2	−1	−1	−2	−1		−2	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	14	1	7	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	2割程度脱落あり	不明	多施設、レジストリにPfizer,Abbvie,Novartis,Roche,中外製薬から資金提供あり						海外(独)、sJIA	用法用量記載なし、MTX併用81%,GC併用83%	対照群ないため評価なし											
	後ろ向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	50%脱落	不明							海外(ボーランド)、sJIA	ETN用法用量記載なし、GC39%、その他併用薬記載なし	対照群ないため評価なし								グラフからの推定値			

【4-6　評価シート　観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ETN
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	疾患活動指標の改善(ACRpedi70_24m)

個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Horneff 2017	コホート研究	−2	−1	−1	−1	−1	0	−1	0	0	0	0	0	0		0	0	NA	NA	NA	113	38	34	NA	NA	NA
Prince 2009	コホート研究	−2	−1	−1	−2	−1		−2	0	0	0	0	0	−2		0	−1	NA	NA	NA	16	10	63	NA	NA	NA
Zuber 2011	コホート研究	−2	−1	−1	−2	−1		−2	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	14	7	50	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

Horneff 2017	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	2割程度脱落あり	不明	多施設、レジストリにPfizer,Abbvie, Novartis,Roche,中外製薬から資金提供あり						海外（独）、sJIA	用法用量記載なし、MTX併用81%,GC併用83%	対照群ないため評価なし											
Prince 2009	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	6割脱落	不明							海外（オランダ）、sJIA	JIA全体の19%が経過中にETN2倍に増量、併用薬：JIA全体でGC 46%、MTX 77%、その他のDMARDs 9%	対照群ないため評価なし	27m時	sJIAは全体の27%のため、倍量の影響少ないと判断									
Zuber 2011	後ろ向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	50%脱落	不明							海外（ポーランド）、sJIA	ETN用法用量記載なし、GC39%、その他併用薬記載なし	対照群ないため評価なし								グラフからの推定値			

【4-6　評価シート　観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ETN
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		疾患活動指標の改善(ACRpedi50_24m)																							
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Horneff 2017	コホート研究	−2	−1	−1	−2	−1	0	−2	0	0	0	0	0	0		0	0	NA	NA	NA	62	44	71	NA	NA	NA
Prince 2009	コホート研究	−2	−1	−1	−2	−1		−2	0	0	0	0	0	−2		0	−1	NA	NA	NA	16	13	81	NA	NA	NA
Zuber 2011	コホート研究	−2	−1	−1	−2	−1		−2	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	14	13	93	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	6割程度脱落あり	不明	多施設、レジストリにPfizer,Abbvie,Novartis,Roche,中外製薬から資金提供あり						海外(独)、sJIA	用法用量記載なし、MTX併用81%,GC併用83%	対照ないため評価なし									図からの推定値			
	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	6割脱落	不明							海外(オランダ)、sJIA	JIA全体の19%が経過中にETN2倍に増量、併用薬:JIA全体でGC46%、MTX77%、その他のDMARDs 9%	対照ないため評価なし	27m時	sJIAは全体の27%のため、倍量の影響少ないと判断									
	後ろ向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	50%脱落	不明							海外（ポーランド）、sJIA	ETN用法用量記載なし、GC39%、その他併用薬記載なし	対照ないため評価なし								グラフからの推定値			

【4-6　評価シート　観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ETN
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		疾患活動指標の改善(ACRpedi30_24m)																							
個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Horneff 2017	コホート研究	−2	−1	−1	−2	−1	0	−2	0	0	0	0	0	0		0	0	NA	NA	NA	62	48	77	NA	NA	NA
Prince 2009	コホート研究	−2	−1	−1	−2	−1		−2	0	0	0	0	0	−2		0	−1	NA	NA	NA	16	14	88	NA	NA	NA
Zuber 2011	コホート研究	−2	−1	−1	−2	−1		−2	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	14	13	93	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	6割程度脱落あり	不明	多施設、レジストリにPfizer,Abbvie,Novartis,Roche,中外製薬から資金提供あり						海外（独）、sJIA	用法用量記載なし、MTX併用81%,GC併用83%	対照群ないため評価なし								図からの推定値			
前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	6割脱落	不明							海外（オランダ）、sJIA	JIA全体の19%が経過中にETN2倍に増量、併用薬：JIA全体でGC 46%、MTX 77%、その他のDMARDs 9%	対照群ないため評価なし	27m時	sJIAは全体の27%のため、倍量の影響少ないと判断									
後ろ向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	50%脱落	不明							海外（ポーランド）、sJIA	ETN用法用量記載なし、GC39%、その他併用薬記載なし	対照群ないため評価なし								グラフからの推定値			

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ETN
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	全身症状の改善(3m)

個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Horneff 2017	コホート研究	−2	−1	−1	−2	−1	0	−2	0	0	0	0	0	0		0	0	NA	NA	NA	90	0	0	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検がアウトカム測定に影響小さい	3割程度脱落あり	不明	多施設、レジストリにPfizer,Abbvie,Novartis,Roche,中外製薬から資金提供あり						海外(独)、sJIA	用法用量記載なし、MTX併用81%,GC併用83%	対照群ないため評価なし						Baselineは143、分母記載なし(最もnの少ない他アウトカムから引用)	Baselineは2	Baselineは1%			

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ETN
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	全身症状の改善(6m)
個別研究	**バイアスリスク***

		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Horneff 2017	コホート研究	−2	−1	−1	−2	−1	0	−2	0	0	0	0	0	0		0	0	NA	NA	NA	94	0	0	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検だがアウトカム測定に影響小さい	3割程度脱落あり	不明	多施設、レジストリにPfizer,Abbvie,Novartis,Roche,中外製薬から資金提供あり						海外(独)、sJIA	用法用量記載なし、MTX併用81%,GC併用83%	対照群ないため評価なし						Baselineは143、分母記載なし(最もnの少ない他アウトカムから引用)	Baselineは2	Baselineは1%			

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ETN
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	全身症状の改善(12m)
個別研究	**バイアスリスク***

		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Horneff 2017	コホート研究	−2	−1	−1	−2	−1	0	−2	0	0	0	0	0	0		0	0	NA	NA	NA	80	2	2.5	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検だがアウトカム測定に影響小さい	約半数の脱落あり	不明	多施設、レジストリにPfizer,Abbvie,Novartis,Roche,中外製薬から資金提供あり						海外(独)、sJIA	用法用量記載なし、MTX併用81%,GC併用83%	対照群ないため評価なし						Baselineは143、分母記載なし(%と分子から逆算)	Baselineは2	Baselineは1%			

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ETN
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	全身症状の改善(24m)
個別研究	**バイアスリスク***

		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Horneff 2017	コホート研究	−2	−1	−1	−2	−1	0	−2	0	0	0	0	0	0		0	0	NA	NA	NA	72	0	0	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検がアウトカム測定に影響小さい	約半数の脱落あり	不明	多施設、レジストリにPfizer,Abbvie,Novartis,Roche,中外製薬から資金提供あり						海外(独)、sJIA	用法用量記載なし、MTX併用81%,GC併用83%	対照群ないため評価なし						Baselineは143、分母記載なし(最もnの少ない他アウトカムから引用)	Baselineは2	Baselineは1%			

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ETN
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	関節症状の改善(活動性関節炎_3m)

個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
研究コード	**研究デザイン**	**選択バイアス**	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**			**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**		**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**		**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
		背景因子の差	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**				**まとめ**					**まとめ**									
Horneff 2017	コホート研究	−2	−1	−1	−2	−1	0	−2	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	90	48	53	NA	NA	NA
Hu 2016	コホート研究	−2	−1	−1	−1	−1	−1	−1	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	10	0	0	NA	NA	NA
Russo 2002	コホート研究	−2	−1	−1	0	−1	−1	−1	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	17	10		NA	NA	NA
Amgen 2019	コホート研究	−2	−1	−1	−1	−1	−1	−1	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA		−3.5±18.9		NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	143例中3割程度脱落あり	不明	多施設、レジストリにPfizer,Abbvie,Novartis,Roche,中外製薬から資金提供あり						海外(独)、sJIA	用法用量記載なし、MTX併用81%(影響が疑われる),GC併用83%	対照群ないため評価なし						Baselineは143	Baselineは121	Baselineは85%			
	後ろ向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	12例中17%脱落	不明	単施設						中国、sJIA	MTX 16.7%, CsA 50%, AZP 33.3%併用	対照群ないため評価なし						Baselineは12	Baselineは9	Baselineは75%			
	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり		不明	単施設						海外(アルゼンチン)、sJIA15例	MTX併用あり(割合記載なし)、GC8割併用あり、CsA併用2例	対照群ないため評価なし						Baselineにおける活動性関節炎数の中央値	3m時における活動性関節炎数の中央値				
	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカムへの影響が疑われる	19例中16%脱落	不明	施設数不明、Sponcer:Amgen,Collabolator:Immunexcorporation						海外、sJIA	GC・併用薬の記載なし	対照群ないため評価なし						Baseline不明	3m時におけるBaselineからの活動性関節炎数の変化量の平均値±SD				

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ETN
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	関節症状の改善(活動性関節炎_6m)

個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
研究コード	**研究デザイン**	**選択バイアス**	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**			**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**		**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**		**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
		背景因子の差	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**				**まとめ**					**まとめ**										
Horneff 2017	コホート研究	−2	−1	−1	−2	−1	0	−2	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	94	49	52	NA	NA	NA
Hu 2016	コホート研究	−2	−1	−1	−1	−1	−1	−1	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	10	0	0	NA	NA	NA
Russo 2002	コホート研究	−2	−1	−1	0	−1	−1	−1	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	17	4		NA	NA	NA
Amgen 2019	コホート研究	−2	−1	−1	−2	−1	−1	−2	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA		−1.6±8.8		NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	143例中3割程度脱落あり	不明	多施設、レジストリにPfizer,Abbvie,Novartis,Roche,中外製薬から資金提供あり						海外（独）、sJIA	用法用量記載なし、MTX併用81%(影響が疑われる),GC併用83%	対照群ないため評価なし						Baselineは143、分母記載なし(%と分子から逆算)	Baselineは121	Baselineは85%			
	後ろ向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	12例中17%脱落	不明	単施設						中国、sJIA	MTX 16.7%, CsA 50%, AZP 33.3%併用	対照群ないため評価なし						Baselineは12	Baselineは9	Baselineは75%			
	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり		不明	単施設						海外（アルゼンチン）、sJIA15例	MTX併用あり（割合記載なし）、GC8割併用あり、CsA併用2例	対照群ないため評価なし	5m時					Baselineにおける活動性関節炎数の中央値	6m時における活動性関節炎数の中央値				
	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカムへの影響が疑われる	19例中42%脱落	不明	施設数不明、Sponcer：Amgen,Collaboolator：Immunexcorporation						海外、sJIA	GC・併用薬の記載なし	対照群ないため評価なし						Baseline不明	6m時におけるBaselineからの活動性関節炎数の変化量の平均値±SD				

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ETN
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		関節症状の改善(活動性関節炎_12m)																								
個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Horneff 2017	コホート研究	-2	-1	-1	-2	-1	0	-2	0	0	0	0	0	-1		0	0	NA	NA	NA	81	39	48	NA	NA	NA
Hu 2016	コホート研究	-2	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	-1		0	0	NA	NA	NA	10	0	0	NA	NA	NA
Russo 2002	コホート研究	-2	-1	-1	-2	-1	-1	-2	0	0	0	0	0	-1		0	0	NA	NA	NA	17	4		NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	143例中4割程度脱落あり	不明	多施設、レジストリにPfizer,Abbvie,Novartis,Roche,中外製から資金提供あり						海外(独)、sJIA	用法用量記載なし、MTX併用81%(影響が疑われる),GC併用83%	対照ないため評価なし						Baselineは143、分母記載なし(%と分子から逆算)	Baselineは121	Baselineは85%			
	後ろ向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	12例中17%脱落	不明	単施設						中国、sJIA	MTX16.7%,CsA50%,AZP33.3%併用	対照ないため評価なし						Baselineは12	Baselineは9	Baselineは75%			
	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	15例中67%脱落	不明	単施設						海外(アルゼンチン)、sJIA15例	MTX併用あり(割合記載なし)、GC8割併用あり、CsA併用2例	対照ないため評価なし						Baselineにおける活動性関節炎数の中央値	12m時における活動性関節炎数の中央値				

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ETN
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		関節症状の改善(活動性関節炎_24m)																							
個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Horneff 2017	コホート研究	−2	−1	−1	−2	−1	0	−2	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	72	36	50	NA	NA	NA
Hu 2016	コホート研究	−2	−1	−1	−1	−1	−1	−1	0	0	0	0	0	−1		−1	−1	NA	NA	NA	10	0	0	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	143例中約半数の脱落あり	不明	多施設、レジストリにPfizer, Abbvie, Novartis,Roche,中外製薬から資金提供あり						海外(独)、sJIA	用法用量記載なし、MTX併用81%(影響が疑われる),GC併用83%	対照群ないため評価なし						Baselineは143、分母記載なし(%と分子から逆算)	Baselineは121	Baselineは85%			
	後ろ向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	12例中17%脱落	不明	単施設						中国、sJIA	MTX 16.7%, CsA 50%, AZP 33.3%併用	対照群ないため評価なし	18か月時					Baselineは12	Baselineは9	Baselineは75%			

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ETN
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		関節症状の改善(可動域制限_3m)																							
個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Hu 2016	コホート研究	-2	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	-1		0	0	NA	NA	NA	10	0	0	NA	NA	NA
Russo 2002	コホート研究	-2	-1	-1	0	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	-1		0	0	NA	NA	NA	15	4		NA	NA	NA
Amgen 2019	コホート研究	-2	-1	-1	0	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	-1		0	0	NA	NA	NA		-1.9±15.1		NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

	後ろ向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	12例中17%脱落	不明	単施設						中国、sJIA	MTX 16.7%, CsA 50%, AZP 33.3%併用	対照ないため評価なし						Baselineは12	Baselineは2	Baselineは17%			
	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり		不明	単施設						海外(アルゼンチン)、sJIA15例	MTX併用あり（割合記載なし）、GC8割併用あり、CsA併用2例	対照ないため評価なし						Baselineにおける可動域制限関節炎数の中央値	3m時における可動域制限関節炎数の中央値				
	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカムへの影響が疑われる	19例中10.5%脱落	不明	施設数不明、Sponcer：Amgen, Collabolator：Immunexcorporation						海外、sJIA	GC・併用の薬の記載なし	対照ないため評価なし						Baseline不明	3m時におけるBaselineからの可動域制限関節数の変化量の平均値±SD				

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ETN
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		関節症状の改善(可動域制限_6m)																							
個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Hu 2016	コホート研究	-2	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	-1		0	0	NA	NA	NA	10	0	0	NA	NA	NA
Russo 2002	コホート研究	-2	-1	-1	0	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	-1		0	0	NA	NA	NA	15	4		NA	NA	NA
Amgen 2019	コホート研究	-2	-1	-1	-2	-1	-1	-2	0	0	0	0	0	-1		0	0	NA	NA	NA		+2.6±7.1		NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

	後ろ向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	12例中17%脱落	不明	単施設						中国、sJIA	MTX 16.7%, CsA 50%, AZP 33.3%併用	対照ないため評価なし						Baselineは12	Baselineは2	Baselineは17%			
	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり		不明	単施設						海外(アルゼンチン)、sJIA15例	MTX併用あり（割合記載なし）、GC8割併用あり、CsA併用2例	対照ないため評価なし	5m時					Baselineにおける可動域制限関節炎数の中央値	6m時における可動域制限関節炎数の中央値				
	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカムへの影響が疑われる	19例中53%脱落	不明	施設数不明、Sponcer: Amgen, Collabolator: Immunexcorporation						海外、sJIA	GC・併用薬の記載なし	対照ないため評価なし						Baseline不明	6m時におけるBaselineからの可動域制限関節数の変化量の平均値±SD				

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ETN
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	関節症状の改善(可動域制限_12m)

個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)									
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																					
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Hu 2016	コホート研究	−2	−1	−1	−1	−1	−1	−1	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	10	0	0	NA	NA	NA
Russo 2002	コホート研究	−2	−1	−1	−2	−1	−1	−2	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	15	4		NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	後ろ向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	12例中17%脱落	不明	単施設						中国、sJIA	MTX 16.7%, CsA 50%, AZP 33.3%併用	対照群ないため評価なし						Baselineは12	Baselineは2	Baselineは17%			
	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	15例中67%脱落	不明	単施設						海外(アルゼンチン)、sJIA15例	MTX併用あり(割合記載なし)、GC8割併用あり、CsA併用2例	対照群ないため評価なし						Baselineにおける可動域制限関節炎数の中央値	12m時における可動域制限関節炎数の中央値				

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ETN
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	関節症状の改善(可動域制限_24m)

個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Hu 2016	コホート研究	-2	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	-1		0	0	NA	NA	NA	10	0	0	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	後ろ向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	12例中17%脱落	不明	単施設						中国、sJIA	MTX 16.7%, CsA 50%, AZP 33.3%併用	対照群ないため評価なし	18か月時					Baselineは12	Baselineは2	Baselineは17%			

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ETN
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		QOLの改善(CHAQ_3m時)																							
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Russo 2002	コホート研究	−2	−1	−1	0	−1	−1	−1	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	1.1	0.7		NA	NA	NA
Amgen 2019	コホート研究	−2	−1	−1	0	−1	−1	−1	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA		−0.27 ±0.72		NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	脱落なし	不明	単施設						海外(アルゼンチン)、sJIA15例	MTX併用あり(割合記載なし)、GC8割併用あり、CsA併用2例	対照群ないため評価なし						Baselineにおける CHAQ−DIの中央値	3m時における CHAQ−DIの中央値				
	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	脱落なし	不明	施設数不明、Sponcer: Amgen, Collabolator: Immunexcorporation						海外、sJIA	GC・併用薬の記載なし	対照群ないため評価なし						Baseline不明	3m時におけるBaselineからのCHAQ−DIの変化量の平均値±SD				

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ETN
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		QOLの改善(CHAQ_6m時)																								
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Halbig 2009	コホート研究	−2	−1	−1	−2	−1	−1	−2	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	1.0±0.84	0.21±0.43		NA	NA	NA
Russo 2002	コホート研究	−2	−1	−1	0	−1	−1	−1	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	1.1	0.9		NA	NA	NA
Amgen 2019	コホート研究	−2	−1	−1	−2	−1	−1	−2	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA		−0.47±0.84		NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	64例(84%)をデータ不完全で除外。	不明	単施設						海外(独)、sJIA	用法用量記載なし、GC記載なし、MTX併用84%	対照ないため評価なし						Baselineにおける CHAQ-DIの平均値±SD	6m時における CHAQ-DIの平均値±SD				
前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	脱落なし	不明	単施設						海外(アルゼンチン)、sJIA15例	MTX併用あり(割合記載なし)、GC8割併用あり、CsA併用2例	対照ないため評価なし	5m時					Baselineにおける CHAQ-DIの中央値	6m時における CHAQ-DIの中央値				
前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカムへの影響が疑われる	53%脱落	不明	施設数不明、Sponcer: Amgen, Collabolator: Immunexcorporation						海外、sJIA	GC・併用薬の記載なし	対照ないため評価なし						Baseline不明	6m時におけるBaselineからのCHAQ-DIの変化量の平均値±SD				

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ETN
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		QOLの改善(CHAQ_12m時)																								
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Halbig 2009	コホート研究	−2	−1	−1	−2	−1	−1	−2	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	1.0±0.84	0.23±0.43		NA	NA	NA
Russo 2002	コホート研究	−2	−1	−1	−2	−1	−1	−2	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	1.1	0.6		NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	64例(84%)をデータ不完全で除外。	不明	単施設						海外(独)、sJIA	用法用量記載なし、GC記載なし、MTX併用84%	対照群ないため評価なし							Baselineにおける CHAQ−DIの平均値±SD	12m時における CHAQ−DIの平均値±SD				
前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	67%脱落	不明	単施設						海外(アルゼンチン)、sJIA15例	MTX併用あり(割合記載なし)、GC8割併用あり、CsA併用2例	対照群ないため評価なし							Baselineにおける CHAQ−DIの中央値	12m時における CHAQ−DIの中央値				

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ETN
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		QOLの改善(CHAQ_24m時)																							
個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Halbig 2009	コホート研究	−2	−1	−1	−2	−1	−1	−2	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	1.0±0.84	0.19±0.39		NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	64例(84%)をデータ不完全で除外。	不明	単施設						海外(独)、sJIA	用法用量記載なし、GC記載なし、MTX併用84%	対照群ないため評価なし						Baselineにおける CHAQ-DIの平均値±SD	24m時における CHAQ-DIの平均値±SD				

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ETN
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		再燃																								
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他			量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ		対象	介入	対照	アウトカム		対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ				まとめ					まとめ									
Horneff 2017	コホート研究	−2	−1	0	0	−1	0	−1	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	143	4	2.8	rate/PY	0.01	0.00−0.03
Hu 2016	コホート研究	−2	−1	0	−1	−1	−1	−1	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	12	7	58	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検だがアウトカム測定に影響小さい		不明	多施設、レジストリにPfizer,Abbvie,Novartis,Roche,中外製薬から資金提供あり						海外(独)、sJIA	用法用量記載なし、MTX併用81%,GC併用83%	対照群ないため評価なし							355.8PY					
	後ろ向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検だがアウトカムへの影響小さい	2名(17%)脱落	不明	単施設						中国、sJIA	MTX 16.7%, CsA 50%, AZP 33.3%併用	対照群ないため評価なし											

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ETN
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	マクロファージ活性化症候群

個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Russo 2017	コホート研究	−2	−1	0	−1	−1		−1	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	29	2	6.8	NA	NA	NA
Horneff 2018	コホート研究	−2	−1	0	0	−1	0	−1	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	152	3	2.0	RR	0.3	0.1−1.1
Zuber 2011	コホート研究	−2	−1	0	0	−1		−1	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	28	1	3.6	NA	NA	NA
Kimura 2005	コホート研究	−2	−1	0	0	−1		−1	0	0	0	0	0	0		0	0	NA	NA	NA	82	2	2.4	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	後ろ向きコホート研究	単群	疑われる	非盲だアカム測定に影響小さい	医療保険請求を利用、アウトカムが全報告されていない可能性	不明							海外、sJIA	用法用量記載なし、GC・MTX併用あるが詳細不明	対照群ないため評価なし	defined MAS 1, possible MAS 1						56.8 patient−years				

	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲だがアウトカム測定に影響小さい		不明	多施設、レジストリにPfizer,Abbvie,Novartis,Roche,中外製から資金提供あり						海外(独)、sJIA	用法用量記載なし、MTX併用81%,GC併用83%	対照ないため評価なし						355.8 PY	0.82 rate/100 years				
	後ろ向きコホート研究	単群	疑われる	非盲だがアウトカム測定の影響は小さい		不明							海外(ポーランド)、sJIA	ETN用法用記載なし、GC39%、その他併用薬記載なし	対照ないため評価なし											
	後ろ向きコホート研究	単群	疑われる	非盲だがアウトカム測定の影響は小さい		不明							海外(アメリカ)、sJIA	GC73%併用、MTX77%併用	対照ないため評価なし											

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ETN
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	重篤な感染症

個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Russo 2017	コホート研究	-2	-1	0	-1	-1		-1	0	0	0	0	0	-1		0	0	NA	NA	NA	29	6	20.7	NA	NA	NA
Woerner 2015	コホート研究	-2	-1	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	-1		0	0	NA	NA	NA	17	1	5.9	NA	NA	NA
Horneff 2018	コホート研究	-2	-1	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	-1		0	0	NA	NA	NA	152	4	2.6	RR	0.16	0.1-0.5
Quartier 2003	コホート研究	-2	-1	0	0	-1		-1	0	0	0	0	0	-1		0	0	NA	NA	NA	22	1	4.5	NA	NA	NA
Windschall 2015	コホート研究	-2	-1	0	0	-1		-1	0	0	0	0	0	-1		0	0	NA	NA	NA	4	0	0	NA	NA	NA
Kimura 2005	コホート研究	-2	-1	0	0	-1		-1	0	0	0	0	0	-1		0	0	NA	NA	NA	82	0	0	NA	NA	NA
Amgen 2019	コホート研究	-2	-1	0	0	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	-1		0	0	NA	NA	NA	19	1	5.3	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

	後ろ向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検だがアウトカム測定に影響小さい	医療保険請求利用、アウトカムが全例報告されていない可能性	不明							海外、sJIA	用法用量記載なし、GC・MTX併用あるが詳細不明	対照ない評価なし	重篤な感染症（詳細不明）					56.8 patient-years					
	後ろ向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検だがアウトカム測定に影響なし		不明	重篤な感染症はspecial interestとして抽出						海外、sJIA	用法用量記載なし、GC・併用薬記載なし	対照ない評価なし	水痘（入院）					28.5 patient-years					
	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検だがアウトカム測定に影響小さい		不明	レジストリにPfizer,Abbvie,Novartis,Roche,中外製薬から資金提供あり						海外（独）、sJIA	用法用量記載なし、MTX併用81%,GC併用83%	対照ない評価なし	Serious and medically important infection（詳細記載なし）					366.2 exposure years	1.09 rate/100 years				

	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検がアウトカム測定の影響は小さい	ITT解析	不明							海外(フランス)、sJIA	全例GC, MTX併用	対照ないため評価なし	appendicular abscess	対象非接の直性影響大きい									
	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検がアウトカム測定の影響は小さい		不明							海外(独)、sJIA	全例MTX併用、GC55%併用、CsA1例	対照ないため評価なし											
	後ろ向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検がアウトカム測定の影響は小さい		不明							海外(アメリカ)、sJIA	GC73%併用、MTX77%併用	対照ないため評価なし											
	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検がアウトカム測定に影響小さい		不明	施設数不明、Sponcer：Amgen, Collabolator：Immunexcorporation						海外、sJIA	GC・併用薬の記載なし	対照ないため評価なし	重篤な感染症(gastroenteritis)										

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ETN
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	アナフィラキシー

個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)									
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																					
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Hu 2016	コホート研究	−2	−1	0	−1	−1	−1	−1	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	12	1	8	NA	NA	NA
Horneff 2018	コホート研究	−2	−1	0	0	−1	0	−1	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	152	0	0	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	後ろ向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検だがアウトカム測定への影響小さい	2名(17%)脱落	不明	単施設						中国、sJIA	MTX 16.7%, CsA 50%, AZP 33.3%併用	対照群ないため評価なし	systemic allergic skin rash										
	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検だがアウトカム測定への影響小さい		不明	レジストリにPfizer, Abbvie,Novartis,Roche,中外製薬から資金提供あり						海外(独)、sJIA	用法用量記載なし、MTX併用81%,GC併用83%	対照群ないため評価なし						366.2 exposure years					

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ETN
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	悪性腫瘍

個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Russo 2017	コホート研究	-2	-1	0	-1	-1		-1	0	0	0	0	0	-1		0	0	NA	NA	NA	29	0	0	NA	NA	NA
Woerner 2015	コホート研究	-2	-1	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	-1		0	0	NA	NA	NA	17	0	0	NA	NA	NA
Horneff 2018	コホート研究	-2	-1	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	-1		0	0	NA	NA	NA	152	2	1.3	RR	1.1	0.1-7.7
Windschall 2015	コホート研究	-2	-1	0	0	-1		-1	0	0	0	0	0	0		-1	0	NA	NA	NA	4	1	25	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

	後ろ向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検だがアウトカム測定に影響小さい	医療保険請求利用、アウトカムが全例報告されていない可能性	不明							海外、sJIA	用法用量記載なし、GC・MTX併用あるが詳細不明	対照なし評価なし						56.8 patient-years					
	後ろ向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検だがアウトカム測定に影響なし		不明	悪性腫瘍は special interestとして抽出						海外、sJIA	用法用量記載なし、GC・併用薬記載なし	対照なし評価なし						28.5 patient-years					
	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検だがアウトカム測定に影響小さい		不明	レジストリにPfizer,Abbvie,Novartis,Roche,中外製から資金提供あり						海外(独)、sJIA	用法用量記載なし、MTX併用81%,GC併用83%	対照なし評価なし	詳細記載なし					366.2 exposure years	0.55 rate/100 years				
	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検だがアウトカム測定へ影響は小さい		不明							海外(独)、sJIA	全例MTX併用、GC55%併用、CsA1例	対照なし評価なし	Hodgkin's disease (ETN終了18m後)										

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ETN
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		投与部位反応																								
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Quartier 2003	コホート研究	-2	-1	0	0	-1		-1	0	0	0	0	0	0		0	0	NA	NA	NA	22	7	32	NA	NA	NA
Russo 2002	コホート研究	-2	-1	0	0	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0		0	0	NA	NA	NA	15	2	13	NA	NA	NA
Kimura 2005	コホート研究	-2	-1	0	0	-1		-1	0	0	0	0	0	0		0	0	NA	NA	NA	82	6	7.3	NA	NA	NA
Amgen 2019	コホート研究	-2	-1	0	0	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	-1		0	0	NA	NA	NA	19	7	36.9	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検がアウトカム測定の影響は小さい	ITT解析	不明							海外(フランス)、sJIA	全例GC, MTX併用	対照ないため評価なし	mild reactions at injection site	アウトカムに対する非直接性の影響は大きくない								
	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検がアウトカム測定の影響は小さい		不明	単施設						海外(アルゼンチン)、sJIA	MTX併用あり（割合記載なし）、GC8割併用あり、CsA併用2例	対照ないため評価なし										
	後ろ向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検がアウトカム測定の影響は小さい		不明							海外(アメリカ)、sJIA	GC73%併用、MTX77%併用	対照ないため評価なし										
	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検がアウトカム測定影響小さい		不明	施設数不明、Sponcer：Amgen, Collabolator：Immunexcorporation						海外、sJIA	GC・併用薬の記載なし	対照ないため評価なし										

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ADA
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		疾患活動指標の改善、Inactive diseaseの達成率(ADA)																						
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Muzaffer 2019	コホート研究	-2	-1	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	-1		-1	-1	NA	NA	NA	9	2	22.2	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	単一群	疑われる		2005-2016, 後方視的で脱落はなさそう	不明							すべてsJIA	用量不明、併用薬は様々		Inactive diseaseの達成率:関節炎、全身症状、炎症マーカー、ブドウ膜炎、医師によるJIA病勢評価の項目すべて消失・改善→complete remissionと定義。評価時期不明。							cmplete remission			

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ADA
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		MAS(ADA)																								
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Russo 2017	コホート研究	−2	−1	0	0	−1		−1	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	11	0	0	NA	NA	NA
Horneff 2018	コホート研究	−2	−1	0	0	−1		−1	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	19	0	0	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	単一群	疑われる		研究期間2007−2016の後方視的	未調整							sJIA11人	薬剤量と併用薬は不明													
	単一群	疑われる		37.6exposure years	不明							sJIA19人	薬剤量と併用薬は不明													

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ADA
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		アナフィラキシー																							
個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Pastore 2018	コホート研究	−2	−1	0	0	−1		−1	0	0	0	0	−1	−1		0	−1	NA	NA	NA	28	0	0	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	単一群	疑われる		欠損なさそう	詳細記載なし							JIA全体のうちsJIA不明	併用薬が不明,用量不明												

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ADA
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		悪性腫瘍(ADA)																								
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Horneff 2018	コホート研究	−2	−1	0	0	−1		−1	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	19	0	0	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	単一群	疑われる		37.6exposure years (2001–2018)	不明							sJIA19人	用量不明													

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ADA
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	重篤な感染症(ADA)

個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Pastore 2018	コホート研究	−2	−1	0	0	−1		−1	0	0	0	0	−1	−1		−1	−1	NA	NA	NA	28	1	3.6	NA	NA	NA
Aygun 2019	コホート研究	−2	−1	0	0	−1		−1	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	60	0	0	NA	NA	NA
Horneff 2018	コホート研究	−2	−1	0	0	−1		−1	0	0	0	0	0	−1		−1	0	NA	NA	NA	19	0	0	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	単一群	疑われる		欠損なさそう	詳細記載なし								JIA全体、sJIA不明	併用薬が不明,用量不明		感染症の詳細なし						反復性ヘルペス感染症				
	単一群	疑われる		2017年の1年間	不明								JIA全体307人(sJIA52人)	併用薬が不明,用量不明		入院を必要とする感染症と定義					JIA全体ADA投与60人					
	単一群	疑われる		37.6exposure years	不明								sJIA19人	併用薬が不明,用量不明		感染症の詳細なし										

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ADA
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		成長障害(ADA)																								
個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Seraya 2017	コホート研究	−2	−1	0	−1	−1		−1	0	0	0	0	−1	−1		0	−1	NA	NA	NA	25		※	NA	NA	NA

※the mean growth SDS at the baseline was−0.63 ± 0.29. By 24 months of BT growth SDS significantly increased to−0.31 ± 0.31 (p = 0.020).

コメント(該当するセルに記入)

	単一群のため大きいとみなす	疑われる		減少があったか不明	記載なし							JIA全体125人(sJIA 50人)のうち、ADA投与群(25人:sJIAの人数不明)。	用量や併用薬不明							ADA導入前後のgrowth rate(SDS)で評価						

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ADA
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		投与部位反応(ADA)																								
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Mozaffar 2019	コホート研究	−2	−1	0	0	−1		−1	0	0	0	0	−1	−1		0	0	NA	NA	NA	38	4	10.5	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	単一群	疑われる		2005−2016、脱落者なし	不明							JIA全体38人(sJIA9人)	用量不明、併用薬は様々													

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋GLM
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	疾患活動性DAS　responder達成率、フォロー期間不明
個別研究	**バイアスリスク***

		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Pontikaki 2013	コホート研究	−2	−1	0	−1	−1		−1	0	0	0	0	−2	−1		−1	−2	NA	NA	NA	25	17	68	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	単一群	疑われる		5人フォロー脱落	未調整							JIA全体25人(sJIA 2人)	用法用量は日本と同じ、併用薬不明		DAS28のresponder, 評価のタイミング不明						DAS28responder(good+moderate responder)				

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋CZP
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		疾患活動性DAS28　responder達成率、6m																							
個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Pontikaki 2013	コホート研究	−2	−1	0	0	−1		−1	0	0	0	0	−2	−1		−1	−2	NA	NA	NA	12	8	66.7	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	単一群	疑われる		8か月フォロー	未調整							JIA12人(sJIA 2人)	日本と同じ用量用法、併用薬不明		DAS28のresponder										

【4-6　評価シート　観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ABT
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	疾患活動指標の改善(inactive disease達成率_3m時)

個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
研究コード	**研究デザイン**	**選択バイアス**	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**		**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
		背景因子の差	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**																			
Ruperto 2008	コホート研究	−2	−1	−1	0	−1		−1	0	0	0	0	−2	0		0	−2	NA	NA	NA	190	24	13	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	全ての患者で測定	不明							JIA全体(sJIA19.5%)、30%にTNFi無効歴あり、海外、6−17歳	MTX併用あるがIDへの影響は小さい	対照群ないため評価なし	4か月時	対象の非直接性の影響が大きい										

【4-6　評価シート　観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ABT
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	疾患活動指標の改善(ACRpedi90達成率_3m時)

個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Ruperto 2008	コホート研究	−2	−1	−1	0	−1		−1	0	0	0	0	−2	0		0	−2	NA	NA	NA	190	24	13	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	全ての患者で測定	不明							JIA全体(sJIA19.5%)、30%にTNFi無効歴あり、海外、6−17歳	MTX併用あるがACRpediへの影響は小さい	対照群ないため評価なし	4か月時	対象の非直接性の影響が大きい									

【4-6　評価シート　観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ABT
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	疾患活動指標の改善(ACRpedi70達成率_3m時)

個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Ruperto 2008	コホート研究	−2	−1	−1	0	−1		−1	0	0	0	0	−2	0		0	−2	NA	NA	NA	190	53	28	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	全ての患者で測定	不明							JIA全体(sJIA19.5%)、30%にTNFi無効歴あり、海外、6−17歳	MTX併用あるがACRpediへの影響は小さい	対照群ないため評価なし	4か月時	対象の非直接性の影響が大きい									

【4-6　評価シート　観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ABT
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	疾患活動指標の改善(ACRpedi50達成率_3m時)

個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Ruperto 2008	コホート研究	−2	−1	−1	0	−1	0	−1	0	0	0	0	−2	0		0	−2	NA	NA	NA	190	95	50	NA	NA	NA
Ruperto 2018	コホート研究	−2	−1	−1	0	−1	−1	−1	0	0	0	0	0	−1		0	−1	NA	NA	NA	5	3	60	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	全ての患者で測定	不明	多数のCOI記載あり						JIA全体(sJIA19.5%)、30%にTNFi無効歴あり、海外、6−17歳	MTX併用あるがACRpediへの影響は小さい	対照群ないため評価なし	4か月時	対象の非直接性の影響が大きい									
前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	全ての患者で測定	不明	アウトカムの報告は一部、資金提供記載なし						海外、2−17歳	皮下注射製剤、MTX併用あるがACRpediへの影響は小さい	対照群ないため評価なし	4か月時	皮下注射製剤の非直接性に対する影響が疑われる									

【4-6　評価シート　観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ABT
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	疾患活動指標の改善(ACRpedi30達成率_3m時)

個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Ruperto 2008	コホート研究	−2	−1	−1	0	−1		−1	0	0	0	0	−2	0		0	−2	NA	NA	NA	190	123	65	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	全ての患者で測定	不明							JIA全体(sJIA19.5%)、30%にTNFi無効歴あり、海外、6−17歳	MTX併用あるがACRpediへの影響は小さい	対照群ないため評価なし	4か月時	対象の非直接性の影響が大きい								

【4-6　評価シート　観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ABT
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	疾患活動指標の改善(ACRpedi70達成率_6m時)

個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Zholobova 2013	コホート研究	−2	−1	−1	0	−1	−1	−1	0	0	0	0	0	0		0	0	NA	NA	NA	7	3	43	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり		不明	単施設、一部アウトカムの報告なし						海外、小児(年齢記載なし)、96%に2つ以上のBio無効歴あり	併用薬記載ないがACRpediへの影響は小さい	対照群ないため評価なし												

【4-6　評価シート　観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ABT
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	疾患活動指標の改善(ACRpedi50達成率_6m時)

個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Zholobova 2013	コホート研究	−2	−1	−1	0	−1	−1	−1	0	0	0	0	0	0		0	0	NA	NA	NA	7	5	71	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり		不明	単施設、一部アウトカムの報告なし						海外、小児(年齢記載なし)、96%に2つ以上のBio無効歴あり	併用薬記載ないがACRpediへの影響は小さい	対照群ないため評価なし												

【4-6　評価シート　観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ABT
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	疾患活動指標の改善(ACRpedi30達成率_6m時)

個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Zholobova 2013	コホート研究	−2	−1	−1	0	−1	−1	−1	0	0	0	0	0	0		0	0	NA	NA	NA	7	6	86	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり		不明	単施設、一部アウトカムの報告なし						海外、小児(年齢記載なし)、96%に2つ以上のBio無効歴あり	併用薬記載ないがACRpediへの影響は小さい	対照群ないため評価なし												

【4-6　評価シート　観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ABT
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		疾患活動指標の改善(ACRpedi90達成率_12m時)																							
個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Zholobova 2013	コホート研究	−2	−1	−1	−1	−1	−1	−1	0	0	0	0	0	0		0	0	NA	NA	NA	5	1	20	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	2例報告なし	不明	単施設、一部アウトカムの報告なし						海外、小児(年齢記載なし)、96%に2つ以上のBio無効歴あり	併用薬記載ないがACRpediへの影響は小さい	対照群ないため評価なし											

【4-6　評価シート　観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ABT
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	疾患活動指標の改善(ACRpedi70達成率_12m時)

個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Zholobova 2013	コホート研究	−2	−1	−1	−1	−1	−1	−1	0	0	0	0	0	0		0	0	NA	NA	NA	5	2	40	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	2例報告なし	不明	単施設、一部アウトカムの報告なし						海外、小児(年齢記載なし)、96%に2つ以上のBio無効歴あり	併用薬記載ないがACRpediへの影響は小さい	対照群ないため評価なし												

【4-6　評価シート　観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ABT
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	疾患活動指標の改善(ACRpedi50達成率_12m時)

個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Ruperto 2018	コホート研究	−2	−1	−1	0	−1	−1	−1	0	0	0	0	0	−1		0	−1	NA	NA	NA	5	2	40	NA	NA	NA
Zholobova 2013	コホート研究	−2	−1	−1	−1	−1	−1	−1	0	0	0	0	0	0		0	0	NA	NA	NA	5	3	60	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	全ての患者で測定	不明	アウトカムの報告は一部、資金提供記載なし						海外、2−17歳	皮下注射製剤、MTX併用あるがACRpediへの影響は小さい	対照群ないため評価なし	11か月時	皮下注射製剤の非直接性に対する影響が疑われる									
前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	2例報告なし	不明	単施設、一部アウトカムの報告なし						海外、小児(年齢記載なし)、96%に2つ以上のBio無効歴あり	併用薬記載ないがACRpediへの影響は小さい	対照群ないため評価なし											

【4-6　評価シート　観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ABT
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	疾患活動指標の改善(ACRpedi30達成率_12m時)

個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Zholobova 2013	コホート研究	−2	−1	−1	−1	−1	−1	−1	0	0	0	0	0	0		0	0	NA	NA	NA	5	4	80	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検でアウトカム測定に影響する可能性あり	2例報告なし	不明	単施設、一部アウトカムの報告なし						海外、小児(年齢記載なし)、96%に2つ以上のBio無効歴あり	併用薬記載ないがACRpediへの影響は小さい	対照群ないため評価なし												

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ABT
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		マクロファージ活性化症候群																								
個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Russo 2017	コホート研究	-2	-1	0	-1	-1		-1	0	0	0	0	0	-1		0	0	NA	NA	NA	5	0	0	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	後ろ向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検がアウトカム測定の響へ影小さい	医療保険請求と診療録を利用、アウトカムが全例測定されていない可能性	不明							海外、sJIA	用法用量記載なし、GC・MTX併用あるが詳細不明	対照群いた評価なし						4.2 patient-years					

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ABT
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		重篤な感染症																							
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Ruperto 2008	コホート研究	−2	−1	0	0	−1		−1	0	0	0	0	−1	−1		0	−1	NA	NA	NA	190	1	0.53	NA	NA	NA
Beukelman 2016	コホート研究	−2	−1	0	−1	−1	−1	−1	0	0	0	0	−1	−1		0	−1	NA	NA	NA	35	4	11.4	Infection rate per 100 person−years	23.5	8.8−62.5
Russo 2017	コホート研究	−2	−1	0	0	−1		−1	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	5	0	0	NA	NA	NA
Woerner 2015	コホート研究	−2	−1	0	0	−1	0	−1	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	3	1	33.3	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検だがアウトカム測定に影響なし	全ての患者で測定	不明						JIA全体（sJIA 19.5%）、、海外、6-17歳	MTX併用あり、アウトカムへの影響疑われる	対照なし	帯状疱疹（重篤）										
	後ろ向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検だがアウトカム測定へ影響小さい	医療保険請求を利用、アウトカムが全例報告されていない可能性	不明	単施設						海外、、JIA全体（全身型は14%）	用法用量記載なし、GC併用は全体の56%、併用薬記載なし	対照なし	入院を要する感染症（内訳記載なし）										
	後ろ向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検だがアウトカム測定へ影響小さい	医療保険請求診療録を利用、アウトカムが全測定されていない可能性	不明							海外、sJIA	用法用量記載なし、GC・MTX併用あるが詳細不明	対照なし	重篤な感染症（詳細不明）					4.2 patient-years					
	後ろ向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検だがアウトカム測定に影響なし		不明	重篤な感染症はspecial interestとして抽出						海外、sJIA	用法用量記載なし、GC・併用薬記載なし	対照なし	腎盂腎炎（入院）					9.6 patient-years					

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ABT
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		インフュージョンリアクション																								
個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Zholobova 2013	コホート研究	−2	−1	0	−1	−1	−1	−1	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	7	0	0	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検がアウトカム測定へ影響なし	2例報告なし	不明	単施設、一部アウトカムの報告なし						海外、小児(年齢記載なし)、sJIA	併用薬記載なし、GCはアウトカムへの影響が疑われる	対照群ないため評価なし		併用記載がないことの影響は小さい										

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ABT
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	悪性腫瘍
個別研究	バイアスリスク*

		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)									
研究コード	研究デザイン	選択バイアス 背景因子の差	実行バイアス ケアの差	検出バイアス 不適切なアウトカム測定	症例減少バイアス 不完全なフォローアップ	その他 不十分な交絡の調整	その他 その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Ruperto 2008	コホート研究	−2	−1	0	0	−1		−1	0	0	0	0	−1	0		0	0	NA	NA	NA	190	2	1.05	NA	NA	NA
Brunner 2018	コホート研究	−2	−1	0	0	−1	−1	−1	0	0	0	0	−1	0		0	0	NA	NA	NA	173	1	0.58	NA	NA	NA
Russo 2017	コホート研究	−2	−1	0	0	−1		−1	0	0	0	0	0	0		0	0	NA	NA	NA	5	0	0	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検だがアウトカム測定に影響なし	全ての患者で測定	不明							JIA全体(sJIA 19.5%)、、海外、6-17歳	MTX併用あり	対照群ないため評価なし	ovarian cyst, acute lymphocytic leukemia										

	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検がアウトカム測定に影響なし	全ての患者で測定	不明	アウトカムの報告は一部、資金提供記載なし						海外、2–17歳、JIA全体（sJIAは2.9%）	皮下注射製剤、MTX併用あり	対照なし	詳細記載なし										
	後ろ向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検がアウトカム測定へ影響小さい	医療保険請求と診療録を利用、アウトカムが全例測定されていない可能性	不明							海外、sJIA	用法用量記載なし、GC・MTX併用あるが詳細不明	対照なし						4.2 patient–years					

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ABT
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		投与部位反応																								
個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Brunner 2018	コホート研究	−2	−1	−1	0	−1	−1	−1	0	0	0	0	−1	−1		0	−1	NA	NA	NA	173	12	6.9	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	前向きコホート研究	単群	疑われる	非盲検だがアウトカム測定に影響なし	全ての患者で測定	不明	アウトカムの報告は一部、資金提供記載なし						海外、2−17歳、JIA全体(sJIAは2.9%)	皮下注射製剤、MTX併用あり	対照群ないため評価なし	詳細記載なし										

【4-6　評価シート　観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋RTX
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	疾患活動指標の改善(ACRpedi70達成率、6か月)

個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)									
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																					
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Alexeeva 2013	コホート研究	-2	-1	0	0	-1		-1	0	0	0	0	0	-1		0	0	NA	NA	NA	60	21	35	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	単一群のため大きいとみなす	疑われる			不明							全員sJIA	375 mg／m2で、毎週、連続4週間。2つのコース－36人、3つのコース－19人;4コース-5人、5コース－5人の患者に施行。併用薬不明														

【4-6　評価シート　観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋RTX
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	疾患活動指標の改善(ACRpedi50達成率、6か月)

個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Alexeeva 2013	コホート研究	−2	−1	0	0	−1		−1	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	60	24	40	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	単一群のため大きいとみなす	疑われる				不明							全員sJIA	375 mg／m2で、毎週、連続4週間。2つのコース−36人、3つのコース−19人;4コース−5人、5コース−5人の患者に施行。併用薬不明													

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋RTX
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		疾患活動指標の改善(ACRpedi30達成率, 6か月)																						
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																			
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Alexeeva 2013	コホート研究	−2	−1	0	−1	−1		−1	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	60	39	65	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	単一群のため大きいとみなす	疑われる			不明							sJIA60人	375 mg / m2で、毎週、連続4週間。2つのコース−36人の患者に、3つのコース−19人の患者に;4コース−5人の患者、5コース−5人の患者。併用薬不明														

【4-6　評価シート　観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋RTX
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	疾患活動指標の改善(ACRpedi70達成率、12か月)

個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Alexeeva 2013	コホート研究	−2	−1	0	−1	−1		−1	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	45	20	45	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	単一群のため大きいとみなす	疑われる		脱落なし	不明								全員sJIA	375 mg／m2で、毎週、連続4週間。2つのコース−36人、3つのコース−19人;4コース−5人、5コース−5人の患者に施行。併用薬不明													

【4-6　評価シート　観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋RTX
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	疾患活動指標の改善(ACRpedi50達成率、12か月)

個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Alexeeva 2013	コホート研究	-2	-1	0	0	-1		-1	0	0	0	0	0	-1		0	0	NA	NA	NA	45	25	55	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	単一群のため大きいとみなす	疑われる		脱落なし	不明							全員sJIA	375 mg／m2で、毎週、連続4週間。2つのコース－36人、3つのコース－19人;4コース-5人、5コース－5人の患者に施行。併用薬不明													

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋RTX
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		疾患活動指標の改善(ACRpedi30達成率、12か月)																							
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Alexeeva 2013	コホート研究	−2	−1	0	0	−1		−1	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	45	36	80	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	単一群のため大きいとみなす	疑われる		脱落なし	不明								全員sJIA	375 mg / m2で、毎週、連続4週間。2つのコース−36人、3つのコース−19人;4コース−5人、5コース−5人の患者に施行。併用薬不明													

【4-6　評価シート　観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋RTX
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	疾患活動指標の改善(ACRpedi70達成率、24か月)
個別研究	バイアスリスク*

個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Alexeeva 2013	コホート研究	−2	−1	0	0	−1		−1	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	39	29	75	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	単一群のため大きいとみなす	疑われる		脱落なし	不明								全員sJIA	375 mg / m2で、毎週、連続4週間。2つのコース−36人、3つのコース−19人;4コース−5人、5コース−5人の患者に施行。併用薬不明													

【4-6　評価シート　観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋RTX
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		疾患活動指標の改善(ACRpedi50達成率、24か月)																								
個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Alexeeva 2013	コホート研究	-2	-1	0	0	-1		-1	0	0	0	0	0	-1		0	0	NA	NA	NA	39	31	80	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	単一群のため大きいとみなす	疑われる		脱落なし	不明							全員sJIA	375 mg／m2で、毎週、連続4週間。2つのコース－36人、3つのコース－19人;4コース-5人、5コース－5人の患者に施行。併用薬不明													

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋RTX
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		疾患活動指標の改善(ACRpedi30達成率、24か月)																							
個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Alexeeva 2013	コホート研究	-2	-1	0	0	-1		-1	0	0	0	0	0	-1		0	0	NA	NA	NA	39	35	90	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	単一群のため大きいとみなす	疑われる		脱落なし	不明							全員sJIA	375 mg / m2で、毎週、連続4週間。2つのコース-36人、3つのコース-19人;4コース-5人、5コース-5人の患者に施行。併用薬不明													

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋RTX
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		再燃(RTX)																							
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Alexeeva 2013	コホート研究	-2	-1	0	-1	-1		-2	0	0	0	0	0	0		-1	-1	NA	NA	NA	60	7	11.7	NA	NA	NA
Alexeeva 2013	コホート研究	-2	-1	0	-1	-1		-2	0	0	0	0	0	0		-1	-1	NA	NA	NA	60	4	6.7	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

	単一群	疑われる		治療開始18か月以内の再燃を評価。それ以降はフォローなし。	不明							sJIAのみ	375mg/m2/week 4週間が1コース。1コース−60人、2コース−36人、3コース−19人、4コース−5人、5コース−5人に投与。19人がTNF阻害薬、5人がトシリズマブ併用		全身症状の再燃（flare of systemic manifestations）。										
	単一群	疑われる		治療開始18か月以内の再燃を評価。それ以降はフォローなし。	不明							sJIAのみ	375mg/m2/week 4週間が1コース。1コース−60人、2コース−36人、3コース−19人、4コース−5人、5コース−5人に投与。19人がTNF阻害薬、5人がトシリズマブ併用		関節症状の再燃（flare of systemic manifestations）。18か月										

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋RTX
対照	GC

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		重篤な感染症(RTX)																								
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Alexeeva 2013	コホート研究	−2	−1	0	0	−1		−1	0	0	0	0	0	−1		0	0	NA	NA	NA	60		0.34/100Patient year	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	単一群	疑われる	詳細な記載はないが、感染症の診断のため問題なしとみなす	減少の記載なし	不明							全員Sjia	375 mg / m2で、毎週、連続4週間。2つのコース−36人、3つのコース−19人;4コース−5人、5コース−5人の患者に施行。併用薬不明								人数不明					

【4-7　評価シート　エビデンス総体】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋IFX
対照	GC

エビデンスの強さはRCTは"強(A)"からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
* 各ドメインは"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
** エビデンスの強さは"強(A)"、"中(B)"、"弱(C)"、"非常に弱(D)"の4段階
*** 重要性はアウトカムの重要性(1～9)

エビデンス総体

								リスク人数(アウトカム率)											
アウトカム	**研究デザイン/研究数**	**バイアスリスク***	**非一貫性***	**不精確***	**非直接性***	**その他(出版バイアスなど)***	**上昇要因(観察研究)***	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標統合値**	**信頼区間**	**エビデンスの強さ****	**重要性*****	**コメント**
疾患活動指標の改善(IFX)DAS28, 6m	コホート研究/1	-1		-2	0	0	0	NA	NA	NA	4	3	75	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	症例数が少ないが、改善率が高い
疾患活動指標の改善(IFX)ACRpedi70達成率, 3m	RCT/1	0		0	-2	0		59	7	11.9	58	13	22.4	RR	1.89	0.81-4.40	弱(C)	8	RCTだがsJIA割合が低い
疾患活動指標の改善(IFX)ACRpedi50達成率, 3m	RCT/1	0		0	-2	0		59	20	33.9	58	29	50	RR	1.48	0.95-2.29	弱(C)	8	RCTだがsJIA割合が低い
疾患活動指標の改善(IFX)ACRpedi30達成率, 3m	RCT/1	0		0	-2	0		59	29	49.2	58	37	63.8	RR	1.3	0.94-1.79	弱(C)	8	RCTだがsJIA割合が低い
疾患活動指標の改善(IFX)ACRpedi70達成率, 12m	コホート研究/1	-1		-2	-1	0	0	NA	NA	NA	15	2	13.3	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	用量と併用薬は不明で少ない人数のデータだが、改善率は低い
疾患活動指標の改善(IFX)ACRpedi50達成率, 12m	コホート研究/1	-1		-2	-1	0	0	NA	NA	NA	15	8	53.5	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	用量と併用薬は不明で少ない人数のデータだが、改善率はまずまず

疾患活動指標の改善(IFX)ACRpedi30達成率, 12m	コホート研究/1	−1		−2	−1	0	0	NA	NA	NA	15	11	73.3	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	用量と併用薬は不明で少ない人数のデータだが、改善率はまずまず
MAS(IFX)	コホート研究/1	−1		−2	0	0	0	NA	NA	NA	4	0	0	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	1観察研究で症例数は少ないがMAS発症なし
アナフィラキシー(IFX)	コホート研究/1	−1		−2	−1	0	0	NA	NA	NA	18	3	16.7	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	1観察研究だが一定の確率で発症することを示した
悪性腫瘍(IFX)	コホート研究/2	−1	0	−1	−1	0	0	NA	NA	NA	57	0	0	NA	NA	NA	弱(C)	8	Okihiro A 2018の悪性腫瘍発生の症例報告は本集計に含めず(4-8.4-10でコメントあり)。
重篤な感染症(IFX)	コホート研究/4	−1	0	0	−1	0	0	NA	NA	NA	95	1	1.1	NA	NA	NA	弱(C)	7	JIA全体だが症例数多い。用量が不明だが、重篤な感染症は少ないと思われる
infusion reaction(IFX)	コホート研究/3	−1	−1	0	−1	0	0	NA	NA	NA	80	18	22.5	NA	NA	NA	弱(C)	7	約1/4と多い印象
成長障害(IFX)	コホート研究/1	−1		−2	−1	0	0	NA	NA	NA	13		※	NA	NA	NA	非常に弱(D)	6	IFX投与で病勢をコントロールすれば成長率は改善する傾向だが、投与前と有意差はなし

※思春期前の成長率(身長標準偏差スコア):IFX投与前−0.54±0.27、IFX投与後 0.62±0.9(p> 0.05)。
思春期後:IFX投与前−0.73±0.43、IFX投与後−0.004±0.47(p> 0.05)。
IFX投与で病勢をコントロールすれば成長率は改善する傾向だが、IFX投前後1年では成長に有意差なし。

コメント（該当するセルに記入）

疾患活動指標の改善(IFX)DAS28, 6m		単一群		症例数が少ない1研究	sJIA4人、MTX+ステロイド平均9.4mg/day併用、IFX4.6mg/kg							24週後のDAS28 good+moderate response						
疾患活動指標の改善(IFX)ACRpedi70達成率, 3m		ランダム化あり		症例数多い	JIA122人(sJIA 19人)							14週でのACRpedi達成率						
疾患活動指標の改善(IFX)ACRpedi50達成率, 3m		ランダム化あり		症例数多い	JIA122人(sJIA 19人)							14週でのACRpedi達成率						
疾患活動指標の改善(IFX)ACRpedi30達成率, 3m		ランダム化あり		症例数多い	JIA122人(sJIA 19人)							14週でのACRpedi達成率						
疾患活動指標の改善(IFX)ACRpedi70, 12m		単一群		症例数が少ない1研究	すべてsJIA、用量併用薬不明							ACRpedi達成率						
疾患活動指標の改善(IFX)ACRpedi50, 12m		単一群		症例数が少ない1研究	すべてsJIA、用量併用薬不明							ACRpedi達成率						

疾患活動指標の改善(IFX)ACRpedi30, 12m		単一群		症例数が少ない1研究	すべてsJIA、用量併用薬不明							ACRpedi達成率						
MAS（IFX）		単一群		症例数が少ない	全員sJIAだが、薬剤量と併用薬は不明													
アナフィラキシー（IFX）		単一群		1観察研究で症例数少ない	JIA18人（sJIA不明）、用量・併用薬不明													
悪性腫瘍（IFX）	Ruperto 2007はRCTの一部を観察研究として利用	単一群			JIA62人（sJIA 8人）、5人脱落あり													
重篤な感染症(IFX)		単一群，SAEの定義が不明で一定の基準でない可能性あり			JIA95人（sJIA72人）用量/併用薬不明。MTX使用症例が多い							詳細不明						

infusion reaction（IFX）	Ruperto 2007はRCTの一部を観察研究として利用	単一群の観察研究	1つは42.9%		JIA80人のうちsJIAは31人。MTX併用で結果に影響の可能性。													
成長障害（IFX）		単一群のため大きいとみなす		1研究症例数少ない	1つの観察研究でJIA13例（sJIA9例）、投与量と併用薬が不明。思春期前8例、思春期後5例でそれぞれ治療前後で12か月の成長率を比較している。													

【4-7　評価シート　エビデンス総体】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ETN
対照	GC

エビデンスの強さはRCTは"強(A)"からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
* 各ドメインは"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
** エビデンスの強さは"強(A)"、"中(B)"、"弱(C)"、"非常に弱(D)"の4段階
*** 重要性はアウトカムの重要性(1～9)

エビデンス総体

								リスク人数(アウトカム率)											
アウトカム	**研究デザイン/研究数**	**バイアスリスク***	**非一貫性***	**不精確***	**非直接性***	**その他(出版バイアスなど)***	**上昇要因(観察研究)***	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標統合値**	**信頼区間**	**エビデンスの強さ****	**重要性*****	**コメント**
3か月後のInactive Disease達成率	コホート研究/2	-1	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	126	26	20.6	NA	NA	NA	弱(C)	7	
3か月後のACRpedi90達成率	コホート研究/2	-2	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	130	16	12.3	NA	NA	NA	非常に弱(D)	7	
3か月後のACRpedi70達成率	コホート研究/4	-1	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	178	53	29.8	NA	NA	NA	弱(C)	8	
3か月後のACRpedi50達成率	コホート研究/4	-2	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	170	86	50.6	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	
3か月後のACRpedi30達成率	コホート研究/4	-2	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	170	116	68.2	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	
6か月後のInactive Disease達成率	コホート研究/2	-1	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	138	30	21.7	NA	NA	NA	弱(C)	8	
6か月後のACRpedi90達成率	コホート研究/2	-1	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	138	22	15.9	NA	NA	NA	弱(C)	8	
6か月後のACRpedi70達成率	コホート研究/3	-1	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	153	50	32.7	NA	NA	NA	弱(C)	8	
6か月後のACRpedi50達成率	コホート研究/3	-1	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	134	78	58.2	NA	NA	NA	弱(C)	8	
6か月後のACRpedi30達成率	コホート研究/3	-2	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	134	92	68.7	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	

12か月後のInactive Disease達成率	コホート研究/3	−1	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	161	40	24.8	NA	NA	NA	弱(C)	8	
12か月後のACRpedi90達成率	コホート研究/2	−1	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	137	28	20.4	NA	NA	NA	弱(C)	8	
12か月後のACRpedi70達成率	コホート研究/4	−2	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	166	77	46.4	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	
12か月後のACRpedi50達成率	コホート研究/4	−2	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	133	86	64.7	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	
12か月後のACRpedi30達成率	コホート研究/4	−2	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	133	102	76.7	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	
24か月後のInactive Disease達成率	コホート研究/3	−2	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	143	36	25.2	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	
24か月後のACRpedi90達成率	コホート研究/2	−2	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	127	22	17.3	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	
24か月後のACRpedi70達成率	コホート研究/3	−2	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	143	55	38.5	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	
24か月後のACRpedi50達成率	コホート研究/3	−2	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	92	70	76.1	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	
24か月後のACRpedi30達成率	コホート研究/3	−2	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	92	75	81.5	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	
3か月後の全身症状の改善	コホート研究/1	−2		−1	0	0	0	NA	NA	NA	90	0	0.0	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	
6か月後の全身症状の改善	コホート研究/1	−2		−1	0	0	0	NA	NA	NA	94	0	0.0	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	
12か月後の全身症状の改善	コホート研究/1	−2		−1	0	0	0	NA	NA	NA	80	2	2.5	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	
24か月後の全身症状の改善	コホート研究/1	−2		−1	0	0	0	NA	NA	NA	72	0	0.0	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	
3か月後の活動性関節炎の改善	コホート研究/4	−2	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	100	48	48.0	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	活動性関節炎のある患者数の記載がある2研究を統合
6か月後の活動性関節炎の改善	コホート研究/4	−2	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	104	49	47.1	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	活動性関節炎のある患者数の記載がある2研究を統合
12か月後の活動性関節炎の改善	コホート研究/3	−2	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	91	39	42.9	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	活動性関節炎のある患者数の記載がある2研究を統合

24か月後の活動性関節炎の改善	コホート研究/2	−2	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	82	36	43.9	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	活動性関節炎のある患者数の記載がある2研究を統合
3か月後の可動域制限のある関節の改善	コホート研究/3	−1	0	−2	0	0	0	NA	NA	NA	10	0	0	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	可動域制限のある患者数の記載は1研究のみ
6か月後の可動域制限のある関節の改善	コホート研究/3	−1	0	−2	0	0	0	NA	NA	NA	10	0	0	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	可動域制限のある患者数の記載は1研究のみ
12か月後の可動域制限のある関節の改善	コホート研究/2	−2	0	−2	0	0	0	NA	NA	NA	10	0	0	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	可動域制限のある患者数の記載は1研究のみ
24か月後の可動域制限のある関節の改善	コホート研究/1	−1		−2	0	0	0	NA	NA	NA	10	0	0	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	可動域制限のある患者数の記載は1研究のみ
3か月後のCHAQの改善	コホート研究/2	−1	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	弱(C)	8	ベースラインと3か月時のCHAQ
6か月後のCHAQの改善	コホート研究/3	−2	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	ベースラインと6か月時のCHAQ
12か月後のCHAQの改善	コホート研究/2	−2	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	ベースラインと12か月時のCHAQ
24か月後のCHAQの改善	コホート研究/1	−2		0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	ベースラインと24か月時のCHAQ
再燃	コホート研究/2	−1	−1	0	0	−1	0	NA	NA	NA	155	11	7.1	NA	NA	NA	弱(C)	8	
マクロファージ活性化症候群	コホート研究/4	−1	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	291	8	2.7	RR	0.3	0.1−1.1	弱(C)	8	RRが得られたのは1研究
重篤な感染症	コホート研究/7	−1	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	325	13	4.0	RR	0.16	0.1−0.5	弱(C)	7	RRが得られたのは1研究
アナフィラキシー	コホート研究/2	−1	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	164	1	0.6	NA	NA	NA	弱(C)	8	
悪性腫瘍	コホート研究/4	−1	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	202	3	1.5	RR	1.1	0.1−7.7	弱(C)	8	RRが得られたのは1研究。Hodgkin's disease (ETN終了18か月後)、他詳細記載なし
投与部位反応	コホート研究/4	−1	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	138	22	15.9	NA	NA	NA	弱(C)	6	

コメント（該当するセルに記入）

	前向き/1, 後ろ向き/1																	
	前向き/1, 後ろ向き/1																	
	前向き/3, 後ろ向き/1																	
	前向き/3, 後ろ向き/1																	
	前向き/3, 後ろ向き/1																	
	前向き/1, 後ろ向き/1																	
	前向き/1, 後ろ向き/1																	
	前向き/2, 後ろ向き/1																	
	前向き/2, 後ろ向き/1																	
	前向き/2, 後ろ向き/1																	
	前向き/2, 後ろ向き/1																	
	前向き/1, 後ろ向き/1																	

	前向き/3, 後ろ向き/1																	
	前向き/3, 後ろ向き/1																	
	前向き/3, 後ろ向き/1																	
	前向き/2, 後ろ向き/1																	
	前向き/1, 後ろ向き/1																	
	前向き/2, 後ろ向き/1																	
	前向き/2, 後ろ向き/1																	
	前向き/2, 後ろ向き/1																	
	前向き/1		1研究のため評価できず															
	前向き/1		1研究のため評価できず															
	前向き/1		1研究のため評価できず															
	前向き/1		1研究のため評価できず															

	前向き/3, 後ろ向き/1																	
	前向き/3, 後ろ向き/1																	
	前向き/2, 後ろ向き/1																	
	前向き/1, 後ろ向き/1																	
	前向き/2, 後ろ向き/1																	
	前向き/2, 後ろ向き/1																	
	前向き/1, 後ろ向き/1																	
	後ろ向き/1		1研究のため評価できず															
	前向き/2																	
	前向き/3																	
	前向き/2																	
	前向き/1		1研究のため評価できず															

	前向き/1, 後ろ向き/1					多数の研究で、理由が記載されていない脱落症例あり、報告されていないことが疑われる												
	前向き/1, 後ろ向き/3																	
	前向き/4, 後ろ向き/3																	
	前向き/1, 後ろ向き/1																	
	前向き/2, 後ろ向き/2		少数の研究で偶然1例発生															
	前向き/3, 後ろ向き/1																	

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ADA
対照	GC

エビデンスの強さはRCTは"強(A)"からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
* 各ドメインは"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
** エビデンスの強さは"強(A)"、"中(B)"、"弱(C)"、"非常に弱(D)"の4段階
*** 重要性はアウトカムの重要性(1～9)

エビデンス総体

								リスク人数(アウトカム率)											
アウトカム	**研究デザイン/研究数**	**バイアスリスク***	**非一貫性***	**不精確***	**非直接性***	**その他(出版バイアスなど)***	**上昇要因(観察研究)***	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標統合値**	**信頼区間**	**エビデンスの強さ****	**重要性*****	**コメント**
疾患活動指標の改善(ADA)	コホート研究/1	-1		-2	-1	0	0	NA	NA	NA	9	2	22.2	NA	NA	NA	非常に弱(D)	7	用量と併用薬は不明で少ない人数のデータだが、改善率は低い。評価のタイミング不明
MAS(ADA)	コホート研究/2	-1	0	-1	0	0	0	NA	NA	NA	30	0	0	NA	NA	NA	弱(C)	8	症例数は少ないがMAS発症なし
アナフィラキシー(ADA)	コホート研究/1	-1		-2	-1	0	0	NA	NA	NA	28	0	0	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	1観察研究だがアナフィラキシーなし
悪性腫瘍(ADA)	コホート研究/1	-1		-2	0	0	0	NA	NA	NA	19	0	0	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	1観察研究で症例数が少ないが、悪性腫瘍なし
重篤な感染症(ADA)	コホート研究/3	-1	0	0	-1	0	0	NA	NA	NA	107	1	0.9	NA	NA	NA	弱(C)	7	JIA全体だが症例数多い。用量が不明だが、SAEは少ないと思われる
成長障害(ADA)	コホート研究/1	-1		-2	-1	0	0	NA	NA	NA	25		ADA投与前の身長の標準偏差は－0.63±0.29で、ADA投与24か月後は-0.31±0.31まで改善した(p=0.02)。	NA	NA	NA	非常に弱(D)	6	JIA特にsJIAは成長率の低下があるが、ADA投与で病勢をコントロールすれば改善するという結果
投与部位反応(ADA)	コホート研究/1	-1		-1	0	0	0	NA	NA	NA	38	4	10.5	NA	NA	NA	弱(C)	6	1研究で投与方法が不明だが、10%程度で反応を認める。

コメント（該当するセルに記入）

疾患活動指標の改善(ADA)		単一群。2005–2016年の後方視的研究。効果判定時期は記載なし。関節炎、全身症状、炎症マーカー、ブドウ膜炎、医師によるJIA病勢評価（VAS？明記なし）の項目すべて消失・改善→complete remissionと定義。		症例数が少ない1研究	すべてsJIA、用量併用薬不明。													
MAS（ADA）		単一群		症例数が少ない	全員sJIAだが、薬剤量と併用薬は不明													
アナフィラキシー（ADA）		単一群		1観察研究で症例数少ない	JIA28人（sJIA不明）、用量・併用薬不明													

悪性腫瘍（ADA）		単一群。37.6exposure years（2001–2018）		1観察研究で症例数が少ない	全員sJIAだが、用量併用薬不明													
重篤な感染症（ADA）		単一群，SAEの定義が不明で一定の基準でない可能性あり			JIA全体（sJIAの割合不明）用量/併用薬不明							反復性ペルペス感染症						
成長障害（ADA）		単一群のため大きいとみなす		1研究症例数少ない	JIA全体125人(sJIA50人)のうち、25人のグループ。用量・併用薬不明													
投与部位反応（ADA）		単一群		1研究で症例数少ない	JIA全体38人（sJIA9人），用量不明													

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋GLM
対照	GC

エビデンスの強さはRCTは"強(A)"からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
* 各ドメインは"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
** エビデンスの強さは"強(A)"、"中(B)"、"弱(C)"、"非常に弱(D)"の4段階
*** 重要性はアウトカムの重要性(1～9)

エビデンス総体

								リスク人数(アウトカム率)											
アウトカム	**研究デザイン/研究数**	**バイアスリスク***	**非一貫性***	**不精確***	**非直接性***	**その他(出版バイアスなど)***	**上昇要因(観察研究)***	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標統合値**	**信頼区間**	**エビデンスの強さ****	**重要性*****	**コメント**
疾患活動指標の改善(GLM)DAS28 responder達成率、フォロー期間不明	コホート研究/1	-1		-2	-2	0	0	NA	NA	NA	25	17	68	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	sJIAの割合が少ないデータ、DAS28 respondersの定義・評価のタイミング不明

コメント(該当するセルに記入)

疾患活動指標の改善(GLM)DAS28		単一群		症例数が少ない1研究	JIA全体25人(sJIA2人)、評価のタイミング不明(2011年以降にGLM投与した患者)							評価期間不明。DAS28でrespondersと判定(詳細な判定項目は不明)						

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋CZP
対照	GC

エビデンスの強さはRCTは"強(A)"からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
* 各ドメインは"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
** エビデンスの強さは"強(A)"、"中(B)"、"弱(C)"、"非常に弱(D)"の4段階
*** 重要性はアウトカムの重要性(1～9)

エビデンス総体

								リスク人数(アウトカム率)											
アウトカム	**研究デザイン/研究数**	**バイアスリスク***	**非一貫性***	**不精確***	**非直接性***	**その他(出版バイアスなど)***	**上昇要因(観察研究)***	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標統合値**	**信頼区間**	**エビデンスの強さ****	**重要性*****	**コメント**
疾患活動指標の改善(CZP)DAS28-ESR, 6m	コホート研究/1	-1		-2	-2	0	0	NA	NA	NA	12	8	66.7	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	sJIAの割合が少ないデータ、DAS28 respondersの定義が不明

コメント(該当するセルに記入)

疾患活動指標の改善(CZP)DAS28, 8m		単一群		症例数が少ない1研究	JIA12人(sJIA2人)、							8か月以内でDAS28-ESRでrespondersと判定された人数(詳細な判定項目は不明)							

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋ABT
対照	GC

エビデンスの強さはRCTは"強(A)"からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
* 各ドメインは"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
** エビデンスの強さは"強(A)"、"中(B)"、"弱(C)"、"非常に弱(D)"の4段階
*** 重要性はアウトカムの重要性(1～9)

エビデンス総体

								リスク人数(アウトカム率)											
アウトカム	**研究デザイン/研究数**	**バイアスリスク***	**非一貫性***	**不精確***	**非直接性***	**その他(出版バイアスなど)***	**上昇要因(観察研究)***	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標統合値**	**信頼区間**	**エビデンスの強さ****	**重要性*****	**コメント**
3か月後のInactive Disease達成率	コホート研究/1	-1		-1	-2	0	0	NA	NA	NA	190	24	13	NA	NA	NA	非常に弱(D)	7	
3か月後のACRpedi90達成率	コホート研究/1	-1		-1	-2	0	0	NA	NA	NA	190	24	13	NA	NA	NA	非常に弱(D)	7	
3か月後のACRpedi70達成率	コホート研究/1	-1		-1	-2	0	0	NA	NA	NA	190	53	28	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	
3か月後のACRpedi50達成率	コホート研究/2	-1	0	0	-2	0	0	NA	NA	NA	195	98	50	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	
3か月後のACRpedi30達成率	コホート研究/1	-1		-1	-2	0	0	NA	NA	NA	190	123	65	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	
6か月後のACRpedi70達成率	コホート研究/1	-1		-2	0	0	0	NA	NA	NA	7	3	43	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	
6か月後のACRpedi50達成率	コホート研究/1	-1		-2	0	0	0	NA	NA	NA	7	5	71	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	
6か月後のACRpedi30達成率	コホート研究/1	-1		-2	0	0	0	NA	NA	NA	7	6	86	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	
12か月後のACRpedi90達成率	コホート研究/1	-1		-2	0	0	0	NA	NA	NA	5	1	20	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	
12か月後のACRpedi70達成率	コホート研究/1	-1		-2	0	0	0	NA	NA	NA	5	2	40	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	

12か月後のACRpedi50達成率	コホート研究/2	-1	0	-2	-1	0	0	NA	NA	NA	10	5	50	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	
12か月後のACRpedi30達成率	コホート研究/1	-1		-2	0	0	0	NA	NA	NA	5	4	80	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	
マクロファージ活性化症候群	コホート研究/1	-1		-2	0	0	0	NA	NA	NA	5	0	0	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	
重篤な感染症	コホート研究/4	-1	-1	0	-1	0	0	NA	NA	NA	233	6	2.6	NA	NA	NA	弱(C)	7	帯状疱疹,腎盂腎炎,その他は内訳不明
インフュージョンリアクション	コホート研究/1	-1		-2	0	0	0	NA	NA	NA	7	0	0	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	
悪性腫瘍	コホート研究/3	-1	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	368	3	0.82	NA	NA	NA	弱(C)	8	ovarian cyst, acute lymphocytic leukemia、他詳細記載なし
投与部位反応	コホート研究/1	-1		-1	-1	0	0	NA	NA	NA	173	12	6.9	NA	NA	NA	弱(C)	6	

コメント（該当するセルに記入）

	前向き/1		1研究のため評価できず		sJIAは対象の20%														
	前向き/1		1研究のため評価できず		sJIAは対象の20%														
	前向き/1		1研究のため評価できず		sJIAは対象の20%														
	前向き/2				sJIAは対象の20%、一部皮下注射製剤														
	前向き/1		1研究のため評価できず		sJIAは対象の20%														
	前向き/1		1研究のため評価できず																

	前向き/1		1研究のため評価できず															
	前向き/1		1研究のため評価できず															
	前向き/1		1研究のため評価できず															
	前向き/1		1研究のため評価できず															
	前向き/2				半数は皮下注製剤													
	前向き/1		1研究のため評価できず															
	後向き/1		1研究のため評価できず															
	前向き/1, 後ろ向き/3																	
	前向き/1		1研究のため評価できず															
	前向き/2, 後ろ向き/1																	
	前向き/1		1研究のため評価できず		sJIAは対象の3%だが影響少ないと判断													

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋RTX
対照	GC

エビデンスの強さはRCTは"強(A)"からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
* 各ドメインは"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
** エビデンスの強さは"強(A)"、"中(B)"、"弱(C)"、"非常に弱(D)"の4段階
*** 重要性はアウトカムの重要性(1～9)

エビデンス総体

								リスク人数(アウトカム率)											
アウトカム	**研究デザイン/研究数**	**バイアスリスク***	**非一貫性***	**不精確***	**非直接性***	**その他(出版バイアスなど)***	**上昇要因(観察研究)***	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標統合値**	**信頼区間**	**エビデンスの強さ****	**重要性*****	**コメント**
疾患活動指標の改善(RTX)ACRpedi70達成率, 6m	コホート研究/1	-1		-1	0	0	0	NA	NA	NA	60	21	35	NA	NA	NA	弱(C)	8	sJIAのみで大きなデータ
疾患活動指標の改善(RTX)ACRpedi50達成率, 6m	コホート研究/1	-1		-1	0	0	0	NA	NA	NA	60	24	40	NA	NA	NA	弱(C)	8	sJIAのみで大きなデータ
疾患活動指標の改善(RTX)ACRpedi30達成率, 6m	コホート研究/1	-1		-1	0	0	0	NA	NA	NA	60	39	65	NA	NA	NA	弱(C)	7	sJIAのみで大きなデータ
疾患活動指標の改善(RTX)ACRpedi70達成率, 12m	コホート研究/1	-1		-1	0	0	0	NA	NA	NA	45	20	45	NA	NA	NA	弱(C)	8	sJIAのみで大きなデータ
疾患活動指標の改善(RTX)ACRpedi50達成率, 12m	コホート研究/1	-1		-1	0	0	0	NA	NA	NA	45	25	55	NA	NA	NA	弱(C)	8	sJIAのみで大きなデータ
疾患活動指標の改善(RTX)ACRpedi30達成率, 12m	コホート研究/1	-1		-1	0	0	0	NA	NA	NA	45	36	80	NA	NA	NA	弱(C)	7	sJIAのみで大きなデータ
疾患活動指標の改善(RTX)ACRpedi70達成率, 24m	コホート研究/1	-1		-1	0	0	0	NA	NA	NA	39	29	75	NA	NA	NA	弱(C)	8	sJIAのみで大きなデータ
疾患活動指標の改善(RTX)ACRpedi50達成率, 24m	コホート研究/1	-1		-1	0	0	0	NA	NA	NA	39	31	80	NA	NA	NA	弱(C)	8	sJIAのみで大きなデータ
疾患活動指標の改善(RTX)ACRpedi30達成率, 24m	コホート研究/1	-1		-1	0	0	0	NA	NA	NA	39	35	90	NA	NA	NA	弱(C)	7	sJIAのみで大きなデータ
再燃(RTX)全身症状18か月	コホート研究/1	-1		-1	0	0	0	NA	NA	NA	60	7	11.7	NA	NA	NA	弱(C)	8	1観察研究
再燃(RTX)関節炎18か月	コホート研究/1	-1		-1	0	0	0	NA	NA	NA	60	4	6.7	NA	NA	NA	弱(C)	8	1観察研究
重篤な感染症(RTX)	コホート研究/1	-1		-1	0	0	0	NA	NA	NA	60		0.34/100Patient year	NA	NA	NA	弱(C)	7	1観察研究だが、頻度は少ないと思われる。

コメント（該当するセルに記入）

疾患活動指標の改善(RTX)ACRpedi70達成率, 6m		単一群		症例数が少ない1研究	1観察研究でsJIA60人に対するRTXの効果を評価した。RTX 375 mg / m2で、毎週、連続4週間を1コースとし、2コース-36例、3コース-19例、4コース-5例、5コース-5例の患者に投与した。併用薬不明。							ACRpedi達成率						
疾患活動指標の改善(RTX)ACRpedi50達成率, 6m		単一群		症例数が少ない1研究	sJIAのみ、併用薬不明							ACRpedi達成率						
疾患活動指標の改善(RTX)ACRpedi30達成率, 6m		単一群		症例数が少ない1研究	sJIAのみ、併用薬不明							ACRpedi達成率						
疾患活動指標の改善(RTX)ACRpedi70達成率, 12m		単一群		症例数が少ない1研究	sJIAのみ、併用薬不明							ACRpedi達成率						
疾患活動指標の改善(RTX)ACRpedi50達成率, 12m		単一群		症例数が少ない1研究	sJIAのみ、併用薬不明							ACRpedi達成率						
疾患活動指標の改善(RTX)ACRpedi30達成率, 12m		単一群		症例数が少ない1研究	sJIAのみ、併用薬不明							ACRpedi達成率						
疾患活動指標の改善(RTX)ACRpedi70達成率, 24m		単一群		症例数が少ない1研究	sJIAのみ、併用薬不明							ACRpedi達成率						

疾患活動指標の改善(RTX)ACRpedi50達成率, 24m		単一群		症例数が少ない1研究	sJIAのみ、併用薬不明							ACRpedi達成率						
疾患活動指標の改善(RTX)ACRpedi30達成率, 24m		単一群		症例数が少ない1研究	sJIAのみ、併用薬不明							ACRpedi達成率						
再燃(RTX)全身症状18か月		単一群。治療開始18か月以内の再発を評価。		症例数が少ない1研究	全てsJIA。375mg/m2/week 4週間が1コースとして、1コース-60人、2コース-36人、3コース-19人、4コース-5人、5コース-5人に投与。							全身症状の再燃						
再燃(RTX)関節炎18か月		単一群。治療開始18か月以内の再発を評価。		症例数が少ない1研究	全てsJIA。375mg/m2/week 4週間が1コースとして、1コース-60人、2コース-36人、3コース-19人、4コース-5人、5コース-5人に投与。							関節炎の再燃						
重篤な感染症(RTX)		単一群		1研究	全てsJIAだが併用薬不明													

【4-8_定性的システマティック・レビュー】

CQ	7-1, 7-8	全身型若年性特発性関節炎に対して、グルココルチコイドとグルココルチコイド＋その他生物学製剤(インフリキシマブ)はどちらが有用か？
P	全身型若年性特発性関節炎	
I	グルココルチコイド＋インフリキシマブ	
C	グルココルチコイド	
臨床的文脈	全身型若年性特発性関節炎発症時もしくは再燃時の寛解導入、寛解維持	

01	疾患活動性指標の改善
非直接性のまとめ	3か月後のACRpedi30/50/70達成率はRCTだがsJIAの割合が低く、非直接性が高かった。6か月後のDAS28のresponder達成率のアウトカムは非直接性は低かった。12か月後のACRpedi30/50/70達成率は、IFXの用量が不明で併用薬が不明のため、非直接性が疑われた。
バイアスリスクのまとめ	3か月後のACRpedi30/50/70達成率はRCTでバイアスリスクは低かった。その他のアウトカムに関しては、単一群の観察研究のためバイアスリスクが疑われた。
非一貫性その他のまとめ	各アウトカムにおいて、1研究による評価のため非一貫性は評価できず。3か月後のACRpedi30/50/70達成率は症例数が多く不精確性が低いが、その他のアウトカムに関しては、症例数が少ないため不精確性が高かった。
コメント	3か月後のACRpedi30/50/70達成率のみRCTの結果である。その他はプラセボ対照と比較した研究結果はなく、すべて観察研究であった。

02	マクロファージ活性化症候群
非直接性のまとめ	非直接性は低かった。
バイアスリスクのまとめ	単一群の観察研究のためバイアスリスクが疑われた。
非一貫性その他のまとめ	1つの研究のため非一貫性は評価できずし。症例数が少なく不精確性は高かった。
コメント	IFXによるMASをプラセボ対照と比較した研究結果はなく、観察研究であった。

03	アナフィラキシー
非直接性のまとめ	IFXの用量と併用薬が不明のため、非直接性が疑われた。

バイアスリスクのまとめ	単一群の観察研究のためバイアスリスクが疑われた。
非一貫性その他のまとめ	1つの研究のため非一貫性は評価できず。症例数が少なく不精確性が高かった。
コメント	IFXによるアナフィラキシーをプラセボ対照と比較した研究結果はなく、観察研究であった。

04	悪性腫瘍
非直接性のまとめ	非直接性が疑われた。
バイアスリスクのまとめ	Ruperto 2007はRCTだが、本アウトカムはプラセボ群との比較データを得られず、実薬投与群(6mg/kg)の観察研究としてデータを利用。単一群としての評価のためバイアスリスクが疑われた。
非一貫性その他のまとめ	同様の結果であり非一貫性は低かった。症例数が少なく、不精確性が疑われた。
コメント	IFXによる悪性腫瘍をプラセボ対照と比較した研究結果はなく、すべて観察研究であった。 本データに含めなかった症例報告として、IFX＋ETN＋その他薬剤で治療を行った患者が悪性リンパ腫を発症した症例報告がある（Zhang P 2014）。

05	重篤な感染症
非直接性のまとめ	4つの観察研究でJIA95例(sJIA72例)で評価している。投与量と併用薬が不明な研究があるため、非直接性が疑われた。
バイアスリスクのまとめ	単一群の観察研究のためバイアスリスクが疑われた。
非一貫性その他のまとめ	非一貫性は低かった。症例数が多く、不精確性が低かった。
コメント	IFXによる重篤な感染症をプラセボ対照と比較した研究結果はなく、すべて観察研究であった。 Ruperto 2007はRCTだが、本アウトカムはプラセボ群との比較データを得られず、実薬投与群(6mg/kg)の観察研究としてデータを利用した。

06	インフュージョンリアクション
非直接性のまとめ	すべての研究でMTXを併用しているが、非直接性は低かった。
バイアスリスクのまとめ	単一群の観察研究のためバイアスリスクが疑われた。
非一貫性その他のまとめ	結果が乖離する研究があるため、非一貫性が疑われた。症例数は多く、不精確性は低かった。
コメント	IFXによるInfusion reactionをプラセボ対照と比較した研究結果はなく、すべて観察研究であった。

07	成長障害
非直接性のまとめ	IFXの用量と併用薬が不明であり、非直接性が疑われた。
バイアスリスクのまとめ	単一群の観察研究のためバイアスリスクが疑われた。
非一貫性その他のまとめ	1つの研究のため非一貫性は評価できず。症例数が少なく、不精確性が高かった。
コメント	IFXによる成長障害をプラセボ対照と比較した研究結果はなく、観察研究であった。

【4-8_定性的システマティック・レビュー】

CQ	7-2	全身型若年性特発性関節炎に対して、グルココルチコイドとグルココルチコイド＋その他生物学製剤（エタネルセプト）はどちらが有用か？
P	全身型若年性特発性関節炎	
I	グルココルチコイド+アバタセプト	
C	グルココルチコイド	
臨床的文脈	全身型若年性特発性関節炎発症時もしくは再燃時の寛解導入、寛解維持	

01	疾患活動性の改善
非直接性のまとめ	すべての研究で非直接性は低かった。
バイアスリスクのまとめ	すべて単群、非盲検の研究であり、バイアスリスクが疑われた。3か月後のACRpedi30,50,90、6か月後のACRpedi30、12か月後のACRpedi30,50,70、24か月後のACRpedi30,50,70,90については症例減少バイアスの影響が大きく、バイアスリスクが高かった。
非一貫性その他のまとめ	すべての研究で非一貫性、不精確性は低かった。
コメント	エタネルセプトによる疾患活動性改善をプラセボ対照と比較した研究結果はなく、すべて観察研究であった。

02	全身症状の改善
非直接性のまとめ	すべての研究で非直接性は低かった。
バイアスリスクのまとめ	すべて単群、非盲検の研究である上に、症例減少バイアスが大きく影響し、バイアスリスクは高かった。
非一貫性その他のまとめ	1研究のため、非一貫性の評価はできなかった。症例数は比較的多かったものの、1研究であったため不精確性が疑われた。
コメント	エタネルセプトによる全身症状の改善をプラセボ対照と比較した研究結果はなく、1つの前向き観察研究に基づく結果であった。

03	関節症状の改善
非直接性のまとめ	すべての研究で非直接性は低かった。
バイアスリスクのまとめ	すべて単群、非盲検の研究であり、3～24か月後の活動性関節炎の改善、12か月後の可動域制限のある関節の改善においては症例減少バイアスが大きく影響し、バイアスリスクは高かった。

非一貫性その他のまとめ	24か月後の可動域制限のある関節は1研究のため、非一貫性の評価はできなかった。3～24か月後の可動域制限のある関節は症例数が少なく、不精確性が高かった。
コメント	エタネルセプトによる関節症状の改善をプラセボ対照と比較した研究結果はなく、すべて観察研究であった。 非直接性に影響はないものの、アウトカムが研究間で異なり、統合できない結果があった。

04	QOLの改善
非直接性のまとめ	すべての研究で非直接性は低かった。
バイアスリスクのまとめ	すべて単群、非盲検の研究であり、6～24か月後のCHAQの改善においては症例減少バイアスが大きく影響し、バイアスリスクは高かった。
非一貫性その他のまとめ	24か月後のCHAQは1研究のため、非一貫性の評価はできなかった。その他の非一貫性、不精確性は低かった。
コメント	エタネルセプトによるQOLの改善をプラセボ対照と比較した研究結果はなく、すべて観察研究であった。 非直接性に影響はないものの、アウトカムが連続変数であり、エビデンス総体のシートに数値で反映できなかった。

05	再燃
非直接性のまとめ	すべての研究で非直接性は低かった。
バイアスリスクのまとめ	すべて単群、非盲検の研究であり、バイアスリスクが疑われた。
非一貫性その他のまとめ	症例数の違いを加味しても結果に幅があり、非一貫性が疑われた。不精確性は低かった。多くの研究で理由の記載がない脱落があり、出版バイアスが疑われた。
コメント	エタネルセプトによる再燃の発生をプラセボ対照と比較した研究結果はなく、すべて観察研究であった。再燃の抑制を測定した研究はなかった。

06	マクロファージ活性化症候群
非直接性のまとめ	すべての研究で非直接性は低かった。
バイアスリスクのまとめ	すべて単群、非盲検の研究であり、バイアスリスクが疑われた。
非一貫性その他のまとめ	非一貫性、不精確性は低かった。
コメント	エタネルセプト使用中におけるマクロファージ活性化症候群の発生率をプラセボ対照と比較した研究結果はなく、すべて観察研究であった。

07	重篤な感染症
非直接性のまとめ	すべての研究で非直接性は低かった。
バイアスリスクのまとめ	すべて単群、非盲検の研究であり、バイアスリスクが疑われた。
非一貫性その他のまとめ	非一貫性、不精確性は低かった。
コメント	エタネルセプト使用中における重篤な感染症の発生率をプラセボ対照と比較した研究結果はなく、すべて観察研究であった。

08	アナフィラキシー
非直接性のまとめ	すべての研究で非直接性は低かった。
バイアスリスクのまとめ	すべて単群、非盲検の研究であり、バイアスリスクが疑われた。
非一貫性その他のまとめ	非一貫性、不精確性は低かった。
コメント	エタネルセプトのアナフィラキシー発生率をプラセボ対照と比較した研究結果はなく、すべて観察研究であった。

09	悪性腫瘍
非直接性のまとめ	すべての研究で非直接性は低かった。
バイアスリスクのまとめ	すべて単群、非盲検の研究であり、バイアスリスクが疑われた。
非一貫性その他のまとめ	非一貫性、不精確性は低かった。
コメント	エタネルセプト使用中の悪性腫瘍発生率をプラセボ対照と比較した研究結果はなく、すべて観察研究であった。

10	投与部位反応
非直接性のまとめ	すべての研究で非直接性は低かった。
バイアスリスクのまとめ	すべて単群、非盲検の研究であり、バイアスリスクが疑われた。
非一貫性その他のまとめ	非一貫性、不精確性は低かった。
コメント	エタネルセプトの注射部位反応発生率をプラセボ対照と比較した研究結果はなく、すべて観察研究であった。

【4-8_定性的システマティック・レビュー】

CQ	7-3	全身型若年性特発性関節炎に対して、グルココルチコイドとグルココルチコイド＋その他生物学製剤(アダリムマブ)はどちらが有用か？
P	全身型若年性特発性関節炎	
I	グルココルチコイド＋アダリムマブ	
C	グルココルチコイド	
臨床的文脈	全身型若年性特発性関節炎発症時もしくは再燃時の寛解導入、寛解維持	

01	疾患活動性指標の改善
非直接性のまとめ	ADAの用量と併用薬が不明であり、Inactive diseaseの定義が一般的に利用されている指標とは異なるため、非直接性が疑われた。
バイアスリスクのまとめ	単一群の観察研究のためバイアスリスクが疑われた。
非一貫性その他のまとめ	1つの研究のため非一貫性は評価できず。症例数が少なく、不精確性が高かった。
コメント	ADAによる疾患活動性指標の改善をプラセボ対照と比較した研究結果はなく、観察研究であった。

02	マクロファージ活性化症候群
非直接性のまとめ	非直接性は低かった。
バイアスリスクのまとめ	単一群の観察研究のためバイアスリスクが疑われた。
非一貫性その他のまとめ	非一貫性は低かった。症例数が少ないため、不精確性が疑われた。
コメント	ADAによるMASをプラセボ対照と比較した研究結果はなく、すべて観察研究であった。

03	アナフィラキシー
非直接性のまとめ	ADAの用量と併用薬が不明であり、非直接性が疑われた。
バイアスリスクのまとめ	単一群の観察研究のためバイアスリスクが疑われた。
非一貫性その他のまとめ	1つの研究のため非一貫性は評価できず。症例数が少なく、不精確性が高かった。
コメント	ADAによるアナフィラキシーをプラセボ対照と比較した研究結果はなく、観察研究であった。

04	悪性腫瘍
非直接性のまとめ	投与量や併用薬が不明だが、非直接性は低かった。
バイアスリスクのまとめ	単一群の観察研究のためバイアスリスクが疑われた。
非一貫性その他のまとめ	1つの研究のため非一貫性は評価できず。症例数が少なく、不精確性が高かった。
コメント	ADAによる悪性腫瘍をプラセボ対照と比較した研究結果はなく、すべて観察研究であった。

05	重篤な感染症
非直接性のまとめ	ADAの用量と併用薬が不明であり、非直接性が疑われた。
バイアスリスクのまとめ	単一群の観察研究。SAEの定義が不明で一定の基準でない可能性あり。また評価期間が一定でないためバイアスリスクが疑われた。
非一貫性その他のまとめ	非一貫性は低かった。症例数が多く、不精確性が低かった。
コメント	ADAによる重篤な感染症をプラセボ対照と比較した研究結果はなく、すべて観察研究であった。重篤な感染症の1例は反復性ヘルペスウイルス感染症であった。

06	成長障害
非直接性のまとめ	ADAの用量が不明であり、非直接性が疑われた。
バイアスリスクのまとめ	単一群の観察研究のためバイアスリスクが疑われた。
非一貫性その他のまとめ	1つの研究のため非一貫性は評価できず。症例数が少なく、不精確性が高かった。
コメント	ADAによる成長障害をプラセボ対照と比較した研究結果はなく、観察研究であった。害としたアウトカムだが、ADA投与で病勢をコントロールすれば成長が改善するという結果であった。

07	投与部位反応
非直接性のまとめ	非直接性は低かった。
バイアスリスクのまとめ	単一群の観察研究のためバイアスリスクが疑われた。
非一貫性その他のまとめ	1つの研究のため非一貫性は評価できず。症例数が少なく、不精確性が疑われた。
コメント	ADAによる投与部位反応をプラセボ対照と比較した研究結果はなく、観察研究であった。

【4-8_定性的システマティック・レビュー】

CQ	7-4	全身型若年性特発性関節炎に対して、グルココルチコイドとグルココルチコイド＋その他生物学製剤(ゴリムマブ)はどちらが有用か？
P	全身型若年性特発性関節炎	
I	グルココルチコイド＋ゴリムマブ	
C	グルココルチコイド	
臨床的文脈	全身型若年性特発性関節炎発症時もしくは再燃時の寛解導入、寛解維持	

01	疾患活動性指標の改善　DAS28 responder達成率
非直接性のまとめ	sJIA割合が低く、非直接性は低かった。
バイアスリスクのまとめ	単一群の観察研究のためバイアスリスクが疑われた。
非一貫性その他のまとめ	1つの研究のため非一貫性は評価できず。症例数が少なく、不精確性が高かった。
コメント	GLMによる疾患活動性指標の改善をプラセボ対照と比較した研究結果はなく、観察研究であった。

【4-8_定性的システマティック・レビュー】

CQ	7-5	全身型若年性特発性関節炎に対して、グルココルチコイドとグルココルチコイド＋その他生物学製剤(セルトリズマブペゴル)はどちらが有用か？
P	全身型若年性特発性関節炎	
I	グルココルチコイド＋セルトリズマブペゴル	
C	グルココルチコイド	
臨床的文脈	全身型若年性特発性関節炎発症時もしくは再燃時の寛解導入、寛解維持	

01	疾患活動性指標の改善　6か月後のDAS28 responder達成率
非直接性のまとめ	sJIA割合が低く、非直接性は低かった。
バイアスリスクのまとめ	単一群の観察研究のためバイアスリスクが疑われた。
非一貫性その他のまとめ	1つの研究のため非一貫性は評価できず。症例数が少なく、不精確性が高かった。
コメント	CZPによる疾患活動性指標の改善をプラセボ対照と比較した研究結果はなく、観察研究であった。

【4-8_定性的システマティック・レビュー】

CQ	7-6	全身型若年性特発性関節炎に対して、グルココルチコイドとグルココルチコイド＋その他生物学製剤（アバタセプト）はどちらが有用か？
P	全身型若年性特発性関節炎	
I	グルココルチコイド+アバタセプト	
C	グルココルチコイド	
臨床的文脈	全身型若年性特発性関節炎発症時もしくは再燃時の寛解導入、寛解維持	

01	疾患活動性の改善
非直接性のまとめ	3か月後：ほぼすべての研究で対象（若年性特発性関節炎全体としてのアウトカム）が大きく影響し、非直接性が高かった。ACRpedi50の1研究は介入が影響し（半数が皮下注射製剤）、非直接性が疑われた。 6か月後：すべての研究で非直接性は低かった。
バイアスリスクのまとめ	すべて単群、非盲検の研究であり、バイアスリスクが疑われた。一部の試験では症例減少バイアスが疑われた。
非一貫性その他のまとめ	非一貫性：ほとんどのアウトカムは1研究のため、評価ができなかった。2研究以上のアウトカムは非一貫性が低かった。 不精確性：3か月時のInactive disease、ACRpedi30,70,90は症例数は多いものの1研究であるため不精確性が疑われた。6、12か月時は症例数が少なく、研究数も少ないため、不精確性が高かった。
コメント	アバタセプトによる疾患活動性改善をプラセボ対照と比較した研究結果はなく、ほとんどが1つの前向き観察研究に基づく結果であった。

02	マクロファージ活性化症候群
非直接性のまとめ	非直接性は低かった。
バイアスリスクのまとめ	単群、非盲検の試験であり、バイアスリスクが疑われた。
非一貫性その他のまとめ	1研究のため、非一貫性の評価はできなかった。症例数が少なく、不精確性が高かった。
コメント	アバタセプト使用中におけるマクロファージ活性化症候群の発生率をプラセボ対照と比較した研究結果はなく、1つの前向き観察研究にに基づく結果であった。

03	重篤な感染症
非直接性のまとめ	対象と介入が影響し、非直接性が疑われた。
バイアスリスクのまとめ	単群、非盲検の試験であり、バイアスリスクが疑われた。
非一貫性その他のまとめ	症例数を加味しても発生率に幅があり、非一貫性が疑われた。
コメント	アバタセプト使用中における重篤な感染症の発生率をプラセボプラセボ対照と比較した研究結果はなく、すべて観察研究であった。

04	インフュージョンリアクション
非直接性のまとめ	非直接性は低かった。
バイアスリスクのまとめ	単群、非盲検の試験であり、バイアスリスクが疑われた。
非一貫性その他のまとめ	1研究のため、非一貫性の評価はできなかった。症例数が少なく、不精確性が高かった。
コメント	アバタセプトのインフュージョンリアクション発生率をプラセボ対照と比較した研究結果はなく、1つの前向き観察研究にに基づく結果であった。

05	悪性腫瘍
非直接性のまとめ	非直接性は低かった。
バイアスリスクのまとめ	単群、非盲検の試験であり、バイアスリスクが疑われた。
非一貫性その他のまとめ	非一貫性は低く、症例数が多く不精確性も低かった。
コメント	アバタセプト使用中の悪性腫瘍発生率をプラセボ対照と比較した研究結果はなく、すべて観察研究であった。

06	投与部位反応
非直接性のまとめ	対象の影響ととくに介入の影響（皮下注射製剤）で非直接性が疑われた。
バイアスリスクのまとめ	単群、非盲検の試験であり、バイアスリスクが疑われた。
非一貫性その他のまとめ	1研究のため、非一貫性の評価はできなかった。
コメント	アバタセプトの注射部位反応発生率をプラセボ対照と比較した研究結果はなく、1つの前向き観察研究にに基づく結果であった。皮下注射製剤特有のアウトカムであり、日本の現状を加味する必要がある。

【4-8_定性的システマティック・レビュー】

CQ	7-7	全身型若年性特発性関節炎に対して、グルココルチコイドとグルココルチコイド＋その他生物学製剤(リツキシマブ)はどちらが有用か？
P	全身型若年性特発性関節炎	
I	グルココルチコイド＋リツキシマブ	
C	グルココルチコイド	
臨床的文脈	全身型若年性特発性関節炎発症時もしくは再燃時の寛解導入、寛解維持	

01	疾患活動性指標の改善　6/12/24か月後のACRpedi30/50/70達成率
非直接性のまとめ	すべてのアウトカムで非直接性は低かった。
バイアスリスクのまとめ	すべてのアウトカムで単一群の観察研究のためバイアスリスクが疑われた。
非一貫性その他のまとめ	1つの研究のため非一貫性は評価できず。すべてのアウトカムで症例数が少なく、不精確性が疑われた。
コメント	RTXによる疾患活動性指標の改善をプラセボ対照と比較した研究結果はなく、観察研究であった。

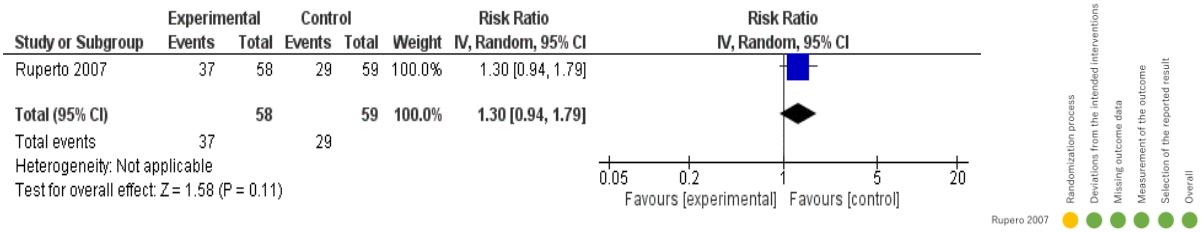
02	再燃
非直接性のまとめ	すべてのアウトカムで非直接性は低かった。
バイアスリスクのまとめ	すべてのアウトカムで単一群の観察研究のためバイアスリスクが疑われた。
非一貫性その他のまとめ	1つの研究のため非一貫性は評価できず。すべてのアウトカムで症例数が少なく、不精確性が疑われた。
コメント	RTXによる再燃をプラセボ対照と比較した研究結果はなく、観察研究であった。

03	重篤な感染症
非直接性のまとめ	すべてのアウトカムで非直接性は低かった。
バイアスリスクのまとめ	すべてのアウトカムで単一群の観察研究のためバイアスリスクが疑われた。
非一貫性その他のまとめ	1つの研究のため非一貫性は評価できず。すべてのアウトカムで症例数が少なく、不精確性が疑われた。
コメント	RTXによる重篤な感染症をプラセボ対照と比較した研究結果はなく、観察研究であった。

【4-9_メタアナリシス】

CQ	7-1, 7-8 全身型若年性特発性関節炎に対して、グルココルチコイドとグルココルチコイド＋その他生物学製剤(インフリキシマブ)はどちらが有用か？		
P	全身型若年性特発性関節炎	I	グルココルチコイド＋インフリキシマブ
C	グルココルチコイド	O	疾患活動性指標の改善 (3か月後のACRpedi30達成率)
研究デザイン	RCT	文献数	1
コード	NCT00036374		
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method （REvMan 5.4）
効果指標	RR	統合値	1.3 （ 0.94 - 1.79 ） P= 0.11

フォレストプロット



コメント：

Randomization processは、割り付けに関する情報ないが両群に有意な差はないためにsome concernsであった。

Deviations from the intended interventions（effect of assignment to intervention）のpart 1は、2重盲検化のためlow risk、part 2は5人の脱落があるがITT解析に関しては情報ないが結果への影響は小さいためsome concerns。これらを総合しlow riskとした。

Deviations from the intended interventions（effect of adhering to intervention）は、2重盲検化され、それが不実行による結果への影響はprobably noのためlow riskであった。

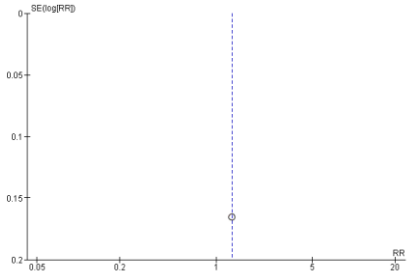
Missing outcome dataは、5人の脱落はあったが、対象者の5%以下で真の結果への影響はおそらくない考えられたためlow riskであった。

Measurement of the outcomeは、不適切なアウトカム測定はprobably noで、アウトカム測定は群間で差はなく、アウトカム測定者は介入を盲検化されているため、low riskであった。

Selection of the reported resultは、複数の時間とアウトカム測定をされており、おそらく計画通りの分析であったため、low riskであった。

Over allはlow riskであった。

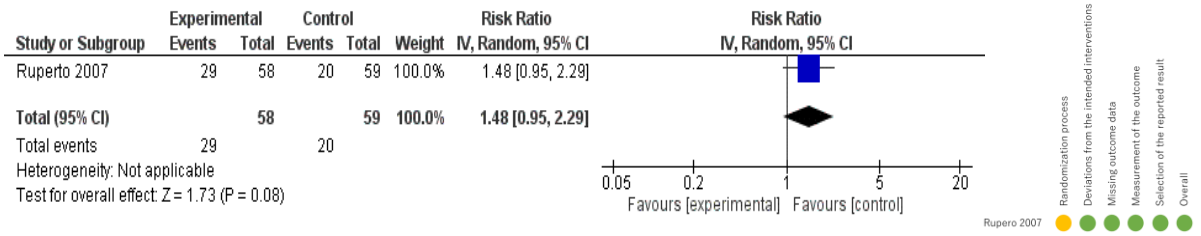
なお、本RCTはJIA122人(sJIA 19人)の結果であり、sJIAとしての非直接性は高かった。

<table>
<tr><td rowspan="2">ファンネル
プロット</td><td colspan="3"> 
</td></tr>
<tr><td colspan="3">コメント： 1研究のため評価出来ない</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="3">その他の解析</td><td rowspan="3"></td><td rowspan="3">コメント：</td></tr>
<tr><td>メタリグレッション</td><td></td></tr>
<tr><td>感度分析</td><td></td></tr>
</table>

【4-9_メタアナリシス】

CQ	7-1, 7-8 全身型若年性特発性関節炎に対して、グルココルチコイドとグルココルチコイド＋その他生物学製剤(インフリキシマブ)はどちらが有用か？		
P	全身型若年性特発性関節炎	I	グルココルチコイド＋インフリキシマブ
C	グルココルチコイド	O	疾患活動性指標の改善 (3か月後のACRpedi50達成率)
研究デザイン	RCT	文献数	1
コード	NCT00036374		
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method （REvMan 5.4）
効果指標	RR	統合値	1.48 （ 0.95 - 2.29 ） P= 0.08

フォレストプロット



コメント：

Randomization processは、割り付けに関する情報ないが両群に有意な差はないためにsome concernsであった。

Deviations from the intended interventions（effect of assignment to intervention）のpart 1は、2重盲検化のためlow risk、part 2は5人の脱落があるがITT解析に関しては情報ないが結果への影響は小さいためsome concerns。これらを総合しlow riskとした。

Deviations from the intended interventions（effect of adhering to intervention）は、2重盲検化され、それが不実行による結果への影響はprobably noのためlow riskであった。

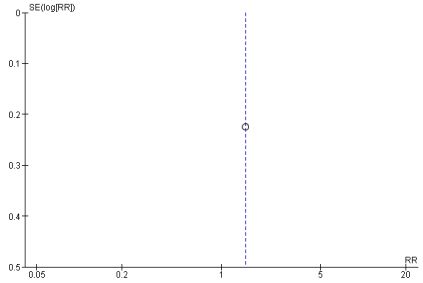
Missing outcome dataは、5人の脱落はあったが、対象者の5%以下で真の結果への影響はおそらくない考えられたためlow riskであった。

Measurement of the outcomeは、不適切なアウトカム測定はprobably noで、アウトカム測定は群間で差はなく、アウトカム測定者は介入を盲検化されているため、low riskであった。

Selection of the reported resultは、複数の時間とアウトカム測定をされており、おそらく計画通りの分析であったため、low riskであった。

Over allはlow riskであった。

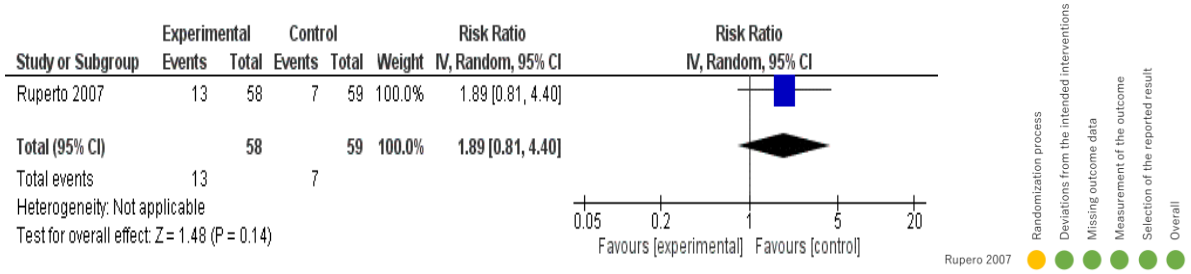
なお、本RCTはJIA122人(sJIA 19人)の結果であり、sJIAとしての非直接性は高かった。

<table>
<tr><td rowspan="2">ファンネル
プロット</td><td colspan="2"> 
</td></tr>
<tr><td colspan="2">コメント： 1研究のため評価出来ない</td></tr>
<tr><td colspan="2">その他の解析</td><td rowspan="3"></td><td rowspan="3">コメント：</td></tr>
<tr><td>メタリグレッション</td><td></td></tr>
<tr><td>感度分析</td><td></td></tr>
</table>

【4-9_メタアナリシス】

CQ	7-1, 7-8 全身型若年性特発性関節炎に対して、グルココルチコイドとグルココルチコイド＋その他生物学製剤(インフリキシマブ)はどちらが有用か？		
P	全身型若年性特発性関節炎	I	グルココルチコイド＋インフリキシマブ
C	グルココルチコイド	O	疾患活動性指標の改善（3か月後のACRpedi70達成率）
研究デザイン	RCT	文献数	1
コード	Ruperto 2007 (NCT00036374)		
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method （REvMan 5.4）
効果指標	RR	統合値	1.89 （ 0.81 - 4.4 ） P= 0.14

フォレストプロット



コメント：

Randomization processは、割り付けに関する情報ないが両群に有意な差はないためにsome concernsであった。

Deviations from the intended interventions（effect of assignment to intervention）のpart 1は、2重盲検化のためlow risk、part 2は5人の脱落があるがITT解析に関しては情報ないが結果への影響は小さいためsome concerns。これらを総合しlow riskとした。

Deviations from the intended interventions（effect of adhering to intervention）は、2重盲検化され、それが不実行による結果への影響はprobably noのためlow riskであった。

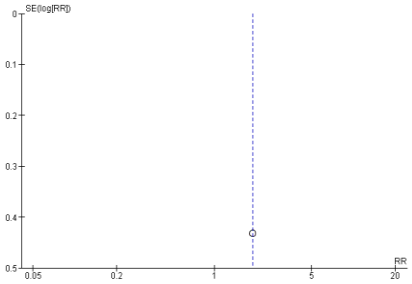
Missing outcome dataは、5人の脱落はあったが、対象者の5%以下で真の結果への影響はおそらくない考えられたためlow riskであった。

Measurement of the outcomeは、不適切なアウトカム測定はprobably noで、アウトカム測定は群間で差はなく、アウトカム測定者は介入を盲検化されているため、low riskであった。

Selection of the reported resultは、複数の時間とアウトカム測定をされており、おそらく計画通りの分析であったため、low riskであった。

Over allはlow riskであった。

なお、本RCTはJIA122人(sJIA 19人)の結果であり、sJIAとしての非直接性は高かった。

ファンネルプロット			
	コメント： 1研究のため評価出来ない		
その他の解析			コメント：
メタリグレッション			
感度分析			

CQ 7

4-1_データベース検索結果

4-2_文献検索フローチャート

4-3_二次スクリーニング後の一覧表

4-4_引用文献リスト

4-5_評価シート介入研究（小）

4-7_評価シートエビデンス総体（小）

4-8_定性的システマティック・レビュー（小）

4-9_メタアナリシス（小）

※4-6_評価シート観察研究（小）は該当データなし

小CQ：MTXを対照とした研究のreview（7-8）

【4-1　データベース検索結果】

タイトル	全身型若年性特発性関節炎
CQ	7-1，全身型若年性特発性関節炎に対して、その他の生物学的製剤はが有効か 7-2，全身型若年性特発性関節炎に対して、グルココルチコイドと グルココルチコイド+その他の生物学的製剤はどちらが有効か
データベース	Pubmed
日付	2021/2/20
検索者	西村/石川

#	検索式	文献数
#1	arthritis, juvenile[MeSH Terms] OR arthritis juvenile[Title/Abstract] OR systemic juvenile idiopathic arthritis[Title/Abstract] OR systemic juvenile rheumatoid arthritis[Title/Abstract] OR juvenile systemic arthritis[Title/Abstract] OR systemic-onset[Title/Abstract]	11093
#2	systemic[All Fields] OR systemically[All Fields] OR systemics[All Fields]	542034
#3	Adalimumab OR D2E7 Antibody OR Antibody, D2E7 OR abp 501 OR abp501 OR abrilada OR abt d2e7 OR adalimumab adbm OR adalimumab afzb OR adalimumab atto OR adalimumab beta OR adalimumab-adbm OR adalimumab-afzb OR adalimumab-atto OR amgevita OR amjevita OR avt 02 OR bat 1406 OR bax 2923 OR bi 695501 OR chs 1420 OR cinnora OR ct p17 OR ctp17 OR cyltezo OR da 3113 OR dmb 3113 OR exemptia OR fkb 327 OR fkb327 OR gp 2017 OR gp2017 OR hadlima OR halimatoz OR hefiya OR hlx 03 OR hulio OR humira OR hyrimoz OR ibi 303 OR ibi303 OR idacio OR imraldi OR m 923 OR m923 OR mabura OR monoclonal antibody D2E7 OR msb 11022 OR msb11022 OR ons 3010 OR ons3010 OR pf 06410293 OR pf06410293 OR sb 5 OR sb5 OR solymbic OR trudexa OR zrc 3197 OR zrc3197	34124

#4	Etanercept OR avent OR benepali OR brenzys OR chs 0214 OR chs0214 OR enbrel OR enia 11 OR erelzi OR etanercept szzs OR etanercept-szzs OR eticovo OR gp 2015 OR gp 2015c OR hd 203 OR hd203 OR infinitam OR lbec0101 OR opinercept OR recombinant tumor necrosis factor receptor Fc fusion protein OR recombinant tumour necrosis factor receptor Fc fusion protein OR sb 4 OR sb4 OR tnr 001 OR tnr001 OR tnr-001 OR tumor necrosis factor receptor Fc fusion protein OR TNFR-Fc Fusion Protein OR Fusion Protein, TNFR-Fc OR TNFR Fc Fusion Protein OR TNT Receptor Fusion Protein OR TNTR-Fc OR TNF Receptor Type II -IgG Fusion Protein OR TNF Receptor Type II IgG Fusion Protein OR tunex OR ylb 113 OR ylb113	34214
#5	Abatacept OR bms 188667 OR bms188667 OR bms-188667 OR CTLA4 Ig OR CTLA4 immunoglobulin OR CTLA4Ig OR orencia OR CTLA-4-Ig OR CTLA4-Ig OR CTLA4-Ig Immunoconjugate OR CTLA4 Ig Immunoconjugate OR Immunoconjugate, CTLA4-Ig OR CTLA4-Fc	6707
#6	Golimumab OR cnto 148 OR simponi OR simponi aria	1348
#7	Infliximab OR avsola OR gp 1111 OR inflectra OR infliximab abda OR infliximab dyyb OR infliximab-abda OR infliximab-dyyb OR infliximab-qbtx OR remicade OR remsima OR renflexis OR ta 650	15789
#8	certolizumab pegol OR cdp 870 OR cdp870 OR cimzia OR pegylated tumor necrosis factor alpha antibody Fab fragment OR pha 738144	1096
#9	abp 798 or abp798 or blitzima or ct p10 or ctp10 or gp 2013 or gp2013 or hlx 01 or hlx01 or idec 102 or idec c2b8 or idec102 or idecc2b8 or mabthera or mk 8808 or mk8808 or monoclonal antibody idec c2b8 or pf 05280586 or pf 5280586 or pf05280586 or pf5280586 or r 105 or r105 or reditux or rg 105 or rg105 or ritemvia or ritumax or rituxan or rituximab abbs or rituximab pvvr or rituximab-abbs or rituximab-pvvr or rituxin or rituzena or rixathon or riximyo or ro 452294 or ro452294 or ruxience or truxima or tuxella or Rituximab or CD20 Antibody, Rituximab or Rituximab CD20 Antibody or IDEC-C2B8 Antibody or IDEC C2B8 Antibody or IDEC-C2B8	46910

#10	Antibodies, Monoclonal OR Tumor Necrosis Factor Blockers OR TNF Inhibitors OR Inhibitors, TNF OR TNF Blockers OR Blockers, TNF OR Antibody, TNF OR TNF Antibody OR Tumor Necrosis Factor Blocker OR Tumor Necrosis Factor Antagonist OR Tumor Necrosis Factor Inhibitor OR Tumor Necrosis Factor Antibody OR TNF Antagonist OR Antagonist, TNF OR TNF Blocker OR Blocker, TNF OR TNF Inhibitor OR Inhibitor, TNF OR Tumor Necrosis Factor Antagonists OR TNF Antagonists OR Antagonists, TNF OR Tumor Necrosis Factor-α（TNF-α）Antagonists OR Tumor Necrosis Factor-α（TNF-α）Antagonist OR Tumor Necrosis Factor-α（TNF-α）Inhibitors OR Tumor Necrosis Factor-α（TNF-α）Antibody OR Tumor Necrosis Factor-α（TNF-α）Antibodies OR Tumor Necrosis Factor-a (TNF-a) Inhibitor OR Tumor Necrosis Factor-α（TNF-α）Blockers OR Tumor Necrosis Factor-α（TNF-α）Blocker	2273
#11	#1 AND #2 AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10)	218
#12	#11 Filters: Abstract, English, Japanese	182

【4-1　データベース検索結果】

タイトル	全身型若年性特発性関節炎
CQ	7-1，全身型若年性特発性関節炎に対して、その他の生物学的製剤はが有効か 7-2，全身型若年性特発性関節炎に対して、グルココルチコイドと グルココルチコイド+その他の生物学的製剤はどちらが有効か
データベース	Cochrane Library
日付	2021/1/21
検索者	西村/石川

#	検索式	文献数
#1	(arthritis, juvenile):ti,ab,kw OR (systemic juvenile idiopathic arthritis):ti,ab,kw OR (systemic juvenile rheumatoid arthritis):ti,ab,kw OR (juvenile systemic arthritis):ti,ab,kw OR (systemic-onset):ti,ab,kw	904
#2	(systemic):ti,ab,kw	48835
#3	#1 AND #2	271

【4-1　データベース検索結果】

タイトル	全身型若年性特発性関節炎
CQ	7-1，全身型若年性特発性関節炎に対して、その他の生物学的製剤はが有効か 7-2，全身型若年性特発性関節炎に対して、グルココルチコイドと グルココルチコイド+その他の生物学的製剤はどちらが有効か
データベース	医中誌
日付	2021/2/20
検索者	西村/石川

#	検索式	文献数
#1	(関節炎-若年性/TH or 全身型若年性特発性関節炎/AL)	3362
#2	(Adalimumab/TH or アダリムマブ/AL)	4394
#3	(Etanercept/TH or エタネルセプト/AL)	4616
#4	(Abatacept/TH or アバタセプト/AL)	1791
#5	(Infliximab/TH or インフリキシマブ/AL)	10913
#6	(Golimumab/TH or ゴリムマブ/AL)	803
#7	("Certolizumab Pegol"/TH or セルトリズマブペゴル/AL)	467
#8	(Rituximab/TH or リツキシマブ/AL)	12154
#9	#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	28440
#10	(#1 and #9) and (AB=Y)	85

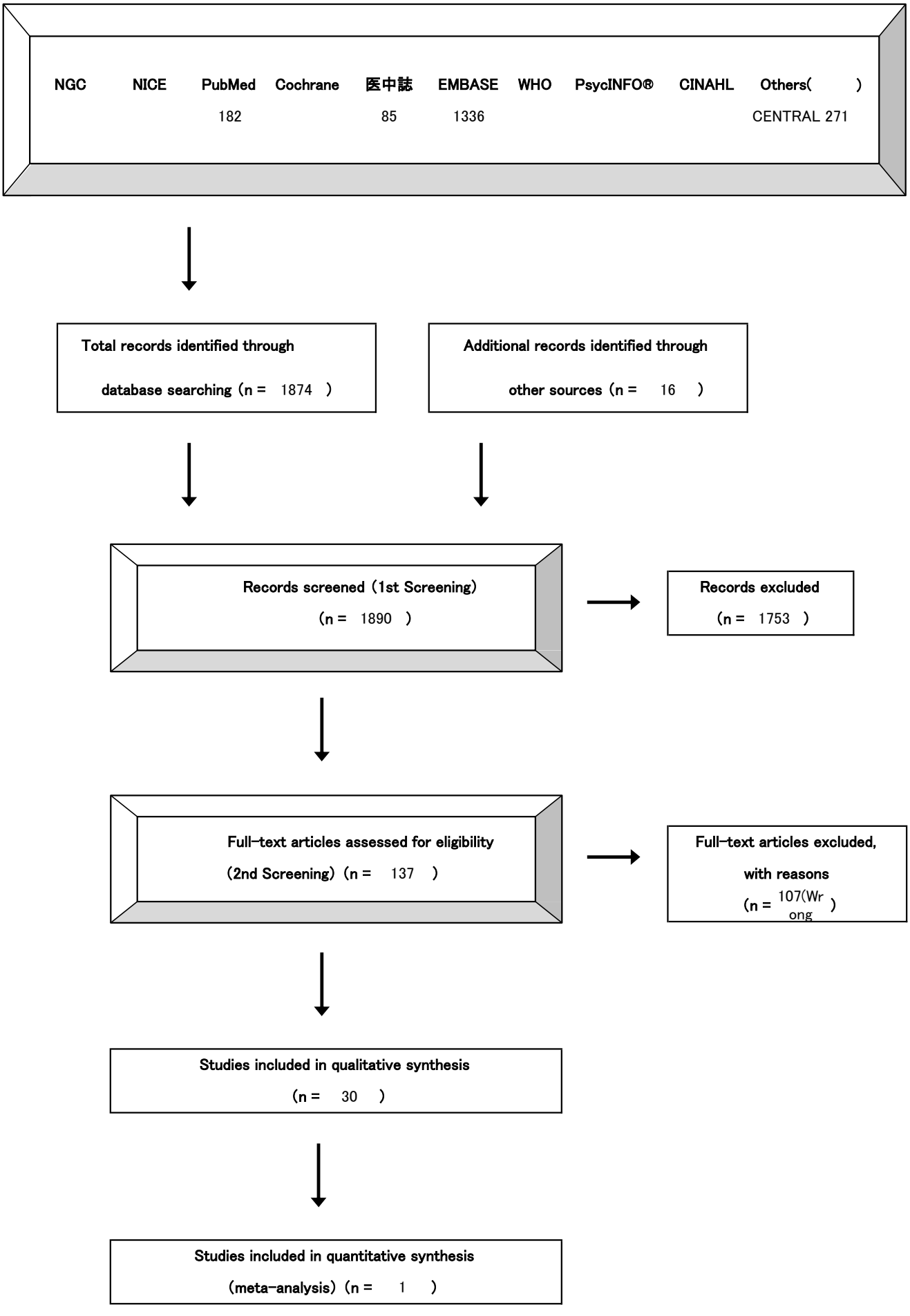
【4-1　データベース検索結果】

タイトル	全身型若年性特発性関節炎
CQ	7-1，全身型若年性特発性関節炎に対して、その他の生物学的製剤はが有効か 7-2，全身型若年性特発性関節炎に対して、グルココルチコイドと グルココルチコイド+その他の生物学的製剤はどちらが有効か
データベース	Embase
日付	2021/2/21
検索者	西村/石川

#	検索式	文献数
#1	juvenile rheumatoid arthritis'/exp	22982
#2	arthritis juvenile':ab,ti	323
#3	systemic juvenile idiopathic arthritis':ab,ti	1272
#4	systemic juvenile rheumatoid arthritis':ab,ti	87
#5	juvenile systemic arthritis':ab,ti	1
#6	systemic-onset':ab,ti	1167
#7	systemic' OR 'systemically' OR 'systemics'	805464
#8	adalimumab	36205
#9	etanercept OR 'recombinant tumor necrosis factor receptor fc fusion protein' OR 'recombinant tumour necrosis factor receptor fc fusion protein' OR 'tumor necrosis factor receptor fc fusion protein' OR 'fusion protein, tnfr fc' OR 'tnfr fc fusion protein' OR 'tnt receptor fusion protein' OR 'tntr fc' OR 'tnf receptor type ii igg fusion protein' OR 'tnf receptor type ii igg fusion protein'	33554
#10	abatacept OR 'ctla4 immunoglobulin' OR ctla4ig OR orencia OR 'ctla 4 ig' OR 'ctla4 ig' OR 'ctla4-ig immunoconjugate' OR 'ctla4 ig immunoconjugate' OR 'immunoconjugate, ctla4-ig' OR 'ctla4	11282
#11	golimumab	7596
#12	infliximab	53728
#13	certolizumab pegol' OR 'pegylated tumor necrosis factor alpha antibody fab fragment'	7134

#14	antibodies, monoclonal' OR 'tumor necrosis factor blockers' OR 'tnf inhibitors' OR 'inhibitors, tnf' OR 'tnf blockers' OR 'blockers, tnf' OR 'antibody, tnf' OR 'tnf antibody' OR 'tumor necrosis factor blocker' OR 'tumor necrosis factor antagonist' OR 'tumor necrosis factor inhibitor' OR 'tumor necrosis factor antibody' OR 'tnf antagonist' OR 'antagonist, tnf' OR 'tnf blocker' OR 'blocker, tnf' OR 'tnf inhibitor' OR 'inhibitor, tnf' OR 'tumor necrosis factor antagonists' OR 'tnf antagonists' OR 'antagonists, tnf' OR 'tumor necrosis factor-α（tnf-α）antagonists' OR 'tumor necrosis factor-α（tnf-α）antagonist' OR 'tumor necrosis factor-α（tnf-α）inhibitors' OR 'tumor necrosis factor-α（tnf-α）antibody' OR 'tumor necrosis factor-α（tnf-α）antibodies' OR 'tumor necrosis factor-a (tnf-a) inhibitor' OR 'tumor necrosis factor-α（tnf-α）blockers' OR 'tumor necrosis factor-α（tnf-α）blocker'	36690
#15	rituximab' OR 'cd20 antibody'	90533
#16	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	23299
#17	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	185073
#18	#16 AND #7 AND #17	1871
#19	#18 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'short survey'/it)	1336

【4-2 文献検索フローチャート】 PRISMA声明を改変



【4-3　二次スクリーニング後の一覧表】

	文献	デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
1	Ruperto, 2007	RCT	sJIA 19(JIA 122)	IFX 3mg/kg+MTX。 うちGC使用 43.3%。	プラセボ＋MTX。 うちGC使用 34.4%	JIA全体　14週後のACRpedi30/50/70		アメリカ、多施設RCT
2	根路銘, 2007	前向き観察研究	sJIA 4	IFX全例。CyA75%、抗IL-6 50%併用	なし	DAS、Infusion reaction、重症感染症	✓	日本、単施設
3	Konopelko, 2013	前向き観察研究	sJIA 15 (JIA 25)	IFX（用量用法不明）、併用薬不明	なし	JIA全体　ACR pedi、身長成長率	✓	会議録
4	Russo, 2017	後ろ向き観察研究	sJIA 47	ETN 29、ADA 11、ABT 5、IFX 4 GC, MTX併用あり(詳細不明)	なし	SAE (MAS、infusion reaction、感染症、悪性腫瘍)	✓	会議録 海外、単施設
5	Pastore, 2018	後ろ向き観察研究	sJIA 8（JIA 18）	IFX, ADA	なし	JIA全体　アナフィラキシー	✓	イタリア、単施設
6	Okihiro, 2018	症例報告	sJIA 1	IFX	なし	悪性腫瘍	✓	アメリカ、単施設
7	Aygun, 2019	後ろ向き観察研究	sJIA 52(JIA 307)	IFX, ADA（用量用法不明）	なし	IFXを投与したJIA 11人、ADAを投与した60人（sJIA割合不明）の重篤な感染症	✓	トルコ、施設数は不明
8	Russo, 2009	後ろ向き観察研究	sJIA　14	IFX ５－１0mg/kg+MTX併用	なし	Infusion reaction	✓	アルゼンチン、単施設
9	Horneff, 2017	レジストリを用いた前向き観察研究	sJIA 245	ETN 143 用法用量記載なし、MTX81%併用, GC 82.5%併用 (TCZ、ANA、CAN)	なし	JADAS10, ACRpedi, Inactive disease (3,6,12,18,24m,最終観察時) AE	✓	ドイツ、多施設 レジストリは Pfizer,Abbvie,Novartis,Roche,中外製薬からの資金提供あり
10	Prince, 2009	前向き観察研究	sJIA 39 (JIA 146)	ETN（全体の19%が途中で倍に増量） JIA全体でNSAIDs 84%、GC 46%、MTX 77%、その他のDMARDs9%併用	なし	Inactive disease、ACRpedi30,50,70 AE (注射部位反応、重症感染症)	✓	オランダ、多施設国際レジストリ
11	Russo, 2002	前向き観察研究	sJIA 15	ETN（増量可のプロトコル） MTX併用あり（割合記載なし）、GC併用あり（12/15、8割）、CsA併用2/15	なし	ACR30,50,70、活動性関節炎、関節可動域制限、CHAQ (3,5,12m) 注射部位反応	✓	アルゼンチン、単施設
12	Zuber, 2011	後ろ向き観察研究	sJIA 28 (JIA 188)	ETN 用法用量記載なし、GC・併用薬記載なし	なし	ACRpedi、AE (MAS、感染症、悪性腫瘍)	✓	ポーランド、多施設
13	Hu, 2016	後ろ向き観察研究	sJIA 12	ETN 全例GC併用、MTX 16.7%, CsA 50%, AZP 33.3%併用	なし	活動性関節炎、可動域制限 (0,1,2,3,6,9,12,18m) 再燃、全身の皮疹（アレルギー）	✓	中国、単施設
14	Amgen, 2019	前向き観察研究（RCT: withdrawal試験におけるsingle-armのデータ）	sJIA 19 2-18歳 全身症状が3か月安定している	ETN 用法用量同じ(pertial responseだった場合、倍に増量) GC, 併用薬の記載なし	なし	AE(重篤な感染症、注射部位反応)、活動性関節炎、関節可動域制限、CHAQ	✓	スポンサー：Amgen、コラボレーター：Immunexcorporation 海外（非公開 ※アメリカ・カナダは以外の地域）、多施設
15	Halbig, 2009	前向き観察研究	sJIA 76 (うち12例のみ報告)	ETN (用法用量記載なし) 84%がMTX併用 GC記載なし	なし	ACRpedi30,50,70 (24m) 活動性関節炎数 CHAQ-DI	✓	ドイツ、単施設 Horneff 2017のsame studyだが重複のないCHAQのみ使用。

16	Horneff, 2018	レジストリを用いた観察研究	sJIA 278	ETN 152 (ADA、ANA、CAN、TCZ)	なし	AE (MAS、アナフィラキシー、悪性腫瘍、重篤な感染症)	✓	会議録。 Horneff 2017のsame study。重複のないMAS、アナフィラキシー、悪性腫瘍、重篤な感染症のアウトカムを使用。
17	Kimura, 2005	後ろ向き観察研究	sJIA 82	ETN GC 73%併用、MTX 76.8%使用	なし	全身症状、活動性関節炎 (ベースラインと最終観察時) AE (MAS、感染症、注射部位反応)	✓	
18	Woerner, 2015	後ろ向き観察研究	sJIA 77	ETN, ABT, CAN, ANA, TCZ, ADA 投与量、使用法記載なし	なし	Inactive disease (最終観察時)、AE (感染症、悪性疾患)	✓	海外(欧州中心)、多施設
19	Quartier, 2003	前向き観察研究	sJIA 22 (JIA 61)	ETN 全例GC使用、全例MTX使用	なし	ACR30 50, 70 (3,6,12m) (JIA全体) AE (感染症、注射部位反応、MAS)	✓	フランス、多施設
20	Windschall, 2015	前向き観察研究	sJIA 4 (JIA 12)	ETN 全例MTX内服、1例CsA GC 6(55%)	なし	ACRpedi、JADAS、AE (感染症、悪性腫瘍)	✓	ドイツ、多施設 JADASは2例のみのため使用せず
21	Mozaffar, 2019	後ろ向き観察研究	sJIA 9 (JIA 38)	ADA(用量用法不明)、併用薬様々	なし	JIA全体　疾患活動性改善、投与部位反応	✓	サウジアラビア、単施設
22	Seraya, 2017	前向き観察研究	sJIA 50(JIA 125)	ADA(用量用法不明)、併用薬不明	なし	JIA全体　ADA投与群(25人:sJIAの人数不明)の身長成長率	✓	会議録
23	Pontikaki, 2013	後ろ向き観察研究	sJIA 2(JIA 25)	GLM、併用薬不明	なし	JIA全体　DAS28 判定期間不明	✓	会議録
24	Pontikaki, 2013	後ろ向き観察研究	sJIA 2(JIA 12)	CZP、併用薬不明	なし	JIA全体　DAS28(6か月)	✓	会議録
25	Ruperto, 2018	前向き観察研究	sJIA 5 (JIA 173)	ABT皮下注製剤 JIA全体)の79%がMTX使用	なし	ACR30,50,70,90,100, Inactive disease (4,12,21,24m) JADAS-27、CHAQ-DI	✓	会議録。 海外(欧米)、多施設
26	Zholobova, 2013	前向き観察研究	sJIA 7 (JIA 27)	ABT 併用薬記載なし	なし	ACR pedi30,50,70,90 (6m,12m)、AE(infusion reaction、感染症)	✓	会議録 ロシア、単施設
27	Ruperto, 2008	前向き観察研究(RCT:withdrawal試験におけるsingle-armのデータ)	sJIA 37 (JIA 190) ・2以上の活動性関節炎	ABT MTX,GC併用	なし	ACRpedi30,50,70,90, Inactive disease (4m) JIA全体:SAE	✓	海外、多施設
28	Beukelman, 2016	後ろ向き観察研究	sJIA 490 (JIA 6190)	TNF阻害薬 455、ABT 35 (ともにsJIA内訳不明) 用法用量記載なし ABT群はGC併用56%、その他の併用薬記載なし	なし	入院を要した感染症発生率 (crude infection rate per 100 person-years)	✓	会議録。 アメリカ、多施設 TNF阻害薬は統合されていたため、ABTのアウトカムのみ使用。
29	Brunner, 2018	前向き観察研究	sJIA 5 (JIA 173)	ABT皮下注製剤 JIA全体)の79%がMTX使用	なし	JIA全体:AE (悪性腫瘍、注射部位反応)	✓	海外(欧米)、多施設 Ruperto 2018のsame study。重複していないAE情報のみ使用。
30	Alexeeva, 2013	前向き観察研究	sJIA　60	RTX　375 mg / m2で、毎週、連続4週間。2コース-36人、3コース-19人、4コース-5人、5コース-5人に施行。併用薬不明	なし	ACRpedi30/50/70(6/12/24m)。再燃、重篤な感染症	✓	会議録

【4-4 引用文献リスト】

	文献 ID	書誌情報
採用論文	Ruperto, 2007 [1]	A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum.
	根路銘, 2007 [2]	難治性若年性特発性関節炎に対するInfliximab短期治療成績. 臨床リウマチ. 2007;19:181-6.
	Konopelko, 2013 [3]	Effects of infliximab treatment on growth in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). Ann Rheum Dis. 2013;71.
	Russo, 2017 [4]	Severe adverse events associated with use of biologic therapy in patients with systemic juvenile arthritis: A single-center study. Pediatr Rheumatol. 2017;15:102.
	Pastore, 2018 [5]	Serious Adverse Events Associated with Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Agents in Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease and Juvenile Idiopathic Arthritis in A Real-Life Setting. Pediatr Drugs. 2018;20:165-71.
	Okihiro, 2018 [6]	Development of neoplasms in pediatric patients with rheumatic disease exposed to anti-tumor necrosis factor therapies: A single Centre retrospective study. Pediatr Rheumatol. 2018;16.
	Aygun, 2019 [7]	The frequency of infections in patients with juvenile idiopathic arthritis on biologic agents: 1-year prospective study. Clin Rheumatol. 2019;38:1025-30.
	Russo, 2009 [8]	Clinical remission in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor agents. J Rheumatol. 2009;36:1078-82.
	Horneff, 2017 [9]	Experience with etanercept, tocilizumab and interleukin-1 inhibitors in systemic onset juvenile idiopathic arthritis patients from the BIKER registry. Arthritis Res ther. 2017;19:256.
	Prince, 2009 [10]	Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in juvenile idiopathic arthritis: the Dutch national register. Ann Rheum Dis. 2009;68:635-41.
	Russo, 2002 [11]	Etanercept in systemic juvenile idiopathic arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2002;20:723-6.
	Zuber, 2011 [12]	Etanercept treatment in juvenile idiopathic arthritis: the Polish registry. Med Sci Monit. 2011;17:SR35-42.
	Hu, 2016 [13]	Effect of etanercept on refractory systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. World J Pediatr. 2016;12:96-102.
	Amgen 2019 [14]	Safety and Efficacy Study of Etanercept (Enbrel®) In Children With Systemic Onset Juvenile Rheumatoid Arthritis. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00078806
	Halbig, 2009 [15]	Improvement of functional ability in children with juvenile idiopathic arthritis by treatment with etanercept. Rheumatol int. 2009;30:229-38.
	Horneff, 2018 [16]	Pharmacovigilance of biologics for systemic juvenile idiopathic arthritis patients by the German biologics registry. Arthritis Rheum. 2018;70:1553-4.
	Kimura, 2005 [17]	Etanercept treatment in patients with refractory systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2005;32:935-42.
	Woerner, 2015 [18]	Biological treatment in systemic juvenile idiopathic arthritis: achievement of inactive disease or clinical remission on a first, second or third biological agent. RMD open. 2015;1:e000036.
	Quartier, 2003 [19]	Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. Arthritis Rheum. 2003;48:1093-101.
	Windschall, 2015 [20]	Safety and efficacy of etanercept in children with juvenile idiopathic arthritis below the age of 2 years. Rheumatol Int. 2015;35:613-8.
	Mozaffar, 2019 [21]	A 10-year Saudi experience of using adalimumab in treating Juvenile Idiopathic Arthritis. Open J of Rheumatol Autoimmune Dis. 2019;9:42-56.
	Seraya, 2017 [22]	Comparative assessment of growth in children with juvenile idiopathic arthritis treated with biological therapy with a different mechanism of action (tocilizumab, etanercept, adalimumab, abatacept). Pediatr Rheumatol. 2017;15:131-2.
	Pontikaki, 2013 [23]	Golimumab in 25 young adults affected by juvenile idiopathic arthritis (JIA) non responders to other biological agents: Preliminary data. Ann Rheum Dis. 2013;71:supple. 3.
	Pontikaki, 2013 [24]	Certolizumab in juvenile idiopathic arthritis (JIA): Experience of 12 patients treated. Ann Rheum Dis. 2013;71:supple. 3.
	Ruperto, 2018 [25]	Subcutaneous abatacept in patients aged 2-17 years with juvenile idiopathic arthritis and inadequate response to biologic or non-biologic disease-modifying antirheumatic drugs: Results over 24 months by juvenile idiopathic arthritis disease category. Arthritis Rheum. 2018;70:2628-30.
	Zholobova, 2013 [26]	The efficacy and safety of abatacept (orencia) in patients with active juvenile idiopathic arthritis (JIA). Ann Rheum Dis. 2013;72:supple. 3.
	Ruperto, 2008 [27]	Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. Lancet. 2008;372:383-91.
	Beukelman, 2016 [28]	The risk of hospitalized infection associated with initiation of abatacept versus TNF inhibitors in juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 2016;68:521-3.
	Brunner, 2018 [29]	Subcutaneous Abatacept in Patients With Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis: Results From a Phase III Open-Label Study. Arthritis Rheumatol. 2018;70:114-54.
	Alexeeva, 2013 [30]	Efficacy and safety of long-term rituximab use in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis: The results of 5-year follow-up in real clinical practice. Arthritis Rheum. 2013;65:S925.

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋インフリキシマブ
対照	GC

＊各項目の評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		疾患活動性(ACRpedi 30, 3m)																						
個別研究		バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Rupero 2007	RCT	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	0	-1	-2	-1	-1	0	-2	59	29	49.2	58	37	63.8	RR	1.3	0.94-1.79

コメント(該当するセルに記入)

	ランダム化の方法記載ないが、下げる疑いもなし	方法記載なし	ダブルブラインド	ダブルブラインド	122人中5人の脱落あり。その他の解析なし			3人いたが理由あり	スポンサーの記載あり。		JIA122人(sJIA19人)	IFX 3mg/kg+MTX。43.3%が低用量ステロイド0.2mg/kg/day(最大1mg/day)を併用している。	プラセボ＋MTX。34.3%が低用量ステロイド0.2mg/kg/day(最大1mg/day)を併用している。	14週の評価	対象の影響が大きい										

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋IFX
対照	GC

＊各項目の評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	疾患活動性(ACRpedi 50, 3m)
個別研究	**バイアスリスク***

		選択バイアス		**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**		**その他**				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
研究コード	**研究デザイン**	**ランダム化**	**コンシールメント**	**盲検化**	**盲検化**	**ITT**	**アウトカム不完全報告**	**選択的アウトカム報告**	**早期試験中止**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Rupero 2007	RCT	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	0	-1	-2	-1	0	0	-2	59	20	33.9	58	29	50	RR	1.48	0.95-2.29

コメント(該当するセルに記入)

	ランダム化の方法記載ないが、下げる疑いもなし	方法記載なし	ダブルブラインド	ダブルブラインド	122人中5人の脱落あり。その他の解析なし			3人いたが理由あり	スポンサーの記載あり。		JIA12 2人(sJIA 19人)	IFX 3 mg /kg+ MTX 。低用量ステロイド 0.2mg /kg/d ay(最大 1mg/ day) を併用している。	プラセボ＋MTX 。低用量ステロイド 0.2mg /kg/d ay(最大 1mg/ day) を併用している。	14週の評価	対象の影響が大きい						ACRp edi50			

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋IFX
対照	GC

＊各項目の評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	疾患活動性(ACRpedi 70達成率, 3m)

個別研究		バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Rupero 2007	RCT	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	0	-1	-2	-1	0	0	-2	59	7	11.9	58	13	22.4	RR	1.89	0.81-4.40

コメント(該当するセルに記入)

	ランダム化の方法記載ないが、下げる疑いもなし	方法記載なし	ダブルブラインド	ダブルブラインド	122人中5人の脱落あり。その他の解析なし			3人いたが理由あり	スポンサーの記載あり。		JIA122人(sJIA 19人)	IFX 3mg/kg+MTX。低用量ステロイド0.2mg/kg/day(最大1mg/day)を併用している。	プラセボ＋MTX。低用量ステロイド0.2mg/kg/day(最大1mg/day)を併用している。	14週の評価	対象の影響が大きい									

4-6_評価シート観察研究（小） 該当データなし

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	JIA _CQ7
対象	全身性若年性特発性関節炎
介入	GC＋IFX
対照	GC

エビデンスの強さはRCTは"強(A)"からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
* 各ドメインは"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
** エビデンスの強さは"強(A)"、"中(B)"、"弱(C)"、"非常に弱(D)"の4段階
*** 重要性はアウトカムの重要性(1～9)

エビデンス総体

								リスク人数(アウトカム率)											
アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非一貫性*	不精確*	非直接性*	その他(出版バイアスなど)*	上昇要因(観察研究)*	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント
疾患活動性指標の改善 ACRpedi70	RCT/1	0		0	-2	0		59	7	11.9	58	13	22.4	RR	1.89	0.81-4.40	弱(C)	8	
疾患活動性指標の改善 ACRpedi50	RCT/1	0		0	-2	0		59	20	33.9	58	29	50	RR	1.48	0.95-2.29	弱(C)	8	
疾患活動性指標の改善 ACRpedi30	RCT/1	0		0	-2	0		59	29	49.2	58	37	63.8	RR	1.3	0.94-1.79	弱(C)	8	

コメント(該当するセルに記入)

疾患活動性指標の改善 ACRpedi70		5人の脱落で追加解析がないが、結果への影響は少ないと判断	1研究のため評価なし		JIA122人(sJIA 19人)とsJIAの割合が低く、IFX 3mg/kgと用量が少ない。介入群でGC 43.3%、対照群でGC 34.4%併用。非直接性が高かった。														

疾患活動性指標の改善 ACRpedi50		5人の脱落で追加解析がないが、結果への影響は少ないと判断	1研究のため評価なし		JIA122人(sJIA 19人)とsJIAの割合が低く、IFX 3mg/kgと用量が少ない。介入群でGC 43.3%、対照群でGC 34.4%併用。非直接性が高かった。													
疾患活動性指標の改善 ACRpedi30		5人の脱落で追加解析がないが、結果への影響は少ないと判断	1研究のため評価なし		JIA122人(sJIA 19人)とsJIAの割合が低く、IFX 3mg/kgと用量が少ない。介入群でGC 43.3%、対照群でGC 34.4%併用。非直接性が高かった。													

【4-8_定性的システマティック・レビュー】

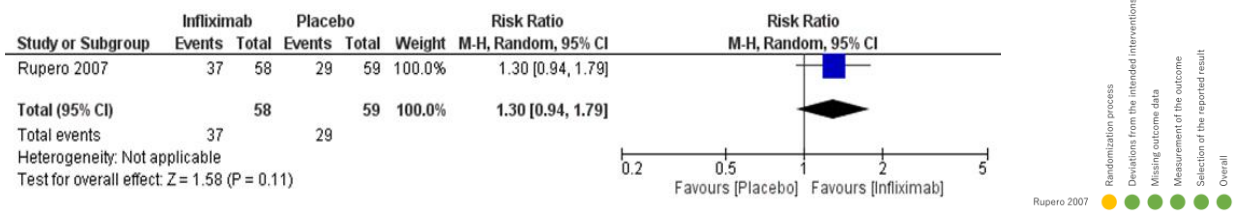
CQ	CQ7	全身型若年性特発性関節炎に対して、グルココルチコイドとグルココルチコイド＋その他生物学製剤(インフリキシマブ)はどちらが有用か？
P	全身型若年性特発性関節炎	
I	グルココルチコイド＋インフリキシマブ	
C	グルココルチコイド	
臨床的文脈	全身型若年性特発性関節炎発症時もしくは再燃時の寛解導入、寛解維持	

01	疾患活動性指標の改善　3か月時のACRpedi 30/50/70達成率
非直接性のまとめ	JIA122例(sJIA 19例)の結果であり、さらにIFXの用量が少ない。また、グルココルチコイドの併用率は介入群で43.3%、対照群で34.4%であり、非直接性が高かった。
バイアスリスクのまとめ	バイアスリスクが疑われた。
非一貫性その他のまとめ	単一研究のため評価なし。
コメント	sJIAのみのデータについて著者に問い合わせたが、論文に記載されている以外の結果を得られなかった。

【4-9_メタアナリシス】

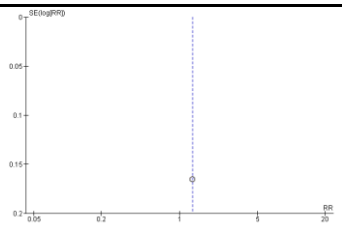
CQ	CQ7 全身型若年性特発性関節炎に対して、グルココルチコイドとグルココルチコイド＋その他生物学製剤(インフリキシマブ)はどちらが有用か？		
P	全身型若年性特発性関節炎	**I**	グルココルチコイド＋インフリキシマブ
C	グルココルチコイド	**O**	疾患活動性指標の改善 (3か月後のACRpedi30達成率)
研究デザイン	RCT	**文献数**	1
コード	NCT00036374		
モデル	ランダム効果	**方法**	Inverse-variance method （REvMan 5.4）
効果指標	RR	**統合値**	1.3 （ 0.94 - 1.79 ） P= 0.11

フォレストプロット



コメント： Randomization processは、割り付けに関する情報ないが両群に有意な差はないためにsome concernsであった。
Deviations from the intended interventions（effect of assignment to intervention）のpart 1は、2重盲検化のためlow risk、part 2は5人の脱落があるがITT解析に関しては情報ないが結果への影響は小さいためsome concerns。これらを総合しlow riskとした。
Deviations from the intended interventions（effect of adhering to intervention）は、2重盲検化され、それが不実行による結果への影響はprobably noのためlow riskであった。
Missing outcome dataは、5人の脱落はあったが、対象者の5%以下で真の結果への影響はおそらくない考えられたためlow riskであった。
Measurement of the outcomeは、不適切なアウトカム測定はprobably noで、アウトカム測定は群間で差はなく、アウトカム測定者は介入を盲検化されているため、low riskであった。
Selection of the reported resultは、複数の時間とアウトカム測定をされており、おそらく計画通りの分析であったため、low riskであった。
Over allはlow riskであった。
なお、本RCTはJIA122人(sJIA 19人)の結果であり、sJIAとしての非直接性は高かった。

ファンネルプロット



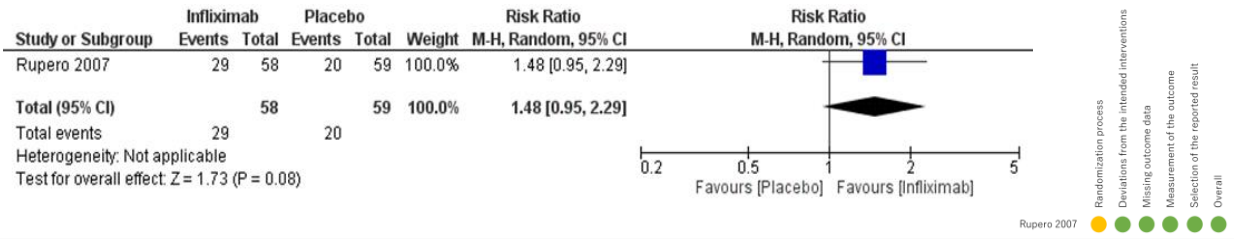
コメント： 1研究のため評価出来ない

その他の解析			コメント：
メタリグレッション			
感度分析			

【4-9_メタアナリシス】

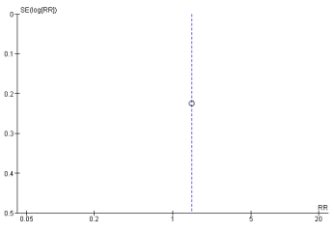
CQ	CQ7 全身型若年性特発性関節炎に対して、グルココルチコイドとグルココルチコイド＋その他生物学製剤(インフリキシマブ)はどちらが有用か？		
P	全身型若年性特発性関節炎	I	グルココルチコイド＋インフリキシマブ
C	グルココルチコイド	O	疾患活動性指標の改善 (3か月後のACRpedi50達成率)
研究デザイン	RCT	文献数	1
コード	NCT00036374		
モデル	ランダム効果	方法	Inverse-variance method （REvMan 5.4）
効果指標	RR	統合値	1.48 （ 0.95 - 2.29 ） P= 0.08

フォレストプロット



コメント： Randomization processは、割り付けに関する情報ないが両群に有意な差はないためにsome concernsであった。
Deviations from the intended interventions（effect of assignment to intervention）のpart 1は、2重盲検化のためlow risk、part 2は5人の脱落があるがITT解析に関しては情報ないが結果への影響は小さいためsome concerns。これらを総合しlow riskとした。
Deviations from the intended interventions（effect of adhering to intervention）は、2重盲検化され、それが不実行による結果への影響はprobably noのためlow riskであった。
Missing outcome dataは、5人の脱落はあったが、対象者の5%以下で真の結果への影響はおそらくない考えられたためlow riskであった。
Measurement of the outcomeは、不適切なアウトカム測定はprobably noで、アウトカム測定は群間で差はなく、アウトカム測定者は介入を盲検化されているため、low riskであった。
Selection of the reported resultは、複数の時間とアウトカム測定をされており、おそらく計画通りの分析であったため、low riskであった。
Over allはlow riskであった。
なお、本RCTはJIA122人(sJIA 19人)の結果であり、sJIAとしての非直接性は高かった。

ファンネルプロット



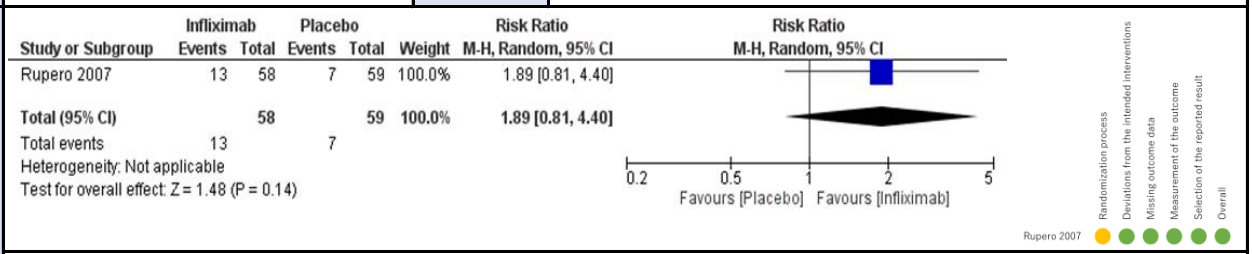
コメント： 1研究のため評価出来ない

その他の解析			コメント：
メタリグレッション			
感度分析			

【4-9_メタアナリシス】

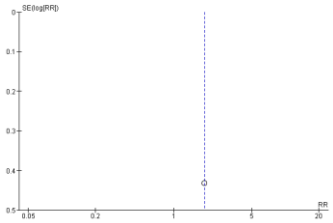
CQ	CQ7 全身型若年性特発性関節炎に対して、グルココルチコイドとグルココルチコイド＋その他生物学製剤(インフリキシマブ)はどちらが有用か？		
P	全身型若年性特発性関節炎	**I**	グルココルチコイド＋インフリキシマブ
C	グルココルチコイド	**O**	疾患活動性指標の改善（3か月後のACRpedi70達成率）
研究デザイン	RCT	**文献数**	1
コード	Ruperto 2007 (NCT00036374)		
モデル	ランダム効果	**方法**	Inverse-variance method （REvMan 5.4）
効果指標	RR	**統合値**	1.89 （ 0.81 - 4.14 ） P= 0.14

フォレストプロット



コメント： Randomization processは、割り付けに関する情報ないが両群に有意な差はないためにsome concernsであった。
Deviations from the intended interventions（effect of assignment to intervention）のpart 1は、2重盲検化のためlow risk、part 2は5人の脱落があるがITT解析に関しては情報ないが結果への影響は小さいためsome concerns。これらを総合しlow riskとした。
Deviations from the intended interventions（effect of adhering to intervention）は、2重盲検化され、それが不実行による結果への影響はprobably noのためlow riskであった。
Missing outcome dataは、5人の脱落はあったが、対象者の5%以下で真の結果への影響はおそらくない考えられたためlow riskであった。
Measurement of the outcomeは、不適切なアウトカム測定はprobably noで、アウトカム測定は群間で差はなく、アウトカム測定者は介入を盲検化されているため、low riskであった。
Selection of the reported resultは、複数の時間とアウトカム測定をされており、おそらく計画通りの分析であったため、low riskであった。
Over allはlow riskであった。
なお、本RCTはJIA122人(sJIA 19人)の結果であり、sJIAとしての非直接性は高かった。

ファンネルプロット



コメント： 1研究のため評価出来ない

その他の解析		コメント：
メタリグレッション		
感度分析		

CQ 8

4-1_データベース検索結果

4-2_文献検索フローチャート

4-3_二次スクリーニング後の一覧表

4-4_引用文献リスト

※4-5_評価シート介入研究、4-6_評価シート観察研究、

4-7_評価シートエビデンス総体、4-8_定性的システマティック・レビュー、

4-9_メタアナリシスは該当データなし

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	全身型若年性特発性関節炎
CQ	8、全身型若年性特発性関節炎の治療中止を考慮してよい条件は何か
データベース	PubMed
日付	2021/1/31
検索者	加藤/八角

#	検索式	文献数
#1	arthritis, juvenile[MeSH Terms] OR arthritis juvenile[Title/Abstract] OR systemic juvenile idiopathic arthritis[Title/Abstract] OR systemic juvenile rheumatoid arthritis[Title/Abstract] OR juvenile systemic arthritis[Title/Abstract] OR systemic-onset[Title/Abstract]	6732
#2	systemic[All Fields] OR systemically[All Fields] OR systemics[All Fields]	458935
#3	deprescription[All Fields] OR withdrawal[All Fields] OR discontinuation[All Fields] OR drug tapering[All Fields] OR cessation[All Fields]	261327
#4	#1 AND #2 AND #3	123

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	全身型若年性特発性関節炎
CQ	8、全身型若年性特発性関節炎の治療中止を考慮してよい条件は何か
データベース	Cochrane Library
日付	2021/1/31
検索者	加藤/八角

#	検索式	文献数
#1	arthritis, juvenile OR systemic juvenile idiopathic arthritis OR systemic juvenile rheumatoid arthritis OR juvenile systemic arthritis OR systemic-onset	910
#2	AND systemic	342
#3	AND (deprescription OR withdrawal OR discontinuation OR drug tapering OR cessation)	94

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	全身型若年性特発性関節炎
CQ	8、全身型若年性特発性関節炎の治療中止を考慮してよい条件は何か
データベース	医中誌
日付	2021/1/31
検索者	加藤/八角

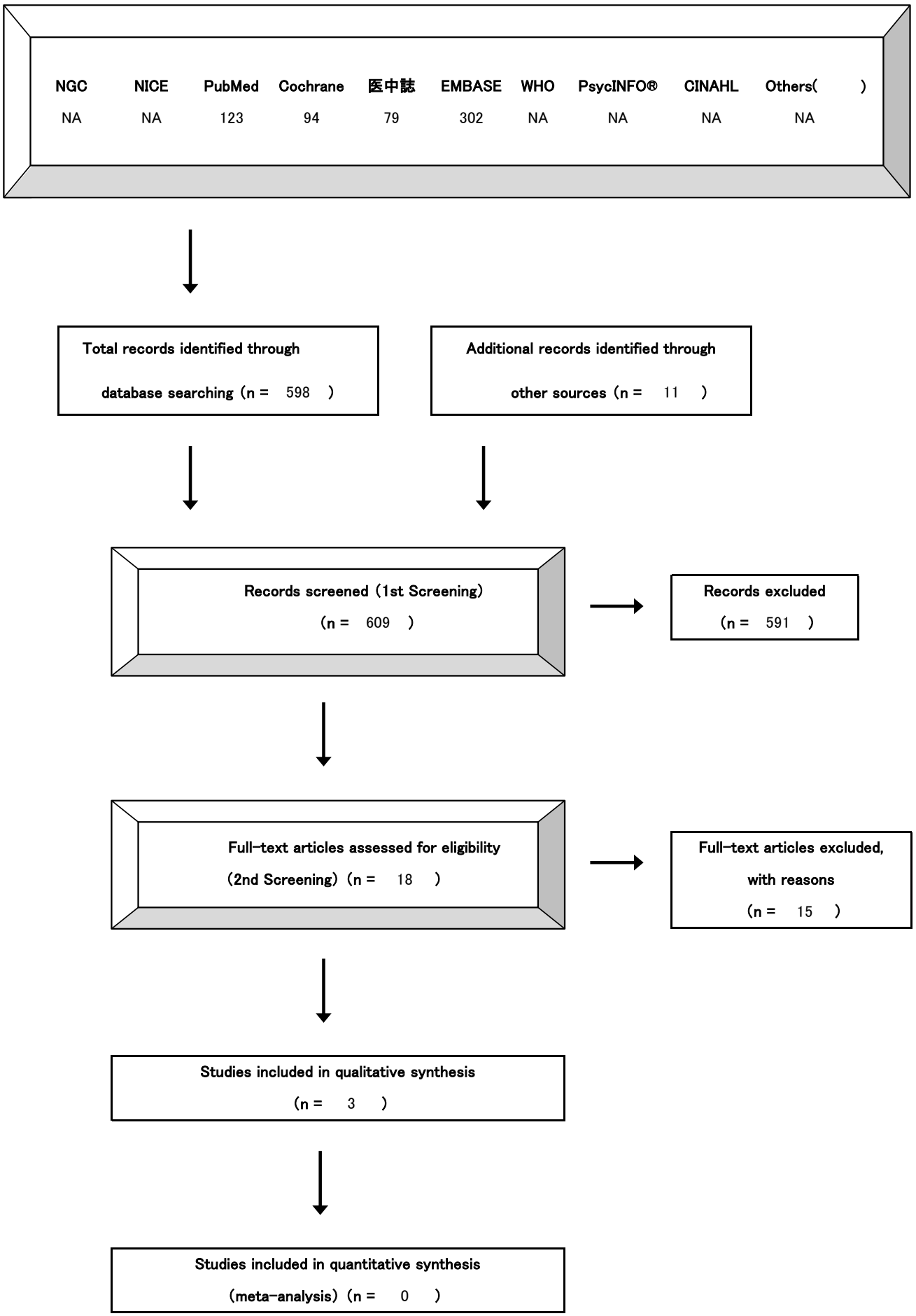
#	検索式	文献数
#1	(関節炎-若年性/TH or 全身型若年性特発性関節炎/AL)	3346
#2	(治療/TH or 治療/AL)	4691754
#3	(中止/AL or 終了/AL)	86253
#4	#1 and #2 and #3	79

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	全身型若年性特発性関節炎
CQ	8、全身型若年性特発性関節炎の治療中止を考慮してよい条件は何か
データベース	Embase
日付	2021/1/31
検索者	加藤/八角

#	検索式	文献数
#1	[Quick search]juvenile rheumatoid arthritis OR [TIAB] arthritis, juvenile OR systemic juvenile idiopathic arthritis OR systemic juvenile rheumatoid arthritis OR juvenile systemic arthritis OR systemic-onset AND [TIAB]systemic AND [TIAB] deprescription OR withdrawal OR discontinuation OR drug tapering OR cessation	302

【4-2 文献検索フローチャート】 PRISMA声明を改変



【4-3　二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Ruperto N. Ann Rheum Dis, 2018	prospective	sJIA 144	カナキヌマブ+GC	なし	sJIA-ACR50/70/90 etc	✓	第三相試験のRCT期間が終了した患者を前向きに観察した研究。activeな全身症状と関節症状を伴う患者が対象。最短で96週観察。GCは医師の判断で漸減、GC終了できたらカナキヌマブを4→2mg/kgに減量。カナキヌマブの効果はearly responder(早期にGC減量が可能なグループ)で持続する傾向。カナキヌマブの効果があり中止できたケースについての詳細な言及はなし。除外理由;(CQに沿った内容ではない。)
Simonini G. Arthritis Care Res, 2018	retrospective	JIA 135 (sJIA 12)	なし	なし	寛解しBioを中止した後、再燃するまでの期間。		Bioで最低6か月の寛解を得た後、最低3か月全ての薬剤を中止した患者が対象。75.6%がBio中止後に再燃。(中央値6か月。)sJIAは他のサブタイプに比べて寛解を維持する傾向。Oligoとpolyに関しては、寛解から2年以内にBio中止すると再燃する傾向。sJIAに関する言及は少ない。
Sota J. Front Pharmacol, 2019	retrospective	sJIA 77	IL-1阻害薬 (ANA or CAN)	なし	薬剤維持率	✓	Bio開始から60か月までの薬剤維持率を調査。他のBioの使用歴、有害事象の歴があるとIL-1阻害薬を中止するHazard ratioがあがる。除外理由;(CQに沿った内容ではない。)
Shenoi S. Pediatr Rheumatol Online J, 2019	アンケート調査	sJIA	なし	なし	なし	✓	回答者の大半が、CID(clinical inactive disease)やCRM(clinical remission on medications)の概念に賛同し、CRMを達成してから薬剤を減量すると答えた。薬剤減量失敗の歴、薬剤による有害事象、寛解を維持する期間、MASの歴、再燃の回数、を薬剤taperingにあたり重視すると答えた。

Kostik MM. Pediatr Rheumatol Online J, 2015	retrospective	sJIA 37	TCZ4週間隔	TCZ2週間隔 ※上記いずれにするかは重症度や臓器障害等に応じて各医師が判断。 ※併用薬については規定なし。	ACRpedi等	✓	PSLや他のDMARDsで難治の患者が対象。 TCZ中止は11/37で、改善して中止できたのは7/37。 除外理由;(CQに沿った内容ではない。)
Quartier P. Arthritis Rheumatol, 2021	RCT	sJIA(1st part 182→2nd part 75)	1st part CAN4mg/kg 4週毎でGC/MTX減量へ。寛解したら2nd partへ。 arm1 CAN 4→2→1mg/kg→中止 arm2 CAN 4mg/kg 4→8→12週毎→中止	左記	24週間の寛解維持(ACRpedi等)	✓	2nd part減量は2つのレジメンで差はなし。ただしCAN中止に至ったのは25/75。一定程度のCANは必要との結果。 除外理由;(CQに沿った内容ではない。
Guzman J. Ann Rheum Dis, 2015	prospective	JIA 1104(sJIA 76)	なし	なし	活動性関節数、CID、disease remission	✓	新規に診断された活動性のある患者が対象。5年間観察。sJIAに関して、CID達成するのは、1年以内→45%、5年以内→85%。全ての薬剤を中止できるのは、1年以内→9%、5年以内→61%。寛解を達成するのは、1年以内→5%、5年以内→47%。 除外理由;(sJIAで薬剤中止できた集団がどのような性質を持っていたかについては言及なし。)
Baszis K. Arthritis Rheum, 2011	retrospective	JIA 171(sJIA 21)	TNFαi	なし	再燃、寛解の維持	✓	TNFα阻害薬を投与された患者が対象。※3か月のDMARDs or NSAIDsで反応ないケースに使用。多くがDMARDs併用。6-12か月CIDでTNFα阻害薬をoff。 中央値59.7か月観察。CID達成からTNFα阻害薬中止までの期間は、その後の寛解を維持する期間と相関しなかった。ただしsJIAに関しての詳細な記述はなし。TNFα阻害薬によるsJIAのCID達成率は38%と低かった。 除外理由;(sJIAに関する詳細な言及がない。)

Su Y. Clin Rheumatol, 2017	retrospective	JIA 58（sJIA 7）	エタネルセプト	なし	再燃、寛解の維持、サイトカイン値	✓	少なくとも3か月のMTX治療で難治でエタネルセプトを投与された患者が対象。sJIA患者は全例で多関節炎を伴った。平均57か月フォロー。ACRpedi70をエタネルセプト開始から4か月で達成している患者は寛解する傾向があり。寛解までに時間がかかる症例は再燃する傾向があり。治療開始前のパラメーターは長期的な予後の予測とならない。sJIAについては詳細な記載なし。 除外理由；（sJIAに関する詳細な言及がない。）
Postępski J. Rheumatol Int, 2013	retrospective	JIA 39（sJIA 7）	コメント参照	なし	寛解の維持	✓	CID達成してEtanerceptを中止した患者が対象。Etanerceptは平均33.7か月で開始、34.7か月使用、中止前21.3か月で寛解、14.2か月薬剤なしで寛解を維持。薬剤中止後に再燃しなかったのは30.8%。sJIAの詳細な情報はなし。 除外理由；（sJIAの詳細な情報はなし。）
Ter Haar NM. Arthritis Rheumatol, 2019	prospective	sJIA 42	rIL−1Ra→CID達成したら3か月で漸減開始→中止	なし	寛解の維持、副作用	✓	新規に診断されNSAIDsに反応しない患者が対象。観察中央値5.8年。rIL−1Ra 開始まで中央値30日。rIL−1Ra 開始からCIDまで中央値33日。1年で76%がCID、52%が薬剤なしでCID。5年で96%がCID、75%が薬剤なしでCID。rIL−1Ra開始前の好中球数が多いほど罹病から1年でCID達成できる傾向にあった。また、rIL−1Raに早期に反応するほど、1年でCID維持する傾向にあった。 除外理由；（rIL−1Raに関して言えば、開始前の好中球が高値で、早期に反応した症例は予後が良いため減量を考慮できる、という結論まで。治療を中止できる基準については言及なし。）

Gottlieb BS. Pediatrics, 1997	retrospective	JIA 101 (sJIA 25)	MTX	なし	寛解の維持	採用	25名(sJIA4名)でCID達成してMTX中止。13(sJIA2)/25(sJIA4)で再燃、平均11カ月。CID達成後のMTX中止の最適なタイミングは不明と結論。
Ravelli A. J Rheumatol, 1995	retrospective	JIA 30 (sJIA 16)	MTX	なし	寛解の維持	✓	17/30で寛解しMTX中止。5/17が3-9か月以内に再燃(4/5はextended oligoでこれらはMTX再開しても効果が乏しかった)。 除外理由;(CQに沿った内容ではない。)
Klotsche J. Ann Rheum Dis, 2018	prospective	JIA 1514 (sJIA 57)	MTX	なし	CID (cJADAS10)	✓	MTXは平均2.1年で開始。316名がCIDでMTX中止、184名が平均7.4か月でフォロー中に再燃。MTX中止前のCID期間が再燃と関連。(CID期間が12か月以上だと薬剤中止後の再燃が少なかった。) 除外理由;(sJIAに関する詳細な言及なし。)
Guzman J. Ann Rheum Dis, 2016	prospective	JIA 1146 (sJIA 68)	MTX±bio	なし	CID(Wallace criteriaに準じる)	✓	ReACCh-Outコホートに登録されたJIA患者でCIDを達成した患者が対象。CID達成してから中央値24か月フォロー。sJIAは他のサブタイプと比較して再燃しにくい傾向。(薬剤中止して1年以内に再燃する率は、全体で31.7%、sJIAでは6.2%。) 除外理由;(sJIAに関して、薬剤中止を考慮できる条件については言及なし。)
Foell D. JAMA, 2010	RCT	JIA 364 (sJIA 35)	薬剤を6か月で中止	薬剤を12か月で中止	24か月以内の再燃率、再燃までの期間 ※Wallace criteriaに準じて、MRP8/14	採用	MTXでCIDを3か月間達成している患者が対象。24カ月以内に再燃する率は、それぞれ56.7%、55.6%で差なし。 薬剤中止して1年以内に再燃する率は、それぞれ39.6%、39.5%で差なし。MRP8/14高値は再燃と関係する。 sJIAに関する詳細な情報はない。
Broughton T. Paediatr Drugs, 2012	レビュー	-	-	-	-	✓	薬剤中止に関するレビュー。
Halyabar O. Paediatr Drugs, 2019	レビュー	-	-	-	-	✓	薬剤中止に関するレビュー。

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Simonini G. Arthritis Care Res 70:1046-1051, 2018[1]	Flares After Withdrawal of Biologic Therapies in Juvenile Idiopathic Arthritis: Clinical and Laboratory Correlates of Remission Duration.
	Gottlieb BS. Pediatrics 100:994-997, 1997[2]	Discontinuation of methotrexate treatment in juvenile rheumatoid arthritis.
	Foell D. JAMA 303:1266-1273, 2010[3]	Methotrexate withdrawal at 6 vs 12 months in juvenile idiopathic arthritis in remission: a randomized clinical trial.
不採用論文	Ruperto N. Ann Rheum Dis 77:1710-1719, 2018	Canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis and active systemic features: results from the 5-year long-term extension of the phase III pivotal trials.
	Sota J. Front Pharmacol 9:1526, 2019	Drug Retention Rate and Predictive Factors of Drug Survival for Interleukin-1 Inhibitors in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis.
	Shenoi S. Pediatr Rheumatol Online J 17:48, 2019	Physician practices for withdrawal of medications in inactive systemic juvenile arthritis, Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) survey.
	Kostik MM. Pediatr Rheumatol Online J 13:4, 2015	Successful treatment with tocilizumab every 4 weeks of a low disease activity group who achieve a drug-free remission in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis.
	Quartier P. Arthritis Rheumatol 73:336-346, 2021	Tapering Canakinumab Monotherapy in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis in Clinical Remission: Results From a Phase IIIb/IV Open-Label, Randomized Study.
	Guzman J. Ann Rheum Dis 74:1854-1860, 2015	The outcomes of juvenile idiopathic arthritis in children managed with contemporary treatments: results from the ReACCh-Out cohort.
	Baszis K. Arthritis Rheum 63:3163-3168, 2011	Clinical outcomes after withdrawal of anti-tumor necrosis factor α therapy in patients with juvenile idiopathic arthritis: a twelve-year experience.
	Su Y. Clin Rheumatol 36:1997-2004, 2017	Treatment response to etanercept in methotrexate refractory juvenile idiopathic arthritis: an analysis of predictors and long-term outcomes.
	Postępski J. Rheumatol Int 33:2657-2660, 2013	Clinical remission in juvenile idiopathic arthritis after termination of etanercept.
その他の引用論文		

4-5_評価シート介入研究 該当データなし

4-6_評価シート観察研究 該当データなし

4-7_評価シートエビデンス総体 該当データなし

4-8_定性的システマティックレビュー

該当データなし

4-9_メタアナリシス 該当データなし

CQ 9

4-1_データベース検索結果

4-2_文献検索フローチャート

4-3_二次スクリーニング後の一覧表

4-4_引用文献リスト

※4-5_評価シート介入研究、4-6_評価シート観察研究、

4-7_評価シートエビデンス総体、4-8_定性的システマティック・レビュー、

4-9_メタアナリシスは該当データなし

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	全身型若年性特発性関節炎・マクロファージ活性化症候群
CQ	9. 全身型若年性特発性関節炎に合併するマクロファージ活性化症候群はどのように診断するか
データベース	pubmed
日付	2020/12/24
検索者	清水/井上/伊良部

#	検索式	文献数
1	"arthritis, juvenile"[MeSH Terms] OR "arthritis juvenile"[Title/Abstract] OR "systemic juvenile idiopathic arthritis"[Title/Abstract] OR "systemic juvenile rheumatoid arthritis"[Title/Abstract] OR "juvenile systemic arthritis"[Title/Abstract] OR "systemic-onset"[Title/Abstract]	6809
2	"systemic"[All Fields] OR "systemically"[All Fields] OR "systemics"[All Fields]	459006
3	"macrophage activation syndrome"[MeSH Terms] OR "macrophage activation syndrome"[Title/Abstract]	812
4	#1 AND #2 AND #3	271

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	全身型若年性特発性関節炎・マクロファージ活性化症候群
CQ	9. 全身型若年性特発性関節炎に合併するマクロファージ活性化症候群はどのように診断するか
データベース	Cochrane Library
日付	2020/12/30
検索者	清水/井上/伊良部

#	検索式	文献数
1	[mh "arthritis, juvenile"] OR "arthritis juvenile":ti,ab OR "systemic juvenile idiopathic arthritis":ti,ab OR "systemic juvenile rheumatoid arthritis":ti,ab OR "juvenile systemic arthritis":ti,ab OR systemic-onset:ti,ab	422
2	systemic OR systemically OR systemics	52763
3	[mh "macrophage activation syndrome"] OR "macrophage activation syndrome":ti,ab	42
4	#1 AND #2 AND #3	17

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	全身型若年性特発性関節炎・マクロファージ活性化症候群
CQ	9. 全身型若年性特発性関節炎に合併するマクロファージ活性化症候群はどのように診断するか
データベース	医中誌
日付	2020/12/24
検索者	清水/井上/伊良部

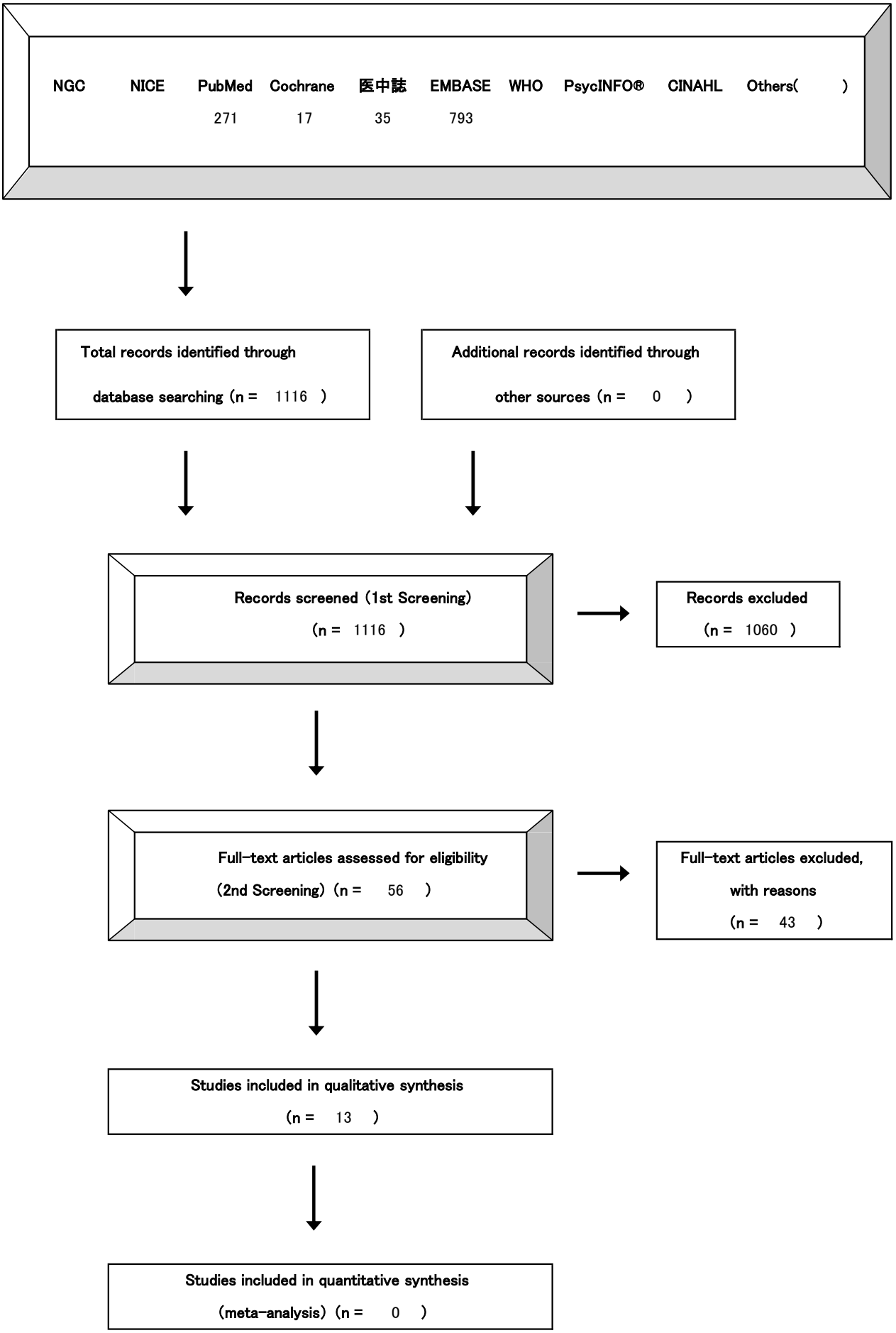
#	検索式	文献数
1	(関節炎-若年性/TH or 全身型若年性特発性関節炎/AL) and (マクロファージ活性化症候群/TH or マクロファージ活性化症候群/AL) and (診断/TH or 診断/AL) and (PT=会議録除く and CK=ヒト) and (PT=原著論文, 総説)	35

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	全身型若年性特発性関節炎・マクロファージ活性化症候群
CQ	9. 全身型若年性特発性関節炎に合併するマクロファージ活性化症候群はどのように診断するか
データベース	EMBASE
日付	2020/12/24
検索者	清水/井上/伊良部

#	検索式	文献数
1	juvenile rheumatoid arthritis'/exp OR 'systemic juvenile idiopathic arthritis':ab,ti OR 'systemic juvenile rheumatoid arthritis':ab,ti OR 'juvenile systemic arthritis':ab,ti OR 'systemic onset':ab,ti	38716
2	systemic:ab,ti	689464
3	macrophage activation syndrome'/exp OR 'macrophage activation syndrome':ab,ti	5469
4	#1 AND #2 AND #3	793

【4-2 文献検索フローチャート】 PRISMA声明を改変



【4-3　二次スクリーニング後の一覧表】

文献No	文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
1	Annals of the rheumatic diseases.2016;75:481-9	後ろ向き観察研究	MAS 362例	NA	NA	MAS分類基準の決定		現行のMASの分類基準
2	Ann Rheum Dis. 2020;79: 225–231	後ろ向き観察研究	MASを合併したsJIA患者23例のMAS合併時のADA2濃度	NA	MASを合併しなかったsJIA患者34例の急性期、inactive phaseのADA2濃度	MAS合併時にADA2値が有意に高値。cutoff値は25.7U/L　感度91.3%　特異度94.6%	○	MASの診断に対する有効性を示したバイオマーカー研究であるが実臨床への応用はまだ困難なため除外
3	The Journal of rheumatology.2011;38:764-8	後ろ向き観察研究	PRINTOとPRCSGとCARRAを中心とした世界の小児リウマチ医へアンケート調査	NA	NA	MASの特徴は多い順に、血小板減少、高フェリチン血症、骨髄血球貪食像、肝逸脱酵素上昇、白血球減少、稽留熱、赤沈亢進、fbg低下、TG上昇、CNS症状、Hb低下、？Clothing timeの延長、D-dimer上昇、出血症状、肝脾腫、LDH上昇、sIL-2R上昇、sCD163上昇、リンパ節腫大、アルブミン低下、低Na、関節炎、腎不全、黄疸、ビリルビン上昇、呼吸不全、心不全	○	Expertに対するアンケート調査。81%の小児リウマチ医が、マルクは必要と言っている。CQ10で採用。
4	J Rheumatol 2011;38:769–74	後ろ向き観察研究	MASを合併したsJIA患者33例	NA	MASを合併しなかったsJIA患者48例	IRF5遺伝子のrs2004640 T allele、IRF5 haplotype (rs729302 A, rs2004640 T, and rs2280714 T)がMAS発症と関連	○	MASの診断に対する有効性を示したバイオマーカー研究であるが実臨床への応用はまだ困難なため除外
5	Clinical and experimental immunology.2018;191:349-355	後ろ向き観察研究	sJIA-MAS 29例	NA	sJIA 117例、EBVHLH15例、KD15例、HC28例	sTNF-R II/I比が有用　　疾患活動性マーカーでも有用	○	MASの診断に対する有効性を示したバイオマーカー研究であるが実臨床への応用はまだ困難なため除外
6	World Journal of Pediatrics 2020;16:89–98	後ろ向き観察研究	MASを合併したsJIA患者53例のMAS発症時のフェリチン値およびフェリチン/ESR比	NA	MASを合併したsJIA患者53例のMAS発症前のフェリチン値およびフェリチン/ESR比	フェリチン値およびフェリチン/ESR比はMASへの進展予測に有用。cutoff値はフェリチンが12,217.5 μg/L、フェリチン/ESR比が267.5 感度はそれぞれ80.0%、90.5% 特異度は88.2%、86.7%		MASの診断に対する有効性を示したバイオマーカー研究であり、実臨床への応用も可能なため重要
7	Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.).2014;66:Sep-60	後ろ向き観察研究	MAS 362例	NA	NA	症候 ・発熱（96.1%）、肝腫大(70.0%)、脾腫(57.9%)、中枢神経系症状(35.0%)、出血(20.4%) 検査値 ・60.7%に骨髄での貪食像あり ・血小板、AST、フェリチン、LDH、アルブミン、フィブリノゲン、ALT、D-D、Hb、WBC、好中球数、赤沈、Na値、CRPなど、多彩なものが動く 治療 ・コルチコステロイド（97.7%）、IVIg(36.3%)、シクロスポリン（61.2%）、生物学的製剤(15.2%)、エトポシド(11.8%) 転帰 ・33%がICU、致死率8%	○	MASの臨床的特徴を多数例で評価した重要な研究であるが、本CQの参考文献としては不十分。
8	Cytokine 119 (2019) 182–187	後ろ向き観察研究	MASを合併したsJIA患者15例のMAS発時のCXCL9濃度	NA	MASを合併しなかったsJIA患者46例の急性期のCXCL9濃度	MAS合併時にCXCL9値が有意に高値。cutoff値は4379pg/mL	○	MASの診断に対する有効性を示したバイオマーカー研究であるが実臨床への応用はまだ困難なため除外
9	Acta clinica Croatica.2018;57:307-311	後ろ向き観察研究	sJIA 35例	NA	なし	・2005年ガイドラインで6例(17.1%) ・2016年分類基準で4例（11.4%） ・HLH-2004では診断例なし	○	2005年に示されたpreliminary criteiraの有用性を評価した論文。
10	Pediatric Research (2020) 88:934–939;	後ろ向き観察研究	sTNFRII/I比	NA	neopterin, IL-18, CXCL9, ferritin値	TCZ治療中のMASの診断にsTNFRII/I比が有用	○	MASの診断に対する有効性を示したバイオマーカー研究であるが実臨床への応用はまだ困難なため除外
11	Clinical immunology (Orlando, Fla.).2019;208:108252	後ろ向き観察研究	s-JIA急性期78例　うちMAS21例	NA	疾患対照としてEBVHLH、KD 健常対照とも比較	s-JIA vs SJIAMASでの診断マーカー ・ネオプテリン（カットオフ 19.5 nmol/L、AUC 0.9465） ・IL-18 （カットオフ69250、AUC 0.8895） ・CXCL9（カットオフ3130、AUC 0.9333） ・sTNFR-II/I（カットオフ3.796、AUC 0.9395） ・フェリチン（カットオフ2560、AUC 0.8671） 他の疾患との鑑別診断マーカーにもネオプテリンいいよ	○	MASの診断に対する有効性を示したバイオマーカー研究であるが実臨床への応用はまだ困難なため除外
12	Rheumatology 2015;54:1507 1517	後ろ向き観察研究	3例のMASを含むHLH症例5例の血漿IFNγ、IL-6、IL-18、IP-10、IL-18BP、indoleamine 2,3-dioxygenase	NA	s-JIA10例の急性期、inactive期の血漿IFNγ、IL-6、IL-18、IP-10、IL-18BP、indoleamine 2,3-dioxygenase	IFNγ及びIFNγ関連蛋白の増加がMASの合併を疑う所見となる	○	MASは3例のみで、経時的な観察は1例のみ
13	The Journal of pediatrics.2017;189:72-78.e3	後ろ向き観察研究	MAS 362例	NA	pHLH 258例	MAS/HLH(MH)scoreの作成 ・発症時年齢、好中球数、フィブリノゲン、脾腫、血小板数、ヘモグロビン値によってスコアリング（0-123点） ・Mhscore>60ならpHLH(感度91%、特異度93%、AUC 0.92)		MASとHLHとの鑑別をスコアした示した重要な論文

14	Ann Rheum Dis 2019;78:1357–1362	後ろ向き観察研究	MAS362症例の臨床症状、一般検査所見	NA	非MAS404例の臨床症状、一般検査所見	CNS involvement×2.44+haemorrhagic manifestations ×1.54+arthritis×(−1.30)+PLT count×(−0.003)+LDH×0.001+fibrinogen×(−0.004)+ferritin×0.0001. で算出されるMSスコアが-2.1以上の場合MASと診断される。		MASとs-JIA急性期との鑑別をスコアした示した重要な論文
15	The Journal of pediatrics.2013;162:1245-51	コホート	sJIA MAS27例	NA	FHL 90例、VA-HLH 42例	好中球数 1.8×10^9以上（感度85%、特異度83%） CRP 90mg/L以上（感度74%、特異度89%）ならSJIAMAS sCD25 7900IU/L以下（感度79%、特異度76%） MAS発症前後で白血球減少(-46%)、血小板減少(-59%)する フェリチン上昇は96%		MASとHLHとの鑑別に好中球数の有用性を示した研究。MAS診断時に、正常値を示すことも多い ・白血球数（84%） ・好中球数（77%） ・血小板数（26%） ・フィブリノゲン（71%）
16	Cytokine 80 (2016) 1–6	後ろ向き観察研究	MASを合併したsJIA患者11例のMAS発症時の血清angiopoietin1値, angiopoietin2値, 2/1比	NA	sJIA急性期44例の血清angiopoietin1値, angiopoietin2値, 2/1比	angiopoietin1値および2/1比がMASの病勢評価指標として有用	○	MASの診断に対する有効性を示したバイオマーカー研究であるが実臨床への応用はまだ困難なため除外
17	The Journal of rheumatology.2015;42:994-1001	後ろ向き観察研究	MAS 362例	NA	なし	人種間の差はさほどなし。欧州vs北米vsその他 ・中枢神経系合併症（欧州少ない）、Hb値（欧州とその他少ない）、AST値（欧州高い）、IVIG（欧州少ない）、生物学的製剤（北米多い）など ・小児血液腫瘍専門医によるエントリーでは、そうでないエントリーと比較して臓器不全症例が多く、バイオをよく使い、エトポシドがよく使われていた。一方で、小児リウマチ専門医エントリーではCyAがよく使われていた。 ・骨髄生検やリンパ組織生検で血球貪食像の有無で分けると、貪食像がある場合はMAS発症までの期間が短く、肝腫大や脾腫の頻度が多く、血小板やフィブリノゲンが低値で、中性脂肪が高い。CyAの導入も多く、IVIGやエトポシドもよく使われている。outcomeは似ている。 ・重症の経過vs非重症の経過でわけると、より年齢が高く、sJIAの病歴が長く、赤沈、アルブミン、フィブリノゲンの値が低く、AST、乳酸脱水素酵素、トリグリセリド、D-ダイマーの値が高く、シクロスポリン、IVIG、エトポシドの投与が多かった。	○	MASの臨床像の人種差を検討した報告であり、本CQの参考文献として不十分
18	18は除外			NA			○	対象疾患がSLEのため除外
19	Rheumatology (Oxford, England).2010;49:1645-53	後ろ向き観察研究	MAS 5例	NA	EBV-HLH 10例、川崎病22例、健常対照28例	・血清IL-18値はMAS/sJIAが他の群より著明高値 ・血清IL-6値は川崎病が高い ・血清ネオプテリン値はEBVHLHが高い ・血清IL-18値はCRP、フェリチン、LDH、他のサイトカインを含めた病勢マーカーと正の相関を示した。 ・sJIAの病勢が落ち着いた段階でもIL-18は高い。	○	MASの診断に対する有効性を示したバイオマーカー研究であるが実臨床への応用はまだ困難なため除外
20	Cytokine 61 (2013) 345–348	後ろ向き観察研究	s-JIA急性期にIL-18/IL-6比が>1000の8例 (IL-18 dominant group)	NA	s-JIA急性期にIL-18/IL-6比が<1000の10例 (IL-6 dominant group)	IL-18 dominant groupはMASの発症が多い。関節炎はIL-6 dominanat groupに多い。	○	MASの診断に対する有効性を示したバイオマーカー研究であるが実臨床への応用はまだ困難なため除外
21	Disease markers.2015;2015:424381	コホート	MAS 17例（SJIA10例、PJIA4例、KD2例、SLE1例）	NA	SJIA31例、PJIA12例、KD6例、SLE4例	MAS群では、CRP3、ALT、AST、総ビリルビン、フェリチン、LDH、PT、PTT、INRの平均値が対照群に比べて有意に高く、WBC2、PMN2、Lymph2、Hgb1、2、3、ESR2、血清アルブミン、ナトリウムの平均値が対照群に比べて有意に低かった。 ・WBC2-WBC1、WBC3-WBC2、PMN1-PMN2、PMN3-PMN2、Hgb1-Hgb2、PLT1-PLT2、PLT3-PLT2、ESR1-ESR2、CRP1-CRP2。変数「ESR3-ESR2」の平均値は、MAS群で有意に低かった。 ・次に続くものが、動的に明らかに動いているものWBC1-WBC2、WBC3-WBC2、PMN1-PMN2、PMN3-PMN2、Hgb1-Hgb2、PLT1-PLT2、PLT3-PLT2、ESR1-ESR2、ESR3-ESR2、CRP1-CRP2。	○	○○1が初発 ○○2がMAS発症時 ○○3が退院後1ヶ月
22	Arthritis Care & Research. 2018;70:409-19	後ろ向き観察研究	カナキヌマブ投与中のMAS35例、トシリズマブ投与中のMAS49例	NA	バイオ製剤非投与中のMAS362例	カナキヌマブ投与例ではフェリチン値が低い。トシリズマブ投与例では、発熱がなく、フェリチン値が低い。血小板数、フィブリノーゲン値は低い。AST値は高い。		文献報告例のまとめ

23	Annals of the rheumatic diseases.2017;76:166-172	後ろ向き観察研究	MAS　20例	NA	active 28例、inactive 35例、2nd-HLH 11例	IL-1b,IL-6,IFNg,CXCL9,CXCL10,CXCL11を比較 ・MAS vs 2nd-HLHでは有意差あるものなし（だが、IFNgとその下流が2nd-HLHのほうがおおよそ3倍高い） ・MAS vs active ではIFNg,CXCL9,CXCL10,CXCL11に有意差あり（とくにCXCL9は15倍） ・active vs inactiveではIL-6のみ有意差あり ・時系列でもIFN gとその関連ケモカインは病勢に一致する ・他のラボデータとの比較では、activeのとき、フェリチンやMAS分類基準の項目は上記サイトカイン・ケモカインとの相関を認めなかった。 ・MASになると、IFNgとCXCL9が種々のデータと相関があった。 ・IFNgとCXCL9やCXCL10は相関するが9のほうがよりつよい	○	MASの診断に対する有効性を示したバイオマーカー研究であるが実臨床への応用はまだ困難なため除外
24	Pediatric Rheumatology (2015) 13:55	systematic review	7つの診断、9つのバイオマーカー、11の治療に関する論文のSR	NA	NA		○	MASの診断に対する有効性を示したバイオマーカーに関するシステマティックレビューである。実臨床への応用はまだ困難なため除外
25	RMD open.2016;2:e000161	expert consensus	MAS　362例	NA	sJIA without MAS 404例　全身感染症 345例	MASの診断のために、MAS発症前後で変化の大きいバイオマーカーは何か、エキスパートの意見が集められた。それらを順位付けし、統計解析して重み付けをした。 ・多く選択された検査項目は、多い順に血小板数、フェリチン、AST、白血球数、好中球数、フィブリノゲン、赤血球沈降速度だった。経時的な変化を最も重要視した項目は、血小板数、フェリチン値、ASTだった。		多数例でMASの病勢評価指標となる一般検査項目の経時的変化を詳細にみた重要な報告
26	Pediatrics International (2017) 59, 509–511	case report	MAS1例のPET画像所見	NA	s-JIA急性期1例、白血病3例のPET画像所見	s-JIAやMASでは特徴的なパターン、白血病との鑑別は必要	○	N数が少ないため除外
27	ACR open rheumatology.2019;1:345-349	コホート？	MAS 362例	NA	sJIA without MAS 404例　全身感染症 345例	フェリチン/赤沈比 ・sJIA-MAS vs active sJIA は21.5をカットオフにすると感度82%、特異度78% ・sJIA-MAS vs 感染症　は11.3をカットオフにすると感度91%、特異度93% ・2016年ACR-EULAR基準と遜色なし。（感度73%、特異度99%）		MASの診断に対する有効性を示したバイオマーカー研究であり、実臨床への応用も可能なため重要
28	J Rheumatol 2013;40:1191–9	後ろ向き観察研究	MAS7例の血清Follistatin-like Protein1濃度およびFerritin/ESR比	NA	s-JIA急性期28例の血清Follistatin-like Protein1濃度およびFerritin/ESR比	FSTL-1>200はMAS合併の予測に有用、Ferritin/ESR比>80はMASへの移行に有用	○	MASの診断に対する有効性を示したバイオマーカー研究であるが実臨床への応用はまだ困難なため除外
29	Seminars in arthritis and rheumatism.2015;44:417-22	後ろ向き観察研究	MAS 18例	NA	active 40例	早期診断のためのマーカー探し ・関節症状が乏しいこと(OR 5.6)、脾腫(67.6)、出血(33.0)、呼吸不全(11.3)があるとMAS ・手首症状(OR 0.1)、MCR関節症状(OR 0.1)、PIP関節症状(OR 0.1)があると可能性下がる ・臨床検査値としては血小板(Plt<211×10^9)、白血球数(<9.9×10^9)、AST(>59.7U/L)、LDH(>882U/L)、アルブミン(<2.9g/dL)、フェリチン(>400μg/L)、フィブリノゲン(<1.8g/L)、蛋白尿だった。 ・臨床検査値のほうが臨床兆候より正確。3つ以上の検査値異常があると感度特異度100%でOR2997		MASの診断に対する有効性を示したバイオマーカー研究であり、実臨床への応用も可能なため重要
30	Rheumatology 2020;59:361 366	後ろ向き観察研究	急性期のs-JIA症例の血清IL-18、CXCL9、S100蛋白値	NA	なし	IL-18はMASの既往のある症例で高い。活動性、MASへの発症予測に有用	○	MASの診断に対する有効性を示したバイオマーカー研究であるが実臨床への応用はまだ困難なため除外
31	Arthritis and rheumatism.2004;50:Aug-35	case report	MAS 1例	NA	なし	IL-18の誘導は骨髄の細胞で行われており、他の臓器にはない	○	IL-18の産生源を示した症例報告
32	Clinical Immunology 160 (2015) 277–281	後ろ向き観察研究	s-JIA急性期にIL-18/IL-6比が>1000の4例 (IL-18 dominant group)	NA	s-JIA急性期にIL-18/IL-6比が<1000の33例 (IL-6 dominant group)	IL-18 dominant groupはMASの発症が多い。関節炎はIL-6 dominanat groupに多い。MAS発症のカットオフ値は47750pg/mL。感度867%、特異度70.5%	○	MASの診断に対する有効性を示したバイオマーカー研究であるが実臨床への応用はまだ困難なため除外

33	Reumatismo.2020;71:189-198	コホート	sJIA MAS 9例	NA	pJIA MAS(4例)と川崎病MAS(5例）とSLE MAS（1例）と合わせて解析	pJIA MAS(4例)と川崎病MAS(5例）とSLE MAS（1例）と合わせて解析されていて、sJIAMASについての詳細な記載は少ない ・初発10例のうち3例がsJIA ・3例は再発MAS ・ラボデータは文献21のとおり ・治療はHLH2004	○	s-JIAMASの症例数が少なく、詳細なデータが不明であり除外
34	Genes and Immunity (2012) 13, 289 - 298	review		NA			○	reviewであり除外
35	Arthritis and rheumatism.2012;64:4135-42	後ろ向き観察研究	JIA MAS 102例 (sJIAMASは90例　poly 8、oligo 3、単関節 1）	NA	SLE-MAS 19例と比較	・院内死亡率は6% (SLEでは11%) ・ICU入院率は27%(SLEは63%) ・ICU入室期間は6日（SLEは25日） ・人工呼吸管理は21%(SLEでは53%) ・循環補助は23%(SLEは47%) ・中枢神経系症状は21%(SLEでは63%) ・低Naは4%(SLEでは26%) ・輸血を要したのは16%(SLEは42%) 治療 ・GCほぼ全例 ・DEX 14%(SLE 32%) ・CyA 44%(SLE 47%) ラボデータ ・フェリチン高値　91%	○	MAS症例としてs-JIA/SLEが混在している。
36	J Rheumatol 2015;42:712–22	後ろ向き観察研究	TCZ治療の全例調査で報告された3例のMAS症例	NA	なし	TCZ治療中のMASの症状、検査所見は非投与例と差がなかった。	○	TCZ投与中のMASの臨床像を示した症例報告
37	International journal of rheumatic diseases.2020;:	後ろ向き観察研究	sJIA MAS 26例	NA	SLE-MAS 4例、KD MAS 1例	MASの全体の特徴 全体の男女比　1.2:1.0 臨床所見 ・発熱全例 ・肝腫大84%、脾腫52%、皮疹68%、関節炎65%、リンパ節腫大36%、出血症状26%、CNS68%、一過性冠動脈拡張を含めた心血管系異常15%、AKI19%、呼吸器合併症16% ラボデータ ・フェリチン平均41785　中央値21482 ・低fbg 8/11例 ・赤沈亢進　68% ・骨髄検査で貪食像76% 治療 ・mPSL+CyA 39% ・mPSL 36% ・mPSL+IVIg 19% ・mPSL+IVIg+CyA 10% poor outcome risk factor ・フェリチン>50000、	○	MASの臨床的特徴を多数例で評価した重要な研究であるが、本CQの参考文献としては不十分。
38	Clin Rheumatol (2017) 36:2839–2845	後ろ向き観察研究	MASを合併したs-JIA5例およびAOSD5例	NA	MASを合併しなかったs-JIA16例およびAOSD24例	MAS合併例では、systemic scoreと血清フェリチン値が有意に高値だった。	○	s-JIA/MASのn数が少ないため除外
39	Rheumatology international.2021;:	後ろ向き観察研究	sJIA MAS 14例	NA	SLE-MAS 19例と比較	sJIAMAS ・性差　11:3で男多い ・MAS移行　28%　SLEは63% ・感染が最も多いMAS発症のトリガー 65% ラボデータ ・MASへ移行すると赤沈しなくなる ・CRPは有意に上昇する15.3mg/dL(SLE 2.4) ・骨髄検査で貪食像少ない　全体解析7/20例 治療 ・ステロイド100%、CyA 30%、Tac21%、CY21%, Eto 3%など	○	MASの臨床的特徴を多数例で評価した重要な研究であるが、本CQの参考文献としては不十分。

40	Open Access Rheumatology: Research and Reviews 2018:10 117–128	review		NA			○	reviewであり除外
41	Annals of the rheumatic diseases.2020;:	コホート	s JIAMAS	NA	sJIA 26例のPBMCのRNAシークエンシング	TRIM8が発現亢進している。	○	MASの診断に対する有効性を示したバイオマーカー研究であるが実臨床への応用はまだ困難なため除外
42	J Pediatr 2003;142:292-6	後ろ向き観察研究	MAS7例	NA	なし	MAS7例中4例はNK細胞数の減少、NK活性低下、perforin発現の軽度上昇、残りの3例では、NK活性低下perforinが発現低下	○	MASにおけるNK細胞数、機能異常との関連を示した研究
43	Arthritis research & therapy.2005;7:R30-7	コホート	sJIA(JRA) 20例　MASいない？	NA	poly JRA 16例　と　少関節JRA 4例	NK活性の話　患者PBMCを採取し、解析 ・NK活性低下はsJIAでもっとも強い ・-2SDを下回るのはsJIAで10/20例、他のオリゴとかでは1/20例だった ・これらは免疫抑制剤の影響は関係なかった。 ・もともとNK細胞数の低下は言われていたが、そのとおり ・CD56bright　は炎症性も抗炎症もサイトカインだして細胞毒性ひくい ・CD56dim　はサイトカイン出さずパーフォリンだす。 ・sJIA患者の中にCD56brightが少ない人がいる ・MASのエピソードをまだ経験していないJRA患者のサブグループでは、MASやHLHの患者で観察された異常と同様に、NK機能の低下と循環CD56bright集団の欠如が見られた。	○	MASにおけるNK細胞数、機能異常との関連を示した研究
44	Front Immunol 2019.03089	review		NA			○	reviewであり除外
45	Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.).2014;66:2871-80	後ろ向き観察研究	s-JIA MAS 362例	NA	s-JIA 404例　全身感染症345例	HLH2004との比較 ・MAS vs 非MASの鑑別はこちらのpreliminaryが優れる ・HLH2004で3/5項目整合のほうが4/5よりよくMAS vs 非MASを区別できた ・フェリチン500以上を加えるともっと精度がよくなる		HLH2004とpreliminary criteriaを比較した研究。2016ACREULAR分類基準の参考になった。
46	Rheumatology International (2021) 41:87–93	後ろ向き観察研究	MAS23例	NA	s-JIA急性期48例	MSスコアとHSスコアの精度を比較	○	MSスコアのカットオフ値≥-1.64　感度91.3%、特異度83.8%、HSスコアのカットオフ値≥162.5　感度91.3%　特異度90.2%
47	The Journal of pediatrics.2005;146:598-604	後ろ向き観察研究	sJIA-MAS 74例	NA	sJIA active 51例	プレリミナリー分類基準は有用		2005年に初めて報告されたMASに対するpreliminary criteria
48	Cytokine 110 (2018) 459–465	後ろ向き観察研究	MAS19例の血清 s CD163値	NA	s-JIA急性期62例の血清 s CD163値	sCD163値がMASの診断および病勢評価指標として有用	○	MASの診断に対する有効性を示したバイオマーカー研究であるが実臨床への応用はまだ困難なため除外
49	International journal of rheumatic diseases.2014;17:261-7	後ろ向き観察研究	MAS　いない（disease controlとしてMAS 2 例）	NA	sJIA 32例　poly JIA 11例	・血小板・AST・WBC・Fbgの異常は目立たず ・sCD25＞7500pg/mLは、sub clinical MASを診断するマーカーになる可能性あり(33例中8例)	○	MASの診断に対する有効性を示したバイオマーカー研究であるが実臨床への応用はまだ困難なため除外
50	Arthritis Rheum 2007;56:965-71	後ろ向き観察研究	MAS7例の血清 s CD25R値および s CD163値	NA	s-JIA急性期16例のの血清 s CD25R値および s CD163値	s IL-2R値およびsCD163値がMASの診断および病勢評価指標として有用	○	MASの診断に対する有効性を示したバイオマーカー研究であるが実臨床への応用はまだ困難なため除外
51	Modern rheumatology.2020;30:900-904	コホート	sJIA MAS 18例（sJIA 53例コホート）	NA	（sJIA 53例コホート）	MAS発症の頻度を確認する ・33.9%MASを発症した。 ・SJIA診断時の血液検査をMASvs非MASで比較すると、フェリチンがより高く、fbgがより低い。（フェリチン 4482 vs 2060、Fbg 371 vs 466） ・短周期型が45.2%、他周期型が30.1%、慢性型が24.5%だった。	○	MASの臨床的特徴評価した研究であるが、本CQの参考文献としては不十分。
52	Clinical and Experimental Immunology, 203: 174–182	review		NA			○	reviewであり除外

53	Pediatric rheumatology online journal.2020;18:2	後ろ向き観察研究	sJIAMAS 12例　TCZあり	NA	sJIA 18例　TCZなし	TCZ治療を受けた患者は、TCZ非使用に比べて、発熱が少なく(50%)、フェリチン()、トリグリセリド、CRPレベルが有意に低い。 ・また、血小板数の減少やフィブリノゲンの減少など、MASのその他の臨床検査上の特徴は、TCZ投与患者でより顕著であった。 ・TCZ治療を受けたs-JIA関連MAS患者は、MASに分類される可能性が低い		TCZ投与中のMASの分類基準の有用性について検討した日本人を対象とした研究
54	Arthritis Care Res 2018;70:1412-15	後ろ向き観察研究	full blown MAS10例、MAS onset 11例	NA	s-JIA急性期47例	Ful blown MASの診断には有用（感度、特異度とも100%）早期診断には感度gあ今一つ（感度63.6%、特異度100%）		MASの分類基準の有用性について検討した日本人を対象とした研究
55	Clinical and experimental immunology.2018;191:349-355	後ろ向き観察研究	sJIAMAS 29例	NA	sJIA 117例、EBVHLH15例、KD15例、HC28例	・sTNF-RII/I比は、MASおよびEBV-HLH患者では、s-JIAの急性期にある患者やKD患者に比べて有意に上昇した ・時系列で見ても、active→MASでII/I比は有意に上昇する。病勢と一致する。 ・sTNF-RII/I比は、MASの発症に伴って大きく上昇し、疾患活動性と正の相関を示した。血清IL-18レベルは、EBV-HLH患者と比較して、MAS患者で有意に上昇した。	○	MASの診断に対する有効性を示したバイオマーカー研究であるが実臨床への応用はまだ困難なため除外
56	Rheumatology 2021;60:231–238	後ろ向き観察研究	s-JIA MAS 43例およびs-JIA急性期136例のsTNFR-II値	NA	s-JIA MAS 43例およびs-JIA急性期136例のneopterin, IL-18, IL-6, sTNFR-I値およびsTNFR-II/I比	s-JIAではMASの診断にはsTNFR-II値が最も有用	○	MASの診断に対する有効性を示したバイオマーカー研究であるが実臨床への応用はまだ困難なため除外

【SR-4　引用文献リスト】

	文献ID	書誌情報
採用論文	Ravelli A 2016	2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative.Annals of the rheumatic diseases.2016;75:481-9
	Zou LX 2020	Clinical and laboratory features, treatment, and outcomes of macrophage activation syndrome in 80 children: a multi-center study in China.World journal of pediatrics : WJP.2020;16:89-98
	Minoia F 2017	Development and Initial Validation of the Macrophage Activation Syndrome/Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Score, a Diagnostic Tool that Differentiates Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis from Macrophage Activation Syndrome.The Journal of pediatrics.2017;189:72-78.e3
	Minoia F 2019	Development and initial validation of the MS score for diagnosis of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis.Annals of the rheumatic diseases.2019;78:1357-1362
	Lehmberg K 2013	Differentiating macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis from other forms of hemophagocyticヲ lymphohistiocytosis.The Journal of pediatrics.2013;162:1245-51
	Schulert GS 2018	Effect of Biologic Therapy on Clinical and Laboratory Features of Macrophage Activation Syndrome Associated With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis.Arthritis care & research.2018;70:409-419
	Ravelli A 2016	Expert consensus on dynamics of laboratory tests for diagnosis of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis.RMD open.2016;2:e000161
	Eloseily EMA 2019	Ferritin to Erythrocyte Sedimentation Rate Ratio: Simple Measure to Identify Macrophage Activation Syndrome in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis.ACR open rheumatology.2019;1:345-349
	Kostik MM2015	Identification of the best cutoff points and clinical signs specific for early recognition of macrophage activation syndrome in active systemic juvenile idiopathic arthritis.Seminars in arthritis and rheumatism.2015;44:417-22
	Davi S 2014	Performance of current guidelines for diagnosis of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis.Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.).2014;66:2871-80

	Ravelli A 2005	Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis.The Journal of pediatrics.2005;146:598-604
	Shimizu M 2020	Tocilizumab modifies clinical and laboratory features of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis.Pediatric rheumatology online journal.2020;18:2
	Shimizu M 2018	Characteristic elevation of soluble TNF receptor II : I ratio in macrophage activation syndrome with systemic juvenile idiopathic arthritis.Clinical and experimental immunology.2018;191:349-355
不採用論文	Shimizu M 2018	Validation of Classification Criteria of Macrophage Activation Syndrome in Japanese Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis.Arthritis care & research.2018;70:1412-1415
	Lee PY 2020	Adenosine deaminase 2 as a biomarker of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis.Annals of the rheumatic diseases.2020;79:225-231
	Davi S 2011	An international consensus survey of diagnostic criteria for macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis.The Journal of rheumatology.2011;38:764-8
	Yanagimachi M 2011	Association of IRF5 polymorphisms with susceptibility to macrophage activation syndrome in patients with juvenile idiopathic arthritis.The Journal of rheumatology.2011;38:769-74
	Shimizu M 2018	Characteristic elevation of soluble TNF receptor II : I ratio in macrophage activation syndrome with systemic juvenile idiopathic arthritis.Clinical and experimental immunology.2018;191:349-355
	Minoia F 2014	Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a multinational, multicenter study of 362 patients.Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.).2014;66:3160-9
	Mizuta M 2019	Clinical significance of serum CXCL9 levels as a biomarker for systemic juvenile idiopathic arthritis associated macrophage activation syndrome.Cytokine.2019;119:182-187

Jelusic M 2018	Comparison of Different Diagnostic Guidelines for the Diagnosis of Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Single Centre Experience.Acta clinica Croatica.2018;57:307-311
Irabu H 2020	Comparison of serum biomarkers for the diagnosis of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis during tocilizumab therapy.Pediatric research.2020;88:934-939
Takakura M2019	Comparison of serum biomarkers for the diagnosis of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis.Clinical immunology (Orlando, Fla.).2019;208:108252
Put K 2015	Cytokines in systemic juvenile idiopathic arthritis and haemophagocytic lymphohistiocytosis: tipping the balance between interleukin-18 and interferon-ガ.Rheumatology (Oxford, England).2015;54:1507-17
Tasaki Y 2016	Disruption of vascular endothelial homeostasis in systemic juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome: The dynamic roles of angiopoietin-1 and -2.Cytokine.2016;80:1-6
Minoia F 2015	Dissecting the heterogeneity of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis.The Journal of rheumatology.2015;42:994-1001
Shimizu M 2013	Distinct cytokine profile in juvenile systemic lupus erythematosus-associated macrophage activation syndrome.Clinical immunology (Orlando, Fla.).2013;146:73-6
Shimizu M 2010	Distinct cytokine profiles of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome with particular emphasis on the role of interleukin-18 in its pathogenesis.Rheumatology (Oxford, England).2010;49:1645-53
Shimizu M 2013	Distinct subsets of patients with systemic juvenile idiopathic arthritis based on their cytokine profiles.Cytokine.2013;61:345-8

Assari R 2015	Dynamic Changes, Cut-Off Points, Sensitivity, and Specificity of Laboratory Data to Differentiate Macrophage Activation Syndrome from Active Disease.Disease markers.2015;2015:424381
Bracaglia C 2017	Elevated circulating levels of interferon-ホウ and interferon-ホウ-induced chemokines characterise patients with macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis.Annals of the rheumatic diseases.2017;76:166-172
Boom V 2015	Evidence-based diagnosis and treatment of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis.Pediatric rheumatology online journal.2015;13:55
Shimizu M 2017	FDG-PET in macrophage activation syndrome associated with systemic juvenile idiopathic arthritis.Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society.2017;59:509-511
Gorelik M 2013	Follistatin-like protein 1 and the ferritin/erythrocyte sedimentation rate ratio are potential biomarkers for dysregulated gene expression and macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis.The Journal of rheumatology.2013;40:1191-9
Yasin S 2020	IL-18 as a biomarker linking systemic juvenile idiopathic arthritis and macrophage activation syndrome.Rheumatology (Oxford, England).2020;59:361-366
Maeno N 2004	Increased interleukin-18 expression in bone marrow of a patient with systemic juvenile idiopathic arthritis and unrecognized macrophage-activation syndrome.Arthritis and rheumatism.2004;50:1935-8
Shimizu M 2015	Interleukin-18 for predicting the development of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis.Clinical immunology (Orlando, Fla.).2015;160:277-81
Ravelli A 2012	Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment.Genes and immunity.2012;13:289-98

Bennett TD 2012	Macrophage activation syndrome in children with systemic lupus erythematosus and children with juvenile idiopathic arthritis.Arthritis and rheumatism.2012;64:4135-42
Yokota S 2015	Macrophage Activation Syndrome in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis under Treatment with Tocilizumab.The Journal of rheumatology.2015;42:712-22
Pal P 2020	Macrophage activation syndrome in pediatrics: 10 years data from an Indian center.International journal of rheumatic diseases.2020;23:1412-1416
Ruscitti P 2017	Macrophage activation syndrome in Still's disease: analysis of clinical characteristics and survival in paediatric and adult patients.Clinical rheumatology.2017;36:2839-2845
Naveen R 2021	Macrophage activation syndrome in systemic lupus erythematosus and systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a retrospective study of similarities and dissimilarities.Rheumatology international.2021;41:625-631
Lerkvaleekul B 2018	Macrophage activation syndrome: early diagnosis is key.Open access rheumatology : research and reviews.2018;10:117-128
Schulert GS 2020	Monocyte and bone marrow macrophage transcriptional phenotypes in systemic juvenile idiopathic arthritis reveal TRIM8 as a mediator of IFN-ホ hyper-responsiveness and risk for macrophage activation syndrome.Annals of the rheumatic diseases.2020;0:1-9
Grom AA 2003	Natural killer cell dysfunction in patients with systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis and macrophage activation syndrome.The Journal of pediatrics.2003;142:292-6
Villanueva J 2005	Natural killer cell dysfunction is a distinguishing feature of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis and macrophage activation syndrome.Arthritis research & therapy.2005;7:R30-7
Vandenhaute J 2019	Natural Killer Cells in Systemic Autoinflammatory Diseases: A Focus on Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Macrophage Activation Syndrome.Frontiers in immunology.2019;10:3089

	Sag E 2021	Performances of the "MS-score" And "HScore" in the diagnosis of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis patients.Rheumatology international.2021;41:87-93
	Sakumura N 2018	Soluble CD163, a unique biomarker to evaluate the disease activity, exhibits macrophage activation in systemic juvenile idiopathic arthritis.Cytokine.2018;110:459-465
	Reddy VV 2014	Soluble CD25 in serum: a potential marker for subclinical macrophage activation syndrome in patients with active systemic onset juvenile idiopathic arthritis.International journal of rheumatic diseases.2014;17:261-7
	Bleesing J 2007	The diagnostic significance of soluble CD163 and soluble interleukin-2 receptor alpha-chain in macrophage activation syndrome and untreated new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis.Arthritis and rheumatism.2007;56:965-71
	Cakan M 2020	The frequency of macrophage activation syndrome and disease course in systemic juvenile idiopathic arthritis.Modern rheumatology.2020;30:900-904
	Krei JM 2020	The role of interleukin-18 in the diagnosis and monitoring of hemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndromeｱ-ｳa systematic review.Clinical and experimental immunology.2021;203:174-182
	M. Mizuta 2021	Comparison of serum cytokine profile in macrophage activation syndrome among different background rheumatic diseases in childrenAnn. Rheum. Dis..2019;78:247
	Assari R 2020	Macrophage activation syndrome as a complication of rheumatologic disorders, a report from Iran.Reumatismo.2020;71:189-198
その他の引用論文		

4-5_評価シート介入研究 該当データなし

4-6_評価シート観察研究 該当データなし

4-7_評価シートエビデンス総体 該当データなし

4-8_定性的システマティックレビュー

該当データなし

4-9_メタアナリシス 該当データなし

CQ10

4-1_データベース検索結果

4-2_文献検索フローチャート

4-3_二次スクリーニング後の一覧表

4-4_引用文献リスト

※4-5_評価シート介入研究、4-6_評価シート観察研究、
4-7_評価シートエビデンス総体、4-8_定性的システマティック・レビュー、
4-9_メタアナリシスは該当データなし

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	全身型若年性特発性関節炎・マクロファージ活性化症候群
CQ	10. 骨髄穿刺はマクロファージ活性化症候群の診断に有効か
データベース	pubmed
日付	2020/12/24
検索者	清水/井上/伊良部

#	検索式	文献数
1	"arthritis, juvenile"[MeSH Terms] OR "arthritis juvenile"[Title/Abstract] OR "systemic juvenile idiopathic arthritis"[Title/Abstract] OR "systemic juvenile rheumatoid arthritis"[Title/Abstract] OR "juvenile systemic arthritis"[Title/Abstract] OR "systemic-onset"[Title/Abstract]	6809
2	"systemic"[All Fields] OR "systemically"[All Fields] OR "systemics"[All Fields]	459006
3	"macrophage activation syndrome"[MeSH Terms] OR "macrophage activation syndrome"[Title/Abstract]	812
4	"bone marrow"[MeSH Terms] OR ("bone"[All Fields] AND "marrow"[All Fields]) OR "bone marrow"[All Fields]	224426
5	#1 AND #2 AND #3 AND #4 Filters applied: Abstract, English, Japanese	38

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	全身型若年性特発性関節炎・マクロファージ活性化症候群
CQ	10. 骨髄穿刺はマクロファージ活性化症候群の診断に有効か
データベース	Cochrane Library
日付	2020/12/30
検索者	清水/井上/伊良部

#	検索式	文献数
1	[mh "arthritis, juvenile"] OR "arthritis juvenile":ti,ab OR "systemic juvenile idiopathic arthritis":ti,ab OR "systemic juvenile rheumatoid arthritis":ti,ab OR "juvenile systemic arthritis":ti,ab OR systemic-onset:ti,ab	422
2	systemic OR systemically OR systemics	52763
3	[mh "macrophage activation syndrome"] OR "macrophage activation syndrome":ti,ab	42
4	[mh "bone marrow"] OR (bone AND marrow) OR "bone marrow"	14953
5	Search #1 AND #2 AND #3 AND #4	1

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	全身型若年性特発性関節炎・マクロファージ活性化症候群
CQ	10. 骨髄穿刺はマクロファージ活性化症候群の診断に有効か
データベース	医中誌
日付	2020/12/24
検索者	清水/井上/伊良部

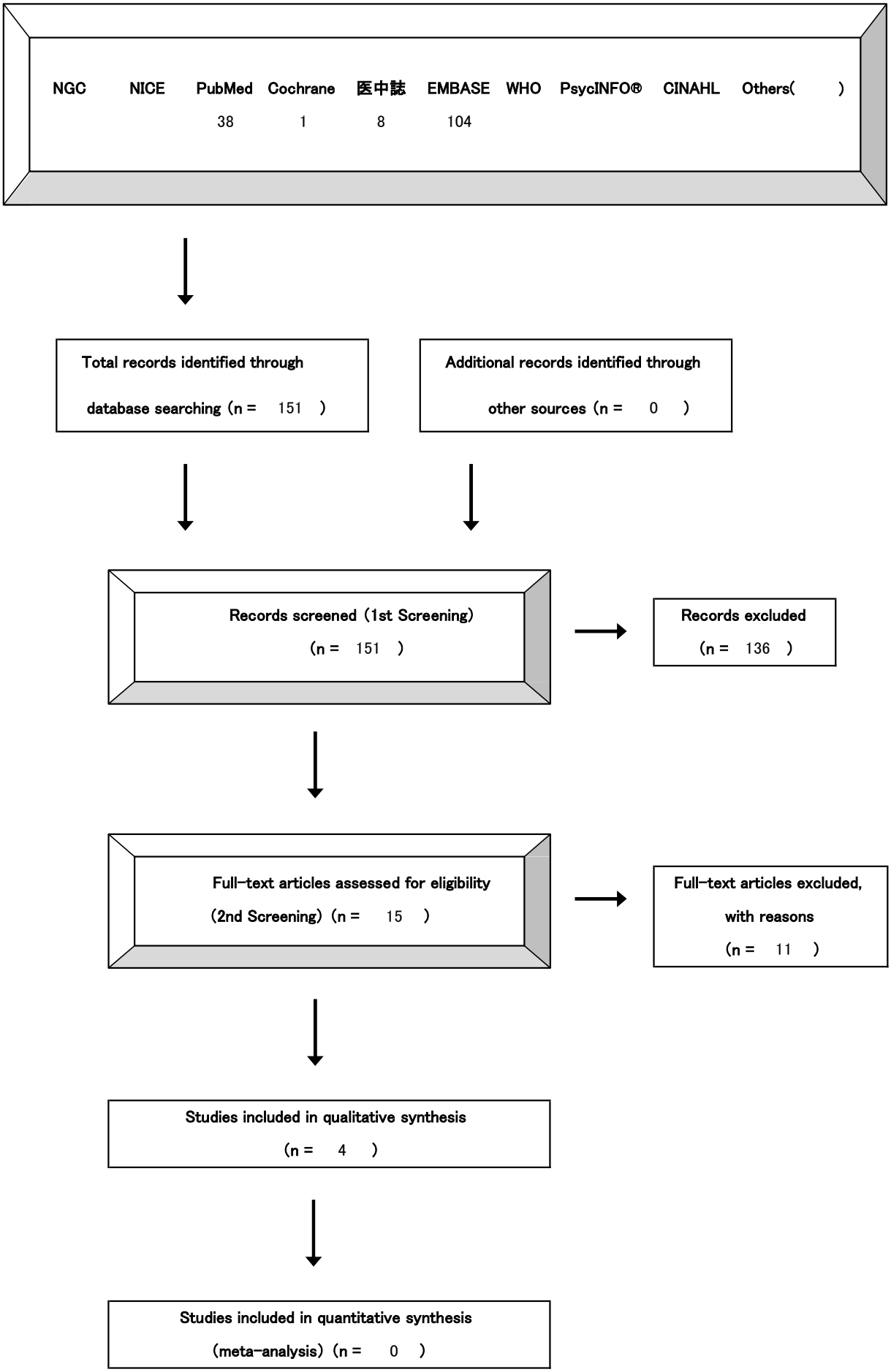
#	検索式	文献数
1	(関節炎-若年性/TH or 全身型若年性特発性関節炎/AL) and (マクロファージ活性化症候群/TH or マクロファージ活性化症候群/AL) and (骨髄/TH or 骨髄/AL) and (PT=会議録除く and CK=ヒト) and (PT=原著論文, 総説)	8

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	全身型若年性特発性関節炎・マクロファージ活性化症候群
CQ	10. 骨髄穿刺はマクロファージ活性化症候群の診断に有効か
データベース	EMBASE
日付	2020/12/24
検索者	清水/井上/伊良部

#	検索式	文献数
1	juvenile rheumatoid arthritis'/exp OR 'systemic juvenile idiopathic arthritis':ab,ti OR 'systemic juvenile rheumatoid arthritis':ab,ti OR 'juvenile systemic arthritis':ab,ti OR 'systemic onset':ab,ti	38716
2	systemic:ab,ti	689464
3	macrophage activation syndrome'/exp OR 'macrophage activation syndrome':ab,ti	5469
4	'bone marrow'/exp OR 'bone marrow':ab,ti	337951
5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	104

【4-2 文献検索フローチャート】 PRISMA声明を改変



【4-3　二次スクリーニング後の一覧表】

	文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
1	The Journal of rheumatology2011.38:764-8	後ろ向き観察研究	PRINTOとPRCSGとCARRAを中心とした世界の小児リウマチ医へアンケート調査	NA	NA	MASの特徴は多い順に、血小板減少、高フェリチン血症、骨髄血球貪食像、肝逸脱酵素上昇、白血球減少、稽留熱、赤沈亢進、fbg低下、TG上昇、CNS症状、Hb低下、？Clothing timeの延長、D-dimer上昇、出血症状、肝脾腫、LDH上昇、sIL-2R上昇、sCD163上昇、リンパ節腫大、アルブミン低下、低Na、関節炎、腎不全、黄疸、ビリルビン上昇、呼吸不全、心不全		81%の小児リウマチ医が、マルクは必要と言っている。Expert opinionだが、骨髄穿刺の重要性を示した重要な研究
2	Clin Rheumatol (2012) 31:1223–1230	後ろ向き観察研究	MAS4例　9エピソードでの8回の骨髄検査	NA	NA	6/8で血球貪食像あり	○	MAS診断例のｎ数が少ないため除外
3	Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)2014.66:Sep-60	後ろ向き観察研究	MAS 362例	NA	NA	症候 ・発熱（96.1%）、肝腫大(70.0%)、脾腫(57.9%)、中枢神経系症状(35.0%)、出血(20.4%) 検査値 ・60.7%に骨髄での貪食像あり ・血小板、AST、フェリチン、LDH、アルブミン、フィブリノゲン、ALT、D-D、Hb、WBC、好中球数、赤沈、Na値、CRPなど、多彩なものが動く 治療 ・コルチコステロイド（97.7%）、IVIg(36.3%)、シクロスポリン（61.2%）、生物学的製剤(15.2%)、エトポシド(11.8%) 転帰 ・33%がICU、致死率8%		s-JIA/MAS例について骨髄穿刺での貪食像の割合を評価した研究であり重要
4	World J Pediatr 2008;4(2):97-101	後ろ向き観察研究	MAS13例	NA	NA	13例全例で血球貪食像あり	○	比較検討がされていない
5	Rheumatology international2012.32:881-6	後ろ向き観察研究	MAS 6例　臨床兆候をまとめた	NA	NA	・4例が初発時。2例がフォロー中 ・2例がパルボウイルス感染、1例がHAVがトリガー ・6/6例　発熱、ショック ・5/6　脳症、出血症状 ・4/6　全身性リンパ節腫脹 ・3/6　肝脾腫、黄疸、腹痛、心合併症（頻脈、心嚢液貯留、心室性期外収縮） ・2/6　髄膜刺激症状 検査所見 ・MAS発症時、白血球減少、血小板減少あり。 ・1例　NK細胞数（CD16）は顕著に減少（0.2%） ・2例で顕著な凝固異常あり。2例でfbg低値。Dダイマーは4例中3例で上昇した。 ・フェリチンは4例で著増 ・その他、トランスアミナーゼの上昇、低ナトリウム血症、脂質異常あり。 ・骨髄では、4例で血球貪食症が見られた	○	MAS診断例のｎ数が少ないため除外
6	Mymensingh medical journal : MMJ 2017; 26: 356-363	後ろ向き観察研究	sJIA-MAS7例	NA	SLEMAS 2例とKD-MAS1例合わせた検討	全体のMASで５例のマルク　そして2/5例だけ所見あり	○	sjIAMASにおける内容は不明

7	Archives of disease in childhood2001.85: 421-6	後ろ向き観察研究	MAS 9例　臨床的特徴まとめ(sJIA7例,ERA1、CINCA 1例)	NA	NA	・8例女子。1例男子 ・誘因薬剤なし。 ・8人がMAS前に感染症に罹患していた。2例EBV、1例水痘、1例腸球菌感染症。あとの4例は上気道炎と下痢症状のみで特定の病原体の発見はなかった。 ・高熱、肝脾腫、リンパ節腫脹が共通の臨床症状。 ・血小板数減少、赤沈低下（3例）が顕著だった。 ・8人肝機能異常、6人凝固障害。 ・骨髄検査で7人中4人が確定的な血球貪食症と診断された。 治療 ・全員にステロイド（静脈内投与8名、経口投与1名）、シクロスポリン5名、シクロホスファミド2名、抗胸腺細胞グロブリン1名が投与あり。2人が死亡。	○	MAS診断例のｎ数が少ないため除外
8	J Rheumatol 2007;34:1133–8)	後ろ向き観察研究	s-JIAの急性期に骨髄検査を施行した15例	NA	NA	8例で貪食像あり。MASと臨床的に診断されたのは2例。明らかな骨髄貪食像を認めた3例のうち、MASと診断されたのは1例のみ	○	MAS診断例のｎ数が少ないため除外
9	Minerva pediatrica2011.63: 459-66						○	入手できず除外
10	ARTHRITIS RHEUM　2014；66：2871–2880	後ろ向き観察研究	s-JIAの急性期に骨髄検査を施行した249例	NA	NA	149例（59.8％）でのみ貪食像あり		多数例で骨髄穿刺での貪食像の割合を確認できた報告であり重要
11	Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992). Supplement2006.95:38-41	後ろ向き観察研究	s-JIA MAS 6例	NA	SLE-MAS 1例とHLH2例と合わせて分析	・臨床的に、稽留熱、出血傾向、肝脾腫、リンパ節腫脹、中枢神経系合併症、呼吸不全、心合併症（拡張型心筋症、心嚢液貯留、上室性頻脈）を特徴とする。腎合併症（血尿、乏尿、ネフローゼ症候群）きたすこともある。 ・汎血球減少、凝固障害、ESR低下、血清アルブミン低下、高フェリチン、肝逸脱酵素上昇、TG上昇を認める。 ・活性化マクロファージは様々な臓器、特に骨髄に認めるが、半数しかマルクでdetect不能。	○	s-JIA/MAS診断例のｎ数が少ないため除外
13	ACTA REUMATOL PORT. 2013;37:196-200	case report	臨床的にMASの合併を疑わない症例での骨髄貪食像を認めた症例報告				○	一例報告であり除外
13	The Journal of rheumatology.2015;42:994-1001	後ろ向き観察研究	MAS 362例	NA	なし	人種間の差はさほどなし。欧州vs北米vsその他 ・中枢神経系合併症（欧州少ない）、Hb値（欧州とその他少ない）、AST値（欧州高い）、IVIG（欧州少ない）、生物学的製剤（北米多い）など ・小児血液腫瘍専門医によるエントリーでは、そうでないエントリーと比較して臓器不全症例が多く、バイオをよく使い、エトポシドがよく使われていた。一方で、小児リウマチ専門医エントリーではCyAがよく使われていた。 ・骨髄生検やリンパ組織生検で血球貪食像の有無で分けると、貪食像がある場合はMAS発症までの期間が短く、肝腫大や脾腫の頻度が多く、血小板やフィブリノゲンが低値で、中性脂肪が高い。CyAの導入も多く、IVIGやエトポシドもよく使われている。outcomeは似ている。 ・重症の経過vs非重症の経過でわけると、より年齢が高く、sJIAの病歴が長く、赤沈、アルブミン、フィブリノゲンの値が低く、AST、乳酸脱水素酵素、トリグリセリド、D-ダイマーの値が高く、シクロスポリン、IVIG、エトポシドの投与が多かった。		マルクやリンパ系臓器生検で血球貪食症が認められた患者（159例）と、血球貪食症が認められなかった患者（189例）の特徴を比較した研究であり重要。血球貪食症の患者は、MAS発症時のsJIA罹病期間が短い（0. 1年 vs 0.5年、p = 0.024）、肝腫大（78.7% vs 63.4%、p = 0.002）および脾腫（68.0% vs 50.8%、p = 0. 001）の有病率が高い。血小板減少、低fbg、TG高値となっていた。CyAやIVIgが導入されていることが多かった。

【SR-4　引用文献リスト】

	文献ID	書誌情報
採用論文	Davi S 2011	An international consensus survey of diagnostic criteria for macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis.The Journal of rheumatology.2011;38:764-8
	Minoia F 2014	Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a multinational, multicenter study of 362 patients.Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.).2014;66:Sep-60
	Davi S 2014	Performance of current guidelines for diagnosis of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis.Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.).2014;66:2871-80
	Zeng, P. 2013	Occult macrophage activation syndrome in systemic-onset juvenile idiopathic arthritic syndrome - a case report.Acta Reumatol. Port. 2013;38:196-200
不採用論文	Lin CI 2012	Clinical analysis of macrophage activation syndrome in pediatric patients with autoimmune diseases.Clinical rheumatology.2012;31:1223-30
	Zeng HS 2008	Macrophage activation syndrome in 13 children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis.World journal of pediatrics : WJP.2008;4:97-101
	Singh S 2012	Macrophage activation syndrome in children with systemic onset juvenile idiopathic arthritis: clinical experience from northwest India.Rheumatology international.2012;32:881-6
	Islam MI 2017	Macrophage Activation Syndrome in Paediatric Rheumatic Diseases.Mymensingh medical journal : MMJ.2017;26:356-363
	Sawhney S 2001	Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders.Archives of disease in childhood.2001;85:421-6
	Behrens EM 2007	Occult macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis.The Journal of rheumatology.2007;34:1133-8
	Moradinejad MH 2011	The incidence of macrophage activation syndrome in children with rheumatic disorders.Minerva pediatrica.2011;63:459-66
	Cortis E 2006	Macrophage activation syndrome in juvenile idiopathic arthritis.Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992). Supplement.2006;95:38-41
	Stephan JL 1993	Macrophage activation syndrome and rheumatic disease in childhood: a report of four new cases.Clinical and experimental rheumatology.1993;11:451-6
その他の引用論文		

4-5_評価シート介入研究 該当データなし

4-6_評価シート観察研究 該当データなし

4-7_評価シートエビデンス総体 該当データなし

4-8_定性的システマティックレビュー

該当データなし

4-9_メタアナリシス 該当データなし

CQ11

4-1_データベース検索結果

4-2_文献検索フローチャート

4-3_二次スクリーニング後の一覧表

4-4_引用文献リスト

4-6_評価シート観察研究

4-7_評価シートエビデンス総体

4-8_定性的システマティック・レビュー

※4-5_評価シート介入研究、4-9_メタアナリシスは該当データなし

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	全身型若年性特発性関節炎・マクロファージ活性化症候群
CQ	11. 全身型若年性特発性関節炎に合併するマクロファージ活性化症候群に対してグルココルチコイドは有効か
データベース	pubmed
日付	2020/12/24
検索者	清水/井上/伊良部

#	検索式	文献数
1	"arthritis, juvenile"[MeSH Terms] OR "arthritis juvenile"[Title/Abstract] OR "systemic juvenile idiopathic arthritis"[Title/Abstract] OR "systemic juvenile rheumatoid arthritis"[Title/Abstract] OR "juvenile systemic arthritis"[Title/Abstract] OR "systemic-onset"[Title/Abstract]	6809
2	"systemic"[All Fields] OR "systemically"[All Fields] OR "systemics"[All Fields]	459006
3	"macrophage activation syndrome"[MeSH Terms] OR "macrophage activation syndrome"[Title/Abstract]	812
4	"glucocorticoids"[Pharmacological Action] OR "glucocorticoids"[MeSH Terms] OR "glucocorticoids"[All Fields] OR "glucocorticoid"[All Fields]	156056
5	#1 AND #2 AND #3 AND #4 Filters applied: Abstract, English, Japanese	36

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	全身型若年性特発性関節炎・マクロファージ活性化症候群
CQ	11. 全身型若年性特発性関節炎に合併するマクロファージ活性化症候群に対してグルココルチコイドは有効か
データベース	Cochrane Library
日付	2020/12/30
検索者	清水/井上/伊良部

#	検索式	文献数
1	[mh ″arthritis, juvenile″] OR ″arthritis juvenile″:ti,ab OR ″systemic juvenile idiopathic arthritis″:ti,ab OR ″systemic juvenile rheumatoid arthritis″:ti,ab OR ″juvenile systemic arthritis″:ti,ab OR systemic-onset:ti,ab	422
2	systemic OR systemically OR systemics	52763
3	[mh ″macrophage activation syndrome″] OR ″macrophage activation syndrome″:ti,ab	42
4	″glucocorticoids[Pharmacological Action]″ OR [mh glucocorticoids] OR glucocorticoids OR glucocorticoid	9064
5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	7

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	全身型若年性特発性関節炎・マクロファージ活性化症候群
CQ	11. 全身型若年性特発性関節炎に合併するマクロファージ活性化症候群に対してグルココルチコイドは有効か
データベース	医中誌
日付	2020/12/24
検索者	清水/井上/伊良部

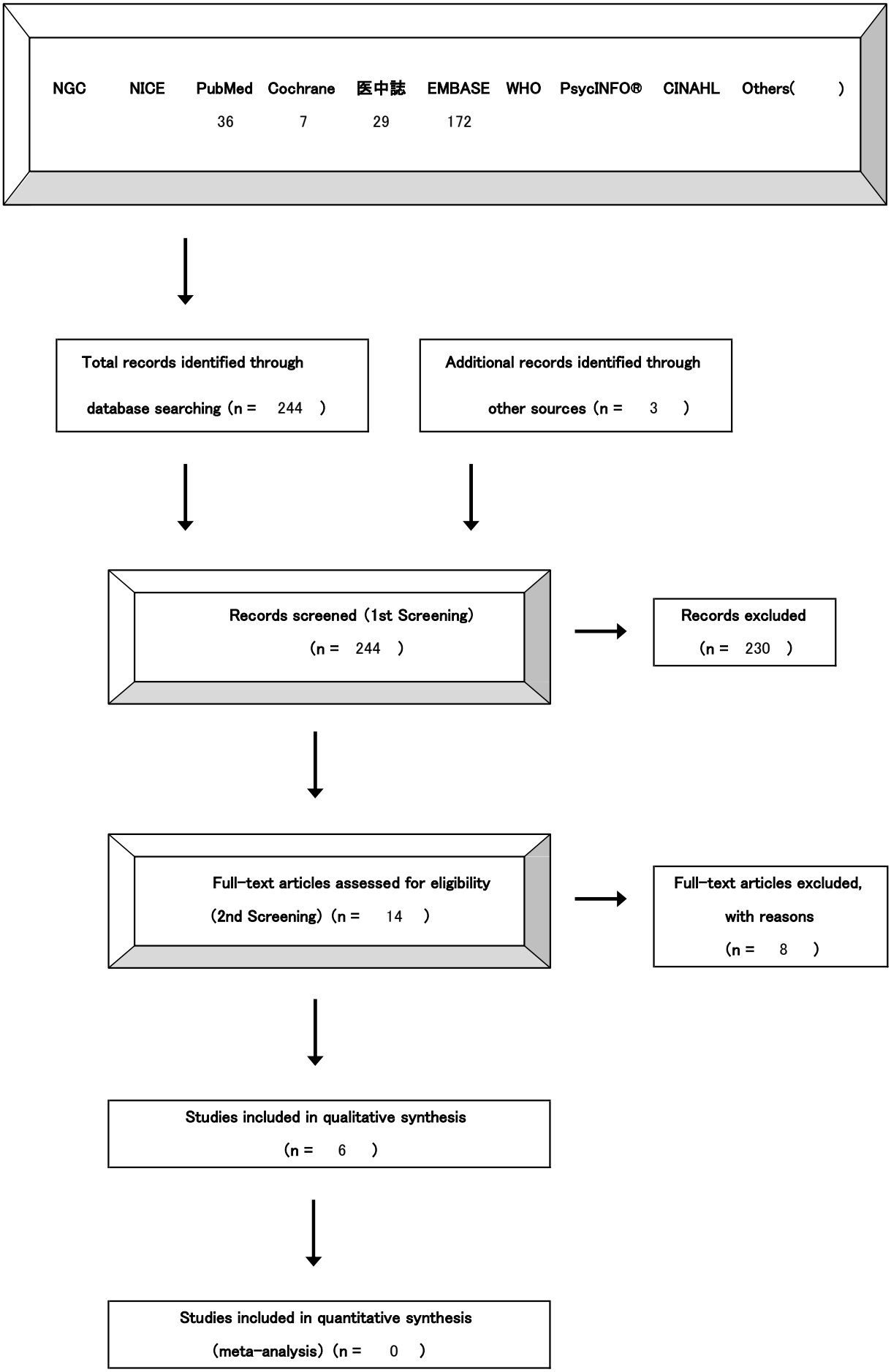
#	検索式	文献数
1	(関節炎-若年性/TH or 全身型若年性特発性関節炎/AL) and (マクロファージ活性化症候群/TH or マクロファージ活性化症候群/AL) and (Glucocorticoids/TH or Steroids/TH or グルココルチコイド/AL or ステロイド/AL) and (PT=会議録除く and CK=ヒト) and (PT=原著論文, 総説)	29

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	全身型若年性特発性関節炎・マクロファージ活性化症候群
CQ	11. 全身型若年性特発性関節炎に合併するマクロファージ活性化症候群に対してグルココルチコイドは有効か
データベース	EMBASE
日付	2020/12/24
検索者	清水/井上/伊良部

#	検索式	文献数
1	'juvenile rheumatoid arthritis'/exp OR 'systemic juvenile idiopathic arthritis':ab,ti OR 'systemic juvenile rheumatoid arthritis':ab,ti OR 'juvenile systemic arthritis':ab,ti OR 'systemic onset':ab,ti	38716
2	systemic:ab,ti	689464
3	macrophage activation syndrome'/exp OR 'macrophage activation syndrome':ab,ti	5469
4	glucocorticoid'/exp OR glucocorticoid:ab,ti	807764
5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	172

【4-2 文献検索フローチャート】 PRISMA声明を改変



【4-3　二次スクリーニング後の一覧表】

	文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
1	Modern rheumatology 2016.26;617-20	case series	sJIA MAS 4例	リポ化ステロイド	NA	mPSLパルスやCyA、TCZで抑え込めないMASを鎮静化できる		用量については体重による記載なし
2	Clin Rheumatol (2012) 31:1223–1230	後ろ向き観察研究	MAS合併4例　9エピソード	ステロイド治療	非ステロイド治療	無治療で改善1エピソード、初期治療IVIG2例　いずれも無効　PSLまたはmPSLの追加治療	○	Outcomeに関する詳細が不明なため
3	Rheumatology international 2012.32;881-6	後ろ向き観察研究	sJIA MAS 6例	NA	NA	治療 ・第一選択　mPSLパルス（30mg/kg/日、3〜5日）を4例。軽症2例にPSL経口（2mg/kg/日）。 ・mPSL4例のうち2例は改善。残りの2例はIVIGを併用。1例はIVIG投与で改善。あとの1例は難治性ショックと肺出血で死亡した。PSLを内服した2例は改善した。		N数は少ないが有効性が示されている。
4	World J Pediatr 2008;4(2):97-101	後ろ向き観察研究	MAS合併13例	ステロイド治療	なし	全例デキサメサゾンで治療。		DEXの有効性が示されている。
5	Archives of disease in childhood 2001.85;421-6	後ろ向き観察研究	MAS 9例　臨床的特徴まとめ(sJIA7例,ERA1、CINCA 1 例)	NA	NA	治療 ・全員にステロイド（mPSL静脈内投与8名、PSL経口投与1名）、シクロスポリン5名、シクロホスファミド2名、抗胸腺細胞グロブリンやエトポシド1名が投与あり。2人が死亡。 シクロホスファミドが投与されたのは、当初結節性多発動脈炎と考えられていた4例と、重度の腎障害がありシクロスポリンが禁忌とされた患者1名の2名でした。 全体の死亡率は22％。 臨床的回復まで、生存者7名中6名で平均23.6日であった。	○	ステロイド併用例の詳細が不明で併用治療の効果をみている可能性もあるため
6	Rheumatology International (2019) 39:13–27	review					○	文献3つ追加（下記）
7	Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992). Supplement 2006.95;38-41	後ろ向き観察研究	s-JIA MAS 6例	NA	SLE-MAS 1例とHLH2例と合わせて分析	まとまった治療の比較はない	○	治療の比較がない
8	Indian J Pediatr (August 2011) 78(8):1002–1004	case report	PRESを合併した症例報告				○	1例報告であり除外

9	The Turkish journal of pediatrics 2019.61;852-858	後ろ向き観察研究	sJIA MAS 27例（初発時18例）	NA	sJIA75例 MAS27例含む	症状 ・全例で発熱を示し、78.7%関節炎、66.2%発疹、37.3%関節痛、28.4%肝脾腫、20.3%リンパ節腫脹 治療 ・初発時　全例でNSAIDやコルチコステロイドで治療。 ・20%はコルチコステロイドやDMARDsで寛解に達したが、あとは少なくとも1種類の生物学的製剤を要した。バイオはAnakinraが最も多く選択された（45例）。14名（18,7%）の患者は、病気の経過中に多関節の関節病変を有しており、そのうち5名はtocilizumabで寛解した。	○	ステロイド併用例の詳細が不明で併用治療の効果をみている可能性もあるため
10	ARTHRITIS & RHEUM 2012;64:4135–4142	後ろ向き観察研究	MAS合併102例	ステロイド治療	なし	93例91%でステロイド治療あり。83例81%はmPSLパルス。14例14%がデキサメサゾン	○	併用治療例がほとんどであり、ステロイド治療の効果は不明
11	Arch. Med. Sci. 2018.14;138-150	後ろ向き観察研究	sJIA MAS 12例（５０%）	NA	KD-MAS 1例、SLE-MAS 1例、感染症関連HLH 4例、原因不明HLH 6例	治療的介入の効果を比較する。 ・治療は、高用量または標準用量のグルココルチコイド（GC）（hd-GCまたはsd-GC）、IVIG、CyAで行われた。治療開始72時間の治療内容と、診断後72時間後に行われた治療の7日後に、臨床検査値と臨床パラメータの比較をした。 ・mPSLパルス 96% 23人 ・CyA 88% 21人 ・IVIG 79% 19人 ・12名（50%）が診断後24時間以内にGCを投与され、17名（71%）が最初の72時間に投与された。7名（29%）の患者は最初の72時間にGCを投与されなかった。 ・14/24例（58%）は、自己免疫疾患の経過中にsHLH/MASを発症していた（12名はs-JIA）。HD-GCを24時間以内に投与することで、解熱、肝脾の縮小、血球・fbg濃度の上昇が認められた。最初の72時間にGCs、IVIG、CyAの併用療法を行うと、fbgの回復がより早期だった。すべての患者が生存した。	○	血球減少と凝固障害には早期投与が効果あり。
12	Pediatr Rheumatol Online J 13:55.	systematic review	78例96エピソード	ステロイド治療	なし	ステロイド単剤で68%が寛解　重症例ではパルス　無効例でlipoDEX		11個の治療に関する論文のsystemiatic reviewであり重要。
13	Rheumatol Int 36:1421–1429.	後ろ向き観察研究	MAS28例	ステロイド治療	なし	全例mPSLパルスで治療。その後PSLへ		多くの症例で併用治療がされており、ステロイド単独での効果は不明
14	Arthritis Rheumatol 2014；66:3160–3169.	後ろ向き観察研究	MAS349例	ステロイド治療	なし	349例中341例がステロイド治療　IV　309例　PO 256例		多くの症例で併用治療がされており、ステロイド単独での効果は不明

【SR-4　引用文献リスト】

	文献ID	書誌情報
採用論文	Nakagishi Y 2014	Successful therapy of macrophage activation syndrome with dexamethasone palmitate.Modern rheumatology.2016;26:617-20
	Singh S 2012	Macrophage activation syndrome in children with systemic onset juvenile idiopathic arthritis: clinical experience from northwest India.Rheumatology international.2012;32:881-6
	Zeng HS 2008	Macrophage activation syndrome in 13 children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis.World journal of pediatrics : WJP.2008;4:97-
	Boom V 2015	Evidence-based diagnosis and treatment of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. Pediatr Rheumatol Online J. 2015 Dec 3;13:55.
	Ayatc S 2016	Macrophage activation syndrome in children with systemic juvenile idiopathic arthritis and systemic lupus erythematosus. Rheumatol Int. 2016 Oct;36(10):1421-9.
	Minoia F 2014	Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a multinational, multicenter study of 362 patients. Arthritis Rheumatol. 2014 Nov;66(11):3160-9.
不採用論文	Lin CI 2012	Clinical analysis of macrophage activation syndrome in pediatric patients with autoimmune diseases.Clinical rheumatology.2012;31:1223-30
	Batu ED 2019	Glucocorticoid treatment in juvenile idiopathic arthritis.Rheumatology international.2019;39:13-27
	Cortis E 2006	Macrophage activation syndrome in juvenile idiopathic arthritis.Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992). Supplement.2006;95:38-41
	Kumar S 2011	Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES/RPLS) during pulse steroid therapy in macrophage activation syndrome.Indian journal of pediatrics.2011;78:1002-4
	Sag E 2019	Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a single center experience.The Turkish journal of pediatrics.2019;61:852-858
	Bennett, T.D. 2012	Macrophage activation syndrome in children with systemic lupus erythematosus and children with juvenile idiopathic arthritisArthritis Rheum..2012;64:4135-4142
	Gietka, P. 2015	The influence of various therapeutic regimens on early clinical and laboratory response and outcome of children with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosisArch. Med. Sci..2018;14:138-150
	Sawhney S 2001	Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders.Archives of disease in childhood.2001;85:421-6
その他の引用論文		

4-5_評価シート介入研究 該当データなし

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA
対象	sJIA+MAS
介入	PSL
対照	―

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	死亡率の低下

個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Nakagishi Y 2014	症例集積	-2	-2	0	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	4	0	0	NA	NA	NA
Singh2012.	症例集積	-2	-2	0	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	6	0	0	NA	NA	NA
ZengHS 2008	症例集積	-2	-2	0	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	13	3	23	NA	NA	NA
Sawhney S 2001	症例集積	-2	-2	0	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	7	2	28	NA	NA	NA
Boom V 2015	症例集積	-2	-2	0	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Selin A 2016	症例集積	-2	-2	0	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	28	3	11	NA	NA	NA
Minoia F 2014	症例集積	-2	-2	0	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	362	28	7.7	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

4例の症例報告	単一群	投与時期が異なる		フォローアップ期間が不定	交絡因子調整なし								DEX-P使用	対照なし	死亡率の比較はない						死亡数				
後ろ向き観察研究	単一群	個々で薬剤も時期も異なる		フォローアップ期間が不定	交絡因子調整なし								PSLの投与量が異なる	対照なし	死亡率の比較はない						死亡数				
後ろ向き観察研究	単一群	強く疑われる		フォローアップ期間記載なし	交絡因子調整なし								使用法記載なし	対照なし	死亡率の比較はない						死亡数				
後ろ向き観察研究	単一群のうちの一群	強く疑われる		フォローアップ期間が不定	交絡因子調整なし								PSLの投与量記載なし	対照なし	死亡率の比較はない					SJIAのみ	死亡数				
系統的文献レビュー	異なる背景因子	強く疑われる		フォローアップ期間記載なし	交絡因子調整なし								評価不能	対照なし	死亡率の比較はない										
後ろ向き観察研究	単一群	強く疑われる		フォローアップ期間が不定	交絡因子調整なし								評価不能	対照なし	死亡率の比較はない					SJIA	死亡数				
後ろ向き観察研究	単一群	強く疑われる		フォローアップ期間が不定	交絡因子調整なし								評価不能	対照なし	死亡率の比較はない						死亡数				

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA
対象	sJIA+MAS
介入	PSL
対照	ー

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	再燃

個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Nakagishi Y 2014	症例集積	-2	-2	0	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	4	0	0	NA	NA	NA
Singh2012.	症例集積	-2	-2	0	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	6	0	0	NA	NA	NA
ZengHS 2008	症例集積	-2	-2	0	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	13	NA	NA	NA	NA	NA
Sawhney S 2001	症例集積	-2	-2	0	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	7	1	14	NA	NA	NA
Boom V 2015	症例集積	-2	-2	0	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Selin A 2016	症例集積	-2	-2	0	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	28	NA	NA	NA	NA	NA
Minoia F 2014	症例集積	-2	-2	0	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	341	NA	NA	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

4例の症例報告	単一群	投与時期が異なる		フォローアップ期間が不定	交絡因子調整なし								DEX-P使用	対照なし	アウトカム測定なし						再燃数				
後ろ向き観察研究	単一群	個々で薬剤も時期も異なる		フォローアップ期間が不定	交絡因子調整なし								PSLの投与量が異なる	対照なし	アウトカム測定なし						再燃数				
後ろ向き観察研究	単一群	強く疑われる		フォローアップ期間記載なし	交絡因子調整なし								使用法記載なし	対照なし	アウトカム測定なし										
後ろ向き観察研究	単一群のうちの一群	強く疑われる		フォローアップ期間が不定	交絡因子調整なし								PSLの投与量記載なし	対照なし	アウトカム測定なし					SJIAのみ	再燃数				
系統的文献レビュー	異なる背景因子	強く疑われる		フォローアップ期間記載なし	交絡因子調整なし								評価不能	対照なし	アウトカム測定なし										
後ろ向き観察研究	単一群	強く疑われる		フォローアップ期間が不定	交絡因子調整なし								評価不能	対照なし	アウトカム測定なし										
後ろ向き観察研究	単一群	強く疑われる		フォローアップ期間が不定	交絡因子調整なし								評価不能	対照なし	アウトカム測定なし										

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA
対象	sJIA+MAS
介入	PSL
対照	―

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	全身症状の改善
個別研究	**バイアスリスク***

		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Nakagishi Y 2014	症例集積	-2	-2	0	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	4	4	100	NA	NA	NA
Singh2012.	症例集積	-2	-2	0	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	6	6	100	NA	NA	NA
ZengHS 2008	症例集積	-2	-2	0	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	13	3	23	NA	NA	NA
Sawhney S 2001	症例集積	-2	-2	0	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	7	5	72	NA	NA	NA
Boom V 2015	症例集積	-2	-2	0	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Selin A 2016	症例集積	-2	-2	0	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	28	NA	NA	NA	NA	NA
Minoia F 2014	症例集積	-2	-2	0	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	341	NA	NA	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

4例の症例報告	単一群	投与時期が異なる		フォローアップ期間が不定	交絡因子調整なし								DEX-P使用	対照なし	アウトカム測定なし						改善数				
後ろ向き観察研究	単一群	個々で薬剤も時期も異なる		フォローアップ期間が不定	交絡因子調整なし								PSLの投与量が異なる	対照なし	アウトカム測定なし						改善数				
後ろ向き観察研究	単一群	強く疑われる		フォローアップ期間記載なし	交絡因子調整なし								使用法記載なし	対照なし	アウトカム測定なし						改善数				
後ろ向き観察研究	単一群のうちの一群	強く疑われる		フォローアップ期間が不定	交絡因子調整なし								PSLの投与量記載なし	対照なし	アウトカム測定なし					SJIAのみ	改善数				
系統的文献レビュー	異なる背景因子	強く疑われる		フォローアップ期間記載なし	交絡因子調整なし								評価不能	対照なし	アウトカム測定なし										
後ろ向き観察研究	単一群	強く疑われる		フォローアップ期間が不定	交絡因子調整なし								評価不能	対照なし	アウトカム測定なし										
後ろ向き観察研究	単一群	強く疑われる		フォローアップ期間が不定	交絡因子調整なし								評価不能	対照なし	アウトカム測定なし										

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA
対象	sJIA+MAS
介入	PSL
対照	―

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	病勢指標の改善

個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
研究コード	**研究デザイン**	**選択バイアス**	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**		**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
		背景因子の差	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**																			
Nakagishi Y 2014	症例集積	−2	−2	0	−1	−2	0	−2	0	0	0	0	0	−2	−2	−2	−2	NA	NA	NA	4	4	100	NA	NA	NA
Singh2012.	症例集積	−2	−2	0	−1	−2	0	−2	0	0	0	0	0	−1	−2	−2	−2	NA	NA	NA	6	6	100	NA	NA	NA
ZengHS 2008	症例集積	−2	−2	0	−2	−2	0	−2	0	0	0	0	0	−2	−2	−2	−2	NA	NA	NA	13	10	77	NA	NA	NA
Sawhney S 2001	症例集積	−2	−2	0	−1	−2	0	−2	0	0	0	0	0	−1	−2	−2	−2	NA	NA	NA	7	5	72	NA	NA	NA
Boom V 2015	症例集積	−2	−2	0	−2	−2	0	−2	0	0	0	0	0	−2	−2	−2	−2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Selin A 2016	症例集積	−2	−2	0	−2	−2	0	−2	0	0	0	0	0	−2	−2	−2	−2	NA	NA	NA	28	NA	NA	NA	NA	NA
Minoia F 2014	症例集積	−2	−2	0	−2	−2	0	−2	0	0	0	0	0	−2	−2	−2	−2	NA	NA	NA	341	NA	NA	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

4例の症例報告	単一群	投与時期が異なる		フォローアップ期間が不定	交絡因子調整なし								DEX-P使用	対照なし	アウトカム測定なし						病勢指標改善				
後ろ向き観察研究	単一群	個々で薬剤も時期も異なる		フォローアップ期間が不定	交絡因子調整なし								PSLの投与量が異なる	対照なし	アウトカム測定なし						病勢指標改善				
後ろ向き観察研究	単一群	強く疑われる		フォローアップ期間が記載なし	交絡因子調整なし								使用法記載なし	対照なし	アウトカム測定なし						病勢指標改善				
後ろ向き観察研究	単一群のうちの一群	強く疑われる		フォローアップ期間が不定	交絡因子調整なし								PSLの投与量記載なし	対照なし	アウトカム測定なし					SJIAのみ	病勢指標改善				
系統的文献レビュー	異なる背景因子	強く疑われる		フォローアップ期間が記載なし	交絡因子調整なし								評価不能	対照なし	アウトカム測定なし										
後ろ向き観察研究	単一群	強く疑われる		フォローアップ期間が不定	交絡因子調整なし								評価不能	対照なし	アウトカム測定なし										
後ろ向き観察研究	単一群	強く疑われる		フォローアップ期間が不定	交絡因子調整なし								評価不能	対照なし	アウトカム測定なし										

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA
対象	sJIA+MAS
介入	PSL
対照	ー

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		重篤な感染症																							
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Nakagishi Y 2014	症例集積	−2	−2	0	−1	−2	0	−2	0	0	0	0	0	−2	−2	−2	−2	NA	NA	NA	4	0	0	NA	NA	NA
Singh2012.	症例集積	−2	−2	0	−1	−2	0	−2	0	0	0	0	0	−1	−2	−2	−2	NA	NA	NA	6	0	0	NA	NA	NA
ZengHS 2008	症例集積	−2	−2	0	−2	−2	0	−2	0	0	0	0	0	−2	−2	−2	−2	NA	NA	NA	13	0	0	NA	NA	NA
Sawhney S 2001	症例集積	−2	−2	0	−1	−2	0	−2	0	0	0	0	0	−1	−2	−2	−2	NA	NA	NA	7	0	0	NA	NA	NA
Boom V 2015	症例集積	−2	−2	0	−2	−2	0	−2	0	0	0	0	0	−2	−2	−2	−2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Selin A 2016	症例集積	−2	−2	0	−2	−2	0	−2	0	0	0	0	0	−2	−2	−2	−2	NA	NA	NA	28	NA	NA	NA	NA	NA
Minoia F 2014	症例集積	−2	−2	0	−2	−2	0	−2	0	0	0	0	0	−2	−2	−2	−2	NA	NA	NA	341	NA	NA	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

4例の症例報告	単一群	投与時期が異なる		フォローアップ期間不定	交絡因子調整なし								DEX-P使用	対照なし	アウトカム測定なし						重篤な感染症罹患者数				
後ろ向き観察研究	単一群	個々で薬剤も時期も異なる		フォローアップ期間不定	交絡因子調整なし								PSLの投与量が異なる	対照なし	アウトカム測定なし						重篤な感染症罹患者数				
後ろ向き観察研究	単一群	強く疑われる		フォローアップ期間記載なし	交絡因子調整なし								使用法記載なし	対照なし	アウトカム測定なし						重篤な感染症罹患者数				
後ろ向き観察研究	単一群のうちの一群	強く疑われる		フォローアップ期間不定	交絡因子調整なし								PSLの投与量記載なし	対照なし	アウトカム測定なし						重篤な感染症罹患者数				
系統的文献レビュー	異なる背景因子	強く疑われる		フォローアップ期間記載なし	交絡因子調整なし								評価不能	対照なし	アウトカム測定なし										
後ろ向き観察研究	単一群	強く疑われる		フォローアップ期間不定	交絡因子調整なし								評価不能	対照なし	アウトカム測定なし										
後ろ向き観察研究	単一群	強く疑われる		フォローアップ期間不定	交絡因子調整なし								評価不能	対照なし	アウトカム測定なし										

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	JIA
対象	sJIA+MAS
介入	PSL
対照	ー

エビデンスの強さはRCTは"強(A)"からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
* 各ドメインは"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
** エビデンスの強さは"強(A)"、"中(B)"、"弱(C)"、"非常に弱(D)"の4段階
*** 重要性はアウトカムの重要性(1～9)

エビデンス総体

								リスク人数(アウトカム率)											
アウトカム	**研究デザイン/研究数**	**バイアスリスク***	**非一貫性***	**不精確***	**非直接性***	**その他(出版バイアスなど)***	**上昇要因(観察研究)***	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標統合値**	**信頼区間**	**エビデンスの強さ****	**重要性*** **	**コメント**
死亡率の低下	症例集積/5	-2	-1	-1	-2	0	0	NA	NA	NA	420	36	8.5	NA	NA	NA	非常に弱(D)	9	ステロイドは死亡率を低下させる可能性が高いが、非使用例との比較がないため評価困難
再燃	症例集積/5	-2	-2	-1	-2	0	0	NA	NA	NA	399	1	0.2	NA	NA	NA	非常に弱(D)	4	ステロイドは再燃を抑制する可能性が高いが、非使用例との比較がないため評価困難

全身症状の改善	症例集積/5	-2	-1	-1	-2	0	0	NA	NA	NA	399	18	4.5	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	ステロイドは全身状態を改善させる可能性が高いが、非使用例との比較がないため評価困難
病勢指標の改善	症例集積/5	-2	-1	-1	-2	0	0	NA	NA	NA	399	25	6.2	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	ステロイドは疾患活動性指標を改善させる可能性が高いが、非使用例との比較がないため評価困難
重篤な感染症	症例集積/5	-2	-2	-1	-2	0	0	NA	NA	NA	399	0	0	NA	NA	NA	非常に弱(D)	5	ステロイドによって重篤な感染症に罹患する可能性が高いが、非使用例との比較がないため評価困難

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	11	全身型若年性特発性関節炎に合併するマクロファージ活性化症候群に対してコルチコステロイドは有効か
P	全身型若年性特発性関節炎に合併するマクロファージ活性化症候群	
I	PSL	
C	ー	
臨床的文脈	全身型若年性特発性関節炎に合併するマクロファージ活性化症候群に対する治療	

O1	死亡率の低下
非直接性のまとめ	7個の症例集積研究で直接的にアウトカムを示す研究はなかった。
バイアスリスクのまとめ	7個の症例集積研究で高度のバイアスリスクがあった。
非一貫性その他のまとめ	7個の症例集積研究では、非一貫性は中程度であった。
コメント	症例集積研究の結果からは、ステロイド使用例で死亡率が少なかったが、非使用例との比較や本アウトカムの設定がない場合が多く、使用薬剤の併用もあるため、全体的な評価が困難であった。

O2	再燃の抑制
非直接性のまとめ	7個の症例集積研究で直接的にアウトカムを示す研究はなかった。
バイアスリスクのまとめ	7個の症例集積研究で高度のバイアスリスクがあった。
非一貫性その他のまとめ	7個の症例集積研究では、非一貫性は中程度であった。
コメント	症例集積研究の結果からは、ステロイド使用例で再燃が抑制されていたが、非使用例との比較や本アウトカムの設定がない場合が多く、使用薬剤の併用もあるため全体的な評価は困難であった。

O3	全身症状の改善

非直接性のまとめ	10個の症例集積研究では非直接性は高度であった。
バイアスリスクの まとめ	9個の症例集積研究では、バイアスリスクは高度、1個の症例集積研究では中程度であった。
非一貫性その他の まとめ	7個の症例集積研究では、非一貫性は高度であった。
コメント	症例集積研究の結果からは、本アウトカムの設定がなく評価が困難であった。

O4	病勢指標の改善
非直接性のまとめ	7個の症例集積研究で直接的にアウトカムを示す研究はなかった。
バイアスリスクの まとめ	7個の症例集積研究で高度のバイアスリスクがあった。
非一貫性その他の まとめ	7個の症例集積研究では、非一貫性は中程度であった。
コメント	症例集積研究の結果からは、ステロイド使用例で全身状態の改善が得られていたが、非使用例との比較や本アウトカムの設定がない場合が多く、使用薬剤の併用もあるため全体的な評価は困難であった。

O5	重篤な感染症
非直接性のまとめ	7個の症例集積研究で直接的にアウトカムを示す研究はなかった。
バイアスリスクの まとめ	7個の症例集積研究で高度のバイアスリスクがあった。
非一貫性その他の まとめ	7個の症例集積研究では、非一貫性は中程度であった。
コメント	症例集積研究の結果からは、ステロイド使用例で重篤な感染症の合併は少数であったが、非使用例との比較や本アウトカムの設定がない場合が多く、使用薬剤の併用もあるため全体的な評価は困難であった。

4-9_メタアナリシス 該当データなし

CQ12

4-1_データベース検索結果

4-2_文献検索フローチャート

4-3_二次スクリーニング後の一覧表

4-4_引用文献リスト

4-6_評価シート観察研究

4-7_評価シートエビデンス総体

4-8_定性的システマティック・レビュー

※4-5_評価シート介入研究、4-9_メタアナリシスは該当データなし

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	全身型若年性特発性関節炎
CQ	12. 全身型若年性特発性関節炎に合併するマクロファージ活性化症候群に対してシクロスポリンは有効か
データベース	pubmed
日付	2020/12/24
検索者	清水/井上/伊良部

#	検索式	文献数
1	"arthritis, juvenile"[MeSH Terms] OR "arthritis juvenile"[Title/Abstract] OR "systemic juvenile idiopathic arthritis"[Title/Abstract] OR "juvenile systemic arthritis"[Title/Abstract] OR "systemic-onset"[Title/Abstract]	6809
2	"systemic"[All Fields] OR "systemically"[All Fields] OR "systemics"[All Fields]	459006
3	"macrophage activation syndrome"[MeSH Terms] OR "macrophage activation syndrome"[Title/Abstract]	812
4	"cyclosporine"[MeSH Terms] OR "cyclosporine"[All Fields] OR "ciclosporin"[All Fields] OR "ciclosporine"[All Fields] OR "cyclosporin"[All Fields] OR "cyclosporine s"[All Fields] OR "cyclosporins"[MeSH Terms] OR "cyclosporins"[All Fields] OR "cyclosporines"[All Fields]	45452
5	#1 AND #2 AND #3 AND #4 Filters applied: Abstract, English, Japanese	53

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	全身型若年性特発性関節炎
CQ	12. 全身型若年性特発性関節炎に合併するマクロファージ活性化症候群に対してシクロスポリンは有効か
データベース	Cochrane Library
日付	2020/12/30
検索者	清水/井上/伊良部

#	検索式	文献数
1	[mh ″arthritis, juvenile″] OR ″arthritis juvenile″:ti,ab OR ″systemic juvenile idiopathic arthritis″:ti,ab OR ″systemic juvenile rheumatoid arthritis″:ti,ab OR ″juvenile systemic arthritis″:ti,ab OR systemic-onset:ti,ab	422
2	systemic OR systemically OR systemics	52763
3	[mh ″macrophage activation syndrome″] OR ″macrophage activation syndrome″:ti,ab	42
4	[mh cyclosporine] OR cyclosporine OR ciclosporin OR ciclosporine OR cyclosporin OR ″cyclosporine s″ OR [mh cyclosporins] OR cyclosporins OR cyclosporines	7709
5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	1

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	全身型若年性特発性関節炎
CQ	12. 全身型若年性特発性関節炎に合併するマクロファージ活性化症候群に対してシクロスポリンは有効か
データベース	医中誌
日付	2020/12/24
検索者	清水/井上/伊良部

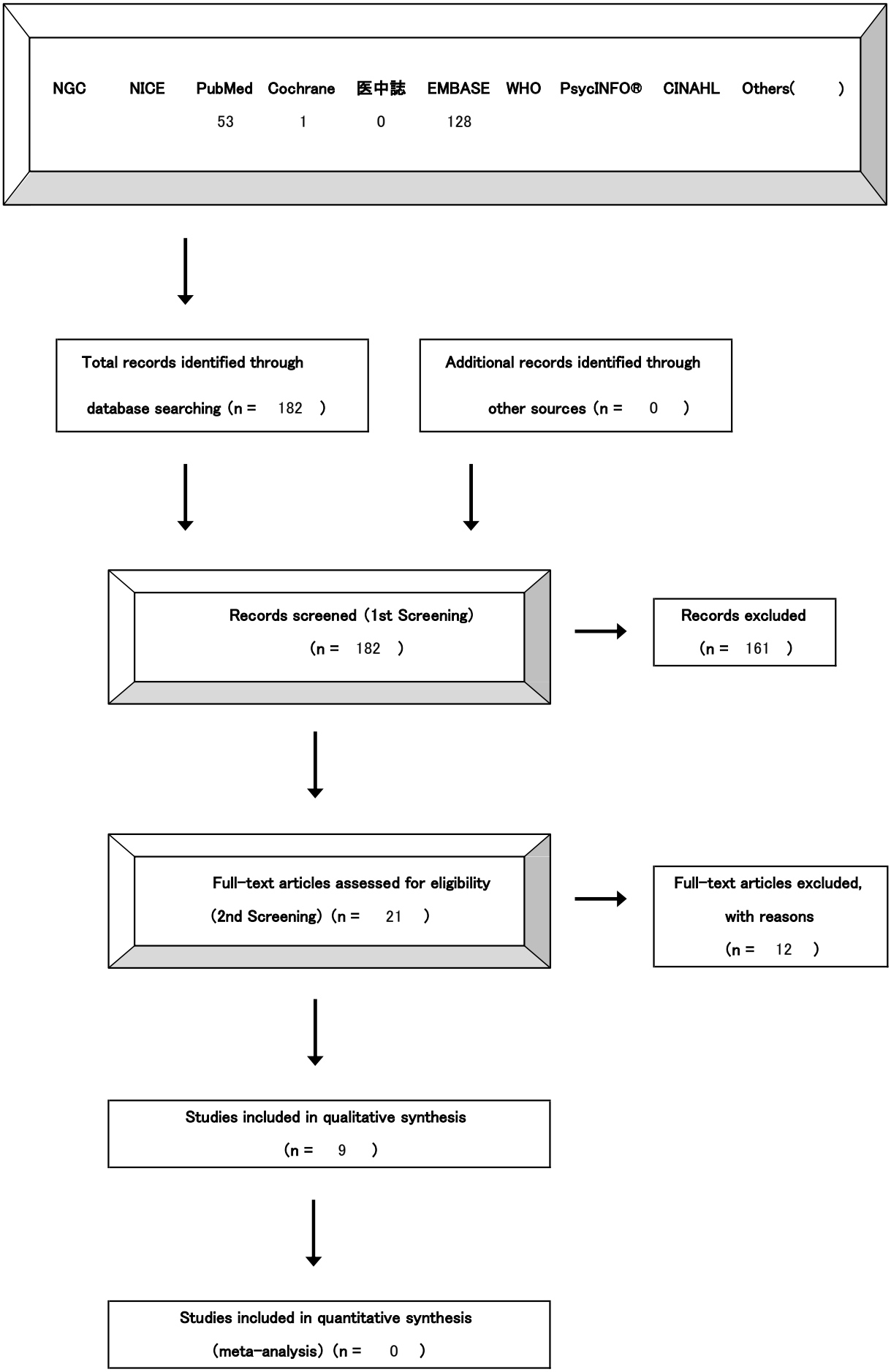
#	検索式	文献数
1	(関節炎-若年性/TH or 全身型若年性特発性関節炎/AL) and (マクロファージ活性化症候群/TH or マクロファージ活性化症候群/AL) and (Ciclosporin/TH or Cyclosporins/TH orシクロスポリン/AL or サイクロスポリン/AL) and (PT=会議録除く and CK=ヒト) and (PT=原著論文, 総説)	0

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	全身型若年性特発性関節炎
CQ	12. 全身型若年性特発性関節炎に合併するマクロファージ活性化症候群に対してシクロスポリンは有効か
データベース	EMBASE
日付	2020/12/24
検索者	清水/井上/伊良部

#	検索式	文献数
1	'juvenile rheumatoid arthritis'/exp OR 'systemic juvenile idiopathic arthritis':ab,ti OR 'systemic juvenile rheumatoid arthritis':ab,ti OR 'juvenile systemic arthritis':ab,ti OR 'systemic onset':ab,ti	38716
2	systemic:ab,ti	689464
3	'macrophage activation syndrome'/exp OR 'macrophage activation syndrome':ab,ti	5469
4	cyclosporine'/exp OR cyclosporine:ab,ti	159780
5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	128

【4-2 文献検索フローチャート】 PRISMA声明を改変



【4-3　二次スクリーニング後の一覧表】

	文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
1	Clinical rheumatology 2012.31;1223-30	後ろ向き観察研究	MAS4例　9エピソード	CyA治療	NA	２MASエピソードでCyA治療 6ヶ月	○	効果が不明
2	Arthritis Rheumatol 66:3160–3169.	後ろ向き観察研究	MAS349例	CyA治療	なし	348例中213例　61.2%がCyA治療		効果は不明だが、多数例での検討で使用率は評価可
3	The Journal of rheumatology 2015.42;994-1001	後ろ向き観察研究	MAS 362例	CyA治療	重症92と非重症255で比較	重症では有意にCyAが使用されている。		効果は記述なし 重症例での使用率は評価可
4	J Pediatr 1996;129:750-4	Case series	MAS4例 6エピソード	CyA治療	なし	重症例には大量ステロイドとの併用で、軽症例にはPSLは同量のままCyAを追加し改善　IVで導入、改善後経口に		使用方法について評価可
5	Pediatric rheumatology online journal　2015.13;55	systematic review	7つの診断、9つのバイオマーカー、11の治療に関する論文のSR	CyA治療	NA	2つの報告でCyA単独治療。 6つの報告でCyAは併用薬剤。	○	効果は記述なし
6	Clinical and experimental rheumatology 1993; 11: 451-6	Case series	MAS4例	CyA治療	NA	2例はCyA使用なし　もう2例は使用あり	○	効果が不明
7	Rheumatology international 2016.36;1421-9	後ろ向き観察研究	MAS28例	CyA治療	治癒30例と死亡4例（SLEMASも入ってる） ・sJIA MAS31エピソード中23で使用された	改善例の69.7%、死亡例の100%でCyA治療あり		効果は不明だが、多数例での検討で使用率は評価可
8	ARTHRITIS & RHEUM 2012;64:4135–4142	後ろ向き観察研究	MAS合併102例	CyA治療	なし	43例42％でCyA単剤治療。2例2％はCyAとエトポシドの併用。		効果は不明だが、多数例での検討で使用率は評価可
9	Acta haematologica 2005.113;124-9						○	
10	Mymensingh medical journal : MMJ 2017; 26: 356-363	後ろ向き観察研究	sJIA-MAS7例	CyA治療？	NA	基礎疾患はsJIAが7例、SLE2例、川崎病1例	○	CyA治療なし。

11	The Journal of pediatrics 1996.128;275-8	case report	MAS 1例	CyA治療	NA	速やかにMAS離脱するも、2ヶ月後にP.jirovecii感染し、taperingを余儀なくされた	○	効果が不明
12	Arch Dis Child 2001;85:421–426	systematic review	MAS9例	CyA治療	なし	9例中5例でCyA治療。	○	効果が不明
13	Current opinion in rheumatology 2002.14;548-52	expert opinion?	NA	NA	NA	重症・ステロイド抵抗性の経過ならCyAが効果的だろう	○	Expert opinion
14	Turk Pediatri Ars 2015; 50: 206-10	後ろ向き観察研究	MAS10例	CyA治療	なし	10例中8例でCyA治療。		効果は記述なし
15	Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992). Supplement 2006.95;38-41	後ろ向き観察研究	s-JIA MAS 6例	NA	SLE-MAS 1例とHLH2例と合わせて分析	まとまった治療の比較はない。 CyAは一部の患者では、12～24時間以内に発熱が治まり、臨床検査値の異常が改善された。	○	シクロスポリンは、T細胞の活性化とマクロファージによるTNF-aやIL6の産生の初期段階を抑制
16	Int J Rheum Dis. 2020;23:1412–1416.	後ろ向き観察研究	MAS31例	CyA治療	なし	39％でmPSL+CyA治療。10％はCyAとIVIG併用		outcomeの詳細が不明
17	Acta reumatologica portuguesa 2013.38;196-200	case report	s-JIA MAS 1例	NA	NA	GC+CyAを低用量ではなく投与することが良い	○	1例報告
18	Indian J Pediatr (August 2011) 78(8):1002–1004	症例報告	MAS1例	mPSL⇒CyA	なし	mPSL治療中にPReSを発症。その後CyAで治療し寛解	○	1例報告
19	International journal of rheumatic diseases 2019.22;1661-1669	後ろ向き観察研究	s-JIA MAS 20例	CyA	MASなし148例	CyA治療は29人だけ。 MASvs非MASで比較なし。 CyAは投与下寛解と、drug-free寛解の間に差はない		治療内容と予後との詳細な対比が不可
20	Clinic Rev Allerg Immunol (2017) 52:401–423	review					○	レビュー
21	World J. Pediatr. 2020.16;89-98	後ろ向き観察研究	MASを合併したsJIA患者53例のMAS発症時のフェリチン値およびフェリチン/ESR比	NA	MASを合併したsJIA患者53例のMAS発症前のフェリチン値およびフェリチン/ESR比	ほぼ全例（79/80、98.8%）がコステロイドを投与されており、その中でもmPSL pulse（64/80、80.0%）を3～5日間（10～30mg/kg/日、最大1000mg/日）行った後、プレドニゾロンの経口投与（1～2mg/kg/日）が行われた。シクロスポリンは、SJIA- MASで31人、KD-MASで2人、CTD-MASで10人と、43/80、53.7%に投与された。IVIGはSJIA- MASが26名、CTD-MASが8名に行われた。KD-MASの10例はすべて、MAS発症時または初診時にIVIG治療を受けていた。生物学的製剤による治療を受けたのは全体のわずか12.5%（10/80）で、そのすべてがSJIA。Tocilizumabが最も多く選択されており（8/53、15.1%）、SJIA-MASの2人の患者にはinfliximab。従来の免疫抑制剤（シクロスポリン以外）が治療レジメンに含まれていたのは、5.0%未満でした。 死亡率は7.5%		比較はされていない

【SR-4　引用文献リスト】

	文献ID	書誌情報
採用論文	Minoia F 2014	Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a multinational, multicenter study of 362 patients..Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.).2014;66:Sep-60
	Minoia F 2015	Dissecting the heterogeneity of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis..The Journal of rheumatology.2015;42:994-1001
	Mouy R 1996	Efficacy of cyclosporine A in the treatment of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis: report of five cases..The Journal of pediatrics.1996;129:750-4
	Aytac S 2016	Macrophage activation syndrome in children with systemic juvenile idiopathic arthritis and systemic lupus erythematosus..Rheumatology international.2016;36:1421-9
	Bennett TD 2012	Macrophage activation syndrome in children with systemic lupus erythematosus and children with juvenile idiopathic arthritis..Arthritis and rheumatism.2012;64:4135-42
	Barut K 2015	Evaluation of macrophage activation syndrome associated with systemic juvenile idiopathic arthritis: single center experience over a one-year period..Turk pediatri arsivi.2015;50:206-10
	Pal P 2020	Macrophage activation syndrome in pediatrics: 10 years data from an Indian center..International journal of rheumatic diseases.2020;:
	Barut K 2019	Prognosis, complications and treatment response in systemic juvenile idiopathic arthritis patients: A single-center experience..International journal of rheumatic diseases.2019;22:1661-1669
	Li-Xia Zou 2019	Clinical and laboratory features, treatment, and outcomes of macrophage activation syndrome in 80 children: a multi-center study in China.World J. Pediatr..2020;16:89-98
不採用論文	Stephan JL 1993	Macrophage activation syndrome and rheumatic disease in childhood: a report of four new cases..Clinical and experimental rheumatology.1993;11:451-6
	Islam MI 2017	Macrophage Activation Syndrome in Paediatric Rheumatic Diseases..Mymensingh medical journal : MMJ.2017;26:356-363
	Lin CI 2012	Clinical analysis of macrophage activation syndrome in pediatric patients with autoimmune diseases..Clinical rheumatology.2012;31:1223-30
	Boom V 2015	Evidence-based diagnosis and treatment of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis..Pediatric rheumatology online journal.2015;13:55
	Kounami S 20015	Macrophage activation syndrome in children with systemic-onset juvenile chronic arthritis..Acta haematologica.2005;113:124-9
	Ravelli A 1996	Macrophage activation syndrome in systemic juvenile rheumatoid arthritis successfully treated with cyclosporine..The Journal of pediatrics.1996;128:275-8

	Sawhney S 2001	Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders..Archives of disease in childhood.2001;85:421-6
	Ravelli A 2002	Macrophage activation syndrome..Current opinion in rheumatology.2002;14:548-52
	Cortis E 1992	Macrophage activation syndrome in juvenile idiopathic arthritis..Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992). Supplement.2006;95:38-41
	Zeng P 2013	Occult macrophage activation syndrome in systemic-onset juvenile idiopathic arthritic syndrome--a case report..Acta reumatologica portuguesa.2013;38:196-200
	Kumar S 2011	Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES/RPLS) during pulse steroid therapy in macrophage activation syndrome..Indian journal of pediatrics.2011;78:1002-4
	Chighizola CB 2017	The Use of Cyclosporine A in Rheumatology: a 2016 Comprehensive Review..Clinical reviews in allergy & immunology.2017;52:401-423
その他の引用論文		

4-5_評価シート介入研究 該当データなし

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA
対象	sJIA+MAS
介入	CyA
対照	―

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	死亡率の低下

個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**									
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																						
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Minoia F 2014	症例集積	-2	-2	0	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	213	NA	NA	NA	NA	NA
Minoia F 2015	症例集積	-2	-2	0	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	212	NA	NA	NA	NA	NA
Mouy 1996	症例集積	-2	-2	0	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	9	0	0	NA	NA	NA
Aytac S 2016	症例集積	-2	-2	0	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	27	4	15	NA	NA	NA
Bennett TD 2012	症例集積	-2	-2	0	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	6	NA	NA	NA	NA
Barut K 2015	症例集積	-2	-2	0	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	10	0	0	NA	NA	NA
Priyankar P 2020	症例集積	-2	-2	0	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Kenan B 2019	症例集積	-2	-2	0	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	3	NA	NA	NA	NA
Zou 2020	症例集積	-2	-2	0	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	5	NA	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

後ろ向き観察研究	単一群であり大きい	強く疑われる		フォローアップ期間が不明	調整なし								投与量不明	対照群なし	アウトカムの検討なし										
後ろ向き観察研究	単一群であり大きい	強く疑われる		フォローアップ期間が不明	調整なし								投与量不明	対照群なし	アウトカムの検討なし										
Case series	単一群であり大きい	強く疑われる		フォローアップ期間が不定	調整なし									対照群なし	アウトカムの検討なし						死亡数				
後ろ向き観察研究	単一群であり大きい	強く疑われる		フォローアップ期間が不明	調整なし								投与量不明	対照群なし	アウトカムの検討なし						死亡数				
後ろ向き観察研究	単一群であり大きい	強く疑われる		フォローアップ期間が不明	調整なし								投与量不明	対照群なし	アウトカムの検討なし					母数不明	死亡数				
後ろ向き観察研究	単一群であり大きい	強く疑われる		フォローアップ期間が不定	調整なし								投与量不明	対照群なし	アウトカムの検討なし						死亡数				
後ろ向き観察研究	単一群であり大きい	強く疑われる		フォローアップ期間が不明	調整なし									対照群なし	アウトカムの検討なし										
後ろ向き観察研究	単一群であり大きい	強く疑われる		フォローアップ期間が不明	調整なし								投与量不明	対照群なし	アウトカムの検討なし					母数不明	死亡数				
後ろ向き観察研究	単一群であり大きい	強く疑われる		フォローアップ期間が不明	調整なし								投与量不明	対照群なし	アウトカムの検討なし					母数不明	死亡数				

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA
対象	sJIA+MAS
介入	CyA
対照	ー

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		再燃																							
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Minoia F 2014	症例集積	−2	−2	0	−2	−2	0	−2	0	0	0	0	0	−1	−2	−2	−2	NA	NA	NA	213	NA	NA	NA	NA	NA
Minoia F 2015	症例集積	−2	−2	0	−2	−2	0	−2	0	0	0	0	0	−1	−2	−2	−2	NA	NA	NA	212	NA	NA	NA	NA	NA
Mouy 1996	症例集積	−2	−2	0	−1	−2	0	−2	0	0	0	0	0	0	−2	−2	−2	NA	NA	NA	9	NA	NA	NA	NA	NA
Aytac S 2016	症例集積	−2	−2	0	−2	−2	0	−2	0	0	0	0	0	−1	−2	−2	−2	NA	NA	NA	27	NA	NA	NA	NA	NA
Bennett TD 2012	症例集積	−2	−2	0	−2	−2	0	−2	0	0	0	0	0	−1	−2	−2	−2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Barut K 2015	症例集積	−2	−2	0	−1	−2	0	−2	0	0	0	0	0	−1	−2	−2	−2	NA	NA	NA	10	1	10	NA	NA	NA
Priyankar P 2020	症例集積	−2	−2	0	−2	−2	0	−2	0	0	0	0	0	0	−2	−2	−2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Kenan B 2019	症例集積	−2	−2	0	−2	−2	0	−2	0	0	0	0	0	−1	−2	−2	−2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Zou 2020	症例集積	−2	−2	0	−2	−2	0	−2	0	0	0	0	0	−1	−2	−2	−2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

後ろ向き観察研究	単一群であり大きい	強く疑われる		フォローアップ期間が不明	調整なし								投与量不明	対照群なし	アウトカムの検討なし										
後ろ向き観察研究	単一群であり大きい	強く疑われる		フォローアップ期間が不明	調整なし								投与量不明	対照群なし	アウトカムの検討なし										
Case series	単一群であり大きい	強く疑われる		フォローアップ期間が不定	調整なし									対照群なし	アウトカムの検討なし										
後ろ向き観察研究	単一群であり大きい	強く疑われる		フォローアップ期間が不明	調整なし								投与量不明	対照群なし	アウトカムの検討なし										
後ろ向き観察研究	単一群であり大きい	強く疑われる		フォローアップ期間が不明	調整なし								投与量不明	対照群なし	アウトカムの検討なし										
後ろ向き観察研究	単一群であり大きい	強く疑われる		フォローアップ期間が不定	調整なし								投与量不明	対照群なし	アウトカムの検討なし						記載あり				
後ろ向き観察研究	単一群であり大きい	強く疑われる		フォローアップ期間が不明	調整なし									対照群なし	アウトカムの検討なし										
後ろ向き観察研究	単一群であり大きい	強く疑われる		フォローアップ期間が不明	調整なし								投与量不明	対照群なし	アウトカムの検討なし										
後ろ向き観察研究	単一群であり大きい	強く疑われる		フォローアップ期間が不明	調整なし								投与量不明	対照群なし	アウトカムの検討なし										

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA
対象	sJIA+MAS
介入	CyA
対照	―

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	全身症状の改善

個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Minoia F 2014	症例集積	-2	-2	0	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	213	NA	NA	NA	NA	NA
Minoia F 2015	症例集積	-2	-2	0	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	212	NA	NA	NA	NA	NA
Mouy 1996	症例集積	-2	-2	0	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	9	8	89	NA	NA	NA
Aytac S 2016	症例集積	-2	-2	0	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	27	NA	NA	NA	NA	NA
Bennett TD 2012	症例集積	-2	-2	0	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	44	NA	NA	NA	NA	NA
Barut K 2015	症例集積	-2	-2	0	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	10	10	100	NA	NA	NA
Priyankar P 2020	症例集積	-2	-2	0	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Kenan B 2019	症例集積	-2	-2	0	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Zou 2020	症例集積	-2	-2	0	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	31	NA	NA	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

後ろ向き観察研究	単一群であり大きい	強く疑われる		フォローアップ期間が不明	調整なし								投与量不明	対照群なし	アウトカムの検討なし										
後ろ向き観察研究	単一群であり大きい	強く疑われる		フォローアップ期間が不明	調整なし								投与量不明	対照群なし	アウトカムの検討なし										
Case series	単一群であり大きい	強く疑われる		フォローアップ期間が不定	調整なし									対照群なし	アウトカムの検討なし										
後ろ向き観察研究	単一群であり大きい	強く疑われる		フォローアップ期間が不明	調整なし								投与量不明	対照群なし	アウトカムの検討なし										
後ろ向き観察研究	単一群であり大きい	強く疑われる		フォローアップ期間が不明	調整なし								投与量不明	対照群なし	アウトカムの検討なし										
後ろ向き観察研究	単一群であり大きい	強く疑われる		フォローアップ期間が不定	調整なし								投与量不明	対照群なし	アウトカムの検討なし										
後ろ向き観察研究	単一群であり大きい	強く疑われる		フォローアップ期間が不明	調整なし									対照群なし	アウトカムの検討なし										
後ろ向き観察研究	単一群であり大きい	強く疑われる		フォローアップ期間が不明	調整なし								投与量不明	対照群なし	アウトカムの検討なし										
後ろ向き観察研究	単一群であり大きい	強く疑われる		フォローアップ期間が不明	調整なし								投与量不明	対照群なし	アウトカムの検討なし										

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA
対象	sJIA+MAS
介入	CyA
対照	―

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		病勢指標の改善																							
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Minoia F 2014	症例集積	-2	-2	0	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	213	NA	NA	NA	NA	NA
Minoia F 2015	症例集積	-2	-2	0	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	212	NA	NA	NA	NA	NA
Mouy 1996	症例集積	-2	-2	0	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	9	NA	NA	NA	NA	NA
Aytac S 2016	症例集積	-2	-2	0	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	27	NA	NA	NA	NA	NA
Bennett TD 2012	症例集積	-2	-2	0	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	44	NA	NA	NA	NA	NA
Barut K 2015	症例集積	-2	-2	0	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	10	NA	NA	NA	NA	NA
Priyankar P 2020	症例集積	-2	-2	0	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Kenan B 2019	症例集積	-2	-2	0	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Zou 2020	症例集積	-2	-2	0	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	31	NA	NA	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

後ろ向き観察研究	単一群であり大きい	強く疑われる		フォローアップ期間が不明	調整なし								投与量不明	対照群なし	アウトカムの検討なし						病勢指標の改善数不明				
後ろ向き観察研究	単一群であり大きい	強く疑われる		フォローアップ期間が不明	調整なし								投与量不明	対照群なし	アウトカムの検討なし						病勢指標の改善数不明				
Case series	単一群であり大きい	強く疑われる		フォローアップ期間が不定	調整なし									対照群なし	アウトカムの検討なし						病勢指標の改善数不明				
後ろ向き観察研究	単一群であり大きい	強く疑われる		フォローアップ期間が不明	調整なし								投与量不明	対照群なし	アウトカムの検討なし						病勢指標の改善数不明				
後ろ向き観察研究	単一群であり大きい	強く疑われる		フォローアップ期間が不明	調整なし								投与量不明	対照群なし	アウトカムの検討なし						病勢指標の改善数不明				
後ろ向き観察研究	単一群であり大きい	強く疑われる		フォローアップ期間が不明	調整なし								投与量不明	対照群なし	アウトカムの検討なし						病勢指標の改善数不明				
後ろ向き観察研究	単一群であり大きい	強く疑われる		フォローアップ期間が不定	調整なし								投与量不明	対照群なし	アウトカムの検討なし						病勢指標の改善数不明				
後ろ向き観察研究	単一群であり大きい	強く疑われる		フォローアップ期間が不明	調整なし									対照群なし	アウトカムの検討なし						病勢指標の改善数不明				
後ろ向き観察研究	単一群であり大きい	強く疑われる		フォローアップ期間が不明	調整なし								投与量不明	対照群なし	アウトカムの検討なし						病勢指標の改善数不明				
後ろ向き観察研究	単一群であり大きい	強く疑われる		フォローアップ期間が不明	調整なし								投与量不明	対照群なし	アウトカムの検討なし						病勢指標の改善数不明				

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA
対象	sJIA+MAS
介入	CyA
対照	―

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	重篤な感染症

個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Minoia F 2014	症例集積	-2	-2	0	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	213	NA	NA	NA	NA	NA
Minoia F 2015	症例集積	-2	-2	0	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	212	NA	NA	NA	NA	NA
Mouy 1996	症例集積	-2	-2	0	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	9	NA	NA	NA	NA	NA
Aytac S 2016	症例集積	-2	-2	0	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	27	NA	NA	NA	NA	NA
Bennett TD 2012	症例集積	-2	-2	0	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	44	NA	NA	NA	NA	NA
Barut K 2015	症例集積	-2	-2	0	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	10	NA	NA	NA	NA	NA
Priyankar P 2020	症例集積	-2	-2	0	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Kenan B 2019	症例集積	-2	-2	0	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Zou 2020	症例集積	-2	-2	0	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	31	NA	NA	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

後ろ向き観察研究	単一群であり大きい	強く疑われる		フォローアップ期間が不明	調整なし								投与量不明	対照群なし	アウトカムの検討なし						感染罹患者数不明				
後ろ向き観察研究	単一群であり大きい	強く疑われる		フォローアップ期間が不明	調整なし								投与量不明	対照群なし	アウトカムの検討なし						感染罹患者数不明				
Case series	単一群であり大きい	強く疑われる		フォローアップ期間が不定	調整なし									対照群なし	アウトカムの検討なし						感染罹患者数不明				
後ろ向き観察研究	単一群であり大きい	強く疑われる		フォローアップ期間が不明	調整なし								投与量不明	対照群なし	アウトカムの検討なし						感染罹患者数不明				
後ろ向き観察研究	単一群であり大きい	強く疑われる		フォローアップ期間が不明	調整なし								投与量不明	対照群なし	アウトカムの検討なし						感染罹患者数不明				
後ろ向き観察研究	単一群であり大きい	強く疑われる		フォローアップ期間が不定	調整なし								投与量不明	対照群なし	アウトカムの検討なし						感染罹患者数不明				
後ろ向き観察研究	単一群であり大きい	強く疑われる		フォローアップ期間が不明	調整なし									対照群なし	アウトカムの検討なし						感染罹患者数不明				
後ろ向き観察研究	単一群であり大きい	強く疑われる		フォローアップ期間が不明	調整なし								投与量不明	対照群なし	アウトカムの検討なし						感染罹患者数不明				
後ろ向き観察研究	単一群であり大きい	強く疑われる		フォローアップ期間が不明	調整なし								投与量不明	対照群なし	アウトカムの検討なし						感染罹患者数不明				

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	JIA
対象	sJIA+MAS
介入	CyA
対照	―

エビデンスの強さはRCTは"強(A)"からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
* 各ドメインは"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
** エビデンスの強さは"強(A)"、"中(B)"、"弱(C)"、"非常に弱(D)"の4段階
*** 重要性はアウトカムの重要性(1～9)

エビデンス総体

								リスク人数(アウトカム率)											
アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非一貫性*	不精確*	非直接性*	その他(出版バイアスなど)*	上昇要因(観察研究)*	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント
死亡率の低下	症例集積/5	-2	-1	-1	-2	0	0	NA	NA	NA	471	18	3.8	NA	NA	NA	非常に弱(D)		シクロスポリンは死亡率を減少させる可能性が高いが、非使用例との比較がないため評価困難
再燃	症例集積/5	-2	-2	-1	-2	0	0	NA	NA	NA	471	1	0.2	NA	NA	NA	非常に弱(D)		シクロスポリンは再燃を抑制する可能性が高いが、非使用例との比較がないため評価困難
全身症状の改善	症例集積/5	-2	-1	-1	-2	0	0	NA	NA	NA	546	18	3.2	NA	NA	NA	非常に弱(D)		シクロスポリンは全身症状を改善させる可能性が高いが、非使用例との比較がないため評価困難
病勢指標の改善	症例集積/5	-2	-2	-1	-2	0	0	NA	NA	NA	546	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)		本アウトカムの設定がなく評価困難
重篤な感染症	症例集積/5	-2	-2	-1	-2	0	0	NA	NA	NA	546	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)		本アウトカムの設定がなく評価困難

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	12	全身型若年性特発性関節炎に合併するマクロファージ活性化症候群に対してシクロスポリンは有効か
P	全身型若年性特発性関節炎に合併するマクロファージ活性化症候群	
I	シクロスポリン	
C	ー	
臨床的文脈	全身型若年性特発性関節炎に合併するマクロファージ活性化症候群に対する治療	

O1	死亡率の低下
非直接性のまとめ	9個の症例集積研究で直接的にアウトカムを示す研究はなかった。
バイアスリスクのまとめ	9個の症例集積研究で高度のバイアスリスクがあった。
非一貫性その他のまとめ	9個の症例集積研究では、非一貫性は中程度であった。
コメント	症例集積研究の結果からは、シクロスポリン使用例で死亡率が少なかったが、非使用例との比較や本アウトカムの設定がない場合が多く、使用薬剤の併用もあるため、全体的な評価が困難であった。

O2	再燃の抑制
非直接性のまとめ	9個の症例集積研究で直接的にアウトカムを示す研究はなかった。
バイアスリスクのまとめ	9個の症例集積研究で高度のバイアスリスクがあった。
非一貫性その他のまとめ	9個の症例集積研究では、非一貫性は高度であった。
コメント	症例集積研究の結果からは、シクロスポリン使用例で再燃率が少かったが、非使用例との比較や本アウトカムの設定がない場合が多く、使用薬剤の併用もあるため、全体的な評価が困難であった。

O3	全身状態の改善

非直接性のまとめ	9個の症例集積研究で直接的にアウトカムを示す研究はなかった。
バイアスリスクの まとめ	9個の症例集積研究で高度のバイアスリスクがあった。
非一貫性その他の まとめ	9個の症例集積研究では、非一貫性は中等度であった。
コメント	症例集積研究の結果からは、シクロスポリン使用例で疾患活動性指標を改善させたが、非使用例との比較や本アウトカムの設定がない場合が多く、使用薬剤の併用もあるため、全体的な評価が困難であった。

O4	疾患活動性指標の改善
非直接性のまとめ	9個の症例集積研究で直接的にアウトカムを示す研究はなかった。
バイアスリスクの まとめ	9個の症例集積研究で高度のバイアスリスクがあった。
非一貫性その他の まとめ	9個の症例集積研究では、非一貫性は高度であった。
コメント	症例集積研究の結果からは、本アウトカムに対する設定がなく、評価が困難だった。

O5	重篤な感染症
非直接性のまとめ	9個の症例集積研究で直接的にアウトカムを示す研究はなかった。
バイアスリスクの まとめ	9個の症例集積研究で高度のバイアスリスクがあった。
非一貫性その他の まとめ	9個の症例集積研究では、非一貫性は高度であった。
コメント	症例集積研究の結果からは、本アウトカムに対する設定がなく、評価が困難だった。

4-9_メタアナリシス 該当データなし

CQ13

4-1_データベース検索結果

4-2_文献検索フローチャート

4-3_二次スクリーニング後の一覧表

4-4_引用文献リスト

4-6_評価シート観察研究

4-7_評価シートエビデンス総体

4-8_定性的システマティック・レビュー

※4-5_評価シート介入研究、4-9_メタアナリシスは該当データなし

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	関節型若年性特発性関節炎
CQ	13. 関節型若年性特発性関節炎に対してNSAIDsは有用か
データベース	pubmed
日付	2021/1/6
検索者	梅林/八代/謝花

#	検索式	文献数
1	(arthritis, juvenile[MeSH Terms]) OR (arthritis, juvenile[Title/Abstract])	6436
2	antiinflammatory agent' OR 'nonsteroid antiinflammatory agent' OR ibuprofen OR naproxen	396354
3	polyarthritis[Title/Abstract] OR pauciarticular[Title/Abstract] OR oligoarthritis[Title/Abstract] OR monoarthritis[Title/Abstract]	5494
4	(((polyarthritis[MeSH Terms]) OR (pauciarticular[MeSH Terms])) OR (oligoarthritis[MeSH Terms])) OR (monoarthritis[MeSH Terms])	154696
5	(polyarthritis[Title/Abstract] OR pauciarticular[Title/Abstract] OR oligoarthritis[Title/Abstract] OR monoarthritis[Title/Abstract] AND ((fha[Filter]) AND (english[Filter] OR japanese[Filter]))) OR ((((polyarthritis[MeSH Terms]) OR (pauciarticular[MeSH Terms])) OR (oligoarthritis[MeSH Terms])) OR (monoarthritis[MeSH Terms]) AND ((fha[Filter]) AND (english[Filter] OR japanese[Filter])))	156217
6	(((arthritis, juvenile[MeSH Terms]) OR (arthritis, juvenile[Title/Abstract]) AND ((fha[Filter]) AND (english[Filter] OR japanese[Filter]))) AND ('antiinflammatory agent' OR 'nonsteroid antiinflammatory agent' OR ibuprofen OR naproxen AND ((fha[Filter]) AND (english[Filter] OR japanese[Filter])))) AND ((polyarthritis[Title/Abstract] OR pauciarticular[Title/Abstract] OR oligoarthritis[Title/Abstract] OR monoarthritis[Title/Abstract] AND ((fha[Filter]) AND (english[Filter] OR japanese[Filter]))) OR ((((polyarthritis[MeSH Terms]) OR (pauciarticular[MeSH Terms])) OR (oligoarthritis[MeSH Terms])) OR (monoarthritis[MeSH Terms]) AND ((fha[Filter]) AND (english[Filter] OR japanese[Filter]))) AND ((fha[Filter]) AND (english[Filter] OR japanese[Filter])))	1108

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	関節型若年性特発性関節炎
CQ	13. 関節型若年性特発性関節炎に対してNSAIDsは有用か
データベース	Cochrane Library
日付	2021/1/6
検索者	梅林/八代/謝花

#	検索式	文献数
1	(arthritis, juvenile):ti,ab,kw	903
2	(Anti-Inflammatory Agents)	16561
3	(nonsteroid antiinflammatory agent)	3442
4	(ibuprofen)	5156
5	(naproxen)	2562
6	#2 OR #3 OR #4 OR #5	21807
7	#1 AND #6	90

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	関節型若年性特発性関節炎
CQ	13. 関節型若年性特発性関節炎に対してNSAIDsは有用か
データベース	医中誌
日付	2021/1/4
検索者	梅林/八代/謝花

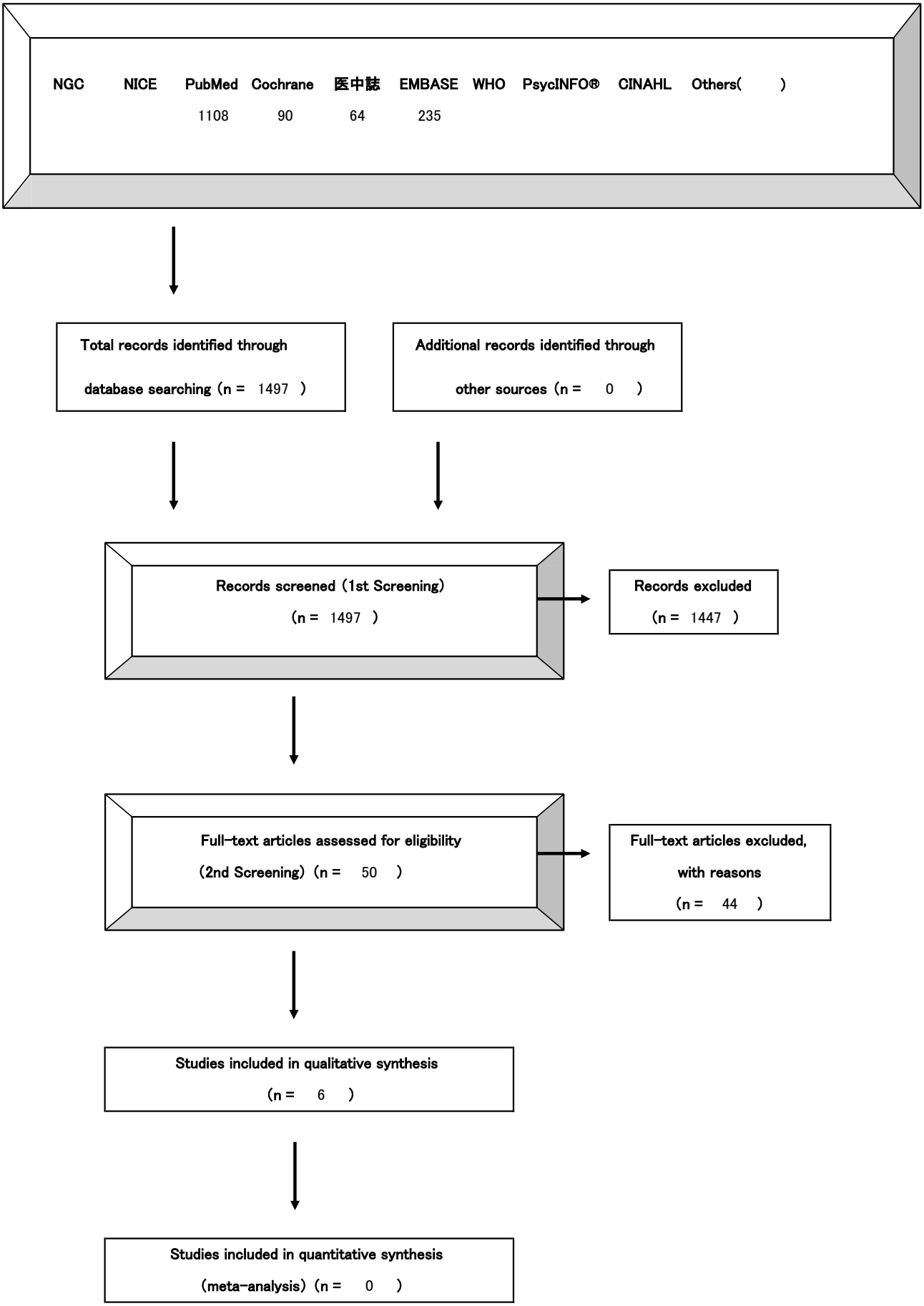
#	検索式	文献数
1	((関節炎-若年性/TH or 若年性特発性関節炎/AL)) and (AB=Y)	761
2	関節型/AL) and (AB=Y)) or ((少関節/AL) and (AB=Y)) or ((多関節/AL) and (AB=Y)	1157
3	(非ステロイド系抗炎症剤/TH or NSAID/AL)) and (AB=Y)) or (((Ibuprofen/TH or イブプロフェン/AL)) and (AB=Y)) or (((Naproxen/TH or ナプロキセン/AL)) and (AB=Y)	84246
4	#1 and #2 and #3	64

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	関節型若年性特発性関節炎
CQ	13. 関節型若年性特発性関節炎に対してNSAIDsは有用か
データベース	EMBASE
日付	2021/1/11
検索者	梅林/八代/謝花

#	検索式	文献数
1	arthritis, juvenile':ab,ti OR 'arthritis, juvenile'/exp	22831
2	polyarthritis:ab,ti OR pauciarticular:ab,ti OR oligoarthritis:ab,ti OR monoarthritis:ab,ti	14657
3	antiinflammatory agent' OR 'nonsteroid antiinflammatory agent' OR ibuprofen OR naproxen	237795
4	('arthritis, juvenile':ab,ti OR 'arthritis, juvenile'/exp) AND (polyarthritis:ab,ti OR pauciarticular:ab,ti OR oligoarthritis:ab,ti OR monoarthritis:ab,ti) AND ('antiinflammatory agent' OR 'nonsteroid antiinflammatory agent' OR ibuprofen OR naproxen) AND ([english]/lim OR [japanese]/lim) AND [abstracts]/lim	235

【4-2 文献検索フローチャート】 PRISMA声明を改変



【4-3　二次スクリーニング後の一覧表】

	文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント	除外理由
1	Gabriella Giancane, et al, Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 2017	review	JIA	–	–	–	×		review CQ対象外
2	Nicolino Ruperto, et al, ARTHRITIS & RHEUMATISM, 2005	RCT	JIA, 226 oligo-course or poly-course	Meloxicam	Naproxen	ACR pediatric 30	×		薬剤対象外
3	Amieleena Chhabra, et al, Arthritis Care & Research, 2020	observational study	JIA	NSAIDs (MTX)	–	clinically inactive disease			
4	Sarah Ringold, et al, Arthritis & Rheumatology, 2019	guideline	JIA	–	–	–	×		ガイドライン
5	Susanne G Schäd, et al, Arthritis Research & Therapy, 2007	observational study	JIA	naproxen	control (patients affected by JIA and associated diseases but who were not treated with naproxen)	pseudoporphyria			
6	JOHN J. MILLER, et al, Arthritis and Rheumatism, 1976	observational study	JRA	salicylate	–	transaminase concentrations	×	比較なし	CQ対象外
7	BY P. L. WILLIAMS, et al, British Journal of Rheumatology, 1986	observational study	JCA	piroxicam	naproxen	Grip strength, Walking times, Morning slowness!stiffness, etc	×		CQ対象外
8	B. FlatO, et al, Clin Rheumatol, I998	observational study	JRA 53, Juvenile spondylarthropathy 19, JDM 2, Reactive arthritis 1, Idiopathic chronic musculoskeletal pain 37	NSAIDs	–	toxicity	×		CQ対象外
9	Gregor Dueckers et al, Clinical Immunology, 2012	guideline	JIA	–	–	–	×		ガイドライン
10	Renato B. Tomioka et al, Clinical Rheumatology, 2018	observational study	JIA	NSAIDs	without NSAIDs and healthy controls	luteinized unruptured follicle			
11	A.M.Leak, et al, Clin Experi Rheum, 1988	observational study	JCA	naproxen, diclofenac, tolmetin	–	painful	×		CQ対象外
12	Elisabeth AUTRET-LECA, IJCP Supplement 135, 2003	observational study	acute fever	ibuprofen	–	–	×		CQ対象外
13	A S teans, et al, BJCP, 1990	observational study	JCA	ibuprofen	–	VAS	×		比較なし
14	C.Ailioaie, Rev Med. Chir.Soc, 1997	observational study	JCA	NSAIDs	–	pain, CRP, etc	×		CQ対象外

15	Bram H.Bernstein et al, Am J Dis Child, 1977	observational study	JRA	aspirin	–	hepatotoxicity	×		CQ対象外
16	Atchum Naidu RONGALI, et al, APLAR Journal of Rheumatology 2004	observational study	JRA	naproxen	–	gastritis	×		比較なし
17	Gregory F.Keena, et al, The J of Rheum, 1995	observational study	JRA	NSAIDs	–	gastropathy	×		比較なし
18	Chhabra A et al, Arthritis Rheum, 2017	abstract	juvenile arthritis	NSAIDs	–	–	×		CQ対象外 学会抄録
19	Jack Bass et al, The J of Rheum, 1986	observational study	JRA	ibuprofen	–	severity score, etc	×		CQ対象外
20	R.Hermaszewski et al, Brtish J of Rheum, 1993	observational study	JCA	NSAIDs	–	gastroduodenal damage	×		比較なし
21	Claudio Len et al, Heato-Gastroenterology, 1999	observational study	JRA	NSAIDs	–	gastroduodenal lesion	×		比較なし
22	O Kordonouri et al, Clin and Experi Rheum, 1994	observational study	JCA	NSAIDs	children attending the hospital	glomerular microproteinuria			
23	T.Price, et al, Clin and Expri Rheum, 1985	observational study	JCA	indoprofen	–	–	×		CQ対象外
24	Dawn M Wahezi, et al, Expert Opin Pharm, 2013	review	JIA	NSAIDs	–	–	×		review CQ対象外
25	Courtney B. Crayne et al, Pediatr Clin N Am 65 (2018) 657-674	review	JIA	–	–	–	×		review CQ対象外
26	A.Nicholls et al, Curr Med Res Opin, 1982, 8, 204	observational study	JCA	naproxen	–	–	×		CQ対象外
27	H.J.Girschick et al, Scand J Rheumatol, 1995;24:108-11	observational study	JRA	naproxen	–	pseudoporphyria	×		比較なし
28	Bianca A.Lang et al, J Pediatr, 1994;124:639-42	observational study	JRA	naproxen	–	pseudoporphyria	×	重複	比較なし
29	Tore Kristian Kvin et al, Scand J Rheumatol 1984;13:242-350	observational study	JRA	naproxen	acetylsalicylic acid	safety	×		CQ対象外
30	Roger Allen et al, J Rheumatol 1991;18:893-6	case report	JCA	naproxen	–	–	×		CQ対象外
31	Julia G.Harris et al, Curr Allergy Asthma Rep, 2013;13:337-346.	review	JIA	–	–	–	×		review CQ対象外
32	O.Garcia-Morteo et al, European Journal of Rheumatology and Inflammation · February 1987	observational study	JRA	piroxicam	–	–	×		CQ対象外

33	Tobe Momah et al, THE JOURNAL OF FAMILY PRACTICE MARCH 2019 VOL 68, NO 2, E8-13	review	JIA	–	–	–	×		review CQ対象外
34	Jessica L. Jacobson et al, Journal of Pediatric Health Care, 2018	review	JIA	–	–	–	×		CQ対象外
35	STEVE GOODMAN et al, J Rheumatol 2003;30:829-31	observational study	JRA	Nabumetone	–	VAS, etc	×		比較なし
36	IVAN FOELDVARI et al, J Rheumatol 2002;29:1079-83	observational study	JRA	Meloxicam	–	VAS, active arthritis, etc	×		比較なし
37	ANDREAS REIFF et al, The Journal of Rheumatology 2006; 33:5	RCT	JRA	Rofecoxib	Naproxen	ACR pediatric 30	×		Rofecoxibが販売中止
38	IVAN FOELDVARI et al, J Rheumatol 2009;36:174-82	randomized double-blind cross-over controlled study	JRA	Celecoxib	Naproxen	ACR pediatric 30	×		薬剤対象外
39	Philip J. Hashkes et al, JAMA 2005; 294:1671-1684	review	JIA	–	–	–	×		review CQ対象外
40	Catherine Litalien, 2001	review	inflammatory disorders	NSAIDs	–	–	×		review CQ対象外
41	Bernadette De Silva, Pediatric Dermatology, 2000;17:480-483	observational study	JIA	NSAIDs	normal	pseudoporphyria			
42	Rachel E Sobel et al, Pediatric Rheumatology 2014, 12:29	observational study	JIA	celecoxib, NSAIDs	off NSAIDs	safety			
43	Lovell et al, Pediatric Rheumatology 2018;16:41	observational study	JIA	naproxen	–	safety	×		比較なし
44	E. BHETTAY, S Air Med J 1986; 70: 724-726.	randomized double-blind cross-over controlled study	JCA	sulindac	aspirin	Walking time, Grip strength, pain joint count, etc	×		CQ対象外（薬剤不適）
45	E. BHETTAY et al S. Afr. med. J, 1978;54:276	double-blind crossover trial	JCA	Indomethacin	Ketoprofen	–	×		CQ対象外（薬剤不適）
46	Moise L. Levy et al, The Journal of Pediatrics, 1990;117:660-4	observational study	JRA	naproxen	–	pseudoporphyria	×		比較なし
47	Edward H. Giannini et al, J Pediatr, 1990;117:645-52	RCT	JRA	ibuprofen	aspirin	active joints, morning stiffness, etc	×		薬剤対象外
48	Andrew E. Mulberg et al, The Journal of Pediatrics, 1993	observational study	JRA	NSAIDs	–	gastroduodenal injury	×		比較なし
49	宮前多佳子ら, 最新医学62巻5号,2007:1042-1050	総論	JIA	–	–	–	×		総論 CQ対象外

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Chhabra, 2020	Real-World Effectiveness of Common Treatment Strategies for Juvenile Idiopathic Arthritis: Results From a Canadian Cohort Arthritis Care & Research Vol. 72, No. 7, July 2020, pp 897-906
	Schäd, 2007	Early onset pauciarticular arthritis is the major risk factor for naproxen-induced pseudoporphyria in juvenile idiopathic arthritis Arthritis Research & Therapy 2007, 9:R10
	Tomioka, 2018	Non-steroidal anti-inflammatory drug induces luteinized unruptured follicle syndrome in young female juvenile idiopathic arthritis patients Clinical Rheumatology (2018) 37:2869-2873
	Kordonouri, 1994	Glomerular microproteinuria in children treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs for juvenile chronic arthritis Clinical and Expirimental Rheumatology 12:567-571, 1994
	Bernadette, 2000	Pseudoporphyria and Nonsteroidal Antiinflammatory Agents in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis Pediatric Dermatology, 2000;17:480-483
	Rachel, 2014	Safety of celecoxib and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs in juvenile idiopathic arthritis: results of the phase 4 registry Pediatric Rheumatology 2014, 12:29
不採用論文	Giancane, 2017	Recent therapeutic advances in juvenile idiopathic arthritis Best Practice & Research Clinical Rheumatology 31 (2017) 476-487
	Ringold, 2019	2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis Arthritis & Rheumatology Vol. 71, No. 6, June 2019, pp 846-863
	MILLER, 1976	CORRELATIONS BETWEEN TRANSAMINASE CONCENTRATIONS AND SERUM SALICYLATE CONCENTRATION IN JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS Arthritis and Rheumatism, Vol. 19, No.1, 1976
	WILLIAMS, 1986	MULTICENTRE STUDY OF PIROXICAM VERSUS NAPROXEN IN JUVENILE CHRONIC ARTHRITIS, WITH SPECIAL REFERENCE TO PROBLEM AREAS IN CLINICAL TRIALS OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN CHILDHOOD British Journal of Rheumatology 1986;25:67-71
	FlatO, I998	Toxicity of Antirheumatic and Anti-inflammatory Drugs in Children Clin Rheumatol (I998) 17:505-510
	Dueckers, 2012	Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis Clinical Immunology (2012) 142, 176-193
	Leak, 1988	A crossover study of naproxen, diclofenac and tolmetin in seronegative juvenile chronic arthritis Clinical and Experimental Rheumatology 6: 157-160, 1988
	Elisabeth, 2003	A general overview of the use of ibuprofen in paediatrics IJCP Supplement 135, 2003
	A S teans, 1990	A multicentre, long-term evaluation of the safety and efficacy of ibuprofen syrup in children with juvenile chronic arthritis BJCP, 1990, vol 44 No 5, 172-175
	Ailioaie, 1997	Antirheumatic effects of first-line agents in the treatment of juvenile chronic arthritis Rev.Med.Chir.Soc.Med.Nat 1997 vol 101, 134-138
	Bernstein , 1977	Asprin-induced hepatotoxicity and its effect on juvenile rheumatoid arthritis Am J Dis Child 131;1977:659-663
	RONGALI, 2004	Asymptomatic gastritis in naproxen-treated North Indian children with juvenile rheumatoid arthritis APLAR Journal of Rheumatology 2004; 7: 19-23
	Keena, 1995	Clinically significant gastropathy associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use in children with juvenile rheumatoid arthritis The Journal of Rheumatology 1995;226:1149-1151
	Chhabra A, 2017	Effectiveness of common treatment strategies for juvenile arthritis in usual practice: Results from the research in arthritis in Canadian children emphasizing outcomes Arthritis Rheum. 2017;69
	Bass, 1986	Flubiprofen in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis The Journal of Rheumatology 1986;13:6:1081-1083
	Hermaszewski, 1993	Gastro-duodenal damage due to non-steroidal anti-inflammatory drugs in children British Journal of Rheumatology 1993;32:69-72.

	Len, 1999	Gastroduodenal lesions in children with juvenile rheumatoid arthritis Hepato-Gastroenterology 1999;46:991-996
	Price, 1985	Indoprofen in juvenile chronic arthritis Clinical and Expirimental Rheumatology 3:59-62, 1985
	Wahezi, 2013	Juvenile idiopathic arthritis: an update on current phaumacotherapy and future perspectives Expert Opin Pharmacother (2013)14(8):975-989
	Crayne, 2018	Juvenile Idiopathic Arthritis Pediatr Clin N Am 65 (2018) 657-674
	Nicholls, 1982	Long-term evaluation of naproxen suspension in juvenile chronic arthritis Curr Med Res Opin, 1982, 8, 204-207
	Girschick, 1995	Naproxen-induced pseudoporphyria: Appearance of new skin lesions after discontinuation of treatment Scand J Rheumatol, 1995;24:108-11
	Lang, 1994	Naproxen-induced pseudoporphyria in patients with juvenile rheumatoid arthritis J Pediatr, 1994;124:639-42
	Allen, 1991	Naproxen induced pseudoporphyria in juvenile chronic arthritis J Rheumatol 1991;18:893-6
	Harris, 2013	Update on the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis Curr Allergy Asthma Rep, 2013;13:337-346.
	Garcia-Morteo, 1987	Piroxicam in juvenile rheumatoid arthritis European Journal of Rheumatology and Inflammation 1987; 49-53
	Tobe, 2019	Juvenile idiopathic arthritis: Old disease, new tactics THE JOURNAL OF FAMILY PRACTICE　2019　VOL 68, NO 2, E8-13
	Jessica, 2018	Juvenile Idiopathic Arthritis: A Focus on Pharmacologic Management Journal of Pediatric Health Care, 2018;32:515-528
	STEVE, 2003	An Open Label Study to Establish Dosing Recommendations for Nabumetone in Juvenile Rheumatoid Arthritis J Rheumatol 2003;30:829-31
	IVAN, 2002	High Response Rate in the Phase I/II Study of Meloxicam in Juvenile Rheumatoid Arthritis J Rheumatol 2002;29:1079-83
	ANDREAS, 2006	Evaluation of the Comparative Efficacy and Tolerability of Rofecoxib and Naproxen in Children and Adolescents with Juvenile Rheumatoid Arthritis: A 12-Week Randomized Controlled Clinical Trial with a 52-Week Open-Label Extension The Journal of Rheumatology 2006; 33:5
	Philip, 2005	Medical Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis JAMA 2005; 294:1671-1684
	Catherine, 2001	Risks and Benefits of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Children Paediatr Drugs 2001; 3 (11): 817-858
	Lovell, 2018	A 6-month, multicenter, open-label study of fixed dose naproxen/esomeprazole in adolescent patients with juvenile idiopathic arthritis Pediatric Rheumatology　2018;16:41
	BHETTAY, 1986	Double-blind study of sulindac and aspirin in juvenile chronic arthritis S Air Med J 1986; 70: 724-726.
	BHETTAY, 1978	Double-Blind Study of Ketoprofen and Indomethacin Juvenile Chronic Arthritis S. Afr. med. J, 1978;54:276-278
	Moise, 1990	Naproxen-induced pseudoporphyria: distinctive photodermatitis The Journal of Pediatrics, 1990;117:660-4
	Andrew, 1993	Clinical and laboratory observations The Journal of Pediatrics, 1993
	Ruperto, 2005	A Randomized, Double-Blind Clinical Trial of Two Doses of Meloxicam Compared With Naproxen in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 52, No. 2, February 2005, pp 563-572
	IVAN, 2009	A Prospective Study Comparing Celecoxib with Naproxen in Children with Juvenile Rheumatoid Arthritis J Rheumatol 2009;36:174-82
	Edward, 1990	Ibuprofen suspension in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis J Pediatr, 1990;117:645-52
	Kvin, 1984	Naproxen and acetylsalicylic acid in the treatment of pauciarticular and polyarticular juvenile rheumatoid arthritis Scand J Rheumatol 1984;13:242-350
	宮前, 2007	全身型・関節型若年性特発性関節炎の治療の組み立て方 最新医学62巻5号,2007:1042-1050
その他の引用論文		

4-5_評価シート介入研究 該当データなし

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	関節型JIAに対して非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)は有用か
対象	関節型JIA
介入	NSAIDs
対照	—

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		pseudoporphyria																							
個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Schäd, 2007	コホート研究	−2	−1	0	−1	0	0	−2	0	0	0	0	−2	0		0	−2	NA	NA	NA	395	45	11.4			
Bernadette, 2000	コホート研究	−2	−1	0	−1	−2	0	−2	0	0	0	0	−2	0		0	−2	NA	NA	NA	70	7	10			

コメント(該当するセルに記入)

				フォローアップ期間が不定	多変量解析(判別解析)を施行							Germanyの報告、JIA以外の疾患あり		単一のため評価なし											
				フォローアップ期間が不定								英国の報告 sJIAを6%含む		単一のため評価なし											

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	関節型JIAに対して非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)は有用か
対象	関節型JIA
介入	NSAIDs
対照	―

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		luteinized unruptured follicle (LUF)																						
個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																			
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Tomioka, 2018	コホート研究	−2	−1	0	−1	−2	0	−2	0	0	0	0	−2	−1		−1	−2	15	0	0	8	2	25			

コメント(該当するセルに記入)

				フォローアップ期間が不定	Kruskal−Wallis検定で解析							Brazilの報告。関節型以外が入っているかどうかは不明	leflunomideはJIAに未承認	単一のため評価なし	LUFは2例のみ									

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	関節型JIAに対して非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)は有用か
対象	関節型JIA
介入	NSAIDs
対照	―

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		糸球体性蛋白尿(尿中IgG, トランスフェリン, アルブミン)																						
個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																			
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Kordonouri, 1994	コホート研究	−2	−1	0	−1	−2	0	−2	0	0	0	0	−2	−1		0	−2	47			36					
					フォローアップ期間が不定								疾患がJCA。全身型を含む。NSAIDsが様々。Germanyの報告	tolmetinの小児適応なし、複数の種類のNSAIDsあり	単一のみ評価なし											

コメント(該当するセルに記入)

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	関節型JIAに対して非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)は有用か
対象	関節型JIA
介入	NSAIDs
対照	―

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		clinically inactive disease																							
個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																			
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Chhabra, 2020	コホート研究	0	-1	0	-1	-1	0	-2	0	0	0	0	-2	-1		0	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA			

コメント(該当するセルに記入)

		疑われる		フォローアップ期間が不定	ロジスティック回帰分析が行われている							関節型JIA以外を含む。NSAIDsが様々。Canadaの報告	複数の種類のNSAIDsあり												

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	関節型JIAに対して非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)は有用か
対象	関節型JIA
介入	NSAIDs
対照	off NSAIDs

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		SAE																								
個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		効果の大きさ	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Rachel, 2014	コホート研究	−2	0	0	−1	−1	0	−2	0	0	0	0	−2	−1		0	−2	79	3	3.8	293	11	3.8			

コメント(該当するセルに記入)

	非ランダム			早期終了								海外全身型も含む	セレコキシブは適応外												

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	関節型JIAに対して非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)は有用か
対象	関節型JIA
介入	NSAIDs
対照	―

エビデンスの強さはRCTは"強(A)"からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
* 各ドメインは"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
** エビデンスの強さは"強(A)"、"中(B)"、"弱(C)"、"非常に弱(D)"の4段階
*** 重要性はアウトカムの重要性(1～9)

エビデンス総体

								リスク人数(アウトカム率)											
アウトカム	**研究デザイン/研究数**	**バイアスリスク***	**非一貫性***	**不精確***	**非直接性***	**その他(出版バイアスなど)***	**上昇要因(観察研究)***	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標統合値**	**信頼区間**	**エビデンスの強さ****	**重要性*****	**コメント**
pseudoporphyria	コホート研究/2	-1	-1	-1	-1	-2	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA				非常に弱(D)		ナプロキセンとpseudoporphyriaとの関連
luteinized unruptured follicle (LUF)	コホート研究/1	-1	-2	-2	-1	-2	0	15	0	0	8	2	25				非常に弱(D)		NSAIDsとLUFとの関連
糸球体性蛋白尿	コホート研究/1	-2	-2	-2	-1	-2	0	47			36						非常に弱(D)		NSAIDsと糸球体障害との関連
clinically inactive disease	コホート研究/1	-1	-2	-1	-1	-2	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA				非常に弱(D)		NSAIDsのReal-worldにおける位置づけ
SAE	コホート研究/2	-2	-2	-1	-1	-2	0	79	3	3.8	293	11	3.8				非常に弱(D)		セレコキシブを含むNSAIDsの有害事象の評価

コメント（該当するセルに記入）

					海外データ													
			単一の研究	単一の研究	海外データ													
			単一の研究	単一の研究	海外データ													
			単一の研究	単一の研究	海外データ													
			単一の研究		海外データ													

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	13	関節型JIAに対して非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)は有用か
P	関節型JIA	
I	NSAIDs	
C	―	
臨床的文脈	関節型JIA患者に対して、NSAIDsによる治療の有効性、疾患活動性、安全性を比較する。	

O1	pseudoporphyria
非直接性のまとめ	全身型も含む内容であり、結果の評価には慎重な判断を要する。
バイアスリスクのまとめ	2個のコホート研究で高度のバイアスリスクがあった。
非一貫性その他のまとめ	2個のコホート研究では、非一貫性は高度であった。
コメント	全身型を含むJIAにおける、NSAIDsによるpseudoporphyriaへの影響を調べる研究は観察研究のみである。フォローアップ期間が統一しておらず全体的な評価は困難であった。Pseudoporphyriaを含む既知の一般的なNSAIDsの副作用は数多くあり、NSAIDsの安全性については留意すべきと考えられる。

O2	luteinized unruptured follicle (LUF)
非直接性のまとめ	組み入れられたJIAの分類が不明であり、結果の評価には慎重な判断を要する。
バイアスリスクのまとめ	1個のコホート研究で高度のバイアスリスクがあった。
非一貫性その他のまとめ	1個のコホート研究では、非一貫性は高度であった。
コメント	NSAIDsによるLUFへの影響を調べる研究は観察研究のみである。LUF症例が2例のみである点やフォローアップ期間が統一していない点などから全体的な評価は困難であった。LUFを含む既知の一般的なNSAIDsの副作用は数多くあり、NSAIDsの安全性については留意すべきと考えられる。

O3	糸球体性蛋白尿（尿中IgG, トランスフェリン, アルブミン）
非直接性のまとめ	全身型も含む内容であり、複数の種類のNSAIDsが用いられていることから、結果の評価には慎重な判断を要する。
バイアスリスクのまとめ	1個のコホート研究で高度のバイアスリスクがあった。
非一貫性その他のまとめ	1個のコホート研究では、非一貫性は高度であった。
コメント	全身型を含むJIAにおける、NSAIDsによる糸球体性蛋白尿（尿中IgG, トランスフェリン, アルブミン）への影響を調べる研究は観察研究のみである。フォローアップ期間が統一しておらず全体的な評価は困難であった。糸球体性蛋白尿を含む既知の一般的なNSAIDsの副作用は数多くあり、NSAIDsの安全性については留意すべきと考えられる。

O4	clinically inactive disease
非直接性のまとめ	全身型も含む内容であり、複数の種類のNSAIDsが用いられていることから、結果の評価には慎重な判断を要する。
バイアスリスクのまとめ	1個のコホート研究で中等度のバイアスリスクがあった。
非一貫性その他のまとめ	1個のコホート研究では、非一貫性は高度であった。
コメント	全身型を含むJIAにおける、NSAIDsによるclinically inactive diseaseへの影響を調べる研究は観察研究のみである。フォローアップ期間が統一しておらず全体的な評価は困難であった。既知の一般的なNSAIDsの副作用は数多くあり、NSAIDsの安全性については留意すべきと考えられる。

O5	SAE
非直接性のまとめ	全身型も含む内容であり、複数の種類のNSAIDsが用いられていることから、結果の評価には慎重な判断を要する。
バイアスリスクのまとめ	1個のコホート研究で中等度のバイアスリスクがあった。
非一貫性その他のまとめ	1個のコホート研究では、非一貫性は高度であった。
コメント	全身型を含むJIAにおける、NSAIDsによるSAEへの影響を調べる研究は観察研究のみである。組み入れがランダム化されておらず全体的な評価は困難であった。既知の一般的なNSAIDsの副作用は数多くあり、NSAIDsの安全性については留意すべきと考えられる。

4-9_メタアナリシス 該当データなし

CQ14

4-1_データベース検索結果

4-2_文献検索フローチャート

4-3_二次スクリーニング後の一覧表

4-4_引用文献リスト

4-6_評価シート観察研究

4-7_評価シートエビデンス総体

4-8_定性的システマティック・レビュー

※4-5_評価シート介入研究、4-9_メタアナリシスは該当データなし

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	関節型若年性特発性関節炎
CQ	14. 関節型若年性特発性関節炎に対してグルココルチコイドは有用か
データベース	pubmed
日付	2021/1/6
検索者	梅林/八代

#	検索式	文献数
1	(arthritis, juvenile[MeSH Terms]) OR (arthritis, juvenile[Title/Abstract])	6430
2	polyarthritis[Title/Abstract] OR pauciarticular[Title/Abstract] OR oligoarthritis[Title/Abstract] OR monoarthritis[Title/Abstract]	5488
3	(((polyarthritis[MeSH Terms]) OR (pauciarticular[MeSH Terms])) OR (oligoarthritis[MeSH Terms])) OR (monoarthritis[MeSH Terms])	154519
4	(polyarthritis[Title/Abstract] OR pauciarticular[Title/Abstract] OR oligoarthritis[Title/Abstract] OR monoarthritis[Title/Abstract] AND ((fha[Filter]) AND (english[Filter] OR japanese[Filter]))) OR ((((polyarthritis[MeSH Terms]) OR (pauciarticular[MeSH Terms])) OR (oligoarthritis[MeSH Terms])) OR (monoarthritis[MeSH Terms]) AND ((fha[Filter]) AND (english[Filter] OR japanese[Filter])))	156035
5	(((corticosteroid) OR (prednisolone)) OR (glucocorticoid)) OR (steroid)	821729
6	(((arthritis, juvenile[MeSH Terms]) OR (arthritis, juvenile[Title/Abstract]) AND ((fha[Filter]) AND (english[Filter] OR japanese[Filter]))) AND ((polyarthritis[Title/Abstract] OR pauciarticular[Title/Abstract] OR oligoarthritis[Title/Abstract] OR monoarthritis[Title/Abstract] AND ((fha[Filter]) AND (english[Filter] OR japanese[Filter]))) OR ((((polyarthritis[MeSH Terms]) OR (pauciarticular[MeSH Terms])) OR (oligoarthritis[MeSH Terms])) OR (monoarthritis[MeSH Terms]) AND ((fha[Filter]) AND (english[Filter] OR japanese[Filter]))) AND ((fha[Filter]) AND (english[Filter] OR japanese[Filter])))) AND ((((corticosteroid) OR (prednisolone)) OR (glucocorticoid)) OR (steroid) AND ((fha[Filter]) AND (english[Filter] OR japanese[Filter]))))	1236

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	関節型若年性特発性関節炎
CQ	14. 関節型若年性特発性関節炎に対してグルココルチコイドは有用か
データベース	Cochrane Library
日付	2021/1/6
検索者	梅林/八代

#	検索式	文献数
1	(arthritis, juvenile):ti,ab,kw	903
2	(corticosteroid OR prednisolone OR glucocorticoid OR steroid)	59767
3	(#1) AND (#2)	186

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	関節型若年性特発性関節炎
CQ	14. 関節型若年性特発性関節炎に対してグルココルチコイドは有用か
データベース	医中誌
日付	2021/1/4
検索者	梅林/八代

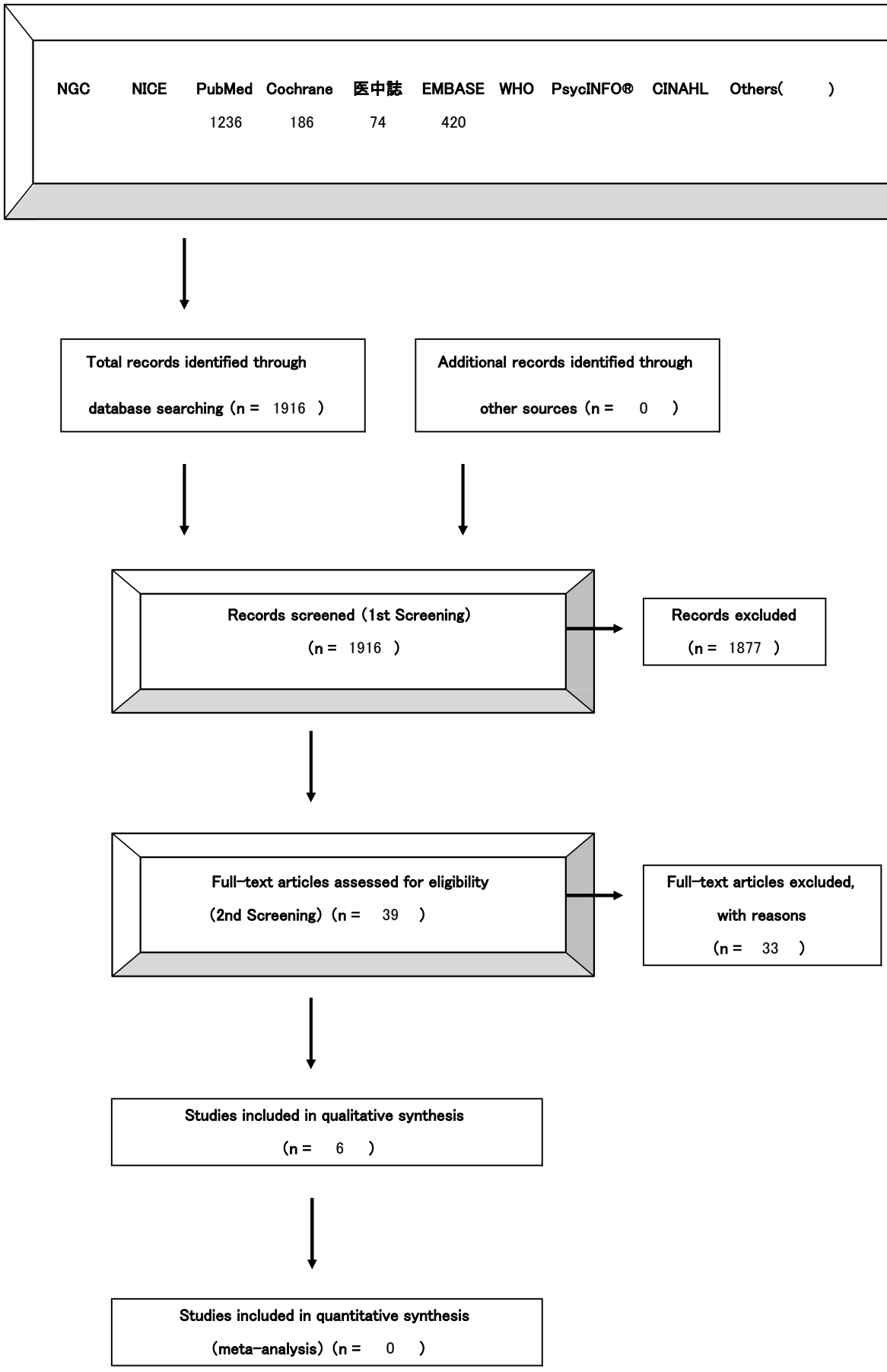
#	検索式	文献数
1	((関節炎-若年性/TH or 若年性特発性関節炎/AL)) and (AB=Y)	761
2	((関節型/AL) or (少関節/AL) or (多関節/AL)) and (AB=Y)	1157
3	((Glucocorticoids/TH or グルココルチコイド/AL)) OR ((副腎皮質ホルモン/TH or コルチコステロイド/AL)) OR ((Prednisolone/TH or プレドニゾロン/AL)) OR ((Steroids/TH or ステロイド/AL)) AND (AB=Y)	114136
4	#1 and #2 and #3	74

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	関節型若年性特発性関節炎
CQ	14. 関節型若年性特発性関節炎に対してグルココルチコイドは有用か
データベース	EMBASE
日付	2021/1/11
検索者	梅林/八代

#	検索式	文献数
1	arthritis, juvenile':ab,ti OR 'arthritis, juvenile'/exp	22831
2	polyarthritis:ab,ti OR pauciarticular:ab,ti OR oligoarthritis:ab,ti OR monoarthritis:ab,ti	14657
3	corticosteroid OR prednisolone OR glucocorticoid OR steroid	829931
4	('arthritis, juvenile':ab,ti OR 'arthritis, juvenile'/exp) AND (polyarthritis:ab,ti OR pauciarticular:ab,ti OR oligoarthritis:ab,ti OR monoarthritis:ab,ti) AND (corticosteroid OR prednisolone OR glucocorticoid OR steroid) AND ([english]/lim OR [japanese]/lim) AND [abstracts]/lim	420

【4-2 文献検索フローチャート】 PRISMA声明を改変



【4-3　二次スクリーニング後の一覧表】

	文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント	除外理由
1	U ELSASSER, et al, Archives of Disease in Childhood, 1982	observational study	juvenile chronic arthritis 70	–	–	Bone rarefaction and crush fractures	×		CQ対象外
2	M A Byron, et al, Journal of the Royal Society of Medicine, 1983	observational study	juvenile chronic arthritis 36	PSL daily maximum dose 0.6mg/kg	Alternate day, Daily→alternate day	hypothalamic–pituitary–adrenal axis, growth	×		CQ対象外
3	S. Varonos, et al, Calcif Tissue Int, 1987	observational study	juvenile chronic arthritis 46	glucocorticoid	–	Vertebral Collapse	×		CQ対象外
4	C.Job–Deslandre, et al, 1991	observational study	juvenile rheumatoid arthritis 15, spondyloarthropathy 2	methylprednisolone pulse	–	fever, synovitis, pain	×		CQ対象外
5	M.Bardare, et al, 1991	observational study	Systemic 15, Pauciarticular 13, Polyarticular 8	glucocorticoid	children matched for age and sex	BMD, PTH, 1,25(OH)2D	×		CQ対象外
6	J.David, et al, 1992	observational study	juvenile chronic arthritis 34	prednisone	deflazacort	growth of the spine	×		CQ対象外
7	JONATHAN REEVE et al, 1993	observational study	juvenile chronic arthritis 34	prednisone	deflazacort	spinal bone mineral growth, spinal oseteoporosis (biochemical prediction)	×		CQ対象外
8	Antero Kotaniemi et al, 1993	observational study	juvenile chronic arthritis 43	glucocorticoid	healthy Finnish girls 44	BMD	○		
9	F.Falcini, et al, 1996	observational study	juvenile rheumatoid arthritis 40	deflazacort, NSAIDs	healthy children	BMD	○		
10	A.Cetin, et al, 1998	observational study	juvenile chronic arthritis 18	prednisone	healthy children.	BMD	×		詳細不明
11	Marek Zak, et al, Horm Res, 1999	observational study	juvenile chronic arthritis 65 Pauciarticular 21, Polyarticular 39, Systemic 5	–	–	Final Height, Leg Length, Body Proportions	×		詳細不明
12	MARIA D.PEREZ, et al, 2000	observational study	juvenile rheumatoid arthritis, SLE, JDM	steroid	no steroid	BMD, calcium metabolism	×		CQ対象外
13	H.M. Mäenpää, et al, Clinical and Experimental Rheumatology 2002	observational study	patients with chronic inflammatory joint disease			Insufficiency fractures	×		CQ対象外
14	S.–J. Wang, et al, Clin Rheumatol 2002	observational study	juvenile rheumatoid arthritis 33	corticosteroid		growth retardation	○		

15	Russ Riddle, et al, Journal of Pediatric Psychology 31(3) pp. 262–271, 2006	observational study	juvenile idiopathic arthritis 63 parent-child pairs	steroids	NSAIDs or methotrexate	PedsQL	○		
16	LETÍCIA SOUZA et al, The Journal of Rheumatology 2006; 33:3	observational study	JIA 116	glucocorticoid		BMI, triceps skinfold (TSF)	×		CQ対象外
17	HELENA VALTA, et al, The Journal of Rheumatology 2007; 34:4	observational study	JIA 62	glucocorticoid		BMD	×		CQ対象外
18	Ozgur Okumus et al, Indian Journal of Pediatrics, Volume 75—March, 2008	observational study	JIA 30			height, BMD	○	ステロイド使用群と非使用群、JIAと対照群で身長、BMDを比較	
19	Valeria C. Cohran et al, 2008	observational study	patients who required glucocorticoid therapy	glucocorticoid		BMD	×		CQ対象外
20	A. Ravelli et al, Clin Exp Rheumatol 2011; 29 (Suppl. 68): S148-S152.	review	–	–	–	–	×		review
21	JUDITH THORNTON et al, J Rheumatol 2011;38:1689-93	observational study	JIA 87	corticosteroid	–	BMD	×		詳細不明
22	NADIA E. AIKAWA et al, J Rheumatol 2012;39:167-73	observational study	patients with juvenile autoimmune rheumatic disease	Glucocorticoid	healthy controls	Immunogenicity of 2009 Influenza A Vaccine	×		CQ対象外
23	KATI P. MARKULA-PATJAS et al, J Rheumatol 2012;39:365-73	observational study	JIA 50	–	–	Vertebral Compression Fractures	○		
24	Gregor Dueckers et al, Clinical Immunology (2012) 142, 176–193	guideline	JIA	–	–	–	×		guideline
25	Julia G. Harris et al, Curr Allergy Asthma Rep (2013) 13:337–346	review	JIA	–	–	–	×		review
26	Janneke Anink et al, Arthritis Research & Therapy 2014, 16:424	observational study	JIA 69	–	–	bone age BMD	×		CQ対象外
27	Kristyna Brabnikova Maresova et al, BMC Musculoskeletal Disorders 2014, 15:51	observational study	adult patients with JIA	–	healty controls	BMD, body composition	×		CQ対象外
28	Matthew L Stoll et al, Pediatric Rheumatology 2014, 12:13	review	JIA	–	–	–	×		review

29	Soybilgic et al. Pediatric Rheumatology 2014, 12:24	cross-sectional online survey	physicians 86	–	–	steroid-related osteoporosis	×		CQ対象外
30	K. Markula-Patjas et al, Clinical and Experimental Rheumatology 2015; 33: 924-930.	observational study	JIA 50	glucocorticoid	–	body composition, adipokines	×		CQ対象外
31	Ruy Carrasco, Oral Maxillofacial Surg Clin N Am 27 (2015) 1-10	review	JIA (Temporomandibular Joint)	–	–	–	×		review CQ対象外
32	S Schenck et al, Scand J Rheumatol 2015;44:288-295	observational study	JIA	–	–	overweight	×		CQ対象外
33	Claire MA LeBlanc et al, Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 30, No. 9, 2015, pp 1667-1675	observational study	Pediatric rheumatic disorders	glucocorticoid	–	Vertebral Fractures	×		CQ対象外
34	Benedetta Schiappapietra et al, Neuroimmunomodulation 2015;22:112-118	review	JIA	–	–	–	×		CQ対象外
35	Susan M. Goodman et al, The Journal of Arthroplasty 32 (2017) 2628e2638	Surgeons Guideline	Adults age 18 years diagnosed with RA, JIA or SLE	–	–	–	×		Surgeons Guideline, CQ対象外
36	Rheumatology International (2019) 39:13-27	review	JIA	–	–	–	×		review
37	Sarah Ringold et al, Arthritis & Rheumatology Vol. 71, No. 6, 2019, pp 846-863	guideline	JIA	–	–	–	×		guideline
38	Amieleena Chhabra et al, Arthritis Care & Research Vol. 72, No. 7, 2020, pp 897-906	observational study	JIA	–	–	–	×		CQ対象外
39	宮前多佳子ら 2007 最新医学・62巻・5号	総説	JIA	–	–	–	×		CQ対象外

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Antero Kotaniemi et al, 1993	Estimation of central osteopenia in children with chronic polyarthritis treated with glucocorticoids. Pediatrics 91:6;1993, 1127-1130.
	F.Falcini et al, 1996	The primary role of steroids on the oseteoporosis in juvenile rheumatoid arthritis patients evaluated by dual energy X^-ray absorptiometry. J Endocrinol. Invest. 19: 165-169, 1996
	S.-J. Wang, et al, 2002	Attained Adult Height in Juvenile Rheumatoid Arthritis with or without Corticosteroid Treatment Clin Rheumatol (2002) 21:363-368
	Russ Riddle et al, 2006	The Impact on Health-Related Quality of Life from Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, Methotrexate, or Steroids in Treatment for Juvenile Idiopathic Arthritis Journal of Pediatric Psychology 31(3) pp. 262-271, 2006
	Ozgur Okumus et al, 2008	Growth and Bone Mineralization in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis Indian Journal of Pediatrics, Volume 75—March, 239-243. 2008
	KATI P. MARKULA-PATJAS et al, 2012	Prevalence of Vertebral Compression Fractures and Associated Factors in Children and Adolescents with Severe Juvenile Idiopathic Arthritis J Rheumatol 2012;39:365-73
不採用論文	U ELSASSER et al, 1982	Bone rarefaction and crush fractures in juvenile chronic arthritis Archives of Disease in Childhood 1982;57:377-380
	M A Byron et al, 1983	Effect of different corticosteroid regimens on hypothalamic-pituitary-adrenal axis and growth in juvenile chronic arthritis J R Soc Med. 1983 Jun;76(6):452-7.
	S. Varonos, et al, 1987	Vertebral Collapse in Juvenile Chronic Arthritis: Its Relationship with Glucocorticoid Therapy Calcif Tissue Int (1987) 41:75-78
	C.Job-Deslandre, et al, 1991	Administration of methylprednisolone pulse in chronic arthritis in children Clinical and Experimental Rheumatology 9 (Suppl. 6): 15-18, 1991
	M.Bardare, et al, 1991	Bone mineral metabolism in juvenile chronic arthritis: the influence of steroids Clinical and Experimental Rheumatology 9 (Suppl. 6): 29-31, 1991
	J.David, et al, 1992	Spinal and somatic growth in patients with juvenile chronic arthritis treated for up to 2 years with deflazacort Clinical and Experimental Rheumatology 10: 621-624, 1992
	JONATHAN REEVE et al, 1993	Biochemical prediction of changes in spinal bone mass in juvenile chronic (or rheumatoid) arthritis treated with glucocorticoids J Rheumatol 1993;20:1189-95.
	A.Cetin et al, 1998	Bone mineral density in children with juvenile chronic arthritis Clin Rheumatol (1998) 17:551-553.
	Marek Zak et al, 1999	Final Height, Armspan, Subischial Leg Length and Body Proportions in Juvenile Chronic Arthritis. Horm Res 1999;52:80-85
	MARIA D.PEREZ et al, 2000	Effects of rheumatic disease and corticosteroid treatment on calcium metabolism and bone density in chidren assessed one year after diagnosis, using stable isotopes and dual energy X-ray absorptiometry. J Rheumatol 2000;27:Suppl 58:38-43.
	H.M. Mäenpää et al, 2002	Insufficiency fractures in patients with chronic inflammatory joint diseases Clinical and Experimental Rheumatology 2002; 20: 77-79.
	LETÍCIA SOUZA et al, 2006	Effect of Inflammatory Activity and Glucorticoid Use on Nutritional Variables in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis The Journal of Rheumatology 2006; 33:3
	HELENA VALTA, et al, 2007	Bone Health and Growth in Glucocorticoid-Treated Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis J Rheumatol 2007;34:831-6
	Valeria C. Cohran et al, 2008	Bone mineral density in children exposed to chronic glucocorticoid therapy Clinical Pediatrics 47(5) 2008, 469-475.
	A. Ravelli et al, 2011	Glucocorticoids in paediatric rheumatology Clin Exp Rheumatol 2011; 29 (Suppl. 68): S148-S152.

	JUDITH THORNTON et al, 2011	Bone Health in Adult Men and Women with a History of Juvenile Idiopathic Arthritis J Rheumatol 2011;38:1689-93
	NADIA E. AIKAWA et al, 2012	Glucocorticoid: Major Factor for Reduced Immunogenicity of 2009 Influenza A (H1N1) Vaccine in Patients with Juvenile Autoimmune Rheumatic Disease J Rheumatol 2012;39:167-73
	Gregor Dueckers et al, 2012	Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis Clinical Immunology (2012) 142, 176-193
	Julia G. Harris et al, 2013	Update on the Treatment of Juvenile Idiopathic ArthritisCurr Allergy Asthma Rep (2013) 13:337-346
	Janneke Anink et al, 2014	Automated determination of bone age and bone mineral density in patients with juvenile idiopathic arthritis: a feasibility study Arthritis Research & Therapy 2014, 16:424
	Kristyna Brabnikova Maresova et al, 2014	The association between lean mass and bone mineral content in the high disease activity group of adult patients with juvenile idiopathic arthritis. BMC Musculoskeletal Disorders 2014, 15:51
	Matthew L Stoll et al, 2014	Treatment of juvenile idiopathic arthritis: a revolution in care Pediatric Rheumatology 2014, 12:13
	Soybilgic et al. 2014	A survey of steroid-related osteoporosis diagnosis, prevention and treatment practices of pediatric rheumatologists in North America. Pediatric Rheumatology 2014, 12:24
	K. Markula-Patjas et al, 2015	Body composition and adipokines in patients with juvenile idiopathic arthritis and systemic glucocorticoids Clinical and Experimental Rheumatology 2015; 33: 924-930.
	Ruy Carrasco, 2015	Juvenile Idiopathic Arthritis Overview and Involvement of the Temporomandibular Joint Prevalence, Systemic Therapy Oral Maxillofacial Surg Clin N Am 27 (2015) 1-10
	S Schenck et al, 2015	Prevalence of overweight in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis Scand J Rheumatol 2015;44:288-295.
	Claire MA LeBlanc et al, 2015	Incident Vertebral Fractures and Risk Factors in the First Three Years Following Glucocorticoid Initiation Among Pediatric Patients With Rheumatic Disorders. Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 30, No. 9, September 2015, pp 1667-1675
	Benedetta Schiappapietra et al, 2015	Glucocorticoids in Juvenile Idiopathic Arthritis Neuroimmunomodulation 2015;22:112-118
	Susan M. Goodman et al, 2017	2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the Perioperative Management of Antirheumatic Medication in Patients With Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip or Total Knee Arthroplasty The Journal of Arthroplasty 32 (2017) 2628e2638
	Ezgi Deniz Batu, 2019	Glucocorticoid treatment in juvenile idiopathic arthritis Rheumatology International (2019) 39:13-27
	Sarah Ringold et al, 2019	2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis Arthritis & Rheumatology Vol. 71, No. 6, June 2019, pp 846-863
	Amieleena Chhabra et al, 2020	Real-World Effectiveness of Common Treatment Strategies for Juvenile Idiopathic Arthritis: Results From a Canadian Cohort Arthritis Care & Research Vol. 72, No. 7, July 2020, pp 897-906
	宮前多佳子ら, 2007	全身型・関節型若年性特発性関節炎の治療の組み立て方 -NSAIDsおよびステロイド薬の使用法と小児に対するDMARDsの限界- 最新医学・62巻・5号 52-60. 2007
その他の引用論文		

4-5_評価シート介入研究 該当データなし

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	関節型若年性特発性関節炎に対してグルココルチコイドは有用か
対象	関節型JIA
介入	GC
対照	NSAID

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	HRQOL(Generic PedsQL, Total)
個別研究	**バイアスリスク***

		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
研究コード	**研究デザイン**	**選択バイアス**	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**			**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**		**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**		**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
		背景因子の差	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**				**まとめ**					**まとめ**									
Russ Riddle et al, 2006	コホート研究	0	-2	-1	0	-1	0	-2	0	0	0	0	-1	0		0	-1			9.7			47.4			Average percentage change

コメント(該当するセルに記入)

		GCのみ静注	GCのみ静注		不十分な実施							海外データ,病型不明														

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	関節型若年性特発性関節炎に対してグルココルチコイドは有用か
対象	関節型JIA
介入	GC
対照	ー

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム: 身長

個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
S.-J. Wang, et al, 2002	症例集積	0	0	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	-1	0		0	-1			2.96 ± 4.54			− 11.65 ± 10.71			成人身長−目標身長 (cm)

コメント(該当するセルに記入)

					不十分な調整							海外データ。全身型も含まれる。														

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	関節型若年性特発性関節炎に対してグルココルチコイドは有用か
対象	関節型JIA
介入	GC
対照	―

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		骨密度																							
個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Antero Kotaniemi et al, 1993	症例対照研究	0	0	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	-1	0		0	-1			0.926			0.739			BMD(g/cm2) -0.269 to -0.105(95% CI)
F.Falcini et al, 1996	症例対照研究	0	-1	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	-1	-1		0	-1			0.722			0.623			BMD(g/cm2) 0.475 to 0.759(95%CI)
Ozgur Okumus et al, 2008	症例対照研究	0	-1	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	-1	0		0	-1			-0.60 ± 1.29			-2.65 ± 0.65			BMD z-score

コメント（該当するセルに記入）

					十分な調整不							海外データ、他病型含む													
		ステロイド量の範囲大			十分な調整不							海外データ、他病型含む	ステロイド種類											
		ステロイド量不明			十分な調整不							海外データ、他病型含む												

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	関節型若年性特発性関節炎に対してグルココルチコイドは有用か
対象	関節型JIA
介入	GC
対照	ー

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		骨折																							
個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
KATI P. MARKULA-PATJAS et al, 2012	横断研究	0	-1	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	-1	0		0	-1	NA	NA	0.04 ± 0.06	NA	NA	0.14 ± 0.22			Current weight-adjusted GC dose, (mg/kg/day)

コメント(該当するセルに記入)

		比較的重症のJIA			不十分な調整							海外データ、他病型含む													

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	関節型若年性特発性関節炎に対してグルココルチコイドは有用か
対象	関節型JIA
介入	GC
対照	–

エビデンスの強さはRCTは"強(A)"からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
* 各ドメインは"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
** エビデンスの強さは"強(A)"、"中(B)"、"弱(C)"、"非常に弱(D)"の4段階
*** 重要性はアウトカムの重要性(1～9)

エビデンス総体

								リスク人数(アウトカム率)											
アウトカム	**研究デザイン/研究数**	**バイアスリスク***	**非一貫性***	**不精確***	**非直接性***	**その他(出版バイアスなど)***	**上昇要因(観察研究)***	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標統合値**	**信頼区間**	**エビデンスの強さ****	**重要性*****	**コメント**
HRQOL	コホート研究/1	-2	-2	-2	-1	-2	0	NA	NA	9.7	NA	NA	47.4	NA	NA	NA	非常に弱(D)		Average percentage change
身長	症例集積研究/1	-1	-2	-2	-1	-2	0	NA	NA	2.96 ± 4.54	NA	NA	-11.65 ± 10.71	NA	NA	NA	非常に弱(D)		成人身長-目標身長(cm)
骨密度	症例対照研究/3	-1	-1	-1	-1	-2	0	NA	NA	0.722 – 0.926	NA	NA	0.623 – 0.739	NA	NA	NA	非常に弱(D)		BMD g/cm2 BMD z-score
骨折	横断研究/1	-1	-2	-2	-1	-2	0	NA	NA	0.04 ± 0.06	NA	NA	0.14 ± 0.22	NA	NA	NA	非常に弱(D)		Current weight-adjusted GC dose, (mg/kg/day)

コメント（該当するセルに記入）

			単一の研究	単一の研究でサンプル数が極めて少ない。	海外データ, 病型不明	単一の研究												
			単一の研究	単一の研究でサンプル数が極めて少ない。	海外データ, 病型不明	単一の研究												
					海外データ, 病型不明	単一の研究												
			単一の研究	単一の研究でサンプル数が極めて少ない。	海外データ, 病型不明	単一の研究												

【4-8　定性的システマティックレビュー】

CQ	14	関節型若年性特発性関節炎に対してグルココルチコイド(GC)は有用か
P	関節型JIA	
I	GC	
C	NSAIDs、健常コントロール	
臨床的文脈		関節型JIA患者に対して、GCによる治療の有効性、安全性を比較する。

O1	HRQOL
非直接性のまとめ	JIAの病型は不明である。結果の適応には慎重な判断を要する。
バイアスリスクのまとめ	1個のコホート研究のみで高度のバイアスリスクがあった。
非一貫性その他のまとめ	1個のコホート研究で非一貫性等は高度であった。
コメント	疾患活動性に対する直接的な有効性を示す研究はない。PedsQLを用いた health-related quality of life (HRQOL)の評価を行った研究がひとつのみあり、観察期間が4か月と短く結果の解釈には慎重な判断を要する。身体・情緒・社会性・学業をまとめた全般的評価においてGC使用群の方が平均改善率において高い傾向を認めた。

O2	身長
非直接性のまとめ	全身型も含む内容であり、結果の評価には慎重な判断を要する。
バイアスリスクのまとめ	中等度のバイアスリスクがあった。
非一貫性その他のまとめ	1個のコホート研究で非一貫性等は高度であった。
コメント	全身型を含むJIAにおける、GCによる低身長、骨密度低下、骨折への影響を調べる研究は観察研究のみである。既知の一般的なGCの副作用は数多くあり、記載した3つの害のアウトカムに限らずにGCの安全性については留意すべきと考えられる。

O3	骨密度
非直接性のまとめ	全身型も含む内容であり、結果の評価には慎重な判断を要する。
バイアスリスクのまとめ	3個の症例対照研究で中等度のバイアスリスクがあった。
非一貫性その他のまとめ	3個の症例対照研究で非一貫性等は中等度であった。

コメント	全身型を含むJIAにおける、GCによる低身長、骨密度低下、骨折への影響を調べる研究は観察研究のみである。既知の一般的なGCの副作用は数多くあり、記載した3つの害のアウトカムに限らずにGCの安全性については留意すべきと考えられる。

O4	骨折
非直接性のまとめ	全身型も含む内容であり、結果の評価には慎重な判断を要する。
バイアスリスクのまとめ	中等度のバイアスリスクがあった。
非一貫性その他のまとめ	非一貫性等は高度であった。
コメント	全身型を含むJIAにおける、GCによる低身長、骨密度低下、骨折への影響を調べる研究は観察研究のみである。既知の一般的なGCの副作用は数多くあり、記載した3つの害のアウトカムに限らずにGCの安全性については留意すべきと考えられる。

4-9_メタアナリシス 該当データなし

CQ15

4-1_データベース検索結果

4-2_文献検索フローチャート

4-3_二次スクリーニング後の一覧表

4-4_引用文献リスト

4-5_評価シート介入研究

4-6_評価シート観察研究

4-7_評価シートエビデンス総体

4-8_定性的システマティック・レビュー

4-9_メタアナリシス

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	関節型若年性特発性関節炎
CQ	15-1, 関節型若年性特発性関節炎に対して、メトトレキサートは有用か 15-2, 関節型若年性特発性関節炎に対して、非ステロイド抗炎症薬とメトトレキサートはどちらが有用か
データベース	pubmed
日付	2020/12/28
検索者	山西/久保

#	検索式	文献数
1	(arthritis, juvenile[MeSH Terms]) OR (arthritis, juvenile[Title/Abstract])	6417
2	(((polyarthritis[MeSH Terms]) OR (pauciarthritis[MeSH Terms])) OR (oligoarthritis[MeSH Terms])) OR (monoarthritis[MeSH Terms])	154,318
3	polyarthritis[Title/Abstract] OR pauciarthritis[Title/Abstract] OR oligoarthritis[Title/Abstract] OR monoarthritis[Title/Abstract]	4,972
4	(#2) OR (#3)	155,797
5	methotrexate	40,308
6	((#1) AND (#4)) AND (#5)	657

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	関節型若年性特発性関節炎
CQ	15-1, 関節型若年性特発性関節炎に対して、メトトレキサートは有用か 15-2, 関節型若年性特発性関節炎に対して、非ステロイド抗炎症薬とメトトレキサートはどちらが有用か
データベース	Cochrane Library
日付	2020/12/28
検索者	山西/久保

#	検索式	文献数
1	(arthritis, juvenile):ti,ab,kw	903
2	(methotrexate)	11,808
3	(#1) AND (#2)	245
4		
5		
6		

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	関節型若年性特発性関節炎
CQ	15-1, 関節型若年性特発性関節炎に対して、メトトレキサートは有用か 15-2, 関節型若年性特発性関節炎に対して、非ステロイド抗炎症薬とメトトレキサートはどちらが有用か
データベース	医中誌
日付	2020/12/28
検索者	山西/久保

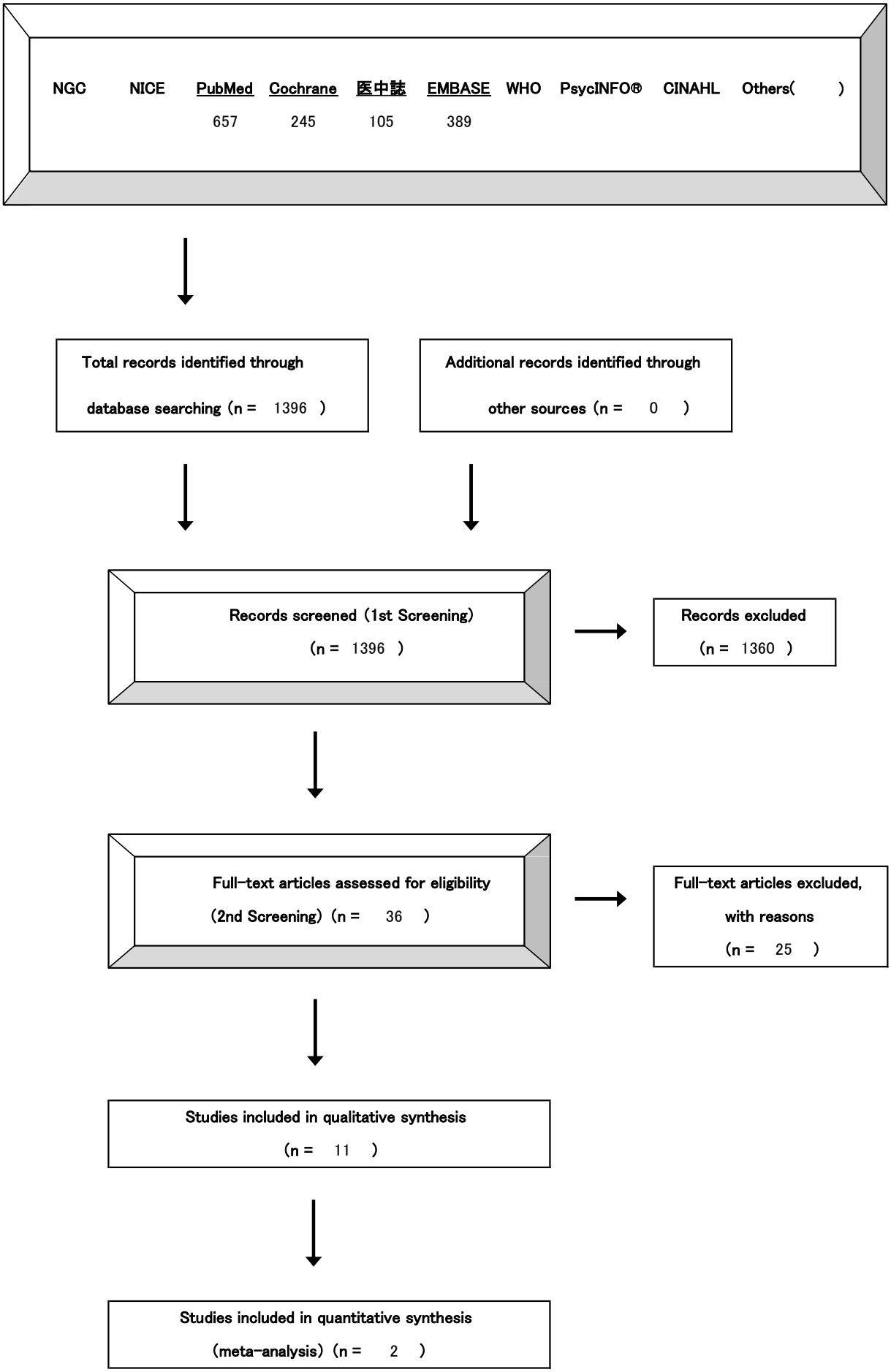
#	検索式	文献数
1	関節型/AL or 少関節/AL or 多関節/AL	2,001
2	Methotrexate/TH or メトトレキサート/AL	20,948
3	関節炎-若年性/TH or 若年性特発性関節炎/AL	3,447
4	(#1) AND (#3)	364
5	(#2) AND (#4)	105

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	関節型若年性特発性関節炎
CQ	15-1, 関節型若年性特発性関節炎に対して、メトトレキサートは有用か 15-2, 関節型若年性特発性関節炎に対して、非ステロイド抗炎症薬とメトトレキサートはどちらが有用か
データベース	EMBASE
日付	2020/12/28
検索者	山西/久保

#	検索式	文献数
1	('arthritis, juvenile'/exp OR 'arthritis, juvenile':ti,ab,kw) AND ([english]/lim OR [japanese]/lim) AND [abstracts]/lim	16,374
2	(polyarthritis:ti,ab,kw OR pauciarthritis:ti,ab,kw OR oligoarthritis:ti,ab,kw OR monoarthritis:ti,ab,kw) AND ([english]/lim OR [japanese]/lim) AND [abstracts]/lim	137,559
3	methotrexate AND ([english]/lim OR [japanese]/lim) AND [abstracts]/lim	8,040
4	(('arthritis, juvenile'/exp OR 'arthritis, juvenile':ti,ab,kw) AND ([english]/lim OR [japanese]/lim) AND [abstracts]/lim) AND ((polyarthritis:ti,ab,kw OR pauciarthritis:ti,ab,kw OR oligoarthritis:ti,ab,kw OR monoarthritis:ti,ab,kw) AND ([english]/lim OR [japanese]/lim) AND [abstracts]/lim) AND (methotrexate AND ([english]/lim OR [japanese]/lim) AND [abstracts]/lim)	389

【4-2 文献検索フローチャート】 PRISMA声明を改変



【4-3　二次スクリーニング後の一覧表】

	文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント	除外理由
1	Rose CD et al., The Journal of pediatrics, 1990	Before after trial	JRA 29,　systemic onset 15, polyarticular type 13, pauciarticular type 1	MTX, oral, initial dose 4.5 ～ 14.5mg/wk	before MTX treatment	1 Fever, 2 rash, 3 morning stiffness, 4 corticosteroid dose, 5 number of swelling joints, 6 swelling score, 7 number of joints with decreased ROM, 8 articular score, 9 hemoglobin level, 10 platelet count	✔	MTXはJRAに有効で、安全性が高い	Before after trial
2	Halle F and Prieur AM, Clinical and experimental rheumatology, 1991	Before after trial	JCA 30, systemic onset 10, ANA(+) 14, other polyarticular type 6	MTX, oral, initial dose 0.2～ 0.3mg/kg/wk	before MTX treatment	Joint involvement (morning stiffness, number of arthritis), extraarticular symptons (fever, feeling), biological parameters (ESR, Hb, Leucocyte , Platelet), concomitant therapy	✔	MTXはarticular type、特にANA(+) polyarticular courseに有効で、安全性が高い	Before after trial
3	Giannini EH et al, The New England journal of medicine, 1992	Double-blind, randamized,placebo-controlled trial	resistant JRA 127 (including systemic onset 32)	MTX 10mg/m^2 (low dose) 46, MTX 5mg/m^2 (very low dose) 40	placebo 41	primary outcome: physician's global assessment of patient's response, articular-severity score, composite index secondary outcome: number of joints with swelling, number of joints with swelling, pain on motion, tenderness, and limitation of motion,　severity of the condition, duration of morning stiffness	○		
4	Giannini EH et al, Seminars in arthritis and rheumatism, 1993	metaanalysis of three randamised, placebo-controlled trials	JRA 520, Study1 162 (D-penicillamin vs hydroxychloroquine vs placebo), Study2 231 (auranofin vs placebo), Study3 127 (5 MTX vs 10 MTX vs placebo)	D-penicillamine, hydroxychloroquine, auranofin,　5 MTX, and　10 MTX	placebo	physician's global assessment, a composite index, ESRなど	✔	10 MTXのみが4M, 6Mでphysician's global assessmentの有意な改善を認めた。10 MTXのみが6Mで有意な関節炎所見や炎症所見の改善を認めた。10 MTXでは重度の副反応は認めなかった。	論文3と基本的には同じ

5	Harel L et al., Arthritis and rheumatism, 1993	Before after trial	JRA 23, polyarticular onset 18, systemic onset 5	MTX	before MTX treatment	responder vs non-responder, radiometacarpal length (RM) and the second metacarpal (M2)		responderではRM/M2が改善する	radiology
6	Kugathasan S et al., The Journal of pediatrics, 1996	observation study	JRA treated with MTX for 3 years or more, 9 (polyarticular onset 7, systemic onset 2)	X	X	liver pathology, classification system		All, Grade 1	liver toxicity
7	Hashkes PJ et al. Arthritis and rheumatism, 1997	observation study, cross-section cohort	JRA received a total cumulative dose of MTX that was either > 3000 or > 4000 /1.73m2	X	X	liver pathology, Roenigk classification scale			liver toxicity
8	Camiciottoli G et al. Rheumatology international 1998		JRA 27 (systemic 3, polyarticular 12, pauciarticular 12)	MTX + NSAIDs	NSAID	pulmonary function test (FVC, FEV1, FRC, TLC, and DLCO), base line vs 1 year	✔☐		MTXの肺機能への影響を評価した研究ではない
9	Ruperto N et al. Annals of the rheumatic diseases, 1998	Before after trial	resistant JCA 111 (systemic 40, polyarticular 43, pauciarticular 28)	MTX, 10mg/m^2/wk	before MTX treatment	preliminary definition of improvement (PDI) evaluated by six core set variables	✔☐		Before after trial
10	Moroldo MB and Giannini EH, The Journal of rheumatology, 1998		JRA 520, Study1 162 (D-penicillamin vs hydroxychloroquine vs placebo), Study2 231 (auranofin vs placebo), Study3 127 (5 MTX vs 10 MTX vs placebo)	D-penicillamine, hydroxychloroquine, auranofin, 5 MTX, and 10 MTX		preliminary definition of improvement (PDI) evaluated by six core set variables	✔☐		論文4の結果を用いて、PDIの評価項目や評価方法に関する検証
11	Ravelli A et al., The Journal of pediatrics, 1998	Before after trial	resistant JCA 26 (systemic 18, polyarticular 8), polyarthritis with bilateral wrist involvement	MTX 7.5 to 10.8mg/m^2/wk(median 9.7) at start, for at least 2 years	before MTX treatment	carpal length, responder 16 vs non responder 10		MTXにdisease modifying効果あり	radiology

12	Aksit, S et al, 1998	Before after trial	resistant JRA 12	MTX, 10mg/m^2/wk	before MTX treatment	swelling count, swelling index, articular count, articular index, morning stiffness, Hb, ESR	✔☐		Before after trial、英語以外
13	Hashkes PJ et al. The Journal of pediatrics, 1999	observation study	25 JRA treated with MTX, 33 liver specimens (systemic 12, polyarticular 16, pauciarticular 5)	X	X	liver pathology, Roenigk classification scale, demographic, disease, and medication data			liver toxicity
14	Ruperto N et al. Rheumatology (Oxford, England), 1999	Before after trial	resistant JCA 132 (systemic 51, polyarticular 45, pauciarticular 36)	MTX, 10mg/m^2/wk	before MTX treatment	preliminary definition of improvement (PDI) evaluated by six core set variables, SRM and ES	✔☐		論文9の結果を用いて、PDIの評価項目や評価方法に関する検証
15	Ravelli A et al., The Journal of pediatrics, 1999	retrospective study	JCA 80 (systemic 37 polyarticular 20, oligoarticular 23)	X	X	1. short term clinical response, 2 complete disease control, 3 disease relapse after MTX discontinuation after complete disease control, 4 aminotransferase elevation, 5 gastrointestinal toxicity	✔☐	extended oligoarticular subtypeで最もMTXが効果的	retrospective study
16	Ince DO et al., American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics, 2000	Before after trial	JRA 45, (pauci 18, poly 27)	MTX, poly 18	Other drug (poly 9, pauci 27)		○		temporomondibular joint
17	Woo P et al., Arthritis and rheumatism, 2000	multicenter, double-blind, placebo-controlled crossover trial	JIA 88, (systemic 45, extended oligoarticular 43)	MTX, 15～20mg/m^2/wk	Placebo	Primary outocome: core outcome variables, Secondary outcome: scores of systemic features and biochemical laboratory measures	○	MTXは特にextended oligoarticular subtypeで効果的	Subtype groupごとにデータあり、extended oligoarticular subtypeのみでも解析可能か

18	Takken T et al., The Cochrane database of systematic reviews, 2001	systematic review	JIA 165	MTX		patient centered disability measures, standardized mean differences (SMD) for limited joint range score, number of joints with swelling, and number of joints with pain on motion. Physicians global assessment and parents global assessment were evaluated with pooled odds ratios (OR).	○	MTXの効果はpatient centered disability measuresに関しては顕著ではない	
19	Schmeling H et al., Zeitschrift fur Rheumatologie, 2002	cross sectional study	JIA 89, (systemic 10, polyarticular 33, oligoarticular 19, enthesitis 19, psoriasis 8)	MTX, 10～15mg/m^2/wk	non- MTX	vital capacity (VC), forced expiratory volume in one second (FEV 1), maximal expiratory flow by 50% of vital capacity (MEF 50), total lung capacity (TLC) and single breath CO lung diffusion capacity	✔	MTXの長期投与での肺機能への影響は少ない	lung toxicity
20	Bharadwaj, A et al.,2003	randomized, double blind, placebo controlled study	JIA 31	MTX 16, 10mg/m^2/wk for 6 months	Placebo 15	visual analog scale for pain, duration of early morning stiffness, number of swollen and tender joints, improvement in systemic features, global improvement by physician and parents, Hb and ESR	✔	MTX at the dose of 10mg/m^2 is not significantly superior to placebo in JRA.	文献入手不可
21	Brik R et al., Clinical rheumatology, 2005	prospective study, low-dose MTX therapy for o-JIA who do not respond to NSAIDs and IA	oligoarticular JIA (19; persistent 16, extended 3)	X	X		✔	MTXのoligoarticular subtypeへの効果の検討	prospective study
22	Journal of the National Medical Association, 2006	systematic review					✔		学会抄録、著者不明

23	Riddle R et al., Journal of pediatric psychology, 2006	prospective study, non-randamised	JRA 57 (systemic 3, polyarticular 12, pauciarticular 12)	Group 2, 20: MTX	Group 1, 22: NSAIDs, Group 2, 20: MTX, Group 3, 15: steroid	health-related QOL (HRQOL)	✔☐	ステロイド投与が最もHRQOLを改善する	治療グループ群の決定がランダム化されていない
24	van der Meer A et al., Clinical and experimental rheumatology, 2007	retrospective study	JIA treated with MTX 29	behavioural therapy	without behavioural therapy		✔☐	MTXによるanticipatory nauseaに対してbehavioural therapyが有効な可能性がある	MTX治療の精神面への影響を評価した研究ではない
25	Multicenter randomized clinical trial in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis and Methotrexa, 2008						✔☐		治験、結果なし
26	Methotrexate_ new indication. Idiopathic juvenile arthritis_ the standard immunosuppressant_Lengthy, 2008						✔☐		文献入手不可
27	Céspedes-Cruz A et al., Annals of the rheumatic diseases, 2008	prospective study, PRINTO	JIA 521, polyarticular-course (polyarthritis 284, extended oligoarthritis 162, systemic onset arthritis 75)	MTX, 10mg/m2/wk → 15mg/m2/wk or 30mg/m2/wk for non-responder	healthy control	15 subscales (range 0–100) and the two summary scores (norm-based values with mean of 50 and SD of 10) of the Child Health Questionnaire		MTX投与によりHRQOL，中でも身体的なQOLの改善が得られた。	HR-QOL
28	Hyrich KL et al., Rheumatology , 2010	Child arthritis prospective study					✔☐		MTXの有益性は評価できない
29	JMCP						✔☐	Guideline	

30	Leiskau C et al., Clinical and experimental rheumatology, 2012	retrospective study	resistant JIA 68, treated with MTX, oligoarthritis 33, RF(-) polyarthritis 19, RF(+) polyarthritis 1, systemic arthritis 5, enthesis-related arthritis 5, psoriatic arthritis 5	X	X	Pulmonary function test: VC, FEV1, $MEF_{25,}$ MMEF, DLCO, TGV		37 patients (before and after), MTX, 10〜20mg/m2/wk 長期間のMTX投与は肺機能に大きな影響を与えない	lung toxicity
31	Kemperet al.BMC Pediatrics, 2012	systematic review					✔	MTXの効果に関するサマリーあり、18の文献以上の情報なし	
32	Papadopoulou C et al., The Journal of pediatrics, 2013						✔		MTXのぶどう膜炎予防効果はCQのアウトカムには含めない
33	Kostik MM et al., Ann. Rheum. Dis., 2015						✔		MTXのぶどう膜炎予防効果はCQのアウトカムには含めない
34	Chhabra A et al., Arthritis Rheum., 2017	Clinical trial, cohort analysis	total 2962 treatment tirals, MTX+NSAIDs 385 pts	X	X	success rate	✔	2017 ACR/ARHP annual meeting, JIAの治療フェーズ毎の治療効果の検討	MTXの有益性を評価する研究ではない
35	Bertoldo, E et al.,	Monocentric, retrospective, non-randamised	oligoarticular JIA 40	Group 1, 21: intrarticular injection of steroid + NSAIDs, Group 2, 19: MTX 15mg/m2/wk s.c. etc. or MTX + bDMARDs		primary: ANA positivity, secondary: occurance rate of iridocyclitis	✔	Group 2でANA陰性化の頻度が高く、ブドウ膜炎発症率が低下する	retrospective study
36	Chhabra A et al., Arthritis care & research, 2020	Clinical trial, cohort analysis	total 4429 treatment tirals 1352pts, MTX+NSAIDs 566 step-up, 419 pts	X	X	success rate	✔	34の研究を論文化	MTXの有益性を評価する研究ではない

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Giannini EH, 1992	Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. N Engl J Med. 1992, 326:16;1043-9
	Woo P,2000	Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. Arthritis Rheum. 2000, 43:8;1849-57.
	Takken T, 2001	Methotrexate for treating juvenile idiopathic arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2001;3:CD003129.
	Ince DO, 2000	Effect of methotrexate on the temporomandibular joint and facial morphology in juvenile rheumatoid arthritis patients. Orthod Dentofacial Orthop 2000, 118;1:75-83.
	Harel L, 1993	Effects of methotrexate on radiologic progression in juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1993, 36;10:1370-4.
	Ravelli A, 1998	Radiologic progression in patients with juvenile chronic arthritis treated with methotrexate. J Pediatr 1998, 133;2:262-5.
	Céspedes-Cruz A, 2008	Methotrexate improves the health-related quality of life of children with juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis 2008, 67;3:309-14.
	Kugathasan S, 1996	Liver biopsy findings in patients with juvenile rheumatoid arthritis receiving long-term, weekly methotrexate therapy. J Pediatr 1996, 128;1:149-51.
	Hashkes PJ, 1997	The long-term effect of methotrexate therapy on the liver in patients with juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1997, 40;12:2226-34.
	Hashkes PJ, 1999	The relationship of hepatotoxic risk factors and liver histology in methotrexate therapy for juvenile rheumatoid arthritis. J Pediatr 1999, 134;1:47-52.
	Leiskau C, 2012	Lung function in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis during long-term treatment with methotrexate: a retrospective study. Clin Exp Rheumatol 2012, 30;2:302-7.
不採用論文	Rose CD, 1990	Safety and efficacy of methotrexate therapy for juvenile rheumatoid arthritis. J Pediatr, 1990 117;4:653-9.
	Halle F and Prieur AM, 1991	Evaluation of methotrexate in the treatment of juvenile chronic arthritis according to the subtype. Clin Exp Rheumatol 1991, 9;3:297-302.
	Giannini EH, 1993	Comparative efficacy and safety of advanced drug therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum 1993, 23;1:34-46
	Camiciottoli G, 1998	Effect on lung function of methotrexate and non-steroid anti-inflammatory drugs in children with juvenile rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 1998, 18;1:11-6.
	Ruperto N, 1998	Performance of the preliminary definition of improvement in juvenile chronic arthritis patients treated with methotrexate. Italian Pediatric Rheumatology Study Group. Ann Rheum Dis 1998, 57;1:38-41.
	Moroldo MB and Giannini EH, 1998	Estimates of the discriminant ability of definitions of improvement for juvenile rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1998, 25;5:986-9.
	Aksit S, 1998	Low-dose oral methotrexate therapy in resistant juvenile rheumatoid arthritis Cocuk sagligi ve hastaliklari dergisi 1998, 41;1:55-63
	Ruperto N, 1999	Responsiveness of outcome measures in juvenile chronic arthritis. Italian Pediatric Rheumatology Study Group. Rheumatology (Oxford) 1999, 38;2:176-80.

	Ravelli A, 1999	The extended oligoarticular subtype is the best predictor of methotrexate efficacy in juvenile idiopathic arthritis. Pediatr 1999, 135;3:316-20
	Schmeling H, 2002	Pulmonary function in children with juvenile idiopathic arthritis and effects of methotrexate therapy. Z Rheumatol 2002, 61;2:168-72
	Bharadwaj A, 2003	Methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis: randomized, placebo controlled study. J indian rheumatol assoc 2003, 11; 30-34
	Brik R, 2005	Low-dose methotrexate treatment for oligoarticular juvenile idiopathic arthritis nonresponsive to intra-articular corticosteroids. Clin Rheumatol 2005, 24;6:612-4.
	Journal of the National Medical Association, 2006	Effective medications for juvenile idiopathic arthritis. J. Natl. Med. Assoc. 2006,98;1:101-102
	Riddle R, 2006	The impact on health-related quality of life from non-steroidal anti-inflammatory drugs, methotrexate, or steroids in treatment for juvenile idiopathic arthritis. J Pediatr Psychol 2006, 31;3:262-71.
	van der Meer A, 2007	Psychological side effects of MTX treatment in juvenile idiopathic arthritis: a pilot study. Clin Exp Rheumatol 2007, 25;3:480-5.
	Multicenter randomized clinical trial in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis and Methotrexa, 2008	Multicenter randomized clinical trial in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis and Methotrexate related side effects: psychological Behavioural therapy versus switch to MTX parenteral versus standard of care - MTX tolerance study
	Methotrexate_ new indication. Idiopathic juvenile arthritis_ the standard immunosuppressant_Lengthy, 2008	Methotrexate: new indication. Idiopathic juvenile arthritis: the standard immunosuppressant. Lengthy follow-up, but mediocre comparative assessment
	Hyrich KL, 2010	Disease activity and disability in children with juvenile idiopathic arthritis one year following presentation to paediatric rheumatology. Results from the Childhood Arthritis Prospective Study.Rheumatology (Oxford) 2010, 49;1:116-22.
	JMCP	
	Kemper et al.BMC Pediatrics, 2012	Systematic review of disease-modifying antirheumatic drugs for juvenile idiopathic arthritis.BMC Pediatr 2012, 15;12:29.
	Papadopoulou C, 2013	Methotrexate therapy may prevent the onset of uveitis in juvenile idiopathic arthritis. J Pediatr 2013, 163;3:879-84.
	Kostik MM, 2015	The methotrexate treatment can prevent uveitis onset in juvenile idiopathic arthritis: The experience in cohort with increased proportion of methotrexate. Ann. Rheum. Dis. 2015,74;0:389
	Chhabra A, 2017	Effectiveness of common treatment strategies for juvenile arthritis in usual practice: Results from the research in arthritis in Canadian children emphasizing outcomes cohort. Arthritis Rheum 2017, 69;
	Bertoldo E,	Can dmards therapy modify clinical history of oligoarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA)?
	Chhabra A, 2020	Real-World Effectiveness of Common Treatment Strategies for Juvenile Idiopathic Arthritis: Results From a Canadian Cohort. Arthritis Care Res (Hoboken) 2020, 72;7:897-906.
その他の引用論文		

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	JIAガイドライン
対象	articular JIA
介入	MTX
対照	Placebo

＊各項目の評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	composite index (ACR30)
個別研究	

個別研究		バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数(アウトカム率)									
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																		
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
N Engl J Med 1992	RCT	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	39	14	35.9%	75	36	48.0%	RR	1.34	0.83～2.16
N Engl J Med 1992 10mg/m2/wk	RCT	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	20	7	35.0%	38	24	63.2%	RR	1.8	0.95～3.44
N Engl J Med 1992 5mg/m2/wk	RCT	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	20	7	35.0%	37	12	32.4%	RR	0.93	0.43～1.98
ARTHRITIS & RHEUMATISM 2000	RCT	0	0	0	0	-1	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	88	15	17.0%	88	32	36.4%	RR	2.13	1.25～3.65

コメント(該当するセルに記入)

						一部除外症例あるには大きな影響なし					systemic含む								38+37=65	24+12					
											systemic含む														
					記載なし												15			32.1					

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	若年性特発性関節炎
対象	関節型若年性特発性関節炎
介入	MTX
対照	healty children

＊各項目の評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	health-related quality of life

個別研究		**バイアスリスク***										**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス		**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**		**その他**																	
研究コード	**研究デザイン**	**ランダム化**	**コンシールメント**	**盲検化**	**盲検化**	**ITT**	**アウトカム不完全報告**	**選択的アウトカム報告**	**早期試験中止**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Céspedes-Cruz A et al. 2008	RCT	-1	0	0	-2	0	0	0	0	0	-2	0	0	-1	0	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	JIAガイドライン
対象	articular JIA
介入	MTX
対照	Placebo

＊各項目の評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	number of joints with active arthritis

個別研究		**バイアスリスク***										**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス		**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**		**その他**																	
研究コード	**研究デザイン**	**ランダム化**	**コンシールメント**	**盲検化**	**盲検化**	**ITT**	**アウトカム不完全報告**	**選択的アウトカム報告**	**早期試験中止**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
N Engl J Med 1992	RCT	0	0	0	0	0	−1	0	0	0	0	−1	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	MD	−1.2	−5.55～3.15
N Engl J Med 1992 10mg/m2/wk	RCT	0	0	0	0	0	−1	0	0	0	0	−1	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	MD	−2.3	−8.18～3.58
N Engl J Med 1992 5mg/m2/wk	RCT	0	0	0	0	0	−1	0	0	0	0	−1	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	MD	0.0	−4.90～4.90
ARTHRITIS & RHEUMATISM 2000	RCT	0	0	0	0	−1	−1	0	0	0	0	−1	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	MD	−3.3	−6.97～0.47

コメント(該当するセルに記入)

						一部除外症例あるには大きな影響なし					systemic含む													
											systemic含む													
					記載なし																			

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	JIAガイドライン
対象	articular JIA
介入	MTX
対照	Placebo

＊各項目の評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	number of joints with limited range of motion

個別研究		**バイアスリスク***										**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス		**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**		**その他**																	
研究コード	**研究デザイン**	**ランダム化**	**コンシールメント**	**盲検化**	**盲検化**	**ITT**	**アウトカム不完全報告**	**選択的アウトカム報告**	**早期試験中止**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
N Engl J Med 1992	RCT	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	MD	-2.3	−5.71～1.11
N Engl J Med 1992 10mg/m2/wk	RCT	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	MD	-4.7	−8.89～−0.51
N Engl J Med 1992 5mg/m2/wk	RCT	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	MD	0.2	−3.84～4.24
ARTHRITIS & RHEUMATISM 2000	RCT	0	0	0	0	-1	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	MD	3.33	−4.90～11.56

コメント(該当するセルに記入)

						一部除外症例あるには大きな影響なし					systemic含む													
											systemic含む													
					記載なし																			

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	JIAガイドライン
対象	articular JIA
介入	MTX
対照	Placebo

＊各項目の評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	Physicians' Global Assessment of Patients' Response

個別研究		**バイアスリスク***										**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス		**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**		**その他**																	
研究コード	**研究デザイン**	**ランダム化**	**コンシールメント**	**盲検化**	**盲検化**	**ITT**	**アウトカム不完全報告**	**選択的アウトカム報告**	**早期試験中止**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
N Engl J Med 1992	RCT	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	39	19	48.7%	75	55	73.3%	RR	1.51	1.06～2.14
N Engl J Med 1992 10mg/m2/wk	RCT	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	20	10	50.0%	38	28	73.7%	RR	1.47	0.91～2.38
N Engl J Med 1992 5mg/m2/wk	RCT	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	20	10	50.0%	37	27	73.0%	RR	1.46	0.90～2.36
ARTHRITIS & RHEUMATISM 2000	RCT	0	0	0	0	-1	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	73	24	32.9%	78	42	53.8%	RR	1.64	1.11～2.41

コメント(該当するセルに記入)

						一部除外症例あり					systemic含む						Fig1目視で6M 49% 39*49 %		38+37 =65	58.15				
					記載なし						systemic含む						23.99			42.12				

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	若年性特発性関節炎
対象	関節型若年性特発性関節炎
介入	MTX
対照	NA

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	呼吸機能(VC, FEV1, DLCO etc.)

個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)									
研究コード	研究デザイン	選択バイアス 背景因子の差	実行バイアス ケアの差	検出バイアス 不適切なアウトカム測定	症例減少バイアス 不完全なフォローアップ	その他 不十分な交絡の調整	その他 その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Leiskau C et al., 2012	その他	-2	0	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	後方視的研究																								

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	若年性特発性関節炎
対象	関節型若年性特発性関節炎
介入	MTX
対照	NA

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	肝障害

個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Kugathasan S et al., 1996	横断研究	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-1	-1	0	0	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Hashkes PJ et al. 1997	横断研究	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-1	-1	0	0	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Hashkes PJ et al. 1999	横断研究	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-1	-1	0	0	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	対照はなし													対照はなし												

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	若年性特発性関節炎
対象	関節型若年性特発性関節炎
介入	MTX
対照	NA or placebo

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	関節破壊抑制

個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Harel L et al., 1993	その他	−2	0	0	0	−1	0	−1					0	0	−1	0	0									
Ravelli A et al., 1998	その他	−2	0	0	0	−1	0	−1					0	0	−1	0	0									
Ince DO et al., 2000	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0					0	0	0	0	0									

コメント(該当するセルに記入)

	後方視的研究																								

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA CQ15
対象	JIA
介入	MTX
対照	MTX治療6か月の前後比較

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		Health-related quality of life (HRQOL) physical score																							
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Céspedes-Cruz A, et al. 2008	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0							MD	15.0	13.1～-16.9

コメント(該当するセルに記入)

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	JIA CQ15
対象	JIA
介入	MTX
対照	MTX治療6か月の前後比較

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		Health-related quality of life (HRQOL) psychosocial score																							
個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Céspedes-Cruz A, et al. 2008	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0							MD	6.3	4.8～7.8

コメント(該当するセルに記入)

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	若年性特発性関節炎□
対象	articular JIA
介入	MTX
対照	Placebo or healthy children

エビデンスの強さはRCTは"強(A)"からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
* 各ドメインは"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
** エビデンスの強さは"強(A)"、"中(B)"、"弱(C)"、"非常に弱(D)"の4段階
*** 重要性はアウトカムの重要性(1～9)

エビデンス総体

								リスク人数(アウトカム率)											
アウトカム	**研究デザイン/研究数**	**バイアスリスク***	**非一貫性***	**不精確***	**非直接性***	**その他(出版バイアスなど)***	**上昇要因(観察研究)***	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標統合値**	**信頼区間**	**エビデンスの強さ****	**重要性*****	**コメント**
Physician's global assessment	RCT/2	-1	0	0	0	0		112	43	38.39	153	97	63.4	RR	1.56	1.21 ～ 2.03	中(B)	9	
composite index	RCT/2	-1	0	0	0	0		127	29	22.83	163	68	41.72	RR	1.66	1.05 ～ 2.63	中(B)	9	
number of joints with active arthritis	RCT/2	-1	0	0	0	0								MD	-2.38	-5.21～0.45	中(B)	9	
number of joints with limited range of motion	RCT/2	-1	-1	-1	0	0								MD	-0.78	-5.68～4.11	非常に弱(D)	9	

コメント(該当するセルに記入)

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	若年性特発性関節炎
対象	関節型若年性特発性関節炎
介入	MTX
対照	なし または 治療前

エビデンスの強さはRCTは"強(A)"からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
* 各ドメインは"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
** エビデンスの強さは"強(A)"、"中(B)"、"弱(C)"、"非常に弱(D)"の4段階
*** 重要性はアウトカムの重要性(1～9)

エビデンス総体

								リスク人数(アウトカム率)											
アウトカム	**研究デザイン/研究数**	**バイアスリスク***	**非一貫性***	**不精確***	**非直接性***	**その他(出版バイアスなど)***	**上昇要因(観察研究)***	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標統合値**	**信頼区間**	**エビデンスの強さ****	**重要性*****	**コメント**
関節破壊抑制	後方視観察研究/2 コホート研究/1	-1	0	-1	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	9	不精確性の判定基準が不明で評価できないため、エビデンスの強さも評価できない。
肝障害	横断研究/3	-1	0	-1	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	9	不精確性の判定基準が不明で評価できないため、エビデンスの強さも評価できない。
肺障害	後方視観察研究/1	-1	0	-1	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	9	不精確性の判定基準が不明で評価できないため、エビデンスの強さも評価できない。非一貫性はNA。

コメント(該当するセルに記入)

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	JIA CQ15
対象	JIA
介入	MTX
対照	MTX治療6か月の前後比較

エビデンスの強さはRCTは"強(A)"からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
* 各ドメインは"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
** エビデンスの強さは"強(A)"、"中(B)"、"弱(C)"、"非常に弱(D)"の4段階
*** 重要性はアウトカムの重要性(1～9)

エビデンス総体

								リスク人数(アウトカム率)											
アウトカム	**研究デザイン/研究数**	**バイアスリスク***	**非一貫性***	**不精確***	**非直接性***	**その他(出版バイアスなど)***	**上昇要因(観察研究)***	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標統合値**	**信頼区間**	**エビデンスの強さ****	**重要性*****	**コメント**
Health-related quality of life (HRQOL) Phhysical score	コホート研究 1	0	0	0	0	0	0							MD	15	13.1～-16.9	弱(C)	9	
Health-related quality of life (HRQOL) Psychosocial score	コホート研究 1	0	0	0	0	0	0							MD	6.3	4.8～7.8	弱(C)	9	

コメント(該当するセルに記入)

【4-8　定性的システマティックレビュー】

CQ	15	関節型若年性特発性関節炎に対して、非ステロイド抗炎症薬とメトトレキサートはどちらが有用か
P	関節型若年性特発性関節炎	
I	MTX	
C	NSAIDs or Placebo	
臨床的文脈	若年性特発性関節炎の治療（非生物学的製剤）	

害

01	肝機能障害
非直接性のまとめ	2個の横断的観察研究（3論文）は非直接性は低度
バイアスリスクのまとめ	2個の横断的観察研究（3論文）はバイアスリスクは低度
非一貫性その他のまとめ	2個の横断的観察研究（3論文）では非一貫性を低度
コメント	2個の横断的観察研究（3論文）でMTX治療における肝障害を検討している。MTXの長期治療（17-140か月）を受けたJIA症例(n=34)で肝生検を施行して評価している。肝病理はRoenigk classification systemで評価している。結果はGrade1 n=28, Grade2 n=4, Grade3 n=2と大部分で肝障害はなし、または軽度で、肝線維化の所見は認めなかった。

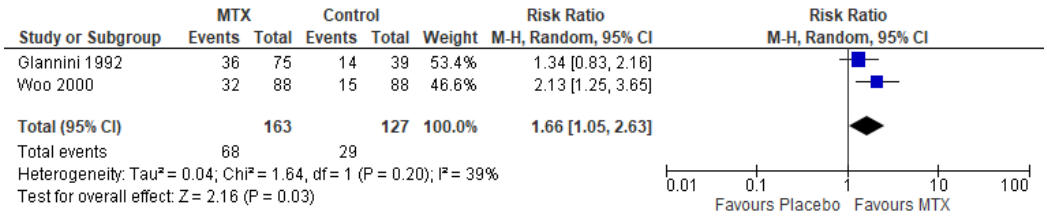
02	肺機能障害
非直接性のまとめ	1個の後方視的観察研究は非直接性は低度
バイアスリスクのまとめ	1個の後方視的観察研究はバイアスリスクは中等度
非一貫性その他のまとめ	研究が1個のため非一貫性は評価できない
コメント	1個の後方視的観察研究でMTX治療における肺障害を検討している。MTX治療したJIA68症例を対象としているが、うち37症例で治療前後で呼吸機能検査が施行されている。MTX治療期間は最低9か月で、全ての症例でMTX治療後に明らかな呼吸機能障害を認めなかった。

03	関節破壊抑制
非直接性のまとめ	３個の研究では非直接性は低度
バイアスリスクのまとめ	2個の後方視的観察研究はバイアスリスクは中等度、1個の観察研究はバイアスリスクは低度
非一貫性その他のまとめ	３個の研究では非直接性は低度
コメント	2個の後方視的観察研究と1個の観察研究でX線検査による関節破壊抑制効果を検討している。MTX治療したJIA症例を対象として治療開始時からX線検査で評価している。2個の後方視的観察研究はは手関節を対象とし、１個の観察研究は顎関節を対象としている。手関節を対象とした研究ではMTX治療反応群ではcarpal lengthの改善、骨びらんおよび関節間隙の狭小化の改善を認めた。Ravelliらは治療1年後では治療反応群と不応群ではcarpal lengthの改善に有意差がなく、2年後に有意差を認めた。顎関節を対象とした研究ではMTX治療で顎関節破壊および顎成長障害への抑制効果を示した。

【4-9 メタアナリシス】

CQ	関節型若年性特発性関節炎に対して、非ステロイド抗炎症薬とメトトレキサートはどちらが有用か				
P	関節型若年性特発性関節炎（16歳未満発症）	**I**	MTX		
C	NSAIDs	**O**	Composite index（ACR30に相当）		
研究デザイン	RCT	**文献数**	2	**コード**	Giannini EH, 1992 Woo P, 2000
モデル	ランダム効果モデル	**方法**	Inverse-variance method（REvMan 5.4）		
効果指標	リスク比(RR)	**統合値**	1.66 (1.05 – 2.63) P= 0.03		

Forest plot



コメント： Composite index（ACR30に相当)に関して改善あり、不変または増悪の2値変数で評価した場合、RR 1.66 (95%CI: 1.05-2.63)でMTX投与群ではPlacebo群と比較してComposite indexの改善効果を認めた。

Funnel plot

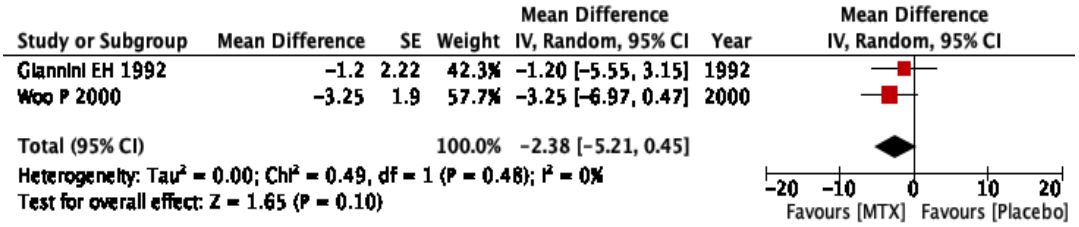
コメント： メタアナリシスに含めた研究数が少ないため作成せず

その他の解析	該当なし	コメント： 該当なし
メタリグレッション		
感度分析		

【4-9 メタアナリシス】

CQ	関節型若年性特発性関節炎に対して、非ステロイド抗炎症薬とメトトレキサートはどちらが有用か				
P	関節型若年性特発性関節炎（16歳未満発症）		**I**	MTX	
C	NSAIDs		**O**	Number of joints with active arthritis	
研究デザイン	RCT	**文献数**	2	**コード**	Giannini EH, 1992 Woo P, 2000
モデル	ランダム効果モデル	**方法**		Inverse-variance method（REvMan 5.4）	
効果指標	リスク比(RR)	**統合値**		−2.38 (−5.21 − 0.45) P= 0.10	

Forest plot



コメント： Number of joints with active arthritisに関して介入前をベースラインとした介入後の変化を評価した場合、MD −2.38 (95%CI: −5.21−0.45)でMTX投与群ではPlacebo群と比較してNumber of joints with active arthritisの改善傾向を認めたが統計学的には有意でなかった。

Funnel plot

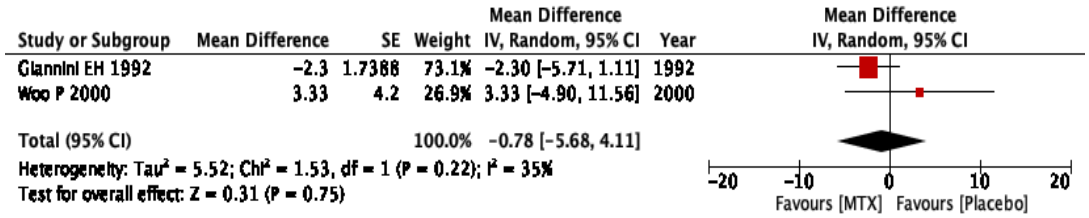
コメント： メタアナリシスに含めた研究数が少ないため作成せず

その他の解析	該当なし	コメント： 該当なし
メタリグレッション		
感度分析		

【4-9 メタアナリシス】

CQ	関節型若年性特発性関節炎に対して、非ステロイド抗炎症薬とメトトレキサートはどちらが有用か				
P	関節型若年性特発性関節炎（16歳未満発症）		**I**	MTX	
C	NSAIDs		**O**	Number of joints with limited range of motion	
研究デザイン	RCT	**文献数**	2	**コード**	Giannini EH, 1992 Woo P, 2000
モデル	ランダム効果モデル	**方法**		Inverse-variance method（REvMan 5.4）	
効果指標	リスク比(RR)	**統合値**		−0.78 (−5.68 − 4.11) P= 0.75	

Forest plot



コメント： Number of joints with limited range of motionに関して介入前をベースラインとした介入後の変化を評価した場合、MD −0.78 (95%CI: −5.86-4.11)でMTX投与群ではPlacebo群と比較してNumber of joints with limited range of motionの改善効果は認められなかった。また、2研究の結果には明らかな相違を認めた。

Funnel plot

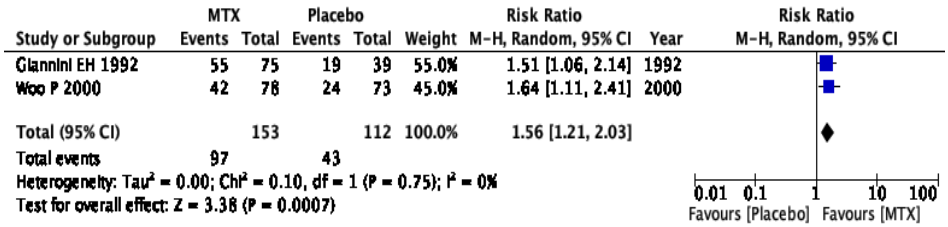
コメント： メタアナリシスに含めた研究数が少ないため作成せず

その他の解析	該当なし	コメント： 該当なし
メタリグレッション		
感度分析		

【4-9 メタアナリシス】

CQ	関節型若年性特発性関節炎に対して、非ステロイド抗炎症薬とメトトレキサートはどちらが有用か				
P	関節型若年性特発性関節炎（16歳未満発症）		**I**	MTX	
C	NSAIDs		**O**	Physician's global assessment of patient's response	
研究デザイン	RCT	**文献数**	2	**コード**	Giannini EH, 1992 Woo P, 2000
モデル	ランダム効果モデル	**方法**		Inverse-variance method（REvMan 5.4）	
効果指標	リスク比(RR)	**統合値**		1.56 (1.21 – 2.03) P= 0.0007	

Forest plot



コメント： Physician's global assessment of patient's responseに関して改善あり、不変または増悪の2値変数で評価した場合、RR 1.56 (95%CI: 1.21–2.03)でMTX投与群ではPlacebo群と比較してPhysician's global assessment of patient's responseの改善効果を認めた。

Funnel plot

コメント： メタアナリシスに含めた研究数が少ないため作成せず

その他の解析	該当なし	コメント： 該当なし
メタリグレッション		
感度分析		

CQ16

4-1_データベース検索結果

4-2_文献検索フローチャート

4-3_二次スクリーニング後の一覧表

4-4_引用文献リスト

4-5_評価シート介入研究（大）
4-5_評価シート介入研究（小）

4-6_評価シート観察研究（大）

4-7_評価シートエビデンス総体（大）
4-7_評価シートエビデンス総体（小）

4-8_定性的システマティック・レビュー（大）
4-8_定性的システマティック・レビュー（小）

※4-6_評価シート観察研究（小）、4-9_メタアナリシスは該当データなし

なお、対照との組み合わせにより、便宜上下記の様に呼び分けた。

大PICO　対照を限定しない研究のreview
小PICO　MTXを対照とした研究のreview

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	関節型若年性特発性関節炎
CQ	16. 関節型若年性特発性関節炎に対してメトトレキサートと従来型抗リウマチ薬（非メトトレキサート）はどちらが有用か
データベース	pubmed
日付	2020/11/30
検索者	KS/NO

#	検索式	文献数
#1	arthritis, juvenile[MeSH Terms]	10,689
#2	("arthritis, juvenile"[MeSH Terms]) AND ((fha[Filter]) AND (english[Filter] OR japanese[Filter]))	6,434
#3	"polyarthritis" OR "pauciarticular" OR "oligoarthritis" OR "monoarthritis"	354,322
#4	"salazosulfapyridine"OR "sulfasalasine" OR "bucillamine" OR "leflunomide" OR "tacrolimus" OR "mizoribine" OR "azathioprine" OR "cyclosporine"	101,914
#5	#2 AND #3 AND #4	121

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	関節型若年性特発性関節炎
CQ	16-1, 関節型若年性特発性関節炎に対して従来型抗リウマチ薬（非メトトレキサート）はが有用か 16-2, 関節型若年性特発性関節炎に対してメトトレキサートと従来型抗リウマチ薬（非メトトレキサート）はどちらが有用か
データベース	Cochrane Library
日付	2021/1/30
検索者	高梨/岡本/謝花

#	検索式	文献数
#1	arthritis, juvenile	1,007
#2	polyarthritis OR pauciarticular OR oligoarthritis OR monoarthritis	494
#3	#1 AND #2	73
#4	salazosulfapyridine OR sulfasalasine OR bucillamine OR leflunomide OR tacrolimus OR mizoribine OR azathioprine OR cyclosporine	13,307
#5	#3 AND #4	6

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	関節型若年性特発性関節炎
CQ	16. 関節型若年性特発性関節炎に対してメトトレキサートと従来型抗リウマチ薬（非メトトレキサート）はどちらが有用か
データベース	医中誌
日付	2020/12/20
検索者	KS/NO

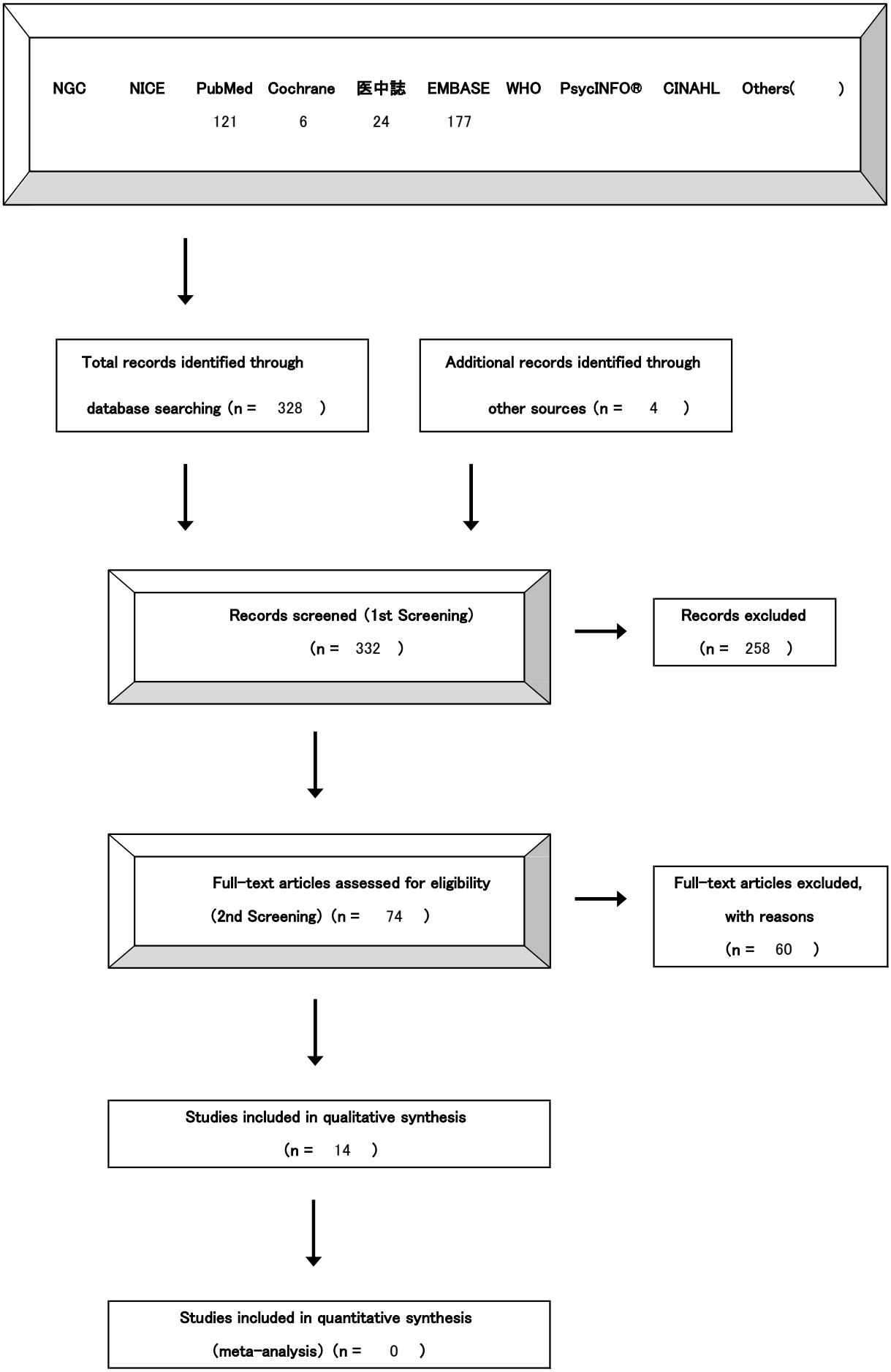
#	検索式	文献数
#1	関節炎-若年性/TH or 若年性特発性関節炎/AL	3,526
#2	関節型/AL or 少関節/AL or 多関節/AL	2,051
#3	#1 and #2	370
#4	(Sulfasalazine/TH or サラゾスルファピリジン/AL) or (Sulfasalazine/TH or スルファサラジン/AL) or (Iguratimod/TH or イグラチモド/AL) or (Bucillamine/TH or ブシラミン/AL) or (Leflunomide/TH or レフルノミド/AL) or (Mizoribine/TH or ミゾリビン/AL) or (Tacrolimus/TH or タクロリムス/AL) or (Azathioprine/TH or アザチオプリン/AL) or (Ciclosporin/TH or シクロスポリン/AL)	39,483
#5	#3 and #4	24

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	関節型若年性特発性関節炎
CQ	16. 関節型若年性特発性関節炎に対してメトトレキサートと従来型抗リウマチ薬（非メトトレキサート）はどちらが有用か
データベース	EMBASE
日付	2021/1/30
検索者	ST/NO

#	検索式	文献数
#1	('arthritis, juvenile':ab,ti OR 'arthritis, juvenile'/exp OR 'arthritis, juvenile') AND ([english]/lim OR [japanese]/lim) AND [abstracts]/lim	16,397
#2	polyarthritis:ab,ti OR pauciarticular:ab,ti OR oligoarthritis:ab,ti OR monoarthritis:ab,ti	8,482
#3	salazosulfapyridine OR sulfasalasine OR igratimod OR bucillamine OR leflunomide OR tacrolimus OR mizoribine: OR azathioprine OR cyclosporine	72,311
#4	#1 AND #2 AND #3	177

【4-2 文献検索フローチャート】 PRISMA声明を改変



【4-3　二次スクリーニング後の一覧表】

	文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント	除外理由
1	Ringold, 2019	ガイドライン	NA	NA	NA	NA	除外		review
2	Swart, 2018	pharmacovigilance	NA	NA	NA	NA	除外		Different study design
3	Jessica , 2012	金製剤使用者の観察研究	NA	NA	NA	NA	除外		different drug
4	Varbanova, 2010	サラゾピリン使用者の観察研究	NA	NA	NA	NA	除外		Different study design
5	Tore, 1985	金製剤とD-Pの比較研究	NA	NA	NA	NA	除外		different dtrug
6	Koker, 2020	観察研究(免疫抑制のリスク)	NA	NA	NA	NA	除外		Different study design
7	Ayaz, 2019	LEF使用者の観察研究	NA	NA	NA	NA	除外		Different study design
8	Rouhi, 2017	炎症性関節炎における肝臓線維化	NA	NA	NA	NA	除外		different population
9	Muller, 2017	JIAの治療の比較試験	NA	NA	NA	NA	除外		Different study design
10	Horneff, 2016	JIAと悪性腫瘍	NA	NA	NA	NA	除外		Different study design
11	Leuvenink, 2016	JIAと帯状疱疹	NA	NA	NA	NA	除外		Different study design
12	Chickermane Clin Exp Rheuamtol 2015;33:287-292	MTX-IRのJIAに対するLEF add onの有効性（観察研究）	MTX-IR のJIA poly (n=32)	LEF add on	NA	NA	採用	MTX-IRへのLEF add on有効性。比較群はなし。Narrativeな記載をする。N=32	
13	Alcantara J Rheuamtol 2014;41:338-44	MTX-IRのJIAに対するLEF add onの有効性（観察研究）	MTX-IR のJIA poly (n=25) oligo(n=10)	LEF add on	NA	NA	採用	MTX-IRへのLEF add on有効性。比較群はなし。Narrativeな記載をする。	
14	Tynjala Ann Rheum Dis 2011;70:1605	JIA DMARDs-naïveに対するRCT(3 arm) 1:MTX+IFX 2:MTX+SSZ+HCQ (COMBO) 3:MTX alone	JIA poly (n=40)	COMBO	MTX	ACR Pedi 75	採用	COMBO vs MTXでの有効性、安全性比較試験（RCT）	

15	Pinana, 2010	SSZ使用中のDRESS syn の case report	NA	NA	NA	NA	除外		Different study design
16	Foeldvari J Rheumatol 2010;37:1763-7	LEF使用者の観察研究	JIA	NA	NA	NA	採用	LEF観察研究	
17	Rossum Ann Rheum Dis 2007;66:1518-1524	JIAに対するSSZ vs Placeboの ＲＣＴ	JIA ploy, n=28 oligo, n=32	ＳＳＺ	Placebo	ACR Pedi 30	採用	SSZのRCT	
18	Shi, 2005	薬理的な論文	JIA	NA	NA	NA	削除		Different study design
19	Hashkes, 2005	review	JIA	NA	NA	NA	削除		review
20	Silverman N Engl J Med 2005;352:1655-66	LEF vs MTX のRCT	JIA	LEF	MTX	ACR Pedi 30	採用	LEF(n=24) vs　MTX (n=31)のRCT	
21	Silverman Arthritis Rheum 2005;52:554-562	LEF観察研究	JIA poly, n=27	NA	NA	NA	採用	LEFの長期データ。比較はなし。	
22	Takei S Padiatrics International 2002;44:205	MZRの観察研究	JIA	NA	NA	NA	採用	MZRの観察研究データ。Narrativeな記載.n=5	
23	Brooks J Rheuamtol 2001;28:845	SSZのreview	JIA	NA	NA	NA	採用	比較なし。SSZの安全性、有効性のデータ。	review
24	Pay, 2000	SSZ case report	JIA	NA	NA	NA	除外		Different study design
25	Huang, 1998	SSZ観察研究	JIA	NA	NA	NA	除外		Different study design
26	Huang, 1998	SSZによる劇症肝炎のcase report	JIA	NA	NA	NA	除外		Different study design
27	Rossum Arthritisi Rheum 1998;41:808-816	SSZ ｖｓ PlaceboのRCT	JIA	SSZ	Placebo		採用	SSZ vs PlaceboのRCT	
28	Savolainen J Rheumatol 1997;24:2444	AZA観察研究。	JIA	NA	NA	NA	採用	比較なし。AZAの長期安全性、効果. N=129	
29	Haagsma, 1997	RAに対する2nd-line薬剤に関して	RA	NA	NA	NA	除外		different population

30	Deschner, 1995	SSZの脱感作に関する論文	JIA	NA	NA	NA	除外		Different study design
31	McCarthy, 1994	SSZの脱感作に関する論文	JIA	NA	NA	NA	除外		Different study design
32	Gedalia, 1993	SSZの観察研究	pauciarticular JIA	NA	NA	NA	除外		Different study design
33	Joos J Rheumatol 1991;18:880	SSZ観察研究	JIA	NA	NA	NA	採用	比較なしだが、n=41と比較的多いため残す	
34	Kvien J Rheumatol;1986:13:118-123	AZA vs Placebo RCT.	JIA	AZA	placebo	disease activity at 8, 16 weeks	採用	AZA vs PlaceboのＲＣＴ。	
35	Ozdogan, 1986	SSZ preliminary open study	JIA	NA	NA	NA	除外		Different study design
36	Barut, 2017	JIA review	JIA	NA	NA	NA	除外		review
37	Grondin C, Sem Arthritis Rheum 1988;18:38-47	金製剤、ペニシラミン、HCQの観察研究	JIA				採用	ペニシラミン, HCQに関してnarrativeな記載を。	
38	Imundo, 1996	SSZ観察研究	JIA	NA	NA	NA	除外		Different study design
39	takamuro, 1996	MZR症例報告	JIA	NA	NA	NA	除外		Different study design
40	Wada, 1996	JIA治療中の低補体血症論文	JIA	NA	NA	NA	除外		Different study design
41	Miyamae, 2007	和文JIA治療総説	JIA	NA	NA	NA	除外		Different study design
42	Caspi, 1992	SSZによる肝炎の症例報告	JIA	NA	NA	NA	除外		Different study design
43	Ansell, 1991	SSZのpilot study	JIA	NA	NA	NA	除外		Different study design
44	Hoza, 1991	SSZ観察研究	JIA	NA	NA	NA	除外		Different study design
45	Fujikawa, 1993	NSAIDsとDMARDsの総説	JIA	NA	NA	NA	除外		review
46	hayashi, 1994	JIAへのMTXとBUCの効果	JIA	NA	NA	NA	除外		Different study design
47	Varbanova, 1999	SSZ観察研究	JIA	NA	NA	NA	除外		Different study design
48	Prieur, 2000	JIA治療の総説	JIA	NA	NA	NA	除外		review
49	Lin, 2000	AZA後方視観察研究	JIA	NA	NA	NA	除外		Different study design
50	Hamillton, 2001	JIA治療の総説	JIA	NA	NA	NA	除外		review
51	Rossum, 2001	症例報告	JIA	NA	NA	NA	除外		Different study design
52	Ravelli, 2002	MTXとCyAの観察研究	JIA	NA	NA	NA	除外		Different study design

53	Jarosova, 2002	JIA患者の臨床データ解析	JIA	NA	NA	NA	除外		Different study design
54	chen 2002	SSZの観察研究	JIA	NA	NA	NA	除外		sJIA含むが区別可能
55	Gao, 2003	LEF+MTXの観察研究	JIA	NA	NA	NA	除外		Different study design
56	Fleischmann, 2003	DMARDs総説	JIA	NA	NA	NA	除外		review
57	hafner, 2005	DMARDs総説	JIA	NA	NA	NA	除外		review
58	shinjo, 2006	症例報告	JIA	NA	NA	NA	除外		Different study design
59	Balci, 2009	症例報告	JIA	NA	NA	NA	除外		Different study design
60	Nordal, 2010	疾患特徴や治療に関するコホート研究	JIA	NA	NA	NA	除外		Different study design
61	Segarra, 2011	LEF観察研究	JIA	NA	NA	NA	除外		Different study design
62	Beukelman, 2011	JIA治療実態の報告	JIA	NA	NA	NA	除外		Different study design
63	Beukelman, 2012	JIAの疫学調査	JIA	NA	NA	NA	除外		Different study design
64	Keidel, 2012	LEFの観察研究, 実態調査	JIA	NA	NA	NA	除外		Different study design
65	bichler 2013	LEFとぶどう膜炎の研究	JIA	NA	NA	NA	除外		different population
66	Masachs 2013	LEF+MTXの有効性	JIA	NA	NA	NA	除外		Different study design
67	Ueno 2014	症例報告	JIA	NA	NA	NA	除外		Different study design
68	Hügle, 2016	JIA治療の総説	JIA	NA	NA	NA	除外		Different study design
69	Maldonado, 2017	コホート研究	JIA	NA	NA	NA	除外		Different study design
70	Swart, 2017	JIAの治療と感染症	JIA	NA	NA	NA	除外		Different study design
71	Nasef, 2018	JIA治療の総説	JIA	NA	NA	NA	除外		Different study design
72	Atef, 2018	JIAガイドライン	JIA	NA	NA	NA	除外		review
73	Ho, 2019	JIAとILD	JIA	NA	NA	NA	除外		Different study design
74	Kaneko 2020	tacの有効性	JIA	NA	NA	NA	除外		Different study design

【4-4　引用文献リスト】

採用論文	Chickermane PR, Clin Exp Rheuamtol 2015	Chickermane PR, Khubchandani RP. Evaluation of the benefits of sequential addition of leflunomide in patients with polyarticular course juvenile idiopathic arthritis failing standard dose methotrexate. Clin Exp Rheumatol. 2015 Mar-Apr;33(2):287-92.
	Alcantara AC, J Rheuamtol 2104	Alcântara AC, Leite CA, Leite AC, Sidrim JJ, Silva FS Jr, Rocha FA. A longterm prospective real-life experience with leflunomide in juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol. 2014 Feb;41(2):338-44.
	Tynjala P, Ann Rheum Dis 2011	Tynjälä P, Vähäsalo P, Tarkiainen M, Kröger L, Aalto K, Malin M, Putto-Laurila A, Honkanen V, Lahdenne P. Aggressive combination drug therapy in very early polyarticular juvenile idiopathic arthritis (ACUTE-JIA): a multicentre randomised open-label clinical trial. Ann Rheum Dis. 2011 Sep;70(9):1605-12.
	Foeldvari I, J Rheumatol 2010	Foeldvari I, Wierk A. Effectiveness of leflunomide in patients with juvenile idiopathic arthritis in clinical practice. J Rheumatol. 2010 Aug 1;37(8):1763-7.
	van Rossum MA, Ann Rheum Dis 2007	van Rossum MA, van Soesbergen RM, Boers M, Zwinderman AH, Fiselier TJ, Franssen MJ, ten Cate R, van Suijlekom-Smit LW, Wulffraat NM, van Luijk WH, Oostveen JC, Kuis W, Dijkmans BA; Dutch Juvenile Idiopathic Arthritis Study group. Long-term outcome of juvenile idiopathic arthritis following a placebo-controlled trial: sustained benefits of early sulfasalazine treatment. Ann Rheum Dis. 2007 Nov;66(11):1518-24.
	Silverman E, N Engl J Med 2005	Silverman E, Mouy R, Spiegel L, Jung LK, Saurenmann RK, Lahdenne P, Horneff G, Calvo I, Szer IS, Simpson K, Stewart JA, Strand V; Leflunomide in Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA) Investigator Group. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2005 Apr 21;352(16):1655-66.
	Silverman E, Arthritis Rheum 2005	Silverman E, Spiegel L, Hawkins D, Petty R, Goldsmith D, Schanberg L, Duffy C, Howard P, Strand V. Long-term open-label preliminary study of the safety and efficacy of leflunomide in patients with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2005 Feb;52(2):554-62.
	Takei S. Pediatr Int 2002	Takei S. Mizoribine in the treatment of rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis. Pediatr Int. 2002 Apr;44(2):205-9.
	Brooks CD, J Rheumatol 2001	Brooks CD. Sulfasalazine for the management of juvenile rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2001 Apr;28(4):845-53.
	van Rossum MA, Arthritis Rheum 1998	van Rossum MA, Fiselier TJ, Franssen MJ, Zwinderman AH, ten Cate R, van Suijlekom-Smit LW, van Luijk WH, van Soesbergen RM, Wulffraat NM, Oostveen JC, Kuis W, Dijkstra PF, van Ede CF, Dijkmans BA. Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Dutch Juvenile Chronic Arthritis Study Group. Arthritis Rheum. 1998 May;41(5):808-16.
	Savolainen HA, J Rheumatol 1997	Savolainen HA, Kautiainen H, Isomäki H, Aho K, Verronen P. Azathioprine in patients with juvenile chronic arthritis: a longterm followup study. J Rheumatol. 1997 Dec;24(12):2444-50.
	Joos R. J Rheumatol 1991	Joos R, Veys EM, Mielants H, van Werveke S, Goemaere S. Sulfasalazine treatment in juvenile chronic arthritis: an open study. J Rheumatol. 1991 Jun;18(6):880-4.
	Kvien TK, J Rheumatol 1986	Kvien TK, Høyeraal HM, Sandstad B. Azathioprine versus placebo in patients with juvenile rheumatoid arthritis: a single center double blind comparative study. J Rheumatol. 1986 Feb;13(1):118-23.
	Grondin C, Semin Arthritis Rheum 1988	Grondin C, Malleson P, Petty RE. Slow-acting antirheumatic drugs in chronic arthritis of childhood. Semin Arthritis Rheum. 1988 Aug;18(1):38-47.
その他の引用論文		

【4-5　評価シート　介入研究（大）】

診療ガイドライン	関節型JIAに対してMTX以外のcsDMARDsは有効か
対象	関節型JIA
介入	csDMARDs
対照	placebo

＊各項目の評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	ACRpedi30
個別研究	

		バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数（アウトカム率）								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																
研究コード	**研究デザイン**	**ランダム化**	**コンシールメント**	**盲検化**	**盲検化**	**ITT**	**アウトカム不完全報告**	**選択的アウトカム報告**	**早期試験中止**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
ref20(LEFvsMTX)Silverman2005−1	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	−1	0	0	0	−1	47	42	89.4	47	32	68.1	RR	0.76	0.61−0.95
ref14(SSZ+MTX+HCQvsMTX)Tynjala2011	RCT	0	−2	−2	−2	0	0	0	0	0	−2	−1	−2	0	0	−2	20	12	60	20	17	85	RR	1.42	0.95−2.12
ref17(SSZ vs PLA)Rossum2007	RCT	0	0	0	0	−2	−2	0	0	0	−2	−1	0	0	0	−1	29	6	20.7	32	18	56.2	RR	2.72	1.25−5.90
ref34(AZAvsPlacebo)Kvein1986	RCT	0	0	0	0	−2	−2	0	0	0	−2	−1	0	0	0	−1	11	3.0	27.3	13	8.0	61.5	RR	2.26	0.78−6.49

コメント（該当するセルに記入）

											別病型も含む。アジアが少ない													

		open study	open study	open study							別病型も含む。海外データ	HCQは日本では適応外												
					長期観察できた人のみ	長期観察できた人のみ					別病型も含む。アジアが少ない													
					non-ITT	脱落あり					別病型も含む。アジアが少ない													

【4-5　評価シート　介入研究（大）】

診療ガイドライン	関節型JIAに対してMTX以外のcsDMARDsは有効か
対象	関節型JIA
介入	csDMARDs
対照	placebo

＊各項目の評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	ACRpedi50

個別研究		**バイアスリスク***										**非直接性***					**リスク人数（アウトカム率）**								
		選択バイアス		**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**		**その他**																	
研究コード	**研究デザイン**	**ランダム化**	**コンシールメント**	**盲検化**	**盲検化**	**ITT**	**アウトカム不完全報告**	**選択的アウトカム報告**	**早期試験中止**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
ref20(LEFvsMTX)Silverman2005-1	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1	47	36	76.6	47	28	59.6	RR	0.78	0.59-1.03
ref14(SSZ+MTX+HCQvsMTX)Tynjala2011	RCT	0	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	-2	-1	-2	0	0	-2	20	12	60	20	16	80	RR	1.33	0.88-2.03

コメント（該当するセルに記入）

											別病型も含む。アジアが少ない													LEF vs MTXではMTX方が有効性高い傾向
			open study	open study	open study						別病型も含む。海外データ	HCQは日本では適応外												

【4-5　評価シート　介入研究（大）】

診療ガイドライン	関節型JIAに対してMTX以外のcsDMARDsは有効か
対象	関節型JIA
介入	csDMARDs
対照	placebo

＊各項目の評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		ACRpedi70																							
個別研究		**バイアスリスク***										**非直接性***					**リスク人数（アウトカム率）**								
		選択バイアス		**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**		**その他**																	
研究コード	**研究デザイン**	**ランダム化**	**コンシールメント**	**盲検化**	**盲検化**	**ITT**	**アウトカム不完全報告**	**選択的アウトカム報告**	**早期試験中止**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
ref20(LEFvsMTX)Silverman2005-1	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1	47	28	60	47	20	43	RR	0.71	0.48-1.07
ref14(SSZ+MTX+HCQvsMTX)Tynjala2011	RCT	0	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	-2	-1	-2	0	0	-2	20	12	60	20	14	70	RR	1.17	0.74-1.85

コメント（該当するセルに記入）

											別病型も含む。アジアが少ない													LEF vs MTXではMTX方が有効性高い傾向
			open study	open study	open study						別病型も含む。海外データ	HCQは日本では適応外												

【4-5　評価シート　介入研究（大）】

診療ガイドライン	関節型JIAに対してMTX以外のcsDMARDsは有効か
対象	関節型JIA
介入	csDMARDs
対照	placebo

＊各項目の評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		CHAQ変化量																							
個別研究		**バイアスリスク***										**非直接性***					**リスク人数（アウトカム率）**								
		選択バイアス		**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**		**その他**																	
研究コード	**研究デザイン**	**ランダム化**	**コンシールメント**	**盲検化**	**盲検化**	**ITT**	**アウトカム不完全報告**	**選択的アウトカム報告**	**早期試験中止**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
ref20(LEFvsMTX)Silverman2005-1	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1	47	-0.39	0.1	47	-0.44	0.08	MD	-0.05	(-0.09, -0.01)
ref14(SSZ+MTX+HCQvsMTX)Tynjala2011	RCT	0	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	-2	-1	-2	0	0	-2	20	-0.57	0.1	20	-0.30	0.1	MD	0.27	0.21-0.33

コメント（該当するセルに記入）

											別病型も含む。アジアが少ない													LEF vs MTXではMTX方が有効性高い傾向
		open study	open study	open study							別病型も含む。海外データ	HCQは日本では適応外												
											違う病型、アジア人いない。													

【4-5　評価シート　介入研究（大）】

診療ガイドライン	関節型JIAに対してMTX以外のcsDMARDsは有効か
対象	関節型JIA
介入	csDMARDs
対照	placebo

＊各項目の評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	physician VAS 変化量

個別研究		**バイアスリスク***										**非直接性***					**リスク人数（アウトカム率）**								
		選択バイアス		**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**		**その他**																	
研究コード	**研究デザイン**	**ランダム化**	**コンシールメント**	**盲検化**	**盲検化**	**ITT**	**アウトカム不完全報告**	**選択的アウトカム報告**	**早期試験中止**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
ref20(LEFvsMTX)Silverman2005−1	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	−1	0	0	0	−1	47	−32.1	2.9	47	−31.5	3.0	MD	0.6	(−0.59, 1.79)
ref14(SSZ+MTX+HCQvsMTX)Tynjala2011	RCT	0	−2	−2	−2	0	0	0	0	0	−2	−1	−2	0	0	−2	20	−37	7	20	−44	5	MD	−7.0	(−10.77, −3.23)
ref27(SSZvsPlacebo)Rossum1998	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	−1	0	0	0	−1	34	−0.99	0.19	35	−1.95	0.18	MD	−0.96	(−1.05, −0.87)

コメント（該当するセルに記入）

											別病型も含む。アジアが少ない														LEF vs MTXではMTX方が有効性高い傾向

		open study	open study	open study							病別型も含む。海外データ	HCQは日本では適応外												
											違う病型、アジア人ない。													

【4-5　評価シート　介入研究（大）】

診療ガイドライン	関節型JIAに対してMTX以外のcsDMARDsは有効か
対象	関節型JIA
介入	csDMARDs
対照	placebo

＊各項目の評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	patients VAS 変化量
個別研究	

		バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数（アウトカム率）								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																
研究コード	**研究デザイン**	**ランダム化**	**コンシールメント**	**盲検化**	**盲検化**	**ITT**	**アウトカム不完全報告**	**選択的アウトカム報告**	**早期試験中止**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
ref20(LEFvsMTX)Silverman2005-1	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1	47	-22.0	2.9	47	-15.9	3.0	MD	6.1	(4.91-7.29)
ref14(SSZ+MTX+HCQvsMTX)Tynjala2011	RCT	0	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	-2	-1	-2	0	0	-2	20	-23	7	20	-16	5	MD	7.0	3.23-10.77
ref27(SSZvsPlacebo)Rossum1998	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1	34	-0.24	0.18	35	-0.92	0.18	MD	-0.68	(-0.76, -0.60)

コメント（該当するセルに記入）

											別病型も含む。アジアが少ない													LEF vs MTXではMTX方が有効性高い傾向

		open study	open study	open study							病別型も含む。海外データ	HCQは日本では適応外												
											違う病型、アジア人ない。													

【4-5　評価シート　介入研究（大）】

診療ガイドライン	関節型JIAに対してMTX以外のcsDMARDsは有効か
対象	関節型JIA
介入	csDMARDs
対照	placebo

＊各項目の評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	AEによる薬剤中止
個別研究	

		バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数（アウトカム率）								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																	
研究コード	**研究デザイン**	**ランダム化**	**コンシールメント**	**盲検化**	**盲検化**	**ITT**	**アウトカム不完全報告**	**選択的アウトカム報告**	**早期試験中止**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
ref20(LEFvsMTX)Silverman2005−1	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	−1	0	0	0	−1	47	1.0	2.1	47	3.0	6.4	RR	3	0.32−27.81
ref14(SSZ+MTX+HCQvsMTX)Tynjala2011	RCT	0	−2	−2	−2	0	0	0	0	0	−2	−1	−2	0	0	−2	20	1	5	20	1	5	RR	1.0	0.07−14.90
ref27(SSZvsPlacebo)Rossum1998	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	−1	0	0	0	−1	34	0.00	0	35	10.00	28.6	RR	20.42	1.24−335.28
ref34(AZAvsPlacebo)Kvein1986	RCT	0	0	0	0	−2	−2	0	0	0	−2	−1	0	0	0	−1	11	0.0	0	13	3.0	23.1	RR	6	0.34−104.89

コメント（該当するセルに記入）

											別病型も含む。アジアが少ない													LEF vs MTXではMTX方が有効性高い傾向

		open study	open study	open study							病別型含む。海外データ	HCQは日本では適応外												
											違う病型、アジア人ない。													
					non-ITT	脱落あり					病別型含む。アジアが少ない													

【4-5　評価シート　介入研究（小）】

診療ガイドライン	関節型JIAに対してcsDMARDs(MTX以外)とMTXはどちらが有効か
対象	関節型JIA
介入	csDMARDs（MTX以外）
対照	MTX

＊各項目の評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		ACRpedi30																							
個別研究		**バイアスリスク***										**非直接性***					**リスク人数（アウトカム率）**								
		選択バイアス		**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**		**その他**																	
研究コード	**研究デザイン**	**ランダム化**	**コンシールメント**	**盲検化**	**盲検化**	**ITT**	**アウトカム不完全報告**	**選択的アウトカム報告**	**早期試験中止**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
ref20(LEFvsMTX)Silverman2005−1	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	−1	0	0	0	−1	47	42	89.4	47	32	68.1	RR	0.76	0.61−0.95
ref14(SSZ+MTX+HCQvsMTX)Tynjala2011	RCT	0	−2	−2	−2	0	0	0	0	0	−2	−1	−2	0	0	−2	20	12	60	20	17	85	RR	1.42	0.95−2.12

コメント（該当するセルに記入）

											別病型も含む。アジアが少ない													LEF vs MTXではMTX方が有効性高い
			open study	open study	open study						別病型も含む。海外データ	HCQは日本では適応外												COMBO vs MTXではCOMBOの方が有効性が高い

【4-5　評価シート　介入研究（小）】

診療ガイドライン	関節型JIAに対してcsDMARDs(MTX以外)とMTXはどちらが有効か
対象	関節型JIA
介入	csDMARDs（MTX以外）
対照	MTX

＊各項目の評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		ACRpedi50																						
個別研究		**バイアスリスク***										**非直接性***					**リスク人数（アウトカム率）**								
		選択バイアス		**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**		**その他**																	
研究コード	**研究デザイン**	**ランダム化**	**コンシールメント**	**盲検化**	**盲検化**	**ITT**	**アウトカム不完全報告**	**選択的アウトカム報告**	**早期試験中止**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
ref20(LEFvsMTX)Silverman2005-1	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1	47	36	76.6	47	28	59.6	RR	0.78	0.59-1.03
ref14(SSZ+MTX+HCQvsMTX)Tynjala2011	RCT	0	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	-2	-1	-2	0	0	-2	20	12	60	20	16	80	RR	1.33	0.88-2.03

コメント（該当するセルに記入）

											別病型も含む。アジアが少ない													LEF vs MTXではMTX方が有効性高い傾向
			open study	open study	open study						別病型も含む。海外データ	HCQは日本では適応外												

【4-5　評価シート　介入研究（小）】

診療ガイドライン	関節型JIAに対してcsDMARDs(MTX以外)とMTXはどちらが有効か
対象	関節型JIA
介入	csDMARDs（MTX以外）
対照	MTX

＊各項目の評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		ACRpedi70																							
個別研究		**バイアスリスク***										**非直接性***					**リスク人数（アウトカム率）**								
		選択バイアス		**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**		**その他**																	
研究コード	**研究デザイン**	**ランダム化**	**コンシールメント**	**盲検化**	**盲検化**	**ITT**	**アウトカム不完全報告**	**選択的アウトカム報告**	**早期試験中止**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
ref20(LEFvsMTX)Silverman2005-1	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1	47	28	60	47	20	43	RR	0.71	0.48-1.07
ref14(SSZ+MTX+HCQvsMTX)Tynjala2011	RCT	0	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	-2	-1	-2	0	0	-2	20	12	60	20	14	70	RR	1.17	0.74-1.85

コメント（該当するセルに記入）

											別病型も含む。アジアが少ない													LEF vs MTXではMTX方が有効性高い傾向
			open study	open study	open study						別病型も含む。海外データ	HCQは日本では適応外												

【4-5　評価シート　介入研究（小）】

診療ガイドライン	関節型JIAに対してcsDMARDs(MTX以外)とMTXはどちらが有効か
対象	関節型JIA
介入	csDMARDs（MTX以外）
対照	MTX

＊各項目の評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		CHAQ変化量																							
個別研究		**バイアスリスク***																							
		選択バイアス		**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**		**その他**				**非直接性***					**リスク人数（アウトカム率）**								
研究コード	**研究デザイン**	**ランダム化**	**コンシールメント**	**盲検化**	**盲検化**	**ITT**	**アウトカム不完全報告**	**選択的アウトカム報告**	**早期試験中止**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
ref20(LEFvsMTX)Silverman2005−1	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	−1	0	0	0	−1	47	−0.39	0.1	47	−0.44	0.08	MD	−0.05	(−0.09, −0.01)
ref14(SSZ+MTX+HCQvsMTX)Tynjala2011	RCT	0	−2	−2	−2	0	0	0	0	0	−2	−1	−2	0	0	−2	20	−0.57	0.1	20	−0.30	0.1	MD	0.27	0.21−0.33

コメント（該当するセルに記入）

											別病型も含む。アジアが少ない													
			open study	open study	open study						別病型も含む。海外データ	HCQは日本では適応外												

【4-5　評価シート　介入研究（小）】

診療ガイドライン	関節型JIAに対してcsDMARDs(MTX以外)とMTXはどちらが有効か
対象	関節型JIA
介入	csDMARDs（MTX以外）
対照	MTX

＊各項目の評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	physician VAS 変化量
個別研究	

		バイアスリスク*										**非直接性***					**リスク人数（アウトカム率）**								
		選択バイアス		**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**		**その他**																	
研究コード	**研究デザイン**	**ランダム化**	**コンシールメント**	**盲検化**	**盲検化**	**ITT**	**アウトカム不完全報告**	**選択的アウトカム報告**	**早期試験中止**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
ref20(LEFvsMTX)Silverman2005−1	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	−1	0	0	0	−1	47	−32.1	2.9	47	−31.5	3.0	MD	0.6	(−0.59, 1.79)
ref14(SSZ+MTX+HCQvsMTX)Tynjala2011	RCT	0	−2	−2	−2	0	0	0	0	0	−2	−1	−2	0	0	−2	20	−37	7	20	−44	5	MD	−7.0	(−10.77, −3.23)
																		変化量	SD		変化量	SD		変化量平均	

コメント（該当するセルに記入）

											別病型も含む。アジアが少ない													
			open study	open study	open study						別病型も含む。海外データ	HCQは日本では適応外												

【4-5　評価シート　介入研究（小）】

診療ガイドライン	関節型JIAに対してcsDMARDs(MTX以外)とMTXはどちらが有効か
対象	関節型JIA
介入	csDMARDs（MTX以外）
対照	MTX

＊各項目の評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	patient VAS 変化量
個別研究	

		バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数（アウトカム率）								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																	
研究コード	**研究デザイン**	**ランダム化**	**コンシールメント**	**盲検化**	**盲検化**	**ITT**	**アウトカム不完全報告**	**選択的アウトカム報告**	**早期試験中止**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
ref20(LEFvsMTX)Silverman2005−1	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	−1	0	0	0	−1	47	−22.0	2.9	47	−15.9	3.0	MD	−6.1	(−4.91, −7.29)
ref14(SSZ+MTX+HCQvsMTX)Tynjala2011	RCT	0	−2	−2	−2	0	0	0	0	0	−2	−1	−2	0	0	−2	20	−23	7	20	−16	5	MD	−7.0	(−3.23−10.77)
																		変化量	SD		変化量	SD		変化量平均	

コメント（該当するセルに記入）

											別病型も含む。アジアが少ない													MTXの方が改善率が良い
			open study	open study	open study						別病型も含む。海外データ	HCQは日本では適応外												

【4-5　評価シート　介入研究（小）】

診療ガイドライン	関節型JIAに対してcsDMARDs(MTX以外)とMTXはどちらが有効か
対象	関節型JIA
介入	csDMARDs（MTX以外）
対照	MTX

＊各項目の評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム：AEでwithdrawal

個別研究		バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数（アウトカム率）								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
ref20(LEFvsMTX)Silverman2005-1	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1	47	1.0	2.1	47	3.0	6.4	RR	3	0.32-27.81
ref14(SSZ+MTX+HCQvsMTX)Tynjala2011	RCT	0	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	-2	-1	-2	0	0	-2	20	1	5	20	1	5	RR	1.0	0.07-14.90

コメント（該当するセルに記入）

											systemicの症例も入っている。アジアが少ない													
		open study	open study	open study							別病型も含む。海外データ	HCQは日本では適応外												

【4-5　評価シート　介入研究（小）】

診療ガイドライン	関節型JIAに対してcsDMARDs(MTX以外)とMTXはどちらが有効か
対象	関節型JIA
介入	csDMARDs（MTX以外）
対照	MTX

＊各項目の評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム：SAE

個別研究		バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数（アウトカム率）								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
ref20(LEFvsMTX)Silverman2005-1	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1	47	4.0	8.5	47	4.0	8.5	RR	1	0.27-3.77
ref14(SSZ+MTX+HCQvsMTX)Tynjala2011	RCT	0	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	-2	-1	-2	0	0	-2	20	NA	NA	20	NA	NA	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

											systemicの症例も入っている。アジアが少ない													
			open study	open study	open study						別病型も含む。海外データ	HCQは日本では適応外												

【4-6 評価シート 観察研究(大)】

診療ガイドライン	関節型JIAに対してcsDMARDs(MTX以外)は有用か
対象	関節型JIA
介入	csDMARDs
対照	ー

*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		ACRpedi30																							
個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																			
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
ref12 (LEF add on)Chickermane2015	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2		-2	0	0	0	0	-2	-1		0	-2	NA	NA	NA	18	16	88.8	NA	NA	NA
ref13(LEF) Alcantara2014	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2		-2	0	0	0	0	-1	-1		0	-1	NA	NA	NA	43	16	37.2	NA	NA	NA
ref21(LEF) Silverman2005-2	コホート研究	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	-1	-1		0	-1	NA	NA	NA	27	14	51.9	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

MTX-IRにLEF上乗せ効果	比較なし	疑われる		フォローアップ期間が不定	調整なし							海外、MTX-IR													
	比較なし	疑われる		フォローアップ期間が不定	調整なし							海外、他の病型も含まれる													
	比較なし	疑われる			調整なし							海外、他の病型も含まれる													

【4-6 評価シート 観察研究(大)】

診療ガイドライン	関節型JIAに対してcsDMARDs(MTX以外)は有用か
対象	関節型JIA
介入	csDMARDs
対照	―

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	ACRpedi50
個別研究	**バイアスリスク***

		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
ref12 (LEF add on)Chickermane2015	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2		-2	0	0	0	0	-2	-1		0	-2	NA	NA	NA	18	15	83.3	NA	NA	NA
ref13(LEF) Alcantara2014	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2		-2	0	0	0	0	-1	-1		0	-1	NA	NA	NA	43	8	18.6	NA	NA	NA
ref21(LEF) Silverman2005-2	コホート研究	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	-1	-1		0	-1	NA	NA	NA	27	12	44	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

MTX-IRにLEF上乗せ効果	比較なし	疑われる		フォローアップ期間が不定	調整なし							海外、MTX-IR														
	比較なし	疑われる		フォローアップ期間が不定	調整なし							海外、他の病型も含まれる														
	比較なし	疑われる			調整なし							海外、他の病型も含まれる														

【4-6 評価シート 観察研究(大)】

診療ガイドライン	関節型JIAに対してcsDMARDs(MTX以外)は有用か
対象	関節型JIA
介入	csDMARDs
対照	―

*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	ACRpedi70

個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
ref12 (LEF add on)Chickermane2015	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2		-2	0	0	0	0	-2	-1		0	-2	NA	NA	NA	18	11	61.1	NA	NA	AN
ref13(LEF)Alcantara2014	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2		-2	0	0	0	0	-1	-1		0	-1	NA	NA	NA	43	4	9.3	NA	NA	NA
ref21(LEF)Silverman2005-2	コホート研究	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	-1	-1		0	-1	NA	NA	NA	27	5	19			

コメント(該当するセルに記入)

MTX-IRにLEF上乗せ効果	比較なし	疑われる		フォローアップ期間が不定	調整なし							海外、MTX-IR														
	比較なし	疑われる		フォローアップ期間が不定	調整なし							海外、他の病型も含まれる														
	比較なし	疑われる			調整なし							海外、他の病型も含まれる														

【4-6 評価シート 観察研究(大)】

診療ガイドライン	関節型JIAに対してcsDMARDs(MTX以外)は有用か
対象	関節型JIA
介入	csDMARDs
対照	―

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		CHAQ変化量																							
個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
ref12 (LEF add on) Chickermane 2015	コホート研究	−2	−1	0	−1	−2		−2	0	0	0	0	−1	−1		0	−1	NA	NA	NA	43	−0.41	0.39	NA	NA	NA
ref13(LEF)Alcantara2014	コホート研究	−2	−1	0	−1	−2		−2	0	0	0	0	−1	−1		0	−1	NA	NA	NA	58	−0.18	NA	NA	NA	NA
ref21(LEF)Silverman2005−2	コホート研究	−2	−1	0	0	−2		−2	0	0	0	0	−1	−1		0	−1	NA	NA	NA	27	−0.26	NA	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	比較なし	疑われる		フォローアップ期間が不定	調整なし							海外、他の病型も含まれる													
	比較なし	疑われる		フォローアップ期間が不定	調整なし							LEF以外の治療は様々、海外													
	比較なし	疑われる			調整なし							海外、他の病型も含まれる													

【4-6 評価シート 観察研究(大)】

診療ガイドライン	関節型JIAに対してcsDMARDs(MTX以外)は有用か
対象	関節型JIA
介入	csDMARDs
対照	ー

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		remission																							
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
ref16(LEF)FOERLDVARI2010	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2		-2	0	0	0	0	-1	-1		0	-1	NA	NA	NA	58	17	29.3	NA	NA	NA
ref33(SSZ)Joos1991	コホート研究	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	-1	-1		0	-1	NA	NA	NA	41	21	51.2	NA	NA	NA
ref28(AZA)Savolainen1997	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2		-2	0	0	0	0	-1	-1		0	-1	NA	NA	NA	129	19	14.7	NA	NA	NA
ref22(MZR)Takei 2002	症例集積	-2	-1	0	-2	-2		-2	0	0	0	0	0	0		0	-1	NA	NA	NA	2	1	50	NA	NA	NA
ref37(SSZ)Grondin1988	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2		-2	0	0	0	0	-1	-1		0	-1	NA	NA	NA	12	1	8.3	NA	NA	NA
ref54(SSZ)Chen2002	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2		-2	0	0	0	0	-1	-1		0	-1	NA	NA	NA	17	15	88.2	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

	比較なし	疑われる		フォローアップ期間が不定	調整なし							LEF以外の治療は様々、海外												
	比較なし	疑われる			調整なし							海外,前治療は様々												
	比較なし	疑われる		フォローアップ期間が不定	調整なし							海外,前治療は様々												
	比較なし	疑われる		フォローアップ期間が不定	調整なし							国内データ												
	比較なし	疑われる		フォローアップ期間が不定	調整なし							海外,前治療は様々												
	比較なし	疑われる		フォローアップ期間が不定	調整なし							海外,前治療は様々												
	比較なし	疑われる		フォローアップ期間が不定	調整なし							海外,前治療は様々												

【4-6 評価シート 観察研究(大)】

診療ガイドライン	関節型JIAに対してcsDMARDs(MTX以外)は有用か
対象	関節型JIA
介入	csDMARDs
対照	—

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		AE																							
個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
ref12 (LEF add on)Chickermane2015	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2		-2	0	0	0	0	-2	-1		0	-2	NA	NA	NA	18	3	16.7	NA	NA	NA
ref16(LEF)Foeldvari2010	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2		-2	0	0	0	0	-1	-1		0	-1	NA	NA	NA	58	13	22.4	NA	NA	NA
ref33(SSZ)Joos1991	コホート研究	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	-1	-1		0	-1	NA	NA	NA	41	5	12.2	NA	NA	NA
ref28(AZA)Savolainen1997	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2		-2	0	0	0	0	-1	-1		0	-1	NA	NA	NA	129	18	14	NA	NA	NA
ref22(MZR)Takei 2002	症例集積	-2	-1	0	-2	-2		-2	0	0	0	0	0	0		0	-1	NA	NA	NA	2	0	0	NA	NA	NA
ref37(SSZ)Grondin1988	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2		-2	0	0	0	0	-1	-1		0	-1	NA	NA	NA	12	5	41.7	NA	NA	NA
ref54(SSZ)Chen2002	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2		-2	0	0	0	0	-1	-1		0	-1	NA	NA	NA	24	3	12.5	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

MTX-IRにLEF上乗せ効果	比較なし	疑われる		フォローアップ期間が不定	調整なし							海外、MTX-IR												
	比較なし	疑われる		フォローアップ期間が不定	調整なし							LEF以外の治療は様々、海外												
	比較なし	疑われる			調整なし							海外，前治療薬は様々												
	比較なし	疑われる		フォローアップ期間が不定	調整なし							海外、病型は様々												
	比較なし	疑われる		フォローアップ期間が不定	調整なし							国内データ												
	比較なし	疑われる		フォローアップ期間が不定	調整なし							海外，前治療薬は様々												
	比較なし	疑われる		フォローアップ期間が不定	調整なし							海外，前治療薬は様々												

4-6_評価シート観察研究（小） 該当データなし

【4-7 評価シート エビデンス総体（大）】

診療ガイドライン	関節型JIAにcsDMARDs(MTX以外)の有用性
対象	関節型JIA
介入	csDMARDs
対照	Placebo

エビデンスの強さはRCTは"強（A）"からスタート、観察研究は弱（C）からスタート
* 各ドメインは"高（-2）"、"中/疑い（-1）"、"低（0）"の3段階
** エビデンスの強さは"強（A）"、"中（B）"、"弱（C）"、"非常に弱（D）"の4段階
*** 重要性はアウトカムの重要性（1～9）

エビデンス総体

								リスク人数（アウトカム率）											
アウトカム	**研究デザイン/研究数**	**バイアスリスク***	**非一貫性***	**不精確***	**非直接性***	**その他(出版バイアスなど)***	**上昇要因(観察研究)***	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標統合値**	**信頼区間**	**エビデンスの強さ****	**重要性*****	**コメント**
ACRpedi30	RCT/2	-2	-1	-1	-1	-1	0	40	9	22.5	45	26	57.8	MD	2.56	1.37-4.79	非常に弱(D)		
physician VAS変化量	RCT/1	-1	-1	-1	-1	-1	0	34	-0.99	0.19	35	-1.95	0.18	MD	-0.96	(-1.05, -0.87)	非常に弱(D)		
patients VAS変化量	RCT/1	-1	-1	-1	-1	-1	0	34	-0.24	0.18	35	-0.92	0.18	MD	-0.68	(-0.76, -0.60)	非常に弱(D)		
AEによるwithdrawal	RCT/2	-2	0	0	-1	-1	0	45	0	0	48	13	27.1	MD	12.99	1.8-93.56	非常に弱(D)		

コメント（該当するセルに記入）

		ITT解析ではない			別病型、海部外データ													
		1つのstudyのみ	1つのstudyのみ	1つのstudyのみ	別病型、海部外データ	1つのstudyのみ												
		1つのstudyのみ	1つのstudyのみ	1つのstudyのみ	別病型、海部外データ	1つのstudyのみ												
		ITT解析ではない			別病型、海部外データ													

【4-7 評価シート エビデンス総体(大)】

診療ガイドライン	関節型JIAにcsDMARDs(MTX以外)の有用性
対象	関節型JIA
介入	csDMARDs
対照	Placebo

エビデンスの強さはRCTは"強(A)"からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
* 各ドメインは"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
** エビデンスの強さは"強(A)"、"中(B)"、"弱(C)"、"非常に弱(D)"の4段階
*** 重要性はアウトカムの重要性(1～9)

エビデンス総体

								リスク人数(アウトカム率)											
アウトカム	**研究デザイン/研究数**	**バイアスリスク***	**非一貫性***	**不精確***	**非直接性***	**その他(出版バイアスなど)***	**上昇要因(観察研究)***	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標統合値**	**信頼区間**	**エビデンスの強さ****	**重要性*****	**コメント**
ACRpedi30	コホート研究/3	-2	-1	-1	-1	-1	0	NA	NA	NA	88	46	52.3	NA	NA	NA	非常に弱(D)		
ACRpedi50	コホート研究/3	-2	-1	-1	-1	-1	0	NA	NA	NA	88	35	39.8	NA	NA	NA	非常に弱(D)		
ACRpedi70	コホート研究/3	-2	-1	-1	-1	-1	0	NA	NA	NA	88	20	22.7	NA	NA	NA	非常に弱(D)		
CHAQ変化率	コホート研究/3	-2	-1	-1	-1	-1	0	NA	NA	NA	128	-0.28	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)		
remission	コホート研究/5症例集積/1	-2	-1	-1	-1	-1	0	NA	NA	NA	259	74	28.6	NA	NA	NA	非常に弱(D)		
AE	コホート研究/7症例集積/1	-2	-1	-1	-1	-1	0	NA	NA	NA	284	47	16.5	NA	NA	NA	非常に弱(D)		

コメント（該当するセルに記入）

【4-7 評価シート エビデンス総体(小)】

診療ガイドライン	関節型JIAに対してcsDMARDs(MTX以外)とMTXはどちらが有効か
対象	関節型JIA
介入	csDMARDs (MTX以外)
対照	MTX

エビデンスの強さはRCTは"強(A)"からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
* 各ドメインは"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
** エビデンスの強さは"強(A)"、"中(B)"、"弱(C)"、"非常に弱(D)"の4段階
*** 重要性はアウトカムの重要性(1～9)

エビデンス総体

								リスク人数(アウトカム率)											
アウトカム	**研究デザイン/研究数**	**バイアスリスク***	**非一貫性***	**不精確***	**非直接性***	**その他(出版バイアスなど)***	**上昇要因(観察研究)***	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標統合値**	**信頼区間**	**エビデンスの強さ****	**重要性*****	**コメント**
ACRpedi30	RCT/1	0	-1	-1	-1	-1		47	42	89.4	47	32	68.1	RR	0.76	0.61-0.95	弱(C)		
ACRpedi50	RCT/1	0	-1	-1	-1	-1		47	36	76.6	47	28	59.6	RR	0.78	0.59-1.03	弱(C)		
ACRpedi70	RCT/1	0	-1	-1	-1	-1		47	28	60	47	20	43	RR	0.71	0.48-1.07	弱(C)		
CHAQ変化量	RCT/1	0	-1	-1	-1	-1		47	-0.39	0.1	47	-0.44	0.08	MD	-0.05	(-0.09, -0.01)	弱(C)		
Physician VAS変化量	RCT/1	0	-1	-1	-1	-1		47	-32.1	2.9	47	-31.5	3.0	MD	0.6	(-0.59, 1.79)	弱(C)		
Patinetn VAS変化量	RCT/1	0	-1	-1	-1	-1		47	-22.0	2.9	47	-15.9	3	MD	6.1	4.91-7.29	弱(C)		
AEによるwithdrwal	RCT/1	0	-1	-1	-1	-1		47	1.0	2.1	47	3.0	6.4	MD	3	0.32-27.81	弱(C)		
SAE	RCT/1	0	-1	-1	-1	-1		47	0.0	0	47	3.0	6.4	RR	7	0.37-131.89	弱(C)		

コメント（該当するセルに記入）

			1つのstudyであり評価困難	1つのstudyであり評価困難	1つのstudyであり評価困難	1つのstudyであり評価困難												
			1つのstudyであり評価困難	1つのstudyであり評価困難	1つのstudyであり評価困難	1つのstudyであり評価困難												
			1つのstudyであり評価困難	1つのstudyであり評価困難	1つのstudyであり評価困難	1つのstudyであり評価困難												
			1つのstudyであり評価困難	1つのstudyであり評価困難	1つのstudyであり評価困難	1つのstudyであり評価困難												
			1つのstudyであり評価困難	1つのstudyであり評価困難	1つのstudyであり評価困難	1つのstudyであり評価困難												
			1つのstudyであり評価困難	1つのstudyであり評価困難	1つのstudyであり評価困難	1つのstudyであり評価困難												
			1つのstudyであり評価困難	1つのstudyであり評価困難	1つのstudyであり評価困難	1つのstudyであり評価困難												
			1つのstudyであり評価困難	1つのstudyであり評価困難	1つのstudyであり評価困難	1つのstudyであり評価困難												

【4-7 評価シート エビデンス総体(小)】

診療ガイドライン	関節型JIAに対してcsDMARDs(MTX以外)とMTXはどちらが有効か
対象	関節型JIA
介入	csDMARDs (MTX以外)
対照	MTX

エビデンスの強さはRCTは"強(A)"からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
* 各ドメインは"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
** エビデンスの強さは"強(A)"、"中(B)"、"弱(C)"、"非常に弱(D)"の4段階
*** 重要性はアウトカムの重要性(1～9)

エビデンス総体

								リスク人数(アウトカム率)											
アウトカム	**研究デザイン/研究数**	**バイアスリスク***	**非一貫性***	**不精確***	**非直接性***	**その他(出版バイアスなど)***	**上昇要因(観察研究)***	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標統合値**	**信頼区間**	**エビデンスの強さ****	**重要性*****	**コメント**
ACRpedi30	RCT/1	-2	-1	-1	-2	-1		20	12	60	20	17	85	RR	1.42	0.95-2.12	非常に弱(D)		
ACRpedi50	RCT/1	-2	-1	-1	-2	-1		20	12	60	20	16	80	RR	1.33	0.88-2.03	非常に弱(D)		
ACRpedi70	RCT/1	-2	-1	-1	-2	-1		20	12	60	20	14	70	RR	1.17	0.74-1.85	非常に弱(D)		
CHAQ変化量	RCT/1	-2	-1	-1	-2	-1		20	-0.57	0.1	20	-0.30	0.1	MD	0.27	0.21-0.33	非常に弱(D)		
Physician VAS変化量	RCT/1	-2	-1	-1	-2	-1		20	-37	7	20	-44	5	MD	-7.0	(-10.77, -3.23)	非常に弱(D)		
Patinetn VAS変化量	RCT/1	-2	-1	-1	-2	-1		20	-23	7	20	-16	5	MD	7.0	3.23-10.77	非常に弱(D)		
AEによるwithdrwal	RCT/1	-2	-1	-1	-2	-1		20	1	5	20	1	5	MD	1.0	0.07-14.90	非常に弱(D)		
SAE	NA	NA	NA	NA	NA	NA													

コメント（該当するセルに記入）

		open study	1つのstudyであり評価困難	1つのstudyであり評価困難	HCQは日本では適応外	1つのstudyであり評価困難												
		open study	1つのstudyであり評価困難	1つのstudyであり評価困難	HCQは日本では適応外	1つのstudyであり評価困難												
		open study	1つのstudyであり評価困難	1つのstudyであり評価困難	HCQは日本では適応外	1つのstudyであり評価困難												
		open study	1つのstudyであり評価困難	1つのstudyであり評価困難	HCQは日本では適応外	1つのstudyであり評価困難												
		open study	1つのstudyであり評価困難	1つのstudyであり評価困難	HCQは日本では適応外	1つのstudyであり評価困難												
		open study	1つのstudyであり評価困難	1つのstudyであり評価困難	HCQは日本では適応外	1つのstudyであり評価困難												
		open study	1つのstudyであり評価困難	1つのstudyであり評価困難	HCQは日本では適応外	1つのstudyであり評価困難												
		NA	NA	NA	NA	NA												

【4-8 定性的システマティックレビュー(大)】

CQ	16-1(大)	関節型JIAに対してcsDMARDs(MTX以外)は有用か
P	関節型JIA	
I	csDMARDs (MTX以外)	
C	Placebo	
臨床的文脈	関節型JIA患者に対して、MTX以外のcsDMARDsによる治療の臨床的意義を検証する	

O1	ACRpedi30/50/70
非直接性のまとめ	2個のRTCと3個の症例集積研究では関節型以外の病型も含まれており、日本人を含むアジア人でないため-1とした。
バイアスリスクのまとめ	2個のRTCと3個の症例集積研究では不精確性や出版バイアスも一1であり、観察研究も多く含まれていることから全体としてバイアスリスク高度とした。
非一貫性その他のまとめ	2個のRTCと3個の症例集積研究では薬剤・研究間でばらつきがあり、非一貫性は中等度であった。
コメント	csDMARDsは関節型JIAに対して有効な可能性があるが、薬剤・研究間でばらつきがみられた。

O2	physicianVAS/patientsVAS変化量
非直接性のまとめ	1個のRCTでは関節型以外の病型も含まれており、日本人を含むアジア人でないため-1とした。
バイアスリスクのまとめ	1個のRCTであり出版バイアスなど含め全体としてバイアスリスク中等度と判断した。
非一貫性その他のまとめ	1個のRCTでは、非一貫性は中等度であった。
コメント	RCT1個であり、出版バイアスの可能性がある。また、個体間の反応にもばらつきが見られた。

O3	CHAQ変化量

非直接性のまとめ	3個の症例集積研究では関節型以外の病型も含まれており、日本人を含むアジア人でないため-1とした。
バイアスリスクのまとめ	3個の症例集積研究では不精確性や出版バイアスも一1であり、観察研究のみであることから全体としてバイアスリスク高度とした。
非一貫性その他のまとめ	3個の症例集積研究では薬剤・研究間でばらつきがあり、非一貫性は中等度であった。
コメント	csDMARDsは関節型JIAに対して有効な可能性があるが、薬剤・研究間でばらつきがみられた。

O4	remission
非直接性のまとめ	6個の症例集積研究では関節型以外の病型も含まれており、日本人を含むアジア人でないため-1とした。
バイアスリスクのまとめ	6個の症例集積研究では不精確性や出版バイアスも一1であり、観察研究のみであることから全体としてバイアスリスク高度とした。
非一貫性その他のまとめ	6個の症例集積研究では薬剤・研究間でばらつきがあり、非一貫性は中等度であった。
コメント	csDMARDsは関節型JIAに対して有効な可能性があるが、薬剤・研究間でばらつきがみられた。

O5	AE
非直接性のまとめ	8個の症例集積研究では関節型以外の病型も含まれており、日本人を含むアジア人でないため-1とした。
バイアスリスクのまとめ	8個の症例集積研究では不精確性や出版バイアスも一1であり、観察研究のみであることから全体としてバイアスリスク高度とした。
非一貫性その他のまとめ	8個の症例集積研究では薬剤・研究間でばらつきがあり、非一貫性は中等度であった。
コメント	csDMARDsはAEが16.5%で著明な増加はなかったが、薬剤・研究間でばらつきがみられた。

O5	AEによるwithdrawal

非直接性のまとめ	2個のRCTで関節型以外の病型も含まれており、日本人を含むアジア人でないため-1とした。
バイアスリスクのまとめ	2個のRCTであり出版バイアスなど含め全体としてバイアスリスク高度と判断した。
非一貫性その他のまとめ	2個のRCTでは、非一貫性はなかった。
コメント	RCT2個であり、出版バイアスの可能性やスタディデザインによる影響が考えられる。

【4-8 定性的システマティックレビュー（小）】

CQ	16-2(小)	関節型JIAに対してcsDMARDs（MTX以外）は有用か
P	関節型JIA	
I	csDMARDs（MTX以外）	
C	MTX	
臨床的文脈		関節型JIA患者に対して、MTX以外のcsDMARDsによる治療の臨床的意義を検証する

O1	ACRpedi30/50/70
非直接性のまとめ	1個のLEFに関するRTCでは関節型以外の病型も含まれており、日本人を含むアジア人でないため-1とした。
バイアスリスクのまとめ	1個のLEFに関する二重盲検RTCであり、全体としてバイアスリスクは大きくないと判断した。
非一貫性その他のまとめ	1個のLEFに関するRTCでは患者間でばらつきがあり、非一貫性は中等度であった。
コメント	LEFは関節型JIAに対してMTXと比べてわずかに有効な可能性がある。

O2	physicianVAS/patientsVAS変化量
非直接性のまとめ	1個のLEFに関するRTCでは関節型以外の病型も含まれており、日本人を含むアジア人でないため-1とした。
バイアスリスクのまとめ	1個のLEFに関するRTCであり、全体としてバイアスリスクは大きくないと判断した。
非一貫性その他のまとめ	1個のLEFに関するRTCでは患者間でばらつきがあり、非一貫性は中等度であった。
コメント	LEFは関節型JIAに対して有効な可能性があるが、患者間でばらつきがみられた。

O3	CHAQ変化量

非直接性のまとめ	1個のLEFに関するRTCでは関節型以外の病型も含まれており、日本人を含むアジア人でないため-1とした。
バイアスリスクのまとめ	1個のLEFに関するRTCであり、全体としてバイアスリスクは大きくないと判断した。
非一貫性その他のまとめ	1個のLEFに関するRTCでは患者間でばらつきがあり、非一貫性は中等度であった。
コメント	LEFは関節型JIAに対して有効な可能性があるが、患者間でばらつきがみられた。

O4	remission
非直接性のまとめ	1個のLEFに関するRTCでは関節型以外の病型も含まれており、日本人を含むアジア人でないため-1とした。
バイアスリスクのまとめ	1個のLEFに関するRTCであり、全体としてバイアスリスクは大きくないと判断した。
非一貫性その他のまとめ	1個のLEFに関するRTCでは患者間でばらつきがあり、非一貫性は中等度であった。
コメント	LEFは関節型JIAに対して有効な可能性がある。

O5	AE
非直接性のまとめ	1個のLEFに関するRTCでは関節型以外の病型も含まれており、日本人を含むアジア人でないため-1とした。
バイアスリスクのまとめ	1個のLEFに関するRTCであり、全体としてバイアスリスクは大きくないと判断した。
非一貫性その他のまとめ	1個のLEFに関するRTCでは患者間でばらつきがあり、非一貫性は中等度であった。
コメント	LEFはMTXに比べSAEが多い傾向にあった。

O5	AEによるwithdrawal

非直接性のまとめ	1個のLEFに関するRTCでは関節型以外の病型も含まれており、日本人を含むアジア人でないため-1とした。
バイアスリスクのまとめ	1個のLEFに関するRTCであり、全体としてバイアスリスクは大きくないと判断した。
非一貫性その他のまとめ	1個のLEFに関するRTCでは患者間でばらつきがあり、非一貫性は中等度であった。
コメント	LEFはMTXに比べAEによるwithdrawalが多い傾向にあった。

【4-8　定性的システマティックレビュー（小）】

CQ	16-2(小)	関節型JIAに対してcsDMARDs（MTX以外）は有用か
P	関節型JIA	
I	csDMARDs（MTX以外）＋MTX	
C	MTX	
臨床的文脈	関節型JIA患者に対して、MTX以外のcsDMARDsによる治療の臨床的意義を検証する	

O1	ACRpedi30/50/70
非直接性のまとめ	1個のMTXとSASP+HCQの併用（上乗せ効果）を見た非盲検RTCであり、MTXとの直接比較ではない。またSASP, HCQのそれぞれの効果は不明である。関節型以外の病型も含まれており、日本人を含むアジア人でないことから-2とした。
バイアスリスクのまとめ	1個のMTXとSASP+HCQの併用に関する非盲検RTCで、全体としてバイアスリスクは大きいと判断した。
非一貫性その他のまとめ	1個のMTXとSASP+HCQの併用に関する非盲検RTCでは患者間でばらつきがあり、非一貫性は中等度であった。
コメント	MTXへのSASP+HCQ上乗せ効果をみたRCTでは、関節型JIAに対する明らかな有効性は示せなかった。

O2	physicianVAS/patientsVAS変化量
非直接性のまとめ	1個のMTXとSASP+HCQの併用（上乗せ効果）を見た非盲検RTCであり、MTXとの直接比較ではない。またSASP, HCQのそれぞれの効果は不明である。関節型以外の病型も含まれており、日本人を含むアジア人でないことから-2とした。
バイアスリスクのまとめ	1個のMTXとSASP+HCQの併用に関する非盲検RTCで、全体としてバイアスリスクは大きいと判断した。
非一貫性その他のまとめ	1個のMTXとSASP+HCQの併用に関する非盲検RTCでは患者間でばらつきがあり、非一貫性は中等度であった。
コメント	MTXへのSASP+HCQ上乗せ効果をみたRCTでは、関節型JIAに対する明らかな有効性は示せなかった。

O3	CHAQ変化量
非直接性のまとめ	1個のMTXとSASP+HCQの併用（上乗せ効果）を見た非盲検RTCであり、MTXとの直接比較ではない。またSASP, HCQのそれぞれの効果は不明である。関節型以外の病型も含まれており、日本人を含むアジア人でないことから-2とした。
バイアスリスクのまとめ	1個のMTXとSASP+HCQの併用に関する非盲検RTCで、全体としてバイアスリスクは大きいと判断した。
非一貫性その他のまとめ	1個のMTXとSASP+HCQの併用に関する非盲検RTCでは患者間でばらつきがあり、非一貫性は中等度であった。
コメント	MTXへのSASP+HCQ上乗せ効果をみたRCTでは、関節型JIAに対する明らかな有効性は示せなかった。

O4	remission
非直接性のまとめ	データなし
バイアスリスクのまとめ	データなし
非一貫性その他のまとめ	データなし
コメント	データなし

O5	AE
非直接性のまとめ	データなし
バイアスリスクのまとめ	データなし
非一貫性その他のまとめ	データなし
コメント	データなし

O5	AEによるwithdrawal
非直接性のまとめ	1個のMTXとSASP+HCQの併用（上乗せ効果）を見た非盲検RTCであり、MTXとの直接比較ではない。またSASP, HCQのそれぞれの効果は不明である。関節型以外の病型も含まれており、日本人を含むアジア人でないことから-2とした。
バイアスリスクのまとめ	1個のMTXとSASP+HCQの併用に関する非盲検RTCで、全体としてバイアスリスクは大きいと判断した。
非一貫性その他のまとめ	1個のMTXとSASP+HCQの併用に関する非盲検RTCでは患者間でばらつきがあり、非一貫性は中等度であった。
コメント	MTX単剤と比較して、MTXとSASP+HCQの併用では明らかなAEによるwithdrawalは増えなかった。

4-9_メタアナリシス 該当データなし

CQ17

4-1_データベース検索結果

4-2_文献検索フローチャート

4-3_二次スクリーニング後の一覧表

4-4_引用文献リスト

4-5_評価シート介入研究（小）
4-5_評価シート介入研究（大）

4-6_評価シート観察研究（小）
4-6_評価シート観察研究（中）
4-6_評価シート観察研究（大）

4-7_評価シートエビデンス総体（小）
4-7_評価シートエビデンス総体（中）
4-7_評価シートエビデンス総体（大）

4-8_定性的システマティック・レビュー（小）
4-8_定性的システマティック・レビュー（中）
4-8_定性的システマティック・レビュー（大）

4-9_メタアナリシス（小）
4-9_メタアナリシス（中）
4-9_メタアナリシス（大）

※4-5_評価シート介入研究（中）は該当データなし

なお、介入を生物学的製剤とした研究には対照との組み合わせが
複数存在するため、便宜上下記の様に呼び分けた。

小PICO	【介入】生物学的製剤	【対照】MTX
中PICO	【介入】MTX＋生物学的製剤	【対照】生物学的製剤単独
大PICO	【介入】生物学的製剤	【対照】placebo

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	関節型若年性特発性関節炎
CQ	17. 関節型若年性特発性関節炎に対して、MTXと生物学的製剤±MTX投与ではどちらが有用か
データベース	pubmed
日付	2021/1/5
検索者	梅林/髙梨

#	検索式	文献数
1	(arthritis, juvenile[MeSH Terms]) OR (arthritis, juvenile[Title/Abstract])	10677
2	(((polyarthritis[MeSH Terms]) OR (pauciarticluar[MeSH Terms])) OR (oligoarthritis[MeSH Terms])) OR (monoarthritis[MeSH Terms])	263,240
3	polyarthritis[Title/Abstract] OR pauciarticular[Title/Abstract] OR oligoarthritis[Title/Abstract] OR monoarthritis[Title/Abstract]	11,161
4	(#2) OR (#3)	265,148
5	etanercept OR adalimumab OR golimumab OR tocilizumab OR abatacept OR infliximab OR biosimilar	34,127
6	(#1) AND (#4) AND (#5)	832
7	#6 (filtered by: abstract, English, Japanese)	648

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	関節型若年性特発性関節炎
CQ	17. 関節型若年性特発性関節炎に対して、MTXと生物学的製剤±MTX投与ではどちらが有用か
データベース	Cochrane Library
日付	2021/1/5
検索者	梅林/髙梨

#	検索式	文献数
1	(arthritis, juvenile):ti,ab,kw	903
2	(etanercept OR adalimumab OR golimumab OR tocilizumab OR abatacept OR infliximab OR biosimilar)	9,440
3	(#1) AND (#2)	317
4		
5		
6		

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	関節型若年性特発性関節炎
CQ	17. 関節型若年性特発性関節炎に対して、MTXと生物学的製剤±MTX投与ではどちらが有用か
データベース	医中誌
日付	2020/12/24
検索者	梅林/髙梨

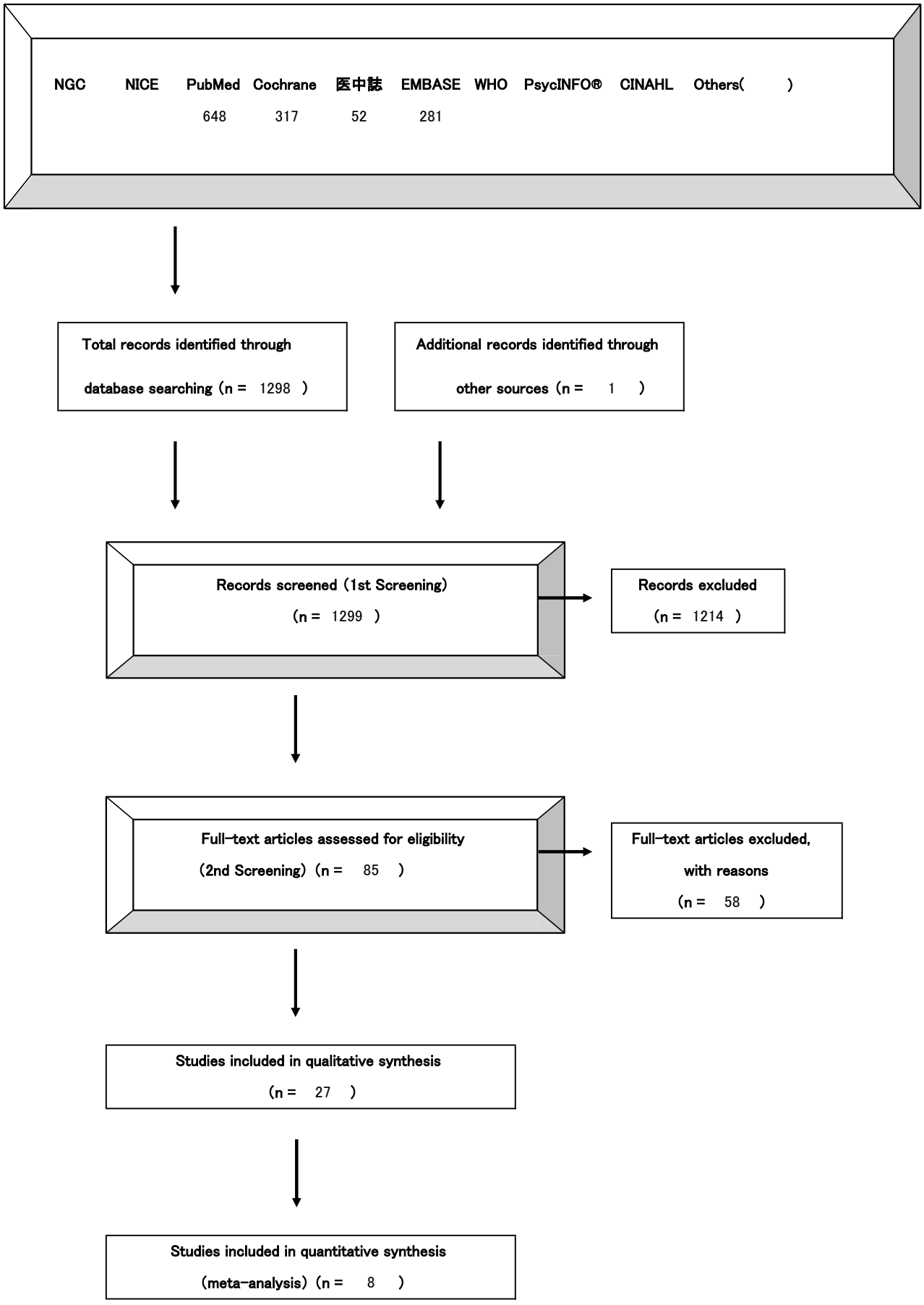
#	検索式	文献数
1	((関節炎-若年性/TH or 若年性特発性関節炎/AL)) and (AB=Y)	761
2	((関節型/AL) or (少関節/AL) or (多関節/AL)) and (AB=Y)	1,157
3	((Etanercept/TH or エタネルセプト/AL) or (Adalimumab/TH or アダリムマブ/AL) or (Golimumab/TH or ゴリムマブ/AL) or (Tocilizumab/TH or トシリズマブ/AL) or (Abatacept/TH or アバタセプト/AL) or (Infliximab/TH or インフリキシマブ/AL)) and (AB=Y)	4,661
4	#1 and #2 and #3	52
5		

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	関節型若年性特発性関節炎
CQ	17. 関節型若年性特発性関節炎に対して、MTXと生物学的製剤±MTX投与ではどちらが有用か
データベース	EMBASE
日付	2021/1/10
検索者	梅林/髙梨

#	検索式	文献数
1	arthritis, juvenile':ab,ti OR 'arthritis, juvenile'/exp	22,831
2	juvenile rheumatoid arthritis':ab,ti OR 'juvenile rheumatoid arthritis'/exp	23,359
3	polyarthritis:ab,ti OR pauciarticular:ab,ti OR oligoarthritis:ab,ti OR monoarthritis:ab,ti	14,657
4	etanercept OR adalimumab OR golimumab OR tocilizumab OR abatacept OR infliximab OR biosimilar	96,414
5	('arthritis, juvenile':ab,ti OR 'arthritis, juvenile'/exp) AND (polyarthritis:ab,ti OR pauciarticular:ab,ti OR oligoarthritis:ab,ti OR monoarthritis:ab,ti) AND (etanercept OR adalimumab OR golimumab OR tocilizumab OR abatacept OR infliximab OR biosimilar) AND ([english]/lim OR [japanese]/lim) AND [abstracts]/lim	281

【4-2 文献検索フローチャート】 PRISMA声明を改変



【4-3　二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	除外理由
Maarit Tarkiainen, et al, Pediatric Rheumatology, 2019	RCT	polyarticular JIA 60	IFX+MTX	・MTX(mono) ・MTX+SSZ+HCQ(triple)	Health-related Quality of Life (HrQoL)	×	アウトカムが異なる
P. C. E. Hissink Muller, Pediatric Rheumatology, 2019	randomised single blinded	JIA 60, oligoarthritis 7 polyarthritis 49 psoriatic arthritis 3	MTX+ETN(0.8mg/kg/wk)	・MTX(10mg/m2/wk, po/sc) or SSZ(50mg/kg/day) ・MTX+PSL(0.5mg/kg/day, 6w)	・Poznanski-score ・Bone Age (BA) ・Bone Mineral Density (BMD)	×	アウトカム統合できず。 比較無し。
Hermine I. Brunner, Arthritis Care & Research, 2020	observational study (postmarketing)	polyarticular-course JIA 838 systemic arthritis 14, RF-polyarthritis 385, RF+polyarthritis 104, persistent oligoarthritis 90, extended oligoarthritis 108, enthesitis-related arthritis 74, psoriatic arthritis 36, undifferentiated arthritis 14	ADA±MTX	MTX	Safety		
Daniel Groth, Pediatric Dermatology, 2019	retrospective, descriptive study	JIA 166	TNFi(infliximab, adalimumab, etanercept)	-	safety (psoriasis)	×	比較なし
Ivan Foeldvari, et al, Arthritis Research & Therapy, 2019	open-label extension study	JIA 109 extended oligoarthritis 55, enthesitis-related arthritis 31, or psoriatic arthritis 23	ETN 0.8mg/kg (maximum dose, 50 mg) once weekly±MTX	-	ACR30/50/70/90/100, JADAS	×	比較なし
Ryoki Hara, et al, Pediatric Rheumatology, 2019	phase III single-arm, open-label	Japanese, aged 4-17 years, extended oligoarticular 2, RF-polyarticular 8, RF+polyarticular 10	ABT(IV, Q4W) (<75kg: 10mg/kg; 75-100kg: 750mg; >100kg: 1000mg)±MTX(4-10mg/m2/wk)	-	ACR pedi 30/50/70/90, JADAS27-CRP		
Joost Swart et al, Arthritis Research & Therapy, 2018	retrospective/prospective cohort	JIA 15,284	DMARDs	-	Pharmacovigilance	×	CQ対象外
Deniz Aygun, et al, Clinical Rheumatology, 2019	prospective cohort	JIA 307 oligoarticular 100, RF-polyarticular 85, systemic 52, enthesitis-related arthritis 42, RF+polyarticular 18, psoriatic arthritis 10	bDMARDs	-	infection	×	比較なし
Jeong Yun Choi, et al, PLOS ONE, 2018	observational study	JIA 83	ETN	-	adverse events	×	比較なし
A Klein, et al, Scand J Rheumatol, 2019	observational study	JIA except systemic onset 584, RF-polyarthritis 203, RF+polyarthritis 34, Persistent oligoarthritis 42, Extended oligoarthritis 157, ERA 98, PsA 39, Unclassified 11	ADA	ADA+MTX	ACRpedi30/50/70/90, JADAS-10, CHAQ		
Petra Hissink Muller, et al, Ann Rheum Dis, 2019	RCT	(oligoarticular, psoriatic arthritis or RF-polyarticular) JIA 94, symptom duration<18m, DMARD naive	MTX+ETN(0.8mg/kg/wk)	・MTX(10mg/m2/wk, po/sc) or SSZ(50mg/kg/day) ・MTX+PSL(0.5mg/kg/day, 6w)	time-to-inactive disease and timeto- flare after tapering and stopping all DMARD therapy.	×	アウトカムが異なる CQ対象外
Natalia Cabrera, et al, Joint Bone Spine, 2019	observational, retrospectvie study	813 patients with a diagnosis of inflammatory rheumatic disease starting in childhood, who were treated with at least one of either ETN, ADA, IFX, GLM, ANK, CAN, RTX, ABT, TCZ	bDMARDs	-	safety		

Ekaterina Alexeeva, et al, Modern Rheumatology, 2019	observational study	JIA patients treated with ETN 49, under the age of 4 years	ETN	・children who first received ETN at an older age but had the same age of disease onset ・children who first started ETN at an older age compared to children of the JNR group but had the same disease duration	ACRpedi30/50/70/90 JADAS	×	MTXとの比較なし CQ対象外
Gerd Horneff, et al, J Pediatr, 2018	overview articles analysis of safety findings from pediatric studies of ADA, including long-term analyses.	polyarticular JIA, enthesitis-related arthritis, pediatric psoriasis, pediatric Crohn's disease, patients who received ≥1 dose of ADA	ADA	-	safety	×	overview articles
Violetta Opoka-Winiarska, et al, Clinical Rheumatology, 2018	long-term, interventional, open-label extension study	polyarticular JIA 41, (Poland and Russia who completed the CHERISH study)	TCZ	-	ACRpedi30/50/70/90 (131～193週)	×	国地域限定の長期成績 別のグローバルな長期成績文献あり
Hermine I. Brunner, et al, ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY, 2018	single-arm, open-label, international, multicenter, 2-part, phase III study	cohort1：JIA 173, age 6-17 cohort2：JIA 46, age 2-5	ABT(sc) During the first 4 months (part 1), patients received weekly, based on body-weight tier at each study visit (10 to <25 kg [50 mg], 25 to <50 kg [87.5 mg], and ≥50 kg [125 mg])	-	ACRpedi30/50/70/90, inactve disease, JADAS-71		
Hermine I Brunner, et al, Ann Rheum Dis, 2018	withdrawal RCT	ages 2-17 years, disease duration of ≥6 months RF-polyarticular 90, RF+polyarticular 34, Oligoarticular extended 22, Psoriatic arthritis 15, Systemic 12	GLM 30mg/m2(max: 50mg) every 4 wks(Part1)	-	Primary endpoint: proportion of flare during Part 2 Secondary endpoint: ACRpedi 30/50/70/90		
Masaaki Mori, et al, MODERN RHEUMATOLOGY, 2018	multi-center, postmarketing surveillance	aged 5-16 years, Japanese, polyarticular JIA 102	ETN	-	safety		
Wan-Ju Lee, et al, Rheumatology 2018	retrospective cohort study	JIA who had at least one prescription for TNFi or DMARD (age<16 years)	TNFi (ETN, ADA, IFX, CZM, GLM)	DMARDs (MTX, HCQ, SSZ, LEF)	serious bacterial infection, which was defined as an infection requiring hospitalization		
P. C. E. Hissink Muller et al, Pediatric Rheumatology, 2017	RCT	new-onset JIA 94, Oligo (persistent) 10, Poly articular 68, Psoriatic (poly) 16, symptom duration<18m, DMARD naive	MTX+ETN(0.8mg/kg/wk)	・MTX(10mg/m2/wk, po/sc) or SSZ(50mg/kg/day) ・MTX+PSL(0.5mg/kg/day, 6w)	・ACRpedi 30/50/70 ・JADAS-10		
Sara Verazza et al. Pediatric Rheumatology, 2016	observational study	JIA 1038	ETN	-	safety	×	比較なし
Gil Amarilyo et al, Seminars in Arthritis and Rheumatis, 2016	meta-analysis of randomized withdrawal trials	JIA	ETN, ADA, TCZ, ABT	-	-	×	meta-analysis
RebeccaDavies,BA et al, Seminars in Arthritis and Rheumatism, 2017	systematic review	JIA	bDMARDs	-	-	×	systematic review
Gerd Horneff et al, Arthritis Research & Therapy, 2016	observational study	polyarticular JIA	bDMARDs ADA:236, ETN:419, TCZ:74	-	ACRpedi 30/50/70/90, JADAS-10, drug survival	×	CQ対象外

D. Windschall et al, Clin Rheumatol, 2016	observational study	polyarticular JIA, ages 2–4 yearsETN:74ADA	ETN, ADA	–	JADAS–10 safety	×	CQ対象外
INGRID BECKER et al, Arthritis Care & Research, 2017	observational study	JIA 3350 Systemic 195, RF–polyarthritis 1027, RF+polyarthritis 216, persistent oligoarthritis 505, extended oligoarthritis 551, ERA 481, PsA 270, Unclassified 105	ETN±MTXADA±MTX	MTX	serious infection （death, a lifethreatening event, hospitalization [initial or prolonged], disability or permanent damage, a congenital anomaly/birth defect, or required intervention to prevent permanent impairment or damage).		
R. Nicolai et al, J of the Pediatric Infectious Diseases Society, 2016	retrospective observational study	JIA 156 ETN+MTX:85, MTX:71	ETN (0.8–1mg/kg /wk)+MTX	MTX (10–15mg/m2/ wk)	Herpes Virus Infections	×	CQ対象外
Rebecca Davies et al, ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY, 2015	cohort	JIA 1,112 Systemic 117, Oligoarthritis, persistent 55, Oligoarthritis, extended 200, RF–polyarthritis 388, RF+polyarthritis 116, Psoriatic arthritis 73, Enthesitis–related arthritis 73 Undifferentiated arthritis 63	ETN	MTXETN+MTX	infection 1) life–threatening, 2) caused significant disability, 3) caused death, 4) led to hospitalization, 5) required intravenous (IV) antibiotics or IV antivirals, or 6) was deemed “medically significant” by the consultant.		
Klotsche J, et al. Ann Rheum Dis, 2016	prospective, observational cohort	Systemic 171, RF–polyarthritis 805, RF+ polyarthritis 174, Enthesitis–related arthritis 434, Psoriatic arthritis 375, Extended oligoarthritis 213, Other arthritis 91	ETN, ADA	MTX	SAE, events of special interest (ESI)		
S. Nimmrich et al, Rheumatol Int, 2015	prospective open–label observational study	JIA 3042	ETN±MTX±GC	MTX,Healthy	herpes zoster	×	CQ対象外
Maarit Tarkiainen et al, Rheumatology, 2015	observational multicentre study	JIA 348	bDMARDs	–	adverse events	×	比較なし
Heather M. Walters et al, Clin Rheumatol, 2015	prospective cohort study	Oligoarticular 8, Polyarticular 7, Spondyloarthropathy 34, Unspecified/other 8,	TNFi	non–TNFi (NSAIDs, SSZ, no drug)	infection	×	MTXとの比較無し
Heinrike Schmeling et al, ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY, 2014	observational study	Systemic 8, RF–polyarticular 101, RF+polyarticular 17, Persistent oligoarticular 28, Extended oligoarticular 68, Enthesitis–related arthritis 39, Psoriatic arthritis 14, Undifferentiated 14	ADA naive	ADA switch	ACR pedi 30/50/70/90, safety	×	CQ対象外
Brunner HI, et al. Ann Rheum Dis 2015	withdrawal RCT	JIA 188 ages 2–17, RF–polyarticular, RF+polyarticular, extended oligoarticular	TCZ	–	ACR pedi 30/50/70/90		
Carol A. Wallace et al, The Journal of Rheumatology 2014	RCT	JIA 85, aged 2–16, less than 12 months in duration RF–polyarticular, RF+polyarticular	ETN+MTX+PSL	MTX	the elapsed time receiving aggressive therapy until the first occurrence of CID was observed	×	CQ対象外
Daniel J. Kingsbury et al, Clin Rheumatol, 2014	open–label, phase 3b study	moderately to severely active polyarticular or polyarticular course JIA aged 2 to <4 years or aged ≥4 years and weighing <15 kg	ADA (24 mg/m2, maximum 20 mg/dose)	–	ACR pedi 30/50/70/90	×	比較なし

Sima S. Toussi et al, IMMUNOCOMPROMISED HOSTS・CID 2013:	systematic review	JIA or pediatric IBD	TNFi	–	infection	×	systematic review
W.J. Ungaretal et al, 2013	systematic review	polyarticular JIA	bDMARDs	–	–	×	systematic review
Janneke Anink et al, Rheumatology 2013	observational study	persistent oligoarticular, Non-systemic JIA categories other than persistent oJIA	TNFi	–	JIA core set	×	CQ対象外
Otten MH, et al, Ann Rheum Dis 2013	systematic review	JIA	bDMARDs	–	percentage of disease flare, percentage of patients achieving an ACR pedi 30 and inactive disease.	×	systematic review CQ対象外
Tomoyuki Imagawa et al, Clin Rheumatol, 2012	single-arm, open-label	polyarticular JIA 25, ages 4-17	ADA weighing <30 kg received 20 mg eow and weighing ≥30 kg received 40 mg eow	–	ACR pedi 30/50/70/90		
Bracaglia, et al, The Journal of Rheumatology 2012	retrospective cohort study	Systemic 8, persistent oligoarticular 3, Extended oligoarticular 9, RF-Polyarticular 3, RF+Polyarticular 1, Psoriatic 1, under 4 years of age	ETN 0.8-1 mg/kg once weekly	–	ACR pedi 30/50/70	×	比較なし
Gerd R Burmester, et al, Ann Rheum Dis 2013	observational study	RA 14109, JIA 212, AS 1684, Psoriatic arthritis 837, Psoriasis 3010, Crohn's disease 3606	ADA	–	safety	×	比較なし
Kirsten Minden et al, Rheumatology 2012	cohort study	JIA 346	ETN	–	–	×	比較なし
Kemper et al. BMC Pediatrics 2012	Systematic review	–	bDMARDs, csDMARDs	–	–	×	systematic review
Masaaki Mori, et al, Mod Rheumatol, 2012	open-label multicenter study	active polyarticular-course JIA 32	ETN 0.2 or 0.4 mg/kg (up to a maximum of 12.5 or 25 mg) twice weekly	–	ACR pedi 30/50/70 DAS28 Safety	×	他文献内容の一部
Wallace et al, Arthritis Rheum. 2012	RCT	active JIA polyarthritis 85, (RF+ or −) less than 12 months in duration, ages 2 to 17 years	MTX 0.5mg/kg/wk sc (max 40 mg/wk) + PSL 0.5mg/kg/d (max 60 mg) with forced taper to 0 by 17 wks + ETN 0.8mg/kg/wk sc (max 50mg).	MTX	ACR Pedi 70		
Zbigniew Żuber et al, Med Sci Monit, 2011	observational study	JIA 188	ETN	–	ACR Pedi 30, 50, 70, 90, 100	×	比較なし
Tomoyuki Imagawa, et al, Mod Rheumatol, 2012	open-labeled multicenter study	polyarticular or oligoarticular onset pJIA 19	TCZ	–	ACR Pedi 30, safety		
Masaaki Mori et al, Mod Rheumatol, 2011	open-label multicenter study	active polyarticular-course JIA 22	ETN	–	ACR pedi 30/50/70 DAS28 Safety	×	同一試験（文献49）
van Dijken, et al, The Journal of Rheumatology 2011	observational study	JIA 1651	ETN	–	safety (inflammatory bowel disease)	×	比較なし
M Trachana et al, Scand J Rheumatol, 2011	observational study	JIA 26	ADA	–	ACR pedi 30/50/70	×	比較なし

JCF van Luijn, et al, Scand J Rheumatol 2011	overview	–	ETN	–	–	×	overview CQ対象外
Peter Diak, et al, ARTHRITIS & RHEUMATISM, 2010	observational study	children receiving infliximab, etanercept, and adalimumab	TNFi	–	malignancy	×	比較なし
Nicolino Ruperto et al, ARTHRITIS & RHEUMATISM, 2010	(RCT withdrawal) open-label extension	JIA 170, history of at least 5 joints with active arthritis and active disease at the time of enrollment	ABT(div) 10 mg/kg up to a maximum dose of 1,000 mg	–	ACR pedi 30/50/70/90/100 (Day 589)	×	同一試験の別文献を採用
Daniel J. Lovell et al, ARTHRITIS & RHEUMATISM, 2008	observational study	ages 4–17 years with active polyarticular-course JRA (onset could be systemic, polyarticular, or pauciarticular)	ETN	–	ACR Pedi 30/50/70/90/100	×	比較なし
F H M Prince, et al, Ann Rheum Dis 2009	prospective, multi-centre observational study	JIA 146	ETN	–	ACR Pedi 30/ /50/70	×	比較なし
N. Tzaribachev et al, Rheumatol Int, 2008	observational study	Systemic 15, Non-systemic 10	ETN	–	ACR pedi 30	×	比較なし
V Gerloni, et al, Ann Rheum Dis 2008	observational study	JIA 163	TNFi(IFX or ETN)	–	safety	×	比較無し SAE明記無し
Nicolino Ruperto et al, ARTHRITIS & RHEUMATISM, 2007	RCT	ages 4–17, active polyarticular-course JRA 122	IFX+MTX	MTX	ACR Pedi 30/50/70		
Jasmin B. Kuemmerle-Deschner et al, Rheumatol Int 2007	prospective analysis	JIA 12	ETN once weekly primarily	ETN once weekly after twice weekly	ACR Pedi 30/50/70	×	CQ対象外
Gerald Gartlehner et al, Clin Rheumatol 2008	systematic review	JIA	bDMARDs	–	–	×	systematic review
Daniel J. Lovell et al, ARTHRITIS & RHEUMATISM, 2006	observational study	active polyarticular-course JRA 58	ETN	–	ACR Pedi 30/50/70	×	比較なし
Valeria Gerloni et al, ARTHRITIS & RHEUMATISM, 2005	Open-Label Prospective Study	polyarticular JIA 24	IFX+MTX(MTX: IM or SC)	–	ACR pedi 20/50/70, DAS28, safety		
D A Kietz, et al, Ann Rheum Dis 2002	open-label prospective observational study	JIA 22	ETN	–	swollen/tender joint, laboratory data	×	比較なし
DANIEL J. LOVELL et al, N Engl J Med, 2000	withdrawal RCT	ages 4–17 years, active polyarticular JRA 69 Pauciarticular 7, Polyarticular 40, Systemic 22	ETN 0.4mg of ETN/kg (maximum, 25mg) SC twice weekly	–	(Open) ACRpedi 30/50/70 (Blind) flare		
NICOLINO RUPERTO et al, Arthritis Care & Research, 2010	withdrawal RCT	JIA 170, history of at least 5 joints with active arthritis and active disease at the time of enrollment	ABT(div) 10 mg/kg up to a maximum dose of 1,000 mg	–	Health-Related Quality of Life	×	アウトカムが異なる
Daniel J. Lovell, et al, N Engl J Med 2008;	withdrawal RCT	polyarticularcourse JRA(with any type of onset) who had active disease, ages 4–17 years	ADA	ADA+MTX	(Open：16w) ACR pedi 30/50/70/90 (DB phase：16～48w) flare		
Lovell DJ, et al. RMD Open 2020	long-term extension study	ages 4–17 years, polyarticular JIA 128	ADA±MTX	–	JIA ACR 30/50/ 70/90, JADAS-27, safety	×	比較なし
Malattia et al, Arthritis Research & Therapy, 2020	withdrawal RCT	systemic 112, polyarticular-course 188	TCZ±MTX	–	Poznanski score, adapted Sharp-van der Heijde	×	比較なし

Visvanathan et al. Pediatric Rheumatology 2010,	RCT	ages 4–17, active polyarticular–course JRA 122	IFX+MTX	MTX	IL–6, TNF–α, ICAM–1, VEGF, MMP–3	×	CQ対象外
Nicolino Ruperto et al, Ann Rheum Dis 2010	RCT	ages 4–17, active polyarticular–course JRA 122	IFX+MTX	MTX	ACR–Pedi–30/50/70/90, safety		
Pirjo Tynjälä et al, Ann Rheum Dis 2011	RCT	ages 4–15 years, DMARD–naive early JIA 60	IFX+MTX	・MTX(mono) ・MTX+SSZ+HCQ	ACR pedi 30/50/70/90/100(54week)		
Daniel J. Lovell, et al, ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY, 2015	(RCT withdrawal) open–label extension	JIA 170, history of at least 5 joints with active arthritis and active disease at the time of enrollment	ABT(div) 10 mg/kg up to a maximum dose of 1,000 mg	–	ACR pedi 30/50/70/90 (7 years)		
Hermine I. Brunner, et al, 2021	RCT withdrawal	JIA 188 ages 2–17, RF–polyarticular, RF+polyarticular, extended oligoarticular	TCZ	–	ACR 50/70/90, JADAS–71, safety	×	比較なし
Tamas Constantin, et al, The Journal of Rheumatology, 2016	open–label extension study	JIA 109 extended oligoarthritis 55, enthesitis–related arthritis 31, or psoriatic arthritis 23	ETN 0.8mg/kg (maximum dose, 50 mg) once weekly±MTX	–	ACR30/50/70/90/100, JADAS	×	比較なし
E.H.Giannini, et al, ARTHRITIS & RHEUMATISM, 2009	phase IV, open–label, multicenter registry	ages 2–18 years, Systemic 58, Polyarticular (RF+/–) + extended oligoarthritis 535, Unknown 1	ETN±MTX twice weekly at a dosage of 0.4 mg/kg (maximum dose 25 mg) or once weekly at a dosage of 0.8 mg/kg (maximum dose 50 mg).	MTX at least 10 mg/m2/week (〜0.3 mg/kg/week) and not exceeding 1 mg/kg/week	safety		
D. Windschall et al, Clin Rheumatol, 2015	observational study	extended oligoarthritis 315, RF–polyarthritis 534, RF+polyarthritis 160, enthesitis–related arthritis 238, psoariasis arthritis 127	ETN	–	ACR pedi 30/50/70, JADAS–10, safety	×	比較なし
Nicolino Ruperto et al, Lancet 2008	withdrawal RCT	JIA 170, history of at least 5 joints with active arthritis and active disease at the time of enrollment	ABT(div) 10 mg/kg up to a maximum dose of 1,000 mg	– (placebo)	(Open) ACRpedi 30/50/70/90 (Blind) flare		
G Horneff et al, Ann Rheum Dis 2009	observational study	Systemic 65, RF–polyarticular 182, RF+polyarticular 68, Persistent oligoarticular 31, Extended oligoarticular 90, Enthesitis related arthritis 93, Psoriasis and arthritis 48, Unclassified 27	ETN	ETN+MTX	ACR pedi 30/50/70, safety		
G. Simonini, et al, Rheumatology 2005	Concise Report	active polyarticular JIA 20	ETN	–	bone status	×	CQ対象外
Carol A. Wallace et al, The Journal of Rheumatology 2014	(RCT) Extension study	active JIA polyarthritis 85, (RF+ or –) less than 12 months in duration, ages 2 to 17 years	ETN+MTX+PSL	MTX	safety and longer–term effects	×	CQ対象外
G. Horneff et al, Clinical and Experimental Rheumatology 2016	observational study	bDMARDs:3695 (ETN;2197, ADA:670, TCZ:189, other) MTX:1077	bDMARDs	MTX	malignant disease		
Natalia Cabrera, et al, Rheumatology 2020	systematic review and meta–analysis	JIA	bDMARDs	–	–	×	Systematic review and meta–analysis

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Brunner, 2020	Safety and Effectiveness of Adalimumab in Patients With Polyarticular Course of Juvenile Idiopathic Arthritis: STRIVE Registry Seven-Year Interim Results Arthritis Care & Research Vol. 72, No. 10, 2020, pp 1420–1430
	Hara, 2019	Intravenous abatacept in Japanese patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III open-label study Pediatric Rheumatology (2019) 17:17
	A Klein, 2019	Adalimumab versus adalimumab and methotrexate for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: long-term data from the German BIKER registry Scand J Rheumatol 2019;48:95–104
	Cabrera, 2019	Safety of biological agents in paediatric rheumatic diseases: A real-life multicenter retrospective study using the JIRcohorte database Joint Bone Spine 86 (2019) 343–350
	Brunner, 2018	Subcutaneous Abatacept in Patients With Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY Vol. 70, No. 7, 2018, pp 1144–1154
	Brunner, 2018	Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomisedwithdrawal trial Ann Rheum Dis 2018;77:21–29.
	Mori, 2018	Safety and effectiveness of etanercept for treatment of juvenile idiopathic arthritis: Results from a postmarketing surveillance MODERN RHEUMATOLOGY, 2018 VOL. 28, NO. 1, 101–107
	Lee, 2018	Risk of serious bacterial infection associated with tumour necrosis factor-alpha inhibitors in children with juvenile idiopathic arthritis Rheumatology 2018;57:273 282
	Muller, 2017	A comparison of three treatment strategies in recent onset non-systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: initial 3-months results of the BeSt for Kids-study Pediatric Rheumatology (2017) 15:11
	BECKER, 2017	Risk of Serious Infection in Juvenile Idiopathic Arthritis Patients Associated With Tumor Necrosis Factor Inhibitors and Disease Activity in the German Biologics in Pediatric Rheumatology Registry Arthritis Care & Research Vol. 69, No. 4, 2017, pp 552–560
	Davies, 2015	Medically Significant Infections Are Increased in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis Treated With Etanercept ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY Vol. 67, No. 9, 2015, pp 2487–2494
	Klotsche, 2016	Long-term safety of etanercept and adalimumab compared to methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA) Ann Rheum Dis 2016;75:855–861.
	Brunner, 2015	Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial Ann Rheum Dis 2015;74:1110–1117.
	Imagawa, 2012	Efficacy, pharmacokinetics, and safety of adalimumab in pediatric patients with juvenile idiopathic arthritis in Japan Clin Rheumatol (2012) 31:1713–1721
	Wallace, 2012	Trial of Early Aggressive Therapy in Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis Arthritis Rheum. 2012; 64(6): 2012–2021.
	Imagawa, 2012	Safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6- receptor monoclonal antibody, in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis Mod Rheumatol (2012) 22:109–115
	Ruperto, 2007	A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Infliximab Plus Methotrexate for the Treatment of Polyarticular-Course Juvenile Rheumatoid Arthritis ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 56, No. 9, 2007, pp 3096–3106
	Gerloni, 2005	Efficacy of Repeated Intravenous Infusions of an Anti–Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody, Infliximab, in Persistently Active, Refractory Juvenile Idiopathic Arthritis ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 52, No. 2, 2005, pp 548–553
	Lovell, 2000	ETANERCEPT IN CHILDREN WITH POLYARTICULAR JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS N Engl J Med 2000;342:763-9.
	Lovell, 2008	Adalimumab with or without Methotrexate in Juvenile Rheumatoid Arthritis N Engl J Med 2008;359:810-20.

	Ruperto, 2010	Long-term effi cacy and safety of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: fi ndings from an open-label treatment extension Ann Rheum Dis 2010;69:718–722.
	Tynjälä, 2011	Aggressive Combination Drug Therapy in Very Early Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis (ACUTE–JIA): a multicentre randomised open-label clinical trial Ann Rheum Dis 2011;70:1605–1612.
	Lovell, 2015	Long-Term Safety, Efficacy, and Quality of Life in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis Treated With Intravenous Abatacept for Up to Seven Years ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY Vol. 67, No. 10, 2015, pp 2759–2770
	Giannini, 2009	Long-Term Safety and Effectiveness of Etanercept in Children With Selected Categories of Juvenile Idiopathic Arthritis ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 60, No. 9, 2009, pp 2794–2804
	Ruperto, 2008	Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial Lancet 2008; 372: 383–91
	Horneff, 2009	Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the German JIA Registry Ann Rheum Dis 2009;68:519–525.
	Horneff, 2016	Update on malignancies in children with juvenile idiopathic arthritis in the German BIKER Registry Clinical and Experimental Rheumatology 2016; 34: 1113-1120.
不採用論文	Tarkiainen, 2019	Health-related quality of life during early aggressive treatment in patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis: results from randomized controlled trial Pediatric Rheumatology (2019) 17:80
	Groth, 2019	Tumor necrosis factor-α inhibitor-induced psoriasis in juvenile idiopathic arthritis patients Pediatric Dermatology. 2019;36:613–617.
	Foeldvari, 2019	Etanercept treatment for extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis, or psoriatic arthritis: 6-year efficacy and safety data from an open-label trial Arthritis Research & Therapy (2019) 21:125
	Swart, 2018	Pharmacovigilance in juvenile idiopathic arthritis patients treated with biologic or synthetic drugs: combined data of more than 15,000 patients from Pharmachild and national registries Arthritis Research & Therapy (2018) 20:285
	Aygun, 2019	The frequency of infections in patients with juvenile idiopathic arthritis on biologic agents: 1-year prospective study Clinical Rheumatology (2019) 38:1025–1030
	Choi, 2018	Surveillance of adverse drug events associated with etanercept prescribed for juvenile idiopathic arthritis in a single center up to 9-years: A retrospective observational study PLoS ONE 13(11): e0204573
	Muller, 2019	Treat to target (drug-free) inactive disease in DMARDnaive juvenile idiopathic arthritis: 24-month clinical outcomes of a three-armed randomised trial Ann Rheum Dis 2019;78:51–59.
	Alexeeva, 2019	Comparative analysis of the etanercept efficacy in children with juvenile idiopathic arthritis under the age of 4 years and children of older age groups using the propensity score matching method MODERN RHEUMATOLOGY 2019, VOL. 29, NO. 5, 848–855
	Horneff, 2018	Safety of Adalimumab in Pediatric Patients with Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis, Enthesitis-Related Arthritis, Psoriasis, and Crohn's Disease J Pediatr 2018;201:166-75
	Winiarska, 2018	Long-term, interventional, open-label extension study evaluating the safety of tocilizumab treatment in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis from Poland and Russia who completed the global, international CHERISH trial Clinical Rheumatology (2018) 37:1807–1816
	Verazza, 2016	Disease status, reasons for discontinuation and adverse events in 1038 Italian children with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept Pediatric Rheumatology (2016) 14:68
	Amarilyo, 2016	Biological agents in polyarticular juvenile idiopathic arthritis: A meta-analysis of randomized withdrawal trials Seminars in Arthritis and Rheumatism 46(2016)312–318
	Nicolai, 2016	Herpes Virus Infections During Treatment With Etanercept in Juvenile Idiopathic Arthritis Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society, Vol. 5, No. 1, pp. 76–9, 2016
	RebeccaDavies, 2017	Efficacy of biologic therapy across individual juvenile idiopathic arthritis subtypes: A systematic review Seminars in Arthritis and Rheumatism 46 (2017) 584–593

Horneff, 2016	Comparison of treatment response, remission rate and drug adherence in polyarticular juvenile idiopathic arthritis patients treated with etanercept, adalimumab or tocilizumab Arthritis Research & Therapy (2016) 18:272
Windschall, 2016	Safety and efficacy of etanercept and adalimumab in children aged 2 to 4 years with juvenile idiopathic arthritis Clin Rheumatol (2016) 35:2925–2931
Nimmrich, 2015	Incidence of herpes zoster infections in juvenile idiopathic arthritis patients Rheumatol Int (2015) 35:465–470
Tarkiainen, 2015	Occurrence of adverse events in patients with JIA receiving biologic agents: long-term follow-up in a real-life setting Rheumatology 2015;54:1170 1176
Walters, 2015	A prospective study comparing infection risk and disease activity in children with juvenile idiopathic arthritis treated with and without tumor necrosis factor-alpha inhibitors Clin Rheumatol. 2015; 34(3): 457–464.
Schmeling, 2014	Efficacy and Safety of Adalimumab as the First and Second Biologic Agent in Juvenile Idiopathic Arthritis ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY Vol. 66, No. 9, 2014, pp 2580–2589
Wallace, 2014	Clinically Inactive Disease in a Cohort of Children with New-onset Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis Treated with Early Aggressive Therapy: Time to Achievement, Total Duration, and Predictors J Rheumatol 2014;41:1163–70
Kingsbury, 2014	Safety, effectiveness, and pharmacokinetics of adalimumab in children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis aged 2 to 4 years Clin Rheumatol (2014) 33:1433–1441
Toussi, 2013	Infections in Children and AdolescentsWith Juvenile Idiopathic Arthritis and Inflammatory Bowel Disease Treated With Tumor Necrosis Factor–α Inhibitors: Systematic Review of the Literature Clin Infect Dis. 2013;57(9):1318-30.
Ungaretal, 2013	The use of biologic response modifiers in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: A systematicreview Semin Arthritis Rheum 2013;42:597–618
Anink, 2013	Tumour necrosis factor-blocking agents in persistent oligoarticular juvenile idiopathic arthritis: results from the Dutch Arthritis and Biologicals in Children Register Rheumatology 2013;52:712-717
Otten, 2013	Efficacy of biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review using indirect comparisons Ann Rheum Dis 2013;72:1806–1812.
Bracaglia, 2012	Safety and Efficacy of Etanercept in a Cohort of Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis Under 4 Years of Age The Journal of Rheumatology 2012; 39:6
Burmester, 2013	Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease Ann Rheum Dis 2013;72:517–524.
Minden, 2012	Long-term outcome of patients with JIA treated with etanercept, results of the biologic register JuMBO Rheumatology 2012;51:1407-1415
Kemper, 2012	Systematic review of disease-modifying antirheumatic drugs for juvenile idiopathic arthritis BMC Pediatrics 2012, 12:29
Mori, 2012	Safety and efficacy of long-term etanercept in the treatment of methotrexate-refractory polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis in Japan Mod Rheumatol (2012) 22:720–726
Żuber, 2011	Etanercept treatment in juvenile idiopathic arthritis: The Polish registry Med Sci Monit, 2011; 17(12): SR35-42
Mori, 2011	Etanercept in the treatment of disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD)-refractory polyarticular course juvenile idiopathic arthritis: experience from Japanese clinical trials Mod Rheumatol (2011) 21:572–578
Dijken, 2011	Development of Inflammatory Bowel Disease in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis Treated with Etanercept The Journal of Rheumatology 2011; 38:7
Trachana, 2011	Safety and efficacy of adalimumab treatment in Greek children with juvenile idiopathic arthritis Scand J Rheumatol 2011;40:101–107
Luijn, 2011	Post-approval trials of new medicines: widening use or deepening knowledge? Analysis of 10 years of etanercept Scand J Rheumatol 2011;40:183–191

	Diak, 2010	Tumor Necrosis Factor α Blockers and Malignancy in Children ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 62, No. 8, August 2010, pp 2517–2524
	Ruperto, 2010	Long-Term Safety and Efficacy of Abatacept in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 62, No. 6, 2010, pp 1792–1802
	Lovell, 2008	Safety and Efficacy of up to Eight Years of Continuous Etanercept Therapy in Patients With Juvenile Rheumatoid Arthritis ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 58, No. 5, 2008, pp 1496–1504
	Prince, 2009	Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in juvenile idiopathic arthritis: the Dutch national register Ann Rheum Dis 2009;68:635–641.
	Tzaribachev, 2008	Safety and efficacy of etanercept in children with juvenile idiopathic arthritis below the age of 4 years Rheumatol Int (2008) 28:1031–1034
	V Gerloni, 2008	Focus on adverse events of tumour necrosis factor a blockade in juvenile idiopathic arthritis in an open monocentric long-term prospective study of 163 patients Ann Rheum Dis 2008;67:1145–1152.
	Kuemmerle-Deschner, 2007	Safety and efficacy of once-weekly application of Etanercept in children with juvenile idiopathic arthritis Rheumatol Int (2007) 28:153–156
	Gartlehner, 2008	Biologics for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and critical analysis of the evidence Clin Rheumatol (2008) 27:67–76
	Lovell, 2006	Long-Term Safety and Efficacy of Etanercept in Children With Polyarticular-Course Juvenile Rheumatoid Arthritis ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 54, No. 6, 2006, pp 1987–1994
	Kietz, 2002	Therapeutic use of etanercept in polyarticular course juvenile idiopathic arthritis over a two year period Ann Rheum Dis 2002;61:171–173
	RUPERTO, 2010	Abatacept Improves Health-Related Quality of Life, Pain, Sleep Quality, and Daily Participation in Subjects With Juvenile Idiopathic Arthritis Arthritis Care & Research Vol. 62, No. 11, 2010, pp 1542–1551
	Lovell, 2020	Long-term outcomes in patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis receiving adalimumab with or without methotrexate RMD Open 2020;6:e001208.
	Visvanathan, 2010	The effect of infliximab plus methotrexate on the modulation of inflammatory disease markers in juvenile idiopathic arthritis: analyses from a randomized, placebo-controlled trial Pediatric Rheumatology 2010, 8:24
	Brunner, 2021	Efficacy and Safety of Tocilizumab for Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis in the Open-Label Two-Year Extension of a Phase III Trial Arthritis & Rheumatology Vol. 73, No. 3, 2021, pp 530–541
	Constantin, 2016	Two-year Efficacy and Safety of Etanercept in Pediatric Patients with Extended Oligoarthritis, Enthesitisrelated Arthritis, or Psoriatic Arthritis The Journal of Rheumatology 2016; 43:4
	Windschall, 2015	Safety and efficacy of etanercept in children with the JIA categories extended oligoarthritis, enthesitis-related arthritis and psoriasis arthritis Clin Rheumatol (2015) 34:61–69
	Simonini, 2005	Bone status over 1 yr of etanercept treatment in juvenile idiopathic arthritis Rheumatology 2005;44:777–780
	Wallace, 2014	Extension Study of Participants from the Trial of Early Aggressive Therapy in Juvenile Idiopathic Arthritis The Journal of Rheumatology 2014; 41:12
	Cabrera, 2020	The benefit–risk balance for biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a meta-analysis of randomized clinical trials Rheumatology 2020;59:2226–2236
	Muller, 2019	No radiographic wrist damage after treatment to target in recent-onset juvenile idiopathic arthritis Pediatric Rheumatology (2019) 17:62
	Malattia, 2020	Tocilizumab may slow radiographic progression in patients with systemic or polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: post hoc radiographic analysis from two randomized controlled trials Arthritis Research & Therapy (2020) 22:211
その他の引用論文		

【4-5 評価シート 介入研究(小)】

診療ガイドライン	関節型JIAに対して生物学的製剤は有効か
対象	関節型JIA
介入	生物学的製剤
対照	MTX

＊各項目の評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	ACRpedi30

個別研究		**バイアスリスク***										**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス		**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**		**その他**																	
研究コード	**研究デザイン**	**ランダム化**	**コンシールメント**	**盲検化**	**盲検化**	**ITT**	**アウトカム不完全報告**	**選択的アウトカム報告**	**早期試験中止**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Muller, 2017(ETN+MTX vs MTXorSSZ)	RCT	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	0	0	0	-1	32	16	50	30	22	73.3	RR	1..47	0.98-2.21
Lovell, 2008(ADA+MTX vs MTX)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1	37	14	37.8	38	24	63.2	RR	1.67	1.03-2.70
Brunner, 2015 (TCZ+MTX vs MTX)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	0	0	-1	81	44	54.3	82	61	74.4	RR	1.37	1.08-1.74
Ruperto, 2008 (ABT+MTX vs MTX)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1	62	43	69.4	60	49	81.7	RR	1.18	0.96-1.44
Ruperto, 2007(IFX+MTX+MTX)	RCT	0	0	0	0	-2	-1	0	0	0	-2	-1	0	0	0	-1	59	29	49.2	58	37	63.8	RR	1.3	0.94-1.79
Tynjälä, 2011(IFX+MTX vs MTX)	RCT	-1	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	-2	-1	0	0	0	-1	20	12	60	19	19	100	RR	1.64	1.14-2.35
Brunner, 2018(GOL+MTX vs MTX)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-2	0	0	-2	76	42	55.3	78	41	52.6	RR	0.95	0.71-1.27

コメント（該当するセルに記入）

			評価者のみblind.患者は非盲検								海外、psoriaticも含まれる												
											海外												
											海外	TCZ量が認承量を超えるものもある。											
											海外												
											海外												
		open study	open study	open study							別病型も含む。海外												

【4-5 評価シート 介入研究(小)】

診療ガイドライン	関節型JIAに対して生物学的製剤は有効か
対象	関節型JIA
介入	生物学的製剤
対照	MTX

＊各項目の評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		ACRpedi50																						
個別研究		**バイアスリスク***										**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス		**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**		**その他**																	
研究コード	**研究デザイン**	**ランダム化**	**コンシールメント**	**盲検化**	**盲検化**	**ITT**	**アウトカム不完全報告**	**選択的アウトカム報告**	**早期試験中止**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Muller, 2017(ETN+MTX vs MTXorSSZ)	RCT	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	0	0	0	-1	32	10	31	30	16	53.3	RR	1.71	0.92-3.15
Lovell, 2008(ADA+MTX vs MTX)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1	37	14	37.8	38	24	63.2	RR	1.67	1.03-2.70
Brunner, 2015 (TCZ+MTX vsMTX)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	0	0	-1	81	42	51.9	82	60	73.2	RR	1.41	1.10-1.81
Ruperto, 2008(ABT+MTX vs MTX)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1	62	32	51.6	60	46	76.7	RR	1.49	1.12-1.96
Ruperto, 2007(IFX+MTX+MTX)	RCT	0	0	0	0	-2	-1	0	0	0	-2	-1	0	0	0	-1	59	20	33.9	58	29	50	RR	1.48	0.95-2.29
Tynjälä, 2011(IFX+MTXvsMTX)	RCT	-1	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	-2	-1	0	0	0	-1	20	12	60	19	19	100	RR	1.64	1.14-2.35
Brunner, 2018(GOL+MTX vs MTX)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-2	0	0	-2	76	41	53.9	78	40	51.3	RR	0.95	0.70-1.28

コメント（該当するセルに記入）

			評価者のみblind.患者は非盲検								海外,psoriaticも含まれる												
											海外												
											海外	TCZ量が認を承量超えるものもある。											
											海外												
											海外												
											海外												
		open study	open study	open study							別病型も含む。海外												
											海外、systemicもあり	GOLは日本では保険適用外											

【4-5 評価シート 介入研究(小)】

診療ガイドライン	関節型JIAに対して生物学的製剤は有効か
対象	関節型JIA
介入	生物学的製剤
対照	MTX

＊各項目の評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		ACRpedi70																						
個別研究		**バイアスリスク***										**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス		**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**		**その他**																	
研究コード	**研究デザイン**	**ランダム化**	**コンシールメント**	**盲検化**	**盲検化**	**ITT**	**アウトカム不完全報告**	**選択的アウトカム報告**	**早期試験中止**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Muller, 2017(ETN+MTX vs MTXorSSZ)	RCT	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	0	0	0	-1	32	8	25	30	14	46.7	RR	1.87	0.92-3.80
Wallace, 2012(ETN+MTX+PSL vs MTX)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	0	0	-1	43	19	44.2	42	30	71.4	RR	1.62	1.10-2.38
Lovell, 2008(ADA+MTX vs MTX)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1	37	10	27	38	24	63.2	RR	2.34	1.31-4.18
Brunner, 2015 (TCZ+MTX vsMTX)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	0	0	-1	81	34	42	82	53	64.6	RR	1.54	1.14-2.08
Ruperto, 2008 (ABT+MTX vs MTX)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1	62	19	30.6	60	32	53.3	RR	1.74	1.12-2.71
Ruperto, 2007(IFX+MTX+MTX)	RCT	0	0	0	0	-2	-1	0	0	0	-2	-1	0	0	0	-1	59	7	11.9	58	13	22.4	RR	1.89	0.81-4.40
Tynjälä, 2011(IFX+MTXvsMTX)	RCT	-1	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	-2	-1	0	0	0	-1	20	12	60	19	19	200	RR	1.64	1.14-2.35

Brunner, 2018(GOL+ MTX vs MTX)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	−1	−2	0	0	−2	76	36	47.4	78	37	47.4	RR	1	0.72−1.4

コメント（該当するセルに記入）

			評価者のみblind.患者は非盲検								海外,psoriaticも含まれる													
											海外	PSLも含まれる												
											海外													
											海外	TCZ量が承認量を超えるものもある。												
											海外													
											海外													
		open study	open study	open study							別病型も含む。海外													
											海外、systemicもあり	GOLは日本では保険適用外												

【4-5 評価シート 介入研究(小)】

診療ガイドライン	関節型JIAに対して生物学的製剤は有効か
対象	関節型JIA
介入	生物学的製剤
対照	MTX

＊各項目の評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		ACRpedi90																						
個別研究		**バイアスリスク***										**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス		**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**		**その他**																	
研究コード	**研究デザイン**	**ランダム化**	**コンシールメント**	**盲検化**	**盲検化**	**ITT**	**アウトカム不完全報告**	**選択的アウトカム報告**	**早期試験中止**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Lovell, 2008(ADA+MTX vs MTX)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1	37	10	27	38	16	42.1	RR	1.56	0.82-2.98
Brunner, 2015 (TCZ+MTX vsMTX)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	0	0	-1	81	19	23.5	82	37	45.1	RR	1.92	1.21-3.05
Ruperto, 2008 (ABT+MTX vs MTX)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1	62	10	16.1	60	24	0.4	RR	2.48	1.30-4.73
Tynjälä, 2011(IFX+MTXvsMTX)	RCT	0	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	-2	-1	0	0	0	-1	20	9	45	19	16	84.2	RR	2.48	1.30-4.73
Brunner, 2018(GOL+MTX vs MTX)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-2	0	0	-2	76	24	31.6	78	30	38.5	RR	1.22	0.79-1.88

コメント（該当するセルに記入）

											海外													
											海外	TCZ量が認承量を超えるものもある。												
											海外													
		open study	open study	open study							別病型も含む。海外													
											海外、systemicもあり	GOLは日本では保険適用外												

【4-5 評価シート 介入研究(小)】

診療ガイドライン	関節型JIAに対して生物学的製剤は有効か
対象	関節型JIA
介入	生物学的製剤
対照	MTX

＊各項目の評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		SAE																						
個別研究		**バイアスリスク***										**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス		**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**		**その他**																	
研究コード	**研究デザイン**	**ランダム化**	**コンシールメント**	**盲検化**	**盲検化**	**ITT**	**アウトカム不完全報告**	**選択的アウトカム報告**	**早期試験中止**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Muller, 2017(ETN+MTX vs MTXorSSZ)	RCT	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-1	0	0	0	-1	32	2	6.25	30	0	0	RR	0.2	0.01-4.34
Wallace, 2012(ETN+MTX+PSL vs MTX)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	0	0	-1	43	0	0	42	2	4.8	RR	5.37	0.25-115.27
Lovell, 2008(ADA+MTX vs MTX)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1	37	1	2.7	38	0	0	RR	0.32	0.01-8.01
Brunner, 2015 (TCZ+MTX vsMTX)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	0	0	-1	81	3	3.7	82	3	3.7	RR	0.99	0.19-5.04
Ruperto, 2008 (ABT+MTX vs MTX)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1	62	2	3.2	60	0	0	RR	0.2	0.01-4.25
Brunner, 2018(GOL+MTX vs MTX)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-2	0	0	-2	76	10	13.2	78	8	10.3	RR	0.75	0.28-2.03

コメント（該当するセルに記入）

			評価者のみblind.患者は非盲検								海外,psoriaticも含まれる													
											海外	PSLも含まれる												
											海外													
											海外	TCZ量が認承量を超えるものもある。												
											海外													
											海外、systemicもあり	GOLは日本では保険適用外												

【4-5 評価シート 介入研究(小)】

診療ガイドライン	関節型JIAに対して生物学的製剤は有効か
対象	関節型JIA
介入	生物学的製剤
対照	MTX

＊各項目の評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	flare
個別研究	**バイアスリスク***

		選択バイアス		**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**		**その他**				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
研究コード	**研究デザイン**	**ランダム化**	**コンシールメント**	**盲検化**	**盲検化**	**ITT**	**アウトカム不完全報告**	**選択的アウトカム報告**	**早期試験中止**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Lovell, 2008(ADA+MTX vs MTX)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1	37	24	64.9	38	14	36.8	RR	0.61	0.38-0.97
Brunner, 2015 (TCZ+MTX vsMTX)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	0	0	-1	81	39	48.1	82	21	25.6	RR	0.53	0.25-0.82
Ruperto, 2008 (ABT+MTX vs MTX)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1	62	33	53.2	60	12	20	RR	0.38	0.22-0.66
Brunner, 2018(GOL+MTX vs MTX)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-2	0	0	-2	76	36	47.4	78	32	41	RR	0.87	0.61-1.24

コメント(該当するセルに記入)

											海外、systemicもあり	GOLは日本では保険適用外											

4-5_評価シート介入研究（中） 該当データなし

【4-5　評価シート　介入研究（大）】

診療ガイドライン	関節型JIAに対してbDMARDsは有効か
対象	関節型JIA
介入	bDMARDs
対照	placebo

＊各項目の評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	ACRpedi30

個別研究		**バイアスリスク***										**非直接性***					**リスク人数（アウトカム率）**								
		選択バイアス		**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**		**その他**																	
研究コード	**研究デザイン**	**ランダム化**	**コンシールメント**	**盲検化**	**盲検化**	**ITT**	**アウトカム不完全報告**	**選択的アウトカム報告**	**早期試験中止**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Lovell, 2000 (ETN vs PLA)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1	26	9	34.6	25	20	80	RR	2.31	1.32-4.06
Lovell, 2008(ADA vs PLA)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1	28	9	32.1	30	17	56.7	RR	1.76	0.95-3.29

コメント（該当するセルに記入）

											海外、systemicも含まれる													
											海外													

【4-5　評価シート　介入研究（大）】

診療ガイドライン	関節型JIAに対して生物学的製剤は有効か
対象	関節型JIA
介入	生物学的製剤
対照	Placebo

＊各項目の評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	ACRpedi50

個別研究		**バイアスリスク***										**非直接性***					**リスク人数（アウトカム率）**								
		選択バイアス		**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**		**その他**																	
研究コード	**研究デザイン**	**ランダム化**	**コンシールメント**	**盲検化**	**盲検化**	**ITT**	**アウトカム不完全報告**	**選択的アウトカム報告**	**早期試験中止**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Lovell, 2000 (ETN vs PLA)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	−1	0	0	0	−1	26	6	23.1	25	18	72	RR	3.12	1.48−6.56
Lovell, 2008(ADA vs PLA)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	−1	0	0	0	−1	28	9	32.1	30	16	53.3	RR	1.66	0.88−3.13

コメント（該当するセルに記入）

											海外、systemicも含まれる													
											海外													

【4-5　評価シート　介入研究（大）】

診療ガイドライン	関節型JIAに対して生物学的製剤は有効か
対象	関節型JIA
介入	生物学的製剤
対照	Placebo

＊各項目の評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		ACRpedi70																							
個別研究		**バイアスリスク***										**非直接性***					**リスク人数（アウトカム率）**								
		選択バイアス		**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**		**その他**																	
研究コード	**研究デザイン**	**ランダム化**	**コンシールメント**	**盲検化**	**盲検化**	**ITT**	**アウトカム不完全報告**	**選択的アウトカム報告**	**早期試験中止**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Lovell, 2000 (ETN vs PLA)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	−1	0	0	0	−1	26	5	19.2	25	11	44	RR	2.29	0.93−5.65
Lovell, 2008(ADA vs PLA)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	−1	0	0	0	−1	28	8	28.6	30	14	46.7	RR	1.63	0.81−3.29

コメント（該当するセルに記入）

											海外、systemicも含まれる													
											海外													

【4-5　評価シート　介入研究（大）】

診療ガイドライン	関節型JIAに対して生物学的製剤は有効か
対象	関節型JIA
介入	生物学的製剤
対照	Placebo

＊各項目の評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		ACRpedi90																							
個別研究		**バイアスリスク***										**非直接性***					**リスク人数（アウトカム率）**								
		選択バイアス		**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**		**その他**																	
研究コード	**研究デザイン**	**ランダム化**	**コンシールメント**	**盲検化**	**盲検化**	**ITT**	**アウトカム不完全報告**	**選択的アウトカム報告**	**早期試験中止**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Lovell, 2008(ADA vs PLA)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	−1	0	0	0	−1	28	5	17.9	30	9	30	RR	1.68	0.64−4.41

コメント（該当するセルに記入）

											海外														

【4-5　評価シート　介入研究（大）】

診療ガイドライン	関節型JIAに対して生物学的製剤は有効か
対象	関節型JIA
介入	生物学的製剤
対照	Placebo

＊各項目の評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	SAE																								
個別研究	**バイアスリスク***										**非直接性***					**リスク人数（アウトカム率）**								
		選択バイアス		**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**		**その他**																	
研究コード	**研究デザイン**	**ランダム化**	**コンシールメント**	**盲検化**	**盲検化**	**ITT**	**アウトカム不完全報告**	**選択的アウトカム報告**	**早期試験中止**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Lovell, 2000 (ETN vs PLA)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	−1	0	0	0	−1	26	0	0	25	2	8	RR	5.64	0.26−123.51
Lovell, 2008(ADA vs PLA)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	−1	0	0	0	−1	28	0	0	30	0	0	RR	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

											海外、systemicも含まれる													
											海外													

【4-5　評価シート　介入研究（大）】

診療ガイドライン	関節型JIAに対して生物学的製剤は有効か
対象	関節型JIA
介入	生物学的製剤
対照	Placebo

＊各項目の評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		flare																							
個別研究		**バイアスリスク***										**非直接性***					**リスク人数（アウトカム率）**								
		選択バイアス		**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**		**その他**																	
研究コード	**研究デザイン**	**ランダム化**	**コンシールメント**	**盲検化**	**盲検化**	**ITT**	**アウトカム不完全報告**	**選択的アウトカム報告**	**早期試験中止**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Lovell, 2000 (ETN vs PLA)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	−1	0	0	0	−1	26	21	80.8	25	7	28	RR	0.35	0.18−0.67
Lovell, 2008(ADA vs PLA)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	−1	0	0	0	−1	28	20	71.4	30	13	43.3	RR	0.61	0.38−0.97

コメント（該当するセルに記入）

											海外													

【4-6 評価シート 観察研究(小)】

診療ガイドライン	関節型JIAに対してMTXと MTX+bDMARDsはどちらが有効か
対象	関節型JIA
介入	MTX+bDMARDs
対照	MTX

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		SAE, 100 person−year																						
個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																			
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアッ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Giannini, 2009(ETN+MTXvsMTX	コホート研究	−2	−1	0	−1	−2	0	−2					−1	0	0	0	−1		4.6			6				
Klotsche, 2016(ETNvsMTX)	コホート研究	−2	−1	0	−1	−2	0	−2					−1	0	0	0	−1		2.58			4.46				
Klotsche, 2016(ADAvsMTX)	コホート研究	−2	−1	0	−1	−2	0	−2					−1	0	0	0	−1		2.58			4.67				
Brunner, 2020(ADA+MTX vs MTX)	コホート研究	−2	−1	0	−1	−2	0	−2					−1	0	0	0	−1		4.4			7.1				

コメント（該当するセルに記入）

	背景のマッチ未実施			フォローできていない症例も多数	未実施							海外データ，他病型もあり												
	背景のマッチ未実施			フローアップ期間は不確定	未実施							海外データ，他病型もあり												
	背景のマッチ未実施			フローアップ期間は不確定	未実施							海外データ，他病型もあり												
	背景のマッチ未実施			フローアップ期間は不確定	未実施							海外データ，他の病型もあり												

【4-6 評価シート 観察研究(小)】

診療ガイドライン	関節型JIAに対してMTXとMTX+bDMARDsはどちらが有効か
対象	関節型JIA
介入	MTX+bDMARDs
対照	MTX

*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	medically important infection, 100 person year

個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Giannini, 2009(ETN+MTXvsMTX)	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	0	-2					-1	0	0	0	-1		1.290			2.050				
Davies, 2015(ETN+MTXvsMTX)	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	0	-2					-1	0	0	0	-1		3.400			5.500				
Klotsche, 2016(ETNvsMTX)	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	0	-2					-1	0	0	0	-1		0.520			0.920				
Klotsche, 2016(ADAvsMTX)	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	0	-2					-1	0	0	0	-1		0.520			0.410				
Brunner, 2020(ADA+MTX vs MTX)	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	0	-2					-1	0	0	0	-1		1.5			2				
Lee, 2018(TNF vs DMARDs)	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	0	-2					-1	-1	-1	0	-1		1.280			2.720				
BECKER, 2017(ETNvsMTX)	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	0	-2					-1	0	0	0	-1		0.160			0.810				
BECKER, 2017(ADAvsMTX)	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	0	-2					-1	0	0	0	-1		0.160			0.970				

コメント（該当するセルに記入）

	背景のマッチ未実施			フォローできていない症例も多数	未実施							海外データ，他病型もあり												
	背景のマッチ未実施			フローアップ期間は不確定	未実施							海外データ、他の病型もあり												
	背景のマッチ未実施			フローアップ期間は不確定	未実施							海外データ，他病型もあり												
	背景のマッチ未実施			フローアップ期間は不確定	未実施							海外データ，他病型もあり												
	背景のマッチ未実施			フローアップ期間は不確定	未実施							海外データ，他の病型もあり												
				フローアップ期間は不確定									TNFiの種類は様々	MTX以外も含まれる										
	背景のマッチ未実施			フローアップ期間は不確定	未実施							海外データ												
	背景のマッチ未実施			フローアップ期間は不確定	未実施							海外データ												

【4-6 評価シート 観察研究(中)】

診療ガイドライン	関節型JIAに対してbDMARDs+MTXはbDMARDs単剤と比較して有用か？
対象	関節型JIA
介入	bDMARDs+MTX
対照	bDMARDs

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		SAE, 100 person year																							
個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Horneff, 2009(ETN+MTXvsETN)	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	0	-2					-1	0	0	0	-1		3			4.6		PY		
A Klein, 2019(ADA+MTX vs ADA)	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	0	-2					-1	0	0	0	-1		5.9			4.8		PY		
Giannini, 2009(ETN+MTXvsETN)	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	0	-2					-1	0	0	0	-1		7.1			6		PY		
Brunner, 2020(MTX+ADAvsADA)	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	0	-2					-1	0	0	0	-1		7.5			7.1		PY		

コメント（該当するセルに記入）

	背景のマッチ未実施			フローアップ中断症例も多数	未実施							海外データ，他の病型もあり												
	背景のマッチ未実施			フローアップ期間は不確定	未実施							海外データ，他の病型もあり												
	背景のマッチ未実施			フローアップ期間は不確定	未実施							海外データ												
	背景のマッチ未実施			フローアップ期間は不確定	未実施							海外データ，他の病型もあり												

【4-6 評価シート 観察研究(中)】

診療ガイドライン	関節型JIAに対してbDMARDs+MTXはbDMARDs単剤と比較して有用か？
対象	関節型JIA
介入	bDMARDs+MTX
対照	bDMARDs

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		MII, 100 person-year																							
個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																			
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Davies, 2015(ETN+MTXvsETN)	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	0	-2					-1	0	0	0	-1		4.3			7.2				
Brunner, 2020(MTX+ADAvsADA)	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	0	-2					-1	0	0	0	-1		1.5			2.2				
Horneff, 2009(ETN+MTXvsETN)	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	0	-2					-1	0	0	0	-1		1			5				
Giannini, 2009(ETN+MTXvsETN)	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	0	-2					-1	0	0	0	-1		1.78			2.05				
BECKER, 2017 (MTX+ETN vs ETN)	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	0	-2					-1	0	0	0	-1		0.52			0.98				
BECKER, 2017 (MTX+ETN vs ETN)	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	0	-2					-1	0	0	0	-1		1.35			0.76				

コメント（該当するセルに記入）

	背景のマッチ未実施			フローアップ期間は不確定	未実施							海外データ、他の病型もあり												
	背景のマッチ未実施			フローアップ期間は不確定	未実施							海外データ, 他の病型もあり												
	背景のマッチ未実施			フローアップ期間は不確定	未実施							海外データ												
	背景のマッチ未実施			フローアップ期間は不確定	未実施							海外データ												
	背景のマッチ未実施			フローアップ期間は不確定	未実施							海外データ												
	背景のマッチ未実施			フローアップ期間は不確定	未実施							海外データ												

【4-6 評価シート 観察研究(中)】

診療ガイドライン	関節型JIAに対してbDMARDs+MTXはbDMARDs単剤と比較して有用か？
対象	関節型JIA
介入	bDMARDs+MTX
対照	bDMARDs

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		ACR30																							
個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																			
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Horneff, 2009(ETN+MTXvsETN)	コホート研究	−2	−1	0	−1	−2	0	−2					−1	0	0	0	−1	67	47	70.1	419	338	80.7	RR	1.15	0.98−1.35
A Klein, 2019(ADA+MTX vs ADA)	コホート研究	−2	−1	0	−1	−2	0	−2					−1	0	0	0	−1	228	172	75.4	356	276	77.5	RR	1.03	0.94−1.13

コメント(該当するセルに記入)

	背景のマッチ未実施			フローアップ中断症例も多数	未実施							海外データ, 他の病型もあり													
	背景のマッチ未実施			フローアップ期間は不確定	未実施							海外データ, 他の病型もあり													

【4-6 評価シート 観察研究(中)】

診療ガイドライン	関節型JIAに対してbDMARDs+MTXはbDMARDs単剤と比較して有用か？
対象	関節型JIA
介入	bDMARDs+MTX
対照	bDMARDs

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム: ACR50

個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他			量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ		対象	介入	対照	アウトカム		対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ				まとめ					まとめ									
Horneff, 2009(ETN+MTXvsMTX)	コホート研究	−2	−1	0	−1	−2	0	−2					−1	0	0	0	−1	67	42	62.7	419	310	74	RR	1.18	0.97−1.43
A Klein, 2019(ADA+MTX vs ADA)	コホート研究	−2	−1	0	−1	−2	0	−2					−1	0	0	0	−1	228	164	71.9	356	256	71.9	RR	1	0.90−1.11

コメント(該当するセルに記入)

	背景のマッチ未実施			フローアップ中断症例も多数	未実施							海外データ, 他の病型もあり													
	背景のマッチ未実施			フローアップ期間は不確定	未実施							海外データ, 他の病型もあり													

【4-6 評価シート 観察研究(中)】

診療ガイドライン	関節型JIAに対してbDMARDs+MTXはbDMARDs単剤と比較して有用か？
対象	関節型JIA
介入	bDMARDs+MTX
対照	bDMARDs

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(−2)"、"中/疑い(−1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(−2)"、"中(−1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム: ACR70

個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**			**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**		**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**		**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**				**まとめ**					**まとめ**										
Horneff, 2009(ETN+MTXvsMTX)	コホート研究	−2	−1	0	−1	−2	0	−2					−1	0	0	0	−1	67	30	44.8	419	261	62.2	RR	1.39	1.06−1.83
A Klein, 2019(ADA+MTX vs ADA)	コホート研究	−2	−1	0	−1	−2	0	−2					−1	0	0	0	−1	228	146	64	356	216	60.7	RR	0.95	0.83−1.08

コメント(該当するセルに記入)

	背景のマッチ未実施			フローアップ中断症例も多数	未実施							海外データ, 他の病型もあり													
	背景のマッチ未実施			フローアップ期間は不確定	未実施							海外データ, 他の病型もあり													

【4-6 評価シート 観察研究(大)】

診療ガイドライン	関節型JIAに対してbDMARDsは有効か
対象	関節型JIA
介入	bDMARDs
対照	-

*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	SAE, 100 person-year
個別研究	**バイアスリスク***

		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
研究コード	**研究デザイン**	**選択バイアス**	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**												**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
		背景因子の差	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**									
Imagawa, 2012(ADA±MTX)	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	0	-2					0	0		0	0	NA	NA	NA			24	PY		
Imagawa, 2012(TCZ mono)	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	0	-2					0	0		0	0	NA	NA	NA			22.8	PY		
Lovell, 2015(ABT)	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	0	-2					-1	0		0	0	NA	NA	NA			5.6	PY		
Hara, 2019(ABT)	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	0	-2					0	0		0	0	NA	NA	NA			20	PY		
Brunner, 2018(ABT sc)	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	0	-2					-1	-2		0	-2	NA	NA	NA			4.68	PY		
Ruperto, 2010(IFX)	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	0	-2					-1	0		0	0	NA	NA	NA			7.26	PY		
Cabrera, 2019(ETN)	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	0	-2					-1	0		0	0	NA	NA	NA			2.8	PY		
Cabrera, 2019(ADA)	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	0	-2					-1	0		0	0	NA	NA	NA			3.2	PY		
Cabrera, 2019(IFX)	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	0	-2					-1	0		0	0	NA	NA	NA			5.3	PY		
Cabrera, 2019(TCZ)	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	0	-2					-1	0		0	0	NA	NA	NA			8.2	PY		
Cabrera, 2019(ABT)	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	0	-2					-1	0		0	0	NA	NA	NA			7.4	PY		
Mori, 2018(ETN)	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	0	-2					-1	0		0	0	NA	NA	NA			2.1	PY		

コメント（該当するセルに記入）

日本のPMSデータ	比較なし				未実施																			
日本のデータ	比較なし				未実施																			
RCT後のopen期の長期安全性	比較なし				未実施							海外												
日本のデータ	比較なし				未実施																			
	比較なし				未実施							海外	日本では保険適用外											
RCT後のopen期の長期安全性	比較なし				未実施							海外												
SR	比較なし				未実施							海外												
SR	比較なし				未実施							海外												
SR	比較なし				未実施							海外												
SR	比較なし				未実施							海外												
SR	比較なし				未実施							海外												
日本のPMSデータ	比較なし				未実施							他の病型も含まれている												

【4-6 評価シート 観察研究(大)】

診療ガイドライン	関節型JIAに対してbDMARDs有効か
対象	関節型JIA
介入	bDMARDs
対照	―

*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	MII, 100 person-year

個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)									
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																					
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Imagawa, 2012(ADA±MTX)	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	0	-2					0	0		0	0	NA	NA	NA			12	PY		
Imagawa, 2012(TCZ mono)	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	0	-2					0	0		0	0	NA	NA	NA			15.8	PY		
Lovell, 2015(ABT)	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	0	-2					-1	0		0	0	NA	NA	NA			1.72	PY		
Cabrera, 2019(ETN)	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	0	-2					-1	0		0	0	NA	NA	NA			0.3	PY		
Cabrera, 2019(ADA)	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	0	-2					-1	0		0	0	NA	NA	NA			0.2	PY		
Cabrera, 2019(IFX)	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	0	-2					-1	0		0	0	NA	NA	NA			1.1	PY		
Cabrera, 2019(TCZ)	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	0	-2					-1	0		0	0	NA	NA	NA			1.6	PY		

コメント(該当するセルに記入)

日本のPMSデータ	比較なし				未実施																					
日本のデータ	比較なし				未実施																					
RCT後のopen期の長期安全性	比較なし				未実施								海外													
	比較なし				未実施								海外													
	比較なし				未実施								海外													
	比較なし				未実施								海外													
	比較なし				未実施								海外													

【4-6 評価シート 観察研究(大)】

診療ガイドライン	関節型JIAに対してbDMARDs有効か
対象	関節型JIA
介入	bDMARDs
対照	ー

*バイアスリスク、非直接性
　各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
　各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
　まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		malignancy																							
個別研究		**バイアスリスク***							**上昇要因****				**非直接性***					**リスク人数(アウトカム率)**								
		選択バイアス	**実行バイアス**	**検出バイアス**	**症例減少バイアス**	**その他**																				
研究コード	**研究デザイン**	**背景因子の差**	**ケアの差**	**不適切なアウトカム測定**	**不完全なフォローアップ**	**不十分な交絡の調整**	**その他のバイアス**	**まとめ**	**量反応関係**	**効果減弱交絡**	**効果の大きさ**	**まとめ**	**対象**	**介入**	**対照**	**アウトカム**	**まとめ**	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標(値)**	**信頼区間**
Lovell, 2015(ABT)	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	0	-2					-1	0		0	0	NA	NA	NA	190	1	0.5			
Brunner, 2018(ABTsc)	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	0	-2					-1	-2		0	0	NA	NA	NA	173	1	0.6			
Imagawa, 2012(ADA±MTX)	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	0	-2					0	0		0	0	NA	NA	NA	25	0	0			
Imagawa, 2012(TCZ mono)	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	0	-2					0	0		0	0	NA	NA	NA	19	0	0			
Hara, 2019(ABT)	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	0	-2					0	0		0	0	NA	NA	NA	20	0	0			
Ruperto, 2010(IFX)	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	0	-2					-1	0		0	0	NA	NA	NA	78	0	0			

コメント（該当するセルに記入）

RCT後のopen期の長期安全性	比較なし				未実施							海外												
RCT後のopen期の長期安全性	比較なし				未実施							海外	アバタセプト皮下注											
日本のPMSデータ	比較なし				未実施																			
日本のデータ	比較なし				未実施																			
日本のデータ	比較なし				未実施																			
RCT後のopen期の長期安全性	比較なし				未実施							海外												

【4-7　評価シート　エビデンス総体（小）】

診療ガイドライン	関節型JIAに対してMTXとMTX+bDMARDsはどちらが有効か
対象	関節型JIA
介入	MTX+bDMARDs
対照	MTX

エビデンスの強さはRCTは"強（A）"からスタート、観察研究は弱（C）からスタート
* 各ドメインは"高（−2）"、"中/疑い（−1）"、"低（0）"の3段階
** エビデンスの強さは"強（A）"、"中（B）"、"弱（C）"、"非常に弱（D）"の4段階
*** 重要性はアウトカムの重要性（1〜9）

エビデンス総体

								リスク人数（アウトカム率）											
アウトカム	**研究デザイン/研究数**	**バイアスリスク***	**非一貫性***	**不精確***	**非直接性***	**その他(出版バイアスなど)***	**上昇要因(観察研究)***	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標統合値**	**信頼区間**	**エビデンスの強さ****	**重要性*****	**コメント**
ACRpedi30	RCT/7	−1	−1	0	−1	0		367	200	54.5	365	253	69.32	RR	1.27	1.14−2.35	中(B)		
ACRpedi50	RCT/7	−1	−1	0	−1	0		367	171	46.59	365	234	64.11	RR	1.37	1.21−1.57	中(B)		
ACRpedi70	RCT/8	−1	0	0	−1	0		410	145	35.37	407	222	54.55	RR	1.54	1.32−1.79	中(B)		
ACRpedi90	RCT/5	−1	0	0	−1	0		276	72	26.09	277	123	44.4	RR	1.7	1.35−2.16	中(B)		
SAE	RCT/6	0	−2	−2	−1	0		331	18	5.438	330	13	3.939	RR	0.73	0.36−1.46	非常に弱(D)		
flare	RCT/4	0	0	0	−1	0		256	132	51.56	258	79	30.62	RR	0.59	0.48−0.74	強(A)		

コメント（該当するセルに記入）

【4-7　評価シート　エビデンス総体（小）】

診療ガイドライン	関節型JIAに対してMTXとMTX+bDMARDsはどちらが有効か
対象	関節型JIA
介入	MTX+bDMARDs
対照	MTX

エビデンスの強さはRCTは"強（A）"からスタート、観察研究は弱（C）からスタート
* 各ドメインは"高（-2）"、"中/疑い（-1）"、"低（0）"の3段階
** エビデンスの強さは"強（A）"、"中（B）"、"弱（C）"、"非常に弱（D）"の4段階
*** 重要性はアウトカムの重要性（1～9）

エビデンス総体

								リスク人数（アウトカム率）												
アウトカム	**研究デザイン/研究数**	**バイアスリスク***	**非一貫性***	**不精確***	**非直接性***	**その他(出版バイアスなど)***	**上昇要因(観察研究)***	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標統合値**	**信頼区間**	**エビデンスの強さ****	**重要性*****	**コメント**
SAE(統合困難)	コホート/4	-2	-1	-1	-1	0	0		2.58-4.6	100PY		4.4-7.2	100PY						範囲で記載
MII(統合困難)	コホート/8	-2	-1	-1	-1	0	0		0.16-3.4	100PY		0.41-5.5	100PY						範囲で記載

コメント（該当するセルに記入）

【4-7　評価シート　エビデンス総体（中）】

診療ガイドライン	関節型JIAに対してbDMARDs+MTXはbDMARDs単剤と比較して有用か？
対象	関節型JIA
介入	bDMARDs+MTX
対照	bDMARDs

エビデンスの強さはRCTは"強(A)"からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
* 各ドメインは"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
** エビデンスの強さは"強(A)"、"中(B)"、"弱(C)"、"非常に弱(D)"の4段階
*** 重要性はアウトカムの重要性(1～9)

エビデンス総体

								リスク人数(アウトカム率)												
アウトカム	**研究デザイン/研究数**	**バイアスリスク***	**非一貫性***	**不精確***	**非直接性***	**その他(出版バイアスなど)***	**上昇要因(観察研究)***	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標統合値**	**信頼区間**	**エビデンスの強さ****	**重要性*****	**コメント**
ACRpedi30	コホート研究/2	-2	-1	0	-1	0	0	295	219	74.2	775	614	79.2	RR	1.06	0.98-1.15	非常に弱(D)		
ACRpedi50	コホート研究/2	-2	-1	0	-1	0	0	295	206	69.8	775	566	73	RR	1.05	0.96-1.15	非常に弱(D)		
ACRpedi70	コホート研究/2	-2	-1	0	-1	0	0	295	176	59.7	775	477	61.5	RR	1.05	0.93-1.18	非常に弱(D)		
SAE(統合困難)	コホート研究/4	-2	-1	0	-1	0	0	NA	3-7.5	100PY	NA	4.6-7.1	100PY	NA	NA	NA			範囲で記述
MII(統合困難)	コホート研究/6	-2	-1	0	-1	0	0	NA	0.52-4.3	100PY	NA	0.76-7.2	100PY	NA	NA	NA			範囲で記述

コメント(該当するセルに記入)

【4-7　評価シート　エビデンス総体（大）】

診療ガイドライン	関節型JIAに対してbDMARDsは有効か
対象	関節型JIA
介入	bDMARDs
対照	Placebo

エビデンスの強さはRCTは"強（A）"からスタート、観察研究は弱（C）からスタート
* 各ドメインは"高（-2）"、"中/疑い（-1）"、"低（0）"の3段階
** エビデンスの強さは"強（A）"、"中（B）"、"弱（C）"、"非常に弱（D）"の4段階
*** 重要性はアウトカムの重要性（1～9）

エビデンス総体

								リスク人数（アウトカム率）											
アウトカム	**研究デザイン/研究数**	**バイアスリスク***	**非一貫性***	**不精確***	**非直接性***	**その他(出版バイアスなど)***	**上昇要因(観察研究)***	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標統合値**	**信頼区間**	**エビデンスの強さ****	**重要性*****	**コメント**
ACRpedi30	RCT/2	0	-1	0	-1	-1		54	18	33.3	55	37	67.3	RR	2.03	1.34-3.08	中(B)		
ACRpedi50	RCT/2	0	-1	0	-1	-1		54	15	27.8	55	34	61.8	RR	2.22	1.38-3.59	中(B)		
ACRpedi70	RCT/2	0	-1	-1	-1	-1		54	13	24.1	55	25	45.5	RR	1.88	1.08-3.26	中(B)		
ACRpedi90	RCT/1	0	0	-2	-1	-1		28	5	17.9	30	9	30	RR	1.68	0.64-44.1	弱(C)		
flare	RCT/2	0	-1	0	-1	-1		54	41	75.9	55	20	36.4	RR	0.48	0.32-0.70	中(B)		
SAE	RCT/2	0	-1	-2	-1	-1		54	0	0	55	2	3.6	RR	5.64	0.26-123.51	非常に弱(D)		

コメント（該当するセルに記入）

【4-7　評価シート　エビデンス総体（大）】

診療ガイドライン	関節型JIAに対してbDMARDsは有効か
対象	関節型JIA
介入	bDMARDs
対照	Placebo

エビデンスの強さはRCTは"強（A）"からスタート、観察研究は弱（C）からスタート
* 各ドメインは"高（-2）"、"中/疑い（-1）"、"低（0）"の3段階
** エビデンスの強さは"強（A）"、"中（B）"、"弱（C）"、"非常に弱（D）"の4段階
*** 重要性はアウトカムの重要性（1～9）

エビデンス総体

								リスク人数（アウトカム率）											
アウトカム	**研究デザイン/研究数**	**バイアスリスク***	**非一貫性***	**不精確***	**非直接性***	**その他(出版バイアスなど)***	**上昇要因(観察研究)***	**対照群分母**	**対照群分子**	**(%)**	**介入群分母**	**介入群分子**	**(%)**	**効果指標(種類)**	**効果指標統合値**	**信頼区間**	**エビデンスの強さ****	**重要性*****	**コメント**
SAE, 100person-years	コホート研究/12	-2	-1	-1	-1	-1		NA	NA	NA	2.1-24	NA	NA	NA	NA	NA			PY
MII, 100person-years	コホート研究/7	-2	-1	-1	-1	-1		NA	NA	NA	0.2-15.8	NA	NA	NA	NA	NA			PY
malignancy	コホート研究/6	-2	-1	0	-1	0		NA	NA	NA	0-0.6	NA	NA	NA	NA	NA			%

コメント（該当するセルに記入）

【4-8　定性的システマティックレビュー（小）】

CQ	17	関節型JIAに対してMTXとMTX+bDMARDsはどちらが有効か
P	関節型JIA	
I	MTX+bDMARDs	
C	MTX	
臨床的文脈	関節型JIA患者に対して、MTXとMTX+bDMARDsによる治療の有効性、安全性を比較する	

O1	有効性(ACRpedi30/50/70/90)
非直接性のまとめ	関節型JIAだけではなく、全身型など他の病型も含まれているstudyも多い。またアジア人の割合は非常に少なく、一部の薬剤の用法用量も日本の保険用量と異なる。結果の適応には慎重な判断を要する。
バイアスリスクのまとめ	二重盲検化RCTが多く、バイアスは小さいと考えられる。
非一貫性その他のまとめ	有効性に関しては、信頼区間は1をまたがず比較的一貫性のあるデータ傾向である。
コメント	bDMARDs+MTXはMTX単剤よりも有効性が高い傾向がある。

O2	安全性（SAE）
非直接性のまとめ	関節型JIAだけではなく、全身型など他の病型も含まれているstudyも多い。またアジア人の割合は非常に少なく、一部の薬剤の用法用量も日本の保険用量と異なる。結果の適応には慎重な判断を要する。
バイアスリスクのまとめ	二重盲検化RCTが多く、バイアスは小さいと考えられる。
非一貫性その他のまとめ	安全性に関して、信頼区間は幅広い。
コメント	安全性に関して信頼区間が広く、慎重な判断を要する。 両群においてSAEの発生について有意な差は認められない。

O3	再燃
非直接性のまとめ	関節型JIAだけではなく、全身型など他の病型も含まれているstudyも多い。またアジア人の割合は非常に少なく、一部の薬剤の用法用量も日本の保険用量と異なる。結果の適応には慎重な判断を要する。
バイアスリスクのまとめ	二重盲検化RCTが多く、バイアスは小さいと考えられる。
非一貫性その他のまとめ	有効性に関しては、信頼区間は1をまたがず比較的一貫性のあるデータ傾向である。
コメント	bDMARDs+MTXはMTX単剤よりも再燃が少ない傾向にある。

【4-8　定性的システマティックレビュー（中）】

CQ	17	関節型JIAに対してbDMARDs+MTXはbDMARDs単剤と比較して有用か
P	関節型JIA	
I	bDMARDs + MTX	
C	bDMARDs	
臨床的文脈		関節型JIA患者に対して、bDMARDs + MTX とbDMARDsでの治療の有効性、安全性を比較する。

O1	有効性
非直接性のまとめ	関節型JIAだけではなく、全身型など他の病型も含まれているstudyも多い。またアジア人の割合は非常に少ない。結果の適応には慎重な判断を要する。
バイアスリスクのまとめ	コホート研究で、高いバイアスリスクがあるドメインもあり、バイアスは大きい。
非一貫性その他のまとめ	少数のstudyの統合であり、非一貫性の解釈には慎重な判断を要する。 有効性に関して信頼区間は1をまたいでいる。
コメント	少数のstudyの統合であり、結果の解釈には慎重な判断を要する。 RCTはなくコホート研究のみであり有効性評価には慎重な判断が必要である。bDMARDs + MTX はbDMARDs単剤と比べても有効性の差はあまりみられない（ACRpedi30/50/70）。

O2	安全性（SAE）
非直接性のまとめ	関節型JIAだけではなく、全身型など他の病型も含まれているstudyも多い。またアジア人の割合は非常に少ない。結果の適応には慎重な判断を要する。
バイアスリスクのまとめ	コホート研究で、高いバイアスリスクがあるドメインもあり、バイアスは大きい。
非一貫性その他のまとめ	少数のstudyであり、非一貫性の解釈には慎重な判断を要する。
コメント	少数のstudyであり、結果の解釈には慎重な判断を要する。 安全性に関して両群で大きな違いは認められない。

【4-8　定性的システマティックレビュー（大）】

CQ	17	関節型JIAに対して生物学的製剤は有効か
P	関節型JIA	
I	bDMARDs	
C	Placebo	
臨床的文脈		関節型JIA患者に対して、bDMARDsによる治療の有効性、安全性を比較する

O1	有効性(ACR30/50/70)
非直接性のまとめ	関節型JIAだけではなく、全身型など他の病型も含まれているものもある。またアジア人の割合は非常に少ない。結果の適応には慎重な判断を要する。
バイアスリスクのまとめ	二重盲検化RCTであり、バイアスは小さいと考えられる。
非一貫性その他のまとめ	2つのstudyの統合であり、非一貫性の解釈には慎重な判断を要する。
コメント	Plecebo対象のstudyは少なく、2つのstudyの統合であり、結果の解釈には慎重な判断を要する。 RCTはエタネルセプトとアダリムマブのみであるが、有効性は認められる。

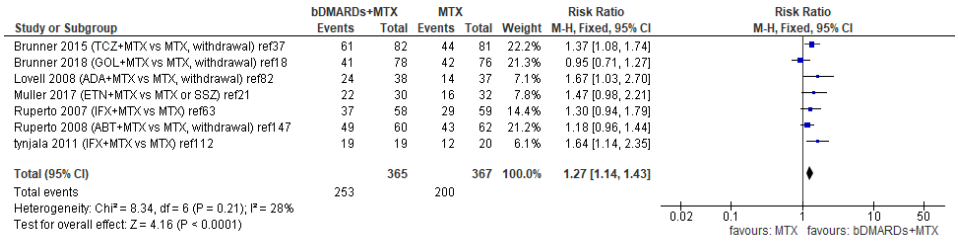
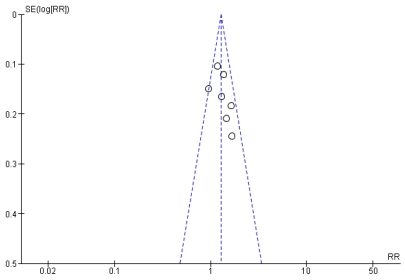
O2	安全性（SAE）
非直接性のまとめ	関節型JIAだけではなく、全身型など他の病型も含まれているものもある。またアジア人の割合は少ない。結果の適応には慎重な判断を要する。
バイアスリスクのまとめ	RCTに関してバイアスは小さいと考えられるが、観察研究においては高いバイアスリスクがあるドメインもあり、バイアスは大きい。
非一貫性その他のまとめ	RCTにおいては信頼区間が幅広く、観察研究に関しては統合が困難である。
コメント	Plecebo対象のstudyは少なく、RCTにおいては2つのstudyの統合であり、結果の解釈には慎重な判断を要する。観察研究においても比較対照はなく、結果の解釈には慎重を要する。

O3	再燃
非直接性のまとめ	関節型JIAだけではなく、全身型など他の病型も含まれているものもある。またアジア人の割合は少ない。結果の適応には慎重な判断を要する。
バイアスリスクのまとめ	二重盲検化RCTであり、バイアスは小さいと考えられる。
非一貫性その他のまとめ	2つのstudyの統合であり、非一貫性の解釈には慎重な判断を要する。

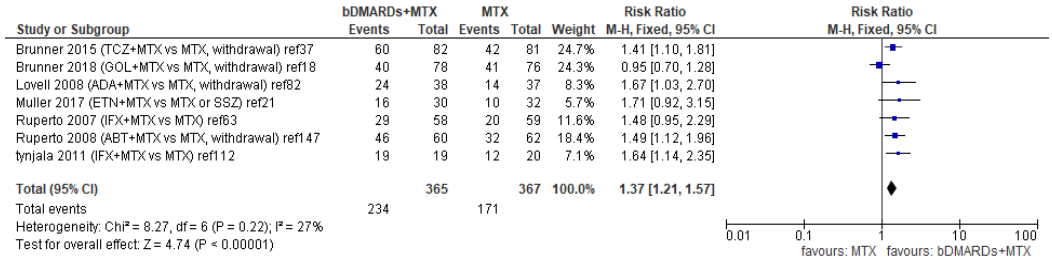
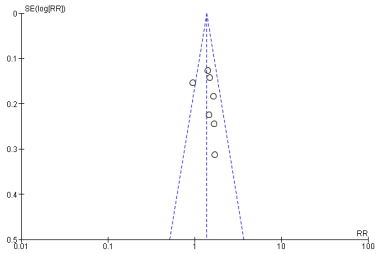
コメント	Plecebo対象のstudyは少なく、2つのstudyの統合であり、結果の解釈には慎重な判断を要する。 RCTはエタネルセプトとアダリムマブのみであるが、再燃を抑える傾向が認められる。

O4	malignancy
非直接性のまとめ	観察研究における非直接性はそれほど高くない。
バイアスリスクのまとめ	観察研究において高いバイアスリスクがあるドメインもあり、バイアスは大きい。
非一貫性その他のまとめ	比較なし。統合困難。
コメント	生物学的製剤使用中のmalignancy発生は極めて低い傾向にある。

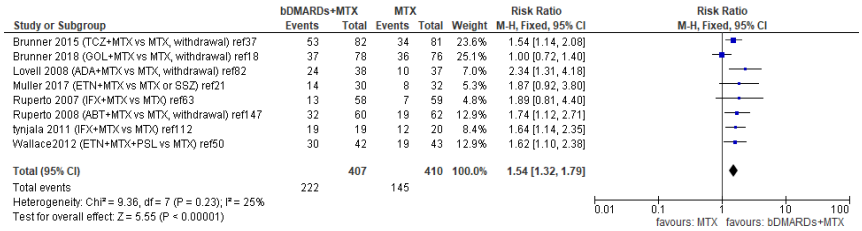
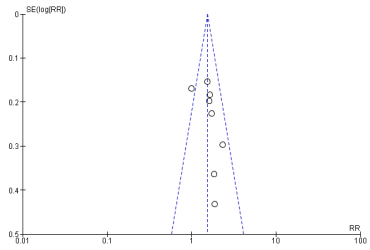
【4-9　メタアナリシス（小）】

CQ	関節型JIAに対してMTXとMTX+bDMARDsはどちらが有効か				
P	関節型JIA		**I**	MTX＋bDMARDs	
C	MTX		**O**	ACRpedi30	
研究デザイン	RCT	**文献数**	7	**コード**	
モデル	ランダム効果	**方法**		Inverse-variance method（REvMan 5.4）	
効果指標	RR	**統合値**		1.27（　1.14　-　1.43　）P=　<0.0001	
Forest plot	 コメント：				
Funnel plot	 コメント：				
その他の解析					コメント：
メタリグレッション **感度分析**	なし				

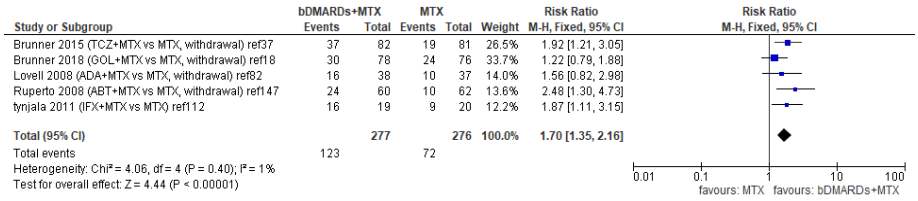
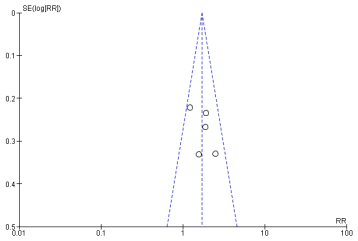
【4-9　メタアナリシス（小）】

CQ	関節型JIAに対してMTXとMTX+bDMARDsはどちらが有効か				
P	関節型JIA		**I**	MTX＋bDMARDs	
C	MTX		**O**	ACRpedi50	
研究デザイン	RCT	**文献数**	7	**コード**	
モデル	ランダム効果	**方法**		Inverse-variance method（REvMan 5.4）	
効果指標	RR	**統合値**		1.37　（　1.21　－　1.57　）P=　<0.00001	
Forest plot	 コメント：				
Funnel plot	 コメント：				
その他の解析					コメント：
メタリグレッション	なし				
感度分析					

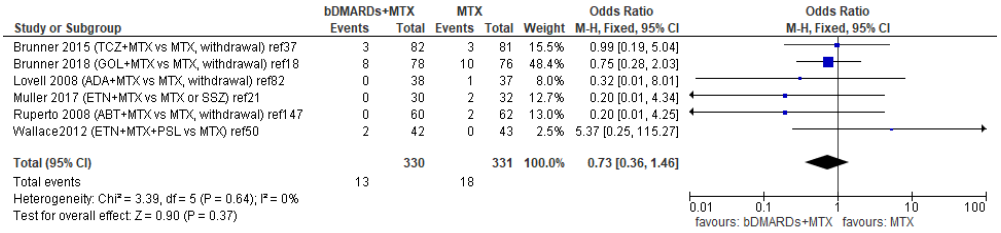
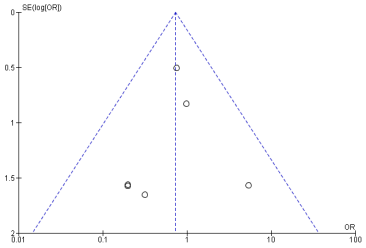
【4-9　メタアナリシス（小）】

CQ	関節型JIAに対してMTXとMTX+bDMARDsはどちらが有効か				
P	関節型JIA		**I**	MTX＋bDMARDs	
C	MTX		**O**	ACRpedi70	
研究デザイン	RCT	**文献数**	8	**コード**	
モデル	ランダム効果	**方法**		Inverse-variance method（REvMan 5.4）	
効果指標	RR	**統合値**		1.54（ 1.32 － 1.79 ） P= <0.00001	
Forest plot	 コメント：				
Funnel plot	 コメント：				
その他の解析					コメント：
メタリグレッション	なし				
感度分析					

【4-9　メタアナリシス（小）】

CQ	関節型JIAに対してMTXとMTX+bDMARDsはどちらが有効か				
P	関節型JIA		**I**	MTX＋bDMARDs	
C	MTX		**O**	ACRpedi90	
研究デザイン	RCT	**文献数**	5	**コード**	
モデル	ランダム効果	**方法**		Inverse-variance method（REvMan 5.4）	
効果指標	RR	**統合値**		1.70 (1.35 – 2.16) P= <0.00001	
Forest plot	 コメント：				
Funnel plot	 コメント：				
その他の解析					コメント：
メタリグレッション	なし				
感度分析					

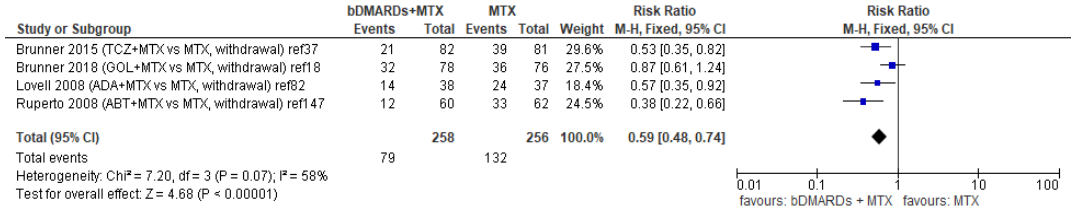
【4-9　メタアナリシス（小）】

CQ	関節型JIAに対してMTXとMTX+bDMARDsはどちらが有効か				
P	関節型JIA		**I**	MTX＋bDMARDs	
C	MTX		**O**	SAE	
研究デザイン	RCT	**文献数**	5	**コード**	
モデル	ランダム効果	**方法**		Inverse-variance method（REvMan 5.4）	
効果指標	RR	**統合値**		0.73 （ 0.36 － 1.46 ） P= 0.37	
Forest plot	 コメント：				
Funnel plot	 コメント：				
その他の解析					コメント：
メタリグレッション **感度分析**	なし				

【4-9　メタアナリシス（小）】

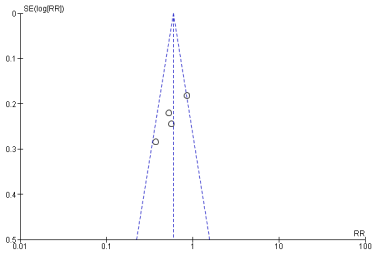
CQ	関節型JIAに対してMTXとMTX+bDMARDsはどちらが有効か				
P	関節型JIA		**I**	MTX＋bDMARDs	
C	MTX		**O**	flare	
研究デザイン	RCT	**文献数**	4	**コード**	
モデル	ランダム効果	**方法**		Inverse-variance method（REvMan 5.4）	
効果指標	RR	**統合値**		0.59（ 0.48 － 0.74 ）P= <0.00001	

Forest plot



コメント：

Funnel plot



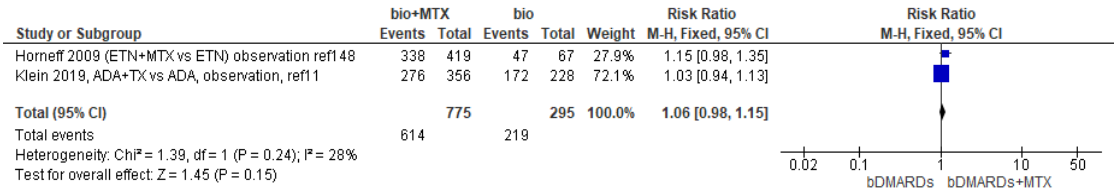
コメント：

その他の解析		コメント：
メタリグレッション	なし	
感度分析		

【4-9　メタアナリシス（中）】

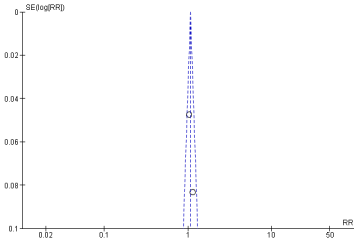
CQ	関節型JIAに対してbDMARDs+MTXはbDMARDs単剤と比較して有用か				
P	関節型		**I**	bDMARDs+MTX	
C	bDMARDs		**O**	ACRpedi30	
研究デザイン	コホート	**文献数**	2	**コード**	
モデル	ランダム効果	**方法**		Inverse-variance method（REvMan 5.4）	
効果指標	RR	**統合値**		1.06（　0.98　－　1.15　）P=　0.15	

Forest plot



コメント：　有意水準に達していない。

Funnel plot



コメント：　出版バイアスを示唆する分布は認められない。

その他の解析		コメント：
メタリグレッション 感度分析	施行せず。	

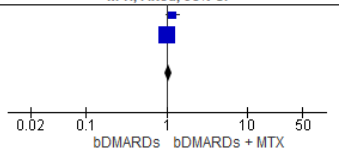
【4-9　メタアナリシス（中）】

CQ	関節型JIAに対してbDMARDs+MTXはbDMARDs単剤と比較して有用か				
P	関節型		**I**	bDMARDs+MTX	
C	bDMARDs		**O**	ACRpedi50	
研究デザイン	コホート	**文献数**	2	**コード**	
モデル	ランダム効果	**方法**		Inverse-variance method（REvMan 5.4）	
効果指標	RR	**統合値**		1.05（　0.96　-　1.15　）P=　0.32	

Forest plot

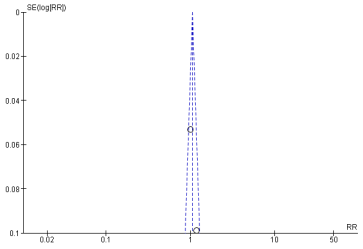
Study or Subgroup	bio+MTX Events	Total	bio Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Horneff 2009 (ETN+MTX vs ETN) observation ref148	310	419	42	67	26.6%	1.18 [0.97, 1.43]
Klein 2019, ADA+TX vs ADA, observation, ref11	256	356	164	228	73.4%	1.00 [0.90, 1.11]
Total (95% CI)		**775**		**295**	**100.0%**	**1.05 [0.96, 1.15]**
Total events	566		206			

Heterogeneity: Chi² = 2.24, df = 1 (P = 0.13); I² = 55%
Test for overall effect: Z = 0.99 (P = 0.32)



コメント：　有意水準に達していない。

Funnel plot



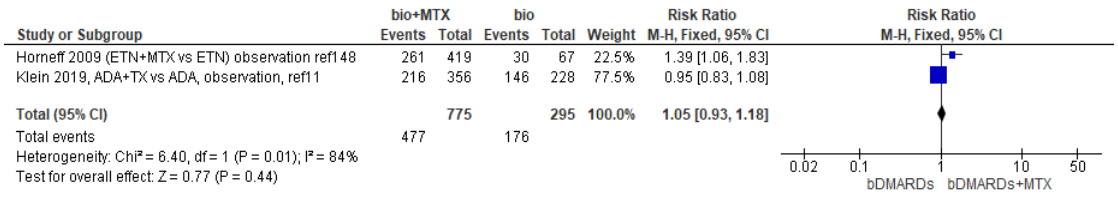
コメント：　出版バイアスを示唆する分布は認められない。

その他の解析		コメント：
メタリグレッション 感度分析	施行せず。	

【4-9　メタアナリシス（中）】

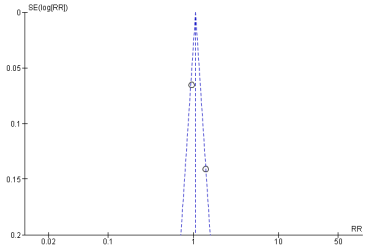
CQ	関節型JIAに対してbDMARDs+MTXはbDMARDs単剤と比較して有用か				
P	関節型		**I**	bDMARDs+MTX	
C	bDMARDs		**O**	ACRpedi70	
研究デザイン	コホート	**文献数**	2	**コード**	
モデル	ランダム効果	**方法**		Inverse-variance method（REvMan 5.4）	
効果指標	RR	**統合値**		1.05（　0.93　-　1.18　）P=　0.44	

Forest plot



コメント：　有意水準に達していない。

Funnel plot



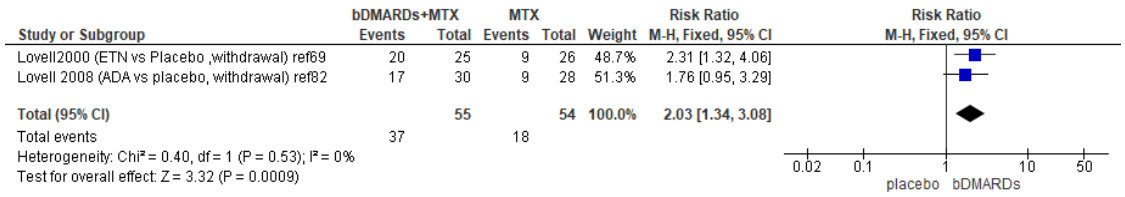
コメント：　出版バイアスを示唆する分布は認められない。

その他の解析			
メタリグレッション	施行せず。	コメント：	
感度分析			

【4-9　メタアナリシス（大）】

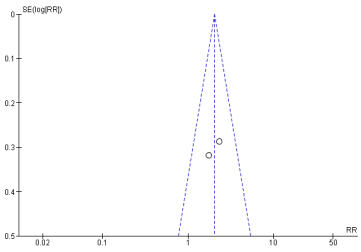
CQ	関節型JIAに対してbDMARDsは有効か				
P	関節型JIA		**I**	bDMARDs	
C	placebo		**O**	ACRpedi30	
研究デザイン	RCT	**文献数**	2	**コード**	
モデル	ランダム効果	**方法**		Inverse-variance method（REvMan 5.4）	
効果指標	RR	**統合値**		2.03（ 1.34 － 3.08 ）P= 0.0009	

Forest plot



コメント：

Funnel plot



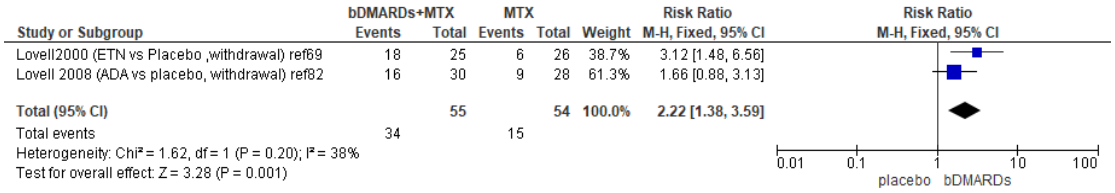
コメント：

その他の解析		コメント：
メタリグレッション		
感度分析		

【4-9　メタアナリシス（大）】

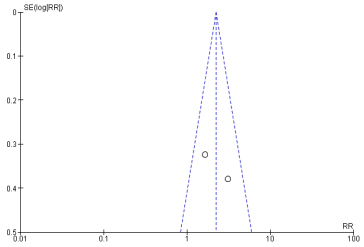
CQ	関節型JIAに対してbDMARDsは有効か				
P	関節型JIA		**I**	bDMARDs	
C	placebo		**O**	ACRpedi50	
研究デザイン	RCT	**文献数**	2	**コード**	
モデル	ランダム効果	**方法**		Inverse-variance method（REvMan 5.4）	
効果指標	RR	**統合値**		2.22（ 1.38 － 3.59 ）P= 0.001	

Forest plot



コメント：

Funnel plot



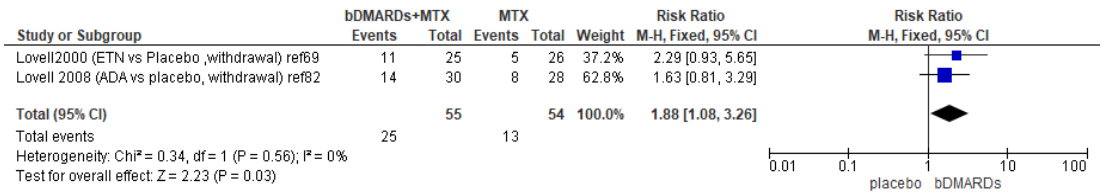
コメント：

その他の解析		コメント：
メタリグレッション		
感度分析		

【4-9　メタアナリシス（大）】

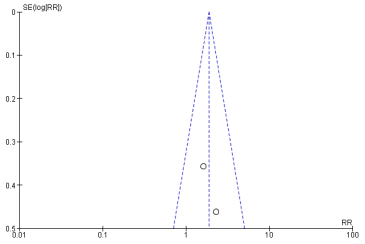
CQ	関節型JIAに対してbDMARDsは有効か				
P	関節型JIA		**I**	bDMARDs	
C	placebo		**O**	ACRpedi70	
研究デザイン	RCT	**文献数**	2	**コード**	
モデル	ランダム効果	**方法**		Inverse-variance method（REvMan 5.4）	
効果指標	RR	**統合値**		1.88（ 1.08 － 3.26 ）P= 0.03	

Forest plot



コメント：

Funnel plot



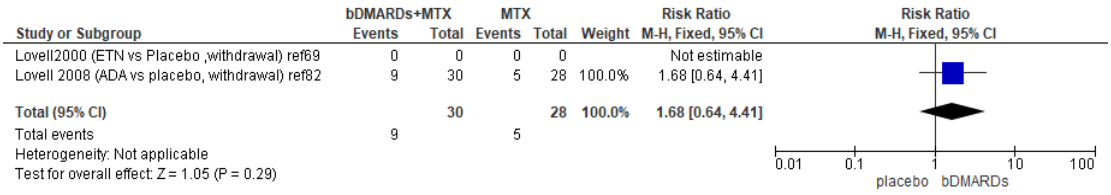
コメント：

その他の解析		コメント：
メタリグレッション		
感度分析		

【4-9　メタアナリシス（大）】

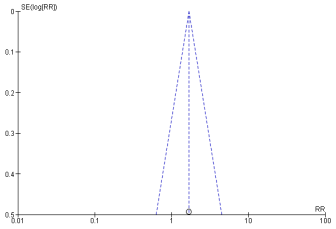
CQ	関節型JIAに対してbDMARDsは有効か				
P	関節型JIA		**I**	bDMARDs	
C	placebo		**O**	ACRpedi90	
研究デザイン	RCT	**文献数**	1	**コード**	
モデル		**方法**			
効果指標	RR	**統合値**	1.68（ 0.64 － 4.41 ） P= 0.29		

Forest plot



コメント：

Funnel plot



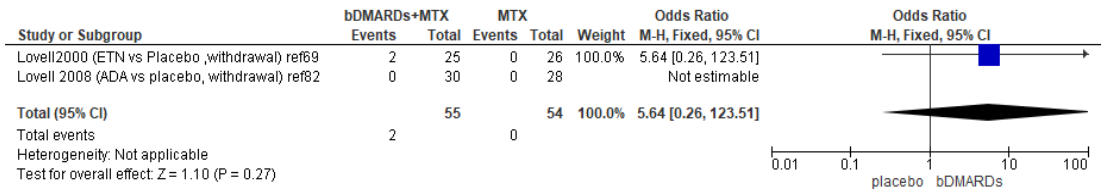
コメント：

その他の解析		コメント：
メタリグレッション		
感度分析		

【4-9　メタアナリシス（大）】

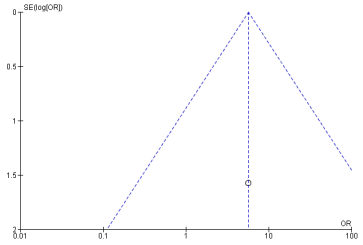
CQ	関節型JIAに対してbDMARDsは有効か				
P	関節型JIA		**I**	bDMARDs	
C	placebo		**O**	SAE	
研究デザイン	RCT	**文献数**	2	**コード**	
モデル		**方法**			
効果指標	RR	**統合値**	5.64（ 0.26 – 123.51 ） P=		

Forest plot



コメント：

Funnel plot



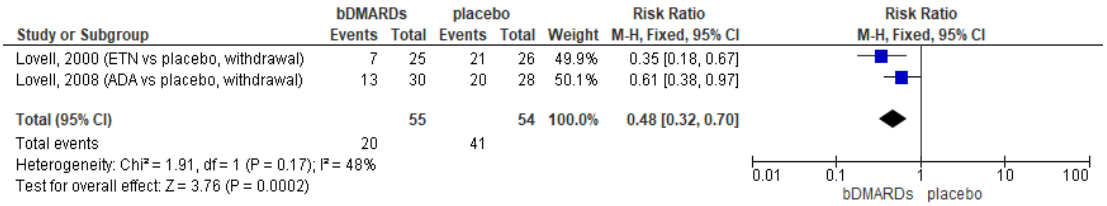
コメント：

その他の解析		コメント：
メタリグレッション		
感度分析		

【4-9　メタアナリシス（大）】

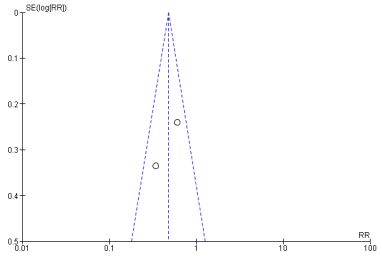
CQ	関節型JIAに対してbDMARDsは有効か				
P	関節型JIA		**I**	bDMARDs	
C	placebo		**O**	flare	
研究デザイン	RCT	**文献数**	2	**コード**	
モデル	ランダム効果	**方法**		Inverse-variance method（REvMan 5.4）	
効果指標	RR	**統合値**		0.48（ 0.32 － 0.70 ）P= 0.0002	

Forest plot



コメント：

Funnel plot



コメント：

その他の解析		コメント：
メタリグレッション		
感度分析		

CQ18

4-1_データベース検索結果

4-2_文献検索フローチャート

4-3_二次スクリーニング後の一覧表

4-4_引用文献リスト

※4-5_評価シート介入研究、4-6_評価シート観察研究、
4-7_評価シートエビデンス総体、4-8_定性的システマティック・レビュー、
4-9_メタアナリシスは該当データなし

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	関節型若年性特発性関節炎
CQ	18. 関節型若年性特発性関節炎の治療中止を考慮してよい条件は何か
データベース	PubMed
日付	2020年12月26日
検索者	杉田 /岡本

#	検索式	文献数
#1	(arthritis, juvenile[MeSH Terms]) OR (arthritis, juvenile[Title/Abstract])	6,417
#2	(((((((polyarthritis[MeSH Terms]) OR (pauciarthritis[MeSH Terms])) OR (oligoarthritis[MeSH Terms])) OR (monoarthritis[MeSH Terms])) OR (polyarthritis[Title/Abstract])) OR (pauciarthritis[Title/Abstract])) OR (oligoarthritis[Title/Abstract])) OR (monoarthritis[Title/Abstract])	155,796
#3	#1 AND #2	6,332
#4	deprescription OR withdrawal OR discontinuation OR drug tapering OR cessation	261,100
#5	#3 AND #4	304

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	関節型若年性特発性関節炎
CQ	18. 関節型若年性特発性関節炎の治療中止を考慮してよい条件は何か
データベース	Cochrane Library
日付	2021年1月8日
検索者	杉田 /岡本

#	検索式	文献数
#1	(arthritis, juvenile):ti,ab,kw AND (deprescription OR withdrawal OR discontinuation OR drug tapering OR cessation)	207

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	関節型若年性特発性関節炎
CQ	18. 関節型若年性特発性関節炎の治療中止を考慮してよい条件は何か
データベース	医中誌
日付	2020年12月28日
検索者	杉田 /岡本

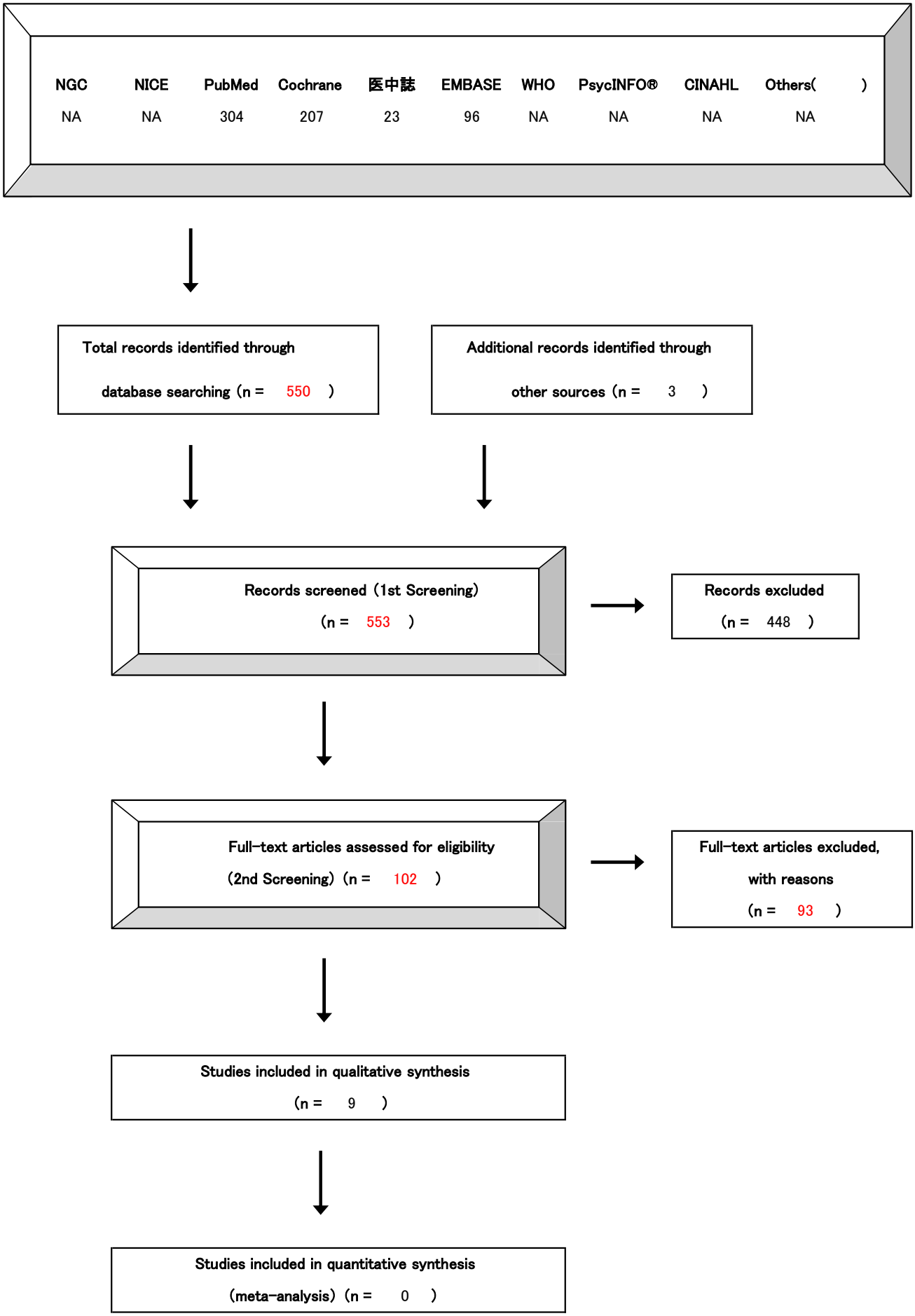
#	検索式	文献数
#1	(関節炎-若年性/TH or 関節炎-若年性/AL)	3,328
#2	関節型/AL or 少関節/AL or 多関節/AL	2,001
#3	#1 and #2	348
#4	(治療/TH or 治療/AL)	4,691,754
#5	中止/AL or 終了/AL	86,253
#6	#3 and #4 and #5	23

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	関節型若年性特発性関節炎
CQ	18. 関節型若年性特発性関節炎の治療中止を考慮してよい条件は何か
データベース	Embase
日付	2021年1月13日
検索者	杉田 /岡本

#	検索式	文献数
#1	('arthritis, juvenile':ab,ti OR 'arthritis, juvenile'/exp OR 'arthritis, juvenile') AND ([english]/lim OR [japanese]/lim) AND [abstracts]/lim	16,397
#2	(deprescription OR withdrawal OR discontinuation OR 'drug tapering' OR cessation) AND ([english]/lim OR [japanese]/lim) AND [abstracts]/lim	424,945
#3	((deprescription OR withdrawal OR discontinuation OR drug) AND tapering OR cessation) AND ([english]/lim OR [japanese]/lim) AND [abstracts]/lim	116,226
#4	(polyarthritis:ab,ti OR pauciarticular:ab,ti OR oligoarthritis:ab,ti OR monoarthritis:ab,ti) AND ([english]/lim OR [japanese]/lim) AND [abstracts]/lim	8,482
#5	#1 AND #2 AND #4	96

【4-2 文献検索フローチャート】 PRISMA声明を改変



【4-3　二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Hung JJ, 2005	case series	2 polyarticular JRA and 1 systemic JRA	etanercept 0.4mg per kilogram subcutaneously, twice weekly	none	clinical course	✓	case seriesのため除外
Yoshioka K, 1981	case report	JRA	measles virus infection	none	clinical course	✓	case reportのため除外
Webb K, 2015	review	polyarticular JIA				✓	reviewのため除外
Blazina S, 2016	clinical guide	JIA				✓	reviewのため除外
Giancane G, 2017	review	oligoarticular and polyarticular JIA				✓	reviewのため除外
Hinze C, 2015	review	JIA				✓	reviewのため除外
Klotsche J, 2018	prospective observational cohort study	1514 biologic-naïve JIA from the paediatric registry BiKeR, starting treatment with MTX	MTX discontinuation	none	reasons for MTX discontinuation, disease flare, Aes		
Halyabar O, 2019	review	JIA and JIA-associated uveitis				✓	reviewのため除外
Lovell DJ, 2005	review	childhood-onset systemic lupus erythematosus, juvenile idiopathic arthritis, and juvenile dermatomyositis				✓	reviewのため除外
Simonini G, 2018	multicenter retrospective analysis	135 JIA patients from 3 tertiary pediatric rheumatology centers in Italy, who achieved clinical remission using therapy for at least 6 months	discontinuation of all treatments (including DMARDs) for at least 3 months	none	Primary: the time to the first relapse after discontinuing treatment. Secondary: the time to achieve disease remission using medication, time to biologic discontinuation, and time in remission using medication before discontinuing all treatments		
Foeldvari I, 2019	open-label trial	Patients who completed the 2-year, open-label, phase III CLinical Study In Pediatric Patients of Etanercept for Treatment of ERA, PsA, and Extended Oligoarthritis (CLIPPER) were allowed to enroll in its 8-year long-term extension (CLIPPER2).	ETN at a once-weekly dose of 0.8 mg/kg, up to a maximum dose of 50 mg/ week	none	JIA-ACR, JADAS, treatment emergement AEs	✓	治療中止についてのstudyではないため除外
Hinze CH, 2019	prospective, multicenter study	137 patients with polyarticular form-JIA while in clinically inactive disease on anti-TNF	anti-TNF withdrawal	none	Serum S100 levels, maintenance of CID and disease flare	✓	MTX継続中のanti-TNF中止のため除外。Anti-TNF中止後の再燃についてS100値で予測できるかどうかを検討しており、future総論参照文献。
Davies R, 2017	review	JIA	biologic drugs		efficacy	✓	reviewのため除外

Bethencourt Baute JJ, 2018	multicenter prospective observational study	469 adult patients included in the BIOBADASER (Spanish Registry for Adverse Events of Biological Therapy in Rheumatic Diseases) diagnosed with JIA	biologic treatment	none	AE, change in the biologic therapy	✓	治療中止についてのstudyではないため除外
Alexeeva E, 2019a	open-label, prospective study	397 patients from the registry of the Scientific Center for Children's Health who had received ETA and/or MTX as main therapy of JIA	Etanercept (ETA) monotherapy, MTX monotherapy	ETA + MTX combination therapy	effectiveness of the main therapy and the dynamics of concomitant therapy	✓	併用薬(NSAIDs)の中止やMTXのみの中止はあるものの、全薬剤の中止については言及がないため除外
Leong JY, 2019	observational cohort study	patients with polyarticular JIA recruited through the "Determining Predictors of Safe Discontinuation of Anti-TNF treatment in JIA" trial (ID: NCT00792233), who were treated with anti-TNFα biologics and shown to be in an inactive disease state for 6 months	withdraw from anti-TNF α therapy	age-matched healthy controls	clinical outcome (relapse or remission), PBMCs were examined with CyTOF	✓	anti-TNF中止しているが併用薬は継続しているため除外。 治療中止後の臨床経過について、CD45RA-TNFα+/CD45RA+TNFα+細胞の比率で区別できる。future総論参照文献。
Muller PH, 2019	multicentre randomised, single-blinded, study	patients, 2-16 years with new-onset (oligoarticular, juvenile psoriatic arthritis or rheumatoid factor (RF)-negative polyarticular) JIA, without previous DMARD therapy and symptom duration <18 months	1. MTX 10 mg/m2/wk po/sc or SSZ 50 mg/kg/day 2. MTX 10 mg/m2/wk po/sc + PSL 0.5 mg/kg/day 6 weeks	3. MTX 10 mg/m2/wk po/sc + ETN 0.8 mg/kg/wk	(1) time-to-inactive disease and time-to-flare after tapering and stopping all DMARD therapy. (2) adjusted ACRPedi30/50/70/90 scores, adverse events		
Alexeeva E, 2019b	retrospective observational study	non-systemic JIA uner the age of 4 years	subcutaneous ETA 0.4 mg per kilograms of body weight (a maximum single dose of 25 mg), twice a week	older patients with a similar age at disease onset, and older patients with the same disease duration	AEs, response to therapy	✓	治療中止についてのstudyではないため除外
Favalli EG, 2017	retrospective observational study	360 JIA patients extracted from a local registry, who received infliximab, etanercept, or adalimumab as first-line biotherapy	infliximab, etanercept, or adalimumab	950 adult-onset arthritides	drug survival	✓	MTX継続中のanti-TNF中止のため除外。
Spreafico R, 2016	prospective observational study	68 randomly selected patients recruited in the trial "Determining Predictors of Safe Discontinuation of Anti-TNF Treatment in JIA" (ID: NCT00792233)	anti-TNF therapy withdrawal	none	genome-wide DNA methylation status of circulating CD4+ T cells	✓	MTX継続中のanti-TNF中止のため除外。 T細胞の活性化やTCR signalingに関わる遺伝子のDNAメチル化によって臨床outcomeが違ってくることが判明。future総論参照文

Aquilani A, 2018	retrospective chart review	110 JIA(oJIA or pJIA rheumatoid factor (RF)-negative) patients treated with ETN in a single center	discontinue ETN (because of persistent clinically inactive	none	disease flare	✓	MTX継続中のanti-TNF中止のため除外。
Mor-Vaknin N, 2018	prospective observational study	137 patients from 16 pediatric rheumatology centers with polyarticular JIA who were receiving anti-TNF therapy	anti-TNF therapy withdrawal	none	disease flare	✓	MTX継続中のanti-TNF中止のため除外。 Anti-TNF中止で再燃する人は、再燃時に高いDEK自己抗体を持っている（anti-TNF中止時の抗体価には差がない）。future総論参照
Swart JF, 2019	Single-centre Proof of Mechanism Phase Ib, open label intervention study	patients (4 18 years of age) diagnosed with JIA with active arthritis resistant to intra-articular steroids and systemic use of methotrexate previously failing all biologicals registered for their JIA subtype	mesenchymal stromal cells (MSC) therapy	none	AEs	✓	MSC治療前に生物学的製剤を中止しただけで、治療中止が主題ではないため除外。
Leong JY, 2018	review	systemic, poly, and oligo JIA				✓	reviewのため除外
Lovell DJ, 2018	multi-center prospective study	polyarticular or extended oligoarticular JIA patients (1) being in a state of CID while receiving etanercept, adalimumab, or infliximab were recruited from tertiary pediatric rheumatology centers in the United States	anti-TNF therapy withdrawal	none	disease flare	✓	MTX継続中のanti-TNF中止のため除外。
Förger F, 2019	prospective cohort study	pregnant women with RA and JIA	discontinue TNFi before week 20	use TNFi beyond week 20	Maternal characteristics, disease-specific data, and birth outcomes	✓	妊娠中のみのTNFi中止のため除外
Nieto-González JC, 2019	prospective, observational, longitudinal, multi-centre study	56 non-systemic JIA from 4 paediatric rheumatology units	anti-TNF therapy tapering: ETN once weekly to every 10 days; and ADA every other week to every 3 weeks	none	disease flare	✓	MTX継続中のanti-TNF中止のため除外
Su Y, 2017	retrospective cohort study	58 polyarticular JIA refractory to MTx and received as their first biological agent	etanercept	none	response to etanercept	✓	MTX継続中のanti-TNF中止のため除外
Duurland CL, 2014	review	JIA				✓	reviewのため除外
Horton DB, 2017a	electronic survey	CARRA members	electronic survey on decision-making and approaches for withdrawing medications for inactive non-systemic JIA			✓	デザイン違いとして除外

Anink J, 2015	multicenter prospective observational study	non-systemic JIA who were biolgic-agent-naïve	etanercept or adaliimumab therapy	none	effect of treatment	✓	MTX継続中のanti-TNF中止のため除外。 ETN中止後再燃する患者ではMRP8/14は高い。future総論参照文献。
Chang CY, 2015	retrospective single-center observational cohort study	335 patients with polyarticular JIA and enthesitis-related arthritis who were followed by the Pediatric Rheumatology CORE at Children's Hospital Los Angeles	4 withdrawal arms: 1) TNFi plus MTX, off MTX first, 2) TNFi plus MTX, off TNFi first, 3) MTX monotherapy, or 4) TNFi	none	time to flare after therapy discontinuation		
Sfikakis PP, 2010	review	TNF antagonists				✓	教科書的記載のみのため除外
Yamasaki Y, 2016	retrospective observational study	44 oligo/polyarticular JIA from Pediatric Medical Center of Kagoshima University Hospital	evaluation of serum VEGF and S100A12 concentrations	none	S100A12 and VEGF and disease activity	✓	治療中止に関するstudyではないため除外。 再燃群でS100A12とVEGFは高値。Future総論参照文
Horneff G, 2004	multicenter, prospective obsevational study	322 JIA patients from 36 paediatric rheumatology centres	etanercept treatment	none	efficacy of etanercept	✓	治療中止に関するstudyではないため除外。
van Loosdregt J, 2017	review	JIA				✓	reviewのため除外
Verazza S, 2013	review	JIA				✓	reviewのため除外
Guzman J, 2015	prospective inception cohort	1104 patients from the ReACCh-Out study (consecutive patients diagnosed with JIA at 16 paediatric rheumatology referral centres across Canada)		none	clinical outcome	✓	治療中止に関するstudyではないため除外。
Southwood TR, 2011	observational study	483 etanercept treated JIA patients	etanercept discontinuation	none	AE	✓	寛解によるETN中止ではなく不応・不耐例が含まれるため除外。
Cai Y, 2013	prospective, open-label, observational medication-withdrawal clinical trial	31 patients with enthesitis-related subtype (ERA), polyarthritis subtype (pJIA) or extended oligoarthritis subtype of JIA (extended oJIA) who were in clinical remission and continuously using etanercept	the dose of etanercept was 0.4 mg/kg per week (half dose)	none	disease flare rate	✓	MTX, SSZ, LEF継続中のETN減量であり治療中止ではないため除外。
Collado P, 2014	cross-sectional multicentre study	34 JIA patients recruited from 6 Spanish rheumatology centres, age from 4 to 16 years, clinically ID, JIA drug withdrawal or stably-dosed modified DMARDs therapy for at least 6 months before enrolment, no previous biologic therapy experience and no intra-articular steroid injections in the last 6 months.	treatment withdrawal	none	clinical, radiographic, ultrasonographic assessment		

Postępski J, 2013	retrospective observational study	39 patients with JIA from two clinical pediatric rheumatology centers in Lublin and Bydgoszcz	etanercept discontinuation	none	disease flare		
Iglesias E, 2014	retrospective chart review	18 non-systeic JIA patients in whom anti-TNF had been withdrawn after first-time inactive disease was achieved	therapy withdrawal (first withdraw DMARDs and after 6 months discontinue anti-TNF)	none	disease relapse	✓	n=18と少ないため除外
Pratsidou-Gertsi P, 2010	single center prospective observational study	11 JIA patients who discontinued ETN treatment and fulfilled the criteria of disease remission	ETN withdrawal	none	disease flare	✓	n=11と少ないため除外
Foell D, 2010	Prospective, open, multicenter, medication-withdrawal randomized clinical trial	364 patients with JIA who were in remission while continuing medication, recruited in 61 centers from 29 countries	discontinue MTX 6 months after inclusion if remission was confirmed at that time	discontinue therapy 12 months after inclusion if remission was confirmed at that time	relapse rate		
Broughton T, 2012	review	JIA				✓	総説のため除外
Klein A, 2012	multicenter prospective observational study	609 patients with JIA who had newly started treatment with MTX	start MTX	none	efficacy (ACR pediatric)	✓	治療中止に関するstudyではないため除外
Foell D, 2004	prospective observational study	25 children with oligoarticula or polyarticular course JIA	stop MTX earlier than six months after remission	stop MTX later than six months after remission	disease activity		
Baszis K, 2011	retrospective observational study	171 patients with JIA who were treated with TNF α antagonists, treated at the Washington University division of Pediatric Rheumatology (2 clinical sites)	treatment with TNF α antagonists	none	proportion of patients achieving clinical remission after discontinuation of anti-TNF α therapy	✓	TNF α antagonists中止後もDMARDsを継続していた症例を含むため除外
Ravelli A, 1999	retrospective observational study	80 JIA patients at the Department of Pediatrics of the University of Pavia who were receiving MTX	MTX therapy	none	short-term clinical response, complete disease control, disease relapse, hepatotoxicity, and gastrointestinal	✓	治療中止に関するstudyでないため除外
Gottlieb BS, 1997	retrospective observational study	101 patients with JRA from two pediatric rheumatology centers who were treated with MTX	MTX therapy and MTX discontinuation after complete response	none	response to MTX and disease course after discontinuation	✓	MTX中止例が25例とnが少ないため除外
Lin YT, 2000	retrospective observational study	52 JRA patients treated at the National Taiwan University Hospital who were treated with MTX	MTX discontinuation (n=18)	none	disease relapse	✓	nが少ないため除外
Wulffraat NM, 2008	review	JIA	autologous stem cell transplantation			✓	reviewのため除外

Abinun M, 2009	multi-centre international study	7 severe JIA patients	auotologous T cell depleted haematopoietic stem cell transplantation	none	disease course	✓	治療中止に関するstudyでないため除外。 治療後7人中4人がdrug-free寛解を維持sしている。 future総論参照文献。
Savolainen HA, 1997	prospective open-label study	129 consecutive patients with JCA who were immunosuppressive agents naïve	azathioprine treatment	none	disease course	✓	治療中止に関するstudyではないため除外。
Graham LD, 1992	retrospective observational study	62 polyarticular JRA who were given MTX	MTX	none	AEs	✓	治療中止に関するstudyではないため除外
Padeh S, 1998		61 patients with JRA, 6 patients with reactive arthritis, and 4 patients with various other arthritic	intraarticular corticosteroid injection	none	response to treatment	✓	ステロイド関節注射に関するstudyのため除外
Takeyama J, 2006	case report	JIA (polyarticular, rheumatoid factor-positive type)				✓	治療中止に関するstudyではないため除外
Nakagawa R, 2001	case report	systemic JRA				✓	全身型JIAの症例のため除外
Ravelli A, 1995	retrospective observational study	30 JRA treated with MTX at the Department of Pediatrics of the University of Pavia	MTX therapy and MTX discontinuation after clinical remission	none	clinical course	✓	MTX中止可能であったのはn=17であり、nが少ないため除外
Muller PH, 2017	multicentre randomised, single-blinded, study	patients, 2-16 years with new-onset (oligoarticular, juvenile psoriatic arthritis or rheumatoid factor (RF)-negative polyarticular) JIA, without previous DMARD therapy and symptom duration <18 months	1. MTX 10 mg/m2/wk po/sc or SSZ 50 mg/kg/day 2. MTX 10 mg/m2/wk po/sc + PSL 0.5 mg/kg/day 6 weeks	3. MTX 10 mg/m2/wk po/sc + ETN 0.8 mg/kg/wk	(1) time-to-inactive disease and time-to-flare after tapering and stopping all DMARD therapy. (2) adjusted ACRPedi30/50/70/90 scores, adverse events	✓	Muller PH, 2019と同一研究のため除外
Muller PH, 2018a	randomised, multicenter, treatment strategy study	94 children with recent onset DMARD-naïve non-systemic JIA	1)Sequential DMARD-monotherapy (sulfasalazine (SSZ) or methotrexate (MTX), 2)Combination therapy MTX +6 weeks prednisolone	3)Combination therapy MTX +etanercept	time to inactive disease, time to flare	✓	会議録のため除外
Tynjala P, 2017	open label extension study	60 very early, DMARD-naïve polyarticular JIA	single methotrexate (MTX), synthetic combination DMARDs of methotrexate, sulfasalazine and hydroxychloroquine (COMBO)	infliximab plus methotrexate (TNF)	disease course	✓	会議録のため除外
Muller PH, 2018b	randomised, multicenter, treatment strategy study	92 DMARD-naïve JIA patients	1) sequential DMARD monotherapy, 2) combination therapy: MTX and prednisolone-	3) combination therapy MTX with etanercept	time-to-flare, flare frequencies and flare characteristics	✓	会議録のため除外

Nieto-Gonzalez JC, 2017	Observational, prospective and multicenter study	57 JIA patients on remission at least 6 months with anti-TNF, ETN and ADA, in whom anti-TNF was tapered due to clinical decision	US assessment	none	disease flare	✓	会議録のため除外
Ravelli A, 2017	prospective, open-label, randomised trial	226 oligoarticular-onset JIA from ten hospitals in Italy	intraarticular corticosteroids alone	intraarticular corticosteroids in combination with oral methotrexate (15 mg/m²; maximum 20	proportion of patients in the intention-to-treat population who had remission of arthritis in all injected joints at 12 months	✓	治療中止に関するstudyではないため除外
Shivpuri A, 2017	single centre retrospective study	46 JIA patients in India who received ETN			inactive disease, clinical remission on or off medication within 4 months	✓	会議録のため除外
Klotsche J, 2020	prospective, multicenter, non-interventional registries	2,500 patients included in BiKeR, and 1,535 patients enrolled in JuMBO registry			adherence to treatment with ETA, discontinuation after achieving an inactive disease and recurrence of active disease after ETA withdrawal	✓	会議録のため除外
Azevedo S, 2020	prospective multicentre cohort study	119 JIA patients who discontinued MTX due to inactive disease from the Portuguese national register database			disease relapse	✓	会議録のため除外
Shoop-Worrall S.J.W, 2019	review	JIA			predicting disease outcomes	✓	reviewのため除外
Arkachaisri T, 2019	single center cohort study	251 JIA patients at KK Women's and Children's Hospital, Singapore			disease course	✓	会議録のため除外
Horton DB, 2017b	case-control study	1194 children with JIA from CARRA registry who started at least 1 conventional or biologic DMARD	drug discontinuation	children who did not discontinue all DMARDs for well-controlled disease (never discontinuers) and those who stopped DMARDs for at least 30 days and restarted within 1 year (unsustained discontinuers)	factors associated with sustained discontinuation	✓	会議録のため除外

Sánchez-Piedra C, 2017a	multicenter prospective study	469 patients from BIOBADASER	biologic therapy	none	Survival rates were calculated until termination of treatment for any reason	✓	会議録のため除外
Khraishi M, 2017	retrospective cohort study	4528 ETN-treated patients (85% rheumatic disease)			12-month retention rates of ETN	✓	会議録のため除外
Tsinti M, 2017a	prospective study	27 JIA patients with clinically inactive disease for >1 year under MTX monotherapy	switch the route of MTX-administration from SC to PO	none	disease course	✓	会議録のため除外
Tsinti M, 2017b	retrospective chart review	272 patients with non-systemic JIA treated with MTX +/- anti-TNF α	teatment withdrawal	none	clinical remission	✓	会議録のため除外
Vilaiyuk S, 2016	retrospective cohort study	168 JIA patients in a rheumatology clinic, Ramathibodi Hospital			disease status, functional outcomes and structural damage	✓	治療中止に関するstudyではないため除外
Horneff G, 2015	prospective cohort study	1679 polyarticular JIA patients starting treatment with biologics followed by the Biologika in der Kinderrheumatologie (BIKER)			discontinuations of biological therapy	✓	会議録のため除外
Camacho-Lovillo M, 2015	retrospective chart review	JIA who received anti-TNF α	anti-TNF α discontinuation for clinical remission	none	disease relapse	✓	会議録のため除外
Anink J, 2014	retrospective study	89 JIA patients included in the Dutch Arthritis and Biologics in Children Register			serum MRP8/14 levels	✓	会議録のため除外
Jarosova K, 2014	prospective observational study	19 pregnancy in adult JIA patients treated with biologic agents			disease activity, safety and doses of used	✓	会議録のため除外
Romano M, 2014	prospective observational study	363 JIA patients who started biological treatment			time to drug discontinuation due to disease control, lack of efficacy or loss of efficacy	✓	会議録のため除外
Trachana M, 2013	retrospective study	45 JIA patient with exposure to ETN and a ≥2-year continuous ETN treatment			response to ETN	✓	45人中13人が寛解達成のためETN中止したが、11人は再燃した。nが少ないため除外。
Horneff G, 2013	retrospective observational study	1499 patients in the German Biker regitry			performance after disontinuation of ETN because of remission	✓	会議録のため除外
Ulbrich A, 2013	retrospective observational study	88 patients suffering from juvenile idiopathic arthritis (JIA) with inadequate response to methotrexate therapy (MTX) who have received etanercept +/- MTX			disease course	✓	会議録のため除外
Quesada-Masachs E, 2013	retrospective descriptive study	19 patients with JIA visited in a single Unit of Pediatric Rheumatology who had been treated with the combination of MTX plus			efficacy	✓	会議録のため除外

Cohen JD, 2012	retrospective observational study	25 patients with JIA treated with ETA who were in clinical remission	ETN discontinuation	none	disease course	✓	会議録のため除外
Pratsidou-Gertsi P, 2011	retrospective observational study	11 JIA patients with either a polyarthritis or an oligoarthritis course	discontinuation of ETN due to disease remission	none	JADAS	✓	会議録のため除外
Remesal A, 2011	retrospective observational study	26 JIA patients who discontinued ETN due to inactive disease			disease course	✓	会議録のため除外
Alexeeva EI, 2010	retrospective observational study	JIA patients taking etanercept (n = 105) or infliximab (n = 104) with at least one year follow-up	treatment were withdrawn during clinical remission	none	drug survival	✓	寛解のためanti-TNF製剤を中止した27人中、IFXの8/10、ETNの7/17人が再燃した。nが少ないため除外。
Katsicas MM, 2009	prospective study	6 JIA patients who were nonresponders to MTX, and anti-TNF agents ETN and/or IFX concomitantly with MTX	adalimumab therapy at 24 mg subcutaneously every 14 days concomitantly with MTX	none	response to treatment	✓	治療中止に関するstudyではないため除外。
Nerome Y, 2008	case report	JIA patient stopping IFX during pregnancy				✓	case reportのため除外
Wallace CA, 2005	retrospective observational study	437 patients with persistent oligoarthritis, extended oligoarthritis, RF-positive polyarthritis, RF-negative polyarthritis, or systemic JIA			disease course		
Hoza J, 1991	randomised uncontrolled trial	39 patients with pauciarticular or polyaticular JCA	treatment with either SSZ or chloroquin-Delagil	none	disease course	✓	治療中止に関するstudyではないため除外
久保田 知洋, 2019	retrospective observational study	中堅小児リウマチ医の会9施設における関節型JIA患者でbDMARDsを導入していた204例	bDMARDs中止	none	中止後再燃	✓	bDMARDsを中止したのは37例(18%)で、中止後に再燃したのは少関節型32%、RF陰性多関節型44%、RF陽性多関節型33%. 会議録のため除外。
赤池 治美, 2015	case report	妊娠・出産を経験したJIA2症例、3分娩。				✓	2例のcase reportのため除外
板澤 寿子, 2014	case report	TCZ中止後のpJIA再燃に対してTCZ再開した1例				✓	case reportのため除外
謝花 幸祐, 2013	case report	ADA中止後も寛解を維持しているRF陰性pJIAの1例				✓	case reportのため除外
山口 賢一, 2013	case report	ADAで寛解導入してADA中止後も寛解を維持しているRF陰性pJIA				✓	case reportのため除外
Remesal A, 2010	retrospective observational study	26 patients with JIA who discontinued ETN due to inactive disease			disease relapse	✓	nが少ないため除外

Gerss J, 2012	post-hoc analysis of previously published controlled trial	188 patients with JIA with inactive disease for at least 3 months	randomised to withdraw all medication after a further 6 or 12 months of continuous inactive disease status	35 patients who experieced disease flare within 6 months	disease relapse and S100A12 and MRP8/14 levels	✓	治療中止の評価が主目的ではないため除外。6か月以内に再燃した群ではS100A12濃度が有意に高かった。また、S100A12とMRP8/14の高値は早期の再燃と関連していた。future総論参照文献。
Prince FHM, 2009	prospective multicentre, observational study	19 patients on the ABC register (includes all Dutch patients with JIA who used etanercept since 1999) who discontinued etanercept			disease activity	✓	nが少ないため除外

【4－4 引用文献リスト】

採用論文	Klotsche J, 2018	Time spent in inactive disease before MTX withdrawal is relevant with regard to the flare risk in patients with JIA. Ann Rheum Dis. 2018. 77:996–1002.
	Simonini G, 2018	Flares After Withdrawal of Biologic Therapies in Juvenile Idiopathic Arthritis: Clinical and Laboratory Correlates of Remission Duration. Arthritis Care Res. 2018. 70(7):1046–1051.
	Muller PH, 2019	Treat to target (drug–free) inactive disease in DMARD–naive juvenile idiopathic arthritis: 24–month clinical outcomes of a three–armed randomised trial. Ann Rheum Dis. 2019. 78:51–59.
	Chang CY, 2015	Impact of medication withdrawal method on flare–free survival in patients with juvenile idiopathic arthritis on combination therapy. Arthritis Care Res. 2015. 67(5):658–666.
	Collado P, 2014	Detection of synovitis by ultrasonography in clinically inactive juvenile idiopathic arthritis on and off medication. Clin Exp Rheumatol. 2014. 32:597–603.
	Postępski J, 2013	Clinical remission in juvenile idiopathic arthritis after termination of etanercept. Rheumatol Int. 2013. 33:2657–2660.
	Foell D, 2010	Methotrexate withdrawal at 6 vs 12 months in juvenile idiopathic arthritis in remission: a randomized clinical trial. JAMA. 2010. 303(13):1266–1273.
	Foell D, 2004	Methotrexate treatment in juvenile idiopathic arthritis: when is the right time to stop? Ann Rheum Dis. 2004. 63:206–208.
	Wallace CA, 2005	Patterns of clinical remission in select categories of juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheumatol. 2005. 52(11):3554–3562.
不採用論文	Hung JJ, 2005	Etanercept therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis. J Microbiol Immunol Infect. 2005. 38:444–446.
	Yoshioka K, 1981	Transient remission of juvenile rheumatoid arthritis after measles. Acta Paediatr Scand. 1981. 70:419–420.
	Webb K, 2015	Advances in the treatment of polyarticular juvenile idiopathic arthritis. Curr Opin Rheumatol. 2015. 27:505–510.
	Blazina S, 2016	Management of Juvenile Idiopathic Arthritis: A Clinical Guide. Pediatr Drugs. 2016. 18:397–412.
	Giancane G, 2017	Recent therapeutic advances in juvenile idiopathic arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2017. 31:476–487.
	Hinze C, 2015	Management of juvenile idiopathic arthritis: hitting the target. Nat Rev Rheumatol. 2015. 11:290–300.
	Halyabar O, 2019	Treatment Withdrawal Following Remission in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Systematic Review of the Literature. Pediatr Drugs. 2019. 21:469–492.
	Lovell DJ, 2005	Pediatric clinical research. Curr Opin Rheumatol. 2005. 17:265–270.
	Foeldvari I, 2019	Etanercept treatment for extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis–related arthritis, or psoriatic arthritis: 6–year efficacy and safety data from an open–label trial. Arthritis Res Ther. 2019. 21:125.
	Davies R, 2017	Efficacy of biologic therapy across individual juvenile idiopathic arthritis subtypes: A systematic review. Semin Arthritis Rheum. 2017. 46:584–593.
	Bethencourt Baute JJ, 2018	Persistence and adverse events of biological treatment in adult patients with juvenile idiopathic arthritis: results from BIOBADASER. Arthritis Res Ther. 2018. 20:227.
	Alexeeva E, 2019a	Dynamics of concomitant therapy in children with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept and methotrexate. Pediatr Neonatol. 2019. 60:549–555.
	Alexeeva E, 2019b	Comparative analysis of the etanercept efficacy in children with juvenile idiopathic arthritis under the age of 4 years and children of older age groups using the propensity score matching method. Mod Rheumatol. 2019. 29:848–855.
	Favalli EG, 2017	Real–life 10–year retention rate of first–line anti–TNF drugs for inflammatory arthritides in adult– and juvenile–onset populations: similarities and differences. Clin Rheumatol. 2017. 36:1747–1755.

Aquilani A, 2018	Predictors of Flare Following Etanercept Withdrawal in Patients with Rheumatoid Factor–negative Juvenile Idiopathic Arthritis Who Reached Remission while Taking Medication. J Rheumatol. 2018. 45:956–61.
Swart JF, 2019	Bone–marrow derived mesenchymal stromal cells infusion in therapy refractory juvenile idiopathic arthritis patients. Rheumatology. 2019. 58:1812–1817.
Leong JY, 2018	Recent advances in our understanding of the pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis and their potential clinical implications. Expert Rev Clin Immunol. 2018. 14(11):933–944.
Lovell DJ, 2018	Risk, Timing and Predictors of Disease Flare after Discontinuation of Anti–Tumor Necrosis Factor (TNF) Therapy in Children with Polyarticular Forms of Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) in Clinical Inactive Disease. Arthritis Rheumatol. 2018. 70(9):1508–1518.
Förger F, 2019	No Association of Discontinuing Tumor Necrosis Factor Inhibitors Before Gestational Week Twenty in Well–Controlled Rheumatoid Arthritis and Juvenile Idiopathic Arthritis With a Disease Worsening in Late Pregnancy. Arthritis Rheumatol. 2019. 71(6):901–907.
Nieto–González JC, 2019	an ultrasound–detected subclinical synovitis be an indicator of flare recurrence in juvenile idiopathic arthritis remission patients on tapered TNFi? Clin Exp Rheumatol. 2019. 37:705–712.
Su Y, 2017	Treatment response to etanercept in methotrexate refractory juvenile idiopathic arthritis: an analysis of predictors and long–term outcomes. Clin Rheumatol. 2017. 36:1997–2004.
Duurland CL, 2014	Current developments in the use of biomarkers for juvenile idiopathic arthritis. Curr Rheumatol Rep. 2014. 16:406.
Horton DB, 2017a	Attitudes and Approaches for Withdrawing Drugs for Children with Clinically Inactive Nonsystemic JIA: A Survey of the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance. J Rheumatol. 2017. 44(3):352–360.
Sfikakis PP, 2010	The first decade of biologic TNF antagonists in clinical practice: lessons learned, unresolved issues and future directions. TNF Pathophysiology. Molecular and Cellular Mechanisms. Curr Dir Autoimmun. Basel, Karger, 2010. 11:180–210.
Horneff G, 2004	The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis. 2004. 63:1638–1644.
van Loosdregt J, 2017	Update on research and clinical translation on specific clinical areas from biology to bedside: Unpacking the mysteries of juvenile idiopathic arthritis pathogenesis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2017. 310:460–475.
Verazza S, 2013	Possible discontinuation of therapies after clinical remission in juvenile idiopathic arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2013. 31(Suppl. 78): S98–S101.
Guzman J, 2015	The outcomes of juvenile idiopathic arthritis in children managed with contemporary treatments: results from the ReACCh–Out cohort. Ann Rheum Dis. 2015. 74:1854–1860.
Southwood TR, 2011	Duration of etanercept treatment and reasons for discontinuation in a cohort of juvenile idiopathic arthritis patients. Rheumatology. 2011. 50:189–195.
Cai Y, 2013	Clinical trial of etanercept tapering in juvenile idiopathic arthritis during remission. Rheumatol Int. 2013. 33:2277–2282.
Iglesias E, 2014	Non–systemic juvenile idiopathic arthritis outcome after reaching clinical remission with anti–TNF–ホア therapy: a clinical practice observational study of patients who discontinued treatment. Rheumatol Int. 2014. 34:1053–1057.
Pratsidou–Gertsi P, 2010	A follow–up study of patients with juvenile idiopathic arthritis who discontinued etanercept due to disease remission. Clin Exp Rheumatol. 2010. 28: 919–922.
Broughton T, 2012	Defining juvenile idiopathic arthritis remission and optimum time for disease–modifying anti–rheumatic drug withdrawal: why we need a consensus. Pediatr Drugs. 2012. 14(1):7–12.

Klein A, 2012	Efficacy and safety of oral and parenteral methotrexate therapy in children with juvenile idiopathic arthritis: an observational study with patients from the German Methotrexate Registry. Arthritis Care Res. 2012. 64(9):1349–1356.
Baszis K, 2011	Clinical Outcomes After Withdrawal of Anti–Tumor Necrosis Factor α Therapy in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis: A Twelve–Year Experience. Arthritis Rheumatism. 2011. 63(10):3163–3168.
Ravelli A, 1999	The extended oligoarticular subtype is the best predictor of methotrexate efficacy in juvenile idiopathic arthritis. J Pediatr. 1999. 135:316–20.
Gottlieb BS, 1997	Discontinuation of methotrexate treatment in juvenile rheumatoid arthritis. Pediatrics. 1997. 100:994–997.
Lin YT, 2000	Efficacy and safety of methotrexate therapy for juvenile rheumatoid arthritis. J Formos Med Assoc. 2000. 99:623–9.
Wulffraat NM, 2008	Current perspectives of autologous stem cell transplantation for severe Juvenile Idiopathic Arthritis. Autoimmunity. 2008. 41(8):632–638.
Savolainen HA, 1997	Azathioprine in patients with juvenile chronic arthritis: a longterm followup study. The Journal of Rheumatol. 1997. 24(12):2444–50.
Graham LD, 1992	Morbidity associated with long–term methotrexate therapy in juvenile rheumatoid arthritis. J PEDIATR. 1992. 120:468–73.
Padeh S, 1998	Intraarticular corticosteroid injection in the management of children with chronic arthritis. Arthris Rheumatism. 1998. 41(7):1210–1214.
Takeyama J, 2006	Epstein–Barr virus associated Hodgkin lymphoma in a 9–year–old girl receiving long–term methotrexate therapy for juvenile idiopathic arthritis. J Pediatr Hematol Oncol. 2006. 28:622–624.
Nakagawa R, 2001	Intense immunosuppression followed by purified blood CD34+ cell autografting in a patient with refractory juvenile rheumatoid arthritis. Bone Marrow Transplantation. 2001. 27:333–336.
Ravelli A, 1995	Frequency of relapse after discontinuation of methotrexate therapy for clinical remission in juvenile rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 1995. 22:1574–6.
Muller PH, 2017	A comparison of three treatment strategies in recent onset non–systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: initial 3–months results of the BeSt for Kids–study. Pediatric Rheumatol. 2017. 15:11.
Muller PH, 2018a	Treatment strategy study in new onset DMARD naive juvenile idiopathic arthritis first results on 24 months clinical outcome. *EULAR 2018*, Amsterdam, Netherlands, 14 June.
Tynjala P, 2017	3 year follow–up of acute–JIA cohort–aggressive combination drug therapy in very early polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *PReS 2017*, Athens, Greece, 14–17 September.
Muller PH, 2018b	Results after 24 months of drug–free inactive disease and flare frequency in juvenile idiopathic arthritis patients in a treatment–to–target strategy study. *PReS 2018*, Lisbon, Portugal, 5–8 September.
Nieto–Gonzalez JC, 2017	Predictive value of subclinical synovitis detected by doppler ultrasound in relation to flare in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with biologic therapy after tapering biologic therapy. *EULAR 2017*, Madrid, Spain, 15 June.
Ravelli A, 2017	Intra–articular corticosteroids versus intra–articular corticosteroids plus methotrexate in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis: a multicentre, prospective, randomised, open–label trial. Lancet. 2017. 389: 909–16.
Shivpuri A, 2017	Use, safety and efficacy of etanercept in jia–a single centre retrospective study from north india. *EULAR 2017*, Madrid, Spain, 14–17 June.
Klotsche J, 2020	Early implementation of treatment with etanercept increases the likelihood to achieve remission. EULAR 2020 eCongress, from June 3rd 2020.
Azevedo S, 2020	Predictive factors of relapse after methotrexate discontinuation in JIA patients with inactive disease. EULAR 2020 eCongress, from June 3rd 2020.

Shoop-Worrall S.J.W, 2019	Predicting disease outcomes in juvenile idiopathic arthritis: challenges, evidence, and new directions. Lancet Child Adolesc Health. 2019. 3:725-33.
Arkachaisri T, 2019	The outcomes of juvenile idiopathic arthritis (JIA) in children managed with current treatments: The Singapore experience. *EULAR 2019*, Madrid, Spain, 12-15 June.
Horton DB, 2017b	Factors related to sustained discontinuation of medications for well-controlled JIA in the childhood arthritis & rheumatology research alliance registry. Arthritis Rheumatol. 2017. 69 (suppl 10).
Sánchez-Piedra C, 2017a	Use of biological therapies in adult patients diagnosed with juvenile idiopathic arthritis: Results from the Spanish registry of adverse events with biologic therapies (BIOBADASER). *EULAR 2018*, Amsterdam, 13-16 June.
Khraishi M, 2017	Etanercept (ENBREL®) treatment retention in the sub-population of pediatric patients from a retrospective cohort study using Canadian claims-level data. Pediatric Rheumatology. 2017. 15(Suppl 2):P155
Tsinti M, 2017a	Efficacy and tolerability of switching from subcutaneous to oral route of methotrexate administration in juvenile idiopathic arthritis. Pediatric Rheumatology. 2017. 15(Suppl 2):P271
Tsinti M, 2017b	DMARD withdrawal in juvenile idiopathic arthritis patients in clinical remission. A single center observational study. Pediatric Rheumatology 2017. 15(Suppl 2):P333
Vilaiyuk S, 2016	A retrospective study on 158 Thai patients with juvenile idiopathic arthritis followed in a single center over a 15-year period. Int J Rheum Dis. 2016. 19:1342-1350.
Horneff G, 2015	Drug survival and reasons for discontinuation of biological therapy in 1679 polyarticular juvenile idiopathic arthritis patients. *EULAR 2015*. Rome, Italy, 10-13 June.
Camacho-Lovillo M, 2015	Discontinuation of anti-TNF in patients with juvenile idiopathic arthritis in clinical remission. *EULAR 2015*. Rome, Italy, 10-13 June.
Anink J, 2014	MRP8/14 serum level as predictor of response to starting and stopping anti-TNF treatment in non-systemic juvenile idiopathic arthritis. *2014 ACR/ARHP ANNUAL MEETING*. Boston, MA, 14-19 November.
Jarosova K, 2014	Pregnancy outcome in adult juvenile idiopathic arthritis patients treated with biologic agents. *EULAR 2014*. Paris, France, 11-14 June.
Romano M, 2014	Drug survival and reasons for discontinuation of the first course of biological therapy in 363 juvenile idiopathic arthritis patients. *EULAR 2014*. Paris, France, 11-14 June.
Trachana M, 2013	Achievement of clinical remission in patients with juvenile idiopathic arthritis under a 2-10-year Etanercept exposure. Clin Rheumatol. 2013. 32:1191-1197.
Horneff G, 2013	What happens when etanercept is discontinued in "remission" in patients with juvenile idiopathic arthritis? *EULAR 2012*. Berlin, Germany, 6-9 June.
Ulbrich A, 2013	Ten years of etanercept therapy for juvenile idiopathic arthritis in vienna. *EULAR 2012*. Berlin, Germany, 6-9 June.
Quesada-Masachs E, 2013	Treatment with methotrexate plus leflunomide for juvenile idiopathic arthritis. *EULAR 2013*. Madrid, Spain, 12-15 June.
Cohen JD, 2012	Discontinuation of etanercept after clinical remission in patients with juvenile idiopathic arthritis. Pediatr Rheumatol. 2012. 10, A51.
Pratsidou-Gertsi P, 2011	A follow-up study of patients with Juvenile Idiopathic Arthritis who discontinued Etanercept due to disease remission, using the Juvenile Arthritis Disease Activity Score. *PReS 2010*. Valencia, Spain, 9-12 September.
Remesal A, 2011	Discontinuation of etanercept after successful treatment in patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *PReS 2010*. Valencia, Spain, 9-12 September.
Alexeeva EI, 2010	Drug survival of the first course of anti-tumour necrosis factor agent-infliximab in juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis. 2009. 68:552-557.

	Katsicas MM, 2009	Use of adalimumab in patients with juvenile idiopathic arthritis refractory to etanercept and/or infliximab. Clin Rheumatol. 2009. 28:985–988.
	Nerome Y, 2008	A case of planned pregnancy with an interruption in infliximab administration in a 27-year-old female patient with rheumatoid-factor-positive polyarthritis juvenile idiopathic arthritis which improved after restarting infliximab and methotrexate. Mod Rheumatol. 2008. 18:189–192.
	Hoza J, 1991	Sulphasalazine and Delagil--a comparative study in patients with juvenile chronic arthritis. Acta Univ Carol[Med]. 1991. 37:80–83.
	久保田 知洋, 2019	関節型JIA患者における生物学的製剤の中止状況　TeMPRA共同研究. 第29回日本小児リウマチ学会総会・学術集会2019. 札幌市、10月4–6日.
	赤池 治美, 2015	妊娠・出産をした若年性特発性関節炎の2例. 小児リウマチ. 2015. 6:43–48.
	板澤 寿子, 2014	トシリズマブ中止後の多関節型若年性特発性関節炎の再燃に対してトシリズマブ単剤にて治療再開した一例. 第24回日本小児リウマチ学会総会・学術集会2014. 仙台市、10月3–5日.
	謝花 幸祐, 2013	アダリムマブ(ADA)中止後も関節炎症状の再燃を認めず経過しているRF陰性多関節型若年性特発性関節炎(JIA)の1例. 第23回日本小児リウマチ学会総会・学術集会2013. さいたま市、10月3–5日.
	山口 賢一, 2013	アダリムマブが奏功しすべての薬物治療を中止した関節型若年性特発性関節炎(pJIA)女児例. 第23回日本小児リウマチ学会総会・学術集会2013. さいたま市、10月3–5日.
	Remesal A, 2010	Discontinuation of etanercept after successful treatment in patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. J Rheumatol. 2010. 37:9.
	Prince FHM, 2009	When and how to stop etanercept after successful treatment of patients with juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis. 2009. 68(7):1228–9.
その他の引用論文	Hinze CH, 2019	Serum S100A8/A9 and S100A12 Levels in Children With Polyarticular Forms of Juvenile Idiopathic Arthritis: Relationship to Maintenance of Clinically Inactive Disease During Anti–Tumor Necrosis Factor Therapy and Occurrence of Disease Flare After Discontinuation of Therapy. Arthritis Rheumatol. 2019. 73(3):451–459.
	Leong JY, 2019	Immunome perturbation is present in patients with juvenile idiopathic arthritis who are in remission and will relapse upon anti-TNF α withdrawal. Ann Rheum Dis. 2019. 78:1712–1721.
	Spreafico R, 2016	Epipolymorphisms associated with the clinical outcome of autoimmune arthritis affect CD4+ T cell activation pathways. PNAS. 2017. 113(48):13845–13850.
	Mor-Vaknin N, 2018	High Levels of DEK Autoantibodies in Sera of Patients With Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis and With Early Disease Flares Following Cessation of Anti–Tumor Necrosis Factor Therapy. Arthritis Rheumatol. 2018. 70(4):594–605.
	Anink J, 2015	MRP8/14 serum levels as a predictor of response to starting and stopping anti-TNF treatment in juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Res Ther. 2015. 17:200.
	Nieto-Gonzalez J.C, 2019	Can ultrasound-detected subclinical synovitis be an indicator of flare recurrence in juvenile idiopathic arthritis remission patients on tapered TNFi? Clin Exip Rheumatol. 2019. 37:705–712.
	Abinun M, 2009	Autologous T cell depleted haematopoietic stem cell transplantation in children with severe juvenile idiopathic arthritis in the UK (2000–2007). Molecular Immunology. 2009. 47:46–51.
	Yamasaki Y, 2016	Prediction of long-term remission of oligo/polyarticular juvenile idiopathic arthritis with S100AI2 and vascular endothelial growth factor. Mod Rheumatol. 2016. 26(4):551–556.
	Gerss J, 2012	Phagocyte-specifi c S100 proteins and high-sensitivity C reactive protein as biomarkers for a risk-adapted treatment to maintain remission in juvenile idiopathic arthritis: a comparative study. Ann Rheum Dis. 2012. 71:1991–1997.

4-5_評価シート介入研究 該当データなし

4-6_評価シート観察研究 該当データなし

4-7_評価シートエビデンス総体 該当データなし

4-8_定性的システマティックレビュー

該当データなし

4-9_メタアナリシス 該当データなし

CQ19

4-1_データベース検索結果

4-2_文献検索フローチャート

4-3_二次スクリーニング後の一覧表

4-4_引用文献リスト

※4-5_評価シート介入研究、4-6_評価シート観察研究、
4-7_評価シートエビデンス総体、4-8_定性的システマティック・レビュー、
4-9_メタアナリシスは該当データなし

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	若年性特発性関節炎、ぶどう膜炎 (JIA-U)
CQ	19、若年性特発性関節炎患者を眼科に紹介する適切な時期、受診間隔、また受診を促す症状はどの様なもの
データベース	PubMed
日付	2020/12/28
検索者	高瀬/慶野

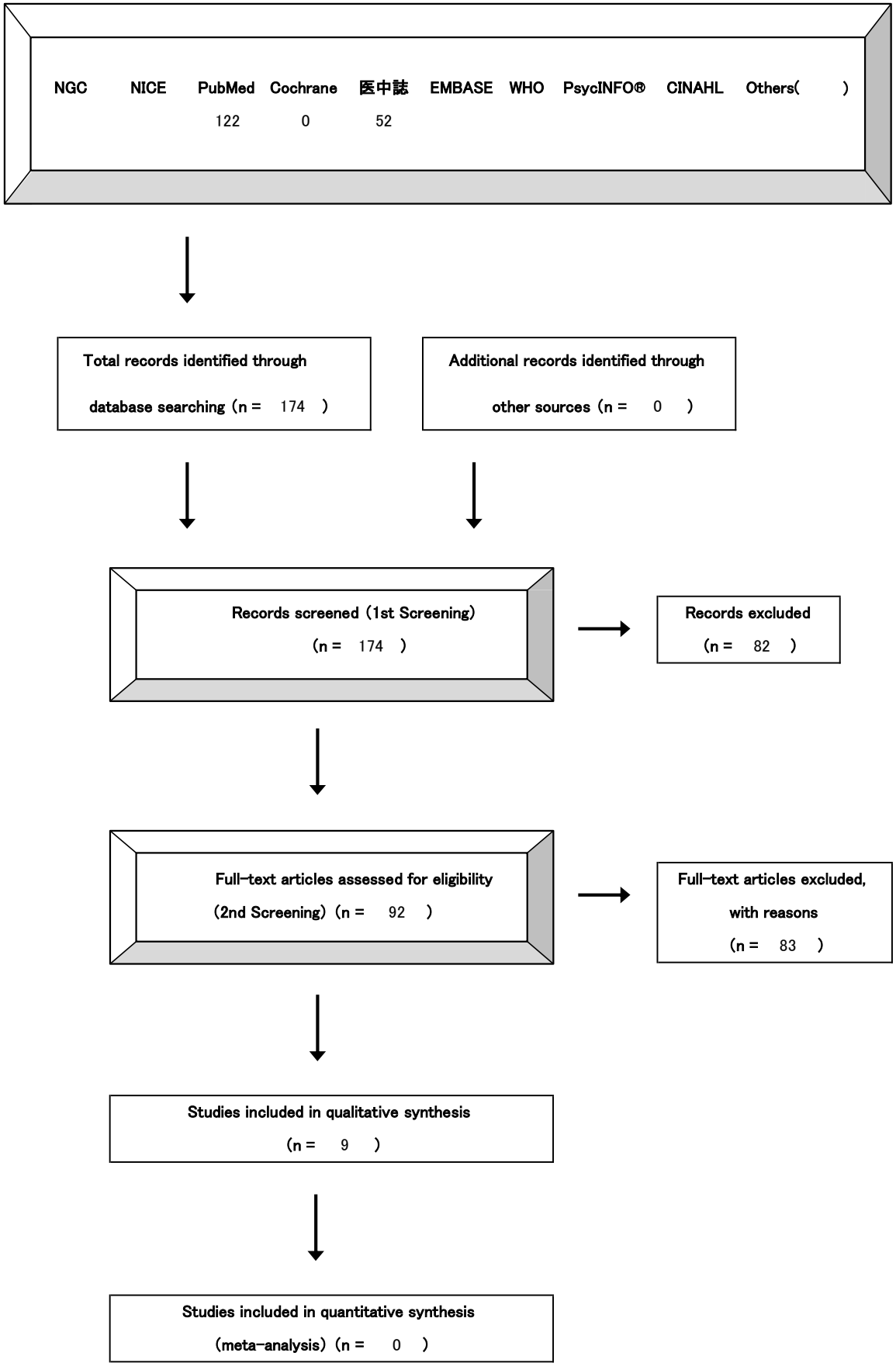
#	検索式	文献数
1	"arthritis, juvenile"[MeSH Terms] OR "Arthritis Juvenile"[Title/Abstract]	10,775
2	"Uveitis"[Title/Abstract] OR "Uveitis"[MeSH Terms]	37,837
3	("screening"[Title/Abstract] OR "screening"[MeSH Terms]) OR ("management"[Title/Abstract] OR "management"[MeSH Terms])	1,850,462
4	#1 AND #2 AND #3	131
5	#4 AND Filters: Abstract, English, Japanese□	122

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	若年性特発性関節炎、ぶどう膜炎（JIA-U）
CQ	19、若年性特発性関節炎患者を眼科に紹介する適切な時期、受診間隔、また受診を促す症状はどの様なものか？
データベース	医中誌Web
日付	2021/6/9
検索者	高瀬

#	検索式	文献数
1	(ブドウ膜炎/TH or ぶどう膜炎/AL)	19,439
2	(関節炎-若年性/TH or 若年性関節炎/AL)	3,365
3	(眼科学/TH or 眼科/AL)	263,549
	#1 and #2 and #3	52

【4-2 文献検索フローチャート】 PRISMA声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
#1	retrospective cohort study	Seven hundred and twenty-6 patients with Juvenile Idiopathic arthritis were enrolled from multicnter in Japan.	none	none	To investigate the epidemiology, characteristics and predictors of JIA-U in Japan		
#2	prospective inception cohort study	Eleven hundred and eighty-three patients with Juvenile Idiopathic arthritis were enrolled from 16 Canadian pediatric rheumatology referral centers.	none	none	To estimate the annual incidence of new-onset uveitis following JIA diagnosis and to identify associated risk factors.		
#3	retrospective cohort study	Two hundred and nighty-nine patients with Juvenile Idiopathic arthritis were enrolled from The Queen Silvia Children's hospital (Sweden).	none	none	To describe clinical features, risk factors and complications in a cohort of Swedish children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) screened for uveitis		
#4	retrospective cohort study	Three hundred and nine patients with Juvenile Idiopathic arthritis were enrolled from the Rheumatology Centre of Milan (Ialy).	none	none	To determine prevalence and complications of juvenile idiopathic arthritis (JIA)-associated uveitis, and to evaluate risk factors for uveitis		
#5	population-based nation-wide study	Thirty-two hundred and seventy-one patients with Juvenile Idiopathic arthritis were enrolled from the rheumatological database in Germany.	none	none	To analyse the prevalence and complications of uveitis and their predictors in a large cohort of patients with juvenile idiopathic arthritis		
#6	Cross-sectional study	Seventy-five patients were enrolled from Johns Hopkins Hospital.	none	none	To describe the frequencies of and risk factors for ocular complications and poor visual acuity at presentation in patients with juvenile idiopathic arthritis – associated uveitis		
#7	retrospective cohort study	One hundred fifty eight patients with juvenile rheumatoid arthritis from Long Island Jewish Medical Center and North Shore University Hospital (USA).	none	none	To determine the time interval for the development of uveitis after the diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis		
#8	retrospective cohort study	Eighty-two patients with juvenile rheumatoid arthritis-associated uveigtis were enrolled from Rutgers University (USA) and University Vita-Salute (Italy).	none	none	To analyze treatment evolution of chronic, non-infectious uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis.		
#9	prospective inception cohort study	Nine hundred and fifty four patients with juvenile rheumatoid arthritis from 11 paediatric rheumatology clinics in Germany	none	none	To define predictors for the 2-year outcome in terms of achieving inactivity, subsequent uveitis reactivation and occurrence of uveitis-related complications of JIA-associated uveitis		

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	#1 Yasumura J, Yashiro M, Okamoto N, et al.: Clinical features and characteristics of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis in Japan: first report of the pediatric rheumatology association of Japan (PRAJ). Pediatr Rheumatol Online J 17: 15, 2019
	#2 Lee JJY, Duffy CM, Guzman J, et al.: Prospective Determination of the Incidence and Risk Factors of New-Onset Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis: The Research in Arthritis in Canadian Children Emphasizing Outcomes Cohort. Arthritis Care Res (Hoboken) 71: 1436-1443, 2019
	#3 Papadopoulou M, Zetterberg M, Oskarsdottir S, et al.: Assessment of the outcome of ophthalmological screening for uveitis in a cohort of Swedish children with juvenile idiopathic arthritis. Acta Ophthalmol 95: 741-747, 2017
	#4 Grassi A, Corona F, Casellato A, et al.: Prevalence and outcome of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis and relation to articular disease. J Rheumatol 34: 1139-1145, 2007
	#5 Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, et al.: Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines. Rheumatology (Oxford) 46: 1015-1019, 2007
	#6 Woreta F, Thorne JE, Jabs DA, et al.: Risk factors for ocular complications and poor visual acuity at presentation among patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. Am J Ophthalmol 143: 647-655, 2007
	#7 Kodsi SR, Rubin SE, Milojevic D, et al.: Time of onset of uveitis in children with juvenile rheumatoid arthritis. J AAPOS 6: 373-376, 2002
	#8 Kolomeyer AM, Tu Y, Miserocchi E, et al.: Chronic Non-infectious Uveitis in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. Ocul Immunol Inflamm 24: 377-385,
	#9 Heiligenhaus A, Klotsche J, Tappeiner C, et al.: Predictive factors and biomarkers for the 2-year outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: data from the Inception Cohort of Newly diagnosed patients with Juvenile Idiopathic Arthritis (ICON-JIA) study. Rheumatology (Oxford) 58: 975-986, 2019
不採用論文	
その他の引用論文	

4-5_評価シート介入研究 該当データなし

4-6_評価シート観察研究 該当データなし

4-7_評価シートエビデンス総体 該当データなし

4-8_定性的システマティックレビュー

該当データなし

4-9_メタアナリシス 該当データなし

CQ20

4-1_データベース検索結果

4-2_文献検索フローチャート

4-3_二次スクリーニング後の一覧表

4-4_引用文献リスト

※4-5_評価シート介入研究、4-6_評価シート観察研究、
4-7_評価シートエビデンス総体、4-8_定性的システマティック・レビュー、
4-9_メタアナリシスは該当データなし

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	若年性特発性関節炎・ぶどう膜炎（JIA-U）
CQ	20、局所グルココルチコイド治療は若年性特発性関節炎のぶどう膜炎に有効か
データベース	PubMed
日付	2020/12/28
検索者	慶野

#	検索式	文献数
1	″arthritis, juvenile″[MeSH Terms] OR ″Arthritis Juvenile″[Title/Abstract]	10,775
2	″Uveitis″[Title/Abstract] OR ″Uveitis″[MeSH Terms]	37,837
3	adrenal cortex hormones OR corticosteroids OR dexamethason OR betamethason OR prednisolon	447,789
4	#1 AND #2 AND #3	229
5	#4 AND Filters: Abstract, English, Japanese	165

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	若年性特発性関節炎・ぶどう膜炎 (JIA-U)
CQ	20、局所グルココルチコイド治療は若年性特発性関節炎のぶどう膜炎に有効か
データベース	Cochrane Library(Protocols+Trials)
日付	2021/6/8
検索者	慶野/髙瀬

#	検索式	文献数
1	MeSH descriptor: [Arthritis, Juvenile]	308
2	(Arthritis Juvenile):ti,ab,kw	927
3	#1 OR #2	927
4	MeSH descriptor: [Uveitis]	620
5	(″uveitis″):ti,ab,kw	1348
6	#4 OR #5	1506
7	#3 AND #6	99
8	adrenal cortex hormones OR corticosteroids OR dexamethason OR betamethason OR prednisolon	16440
9	#7 AND #8	11

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	若年性特発性関節炎・ぶどう膜炎（JIA-U）
CQ	20、局所グルココルチコイド治療は若年性特発性関節炎のぶどう膜炎に有効か
データベース	医中誌Web
日付	2021/6/9
検索者	慶野/高瀬

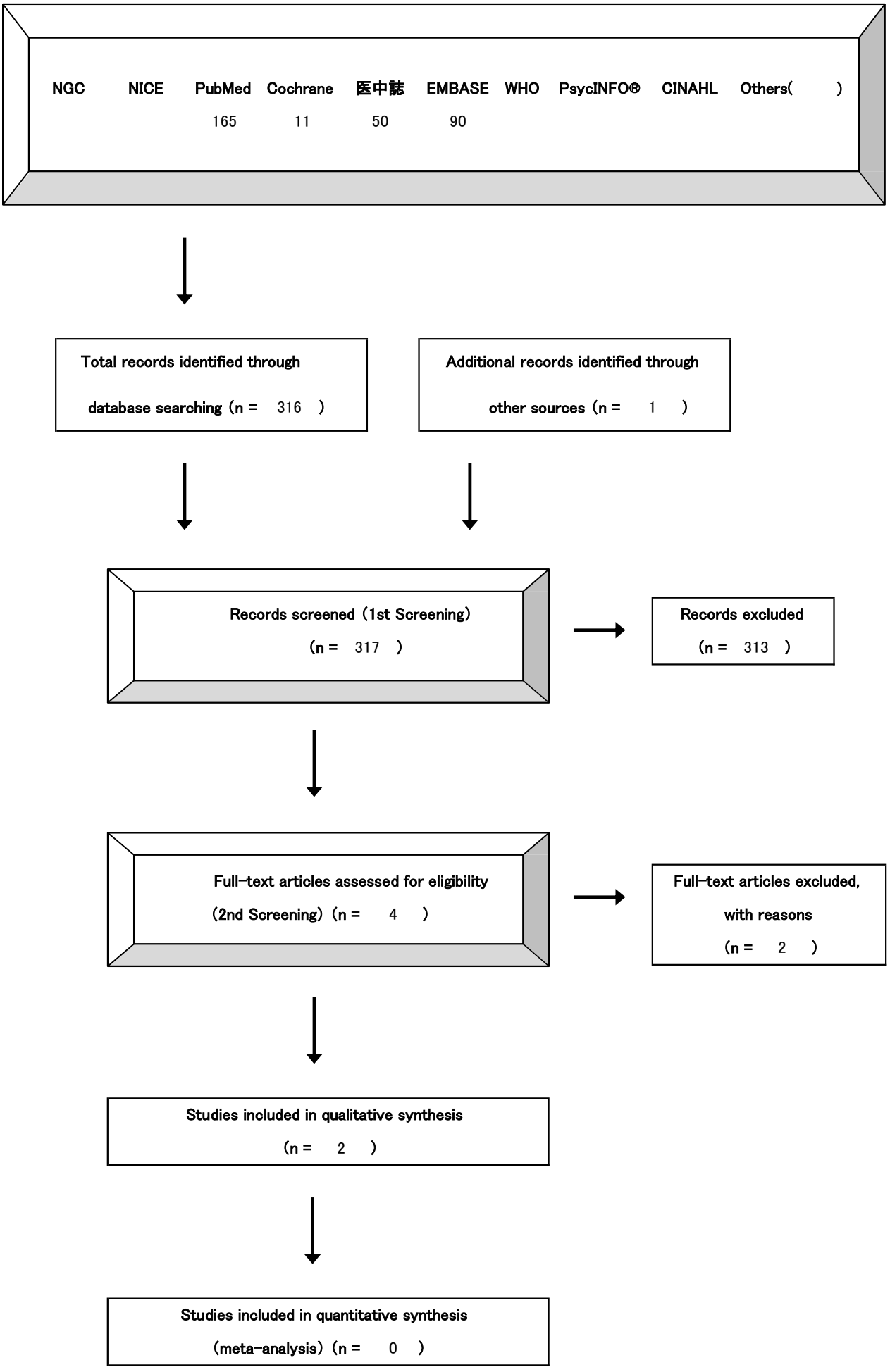
#	検索式	文献数
1	(ブドウ膜炎/TH or ぶどう膜炎/AL)	19,439
2	(関節炎-若年性/TH or 若年性関節炎/AL)	3,365
3	((Glucocorticoids/TH or ステロイド/AL) or (Steroids/TH or ステロイド/AL) or (副腎皮質ホルモン/TH or ステロイド/AL))	334,899
	#1 and #2 and #3	50

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	若年性特発性関節炎・ぶどう膜炎 (JIA-U)
CQ	20、局所グルココルチコイド治療は若年性特発性関節炎のぶどう膜炎に有効か
データベース	Embase
日付	2021/1/5
検索者	慶野/高瀬

#	検索式	文献数
1	juvenile, arthritis'/exp OR 'juvenile, arthritis':ab,ti	22994
2	uveitis'/exp OR uveitis:ab,ti	64,377
3	corticosteroid'/exp OR corticosteroid:ab,ti	1,030,318
4	dexamethasone'/exp OR dexamethasone:ab,ti	168477
5	betamethasone'/exp OR betamethasone:ab,t	20378
6	prednisolone'/exp OR prednisolone:ab,ti	140866
7	#3 OR #4 OR #5 OR #6	1040764
8	#1 AND #2 AND #7	1086
9	#8 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND ([english]/lim OR [japanese]/lim)	90

【4-2 文献検索フローチャート】 PRISMA声明を改変



【4-3　二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
#1	retrospective cohort study	Seventy five patients were enrolled from Johns Hopkins University School of Medicine.	none	none	Risk of cataract development among children with juvenile idiopathic arthritis–related uveitis treated with topical corticosteroids		
#2	retrospective cohort study	Forty one patients were enrolled from multicenter study in Japan.	None	None	Investigation of clinicla features of patients with juvenile idiopathic arthritis–related uveitis		

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	#1 Thorne JE, Woreta FA, Dunn JP, Jabs DA Risk of cataract development among children with juvenile idiopathic arthritis-related uveitis treated with topical corticosteroids Ophthalmology. 2010 Jul;117(7):1436-41.
	#2 Yasumura J, Yashiro M, Okamoto N, Shabana K, Umebayashi H, Iwata N, Okura Y, Kubota T, Shimizu M, Tomiita M, Nakagishi Y, Nishimura K, Hara R, Mizuta M, Yasumi T, Yamaide F, Wakiguchi H, Kobayashi M, Mori M. Clinical features and characteristics of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis in Japan: first report of the pediatric rheumatology association of Japan (PRAJ). Pediatr Rheumatol Online J. 2019 Apr 11;17(1):15.
不採用論文	
その他の引用論文	

4-5_評価シート介入研究 該当データなし

4-6_評価シート観察研究 該当データなし

4-7_評価シートエビデンス総体 該当データなし

4-8_定性的システマティックレビュー

該当データなし

4-9_メタアナリシス 該当データなし

CQ21

4-1_データベース検索結果

4-2_文献検索フローチャート

4-3_二次スクリーニング後の一覧表

4-4_引用文献リスト

※4-5_評価シート介入研究、4-6_評価シート観察研究、
4-7_評価シートエビデンス総体、4-8_定性的システマティック・レビュー、
4-9_メタアナリシスは該当データなし

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	若年性特発性関節炎・ぶどう膜炎（JIA-U）
CQ	21、全身グルココルチコイド治療は若年性特発性関節炎のぶどう膜炎に有効か
データベース	PubMed
日付	2020/12/28
検索者	高瀬/丸山

#	検索式	文献数
1	"arthritis, juvenile"[MeSH Terms] OR "Arthritis Juvenile"[Title/Abstract]	10,775
2	"Uveitis"[Title/Abstract] OR "Uveitis"[MeSH Terms]	37,837
3	adrenal cortex hormones OR corticosteroids OR dexamethason OR betamethason OR prednisolon	447,789
4	#1 AND #2 AND #3	229
5	#4 AND Filters: Abstract, English, Japanese	165

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	若年性特発性関節炎・ぶどう膜炎 (JIA-U)
CQ	CQ21 全身グルココルチコイド治療は若年性特発性関節炎のぶどう膜炎に有効か
データベース	Cochrane Library(Protocols+Trials)
日付	2021/6/8
検索者	高瀬/丸山

#	検索式	文献数
1	MeSH descriptor: [Arthritis, Juvenile]	308
2	(Arthritis Juvenile):ti,ab,kw	927
3	#1 OR #2	927
4	MeSH descriptor: [Uveitis]	620
5	(″uveitis″):ti,ab,kw	1348
6	#4 OR #5	1506
7	#3 AND #6	99
8	adrenal cortex hormones OR corticosteroids OR dexamethason OR betamethason OR prednisolon	16440
9	#7 AND #8	11

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	若年性特発性関節炎・ぶどう膜炎（JIA-U）
CQ	21、全身グルココルチコイド治療は若年性特発性関節炎のぶどう膜炎に有効か
データベース	医中誌Web
日付	2021/6/9
検索者	高瀬/丸山

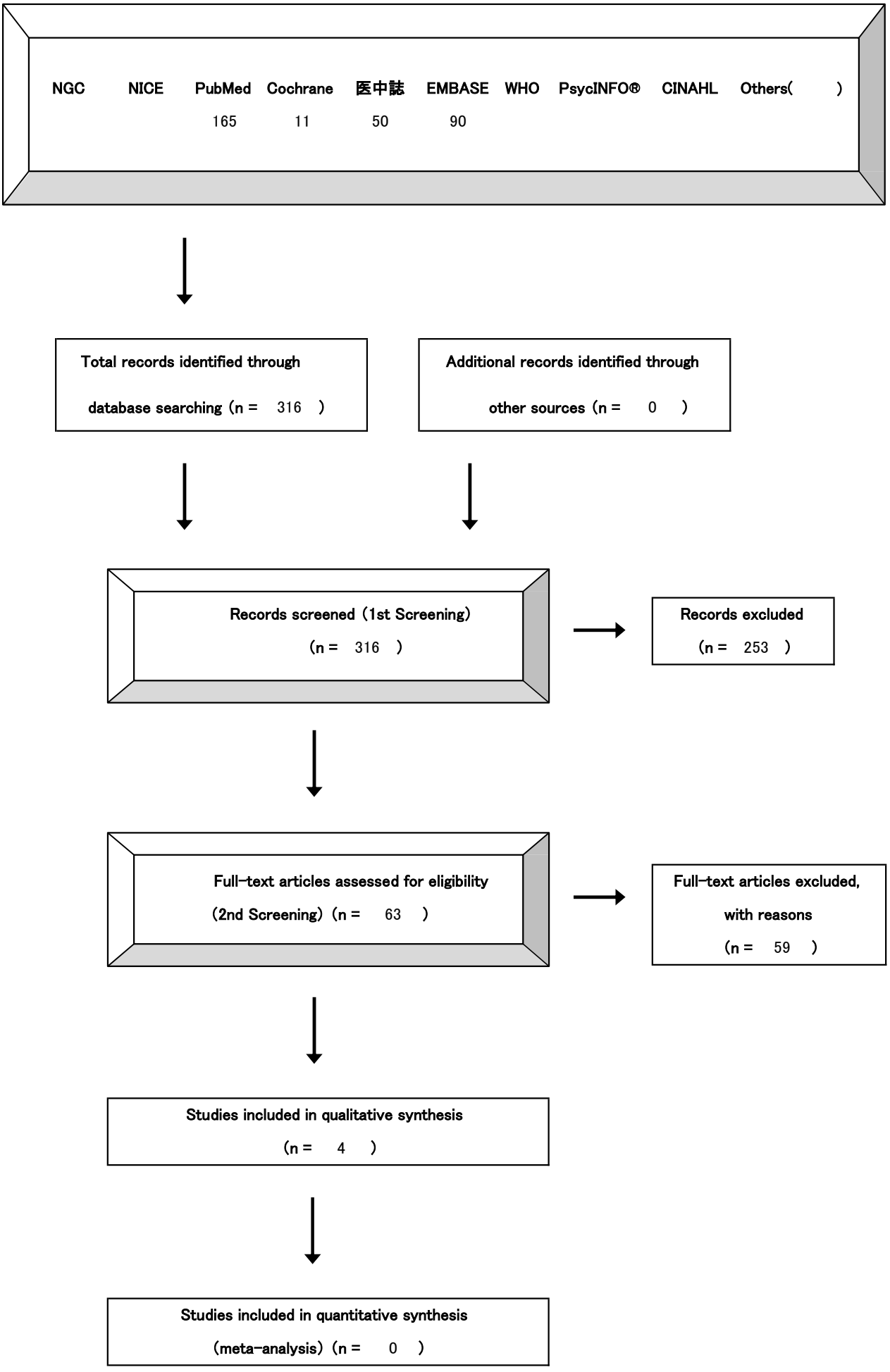
#	検索式	文献数
1	(ブドウ膜炎/TH or ぶどう膜炎/AL)	19,439
2	(関節炎-若年性/TH or 若年性関節炎/AL)	3,365
3	((Glucocorticoids/TH or ステロイド/AL) or (Steroids/TH or ステロイド/AL) or (副腎皮質ホルモン/TH or ステロイド/AL))	334,899
	#1 and #2 and #3	50

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	若年性特発性関節炎・ぶどう膜炎 (JIA-U)
CQ	21 全身グルココルチコイド治療は若年性特発性関節炎のぶどう膜炎に有効か
データベース	Embase
日付	2021/1/5
検索者	高瀬/丸山

#	検索式	文献数
1	juvenile, arthritis'/exp OR 'juvenile, arthritis':ab,ti	22994
2	uveitis'/exp OR uveitis:ab,ti	64,377
3	corticosteroid'/exp OR corticosteroid:ab,ti	1,030,318
4	dexamethasone'/exp OR dexamethasone:ab,ti	168477
5	betamethasone'/exp OR betamethasone:ab,t	20378
6	prednisolone'/exp OR prednisolone:ab,ti	140866
7	#3 OR #4 OR #5 OR #6	1040764
8	#1 AND #2 AND #7	1086
9	#8 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND ([english]/lim OR [japanese]/lim)	90

【4-2 文献検索フローチャート】 PRISMA声明を改変



【4-3　二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
#1	retrospective cohort study	Eighty-two patients were enrolled from Rutgers University (USA) and University Vita-Salute (Italy).	none	none	To analyze treatment evolution of chronic, non-infectious uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis.		
#2	retrospective cohort study	Fifty-six patietns including sixteen patients with Juvenill idiopathic arthritis were enrolled from two institutes in Germany.	none	none	To investigate treatment response to high-dose intravenous methylprednisolone in children with non-infectious uveitis.		
#3	Cross-sectional study	Seventy-five patients were enrolled from Johns Hopkins Hospital.	none	none	To describe the frequencies of and risk factors for ocular complications and poor visual acuity at presentation in patients with juvenile idiopathic arthritis -associated uveitis		
#4	retrospective cohort study	One hundred and eight patients were enrolled from Johns Hopkins Hospital.	none	none	To describe risk factors for hypotony in patients with juvenile idiopathic arthritis -associated uveitis.		

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	#1 Kolomeyer AM, Tu Y, Miserocchi E, Ranjan M, Davidow A, Chu DS. Chronic Non-infectious Uveitis in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. Ocul Immunol Inflamm. 2016 Aug;24(4):377-85.
	#2 Schnabel A, Unger E, Br ü ck N, Berner R, Range U, Holl-Wieden A, Morbach H, Leszczynska A, Bau V, Hedrich CM. High-dose intravenous methylprednisolone in juvenile non-infectious uveitis: A retrospective analysis. Clin Immunol. 2020 Feb;211:108327. doi: 10.1016/j.clim.2019.108327.
	#3 Woreta F, Thorne JE, Jabs DA, Kedhar SR, Dunn JP. Risk factors for ocular complications and poor visual acuity at presentation among patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. Am J Ophthalmol. 2007 Apr;143(4):647-55.
	#4 Moradi A, Stroh IG, Reddy AK, Hornbeak DM, Leung TG, Burkholder BM, Thorne JE. Risk of Hypotony in Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis. Am J Ophthalmol. 2016 Sep;169:113-124. doi: 10.1016/j.ajo.2016.06.026.
不採用論文	
その他の引用論文	

4-5_評価シート介入研究 該当データなし

4-6_評価シート観察研究 該当データなし

4-7_評価シートエビデンス総体 該当データなし

4-8_定性的システマティックレビュー

該当データなし

4-9_メタアナリシス 該当データなし

CQ22

4-1_データベース検索結果

4-2_文献検索フローチャート

4-3_二次スクリーニング後の一覧表

4-4_引用文献リスト

※4-5_評価シート介入研究、4-6_評価シート観察研究、
4-7_評価シートエビデンス総体、4-8_定性的システマティック・レビュー、
4-9_メタアナリシスは該当データなし

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	若年性特発性関節炎・ぶどう膜炎（JIA-U）
CQ	22、メトトレキサートは若年性特発性関節炎のぶどう膜炎に有効か？
データベース	PubMed
日付	2021/6/16
検索者	丸山/髙瀬

#	検索式	文献数
1	"arthritis, juvenile"[MeSH Terms] OR "arthritis juvenile"[Title/Abstract]	10,858
2	"Uveitis"[MeSH Terms] OR "Uveitis"[Title/Abstract]	38,528
3	"methotrexates"[All Fields]	56,299
4	(("arthritis, juvenile"[MeSH Terms] OR "arthritis juvenile"[Title/Abstract]) AND ("Uveitis"[MeSH Terms] OR "Uveitis"[Title/Abstract]) AND ("methotrexate"[MeSH Terms] OR "methotrexate"[All Fields] OR "methotrexate s"[All Fields] OR "methotrexates"[All Fields])) AND (fha[Filter])	137
5	(("arthritis, juvenile"[MeSH Terms] OR "arthritis juvenile"[Title/Abstract]) AND ("Uveitis"[MeSH Terms] OR "Uveitis"[Title/Abstract]) AND ("methotrexate"[MeSH Terms] OR "methotrexate"[All Fields] OR "methotrexate s"[All Fields] OR "methotrexates"[All Fields])) AND ((fha[Filter]) AND (english[Filter] OR japanese[Filter]))	122
6		
7		

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	若年性特発性関節炎・ぶどう膜炎 (JIA-U)
CQ	22、メトトレキサートは若年性特発性関節炎のぶどう膜炎に有効か？
データベース	Cochrane Library(Protocols+Trials)
日付	2021/6/8
検索者	丸山/髙瀬

#	検索式	文献数
1	(Arthritis Juvenile):ti,ab,kw	1095
2	(″uveitis″):ti,ab,kw	1,544
3	(″methotrexate″):ti,ab,kw	12991
4	#1 AND #2 AND #3	51
5		
6		

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	若年性特発性関節炎・ぶどう膜炎（JIA-U）
CQ	22, 若年性特発性関節炎のぶどう膜炎に対してメトトレキサートは有用か
データベース	医中誌Web
日付	2021/6/9
検索者	丸山/高瀬

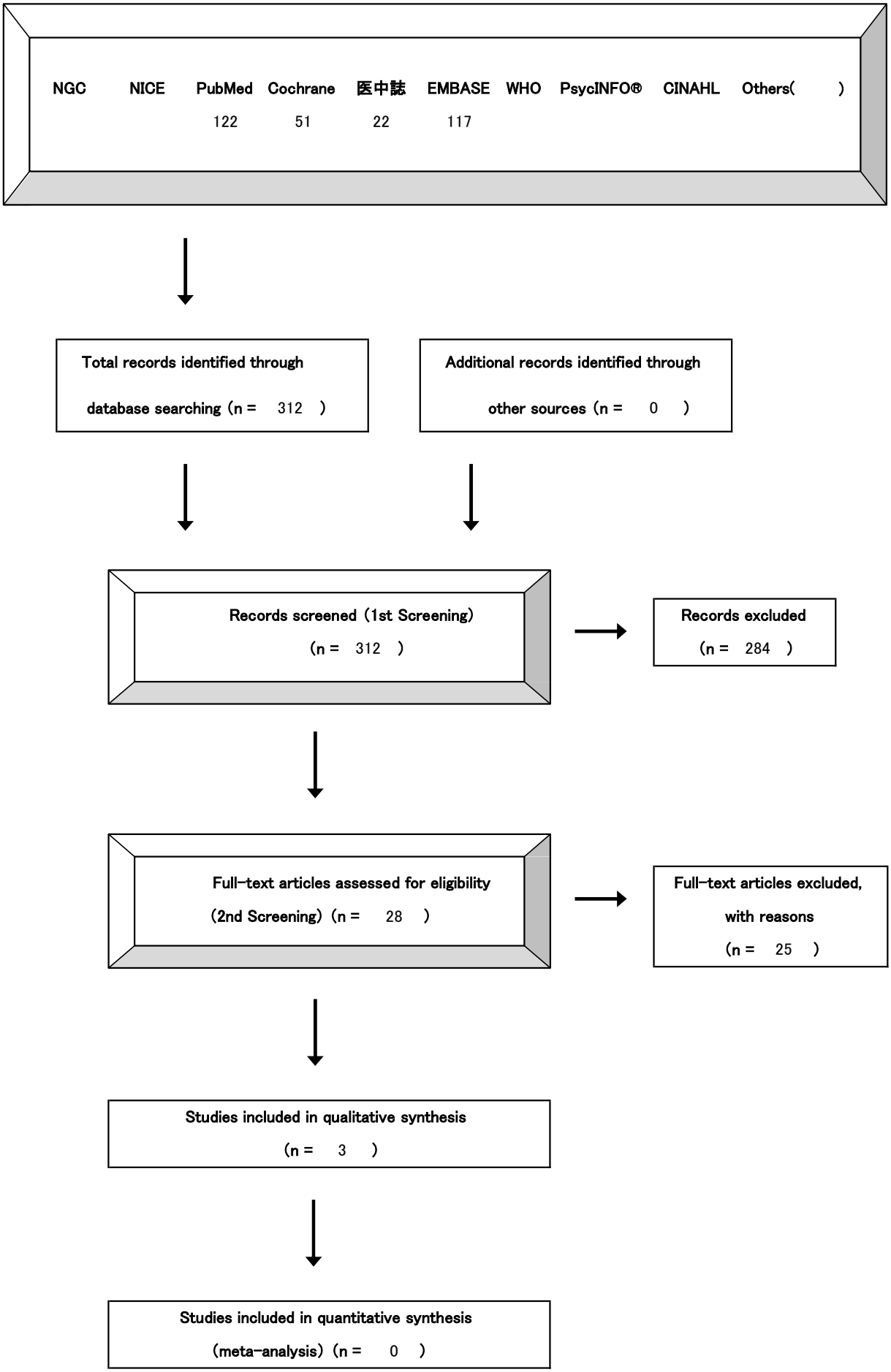
#	検索式	文献数
1	(ブドウ膜炎/TH or ぶどう膜炎/AL)	19,439
2	(関節炎-若年性/TH or 若年性関節炎/AL)	3,365
3	(Methotrexate/TH or メトトレキサート/AL)	21,298
	#1 and #2 and #3	22

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	若年性特発性関節炎・ぶどう膜炎（JIA-U）
CQ	22、メトトレキサートは若年性特発性関節炎のぶどう膜炎に有効か？
データベース	Embase
日付	2021/1/5
検索者	丸山/髙瀬

#	検索式	文献数
1	juvenile, arthritis'/exp OR 'juvenile, arthritis':ab,ti	22,994
2	uveitis'/exp OR uveitis:ab,ti	64,377
3	methotrexate'/exp OR methotrexate:ab,ti	189,358
4	#1 AND #2 AND #3	1118
5	#4 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND ([english]/lim OR [japanese]/lim)	117

【4-2 文献検索フローチャート】 PRISMA声明を改変



【4-3　二次スクリーニング後の一覧表】該当なし

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
#1	retrospective cohort study	Between 2002 and 2013, data from JIA patients were annually documented at the participating pediatric rheumatologic sites.	none	none	Based on a nationwide database, this study analyzed the influence of MTX, TNF inhibitors, and a combination of the 2 medications on uveitis occurrence in JIA patients.		
#2	retrospective cohort study	Data of 22 pediatric JIA patients who were being treated with MTX for active uveitis were studied retrospectively.	none	none	To evaluate the efficacy of MTX and the effect of its withdrawal on relapse rate of uveitis associated with JIA.		
#3	retrospective cohort study	The clinical charts of all consecutive patients seen between January 2002 and February 2011 who had a disease duration <1 year at first visit and had received a stable management for at least 2 years with or without MTX were reviewed.	none	none	To evaluate whether early treatment with MTX prevents the onset of uveitis in children with JIA		

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	CHRISTOPH TAPPEINER, SANDRA SCHENCK, MARTINA NIEWERTH, ARND HEILIGENHAUS, KIRSTEN MINDEN, AND JENS KLOTSCHE	Impact of Antiinflammatory Treatment on the Onset of Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis: Longitudinal Analysis From a Nationwide Pediatric Rheumatology Database Arthritis Care & Research Vol. 68, No. 1, January 2016, pp 46–54
	VIERA KALININA AYUSO, EVELYNE LEONCE VAN DE WINKEL, ANIKI ROTHOVA, AND JOKE HELENA DE BOER	Relapse Rate of Uveitis Post–Methotrexate Treatment in Juvenile Idiopathic Methotrex Am J Ophthalmol 2011;151:217–222.
	Charalampia Papadopoulou, MD, Mikhail Kostik, MD, Marek B€ohm, MD, Juan Carlos Nieto–Gonzalez, MD, Maria Isabel Gonzalez–Fernandez, MD, Angela Pistorio, MD, PhD, Alberto Martini, MD, and Angelo Ravelli, MD	Methotrexate Therapy May Prevent the Onset of Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis J Pediatr 2013;163:879–84
不採用論文		
その他の引用論文		

4-5_評価シート介入研究 該当データなし

4-6_評価シート観察研究 該当データなし

4-7_評価シートエビデンス総体 該当データなし

4-8_定性的システマティックレビュー

該当データなし

4-9_メタアナリシス 該当データなし

CQ23

4-1_データベース検索結果

4-2_文献検索フローチャート

4-3_二次スクリーニング後の一覧表

4-4_引用文献リスト

※4-5_評価シート介入研究、4-6_評価シート観察研究、
4-7_評価シートエビデンス総体、4-8_定性的システマティック・レビュー、
4-9_メタアナリシスは該当データなし

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	若年性特発性関節炎・ぶどう膜炎（JIA-U）
CQ	23、 生物学的製剤は若年性特発性関節炎のぶどう膜炎に有効か
データベース	PubMed
日付	2020/12/28
検索者	慶野/丸山

#	検索式	文献数
1	"arthritis, juvenile"[MeSH Terms] OR "Arthritis Juvenile"[Title/Abstract]	10,775
2	"Uveitis"[Title/Abstract] OR "Uveitis"[MeSH Terms]	37,837
3	biologics OR infliximab OR golimumab OR adalimumab OR etanercept OR tocilizumab OR abatacept	6,666,631
4	#1 AND #2 AND #3	379
5	#4 AND Filters: Abstract, English, Japanese	293

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	若年性特発性関節炎・ぶどう膜炎 (JIA-U)
CQ	23、 生物学的製剤は若年性特発性関節炎のぶどう膜炎に有効か
データベース	Cochrane Library(Protocols+Trials)
日付	2021/6/8
検索者	慶野/丸山

#	検索式	文献数
1	MeSH descriptor: [Arthritis, Juvenile]	308
2	(Arthritis Juvenile):ti,ab,kw	927
3	#1 OR #2	927
4	MeSH descriptor: [Uveitis]	620
5	(″uveitis″):ti,ab,kw	1348
6	#4 OR #5	1506
7	#3 AND #6	99
8	biologics OR infliximab OR golimumab OR adalimumab OR etanercept OR tocilizumab OR abatacept	10262
9	#7 AND #8	72

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	若年性特発性関節炎・ぶどう膜炎（JIA-U）
CQ	23、 生物学的製剤は若年性特発性関節炎のぶどう膜炎に有効か
データベース	医中誌Web
日付	2021/6/9
検索者	慶野/丸山

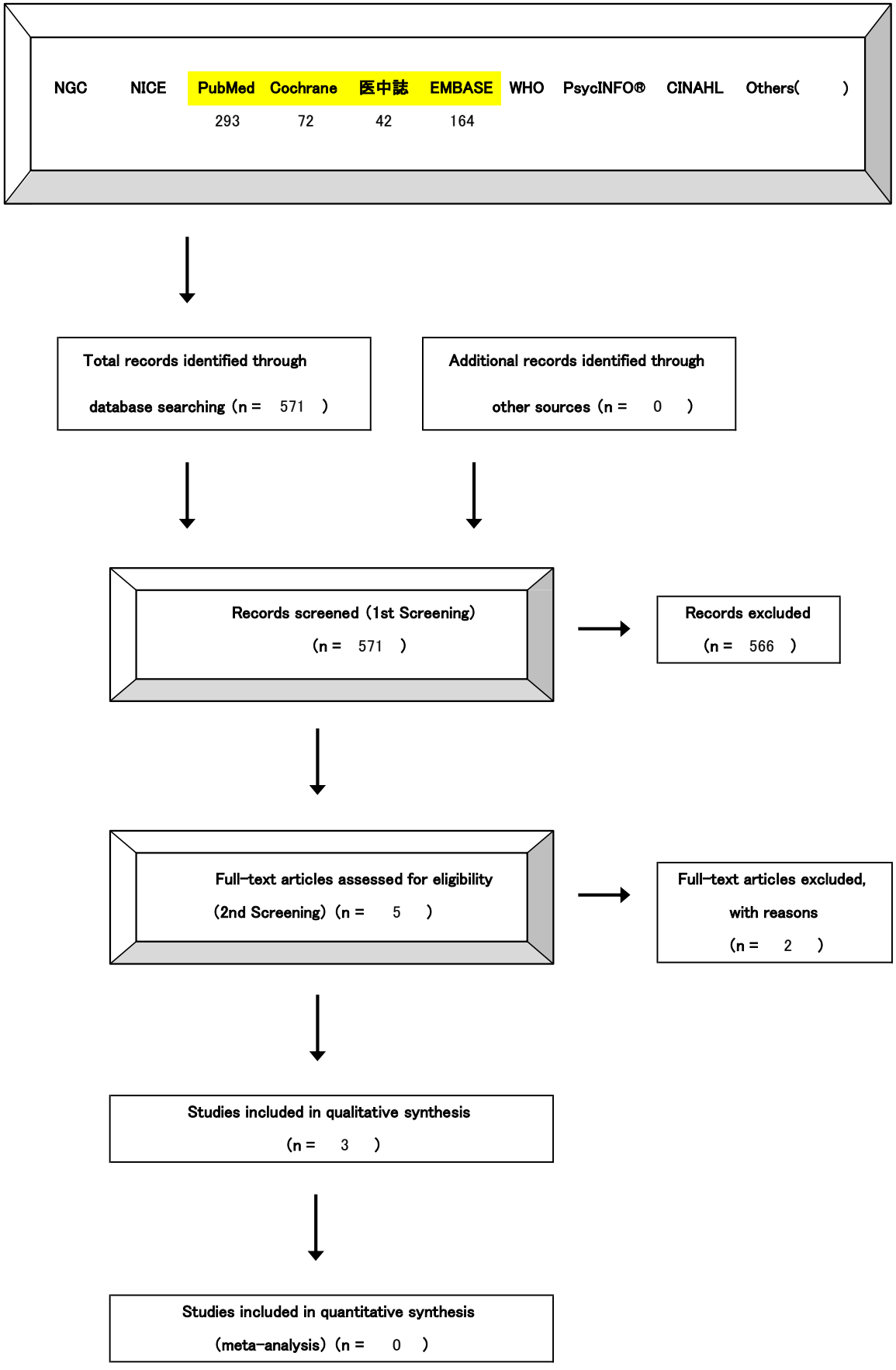
#	検索式	文献数
1	(関節炎-若年性/TH or 若年性関節炎/AL)	3,526
2	(ブドウ膜炎/TH or ぶどう膜炎/AL)	19,439
3	#1 and #2	153
4	(((Infliximab/TH or インフリキシマブ/AL)) or ((Golimumab/TH or ゴリムマブ/AL)) or ((Adalimumab/TH or アダリムマブ/AL)) or ((Etanercept/TH or エタネルセプト/AL)) or ((Tocilizumab/TH or トシリズマブ/AL)) or ((Abatacept/TH or アバタセプト/AL)) or (生物学的製剤/TH or 生物製剤/TA or 生物学的製剤/TA))	12,830
5	#3 and #4	42

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	若年性特発性関節炎・ぶどう膜炎 (JIA-U)
CQ	23、 生物学的製剤は若年性特発性関節炎のぶどう膜炎に有効か
データベース	Embase
日付	2021/1/5
検索者	慶野/丸山

#	検索式	文献数
1	juvenile, arthritis'/exp OR 'juvenile, arthritis':ab,ti	22994
2	uveitis'/exp OR uveitis:ab,ti	64,377
3	biological product'/exp OR 'biologics':ab,ti	771,690
4	infliximab'/exp OR infliximab:ab,ti	53043
5	golimumab'/exp OR golimumab:ab,ti	7448
6	adalimumab'/exp OR adalimumab:ab,ti	35634
7	etanercept'/exp OR 'etanercept':ab,ti	32965
8	tocilizumab'/exp OR 'tocilizumab':ab,ti	15140
9	abatacept'/exp OR 'abatacept':ab,ti	9818
10	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	847367
11	#1 AND #2 AND #10	1290
12	#11 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND ([english]/lim OR [japanese]/lim)	164

【4-2 文献検索フローチャート】 PRISMA声明を改変



【4-3　二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
#1	RCT	Twelve patients were enrolled from Ngtional Eye Institute.	etanercept (0.4 mg/kg)	control (placebo)	successful treatment of uveitis		
#2	RCT	Ninety patients were enrolled from 14 sites in the United Kingdom.	adlimumab (20 mg or 40mg, according to body weight).	control (placebo)	the time to treatment failure		
#3	RCT	Thirty one patients were enrolled from 5 sites in France.	adlimumab (24 mg/m^2 in patients aged < 13 years, 40mg in the others).	control (placebo)	response at month 2 defined as a 30% reduction of inflammation on laser flare photometry.		

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	#1 A randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritisSmith JA, Thompson DJ, Whitcup SM, Suhler E, Clarke G, Smith S, Robinson M, Kim J, Barron KS. Arthritis Rheum. 2005 Feb 15;53(1):18-23. doi: 10.1002/art.20904.
	#2 Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic ArthritisRamanan AV, Dick AD, Jones AP, McKay A, Williamson PR, Compeyrot-Lacassagne S, Hardwick B, Hickey H, Hughes D, Woo P, Benton D, Edelsten C, Beresford MW; SYCAMORE Study Group.. N Engl J Med. 2017 Apr 27;376(17):1637-1646. doi: 10.1056/NEJMoa1614160.
	#3 ADJUVITE: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial of adalimumab in early onset, chronic, juvenile idiopathic arthritis-associated anterior uveitis. Quartier P, Baptiste A, Despert V, Allain-Launay E, Koné-Paut I, Belot A, Kodjikian L, Monnet D, Weber M, Elie C, Bodaghi B; ADJUVITE Study Group. Ann Rheum Dis. 2018 Jul;77(7):1003-1011. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212089. Epub 2017 Dec 23.
不採用論文	
その他の引用論文	

4-5_評価シート介入研究 該当データなし

4-6_評価シート観察研究 該当データなし

4-7_評価シートエビデンス総体 該当データなし

4-8_定性的システマティックレビュー

該当データなし

4-9_メタアナリシス 該当データなし

一般向けサマリー（CQ1～23）

CQ1

ステロイドと非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)を直接比較した研究はありませんでしたが、ステロイドは死亡率や再燃の抑制、全身状態の改善や関節症状の改善が得られており、全身型若年性特発性関節炎(JIA)に対して治療効果が高いと考えます。

ただし低身長や骨密度の低下などステロイドの一般的な副作用が生じる可能性が高く、副作用の評価と治療薬の減量の検討が必要です。

CQ2

ステロイドパルス療法と非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)を直接比較した研究はありませんでしたが、ステロイドパルス療法は死亡率や再燃の抑制、全身状態の改善や関節症状の改善が得られており、全身型若年性特発性関節炎(JIA)に対して治療効果が高いと考えます。

ただし低身長や骨密度の低下などステロイドの一般的な副作用が生じる可能性が高く、適切な副作用の評価と治療薬の減量の検討が必要です。

CQ3

全身型若年性特発性関節炎(JIA)に対するメトトレキサート(MTX)の使用は、関節症状に対して一定の効果が期待されますが、全身症状に対する効果は期待できません。消化器症状や肝障害などの副作用も一定の割合で認められるため、全身型 JIA 症例に対する MTX は、関節症状に限定して考慮してもよい治療法と思われます。

CQ4

全身型若年性特発性関節炎(JIA)に対してシクロスポリン A(CyA)を使用することにより、発熱を含む全身症状の改善が期待されます。一方、関節症状に対する効果はあまり期待できません。副作用は一定の割合で認められますが、重症感染症や悪性腫瘍などの重篤なものはまれです。以上より、標準的な治療を行っても十分な効果が得られない全身型 JIA 症例に対して、発熱など全身症状の改善を目的とした CyA の使用は考慮してもよい治療法と思われます。

CQ5-1, 5-2

全身型若年性特発性関節炎(JIA)に対してトシリズマブ(TCZ)の点滴投与や、ステロイドと TCZ 点滴投与の併用は、ステロイド単独投与と比較して疾患活動性の改善、全身状態の改善、関節症状の改善、日常生活動作(ADL)の改善が得られました。

ただし皮下注射製剤に関しては有効性と安全性の報告がいまだ少ないです。

また TCZ 投与中には重大な副作用やマクロファージ活性化症候群(MAS)の合併、死亡例が認められており、副作用の出現に十分注意する必要があります。

CQ6-1, 6-2

全身型若年性特発性関節炎(JIA)に対してインターロイキン(IL)-1 阻害薬の皮下注射や、ステロイドと IL-1 阻害薬の併用は、ステロイド単独投与と比較して全身症状、関節症状、再燃の抑制に有効です。

ただし、治療中は感染症の発症に注意が必要です。また、マクロファージ活性化症候群 (MAS) を合併している場合には投与は禁忌ですので、MAS の治療後に導入を行う必要があります。

CQ7-1～7-7

インフリキシマブ(IFX)は全身型若年性特発性関節炎(JIA)に対して、治療効果は乏しい可能性があります。

またアナフィラキシーや重篤な感染症、投与時反応が起こる可能性があり、副作用には十分注意する必要があります。

エタネルセプト(ETN)は全身型 JIA に対して、疾患活動性や全身状態の改善、特に関節症状の改善が得られました。

ただしマクロファージ活性化症候群(MAS)や重篤な感染症、アナフィラキシー、悪性腫瘍や投与時反応が起こる可能性があり、副作用には十分注意する必要があります。

アダリムマブ(ADA)は全身型 JIA に対して、関節症状に有用な可能性があります。

ただし重篤な感染症、投与部位反応が起こる可能性があり、副作用には十分注意する必要があります。

ゴリムマブ(GLM)は全身型 JIA に対して、十分なデータがなく有用かどうかの判断ができませんでした。

セルトリズマブ ペゴル(CZP)は全身型 JIA に対して、十分なデータがなく有用かどうか判断ができませんでした。

アバタセプト(ABT)は全身型 JIA に対して、関節症状に有用な可能性があります。

ただし重篤な感染症や投与部位反応、悪性腫瘍の発生が起こる可能性があり、副作用には十分注意する必要があります。

リツキシマブ(RTX)は全身型 JIA に対して関節症状に有用な可能性があります。

ただし重篤な感染症が起こる可能性があり、副作用には十分注意する必要があります。また、JIA に対して適応外の薬剤です。

CQ7-8

全身型若年性特発性関節炎(JIA)に対してインフリキシマブ(IFX)点滴投与や、ステロイドとIFX点滴投与の併用は、ステロイド単独投与と比較して有用でない可能性があります。なお、全身型JIAに対してステロイド単独群とステロイドと生物学的疾患修飾(性)抗リウマチ薬(bDMARDs)の併用の有用性を比較した研究はIFX以外になかったため、IFX以外のbDMARDsに関する有用性の評価はできませんでした。

CQ8

全身型若年性特発性関節炎(JIA)が寛解した後に長期間治療を続けても、最終的に治療を中止した後の再燃を予防する効果は認められませんでした。また、長く治療を続けることにより関節の状態がよくなるのか、副作用が増えるのか、といった情報はありません。どのような状態になったら再燃を心配せずに全身型JIAの治療を中止できるのかについては、今後も研究を進める必要があります。

CQ9

全身型若年性特発性関節炎(JIA)に合併したマクロファージ活性化症候群（MAS）の診断には、2016年のACR/EULAR分類基準が有用です。また、全身型JIAの急性期病態とMASとの鑑別にはMAS/s-JIA（MS）スコアが、遺伝性の血球貪食性リンパ組織球症（HLH）とMASとの鑑別にはMHスコアが有用です。

CQ10

骨髄検査は痛みを伴う侵襲的な検査であり、また診断に有用な血球貪食像は全員に認められるわけではないため、全身型若年性特発性関節炎(JIA)に合併したマクロファージ活性化症候群（MAS）の診断を目的に施行することは勧められません。

ただし、全身状態や検査所見から白血病や悪性リンパ腫などの悪性腫瘍が疑われる場合には、その鑑別を目的として検討すべきです。

CQ11

全身型若年性特発性関節炎(JIA)に合併するマクロファージ活性化症候群（MAS）に対してステロイドは有効です。

ただし、ステロイドの種類や用量、投与方法に関しては決められたものはなく、今後の検討課題となっています。

CQ12

全身型若年性特発性関節炎(JIA)に合併するマクロファージ活性化症候群（MAS）に対してシクロスポリン A(CyA) は有効です。

ただし、CyA の用量や投与方法に関しては決められたものはなく、今後の検討課題となっています。

CQ13

関節型若年性特発性関節炎(JIA)に対して、痛みの症状を緩和させることを目的に非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)を使用することは、ある程度の効果が期待できます。

ただし、NSAIDs の使用により、腎臓や皮膚などに障害を生じたり、その他一般的な副作用として消化器症状や肝障害などを生じたりすることが知られており、注意が必要です。

CQ14

関節型若年性特発性関節炎(JIA)に対するステロイドの全身投与の有効性は限られており、低身長や骨密度低下などの種々の副作用があるため有用性は低い可能性があります。

ただし痛みなどの臨床症状を改善する効果が高いため、急性期の関節痛が激しい症例に限定して少量を短期間使用するなど、リスクとベネフィットを熟慮した上で慎重に使用することが望まれます。漫然と長期的に使用すべきではありません。

CQ15-1, 15-2

関節型若年性特発性関節炎(JIA)において、1) 経口メトトレキサート(MTX)は有用か、2)非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)と経口 MTX はどちらが有用かについて解析し、評価をまとめました。

MTX の有効性については、①関節炎の改善、② 日常生活動作(ADL)の改善、③関節破壊抑制効果について評価しました。①については、JIA 治療の改善評価で世界的に用いられている評価法、評価者が行った患者の関節炎の改善評価法、活動性がある関節炎数においていずれも改善効果を認めました。しかし、関節可動域制限をきたした関節数については改善を認めませんでした。②については、健康関連生活の質 (QOL) の改善を認めました。特に、精神活動より身体活動に関連した項目について改善していました。③については、顎関節や手関節を対象にレントゲン写真を用いて治療効果を評価した論文があり、MTX の関節破壊抑制効果を認めました。

MTX の有害事象としては消化器症状(口内炎、嘔気、腹部不快感など)が多かったです。また、一部の患者で肝障害や肺障害を認めましたが、そのほとんどが軽症でした。さらに、MTX を投与した関節型 JIA 患者で重篤な感染症、血球障害、悪性腫瘍などもほとんど認められませんでした。

以上の結果から、1) MTX は関節型 JIA において有用であると判断しました。

関節型 JIA において、MTX と NSAIDs の有用性を直接比較した論文はありませんでしたが、MTX の治療効果を評価する際の対照群として NSAIDs 治療に不応の関節型 JIA が多数含まれていること、また詳細な記載はなかったものの NSAIDs がすでに投与されていることが類推されました。したがって、関節型 JIA において 2)NSAIDs と比較して MTX 治療の方が有用であると考えました。

なお、本邦では経口薬のみが JIA に対して適応を有することから、今回皮下注射製剤は評価の対象としませんでした。

CQ16-1

関節型若年性特発性関節炎(JIA)に対して、メトトレキサート(MTX)以外の従来型抗リウマチ薬(csDMARDs)のうち、タクロリムス(TAC)は有用な可能性があります。

ただし条件として、MTX が無効もしくは使用できない場合に考慮されます。

CQ16-2

関節型若年性特発性関節炎(JIA)に対して、メトトレキサート(MTX)以外の従来型合成疾患修飾(性)抗リウマチ薬(csDMARDs)のうち、MTX と比較してサラゾスルファピリジン(SASP)、レフルノミド(LEF)の投与は有用ではない可能性があります。それ以外の csDMARDs については MTX と比較した研究はありませんでした。

CQ17-1, 17-2

関節型若年性特発性関節炎（JIA）に対して、治療の中心となるメトトレキサート（MTX）を使用しても効果が不十分である場合、または副作用により使用の継続が困難な場合に、生物学的疾患修飾（性）抗リウマチ薬（bDMARDs）を使用することは強く推奨されます。今のところ、bDMARDs の種類による効果や安全性の差異は明らかではありません。また、bDMARDs と MTX を併用するかどうかについても、その効果と安全性に差異は認められず、同等の有効性があると考えられます。

CQ18

関節型若年性特発性関節炎（JIA）の治療中止を考慮するための定まった条件はありませんが、治療中止を目指すためには、治療開始早期に疾患の活動性（病勢）を落ち着かせ、寛解を達成することが望ましいと考えます。治療中止を検討する際には、画像上、炎症所見がないことを確認した上で行います。なお、進展型の少関節炎やリウマトイド因子（RF）陽性多関節炎の病型においては、治療中止をより慎重に判断する必要があります。

CQ19

若年性特発性関節炎（JIA）患者は、定期的な眼科受診を行うことが重要であり、これは眼症状の有無とは無関係に行われる必要があります。関節炎が診断された時点で速やかに眼科に紹介する必要があり、その後の受診間隔はそれぞれの患者のぶどう膜炎（眼の炎症）発症リスクを鑑みて決定しますが、特に少関節型、抗核抗体（ANA）160 倍以上、発症年齢 6 歳以下の患者は 3 カ月ごとの経過観察を、関節炎発症から 4 年間は継続することが推奨されます。

受診をすべき自覚症状としては、視力低下、眩しさ、眼痛、霧視、飛蚊症などが挙げられますが、小児がこれらの自覚症状を訴えることは一般に期待できず、充血や白色瞳孔などの他覚的所見が保護者などにより発見された際も早めの眼科受診が推奨されます。

CQ20

若年性特発性関節炎（JIA）に伴うぶどう膜炎では炎症が慢性化することで白内障（水晶体の濁り）や眼圧の上昇による緑内障などの眼の合併症が生じ、視機能障害をきたすことがあります。そのため眼の合併症の発症、進行予防のために眼の炎症をしっかりとコントロールしていくことが重要となります。治療の基本はステロイドを用いた点眼となりますが、長期間のステロイド点眼により白内障の進行や眼圧上昇などの眼合併症を生じるため十分な注意が必要です。

JIA に伴うぶどう膜炎に対するステロイド点眼の有効性を明確に示した論文はありませんが、ステロイド点眼療法はぶどう膜炎に対する標準的な治療として用いられており、眼の炎症の抑制に一定の効果を有すると思われます。

ただし長期の点眼により白内障の進行や眼圧上昇などの眼合併症を生じるため、点眼回数を減量するとぶどう膜炎の再発をきたすような場合はステロイド点眼の減量・終了を目的に免疫抑制薬や生物学的疾患修飾（性）抗リウマチ薬（bDMARDs）の全身治療の導入が望まれます。

CQ21

若年性特発性関節炎（JIA）のぶどう膜炎に対する全身ステロイド治療は、点眼などの局所治療では効果が不十分であり、かつ視機能障害の恐れがある場合に限り検討すべきと考えられます。その場合、メトトレキサート（MTX）や生物学的疾患修飾（性）抗リウマチ薬（bDMARDs）の作用が発現するまでの橋渡し的な治療として行い、副作用のリスクなどから短期間の投与にとどめる必要があります。

CQ22

若年性特発性関節炎（JIA）において、ぶどう膜炎を発症することにより、ぶどう膜炎自体による視力の低下や、炎症が長期化することで、白内障、角膜の混濁による視力低下をきたすことがあります。さらに長期のステロイドの局所・内服治療によって高眼圧をきたし、続発緑内障となり、視力・視野障害を伴うことがあります。そのため、ぶどう膜炎の発症抑制、遷延する炎症の抑制、さらにはステロイドによる副作用を軽減する必要があります。JIAに伴うぶどう膜炎に対するメトトレキサート（MTX）の有用性を大規模な臨床研究を行い示した論文はありませんが、MTX により治療された多くの患者の経過を観察した研究では、MTX はJIAによって発症する眼の炎症や、発症した後でも眼の炎症抑制に一定の効果を有すると考えられますので、ステロイドの副作用の軽減にも役立つ可能性が推測されます。

CQ23

若年性特発性関節炎（JIA）に伴うぶどう膜炎では炎症が慢性化することで白内障（水晶体の濁り）や眼圧の上昇による緑内障などの眼の合併症が生じ、視機能障害をきたすことがあります。そのため眼の炎症をしっかりとコントロールし、眼の合併症の発症、進行予防をすることが重要となります。

治療の基本はステロイドを用いた点眼となりますが、点眼回数を減量するとぶどう膜炎の再発をきたすような場合はステロイド点眼の減量・終了を目的にメトトレキサート（MTX）を開始します。

患者によっては MTX の治療を開始しても、眼の炎症が十分コントロールされない場合があります。このような患者に対してアダリムマブ（ADA）と呼ばれる生物学的疾患修飾（性）抗リウマチ薬（bDMARDs）の有効性、安全性について評価する無作為化前向き臨床試験が行われました。その結果、ADA を投与した患者のほうが、プラセボ（偽薬）を投与した患者に比べてぶどう膜炎の炎症が抑制され、さらに再燃までの期間が有意に延長することが示されました。これらの結果から MTX で効果が不十分な場合は ADA の追加治療が有効と思われます。しかしながら上記の臨床研究では ADA を投与した患者のほうが肺や腸などの感染症の頻度が高かったため投与開始後の全身の副作用について十分な注意が必要となります。

その他の bDMARDs としてエタネルセプト（ETN）という薬剤があり、その有効性と安全性について評価した研究がありますが、患者数が少なく JIA に伴うぶどう膜炎に対する ETN の有効性、安全性は不明です。

【外部評価応答リスト】

番号	受付年月日	版	評価者(所属・役職) 組織	評価内容	返答内容	返答年月日
1	2024/4/25	総説草案 共通	橋本邦生（長崎大学小児科・助教）日本小児リウマチ学会	略語の記載方法を統一してください。例えば ①略語一覧に入っているものは最初から略語で使う ②全体を通じての初出のみフルスペルとする ③章ごとの初出にフルスペルする など	2015年の初期診療の手引きに従い、③章ごとの初出にフルスペルする、で統一致します	2024/6/28
2	2024/4/25	総説第3章 草案	橋本邦生（長崎大学小児科・助教）日本小児リウマチ学会	特にトシリズマブ使用中のMASは症状がわかりにくくなる点を、わかりやすく強調してください。「MAS発症時に発熱・倦怠感などの主にIL-6の作用により出現する症状がIL-6の作用が直接阻害されることで出現しにくくなる」といった表現がいいのではないかと思いました。	左記表現に致しました。	2024/6/28
3	2024/4/25	総説第4章 草案	橋本邦生（長崎大学小児科・助教）日本小児リウマチ学会	①骨髄検査で血球貪食像がないことでMASを否定できるわけではないことが記載されていたほうがいいかと思います。（たまに[貪食像がなかったのでMASは否定的という話題が時々あります。CQ10でも述べられているようにサンプリングエラーの可能性もあります） ②まれながら1回の検査では白血病細胞が証明できなかった症例報告もされている。という記載はいかがでしょうか？	左記表現に致しました。	2024/6/28
4	2024/4/25	総説第4章 草案	橋本邦生（長崎大学小児科・助教）日本小児リウマチ学会	クローンを含めたIBDの鑑別については、大腸内視鏡検査だけでなく上部消化管内視鏡検査や小腸カプセル内視鏡検査も組み合わせるべきと思います。	「上部・下部消化管内視鏡」に変更しました	2024/6/28
5	2024/4/25	総説第5章 全身型の治療草案	橋本邦生（長崎大学小児科・助教）日本小児リウマチ学会	mPSLパルス後のPSLの投与量ですが、病勢が強い症例では1コース目のあと60mgまで使用せざるを得ないこともあります。「最大投与量0.7~1mg/kg/日（30～40mg/日）を目安として開始し」 といった記載はいかがでしょうか。	今回、海外文献やガイドラインを見直し、その記載と合わせる形で「PSL（1～2mg/kg/ 日 分3ないし4）（最大投与量60mg/ 日）」に変更しました。	2024/6/28

6	2024/4/25	総説第5章 全身型以外の治療草案	橋本邦生（長崎大学小児科・助教）日本小児リウマチ学会	関節内注射が困難な場合パルミチン酸デキサメタゾン静注が用いられている施設もあると思います。「小児適応外ではあるが、パルミチン酸デキサメタゾン静注が用いられる施設もある」などの記載はいかがでしょうか。	追記しました。	2024/6/28
7	2024/4/25	総説第6章 予防接種草案	橋本邦生（長崎大学小児科・助教）日本小児リウマチ学会	特例措置を使って接種する場合はあらかじめ接種前に、政令指定都市や中核市の予防接種担当部署もしくは保健所に医師の意見書を添えて申請し許可書を受けとってから接種する必要があることを記載したほうがいいと思いました。	追記しました。	2024/6/28
8	2024/5/4	CQ2　解説草案	橋本邦生（長崎大学小児科・助教）日本小児リウマチ学会	GCの減量時には「副腎不全に注意しながら減量する」ことを注意喚起すべきです。	追記しました。	2024/6/28
9	2024/5/4	CQ3　解説草案	橋本邦生（長崎大学小児科・助教）日本小児リウマチ学会	SRの引用文献に基づいて、MTXの用法用量の目安を記載してください。	追記しました。	2024/6/28
10	2024/5/4	CQ4　解説草案	橋本邦生（長崎大学小児科・助教）日本小児リウマチ学会	既存治療とはどの治療を指すのでしょうか？MAS非合併時の全身型JIAのCyAの用法用量について、SR引用文献の内容を記載してください。	欄外に、「総説のアルゴリズムに記載の治療」と追記しました。また、文献でのCyAの用法用量を追記しました。	2024/6/28
11	2024/5/4	CQ5　推奨文草案	橋本邦生（長崎大学小児科・助教）日本小児リウマチ学会	「トシリズマブ点滴静注製剤」のように投与経路を記載してください。	静注製剤と皮下注製剤はわけて記載しました	2024/6/28
12	2024/5/4	CQ5　解説草案	橋本邦生（長崎大学小児科・助教）日本小児リウマチ学会	MAS を発症している / 発症が疑われる場合にはトシリズマブの投与を控え，MAS の治療後に導入を行うこととする、という一文を入れてください。	追記しました。	2024/6/28
13	2024/5/4	CQ6　推奨文草案	橋本邦生（長崎大学小児科・助教）日本小児リウマチ学会	わが国ではカナキヌマブしか保険適応がないことについても記載が望ましいと思います。	追記しました。	2024/6/28
14	2024/5/4	CQ7　推奨文草案	橋本邦生（長崎大学小児科・助教）日本小児リウマチ学会	ゴリムマブはsJIAに対する使用報告は少なく、保険適用もないため日本での実臨床では社会的ハードルは特に高いと思います。推奨文なしにするほうが適切のように思います。	海外ではJIAに対してゴリムマブは適応を有するため、推奨文を作成しました。パネルで再度検討し、ご指摘の通り今回は推奨文なし、と決定いたしました。	2024/6/28
15	2024/5/4	CQ8草案	橋本邦生（長崎大学小児科・助教）日本小児リウマチ学会	「全身型若年性特発性関節炎の治療中止を考慮してよい寛解期間は？」という問いの方がよいのでは？	SR結果が変わってしまいますので、問い自体を変えることはできません。また、寛解期間だけではなく、疾病の状態やそれを判定する指標、病型などすべての条件が対象となるため、変更はなしとさせて頂きました。	2024/6/28

16	2024/5/4	CQ9解説草案	橋本邦生（長崎大学小児科・助教）日本小児リウマチ学会	MSスコアかMHスコアの提示（表の引用）があればわかりやすいと思いました。	引用しました。	2024/6/28
17	2024/5/4	CQ10 解説草案	橋本邦生（長崎大学小児科・助教）日本小児リウマチ学会	鎮静処置も考慮すべきリスクとして記載があるとよいと思います。	追記しました。	2024/6/28
18	2024/5/4	CQ11 解説草案	橋本邦生（長崎大学小児科・助教）日本小児リウマチ学会	パルミチン酸デキサメタゾンが適応外であるが保険審査上認められる（いわゆる55年通知）ことについての記載をここにも入れておいていただいたほうがいいと思いました。	欄外に追記しました。	2024/6/28
19	2024/5/4	CQ12 解説草案	橋本邦生（長崎大学小児科・助教）日本小児リウマチ学会	CyA静注製剤について、適応外であるが保険審査上認められる（いわゆる55年通知）ことについての記載について加えていただくことが望ましいと思います。 またCyA内服について、データがない、という記載であっても触れておくほうがいいと思いました。	追記しました。	2024/6/28
20	2024/5/4	CQ13 解説草案	橋本邦生（長崎大学小児科・助教）日本小児リウマチ学会	NSAIDsについて、具体的にどの薬剤を、どのタイミングで使用するのかという点での記載があればいいかと思います。	SR結果から十分なデータは得られませんでしたので、CQ解説内では記載なしといたしました（総説部分には記載してあります）。	2024/6/28
21	2024/5/4	CQ14 推奨文草案	橋本邦生（長崎大学小児科・助教）日本小児リウマチ学会	関節リウマチ診療ガイドライン2024のJIA推奨3では「JIA少関節炎型・多関節炎型の患者(児)に、csDMARDによる治療に追加して短期間の副腎皮質ステロイドの全身投与を行わないことを推奨する。（条件つき）」となっています。内容をよく見ると要するに活動期の苦痛緩和のためのブリッジングとして最低限にするようにという内容であることは共通しているのですが、これらの違いは、成人科向け小児科向けとの違いと理解していいでしょうか？	作成委員会が異なりますし、その構成（内科医・小児科医の割合）も異なります。また、アウトカムや文献検索対象も異なります。海外のガイドラインとも整合性が取れるよう、より詳しく推奨対象を分けた形で推奨文を作成しました。	2024/6/28
22	2024/5/4	CQ15 解説草案	橋本邦生（長崎大学小児科・助教）日本小児リウマチ学会	MTXの有効性/安全性については投与量10mg/㎡を前提に記載してはいかがでしょうか。	文献ごと、症例ごとでMTXの投与量には幅があるため、10mg/㎡の有効性・安全性に限定してSRを行うことはできませんでした。	2024/6/28

23	2024/5/4	CQ16-1推奨文草案	橋本邦生（長崎大学小児科・助教）日本小児リウマチ学会	従来型抗リウマチ薬（メトトレキサート以外）のうち本CQの推奨に含まれる薬剤であるかを具体的に記載したほうがいいと思います。関節リウマチ診療ガイドライン2024のJIA推奨2との整合性はいかがでしょうか。TACは55年通知の薬剤に入っていますので、なんらかのコメントが望ましいと思いました。	薬剤を指定した推奨文としました。また、他のパブコメでも関節リウマチガイドラインとの整合性についてコメントあり、パネル委員会で再度検討しました。対象を書き分けることで、上記ガイドラインとも合致し、SRレポートとも矛盾しない内容に改めました。	2024/6/28
24	2024/5/4	CQ16-2 推奨文草案	橋本邦生（長崎大学小児科・助教）日本小児リウマチ学会	表題文に対する推奨提示文が答えになっていないのではないかと思います。従来型抗リウマチ薬がMTXに比べてどうなのか？が言及されている必要があると思います。	推奨文中でMTXについて触れるとMTXに対する推奨の強さとの読み違いの原因となってしまいます。CQ15でMTXの投与が推奨されており、本CQとは推奨の方向性が違いますので、推奨文の対比で判断いただけると考えます。	2024/6/28
25	2024/5/4	CQ17 推奨文草案	橋本邦生（長崎大学小児科・助教）日本小児リウマチ学会	生物学的製剤とした場合に、表記されている薬剤をすべて同列に扱っていいのかという点は疑問があります。 インフリキシマブは本邦ではJIAに保険適応がないこと、インフリキシマブはキメラ抗体であるためもともとMTXが併用が原則必須であることについて触れてはいかがでしょうか。またCQ17-2についてCQと推奨提示文が対応していないように思います。生物学的抗リウマチ薬がMTXに比べてどうなのか？が言及されている必要があると思います。	今回はガイドライン作成時のパネルの判断で、すべての生物学的製剤を同列でSRする方針としました。標的分子ごとのSRについては今後の課題としたいと思います。なお、インフリキシマブに関するご指摘は解説文中に追記致しました。CQ16-2同様、「MTXと比較して～」いう書き方にはしておりませんが、MTX不応例に対象を限定している事で差異がわかるようになっています。	2024/6/28
26	2024/5/4	CQ17-2	橋本邦生（長崎大学小児科・助教）日本小児リウマチ学会	各生物学的製剤について、MTX併用と併用しない場合で有効性、副作用の点でどちらが有用か？　というCQを今後たてられてはいかがでしょうか？	非常に興味深く重要な点です。現時点では安全性についてMTX併用・非併用でわけて報告しているRCT研究がありません。今後、PMSデータの多変量ロジスティック解析等で報告される可能性があり、次回改訂時に総説部分での記載を検討したいと思います。	2024/6/28

27	2024/5/4	CQ18	橋本邦生（長崎大学小児科・助教）日本小児リウマチ学会	患者さんの立場からすると寛解維持できている患者さんが治療をやめたいという気持ちになることは当然のことであると思います。その一方、中止についてより慎重に考えるべき患者さんもおられるため担当医としても患者サイドとしても必要な情報だと思います。推奨提示文は推奨文なしとなっていますが、NRレポートの中で、RF陽性多関節炎や進展型の少関節炎は対象外とすることが妥当と考えられる。とあります。 例えば推奨提示文に「条件：RF陽性多関節炎や進展型の少関節炎は現段階では治療中止検討の対象外となる」といった文言を入れることはいかがでしょうか？	RF陽性多関節炎、進展型少関節炎の患者さんでも無治療寛解を達成する例はあります。その方々にとって治療中止を検討する機会を奪う事になるような記載はできません。今回の検討では病型も含め、中止を検討して良い条件についてパネルの同意が得られる推奨文作成に至りませんでした。このような場合、mindsでも「推奨なし」とすることが認められております。 https://minds.jcqhc.or.jp/docs/methods/training-materials/basic/5_Minds_basic.pdf?240416	2024/6/28
28	2024/5/4	CQ19　推奨	橋本邦生（長崎大学小児科・助教）日本小児リウマチ学会	JIAと診断された患者については、眼科スクリーニングを受けることについては、おそらく小児リウマチ医の中では見解が一致していると思われるので、推奨文については最低限そこまでは触れてよいのではないでしょうか？	ご指摘の通り、眼科スクリーニング自体は全例で推奨されています。このCQでは「受診時期・間隔・症状」について問うており、それについてはパネルの合意に至る明確なデータは示されませんでした。今後、CQの立て方も含め次回改訂時の検討と致したいと思います。	2024/6/28
29	2024/5/4	CQ19　解説草案	橋本邦生（長崎大学小児科・助教）日本小児リウマチ学会	関節炎治療中止後にぶどう膜炎を発症／悪化する例があること、中止後も眼科受診を検討する必要があることについて触れられてはいかがでしょうか。	NRレポートのまとめに付け加えました。	2024/6/28

30	2024/5/4	CQ20 解説文草案	橋本邦生（長崎大学小児科・助教）日本小児リウマチ学会	小児非感染性ぶどう膜炎初期診療の手引きの第4章（各論）のJCI（JIAに伴うぶどう膜炎を含む）との記載との整合性、眼科で漫然と点眼で治療されている例が多いことも鑑みますと、「ただし，長期間のGC点眼の使用により白内障の進行や眼圧上昇等の眼合併症を生じるリスクがあるため，漫然とした使用は避けるべきである。前眼部または後眼部に重篤な視機能障害をきたす活動性病変がある症例や、点眼回数の低減により再燃をきたすような症例に対しては，GC点眼の減量または中止を目的に免疫抑制薬や生物学的製剤の導入が望まれる。」など追加修正が望ましいと思いました。	左記対応いたしました。	2024/6/28
31	2024/5/4	CQ21 解説文草案	橋本邦生（長崎大学小児科・助教）日本小児リウマチ学会	「メチルプレドニゾロンパルス療法は経口GCと有効性が得られるまでの期間や合併症のリスクが異なる可能性があり，今後さらなる検討が望まれる。」の部分は「メチルプレドニゾロンパルス療法については、データがなく今回の推奨の対象外とする。」 といった記載に変えてはいかがでしょうか？	メチルプレドニゾロンパルス療法の有効性データはあり、レポート中に記載しております。やむなくメチルプレドニゾロンパルス療法を選択する場合もあるかと思いますが、その際は経口GCと比較したデータはないため慎重な対応が望まれる旨の記載であり、削除はなしとしたいと思います。	2024/6/28
32	2024/5/4	CQ22 解説文草案	橋本邦生（長崎大学小児科・助教）日本小児リウマチ学会	「これらの結果を踏まえると，JIA 関連のぶどう膜炎に対しては長期のMTX 内服が望ましいと考えられる。」の”長期”について具体的な期間を文献データから記載してください。	「MTX内服3年以上の例で再発が少ない」を付け加えました。	2024/6/28
33	2024/5/4	CQ23 推奨文草案	橋本邦生（長崎大学小児科・助教）日本小児リウマチ学会	実臨床では、ADAと同様にぶどう膜炎に対しては小児では適応外ですが、インフリキシマブが使われているケースもあると思います（二次無効、体重が小さくADA20mg製剤の体重に及ばない）が記載はなくてもいいでしょうか？	今回、IFXの文献は症例報告のみでSRの対象となりえませんでしたので、レポートならびに推奨文では触れていません。また、JIAに対して適応はないことからも総説部分含め、記載はしておりません。	2024/6/28
34	2024/4/24	総説草案全体	久保田知洋（鹿児島県立薩南病院小児科・部長）日本小児リウマチ学会	引用文献の記載方法や略語の書き方について統一してください。	編集時に統一します。	2024/6/28
35	2024/4/24	総説草案第2章	久保田知洋（鹿児島県立薩南病院小児科・部長）日本小児リウマチ学会	JIAの病型別の頻度→割合でしょうか。	修正しました。	2024/6/28

36	2024/4/24	総説草案 第3章	久保田知洋（鹿児島県立薩南病院小児科・部長）日本小児リウマチ学会	・「IL-6の過剰産生は発熱や関節炎症状と相関する」→「要因となる」 ・「マスクされ」→「不顕在化され」 ・「RFと抗CCP抗体陽性の多関節炎の場合は」→「RFと抗CCP抗体が共に陽性の多関節炎は」 ・「一方，抗核抗体は，少関節炎で陽性となることがあり，ぶどう膜炎合併のリスクが上昇することが知られている。」→「一方，抗核抗体は，少関節炎で陽性の場合には，ぶどう膜炎合併のリスクが上昇することが知られている。」 ・「白人集団」→「白色人種」、「民族間」→「人種間」乾癬性関節炎は病名であって、病態を示す言葉ではないと思います。また関節症状よりは「関節炎症状」がよいと思います。 ・手指末梢における指趾炎→「手指・足趾末梢における指趾炎」 ・「HLA-B27の病因との関連」→「HLA-B27の病因への関与」または「HLA-B27と病因との関連」	ご指摘の通り変更しました。	2024/6/28
37	2024/4/24	総説草案 第4章	久保田知洋（鹿児島県立薩南病院小児科・部長）日本小児リウマチ学会	写真はカラー印刷となるのでしょうか？予算の都合があればWeb上でAppendixとして掲載して欲しいところです。 血管炎症候群の「関節・筋症状を認めるとされる割合」について引用文献つけてください MASで発症する全身型JIAの割合は間違っていませんか？MAS発症した方の中で初発症状がMASだった方の割合でしょうか。 凝固線溶系（Dﾀﾞｲﾏｰ）がRAの疾患活動性の指標となり得るとの報告の引用をつけてください。 「ANA陽性の少関節炎は小児特有である」→ANA陽性か陰性かに関わらず、少関節炎自体が小児特有ではないのでしょうか？	写真については、カラー印刷を検討致します。ご指摘の点は修正・追記・削除を行いました。	2024/6/28
38	2024/4/24	総説草案 第5章	久保田知洋（鹿児島県立薩南病院小児科・部長）日本小児リウマチ学会	MMP-3は関節炎患者において必ずしも上昇しない→少関節炎患者でしょうか？	ご指摘の点修正致しました。	2024/6/28
39	2024/4/24	総説草案 第6章	久保田知洋（鹿児島県立薩南病院小児科・部長）日本小児リウマチ学会	若年性特発性関節炎患者支援の手引きは直接URLを引用してはいかがでしょう。 （http://www.ryumachi-jp.com/medical-staff/jia-guide/） サロゲート、フレア、クライテリアなどは日本語にしてはいかがでしょう。	ご指摘の点修正・追記致しました。	2024/6/28

40	2024/4/30	CQ1　解説草案	久保田知洋（鹿児島県立薩南病院小児科・部長）日本小児リウマチ学会	死亡率の抑制効果など、効果に関する引用文献を肩数字でつけてください。患者会からのコメントに対し、作成の経緯のところに「患者の声に配慮した内容」があればすごく良いと思いました。	対応致しました。	2024/6/28
41		CQ2　推奨文、SRレポート草案	久保田知洋（鹿児島県立薩南病院小児科・部長）日本小児リウマチ学会	メチルプレドニゾロンパルス療法の認識は「初期治療(または全身症状の再燃時)として」だと思いますのでその点を明記してはいかがでしょう？ また、SRレポートのまとめは出来るだけデータを提示してください。例:「直接比較はなかったが、GC内服治療中の患者にmPSLパルス療法を介入した研究では、関節症状は●%改善し、全身状態は▲%改善したと報告されている」。	ご指摘通りに対応いたしました。	2024/6/28
42		CQ3　SRレポート草案	久保田知洋（鹿児島県立薩南病院小児科・部長）日本小児リウマチ学会	SRまとめの有効性のデータが論文記載と異なる点があります。また安全性のデータの詳細も記載してください。	ご指摘の点修正・追記致しました。	2024/6/28
43		CQ4 SRレポート草案	久保田知洋（鹿児島県立薩南病院小児科・部長）日本小児リウマチ学会	SRレポートのまとめでCyAの13.3～79.4%の副作用がでたとありますが、どんな副作用でしょうか？GC併用中のCyA投与では高血圧ならびにPRESには注意が必要と思いますが、副作用としての血圧上昇はアウトカムに入れていないでしょうか？CyAの投与量、血中濃度によって副作用の頻度が変わりますが、SR文献ではどうだったでしょうか？ また、入院中での注射投与も含めたSRなのか分かるように記載していただけると良いと思います。	「多毛症，高血圧，高クレアチニン血症等の副作用が 13.3 ～ 79.4%でみられた」「投与量については各文献で異なるが，概ね3～5 mg/kg/ 日の内服で使用されていた。」と追記しました。	2024/6/28

44		CQ5 SRレポート草案	久保田知洋（鹿児島県立薩南病院小児科・部長）日本小児リウマチ学会	SRレポートの「RCT期間で比較したRCTでは」という書き方を検討してください。 RCTの対象患者数が100人前後の研究においてもエビデンスレベルはAとしてよろしかったでしょうか？ 「重症例を除外した副作用／MAS」という表現はどういう意味でしょうか。 エビデンスレベルが下げられた理由が不明です、文章の再検討をお願いします。	「GC と GC ＋ TCZ で比較した期間においては」に変更しました。 臨床試験において登録人数は統計学的に有意差がでるように設定されております。人数とエビデンスレベルは直接関係がなく、少なくとも1つの質の高い（ランダム割り付けされた）無作為比較試験や、同じようないくつかの無作為比較試験をまとめて解析したメタアナリシスはエビデンスレベルが最も高く、「強：効果の推定値に強く確信がある」と判定されます。 「重症例を除外して」は不適切な挿入でしたので削除しました。 エビデンスレベルをさげた要因としてバイアスリスクについて説明を加えました。	2024/6/28
45	2024/5/1	CQ全体	久保田知洋（鹿児島県立薩南病院小児科・部長）日本小児リウマチ学会	賛成度と同意度の違いについて説明してください。「推奨される」「推奨する」という表現が混在するので統一してください。 今回のGLではSOF、EPがないのですが、評価シートがそれに当たりますか？。いくつかのCQにおいてSRレポートのまとめに有効性を評価している具体的な数値がないCQが見受けられます。また、どの効果・副作用がどの文献に書かれているのか、不明瞭となっているCQもあります。統一した方が良いと思いました。 JIAの効果判定基準をCQ全体で統一することが難しく、疾患活動性評価でもACR Pediであったり, JADASであったり、DAS28であったり様々なので、何の基準で判定されたのか記載をしてください。	ご指摘の点、修正・追記で対応致しました。なお、本ガイドラインはGRADE法に基づくSRを行ったCQとNRを行ったCQの両方があります。また、記載テンプレートはminds2017を使用しております。ご指摘の通り、EP(evidence profile)が4-5評価シート介入研究および4-6評価シート観察研究、SoF(summary of findings)が4-7エビデンス総体のテンプレートに対応しています。	2024/6/28
46		CQ6　推奨文草案	久保田知洋（鹿児島県立薩南病院小児科・部長）日本小児リウマチ学会	本邦において、全身型JIAに対するIL-1阻害薬の使用は制限付きまたは未承認製剤もあるため、条件付きの推奨文とすることはいかがでしょう？	有効性・安全性に対して質の高いエビデンスがあること、海外のガイドラインの推奨と合わせて今回は条件はつけずとしました。ただし、推奨文にご指摘の部分を追記致しました。	2024/6/28

47		CQ6 解説文草案、SRレポート草案	久保田知洋（鹿児島県立薩南病院小児科・部長）日本小児リウマチ学会	作成の経緯で、リーシュマニア症だけ疾患名です。 SRレポートのまとめで、RCT期間は最初の4週間のみで、あとはopen-labelで32週時点まで試験が行われている点がわかる記載にしてください。	ご指摘の点を修正しました。	2024/6/28
48		CQ7-2 推奨文草案	久保田知洋（鹿児島県立薩南病院小児科・部長）日本小児リウマチ学会	「提案する」で推奨の強さが弱いとなっていますが、記載方法はこれでよいでしょうか？	本ガイドラインでは「提案する」は使用せず、「行うことを推奨する」か「行わないことを推奨する」か、強さは「強い」か「弱い」か、「条件なし」か「条件付き」かという方法をとっております。また、条件付き推奨の強さは「弱い」となります。ご指摘の点修正しました。	2024/6/28
48		CQ7-3 推奨文草案、SRレポート草案	久保田知洋（鹿児島県立薩南病院小児科・部長）日本小児リウマチ学会	「作成の経緯」の最後のところに「条件付きで推奨する」であることを記載してください。 「完全寛解」は何の基準でしょうか。また、達成率の22.2%も症例数が少ないことが分かるように(9症例中2例)と記載するのはいかがでしょう？	ご指摘の通り修正しました。	2024/6/28
50		CQ7-4, 7-5 推奨文草案	久保田知洋（鹿児島県立薩南病院小児科・部長）日本小児リウマチ学会	CQ7-4と7-5はabstractのみでの評価でしょうか？もしabstractのみでの評価であれば、それをSRとして良いのか、明確な推奨をだして良いのか、少し疑問に思いました。	パネル委員会で審議を行い、abstract dataのみのCQに関して、今回は「推奨文なし」とすることに致しました。	2024/6/28
51		CQ7-6 SRレポート草案	久保田知洋（鹿児島県立薩南病院小児科・部長）日本小児リウマチ学会	SRレポートのまとめに達成率のデータを記載してください。	記載しました。	2024/6/28
52		CQ7-7 解説草案	久保田知洋（鹿児島県立薩南病院小児科・部長）日本小児リウマチ学会	本邦でリツキシマブはJIAに対して保険適用外であることを、どこかに記載することはすでに議論されていますでしょうか？	パネル委員会にて、JIAに適応のない薬剤については欄外記載することが決定され、追記しております。	2024/6/28
53	2024/5/2	CQ12 解説草案	久保田知洋（鹿児島県立薩南病院小児科・部長）日本小児リウマチ学会	シクロスポリンの投与方法や投与量、血中濃度について、SR文献や一般的な目標などを元に記述してはいかがでしょうか？	追記致しました。	2024/6/28

54	2024/5/2	CQ16　推奨文草案、SRレポート草案	久保田知洋（鹿児島県立薩南病院小児科・部長）日本小児リウマチ学会	推奨文はRAガイドライン2024と書いてある内容はほぼ同じなのですが、一見すると推奨文の受け止め方が異なるので、書き方に工夫が必要かと思いました。 SRレポートのまとめにはエビデンスが非常に弱いとした根拠も分かりやすく記載していただくことが望ましいと思いました。 これらの薬剤がJIAに対して保険適用外であることも、どこかに記載する必要があると思います。	16-1では薬剤を限定した推奨文に変えました。16-2はMTXを対象としたRCTがある薬剤に限定した推奨文とし、RAガイドラインと整合性を保つ形にしました。エビデンスレベル判定の根拠ならびに保険適応についても追記しました。	2024/6/28
55	2024/5/2	CQ18　解説草案	久保田知洋（鹿児島県立薩南病院小児科・部長）日本小児リウマチ学会	「RF陽性多関節炎や進展型の少関節炎は治療中止をする患者としては対象外とすることが妥当」というのは少し断定的すぎるような気がします。NRなので、もう少し可能性を含んだ柔らかい表現はいかがでしょうか？	「慎重に検討する」という表現に致しました。	2024/6/28
56	2024/7/22 日本小児リウマチ学会からのパブリックコメント	CQ14　推奨文草案　第2版	武井修治（鹿児島大学小児科・名誉教授）日本小児リウマチ学会　評議員	「RA診療ガイドライン2024」のp255には、ほぼ同じCQが「JIA推奨3」で記載されており、このCQに対する推奨文は、「・・GCの全身投与を行わないことを推奨する(条件付き)」となっています。どちらのガイドラインも、関節型JIAでのGC併用に条件をつけている点では同じですが、「GCの投与を条件付きで推奨する」、「GCの全身投与を行わないことを推奨する（条件付き）」では大きくニュアンスが異なり、混乱しそうです。	パネル会議で検討し、下記の変更を行うことを決定した。 ・CQ14の文章を変更 （下線部が変更した箇所） **推奨提示** 「関節型若年性特発性関節炎に対して、csDMARDの効果発現までの期間、QOL改善や疼痛緩和を目的にグルココルチコイドを投与することを条件付きで推奨する」 **条件** 「疾患活動性が高い症例に限り，少量・短期間（csDMARDの効果が発現する3か月程度を目安とする）投与とする」	2024/8/26

					作成の経緯 「本 CQ のアウトカムを関節型の若年性特発性関節炎（juvenile idiopathic arthritis：JIA）の生活の質（quality of life：QOL），成長への影響，骨粗鬆症に由来する骨密度の低下および骨折として，グルココルチコイド（glucocorticoid：GC）全身投与の有効性と安全を検討するため，6件の症例集積研究を対象にシステマティックレビュー（SR）を実施した。今回，パネルメンバーの方針により関節内注射は対象としなかった。	
					関節型 JIA に対する GC の有効性については，直接的な効果を示す論文は確認できなかった。QOL に関連した有効性を推定した論文が1報のみあり，身体，情緒，社会性，学業をまとめた全般的評価において GC 投与群の方が平均改善率において高い傾向を認めた。安全性については，全身型を含む JIA における，GC による低身長，骨密度低下，骨折への影響を検討する論文は観察研究のみであった。感染症の増加，高血圧，耐糖能異常といった GCの既知の副作用は多く，前述した3種類の副作用に限らず GC の安全性については留意すべきと考えられる。	

					以上の結果から，エビデンスの強さ D（非常に弱い）ものの，GC の全身投与は関節型 JIAの臨床症状と病態を改善する効果が高いと考えられた。特に、学校など集団生活からの離脱が小児の社会性発達に及ぼす影響は大きく、QOLの改善や疼痛緩和により早期に日常生活に復帰することは自己肯定感の育成にも役立つと考える。一方で，GC の全身投与には種々の副作用があるため漫然と長期間使用すべきではない。関節型 JIA 急性期の激しい関節痛をより素早く緩和させるために，少量を短期間使用する等，リスクとベネフィットを熟慮した上で，現場での慎重な判断が必要となる。	
					以上より、パネルメンバーは関節型 JIA に対する全身 GC 投与はcsDMARDの効果発現までの期間、QOL改善や疼痛緩和目的に限定し、条件付き推奨とした（推奨の強さ“ 弱い ”）。投与を考慮する条件として，疾患活動性が高い例に対する少量かつ短期間投与とした。ここでいう短期間とは、csDMARDの効果発現までで、3か月程度を目安とする。	
57	2024/7/22	全体	武井修治（鹿児島大学小児科・名誉教授）日本小児リウマチ学会	janus kinaseのjanus：　ヤヌス神に由来しているからでしょうか、Janus kinaseと大文字で記載されることが多いかと思います(RA診療ガイドライン、その他）。	左記に修正しました。	2024/8/26